

И. Г. Иовель, Э. Лукевиц

ГИДРОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ И АЛКИЛИРОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ФУРАНА, ТИОФЕНА И ПИРРОЛА В ПРИСУТСТВИИ H^+ -КАТИОНИТОВ*

(ОБЗОР)

Обобщены литературные данные и результаты исследований авторов о превращениях O-, S-, N-гетероциклических соединений в условиях кислотно-катализируемых реакций оксиметилирования и алкилирования, обсуждены механизм и направления процессов, протекающих под действием слабо- и сильнокислых ионитов.

1. ВВЕДЕНИЕ

Проведение кислотно-катализируемых реакций образования связей C—C (гидроксиметилирование формальдегидом, алкилирование различными агентами) в ряду гетероциклических соединений (например, таких, как фуран, пиррол) весьма затруднено. Это обусловлено ацидофобностью соединений указанных рядов, что приводит к их значительному осмолению под действием растворимых сильных кислот, применяемых обычно в качестве катализаторов этих процессов, в результате чего не удается достичь высоких выходов. В табл. 1 представлены имеющиеся в литературе данные по изучению реакций фурановых соединений с формалином (35...36% водный раствор формальдегида) в присутствии катализаторов — сильных растворимых кислот. При взаимодействии фурана и сильвана с формальдегидом образуется два типа соединений — соответствующий спирт и/или производное метана. В реакции фурана с формалином, катализируемой HCl, выход 2,2'-дифурилметана составляет 2% и повышается до 45%, если на фуран действовать не формальдегидом, а фурфуроловым спиртом. На этом основании высказано предположение, что при взаимодействии фурановых соединений с формальдегидом соответствующие спирты являются интермедиатами при образовании дифурилметанов [3].

В начале 80-х годов проведены эксперименты [4], в которых из D-фруктозы с использованием в качестве катализатора H^+ -ионообменной смолы получено производное фурана — 5-гидроксиметилфурфурол с выходом до 66%, что свидетельствует о перспективности применения кислотных катионитов для синтезов в ряду подобных гетероциклических ацидофобных соединений. Использование полимерных нерастворимых ионообменных смол в качестве катализаторов имеет много преимуществ — они отделяются от реакционных смесей простым фильтрованием, легко регенерируются и могут применяться многократно без потери активности [5, 6]. В последнее время в разнообразных процессах тонкого органического синтеза успешно используются в качестве кислотных катализаторов катиониты в H^+ -форме [7—11]. В частности, H^+ -иониты применялись в реакции Принса (конденсация алкенов с формальдегидом); при этом роль катионита состоит в активации молекулы формальдегида за счет ее протонирования с образованием карбкатиона $[CH_2OH]^+$, противоионом которого является

* Авторы считают своим долгом отметить, что работа над обзором начата по инициативе проф. М.В.Шиманской.

Взаимодействие фурана и сильвана с формальдегидом, катализируемое неорганическими кислотами [1—3]

Субстрат	Катализатор	Продукт реакции	Выход, %
Фуран	HF	2,2'-Дифурилметан	14
Сильван	H ₃ PO ₄	Бис(5-метил-2-фурил)метан	40
Фуран	HCl	Фурфуриловый спирт	15
		2,2'-Дифурилметан	2
Сильван	HCl	Бис(5-метил-2-фурил)метан	34

полимерный анион [12—15]. В этих работах выяснено, что на каталитические свойства катионита влияет как природа функциональной кислотной группы ($-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$), так и строение полимерной матрицы. Слабокислые полиакриловые карбоксильные катиониты малоактивны в реакции стирола с CH_2O — выход продукта конденсации составил лишь 4%, на сильнокислых полистирольных сульфокатионитах достигнуты выходы 15...92% в зависимости от степени поперечной сшивки, обменной емкости и других параметров применявшихся смол [13, 14]. Микропористые стиролдивинилбензолные сульфокатиониты в реакции Принса несколько эффективнее гелевых, при этом степень поперечной сшивки мало влияет на каталитические свойства [15].

В литературе до последнего времени не было сведений о применении ионитов в превращениях гетероциклических соединений. Лишь в 80—90-х годах проведены работы [16—24] с использованием различных H^+ -катионо-обменных смол в реакциях гидроксиметилирования и алкилирования в ряду фурана, тиафена и пиррола. В настоящем обзоре обобщены результаты этих исследований и указанный метод сопоставлен с другими описанными способами синтеза целевых гетероциклических веществ.

2. ГИДРОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ ФУРАНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Проведены исследования процессов взаимодействия фурана, сильвана, фурфурола, 2,5-диметилфурана, фурфурилового спирта с формалином в присутствии H^+ -катионитов (характеристики которых представлены в табл. 2), различающихся природой и пористостью полимерной матрицы, силой кислотных групп, обменной емкостью и другими параметрами. Сульфокатиониты Amberlyst 15 (1) и Dowex 50W×4 (2) характеризуются близкими значениями обменной емкости и кислотности, но отличаются пористостью полимерной матрицы. Оба эти ионообменника относятся к сильнокислым (pK_a в воде $\leq 1...2$ [26]). Для смолы 1, диспергированной в воде, методом SINA (Sorption of indicators for the determination of the acidity of solid materials) определена более адекватная характеристика кислотности (как это делается для сильных кислот) — функция кислотности Гаммета H_0 , которая равна $-2,15...-2,18$, что соответствует кислотности 35...38% водной H_2SO_4 [27]. Макропористый ионообменник 1 характеризуется высоким значением внутренней удельной поверхности ($> 50 \text{ м}^2/\text{г}$); кислотные центры этого сополимера доступны даже без набухания смолы [28]. Микропористый сульфокатионит 2 имеет значительно меньшую удельную поверхность ($< 0,1 \text{ м}^2/\text{г}$), доступность кислотных центров этого ионообменника зависит от ряда факторов, включающих способность к набуханию в используемом растворителе [28]. Карбоксильные катиониты Amberlite IRC (50 и 80) являются слабокислыми (pK_a 5,3...6,1), но различаются структурой полимерной матрицы. Как следует из многочисленных литературных данных [4—15], слабокислые карбоксильные катиониты в качестве катализаторов исследованы значительно меньше, чем сильнокислые сульфокатиониты.

