

УДК 311.16+541.127:547.7

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭЛЕКТРОННЫХ ЭФФЕКТОВ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПЯТИЧЛЕННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛАХ

Лопырев В. А., Ларина Л. И., Вакульская Т. И.

В обзоре собраны и обсуждены накопившиеся в литературе за последние 15 лет данные, количественно характеризующие влияние заместителей на реакционную способность и физико-химические свойства пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений. Проанализированы возможности применения уравнений Гаммета и Джаффе для установления направления передачи электронных эффектов заместителей и показана перспективность подхода к изучению электронных влияний путем раздельного учета индукционных и резонансных констант.

Библиография — 215 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	769
II. Пирролы, индолы, карбазолы	770
III. Пиразолы, индазолы	772
IV. Имидазолы	773
V. Бензимидазолы	777
VI. Азолы с двумя различными гетероатомами	783
VII. Азолы с тремя и более гетероатомами	786

1. ВВЕДЕНИЕ

Современные достижения теоретической органической химии во многом связаны с интенсивным использованием принципа линейности свободных энергий (ЛЭС) в исследованиях самых разнообразных реакций и физико-химических свойств.

Уравнение Гаммета позволяет получать количественные оценки констант скоростей реакций и равновесий, предсказывать многие важные физико-химические характеристики, оно широко используется при изучении взаимосвязи между структурой и биологической активностью. Наиболее значительные успехи в этом направлении достигнуты на углеводородных системах.

За последние десятилетия уравнение Гаммета, первоначально предложенное для простых ароматических систем, претерпело ряд модификаций, основанных на раздельном учете индукционных и резонансных эффектов заместителей, и оказалось применимым к различным гетероциклическим соединениям [1—9]. Обычно применение корреляционного анализа к гетероциклам рассматривается в следующих аспектах:

1) Гетероцикл выступает в качестве заместителя, при этом оценивается его воздействие на реакционный центр молекулы; 2) в гетероциклических соединениях гетероатом рассматривается в роли заместителя, введенного в ароматическое кольцо. При этом оценивается его влияние на свойства системы; 3) гетероатом в гетероциклической системе выступает в качестве реакционного центра; 4) гетерокольцо рассматривается как единая система, проводящая взаимодействия между заместителем и реакционным центром.

Поскольку три первых аспекта достаточно подробно освещены в обзорах [5—7], мы сосредоточили основное внимание на трансмиссионных свойствах гетероциклических систем. А так как недавно появился обстоятельный обзор Мамаева и Шкурко по передаче эффектов заместителей в азинах [9], мы ограничились рассмотрением азотсодержащих пятичленных гетероциклов и их конденсированных производных.

II. ПИРРОЛЫ, ИНДОЛЫ, КАРБАЗОЛЫ

В работе [10] методом переметаллирования в диметилсульфоксиде определены значения pK_a широкого ряда замещенных пирролов; при этом показано, что NH-кислотность последних хорошо коррелирует с индукционными константами заместителей:

$$pK_a = (23,4 \pm 0,1) - (17,4 \pm 0,5) \sum \sigma_I \quad (1)$$

$$r = 0,994, S_0 = 0,37, n = 17$$

Там же обработаны известные литературные данные по кислотности замещенных пирролов в воде:

$$pK_a = (16,6 \pm 0,6) - (10,5 \pm 0,9) \sum \sigma_I \quad (2)$$

$$r = 0,97, S_0 = 1,0, n = 11$$

Отличие реакционных констант в уравнениях (1) и (2) вызвано использованием различных растворителей, шкалы pK_a в которых существенно различаются. Кроме того, в этой же работе методом ИК-спектроскопии изучено комплексообразование пирролов с диметилформамидом. Значения $\Delta\nu$ в ИК-спектрах комплексов пропорциональны квадрату энергии водородной связи N—H...O и, следовательно, являются мерой относительной кислотности этих соединений. Определенные таким образом величины относительной кислотности также хорошо коррелируют с σ_I . Изложенные данные позволили авторам [10] сделать вывод, что влияние заместителей на NH-кислотность пирролов определяется в основном индукционным эффектом. Метод комплексообразования для оценки NH-кислотности серии пирролов, в которых заместитель отделен от кольца метиленовым мостиком, был использован также и в работе [11]. При этом для серии 2(5)-замещенных пирролов получена хорошая линейная зависимость значений относительной кислотности от индукционных констант заместителей. Эти результаты частично обобщены в обзоре [12].

Однако частоты колебаний свободных NH-групп в 2-карбоэтоксипирролах линейно зависят от σ_n -констант [13].

Изучение кислотности 2- и 3-пирролкарбоновых кислот [14, 15] свидетельствует, что влияния заместителей передаются через пиррольный цикл по такому же механизму, как и через фениленовый фрагмент, но с несколько большей интенсивностью.

При исследовании 2-фенилпирролов, содержащих различные заместители в *пара*-положении фенильного кольца [16], и их N-винилпроизводных [17] было обнаружено, что $\delta^{13}C$ как пиррольного цикла, так и β -атома винильной группы линейно зависят от σ_n . Авторы [16] приходят к заключению, что степень сопряжения фениленового фрагмента с пиррольным кольцом существенно выше, чем в соответствующих соединениях фуранового ряда.

Показано, что химические сдвиги 1H и ^{13}C винильной группы в 2-алкил- и 2,3-диалкил-1-винилпирролах линейно зависят от стерических констант заместителей [18].

Энергии ионизации, определенные из фотоэлектронных спектров для двух серий замещенных пиррола {5-R-3-этоксикарбонил-2,4-диметилпирролы (α -серия) и 4-R-2-этоксикарбонил-3,5-диметилпирролы (β -серия)} [19] линейно связаны с константами σ_m , σ_n и σ_n^+ ($r = 0,90 \div 0,97$), причем наилучшие корреляции получаются при использовании σ_n -констант. Интересно, что потенциалы ионизации α - и β -серий замещенных пиррола [19] хорошо коррелируют ($r = 0,97 \div 0,99$) со значениями pK_a 4-замещенных [14, 15] и 5-замещенных [15] 2-пирролкарбоновых кислот.

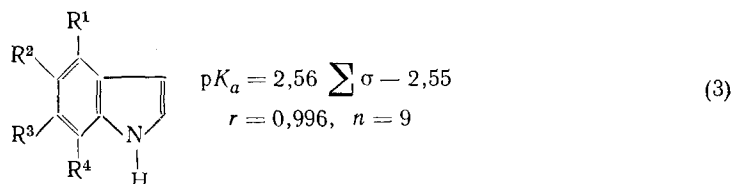
При изучении электрохимического окисления 2-(4-R-фенил)-3,4,5-трифенил-, 2,5-ди-(4-R-фенил)-3,4-дифенил-, 2-(4-R-фенил)-3,4-дифенил-5-(4'-бифенил)- и 2-(4-R-фенил)-3,4-дифенил-5-(2-нафтил)пирролов в ди-

метилформамиде отмечалась линейная корреляция $E_{1/2}$ с константами σ_n^+ [20].

Для серии 2-монозамещенных пирролов методом ПДП/2 рассчитаны теоретические индексы реакционной способности [21]. На основании корреляций теоретических и экспериментальных индексов реакционной способности сделан вывод о различной передаче электронных эффектов заместителей в положении 2 (корреляция с σ_n^+ -константами) и положения 3 (корреляция с σ_m -константами) пиррольного цикла.

Имеются данные, что константа скорости обесцвечивания бензольных растворов радикалов 2-арил-3,4,5-тетрафенилпирролов и 2-арил-3,4-дифенил-5-бифенилпирролов коррелируют с суммарными σ -константами [22].

Количественная оценка влияния электронных эффектов заместителей на кислотность индолов имеется лишь в одном сообщении [23]:



При корреляции в уравнении (3) были использованы σ_m -константы для заместителей R^1 и R^4 и σ_n для R^2 и R^3 .

Вопрос об электронных эффектах заместителей в индольных системах рассматривался в основном с позиций определения пути передачи этих эффектов на реакционный центр. Для определения направления передачи эффектов заместителей через углерод-углеродные или азот-углеродные связи Джаффе [2] предложил пользоваться уравнением (4):

$$\lg K/K_0 = \rho_1 \sigma_m + \rho_2 \sigma_n \quad (4)$$

Обработав с помощью этого уравнения константы скорости гидролиза эфиров 2-индокарбоновых кислот и константы ионизации этих кислот, Джаффе не получил существенных различий в величинах ρ_1 и ρ_2 . На этом основании был сделан вывод о примерно одинаковой передаче эффектов заместителей через группы $=CH-$ и $-NH-$ [2].

Изучение кислотности 5- и 6-замещенных 3-индолкарбоновых кислот в водном этаноле показало [24], что pK_a хорошо коррелируют с σ_m -константами для 5-замещенных и с σ_n -константами для 6-замещенных кислот. Отсюда делается заключение, что электронные эффекты заместителей передаются в основном по углеводородной цепочке, а не через «пиррольный» атом азота. Однако эти же данные были обработаны по уравнению (4) [25] и полученные результаты ($\rho_1 = 0,31$, $\rho_2 = 0,42$) свидетельствуют о примерно равном вкладе метиновой группы и «пиррольного» атома азота в передачу электронных эффектов. Там же уравнение (4) было использовано для анализа констант скоростей реакции индол-2- и индол-3-карбоновых кислот с дифенилдиазометаном [25]. При этом наблюдались достаточно высокие коэффициенты корреляции (0,980 и 0,997 соответственно).

Таким образом, выводы, полученные на основании уравнения Джаффе, в значительной степени противоречивы и, как будет показано ниже (см. стр. 781), применение уравнения (4) и других многопараметровых зависимостей для оценки пути передачи электронных эффектов заместителей в гетероциклических системах и, в том числе, конденсированных гетероциклах без анализа зависимости между аргументами не оправдано.

Несколько позже вопрос о передаче влияний заместителей через индольное ядро рассмотрен в работе [26]. Авторы изучили ионизацию 2-индолкарбоновых кислот, содержащих заместители в различных положениях цикла, и пришли к выводу, что pK_a этих кислот, в отличие от бензольных соединений, не могут быть выражены каким-либо одним

корреляционным уравнением с использованием различных констант σ при одинаковом значении ρ для всех положений индольного ядра. Корреляция удовлетворительна, если для каждого положения заместителя вычислять константы σ_D в рамках теории Дьюара или подбирать значения ρ_1 и ρ_2 в уравнении Джаффе (4). Поэтому авторы предлагают подбирать независимые константы для каждого положения заместителя. Однако такой путь нельзя считать перспективным.

Константы равновесия образования энзим-индольных комплексов коррелируют с σ -константами Гаммета, причем в том случае, когда реакционным центром в индолах является атом азота, для 5-замещенных использовались константы σ_n , а для 4- и 6-замещенных — σ_m [27].

Основность ряда карбазолов определялась методом стандартных индикаторов в 20%-ном этаноле [28], причем было показано, что она связана с σ -константами следующим соотношением:

$$\rho K_{\text{BH}^+} = (-5,18 \pm 0,95) - (5,01 \pm 0,26)\sigma, \quad r = 0,993, \quad n = 6$$

для заместителей в положении 2 были использованы σ_m , а для заместителей в положении 3 — σ_n -константы.

При изучении механизма кислотного гидролиза 3,6-дизамещенных 9-(1-алкоксиэтил)- [29] и 9-алкенилкарбазолов [30] обнаружено, что константы скорости реакции коррелируют с константами Гаммета лучше, чем с σ^+ Брауна. Это свидетельствует об отсутствии прямого полярного сопряжения заместителей в карбазольном цикле с карбониевым центром в переходном состоянии. При этом степень двоевязанности между карбазольным циклом и реакционным центром в переходном состоянии при гидролизе 9-винилкарбазолов меньше, чем при гидролизе 9-(1-алкоксиэтил)-карбазолов ($\rho = -2,24$ и $-3,52$ соответственно).

Опубликованы результаты исследования реакционной способности 6-замещенных 3-аминокарбазолов [31]. Авторами определены константы основности указанных соединений и константы скорости их реакций с пикрилхлоридом и *пара*-нитробензолсульфобромидом. Найдены корреляции экспериментальных данных с константами σ^0 ($r = 0,962 \div 0,999$). Реакционная способность карбазолов сравнивается с таковой для аналогично замещенных производных дифениламина. При этом отмечается, что реакционная способность карбазолов несколько выше, а чувствительность к электронным влияниям заместителей ниже, чем у дифениламинов. При таком подходе не учитываются специфические особенности карбазольного цикла как единой ароматической системы, что несомненно снижает ценность выводов этой работы.

Обстоятельное изучение передачи эффектов заместителей через карбазольное ядро предпринято методом ЯМР ^{13}C в 3-замещенных 9-метилкарбазолах [32]. Авторами этой работы были выполнены однопараметровые корреляции химических сдвигов атомов углерода карбазольного цикла с константами σ_n и σ_n^+ -Брауна, а также двухпараметровые корреляции с учетом констант σ_I и σ_R^0 . На основании полученных результатов сделано заключение о наличии сквозного полярного сопряжения в пределах одного фениленового фрагмента. Предпринята также попытка оценить направление передачи эффектов заместителей на основании удовлетворительных корреляций $\Delta\delta\text{C}(6) - \sigma_n$ и $\Delta\delta\text{C}(7) - \sigma_m$ ($r = 0,964$ и $0,941$ соответственно). Предполагаемое авторами «преобладающее дифениламиновое направление» (т. е. через атом азота) [32], по-видимому, не совсем отвечает действительности, поскольку, как будет показано ниже, пользоваться однопараметровыми корреляциями для определения пути передачи эффектов заместителей в гетероциклических системах неправомерно.

