

К. И. Кобраков, А. В. Иванов^а

**РАДИКАЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ
ОРГАНОГАЛОГЕНИДОВ К КРАТНЫМ СВЯЗЯМ
В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
(ОБЗОР)**

Рассмотрено применение реакции присоединения полигалогенидов к кратным связям в синтезе различных гетероциклических соединений.

Ключевые слова: бензоксазины, галогенпиридины, пираны, фураны, реакция Хараша.

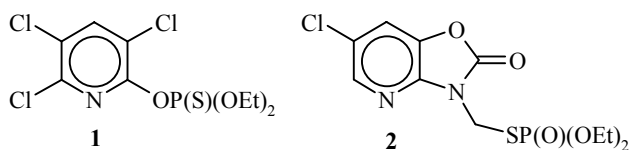
Реакция радикального присоединения органогалогенидов к двойным связям (реакция присоединения по Харашу) является хорошо отработанным инструментом органического синтеза. К преимуществам данного метода относятся простота аппаратного оформления, легкая доступность исходных соединений и возможность варьирования их в широких пределах, а также получение высокофункционализированных соединений, часто трудно доступных другими путями.

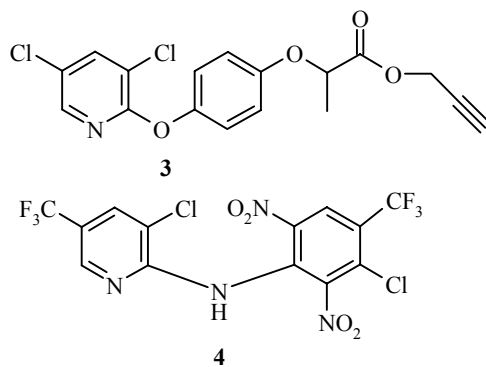
Настоящий обзор посвящен применению реакции Хараша к синтезу различных азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений — полихлорпиридинов, пиранов, тетрагидрофуранов. В нем не затрагиваются вопросы синтеза азолов и фуранов на основе продуктов присоединения полигалогенидов к винилметилкетону и винилбутиловому эфиру, рассмотренные в работах [1–4].

1. АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛЫ

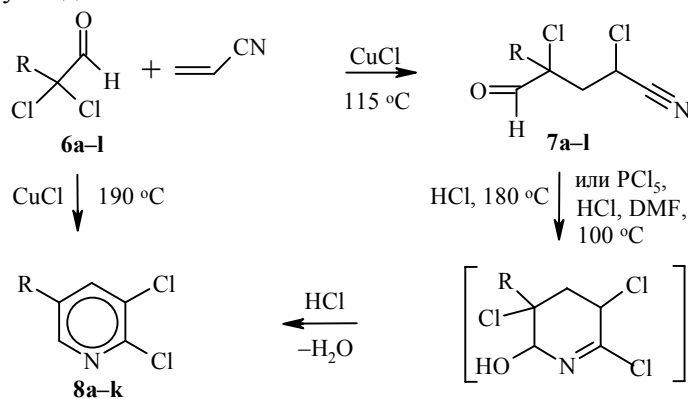
1.1. Получение полигалогенированных пиридинов

Соединения, содержащие в своем составе галогенированное пиридиновое кольцо, представляют большой практический интерес как инсектициды, фунгициды и гербициды. В качестве примеров можно назвать такие препараты, как Dursban **1** [5], Alphacor **2** [6], Topic **3** [7], Cga 143268 **4** [8].





Одним из способов получения полигалогенированных пиридинов является реакция присоединения α -галогенированных альдегидов к α,β -непредельным нитрилам [9–11]. Синтез может проводиться с выделением промежуточно образующихся (1:1) аддуктов с их дальнейшей циклизацией или в одну стадию:



Выходы пиридинов в реакции различных альдегидов с акрилонитрилом приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Превращение 2,2-дихлоральдегидов RCCl_2CHO в пиридины
(в присутствии 6% мол. CuCl в CH_3CN в течение 30 мин) [9]**

