

Введение

Настоящая методическая разработка является дополненным и исправленным переизданием пособия, вышедшего ранее (1999 г.) в издательстве МГУ, в нее включены некоторые новые сведения о методах синтеза и химических свойствах гетероциклических соединений.

Химия гетероциклов представляет собой одну из самых увлекательных и важных областей органической химии. Достаточно сказать, что из наиболее известных и широко употребляемых лекарственных препаратов более 60% являются гетероциклическими соединениями.

Наличие гетероатома в цикле вносит неповторимое своеобразие в химические свойства и определяет специфику методов синтеза.

Многообразие гетероциклических соединений обусловлено возможностями вариаций:

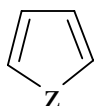
- а) числа и характера гетероатомов в молекуле,
- б) размера цикла,
- в) степени ненасыщенности, которая определяет наличие или отсутствие ароматичности.

Методическая разработка не может охватить все многообразие гетероциклических систем. Она ограничивается лишь основными классами ароматических гетероциклов.

Наиболее логично и рационально за основу классификации методов синтеза избрать тип связи, образующейся при замыкании цикла. Такой тип классификации теснее всего примыкает к современной ретросинтетической концепции. Он должен способствовать умению студентов выбирать ациклические фрагменты, из которых может быть построен гетероцикл, необходимые функциональные группы, способные образовывать новую связь. Такая концепция позволит студентам повторить общую органическую химию в плане специфики функциональных групп и типов химических превращений.

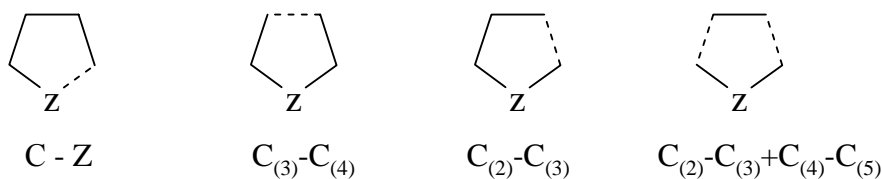
Следует отметить, что наряду с классическими методами синтеза гетероциклов, в курс включены последние достижения органической химии: реакции циклоприсоединения, фотохимические процессы, металлокомплексный катализ, современные рециклизации и трансформации. Поскольку часто целый ряд производных гетероциклов удобнее синтезировать из ациклических фрагментов, основное внимание в разработке уделено именно таким методам синтеза. Типичные химические свойства указанных классов гетероциклов рассмотрены достаточно кратко, в том объеме, который необходим для использования при синтезе общеизвестных лекарственных препаратов.

1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



Z=O фуран. Z=S тиофен, Z=NH пиррол

Типы образующихся связей

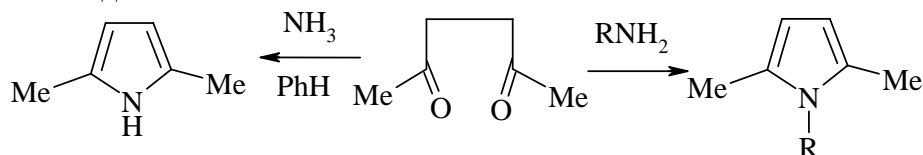


1.1. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

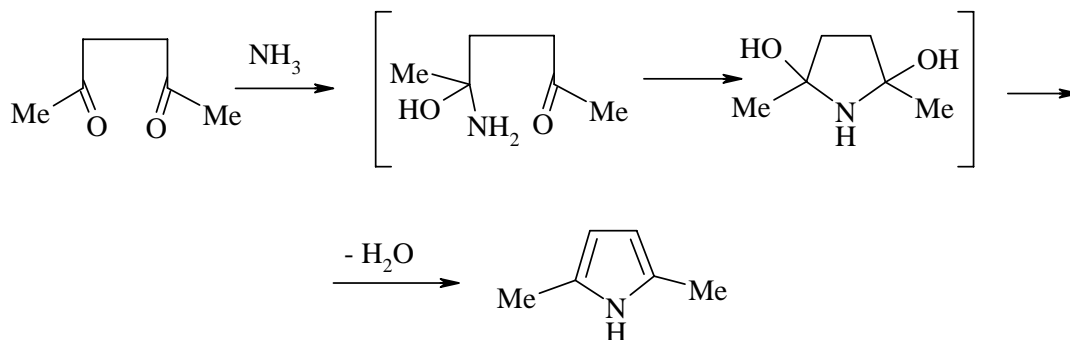
1.1.1. Общие методы синтеза с образованием связи C-Z

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

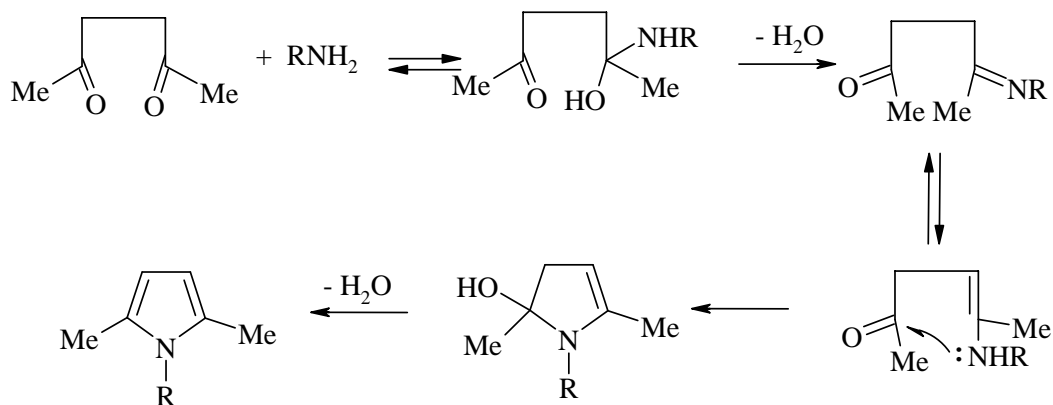
Использование в реакциях с 1,4-дикарбонильными соединениями аммиака или первичных аминов позволяет получать N-незамещенные или N-алкилпирролы с хорошими выходами.



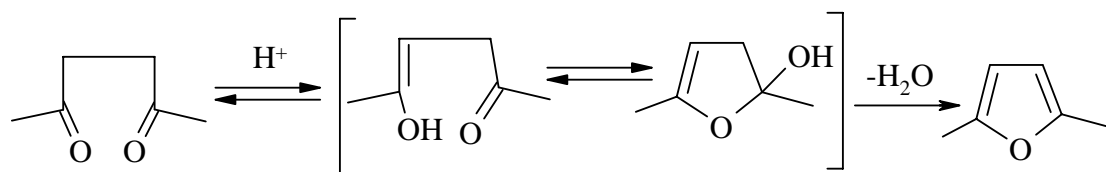
На основе общепринятых положений первоначально можно предположить следующую схему процесса: (Дж.Джоуль, Г.Смит, Основы химии гетероциклических соединений, М: Мир,1975,С.239).



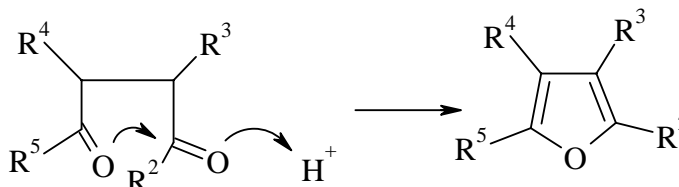
Однако более поздние исследования, основанные на спектральных методах и изучении кинетики процесса в ячейке ЯМР-спектрометра, внесли коррективы в эти представления [A.R Katrizky, *Tetrahedron*, **43**, 5171 (1987)]:



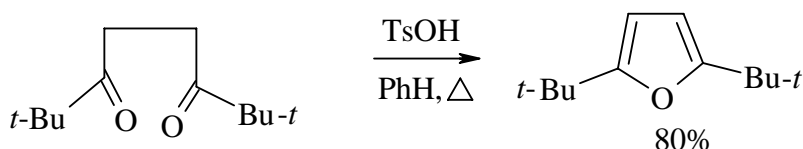
Аналогично происходит образование фуранов (Z=O) из 1,4-дикарбонильных соединений в кислой среде:



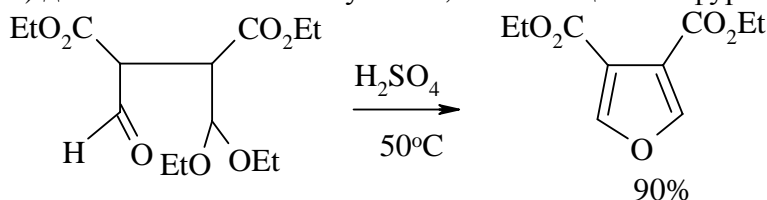
Наглядно роль кислотного катализа можно продемонстрировать следующей схемой:



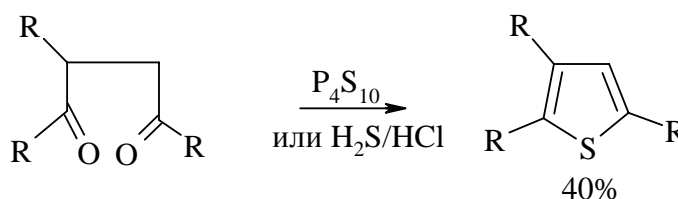
Ограничения метода связаны лишь с доступностью 1,4-дикарбонильных соединений. Если они есть, то циклоконденсация идет с очень высокими выходами, например (Джоуль и Смит, с. 280):



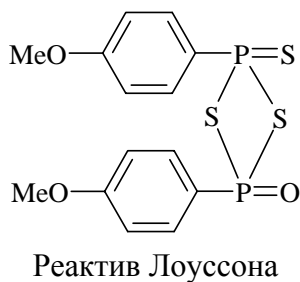
Очевидно, что использование 1,4-диальдегидов (или их скрытых форм, например, ацеталей) дает возможность получать 2,5-незамещенные фураны:



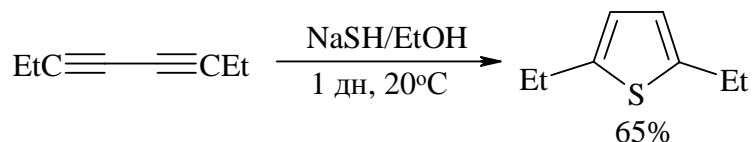
Аналогично по методу Паля – Кнорра происходит и образование тиофенов (Джоуль и Смит. Стр. 262).



Выходы значительно растут при использовании в качестве осерняющего агента реактива Лоуссона [*Tetrahedron Lett.*, **31** (1), 123 (1990)]

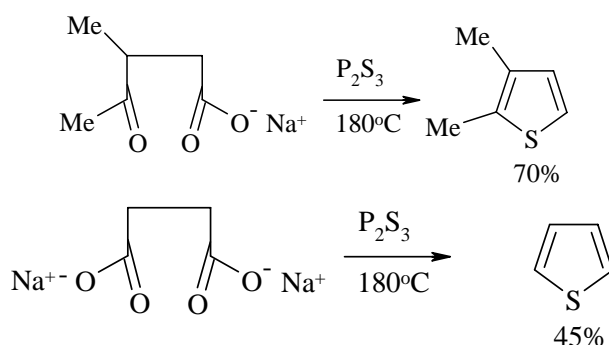


Для синтеза тиофенов могут быть использованы не только сами 1,4-дикарбонильные соединения, но и их эквиваленты по степени окисления. Так, известен путь синтеза через ацетилены, которые взаимодействуют с анионами SH⁻ в мягких условиях (Джоуль и Смит, стр. 262).



Видимо процессы биосинтеза тиофенов связаны с этой реакцией, так как тиофены образуются в тех частях растений, где сконцентрированы полиацетилены.

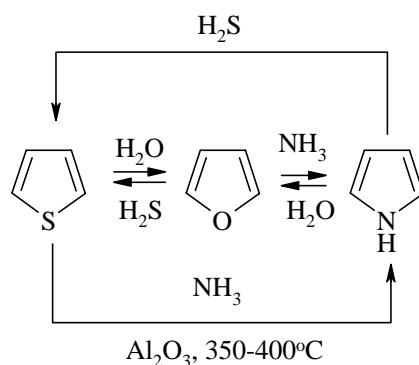
Использование P₂S₅, обладающего восстановительными свойствами, позволяет в процессе реакции восстанавливать карбоксильную группу и применять в качестве исходных производные карбоновых кислот:



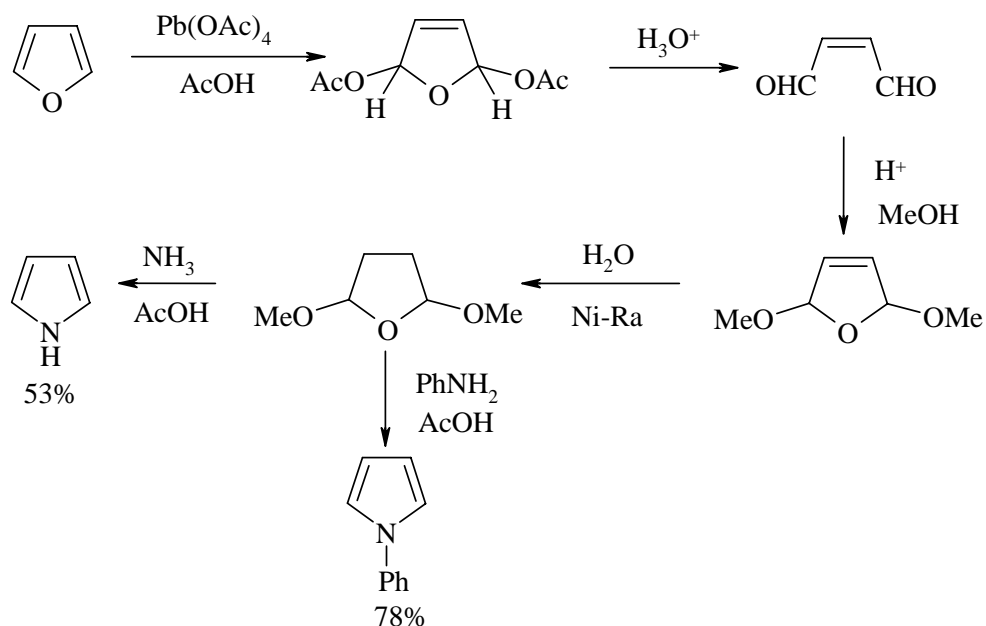
Взаимные превращения гетероциклов друг в друга (реакция Юрьева)

В 1936 году Юрий Константинович Юрьев – профессор нашего университета – обнаружил взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга (типичные реакции с образованием связи C-Z) в каталитических условиях при высоких температурах.

