

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**



М.В. ГОРІЧКО

**МЕТАЛООРГАНІЧНІ ПОХІДНІ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

Для студентів хімічного факультету

Рецензенти:

д-р хім. наук, проф. Ю.М. Воловенко,
д-р хім. наук, проф. І.В. Комаров.

*Рекомендовано до друку
вченою радою хімічного факультету
(протокол засідання вченої ради № 6 від 30.01.08)*

Горічко М.В.

Металоорганічні похідні гетероциклічних сполук : Посіб. для студентів хімічного факультету. – К.: Видавничо-поліграфічний центр “Київський університет”, 2008. – 33 с.

Викладено програмний матеріал із розділу “Гетероциклічні сполуки” загального курсу органічної хімії та спецкурсу “Хімія гетероциклічних сполук” для студентів третього курсу хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

СКОРОЧЕННЯ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПОСІБНИКУ

Ac	ацетил
9-BBN	9-борабіцикло[3.3.1]нонан
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил
<i>s</i> -Bu	<i>втор</i> -бутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
c	цикло-
DMF	диметилформаїд
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-біс(дифенілфосфінофероцен)
Et	етил
Het	загальне позначення гетероциклічного фрагменту
HMPA	гексаметилфосфортриамід
Me	метил
LDA	діізопропіламід літію
LiTMP	2,2,6,6-тетраметилпіперидид літію
Ph	феніл
<i>i</i> -Pr	ізопропіл
TfO ⁻	трифлат (трифторметансульфонат)
THF	тетрагідрофуран
TMEDA	тетраметилетилендіамін
SEM	триметилсилілетоксиметил

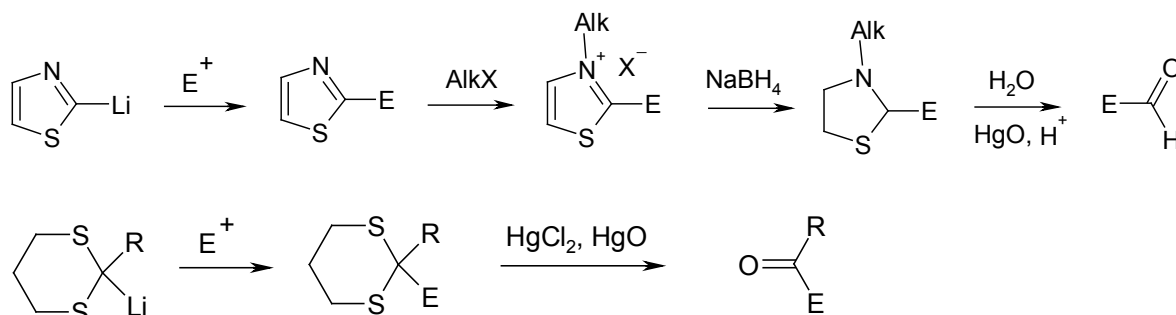
МЕТАЛООРГАНІЧНІ ПОХІДНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

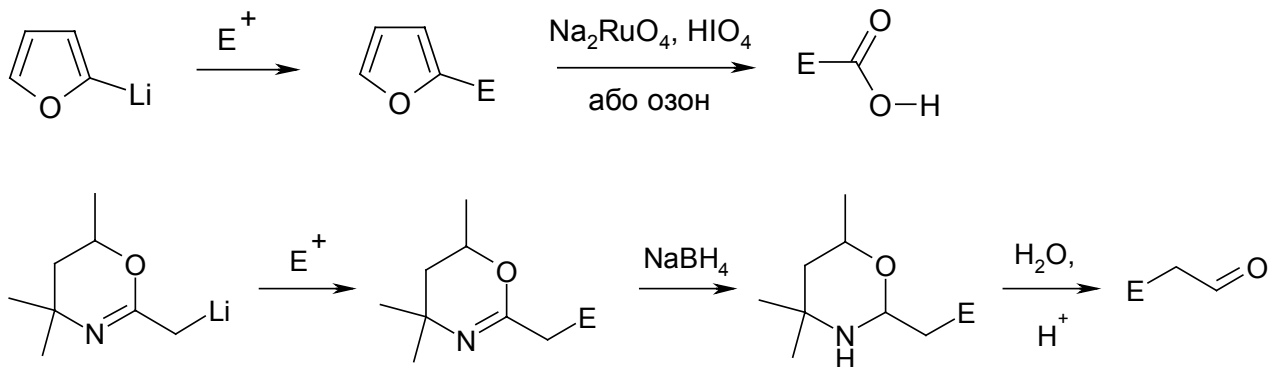
Синтез і подальші перетворення металоорганічних гетероциклічних сполук привертають все більшу увагу хіміків. Це обумовлено декількома причинами:

- по перше, вдосконалюються методи синтезу металоорганічних сполук. Сьогодні вдається металювати нові субстрати, з якими раніше реакція не реалізовувалась, або йшла з незадовільним виходом.
- по друге, в розпорядженні хіміків зараз є численний набір реагентів, що дозволяє замінювати метал практично на будь-яку функціональну групу чи її синтетичний еквівалент.
- по третє, гетероциклічні сполуки містять гетероатом, який завдяки своїм електронноакцепторним властивостям часто стабілізує карбаніон як при сусідньому атомі вуглецю, так навіть і в групах, що зв'язані з гетероциклом.
- існуючий, постійно зростаючий, об'єм інформації дозволяє грамотно спланувати експеримент, а комерційна доступність багатьох вихідних та допоміжних речовин – реалізувати його в досить стислий термін.

Найбільш суттєві досягнення в хімії гетероциклічних сполук за останні двадцять років пов'язані з використанням металоорганічних похідних і, особливо, з реакціями, що каталізуються перехідними металами і літійорганічними похідними, що відображає досягнення органічної хімії загалом у цих галузях. Зокрема, впродовж останніх десяти років значні успіхи досягнуті в отриманні бор-, магній- і цинкорганічних похідних гетероциклічних сполук і розроблено нові ліганди для палладієвих каталізаторів, що дозволило суттєво розширити можливості реакцій приєднання та заміщення, які каталізуються палладієм.

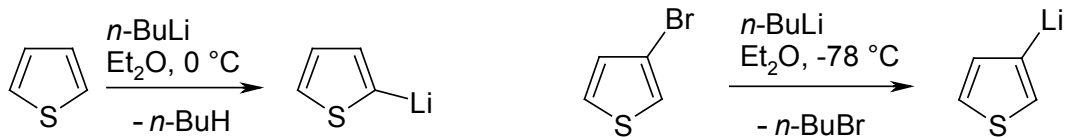
Метальовані гетероциклічні сполуки можуть використовуватись не тільки для отримання похідних певної гетероциклічної системи чи синтезу на її основі інших гетероциклів, а також як нуклеофільні синтетичні еквіваленти простих синтонів -CHO, -C(O)R, -COOH, -CH₂CHO та ін.





Літійорганічні похідні

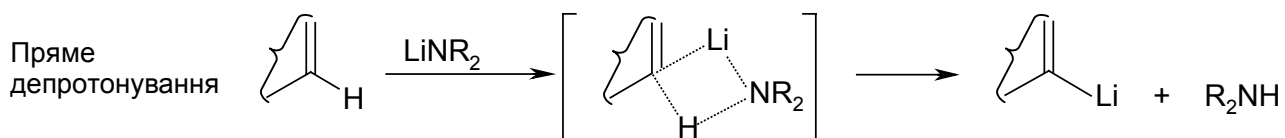
Літійорганічні похідні гетероциклічних сполук вступають в реакції з широким кругом електрофільних реагентів, аналогічно ариллітійовим сполукам. Літійорганічні похідні гетероциклічних сполук можуть бути отримані як в результаті прямого літіювання (депротонування атома вуглецю), так і в результаті реакції обміну між галогенпохідними гетероциклічних сполук і алкіллітійовими сполуками. Важливо, що літійорганічні сполуки є зручними попередниками металоорганічних сполук менш електропозитивних елементів, таких як цинк, бор, кремній і олово, які використовуються в широко розповсюджених реакціях сполучення.



Пряме літіювання (депротонування при атомі вуглецю)

Більшість гетероциклічних сполук при взаємодії з літійалкілами або амідами літію перетворюються внаслідок відщеплення протону у відповідні літійові похідні. Хоча і "вільні" аніони ніколи при цьому не утворюються, легкість літіювання обумовлена кислотністю атома водню при атомі вуглецю і, відповідно, стабільністю спряженої основи (карбаніону). Слід пам'ятати, що кінетичні фактори і положення кислотної рівноваги не завжди сприяють одному і тому ж напрямку процесу: термодинамічно більш стабільні продукти депротонування звичайно утворюються при підвищеній температурі і при проведенні реакції в більш полярних розчинниках.

Деталі механізму прямого металювання все ще залишаються предметом дискусій. Можливо процес включає чотирьохцентровий перехідний стан.



Основним фактором, що призводить до збільшення кислотності атома водню, зв'язаного з атомом вуглецю гетероциклу, є індуктивний ефект гетероатома або гетероатомів. Внаслідок цього пряме літіювання відбувається по α -положенню відносно гетероатома, оскільки в цьому положенні індуктивний ефект проявляється найсильніше. Проте такий напрямок процесу прямого літіювання може бути змінений під впливом інших факторів, які висвітлено нижче.

Взаємодія неподіленої пари електронів

Взаємне відштовхування між "аніонною" орбіталлю і неподіленою парою електронів сусіднього гетероатома дестабілізує аніон. Так 2-піридил аніон менш стабільний ніж 3- і 4-. Цей ефект найбільш виражений у азинів – шестичленних азотвмісних гетероциклах і зникає коли відповідні атоми розділені більш ніж одним ковалентним зв'язком. Як приклад, серед аніонів N-оксиду піридину аніон по другому положенню є найстабільнішим.

Ефекти замісника

Це сукупність ефектів що призводять до металювання у сусіднє положення відносно орієнтуючої групи. Як правило, коли така орієнтуюча група присутня, то вона визначає регіоселективність процесу металювання. Процеси спрямованого металювання мають дуже важливе значення у хімії гетероциклічних сполук. Металювання у сусіднє положення відносно орієнтуючої групи може бути обумовлене або індуктивним ефектом (такі групи як Cl, F), або ефектом хелатування ($\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OLi}$), або сукупністю обох ефектів. Причому у деяких випадках ефекти спрямовуючих груп можуть змінювати "звичайну" регіоселективність при металюванні гетероциклічних сполук.

Мезомерія

Кислотність атомів водню, що зв'язані з атомами вуглецю, залежить від розподілу електронної густини в π -системі гетероциклу. Зменшення електронної густини на атомі вуглецю обумовлює більшу поляризацію зв'язку C-H і, відповідно, підвищення кислотності. "Аніонна" орбіталь у всіх випадках, за винятком тих, де аніонний центр розміщений у бічному ланцюзі гетероциклічної сполуки, ортогональна π -системі і з цієї причини безпосередньо не взаємодіє з нею мезомерно.

Координація металу з гетероатомом

Гетероатом при координації з металом основи підсилює свій негативний індуктивний ефект. Це обумовлює збільшення SN-кислотності в α -положенні відносно гетероатома, що проявляється більшою мірою у випадку кисню, ніж у випадку сірки, оскільки літій краще координується до атома кисню.

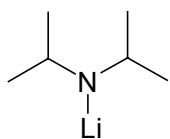
Вакантні орбіталі гетероатома

Гетероатоми, що мають вакантні орбіталі, такі як сірка, стабілізують карбаніон, делокалізуючи негативний заряд. Так, наприклад, 1,3-дитіан легко депротонується з утворенням стабільного аніону.

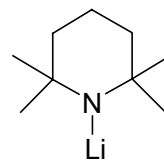
Агенти літіювання

Найпоширеніші агенти прямого літіювання – це алкіллітієві сполуки та аміді літію. Останні синтезують з амінів та алкіллітієвих реагентів. Переважно використовують *n*-бутиллітій, проте у тому випадку, коли необхідно використовувати більш активний агент літіювання, використовують *втор*-бутиллітій, а інколи і *трет*-бутиллітій. Раніше широко застосовувався феніллітій; останнім часом цей реагент практично не використовується, проте у тих випадках, коли необхідний менш активний і більш селективний агент літіювання, феніллітій може бути досить корисним. Алкіллітієві реагенти можна перетворити обмінною реакцією з *трет*-бутиллатом натрію чи калію на більш активні натрій та калійалкіли. При використанні цих агентів утворюються натрієві та калієві похідні гетероциклічних сполук.

Головною перевагою амідів літію над літійалкілами є менша нуклеофільність, оскільки застосовують просторово утруднені вторинні аміни. Найчастіше використовуваним агентом літіювання є діізопропіламід літію (LDA) $pK_a \sim 36$. 2,2,6,6-Тетраметилпіперидид літію (LiTMP) – більш основний ($pK_a \sim 37$) і менш нуклеофільний агент – знайшов широке застосування при літіюванні діазинів.



LDA



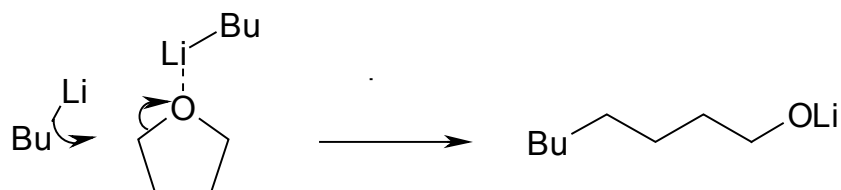
LiTMP

Алкіллітієві сполуки – основи сильніші ніж аміді літію, хоча звичайно літіювання з використанням алкіллітієвих реагентів відбувається повільно. Металювання амідами літію є зворотнім і, відповідно, ефективне перетворення гетероциклічних субстратів можливе у тому випадку, якщо їх кислотність вища, ніж кислотність відповідних амідів.

