

Л. И. Беленький, Н. Д. Чувылкин

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РЯДУ АЗОЛОВ\*

На основе анализа результатов квантово-химических расчетов модельных систем и опубликованных экспериментальных данных рассмотрено влияние структуры азолов на их способность к реакциям электрофильного замещения, протекающим по традиционному механизму присоединения—отщепления или через образование илидов.

### МЕСТО АЗОЛОВ СРЕДИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Разнообразие свойств гетероароматических соединений настоятельно требует классификации, основанной не только, а может быть, и не столько на таких структурных признаках, как размер кольца, число, природа и взаимное расположение гетероатомов, сколько на особенностях электронного строения различных гетероциклических систем. Основы такой классификации были заложены А. Альбертом, выдвинувшим представление о  $\pi$ -избыточных и  $\pi$ -дефицитных гетероциклах [1]. Если взять за «точку отсчета» бензол, то введение в него электронодонорных заместителей, например, OH или NH<sub>2</sub> приводит к повышению, а введение электроноакцепторных заместителей, например, NO<sub>2</sub> — к понижению  $\pi$ -электронной плотности в цикле. Задолго до возникновения электронной теории в органической химии существовали представления о том, что формальная замена винилового фрагмента на O или NH приводит к активированным (по отношению прежде всего к процессам, которые мы теперь называем реакциями ароматического электрофильного замещения) системам фурана или пиррола, напоминающим по свойствам фенол или анилин, а замена фрагмента CH на N — к дезактивированному пиридину, похожему по свойствам на нитробензол. А. Альберт обратил внимание на то, что рассматриваемая аналогия в соответствии с данными квантово-химических расчетов распространяется и на  $\pi$ -электронные плотности в гетероциклах, в связи с чем он назвал пятичленные гетероароматические системы с одним гетероатомом  $\pi$ -избыточными, а азины —  $\pi$ -дефицитными.

Азолы были отнесены А. Альбертом к  $\pi$ -избыточным системам, поскольку в них, по его мнению, эффект гетероатома «пиррольного» типа преобладает над влиянием «пиридинового» атома азота. Действительно, ниже на большом числе примеров будет показано, что многие азолы, в том числе триазолы и тетразолы, способны вступать в реакции электрофильного замещения в мягких условиях. Вместе с тем в целом по реакционной способности (в том числе и при электрофильном замещении) азолы занимают промежуточное положение между  $\pi$ -избыточными пятичленными системами с одним гетероатомом и  $\pi$ -дефицитными азинами. Это соответствует их структуре, включающей один гетероатом «пиррольного» типа и один или несколько «пиридиновых» атомов азота. В связи с указанным уместна и целесообразна предложенная А. Ф. Пожарским классификация азолов как  $\pi$ -амфотерных систем [2].

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

Весьма плодотворный подход к количественной оценке реакционной способности, основанный на использовании полуэмпирических закономерностей типа уравнения Гаммета и широко применяемый в ряду пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом [3], из-за недостатка необходимых экспериментальных данных нельзя пока приложить к азолам. Кажущиеся привлекательными оценки реакционной способности, основанные на простейших квантово-химических расчетах, по-видимому, неперспективны. Например, предложенный в книге [2] (с. 70) в качестве показателя  $\pi$ -избыточности или  $\pi$ -дефицитности так называемый « $\pi$ -баланс», т. е. сумма рассчитанных методом Хюккеля  $\pi$ -зарядов на углеродных атомах гетероцикла, явно не соответствует такому назначению. Непригодность обсуждаемого индекса для количественных оценок видна уже из рассмотрения соответствующих данных для пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом [2] (с. 62), из которых можно сделать вывод о том, что тиофен является более  $\pi$ -избыточной системой, чем фуран. Между тем из большого количества кинетических данных следует обратное соотношение: фуран приблизительно на 2 порядка активнее тиофена в реакциях электрофильного замещения [3]. Учитывая сказанное, никак нельзя на основании величин  $\pi$ -баланса для азолов делать вывод о большей активности серосодержащих соединений — тиазола и изотиазола — по сравнению с кислородными аналогами. Более того, как будет показано ниже, тиазол менее активен, чем оксазол в реакциях электрофильного замещения. В любом случае расчеты нейтральных молекул относятся к статическому их состоянию и не учитывают ни механизма, ни условий реакции.

Поэтому при рассмотрении реакций электрофильного замещения азолов приходится ограничиваться полуколичественными и качественными оценками при обязательном учете условий и механизма реакций. Такой подход был реализован при анализе электрофильного замещения гетероароматических соединений различных типов в обзоре [4]. В настоящей работе сделана попытка суммировать имеющиеся данные о механизме реакций электрофильного замещения в ряду азолов, и дать общую оценку их реакционной способности на основе как литературных данных, включая появившиеся за последние 10 лет после публикации (см. обзор [4]), так и полученные нами результаты расчетов модельных систем стандартным полуэмпирическим методом MNDO [5], дополненные расчетами индексов  $i_{AV}$  [6], отражающих увеличение или уменьшение прочности связей А—В при структурных изменениях, а также оценками потенциалов ионизации по теореме Купманса.

Общие сведения о механизмах электрофильного замещения в ряду азолов представлены в монографии [2], некоторые аспекты рассматриваются в последующих разделах настоящего обзора. Здесь же отметим, что, в противоположность установившемуся мнению о принципиально едином механизме реакций электрофильного замещения, в случае азолов следует рассматривать по меньшей мере два общих механизма.

Первый из них — несомненно традиционный механизм присоединения—отщепления, в процессе которого образуется катионный  $\sigma$ -комплекс (интермедиат Уэланда). Как будет показано ниже, преимущественным местом атаки электрофила при таком механизме является атом  $C_{(4)}$  в случае 1,2-азолов и  $C_{(5)}$  — 1,3-азолов.

Все возрастающее внимание привлекают реакции, протекающие по так называемому илидному механизму. Ключевыми стадиями в этом механизме являются отщепление протона с образованием карбанионного центра и присоединение электрофила по этому центру, т. е. речь в сущности идет о механизме отщепления—присоединения, однако возникновение карбанионного центра облегчается предшествующим образованием азолиевого катиона за счет присоединения электрофила (в том числе протона) по «пиридиновому» атому азота. Отличительным признаком реакций, идущих

по илидному механизму, может служить их специфическая направленность — замещение водорода при углеродном атоме, находящемся между «пиридиновым» азотом и гетероатомом пиррольного типа. Такими положениями являются С<sub>(2)</sub> в 1,3-азолах, а также С<sub>(2)</sub> и С<sub>(5)</sub> в 1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазолах, С<sub>(3)</sub> и С<sub>(5)</sub> в 4-R-1,2,4-триазолах, С<sub>(5)</sub> в 1,2,4-оксадиазолах, 1,2,4-тиадиазолах, 1-R-1,2,4-триазолах и 1-R-тетразолах. Причины такой направленности будут рассмотрены при обсуждении правил ориентации в ряду азолов.

Мы не будем касаться как не имеющих общего значения механизмов электрофильного С-замещения азолов, не замещенных по атому азота, которое может протекать с участием азолатных анионов (см. обзор [4]), а также замещения водорода при «пиррольном» атоме азота. Отметим лишь, что последняя реакция, вероятно, включает атаку электрофила по «пиридиновому» атому азота с последующим депротонированием «пиррольного» атома азота [2].

### СВОЙСТВА АЗОЛОВ КАК ОСНОВАНИЙ И ИХ ОТНОСИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЕАКЦИЯХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Как известно, благодаря, главным образом, работам Марино [3, 7], при электрофильном замещении в зависимости от реакции пиррол превосходит фуран по реакционной способности на 5—7 порядков, а тиофен менее активен, чем фуран, на 1—3 порядка. Есть все основания полагать, что зависимость реакционной способности от природы гетероатома  $NR > O > S$  сохраняется и для азолов. При этом, однако, следует учитывать, что на поведение азолов в условиях электрофильного замещения весьма существенное и часто определяющее влияние оказывают их свойства как оснований. Последние определяют соотношение свободного основания и сопряженной кислоты в условиях реакции и, следовательно, форму, в которой соединение вступает в реакцию. В любом случае для реакций, идущих по механизму присоединения—отщепления, кислотная среда, а также присутствие протонных или апротонных кислот в качестве катализаторов снижают активность азолов либо вследствие того, что они вступают в реакцию в сильно дезактивированной форме сопряженной кислоты, либо из-за резкого уменьшения концентрации свободного основания. Влияние кислотной среды на реакции, протекающие по илидному механизму, не столь очевидно, поскольку такая среда должна облегчать образование азолиевого иона, но затруднять отщепление протона от последнего с возникновением иллада. Имея в виду, однако, что отщепление протона от азолиевого иона является, по-видимому, лимитирующей стадией всего процесса, а образование катиона азолия может происходить без участия протона среды, за счет самого электрофильного агента, предпочтительно проводить такие реакции в условиях, близких к нейтральным.

Учитывая огромные различия в силе азолов как оснований, достигающие почти 15 единиц  $pK_a$  (см. табл. 1), сопоставление азолов по активности представляет большие трудности. В ряде случаев рассчитанные квантово-химическими методами энергии протонирования  $\Delta E_H$  (величины сродства к протону PA) или заряды на атомах удовлетворительно согласуются с экспериментальными значениями  $pK_a$  азолов [12, 14, 15]. В частности, как показывает рис. 1, описанная в работе [14] линейная корреляция величин  $pK_a$  имидазола, пиразола, 1,2,3-триазола и тетразола со значениями PA, полученными по формуле

$$PA = \Delta H_f(H^+) + \Delta H_f(HetN) - \Delta H_f(HetN_2^+),$$

где энтальпия образования протона  $\Delta H_f(H^+) = 367,2$  ккал/моль, а  $\Delta H_f(HetN)$  и  $\Delta H_f(HetN_2^+)$  — энтальпии образования азолов и продуктов их

Сопоставление азолов как оснований

Азол	$pK_a$ (вода, 25 °C)*	РА, ккал/моль
N-Метилимидазол	7,33	
Имидазол	6,95	213,6
1-Метил-1,2,4-триазол	3,20	
Тиазол	2,53	199,8
Пиразол	2,52	194,5
1,2,4-Триазол	2,45	198,1* <sup>4</sup>
N-Метилпиразол	2,06	
1-Метил-1,2,3-триазол	1,25	
1,2,3-Триазол	1,17	192,0* <sup>4</sup>
2-Метил-1,2,3-триазол	<1	
Оксазол	0,8	200,7
Изотиазол	-0,51	209,8
1,3,4-Оксадиазол	(-1,56)* <sup>2</sup>	184,8
Тетразол	-2,68* <sup>3</sup>	184,1* <sup>4</sup>
Изоксазол	-2,97	184,4
1,2,4-Оксадиазол	(-4,00)* <sup>2</sup>	
1,2,5-Тиадиазол	-4,9	
1,2,3-Оксадиазол	(-5,95)* <sup>2</sup>	
Фуразан	(-7,64)* <sup>2</sup>	

\* Если не оговорено дополнительно, значения  $pK_a$  цитируются по [8], где использованы величины, суммированные в работах [9—11].

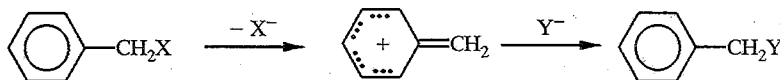
\*<sup>2</sup> Оценки на основании квантово-химических расчетов в базе STO-3G из работы [12].

\*<sup>3</sup> Экспериментальные данные [13].

\*<sup>4</sup> Данные [14].

N-протонирования, рассчитанные с помощью варианта MNDO — PM-3, сохраняется и при использовании величин этих энтальпий, полученных методом MNDO. Той же линейной зависимости соответствуют и данные для тиазола и 1,3,4-оксадиазола, однако значения РА для оксазола и изотиазола существенно отклоняются от прямой. По-видимому, лучшее соответствие между расчетными и экспериментальными величинами, характеризующими кислотно-основные свойства азолов, может быть найдено при учете в квантово-химических расчетах эффекта специфической сольватации (гидратации) [16].