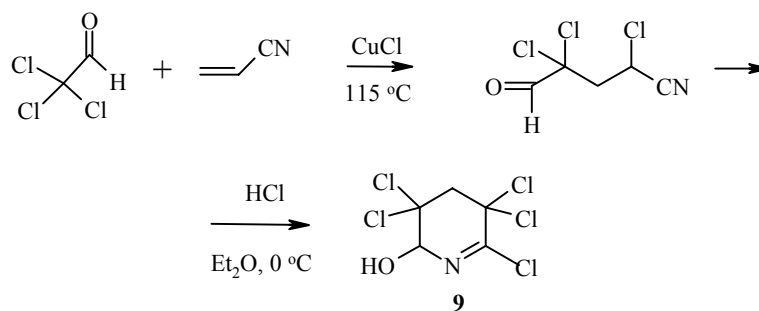
Соединение	R	Т. пл. / т. кип.	Выход, %
8a	Cl	49–51 °C	65
8b	CH_3	46–47 °C	53
8c	CF_3	80 °C/ 20 мм	60
8d	$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	72 °C/ 0.1 мм	49
8e	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$	97 °C/ 0.1 мм	57
8f	$\text{CH}_2\text{-CHCl}_2$	89–90 °C	50
8g	$\text{CH}_2\text{-CCl}_3$	90 °C	46
8h	<i>n</i> - C_3H_7	78 °C/ 0.01 мм	35
8i	<i>i</i> - C_3H_7	54 °C/ 0.06 мм	33
8j	<i>n</i> - C_4H_9	84 °C/ 0.2 мм	52
8k	<i>n</i> - C_5H_{11}	105 °C/ 0.06 мм	51

Наиболее активным катализатором в реакции присоединения α -хлоральдегидов к непредельным нитрилам являются медь и ее соли. Влияние типа катализатора на выход 2,3,5-трихлорпиридина в одностадийном процессе его получения по реакции хлораля с акрилонитрилом можно представить следующим образом [9]:

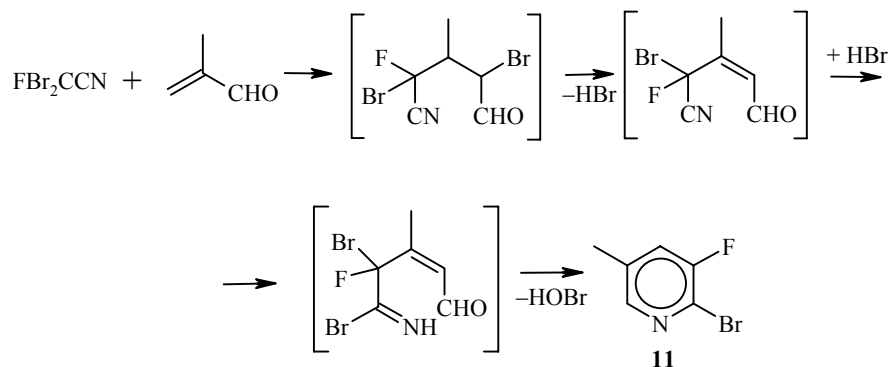
Катализатор	Cu	CuCl	RuCl ₂ (Ph ₃ P) ₃	NiCl ₂	FeCl ₂	ZnCl ₂	MnCl ₂
Выход, %	57	65	44	2	2	10	6

Применение в реакции с акрилонитрилом трихлорметилкетонов позволяет синтезировать 6-замещенные 2,3,5-трихлорпиридины [11].

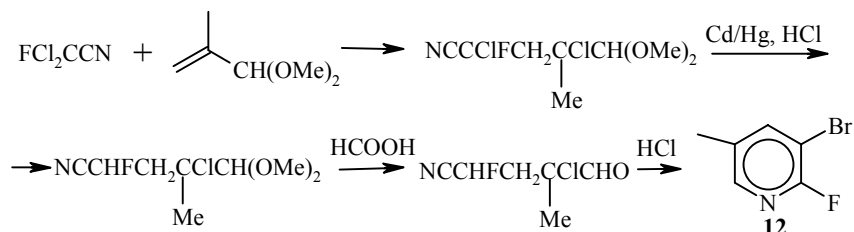
Возможно замыкание цикла и без его ароматизации. Так, при обработке аддукта хлораля и акрилонитрила безводным хлористым водородом в диэтиловом эфире при 0°C образуется 2,3,5,5-тетрахлор-6-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин (**9**) [12]:



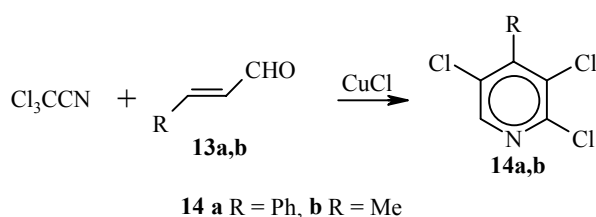
Альтернативным путем синтеза хлорированных пиридинов является протекающее в более мягких условиях присоединение α -галогеннитрилов к α,β -непредельным карбонильным соединениям с последующей циклизацией образующихся аддуктов [13–19], причем аддукт может циклизоваться при попытке очистки. Так, в случае присоединения дибромацетонитрила и дибромфторацетонитрила к метакролеину первоначально образующийся линейный аддукт регистрируется только спектрально [14]. Возможно, что реакция циклизации эффективно катализируется элиминирующимся из аддукта бромоводородом, однако в целом механизм этого процесса остается неясным.