Наилучшие результаты дают превращения фурана.



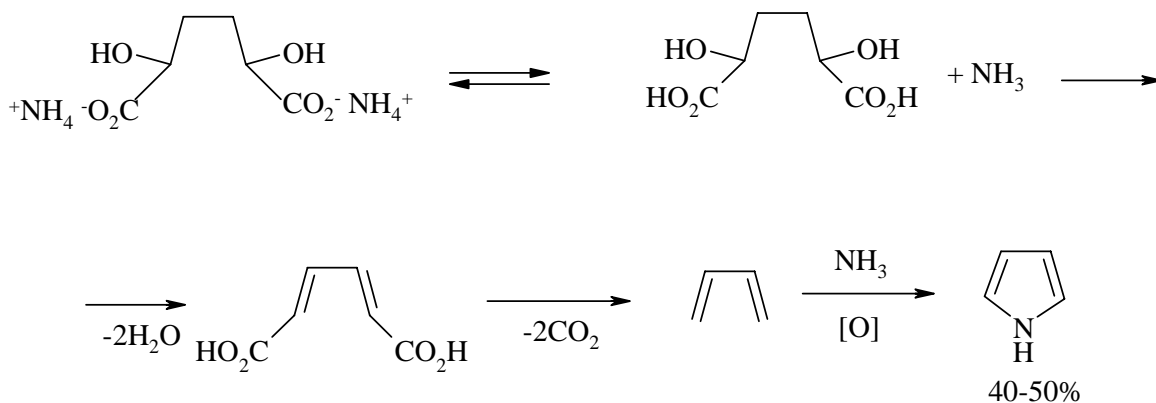
Для более эффективного течения процесса превращения фуранов в пирролы иногда в качестве промежуточных веществ получают 2,5-диалкоксидигидрофураны, которые легко и с хорошими выходами образуются по следующей схеме:



1.1.2. Специфические методы синтеза с образованием связи C-Z

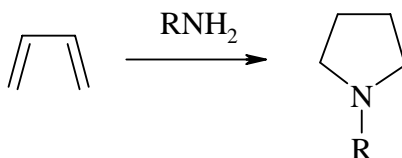
Получение пиррола из аммонийной соли слизиной кислоты

Процесс превращения 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 [Ber., **42**, 2506 (1909)].

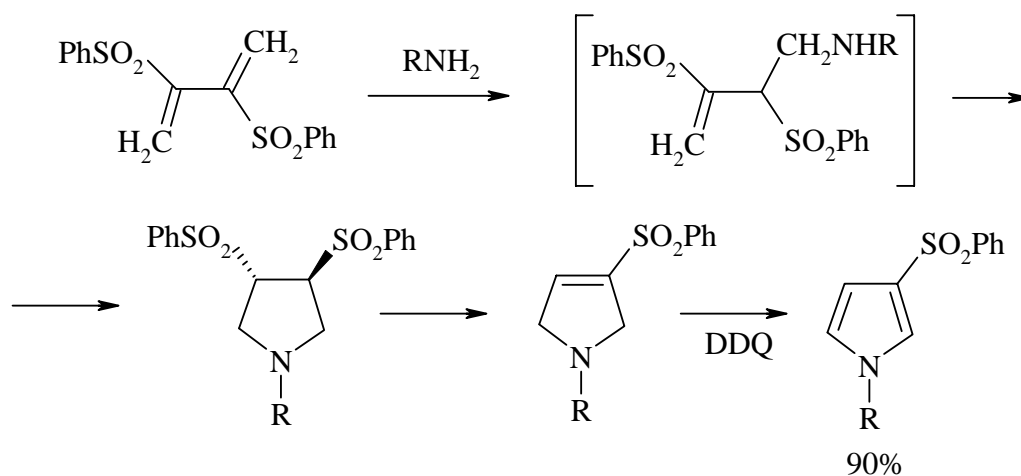


Получение пирролов по реакции [4+1]-циклоприсоединения аминов к активированным бутадиенам

[4+1]-Циклоприсоединение аминов к бутадиенам (реакция Падва) приводит к образованию тетрагидропроизводных (пирролидинов) [Tetrahedron Lett., **29**, 3041 (1988)]:



Для осуществления процесса 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.

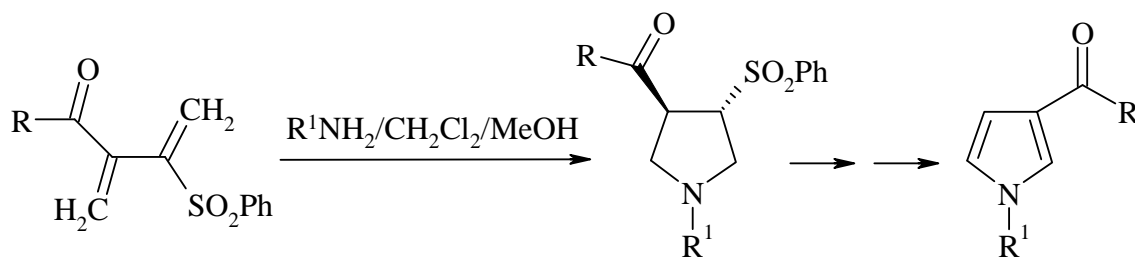


R=Bu, Bz, CH₂-*o*-C₆H₃Me, CH₂(CH₂)_nOH, n=1-3

DDQ – дихлордихинон

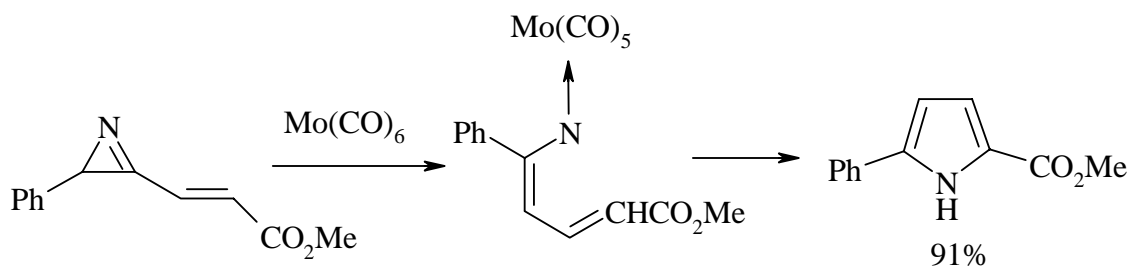
Первоначально происходит присоединение амина по положению 1 бутадиена, последующая циклизация с участием двойной связи идет стереоспецифично с образованием *транс*-3,4-ди(фенилсульфонил)пирролидина, который самопроизвольно теряет молекулу PhSO₂H. Дальнейшая окислительная ароматизация происходит под действием DDQ (дихлордихинонимина).

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



R¹= Me, Ph; R= *i*-Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, Bz, CH₂(CH₂)₂OH

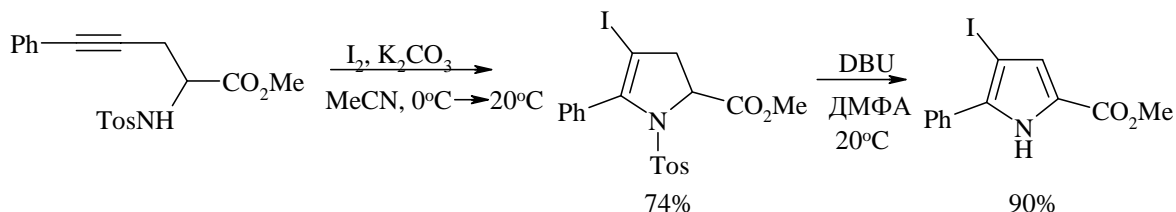
Расширение азиринового цикла, катализируемое карбонилами металлов



обзор Y. Ohshiro, T. Hirao, *Heterocycles*, **22**, 859 (1984)

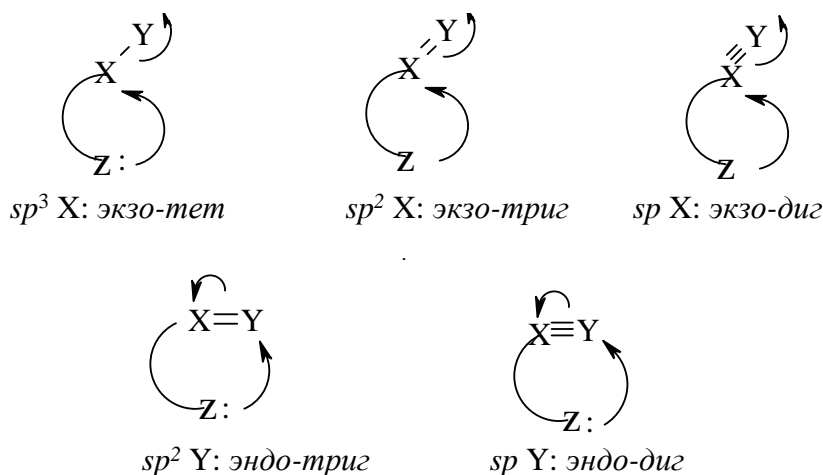
Синтез пирролов из 4-аминоацетиленов и фуранов из алк-3-ин-1,2-диолов

Замыкание цикла по типу 5 *эндо-диг* в 4-тозиламиноацетиленов приводит к образованию дигидропирролов, элиминирование толуолсульфината из которых сопровождается ароматизацией системы [J. Chem. Commun., 2207 (1998)].



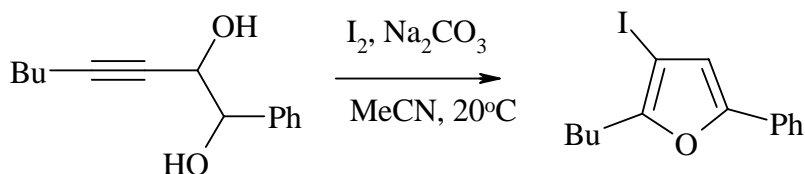
DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундецен-7

Здесь следует внести небольшую ясность в современную систему номенклатуры для описания возможных типов циклизаций. Эти типы можно проиллюстрировать следующей схемой:



Эта номенклатура определяется характером гибридизации атома, атакуемого нуклеофилом, и тем, происходит ли сдвиг электронов от нуклеофильного центра к эндоциклическому (*эндо*) или экзоциклическому (*экзо*) атому. Например, внутримолекулярное замещение при насыщенном атоме углерода – это *экзо-тет*-процесс, а нуклеофильное присоединение к карбонильной группе и процессы присоединения-элиминирования с участием карбонильной группы относится к *экзо-триг*-типу. В соответствии с этой номенклатурой процесс циклизации 4-тозиламиноацетиленов относится именно к *эндо-диг*-типу, а цифра 5 отвечает взаимному расположению реакционных центров.

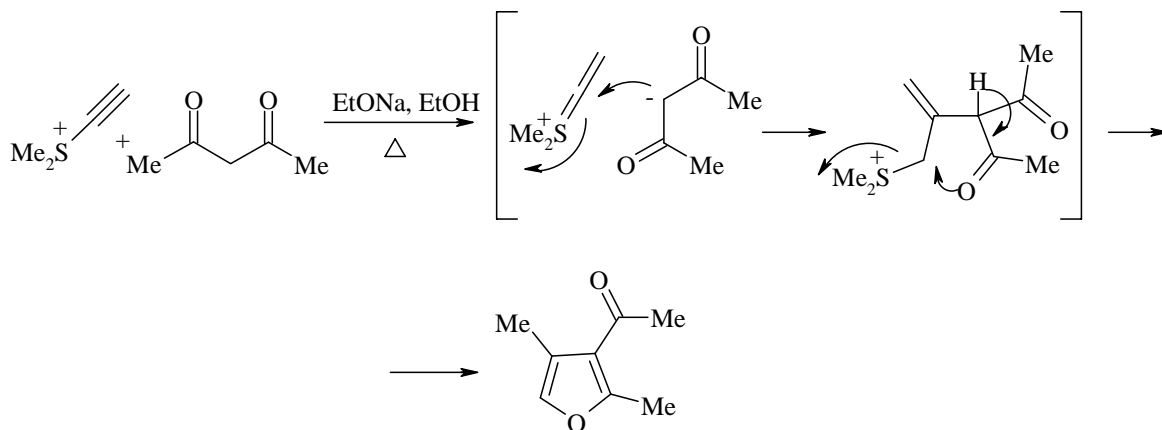
К этому же типу относится циклизация алк-3-ин-1,2-диолов в 3-идофураны под действием йода [J. Org. Chem., 62, 5327 (1997)].



