

Е. В. Бабаев, Н. С. Зефилов

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ГЕТЕРОЦИКЛОВ*

6**. ГЕТАРЕНЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА.

4***. СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА КОМПЬЮТЕРНОГО
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НОВЫХ РЕЦИКЛИЗАЦИЙ В РЯДУ
АЗОЛОПИРИДИНОВ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

На основе разработанной ранее программы компьютерного прогнозирования рециклизаций (GREH) и анализа литературных данных по раскрытию циклов мостиковых азолопиридинов предложены конкретные типы замещенных субстратов, способных подвергаться не известным ранее классам изомеризаций и рециклизаций. Обсуждены критерии экспертной оценки компьютерных прогнозов и эвристические принципы дизайна структур таких субстратов (эмпирический принцип максимального альтернантного дерева в бицикле), повышающие вероятность экспериментального обнаружения предсказанных превращений.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из известных специфических особенностей гетероциклов является их склонность к реакциям трансформации кольца или рециклизации. Для не-гетероциклов (скажем, алициклов или аренов) соответствующие реакции гетеролитического расщепления кольца либо процессы рециклизации (например, классического ANRORC-типа) нетипичны. По-видимому, еще Кекуле впервые подметил эту отличительную особенность гетероциклов, сравнивая гетероатом кольца с замком, сковывающим концы цепи, а сам цикл — с древнейшим алхимическим символом, змеей, кусающей собственный хвост [6]. Последняя аналогия, чрезвычайно наглядная и вполне уместная для описания циклизаций и раскрытий циклов (схема 1A), кажется, однако, непригодной для описания рециклизаций. Действительно, топологическая природа процессов на схеме 1A (появление и уничтожение цикла) принципиально отлична от топологии процессов рециклизации (сохранение цикла при его изменении), а потому образ «кекулевской змеи» (меняющей свою топологию) для качественного описания рециклизаций неприемлем. В качестве аналогичного прообраза рециклизаций следует, по-видимому, использовать символ многоглавого (или многохвостого) дракона (схема 1B), наглядно и корректно описывающего топологическую последовательность превращений «цикл — раскрытая форма — новый цикл».

Реакции рециклизации часто служат неординарными синтетическими стратегиями в органическом синтезе, где в качестве синтонов выступают гетероциклы [7]. Действительно, рециклизации нередко приводят к циклическим структурам с неожиданным распределением гетероатомов и заместителей либо к соединениям, получать которые другими путями трудно или вовсе невозможно. Иногда рециклизационная стратегия оказывается вообще единственным препаративным подходом к целому классу (или подклассу) органических соединений. (Достаточно упомянуть, например,

* Посвящается проф. Э. Я. Лукевицу в связи с его 60-летием.

** Сообщения 4, 5 см. [1, 2].

*** Сообщения 1—3 см. [3—5].

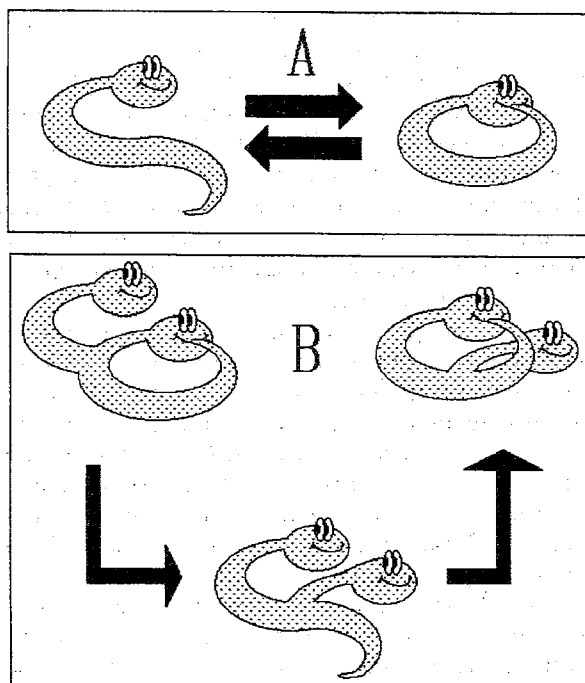


Схема 1. Способ наглядного выражения топологических особенностей однокомпонентных процессов замыкания, раскрытия и трансформации циклов:

А — схематическое изображение топологии процессов циклизации и раскрытия циклов;

В — предлагаемая наглядная схема изменения топологии при рециклизациях (на примере изомеризации моноцикла)

классические синтезы азуленов по Гафнеру или получение стерически затрудненных 2,6-дизамещенных солей N-арилпиридиния рециклизацией пириллиевых солей.)

Возникает интересная проблема: коль скоро рециклизации столь важны и полезны (в конце концов, эстетически привлекательны), то нельзя ли попытаться прогнозировать новые еще не известные трансформации циклов теоретически? Разумеется, многие новые рециклизации «открывались» вполне осознанно — например, по принципу структурной аналогии субстратов (заменяем, добавим или уберем гетероатом или аннелированное кольцо). Тем не менее, до недавнего времени не существовало подходов, когда в основу сопоставления (классификации) рециклизаций и предсказания действительно новых классов превращений был бы положен принцип структурного родства самих реакций, а не только субстратов.

В настоящей работе мы впервые попытаемся доказать эффективность принципа структурной классификации рециклизаций в планировании новых нетривиальных гетероциклических трансформаций. Используя созданную нами ранее компьютерную программу, мы собираемся спрогнозировать несколько неизвестных семейств рециклизаций и перегруппировок конкретного класса гетаренов с тем, чтобы впоследствии «открыть» их экспериментально.

МОДЕЛЬ РЕЦИКЛИЗАЦИОННЫХ ГРАФОВ

Несколько лет назад мы предложили [8—11] новую комбинаторно-топологическую модель описания и классификации рециклизаций с использованием методов теории графов, основанную на принципе структурного подобия

или различия реакций, а не субстратов. (В ранних классификациях, обсуждаемых в [8—10], рециклизации сопоставлялись лишь на основе структуры субстратов, скажем, по размерами исходного и конечного циклов, величине «хвоста», вовлекаемого в формирование нового цикла и т. д.) Центральной идеей нашей модели был принцип построения графа реакции, используемый в ряде отечественных [12—14] и зарубежных [15—17] подходов. Граф реакции — это мысленное наложение исходных реагентов на продукты превращения так, чтобы одинаковые атомы совпали и чтобы в итоговой диаграмме были видны лишь те связи, которые изменили свою кратность (образовались или исчезли).

Применительно к рециклизациям исходный принцип реакционного графа (мысленно наложить атомы реагента на атомы продукта реакции) был сохранен, с той лишь разницей, что использовались только циклические атомы исходного и конечного циклов и, соответственно, циклические связи каждого из циклов. После мысленной суперпозиции (наложения) «рециклизуемого» цикла на цикл из него образующийся получалась некоторая диаграмма — рециклизационный граф — перераспределения циклических связей. Ограничением являлось лишь требование отсутствия промежуточных изомеризаций скелета.