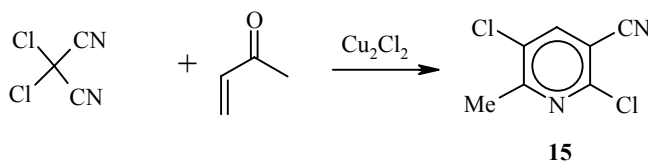
В отдельных редких случаях не удается замкнуть пиридиновый цикл. Это связано с конкретным строением аддуктов. В частности, не удалось получить гетероцикл из продукта присоединения дихлорфторацетонитрила к метакролеину. Этот факт объясняется отсутствием атома водорода в α -положении по отношению к нитрильной группе. Ожидаемый 5-метил-3-фтор-2-хлорпиридин (**12**) удалось синтезировать в результате следующей цепочки превращений:



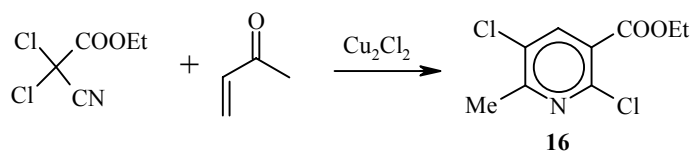
В реакцию с галогеннитрилами удается ввести альдегиды не только с терминальным, но и интернальным расположением двойной связи. Вследствие повышенной температуры реакции в этом случае линейные продукты присоединения не были выделены — они циклизуются в соответствующие пиридины, замещенные в положении 4 [15]:



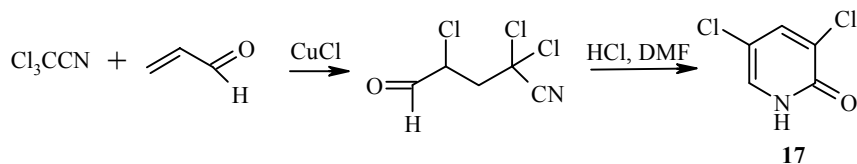
Пиридины, содержащие заместитель в положении 6, могут быть синтезированы при присоединении галогеннитрилов к винилкетонам [16]. При введении в эту реакцию присоединения динитрила дихлормалоновой кислоты в результате циклизации получены нитрилы соответствующих никотиновых кислот [18], например **15**:



Эфиры никотиновых кислот образуются в этой реакции при использовании эфира дихлорциануксусной кислоты [19]:

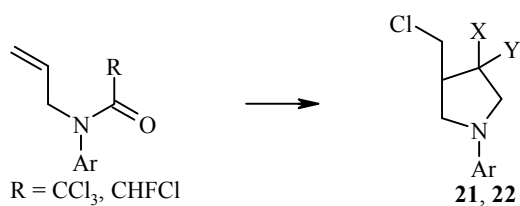
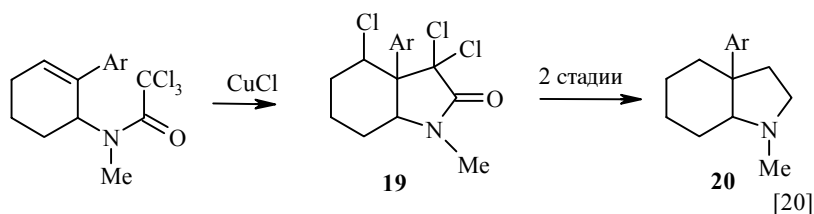


В результате замыкания циклов могут быть получены не только пиридины, но и пиридоны-2. Для синтеза пиридонов циклизацию линейных аддуктов проводят с помощью хлористого водорода в органических растворителях [15, 16] (например, при использовании трихлорацетонитрила и акролеина образуется 3,5-дихлорпиридон-2):



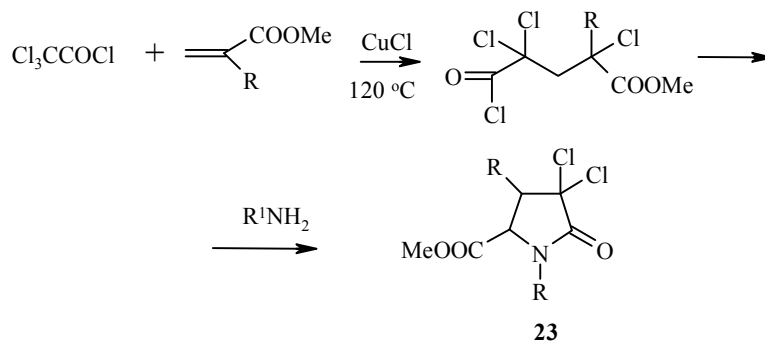
1.2. Другие азотсодержащие системы

Известны примеры замыкания пирролидинового цикла внутримолекулярным присоединением полигалогенметильной группы к двойной связи:



21 X = Y = Cl, **22** X = H, Y = F [21, 22]

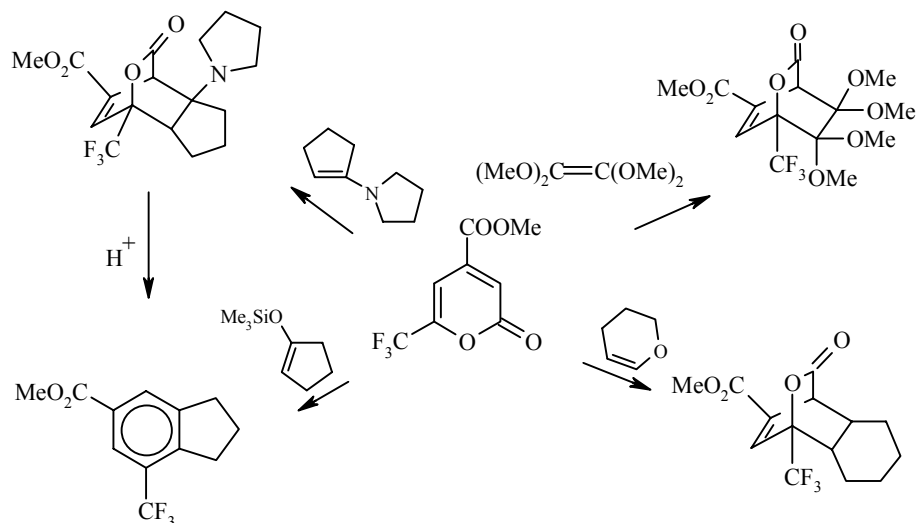
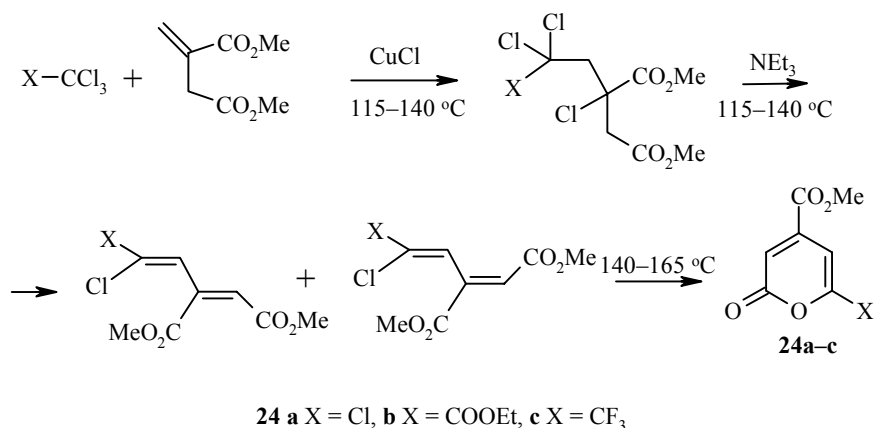
Еще один способ синтеза N-замещенных хлорированных пирролидонов заключается в присоединении хлорангидридов α -хлоркарбоновых кислот к алкенам и дальнейшей обработке образующегося аддукта аминами [9]:



2. КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛЫ

2.1. Пирановый цикл

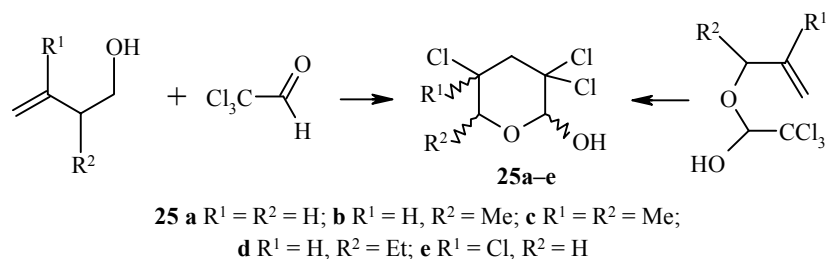
Присоединение полигалогенированных органических соединений к диметилловому эфиру итаконовой кислоты приводит к удобным исходным соединениям для синтеза полифункционализированных α -пиранов [9]. Способ их получения и некоторые дальнейшие превращения представлены на схемах:



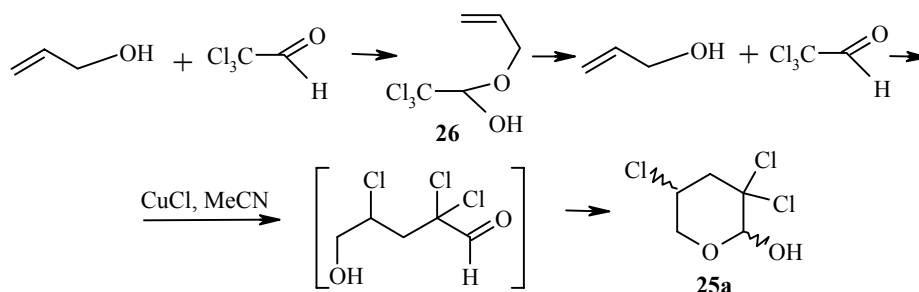
Заметные количества тетрагидропирановых циклов образуются наряду с основными продуктами циклизации аллилтрихлорацетатов [23] (см. следующий раздел). На наш взгляд, изменение направления реакции может быть обусловлено изменением характера разрыва связи C–Cl в зависимости от примененного катализатора. При использовании больших количеств соединений металлов, легко вступающих в реакции одно-электронного переноса, таких, как однохлористая медь, основным

становится гомолитический разрыв связи C–Cl, что приводит к радикальному замыканию пятичленного цикла. В ином случае при образовании комплекса с катализатором, обладающим свойствами кислоты Льюиса, на атоме углерода может оставаться положительный заряд, что приводит к образованию пиранового цикла вследствие электрофильного присоединения к двойной связи.

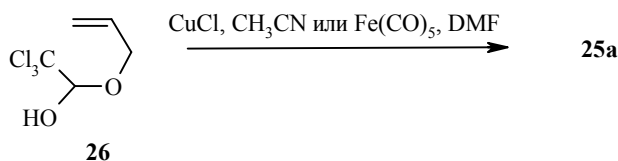
Недавно было установлено [24, 25], что реакция присоединения хлораля к алиловым спиртам, содержащим терминальную двойную связь, приводит к образованию полихлорированных 2-гидрокситетрагидропиранов в виде смесей диастереомеров:



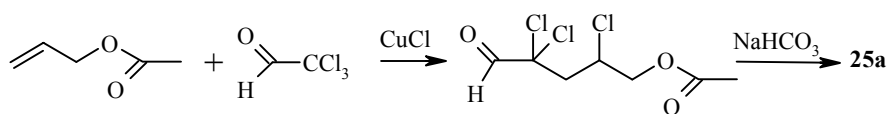
Показано [25, 26], что при взаимодействии хлораля с алиловыми спиртами первоначально образуются полуацетали, которые в условиях реакции (запаянная ампула, 130°C) распадаются на исходные соединения. В присутствии медьсодержащего катализатора трихлорметильная группа хлораля присоединяется к двойной связи алилового спирта, а затем спиртовая группа атакует карбонильную группу, что приводит к образованию пиранового кольца:



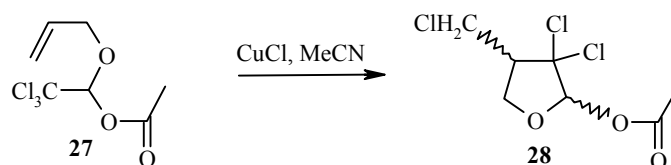
В реакцию циклизации с образованием тетрагидропирана вступает также специально синтезированный полуацеталь хлораля и алилового спирта. Этот процесс катализируется солями меди (I) или пентакарбонилем железа [27]:



Это же соединение образуется при гидролизе 5-ацетокси-2,2,4-трихлорпентанала, полученного присоединением хлораля к аллилацетату:

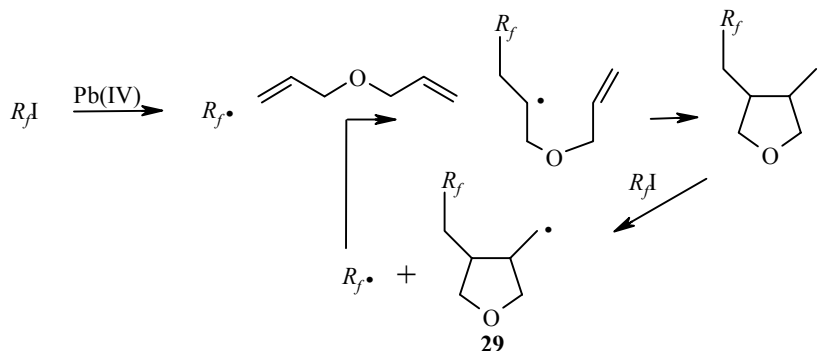


Необходимо отметить, что циклизация специально полученного 1-аллилокси-2,2,2-трихлорэтилацетата **27**, не способного к распаду, возможному в случае незащищенного полуацетала, приводит к образованию 2-ацетокси-3,3-дихлор-4-хлорметилтетрагидрофурана (**28**) [26], что свидетельствует, на наш взгляд, о радикальном механизме реакции присоединения хлораля к двойной связи аллилового спирта.



