

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

М. А. Юровская

ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ



Лаборатория
ЗНАНИЙ

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

М. А. Юровская

ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

2-Е ИЗДАНИЕ, ЭЛЕКТРОННОЕ



Москва
Лаборатория знаний
2020

УДК 547
ББК 24.236я73
Ю78

Серия основана в 2009 г.

Юровская М. А.

- Ю78 Химия ароматических гетероциклических соединений / М. А. Юровская. — 2-е изд., электрон. — М. : Лаборатория знаний, 2020. — 211 с. — (Учебник для высшей школы). — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-00101-832-2

В учебном пособии, написанном профессором химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, приведены сведения о методах получения и химических свойствах основных классов ароматических гетероциклических соединений. Рассмотрены классические и специальные методы, которые включают последние достижения в области металлокомплексного катализа, реакций циклоприсоединения, фотохимических, многокомпонентных и каскадных процессов и др.

Для студентов и преподавателей химических специальностей.

УДК 547
ББК 24.236я73

Деривативное издание на основе печатного аналога:
Химия ароматических гетероциклических соединений / М. А. Юровская. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 208 с. : ил. — (Учебник для высшей школы). — ISBN 978-5-9963-0537-7.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-00101-832-2

© Лаборатория знаний, 2015

Предисловие

Химия гетероциклических соединений — очень важное направление органической химии. Достаточно сказать, что из широко применяемых лекарственных препаратов более 60% — гетероциклические соединения.

Наличие гетероатома в цикле привносит совершенно новые химические свойства и определяет специфику методов синтеза.

Многообразие гетероциклических соединений обусловлено возможностями вариаций:

- числа и природы гетероатомов в молекуле,
- размера цикла,
- степени ненасыщенности, которая определяет наличие или отсутствие ароматичности.

Поскольку краткое учебное пособие не может охватить все многообразие гетероциклических систем, ограничимся здесь рассмотрением только основных классов ароматических гетероциклов.

За основу классификации методов синтеза был выбран тип связи, образующейся при замыкании цикла. Такой подход теснее всего примыкает к современной ретросинтетической концепции, что должно способствовать умению студентов выбирать ациклические фрагменты, из которых может быть построен гетероцикл, необходимые функциональные группы, способные образовывать новую связь. Он также позволит студентам повторить общую органическую химию, специфику функциональных групп и типов химических превращений.

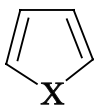
Следует отметить, что наряду с классическими методами синтеза гетероциклов в пособие включены последние достижения органической химии: реакции циклоприсоединения, фотохимические процессы, металлокомплексный катализ, современные рециклизации и трансформации. Химические свойства различных классов гетероциклических соединений рассмотрены хотя и кратко, но в том объеме, который необходим и достаточен для проведения синтеза общеизвестных лекарственных препаратов.

Настоящее издание создано на основе методических пособий в рамках общего курса органической химии и спецкурсов (Издательство МГУ, 1999, 2005 гг.). Материал был существенно расширен и дополнен, включены

некоторые новые сведения о методах синтеза и химических свойствах гетероциклических соединений.

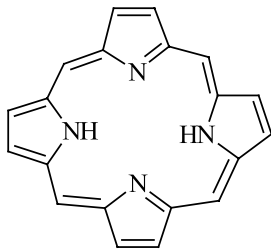
Хочется пожелать студентам, изучающим органическую химию, и особенно тем, которые намерены связать свою профессию с этой наукой, успехов в расширении знаний.

1 Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

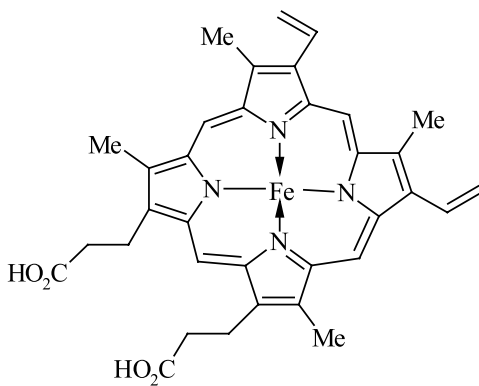


фуран ($X = O$), пиррол ($X = NH$) или тиофен ($X = S$)

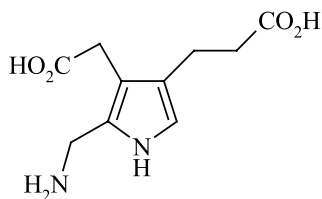
Производные пятичленных гетероциклов (особенно пиррола) входят в состав многих природных соединений, часто играющих ключевую роль в процессах жизнедеятельности:



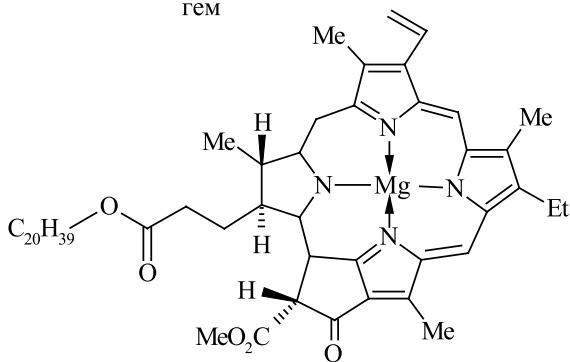
порфирин



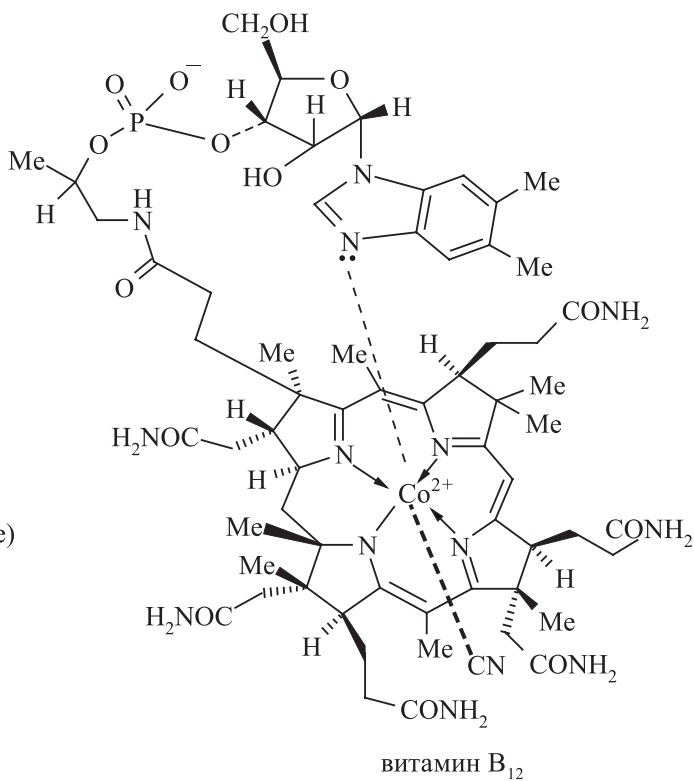
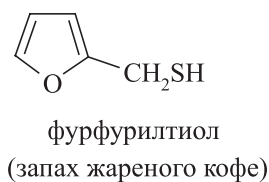
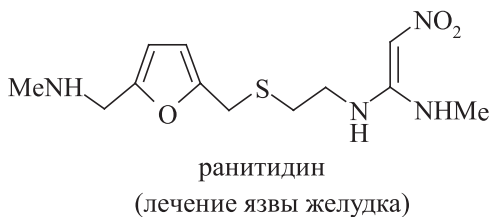
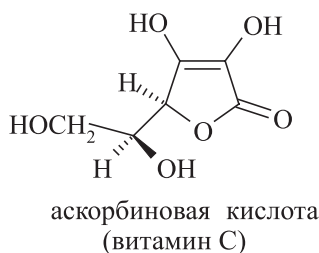
гем



порфобилиноген



хлорофилл- α



1.1. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

Типы образующихся связей:



C-X



C₍₃₎-C₍₄₎



C₍₂₎-C₍₃₎

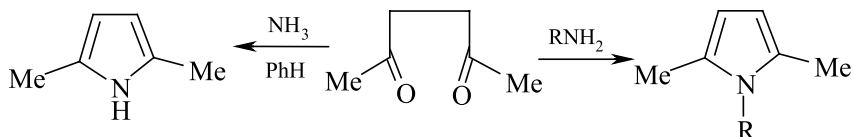


C₍₂₎-C₍₃₎+ C₍₄₎-C₍₅₎

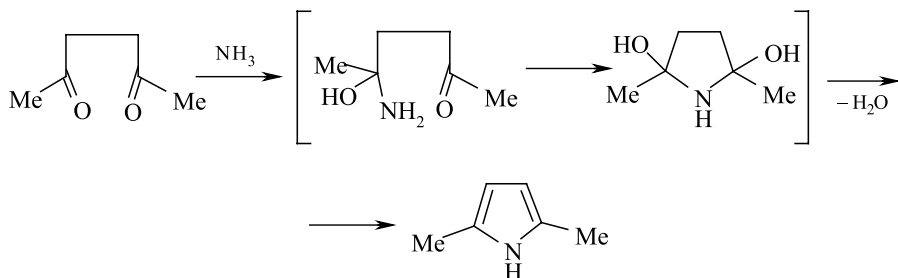
1.1.1. Общие методы синтеза с образованием связи C–X

Взаимодействие 1,4-дикарбонильных соединений с NH_3 , RNH_2 , H_3O^+ , P_2S_5 (синтез Паалы–Кнорра)

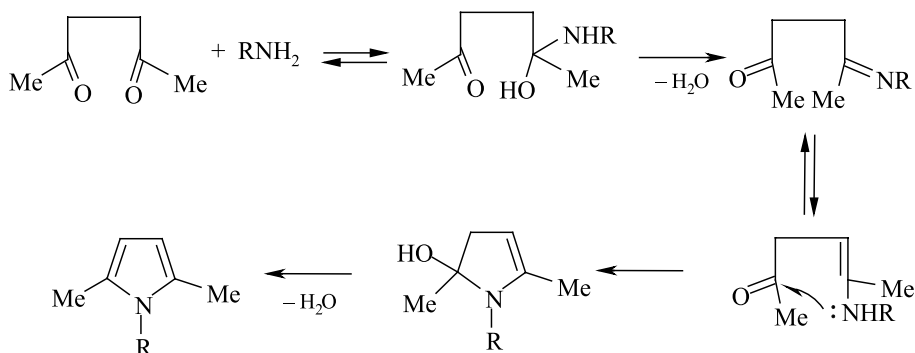
Использование в реакциях с 1,4-дикарбонильными соединениями аммиака или первичных аминов позволяет получать N-незамещенные или N-алкилпирролы с хорошими выходами.



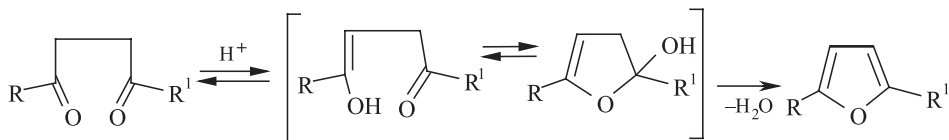
На основе общепринятых положений предполагалось, что реакция протекает по следующей схеме [1]:



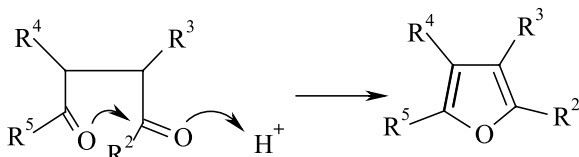
Однако по данным более поздних спектральных (в том числе ЯМР) и кинетических исследований реакций, в схему синтеза были внесены изменения [2]:



Аналогично из 1,4-дикарбонильных соединений в кислой среде происходит образование фуранов ($\text{X}=\text{O}$):



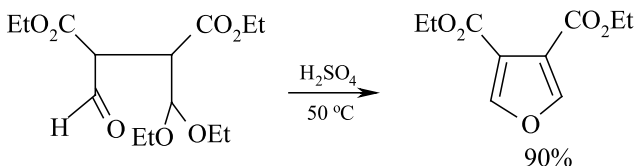
Наглядно роль кислотного катализа можно продемонстрировать следующей схемой:



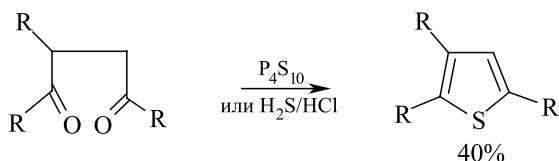
Ограничения метода связаны лишь с доступностью 1,4-дикарбонильных соединений. Если они доступны, циклоконденсация идет с очень высокими выходами, например [3]:



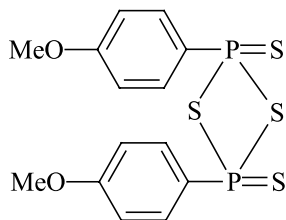
Очевидно, что использование 1,4-диальдегидов (или их скрытых форм, например ацеталей) дает возможность получать 2,5-незамещенные фураны:



Аналогично происходит и образование тиафенов по методу Пааля–Кнорра [4].



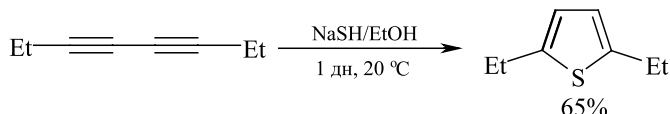
Выходы значительно увеличиваются при использовании в качестве осерняющего агента реактива Лоуссона [5].



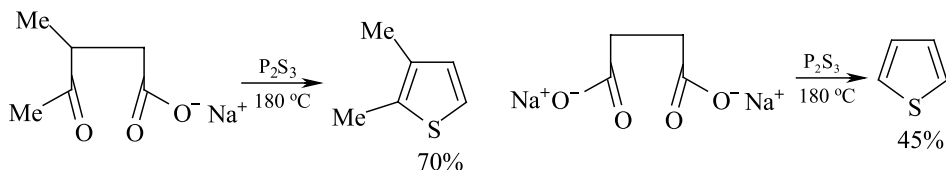
реактив Лоуссона

Для синтеза тиофенов могут быть использованы не только сами 1,4-дикарбонильные соединения, но и их эквиваленты по степени окисления. Так, известен путь синтеза через ацетилены, которые взаимодействуют с анионами SH^- — в мягких условиях [4].

Видимо, биосинтез тиофенов в растениях связан с этой реакцией, так как тиофены образуются в тех органах растений, где сконцентрированы полиацетилены.

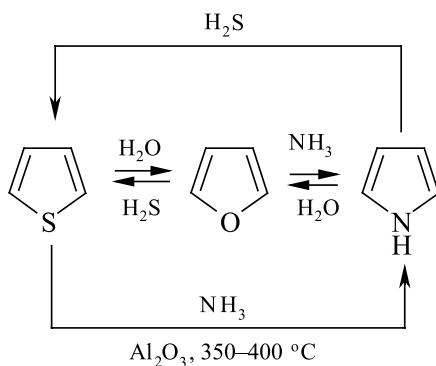


Использование P_2S_3 , обладающего восстановительными свойствами, позволяет восстанавливать карбоксильную группу и применять в качестве исходных производные карбоновых кислот:

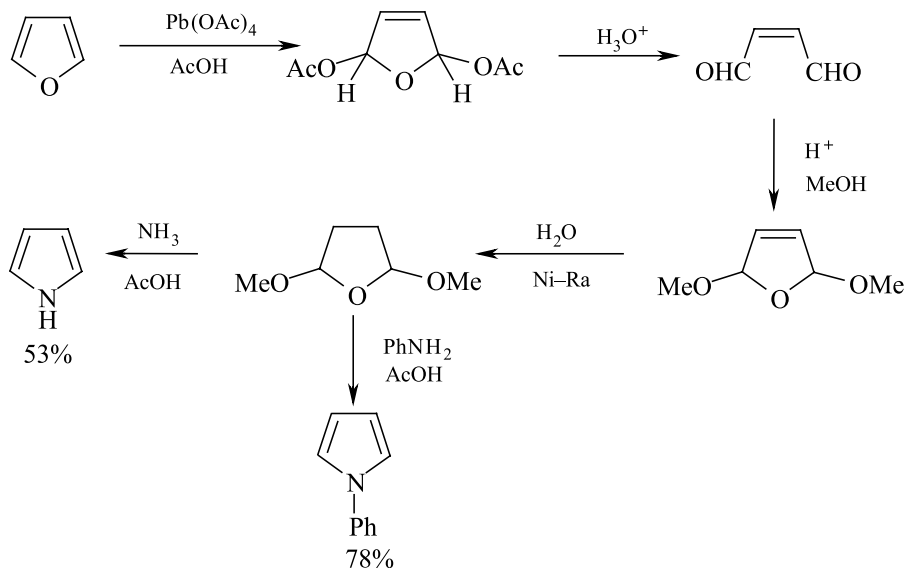


Взаимные превращения гетероциклов друг в друга (реакция Юрьева)

В 1936 г. профессор кафедры органической химии МГУ им. М. В. Ломоносова Юрий Константинович Юрьев обнаружил взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга (типичные реакции с образованием связи $\text{C}-\text{X}$) в каталитических условиях при высоких температурах. Наилучшие результаты получены при превращениях фурана.



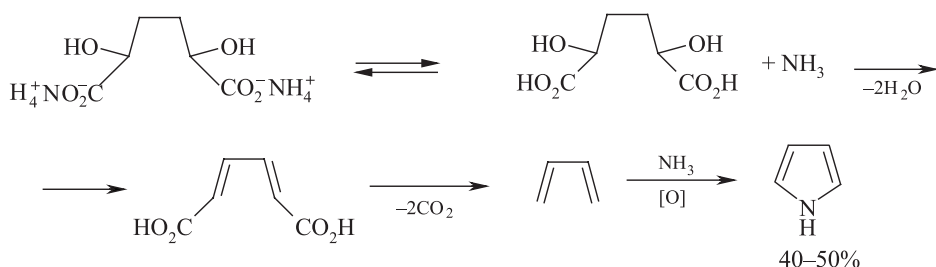
Для более эффективного течения процесса превращения фуранов в пирролы иногда в качестве промежуточных веществ получают 2,5-диалкоксидигидрофураны, которые легко и с хорошими выходами образуются по схеме:



1.1.2. Специфические методы синтеза с образованием связи С–Х

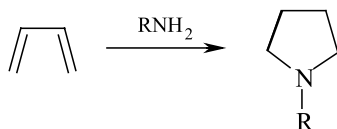
Получение пиррола из аммонийной соли слизиной кислоты

Превращение в пиррол при нагревании аммонийной соли слизиной кислоты в глицерине, видимо, проходит через следующие стадии: 1) диссоциация до свободной кислоты; 2) дегидратация; 3) декарбоксилирование; 4) окислительная циклизация с участием аммиака. В результате с умеренным выходом образуется незамещенный пиррол [6].

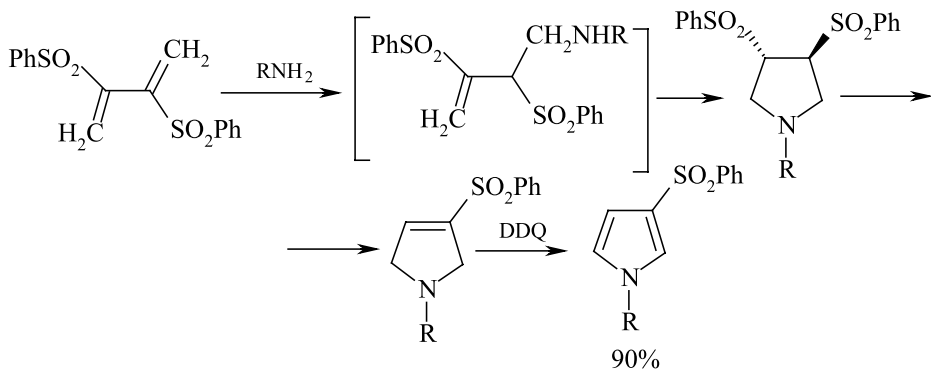


Получение пирролов по реакции [4+1]-циклоприсоединения аминов к активированным бутадиенам

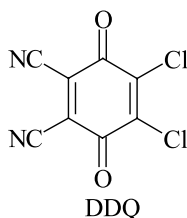
[4 + 1]-Циклоприсоединение аминов к бутадиенам (реакция Падва) приводит к образованию тетрагидропроизводных (пирролидинов) [7]:



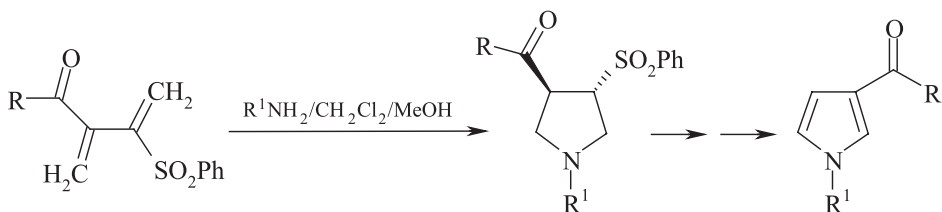
Для осуществления превращения необходима активация диена к нуклеофильному присоединению, которая достигается введением электроноакцепторных дифенилсульфонильных групп в положения 2 и 3 диена, что существенно снижает энергию HСМО по сравнению с бутадиеном.



Первоначально происходит присоединение амина по положению 1 бутадиена, последующая циклизация с участием двойной связи идет стереоспецифично с образованием *транс*-3,4-ди(фенилсульфонил)пирролидина, который самопроизвольно теряет молекулу PhSO_3H . **Дальнейшая окислительная ароматизация** происходит под действием DDQ (2,3-дихлор-5,6-дицианбензохинон).

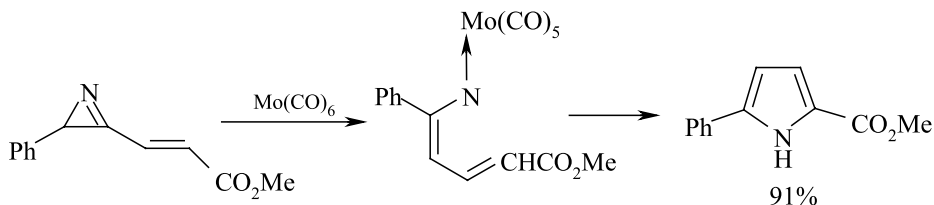


Если в качестве одной из электроноакцепторных групп использовать ацильную, 3-ацилпирролы можно получить в мягких условиях. Как мы увидим в дальнейшем (см. раздел «Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом»), такие производные пирролов трудно получить методом прямой функционализации.



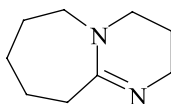
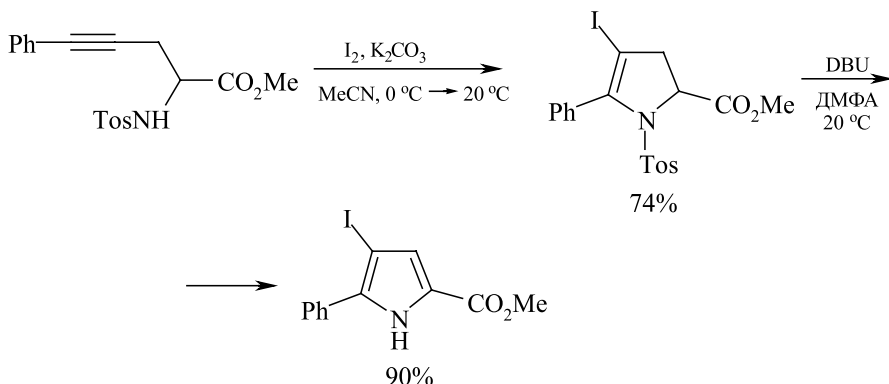
Расширение азиринового цикла, катализируемое карбонилами металлов

Гексакarbонил молибдена способствует раскрытию азиринового цикла, возникающий нитрен стабилизируется, образуя комплекс с карбонилем молибдена, где он выступает в качестве лиганда, вытесняя одну из групп CO из молекулы катализатора. Дальнейшее замыкание пиррольного цикла происходит с очень высоким выходом [8].



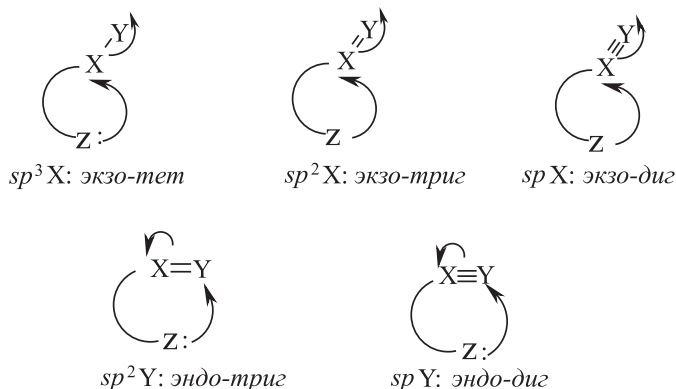
Синтез пирролов из 4-аминоацетиленов и фуранов из алк-3-ин-1,2-диолей

Замыкание цикла по типу 5-эндо-диг в 4-тозиламиноацетиленов приводит к образованию дигидропирролов, элиминирование толуолсульфината из которых под действием сильных оснований сопровождается ароматизацией системы [9].



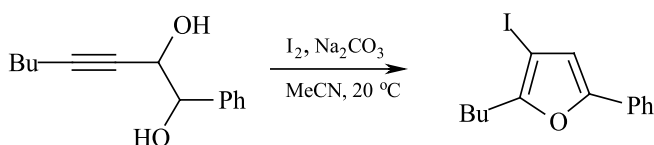
DBU — 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундецен-7, сильное ненуклеофильное основание

Здесь следует кратко остановиться на современной номенклатуре реакций циклизации, которую иллюстрирует следующая схема:



Номенклатура реакций циклизации основана на характере гибридизации атома, атакуемого нуклеофилом, при этом учитывается, происходит ли сдвиг электронов от нуклеофильного центра к эндоциклическому (*эндо*) или экзоциклическому (*экзо*) атому. Например, внутримолекулярное замещение при насыщенном атоме углерода — это *экзо-тет*-реакция, а нуклеофильное присоединение к карбонильной группе и реакции присоединения — элиминирования с участием карбонильной группы относится к *экзо-триг*-типу. В соответствии с этой номенклатурой реакция циклизации 4-тозиламиноацетиленов относится к *5-эндо-диг*-типу, а цифра 5 показывает взаимное расположение реакционных центров.

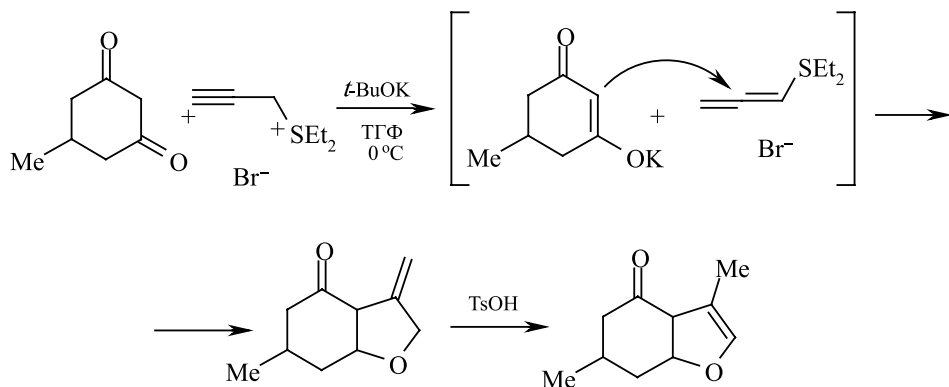
К этому же типу относится циклизация алк-3-ин-1,2-диола в 3-иодфураны под действием иода [10].



Благодаря наличию в исходном соединении второй гидроксильной группы удается избежать стадии окислительной ароматизации промежуточной дигидроструктуры, которая ароматизуется в результате элиминирования воды.

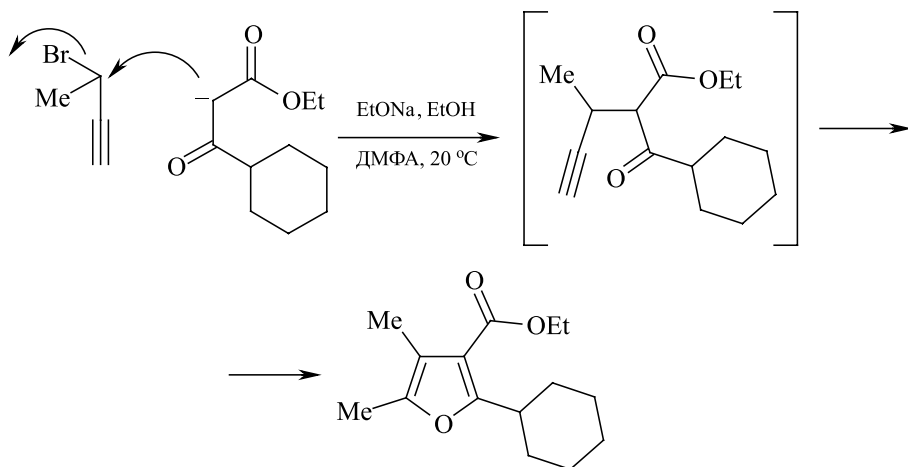
Синтез фуранов из алкенилсульфониевых солей и 1,3-дикарбонильных соединений

В результате присоединения аниона 1,3-дикарбонильного соединения к алкенилсульфониевой соли, генерируемой *in situ* в условиях реакции, с последующим замещением диметилсульфида енолятом и после перемещения двойной связи в цикл образуется дигидрофуран [11]:

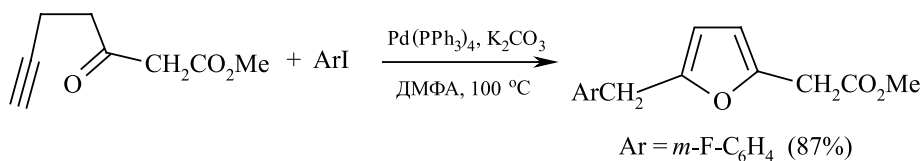


Синтез фуранов из пентинонов

В синтезе фуранов можно использовать и пентиноны, причем в различных синтетических вариациях. Так, катализируемое основаниями 2-алкилирование 1,3-дикарбонильных соединений пропаргилгалогенидами с последующей циклизацией образующихся пентинонов по 5-экзо-диг-типу приводит к образованию фуранового ядра [12]:

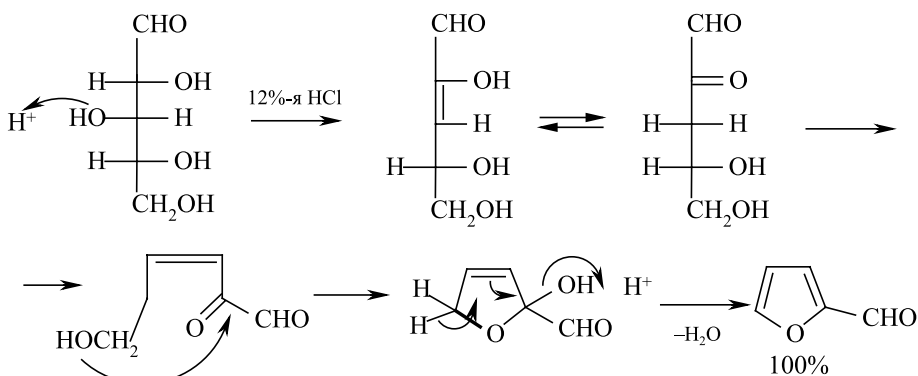


В качестве другого примера приведем катализируемое палладием арилирование 4-пентинонов, что приводит *in situ* к циклизации с образованием 2,5-дизамещенных фуранов [10].

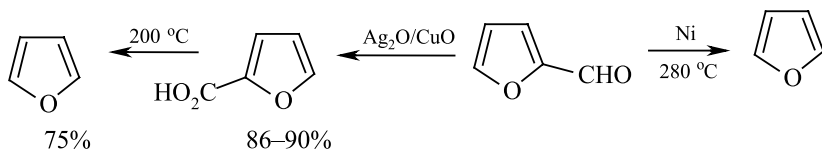


Синтез фурфурола из пентозосодержащих полисахаридов

Кислотный гидролиз пентозосодержащих полисахаридов, добываемых из доступного природного сырья (оболочки семян, овес, кукурузные початки, капуста, сахарный тростник), с количественным выходом приводит к образованию фуран-2-альдегида (фурфурола) по схеме:

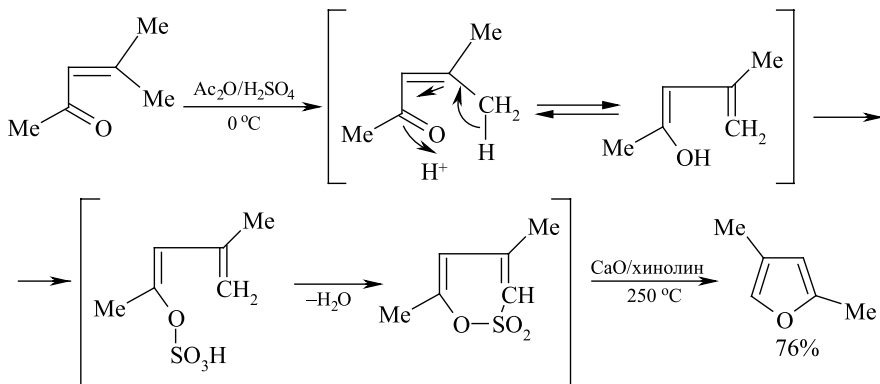


Образующийся фурфурол может быть превращен в незамещенный фуран двумя путями [13].



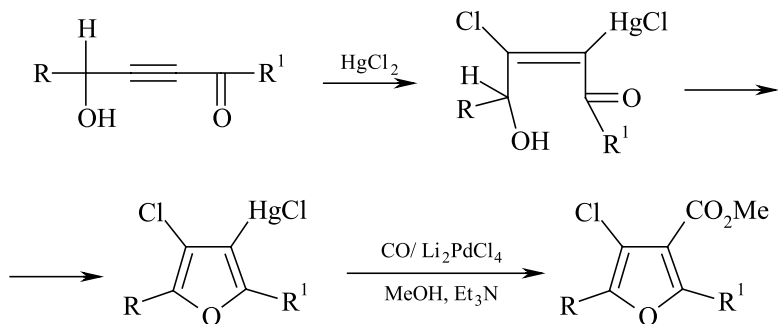
Синтез фуранов из окиси мезитила

Под действием концентрированной серной кислоты (H_2SO_4) в уксусном ангидриде окись мезитила (продукт кротоновой конденсации ацетона) претерпевает ряд превращений, результатом которых является образование шестичленного кислород- и серусодержащего цикла, обессеривание которого в жестких условиях в присутствии CaO в хинолине приводит к образованию 2,4-диметилфурана с хорошим выходом [14].



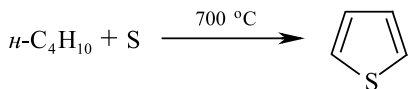
Синтез фуранов из меркупрпроизводных ацилпропаргиловых спиртов

При меркурировании ацилпропаргиловых спиртов сначала происходит *цис*-присоединение Cl^- и HgCl^+ , последующая циклизация приводит к хлормеркур-фурану, который может быть использован в синтезе различных функциональных производных. Так, например, использование палладиевого катализатора, CO , MeOH и триэтиламина позволяет замещать хлормеркур-группу на метоксикарбонильную [15].



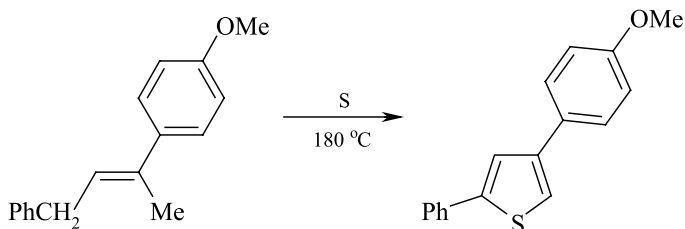
Промышленные синтезы тиофена из бутана, бутена или бутадиена

Промышленный метод синтеза тиофенов из алканов и серы требует очень жестких условий:

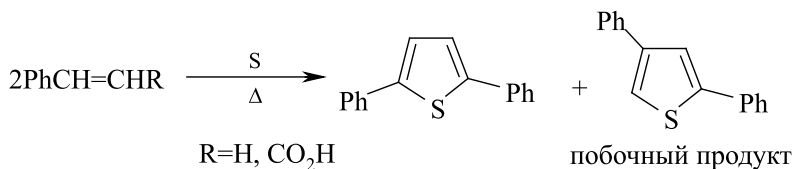


По-видимому, на первой стадии происходит дегидрирование углеводородов серой с последующим присоединением сероводорода к ненасыщенным структурам. Этот способ применим для углеводородов, содержащих не более пяти атомов углерода, более тяжелые углеводороды подвергаются крекингу.

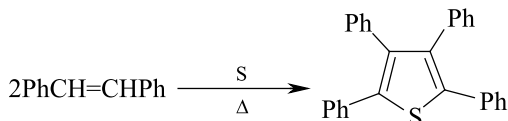
Аналогичным способом можно получать при более низких температурах арилтиофены [16]:



В синтезе тиофенов используются также этиленовые углеводороды. Примером может служить реакция Баумана–Фромма — получение 2,5-дифенил-тиофена нагреванием коричной кислоты или стирола с серой:



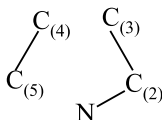
Аналогично из стильбена можно получить тетрафенилтиофен:



1.1.3. Синтезы с образованием связи $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$

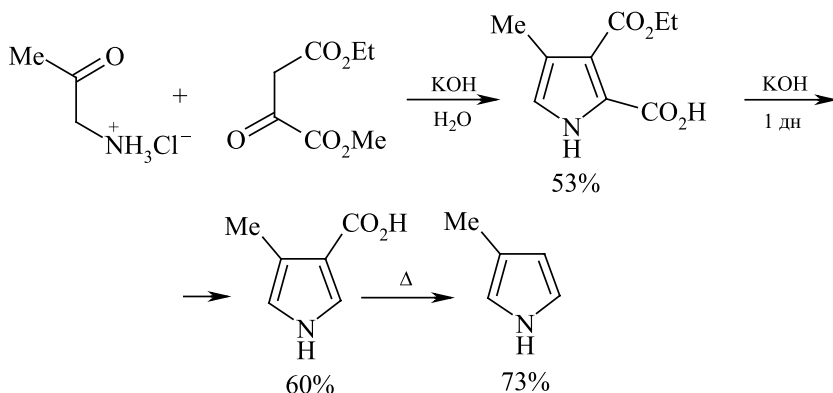
При одновременном образовании связей $\text{C}-\text{C}$ и $\text{C}-\text{Z}$ тип реакции определяет образование углерод-углеродной связи.

Образование связи $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$, как правило, предполагает двухкомпонентный синтез из фрагментов:



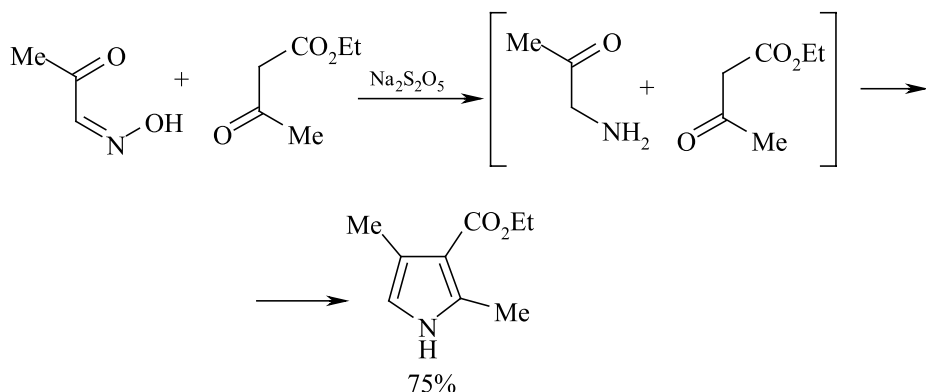
Двухкомпонентный синтез пирролов (синтез Кнорра) из α -аминокетонов (фрагмент $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(2)}-\text{N}$) и 1,3-дикарбонильных соединений (фрагмент $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$)

Для предотвращения димеризации свободных α -аминокарбонильных соединений в пиразины их используют в виде солей. Аминокетоны генерируют *in situ* при подщелачивании реакционной среды:

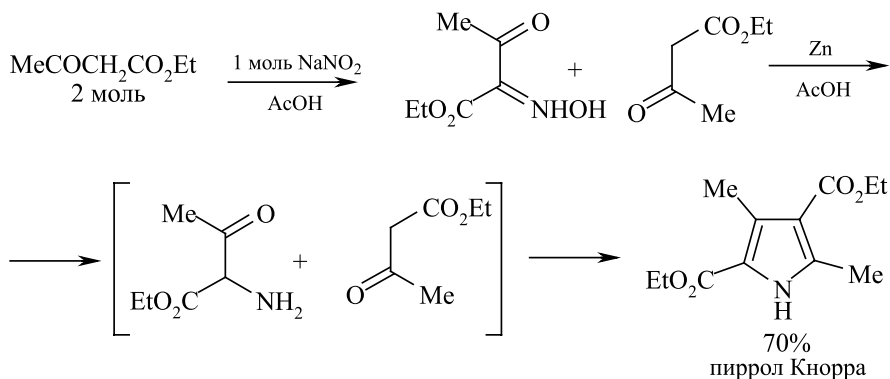


Трудности, связанные с применением α -аминокарбонильных соединений, можно преодолеть, синтезируя их в реакционной среде в присутствии второго компонента (1,3-дикарбонильного соединения). Например,

в качестве предшественника аминокетона можно использовать монооксим α -кетоальдегида, восстанавливая его цинком в уксусной кислоте или метабисульфитом натрия; последовательность стадий точно не установлена.



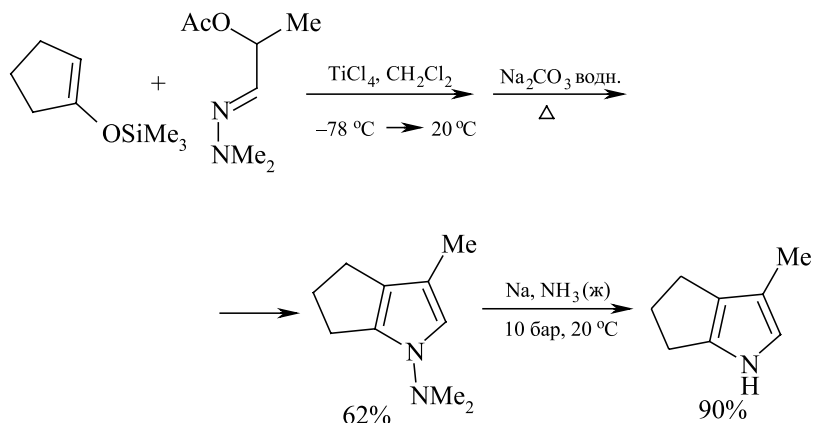
Эта модификация синтеза позволяет использовать в качестве единственного исходного 1,3-дикарбонильное соединение благодаря его способности образовывать при нитрозировании оксими. Так, если к 2 моль ацетоуксусного эфира добавить 1 моль нитрита натрия (NaNO_2) в уксусной кислоте, а затем провести восстановление цинком, то будет получен так называемый «пиррол Кнорра».



Независимо от того, какая связь образуется раньше $\text{C}-\text{N}$ или $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)}$, несомненно одно, если есть возможность выбора, аминогруппа всегда будет реагировать с наиболее электрофильной карбонильной группой второго компонента [1].

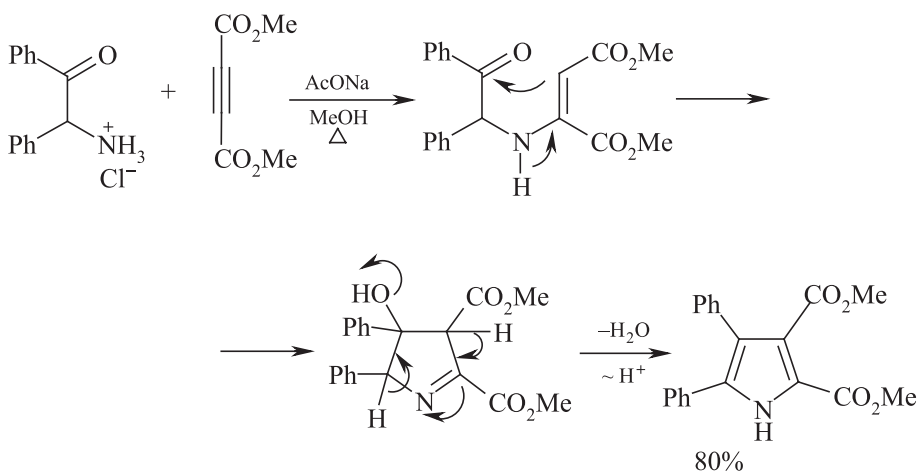
Синтез пирролов из α -ацетоксидиметилгидразонов и силиловых эфиров енолов

В присутствии хлорида титана(IV) N,N -диметилгидразоны α -ацетоксикальдегидов реагируют с силиловыми эфирами енолов с образованием 1-диметиламинопирролов, последующий гидрогенолиз связи $\text{N}-\text{N}$ дает NH -пирролы [17]:

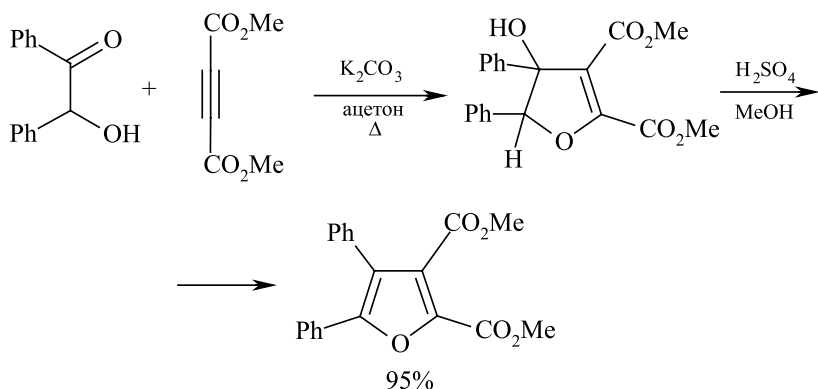


Синтез пирролов и фуранов из ацетилендикарбонового эфира и α -амино- или α -гидроксикарбонильных соединений

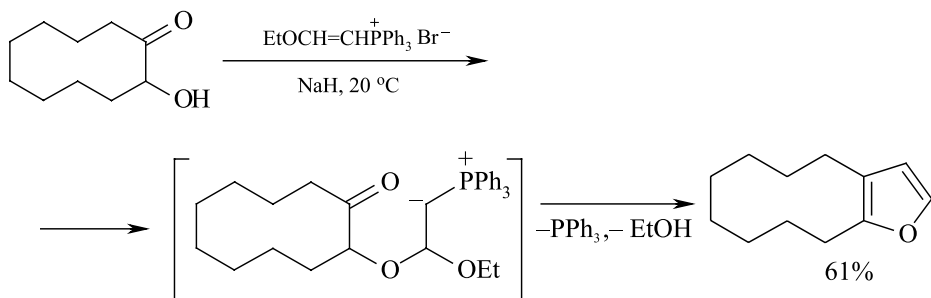
Первая стадия синтеза пирролов из α -аминокарбонильных соединений и ацетилендикарбонового эфира представляет собой нуклеофильное присоединение аминогруппы к тройной связи по реакции Михаэля. Замыкание цикла происходит в результате атаки β -положением енаминного фрагмента по карбонильному атому углерода. Ароматизация пирролинового интермедиата достигается благодаря элиминированию молекулы воды и последующей миграции протона.



Аналогичная реакция с α -гидроксикарбонильными соединениями приводит к образованию фуранов с высокими выходами [18].

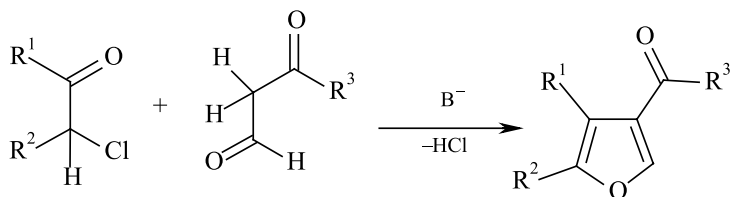


В разработке альтернативных подходов к синтезу фуранов проявляется необыкновенная изобретательность химиков-синтетиков. Например, ацилоины реагируют с «переносчиками ацетилена» в одной из реакций, которая начинается с образования эфирного фрагмента, стадия циклизации с образованием связи $C_{(3)}-C_{(4)}$ проходит по типу реакции Виттига [19].

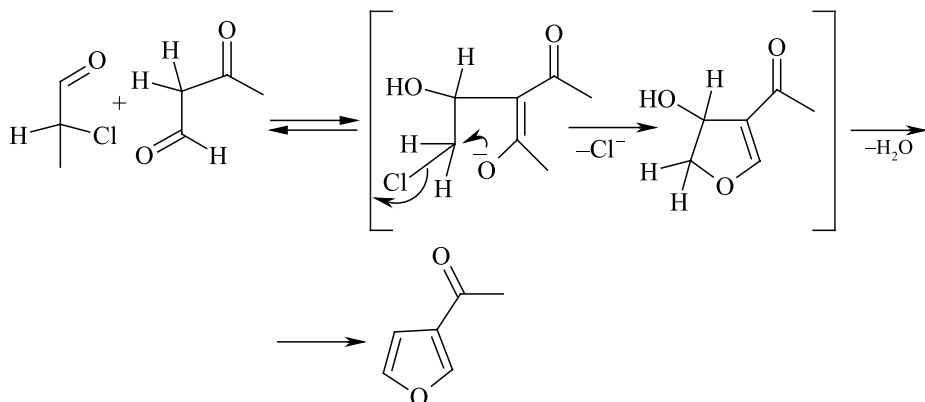


Синтез пирролов по Ганчу и фуранов по Фейсту–Бенари — взаимодействие α -хлоркарбонильных соединений и 1,3-дикарбонильных соединений

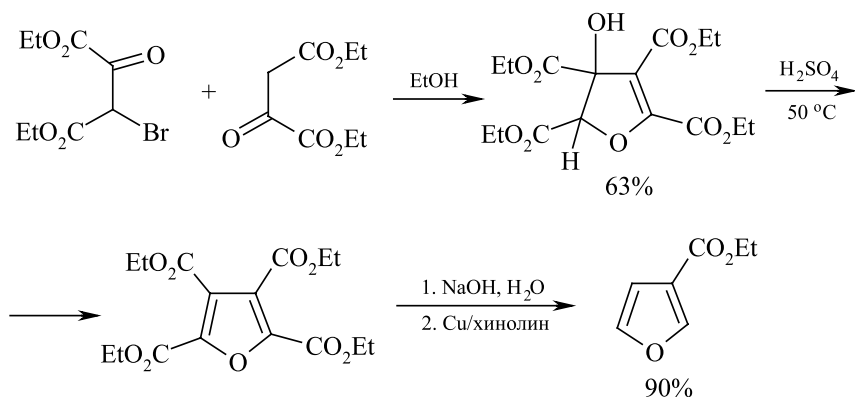
В присутствии оснований α -хлоркарбонильные соединения конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием фуранов (Фейст–Бенари):



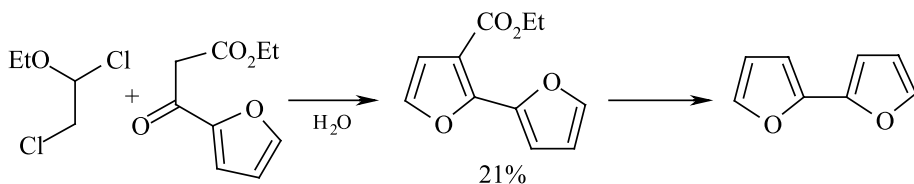
Реакция образования фуранов включает альдольную конденсацию, где карбонильный компонент — α -хлоркетон, а метиленовый — 1,3-дикарбонильное соединение. Затем происходит внутримолекулярная циклизация (нуклеофильное замещение хлора енолят-анионом) и ароматизация с отщеплением воды.



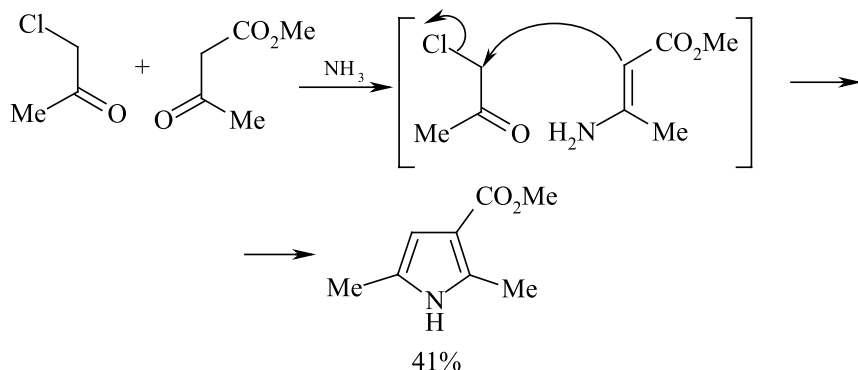
Иногда удается выделить интермедиат — гидроксипроизводное:



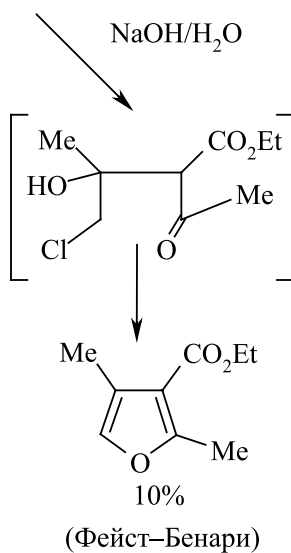
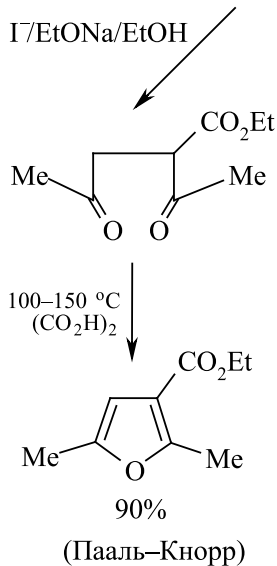
Для синтеза α,β -незамещенных фуранов нужен хлорацетальдегид, но в силу его чрезвычайной неустойчивости используют его скрытую форму — дихлордиэтиловый эфир.



Если в качестве основания использовать аммиак, образуются пирролы (синтез Ганча). Следует отметить иную по сравнению с синтезом Фейста–Бенари региоориентацию циклоконденсации [3]. Иная региоориентация циклизации обусловлена тем, что первоначально в реакции образуется аминокротонат, β -положение енаминного фрагмента которого нуклеофильно замещает атом хлора (образование связи $C_{(3)}-C_{(4)}$), а затем происходит образование связи C–N.

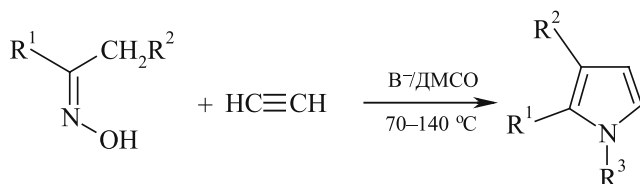


Следует иметь в виду, что необходимые для синтеза фуранов по Паалю–Кнорру 1,4-дикарбонильные соединения получают реакцией 1,3-дикарбонильных соединений с α -галогенкарбонильными. На примере реакции хлорацетона с ацетоуксусным эфиром показано, что можно в зависимости от условий сначала получить 1,4-дикарбонильное соединение и из него фуран (синтез Паалю–Кнорра) или сразу синтезировать изомерный фуран по Фейсту–Бенари. Водная среда способствует альдольной конденсации, а следовательно, и реакции Фейста–Бенари [3].



Синтез пирролов из кетоксимов и ацетилена (реакция Трофимова)

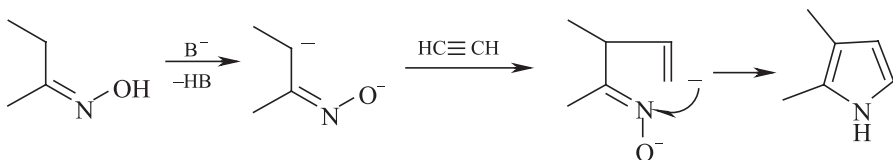
Конденсация кетоксимов с ацетиленом требует суперосновных сред, для этого используют гидроксиды щелочных металлов или тетраалкиламмония в диметилсульфоксиде (ДМСО); реакция может сопровождаться винилированием образующихся пирролов [20].



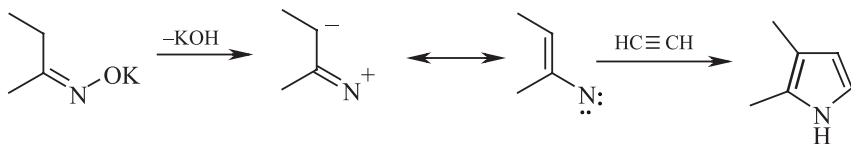
$\text{B} = \text{MOH}, \text{MOR}, \text{Alk}_4\text{N}^+$; $\text{M} = \text{Na}, \text{Li}, \text{Cs}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2$

Предложено три возможных механизма:

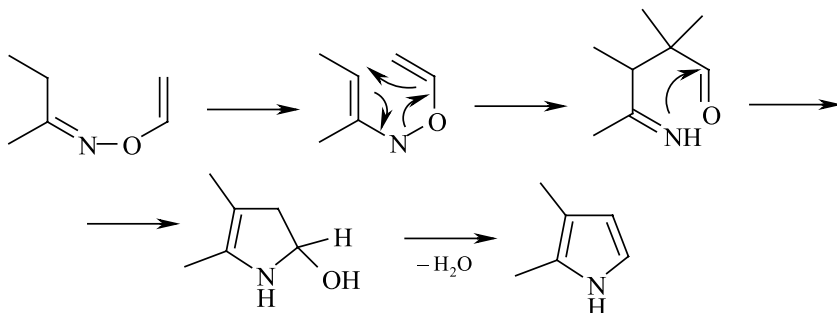
1) нуклеофильная атака ацетилена карбанионом кетоксима



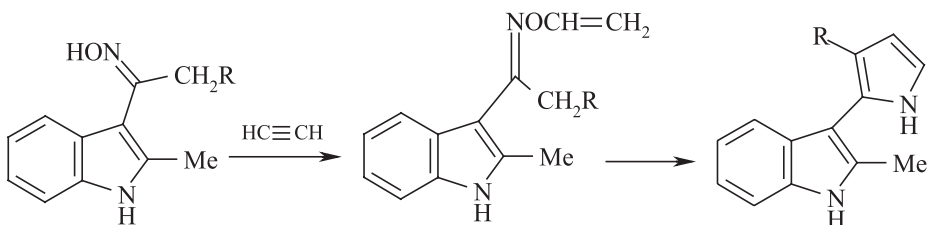
2) 1,3-дегидратация кетоксима и присоединение 1,3-диполя (или мезомерного нитрена) к ацетилену



3) [3,3]-сигматропный сдвиг в промежуточных О-винилоксимах

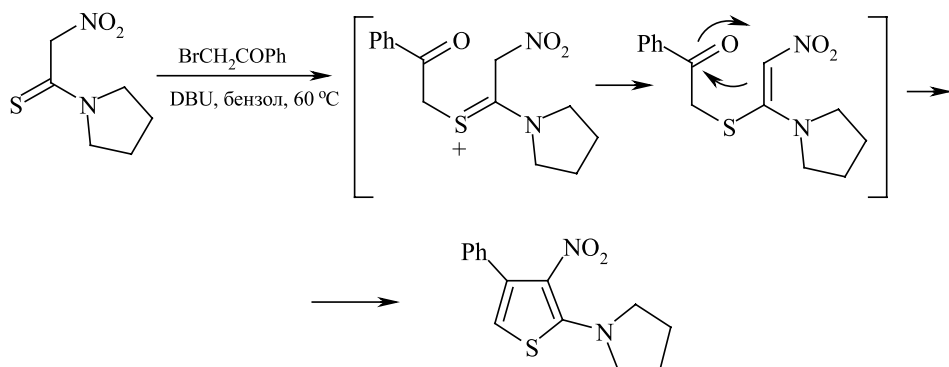


Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу [3,3]-сигматропного механизма. Так, из оксимов 3-ацетилиндолов удалось выделить промежуточные О-винилоксимы, а затем превратить их в пирролы [21]:



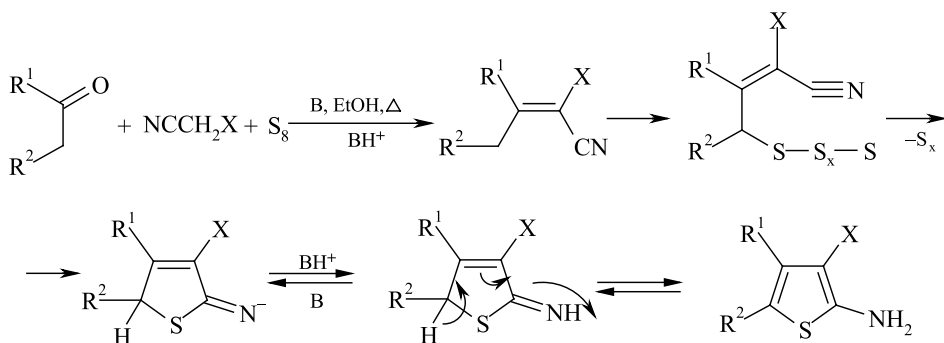
Синтез тиофенов из тионитроацетамидов

При S-алкилировании тионитроацетамидов 2-бромкетонами происходит образование 2-амино-3-нитротиофенов. Связь C₍₃₎–C₍₄₎ образуется в результате внутримолекулярного взаимодействия карбонильной группы кетона с енамином (по атому β-углерода тиенола) [22]:



Мультикомпонентный синтез аминотиофенов (реакция Гевальда)

Мультикомпонентный метод синтеза замещенных 2-аминотиофенов Гевальда заключается во взаимодействии элементарной серы, α-метил-(метилен)карбонильного соединения и производного циануксусной кислоты в присутствии основания (пиперидин, триэтиламин) в качестве катализатора [23]:



R¹, R² = H, Alk, Ar, Het, циклоалкил

X = CN, CO₂Me, CO₂Et, CPh, CONH₂, CONH₂, CSNH₂

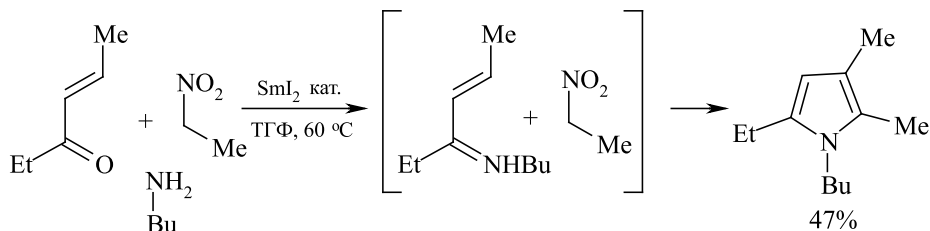
B = морфолин, пиперидин, Et₃N

Схему реакции можно представить как цепь последовательных превращений: реакция Кнёвенагеля (образование непредельного нитрила), реакция тиолирования (внедрение в связь C–H элементарной серы), внутримолекулярная циклизация и ароматизация за счет прототропной таутомерии. Реакция Гевальда нашла широкое применение при получении лекарственных средств, пестицидов, красителей.

1.1.4. Образование связи C₍₂₎–C₍₃₎

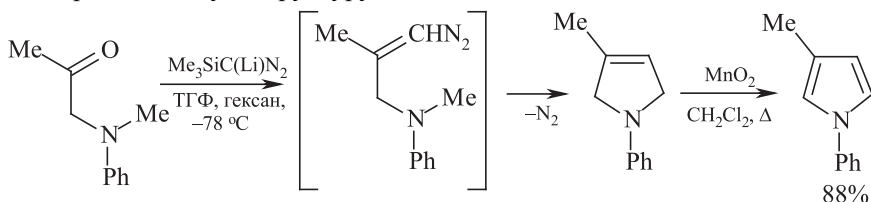
Синтез пирролов из альдегидов, аминов и нитроалканов

Этот подход к синтезу производных пиррола связан с катализируемой солями самария конденсацией альдольного типа нитроалканов с иминами, генерируемыми взаимодействием аминов с кетонами. Все три компонента реакции вводятся в реакционную смесь одновременно [24].



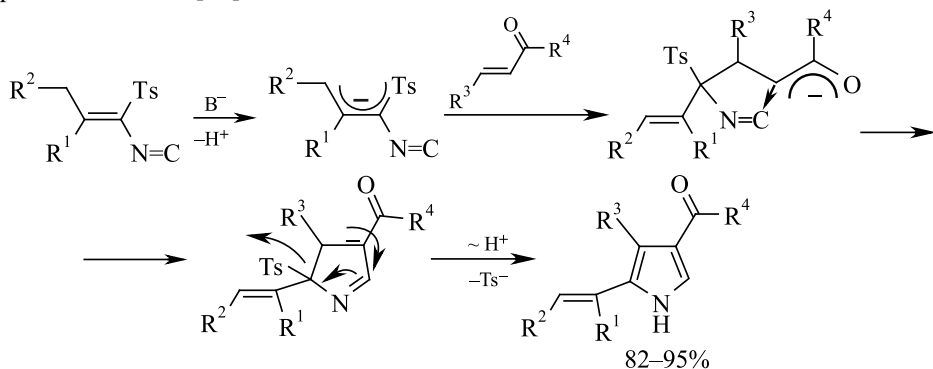
Синтез пирролов из 2-аминокетонов через промежуточное образование карбенов

Алкилиденкарбены, получаемые из N,N-дизамещенных 2-аминокетонов, внедряются по связи C–H одного из двух заместителей при атоме азота и образуют дигидропиррольный цикл [25], который легко окисляется диоксидом марганца в ароматическую структуру [26]:



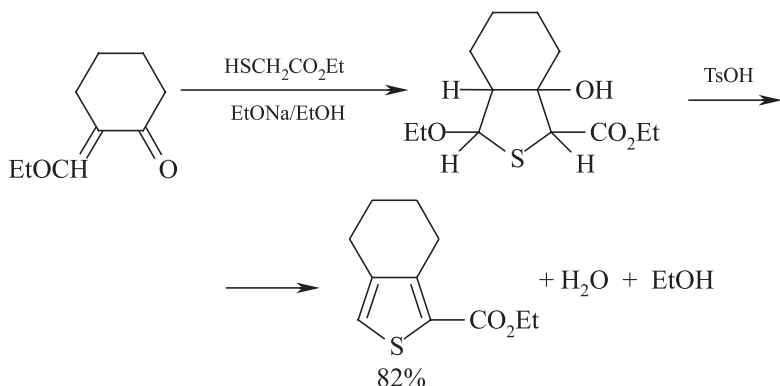
Синтез алкенилпирролов из 1-тозилалкенилизонитрилов и акцепторов Михаэля

Присоединение ацилиевых анионов, генерируемых из 1-тозилалкенилизонитрилов, к акцепторам Михаэля в сочетании с замыканием цикла с участием атома углерода изоцианата предполагает эффективный метод построения пиррольного цикла [27].



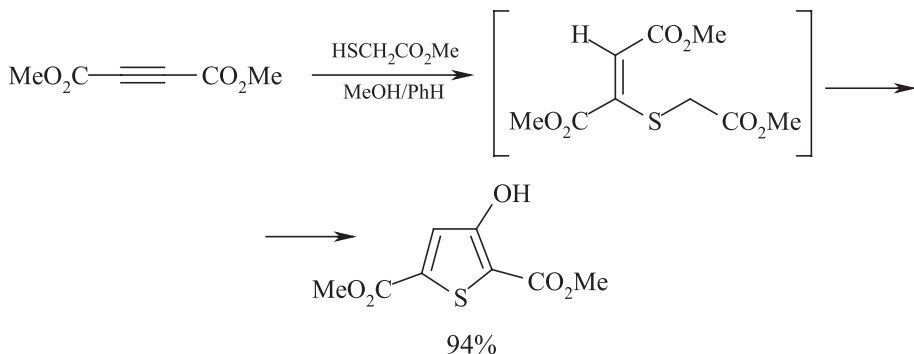
Синтез тиафенов из 1,3-дикарбонильных соединений и меркаптоацетатов

Меркаптоуксусные эфиры реагируют со многими бифункциональными соединениями и их производными или сопряженными ацетиленовыми эфирами или кетонами. Например:



По-видимому, при реакции 2-этоксиметиленициклогексанона с меркаптоэтилацетатом в присутствии этилата натрия сначала идет нуклеофильное присоединение меркаптогруппы по связи $\text{C}=\text{C}$, а затем внутримолекулярная конденсация Кляйзена (собственно образование связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$). Последующее отщепление воды и спирта приводит к ароматизации насыщенного интермедиата.

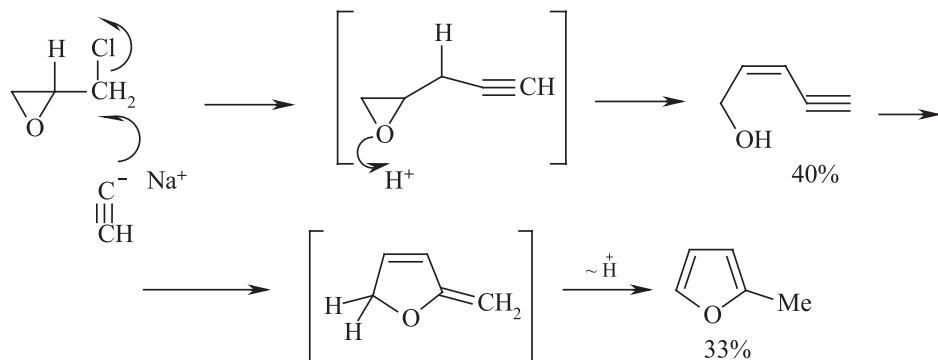
Аналогично идет реакция с ацетилендикарбонным эфиром:



Синтез фуранов из хлорметилоксиранов и ацетилена

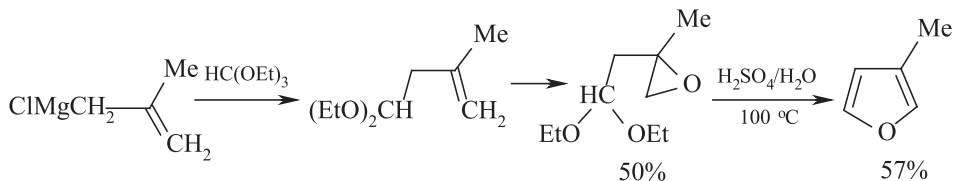
Последовательность превращений хлорметилоксирана в фуран под действием ацетиленида натрия можно представить следующим образом:

- 1) нуклеофильное замещение хлора ацетиленид-ионом,
- 2) кислотно-катализируемое раскрытие оксиранового цикла,
- 3) внутримолекулярная циклизация с участием ацетиленовой связи,
- 4) прототропная изомеризация образующегося экзометиленового интермедиата.



Синтез фуранов из аллилмагнигалиогенидов и ортоэфиров

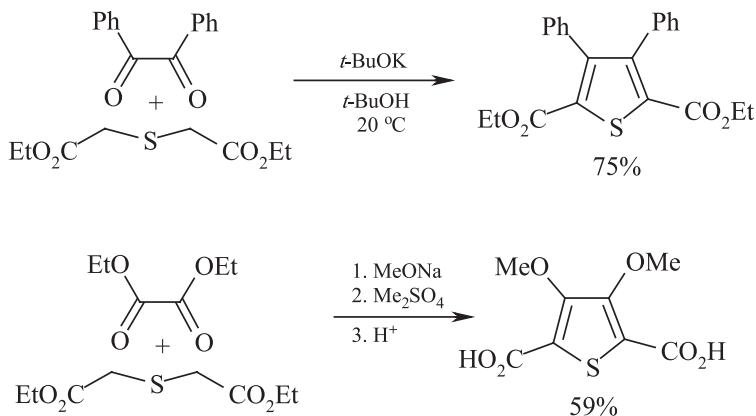
Процесс включает образование ацетала непредельного альдегида при реакции аллилмагнигалиогенида с ортоэфиром (образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$ будущего фурана), эпексидирование двойной связи и кислотно-катализируемую циклизацию скрытой формы 1,4-дикарбонильного соединения [16].



1.1.5. Образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$

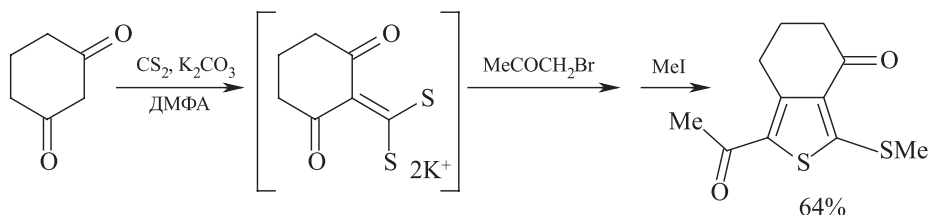
Синтез тиофенов из 1,2-дикарбонильных соединений и диэтилтиодиацетата (метод Хинсберга)

Диэтилтиодиацетаты способны реагировать с 1,2-дикарбонильными соединениями, в том числе с эфиром щавелевой кислоты [16]:

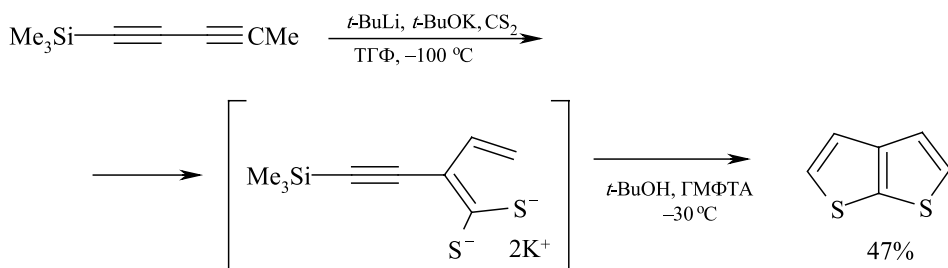


Синтезы тиофенов с применением сероуглерода

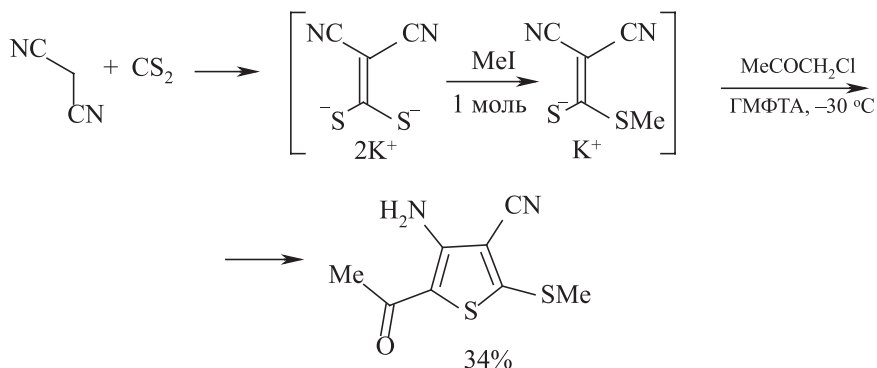
Сероуглерод оказался очень удобным реагентом для формирования связей $C_{(2)}-C_{(3)}$, $C_{(4)}-C_{(5)}$ и $C-S$ при построении тиофенового ядра. Так, присоединение карбаниона к сероуглероду с последующим **S-алкилированием бромацетон** (образование связи $C_{(4)}-C_{(5)}$) и иодистым метилом приводит к 2-алкилтиофенам [28]:



Эта реакция нашла очень изящное применение в синтезе тieno[2,3-*b*]тиофена, в котором диин литируется с образованием литийаллена, а последний затем реагирует с сероуглеродом [29]:



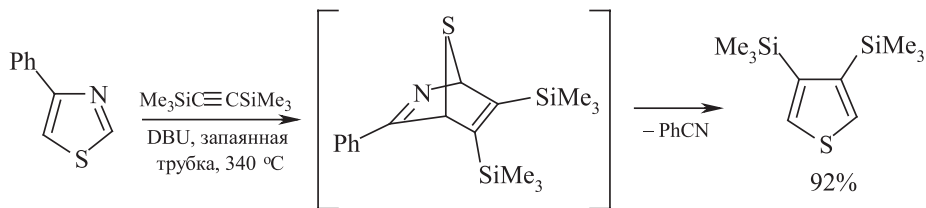
Если тиоенолят получен из малондинитрила, образуется 3-амино-4-циано-тиофен [30]:



Синтез тиофенов из тиазолов

В этом превращении первоначально происходит [2 + 4]-циклоприсоединение алкина к диеновой системе 4-фенилтиазола с одновременным образованием

связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$, далее циклоаддукт элиминирует бензонитрил, что позволяет получать 2,5-незамещенные тиофены. Реакция идет при сильном нагревании с очень хорошими выходами [31]:



1.2. Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

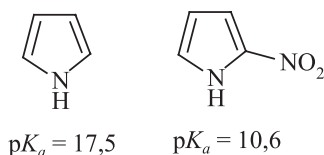
Пиррол, тиофен и фуран — 6π -электронные π -избыточные ароматические системы, подчиняющиеся правилу ароматичности Хюккеля. Ароматический секстет электронов образован в них за счет π -электронов двойных связей и неподеленной пары электронов гетероатома. 6π -Электроны распределены в них на пять атомов цикла, что и делает их электроноизбыточными.