Общая оценка активности азолов независимо от их свойств как оснований и способности вступать в реакции электрофильного замещения в реальных условиях может быть сделана при исследовании пиролиза и сольволиза соответствующих аналогов бензилгалогенидов и бензиловых эфиров, которые проводятся в нейтральной среде. В настоящее время общепринято, что интермедиаты таких реакций напоминают катионные  $\sigma$ -комплексы:



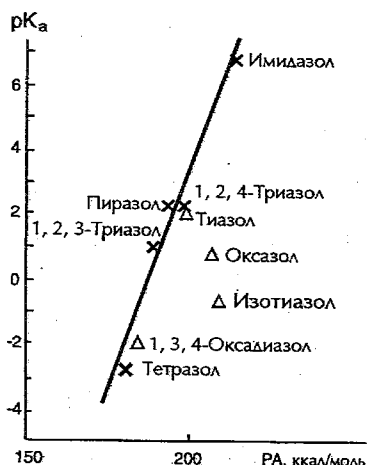


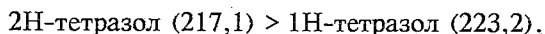
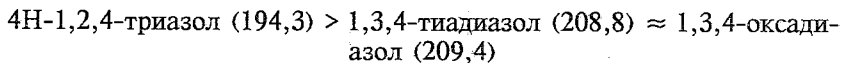
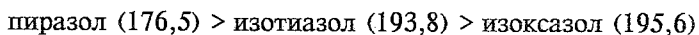
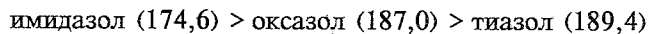
Рис. 1. Корреляция экспериментальных величин  $pK_a$  некоторых азолов (вода, 25 °C) с рассчитанными методом MNDO значениями средства к протону (РА), ккал/моль (x — совпадают с данными работы [14], Δ — рассчитаны в настоящей работе).

Такая точка зрения подтверждается тем, что для бензилгалогенидов и бензиловых эфиров, имеющих в бензольном кольце различные заместители, наблюдается линейная корреляция гамметовского типа при использовании электрофильных констант  $\sigma^+$ . Подобная корреляция существует и для гетероароматических аналогов обсуждаемых бензильных производных, причем каждый гетероароматический остаток можно охарактеризовать константой «заместителя», что формально соответствует замене одной или двух виниленовых групп фенильного остатка на NH, O, S и одной (или нескольких) группировок  $-\text{CH}=\text{}$  в оставшихся виниленовых группах — на  $-\text{N}=\text{}$ . Получаемые таким образом константы «заместителей»  $\sigma_{\text{Ag}}^+$  позволяют вычислить факторы парциальной скорости для различных положений в молекулах азолов, однако использовать их можно только для грубой оценки реакционной способности в реакциях, идущих по схеме присоединения—отщепления. Последнее следует уже из того, что между значениями  $\sigma_{\text{Ag}}^+$ , полученными по данному пиролизу и сольволизу, существует расхождение не только по абсолютной величине, что естественно для реакций, имеющих разные константы  $\rho$ , но и, в некоторых случаях, по знаку. Такие различия, обусловленные специфической сольватацией [17], естественно, по-разному проявляются для различных положений цикла. Тем не менее сопоставление данных о величинах  $\sigma_{\text{Ag}}^+$ , полученных по результатам сольволиза [18—30], позволяет сделать важные выводы [4]: азолы располагаются по величинам  $\sigma_{\text{Ag}}^+$  и, следовательно, по реакционной способности двумя группами между пирролом и пиридином, причем имидазол и пиразол входят в одну группу с фураном и тиофеном, а составляющие другую группу тиазол, изоксазол и изотиазол (данные для оксазола отсутствуют) близки по реакционной способности к бензолу. Таким образом, замена одной группы  $-\text{CH}=\text{}$  в пирроле на  $-\text{N}=\text{}$  снижает реакционную способность примерно так же, как замена группы NH на O или S. Близкие различия в реакционной способности (по крайней мере, для наиболее активных положений) наблюдаются и при переходе от фурана к изоксазолу, а также от тиофена к тиазолу и изотиазолу.

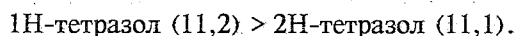
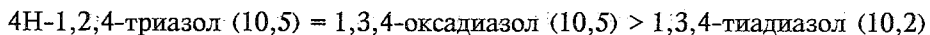
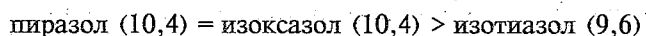
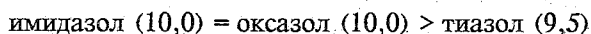
Отбрасывая постоянный член  $\Delta H_f(\text{H}^+)$ , можно попытаться оценить общую реакционную способность азолов по энтальпиям образования азолов и их протонированных форм (табл. 2—5), т. е. по разности

$$\Delta H_f(\text{HetH}) - \Delta H_f(\text{HetH}_2^+),$$

которую можно рассматривать в случае выполнения правила непересечения потенциальных кривых как величину, характеризующую в первом приближении высоту активационного барьера при замещении по механизму присоединения—отщепления:



Полученные результаты качественно согласуются с экспериментальными данными внутри ряда 1,3-азолов, для 1,2-азолов остается неясным относительное положение изотиазола и изоксазола. В случае азолов с тремя и четырьмя гетероатомами неожиданной выглядит высокая активность 2H-тетразола по сравнению с 1H-изомером. Впрочем, отсутствие количественных данных для соединений этих рядов и большая вероятность их превращений (кроме 2H-тетразола) по илидному механизму делают более детальное обсуждение беспредметным. Отметим лишь, что сопоставление изомерных 1,3- и 1,2-азолов во всех случаях говорит о более высокой активности первых, тогда как по экспериментальным данным это очевидно лишь для пары имидазол—пиразол. Возможно, несоответствие в других случаях обусловлено тем, что тиазол и оксазол — существенно более сильные основания, чем изотиазол и изоксазол соответственно. Значения разности орбитальных энергий НВМО и ВЗМО,  $\Delta E_{f-\nu}$  (эВ), которые могут характеризовать реакционную способность, внутри рядов согласуются с упоминавшейся в начале обзора последовательностью  $N > O > S$ , однако рост этих величин при переходе от 1,3- к 1,2-азолам и далее к гетероциклам с тремя и четырьмя гетероатомами трудно объяснить:



В реальных условиях электрофильного замещения имидазол и его производные как наиболее сильные основания вступают в реакции, проводимые в сильноокислой среде, например нитрование и сульфирование, по-видимому, в форме сопряженных кислот, а бромирование в органических растворителях без катализатора и дейтерообмен в тяжелой воде претерпевают в виде свободного основания [31]. Превращения в виде свободного основания, как мы увидим ниже, тем более вероятны для других азолов, являющихся более слабыми основаниями, чем имидазол.

Наиболее полные количественные данные о реакционной способности некоторых азолов получены Катрицким и сотрудниками в результате весьма трудоемких исследований кинетики электрофильного замещения с одновременным выяснением того, в какой форме (свободного основания или сопряженной кислоты) и в какой эффективной концентрации различные субстраты участвуют в реакциях, проводимых в определенных условиях. Для этого были разработаны критерии, основанные на измерении констант скорости реакции при различной кислотности среды, определении активационных параметров и сопоставлении наблюдаемой скорости со скоростью реакции родственного соединения, заведомо существующего в

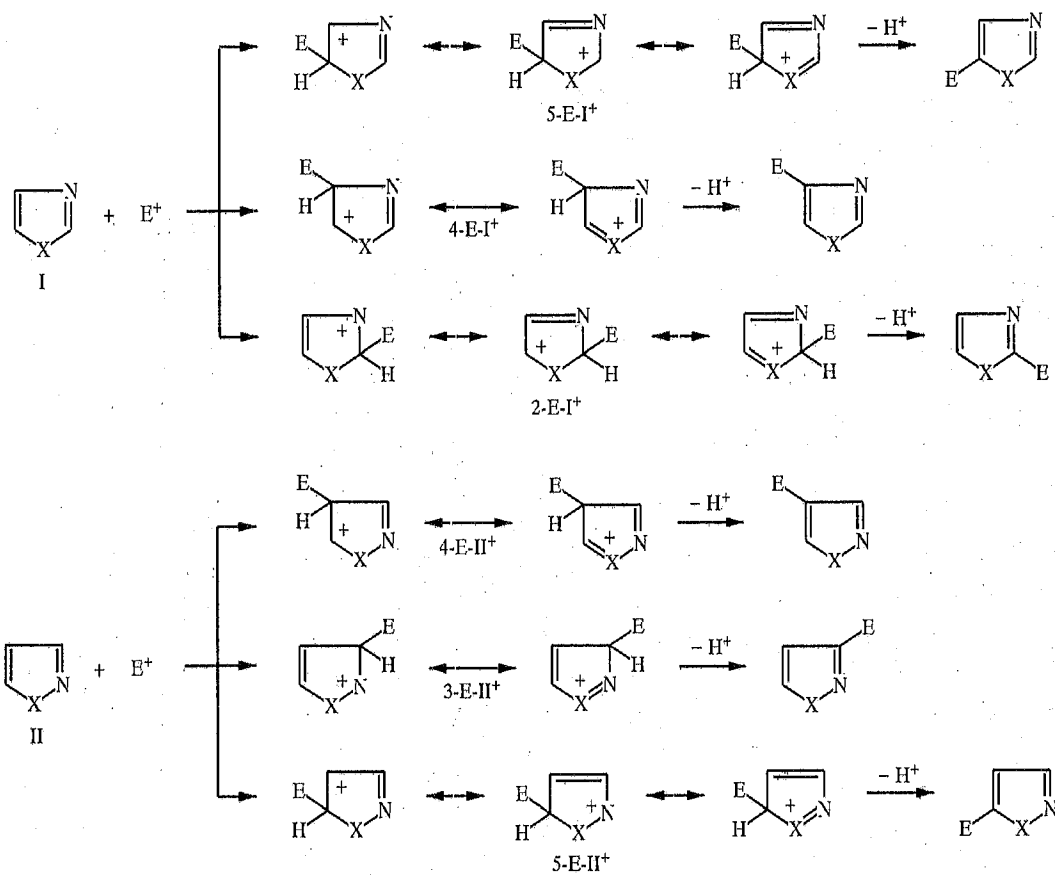
виде катиона, например галоидалкилата [32]. Для имидазола, пиразола, тиазола, изотиазола, изоксазола и некоторых их метилзамещенных получены сопоставимые количественные данные, экстраполированные для изотопного обмена водорода к умеренно кислой среде ( $pD$  0) и температуре 100 °С [33—35], а для нитрования азотной кислотой — пересчитанные к 25 °С и  $H_0$  -6,6 [36—40].

Существенно отметить, что при изотопном обмене водорода все изученные азолы (изоксазол, изотиазол, N-метилпиразол, 3,5-диметилизотиазол, 1,3,5-триметилпиразол) оказались активнее бензола, причем два последних — даже в протонированной форме. По факторам парциальной скорости наиболее активных положений изотиазол и изоксазол уступают тиофену соответственно на 7,5 и 2,5 порядка, а N-метилпиразол располагается между тиофеном и N-метилпирролом. Наиболее реакционно-способный 1,3,5-триметилпиразол активнее N-метилпиррола примерно на 2 порядка. При переходе от нейтрального основания к сопряженной кислоте различия в реакционной способности достигают 6—8 порядков. В более кислой среде (при нитровании) те же 1,2-азолы существенно уступают по реакционной способности не только тиофену, но и бензолу, приближаясь по активности к дезактивированному ацетофенону. Такие различия можно объяснить тем, что при  $H_0 = -6,6$  (75%  $H_2SO_4$ ) субстраты почти полностью протонированы и истинная концентрация свободного основания очень мала. Если нитрованию подвергается сопряженная кислота, то скорость реакции снижается еще на несколько порядков, так что протонированные формы по активности напоминают нитробензол.

Конечно, проведенные оценки в определенной мере условны, так как основаны не на прямых измерениях, а на результатах экстраполяции и пересчета, что, впрочем, совершенно неизбежно при сопоставлении соединений, столь сильно отличающихся по реакционной способности. Последним обстоятельством объясняется и кажущаяся неполнота проведенного выше обсуждения. Например, в случае производных изотиазола имеются данные по нитрованию как свободного основания, так и протонированной формы, а для более сильных оснований, какими являются пиразол и имидазол, приведены сведения о нитровании лишь сопряженных кислот: в тех пределах кислотности среды, где проводилось нитрование, эти соединения практически полностью протонированы. Так или иначе, рассмотренные данные весьма важны для оценки реакционной способности как свободных оснований, так и сопряженных кислот при электрофильном замещении.

#### ПРАВИЛА ОРИЕНТАЦИИ И УСЛОВИЯ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ АЗОЛОВ ПО МЕХАНИЗМУ ПРИСОЕДИНЕНИЯ—ОТЩЕПЛЕНИЯ

Экспериментальное определение основных закономерностей направленности электрофильного замещения азолов нередко затруднено малой доступностью первых членов ряда, что вынуждает делать выводы об ориентации, основываясь на сопоставлении поведения различных замещенных, причем из-за низкой активности многих азолов в реакциях электрофильного замещения чаще используются производные с активирующими заместителями. Кроме того, оценка результатов эксперимента осложняется возможностью протекания реакций по нетрадиционным механизмам, которые включают образование анионов, возникающих за счет депротонирования атома азота (для гетероциклов с незамещенным «пиррольным» азотом) или углерода (прежде всего C(2) в 1,3-азолах). Вместе с тем при учете приведенных ограничений большинство экспериментальных данных, для 1,2- и 1,3-азолов хорошо согласуется с чисто качественным рассмотрением эффекта гетероатома в рамках традиционного механизма присоединения—отщепления с промежуточным образованием катионного  $\sigma$ -комплекса.