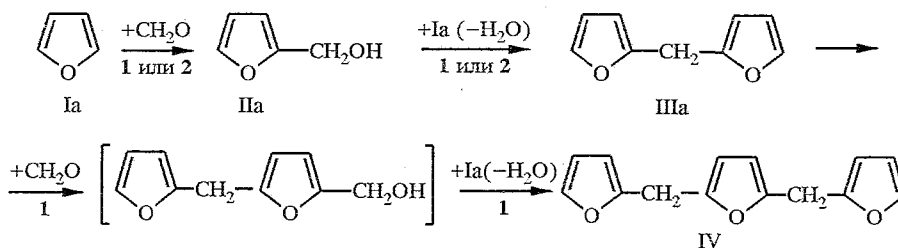
Характеристики использованных катионообменных смол [25, 26]

Смола	Функциональная группа	Обменная емкость, мг-экв H^+ /г	pK_a	Пористость полимерной матрицы (сополимер)	Зернение, меш	Внутренняя удельная поверхность, m^2/g
Amberlyst 15 (1)	$-SO_3H$	4,6	$\leq 1-2$	Макропористый (стирол-ДВБ*)	20...50	>50
Dowex 50W $\times 4$ (2)	$-SO_3H$	5,0	$\leq 1-2$	Микропористый (стирол-ДВБ)	100...200	$<0,1$
Amberlite IRC-50 (3)	$-COOH$	10,0	6,1	Макропористый (метакриловая кислота-ДВБ)	16...50	—
Amberlite IRC-84 (4)	$-COOH$	10,0	5,3	«Gel» — тип (акриловый поперечносшитый)	20...50	—

* ДВБ — дивинилбензол.

В продуктах взаимодействия фурана (Ia) с формальдегидом при комнатной температуре в присутствии катионитов 1—4 при различных соотношениях фуран : CH_2O : катализатор обнаружены фурфуриловый спирт (IIa), выход до 95% (по ГЖХ), а также 2,2'-дифурилметан (IIIa) и 2,5-бис(2-фурилметил)фуран (IV) с выходом до 13 и ~10% соответственно.

Среди изученных катионообменных смол наиболее активным катализатором является сильноокислый макропористый сульфокатионит 1, несколько менее активен микропористый сульфокатионит 2, практически полностью неактивны слабокислые карбоксильные катиониты 3, 4. Это свидетельствует о роли протонирования в изучаемом процессе. Большая активность 1 по сравнению с катионитом 2 объясняется, очевидно, несколько более высокой кислотностью макропористых сульфокатионитов, чем микропористых, как это было показано в работе [28]. На основе зависимости выхода соединений IIa, IIIa, IV от условий проведения реакции и ее продолжительности можно предложить следующую схему их образования:

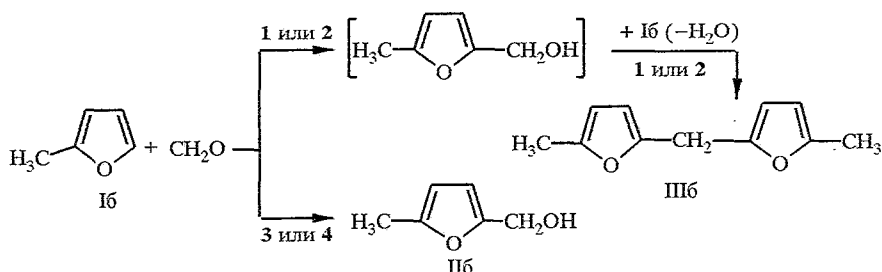


Найдены условия, в которых можно с высоким выходом получить спирт IIa. Для этого следует применять сильноокислый макропористый сульфокатионит 1 в количестве 5...10% (по H^+) от субстрата. Оптимальное соотношение Ia— CH_2O 1 : 2,5...3. Взаимодействием фурана с формальдегидом в изученных условиях не удастся синтезировать соединение IIIa с достаточно высоким выходом. Для его получения проведена реакция спирта IIa с фураном в присутствии катионита 1, при этом выход вещества IIIa достигает 65% (по ГЖХ).

При взаимодействии сивлана (Iб) с формалином при комнатной температуре в присутствии сульфо- и карбоксикатионитов 1—4 в продуктах реакции обнаружены 5-метил-2-гидроксиметилфуран (IIб) с выходом до

90% (по ГЖХ) и бис(5-метил-2-фурил)метан (IIIб) с выходом до 95%, соотношение которых зависит от условий проведения реакций. Изученные ионообменные смолы по активности располагаются в ряд $1 \geq 2 \gg 4 > 3$, соответствующий порядку изменения их кислотности. Важно отметить, что гидроксиметилирование сильвана (в отличие от фурана) катализируют не только сильноокислые сульфокатиониты 1 и 2, но и слабоокислые иониты 3, 4, что, по-видимому, обусловлено большей нуклеофильностью сильвана по сравнению с фураном.

Из полученных результатов видно, что дифурилметан IIIб образуется за счет дальнейших превращений спирта IIб. В присутствии сильноокислых катионитов 1 и 2 образуется, в основном, производное метана IIIб (при всех изученных соотношениях реагентов). В присутствии слабоокислых катионитов 3 или 4 процесс идет медленно и образуется практически только спирт IIб, который лишь в малой степени подвергается дальнейшему превращению. Таким образом, сульфокатиониты 1 и 2 протонируют и формальдегид, и спирт IIб (как и спирт IIа), в то же время кислотность карбоксильных катионитов 3 и 4 достаточна для протонирования CH_2O , но мала для протонирования спирта IIб. Взаимодействие сильвана с формальдегидом в присутствии различных катионитов может быть представлено схемой:

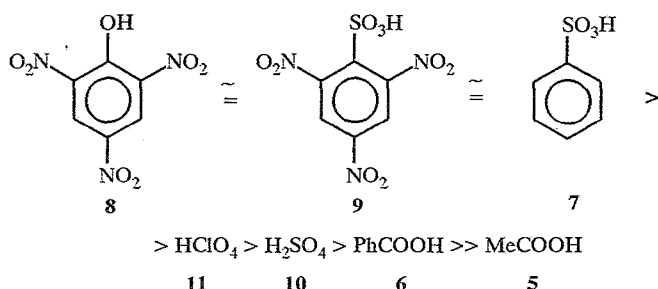


Найдены условия, при которых с высокими выходами (90...95% по ГЖХ) можно синтезировать спирт IIб или метанпроизводное IIIб. Для селективного получения спирта IIб использовали катионит 3 при избытке формальдегида (соотношение $\text{Iб}-\text{CH}_2\text{O}-\text{H}^+$ 1 : 3 : 0,5). Синтез димера IIIб следует проводить в присутствии катионита 1 в избытке сильвана (соотношение $\text{Iб}-\text{CH}_2\text{O}-\text{H}^+$ 10 : 0,1 : 0,1). Разработанный метод синтеза спирта IIб (который является ценным синтоном, но в настоящее время малодоступен) может конкурировать с известными способами его получения восстановлением литийалюминийгидридом метилового эфира 5-метилфуран-2-карбоновой кислоты (выход 86%) [29] или метилфурфурола (выход 96%) [30] либо каталитическим восстановлением водородом этих соединений соответственно на никель-хромовом катализаторе (выход 81%) [30] или оксидном, нанесенном на уголь медь-хромовом катализаторе (выход 95%) [31]. Выход спирта IIб, полученного оксиметилированием сильвана, близок к указанным в литературе, но метод гораздо проще, не требует применения специального катализатора и повышенной температуры или огнеопасного LiAlH_4 . Известен также метод получения спирта IIб по реакции Канницаро из фурфурола действием водного раствора гидроксида натрия, но при этом выход целевого продукта составляет лишь 30% [32]. Единственным недостатком способа синтеза спирта IIб гидроксиметилированием сильвана в присутствии катионита 3 является довольно большая продолжительность реакции — почти 3 сут при 20...25 °C (повышение температуры невозможно из-за увеличения выхода продуктов осмоления и гидролиза сильвана).

Дифурилметан IIIб получен реакцией сильвана с формальдегидом в присутствии сильноокислых катионитов 1 и 2 с высоким выходом (в отличие от соединения IIIа, для синтеза которого необходимо

использовать реакцию спирта IIa с фураном). Достигнутый выход вещества IIIб (95% по ГЖХ) значительно выше полученных в литературе (40% [2] и 34% [3]) также путем взаимодействия сивьяна с CH_2O , но в присутствии других кислотных катализаторов (табл. 1). Дифурилметан IIIб представляет собой жидкость с приятным анисовым запахом и может использоваться в парфюмерии [2].

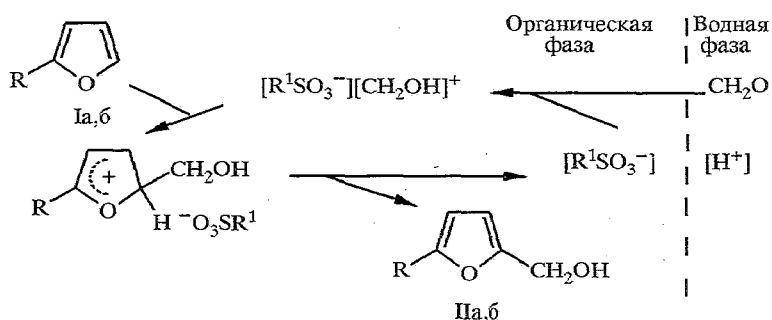
Для выявления механизма взаимодействия сивьяна с формальдегидом эта реакция изучена также в присутствии ряда растворимых органических и неорганических кислот (5—11) разной силы и липофильности. Результаты сопоставлены с данными, полученными при оксиметилировании на H^+ -катионитах. Процесс проводили при разбавлении реакционных смесей хлороформом (10 об.% Iб в CHCl_3), молярном соотношении реагентов $\text{Iб}-\text{CH}_2\text{O}-\text{H}^+$ 1 : 1,5 : 0,05 при комнатной температуре. При малых степенях превращения (до 10%) рассчитаны скорости образования соединений IIб и IIIб. Полученные результаты подтверждают, что активность катионитов 1—3 в оксиметилировании пропорциональна их кислотности. По суммарной скорости гидроксиметилирования сивьяна изученные кислоты образуют следующий ряд:



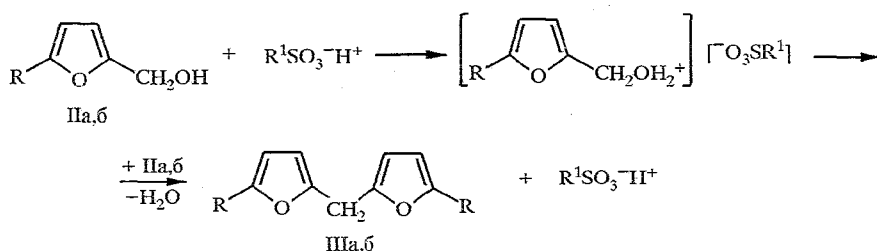
При рассмотрении этого ряда видно, что для каталитической активности кислоты в оксиметилировании в двухфазной системе органическая фаза (CHCl_3 —сивьян)—водная фаза (H_2O — CH_2O) важны два фактора: сила кислоты и ее липофильность. Наиболее активны в изучаемом процессе достаточно сильные липофильные ароматические кислоты 7—9. Скорости гидроксиметилирования в их присутствии близки между собой, поскольку эти катализаторы мало различаются по кислотности и липофильности. Активность неорганических кислот 10, 11 несколько ниже, несмотря на более высокую кислотность, из-за их меньшей липофильности, при этом скорость реакции коррелирует со значениями pK_a этих кислот. Наименее активны слабые кислоты 5, 6, особенно гидрофильная уксусная кислота. Эксперимент показал, что активность смеси бензойной и серной кислот выше, чем каждой из них в отдельности, поскольку такая смесь обеспечивает наличие высокой кислотности для протонирования и достаточной липофильности для переноса катионов в органическую фазу.

Активность *n*-толуолсульфокислоты несколько выше, чем у катионитов, содержащих функцию SO_3H . Очевидно, это обусловлено меньшей кислотностью сульфокатионитов по сравнению с растворимыми аналогами [28]. Несмотря на высокую активность, растворимые кислоты 7—9 нельзя рекомендовать в качестве катализаторов оксиметилирования из-за быстрого осмоления ацидофобных фурановых соединений под действием этих сильных липофильных кислот, что гораздо менее характерно для катионитов 1, 2.