Чем меньше электроотрицательность элемента, тем легче он предоставляет свою неподеленную пару электронов в ароматический секстет. В соответствии с этим ароматичность уменьшается от тиофена к пирролу и далее к фурану. В данном случае под ароматичностью мы понимаем устойчивость цикла, склонность к реакциям электрофильного замещения, а не присоединения, отсутствие диеновых свойств.

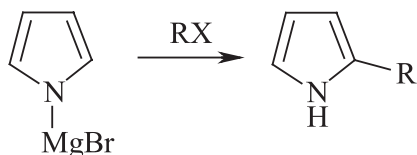
1.2.1. Химические свойства пирролов

Пиррол — слабая NH -кислота ($pK_a = 17,5$). При введении акцепторных заместителей кислотность производных пиррола возрастает, а pK_a значительно уменьшается.

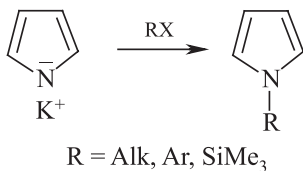


Синтетическое применение NH-кислотности пиррола заключается в N-металлировании и использовании металлических производных для контролируемых реакций электрофильного замещения. Регионаправленность замещения зависит от степени ковалентности связи азот–металл и от способности растворителя сольватировать катионы металлов. Соли Na и K — ионные соединения, а Li и Mg — ковалентные, если в среде не присутствует диполярный апротонный растворитель (типа ГМФА).

Для ковалентных солей алкилирование идет по атому углерода:

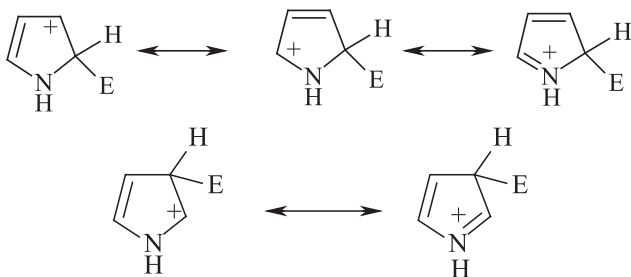


Для ионных солей алкилирование и ацилирование идет по атому азота при действии на пиррол, например, *t*-BuOK и использовании 18-краун-6 в качестве катализатора:



Электрофильное замещение по атомам углерода

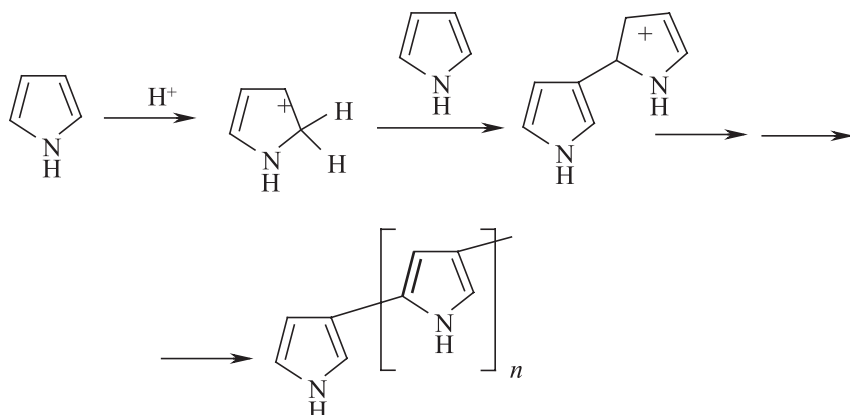
Электрофильное замещение идет, как правило, по положению 2 пиррольного ядра.



При замещении по положению 2 в делокализации промежуточного карбокатиона принимают участие три мезомерные структуры, а при реакции по положению 3 — только две. Кроме того, ВЗМО имеет наибольшие коэффициенты именно на атомах $C_{(2)}$ и $C_{(5)}$.

Пиррол по реакционной способности по отношению к электрофилам напоминает активированные ароматические субстраты (фенол или ароматические амины). Например, он ацилируется в отсутствие катализатора и реагирует со слабыми электрофилами, такими как соли диазония, давая продукты азосочетания.

Особенностью пиррола является его ацидофобность, обусловленная тем, что при С-протонировании в кислых средах образующийся катион атакует следующую молекулу пиррола, вновь образующийся катион снова атакует непротонированную молекулу и т. д. В итоге происходит полимеризация:

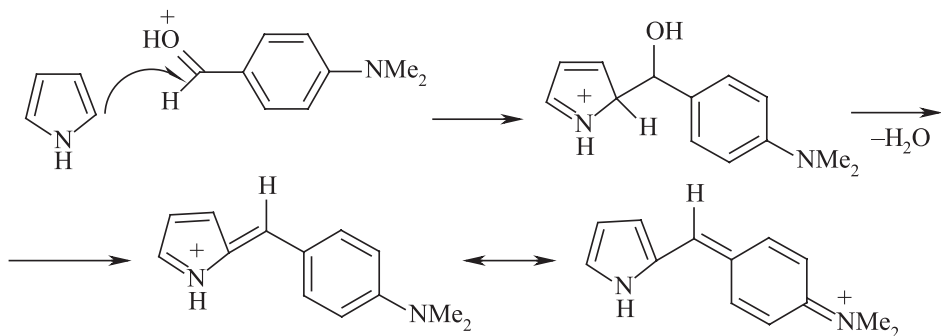


Электрофильное замещение зависит от выбора электрофильного агента и условий реакции, т. е. необходимо избегать сильнокислых сред.

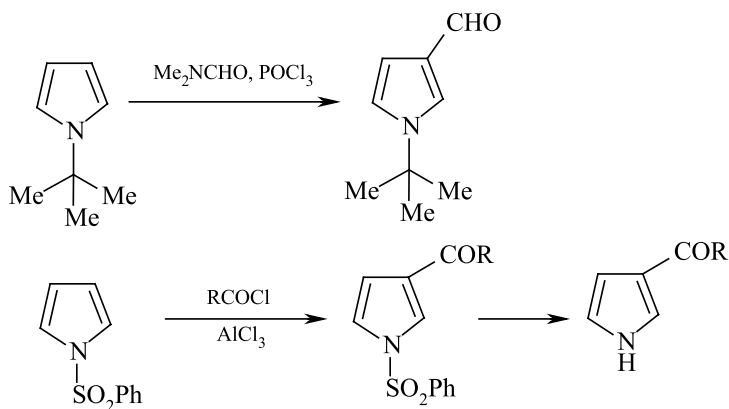
Вводимая функциональная группа	Условия и реагенты	Продукты замещения		
		2-	3-	2,5-
NO ₂	HNO ₃ , Ac ₂ O, 20 °C	+	+ ^a	
Cl	SOCl ₂ , эфир	+		+
Br	NBS (N-бромсукцинимид)	+		
CHO	Me ₂ NCHO, POCl ₃	+		
COMe	MeC≡NH ⁺ BF ₄ ⁻ , H ₂ O	+		
CH ₂ CH ₂ COMe	H ₂ C=CHCOMe	+		
CH ₂ NMe ₂	CH ₂ O, Me ₂ NH, H ⁺	+		
SO ₃ H	SO ₃ Py	+		
MeS	MeSCl, K ₂ CO ₃	+		+
N=NPh	PhN ₂ ⁺ Cl ⁻	+		

^a Соотношение изомеров 14 : 1.

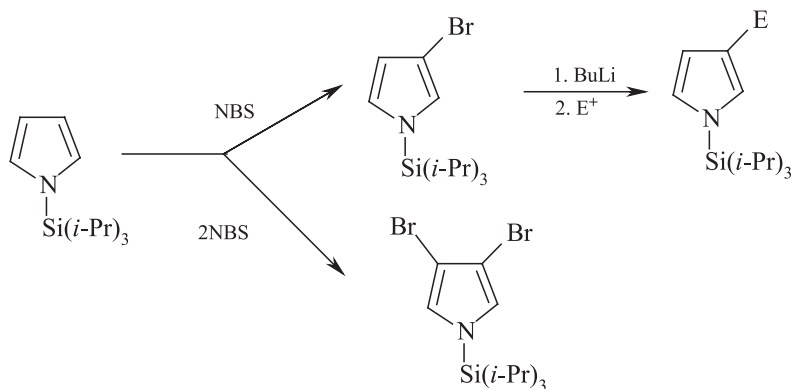
Качественной реакцией на пирролы, обусловленной нуклеофильностью положения 2, является образование окрашенных соединений с реактивом Эрлиха (*n*-диметиламинобензальдегид в слабокислой среде). Окраска продуктов конденсации связана с образованием хиноидных структур:



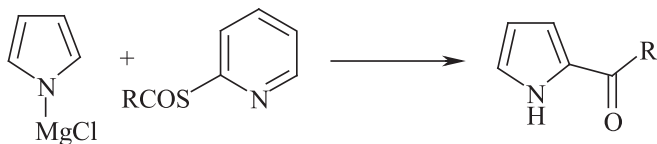
Объемные или сильно электроноакцепторные группы у атома азота пиррола позволяют изменить ориентацию электрофильного замещения: реакция идет по положению 3, что дает возможность получать недоступные другими путями производные пиррола, особенно если **N-защитную группу можно затем легко удалить** [32].



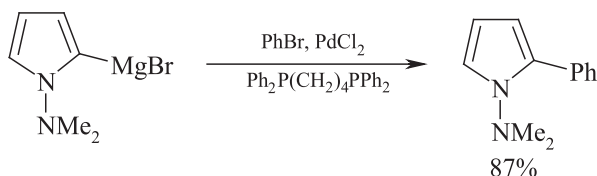
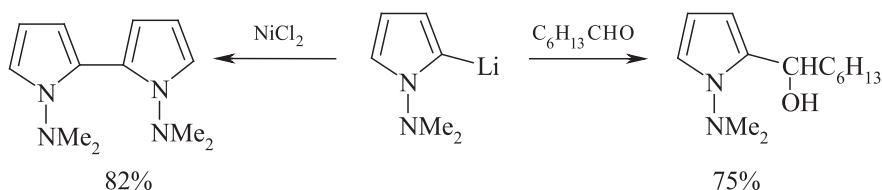
Для получения 3-замещенных пирролов часто используют N-триалкилсилильные производные с объемными алкильными радикалами:



1-Пирролилмагнийгалогениды в основном реагируют с электрофилами по положению 2 [33]:

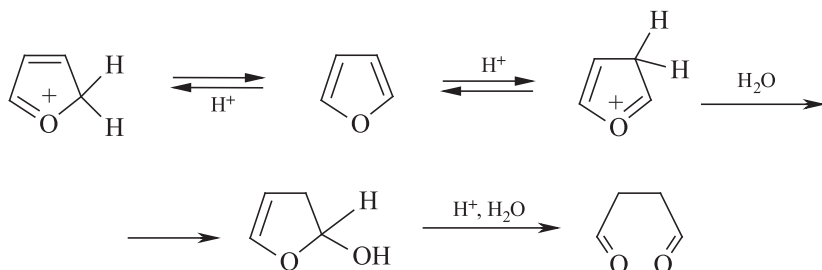


Использование металлированных по положению 2 N-диметиламинопирролов открывает широкие синтетические возможности [34]:

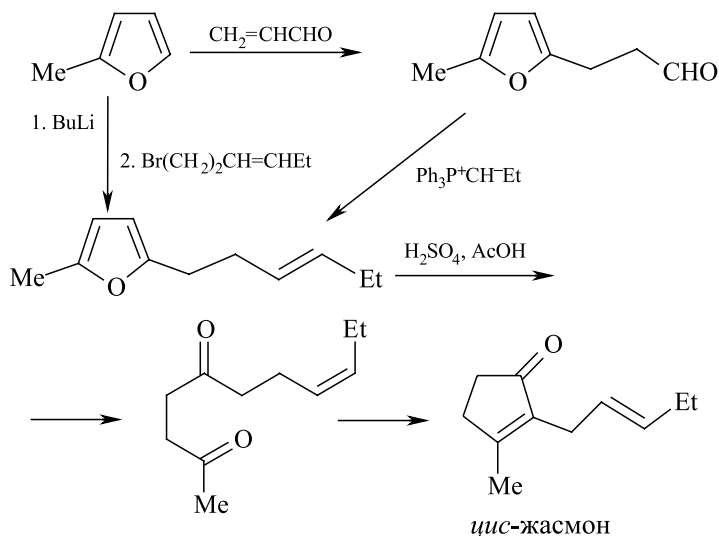


1.2.2. Химические свойства фуранов

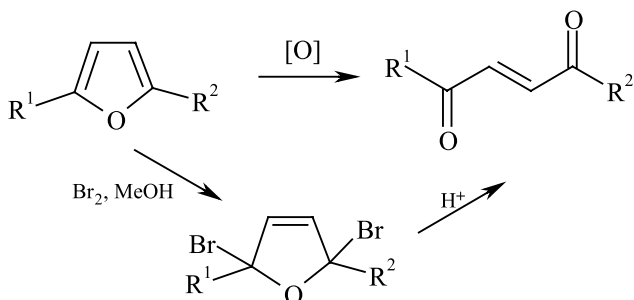
Для фурана из-за особенностей его электронного строения (большая электроотрицательность кислорода) характерна меньшая ароматичность по сравнению с пирролом (поэтому фуран менее склонен к реакциям электрофильного замещения). Реакционная способность фурана в реакциях с электрофилами меньше, чем у пиррола (фактор скорости $1 \cdot 10^5$), но выше, чем у бензола. При электрофильных процессах еще больше, чем у пиррола, преобладают продукты замещения по положению 2. По сравнению с пирролом уменьшается стабильность кольца – фуран раскрывается и полимеризуется под действием H_2SO_4 (конц.) и AlCl_3 . Стабильный катион образуется только при протонировании по положению 2, раскрытие же фурана в кислой среде обусловлено образованием нестабильного катиона, образующегося при протонировании положения 3, который быстро присоединяет нуклеофил:



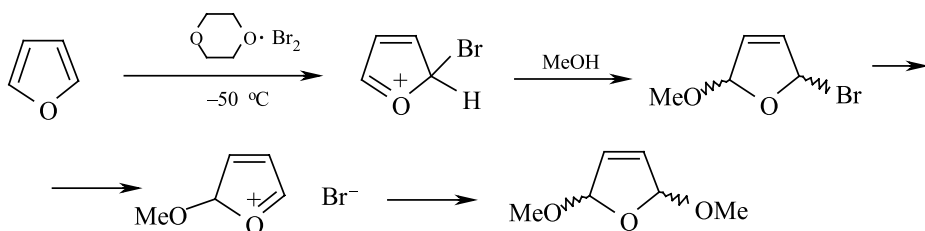
Раскрытие фуранового цикла в кислой среде часто используется в органическом синтезе. Примером может служить синтез *цис*-жасмона — природного кетона, имеющего запах жасмина.



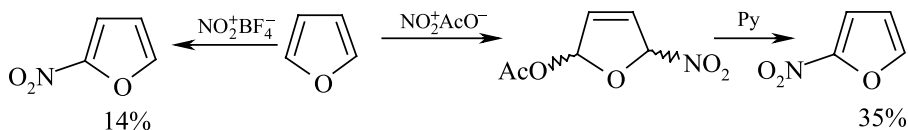
Окислительное расщепление 2,5-диалкилфуранов *m*-хлорнадбензойной кислотой или хлорхроматом пиридиния приводит к образованию непредельных дикетонов. К аналогичному результату приводит кислотное расщепление продукта присоединения к фурану брома в метаноле.



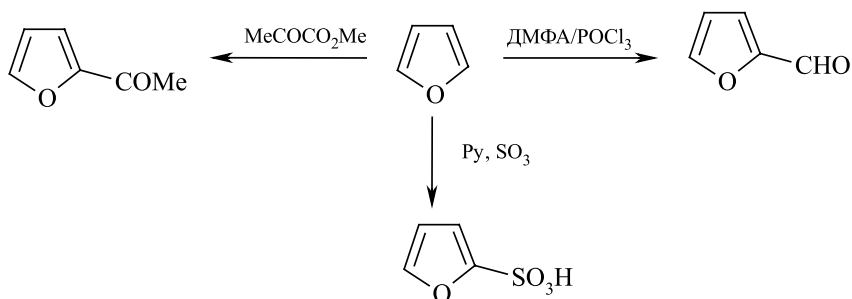
Очень часто, особенно при низких температурах, в присутствии нуклеофила происходит присоединение–элиминирование, что характерно для неароматических систем:



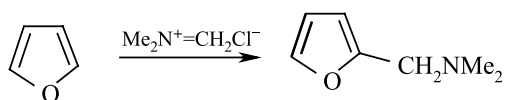
Продукты присоединения могут элиминировать нуклеофил, тогда суммарным результатом процесса будет электрофильное замещение:



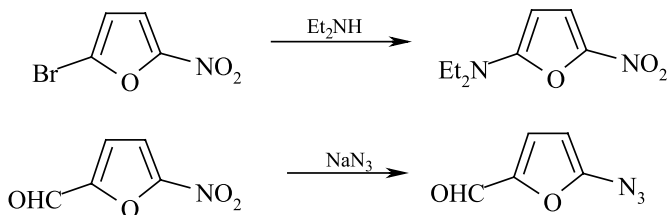
Разница в выходах при прямом электрофильном замещении (использование борфторида нитрония — электрофильного реагента, не содержащего нуклеофила) и при процессах присоединения–элиминирования говорит о преимущественном протекании последних в ряду фурана. Остальные реакции электрофильного замещения, такие как реакции Вильсмайера, ацетилирование, сульфирование идут по положению 2:



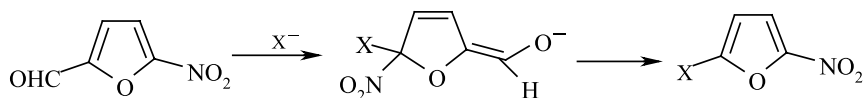
Более низкая реакционная способность фурана в реакциях электрофильного замещения приводит к тому, что реакции со слабыми электрофилами (реакция Маннинга, азосочетание) не идут. Реакцию Маннинга удастся осуществить только при использовании иминиевой соли [35].



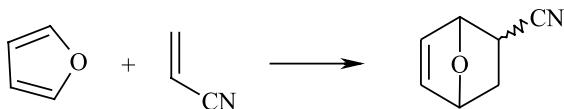
Фураны с акцепторными заместителями в реакциях нуклеофильного замещения проявляют большую реакционную способность, чем соответствующие производные бензола.



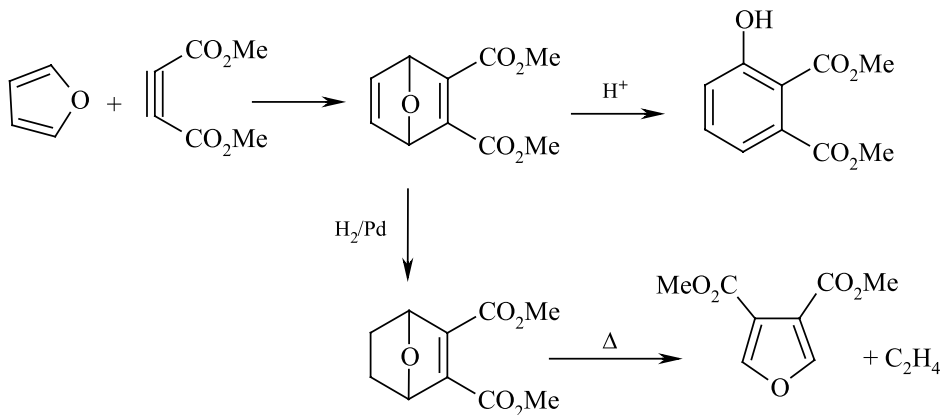
Легкость нуклеофильного замещения нитрогруппы в 5-нитрофуруроле определяется эффективной стабилизацией промежуточного аниона с участием формильной группы:



Увеличение «диенового характера» фурана по сравнению с другими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом приводит к возможности использования его в качестве диена в реакции Дильса–Альдера. При реакции с акрилонитрилом эффективность процесса в значительной степени зависит от условий ее проведения. Так, смесь *эндо*- и *экзо*-циклоаддуктов образуется с выходом 35% за 5 недель при 20 °С, 55% — при давлении 15 000 атм и с количественным выходом за 48 ч при 40 °С в присутствии катализатора ZnI_2 .

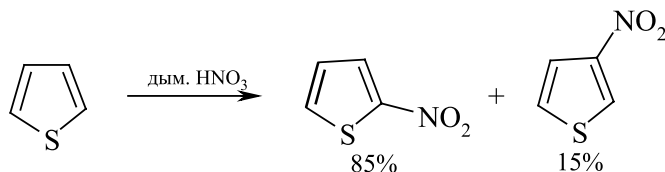


При использовании в качестве диенофила ацетилендикарбонового эфира циклоаддукт в кислой среде превращается в диэфир 3-гидроксифталевой кислоты. При восстановлении циклоаддукт дает термодинамически нестабильное дигидропроизводное, которое претерпевает при нагревании ретро-реакцию Дильса–Альдера с образованием 3,4-диметоксикарбонилфурана и выделением этилена:



1.2.3. Химические свойства тиофенов

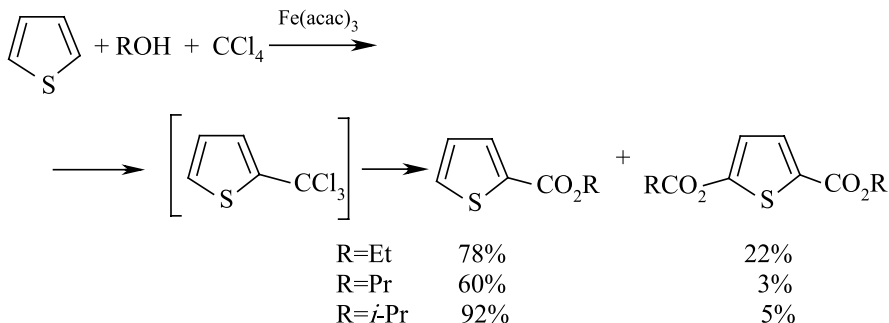
Тиофен более реакционноспособен, чем бензол (фактор скорости 10^3 – 10^5). Реакции электрофильного замещения превалируют над процессами раскрытия цикла и присоединения. Электрофильное замещение идет в основном по положению 2, однако наблюдается образование в небольшом количестве 3-изомеров. В отличие от пиррола и фурана, тиофен неацидофобен, поэтому реакции электрофильного замещения можно проводить с обычными электрофильными реагентами, в том числе использовать неорганические кислоты и кислоты Льюиса. При нитровании тиофена дымящей азотной кислотой доля 3-изомера составляет 15% [36].



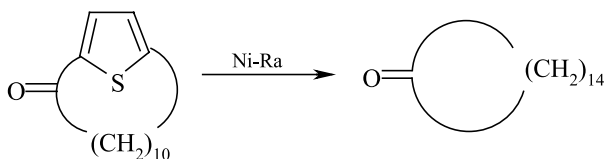
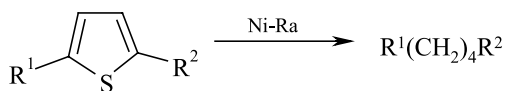
Другие реакции электрофильного замещения, дающие 2-замещенные тиофены с хорошими выходами, приведены в таблице [37]:

Вводимый заместитель	Реагенты и условия
Cl	SO_2Cl_2
Br	NBS, CHCl_3 , AcOH
CHO	Me_2NCHO , POCl_3
COMe	MeCOCl , SnCl_4
SO_3H	SO_2^-
$-\text{CMe}_2^-$	Me_2CO , 70% H_2SO_4
CH_2NMe_2	$\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{Cl}^-$, MeCN

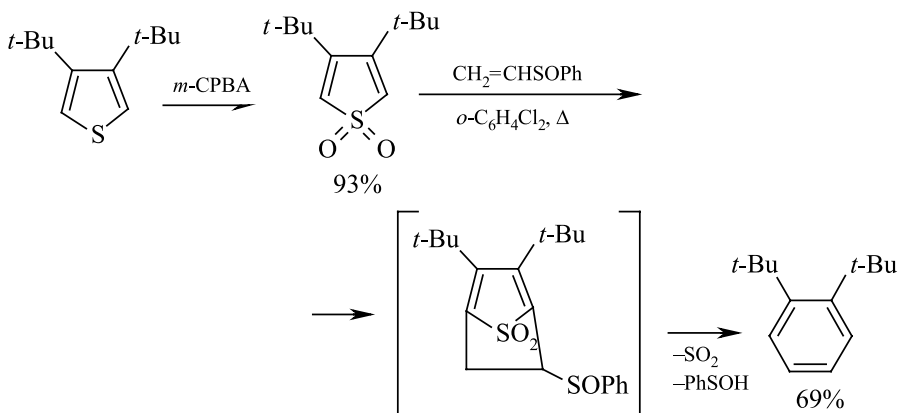
Частный случай алкилирования тиофена CCl_4 по Фриделю–Крафтсу с использованием в качестве кислоты Льюиса ацетилацетоната железа в присутствии спирта приводит к получению эфиров тиофенкарбоновых кислот. Видимо, сначала происходит образование трихлорметилтиофена, гидролиз и алкоголиз которого и приводит к указанному результату [38].



Особенностью тиофена является восстановительная десульфуризация, которая используется для получения, например, макроциклических кетонов, труднодоступных другими методами [39]:



Окисление тиофенов надкислотами приводит к образованию S,S-диоксидов, представляющих собой короткоживущие ароматические тиофены, способные вступать в реакцию Дильса–Альдера в качестве диенов. При этом обычно происходит экструзия диоксида серы из первоначально образующегося аддукта, что приводит к последующей реакции [40,41].



Литература

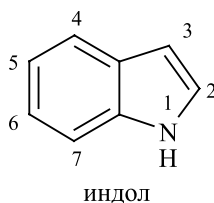
1. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 239.
2. Katritzky A. R., Ostercamp D. L., Yousaf T. I. *Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987).
3. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 280.
4. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 262.
5. Cava M. P., Levinson M. I. *Tetrahedron*, **41**, 5061 (1985).
6. Khotinsky E., *Ber.*, **42**, 2506 (1909).
7. Padwa, Norman B. H. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3041 (1988).
8. Ohshiro Y., Hirao T. *Heterocycles*, **22**, 859 (1984).
9. Knight D. W., Redfern A. L., Gilmore J. *Chem. Commun.*, 2207 (1998).
10. Cacchi S., Fabrizi G., Moro L. *J. Org. Chem.*, **62**, 5327 (1997).
11. Ojida A., Tanoue F., Kanematsu K. *J. Org. Chem.*, **59**, 5970 (1994).
12. Roskamp G., Khedim A., Schindler R. N. *Synthesis*, 581 (1974).

13. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 102.
14. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 282.
15. Larock R. C. *Heterocycles*, **18**, 397 (1982).
16. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 263.
17. Enders D., Maaßen R., Han S.-H. *Liebigs Ann.*, 1565 (1996).
18. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 108.
19. Garst M. E., Spencer T. A. *J. Org. Chem.*, **39**, 584 (1974).
20. Trofimov B. A. *Preparation of Pyrroles from Ketoximes and Acetylenes*. — In: *Adv. Heterocycl. Chem.* — San Diego: Acad. Press., **51**, 177 (1990).
21. Юровская М. А., Дружинина В. В., Тюреходжаева М. А., Бундель Ю. Г. *ХГС*, 69 (1984).
22. Reddy K. V., Rajappa S. *Heterocycles*, **37**, 347 (1994).
23. Gewald K., Elfriede Schinke, Büttcher H. *Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966).
24. Shiraishi H., Nishitani T., Sakaguchi S., Ishii Y. *J. Org. Chem.*, **63**, 6234 (1998).
25. Bonnaud B., Bigg D. C. H. *Synthesis*, 465 (1994).
26. Ogawa H., Aoyama T., Shioiri T. *Heterocycles*, **42**, 75 (1994).
27. Moskal J., Van Leusen A. M. *J. Org. Chem.*, **51**, 4131 (1986).
28. Prim D., Kirsch G. *Synth. Commun.*, **25**, 2449 (1995).
29. Otsubo T., Kono Y., Hozo N., Miyamoto H., Aso Y., Ogura F., Tanaka T., Sawada M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **66**, 2033 (1993).
30. Rehwald M., Gewald K., Böttcher G. *Heterocycles*, **45**, 493 (1997).
31. Ye X.-S., Wong H. N. C. *J. Org. Chem.*, **62**, 1940 (1997).
32. Anderson H. J., Loader C. E. *Synthesis*, 353 (1985).
33. Nicolaou K. C., Claremon D. A., Papahatjis D. P. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4647 (1981).
34. Chen W., Cava M. P. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6025 (1987).
35. Heaney H., Papageorgiou G., Wilkins R. F. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2377 (1988).
36. Östman B. *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1687 (1956).
37. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1996. — С. 259.
38. Хунутдинов Р. И., Щадова Н. А., Байгузина А. Р., Мукминов Р. Р., Маякова Ю. Ю., Смирнов А. А., Джамилев У. М. *Нефтехимия*, **48**, 467 (2008).
39. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1996. — С. 264.
40. Melles J. L. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **71**, 869 (1952).
41. Nakayama J., Hirashima A. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7648 (1990).

2 Конденсированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

2.1. Индолы

2.1.1. Синтезы индолов

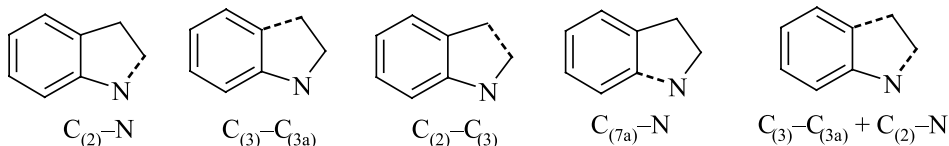


Все синтезы индолов можно разделить на три основных типа:

- 1) аннелирование пиррольного кольца к бензольному,
- 2) аннелирование бензольного кольца к пирролу,
- 3) одновременное образование бензольного и пиррольного колец.

2.1.1.1. Аннелирование пиррольного кольца

Типы образующихся связей:

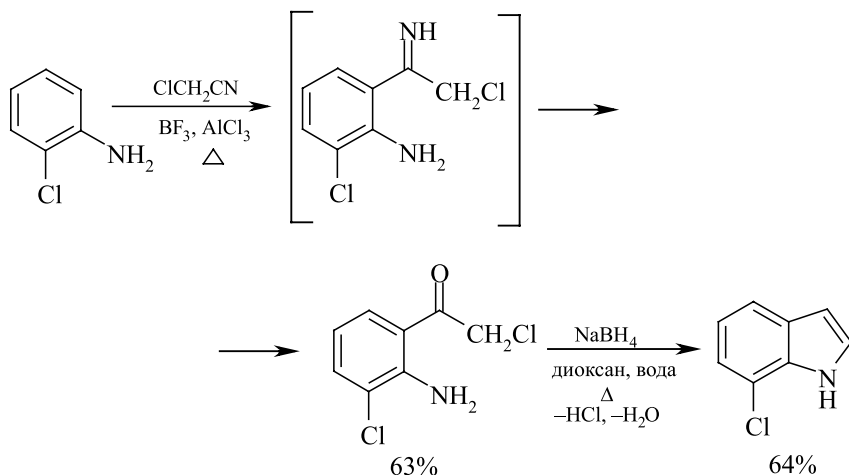


2.1.1.1.1. Образование связи $C_{(2)}-N$

При синтезе индолов образование связи $C_{(2)}-N$ предполагает использование анилиновых синтонов или их предшественников, содержащих в *орто*-положении заместитель с функциональной группой или кратной связью.

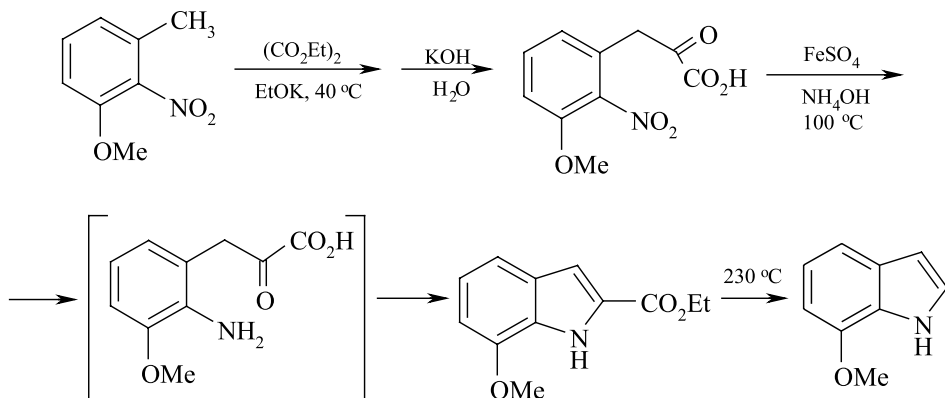
Циклизация *o*-хлорацетилариламинов (синтез Сугусава)

o-Хлорацетилариламины циклизируются в индолы после восстановления кето-группы до спирта. Получение исходных *o*-хлорацетилариламинов основано на том, что ариламины, не имеющие защитной группы на атоме азота, селективно ацилируют в *орто*-положение по реакции Фриделя–Крафтса при использовании нитрилов (в нашем случае хлорацетонитрила) и трифторида бора [1].

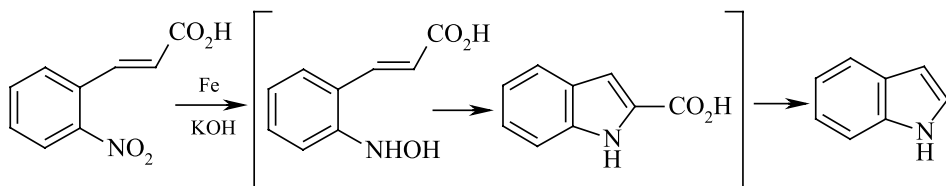


Синтез индолов по Рейсерту — восстановительная конденсация *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты

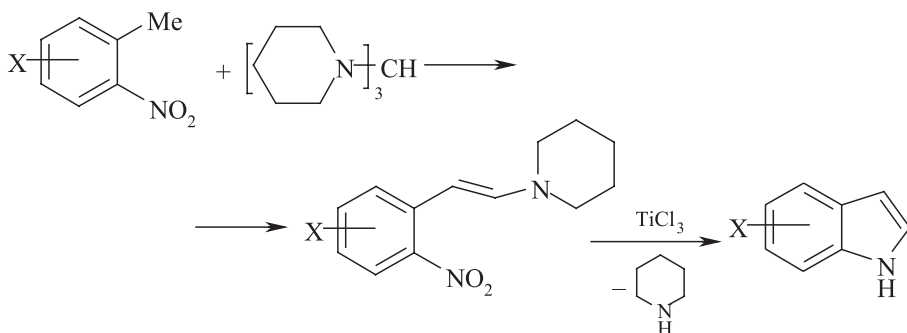
Исходный эфир *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты получают конденсацией диэтилоксалата с активированной метильной группой *o*-нитротолуола. Последующие гидролиз и восстановительная циклизация приводят к замыканию пиррольного цикла и образованию 2-карбоксииндола, термическое декарбоксилирование которого дает 2,3-незамещенный индол [2].



Восстановительная циклизация *o*-нитрокоричной кислоты в щелочной среде (реакция Байера) не нашла практического применения в связи с низким выходом индола.

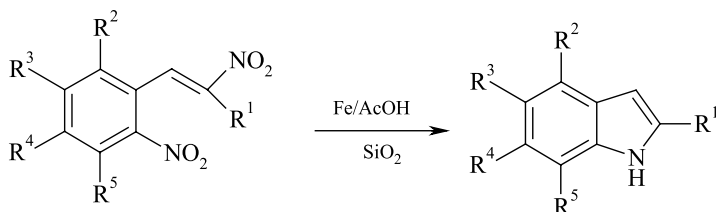


Существует более поздняя модификация метода, позволяющая сразу получать 2,3-незамещенные индолы. Так, взаимодействие *o*-нитротолуолов с три(1-пиперидино)метаном приводит к *o*-нитрофениленаминам, которые затем под действием TiCl_3 претерпевают восстановительную циклизацию с элиминированием пиперидина [3].



Восстановительная конденсация 2,β-динитростиролов

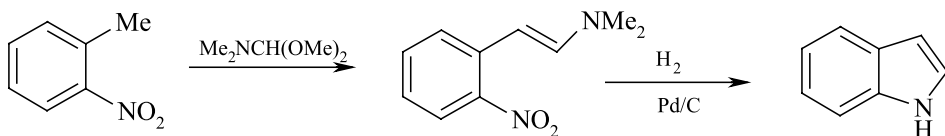
Модифицированная восстановительная конденсация 2,β-динитростиролов Fe/AcOH в присутствии силикагеля, по-видимому, идет через енамины. Исходные 2,β-динитростиролы получают конденсацией *o*-нитротолуолов с нитроалканами в щелочной среде [4].



$\text{R}^1 = \text{H, Me}; \text{R}^2 = \text{Me, H}; \text{R}^3 = \text{OMe, OBz}; \text{R}^4 = \text{H, OMe, OBz}; \text{R}^5 = \text{H, Me, OMe, OBz}$

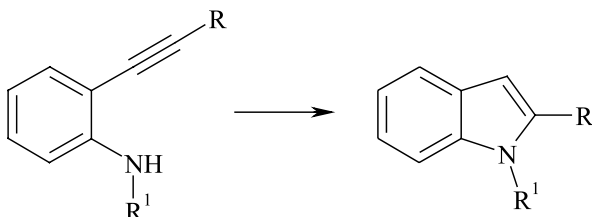
Синтез индолов по Леймгруберу–Бачо — восстановительная конденсация β-диметиламино-2-нитростиролов

Этот синтез очень похож на предыдущий, но отличается использованием диметилацетала диметилформамида для введения енаминной группировки [5]:

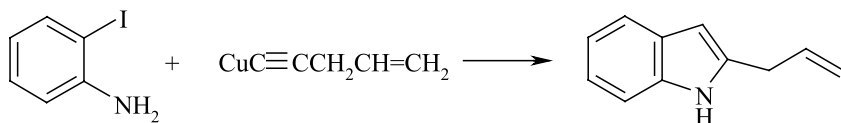


Циклизация *o*-алкиниланилинов

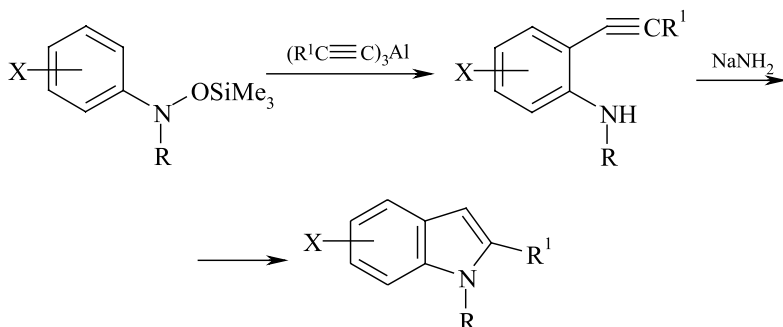
Другой перспективный строительный блок для получения индолов — анилины с *o*-алкинильным заместителем. Циклизацию *o*-алкиниланилинов проводят разными методами.



Современный метод катализируемых палладием кросс-сочетаний позволяет получать арены с алкинильным заместителем в *орто*-положении к атому азота из *o*-иод- и *o*-бромнитробензолов, *o*-иод- и *o*-бром-N-ацил(или N-сульфонил)-ариламинов или даже сочетанием ацетиленов с *o*-иоданилином [см., например, 5–8], например применение *o*-иоданилина в кросс-сочетании с медной солью енина. В результате реакции образуется 2-аллилиндол [9].



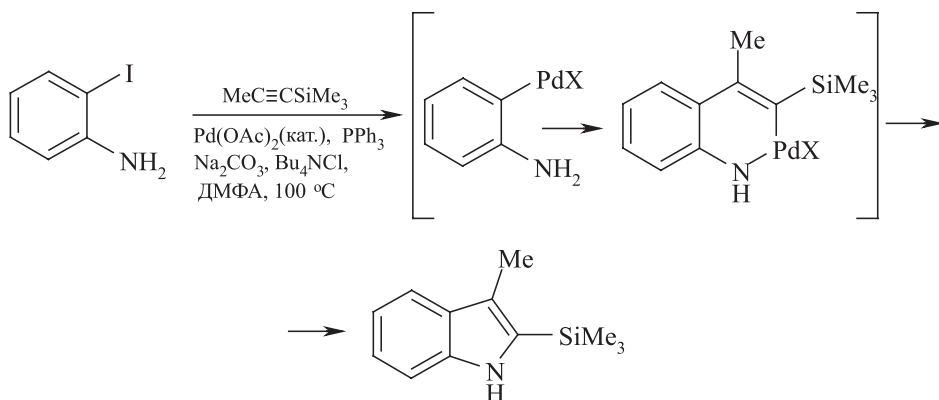
Существует также возможность нуклеофильного введения алкинильных заместителей в *орто*-положение бензольного кольца О-силилированных N-замещенных фенилгидроксиламинов с использованием алюминийорганических соединений [10].



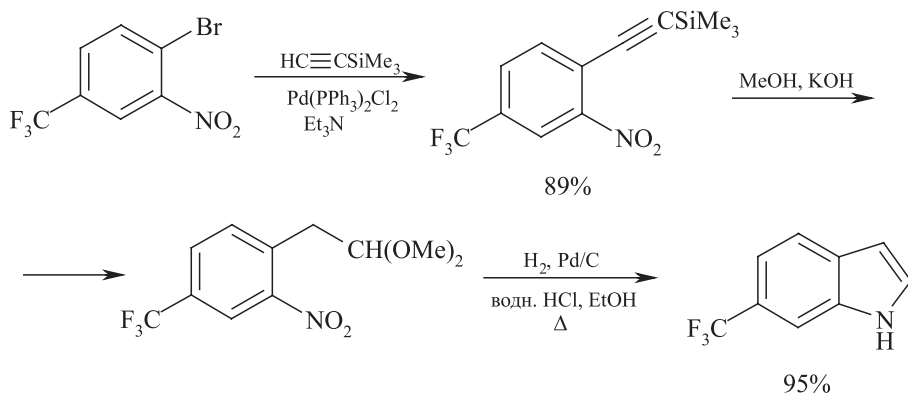
X = F, R = H, R¹ = Bu (95%); X = F, R = CH(Me)Ph, R¹ = H (96%)

Прямая циклизация *o*-алкиниланилинов происходит при обработке фторидом тетрабутиламмония; альтернативно используют соли палладия или меди.

В катализируемых палладием циклизациях *o*-галогенанилинов можно использовать и дизамещенные ацетилены, при этом бо́льшая по размеру группа оказывается в положении 2 индола [11]:

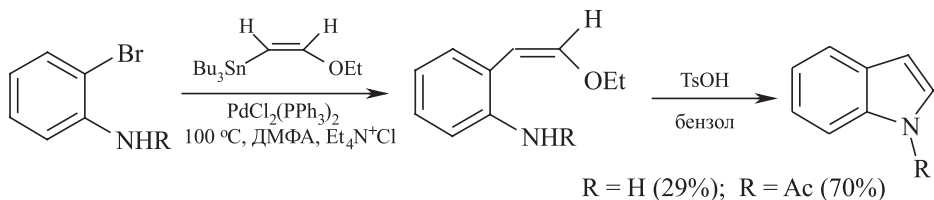


Превращение *o*-алкилнитробензолов происходит под действием алкоксидов, которые присоединяются по тройной связи с образованием ацеталей. Последующее восстановление нитрогруппы и гидролиз ацетала приводит к циклизации в индолы [12]:

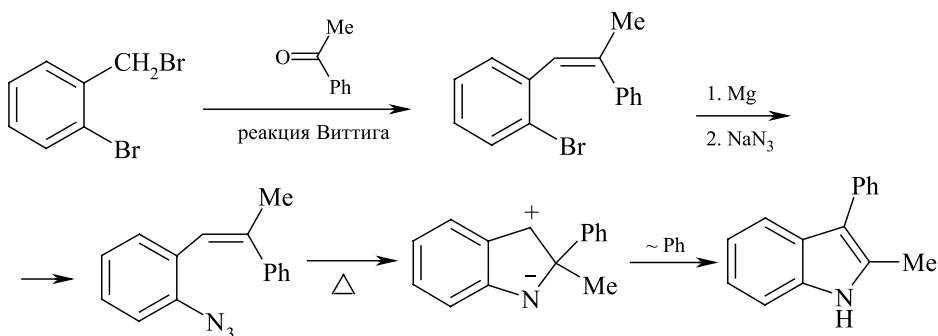


Циклизация *o*-виниланилинов, *o*-винилнитренов

Винильный заместитель можно ввести в молекулу *o*-броманилинов с помощью кросс-сочетания с трибутилэтоксивинилоловом в присутствии палладиевого катализатора. Образующиеся при этом *o*-этоксивиниланилины циклизуются в 2,3-незамещенные индолы в присутствии *n*-толуолсульфокислоты [13].

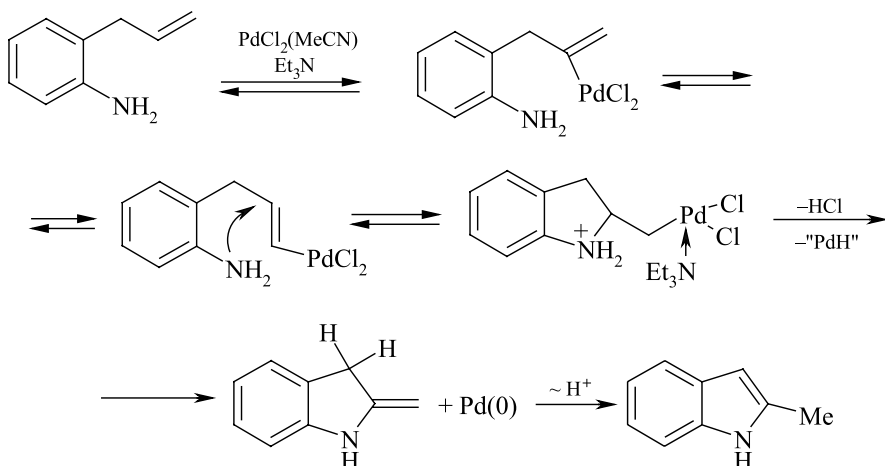


Вместо аминогруппы в *орто*-положении к винильному заместителю можно использовать нитрен [14]. Исходным соединением для получения *о*-винилнитрена может служить *о*-бромбензилбромид. Последовательное использование реакции Виттига с ацетофеноном, а затем реактива Гриньяра с азидом натрия приводит к *о*-винилазиду. При его термоллизе образуется 2,2-дизамещенный цвиттер-ион, миграция фенильной группы в котором в положение 3 приводит к ароматизации. Следует отметить, что выход 2-метил-3-фенилиндола невелик, поэтому метод представляет скорее теоретический интерес.



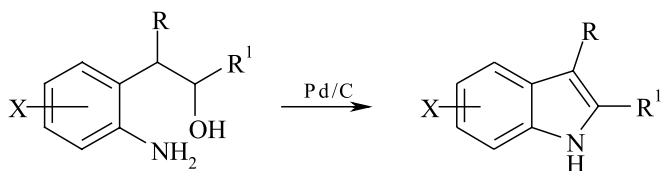
Циклизация *о*-аллиланилинов с участием хлорида палладия

о-Аллиланилины циклизуются в 2-алкилиндолы под действием стехиометрического количества хлорида палладия [15–17].



Циклизация (*o*-аминофенил)алканолов в присутствии катализаторов — элементов платиновой группы на активированном угле

На первой стадии циклизации происходит дегидрирование (окисление) спиртов в кетоны, которые затем самопроизвольно циклизируются в индолы [18].

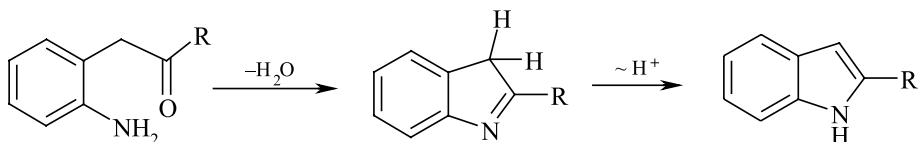


X = F, Alk, NH₂; R = H, Me, Et, CH₂OH; R¹ = H, Ph

Циклизация *o*-аминобензилкетонов.

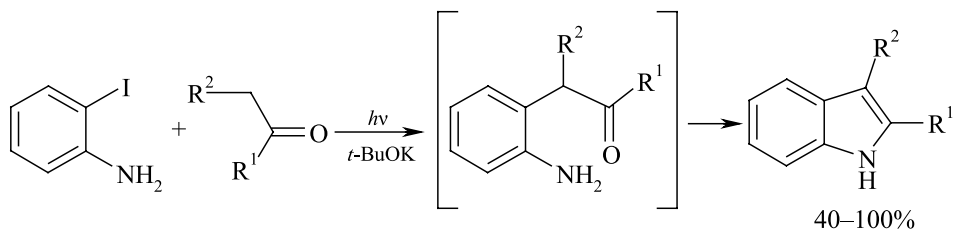
Методы получения исходных соединений для синтеза индолов

o-Аминобензилкетоны спонтанно циклизируются в индолы по следующей схеме:



Существует много оригинальных методов получения *o*-аминобензилкетонов, которые заслуживают отдельного рассмотрения.

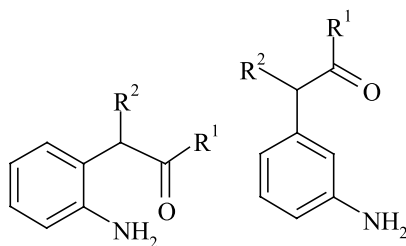
Взаимодействие *o*-галогенанилинов с енолями кетонов при облучении [19]



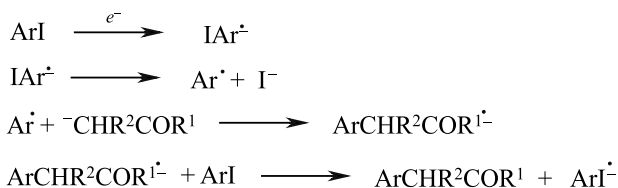
Доказательством тому, что реакция идет по механизму $S_{RN}1$, служат следующие экспериментальные факты:

- процесс не идет без облучения,
- процесс ингибируется кислородом,
- процесс региоселективен.

В случае реализации альтернативного дегидробензольного механизма образовывалась бы смесь региоизомеров, чего на практике не наблюдается.



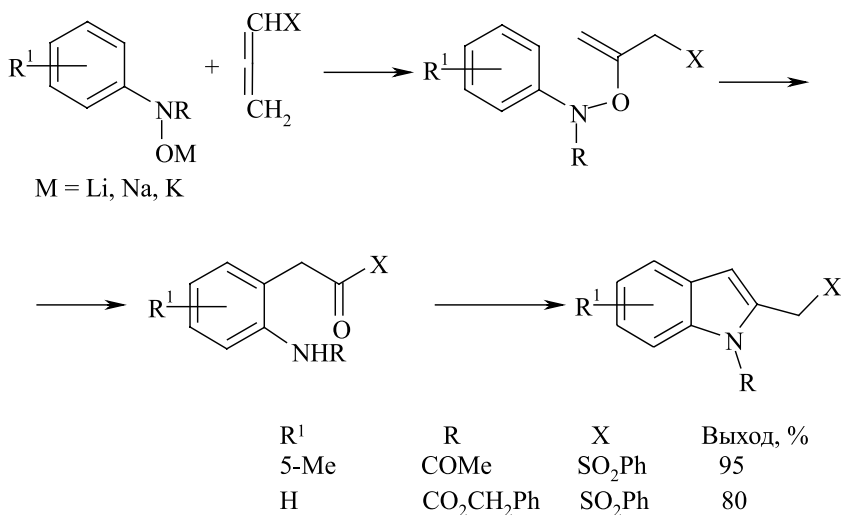
Общая схема $S_{RN}1$ механизма Баннета применима и в этом случае.



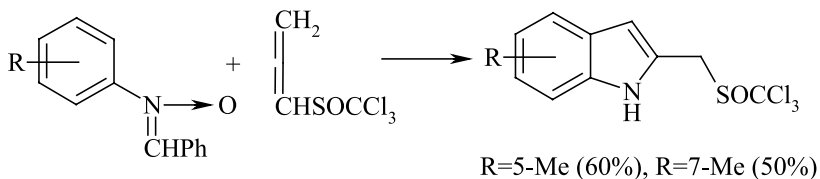
Возможно химическое (CuI) и электрохимическое инициирование процесса [20].

Использование перегруппировки Коупа

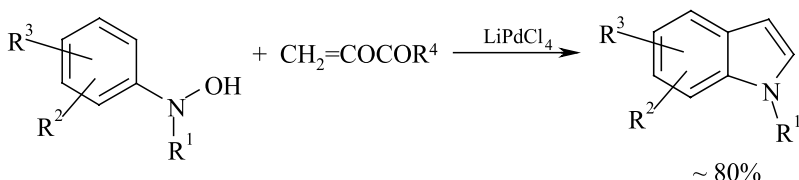
Одним из методов получения *o*-аминобензилкетонов служит гетероперегруппировка Коупа производных N-фенилгидроксиламина. Так, взаимодействие производных фенилгидроксиламина с электронодефицитными алленами сопровождается сигматропной перегруппировкой, приводящей к получению индолов. Интермедиатами процесса служат *o*-аминобензилкетоны [21].



Для получения N-незамещенных индолов используют N-фенилнитроны:

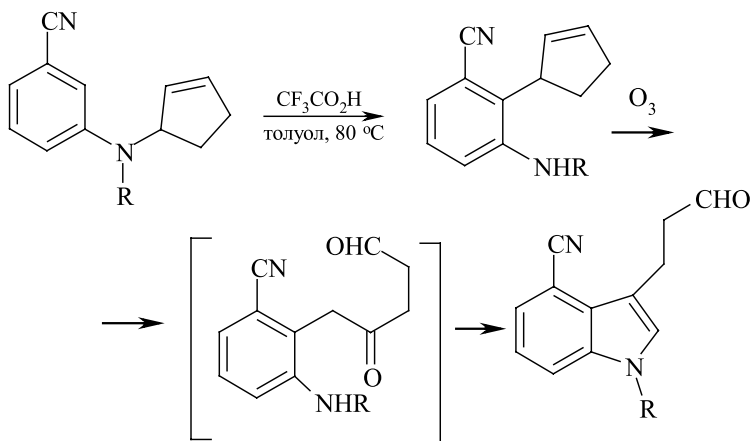


Для О-винилирования фенолгидроксиламинов можно использовать винилкарбоксилаты в присутствии палладиевых катализаторов [21–23].



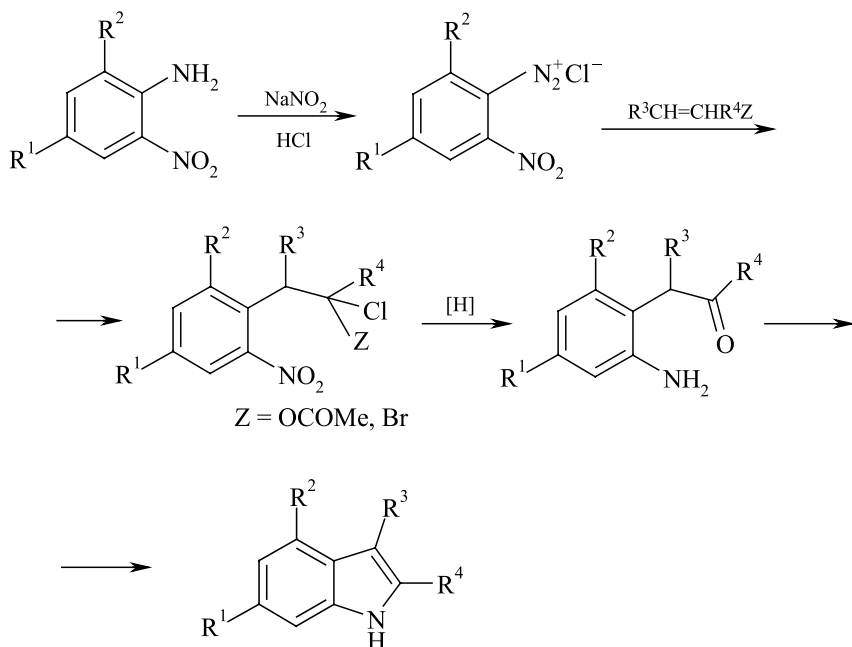
Использование аза-перегруппировки Кляйзена

Путь к получению 4-замещенных индолов (предшественников эргоалкалоидов) включает аза-перегруппировку Кляйзена *мета*-замещенных N-аллиланилинов с последующим озонлизом двойной связи [24].

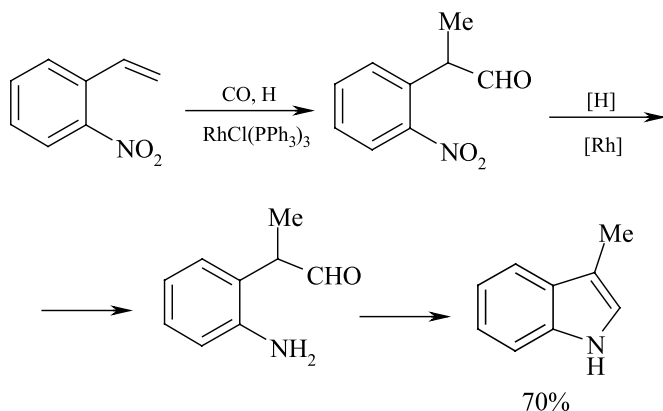


Арилирование винилацетата или винилбромида

Арилирование по Мейервейну винилацетата или винилбромида солью *о*-нитрофенилдиазония приводит к эквиваленту *о*-нитробензилкетона, восстановление которого и внутримолекулярная циклизация дают замещенные индолы [25].

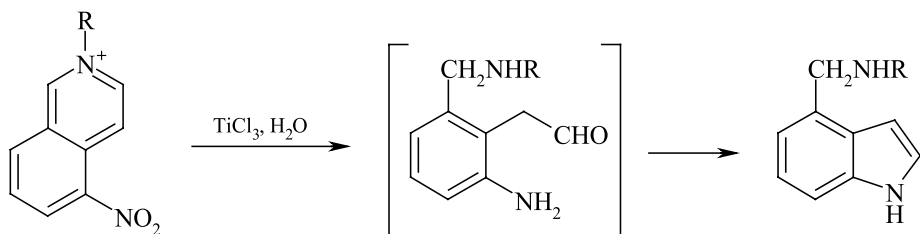


Для получения 2-незамещенных индолов используют производные *o*-аминофенилуксусного альдегида. Так, на основе *o*-нитростирола получают 3-метилиндол (скатол) с высоким выходом [26].

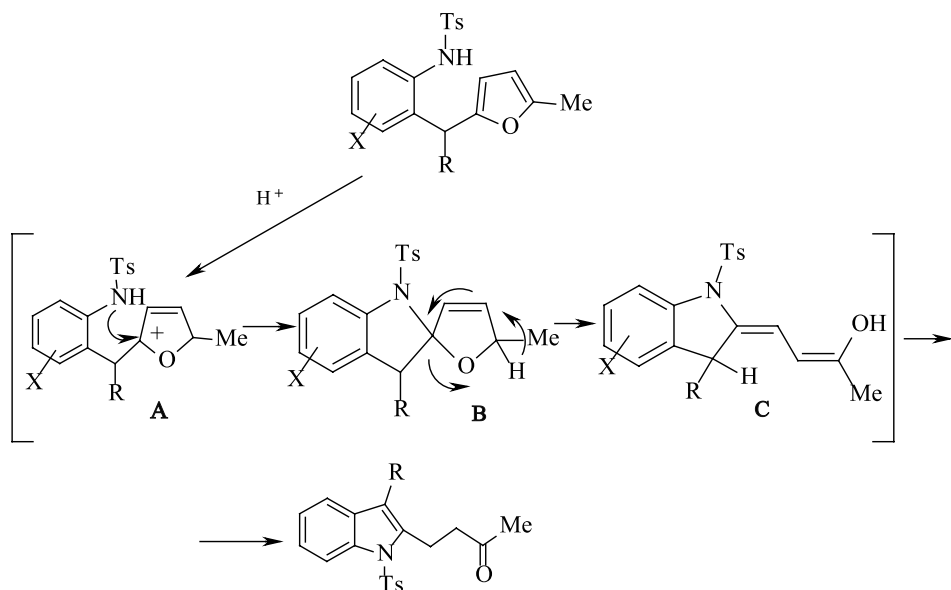


Приведенная схема является интересным примером применения двух различных родиевых катализаторов — гомогенного на стадии карбонилирования стирола и гетерогенного на стадии избирательного восстановления нитрогруппы. Применение гомогенного родиевого катализатора приводит к селективному получению разветвленных альдегидов.

Оригинальным источником *o*-нитрофенилуксусного альдегида служит соль 5-нитроизохинолиния, которая под действием водного раствора $TiCl_3$ дает 4-аминометилиндол через стадии восстановления нитрогруппы и гидролитического расщепления пиридиниевого ядра [27].



Синтез индолов из фуриларилметанов [28]

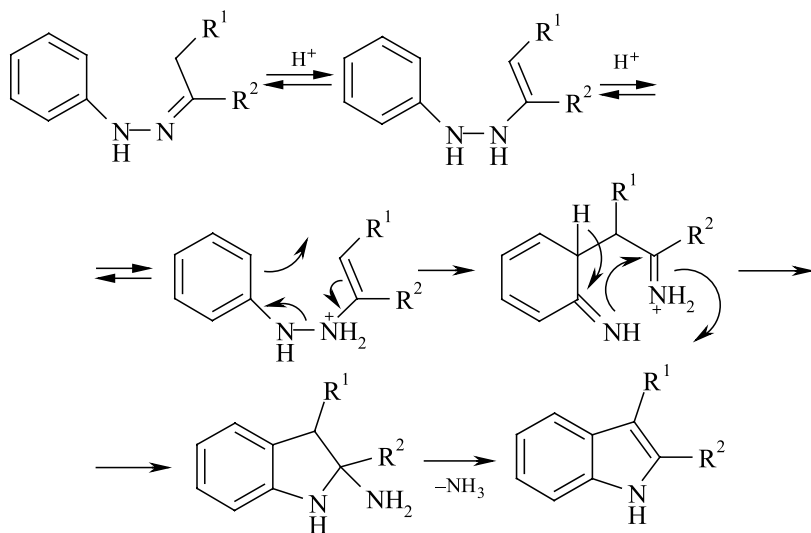


Протонирование фуранового фрагмента приводит к образованию нестабильного катиона (A), который при атаке аминогруппой образует спиро-интермедиат (B), легко раскрывающий фурановый цикл. Завершающей стадией служит изомеризация экзометиленовой связи и миграция протона в структуре C, что в конечном итоге приводит к образованию производных 4-(индол-2-ил)бутан-2-онов.

2.1.1.1.2. Образование связи $C_{(3)}-C_{(3a)}$

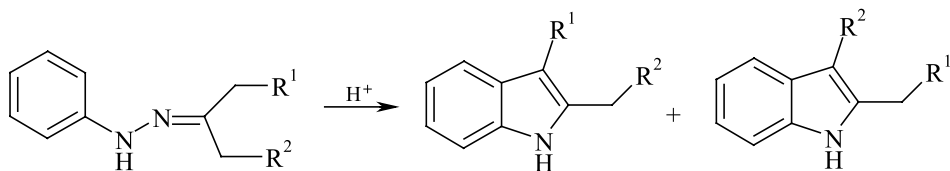
Синтез Фишера — циклизация арилгидразонов под действием кислых агентов

Синтез Фишера — один из самых распространенных и известных методов получения широкого круга производных индола. Этому синтезу уже более 100 лет, однако он не потерял своего препаративного значения. В настоящее время принят следующий механизм этой реакции:

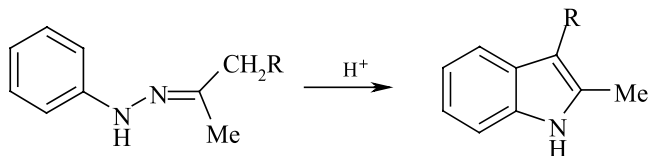


Катализаторами реакции Фишера служат многочисленные кислотные агенты различной природы. Так, известно применение протонных кислот (неорганических и *n*-толуолсульфокислоты в толуоле), кислот Льюиса (ZnCl_2 , PCl_3 , ПФК), ионообменных смол (Amberlit-15), спиртовых растворов HCl , SOCl_2 и т. п. Известна методика, где используется взаимодействие гидрохлоридов арилгидразинов с кетонами в уксусной кислоте.

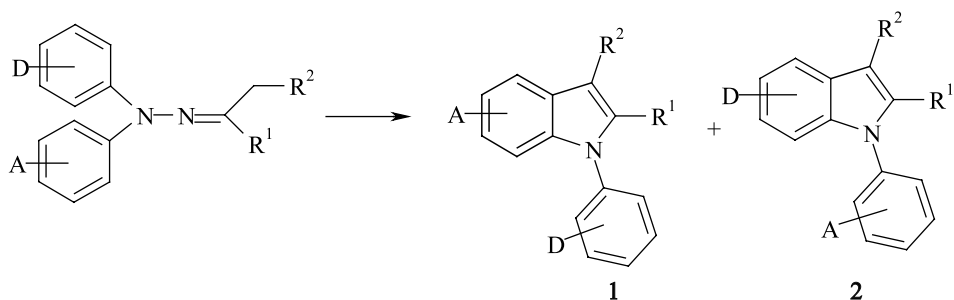
В качестве карбонильного компонента могут выступать альдегиды, кетоны, кетокислоты, кетоэфиры, diketоны. При наличии в исходном кетоне двух метиленовых групп обычно образуется смесь изомерных индолов:



При использовании метилкетонов обычно образуются 2-метилиндолы, т. е. циклизация идет по более замещенной алкильной группе.

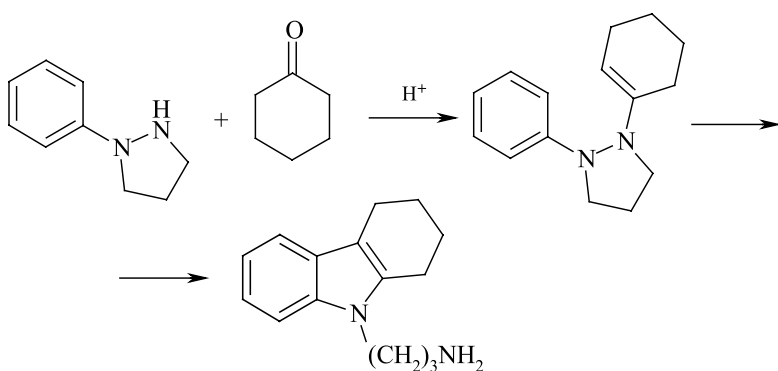


Длительное время дискутировался вопрос о механизме реакции Фишера: считать ли ее сигматропным или электрофильным процессом. На этот вопрос дали ответ работы И. И. Грандберга по индолизации 1,1-диарилгидразинов кетонов с заместителями различной электронной природы в фенильных ядрах.



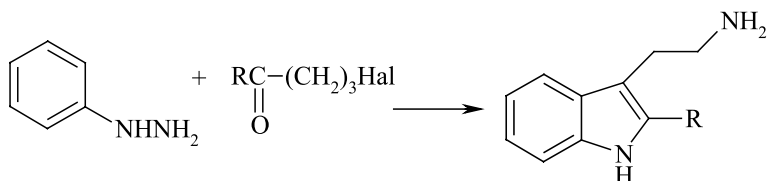
Если процесс электрофильный, преимущественно должен образовываться индол **2**. Однако, поскольку образуется смесь индолов **1** и **2**, общепринят [3,3]-сигматропный механизм. Ключевой стадией является разрыв связи N–N и образование прочной связи C–C.

Синтез Фишера получил развитие в работах Голубевой и Свиридовой [29] (лаборатория биологически активных соединений, сокращенно БАОС, химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова), которые использовали циклические аналоги фенилгидразина — 1-фенилпиразолидины:

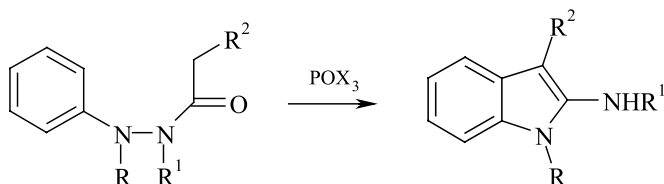


Во-первых, циклическое строение гидразина предполагает при взаимодействии с кетонами образование энгидразина, который постулируется в качестве первого интермедиата в синтезе Фишера (важно подчеркнуть, что использование кислотных катализаторов в этой реакции диктуется необходимостью кислотно-катализируемой изомеризации гидразонов в энгидразины). Во-вторых, если в случае ациклических фенилгидразонов на последней стадии выделяется аммиак, то циклическое строение гидразина приводит к сохранению аминогруппы в молекуле образующегося индола (аминоалкильный заместитель при атоме азота).

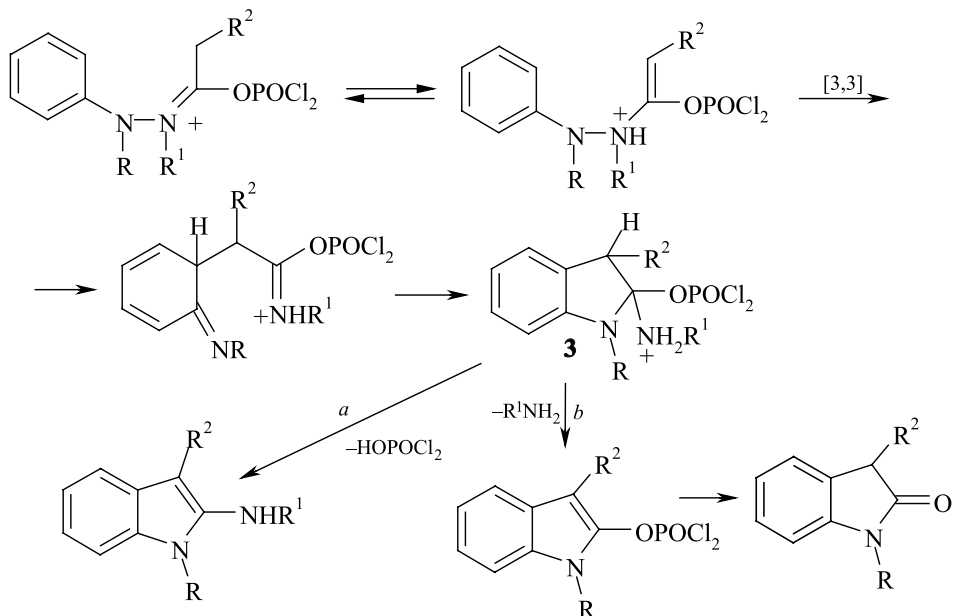
Другая модификация синтеза Фишера, предложенная Грандбергом, относится к карбонильному компоненту — были использованы γ -галогенкетоны. Эта реакция называется **реакцией Грандберга**, с использованием которой можно получать **триптамины** (биогенные амины, ответственные, в частности, за психическое здоровье человека):



Использование вместо гидразонов кетонов гидразидов кислот привело к открытию нового метода синтеза 2-аминоиндолы, который известен как **реакция Коста** [30].

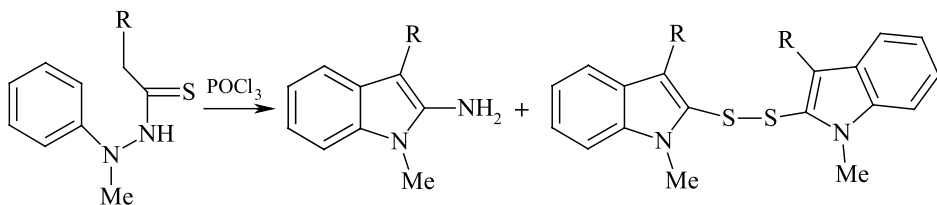


Процесс может быть представлен следующей схемой:

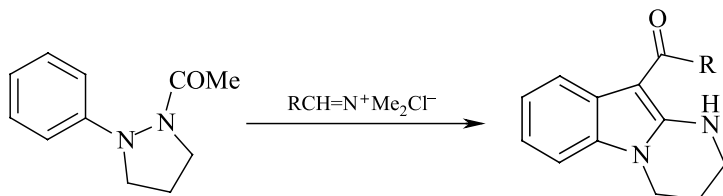


Как и в синтезе индолы по Фишеру, первоначальным актом является таутомерное превращение гидразидной формы в энгидразинную с последующей сигматропной перегруппировкой, приводящей к образованию связи C₍₃₎-C_(3a) (интермедиат **3**). Ароматизация интермедиата **3** может происходить двумя путями: (a) элиминирование группы HOPOCl₂ приводит к 2-аминоиндолы, тогда как путь (b) (элиминирование молекулы алкиламина) после гидролиза приводит к оксиндолы.

Существование интермедиата **3** доказывает образование дисульфидов (наряду с амининдолы) при использовании тиогидразидов кислот (в качестве катализаторов используют галогениды фосфора, фосген и т. п.):

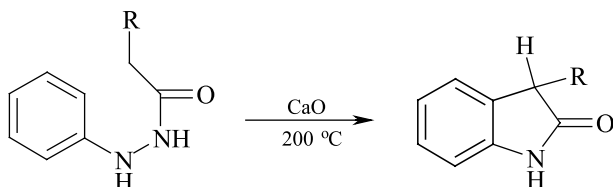


Если в качестве циклизующего агента использовать реактив Вильсмайера-Хаака, можно сразу получать 3-ацил-2-аминоиндолы.

