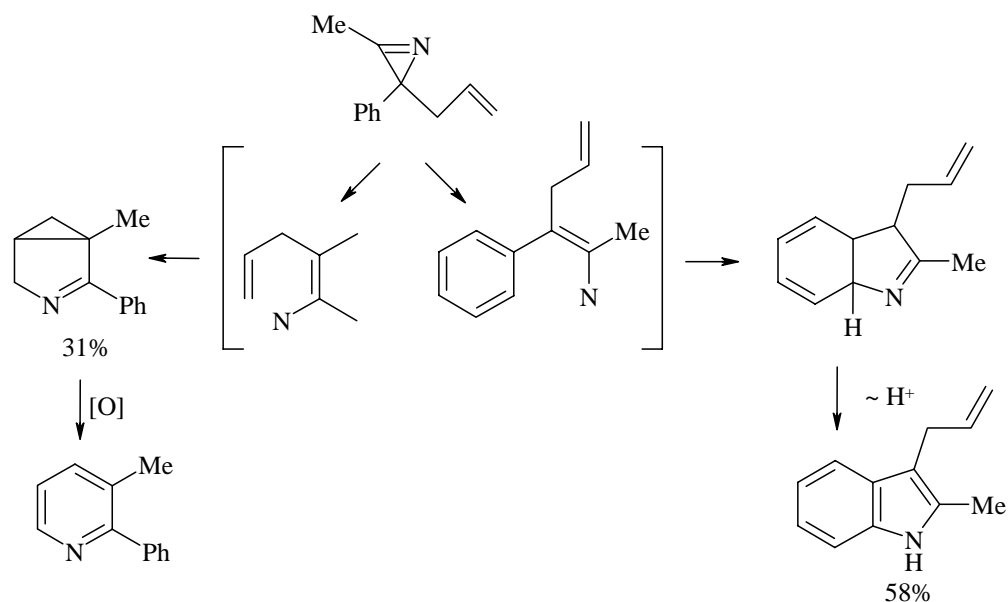


#### 2.1.1.1.4. Образование связи C<sub>(7a)</sub>-N

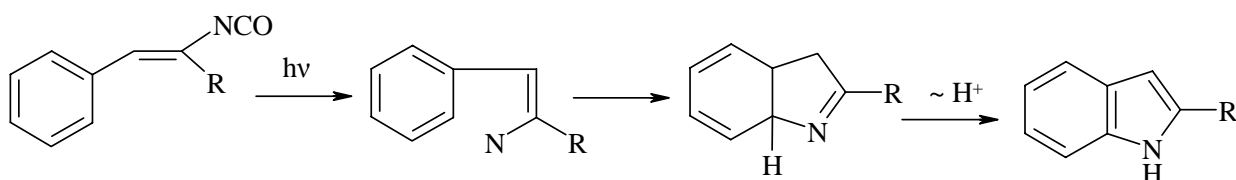
##### Циклизация (арилвинил)нитренов

Образование пиррольного кольца при этом типе образования связи идет за счет атаки нитреном *орто*-положения бензольного кольца. Если атака идет по винильной группе, то вместо индолов образуются пиридины. Так, термолиз 2-аллил-3-метил-2-фенил-2Н-азирина дает смесь 3-аллил-2-метилиндолола (58%) и 31% азабицикла, который превращается при окислении в пиридин:



*Tetrahedron Lett.*, **5**, 433 (1978)

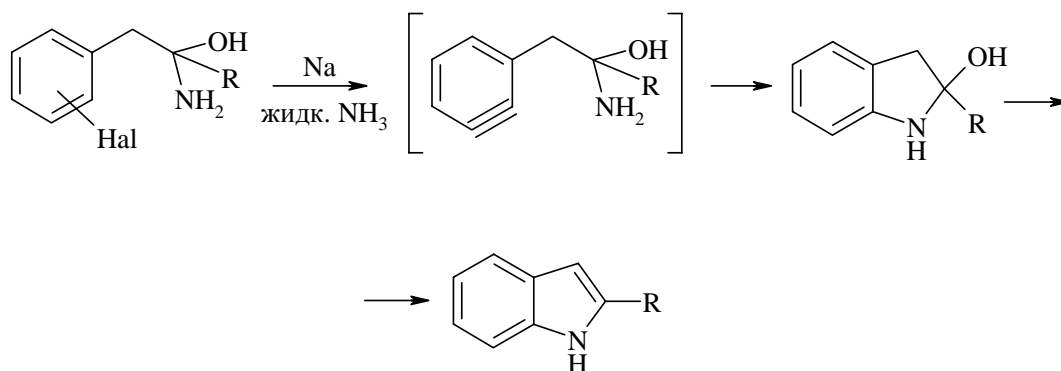
Можно генерировать нитрены фотохимически из стирилизотиоцианатов:



*J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1325 (1972)

##### Реакции, идущие по ариновому механизму

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

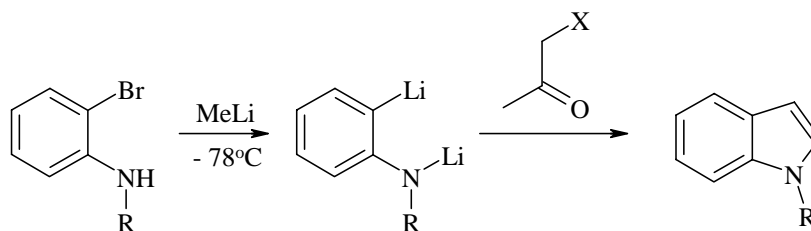


*Chem. Ber.*, **92**, 203 (1959)

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

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

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

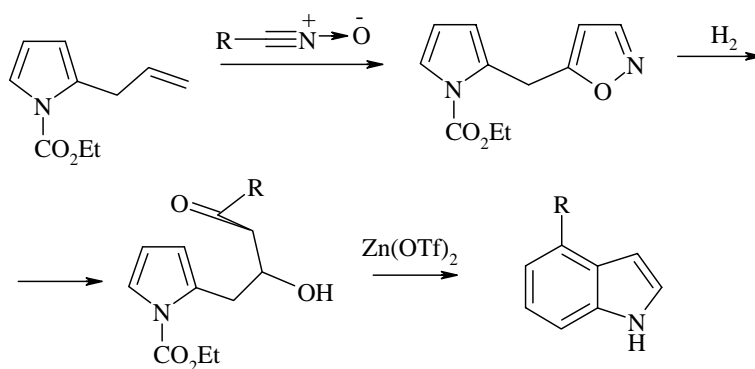


#### 2.1.1.2. Аннелирование бензольного кольца к пиррольному

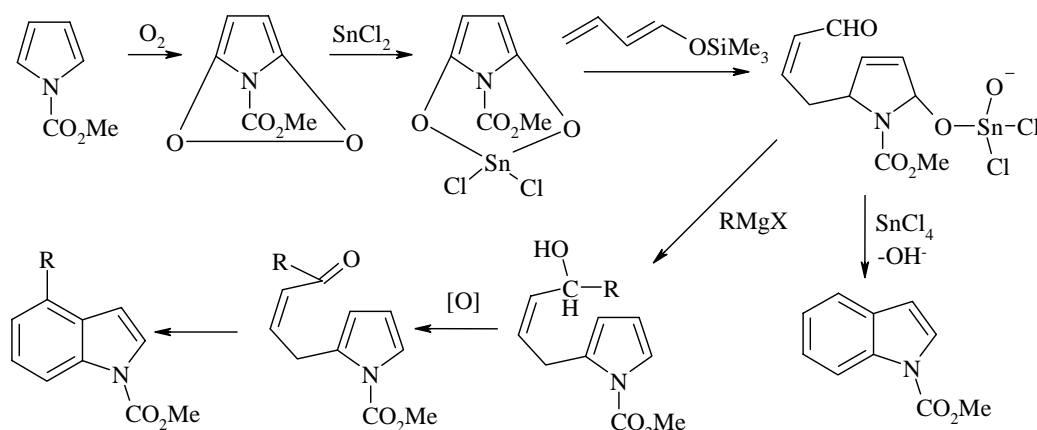
Аннелирование бензольного кольца к пиррольному в синтезе индолов встречается гораздо реже. Это обусловлено, по-видимому, как меньшей доступностью необходимых пиррольных предшественников, так и значительной лабильностью производных пиррола.

Основной путь синтеза в этой стратегии заключается в использовании пиррола, содержащего в  $\alpha$ -положении четырехуглеродную боковую цепь, способную электрофильно атаковать  $\beta$ -положение пиррола. Можно привести несколько примеров таких синтезов.

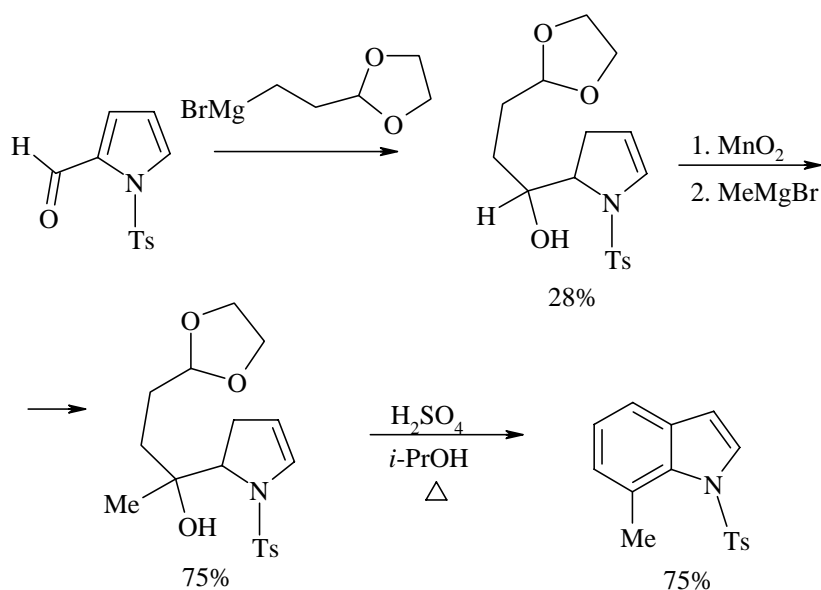
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксида к аллилпирролу приводит к образованию изоксазолина, гидрогенолиз которого дает  $\beta$ -гидроксикетон, циклизующийся в индол под действием трифлатов Zn или Mg [*Tetrahedron Lett.*, **26**, 4047 (1985)].