Специфические правила ориентации в ряду азолов определяются наличием в их молекулах гетероатомов двух типов. При этом реакция направляется преимущественно в то положение гетероцикла, которое наименее дезактивировано «пиридиновым» атомом азота ( $\beta$ -положение по отношению к  $N_{\text{пирид}}$ ). Это особенно явно проявляется для 1,2-азолов, когда имеет место несогласованная ориентация «пиридинового» и «пиррольного» гетероатомов, причем электрофил вступает преимущественно в положение 4. В случае 1,3-азолов наименее дезактивированное положение совпадает с положением 5, которое наиболее активировано «пиррольным» гетероатомом.

Более детальное рассмотрение катионных  $\sigma$ -комплексов, которые образуются при атаке различных положений азолов [4] (см. с. 1542), показывает, что для реакций, идущих по механизму присоединения—отщепления через катионные  $\sigma$ -комплексы, из-за вклада резонансных структур с двухвалентным положительно заряженным атомом азота особенно неблагоприятно образование 2-замещенных в случае 1,3-азолов и 3- и 5-замещенных — в случае 1,2-азолов. Таким образом, в упомянутых реакциях активность отдельных положений изменяется для 1,3-азолов в ряду:  $5 > 4 \gg 2$  и для 1,2-азолов в ряду —  $4 \gg 3 \approx 5$ .

Проведенная выше качественная оценка правил ориентации подкрепляется результатами квантово-химических расчетов соответствующих  $\sigma$ -комплексов и продуктов N-протонирования (табл. 2 и 3). Преимущественному замещению по положениям 5 в 1,3-азолах и положениям 4 в 1,2-азолах отвечает самая низкая энергия образования соответствующих  $\sigma$ -комплексов по сравнению с энергией образования  $\sigma$ -комплексов при атаке протоном других положений, способных к замещению. С таким направлением электрофильного замещения согласуется и распределение зарядов в 1,2-азолах (наиболее высокий отрицательный заряд на атоме C(4)) и частично (для триазола) — в 1,3-азолах (отрицательный заряд на атоме C(5)). Приведенные последовательности относительной активности различных положений согласуются с рассматриваемыми ниже экспериментальными данными для 1,3- и 1,2-азолов. Отметим также, что, судя по величинам индексов изменения прочности химической связи  $i_{A-B}$ , формальное распределение простых и двойных связей в  $\sigma$ -комплексах наиболее адекватно отражают резонансные структуры с положительно заряженным двосвязанным гетероатомом (упрочнение связей 1—2 и 3—4 с одновременным ослаблением связей 1—5, 2—3, 4—5 в ионах 5-N- $\Gamma^+$ , повышение прочности связей 1—5 с ослаблением связей 3—4 и 4—5 в ионах 4-N- $\Pi^+$ ).

Азолы с тремя и четырьмя гетероатомами вступают в реакции электрофильного замещения труднее. Структура этих гетероциклов такова, что в их молекулах любое свободное положение, которое наименее дезактивировано одним из «пиридиновых» атомов азота, одновременно является  $\alpha$ - или  $\gamma$ -положением к другому (или другим)  $N_{\text{пирид}}$ . Ясно, что реакции этих соединений по традиционному механизму электрофильного замещения маловероятны и, наоборот, возрастает вероятность превращений через илиды или азолатные анионы. Отметим, что экспериментальные результаты имеются практически лишь для наиболее активных из них — триазолов и тетразолов.

Результаты квантово-химических расчетов для 1,3,4-оксадиазола (III, X = O), 1,3,4-тиадиазола (III, X = S) и 4Н-1,2,4-триазола (III, X = NH) приведены в табл. 4. В табл. 5 представлены данные расчетов для 1-Н-тетразола (IV) и 2Н-тетразола (V). При этом для большей наглядности величины зарядов на атомах во всех случаях приведены в последовательности, отвечающей принятой для 1,2- и 1,3-азолов, так что «пиррольные» атомы 4-N 4Н-1,2,4-триазола и 2-N 2Н-тетразола помещаются в одной колонке с атомами 1-N систем III (X = O, S) и IV, а атом 5-C 1-Н-тетразола — с атомами 2-C диазолов. Для атома 5-C 2-Н-тетразола четко выявляется аналогия с атомом 3-C 1,2-азолов.

Результаты квантово-химических расчетов методом MNDO 1,3-азолов (I), продуктов их N-, C-протонирования и C-депротонирования, моделирующих  $\sigma$ -комплексы и биполярные ионы, образующиеся при электрофильном замещении ( $E = H$ ).

Структура (X)	$\Delta H_f^* \Lambda$ ккал/моль	$I_f$ , эВ*	$\Delta E_f \rightarrow \nu$ , эВ*С	Заряды на атомах, $Q$										Индексы изменения прочности химической связи А-В, $i_{A-B}$ (%)									
				1-X	2-C	3-N	4-C	5-C	1-N	2-N	3-N	4-N	5-N	$i_{1-2}$	$i_{1-5}$	$i_{2-3}$	$i_{3-4}$	$i_{4-5}$	$i_{2-N}$	$i_{4-N}$	$i_{5-N}$		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
I (NH)	33,3	9,1	10,0	-0,25	0,05	-0,23	-0,06	-0,06	0,21	0,13	—	0,10	0,11	3,6	2,9	-1,4	2,3	-1,8	0,8	0,0	0,0		
3-H-I <sup>+</sup>	186,9	15,0	9,8	-0,17	0,21	-0,17	0,03	0,03	0,27	0,20	0,27	0,17	0,17	15,5	1,7	-7,4	-0,6	0,5	-2,3	-1,5	-1,5		
5-H-I <sup>+</sup>	207,9	17,4	10,6	-0,27	0,35	-0,21	0,17	0,07	0,27	0,20	—	0,17	0,12	24,7	-16,3	-19,8	27,3	-31,8	-5,4	-4,5	-7,6		
4-H-I <sup>+</sup>	213,5	16,9	10,1	-0,19	0,16	-0,15	0,02	0,24	0,27	0,20	—	0,14	0,18	-16,7	30,8	12,4	-17,6	-31,3	-2,3	-8,3	-5,3		
2-H-I <sup>+</sup>	215,2	17,3	10,4	-0,21	0,16	-0,11	0,02	0,25	0,27	0,13	—	0,18	0,18	-23,0	32,6	-30,9	34,1	-28,1	-6,9	-2,3	-5,3		
3,5-I <sup>+-</sup>	93,9	8,4	8,8	-0,18	0,00	-0,15	-0,18	-0,15	0,21	0,14	0,21	0,12	—	4,0	-1,7	-6,9	-5,1	-10,1	0,8	1,5	—		
3,4-I <sup>+-</sup>	93,9	8,4	8,8	-0,15	0,00	-0,18	-0,15	-0,18	0,21	0,14	0,21	—	0,10	14,9	-2,3	-13,8	-4,0	-8,8	1,5	—	0,8		
3,2-I <sup>+-</sup>	63,0	9,0	10,2	-0,29	0,06	-0,29	-0,05	-0,05	0,21	—	0,21	0,10	0,10	4,0	-2,9	-16,6	-5,1	4,1	—	0,0	0,0		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
I (O)	-8,2	9,7	10,0	-0,14	0,07	-0,22	-0,07	-0,05	—	0,16	—	0,12	0,13	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0
3-H-I <sup>+</sup>	158,3	15,6	9,6	-0,05	0,27	-0,18	0,02	0,06	—	0,23	0,28	0,18	0,20	10,3	-3,5	-5,5	-2,8	1,4	-4,6	-1,5	-2,3
5-H-I <sup>+</sup>	179,8	18,0	10,4	-0,14	0,41	-0,23	0,20	0,06	—	0,23	—	0,19	0,14	16,7	-18,0	-18,4	25,0	-32,7	-7,7	-5,3	-7,6
4-H-I <sup>+</sup>	189,1	17,5	9,8	-0,08	0,17	-0,16	-0,01	0,34	—	0,23	—	0,15	0,20	-21,8	26,2	12,0	-17,0	-32,3	-3,1	-8,3	-7,6
2-H-I <sup>+</sup>	189,6	18,0	10,3	-0,10	0,15	-0,09	-0,01	0,35	—	0,15	—	0,19	0,20	-26,4	27,9	-31,8	34,1	-28,6	-6,9	-2,3	— 7,6
3,5-I <sup>+-</sup>	52,4	8,9	8,7	-0,07	0,03	-0,15	-0,22	-0,10	—	0,16	0,22	0,12	—	4,0	-1,7	-6,9	-5,1	-10,1	0,8	1,5	—
3,4-I <sup>+-</sup>	53,7	8,9	8,7	-0,06	0,05	-0,19	-0,13	0,34	—	0,16	0,22	—	0,13	13,2	-5,2	-7,8	-6,2	-7,8	0,8	—	0,8
3,2-I <sup>+-</sup>	18,5	9,7	10,3	-0,16	0,11	-0,32	-0,05	-0,04	—	—	0,22	0,12	0,13	4,0	-6,4	-17,9	-6,2	5,1	—	0,8	0,0
I (S)	33,2	9,9	9,5	0,31	-0,14	-0,20	-0,02	-0,30	—	0,12	—	0,11	0,11	-19,0	-14,5	2,8	-1,1	1,8	0,8	-1,5	0,8
3-H-I <sup>+</sup>	197,8	15,5	9,1	0,61	-0,07	-0,14	0,07	-0,27	—	0,18	0,27	0,17	0,17	-31,0	4,6	12,9	-15,9	-30,4	0,0	-9,1	-2,3
5-H-I <sup>+</sup>	222,6	16,7	8,8	0,49	0,07	-0,21	0,22	-0,23	—	0,19	—	0,18	0,15	-11,5	-26,7	-15,2	23,3	-28,6	-3,1	-5,3	-6,1
4-H-I <sup>+</sup>	233,8	17,0	9,1	0,62	-0,10	-0,11	0,00	-0,08	—	0,19	—	0,15	0,18	-31,0	4,6	12,9	-15,9	-30,4	0,0	-9,1	-2,3
2-H-I <sup>+</sup>	232,9	17,2	9,1	0,58	-0,10	-0,09	0,02	-0,07	—	0,15	—	0,18	0,18	-35,6	4,1	-29,5	33,0	-25,3	-5,4	-3,0	-3,0
3,5-I <sup>+-</sup>	101,6	8,3	7,7	0,46	-0,23	-0,12	-0,10	-0,46	—	0,12	0,20	0,11	—	-13,8	-5,8	-5,5	-8,5	0,5	2,3	0,0	—
3,4-I <sup>+-</sup>	94,2	8,6	7,7	0,40	-0,20	-0,13	-0,15	-0,38	—	0,12	0,22	—	0,11	-6,9	-16,9	-11,5	-5,7	-3,2	1,5	—	0,8
3,2-I <sup>+-</sup>	74,6	9,5	9,7	0,26	-0,16	-0,24	-0,01	-0,29	—	—	0,22	0,11	0,11	-20,7	-19,2	-10,6	-7,4	6,4	—	-0,8	0,8

\*А Энтальпия образования,  $\Delta H_f^{\circ}$ , ккал/моль.

\*В Потенциал ионизации,  $I_f$ , эВ.

\*С Разность орбитальных энергий НВМО и ВЗМО,  $\Delta E f \rightarrow v$ , эВ.

