

УДК 547.74

ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИИ ПИРРОЛА

Трофимов Б. А.

Проанализированы основные достижения и тенденции развития химии монопиррольных соединений за последние пятнадцать лет. Обсуждены новые подходы к построению пиррольного кольца и его функционализации, возможности пирролов как строительных блоков в органическом синтезе.

Библиография — 116 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1703
II. Новые методы построения пиррольного кольца	1704
III. Тенденции в изучении реакционной способности пиррольных соединений	1710
IV. Пирролы как интермедиаты органического синтеза	1716
V. Заключение	1718

I. ВВЕДЕНИЕ

Современная химия пиррола настолько обширна, развивается столь быстрыми темпами и охватывает так много направлений, что адекватное освещение всех ее перспектив и тенденций в одном обзоре — задача едва ли выполнимая.

Природа отвела пиррольным структурам фундаментальную роль в молекулярной логике всего живого. Два самых главных и взаимосвязанных биологических процесса — фотосинтез растений и дыхание животных контролируются пиррольными системами — хлорофиллом и гемоглобином. Неслучайно связанные пиррольные кольца — тетрапирролы — выбраны эволюцией для создания столь совершенного микрореактора в молекулярной полости, реализующего принцип, который мы начинаем понимать и осваивать только сейчас на примере макроциклических полиэфигов и их аналогов. Свойствам и строению тетрапирролов посвящаются специальные конференции [1]. В этом обзоре можно лишь во введении констатировать, что химия тетрапирролов — порфиринов, хлорофиллов, гемов — сейчас находится на подъеме: совершенствуются методы их получения [2—4], изучается биосинтез [5—7], синтезируются на их основе препараты для переноса кислорода в живых организмах [8, 9], быстро развивается металлокомплексный катализ с использованием тетрапиррольных лигандов [10—12] и т. д. (Литература по всем этим вопросам обширна, здесь цитируются для иллюстрации лишь некоторые из новых работ.)

Столь же кратко, для полноты общей картины, необходимо отметить, что за последние несколько лет мощный импульс получила полимеризация пирролов, особенно электрохимическая [13—15]. Она открывает путь к электропроводящим материалам [16—22] с широкими перспективами использования в электротехнике (гибкие легкие проводники, мощные аккумуляторы [16, 20], антистатика, ленточные обогреватели, ВЧ-экраны), в электронике [16—18] (полупроводниковые приборы, солнечные батареи и фотопроводники [18], фотоэлектрохромные запоминающие и дисплейные устройства [17, 19], электрофотографические системы [16]), в литографии [21], для фотоэлектролиза воды [22] и т. п.

Предмет настоящего обзора — основные достижения и тенденции развития современной химии монопиррольных соединений.

II. НОВЫЕ МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ ПИРРОЛЬНОГО КОЛЬЦА

В последнее время наряду с совершенствованием и модификацией традиционных пиррольных синтезов (Кнорра, Пааля — Кнорра, Ганча, Пилоти, Чичибабина, Юрьева) найдены новые эффективные методы построения пиррольного кольца (см. обзор [23] и ссылки в нем), зачастую из более доступных исходных веществ, и, стало быть, препаративно более привлекательные. Среди них:

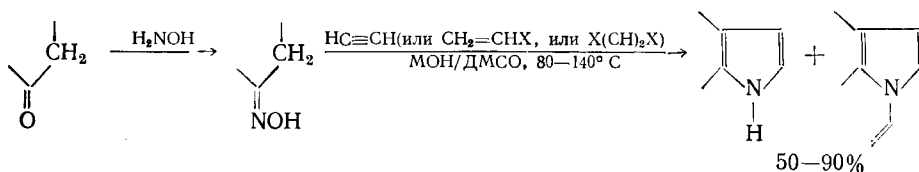
1. Реакция кетоксимов с ацетиленами или их криптоформами — винилгалогенидами и дигалогеналканами ([23—25] и ссылки в них).
2. Конденсация β, γ -дигалогенкетонс с аммиаком и первичными аминами [26—34].
3. Разложение 1,3-оксазолидинов в присутствии оснований [35—39].
4. Конденсация кетиминов с 1-(N-метиланилино)-1-циан-1-алкенами [40, 41].
5. Конденсация ацетиленов с триметилсилилцианидом [42, 43].

1. Реакция кетоксимов с ацетиленами (винилгалогенидами, дигалогеналканами)

Наибольшее развитие получил метод, основанный на реакции кетоксимов с ацетиленами, винилгалогенидами или дигалогеналканами. Этому методу посвящены уже более 120 статей, более 30 авторских свидетельств и патентов (см. [23—25] и ссылки в них), ряд монографий [23, 25, 44], обзоров [24, 45], серия диссертаций [46—50]. Эту реакцию, ее модификации и продукты изучает сейчас ряд исследовательских групп как в СССР, так и за рубежом. Ей отведено значительное место в новой технической энциклопедии США (в статье «Ацетилен» [51]).

Здесь рассматриваются главным образом новые результаты, не вошедшие в монографии и обзоры.

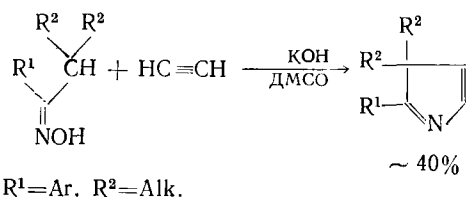
В общем виде реакция выражается схемой:



M=Li, Na, K, Rb, Cs; X=Cl, Br.

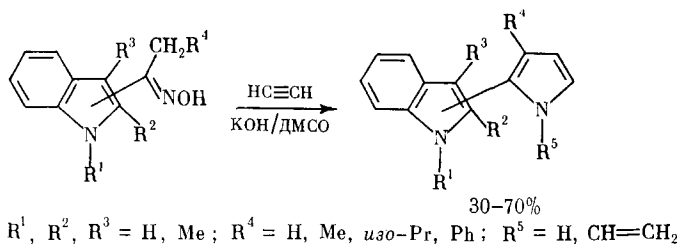
Пирролы и N-винилпирролы (когда ацетилен берется в избытке) образуются из кетоксимов с α -метиленовой или α -метильной группами, не имеющих заместителей, чувствительных к сильным основаниям. Реакция специфически катализируется сверхосновной системой гидроксид щелочного металла—диметилсульфоксид (ДМСО), активность которой возрастает в ряду $\text{LiOH} < \text{NaOH} < \text{KOH} < \text{CsOH}$, а также при добавках открытоцепных или макроциклических полиэфиров, ослабляющих ионную ассоциацию и повышающих основность. На практике обычно пользуются системой KOH —ДМСО — доступной, удобной в обращении и обеспечивающей хорошие выходы пирролов. Фактически, химия гетероциклических соединений располагает теперь надежным двухступенчатым переходом от кетонс к пирролам самого разнообразного строения и их N-винильным производным.

Из кетоксимов с алифатической α -CH-группой образуются 3H-пирролы, стабилизированные двумя заместителями в положении 3 [25, 50, 52]:



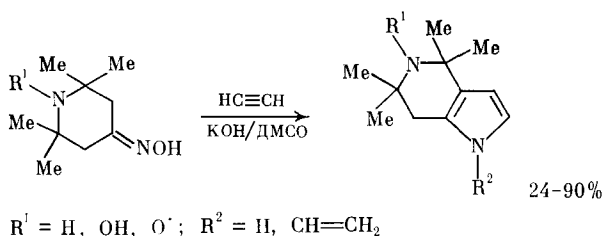
Таким образом, реакция кетоксимов с ацетиленом приводит к высоко-реакционноспособным, но все еще труднодоступным и потому малоизученным изомерам пиррола с нарушенным ароматическим сопряжением. Это одно из перспективных направлений в исследовании данной реакции.

Определенный вклад в развитие гетероциклизации кетоксимов с ацетиленом внесли работы [53, 54], где эта реакция была успешно распространена на оксимы 2- и 3-ацилиндолов и где выработан общий подход к синтезу пирролилиндолов — целого класса ранее неизвестных пиррольных соединений.

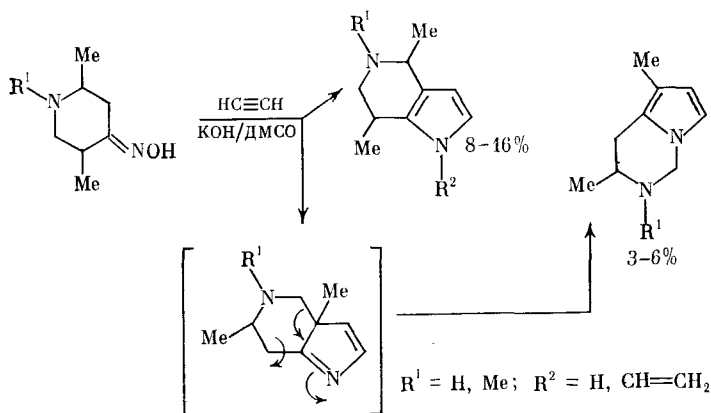


Одновременно были получены однозначные доказательства О-ви-нилоксимного маршрута гетероциклизации.