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

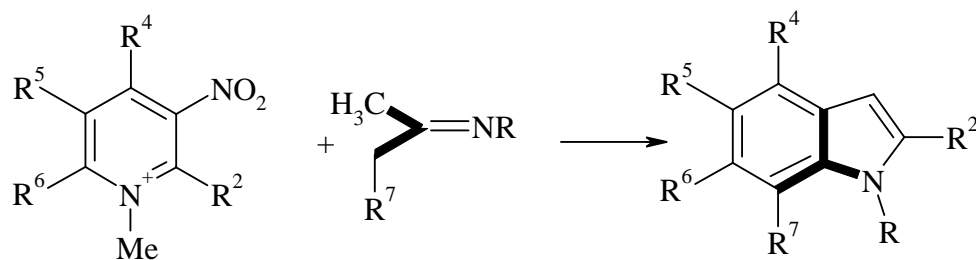


Для создания такого четырехуглеродного фрагмента можно использовать реакцию N-тозил-2-формилиндола с реактивом Гриньяра, полученным из ацеталь β-бромпропионового альдегида по следующей схеме:



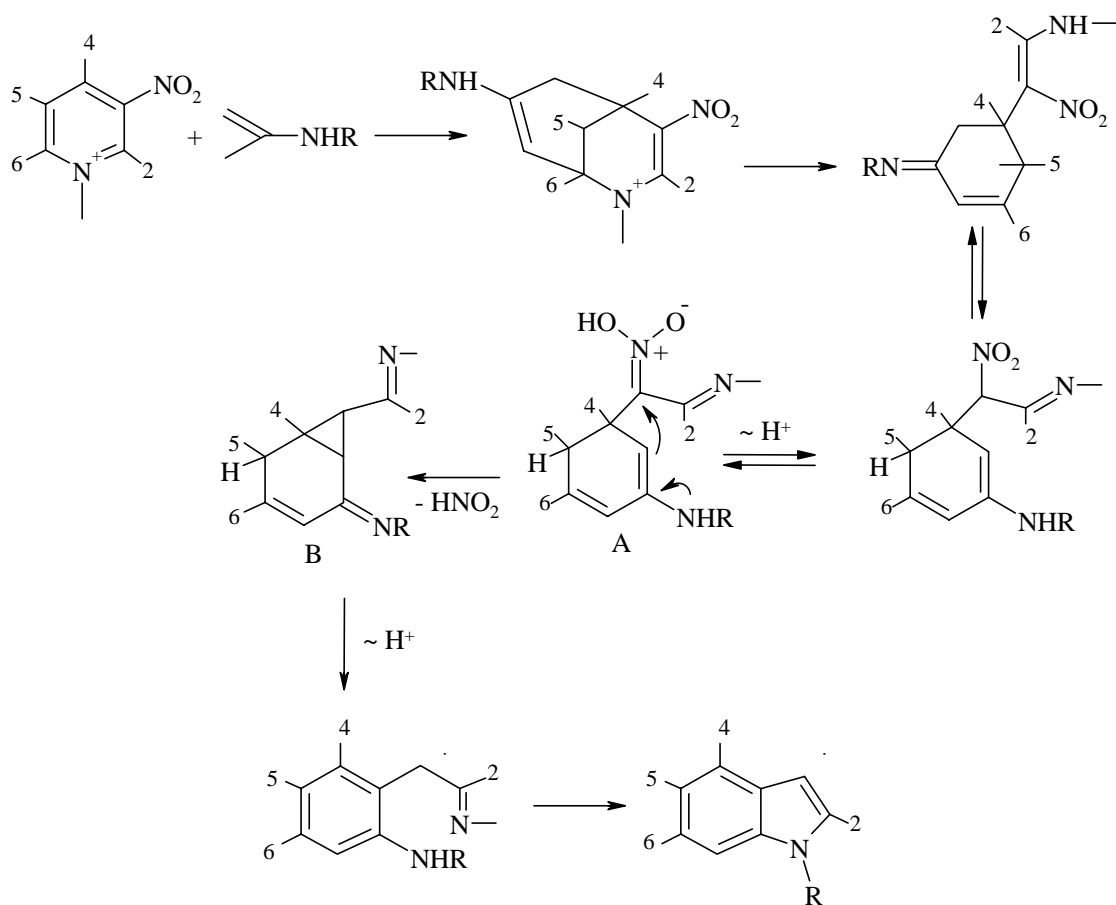
**2.1.1.3. Одновременное образование бензольного и пиррольного колец  
Трансформация солей 3-нитропиридиния под действием N-алкилкетиминов**

В нашей лаборатории Биологически активных органических соединений был открыт принципиально новый метод построения индольного бицикла - трансформация солей 3-нитропиридиния под действием N-алкилкетиминов. Молекулярный дизайн процесса можно представить себе следующим образом:



Процесс идет в очень мягких условиях (20°C, ДМФА, 3-5 сут). Формально его можно представить себе как внедрение трехуглеродного фрагмента имина между фрагментами расщепляющегося катиона 3-нитропиридиния с элиминированием нитрогруппы.

Схема процесса состоит из первоначального 4,6-*мета*-связывания бис-нуклеофильной енаминной формы кетимина с электрофильным пиридиновым ядром, последующего расщепления пиридинового кольца, ряда прототропных превращений, атаки  $\beta$ -положением енаминного фрагмента интермедиата А по атому углерода, связанному с нитрогруппой в ациформе с образованием бициклической структуры В, разрыва трехчленного цикла и образованием имина *о*-аминобензилкетона, который самопроизвольно циклизуется в индол [Tetrahedron, **40**, 4945 (1993)].

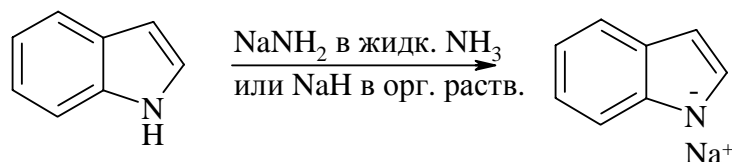


В зависимости от строения исходных соединений выходы индолов могут достигать 90%. Этим методом синтезированы десятки индолов с различным числом, строением (в том числе и хиральными) и расположением алкильных заместителей. Метод

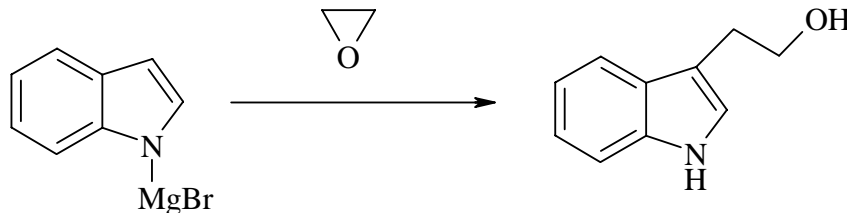
распространен также на получение индолов, содержащих функциональные заместители в положении 5.

### 2.1.2. Химические свойства индолов

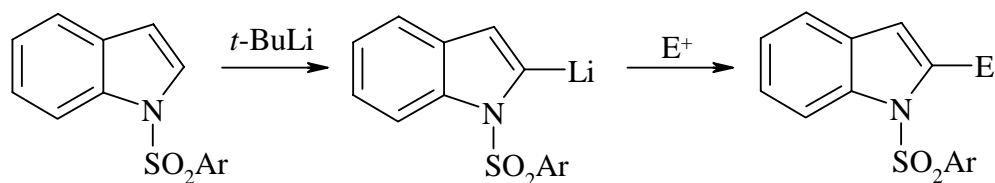
Индол -  $\pi$ -избыточная  $10\pi$ -электронная ароматическая система, которая включает в себя неподеленную пару электронов атома азота. В связи с этим индол представляет собой слабую NH-кислоты ( $pK_a=16.97$ ), способную образовывать металлические соли, например:



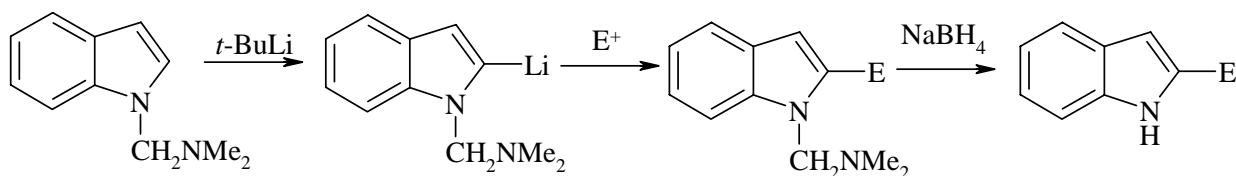
Соли Li, K и Mg образуются при взаимодействии индола с BuLi, *t*-BuOK и RMgX соответственно. Образующийся индолил-анион амбидентен и способен реагировать с электрофилами по атому азота, или атому углерода в положении 3. Направление процесса, также как и в случае пиррола, в существенной степени определяется 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-арилсульфонилиндов (защитная сульфонильная группа может быть легко удалена) с электрофилами представляет собой удобный способ получения 2-замещенных индолов:



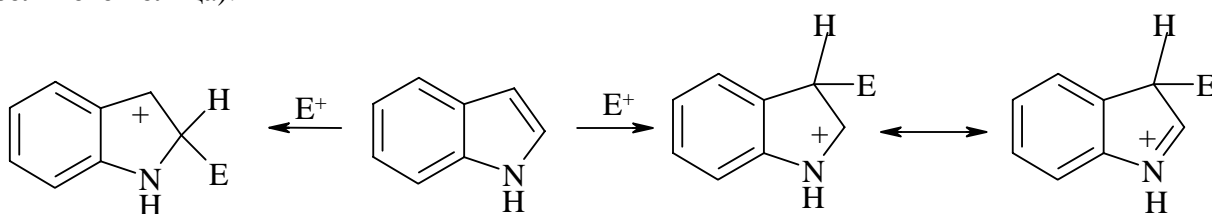
Удобной защитной группой служит также диметиламинотимильный заместитель, который легко элиминируется при действии боргидрида натрия (*J. Org. Chem.*, **55**, 3688 (1990)).



### Реакции электрофильного замещения

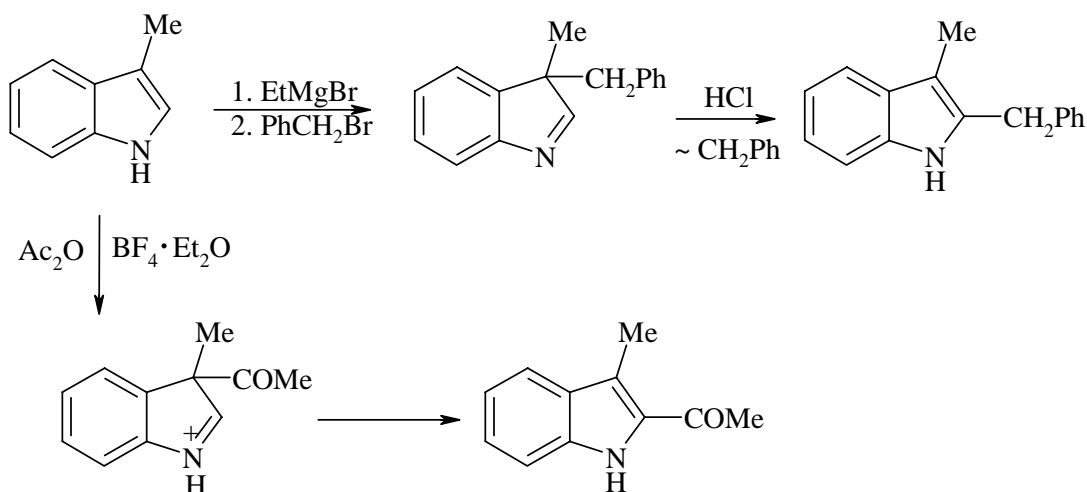
Аналогично пирролу индол ацидофобен, поэтому выбор условий электрофильного замещения требует тех же самых предосторожностей, что и в случае пиррола.

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, то электрофильное замещение носит более сложный характер: электрофильная атака идет в *ipso*-положение к этому заместителю, последующая катализируемая кислотами миграция одного из заместителей в положение 2 позволяет восстановить индольную структуру.