Таким образом, можно предположить, что механизм гидроксиметилирования фурана и сивьяна до спиртов под действием активных кислотных катализаторов включает протонирование формальдегида, растворенного в воде, перенос полученного катиона в органическую фазу в результате образования ионной пары с липофильным анионом катализатора; затем в органической фазе происходит обычное электрофильное ароматическое замещение, в результате которого образуется спирт (IIa,б) и регенерируется катализатор, как это показано на схеме (на примере катализа липофильными сульфокислотами):



В присутствии сильных кислот через стадию протонирования образовавшихся спиртов IIa,b происходит дальнейшее превращение до метанпроизводных IIIa,b, вероятно, по схеме:



Попытки оксиметилирования фурфурола действием формалина в присутствии катионитов 1—4 не увенчались успехом. В катализатах (в присутствии смолы 1) зарегистрированы лишь следы 5-формил-2-фурфурилового спирта.

При взаимодействии формалина с 2,5-диметилфураном (Iв) в присутствии катионита 1 продукты оксиметилирования не обнаружены — происходит лишь кислотный гидролиз соединения Iв в 2,5-гександион (V), который при избытке воды образуется в этих условиях с практически количественным выходом. Проверка показала, что субстрат Iв полностью гидролизуетс водой в присутствии катализатора 1 с 95% выходом (по ГЖХ) соединения V. Это согласуется с данными работы [33], в которой получение диона V осуществлено гидролизом соединения Iв (в присутствии уксусной и серной кислот при кипячении в течение 36 ч выход диона V составляет 86...90%).

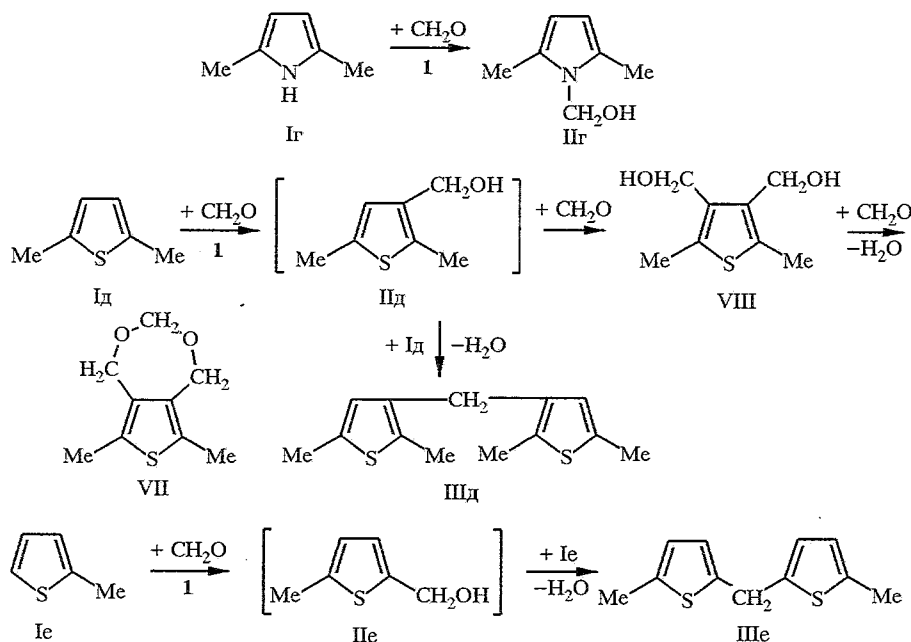
Одним из ценных производных фурана является 2,5-ди(гидроксиметил)фуран (VI), используемый как полупродукт в синтезе лекарственных средств [34] и краун-соединений [35]. Известно несколько методов получения соединения VI. Из ацетата фурфуроливого спирта в две стадии: действием параформа в уксусной кислоте, а затем на образовавшийся диацетат натрия в уксусном ангидриде получен дикарбинол VI с выходом 35% [36]. Соединение VI синтезируют также из малодоступного 5-формил-2-фурфуроливого спирта восстановлением амальгамой натрия [37] или водородом под давлением 100 атм при температуре 140 °С на медь-хромовом катализаторе [38] с выходом 90...96%. Весьма привлекательно получение диспирта VI в одну стадию из доступного фурфуроливого спирта гидроксиметилированием формальдегидом, однако в присутствии сильных кислот этот процесс невозможен из-за конкурирующей реакции — протонирования карбинольной группы фурфуроливого спирта и его дальнейшего превращения в продукты конденсации. Поскольку было найдено, что под действием слабых кислот катионитов 3 и 4 протонирование спиртов IIa,b не происходит (а формальдегид протонируется), возникла возможность гидроксиметилирования спирта IIa формальдегидом в присутствии этих катализаторов. Действительно, при взаимодействии спирта IIa с формальдегидом в присутствии ионообменной смолы 3 образуется диспирт VI предположительно по следующей схеме:

диметилпиррол Iг гидроксиметилируется по атому азота кольца с образованием 2,5-диметил-1-гидроксиметилпиррола (IIг). Реакция с диметилтиофеном Id идет по положениям 3, 4 кольца с образованием в качестве основного продукта 1,3-диоксациклогептано [5,6-с]-2,5-диметилтиофена (VII). При оксиметилировании 2-метилтиофена с высоким выходом получен бис(5-метил-2-тиенил)метан (IIIе). Слабокислый катионит 3 не катализирует эти реакции.

В присутствии сульфокатионита 1 реакция с пирролом Iг, как наиболее реакционноспособным среди изученных гетероциклических соединений, идет быстро — за 10...15 мин превращение достигает 70...75%, а выход спирта IIг — приблизительно 60% (по ГЖХ). Для предотвращения последующей полимеризации необходимо лишь отфильтровать катионит.

При гидроксиметилировании соединения Id методом хромато-масс-спектрометрии обнаружены кроме основного соединения VII тиофеновые спирты — 2,5-диметил-3-гидроксиметилтиофен (IIд) и 2,5-диметил-3,4-ди(гидроксиметил)тиофен (VIII), а также продукт межмолекулярной дегидратации — бис(2,5-диметил-3-тиенил)метан (IIIд). Диол VIII выделен методом препаративной ВЭЖХ.