Ясно, что если выбрать в цикле фрагмент и мысленно наложить его на фрагмент другого цикла (склеив налагаемые атомы), то получится некий бицикл. В этом бицикле отчетливо видно, где именно происходит разрыв и образование циклических связей, которые можно считать помеченными (окрашенными) ребрами некоего бициклического графа. Точно так же сами гетероатомы можно считать метками вершин этого графа. Наконец, разновидностью меток можно считать электро- либо нуклеофильную природу атомов, между которыми образуется (разрывается) связь в цикле. Для разных рециклизаций такие помеченные бициклы (рециклизационные графы) могут быть разными или одинаковыми, с разным или одинаковым распределением меток.

Оказалось, что подавляющее большинство известных гетероциклических перегруппировок (изомеризационных рециклизаций) описывается сравнительно небольшим набором рециклизационных графов. Еще более удобно генерировать такие графы с помощью компьютера. С этой целью была разработана специальная программа GREH (Graphs of Recyclizations of Heterocycles) [1,8], позволяющая выдавать полные атласы для данного типа как рециклизационного графа, так и гетероцикла.

Были опубликованы соответствующие атласы рециклизаций для перегруппировок азолов [8, 9] и азинов [10], а также вырожденных перегруппировок [11] с указанием, какие именно структурные превращения уже имеют прецеденты, а какие — до сих пор не известны. Была сформулирована проблема заполнения «пустых клеток» в такой классификации путем экспериментальной проверки компьютерных предсказаний.

Разумеется, компьютерная программа не предсказывает точную брутто-формулу и структурную формулу вещества, которое может служить субстратом новой перегруппировки или рециклизации. Тем не менее, программа точно указывает, наличие каких именно функций в гетероцикле потенциально способно привести к рециклизации в нужном направлении. Кроме того, дается эвристическая подсказка, какая именно — электро- или нуклеофильная — природа могла бы быть у таких ключевых атомов. Далее с необходимостью должна последовать экспертная оценка химика-органика с учетом многообразия других факторов, включающих, скажем, доступность исходных веществ, важность получаемых структур или (не в последнюю очередь) критерий эстетической привлекательности ожидаемого превращения.

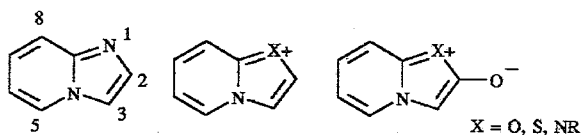
Существование теоретической модели и ее компьютерная реализация открывают широкое поле для возможных экспериментальных исследований по реализации наиболее интересных компьютерных прогнозов. Именно эта задача — практический дизайн вполне конкретных нестандартных трансформаций цикла для вполне конкретных субстратов с учетом компьютерных прогнозов — и явилась центральной задачей настоящей работы.

Обоснование выбора исходного класса гетероциклов. Мы хотели бы проиллюстрировать эффективность предлагаемой нами методологии компьютерного дизайна новых рециклизаций на наиболее характерных архетипах химии гетаренов — классе азолов и азинов. Следуя известному принципу Уильяма Оккама («не умножать сущностей сверх меры»), мы решили, что наиболее иллюстративным являлся бы выбор таких моделей, где оба типа гетероциклов — 5- и 6-членных — присутствовали бы одновременно. Из них наиболее интересными объектами представлялись системы конденсированных азоло-азинов, для которых (например, азаинденов) применим традиционный термин «гетероциклическое ядро».

Известно, что рециклизации гетеросистем с одним гетероатомом встречаются реже, чем гетероциклов с несколькими гетероатомами. В этой связи исследования новых рециклизаций азолоазинов с минимальным числом гетероатомов были бы более привлекательными в смысле новизны. Конденсированный азолоазин с наименьшим числом гетероатомов — это индолизин (пирроло[1,2-*a*]пиридин), где мостиковый атом азота принадлежит обоим циклам. Индолизин, активированный нитрогруппой, уже способен к рециклизациям, однако лишь с трансформацией 6-членного фрагмента. Если рассмотреть структуру 1-, 2- или 3-гетерозамещенных индолизинов (т. е. с фрагментом 1,2- или 1,3-азола) то ясно, что это и есть субстраты с минимальным числом гетероатомов, потенциально склонные к трансформациям как пиридинового, так и азольного циклов.

Анализ литературы показал [5], что в ряду мостиковых азолоазинов (включаящем выбранные нами азолопиридины) трансформации весьма многочисленны и разнообразны. Вместе с тем, производные 1-гетерозамещенных индолизинов, например, приведенные на схеме 2, наиболее доступны препаративно, причем как нейтральные (имидазо[1,2-*a*]пиридины), так и катионоидные (оксазоло- или тиазоло[3,2-*a*]пиридины) азолопиридины или их мезоионные (например, 2-оксо) производные.

Схема 2

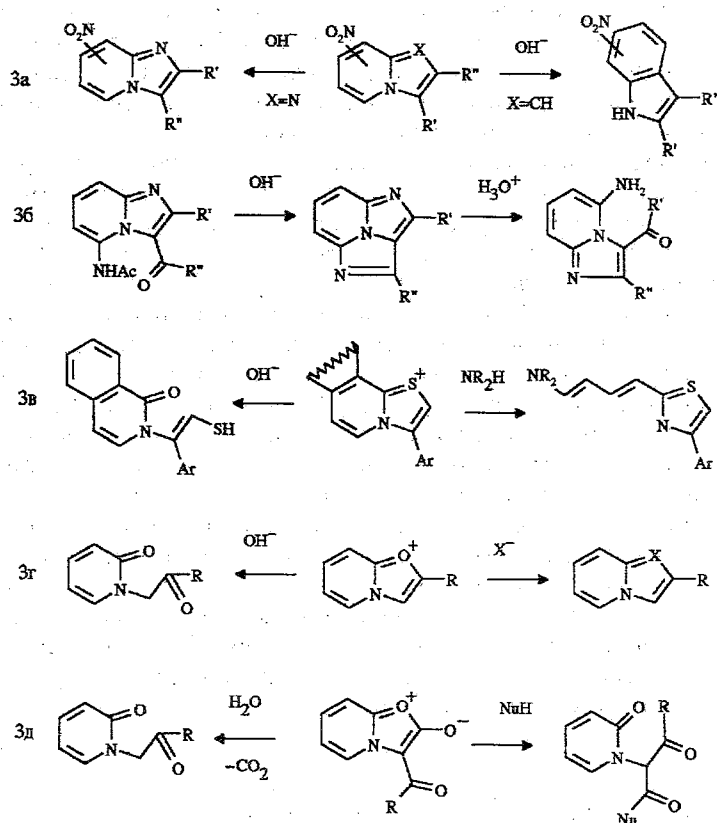


Несмотря на легкую доступность и относительную изученность для представителей этого класса практически отсутствуют данные о рециклизациях (за исключением единичных примеров, обсуждаемых ниже). Поэтому мы решили сконцентрироваться именно на проблеме поиска неизвестных трансформаций циклов мостиковых 1-гетероиндолизинов. Для таких субстратов можно ожидать как конкурентных, так и последовательных трансформаций 5- и 6-членного фрагмента. Возможности последовательных рециклизаций (сначала азольного, затем пиридинового фрагмента) особенно привлекательны своей неизученностью, а еще и тем, что они не выводят нас за рамки наших же предсказаний. Ко всему прочему, наши ранние экспериментальные исследования в области рециклизаций касались именно мостиковых 5 + 6 гетаренов [18, 19].