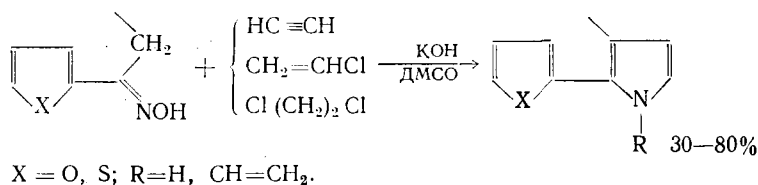
Недавно двумя исследовательскими коллективами независимо друг от друга эта реакция была распространена на еще один класс кетоксимов — оксимы пиперидонов, в том числе с нитроксильным свободно-радикальным центром [50, 55—59]. Последний факт особенно важен, так как свидетельствует об отсутствии одноэлектронной стадии в процессе пирролизации кетоксимов под действием ацетилена. В противном случае, нитроксил, будучи эффективной ловушкой радикалов, препятствовал бы реакции. В итоге этих исследований разработан общий метод синтеза редких азаиндолов — пирроло[3,2-с]пиперидинов:



Интересно, что из оксимов 1,2,5-триметил- и 2,5-диметилпиперидин-4-онов получены также 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-с]пиримидины, по-видимому, вследствие перегруппировки и ароматизации промежуточных 3Н-пирролов, образовавшихся за счет альтернативной реакции по CH_2 , а не CH_2 -группе:

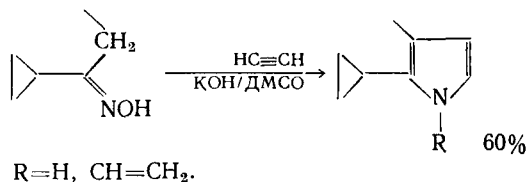


Потеряли свою экзотичность фурил- и тиенилпирролы, легко получаемые теперь из оксимов ацилфуранов и -тиофенов [23, 25, 60—64]:

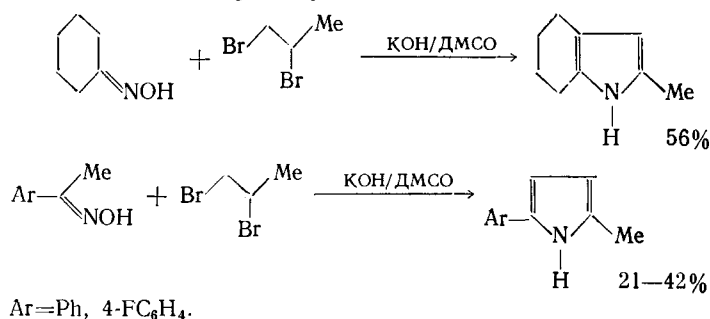


Таким образом снимается проблема синтеза соединений, в которых пиррольное кольцо связано с другими пятичленными ароматическими гетероциклами. До недавних пор эта проблема решалась более сложными путями [65].

Из оксимов циклопропилкетонa синтезированы первые представители класса циклопропилпирролов [66]:

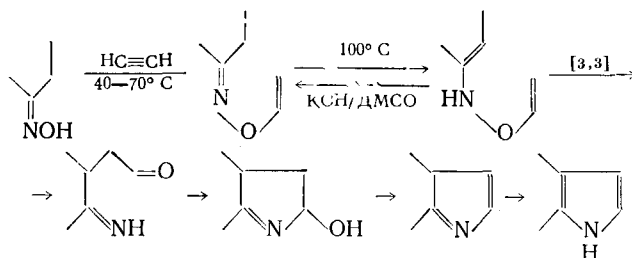


Недавно показано, что наряду с дигалогенэтанами в синтезе пирролов из кетоксимов можно успешно использовать 1,2-дигалогенпропаны [67]. Тем самым был открыт путь к 2-R-5-метилзамещенным пирролам:



Поскольку 1,2-дигалогенпропаны в условиях реакции отщепляют галогеноводород, превращаясь в метилацетилен и аллен, эти результаты предполагают возможность пиррольных синтезов на основе промышленно доступной метилацетилен-алленовой смеси, а также других алкилацетиленов и алленов.

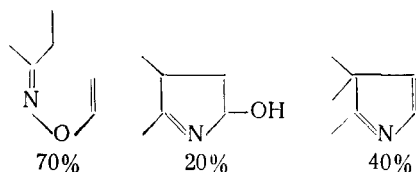
При исследовании взаимодействия оксимов ацилиндолов и ацетилена [49, 54], а также ацетофеноноксима и ацетилена [68] получены дополнительные доказательства промежуточного образования О-винилоксимов и их [3,3]-сигматропная перегруппировка. Показано, что это если не единственный, то во всяком случае главный канал реакции:



Основываясь на этом механизме, авторы [49, 54, 68] предложили для селективного получения пирролов, не содержащих примесей N-винильных производных, удобную двухступенчатую методику: сначала при 40—70° С

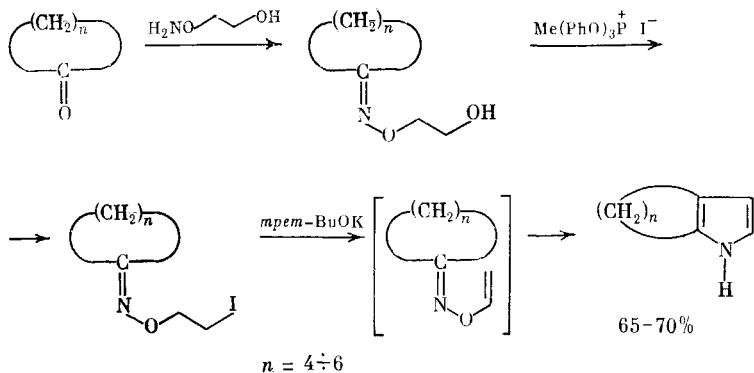
из кетоксима и ацетилен получают О-винилоксим, а затем, не выделяя, перегруппировывают его в пиррол при температуре порядка 100° С.

В ряде случаев реакцию можно задержать на стадиях образования 2-гидрокси-2,3-дигидропирролов и 3Н-пирролов [25, 69].



Химия этих малоустойчивых, но бесспорно очень интересных классов пиррольных соединений еще недавно развивалась достаточно вяло из-за отсутствия надежных методов их получения. Сейчас, когда это ограничение, по-видимому, устранено, можно ожидать ускорения исследований в данной области.

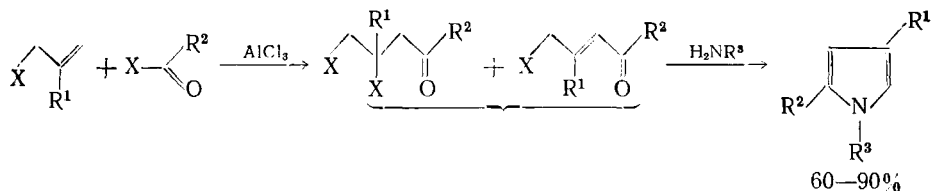
Метод синтеза пирролов из кетонов через О-винилкетоксимы недавно был использован английскими исследователями [70] для получения тетрагидроиндола и пирролов, аннелированных с семи- и восьмичленными насыщенными циклами. Для этого О-(2-гидроксиэтил)кетоксимы, приготовленные из кетонов и О-(2-гидроксиэтил)гидроксиламина, обрабатывали избытком метилтрифенилоксифосфонийиодида и далее, действуя *трет*-бутилатом калия, полученный иодид переводили в О-винилоксим, который перегруппировывали в пиррол.



Несмотря на высокий выход пирролов на последней стадии, преимущества этой модификации кетоксимного метода [24, 25] из-за многостадийности и экзотичности реагентов не кажутся слишком убедительными.