В реакции с 2-метилтиофеном зарегистрирован также интермедиат 5-метил-2-гидроксиметилтиофен (IIе). В табл. 3 представлены данные по препаративному синтезу соединений IIг, VII и IIIе.



4. АЛКИЛИРОВАНИЕ ФУРАНА, ТИОФЕНА, ПИРРОЛА СПИРТАМИ В ПРИСУТСТВИИ КАТИОНИТА AMBERLYST 15

Применение традиционного метода алкилирования по Фриделю-Крафтсу в случае пятичленных ароматических гетероциклов весьма ограничено вследствие ацидофобности этих соединений [41, 42]. Перспективным представляется использование для получения продуктов алкилирования в ряду гетероциклических соединений H^+ -катионитов, сила кислотности которых позволяла бы протонировать соответствующие спирты. Как было описано выше, фурфуроловый спирт протонируется на сильнокислом

сульфокатионите Amberlyst 15 (1). Проведенные эксперименты показали, что катионит 1 протонирует также *трет*-бутиловый спирт (но не протонирует, например, пропанол-2 или бензиловый спирт, по крайней мере в реакциях с фураном и силваном). Эти данные позволили применить метод алкилирования пятичленных гетероциклов *трет*-бутиловым и фурфуриловым спиртом в присутствии катионита 1 для синтеза *трет*-бутил- и фурфурилпроизводных фурана, тиафена, пиррола.

4.1. Алкилирование *трет*-бутиловым спиртом

Обычные методы синтеза *трет*-бутилпроизводных гетероароматических соединений многостадийны, трудоемки и зачастую дают низкие выходы целевых соединений. Оптимальным из известных до последнего времени путей синтеза 2-(*трет*-бутил)фурана (IX) (с выходом 67%) является алкилирование фуран-2-карбоновой кислоты *трет*-бутилхлоридом по Фриделю—Крафтсу с последующим декарбоксилированием образующейся 5-(*трет*-бутил)фуран-2-карбоновой кислоты в присутствии хинолина и окиси меди при 220 °C [43]. Предложен способ катализируемого силикагелем алкилирования ароматических и гетероциклических соединений *трет*-бутилбромидом. В случае фурана и тиафена получены лишь соответствующие 2,5-ди(*трет*-бутил)производные (X, XI), а моноалкилпроизводные не образуются [44]. Смесь 2- и 3-(*трет*-бутил)тиафенов (XII, XIII) получена с выходом 74% при действии на тиафен *трет*-бутилхлорида в присутствии эквимольного количества $AlCl_3$ при -70 °C в CH_2Cl_2 . Соотношение 2- и 3-изомера, по данным ГЖХ и ПМР, составило (83...85) : (15...17) [45, 46].

Действием на пиррол реактива Гриньяра ($RMgBr$) и последующим алкилированием образовавшегося N-пирролилмагнийбромида *трет*-бутилхлоридом или *трет*-бутилбромидом получены 2-(*трет*-бутил)пиррол (XIV) с выходом до 33% и 3-(*трет*-бутил)пиррол (XV) с выходом до 18%; образуется также до 10% ди(*трет*-бутил)пирролов (XVI) [47, 48]. Алкилированием пиррола по Фриделю—Крафтсу *трет*-бутилхлоридом в CH_2Cl_2 при -80 °C в присутствии $AlCl_3$ соединения XIV и XV получены с выходами 15 и 11% соответственно [49]. Описаны и другие методы синтеза соединений XIV, XV с более высокими выходами, но из менее доступных соединений, чем пиррол [50].

Таким образом, сложность и недостаточная эффективность существующих методов синтеза *трет*-бутилпроизводных пятичленных ароматических гетероциклов привела к необходимости разработки новых простых способов синтеза.

В табл. 4 показаны результаты, полученные при изучении взаимодействия фурана (Ia), тиафена (Iж), пиррола (Iз), N-метилпиррола (Iи) с *трет*-бутанолом в присутствии катионита 1. При проведении реакции в избытке фурана получено вещество IX с выходом 80% (по ГЖХ) в расчете на *трет*-бутанол. В аналогичных условиях соединение IX алкилируется в диалкилпроизводное X с выходом 75%. *трет*-Бутилирование тиафена при комнатной температуре не происходит, а при 80 °C за 1 ч с количественным выходом образуется смесь соединений XII, XIII в соотношении 3,5 : 1.

При проведении реакции с фураном в инертном растворителе $CSCl_4$ (0,3 моль/л) при соотношении реагентов Ia—*t*-BuOH— H^+ 1 : 1,5 : 2 при 76 °C за 3 ч образуется соединение IX с выходом 90%. Увеличение в 10 раз количества катионита 1 значительно ускоряет реакцию, которая при комнатной температуре заканчивается за 30 мин и дает смесь продуктов IX и X в соотношении 1 : 3,5.

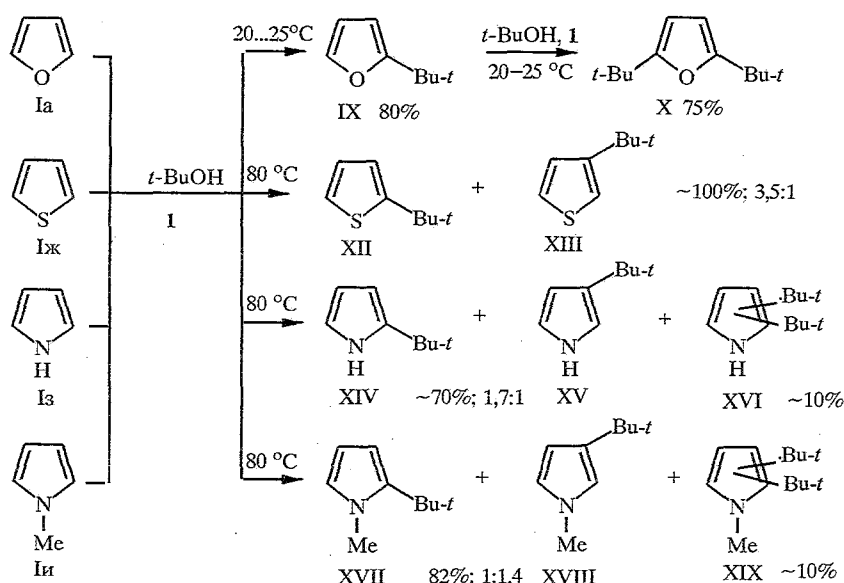
Алкилирование фурана (Ia), тиафена (Iж), пиррола (Iз)
и N-метилпиррола (Iи) *трет*-бутиловым спиртом
в присутствии катионита Amberlyst 15