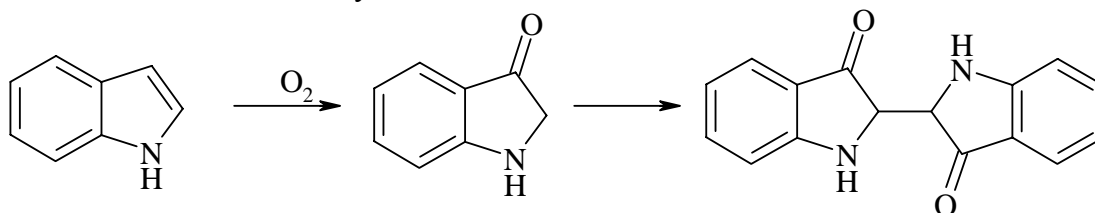
## Реакции электрофильного замещения

Вступающая группа	Реагенты и условия
NO <sub>2</sub>	PhCONO <sub>2</sub>
Br	N-бромсукцинимид, CCl <sub>4</sub> , 80°C
Cl	N-бромсукцинимид, MeOH, 20°C
CHO	Me <sub>2</sub> NCHO, POCl <sub>3</sub> , 25-30°C
COMe	Ac <sub>2</sub> O, нагревание
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHNO <sub>2</sub> , 0-20°C
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COMe	CH <sub>2</sub> =CHCOMe, AcOH, Ac <sub>2</sub> O, 100°C
CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O, Me <sub>2</sub> NH, AcOH, 20°C
N=N-Ph	PhN <sub>2</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> , водн. KOH, 0°C
SO <sub>3</sub> H	Py · SO <sub>3</sub> , нагревание

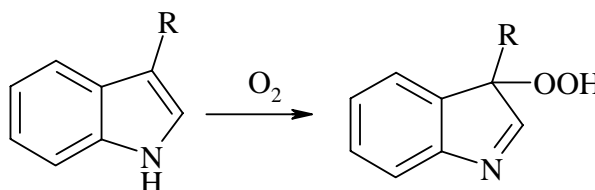
Для 2,3-дизамещенных индолов реакции электрофильного замещения идут по бензольному кольцу.

### Окисление

Индол легко окисляется кислородом воздуха с образованием индоксила, который способен к радикальной изомеризации. Именно этими процессами обусловлена неустойчивость индолов на воздухе.

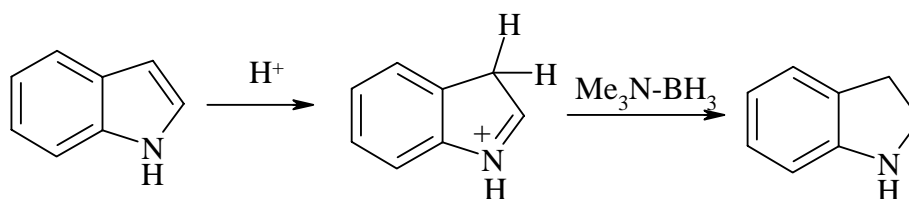


3-Замещенные индолы при окислении образуют пероксиды:

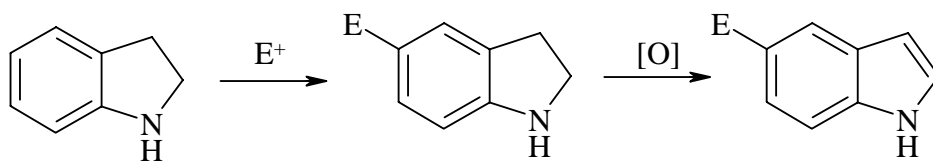


### Восстановление

Индол можно избирательно восстанавливать как по 5-членному, так и по 6-членному циклу. Наибольший синтетический 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 Me<sub>3</sub>N-BH<sub>3</sub>.

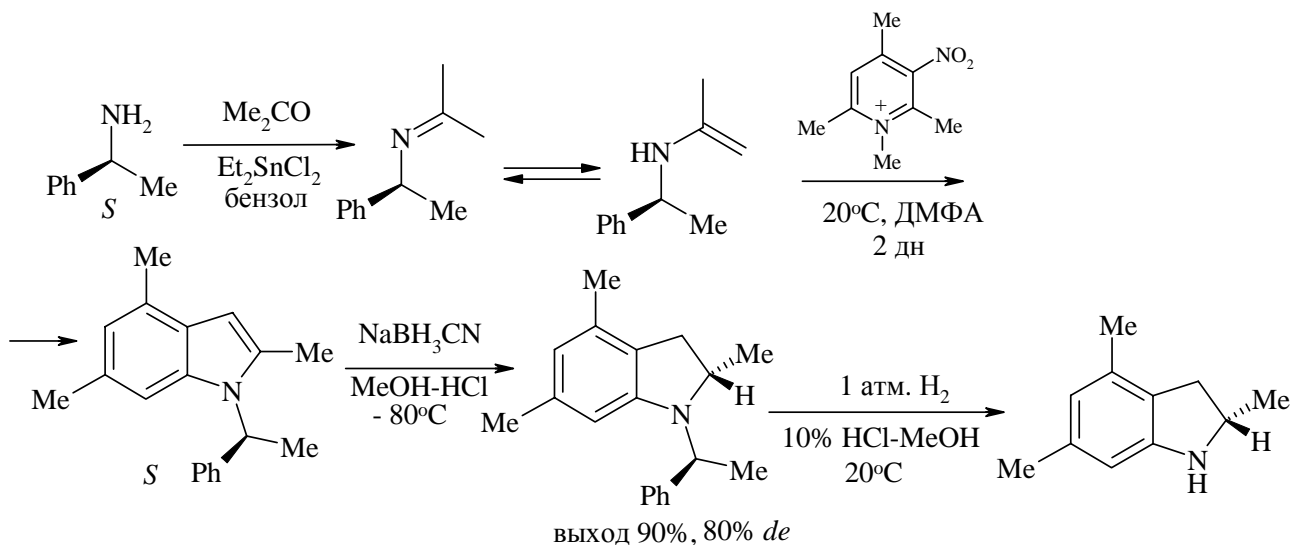


Образующийся индолин используют по методу А. П. Терентьева – М. Н. Преображенской для селективного введения в положение 5 электрофильных заместителей по следующей схеме:



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

Восстановление индолов в индолины нашло еще одно интересное применение. Так, ранее установленный в наших работах по трансформации солей 3-нитропиридиния в индолы работам факт, что источником заместителя у индольного атома азота служит кетимин, позволил 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 [А. В. Карчава, М. А. Юрковская, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2895 (1995)].





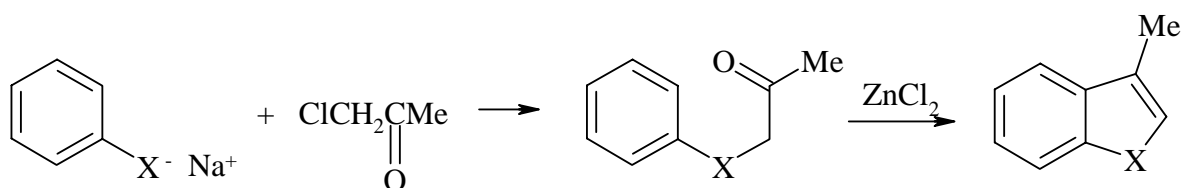
## 2.2. Бензофураны и бензотиофены

### 2.2.1. Общие методы синтеза

#### 2.2.1.1. Образование связи C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub>

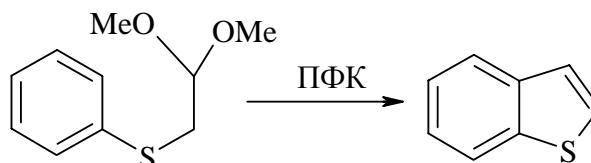
##### Циклизация α-фенокси- или α-тиофеноксикарбонильных соединений в условиях реакции Фриделя-Крафтса

Алкилирование натриевых солей фенолов и тиофенолов α-галогенкарбонильными соединениями приводит к α-фенокси- или α-тиофеноксипроизводным, которые затем циклизуются в присутствии кислот Льюиса:



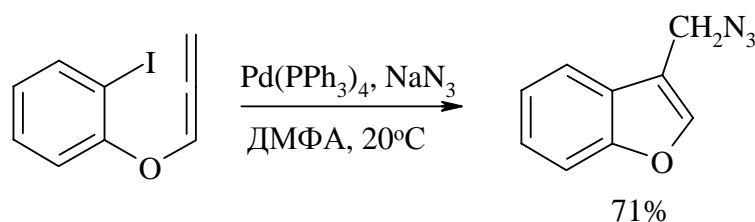
Пакет, стр. 149

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



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

Циклизация О-алленил-о-иодфенолов, катализируемая нульвалентным палладием, приводит к образованию частиц, которые можно зафиксировать в виде азидов:

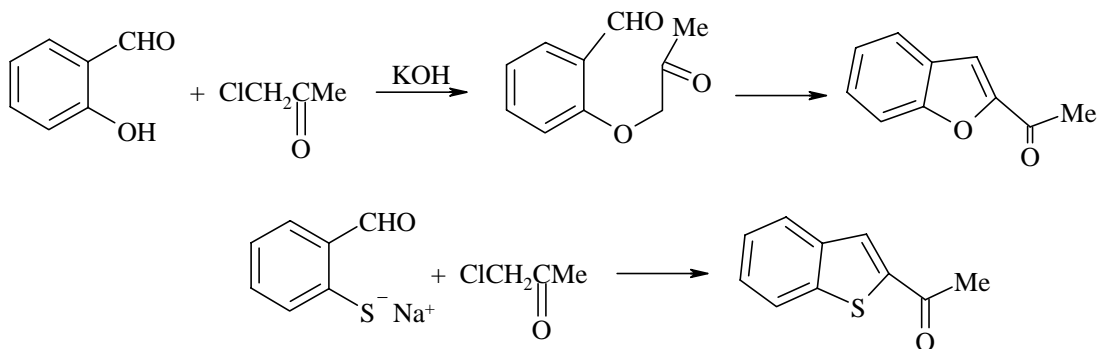


*Tetrahedron Lett.*, **39**, 435 (1998)

#### 2.2.1.2. Образование связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>

##### Внутримолекулярная альдольная конденсация или конденсация Кляйзена замещенных альдегидов и кетонов

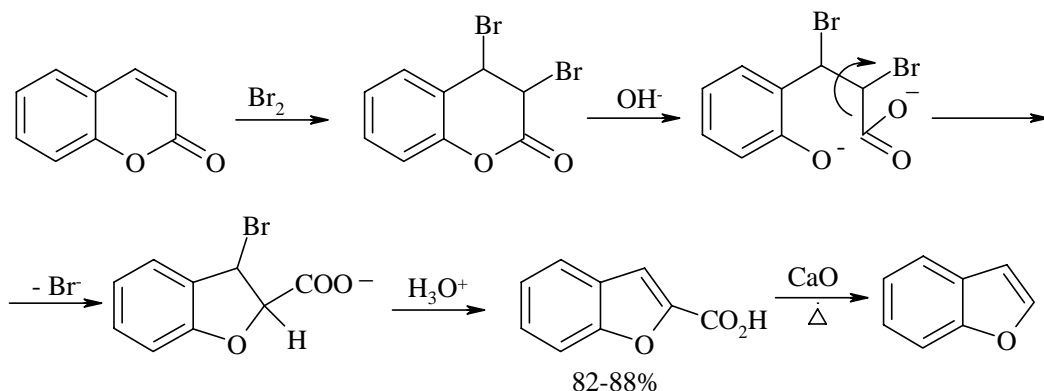
Бензотиофены и бензофураны строятся из орто-замещенных бензолов по типу альдольной конденсации или конденсации Кляйзена:



### 2.2.2. Специфические методы синтеза

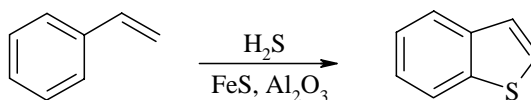
#### Синтез бензофуранов из производных кумарина (образование связи C-O)

Синтез бензофуранов из кумарина предполагает следующую последовательность стадий: 1. присоединение брома по двойной связи; 2. раскрытие лактонного цикла щелочью; 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:

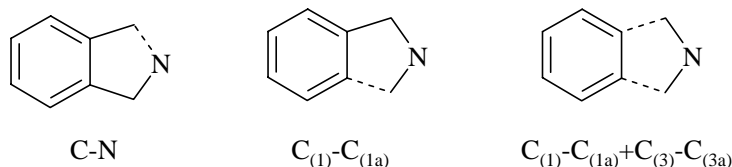


### 2.3. Изоиндолы

(Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко «Химия изоиндола»)

#### 2.3.1. Построение пиррольного кольца

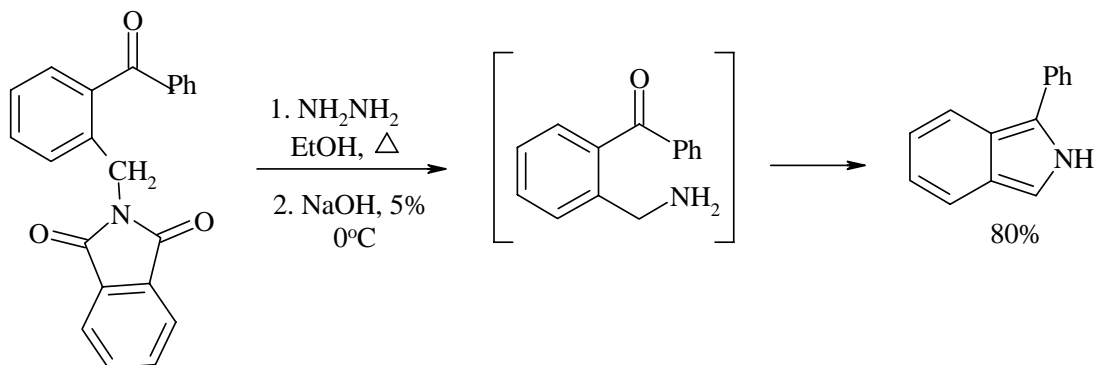
При построении пиррольного кольца изоиндолов возможно образование следующих связей:



### 2.3.1.1. Образование связи C-N

#### Синтез изоиндолов из *o*-ароилбензиламинов

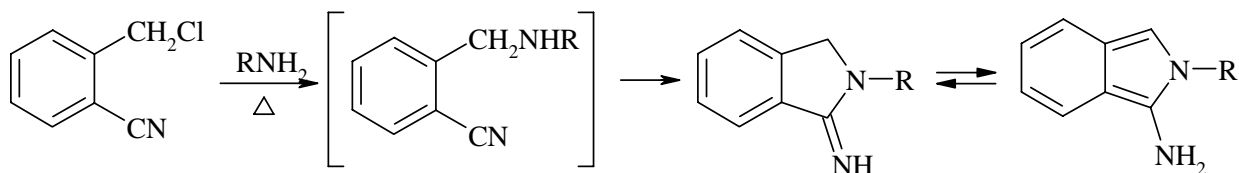
1-Арилизоиндолы образуются с хорошими выходами из бензофенонов через бензиламины, защищенные фталоильной защитой. Такие соединения образуются при amidометилировании бензофенонов. Сами бензиламины в свободном виде не выделяют, они образуются *in situ* в процессе реакции.



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

#### Синтез из *o*-хлорметилбензонитрила

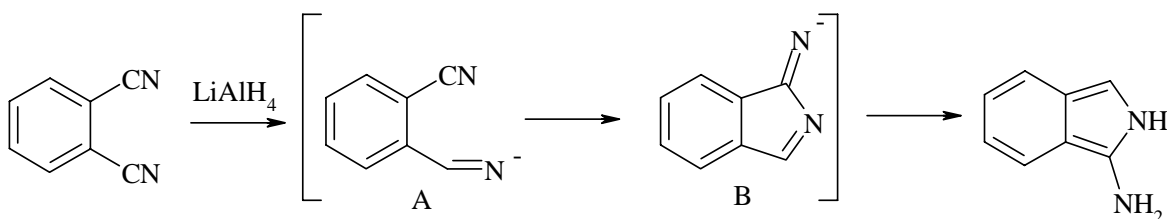
При действии первичных аминов на *o*-хлорметилбензонитрил при нагревании образуются 1-иминоизоиндолы, находящиеся в равновесии с аминотомом (с преобладанием аминотомом).



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

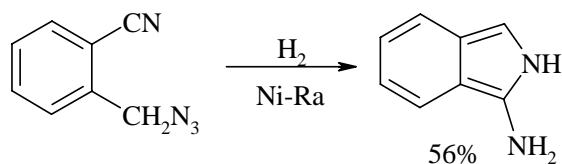
#### Восстановительная конденсация *o*-фталодинитрила

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



Предполагаемый механизм включает атаку цианогруппы иминогруппой интермедиата А с образованием амидинаниона В, который подобно шиффовым основаниям легко восстанавливается в конечный 1-аминоизоиндол.

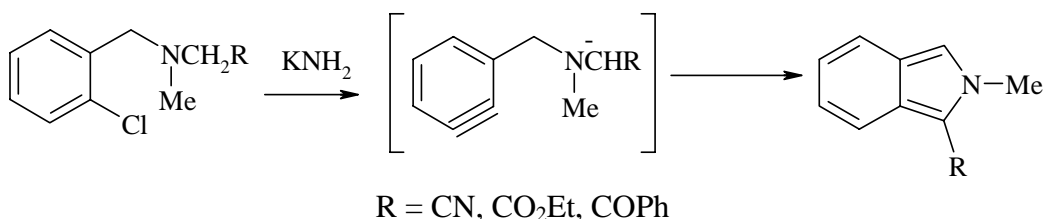
К аналогичному результату приводит восстановление *o*-цианобензилазида водородом над никелем Ренея.



### 2.3.1.2. Образование связей C<sub>(1)</sub>-C<sub>(1a)</sub> и C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub>

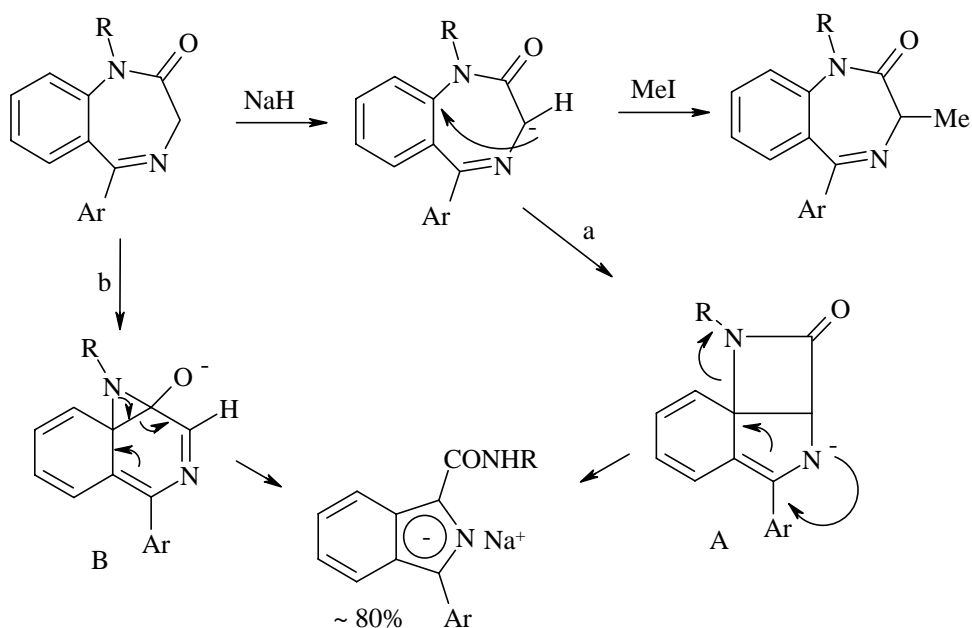
#### Внутримолекулярная ариновая циклизация замещенных *o*-галогенбензиламинов

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



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

#### Изомеризация [1,4]бензодиазепинонов



Рециклизацию бензоазепинонов под действием гидрида натрия можно представить себе двумя путями:

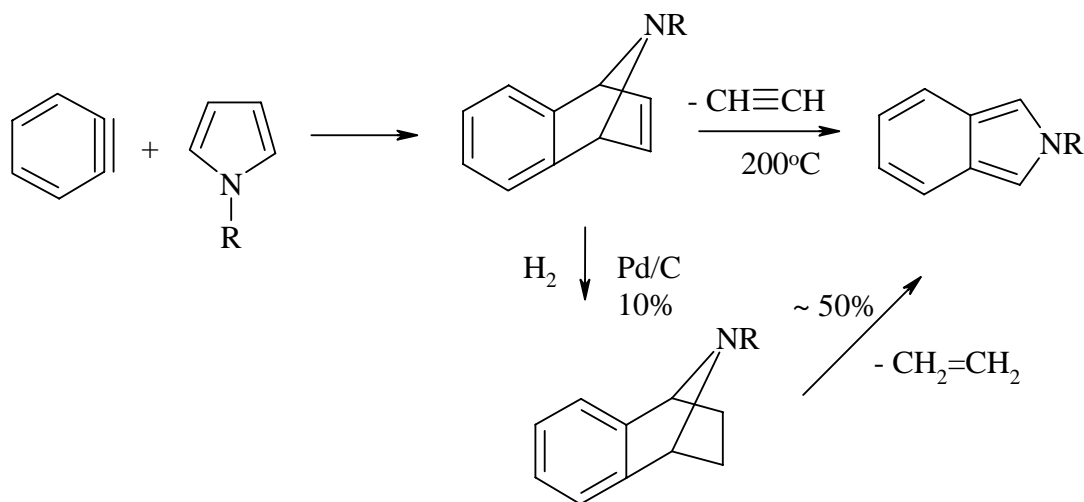
Путь а: отрыв гидридом натрия протона из  $\alpha$ -положения по отношению к карбонильной группе, внутримолекулярная *inco*-атака анионом бензольного кольца с образованием трициклического интермедиата А, раскрытие которого приводит к натриевым солям 1-карбамоил-3-арилизоиндолов. При гидролизе последних образуются изоиндолы.

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

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

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

Термолиз 7-азабициклоноборнадиена, получаемого по реакции Дильса-Альдера диеновой системы пиррола с дегидробензолом:

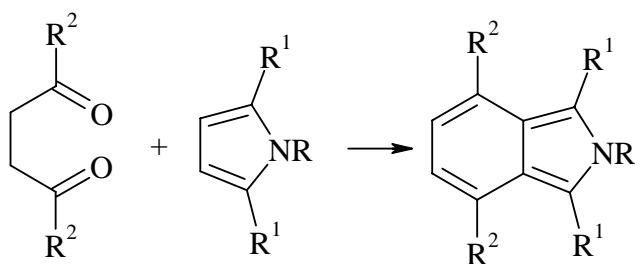


Оказалось, что элиминирование этилена происходит легче, чем ацетилен, поэтому норборнадиены предварительно гидрируют, а затем подвергают термолизу.