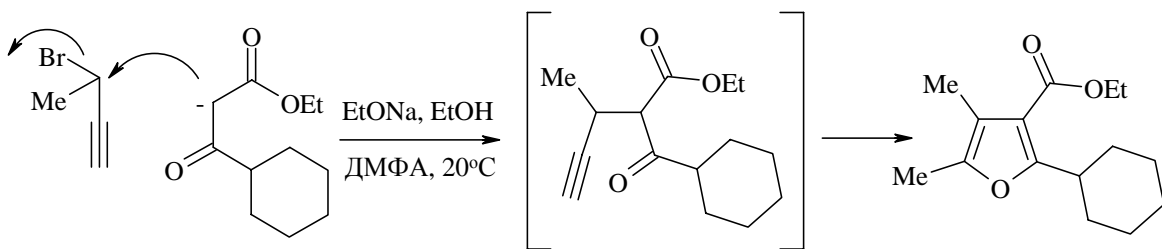
Наличие второй гидроксильной группы в исходном соединении позволяет избежать стадии окислительной ароматизации промежуточной дигидроструктуры, которая в данном случае ароматизуется за счет элиминирования воды.

Синтез фуранов из пентинонов

В синтезе фурана можно использовать и пентиноны, причем в различных синтетических вариациях. Так, в результате присоединение аниона 1,3-дикарбонильного соединения к алленилсульфониевой соли, генерируемой *in situ* в условиях реакции, с последующим замещением енолятом диметилсульфида после перемещения двойной связи в цикл образуется фуран [J. Org. Chem., **59**, 5970 (1994)]:

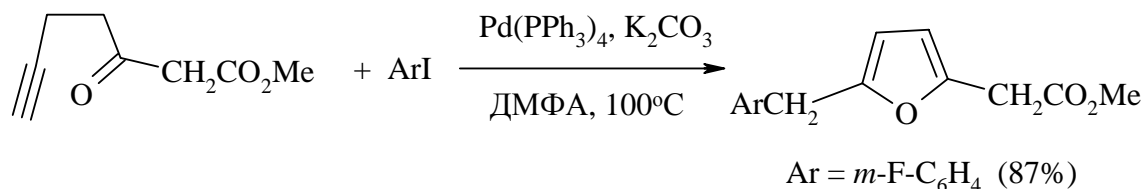


Катализируемое основаниями 2-алкилирование 1,3-дикарбонильных соединений пропаргилгалогенидами с последующей циклизацией образующихся пентинонов по 5-экзо-диг-типу также приводит к образованию фуранового ядра:



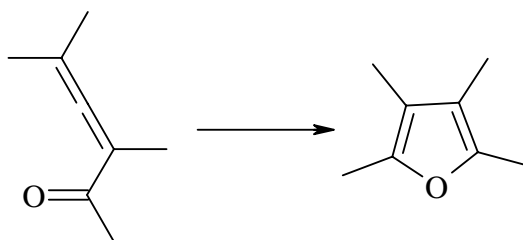
Synthesis, 581 (1974)

В качестве другого примера использования 4-пентинонов можно привести их катализируемое палладием арилирование, приводящее *in situ* к циклизации с образованием 2,5-дизамещенных фуранов [J. Org. Chem., **62**, 5327 (1997)].



Синтез фуранов из алленилкетонов

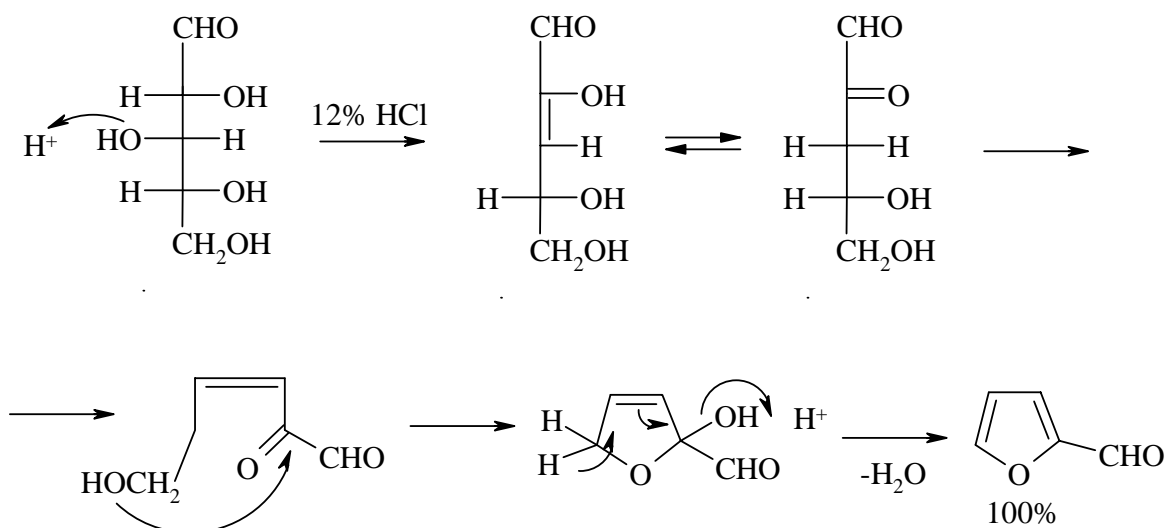
Алленилкетоны циклизуются в фураны в присутствии ионов металлов (например, серебра), либо при катализе нульвалентным металлом



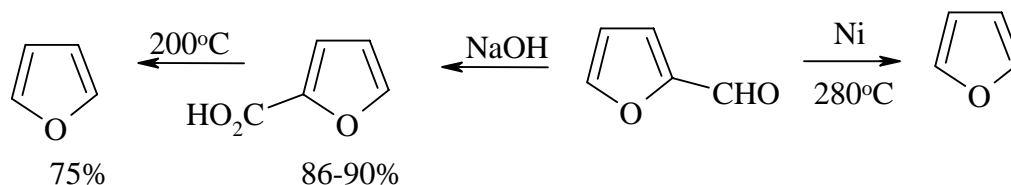
Исходные алленилкетоны либо предварительно синтезируют, либо генерируют *in situ* ацилированием силилалленов, либо получают в условиях катализа Pd(0) изомеризацией сопряженных или несопряженных алкинилкетонов.

Синтез фурфуrolа 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 (фурфуrolа) по следующей схеме:



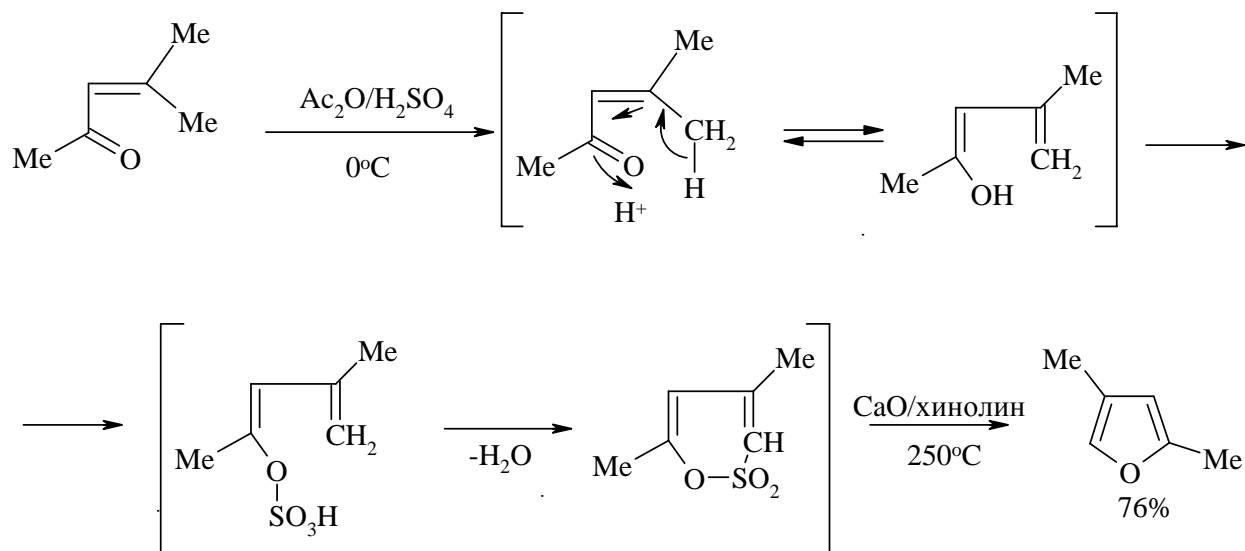
Образующийся фурфуrol может быть двумя путями превращен в незамещенный фуран (Пакетт, стр. 102)



Синтез фуранов из окиси мезитила

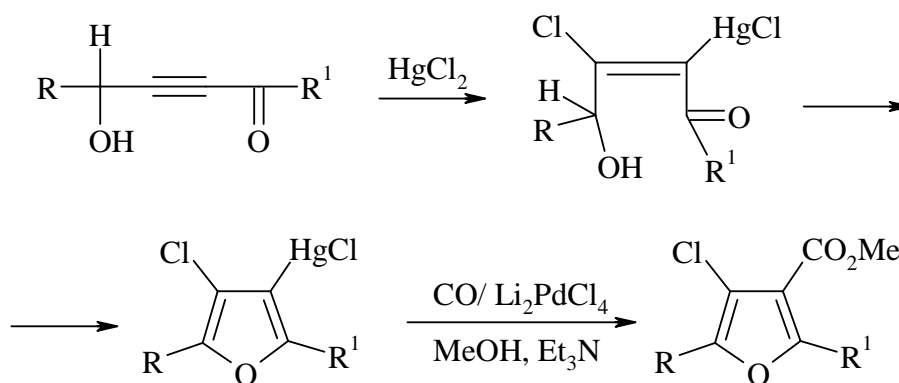
Под действием концентрированной серной кислоты в укусном ангидриде окись мезитила (продукт кротоновой конденсации ацетона) претерпевает ряд превращений, результатом которых является образованием шестичленного кислород- и серусодержащего цикла, обессеривание которого в жестких условиях в

присутствии CaO в хинолине приводит с хорошим выходом к образованию 2,4-диметилфурана (Джоуль и Смит, стр. 282).



Синтез фуранов из меркурированных ацилпропаргиловых спиртов

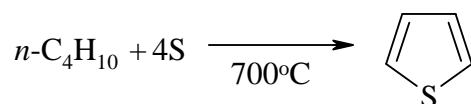
При меркурировании ацилпропаргиловых спиртов первоначально происходит *cis*-присоединение Cl и HgCl, последующая циклизация образующегося кетоенанола (эквивалент 1,4-дикарбонильного соединения) приводит к хлормеркурфурану, который может быть использован для получения различных функциональных производных:



Так, например, использование палладиевого катализатора, CO, MeOH и триэтиламина позволяет замещать хлормеркурную группу на метоксикарбонильную [*Heterocycles*, **18**, 397 (1982)].

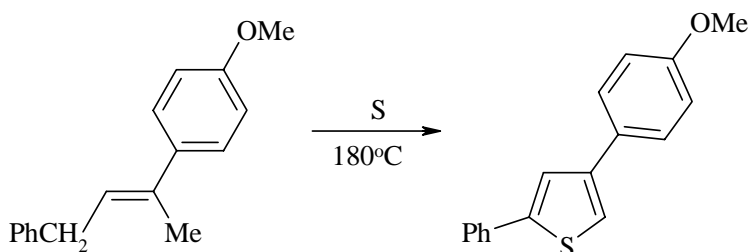
Промышленные синтезы тиафена из бутана, бутена или бутадиена

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



По-видимому, на первой стадии происходит хорошо известное дигидрирование углеводородов серой с последующим присоединением сероводорода к ненасыщенным структурам. Способ применим для углеводородов, содержащих не более 5 атомов углерода, для остальных в этих условиях идет крекинг.

Аналогичным способом можно получать при более низких температурах арилтиофены:

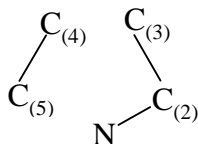


Джоуль и Смит, стр. 263

1.1.3. Синтезы с образованием связи C₍₃₎-C₍₄₎

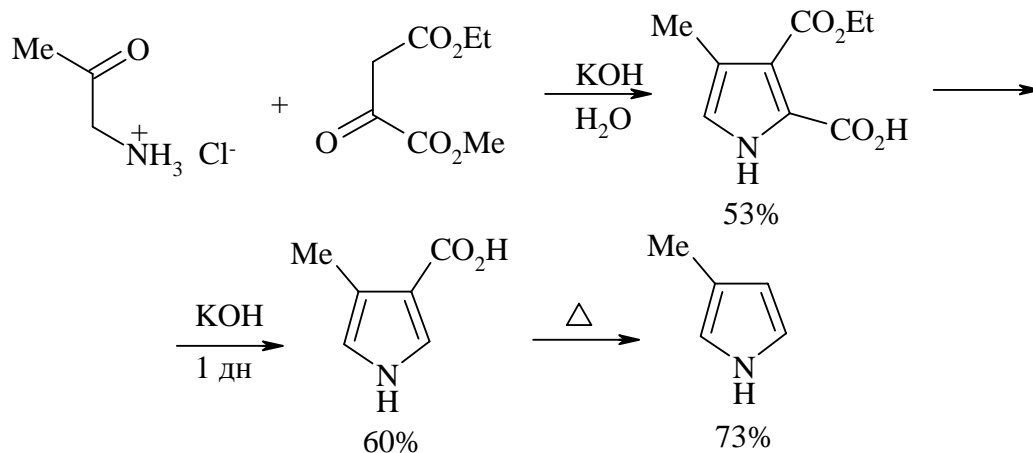
При одновременном образовании связей C-C и C-Z за основу классификации мы будем выбирать образование углерод - углеродной связи.