Гете-ро-цикл	Растворитель (концентрация, моль/л)	Молярное соотношение гетероцикл— <i>t</i> -BuOH—H ⁺	T, °C	Время, ч	Продукт реакции (выход по ГЖХ, %), соотношение продуктов реакции
Ia	—	7,5 : 1 : 1,15	20...25	24	IX (80)
Iж	—	4 : 1 : 2,15	20...25	24	X (75)
Iж	—	7,5 : 1 : 1,15	80	1	XII + XIII (~100), XII—XIII, 3,5 : 1
Ia	CCl ₄ (0,3)	1 : 1,5 : 2	76	3	IX (90)
Ia	CCl ₄ (0,3)	1 : 1,5 : 20	20...25	0,5	IX + X (~100), IX—X, 1 : 3,5
Iз	—	1 : 3 : 0,1	80	12	XIV + XV (~70) + XVI (~10), XIV—XV, 1,7 : 1
Iи	—	1:30:2,5	80	8	XVII+XVIII (82) + XIX (~10), XVII—XVIII, 1,4:1

В табл. 4 приведены найденные оптимальные условия алкилирования пиррола: соотношение реагентов Iз—*t*-BuOH—H⁺ 1 : 3 : 0,1, температура 80 °C; при этом реакция завершается в течение 12 ч с образованием продуктов XIV, XV (суммарный выход ~70% по ГЖХ) и двух изомеров диалкилпроизводных XVI с выходом до 5% каждого. Соотношение соединений XIV—XV составляет (1,6...1,7) : 1. Препаративный выход смеси изомеров XIV, XV достигает 62% на исходный пиррол. Индивидуальные соединения XIV и XV выделены методом препаративной ГЖХ по аналогии с методиками [48, 50].

Несмотря на большую основность N-метилпиррола по сравнению с пирролом, алкилирование метилпроизводного протекает в более жестких условиях (значительный избыток *трет*-бутанола и катионита 1, табл. 4). Основными продуктами являются 2- и 3-*трет*-бутил-N-метилпирролы (XVII и XVIII соответственно, получены впервые, суммарный выход до 82% (ГЖХ)), однако преобладающим оказался 3-изомер (соотношение XVII : XVIII 1 : 1,4). Причины позиционной селективности реакций гетероциклических соединений с электрофилами остаются невыясненными; для пятичленных гетероциклов во многих электрофильных реакциях эта характеристика уменьшается в ряду фуран > тиафен > пиррол [51]. При взаимодействии с *трет*-бутанолом в присутствии Amberlyst 15 этот ряд полностью подтвердился. Фуран *трет*-бутилируется лишь в α -положение, из тиафена образуются 2- и 3-*трет*-бутилтиофены (соотношение 3,5 : 1), полученные в синтезе 2- и 3-*трет*-бутилпирролы относятся как 1,7 к 1 (т. е. наблюдается преобладание 2-замещения). В случае *трет*-бутилирования N-метилпиррола позиционная селективность минимальна (30...40%) с преобладанием 3-изомера. Проведенные квантово-химические расчеты [24] показали, что позиционная селективность (как, очевидно, и пониженная реакционная способность) обусловлена, в основном, стерическими затруднениями, создаваемыми группой N-CH₃ в соседнем положении 2 больше, чем в положении 3.

трет-Бутилирование пятичленных гетероциклов в присутствии катионита 1 можно представить следующей схемой:



4.2. Алкилирование фурфуриловым спиртом

Как показано выше, при взаимодействии фурана (Ia) с фурфуриловым спиртом (IIa) в присутствии катионита 1 образуется 2,2'-дифурилметан (IIIa). Кроме фурана было изучено также взаимодействие спирта IIa с тиюфеном (Iж) и пирролом (Iз) при молярном соотношении реагентов IIa—Ia (или Iж, Iз)—H⁺ 1 : (1...5) : (0,05...0,5) в интервале температур от комнатной до 100 °C. Реакционная способность тиюфена при взаимодействии со спиртом IIa в изученных условиях ниже, чем у фурана. Основным продуктом реакции является 2-фурил-2-тиенилметан (IIIж); кроме того, образуются значительные количества 2,2'-дифурфурилового эфира (IVa). Для алкилирования пиррола необходима повышенная температура. В продуктах реакции обнаружены два изомерных вещества 2-фурил-2-пирролилметан (IIIз') и 2-фурил-3-пирролилметан (IIIз''), а также небольшое количество эфира IVa. В табл. 5 приведены условия взаимодействия изученных пятичленных гетероциклов со спиртом IIa в присутствии катионита 1, в которых получены наибольшие выходы 2-фурил(гетарил)метанов III.

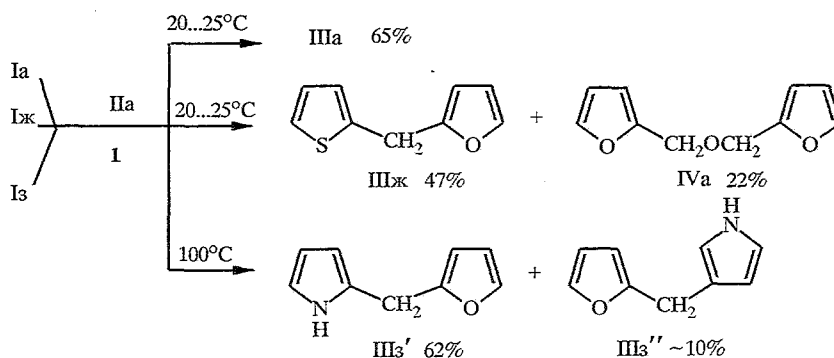
Достигнутые результаты по простоте синтезов и выходам лучше немногочисленных известных методов синтеза фурилметановых производных III (потенциальные области применения которых весьма разнообразны [2, 52, 53]). Так, фурил(тиенил)метан IIIж получен ранее [54] с выходом 45...53% металлизацией тиюфена бутиллитием с последующим алкилированием 2-хлорметилфураном. Производное пиррола IIIз'' синтезировано восстановлением 2-фурил-2-пирролилкетона литийалюминийгидридом или натрийборгидридом (выходы 40 и 75% соответственно) [53, 55] (литературные данные [1, 3] по синтезу производного фурана IIIa приводились выше).