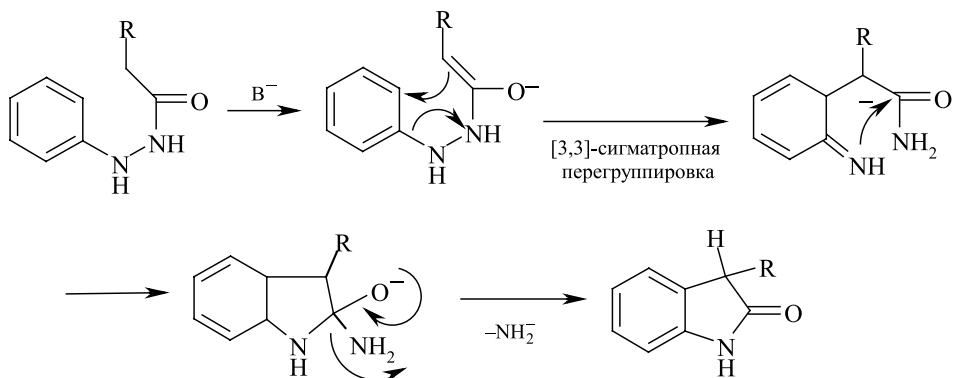


Синтез оксиндолов по Бруннеру

Примером образования производных индола в щелочных средах служит синтез оксиндолов из гидразидов кислот под действием оксида кальция при высоких температурах:

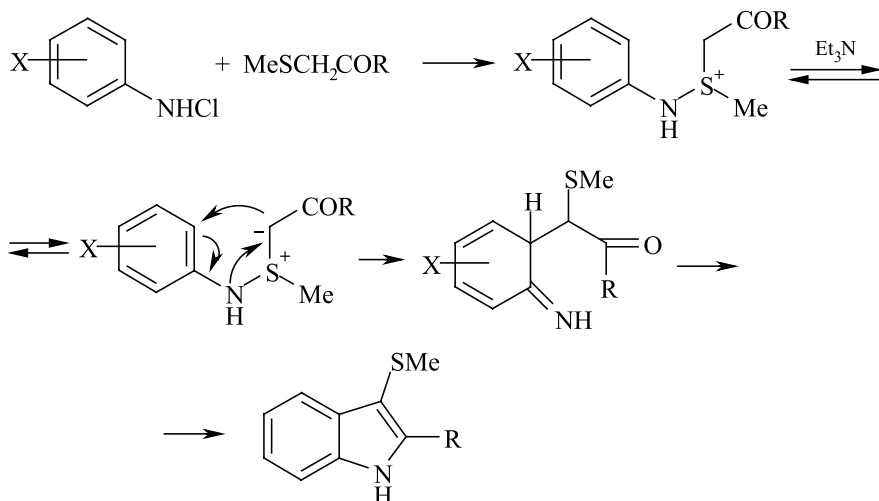


Енолизация происходит как в кислых, так и в основных средах, поэтому можно предположить, что и этот термический процесс происходит в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки по следующей схеме:



Синтез индолов из анилинов и кетосульфидов

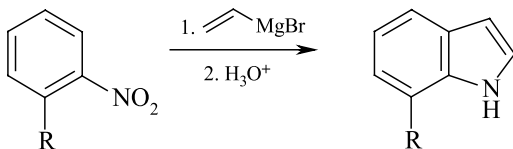
Аналогичная фишеровской [3,3]-сигматропная перегруппировка с разрывом связи C–S и **образованием связи C–C** происходит под действием триэтиламина в сульфониевых солях, получаемых из N-хлоранилинов и β-кетосульфидов [31].



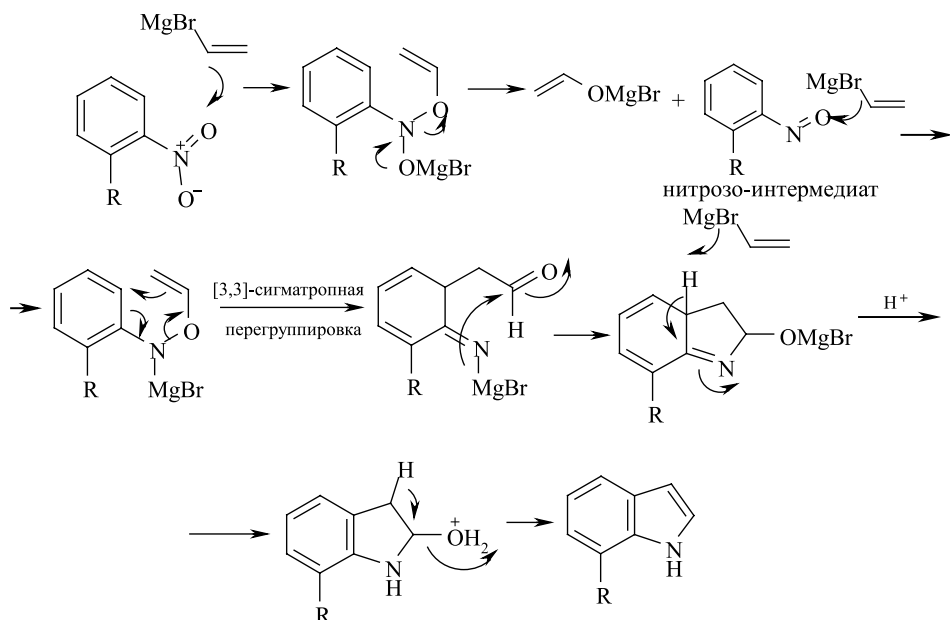
Этот пример также демонстрирует возможность индолизации не только в кислой, но и в основной среде.

Реакция Бартоли

При получении 7-замещенных индолов по реакции Бартоли ключевой стадией также является [3,3]-сигматропная перегруппировка. Процесс заключается во взаимодействии *орто*-замещенных нитроаренов с винильными реактивами Гриньяра [32]:

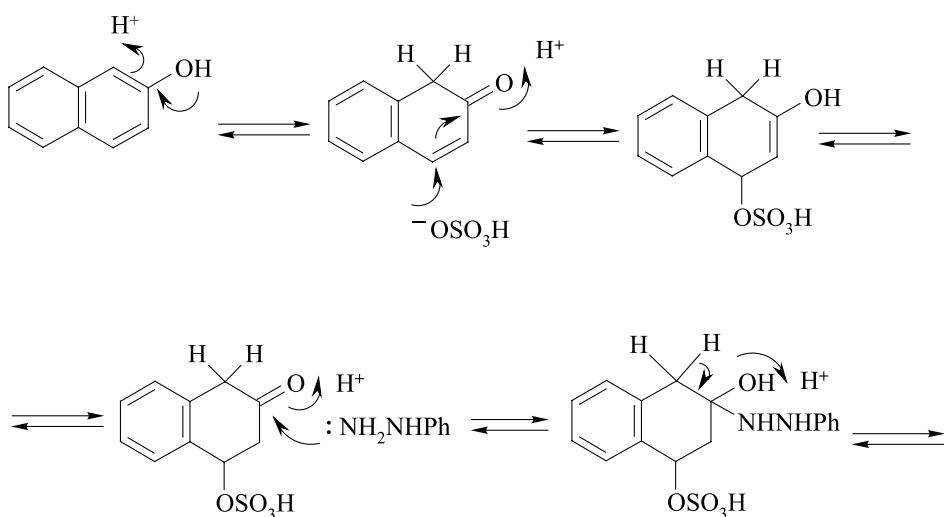


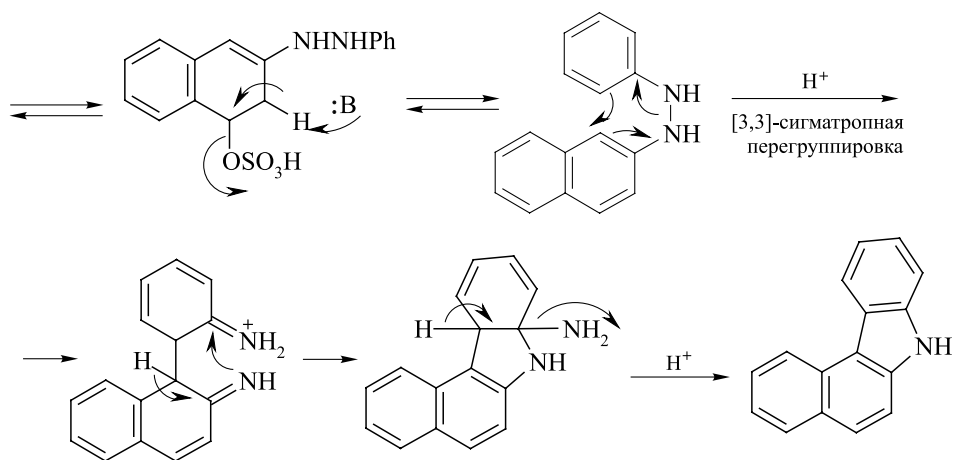
Взаимодействие нитроаренов с винилмагнийбромидом приводит сначала к восстановлению до нитрозобензола, а затем к образованию N-магниевого производного О-винил-N-фенилгидроксиламина, [3,3]-сигматропная перегруппировка в котором сопровождается образованием связи C–C (будущая связь C₍₃₎–C_(3a) в молекуле индола). Затем происходит циклизация с образованием связи C–N и ароматизация с отщеплением воды:



Использование реакции Бухера для синтеза бензокарбазолов

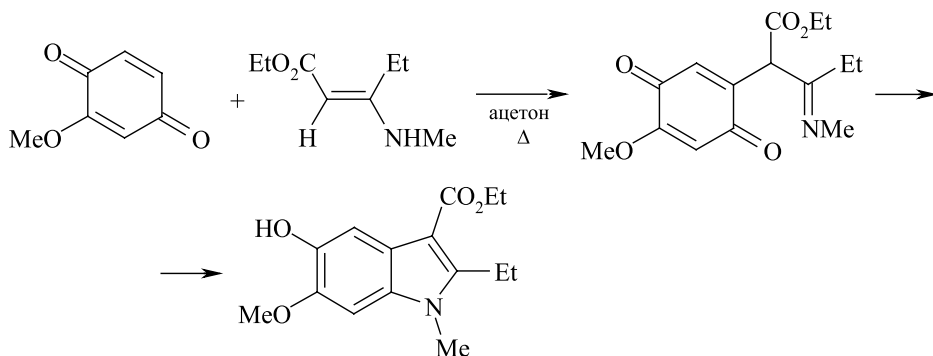
При нагревании нафтолов и арилгидразинов с бисульфитом натрия образуются бензокарбазолы. Ключевой стадией образования связи $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(3a)}$ является кислотно-катализируемая [3,3]-сигматропная перегруппировка в промежуточном 1-фенил-2-(β -нафтил)гидразине, протекающая по типу бензидиновой [33]:





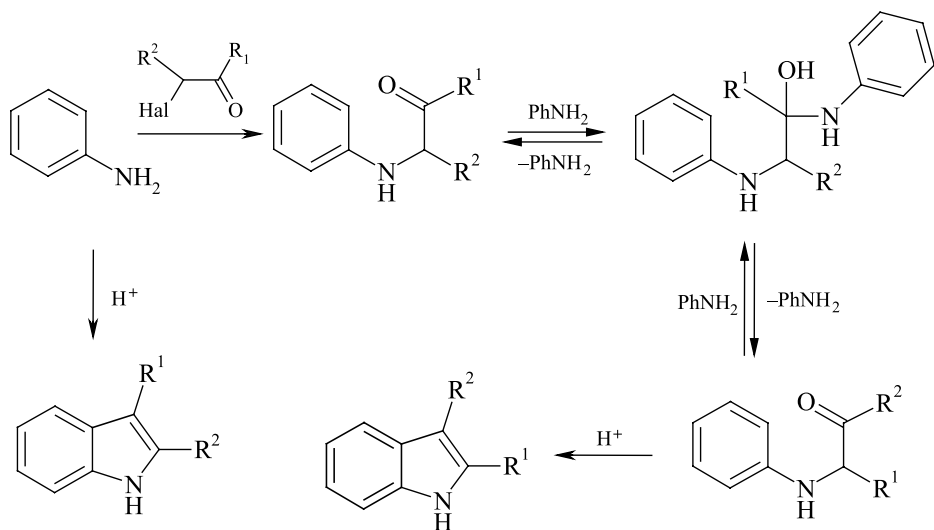
Синтез индолов по Неницеску — конденсация *n*-бензохинонов с β -аминокротономатами

Синтез Неницеску используют для получения 5-гидроксииндолов, некоторые из этих соединений проявляют биологическую активность, например биогенный амин серотонин — 5-гидрокситриптамин, антигипертензивный препарат димекарбин и т. д. Процесс включает сопряженное присоединение винилогов первичных или вторичных аминов к *n*-бензохинону с последующей циклизацией [34].

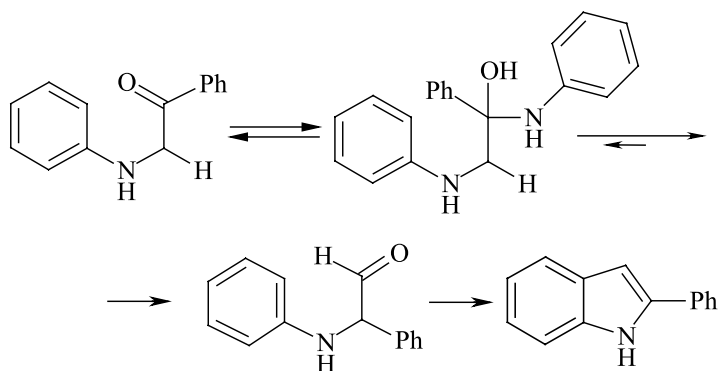


Синтез индолов по Бишлеру – кислотно-катализируемая циклизация α -(ариламино)кетонов

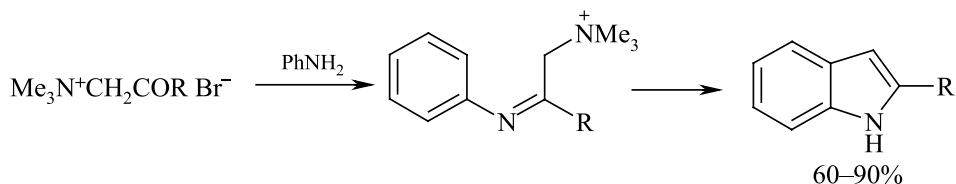
Алкилирование анилинов α -галогенкетонами приводит к α -(ариламино)кетонам, кислотно-катализируемая циклизация которых осложняется тем, что в присутствии кислотных катализаторов ариламинокетоны могут изомеризоваться перед циклизацией. Это приводит к смеси изомерных индолов, если радикалы R^1 и R^2 различны. Механизм изомеризации приведен на схеме.



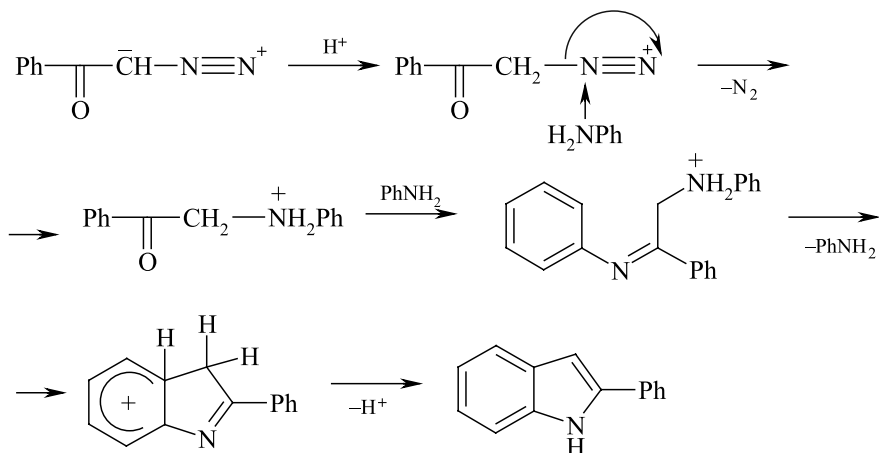
Указанное равновесие этой реакции (в зависимости от строения кетона) может быть смещено, обеспечивая региоселективность индольного синтеза. Примером этому может служить образование только 2-фенилиндола при нагревании (фениламино)ацетофенона в присутствии HBr :



Для того чтобы сделать процесс региоселективным, разработана модификация реакции Бишлера. Вместо фенацилбромидов, необходимых для получения (фениламино)ацетофенонов, в реакцию с анилином вводят бромиды (2- R - β -оксоэтил)триметиламмония [35].

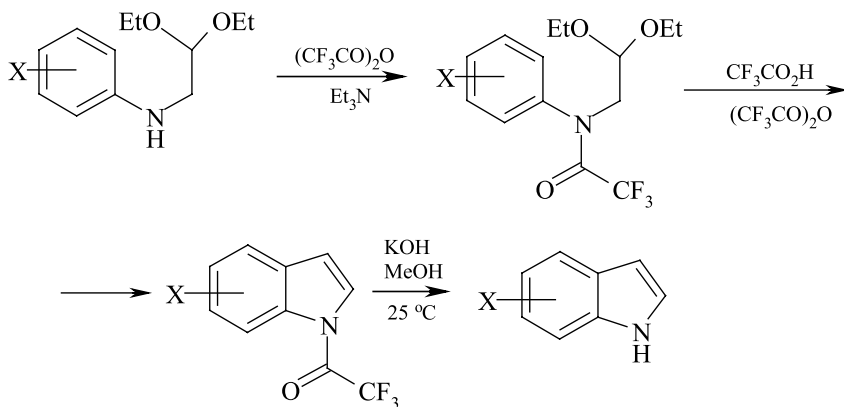


Вместо бромзамещенных кетонов в реакции с анилином можно использовать диазокетоны [36].

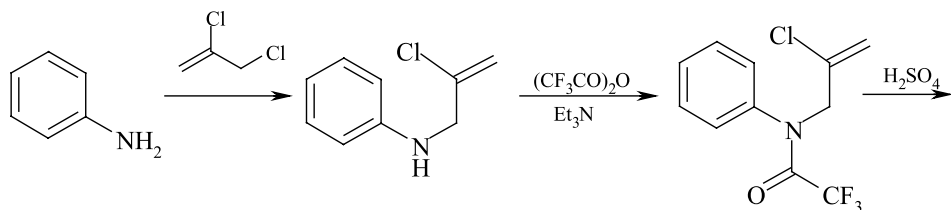


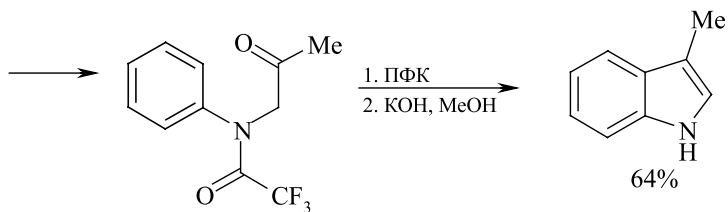
Циклизация α -(анилино)карбонильных соединений или их скрытых форм

N-(Трифторацетил)-2-анилиноэтилацетали в трифторуксусной кислоте с избытком трифторуксусного ангидрида образуют с высокими выходами N-(трифторацетил)индолы:



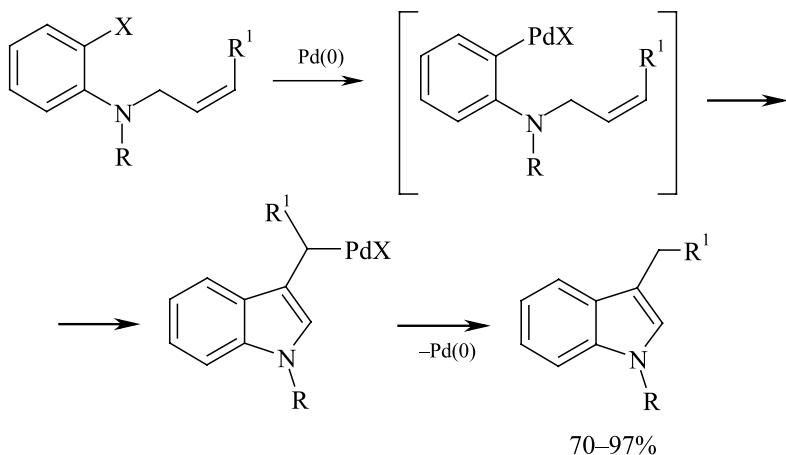
Этим способом можно получать 3-замещенные индолы, используя 2,4-дихлорбут-1-ен как скрытую форму карбонильного соединения и ПФК (полифосфорную кислоту) как катализатор [37].



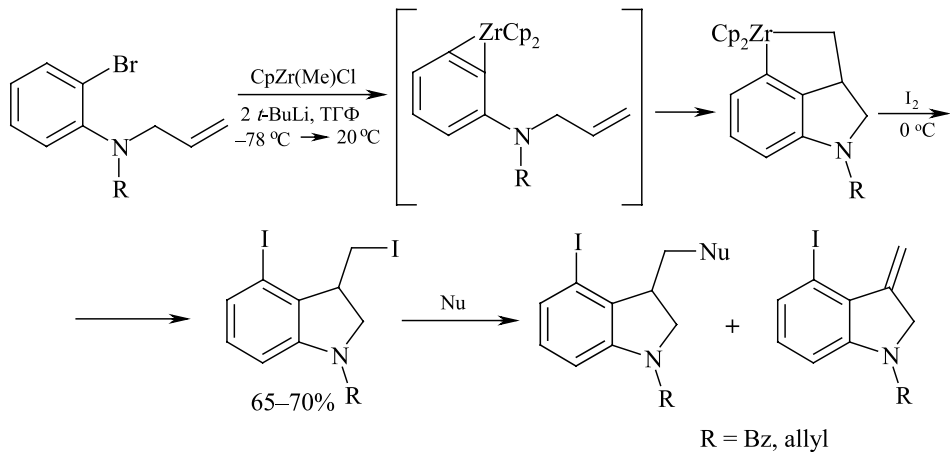


Циклизация *o*-галоген-*N*-аллиланилинов с использованием металлокомплексного катализа

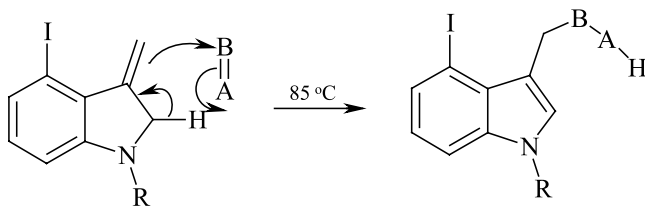
Циклизация *o*-галоген-*N*-аллиланилинов с использованием катализаторов Pd(0) или Ni(0) идет путем внутримолекулярного арилирования двойной связи [38, 39].



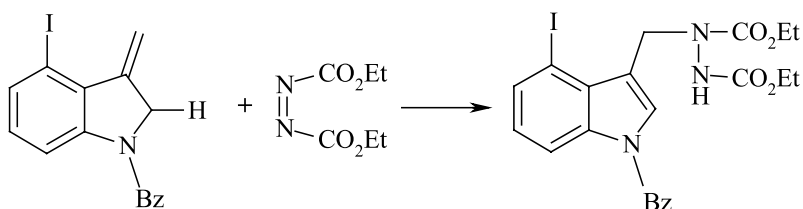
Интересным вариантом использования *o*-галоген-*N*-аллиланилинов в синтезе индолов является путь, ключевой стадией которого служит использование цирконоцен-стабилизированных комплексов дегидробензола [40].



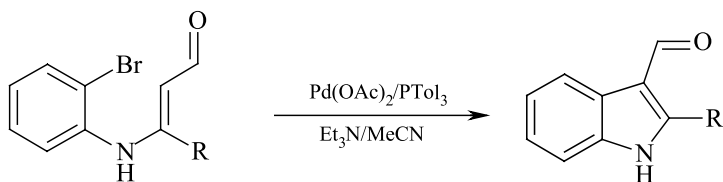
Образующийся 3-метилениндол в реакциях с различными енофилами может вступать в еновую реакцию Альдера, образуя производные индолов:



Например,

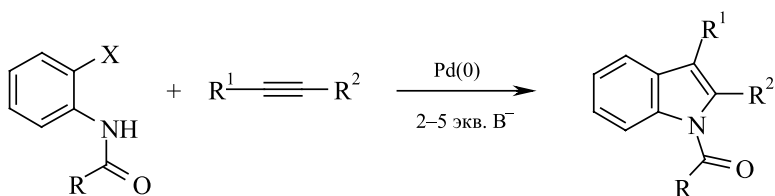


Для синтеза индолов можно использовать *o*-галоген-N-виниланилины с применением металлокомплексного катализа [41].



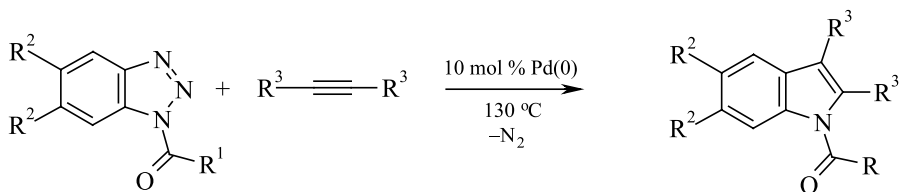
Палладий-катализируемая циклизация N-ацил-*o*-галогенанилинов с дизамещенными алкинами (синтез Ларока)

Образование связи $C_{(3)}-C_{(3a)}$ в синтезе Ларока происходит в результате палладий-катализируемого кросс-сочетания N-ацил-*o*-галогенанилидов с интернальными алкинами [42, 43]:

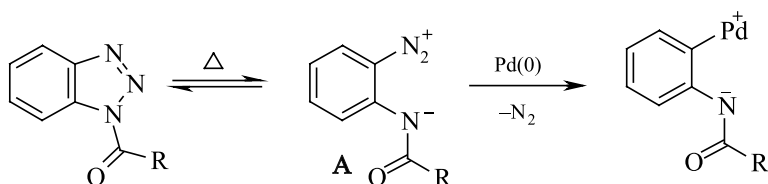


Палладий-катализируемая индолизация N-ацилбензотриазолов под действием интернальных алкинов

Эквивалентом N-ацил-*o*-галогенанилидов в синтезе Ларока может служить N-ацилбензотриазол, который взаимодействует с дизамещенными алкинами с выделением азота и образованием полизамещенных индолов с выходами от умеренных до хороших [44]:



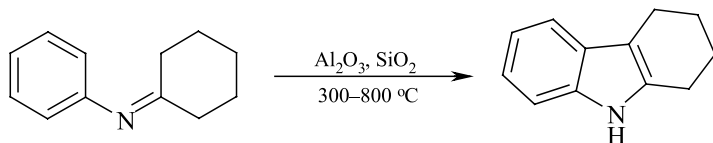
Возможность использования безотризола в качестве эквивалента *o*-галогенанилинов в подобном процессе основывается на двух синтетических концепциях: 1) известна термическая изомеризация бензотриазола в 2-имино-бензодиазониевую соль (A); 2) известно, что окислительное присоединение Pd(0) по связи Ag–N₂⁺ является ключевой стадией Pd-катализируемого кросс-сочетания диазониевых солей.



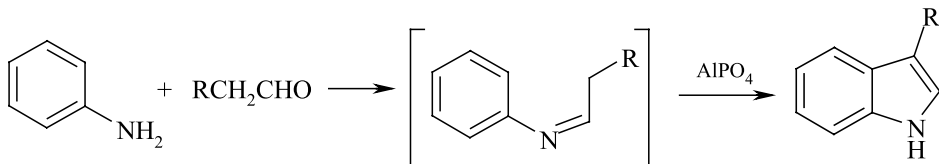
Таким образом, процесс индолизации можно представить как [3 + 2]-цикло-присоединение генерируемого 1,3-диполя к ацетиленам.

Окислительная каталитическая циклизация оснований Шиффа

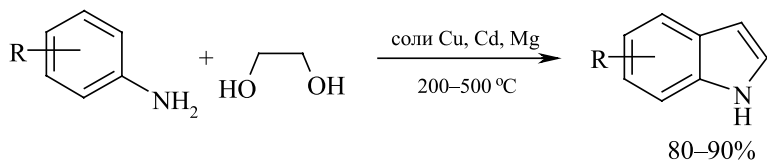
Циклизация оснований Шиффа идет в достаточно жестких условиях с использованием алюмосиликатных катализаторов [45].



Использование катализатора Кирби — ортофосфата алюминия — позволяет получать 3-замещенные индолы конденсацией анилинов с низшими альдегидами [46].

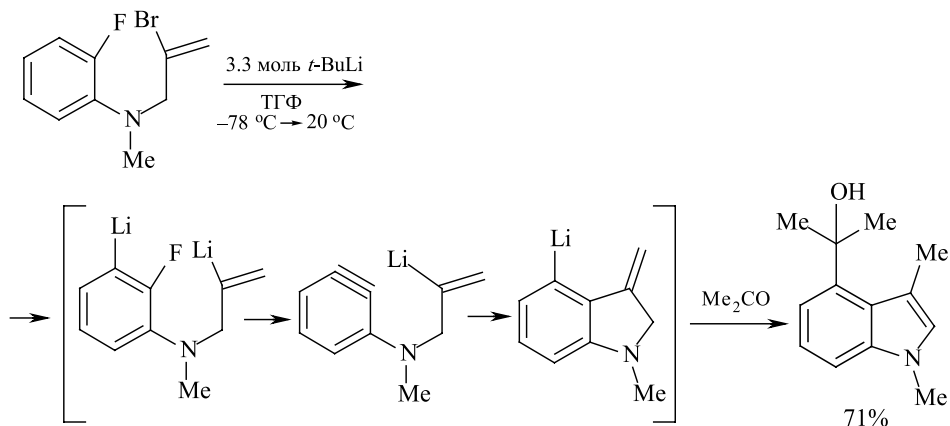
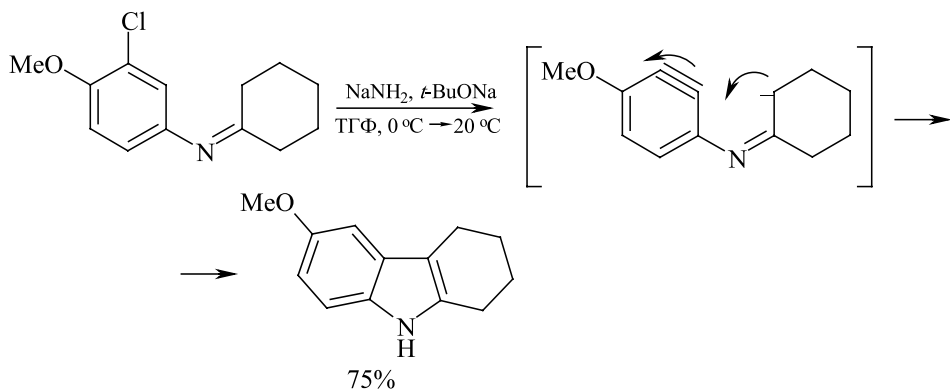


По многочисленным патентным данным аналогично идет каталитическая конденсация с вицинальными диолами. По-видимому, термическая дегидратация диолов приводит сначала к карбонильным соединениям.



Циклизация аринов

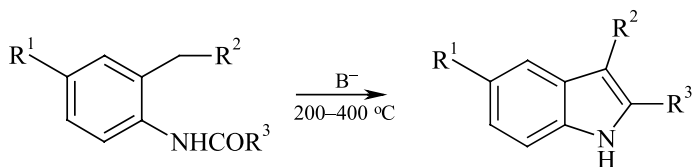
Индолы можно синтезировать путем внутримолекулярного присоединения иминоатов [47] или винилития [48] к аринам. В последнем случае взаимодействие ариллитиевого интермедиата с электрофилами приводит к получению 4-замещенных индолов.



2.1.1.1.3. Образование связи C₍₂₎–C₍₃₎

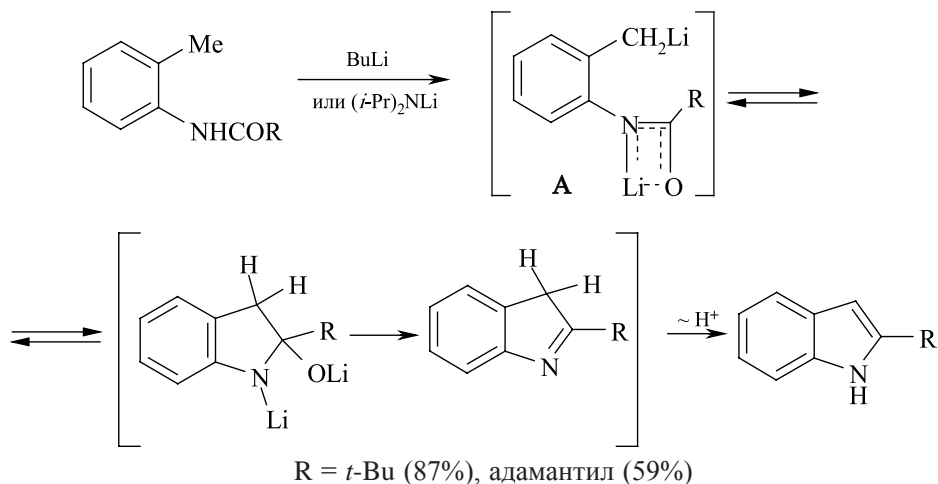
Синтез Маделунга — внутримолекулярная циклизация *o*-алкиланилидов

Внутримолекулярная циклизация *o*-алкиланилидов идет в жестких условиях — в присутствии сильных оснований при высоких температурах [49].



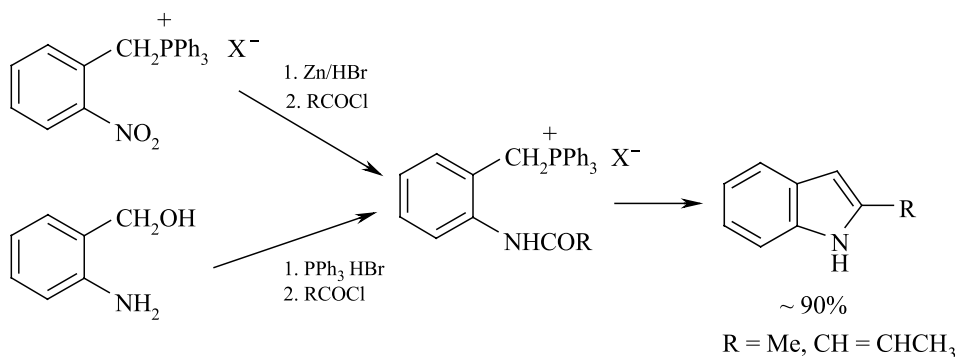
$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{H, Alk, Ar}$

Модификации синтеза Маделунга направлены на возможность проведения реакции в более мягких условиях. Одной из таких модификаций является литирование *o*-алкиланилидов. Предполагают, что ключевым в этом процессе является биметаллический интермедиат **A** [50–52]:

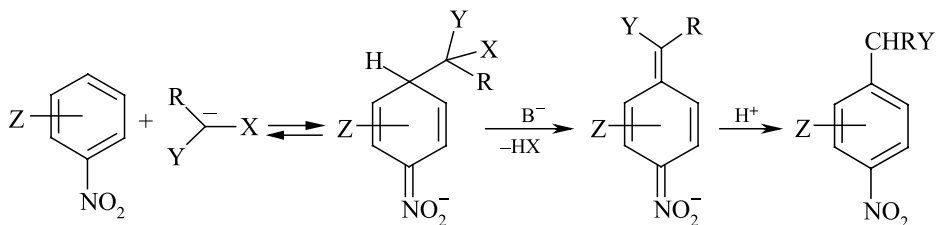


Особо следует обратить внимание на возможность получения индолов с объемными заместителями в положении 2 с хорошими выходами.

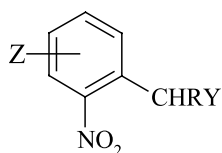
Другая модификация реакции Маделунга заключается в использовании *o*-ациламинобензилфосфониевых солей. Активация *o*-алкильного заместителя осуществляется в этом случае благодаря увеличению СН-кислотности и созданию хорошей уходящей группы. Фактически процесс представляет собой внутримолекулярную реакцию Виттига [53].



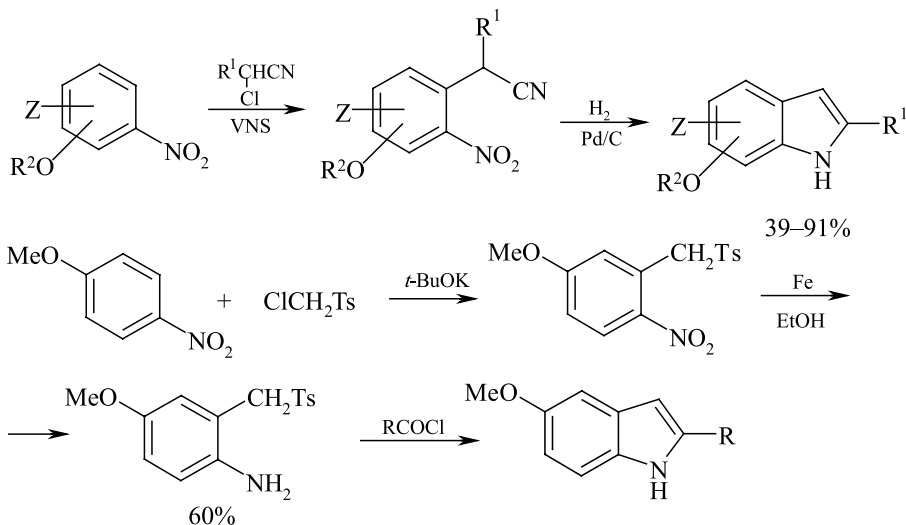
Для получения удобных субстратов для реакции Маделунга можно использовать викариозное нуклеофильное замещение (VNS). Концепция VNS заключается в том, что многие карбанионы, имеющие при карбанионном центре уходящие группы X, такие как Cl^- , Br^- , PhO^- , PhS^- , реагируют с нитроаренами, замещая водород в *орто*- и *пара*-положениях к нитрогруппе карбанионным остатком, но в отличие от обычного нуклеофильного ароматического замещения здесь из промежуточного анионного σ^{H} -комплекса уходит не водород кольца, неспособный к элиминированию в виде аниона, а группа X [54]. Таким образом, реакция проходит как инициируемое основанием β -элиминирование.



Аналогичная схема реализуется и для *орто*-замещения по отношению к нитрогруппе с образованием очень удобного синтона для дальнейшей циклизации в индолы:

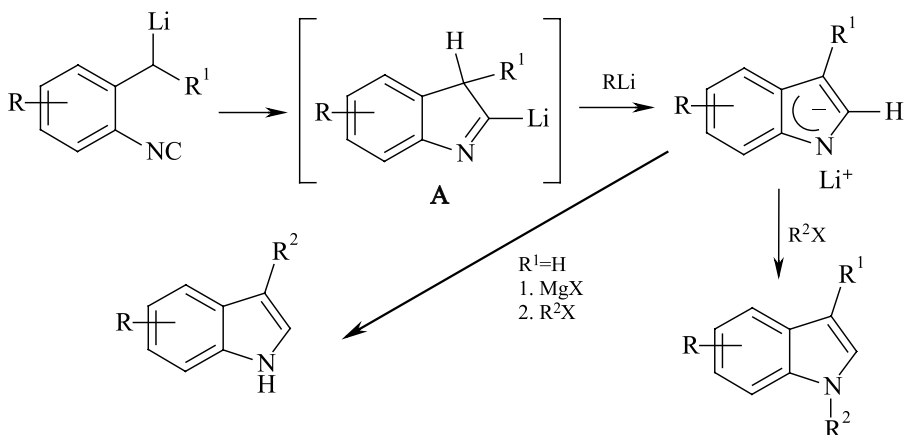


В этом соединении *о*-алкильный заместитель обладает необходимой для синтеза Маделунга высокой CH -кислотностью благодаря активации электроноакцепторным заместителем Y. Приведем примеры синтезов индолов с использованием на первой стадии процесса VNS в нитроароматических субстратах [55]:



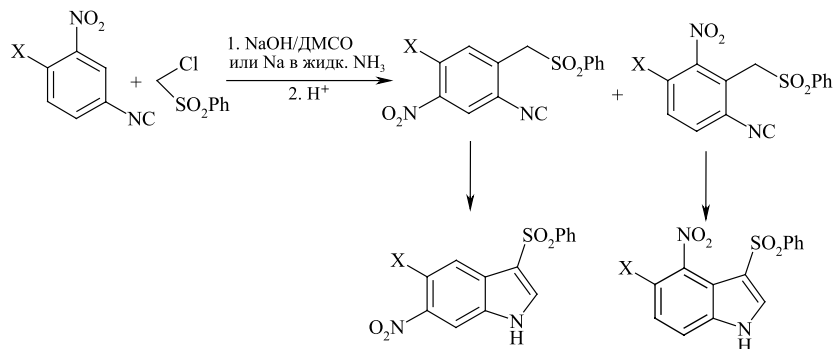
Синтезы с использованием *o*-алкилфенилизоцианидов

Вместо *o*-алканилидов в модифицированном синтезе Маделунга можно использовать *o*-алкилфенилизоцианиды [56].



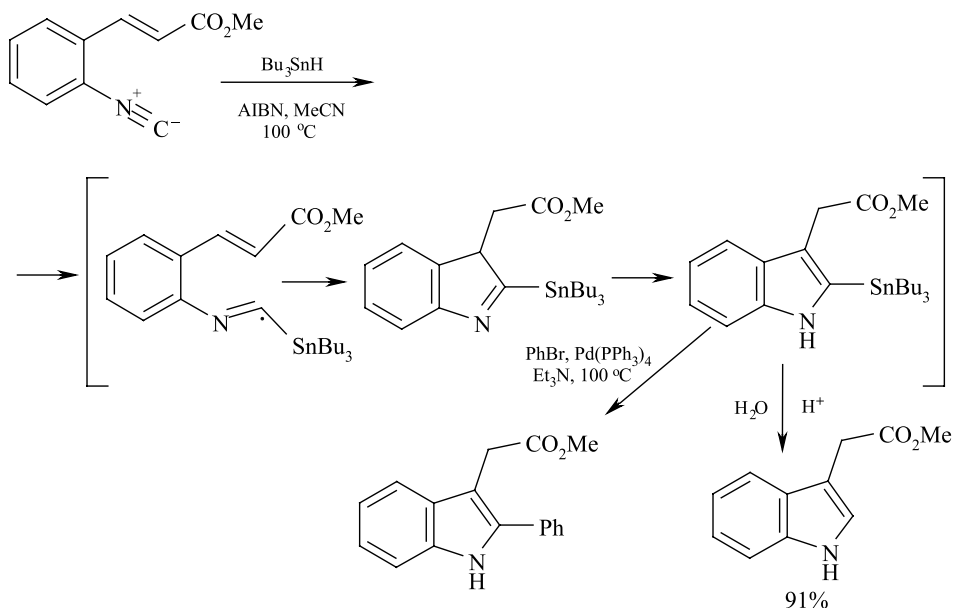
Попытки фиксации интермедиата **A** оказались безуспешными, так как при действии алкилгалогенидов идет не 2-, а N-алкилирование.

Для синтеза *o*-замещенных фенилизоцианидов также можно использовать VNS [57].



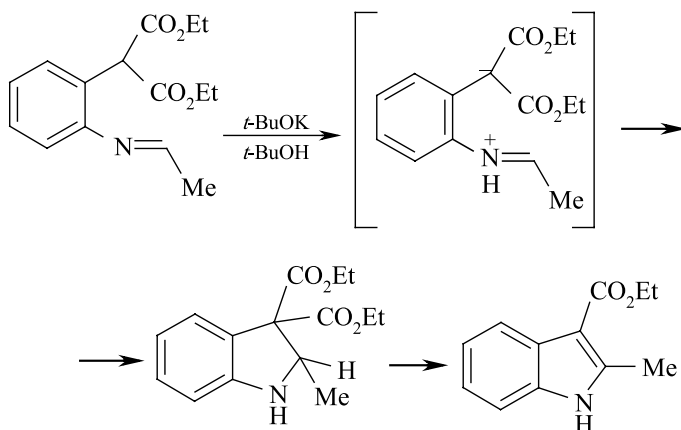
Циклизация *o*-изоцианостиролов (синтез Фукуяма)

o-Изоцианостирола, легко получаемые дегидратацией формамидов, в присутствии оловоорганических соединений подвергаются радикальной циклизации с образованием нестабильных 2-станнилиндов, которые можно гидролизовать до 2-незамещенных индолов, либо использовать без выделения для сочетания с арилгалогенидами, катализируемого нульвалентным палладием [58].



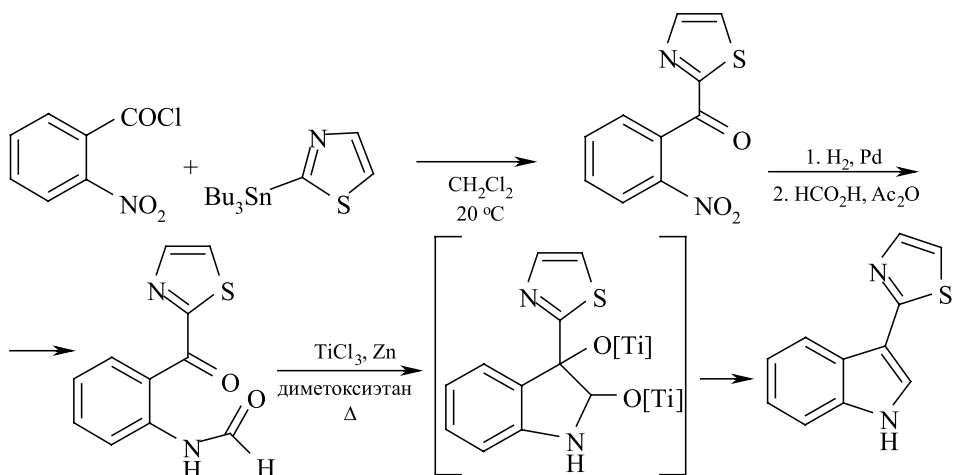
Электроциклическая циклизация азометинов с СН-кислотной группировкой в *орто*-положении

[1,5]-Электроциклическое замыкание связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$ происходит под действием оснований в азометинах, имеющих в *орто*-положении СН-кислотные группировки:



Синтез индолов из *о*-ациланилидов (синтез Фюрштера)

Метод основан на восстановительной циклизации *о*-ациланилидов в присутствии низковалентного титана [59] — в условиях, используемых для реакции МакМюррея сочетания кетонов.

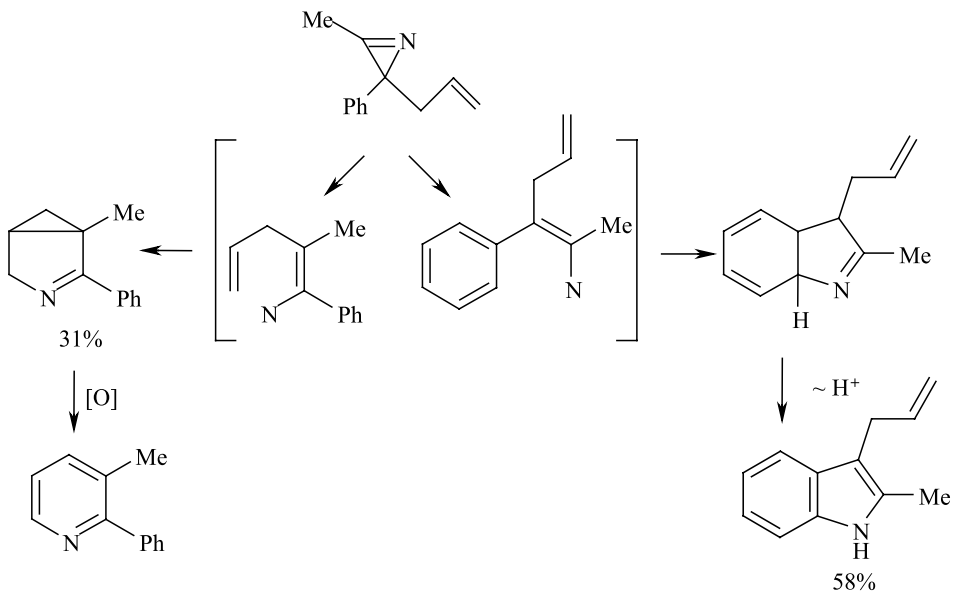


В приведенном примере исходное соединение получают ацилированием триметилстанилтиазола.

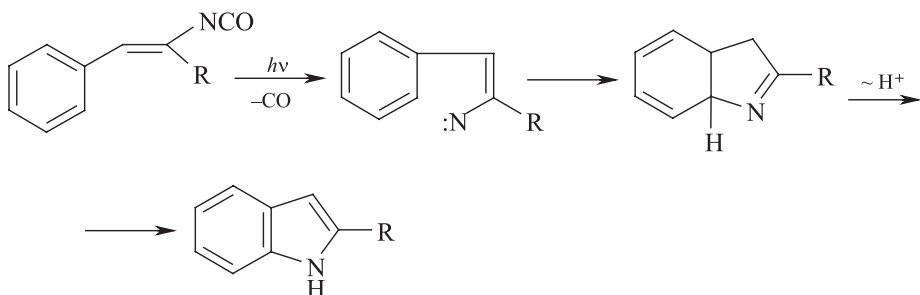
2.1.1.1.4. Образование связи $C_{(7a)}-N$

Циклизация (арилвинил)нитренов

Образование пиррольного кольца в таких синтезах происходит путем атаки нитреном *орто*-положения бензольного кольца. Если атака идет по винильной группе, вместо индолов образуются пиридины. Так, термоллиз 2-аллил-3-метил-2-фенил-2Н-азирина дает смесь 3-аллил-2-метилиндолов (58%) и 31% азабицикла, который превращается при окислении в пиридин [60]:

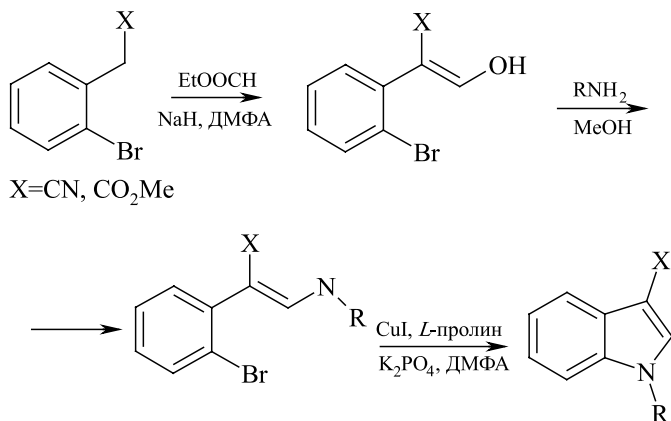


Можно генерировать нитрены фотохимически из стирилизотиоцианатов [60]:



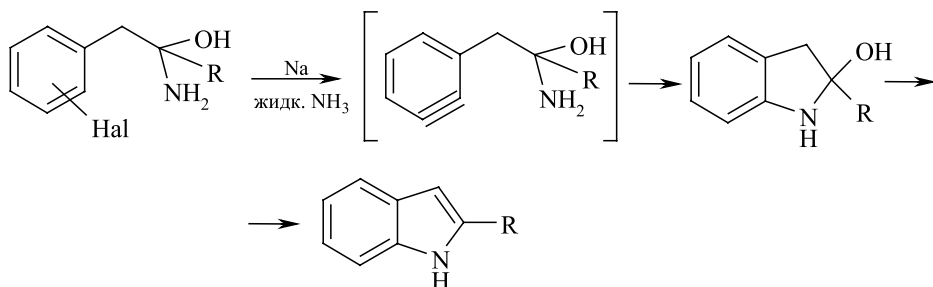
Внутримолекулярная реакция Ульмана

Метод включает катализируемое медью внутримолекулярное N-арилирование *орто*-галогененаминов в присутствии пролина в качестве лиганда [61]



Реакции, идущие по ариновому механизму

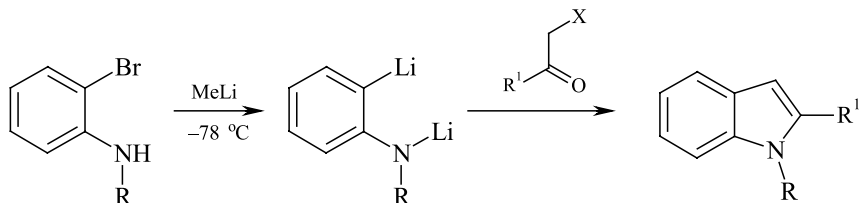
При действии сильных оснований замещенные β-(*о*- и *м*-галогенфенил)-β-гидроксиэтиламина образуют индолы по дегидробензольному механизму [62].



Доказательством дегидробензольного механизма служит возможность использования в качестве исходных соединений как *орто*-, так и *мета*-изомеров.

2.1.1.1.5. Образование связей $C_{(3)}-C_{(3a)}$ и $C_{(2)}-N$

Одновременное образование указанных связей предполагает стратегию циклоприсоединения, а именно [3 + 2]-циклоприсоединения бисэлектрофилов к биметаллическим производным, генерируемым из производных *o*-галогенанилинов:

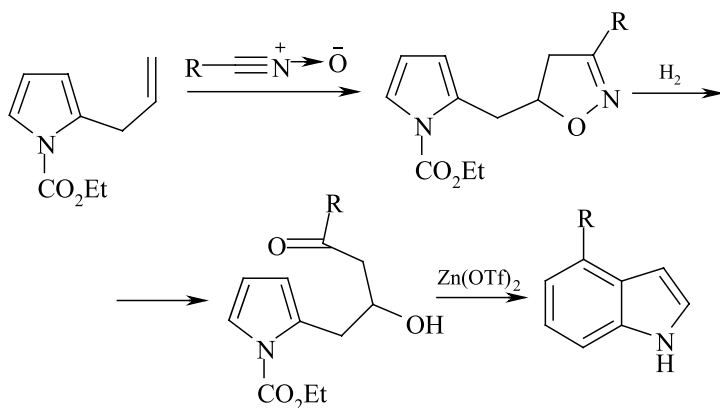


2.1.1.2. Аннелирование бензольного кольца к пиррольному

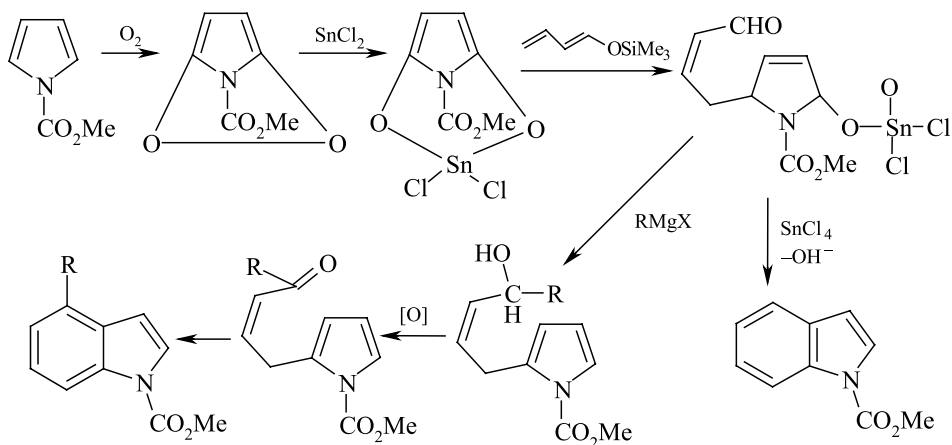
В синтезе индолов аннелирование бензольного кольца к пиррольному встречается редко. Это обусловлено, по-видимому, как меньшей доступностью необходимых пиррольных предшественников, так и значительной лабильностью производных пиррола.

Согласно этой стратегии, основной путь синтеза заключается в использовании пиррола, содержащего в α -положении четырехуглеродную боковую цепь, способную электрофильно атаковать β -положение пиррола. Можно привести несколько примеров таких синтезов.

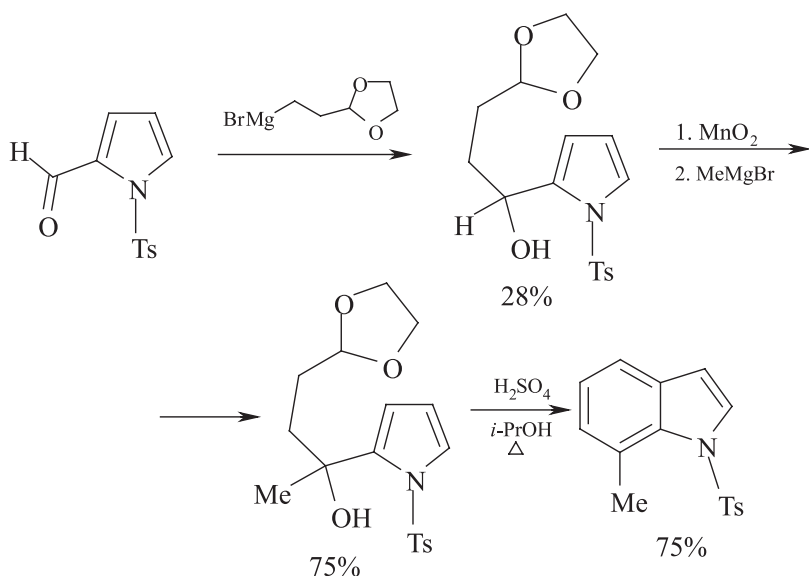
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксида к аллилпирролу приводит к образованию изоксазолина, гидрогенолиз которого дает β -гидроксикетон, циклизующийся в индол под действием трифлатов Zn или Mg с образованием связи $C_{(4)}-C_{(3a)}$ [63].



На основе N-метоксикарбонилпирролов можно получать как 4-H-, так и 4-R-индолы по следующей схеме:

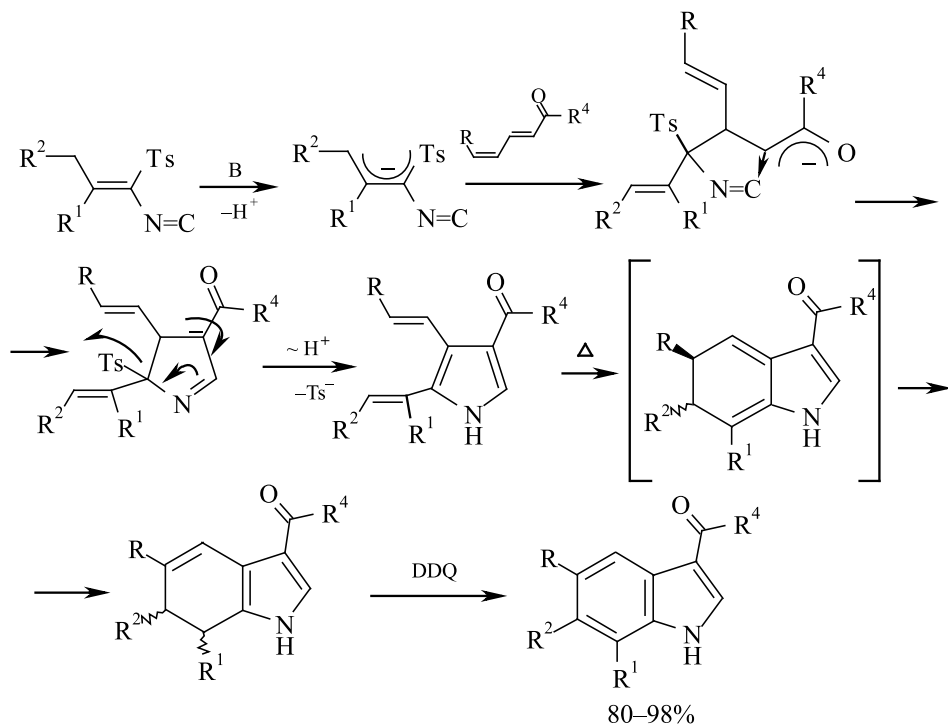


Для создания функционально замещенного четырехуглеродного фрагмента можно использовать реакцию ***N*-тозил-2-формилпиррола с реактивом Гриньяра**, полученным из ацетала β-бромпропионового альдегида по схеме:



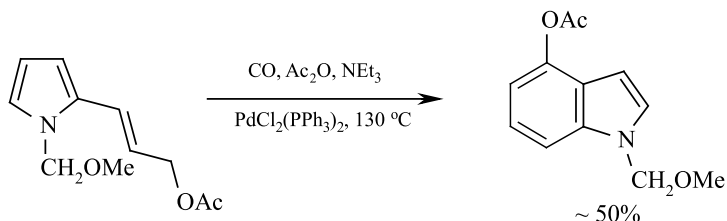
Синтез индолов электроциклическим замыканием бензольного кольца диалкенилпирролов

В разделе 1.1.4 («Образование связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$ ») при построении пиррольного цикла) был рассмотрен синтез пирролов из 1-тозилалкенилизотиоцианидов и акцепторов Михаэля. При определенном выборе заместителей возникает очень удобная модель для электроциклического замыкания бензольного фрагмента [64].



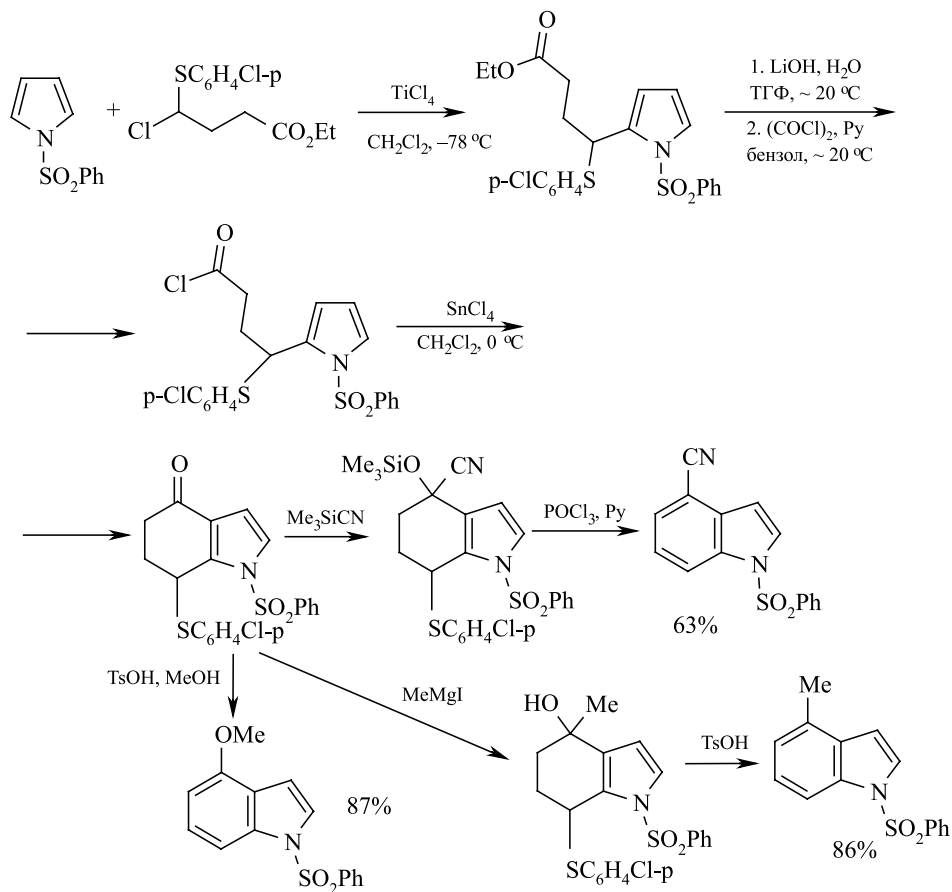
Циклокарбонилирование 2-(ацетоксипропил)пирролов

Аллилацетаты с пиррольным заместителем подвергаются каталитическому циклокарбонилированию, приводящему к аннелированию бензольного кольца к пиррольному [65]:

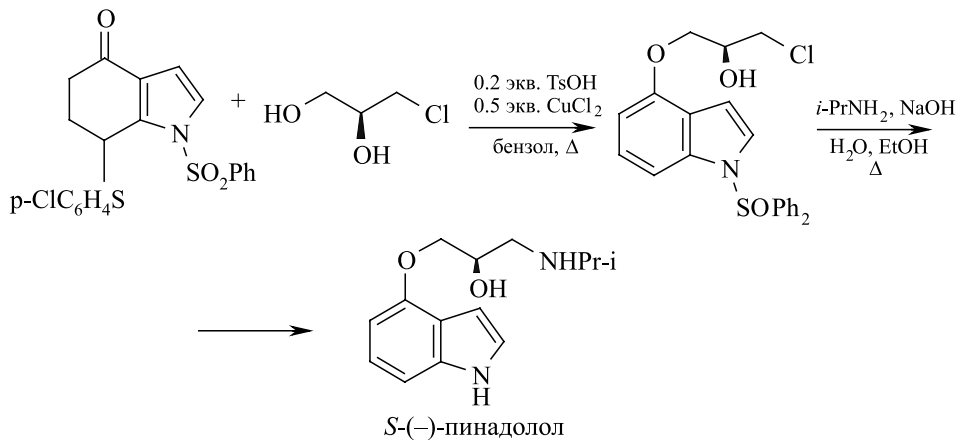


Взаимодействие бензотриазолильных производных пиррола с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями

В общем синтезе индолов анион, получаемый из бензотриазолильного производного, подвергается региоселективному 1,4-присоединению к различным α,β -ненасыщенным карбонильными соединениям с последующим катализируемым кислотами замыканием бензольного кольца с образованием связи $C_{(7)}-C_{(7a)}$ [66]:

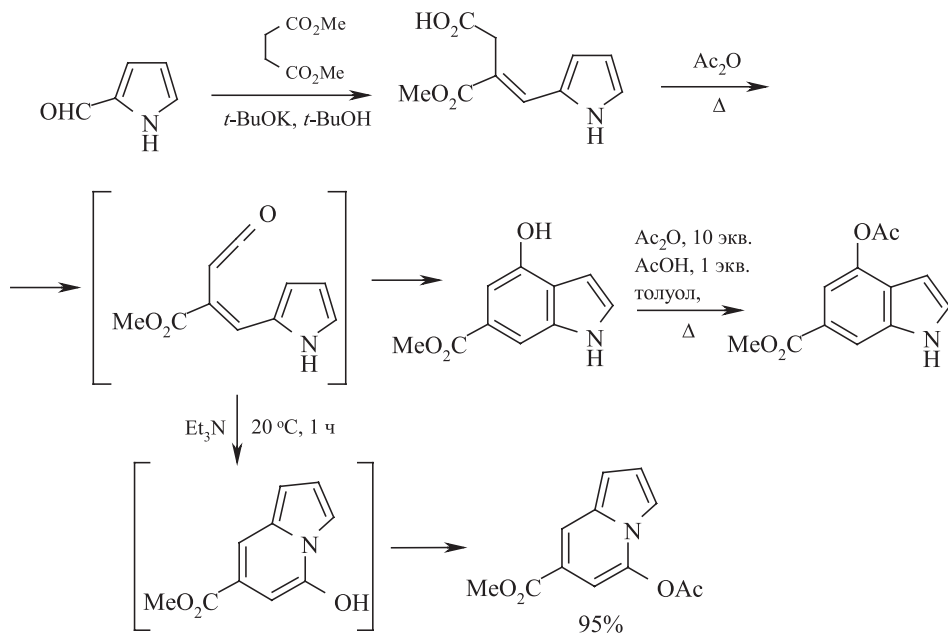


Метод был использован для синтеза антигипертензивного и антиаритмического препарата *S*-(-)-пинадолола:



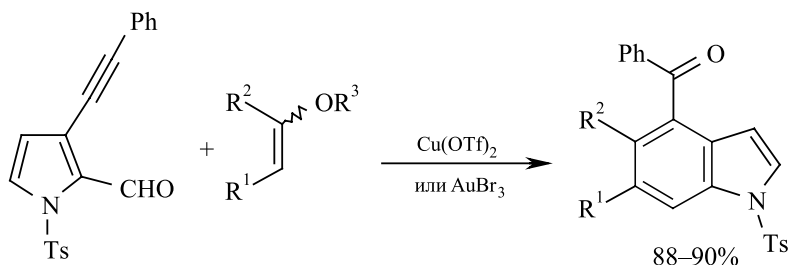
Синтез метилового эфира 4-гидроксииндол-6-карбоновой кислоты из пиррол-2-карбальдегида

Полуэфир неперелойной дикарбоновой кислоты получают конденсацией по Штроббе пиррол-2-альдегида с диметилсукцинатом в присутствии основания. Превращение в винилкетен происходит под действием уксусного ангидрида. В зависимости от условий реакции могут образовываться гидроксииндолы или индолизины. Логично, что в условиях основного катализа замыкание цикла идет с образованием N-пирролил-анион, а в условиях кислого катализа — по атому углерода пиррольного цикла [68].

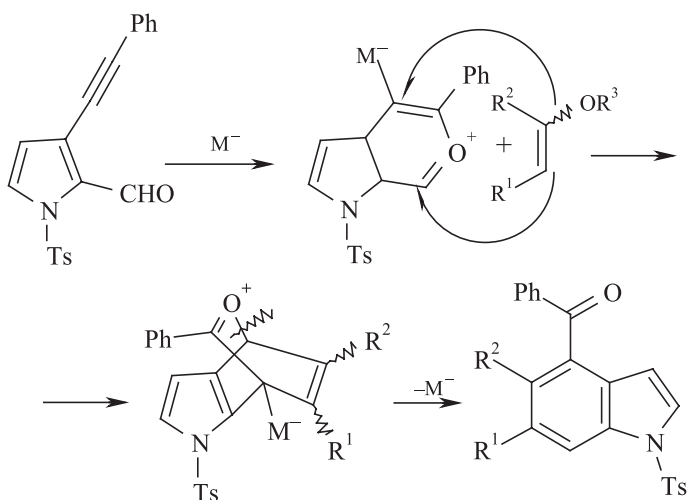


Катализируемое кислотами Льюиса [4+2]-бензаннелирование между ениальной единицей и енолами или эфирами енолов

Взаимодействие 3-этилпиррол-2-альдегида с енолами или эфирами енолов в присутствии трифлата меди или бромиды золота приводит к аннелированию бензольного кольца по механизму [4 + 2]-циклоприсоединения [69]:

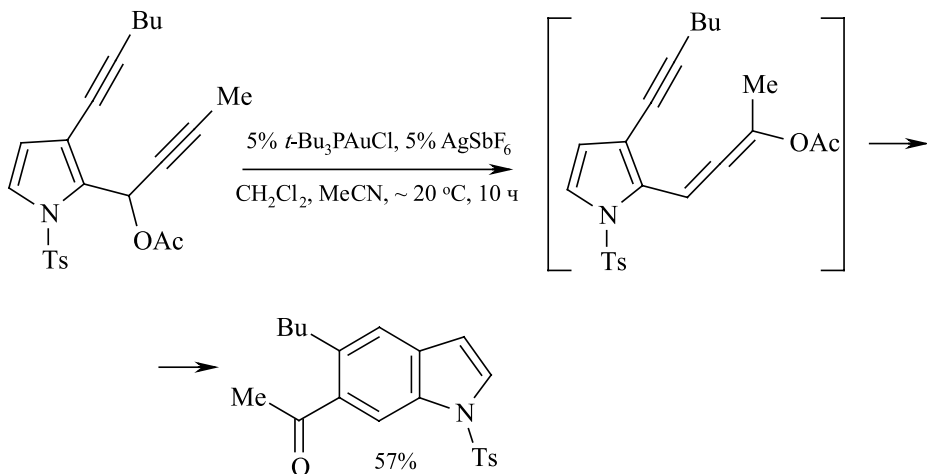


При этом предполагается следующий механизм:



Синтез кетонов индольного ряда с использованием катализируемой переходными металлами последовательности тандемных превращений

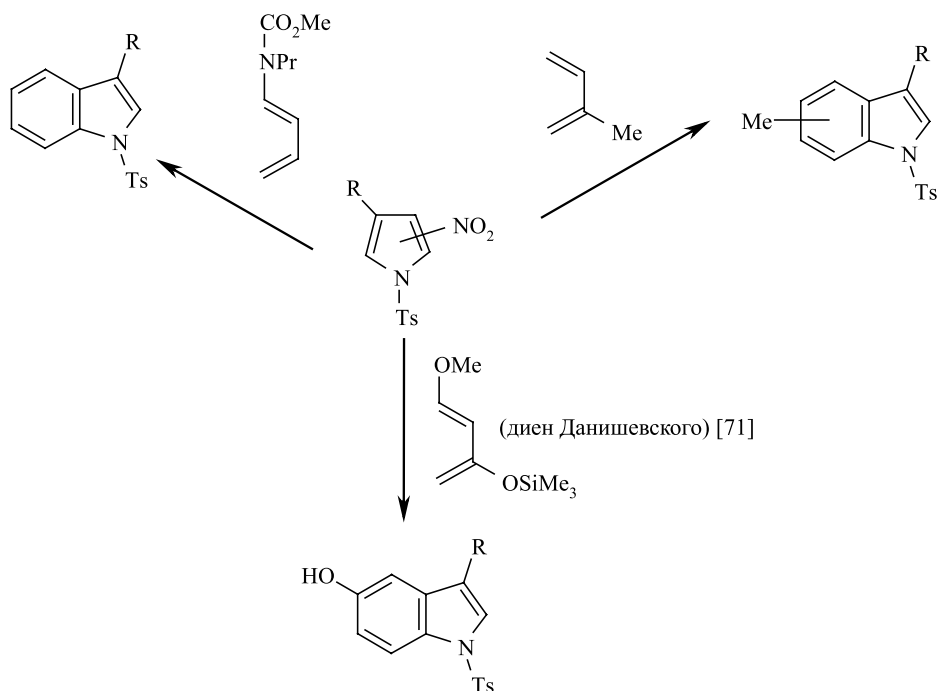
Для синтеза арилкетонов (индолов с ацильным заместителем в бензольном кольце) используют катализируемую переходными металлами циклизацию Мейерса–Саито, в которой необходимые ениновые аллены генерируются *in situ* путем металл-катализируемой сигматропной перегруппировки [70]:



Синтез индолов по реакции Дильса–Альдера из 2- или 3-нитропирролов с активированными диенами

Электроноакцепторные нитрогруппы в положениях 2 и 3 пиррольного цикла проявляют одинаковую реакционную способность, делая пиррол прекрасным диенофилом в реакции Дильса–Альдера с прямыми электронными требова-

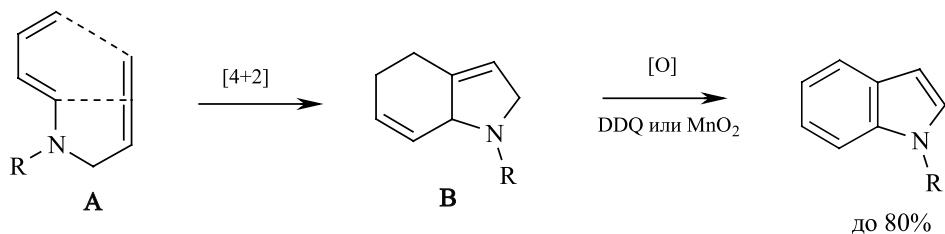
ниями. Легко происходящее термическое элиминирование азотистой кислоты при реакции циклоприсоединения, приводит к ароматизации аддукта с образованием индольного бицикла. Метод может быть использован для синтеза триптамина, серотонина, грамина и других индольных производных [72].