Розчинники

Для проведення реакцій літіювання використовують інертні розчинники – гексан, пентан, діетиловий етер і тетрагідрофуран. Слід пам'ятати, що літіюючі агенти такі як *n*-бутиллітій є дуже сильними нуклеофілами і здатні розщеплювати етери. Більша координуюча здатність тетрагідрофурану підвищує активність агентів літіювання, оскільки збільшує ступінь їх дисоціації. Так концентрація розчину *n*-бутиллітію в діетиловому етері зменшується вдвічі за тиждень при кімнатній температурі (утворюються гексан і етилат літію), а концентровані розчини *n*-бутиллітію в тетрагідрофурані стабільні тільки

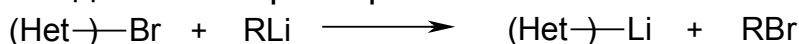
при низьких температурах (якщо їх нагрівати – відбудеться неконтрольована екзотермічна реакція).



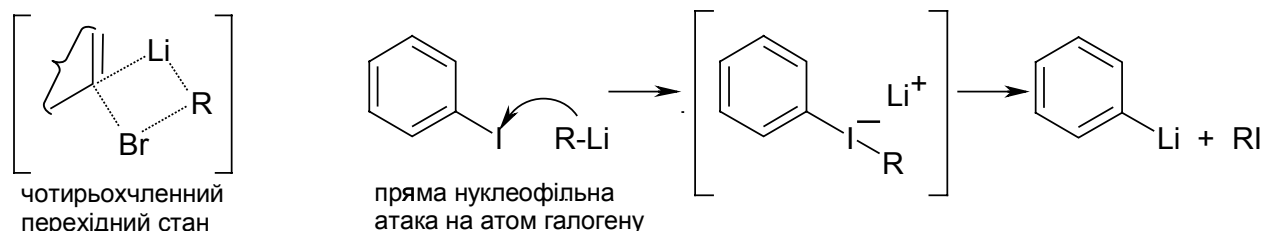
Менш нуклеофільний метиллітій зберігається в ефірному розчині без змін тривалий час. Суміш етеру, ТГФ і пентану використовується для проведення реакцій при дуже низьких температурах (до -130°C , чистий ТГФ кристалізується при цих температурах). Для збільшення активності агентів літіювання у реакційну суміш у деяких випадках додають ліганди, здатні до сильної координації з катіоном металу, такі, як N,N,N',N' -тетраметилетилендіамін (TMEDA) або гексаметилфосфортриамід (ГМФТА) (обережно, канцероген).

Обмін атома галогену

Бром- та йодвмісні гетероциклічні сполуки легко реагують з літійалкілами сполуками навіть при температурі -100°C з утворенням відповідних літієвих похідних. У тих випадках, коли можливе проходження процесу у декількох напрямках, реалізується той, який призводить до утворення найбільш стабільного аніону, аналогічно як і у випадку прямого металювання. Обмін атома фтору невідомий, а атом хлору здатний брати участь у таких процесах, хоча внаслідок його малої активності приклади таких перетворень нечисленні.



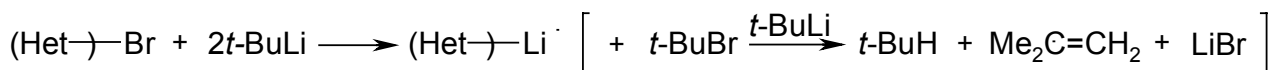
Механізм процесу обміну може включати утворення чотирьохчленного перехідного стану або стану переносу електрону, проте і пряма нуклеофільна атака, зокрема у випадку йодидів, як було показано для йодбензолу, не може бути виключена.



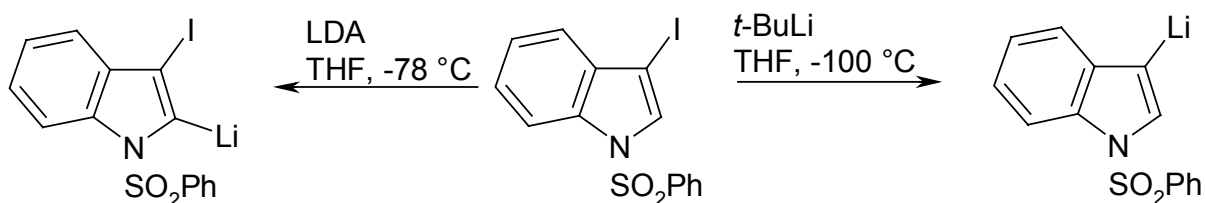
Реагенти, що використовуються для металювання у результаті обміну

Найбільш широко вживаний реагент для проведення цих реакцій є комерційно доступний *n*-бутиллітій. *n*-Бутилбромід, що утворюється в

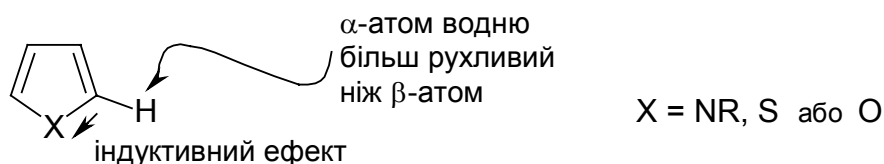
результаті обміну, не перешкоджає наступним перетворенням. У тих випадках, коли присутність алкілброміду є небажаною, використовують подвійний надлишок *трет*-бутиллітію. За цих умов *трет*-бутилбромід, що спочатку утворюється, при взаємодії з другим еквівалентом літійорганічної сполуки перетворюється в ізобутилен.



Слід зауважити, що аміді літію реагують як основи і використовуються тільки для прямого літіювання, в той час як алкіллітієві сполуки можуть бути використані і як основи в процесах прямого літіювання, і як реагенти для літіювання в результаті обміну. При низьких температурах алкіллітієві реагенти переважно вступають в реакції обміну, а не депротонування. Нижче подано приклади двох процесів з участю 3-йод-1-фенілсульфоніліндолу.

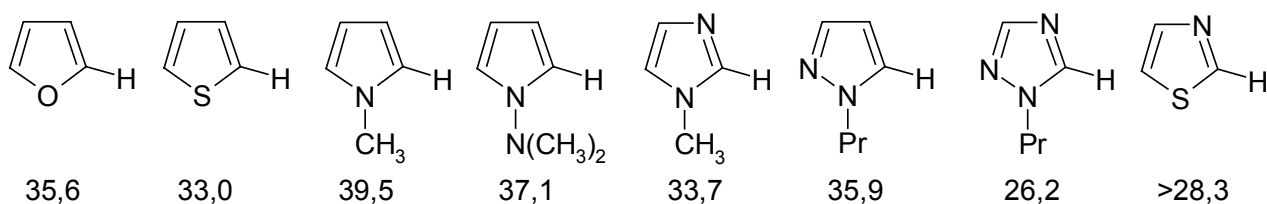


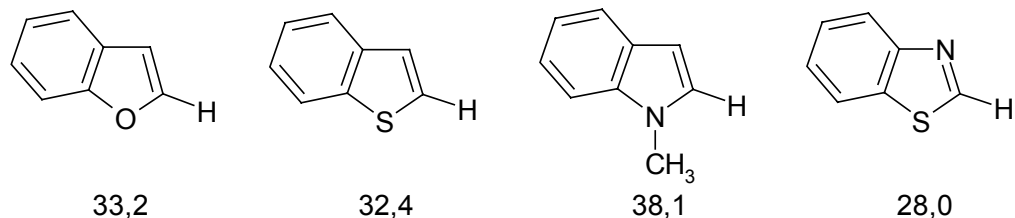
Літіювання п'ятичленних гетероциклічних сполук



Індуктивний вплив гетероатома, що відтягує електронну густину, проявляється у більшому ступені в α -положенні, що дозволяє проводити пряме α -літіювання практично усіх п'ятичленних гетероциклічних сполук. Відносну кислотність α -H-атомів деяких різних гетероциклів подано нижче.

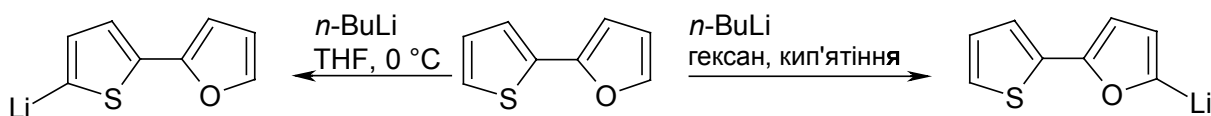
Рівноважні значення pK_a^ для деяких п'ятичленних гетероциклічних сполук при депротонуванні у ТГФ*



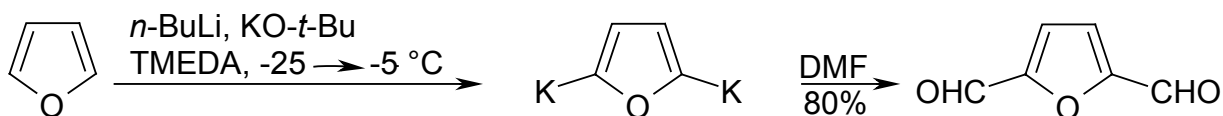


* Вимірювані значення pK_a варіюються у залежності від природи розчинника.

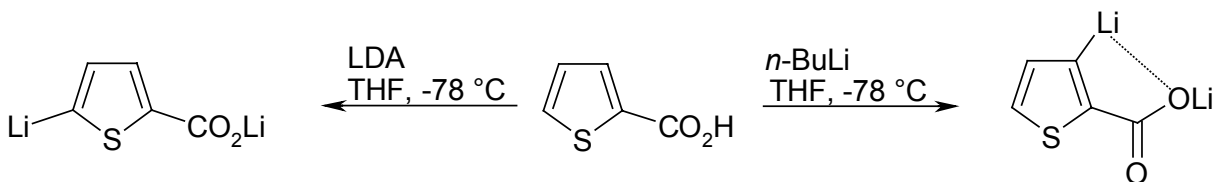
Незважаючи на низьку електронегативність атома сірки і, відповідно, більш слабкий індуктивний ефект, що проявляється цим гетероатомом, тіофени здатні металюватися навіть легше ніж фурани. Наприклад, тіофен депротонується *трет*-бутиллітієм по другому положенню в 25 разів швидше ніж фуран. Це пов'язано з більшою поляризуемістю атома сірки, що сприяє кращому розподіленню негативного заряду в аніоні, хоча участь *d*-орбіталі у стабілізації аніонного центру не дуже суттєва. Напрямок літіювання 2-(2-фурил)тіофену залежить від умов проведення процесу: в неполярних розчинниках літіювання переважно відбувається по фурановому циклу, оскільки літій сильно координований до атома кисню, що призводить до збільшення індуктивного ефекту цього гетероатома.



Використання більш сильної основи може призвести до утворення диметалопохідних.

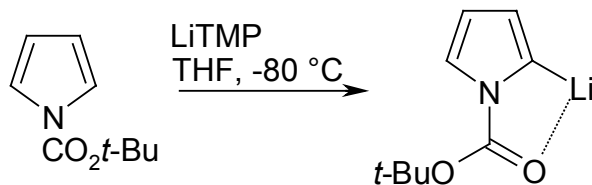


Вплив спрямовуючих груп може порушити властиву п'ятичленним гетероциклічним сполукам α -селективність літіювання, як це показано у поданому нижче прикладі для тіофену, проте використання діізопропіламід у літію дозволяє здійснити процес літіювання за "звичайним" напрямком.

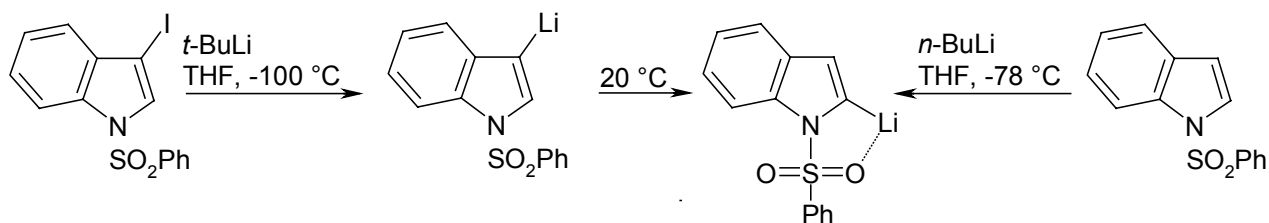


Незаміщений пірол літіюється по атому азоту. 1-Метилпірол та 1-метиліндол літіюються у положення $C_{(2)}$ у більш жорстких умовах, ніж фуран. Введення захисної групи у положення 1 піролу дозволяє отримати α -літієві похідні. Для цієї мети може бути використано

трет-бутилоксикарбонільну групу, перевага якої пов'язана не тільки з її легким видаленням внаслідок гідролізу, але і з її електроноакцепторними властивостями, що підвищує кислотність α -H-атома. Крім того *трет*-бутилоксикарбонільна група сприяє літіюванню за рахунок хелатування.

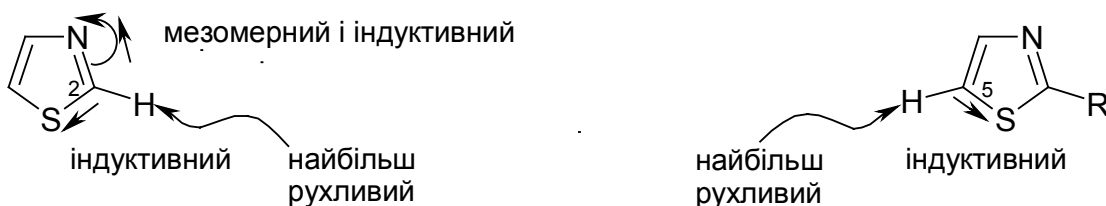


Літіювання бензо[*b*]тіофенів, бензо[*b*]фуранів та індолів, що містять захисну групу в положенні 1, проходить по α -положенню відносно гетероатома. Літіювання у інші положення гетероциклічної системи можливе в результаті реакцій обміну, проте при підвищених температурах такі літієві похідні схильні ізомеризуватися у 2-літійпохідні.