При взаимодействии спирта IIa с тиюфеном кроме метанпроизводного IIIж образуется также эфир IVa. При алкилировании фурана это соединение практически не образуется, а в случае пиррола выход его мал.

Взаимодействие фурфурилового спирта (IIa) с фураном (Ia),
тиофеном¹ (Iж), пирролом (Iз) в присутствии катионита Amberlyst 15

Субстрат	Молярное соотношение IIa—субстрат—H ⁺	T, °C	Время, ч	Конверсия IIa, % (по ГЖХ)	Продукт реакции (выход по ГЖХ, %)
Ia	1 : 2 : 0,05	20...25	5	70	IIa (65), IV (1...2)
Iж	1 : 3 : 0,2	20...25	15	100	IIIж (47), IVa (22)
Iз	1 : 3 : 0,2	100	28	90	IIIз' (62), IIIз'' (~10), IVa (6)

Дополнительные опыты показали, что при контакте спирта IIa с катионитом 1 образование эфира IVa не происходит, а при взаимодействии предварительно полученного индивидуального соединения IIIж со спиртом IIa в присутствии катионита 1 образуется эфир IVa. Поэтому можно предположить, что дигетарилметан IIIж, блокируя или модифицируя некоторую часть центров катионита, способствует межмолекулярной дегидратации спирта IIa, приводящей к эфиру IVa. О том, что в сульфокатионитах имеются H⁺-центры разной силы и доступности свидетельствуют исследования, проведенные в последнее время [28]. Аналогичные процессы происходят, по-видимому, и в случае алкилирования пиррола, но в меньшей степени. Предполагаемая схема образования основных продуктов алкилирования фурана, тиюфена, пиррола спиртом IIa в присутствии катионита 1 приведена ниже.



Данные о региоориентации алкилирования фурфуриловым и *трет*-бутиловым спиртами фурана, тиюфена, пиррола в присутствии катионита 1 (табл. 6) свидетельствуют о том, что алкилирование фурана и тиюфена спиртом IIa происходит региоспецифично в положение 2 этих гетероциклов, а пиррол алкилируется в небольшой степени и в положение 3. При алкилировании *трет*-бутиловым спиртом для пиррола более, чем для других гетероциклов, характерно замещение в положение 3. В случае тиюфена образуется смесь 2- и 3-(*трет*-бутил)тиофенов, но во всех случаях преобладает алкилирование в α -положение гетероциклов.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

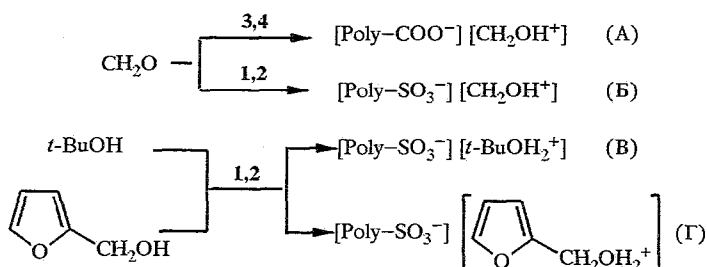
Исследования процессов гидроксиметилирования и алкилирования гетероциклических соединений на катионитах позволили получить ряд ценных веществ, а также выявить некоторые закономерности этих кислотно-катализируемых реакций.

Сильнокислые катиониты протонируют формальдегид, а также некоторые спирты (*трет*-бутиловый, фурфуриловый), образуя карбокатион,

Характеристики алкилирования гетероциклов спиртами
в присутствии сульфокатионита Amberlyst 15

Алкилирующий агент	Гетероцикл	Температура реакции, °C	Соотношение выхода 2- и 3-изомеров в продуктах алкилирования
<i>трет</i> -Бутиловый спирт	Фуран	20...25	1 : 0
	Тиофен	80	3,5 : 1
	Пиррол	80	1,7 : 1
Фурфуроловый спирт	Фуран	20...25	1 : 0
	Тиофен	20...25	1 : 0
	Пиррол	100	6,2 : 1

при этом противоионом является полимерный анион. Слабокислые катиониты протонируют формальдегид, но не протонируют изученные спирты. Дальнейшее протекание реакций и их основные направления зависят от субстрата, с которым реагируют образовавшиеся ионные пары.



Ионная пара А не реагирует с фураном (как и с метилпроизводными тиофена и пиррола), а при взаимодействии с сиваном и фурфуроловым спиртом дает соответствующие спирты: 5-метилфурфуроловый и 2,5-дигидроксиметилфуран. Пара Б (в отличие от А) реагирует с фураном и 2,5-диметилпирролом с образованием соответствующих спиртов, а с 2-метилфураном и -тиофеном дает соответствующие метанпроизводные. Метанпроизводные образуются также при взаимодействии пары Г с фураном, тиофеном, пирролом. Реакции этих гетероциклов, а также N-метилпиррола с парой В приводят к *трет*-бутированию фурана в положения 2 и 5 кольца, а тиофенового и пиррольного колец в положения 2 и 3.

Таким образом, наблюдается зависимость направления протекания кислотно-катализируемых реакций гидроксиметилирования формальдегидом и алкилирования спиртами от всех трех компонентов процессов: субстрата, алкилирующего агента и используемого H⁺-катионита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cairns T. L., McKusick B. C., Weinmayr V. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 1270.
2. Pat. 2681917 USA / Fauque L. L. J. // C. A. — 1955. — Vol. 49. — P. 7600.
3. Brown W. H., Sawatzky H. // Canad. J. Chem. — 1956. — Vol. 34. — P. 1147.
4. Rigal L., Gaset A., Gorrichon J.-P. // Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. — 1981. — Vol. 20. — P. 719.
5. Полянский Н. Г. Катализ ионитами. — М.: Химия, 1973. — 214 с.
6. Исагулянц В. И. Ионнообменный катализ. — Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1975. — 208 с.
7. Coppola G. M. // Synthesis. — 1984. — N 12. — P. 1021.
8. Malanga C. // Chem. Ind. — 1987. — N 24. — P. 856.
9. Petrini M., Ballini R., Markantoni E. // Synth. Commun. — 1988. — Vol. 18. — P. 847.
10. Ballini R., Petrini M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1988. — N 9. — P. 2563.
11. Mitschker A., Waganer R., Lange P. M. // Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals. 1-st Intern. Symp. — Poitiers, France, 1988. — P. 145.
12. Исагулянц В. И., Хаимова Т. Г., Меликян В. Р., Покровская С. В. // Успехи химии. — 1988. — Т. 37. — С. 61.