III. ПИРАЗОЛЫ, ИНДАЗОЛЫ

В литературе имеется ограниченное число данных по применению принципа ЛСЭ к пиразолам и индазолам. Исследование основности 90 производных пиразола показало [33], что их ρK_{BH^+} коррелируют с σ_m -константами Гаммета. При изучении электрохимического окисления пен-

тацианоферроатных комплексов пиразола и индазола обнаружена превосходная корреляция ($r=0,99$) между потенциалами окисления и величинами pK_{BH^+} лиганда [34]. Хотя непосредственно корреляций с параметрами заместителей в работе не приводится, можно предположить (с учетом работы [33]), что потенциалы окисления пентацианоферроатных комплексов пиразола также будут линейно зависеть от $\sigma_{\text{ж}}$ -констант.

Равновесная NH-кислотность производных пиразола (3,5-диметилпиразол, пиразол, 3,5-диметил-4-хлорпиразол и 4-бромпиразол) хорошо коррелирует с суммой констант $\sigma_{\text{ж}}$ заместителей независимо от их положения в гетероцикле [35]. Однако сами авторы сознают, что не следует судить об общности полученных зависимостей по имеющимся четырем точкам.

В ходе изучения кинетики гидролиза N-аципиразолов было показано, что константы скорости гидролиза 4-замещенных N-аципиразолов коррелируют с параметрами $\sigma_{\text{ж}}$ [36]. О достоверности этой зависимости судить трудно, поскольку результаты статистической обработки в статье не приводятся.

Изучение полярографического восстановления перхлоратов 1,2-диметил-3-арилпиразолия [37] показало, что величины потенциалов полуволн двухэлектронного переноса хорошо коррелируют с σ -константами Гаммета заместителей в арильном фрагменте.

В работе [38] отмечалось, что химический сдвиг протона в положении 4 пиразольного кольца зависит от $\sigma_{\text{ж}}$ -констант заместителей в положениях 3 и 5 сильнее, чем от этих же констант заместителей в положении 1. К сожалению, корреляционных уравнений в этой работе не приводится, а указанные зависимости даны в виде графика без должной статистической обработки.

Изучены спектры ЯМР ^{13}C 3-замещенных индазолов [39]. При этом не обнаружено никакой зависимости между химическими сдвигами и параметрами $\sigma_{\text{ж}}$, $\sigma_{\text{н}}$, σ_{I} и σ_{R} . При использовании параметров Свена и Лэптона (\mathcal{F} , \mathcal{R} [40]) наблюдалась корреляция лишь для $\delta[\text{C}(5)]$ [39], однако большие ошибки при коэффициентах в корреляционном уравнении и неудачный набор точек не позволяют оценить влияние электронных эффектов заместителей.

IV. ИМИДАЗОЛЫ

Влияние заместителей на кислотно-основные свойства имидазолов изучено достаточно подробно [41—52]. Основная заслуга в этом принадлежит Чартону [7, 41], который показал, что pK_{BH^+} замещенных имидазолов лучше коррелируют с $\sigma_{\text{ж}}$ - или с σ_{I} -константами, чем с $\sigma_{\text{н}}$ -константами. Для некоторых серий проведена обработка данных по двухпараметровому корреляционному уравнению с использованием констант σ_{I} и σ_{R} [43]. На основании этих данных сделан вывод, что использование двухпараметровых корреляций не приводит к улучшению параметров регрессии [41]. Однако такой вывод нельзя считать достоверным, поскольку и число точек в сериях и их набор не удовлетворяют рекомендуемым требованиям для проведения двухпараметровых корреляций [48, 53].

Изучалась основность 2-фенилзамещенных 4,5-дифенилимидазолов в ацетонитриле [47]. Оказалось, что константы основности превосходно коррелируют с константами $\sigma_{\text{н}}$ и значительно хуже с константами σ^+ . Эти же данные были обработаны по двухпараметровому уравнению с использованием констант σ_{I} и σ_{R}^+ и по уравнению Юкава — Цуно [47]:

$$pK_{\text{BH}^+} = 12,72 + 1,974(\sigma^0 + 0,269\Delta\sigma_{\text{R}}^+), R = 0,998 \quad n = 6$$

Отмечалось снижение основности имидазольного цикла при введении арильных заместителей в положение 1 [49]. Если заместители находятся в ароматическом кольце, удовлетворительные корреляции получают при использовании σ -констант ($r=0,958$), причем акцепторные заместители (NO_2 и COCH_3) отклоняются от линейной зависимости, что авторы объясняют их полярным сопряжением с реакционным центром.

При изучении основности нитроимидазолов была предпринята попытка введения специальных σ -констант для этого класса соединений [50]. Однако оценить достоверность результатов этой работы не представляется возможным, поскольку сами корреляционные уравнения в ней не приводятся.

Изучены кислотные свойства имидазолов [34, 43, 51]. Равновесная NH-кислотность имидазола и его производных [35], так же как и пиразолов, хорошо описывается линейной зависимостью величин pK_a от суммы констант σ_m заместителей, независимо от положения, которое они занимают в гетероцикле:

$$pK_a = 18,9 - 9,5 \sum \sigma_m, S = 0,25, r = 0,9991, n = 5$$

Авторы считают, что поскольку среди изученных заместителей нет п-акцепторных группировок кроме фенильной, трудно судить, насколько общей является найденная зависимость.

Для 4(5)-замещенных имидазолов константы кислотности описываются уравнением [43]:

$$pK_a = 13,90 - 6,72\sigma_I - 2,77\sigma_R, R = 0,988, n = 5$$

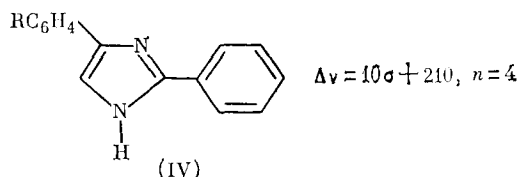
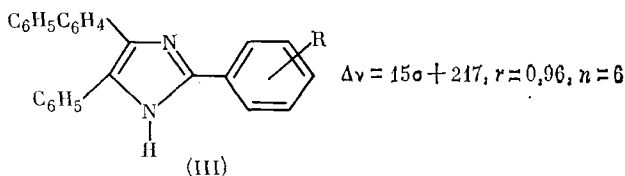
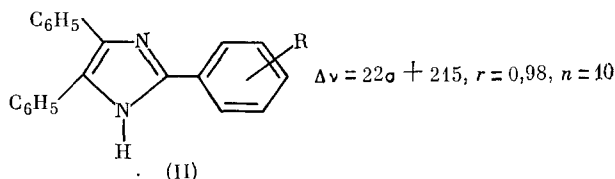
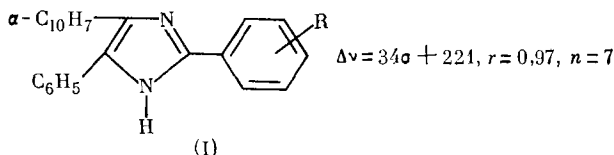
Ограниченный набор заместителей в этой серии (H , C_6H_5 , CHO , $CONH_2$, NO_2) и отсутствие в ряду донорных заместителей снижают ценность данного уравнения.

Недавно были определены константы кислотной диссоциации нитроимидазолов [51]. При этом было показано, что значения pK_a 2-замещенных 4(5)-нитроимидазолов линейно зависят от σ_m -констант:

$$pK_a = 9,1625 - 8,8845\sigma_m$$

Для 5(4)-замещенных 4(5)-нитроимидазолов подобной зависимости не обнаружено [51].

Влияние заместителя в ариленовом фрагменте на кислотные свойства в сериях производных имидазола (I)–(IV) изучено в работе [52]:



Различную чувствительность к электронным влияниям в сериях (I)–(IV) авторы объясняют наличием эффекта прямого полярного сопряжения между заместителями в положениях 2 и 4 имидазольного кольца.

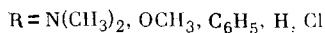
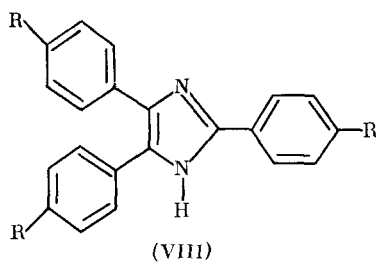
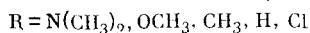
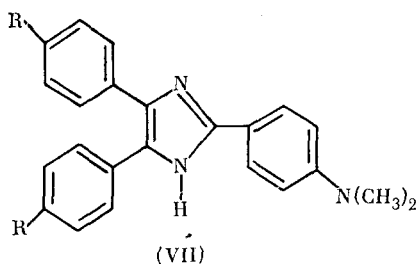
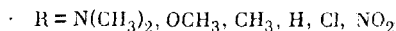
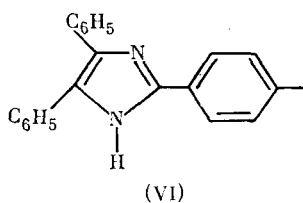
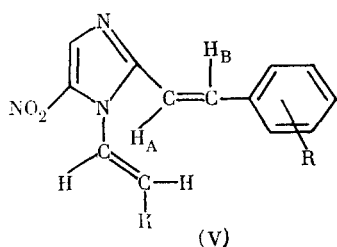
Недостатком такой трактовки является то, что из рассмотрения исключены различия в стерических эффектах объемистых заместителей в положениях 4 и 5 имидазольного цикла.

Гетероаналоги триарилимидазолов были исследованы в качестве ингибиторов радикальной полимеризации метилметакрилата [54]. При этом была обнаружена линейная зависимость логарифма фактора ингибирования от σ^+ -констант Гаммета.

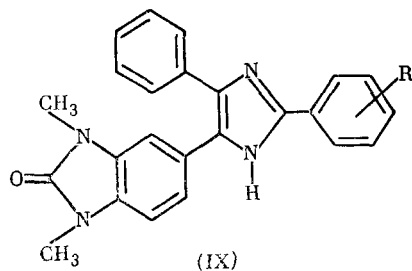
При изучении фотоэлектронных спектров метилзамещенных имидазолов обнаружено, что значения энергии ионизации линейно зависят от констант основности [55]. Поскольку известно, что последние, в свою очередь, линейно связаны с σ -константами [7, 41], можно предположить, что энергии ионизации также должны коррелировать с этими константами.

Однопараметровые корреляции химических сдвигов δH_A с σ_R^0 - и двухпараметровые с σ_I - и σ_R -константами приведены для серии замещенных 2-стирол-5-нитро-1-винилимидазолов (V) [56].

Отмечалась корреляция потенциалов полуволн окисления 2,4,5-триарилимидазолов (VI)—(VIII) [57, 58], 5-гетарил-2,4-диарилимидазолов (IX) [59] и 2-гетарил-4,5-диарилимидазолов [59, 60] с различными σ -константами. Следует отметить, что потенциалы $E_{1/2}$ для анионов серии (VI) зависят от σ_n -констант [57].

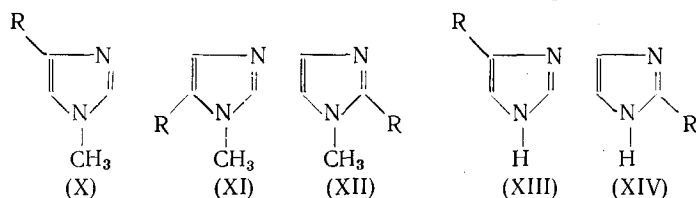


В серии (VI) из корреляции выпадает 2-(*n*-нитрофенил)-4,5-дифенилимидазол, что объясняется полярным сопряжением нитрогруппы с реакционным центром в анионе. Реакционные константы в сериях (VI) и (VII) примерно равны между собой ($\rho = 0,295$ и $0,284$ соответственно) и почти в два раза меньше, чем в серии (VIII) ($\rho = 0,580$) [57]. К сожалению, в работе не приводится статистическая обработка корреляционных зависимостей. При статистической обработке результатов полярографического окисления структурно похожих соединений, (IX) в работах [58, 59] использовались σ^+ -, а в работе [60] — σ -константы.



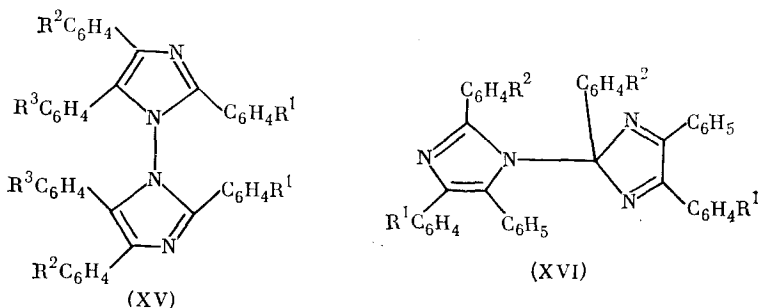
Относительно малое значение реакционной константы указывает, по мнению авторов, на то, что потенциал полуволны определяется главным образом диметилбензимидазоловым заместителем [59]. Однако такое заключение не согласуется с данными работы [57]. Получены удовлетворительные корреляции ($r=0,949$) констант скоростей кватернизации 1-арилзамещенных имидазолов с σ -константами Гаммета заместителей в арильном фрагменте, хотя при этом отмечалась низкая чувствительность этой реакции к электронным эффектам [49]. Для азосочетания 2-замещенных имидазолов с *n*-дiazобензолсульфокислотой отмечались хорошие корреляции констант скоростей реакции как с σ_m^- , так и с σ_p^- -константами [44], но ограниченный набор заместителей не позволяет с доверием относиться к указанным зависимостям.

Влияние электронных параметров заместителей на сольволиз N-ацилимидазолов рассмотрено в нескольких сообщениях [61—63]. Константы скорости кислотного [61] и основного [62] гидролиза ароилимидазолов зависят от σ -констант заместителей в арильном фрагменте. Измерены константы скорости сольволиза 1-(1-метил-2-имидазолил)этил-*n*-нитробензоатов и показано, что они линейно зависят от σ_m^+ для 4- и от σ_p^+ для 5-замещенных [63]. Изучен катализируемый основанием изотопный обмен в замещенных имидазолах (X) — (XIV) [64].



Набор заместителей одинаков: NO_2 , F, H, CH_3 и CF_3 . Авторами показано, что изотопный обмен протекает по двум различным механизмам через промежуточное образование анионов или катионов субстрата. В этой работе впервые отмечена существенная разница в проводимости эффектов заместителей из положений C(4) и C(5) в положение C(2), а также, что особенно интересно, обнаружена разница в электронной проводимости из положения C(5) в C(2) и в противоположном направлении. К сожалению, в этой прекрасной работе не приводятся коэффициенты корреляций и другие параметры статистической обработки.

Довольно подробно изучено [65—73] влияние заместителей на процесс термической диссоциации димеров (XV), (XVI).



Сообщалось, что константа равновесия между (XV) и соответствующим свободным радикалом не подчиняется уравнению Гаммета [65], но позже эти сведения были опровергнуты [73]. Энергии активации процесса диссоциации для большинства исследованных димеров лежат в области 17—23 ккал/моль [69]. Константы скорости диссоциации димеров (XV) и (XVI) хорошо коррелируют с σ -константами [66—73], и на основании этих корреляций была вычислена изокINETическая температура [66]. Однако ее значение нельзя считать достоверным, поскольку измерения

проведены в узком температурном интервале. Показано также, что природа растворителя оказывает влияние на величину реакционной константы [72, 73].

V. БЕНЗИМИДАЗОЛЫ

В литературе достаточно широко обсуждался вопрос о влиянии электронных эффектов заместителей в положении 2 на основность бензимидазолов [7, 23, 41, 47, 74—78]. Высказывалось мнение, что это взаимодействие носит характер прямого полярного сопряжения [74]. Однако более подробные исследования [7, 23, 41, 75] показали, что лучшие зависимости получаются при использовании $\sigma_{\text{ж}}$ -констант. Следует отметить, что несмотря на большое число публикаций, посвященных изучению влияния заместителей на кислотно-основные свойства, выводы во многих случаях делаются на явно недостаточном статистическом материале. Показательной в этом отношении является работа [76], в которой изучена основность двух серий 5(6)- и 4(7)-галогенбензимидазолов (по 4 соединения в каждой серии). И характер заместителей, и число соединений не позволяют сделать какие-либо серьезные обобщения. Тем не менее, авторы на основании корреляции показателей основности 4(7)-замещенных бензимидазолов с $\sigma_{\text{ж}}$ -константами приходят к выводу о смещении таутомерного равновесия с преимущественной фиксацией 4-*R*-таутомера. Однако это противоречит имеющимся экспериментальным данным [79]. Константы основности 2-арилбензимидазолов, содержащих заместители в арильном фрагменте, лучше коррелируют с σ -константами Гаммета, чем с константами σ^+ [47].

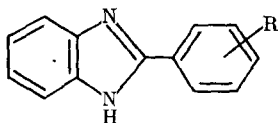
Интересно, что чем более электроноакцепторный заместитель находится в положении 2 бензимидазольного кольца, тем чувствительнее данная серия к электронным эффектам заместителей в фениленовом фрагменте молекулы [23]. Данные двухпараметровых корреляций показателей основности с электронными параметрами заместителей приведены в работах [42, 77, 78]. Обращают на себя внимание хорошие ($r=0,993 \div 0,999$) корреляции ρK_{BH^+} 5(6)-замещенных бензимидазолов как в однопараметровых ($\sigma_{\text{ж}}, \sum \sigma$), так и в двухпараметровых ($\sigma_I \sigma_R, \sigma_I \sigma_R^0, \mathcal{FR}$) уравнениях [23, 77, 78]. Это свидетельствует о том, что термодинамические стабильности 5- и 6-таутомеров близки между собой.

Подсчитан процентный вклад резонансной составляющей в общую передачу электронных эффектов из положения 5(6) на «пиридиновый» атом азота [78]. Независимо от используемых наборов параметров ($\sigma_I \sigma_R^0$ или \mathcal{FR}) процент резонансной составляющей почти одинаков ($37 \pm 2\%$ в первом случае и $33 \pm 2\%$ во втором). В этой связи следует остановиться на многочисленных примерах хороших корреляций кислотно-основных свойств этих же соединений с $\sigma_{\text{ж}}$ -константами [23, 41, 75].

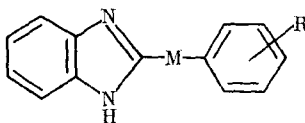
Константа $\sigma_{\text{ж}}$, являясь сложной по своей природе, учитывает индукционный и резонансный эффекты заместителей со строго определенными вкладами того и другого. Так, например, согласно работе [40], вклад \mathcal{R} в $\sigma_{\text{ж}}$ составляет 22%. Из вышесказанного следует важный вывод, что, несмотря на хорошие однопараметровые корреляции с $\sigma_{\text{ж}}$ -константами [23, 41, 75], при передаче эффектов заместителей в бензимидазолах из положения 5(6) на атом азота в положениях 1 и 3 вклад резонансной составляющей отличен от вклада для бензольной серии [78]. Правда, набор заместителей, использованный в работе [78], не отвечает требованиям «минимального комплекта» [48, 53], необходимого для достаточно надежного разделения эффекта на индукционную и резонансную составляющие, и, следовательно, указанные выводы нуждаются в дальнейшей проверке на более широкой серии соединений.

Кислотность производных бензимидазола изучалась в работах [78, 80—87]. Опубликованы данные по кислотности ряда 5(6)-замещенных 2-фенил- и 2-пиридилбензимидазолов и результаты их корреляции с $\sigma_{\text{ж}}$ -константами [80—82]. Величины кислотности 4(7)-замещенных 2-пиридилбензимидазола коррелируют с константами σ^+ Тафта [82].

Изучалась проводимость некоторых мостиковых групп в бензимидазольных системах [83, 84]. В качестве стандартной серии использовались 2-арилбензимидазолы (XVII), для которых потенциометрическим методом измерены значения кислотности. Введение мостика $-\text{CH}=\text{CH}-$ (XVIII), $-\text{S}-$ (XIX) или $-\text{CH}_2-$ (XX) между ариленовым и бензимидазольным фрагментами приводит к ослаблению электронных влияний заместителей примерно в два раза.



(XVII), $p_{\text{сг}} = -1,25$



(XVIII), $p/p_{\text{сг}} = 0,60$

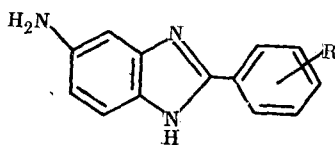
(XIX), $p/p_{\text{сг}} = 0,46$

(XX), $p/p_{\text{сг}} = 0,46$

Вызывает удивление практически одинаковая проводимость столь разных по своей природе мостиковых групп. Соединения серий (XVII) — (XX) обладают спазмолитической активностью, поэтому в рамках экстракционной модели [88] проведен анализ электронной структуры и гидрофобности для построения зависимости структура — активность [85]. Оказалось, что спазмолитическая активность этих соединений определяется преимущественно их гидрофобными свойствами и описывается параболической зависимостью от констант гидрофобности, взятых из [88].

1-Метил-5-R-2-бензимидазолальдоксины обладают кислотностью за счет оксимной группировки и их pK_a линейно зависят от σ_m [86]. Результаты двухпараметровых корреляций ΔpK_a 5-замещенных бензимидазолов с константами σ, σ_R^0 ($R=0,989$) и параметрами Свэна и Лэптона $\mathcal{F}R$ ($R=0,992$) показали, что так же, как при корреляции $pK_{\text{вн}^+}$, процентный вклад резонансной составляющей практически одинаков, независимо от выбранных параметров [78]. На этом основании можно сделать вывод, что как на кислотные, так и основные свойства влияние заместителя из положения 5(6) осуществляется по особому механизму, отличающемуся от механизма, характерного для бензольных серий. Разумеется, и этот вывод нуждается в дополнительной проверке на более расширенной серии соединений.

Для серии 2-арилзамещенных 5(6)-аминобензимидазолов (XXI) рассчитан трансмиссионный фактор γ по константам ионизации аммонийных групп (реакционное состояние), по частотам валентных колебаний γ для аминогрупп (основное состояние) и по волновым числам в электронных спектрах поглощения (возбужденное состояние) [89].



(XXI)

На основании анализа корреляции вышеуказанных физико-химических величин с σ -константами Гаммета делается вывод об увеличении проводимости системы (XXI) в возбужденном состоянии по отношению к реакционному и статическому. Однако этот вывод сомнителен, так как при сравнении проводимости используются величины, измеренные в различных шкалах. Следует отметить, что для объяснения различий в проводимости системы (XXI) и структурно аналогичных 5(6)-амино-2(Х-фенил)-бензотриазолов [89] авторы также пользуются ошибочными представле-

ниями, считая, что в бензимидазолах передача электронных влияний заместителей идет предпочтительно через «иминный» атом азота.

В работе [90] для 2-замещенных бензимидазолов показано, что внутримолекулярные взаимодействия между заместителем и центром кислотности количественно описываются функцией $pK_a = f(\sigma_m)$ с коэффициентом корреляции 0,998.

О различиях в проводимости электронных эффектов заместителей в бензольной и бензимидазольной сериях упоминалось еще в 1966 г. [87], где обнаружена корреляция pK_a 5- и 6-замещенных бензимидазолов со «смешанными» константами $\sigma = 1/2(\sigma_m + \sigma_n)$, а для 4- и 7-замещенных — с $\sigma = 1/2(\sigma_m + \sigma_o)$.

Исследовано электронное влияние заместителей на химические сдвиги протонов N-метильной группы в спектрах ПМР 5-замещенных 1-метил-2-хлорбензимидазолов [91]. Химические сдвиги 1H линейно зависят от σ_n ; в случае растворов в дейтерохлороформе корреляции существенно лучше, если для NO_2 -группы используется константа σ_n^- , в то время, как в трифторуксусной кислоте предпочтительнее оказывается использование σ_n . Это различие объясняется наличием прямого полярного сопряжения нитрогруппы с индикаторным центром, тогда как в трифторуксусной кислоте происходит протонирование по «пиридиновому» атому азота [91]. Интересно, что для 6-замещенных 1-метил-2-хлорбензимидазолов не обнаружено линейной зависимости $\delta[^1H(CH_3)] - \sigma_m$ [91].

На основании двухпараметровых корреляций по Джаффе и Дьюару — Грисдейлу высказано предположение, что заместители в положении 5 в 1,3-диметил-2-бензимидазольных влияют на частоту колебаний карбонильной группы и на химические сдвиги протонов метильной группы в основном по эффекту поля [92, 93].

Кинетика нуклеофильного замещения в 2-хлорбензимидазолах и их солях рассмотрена в работах [94—97]. 5(6)-Замещенные 2-хлорбензимидазолы реагируют с пиперидином, причем константы скорости этой реакции линейно зависят от «смешанной» σ -константы, равной $1/2(\sigma_m + \sigma_n)$ [94]. Константы скорости этой же реакции для 4(7)-производных 2-хлорбензимидазола коррелируют с $1/2(\sigma_m + \sigma_o)$.

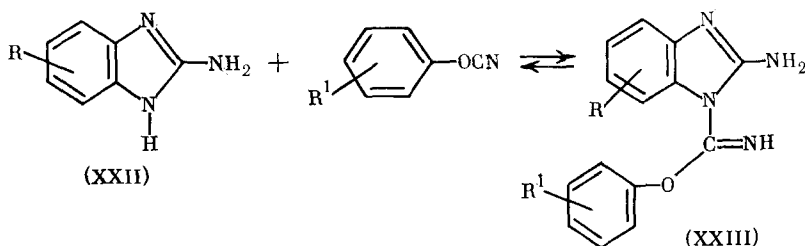
В результате изучения кинетики замещения хлора пиперидином и метилат-анионом в 5- и 6-производных 1-метил-2-хлорбензимидазола [95] (константы скорости реакции были обработаны по уравнению Джаффе (4)) авторы делают вывод о том, что передача электронных эффектов заместителей из бензольного кольца в положение C(2) осуществляется главным образом через «пиридиновый» атом азота, но вклад «пиррольного» атома азота в проводимость электронных влияний также значим. Как будет показано ниже, достаточных оснований для такого заключения у авторов нет.

Аналогичное исследование проведено для 4- и 7-производных 1-метил-2-хлорбензимидазола [96]. При этом было установлено, что наряду с электронными факторами на константах скоростей реакции сказываются и стерические эффекты заместителей.

Константы скорости нуклеофильного замещения хлора в перхлоратах 5-замещенных 1,3-диметил-2-хлорбензимидазолиев тиофенолом коррелируют со «смешанными» σ -константами, равными $1/2(\sigma_m + \sigma_n)$ [97]. В этой же работе изучено замещение атома хлора в кислой среде в перхлоратах 5- и 6-производных 1-метил-2-хлорбензимидазолия в их реакциях с тиофенолом. На основании статистической обработки результатов по уравнению Джаффе (4) авторы приходят к заключению, что эффекты заместителей из бензольного кольца передаются через «пиррольный» атом азота на 39,3% [97]. Вывод этот нельзя считать достаточно обоснованным (см. стр. 782). Интересно отметить, что в этих корреляциях для NO_2 -группы катиона 5-нитро-1-метил-2-хлорбензимидазолия используется константа σ_n^- , тогда как в корреляциях химических сдвигов протонов группы $N-CH_3$ используется σ_n [91] (стр. 778). Кинетические измерения проводились в водном метаноле, а спектры ЯМР 1H снимались в трифторуксусной кислоте, и именно различием в сольватирующей способно-

сти этих растворителей по отношению к группе $-\dot{\text{N}}\text{H}=$ объясняется необходимость использования разных σ -констант.

При изучении кинетики реакции присоединения замещенных 2-аминобензимидазолов (XXII) к арилцианатам обнаружено, что константы скорости расщепления (XXII) (k_2^V) и образования (XXIII) (k_2^E) линейно зависят от σ -констант заместителей R [98], причем наилучшие корреляции получаются при использовании σ_n для донорных и σ_m для акцепторных заместителей.



Предложенный авторами механизм реакции, включающий образование шестичленного переходного состояния, подтверждается отрицательными значениями ρ в регрессионных уравнениях, указывающих на ускорение реакции донорными заместителями.

$$\lg k_2^V = -1,66\sigma + 2,07 \quad (r = 0,995)$$

$$\lg k_2^E = -1,22\sigma + 2,04 \quad (r = 0,999)$$

Сравнительно недавно исследованы спектры ЯМР ^{13}C 5(6)-замещенных бензимидазолов [99], причем показано, что $\delta[\text{C}(2)]$ прекрасно коррелируют как с константами σ_n , так и с «нафталиновыми» константами σ_b . В этой же работе отмечалось, что $\delta[\text{C}(8)]$ линейно зависят от констант σ_n и σ_n^+ .

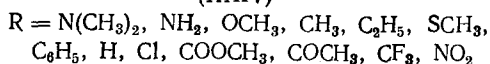
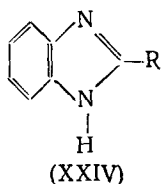
Для суждения о характере передачи электронных влияний заместителей в противоположных направлениях в производных бензимидазола была проведена корреляция химических сдвигов C(5(6)) в 2-замещенных бензимидазолах и C(2) в их 5(6)-изомерах [100—102]:

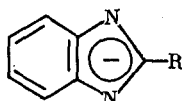
$$\delta[\text{C}(5(6))] = (0,80 \pm 0,06) \delta[\text{C}(2)] + 8,19,$$

$$r = 0,981, S = 0,37, n = 7$$

Высокий коэффициент корреляции в этом уравнении свидетельствует о том, что в бензимидазольных системах электронные эффекты заместителей передаются в противоположных направлениях по единому механизму. Однако величина ρ указывает на то, что интенсивность передачи эффектов заместителей из положения 2 в положение 5(6) примерно на 20% слабее, чем в противоположном направлении. Причина такой неэквивалентности, по-видимому, кроется в различном окружении C(2) и C(5(6)).

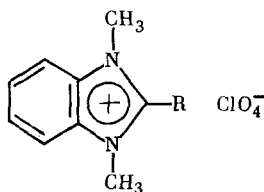
Методами ЯМР ^1H и ^{13}C изучена передача электронных влияний заместителей в 2-замещенных бензимидазолах (XXIV), их анионах (XXV) [100, 103], перхлоратах 2-замещенных 1,3-диметилбензимидазольев (XXVI) [104], 2-замещенных 1-метилбензимидазолах (XXVII) [105] и 2-замещенных 5(6)-нитробензимидазолах (XXVIII) [101]:





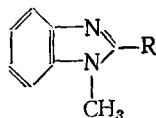
(XXV)

$R = H, CH_2OH, Cl, COOCH_3, COCH_3, C_3F_7, CF_3, NO_2$



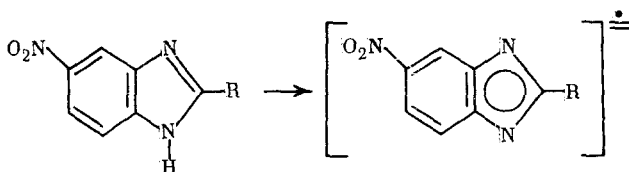
(XXVI)

$R = N(CH_3)_2, NH_2, CH_3, C_2H_5, SCH_3, C_6H_5, H, Cl, COCH_3, CF_3$



(XXVII)

$R = NH_2, OC_2H_5, OCH_3, CH_3, C_2H_5, H, Cl, CF_3, COOCH_3, COCH_3, CN, SO_2CH_3, NO_2$



(XXVIII)

(XXIX)

$R = N(CH_3)_2, NH_2, OCH_3, OC_2H_5, CH_3, C_2H_5, H, Cl, COCH_3, CF_3, CN$

В указанных работах проведена регрессионная обработка химических сдвигов протонов и ядер углерода ^{13}C бензимидазольного ядра с помощью двухпараметровых корреляционных уравнений с использованием различных наборов констант заместителей ($\sigma_{IR}, \sigma_{IR}^0, \mathcal{F}, \mathcal{R}$ и др.) и показано, что передача электронных влияний заместителей через бензимидазольное кольцо нейтральной молекулы [100, 101, 105] и катиона [104] осуществляется по единому механизму. При этом для положений 4 и 7 бензимидазольного цикла во всех изученных сериях резонансный механизм играет более значительную роль в передаче эффектов заместителей, чем для положений 5 и 6. Введение в корреляционное уравнение третьего полуэмпирического параметра Q , учитывающего наряду с электронными факторами парамагнитное экранирование [106], заметно улучшает коэффициенты корреляций. Тем не менее, судить о вкладах того или иного эффекта затруднительно из-за наличия линейной зависимости ($r > 0,9$) между резонансной и Q -константами [100, 105]. Попытки заменить σ в корреляционных уравнениях на константу ι [107, 108] привели к ухудшению коэффициентов корреляции [100, 105].

Интересно отметить, что в анионах бензимидазола (XXV), в отличие от нейтральных молекул (XXIV), электронные эффекты заместителей передаются исключительно по резонансному механизму [100]. Возможно, этот эффект связан с наличием делокализованного отрицательного заряда на молекуле, что может приводить к увеличению поляризуемости в целом.

С помощью уравнения (4) предпринимались попытки установить направление передачи электронных эффектов заместителей в некоторых конденсированных гетероциклических системах [24, 95—97, 109, 110].

Формальный анализ результатов двухпараметровой корреляции химических сдвигов ЯМР ^{13}C 2-замещенных 1-метилбензимидазолов (XXVII) по уравнению (4) приводит к неожиданному заключению, что электронные эффекты заместителей из положения 2 в положение 5 передаются в основном через «пиррольный» атом азота, а в положение 6 — через «пиридиновый» [105]. Однако такое заключение не является достоверным, поскольку для исследованной серии соединений наблюдается линейная зависимость между параметрами $\sigma_{\text{ж}}$ и $\sigma_{\text{н}}$ (частный коэффициент корреляции $r_{12}=0,959$). По Джаффе критерием применимости уравнения (4) служит $r_{12}<0,9$ [2]. Варьированием набора точек удастся снизить r_{12} лишь до 0,896 [104], но это приводит к ряду заместителей, которые не удовлетворяют требованиям «минимального комплекта» [48, 53]. Таким образом, пользуясь уравнением (4), сделать корректные выводы об участии «пиридинового» и «пиррольного» атомов азота в передаче эффектов заместителей не представляется возможным.

К сожалению, в работах [95—97, 109 и др.], в которых на основании уравнения (4) делается вывод о преимущественной передаче эффектов заместителей через «пиридиновый» атом азота в бензазолах, частные коэффициенты корреляции не анализируются, хотя во всех случаях они оказываются выше 0,9, что позволяет сомневаться в корректности сделанных выводов. Однако эти ошибочные представления попали в некоторые обзоры [3] и монографии [1]. Таким образом, вопрос о роли того или иного гетероатома в передаче электронных влияний заместителей остается открытым.

В этой связи целесообразно остановиться на работе [111], в которой проанализированы данные по изучению пути передачи электронных эффектов в бензотиазолах с помощью уравнения (4). Было показано, что использование этого уравнения может приводить к взаимно исключающим результатам: от изолирующего влияния атома серы в передаче электронных эффектов до большей его активности по сравнению с атомом азота. Однако и в этой работе не приводится анализ зависимости между аргументами в уравнении (4), а именно такой анализ проливает свет на причины указанного противоречия. Следует отметить, что для всех наборов заместителей, использованных авторами статей, цитированных в работе [111], частные коэффициенты корреляции высоки и также не позволяют сделать надежного вывода об участии атомов азота или серы в передаче электронных эффектов заместителей.

В 2-замещенных 1-метилбензимидазолах (XXVII) заместитель находится в *орто*-положении к группе $\text{N}-\text{CH}_3$. Простое уравнение Гаммета не применимо к *орто*-производным [112]. Однако Чартон показал, что двухпараметровое корреляционное уравнение с аргументами σ_{I} и σ_{R} в общем случае хорошо описывает электронные эффекты заместителей для *орто*-производных, и лишь в некоторых случаях требуется введение дополнительного параметра, учитывающего размеры заместителя [113]. Результаты двухпараметровых корреляций $\delta(\text{N}-\text{CH}_3)$ в серии (XXVII) с различными наборами констант заместителей ($\sigma_{\text{I}}\sigma_{\text{R}}$, $\sigma_{\text{I}}\sigma_{\text{R}}^0$, σ_{R} , $\mathcal{F}\mathcal{R}$) свидетельствуют о том, что электронные влияния заместителей передаются на метильную группу через «пиррольный» атом азота с примерно равными вкладами индукционной и резонансной составляющей [105].

Электронные эффекты заместителей в нейтральных молекулах 2-замещенных 5(6)-нитробензимидазолах (XXVIII) и в их дианион-радикалах (XXIX), генерированных электрохимически, передаются на атом азота нитрогруппы, согласно данным ЯМР ^{15}N и ЭПР, по единому механизму с примерно равными вкладами индукционной и резонансной составляющих [101].

В связи с изложенными данными интересно сравнить проводимость бензимидазольного кольца в 5(6)-нитробензимидазолах с проводимостью бензольного ядра в *пара*- и *мета*-замещенных нитробензолах. С этой целью сопоставлены результаты регрессионного анализа химических сдвигов ^{15}N нитрогруппы в указанных соединениях [101, 114]. Поскольку в работе [114] не приведены вклады индукционной и резонансной состав-

ляющей, была проведена дополнительная статистическая обработка $\delta^{15}\text{N}$ *пара*- и *мета*-замещенных нитробензолов по двухпараметровому уравнению с использованием $\sigma_I\sigma_R$ - и $\sigma_I\sigma_R^0$ -констант. Полученные результаты оказались весьма неожиданными. Независимо от набора индукционных и резонансных констант, электронные влияния заместителей как в *пара*-, так и в *мета*-положении передаются на атом азота нитрогруппы с примерно одинаковым вкладом резонансной составляющей ($\sim 20\%$). Таким образом, нитрогруппа, по-видимому, сильнее сопряжена с бензимидазольным фрагментом в (XXVIII), чем с бензольным ядром в *пара*- и *мета*-производных нитробензола.

Электронное влияние заместителей на константы СТС протонов в положениях 4, 6 и 7 дианион-радикалов (XXIX) осуществляется неодинаково, причем на константы СТС Н(4) и Н(7) в большей степени по резонансному механизму, независимо от используемых наборов индукционных и резонансных параметров заместителей [101]. При этом показано, что учет радикал-стабилизирующего фактора σ^{\cdot} [115] улучшает коэффициенты корреляции, а вклад σ^{\cdot} в передачу эффектов заместителей для Н(6) и гетероциклических атомов азота составляет примерно 30% [101].

Значения pK_a 2-замещенных 5(6)-нитробензимидазолов (XXVIII), определенные методом потенциометрического титрования, зависят в основном от индукционного эффекта заместителей [116]. Корреляционный анализ полярографических данных для этих соединений свидетельствует о том, что влияние заместителей на величины $E'_{1/2}$ осуществляется как по индукционному, так и по резонансному механизмам с приблизительно одинаковым вкладом того и другого, а на величины $E''_{1/2}$ — в основном по резонансному механизму ($85 \pm 5\%$), независимо от набора параметров заместителей ($\sigma_I\sigma_R$, $\sigma_I\sigma_R^0$, $\sigma_I\sigma_R^+$, $\mathcal{F}\mathcal{R}$). В свою очередь величины $E_{1/2}$ хорошо коррелируют ($r=0,987$) с теоретически рассчитанными энергиями НВМО [116].

Результаты двухпараметровых корреляций дипольных моментов 2-замещенных 5(6)-нитробензимидазолов, рассчитанных методом МЧПДП/3, с использованием различных наборов параметров заместителей показывают, что индукционный и резонансный эффекты составляют примерно равные вклады в общем воздействии заместителя [117, 118].

VI. АЗОЛЫ С ДВУМЯ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

Кислотная ионизация 2-замещенных 4- и 5-тиазолкарбоновых кислот и щелочной гидролиз их эфиров изучены в работе [119]. При этом отмечалось, что pK_a и константы скорости гидролиза 2-замещенных 4-тиазолкарбоновых кислот коррелируют с константами σ_m , а 2-замещенных 5-тиазолкарбоновых кислот — с σ_p . Позже была изучена кислотность 2-арилзамещенных 4-карбокситиазолов в водно-этанольном растворе с различным содержанием спирта [120]. При увеличении содержания этанола в системе реакционная константа несколько увеличивается, что может объясняться увеличением планарности ариленового и тиазольного колец.

Было замечено, что энтальпия ионизации алкилзамещенных тиазолов линейно зависит от констант σ^* [121].

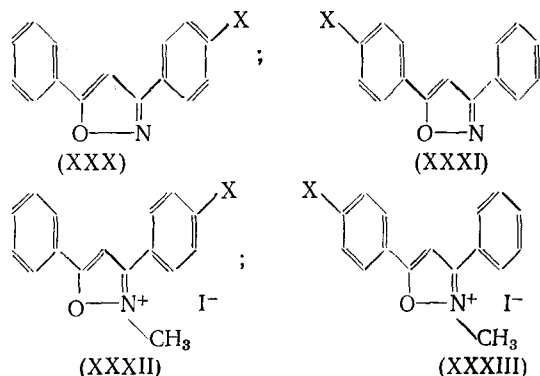
Более детально основность 2- и 5-замещенных тиазолов исследовалась в работе [122]. Для корреляции авторы использовали σ_m -константы и сделали заключение, что заместитель в положении 2 взаимодействует с атомом азота по резонансному и индукционному механизмам с преобладанием последнего. Реакционная константа для 2- и 5-замещенных тиазолов ($\rho = -9,9$ и $-6,0$ соответственно) соизмерима с таковой для других азотсодержащих гетероариленов. Интересно, что 2-амино- и 2-диметиламинотиазолы выпадают из общей корреляционной зависимости. Это может быть вызвано тем, что их протонирование происходит по эндоциклическому атому азота. Влияние заместителей на кислотно-основные свойства 2-аминотиазолов рассмотрено также в работах [123, 124]. Поскольку реакционные константы у двух различных серий — 5-за-

мещенных 2-амино- и 2-диметиламинотиазолов близки, авторы делают вывод об отсутствии amino-иминной таутомерии в 2-аминотиазолах [124]. Правомерность использования констант $\sigma_{\text{ж}}$ в этих сериях подтверждается результатами двухпараметровых корреляций ($\rho_I/\rho_R \approx 0,5$), при этом центром протонирования является эндоциклический атом азота.

Константы основности изоксазолов также коррелируют с $\sigma_{\text{ж}}$ -константами [125]. С $\sigma_{\text{ж}}$ -константами удовлетворительно коррелируют и дипольные моменты 4-замещенных 3,5-диметилизоксазолов [126].

Влияние заместителей на химические сдвиги ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{14}N в замещенных оксазолах изучено в работе [127]. Обнаружены линейные зависимости между соответствующими $\delta^{13}\text{C}$ в 4,5-дизамещенных оксазолах и в орто-дизамещенных бензолах. Показана возможность расчета $\delta^{13}\text{C}$ по трем параметрам ($\Delta\text{C}(2)$, $\Delta\text{C}(4)$ и $\Delta\text{C}(5)$), характеризующим вклады заместителей в экранирование углеродов C(2), C(4) и C(5).

3,5-Диарилизоксазолы (XXX), (XXXI) и их четвертичные соли (XXXII), (XXXIII) изучены методами ЯМР ^1H [128—131] и ^{13}C [132, 133].



Для всех указанных серий получены прекрасные как однопараметровые корреляции $\delta[\text{H}(4)]$, $\delta[\text{C}(4)]$ и $\delta[\text{C}(5)]$ с σ^+ -константами, так и двухпараметровые с использованием σ_I, σ_R для нейтральных молекул [132] и σ, σ_R^* для четвертичных солей [133]. При этом показано, что чувствительность к влиянию заместителей в серии (XXXIII) в 3 раза выше, чем в серии (XXXII) как для $\delta[\text{H}(4)]$, так и для $\delta[\text{C}(4)]$ [128, 133], и что механизм передачи электронных эффектов в этих сериях, по-видимому, не меняется. Однако по сравнению с нейтральными молекулами (XXX), (XXXI) увеличение чувствительности $\delta[\text{C}(4)]$ к электронным влияниям заместителей наблюдается лишь в серии (XXXII) [133].

В серии работ Нойса с соавт. [134—136] изучен сольволиз замещенных в цикле 1-тиазолилэтилхлоридов [134—136]. Константы скорости сольволиза замещенных 1-(5-тиазолил)этилхлоридов прекрасно коррелируют с константами σ_n^+ [134, 135]. Для замещенных 1-(4-тиазолил)этилхлоридов на основании двухпараметровых корреляций констант скоростей сольволиза с σ, σ_R или $\mathcal{F}\mathcal{R}$ авторы делают вывод о преобладании резонансных эффектов над индукционными в этой реакции [136].

Нуклеофильное замещение в 2-хлорзамещенных тиазолах изучалось в работах [137—139]. Константы скорости замещения хлора в 2-хлор-4- и 2-хлор-5-замещенных тиазолах под действием тиофенола в кислой и щелочной среде коррелируют с σ -константами Гаммета [137, 138], причем заместителю в положении 4 соответствуют $\sigma_{\text{ж}}$, а в положении 5— σ_n . В кислой среде определяющей стадией реакции является протонирование тиазольного цикла [138]. Несколько позже изучено взаимодействие 4-замещенных 2-хлортиазолов с метилат- и тиофенолят-анионом, причем, как и в предыдущих работах, были использованы σ -константы [139].

Полярографическое восстановление 2-амино-4-арил-5-фенилазотиазолов изучалось в работе [140]. Заместители в фениленовом фрагменте влияют на полярографически активную азогруппу через тиазольное

кольцо, хотя абсолютное значение реакционной константы невелико (0,12). При полярографическом восстановлении 4-арилзоксазолов потенциалы полуволи коррелируют с σ -константами заместителей в арильном фрагменте [141, 142].

Изучение влияния заместителей на реакционные константы и физико-химические характеристики конденсированных азолов с двумя различными гетероатомами проведено в основном на производных бензотиазола и бензоксазола. Константы ионизации 5- и 6-замещенных бензотиазол- [143] и 3-бензизоксазолкарбоновых кислот [144] коррелируют с σ -константами Гаммета. При этом заместителю в положении 5 соответствуют $\sigma_{\text{ж}}$ -, а заместителю в положении 6 — $\sigma_{\text{н}}$ -константы [143, 144]. На этом основании авторы [143] делают вывод об изолирующем эффекте атома серы; электронные влияния заместителей из бензольного кольца передаются в положение 2 в основном через атом азота.

Измерены константы диссоциации замещенных 2-бензоксазолинов и 2-бензоксазолининов в водно-ацетоновом растворе [145]. На основании корреляции pK_{a} по уравнениям Гаммета и Джаффе сделан вывод о существовании изученных соединений в бензоксазолиновой и бензоксазолининовой, а не в лактимной и тиолактимной формах соответственно.

Значения основности 2-арилзамещенных бензоксазолов и бензотиазолов были измерены в ацетонитриле [47]. При этом было показано, что константы основности указанных соединений лучше коррелируют с σ^+ -константами, в то время как для соответствующих имидазолов и бензимидазолов наблюдается лучшая корреляция с σ -константами [47]. На основании двухпараметровых корреляционных уравнений сравнивается проводимость электронных эффектов в 2-арилбензоксазолах и 2-арилбензотиазолах с проводимостью в 2-арилимидазолах и 2-арилбензимидазолах. Передача резонансных эффектов заместителей в арильном фрагменте на имидазольный и бензимидазольный циклы осуществляется с большей интенсивностью, чем на оксазольные и тиазольные кольца, что, по мнению авторов, объясняется меньшим участием атомов кислорода и серы в проводимости эффектов заместителей [47].

Измерена основность ряда карбоцианиновых красителей на базе бензотиазола и показано, что наблюдается хорошая корреляция констант основности с $\sigma_{\text{н}}$ [146, 147]. Влияние заместителей в полиметиновой цепи на спектры поглощения таких красителей изучалось с помощью двухпараметровых корреляций, в результате чего было обнаружено, что передача эффектов заместителей осуществляется в основном по резонансному механизму [148, 149].

Взаимосвязь между химическими сдвигами ^1H или ^{13}C и электронными эффектами заместителей в различных бензазолах рассмотрена в работах [150—154]. Первоначально о зависимости между $\delta[^1\text{H}(2)]$ и эффектами заместителей в положениях 4—7 бензотиазолов сообщалось в [150]. Позже обнаружена линейная зависимость химических сдвигов протонов метильной группы в 5- и 6-замещенных 2-метилбензотиазолах, 2-метилбензоксазолах и 2-метилбензоселеназолах с σ -константами [151, 152]. Более детально влияние заместителей в бензотиазолах исследовано в работах [153, 154]. Показано, что химические сдвиги C(4) и C(5) в 2-замещенных бензотиазолах линейно связаны с $\sigma_{\text{н}}$ -константами ($r = 0,9945$ и $0,9862$ соответственно) [153]. В этой же работе приводятся трехпараметровые корреляционные уравнения, связывающие $\delta[^{13}\text{C}]$ с параметрами \mathcal{F} и \mathcal{Q} . К сожалению, эти результаты не позволяют оценить раздельное влияние индукционной и резонансной составляющих на химические сдвиги, так как \mathcal{F} и \mathcal{Q} линейно зависимы между собой, а результаты двухпараметровых корреляций не приводятся. С помощью уравнения Джаффе (4) установлено [154], что электронные эффекты заместителей передаются из бензольного в тиазольное кольцо, главным образом, через атом азота. К аналогичному выводу приходят и авторы работы [155]. Но поскольку в работах не приводятся частные коэффициенты корреляции между аргументами, этот вывод нуждается в дополнительном подтверждении. В работе [154] обнаружено также, что интен-

сивность передачи электронных эффектов заместителей из положения 2 в положение 6 бензотиазольного кольца примерно на 1/3 слабее, чем в противоположном направлении.

Частоты симметричных и антисимметричных валентных колебаний аминогруппы были измерены для двенадцати 6-замещенных 2-аминобензотиазолов [156]. Обработав результаты по уравнению (4), авторы также пришли к заключению, что электронные эффекты заместителей передаются на аминогруппу преимущественно через атом азота. В этой же работе определен трансмиссионный фактор бензотиазола, значение которого находится в пределах 0,33—0,37, что свидетельствует об ослаблении передачи эффектов заместителей бензотиазольным кольцом по сравнению с фениленовым.

При изучении ИК-спектров 2-замещенных бензотиазолов было обнаружено, что интенсивность валентных колебаний $C=N$ линейно связана с $(\sigma_R^0)^2$ [157].

Обнаружена линейная зависимость потенциалов двухэлектронного восстановления 2-аминобензотиазолов в присутствии ионов различных металлов от суммы констант Гаммета [158]. Положительное значение ρ свидетельствует о нуклеофильном механизме электрохимической реакции. Авторы считают, что восстанавливается двойная связь $C=NH$ имино-таутомера, хотя известно, что 2-аминобензотиазолы существуют в амина-форме [159, 160].

Нуклеофильное замещение в 4—7-замещенных 2-галогенбензотиазолах рассмотрено в работах [109, 161—165]. Константы скорости нуклеофильного замещения галогена метилатом натрия или пиперидином в 5- и 6-замещенных 2-галогенбензотиазолах коррелируют с обычными σ -константами Гаммета [109, 161]. В то же время для 4-замещенных 2-галогенбензотиазолов были введены специальные σ_c -константы, которые впоследствии использовались для корреляции констант скоростей окисления 4-замещенных 2-меркаптометилбензотиазолов [162]. Константы скорости гидролиза 2-арилзамещенных 6-изотиоцианатобензотиазолов линейно связаны с σ -константами заместителей [166]. Реакционная константа этой серии ($\rho=0,50$) практически совпадает с реакционной константой ($\rho=0,51$), определенной для реакции присоединения глицина к 2-арил-6-изотиоцианатобензотиазолам [166]. Потенциалы полуволн восстановления этих соединений также зависят от σ -констант [167].

В серии работ [111, 168, 169] изучен катализируемый основанием водородный обмен в положении 2 бензазолов. Константы скорости протонного обмена хорошо коррелируют с σ -константами Гаммета [168], в то время как для 6-замещенных необходимо использовать двухпараметровые корреляции по уравнению Джаффе [111]. В работах [111, 169] критически рассмотрены ранние исследования [109, 165], в которых утверждается, что электронные эффекты заместителей в бензотиазолах передаются из фениленового кольца в положение 2 исключительно по «аза»-группе. Авторы работы [111] признают значительную роль атома серы в передаче электронных эффектов заместителей, однако и их выводы строятся на результатах использования двухпараметрового уравнения Джаффе (4) без анализа корреляционной зависимости между аргументами (см. стр. 782).

VII. АЗОЛЫ С ТРЕМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

Детальный анализ передачи влияний заместителей в ряду 1,2,4-триазола выполнен в работе [170], где развивается концепция ограниченной применимости однопараметровых корреляционных уравнений к гетероциклическим соединениям. С помощью двухпараметрового уравнения с использованием σ_I - и σ_R -констант обработаны ранее опубликованные [171, 172] данные по количественному учету влияния заместителей в три-

азольном цикле на физико-химические свойства и скорости реакций. Полученные результаты свидетельствуют, что индукционные эффекты преобладают над резонансными [170]. Однако корректные оценки делать весьма затруднительно из-за отсутствия абсолютных ошибок коэффициентов перед аргументами.

Кислотность С-замещенных 1,2,4-триазолов изучена на пяти различных сериях [170, 172—174], в которых влияние заместителей на константы кислотности осуществляется в основном по индукционному механизму. Однако пренебрегать резонансным влиянием заместителя также нельзя, кроме тех случаев, когда нарушается ароматичность системы [170, 174].

Данные по корреляциям кислотно-основных свойств замещенных тетразолов с электронными параметрами заместителей, опубликованные до 1978 года, изложены в работах [43, 175—183] и обобщены в обзоре [184]. На основании хороших корреляций величин pK_a нескольких серий 5-замещенных тетразолов с различными σ -константами авторы сообщений [177, 178] приходят к заключению, что указанные соединения находятся в одной таутомерной форме (1-Н). На основании корреляций значений pK_{BH^+} с σ -константами для различных серий тетразольных производных, с учетом корреляции зарядовой плотности на атомах азота с σ_n -константами [180], установлено, что протонирование тетразольного цикла происходит по атому азота в положении 4 [176, 181—183]. Эти исследования продолжены в последующие годы на арилтетразолах и тетразолилуксусных кислотах [185—187]. Найдены прекрасные корреляции между значениями их ΔpK_a и параметрами Свэна и Лэптона как для *мета*-, так и для *пара*-производных [185]. Полученные корреляции $pK_{BH^+} - \sigma$ [186] подтвердили ранее высказанное предположение о центре протонизации тетразольного кольца.

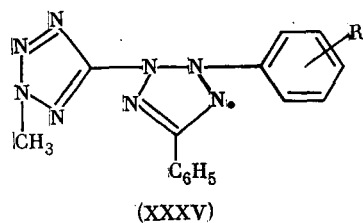
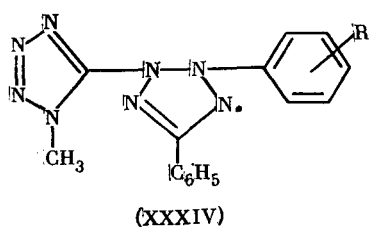
Для 5-R-тетразолов было показано, что влияние заместителей на кислотность и основность этих соединений проявляется однотипно; между их pK_a и pK_{BH^+} обнаружена хорошая линейная зависимость [188], позволяющая количественно оценивать кислотно-основные свойства 5-замещенных тетразолов.

Влияние заместителей на положение длинноволнового максимума в электронных спектрах 1-метил-3-нитро- и 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазола рассмотрено в работах [170, 189]. Электронные и ИК-спектры 5-арилтетразолов изучены группой польских ученых [190, 191], которые коррелировали различные частоты в спектрах этих соединений с σ -константами, но полученные коэффициенты корреляции, как правило, низки.

Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР 3(5)-замещенных 1,2,4-триазолов линейно зависят от σ_n -констант [192]. Позже было показано, что вклады индукционной и резонансной составляющих в общей передаче эффектов заместителей примерно одинаковы [170]. Предпринимались попытки оценить влияние заместителей на химические сдвиги протонов метильной группы 3-замещенных 1-метил-5-нитротриазолах [170, 193], но корректный анализ этих зависимостей осложняется сильными эффектами экранирования. Влияние заместителей в фенильном ядре на химические сдвиги Н(5) в 4(5)-арил-1,2,3-триазолах и 1-амино-4-арил-1,2,3-триазолах рассмотрено в работе [194]. Следует отметить, что реакционные константы для указанных серий соединений практически совпадают (0,35 и 0,36 соответственно). По сути обратная задача решена в работе [195], в которой изучено влияние тетразолильного радикала на химические сдвиги протонов фениленового кольца и вычислены константы Свэна и Лэптона для 5-тетразолильного фрагмента.

Методами ЯМР 1H и ^{13}C обнаружена линейная зависимость константы спин-спинового взаимодействия $j'[C(5)H]$ и химического сдвига $\delta[C(5)]$ в 1-замещенных тетразолах от σ_i -констант [196].

Хорошие корреляции азотных констант СТС в спектрах ЭПР радикалов (XXXIV) и (XXXV) указывают, что изменение параметров изотропного СТВ на атоме N(3) определяется электронным влиянием заместителя, а геометрия радикалов существенно не меняется [197].



С помощью параметров Свэна и Лэптона исследовалось влияние растворителя на передачу электронных эффектов заместителей в *пара*-замещенных 4-арил-1,2,4-селенодiazолах [198]. При этом методом ПМР показано, что природа растворителя не оказывает существенного влияния на соотношение вкладов индукционной и резонансной составляющих в общей передаче эффектов заместителей.

Потенциалы ионизации 3,5-дифенил-1,2,4-оксадиазолов, замещенных в 3- или 5-фенильных кольцах, линейно зависят от σ^+ -констант [199]. В более поздней работе авторы показали, что только интенсивность пиков арил-ионов в масс-спектрах 5-амино-3-арил-1,2,4-оксадиазолов коррелирует с σ^+ -константами, правда, с низким коэффициентом корреляции [200].

На примерах нуклеофильного замещения нитрогруппы в 3-замещенных 1-метил-5-нитро-1,2,4-триазилах и 5-замещенных 1-метил-3-нитро-1,2,4-триазилах обнаружено, что интенсивность передачи эффектов сопряжения из положения 5 в положение 3 примерно втрое выше, чем в противоположном направлении, а индукционное влияние заместителей передается в обоих направлениях практически одинаково [170, 201].

При алкилировании замещенных 5-арилтетразолов и их калиевых солей диметилсульфатом [202, 203] или этиловым эфиром бромуксусной кислоты [204] показано, что соотношение 1- и 2-изомеров в продуктах реакции коррелирует с σ -константами заместителей в фенильном кольце. Электроноакцепторные заместители тормозят скорость реакции и увеличивают долю 2-изомера. Аналогичная картина наблюдается при алкилировании 5-арилтетразолов иодистым метилом в условиях межфазного катализа [205]. Однако при алкилировании диметилсульфатом в двухфазной системе подобных корреляций не обнаружено. На основании этих данных сделано заключение, что алкилирование тетразолов иодистым метилом происходит в органической фазе, а диметилсульфатом — как в органической, так и водной фазах.

Константы скорости замещения водорода метильной группы на дейтерий в 1-(*R*-фенил)-5-метилтетразолах коррелируют с константами заместителей σ^0 ($\rho=3,0$) [206, 207].

Потенциалы полуоволн восстановления 1-амино-4-(*X*-арил)-1,2,3-триазолов, 1-Н-4-(*X*-арил)-1,2,3-триазолов [208] и 1-(*X*-арил)-5-меркапто-тетразолов [209] коррелируют с σ -константами.

Сведений о передаче эффектов заместителей в конденсированных азолах с тремя гетероатомами значительно меньше. Показано, что pK_a бензотриазолов коррелируют с σ -константами Гаммета [23]. Потенциалы полуоволн восстановления 1-арилзамещенных и 2-арилзамещенных 5-изотиоцианатобензотриазолов также линейно зависят от σ -констант, причем 2-замещенные изомеры восстанавливаются легче, а реакционная константа для них меньше [167].

Обстоятельное исследование бензотио- и бензоселенодiazолов приведено в работе [210]. Для этих соединений получена приближенная корреляция между положениями максимумов в электронных спектрах поглощения и σ -константами. Потенциалы из электрохимического восстановления также коррелируют с этими константами. Замена селена на серу несколько усиливает влияние заместителя, причем, по мнению авторов, определяющую роль играет индукционный эффект. Интенсивность влияния заместителя практически не зависит от его положения в молекуле [210].

Константы скорости термического разложения 1,2,3-бензотиадиазол-1,1-диоксида, содержащего заместители в ароматическом кольце, линейно зависят от σ -констант [211]. Попытку авторов этой работы оценить направление передачи эффектов заместителей с помощью уравнения Джаффе, на наш взгляд, нельзя считать удачной, поскольку взаимосвязь между аргументами не анализируется.

* *
*

Цитированные в настоящем обзоре работы неравноценны по своей значимости. Некоторые из них выполнены на сериях соединений с ограниченным набором заместителей, что, по нашему мнению, снижает достоверность полученных результатов, а иногда приводит к явно ошибочным выводам, как, например, в работе [76]. С другой стороны, недостаточно корректная статистическая обработка также может привести к необоснованным заключениям [95, 97, 111, 157, 165, 212].

Во многих случаях удавалось применить уравнение Гаммета в его первоначальном виде к различным гетероциклам. Однако при этом использовались произвольно выбранные константы (σ_m , σ_p , σ^0 , σ^+ , σ^- и др.) без какого-либо обоснования. В других работах сравниваются несколько различных типов констант, и по коэффициенту корреляции авторы судят об их применимости к конкретному типу гетероциклов. Но во всех случаях подразумевается, что соотношение индуктивного и резонансного механизмов в общем эффекте воздействия заместителя на реакционный или индикаторный центр такое же, как и в производных бензола. Когда не удавалось подобрать тип констант из бензольной серии для количественного описания процесса, вводились специальные наборы σ -констант, характерные лишь для данного типа гетероциклов [50, 162, 213]. Такой путь — путь определения нового набора σ -параметров для каждого типа гетероцикла и каждого взаимного расположения заместителя и реакционного центра — исключает возможность сопоставления реакционной способности различных классов соединений, чрезвычайно трудоемок и сводит к нулю практический смысл подобных корреляций.

Более перспективным оказался подход, учитывающий раздельное влияние индукционных и резонансных эффектов заместителей на реакционный центр с помощью многопараметровых уравнений. Такой подход позволил выявить специфические особенности в передаче электронных влияний заместителей через бензотиазольный [154], 1,2,4-триазольный [170] и бензимидазольный [100—104, 214, 215] циклы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1966.
2. Jaffe H. H., Jones H. L. In: *Advances Heterocyclic Chemistry*, v. 3/Ed. by Katritzky A. R., Boulton A. J., Lagowski J. M. N. Y.—L.: Acad. Press, 1964, p. 209.
3. Холодов Л. Е. Реакц. способность органических соединений (Тарту), 1968, т. 5, вып. 1, с. 246.
4. Exner O. In: *Correlation Analysis in Chemistry*/Ed. by Chapman N. B., Shorter J. N. Y.—L.: Plenum Press, 1978, p. 439.
5. Tomasik P., Johnson C. D. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, v. 20/Ed. by Katritzky A. R., Boulton A. J. N. Y.—San Francisco—L.: Academ. Press, 1976, p. 1.
6. Джонсон К. Уравнение Гаммета. М.: Мир, 1977.
7. Charton M. In: *Correlation Analysis in Chemistry*/Ed. by Chapman N. B., Shorter J. N. Y.—L.: Plenum Press, 1978, p. 175.
8. Ewing D. F. *Ibid.*, p. 357.
9. Мамеев В. П., Шкурко О. П. Изв. СО АН СССР. Сер. хим., 1980, № 1, с. 22.
10. Трофимов Б. А., Шатенштейн А. И., Петров Э. С., Терехова М. И., Голованова Н. И., Михайлова А. Н., Коростова С. Е., Васильев А. Н. Химия гетероцикл. соед., 1980, с. 632.
11. Janda M., Srogl J., Holy P., Jakoubkova M. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1981, v. 46, p. 2404.
12. Петров Э. С. Успехи химии, 1983, т. 52, с. 1974.
13. Казанская Л. В., Мелентьева Т. А., Березовский В. М. Журн. общ. химии, 1968, т. 38, с. 2020.

14. Мелентьева Т. А., Казанская Л. В., Березовский В. М. Докл. АН СССР, 1967, т. 175, с. 354.
15. Fringuelli F., Marino G., Savelli G. Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 5815.
16. Dana G., Convent O., Girault J.-P., Mulliez E. Canad. J. Chem., 1976, v. 54, p. 1827.
17. Трофимов Б. А., Сиганлов М. В., Бжезовский В. М., Калабин Г. А., Коростова С. Е., Михалева А. И., Балабанова Л. Н. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 768.
18. Sigalov M. V., Trofimov B. A., Mikhaleva A. I., Kalabin G. A. Tetrahedron, 1981, v. 37, p. 3051.
19. Cauletti C., Giancaspro C., Monaci A., Piancastelli M. N. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1981, p. 656.
20. Шишкин В. Н., Власова С. Л., Танасейчук Б. С. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 1520.
21. Горб Л. Г., Морозова И. М., Бельский Л. И., Абронин И. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1983, с. 828.
22. Власова С. Л., Танасейчук Б. С., Морозов Е. Н. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 1681.
23. Aten W. C., Buchel K. H. Z. Naturforsch., 1970, B. 25b, S. 961.
24. Melzer M. S. J. Org. Chem., 1962, v. 27, p. 496.
25. Bowden K., Parkin D. C. Canad. J. Chem., 1966, v. 44, p. 1493.
26. Кост А. Н., Минкин В. И., Сагитуллин Р. С., Горбунов В. И., Садеков И. Д. Журн. орг. химии, 1970, т. 6, с. 845.
27. Hall A. N., Leeson J. A., Rydon H. N., Tweddle J. C. Biochem. J., 1960, v. 74, p. 209.
28. Chen H. J., Hakka L. E., Hinman R. L., Kresge A. J., Whipple E. B. J. Amer. Chem. Soc., 1971, v. 93, p. 5102.
29. Анфиногенов В. А., Филимонов В. Д., Сироткина Е. Е. Журн. орган. химии, 1978, т. 14, с. 1687.
30. Филимонов В. Д., Анфиногенов В. А., Сироткина Е. Е. Там же, 1978, т. 14, с. 2550.
31. Литвиненко Л. М., Швед Е. Н., Попова Р. С., Попов А. Ф., Пирго М. Д. Докл. АН СССР, 1981, т. 258, с. 359.
32. Филимонов В. Д., Филиппова Т. А., Лопатинский В. П., Сухорослова М. М. Химия гетероцикл. соед., 1984, с. 204.
33. Elguero J., Gonzales E., Jacquier R. Bull. Soc. chim. France, 1968, p. 5009.
34. Brisset J.-L., Ilmbi V. Canad. J. Chem., 1980, v. 58, p. 1250.
35. Терехова М. И., Петров Э. С., Рохлина Е. М., Кравцов Д. Н., Шатенштейн А. И. Химия гетероцикл. соед., 1979, с. 1104.
36. Huttel R., Kratzer J. Chem. Ber., 1959, B. 92, S. 2014.
37. Тимофеева З. Н., Омар Н. М., Тихонова Л. С., Ельцов А. В. Журн. общ. химии, 1970, т. 40, с. 2072.
38. Tensmeyer L. G., Ainsworth C. J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 1878.
39. Bouchet P., Fruchier A., Joncheray G., Elguero J. Org. Magn. Reson., 1977, v. 9, p. 716.
40. Swain C. G., Lupton E. C. J. Amer. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 4328.
41. Charton M. J. Org. Chem., 1965, v. 30, p. 3346.
42. Charton M. Ibid., 1971, v. 36, p. 882.
43. Charton M. J. Chem. Soc., B, 1969, p. 1240.
44. Cartier O., Paubel J.-P., Niviere P. Compt. rend., C, 1977, t. 284, p. 355.
45. Collis M. J., Edwards G. R. Chem. Ind., 1971, p. 1097.
46. Paiva A. C. M., Juliano L., Boschcov P. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 7645.
47. Брень В. А., Минкин В. И., Гарновский А. Д., Боткина Е. В., Танасейчук Б. С. Реакц. способность орг. соед. (Тарту), 1968, т. 5, вып. 3, с. 651.
48. Topsom R. D. In: Progress in Physical Organic Chemistry, v. 12/Ed. by Taft R. W. N. Y.—L. Sydney — Toronto: John Wiley and Sons, 1976, p. 1.
49. Пожарский А. Ф., Ситкина Л. М., Симонов А. М., Чеголя Т. Н. Химия гетероцикл. соед., 1970, с. 209.
50. Blazevic N., Kajfetz F., Sunjic V. J. Heterocycl. Chem., 1970, v. 7, p. 227.
51. Suwinski J., Salwinska E., Watras J., Widel M. Zesz. Nauk. Politech. Slask., Chem., 1981, v. 678, p. 99.
52. Кириличева В. Г., Егорочкин А. Н., Кузнецов В. А., Скобелева С. Е., Косолапова И. Г., Танасейчук Б. С., Белозеров А. И. Журн. общ. химии, 1979, т. 49, с. 1802.
53. Пальм В. А. Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1977.
54. Суровцев Л. Г., Блохин В. Е., Калакуцкий Б. Т. Химия и хим. технология, 1979, т. 22, с. 358.
55. Ramsey B. G. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 2093.
56. Cockerill A. F., Rackham D. M., Franklin N. C. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1973, p. 509.
57. Summermann V., Baumgartel H. Ber. Bunsenges. phys. Chem., 1970, v. 74, p. 19.
58. Шишкин В. Н., Танасейчук Б. С., Тихонова Л. Г., Бардина А. А. Химия гетероцикл. соед., 1973, с. 387.
59. Блохин В. Е., Грязев В. Ф., Розин Ю. А., Аржаева Е. А. Деп. ВИНТИ № 49-77. 1977. РЖХим, 1977, 9Б1183.
60. Розин Ю. А., Блохин В. Е., Пушкарева З. В., Елин В. И. Там же, 1974, с. 990.
61. Carlow M., Jencks W. P. Biochemistry, 1962, v. 1, p. 883.
62. Fee J. A., Fife T. H. J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 2343.
63. Noyce D. S., Stowe G. T. Ibid., 1973, v. 38, p. 3762.
64. Takeuchi Y., Kirk K. L., Cohen L. A. Ibid., 1978, v. 43, p. 3570.
65. Baumgartel H., Zimmermann H. Chem. Ber., 1966, B. 99, S. 843.

66. Танасейчук Б. С., Резепова Л. Г. Журн. орган. химии, 1970, т. 6, с. 1065.
67. Танасейчук Б. С., Бардина А. А., Максаков В. А. Там же, 1971, т. 7 с. 1508.
68. Танасейчук Б. С., Бардина А. А., Хомченко А. А. Химия гетероцикл. соед., 1971, с. 1255.
69. Танасейчук Б. С. Там же, 1972, с. 1299.
70. Тихонова Л. С., Танасейчук Б. С. Там же, 1972, с. 1676.
71. Тихонова Л. Г., Танасейчук Б. С., Логинов В. С. Там же, 1973, с. 96.
72. Танасейчук Б. С., Тихонова Л. Г., Дыдыкина А. П. Журн. орган. химии, 1973, т. 9, с. 1273.
73. Танасейчук Б. С., Белозеров А. И., Тихонова Л. Г., Шишкин В. Н., Бардина А. А., Бутин К. П. Там же, 1978, т. 14, с. 2029.
74. Минкин В. И., Брень В. А., Гарновский А. Д., Никитина Р. И. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 552.
75. Воронков М. Г., Кашик Т. В., Пономарева С. М., Абрамова Н. Д. Докл. АН СССР, 1975, т. 222, с. 350.
76. Rabiger D. J., Joullie M. M. J. Chem. Soc., 1964, p. 915.
77. Walba H., Stiggall D. L., Coutts S. M. J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 1954.
78. Walba H., Ruiz-Velasco R. Ibid., 1969, v. 34, p. 3315.
79. Rabinowitz J. L., Wagner E. C. J. Amer. Chem. Soc., 1951, v. 73, p. 3030.
80. Hisano T., Ichikawa M. Chem. Pharm. Bull., 1974, v. 22, p. 1923.
81. Ichikawa M., Hisano T. Ibid., 1977, v. 25, p. 358.
82. Ichikawa M., Nabeya S., Muraoka K., Hisano T. Ibid., 1979, с. 27, p. 1255.
83. Литвиненко Л. М., Прокопьева Т. М., Дадали В. А., Трифонова Л. И. Журн. орган. химии, 1975, т. 11, с. 907.
84. Дадали В. А., Прокопьева Т. М., Полудненко В. Г., Литвиненко Л. М., Симонов А. М. Укр. хим. журн., 1978, т. 44, с. 729.
85. Дадали В. А., Прокопьева Т. М., Литвиненко Л. М., Комиссаров И. В., Филиппов И. Т., Вьюцкий Ю. Б. Журн. орг. химии, 1981, т. 17, с. 1969.
86. Цулак Е. Б., Черновьянц М. С., Черноуванова Т. М., Багдасаров К. Н., Черноуванов В. А. Там же, 1980, т. 16, с. 2588.
87. Ricci A., Vivarelli P. Boll. scient. fac. chim. industr. Bologna, Suppl. 1966, v. 24, p. 249.
88. Leo A., Hansch C., Elkins D. Chem. Rev., 1971, v. 71, p. 525.
89. Рудая Л. И., Квитко И. Я., Порай-Кошиц Б. А., Андрианов В. Ф., Каминский А. Я. Журн. орган. химии, 1972, т. 8, с. 1982.
90. Кашик Т. В., Пономарева С. М., Абрамова Н. Д., Скворцова Г. Г. Химия гетероцикл. соед., 1983, с. 1244.
91. Dembech P., Seconi G., Vivarelli P., Schenetti L., Taddei F. J. Chem. Soc., B, 1971, p. 1670.
92. Simov D., Galabov B., Kalcheva V. Докл. Болг. Акад. Наук, 1974, т. 27, с. 663.
93. Simov D., Koleva V., Kalcheva V., Galabov B., Deligeorgie T., Bonev Ch. Там же, 1977, т. 30, с. 374.
94. Ricci A., Vivarelli P. Gazz. chim. Ital., 1967, v. 97, p. 750.
95. Ricci A., Vivarelli P. Ibid., 1967, v. 97, p. 758.
96. Ricci A., Seconi G., Vivarelli P. Ibid., 1969, v. 99, p. 542.
97. Seconi G., Vivarelli P., Ricci A. J. Chem. Soc., B, 1970, p. 254.
98. Glatt H. H., Bacaloglu I., Ky T. T., Boeriu C., Bacaloglu R. J. prakt. Chem., 1982, B. 324, S. 803.
99. Mathias L. J., Overberger C. G. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 3526.
100. Lopyrev V. A., Larina L. I., Vaku'skaya T. I., Larin M. F., Nefedova O. B., Shibanova E. F., Voronkov M. G. Org. Magn. Reson., 1981, v. 15, p. 219.
101. Ларина Л. И. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Иркутск: ИОХ СО АН СССР, 1983.
102. Blackburn B. J., Ankrom D. W., Hutton H. M. Canad. J. Chem., 1982, v. 60, p. 2987.
103. Ларина Л. И., Вакульская Т. И., Неведова О. Б., Шибанова Е. Ф., Лопырев В. А., Воронков М. Г. Докл. АН СССР, 1979, т. 249, с. 903.
104. Larina L. I., Vaku'skaya T. I., Filatov A. V., Istomin B. I., Shibanova E. F., Lopyrev V. A., Voronkov M. G. Org. Magn. Reson., 1981, v. 17, p. 1.
105. Lopyrev V. A., Larina L. I., Vaku'skaya T. I., Shibanova E. F., Titova I. A., Voronkov M. G., Liepin'sh E. E. Ibid., 1982, v. 20, p. 212.
106. Schaefer T., Hruska F., Hutton H. M. Canad. J. Chem., 1967, v. 45, p. 3143.
107. Inamoto N., Masuda S. Tetrahedron Letters, 1977, p. 3287.
108. Inamoto N., Masuda S., Tori K., Yoshimura Y. Ibid., 1978, p. 4547.
109. Todesco P. E., Vivarelli P. Gazz. chim. Ital., 1962, v. 92, p. 1221.
110. Jaffe H. H. J. Amer. Chem. Soc., 1954, v. 76, p. 4261.
111. Atanasi O., Bartoli G., Todesco P. E. J. Heterocycl. Chem., 1976, v. 13, p. 1021.
112. Exner O. In: Advances in Linear Free Energy Relationships/Ed. by Chapman N. B., Shorter J. L.—N. Y.: Plenum Press, 1972, p. 1.
113. Charton M. In: Progress in Physical Organic Chemistry, v. 8/Ed. by Streitwieser A., Taft R. W. N. Y.—L. Intersci., 1971, p. 235.
114. Craik D. J., Levy G. C., Brownlee R. T. C. J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 1601.
115. Dincturk S., Jackson R. A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1981, p. 1127.
116. Лопырев В. А., Ларина Л. И., Баумане Л. Х., Шибанова Е. Ф., Гавар Р. А., Пономарева С. М., Вакульская Т. И., Страдынь Я. П. Химия гетероцикл. соед., 1984, с. 1246.

117. Лопырев В. А., Ларина Л. И., Вакульская Т. И., Болотин В. А., Деп. ВИНТИ № 6097-82, 1982. РЖХим, 1983, 6Б33.
118. Lopyrev V. A., Larina L. I., Vakul'skaya T. I., Voronkov M. G., Bolotin V. A. J. Molec. Structure, 1984, v. 106, p. 309.
119. Otsuji J., Kimura T., Sugimoto J. Nippon Kagaku Zasshi, 1959, v. 80, p. 1024; C. A., 1961, v. 55, 5467b.
120. Benko A., Zsako J., Nagy P. Chem. Ber., 1967, B. 100, S. 2178.
121. Gourso P., Wadso I. Acta Chem. Scand., 1966, v. 20, p. 1314.
122. Forlani L., Breviglieri G., De Maria P. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1979, p. 163.
123. Stauss U., Harter H. P., Schindler O. Chimia, 1973, B. 27, S. 99.
124. Forlani L., De Maria P., Fini A. J. Chem. Soc., Perkin Trans., II, 1980, p. 1156.
125. Соколов С. Д., Казыцына Л. А., Гусева Л. К. Журн. орг. химии, 1966, т. 2, с. 731.
126. Мажейка И. Б., Янковска И. С., Соколов С. Д., Юдинцева И. М. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 460.
127. Богданов В. С., Айтжанова М. А., Абронин И. А., Медведская Л. Б. Изв. АН СССР, Сер. хим., 1980, с. 305.
128. Baumstark A., Dunams T. J. Heterocycl. Chem., 1981, v. 18, p. 1113.
129. Battaglia A., Dondoni A., Taddei F. Ibid., 1970, v. 7, p. 721.
130. Beltrame P., Veglio C., Simonetta M. J. Chem. Soc., B, 1967, p. 867.
131. Tribble M. T., Traynham J. G. In: Advances in Linear Free Energy Relationships/Ed. by Chapman N. B., Shorter J. L.—N. Y.: Plenum Press, 1972, p. 170.
132. Chrisope D. R., Keel R. A., Baumstark A. L., Boykin D. W. J. Heterocycl. Chem., 1981, p. 795.
133. Dunams T., Chrisope D. R., Baumstark A. L., Boykin D. W. J. Chem. Res., S, 1982, p. 128.
134. Noyce D. S., Fike S. A. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 2433.
135. Noyce D. S., Fike S. A. Ibid., 1973, v. 38, p. 3318.
136. Noyce D. S., Fike S. A. Ibid., 1973, v. 38, p. 3321.
137. Bosco M., Forlani L., Liturri V., Riccio P., Todesco P. E. J. Chem. Soc., B, 1971, p. 1373.
138. Bosco M., Liturri V., Troisi L., Forlani L., Todesco P. E. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1974, p. 508.
139. Bartoli G., Sciacovelli O., Bosco M., Forlani L., Todesco P. E. J. Org. Chem., 1975, v. 40, p. 1275.
140. Malik W. U., Goyal R. N., Jain R. Talanta, 1978, v. 25, p. 111.
141. Goyal R. N., Jain R. J. Electroanal. Chem., 1977, v. 79, p. 407.
142. Маркова И. Г., Виноградова С. М., Соколов С. Д. Химия гетероцикл. соед.; 1980, с. 1320.
143. Todesco P. E., Vivarelli P. Boll. sci. fac. chim. industr. Bologna, 1964, v. 22, p. 1.
144. Casey M. L., Kemp D. S., Paul K. G., Cox D. D. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 2294.
145. Воронцова Н. А., Познанская Н. Л., Власова О. Н., Швецов-Шиловский Н. И. Реакц. способность орг. соед. (Тарту), 1968, т. 5, вып. 3, с. 665.
146. Лифшиц Э. Б., Спасокукоцкий Н. С., Ягупольский Л. М., Козлова Е. С., Народицкая Д. Я., Левкоев И. И. Журн. общ. химии, 1968, т. 38, с. 2025.
147. Лифшиц Э. Б., Ягупольский Л. М., Народицкая Д. Я., Козлова Е. С. Реакц. способность орг. соед. (Тарту), 1969, т. 6, вып. 2, с. 317.
148. Ильченко А. Я., Лифшиц Э. Б., Ягупольский Л. М. Укр. хим. журн., 1978, т. 44, с. 942.
149. Ильченко А. Я. Там же, 1978, т. 44, с. 1187.
150. Taddei F., Todesco P. E., Vivarelli P. Gazz. chim. Ital., 1965, v. 95, p. 499.
151. Di Modica G., Barni E., Gasco A. J. Heterocycl. Chem., 1965, v. 2, p. 457.
152. Di Modica G., Barni E., Delle Monache F. Gazz. chim. Ital., 1965, v. 95, p. 432.
153. Faure R., Elguero J., Vincent E. J., Lazaro R. Org. Magn. Reson., 1978, v. 11, p. 617.
154. Sawney S. H., Boykin D. W. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1136.
155. Шегал И. Л., Ермишов А. Ю., Шегал Л. М. Деп. НИИТЭХИМ (Черкассы) № 319 XII—Д81, 1981; РЖХим., 1981, 15В1096.
156. Halgas J., Perjessy A. Coll. Czech. Chem. Commun., 1977, v. 42, p. 1551.
157. Angelelli J. M., Chouteau J., Guiliano M., Mille G. Spectrochimica Acta, 1981, v. 37 A, p. 973.
158. Malik W. U., Jain R. J. Indian Chem. Soc., 1982, v. 59, p. 558.
159. Elguero J., Marzin C., Katritzky A., Linda P. Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1/Ed. Katritzky A. R., Boulton A. J. N. Y.—San Francisco—L.: Academ. Press, 1976.
160. Najer H., Menin J., Petry G. Compt. rend., 1968, t. 266, p. 1587.
161. Di Modica G., Barni E., Magrassi B. M. Ann. chim., 1963, v. 53, p. 733.
162. Todesco P. E., Vivarelli P. Gazz. chim. Ital., 1964, v. 94, p. 372.
163. Ricci A., Foa M., Todesco P. E., Vivarelli P. Ibid., 1965, v. 95, p. 465.
164. Ricci A., Todesco P., Vivarelli P. Ibid., 1965, v. 95, p. 478.
165. Todesco P. E. Boll. Sci. Fac. Chim. Industr. Bologna, 1965, v. 23, p. 107.
166. Martvon A., Sura J., Gernayova M. Coll. Czech. Chem. Commun., 1974, v. 39, p. 1356.
167. Beno A., Martvon A., Uher M. Ibid., 1978, v. 43, p. 932.
168. Attanasi O., Bartoli G., Todesco P. E. Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 399.
169. Attanasi O. Studi Urbinati, Ser. Farm., 1976, v. 49, p. 129.
170. Певзнер М. С., Кофман Т. П., Горбунова Н. Н. Журн. орган. химии, 1978, т. 14, с. 2024.
171. Kroger C. F., Freiberg W. Z. Chem., 1965, S. 381.

172. Певзнер М. С., Мартынова М. Н., Тимофеева Т. Н. Химия гетероцикл. соед., 1974, с. 1288.
173. Багал Л. И., Певзнер М. С. Там же, 1970, с. 558.
174. Schmidt J., Gehlen H. Z. Chem., 1965, S. 304.
175. Москвин А. В., Островский В. А., Колдобский Г. И. Журн. орган. химии, 1978, т. 14, с. 1792.
176. Москвин А. В., Островский В. А., Ширококов И. Ю., Колдобский Г. И., Гидаспов Б. В. Там же, 1978, т. 14, с. 2440.
177. Щипанов В. П., Заболоцкая А. И. Тр. Тюменского индустриального ин-та, 1973, вып. 20, с. 124.
178. Островский В. А., Колдобский Г. И., Широкова Н. П., Ширококов И. Ю., Гидаспов Б. В. Журн. орган. химии, 1978, т. 14, с. 1697.
179. Caruso J. A., Sears P. G., Porov A. I. J. Phys. Chem., 1967, v. 71, p. 1756.
180. Островский В. А., Панина Н. С., Колдобский Г. И., Гидаспов Б. В., Ширококов И. Ю. Журн. орган. химии, 1979, т. 15, 844.
181. Островский В. А., Колдобский Г. И., Гидаспов Б. В., Осокина Е. Н. Там же, 1977, т. 13, с. 2421.
182. Стрельцова В. Н., Широкова Н. П., Колдобский Г. И., Гидаспов Б. В. Там же, 1974, т. 10, с. 1081.
183. Агибалова Н. Д., Енин А. С., Колдобский Г. И., Гидаспов Б. В., Тимофеева Т. Н. Там же, 1972, т. 8, с. 2414.
184. Колдобский Г. И., Островский В. А., Гидаспов Б. В. Химия гетероцикл. соед., 1960, с. 867.
185. Kaczmarek J., Smagowski H., Grzonka Z. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1979, p. 1670.
186. Поплавский В. С., Островский В. А., Колдобский Г. И. Химия гетероцикл. соед., 1982, с. 1421.
187. Поплавский В. С., Островский В. А., Колдобский Г. И., Куликова Е. А. Там же, 1982, с. 264.
188. Островский В. А., Колдобский Г. И., Широкова Н. П., Поплавский В. С. Там же, 1981, с. 559.
189. Багал Л. И., Певзнер М. С. Там же, 1971, с. 272.
190. Kruszewski J., Kaczmarek J., Bartkowiak R., Grzonka Z. Pol. J. Chem., 1980, v. 54, p. 925.
191. Kaczmarek J., Grzonka Z. Ibid., 1980, v. 54, p. 1297.
192. Freiberg W., Kroger C.-F., Radeaglia R. Tetrahedron Letters, 1967, p. 2109.
193. Певзнер М. С., Тимофеева Т. Н., Горбунова Н. Н., Фролова Г. М. Журн. орг. химии, 1976, т. 12, с. 1361.
194. Wilde H., Hauptmann S., Kleinpeter E. Z. Chem., 1975, S. 155.
195. Ciarkowski J., Kaczmarek J., Grzonka Z. Org. Magn. Reson., 1979, v. 12, p. 631.
196. Konnecke A., Kleinpeter E. Ibid, 1979, v. 12 p. 667.
197. Поденко Л. С., Чирков А. К., Щипанов В. П. Журн. структ. химии, 1982, т. 23, с. 187.
198. Caplin G. A. Org. Magn. Reson., 1973, v. 5, p. 169.
199. Selva A., Traldi P., Zerilli L. F., Cavalleri B., Gallo G. G. Ann. chim., 1974, v. 64, p. 229.
200. Zerilli L. F., Tuan G., Cavalleri B., Selva A. Ibid., 1976, v. 66, p. 49.
201. Певзнер М. С., Самаренко В. Я., Багал Л. И. Химия гетероцикл. соед., 1972, с. 568.
202. Шпак М. Л., Островский В. А., Ширококов И. Ю., Колдобский Г. И., Гидаспов Б. В. Журн. орган. химии, 1978, т. 14, с. 2444.
203. Островский В. А., Ширококов И. Ю., Колдобский Г. И. Там же, 1981, т. 17, с. 146.
204. Поплавский В. С., Титова И. Е., Островский В. А., Колдобский Г. И. Там же, 1982, т. 18, с. 1981.
205. Осипова Т. Ф., Островский В. А., Колдобский Г. И., Ерусалимский Г. Б. Там же, 1984, т. 20, с. 398.
206. Зацепина Н. Н., Зырянов В. А., Кирова А. В., Русинов В. Л., Постовский И. Я., Тупицын И. Ф. Химия гетероцикл. соед., 1978, с. 127.
207. Зацепина Н. Н., Тупицын И. Ф., Беляшова А. И., Кирова А. В., Коняхина Е. Я., Там же, 1977, с. 1196.
208. Hauptmann S. Z., Wilde H. Z. Chem., 1976, B. 16, S. 280.
209. Gurtler O. Z. Naturforsch., 1980, B. 35b, S. 539.
210. Тодрес Э. В., Жданов С. И., Цвенияшвили В. Ш. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1968, с. 975.
211. Hoffmann R. W., Sieber W., Guhn G. Chem. Ber., 1965, B. 98, S. 3470.
212. Foa M., Ricci A., Todesco P. E., Vivarelli P. Boll. Sci. Fac. Chim. Industr. Bologna, 1965, v. 23, p. 89.
213. Ricci A., Todesco P. E., Vivarelli P. Gazz. chim. Ital., 1965, v. 95, p. 490.
214. Lopyrev V. A., Larina L. I., Vakul'skaya T. I., Larin M. F., Shibanova E. F., Titova I. A., Voronkov M. G., Liepin'sh E. E. Magn. Reson. Chem., 1985, v. 23, p. 301.
215. Lopyrev V. A., Larina L. I., Vakul'skaya T. I., Shibanova E. F., Titova I. A., Voronkov M. G. Ibid., 1985, v. 23, p. 305.

Иркутский институт органической химии
СО АН СССР