Итак, на основании ряда разумных факторов мы остановили свой выбор на производных мостиковых азолоазинов, главным образом на структурах 1-гетерозамещенных индолизинов.

Анализ прецедентов и аналогий. Окончательному отбору перспективных превращений предшествовал длительный литературный поиск [5]. В первую очередь нас интересовали изомеризации и рециклизации с внедрением/элиминированием простейших фрагментов циклов. Оказалось, что единственным типом изомеризации нейтральных 1-гетероиндолизинов (в частности, имидазо[1,2-*a*]пиридинов и самих индолизинов) являются трансформации 6-членного цикла по Димроту и Косту—Сагитуллину (схема 3а) [5, 19]

Схема 3



Раскрытие пятичленного цикла для нейтральных структур имидазопиридинов, по-видимому, неизвестно. Тем не менее, известна пара отдельно взятых реакций (схема 36 [20, 21]), суперпозиция которых (так и не реализованная как «опе-рот» превращение) могла бы служить единственным примером трансформации имидазольного фрагмента. Для катионов *N*-алкилимидазопиридиния имеется неподтвержденное наблюдение Чичибабина 20-х гг. о возможном раскрытии имидазольного фрагмента [22]. Для катиона тиазоло[3,2-*a*]пиридиния сравнительно недавно показано раскрытие лишь пиридинового цикла [23], хотя его бензоаналоги раскрывают пятичленный цикл [24] (схема 3в). Наиболее типичным в рассматриваемом ряду является раскрытие оксазольного цикла для 1-оксаиндолизинов — катиона оксазоло[3,2-*a*]пиридиния и его 2-оксазамещенного мезоионного производного. Рассмотрим подробнее, что именно известно о раскрытии мостиковых оксазолопиридинов.

Мезоионные производные 2-оксо-3-ацилоксазоло[3,2-*a*]пиридина впервые были получены в конце 50-х гг. [25, 26]. Необычная легкость раскрытия оксазольного цикла этих систем под действием простейших N- и O-нуклеофилов (схема 3г) наблюдалась неоднократно и даже послужила предметом кинетических исследований в последнее десятилетие [27, 28]. Легкое гидролитическое расщепление таких структур с декарбоксилированием и образованием 1-(β -оксоалкил)пиридонов-2 обнаружено четверть века назад [29].

Первый синтез катионов оксазоло[3,2-*a*]пиридиния кислотной циклизацией 1-(β -оксоалкил)пиридонов-2 осуществлен Бредшером в 1964 г. [30]. Позднее была предложена альтернативная стратегия синтеза этого гетероцикла — взаимодействие солей 1-(β -оксоалкил)-2-галогенпиридиния с основаниями [31]. Практически сразу была отмечена возможность обратимого раскрытия оксазольного цикла этой системы под действием щелочи и осуществлен единичный пример рециклизации действием бутиламина с образованием соли 1-бутилимидазо[1,2-*a*]пиридиния [32] (схема 3д). Позднее Катрицкий несколько расширил круг алифатических аминов, способных вызывать рециклизации [33], а недавно немецкими исследователями была показана возможность трансформации оксазольного цикла оксазолопиридинов под действием фосфор- и мышьяк-содержащих нуклеофилов [34]. Как ни странно, для таких превращений ни разу не использовались простейшие нуклеофилы (аммиак, сульфид-ион) или карбанионы. Подобные реакции отмечены лишь единственный раз для структурно родственной гетеросистемы оксазоло[3,2-*a*]пиридазиния, для которой наблюдалось раскрытие оксазольного фрагмента действием сульфид-иона и рециклизация в индолизины под действием производных малоновой кислоты [35]. Таким образом, единственным известным примером рециклизаций в ряду 1-оксаиндолизинов остается превращение по типу реакции Юрьева (схема 3д).

Итак, литературные данные свидетельствуют (а) о неизученности рециклизаций для всего класса 1-гетероиндолизинов и (б) о легкости процессов раскрытия цикла в ряду 1-оксаиндолизинов, позволяющих ожидать протекания рециклизаций в подходящим образом замещенных субстратах.

Компьютерное прогнозирование рециклизаций. Как правило, раскрытие гетероароматического цикла сопровождается замыканием тогда, когда замкнуть новый цикл энергетически выгодно, в частности, когда новый цикл вновь гетероароматичен. Разумеется, рециклизация лишь одного из ядер бицикла может протекать как с разрушением исходного типа сочленения двух ядер, так и с сохранением единой π -системы аннелирования. Те из рециклизаций, в ходе которых будет восстанавливаться 10π -электронная ароматическая система бицикла, кажутся более привлекательными, хотя бы тем, что охватывают перегруппировки и изомеризации. Именно поэтому для компьютерного прогнозирования новых рециклизаций были выбраны процессы с сохранением исходного 5 + 6 типа аннелирования в бицикле.

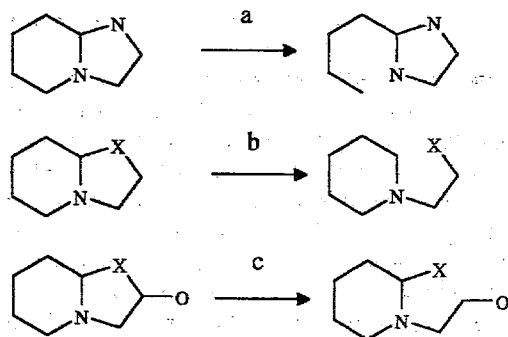
Выше мы упоминали, что компьютерная программа GREH способна генерировать все возможные типы рециклизационных графов, а следовательно, и пары скелетов (исходного и конечного циклов) с необходимыми функциональностями, позволяющие протекать требуемому превращению. Программа устроена иерархическим способом: на первоначальном этапе можно указать величину исходного и конечного циклов, а затем размер циклического фрагмента, общего для обоих циклов. Затем перебираются возможные альтернативы взаимного расположения разрываемых и образующихся циклических связей, а на заключительном этапе — возможные способы расстановки гетероатомов в рециклизационном графе. Удобной поисковой опцией на последнем шаге является задание структур

исходного (конечного) гетероциклов с указанием, какая именно связь (связи) в цикле разрывается (образуется). Подобный поиск по шаблону и является средством перечислить рециклизации конкретного гетероцикла. Поскольку текущая версия программы GREH рассчитана лишь на генерацию рециклизаций моноциклов (азолов и азинов), то генерация возможных рециклизаций бициклических азолопиридинов представляла собой достаточно нетривиальную задачу.