2. Конденсация β,γ-дигалогенкетонов с аммиаком и первичными аминами

β,γ-Дигалогенкетоны или препаративно связанные с ними γ-галоген-α,β-этиленовые кетоны, легко получаемые ацилированием аллил- и металлилгалогенидов по Кондакову, при обработке аммиаком или первичными аминами дают 2,4-ди- или 1,2,4-тризамещенные пирролы с выходом 60—90% [26—34]:



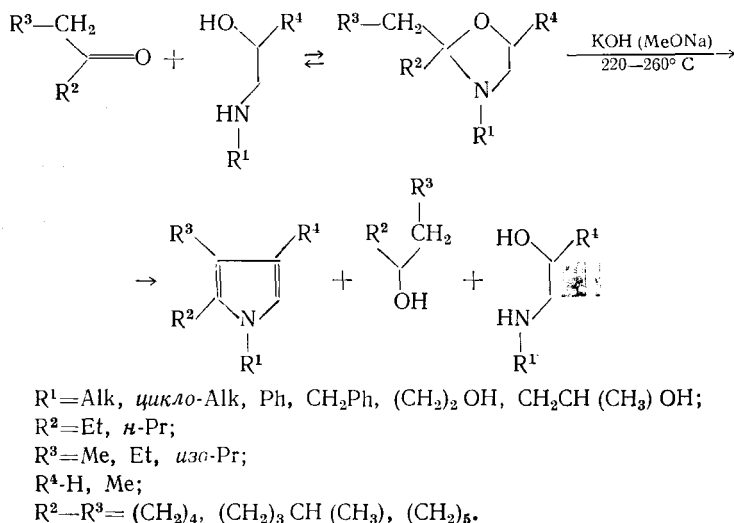
$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{Alk, цикло-Alk; } R^3 = \text{H, Alk, цикло-Alk, CH}_2=\text{CHCH}_2, \text{ Ph.}$

Попытки распространения этого метода на другие аллилгалогениды не были успешными [29]. Тем не менее синтетический потенциал метода

весьма значителен: варьируя радикалы исходных хлорангидридов и аминов, можно, по-видимому, получать достаточно представительные ряды замещенных пирролов. Наиболее полная публикация по этой реакции относится к 1976 г. [29]. К сожалению, этот перспективный метод не получил дальнейшего развития.

3. Щелочной пиролиз N-замещенных 1,3-оксазолидинов

При сплавлении N-замещенных 1,3-оксазолидинов с гидроксидом калия или алкоголятами щелочных металлов образуются N-замещенные пирролы, вторичные спирты, отвечающие карбонильной части молекулы, и соответствующие алканол амины. Авторы [35—39] считают, что происходит «диспропорционирование» 1,3-оксазолидинов:



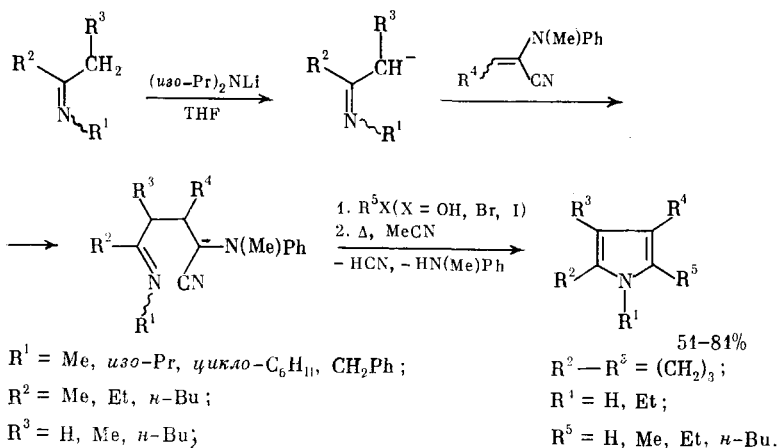
Выход пирролов составляет 15—40% в расчете на оксазолидин, или 30—80%, исходя из схемы диспропорционирования, как в оригинальных работах [35—39]. Ограничение метода — невозможность получать N-замещенные пирролы. Переход от N-β-гидроксиэтилпроизводных к NH-пирролам [71] (N-β-гидроксиэтил→N-винил→NH) требует еще, как минимум, 2—3 препаративные стадии. N-Бензилпирролы, восстанавливающиеся до NH-пирролов в одну стадию [72], получают по этому методу с невысоким выходом (20%, считая на оксазолидин).

Механизм реакции авторами [35—39] не обсуждается. Ясно, однако, что это — сложный окислительно-восстановительный процесс, протекающий в условиях сверхвысокой основности (ультраконцентрированные растворы сильных оснований, хелатирование катионов щелочного металла молекулами 2-аминоалканолов), где дегидрирующим агентом является карбонильная составляющая 1,3-оксазолидина. Хотя было установлено [38], что добавки кетона или альдегида в реакционную смесь способствуют реакции, однако в дальнейшем этот факт игнорировался [39].

Несмотря на невысокие выходы продуктов, жесткие условия реакции и связанные с этим недостатки и ограничения, этот метод как одnoreакторный синтез пирролов из кетонов и алканол аминов, по-видимому, заслуживает внимания и дальнейшего усовершенствования.

4. Конденсация кетиминов с 1-(N-метиланилино)-1-циан-1-алкенами

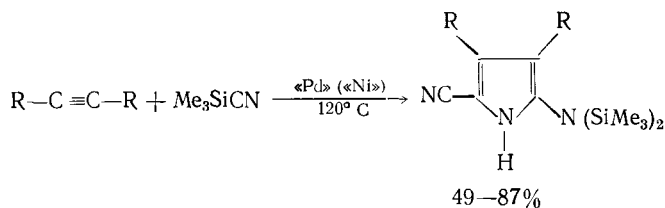
Недавно [40, 41] найдена еще одна реакция, позволяющая переходить от кетонов к пирролам, основанная на конденсации кетиминов с 1-(N-метиланилино)-1-циан-1-алкенами в присутствии сверхосновной системы $(\text{изог-Pr})_2\text{NLi}$ — тетрагидрофур:



Ключевой стадией этого синтеза является присоединение кетиминного карбаниона к двойной связи. Образующийся карбанион-аддукт далее протонируется или алкилируется и затем нагреванием в ацетонитриле переводится в пиррол с отщеплением цианистого водорода и N-метиланилина, по-видимому, через [2,3]-сигматропный сдвиг; выход пиррола 50—80%. Метод является однореакторным и по своей сути и возможностям близок к синтезу пирролов из кетоксимов и ацетилена (1-анилино-1-циан-1-алкены выступают здесь как ацетиленовые синтоны). Однако в отличие от кетоксимного метода он не дает возможности получать NH- и N-винилпирролы, реализуется в абсолютных условиях и инертной атмосфере (аргон) и требует более дорогих, труднодоступных и менее удобных в обращении реактивов. Не ясно также, можно ли использовать в этом синтезе столь же эффективно другие 1-амино-1-циан-1-алкены.

5. Конденсация ацетиленов с триметилсилилцианидом

Недавно две группы японских исследователей [42, 43] независимо друг от друга нашли, что катализируемая соединениями палладия или никеля реакция замещенных ацетиленов с избытком триметилсилилцианида совершенно неожиданно приводит к 5-[N,N-бис-(триметилсилил)-амино]-2-цианпирролам:



$\text{R} = \text{H, Alk, Ar, } 2\text{-C}_4\text{H}_9\text{S, C}\equiv\text{CSiMe}_3;$
 $\text{«Pd»} = \text{Pd (0), Pd/C, PdCl}_2, \text{PdBr}_2, \text{Pd (OAc)}_2, \text{Pd (CN)}_2,$
 $\text{Pd (PhCN)}_2, \text{PdCl}_2/\text{C}_6\text{H}_5\text{N, PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2, \text{Pd (PPh}_3)_4;$
 $\text{«Ni»} = \text{Ni (0), NiCl}_2/i\text{-}Pr_2\text{AlH, NiCl}_2/\text{Et}_3\text{Al}.$

В ходе реакции имеет место настолько глубокое перераспределение атомов триметилсилилцианида, что пока трудно даже предположить сколько-нибудь разумный ее механизм, тем более, что в случае дизамещенных ацетиленов приходится допускать перенос водорода от метильной группы к атому азота, так как других доноров водорода в системе нет.

Одностадийность, региоселективность, доступность исходных соединений, высокие выходы пирролов с реакционноспособными функциями, которые трудно ввести в пиррольное кольцо обычными методами — все это открывает перед новым методом хорошие перспективы.

6. Обобщающие замечания

В заключение этой части обзора отметим, что большинство новых методов построения пиррольного кольца базируется на кетонах и ацетиленах или их синтонах, во многих методах используются сверхсильные основания. Таковы тенденции современного пиррольного синтеза.

К сожалению, ни один из рассмотренных методов не позволяет получать пирролы, имеющие оба α -положения свободными (в том числе, как это ни парадоксально, сам пиррол), хотя такие пирролы необходимы, например, для конструирования порфириновых структур. Поиск реакций, которые могли бы заполнить этот пробел, остается актуальным.

III. ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

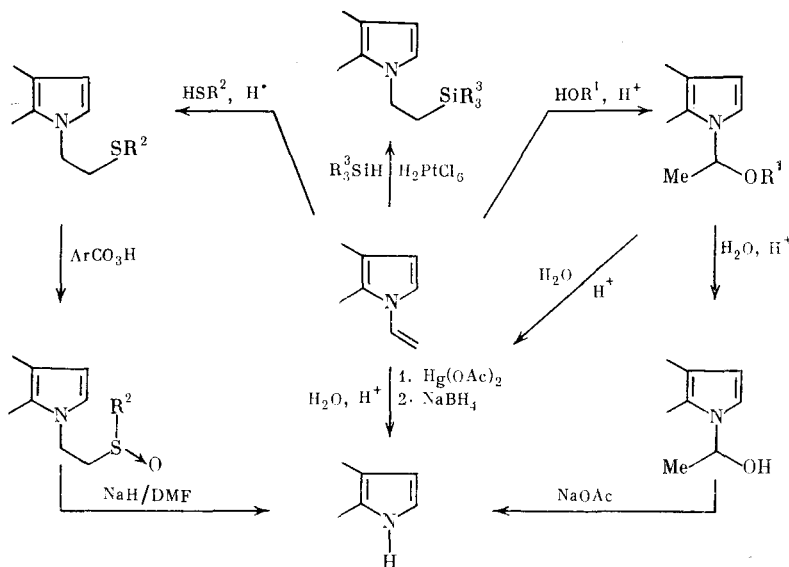
В области реакционной способности пиррольных соединений сейчас набирают силу следующие новые тенденции: а) систематическое изучение ставших доступными N-винилпирролов, б) разработка новых методов функционализации пиррольного кольца, в) возрастание интереса к 2Н- и 3Н-пирролам как азидам.

1. Реакции N-винилпирролов

После того, как стало возможным получать N-винилпирролы с высоким выходом в одну стадию из кетоксимов и ацетилена (см. раздел 1), они превратились в самый доступный класс пиррольных соединений и будучи совершенно неизученными, естественно, привлекли внимание не только синтетиков, полимерщиков и биологов [25], но и спектроскопистов [25, 44, 46, 73] и теоретиков [75]. Встал вопрос, как сказывается на реакционной способности и спектральных параметрах пиррольного кольца и двойной связи конкуренция π -систем за сопряжение с неподеленной электронной парой атома азота. Открылись новые перспективы для синтеза труднодоступных N-замещенных пирролов присоединением различных реагентов к двойной связи N-винилпирролов (схема 1) [25]: спирты и вода присоединяются к ней в условиях электрофильного, тиолы — радикального, а гидросиланы — металлокомплексного катализа.

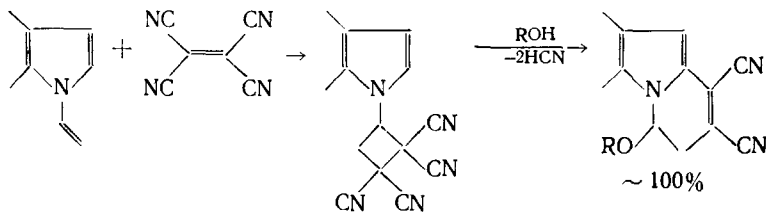
Поскольку N-винильную и N- α -алкоксиэтильную группы можно без труда снять с помощью гидролиза (например, в присутствии ацетата рту-

Схема 1



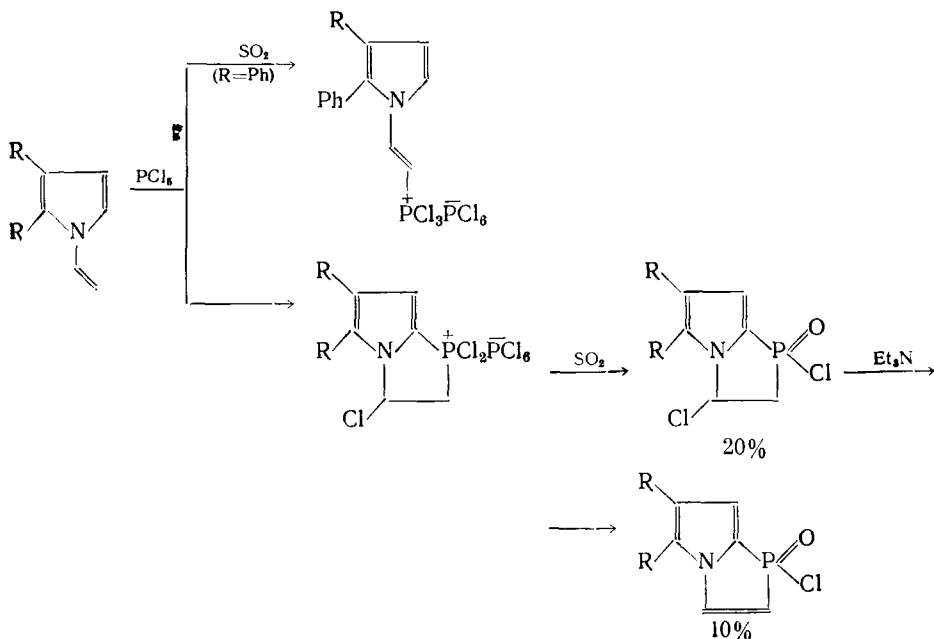
ти с последующей обработкой борогидридом натрия [71]), N-винилпирролы сейчас рассматриваются как защищенные NH-пирролы и в этом качестве все шире используются [71]. Защитной группой успешно служит также N-β-алкилтиоэтильная, к которой легко переходят от N-винильной и которую далее при необходимости снимают после окисления в сульфоксидную (обработка надкислотами, затем гидридом натрия в диметилформамиде [71]).

Как и ожидалось [25], N-винилпирролы начинают использоваться для синтеза 1,2-сочлененных конденсированных пиррольных систем. Так, они вступают в [2+2]-циклоприсоединение с тетрацианэтиленом, образуя N-(2,2,3,3-тетрациан-1-циклобутил)пирролы, которые при нагревании со спиртами превращаются в 5,6-дигидро-5-органилокси-7,8-дицианиндолизины практически с количественным выходом [76, 77]:



R=Alk, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ и др.

Фосфорилирование N-винилпирролов пентахлоридом фосфора открывает путь к новым конденсированным пиррольным системам — пирроло[1,2-a]-1-оксо-1,3-дихлор-4,1-азафосфолам и пирроло[1,2-a]-1-оксо-1-хлор-4,1-азафосфол-2-енам [78]:

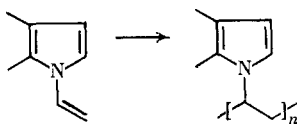


R=H, Alk, Ph; R—R=(CH_2)₄.

При фосфорилировании наблюдается ярко выраженная конкуренция за электрофил между α-положением пиррольного кольца и двойной связью. В случае донорных (алкильных) заместителей, повышающих электронную плотность в кольце, сначала происходит фосфорилирование гетероцикла и далее — аннелирование по двойной связи, тогда как фенольные заместители, дезактивирующие кольцо, способствуют атаке электрофила на винильную группу и образованию фосфорилированного олефинового фрагмента E-конфигурации, не способного к дальнейшей циклизации.

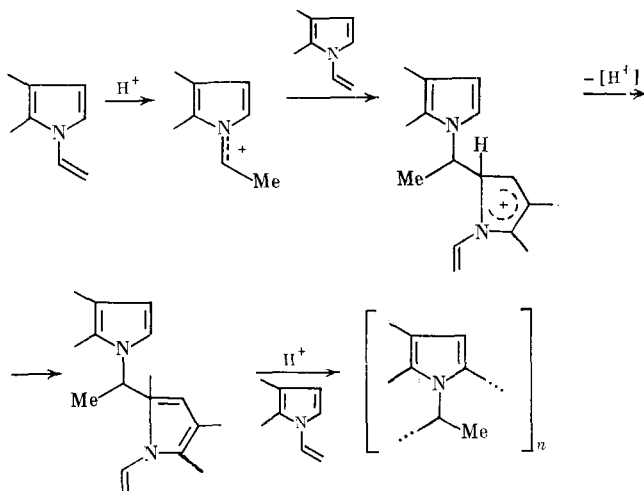
N-Винилпирролы — перспективные, хотя и малоизученные объекты для полимеризации. Интерес к ним как к мономерам быстро растет. Основные результаты, уже достигнутые в этой области, обобщены в обзоре [45].

Полимеры и сополимеры N-винилпирролов, синтезируемые традиционной радикальной полимеризацией в присутствии динитрила азоизомасляной кислоты, обладают свойствами фотопроводников [79].



Имеются широкие возможности для улучшения свойств таких полимеров за счет изменения структурного обрамления пиррольного кольца и его химической модификации. Сополимеризацией N-винилпирролов с другими мономерами можно вводить пиррольные фрагменты в различные полимеры, придавая им новые свойства.