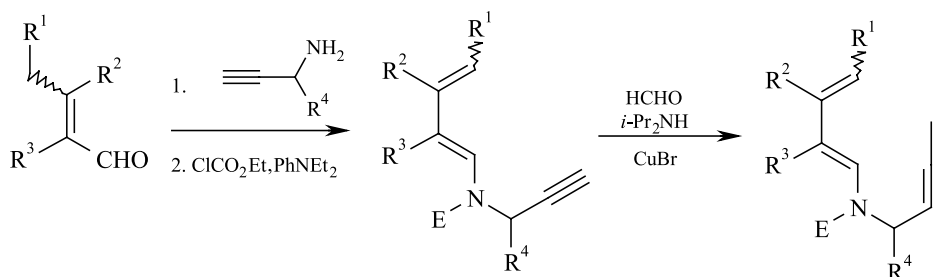
2.1.1.3. Одновременное образование бензольного и пиррольного колец

Внутримолекулярное алленовое [4+2]-циклоприсоединение

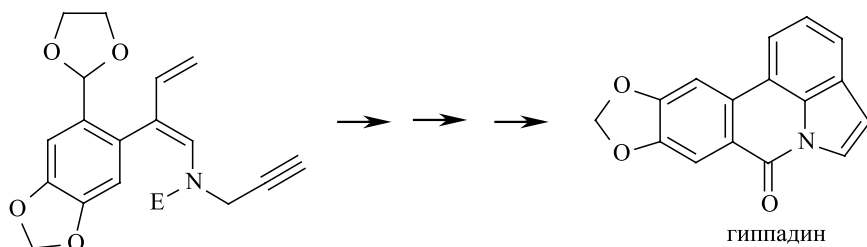
Метод основан на внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера алленового диенамина (**A**) и окислительном дегидрировании аддукта (**B**). Синтез характеризуется эффективным *one-step* конструированием тетрагидроиндольной системы с использованием стратегии внутримолекулярного циклоприсоединения аллена, определяющейся подходящей для эффективного π -перекрывания геометрией аллена [73–74]:



Алленовые интермедиаты **A** легко получают с почти количественным выходом из замещенных альдегидов и пропаргиламинов через образование диенаминов:

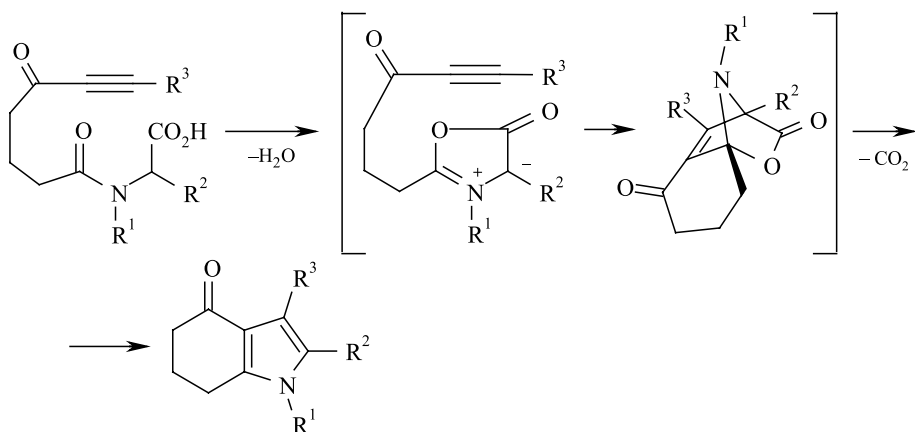


Этот метод был применен для полного синтеза пирролфенантридинового алкалоида гиппадина [74]:



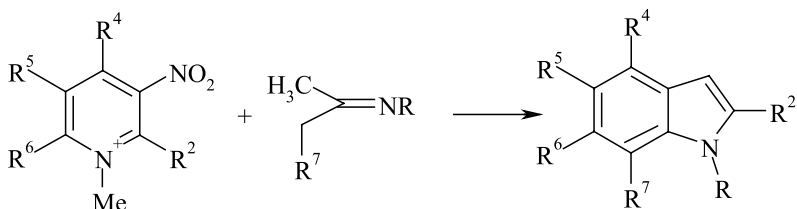
Синтез 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндолов с использованием нового метода внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения

Дегидративная циклизация ацилированных аминокислот приводит к образованию циклического 1,3-диполя, результатом внутримолекулярного взаимодействия которого с ацетиленовым дипольрофилом является одновременное образование пиррольного и гидрированного бензольного фрагментов [75]. Процесс сопровождается элиминированием CO_2 .



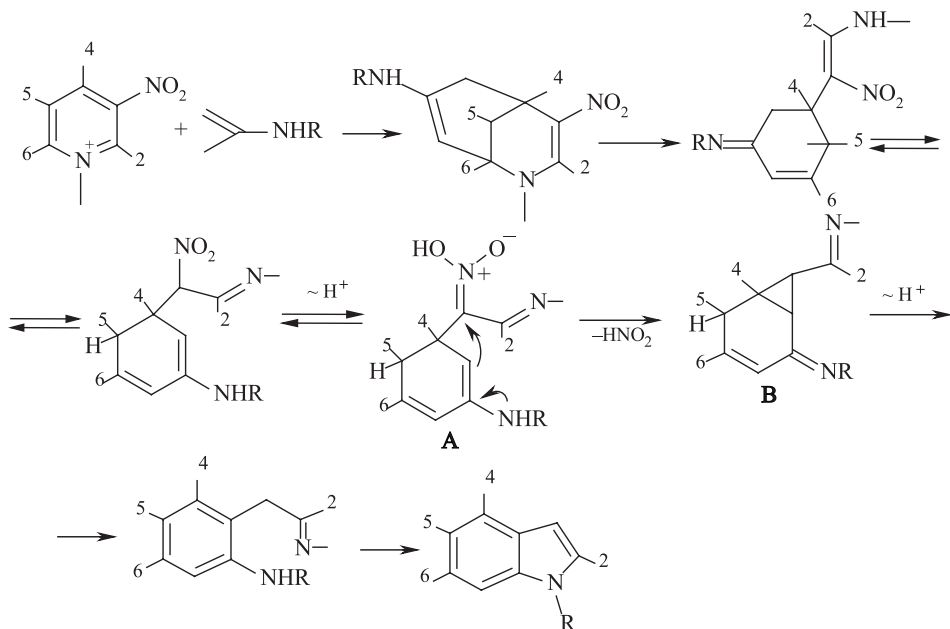
Трансформация солей 3-нитропиридиния под действием N-алкилкетиминов

В лаборатории биологически активных органических соединений (БАОС) химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова был открыт принципиально новый метод построения индольного бицикла — трансформация солей 3-нитропиридиния под действием **N-алкилкетиминов**. **Молекулярный дизайн** процесса можно изобразить следующим образом:

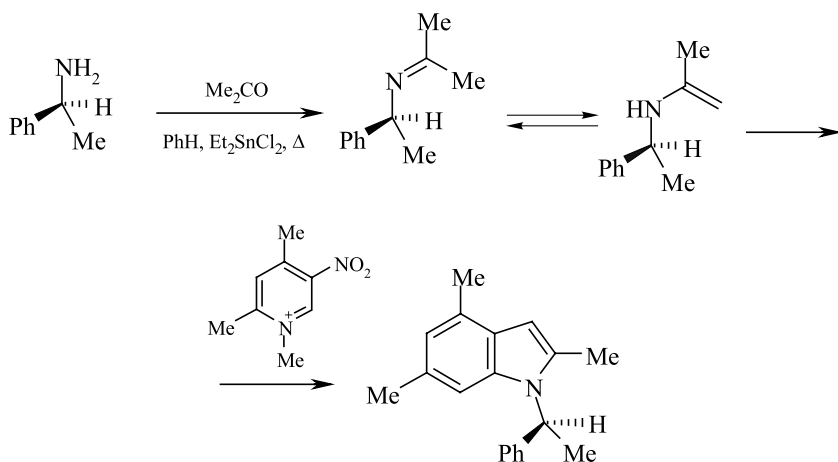


Реакция идет в очень мягких условиях (20 °С, ДМФА, 3–5 сут). Механизм можно представить формально как внедрение трехуглеродного фрагмента имина между фрагментами расщепляющегося катиона 3-нитропиридиния с элиминированием нитрогруппы.

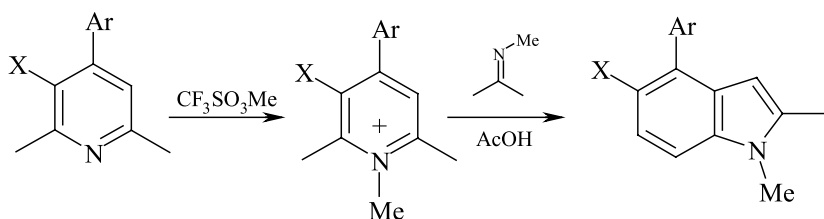
Схема процесса состоит из первоначального 4,6-*мета*-связывания бинуклеофильной енаминной формы кетимина с электрофильным пиридиновым ядром, последующего расщепления пиридинового кольца, ряда прототропных превращений, атаки β-положением енаминного фрагмента интермедиата **A** по атому углерода, связанному с нитрогруппой в ациформе с образованием бициклической структуры **B**, разрыва трехчленного цикла и образованием имина *о*-аминобензилкетона, который самопроизвольно циклизуется в индол [76].



В зависимости от строения исходных соединений выходы индолов могут достигать 90%. Этим методом синтезированы десятки индолов с различным числом, строением и расположением алкильных заместителей (в том числе и хиральных) [77].



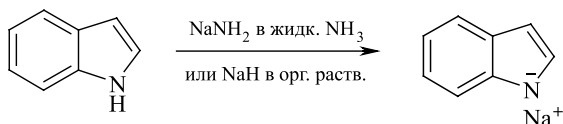
Метод распространен также на получение индолов, содержащих функциональные заместители в положении 5.



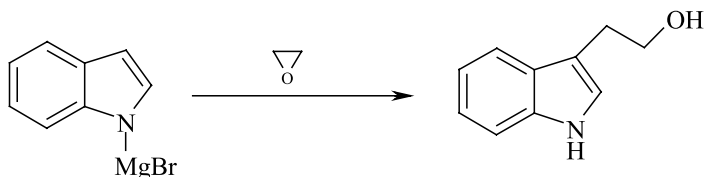
X	Ar	Выход индола, %
Cl	Ph	51
SPh	Ph	64
CN	Ph	42
Ac	3-NO ₂ C ₆ H ₄	15
COOEt	2-CF ₃ C ₆ H ₄	10
COOEt	4-BrC ₆ H ₄	88
COOEt	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	92
COOEt	2-фурил	61
COOEt	2-тиенил	68

2.1.2. Химические свойства индолов

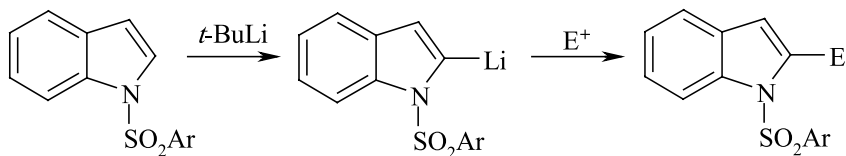
Индол — π -избыточная 10 π -электронная ароматическая система, которая включает неподеленную пару электронов атома азота. Индол — это слабая NH-кислота ($pK_a = 16,97$), способная образовывать металлические соли, например:



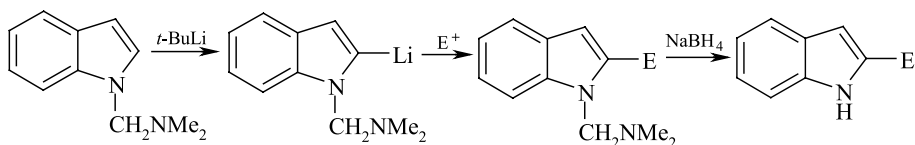
Соли Li, K и Mg образуются при взаимодействии индола с BuLi, *t*-BuOK и RMgX соответственно. Образующийся индолил-анион амбидентен и способен реагировать с электрофилами по атому азота или атому углерода в положении 3. Как и в случае пиррола, направление процесса в существенной степени определяется природой металла и условиями проведения реакции. Так, для ионных солей натрия и калия алкилирование идет по атому азота, особенно в случае жестких электрофилов. К такому же результату приводит использование диполярных апротонных растворителей, эффективно сольватирующих катион металла. Соли лития и магния алкилируются по положению 3, например:



N-Замещенные индолы селективно литируются по положению 2. Например, взаимодействие литированных 1-арилсульфониндолов (защитная сульфонильная группа может быть легко удалена) с электрофилами — это удобный метод получения 2-замещенных индолов:



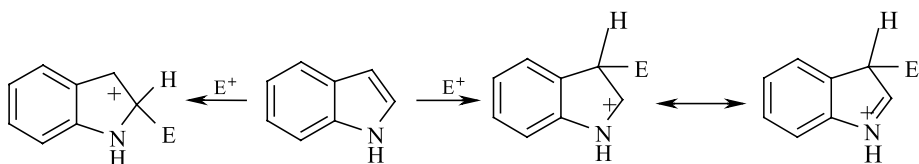
Удобной защитной группой служит также диметиламинометильный заместитель, который элиминируется при действии боргидрида натрия [78].



Реакции электрофильного замещения

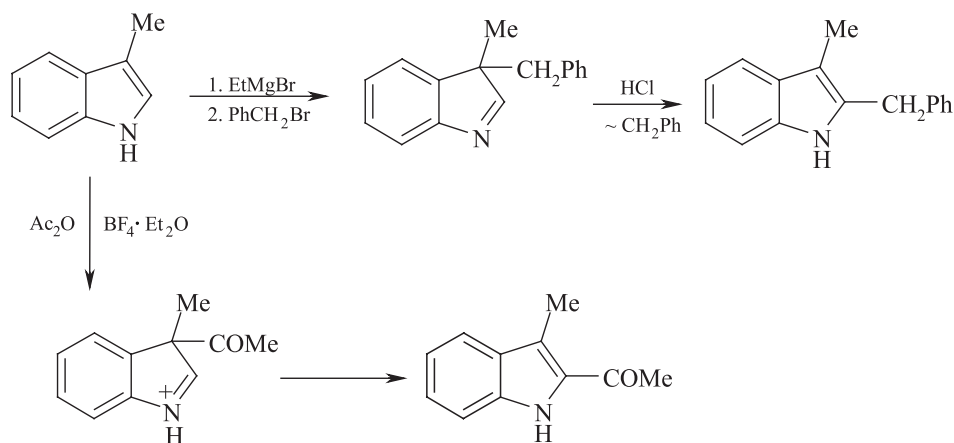
Аналогично пирролу индол ацидофобен, поэтому выбор условий электрофильного замещения требует тех же самых предосторожностей, что и в случае пиррола.

Существенным отличием от пиррола является ориентация электрофильного замещения в положение 3, что обусловлено более эффективной стабилизацией катиона, образующегося при атаке по положению 3 (при написании мезомерных формул следует учитывать лишь те, в которых не происходит нарушения ароматичности аннелированного бензольного кольца):



Катион, образующийся при атаке электрофилом по положению 3, эффективно стабилизирован с участием атома азота, тогда как для изомерного катиона невозможна стабилизация без нарушения ароматичности бензольного кольца. Коэффициенты ВЗМО на атоме $C_{(3)}$ выше, чем на атоме углерода $C_{(2)}$. Таким образом, пиррольный фрагмент индола приобретает ярко выраженный енаминный характер.

Если в положении 3 индола уже есть заместитель, электрофильное замещение носит более сложный характер: электрофильная атака идет в *inco*-положение к этому заместителю и последующая катализируемая кислотами миграция одного из заместителей в положение 2 позволяет восстановить ароматическую индольную структуру.



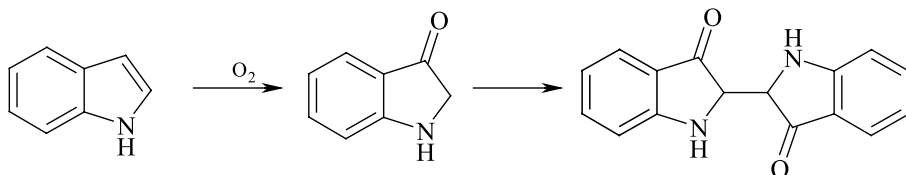
Реакции электрофильного замещения

Вступающая группа	Реагенты и условия
NO_2	PhCONO_2
Br	N-бромсукцинимид, CCl_4 , 80 °C
Cl	N-бромсукцинимид, MeOH , 20 °C
CHO	Me_2NCHO , POCl_3 , 25–30 °C
COMe	Ac_2O , нагревание
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$	$\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$, 0–20 °C
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMe}$	$\text{CH}_2=\text{CHCOMe}$, AcOH , Ac_2O , 100 °C
CH_2NMe_2	CH_2O , Me_2NH , AcOH , 20 °C
N=N-Ph	$\text{PhN}_2^+\text{Cl}^-$, водн. KOH , 0 °C
SO_3H	$\text{Py} \times \text{SO}_3$, нагревание

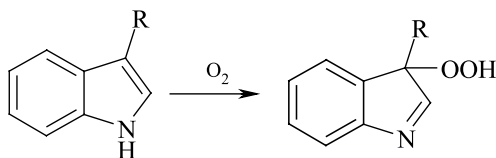
Для 2,3-дизамещенных индолов реакции электрофильного замещения идут по бензольному кольцу.

Окисление

Индол легко окисляется кислородом воздуха с образованием индоксила, который способен к радикальной изомеризации — именно этим обусловлена неустойчивость индолов на воздухе.

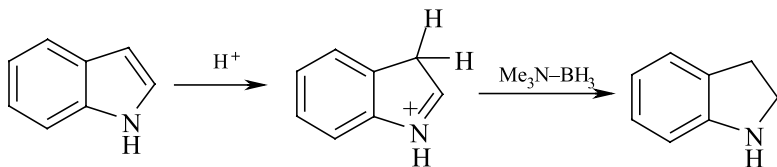


3-Замещенные индолы при окислении образуют пероксиды:

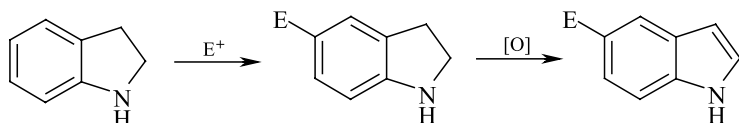


Восстановление

Индол можно избирательно восстанавливать как по 5-членному, так и по 6-членному циклу. Для синтетических целей наибольший интерес представляет восстановление пиррольного кольца, которое можно осуществить гидридами металлов в кислой среде (с промежуточным образованием катиона) или каталитически. В современном варианте гидридного восстановления используется комплексный восстановитель $\text{Me}_3\text{N-BH}_3$.

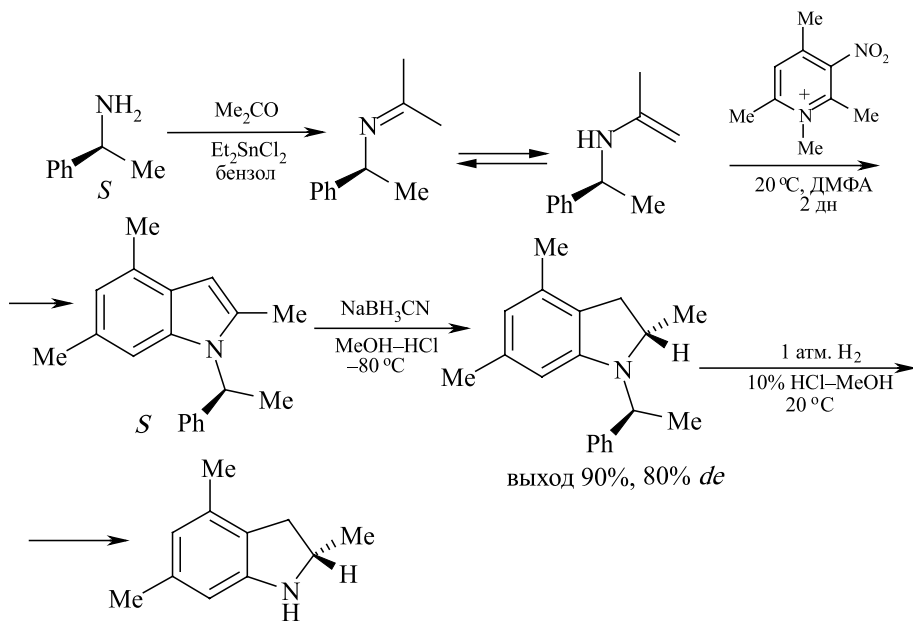


Образующийся индолин используют согласно методу Терентьева–Преображенской для селективного введения в положение 5 электрофильных заместителей по следующей схеме:



Поскольку индолин является по существу алкиланилином, реакции электрофильного замещения идут в *para*-положение к атому азота (возможно также образование небольших количеств *орто*-изомера). Последующая окислительная ароматизация позволяет достаточно селективно получать 5-замещенные индолы, чаще всего используют хлоранил (дихлордихинонимин) в качестве окислителя.

Восстановление индолов в индолины нашло еще одно интересное применение. В наших работах по трансформации солей 3-нитропиридиния в индолы было установлено, что источником заместителя у индольного атома азота служит кетимин, что позволило предложить на основе этой общей схемы новый подход к синтезу индолов с хиральным заместителем у атома азота при использовании ацетониминов хиральных аминов и далее диастереоселективного восстановления таких индолов в индолины [76].



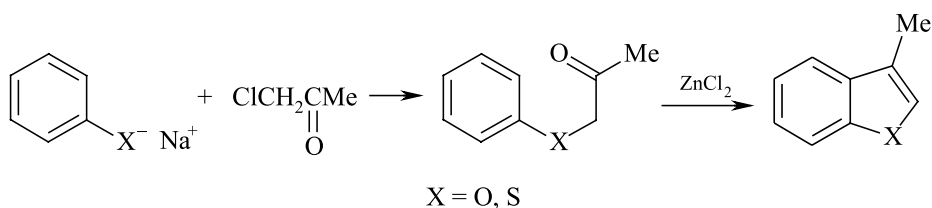
2.2. Бензофураны и бензотиофены

2.2.1. Общие методы синтеза

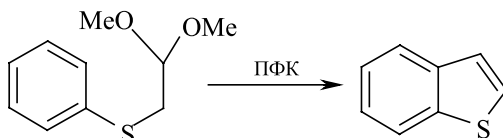
2.2.1.1. Образование связи $C_{(3)}-C_{(3a)}$

Циклизация α -фенокси- или α -тиофеноксикарбонильных соединений в условиях реакции Фриделя–Крафтса

Алкилирование натриевых солей фенолов и тиофенолов α -галогенкарбонильными соединениями приводит к α -фенокси- или α -тиофенокси-производным, которые затем циклизуются в присутствии кислот Льюиса [79]:

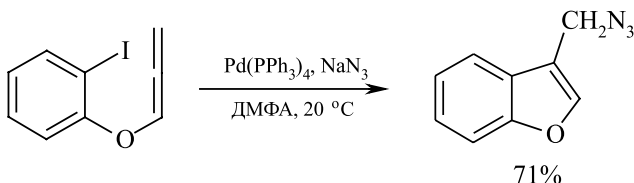


При действии ПФК на соответствующие ацетали образуются 2,3-незамещенные бензотиофены.



Получение бензофуранов циклизацией О-алленил-*о*-иодфенолов

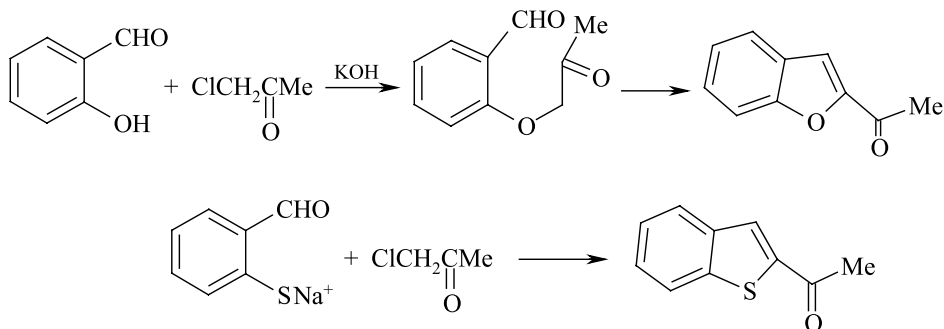
Циклизация О-алленил-*о*-иодфенолов, катализируемая нульвалентным палладием, приводит к образованию промежуточных неустойчивых соединений, которые можно зафиксировать в виде азидов [80]:



2.2.1.2. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$

Внутримолекулярная альдольная конденсация или конденсация Кляйзена замещенных альдегидов и кетонов

Бензотиофены и бензофураны строятся из *орто*-замещенных бензолов по типу альдольной конденсации или конденсации Кляйзена:

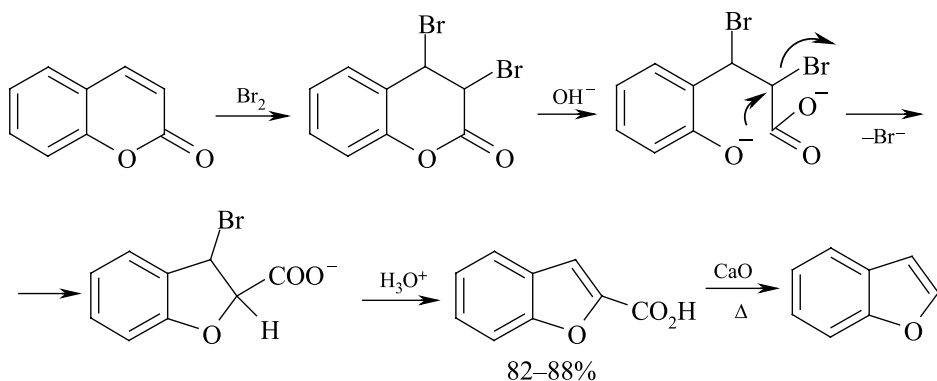


2.2.2. Специфические методы синтеза

Синтез бензофуранов из производных кумарина (образование связи C–O)

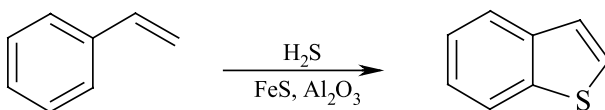
Синтез бензофуранов из кумарина предполагает следующую последовательность стадий:

- 1) присоединение брома по двойной связи,
- 2) раскрытие лактонного цикла под действием щелочи,
- 3) рециклизация с образованием связи C–O.



Промышленный метод получения бензотиофена — каталитическая термическая циклизация стирола в присутствии H_2S

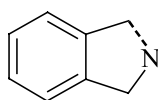
Термическая циклизация стирола в присутствии сероводорода в бензотиофены идет при использовании в качестве катализатора сульфида железа и оксида алюминия:



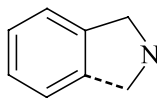
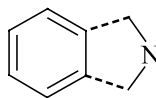
2.3. Изоиндолы [81]

2.3.1. Построение пиррольного кольца

При построении пиррольного кольца изоиндолов возможно образование следующих связей:



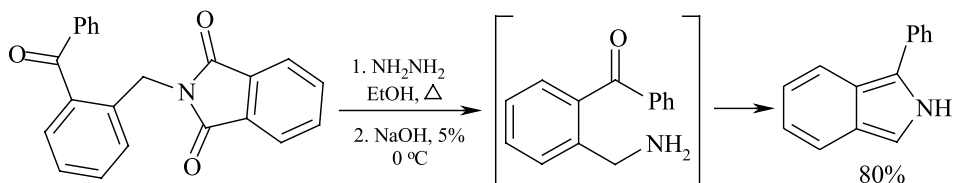
C-N

 $C_{(1)}-C_{(1a)}$  $C_{(1)}-C_{(1a)} + C_{(3)}-C_{(3a)}$

2.3.1.1. Образование связи C-N

Синтез изоиндолов из *o*-ароилбензиламинов

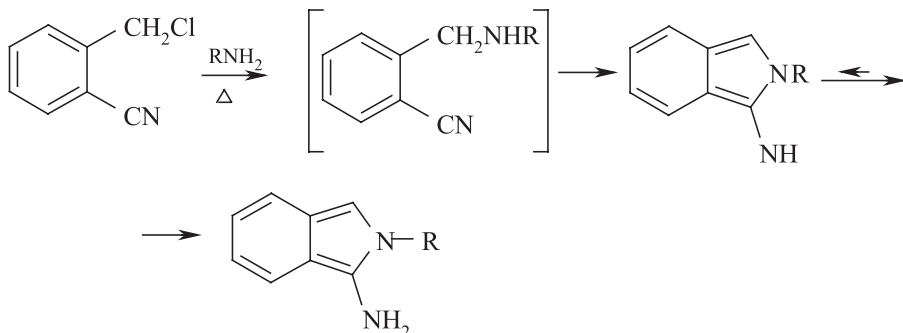
1-Арилизоиндолы образуются с хорошими выходами из бензофенонов через бензиламины, защищенные фталоильной группой. Такие соединения образуются при амидометилировании бензофенонов. Сами бензиламины в свободном виде не выделяют, они образуются *in situ* в процессе реакции.



Удаление фталоильной защиты, как и всегда, осуществляется поэтапно — сначала действием гидразина, а затем разбавленной водной щелочью. Дальнейшая циклизация идет самопроизвольно.

Синтез из *o*-хлорметилбензонитрила

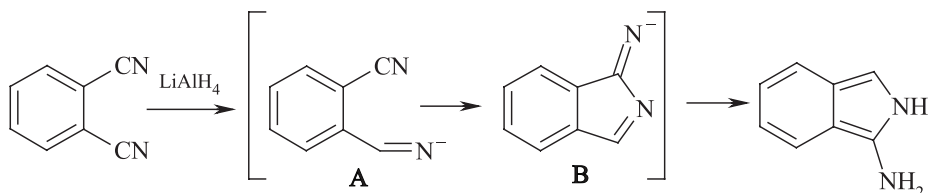
При действии первичных аминов на *o*-хлорметилбензонитрил при нагревании образуются 1-иминоизоиндолы, находящиеся в равновесии с аминотормой (с преобладанием аминотормы).



Процесс можно представить как нуклеофильное замещение бензильного атома хлора аминогруппой с последующей атакой вторичным амином нитрильной группы.

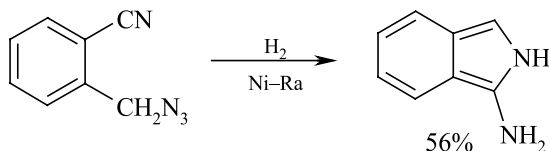
Восстановительная конденсация *о*-фталодинитрила

Восстановительная конденсация *о*-фталодинитрила двукратным избытком алюмогидрида лития также приводит к образованию 1-аминоизоиндолов:



Предполагаемый механизм включает атаку цианогруппы иминогруппой интермедиата **A** с образованием амидин-аниона **B**, который подобно шиффовым основаниям легко восстанавливается в конечный 1-аминоизоиндол.

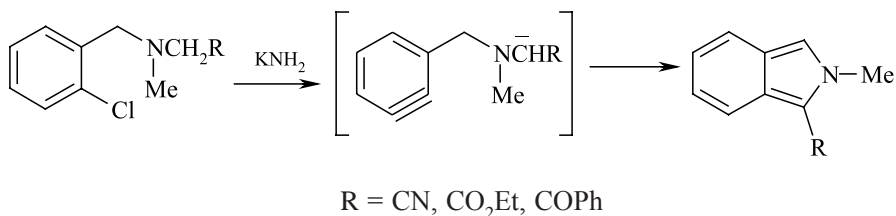
К аналогичному результату приводит восстановление *о*-цианобензилазида водородом над никелем Ренея.



2.3.1.2. Образование связи $\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(1a)}$

Внутримолекулярная ариновая циклизация замещенных *о*-галогенбензиламинов

Дегидробензольная структура генерируется из подходящего *орто*-замещенного галогенбензола под действием сильного основания. Удобными субстратами могут служить замещенные *о*-галогенбензиламины:



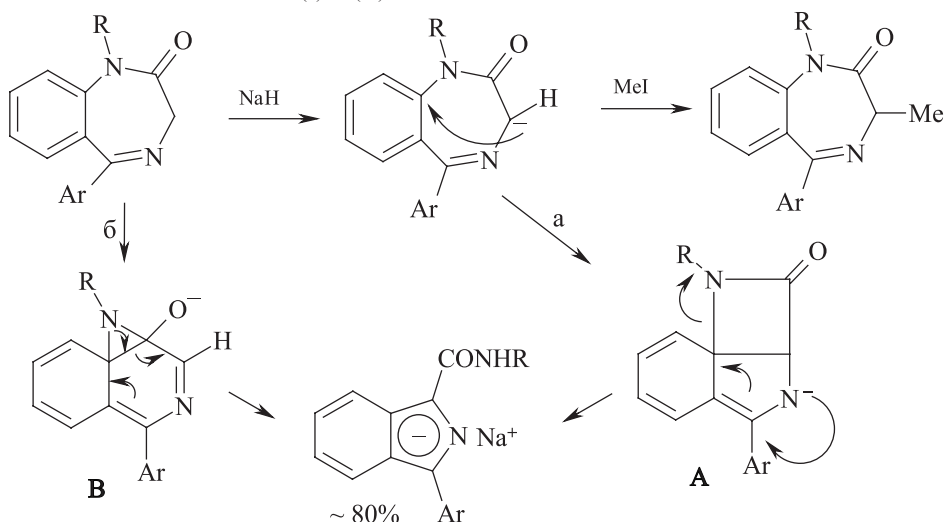
Заместитель R в силу своего электроотрицательного характера создает достаточную СН-кислотность соседней метиленовой группы, чтобы под действием сильного основания мог образовываться C -нуклеофил. Однако реакция идет с очень низким выходом и представляет чисто теоретический интерес.

Изомеризация [1,4]бензодиазепинонов

Рециклизацию бензоазепинонов под действием гидрида натрия можно представить двумя путями:

а) отрыв гидридом натрия протона из α -положения к карбонильной группе, внутримолекулярная *ipso*-атака анионом бензольного кольца с образованием трициклического интермедиата **A**, раскрытие которого приводит к натриевым солям 1-карбамоил-3-арилизоиндолов, при гидролизе которых образуются изоиндолы,

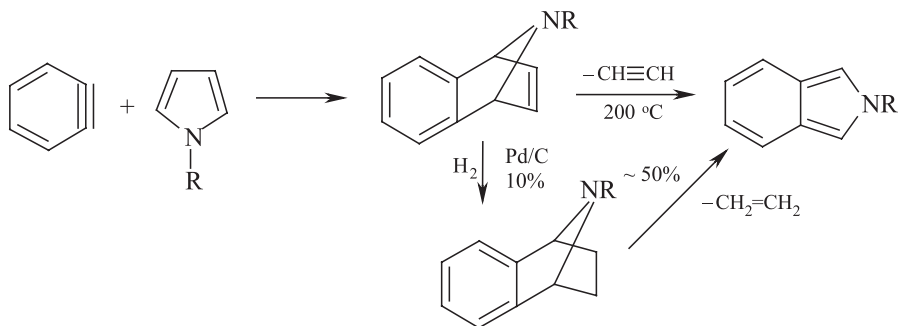
б) внутримолекулярная атака атомом азота карбамидной группы с образованием азиридинового интермедиата **B**, раскрытие трехчленного цикла и образование новой связи $C_{(1)}-C_{(1a)}$.



Аргументом в пользу реализации пути а служит фиксация аниона **A** при добавлении в реакционную смесь иодистого метила с образованием 3-метилбензодиазепинона.

2.3.1.3. Образование связей $C_{(1)}-C_{(1a)}$ и $C_{(3)}-C_{(3a)}$

Термолиз 7-азабицикло[4.1.0]гептадиена, получаемого по реакции Дильса–Альдера диеновой системы пиррола с дегидробензолом, приводит к изоиндолу:

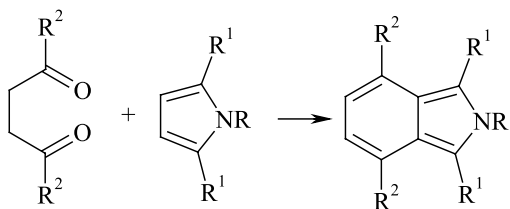


Оказалось, что элиминирование этилена происходит легче, чем ацетилена, поэтому норборнадиены предварительно гидрируют, а затем подвергают термолизу.

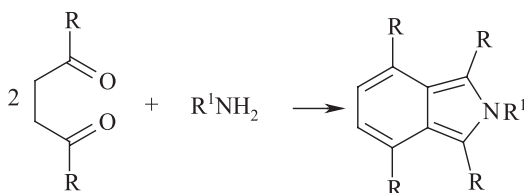
2.3.2. Построение бензольного кольца

Конденсация 1,4-дикетонов с пирролами или аминами

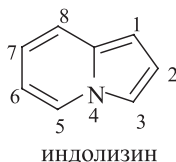
Конденсация γ -дикетонов с пирролами приводит к формированию бензольного кольца:



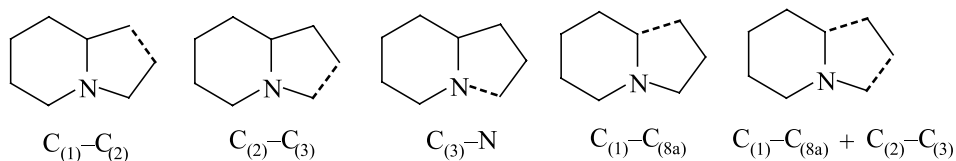
Известно, что 1,4-дикетоны с аминами образуют пирролы (синтез Паалы–Кнорра). Поэтому реакция может быть модифицирована — при взаимодействии 2 моль дикетона с амином пирролы образуются *in situ*:



2.4. Индолизины



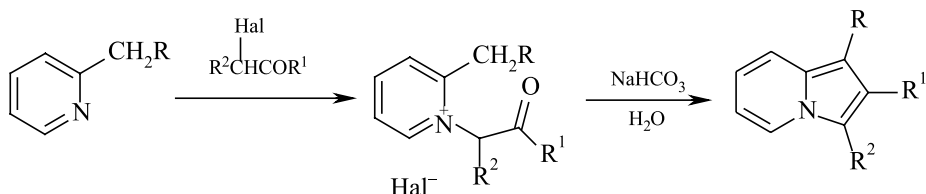
Типы образующихся связей:



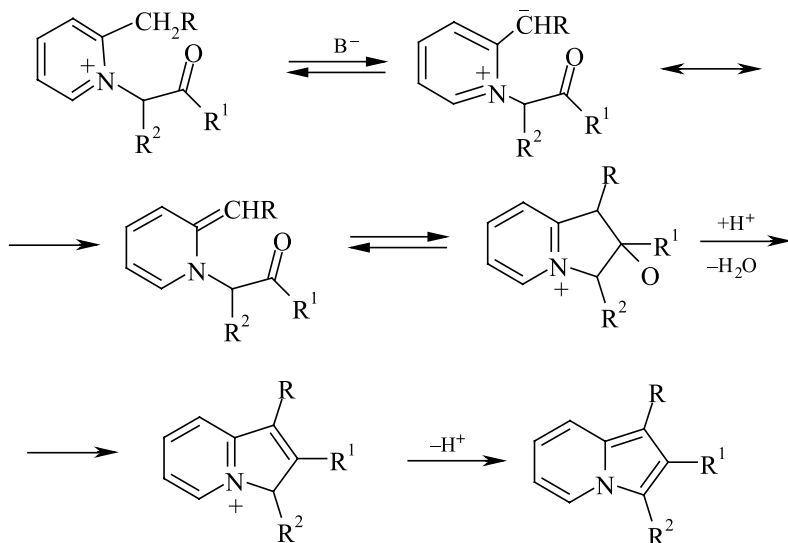
2.4.1. Образование связи C₍₁₎–C₍₂₎

Реакция Чичибабина — получение индолизинов внутримолекулярной циклизацией солей N-β-оксоалкилпиридиния

Процесс заключается в первоначальной кватернизации 2-алкилпиридинов α-галогенкетонами с последующей обработкой основаниями:



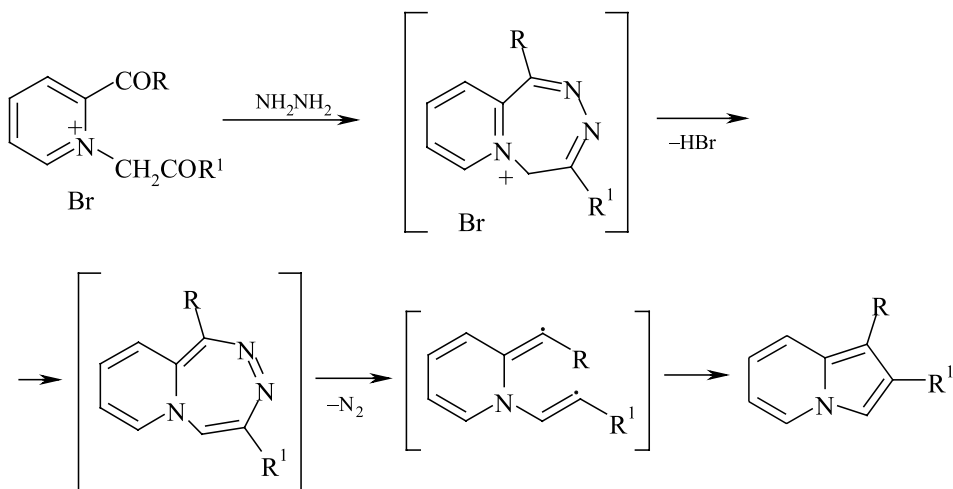
Полагают, что образование индолизинов проходит через стадию конденсации 1,3-цвиттер-ионов, получающихся при обработке солей пиридиния основаниями:



Образование цвиттер-ионов облегчается, если заместитель **R** обладает акцепторными свойствами. Циклизация ильда протекает внутримолекулярно как альдольная конденсация с отщеплением воды от образовавшегося бетаина. Необратимое депротонирование катиона 3Н-индолизиния приводит к образованию замещенных индолизинов [82].

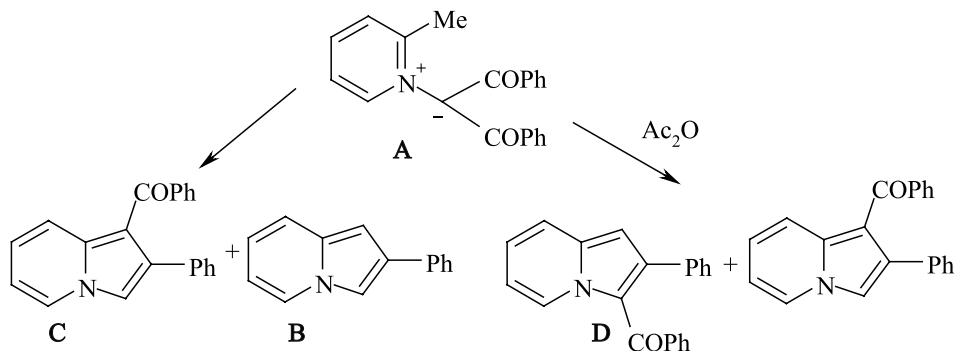
Циклизация солей 1-(β-оксоалкил)-2-ацилпиридиния

Под действием гидразина соли 1-(β-оксоалкил)-2-ацилпиридиния образуют циклические азины, которые при депротонировании изомеризуются в диазосоединения, легко элиминирующие молекулу азота. В образовавшемся при этом бирадикале происходит замыкание связи C₍₁₎–C₍₂₎ [83].

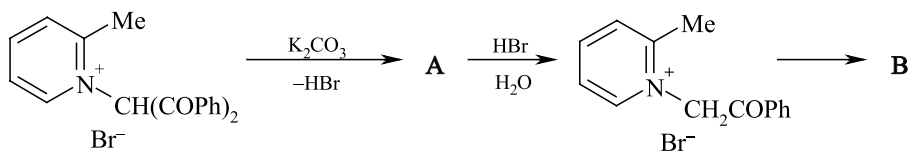


Внутримолекулярная циклизация 2-метилпиридинийдibenзоилметилида

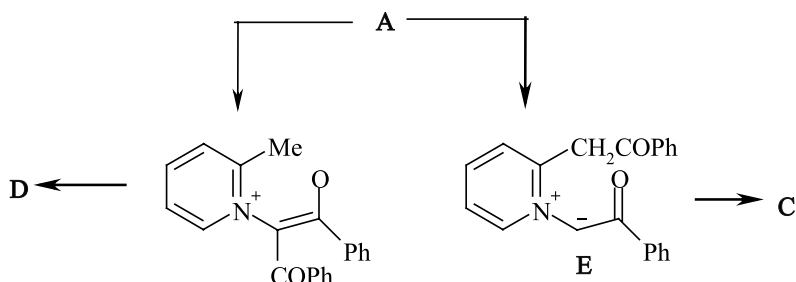
Направление внутримолекулярной циклизации устойчивого 2-метилпиридинийдibenзоилметилида в существенной степени зависит от условий проведения реакции. Так, при кратковременном нагревании в формамиде с количественным выходом образуется 2-фенилиндозин. При длительном нагревании основным продуктом реакции является 1-бензоил-2-фенилиндозин. Кипячение в уксусном ангидриде приводит к образованию смеси 3-бензоил- и 1-бензоил-2-фенилиндозинов в соотношении 2 : 1 [82, 84].



Образование неацилированного индолизина **B** можно объяснить тем, что под действием HBr, выделяющегося при образовании илida **A** из соли пиридиния, происходит его частичное дезацилирование:



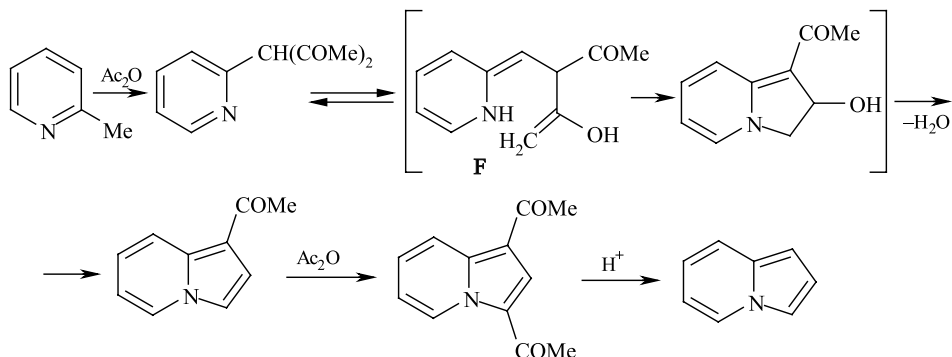
Возможность образования изомерных бензоиндолизинов обусловлена внутримолекулярной перегруппировкой дибензоилметилда **A** в бензиолметилд **E**.



Циклизация самого илida **A** приводит к 3-бензоиндолизину **D**, тогда как перегруппированный интермедиат **E** циклизуется в индолизин **C**.

Метод Штольца — синтез индолизинов из α -пиколлина и ангидридов кислот (сопровождается образованием связи $\text{C}_{(3)}-\text{N}$)

СН-кислотная метильная группа в пиридиновом ядре способна подвергаться бисацилированию ангидридами кислот. В таутомерной енольной форме **F** аминогруппа пиридинового ядра, присоединяясь по Михаэлю к двойной связи енола, замыкает пиррольное кольцо. В избытке ангидрида возможно дальнейшее ацилирование по положению 3 индолизина [85, 86].

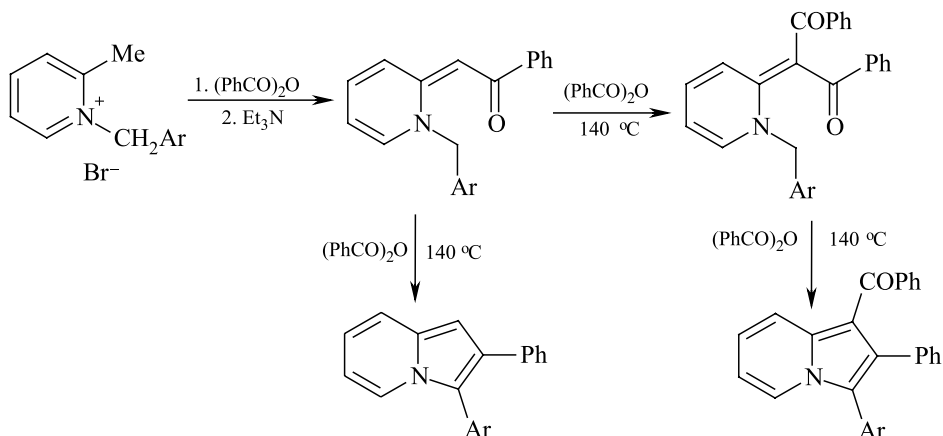


Ацетильные группы в положениях 1 и 3 легко элиминируются в кислой среде, что дает возможность получения незамещенного индолизина.

2.4.2. Образование связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$

Синтез из солей 1-бензил-2-алкилпиридиния при последовательной обработке ангидридами кислот и основаниями

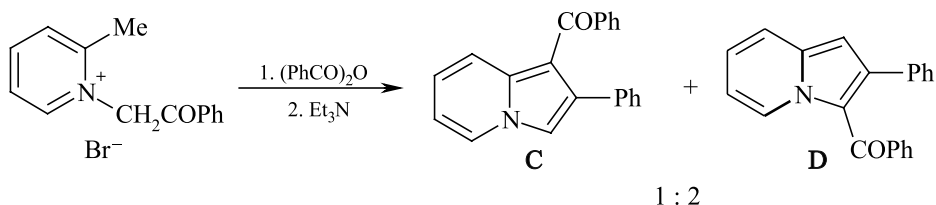
Моноацилирование солей 1-бензил-2-алкилпиридиния с последующей обработкой основаниями ведет к 2-*R*-3-арилндолизинам, тогда как при циклизации бисацильных производных образуются 1-ацилиндолизины.



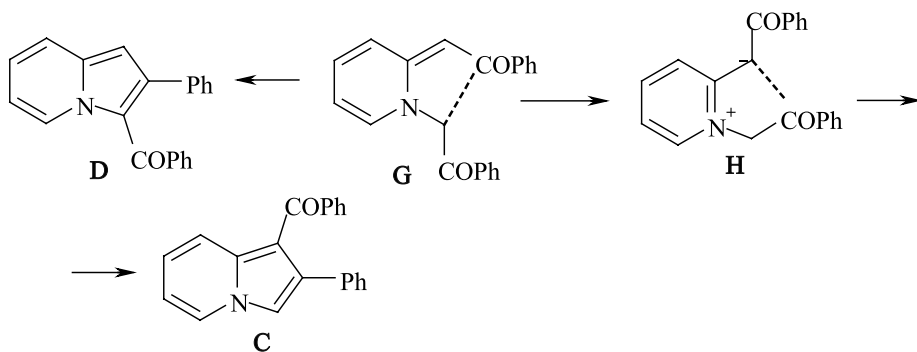
2.4.3. Конкурентное образование связей $\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$ или $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$ при обработке солей N-β-оксоалкил-2-алкилпиридиния ангидридами кислот в присутствии оснований

Метод объединяет два способа:

- 1) обработку основаниями солей 1-(β-оксоалкил)-2-алкилпиридиния,
- 2) действие на соли 1-бензилпиридиния ангидридами кислот.

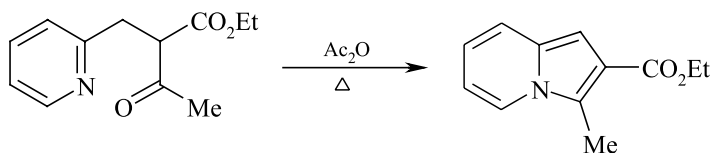


По-видимому, 2-фенил-3-бензоиндоллизин (**D**) образуется непосредственно из метинового производного **G** (образование связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$), а 2-фенил-1-бензоиндоллизин (**C**) из промежуточного цвиттер-иона **H** (образование связи $\text{C}_{(1)}-\text{C}_{(2)}$).

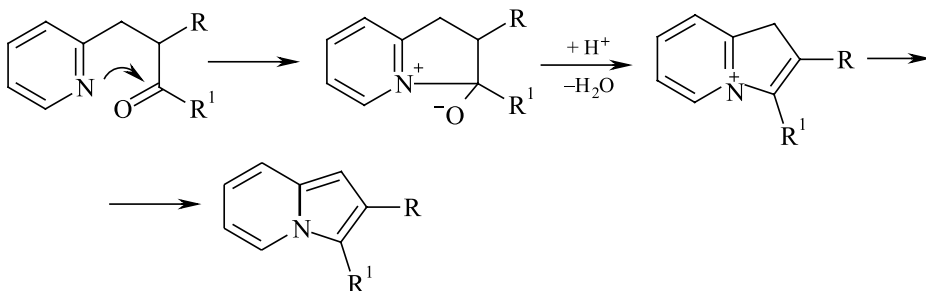


2.4.4. Образование связи C₍₃₎–N

Циклизация 2-(γ-оксоалкил)пиридинов

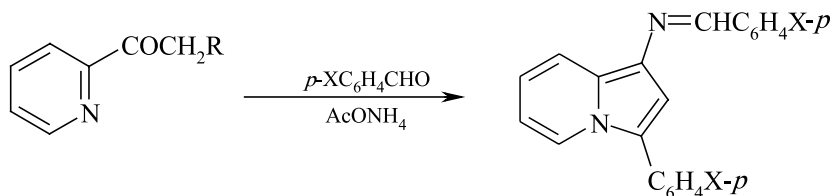


Исходные 2-(γ-оксоалкил)пиридины получают из 2-бромметилпиридина и натриевых производных 1,3-дикарбонильных соединений (ацетоуксусный или малоновый эфир, ацетилацетон). Циклизация идет при кратковременном нагревании с уксусным ангидридом. Процесс начинается с нуклеофильной атаки атомом азота по карбонильной группе боковой цепи, что приводит к образованию бетаина, который в кислой среде теряет воду, а затем депротонируется в 2,3-дизамещенный индолизин.

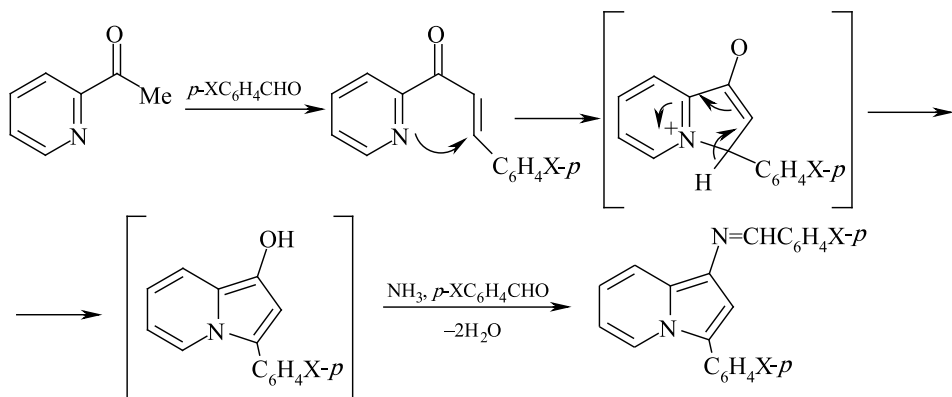


Циклизация 2-циннамоилпиридинов

При нагревании 2-ацилпиридинов с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония с выходами до 50% образуются азометины индолизинового ряда – производные 1-аминоиндолизина:

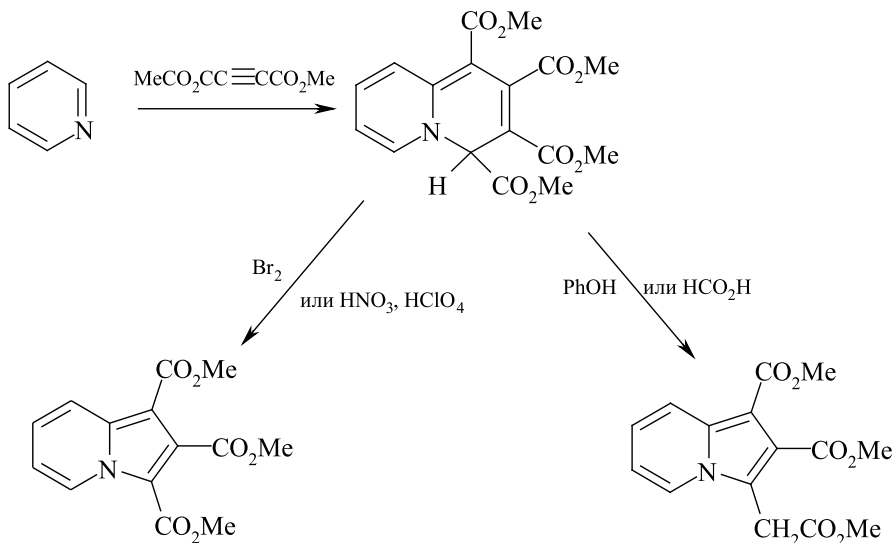


Первой стадией реакции является кротоновая конденсация 2-ацилпиридина с ароматическим альдегидом, в результате которой образуется 2-циннамоилпиридин. Внутримолекулярная циклизация его приводит к образованию 3-арил-1-гидроксииндолизина. При взаимодействии последнего с аммиаком гидроксигруппа замещается на аминогруппу, затем 1-аминоиндолизин образует азометин с избытком ароматического альдегида.

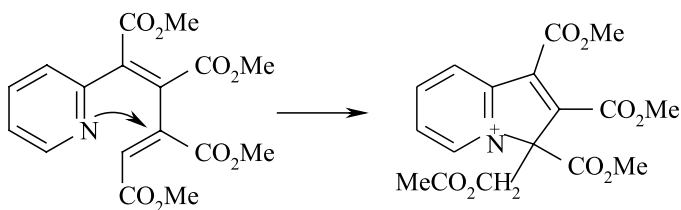


Рециклизация 4Н-хиназолинов

Эфир 1,2,3,4-тетракарбоновой кислоты 4Н-хиназолина образуется при реакции пиридина с ацетилендикарбоновым эфиром:



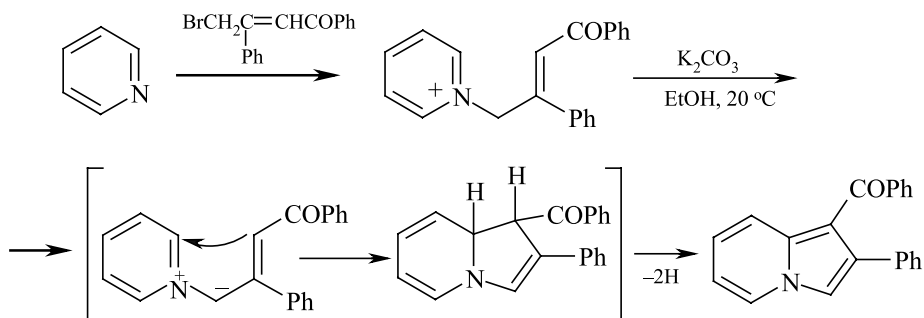
При обработке тетраэфира бромом с последующим гидролизом или при окислении разбавленными HNO_3 , HClO_4 , или при облучении (выход низкий) образуется триметилый эфир 1,2,3-индолизинтрикарбоновой кислоты. При нагревании с фенолом или с муравьиной кислотой образуется также 1,2-диметоксикарбонил-3-метоксикарбонилметилиндолизин. По-видимому, раскрытие 4Н-хинозолинового цикла приводит к замещенному α -пиридил-бутadienu, который циклизуется с образованием интермедиата, способного для ароматизации элиминировать ту или иную группу.



2.4.5. Образование связи $C_{(1)}-C_{(8a)}$

Циклизация солей пиридиния, образующихся при использовании в качестве кватернизирующего агента 4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-она (внутримолекулярная циклизация илидов)

При обработке основанием пиридиниевой соли, образующейся за счет кватернизации 4-бром-1,3-дифенил-2-бутен-1-оном, получается неопределенный илид, способный нуклеофильно атаковать положение 2 пиридиниевой соли β -положением стабилизированного аллильного аниона:



Окисление промежуточно образующегося дигидропроизводного приводит к 1-бензоил-2-фенилиндолизу.

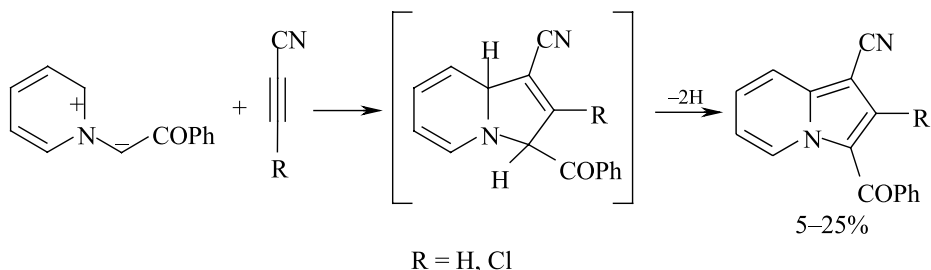
2.4.6. Образование связей $C_{(1)}-C_{(8a)}$ и $C_{(2)}-C_{(3)}$

1,3-Диполярное циклоприсоединение ацетиленов к фенацилпиридинийилиду

Одновременное образование связей $C_{(1)}-C_{(8a)}$ и $C_{(2)}-C_{(3)}$ предполагает использование процессов циклоприсоединения. Учитывая способность солей 1-(β -оксоалкил)пиридиния легко образовывать илиды, наиболее удобным для этих целей следует считать реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с подходящими диполярофилами. Например, фенацилпиридинийилид можно представить в виде 1,3-диполя:

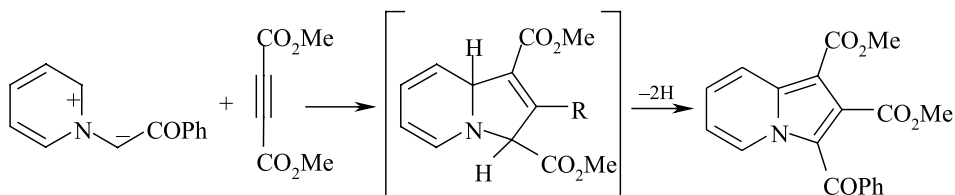


Этот илид в ацетонитриле экзотермически реагирует с цианоацетиленом или цианохлорацетиленом:

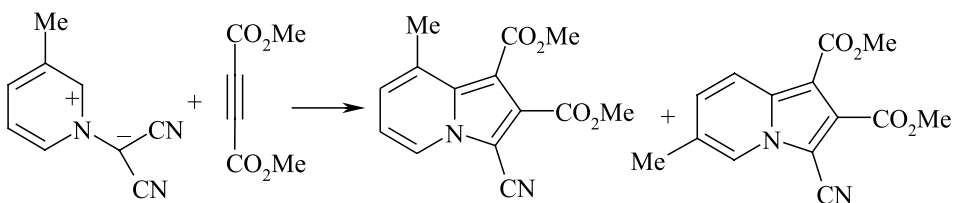


Сначала образуется неустойчивый дигидроиндолизин, который дегидрируется избытком ацетилена.

С ацетилендикарбоновым эфиром реакцию ведут в присутствии дегидрирующих агентов (NaH или Pd/C).



В случае 3-метилпиридинийилида образуются оба возможных изомера с преобладанием 8-метилиндолизина.

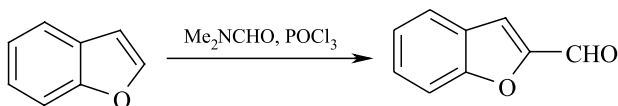


2.5. Химические свойства конденсированных пятичленных гетероциклов

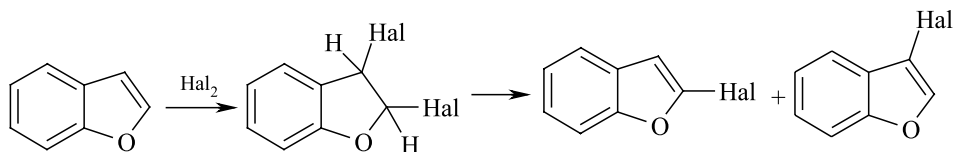
2.5.1. Химические свойства бензофуранов

По сравнению с индолом в бензофуране очень слабо проявляется ароматический характер пятичленного цикла. Кроме того, в отличие от индола, электрофильное замещение идет по положению 2, а не 3. По-видимому, это связано с недостаточной стабилизацией атомом кислорода 3Н-катиона. Бензофуранам, как и фуранам, свойственно раскрытие фуранового цикла под действием неорганических кислот и полимеризация под действием кислот Льюиса.

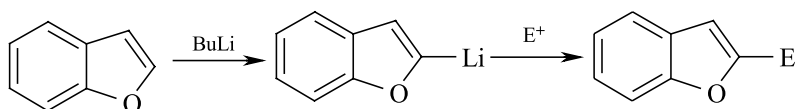
Формилирование бензофуранов по Вильсмайеру идет с посредственными выходами.



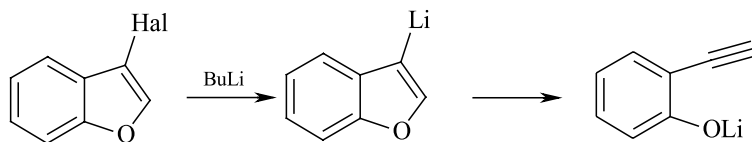
Галогенирование бензофурана идет по механизму присоединения–отщепления и приводит к образованию смеси 2- и 3-галогенбензофуранов:



Литиирование бензофуранов по положению 2 обеспечивает мягкий и селективный метод введения электрофилов в это положение.



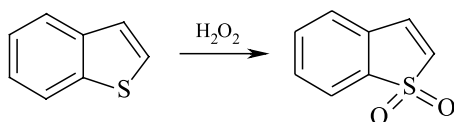
3-Литийбензофуран, получаемый обменом атома галогена в 3-галогенбензофуранах, термически неустойчив и раскрывается с образованием 2-гидроксифенилацетилена. Этот тип расщепления характерен для неароматических β-литоированных эфиров енолов.



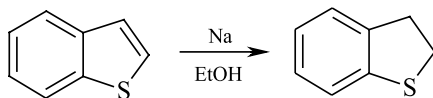
Для бензофуранов характерны реакции циклоприсоединения (особенно [2 + 2]) по связи C₍₂₎–C₍₃₎.

2.5.2. Химические свойства бензотиофенов

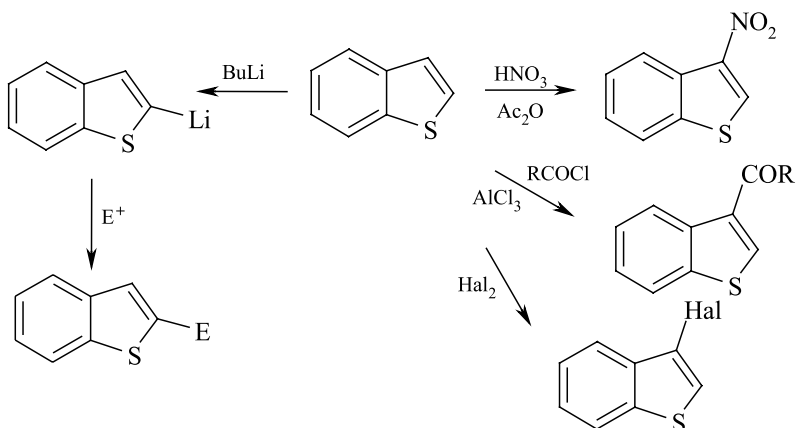
Пятичленный фрагмент бензотиофена более стабилен, чем в случае бензофурана. Окисление бензотиофена пероксидом водорода идет по атому серы:



Восстановление натрием в спирте также затрагивает только пятичленный цикл:



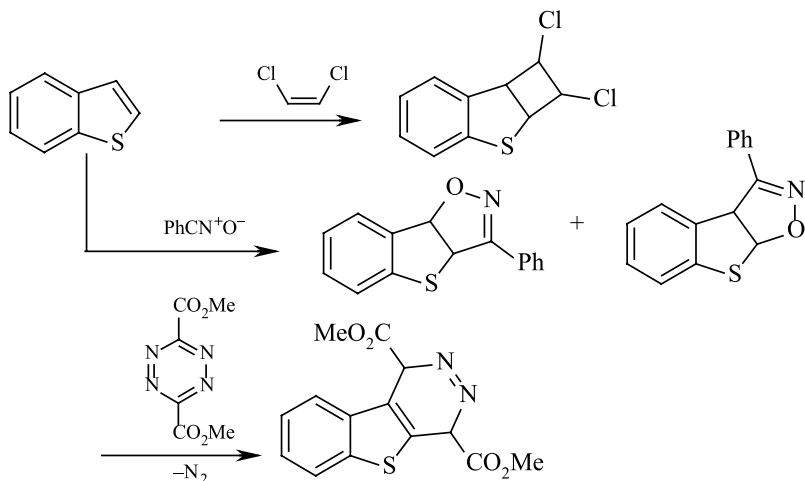
Реакции электрофильного замещения идут по положению 3 аналогично индолу, хотя обычно образуется смесь изомеров. Активность бензотиофена в этих процессах меньше, чем у тиафена.



Ацилирование бензотиофенов идет в обычных условиях реакции Фриделя–Крафтса, галогенирование не требует применения катализатора. Селективное литирирование в положение 2 обеспечивает надежный метод введения различных электрофилов в α -положение.

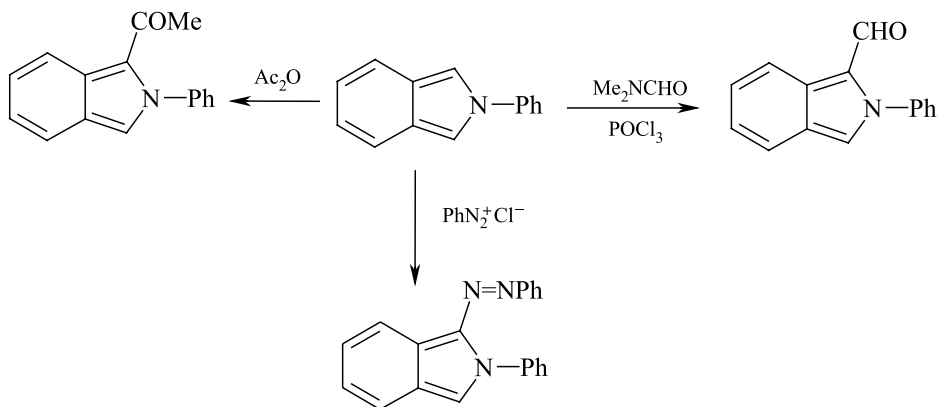
3-Литийбензотиофен ведет себя аналогично соответствующему литирированному бензофурану, но при $\sim -80^\circ\text{C}$ он устойчив и реагирует с различными электрофилами с высокими выходами.

Для бензотиофена характерны разные типы реакций циклоприсоединения по связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$: $[2 + 2]$ -циклоприсоединение, 1,3-диполярное циклоприсоединение, реакция Дильса–Альдера:



2.5.3. Химические свойства изоиндолов

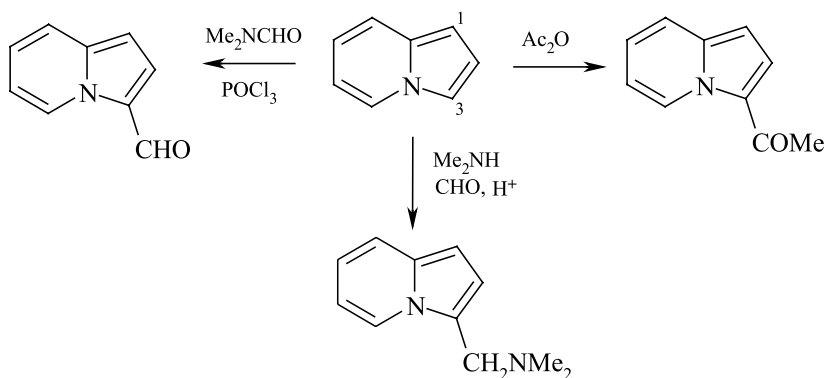
Реакции электрофильного замещения в изоиндолах идут по положениям 1 и 3, соответствующим α -положениям в моноциклическом аналоге пирроле. Реакционная способность этих положений в изоиндоле выше, чем в пирроле.



Так, ацилирование изоиндолов уксусным ангидридом не требует катализатора. Легко идут реакции со слабыми электрофилами, такими как реактив Вильсмайера и соли диазония.

2.5.4. Химические свойства индолизинов

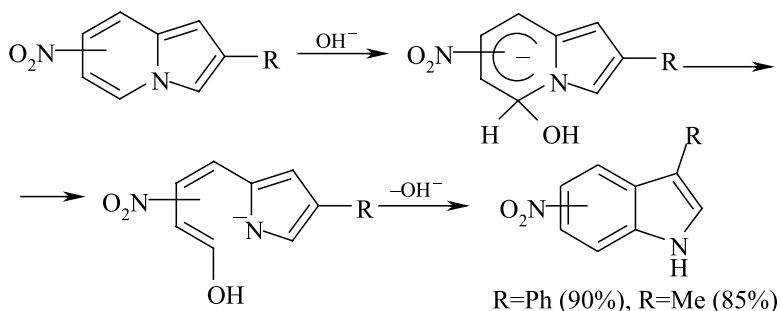
Реакции электрофильного замещения в индолизине идут очень легко, так ацилирование уксусным ангидридом, например, не требует применения катализатора. Легко идут также реакции со слабыми электрофилами — реакция Манниха, азосочетание. Электрофильный заместитель вступает в положение 3, а если оно занято — в положение 1.



При каталитическом гидрировании восстанавливается обычно шестичленный цикл, но в кислой среде происходит восстановление соответствующего катиона по связи $C_{(1)}-C_{(2)}$.



Одним из самых интересных свойств индолизинового бицикла является его способность к изомеризационной рециклизации (Кост, Сагитуллин, Громов). Так, индолизины, активированные благодаря наличию нитрогруппы в шестичленном цикле, под действием оснований превращаются в нитроиндолы. Процесс предполагает присоединение гидроксила по шестичленному циклу, его последующее раскрытие с разрывом связи **C–N** и **рециклизацию с образованием** новой связи **C–C** [87].



Литература

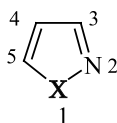
1. Sasakura K., Adachi M., Sugawara T. *Synth. Commun.*, **18**, 265 (1988).
2. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 315.
3. Haeffliger W., Knecht H. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 285 (1984).
4. Sinhababu A. K., Borchardt R. T. *J. Org. Chem.*, **48**, 3347 (1983).
5. Clark R. D., Repke D. B. *Heterocycles*, **22**, 195 (1984).
6. Tischler A. N., Lanza T. J. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1653 (1986).
7. Rudisill D. E., Stille J. K. *J. Org. Chem.*, **54**, 5856 (1989).
8. Arcadi, Cacchi S., Marinelli F. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6397 (1986).
9. Plieninger H., Sirowej H. *Chem. Ber.*, **104**, 2027 (1971).
10. Fujiwara J., Fukutani Y., Sano H., Maruoka K., Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7177 (1983).
11. Larock R. C., Yum E. K., Refvik M. D. *J. Org. Chem.*, **63**, 7652 (1998).
12. Kondo Y., Sakamoto T., Yamanaka H. *Heterocycles*, **29**, 1013 (1989).
13. Sakamoto T., Kondo Y., Yasuhara A., Yamanaka H. *Tetrahedron*, **47**, 1877 (1991).
14. Smith P. A. S., Rowe C. D., Hansen Jr. D. W. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5169 (1983).
15. Hegedus L. S., Allen G. F., Bozell J. J., Waterman E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5800 (1978).
16. Jolidon S., Hansen H.-J. *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2581 (1979).
17. Tremont S. J., ur Rahman H. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5759 (1984).
18. Pat. 21508 Hung.; C. A., **97**, 109833 (1982).
19. Beugelmans R., Roussi G. *Tetrahedron*, **37**, 393 (1981).

20. Beugelmans R., Roussi G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, N 21, 950 (1979).
21. Blechert S. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1547 (1984).
22. Blechert S. *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1835 (1985).
23. Martin P. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1647 (1984).
24. Danishefsky S. J., Phillips G. B. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3159 (1984).
25. Raucher S., Koolpe G. A. *J. Org. Chem.*, **48**, 2066 (1983).
26. Ucciani E., Bonfand A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, N 3, 82 (1981).
27. Somei M., Yamada F., Kaneko C. *Heterocycles*, **14**, 101 (1980).
28. Бутин А. В. Тезисы конференции Кост-2005. — М.: 2005. — С. 306.
29. Голубева Г. А., Свиридова Л. А. *ХТС*, 371 (1970).
30. Кост А. Н., Портнов Ю. Н., Голубева Г. А. *ХТС*, 1153 (1985).
31. Gassman P. G., Van Bergen T. J., Gilbert D. P., Cue Jr. B. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5495 (1974).
32. Bartoli G., Leardini R., Medichi A., Rosini G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 892 (1978).
33. Bucher H. T., Seyde F. *J. Prakt. Chem.*, **77**, 403 (1908).
34. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 145.
35. Завьялов С. И., Заварзин А. Г., Дорофеева О. В., Румянцева Е. Е. *Изв. АН СССР, Сер. Химия*, №2, 509 (1991).
36. Blades C. E., Wilds A. L. *J. Org. Chem.*, **21**, 1013 (1956).
37. Nordlander J. E., Catalane D. B., Kotian K. D., Stevens R. M., Haky J. E. *J. Org. Chem.*, **46**, 778 (1971).
38. Odle R., Blevins B., Ratcliff M., Hegedus L. S. *J. Org. Chem.*, **45**, 2709 (1980).
39. Thebtaranonth C., Thebtaranonth Y. *Tetrahedron*, **46**, 1385 (1990).
40. Tidwell J. H., Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11797 (1994).
41. Kasahara A., Izumi T., Murakami S., Yanai H., Takatori M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **59**, 927 (1986).
42. Larock R. C., Yum E. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6689 (1991).
43. Larock R. C., Yum E. K., Refvik M. D. *J. Org. Chem.*, **63**, 7652 (1998).
44. Nakamura I., Nemoto T., Shiraiwa N., Terada M. *Org. Lett.*, **11**, 1055 (2009).
45. Snam Progetti S. p. A., Пат. 211338, Франция; *РЖХим*, 14Н242 (1973).
46. Esteban S., Marinas J. M., Martinez-Alcazar M. P., Martinez M., Aggarbeitia A. R. *Bull. Soc. Chem. Belg.*, **92**, 715 (1983).
47. Caubère C., Caubère P., Ianelli S., Nardelli M., Jamart-Grégoire B. *Tetrahedron*, **50**, 11903 (1994).
48. Barluenga J., Fañanás F. J., Sanz R., Fernández Y. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1049 (1999).
49. Madelung W. *Ber.*, **45**, 1128 (1912).
50. Houlihan W. J., Parrino V. A., Uike Y. *J. Org. Chem.*, **46**, 4511 (1981).
51. Ludt R. E., Griffiths J. S., McGrath K. N., Hauser C. R. *J. Org. Chem.*, **38**, 1668 (1973).
52. Eitel M., Pindur U. *Synthesis*, N 5, 364 (1989).
53. Makosza M., Winiarski J. *Acc. Chem. Res.*, **20**, 282 (1987).
54. Verboom W., Orlemans E. O. H., Berga H. J., Scheltinga H. W., Reinhoudt D. N. *Tetrahedron*, **42**, 5053 (1986).