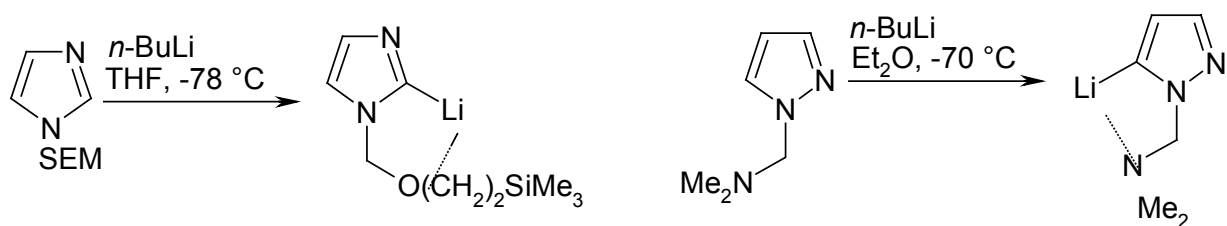
Літіювання по бензольному кільцю може бути досягнуте при реакції обміну навіть без попереднього захисту NH-групи у випадку індолу, тобто з утворенням N,C-ділітійпохідних.

Літіювання 1,3-азолів здійснюється дуже легко по положенню C₍₂₎. Легкість такого металювання обумовлена наявністю двох гетероатомів, що підвищують кислотність атома водню у цьому положенні. "Піридиновий" атом азоту проявляє негативний індуктивний і мезомерний ефекти, а другий гетероатом негативний індуктивний ефект, аналогічний до такого, який проявляється у тіофені, фурані і піролі. При наявності замісника у положенні 2 літіювання 1,3-азолів звичайно відбувається по положенню 5.



При літіюванні імідазолу спочатку необхідне введення захисної групи до атома азоту N₍₁₎. Звичайно використовують групу, яка забезпечує додаткову стабілізацію аніону, що утворюється, і збільшує

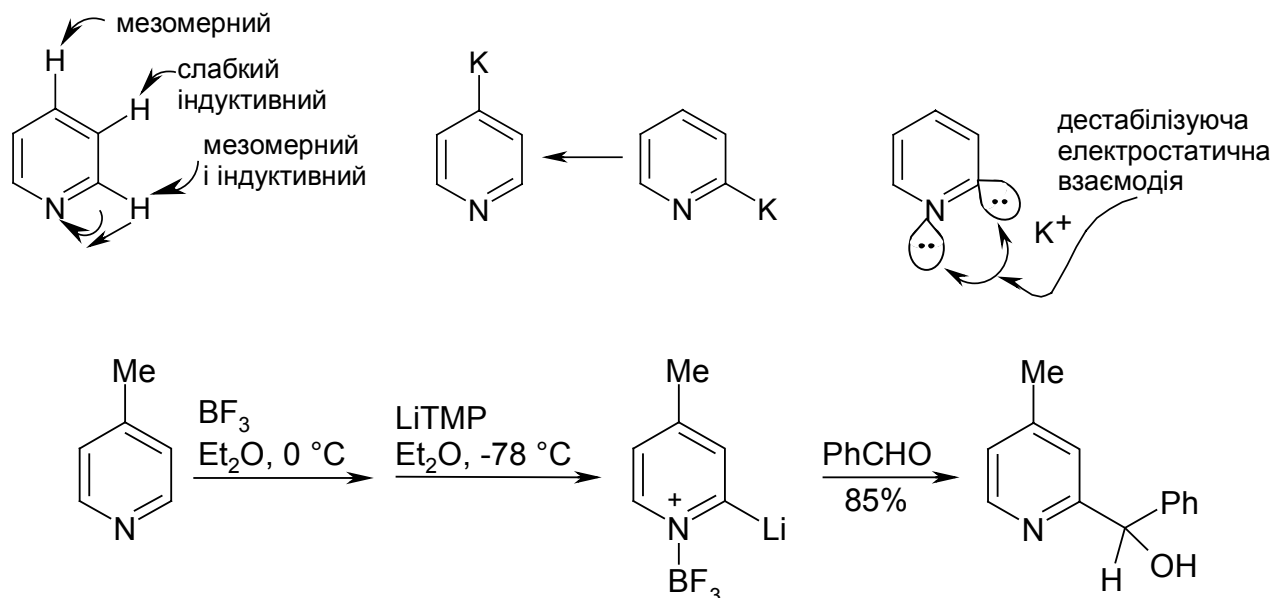
селективність α -літіювання внаслідок координації іону літію; одна з таких груп – триметилсилілетоксиметильна $\text{Me}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2$, SEM.



Суттєво, що піразол, що містить захисну групу біля атома $\text{N}_{(1)}$, літіюється по положенню 5, тобто по положенню, сусідньому з “пірольним” атомом азоту. Такий же напрямок літіювання спостерігається при наявності в положенні $\text{N}_{(1)}$ групи, здатної сприяти металюванню внаслідок хелатування.

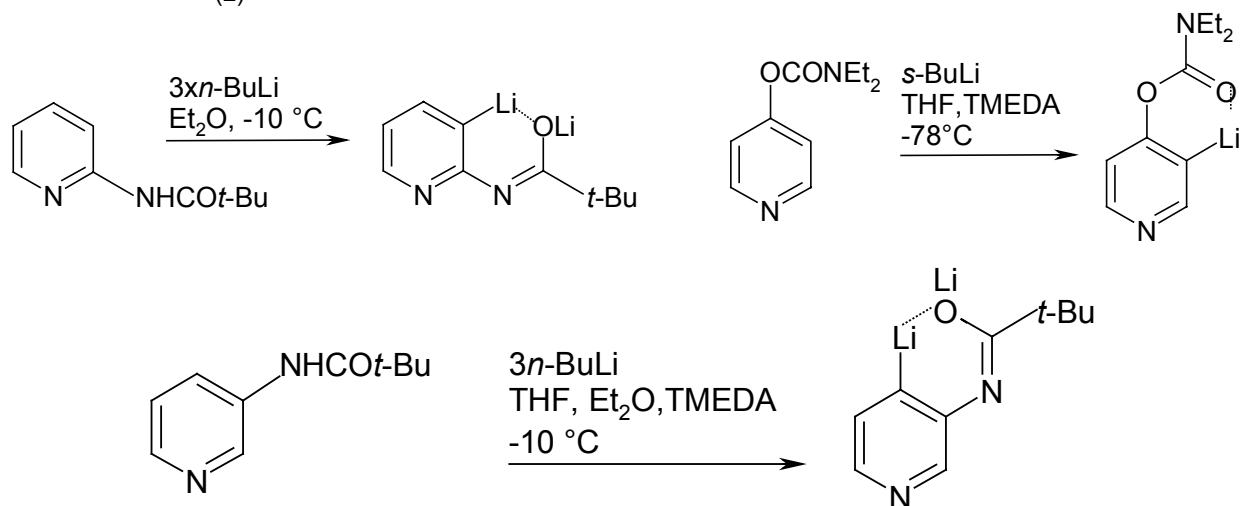
Літіювання шестичленних гетероциклічних сполук

Отримання літіюорганічних похідних шестичленних гетероциклічних сполук, таких як піридини, хіноліни і діазини, ускладнюється тим, що вони дуже схильні до реакцій нуклеофільного приєднання або заміщення при взаємодії з літіюорганічними сполуками. На противагу простому і селективному літіюванню п'ятичленних гетероциклів, літіювання піридину – процес складний і неоднозначний. Проте ефективно металювання піридину можна здійснювати при використанні металюючої системи n -бутиллітій — *трет*-бутилат калію. У відносно неполярних розчинниках (етер/гексан) реалізується кінетично краще металювання по положенню $\text{C}_{(2)}$, у полярних розчинниках (ТГФ/ГМФТА/гексан) і в рівноважних умовах переважно утворюється 4-ізомер. α - і γ -Положення піридину більш електронодефіцитні, ніж β -положення, і, відповідно, атоми водню у перших двох випадках рухливіші і здатні відщеплюватися при дії основ з утворенням відповідних аніонів. Депротонування γ -положення дає більш стабільний аніон; імовірно, це пов'язано з відсутністю взаємного відштовхування між неподіленою парою електронів атома азоту і копланарною їй “аніонною” орбіталлю α -аніону. У неполярних розчинниках сильна координація катіону металу з неподіленою парою електронів атома азоту сприяє зменшенню такої небажаної взаємодії, і, таким чином, збільшує стабільність α -аніону. Селективне літіювання піридину по положенню 2 можливе при попередньому зв'язуванні неподіленої пари електронів у результаті комплексоутворення з трифторидом бору. Такі спостереження узгоджуються з результатами більш ранніх досліджень, що виявили велику швидкість літіювання N-оксидів піридину і їх четвертинних солей по α -положенню у результаті обміну.

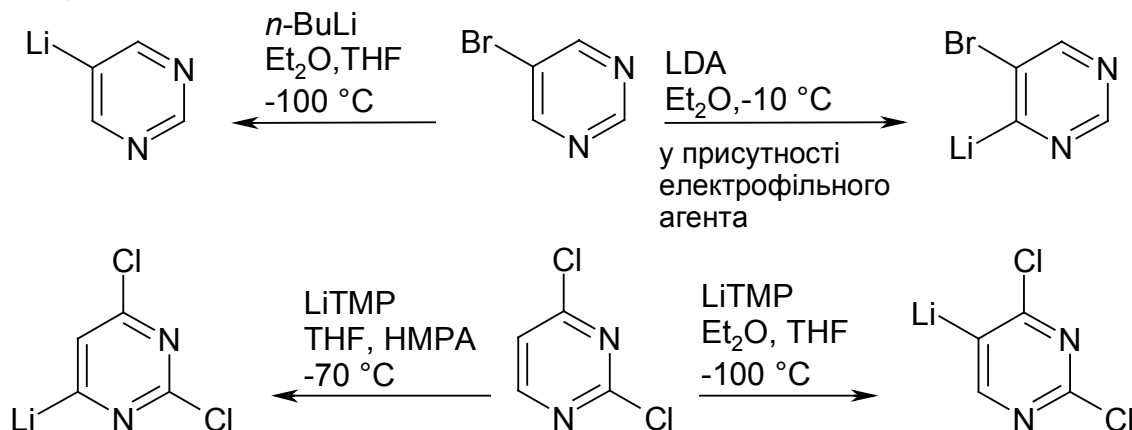


Ізомерно чисті літієві похідні піридину можна отримати у результаті реакцій обміну. Для успішного літіювання 3-бромпіридину необхідно проводити реакцію при низькій температурі, що дозволяє уникнути можливих процесів нуклеофільного приєднання. Бромпіколіни також можуть бути перетворені у результаті реакції обміну у відповідні літієві похідні без депротонування метильної групи.

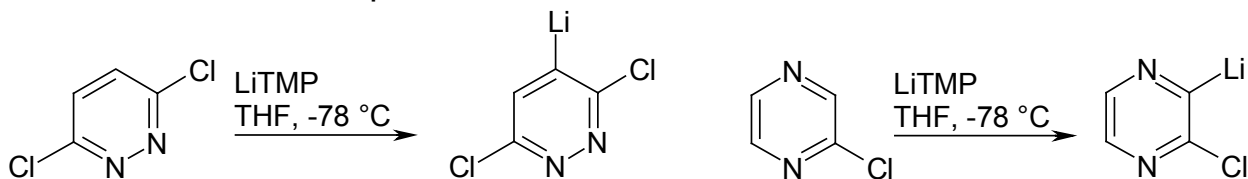
Літіювання похідних піридину, що містять *орто*-орієнтуючі групи, внаслідок як індуктивного впливу, так і хелатування, не ускладнюється процесами нуклеофільного приєднання. У тому випадку, коли такі групи присутні у положенні 2 або 4, утворюються β -похідні, а у тому випадку, якщо така група розміщена у положенні $C_{(3)}$, утворюються γ -літієві похідні. Такі закономірності справедливі для хлор- і фторпіридинів, 3-метоксиметокси-, 3-півалоїламіно-, 3-триметилсилілетоксиметокси- і 3-*трет*-бутиламіносультоніліпіридинів, а також для похідних піридину, що містять 3-діетиламінокарбонілокси- або 3-діетиламінотіокарбонілоксигрупи, і адуктів, що утворюються із 3-формілпіридину і $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)\text{NMeLi}$. 3-Етоксипіридин металюється по положенню $C_{(2)}$.



Металювання хінолінів відбувається аналогічно металюванню піридинів, проте у цьому випадку виникає ймовірність нуклеофільного приєднання. Проблема, пов'язана з нуклеофільним приєднанням, стає досить суттєвою у випадку діазинів; проте, літієві похідні піримідину можна отримати у результаті як депротонування, так і реакції обміну галогену при проведенні реакції за низької температури (близько -100°C). Присутність об'ємних донорних замісників у положенні 2 і/або 4 дещо стабілізує літієві похідні піримідинів.



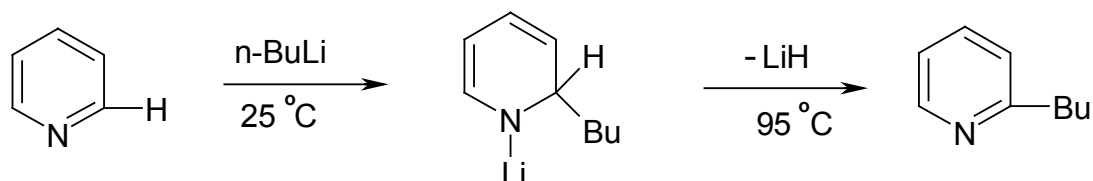
Металювання піразинів і піридазинів відбувається у відповідності до вищезазначених принципів.