Катионная олигомеризация N-винилпирролов протекает нетрадиционно — не как обычная винильная полимеризация, а как альтернирующий процесс: карбкатион, образующийся в результате присоединения протона к N-винильной группе, атакует далее не двойную связь, а гетероцикл, превращая его в пирролиевый ион, который стабилизируется, выбрасывая протон, и т. д. [80, 81].

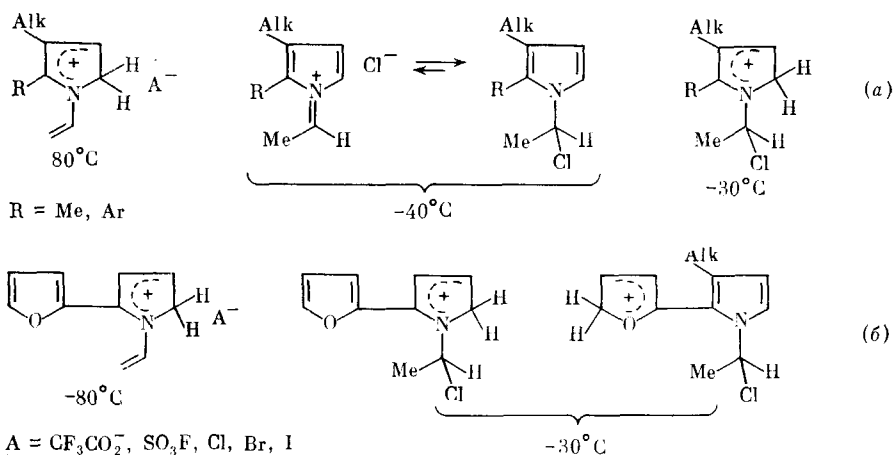


Этот процесс еще раз наглядно иллюстрирует конкуренцию двойной связи и пиррольного кольца в электрофильных реакциях. Исход реакции зависит от природы электронодефицитной частицы: жесткие электрофилы (протон) атакуют преимущественно двойную связь, мягкие (делокализованный карбкатион) — α -положение пиррольного кольца.

Интенсивно изучаются протонированные формы N-винилпирролов — новые типы стабильных карбкатионов и ключевые промежуточные частицы различных электрофильных процессов, идущих с участием N-винилпирролов: полимеризации, присоединения, замещения.

Катионы, генерируемые из N-винилпирролов в присутствии кислот, могут найти широкое применение в органическом синтезе, в частности, при конструировании новых гетероциклических систем. Выше рассматривалось несколько примеров такого рода.

Методом ЯМР зафиксированы и охарактеризованы продукты протонирования N-винилпирролов как по гетероциклу, так и по двойной связи, а также по обоим этим нуклеофильным центрам одновременно (схема 2, а) [82]



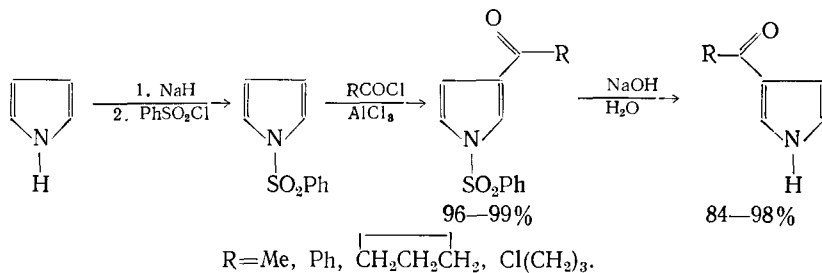
Направление протонирования и соотношение образующихся катионов определяется силой и природой кислоты, температурой, а также строением заместителей в пиррольном кольце. При температуре -80°C протонируется только α -положение пиррольного кольца, независимо от силы кислоты. С повышением температуры до -30°C в случае HCl, взятой в избытке, наблюдается протонирование не только кольца, но и двойной связи. При -40°C и эквимольном количестве HCl образуются только N- α -хлорэтильные производные. Интересно, что 2-(2-фурил)-1-винилпирролы (схема 2, б) при -80°C селективно образуют только пирролиевые катионы, а при более высокой температуре (-30°C) — как пирролиевые, так и фураниевые катионы в сопоставимых концентрациях. Продуктов одновременного протонирования пиррольного и фуранового колец не обнаружено [83].

Таким образом, в термодинамически контролируемых электрофильных процессах фурановое кольцо, вопреки сложившимся представлениям, по активности не всегда существенно уступает пиррольному.

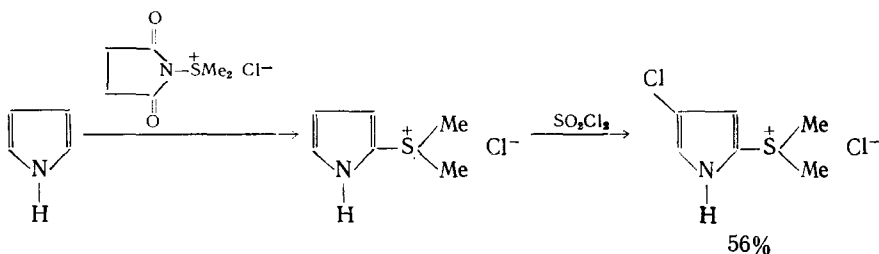
2. Новые методы функционализации пиррольного кольца

В области функционализации пирролов все большее развитие получают методы, основанные на изменении направленности атаки реагента за счет введения в кольцо поляризующих заместителей (сульфонильных, сульфониевых и т. п.) [84].

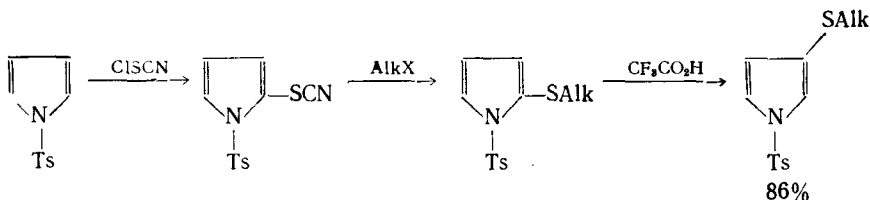
Как известно, реакции электрофильного замещения в пирролах реализуются преимущественно по α -положению кольца. Однако в случае N-сульфонилпирролов имеет место беспрецедентное региоспецифическое β -ацилирование. Сульфонильная защитная и поляризующая группа столь же легко снимается, как и вводится. Эти препаративно несложные операции положены в основу эффективного синтеза β -ацилпирролов (выход 84—98%) [85]:



Аналогично, α -диметилсульфониевая группировка, которая легко вводится в пиррольное кольцо с помощью аддукта диметилсульфида с N-хлорсукцинимидом, индуктивно дезактивирует гетероцикл и направляет реакции электрофильного или радикального замещения (например, хлорирование [86]) в положение 4:

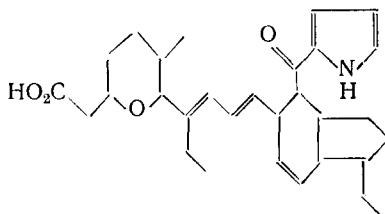


Однако переориентирующий эффект сильных акцепторных заместителей не всегда и не для всех электрофилов оказывается достаточным. Таким путем не удастся, например, изменить направление атаки пиррольного кольца различными хлоридами серы. В этом случае продукты β -замещения получают за счет кислотно-каталитической (CF_3COOH) миграции алкилтиогруппы из α - в β -положение [87]:



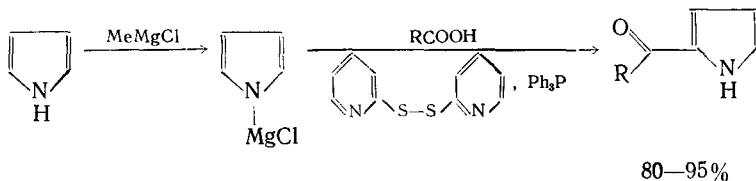
Катализируемая HBr миграция брома из α - в β -положение наблюдалась при бромировании N-замещенных пирролов [88].