Результаты квантово-химических расчетов методом MNDO 1,2-азолов (II) продуктов их N-, C-протонирования и C-депротонирования, моделирующих катионные  $\sigma$ -комплексы и биполярные ионы, образующиеся при электрофильном замещении ( $E = H$ )

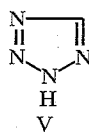
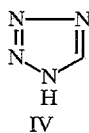
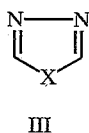
Структура (X)	$\Delta H_f^{\circ A}$ ккал/моль	$I_f$ , эВ*В	$\Delta E_{f \rightarrow v}$ , эВ*С	Заряды на атомах, $\rho$										Индексы изменения прочности химической связи А—В, $i_{A-B}$ (%)									
				1-X	2-N	3-C	4-C	5-C	1-N	2-N	3-N	4-N	5-N	$i_{1-2}$	$i_{1-5}$	$i_{2-3}$	$i_{3-4}$	$i_{4-5}$	$i_{3-N}$	$i_{4-N}$	$i_{5-N}$		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
II (NH)	45,4	9,6	10,4	-0,18	-0,12	-0,06	-0,17	0,00	0,23	—	0,11	0,09	0,10	8,6	5,2	-1,9	3,4	-2,3	0,0	-0,8	0,0		
2-N-II <sup>+</sup>	218,1	15,4	9,7	-0,13	-0,13	0,18	-0,16	0,18	0,29	0,29	0,17	0,16	0,17	6,8	11,6	-10,3	13,0	-7,8	-3,0	-0,8	-3,0		
4-N-II <sup>+</sup>	221,9	16,8	10,0	-0,07	-0,05	0,06	-0,07	0,21	0,30	—	0,18	0,13	0,18	-6,8	29,1	7,0	-15,8	-30,0	-2,3	-8,3	-3,8		
3-N-II <sup>+</sup>	236,0	16,1	9,1	0,03	0,08	-0,02	0,00	-0,03	0,30	—	0,15	0,16	0,18	42,6	-11,6	-33,6	-14,1	5,5	-8,4	-3,0	0,0		
5-N-II <sup>+</sup>	234,2	16,3	9,0	-0,10	0,16	-0,09	0,04	0,07	0,30	—	0,18	0,16	0,13	38,9	-20,9	-21,0	23,7	-29,5	0,0	-3,8	-6,9		
2,3-II <sup>+-</sup>	105,6	9,1	9,0	-0,16	-0,21	-0,01	-0,19	0,01	0,15	0,22	—	0,10	0,11	-11,0	-4,6	-11,7	-7,9	2,8	—	-0,8	-0,8		
2,4-II <sup>+-</sup>	133,6	8,0	7,1	-0,18	-0,18	0,10	-0,40	0,10	0,17	0,17	0,11	—	0,11	-5,6	-2,9	-22,0	15,8	-5,5	-0,8	—	-0,8		
2,5-II <sup>+-</sup>	105,6	9,1	9,0	-0,21	-0,17	0,01	-0,19	-0,01	0,22	0,15	0,11	0,10	—	-11,1	9,9	-23,4	26,0	-24,9	-0,8	-0,8	—		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
II (O)	19,2	10,3	10,4	-0,06	-0,09	-0,05	-0,18	0,01	—	—	0,12	0,11	0,13	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0
2-H-II <sup>+</sup>	202,0	16,3	9,7	0,01	-0,13	0,23	-0,17	0,19	—	0,32	0,18	0,17	0,20	-1,8	1,7	-7,5	8,5	-4,1	-3,8	-0,8	-3,8
4-H-II <sup>+</sup>	214,8	17,6	9,9	0,05	-0,01	0,04	-0,10	0,31	—	—	0,19	0,15	0,20	-16,0	22,0	6,5	-15,8	-30,0	-2,3	-8,3	-6,9
3-H-II <sup>+</sup>	235,3	16,7	8,5	0,14	0,20	-0,07	-0,01	-0,01	—	—	0,18	0,18	0,20	31,5	-14,5	-33,2	-13,6	4,6	-9,2	-3,0	-0,8
5-H-II <sup>+</sup>	227,6	17,4	9,0	0,01	0,25	-0,12	0,14	0,03	—	—	0,20	0,17	0,16	21,6	-22,1	-15,4	17,5	-29,5	0,0	-4,5	-8,4
2,3-II <sup>+ -</sup>	80,4	9,5	9,5	-0,12	-0,19	0,01	-0,24	0,06	—	0,24	—	0,11	0,13	-13,0	0,0	-12,2	-6,8	1,4	—	0,0	-0,8
2,4-II <sup>+ -</sup>	109,4	8,4	7,2	-0,09	-0,17	0,10	-0,41	0,13	—	0,20	0,12	—	0,13	-4,9	-2,3	-25,2	17,9	-7,4	-0,8	—	-1,5
2,5-II <sup>+ -</sup>	78,4	9,8	9,3	-0,06	-0,18	0,03	-0,23	0,03	—	0,17	0,12	0,11	—	-17,3	11,0	-22,9	26,6	-25,3	-0,8	0,0	—
II (S)	35,7	9,9	9,6	0,38	-0,32	0,01	-0,13	-0,25	—	—	0,11	0,10	0,11	-13,6	-14,5	5,6	-1,7	1,8	-1,5	-1,5	0,8
2-H-II <sup>+</sup>	203,1	15,5	8,9	0,65	-0,35	0,22	-0,12	-0,16	—	0,28	0,17	0,16	0,17	-11,1	-11,0	-2,8	6,8	-2,8	-3,8	-1,5	-0,8
4-H-II <sup>+</sup>	229,5	16,9	9,2	0,79	-0,30	0,12	-0,08	-0,15	—	—	0,18	0,14	0,18	-17,3	7,0	10,7	-15,2	-29,0	-3,8	-9,0	-0,8
3-H-II <sup>+</sup>	247,5	16,5	8,5	0,93	-0,25	-0,01	0,04	-0,37	—	—	0,16	0,16	0,18	18,5	-9,9	-29,0	-13,6	5,5	-9,9	-3,8	2,3
5-H-II <sup>+</sup>	239,8	16,0	7,8	0,68	-0,16	-0,05	0,13	-0,28	—	—	0,18	0,16	0,16	1,8	-25,0	-9,8	15,2	-26,3	-1,5	-4,5	-6,1
2,3-II <sup>+ -</sup>	84,0	9,1	8,8	0,29	-0,34	-0,02	-0,15	-0,21	—	0,23	—	0,10	0,11	-24,7	-16,3	-4,7	-7,3	2,3	—	-1,5	0,0
2,4-II <sup>+ -</sup>	111,5	7,9	7,0	0,31	-0,39	0,23	-0,46	-0,10	—	0,21	0,10	—	0,10	-14,2	-27,6	-12,2	15,8	4,1	-2,3	—	0,0
2,5-II <sup>+ -</sup>	98,0	8,7	8,4	0,50	-0,45	0,12	-0,19	-0,38	—	0,21	0,10	0,10	—	-21,9	2,9	-8,4	15,8	-12,0	-1,5	-0,8	—

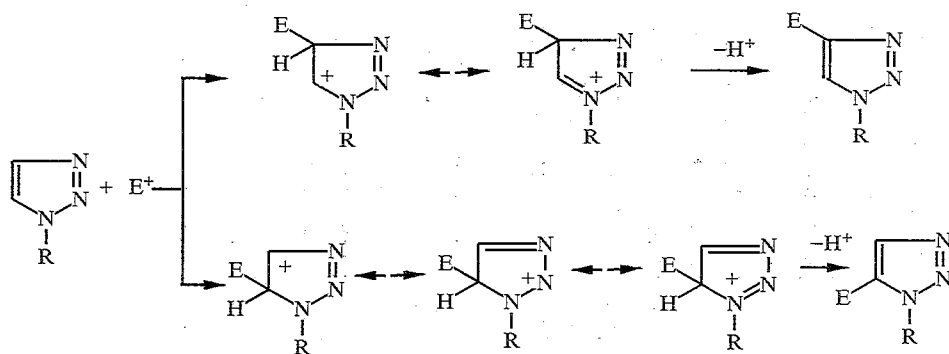
\*А Энтальпия образования,  $\Delta H_f^0$ , ккал/моль.

\*В Потенциал ионизации,  $I_f$ , эВ.

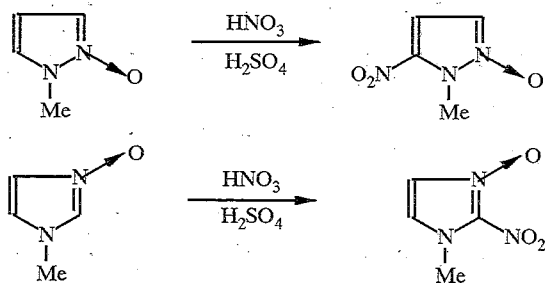
\*С Разность орбитальных энергий НВМО и ВЗМО,  $\Delta E f \rightarrow v$ , эВ.



Вследствие таутомерии, присущей триазолам и тетразолам в отсутствие заместителя при «пиррольном» атоме азота, а в случае тетразолов и из-за наличия всего одного атома углерода в цикле обсуждение правил ориентации (для электрофильного замещения по углеродным атомам цикла) имеет смысл лишь для N-замещенных триазолов. В частности, может показаться непонятным тот факт, что наиболее активным положением в 1-алкил-1,2,3-триазилах является не положение 5, а положение 4 [41], однако рассмотрение соответствующих  $\sigma$ -комплексов говорит о неблагоприятности атаки положения 5 из-за вклада резонансной структуры с двухвалентным положительно заряженным атомом азота:



Превращение азолов в N-оксиды, как и в ряду азинов, облегчает электрофильное замещение и может повысить его избирательность. Так, бромирование 2-метил-1,2,3-триазола требует использования железа как катализатора и при этом не останавливается на стадии монозамещенного [42]. Соответствующий N-оксид гладко бромруется до 5-замещенного уже при комнатной температуре, причем даже нагревание при 60 °С в течение нескольких часов не приводит к вступлению брома в положение 4 [43]. Изменяется и направленность электрофильного замещения, что можно иллюстрировать на примере производных пиразола и имидазола [11, 44]:



Завершая рассмотрение направленности электрофильного замещения, отметим, что для всех азолов наиболее предпочтительна атака электрофилом (по крайней мере, протоном) «пиридинового» атома азота, причем такое N-протонирование, дезактивирующее субстрат по отношению к последующему присоединению электрофила, не изменяет преимущественной

ориентации, характерной для нейтральной молекулы азота (это можно видеть при рассмотрении соответствующих резонансных структур и распределения зарядов в азольевых ионах). Важно подчеркнуть при этом, что при формальной обратимости электрофильной атаки как по N-, так и по C-атому результаты обратной реакции принципиально отличны: единственным продуктом отщепления электрофила от «пиридинового» атома азота является исходная нейтральная молекула, тогда как при отщеплении электрофильной частицы из геминального узла катионного  $\sigma$ -комплекса может получиться как исходная молекула (при отщеплении  $E^+$ ), так и продукт замещения (при депротонировании), причем последнее направление является практически необратимым.

Одним из наиболее существенных выводов, которые следуют из приведенных выше данных, является то, что азолы, если они выступают не в протонированной форме, должны вести себя в реакциях электрофильного замещения не как аналоги пиридина, а напоминать активированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Значение дезактивирующего эффекта «пиридиновых» атомов азота не следует преувеличивать: не меньшая, если не большая, дополнительная дезактивация определяется, как мы видели, протонированием субстрата в условиях реакции. К сожалению, рассмотренные выше факторы учитываются исследователями, работающими в области азолов, далеко не всегда. Очень часто успеха пытаются достичь за счет ужесточения условий реакции, в частности повышения кислотности среды, увеличения количества катализатора, способного образовать с субстратом дезактивированный комплекс. Между тем, во многих случаях использование жестких условий реакции совершенно неоправдано, и, наоборот, если исключить протонирование по «пиридиновому» атому азота, то удастся в мягких условиях ввести в молекулы азолов различные заместители [4]. Несмотря на то, что указанные выводы были обоснованы и опубликованы 10 лет назад, даже в недавно появившихся обзорах, посвященных химии оксазола [45] и синтезу нитропроизводных триазолов [46], влияние кислотности среды на реакции электрофильного замещения азолов никак не учитывается. Лишь в обзоре по синтезу нитроазолов [47] условия реакции, обуславливающие протонирование субстрата или, напротив, не вызывающие его, четко различаются.

Известен ряд реакций электрофильного замещения 1,2- и 1,3-азолов, которые протекают в весьма мягких условиях, близких к используемым для высокоактивных  $\pi$ -избыточных пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Сказанное относится не только к имидазолам и пиразолам, но и к производным других азолов. Так, тиазол [48] и 4-метил-2-фенилтиазол [49], а также фенилоксазолы [50] легко меркурируются при действии ацетата ртути, причем замещаются все свободные положения гетероцикла. Метилфенилзамещенные оксазола и тиазола бромруются без катализатора в бензоле или хлороформе в условиях, которые ничем не отличаются от условий бромирования их имидазольного аналога [51].

Описано бромирование (бромом в присутствии пиридина) и нитрование азотной кислотой в уксусной кислоте для ряда 4-арил-2-хлортиазолов, которые с высокими выходами превращаются в соответствующие 5-замещенные [52]. При действии брома в сероуглероде на 2-(*n*-ацетиламинофенил)-4-метилоксазол атом брома вступает в свободное положение 5 гетероцикла, а бензольное кольцо не затрагивается [53]. Бромирование в уксусной кислоте 2-арил-4-хлорметилоксазолов [54] и 2-арил-4-хлорметилтиазолов [55] направляется в положение 5 гетероцикла. Проведение же бромирования в серной кислоте в присутствии сульфата серебра, т. е. в условиях, используемых в случае дезактивированных систем, приводит к образованию смеси продуктов, содержащих бром в тиазольном, бензольном и в обоих циклах [55].