Образование связи C₍₃₎-C₍₄₎, как правило предполагает двухкомпонентный синтез из фрагментов:

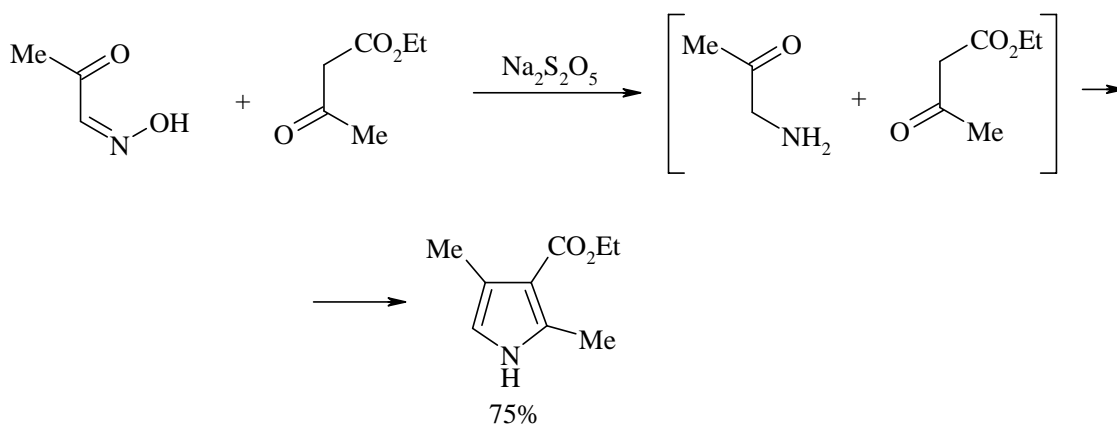


Двухкомпонентный синтез пирролов (синтез Кнорра) из α-аминокетонов (фрагмент C₍₃₎-C₍₂₎-N) и 1,3-дикарбонильных соединений (фрагмент C₍₄₎-C₍₅₎)

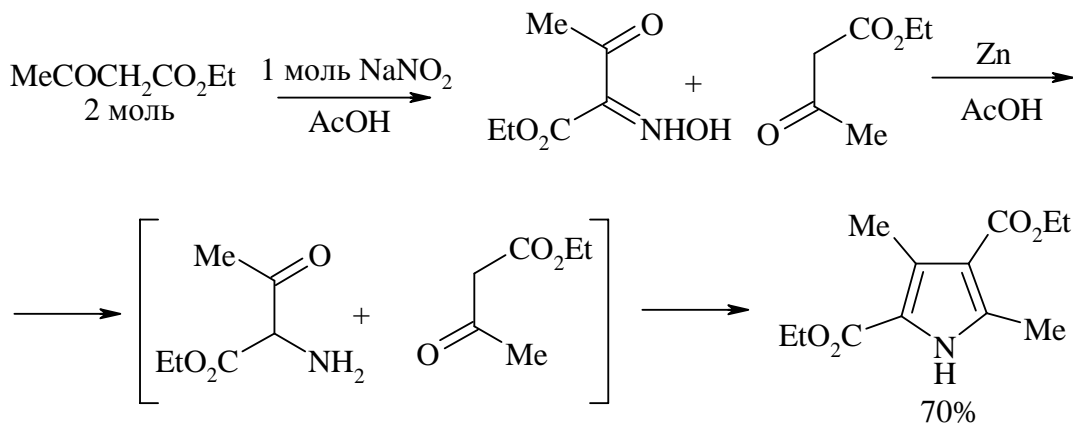
Для предотвращения димеризации свободных α-аминокарбонильных соединений в пиазины их используют в виде солей. Аминокетоны генерируют *in situ* в реакционной среде при подщелачивании. Процесс идет по следующей схеме:



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 в этом процессе точно не установлена.



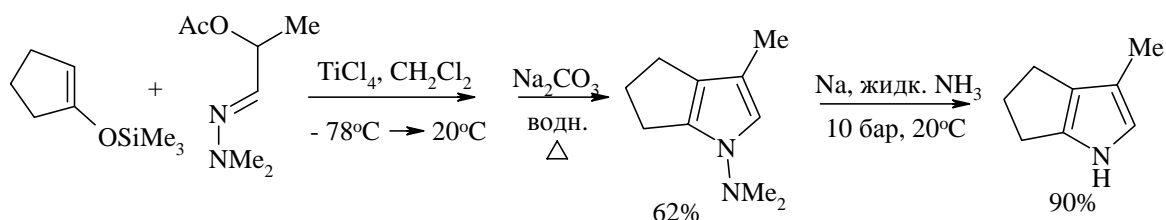
Эта модификация позволяет использовать в качестве единственного исходного 1,3-дикарбонильное соединение, благодаря его способности образовывать при нитрозировании оксими. Так, обработка 2 моль ацетоуксусного эфира 1 моль NaNO_2 в уксусной кислоте с последующим восстановлением цинком приводит к, так называемому, пирролу Кнорра.



Независимо от того, какая связь образуется раньше C-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 (Джоуль и Смит, стр. 239-240).

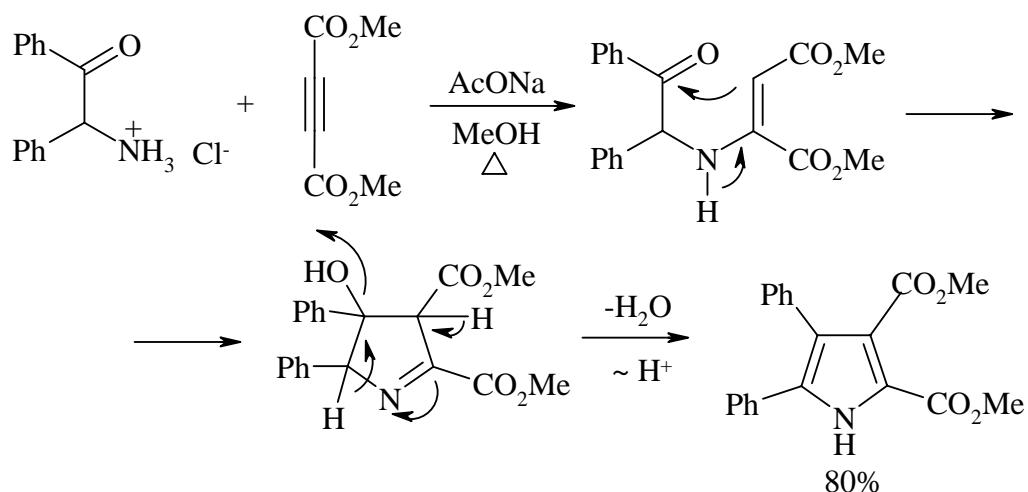
Синтез пирролов из α -ацетоксидиметилгидразонов и силиловых эфиров енолов

В присутствии хлорида титана(IV) диметилгидразоны α -ацетоксиальдегидов реагируют с силиловыми эфирами енолов с образованием 1-диметиламинопирролов, последующее восстановление связи N-N дает NH-пирролы [*Liebigs Ann.*, 1565 (1998)]:

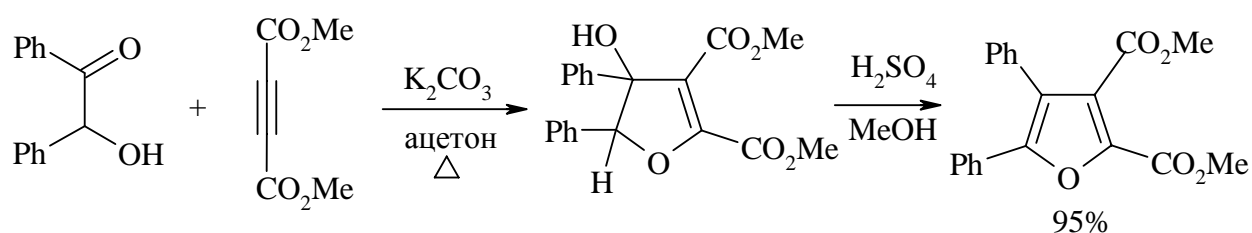


Синтез пирролов и фуранов из ацетилендикарбонового эфира и α -амино- или α -гидроксикарбонильных соединений

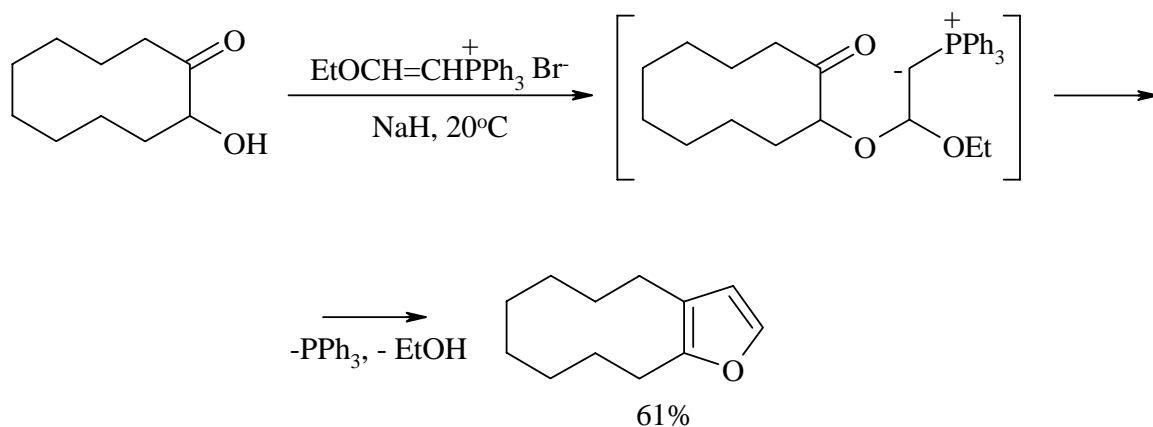
Первой стадией процесса синтеза пирролов из α -аминокарбонильных соединений и ацетилендикарбонового эфира является нуклеофильное присоединение аминогруппы к тройной связи по реакции Михаэля. Замыкание цикла происходит за счет атаки β -положением образующегося енаминного фрагмента по карбонильному атому углерода. Элиминирование молекулы воды с последующей миграцией протона приводит к ароматизации образующегося пирролинового интермедиата.



Аналогичная реакция с α -гидроксикарбонильными соединениями приводит к образованию фуранов с высокими выходами (Пакетт, стр. 108).

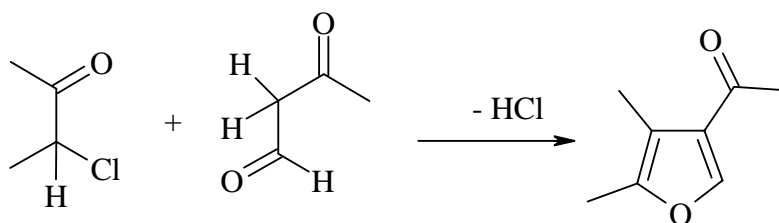


Замечательная изобретательность проявляется в разработке альтернативных подходов к синтезу фуранов. Например, ацилоины реагируют с «переносчиками ацетилена» в одной из реакций, которая начинается с образования эфирного фрагмента, стадия циклизации с образованием связи $C_{(3)}-C_{(4)}$ проходит по типу реакции Виттига [*J. Org. Chem.*, **39**, 584 (1974)].