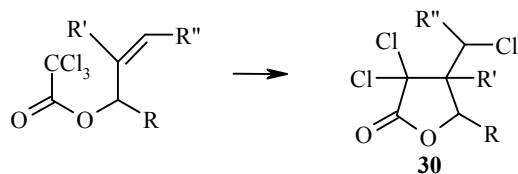
2.2. Фурансодержащие соединения

При реакции перфторалкилиодидов с диаллиловым эфиром в присутствии тетраацетата или диоксида свинца образуются пятичленные циклы — тетрагидрофураны [28]:



Образование пятичленных циклов при присоединении полигалогенидов к непредельным кислородсодержащим соединениям служит подтверждением протекания реакции по механизму, включающему промежуточное образование радикальных частиц.

Важным способом образования полихлорированных тетрагидрофуранов является внутримолекулярная реакция присоединения трихлорметильной группы к двойной связи в аллилтрихлорацетатах [23]:



В работе исследовано влияние катализатора, растворителя, времени реакции и температуры на выход продукта циклизации аллилтрихлор-ацетата, на соотношение количеств образующихся пяти- и шестичленных циклов. Полученные данные приведены в табл. 2.

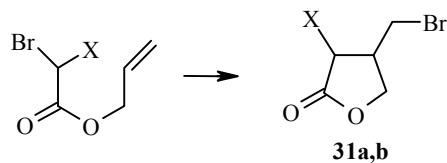
Т а б л и ц а 2

**Соотношение количеств пяти- и шестичленных циклов
в зависимости от условий циклизации аллилтрихлор-ацетата [23]**

Катализатор (мол. %)	MeCN, моль/л	Т, °С	Время, ч	Кон- версия эфира	Выход, %	
					фуран	пиран
RuCl ₂ (Ph ₃ P) ₃ (2)	0.75	110	16	90	0	13
RuCl ₂ (Ph ₃ P) ₃ (2)	0.75	110	16	92	0	24
Cr ₂ Mo ₂ (CO) ₆ (2)	0.75	110	16	38	0	6
CuCl (2)	0.75	110	16	72	34	2
CuCl (2)	0.75	110	16	21	3	8
CuCl (2)	0.75	110	16	40	19	0
CuCl (20)	0.75	110	16	97	59	0
CuCl (30)	0.75	110	16	98	95	0
CuCl (30)	0.25	110	16	99	99	0
CuCl (30)	0.13	140	2.5	95	95	0
Cu ₂ O (2)	0.75	110	16	49	27	1
Cu(NO ₃) ₂ (2)	0.75	110	16	68	47	1
Cu(CPh) ₃ (2)	0.75	110	16	78	65	0
Fe(CO) ₅ (2)	0.75	110	16	46	16	2
Fe ₂ (CO) ₉ (2)	0.75	110	16	9	3	2
Cr ₂ Fe ₂ (CO) ₄ (2)	0.75	110	16	15	1	2

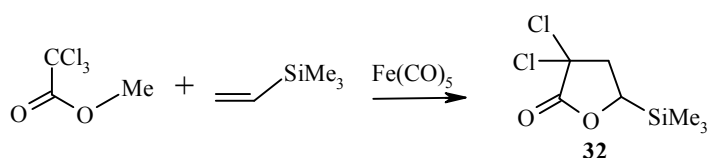
Исследована также стереохимия циклизации. Показано, что соотношение *цис/транс*-изомеров определяется не стереохимией алкена, а размером заместителя при двойной связи. Преимущественно происходит образование *транс*-изомера. Исключением является циклизация 2-циклогексенилтрихлор-ацетата. В этом случае продукт реакции, образующийся с выходом 38%, имеет *цис*-конфигурацию сочленения колец.