55. Ito Y., Kobayashi K., Seko N., Saegusa T. *Bull. Soc. Chem. Japan*, **57**, 73 (1984).
56. Wojciechowski K., Małkosza M. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4793 (1984).
57. Kobayashi Y., Fukuyama T. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1043 (1998).
58. Fürstner A., Bogdanović B. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **35**, 2442 (1996).
59. Padwa A., Carlsen P. H. J. *Tetrahedron Lett.*, **19**, 433 (1978).
60. Boyer J. H., Mikol G. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1325 (1972).
61. Melkonyan F. S., Karchava A. V., Yurovskaya M. A. *J. Org. Chem.*, **73**, 4278 (2008).
62. Huisgen R., König H. *Chem. Ber.*, **92**, 203 (1959).
63. Kozikowski A. P., Cheng X.-M. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4047 (1985).
64. Moskal J., Van Leusen A. M. *J. Org. Chem.*, **51**, 4131 (1986).
65. Iwasaki M., Kobayashi Y., Li J. P., Matsuzaka H., Ishii Y., Hidai M. *J. Org. Chem.*, **56**, 1922 (1991).
66. Katritzky A. R., Ledoux S., Nair S. K. *J. Org. Chem.*, **68**, 5728 (2003).
67. Ishibashi H., Tabata T., Hanaoka K., Iriyama H., Akamatsu S., Ikeda M. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 489 (1993).
68. Kim M., Vedejs E. *J. Org. Chem.*, **69**, 6945 (2004).
69. Asao N., Aikawa H. *J. Org. Chem.*, **71**, 5249 (2006).
70. Zhao J., Hughes C. O., Toste F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7436 (2006).
71. Danishefsky S. J., Kitahara T., Schuda P. F., Etheredge S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3028 (1976).
72. Della Rosa C., Kneeteman M., Mancini P. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1435 (2007).
73. Hayakawa K., Yasukouchi T., Kanematsu K. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1837 (1986).
74. Hayakawa K., Yasukouchi T., Kanematsu K. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5895 (1987).
75. Hutchison D. R., Nayyar N. K., Martinelli M. J. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2887 (1996).
76. Yurovskaya M. A., Afanasyev A. Z., Maximova F. V., Bundel Yu. G. *Tetrahedron*, **40**, 4945 (1993).
77. Karchava A. V., Yurovskaya M. A., Wagner T. R., Zybaïlov B. L., Bundel Yu. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2895 (1995).
78. Katritzky A. R., Lue P., Chen Y. X. *J. Org. Chem.*, **55**, 3688 (1990).
79. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 149.
80. Gardiner M., Grigg R., Sridharan V., Vicker N. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 435 (1998).
81. Баби́чев Ф. С., Ковту́ненко В. А. Химия изоиндола. — Киев: Наукова думка, 1983.
82. Dainis I. *Austr. J. Chem.*, **25**, 1003 (1972).
83. Kröhnke F., Weis W. *Ann.*, **679**, 136 (1964).
84. Kröck F. W., Kröhnke F. *Chem. Ber.*, **102**, 669 (1969).
85. Scholtz M. *Ber.*, **45**, 734 (1912).
86. Scholtz M. *Ber.*, **45**, 1718 (1912).
87. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. *ДАН СССР*, **230**, 1106 (1976).

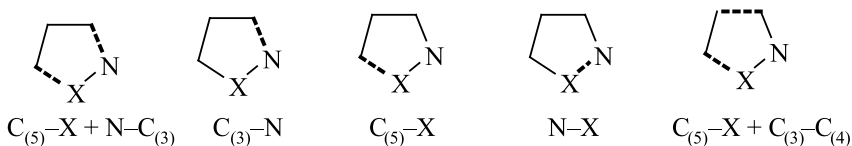
3 Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

3.1. 1,2-Азолы



$X = NH$ — пиразол, $X = O$ — изоксазол, $X = S$ — изотиазол

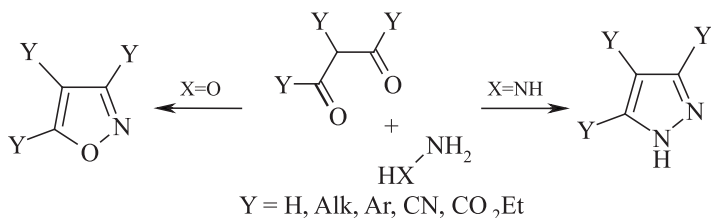
Типы образующихся связей:



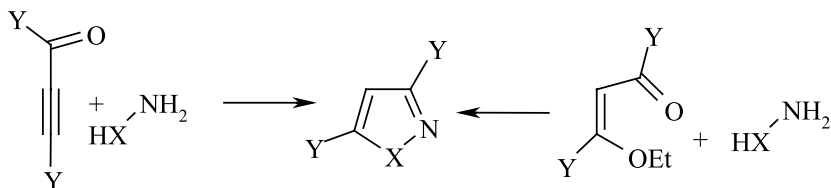
3.1.1. Образование связей $C_{(3)}-N$ и $X-C_{(5)}$

Синтез пиразолов и изоксазолов из 1,3-дикарбонильных соединений

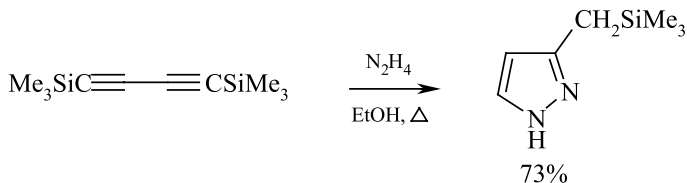
Пиразолы и изоксазолы получают при взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений или их скрытых форм с гидразином или гидроксиламином в мягких условиях.



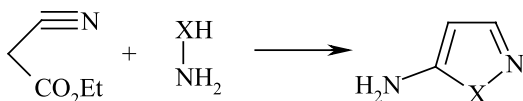
Вместо 1,3-дикарбонильных соединений можно использовать ацетиленовые кетоны (та же степень окисления) или эфиры енолов:



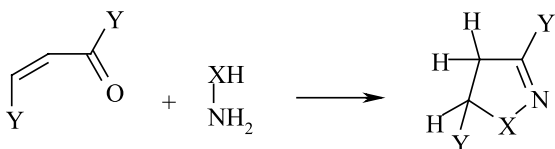
Изоксазолы и пиразолы получают также из 1,3-дииннов, например [1]:



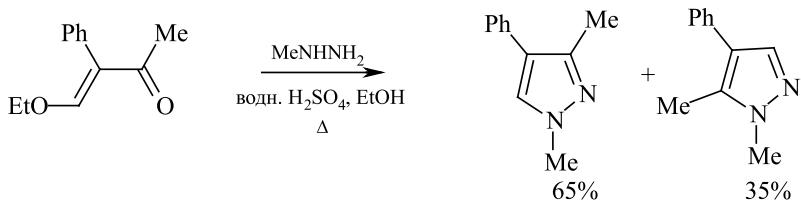
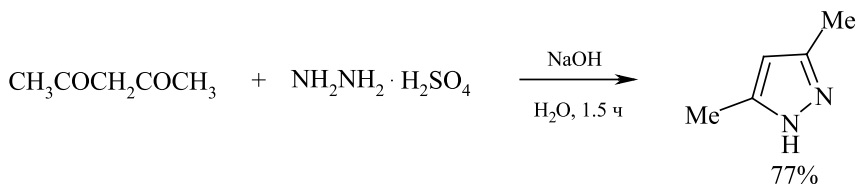
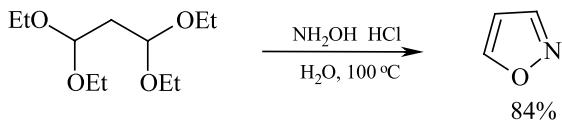
Нитрилы β-кетокислот дают 5-аминопроизводные:



α,β-Непредельные кетоны образуют в аналогичных превращениях дигидро-структуры — пиразолины и изоксазолины:

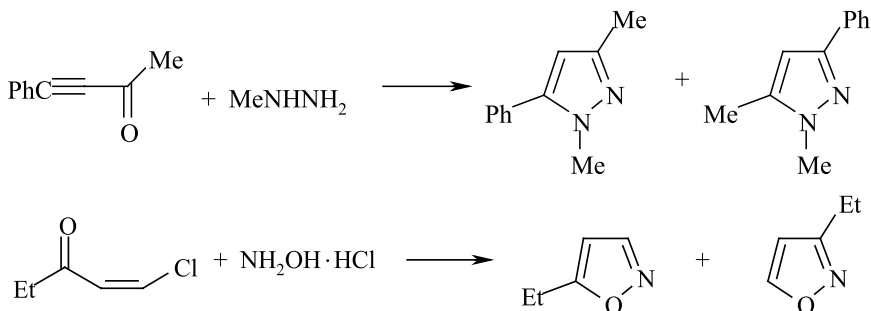


Можно привести несколько примеров использования β-дикарбонильных соединений и их скрытых форм в синтезе 1,2-азолов [2]:

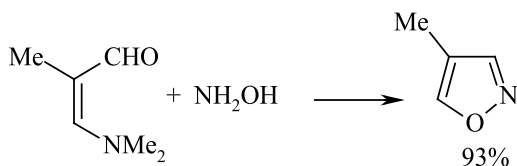


Использование метилгидразина приводит к образованию двух изомерных пиразолов — 1,3-диметил-4-фенил- и 1,5-диметил-4-фенилпиразолов с преимущественным образованием первого.

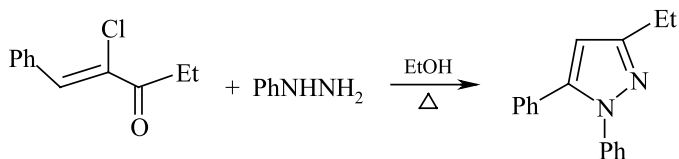
Несимметричные дикарбонильные соединения при реакции с метилгидразином или гидроксиламином также образуют смеси изомеров:



Выбор исходного соединения с сильно различающейся «карбонильной» активностью 1,3-функций позволяет проводить процесс региоселективно. Так, при взаимодействии с гидроксиламином соединения, содержащего альдегидную группу и енаминный фрагмент, образуется один изоксазол в результате предпочтительной атаки группой NH_2 гидроксилamina по альдегидной группе.



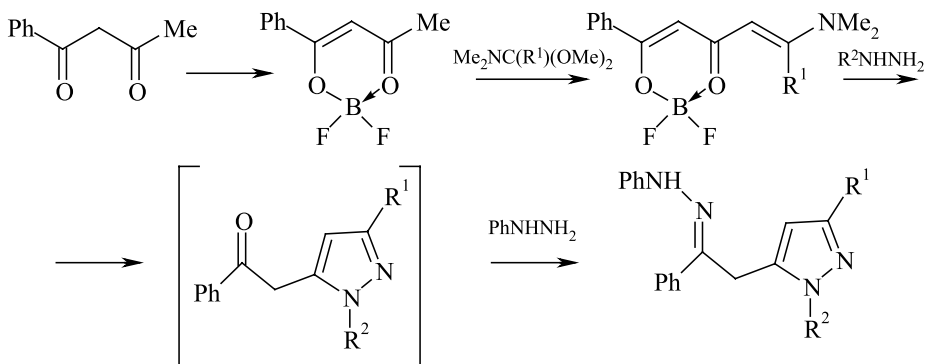
Аналогичная ситуация наблюдается при реакции α,β -непредельного α -хлоркетона с фенилгидразином [3]. В этом случае образуется только 1,5-дифенил-3-этилпиразол:



Следует отметить, что при взаимодействии с этиленовыми и ацетиленовыми кетонами образование смеси изомеров может определяться местом первоначальной атаки гидразина или гидроксилamina:

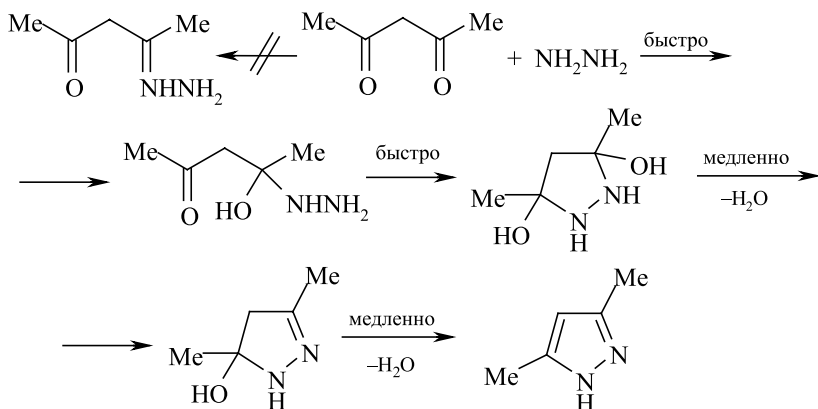
- 1) атака по карбонильной группе,
- 2) нуклеофильное присоединение к непредельной связи по Михаэлю.

Оригинальный метод синтеза функциональных производных пиразола был недавно разработан в ИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН [4]:



Перевод β -дикарбонильных соединений и енаминов в хелатные комплексы бора существенно расширяет возможности применения этих традиционных реагентов для гетероциклического синтеза.

Современные представления о механизме взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с гидразином или гидроксилами развиты А. Катрицким на основе кинетических и спектральных исследований [5]:



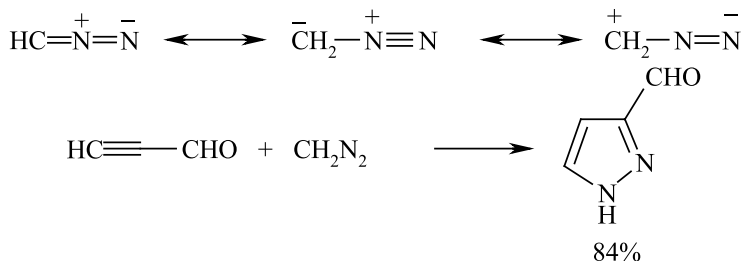
Быстрыми стадиями процесса является последовательное образование моногидрозинала и циклического гидрозинала. Медленные стадии поэтапного отщепления воды от 3,5-дигидроксипиразолидина определяют скорость процесса.

3.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(5)}-X$

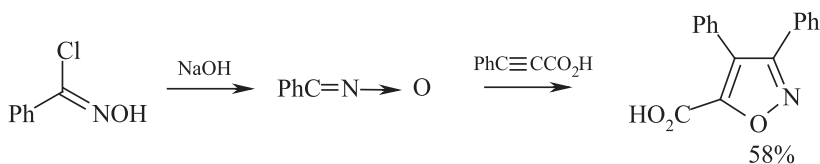
Синтез пиразолов и изоксазолов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения ацетиленов к диазаалканам и нитрилоксидам

Как и в большинстве рассмотренных ранее случаев, одновременное образование двух связей осуществляется на основе процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения. Диполярофилами служат ацетилены, для получения пиразолов в качестве 1,3-диполей используют диазоалканы, а изоксазолов — нитрилоксиды.

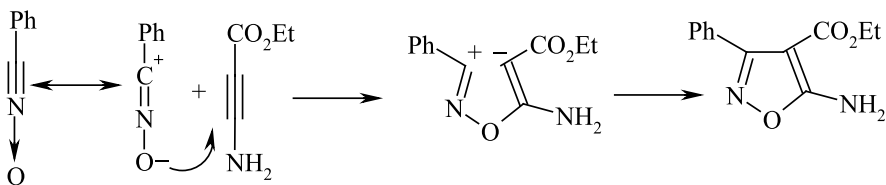
Например, реакция формилацетилена с диазометаном в мягких условиях дает 3-формилпиразол:



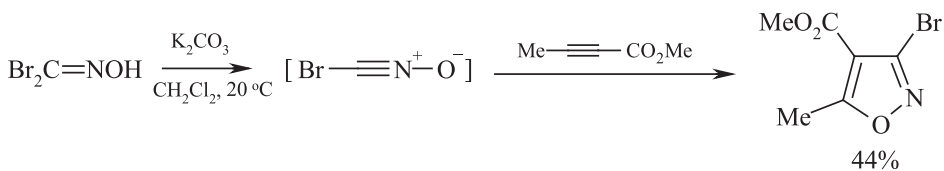
Наилучшие выходы получаются при наличии акцепторных заместителей у кратной связи. Необходимые для синтеза изоксазолов нитрилоксиды генерируют *in situ* действием щелочи на хлоргидроксамовые кислоты:



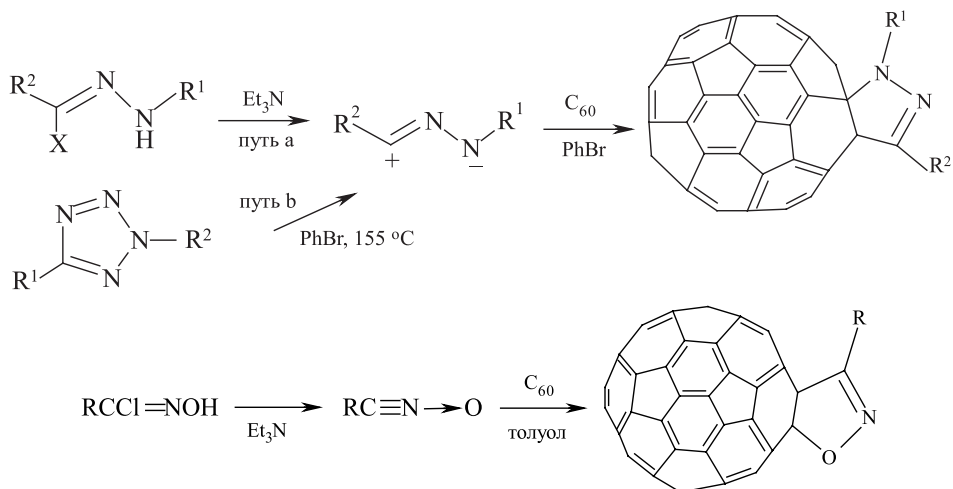
Процесс можно представить себе как первоначальную нуклеофильную атаку атомом кислорода тройной связи с последующим электроциклическим замыканием изоксазольного цикла:



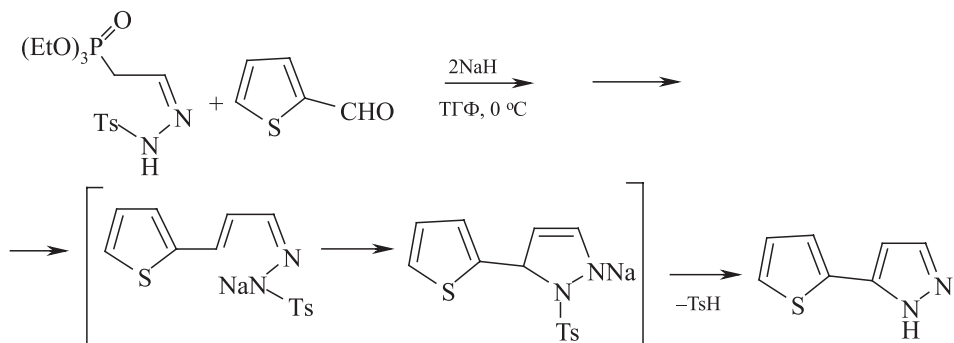
Удобный путь к 3-бромизоксазолам основан на циклоприсоединении бромнитрилоксида, генерируемого *in situ* по следующей схеме [6]:



Метод с использованием реакции [2 + 3]-диполярного циклоприсоединения настолько универсален, что позволяет, например, аннелировать пятичленные гетероциклы к фуллерену C_{60} [7]:



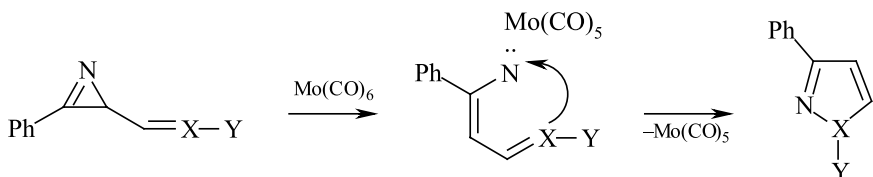
Оригинальный вариант постадийного образования связей $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(1)}$ по реакции Хорнера–Эммонса основан на взаимодействии фосфата тозилгидразона с альдегидом [8]:



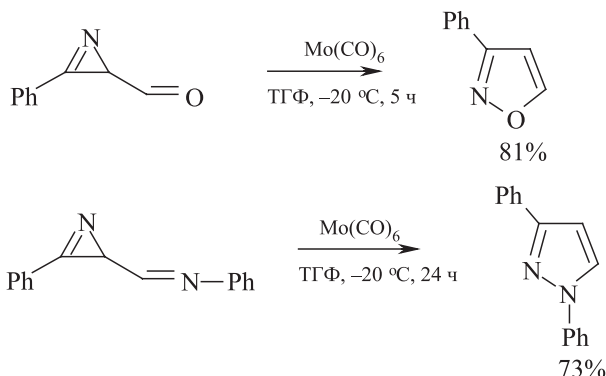
3.1.3. Образование связи N–X

Синтез пиразолов и изоксазолов расширением азиринового цикла под действием карбониллов металлов

Общая схема раскрытия азиринового цикла под действием карбониллов металлов заключается в разрыве связи $\text{C}_{(3)}-\text{N}$ с образованием нитренового интермедиата, который циклизуется по гетероатому боковой цепи:

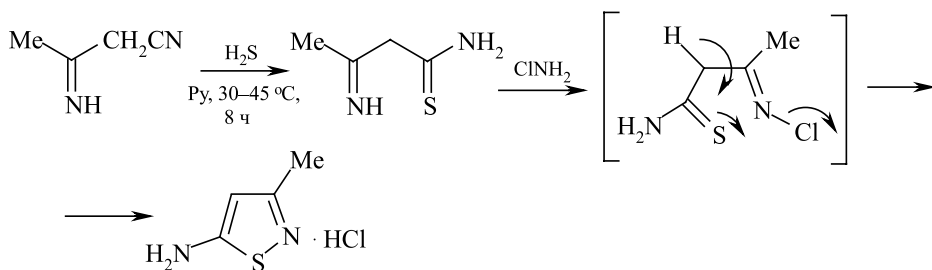


Выбирая подходящий фрагмент $=X-Y$, можно получить как изоксазолы, так и пиразолы с высокими выходами [9].



Синтез изотиазолов из β -иминонитрилов последовательным действием сероводорода и хлорамина

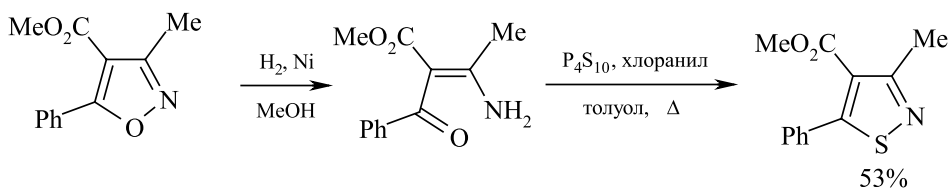
При действии сероводорода на β -иминонитрилы происходит образование β -иминотиоамидов, которые под действием хлорамина циклизуются в 5-аминоизотиазолы.



Роль хлорамина, по-видимому, сводится к предварительному хлорированию иминной группы [10].

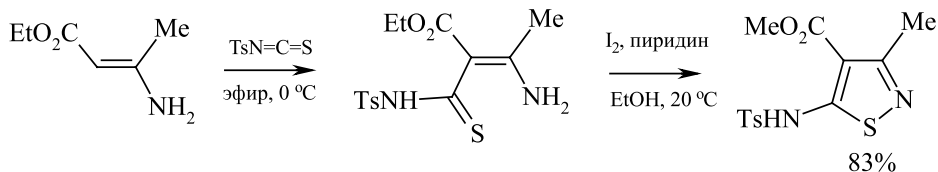
Синтез изотиазолов осернением енаминокетонов

Обработка β -енаминотиона, который можно получить из изоксазола гидрогеннолизом, с последующей реакцией образующегося енаминокетона с осерняющим реагентом, дегидрирующим агентом, например хлоранилом, приводит к циклизации с образованием изотиазола [11]:



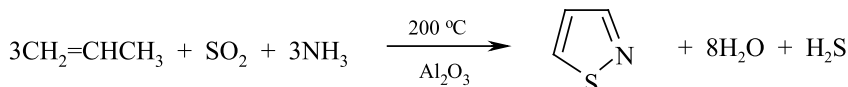
Циклизация β-амино-α,β-ненасыщенных тиамидов

β-Амино-α,β-ненасыщенные тиамины, образующиеся при действии тозилотиоцианата на енаминоэфиры, аналогичным образом циклизуются в изотиазолы при действии иода и пиридина [12]:



Каталитический синтез изотиазолов из пропилена, диоксида серы и аммиака

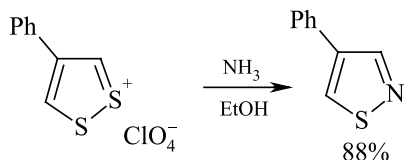
В промышленности изотиазолы получают взаимодействием пропилена, диоксида серы и аммиака в присутствии активированного оксида алюминия при 200 °C.



3.1.4. Рециклизации других гетероциклов

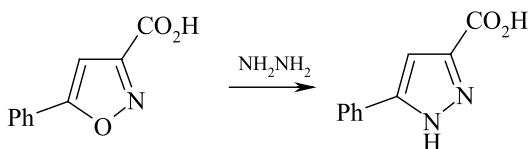
Синтез изотиазолов из солей дитиоляния

Перхлораты дитиоляния под действием аммиака с высокими выходами рециклируются в изотиазолы, предположительно по ANRORC-механизму [10].



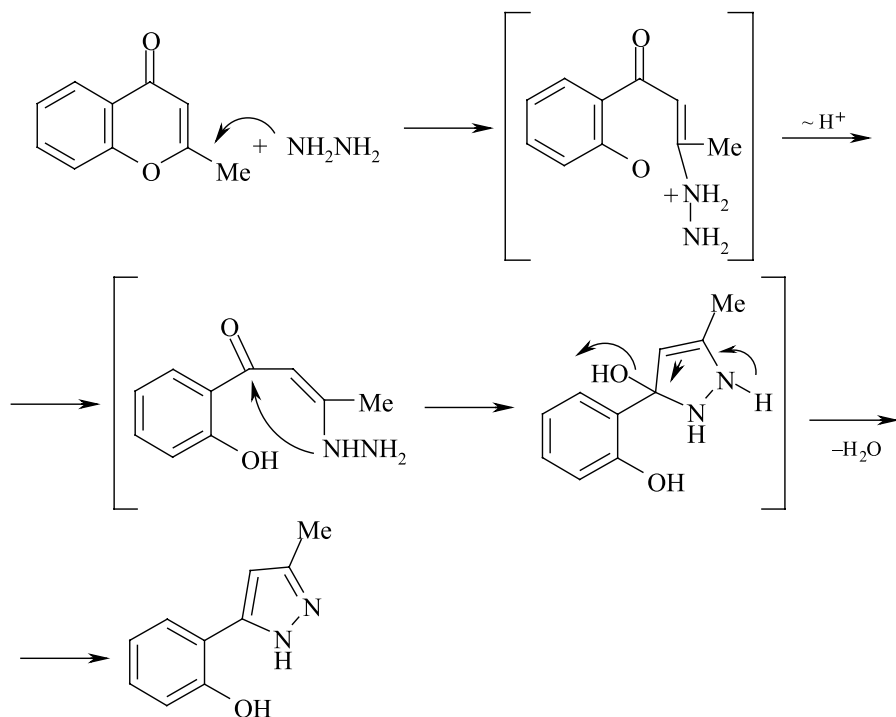
Рециклизация изоксазолов в пиразолы под действием гидразина

В приведенной выше реакции возможность нуклеофильной рециклизации ядра достигалась благодаря образованию соли. Другим вариантом активации может служить введение в молекулу электроноакцепторных заместителей. Так, 3-карбокси-5-фенилизоксазол под действием гидразина рециклизуется в пиразол.

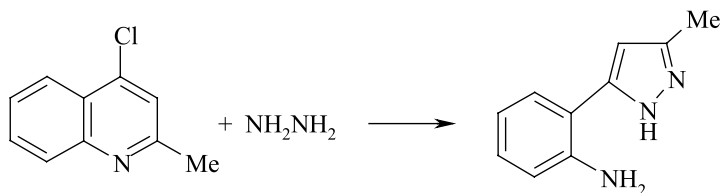


Синтез пиразолов рециклизацией γ -пиронов, хромонов и хинолинов под действием гидразина

Рециклизации в азолы могут подвергаться и шестичленные гетероциклы. Эти гетероциклы должны легко раскрываться под действием гидразина и иметь в ядре функциональную группу, способную участвовать в образовании нового азольного ядра. Этим требованиям удовлетворяют γ -пироны и хромоны. Предполагаемая схема синтеза:



Аналогично реагируют и 2-метил-4-хлорхинолины:

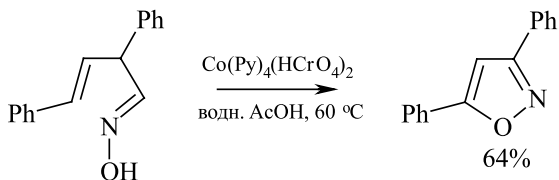


3.1.5. Образование связей C–N или C–X

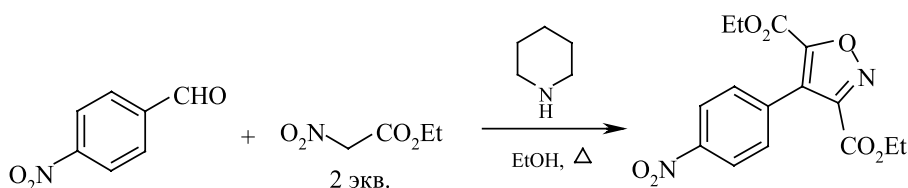
Синтез изоксазолов окислительной циклизацией оксимов халконов

Такое формирование цикла 1,2-азолов более характерно для бензконденсированных систем. В случае моноциклических азолов он встречается реже. Несколько примеров таких синтезов известно и в ряду моноциклических азо-

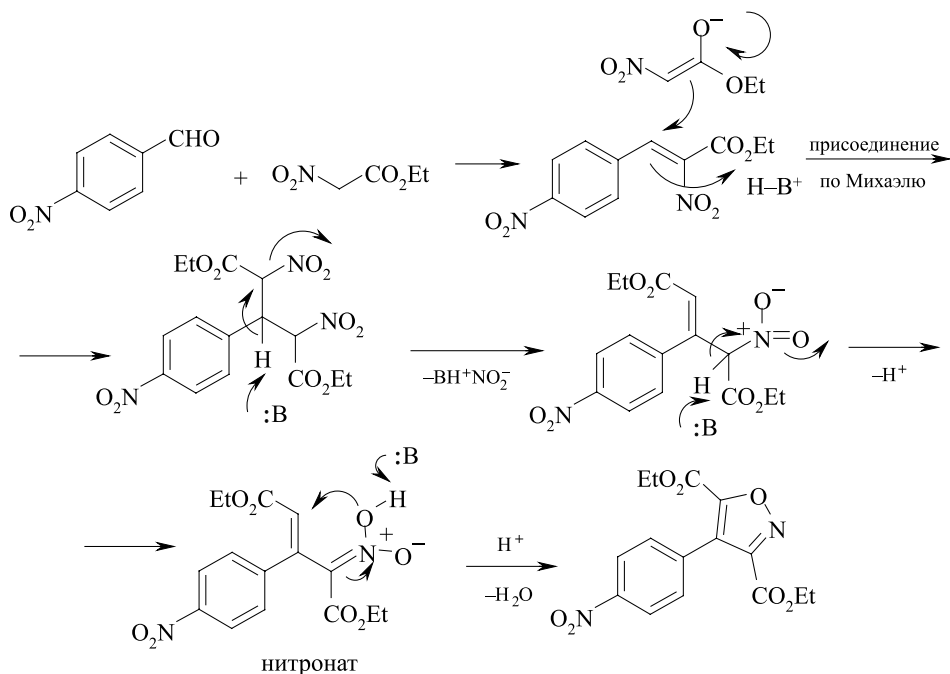
лов. Так, окислительная циклизация оксимов халконов в присутствии дихромата тетраakis-(пиридин)кобальта(II) приводит к образованию изоксазолов [8]:



Другим примером может служить реакция Дорнова–Вихлера — конденсация ароматических альдегидов с эфирами α -нитроокислот [13]. Собственно образование связи C–O происходит при циклизации промежуточно образующихся нитронатов. Общая схема процесса:

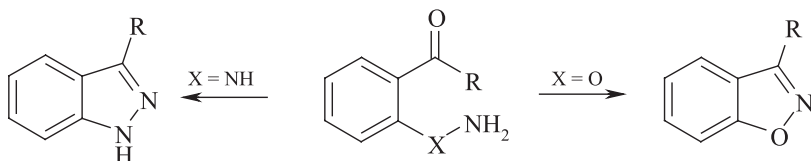


Образование ключевого нитроната проходит через промежуточные стадии:



**Синтез индазолов и бензизоксазолов конденсацией
о-карбонилфенилгидразинов и о-карбонилфенилгидроксиламинов**

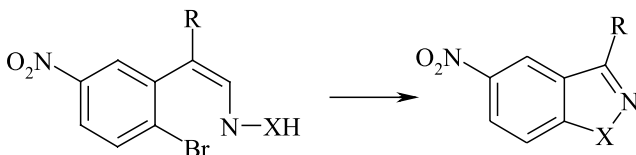
При наличии в *орто*-положении фенилгидразина или фенилгидроксиламина карбонильной группы происходит образование бензанилированных азолов.



Кетоны ($R = \text{Alk}$) циклизуются самопроизвольно, но карбоновые кислоты ($R = \text{OH}$) требуют применения дегидратирующих средств (например, PCl_5).

**Синтез индазолов и бензизоксазолов циклизацией активированных
гидразонов о-галогенфенилкетонов или их цис-оксимов**

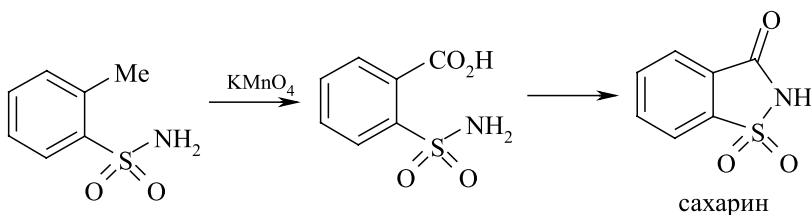
Амино- и гидроксильные группы гидразонов и оксимов ароматических кетонов способны нуклеофильно атаковать *орто*-углеродный атом, несущий галоген, при условии активации бензольного кольца акцепторным заместителем.



Интересно отметить, что в реакцию вступают только *цис*-оксимы. Это используется для определения конфигурации оксимов.

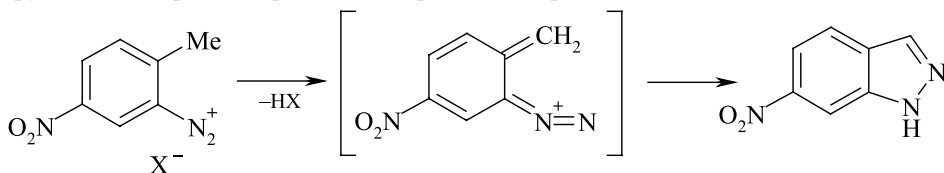
**Синтез бензизотиазолов окислительной циклизацией
о-метилфенилсульфониамидов**

Исходным соединением для получения широко известного производного бензизотиазола сахараина служит *о*-метилфенилсульфониамид, окисление метильной группы которого приводит к промежуточному образованию соответствующей кислоты. Последующее формирование изотиазольного цикла идет путем внутримолекулярного образования амида.



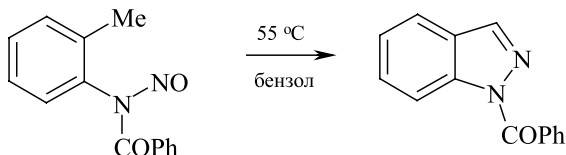
Синтез индазолов конденсаций *o*-толилдиазониевых солей

Некоторые *o*-толилдиазониевые соли самопроизвольно циклизируются в индазолы. Хорошие выходы получаются только в тех случаях, когда метильная группа активирована *орто*- или *пара*-акцепторным заместителем.

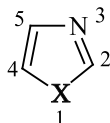


Синтез индазолов внутримолекулярной циклизацией N-нитрозо-*o*-толуидинов

Внутримолекулярная конденсация N-нитрозо-*o*-толуидинов в мягких условиях приводит к индазолам.

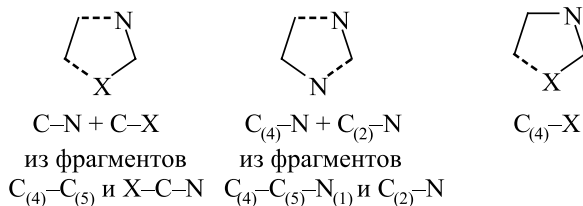


3.2. 1,3-Азолы



X = NH — имидазол, X = O — оксазол, X = S — тиазол

Типы образующихся связей:



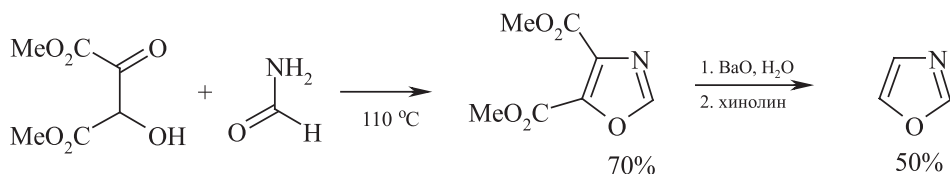
3.2.1. Методы синтеза

3.2.1.1. Образование связей C–N и C–X

Синтез 1,3-азолов из углеродного фрагмента $C_{(4)}-C_{(5)}$ и фрагмента $X-C-N$.

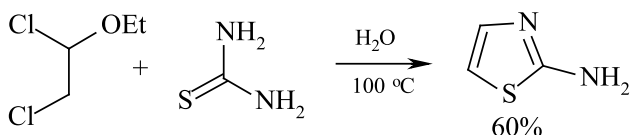
Синтез оксазолов из α -гидроксикарбонильных соединений и формамида

Гидроксикарбонильное соединение в этом двухкомпонентном синтезе играет роль будущего фрагмента $C_{(4)}-C_{(5)}$ оксазольного ядра, формамид является источником фрагмента $O-C-N$ [14].

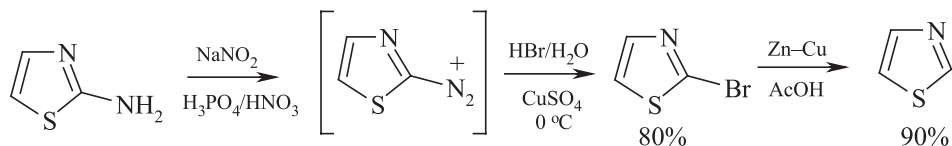


Синтез тиазолов из α -галогенкарбонильных соединений и тиамидов или тиомочевин

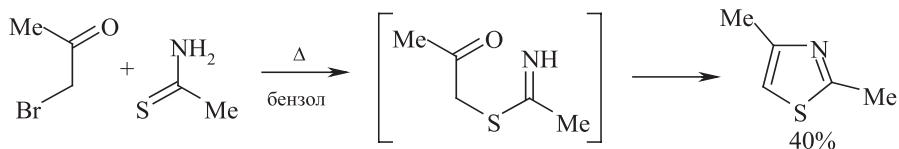
Источником фрагмента $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ служит эквивалент α -галогенкарбонильного соединения — α,β -дихлордиэтиловый эфир, а фрагмента $\text{S}-\text{C}-\text{N}$ — **тиоами**ды или тиомочевины. При использовании тиомочевины образуются 2-аминотиазолы [14].



Образующийся аминотиазол служит удобным исходным соединением для получения незамещенного гетероцикла по следующей схеме:



Это превращение идет с высокими выходами и включает диазотирование аминотиазола, замену диазогруппы на бром и восстановительное элиминирование брома. Реакции α -бромкетонов с тиамидами приводят к 5-алкилтиазолам:



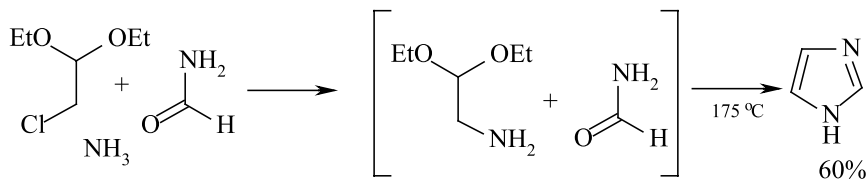
Так, взаимодействие α -бромкетона с тиаоацетамидом в кипящем бензоле приводит к образованию 2,4-диметилтиазола с умеренным выходом [14].

3.2.1.2. Синтез 1,3-азолов из фрагментов $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(1)}$ и $\text{C}_{(2)}-\text{N}$

Синтез имидазолов из хлораля, аммиака и формамида

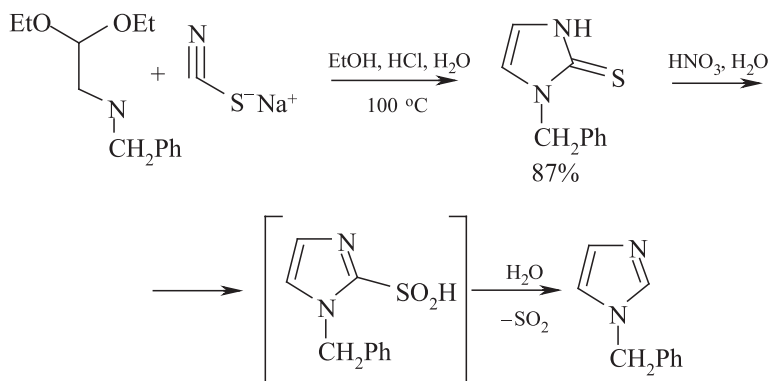
Синтез имидазолов из хлораля, аммиака и формамида является трехкомпонентным, но, видимо, первоначально аммиак нуклеофильно замещает

хлор в хлорале и образует фрагмент $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$, поэтому этот синтез и рассматривается в этом разделе. В жестких условиях ($175\text{ }^{\circ}\text{C}$) образуется имидазол с выходом 60% [15].



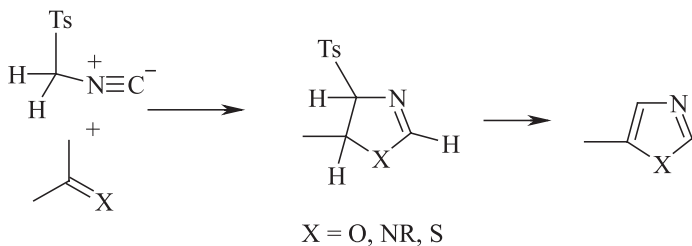
Получение имидазола конденсацией α -аминокарбонильных соединений (или их эквивалентов) с тиоцианат-анионом

α -Аминокарбонильные соединения (или их эквиваленты) в качестве фрагмента $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$ конденсируются с тиоцианат-анионом (фрагмент $C_{(2)}-N$), образуя 2-имидазолилтион, окислительная десульфуризация которого идет, вероятно, через образование сульфоновой кислоты, отщепляющей при гидролизе SO_2 [15].



Синтезы из изоцианидов

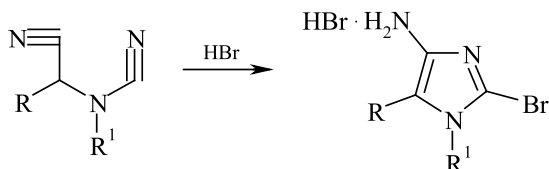
Тозилметилизоцианид можно использовать для синтеза всех трех типов 1,3-азолов [16]:



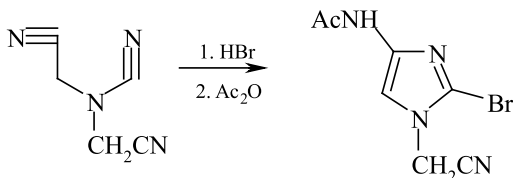
3.2.1.3. Образование связи C₍₄₎–N

Синтез имидазолов конденсацией α-цианалкилцианамидов и α-цианалкилтиоцианатов под действием бромоводорода

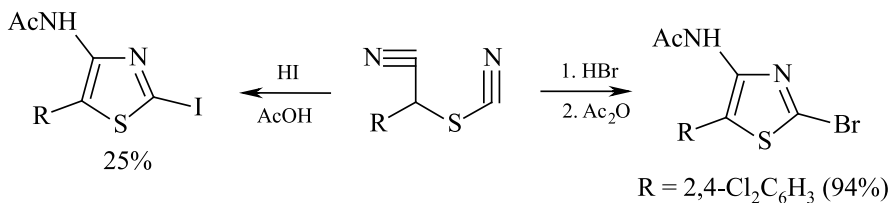
При действии HBr на α-цианалкилцианамиды образуется очень чувствительные к влаге соли 2-бром-4-аминоимидазола:



Для успешного выделения образующихся имидазолов экзоциклическую аминогруппу удобнее сразу ацилировать:

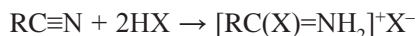


Этим методом нельзя получить соединения с $R = R' = H$, так как незамещенный цианометилцианамид недоступен [17]. Аналогично происходит образование тиазолов при использовании в качестве исходных соединений α-цианалкилтиоцианатов.



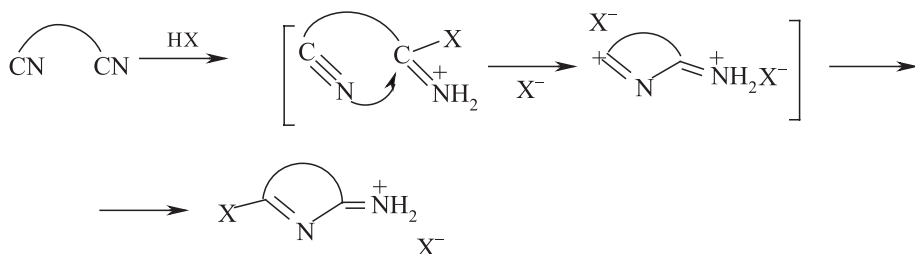
Очень удобно использовать в этой реакции в качестве циклизующего агента HI в уксусной кислоте, так как процесс сопровождается восстановлением галогена и ацилированием.

Приведенный вариант замыкания пятичленного цикла носит название динитрильной конденсации. Известно, что при взаимодействии нитрилов с HX происходит образование α-галогенимминиевых солей:



В случае использования динитрилов атом азота одной (непротонированной) нитрильной группы атакует атом углерода иминиевого фрагмента с образованием циклического карбокатиона, присоединяющего анион X[−]. Такая последовательность превращений и приводит к образованию гетероциклов,

содержащих галоген и аминогруппу. В зависимости от размера и строения связи между двумя нитрильными группами этим универсальным методом можно получать гетероциклы различного размера и строения.



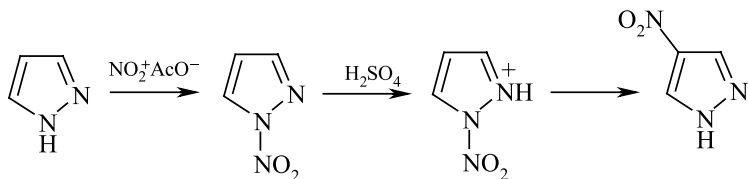
Динитрильная конденсация идет только под действием HBr и HI, хлороводород в этой реакции неактивен.

3.3. Химические свойства азолов

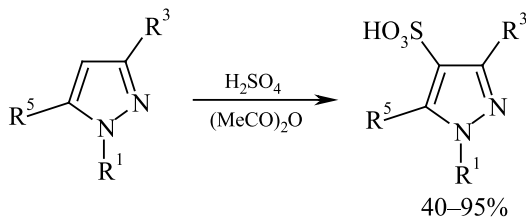
3.3.1. Химические свойства 1,2-азолов

В связи с наличием в молекуле пиразола «пиридинового» атома азота его активность в реакциях электрофильного замещения резко уменьшается по сравнению с пирролом, и такие реакции замещения по атомам углерода используются очень редко. Единственными примерами реакций электрофильного замещения по атомам углерода пиразола могут служить хлорирование и бромирование, которые идут по положению 4 в относительно мягких условиях.

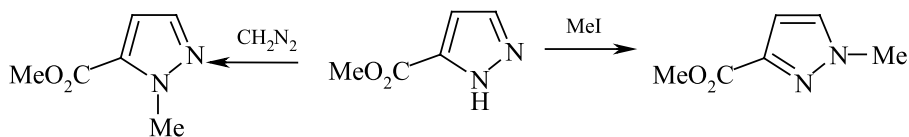
4-Нитропиразол получают непрямым путем — сначала происходит нитрование по атому N₍₁₎, затем образующийся при протонировании N-нитропиразола концентрированной серной кислотой катион перегруппировывается в 4-нитропиразол.



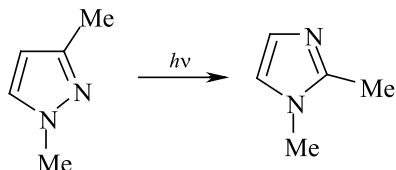
Сульфирование пиразолов в положение 4 удается провести концентрированной серной кислотой в уксусном ангидриде [18]:



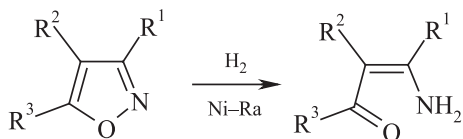
Направление алкилирования замещенных пиразолов трудно предсказуемо:



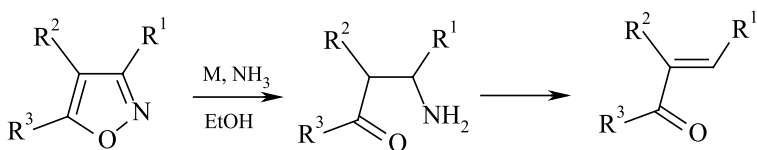
1H-Пиразолы, в которых отсутствует связь $N\equiv N$, редко раскрывают цикл при облучении. Однако известны фотоперегруппировки некоторых пиразолов в имидазолы, например:



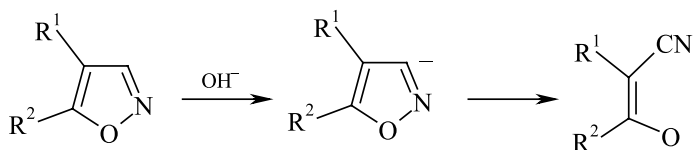
Для изоксазолов (в отличие от пиразолов) характерно легкое расщепление цикла по связи $N-O$, происходящее в различных условиях и приводящее к различным ациклическим соединениям. Так, каталитическое гидрирование над никелевым катализатором приводит к образованию аминаокетонов:



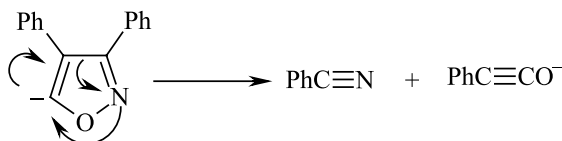
Восстановление металлами в жидком аммиаке в присутствии спирта дает 3-аминокетоны и еноны:



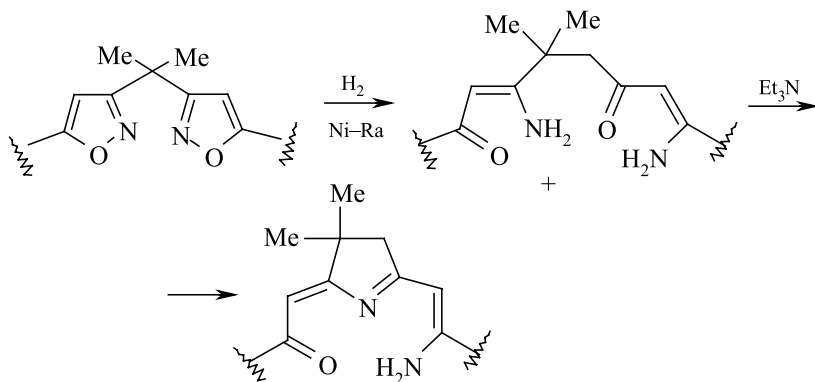
При раскрытии 3-изоксазолил-анионов образуются енолаты α -цианокетонов:



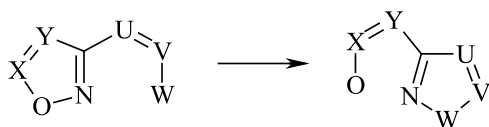
Известна аналогичная фрагментация 5-изоксазолил-анионов:



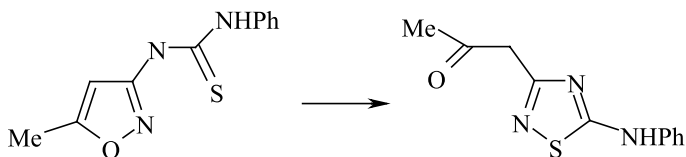
Каталитическое раскрытие изоксазола используют при синтезе витамина В₂ и других корринов. Восстановительное расщепление изоксазолов с подходящими заместителями приводит к получению необходимых фрагментов для синтеза пиррольного ядра:



Изоксазолы, как и другие пятичленные гетероароматические соединения, содержащие связь N–O, подвергаются **термической или катализируемой основаниями перегруппировке** (перегруппировка Боултона–Катрицкого) [19], которую в общем виде можно представить схемой:



Нуклеофильному замещению по атому азота в плоскости кольца в случае такой перегруппировки способствует создание ароматической π -системы ортогональной плоскости. Эту реакцию используют для получения других пятичленных гетероциклов на основе изоксазолов. Например, производное N-(изоксазолил)-тиомочевина при нагревании или при действии оснований при комнатной температуре превращается в производное 1,2,4-тиадиазола:

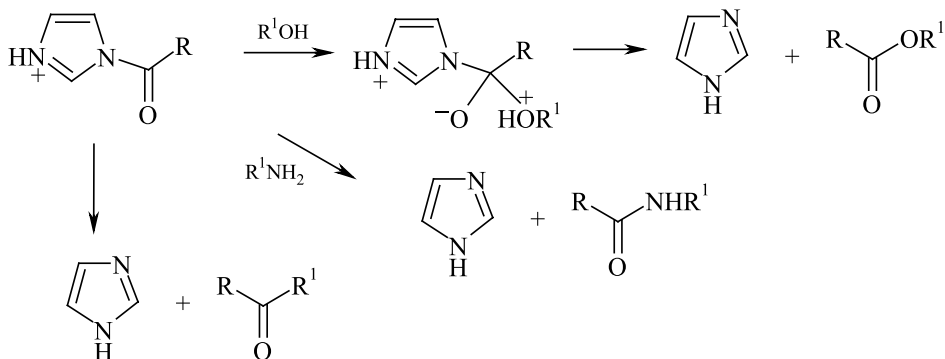


3.3.2. Химические свойства 1,3-азолов

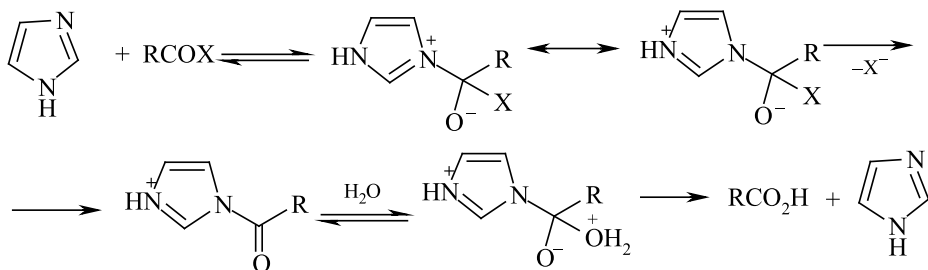
Ядро имидазола, обладающее сильными нуклеофильными свойствами, можно легко ацилировать и алкилировать по атомам азота.

N-Ацилимидазолы — это ацилирующие агенты, сравнимые по ацилирующей способности с ангидридами и галогенангидридами кислот, что обусловлено двумя факторами: во-первых, амидная стабилизация благодаря наличию

пары электронов атома азота в имидазолах не столь эффективна из-за включения этой пары в ароматический секстет; во-вторых, протонирование ядра по положению 3 делает молекулу гетероцикла хорошей уходящей группой (она легко отщепляется). Поэтому ацилимидазолы вступают в типичные реакции нуклеофильного присоединения–элиминирования, например со спиртами (образуются эфиры), с аминами (образуются амиды) и с реактивами Гриньяра (образуются кетоны):

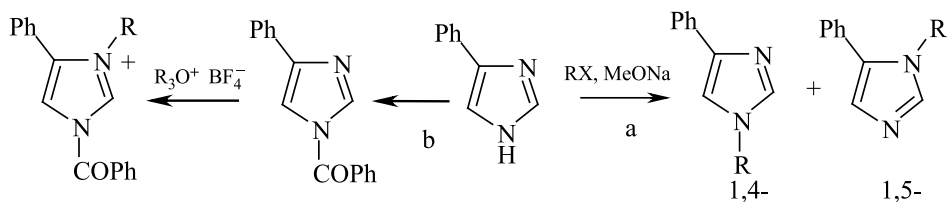


Имидазол выступает в роли катализатора гидролиза эфиров и других ацильных производных. При взаимодействии с RCOX , где X — хорошая уходящая группа, имидазол выступает в качестве нуклеофила, атакуя карбонильную группу. Благодаря минимальным стерическим требованиям имидазол представляет собой прекрасный нуклеофил. Если не происходит депротонирования, имидазол настолько очень хорошая уходящая группа, что ацилированный интермедиат легко атакуется даже водой или другим внешним нуклеофилом:



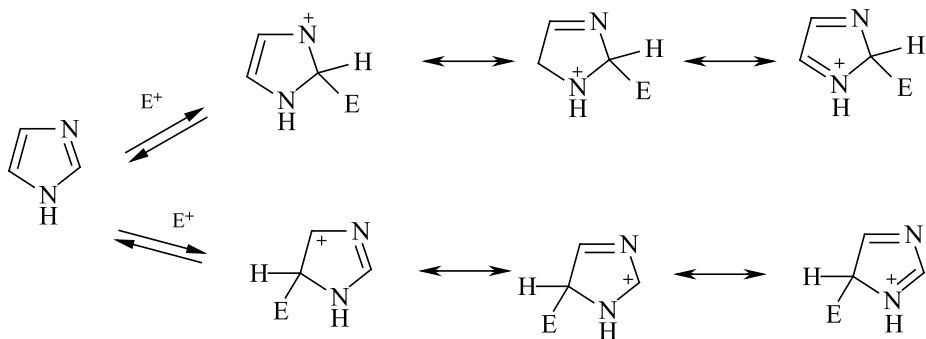
Если в молекуле RCOX X — плохая уходящая группа, имидазол катализирует гидролиз другим способом: он выступает в роли основания, отрывая протон от воды и генерируя, таким образом, гидроксил-ионы, которые эффективно гидролизуют производные кислот.

Направление алкилирования имидазолов по тому или иному атому азота зависит от условий реакции, электронных и стерических факторов. Например, для 4-замещенных имидазолов возможно образование двух продуктов алкилирования, однако стерические факторы определяют преимущественное образование 1,4-, а не 1,5-дизамещенных соединений (путь а). Специфический способ получения 1,5-дизамещенных имидазолов представлен схемой (путь б).

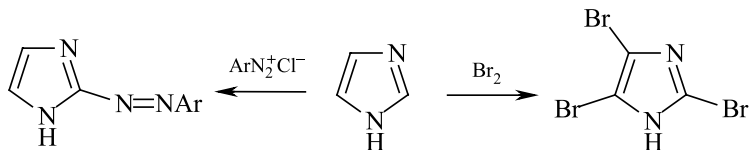


Имидазол очень легко протонируется по атому $N_{(3)}$ и в сильноокислых средах образует катион, дезактивированный к электрофильной атаке. В связи с этим для имидазола не удастся провести алкилирование и ацилирование по Фриделю–Крафтсу, нитрование в H_2SO_4 затруднено и идет преимущественно по положению 4. В это же положение вступает сульфогруппа при реакции с 50%-м горячим олеумом.

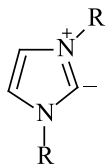
Неожиданно легко идут реакции электрофильного замещения по положению 2, хотя, казалось бы, выгоднее вступление заместителя в положение 5, так как заряд локализован на иминном атоме азота:



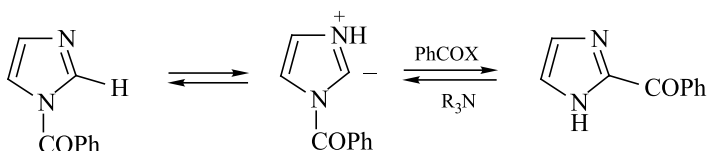
Тем не менее имидазол при бромировании без катализатора легко превращается в 2,4,5-трибромимидазол, а также вступает в реакцию азосочетания с солями арилдиазония в основных средах. При этом образуется имидазолил-анион, который атакуется электрофилом:



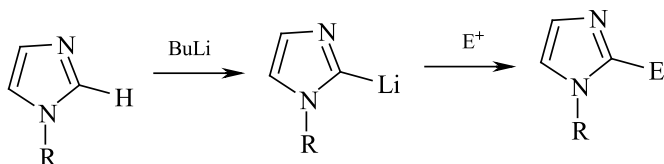
Такое направление реакции азосочетания обусловлено чрезвычайной легкостью депротонирования имидазола по положению 2 в нейтральных и основных средах. Предполагается, что реакция идет через медленное образование илида имидазолия ($R = H$):



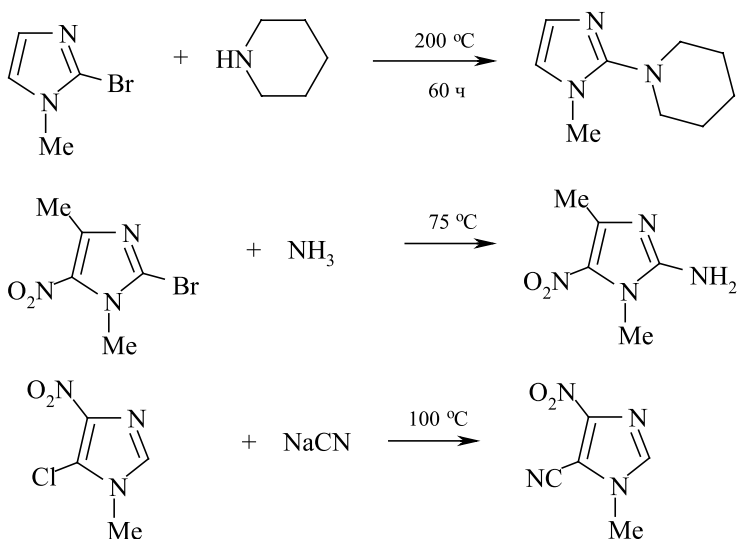
Такой ирид (для случая $R = \text{Me}$) может быть получен при действии на катион 1,3-диметилимидазолия гидроксида натрия и в нем легко идет замещение по положению 2 алкилгалогенидами и другими электрофилами. Превращение 1-бензоилимидазолия в 2-бензоилимидазол в присутствии триэтиламина или пиридина также протекает через образование иридного интермедиата.



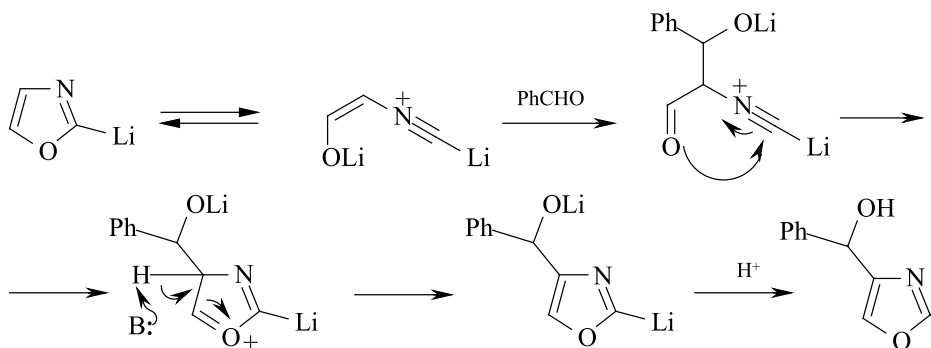
1-Замещенные имидазолы можно селективно литировать по положению 2, что может служить альтернативным методом введения электрофилов в положение 2:



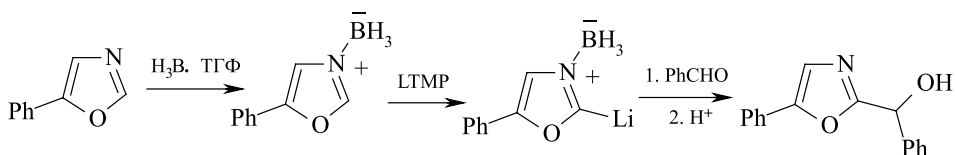
Нуклеофильное замещение наиболее легко протекает по положению 2 или любому другому положению при наличии электроноакцепторных заместителей. Под действием сильных нуклеофилов может раскрываться имидазольный цикл, что несколько ограничивает синтетические возможности метода. Примеры реакций нуклеофильного замещения приведены на схемах:



Металлирование оксазолов и последующее взаимодействие с электрофилами приводят к 4-замещенным оксазолам в качестве основных продуктов реакции. Процесс идет сложно — через металлирование по положению 2, раскрытие оксазольного цикла, взаимодействие электрофила с диметаллированным раскрытым интермедиатом и рециклизацию в 4-замещенный оксазол [20, 21]:



Однако раскрытие кольца можно предотвратить образованием комплексов с бораном, обеспечив тем самым введение электрофила в положение 2 [22]:



LTMP — литийтетраметилпиперид

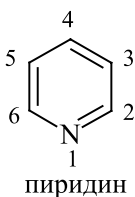
Литература

1. Birkofer L., Richtzenhain K. *Chem. Ber.*, **112**, 2829 (1979).
2. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 168.
3. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 169.
4. Гордеев М. Ф., Дорохов В. А. *Изв. РАН, Сер. хим.*, 1690 (1988).
5. Katritzky A. R., Ostercamp D.I L., Yousaf T. I., *Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987).
6. Hanson R. N., Mohamed F. A. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 345 (1997).
7. Рейнов М. В., Юровская М. А. *Успехи химии*, **76**, 7681 (2007).
8. Almirante N., Benicchio A., Cerri A., Fedrizzi G., Marazzi G., Santagostino M. *Synlett.*, 299 (1999).
9. Ohshiro Y., Hirao T. *Heterocycles*, **22**, 859 (1984).
10. Пакет Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1971. — С. 171.

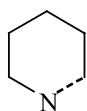
11. McGregor D. N., Corbin U., Swigor J. E., Cheney L. C. *Tetrahedron*, **25**, 389 (1969).
12. Goerdeler J., Krone U. *Chem. Ber.*, **102**, 2273 (1969).
13. Dornow A., Wiehler G. *Justus Liebigs Ann.Chem.*, **578**, 113 (1952).
14. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 2004. — С. 346.
15. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 2004. — С. 347.
16. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 2004. — С. 528.
17. Johnson F., Nasutavicus W. A. *J. Org. Chem.*, **29**, 153 (1964).
18. Грандберг И. И., Нам Н. Л., Сорокин В. И. *XTC*, 616 (1997).
19. Boulton A. J., Katritzky A. R., Hamid A. M. *J. Chem. Soc. C*, 2005 (1967).
20. Hodges J. C., Patt W. C., Connolly C. J. *J. Org. Chem.*, **56**, 449 (1991).
21. Iddon B. *Heterocycles*, **37**, 1321 (1994).
22. Vedejs E., Monahan S. D. *J. Org. Chem.*, **61**, 5192 (1996).

4 Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

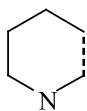
4.1. Пиридины



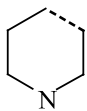
Типы образующихся связей:



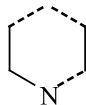
C-N



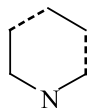
C₍₂₎-C₍₃₎



C₍₃₎-C₍₄₎



C₍₃₎-C₍₄₎ + C₍₄₎-C₍₅₎ + C-N



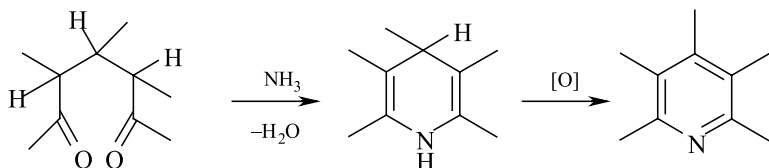
C₍₂₎-C₍₃₎ + C₍₄₎-C₍₅₎

4.1.1. Методы синтеза

4.1.1.1. Образование связи C-N

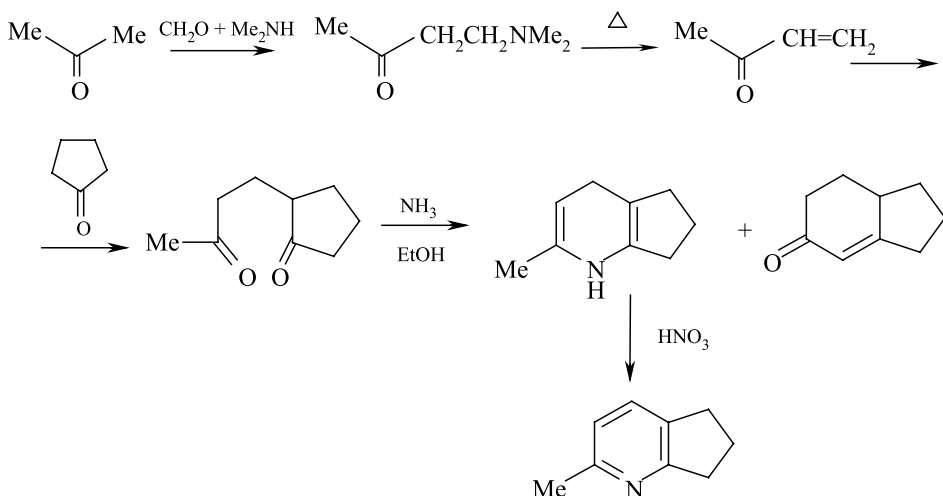
Взаимодействие 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком

При циклоконденсации 1,5-дикетонов с аммиаком образуются 1,4-дигидропиридины, которые при окислении ароматизуются в пиридины:

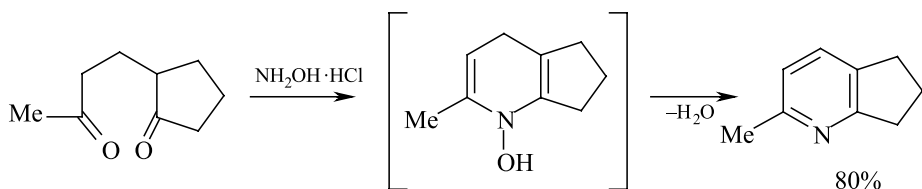


1,5-Дикетоны получают присоединением кетонов по Михаэлю к α,β -ненасыщенным кетонам или озонлизом циклопентеновых предшественников.

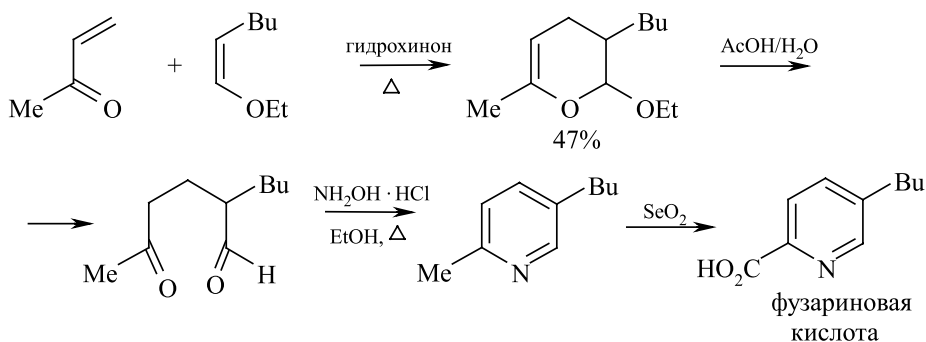
Например, ацетон легко образует основание Манниха, которое при расщеплении по Гофману дает метилвинилкетон, образующий при взаимодействии с другими кетонами 1,5-дикарбонильные соединения [1]:



Как видно из схемы, реакция с 1,5-дикетонами осложняется образованием карбоциклического продукта внутримолекулярной кротоновой конденсации. Если в реакции вместо аммиака использовать гидроксиламин, этот побочный процесс удастся подавить. Кроме того, в этом случае ароматизация дигидро-структуры происходит при отщеплении воды, вследствие чего не требуется дополнительного окисления.

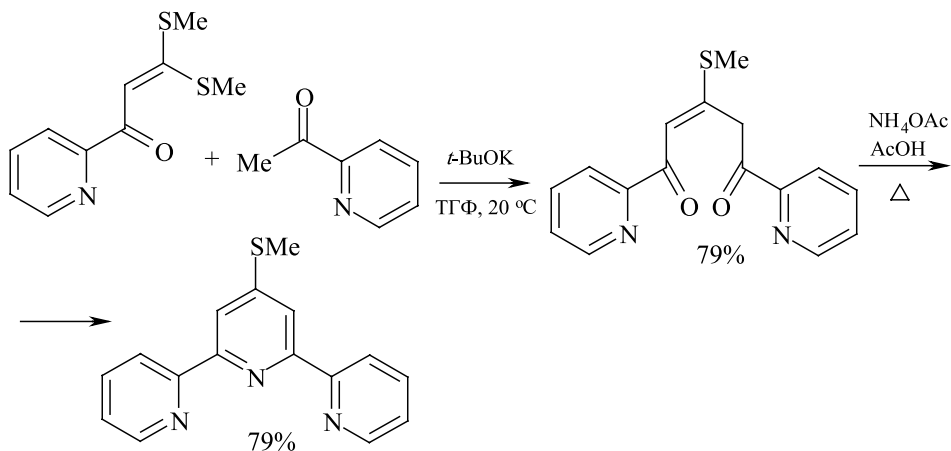


Этим методом синтезируют антибактериальный метаболит плесени — фузариновую кислоту (2-карбоксы-5-бутилпиридин) [2].

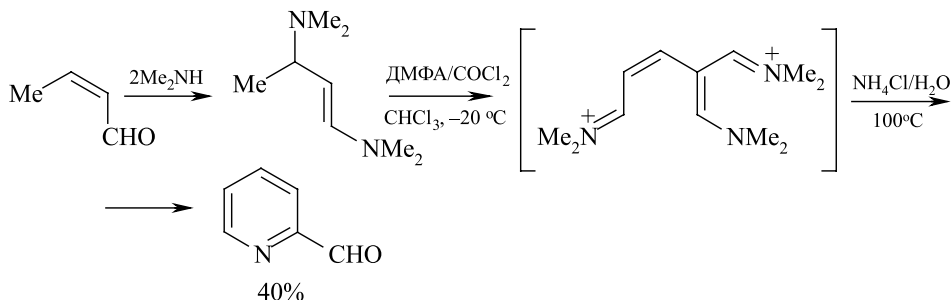


При взаимодействии с эфиром енола (1-этоксигексен-1) метилвинилкетон играет роль гетеродиена в реакции Дильса–Альдера. При этом образуется 6-метил-3-бутил-2-этокси-2,3-дигидропиран, который гидролизуется в водной уксусной кислоте до 1,5-кетоальдегида. Конденсация с гидроксиламином дает 5-бутил-2-метилпиридин, в котором диоксид селена избирательно окисляет метильную группу.