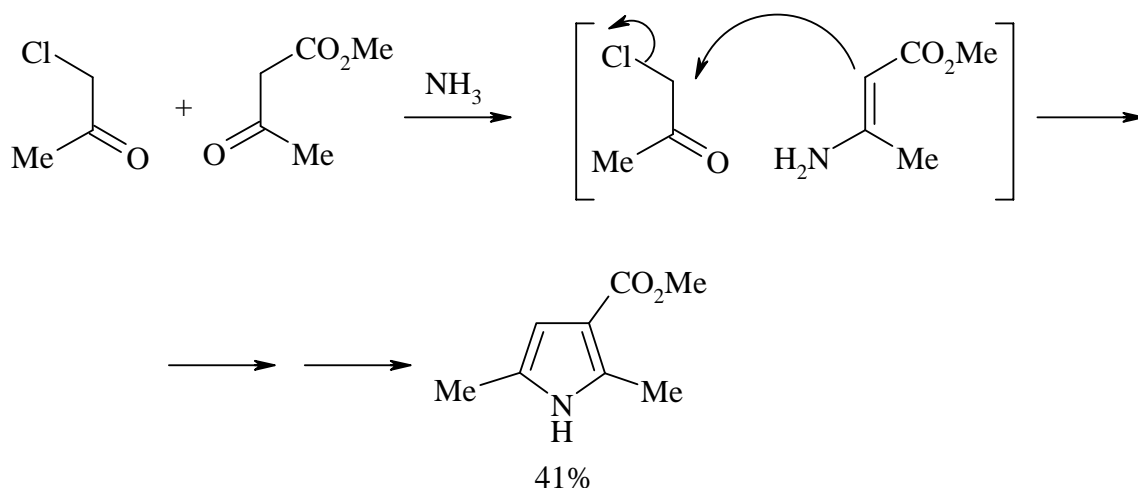


Синтез пирролов по Ганчу и фуранов по Фейсту-Бенари – взаимодействие α -хлоркарбонильных соединений и 1,3-дикарбонильных соединений

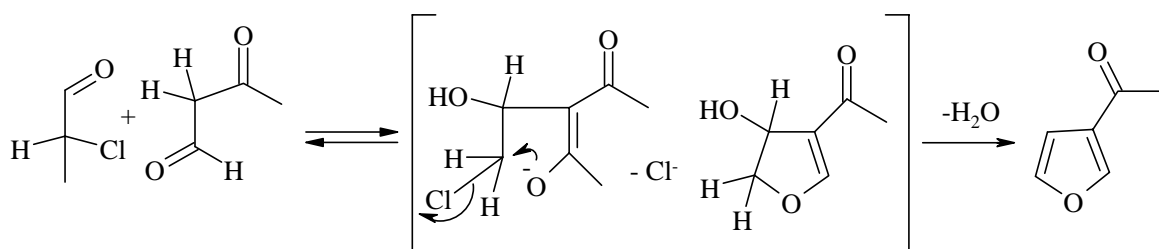
В присутствии оснований α -хлоркарбонильные соединения конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием фуранов (Фейст-Бенари):



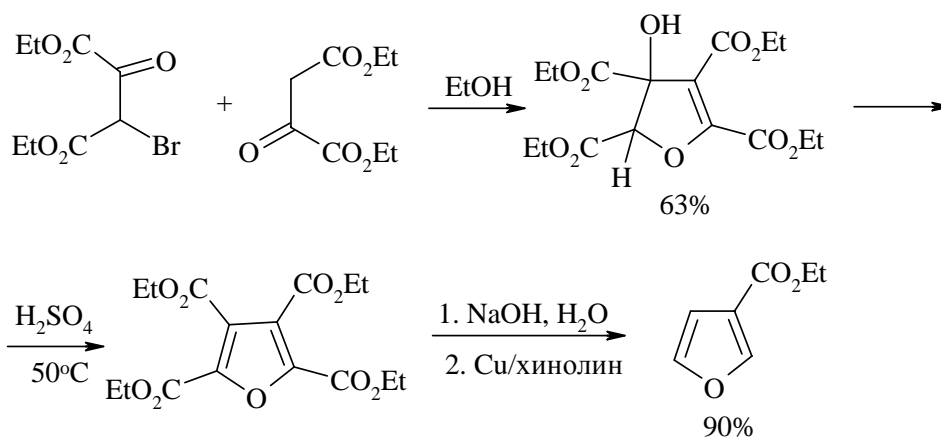
Если в качестве основания в этой реакции использовать аммиак, то образуются пирролы (Ганч). Следует отметить иную, по сравнению с синтезом Фейста-Бенари, региоориентацию циклоконденсации (Джоуль и Смит, стр. 280).



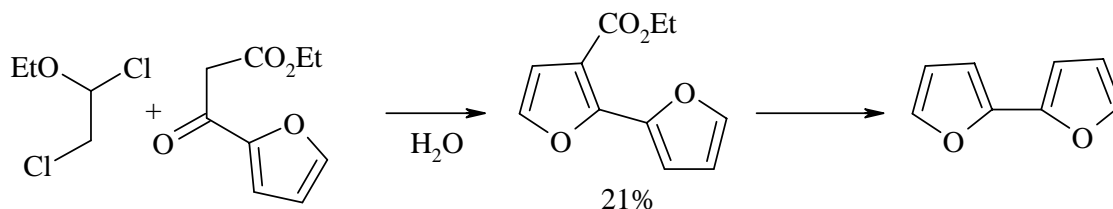
Процесс образования фуранов упрощенно включает в себя альдольную конденсацию, причем в роли карбонильной компоненты выступает α -хлоркетон, а метиленовой – 1,3-дикарбонильное соединение. Затем происходит внутримолекулярная циклизация (нуклеофильное замещение хлора енолят-анионом) и ароматизация с отщеплением воды.



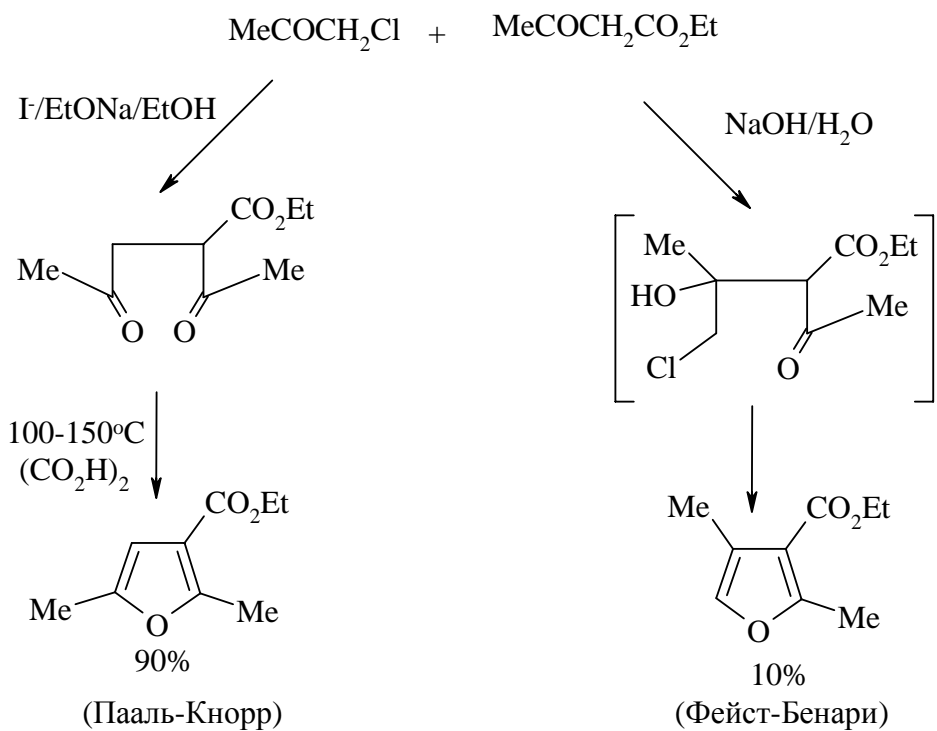
Иногда удается выделить интермедиат процесса – гидроксипроизводное:



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

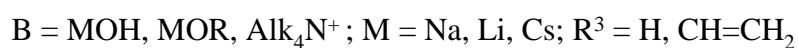
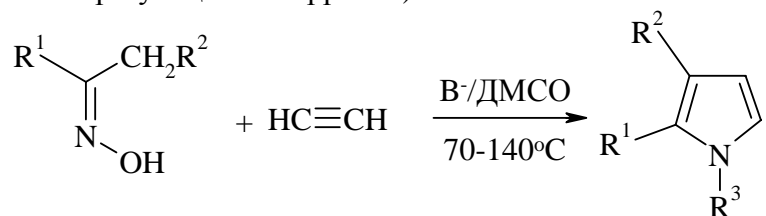


Следует иметь в виду, что необходимые для синтеза фуранов по Палью-Кнорру 1,4-дикарбонильные соединения получают реакцией 1,3-дикарбонильных соединений с α -галогенкарбонильными. На примере реакции хлорацетона с ацетоуксусным эфиром показано, что можно, в зависимости от условий процесса, сначала получить 1,4-дикарбонильное соединение и из него фуран (Паль-Кнорр), или сразу синтезировать изомерный фуран по Фейсту-Бенари. Водная среда способствует альдольной конденсации, а, следовательно, и реакции Фейста-Бенари (Джоуль и Смит, стр, 280-281).



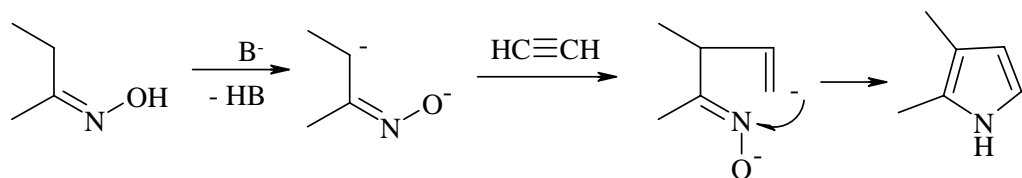
Синтез пирролов из кетоксимов и ацетилена (реакция Трофимова)

Конденсация кетоксимов с ацетиленом требует применения суперосновных сред, в качестве которых используют гидроксиды щелочных металлов или тетраалкиламмония в диметилсульфоксиде. (реакция может сопровождаться винилированием образующихся пирролов).

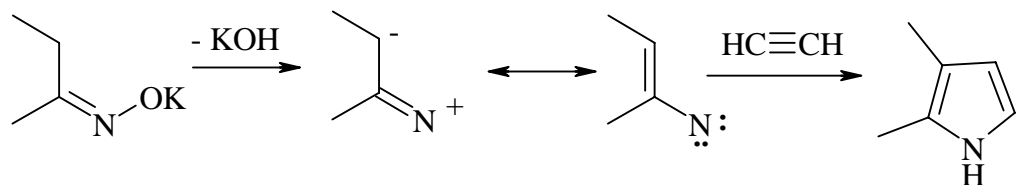


Предложено три возможных механизма процесса:

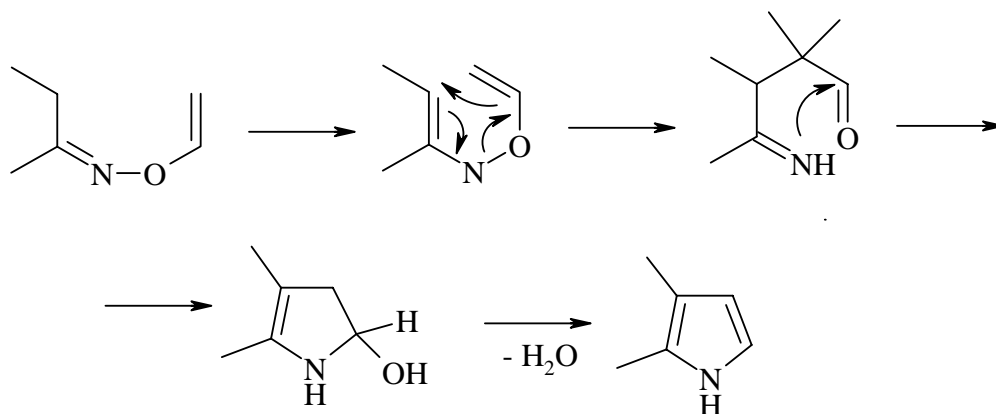
1. Нуклеофильная атака ацетилена карбанионом кетоксима



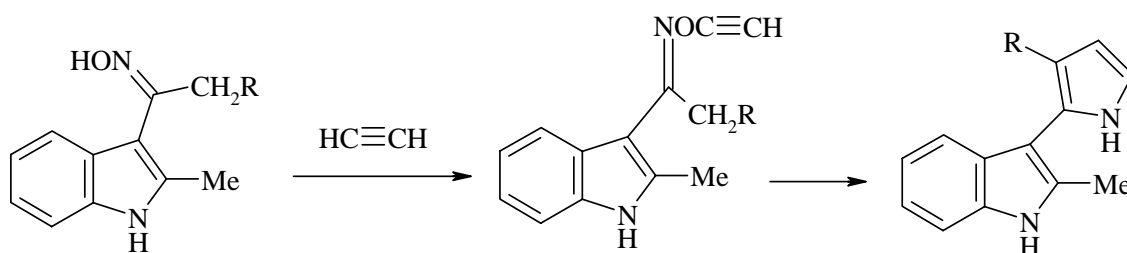
2. 1,3-Дегидратация кетоксима и присоединение 1,3-диполя (или мезомерного нитрена) к ацетилену:



3. [3,3]-Сигматропный сдвиг в промежуточных О-винилоксидах:

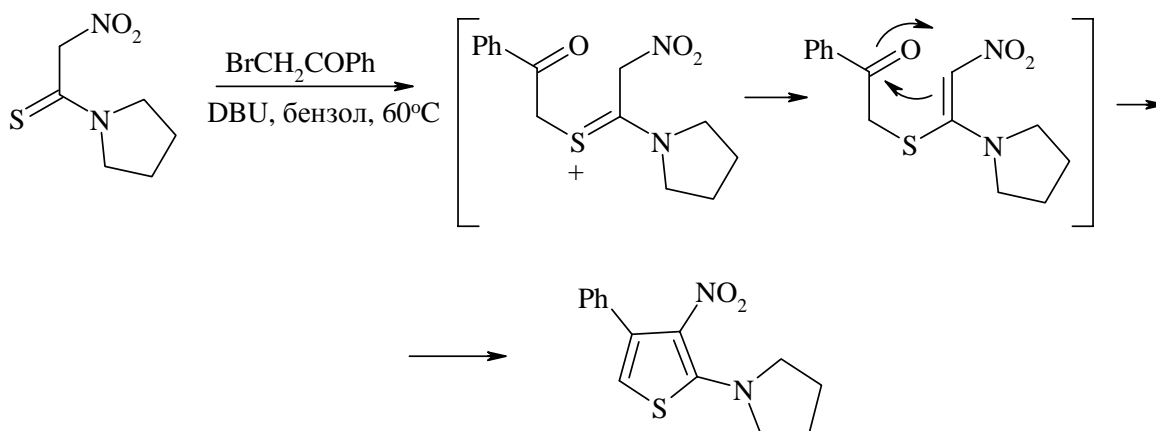


Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу [3,3]-сигматропного механизма. Так на примере оксимов 3-ацетилиндолов удалось выделить промежуточные О-винилоксымы, а затем превратить их в соответствующие пирролы:



Синтез тиофенов из тионитроацетамидов

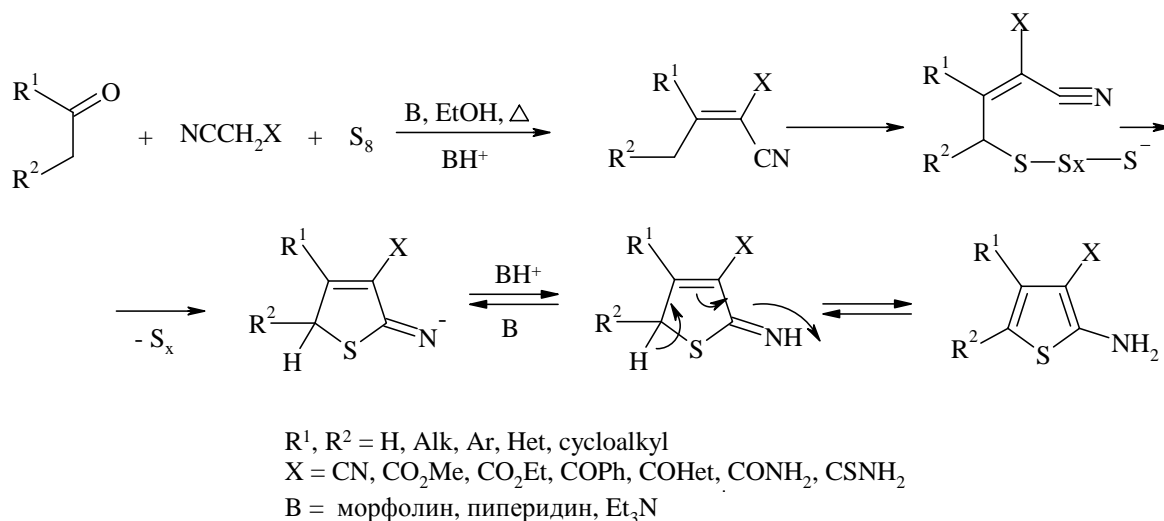
При S-алкилировании тионитроацетамидов 2-бромкетонами происходит образование 2-амино-3-нитроотиофенов. Образование связи C₍₃₎-C₍₄₎ происходит в результате внутримолекулярного взаимодействия карбонильной группы кетона с енамином (β-атомом углерода тиенола):



Heterocycles, **37**, 347 (1994)

Мультикомпонентный синтез аминотиофенов (реакция Гевальда)

Мультикомпонентный метод синтеза замещенных 2-аминотиофенов Гевальда заключается во взаимодействии элементарной серы, α -метил(метилен)карбонильного соединения производного циануксусной кислоты в присутствии основания (пиперидин, триэтиламин) в качестве катализатора [*Chem. Ber.*, **99**, 94 (1966)]:

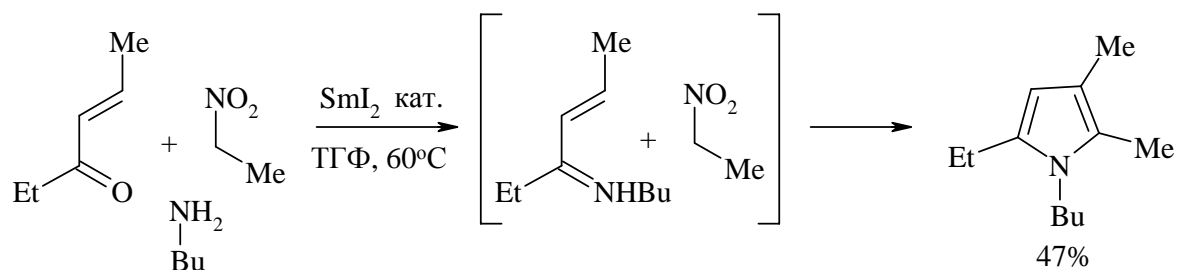


Схему реакции можно представить себе как цепь последовательных превращений: реакция Кневенагеля (образование непредельного нитрила), реакция тиолирования (внедрение в связь С-Н элементарной серы), внутримолекулярная циклизация и ароматизация за счет прототропной таутомерии. Реакция Гевальда нашла широкое применение для получения лекарств, пестицидов, красителей.

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

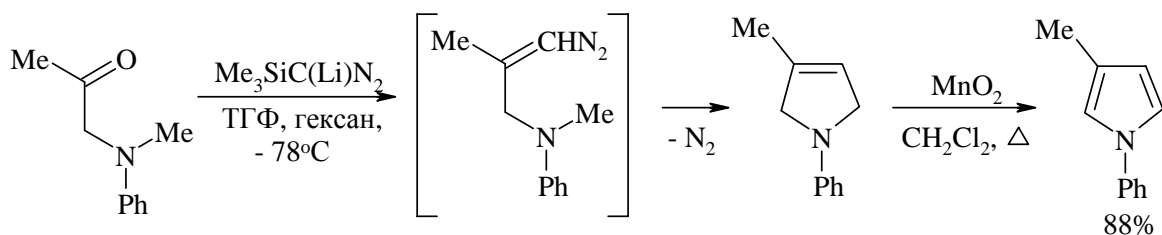
Синтез пирролов из альдегидов, аминов и нитроалканов

Этот подход к синтезу производных пиррола связан с катализируемой солями самария конденсацией альдольного типа нитроалканов с иминами, генерированными взаимодействием аминов с альдегидами. Все три компонента реакции вводятся в реакционную смесь одновременно [*J. Org. Chem.*, **63**, 6234 (1998)].



Синтез пирролов из 2-аминокетонов через промежуточное образование карбенов

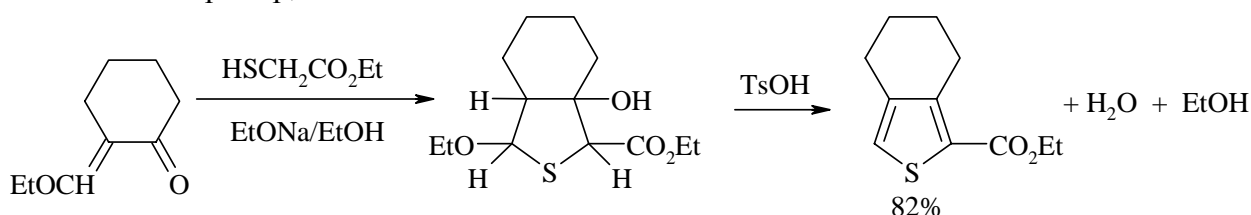
Получение алкилиденкарбенов из N,N -дизамещенных 2-аминокетонов сопровождается внедрением карбена по одному из двух заместителей при атоме азота и образованием дигидропиррольного цикла [*Synthesis*, 465 (1994)], которые легко окисляются диоксидом марганца в ароматические структуры



Heterocycles, **42**, 75 (1996)

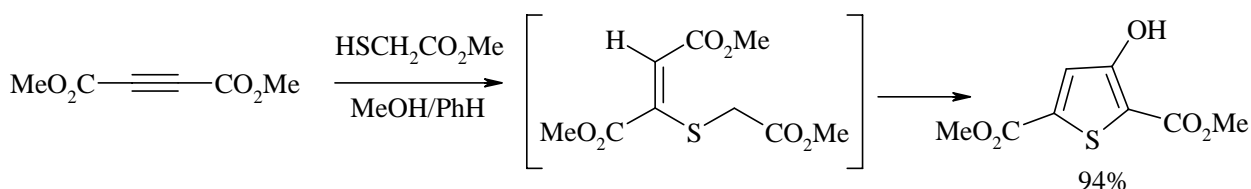
Синтез тиафенов из 1,3-дикарбонильных соединений и меркаптоацетатов

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



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

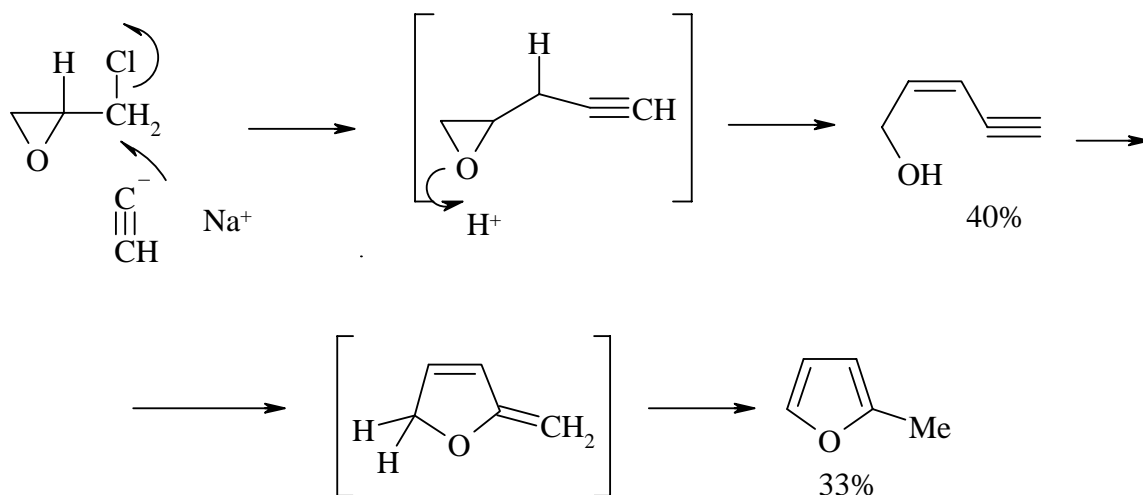
Аналогично идет реакция с ацетилендикарбонильным эфиром:



Синтез фуранов из хлорметилоксиранов и ацетилена

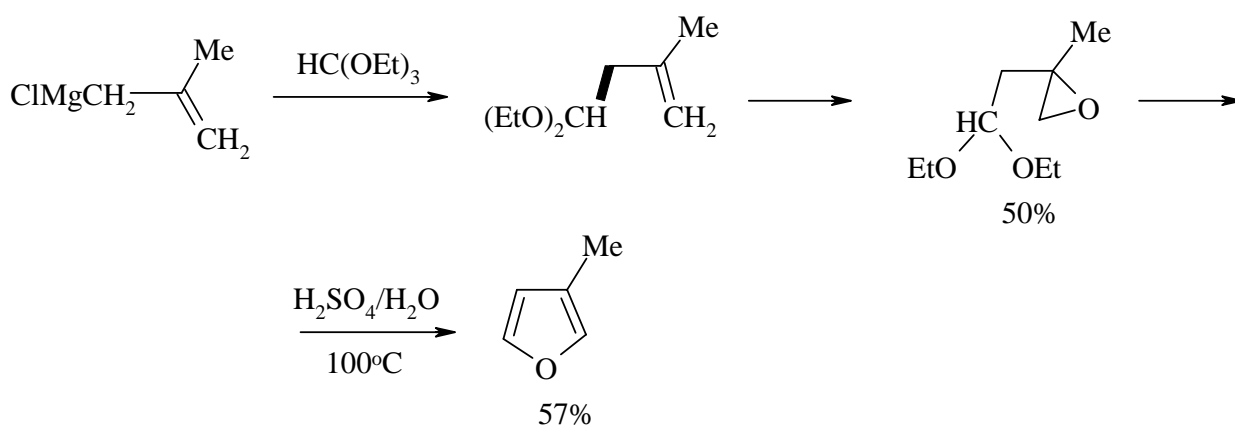
Последовательность превращений хлорметилоксирана в фуран под действием ацетиленида натрия можно представить себе следующим образом:

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



Синтез фуранов из аллилмагниггалогенидов и ортоэфиров

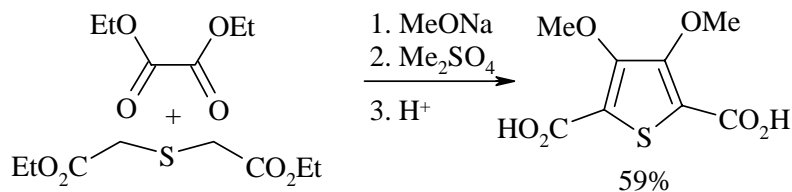
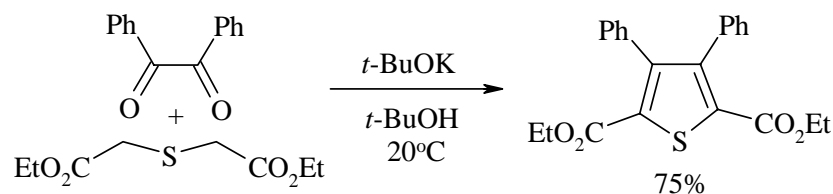
Процесс включает в себя образование ацетала непредельного альдегида при реакции аллилмагниггалогенида с ортоэфиром (образование связи $\text{C}_{(2)}\text{-C}_{(3)}$ будущего фурана), эпексидирование двойной связи и кислотнo катализируемую циклизацию скрытой формы 1,4-дикарбонильного соединения (Джоуль и Смит, стр. 263-264).