Циклизация аллилдибромацетата и аллил- α -бромпропионата, инициируемая пентакарбонилем железа, также приводит к образованию соответствующих γ -лактонов [29]:



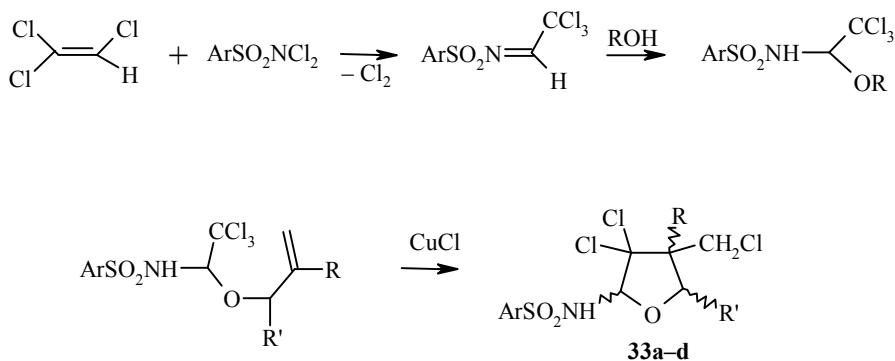
31a X = Br, **b** X = Me

При присоединении метилтрихлорацетата к винилтриметилсилану, инициируемом карбонилами металлов в отсутствие нуклеофильных добавок (ДМФА, ГМФТА), в качестве основного продукта реакции был выделен 5-триметилсилил-3,3-дихлор-γ-бутиролактон [30]:



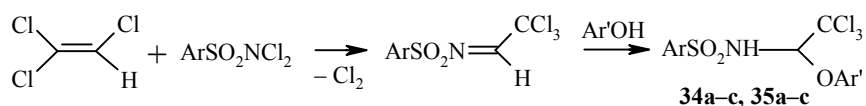
32

Как уже отмечалось в предыдущем разделе, циклизация ацилированного аллилполуацетата хлораля в присутствии однохлористой меди приводит к образованию тетрагидрофуранового цикла. В аналогичную реакцию вступают и другие производные хлораля, содержащие непредельный фрагмент. Так, нагревание аллилсульфаминоацетатов хлораля в присутствии однохлористой меди позволяет с удовлетворительными выходами получить 2-сульфамино-3,3-дихлор-4-хлорметилтетрагидрофураны **33a–d** [26]:

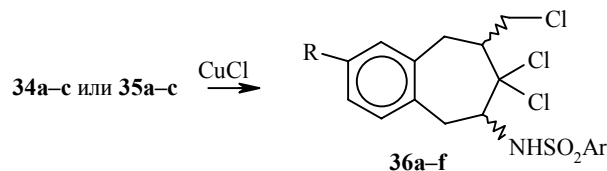


33a–d

Использование в реакции с сульфимидами хлораля вместо аллиловых спиртов *орто*-аллилфенолов позволяет синтезировать 2-сульфамино-3,3-дихлор-4-хлорметилбензоксепины в виде смеси диастереомеров с удовлетворительными (20—30%) выходами:

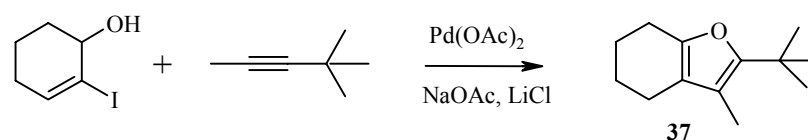


34 Ar' = 2-аллилфенил, **35** Ar = 2-аллил-4-метилфенил



36a R = H, Ar = Ph; **b** R = H, Ar = 4-MeC₆H₄; **c** R = H, Ar = 2-O₂NC₆H₄;
d R = Me, Ar = Ph; **e** R = Me, Ar = 4-MeC₆H₄; **f** R = Me, Ar = 2-O₂NC₆H₄

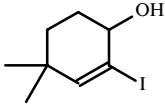
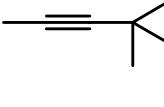
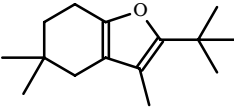
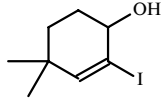
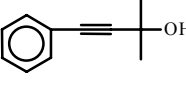
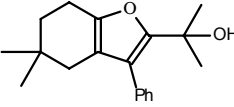
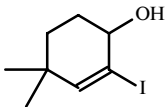
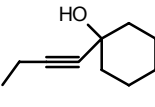
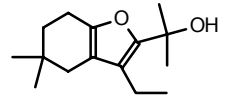
Недавно было установлено [31], что винилгалогениды присоединяются к ацетиленам в ацетатном буферном растворе. При использовании в этой реакции соответственно замещенных спиртов были синтезированы производные фурана с выходами 60—70%, например:



Этим методом могут быть синтезированы и азотсодержащие гетероциклы. Примеры синтезов приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Примеры синтеза пятичленных гетероциклических соединений из винилгалогенов и алкинов [31]