Использование в реакции с аммиаком ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений также сразу приводит к образованию ароматических структур. В качестве примера синтеза исходных соединений можно привести алкилирование енолатов 3,3-бис(метилтио)енонами [3]:

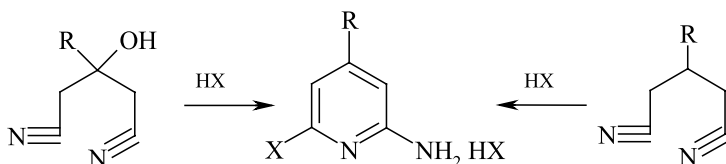


Бисформилирование кротонового альдегида — другой путь образования аналогов 1,5-дикарбонильных соединений, которые при конденсации образуют 2-формилпиридин [4].

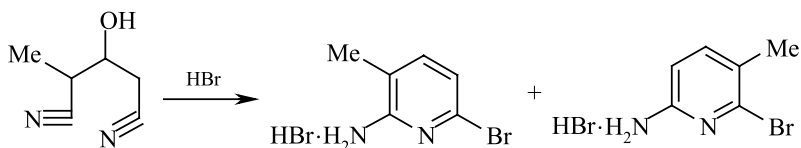


Циклоконденсация α,ω -динитрилов

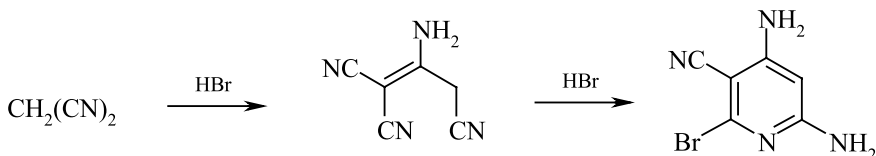
Динитрилы 3-гидроксиглutarовой или глутаконовой кислоты под действием НВг или НI дают производные 2-аминопиридина по схеме динитрильной конденсации (см. с. 119). Реже используют HCl, она не всегда приводит к образованию пиридинов.



Алкиламещенные по положению 2 нитрилы дают эквимольную смесь изомерных пиридинов [5].

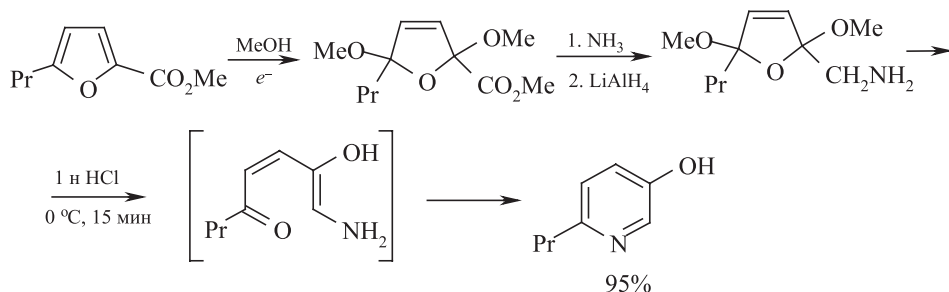


Циклизация димера малондинитрила под действием **HBr** (**HCl не приводит к циклизации**) дает 2-бром-3(или 5)-циано-2,4-диаминопиридин:



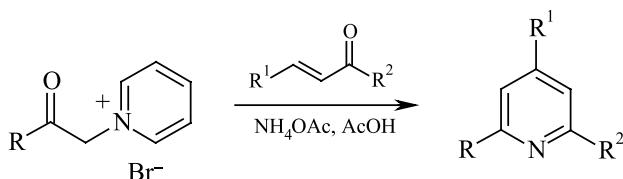
Синтез из производных фурана (промежуточное образование кетодиенаминов)

Анодное окисление 5-метоксикарбонил-2-пропилфурана в метаноле приводит к 2,5-диметил-5-метоксикарбонил- Δ^3 -фуруину. Превращение сложноэфирной группы в амидную с последующим восстановлением LiAlH_4 приводит к аминометильному производному. Под действием соляной кислоты происходит гидролитическое раскрытие пятичленного цикла в кетодиенамин — исходное соединение для образования пиридинов [4].

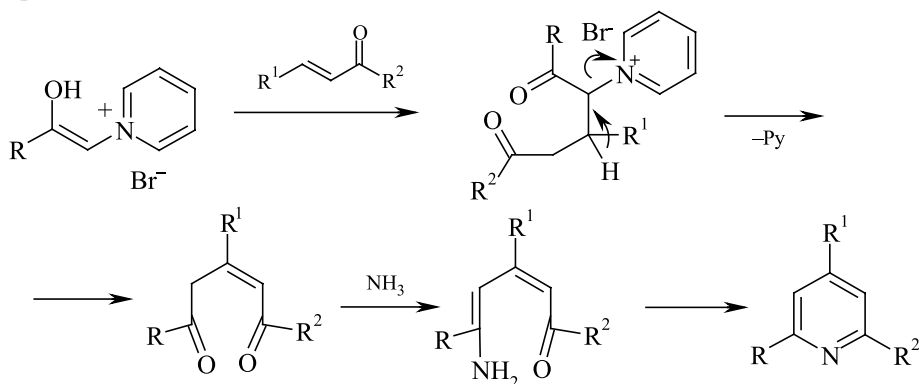


Реакция Кренке

Оригинальный метод получения кетодиенаминов реализуется при взаимодействии α -пиридинийметилкетона с α,β -непредельными кетонами [6]:

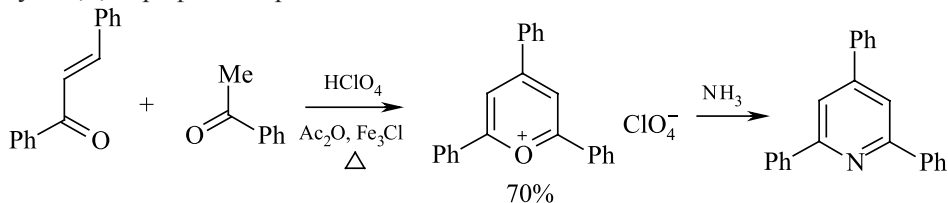


Процесс состоит в присоединении по Михаэлю енольной формы пиридиевого кетона к α,β -непредельному кетону, отщеплении пиридина с образованием непредельного 1,5-дикетона и, наконец, образовании енамина с аммиаком, циклизация которого и приводит к образованию 2,4,6-замещенного пиридина:

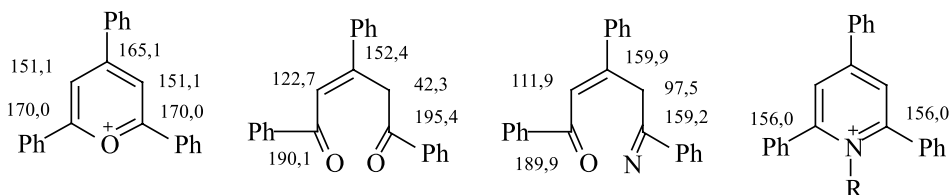


Рециклизация пирилиевых солей

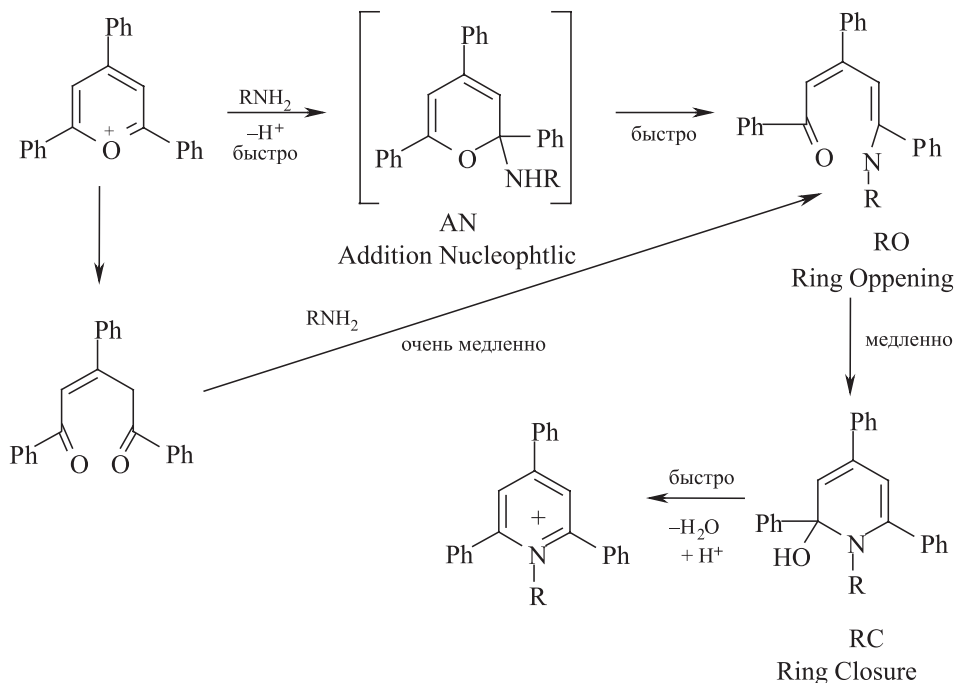
Пирилиевые соли легко превращаются под действием аммиака в пиридиновые основания. Так, перхлорат 2,4,6-трифенилпирилия, образующийся при конденсации бензилиденацетофенона с ацетофеноном, с высоким выходом образует 2,4,6-трифенилпиридин под действием аммиака:



Современные представления о механизме основываются на исследовании кинетики реакции методом спектроскопии ЯМР ^{13}C . Этот метод оказался очень удобным, так как атомы углерода интермедиатов имеют характерные химические сдвиги.



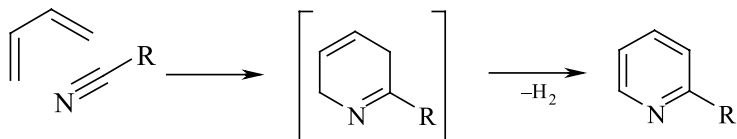
Процесс идет по ANRORC-механизму, что было блестяще подтверждено Катрицким [7]:



4.1.1.2. Образование связи $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$

Синтез пиридинов по реакции Дильса–Альдера 1,3-бутадиенов с нитрилами

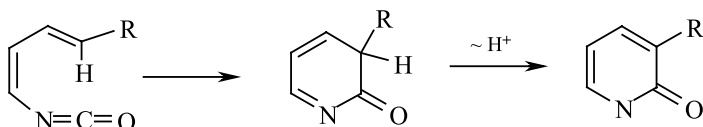
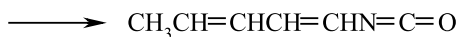
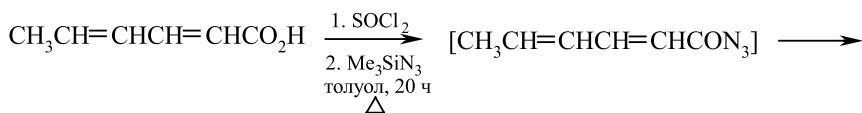
В данном случае в роли диенофила выступает нитрильная группа:



Образующееся 3,6-дигидропроизводное легко подвергается окислительной ароматизации.

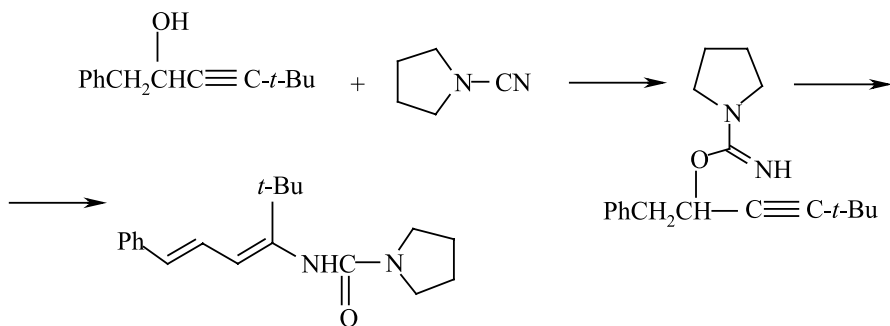
Синтез пиридонов электроциклической термической циклизацией 1,3-диенацилазидов и изоцианатов

Электроциклическое замыкание α,β -*цис*-1,3-пентаденилизоцианата дает 3-метил-2-(1H)-пиридон с удовлетворительным выходом. Исходный изоцианат образуется при обработке хлорангидрида сорбитовой кислоты триметилсилилазидом с последующей перегруппировкой Курциуса [8].

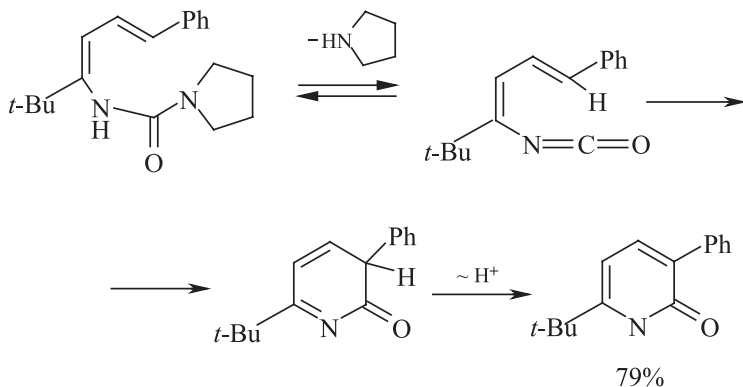


Лабильные изоцианаты полимеризуются при обработке кислотой или при термоллизе.

Хорошим источником диеновых изоцианатов (хотя в этом случае их в индивидуальном виде не выделяли) являются диеновые псевдомочевинны, которые дают низкую стационарную концентрацию изоцианата, что предотвращает полимеризацию и делает преобладающим внутримолекулярный электроциклический процесс [9]. Сами псевдомочевинны получают конденсацией вторичных пропаргиловых спиртов с N-цианопирролидином.



Псевдомочевинны с указанными заместителями были выделены.

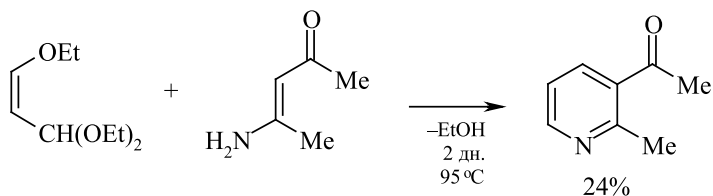


4.1.1.3. Образование связи C₍₃₎–C₍₄₎

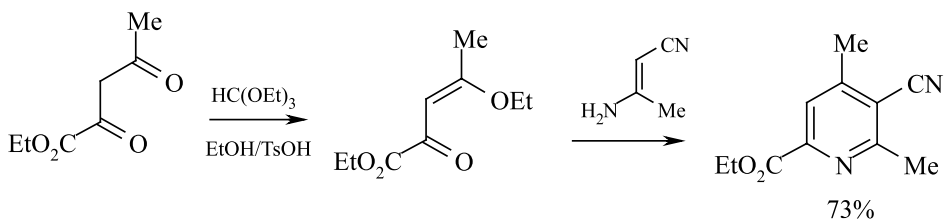
Синтез пиридинов из β-дикарбонильных и β-енаминокарбонильных соединений

При конденсации β-дикарбонильных и β-енаминокарбонильных соединений в мягких условиях образуются 3-ацилпиридины.

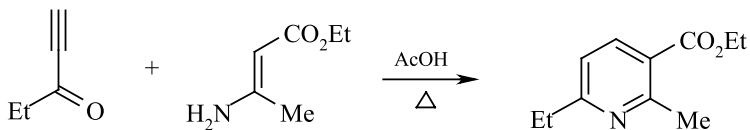
Простейшее β-дикарбонильное соединение малоновый диальдегид неустойчиво, поэтому в реакциях обычно используют его скрытую форму — диацеталь эфира енола малонового диальдегида. Енаминокарбонильные соединения легко получают при действии аммиака на β-дикетоны.



Предварительное образование эфира енола приводит только к одной регио-ориентации циклоконденсации.



В качестве аналогов β-дикарбонильных соединений можно использовать ацетиленовые кетоны — образуется только один из возможных изомерных пиридинов [10]:

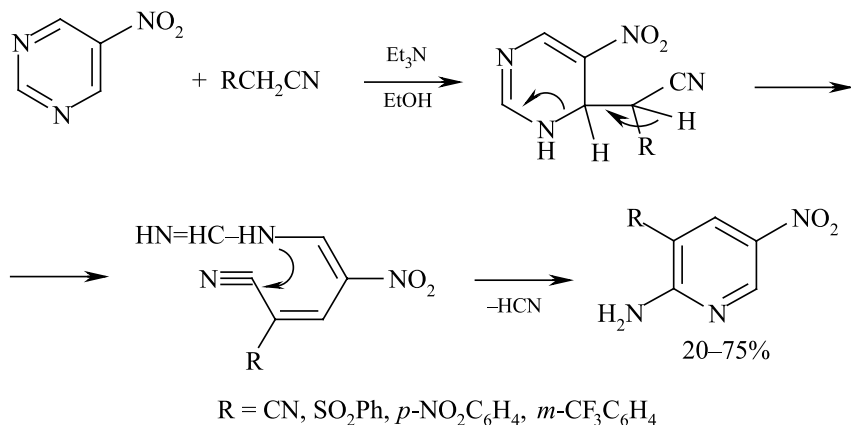


Синтез пиридонов-2 из β-дикарбонильных соединений и цианацетамида (синтез Гуареши). Синтез пиридоксина (витамина В₆)

В основной среде в мягких условиях из β-дикарбонильных соединений и цианацетамида образуются 3-цианопиридоны-2 [10]:

Трансформация 5-нитропириидинов под действием нитрилов — синтез 2-амино-5-нитропиридинов

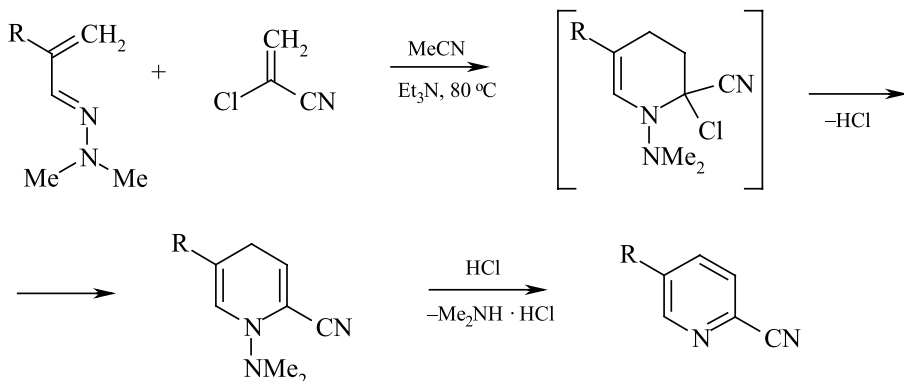
Электронодефицитное ядро 5-нитропиридина способно рециклизоваться по **ANRORC-механизму под действием алифатических нитрилов в основных средах** с образованием 2-амино-5-нитропиридинов [12].



Нуклеофильное присоединение α -метиленовой группы нитрила по положению 4 пиридина (AN) (образование связи $\text{C}_{(3)}\text{--C}_{(4)}$), раскрытие кольца пиридина (RO) и замыкание пиридинового кольца (RC) путем образования новой связи $\text{C--N}_{(1)}$ с атомом углерода нитрильной группы — все это приводит (после элиминирования HCN) к **2-амино-5-нитропиридинам**. Наличие акцепторных заместителей **R** в молекуле нитрила облегчает образование карбаниона в основной среде, а следовательно, и нуклеофильную атаку.

Классическая реакция Дильса–Альдера 1-азабутадиенов с электронодефицитными диенофилами

В этом процессе роль электроноизбыточной гетеродиеновой системы играет N-диметиламиноазабутадиен, а электронодефицитного диенофила — 1-хлор-1-цианоэтилен [13]:



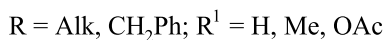
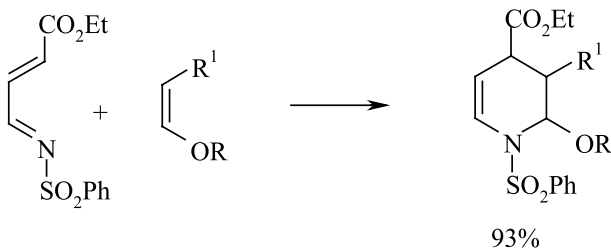
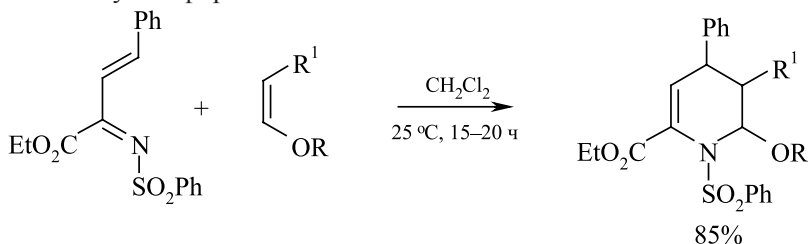
Следует отметить некоторые особенности этого процесса:

- 1) региоселективность реакции обеспечивается орбитальным контролем,
- 2) наличие атомов хлора и N-диметиламиногруппы в молекуле образующегося аддукта позволяет получать ароматические структуры при отщеплении гидрохлорида диметиламина.

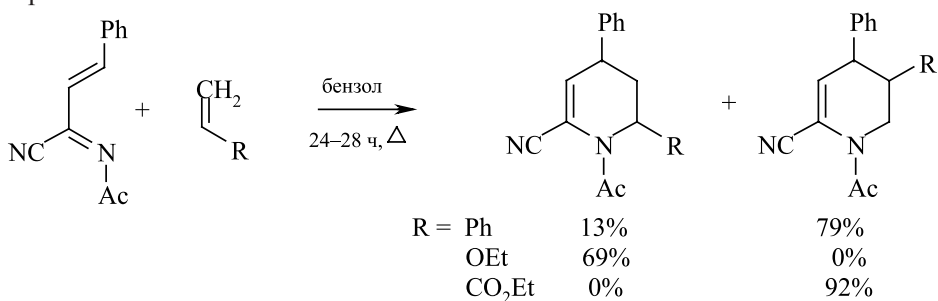
Использование реакции Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями.

Реакции 1-азадиенов с электроноизбыточными диенофилами

В предыдущем примере был рассмотрен классический вариант диенового синтеза, когда электроноизбыточный диен реагирует с электронодефицитным диенофилом. Однако известен ряд не менее удачно идущих реакций с иным электронным характером реагентов. Это реакция Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями, т. е. взаимодействие электронодефицитного диена с электроноизбыточным диенофилом. Примером может служить использование 1-азадиенов с акцепторными заместителями. В качестве диенофилов используют эфиры енолов.



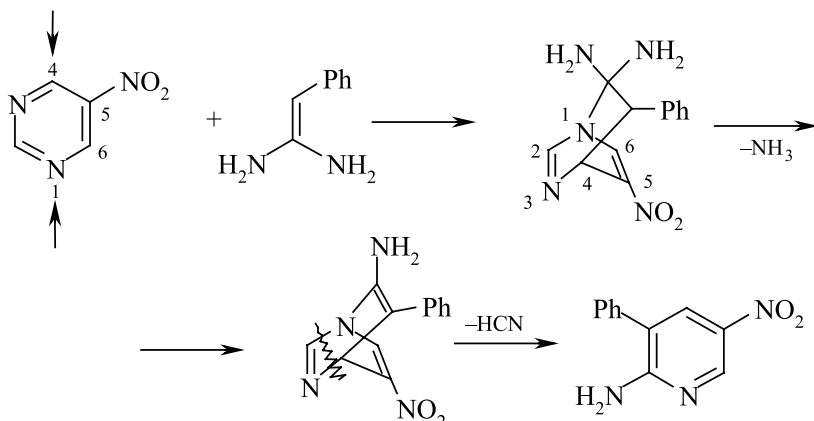
Региоориентация присоединения зависит от природы заместителей. Например:



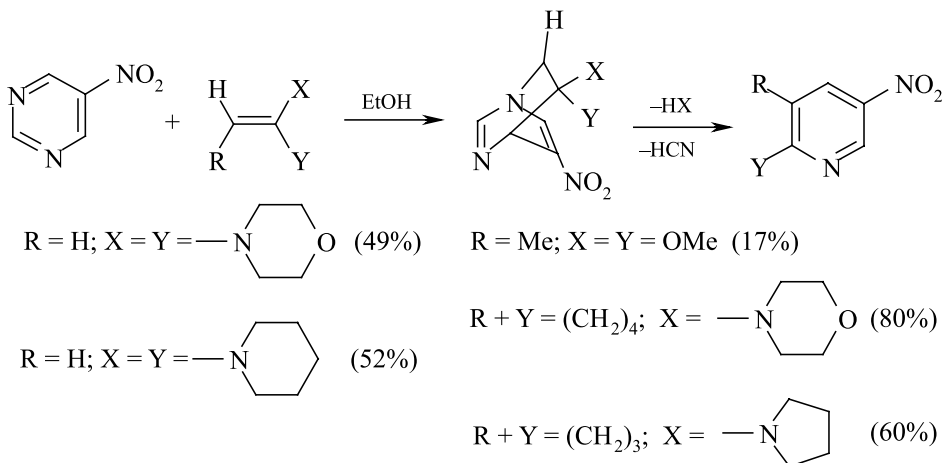
Образующиеся тетрагидропиридиновые аддукты способны к ароматизации в пиридины.

Использование азидиеновой системы 5-нитропиримидина

В подобных реакциях используют 1-азидиеновую систему 5-нитропиримидина. Так, 5-нитропиримидин способен вступать в реакцию Дильса–Альдера в качестве электронодефицитного диена с электроноизбыточными аминидинами в эндиаминной форме [14].



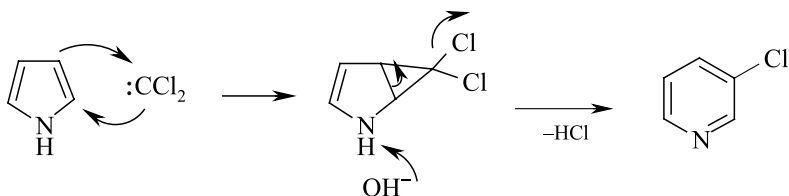
В качестве электроноизбыточных диенофилов были использованы также кетен-N,N- и O,O-ацетали и енамины:



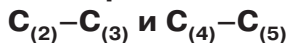
4.1.1.4. Одновременное образование связей

C₍₂₎–C₍₃₎ и C₍₃₎–C₍₄₎

Единственный пример одновременного образования указанных связей представлен реакцией Чамичана–Денштедта — циклопропанирование пиррола дихлоркарбеном с последующей перегруппировкой в 3-хлорпиридин [15]:

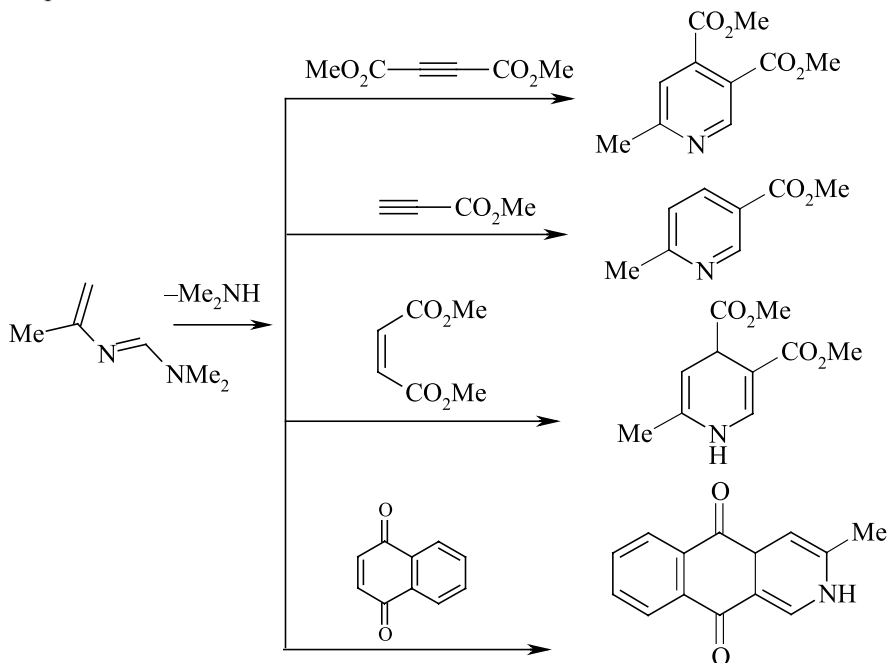


4.1.1.5. Одновременное образование связей

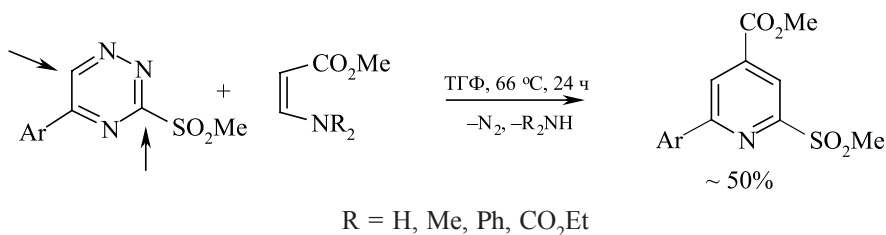


Диеновый синтез с использованием 2-азабутадиенов

При использовании диеновой системы 2-азабутадиена происходит одновременное образование связей $\text{C}_{(2)}-\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ с электронодефицитными диенофилами. Применение ацетиленов дает ароматические соединения, а этиленов — дигидроструктуры [16]. 2-Азадиеновая система может быть включена в гетероцикл.

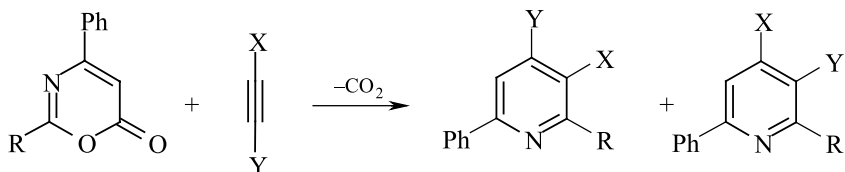


Использование 2-азадиеновой системы 1,2,4-триамина



Формально здесь происходит замена фрагмента **N=N** двухуглеродным фрагментом диенофила, причем необходимо отметить, что наличие в диенофиле «хорошей» уходящей группы позволяет использовать этилены для получения полностью ароматизованных структур.

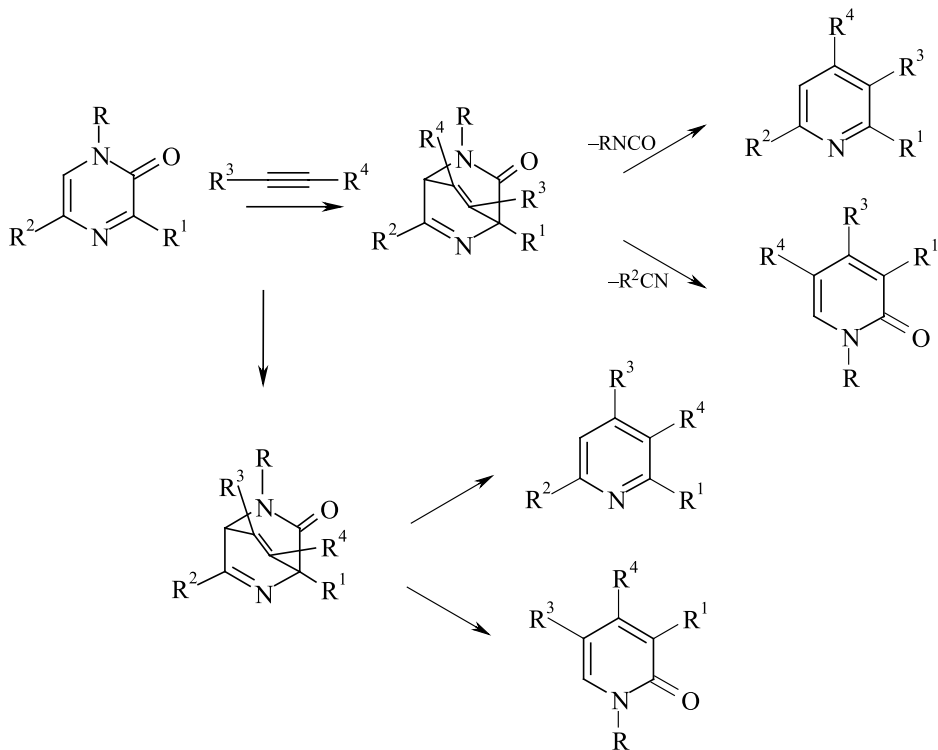
Использование 2-азадиеновой системы 1,3-оксазин-6-она



R = H, Me, Ph, CO₂Et

Если X = Y = Me₃Sn, Bu₃Sn, Me₃Si, образуется один изомер, а при тех же X и Y = H — смесь изомеров.

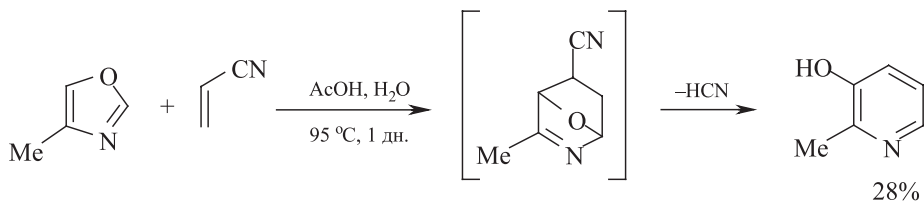
Использование 2-азадиеновой системы 2-(1H)-пиразинона



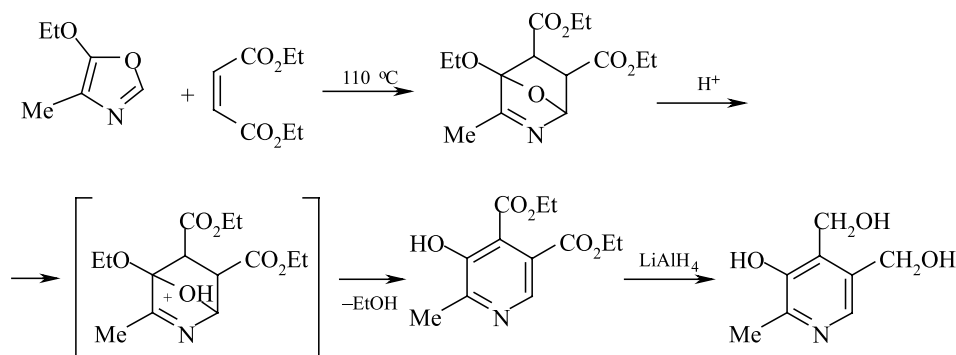
Образование смеси пиридинов и пиридонов обусловлено разными направлениями распада циклоаддукта с элиминированием алкилизотиоцианата или алкилнитрила, а изомерные по отношению друг к другу пиридины и пиридоны образуются при различной региоориентации [4 + 2]-циклоприсоединения.

Использование диеновой системы оксазола

Циклоприсоединение этиленовых диенофилов к оксазолам приводит к неустойчивым циклоаддуктам, легко отщепляющим воду или HCN (если используется акрилонитрил) [10].



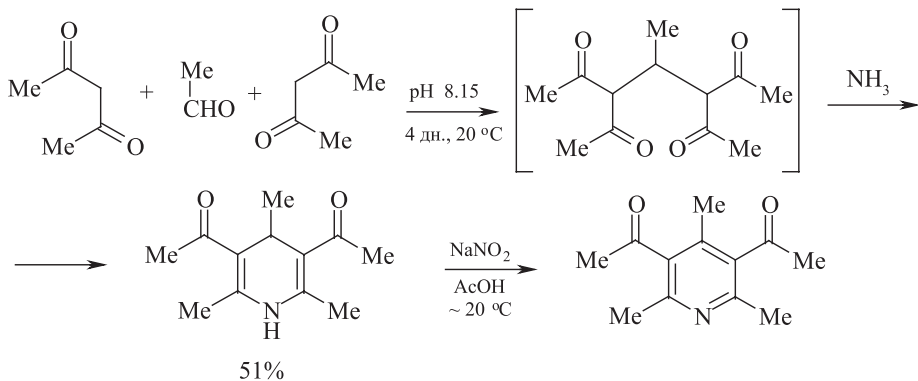
На основе этого процесса осуществлен более удобный, чем по методу Гуа-реша, синтез пиридоксина (витамина B_6):



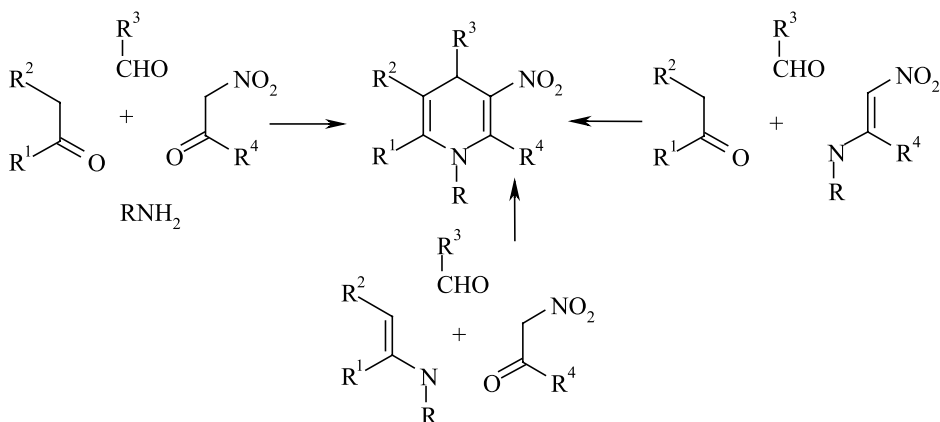
4.1.1.6. Образование связей $\text{C}_{(3)}-\text{C}_{(4)} + \text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)} + \text{C}-\text{N}$

Синтез 1,4-дигидропиридинов по Ганчу — трехкомпонентная конденсация альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака

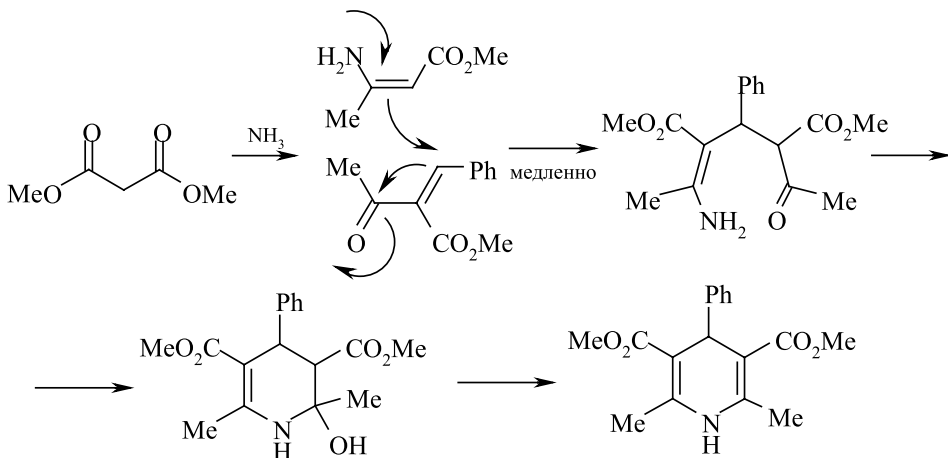
В методе Ганча при взаимодействии 2 моль 3-дикарбонильного соединения и 1 моль альдегида и аммиака получают только симметричные 1,4-дигидропиридины. 1,4-Дигидроаддукты при окислении дают пиридины [10].



Для получения несимметричных соединений используют либо различную активность карбонильных и метиленовых компонентов, либо сначала получают енаминокарбонильные соединения:

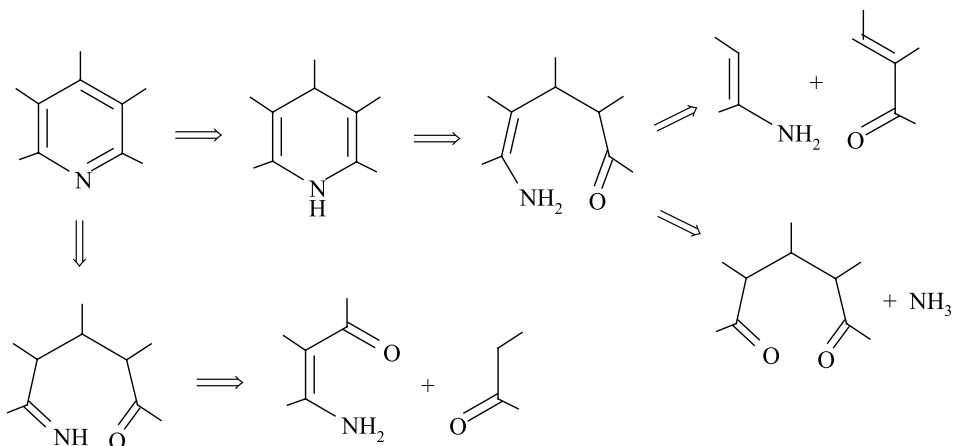


Современные представления о механизме синтеза Ганча развиты в работах Катрицкого на примере взаимодействия ацетоуксусного эфира, бензальдегида и аммиака [7].

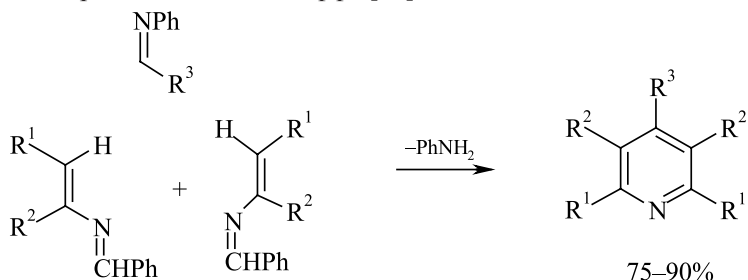


Основными являются два интермедиата — продукты взаимодействия ацетоуксусного эфира с аммиаком (аминокротоновый эфир) и с бензальдегидом (халкон). Оба интермедиата были обнаружены в реакционной смеси. Скоростьюопределяющей стадией является сопряженное присоединение аминокротоната к непредельному кетозефиру.

Этот путь можно предложить *a priori* на основании ретросинтетического анализа:



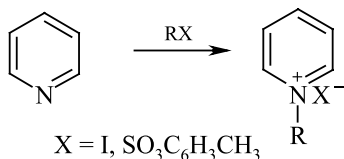
Интересным вариантом синтеза Ганча служит реакция 2-азадиенов с азо-метинами, которая идет не по механизму диенового синтеза. Роль альдегида в этом случае играет основание Шиффа [17].



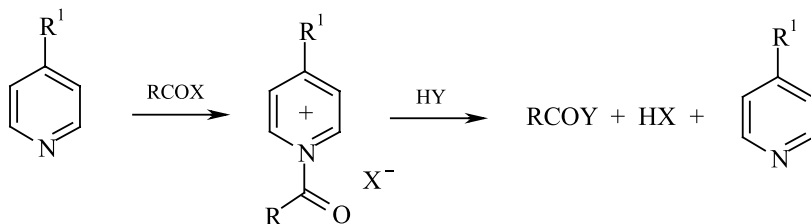
4.1.2. Химические свойства пиридина

Пиридин представляет собой ароматическую 6π-электронную систему, которая образуется π-электронами трех двойных связей кольца. Неподделенная пара электронов атома азота лежит в плоскости, перпендикулярной плоскости π-системы кольца, и не принимает участия в создании ароматического секстетта. Отсюда вытекают два очень важных для химии пиридина следствия: во-первых, атом азота пиридина проявляет основные и нуклеофильные свойства; во-вторых, из-за большей, чем у углерода, электроотрицательности атома азота пиридиновое кольцо приобретает π-дефицитность, так как электронная плотность распределена неравномерно по атомам кольца и частично локализована на атоме азота.

Нуклеофильность атома азота в пиридиновом кольце проявляется в его способности к алкилированию и ацилированию. При алкилировании образуются устойчивые пиридиновые соли:



При образовании ацилиевых солей необходимо использовать избыток пиридина для связывания HX. Образующиеся ацилиевые соли являются очень сильными ацилирующими агентами, превосходящими по активности ангидриды и хлорангидриды кислот.

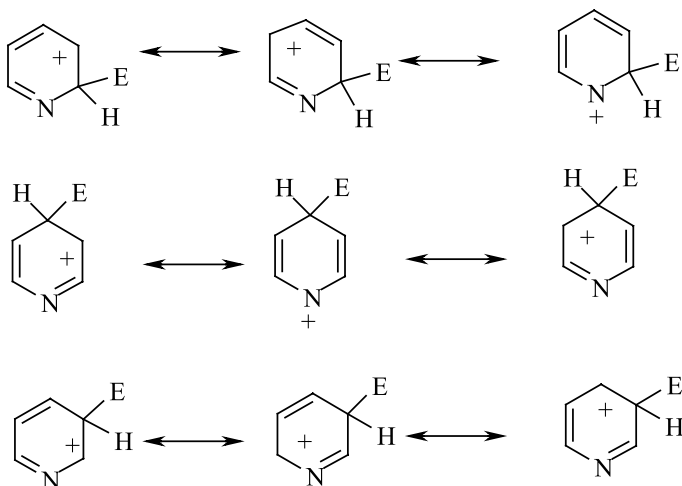


N-Ацилпиридиниевые соли с $R = NMe_2$ нашли широкое применение для ацилирования пространственно затрудненных спиртов.

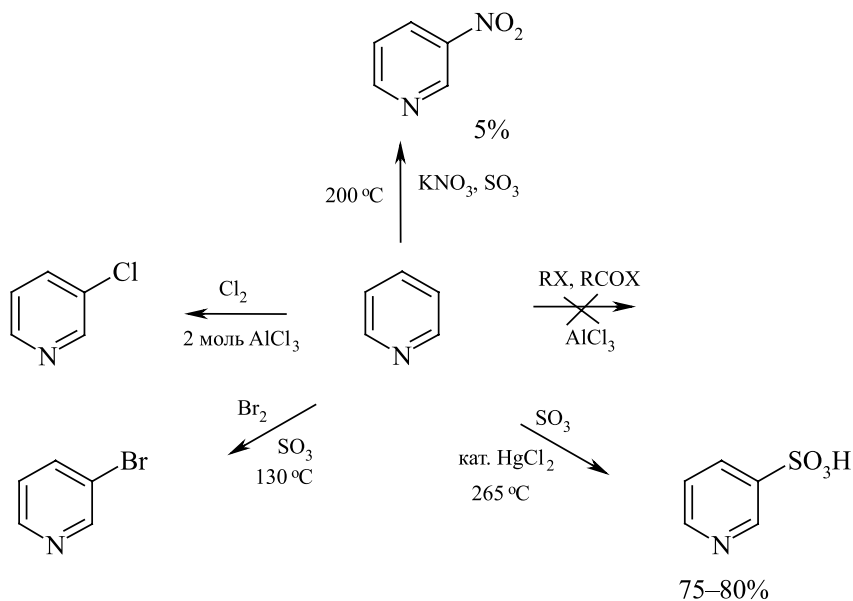
Для пиридина характерно образование комплексов с кислотами Льюиса, которые в большинстве своем служат мягкими электрофильными агентами:



Реакции электрофильного замещения для пиридина идут с большим трудом, что обусловлено π -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать соли с протонными кислотами и комплексы с кислотами Льюиса. Атака электрофила идет по положению 3. По способности к электрофильному замещению пиридин напоминает нитробензол.

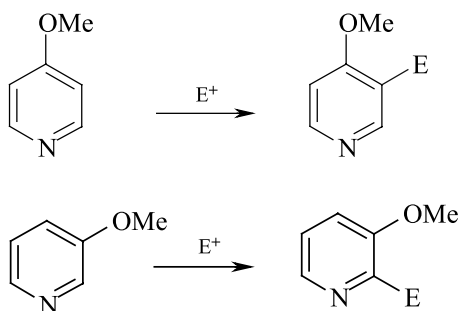


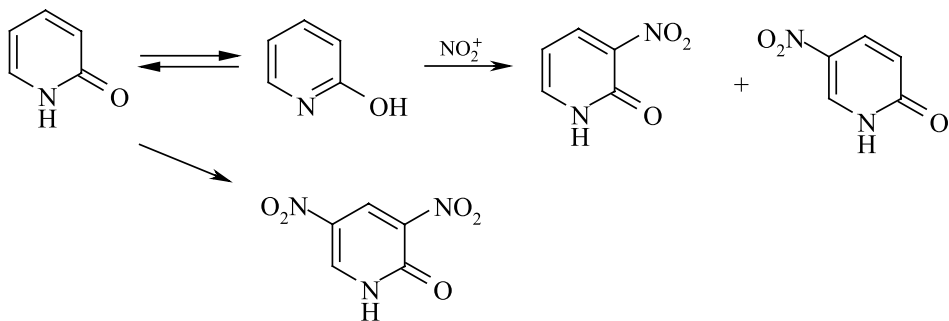
Несмотря на то что в резонансной стабилизации промежуточного катиона при электрофильной атаке участвует одинаковое число мезомерных структур, как при замещении по положению 3, так и по положениям 2 и 4, в последнем случае катионы с положительным зарядом на атоме азота крайне невыгодны. В силу указанных выше причин реакции электрофильного замещения для пиридина идут в жестких условиях и часто с низкими выходами:



Так, только процессы галогенирования и сульфирования идут (в указанных условиях) с удовлетворительными выходами, а алкилирование и ацилирование по Фриделю–Крафтсу вообще осуществить не удастся.

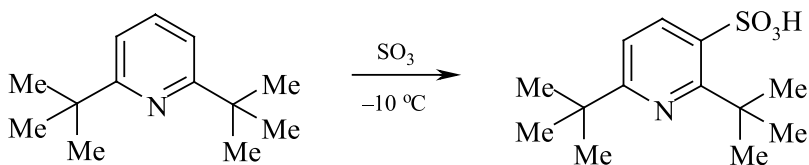
Введение донорных заместителей облегчает течение процесса электрофильного замещения. Так, 2,4,6-триметилпиридин (*симв-коллидин*) нитруется нитратом калия в олеуме уже при 100°C с выходами 60–70%. Алкокси- и гидроксигруппы не только существенно облегчают электрофильное замещение, но и ориентируют его в *орто*- и *пара*-положения к этим заместителям:



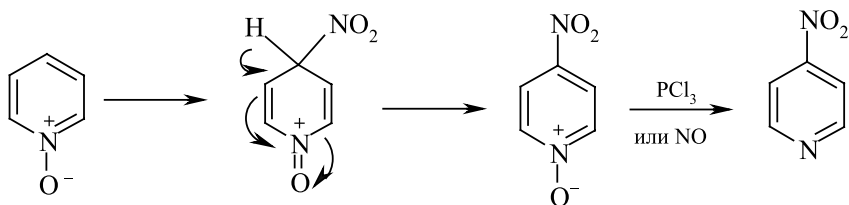


Нитрование пиридона-2 приводит к образованию смеси 3- и 5-нитропиридонов с высокими выходами, а в жестких условиях удастся получить 3,5-динитропиридон-2.

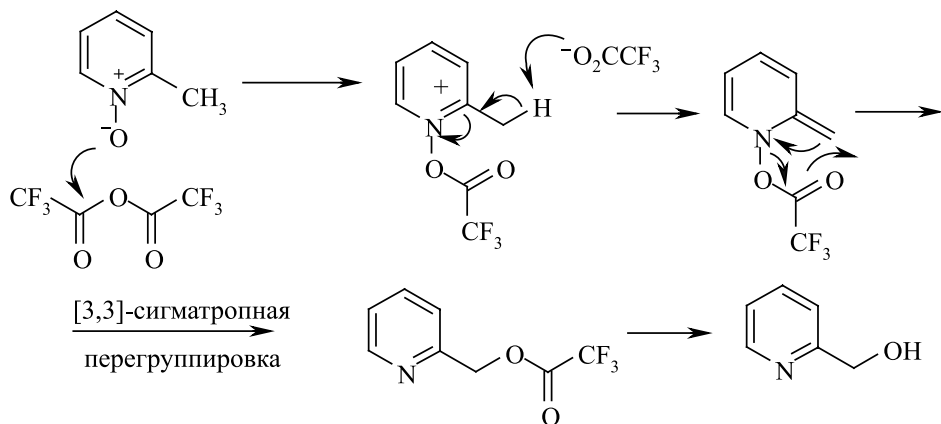
Комплексообразования электрофильных агентов по атому азота пиридина можно избежать, если ввести в положения 2 и 6 объемные заместители, которые в силу стерических факторов будут препятствовать координации по атому азота. Так, сульфирование 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина идет очень легко уже при -10°C .



Образование N-оксидов облегчает электрофильное замещение и меняет его ориентацию. С учетом возможности последующей дезоксигенации под действием PCl_3 или NO такой синтетический подход очень удобен для получения пиридинов, содержащих заместители в α - и γ -положениях:

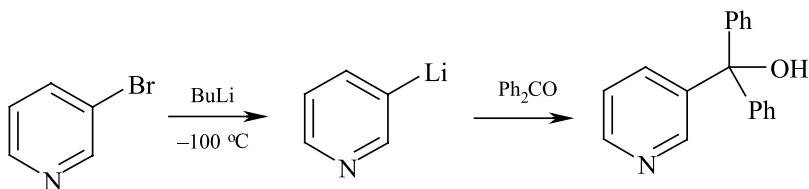


Интересный вариант синтетического использования N-оксида α -пиколина представлен реакцией Бекельхейда — превращение в 2-гидроксиметильное производное под действием трифторуксусного ангидрида [18]:

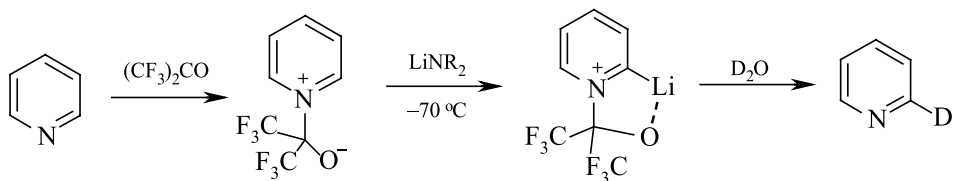


Альтернативный путь введения электрофилов в ядро пиридина — использование литированных производных. Этот метод менее распространен в пиридиновом ряду по сравнению с пятичленными гетероциклами.

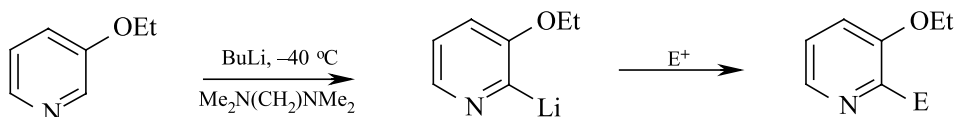
3-Литийпиридин получают обменной реакцией из 3-бромпиридина:



Использование комплекса пиридина с гексафторацетоном позволяет провести селективное литирование по положению 2:

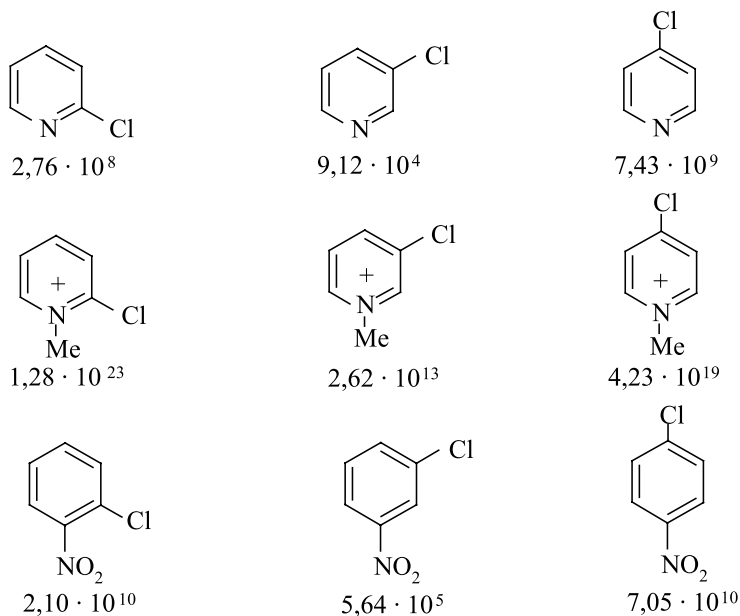


Наличие 3-алоксигруппы также облегчает литирование в положение 2:

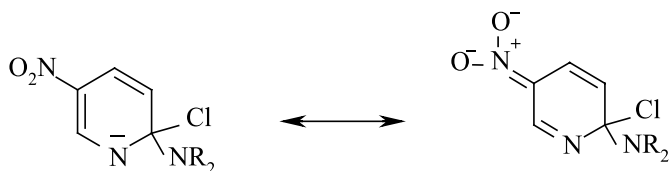


Наиболее характерны для пиридинов реакции нуклеофильного замещения по положениям 2 и 4, которые идут по механизму присоединения–отщепления.

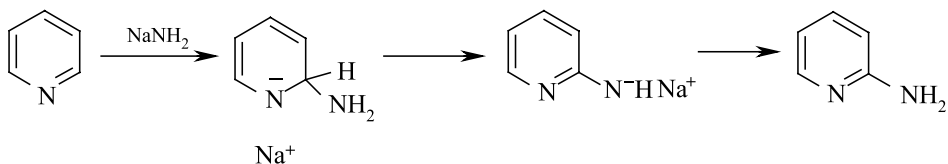
Факторы скорости нуклеофильного замещения:



Акцепторные заместители благодаря дополнительной стабилизации анионного интермедиата облегчают нуклеофильное замещение уходящей группы:

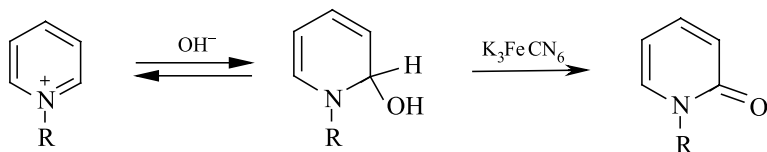


Нуклеофильное замещение гидрид-иона на аминогруппу под действием амида натрия известно как реакция Чичибабина:

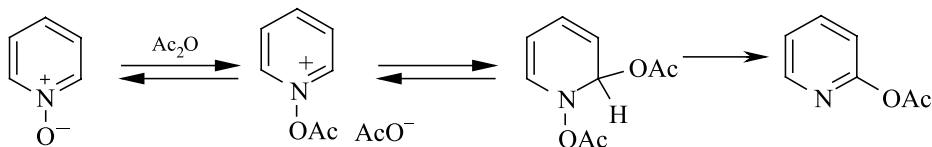


Элиминирование гидрид-иона, который не является независимой кинетической единицей, может происходить только в результате окислительного процесса. В последние годы в качестве окислителя с успехом используют перманганат калия (работы Ван дер Пласа) [19].

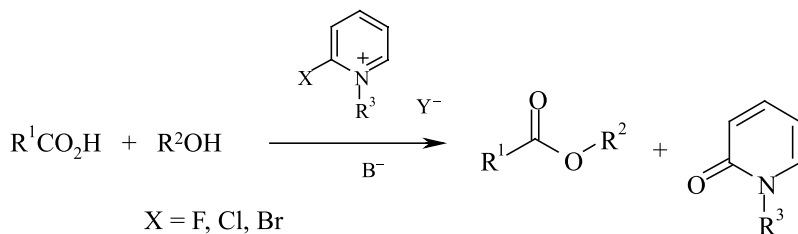
Соли пиридиния могут подвергаться гидроксированию, приводящему к образованию 1-алкилпиридонов-2. Процесс идет аналогично аминированию, в качестве окислителя используют K_3FeCN_6 .



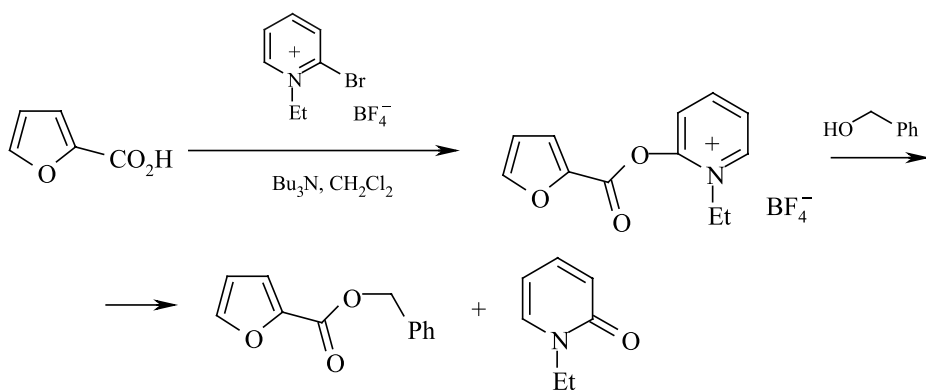
Реакция **N-оксида пиридина с уксусным ангидридом** приводит к получению 2-ацетоксипиридина по следующему механизму:



Нуклеофильное замещение в солях α -галоген-N-алкилпиридиния (реагент Мукайама) [20] также применяется для этерификации кислот спиртами:

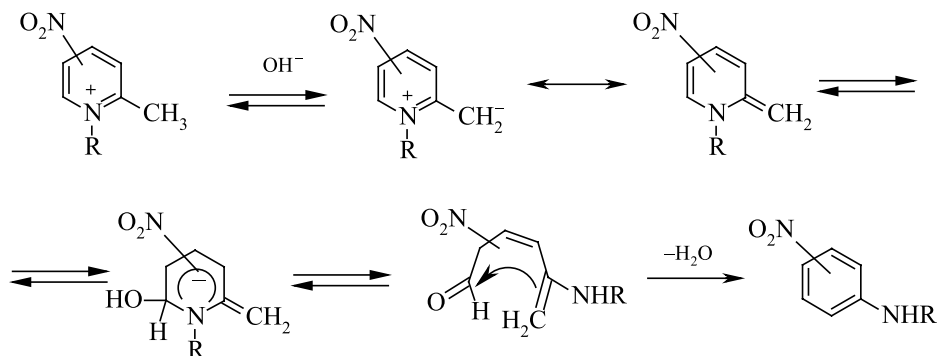


Активация кислоты к нуклеофильной атаке спиртом заключается в первоначальном замещении атома галогена в реактиве Мукайама анионом кислоты, при этом соль пиридиния превращается в соответствующий α -пиридон, например:



В 70-х гг. XX в. на кафедре органической химии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова было открыто (открытие № 205) явление изомеризационной рециклизации α -метилнитропиридиниевых солей в анилины под действием оснований [21]. Этот процесс включает первоначальное образование ангидрооснований благодаря высокой CH -кислотности α -метильной

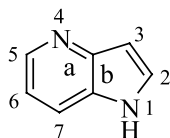
группы, нуклеофильное присоединение гидроксила, раскрытие кольца по связи C–N и рециклизацию с образованием новой связи C–C:



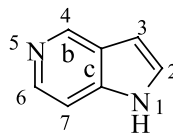
Более высокие выходы анилинов получаются при использовании в качестве основания водного раствора метиламина.

4.2. Азаиндолы

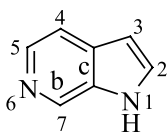
Азаиндолы, в которых один атом углерода в бензольном кольце замещен на атом азота, не встречаются в природе. Они представляют теоретический интерес в качестве прототипов бициклических систем, содержащих в одной молекуле электроноизбыточный и электронодефицитный конденсированные гетероциклы.



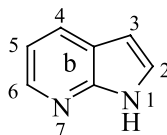
4-азаиндол
пирроло[3,2-*b*]пиридин



5-азаиндол
пирроло[3,2-*c*]пиридин



6-азаиндол
пирроло[2,3-*c*]пиридин

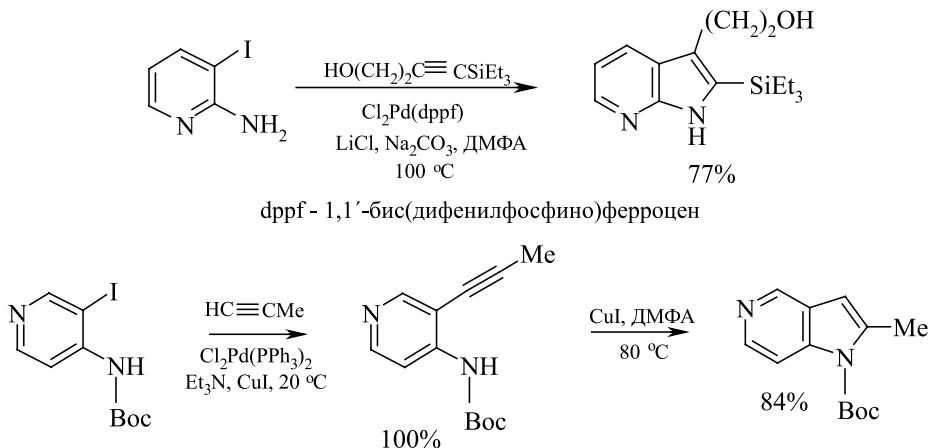


7-азаиндол
пирроло[2,3-*b*]пиридин

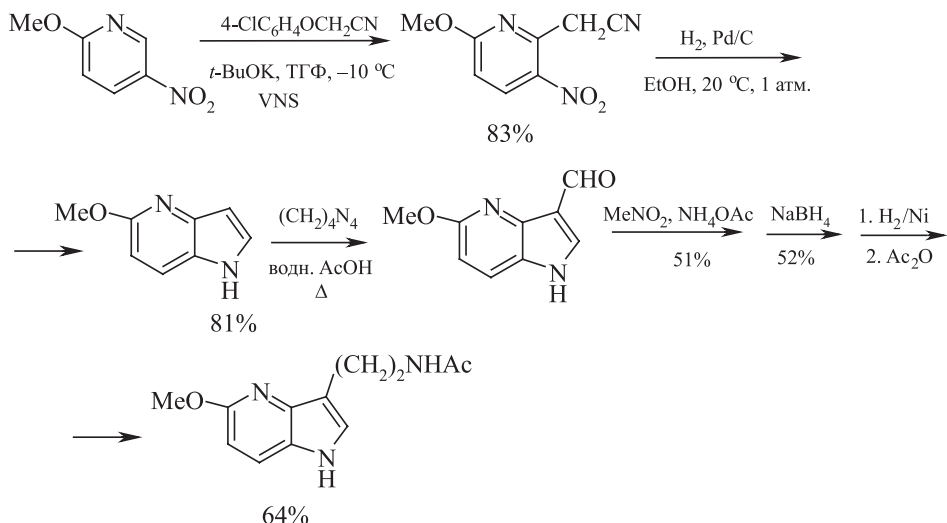
4.2.1. Синтезы азаиндолов

Для синтеза изомерных азаиндолов используют два общих пути: аннелирование пиррольного цикла к пиридиновому и конструирование бицикла на основе производных пиррола.

В первом подходе наиболее распространенным является использование катализируемых палладием реакций кросс-сочетания ацетиленов с аминогалогенированными пиридинами в виде одно- и двухстадийного процесса [22, 23]:

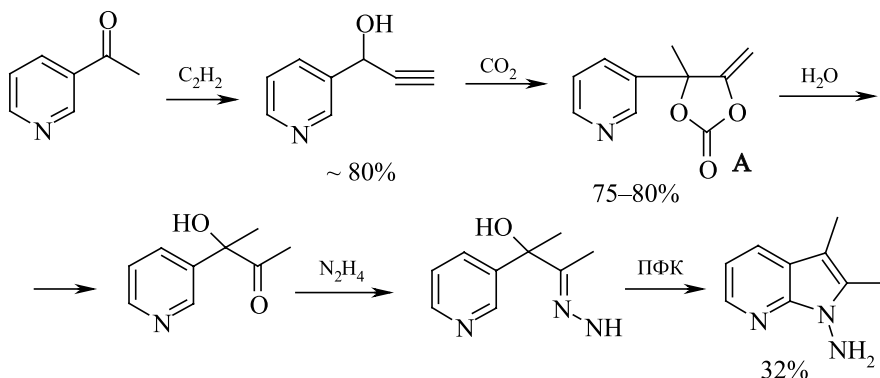


Синтезы на основе нитропиридинов по реакции Леймгрубера–Бачо достаточно эффективны, но ограничены доступностью исходных соединений.

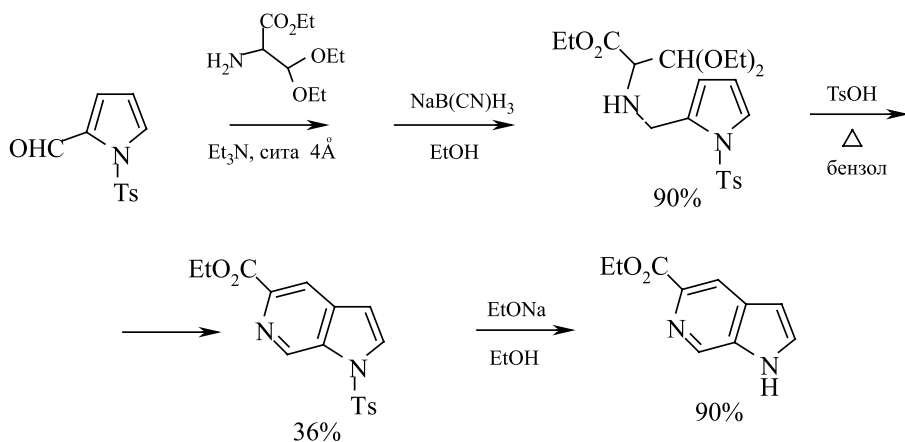


Необходимый для циклизации (5-метокси-3-нитропиридил-2)ацетонитрил очень удобно получать с использованием викариозного нуклеофильного замещения [24].

Оригинальный метод синтеза азаиндолов [25] основан на трансформации циклических карбонатов (А), легко получаемых из ацетиленовых спиртов пиридинового ряда при действии CO_2 , которые при гидролизе превращаются в кетоспирты. Гидразоны этих кетоспиртов циклизуются под действием ПФК в соответствующие производные азаиндолов.



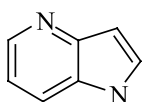
Альтернативный вариант аннелирования пиридинового кольца к пирроловому можно продемонстрировать следующей схемой:



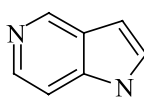
4.2.2. Химические свойства азаиндолы

Азаиндолы проявляют реакционную способность, типичную для обоих компонентов системы, но в меньшей и несколько видоизмененной степени: с более низкой электронной плотностью в пятичленном цикле и повышенной электронной плотностью в шестичленном.

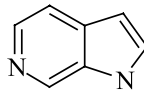
Основность изомерных азаиндолы существенно зависит от их строения:



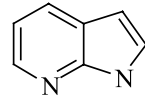
4-азаиндол



5-азаиндол



6-азаиндол



7-азаиндол

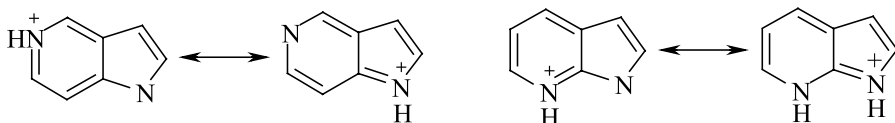
pK_a (как основания) 6,94

8,26

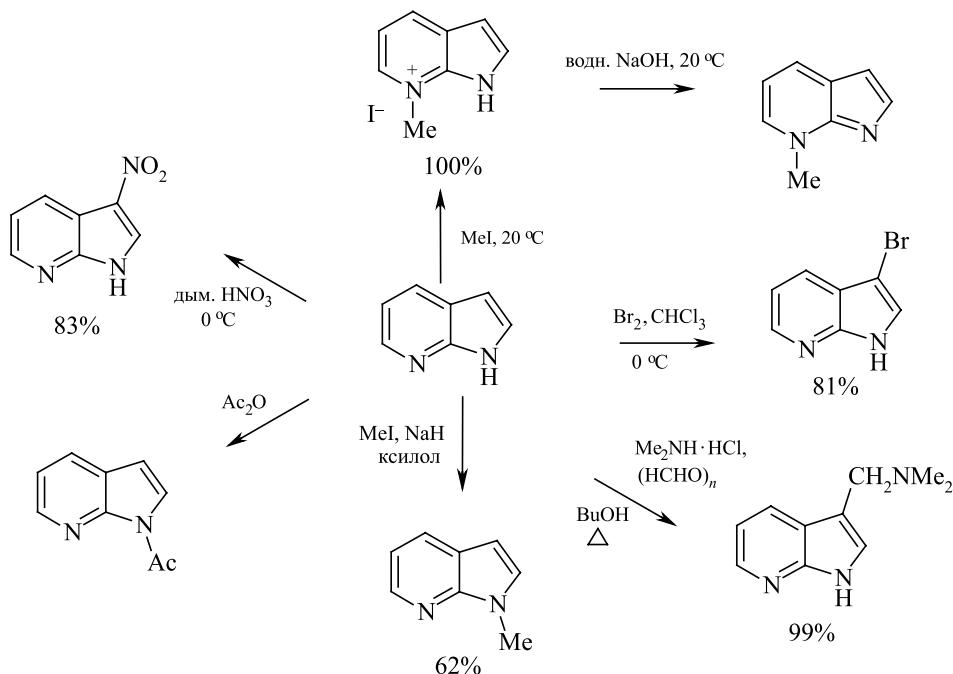
7,95

4,49

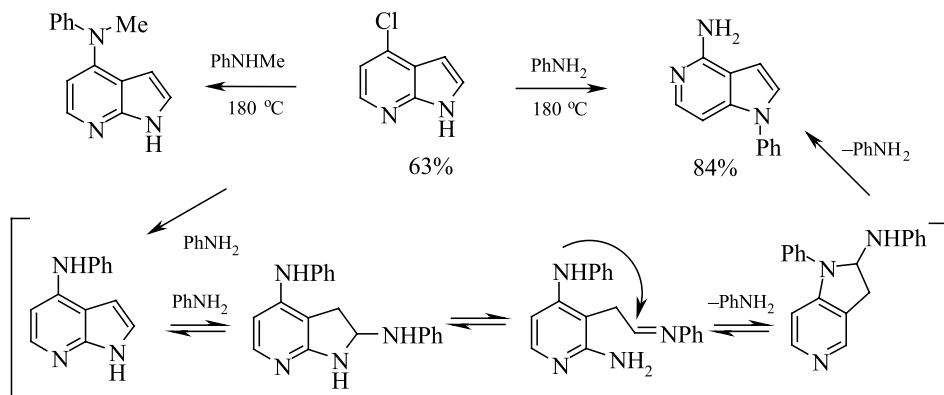
Для протонированных по пиридиновому атому азота всех четырех родственных систем различие pK_a демонстрирует степень «пуш-пул»-взаимодействия между двумя циклами. Так, для 5- и 7-азаиндолов значения pK_a объясняют предпочтительным γ -взаимодействием между донорной и акцепторной частями молекулы. Эти различия еще в большей степени проявляются в слабокислых растворах, где 5-азаиндол присутствует преимущественно в протонированном виде, тогда как 7-азаиндол — в виде свободного основания:



Реакции с электрофилами идут по положению 3 или по пиридиновому атому азота. По сравнению с индолами азаиндолы менее ацидофобны, однако реакционная способность у них по положению 3 ниже. Нитрование и бромирование по положению 3 проходят для всех четырех родственных систем. Реакции Манниха и Вильсмайера удается осуществить лишь в некоторых случаях. Алкилирование в нейтральных средах идет по пиридиновому атому азота, в основных средах алкилируется индольный $N_{(1)}$ [26, 27].