Для предотвращения эффекта комбинаторного взрыва использовалась генерация со следующими логическими ограничениями: (1) сохранить размер раскрываемого цикла, (2) не использовать рециклизационные графы спиростроения (отвечающие большому числу маловероятных трансформаций, см. [8—10]). Дополнительное ограничение состояло в сокращении размера внедряемого (вытесняемого) фрагмента. Были разрешены лишь перегруппировки (когда в гетероцикл ничего не внедряется и из него ничего не вытесняется) и простейшие внедрения и элиминирования одноатомных групп (типа вода, аммиак и т. д.). Решение проблемы перехода от моноциклов к бициклами было достигнуто отбором тех замещенных моноциклов (соответственно пиридина и 1,3-азола), в которых возможно аннелирование 1,3-азольного и пиридинового ядер по связи CN. Для планирования рециклизаций требовалось однозначно указать в шаблоне, какая именно связь разрывается в исходном цикле. Основываясь на литературных данных (ср. схему 3), следует ожидать три возможных направления разрыва связи в бицикле (схема 4):

- (а) разрыв связи $C(5)-N$ пиридинового фрагмента, например, в нейтральных гетероциклах,
- (b) разрыв связи $C(9)-X(1)$ в азольном фрагменте, например, оксазолильного катиона ($X = O$),
- (с) разрыв связи $C(2)-X(1)$ в азольном фрагменте мезоионных 2-оксопроизводных:

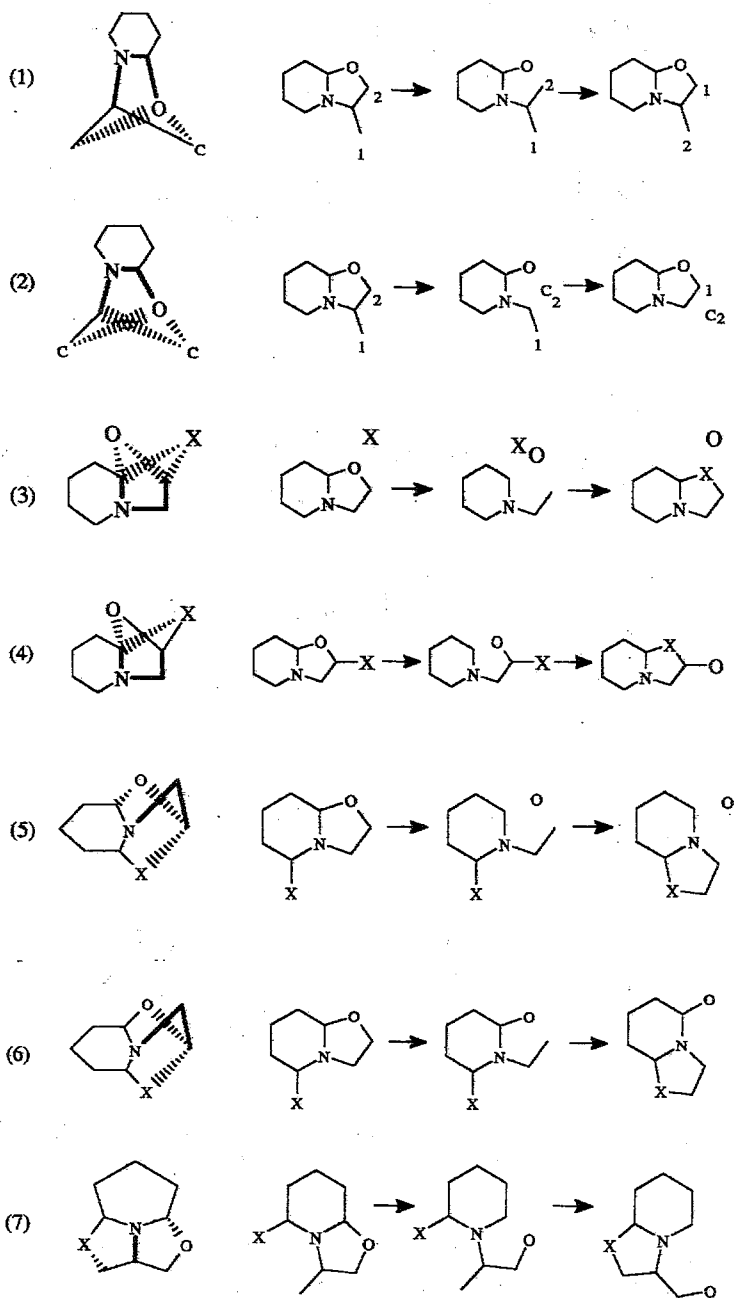
Схема 4

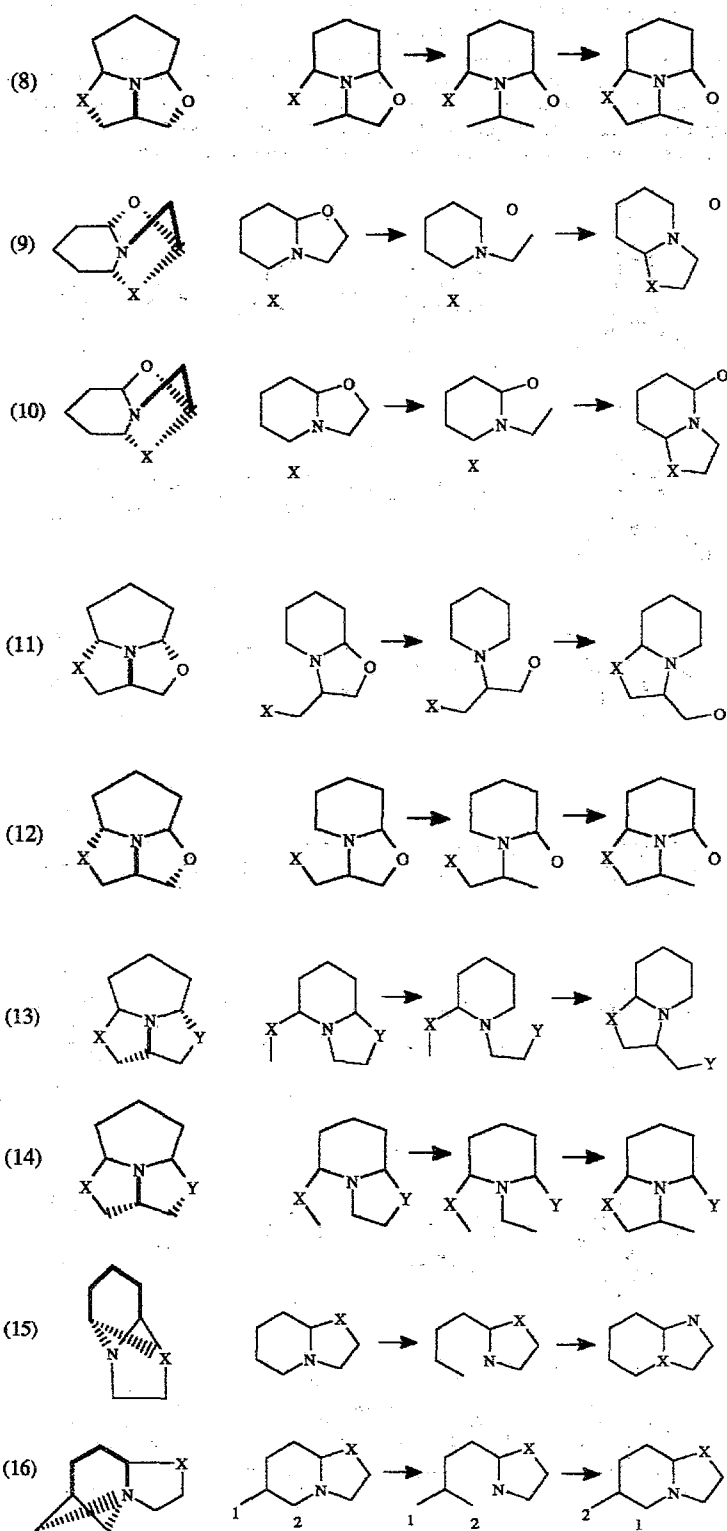


В этой связи заключительный отбор рециклизаций был проведен лишь для тех структур, где разрыв в моноцикле отвечает разрыву в бицикле на схеме 4. В результате применения перечисленных ограничений число возможных превращений сократилось с нескольких сотен до нескольких десятков. Наиболее интересные из них (16 примеров) отобраны и приведены на схеме 5. Подавляющее большинство из них неизвестно, а многие кажутся вполне разумными и достаточно элегантными. Как отмечалось выше, наиболее склонными к раскрытию азольного цикла являются 1-оксаиндолизин; в этой связи гетероатом в положении 1 для субстратов в реакциях (1)—(12) на схеме 5 помечен как кислородный атом.