Галогенид	Алкин	Продукт	Выход, %
1	2	3	4
			69
			72
			51

1	2	3	4
			61
			48
			78
			64
			58
			77
			61

Приведенные примеры наглядно показывают, сколь важное значение в синтезе гетероциклических соединений имеет рассматриваемая реакция Хараша.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. И. Беленький, *ХГС*, 980 (1993).
2. А. А. Дудинов, Л. И. Беленький, В. С. Богданов, Б. И. Уграк, М. М. Краюшкин, *ХГС*, 1251 (1990).
3. А. А. Дудинов, Л. И. Беленький, М. М. Краюшкин, *ХГС*, 42 (1990).
4. А. А. Дудинов, Л. И. Беленький, М. М. Краюшкин, *ХГС*, 1120 (1993).
5. R. H. Rigterink (Dow Chemical Co.), Fr. Pat. 1360901; *Chem. Abstr.*, **61**, 16052 (1964).
6. H. Kristinsson, K. Ruefenacht, (Agripat S. A.), Ger. Pat. 2131734; *Chem. Abstr.*, **76**, 113200 (1972).
7. B. Boehner, H. Rempfler, R. Schurter (Ciba-Geigy A.-G.), Eur. Pat. Appl. 3114; *Chem. Abstr.*, **92**, 41771 (1980).

8. R. Nishiyama, K. Fujikawa, T. Haga, T. Toki, K. Nagatani, O. Imai (Ishihara Sengyo Kaisha, Ltd.), Eur. Pat. Appl. 31257; *Chem. Abstr.*, **95**, 187081 (1981).
9. P. Martin, E. Steiner, J. Streith, T. Winkler, D. Bellus, *Tetrahedron*, **41**, 4057 (1985).
10. E. Steiner, P. Martin, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 983 (1982).
11. М.-Г. А. Швехгеймер, К. И. Кобраков, Г. А. Топходжаев, *ХГС*, 652 (1994).
12. Д. Гафаров, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1995.
13. М.-Г. А. Швехгеймер, *ХГС*, 1443 (1993).
14. R. G. Pews, Z. Lusenko, *J. Org. Chem.*, **50**, 5115 (1985).
15. М.-Г. А. Швехгеймер, К. И. Кобраков, С. С. Сычев, В. К. Промоненков, *ХГС*, 1082 (1987).
16. С. С. Сычев, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1991.
17. М.-Г. А. Швехгеймер, К. И. Кобраков, С. С. Сычев, В. К. Промоненков, *ХГС*, 514 (1989).
18. М.-Г. А. Швехгеймер, К. И. Кобраков, С. С. Сычев, В. К. Промоненков, *ДАН*, **294**, 893 (1987).
19. М.-Г. А. Швехгеймер, К. И. Кобраков, А. Г. Павлов, С. С. Сычев, *ЖОрХ*, **28**, 1334 (1992).
20. H. Nagashima, K.-i. Ara, H. Wakamatsu, K. Itoh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 518 (1985).
21. M. D. Broadhurst (Stauffer Chemical Co.), US Pat. 4 132 713; *Chem. Abstr.*, **90**, 137672 (1979).
22. H. Rempfler, W. Meyer (Ciba-Geigy A.-G.), Eur. Pat. Appl. 55215; *Chem. Abstr.*, **97**, 182204 (1982).
23. H. Nagashima, K. Seki, N. Ozaki, H. Wakamatsu, K. Itoh, Y. Tomo, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **55**, 985 (1990).
24. К. И. Кобраков, В. К. Королев, А. В. Иванов, А. Б. Терентьев, *ХГС*, 75 (1998).
25. К. И. Кобраков, В. К. Королев, А. В. Иванов *ХГС*, в печати.
26. А. В. Иванов, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2000.
27. А. В. Иванов, Т. Т. Васильева, К. И. Кобраков, В. К. Королев, К. Лайхиа, Э. Колехмайнен, Н. А. Кузьмина, А. Б. Терентьев. *Изв. РАН. Сер. хим.*, 750 (1999).
28. T. Isihara, M. Kuroboshi, Y. Okada, *Chem. Lett.*, 1895, (1986).
29. А. Б. Терентьев, Т. Т. Васильева, Н. А. Кузьмина, Н. С. Иконников, С. А. Орлова, В. И. Мысов, Ю. Н. Белоконь, *Изв. РАН. Сер. хим.*, 2210 (1997).
30. А. А. Камышова, Е. Ц. Чуковская, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2615 (1989).
31. R. C. Lagock, M. J. Doty, X. Han, *Tetrah. Lett.*, **39**, 5143 (1998).

Московский государственный текстильный
университет им. А. Н. Косыгина,
Москва 117918, Россия
e-mail: office@msta.ac.ru

Поступило в редакцию 15.09.2000

^aИнститут физиологически активных
веществ Российской академии наук,
Москва 117813, Россия