Результаты квантово-химических расчетов методом MNDO некоторых азолов с тремя гетероатомами (III), продуктов их N-, C-протонирования и C-депротонирования, моделирующих катионные  $\sigma$ -комплексы и биполярные ионы, образующиеся при электрофильном замещении ( $E = H$ )

Структура (X)	$\Delta H_f^* A$ ккал/моль	$I_f$ , эВ*В	$\Delta E f \rightarrow v$ , эВ*С	Заряды на атомах, $Q$										Индексы изменения прочности химической связи A-B, $i_{A-B}$ (%)							
				1-X	2-C	3-N	4-N	5-C	1-N	2-N	3-N	4-N	5-N	$i_{1-2}$	$i_{1-5}$	$i_{2-3}$	$i_{3-4}$	$i_{4-5}$	$i_{2-N}$	$i_{5-N}$	
				(для III, X = O, S)										(для III, X = O, S)							
				4-N	5-C	1-N	2-N	3-C	4-N	5-N	2-N	1-N	3-N	$i_{3-4}$	$i_{4-5}$	$i_{1-5}$	$i_{1-2}$	$i_{2-3}$	$i_{5-N}$	$i_{3-N}$	
(для III, X = NH)										(для III, X = NH)											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
III (NH)	40,1	10,0	10,5	-0,26	0,01	-0,13	-0,13	0,01	0,22	0,14	—	—	0,14	2,9	2,9	-0,9	1,1	-0,9	0,8	0,8	
1-H-III <sup>+</sup>	209,3	16,4	10,6	-0,22	0,23	-0,11	-0,04	0,13	0,29	0,21	—	0,31	0,21	0,6	15,0	-3,8	-5,1	1,9	-3,0	-3,8	
3-H-III <sup>+</sup>	234,4	17,6	10,2	-0,23	0,10	0,06	-0,01	0,29	0,29	0,15	0,15	—	0,21	-19,6	30,6	-34,9	37,1	-31,6	-6,9	-5,3	
1,5-III <sup>+·-</sup>	73,3	10,2	11,1	-0,32	0,09	-0,25	-0,14	0,05	0,22	0,14	—	0,24	—	3,5	-3,5	-14,6	-9,0	5,7	—	0,0	
1,3-III <sup>+·-</sup>	96,3	9,3	9,2	-0,25	0,06	-0,11	-0,26	-0,06	0,22	0,15	—	0,24	0,15	10,4	-11,6	-3,8	-11,2	-4,2	—	0,0	
5,3-III <sup>+·-</sup>	92,3	10,3	9,6	-0,37	0,08	-0,05	-0,12	0,11	0,23	—	—	—	0,06	14,4	-17,3	-36,8	38,8	-35,4	—	-5,3	



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
III (O)	-2,2	10,7	10,5	-0,14	0,03	-0,13	-0,13	0,03	—	0,17	—	—	0,17	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0	≡0
3-H-III <sup>+</sup>	180,2	17,2	10,6	-0,08	0,29	-0,12	-0,04	0,16	—	0,24	0,29	—	0,24	9,8	-5,2	-2,8	-6,7	2,4	-6,1	-3,8
2-H-III <sup>+</sup>	207,2	18,4	10,1	-0,10	0,10	0,08	-0,03	0,38	—	0,17	—	—	0,24	-22,5	25,4	-36,3	37,6	-33,5	-7,6	-9,2
3,2-III <sup>+-</sup>	27,8	10,8	11,1	-0,18	—	-0,29	-0,12	0,04	—	—	0,22	—	0,17	3,5	-7,5	-16,5	-9,6	6,6	—	0,0
3,5-III <sup>+-</sup>	53,3	10,0	9,3	-0,13	0,10	-0,10	-0,28	-0,02	—	0,18	0,25	—	—	7,5	-11,6	-3,3	-10,7	-6,1	-0,8	—
2,5-III <sup>+-</sup>	46,0	10,9	9,7	-0,22	0,07	-0,05	-0,15	0,18	—	0,08	—	—	—	-19,6	15,0	-37,3	41,6	-40,1	-5,3	—
III (S)	46,2	11,0	10,2	0,32	-0,20	-0,10	-0,10	-0,20	—	0,14	—	—	0,14	-16,8	-16,8	2,4	-0,6	2,4	0,8	0,8
3-H-III <sup>+</sup>	224,9	17,0	10,1	0,59	-0,06	-0,08	0,00	-0,15	—	0,20	0,31	—	0,20	-12,1	-17,9	-3,3	-5,6	4,7	-1,5	-0,8
2-H-III <sup>+</sup>	255,0	17,8	9,3	0,60	-0,18	0,08	-0,01	0,29	—	0,16	—	—	0,20	-30,6	0,6	-33,1	37,6	-29,7	-5,3	-2,3
3,2-III <sup>+-</sup>	90,8	10,0	9,8	0,24	—	-0,20	-0,10	-0,19	—	—	0,24	—	0,14	-20,8	-23,1	-9,4	-11,2	8,5	—	0,8
3,5-III <sup>+-</sup>	109,6	9,2	8,0	0,33	-0,16	-0,08	-0,18	-0,27	—	0,14	0,23	—	—	-13,9	-26,0	-1,9	-18,0	3,8	0,8	—
2,5-III <sup>+-</sup>	115,2	10,3	8,4	0,20	-0,17	-0,02	-0,10	-0,10	—	0,09	—	—	—	-32,4	-14,4	-34,9	38,2	-32,1	-4,6	—

\*А Энтальпия образования,  $\Delta H_f^0$ , ккал/моль.

\*В Потенциал ионизации,  $I_f$ , эВ.

\*С Разность орбитальных энергий НВМО и ВЗМО,  $\Delta E_{f \rightarrow v}$ , эВ.

Результаты квантово-химических расчетов методом MNDO 1H- (IV) и 2H-тетразолов (V) продуктов их N-, C-протонирования и C-депротонирования, моделирующих катионные  $\sigma$ -комплексы и биполярные ионы, образующиеся при электрофильном замещении ( $E = H$ )

Структура (X)	$\Delta H_f^{\circ A}$ , ккал/моль	$I_f$ , эВ <sup>B</sup>	$\Delta E_{f \rightarrow v}$ , эВ <sup>C</sup>	Заряды на атомах, $q$										Индексы изменения прочности химической связи A-B, $i_{A-B}$ (%)							
				1-N	5-C	4-N	3-N	2-N	1-N	5-N	4-N	3-N	2-N	$i_{1-5}$	$i_{1-2}$	$i_{4-5}$	$i_{3-4}$	$i_{2-3}$	$i_{5-N}$	$i_{1-N}$	
				(для IV)										(для IV)							
				2-N	1-N	5-C	4-N	3-N	2-N	1-N	5-N	4-N	3-N	$i_{1-2}$	$i_{2-3}$	$i_{1-5}$	$i_{4-5}$	$i_{3-4}$	$i_{5-N}$	$i_{2-N}$	
(для V)										(для V)											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	
IV	53,8	11,4	11,2	-0,22	0,05	-0,16	-0,04	-0,03	0,25	0,16	—	—	—	$\equiv 0$	$\equiv 0$	$\equiv 0$	$\equiv 0$	$\equiv 0$	$\equiv 0$	$\equiv 0$	
1-H-IV <sup>+</sup>	275,8	18,6	11,2	-0,06	0,11	-0,02	0,14	0,06	0,27	0,23	—	—	—	-28,2	-23,6	14,0	-18,8	14,0	-3,8	-7,5	
2-H-IV <sup>+</sup>	257,9	17,8	10,8	-0,13	0,22	-0,09	0,20	-0,09	0,32	0,22	—	—	0,34	9,4	0,0	-12,0	17,0	-3,6	-4,6	-3,8	
3-H-IV <sup>+</sup>	246,4	17,6	10,9	-0,15	0,14	-0,03	-0,02	0,16	0,32	0,22	—	0,35	—	-2,8	13,4	0,5	-2,3	-7,5	-3,0	-3,8	
4-H-IV <sup>+</sup>	236,9	18,1	11,5	-0,17	0,27	-0,17	0,10	0,10	0,32	0,23	0,32	—	—	11,7	-3,5	-3,8	-6,2	4,2	-5,3	-3,0	
5-H-IV <sup>+</sup>	277,0	18,7	10,3	-0,08	0,08	0,04	0,07	0,22	0,33	0,17	—	—	—	-29,4	36,3	-32,1	36,4	-35,5	-7,6	-6,8	
1,5-IV <sup>+-</sup>	124,6	11,0	10,1	-0,08	0,03	-0,32	0,10	-0,13	0,20	—	—	—	—	-43,9	-28,6	5,3	-10,8	12,6	—	-5,3	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
(IV)																				
2,5-IV <sup>+-</sup>	115,9	10,7	9,9	-0,27	0,11	-0,18	0,07	-0,16	0,24	—	—	—	—	3,9	-17,0	-29,7	32,4	-25,2	—	0,0
3,5-IV <sup>+-</sup>	116,4	10,1	9,4	-0,21	-0,02	-0,25	-0,03	-0,01	0,25	—	—	0,27	—	-13,9	8,2	-6,2	-6,2	-7,0	—	-0,8
4,5-IV <sup>+-</sup>	85,8	11,0	11,4	-0,29	0,13	-0,29	-0,02	-0,02	0,25	—	0,25	—	—	-0,6	-7,0	-14,8	-9,7	7,9	—	0,8
V	58,1	11,2	11,1	-0,15	-0,11	-0,04	-0,15	0,03	0,27	—	0,16	—	—	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0	≡ 0
1-H-V <sup>+</sup>	257,9	17,8	10,8	-0,09	-0,13	0,22	-0,09	0,20	0,34	0,32	0,22	—	—	-2,8	6,9	-6,2	6,4	-5,5	-5,3	-4,6
2-H-V <sup>+</sup>	276,4	18,8	7,3	0,01	-0,10	0,17	0,01	0,13	0,27	—	0,23	—	—	-21,6	-36,4	11,4	-23,3	18,8	-5,3	-6,9
3-H-V <sup>+</sup>	267,8	17,4	10,3	-0,01	0,04	0,03	0,04	-0,01	0,34	—	0,22	—	0,34	10,2	0,0	-9,5	9,8	-11,0	-3,0	-6,9
4-H-V <sup>+</sup>	246,4	17,7	11,0	-0,02	-0,3	0,14	-0,15	0,16	0,35	—	0,22	0,32	—	-2,3	15,0	0,0	1,2	-11,0	-3,8	-6,2
5-H-V <sup>+</sup>	275,2	19,3	11,3	0,00	0,12	0,02	0,01	0,14	0,34	—	0,18	—	—	35,2	-31,8	-32,9	-23,1	17,4	-9,1	-8,5
1,5-V <sup>+-</sup>	116,0	10,7	9,9	-0,16	-0,27	0,11	-0,19	0,07	0,20	0,24	—	—	—	-19,3	-7,5	-11,0	-15,0	6,9	—	2,3
3,5-V <sup>+-</sup>	152,2	9,7	8,0	-0,06	-0,11	-0,12	-0,12	-0,06	0,24	—	—	—	0,24	4,5	-12,7	-16,2	2,9	-16,5	—	-3,8
4,5-V <sup>+-</sup>	116,4	10,1	9,4	-0,03	-0,25	-0,02	-0,21	-0,01	0,27	—	—	0,25	—	-6,8	15,0	-6,2	-11,0	-15,1	—	-2,3

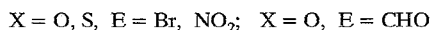
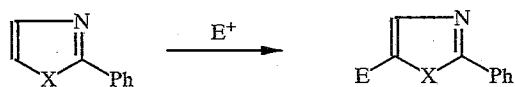
А Энтальпия образования,  $\Delta H_f^0$ , ккал/моль.

\*В Потенциал ионизации,  $I_f$ , эВ.

\*С Разность орбитальных энергий НВМО и ВЗМО,  $\Delta E_{f \rightarrow v}$ , эВ.

Нитрование 2-(*n*-толил)-4-хлорметилтиазола азотной кислотой в уксусном ангидриде дает 5-нитрозамещенное, тогда как проведение реакции в серной кислоте приводит к продуктам нитрования в бензольное кольцо [55]. Трудности получения нитрооксазолов и, с другой стороны, относительная доступность ацетоксимеркур- и бромоксазолов обусловили появление метода синтеза нитрооксазолов [56], основанного на превращении бром- и йодзамещенных оксазола (последние получают через ацетоксимеркурзамещенные) в нитрооксазолы под действием тетраоксида азота. Единственный известный до сравнительно недавнего времени случай прямого нитрования в оксазольный цикл — превращение активированного заместителем в положении 2,2-диметиламино-4-фенилоксазола, в результате которого нитрогруппа вступает и в бензольное, и в оксазольное кольцо [57].

Как показано нами, 2-фенилоксазол [58] и 2-фенилтиазол [59] гладко бромруются бромом в бензольном растворе и нитруются тетрафторборатом N-нитропиколиния в ацетонитриле или азотной кислотой в уксусном ангидриде, а 2-фенилоксазол даже формилируется по Вильсмейеру, причем все эти реакции направляются в положение 5 гетероцикла.