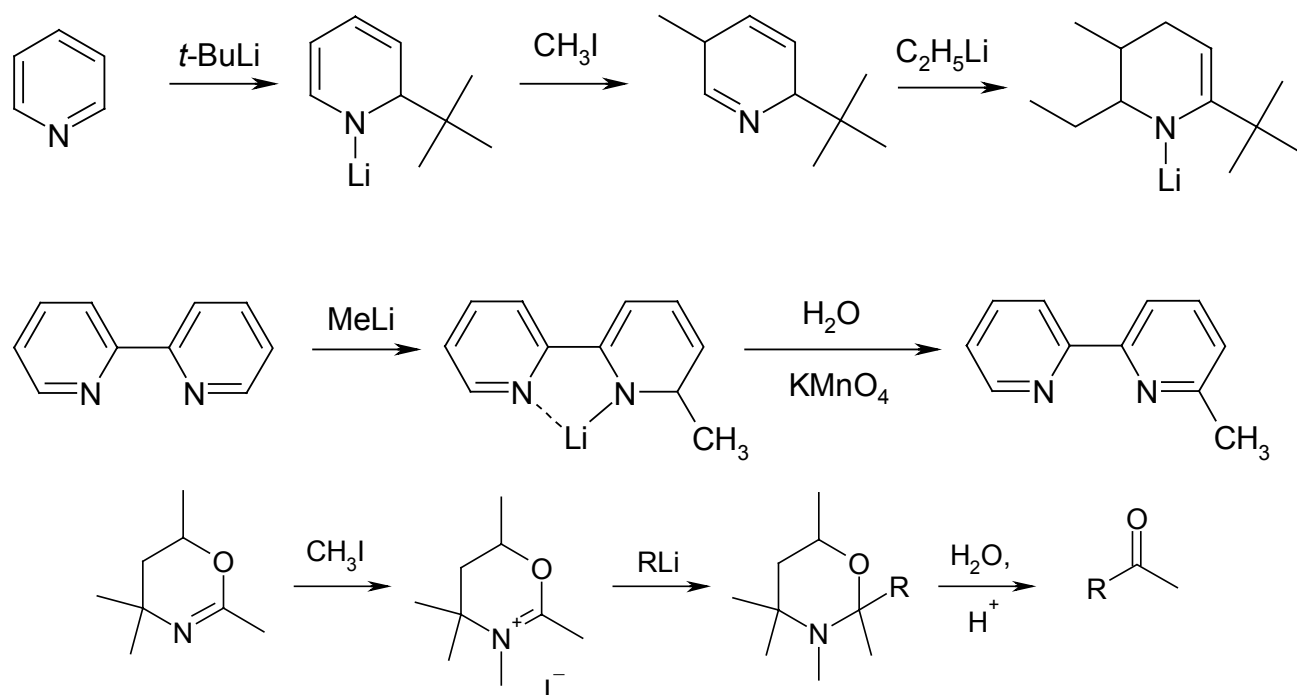
Побічні процеси при літіюванні гетероциклічних сполук

Реакції приєднання

У ряді азинів і, особливо їх бензоаналогів, приєднання алкіллітієвих реагентів веде до утворення дуже стабільних аддуктів. Це закономірно, оскільки обидві групи, які можуть відщеплюватись як аніони, а саме водень і алкіл, мають дуже низьку стабільність. Гідрид-іон відходить легше ніж алкіл-аніон. Наприклад, *n*-бутиллітій і піридин утворюють кристалічний аддукт, з якого при високій температурі відщеплюється гідрид літію.



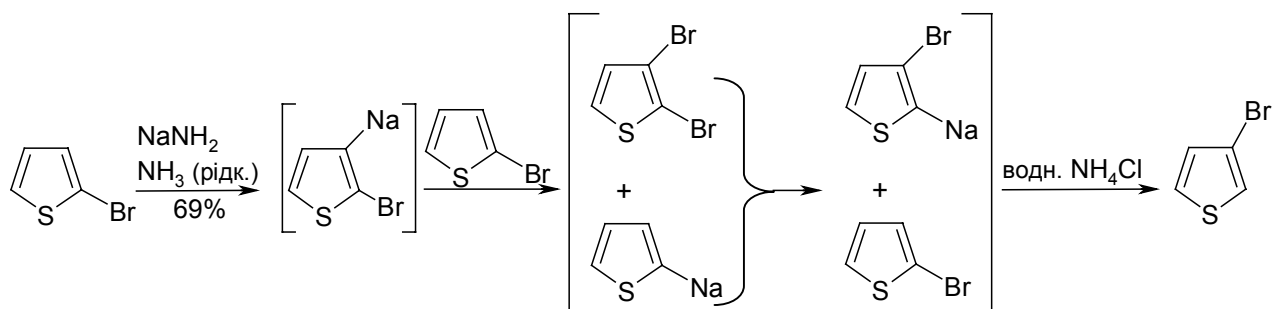
Така властивість π -дефіцитних гетероциклів хоч і перешкоджає прямому металюванню, може бути синтетично дуже корисною, оскільки відкриває зручний шлях до алкільованих похідних. Наступні схеми демонструють деякі синтетичні можливості.



Приєднання метиллітію до 2,2-дипіридилу дає продукт, в якому літій хелатований іншим піридиновим циклом, відповідно електронна густина зміщується до літію. Проте така активація до наступного нуклеофільного приєднання нівелюється різким зменшенням електронноакцепторних властивостей дигідропіридинового залишку, порівняно з вихідним ароматичним. Це дозволяє селективно вводити тільки одну алкільну групу.

“Танець галогену“

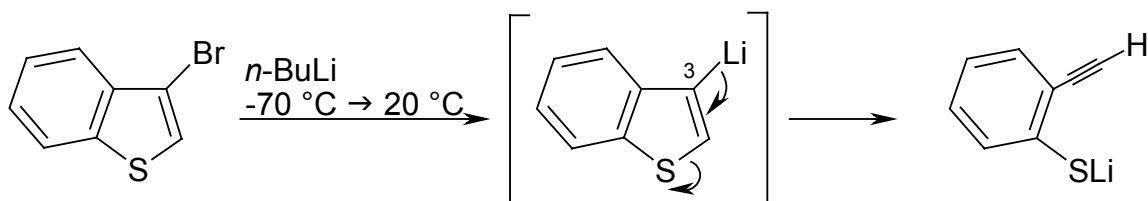
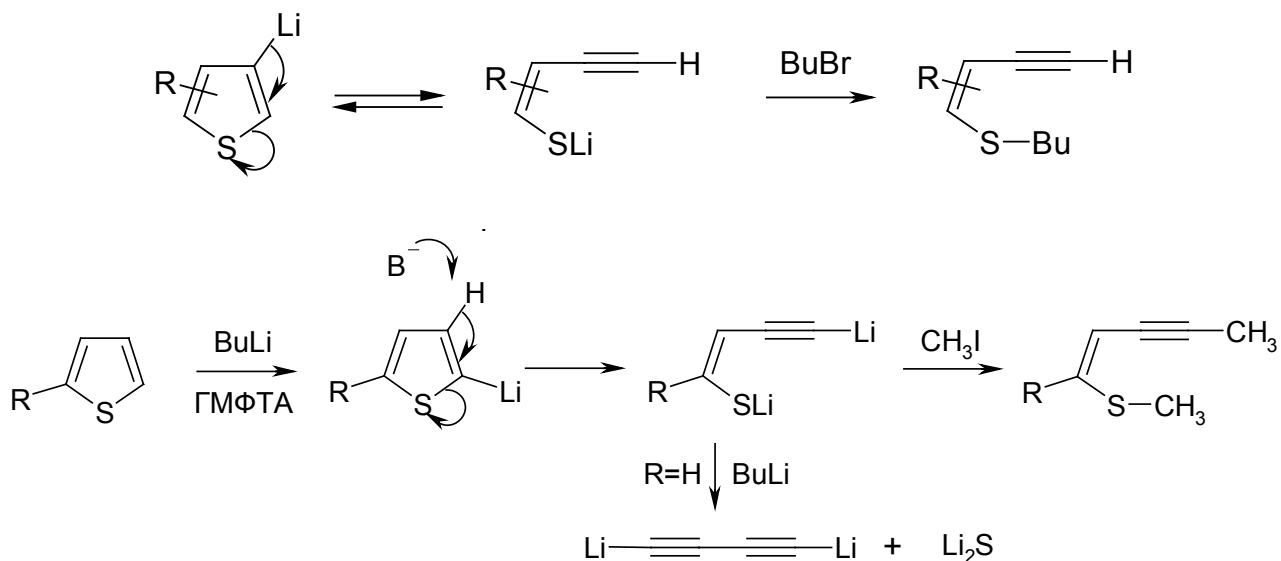
При металюванні деяких галогенованих гетероциклічних сполук основними реагентами іноді утворюються продукти де атом галогену змінює своє початкове положення. Як приклад цього явища, яке, до речі, знайшло практичне застосування, можна навести перетворення 2-бромтіофену в 3-бромтіофен при взаємодії з амідом натрію в аміаку. Результат такого перетворення визначається положенням рівноваги, що залежить від стабільності кінцевого аніону: система спрямована до такого аніону, де заряд локалізований на атомі вуглецю, розміщеному у α -положенні до гетероатома і до атома вуглецю що зв'язаний з галогеном.



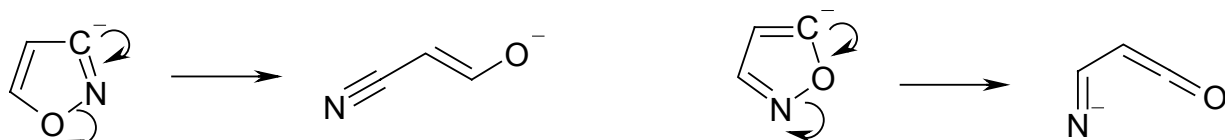
Це явище в літературі отримало назву “танець галогену”.

Фрагментація металюваних гетероциклів

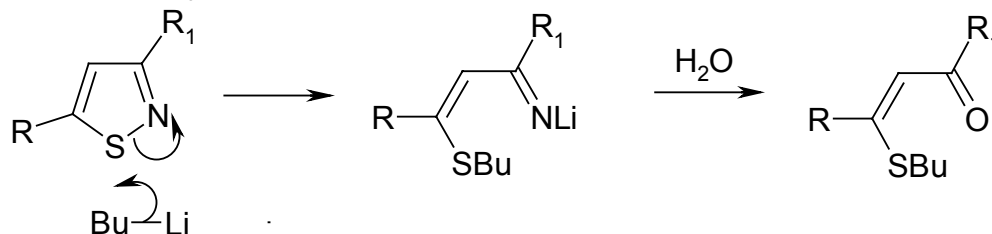
При літіюванні п'ятичленних гетероциклічних систем та їх бензоаналогів по β -положенню можливе розкриття гетероциклу при підвищенні температури, гетероатом у цьому випадку виступає у ролі відхідної групи. Так похідні 3-тієніллітію в киплячому ефірі оборотно розкривають цикл з утворенням меркаптовінілацетиленів, що реагують з присутнім у реакційній суміші бутилбромідом чи іншим нуклеофілом (бутилбромід утворюється в результаті обмінного літіювання між бутиллітієм та 3-бромтіофеном). Цікаво, що навіть похідні 2-тієніллітію при дії сильноосновних реагентів можуть вступати в аналогічне перетворення.



У випадку ізооксазолу депротонування як по третьому, так і по п'ятому положенню, веде до розриву зв'язку N-O.

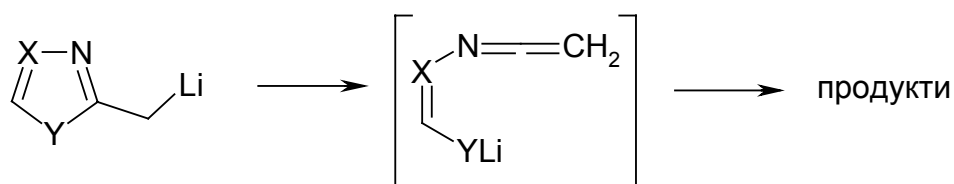


3,5-Диметилізооксазол з високим виходом літіюється з утворенням стабільної 5-літійметильної похідної. 3-Метил- і 3,5-диметилізотіазол розкривають цикл за іншим механізмом. Молекула бутиллітію нуклеофільно атакує атом сірки.



Проте 5-літійпохідні ізотіазолу є стабільними сполуками, 3-літійпохідні – розкриваються аналогічно ізооксазолам.