Компьютерное прогнозирование новых рециклизаций мостиковых азолопиридинов

Слева указан рециклизационный граф превращения. Уравнение рециклизации представлено в символическом виде с указанием скелетов исходного гетероцикла, гипотетической раскрытой формы и конечного гетероцикла. Указанный в большинстве исходных структур кислородный гетероатом выбран лишь как один из наиболее вероятных





Прогнозирование полярности функций в субстратах. Как видно из данных схемы 5, чисто структурным требованием для протекания рециклизаций 1-гетероиндолизинов является наличие подходящих заместителей в положениях 2, 3, 5 и 6 бицикла. Возникает интересная проблема: возможно ли дать какое-либо априорное заключение о полярности функций в положениях 2, 3, 5 и 6, которое одновременно благоприятствовало бы как стадии раскрытия, так и стадии циклизации? Заметим, что стадия раскрытия цикла (например, одна из трех приведенных на схеме 4) — это обычный процесс гетеролитического разрыва связи. Стадия циклизации, в свою очередь, также может являться обычным полярным процессом, включающим взаимодействие электро- и нуклеофильного центров раскрытой формы.

Детальный анализ возможного распределения полярных функций в исходных субстратах реакций (1) — (16) на схеме 5 приводит к любопытному заключению. Похоже, что наиболее перспективное распределение полярностей функций в исходных веществах должно следовать простому принципу альтернирования. Хотя 5 + 6 система в целом неальтернантна, присутствие пиридинового фрагмента (с выраженным альтернированием) и кислородного атома индуцирует альтернирование донорно-акцепторной природы атомов как в пятичленном цикле, так и во всех примыкающих группах [5]. Можно считать, что «узел» (совпадение двух знаков минус) строго локализован и приходится на связь C—N пятичленного цикла. Этому не противоречат наши предварительные данные квантово-химических расчетов. Другими словами, в неальтернантном графе бициклической системы можно выделить альтернантный ациклический фрагмент (дерево), расстановка чередующихся донорно-акцепторных центров в котором будет происходить «консонантным» образом [36]. (Напомним, что консонантность означает возможность поставить метки двух цветов так, чтобы электроотрицательные гетероатомы имели одинаковый цвет.)

Похоже, что именно такое распределение полярностей будет в наибольшей степени стабилизировать как исходный, так и конечный цикл. Если принять это утверждение за рабочую гипотезу, то можно предположить, что субстраты, потенциально способные к ожидаемым трансформациям, должны иметь донорный заместитель у атомов C₍₂₎ и C₍₅₎ и акцепторную группу у атомов C₍₃₎ и C₍₆₎ (схема 6). В этом случае превращение «бицикл — раскрытая моноциклическая форма — бицикл» будет протекать так, что исходный паттерн альтернирования (на схеме 6) сохранится и в образующемся бицикле. Действительно, расстановка меток в раскрытых формах на схеме 6 (и требование замкнуть стабильный 5- или 6-членный цикл гетеролитически) не оставляет раскрытым интермедиатам другой альтернативы, кроме как образовать 5 + 6 бицикл с тем же распределением полярностей, что и в исходной структуре. Заметим, что подобное правило сохранения альтернантного (консонантного) фрагмента в заведомо неальтернантной (диссонантной [36]) структуре может служить обобщением ранее сформулированных правил полярного контроля при гетероциклизациях [37, 38].

Таким образом, при планировании структур конкретных субстратов для осуществления реакций (1) — (16) схемы 5 следует руководствоваться сопоставлением их с шаблоном (полярным паттерном) схемы 6.

ПЛАНИРОВАНИЕ ПРЕДСКАЗАННЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

Окончательная экспертная оценка планируемых превращений (1) — (16) должна включать отбор конкретных субстратов, для которых протекание ожидаемых рециклизаций наиболее вероятно. Нетрудно понять, каким образом можно перейти от скелетных диаграмм на схеме 5 к реальным структурам. Во-первых, гетероароматичность циклов требует добавления к

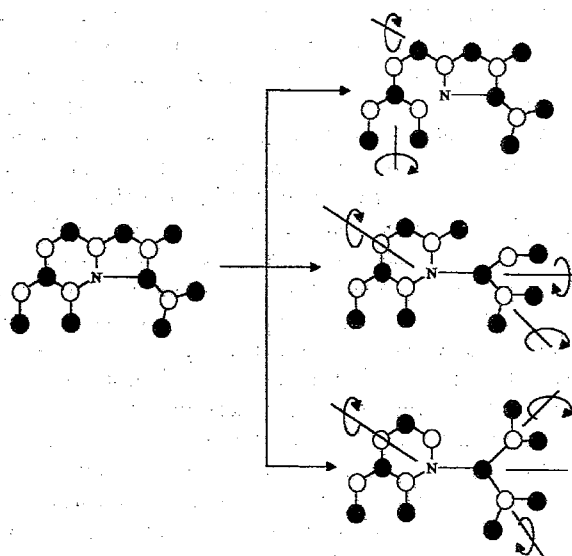


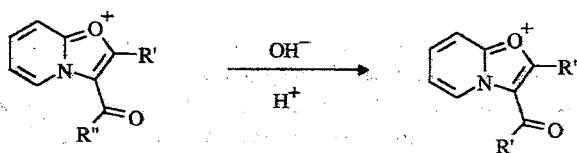
Схема 6. Альтернантный ациклический фрагмент в исходной неальтернантной структуре. Черные и белые метки отвечают нуклео- и электрофильной природе атомов соответственно. Стрелки указывают возможность вращения фрагментов вокруг осей (проведенных через конкретные связи раскрытых форм) и соответствуют разным способам замкнуть новый цикл.

скелету бицикла максимального числа кратных связей (а именно, четырех) и дополнительных связей к экзозаместителям в положениях 3 и 6. Во-вторых, сопоставление замещенной структуры с донорно-акцепторным паттерном схемы 6 дает эвристическую подсказку о полярной природе заместителей. Наконец, сопоставление исходных структур на схеме 5 со структурами на схемах 2, 4 позволяет однозначно приписать нейтральный, катионоидный или мезоионный тип исходному бициклу. (Заметим в этой связи, что реакции (1)—(12) на схеме 5 пронумерованы так, что четные номера отвечают катионам, а нечетные — мезоионным структурам; реакции (15), (16) должны быть характерны для нейтральных гетероциклов.)