Интересно отметить, что даже 2-(тиенил-2)оксазол формилируется исключительно в положение 5 оксазольного кольца и лишь в случае 2-(фурил-2)оксазола получается смесь продуктов формилирования в фурановый и оксазольный циклы [60]. Учитывая результаты конкурирующего нитрования [59] и то, что 2-фенилтиазол, в отличие от 2-фенилоксазола, не подвергается формилированию по Вильсмейеру, можно сделать вывод о большей активности оксазольного цикла по сравнению с тиазольным в реакциях электрофильного замещения.

Проведение реакций в серной кислоте, т. е. в условиях протонирования гетероциклов по атому азота, приводит к вступлению заместителей (бром, нитрогруппа) в бензольное кольцо [58, 59]. При этом 2-фенилтиазол оказывается более активным, чем 2-фенилоксазол [59], впрочем, здесь сопоставляются уже не активности гетероциклов, а дезактивирующие эффекты протонированных оксазольного и тиазольного колец на бензольный цикл [61]. Аналогичные эффекты описаны для 1-фенилпиразола, который в серной кислоте нитруется в бензольное кольцо [62], а в уксусном ангидриде — в гетероцикл [63, 64].

Для рассмотрения эффекта протонирования на реакционную способность замещенных азолов существенно, чтобы наиболее активные положения гетероцикла (положение 5 для 1,3- и 4 — для 1,2-азолов) были свободны. В противном случае влияние протонирования может проявиться недостаточно четко или вообще не проявиться. Так, нитрование 1-метил-4-фенилпиразола в серной кислоте, как и следовало ожидать, направляется в бензольное кольцо, но при нитровании в уксусном ангидриде получается сложная смесь продуктов, одним из которых является 3-нитрозамещенное [65]. В случае 1-метил-4-(тиенил-2)пиразола в любых условиях нитрования и бромирования электрофил вступает практически исключительно в тиофеновый, а не в пиразольный цикл [66]. Интересной системой в рассматриваемом аспекте является 4-(тиенил-2)тиазол, в котором свободно положение 5 тиазольного кольца, а тиофеновый цикл не столь дезактивирован, как это могло бы быть, если бы он находился в положении 2 тиазольного цикла. Бромирование 4-(тиенил-2)тиазола в нейтральной среде бромом или N-бромсукцинимидом направляется в положение 5 тиофенового кольца, а в случае 2-амино- или 2-ацетиламино-4-(тиенил-2)тиазолов — в положение 5 тиазольного цикла [67].

Сопоставление реакционной способности производных имидазола и пиразола затруднено тем, что первый из них является гораздо более сильным основанием, чем второй. Так, имидазол при нитровании смесью азотной и серной кислот всегда вступает в реакцию в форме катиона, а пиразол — лишь при концентрациях серной кислоты выше 90% [68]. Благодаря высокой активности и умеренной силе пиразолов как оснований их удается даже ацилировать по Фриделю—Крафтсу. При этом в стандартных условиях, требующих эквимолярного количества хлорида алюминия, последний связывается с субстратом в дезактивированный комплекс. Реакцию удается провести в присутствии каталитического количества серной кислоты [69] или  $AlCl_3$  (в этом случае реакция проводится в нитробензоле) [70].

Если азол является очень слабым основанием, он может даже при проведении реакции в кислотной среде вступать в нее в виде нейтральной молекулы. Именно такой случай описан [71] для бромирования в серной кислоте 3,5-дифенилизоксазола ( $pK_a -3,24$ ), который дает 4-бромзамещенное. Превращение субстрата в соответствующий N-метилизоксазолиевый ион приводит к получению продукта бромирования в бензольное кольцо.

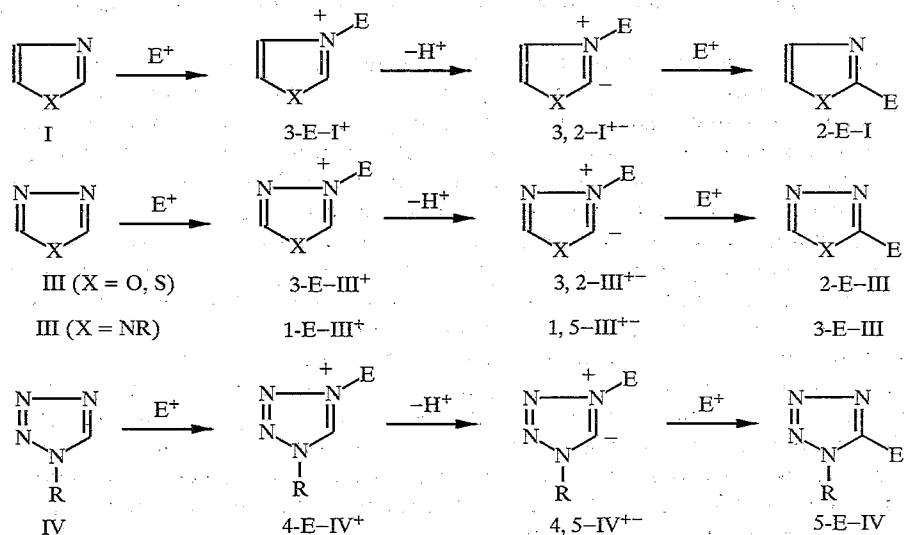
Конечно, невозможно предотвратить образование  $\pi$ -комплекса с активным электрофилом, однако и при этом использование дополнительного катализатора не всегда необходимо. Например, давно описано сульфирование имидазола и тиазола олеумом при температурах 160 и 170...250 °C соответственно [72, 73], приводящее к 5-сульфокислотам. Однако, как оказалось, реакция может быть осуществлена в значительно более мягких условиях (кипение с тремя эквивалентами серного ангидрида в 1,2-дихлорэтано), причем использование эквимолярных количеств реагентов дает с высокими выходами только стабильные  $\pi$ -комплексы с донорно-акцепторной связью между  $SO_3$  и «пиридиновым» атомом азота, которые и подвергаются сульфированию действием избытка триоксида серы [74].

В заключение данного раздела отметим, что в условиях, исключающих комплексообразование с протонными и апротонными кислотами, электрофильному замещению могут подвергаться даже триазолы и тетразолы, имеющие несколько «пиридиновых» атомов азота. При отсутствии для этих систем такого критерия, как различная ориентация для реакций, идущих по механизмам присоединения—отщепления или отщепления—присоединения, судить о механизме трудно, однако здесь можно ограничиться, главным образом, сведениями о превращениях 1,2,3-триазолов, структура которых неблагоприятна для образования илидов. Описаны хлорирование, бромирование и йодирование 1,2,3-триазола и его 1-, 2- и 4-метилзамещенных, идущие в разнообразных условиях и направляющиеся по атомам углерода гетероцикла [42, 75]. 1-Бензил-1,2,3-триазол бромруется в положении 4 гетероцикла [76]. О дезактивации гетероцикла к электрофильной атаке в кислотной среде свидетельствуют данные о замещении некоторых арилтриазолов и -тетразолов в бензольное кольцо [77—82]. Отметим при этом, что 2-(*n*-нитрофенил)- и 2-(2,4,6-тринитрофенил)-1,2,3-триазолы нитруются в триазольный цикл [78, 82], а 1-(2,4,6-тринитрофенил)-1,2,3-триазол не подвергается дальнейшему нитрованию [82]. Такое различие, вероятно, связано с тем, что последний является более сильным основанием (ср. данные о  $pK_a$  для 1- и 2-метил-1,2,3-триазолов [83]) и в условиях реакции существует полностью в протонированной форме.

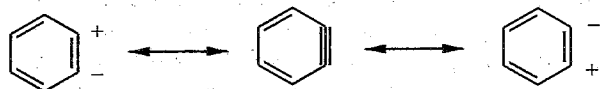
#### ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ АЗОЛОВ ПО ИЛИДНОМУ МЕХАНИЗМУ

Как можно видеть из результатов расчетов, приведенных в табл. 2—5, С-депротонирование азольевых катионов с образованием различных биполярных ионов сопровождается понижением  $\Delta N_f$ , причем наиболее

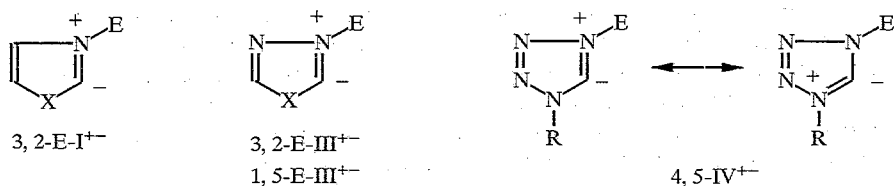
выгоден из этих ионов илид, соответствующий отщеплению протона от соседнего с N-катионным центром атома углерода, особенно если другим соседом этого атома С является «пиррольный» гетероатом. Именно такая ситуация реализуется при образовании илидов типа 3,2-I<sup>+</sup> из 1,3-азолов (табл. 2), 3,2-III<sup>+</sup> — из 1,3,4-оксадиазола и -тиадиазола, 1,5-III<sup>+</sup> — из 4-R-1,2,4-триазолов (табл. 4), 4,5-IV<sup>+</sup> — из 1-R-тетразолов (табл. 5), что вполне согласуется с экспериментальными данными и, как уже упоминалось выше, качественно отличает реакции, идущие по илидному механизму, от процессов электрофильного замещения, осуществляющихся по традиционному механизму присоединения—отщепления.



Как уже упоминалось выше, илидное замещение напоминает реакции, идущие по механизму отщепления—присоединения. В связи с этим целесообразно сопоставить структуру образуемых азолами илидов с биполярной резонансной формой дегидробензола:



Рассмотрение данных, приведенных в табл. 2, 4 и 5, показывает, что обсуждаемые илиды коренным образом отличаются от дегидробензола. Прежде всего, распределение зарядов на атомах цикла не согласуется с изображенным на приведенных выше формулах илидов: атомы углерода, располагающиеся между двумя гетероатомами, несут, как правило, не отрицательный, а положительный заряд, в свою очередь, оба соседних гетероатома заряжены отрицательно. Лишь в илидах, образуемых тиазолом и 1,3,4-тиадиазолом, атомы углерода в положении 2 несут отрицательный заряд, а атомы серы — положительный заряд, что объясняется, по-видимому, сравнительно невысокой электроотрицательностью атома серы. При этом характерный для других илидов отрицательный заряд на кватернизованном атоме азота, который, очевидно, обусловлен переносом электронной плотности со связанного с этим атомом азота атома водорода, сохраняется. Особенно существенно, что связь между формально положительным и отрицательным центрами илидов, как можно видеть по величинам индексов  $i_{AB}$ , отнюдь не упрочнена, а ослаблена по сравнению с исходной нейтральной молекулой, т. е. не только не приобретает свойства тройной, но, очевидно, имеет порядок ниже двух. Таким образом, структура илидов не может быть адекватно представлена обычными резонансными структурами:



В целом илидное замещение, по-видимому, требует более низкой энергии активации, чем реакции, идущие по традиционному механизму, поскольку не включает возникновения промежуточных частиц с энергией образования, столь высокой, как у катионных  $\sigma$ -комплексов. Сказанное иллюстрирует рис. 2, где на примере тиазола схематично сопоставлены модельные процессы замещения по предпочтительному положению 5 через  $\sigma$ -комплекс ( $\text{HetN} \rightarrow \text{HetN}_2^+ \rightarrow \text{HetN}$ ) и через илид по положению 2 ( $\text{HetN} \rightarrow \text{HetN}_2^+ \rightarrow \text{HetN} \rightarrow \text{HetN}$ ). Подобные зависимости, как легко видеть по данным, приведенным в табл. 2—5, справедливы и для других азолов. Образование илидов из соответствующих азольевых катионов, относительную способность к которому можно оценить по величинам разностей энтальпий образования (ккал/моль) N-протонированных форм и получаемых из них илидов, облегчается с ростом числа гетероатомов в молекуле азола (появление в молекуле азола каждого дополнительного «пиридинового» атома азота делает образование илида более выгодным на 11...15 ккал/моль), а также (в зависимости от природы «пиррольного» атома, по данным для ди- и триазолов) — при переходе от N- и S- к O- гетероциклу:

оксазол (139,8) — имидазол (123,9) — тиазол (123,2)

1,3,4-оксадиазол (152,4) — 4Н-1,2,4-триазол (136,0) — 1,3,4-тиадиазол (134,1) — 1Н-тетразол (151,1)

Основные черты илидного механизма электрофильного замещения были сформулированы при изучении изотопного обмена водорода в ряду азолов. Интерес к таким превращениям связан с высказанной Бреслоу [84] идеей о роли тиазольевых илидов в метаболизме (декарбоксилирование пировиноградной кислоты с участием тиамина). За работой [84], в которой была продемонстрирована способность тиазольевых солей к обмену водородного атома в положении 2 в очень мягких условиях, последовал ряд публикаций,