В связи с важной биологической ролью 2-кетопиррольной структуры и в ходе реализации программы по полному синтезу антибиотика X-1457A



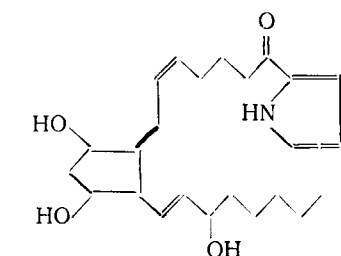
Антибиотик X-1457 A

разработан высокоэффективный и высокоселективный метод мягкого (-78°C) ацилирования пиррилмагний-хлорида 2-пиридилтиоловым эфиром, который получают *in situ* из 2,2'-дипиридилдисульфида, трифенилфосфина и карбоновой кислоты [89]:



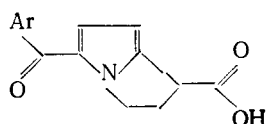
Метод пригоден даже для таких сложных полифункциональных и высокореакционноспособных соединений, как тромбоксаны, простагланди-

ны, монензин. Например, из простагландина $F_{2\alpha}$ получено кетопиррольное производное с выходом 95%



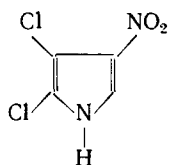
Кетопиррольное производное
простагландина $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)

Активно разрабатываются нестероидные противовоспалительные и анальгетические средства со структурой 1,2-дигидро-3Н-пирроло[1,2- α]-пирроло-1-карбоновой кислоты:

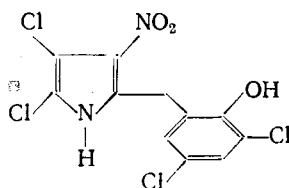


для чего создан ряд оригинальных методов циклизации пиррольных соединений [86, 90].

Направленное галогенирование и нитрование пиррольного кольца приобретает сейчас особое значение в связи с выделением из природных субстратов (*Streptomyces* SF-2080) новых хлорированных нитропиррольных антибиотиков (пирроломицинов А, В и др.) [91, 92]:

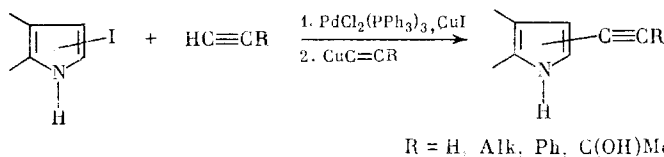


Пирроломицин А
(SF-2080А)



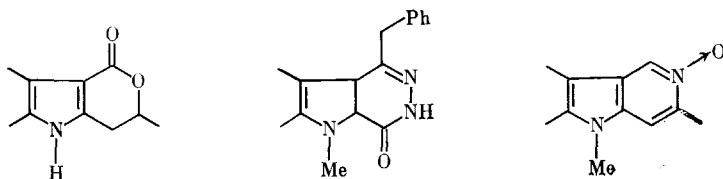
Пирроломицин В
(SF-2080В)

Решена проблема введения ацетиленовых заместителей в пиррольное кольцо [93—101]. Для этого использованы два взаимно дополняющих варианта конденсации иодпирролов с ацетиленами: каталитический (в присутствии $PdCl_2(PPh_3)_3$ или CuI) и ацетиленидный. Выходы ацетиленилпирролов составляют 50—96%:



Эта реакция имеет важные препаративные следствия: ацетиленовый заместитель в пиррольном кольце предоставляет новые и необычно широкие возможности для функционализации и конструирования сложных гетероциклических систем, что уже убедительно показано [102—105] на примере внутримолекулярной циклизации функциональных пирролов и индолов с ацетиленовыми заместителями, в результате чего осуществле-

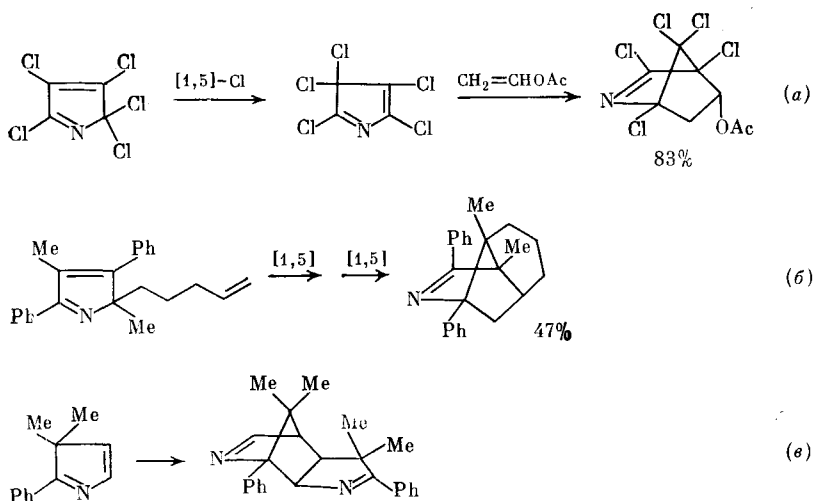
на пристройка пиранового, пиридазинового и пиридинового циклов к пиррольному кольцу:



3. 2Н- и 3Н-Пирролы как азиadiены

Картина современной химии пиррола будет неполной, если не отметить повышение интереса к 2Н- и 3Н-пирролам [106], особенно к перспективам их использования в реакции Дильса — Альдера в качестве азиadiенов [107]. Первые шаги в этом направлении кажутся многообещающими. Известны примеры как межмолекулярного (схема 3, а), так и внутримолекулярного (схема 3, б) диенового синтеза с участием 3Н-пирролов, которые образуются за счет перегруппировки 2Н-пирролов путем [1, 5]-сдвига [106—108].

Схема 3



Интересный подход к новым каркасным и конденсированным тетрагидропиридиновым системам может открыть диеновая автоконденсация доступных 2-фенил-3,3-диметил-3Н-пирролов (схема 3, в) [52].

IV. ПИРРОЛЫ КАК ИНТЕРМЕДИАТЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

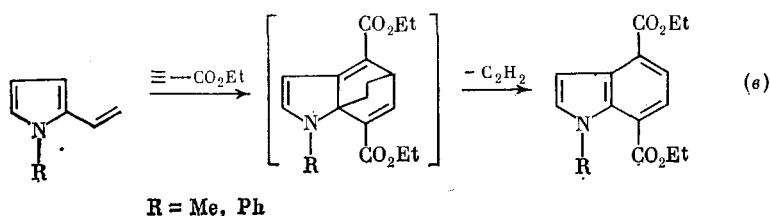
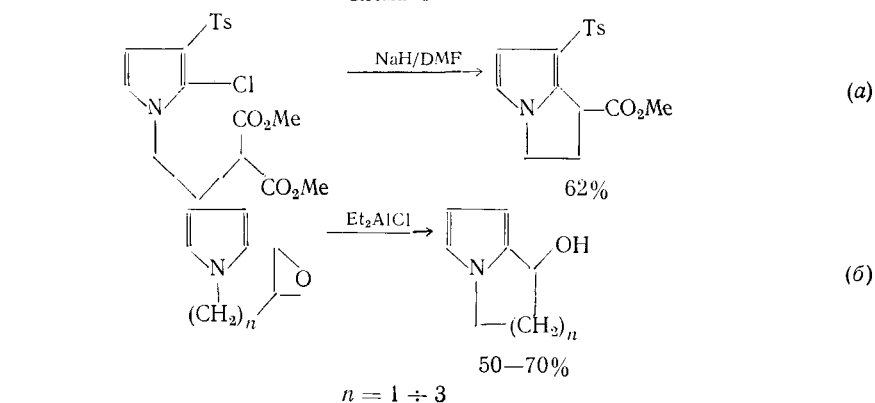
В последнее время все чаще пирролы изучаются не как объекты синтеза, а как средство направленного конструирования сложных молекул с заданной структурой [109].

Наиболее очевидное использование пирролов в этом направлении — синтез конденсированных гетероциклических систем различными реакциями аннелирования.

Получают развитие внутримолекулярное нуклеофильное замещение галогена в пиррольном кольце, облегчаемое тозилатной группой (схема 4, а) [110], электрофильная циклизация N-эпоксиалкилпирролов (схема 4, б) [111], диеновая конденсация 2-винилпирролов с электронодефицитными ацетиленами (схема 4, в) [109, 112]. Доступные сейчас N-ви-

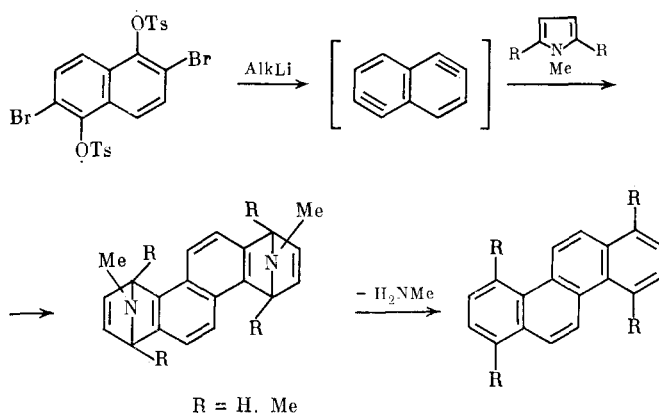
нилпирролы открывают в этом отношении новые интересные перспективы (см. гл. III, раздел 1)

Схема 4



Более традиционно использование в реакции Дильса — Альдера самого пиррольного кольца как 1,3-диенового компонента для построения бициклических структур с мостиковым атомом азота (схема 5) [109]. При этом пирролы часто играют роль бутадиеновых синтонов, поскольку аддукты способны к дезаминированию. Типичный пример — синтез канцерогенных поликонденсированных ароматических углеводородов: пирролы конденсируются по Дильсу — Альдеру с 1,5-нафтодином, генерируемым *in situ*, и далее, в результате отщепления метиламина от диаддуктов, образуются хризены (33—49%) (схема 5) [113].