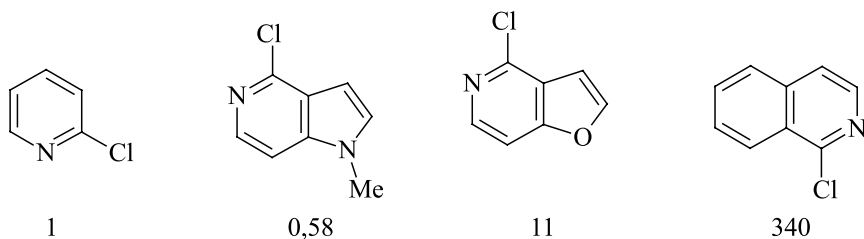


Существует несколько примеров нуклеофильного замещения атомов галогена в α - и γ -положениях к пиридиновому атому азота, однако реакция требует либо жестких условий, либо протекает продолжительное время. О реакции Чичибабина в таких системах сведения отсутствуют.



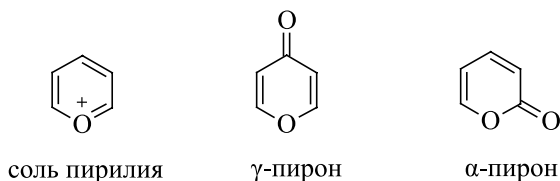
При взаимодействии 4-хлор-7-азаиндола с вторичными аминами происходит обычное нуклеофильное замещение атома галогена, однако при реакции с первичным амином в результате перегруппировки образуется 5-азаиндол [28].

Реакционная способность азаиндолов к нуклеофильному замещению значительно меньше, чем для большинства родственных бициклических систем, благодаря повышенной электронной плотности в шестичленном цикле, обусловленной донорным влиянием атома $N_{(1)}$. Это можно продемонстрировать сравнением относительных скоростей нуклеофильного замещения пиперидином в пропанолу при 100 °C для ряда моделей и для 1-метил-4-хлор-5-азаиндола:

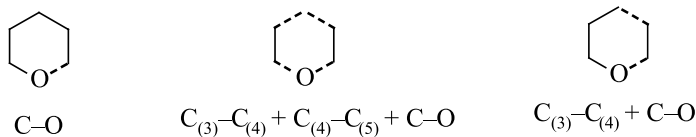


Скорость реакции с EtO^- относительно 2-хлорпиридина

4.3. Соли пирилия и пироны



Типы образующихся связей:

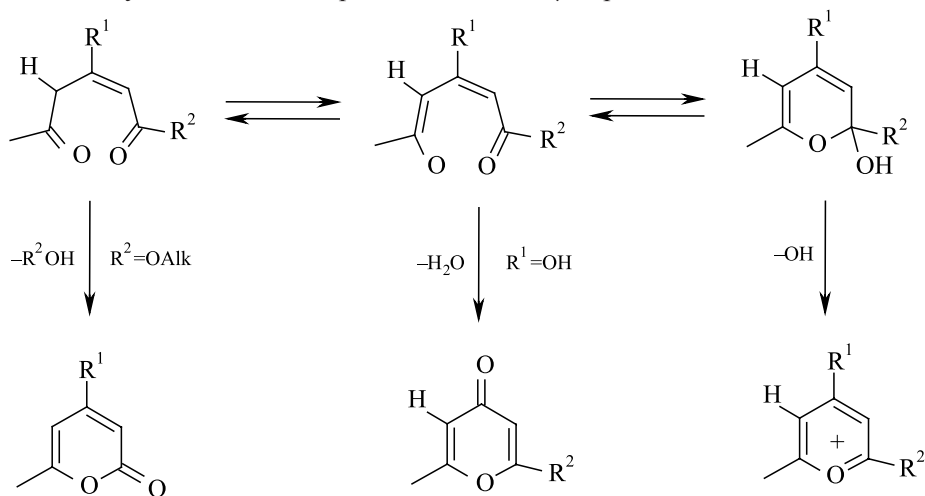


4.3.1. Методы синтеза

4.3.1.1. Образование связи C–O

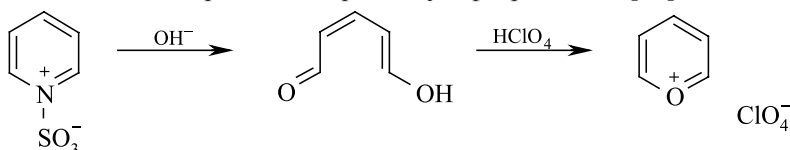
Синтез из 1,5-дикарбонильных соединений: получение солей пирилия, α - и γ -пиронов в зависимости от строения исходных соединений

В зависимости от строения исходных 1,5-дикарбонильных соединений из них можно получать как соли пирилия, так и α - и γ -пироны:



В кислой среде возможно отщепление воды или спирта. Отщепление воды от циклического интермедиата приводит к образованию пирилевой соли.

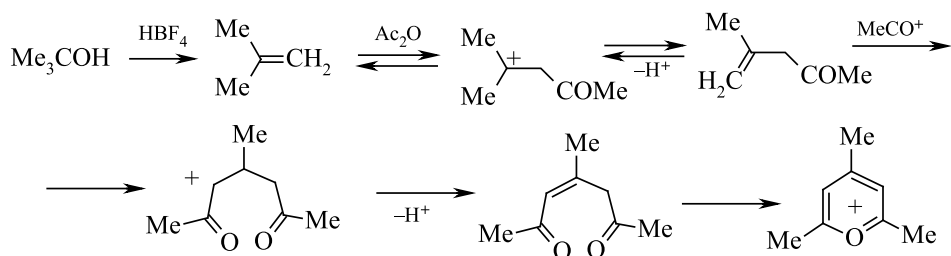
Соли незамещенного пирилия получают из натриевой соли енола глутаконного диальдегида при действии хлорной кислоты. Исходный альдегид получают щелочным гидролизом пиридинсульфотриоксида [29].



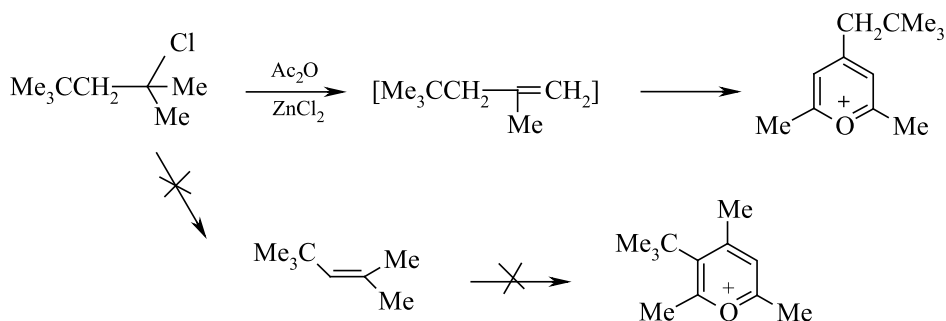
4.3.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$ и C–O

Бисацилирование олефинов и их предшественников в сильноокислых средах

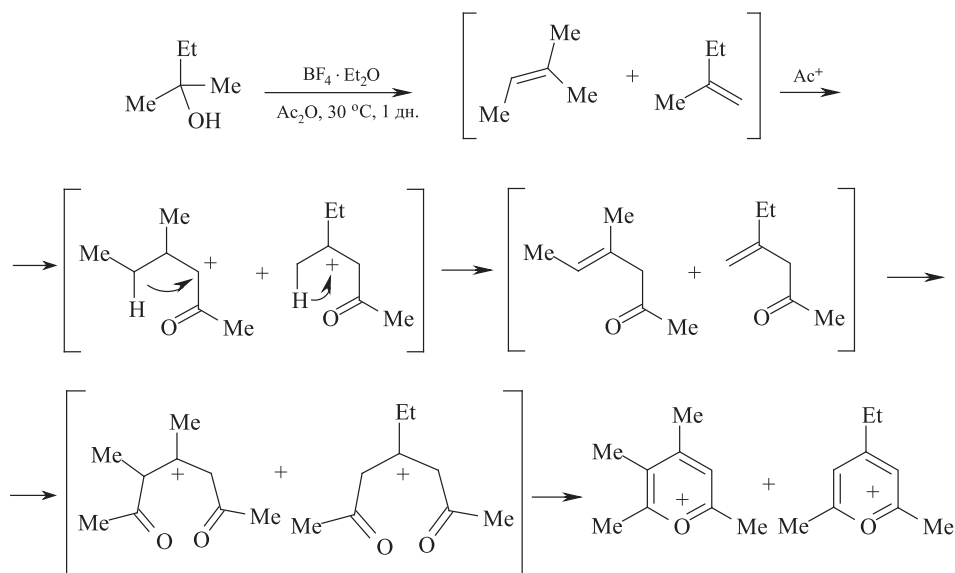
Бисацилирование олефинов или их предшественников (спиртов, хлоридов) солями ацилия, генерируемыми в сильноокислых средах, приводит к промежуточному образованию 1,5-дикарбонильных соединений, циклизующихся в соли пирилия. Например, из *трет*-бутанола в HBF_4 образуется борфторид *симм*-триметилпирилия [30].



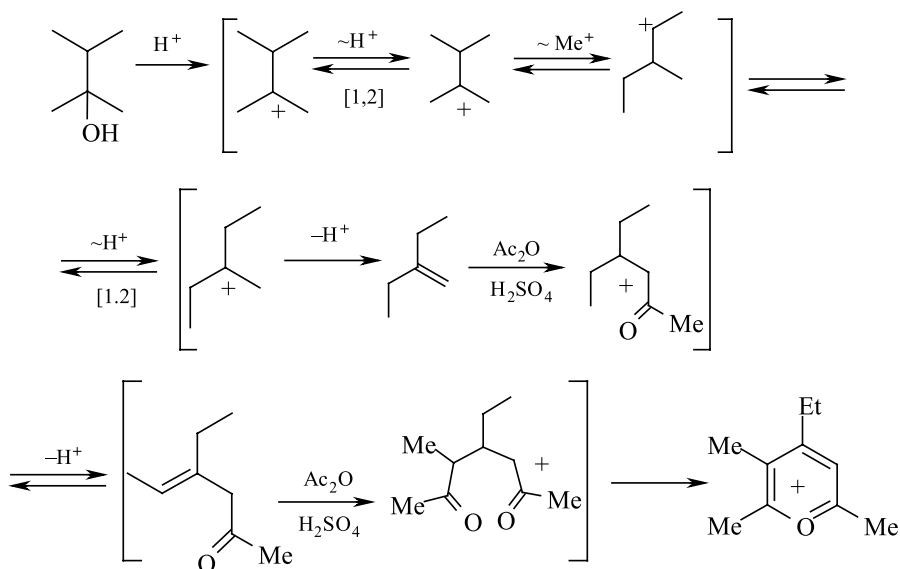
При возможности различного направления элиминирования могут образовываться различные соли пирилия. Однако можно подобрать условия, когда преимущественно образуется только один изомер, например [31]:



Направление процесса в значительной степени зависит от используемого кислотного катализатора. Так, при реакции диметилэтилкарбинола в присутствии эфира трехфтористого бора образуется соль 2,6-диметил-4-этилпирилия, а в присутствии ацетилсерной кислоты — ее изомер — соль 2,3,4,6-тетраметилпирилия [32].

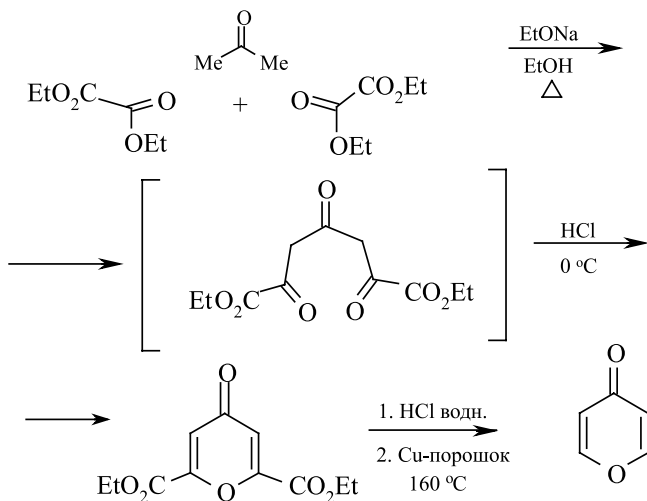


Синтез солей пирилия идет через катионные интермедиаты, для которых возможны скелетные перегруппировки. Это наглядно демонстрирует использование в качестве исходного соединения диметилизопропилкарбинола. В этом случае вместо ожидаемой соли 2,6-диметил-4-изопропилпирилия была получена 2,3,6-триметил-4-этилпирилиевая соль. Вероятно, процесс идет по следующей схеме:



Бисацилирование кетонов — синтез γ -пиранов

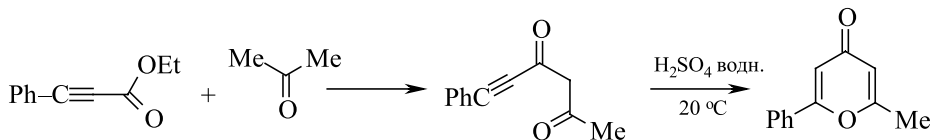
Бисацилирование ацетона в основной среде диэтилоксалатом приводит к образованию 1,3,5-трикетона, который под действием кислот циклизуется в 2,6-диэтоксикарбонил- γ -пирон, гидролиз и декарбоксилирование которого позволяет получить незамещенный γ -пирон.



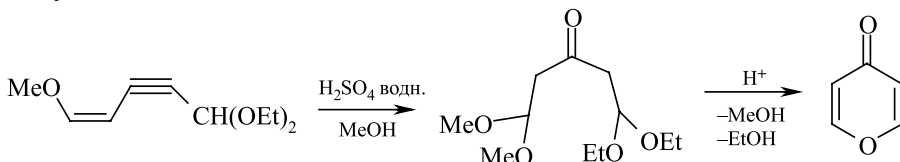
4.3.1.3. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C-O$

Синтез γ -пионов конденсацией Кляйзена этилового эфира фенилпропиоловой кислоты с ацетоном

В условиях конденсации Кляйзена реакция этилового эфира фенилпропиоловой кислоты с ацетоном приводит к ацетиленовому β -дикетону, замыкание которого в γ -пирон можно представить как гидратацию активированного ацетиленового водной серной кислотой в карбонильное соединение и последующую циклизацию 1,3,5-трикетона, как описано выше.

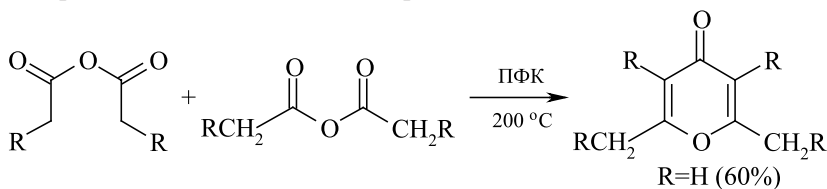


Сходный метод получения незамещенного γ -пирона включает образование в качестве интермедиата ацетала 3-кето-1,5-диальдегида, получаемого из соответствующего ацетиленового:



Синтез 2,6-диметил- γ -пирона из уксусного ангидрида в ПФК

Получение алкилзамещенных γ -пионов состоит в самоконденсации алифатических карбоновых кислот и их ангидридов в ПФК [33].

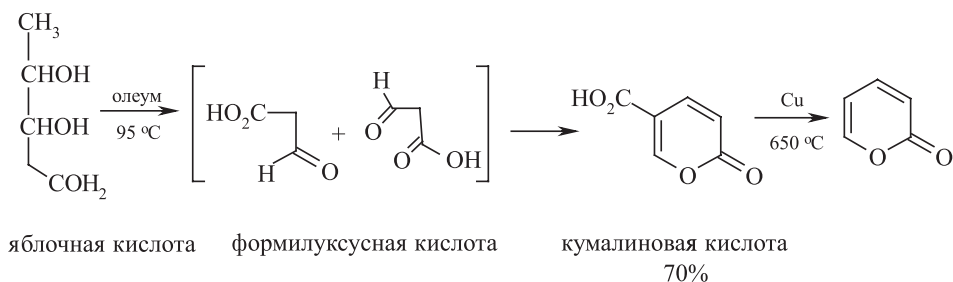


При использовании в качестве исходного соединения уксусного ангидрида ($R = H$) образуется 2,2-диметил- γ -пирон. По-видимому, происходит пиролиз одной из молекул ангидрида с образованием кетона RCH_2COCH_2R , который выступает в роли метиленового компонента при конденсации со второй молекулой ангидрида.

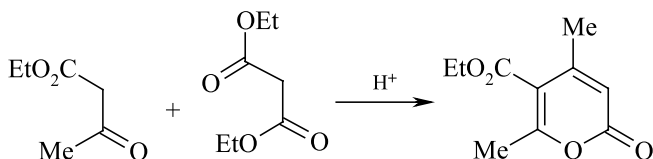
4.3.1.4. Образование связей $C_{(4)}-C_{(5)}$ и $C-O$

Синтез кумалиновой кислоты (5-карбокси- α -пирона) самоконденсацией формилуксусной кислоты

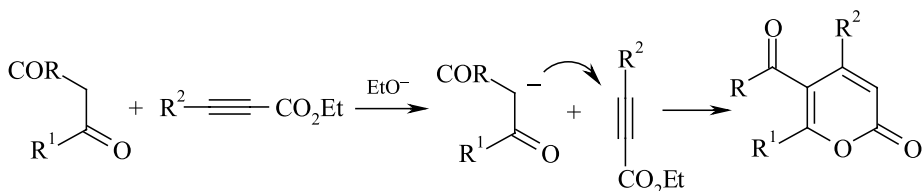
Этот метод является простым примером общего способа получения α -пионов из β -оксокислот. Первый представитель этого ряда формилуксусная кислота образуется при действии олеума на яблочную кислоту:



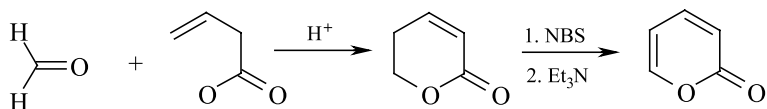
Аналогичную конденсацию претерпевают в кислой среде и β-кетозэфиры:



Конденсация β-дикарбонильных соединений с эфиром ацетиленкарбоновой кислоты требует применения основных катализаторов, так как реакция, по-видимому, идет через нуклеофильное присоединение стабилизированного карбаниона 1,3-дикарбонильного соединения к активированному ацетилену:



Конденсация β,γ-непредельных кислот с формальдегидом в кислой среде приводит к 5,6-дигидроструктуре, которую окисляют аллильным бромированием с последующим дегидробромированием триэтиламином.



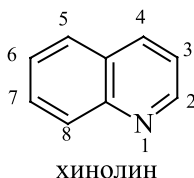
Литература

1. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 89.
2. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 94.
3. Chenard B. L., Smart Bruce E. *Org. Synth.*, **64**, 189 (1986).
4. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 93.
5. Middleton W. J., Engelhardt V. A., Fisher B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2822 (1958).
6. Zecher W., Kröhnke F. *Ber.*, **94**, 690 (1961).

7. Katritzky A. R., Ostercamp D. L., Yousaf T. I. *Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987).
8. MacMillan J. H., Washburne S. S., *J. Org. Chem.*, **38**, 2982 (1973).
9. Overman L. E., Tsuboi S., Roos J. P., Taylor G. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 747 (1980).
10. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 90–92.
11. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 95.
12. Charushin V. N., van der Plas H. C. *Rec. Trav. Chim.*, **102**, 373 (1983).
13. Sandhu J. S., Sain B. *Heterocycles*, **26**, 777 (1987).
14. Charushin V. N., van der Plas H. C. *J. Org. Chem.*, **48**, 2667 (1983).
15. Ciamician G. L., Dennstedt M. *Ber.*, **14**, 1153 (1881).
16. Charushin V. N., van der Plas H. C. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3965 (1982).
17. Barluenga J., Joglar J., Gonzalez F. J., Gotor V., Fustero S. *J. Org. Chem.*, **53**, 5960 (1988).
18. Higashibayashi S., Mori T., Shinko K., Hashimoto K., Nakata M. *Heterocycles*, **57**, 111 (2002).
19. Chupakhin O. N., Charushin V. N., van der Plas H. C. «Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen». — New-York: Academic Press.
20. Mukaiyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **18**, 707 (1979).
21. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. *ДАН*, **236**, 634 (1977).
22. Ujjainwalla F., Warner D. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5355 (1998).
23. Xu L., Lewis I. R., Davidsen S. K., Summers J. B. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5159 (1998).
24. Mazéas D., Guillaumet G., Viaud M.-C. *Heterocycles*, **50**, 1065 (1999).
25. Чудинов Ю. Б., Гашев С. Б., Чернышева Н. Б. Тезисы Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста. — М., 2005. — С. 354.
26. Прокопов А. А., Яхонтов Л. Н. *ХГС*, 496 (1978).
27. Yakhontov L. N., Azimov V. A., Lapan E. I. *Tetrahedron Lett.*, **10**, 1909 (1969).
28. Girgis N. S., Larson S. B., Robins R. K., Cottam H. B. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 317 (1989).
29. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 180.
30. Дорофеев Г. Н., Садеков Е. И., Кузнецов Е. В. Препаративная химия пирилевых солей. — Ростов-на-Дону, 1972.
31. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Друзина С. Л., Бундель Ю. Г. *ХГС*, 805 (1989).
32. Rajoharison H. G., Roussel Ch. M. A. Pat. US 4642359.
33. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 183.

5 Конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

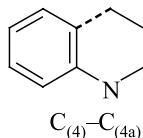
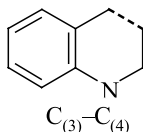
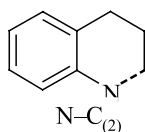
5.1. Хинолины



5.1.1. Методы синтеза

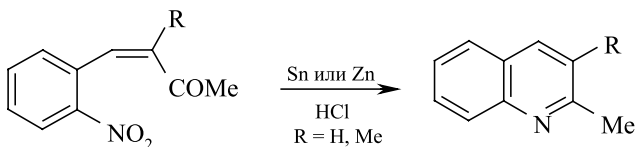
Основным в синтезе хинолинов является аннелирование пиридинового ядра к бензольному.

Типы образующихся связей:



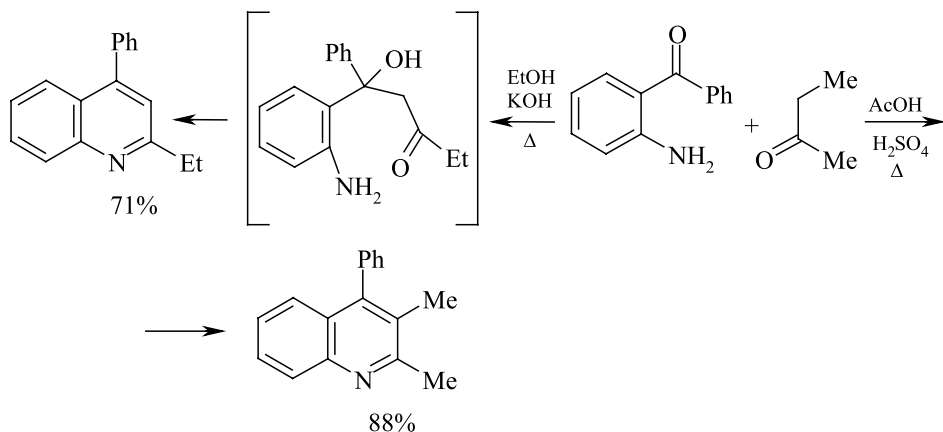
5.1.1.1. Образование связи $\text{N}-\text{C}_{(2)}$

Восстановительная циклизация метил-*o*-нитростирилкетонов оловом или цинком в соляной кислоте приводит к образованию хинолинов:



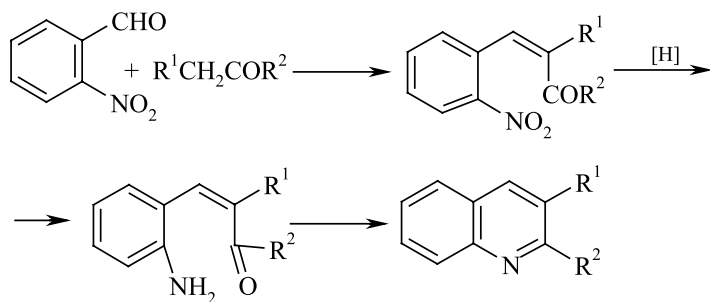
5.1.1.2. Образование связи C₍₃₎–C₍₄₎

Синтез из *o*-ациланилидов и карбонильных соединений, содержащих метиленовую группу (синтез Фридлендера)[1]



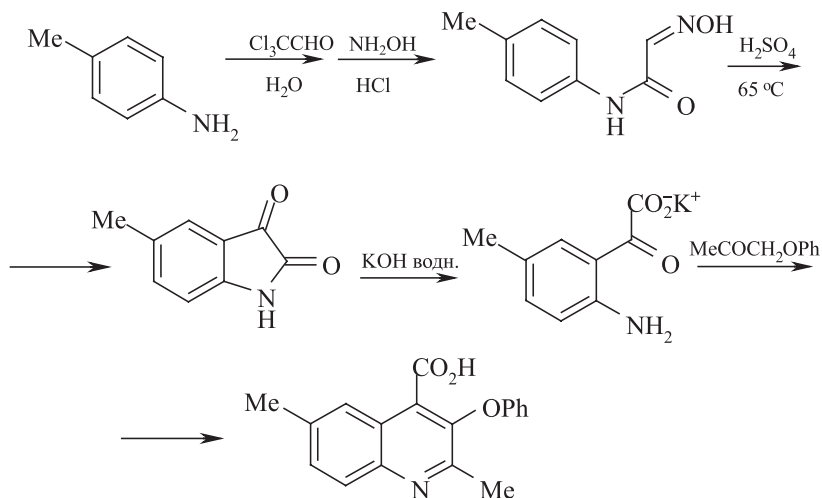
Направление циклизации зависит от условий реакции. В кислой среде карбонильное соединение реагирует в виде нейтрального C₍₃₎-енола, в щелочной — в виде C₍₁₎-енолят-аниона. Аналогичные закономерности наблюдаются и при альдольной конденсации метилэтилкетона в средах различной кислотности и основности.

Поскольку *o*-ациланилины труднодоступны, используют конденсацию *o*-нитрокарбонильных предшественников с активными метиленовыми компонентами с последующей восстановительной циклизацией.



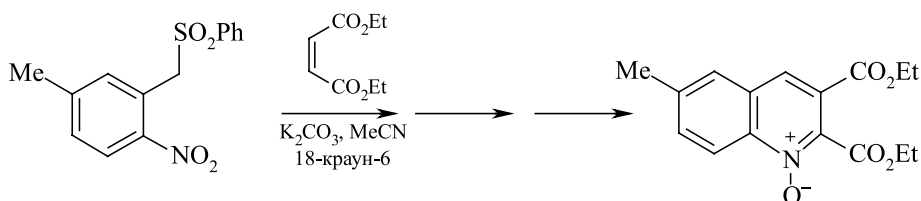
Синтез Пфитцингера

В синтезе Пфитцингера происходит щелочное гидролитическое раскрытие пятичленного кольца изатина с последующей конденсацией образующегося аниона *o*-аминофенилглиоксильной кислоты с кетонами. Такая конденсация идет аналогично синтезу Фридлендера. Исходный изатин можно получать из доступных реагентов с высокими выходами на всех стадиях [2].



Конденсация *o*-нитроарилбензилсульфонов с эфирами маленной или фумаровой кислот

Исходные *o*-нитробензиларилсульфоны очень удобно получать по реакции викариозного нуклеофильного замещения (VNS). Наличие в исходных структурах сульфонильной группы, обладающей способностью легко элиминироваться в виде арилсульфоновой кислоты, позволяет сразу получать ароматические структуры, не прибегая к дополнительному окислению. Процесс идет через несколько стадий и завершается образованием N-оксида 2,3-диэтоксикарбонилхинолина.

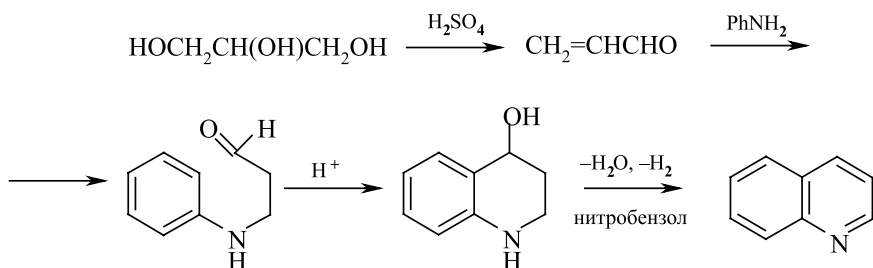


5.1.1.3. Образование связи C₍₄₎–C_(4a)

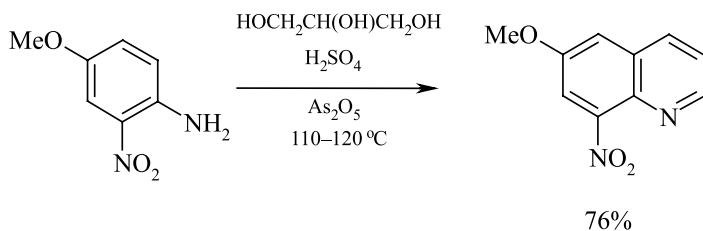
Синтез Скраупа — конденсация ариламинов с α,β-непредельными карбонильными соединениями

Синтез Скраупа [3] протекает при нагревании анилина с глицерином и серной кислотой, которая действует как дегидратирующий агент и кислотный катализатор. Дегидратация глицерина приводит к образованию α,β-непредельного альдегида акролеина. В дальнейшем, по-видимому, происходит присоединение анилина по Михаэлю к активированной двойной связи акролеина. Последующее электрофильное замыкание цикла требует кислотного катализа. Для

окисления образующейся гидрированной структуры используют нитробензол того же строения, что и исходный анилин. Реакция сильно экзотермична, поэтому обычно добавляют замедлитель процесса — сульфат железа (II).

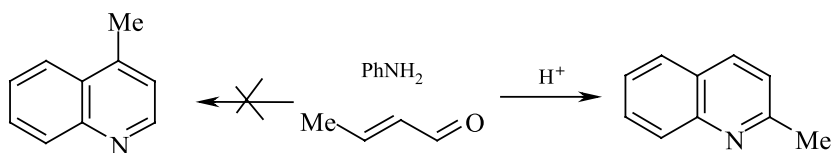


Единственным ограничением метода служит наличие в ароматическом субстрате ацидофобных групп. В качестве дегидрирующих агентов можно использовать не только нитробензолы, но и другие окислители.

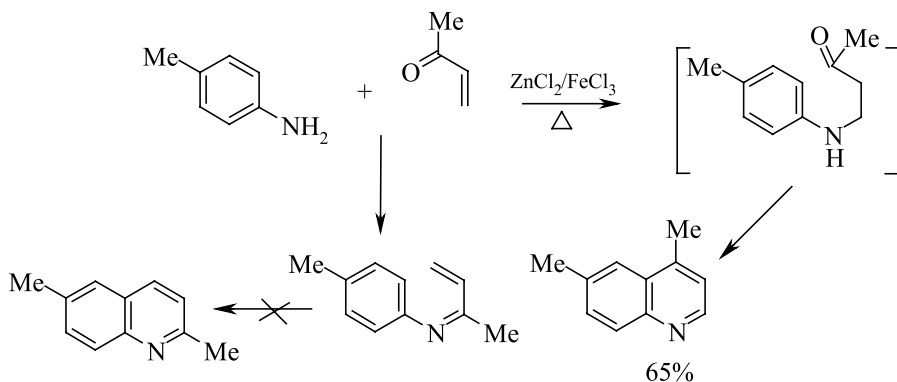


Модификация Дёбнера–Миллера

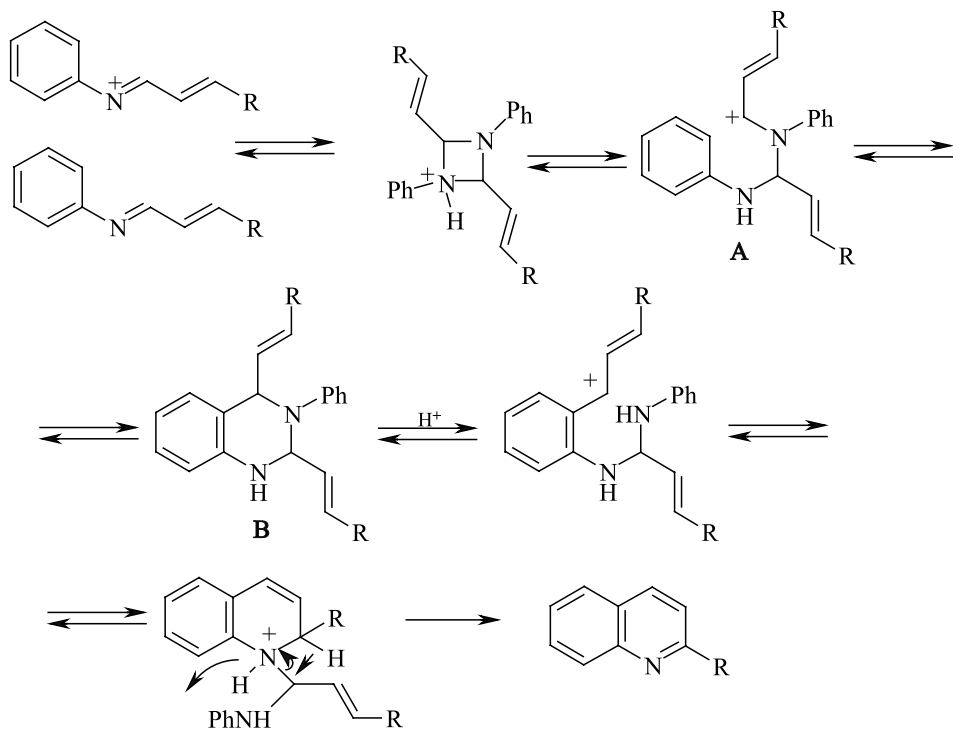
В модификации Дёбнера–Миллера [4] вместо акролеина используются α,β -непредельные альдегиды и кетоны, что приводит к большему числу вариаций реакционных путей. Катализаторами служат HCl и ZnCl_2 ; необходима также стадия окисления: дегидрирование происходит путем переноса водорода к основанию Шиффа, присутствующему в реакционной среде. Реакция идет региоспецифично. Так, например, из кротонового альдегида образуется исключительно 2-, а не 4-метилхинолин.



Аналогично из *n*-толуидина и метилвинилкетона с высоким выходом удастся получить лишь 4,6-диметилхинолин, при этом присутствия изомерного 2,6-диметилхинолина обнаружить не удастся:



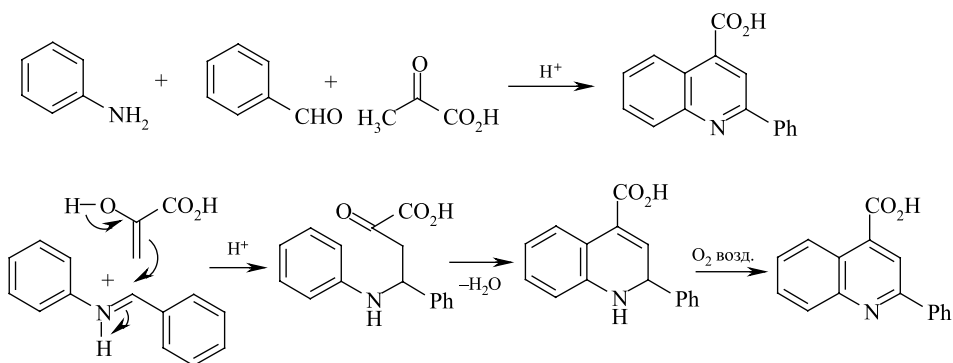
На основании этих данных было высказано предположение, что первоначальным актом процесса является присоединение по Михаэлю анилина по двойной связи непредельного карбонильного соединения, как это было постулировано в синтезе Скраупа. Однако было показано, что основание Шиффа анилина и коричневого альдегида при нагревании в кислой среде в отсутствие воды все равно образует 2-фенилхинолин, а не его 4-изомер. Эти экспериментальные данные легли в основу альтернативного механизма как для синтеза Скраупа, так и Дёбнера–Миллера [5]. Этот механизм предполагает первоначальное образование из двух молекул оснований Шиффа (одна из них может быть протонирована) 1,3-дiazетидинового иона:



Раскрытие этого ионного цикла создает новый катионный интермедиат **A**, который в результате электрофильной циклизации по *орто*-положению бензольного кольца образует 1,3-диазиновый цикл (соединение **B**). Рециклизация этого интермедиата приводит к образованию 1,2-дигидрохинолинииевого иона, который ароматизуется при отщеплении H^+ и аллиланилина.

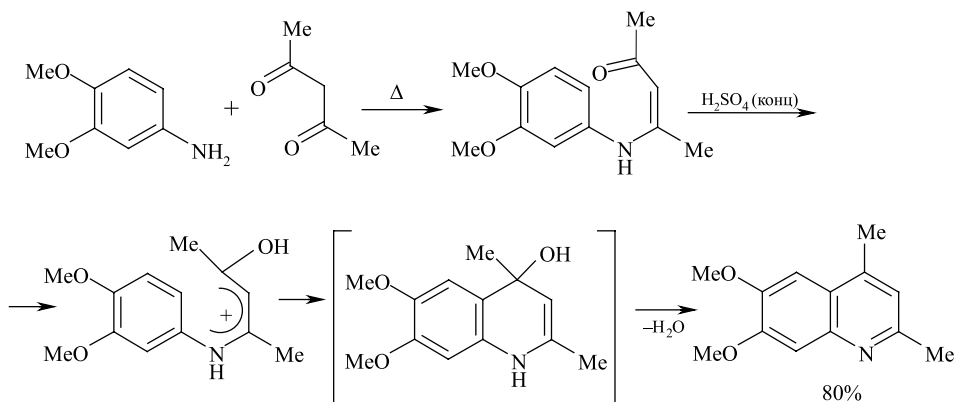
Реакция Дёбнера

Трехкомпонентная катализируемая кислотами конденсация анилина, бензальдегида и пировиноградной кислоты предполагает последовательное образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(4a)}$ по следующей схеме [6]:



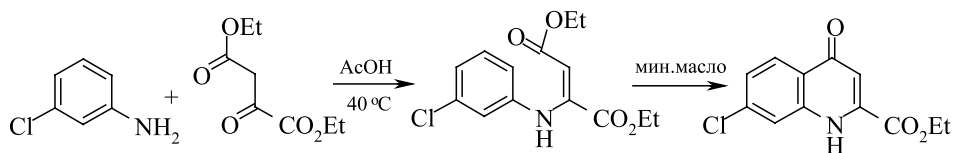
Синтез Комба — конденсация ариламинов с 1,3-дикарбонильными соединениями

На первом этапе конструирования пиридинового цикла молекулы хинолина в этом синтезе происходит образование основания Шиффа, изомеризующегося в енаминную форму; дальнейшая электрофильная циклизация идет, вероятно, через протонированный интермедиат. Дегидратация промежуточной 4-гидрокси-1,4-дигидроструктуры приводит к ароматизации [7]:

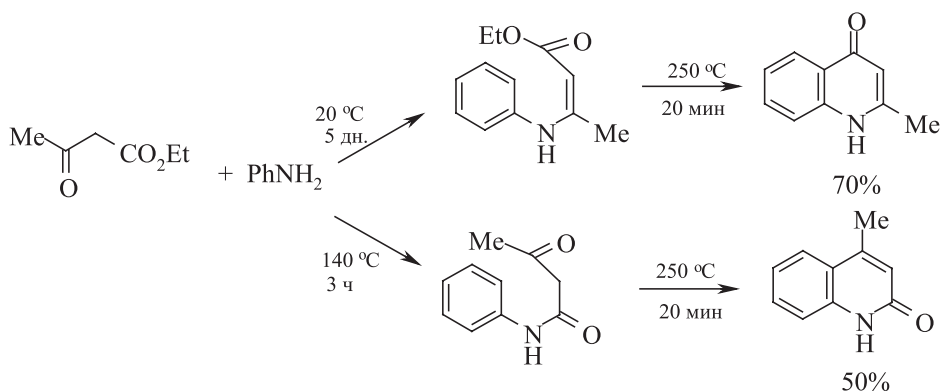


Синтез Конрада–Лимпах–Кнорра — конденсация ариламинов с β -кетозфирами

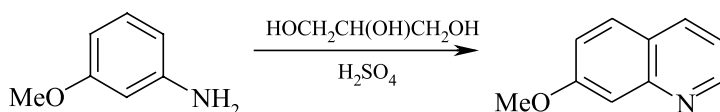
В данной модификации синтеза хинолинов в качестве 1,3-дикарбонильного соединения используют β -кетозфиры, что приводит к образованию хинолонов, например [8]:



Интересно отметить, что при использовании ацетоуксусного эфира в зависимости от условий реакции могут образовываться 2-метилхинолоны-4 или 4-метилхинолоны-2. Атака аминогруппы по кетонному карбонилу (образование 2-метилхинолонов-4) — кинетически контролируемый процесс, который протекает при низких температурах (~ 20 °C). Атака по сложноэфирной группе предпочтительна термодинамически и происходит при 110–140 °C (образование 4-метилхинолона-2).

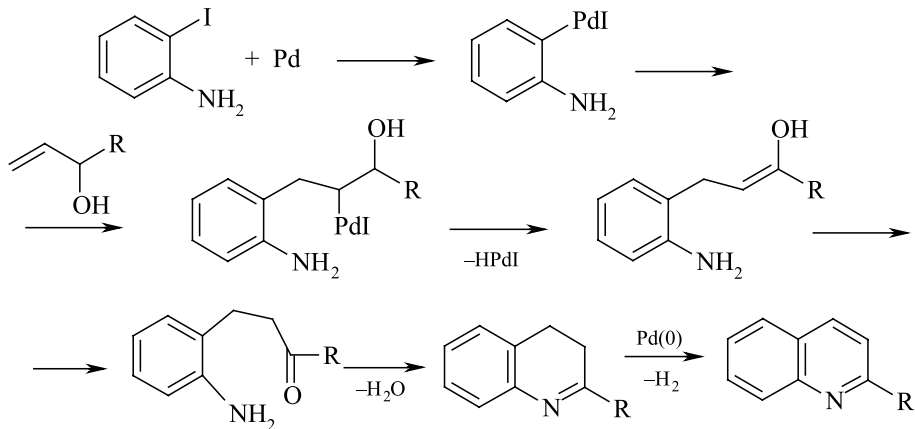


Во всех этих методах синтеза хинолинов (Скраупа, Дёбнера–Миллера, Конрада–Лимпах–Кнорра) для *мета*-замещенных анилинов существует две *орто*-позиции, способные подвергаться электрофильной атаке при циклизации, поэтому возможно образование как 5-, так и 7-замещенных хинолинов. В некоторых случаях среди продуктов реакции преобладает один изомер, например из *м*-анизида (3-метоксианилина) по Скраупу образуется 7-метоксихинолин, видимо, в силу стерических факторов.



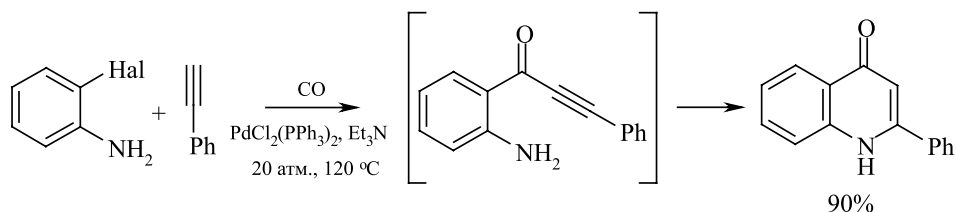
**Катализируемая палладием конденсация *o*-галогенанилинов
с аллиловыми спиртами. Синтез хинолонов-4
из *o*-галогенанилинов, ацетилена и CO**

В качестве исходных соединений для синтеза хинолинов могут служить *o*-галогензамещенные анилины. Для образования связи C₍₄₎–C_(4a) в этом случае требуется применение палладиевых катализаторов [9]. Например, *o*-иоданилины конденсируются с замещенными аллиловыми спиртами, образуя 2-замещенные хинолины. Процесс идет по схеме:

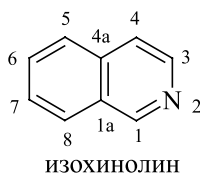


R = Me (62%), Ph (50%)

Другой путь построения пиридинового кольца хинолинов из *o*-галогенанилинов заключается в палладий-катализируемом карбонилировании в присутствии терминальных ацетиленов. Оптимальные условия процесса — 20 атм., CO и 120 °C. В результате реакции с хорошими выходами образуются 1,4-дигидро-4-оксохинолины (хинолоны-4) [10].

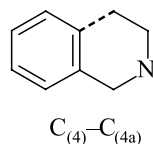
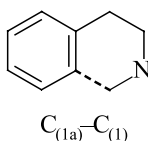
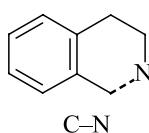


5.2. Изохинолины



5.2.1. Методы синтеза

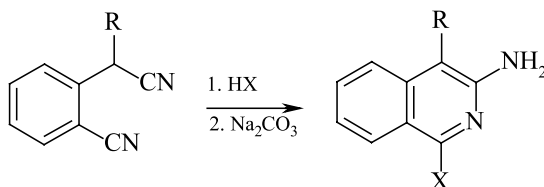
Типы образующихся связей:



5.2.1.1. Образование связи C-N

Циклизация 2-цианобензилцианидов
под действием галогеноводородных кислот

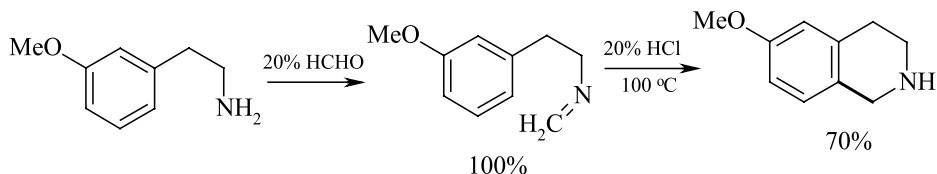
Этот региоселективный синтез изохинолинов идет по механизму динитрильной конденсации под действием НВг или НI (применение НСl неэффективно) [11].



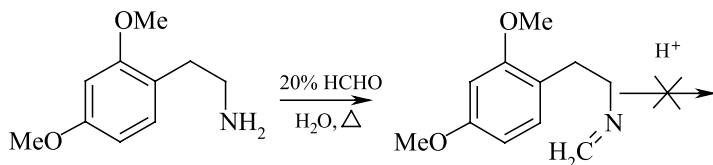
5.2.1.2. Образование связи C₍₁₎-C_(1a)

Синтез из активированных фенилэтиламина с формальдегидом
(синтез Пикте-Шпенглера)

Альдимины, образующиеся при взаимодействии фенилэтиламина с альдегидами, в кислой среде электрофильно циклизуются по бензольному кольцу с образованием 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Для успешного осуществления циклизации бензольное кольцо должно быть активировано к электрофильной атаке наличием электронодонорных заместителей, поскольку образующиеся при действии кислоты на имины иминиевые соли — достаточно слабые электрофилы.

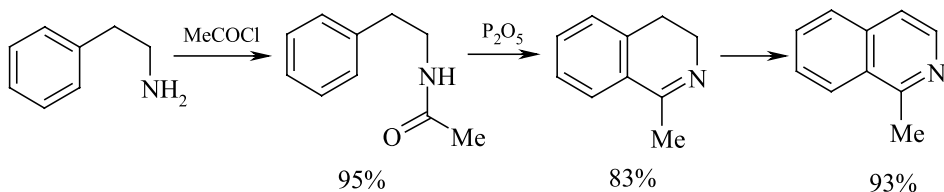


Циклизация успешно идет в случае электронодонорных заместителей в *пара*-положении к месту атаки, если такие заместители расположены в других положениях бензольного кольца, реакция не идет [12].

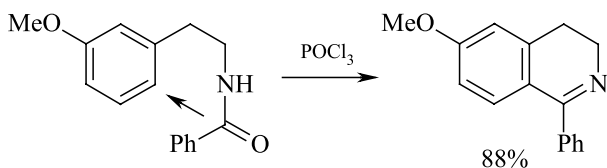


Циклизация ацилированных фенилэтиламинов (синтез Бишлера–Напиральского)

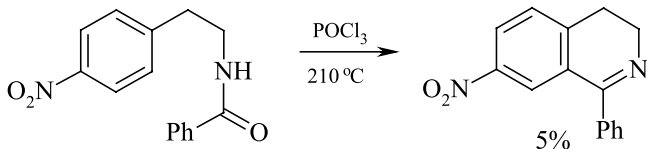
Ацилирование фенилэтиламинов с последующей циклизацией под действием кислот Льюиса (P_2O_5 , PCl_3 , PCl_5) приводит к 3,4-дигидроизохинолинам, легко дегидрирующимся в ароматические структуры [13]. В этом случае циклизация — обычный электрофильный процесс, поэтому она плохо идет, если в бензольном кольце имеются электроноакцепторные заместители.



Из *мета*-замещенных фенилэтиламинов образуются только 6-изомеры, циклизация идет исключительно в *para*-положение к заместителю [12].

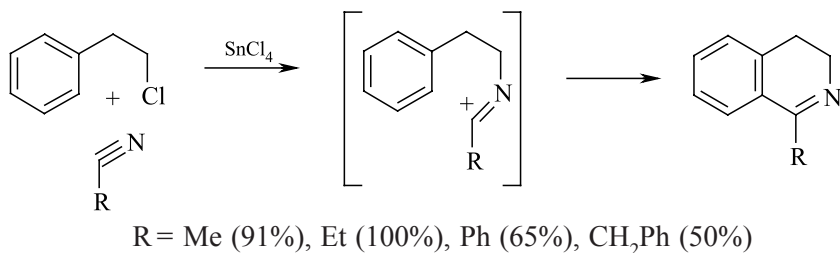


При наличии электроноакцепторных заместителей в цикле даже в очень жестких условиях образуются лишь следы продукта циклизации:



Получение 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов из β-галогеналкилбензолов и нитрилов (циклизация нитрилиевых солей)

Конденсация β-галогеналкилбензолов с нитрилами идет в присутствии кислот Льюиса. Первоначально происходит образование нитрилиевых солей, которые спонтанно циклизуются в 3,4-дигидроизохинолины с высокими выходами.



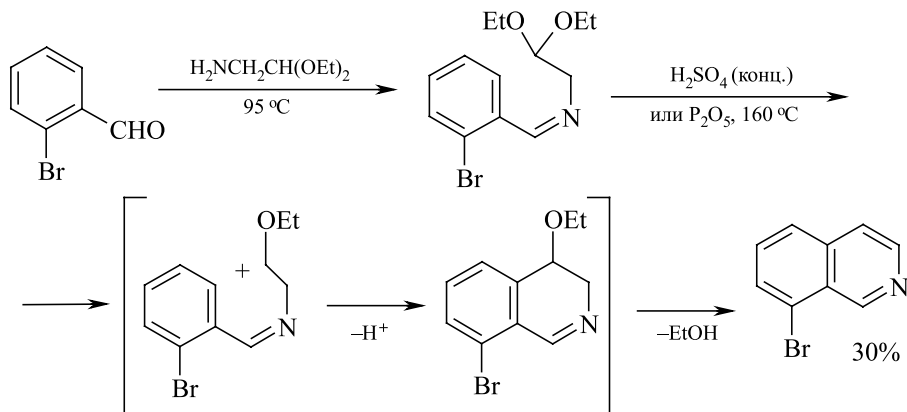
5.2.1.3. Образование связи C₍₄₎–C_(4a)

Синтез Померанца–Фрича — получение изохинолинов из бензальдегидов и аминокеталей

Синтез проводят в две стадии:

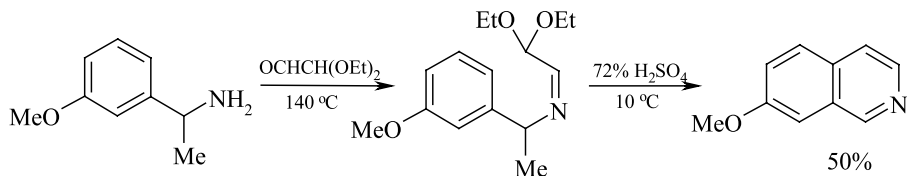
1) получение альдиминов путем конденсации аминогруппы по карбонильной функции бензальдегида (в мягких условиях альдимины получают с высокими выходами),

2) циклизация альдиминов под действием сильных кислот [14].



Получение 1-замещенных изохинолинов из α-алкилбензиламинов и полуацетата глиоксалия

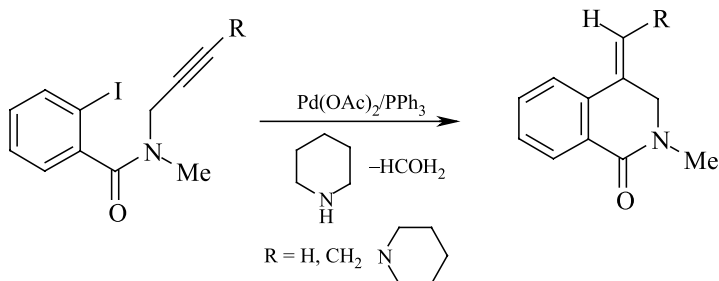
Синтез изохинолинов, замещенных по положению 1, по методу Померанца–Фрича затруднен, так как первая стадия — образование кетимина из аминокетала и кетона — идет не так гладко, как конденсация с бензальдегидом. Поэтому используют другой метод проведения реакции: замещенный бензиламин конденсируют с полуацеталем глиоксалия; образующийся имин циклизуют обычным способом.



В данном случае циклизация идет по *пара*-положению к активирующему заместителю, видимо, в силу его большей стерической доступности [12].

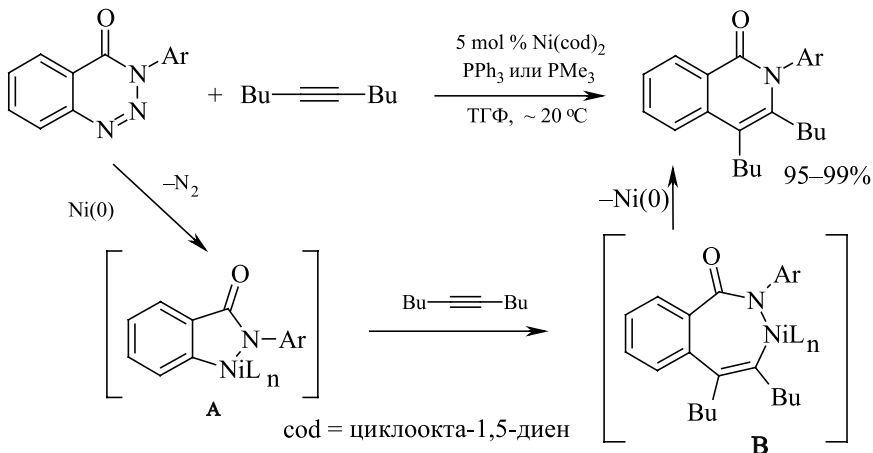
Внутримолекулярная циклизация алкилэтиниламидов *о*-галоген-фенилкарбоновых кислот с использованием металлокомплексного катализа

Как и в ряде других случаев, соответствующим образом замещенные галогенбензолы удастся использовать для циклизации с образованием новой связи C–C в условиях металлокомплексного катализа. Так, циклизации алкилпропаргил-амидов *о*-галогенбензойных кислот в этих условиях приводят к 4-метиленизохинолонам-1 [15].

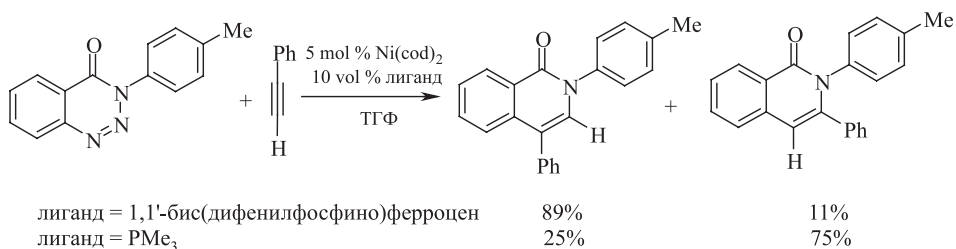


Синтез изохинолонов-1 Ni-катализируемым внедрением алкинов в 1,2,3-бензотриазин-4(3H)-оны, сопровождающимся выделением азота

1,2,3-Бензотриазин-4(3H)-оны реагируют с интернальными и терминальными алкенами в присутствии Ni(0)-фосфинового катализатора, давая широкий ассортимент замещенных изохинолонов-1 с высокими выходами. Реакция инициируется внедрением Ni(0) по связи N–N, последующая экструзия молекулы азота ведет к азаникелевому циклу **A**, затем внедрение алкина по связи углерод–никель ведет к семичленному никелевому циклу **B**. Наконец, восстановительное элиминирование дает изохинолон при регенерации катализатора Ni(0) [16].



Использование терминальных алкенов приводит к образованию региоизомеров, соотношение которых можно регулировать, используя различные лиганды.



5.3. Химические свойства хинолинов и изохинолинов

Химические свойства хинолинов и изохинолинов имеют много общего со свойствами пиридинов, однако существуют некоторые особенности, обусловленные наличием аннелированного бензольного кольца. Атомы азота в хинолине ($\text{pK}_a = 4,94$) и изохинолине ($\text{pK}_a = 5,40$) обладают основными свойствами. Аналогично пиридину, они легко протонируются, кватернизируются, образуют комплексы с кислотами Льюиса (BF_3 , SO_3 и т. п.). Электрофильное замещение в хинолинах и изохинолинах идет только по бензольному кольцу в положения 5 и 8, все реакции идут в катионах хинолиния и изохинолиния.

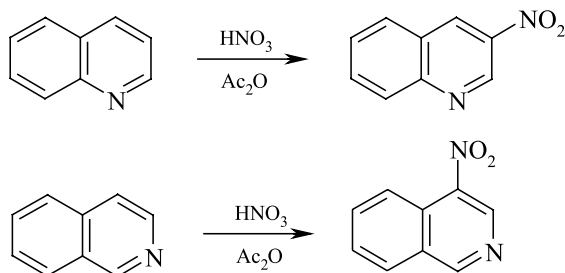
Электрофил	Реагенты и условия	Основные продукты
Хинолин		
D^+	D_2SO_4 (70%), 150 °C	8-
NO_2^+	HNO_3 , H_2SO_4 , 0 °C	5- и 8-(1 : 1)
Br^+	Br_2 , AlCl_3 , I_3 , 80 °C	5- ^a
SO_3	H_2SO_4 , SO_3 , 90 °C	8- ^b
Изохинолин		
D^+	D_2SO_4 (90%), 180 °C	5-
NO_2^+	HNO_3 , H_2SO_4 , 0 °C	5- и 8-(9 : 1)
Br^+	Br_2 , AlCl_3 , 75 °C	5- ^b (78%)

^a Образуется некоторое количество 8-бромхинолина; при избытке брома получают 86% 5,8-дибромхинолина.

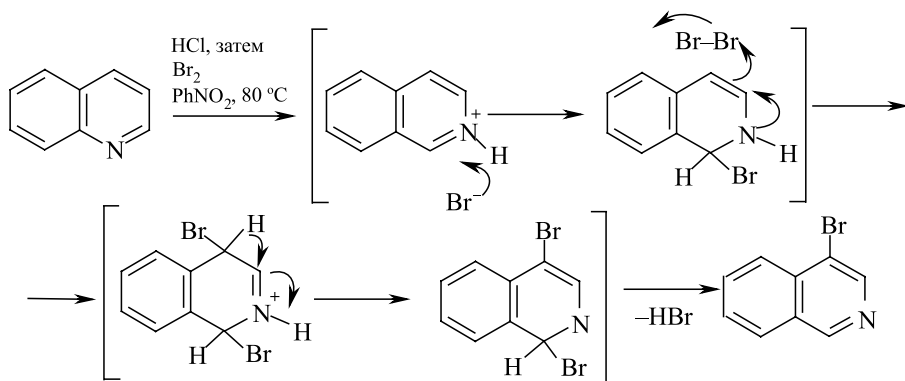
^b При 220 °C образуется 5-хинолинсульфокислота, при 300 °C 5- и 8-сульфопродукты перегруппировываются в термодинамически более устойчивый 6-изомер.

^b При использовании 2 моль брома образуется 5,8-дибромизохинолин.

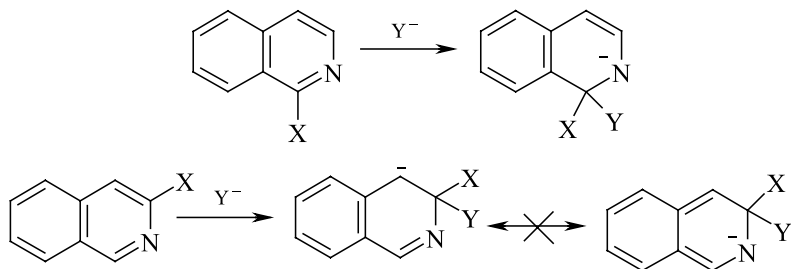
Известно несколько случаев, когда электрофильные заместители вступают в пиридиновое кольцо хинолина и изохинолина, однако эти реакции идут с очень низкими выходами:



При нагревании гидрохлоридов хинолина и изохинолина с бромом в нитробензоле также образуются продукты замещения по пиридиновому фрагменту 3-бромхинолин и 4-бромизохинолин соответственно:

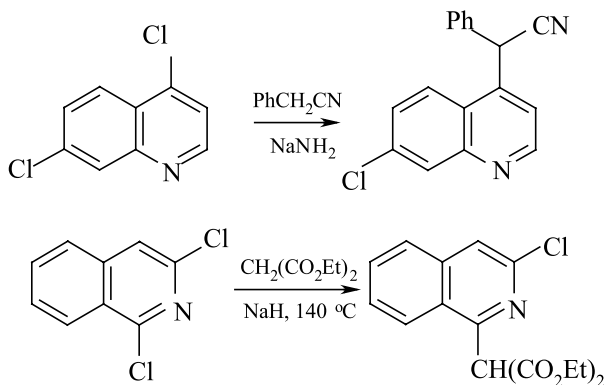


Атомы азота в пиридиновом фрагменте молекул этих гетероциклов активируют их к нуклеофильному замещению, для хинолина реакция идет в положения 2 и 4, а для изохинолина — в положение 1. Нуклеофильное замещение в положение 3 изохинолина невыгодно, так как делокализация отрицательного заряда с участием гетероатома приводит к нарушению ароматичности системы.

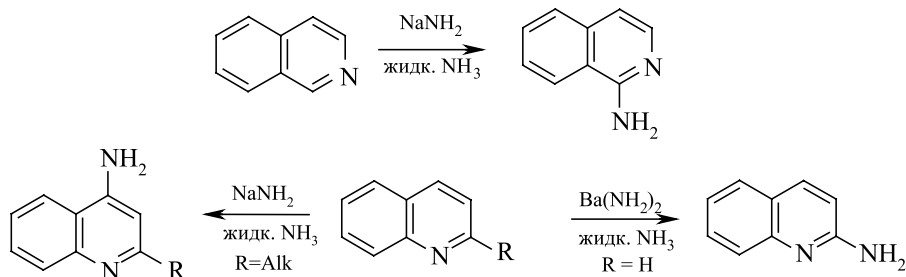


Нуклеофильное замещение для хинолина и изохинолина идет по механизму присоединения–элиминирования. Замещение атома хлора на алкокси, фенилсульфо-, amino- и другие группы (в том числе карбанионы) можно проводить

селективно с учетом различной способности атомов хлора к нуклеофильному замещению в различных положениях бицикла:

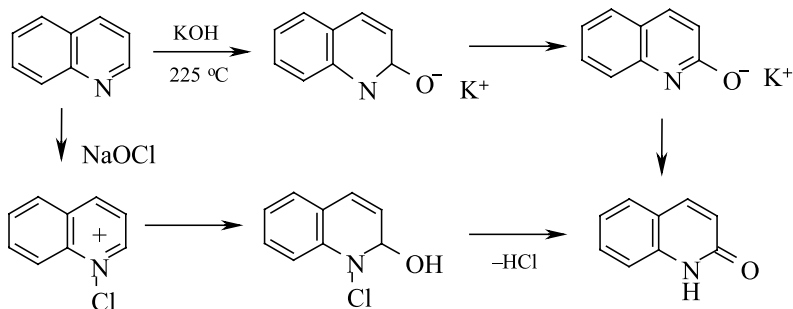


Замещение гидрид-иона идет аналогично реакции Чичибабина в пиридиновом ряду.

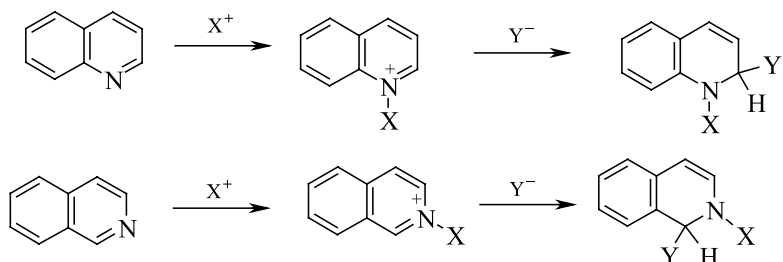


Аминирование 2-незамещенных изохинолинов амидом натрия в диметиланилине идет с низкими выходами, существенно лучшие результаты дает использование амида бария в жидком аммиаке. Аминирование 2-замещенных хинолинов идет по положению 4 существенно легче, чем в пиридине.

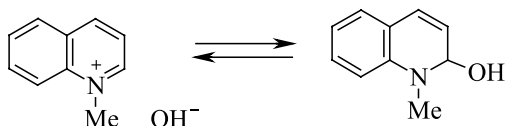
Гидроксילирование хинолина твердым КОН приводит в жестких условиях к получению хинолона-2, при использовании для этих целей гипохлорита натрия реакция протекает существенно легче, так как в промежуточно образующемся катионе N-хлорхинолиния облегчается нуклеофильное замещение.



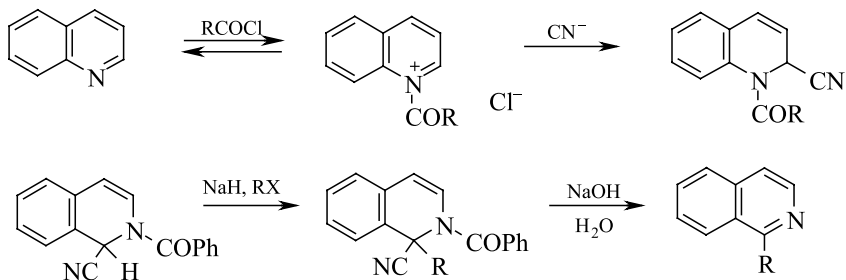
Основное отличие хинолинов и изохинолинов от пиридинов состоит в их склонности к реакциям присоединения по кольцу, содержащему гетероатом. Координация электрофила по азоту ведет к присоединению нуклеофила по соседнему положению:



Так, гидроксид N-метилхинолиния существует в равновесии с продуктом 1,2-присоединения — псевдооснованием:

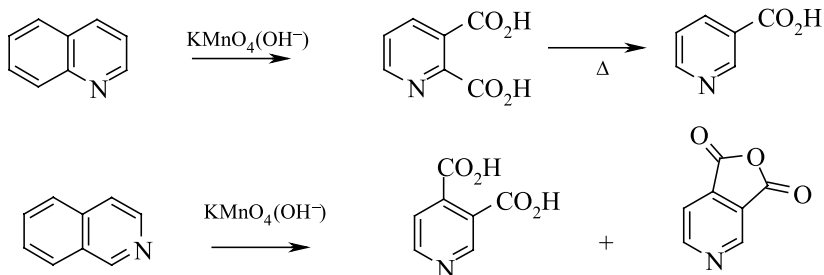


Для хинолинов и изохинолинов известно образование ковалентных аддуктов — продуктов присоединения цианид-иона к **N-ацилпиридиновым солям** — соединений Рейссера, которые можно использовать в синтетических целях, например, для введения заместителей в положение 1 изохинолина.

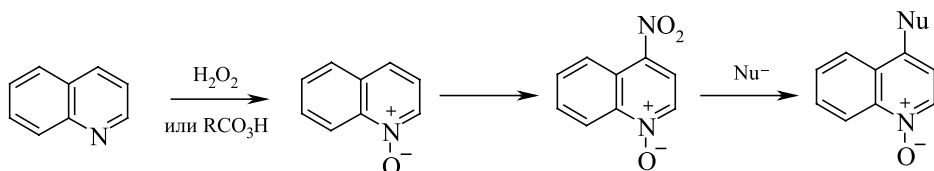


Восстановление хинолинов и изохинолинов алюмогидридом лития приводит к образованию неустойчивых 1,2-дигидроструктур, которые легко диспропорционируют. При использовании в качестве восстановителя олова в соляной кислоте или при каталитическом гидрировании образуются устойчивые 1,2,3,4-тетрагидрохинолины и изохинолины.

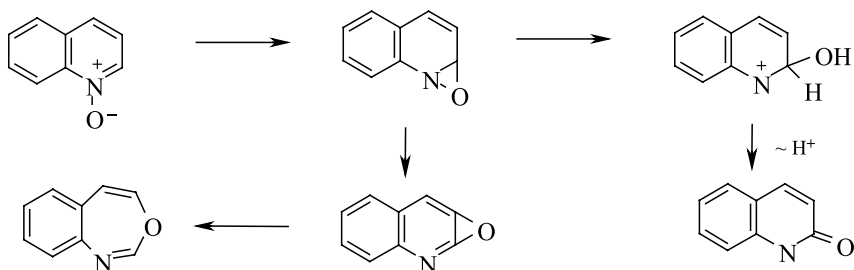
Окисление хинолинов и изохинолинов перманганатом калия в щелочной среде приводит, как правило, к разрушению бензольного кольца и образованию пиридинкарбоновых кислот. Однако в зависимости от строения соединения может быть окислено и пиридиновое кольцо. Образующаяся при окислении хинолина дикарбоновая кислота декарбоксилируется с образованием никотиновой кислоты. При окислении изохинолина в тех же условиях дикарбоновая кислота образуется в смеси с ее ангидридом.



Окисление хинолинов пероксидом водорода или надкислотами приводит к образованию **N-оксидов**, в которых так же, как и в ряду пиридина, облегчается электрофильное замещение и меняется его ориентация. Так, N-оксид хинолина легко нитруется в положение 4. Как известно, **N-оксидная группировка** способствует и нуклеофильному замещению, что дает возможность легко замещать, например, введенную электрофильно нитрогруппу на различные нуклеофилы:



Интересное свойство N-оксида хинолина состоит в том, что при УФ-облучении он способен претерпевать различные перегруппировки. При этом образование хинолона-2 идет через промежуточный трехчленный цикл, его электроциклическое раскрытие и миграцию протона. Другой вариант превращения трициклического интермедиата — [1,5]-сигматропная перегруппировка в изомерный трицикл, электроциклическое раскрытие которого ведет к расширению пиридинового кольца в термодинамически более стабильный семичленный цикл.



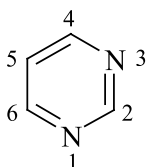
Литература

1. Friedländer P. *Ber.*, **15**, 2572 (1882).
2. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 123.
3. Skraup Z. *Ber.*, **13**, 2086 (1880).

4. Doebner O., von Miller W. *Ber.*, **16**, 2464 (1883).
5. Eisch J. J., Dluzniewski T. *J. Org. Chem.*, **54**, 1269 (1989).
6. Doebner O. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **242**, 256 (1887).
7. Combes A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **49**, 89 (1888).
8. Conrad M., Limpach L. *Ber.*, **20**, 944 (1891).
9. Larock R. C., Kuo M.-Y. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 569 (1991).
10. Torii S., Okumoto H., Xu L. H. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 237 (1991).
11. Johnson F., Nasutavicus W. A. *J. Org. Chem.*, **27**, 3953 (1962).
12. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир, 1975. — С. 134–135.
13. Bischler A., Napieralski B. *Ber.*, **26**, 1903 (1893).
14. Bladon P., Khand M. J., Pouson P. L. *J. Chem. Res.*, 153 (1977).
15. Thebtaranonth C., Thebtaranonth Y. *Tetrahedron*, **46**, 1385 (1990).
16. Miura T., Yamauchi M., Murakami M. *Org. Lett.*, **10**, 3085 (2008).

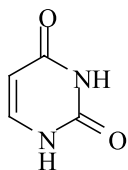
6 Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

6.1. Пиримидины

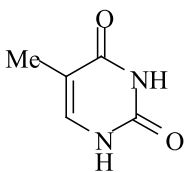


пиримидин

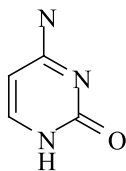
Производные пиримидина являются компонентами нуклеиновых кислот и важнейшими лекарственными препаратами (производные барбитуровой кислоты).



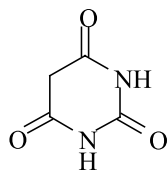
урацил



тимин



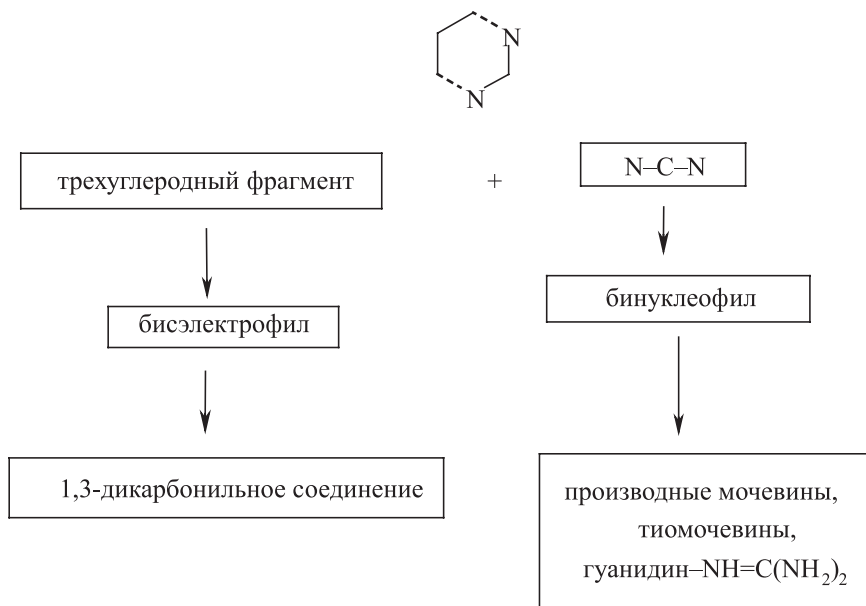
цитозин



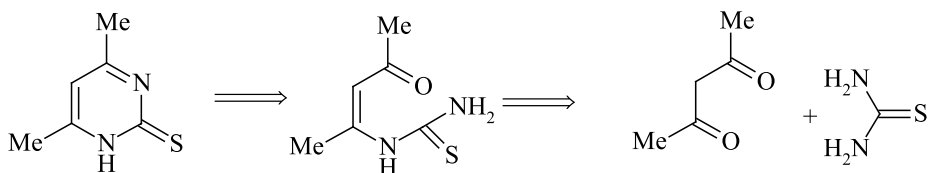
барбитуровая кислота

6.1.1. Методы синтеза

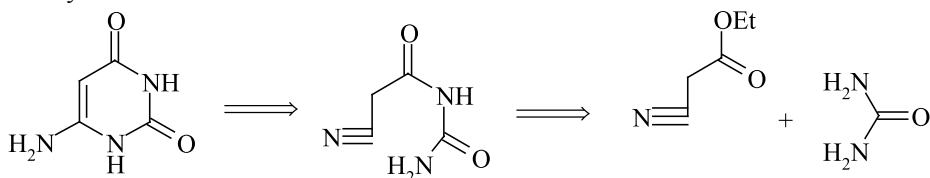
Одним из возможных методов синтеза пиримидинового ядра является образование связей $N_{(1)}-C_{(6)}$ + $N_{(3)}-C_{(4)}$, что предполагает использование трехуглеродного бисэлектрофильного фрагмента в сочетании с бинуклеофильным фрагментом N-C-N.