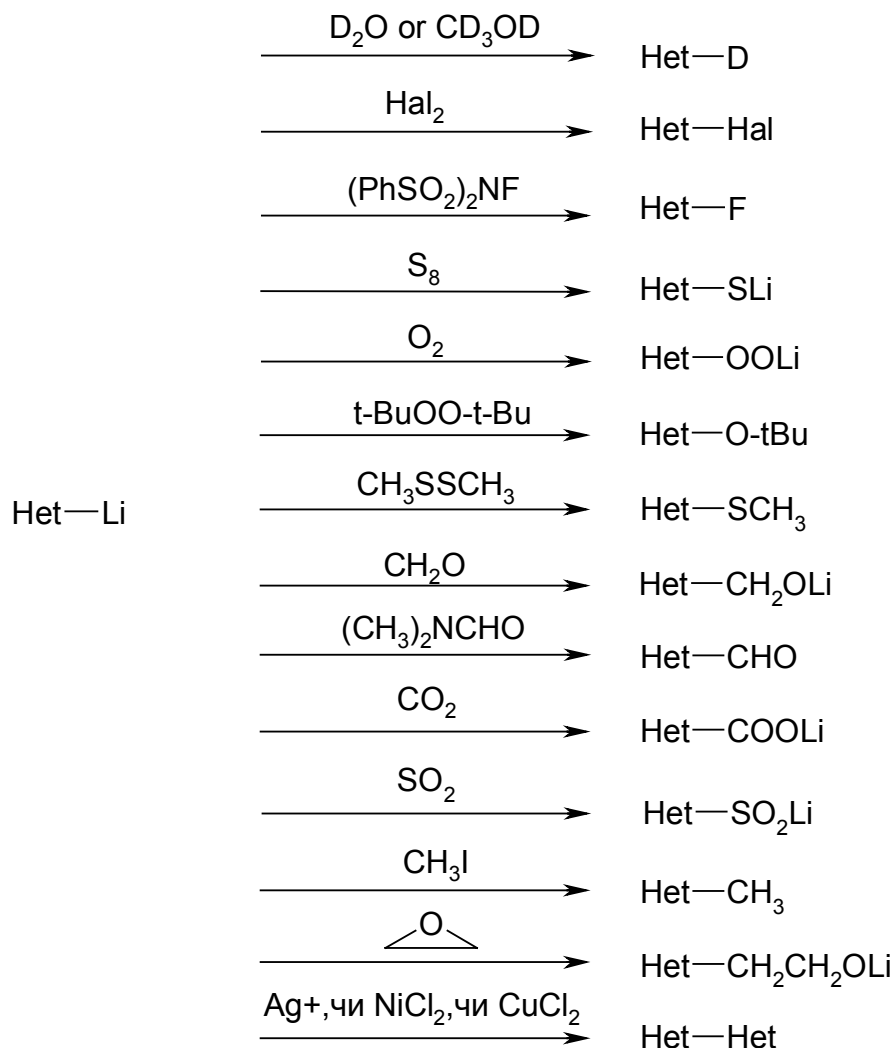
В деяких випадках розкриття гетероциклу може відбуватися при літіюванні у бічний ланцюг. Так 2-літійметильні похідні тiazолів, 1,3,4-тіадіазолів та 1,3,4-оксадіазолів легко розкриваються згідно наступній схемі:



Реакції літіюваних гетероциклів

На наступній схемі наведені деякі типові реакції літійорганічних сполук. При проведенні прямого літіювання завжди виникають питання чи пішла і чи повністю пройшла реакція, і чи не відбулося якихось побічних процесів. Перша реакція часто застосовується для вивчення прямого літіювання органічних субстратів. За допомогою хромато-мас-спектрометричного вивчення проб реакційної суміші, оброблених важкою водою, вдається відповісти майже на всі ці питання, оскільки час утримання вихідної і дейтерованої сполуки практично однаковий. Відсутність відповідного піку свідчить про інші хімічні перетворення. Із мас-спектру видно співвідношення вихідної і дейтерованої сполук. Так провівши серію дослідів, змінюючи умови реакції: температуру, розчинник, чи літіюючий реагент визначають оптимальні умови металювання.

Наступні дві реакції ілюструють синтез гетарилгалогенідів. У деяких випадках ці перетворення практично дуже важливі, а інколи унікальні. Синтезувати 2-фтортіофен чи 2-фторфуран вдається саме дією електрофільних фторуєчих реагентів на металювані гетероцикли. Далі на схемі наведені деякі типові реакції літійорганічних сполук.

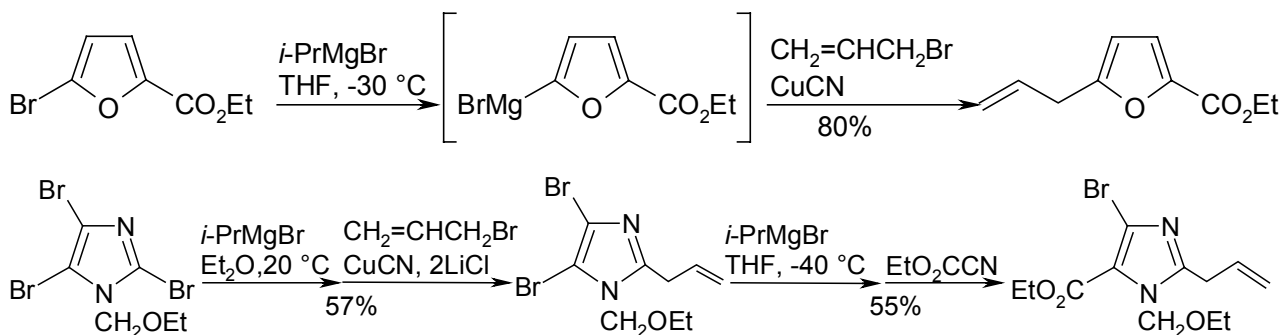


Остання реакція – окиснювальне здвоєння карбаніону – веде до утворення бісгетарилів. Так, наприклад, 2-літійпохідна N-метилпіролу при дії хлориду нікелю(II) утворює (з гарним виходом) N,N'-диметил-2,2'-біпірол, а при обробці 2-літійфурану хлоридом міді(II) утворюється 2,2'-біфуран. Синтез деяких бор-, кремній-, олово- і цинкорганічних сполук наведено нижче.

Магнійорганічні похідні

Реактиви Гріньяра надзвичайно широко використовуються у хімії карбоциклічних ароматичних сполук, проте пряме отримання гетероциклічних реактивів Гріньяра стандартним методом – взаємодією магнію з галогенпохідними – часто утруднене, особливо у випадку гетероциклічних сполук, що містять атом азоту. Проте реакція обміну галогену у йод- і бромпохідних гетероциклічних сполук з алкільними реактивами Гріньяра (переважно використовуються ізопропілмагнійгалогеніди або діізопропілмагній) дозволяє отримати магнієві похідні широкого кола гетероциклічних сполук. Одержання гетероциклічних реактивів Гріньяра цим способом використовувалося

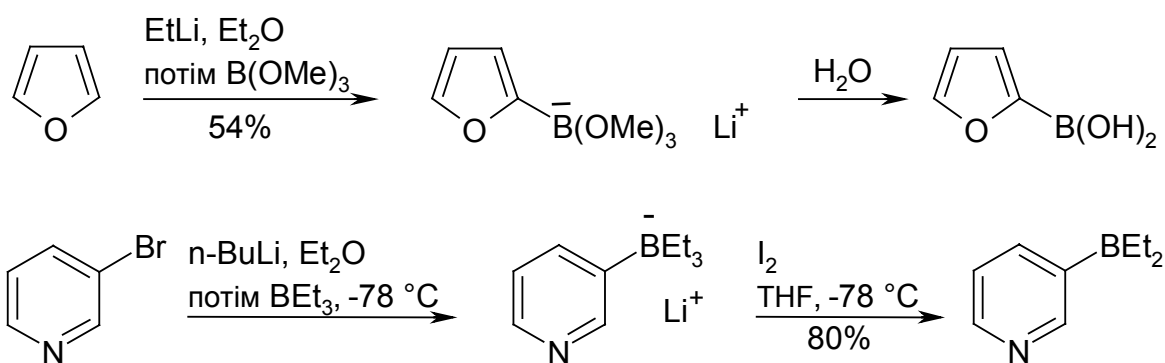
навіть у твердофазному синтезі. Сульфоксиди піридинового ряду також вступають у реакції обміну з утворенням піридинових реактивів Гріньяра. Реакційна здатність гетероциклічних реактивів Гріньяра може бути менша ніж магнійорганічних похідних ряду бензолу, проте вони вступають у реакції з багатьма електрофільними реагентами, хоча у деяких випадках необхідна наявність каталізаторів (солей міді).

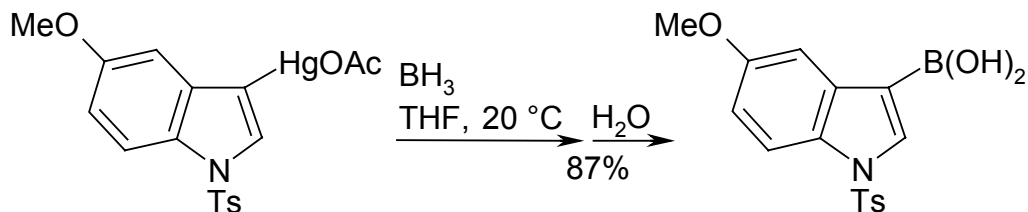
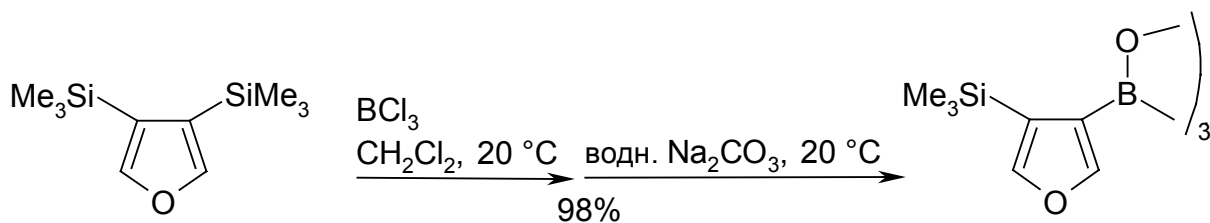


Бор-, кремній- і оловоорганічні реагенти

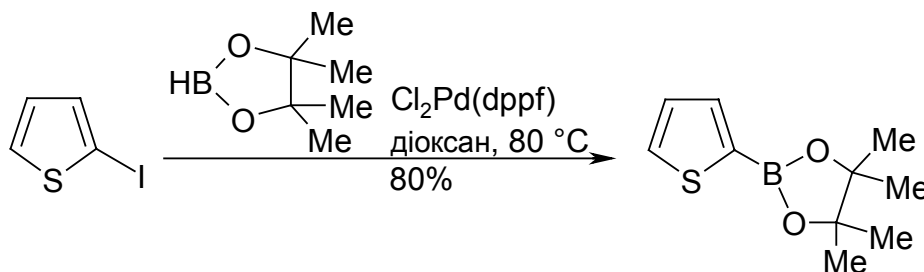
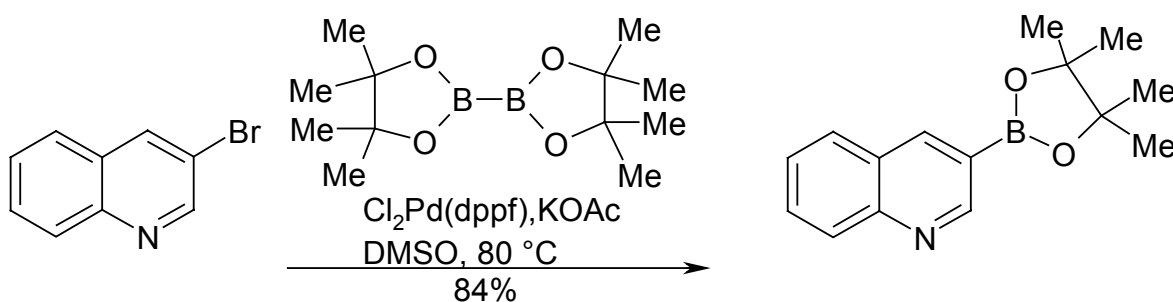
Попередження: хоча оловоорганічні похідні надзвичайно корисні в органічному синтезі, багато з них досить токсичні і працювати з ними необхідно з обережністю. Похідні триметилстанану є особливо високотоксичними, тому кожний раз, коли це можливо, їх слід замінювати на трибутильні аналоги, які, хоча і менш активні, але є не такими токсичними.

Найбільш загальні методи синтезу гетероциклічних силанів, стананів і боронових кислот пов'язані із взаємодією гетариллітійових сполук з хлорсиланами, хлорстананами і естерами борної кислоти, відповідно. 3-Діетилборилпіридин отримано реакцією піридиллітію з триетилбораном з наступним відщепленням етильної групи під дією йоду. Цей метод є непридатним для синтезу аналогічних похідних електроннадлишкових гетероциклічних систем, таких як фуран, оскільки у таких випадках переважно відщеплюється гетероциклічний фрагмент, а не етильна група. У деяких специфічних випадках для синтезу таких похідних гетероциклічних сполук можуть бути використані реакції переметалювання.

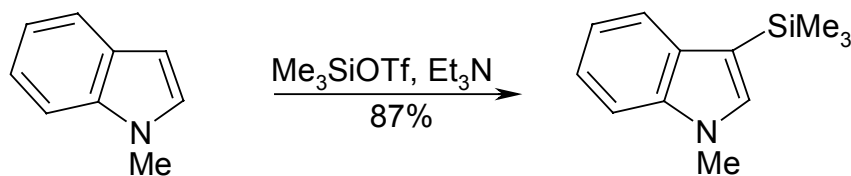




Естери гетарилборонових кислот також можна отримати паладій-каталізованим борилюванням гетарилгалогенідів.

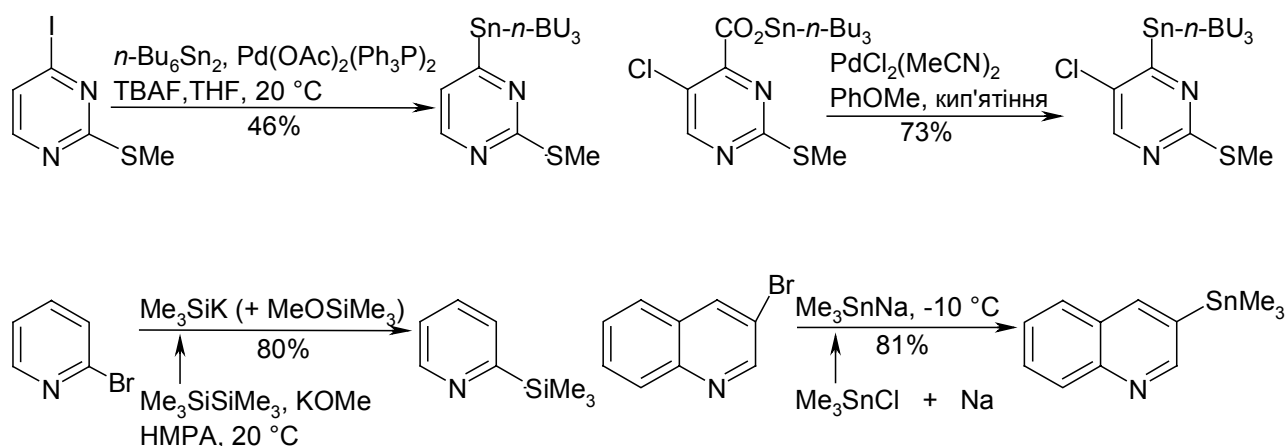


Для отримання силільних похідних піролів і індолів можна використовувати реакції електрофільного заміщення.