Схема 5



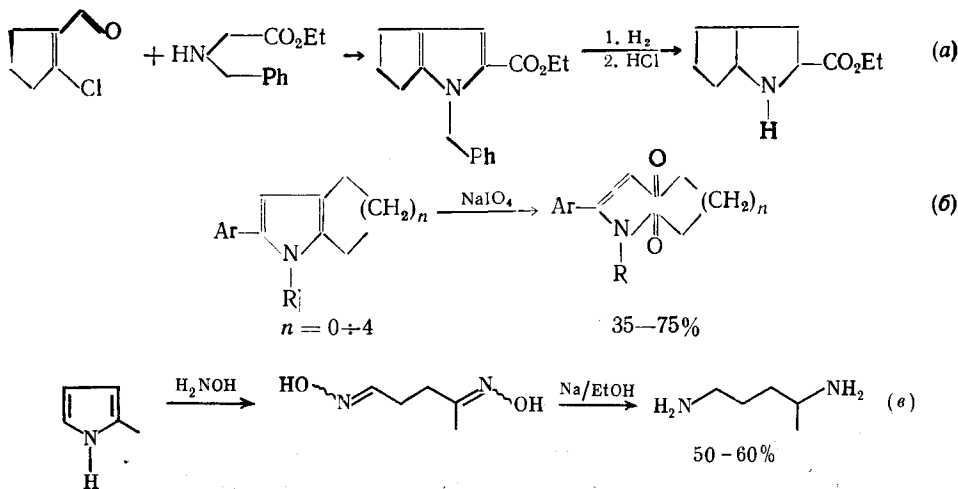
В ряде многостадийных направленных синтезов пирролы используются для перехода к пирролидиновым структурам, например при получении 2-азабицикло[3.3.0]октан-3-карбоновой кислоты — ключевого предшественника высокоактивного ферментного ингибитора (схема 6, а) [109, 114].

При решении некоторых синтетических задач успешно эксплуатируется раскрытие пиррольного кольца. Так, региоспецифическим окислени-

ем пирролов, аннелированных с алифатическими циклами, получают макроциклические кетолактамы (схема 6, б) [115].

Диоксимы, образующиеся из пирролов под действием гидроксилами-на, использованы недавно для синтеза 1,4-диаминобутанов, участвующих, наряду с путресцином, спермидином и спермином, в белковом синтезе и клеточной пролиферации (схема 6, в) [116].

Схема 6



V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время химия пиррола продолжает усиленно развиваться. Это развитие, в частности, стимулируется успехами химии порфиринов и органических металлов. Активно разрабатываются новые подходы к построению пиррольного кольца и его функционализации. Пирролы все шире используются как строительные блоки в органическом синтезе. При этом для современной химии пиррола характерно тесное взаимодействие и взаимопроникновение исследований, нацеленных на поиск и разработку общесинтетических реакций и методов, целью которых является направленный синтез сложных структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Optical properties and structure of tetrapyrroles./Eds G. Blaer, H. Sund. B.: Walter de Gruyter, 1985, 536 p.
2. Ono M., Lauffmann R., Inomata K. et al.//Croat. chem. acta. 1985. V. 58. P. 627.
3. Макаров В. А., Филиппович Е. И., Евстигнеева Р. П. и др.//Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1986. Т. 29. С. 3.
4. Семейкин А. С., Койфман О. И., Березин Б. Д.//Химия гетероцикл. соединений. 1986. С. 486.
5. Leeper F. J.//Nature. Prod. Rept. 1985. V. 2. P. 561.
6. Kaur S., Chicarelli J. M., Maxwell J. R.//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 1347.
7. Stark M. W., Hert J. G., Battersby A. R.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986. P. 465.
8. Заявка 60-58984 Япония//РЖХим. 1986. 20088II.
9. Заявка 60-58983 Япония//РЖХим. 1986. 20089II.
10. De Carvalho M.-E., Meunier B.//Nouv. J. chim. 1986. V. 10. P. 223.
11. Croves J. T., Watanabe G.//J. Amer. Chem. Soc. 1986. V. 108. P. 507.
12. Kojima F., Aida T., Inoue S.//Ibid. 1986. V. 108. P. 391.
13. Noufi R. N.//Appl. Phys. Commun. 1983. V. 3. P. 33.
14. Okano M., Itoh K., Fujishima A. et al.//Chem. Lett. 1986. P. 469.
15. Ramesh S., Muralidharan V. S.//Trans. SAEST. 1985. V. 20. P. 143.
16. Mater. plast. et elast. 1983. N 7. P. 390.
17. Inganas O., Lundström I.//J. Electrochem. Soc. 1984. V. 131. P. 1129.
18. Niwa O., Hikita M., Tamura T.//Appl. Phys. Lett. 1985. V. 46. P. 444.
19. Kuwabata S., Ioneyama H., Tamura H.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1984. V. 57. P. 2247.
20. Chem. Eng. News. 1986. V. 64. P. 33.
21. Hikita M., Niwa O., Sugita A. et al.//Jap. J. Appl. Phys. 1985. V. 24. N 2. Pt 2. P. 79.
22. Chem. Eng. News. 1982. V. 60. P. 19.

23. Трофимов Б. А., Собенина Л. Н., Михалева А. И. Органическая химия. Успехи синтеза пирролов. М.: ВИНТИ, 1987. Т. 7. 79 с. (Итоги науки и техники).
24. Трофимов Б. А., Михалева А. И. //Химия гетероцикл. соединений. 1980. С. 1299.
25. Трофимов Б. А., Михалева А. И. N-Винилпирролы. Новосибирск: Наука, 1984. 263 с.
26. Мамедов Э. И. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Баку: Азерб. ун-т, 1974.
27. Мамедов Э. И., Исмаилов А. Г. //Ученые записки Мин. высшего и среднего образования АзССР. 1975. № 2. С. 54.
28. Ибрагимов И. И. //Матер. XI науч. сессии, посвященной итогам научно-исслед. работ, координируемых АН АзССР по проблемам естественных наук за 1973 г. Баку, 1974. С. 44.
29. Ибрагимов И. И., Кост А. Н., Гусейнов М. М. и др. //Химия гетероцикл. соединений. 1976. С. 790.
30. Ибрагимов И. И. //Исследования в области синтеза полимерных и мономерных продуктов. Баку: Элм, 1977. С. 76.
31. Ибрагимов И. И., Гаджилы Р. А. //III Всесоюз. конф. по стереохимии и конформационному анализу в органическом и нефтехимическом синтезе: Тез. докл. Баку — Сумгаит, 1976. С. 43.
32. Ибрагимов И. И., Кост А. Н. //Нуклеофильные реакции карбонильных соединений. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1977. С. 26.
33. Ibragimov I. I. //VI Intern. Congress of Heterocyclic Chemistry: Abstr. Teheran, 1977. S. 195.
34. Ибрагимов И. И. //III Всесоюз. конф. по химии гетероцикл. соединений: Тез. докл. Ростов н/Д, 1983. С. 15.
35. Кухарев Б. Ф., Атави: А. С. //Химия гетероцикл. соединений. 1973. С. 1580.
36. Кухарев Б. Ф., Атавин А. С. //Журн. орг. химии. 1974. Т. 10. С. 670.
37. А. с. 1047901 СССР //Б. И. 1983. № 38.
38. Кухарев Б. Ф., Станкевич В. К., Кухарева В. А. //Химия гетероцикл. соединений. 1984. С. 700.
39. Кухарев Б. Ф., Станкевич В. К., Кухарева В. А. //Там же. 1986. С. 533.
40. Ahlbrecht H., Fajfi K. //Synthesis. 1980. P. 413.
41. Ahlbrecht H., Daacke A. //Ibid. 1984. P. 609.
42. Chatani N., Hanaïusa T. //Tetrahedron Lett. 1986. P. 4201.
43. Kusumoto T., Niijama T., Ogata K. //Ibid. 1986. P. 4197.
44. Пожарский А. Ф., Анисимова В. А., Цупак Е. Б. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1988. 158 с.
45. Трофимов Б. А., Михалева А. И., Морозова А. И. //Успехи химии. 1985. Т. 44. С. 1034.
46. Сигалов М. В. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Иркутск: ИриОХ СО АН СССР, 1979.
47. Собенина Л. Н. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Иркутск: ИриОХ СО АН СССР, 1983.
48. Гандура Т. А. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Иркутск: ИриОХ СО АН СССР, 1980.
49. Дружинина В. В. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 1983.
50. Борисова Т. Н. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М.: Ун-т дружбы народов, 1987.
51. Tedeschi R. J. //Encyclopedia of Physical Science and Technology. N. Y. etc.: Acad. Press, 1987. V. 1. P. 25.
52. Трофимов Б. А., Шеенченко С. Г., Коростова С. Е. и др. //Химия гетероцикл. соединений. 1985. С. 1573.
53. Юровская М. А., Дружинина В. В., Бундель Ю. Г. //III Всесоюз. конф. по химии гетероцикл. соединений: Тез. докл. Ростов н/Д, 1983. С. 53.
54. Юровская М. А., Дружинина В. В., Тюреходжаева М. А. и др. //Химия гетероцикл. соединений. 1984. С. 69.
55. Трофимов Б. А., Михалева А. И., Нестеренко Р. Н. и др. //VII Всесоюз. конф. по химии ацетилсена: Тез. докл. Ереван, 1984. С. 110.
56. Trofimov B. A. //Z. Chem. 1986. V. 26. S. 41.
57. Борисова Т. Н., Варламов А. В., Простаков Н. С. //I Всесоюз. конф. по химии, биохимии и фармакологии производных индола: Тез. докл. Тбилиси, 1986. С. 39.
58. Борисова Т. Н. //VIII Молодежная конф. по синтетическим и природным физиологически активным соединениям: Тез. докл. Ереван, 1986. С. 33.
59. Трофимов Б. А., Шапирс А. Б., Нестеренко Р. Н. и др. //Химия гетероцикл. соединений. 1988. С. 350.
60. Трофимов Б. А., Михалева А. И., Нестеренко Р. Н. и др. //Там же. 1977. С. 1136.
61. Трофимов Б. А., Михалева А. И., Половникова Р. И. и др. //Журн. орг. химии. 1978. Т. 14. С. 2461.
62. Трофимов Б. А., Михалева А. И., Половникова Р. И. и др. //Химия гетероцикл. соединений. 1981. С. 1058.
63. Трофимов Б. А., Коростова С. Е., Михалева А. И. и др. //Там же. 1983. С. 273.
64. Коростова С. Е., Михалева А. И., Нестеренко Р. Н. и др. //Журн. орг. химии. 1985. Т. 21. С. 406.
65. Hinz W., Jones R. A., Patel S. U. et al. //Tetrahedron. 1986. V. 42. P. 3753.
66. Домнин И. П., Михалева А. И., Нестеренко Р. Н. и др. //Журн. орг. химии. 1988. Т. 24. С. 1788.
67. Алиев И. А., Гасанов Б. Р., Михалева А. И. и др. //Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. С. 2175.

68. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Бундель Ю. Г.//Химия гетероцикл. соединений. 1984. С. 1077.
69. Трофимов Б. А., Коростова С. Е., Михалева А. И. и др.//Там же. 1983. С. 276.
70. Dhanak D., Reese C. B., Romana S. et al.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986. P. 903.
71. Conzales C., Greenhouse R., Tallabs R. et al.//Can. J. Chem. 1983. V. 61. P. 1697.
72. Baroni S., Stradi R., Succarello M. J.//J. Heterocycl. Chem. 1980. V. 17. P. 1221.
73. Sigalov M. V., Trofimov B. A., Mikhaleva A. I. et al.//Tetrahedron. 1981. V. 37. P. 3051.
74. Ермиков А. Ф., Турчанинов В. К., Петрущенко К. Б. и др.//Журн. общ. химии. 1988. Т. 58. С. 450.
75. Турчанинов В. К., Ермиков А. Ф., Коростова С. Е. и др.//Журн. орг. химии. 1988. (в печати).
76. А. с. 1199757 СССР/Б. И. 1985. № 47.
77. Горшков А. Г., Домнина Е. С., Михалева А. И. и др.//Химия гетероцикл. соединений. 1985. С. 848.
78. Розинов В. Г., Пенсионерова Г. А., Донских В. И. и др.//Журн. общ. химии. 1986. Т. 56. С. 790.
79. Морозова Л. В., Михалева А. И., Коростова С. Е. и др.//Электроника органических материалов. М.: Наука, 1985. С. 305.
80. Трофимов Б. А., Михалева А. И., Морозова Л. В. и др.//Химия гетероцикл. соединений. 1983. С. 269.
81. Trofimov B. A., Morozova L. V., Sigalov M. V. et al.//Makromol. Chem. 1987. V. 188. P. 2251.
82. Сигалов М. В., Шмидт Е. Ю., Трофимов Б. А.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 1146.
83. Сигалов М. В., Шмидт Е. Ю., Трофимов Б. А.//Там же. 1987. С. 2136.
84. Anderson H. J., Loader C. E.//Synthesis. 1985. P. 353.
85. Rokach J., Hamel P., Kakushima M. et al.//Tetrahedron Lett. 1981. P. 4901.
86. Franco F., Greenhouse R., Muchowski J. M.//J. Org. Chem. 1982. V. 47. P. 1682.
87. Kakushima M., Frenette R.//Ibid. 1984. V. 49. P. 2025.
88. Gilow H. M., Burton D. E.//Ibid. 1981. V. 46. P. 2221.
89. Nicolaou K. C., Clareman D. A., Papahatylis D. P.//Tetrahedron Lett. 1981. P. 4647.
90. Carpio H., Galeazzi E., Greenhouse R. et al.//Can. J. Chem. 1982. V. 60. P. 2295.
91. Ezaki N., Shomura T., Koyama M. et al.//J. Antibiotics. 1981. V. 34. P. 1363.
92. Kaneda N., Nakamura S., Ezaki N.//Ibid. 1981. V. 34. P. 1366.
93. Василевский С. Ф., Сундукова Т. А., Шварцберг М. С. и др.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1979. С. 1661.
94. Сундукова Т. А., Василевский С. Ф., Шварцберг М. С. и др.//Там же. 1980. С. 726.
95. Приходько Т. А., Троценко З. П., Василевский С. Ф.//Там же. 1980. С. 1690.
96. Василевский С. Ф., Сундукова Т. А., Шварцберг М. С. и др.//Там же. 1980. С. 1871.
97. Шварцберг М. С., Василевский С. Ф., Приходько Т. А.//Там же. 1982. С. 2524.
98. Сундукова Т. А., Василевский С. Ф., Шварцберг М. С.//VI Всесоюз. конф. по химии ацетиленов и его производных: Тез. докл. Баку, 1979. Ч. 1. С. 57.
99. Василевский С. Ф., Приходько Т. А., Шварцберг М. С. и др.//III Всесоюз. симпозиум по органическому синтезу: Тез. докл. М., 1981. С. 112.
100. Шварцберг М. С., Василевский С. Ф., Приходько Т. А. и др.//IV Всесоюз. коллоквиум по химии, биохимии и фармакологии производных индола: Тез. докл. Тбилиси, 1984. С. 129.
101. Шварцберг М. С., Приходько Т. А., Куриленко В. М. и др.//III Всесоюз. конф. по химии гетероциклических соединений: Тез. докл. Ростов н/Д, 1983. С. 42.
102. Приходько Т. А., Василевский С. Ф., Шварцберг М. С.//Изв. АН СССР. Сер. хим. 1984. С. 2602.
103. Приходько Т. А., Василевский С. Ф., Шварцберг М. С.//VII Всесоюз. конф. по химии ацетилена. Тез. докл. Ереван, 1984. С. 104.
104. Василевский С. Ф., Поздняков А. В., Приходько Т. А. и др.//II Всесоюз. совещ. по химии азидов: Тез. докл. Свердловск, 1985. С. 126.
105. Приходько Т. А. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск: ИХКиГ СО АН СССР, 1987.
106. Sammes M. P., Katritzky A. R.//Advances in heterocyclic chemistry. N. Y. etc.: Acad. Press, 1982. P. 234.
107. Boger D. L.//Chem. Revs. 1986. V. 86. P. 781.
108. Eddaiif A., Laurent A., Mison P. et al.//Tetrahedron Lett. 1981. P. 2779.
109. Lipshutz B. H.//Chem. Revs. 1986. V. 86. P. 795.
110. Ortiz C., Greenhouse R.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 2831.
111. Tanis S. P., Raggon J. W.//J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 819.
112. Jones R. A., Saliente T. A., Argnes J. S.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. P. 2541.
113. Gribble G. W., Perni R. B.//J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 2934.
114. Urbach H., Henning R.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 1839.
115. Ofsuyi G., Nakanishi S., Ohmura N. et al.//Synthesis. 1983. P. 390.
116. Garrido D. O. A., Buldain G., Frudman B.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 2619.

Институт органической химии
СО АН СССР, Иркутск