1.1.5. Образование связей $\text{C}_{(2)}\text{-C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(4)}\text{-C}_{(5)}$

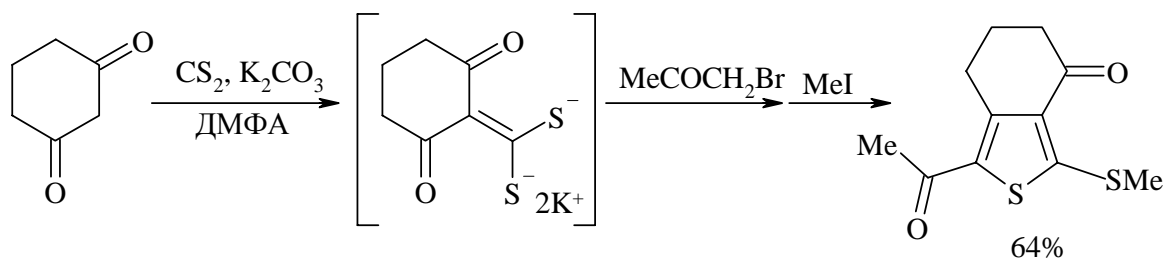
Синтез фуранов из 1,2-дикарбонильных соединений и диэтилтиодиацетата (метод Хинсберга)

Диэтилтиодиацетаты способны реагировать с 1,2-дикарбонильными соединениями, в том числе с эфиром щавелевой кислоты (Джоуль и Смит, стр. 263):

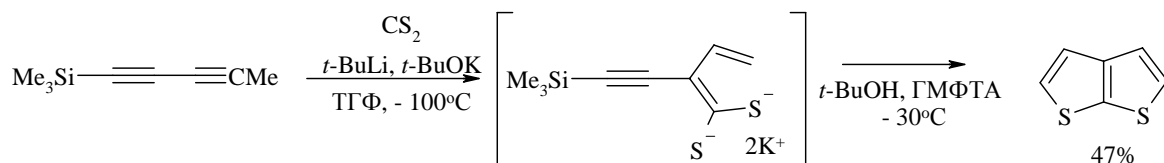


Синтезы тиофенов с применением сероуглерода

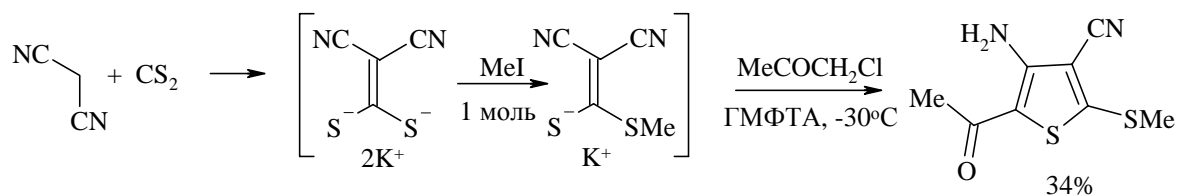
Сероуглерод оказался очень удобным реагентом для формирования связей C₍₂₎-C₍₃₎, C₍₄₎-C₍₅₎ и C-S при построении тиофенового ядра. Так, присоединение карбаниона у сероуглероду с последующим S-алкилированием бромацетоном (образование связи C₍₄₎-C₍₅₎) и йодистым метилом приводит к 2-алкилтиотиофенам [*Synth. Commun.*, **25**, 2449 (1995)]:



Очень изящное применение эта реакция нашла в синтезе тиено[2,3-*b*]тиофена, в котором диин литируется с образованием литийаллена, а последний затем реагирует с сероуглеродом [*Bull. Chem. Soc. Japan*, **66**, 2033 (1993)]:

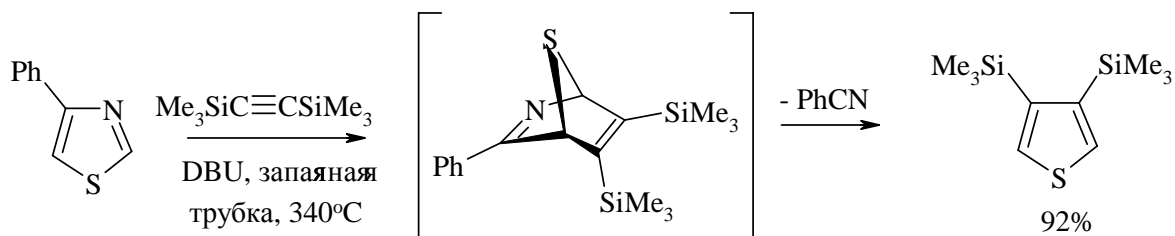


В случае применения тиоенолята, полученного из малононитрила, образуется 3-амино-4-цианотиофен [*Heterocycles*, **45**, 493 (1997)]:



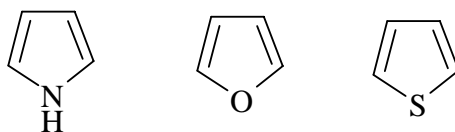
Синтез тиофенов из тиазолов

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 [*J. Org. Chem.*, **62**, 1940 (1997)]:



1.2. Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

Пиррол, тиофен и фуран - π -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. π -Электронов приходится в них на пять атомов цикла, что и делает их электроноизбыточными.



Электроотрицательности элементов:

N 3.1

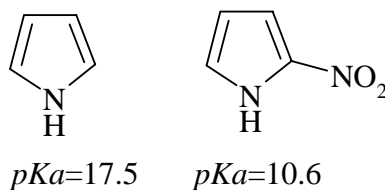
O 3.5

S 2.4

Чем меньше электроотрицательность элемента, тем легче он предоставляет свою неподеленную пару электронов в ароматический секстет. В соответствии с этим наибольшей ароматичностью обладает тиофен, затем пиррол и в наименьшей степени фуран. В данном случае под ароматичностью мы понимаем устойчивость цикла, склонность к реакциям электрофильного замещения, а не присоединения, отсутствие диеновых свойств.

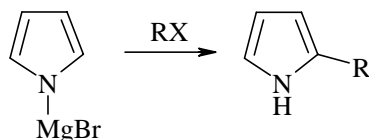
1.2.1. Химические свойства пиррола

Пиррол представляет собой слабую NH-кислоту ($pK_a=17.5$). Величина pK_a значительно уменьшается (кислотность возрастает) при введении в ядро акцепторных заместителей.

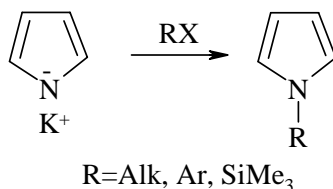


Синтетическое применение NH-кислотности пиррола заключается в N-металлировании и использовании металлических производных для контролируемых реакций электрофильного замещения. Регионаправленность замещения зависит от степени ковалентности связи азот – металл и от способности растворителя сольватировать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

Для ковалентных солей алкилирование идет по атому углерода:

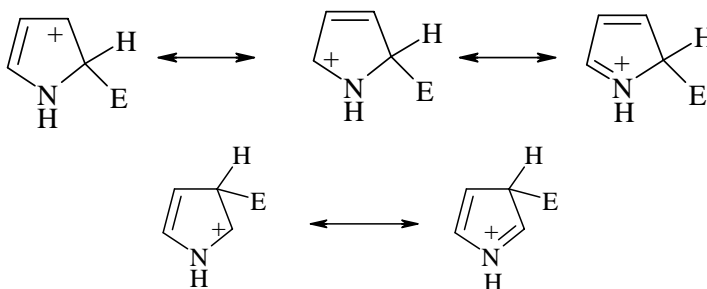


Для ионных солей алкилирование и ацилирование идет по атому азота при действии на пиррол, например, *t*-BuOK и использовании 18-краун-6 в качестве катализатора:



Электрофильное замещение по атомам углерода

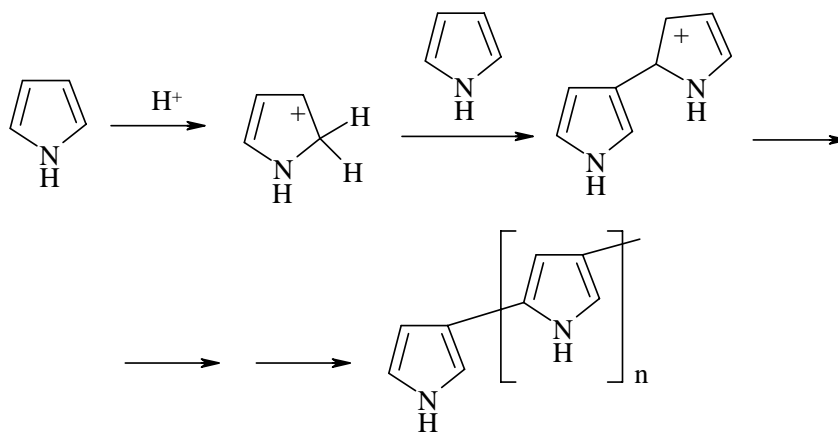
Электрофильное замещение идет, как правило, по положению 2 пиррольного ядра.



Как видно из приведенной выше схемы, в случае замещения по положению 2 в делокализации промежуточного карбокатиона принимают участие три мезомерные структуры, тогда как при реакции по положению 3 – только две. Кроме того ВЗМО имеет наибольшие коэффициенты именно на атомах C₍₂₎ и C₍₅₎.

По реакционной способности по отношению к электрофилам пиррол 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.

Особенность пиррола является его ацидофобность, обусловленная тем, что образующийся при протонировании в кислых средах катион атакует следующую молекулу пиррола, вновь образующийся катион снова атакует непротонированную молекулу и т.д. В конечном итоге такой процесс приводит к полимеризации:

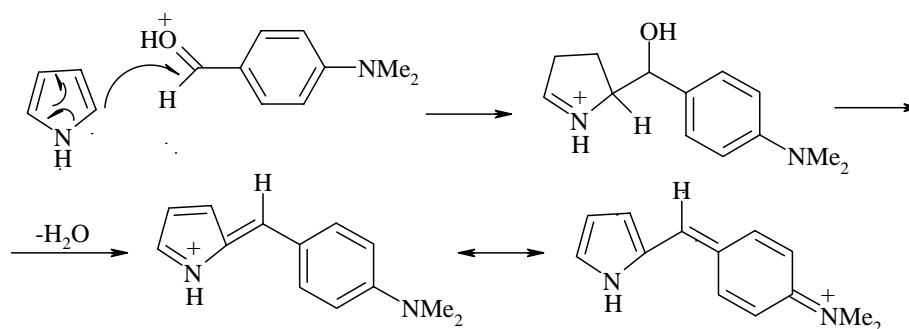


Поэтому успех процесса электрофильного замещения зависит от выбора электрофильного агента и условий реакции, то есть совершенно необходимо избегать сильно кислых сред.

Вводимая функциональная группа	Условия и реагенты	Продукты замещения		
		2-	3-	2,5-
NO_2	$HNO_3, Ac_2O, 20^\circ C$	+	+*	
Cl	$SOCl_2, \text{эфир}$	+		+
Br	NBS (N-бромсукцинимид)	+		
CHO	$Me_2NCHO, POCl_3$	+		
COMe	$MeC\equiv NH^+ BF_4^-, H_2O$	+		
CH_2CH_2COMe	$H_2C=CHCOMe$	+		
CH_2NMe_2	CH_2O, Me_2NH, H^+	+		
SO_3H	SO_3-Py	+		
MeS	$MeSCl, K_2CO_3$	+		+
$N=NPh$	$PhN_2^+ Cl^-$	+		

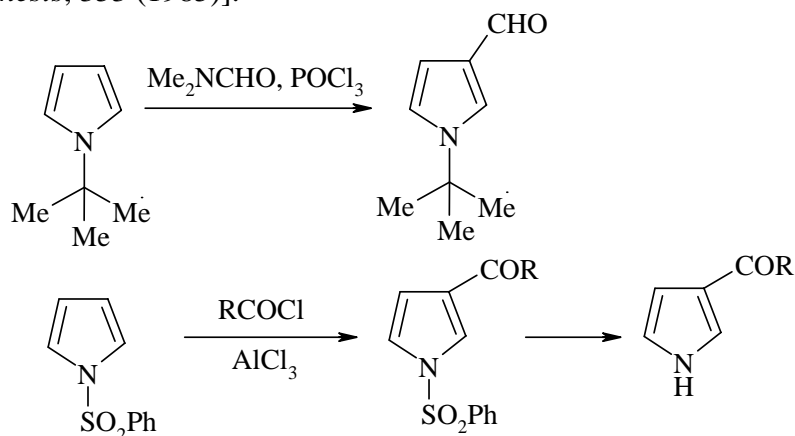
* Соотношение изомеров 14:1

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

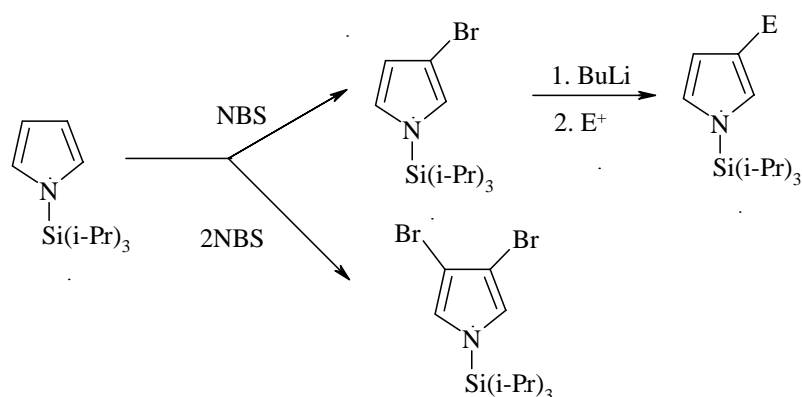


Объемные или сильно электроноакцепторные группы у атома азота пиррола позволяют изменить ориентацию электрофильного замещения: реакция в этом случае идет по положению 3, что позволяет получать недоступные другими путями

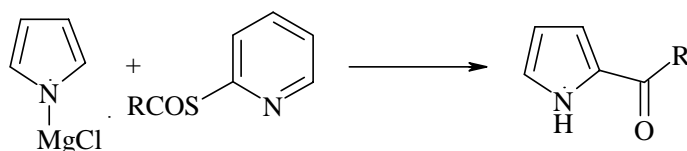
производные пиррола, особенно если N-защитную группу можно затем легко удалить [*Synthesis*, 353 (1985)].