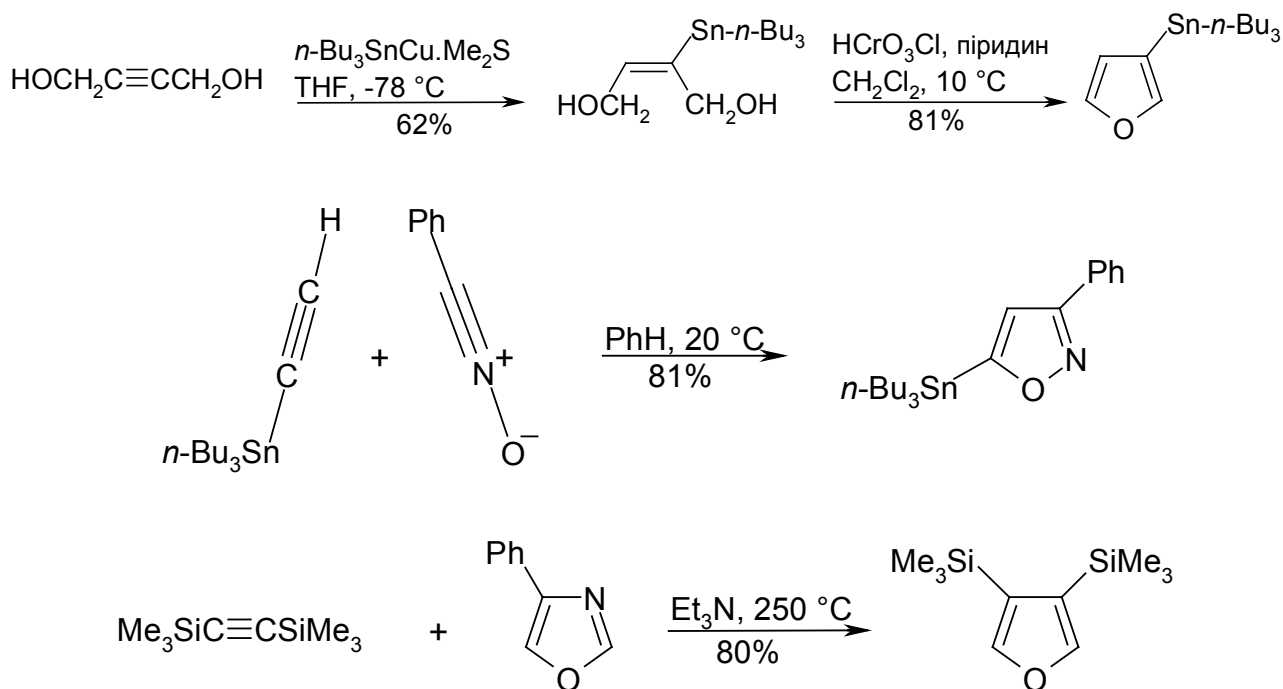


Синтетично корисний метод отримання стананів полягає у каталізованому паладієм декарбоксилюванні станнилових естерів або сполученні гетарилгалогенідів з гексаалкілдистаннанами. Останній варіант вимагає проведення реакції у значно жорсткіших умовах. Триалкілстаннильні і триалкілсилільні аніони є достатньо

реакційноздатними і заміщують атом галогену без використання каталізаторів.

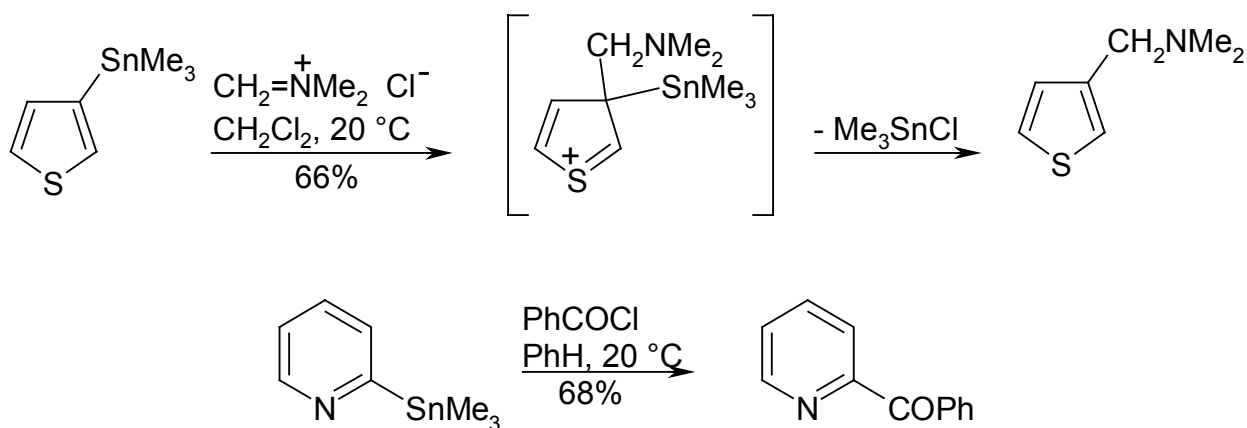


Зв'язки вуглець-кремній, вуглець-бор і вуглець-олово є настільки стабільними, що багато перетворень вдається здійснити не зачіпаючи таких замісників. Нижче подано ряд прикладів подібних перетворень:

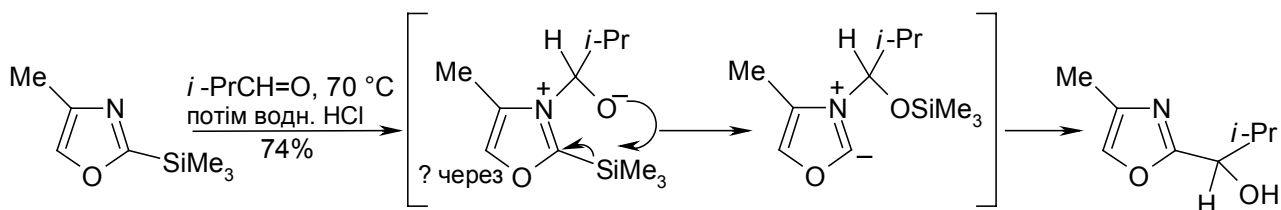


Гетероароматичні бор-, кремній- і оловоорганічні сполуки виявляють реакційну здатність, аналогічну до похідних ароматичних сполук. Вони широко застосовуються у різних синтетичних перетвореннях. На противагу літєвим похідним, такі елементоорганічні гетероароматичні сполуки є достатньо стійкими до дії повітря і води. Вони вступають у широке коло селективних реакцій у відносно м'яких умовах. Гетарилборонові кислоти і станнани дістали широке застосування як металоорганічні компоненти у реакціях сполучення, що каталізуються паладієм.

Для усіх металоорганічних сполук характерні реакції електрофільного *inco*-заміщення. Такі процеси особливо ефективно вивчалися на прикладі арилсиланів і арилстаннанів. *inco*-Заміщення відбувається через стадії приєднання електрофілу – елімінування елементоорганічного замісника, за механізмом аналогічним до простих реакцій електрофільного заміщення. Суттєва відмінність полягає у тому, що швидкість таких процесів значно вища, ніж швидкість електрофільного заміщення водню. Гетероциклічні аналоги таких елементоорганічних похідних також вступають у реакції *inco*-заміщення, і у випадку електрононадлишкових систем, ймовірно, зберігається такий же механізм.

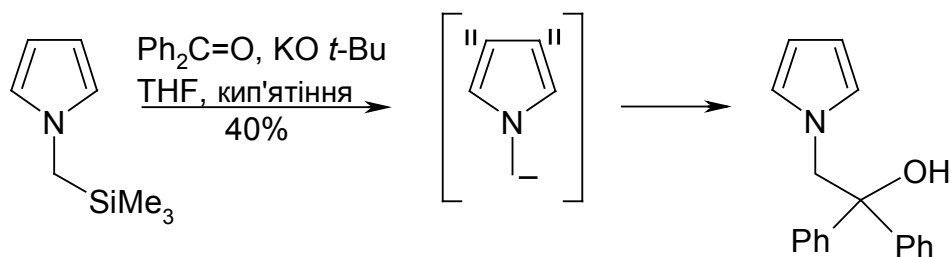
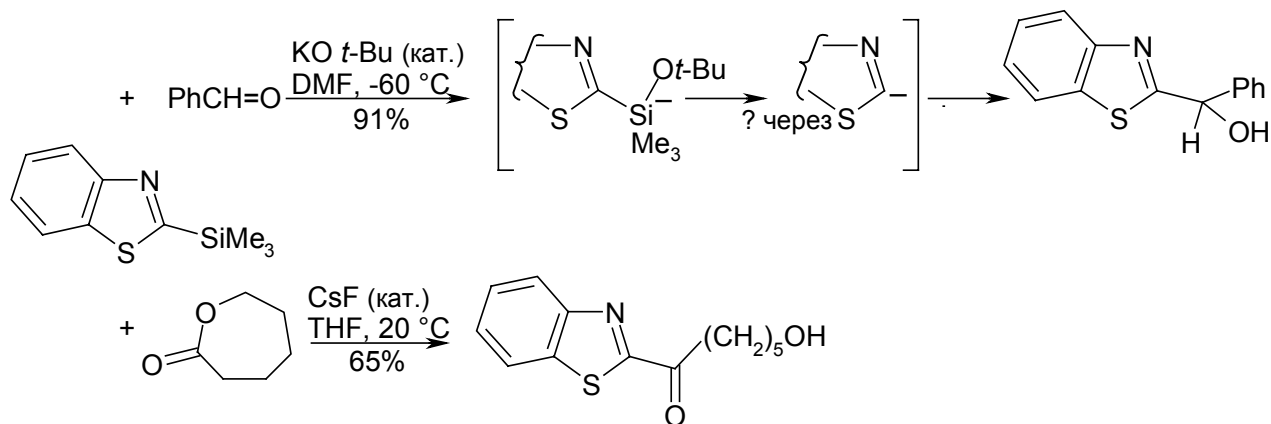


Практичне застосування дістали гетероциклічні похідні, що містять імінний фрагмент і кремній(олово)органічний замісник, розміщений безпосередньо при імінному атомі вуглецю. Такі сполуки важко піддаються електрофільній атаці, тому механізм взаємодії з електрофільними реагентами може включати координацію реагенту до атома азоту. Наприклад, 2-триметилстаннілпіридин легко взаємодіє з хлорангідрідами кислот, проте відповідний 3-ізомер в аналогічних умовах інертний. 3- і 4-Триметилстаннілпіридини можуть бути залучені до такої взаємодії при використанні паладієвого каталізатору, але у таких випадках реалізується інший механізм і реакція проходить за інших умов. На поданому нижче прикладі перетворення кремнієвого похідного оксазолу показано початкову взаємодію електрофільного реагенту з атомом азоту циклу.

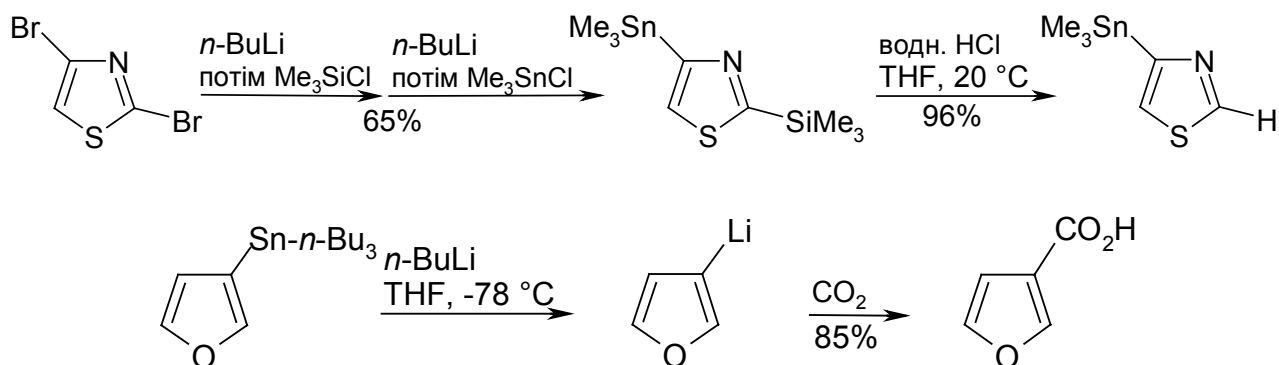


Силани також схильні до реакцій з електрофільними реагентами при каталізі фторид- або метокси-іонами. У цьому випадку *in situ* утворюється комплекс, який у подальшому реагує аналогічно до

карбаніону, проте реакція у цілому проходить у значно більш м'яких умовах, ніж перетворення за участю літієвих похідних. Такий процес можна використати навіть для генерування еквіваленту $\text{HetCH}_2\text{-аніону}$ п'ятичленних азотвмісних гетероциклічних сполук.