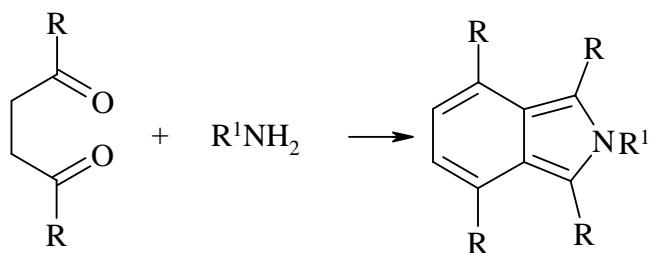
### 2.3.2. Построение бензольного кольца

#### Конденсация 1,4-дикетонов с пирролами или амнами

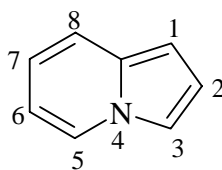
Конденсация  $\gamma$ -дикетонов с пирролами приводит к формированию бензольного кольца:



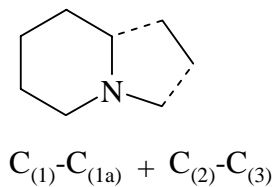
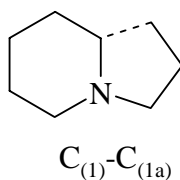
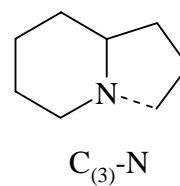
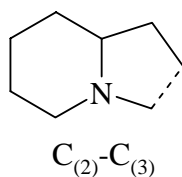
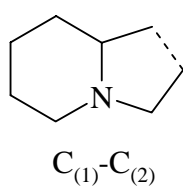
Известно, что 1,4-дикетоны с аминами образуют пирролы (синтез Паля-Кнорра). Поэтому реакция может быть модифицирована – при взаимодействии 2 моль дикетона с амином пирролы образуются *in situ*:



## 2.4. Индолизины



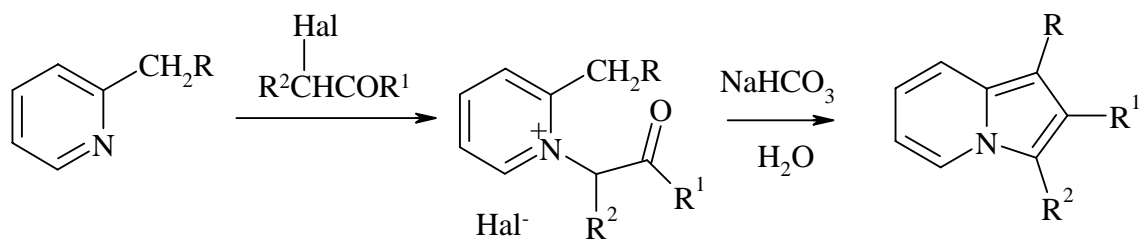
Варианты образования связей:



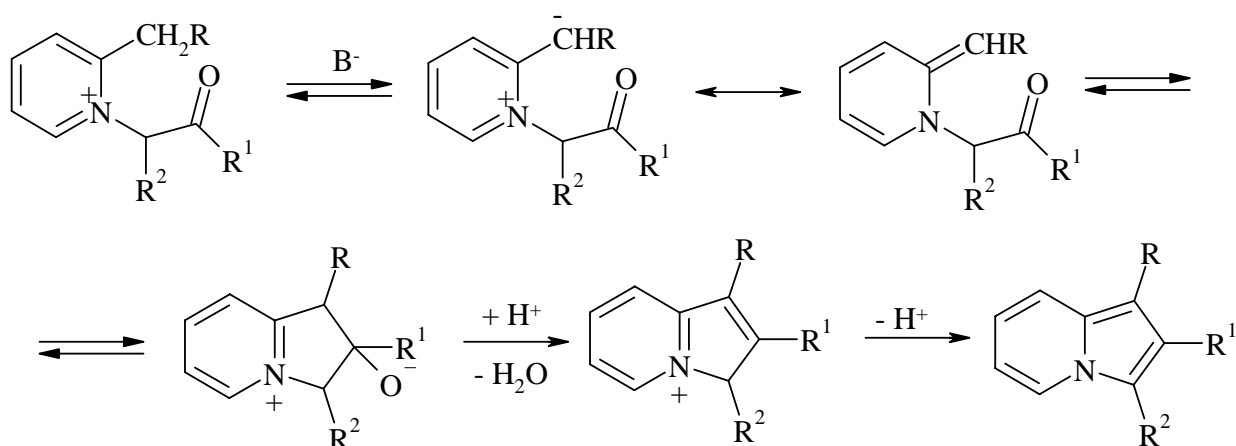
### 2.4.1. Образование связи $C_{(1)}-C_{(2)}$

**Реакция Чичибабина – получение индолизинов внутримолекулярной циклизацией солей  $N$ - $\beta$ -оксоалкилпиридиния**

Процесс заключается в первоначальной кватернизации 2-алкилпиридинов  $\alpha$ -галогенкетонами с последующей обработкой основаниями:



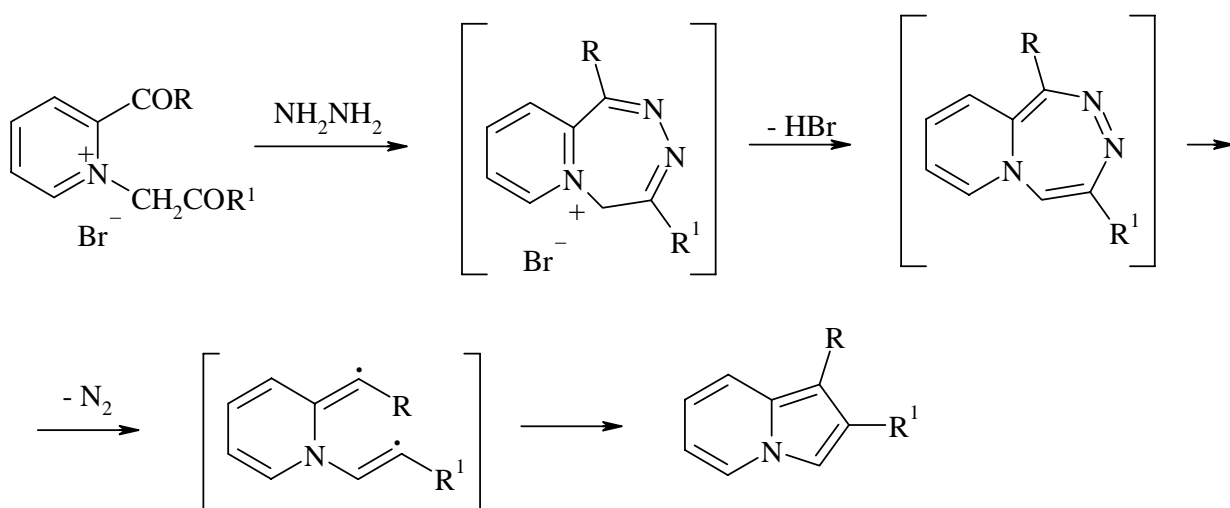
Полагают, что образование индолизинов проходит через стадию конденсации 1,3-илидов, получающихся при обработке солей пиридиния основаниями:



Образование илидов облегчается, если заместитель R обладает акцепторными свойствами. Циклизация илида протекает внутримолекулярно по схеме альдольной конденсации с отщеплением воды от образовавшегося бетаина. Необратимое депротонирование катиона 3Н-индолизиния приводит к образованию замещенных индолизинов [Aust. J. Chem., **25**, 1003 (1972)].

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

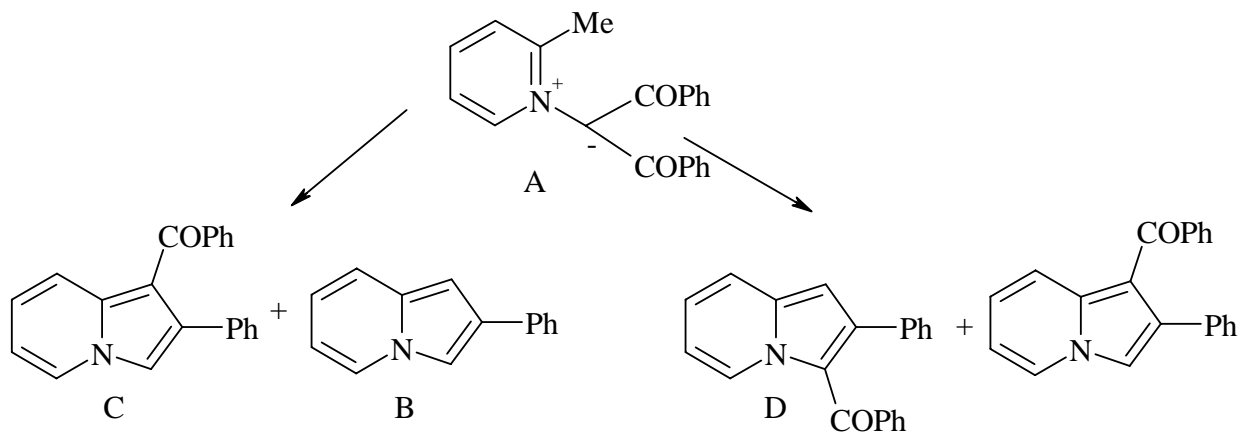
Под действием гидразина соли 1-(β-оксоалкил)-2-ацилпиридиния образуют циклические азины, которые при депротонировании изомеризуются в диазосоединения, легко элиминирующие молекулу азота. В образовавшемся при этом бирадикале происходит замыкание связи C<sub>(1)</sub>-C<sub>(2)</sub>.



*Liebigs Ann.*, **679**, 136 (1964)

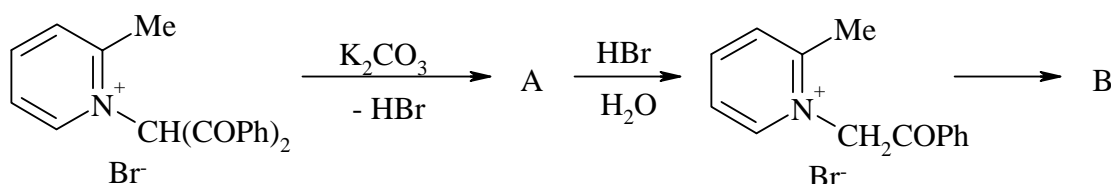
### Внутримолекулярная циклизация 2-метилпиридинийдидбензоилметилида

Направление внутримолекулярной циклизации устойчивого 2-метилпиридинийдидбензоилметилида в существенной степени зависит от условий проведения реакции. Так, при кратковременном нагревании в формамиде с количественным выходом образуется 2-фенилиндолизин. При длительном нагревании основным продуктом реакции является 1-бензоил-2-фенилиндолизин. Кипячение в уксусном ангидриде приводит к смеси 3-бензоил- и 1-бензоил-2-фенилиндолизинов в соотношении 2 : 1.