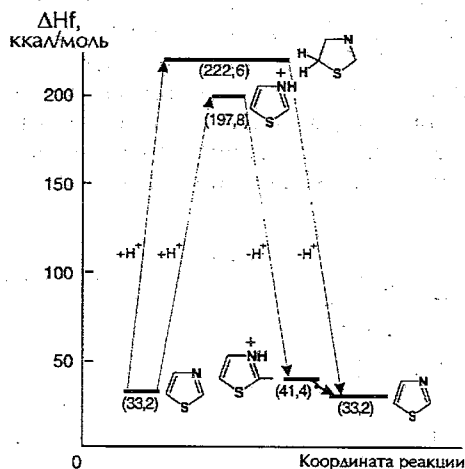
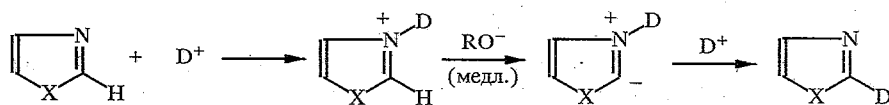


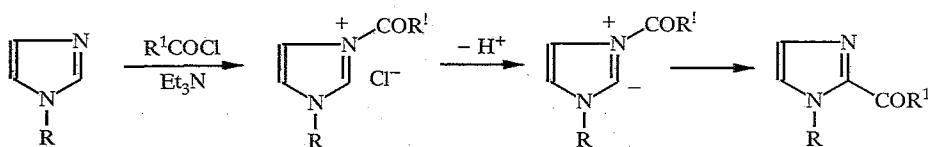
Рис. 2. Схематическое сопоставление модельных процессов электрофильного замещения тиазола через катионный  $\sigma$ -комплекс и илид (в скобках — энтальпии образования, ккал/моль)

посвященных изучению изотопного обмена водорода в различных азолах и азолиевых солях [85—93]. В широком интервале рН наиболее подвижным у 1,3-азолов оказался протон в положении 2, которое должно было быть наименее активным, если бы реакция протекала по классическому механизму присоединения—отщепления. Следует особо отметить, что при переходе от азола к соответствующей азолиевой соли наблюдалось резкое (на несколько порядков) ускорение обмена [85], а скорости обмена для солей 1,3-азолия оказались на несколько порядков выше, чем для изомерных солей 1,2-азолия [89]. Эти результаты были объяснены промежуточным образованием азолиевых илидов, которое облегчается наличием соседнего гетероатома «пиррольного» типа [88].



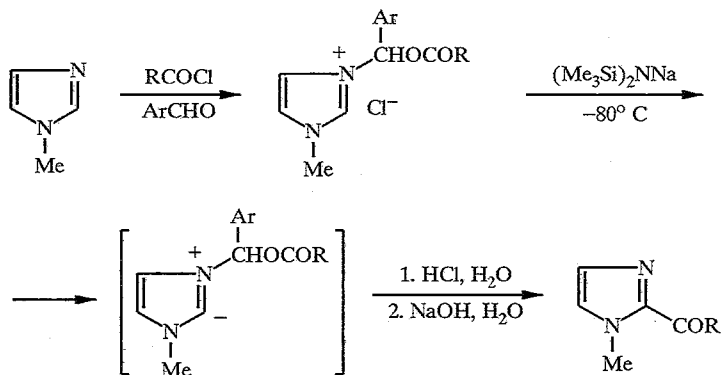
Нетрудно видеть, что с приведенными данными вполне согласуются обсужденные выше результаты квантово-химических расчетов, касающихся илидного механизма. В последние годы все более очевидной становится важность этого механизма не только для изотопного обмена водорода, но и для других реакций электрофильного замещения в ряду азолов.

N-Замещенные имидазолы в присутствии триэтиламина очень легко ацилируются в положение 2. Предполагается, что реакция идет через илид [94].



В подобных условиях ацилируются также триазол [95], 4,5-диметилтриазол, 1-метоксиметил-1,2,4-триазол, 2-фенил-1,3,4-оксадиазол, а также бензотриазол и бензоксазол [96]. Можно полагать, что илиды образуются и в процессе C-ацилирования 1,2,4-триазолов, идущего в отсутствие алифатического третичного амина при высокой температуре [97].

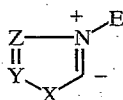
Отметим также своеобразный метод ацилирования 1-метилимидазола, включающий получение азолиевой соли, ее превращение в илид и перегруппировку последнего [98]. Особенностью этой реакции является то, что она не требует высокой СН-кислотности субстрата (депротонирование осуществляется действием сильного основания), но, по-видимому, ограничивается лишь субстратами, которые достаточно сильны как основания, чтобы образовать ониевые соли представленного ниже типа (рассматриваемому превращению подвергаются также пиридин и изохинолин).





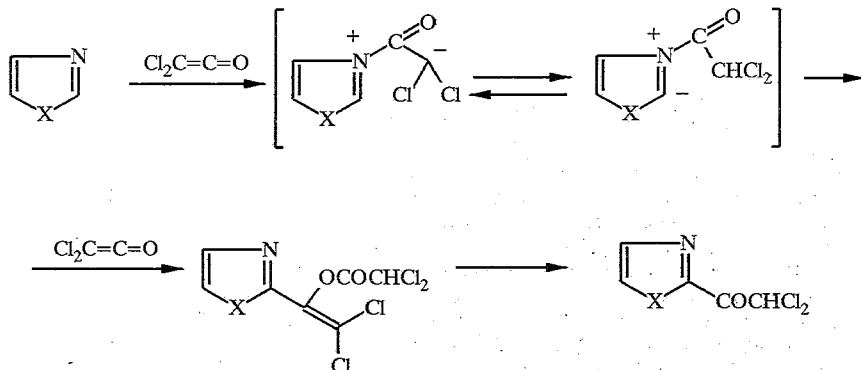
Во всех упомянутых случаях ацил вступает в положение гетероцикла, находящееся между «пиридиновым» и «пиррольным» гетероатомами, что характерно для электрофильного замещения по илдному механизму. Подобная направленность наблюдалась и для ряда других реакций электрофильного замещения азолов. Так, во всех описанных случаях прямого бромирования незамещенного тиазола, в том числе протекающего в мягких условиях (при действии *N*-бромсукцинимидом [99, 100] или брома в присутствии каталитического количества  $AlCl_3$  [100]), единственным монобромидом является 2-бромтиазол. 1-Бензил- и 1-изопропил-1,2,4-триазолы бромруются *N*-бромсукцинимидом в положение 5 (также находящееся между «пиридиновым» и «пиррольным» гетероатомами [101]). 1-Метил- и 1-этилтетразолы подвергаются йодированию под действием йода в окислительной системе  $KMnO_4-H_2SO_4$  с образованием 5-йод-1-*R*-тетразолов, а 1,2-ди(1-тетразолил)этан превращается в тех же условиях в соответствующее 5,5'-дйодзамещенное [102,103].

1,2,4-Триазол и различные его 1-замещенные при действии формальдегида или формалина подвергаются гидроксиметилированию в то же положение 5 [101, 104]. 1-Замещенные тетразолы при обработке диметиламином и формалином гладко аминотетразируются [105, 106]. Для 1-фенилтетразола описано ацетоксимеркурирование по положению 5 гетероцикла [107]. Прямым меркурированием 1-*R*-тетразолов ( $R = t-Bu, Ph, \text{аллил, винил}$ ) действием  $HgBr_2$  в спирте в присутствии едкого кали получены соответствующие 1,1'-ди-*R*-замещенные бис(тетразолил-5)ртути [103, 108]. Во всех рассмотренных случаях структура субстратов благоприятствует промежуточному образованию илидов типа:



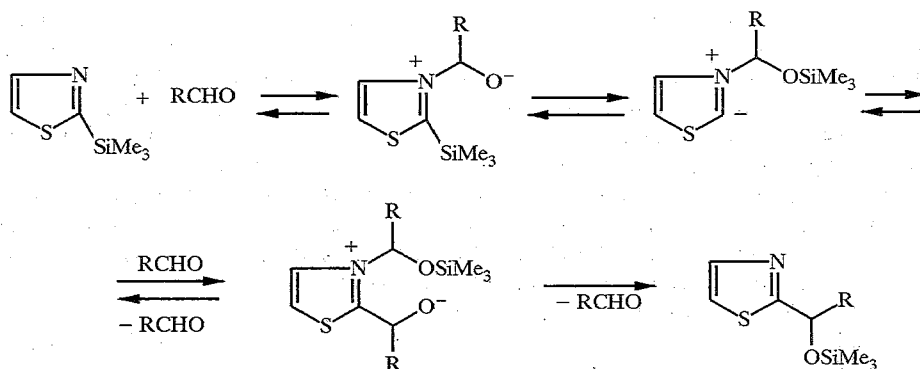
$X = NR, O, S; Y \text{ и } Z = CH, CR, N; E - \text{электрофил}$

Интересные данные о возможности реализации илдного механизма при действии на азолы незаряженных электрофилов получены Дондони и сотрудниками [109], описавшими ряд превращений тиазолов [95, 110] и оксазолов [111] под действием некоторых кетенов. Предполагается, что кетены активируют молекулу субстрата за счет промежуточного образования илидов, которые далее реагируют со второй молекулой кетена по  $C(2)$ , после чего происходит перенос ацильного остатка с *N* на *O* и образование 2-ацилтиазола или 2-ацилоксазола:



Очень перспективным оказалось развиваемое Дондони использование 2-силилзамещенных [112—117] и отчасти также 2-станнилзамещенных [113] тиазолов и оксазолов в реакциях с углеродными электрофилами,

идущих через образование илидов. Суть этого механизма можно иллюстрировать на примере реакции 2-(триметилсилил)тиазола с альдегидом [112, 116].



Получаемые производные оксазола и тиазола могут быть успешно использованы в синтезе разнообразных природных соединений, в том числе углеводов [112—114]. Можно не сомневаться, что в ближайшее время будут выявлены новые возможности илидного замещения, поскольку этот механизм, использующий как основные, так и кислотные свойства азолов, позволяет ввести в реакции дезактивированные (в традиционном понимании) соединения и направить вступающий заместитель в наименее активное при обычном электрофильном замещении положение.

Подытоживая приведенные выше данные, следует указать, что возможность и вероятность реализации того или иного механизма электрофильного замещения в ряду азолов зависит, прежде всего, от условий реакции и строения субстрата. Так, проведение реакции в сильнокислотной среде (или в присутствии эквивалентного или большего количества кислоты Льюиса), по-видимому, препятствует образованию илида и делает более вероятным превращение по традиционному механизму с промежуточным образованием  $\sigma$ -комплекса. Впрочем, дезактивация молекулы азола, связанной в комплекс с протонной или апротонной кислотой, может сделать невозможным практическое осуществление реакции. Электрофильное замещение по механизму присоединения—отщепления, несомненно, весьма вероятно, если положение молекулы, отщепление протона из которого может привести к образованию илида, занято каким-либо заместителем. В то же время, если такое положение, например положение 2 в 1,3-азолах, свободно, вероятность реализации илидного механизма весьма велика (ср. [100]).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albert A. *Heterocyclic Chemistry*.— London: The Athlone Press University of London, 1959. — 424 p.
2. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов.— М.: Химия, 1985. — 278 с.
3. Marino G. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1971. — Vol. 13. — P. 235.
4. Бельский Л. И. // *ХГС.* — 1986. — № 6. — С. 749.
5. Кларк Т. Компьютерная химия.— М.: Мир, 1990. — 383 с.
6. Chuvylkin N. D., Zhidomirov G. M., Kazansky V. B. // *J. Catal.* — 1975. — Vol. 38. — P. 214.
7. Марино Дж. // *ХГС.* — 1973. — № 5. — С. 579.
8. Katritzky A. R., Lagowski J. M. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.— Oxford etc.: Pergamon Press, 1984.— Vol. 4.— P. 50.
9. Albert A. // *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry* / A. R. Katritzky, Ed.— Oxford etc.: Pergamon Press, 1963.—Vol. 1.— P. 1.
10. Albert A. // *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry* / A. R. Katritzky, Ed.— Oxford etc.: Pergamon Press, 1971. —Vol. 3.— P. 1.