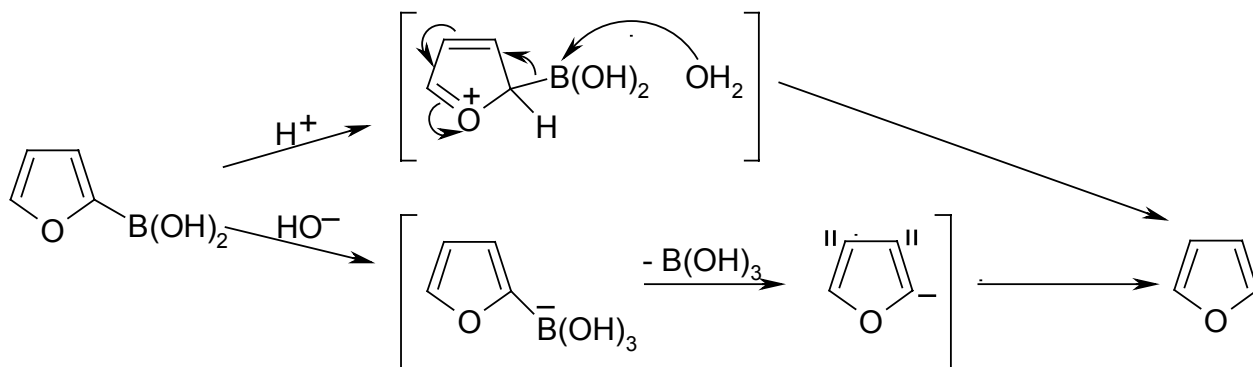


Силільні групи можна також використати як захисні для рухливих атомів водню, зв'язаних з атомом вуглецю. У подальшому такі групи легко видаляються при дії фторид-іону або кислот. Станнани також можна використати для регіоселективного отримання гетариллітієвих сполук у результаті взаємодії з алкіллітієвими реагентами.

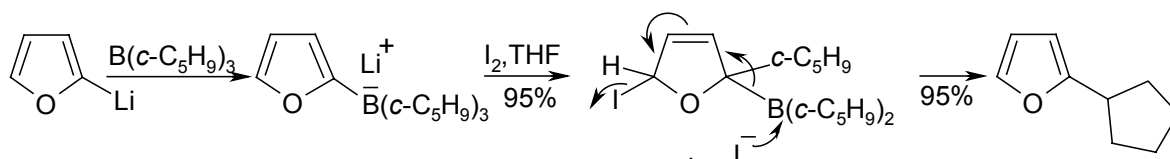


Аарилборонові кислоти дуже легко вступають у реакції *inco*-заміщення з різними електрофільними агентами. Такі процеси набули широкого синтетичного використання. Зв'язок вуглець-бор може бути розщеплений під дією як кислот, так і основ, і легкість такого розщеплення залежить від стабільності відповідного аніону або від легкості протонування циклу, відповідно. У тому випадку, коли можлива

стабілізація аніону, як, наприклад, при розщепленні фурилборонових кислот, що містять електроноакцепторну групу, реакції деборування, що каталізуються основами, є небажаними побічними процесами. Імідазоліл-, оксазоліл-2-боронові кислоти до цих пір не вдалося виділити, імовірно, внаслідок їх здатності до легкого деборування.



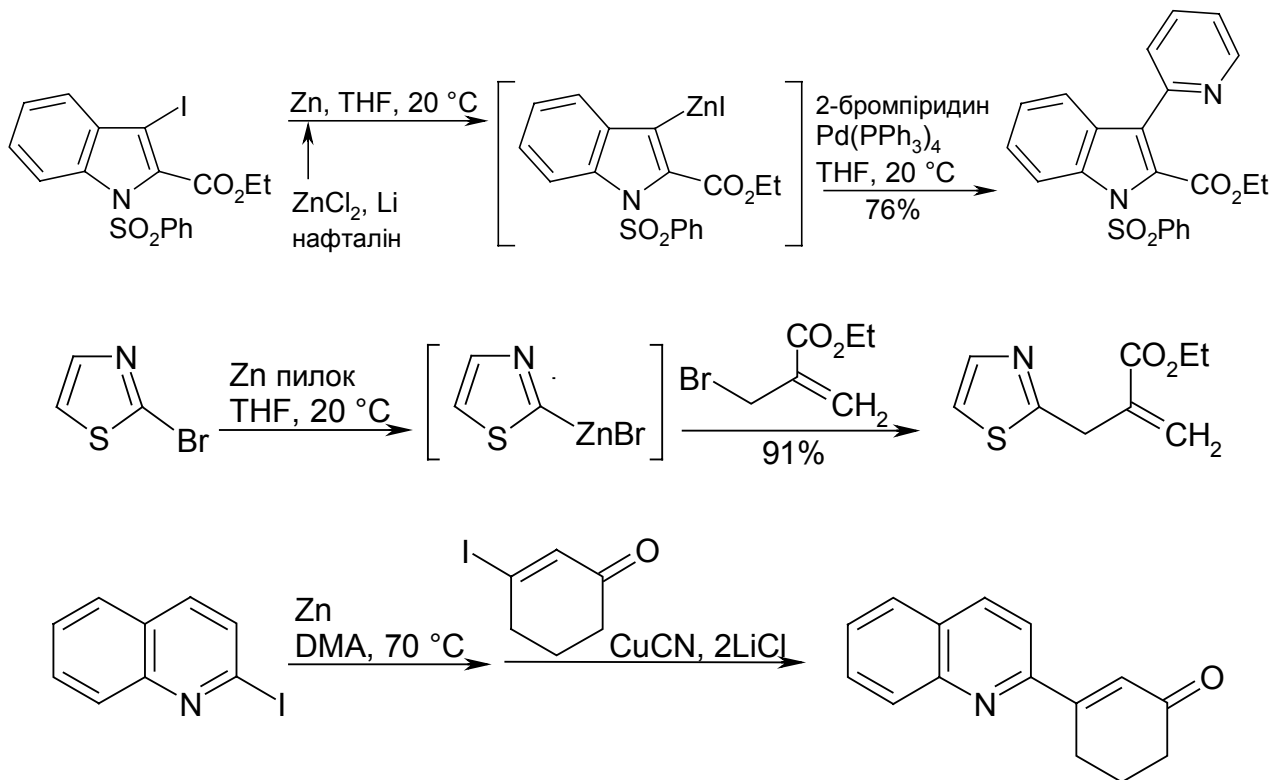
При взаємодії 2-фуриллітію з триалкілборанами отримують борати, подальша обробка яких галогенами є прекрасним методом введення алкільних груп у α -положення фурану.



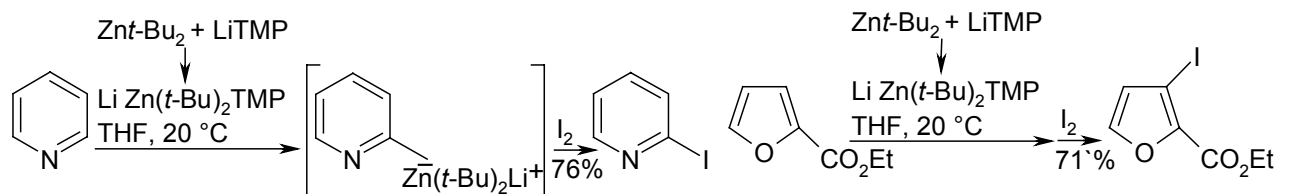
Цинкорганічні похідні

Гетарилцинкові похідні дістали широке застосування у каталізованих паладієм реакціях сполучення, оскільки у випадку використання таких металоорганічних сполук численні функціональні групи залишаються незмінними. Цинкорганічні сполуки можна отримати реакцією обміну між галогенідами цинку і гетариллітієвими сполуками, проте такий метод отримання органічних сполук цинку значно обмежує можливість їх використання. Інший ефективний підхід до синтезу таких сполук пов'язаний із взаємодією галогенпохідних гетероциклічних ароматичних сполук з активованим цинком (цинк Ріке*) або комерційно доступним цинковим пилком. Цей підхід застосовується як до π -надлишкових, так і до π -дефіцитних гетероциклічних систем.

* Отримання активованих металів за методом Ріке полягає у відновленні галогенідів відповідних металів літієм у присутності каталітичної кількості нафталіну як переносника електронів.

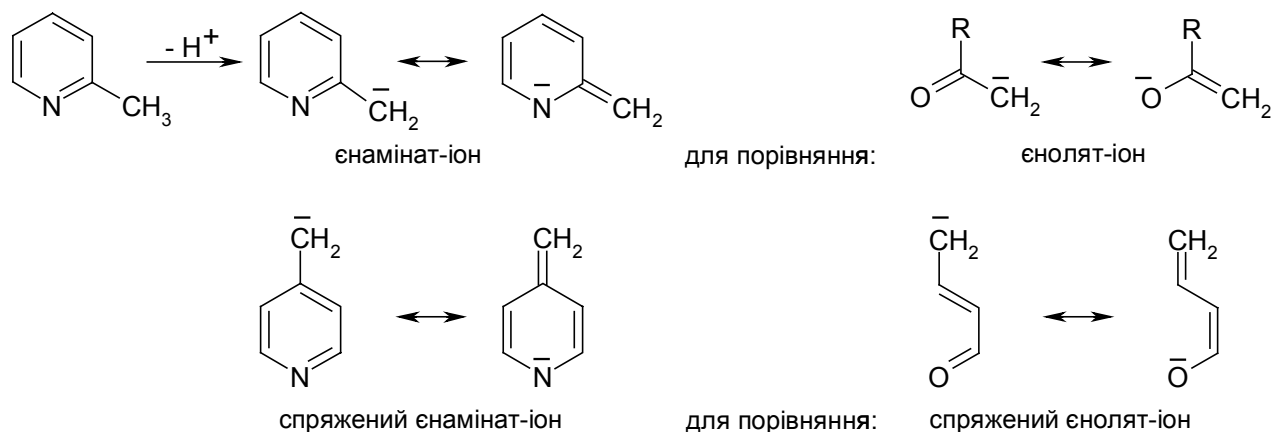


Пряме металювання може бути здійснено при використанні тетраметилпіперидилцинкатів. Утворені гетероарилцинкати можуть взаємодіяти з йодом чи бензальдегідом.

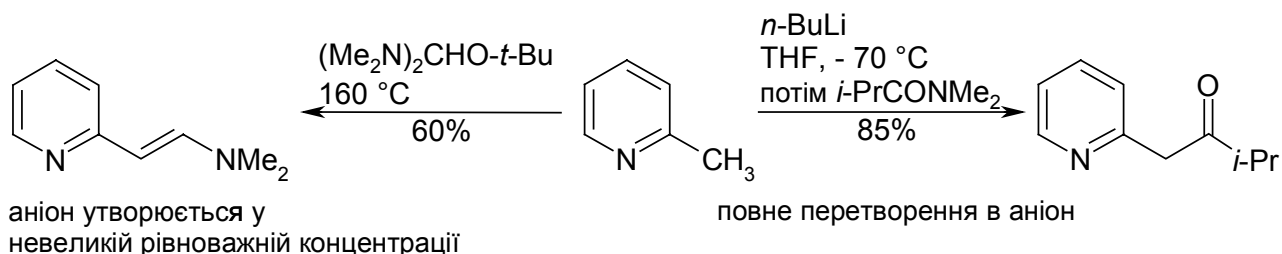


Металювання бічного ланцюга шестичленних гетероциклічних сполук (“латеральне металювання”)

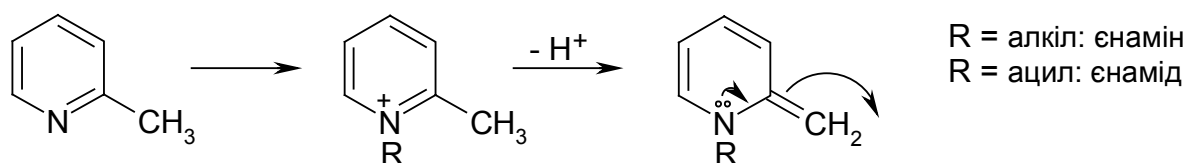
Карбаніони, що утворюються при депротонуванні алкільних груп, безпосередньо зв'язаних з гетероциклічним фрагментом, стабілізовані спряженням з ароматичним циклом. Найстабільніші аніони утворюються при депротонуванні алкільних груп, розташованих у α - і γ -положеннях відносно фрагменту C=N, наприклад, у положеннях 2, 4 і 6 піридинового циклу. Стабілізація таких аніонів здійснюється таким же шляхом, що і стабілізація енолят-іонів. У подальшому термін “енамінатний іон” використовуватиметься для позначення азотвмісних аніонів, аналогічних енолят-аніонам.



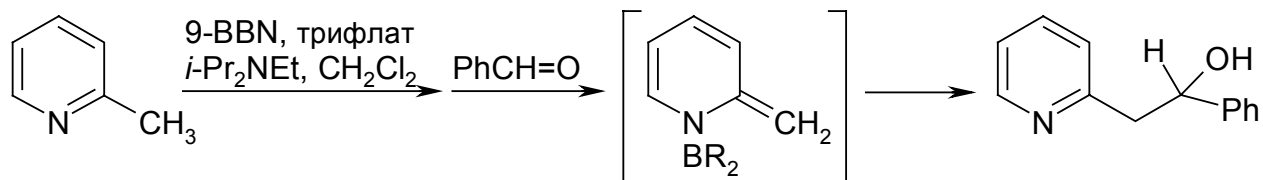
Наведемо кількісні показники здатності до депротонування деяких метильних похідних ароматичних гетероциклічних сполук: 2-метилпіридин (pK_a 34), 3-метилпіридин (pK_a 37,7), 4-метилпіридин (pK_a 32,2), 4-метилхінолін (pK_a 27,5). Корисно порівняти ці значення із значеннями pK_a кетонів (19-20 для α -депротонування) і толуолу (~ 40). Таким чином, для кількісного перетворення метилпіридинів у відповідні аніони у результаті латерального депротонування необхідні сильні основи. Проте висока стабілізація, можлива для таких аніонів, дозволяє застосовувати слабкі основи для генерування цих аніонів у невеликій рівноважній концентрації і проводити реакції за їх участю у таких умовах. Можливо, що депротонування бічного ланцюга у цьому випадку сприяє координація до атома азоту або утворення водневих зв'язків за участю піридинового атома азоту.



Альтернативний спосіб здійснення перетворень по бічному ланцюгу пов'язаний з попереднім електрофільним приєднанням до атома азоту, внаслідок чого кислотність протонів бічного ланцюга додатково підвищується і депротонування такого адукту веде до енамінів, або до енамідів, що виявляють властивості нуклеофілів.