13. Delmas M., Kalck P., Gorrichon J.-P., Gaset A. // J. Mol. Catal. — 1978. — Vol. 4. — P. 443.
14. Delmas M., Gaset A. // Tetrah. Lett. — 1981. — Vol. 22. — P. 723.
15. Касымова К. А., Шарф В. З., Литвин Е. Ф., Григорьева Е. Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1987. — № 1. — С. 224.
16. Иовель И. Г., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // V Междунар. симпози. «Связь между гомогенным и гетерогенным катализом»: Тез. докл. — Новосибирск, 1986. — С. 101.
17. Goldberg Yu., Iovel I., Abele E., Shymanska M. // VI Intern. conf. on organic synthesis: Progr. a. abstr. of papers. — Moscow, 1986. — P. 65.
18. Iovel I., Goldberg Yu., Shymanska M. // IXth Symp. on the chemistry of heterocyclic compounds: Abstr. of papers. — Bratislava, 1987. — P. 173.
19. Iovel I. G., Goldberg Yu. Sh., Shymanska M. V. // J. Mol. Catal. — 1989. — Vol. 57. — P. 91.
20. Иовель И. Г., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1991. — № 12. — С. 1640.
21. Лукевич Э., Игнатюхи Л. М., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1986. — № 6. — С. 853.
22. Iovel I. G., Goldberg Yu. Sh., Shymanska M. V., Lukevics E. // Synth. Commun. — 1988. — Vol. 18. — P. 1261.
23. Иовель И. Г., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 746.
24. Иовель И., Флейшер М., Попелис Ю., Шиманска М., Лукевич Э. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 163.
25. Fluka Catalogue. 14. Biochemical Reagents. — Buchs, Switzerland: Fluka AG, 1984. — P. 93.
26. Лурье А. А. Хроматографические материалы. — М.: Химия, 1978. — 440 с.
27. Rys P., Steinegger W. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1979. — Vol. 101. — P. 4801.
28. Arnett E. M., Naaktsma R. A., Chawla B., Healy M. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1986. — Vol. 108. — P. 4888.
29. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Григорян М. Г., Маркарян Э. А. // ДАН АрмССР. — 1957. — Т. 25. — С. 277.
30. Mićović V. M., Mamuzić R. I., Jeremić D., Mihailović M. Lj. // Tetrahedron. — 1964. — Vol. 20. — P. 2279.
31. А. с. 1004377 СССР / Кузьмин Ю. Л., Игнатъев В. М., Гуревич Г. С., Головин В. В., Федотова С. А., Борц М. С., Левитин Б. М., Карнов А. Н. // Б. И. — 1983. — № 10. — С. 105.
32. Tiwari R. D., Srivastava N. P. // Rec. trav. chim. Pays-Bas. — 1956. — Vol. 75. — P. 254.
33. Синтезы органических препаратов. Сб. 2. — М.: ИЛ, 1949. — С. 219.
34. Pat. 73 40463 Japan / Matsumoto I., Nakagawa K., Horiuchi K. // С. А. — 1973. — Vol. 79. — 66157.
35. Timko J. M., Cram D. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1974. — Vol. 96. — P. 7159.
36. А. с. 176919 СССР / Мощинская Н. К., Сорокин В. П. // Б. И. — 1965. — № 24. — С. 25.
37. Шмагина Н. Н., Курашева А. И., Федотова В. И. // Методы получения химических реактивов и препаратов. — М., 1969. — Вып. 20. — С. 90.
38. Pat. 3847452 USA / Smirnov V. A., Kulnevich V. G., Solovets G. N., Semchenko D. P. // С. А. — 1975. — Vol. 83. — 58640.
39. Walker J. F. Formaldehyde. Third ed. — N.Y.: Pergamon Press, 1964. — 450 p.
40. Berger J. G., Schoen K. // J. Heterocycl. Chem. — 1972. — Vol. 9. — P. 419.
41. Patinkin S. H., Friedman B. S. Friedel-Crafts and Related Reactions / Ed. by G. A. Olah. — Vol. 2. — N. Y.: Intersci. Publ., 1964. — P. 104.
42. Прайс Ч. Органические реакции. Сб. 3 / Под ред. К. А. Кочешкова. — М., ИЛ, 1951. — С. 7.
43. Fitzpatrick J. E., Milner D. J., White P. // Synth. Commun. — 1982. — Vol. 12. — P. 489.
44. Kamitori Y., Hojo M., Masuda R., Izumi T., Tsukamoto Sh. // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 4161.
45. Беленький Л. И., Якубов А. П., Бессонова И. А. // ЖОХ. — 1977. — Т. 13. — С. 364.
46. Belen'kii L. I., Yakubov A. P. // Tetrahedron. — 1984. — Vol. 40. — P. 2471.
47. Skel P. S., Bean G. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1962. — Vol. 84. — P. 4655.
48. Gerritt P. B. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 229.
49. Nicoletti R., Germani C. // Ric. Sci. — 1966. — Vol. 36. — P. 1343; С. А. — 1967. — Vol. 67. — 43619.
50. Groves J. K., Anderson H. J., Nagy H. // Canad. J. Chem. — 1971. — Vol. 49. — P. 2427.
51. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — 280 с.
52. Гольдфарб Я. Л., Данюшевский Я. Л. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1963. — № 3. — С. 540.
53. Gardner T. S., Winis E., Lee J. // J. Org. Chem. — 1958. — Vol. 23. — P. 823.
54. Гольдфарб Я. Л., Данюшевский Я. Л. // ЖОХ. — 1961. — Т. 31. — С. 3654.
55. Clezy P. S., Diakiw V. // Austral. J. Chem. — 1971. — Vol. 24. — P. 2665.