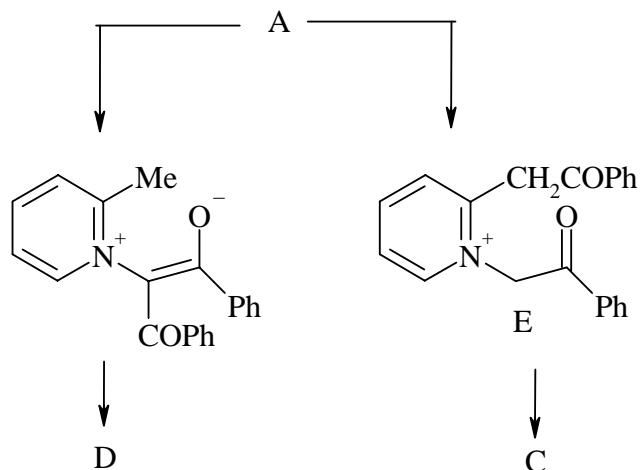


*Chem. Ber.*, **102**, 669 (1969); *Austr. J. Chem.*, **25**, 1003 (1972)

Образование неацилированного индолизина В можно объяснить тем, что под действием  $\text{HBr}$ , выделяющегося в процессе образования илида А из соответствующей соли пиридиния, происходит его частичное дезацилирование:



Возможность образования изомерных бензолиндолизинов обусловлена внутримолекулярной перегруппировкой дидбензоилметилида А в бензиолметилид Е.

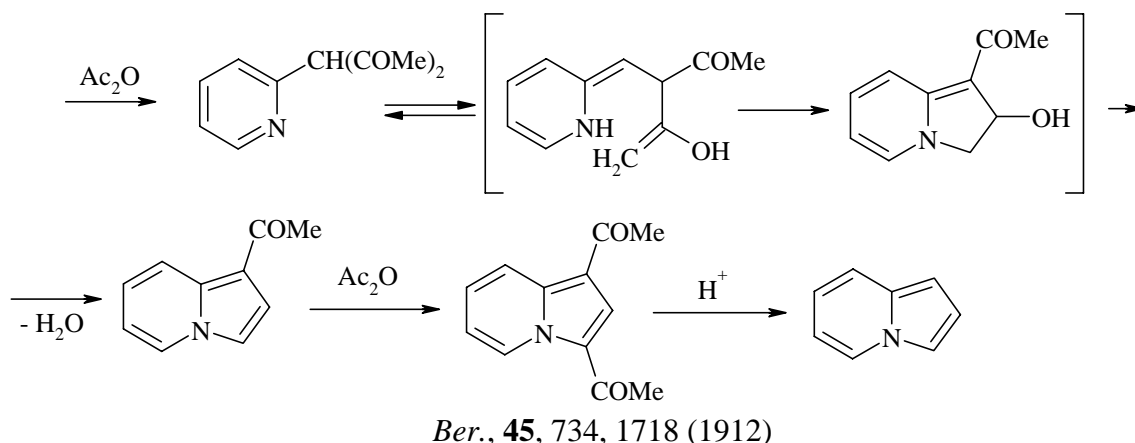




Циклизация самого иллада А приводит к 3-бензоиндолизину D, тогда как перегруппированный интермедиат E циклизуется в индолизин С.

**Метод Штольца – синтез индолизинов из  $\alpha$ -пиколина и ангидридов кислот (сопровождается образованием связи C<sub>(3)</sub>-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.

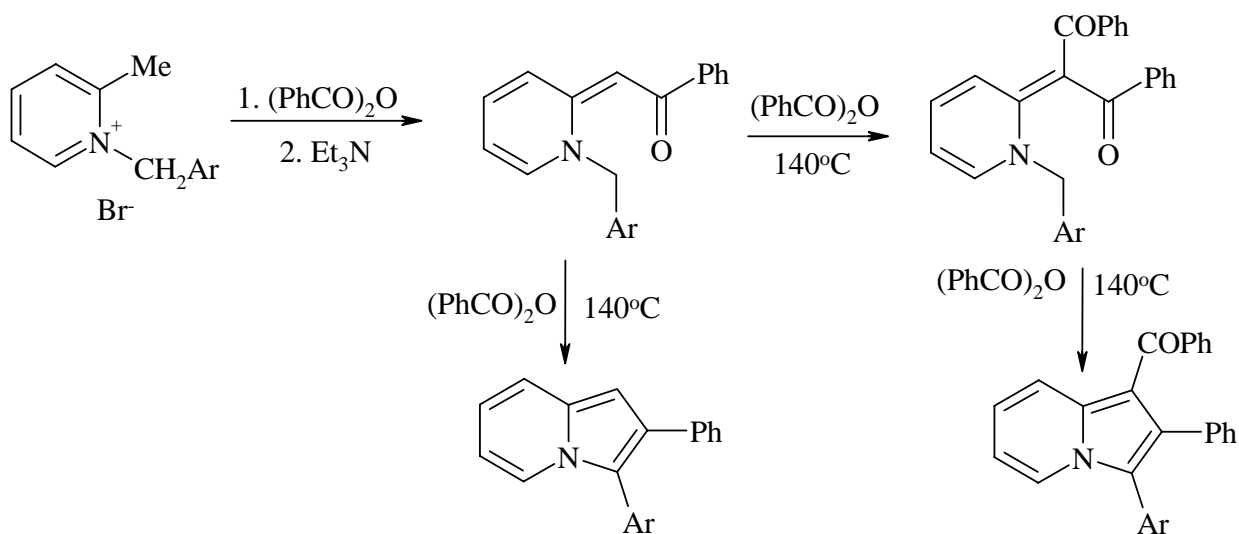


Ацетильные группы в положениях 1 и 3 легко элиминируются в кислой среде, что дает возможность получения незамещенного индолизина.

**2.4.2. Образование связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>**

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

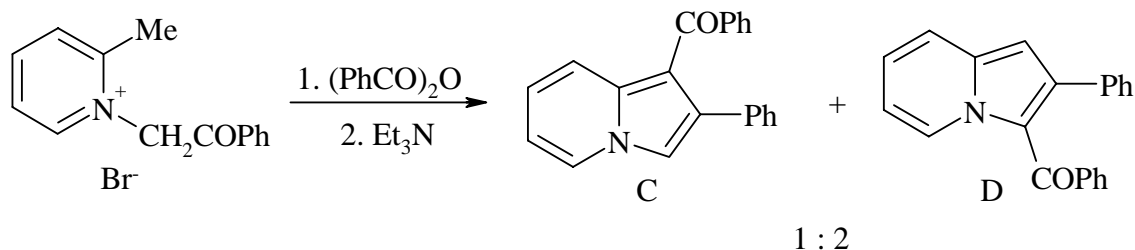
Моноацилирование солей 1-бензил-2-алкилпиридиния с последующей обработкой основаниями ведет к 2-R-3-ариндолизином, тогда как при циклизации бисацильных производных образуются 1-ацилиндолизины.



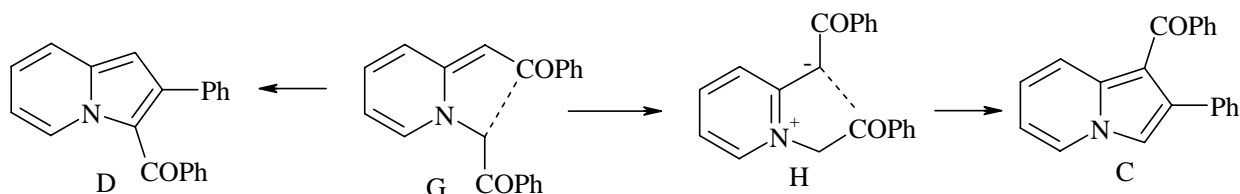
### 2.4.3. Конкурентное образование связей C<sub>(1)</sub>-C<sub>(2)</sub> или C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> при обработке солей N-β-оксоалкил-2-алкилпиридиния ангидридами кислот в присутствии оснований

Метод объединяет два способа:

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

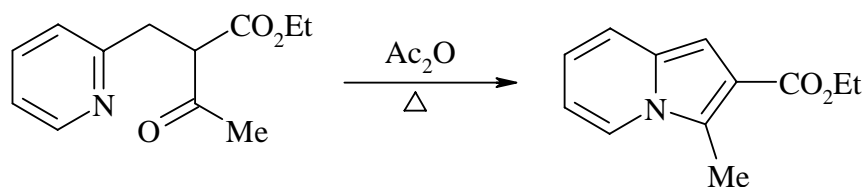


Видимо 2-фенил-3-бензоиндолизин (D) образуется непосредственно из метинового производного G (образование связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>), а 2-фенил-1-бензоиндолизин (C) из промежуточно образующегося илида H (образование связи C<sub>(1)</sub>-C<sub>(2)</sub>).

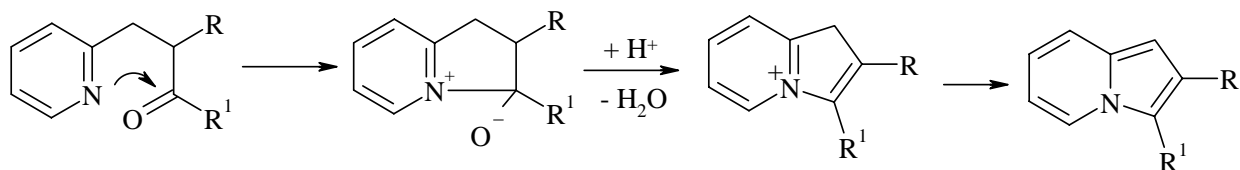


### 2.4.4. Образование связи C<sub>(3)</sub>-N

#### Циклизация 2-(γ-оксоалкил)пиридинов

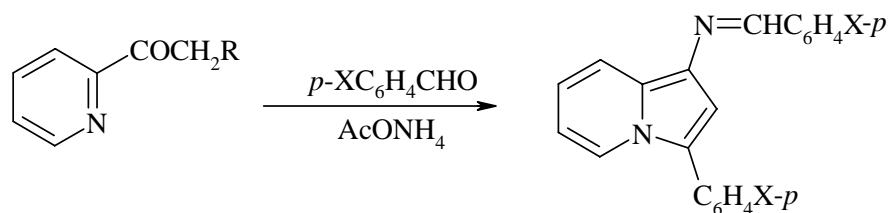


Исходные 2-(γ-оксоалкил)пиридины получают из 2-бромметилпиридина и натриевых производных 1,3-дикарбонильных соединений (ацетоуксусный или малоновый эфир, ацетилацетон). Циклизация идет при кратковременном нагревании с уксусным ангидридом. Процесс начинается с нуклеофильной атаки атомом азота по карбонильной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

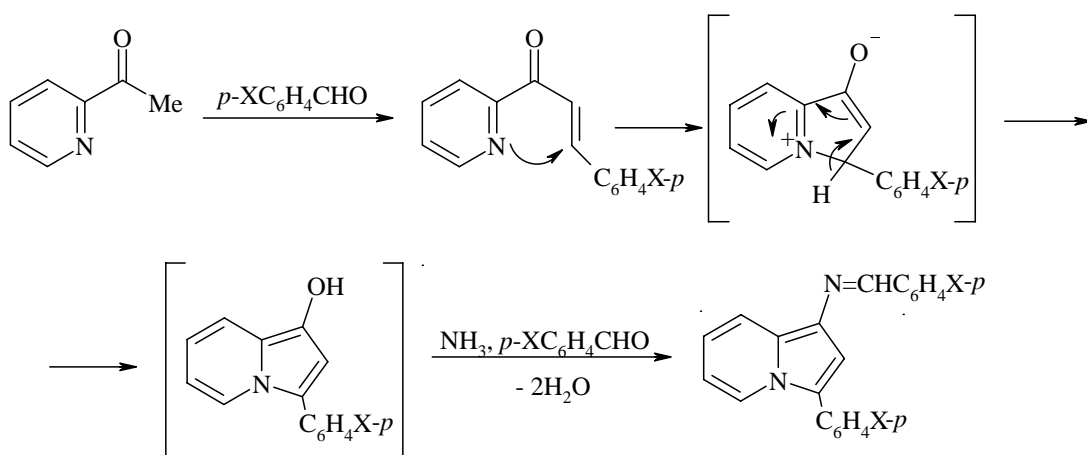


### Циклизация 2-циннамоилпиридинов

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:

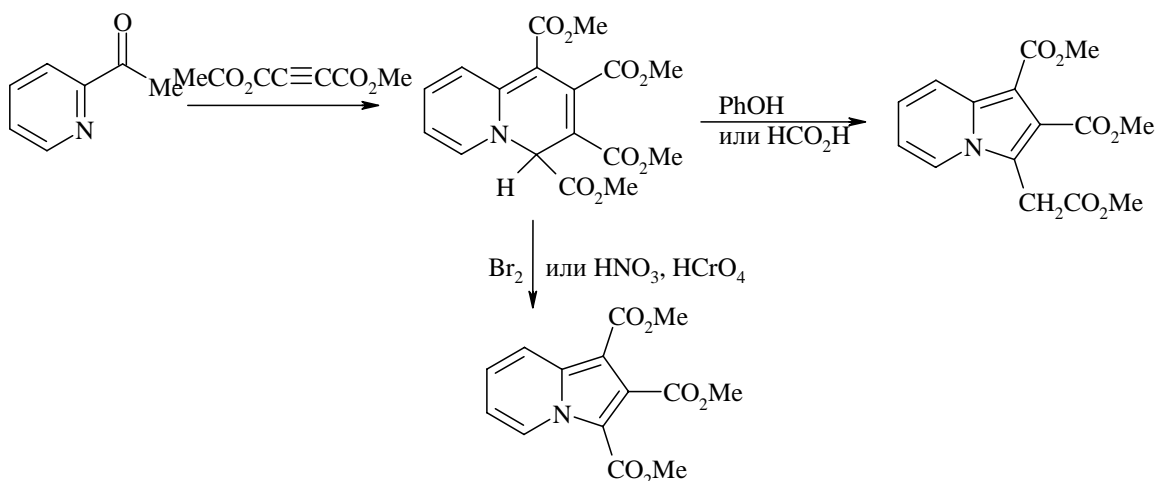


Первой стадией реакции является кротоновая конденсация 2-ацилпиридина с ароматическим альдегидом, в результате которой образуется 2-циннамоилпиридин. Внутримолекулярная циклизация его приводит к образованию 3-арил-1-гидроксииндолизина. При взаимодействии последнего с аммиаком гидроксигруппа замещается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

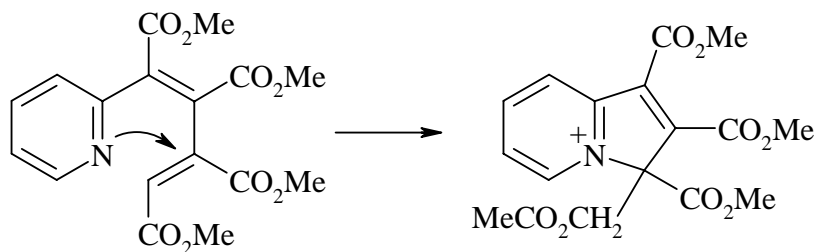


### Рециклизация 4Н-хиназолинов

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



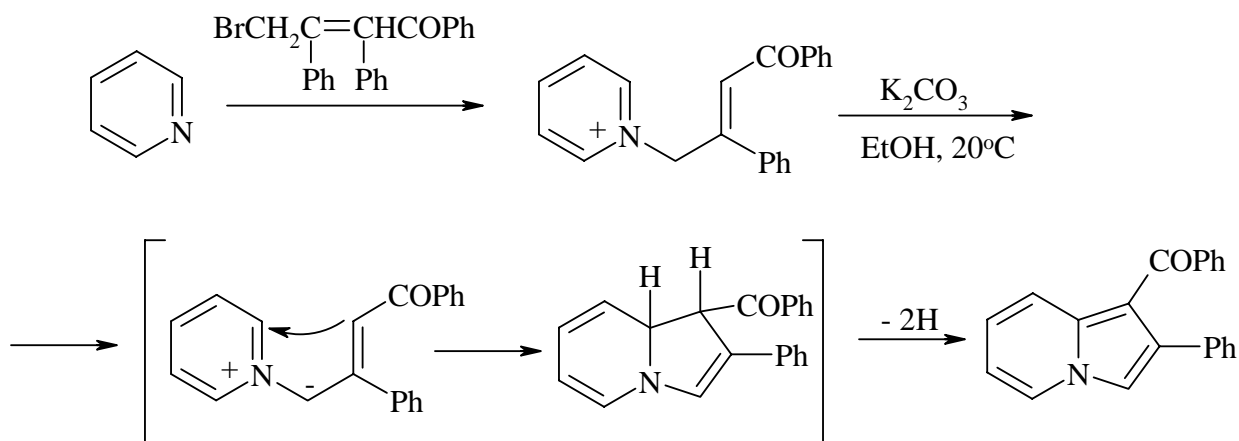
При обработке тетраэфира бромом с последующим гидролизом, или при окислении разбавленными  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{HCrO}_4$ , или при облучении (выход низкий) образуется триметилловый эфир 1,2,3-индолизинтрикарбоновой кислоты. При нагревании с фенолом или муравьиной – также и 1,2-диметоксикарбонил-3-метоксикарбонилметилиндолизину. Видимо раскрытие 4Н-хинозолинового цикла приводит к замещенному  $\alpha$ -пиридилбутадиену, который циклизуется с образованием интермедиата, способного для ароматизации элиминировать ту или иную группу.



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

**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 непредельный ирид, способный нуклеофильно атаковать положение 2 пиридиниевой соли  $\beta$ -положением стабилизированного аллильного аниона:



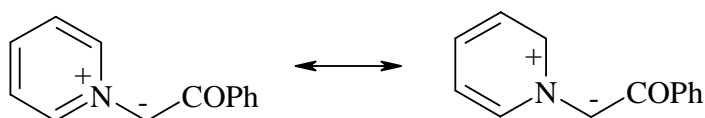
Окисление промежуточно образующегося дигидропроизводного приводит к 1-бензоил-2-фенилиндолизину.

#### 2.4.6. Образование связей $C_{(1)}-C_{(1a)} + C_{(2)}-C_{(3)}$

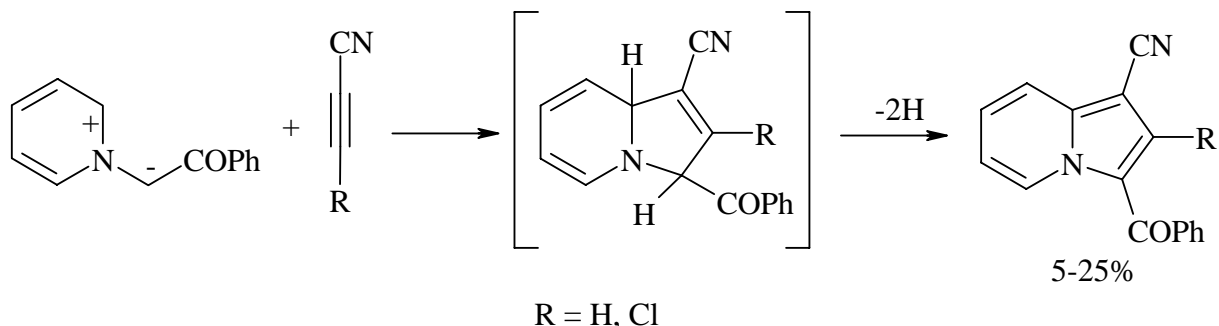
**1,3-Диполярное циклоприсоединение ацетиленов к фенацилпиридиний илиду**

Одновременное образование указанных связей предполагает использование процессов циклоприсоединения. Учитывая способность солей 1-( $\beta$ -оксоалкил)пиридиния легко образовывать илиды, наиболее удобным для этих целей следует считать реакциям 1,3-

дипольного циклоприсоединения с подходящими дипольофилами. Например, фенацилпиридинийилид можно представить в виде 1,3-диполя:

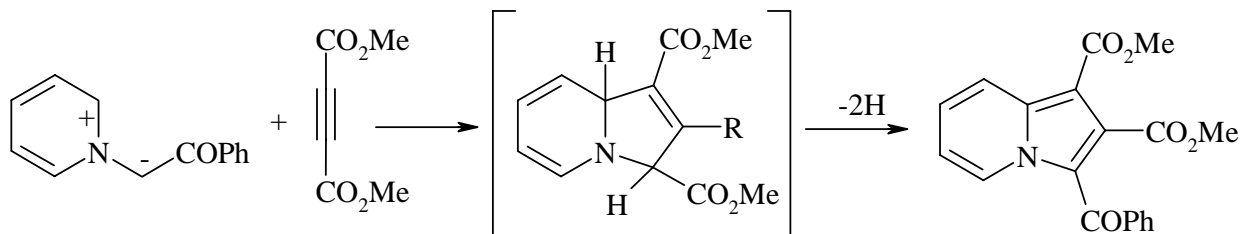


Этот илид в ацетонитриле экзотермически реагирует с цианоацетиленом или цианохлорацетиленом:

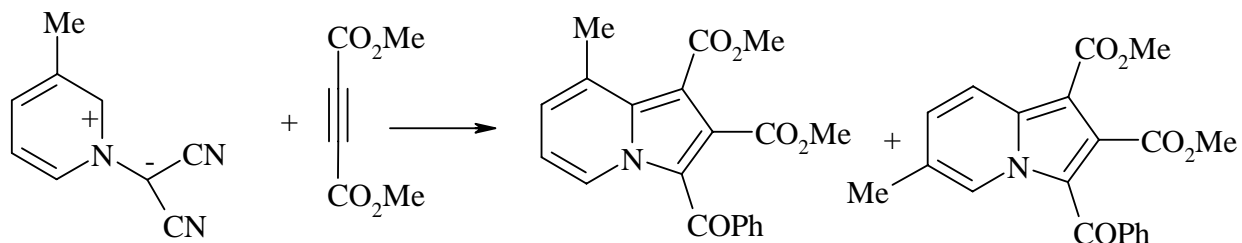


Сначала образуется неустойчивый дигидроиндолизин, который дегидрируется избытком ацетилена.

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.



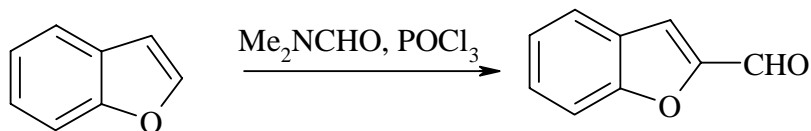
## *Химические свойства конденсированных пятичленных гетероциклов*

### *Химические свойства бензофуранов*

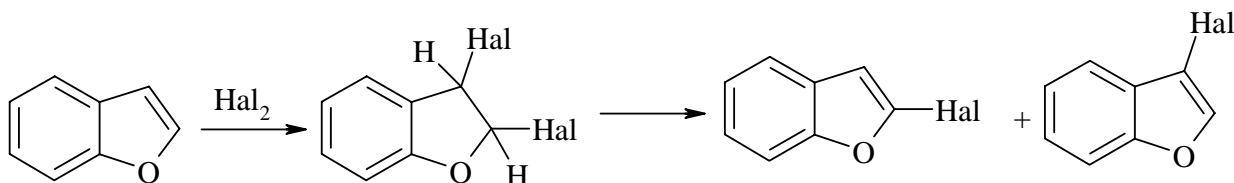
По сравнению с индолом в бензофуране очень слабо проявляется ароматический характер пятичленного цикла. Кроме того, в отличие от индола, электрофильное

замещение идет по положению 2, а не 3. По-видимому, это связано с недостаточной стабилизацией атомом кислорода 3Н-катиона. Бензофуранам, также как и фуранам, свойственно раскрытие фуранового цикла под действием минеральных кислот и полимеризация под действием кислот Льюиса.

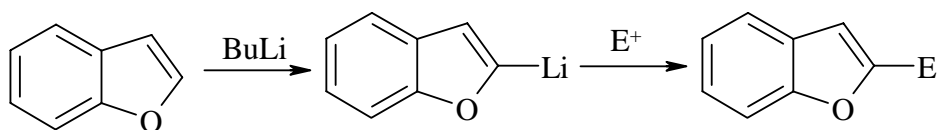
Формилирование бензофуранов по Вильсмайеру идет с посредственными выходами.



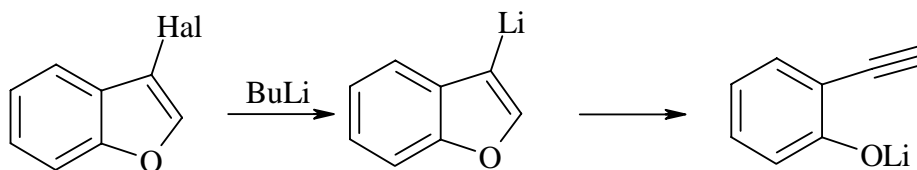
Галогенирование бензофурана идет по механизму присоединения – отщепления и приводит к образованию смеси 2- и 3-галогенбензофуранов:



Литиирование бензофуранов по положению 2 обеспечивает мягкий и селективный подход к введению электрофилов в это положение.



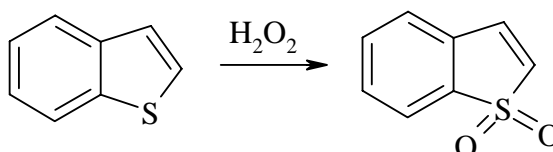
3-Литийбензофуран, получаемый обменом атома галогена в 3-галогенбензофуранах, термически неустойчив и раскрывается с образованием 2-гидроксифенилацетилена. Этот тип расщепления характерен для неароматических β-литированных эфиров енолов.



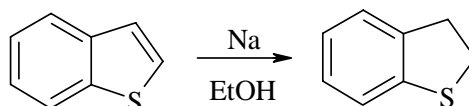
Для бензофуранов характерны реакции циклоприсоединения (особенно [2+2]) по связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>.

### Химические свойства бензотиофенов

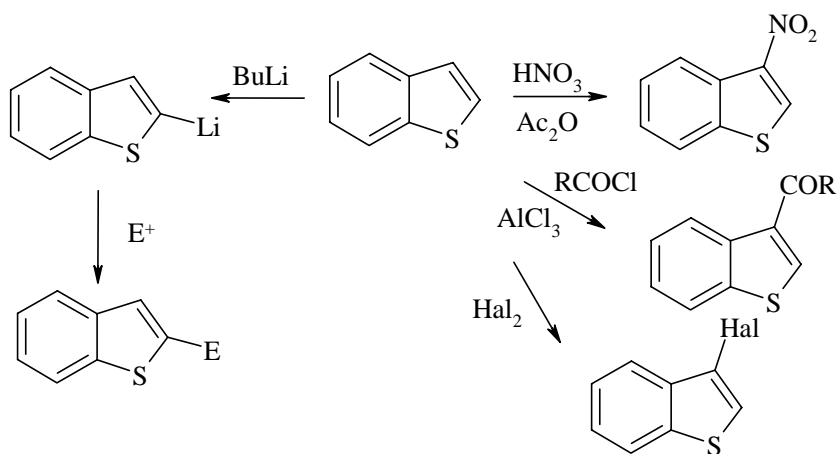
Пятичленный фрагмент бензотиофена более стабилен, чем в случае бензофурана. Окисление бензотиофена пероксидом водорода идет по атому серы:



Восстановление натрием в спирте также затрагивает только пятичленный цикл:



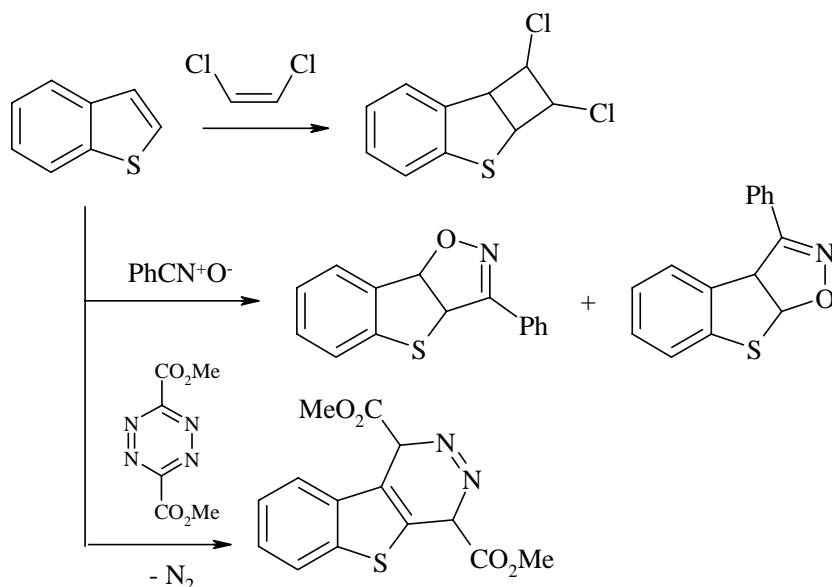
Реакции электрофильного замещения аналогично индолу идут по положению 3, хотя обычно образуется смесь изомеров. Активность бензотиофена в этих процессах меньше, чем у тиафена.



Ацилирование бензотиофенов идет в обычных условиях реакции Фриделя-Крафтса, галогенирование не требует применения катализатора. Селективное литиирование в положение 2 обеспечивает надежный метод введения различных электрофилов в  $\alpha$ -положение.

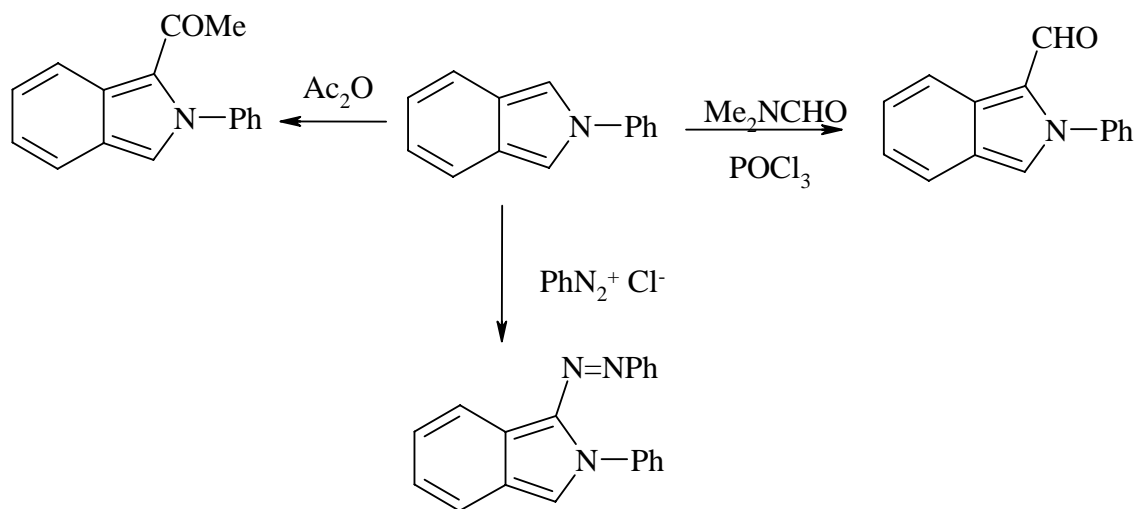
3-Литийбензотиофен ведет себя аналогично соответствующему литиированному бензофурану, но при  $\sim -80^\circ\text{C}$  он устойчив и реагирует с различными электрофилами с высокими выходами.

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



### Химические свойства изоиндолов

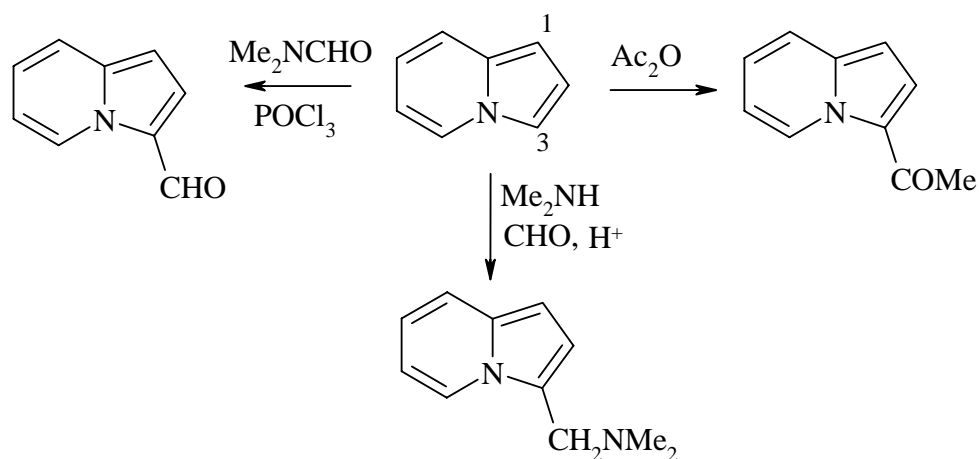
Реакции электрофильного замещения идут по положениям 1 и 3, соответствующим  $\alpha$ -положениям в их моноциклическом аналоге – пирроле. Реакционная способность этих положений в изоиндоле выше, чем в пирроле.



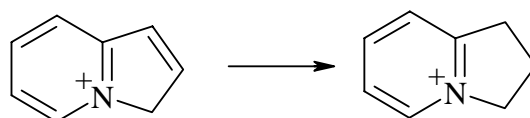
Так, ацилирование изоиндолов уксусным ангидридом не требует катализатора. Легко идут реакции со слабыми электрофилами, такими как реактив Вильсмайера и соли диазония.

### Химические свойства индолизинов

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



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





Одним из самых интересных свойств индолизинового бицикла является его способность к изомеризационной рециклизации, обнаруженная А. Н. Костом, Р. С. Сагитуллиным, С. П. Громым. Так, активированные наличием нитрогруппы в шестичленном цикле индолизины 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.