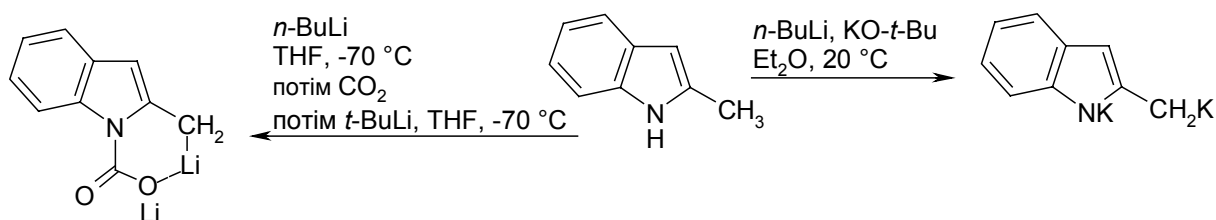


Прикладом використання такого принципу є утворення N-діалкілборильних похідних піридину.

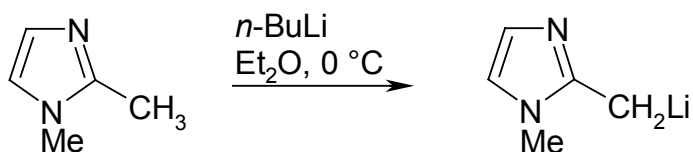


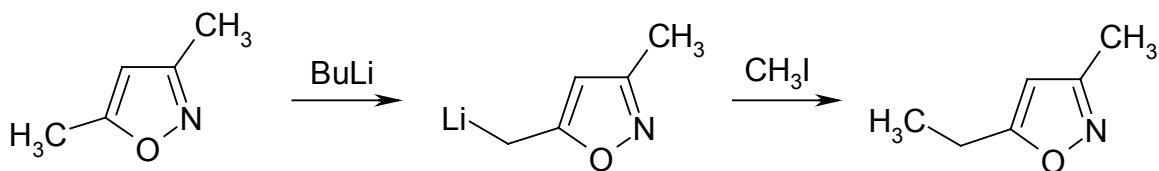
Металювання бічного ланцюга п'ятичленних гетероциклічних сполук

Металювання бічного ланцюга простих п'ятичленних гетероциклічних сполук пов'язане зі значними труднощами, порівняно з металюванням бічного ланцюга шестичленних гетероциклів, оскільки у цьому випадку неможлива енамінатна стабілізація відповідних аніонів. Проте таке металювання вдається здійснити для алкільних груп сусідніх з гетероатомом, оскільки його індуктивний вплив підвищує кислотність атомів водню алкільних груп. У цьому випадку, якщо у молекулі присутня NH-група, необхідні більш жорсткі умови для депротонування бічного ланцюга. Ефективним методом, розробленим для індолу, є блокування початково утворюваного N-аніону у результаті приєднання діоксиду вуглецю до атома азоту. Літієва сіль, що утворюється в результаті такого приєднання, здійснює додаткове сприяння літіюванню метильної групи у положенні 2 індолу внаслідок внутрішньомолекулярного хелатування. Отримана таким способом дилітієва сполука може бути використана в реакціях з різними електрофільними реагентами, а захисна група легко видаляється з атома азоту водою.



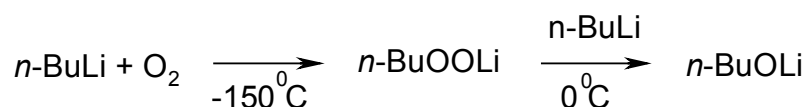
Алкільний замісник у положенні 2 1,3-азолів є активованим аналогічно до α -алкільного замісника у піридині і може бути металюваним. Проте слід дотримуватися обережності, щоб уникнути металювання гетероциклу. У випадку 3,5-диалкілізооксазолів депротонування відбувається по алкільній групі в положенні 5.





Експериментальні умови отримання літійорганічних сполук

Для синтезу і подальшої роботи з літійорганічними сполуками слід використовувати сухі спеціально підготовані розчинники найвищої якості. Все обладнання повинно бути в справному стані і попередньо перевірене. Особливу увагу необхідно приділяти скляним елементам приладів: вони не повинні мати механічних пошкоджень, скло має бути достатньої товщини щоб забезпечити міцність конструкції, всі шліфові з'єднання слід попередньо перевірити на герметичність. Для створення інертної атмосфери використовують азот, аргон чи гелій найвищої якості. Завжди слід пам'ятати, що літійорганічні сполуки взаємодіють зі слідами вологи та кисню. Так *n*-бутиллітій миттєво реагує з киснем навіть при -150°C з утворенням солі гідропероксиду, що при вищій температурі, в результаті вторинної реакції, утворює бутоксид літію.



n-Бутиллітій – органічна сполука літію що найчастіше застосовується в органічному синтезі. Нижче наведено деякі методики отримання металюючих реагентів та металювання гетероциклічних сполук.

Отримання *n*-бутиллітію в етері. В трьохгорлу колбу ємністю 500 мл з мішалкою, термометром для вимірювання низьких температур і крапельною лійкою, заповненою аргоном або азотом, поміщають 8,6 г (1,23 моль) подрібненого літію і 200 мл сухого етеру. Запускають перемішування і для розпочинання реакції додають з крапельної лійки 30 крапель розчину 68,5 г (0,5 моль) бромистого *n*-бутилу в 100 мл етеру і охолоджують до -35°C . Коли реакція починається, розчин дещо мутніє, а на поверхні літію з'являються блискучі плями. Іншу частину розчину бромистого *n*-бутилу додають швидко протягом однієї години при енергійному перемішуванні та підтримують температуру реакційної суміші близько -30°C . Після закінчення введення бромистого *n*-бутилу температуру реакційної суміші протягом 1-2 годин поступово підвищують до 0 чи 10°C . Потім реакційну суміш фільтрують, пропускаючи через широку скляну трубку з скляним фільтром для затримання шматочків літію. Отриманий розчин бутиллітію титрують і використовують в подальших реакціях. Вихід приблизно 80-90%.

В подібних умовах з відповідних первинних алкілбромідів при температурі не вище -10°C отримують етерні розчини етиллїтію, *n*-пропіллітію, *n*-аміллїтію, ізобутиллітію, неопентиллітію.

Отримання n-бутиллітію в гексані. Використовують *n*-гексан, промитий сірчаною кислотою, висушений і перегнаний над натрієм в атмосфері аргону. Вміст натрію в літії може коливатися в межах від 0,05 до 1%. В колбу ємністю 1 л з термометром, мішалкою, крапельною лійкою і оберненим холодильником, продуту аргонем на аргон-вакуумній лінії, поміщають 500 мл гексану, 7 г тонкоподрібненого літію, запускають перемішування і доводять до інтенсивного кипіння. До киплячого гексану протягом 3-4 годин рівномірно додають розчин 37 г *n*-бутилхлориду в 30 мл гексану. Потім кип'ятять при перемішуванні ще 2 години. Розчин охолоджують, фільтрують і отримують прозорий безбарвний 0,7-0,8 М *n*-бутиллітій (вихід 85-95%). Точну концентрацію визначають титруванням. При збільшенні концентрації вихідних речовин можна добути 1,6-2,0 М розчини *n*-бутиллітію в гексані.

Отримання метиллітію в етері. В трьохгорлу колбу ємністю 500 мл з мішалкою, термометром і крапельною лійкою, заповненою аргонем або азотом, поміщають 2,4 г (0,35 моль) літію, подрібненого до консистенції піску, і 100 мл сухого етеру. Запускають перемішування і для розпочинання реакції додають 1 мл йодистого метилу. Потім з крапельної лійки додають розчин 23 г (0,16 моль) йодистого метилу в 75 мл сухого етеру з такою швидкістю, щоб підтримувати помірне кипіння. Після закінчення введення розчину суміш кип'ятять протягом 1 години. Після відділення літію отримують 230 мл 0,67 М розчину метиллітію (вихід 96%).

Отримання трет-бутиллітію в пентані. В трьохгорлу колбу ємністю 1 л з мішалкою, термометром і крапельною лійкою, в атмосфері аргону поміщають 120 г тонкодиспергованого літію (15% літію, 20% гасу і 65% мінерального масла) і 200 мл сухого, вільного від ненасичених сполук *n*-пентану. Металічний літій має містити 2% натрію. Суміш перемішують і нагрівають до кипіння, потім починають додавати розчин 92,6 г (1 моль) *трет*-бутилхлориду з т. кип. $51-52^{\circ}\text{C}$ в 250 мл сухого, вільного від ненасичених сполук *n*-пентану. Після додавання приблизно 5 мл розчину алкілхлориду помітно суттєве зростання інтенсивності кипіння. Нагрівання виключають і розчин алкілхлориду додають з такою швидкістю, щоб підтримувати кипіння суміші впродовж 2,5 годин. Потім перемішують реакційну суміш ще 30 хвилин. Розчин фільтрують від літію і хлориду літію використовуючи трубку з впаяною скляною пластиною. Отриманий розчин *трет*-бутиллітію титрують. Вихід продукту приблизно 80-90%.

Отримання етерного розчину 2-тієніллітію. До розчину 8,4 г тіофену (0,1 моль) в 100 мл етеру додають етерний розчин *n*-бутиллітію (0,1 моль), отриманий з бромистого *n*-бутилу. Через 15 хв при кімнатній температурі утворення 2-тієніллітію завершується. Цей розчин досить стабільний і може зберігатись декілька діб. При обробці сухим CO₂ виділяють 7,8 г тіофен-2-карбонової кислоти (вихід 87%).

Отримання етерного розчину 2-піридиллітію. *n*-Бутиллітії отримують із 1,05 г літію (0,15 моль) і 7 г хлористого *n*-бутилу (0,076 моль) в 70 мл етеру. Розчин *n*-бутиллітію охолоджують до температури від -35 до -45°C і швидко додають охолоджений до -40°C розчин 8 г (0,05 моль) 2-бромпіридину в 20 мл етеру. Реакційна суміш забарвлюється в оранжево-червоний колір. Через 15 хв. утворення 2-піридиллітію завершується. Цей розчин негайно застосовують в наступних перетвореннях при температурі не вище -40°C.

Кількісний аналіз літійорганічних сполук

Найпростіший метод визначення концентрацій літійорганічних сполук, що часто використовується в звичайних лабораторіях, полягає в подвійному титруванні загальної лужності розчину і лужності після реакції проби розчину з активним алкілгалогенідом (наприклад бензилхлоридом чи алілбромідом). Зазвичай приготовані розчини літійорганічних сполук містять домішки Li₂O та ROLi. Коли пробу розчину літійорганічної сполуки виливають в дистильовану воду отримують розчин LiOH, що утворився внаслідок гідролізу всіх літійвмісних компонентів суміші. Загальну лужність розчину визначають титруванням. Якщо пробу розчину обробити бензилхлоридом в інертному розчиннику, а потім вилити в воду, то отримують розчин LiOH, що утворився внаслідок гідролізу Li₂O та ROLi, оскільки алкіллітій реагує з бензилхлоридом, утворюючи LiCl. В цих умовах алкогольяти літію та Li₂O є менш реакційноздатними і з бензилхлоридом не взаємодіють. За різницею результатів титрування визначають концентрацію алкіллітію.

Визначення концентрації менш реакційноздатного метиллітію за такою методикою дає занижені результати. В таких випадках слід використовувати кращі алкілюючі реагенти, наприклад алілбромід. Концентрацію метиллітію можна визначити за Чугаєвим-Церевітіновим, вимірюючи об'єм метану.

Метод подвійного титрування розчину літійорганічних сполук з хлористим бензилом (за Гілманом)

Для проведення аналізу беруть від 2 до 10 мл розчину *n*-бутиллітію (в залежності від концентрації) і гідролізують 10 мл дистильованої води. Титрують стандартним розчином кислоти з фенолфталеїном (0,1 N

H₂SO₄ чи HCl). Потім пробу розчину, рівну першій, виливають в розчин 1 мл чистого бензилхлориду в 10 мл сухого етеру, опускаючи кінець піпетки нижче поверхні розчину хлористого бензилу. Для аналізу використовують ретельно очищений хлористий бензил. Етер повинен мати позитивну реакцію з бензофеноном. Колбу для аналізу попередньо сушать і заповнюють аргоном, краще використовувати колбу Шленка. Пробу розчину *n*-бутиллітію з хлористим бензилом через 1 хв. гідролізують 10 мл води і титрують так як вказано вище. Різниця результатів титрування відповідає концентрації *n*-бутиллітію.

Рекомендована література

1. Талалаева Т.В., Кочешков К.А. Методы элементоорганической хими. Литий, натрий, калий, рубидий, цезий (в двух книгах). Изд-во «Наука», 1971г.
2. Джоуль Дж., Милс К. Химия гетероциклических соединений. 2-е переработан. изд./ Пер. с англ. Ф.В. Зайцевой и А.В. Карчава. – М.: Мир, 2004. – 728с.
3. Общая органическая химия/Под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса: Пер. с англ. В 12 т. – М.: «Химия», 1981-1988.

Зміст

Металоорганічні похідні гетероциклічних сполук	4
Літійорганічні похідні	5
Пряме літіювання (депротонування при атомі вуглецю)	5
Обмін атома галогену	8
Літіювання п'ятичленних гетероциклічних сполук	9
Літіювання шестичленних гетероциклічних сполук	12
Побічні процеси при літіюванні гетероциклічних сполук	14
Реакції приєднання	14
“Танець галогену”	15
Фрагментація металюваних гетероциклів	16
Реакції літіюваних гетероциклів	17
Магнійорганічні похідні	18
Бор-, кремній- і оловоорганічні реагенти	19
Цинкорганічні похідні	24
Металювання бічного ланцюга шестичленних гетероциклічних сполук (“латеральне металювання”)	25
Металювання бічного ланцюга п'ятичленних гетероциклічних сполук	27
Експериментальні умови отримання літійорганічних сполук	28
Кількісний аналіз літійорганічних сполук	30
Рекомендована література	32