Для осуществления планируемых превращений требуется располагать субстратами (в первую очередь, производными оксазолопиридинов) с широкой вариативностью функций в положениях 2, 3 и 5. Заметим, что синтез таких функциональных производных оксазолопиридинов (в особенности 5-замещенных) — чрезвычайно слабо разработанная область гетероциклического синтеза. Неудивительно поэтому, что предсказываемые трансформации замещенных оксазолопиридинов до сих пор не были обнаружены. В этой связи, обсуждая конкретные субстраты, способные к новым рециклизациям, мы попытаемся дать оценку также и стратегии их синтеза.

Планирование реакции (1). В соответствии с гипотезой альтернирования, катион оксазолопиридиния должен быть замещен в положение 3 акцепторной группой, например, ацильной. Ожидаемое превращение может выглядеть следующим образом (схема 7):

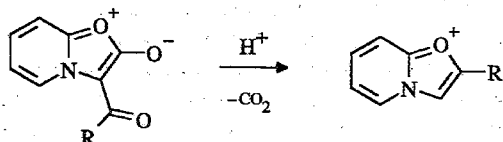
Схема 7



Очевидно, что случай $R' = R''$ соответствовал бы неизвестной вырожденной перегруппировке. Пример превращения такого типа описан для нейтральных 4-ацил(карбокси)оксазолов [39]. Тем не менее, подобная перегруппировка не известна ни для оксазольевых катионов, ни для аннелированных по связи C—N (как в нашем случае) структур. Требуемые для экспериментального подтверждения этой реакции 3-ацилкатионы оксазолопиридиния до сих пор не известны. Для их синтеза можно предложить стратегию, заключающуюся в наращивании оксазольного цикла на фрагмент NCO пиридона-2 через кислородный атом. Известно, что реакция солей пиридона-2 с ацетиленом приводит к образованию 2-винилоксипиридинов, которые действием брома можно подвергнуть циклизации в катион оксазолопиридиния. Мы полагаем, что в аналогичную реакцию с пиридоном могли бы вступать кетоны ацетиленового ряда — метил(арил)этинилкетоны. Тогда при циклизации соответствующих O-винилпроизводных могли бы образоваться требуемые 3-ацилпроизводные, способные к обратимому раскрытию цикла с образованием изомерных (также 3-ацильных) катионов в соответствии со схемой 7. Исходя из правила альтернирования можно полагать, что движущей силой процесса (слева направо) являлся бы более донорный характер группы R'' по сравнению с группой R' . Представляет интерес оценить движущие силы этого превращения с позиций квантовой химии.

Планирование реакции (2). В соответствии с гипотезой альтернирования, элиминируемый одноуглеродный фрагмент (атом C₍₂₎ исходной системы) должен быть электрофилен, т. е. может представлять собой, например, молекулу двуокиси углерода. Тогда исходные вещества — известные мезоионные 2-оксо-3-ацилоксазолопиридины, которые могли бы трансформироваться в катионы оксазолопиридиния (схема 8):

Схема 8



Проблема лишь в том, насколько легко этот процесс будет протекать как «one-pot»-превращение.

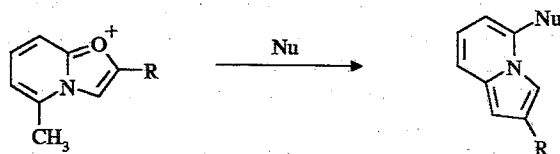
Планирование семейства реакций (3). Прототипом такого семейства рециклизаций может служить реакция Юрьева (обмен гетероатома в фуране и его аналогах). Как уже отмечалось, именно для этого семейства рециклизаций известен прецедент, когда группа X — первичный амин. Во-первых, разумно изучить перспективы достаточно простых реакций обмена кислородного гетероатома оксазолопиридиния на новый гетероатом — азот или серу — с образованием, соответственно, мостиковых имидазопиридинов или тиазолопиридинов. Возможно, перспективными нуклеофилами могут оказаться селенид- и теллурид-ионы. Во-вторых, менее тривиальным превращением будет являться замена кислородного атома на углеродный (бинуклеофильный) центр, скажем, при использовании алкиллитиевых или алкилмагниевых реагентов, анионов нитрометана, ДМСО (возможно, малоновой кислоты), реагента Реформатского и т. д. Результирующими соединениями, очевидно, окажутся 1-замещенные индолизины.

Планирование реакции (4). Эта перегруппировка («чистый» случай перегруппировки Димрота в ряду азолов) наименее вероятна. Тем не менее, существует прецедент ее протекания для мезоионного азааналога рассматриваемой системы — 2-метилимино-окса-3,4-дiazоло[3,2-a]пиридина [40]. В этой связи можно ожидать аналогичной изомеризации и для

случая мезоионного 2-алкилиминопроизводного оксазоло[3,2-*a*]пиридинов. Синтез исходной структуры требует, по-видимому, N-алкилирования пиридона-2 производными бромацетамида с последующей циклизацией.

Планирование семейства реакций (5)—(8). Как следует из данных схемы 5, в реакциях (5)—(8) в формирование нового азольного цикла вовлекается группа X, первоначально расположенная в положении 5 исходного оксазолопиридина. По правилу альтернирования эта группа должна быть донорной, причем в раскрытой форме она окажется α -заместителем в пиридиновом кольце, а следовательно, ее нуклеофильные свойства должны проявляться достаточно ярко. Примером такого заместителя могли бы служить группы NH_2 , OH , SH и даже метильная группа. В последнем случае (схема 9) рециклизация позволила бы осуществить выход к не известному до сих пор классу 5-замещенных индолизинов, как, например, при протекании реакции (5):

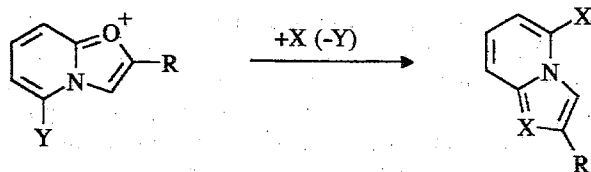
Схема 9



Нами уже осуществлен синтез требуемых для такой реакции 5-метилоксазоло[3,2-*a*]пиридинов [3]. Вполне вероятно, что подобная рециклизация может иметь место и в случае катионов тиазоло- и имидазопиридиния.

Планирование семейства реакций (9)—(12). Отличительной особенностью этого семейства рециклизаций является требование замкнуть новый цикл по атому C(5) исходной системы. В соответствии с правилом альтернирования атом C(5) исходного бицикла должен быть электрофилен. Разумно предположить, что для легкого образования новой связи при атоме C(5) этот атом мог бы содержать некую уходящую группу Y, вытесняемую в ходе рециклизации. (Эта группа не указана на диаграммах схемы 5, поскольку, в отличие от всех остальных атомов, не входит ни в один из циклов.) Пример одного из таких превращений для реакции (10) мог бы выглядеть следующим образом (схема 10):

Схема 10



Нуклеофильная группа X может являться либо внешним нуклеофилом (например, молекулой аммиака или амина), как в реакциях (9), (10), либо присутствовать в боковой цепи исходного субстрата в реакциях (11), (12).

Требуется, очевидно, синтезировать исходные оксазолопиридины с уходящей группировкой (например, атомом галогена) в положении 5. В настоящее время мы разрабатываем пути синтеза таких оксазолопиридинов (как мезоионных, так и катионоидных), используя в качестве исходных субстратов в реакции с галогенкарбонильными соединениями 2,6-замещенные пиридины (2,6-дигалоген-, 2,6-диалкокси-, 2-галоген-6-алкоксипиридины). Более доступными субстратами являются тиааналоги указанных оксазолопиридинов; маловероятно, однако, чтобы связь C—S подвергалась столь же легкому гетеролизу, что и связь CO (ср. схемы 3в,д).

Особенности реакций (13)—(16). Субстратами для протекания рециклизаций (13), (14) могли бы служить как катионоидные или мезоионные структуры ($Y=O$), так и незаряженные структуры имидазопиридинов ($Y=N$). В первых двух случаях ($Y=O$) начальной стадией должно быть размыкание оксазольного цикла, тогда как в случае $Y=N$ первоначальной стадией может служить замыкание азаиклазиновой структуры (как в известной реакции на схеме 36) с последующим гидролитическим расщеплением такого трициклического интермедиата с образованием нового бицикла.

Рециклизация по типу реакции (16) известна лишь для моноциклического 3-цианопиридина. Попытки ее реализации в ряду 6-цианоиндолизинов пока не привели к успеху [41], а для случая 6-цианопроизводных имидазо[1,2-*a*]пиридинов не предпринимались вовсе. Возможным субстратом для ее протекания мог бы служить достаточно активированный для нуклеофильной атаки 6-циано-8-нитроиндолизин или его 1-азааналог. Перегруппировка (15) представляет собой известный пример классической перегруппировки Димрота ($X=N$) или Коста—Сагитуллина ($X=CH$) (ср. со схемой 3а). Эта реакция не представляет принципиальной новизны, однако ее протекание как последовательного процесса, сопровождающего другую рециклизацию (см. ниже), представляет специфический интерес.

ВЫРОЖДЕННЫЕ, ПАРАЛЛЕЛЬНЫЕ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ РЕЦИКЛИЗАЦИИ

Вырожденные рециклизации. Ранее нами был сформулирован простой симметричный критерий, при котором рециклизация данного гетероцикла может быть вырожденной или «почти вырожденной» (квазивырожденной) [11]. Этот критерий заключается в наличии специфических элементов симметрии у рециклизационного графа, точнее, особенностей группы автоморфизмов такого графа. Нетрудно видеть, что этот принцип легко обобщить со случая моноциклов на случай бициклических гетероциклов. Для этого элементы симметрии следует искать в структуре рециклизационного графа, показанного в левом столбце схемы 5. Наличие требуемых элементов симметрии имеется у графов реакций (1), (3), (4), (6), (8), (9), (11), (15), (16) и отсутствует у остальных графов. (Требуется, разумеется, отождествить метки гетероатомов, заменяя, если нужно, пары гетероатомов набора (X, Y, N, O) на идентичные.) Для перечисленных случаев теоретически возможно протекание как вырожденных рециклизаций (когда структуры исходных и конечных структур неразличимы), так и квазивырожденных (когда разница в структуре исходной и конечной систем состоит лишь в наличии «метки» — заместителя или гетероатома).

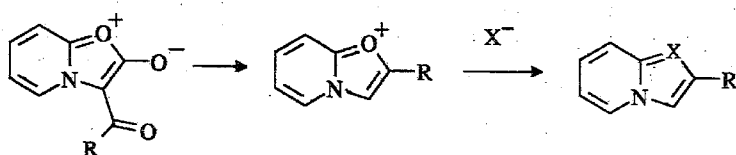
Параллельные рециклизации. В ряде случаев исходные субстраты реакций на схеме 5 либо отличаются лишь числом/расположением функций, либо вообще одинаковы по структуре. В таких случаях мы не можем сделать априорного заключения о направлении рециклизации. Можно лишь ожидать однозначного направления раскрытия, но селективность замыкания нового цикла не вполне определена. Наиболее наглядно эта ситуация представлена для раскрытых форм на схеме 6, где линии со стрелками показывают возможные оси вращения ациклических фрагментов перед замыканием нового цикла, а наличие нескольких осей равнозначно протеканию параллельных процессов. В частности, наиболее вероятны параллельные процессы при реакции катионоидных субстратов, как, например, в реакциях (1), (5), (7), (9), (11), (13), при действии внешнего нуклеофила. В этих реакциях конкурентный процесс может протекать по типу реакции (3) (реакция Юрьева) с простым обменом гетероатома в положении 1 на

внешний нуклеофил. Аналогично, в случае раскрытия 3- и/или 5-замещенных мезоионных систем по связи C(2)—O образуется полидентантная система, способная к конкурентным замыканиям нового азольного цикла (ср. реакции (6), (8), (10), (12), (14)). Наконец, конкурентное замыкание шестичленного цикла возможно и в случае пары реакций (15), (16).

Более интересным случаем являются последовательные рециклизации, когда образующийся продукт рециклизации является подходящим субстратом для новой рециклизации.

Двойная рециклизация азольного цикла. Мы возлагаем большие надежды на возможность протекания последовательных рециклизаций с использованием мезоионных 3-ацилзамещенных структур. Первой из рециклизаций может являться превращение по реакции (4) с образованием катиона оксазолопиридиния, склонного к новым рециклизациям по разнообразным направлениям, например, по реакции (3) (схема 11):

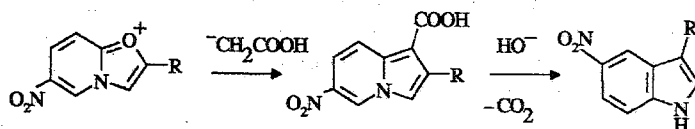
Схема 11



Как известно, классический путь синтеза катионов оксазолопиридиния включает реакцию пиридона с галогенкетонами, тогда как ожидаемая рециклизация (3) мезоионных систем (получаемых из пиридона, галогенуксусной кислоты и (галоген)ангидридов кислот) позволит синтезировать такие катионы с более широкой вариативностью функций R в положении 2. В свою очередь, остаток карбоновой кислоты R будет входить в структуру дальнейших продуктов новых рециклизаций.

Последовательная рециклизация оксазольного и пиридинового циклов. Мы придаем исключительно важное значение возможной реакции обмена кислородного атома оксазолопиридиния на углеродный атом с возможным образованием индолизин-1-карбоновых кислот (и их эфиров), которая будет протекать по уравнению (4) (X — углеродный атом). Хорошо известно, что такие кислоты индолизинового ряда склонны к весьма легкому (кислотному и щелочному) декарбоксилированию. Если нам удастся осуществить подобное внедрение углеродного атома на примере 6(8)-нитрозамещенных оксазоло[3,2-*a*]пиридинов, то образующиеся 6(8)-нитроиндолизины или их 1-карбоксипроизводные будут способны к дальнейшей трансформации в 5(7)-нитроиндолы по Косту—Сагитуллину, т. е. по уравнению (15) (схема 12).

Схема 12



Нетрудно вообразить уникальную «тройную рециклизацию» (суперпозиция схем 11, 12), где мезоионная система (а) превращалась бы в катион, (б) катион превращался бы в индолизин и (в) индолизин превращался бы в индол. В этой связи особый интерес вызывает возможность синтеза и изучение реакционной способности исходных 2-оксо-3-ацил-6(8)-нитропро-

изводных оксазолопиридинов. Нетрудно предвидеть, что по своей реакционной способности эти системы и образующиеся из них катионы могут быть амбидентными по отношению к нуклеофилам, раскрывая оксазольный либо пиридиновый цикл. Химическое строение катионоидной системы можно образно представить в виде крепко сжатой пружины в форме латинской буквы S, концы которой (прижатые с разных сторон к связи CN бицикла) могут распрямиться с любой стороны. Синтез таких производных до сих пор не известен, хотя их прямой предшественник — 1-карбоксиметил-5-нитропиридон-2 описан в литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первом из сообщений настоящего сериала [10] мы ограничились классификацией простых трансформаций гетероциклов и перечислением «недостающих» рециклизаций моноциклических гетаренов, адресуя эти предсказания широкому кругу химиков-органиков. В настоящем сообщении мы дополнили компьютерный перебор интересных и до сих пор не известных рециклизаций мостиковых 5+6 гетероциклов собственной экспертной оценкой вероятности их протекания, декларируя наше собственное намерение обнаружить предсказанные реакции экспериментально. Предварительные результаты наших экспериментальных исследований оказались достаточно обнадеживающими [42, 43] и послужат предметом дальнейших публикаций.

Авторы выражают признательность членам молодежного научного коллектива (А. В. Ефимову, С. В. Боженко, Д. А. Майбороде, И. А. Орловой, К. Ю. Пасичниченко, А. А. Цисевичу), активно участвующим в экспериментальной реализации поставленных задач, а также Д. Е. Лушникову — соавтору создания компьютерной программы GREH.

Е. В. Бабаев признателен фонду РФФИ (грант 96-03-32953), Центру фундаментального естествознания (грант 95-0-9.4-222), а также фонду Volkswagen Stiftung и компании Nippon Soda за щедрое финансирование исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лушников Д. Е., Бабаев Е. В. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1299.
2. Бабаев Е. В. // ХГС. — 1995. — № 8. — С. 1141.
3. Бабаев Е. В., Ефимов А. В., Майборода Д. А. // ХГС. — 1995. — № 8. — С. 1104.
4. Бабаев Е. В., Торочешников В. Н., Бобровский С. И. // ХГС. — 1995. — № 9. — С. 1235.
5. Майборода Д. А., Бабаев Е. В. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1445.
6. Kekule A. Über die Konstitution des Pyridines. — Berlin: Verlag Chemie, 1929. — Bd 2. — S. 768.
7. Plas van der H. C. Ring Transformation of Heterocycles. — L.: Academic Press, 1973. — Vol. 1, 2.
8. Babaev E. V., Lushnikov D. E., Zefirov N. S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1993. — Vol. 115. — P. 2416.
9. Babaev E. V., Zefirov N. S. // Bull. soc. chim. Belg. — 1992. — Vol. 101. — P. 67.
10. Бабаев Е. В., Зефирова Н. С. // ХГС. — 1992. — № 6. — С. 808.
11. Babaev E. V., Zefirov N. S. // J. Mathem. Chem. — 1992. — N 11. — P. 65.
12. Zefirov N. S., Tratch S. S. // Chem. Scripta. — 1980. — Vol. 15. — P. 4.
13. Zefirov N. S. // Acc. Chem. Res. — 1987. — Vol. 20. — P. 237.
14. Zefirov N. S., Tratch S. S. // Analyt. Chim. Acta. — 1990. — Vol. 235. — P. 115.
15. Fujita S. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1986. — Vol. 26. — P. 205.
16. Fujita S. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 1988. — Vol. 28. — P. 128.
17. Herges R. // Tetrah. Comput. Methodology. — 1988. — Vol. 1, N 11. — P. 15.
18. Бабаев Е. В. Дисс. ... канд. хим. наук. — М.: МГУ, 1987.
19. Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1990. — № 6. — С. 758.
20. Valentin K., Tawins A. // Tetrah. Lett. — 1966. — Vol. 30. — P. 3621.
21. Paudler W. W., VanDahm R. A., Park Y. N. // J. Heterocycl. Chem. — 1972. — Vol. 9. — P. 81.

22. *Tschitschibabin A.* // *Ber.* — 1926. — Bd 59. — S. 2048.
23. *Hajos Gy., Messmer A.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 809.
24. *Hajos Gy., Messmer A., Koritsanszky T.* // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52. — P. 2015.
25. *Lawson A., Miles D. H.* // *J. Chem. Soc.* — 1959. — N 3. — P. 2865.
26. *Lawson A., Miles D. H.* // *J. Chem. Soc.* — 1960. — N 2. — P. 1945.
27. *Petride H., Railenau D.* // *Rev. Roum. Chim.* — 1988. — Vol. 33. — P. 729.
28. *Petride H.* // *Rev. Roum. Chim.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1299.
29. *Boyd G. V., Wright P. H.* // *J. Chem. Soc. (C).* — 1970. — Vol. 10. — P. 1485.
30. *Bradsher C. K., Zinn M.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1964. — Vol. 1. — P. 219.
31. *Pauls H., Kroenke F.* // *Chem. Ber.* — 1976. — Bd 109. — S. 3646.
32. *Bradsher C. K., Brandau R. D., Boilek J. E., Hough T. L.* // *J. Org. Chem.* — 1969. — Vol. 34. — P. 2129.
33. *Katritzky A. R., Zia A.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1982. — Vol. 11. — P. 131.
34. *Markl G., Pflaum S.* // *Tetrah. Lett.* — 1987. — Vol. 28. — P. 1511.
35. *Sato H., Miyasaka T., Arakawa K.* // *Yakugaku Zasshi.* — 1977. — Vol. 97. — P. 422; *C. A.* — 1977. — Vol. 82. — 1022555.
36. *Бабаев Е. В.* // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева)* — 1994. — Т. 38. — С. 54.
37. *Бабаев Е. В.* // *ХГС.* — 1993. — № 7. — С. 937.
38. *Babaev E. V.* / *AIP Conference Proceedings.* — Vol. 330. (ECCC 1. Comput. Chem. — Nancy, France, May 1994.). — Woodbury, NY: AIP Press, 1995. — P. 746.
39. *Корнфорт Д.* *Гетероциклические соединения* / Ред. Эльдерфилд Р. — Т. 5. — С. 242.
40. *Molina P., Alajarin M., Perez de Vega M. J., Foces-Foces M. C., Hernandez C. F.* // *Chem. Ber.* — 1988. — Bd 121. — S. 1495.
41. *Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Громов С. П., Пасешиченко К. А., Бундель Ю. Г.* // *ХГС* — 1987. — № 2. — С. 209.
42. *Babaev E. V., Bozhenko S. V., Efimov A. V.* // 12th Symposium Chem. Heterocycl. Comp., Brno 1—4 Sept. 1996. — Abstract of papers. — P. 21.
43. *Бабаев Е. В., Майборода Д. А., Ефимов А. В., Пасишниченко К. Ю., Мигачев Д. Ю.* // *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов.* — Саратов, 1996. — С. 200.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова
Москва, 119899

Поступило в редакцию 15. 10. 96