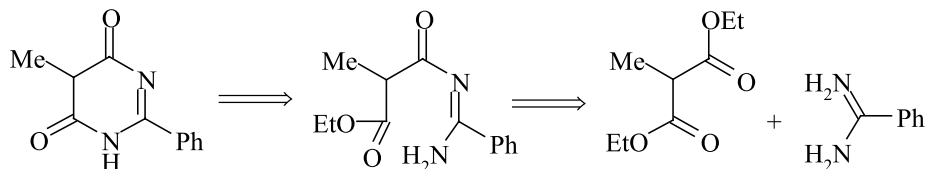
Выбор реагентов осуществляется на основе ретросинтетического анализа конкретных моделей. Например, синтез 4,5-диметилтиопиримидона предполагает использование трехуглеродного фрагмента ацетилаcetона, а бинуклеофила — тиомочевины:



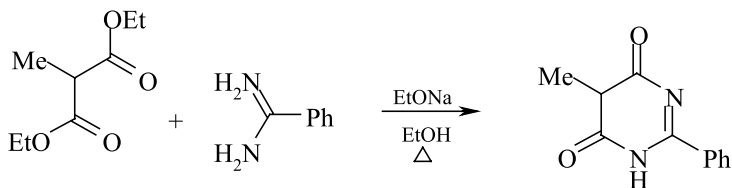
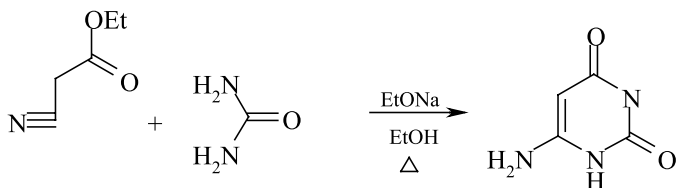
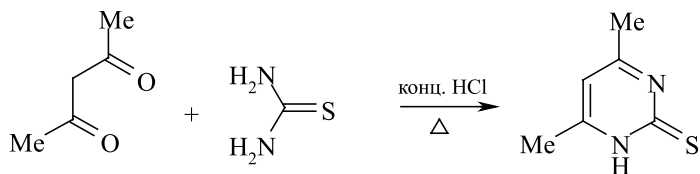
Аналогичный ретросинтетический анализ молекулы 6-аминоурацила позволяет выбрать в качестве исходных соединений циануксусный эфир и мочевины:



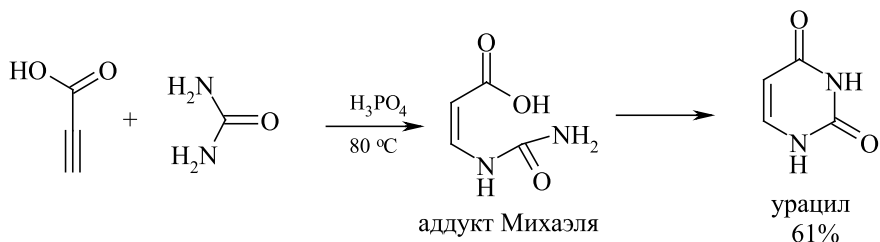
Синтез 5-метил-2-фенилпиримидин-4,6-диона на основании такого же подхода осуществляют из метилмалонового эфира и бензамидина:



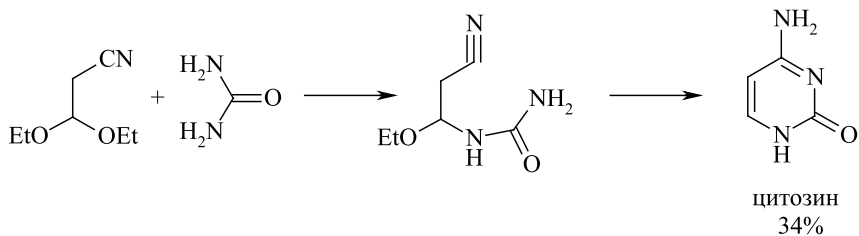
Все эти синтезы, предложенные на основе ретросинтетического анализа, осуществлены на практике.



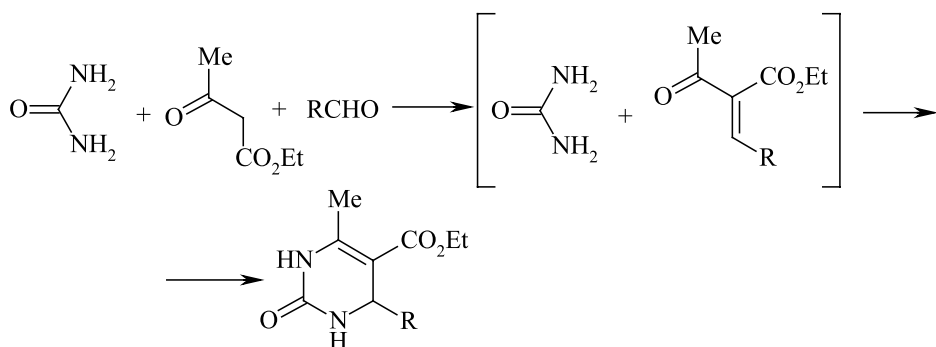
Эквиваленты и скрытые формы 1,3-дикарбонильных соединений также используются в качестве бисэлектрофильных фрагментов. Так, взаимодействие пропиоловой кислоты с мочевиной приводит к урацилу:



Для синтеза цитозина используют диэтилацеталь циануксусного альдегида и мочевины:

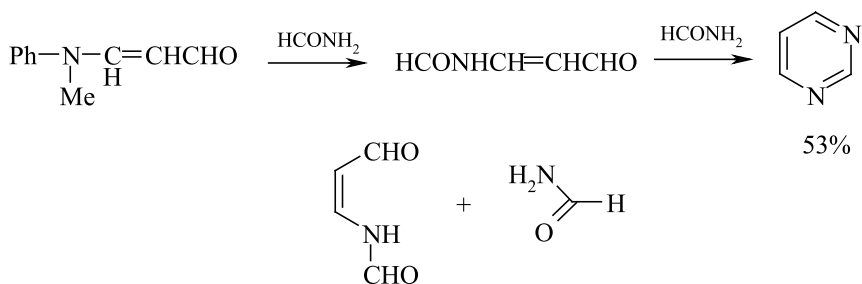


Представляет интерес трехкомпонентная реакция Биджинелли — циклоконденсация мочевины, ацетоуксусного эфира и альдегида в присутствии кислоты, приводящая к 1,2,3,4-тетрагидропиримидинам [1]:

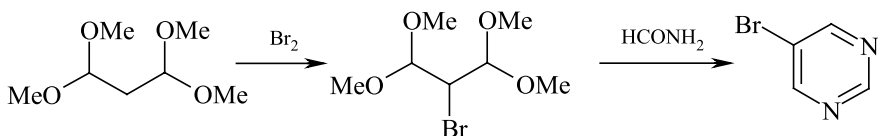


По-видимому, в данном случае в роли трехуглеродного фрагмента выступает продукт конденсации ацетоуксусного эфира с альдегидом, а процесс циклизации идет путем конденсации одной аминогруппы с карбонильной группой и присоединения по Михаэлю другой аминогруппы мочевинового фрагмента.

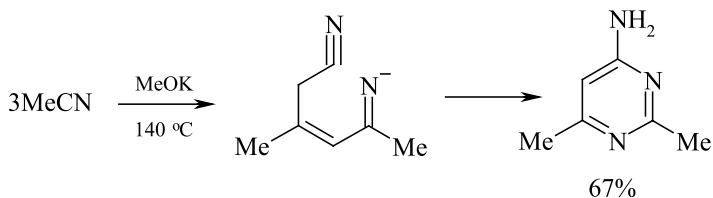
Остальные методы получения носят более частный характер. Так, для синтеза незамещенного пиримидина в качестве источника атома C₍₂₎ используют формамид, который переаминирует енаминоальдегид. Процесс идет по следующей схеме (замыкание цикла сопровождается отщеплением формильной группы):



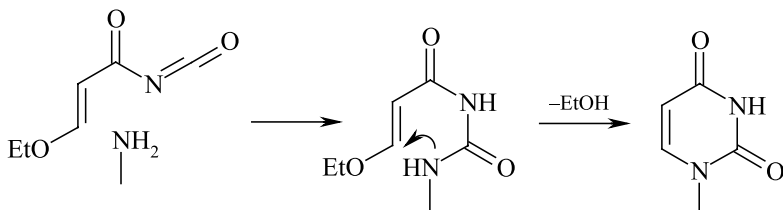
При использовании броммалонового эфира в реакции с формамидом образуются производные 5-бромпиридина, которые могут быть превращены в 5-гидроксипиримидины [2] — удобные исходные соединения для синтезов функциональных производных пиримидина (см. далее раздел «Литий-органические производные»).



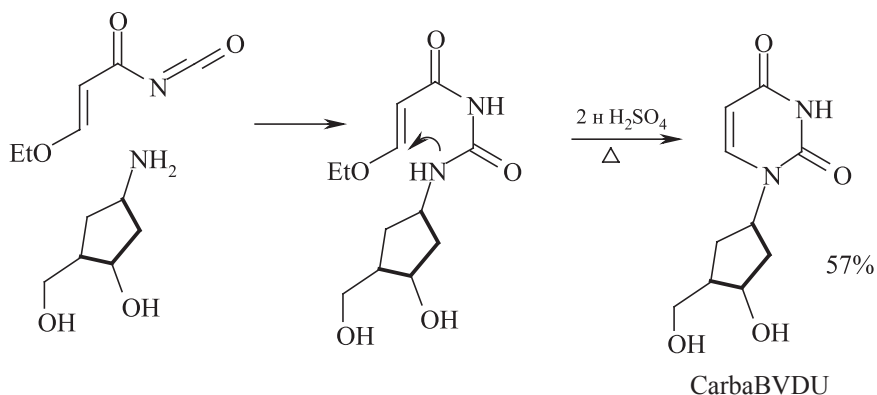
Тримеризация ацетонитрила в присутствии оснований приводит к образованию 2,4-диметил-6-аминопиримидина:



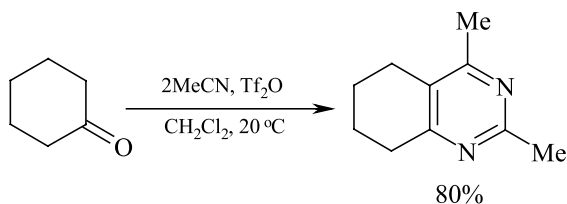
Производные урацила можно получить при взаимодействии первичных аминов с 3-этоксикарилоилизоцианатом [3]. Процесс включает присоединение амина к изоцианатной группе и последующее замыкание цикла в результате внутримолекулярного замещения этоксигруппы:

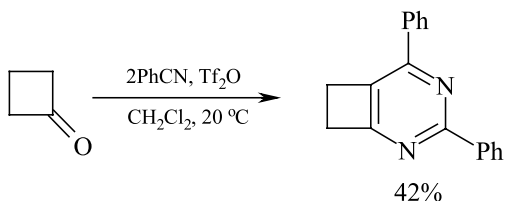


Этот метод особенно важен при использовании сложных аминов и нашел применение для синтеза карбоциклических аналогов нуклеозидов [4], обладающих антивирусными свойствами, например CarbaBVDU [5]:

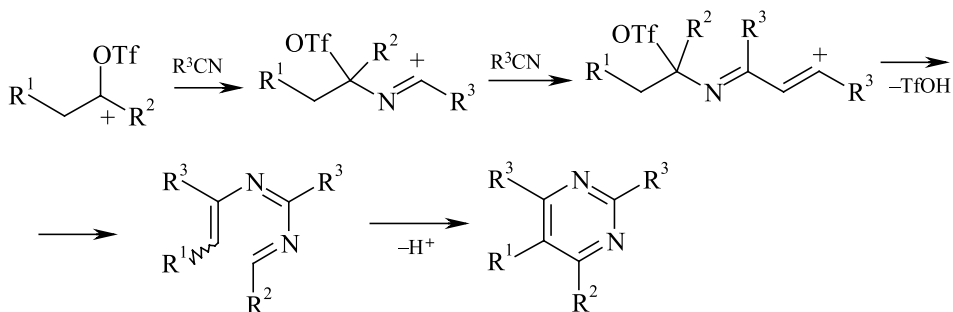


Конденсация кетонов с двумя молекулами нитрила в присутствии ангидрида метансульфокислоты приводит к получению производных пиридина с одинаковыми заместителями в положениях 2 и 4 [6, 7]:

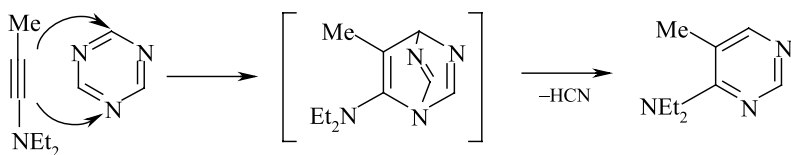




Образующийся при взаимодействии кетона с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты карбокатион связывается с молекулой нитрила, превращаясь в резонансно стабилизированное нитрильное производное. Этот катион реагирует со второй молекулой нитрила с образованием интермедиата, из которого после элиминирования трифторметансульфоновой кислоты, циклизации и потери протона формируется пиримидиновое кольцо.

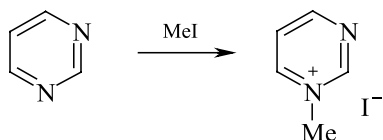


К формированию пиримидинового ядра приводит реакция Дильса–Альдера гетеродиеновой системы 1,3,5-триазина с инаминами (диеновый синтез с обратными электронными требованиями).

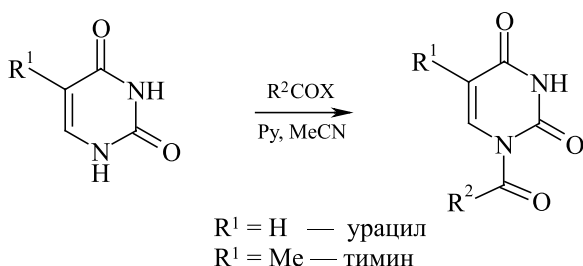


6.1.2. Химические свойства производных пиримидина

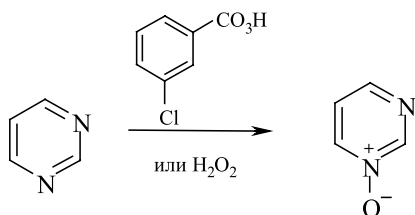
Атомы азота в молекуле пиримидина обладают основными свойствами. Алкилирование приводит к образованию четвертичных солей.



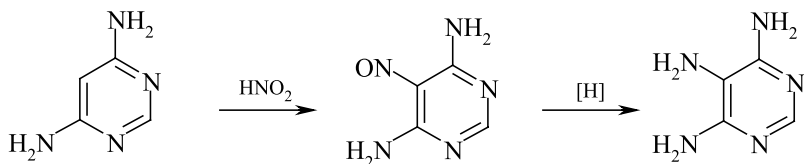
Для урацила и тимина характерно ацилирование азота в присутствии оснований, что обусловлено значительной NH-кислотностью этих производных пириимидина.



N-Оксиды пириимидина получают окислением пероксидом водорода или *m*-хлорпербензойной кислотой:



Электрофильное замещение в самом пириимидине затруднено еще в большей степени, чем в пиридине. При введении донорных заместителей электрофильное замещение становится возможным. В качестве примера производных пириимидина, активированных к электрофильному замещению, можно привести пириимидоны и аминопириимидины. При одном донорном заместителе успешно идет нитрование и галогенирование в основном по положению 5. Для реакций со слабыми электрофилами (реакция Манниха, азосочетание, нитрозирование) необходимо наличие в молекуле двух донорных заместителей.



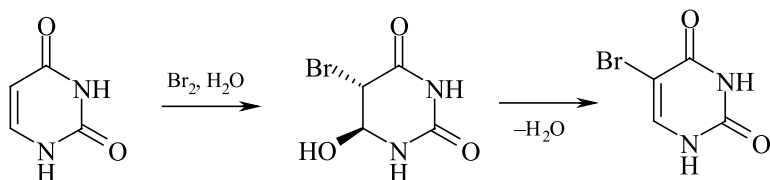
Так, 4,6-диаминопиримидин легко нитруется по положению 5, а восстановление нитрозосоединения дает 4,5,6-триаминопиримидин — исходное соединение для синтеза производных пурина.

Очень удобной моделью для осуществления реакций электрофильного замещения является урацил. Замещение идет по положению 5.

Электрофильное замещение в молекуле урацила

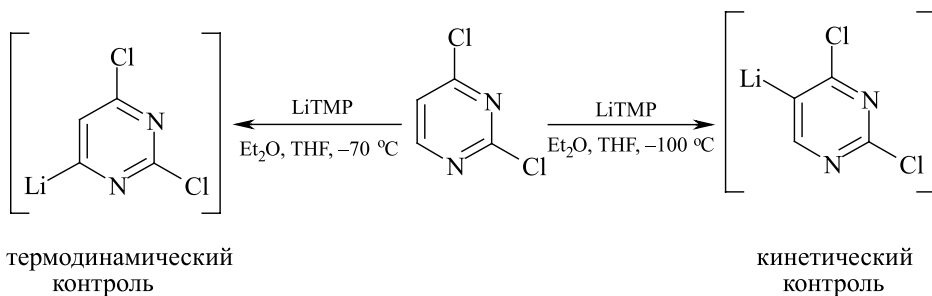
Электрофил	Условия реакции	Выход, 5-изомера
NO_2^+	$\text{HNO}_3(d = 1,5)$, 75 °C	90
Br^+	Br_2 , H_2O , 100 °C	90
Cl^+	N-хлорсукцинимид, AcOH , 50 °C	52
F^+	F_2 , AcOH , 10 °C	92
$\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2$	$(\text{CH}_2\text{O})_n$, Me_2N , 78 °C	76
$^+\text{CH}_2\text{Cl}$	$(\text{CH}_2\text{O})_n$, HCl , 80 °C	57

Бромирование урацила в водном растворе идет по механизму присоединения–отщепления:

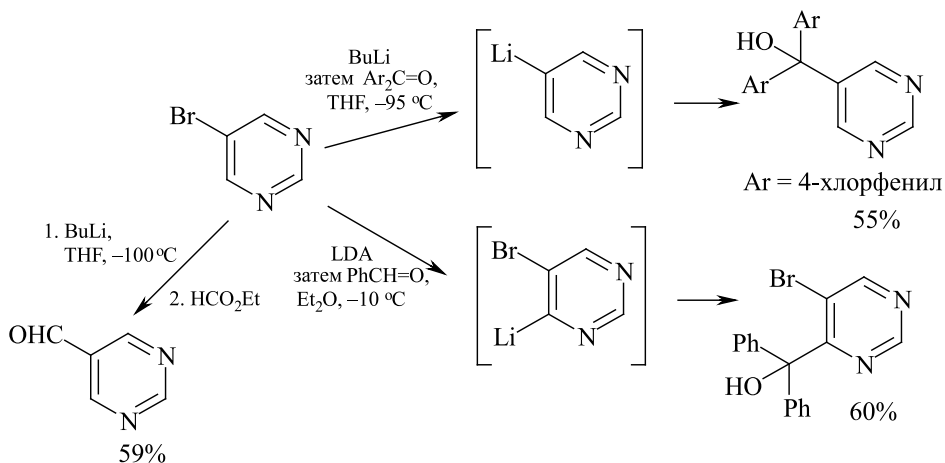


Литийорганические производные

Для осуществления кинетически контролируемого металлирования пиримидина с образованием 4-литиевого производного используют тетраметилпиперидид лития (LiTMP), при несколько более высоких температурах равновесие смещается в сторону более термодинамически выгодного 6-литиевого производного [8]:

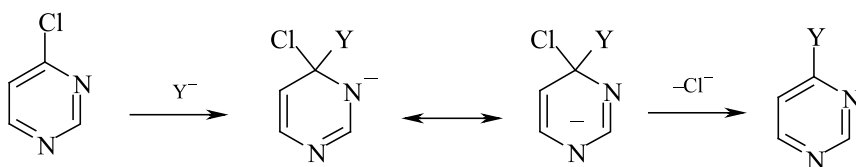


5-Бромпириимидин дает 5-литиевое производное в результате реакции обмена с бутиллитием [9], при использовании диизопропиламида лития (LDA) образуется 6-литиевое производное. Оба этих процесса очень удобны для дальнейших модификаций молекулы с использованием различных электрофилов и получением производных, не доступных другими методами.

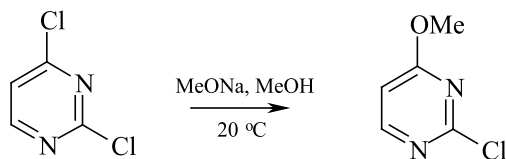


Нуклеофильное замещение

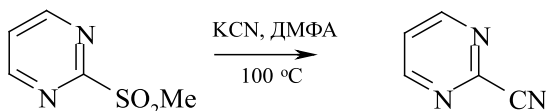
Хорошие уходящие группы в положениях 2, 4 и 6 легко замещаются нуклеофилами:



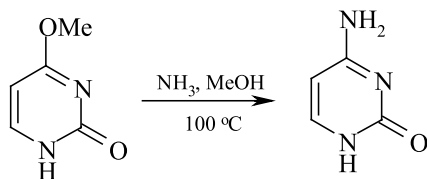
На примере 4-хлорпиримидина показано, что в промежуточно образующемся анионном σ -комплексе отрицательный заряд эффективно делокализуется с участием обоих атомов азота. Аналогичное явление происходит и при замещении атомов галогена в положениях 2 и 6. Замещение в положении 4, как правило, происходит легче, чем в положении 2, что создает предпосылки для проведения селективных реакций. Например, в 2,4-дихлорпиримидине хлор в положении 4 селективно замещается на метоксигруппу.



Помимо атома галогена, способны замещаться и другие уходящие группы:



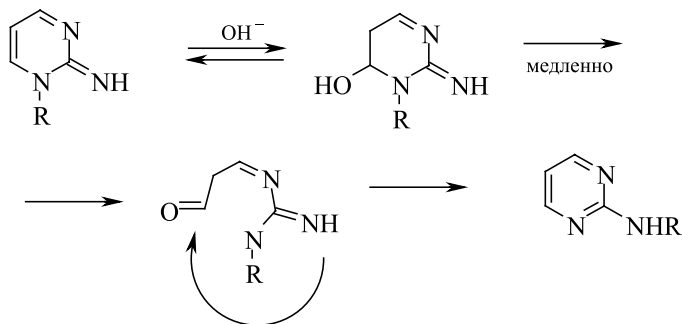
Даже метоксигруппа может быть вытеснена более сильными нуклеофилами:



Реакции замещения, идущие по ANRORC-механизму

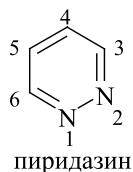
Примером реакции замещения, идущей через стадию присоединения нуклеофила, раскрытия цикла и повторной циклизации, может служить замещение хлора в молекуле 2-хлор-4-фенилпиридина. Механизм был установлен в эксперименте с изотопными метками.

По аналогичному механизму идет и перегруппировка Димрота 1-алкил-2-иминопиримидинов под действием оснований в соответствующие 2-алкиламинопиримидины:

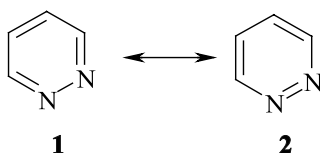


Этот путь был подтвержден выделением оксима альдегида, образующегося при раскрытии цикла.

6.2. Пиридазины



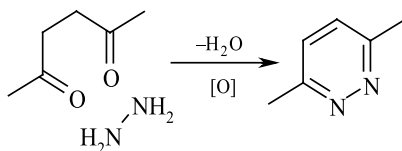
Следует отметить интересный факт, что резонансные структуры пиридазина **1** и **2** неэквивалентны. Расчеты показывают, что структура **1** более устойчива и энергия резонанса для нее составляет только 22 ккал/моль, тогда как для пиридина и пиразина она равна 33 и 37 ккал/моль соответственно [10].



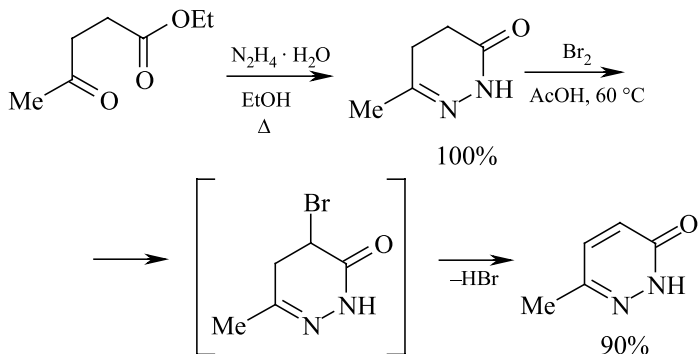
6.2.1. Методы синтеза

Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений

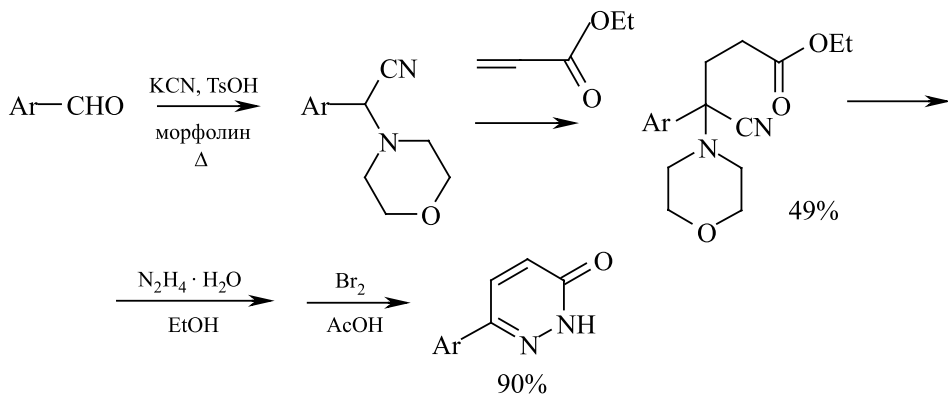
подавляющее большинство методов синтеза пиридазинов связано с формированием двух связей **C–N** при использовании **четырёхуглеродного фрагмента** (1,4-дикарбонильные соединения) и гидразина.



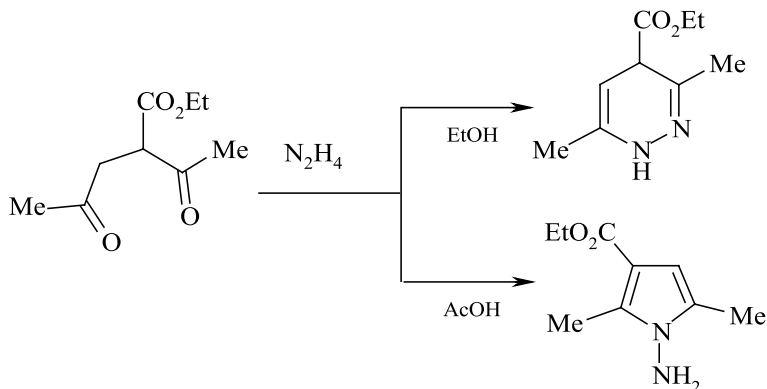
В качестве дикарбонильного компонента наиболее удобны эфиры 4-кетокислот. Так, эфир левулиновой кислоты при взаимодействии с гидразингидратом образует дигидропиридазинон, легко превращающийся в ароматическую структуру в результате последовательных реакций бромирования — дегидробромирования [11].



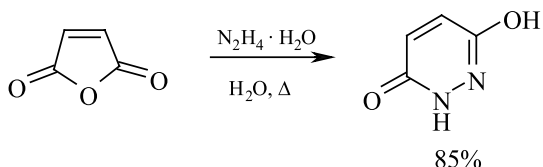
6-Арилпиридазины можно получить с использованием α -аминонитрилов как скрытой формы кетонной группы в 1,4-дикарбонильном соединении [12]:



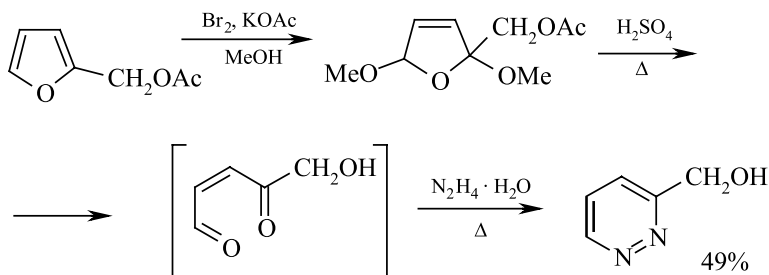
Недостатком использования насыщенных 1,4-дикетонов является их способность реагировать с гидразингидратом по двум возможным направлениям. Так, например, реакция ацетонилацетоуксусного эфира с гидразином в зависимости от используемого растворителя может приводить либо к дигидропиридазионам (в спирте), либо к N-аминопирролам (в уксусной кислоте) [13]:



Реакция гидразина с малеиновым ангидридом напрямую приводит к гидроксипиридазину, и, поскольку 1,4-дикарбонильное соединение содержит двойную связь, отпадает необходимость стадии окисления [14].



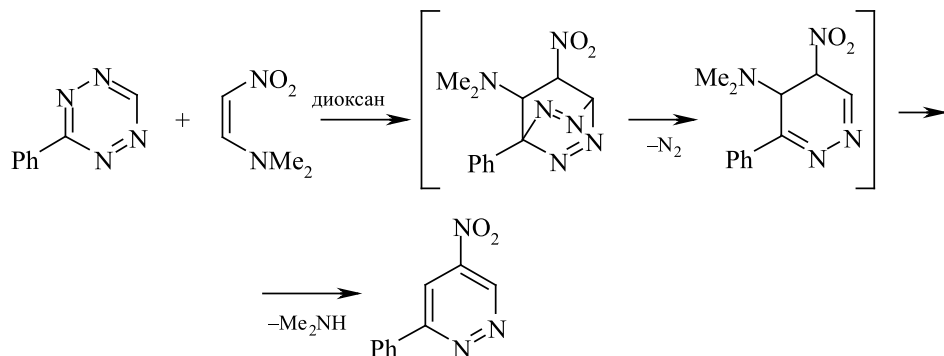
Предшественниками ненасыщенных 1,4-дикетонов служат циклические ацетали, которые легко образуются окислением производных фурана и взаимодействуют с гидразином с образованием ароматических производных пиридазина [15].



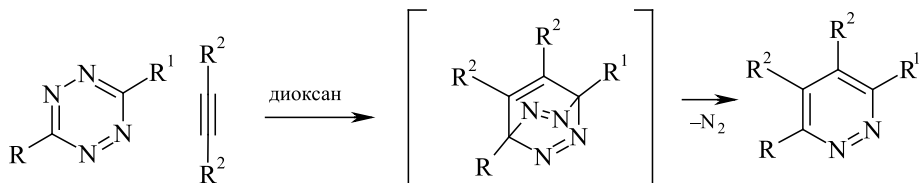
Трансформация других гетероциклов

Реакция Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями с использованием диазидиеновой системы 1,2,4,5-тетразина и 1-диметиламино-2-нитроэтилена приводит к производным пиридазина в результате элиминиро-

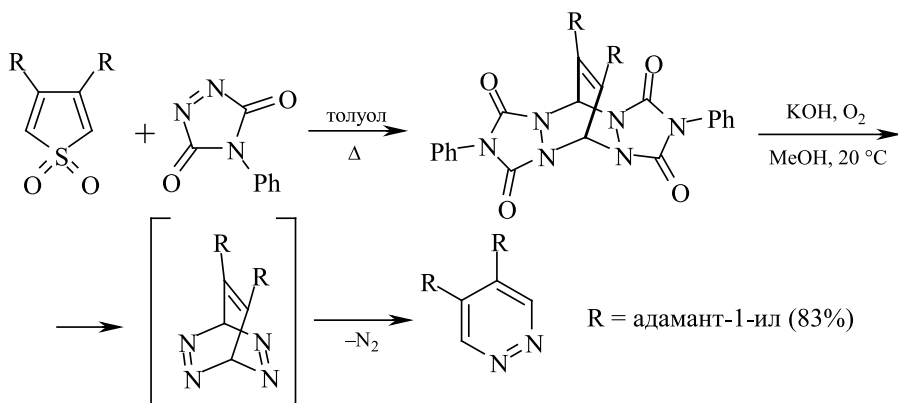
вания азота из первоначально образующегося циклоаддукта. Ароматизация происходит при отщеплении диметиламина [16].



Использование ацетиленовых диенофилов позволяет исключить стадию ароматизации.



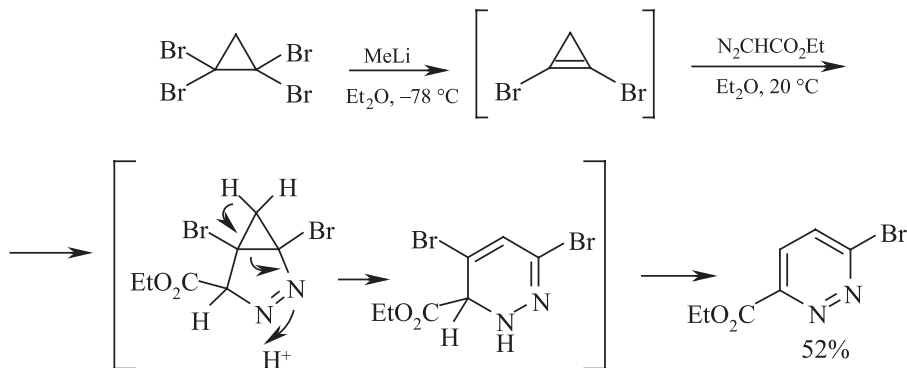
S,S-Диоксиды тиафена, содержащие объемные заместители, вступают в реакцию Дильса–Альдера с N-фенилтриазолиндионом с образованием бисаддуктов, которые при гидролизе превращаются в 4,5-дизамещенные пиридазины [17]:



Синтез с использованием галогензамещенных циклопропенов

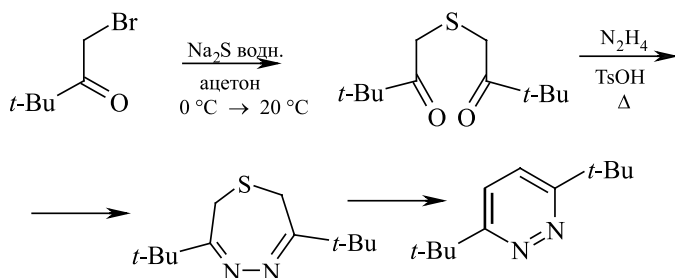
Ди-, три- и тетрагалогенциклопропены вступают в реакцию циклоприсоединения с диазоалканами, приводящую к нестабильным пиразолинам, которые легко перегруппировываются в пиридазины с потерей молекулы галогено-

водорода [18]. Поскольку такие циклопропены нестабильны, их получают *in situ* из тетрабромциклопропанов при действии метиллития.



Синтез пиридазинов через сульфиды

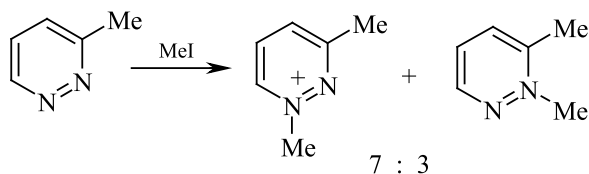
Симметрично замещенные по положениям 3 и 6 ароматические пиридазины с различными алкильными и арильными заместителями можно получить в результате термического сужения цикла семичленных циклических сульфидов [19].



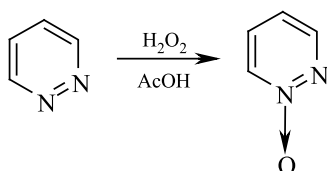
6.2.2. Химические свойства пиридазинов

Из диазинов у пиридазина самая большая основность (pK_a 2,3). Это обусловлено отталкиванием электронных пар связанных друг с другом атомов азота, что облегчает протонирование. По этой же причине пиридазин наиболее активен в реакциях алкилирования. Такое явление известно как « α -эффект» и проявляется, например, в большей нуклеофильности пероксида водорода по сравнению с водой [20].

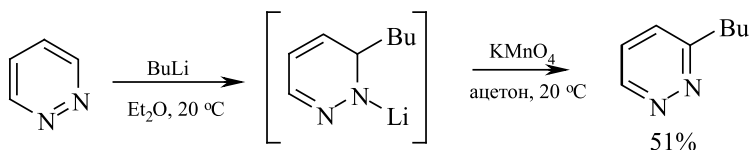
Несимметрично замещенные пиридазины способны образовывать при алкилировании две изомерные четвертичные соли. На направление алкилирования в гораздо большей степени влияют пространственные факторы, нежели мезомерные эффекты заместителей. Например, 3-метилпиридазин алкилируется в основном по $N_{(1)}$, хотя на $N_{(2)}$ сосредоточена большая электронная плотность.



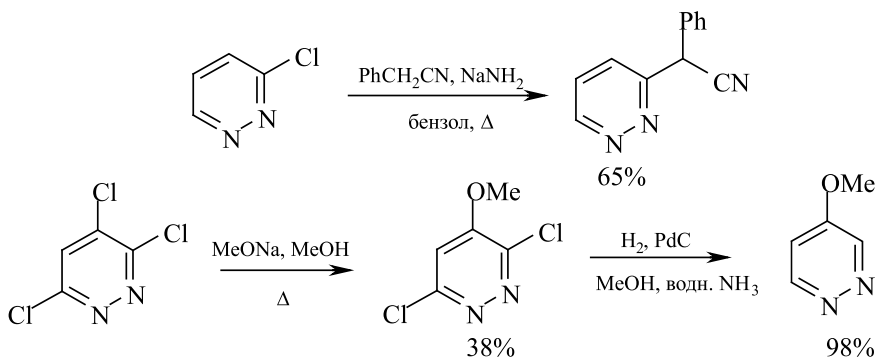
Окисление пиридина пероксидом водорода приводит к образованию моно-N-оксида [21].



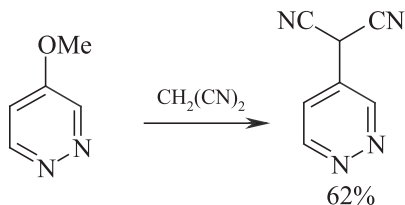
Взаимодействие пиридазинов с литийорганическими соединениями идет по положению 3 с образованием дигидроаддуктов, которые могут быть превращены в соответствующие ароматические соединения окислением перманганатом калия или DDQ [22]:



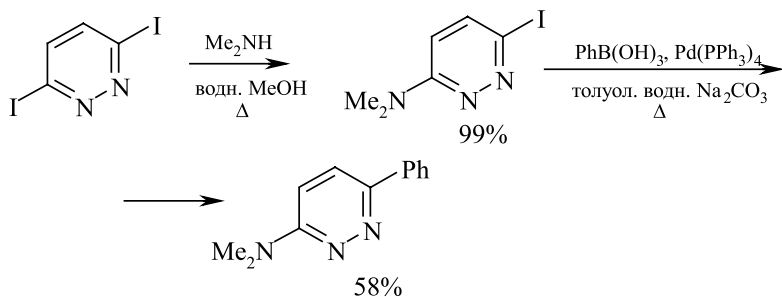
Галогенпиридазины легко реагируют с нуклеофилами, при этом атом галогена в положении 4 замещается легче, чем в положении 3. Ниже приведены некоторые примеры реакций нуклеофильного замещения [23, 24]:



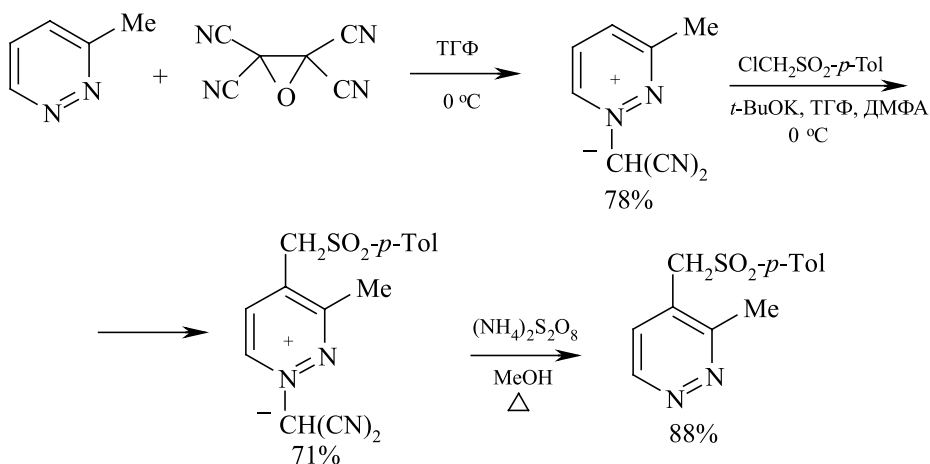
Известны примеры нуклеофильного замещения метоксигруппы [25]:



Монозамещение в 2,6-диодпиридазине происходит достаточно легко; применение к продукту монозамещения различных катализируемых палладием процессов кросс-сочетания обеспечивает удобный подход к 2,6-дизамещенным пиридазинам [26].

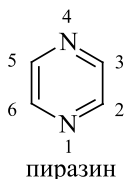


Для 3-замещенных производных пиридазина возможно высокорегіоселективное викариозное нуклеофильное замещение (VNS). Так, образование дицианометиленового ильда происходит исключительно по N₍₁₎, поскольку подход к N₍₂₎ стерически затруднен. Образование такого ильда приводит к специфической активации пространственно затрудненного положения 4 [27].



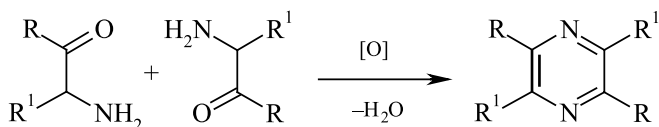
6.3. Пиразины

6.3.1. Методы синтеза

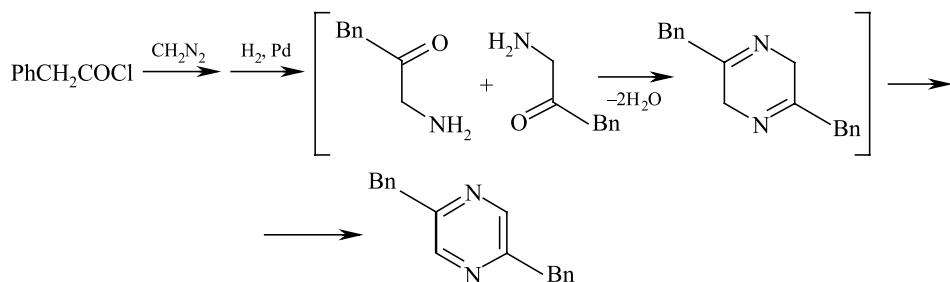


Самоконденсация 2-аминокетонов

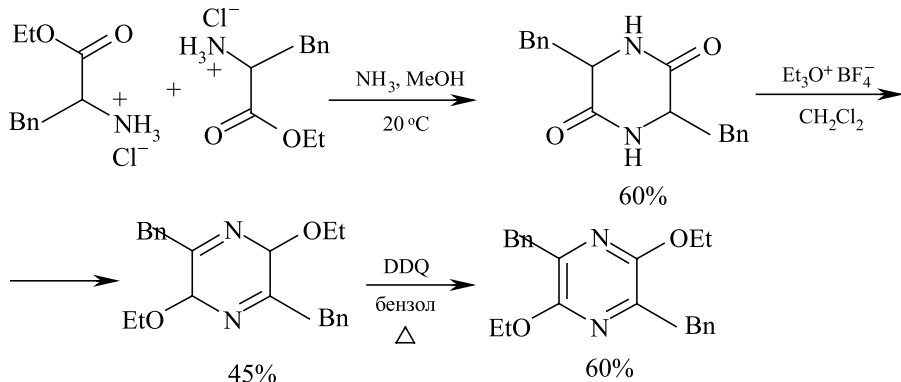
Симметричные пиазины образуются в результате спонтанной самоконденсации 2-аминокетонов и 2-аминоальдегидов с последующим окислением:



2-Аминокарбонильные соединения, которые устойчивы только в виде солей, обычно получают *in situ* при восстановлении 2-диазо-, 2-оксимино- или 2-азидокетонов. Дигидропиазины, полученные таким способом, очень легко окисляются кислородом воздуха [28].

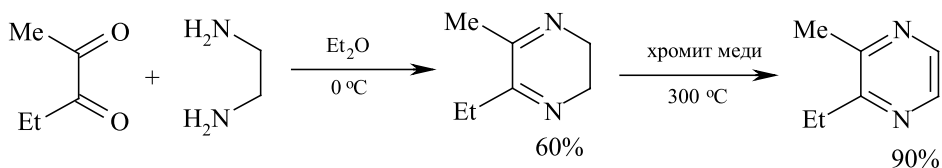


Эфиры α -аминокислот более стабильны, чем α -аминокетоны, но тем не менее тоже подвержены самоконденсации в 2,5-дикетопиперазины. Дикетопиперазины устойчивы к окислению, однако их можно ароматизовать после первоначального превращения кетогрупп в дихлор- или диалкоксипроизводные [29].

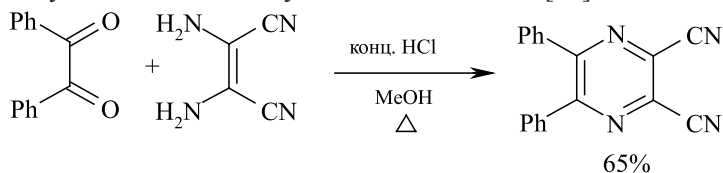


Синтез из 1,2-дикарбонильных соединений и 1,2-диаминов

Этот метод удобен для получения симметрично замещенных пиазинов. Образующийся дигидропиазин может быть окислен в ароматическую структуру [30].



Прямой синтез ароматических производных пиразина, основанный на данной методологии, требует применения 1,2-диаминоалкенов. Простые представители этого класса соединений неизвестны, однако диаминонитрил малеиновой кислоты устойчив и используется для этих целей [31].

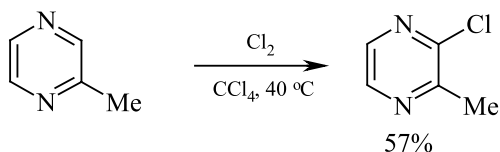


6.3.2. Химические свойства пиразинов

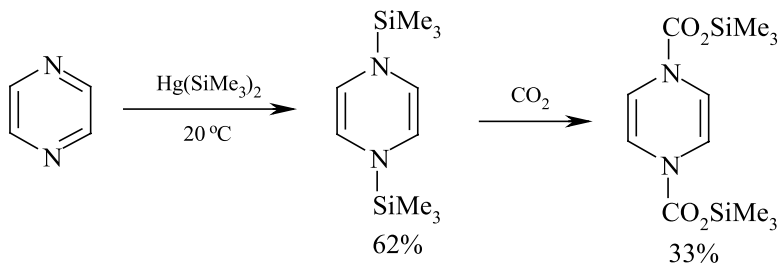
Пиразин проявляет основные свойства, в ряду диазинов — это самое слабое основание (ср.: пиридазин pK_a 2,3, пириимидин pK_a 1,3), что связано с дестабилизацией катиона, образующегося при монопротонировании, индуктивным электроакцепторным влиянием второго атома азота [20].

Реакции электрофильного замещения не свойственны пиразинам, так как все атомы углерода занимают дезактивированные α -положения относительно атомов азота.

Среди реакций пиразинов следует отметить галогенирование по атомам углерода. Так, 2-метилпиразин хлорируется в весьма мягких условиях, без катализатора, и это позволяет утверждать, что в данном случае реализуется механизм присоединения–элиминирования, а не электрофильного замещения [32].

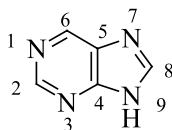


Восстановление пиразинов до соответствующих 1,4-дигидропроизводных можно осуществить при наличии силильных групп при атомах азота [33].



6.4. Пурины

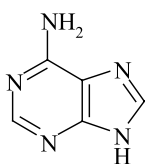
Пурины содержат конденсированную систему из пиримидинового и имидазольного колец.



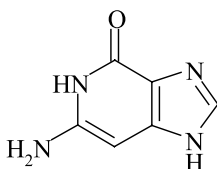
пурин

Огромный интерес к пуринам обусловлен тем, что они совместно, а также некоторые пиримидиновые основания входят в состав ДНК и РНК и, следовательно, играют очень важную роль в процессах жизнедеятельности [34]. Кроме того, нуклеозиды и нуклеотиды (см. ниже) действуют как гормоны, нейромедиаторы и присутствуют в некоторых коферментах. Взаимопревращения моно-, ди- и трифосфатных эфиров нуклеозидов лежат в основе переноса энергии в метаболизме. Огромное биологическое значение исследования в области медицинской химии по поиску новых противоопухолевых и анти-вирусных (особенно анти-ВИЧ) препаратов обусловило стремительное развитие химии пуринов.

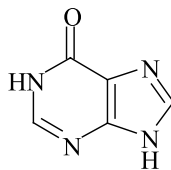
Пуриновые основания



аденин

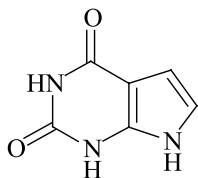


гуанин

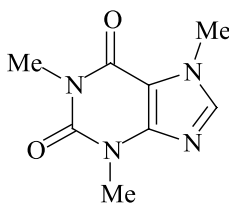


гипоксантин

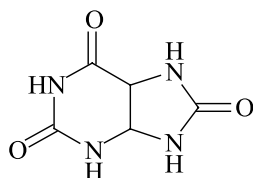
Природные пурины



ксантин

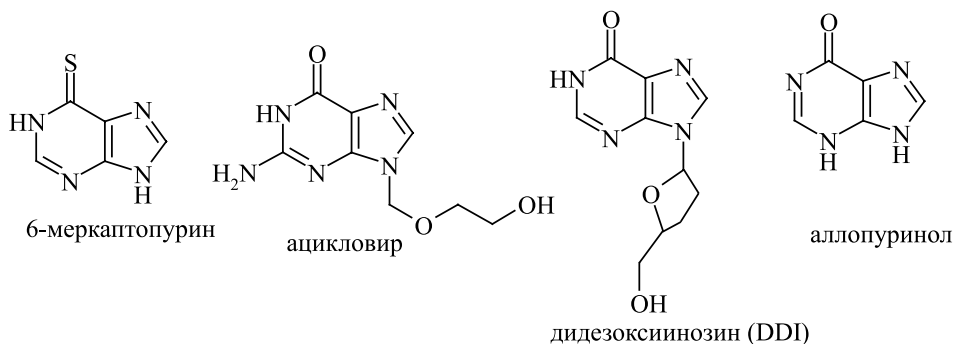


кофеин



мочевая кислота

Лекарственные препараты пуринового ряда

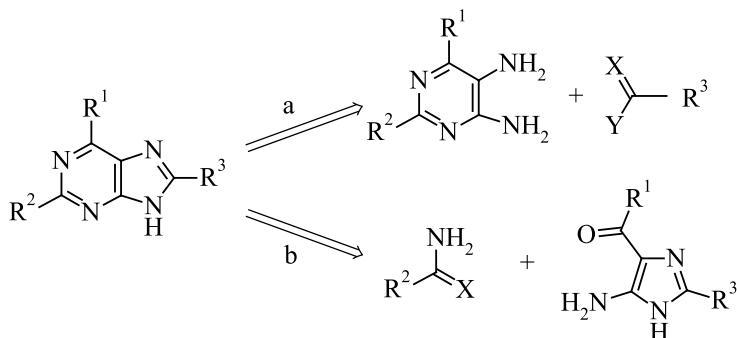


6-Меркаптопурин применяется при лечении лейкемии и других онкологических заболеваний, противовирусный препарат ацикловир — лечение заболеваний, вызванных вирусом *Herpes*, дидезоксиинозин (DDI) — лечение ВИЧ-инфекции.

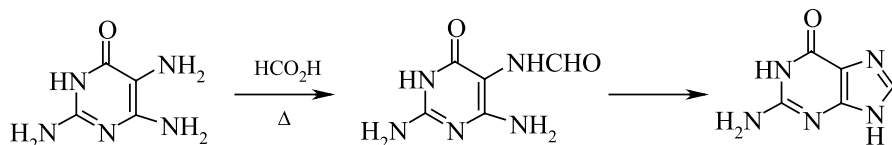
6.4.1. Методы синтеза

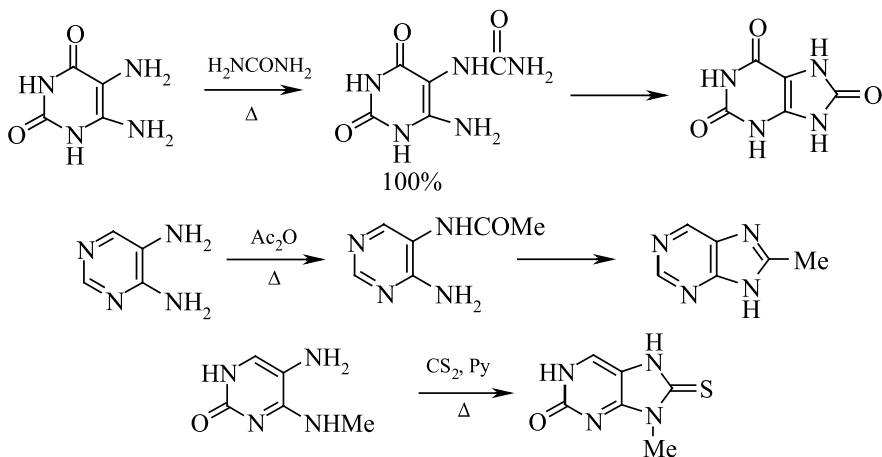
Ретросинтетический анализ предполагает два основных варианта построения пуринового бицикла:

- 1) синтеза на основе пиримидина (синтез Траубе),
- 2) аннелирование пиримидинового цикла к имидазольному.



При реализации синтеза Траубе (путь а), который более распространен в химии пуринов, в качестве фрагмента $\text{R}^3\text{C} = \text{X}(\text{Y})$ чаще всего используют муравьиную кислоту, уксусный ангидрид, мочевины, сероуглерод и др.

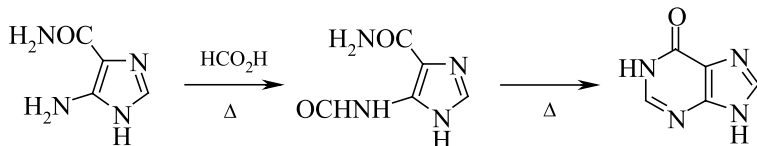




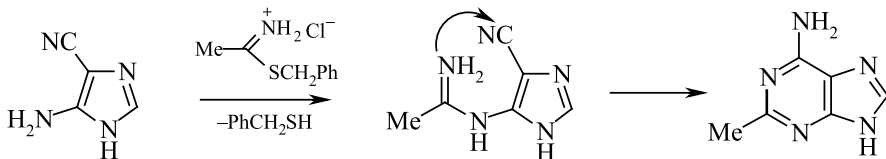
Практически все синтезы идут с промежуточным ацилированием одной из аминогрупп диаминопириимидина.

Приведем примеры синтезов на основе имидазола (путь б).

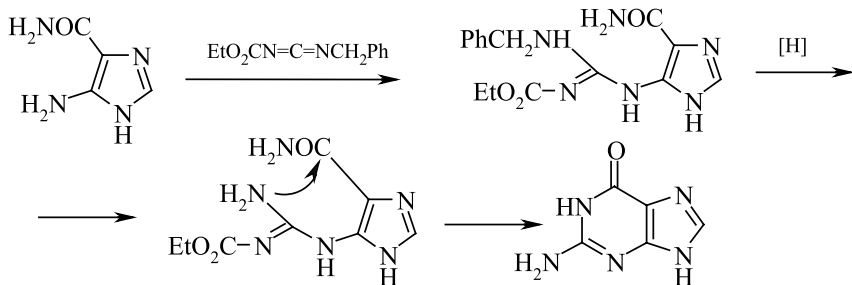
1) Нагревание 5-аминоимидазол-4-карбоксамида с муравьиной кислотой.



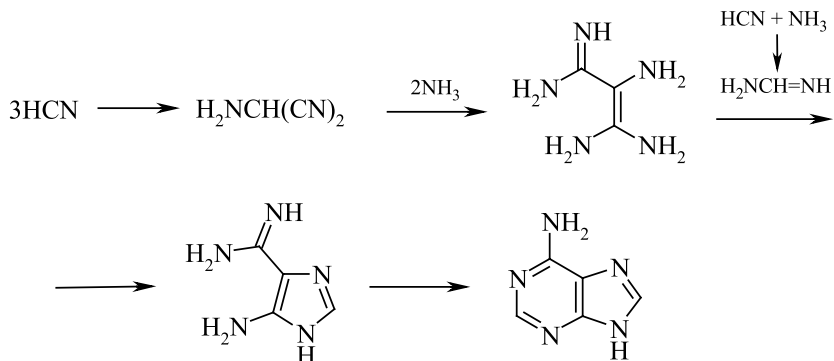
2) Циклизация 4-амино-5-цианоимидазола с тиюимидами идет с отщеплением бензильного сульфида и образованием на первой стадии амидина, который циклизуется затем в 2-метил-6-аминопурин:



Использование в качестве циклизующего агента карбодиимида открывает возможности синтеза производных гуанозина. Образование цикла происходит при восстановительном элиминировании бензильной группы и элиминировании аммиака, этоксикарбонильная группа легко удаляется щелочным гидролизом.

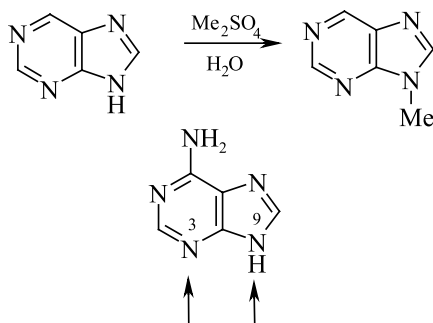


Синтез аденина можно осуществить пентамеризацией **HCN** в замороженном водно-аммиачном растворе:

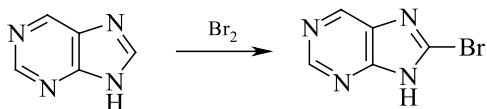


6.4.2. Химические свойства пуринов

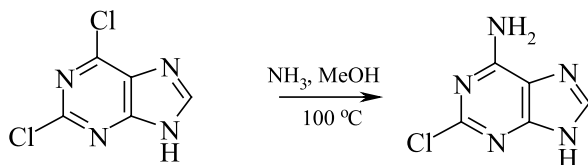
Нуклеофильные свойства атомов азота проявляются в способности к алкилированию и ацилированию. Алкилирование пурина диметилсульфатом в водном растворе идет по $N_{(1)}$, а алкилирование и ацилирование аденина в зависимости от условий может идти как по $N_{(3)}$, так и по $N_{(9)}$.



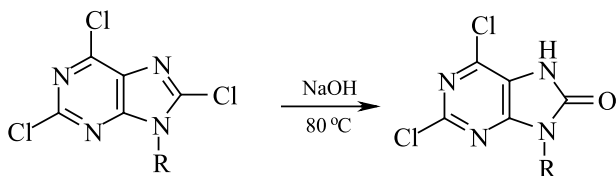
Реакции электрофильного замещения не находят широкого применения в связи с малой активностью гетероцикла к электрофильной атаке. Практически единственный пример этой реакции — бромирование пурина по положению 8.



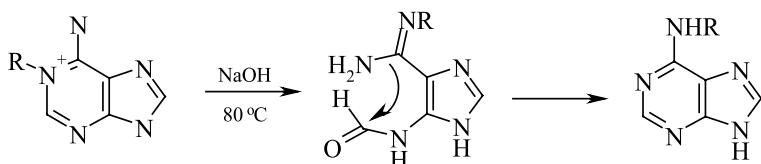
Гораздо более характерно для пуринов нуклеофильное замещение. Атомы галогена в различных положениях бицикла обладают разной способностью к нуклеофильному замещению, что, как и в пиримидинах, создает возможность проведения селективных реакций. Так, хлор легче замещается в положении 6, чем в 2.



В 2,6,8-трихлорпурине при реакции с гидроксид-ионом хлор в положении 8 имеет самую низкую подвижность, что связано с образованием в щелочной среде N-аниона. В случае 7- и 9-алкилпроизводных образование аниона в этих условиях невозможно, и нуклеофильная атака идет по положению 8:

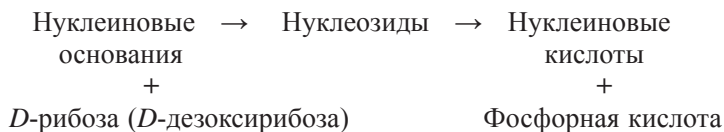


Пиримидиновое кольцо пуринового бицикла так же, как сам пиримидин, способно участвовать в процессах, идущих по ANRORC-механизму, например подвергаться перегруппировке Димрота.



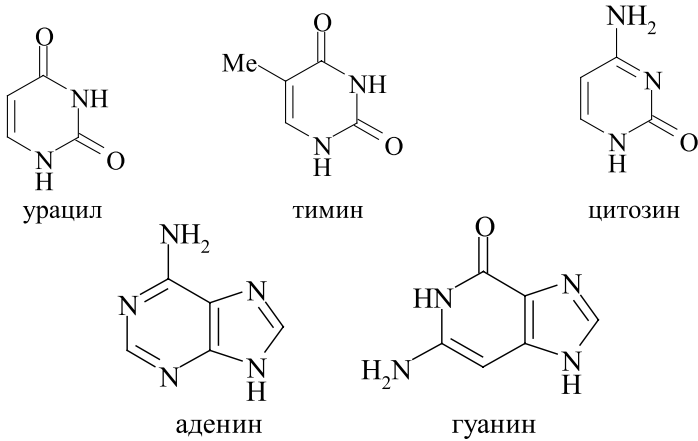
Нуклеиновые кислоты, нуклеозиды, нуклеотиды

Установление состава нуклеиновых кислот путем их последовательного гидролитического расщепления позволило выделить в их составе следующие структурные блоки.

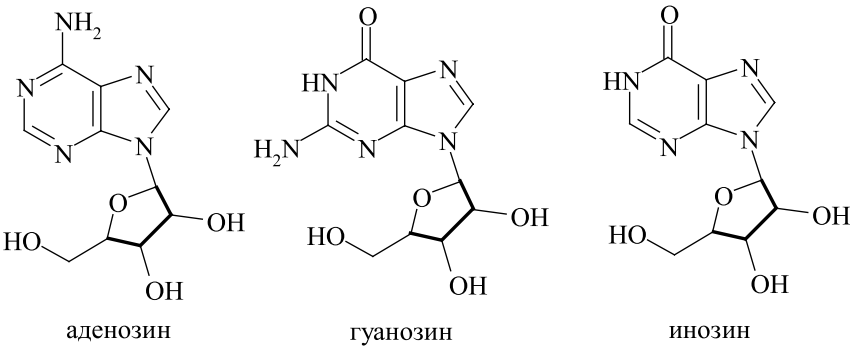


Нуклеиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот, — это гидрокси- и аминопроизводные пиримидина и пурина.

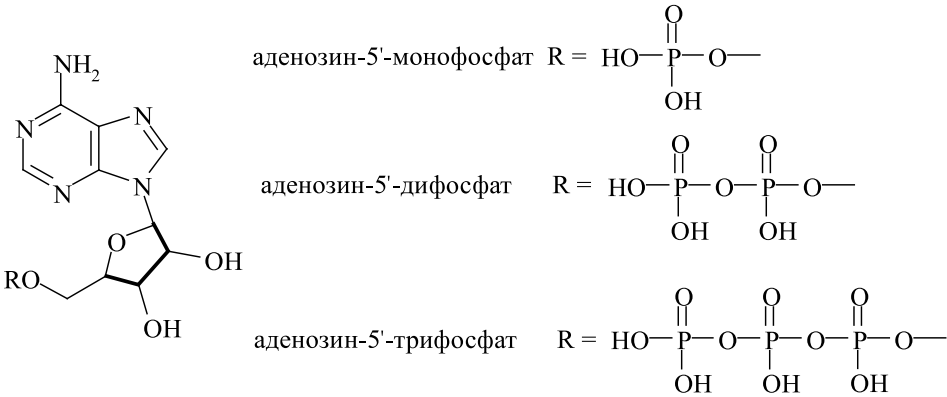
Нуклеиновые кислоты



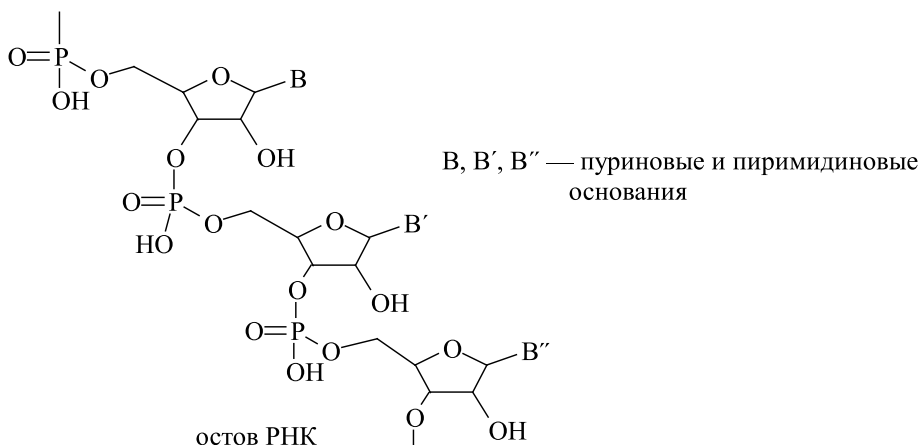
Нуклеозиды — это N-гликозиды, образованные нуклеиновыми основаниями и сахарами рибозой или дезоксирибозой.



Нуклеотид — это 5'-фосфат (или ди-, или трифосфат) нуклеозида, например аденозин-5'-трифосфат (АТФ):



Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, состоящие из нуклеотидов, в которых полимерные цепи образованы монофосфатными связями между положением 5' одного нуклеозида и положением 3' другого. «Остов» цепи состоит, таким образом, из фосфатных и сахарных звеньев, к которым через регулярные интервалы присоединены пуриновые и пиримидиновые основания.



ДНК содержит два пуриновых основания — гуанин и аденин, и два пиримидиновых основания — цитозин и тимин. В РНК тимин заменен урацилом.

Нуклеиновые кислоты ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению, передаче и реализации наследственной информации.

Литература

1. Biginelli P. *Ber.*, **24**, 1317 (1891).
2. Brederick H., Effenberger F., Schweizer E. H. *Chem. Ber.*, **95**, 803 (1962).
3. Shaw G., Warren R. N. *J. Chem. Soc.*, 157 (1958).
4. Hronowski L. J. J., Szarek W. A. *Can. J. Chem.*, **63**, 2787 (1985).
5. Herdewijn P., De Cierg E., Barzarini J., Vandehaeghe H. *J. Med. Chem.*, **28**, 550 (1985).
6. Herrera A., Martinez R., González B., Illiscas B., Martin N., Seoane C. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4873 (1997).
7. Martinez A. G., Fernández A. H., Jiménez F. M., Fraile A. G., Subramanian L. R., Hanack M. *J. Org. Chem.*, **57**, 1627 (1992).
8. Turk A., Ple N., Mojovic L., Quèguiner G. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1377 (1990).
9. Frissen A. E., Marcelis A. T. M., Buurman D. G., Poltman C. A. M., van der Plas H. C. *Tetrahedron*, **45**, 5611 (1994).
10. Гетероциклические соединения / под. ред. Р. Эльдерфильда. — М.: ИЛ, **6**, 94 (1960).

11. Overend W. G., Wiggins L. F. *J. Chem. Soc.*, 239 (1947).
12. Albright J. D., McEvoy F. J., Moran D. B. *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 881 (1978).
13. Korschun G. *Ber.*, **37**, 2184 (1904).
14. Mizzone R. H., Spoerri P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1873 (1951).
15. Clauson-Kaas N., Limborg F. *Acta. Chem. Scand.*, **1**, 619 (1947).
16. Marselis A. T., Van der Plas H. *Heterocycles*, **23**, 683 (1985).
17. Nakayama J., Hasemi R., Yoshimura K., Sugihara Y., Yamaoka S. *J. Org. Chem.*, **63**, 4912 (1998).
18. Al Dulayymi A. R., Baird M. S. *Tetrahedron*, **54**, 12897 (1988).
19. Nakayama J., Konishi T., Ishii A., Hoshino M. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **62**, 2608 (1989).
20. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 2004. — С. 259.
21. Koelsch C.F., Gumpercht W. H. *J. Org. Chem.*, **23**, 1603 (1958).
22. Letsinger R.L., Lasco R. *J. Org. Chem.*, **21**, 6313 (1956).
23. Itai T., Kamiya S. *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1059 (1963).
24. Yamada T., Yoshihara K., Yamaguchi A., Ohki M. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3433 (1981).
25. Yamanake H., Ohada S. *Heterocycles*, **31**, 895 (1990).
26. Draper T. L., Balley T. R. *J. Org. Chem.*, **60**, 748 (1995).
27. Itoh T., Matsuya Y., Nagata K., Okada M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2067 (1955).
28. Birkofer L. *Chem. Ber.*, **80**, 83 (1947).
29. Blake K. W., Porter A. E. A., Sammes P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2494 (1972).
30. Flament I., Stoll M. *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1754 (1967).
31. Rophkopf H. W., Wohrle D., Muller P., Kossmehl G. *Chem. Ber.*, **108**, 875 (1975).
32. Gainer H., Kokorudz M., Langdon W. K. *J. Org. Chem.*, **26**, 2360 (1961).
33. Becker H. P., Neumann W. P. *Organomet. Chem.*, **37**, 57 (1972).
34. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. — М.: Мир, 2004. — С. 575.

Содержание

Предисловие	3
1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом	5
1.1. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	6
1.1.1. Общие методы синтеза с образованием связи C–X	7
1.1.2. Специфические методы синтеза с образованием связи C–X.	10
1.1.3. Синтезы с образованием связи $C_{(3)}-C_{(4)}$	17
1.1.4. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	25
1.1.5. Образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$	27
1.2. Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	29
1.2.1. Химические свойства пирролов	29
1.2.2. Химические свойства фуранов	33
1.2.3. Химические свойства тиафенов	36
Литература	38
2. Конденсированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом	40
2.1. Индолы	40
2.1.1. Синтезы индолов	40
2.1.1.1. Аннелирование пиррольного кольца.	40
2.1.1.1.1. Образование связи $C_{(2)}-N$	40
2.1.1.1.2. Образование связи $C_{(3)}-C_{(3a)}$	50
2.1.1.1.3. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	63
2.1.1.1.4. Образование связи $C_{(7a)}-N$	68
2.1.1.1.5. Образование связей $C_{(3)}-C_{(3a)}$ и $C_{(2)}-N$	70
2.1.1.2. Аннелирование бензольного кольца к пиррольному.	70
2.1.1.3. Одновременное образование бензольного и пиррольного колец.	77
2.1.2. Химические свойства индолов	81
2.2. Бензофураны и бензотиафены	85
2.2.1. Общие методы синтеза.	85
2.2.1.1. Образование связи $C_{(3)}-C_{(3a)}$	85
2.2.1.2. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	85
2.2.2. Специфические методы синтеза	86
2.3. Изоиндолы.	87
2.3.1. Построение пиррольного кольца.	87

2.3.1.1. Образование связи C–N	87
2.3.1.2. Образование связи $C_{(1)}-C_{(1a)}$	88
2.3.1.3. Образование связей $C_{(1)}-C_{(1a)}$ и $C_{(3)}-C_{(3a)}$	89
2.3.2. Построение бензольного кольца	90
2.4. Индолизины	90
2.4.1. Образование связи $C_{(1)}-C_{(2)}$	91
2.4.2. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	93
2.4.3. Конкурентное образование связей $C_{(1)}-C_{(2)}$ или $C_{(2)}-C_{(3)}$ при обработке солей N-β-оксоалкил-2-алкилпиридиния ангидридами кислот в присутствии оснований	94
2.4.4. Образование связи $C_{(3)}-N$	95
2.4.5. Образование связи $C_{(1)}-C_{(8a)}$	97
2.4.6. Образование связей $C_{(1)}-C_{(8a)}$ и $C_{(2)}-C_{(3)}$	97
2.5. Химические свойства конденсированных пятичленных гетероциклов	98
2.5.1. Химические свойства бензофуранов	98
2.5.2. Химические свойства бензотиофенов	99
2.5.3. Химические свойства изоиндолов	101
2.5.4. Химические свойства индолизинов	101
Литература	102
3. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	105
3.1. 1,2-Азолы	105
3.1.1. Образование связей $C_{(3)}-N$ и $X-C_{(5)}$	105
3.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(5)}-X$	108
3.1.3. Образование связи N–X	110
3.1.4. Рециклизации других гетероциклов	112
3.1.5. Образование связей C–N или C–X	113
3.2. 1,3-Азолы	116
3.2.1. Методы синтеза	116
3.2.1.1. Образование связей C–N и C–X	116
3.2.1.2. Синтез 1,3-азолов из фрагментов $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$ и $C_{(2)}-N$	117
3.2.1.3. Образование связи $C_{(4)}-N$	119
3.3. Химические свойства азолов	120
3.3.1. Химические свойства 1,2-азолов	120
3.3.2. Химические свойства 1,3-азолов	122
Литература	126
4. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	128
4.1. Пиридины	128
4.1.1. Методы синтеза	128
4.1.1.1. Образование связи C–N	128
4.1.1.2. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	133
4.1.1.3. Образование связи $C_{(3)}-C_{(4)}$	135

4.1.1.4. Одновременное образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(3)}-C_{(4)}$	139
4.1.1.5. Одновременное образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$	140
4.1.1.6. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ + $C_{(4)}-C_{(5)}$ + C-N	142
4.1.2. Химические свойства пиридина	144
4.2. Азаиндолы	151
4.2.1. Синтезы азаиндолов	151
4.2.2. Химические свойства азаиндолов	153
4.3. Соли пирилия и пироны	155
4.3.1. Методы синтеза	156
4.3.1.1. Образование связи C-O	156
4.3.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$ и C-O	156
4.3.1.3. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и C-O	159
4.3.1.4. Образование связей $C_{(4)}-C_{(5)}$ и C-O	159
Литература	160
5. Конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	162
5.1. Хинолины	162
5.1.1. Методы синтеза	162
5.1.1.1. Образование связи N-C ₍₂₎	162
5.1.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$	163
5.1.1.3. Образование связей $C_{(4)}-C_{(4a)}$	164
5.2. Изохинолины	169
5.2.1. Методы синтеза	170
5.2.1.1. Образование связей C-N	170
5.2.1.2. Образование связей $C_{(1)}-C_{(1a)}$	170
5.2.1.3. Образование связей $C_{(4)}-C_{(4a)}$	172
5.3. Химические свойства хинолинов и изохинолинов	174
Литература	178
6. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	180
6.1. Пиримидины	180
6.1.1. Методы синтеза	180
6.1.2. Химические свойства производных пиримидина	185
6.2. Пиридазины	189
6.2.1. Методы синтеза	190
6.2.2. Химические свойства пиридазинов	193
6.3. Пиразины	195
6.3.1. Методы синтеза	195
6.3.2. Химические свойства пиразинов	197
6.4. Пурины	198
6.4.1. Методы синтеза	199
6.4.2. Химические свойства пуринов	201
Литература	204

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"

Учебное электронное издание

Серия: «Учебник для высшей школы»

Юровская Марина Абрамовна

ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Научный редактор канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*

Ведущий редактор *Л. Н. Коробкова*

Художник *Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*

Корректор *Е. Н. Клитина*

Компьютерная верстка: *В. А. Носенко*

Подписано к использованию 23.09.19.

Формат 145×225 мм

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>



Марина Абрамовна Юровская, профессор, доктор химических наук. Читает учебные курсы «Химия гетероциклических соединений» и «Основы органической химии» для студентов МГУ имени М. В. Ломоносова. Член редколлегии международного журнала «Химия гетероциклических соединений». Научные интересы: химия гетероциклических соединений, химия органических производных фуллерена, химия биологически активных органических соединений. Автор четырех книг.