11. Schofield K., Grimmett M. R., Keene B. R. T. // Heteroaromatic Nitrogen Compounds. The Azoles.—L.: Cambridge Univ. Press, 1976.—P. 60, 68, 281.
12. Андрианов В. Г., Шохен М. А., Еремеев А. В. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 508.
13. Островский В. А., Колдобский Г. И., Широкова Н. П., Поплавский В. С. // ХГС. — 1981. — № 4. — С. 559.
14. Островский В. А., Ерусалимский Г. Б., Щербинин М. Б. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 1297.
15. Островский В. А., Ерусалимский Г. Б., Щербинин М. Б. // ЖОрХ. — 1995. — Т. 31. — С. 1422.
16. Catalan J., Sanchez-Cabezudo M., De Paz J. L. G., Elguero J. // J. Mol. Struct. (THEOCHEM). — 1988. — Vol.166. — S.415.
17. August R., Davis C., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin 2. — 1986. — N 8. — S. 1265.
18. Noyce D. S., Virgilio J. A., Bartman B. // J. Org. Chem. — 1973. — Vol. 38. — P. 2657.
19. Noyce D. S., Fike S. A. // J. Org. Chem. — 1973. — Vol. 38. — P. 3316.
20. Noyce D. S., Stowe G. T. // J. Org. Chem. — 1973. — Vol. 38. — P. 3762.
21. Noyce D. S., Sandel B. B. // J. Org. Chem. — 1975. — Vol. 40. — P. 3762.
22. Noyce D. S., Kaiser G. V. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 1008.
23. Noyce D. S., Pavez H. J. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 2620.
24. Noyce D. S., Pavez H. J. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 2623.
25. Noyce D. S., Lipinski C. A., Nichols R. W. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 2615.
26. Noyce D. S., Lipinski C. A., London G. M. // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 1718.
27. Noyce D. S., Sandel B. B. // J. Org. Chem. — 1976. — Vol. 41. — P. 3640.
28. Hill E. A., Gross H. L., Stasiewicz M., Manion M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 7381.
29. Broxton T. J., Butt G. L., Deady L. W., Toh S. H., Topsom R. D., Fischer A., Morgan M. W. // Canad. J. Chem. — 1973. — Vol. 51. — P. 1620.
30. Bruce C. T., Cooksey A. R., Morgan K. J. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1975. — N 6. — P. 551.
31. Ridd J. // Physical Methods in Heterocyclic Chemistry / A. R. Katritzky, Ed.— Oxford etc.: Pergamon Press, 1963.—Vol. 1.— P. 109.
32. Katritzky A. R., Johnson C. D. // Angew. Chem. — 1967. — Bd 79. — S. 629.
33. Clementi S., Forsythe P. P., Johnson C. D., Katritzky A. R., Terem B. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1974. — N 4. — S. 399.
34. El-Anani A., Banger J., Bianchi G., Clementi S., Johnson C. D., Katritzky A. R. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1973. — N 7. — S. 1065.
35. Clementi S., Forsythe P. P., Johnson C. D., Katritzky A. R. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1973. — N 12. — S. 1675.
36. Katritzky A. R., Terem B., Scriver E. V., Clementi S., Tarhan H. O. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1975. — N 14. — S. 1600.
37. Katritzky A. R., Clementi S., Tarhan H. O. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1975. — N 14. — S. 1624.
38. Katritzky A. R., Ogretir C., Tarhan H. O., Dow H. M., Metzger J. V. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1975. — N 14. — S. 1614.
39. Katritzky A. R., Tarhan H. O., Terem B. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1975. — N 14. — S. 1620.
40. Katritzky A. R., Clementi S., Milletti C., Sebastiani G. V. // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1978. — N 6. — S. 613.
41. Finley K. T. Triazoles: 1,2,3 / J. A. Monthomery, Ed.—N. Y.: J. Wiley, 1980. — 349 p.
42. Hüttel R., Welzel G. // Lieb. Ann. — 1955. — Bd 593. — S. 207.
43. Bergtrup M., Nytoft H. P. // Acta Chem. Scand. (B). — 1986. — Vol. 40. — P. 262.
44. Fergusson I. J., Grimmett M. R., Schofield K. // Tetrah. Lett. — 1972. — N 27. — P. 2771.
45. Hassner A., Fischer B. // Heterocycles. — 1993. — Vol. 35. — P. 1441.
46. Ou Yuxiang, Chen Boren, Li Jiarong, Dong Shuan, Li Jianjin, Jia Huiping // Heterocycles. — 1994. — Vol. 38. — P. 1651.
47. Ларина Л. И., Лопырев В. А., Воронков М. Г. // ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — С. 1081.
48. Travagli G. // Gazz. Chim. Ital. — 1955. — Vol. 85. — P. 926.
49. Грусинская С. Л. // ХГС. — 1970. — № 3.—С. 345.
50. Швайка О. П., Климиша Г. П. // ХГС. — 1966. — № 1. — С. 19.
51. Gompper R., Rühle M. // Lieb. Ann. — 1959. — Bd 626. — S. 83.
52. Suri H. S., Sharma G. N., Narang K. S. // J. Indian Chem. Soc. — 1968. — Vol. 45. — P. 409.
53. Saito N., Kurihara T., Yamanaka K., Tsuruta S., Yasuda S. // J. Pharm. Soc. Japan. — 1968. — Vol. 88. — P. 1289.
54. Simiti I., Chindris E. // Arch. Pharm. — 1972. — Bd 305. — S. 509.
55. Simiti I., Farkas M. // Acta Chim. Hung. — 1974. — Vol. 83. — P. 381.
56. Hammar W. J., Rustad M. A. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 885.
57. Gompper R., Christmann O. // Chem. Ber. — 1959. — Bd 92. — S. 1944.
58. Белецкий Л. И., Ческис М. А. // ХГС. — 1984. — № 7. — С. 881.
59. Belen'kii L. I., Gromova G. P., Cheskis M. A., Gol'dfarb Ya. L. // Chem. Scripta. — 1985. — Vol. 25. — P. 295.

60. Беленький Л. И., Ческис М. А., Зволинский В. П., Обухов А. Е. // ХГС. — 1986. — № 6. — С. 826.
61. *Belen'kii L. I., Bogdanov V. S., Abronin I. A., Gromova G. P., Cheskis M. A., Zakharyan R. Z.* // Chem. Scripta. — 1985. — Vol. 25. — P. 266.
62. *Khan M. A., Lynch B. M., Hung Y.-Y.* // Canad. J. Chem. — 1963. — Vol. 41. — P. 1540.
63. *Lynch B. M., Hung Y.-Y.* // Canad. J. Chem. — 1964. — Vol. 42. — P. 1605.
64. *Grimmett M. R., Hartshorn S. R., Schofield K., Weston J. B.* // J. Chem. Soc. Perkin II. — 1972. — N 11. — P. 1654.
65. *Cohen-Fernandez, Habraken C. L.* // Rec. Trav. Chim. — 1972. — Vol. 91. — P. 1185.
66. *Liljefors S., Gronowitz S.* // Chem. Scripta. — 1980. — Vol. 15. — P. 102.
67. *Смирнов В. А., Зимичев А. В., Лыжова Г. Е., Липкин А. Е.* // ХГС. — 1982. — № 1. — С. 35.
68. *Austin M. W., Blackborow J. R., Ridd J. H., Smith B. V.* // J. Chem. Soc. — 1965. — N 2. — P. 1051.
69. *Грандберг И. И., Табак С. В., Боброва Н. И., Кост А. Н., Васина А. К.* // ХГС. — 1965. — № 3. — С. 407.
70. *Kano K., Scarpetti D., Warker J. C., Anselme J.-P., Springer J. P., Arison B. H.* // Canad. J. Chem. — 1986. — Vol. 64. — P. 2211.
71. *Соколов С. Д., Юдинцева И. М.* // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7. — С. 1765.
72. *Рутан F. L., Ravall L. A.* // J. Chem. Soc. — 1920. — Vol. 117. — P. 1429.
73. *Erlenmeyer H., Kiefer U.* // Helv. Chim. Acta. — 1945. — Vol. 28. — P. 985.
74. *Бочкарева Т. П., Пассет Б. В., Попов К. Р., Платонова Н. В., Ковальчук Т. И.* // ХГС. — 1987. — №10. — С. 1353.
75. *Hüttel R., Gebhardt A.* // Lieb. Ann. — 1947. — Bd 558. — S. 43.
76. *Bergtrup M.* // Acta Chem. Scand. — 1971. — Vol. 25. — P. 249.
77. *Lynch B. M.* // Canad. J. Chem. — 1963. — Vol. 41. — P. 2380.
78. *Lynch B. M., Chan T.* // Canad. J. Chem. — 1963. — Vol. 41. — P. 274.
79. *El-Khaden H., Mansour H. A. R., Meshreki M.H.* // J. Chem. Soc. (C). — 1968. — N 11. — P. 1329.
80. *Lippmann E., Könnecke A.* // Z. Chem. — 1975. — Bd 15. — S. 226.
81. *Riebsomer J. L.* // J. Org. Chem. — 1948. — Vol. 13. — P. 815.
82. *Newman P. N.* // J. Heterocycl. Chem. — 1971. — Vol. 8. — P. 51.
83. *Benson F. R.* // The High Nitrogen Compounds. — N. Y.: J. Wiley, 1984. — P. 349.
84. *Breslow R.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79. — P. 1762.
85. *Staab H. A., Wu H.-Th., Mannschreck A., Schwalbach G.* // Tetrah. Lett. — 1964. — N 15. — P. 845.
86. *Haake P., Bauscher L.P., Miller W.B.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 1113.
87. *Vaughan J. D., Mughrabi Z., Wu E.C.* // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 1141.
88. *Coburn R. A., Landesberg J. M., Kemp D. S., Olofson R. A.* // Tetrahedron. — 1970. — Vol. 26. — P. 685.
89. *Olofson R. A., Thompson W. R., Michelman J. S.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1964. — Vol. 86. — P. 1865.
90. *Olofson R. A., Landesberg J. W.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1966. — Vol. 88. — P. 4263.
91. *Wu E. C., Vaughan J. D.* // J. Org. Chem. — 1970. — Vol. 35. — P. 1146.
92. *Kohn H., Bencovic S. J., Olofson R. A.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1972. — Vol. 94. — P. 5759.
93. *Venkatasubramanian R., Krichnamachari S. L. N. G.* // Indian J. Chem. Sect. B. — 1990. — Vol. 29B. — P. 562.
94. *Regel E., Büchel K.-H.* // Lieb. Ann. — 1977. — N 1. — S. 145.
95. *Medici A., Fantin G., Foragnolo M., Pedrini P., Dondoni A., Andreotti G. D.* // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 590.
96. *Regel E.* // Lieb. Ann. — 1977. — N 1. — S. 159.
97. *Fusco R., D'Addo F., Masserini A.* // Gazz. Chim. Ital. — 1966. — Vol. 96. — P. 1084.
98. *Anders E., Boldt H.-C., Fuchs R., Gassner T.* // Tetrah. Lett. — 1984. — Vol. 25. — P. 1715.
99. *Михайлов Б. М., Брониовицкая В. П.* // ЖОХ. — 1957. — Т. 27. — С. 726.
100. *Гольдфарб Я. Л., Громова Г. П., Беленький Л. И.* // ХГС. — 1986. — № 6. — С. 837.
101. *Dallacker F., Minn K.* // Chem.-Ztg. — 1986. — Bd 110. — S. 275; РЖХим. — 1987. — 2Ж282.
102. *Гапоник П. Н., Григорьев Ю. В., Корень А. О.* // ХГС. — 1988. — №12. — С. 1699.
103. *Григорьев Ю. В., Гапоник П. Н.* // Изв. АН Беларуси. Сер. хим. наук. — 1992. — № 1. — С. 73.
104. *Jones R. G., Ainsworth C.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 1538.
105. *Каравай В. П., Гапоник П. Н.* // ХГС. — 1985. — №4. — С. 564.
106. *Каравай В. П., Гапоник П. Н.* // ХГС. — 1991. — №1. — С. 66.
107. *Stolle R., Henke-Stark F.* // J. prakt. Chem. — 1930. — Bd 124. — S. 261.
108. *Гапоник П. Н., Григорьев Ю. В., Каравай В. П.* // Металлоорганич. химия. — 1988. — Т. 1. — С. 846.
109. *Dondoni A.* // Phosphorus and Sulfur. — 1985. — Vol. 24. — P. 1.

110. *Medici A., Fogagnolo M., Pedrini P., Dondoni A.* // *J. Org. Chem.* — 1982. — Vol. 47. — P. 3844.
111. *Dondoni A., Fantin G., Fogagnolo M., Mastellari A., Medici A., Pedrini P.* // *J. Org. Chem.* — 1984. — Vol. 49. — P. 3478.
112. *Dondoni A., Fantin G., Fogagnolo M., Medici A., Pedrini P.* // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 53. — P. 1748.
113. *Dondoni A., Fantin G., Fogagnolo M., Mastellari A., Medici A., Negrini E., Pedrini P.* // *Gazz. Chim. Ital.* — 1988. — Vol. 118. — P. 211.
114. *Dondoni A.* // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1992. — Vol. 101. — P. 433.
115. *Dondoni A., Marra A., Perrone D.* // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 275.
116. *Dondoni A., Douglas A. W., Shinkai J.* // *J. Org. Chem.* — 1988. — Vol. 58. — P. 3196.
117. *Dondoni A., Marra A., Merino P.* // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1994. — Vol. 116. — P. 3324.

*Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913*

*Поступило в редакцию 07.10.96*