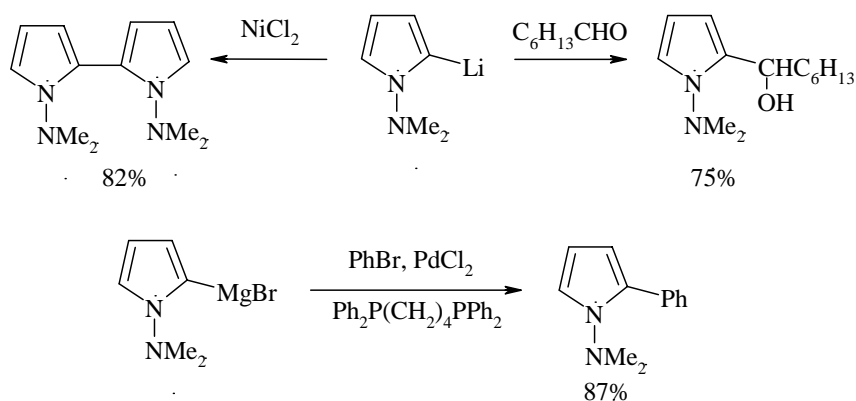
Для получения 3-замещенных пирролов часто используют N-триалкилсилильные производные с объемными алкильными радикалами:



1-Пирролилмагнийгалогениды в основном реагируют с электрофилами по положению 2 [*Tetrahedron Lett.*, **22**, 4647 (1981)]:

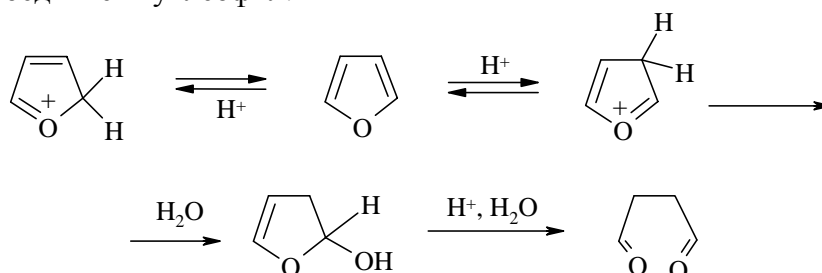


Использование металлированных по положению 2 N-диметиламинопирролов открывает широкие синтетические возможности [*Tetrahedron Lett.*, **28**, 6025 (1987)]:

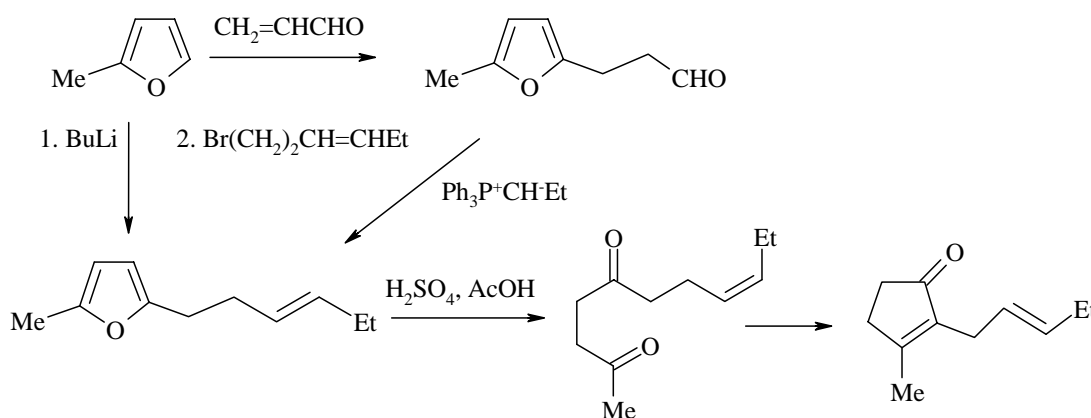


1.2.2. Химические свойства фуранов

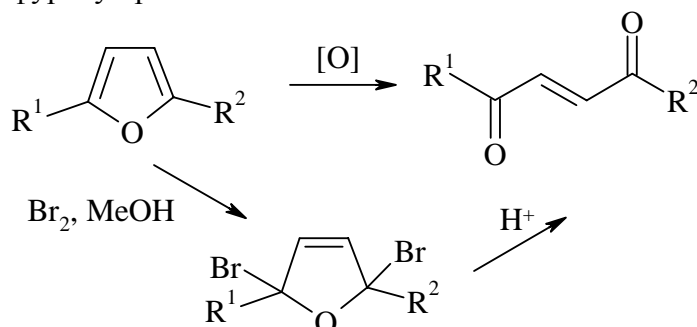
В силу особенностей электронного строения (большая электроотрицательность атома кислорода) для фурана, по сравнению с пирролом, характерна меньшая ароматичность (меньшая склонность к реакциям электрофильного замещения). Реакционная способность фурана по отношению к электрофилам меньше, чем у пиррола (фактор скорости 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 конц. H_2SO_4 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:



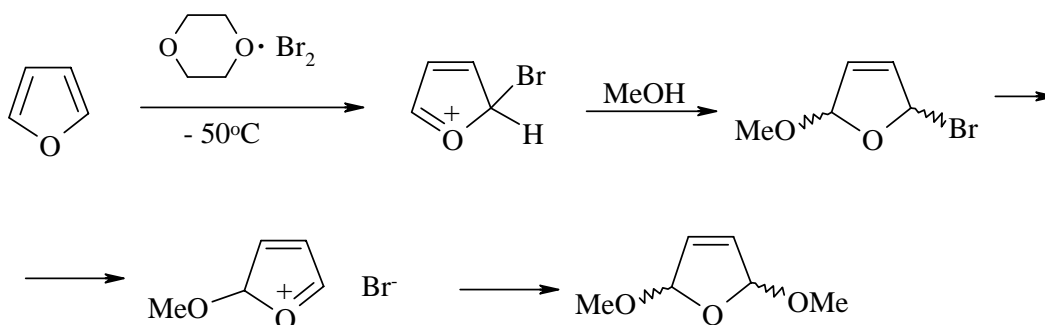
Раскрытие фуранового цикла в кислой среде часто используется в синтетических целях. Примером может служить синтез *цис*-жасмона, природного кетона, ответственного за запах жасмина. *цис*-жасмон



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



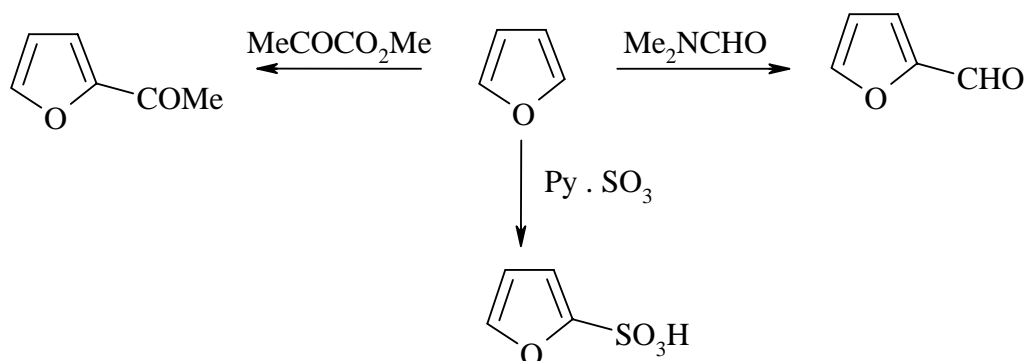
Очень часто, особенно при низких температурах, в присутствии нуклеофила происходит процесс присоединения – элиминирования, что характерно для неароматических систем:



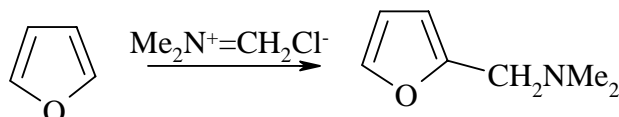
Продукты присоединения могут элиминировать нуклеофил, тогда суммарным результатом процесса будет электрофильное замещение:

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.

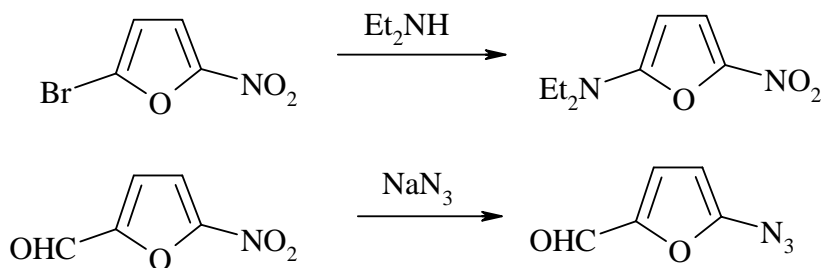
Остальные реакции электрофильного замещения, такие как реакции Вильсмайера, ацелирование, сульфирование идут по положению 2:



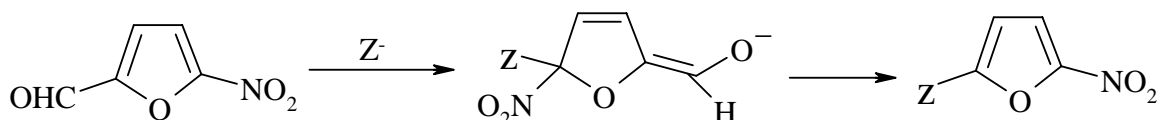
Более низкая реакционная способность фурана в реакциях электрофильного замещения приводит к тому, что реакции со слабыми электрофилами (реакция Манниха, азосочетание) не идут. Реакцию Манниха удастся осуществить только при использовании иминиевой соли [*Tetrahedron Lett.*, **29**, 2377 (1988)].



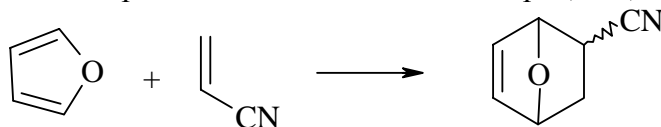
Фураны с акцепторными заместителями в реакциях нуклеофильного замещения проявляют большую реакционную способность, чем соответствующие производные бензола.



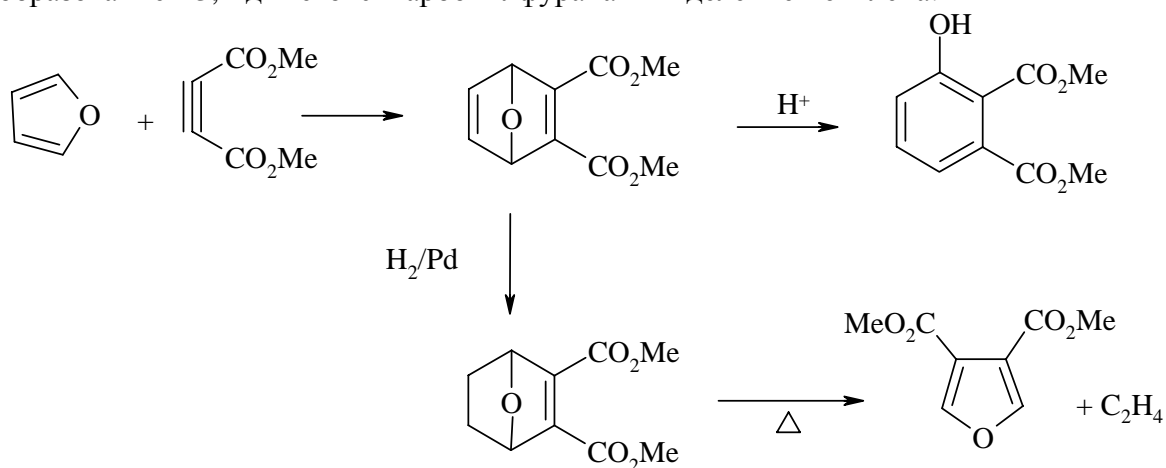
Легкость нуклеофильного замещения нитрогруппы в 5-нитрофурфуроле определяется эффективной стабилизацией промежуточного аниона с участием формильной группы:



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°C, 55% - при давлении 15000 атм и с количественным выходом за 48 ч при 40°C при использовании катализатора (ZnI₂).



При использовании в качестве диенофила ацетилендикарбонового эфира циклоаддукт в кислой среде превращается в диэфир 3-гидроксифталевой кислоты, а при восстановлении 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 тиофена

Тиофен менее реакционно способен по отношению к электрофилам, чем пиррол, но более реакционно способен, чем бензол (фактор скорости 10^3 - 10^5). Реакции электрофильного замещения превалируют над процессами раскрытия цикла и присоединения. Электрофильное замещение идет по положению 2, а доля 3-изомеров не превышает 1%. В отличие от пиррола и фурана, тиофен неацидофобен, поэтому реакции электрофильного замещения можно проводить с обычными электрофильными реагентами, в том числе использовать минеральные кислоты и кислоты Льюиса.

Особенностью химии тиофена является восстановительная десульфуризация, которая используется в синтетических целях для получения, например, макроциклических кетонов, трудно доступных другими методами:

