

# ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В. М. Берестовицкая, Э. С. Липина



[www.e.lanbook.com](http://www.e.lanbook.com)



**ЭБС  
ЛАНЬ**

**В. М. БЕРЕСТОВИЦКАЯ,  
Э. С. ЛИПИНА**

# **ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

*Учебное пособие*

Издание второе, переработанное



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
МОСКВА  
КРАСНОДАР  
2019

УДК 547.7:547.8

ББК 24.23я73

Б 48

**Берестовицкая В. М., Липина Э. С.**

**Б 48** Химия гетероциклических соединений: Учебное пособие. — 2-е изд., перераб. — СПб.: Издательство «Лань», 2019. — 256 с.: ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

**ISBN 978-5-8114-3631-6**

В учебном пособии дана общая характеристика пяти- и шестичленных гетероароматических соединений, рассмотрены их методы получения и строение, проанализирована взаимосвязь между строением и химическими свойствами, даны характерные реакции. Приведен материал по химии неароматических гетероциклических соединений.

Предназначено для студентов бакалавриата, магистратуры, обучающихся по направлениям подготовки: «Химия», «Биология», «Химическая технология», «Педагогическое образование» (соответствующих профилей), а также для аспирантов химических и биологических специальностей педагогических университетов.

УДК 547.7:547.8

ББК 24.23я73

**Рецензенты:**

*М. А. ЮРОВСКАЯ* — доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова;

*С. М. РАМШ* — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой химической технологии органических красителей и фототропных соединений Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

**Обложка**

*Е. А. ВЛАСОВА*

© Издательство «Лань», 2019

© В. М. Берестовицкая, Э. С. Липина, 2019

© Издательство «Лань»,

художественное оформление, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Общая характеристика ароматических гетероциклических соединений .....</b>	<b>8</b>
1.1. Классификация и номенклатура ароматических гетероциклических соединений .....	8
1.2. Ароматичность гетероциклов .....	12
1.3. Кислотно-основные свойства .....	16
<b>Глава 2. Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.....</b>	<b>18</b>
2.1. Общая характеристика .....	18
2.2. Пиррол и его производные.....	23
2.2.1. Получение пиррола.....	24
2.2.2. Строение пиррола .....	26
2.2.3. Химические свойства пиррола .....	27
2.2.4. Производные пирролидина.....	40
2.3. Фуран и его производные.....	42
2.3.1. Получение фурана.....	42
2.3.2. Строение фурана .....	44
2.3.3. Химические свойства фурана .....	44
2.3.4. Производные фурана и их применение .....	50
2.4. Тиофен и его производные.....	54
2.4.1. Физические свойства тиофена.....	54
2.4.2. Получение тиофена.....	54
2.4.3. Химические свойства тиофена .....	56
2.4.4. Производные тиофена и их применение .....	63
2.5. Порфин и его производные .....	66
2.5.1. Общая характеристика производных порфина.....	66
2.5.2. Синтез и свойства порфиринов .....	67
2.5.3. Гем, гемоглобин. Строение и биологическая роль .....	69
2.5.4. Билирубин.....	72
2.5.5. Хлорофилл .....	73
2.5.6. Витамин В <sub>12</sub> .....	75
2.6. Индол и его производные как представители бензоконденсированных гетероциклов ряда пиррола .....	76
2.6.1. Способы получения индола .....	77
2.6.2. Строение и свойства индола .....	79
2.6.3. Индол как ключевая структура биологически активных природных и синтетических веществ .....	89
2.6.4. Кислородные производные индола. Индиго.....	92
2.7. Карбазол .....	96
<b>Глава 3. Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом.....</b>	<b>98</b>
3.1. Пиридин и его гомологи.....	98

3.1.1. Получение пиридина и его гомологов .....	98
3.1.2. Физические свойства пиридина .....	100
3.1.3. Строение пиридина .....	100
3.1.4. Химические свойства пиридина .....	102
3.1.5. Биологически активные вещества с пиридиновым кольцом .....	126
3.2. Хинолин и изохинолин (бензопиридины) .....	129
3.2.1. Общая характеристика .....	129
3.2.2. Методы получения хинолина и изохинолина .....	130
3.2.3. Строение хинолина .....	135
3.2.4. Химические свойства хинолина и изохинолина .....	136
3.2.5. Производные хинолина и изохинолина .....	149
3.2.6. Алкалоиды .....	152
3.3. Акридин .....	155
<b>Глава 4. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.</b>	
<b>Азолы .....</b>	<b>158</b>
4.1. Пиразол и его производные .....	158
4.1.1. Физические свойства пиразола .....	158
4.1.2. Методы синтеза пиразолов .....	158
4.1.3. Строение пиразола .....	161
4.1.4. Химические свойства пиразола .....	164
4.1.5. Лекарственные препараты ряда пиразола. Красители .....	172
4.2. Имидазол и его производные .....	176
4.2.1. Общая характеристика .....	176
4.2.2. Методы синтеза имидазола и его гомологов .....	177
4.2.3. Строение имидазола .....	178
4.2.4. Химические свойства имидазола .....	181
4.2.5. Наиболее важные производные имидазола .....	189
<b>Глава 5. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.....</b>	<b>192</b>
5.1. Пиримидин и его производные .....	192
5.1.1. Общая характеристика .....	192
5.1.2. Методы синтеза производных пиримидина .....	193
5.1.3. Строение пиримидина .....	194
5.1.4. Химические свойства пиримидина .....	195
5.1.5. Биологически активные производные пиримидина .....	203
<b>Глава 6. Конденсированные системы пиримидина.....</b>	<b>210</b>
6.1. Пури́н и его производные .....	210
6.1.1. Общая характеристика .....	210
6.1.2. Методы синтеза пуринов .....	212
6.1.3. Строение пурина и его замещённых .....	214
6.1.4. Химические свойства пуринов .....	215
6.1.5. Синтез пуриновых оснований на основе мочевой кислоты .....	223

6.1.6. Значение аденина и гуанина .....	228
6.1.7. Пуриновые алкалоиды.....	229
6.2. Птеридин и его производные.....	230
<b>Глава 7. Неароматические гетероциклические соединения.....</b>	<b>233</b>
7.1. Общая характеристика .....	233
7.2. Трёхчленные гетероциклы .....	234
7.2.1. Методы синтеза трёхчленных гетероциклов .....	234
7.2.2. Химические свойства трёхчленных гетероциклов .....	236
7.2.3. Краткая характеристика непредельных трёхчленных гетероциклов .....	241
7.2.4. Трёхчленные гетероциклы с двумя гетероатомами.....	241
7.3. Четырёхчленные гетероциклы.....	243
7.3.1. Общие методы синтеза четырёхчленных гетероциклов.....	243
7.3.2. Химические свойства четырёхчленных гетероциклов.....	244
7.3.3. Краткая характеристика непредельных четырёхчленных гетероциклов.....	246
7.4. Насыщенные и частично ненасыщенные пяти- и шестичленные гетероциклы.....	247
7.4.1. Азотсодержащие гетероциклы .....	247
7.4.2. Ди- и тетрагидрофураны и пираны .....	250
<b>Список литературы .....</b>	<b>252</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Химия гетероциклов – один из наиболее важных и обширных разделов органической химии. Число синтезированных и изученных веществ гетероциклического ряда намного превосходит число известных ациклических и карбоциклических соединений. Многообразие гетероциклических веществ обусловлено числом и природой гетероатомов, а также разным размером циклов. Принимая во внимание широкое распространение гетероциклов в природе и их большую практическую значимость, русский ученый Н. Н. Бекетов образно сравнил гетероциклы с перстнями: в таком «молекулярном перстне», т. е. в гетероцикле, оправу образуют несколько атомов углерода, а роль драгоценного камня играет какой-либо элемент, называемый гетероатомом.

Гетероциклические структуры занимают первое место среди известных и широко употребляемых лекарственных препаратов; они используются в сельском хозяйстве и ветеринарии. Гетероциклические соединения широко распространены как в животном, так и в растительном мире. Их значение в важнейших процессах жизнедеятельности трудно переоценить. Одни из них участвуют в этих процессах как индивидуальные вещества (например, серотонин, гистидин, триптофан), другие – как важные фрагменты сложных природных веществ (например, нуклеиновых кислот, гемоглобина, хлорофилла). Многие гетероциклические соединения используются в качестве антиоксидантов, органических полупроводников, фотоактивных материалов, присадок к топливам и маслам, материалов для активных сред жидкостных лазеров, консервантов, технических и пищевых красителей, ингибиторов коррозии.

Химия гетероциклов имеет важное не только прикладное, но и теоретическое значение. Это сложный раздел органической химии, для его успешного восприятия требуется определенный запас знаний в области химии алифатических и ароматических соединений. Наличие гетероатома в цикле обуславливает определенную специфику в их химических свойствах. Важна роль гетероциклов и как моделей для изучения взаимосвязи строения с реакционной способностью.

Вместе с тем внимание, которое уделяется химии гетероциклов в учебных пособиях по органической химии, не адекватно тому значению, которое приобрела в настоящее время эта область химической науки. Как правило, химия гетероциклических соединений в учебниках по органической химии представлена сравнительно небольшим разделом, зачастую без достаточной логики изложения. Данное учебное пособие предназначено отчасти восполнить этот пробел. В нём рассматриваются важнейшие моменты, касающиеся особенностей строения и химических свойств различных типов гетероциклов с одним и с двумя гетероатомами. Изложение материала аналогично общему курсу органической химии: описаны наиболее широко применяемые методы синтеза основного представителя класса и некоторых его производных, строение и химические свойства с разбором механизмов реакций; отмечается сходство и особенности химических превращений в сравнении с ароматическими веществами бензоль-

ного ряда. Особое внимание обращено на практическую значимость рассматриваемых соединений.

В данном учебном пособии помимо изложения основ химии ароматических гетероциклов (главы 2–6) присутствует глава 7, посвящённая неароматическим гетероциклам. Последние в учебниках по органической химии, как правило, не выделяются в самостоятельный раздел. Химия неароматических гетероциклов, и в особенности пяти- и шестичленных, близка химии соответствующих функционализированных линейных соединений, но большая практическая значимость предельных и непредельных гетероциклов данного типа, а также их пограничное положение по отношению к ароматическим соединениям обуславливают целесообразность их рассмотрения в данном пособии.

\*\*\*

*Авторы выражают благодарность коллегам по кафедре  
за помощь в создании этого учебного пособия,  
а также будут признательны за замечания и конструктивные предложения,  
направленные на его улучшение.*

*Особую благодарность авторы выражают  
доценту кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена,  
кандидату химических наук Н. В. Кузьминой  
за неоценимую помощь в работе над рукописью.*

*Приносим искреннюю благодарность рецензентам  
за ценные замечания по содержанию учебного пособия.*

# ГЛАВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

**Гетероциклы** – это циклические соединения, в состав колец которых входят, кроме атомов углерода, один или несколько атомов других элементов.

В настоящее время получены гетероциклы почти со всеми элементами Периодической системы. Многообразие структур гетероциклов обусловлено возможностью изменения взаимного расположения гетероатомов в кольце, а также заменой одного атома на другой. Наиболее изучены, распространены и нашли практическое применение гетероциклы с атомами азота, кислорода и серы.

## 1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

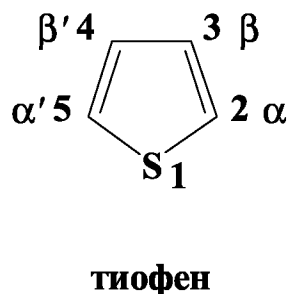
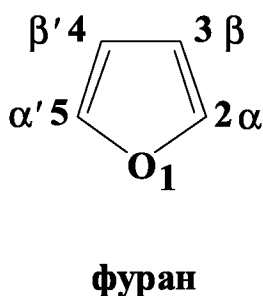
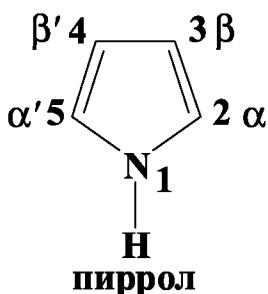
Различают трёх-, четырех-, пяти-, шестичленные гетероциклы (по числу входящих в них атомов), причем трёх- и четырехчленные менее устойчивы; наиболее устойчивы и распространены пяти- и шестичленные циклы, а также пяти- и шестичленные гетероциклы, конденсированные с бензольным кольцом. Последние относятся к ароматическим системам, если содержат сопряженную замкнутую  $\pi$ -электронную систему с числом электронов  $4n + 2$ .

Называют гетероциклы обычно по тривиальной номенклатуре.

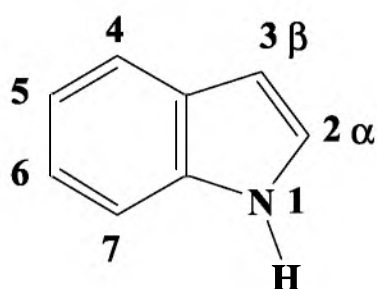
Ниже приведены структурные формулы наиболее важных гетероциклов.

### *Пятичленные гетероциклы*

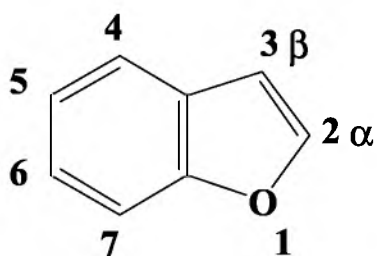
1) с одним гетероатомом:



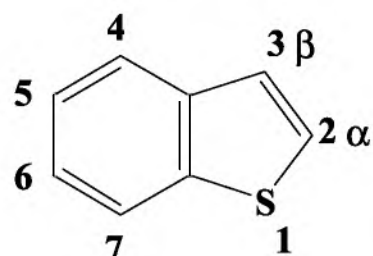
конденсированные с бензольным кольцом:



**бензопиррол (индол)**

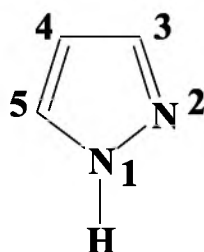


**бензофуран (кумарон)**

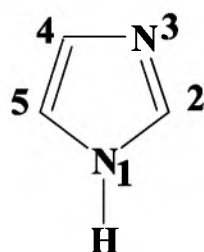


**бензотиофен**

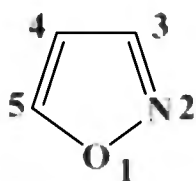
2) с двумя гетероатомами:



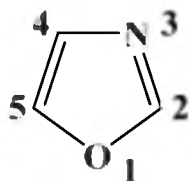
**пирозол (1,2-дiazол)**



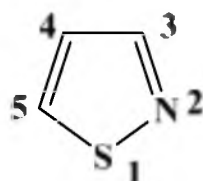
**имидазол (1,3-дiazол)**



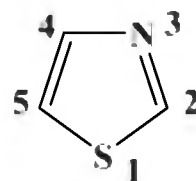
**изоксазол  
(1,2-оксазол)**



**оксазол  
(1,3-оксазол)**

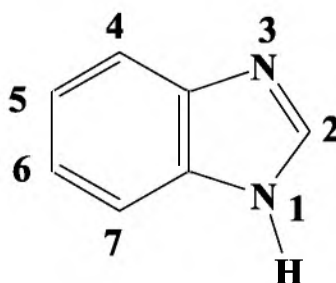


**изотиазол  
(1,2-тиазол)**



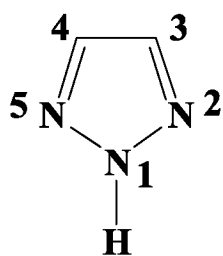
**тиазол  
(1,3-тиазол)**

конденсированные с бензольным кольцом:

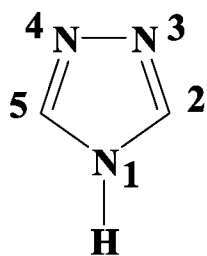


**бензимидазол**

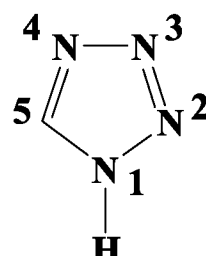
3) с тремя и четырьмя гетероатомами:



**1,2,5-триазол**



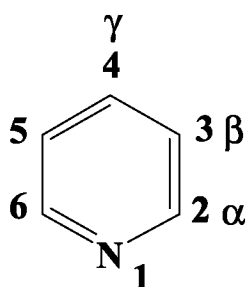
**1,3,4-триазол**



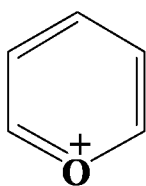
**тетразол**

### *Шестичленные гетероциклы*

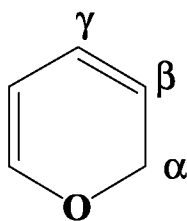
1) с одним гетероатомом:



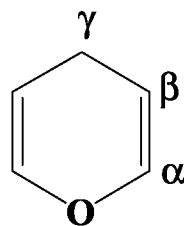
**пиридин**



**катион пирилия**

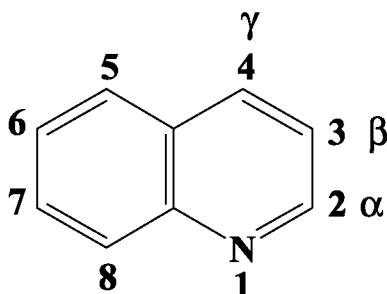


**$\alpha$ -пиран**

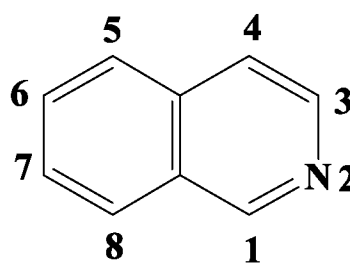


**$\gamma$ -пиран**

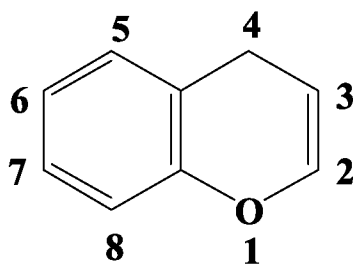
конденсированные с бензольным кольцом:



**хинолин ( $\alpha, \beta$ -бензопиридин)**

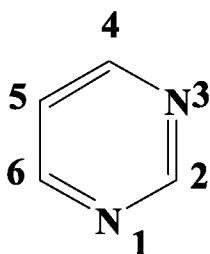


**изохинолин**

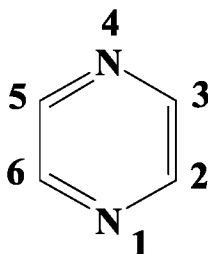


**γ-хромен  
(бензопиран)**

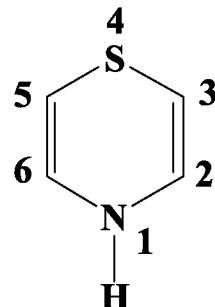
2) с двумя гетероатомами:



**пиримидин  
(1,3-диазин)**

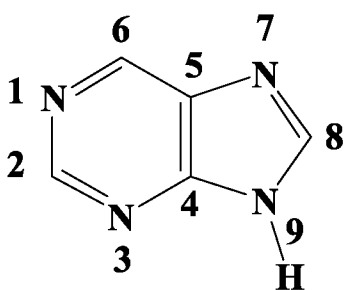


**пиразин  
(1,4-диазин)**

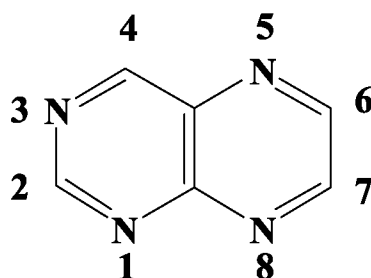


**тиазин  
(1,4-тиазин)**

***Бициклические  
гетероциклические соединения***

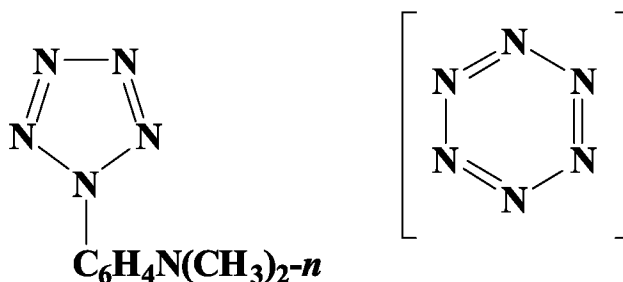
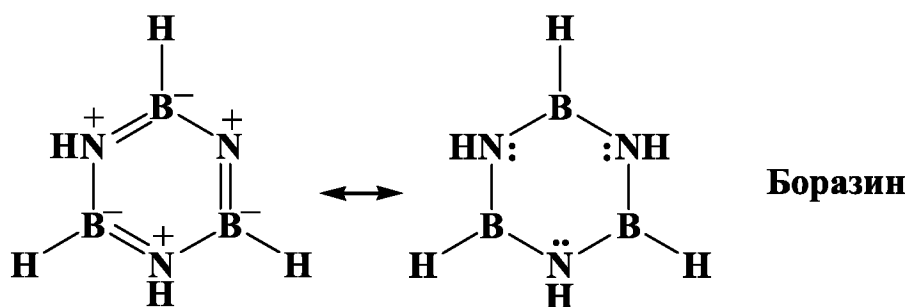


**пурин  
(имидазопиримидин)**



**птеридин  
(пиразинопиримидин)**

Интересный вопрос – сколько гетероатомов может входить в цикл? Правильный ответ: теоретически сколько угодно! Цикл может быть построен полностью из неуглеродных атомов. Хорошо известный пример – боразин, называемый за свою устойчивость «неорганическим бензолом». Недавно синтезирован 1-(*n*-диметиламинофенил)пентазол – производное пятичленного гетероцикла, состоящего только из атомов азота.



1-(*p*-Диметиламинофенил)-  
пентазол

Гексазин

Химиков во всем мире уже давно интригует гексазабензол, называемый гексазином. Однако все попытки получить гексазин оканчивались неудачей, как полагают, из-за его неустойчивости.

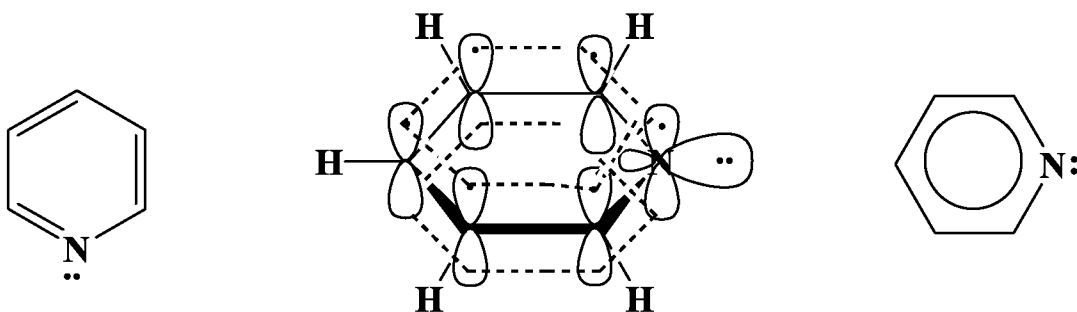
## 1.2. АРОМАТИЧНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Большинство приведённых в п. 1.1 гетероциклических систем обладают ароматическим характером, так как в них соблюдаются все условия ароматичности:

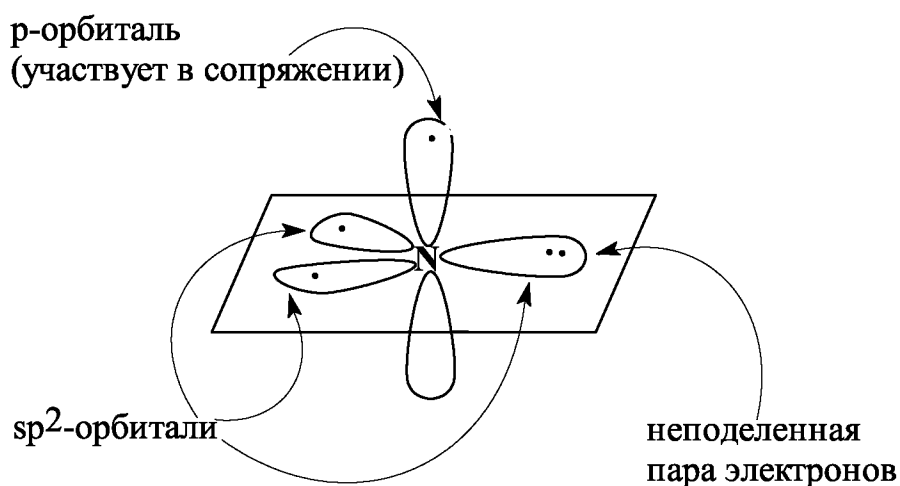
- 1) плоская циклическая система образована атомами, находящимися в  $sp^2$ -гибридизации;
- 2) число  $\pi$ -электронов соответствует требованиям правила Хюккеля —  $(4n + 2)$  при  $n = 0, 1$  и т. д.

Наиболее очевиден ароматический характер в **шестичленных гетероциклах**. Это гетероаналоги бензола. Появление в кольце гетероатома (в частности, азота) приводит к важным изменениям. Во-первых, азот имеет на внешней оболочке не четыре (как углерод), а пять валентных электронов. Во-вторых, азот как более электроотрицательный по сравнению с углеродом атом стягивает на себя электронную плотность и делает её распределение неравномерным.

В пиридине все атомы углерода и азота находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации; у азота две  $sp^2$ -гибридные орбитали образуют две  $\sigma$ -связи с двумя атомами углерода, а третья  $sp^2$ -орбиталь содержит неподелённую пару электронов:

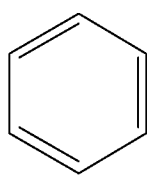


За счет электрона, находящегося на негибридной  $p$ -орбитали, атом азота участвует в образовании единого  $\pi$ -электронного облака совместно с  $p$ -электронами пяти атомов углерода. Атом азота с таким электронным строением называется «*пиридиновым*»:

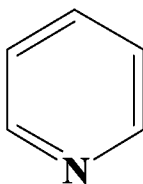


Таким образом, пиридин удовлетворяет требованиям ароматичности: имеет плоскую циклическую сопряжённую электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую  $6\pi$ -электронов согласно правилу Хюккеля ( $4n + 2$ , где  $n = 1$ ).

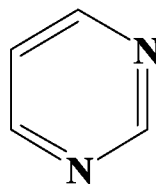
Однако пиридин существенно отличается от бензола, так как атом азота более электроотрицателен, чем атом углерода, что способствует поляризации системы  $\sigma$ - и  $\pi$ -электронов (в этом гетероцикле индуктивный и мезомерный эффекты имеют одну и ту же направленность) к атому азота, вызывая появление наиболее выраженного частичного положительного заряда во 2-м и 4-м положениях; это *электронодефицитный* или  *$\pi$ -дефицитный* гетероцикл, менее симметричный в распределении  $\pi$ -электронной плотности, чем бензол.



бензол



пиридин



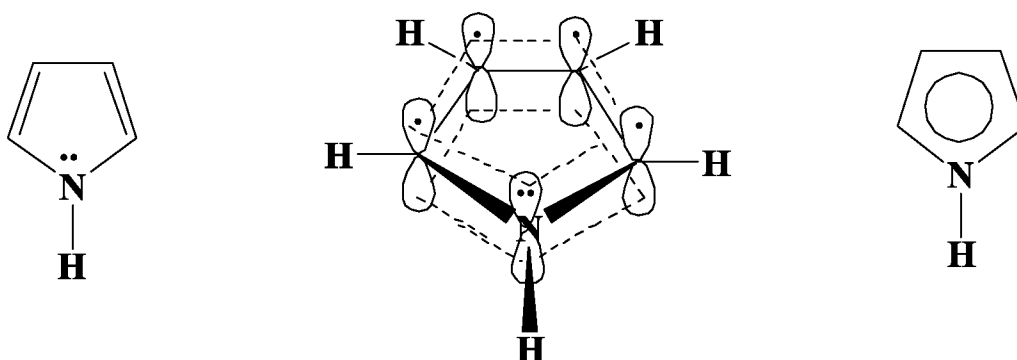
пиримидин

Все сказанное по поводу ароматичности пиридина относится и к пиримидину.

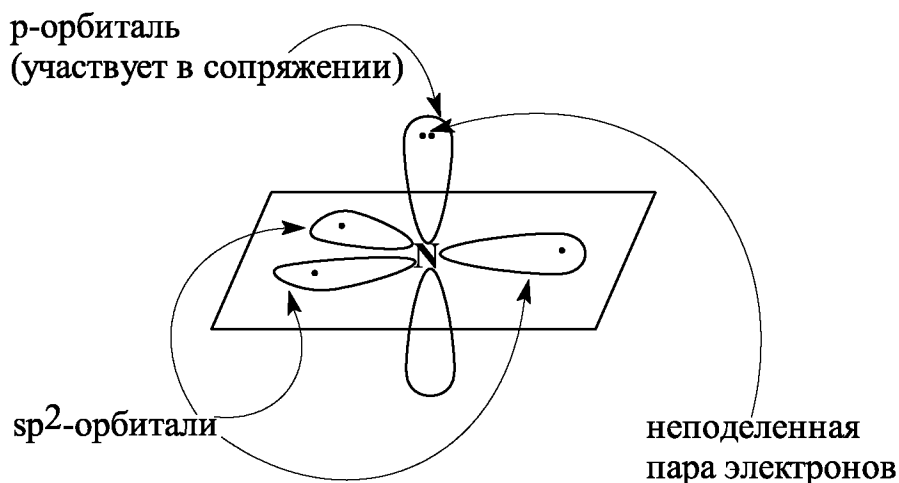
Более подробно обсуждение строения пиридина дано в п. 3.1.3 «Строение пиридина».

В пятичленных гетероциклах, содержащих также гетероатом с неподелённой парой электронов, тоже обеспечиваются все условия, необходимые для появления ароматического состояния, а именно – в плоском цикле имеет место делокализация шести  $\pi$ -электронов.

В пирроле атомы углерода и азота, как и в пиридине, находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации. Но в отличие от пиридина атом азота в пирроле имеет иную электронную конфигурацию: в его молекуле на негибридной  $p$ -орбитали атома азота находится неподелённая пара электронов.

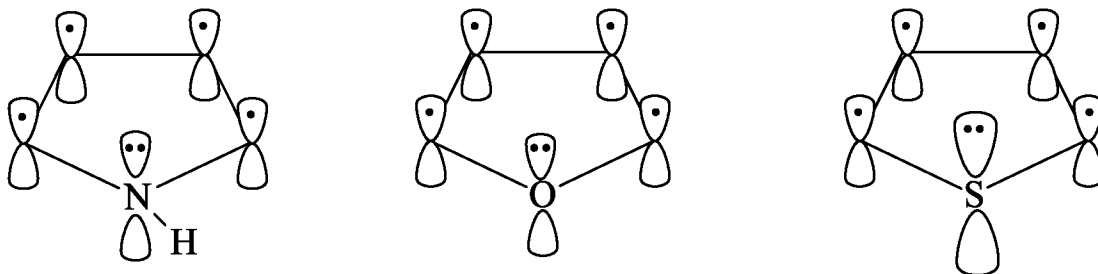


Она вовлечена в сопряжение с  $p$ -электронами четырёх атомов углерода, что приводит к образованию единого шестизлектронного облака. Оставшиеся три  $sp^2$ -гибридные орбитали азота образуют три  $\sigma$ -связи (две N–C и одна N–H). Такой атом азота называется *пиррольным*:



Такая гетероциклическая система отвечает всем требованиям ароматичности, однако  $\pi$ -электронный секстет распределен в молекуле неравномерно:  $p$ -электроны атома азота смещены в кольцо, что приводит к появлению частичного отрицательного заряда на атомах углерода и частично положительного за-

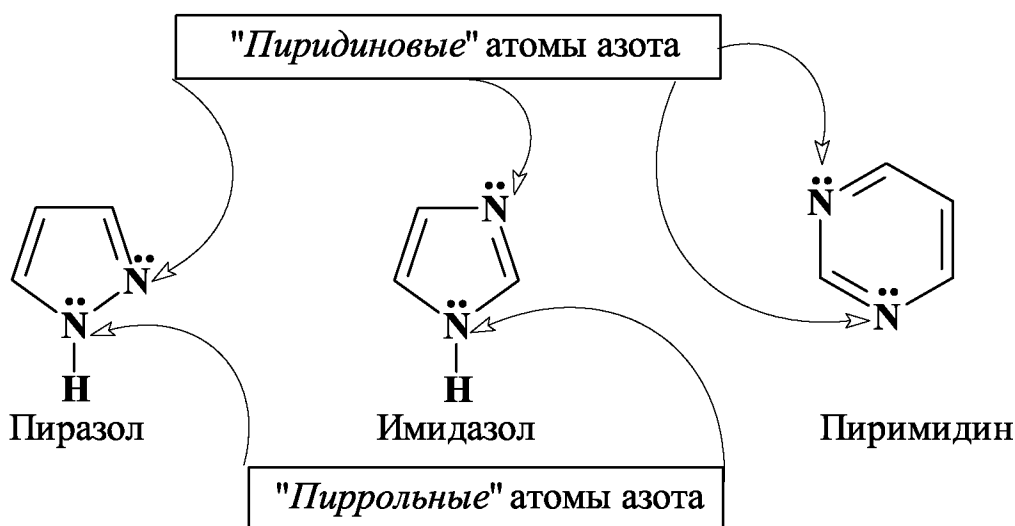
ряда на атоме азота. Это «электроноизбыточный» или « $\pi$ -избыточный гетероцикл»: в отличие от пиридина индуктивный и мезомерный эффекты имеют противоположное направление, причем последний существенно больше по величине. Пиррол менее ароматичен, чем бензол.



Аналогично построены фуран и тиофен: в них пара электронов гетероатома также находится на  $p$ -орбитали и участвует в образовании  $\pi$ -электронного секстета.

Вторая пара электронов кислорода и серы, не включённая в ароматическую систему, занимает  $sp^2$ -гибридную орбиталь, расположенную в плоскости цикла. Более подробно строение и ароматичность пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом обсуждается в главе 2.

В ряду шести- и пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами наиболее распространены пиримидин, имидазол и пиазол. В пиримидине оба атома азота являются пиридиновыми и предоставляют по одному  $p$ -электрону в сопряжение с  $p$ -электронами четырех атомов углерода, образуя замкнутую шестиелектронную систему.



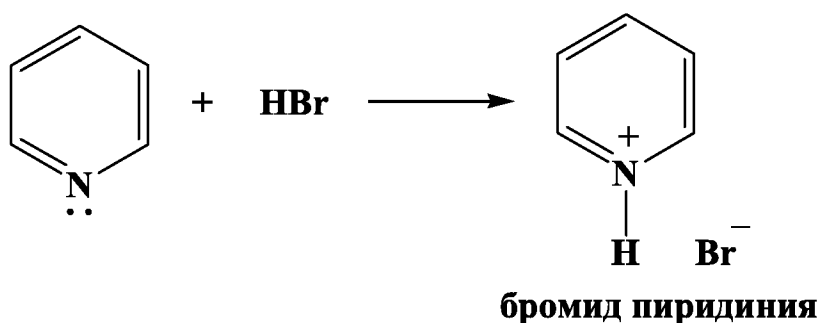
В имидазоле и пиазоле один из атомов является пиррольным, а другой – пиридиновым. Пиррольный атом азота вносит в сопряжённую систему два  $p$ -электрона, а пиридиновый – один. В этих гетероциклах более отчетливо по сравнению с пирролом выражен ароматический характер вследствие более равномерного распределения  $\pi$ -электронной плотности.

### 1.3. КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА

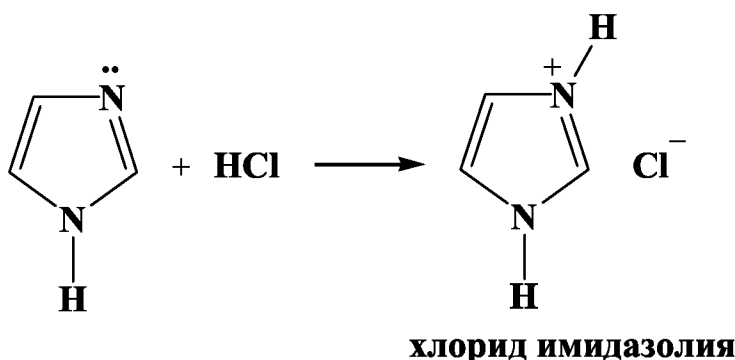
Особенность рассматриваемых гетероциклов – их способность проявлять кислотно-основные свойства.

Свойства гетероциклов *как оснований* обусловлены наличием гетероатома с неподелённой парой электронов, не вовлечённой в сопряжение, и способного присоединять протон. Их сила может быть охарактеризована значением  $pK_{BH^+}$ .

В пиридине неподелённая пара электронов азота находится на  $sp^2$ -гибридной орбитали и не вступает в сопряжение с  $p$ -электронами атомов углерода. Поэтому пиридин и пиримидин являются основаниями и с сильными кислотами образуют соли; пиридиновый азот является *центром основности*.

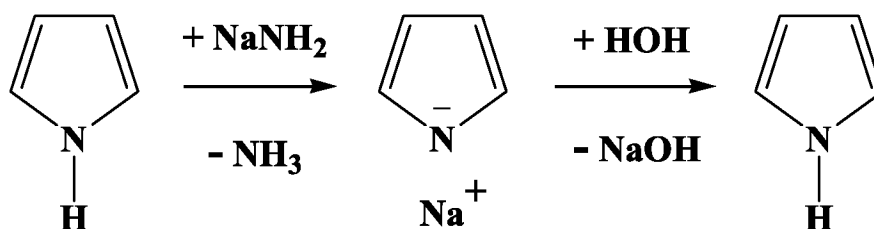


Такие свойства проявляют пиридиновые атомы азота в пиразоле и имидазоле.



Незамещённый пиррол – это чрезвычайно слабое основание, он почти не проявляет свойств оснований, как и фуран и тиофен, поскольку протонирование приводит к нестабильному катиону (с нарушенной ароматичностью).

В то же время пиррольный азот может быть *центром кислотности*, т. е. пиррол ведет себя как очень слабая кислота – протон отщепляется при действии сильных оснований:  $NaNH_2$ ,  $KOH$  (при  $130^\circ C$ ), металлоорганических соединений, а также щелочных металлов. Образующиеся соли легко разлагаются водой (гидролизуются).



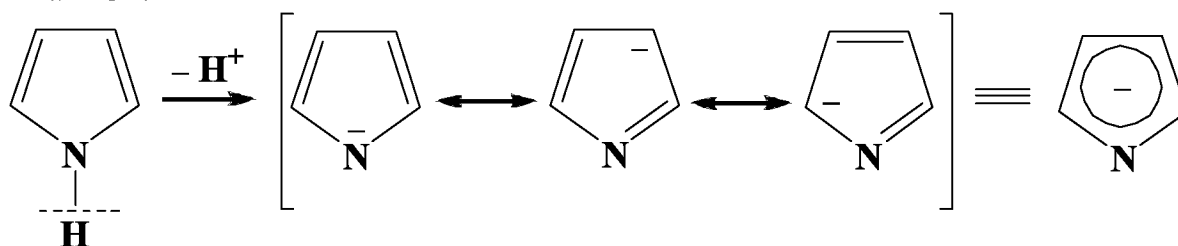
пирролнатрий

Кислые свойства водорода при атоме азота объясняются рядом факторов. К ним относятся:

1) существенная поляризация связи  $\text{N} \leftarrow \text{H}$ , так как пиррольный атом азота находится в состоянии  $sp^2$ -гибридизации, а это предполагает его более высокую электроотрицательность;

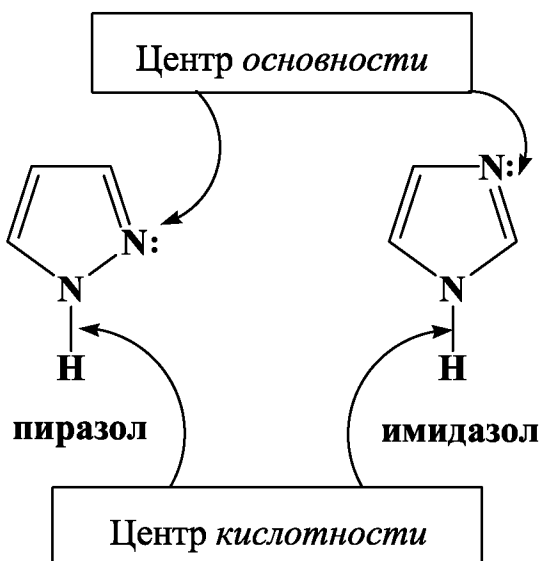
2) вовлечение неподелённой пары электронов пиррольного азота в образование ароматического секстета;

3) устойчивость сопряжённого основания, представляющего ароматический анион:



Имидазол и пиразол, содержащие пиридиновый и пиррольный атомы азота, **амфотерны**, т. е. они проявляют свойства оснований и кислот.

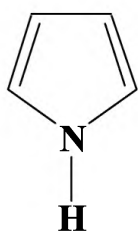
Пиррольный атом азота в пиразоле и имидазоле не атакуется протоном, так как у него неподелённая электронная пара участвует в сопряжении и образовании  $\pi$ -электронной ароматической системы.



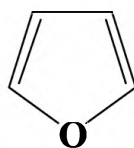
## Глава 2. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

### 2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

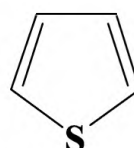
Простейшие представители – пиррол, фуран, тиюфен:



пиррол

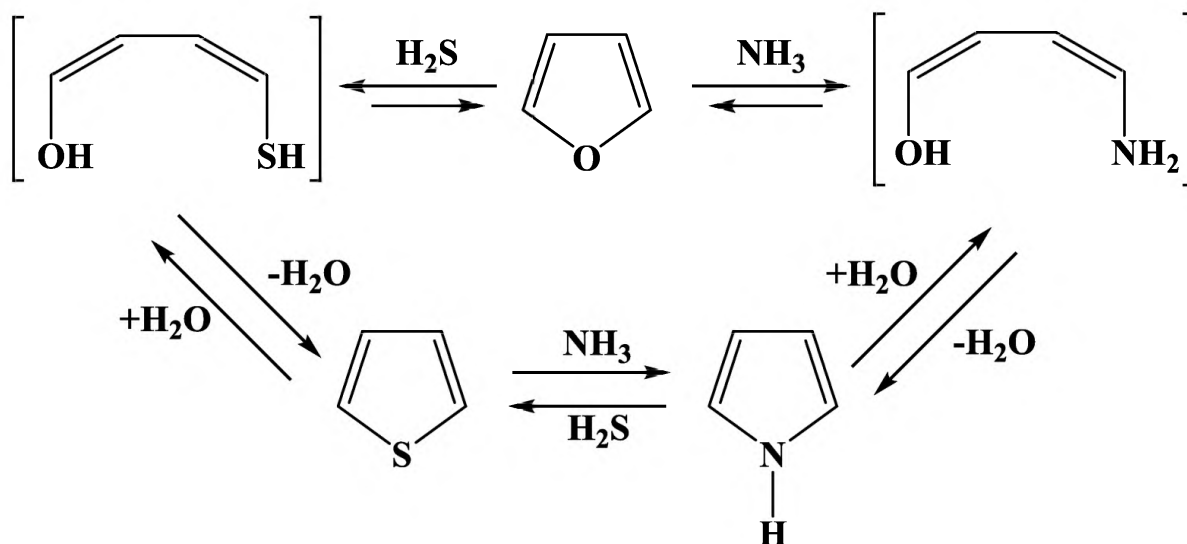


фуран



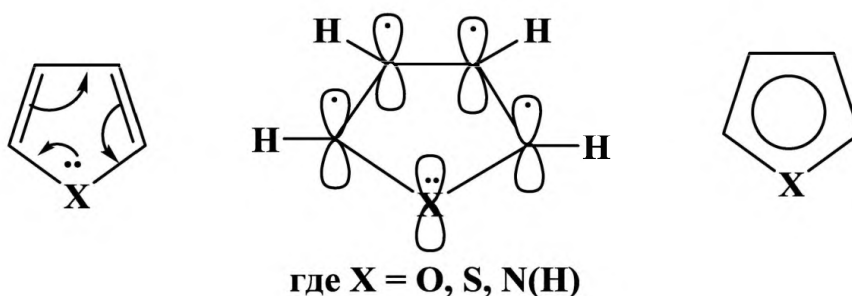
тиофен

Эти гетероциклы взаимосвязаны и могут переходить друг в друга согласно схеме реакции Юрьева. Реакция осуществляется при пропускании смеси паров гетероцикла и реагента ( $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  или  $\text{NH}_3$ ) через трубки, наполненные  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и нагретые до  $450^\circ\text{C}$ .

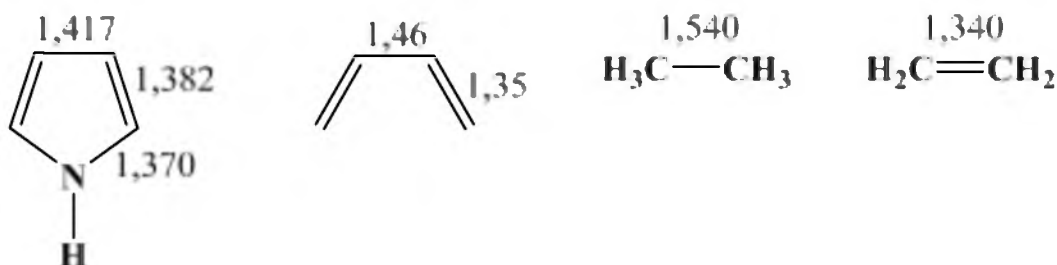


Оптимальные результаты получены при превращениях фурана.

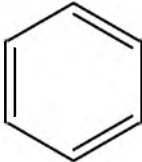
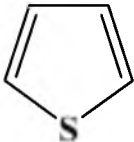
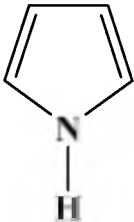
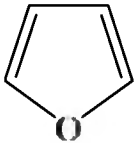
Перекрытие пяти  $p$ -орбиталей (четырёх атомов углерода и одного гетероатома) приводит к образованию молекулярных орбиталей, охватывающих пять атомов, что создает единую  $\pi$ -электронную систему:



Такое описание строения гетероциклов подтверждается физико-химическими характеристиками. В частности, длины связей (Å) С–С и С–N, С–О, С–S являются промежуточными между одинарными и двойными, например в пирроле:



Эмпирические энергии сопряжения (резонанса), полученные на основе теплот сгорания, подтверждают ароматичность рассматриваемых гетероциклов; причем соответственно величинам энергий сопряжения ароматичность в данном ряду убывает:

		>		>		>	
Е сопр.	ккал/моль	35,9	29,1	21,6	16,2		
	кДж/моль	150	122	90	68		

Этот ряд уменьшения ароматичности соответствует увеличению электроотрицательности гетероатома по шкале Полинга:

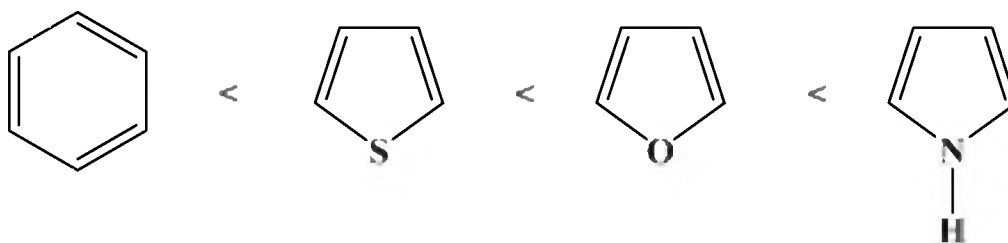
2,4 (S)      3,1 (N)      3,5 (O)

Чем меньше электроотрицательность гетероатома, тем легче он предоставляет свою неподелённую пару электронов в электронный секстет.

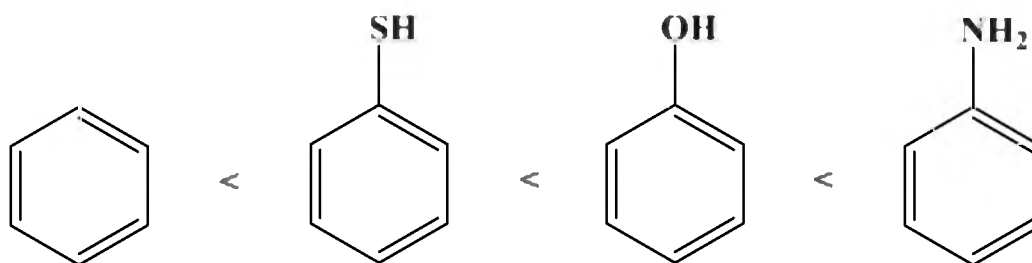
Большая ароматичность тиофена по сравнению с пирролом и фураном объясняется большим радиусом серы (ее нахождением в третьем периоде), что в некоторой степени снижает угловое напряжение. Кроме того, дополнительный вклад в стабилизацию тиофена может вносить вакантная *d*-орбиталь атома серы. Наименьшая ароматичность фурана связана с большей электроотрицательностью атома кислорода.

Следовательно, ароматический характер всех рассматриваемых пятичленных гетероциклов выражен слабее, чем у бензола. Принимая во внимание характер распределения электронной плотности в пятичленных гетероциклах и повышенную поляризуемость  $\pi$ -электронов, пятичленные гетероциклы называют  $\pi$ -электроноизбыточными гетероциклами, в их циклах шесть  $\pi$ -электронов распределены между пятью атомами. Неподелённая электронная пара гетероатома включается в сопряжение и образование  $\pi$ -электронного секстета,

поэтому пятичленные гетероциклы имеют повышенную  $\pi$ -электронную плотность, более высокую, чем в бензоле, что определяет их более высокую реакционную способность в реакциях электрофильного замещения. Их склонность к реакциям  $S_E$  возрастает в следующем ряду:

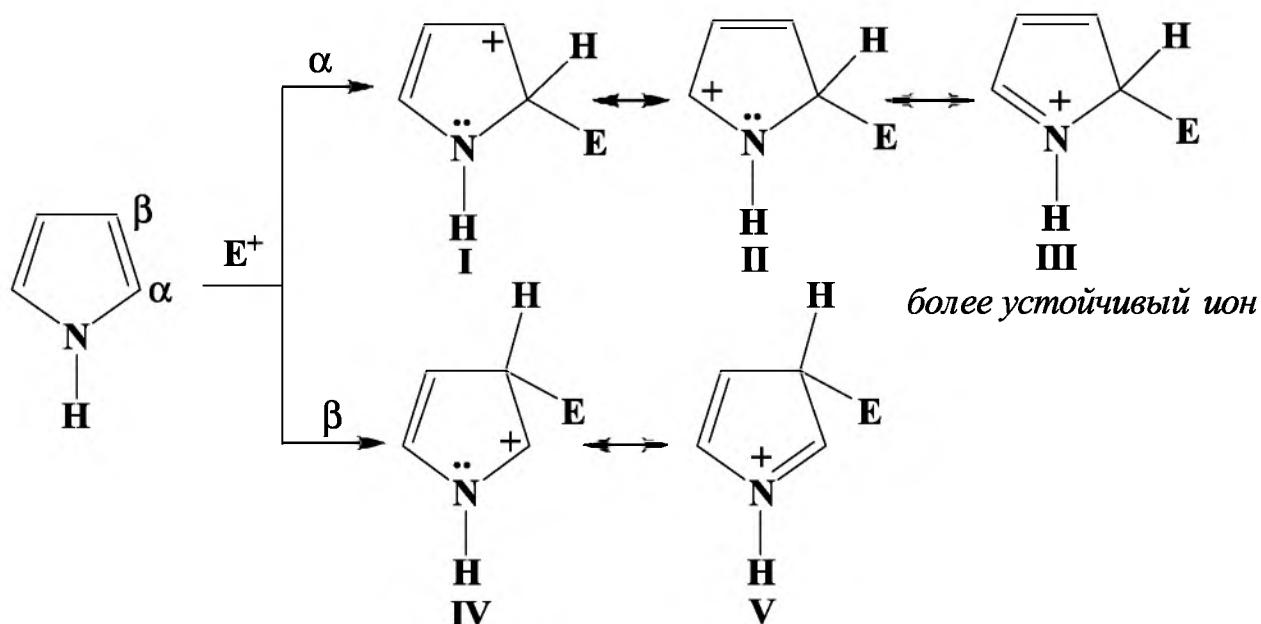


Эта последовательность соответствует  $p$ -электронодонорной способности гетероатома и согласуется со сравнительной активностью ряда аналогично замещенных бензола в реакциях  $S_EAr$ :



Большая реакционная способность пиррола связана с большей электронодонорной активностью трехвалентного атома азота (большим  $+M$ -эффектом), а также с более высокой стабильностью положительно заряженного четырехвалентного атома азота в  $\sigma$ -комплексе (в резонансных структурах III и V).

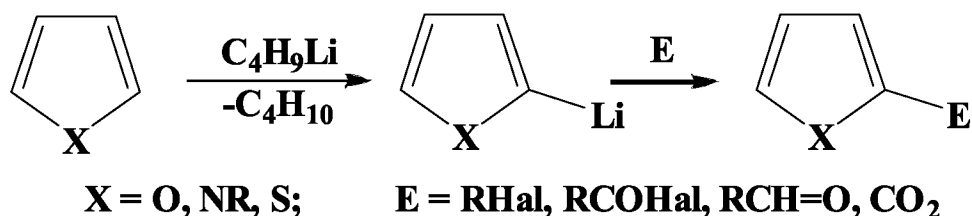
При изучении ориентации электрофильного замещения следует исходить из оценки предпочтительной устойчивости образующегося карбониевого иона (так же, как и в соединениях бензольного ряда).



При атаке электрофила в положение 3 ( $\beta$ ) пиррола образуется промежуточный карбониевый ион, который представляет собой гибрид двух граничных структур IV и V. При атаке в положение 2 ( $\alpha$ ) возникший карбониевый ион ( $\sigma$ -комплекс) является гибридом трёх структур I–III, что определяет предпочтительность  $\alpha$ -атаки. Аналогично предпочтительна  $\alpha$ -атака и в случае фурана и тиюфена. Атака в положение  $\alpha$  протекает быстрее, поскольку возникающий положительный заряд распределяется на трёх атомах кольца всех трёх гетероциклов со вкладом относительно устойчивой структуры III, в которой каждый атом имеет октет электронов. Таким образом, в реакциях  $S_E$  преобладает продукт замещения по  $\alpha$ -положению.

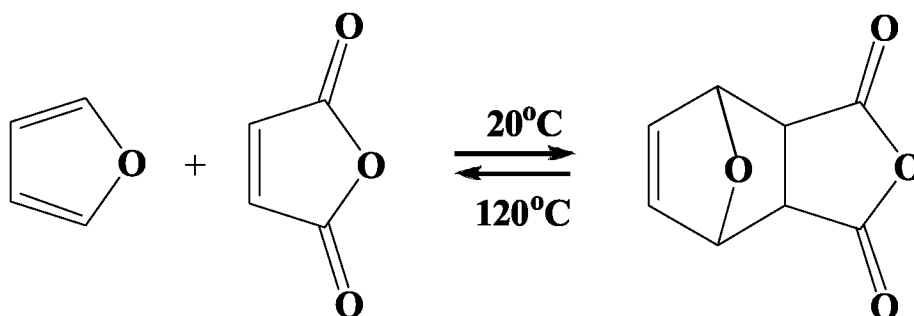
Для пятичленных гетероциклов не характерны реакции нуклеофильного замещения, за исключением тех случаев (особенно в ряду галогеносодержащих производных фурана и тиюфена), когда в молекуле присутствует электроноакцепторная группа.

Большое значение для синтеза различных производных пятичленных гетероциклов имеют реакции депротонирования по атому углерода, осуществляемые такими сильными основаниями, как *n*-бутиллитий или диизопропиламид лития. Полученное таким образом 2-литийпроизводное способно реагировать даже со слабыми электрофилами с образованием только продуктов  $\alpha$ -замещения.



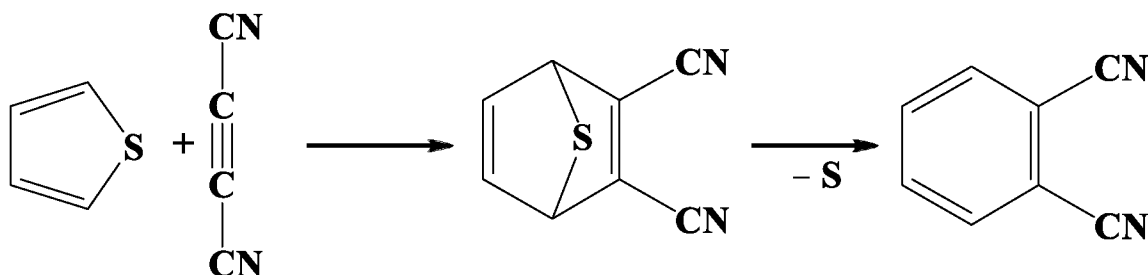
Если учесть, что фуран, пиррол и тиюфен менее ароматичны, чем бензол, то логично ожидать проявления ими *свойств сопряженных диенов*. Оказалось, что они действительно могут вступать в типичные для диенов реакции с диенофилами, но с различной активностью.

Фуран, являясь наименее ароматичным, ведет себя в значительной степени как обычный диен, образуя с диенофилом аддукты диенового синтеза, склонные при нагревании к обратной диссоциации с образованием исходных продуктов, например в реакции с малеиновым ангидридом:

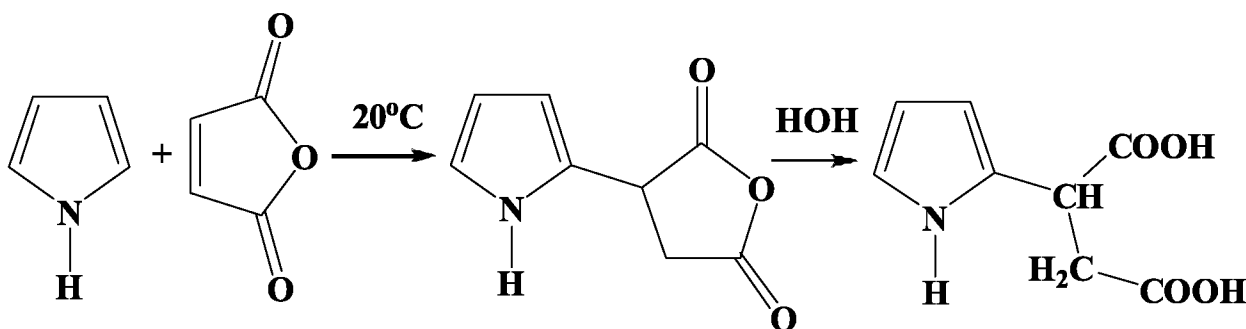


Фуран также вступает в реакции циклоприсоединения с такими диенофилами, как акрилонитрил и эфиры акриловой кислоты.

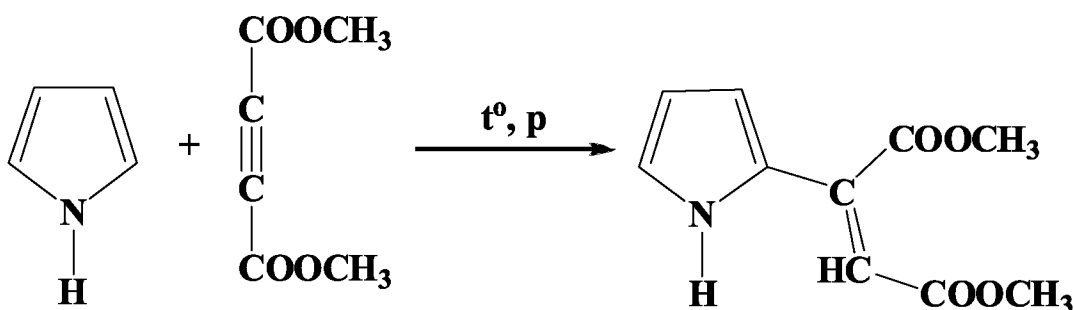
Тиофен может реагировать лишь с наиболее активными диенофилами, например с дицианоацетиленом, образуя нестабильный аддукт, который дает фталодинитрил в результате десульфирования и регенерации ароматической системы:



Пиррол реагирует с диенофилами, но по другой схеме. Например, с малеиновым ангидридом он образует ангидрид (пиррол-2-ил)янтарной кислоты. Эта реакция получила название *заместительного присоединения*:

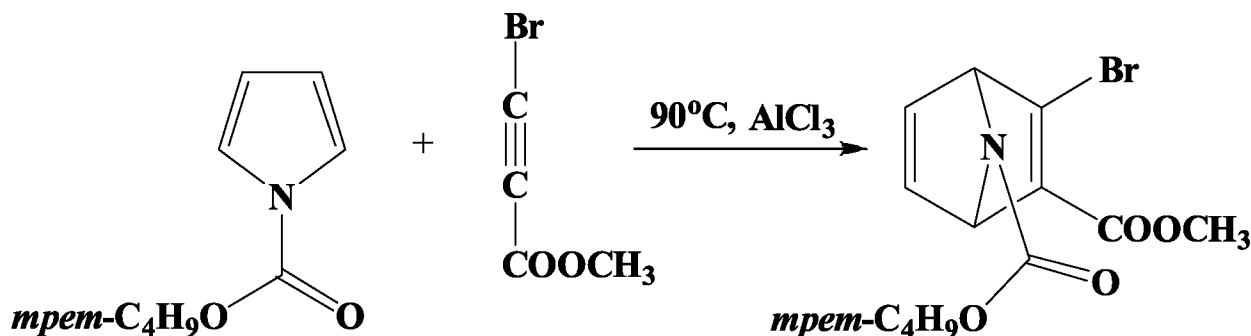


Аналогично идет взаимодействие не замещённого по азоту пиррола и с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты – образуется продукт замещения по  $\alpha$ -положению гетероцикла:



В этих реакциях проявляется электроноизбыточность гетероцикла, обуславливающая его склонность к присоединению по активированной двойной связи (в реакциях заместительного присоединения). Однако 1-ацетил- и 1-алкоксикарбонилпирролы (в которых гетероатом связан с электроноакцепторным заместителем) при взаимодействии с активными диенофилами превра-

щаются в этих условиях в соответствующие циклоаддукты, причем циклоприсоединение ускоряется в присутствии  $\text{AlCl}_3$ :



Такое течение реакций, безусловно, связано с недостаточным вкладом неподелённой пары электронов в формирование  $\pi$ -электронного секстета в пиррольном цикле.

Учитывая все сказанное выше, необходимо отметить, что в дальнейшем при анализе свойств каждой группы пятичленных гетероциклов будем обращать внимание главным образом на их кислотно-основные свойства (как структур, содержащих гетероатом), на особенности реакций электрофильного замещения (как ароматических систем) и реакций присоединения (как сопряженных диеновых систем).

Начнем с пиррола как наиболее распространенного пятичленного гетероцикла.

## 2.2. ПИРРОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Пиррол и его производные занимают важное место в химии гетероциклических соединений, являясь ключевыми структурами ряда природных соединений – преобразователей солнечной энергии (хлорофилл) и переносчиков кислорода (гемоглобин); они входят в состав антибиотиков, биорегуляторов ряда алкалоидов (никотин, кокаин и др.), а также являются исходными веществами в синтезе лекарств и материалов для оптоэлектронных и молекулярных технологий. Поэтому развитие методов построения пиррольного ядра и его функционализация относятся к наиболее динамично развивающимся направлениям химии гетероциклов.

Название «пиррол» (красное масло) происходит от старой реакции, связанной с его открытием и заключающейся во введении в пары пиррола сосновой лучины, смоченной соляной кислотой: лигнин древесины окрашивается при этом в красный цвет.

Пиррол был обнаружен в костяном масле (продукт сухой перегонки костей) и в небольшом количестве – в каменноугольной смоле (Рунге, 1834). В чистом виде пиррол был выделен Андерсеном (1858), а строение его было установлено Байером (1870).

Пиррол – бесцветная жидкость с температурой кипения 130°C, температурой плавления –23°C. Более высокая температура кипения пиррола по сравнению с фураном и тиофеном связана с его способностью образовывать межмолекулярные водородные связи. Он очень слабо растворим в воде, но хорошо – в органических растворителях. На воздухе постепенно темнеет и осмоляется.

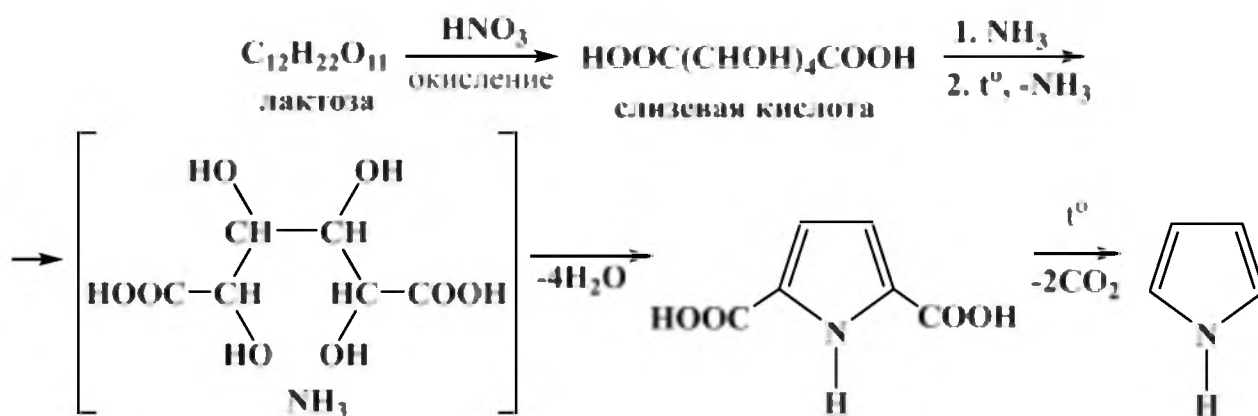
### 2.2.1. Получение пиррола

#### *Выделение из природных источников*

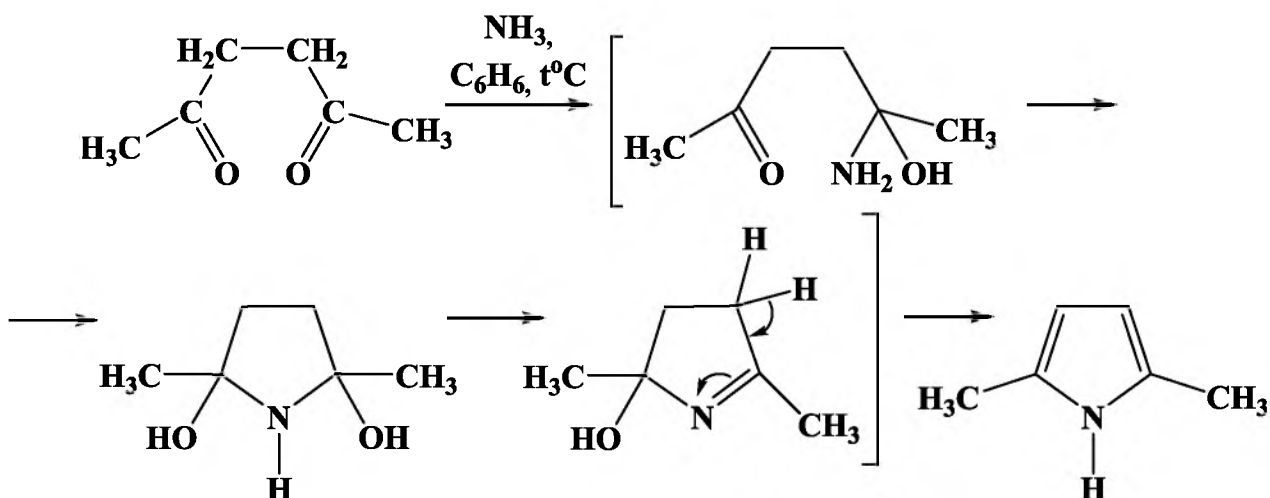
Пиррол содержится в каменноугольной смоле совместно с метильными аналогами, а также в костянном масле.

#### *Синтетические методы получения*

1. Из аммонийной соли слизиной кислоты.



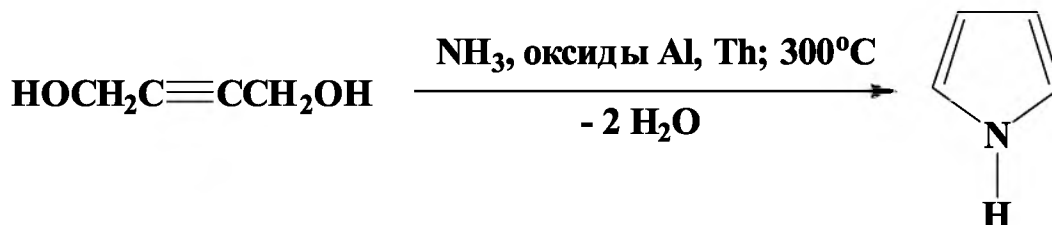
2. Из 1,4-дикетонов и аммиака NH<sub>3</sub> или первичных аминов RNH<sub>2</sub>:



Образование пиррольного цикла происходит в результате последовательно протекающих процессов присоединения аммиака к двум карбонильным группам и элиминирования двух молекул воды.

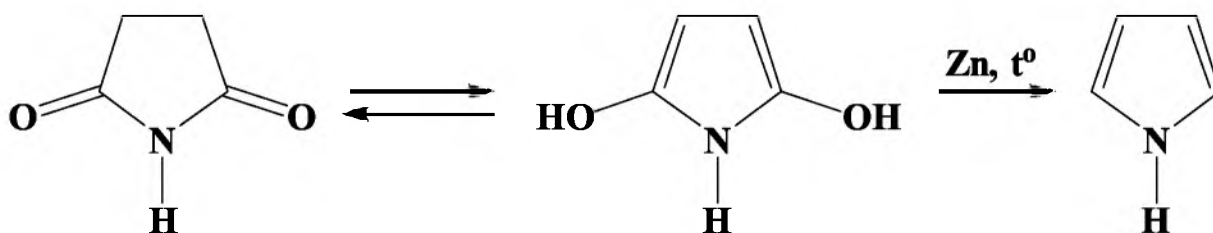
Если вместо аммиака брать первичные амины  $\text{RNH}_2$ , то получатся N-замещенные пиррола.

3. Из 1,4-бутиндиола и  $\text{NH}_3$  путём пропускания их паров над смесью оксидов алюминия (95%) и тория (5%) при  $300^\circ\text{C}$ :

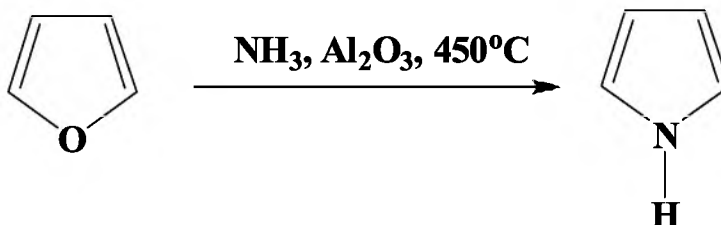


В реакции с первичными аминами  $\text{RNH}_2$  получают N-замещенные пиррола.

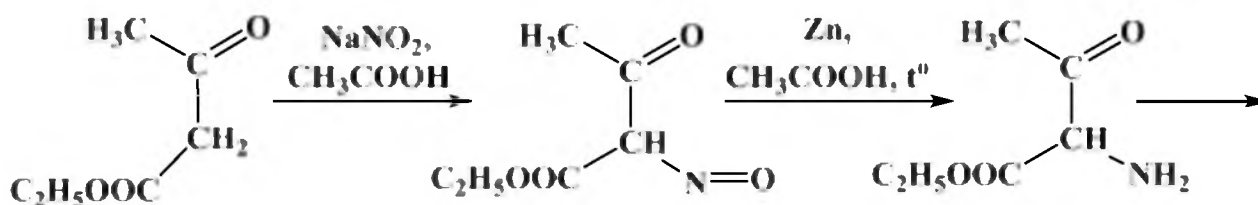
4. Из имида янтарной кислоты в результате перегонки с цинковой пылью:

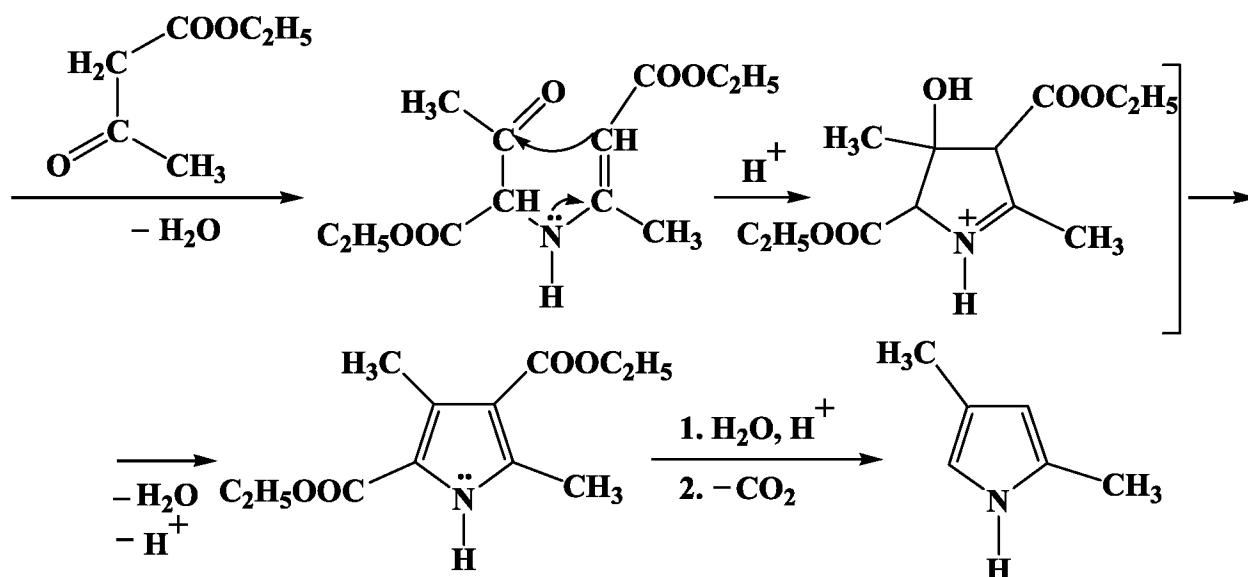


5. Из фурана и аммиака (метод Юрьева):



6. Метод Кнорра – широко используемый общий способ синтеза производных пиррола. По этому методу  $\alpha$ -аминокарбонильное соединение конденсируют с метиленовой компонентой, активированной двумя акцепторными группами. В классическом варианте синтеза участвуют две молекулы ацетоуксусного эфира. Из одной нитрозированием и восстановлением *in situ* получают аминокарбонильную компоненту, которая затем реагирует со второй молекулой ацетоуксусного эфира в енольной форме:





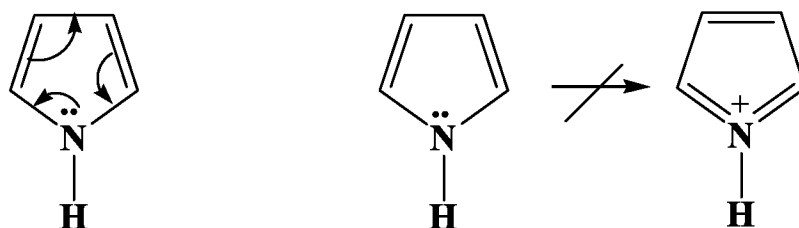
Конденсация завершается циклизацией аддукта с последующей дегидратацией и декарбоксилированием. В этот синтез с ацетоуксусным эфиром можно вводить  $\alpha$ -аминокетон.

### 2.2.2. Строение пиррола

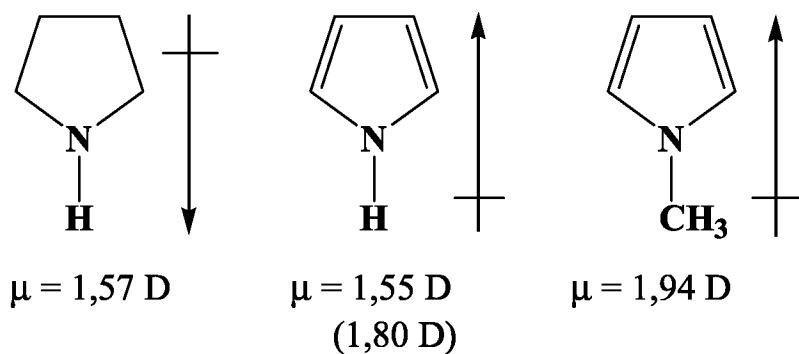
*Ароматичность пиррола*, как указывалось выше, определяется следующими факторами: все атомы кольца в молекуле пиррола находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации,  $\pi$ -электронный секстет образован четырьмя  $p$ -электронами углеродных атомов и неподелённой электронной парой атома азота. В отличие от бензола, в молекуле пиррола нет идеальной делокализации, что связано с:

– большей электроотрицательностью атома азота (3,0) по сравнению с углеродом (2,5);

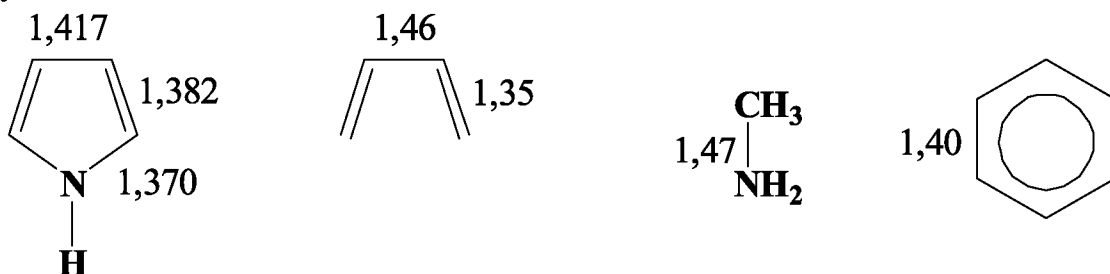
– невозможностью существования 10-электронного азота (который при этом должен был бы возникнуть), так как в отличие от атома серы в тиофене азот является элементом II периода, и его переход в десятиэлектронное состояние связан с большими энергетическими затратами.



*Дипольный момент*: в отличие от насыщенного аналога направлен от гетероатома к ядру, что является следствием значительного по величине положительного мезомерного эффекта NH-группы. Подтверждением направленности является увеличение значения дипольного момента в N-метилпирроле:



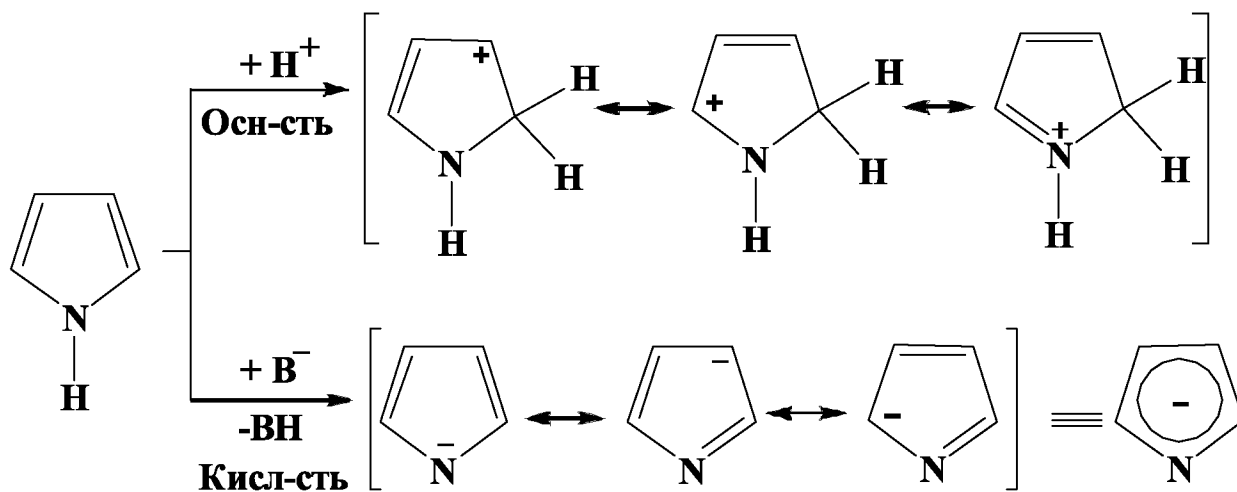
*Длины связей:* связь C–N в молекуле пиррола укорочена по сравнению с длиной связи C–N в первичных аминах; межъядерное расстояние C–C близко по величине длинам связей в 1,3-бутадиене, а также в бензоле, что свидетельствует о сопряжении  $\pi$ -связей. Сравним длины связей  $l$  (Å) в молекулах пиррола, бутадиена, метиламина и бензола:



## 2.2.3. Химические свойства пиррола

### 2.2.3.1. Кисотно-основные свойства пиррола

Пиррол проявляет амфотерность, а именно – свойства слабой кислоты и очень слабого основания.



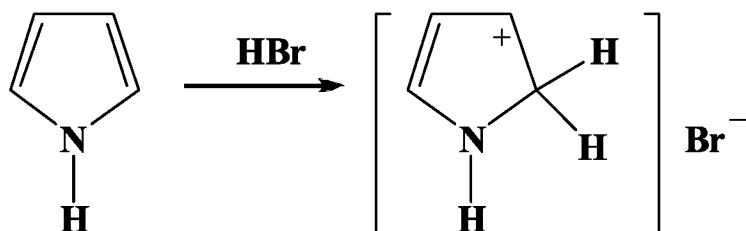
Свойства *основания* пирролу придает наличие неподелённой электронной пары, но вследствие участия этой пары в сопряжении (она является частью ароматического секстета) основность пиррола очень низка по сравнению с алифатическими аминами и даже анилином:

$$pK_{BH^+}(\text{диэтиламина}) = 10,8, \quad pK_{BH^+}(\text{анилина}) = 4,6, \quad pK_{BH^+}(\text{пиррола}) = -3,8.$$

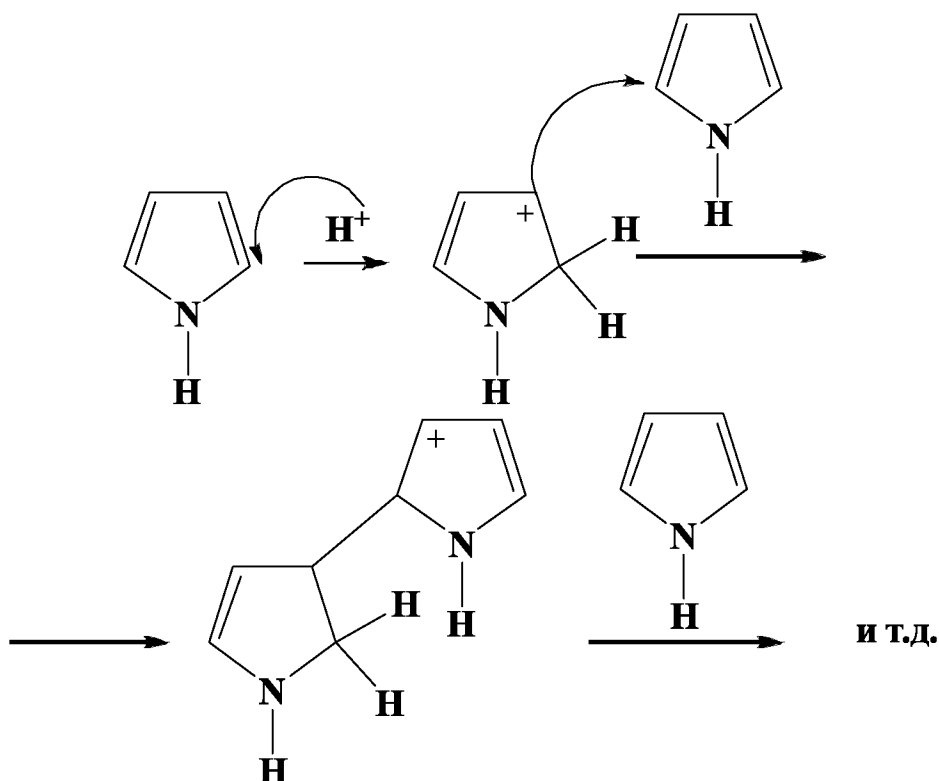
Основность гомологов значительно выше в результате стабилизирующего влияния алкильных групп. Так, например, у тетраметилпиррола  $pK_{BH^+} = 3,7$ .

Протон атакует  $\alpha$ -положение, а не азот, так как при этом преимущественно образуется более стабильный  $\sigma$ -комплекс по сравнению с таковым при протонировании по атому азота. (При протонировании по азоту молекула превращается в аммонийный катион, резонансная стабилизация которого невозможна.)

Поскольку основность пиррола очень низка, он образует соли лишь с очень сильными кислотами.



Причем эти соли неустойчивы и легко полимеризуются по следующей схеме:



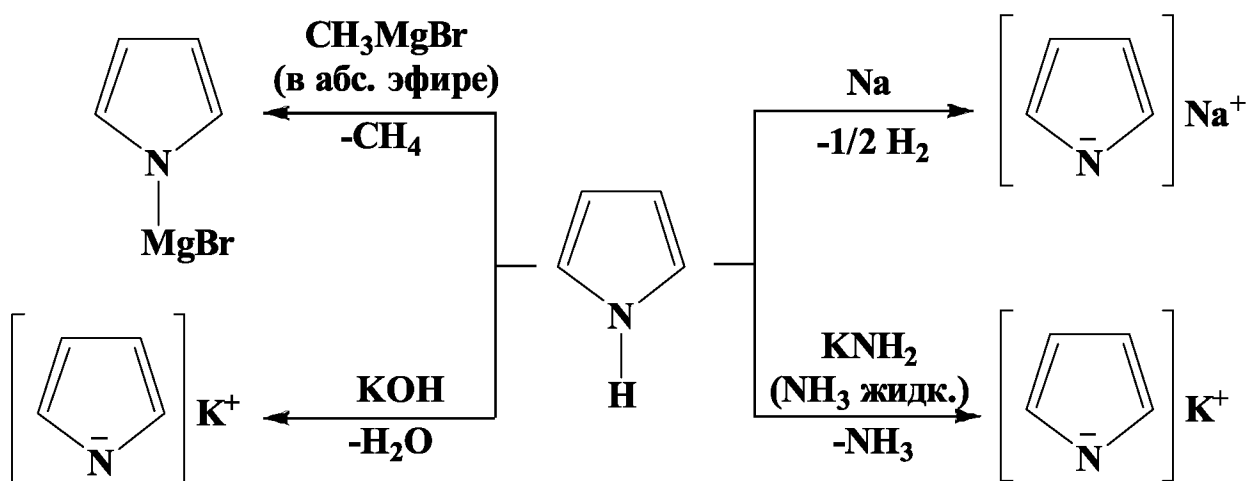
В связи с нестабильностью в кислых средах пиррол называют *ацидофобным*. *Ацидофобность* (acid – кислота, fobos – боязнь) проявляется в осмолении при действии сильных кислот; образующаяся полимерная масса не имеет практического применения.

Пиррол и его производные могут не подвергаться кислотной полимеризации, если в их молекулах присутствуют акцепторные заместители; в этом случае они инертны по отношению к кислотам (либо образуют с ними соли).

Пиррол проявляет свойства слабой *кислоты*, но значительно более сильной (в  $10^{18}$  раз), чем  $\text{NH}_3$ . Пиррол как кислота слабее фенола ( $\text{pK}_a = 10$ ) и более близок по силе к одноатомным спиртам. Кислотность атома водорода при азоте пиррола ( $\text{pK}_a = 17,5$ ) гораздо выше кислотности водорода у насыщенных аминов, например пирролидина ( $\text{pK}_a = 36$ ), а также анилина ( $\text{pK}_a = 31$ ).

Кислотный характер пиррола обусловлен главным образом двумя причинами: а) большей полярностью связи  $\text{N} \leftarrow \text{H}$  в пирроле, чем в  $\text{NH}_3$ , поскольку атом азота в пирроле находится в  $sp^2$ -гибридном состоянии. В этом случае доля  $s$ -орбитали больше (а значит, выше электроотрицательность атома азота), чем в  $sp^3$ -гибридном состоянии ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_2\text{R}$ ), следовательно, связь  $\text{N} \leftarrow \text{H}$  более поляризована; б) стабильностью сопряжённого основания, представляющего ароматический пиррил-ион, у которого  $\pi$ -электронный секстет образован при участии свободной пары электронов атома азота (она более склонна к делокализации, чем неподделённая электронная пара в исходном пирроле).

Как  $\text{NH}$ -кислота пиррол и его производные легко реагируют с реактивом Гриньяра, а также со щелочами, щелочными металлами и их амидами с образованием  $\text{N}$ -металлированных пирролов:



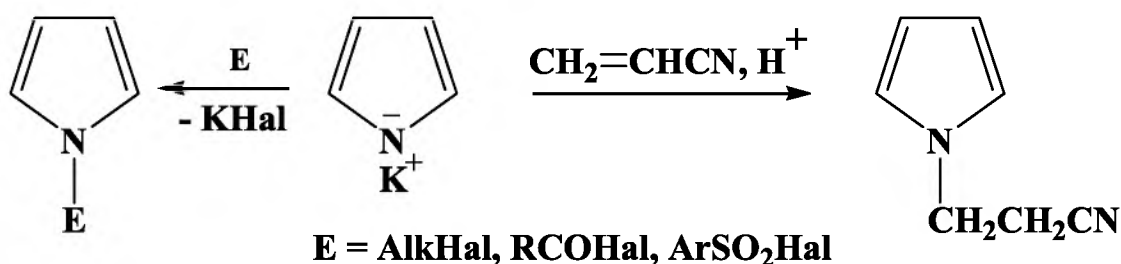
В солях со щелочными металлами связь азот-металл имеет преимущественно ионный характер. Пирролаты калия или натрия, а также магниевые соединения пиррола могут быть использованы в органическом синтезе в реакциях алкилирования, ацилирования, карбоксилирования и пр.

Если в пиррольном кольце присутствуют электроноакцепторные заместители, то у таких производных кислотные свойства закономерно выражены сильнее, чем у пиррола, например 2-нитропиррол имеет  $\text{pK}_a = 10,6$ .

### 2.2.3.2. Реакции электрофильного замещения

#### Реакции замещения по атому азота

$\text{N}$ -Замещенные пиррола легко получить только при взаимодействии пиррил-анионов (щелочных солей) с электрофилами. Так, из калиевой соли можно получить 1-алкил-, 1-ацил-, 1-арилсульфонилпроизводные пиррола:



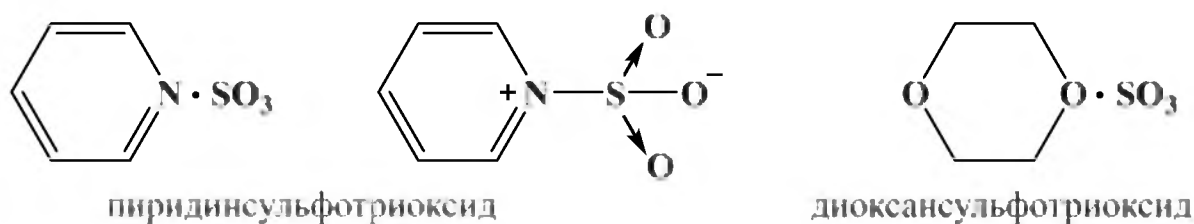
N-Замещенные пиррола могут образовываться также при присоединении пиррил-аниона к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам и нитрилам (к соединениям с активированной двойной связью).

### *Реакции электрофильного замещения по атому углерода*

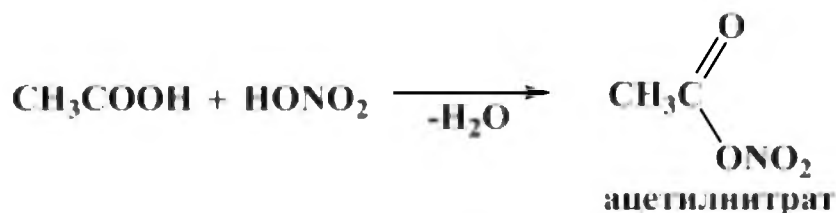
Эти реакции отражают ароматический характер пиррола, причем по активности в реакциях электрофильного замещения пиррол напоминает анилин и фенол (кольцо обогащено  $\pi$ -электронной плотностью); электрофильные агенты направляются в  $\alpha$ -положение, так как промежуточный  $\sigma$ -комплекс более стабилен (см. разд. 2.1).

Как отмечено выше, пиррол является ацидофобным, т. е. соединением, «не выдерживающим» присутствия кислот. Обработка пиррола минеральными кислотами приводит к образованию тёмной густой смолы.

Учитывая ацидофобность пиррола, реакции электрофильного нитрования и сульфирования проводить сильными кислотами нельзя, поэтому для сульфирования используют диоксансульфотриоксид или N-пиридинсульфотриоксид:

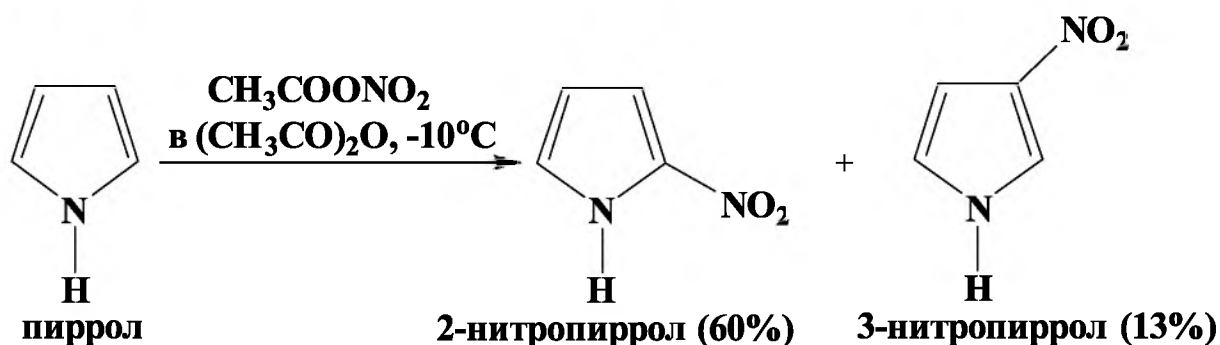


Для нитрования – ацетилнитрат, смешанный ангидрид уксусной и азотной кислот:



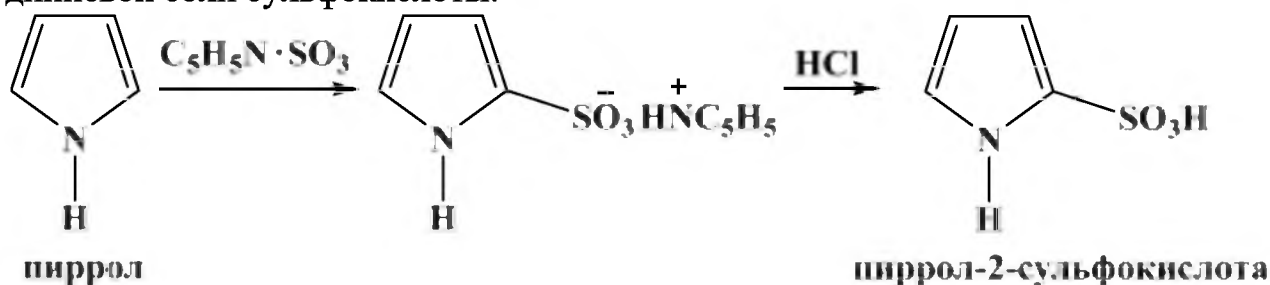
Следовательно, для устранения прямого действия кислоты используют реагенты, не содержащие протон.

При нитровании ацетилнитратом атакующим агентом является активный катион нитрония, поэтому возможна атака как по 2-му, так и по 3-му положению кольца.

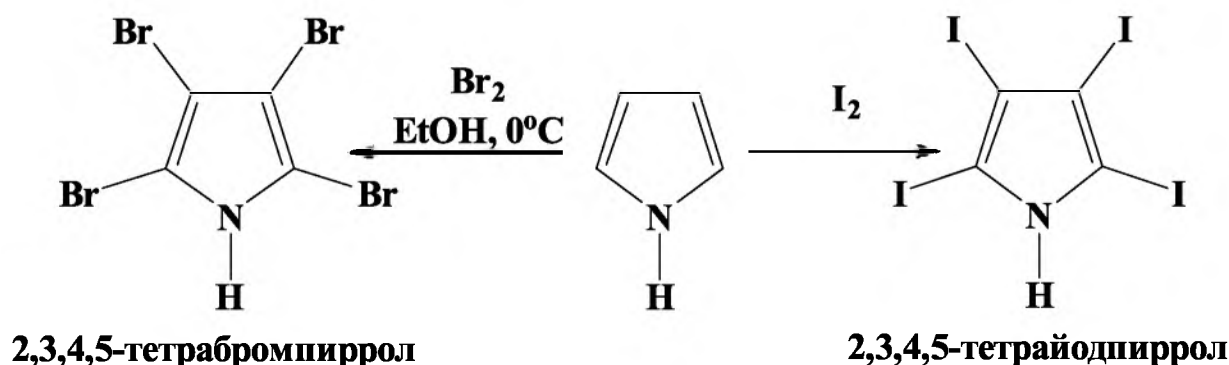


Введение заместителя к атому азота (например, метильного и тем более объемного *трет*-бутильного) увеличивает долю продукта замещения по положению 3. Активность пиррола в этой реакции в  $10^4$ – $10^5$  раз выше активности бензола.

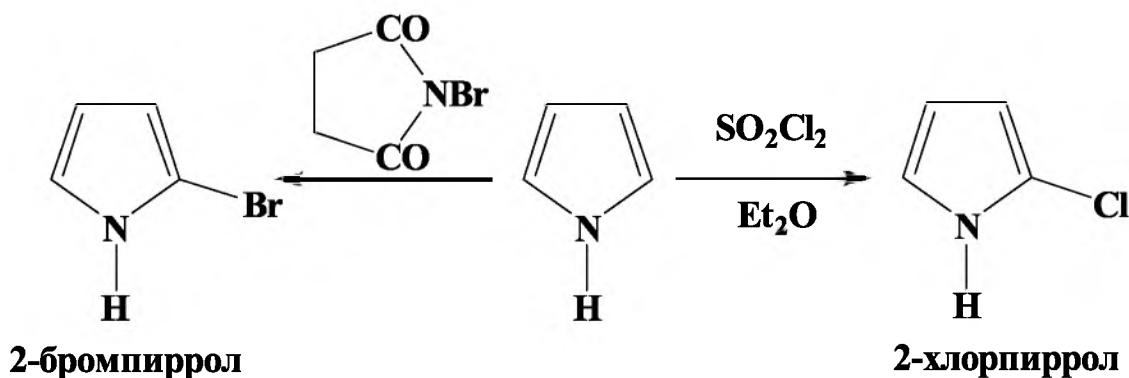
Сульфирование пиррола N-пиридинсульфотриоксидом приводит к пиридиниевой соли сульфокислоты.



Галогенирование протекает настолько легко, что, если специальным образом не контролировать течение реакции, образуются исключительно стабильные тетрагалогенопроизводные:



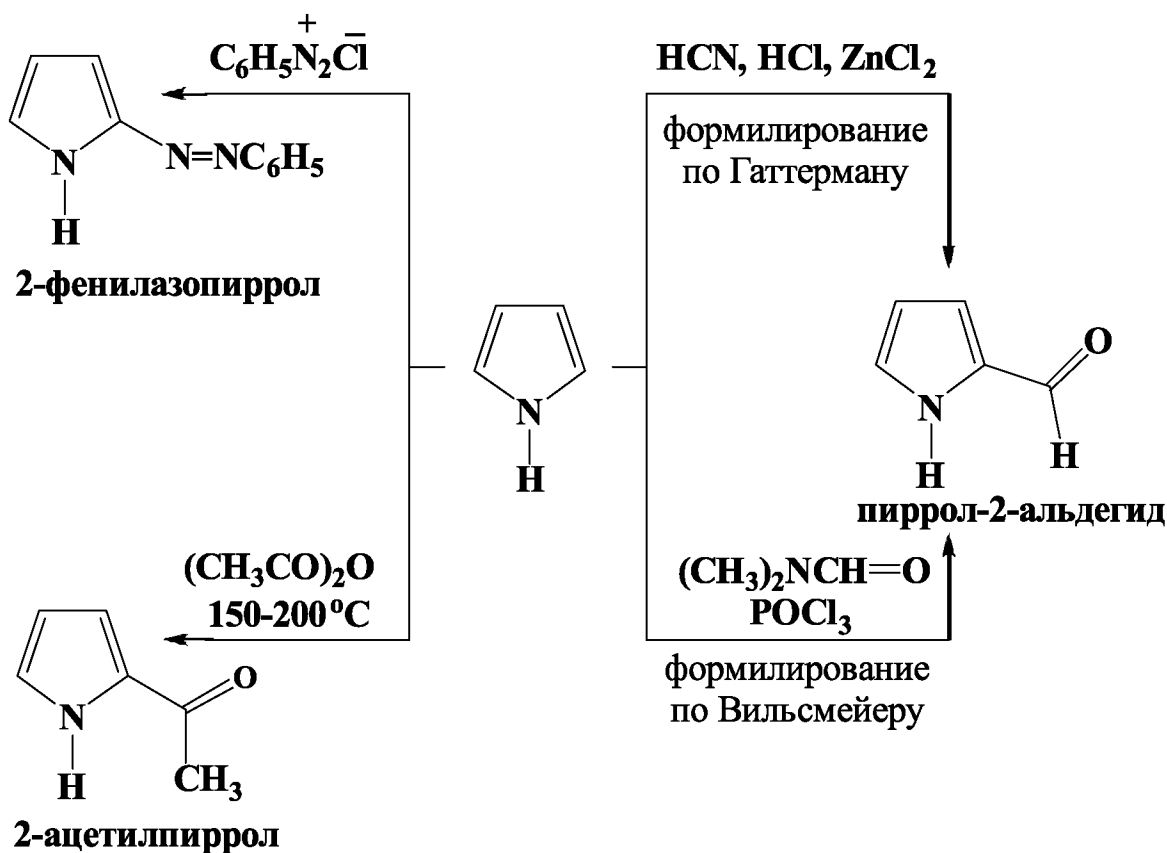
Поэтому для синтеза монохлорпирролов используют мягкие галогенирующие агенты – хлористый сульфурил  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  либо N-бромсукцинимид:



2-Хлор- и 2-бромпирролы – нестабильные соединения, быстро разлагаются, поэтому не находят применение в органическом синтезе.

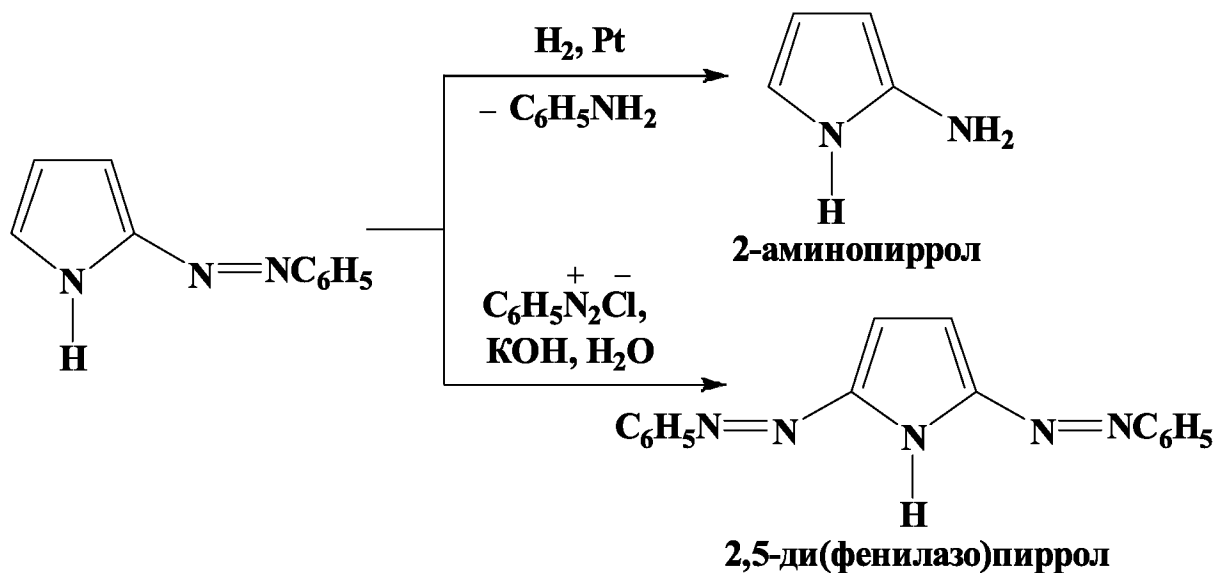
Тетраиодпиррол используется как антисептик под названием «иодол».

Реакции с другими электрофильными реагентами (азосочетание, формилирование) протекают легко, как с анилином и фенолом.

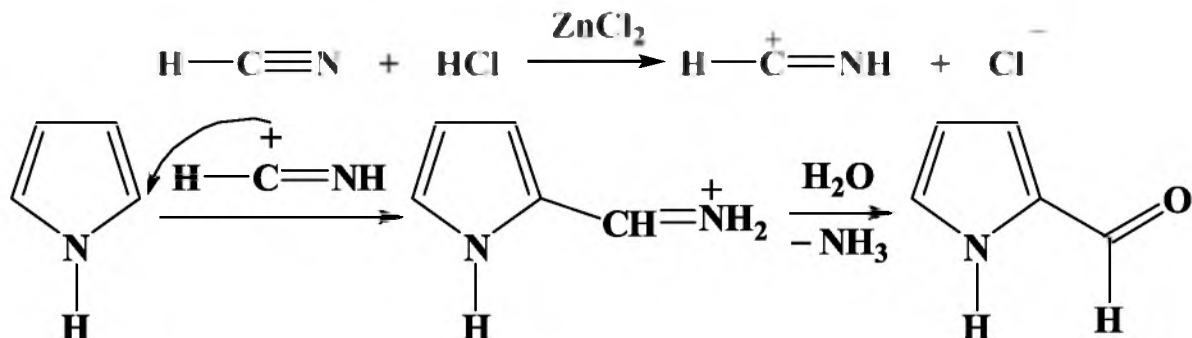


Свойства пирролальдегида аналогичны свойствам бензойного альдегида, но в отличие от последнего он обладает меньшей реакционной способностью.

Пиррол более активен в реакциях азосочетания, чем N,N-диметиланилин. Реакция азосочетания может использоваться для дальнейшей функционализации пиррольного кольца:

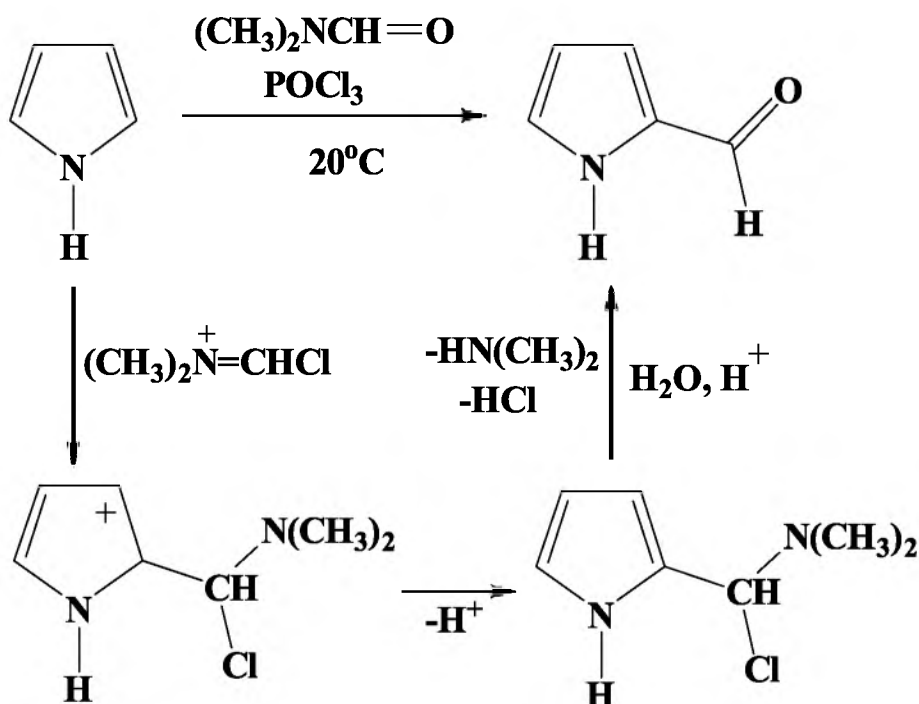


Введение альдегидной группы по *методу Гаттермана* (реакция формилирования) протекает, вероятнее всего, по следующему механизму:

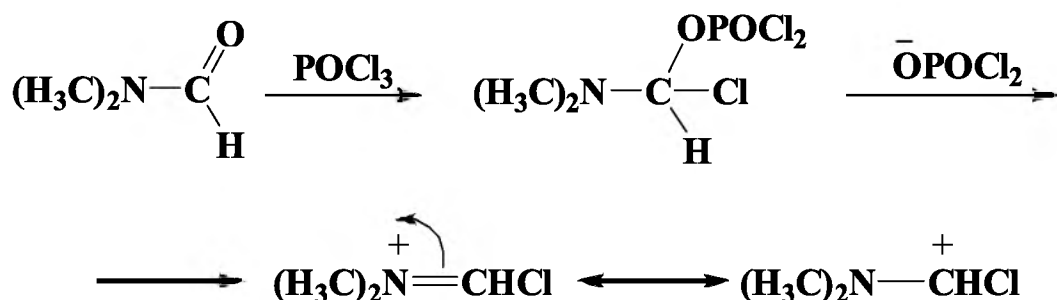


Реакция формилирования является особенно важной в химии пиррола, так как пиррол-2-альдегиды используются в синтезе порфиринов (см. п. 2.5.2).

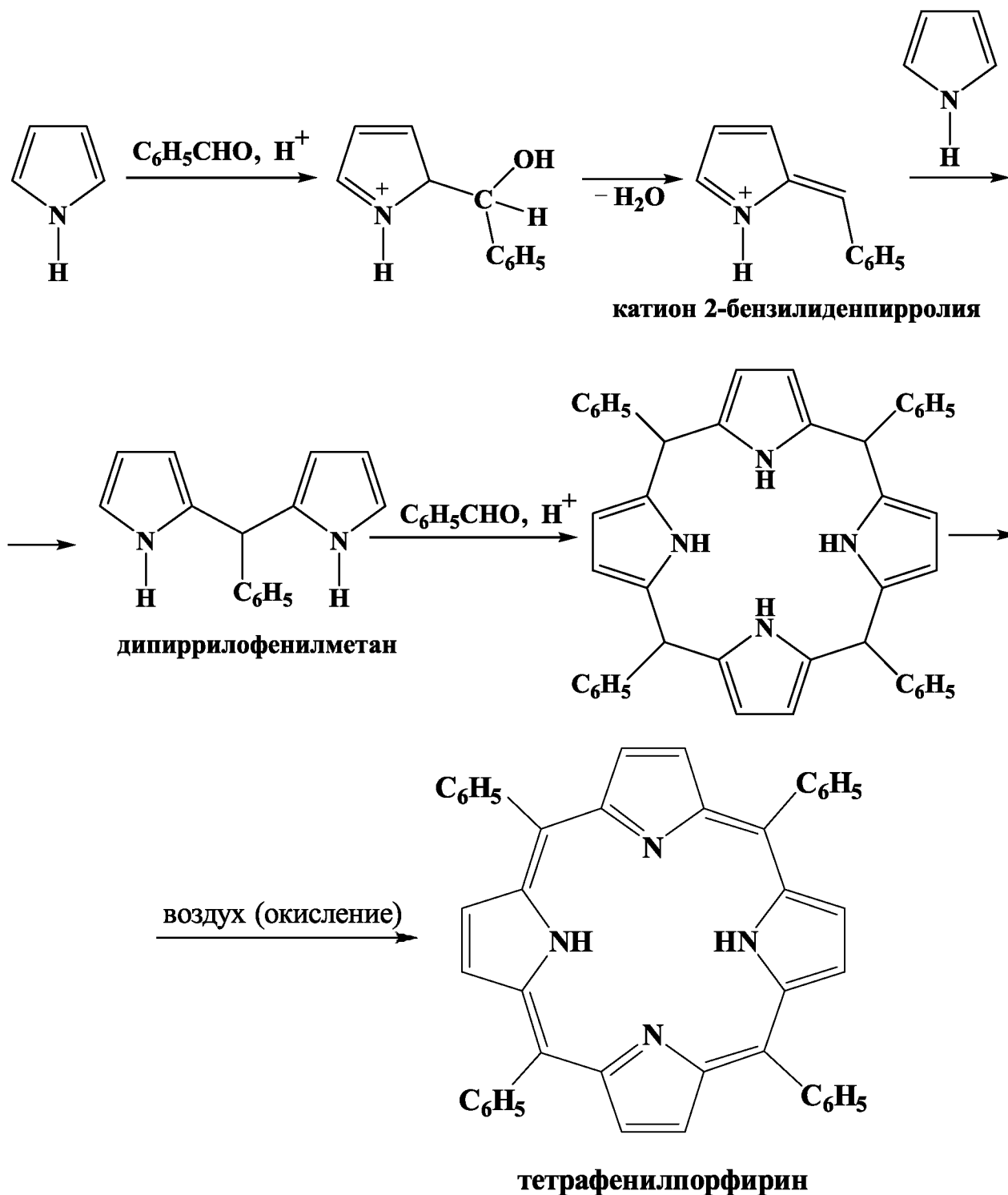
Широкое применение для синтеза пиррол-2-альдегида нашла реакция с участием диметилформаида и хлорокси фосфора (*реакция Вильсмейера*):



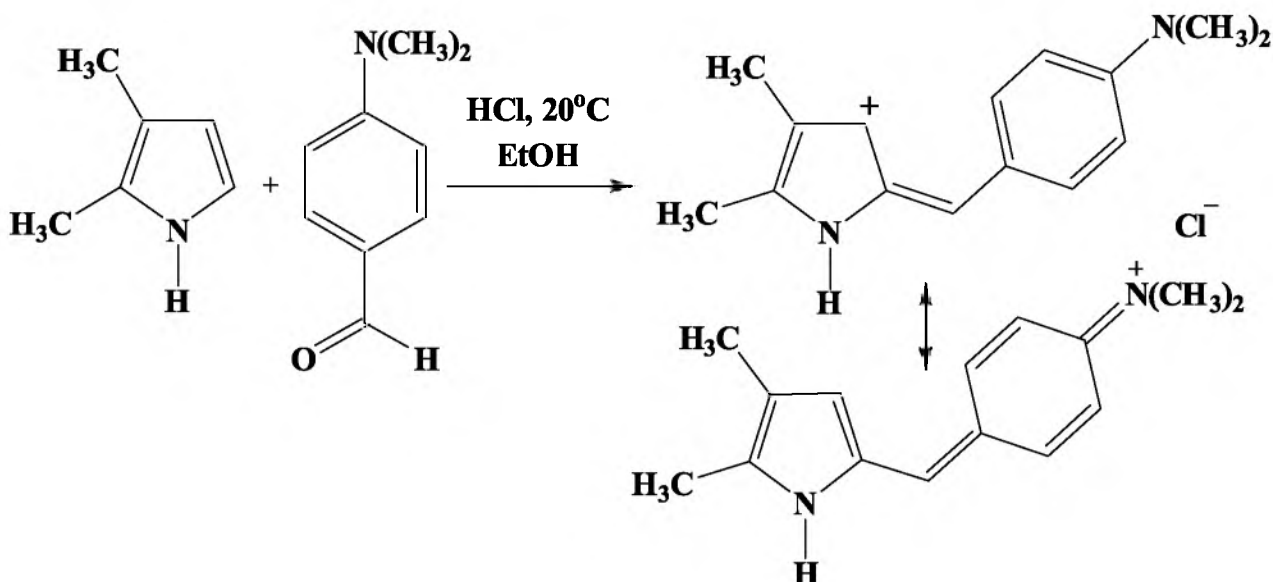
Формильный реагент образуется по следующей схеме:



Другой важный тип реакции электрофильного замещения – реакции с альдегидами и кетонами в присутствии кислотного катализатора. С простейшими альдегидами и кетонами в результате конденсации и дегидратации образуется катион алкалиденпирролия (высокореакционноспособный электрофильный реагент), который далее атакует следующую молекулу пиррола. Последовательность этих реакций может привести либо к полимеру, либо к циклическому тетрамеру. Так, при взаимодействии пиррола с бензальдегидом в кислой среде в присутствии кислорода воздуха с низким выходом получают тетрафенилпорфирин:

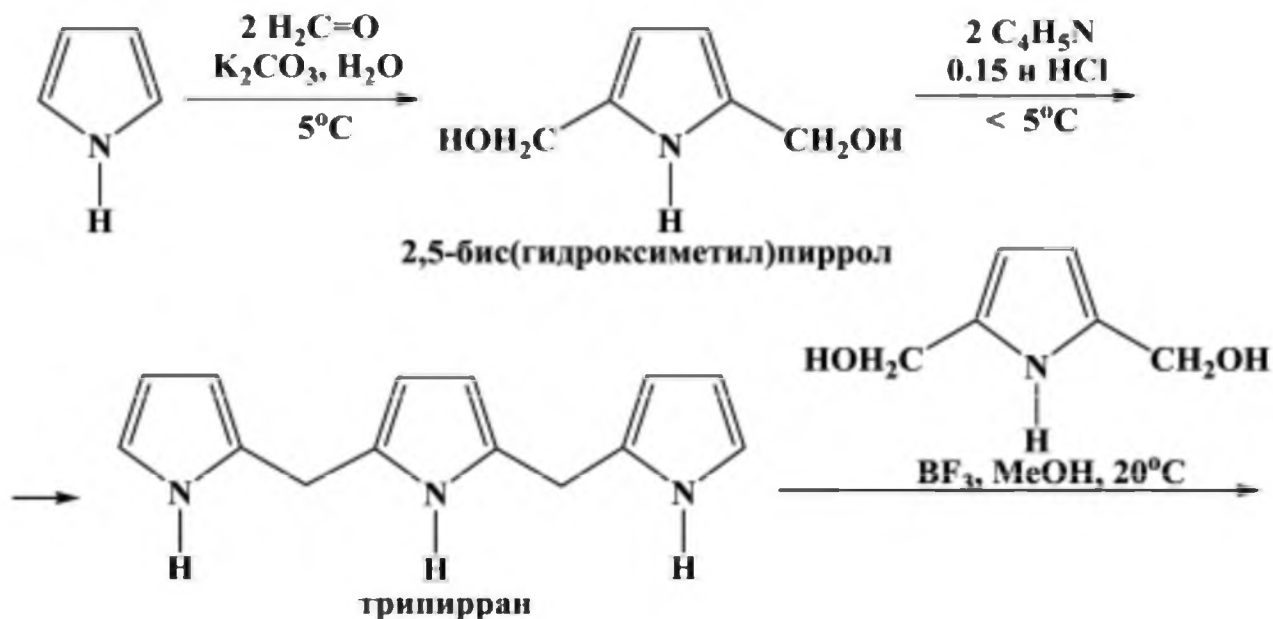


Конденсация пиррола с ароматическими альдегидами, содержащими электронодонорный заместитель (например,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), в кислой среде ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{HCl}$ ) приводит к образованию интенсивно окрашенного (красный или фиолетовый цвет) мезомерно стабилизированного катиона:



В связи с этим *n*-диметиламинобензальдегид используется как специфический реагент на пирролы, индолы (см. п. 2.6.2.2) и многие алкалоиды (*реакция Эрлиха*).

Реакция пиррола с водным формалином в присутствии карбоната калия приводит к образованию продукта бис-гидроксиметилирования. Последний в разбавленной кислоте (через стадии образования дикатиона и атаки двух молекул пиррола) превращается в трипирран, его реакция с бис(гидроксиметил)пирролом в результате циклизации ведет к образованию порфириногена, который может быть окислен хлоранилом до порфирина – продукта исключительной важности: он лежит в основе структуры гема крови и хлорофилла.





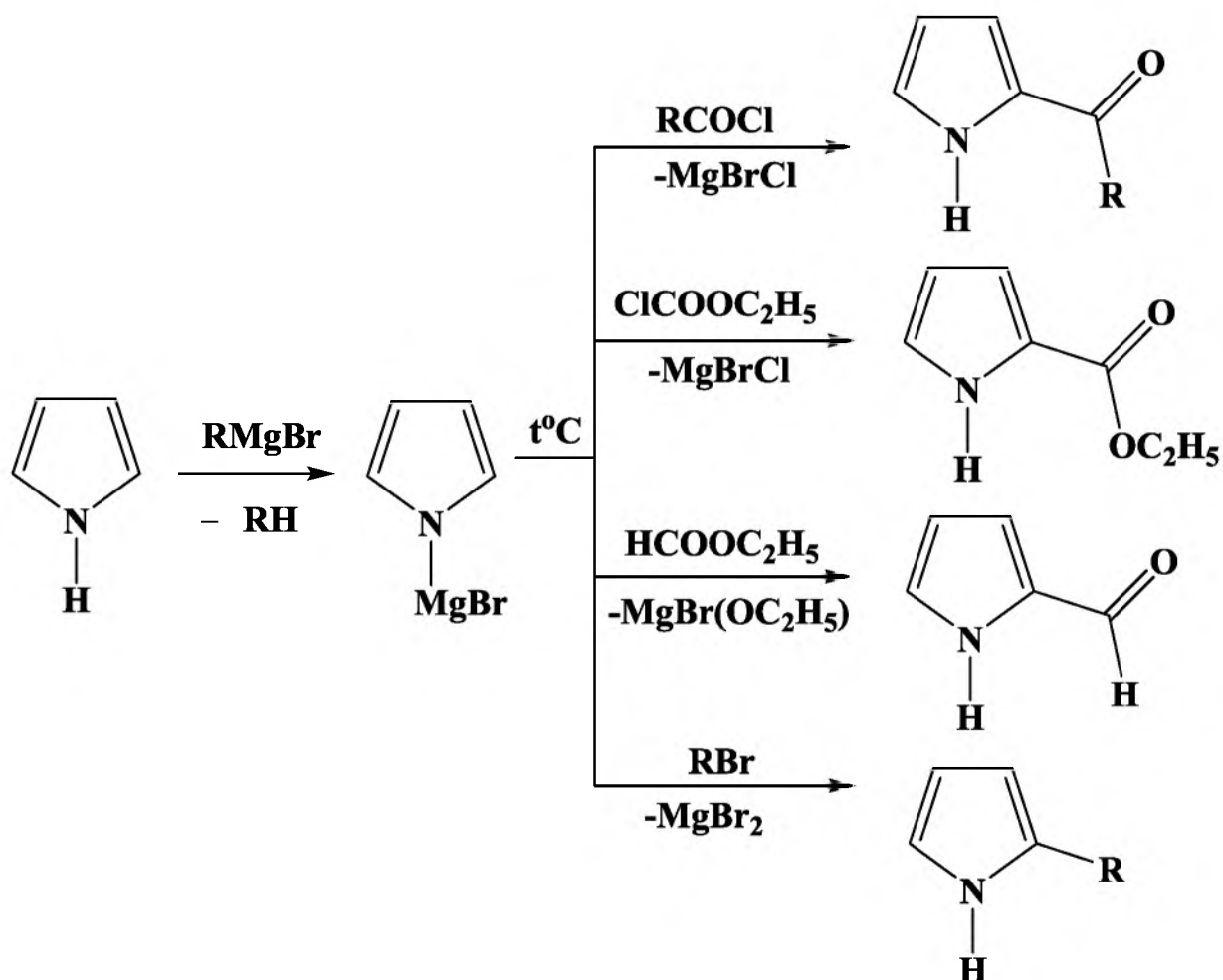
c1cc[nH]1  $\xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}, t^0]{(\text{CH}_3)_2\text{CO}, \text{H}^+}$  CC(C)(O)c1cc[nH]1  $\xrightarrow[-\text{H}_2\text{O}]{+\text{H}^+}$  CC(=C)c1cc[nH]1  $\xrightarrow{\text{пиррол}}$  CC1(C)c2cc[nH]2C3=CC=CC=C3N1  $\xrightarrow[-3\text{H}_2\text{O}]{3(\text{CH}_3)_2\text{CO}, 2\text{ пиррол}}$  CC1(C)c2cc[nH]2C3=CC=CC=C3N1C4=CC=CC=C4N5C6=CC=CC=C6N(C)C5C7=CC=CC=C7N(C)C8=CC=CC=C8N1C4

**порфириноген**

При взаимодействии пирилиевых солей с нейтральными электрофилами, как уже указывалось, первоначально образуются N-производные, которые при нагревании изомеризуются в C-производные. Так, 1-калийпиррол при действии двуокиси углерода образует соль N-карбоновой кислоты, которая при нагревании перегруппировывается в соли 2- и 3-пирролкарбоновых кислот:

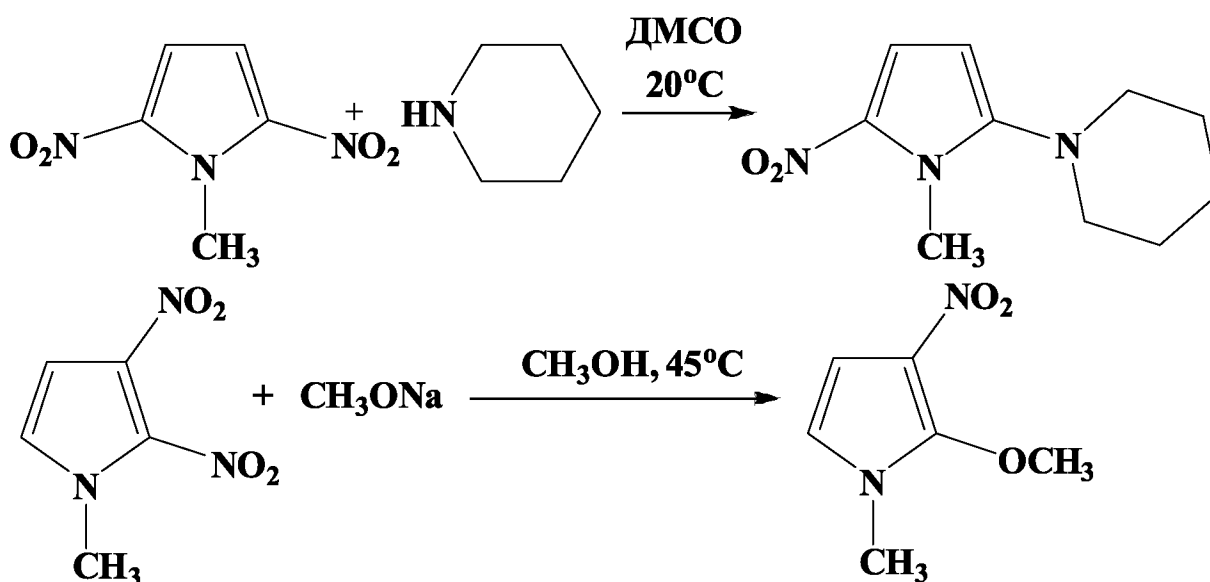


Для синтеза других производных (например, алкил- и ацилпирролов) часто применяют пирролмагнийгалогениды, образующиеся по реакции Гриньяра. При этом возможно образование смеси 2- и 3-продуктов замещения. Как правило, продукты замещения по положению 2 преобладают:



### 2.2.3.3. Реакции нуклеофильного замещения

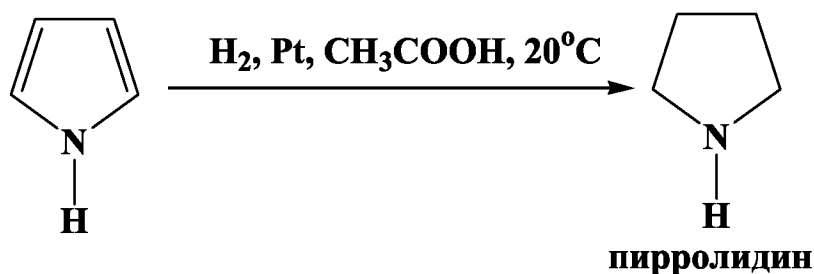
Пиррол и его производные обычно не вступают в реакции с нуклеофильными реагентами, за исключением тех случаев, когда в гетероцикле в α- или γ-положении по отношению к уходящей группе присутствуют сильные электроноакцепторные группы, например нитрогруппа:



#### 2.2.3.4. Реакции присоединения и циклоприсоединения

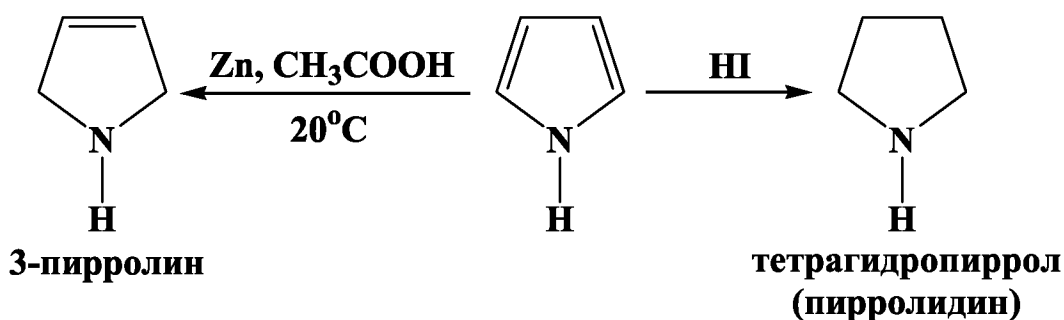
Меньшая ароматичность пиррола по сравнению с бензолом обуславливает несколько большую активность его в реакциях присоединения, например гидрирования, при этом возможно как частичное, так и полное гидрирование. Как правило, используют два типа гидрирования:

– каталитическое гидрирование в кислой среде:



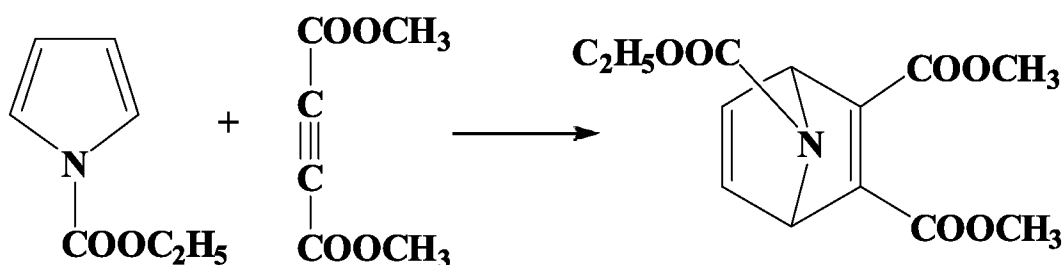
При этом восстановлению подвергается протонированный пиррол:

– восстановление водородом, выделяющимся в реакции металла с кислотой, приводит к образованию 3-пирролина. Йодистый водород восстанавливает пиррол до пирролидина через промежуточное образование пирролина:



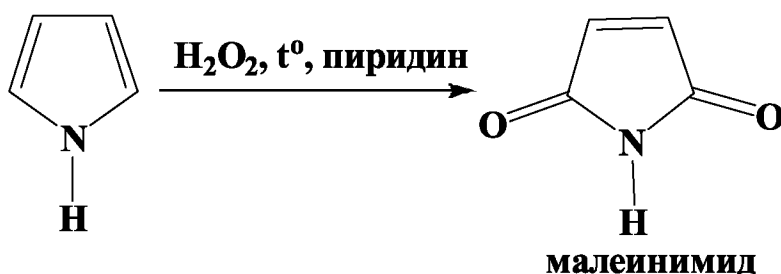
Восстановление до пирролинов наиболее легко осуществляется при наличии у атома азота электроноакцепторных заместителей.

Как было показано в п. 2.1, не замещённые по атому азота пирролы не вступают в реакцию Дильса – Альдера, а предпочтительно реагируют с диенофилами по типу заместительного присоединения. Наряду с ранее указанными примерами *реакции Дильса – Альдера* можно привести ещё реакцию N-этоксикарбонилпиррола с высокоактивным диенофилом – эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, идущую с образованием циклоаддукта:

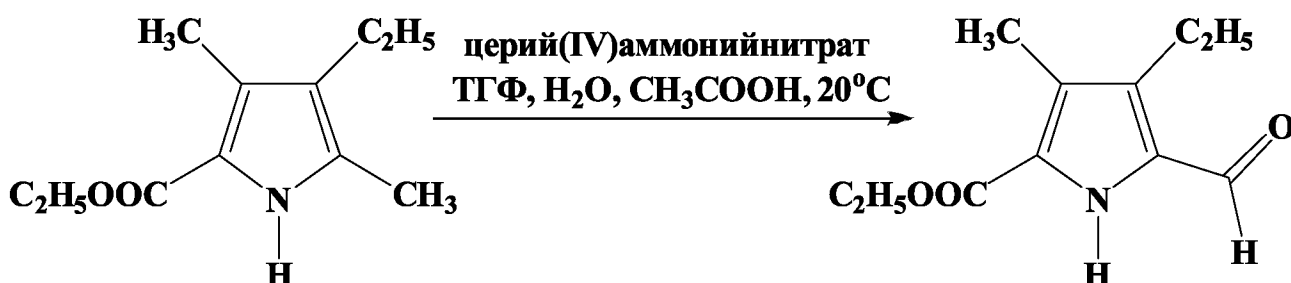


### 2.2.3.5. Окисление

Пиррол, как правило, легко окисляется, подвергаясь при этом полному расщеплению в кислой среде с образованием полимеров. В условиях, исключающих расщепление (в нейтральной или слабощелочной среде), пиррол окисляется до малеинимида:

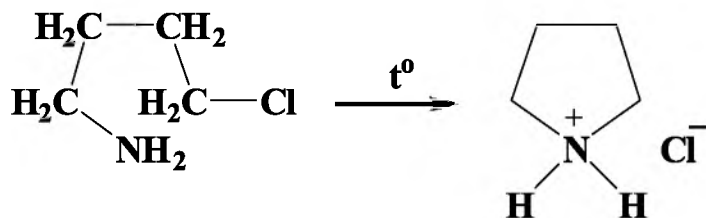


Производные пиррола, содержащие кетонные или сложноэфирные группы, более устойчивы к окислительному расщеплению цикла, и для них возможны реакции окисления боковой цепи. Например, при использовании церийаммонийнитрата окисление протекает селективно по α-алкильному заместителю и приводит к соответствующему альдегиду с высокими выходами:

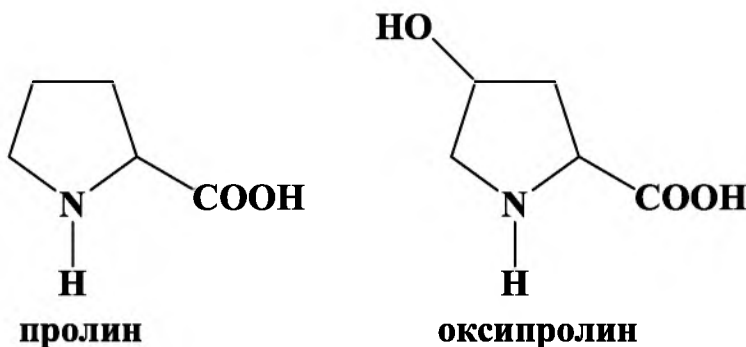


## 2.2.4. Производные пирролидина

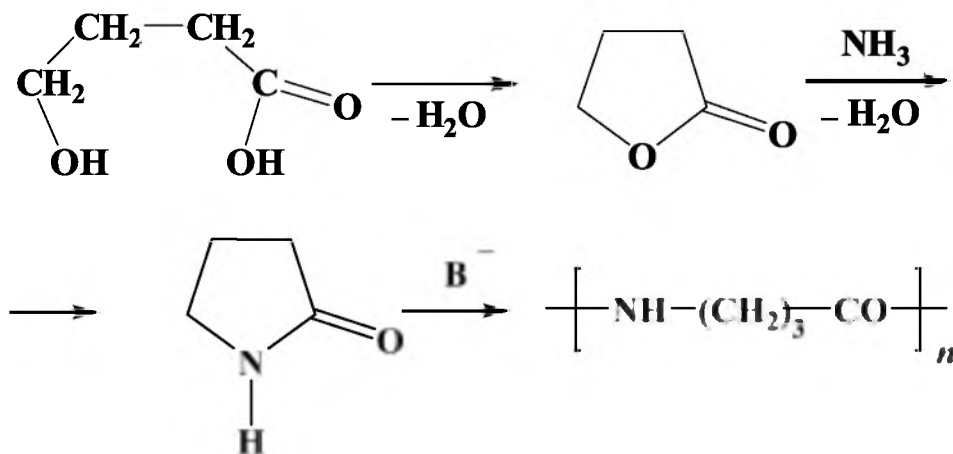
Важную роль играют производные продукта исчерпывающего гидрирования пиррола – пирролидина. Это соединение – типичный амин, температура кипения  $88^{\circ}\text{C}$ ;  $\text{pH}_{\text{BH}^+} = 11,3$ , его строение подтверждается независимым синтезом из 1-хлор-4-аминобутана:



Пирролидин входит в состав *пролина* (2-пирролидинкарбоновая кислота) и *оксипролина* (4-окси-2-пирролидинкарбоновая кислота), циклических аминокислот, присутствующих в составе белков:

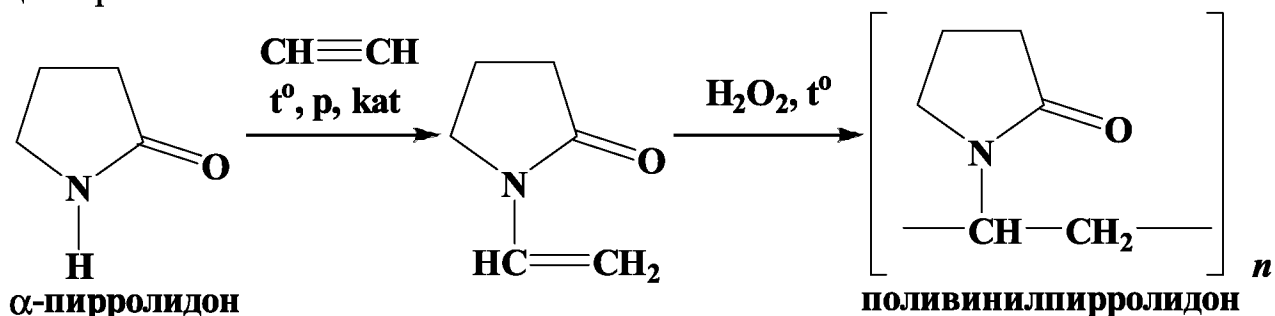


*Пирролидон* – лактам  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Производится в промышленных масштабах из  $\gamma$ -бутиролактона и аммиака. Пирролидон в присутствии щелочного катализатора дает линейный полимер – полипептид, называемый *найлон-4*:



При обработке  $\alpha$ -пирролидона ацетиленом под давлением в присутствии щелочи получают N-винилпирролидон. Это соединение полимеризуется анало-

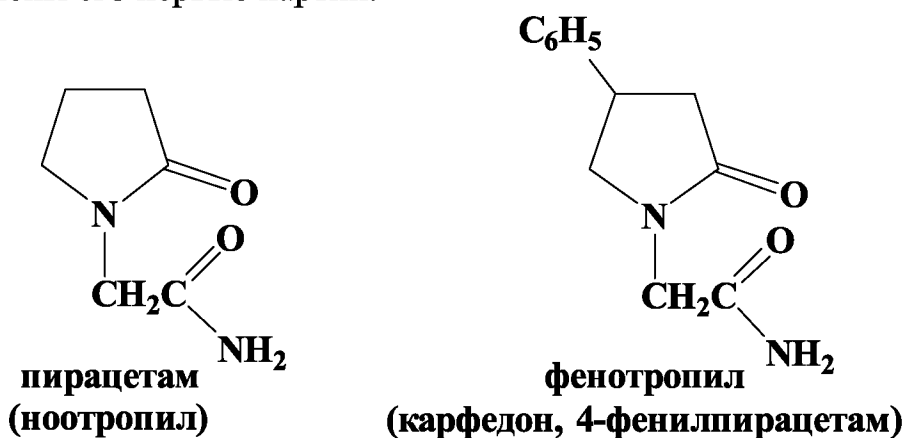
гично виниловым мономерам в присутствии перекиси водорода в качестве инициатора:



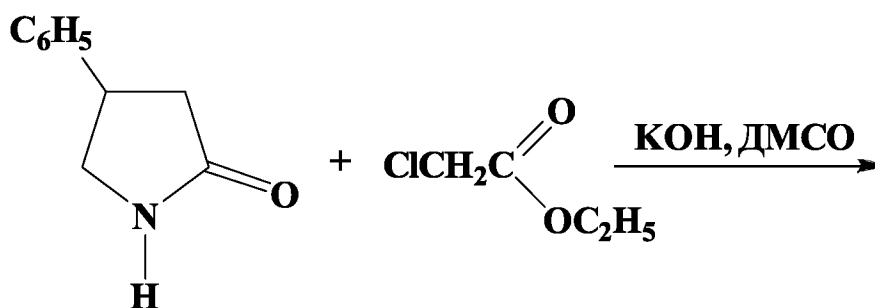
*Поливинилпирролидон* образует в воде коллоидные растворы, которые используются в качестве заменителя плазмы крови, а также в качестве клеящего и связывающего материала.

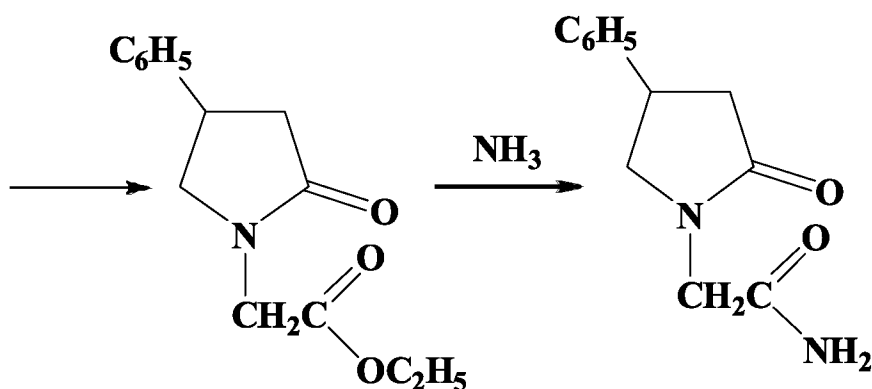
Пирролидоновое кольцо является ключевым фрагментом молекулы *пирацетама* (ноотропила) – основного представителя ноотропных препаратов. Пирацетам оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Его применяют при разных заболеваниях нервной системы, особенно связанных с сосудистыми нарушениями, предпочтительно у людей пожилого возраста.

В лаборатории кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена синтезирован замещенный пирацетама – препарат *фенотропил*, или *карфедон* (4-фенилпирацетам), который совместными усилиями коллективов кафедры и сотрудников предприятия «Биолар» (Латвия) был внедрен в производство; там были получены его первые партии.



Синтез карфедона осуществляется из 4-фенил-2-пирролидона путём его алкилирования хлоруксусным эфиром и последующего аминирования образующегося эфира:





В настоящее время этот препарат под фармацевтическим названием «*фенотропил*» производится в России и используется в медицинской практике как препарат, обладающий ноотропными свойствами и сердечно-сосудистой активностью. Аналогичную биологическую активность проявляют соответствующие индолзамещённые пирролидоны.

## 2.3. ФУРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Фуран – ароматическое соединение, которое не найдено в продуктах метаболизма животных, однако оно широко распространено во вторичных метаболитах растений. Фуран и его гомологи содержатся в древесном дегте. Производные фурана имеют большое практическое применение. Это широко используемый растворитель – тетрагидрофуран, репелленты (вещества, отгоняющие насекомых), дефолианты (вещества, вызывающие опадение листьев), фунгициды (средства по борьбе с сорными травами), бактерицидные препараты (например, фурацилин, фурадонин, фуразолидон) и др., которые используются в качестве противомикробных и противовирусных средств.

Фуран – бесцветная летучая жидкость, температура кипения 31–32°C; обладает приятным запахом, слабо растворим в воде, при длительном хранении постепенно темнеет. При нагревании окрашивается и осмоляется. Фуран и его производные окрашивают в зелёный цвет сосновую лучину, смоченную соляной кислотой (реакция лигнина).

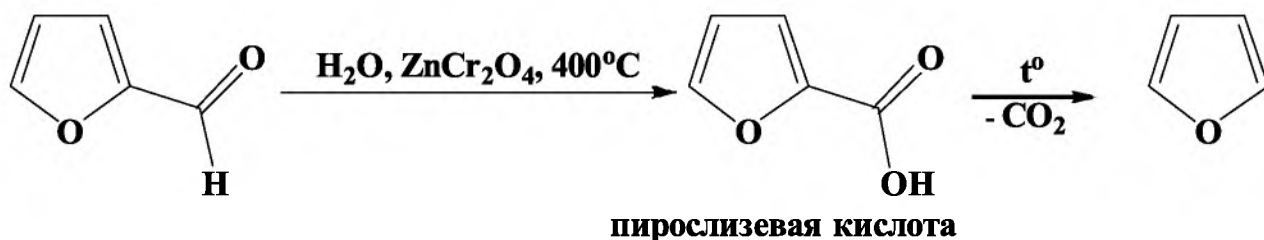
### 2.3.1. Получение фурана

#### *Выделение из природных источников*

Фуран вместе с 2-метилфураном (сильваном) содержится в небольших количествах в продуктах сухой перегонки некоторых пород древесины.

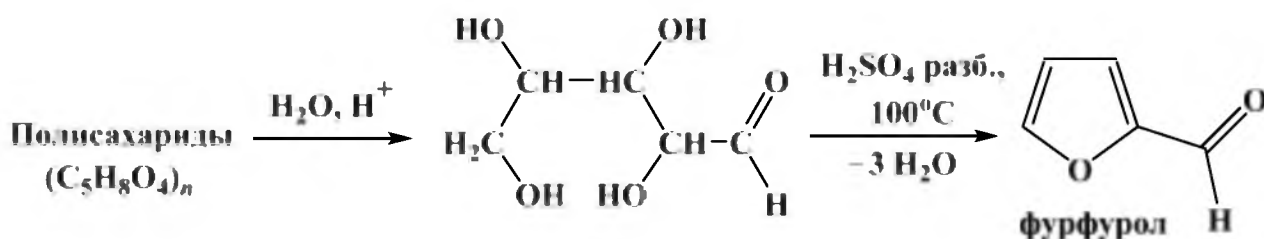
#### *Синтетические методы получения*

В промышленности фуран получают декарбонилированием в газовой фазе фуран-2-карбоксальдегида (фурфурола) через стадию карбоновой кислоты:

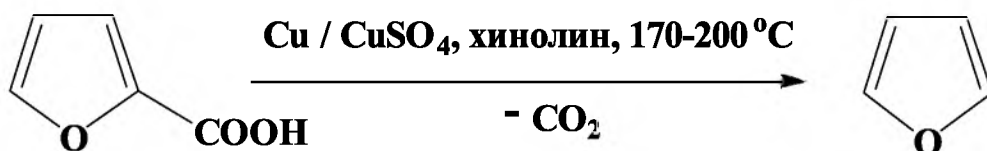


1. Пропускание фурфурола с парами воды над катализатором, состоящим из оксидов хрома и цинка, дает фуран с выходом 95%.

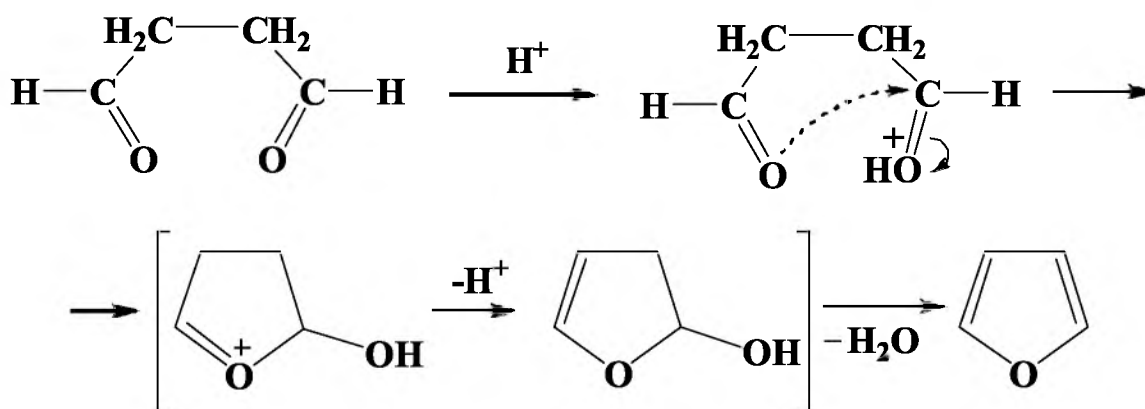
2. Фурфурол производят в больших количествах путем обработки кислотами растительного сырья, например отрубей. Именно таким способом он и был впервые получен в 1831 г.; отсюда и его название от латинского слова *furfur* (отруби), на его основе в 1870 г. и возникло слово «фуран».



3. В лабораторных условиях фуран синтезируют декарбоксилированием пироглизиновой (фуран-2-карбоновой) кислоты:



4. Важным общим для пятичленных гетероциклов методом синтеза является дегидратационная циклизация 1,4-дикарбонильных соединений в присутствии катализатора (кислота):



Циклоконденсация идет с очень высокими выходами, если отсутствуют пространственные ограничения. В реакцию могут вводиться 1,4-диальдегиды или их скрытые формы, например ацетали.

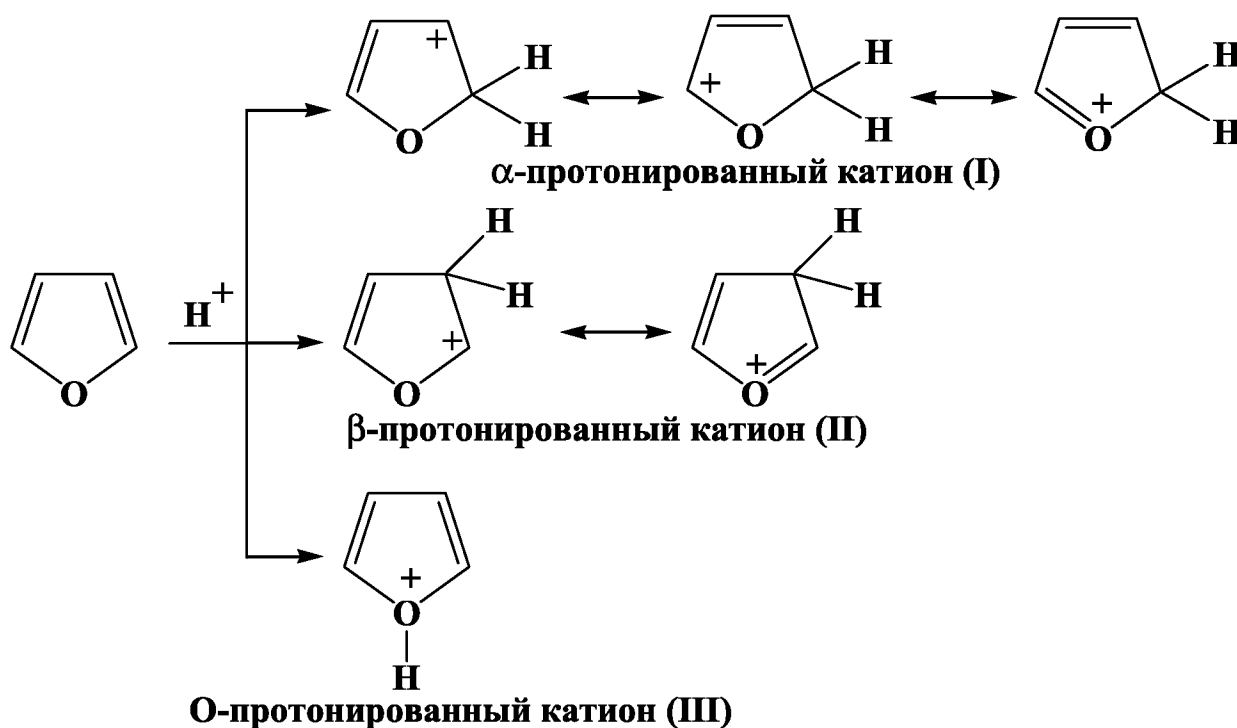
### 2.3.2. Строение фурана

Общая характеристика строения фурана, а именно оценка ароматичности, приведена в разделе «Общая характеристика» гетероароматических соединений (см. п. 2.1). Особенности химического поведения фурана по сравнению с пирролом и тиюфеном связаны с его меньшей ароматичностью.

### 2.3.3. Химические свойства фурана

#### 2.3.3.1. Кислотно-основные свойства фурана

В кислой среде фуран, присоединяя протон (преимущественно по атомам углерода), образует циклический неустойчивый катион I или II (ион I наиболее стабильный, наименее устойчивый О-протонированный катион III присутствует в незначительных количествах):

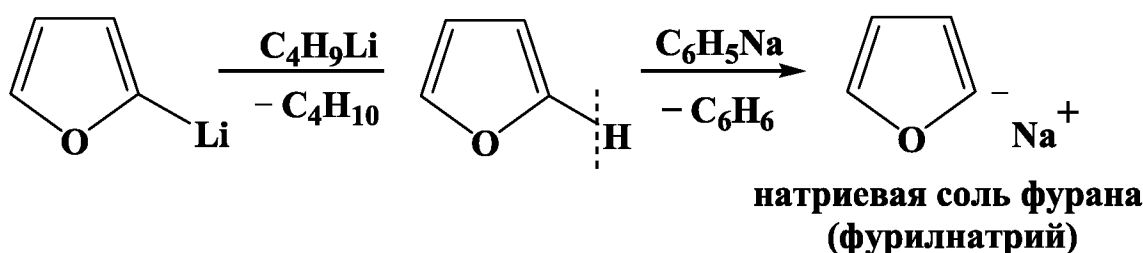


Образующийся катион, как и в случае пиррола, атакует следующую молекулу фурана с дальнейшим образованием полимера.

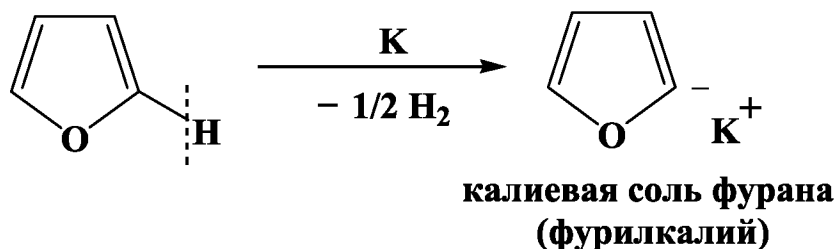
Концентрированные кислоты полимеризуют фуран, превращая его в аморфное вещество, которое не растворимо ни в кислотах, ни в щелочах, т. е. фуран, как и пиррол, *ацидофобен*.

Нестабильность в кислых средах резко ограничивает синтетические возможности фурана, исключая его реакции в присутствии минеральных кислот и кислот Льюиса.

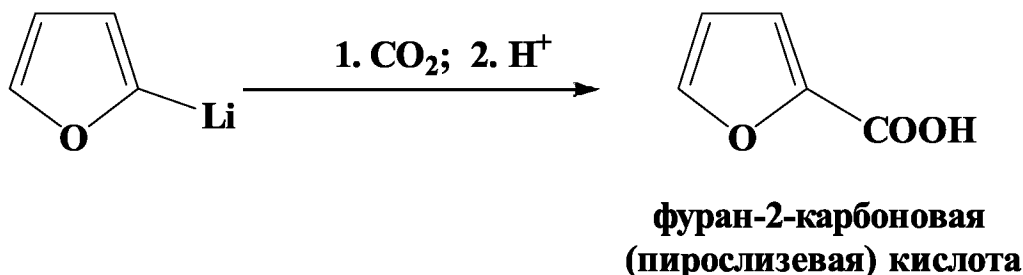
В молекуле фурана (в отличие от пиррола) нет подвижного атома водорода при гетероатоме, поэтому кислотные свойства фурана проявляются за счёт C–H фрагмента только при действии на него очень сильных оснований, например бутиллития или фенилнатрия:



Фуран устойчив к действию щелочей и большинства щелочных металлов, однако при действии активного щелочного металла – калия – возможно образование его калиевой соли (фурилкалия):



Такие продукты металлизации используются в реакциях с разнообразными электрофильными реагентами, например с карбонильными соединениями или двуокисью углерода. Так, карбонизация 2-литийфурана приводит к карбоновой кислоте:

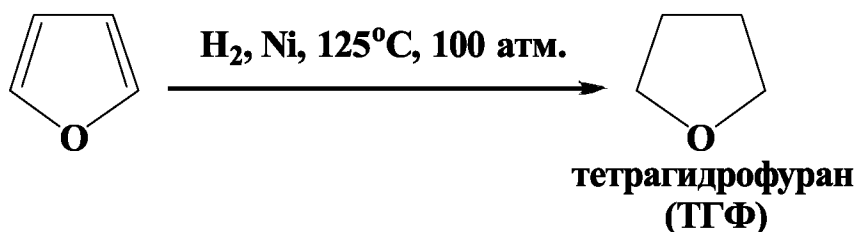


Синтетическое значение имеет алкилирование 3-фуриллития (получаемого в результате действия бутиллития на 3-бромфуран при  $-78^\circ\text{C}$ ), так как многие природные фураны представляют собой 3-алкилпроизводные.

### 2.3.3.2. Реакции присоединения и циклоприсоединения

Как и пиррол, фуран может подвергаться гидрированию и химическому восстановлению:

– *каталитическое гидрирование*:

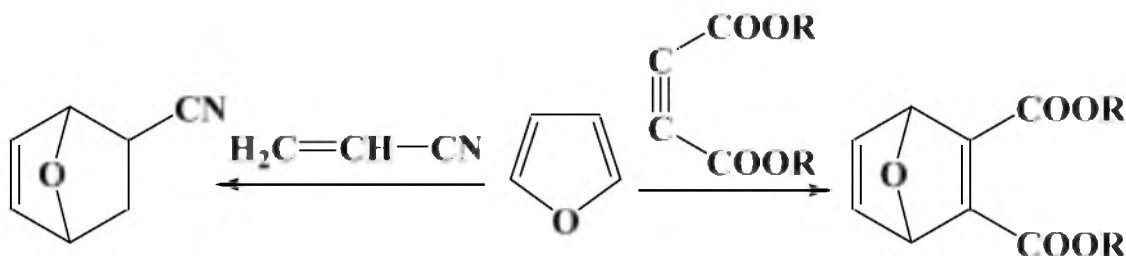


При более высокой температуре происходит гидрогенолиз кольца:

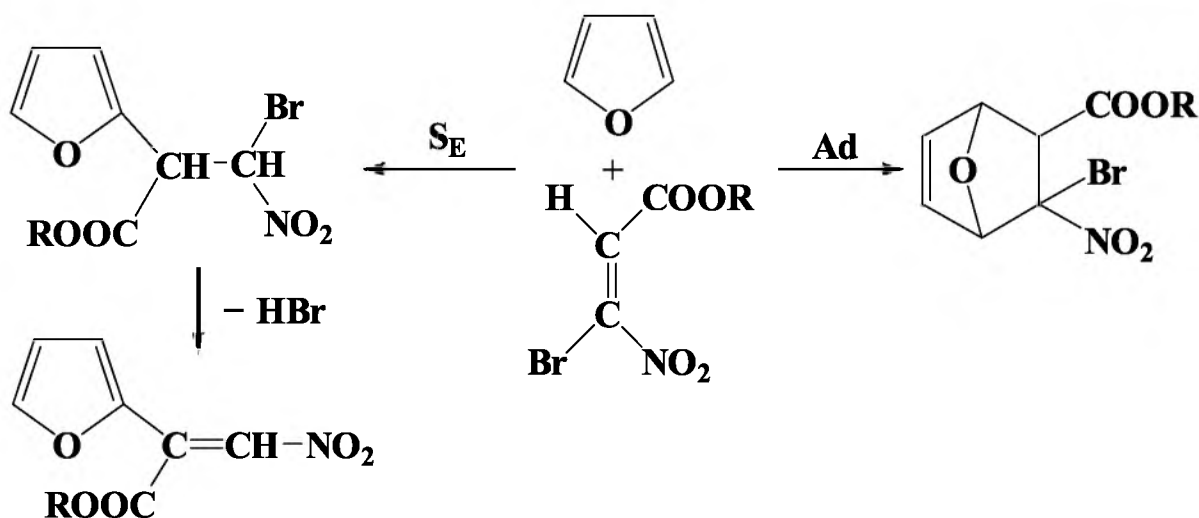
– химическое восстановление ( $\text{Zn} + \text{CH}_3\text{COOH}$  и др.). Оно характерно для всех трех гетероциклов и может останавливаться на стадии дигидропроизводных.

*Реакции 1,4-присоединения электрофильных реагентов  
по диеновой системе*

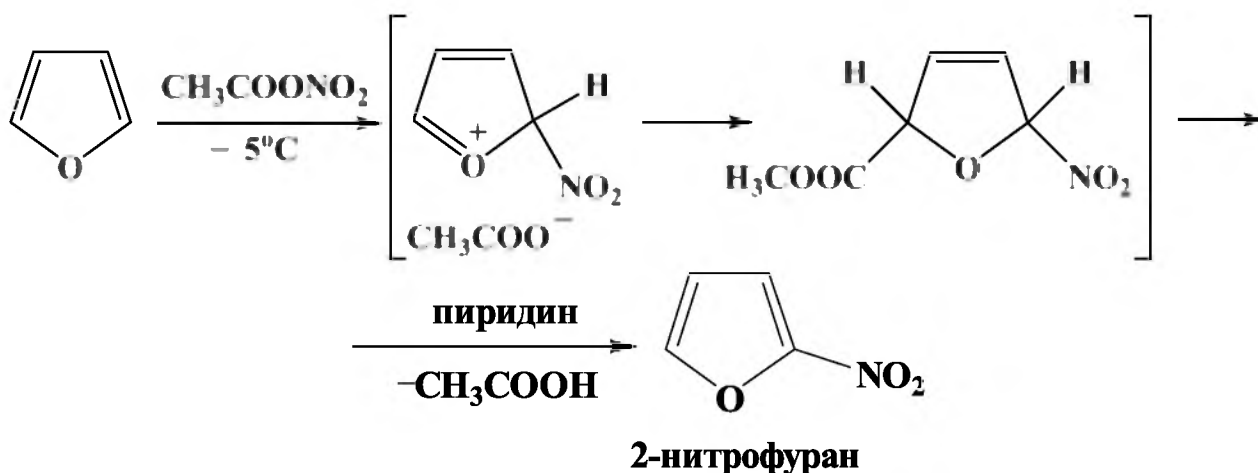
В ряду пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом фуран является наименее ароматическим соединением, и поэтому он проявляет наибольшую склонность к реакциям присоединения. Это верно как в отношении процессов типа реакции Дильса – Альдера,



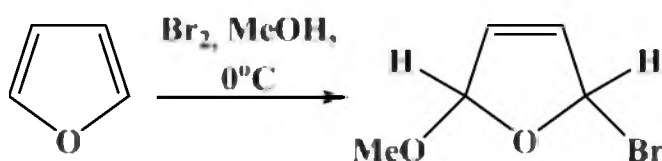
так и его взаимодействия с некоторыми электрофильными реагентами, обычно используемыми в реакциях замещения (например, нитрование ацетилнитратом, см. ниже). Следует отметить, что реакции диенового синтеза могут сопровождаться электрофильным замещением:



При взаимодействии фурана или замещенных фуранов с ацетилнитратом первоначально образуются неароматические аддукты, образованию продуктов замещения предшествует процесс нуклеофильного присоединения ацетат-иона к катионному интермедиату (обычно по положению 5). Ароматизация с потерей уксусной кислоты, приводящая к нитрофурану, происходит под действием растворителя, однако наилучшие результаты достигаются при использовании слабого основания пиридина:

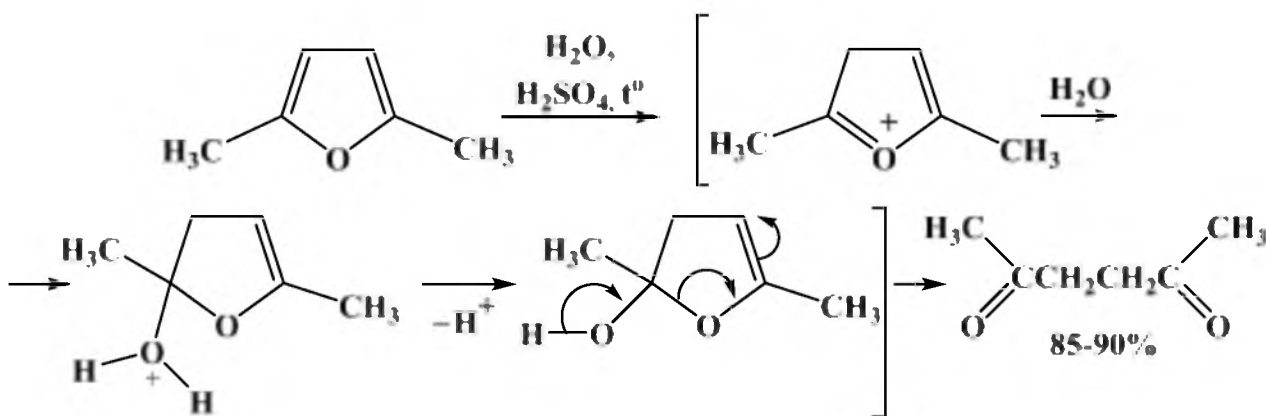


Образование продукта присоединения наблюдалось также при бромировании фурана в метаноле: бромирование в положение 2 сопровождается присоединением спирта в положение 5:



*Реакции присоединения, протекающие с раскрытием кольца фурана*

По сравнению с пирролом стабильность фурана уменьшается, он подвергается кислотнo-катализируемому раскрытию кольца. Осторожный гидролиз алкильных производных фурана в разбавленной минеральной кислоте с хорошим выходом приводит к 1,4-дикарбонильным производным, что может быть использовано для их синтеза (реакция, обратная процессу синтеза производных фурана):



В этом плане молекулу фурана можно рассматривать как скрытую 1,4-дикарбонильную систему, которая высвобождается в результате гидролиза в присутствии кислотных катализаторов.

Аналогично протекают реакции алкохолиза с образованием алкоксильных производных.

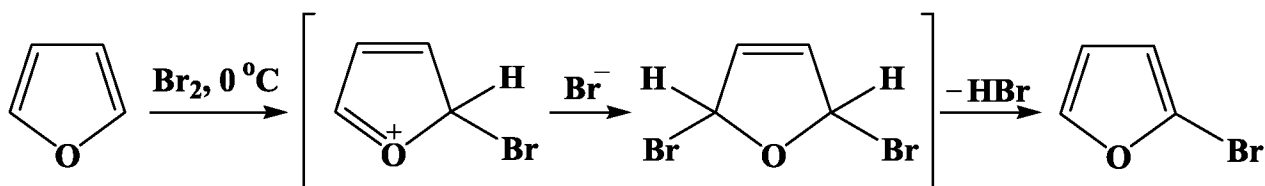
### 2.3.3.3. Реакции электрофильного замещения

Электроноизбыточная молекула фурана реагирует с электрофилами достаточно активно, однако фуран менее реакционноспособен, чем пиррол, хотя гораздо более активен, чем бензол. Являясь менее ароматичным, чем пиррол, фуран имеет повышенную склонность к образованию с электрофилами продуктов присоединения. Даже в случае получения продуктов замещения продукты присоединения, как было показано выше, могут выступать в качестве интермедиатов.

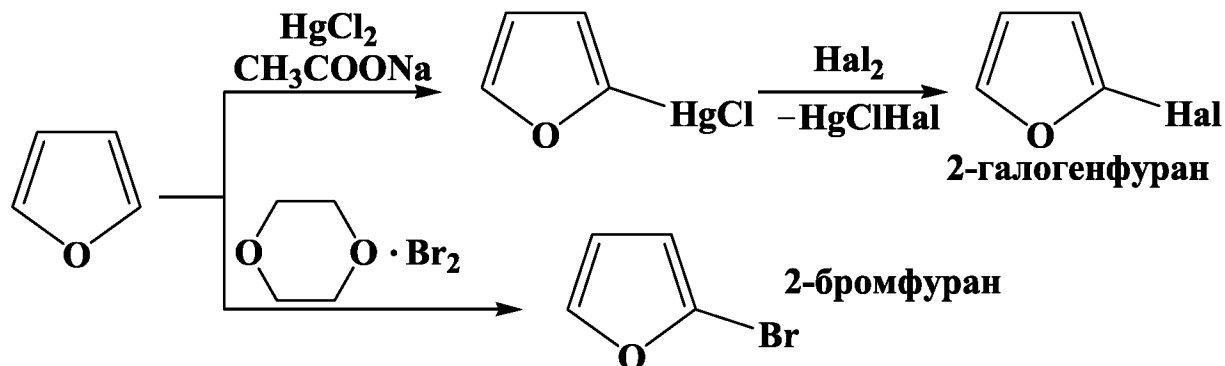
Особенностями электрофильного замещения фурана (как и пиррола) являются:

- замещение по положению 2 преобладает над 3-замещением, но гораздо с большей степенью селективности;
- требование избегать в реакциях сильноокислой среды вследствие ацидфобности фурана;
- осуществление реакций галогенирования без катализаторов и ацилирования по Фриделю – Крафтсу галогенангидридами и ангидридами карбоновых кислот в присутствии мягких катализаторов, например  $\text{SnCl}_4$ . Это подтверждает более высокую реакционную способность фурана по сравнению с бензолом, сопоставимую с реакционной способностью фенола.

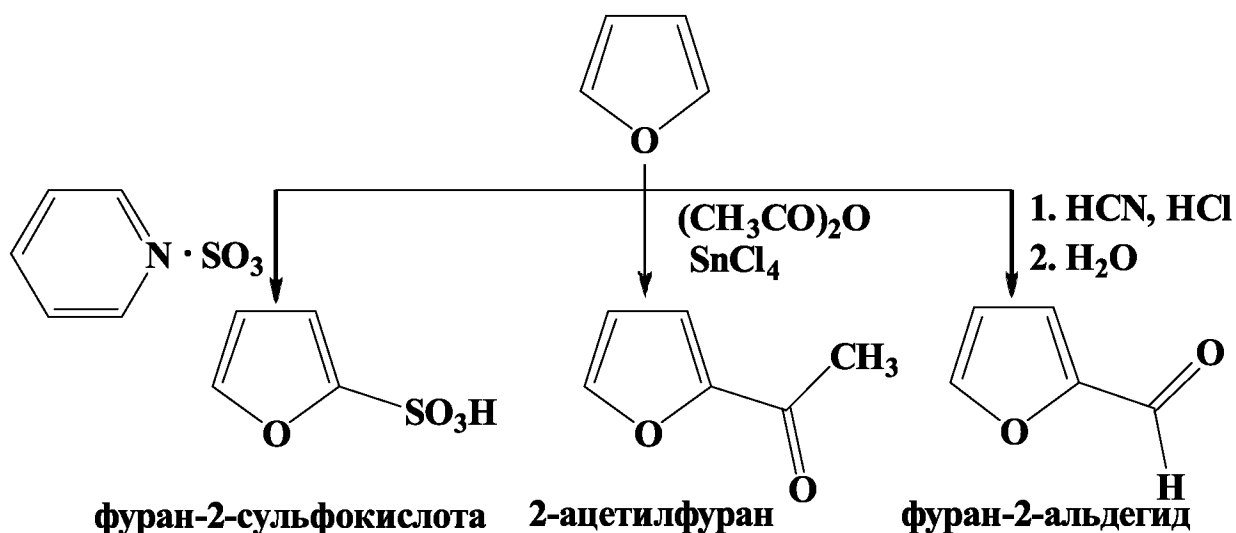
Прямое галогенирование (хлорирование, бромирование) фурана протекает очень энергично по механизму присоединения-отщепления, при этом и хлорирование, и бромирование сопровождаются разрушением фуранового кольца. В контролируемых условиях при низкой температуре бромирование протекает через образование 1,4-дибром-1,4-дигидроаддукта, что было показано методом ЯМР спектроскопии:



Лучший способ синтеза 2-галогенфуранов – замещение остатка  $\text{HgCl}$  на галоген. Другой вариант синтеза моногалогенопроизводных, например монобромида, – бромирование диоксанбромидом. Моногалогенопроизводные фурана – малоустойчивые соединения и при хранении разлагаются.

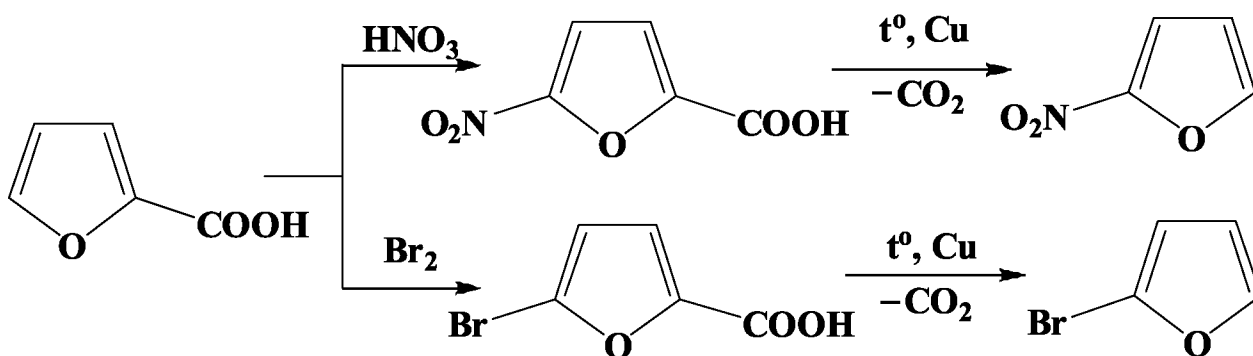


Реакции сульфирования, ацилирования, формилирования по Гаттерману представлены на следующей схеме:



В отличие от пиррола фуран, как менее реакционноспособный в реакциях  $\text{S}_\text{E}$  гетероцикл, не вступает в реакцию азосочетания с катионом  $\text{ArN}_2^+$  – слабым электрофилом.

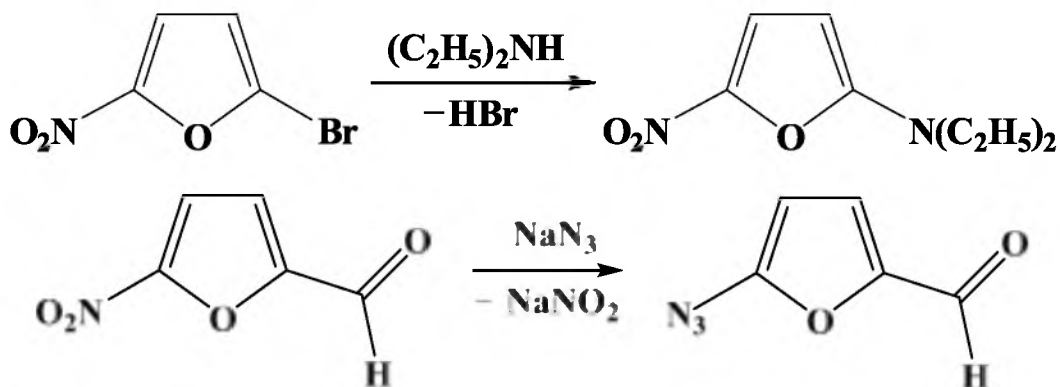
Иные свойства у фуранов с акцепторными заместителями. Например, пирролизовая кислота, в молекуле которой в кольце фурана присутствует электроноакцепторная карбоксильная группа (понижающая реакционную способность к электрофильным реакциям и нивелирующая ацидофобность), нитруется и галогенируется в обычных условиях, типичных для бензола:



Склонность пирролизовой кислоты к декарбоксилированию позволяет использовать её для введения в цикл фурана заместителей обычным путем.

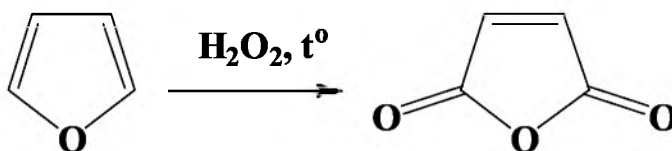
#### 2.3.3.4. Реакции нуклеофильного замещения

Реакции нуклеофильного замещения не характерны для фурана, однако, как и пиррол, он может подвергаться нуклеофильному замещению, если в кольце помимо нуклеофугной группы присутствует электроноакцепторный заместитель. Например,



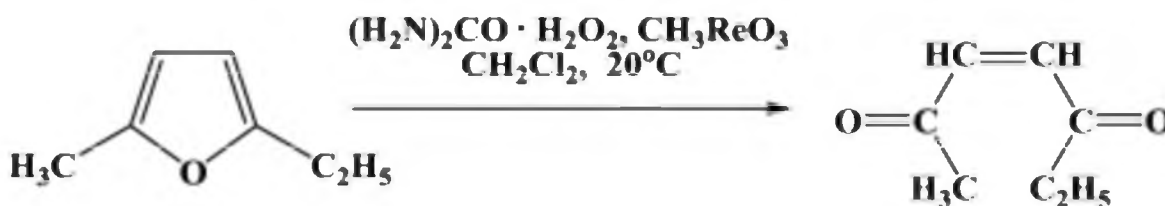
### 2.3.3.5. Окисление

Фуран, как и пиррол, окисляется очень легко. Фуран автоокисляется на воздухе. При пропускании смеси фурана с воздухом над пятиокисью ванадия при 320°C или при обработке пероксидом водорода образуется малеиновый ангидрид:

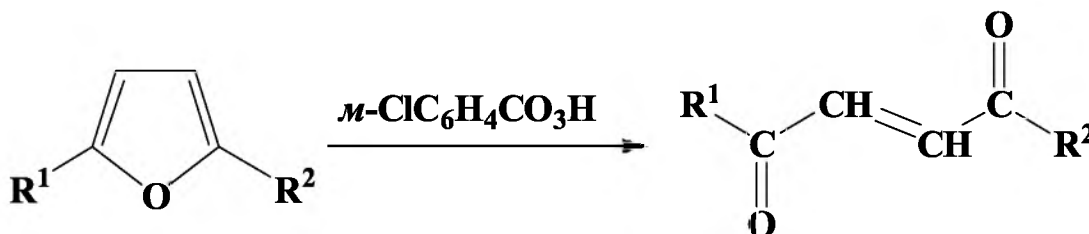


малеиновый ангидрид

Комплекс мочевины с пероксидом водорода в присутствии катализатора – метилтриоксида рения (VII) – окисляет фурановое кольцо с образованием *цис*-ендионов:



Окислительное расщепление фуранового кольца может осуществляться и при действии на 2-замещенные или 2,5-дизамещенные фурана 3-хлорпербензойной кислоты; в результате также образуются ненасыщенные дикарбонильные соединения:

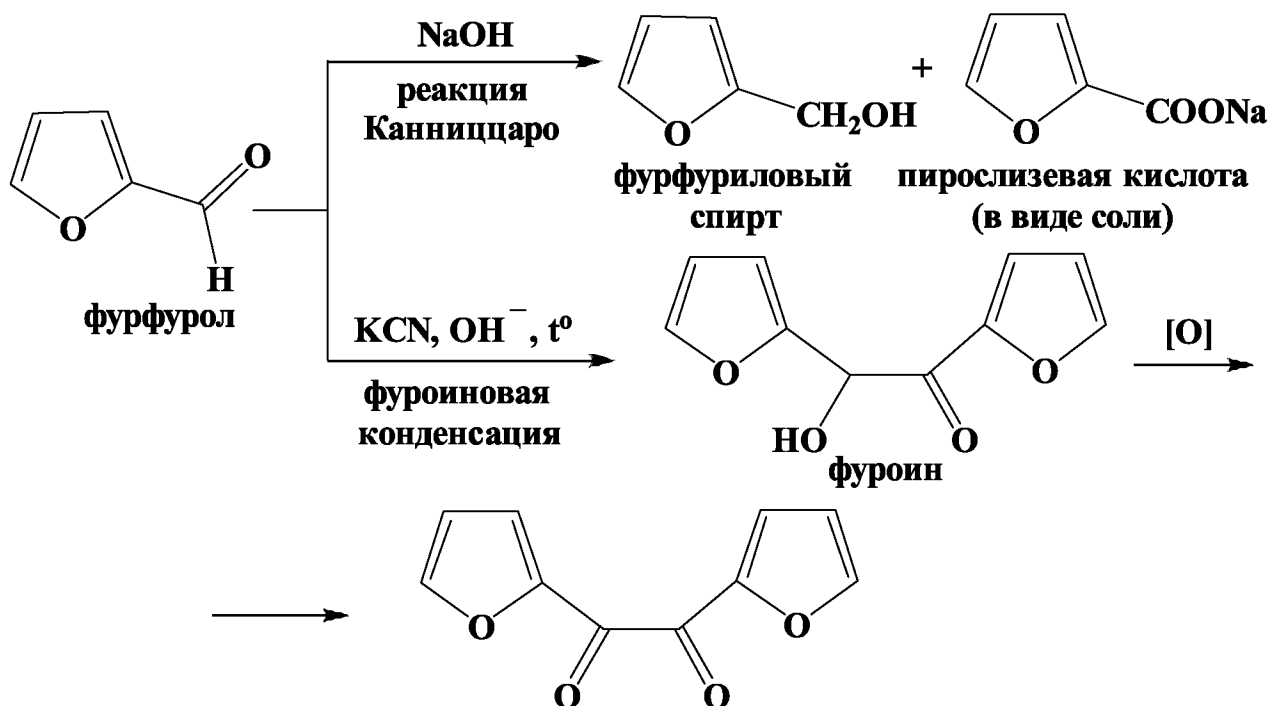


### 2.3.4. Производные фурана и их применение

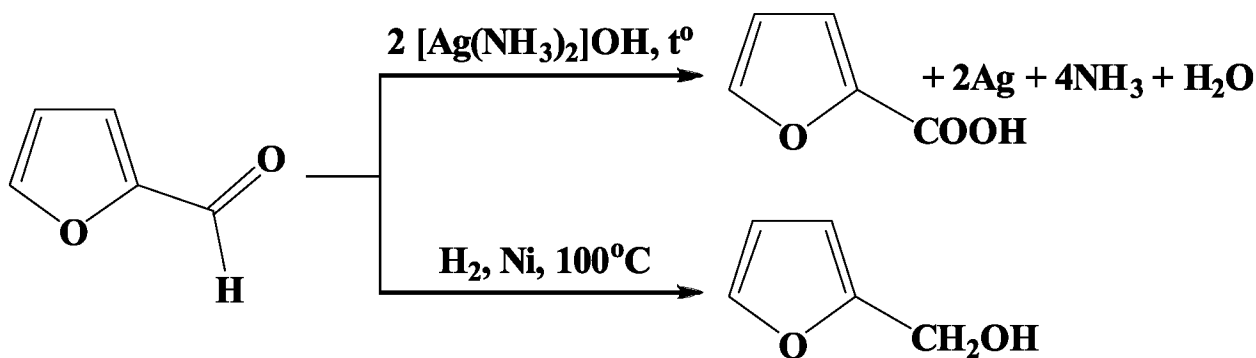
Широко распространенным производным фурана является фурфурол. *Фурфурол* – жидкость с запахом печеного хлеба, температура кипения 162°C. Фурфурол получается при действии минеральных кислот на полисахариды

(см. п. 2.3.1), содержащиеся в древесине, кукурузных кочерыжках, соломе, подсолнечной лузге (пентозаны  $(C_5H_8O_4)_n$ ). Он очень напоминает по своим свойствам бензальдегид и способен вступать в реакции, характерные для альдегидов.

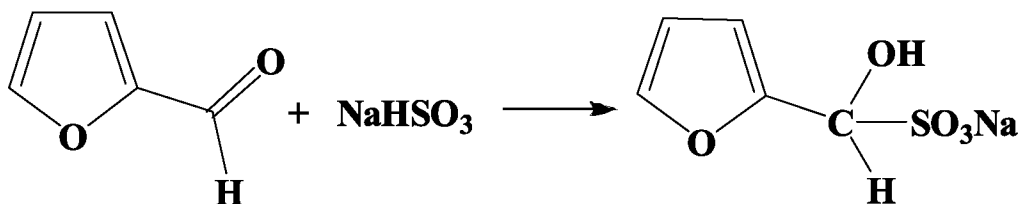
Фурфурол вступает в окислительно-восстановительную *реакцию Канниццаро*, а также в реакцию с KCN с образованием фуруина, который при окислении превращается в соответствующий дикетон.



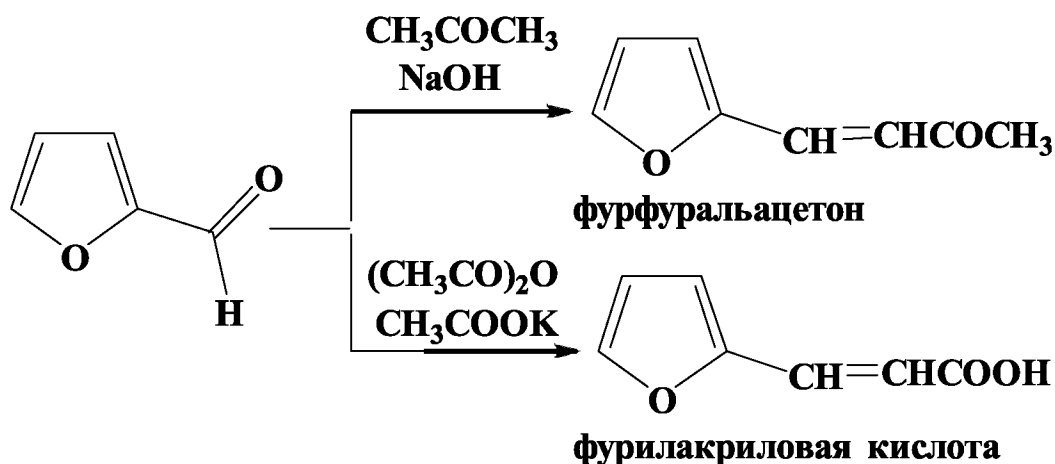
Фурфурол легко окисляется кислородом воздуха и мягкими окислителями в пироглизиновую кислоту, восстанавливается в фурфуриловый спирт:



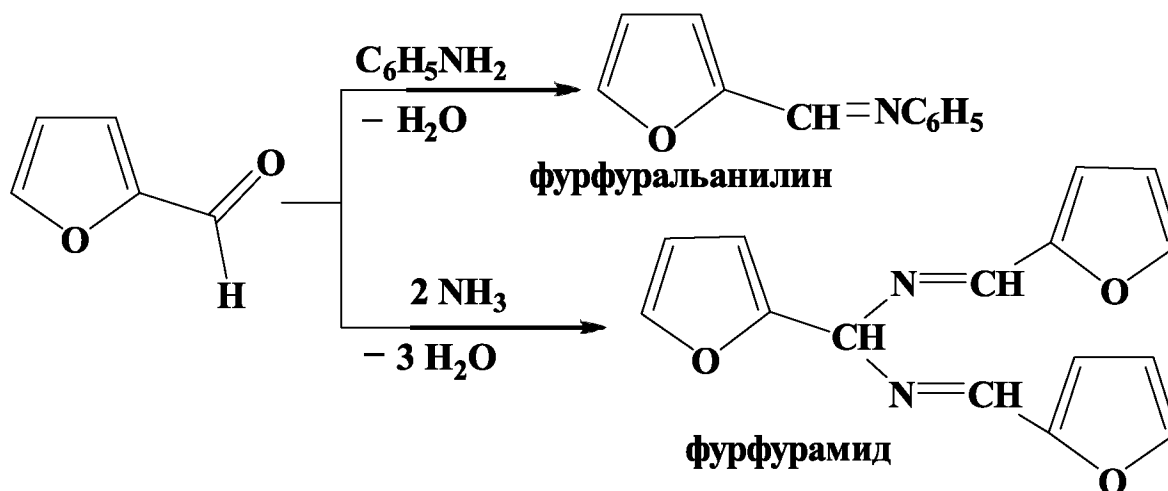
присоединяет гидросульфит натрия:



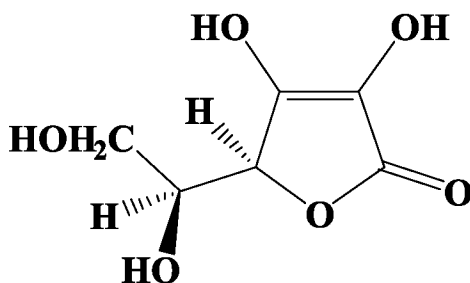
вступает в альдольную конденсацию, а также в *реакцию Перкина* с образованием фурилакриловой кислоты:



образует с анилином основание Шиффа, а с аммиаком – фурфурамид:



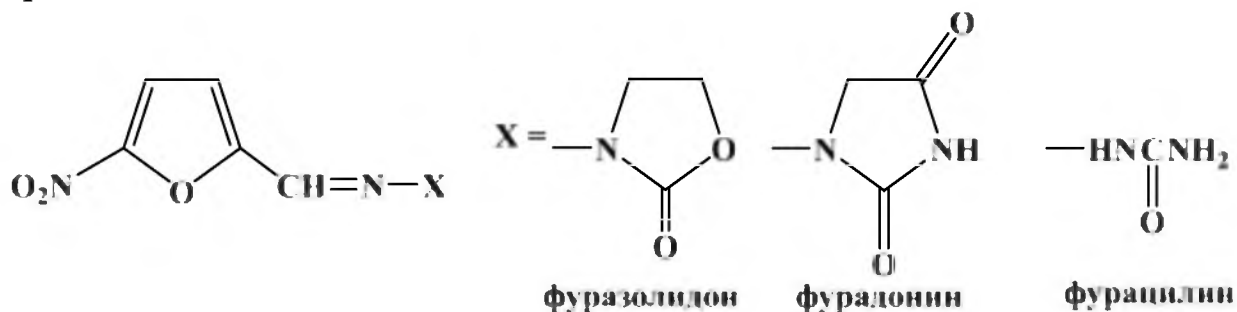
Производные фурана часто встречаются в природе в частично или полностью восстановленном или иным образом модифицированном виде. Например, восстановленную форму фурана содержат углеводы нуклеиновых кислот (рибоза и дезоксирибоза – компоненты нуклеиновых кислот), а также некоторые типы ненасыщенных  $\gamma$ -лактонов. Яркий пример – *аскорбиновая кислота* (витамин С), которая является активным антиоксидантом:



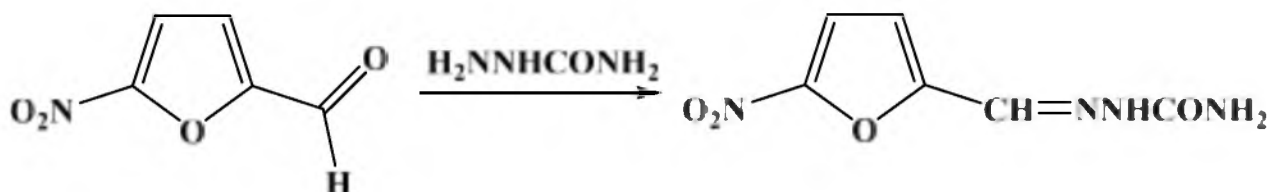
Фуран используют для синтеза тетрагидрофурана (ТГФ). ТГФ – очень хороший растворитель целлюлозы, металлоорганических соединений, он легко смешивается с водой и органическими растворителями.

Фурфурол применяют в производстве пластмасс, фурановых смол (аналогов фенолформальдегидных), в синтезе лекарственных препаратов.

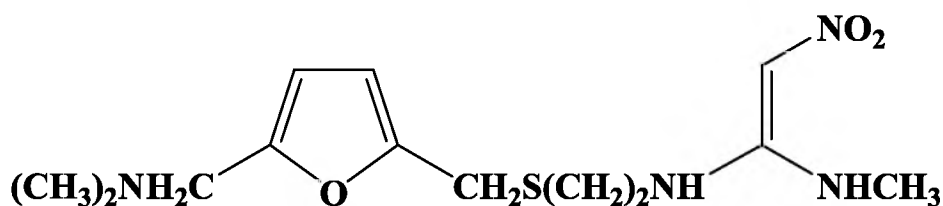
Многие производные 5-нитрофурфурола, например гидразоны, являются антисептиками: фурацилин, фурадонин, фуразолидон. Большую роль в их открытии и внедрении в промышленности сыграл латвийский химик С. А. Гиллер.



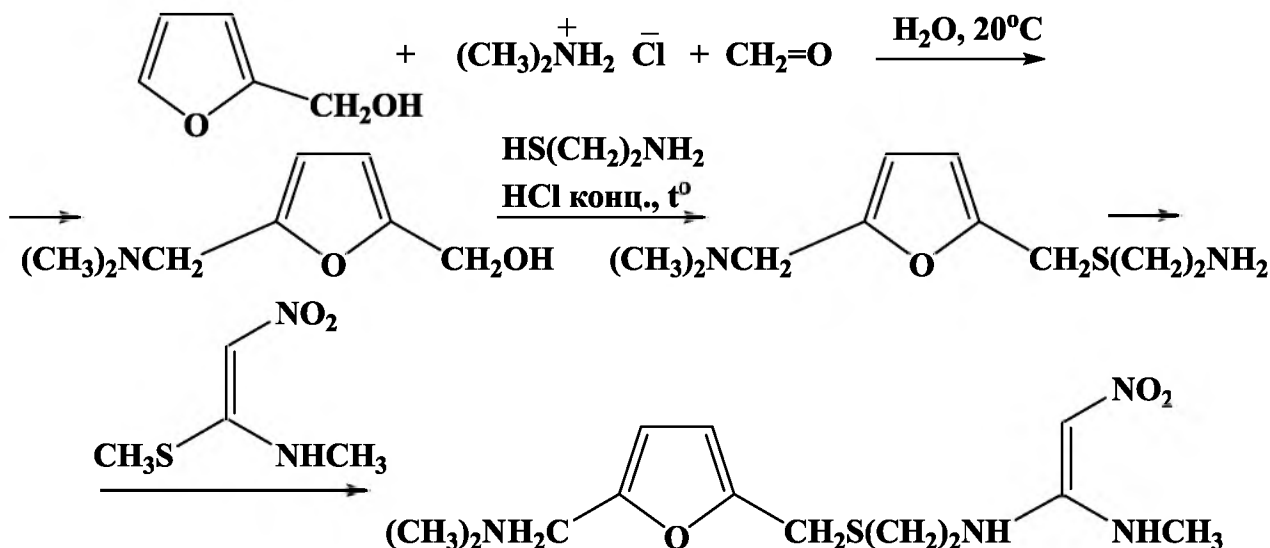
*Фурацилин* – это семикарбазон 5-нитрофурфурола, он применяется как антибактериальное средство для профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов и для полоскания горла при ангине:



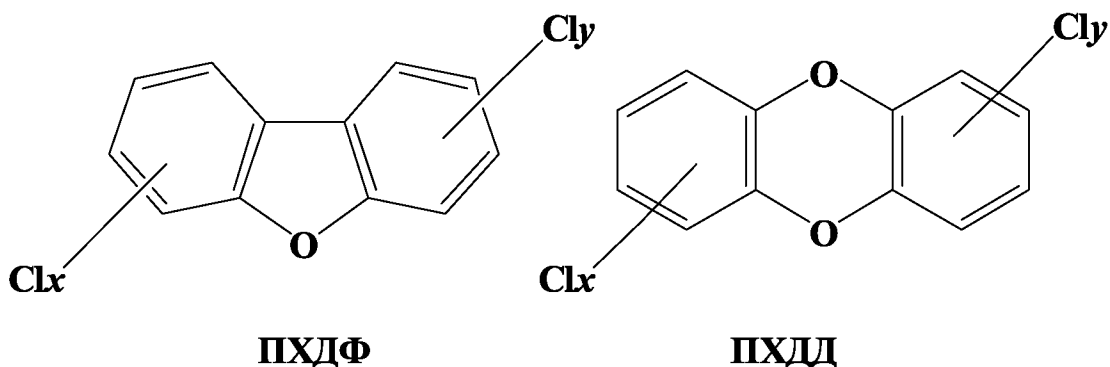
Один из наиболее коммерчески успешных препаратов – *ранитидин* – используют для лечения язвы желудка:



Ранитидин получают из фурфурилового спирта:



Фуран является ключевой структурой *полихлорированных дибензофуранов*. Полихлорированные дибензофураны (ПХДФ) и их аналоги дибензо-*p*-диоксины (ПХДД) – это очень токсичные вещества. Они опасны даже в малых концентрациях, относятся к универсальным ядам, поражающим все живое. Исключительно устойчивы к химическому и биологическому разложению. Имеют высокие температуры плавления, не разлагаются даже при 800°C.



Основной источник ПХДД и ПХДФ – отходы целлюлозно-бумажной промышленности и металлургии, хлорорганической химии, выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания и мусоросжигательных заводов.

## 2.4. ТИОФЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Тиофен – ароматическое соединение, пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом – серой.

### 2.4.1. Физические свойства тиофена

Тиофен – это бесцветная, легко подвижная устойчивая жидкость, по температуре кипения (84°C) и даже по запаху напоминающая бензол; он не растворим в воде, кристаллизуется при низких температурах.

### 2.4.2. Получение тиофена

#### *Выделение из природных источников*

Тиофен – спутник бензола при промышленном получении его из каменного угля.

Открытие тиофена в бензольной фракции каменноугольной смолы связано с одним из классических курьезов в химии. В XIX в. для характеристики химических соединений широко применялись цветные реакции. Было известно, например, что при нагревании бензола с концентрированной серной кислотой и изатином появляется синяя окраска. В 1882 г. В. Мейер читал студентам лекцию, сопровождающуюся демонстрацией опытов. Однако опыт не удался. При исследовании этого инцидента выяснилось, что у ассистента кончился запас

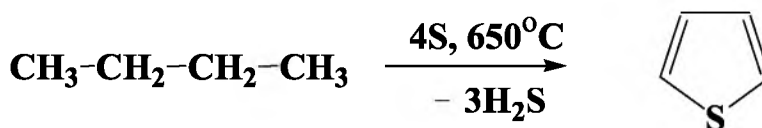
коммерческого бензола, и он приготовил бензол путем декарбоксилирования бензойной кислоты. Стало ясно, что цветная реакция характерна не для самого бензола, а для содержащейся в коммерческом бензоле примеси. В дальнейшем В. Мейеру удалось выделить эту примесь и определить ее ранее неизвестную циклическую структуру, которую он назвал «тиофен» от греческих слов *theion* (сера) и *phaino* (светящийся).

Гомологи тиофена также содержатся в каменноугольной смоле, причем тиофен сопутствует бензолу, а его гомологи – толуолу и ксилолам. В бензоле, выделенном из каменноугольной смолы, содержится около 0,5% тиофена.

В настоящее время существуют эффективные промышленные методы получения тиофена и алкилтиофенов из алифатических синтонов – алканов, алкенов и 1,3-алкадиенов.

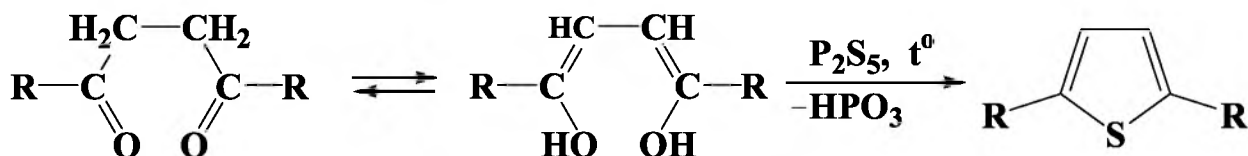
#### Синтетические методы получения

В промышленности тиофен получают из бутана, бутена или бутадиена путем их циклизации с серой:

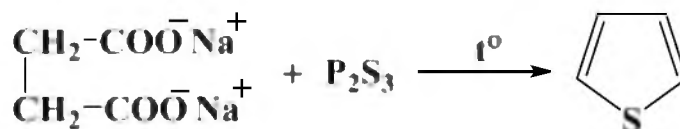


Компоненты предварительно нагревают до 600–650°C, быстро пропускают (время контакта около 1 с) через реакционную трубку и выходящие газы быстро охлаждают. Непрореагировавшие вещества циклизуют вновь и после перегонки получают тиофен 99%-ной чистоты.

Важным общим для пятичленных гетероциклов методом синтеза является дегидратационная циклизация 1,4-дикарбонильных соединений: тиофен и его гомологи образуются при нагревании дикарбонильных соединений в присутствии  $\text{P}_2\text{S}_5$ :



В лабораторных условиях тиофен получают нагреванием хорошо растертой смеси натриевой соли янтарной кислоты и трехсернистого фосфора, обладающего восстановительными свойствами, позволяющими восстанавливать карбоксильную группу (выход ≈45%):

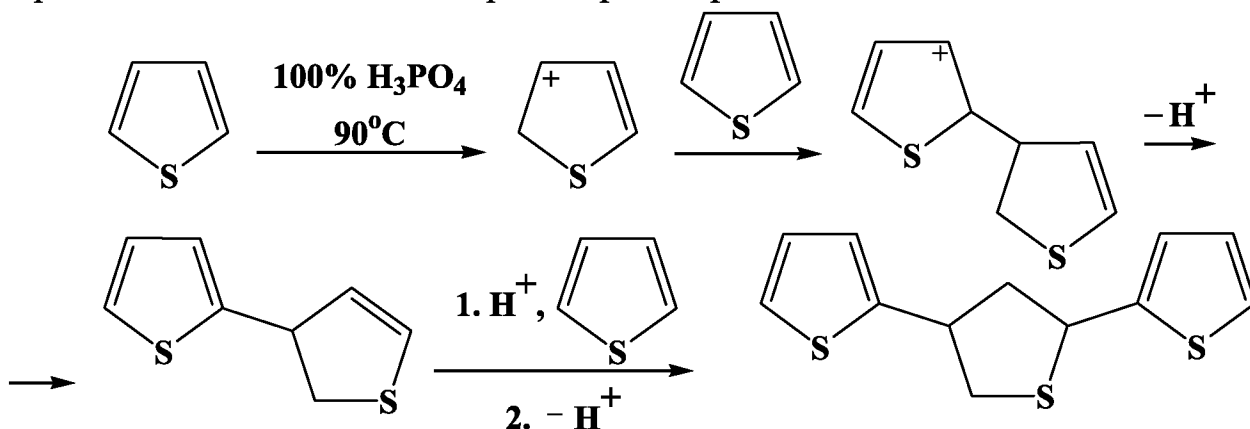


### 2.4.3. Химические свойства тиафена

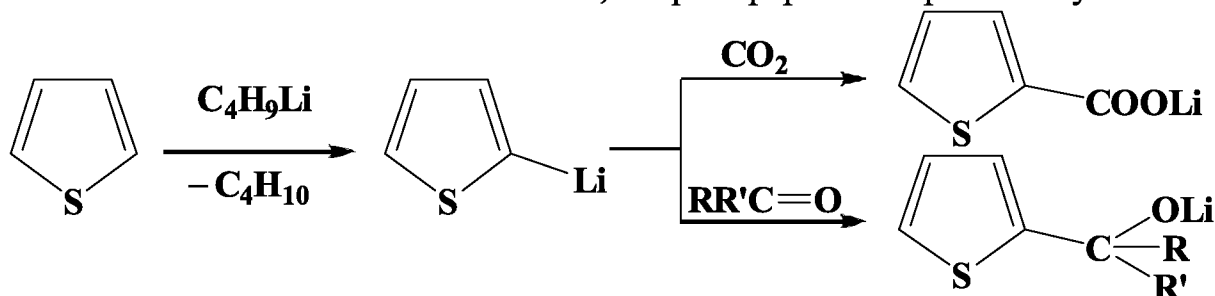
По химическим свойствам тиафен более фурана и пиррола похож на бензол. Он более ароматичен, чем фуран и пиррол. Один из факторов, обеспечивающих большую стабильность (большую ароматичность) тиафена, как указывалось выше, – это больший атомный радиус серы; поскольку валентные углы в кольце больше, то вследствие этого в некоторой степени снимается угловое напряжение. Кроме этого, существенный дополнительный вклад в стабилизацию тиафена может вносить вакантная *d*-орбиталь атома серы. Из-за своей повышенной ароматичности тиафен предпочтительнее вступает в реакции замещения, чем присоединения, и не подвержен столь быстрому раскрытию цикла под действием кислот, как фуран.

#### 2.4.3.1. Кисотно-основные свойства тиафена

В отличие от пиррола и фурана тиафен вследствие повышенной ароматичности протонируется труднее, поэтому практически неацидофобен. Тиафен устойчив по отношению к водным растворам минеральных кислот: он может протонироваться только концентрированными кислотами. В частности, в 100%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , в нитрующих смесях и под действием сильных апротонных кислот (например,  $\text{AlCl}_3$ ) тиафен способен полимеризоваться с образованием тримеров и тетрамеров. При обработке тиафена горячей фосфорной кислотой получается тример, строение которого предполагает, что на первой стадии образование связи C–C идет через  $\alpha$ -протонированный катион:



Кислотные свойства тиафена, как и фурана, проявляются только при действии на него очень сильных оснований, например фенилнатрия или бутиллития.



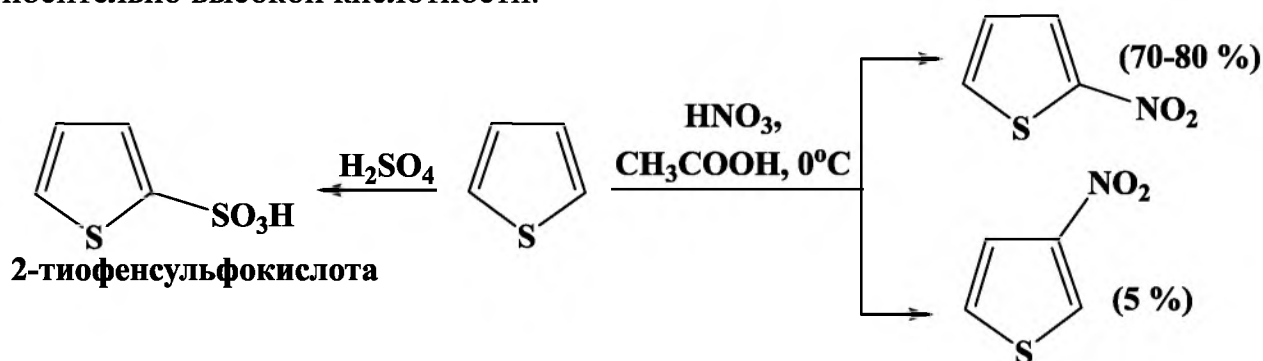
Литийтиофены далее используются в реакциях с электрофилами, в частности в синтезе карбоновых кислот (реакция с двуокисью углерода) и спиртов

(реакция с карбонильными соединениями). Тиофен устойчив к действию щелочных металлов, однако металлический калий вызывает его разложение.

#### 2.4.3.2. Реакции электрофильного замещения

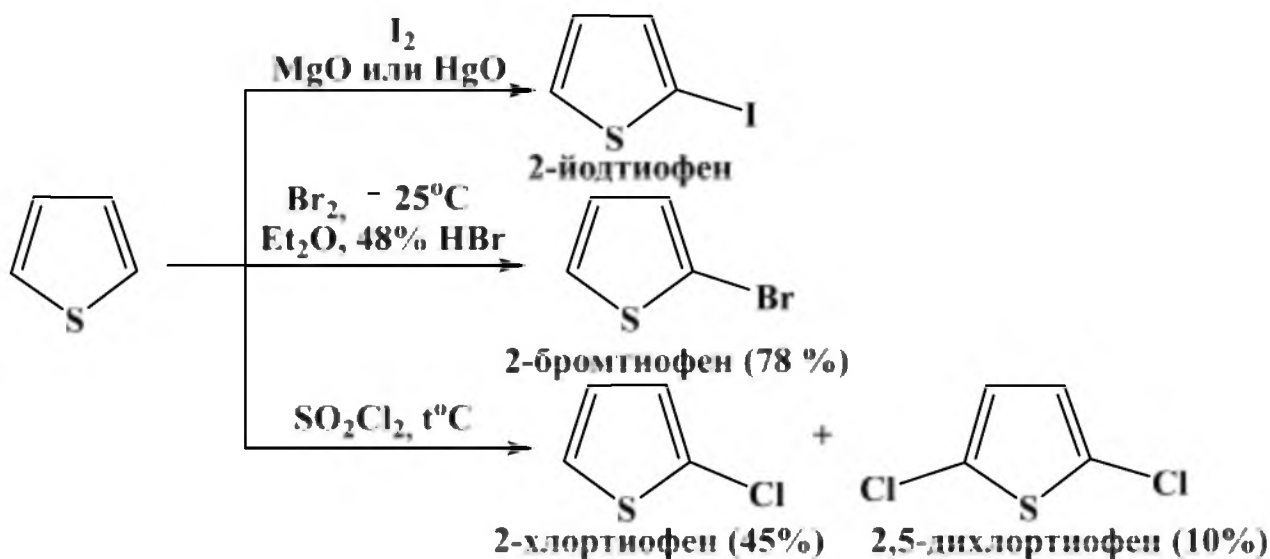
Тиофен, как пиррол и фуран, вступает в реакции электрофильного замещения легче, чем бензол. Он реагирует с электрофилами в  $10^3$  раз быстрее, чем бензол, но значительно менее активно, чем фуран и пиррол. Атака направлена главным образом в  $\alpha$ -положение, причем  $\alpha$ -селективность уменьшается с увеличением активности реагента. В частности, нитрование тиофена дает наряду с  $\alpha$ -нитротиофеном до 10%  $\beta$ -изомера, причем доля последнего возрастает при использовании более жестких условий.

Для нитрования тиофена наиболее удобно использовать ацетилнитрат или тетрафторборат нитрония. Поскольку тиофен не проявляет ярко выраженной ацидофобности, он может быть просульфирован и пронитрован в условиях относительно высокой кислотности.

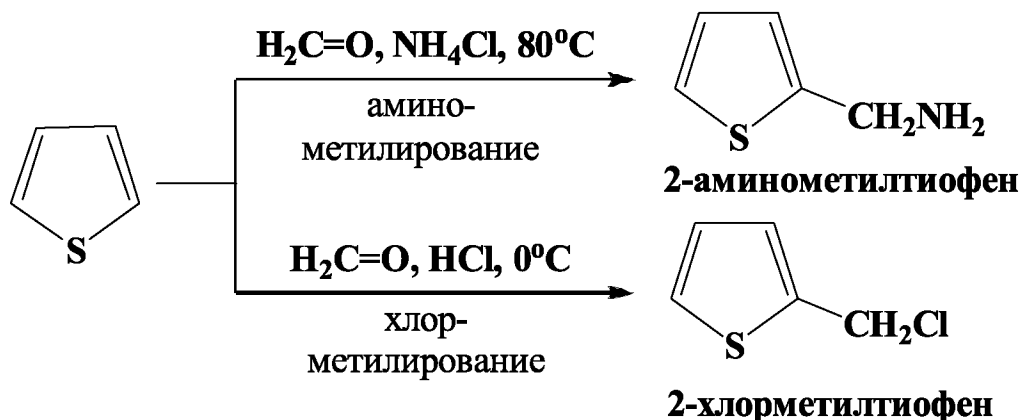


Более удобный метод получения тиофенсульфокислоты – сульфирование пиридинсульфотриоксидом.

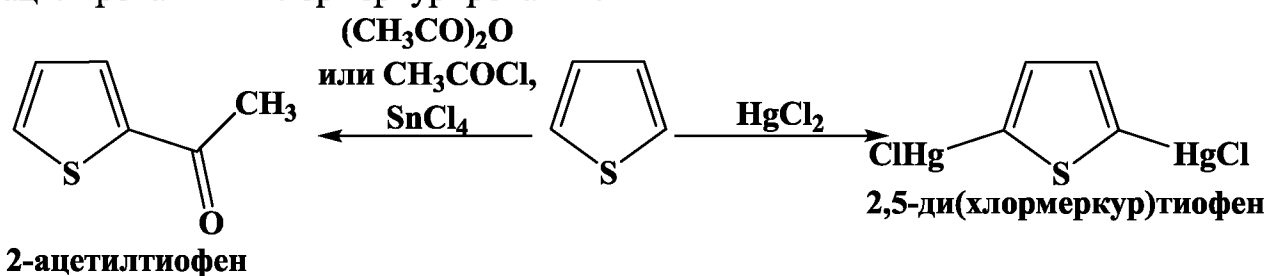
Хлорирование и бромирование тиофена осуществляются без катализатора, причем легко образуются тетрагалогензамещенные тиофены даже при низкой температуре. Однако в контролируемых условиях можно получить продукты монозамещения:



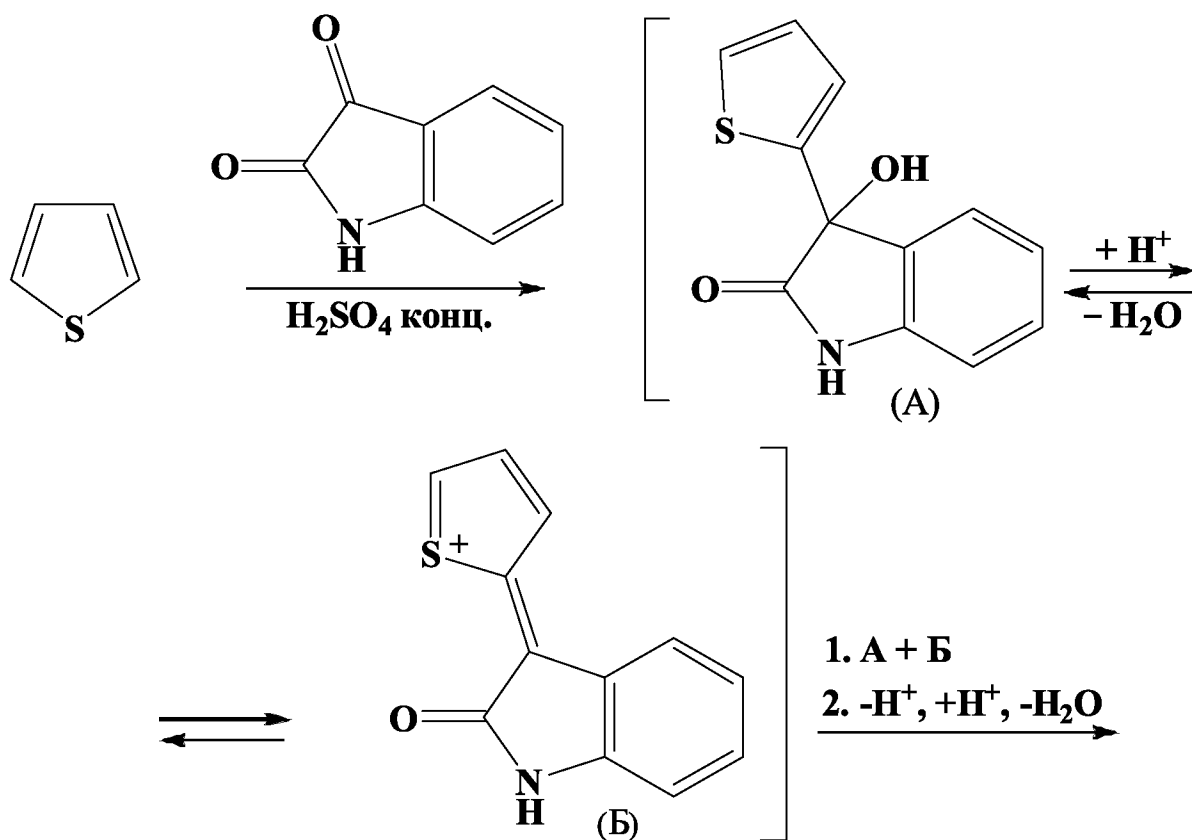
Подобно бензолу тиофен вступает в реакции амина- и хлорметиления:

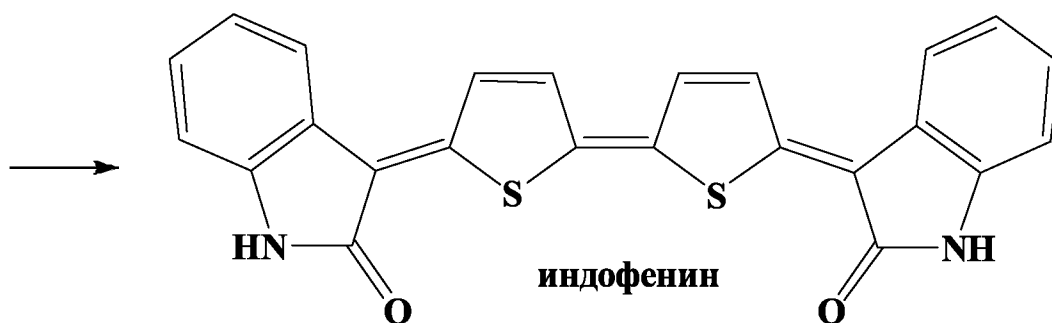


ацилирования и хлормеркурирования:



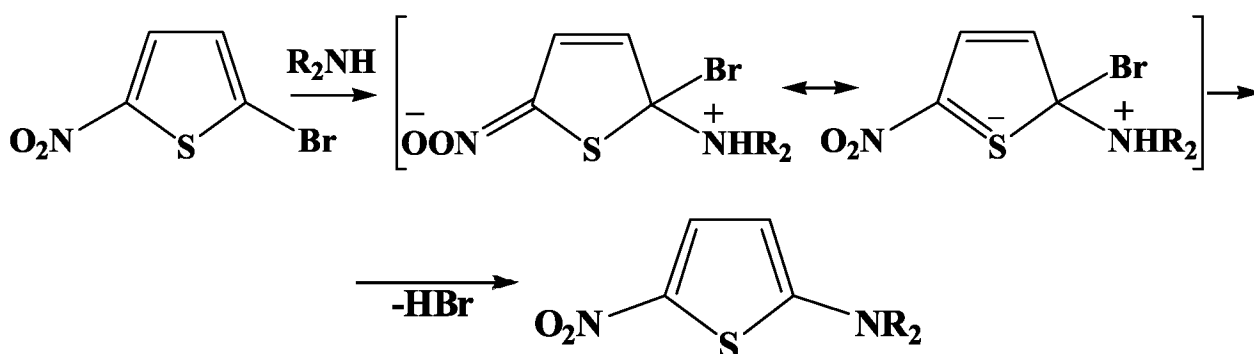
Реакция, представляющая исторический интерес, упомянутая в начале этого раздела, – конденсация тиофена с изатинном в концентрированной серной кислоте, в результате которой образуется смесь геометрических изомеров индофенина, обладающего глубокой синей окраской:





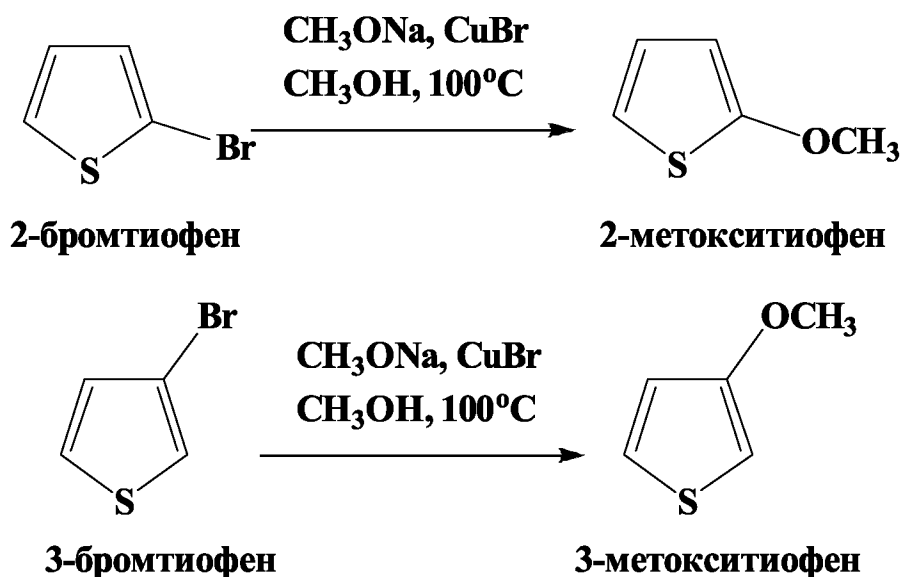
#### 2.4.3.3. Реакции нуклеофильного замещения

Тиофены, содержащие электроноакцепторные заместители (особенно нитрогруппу), вступают в реакции с нуклеофилами гораздо легче, чем аналогично замещенный бензол,

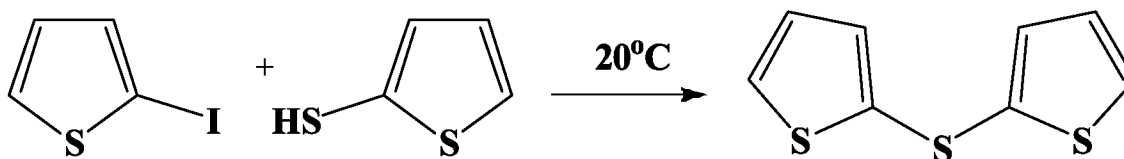


что объясняется повышением стабильности интермедиата. Это связано, по-видимому, со способностью атома серы участвовать в делокализации отрицательного заряда в  $\sigma$ -комплексе.

В присутствии меди или солей одновалентной меди в качестве катализаторов успешно протекает замещение брома и иода (но не хлора) в простейших галогентиофенах, не содержащих нитрогруппу; однако эти реакции идут при нагревании:



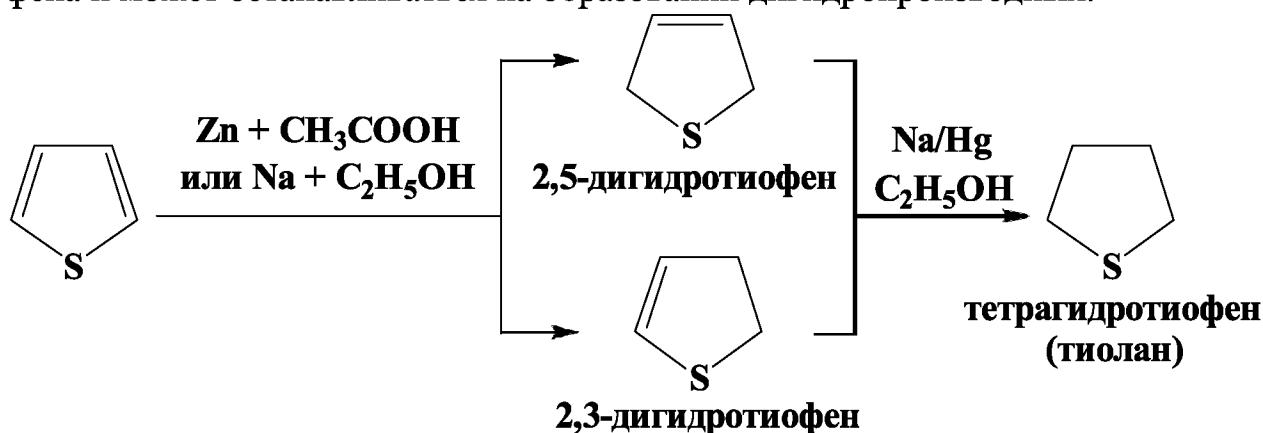
Вклад атома серы в стабилизацию анионного интермедиата столь эффективен, что для реакции 2-йодтиофена с гетерилтиолом (активный нуклеофил) не требуются нагревание и катализатор:



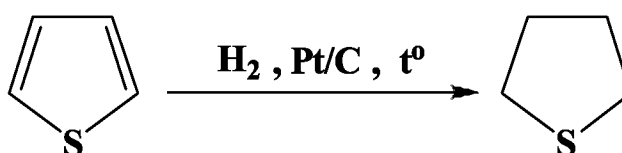
#### 2.4.3.4. Реакции присоединения по атомам углерода и серы

##### Восстановление

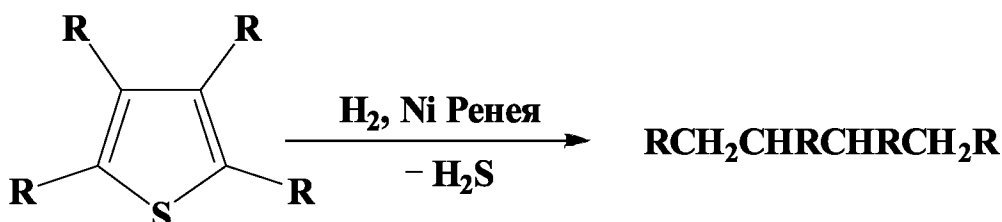
*Химическое восстановление* ( $\text{Zn} + \text{CH}_3\text{COOH}$  и др.) характерно для тиофена и может останавливаться на образовании дигидропроизводных.



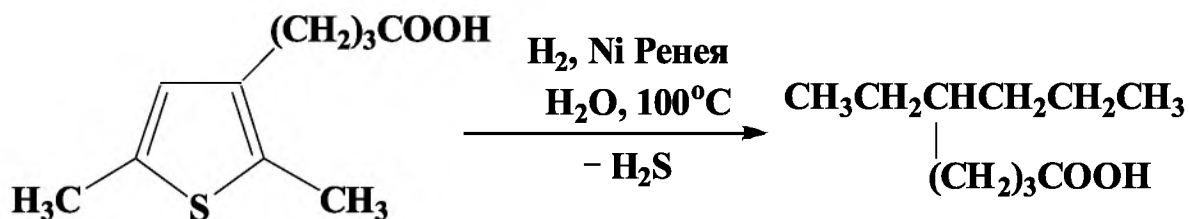
*Каталитическое восстановление.* При гидрировании тиофена в присутствии платины на угле получается тетрагидротиофен (тиолан):



Однако каталитическое гидрирование тиофена осложнено двумя факторами. Во-первых, серосодержащие соединения отравляют катализатор, поэтому обычно берут его в избытке. Во-вторых, наряду с гидрированием кольца может протекать конкурентный гидрогенолиз, т. е. восстановительное элиминирование атома серы, особенно при использовании никеля Ренея в водно-щелочном растворе. Этот процесс называется десульфуризацией:

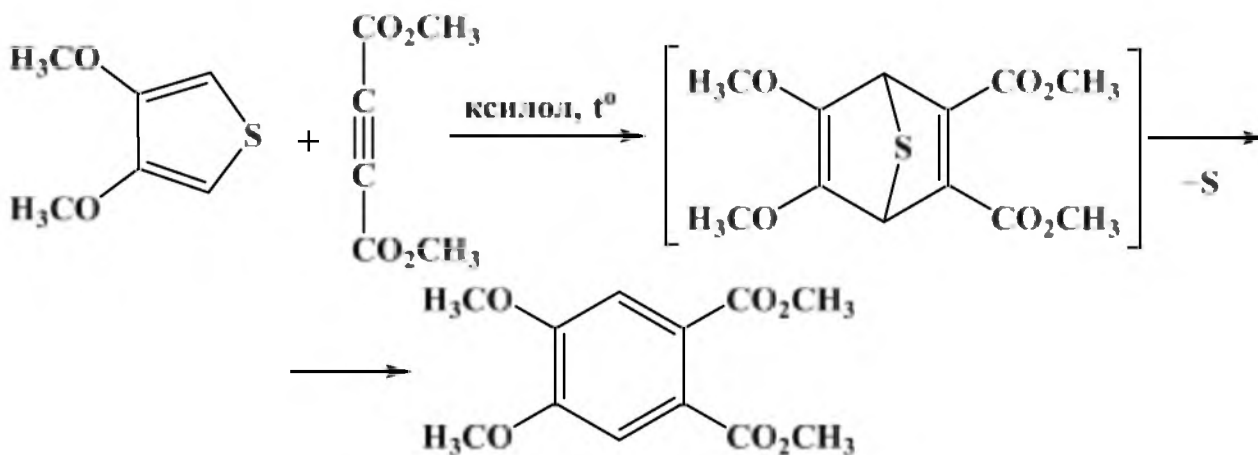


Рассматриваемая реакция является удобным методом синтеза насыщенных замещенных углеводородных соединений с заданной структурой, например алкилкарбоновых кислот:



### Циклоприсоединение

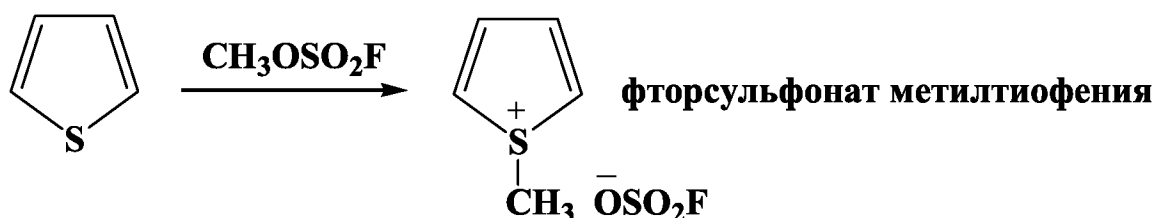
Тиофен может вступать как диен в реакции циклоприсоединения, но предпочтительно с высоко активными диенофилами, например с дицианацетиленом (см. п. 2.1) и с метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Реакции с малеиновым ангидридом возможны, но только в жёстких условиях (под давлением и при 100°C). Наиболее эффективно в такие реакции вступают производные тиофена с электронодонорными заместителями. Например, β-метоксизамещенные тиофены реагируют с ацетилендикарбоновым эфиром при кипячении в ксилоле. Первоначально образующиеся аддукты претерпевают экструзию атома серы, что приводит к соответствующим замещенным бензола:



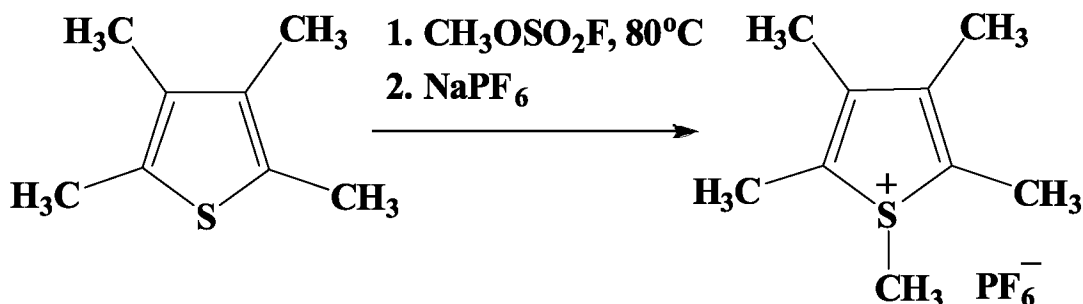
Меньшая активность тиофена (по сравнению с пирролом и фураном) в реакциях Дильса – Альдера связана с его большей ароматичностью.

### Присоединение по атому серы

В отличие от пиррола и фурана, содержащих атомы элементов II периода, атом серы тиофена может присоединять некоторые электрофильные частицы. Присоединение по атому серы идет успешно при использовании сильного электрофила, такого как метилфторсульфонат. Образующаяся при этом соль тиофения становится, по-видимому, неароматической – в ней атом серы находится в состоянии  $sp^3$ -гибридизации:



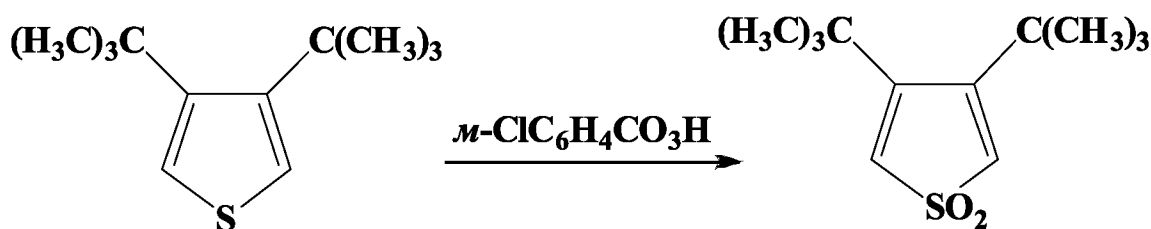
Наиболее эффективно в такие реакции вступают полиалкилтиофены, например:



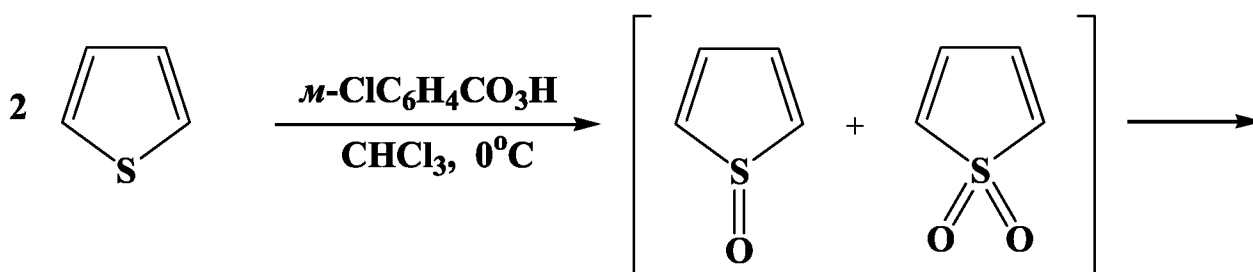
#### 2.4.3.5. Окисление

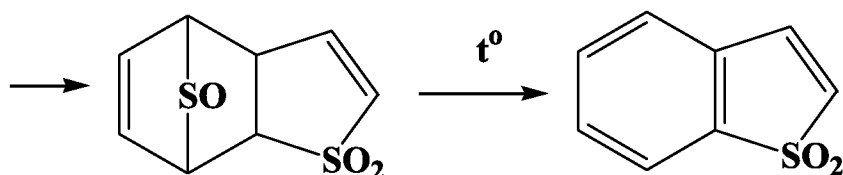
Циклическая система тиофена в условиях умеренного окисления не разрушается. В жёстких условиях ( $\text{HNO}_3$ , нагрев) кольцо тиофена расщепляется, образуя малеиновую и щавелевую кислоты, а сера входит в состав образующейся  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Боковые цепочки могут быть окислены (как и в случае гомологов бензола) до карбоксильных групп, но обычно выходы карбоновых кислот малы.

Для тиофенов характерно также специфическое окисление кольцевого атома серы (S-окисление). Оно приводит к образованию S,S-диоксидов, которые выделяются при окислении 3,4-дизамещенных тиофенов надкислотами:



В случае незамещенного тиофена окисление приводит к продукту димеризации в результате реакции Дильса – Альдера:



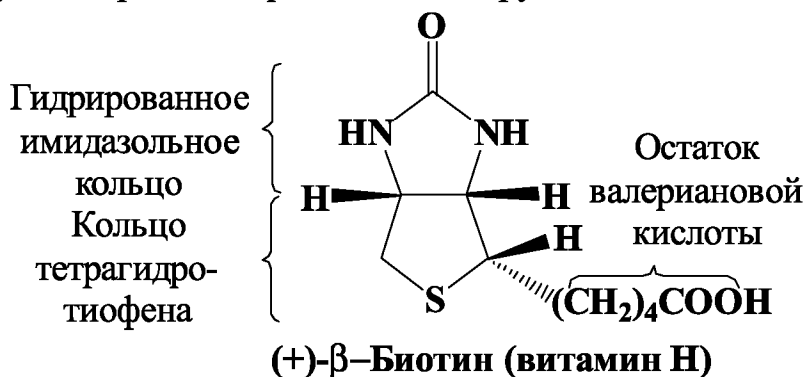


Образование конечного продукта является результатом реакции диенового синтеза (в котором молекула тиофенсульфоксида выполняет функцию диена, а тиофен-S,S-диоксид – диенофила) и последующей реароматизации.

#### 2.4.4. Производные тиофена и их применение

Тиофен и его производные не принимают участия в метаболизме животных, однако они встречаются в некоторых растениях. Наиболее важное природное производное тиофена – *биотин* (витамин Н или В<sub>7</sub>). Биотин – это бициклическая система, в которой тетрагидротиофеновое кольцо содержит фрагмент валериановой кислоты и конденсировано с кольцом гидрированного имидазол-2-она. В живых организмах биотин, связанный с белковой частью определенных ферментов, участвует в переносе карбоксильных групп.

β-Биотин содержится в малых количествах в растениях, в печени животных, в дрожжах, в молоке, в желтке яйца. Его отсутствие в пище нарушает обмен белков и жиров в организме, замедляется рост,



поражается дерматитом кожа. Суточная потребность человека в биотине равна 150–300 мкг. В настоящее время биотин получен синтетическим путем.

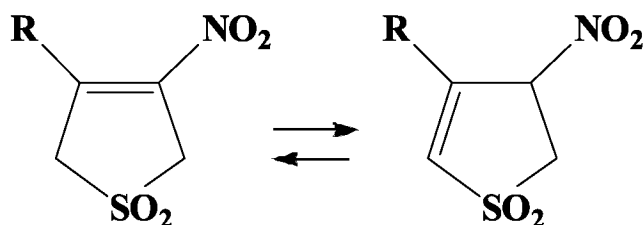
Важными производными тиофена являются ди- и тетрагидропроизводные 1,1-диоксиды, или тиолен- и тиолан-1,1-диоксиды (*сульфолены* и *сульфоланы*). 3-Тиолен-1,1-диоксиды легко получают из 1,3-бутадиена и его замещенных с диоксидом серы даже при 18–20°C при длительной выдержке в замкнутых сосудах; при нагревании они легко отщепляют SO<sub>2</sub> и превращаются в исходные диены. Эти гетероциклы можно рассматривать как удобную форму хранения 1,3-алкадиенов.



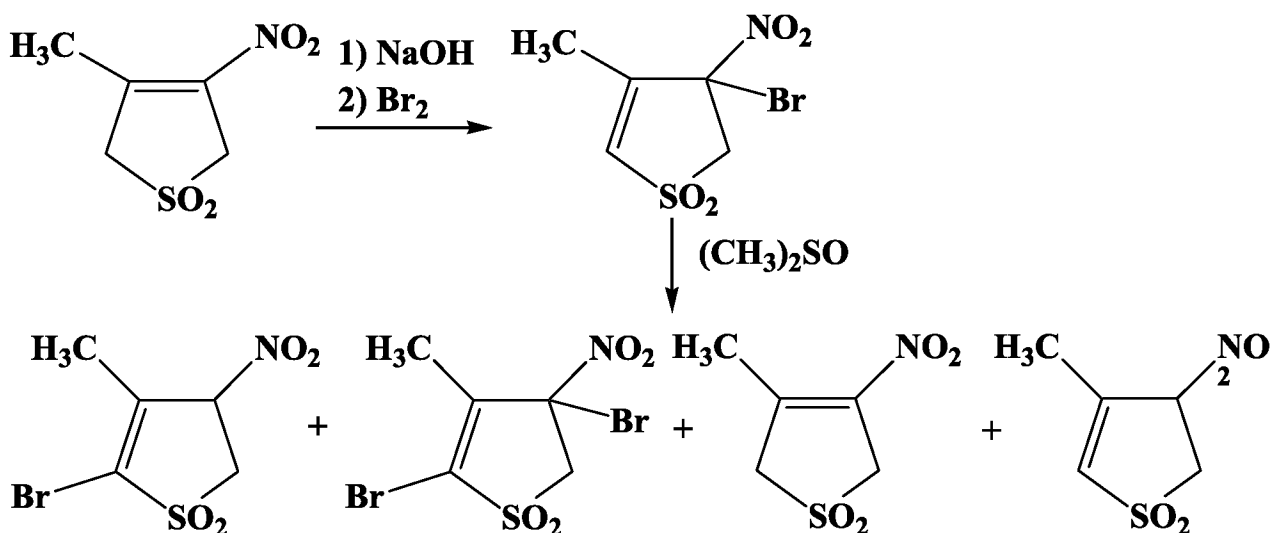
Среди производных тиолен- и тиолан-1,1-диоксидов найдены физиологически активные соединения, а также вещества, обладающие различными практически полезными свойствами и рекомендованные для использования в промышленности.

Яркими высокореакционноспособными представителями ряда производных тиолен-1,1-диоксида являются нитротиолен-1,1-диоксиды, впервые полученные на кафедре органической химии РГПУ им. А. И. Герцена В. М. Берестовицкой и В. В. Перекалиным. Введение нитрогруппы значительно расширяет диапазон синтетических возможностей тиолен-1,1-диоксидов. Сочетание в гетероциклической системе нитро-, сульфонильной групп и кратной связи не только обогащает реакционную способность этих систем, но и делает их исключительно интересными и перспективными объектами для изучения многих теоретических вопросов органической химии: реакции  $S_N\text{vin}$ , аллил-винильная изомеризация в гетероциклах, оксим-нитронная таутомерия, галогенотропия и др. Ниже приведены примеры таких превращений.

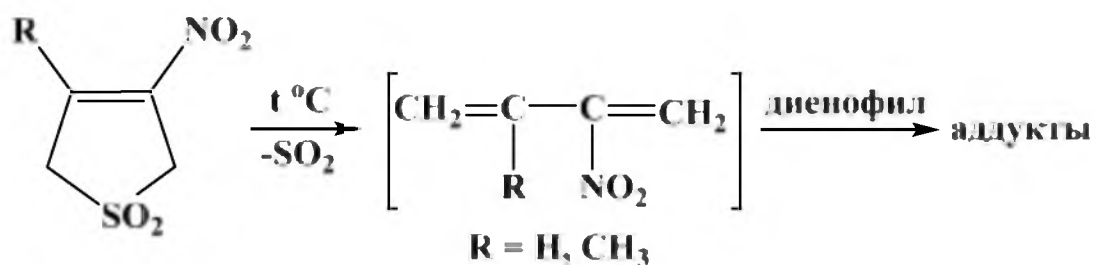
Аллил-винильная изомеризация в ряду нитротиолен-1,1-диоксидов:



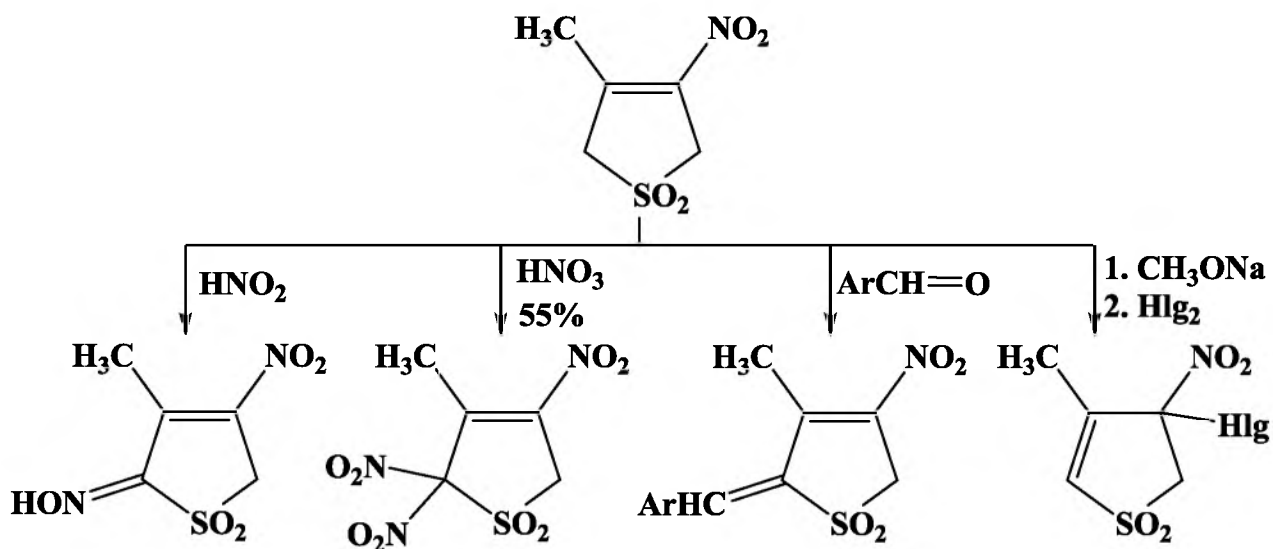
Галогено- и прототропные превращения в ряду бромнитротиолен-1,1-диоксидов («танец галогена»):



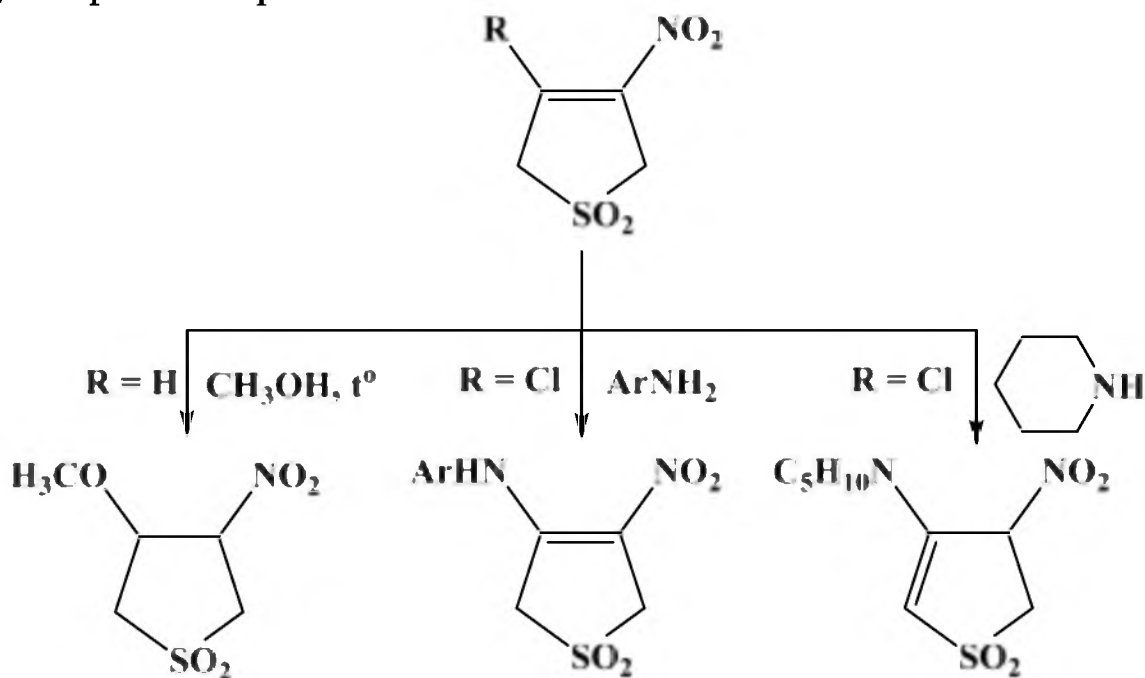
Термическое десульфонилирование 3-нитротиолен-1,1-диоксидов приводит к образованию нестабильных 2-нитробутадиенов-1,3, улавливаемых диенофилами в виде аддуктов диенового синтеза:



На следующих схемах приведены примеры реакций нитротиолен-1,1-диоксидов с электрофильными



и нуклеофильными реагентами:



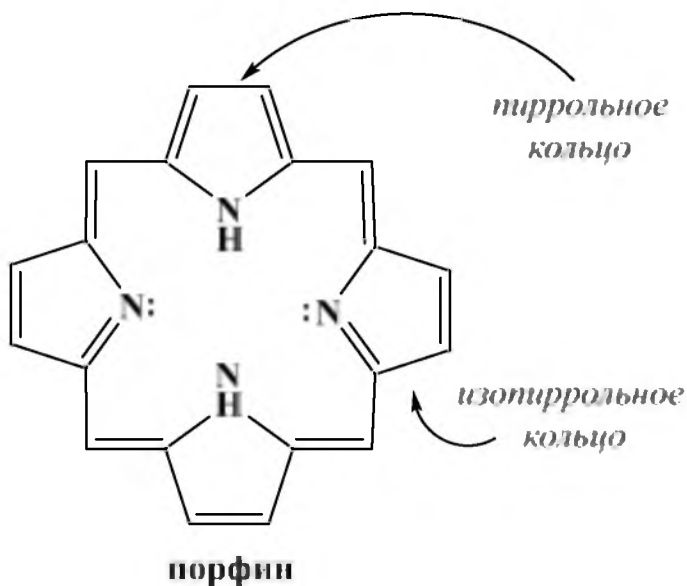
В ряду нитро- и галогеннитротиолен-1,1-диоксидов выявлены малотоксичные соединения, обладающие антимикробными и фунгицидными свойствами.

## 2.5. ПОРФИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Значительную роль в ряду биологически важных соединений играют вещества, содержащие макроциклические производные пиррола и образующие основу многих важных пигментов и витаминов.

### 2.5.1. Общая характеристика производных порфина

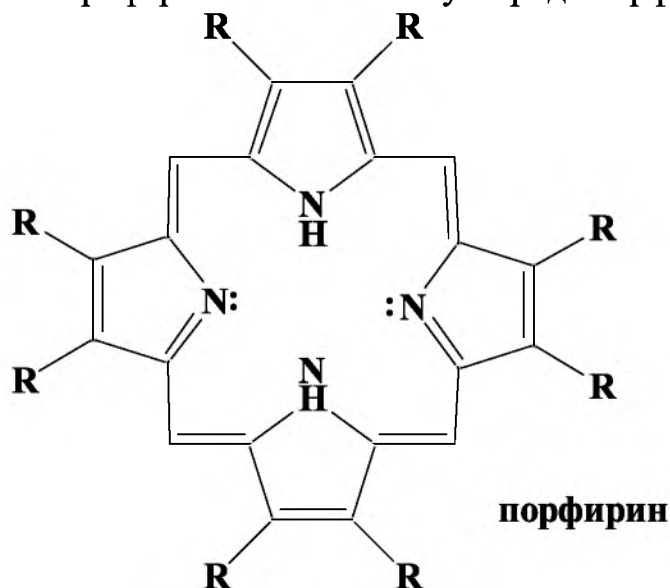
Важную группу природных веществ, в состав которых входят пиррольные фрагменты, составляют **тетрапиррольные** соединения, т. е. соединения, в молекуле которых четыре пиррольных кольца. Основой тетрапиррольных соединений является макроциклическое кольцо – **порфин**. Это устойчивая ароматическая система, состоящая из четырех пятичленных азотсодержащих колец: пиррольных и изопиррольных, соединенных метиновыми мостиками.



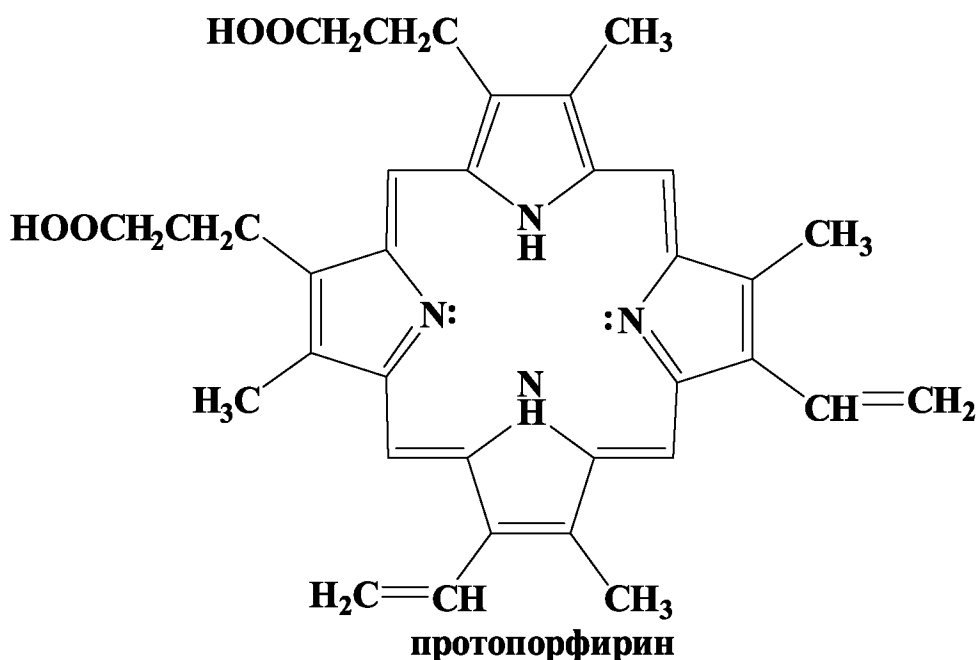
Синтез порфина рассмотрен в п. 2.2.3.2.

Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряжённую циклическую систему из 26 делокализованных электронов (11 двойных связей и 2 неподделенных пары электронов пиррольных атомов азота) и соответствует правилу Хюккеля, так как он содержит  $(4n + 2)$  электронов при  $n = 6$ . Большая величина энергии сопряжения 840 кДж/моль (200 ккал/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

Производными порфина являются **порфирины**. Это частично или полностью замещенные по периферическим атомам углерода порфины:



В частности, важнейшим порфирином является **протопорфирин** – он содержит метильные, винильные и карбоксиэтильные группы:



Порфин является ключевой структурой ряда природных веществ. Среди них наиболее важными являются следующие:

- 1) гемоглобин – красное красящее вещество пигмента крови, переносчик кислорода;
- 2) миоглобин – хромопротеид, выполняющий аналогичную функцию в мышечной ткани;
- 3) хлорофилл – зелёный краситель, пигмент растений и водорослей, принимающий активное участие в процессе фотосинтеза;
- 4) витамин В<sub>12</sub> – участник процессов кроветворения и обмена жиров.

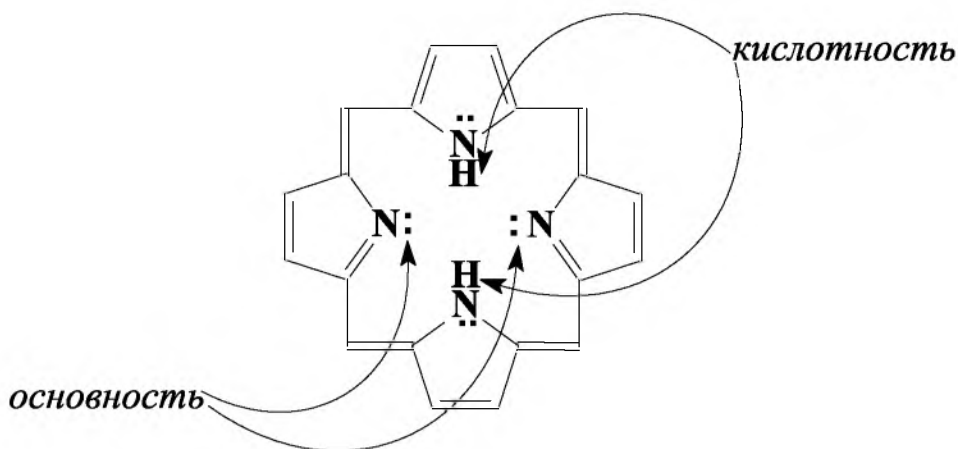
Порфирины могут также иметь и абиогенное происхождение – они (вместе с другими гетероциклами) обнаружены в магматическом пепле, который выбрасывается при извержении вулканов.

### 2.5.2. Синтез и свойства порфиринов

В лаборатории большинство порфиринов получают из пиррола и альдегидов путем воздействия на их смесь УФ светом, γ-лучами, электрическими разрядами или нагреванием при 100–180°C в присутствии кислотного катализатора (см. п. «Пиррол»). Во всех этих условиях образуются порфирины, но в наибольшей степени эффективному протеканию процесса способствует присутствие кислорода. Он ускоряет окисление образующейся вначале частично гидрированной порфириновой системы (порфиногена) в конечный продукт.

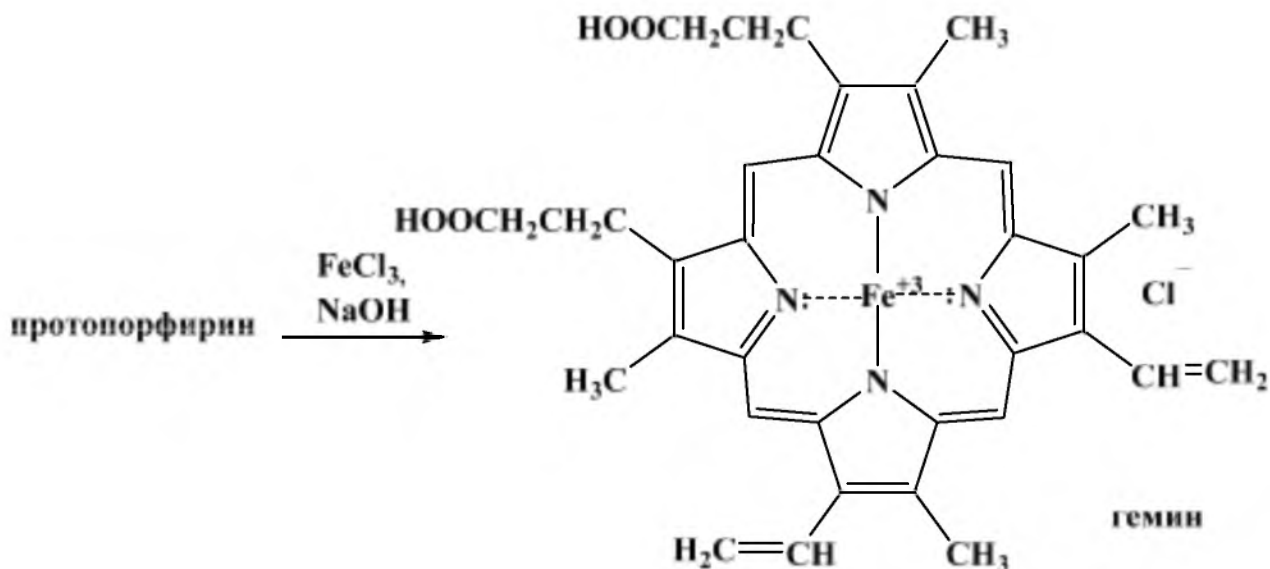
Порфин представляет собой темно-красные кристаллы, они не плавятся при нагревании до 360°C, устойчивы к действию кислот.

**Кисотно-основные свойства.** Макроцикл порфиринов можно рассматривать как амфотерное соединение, проявляющее свойства оснований за счет неподеленных пар электронов изопиррольных атомов азота, и кислотные свойства за счет пиррольных атомов азота N–H.



**Комплексообразование.** Самым известным и самым важным химическим свойством порфириновых систем является комплексообразование. Четыре атома азота идеально расположены для хелатирования катионов металлов. В таких комплексах металл замещает два атома водорода (при действии, например,  $\text{MgO}$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ ) и связывается ковалентной полярной связью с двумя атомами азота, а оставшиеся два атома азота вступают в донорно-акцепторное взаимодействие за счет неподеленных электронных пар и образуют с металлом координационные связи. Наиболее часто встречающиеся металлы: железо в геме, магний в хлорофилле, кобальт в витамине  $\text{B}_{12}$ .

Например, при действии на протопорфирин хлорида железа (III) в щелочном растворе можно получить *гемин* – ионное соединение, содержащее анион хлора и катион (+1) комплекса порфирина с трёхвалентным железом (Г. Фишер, 1929):



Производные порфиринов, содержащие ион двухвалентного железа, называют *гемами*. Они входят в состав многих биологически важных веществ – пигментов, участников окислительных процессов, переносчиков кислорода.

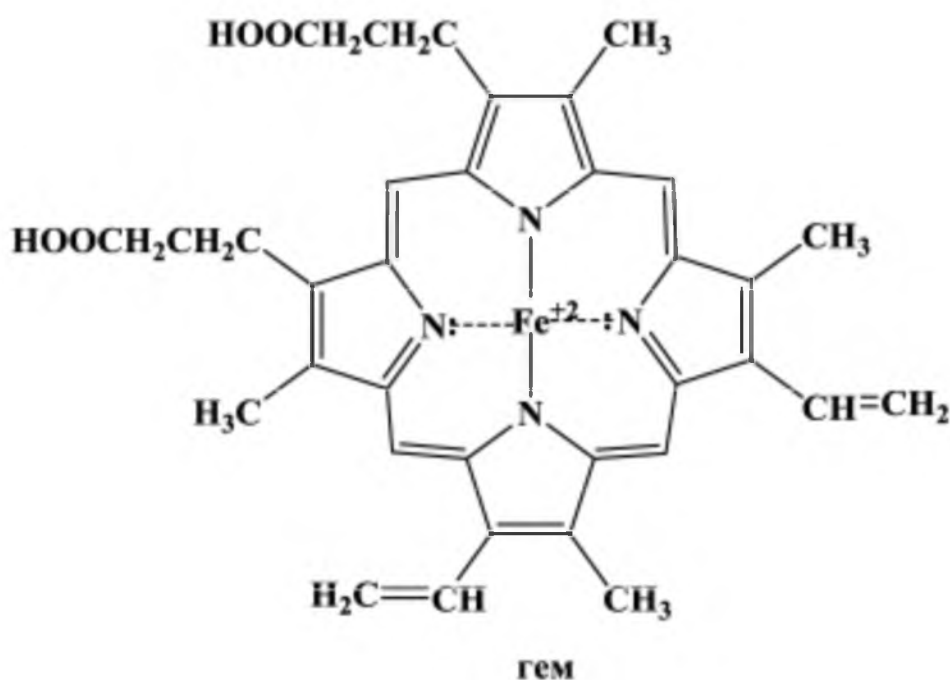
*Реакции замещения.* Порфирины способны сульфироваться олеумом, нитроваться азотной кислотой, алкилироваться по Фриделю – Крафтсу, т. е. для них характерны типичные реакции электрофильного замещения.

### 2.5.3. Гем, гемоглобин. Строение и биологическая роль

Известно большое число биологических систем, в структуре которых металлопорфирины выполняют функции инициатора того или иного биологического процесса. Например, гем в составе гемопroteидов участвует в транспорте кислорода (гемоглобин), клеточном дыхании (цитохромы), разложении пероксида водорода (каталаза). Наибольшее число исследований посвящено гемоглобину, гему крови и процессам обратимой фиксации атмосферного кислорода в биологических и модельных системах.

*Гемоглобин* (Hb) – хромопротеид, содержащий в качестве простетической группы гем, а белковой – глобин; гемоглобин входит в состав эритроцитов и обуславливает цвет крови. *Гем* – это наиболее важное металлокомплексное соединение; это ответственный за транспорт кислорода компонент гемоглобина крови и миоглобина мышц. Гем представляет собой комплекс протопорфирина с  $\text{Fe}^{+2}$ , связь с которым осуществляется через атомы азота двух пиррольных и двух изопиррольных колец плоскостной порфириновой системы.

Гем является представителем природных пигментов с  $\text{Fe}^{+2}$ .

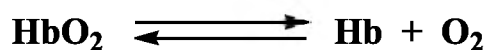


В геме атом железа (II) способен образовывать шесть связей, из которых четыре участвуют в образовании комплекса железа с плоской молекулой протопорфирина, а две другие (с участием свободных *d*-орбиталей) направлены перпендикулярно порфириновому кольцу. В гемоглобине крови и миоглобине мышц одна из этих двух связей участвует в эффективном донорно-акцепторном взаимодействии с пиридиновым атомом азота имидазольного кольца аминокислоты гистидина белковой части молекулы и обеспечивает эффективное связывание гема с глобином (см. рис. 1 и 2), а другая либо занята молекулой кислорода (окисленная форма  $\text{HbO}_2$ ), либо свободна от кислорода (восстановленная форма  $\text{Hb}$ , в отсутствие кислорода это координационное место занимает молекула воды).

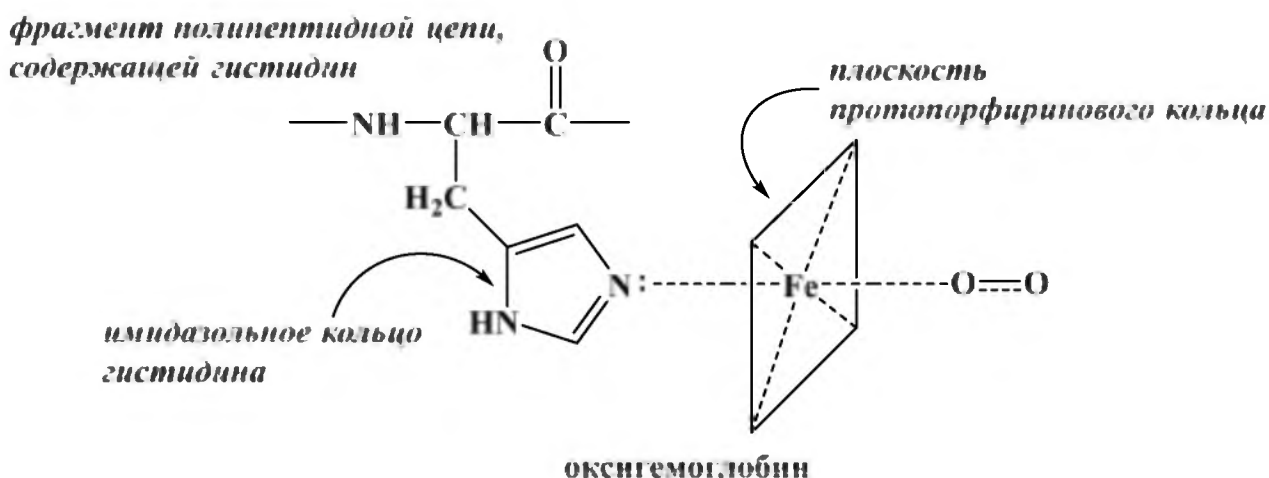
В капиллярах легких гемоглобин присоединяет  $\text{O}_2$  (оксигенация) и превращается в оксигемоглобин – нестойкое молекулярное соединение,



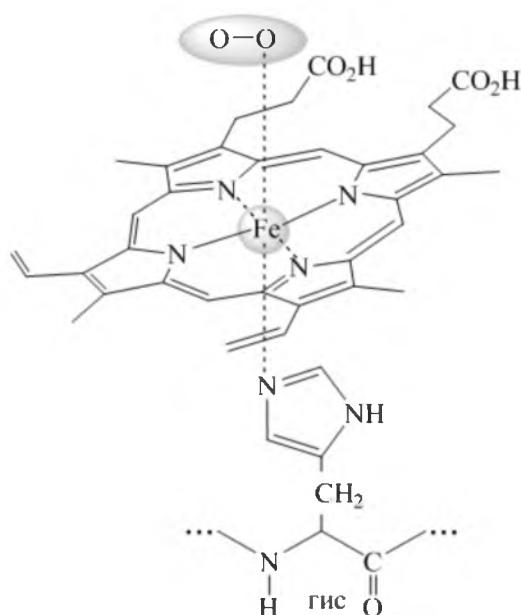
которое в капиллярах тканей диссоциирует на гемоглобин и  $\text{O}_2$ :



Присоединение  $\text{O}_2$  к гемоглобину обратимо.



**Рис. 1.** Схема связывания кислорода в оксигемоглобине



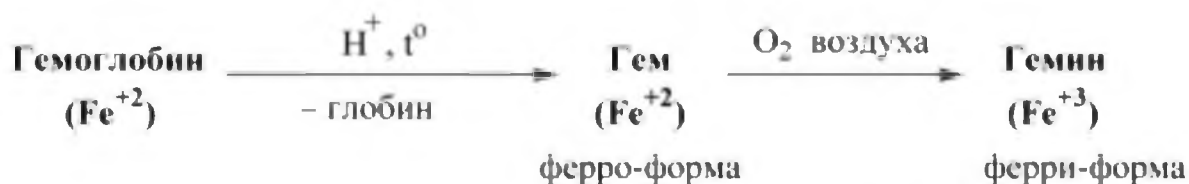
**Рис. 2.** Фрагмент структуры оксигемоглобина

Химические превращения гемоглобина предоставляют важную информацию о структуре этого белка. Так, при обработке *гемоглобина* разбавленными кислотами при нагревании происходит:

1) отделение *гема* от молекул глобина;

2) окисление двухвалентного железа в трехвалентное;

в результате образуется *гемин*  $[\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_4\text{Fe}]^+\text{Cl}^-$  в виде красивых красных устойчивых кристаллов:



В гемине  $\text{Fe}^{+3}$  комплексно связан с атомами азота и ионно – с  $\text{Cl}^-$

При обработке *гемина* кислотами и металлами (например, Pd) удаляется железо и образуется *протопорфирин*. Эти реакции послужили важными шагами в установлении строения гемоглобина и изучении его роли в живых организмах.

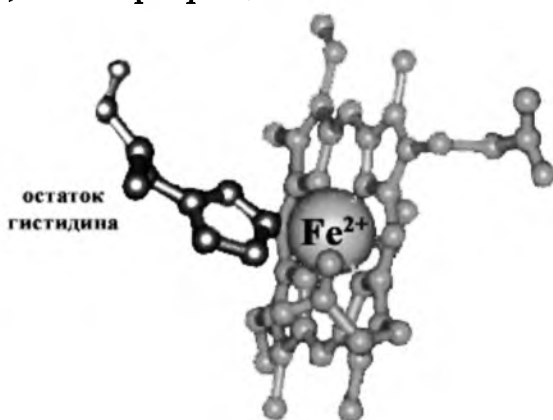
По-видимому, окружение гема полярным белком препятствует естественному окислению двухвалентного железа в трёхвалентное и обеспечивает обратимое присоединение кислорода к гемоглобину. Следовательно, биологическая роль гемоглобина заключается в осуществлении процесса дыхания, т. е. в переносе кислорода в живом организме от легких к тканям, при этом степень окисления железа  $\text{Fe}^{+2}$  остается постоянной. Важно отметить, что железо гема связывает кислород только в присутствии белка глобина.

Таким образом, в капиллярах легких гемоглобин присоединяет  $O_2$  и превращается в оксигемоглобин, который в капиллярах тканей диссоциирует на  $O_2$  и гемоглобин. В капиллярах тканей  $CO_2$ , накапливающийся в результате обмена веществ, образует с гемоглобином карбогемоглобин, который в легких диссоциирует на гемоглобин и  $CO_2$ . Присоединение гемоглобином  $CO_2$ , как и  $O_2$ , обратимо.

Помимо кислорода гем в гемоглобине может связываться с другими лигандами. Так, если гемоглобин «перепутает» молекулу  $O_2$  с молекулой  $CO$ , то происходит отравление организма вплоть до остановки дыхания вследствие кислородного голодания. Это объясняется тем, что угарный газ прочнее связывается с двухвалентным железом, чем кислород, и таким образом гемоглобин блокируется в виде карбоксигемоглобина  $HbCO$ . Карбоксигемоглобин  $HbCO$  образуется в сотни раз быстрее, чем  $HbO_2$ , чем и объясняется токсичное действие  $CO$ . Еще более токсичны  $NO$  и цианид-ион  $CN^-$ .

Роль белковой части гемоглобина заключается в регулировании процесса оксигенации и дезоксигенации без окисления  $Fe(II)$  до  $Fe(III)$ . Молекула гемоглобина включает четыре белковых субъединицы (глобулы) и содержит четыре гема, а следовательно, четыре атома железа. Поскольку кислород в гемоглобине непосредственно фиксируется железом, то такая молекула может, постепенно насыщаясь, присоединять четыре молекулы кислорода.

При распаде эритроцитов (время их жизни около 4 месяцев) происходит разрушение гемоглобина. Оба компонента гемоглобина (белок и гем) превращаются далее независимо друг от друга. Глобин гидролизуется до аминокислот, а гем превращается в пигменты желчи (билирубин).



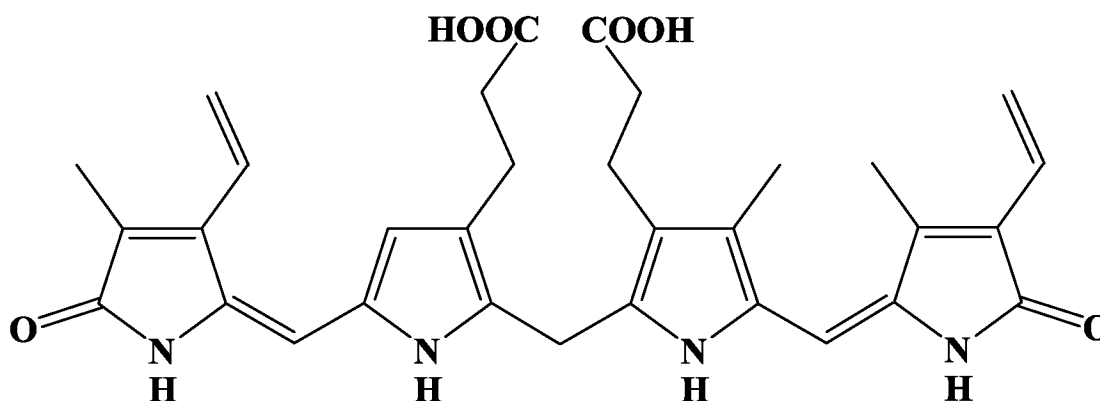
**Рис. 3.** Фрагмент структуры миоглобина

Близкую к гемоглобину структуру имеет *миоглобин* (рис. 3), который содержится главным образом в мышцах. Он служит транспортным белком, обеспечивающим доставку кислорода к мышцам. В молекуле миоглобина полипептидная цепь координирована железом гем-группы так же, как в гемоглобине. Однако, в отличие от гемоглобина, молекула миоглобина состоит из одной белковой субъединицы и содержит одну гемовую единицу.

#### 2.5.4. Билирубин

Интересную группу соединений составляют тетрапирролы с открытой цепью. Это окрашенные вещества – *билирубиноиды*, они образуются в печени и селезенке человека и животных в процессе окислительного расщепления гема. Из них наиболее важный представитель – желчный пигмент *билирубин*.

Из формулы билирубина видно, что он образуется при разрыве связи у СН-группы в  $\alpha$ -положении порфинового ядра.



**билирубин - пигмент желчи**

При некоторых заболеваниях печени билирубин не выводится из организма, а появляется в тканях. Так, жёлтое окрашивание кожи при желтухе (чрезмерное окисление гемсодержащих белков) обусловливается именно присутствием билирубина. При нормальном функционировании организма билирубин выводится с мочой, придавая ей жёлтый цвет.

### 2.5.5. Хлорофилл

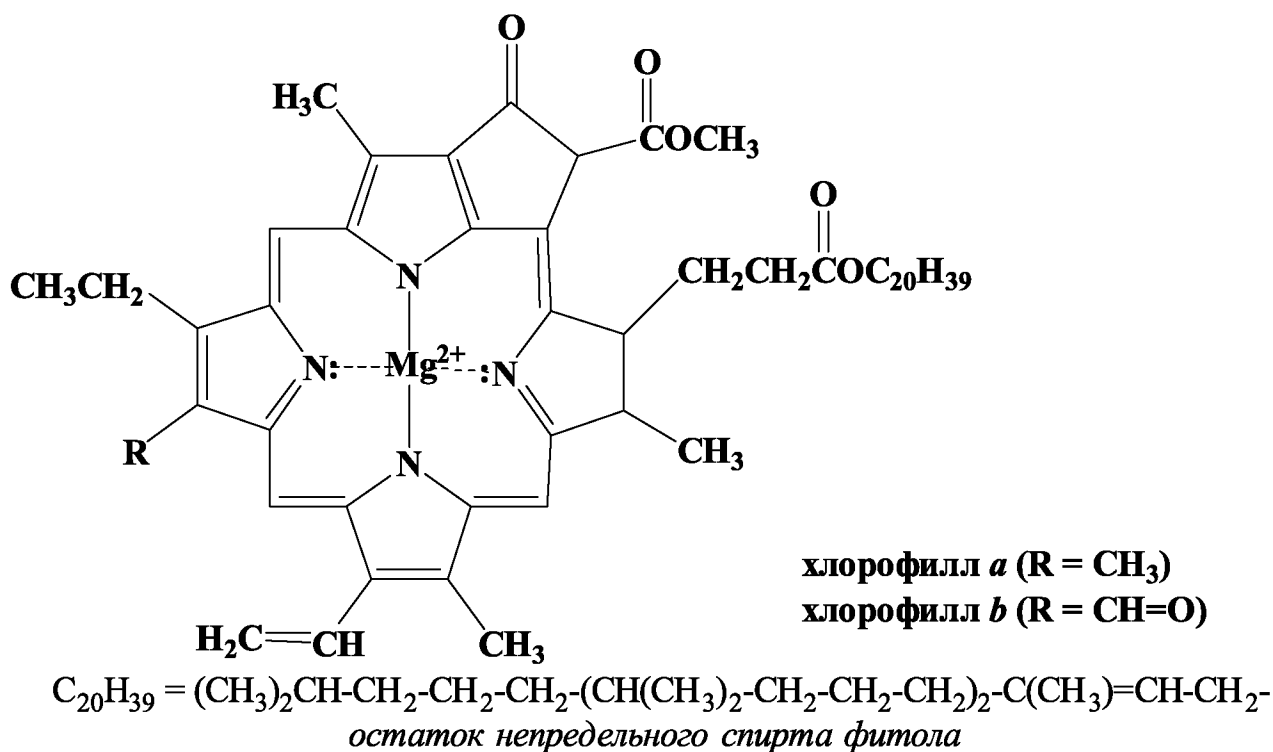
В начале XX в. ученые сделали открытие, что гем гемоглобина крови имеет сходство по строению с хлорофиллом, только в первом случае порфириновое кольцо содержит железо, а во втором – магний. Хлорофилл часто называют «кровью зелёных растений». Что же такое хлорофилл?

*Хлорофилл* – растительный пигмент, ответственный за зеленый цвет в растениях и участвующий в процессе фотосинтеза. Хлорофилл – это природное вещество. Структура хлорофилла была установлена Р. Вильштеттером; позже Р. Вудвордом в лабораторных условиях был впервые осуществлен полный синтез хлорофилла (1960). Хлорофилл является комплексным соединением, в котором пиррольные циклы связаны с двухвалентным магнием. Хлорофилл не является индивидуальным соединением: например, различают формы хлорофилла *a*, *b*, *c*, *d* и другие (известно не менее восьми разновидностей). Наиболее распространенным является хлорофилл *a*, который содержится во всех растениях, образующих кислород в процессе фотосинтеза.

От гема хлорофилл отличается следующее:

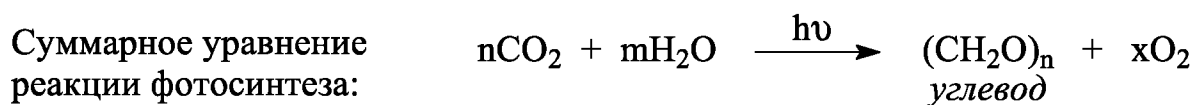
- вместо железа содержится магний;
- наличие двух атомов водорода в пиррольном кольце, дополнительного пятичленного карбоцикла и этерифицированного фрагмента пропионовой кислоты (этерификация фитолом – высшим непредельным спиртом);
- существование хлорофилла в нескольких формах.

Хлорофилл *a* и хлорофилл *b* отличаются заместителями в изопиррольном кольце (см. рис. 4):



**Рис. 4.** Структура хлорофиллов *a* и *b*

Основное значение хлорофилла в природе – его участие в процессе фотосинтеза в преобразовании световой энергии в химическую. Первичной реакцией фотосинтеза является поглощение хлорофиллом световой энергии, т. е. фотовозбуждение его с последующим использованием поглощенной энергии для окисления воды и восстановления двуокиси углерода:



Следовательно, хлорофилл, поглощая кванты света и используя поглощённую энергию для фотохимического разложения воды, участвует в процессе фотосинтеза. Существуют разные молекулы хлорофиллов с различным строением, а разное строение приводит к разному спектру поглощения; наличие сопряжённой системы обеспечивает возможность поглощать свет в видимой области (680–700 нм).

Значение фотосинтеза в жизни нашей планеты чрезвычайно велико. Фотосинтез обеспечивает обогащение атмосферы кислородом, удаление избыточного  $\text{CO}_2$  и создание зелеными растениями ежегодно 100 млрд т биомассы, из которых 2 млрд т расходуется на пищу человека и животных.

Целители всех времен и народов с давних времен использовали хлорофилл для лечения кожных ран и язв. В медицинских центрах разных стран в по-

следние годы открыты новые лечебные свойства хлорофилла, позволяющие его использовать как препарат для лечения инфекционных и даже раковых заболеваний. Стоматологи теперь считают, что найден самый эффективный препарат для санации полости рта и очищения дыхания.

### 2.5.6. Витамин В<sub>12</sub>

Близкую к порфиринам макроциклическую структуру имеет молекула витамина В<sub>12</sub>. Существует несколько форм витамина В<sub>12</sub> – цианкобаламин, кобаламид, метилкобаламин, гидроксикобаламин. В виде *гидроксикобаламина* (R=OH) витамин В<sub>12</sub> транспортируется в организме.

*Цианкобаламин* (R=CN) – лекарственная форма витамина В<sub>12</sub>, не встречающаяся в природе. Это сложный порфириново-кобальтовый комплекс C<sub>63</sub>H<sub>90</sub>O<sub>14</sub>N<sub>14</sub>PCo (он является наиболее сложным небелковым органическим соединением известного строения). Впервые этот витамин выделен в кристаллическом состоянии в 1948 г. (Рикетс и Смит), его строение установлено в 1955 г., а полный синтез осуществлен в 1972 г. Р. Вудвордом.

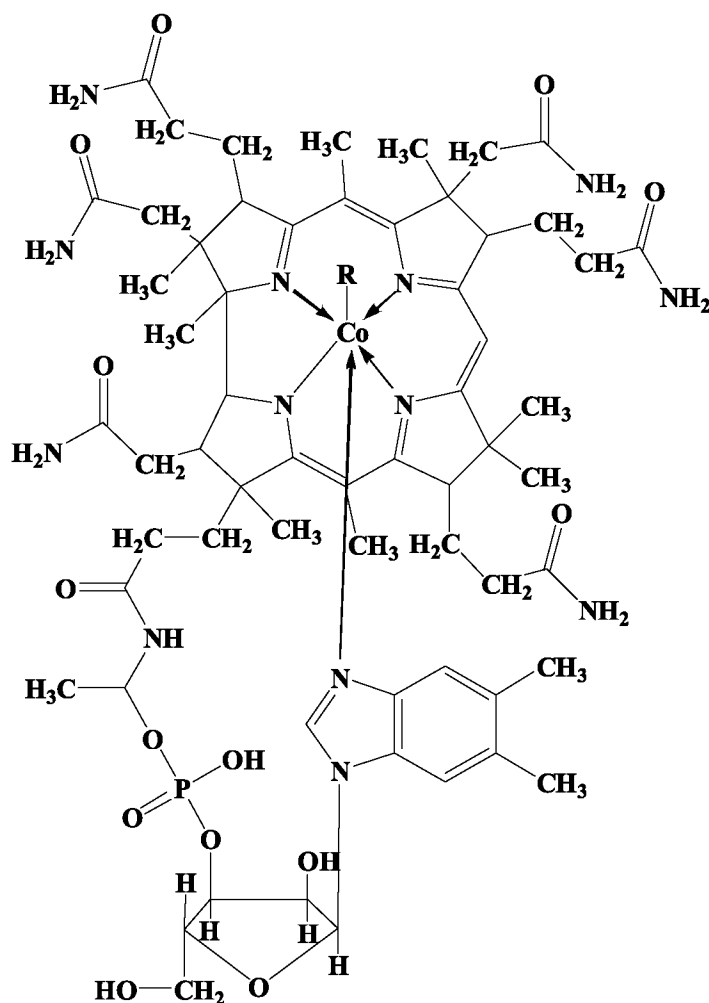


Рис. 5. Структура витамина В<sub>12</sub>

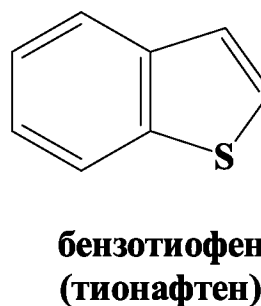
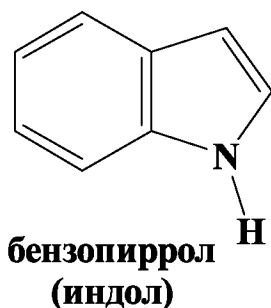
**Физические свойства:** витамин В<sub>12</sub> – кристаллы тёмно-красного цвета. Окисляется на свету, т. е. светочувствителен, на свету он превращается в гидроксикобаламин.

В молекуле витамина В<sub>12</sub> кобальт в экваториальной плоскости окружен четырьмя атомами азота корринового цикла (корриновый цикл отличается от порфиринового отсутствием одного СН-мостика между пиррольными кольцами).

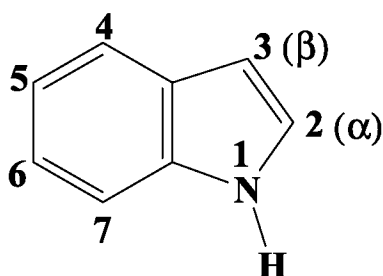
Витамин В<sub>12</sub> участвует в кроветворении и в обмене жиров, его недостаток в организме приводит к злокачественному малокровию (анемия). Такие анемии лечатся введением ударных доз витамина В<sub>12</sub>. Кроме того, витамин В<sub>12</sub> показан при патологиях печени, нервной системы, кожных заболеваниях.

## 2.6. ИНДОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ПРЕДСТАВИТЕЛИ БЕНЗОКОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ РЯДА ПИРРОЛА

Важную группу гетероциклических соединений составляют конденсированные системы пятичленных гетероциклов с бензольными ядрами: бензопиррол (индол), бензофуран (кумарон), бензотиофен (тионафтен):



Наиболее распространённый среди них – индол; более того, индол и его замещённые вообще считаются самыми распространёнными гетероциклическими соединениями в природе. Так, в белке индольная система находится в составе *триптофана* – незаменимой α-аминокислоты. Большинство встречающихся в природе производных индола образуются из триптофана в результате различных превращений. Наконец, из растений были выделены многочисленные *алкалоиды*, содержащие индольное ядро; некоторые из них имеют большое терапевтическое значение. Среди производных индола широко известным является краситель *индиго*. Глюкозид *индикан*, являвшийся ранее основным источником индиго, добывался из индигоносных растений. Исследование индиго привело А. Байера (1860–1870) к изучению индола и многих родственных соединений.



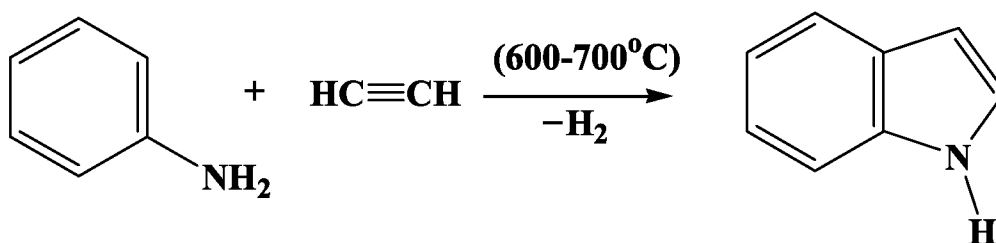
Происхождение названия гетероцикла «индол» связано со словом *Индия*. Еще в XVI веке из этой страны начали вывозить синий краситель – индиго, который путем последовательного расщепления был превращен в кислородсодержащие индолы (индоксил, оксииндол) и, наконец, в индол.

Индол и простейшие алкилиндолы – бесцветные вещества, обладающие разнообразными запахами: запах незамещенного индола напоминает нафталин, а *скатол* (3-метилиндол) вместе с индолом образуется при гниении белков, и это обуславливает запах фекалий. Чистый индол при большом разбавлении имеет цветочный запах, он содержится в виде эфирных масел в цветах жасмина и апельсина. Индол – это летучее кристаллическое вещество с температурой плавления 52°C.

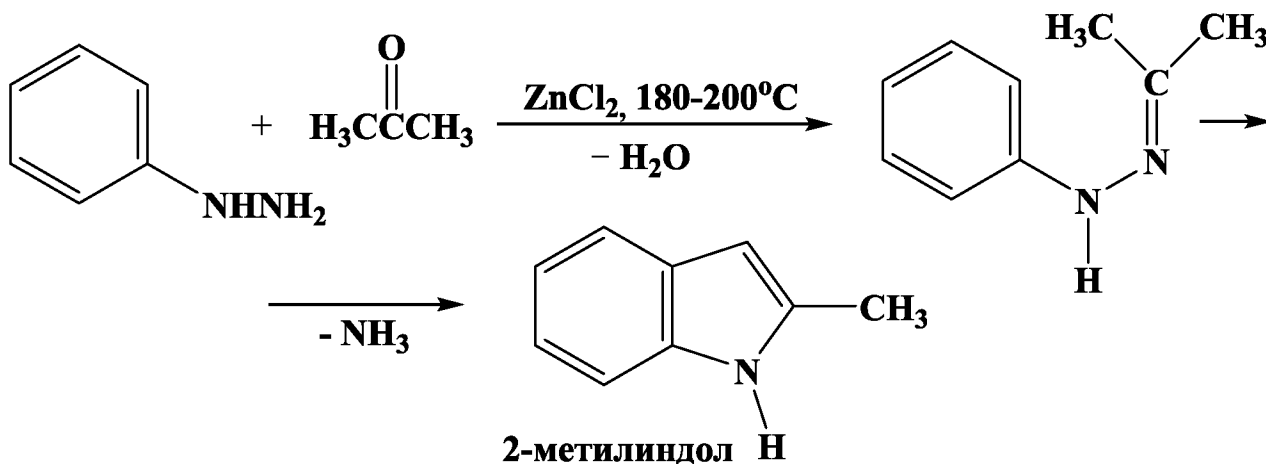
### 2.6.1. Способы получения индола

Впервые индол был получен в 1866 г. перегонкой оксииндола над цинковой пылью. В настоящее время индол выделяют из каменноугольной смолы, но в небольшом количестве. Широкий спектр областей применения индола стимулировал разработку многих синтетических методов его получения.

1) Метод термической конденсации анилина и ацетилена (предложен *А. Е. Чичибабиным* в 1915 г.):

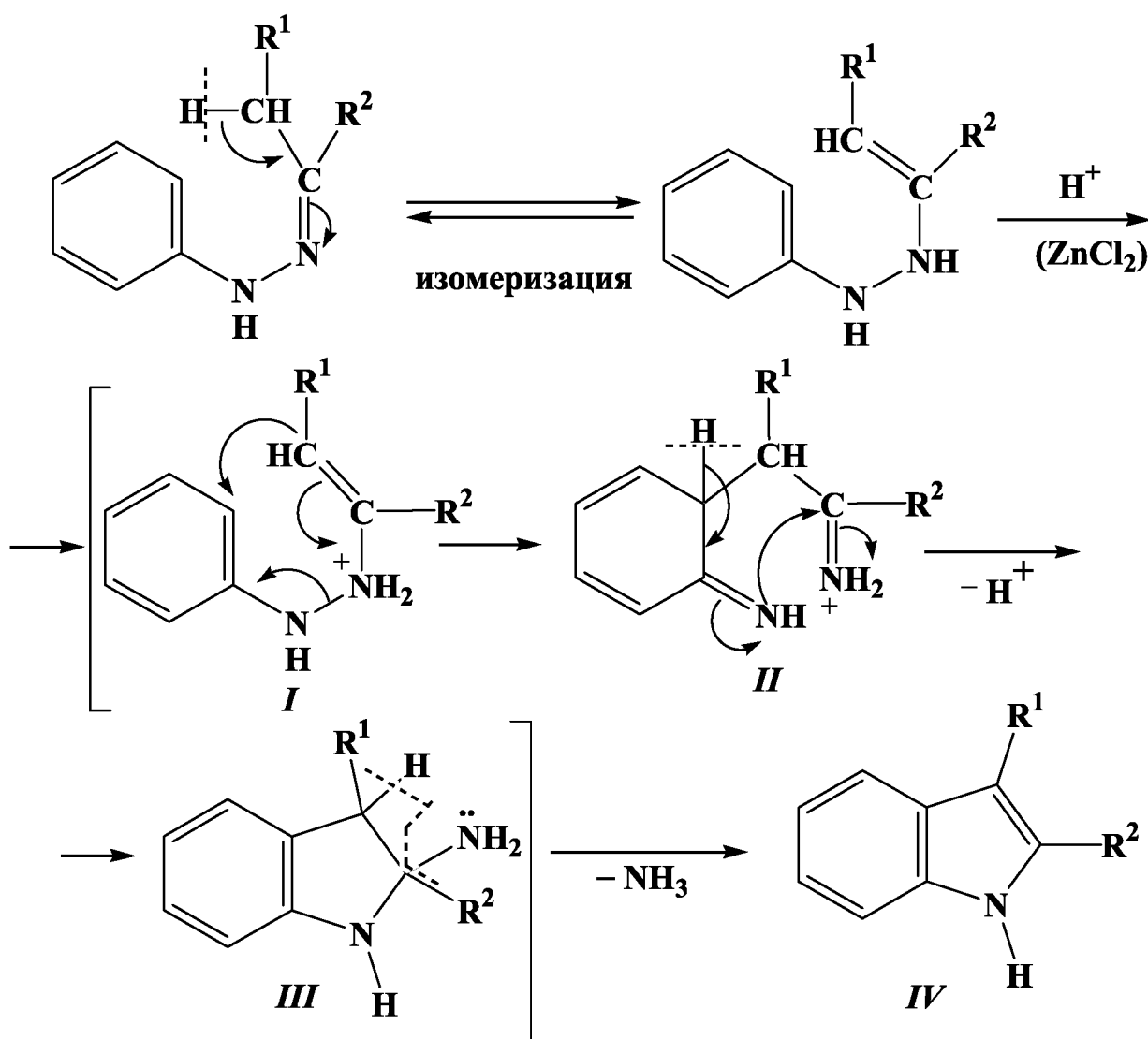


2) Метод *Э. Фишера* (1883). В основе метода лежит перегруппировка фенолгидразонов альдегидов и кетонов, катализируемая протонной кислотой или кислотой Льюиса и сопровождающаяся элиминированием аммиака:



Суть реакции заключается в циклизации арилгидразонов при нагревании в присутствии кислоты (очень часто используется  $\text{ZnCl}_2$ ); возможны реакции

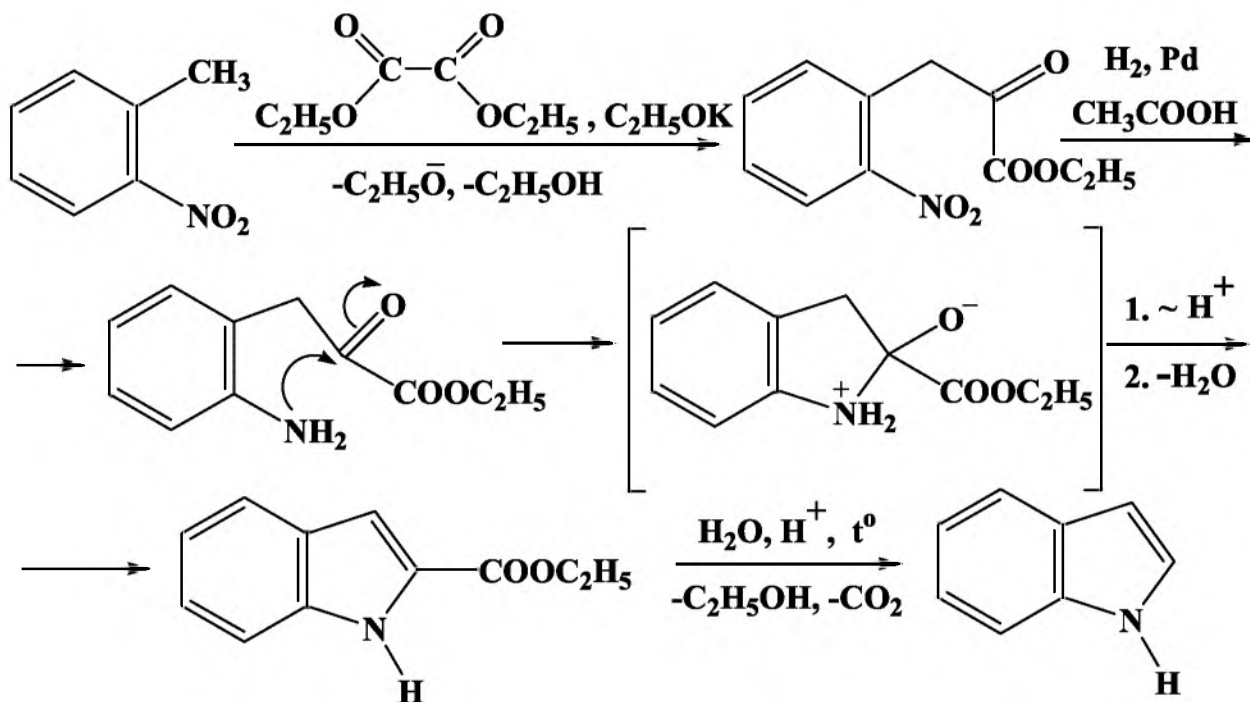
с участием арилгидразонов кетонов, альдегидов, кетокислот, кетоэфиров и дикетонов. Этот синтез прост в экспериментальном исполнении и широко используется на практике, однако его механизм, впервые предложенный Фишером, является достаточно сложным.



На первой стадии происходит изомеризация с миграцией водорода к  $\beta$ -атому азота с последующим его протонированием. Далее ( $I \rightarrow II$ ) предполагалась внутримолекулярная атака концевой этиленового атома углерода в *орто*-положение бензольного кольца. В результате реализуется ключевая стадия – рвётся слабая N–N-связь и образуется прочная  $\sigma$ -связь. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к бициклической структуре (III). Дезаминирование интермедиата завершается образованием ароматической системы ( $III \rightarrow IV$ ). В настоящее время обосновано образование дигидропиррольного фрагмента (III) через стадию шестичленного циклического переходного состояния (I) в соответствии с [3,3]-сигматропным механизмом. Внутримолекулярное образование новой  $\sigma$ -связи между концевыми атомами шестичленного фрагмента происходит с одновременным разрывом связи N–N, находящейся

в центре этого фрагмента (*I* → *II*). Электронодонорные заместители в бензольном кольце ускоряют реакцию.

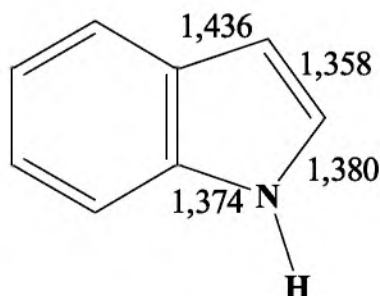
Метод *Рейссерта* заключается в ацилировании диэтилоксалатом активированной метильной группы *орто*-нитротолуола с последующим восстановлением и циклизацией в эфир индолил-2-карбоновой кислоты; её гидролиз и декарбоксилирование дают незамещённый индол:



В настоящее время разработано довольно много различных методов получения индола и его замещенных.

### 2.6.2. Строение и свойства индола

В индоле сочетаются электронные структуры бензола и пиррола. Индол, как и пиррол, относится к гетероароматическим системам, его планарность доказана методом рентгеноструктурного анализа. Система сопряжённых связей в его молекуле содержит 10  $\pi$ -электронов, что соответствует правилу Хюккеля для  $n = 2$ . Ароматический характер пятичленного цикла в индоле несколько меньше, чем у изолированного пиррола. Связи более локализованы, чем в пирроле.



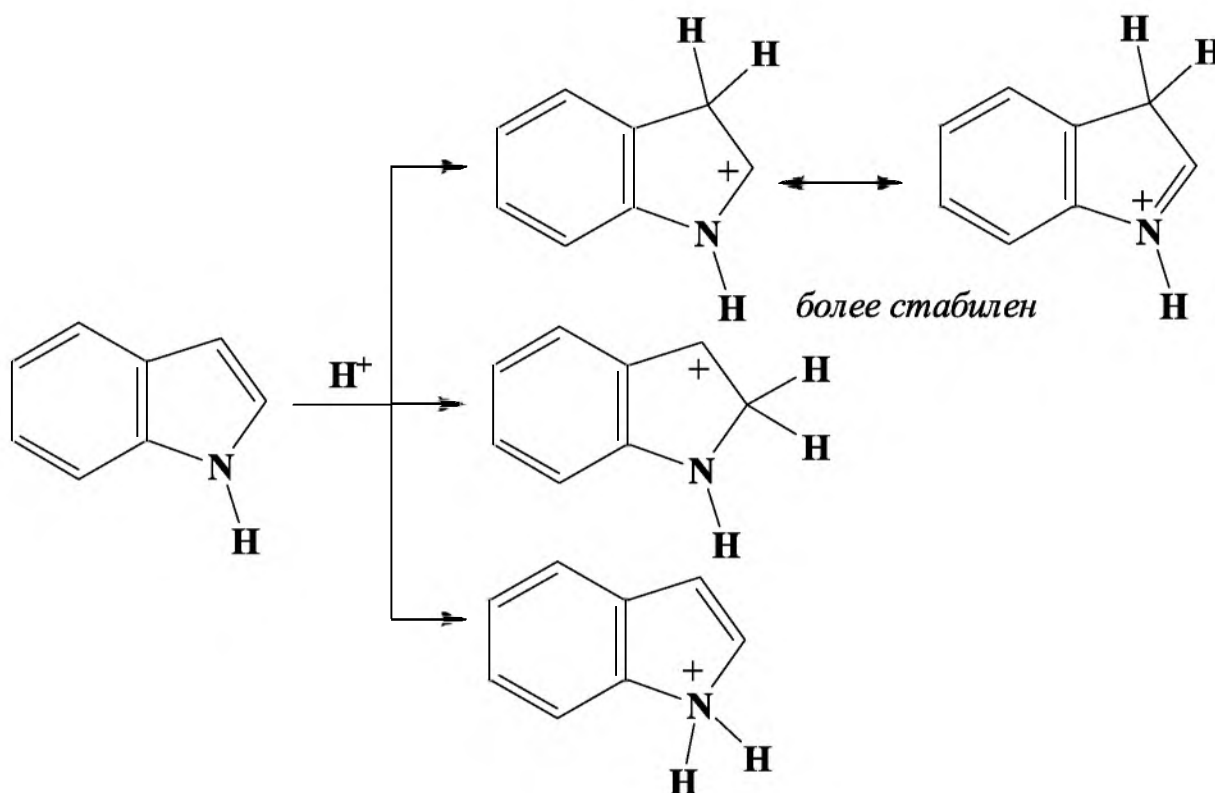
Величины длин связей ( $l$ , Å) в его молекуле, рассчитанные и установленные экспериментально, указывают на укорочение C–N-связи по сравнению

с одинарной ( $l_{\text{C-N}} = 1,45 \text{ \AA}$ ), как и следовало ожидать, ввиду участия неподеленной пары электронов азота в формировании ароматического децета. Об ароматичности индола свидетельствует и высокая энергия сопряжения  $E = 196 \text{ кДж/моль}$ ,  $47 \text{ ккал/моль}$  (в нафталине  $E = 255 \text{ кДж/моль}$ ,  $61 \text{ ккал/моль}$ ). Свойства индола аналогичны свойствам ароматических соединений и близки пирролу.

### 2.6.2.1. Кисотно-основные свойства индола

Индол амфотерен, т. е. он проявляет свойства слабого основания и слабой NH-кислоты.

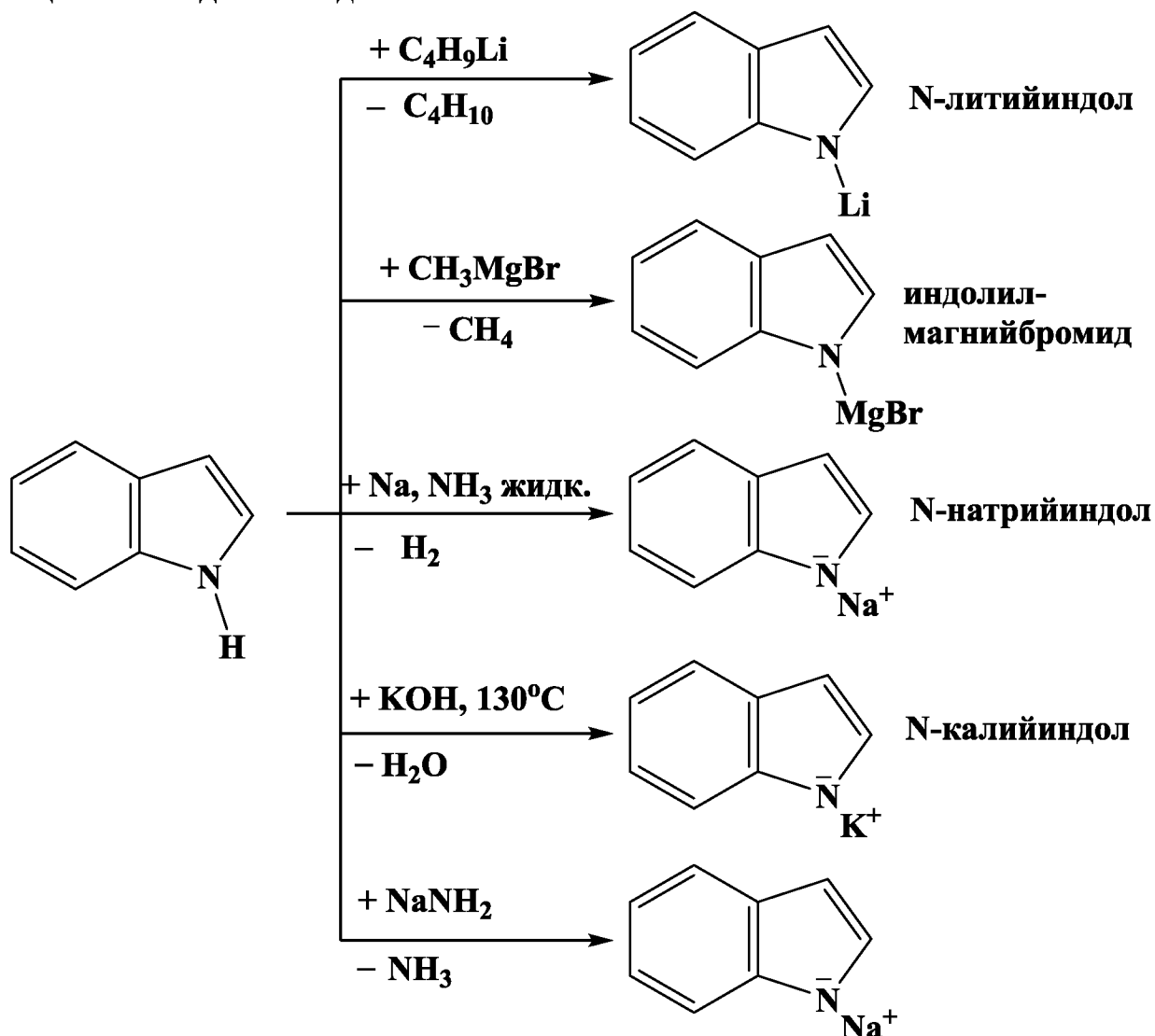
Как и пиррол, индол очень слабое основание ( $\text{pK}_{\text{BH}^+}$  индола =  $-3,5$ ).



Наиболее устойчивый катион образуется при протонировании атома углерода  $\text{C}^3$ , а не атома азота. Как и протонирование, электрофильная атака идет по  $\text{C}^3$ , так как катион, образующийся в при этом, более стабилен, чем при атаке по положению  $\text{C}^2$  и по атому азота, поскольку в первом случае положительный заряд может быть более эффективно делокализован без участия бензольной части молекулы.

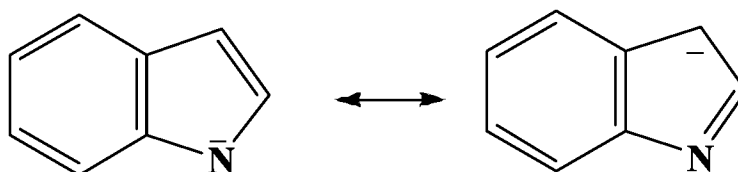
Индол, как и пиррол, ацидофобен, хотя его склонность к полимеризации в кислой среде выражена значительно слабее (в сильноокислой среде при комнатной температуре проявляется тенденция к ди- и тримеризации). Индол – слабая кислота ( $\text{pK}_a = 16,2$ ), сравнимая по силе с пирролом и алифатическими спиртами. Однако, как и в пирроле, водород при атоме азота в индоле гораздо более кислый, чем таковой в ароматических аминах, например в анилине ( $\text{pK}_a = 30,7$ ).

Под действием очень сильных оснований происходит превращение N-незамещенного индола в индолил-анион.



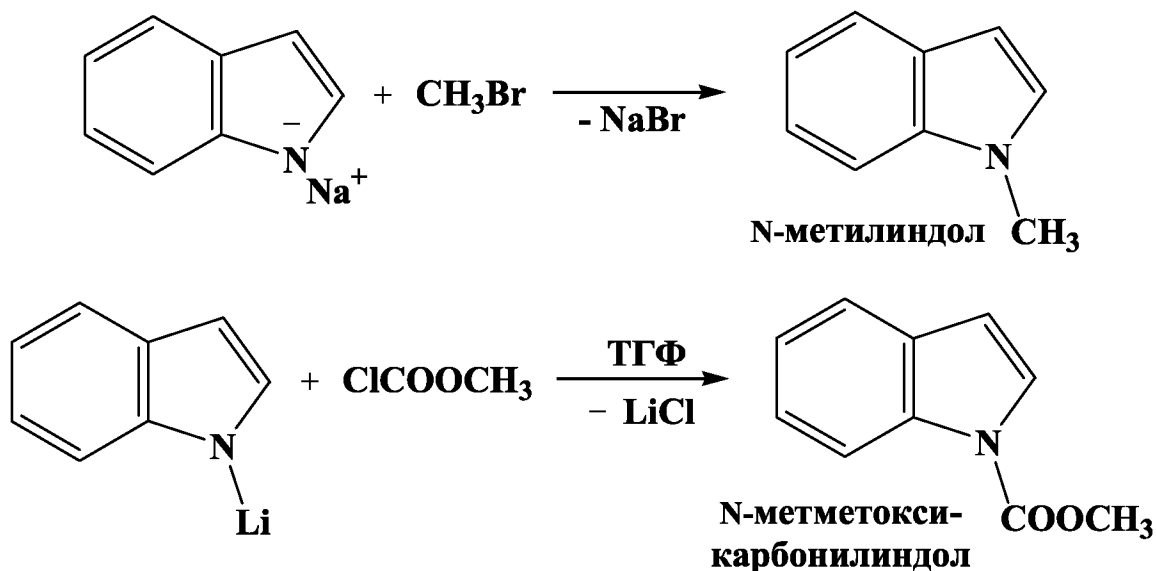
Индол может быть превращен в натриевое производное реакцией с металлическим натрием или амидом натрия в жидком аммиаке. Другие N-металлированные индолы получают при использовании соответствующих сильных оснований, таких как гидроксид калия, бутиллитий и реактив Гриньяра.

Полученные металлоорганические соединения используются в синтезе производных индола, в частности в реакциях алкилирования и ацилирования. N-Металлированные индолы могут реагировать с электрофилами либо по атому азота, либо по атому углерода  $\text{C}^3$ . Индолил-анион представляет собой гибрид двух резонансных структур в результате делокализации отрицательного заряда между атомом азота и  $\beta$ -углеродным атомом:

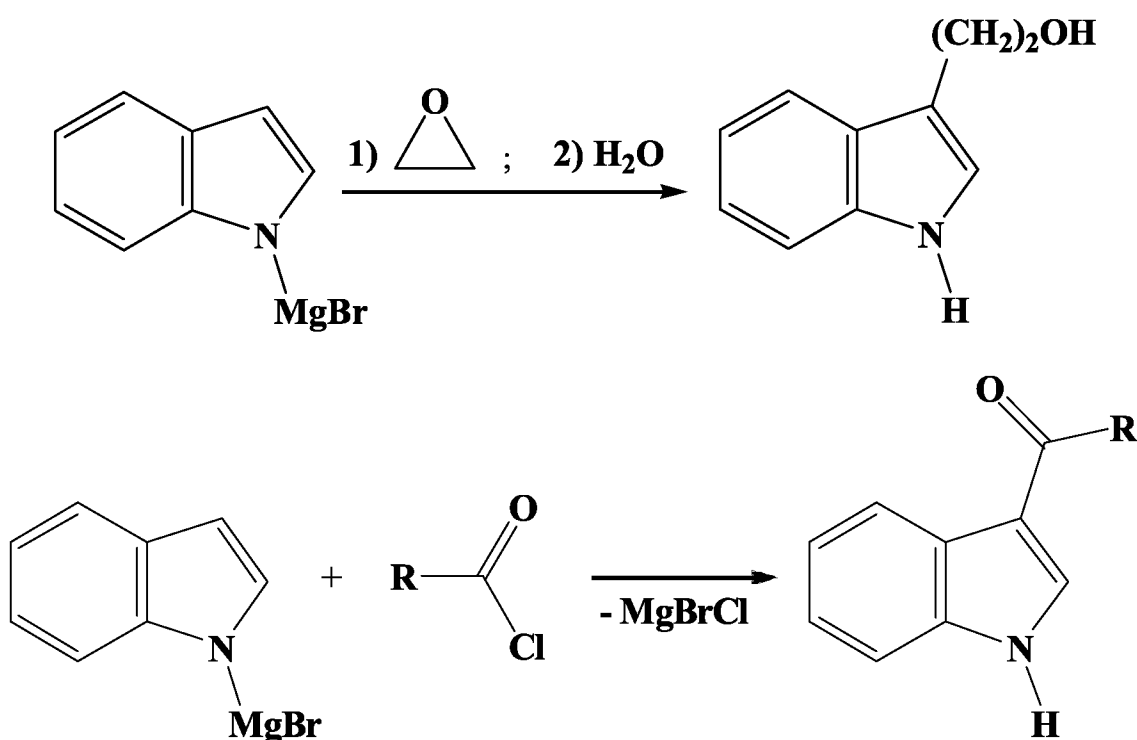


Соответственно, он проявляет двойственную реакционную способность, т. е. представляет амбидентный нуклеофил.

*Амбидентность* – свойство частицы подвергаться атаке реагента по двум или более атомам (реакционным центрам). Соотношение продуктов N- и С-замещения зависит от ионности связи с металлом, жёсткости электрофила, полярности растворителя. Наиболее ионные соли Na и K, а также Li реагируют предпочтительно по атому азота:



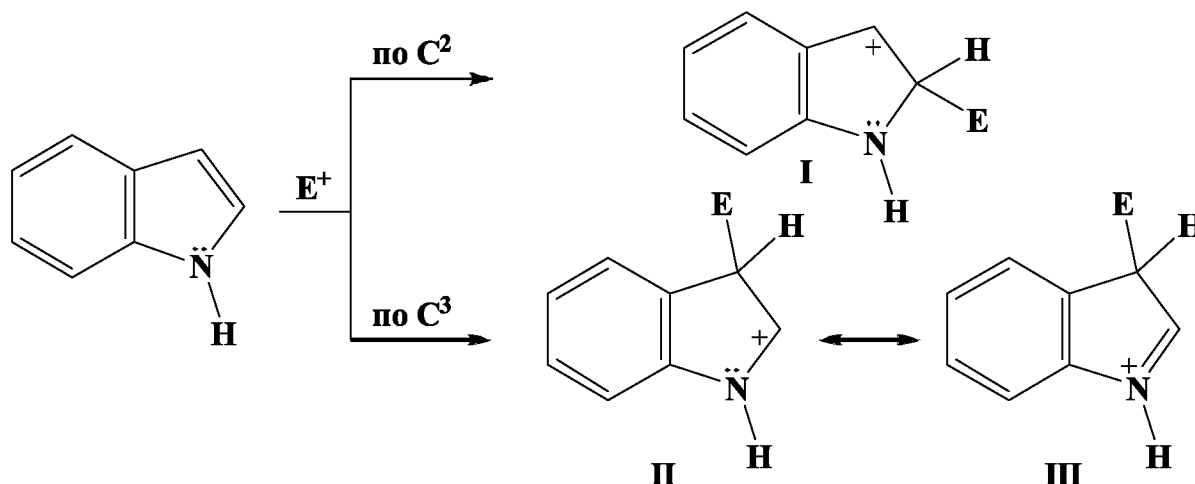
Алкилирование и ацилирование 1-индолилмагниггалогенидов (с преимущественно ковалентной связью C–Mg), как и пиррола, идёт предпочтительно по атому углерода в положение 3, например:



### 2.6.2.2. Реакции электрофильного замещения

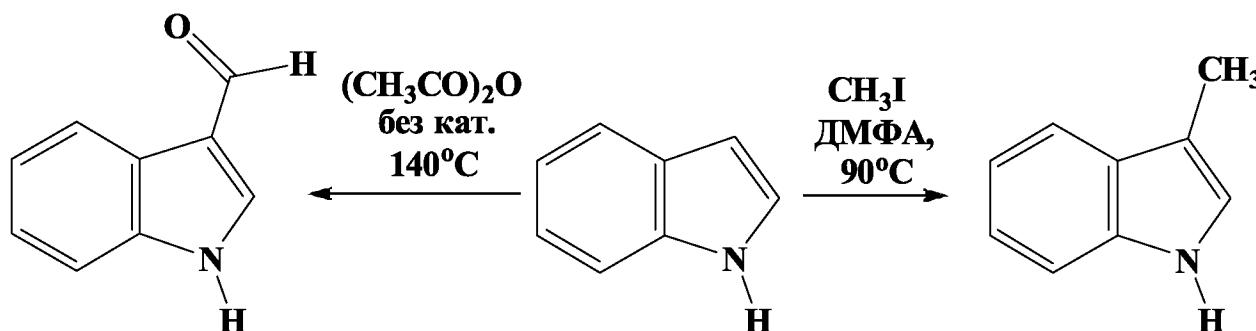
Сочетание пиррольного кольца с бензолом придает системе индола несколько меньшую реакционную способность по сравнению с пирролом; по реакционной способности он аналогичен фенолу.

При рассмотрении ориентации электрофильного замещения ди- или полиядерных ароматических систем следует, как обычно, исходить из критерия наибольшей устойчивости промежуточного карбониевого иона. При этом необходимо учитывать, что из большого числа структур, вносящих вклад в структуру иона, важны лишь те, образование которых требует наименьшей потери энергии резонансной стабилизации. Этот принцип объясняет ориентацию не только электрофильного замещения, но также и реакций окисления и восстановления. При атаке по  $C^2$ -атому кольца лишь одна структура (I) вносит вклад в строение карбокатиона, и положительный заряд не делокализован (не затрагивая бензольного кольца). Делокализация положительного заряда за счет бензольного кольца энергетически невыгодна из-за потери ароматичности. При атаке по  $C^3$ -атому две структуры (II и III) вносят вклад в строение карбокатиона (не затрагивая бензольного кольца), причем структура III – с участием неподеленной пары электронов гетероатома:

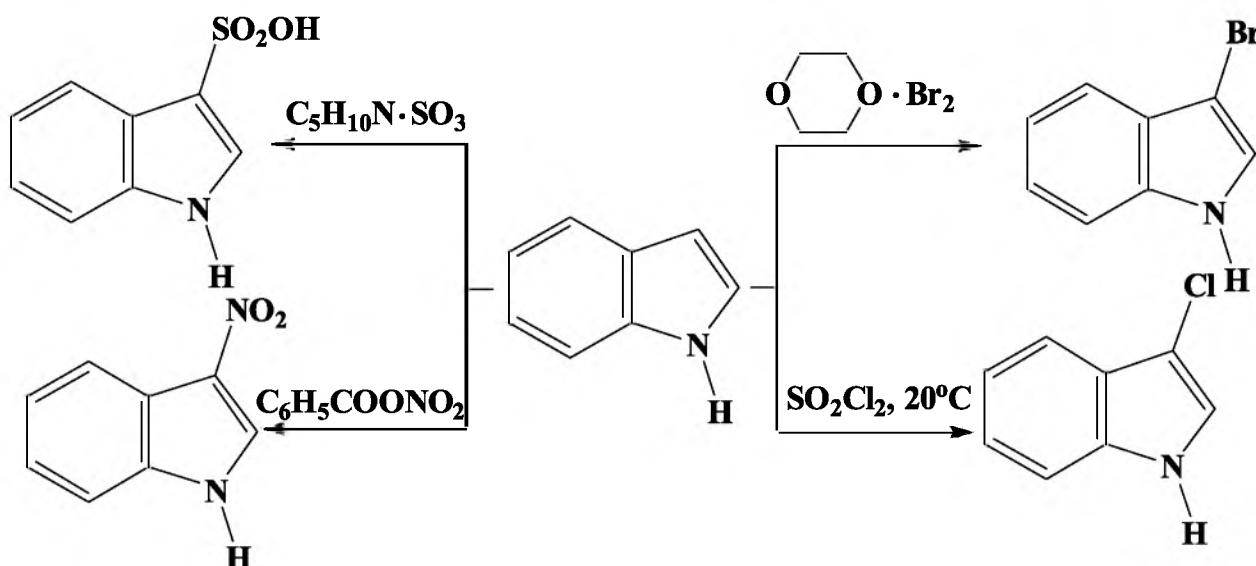


Таким образом, электрофильная атака идет преимущественно по  $C^3$ -, а не по  $C^2$ -атому, так как катион, образующийся при атаке по  $C^3$ -атому, более стабилен.

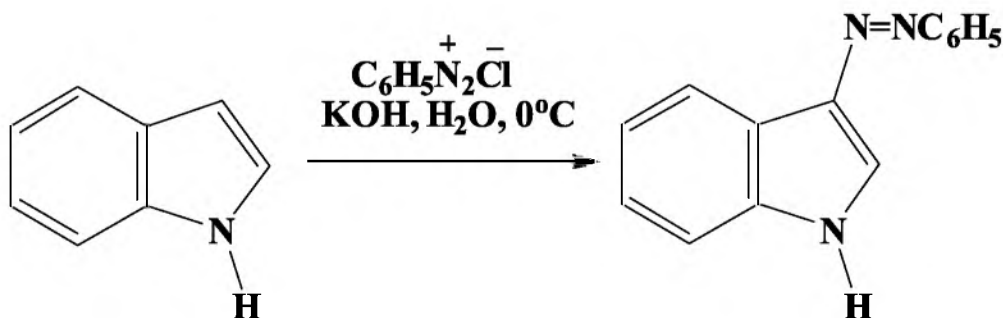
Подобно пирролу, индол – это  $\pi$ -электроноизбыточный гетероцикл; реакции с электрофилами идут легко, их проводят в мягких условиях – в отсутствие сильных минеральных кислот и кислот Льюиса:



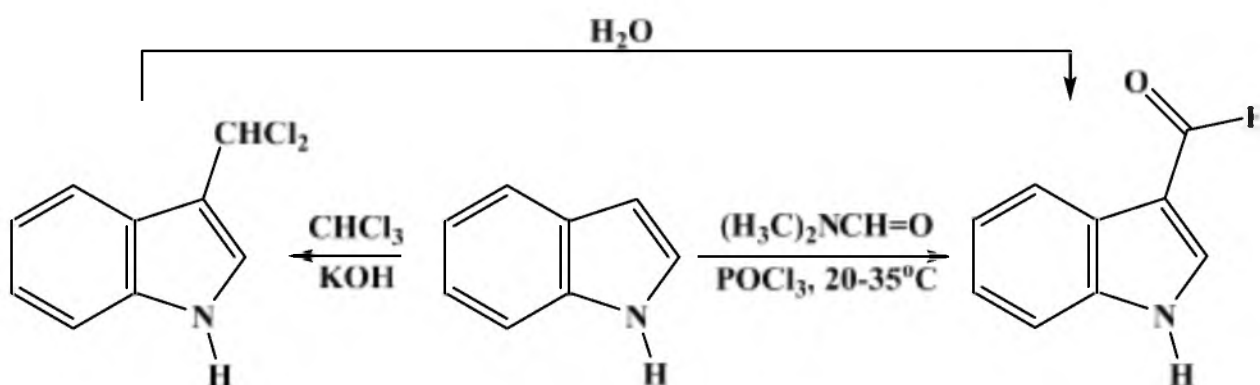
во избежание полимеризации и осмоления, так как индол также проявляет ацидофобность, и с использованием мягких реагентов:



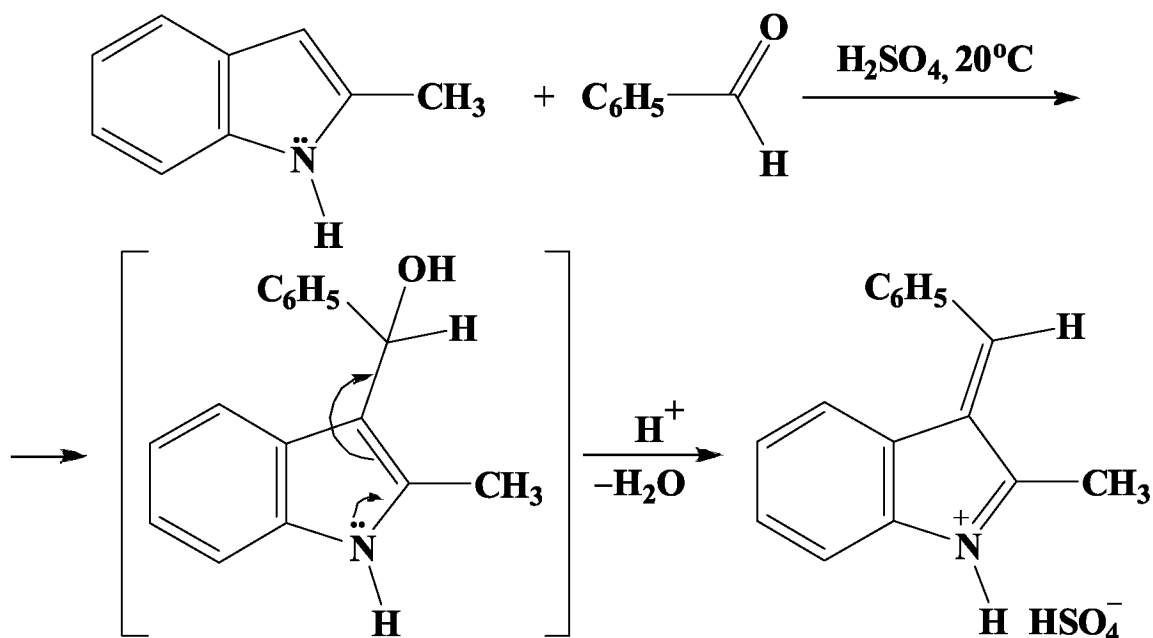
Подобно пирролу, индол вступает в реакцию азосочетания. Следует отметить, что индол способен реагировать в виде аниона, образующегося в результате N-депротонирования и присутствующего в небольшой равновесной концентрации. Щелочная среда способствует реакции индолил-аниона с катионом фенилдиазония – это более быстрый процесс, который проходит в  $10^8$  раз быстрее, чем с нейтральной молекулой.



Индол легко вступает в реакцию формилирования через стадию дихлорметилирования или по реакции Вильсмейера (см. п. 2.2.3.2).

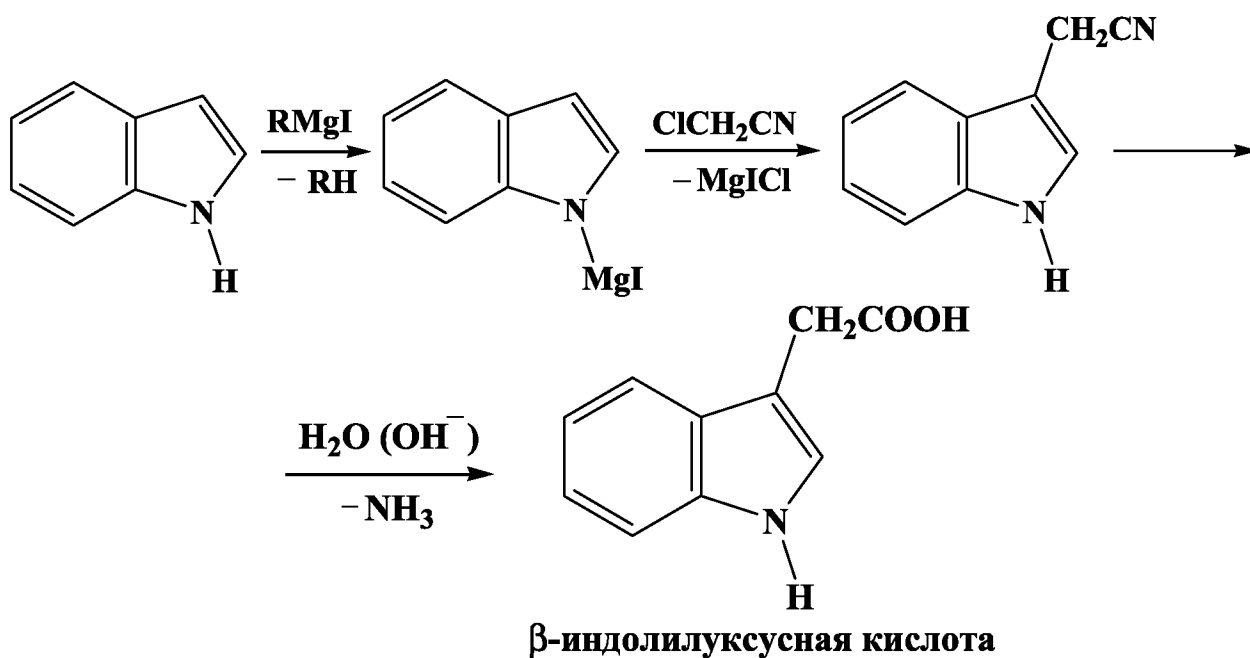


Реакции с альдегидами и кетонами проходят в условиях кислого катализа, продукты конденсации в этих условиях (как и в случае пиррола) подвергаются дегидратации с образованием мезомерно стабилизированного катиона; например, реакция с бензальдегидом идет по следующей схеме:

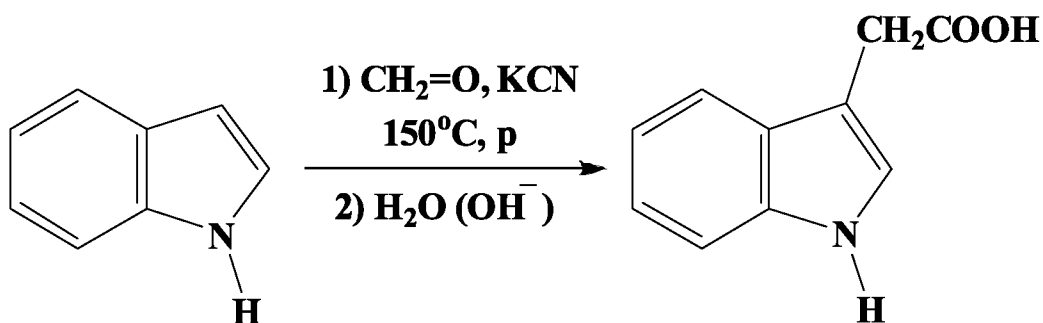


Аналогичная реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом приводит к интенсивно окрашенному катиону (реакция Эрлиха, см. п. 2.2.3.2).

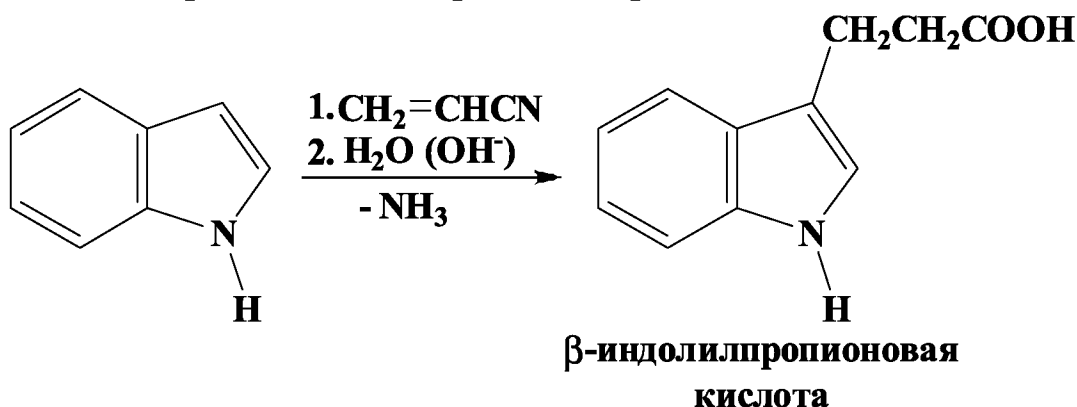
Следующая серия реакций лежит в основе получения  $\beta$ -индолилуксусной и  $\beta$ -индолилпропионовой кислот. Это взаимодействие индолилмагнийбромида с насыщенными галогенсодержащими соединениями (реакция электрофильного замещения  $\text{S}_\text{E}$ ), например:



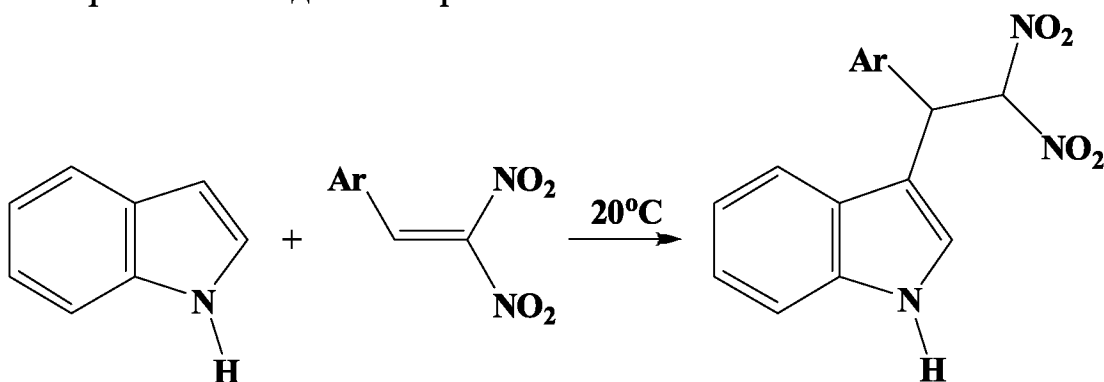
$\beta$ -Индолилуксусная кислота получена также конденсацией индола с формальдегидом в присутствии цианистого калия с последующим гидролизом:



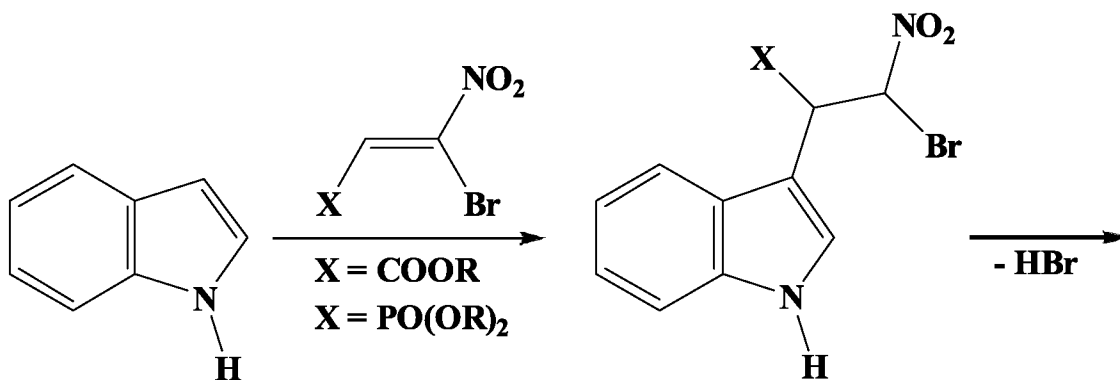
$\beta$ -Индолилпропионовая кислота может быть получена конденсацией с соединениями, содержащими активированные кратные связи:

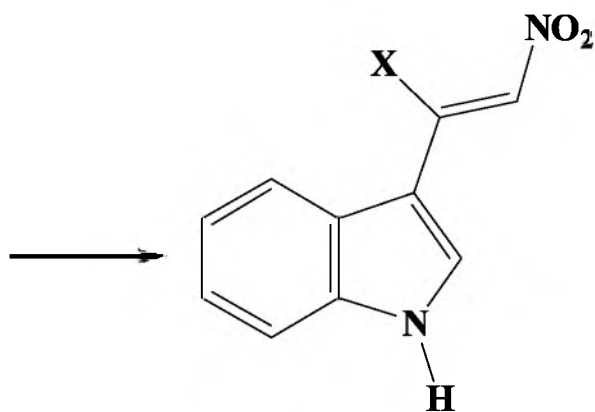


Реакции индола с галогеннитроакрилатами и галогеннитроэтилфосфатами, а также с *гем*-динитростиролами являются способом получения функционализированных индолилнитроэтанов

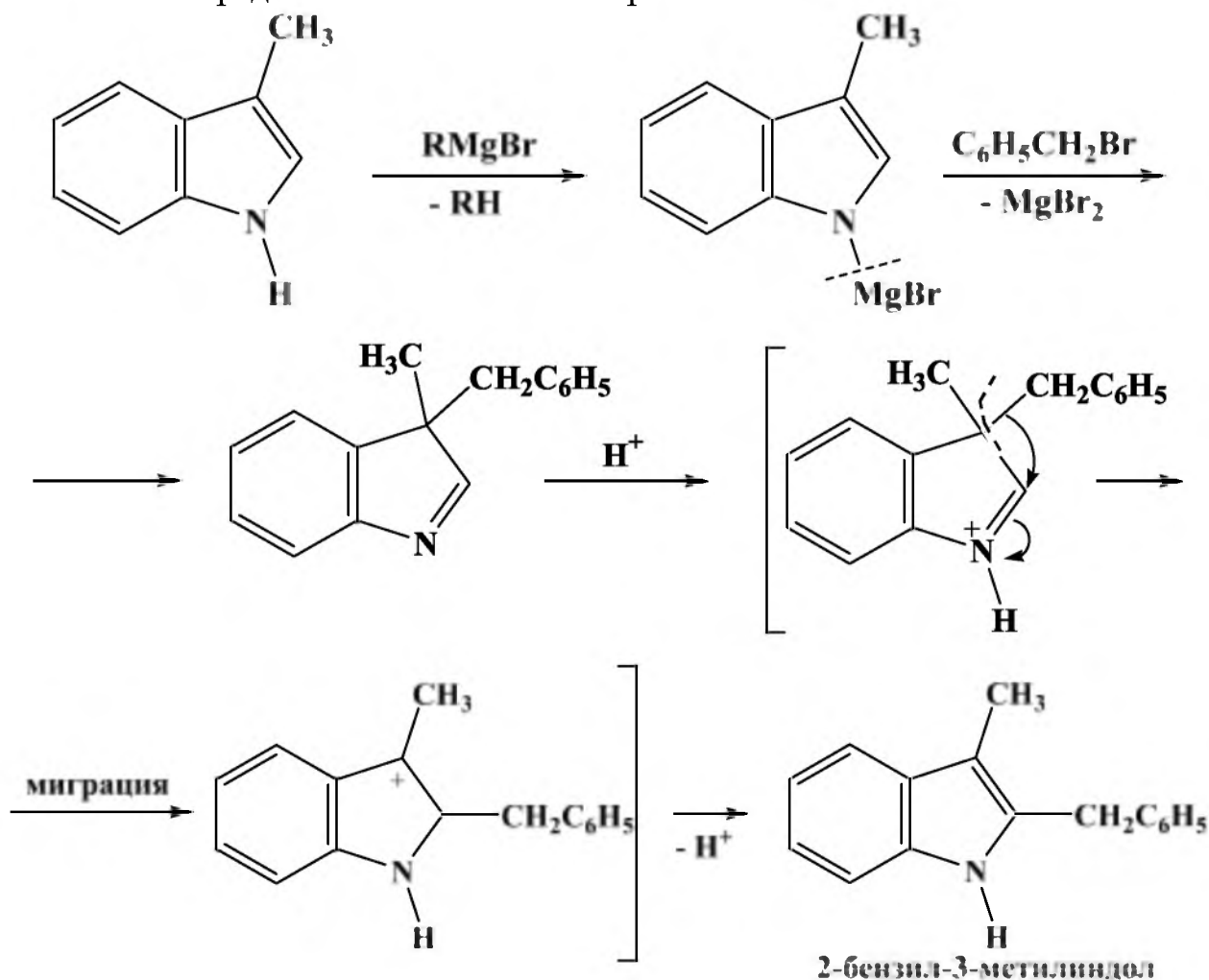


и индолилнитроэтанов:

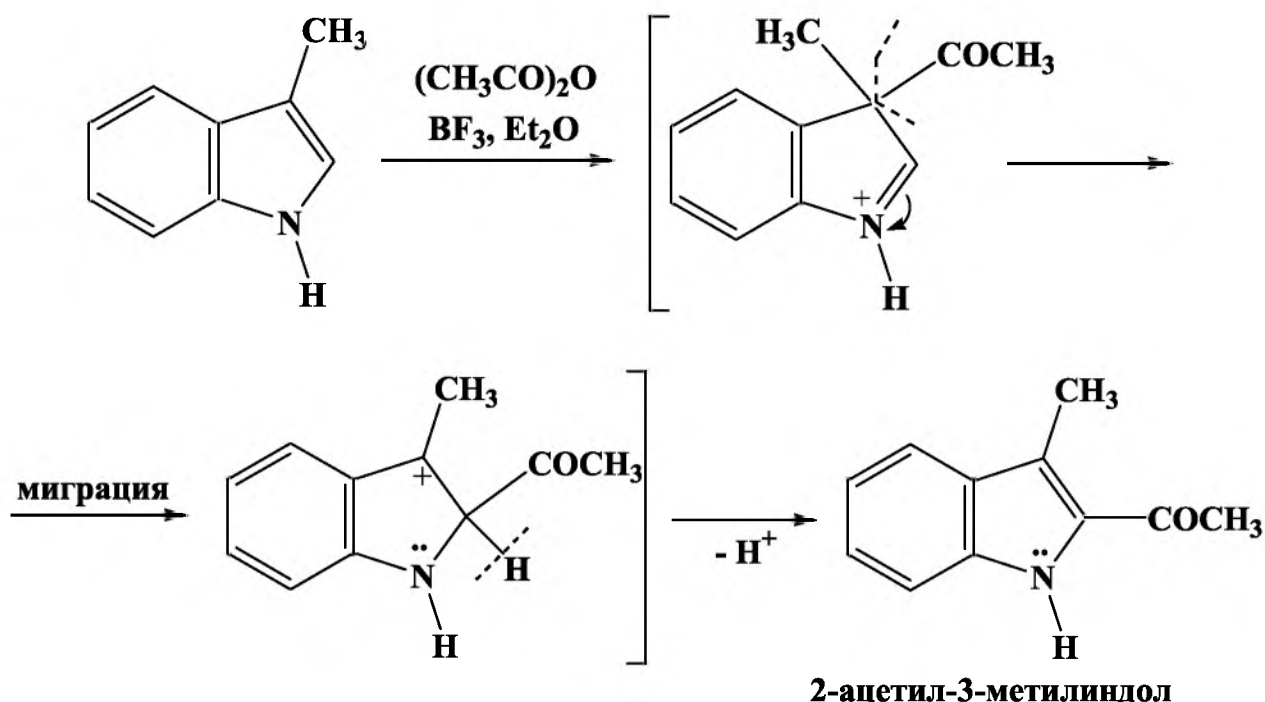




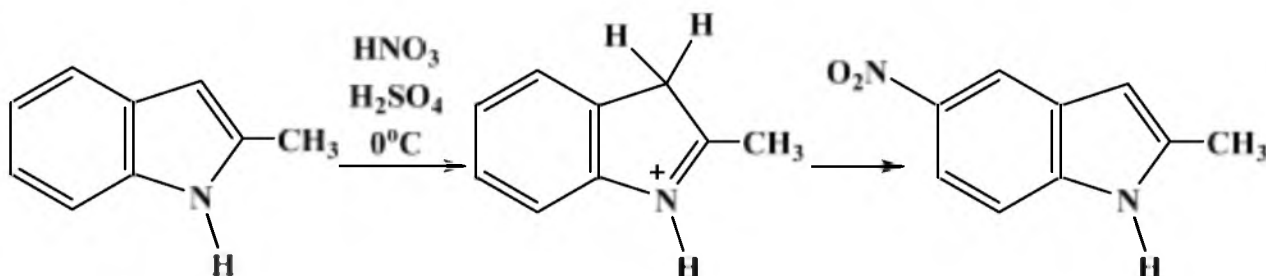
Однако не всегда реакции с индолом идут по атому  $C^3$ . Для индолов, имеющих заместитель при  $C^3$ , процесс носит более сложный характер: ориентация электрофильного замещения зависит от природы электрофила и условий проведения реакции. Например, 3-метилиндол формилируется по атому азота, а алкилирование, сульфирование, ацетилирование (в присутствии кислот Льюиса) и азосочетание приводят к образованию  $C^2$ -замещённых. В большинстве случаев образование продуктов происходит в результате первоначальной атаки по  $C^3$  с последующей перегруппировкой (3→2 миграция), катализируемой кислотой. Ниже представлены схемы алкилирования:



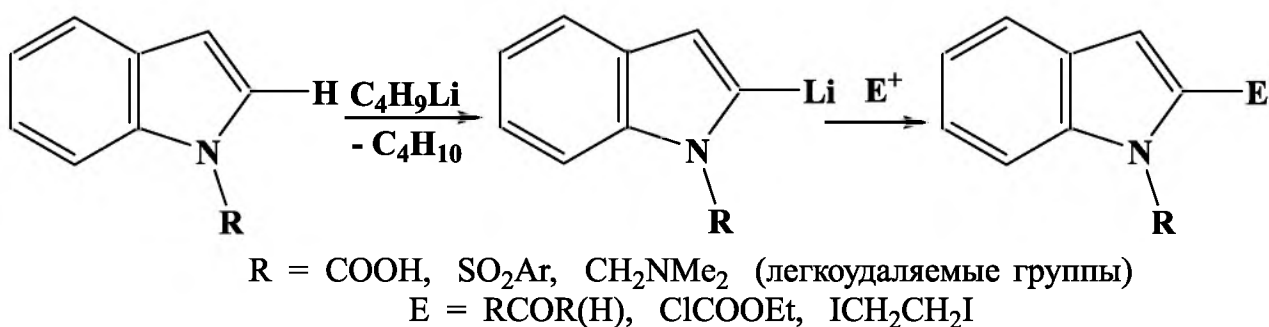
и ацетилирования 3-метилиндола:



Электрофильное замещение в бензольное кольцо возможно при проведении реакций в присутствии сильных кислот. Так, например, при действии нитрующей смеси при охлаждении на 2-метилиндол замещение происходит в положение 5, так как в данных условиях в реакцию вступает протонированный индол, что делает гетероциклическое кольцо дезактивированным для дальнейшей атаки.

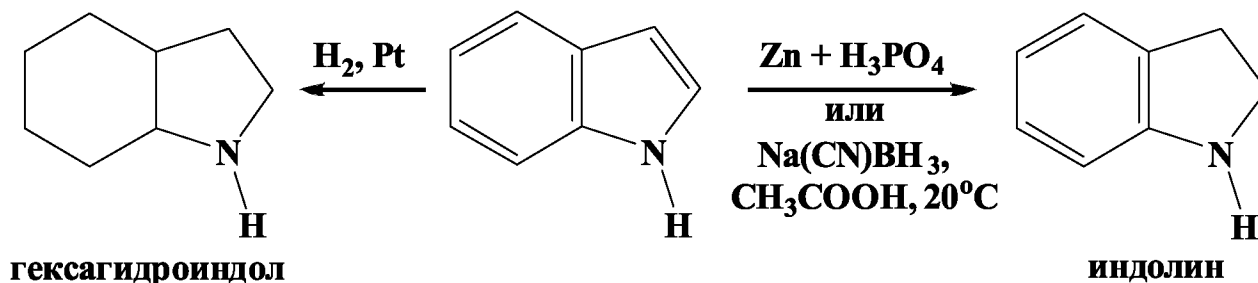


Замещение во 2-е положение возможно при действии электрофилов на 2-литиевые производные, которые получают при литиировании N-замещенных индолов. Это служит удобным способом синтеза 2-замещенных индолов, например 2-алкилиндолов (реакция с галогеналкилами), эфиров индол-2-карбоновых кислот (реакция с хлорформиатом), спиртов (реакция с карбонильными соединениями) и т. д.



### 2.6.2.3. Восстановление и окисление

Восстановление индола изучено достаточно хорошо. Применяя различные варианты восстановления (химическое или каталитическое), можно получить продукты различной степени гидрирования индола:

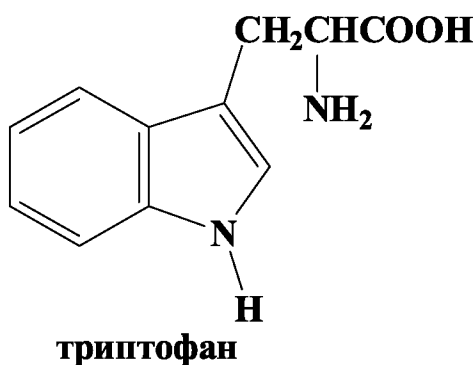


Индол легко окисляется кислородом воздуха и другими окислителями. Эта реакция протекает достаточно сложно. Под действием кислорода и света первоначально образуется 3-оксиндол (индоксил, см. далее). 3-Замещенные индолы окисляются в 2-оксииндолы при использовании смеси диметилсульфоксида и концентрированной соляной кислоты

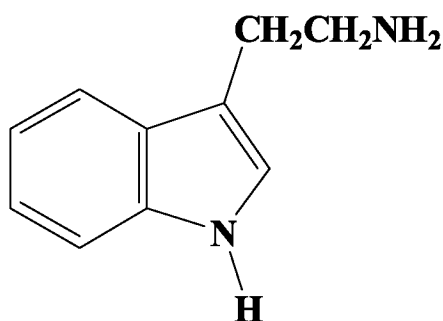


### 2.6.3. Индол как ключевая структура биологически активных природных и синтетических веществ

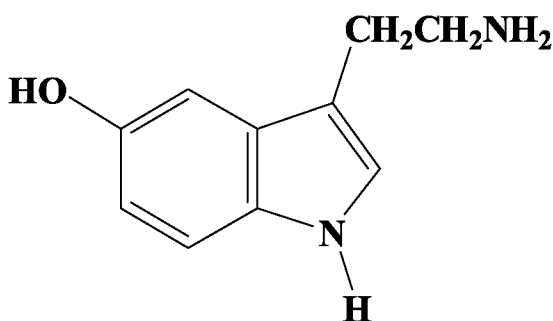
Исследования в области химии индолов – это одна из важнейших областей химии гетероциклов. Известно более 1000 алкалоидов с индольным фрагментом. Многие природные соединения содержат индольное кольцо и обладают биологической активностью. Например, незаменимая аминокислота *триптофан* входит в состав большинства белков,



а также служит биосинтетическим предшественником триптамина и серотонина:



триптамин

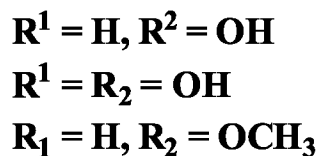
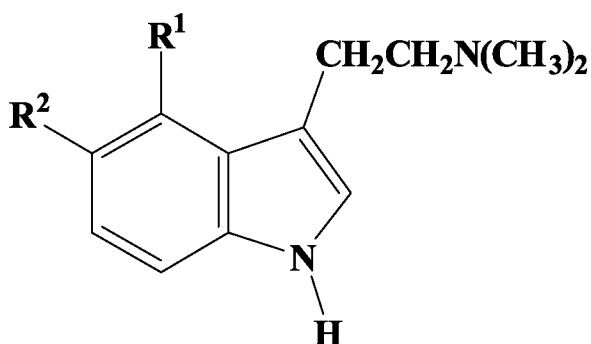


серотонин (5-гидрокситриптамин)

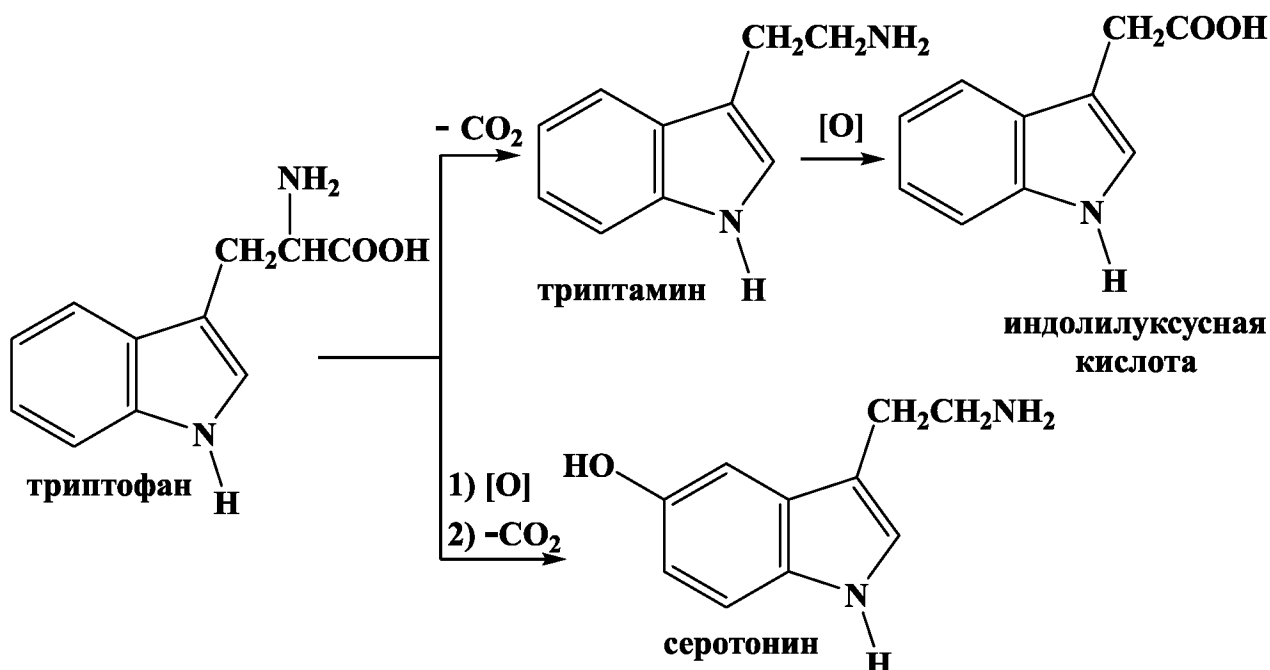
Все они генетически связаны друг с другом.

*Триптамин* – это биогенный амин, *серотонин* – медиатор нервных импульсов, участвует в регуляции психической деятельности, играет важную роль в работе сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем.

N,N-Диметиламинопроизводные триптамина обладают галлюциногенным действием.

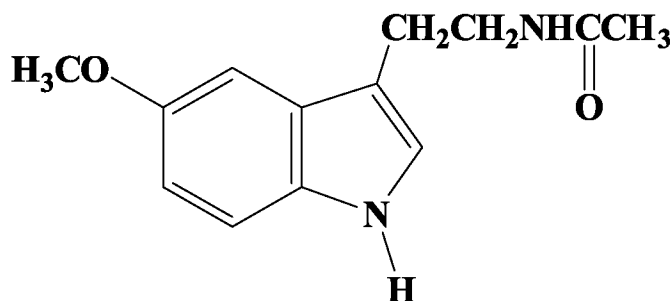


Метаболические превращения триптофана в организме:



*Индолилуксусная и индолилпропионовая кислоты* – важные стимуляторы роста растений.

Ярким представителем индолсодержащих гормонов является *мелатонин*.

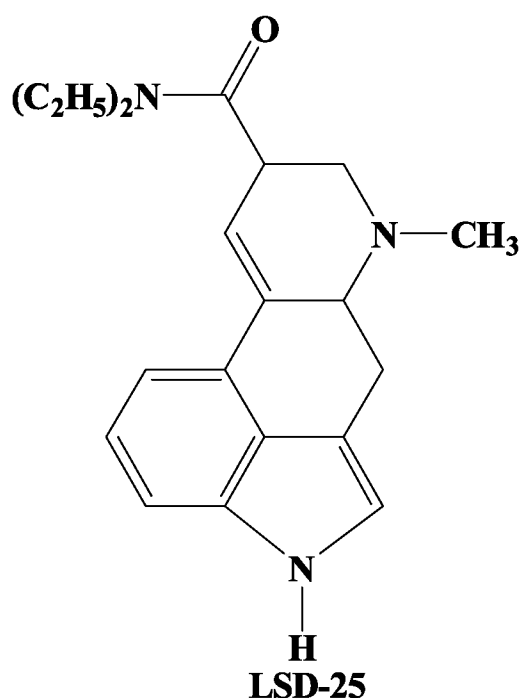


**мелатонин**

Этот гормон участвует в контроле смены дневного и ночного ритмов физиологических функций (циклические колебания активности различных органов), у животных регулирует наступление сезона размножения.

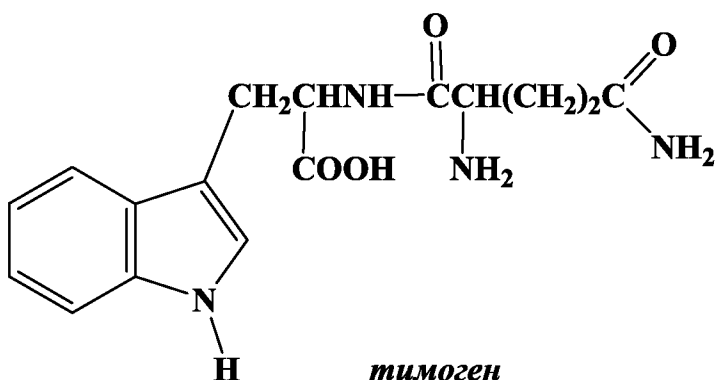
Широко известным индолсодержащим алкалоидом является *LSD-25* – *N,N*-диэтиламид лизергиновой кислоты – опасный наркотик, вытесняющий серотонин из его рецепторов. LSD-25 вызывает слуховые, зрительные галлюцинации, потерю чувства собственного достоинства, чувства личности. Он впервые описан в 1943 г.

Многие синтетические лекарственные препараты являются производными индола и 2-метилиндола. К ним относятся широко используемые в медицинской практике препараты, например *тимоген*, *индопан*, *индапамид*, *индометацин* и др.

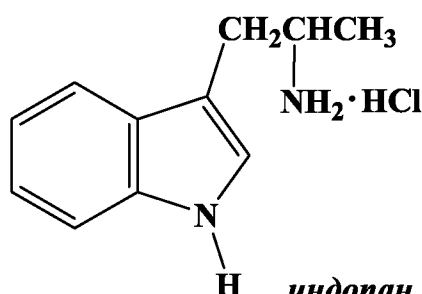


**LSD-25**

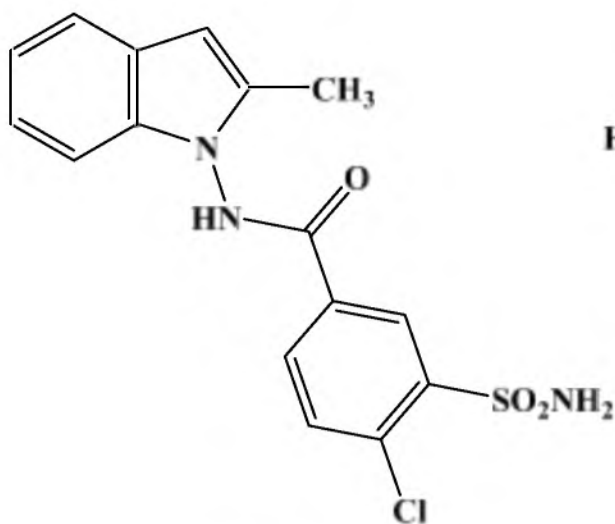
(диэтиламид лизергиновой кислоты)



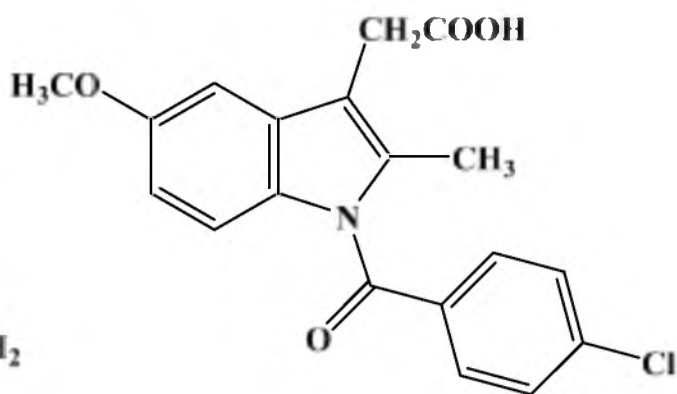
**тимоген**  
(дипептид глутамилтриптофан)  
иммуностимулятор



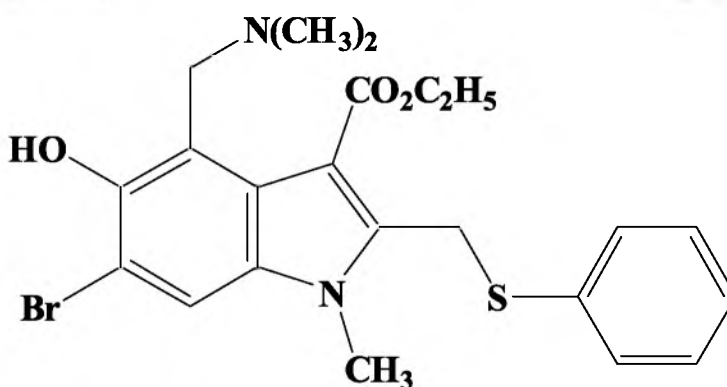
**индопан**  
антидепрессант



**индопамид (арифон)**  
диуретическое и антигипертензивное действие



**индометацин**  
противовоспалительное средство,  
используется при ревматоидных артритах

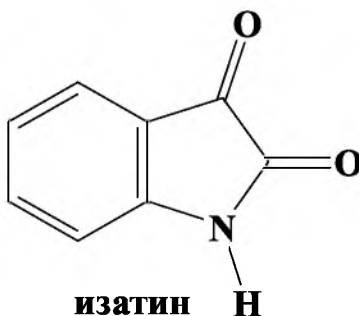


**арбидол** (современный противовирусный препарат)

Таким образом, индольное ядро является основой для большого количества биологически активных веществ искусственного и природного происхождения. Выше были рассмотрены лекарственные препараты с включением индольного фрагмента.

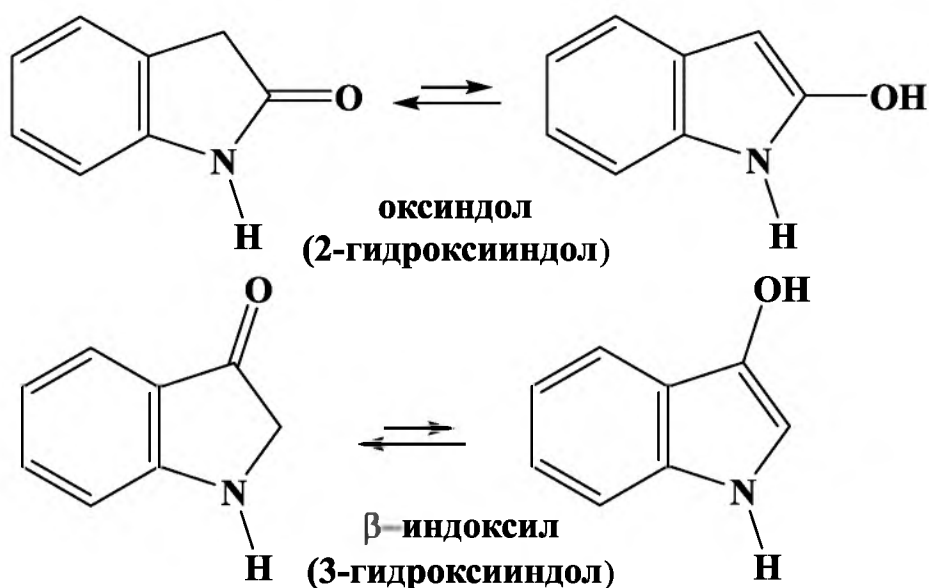
#### 2.6.4. Кислородные производные индола. Индиго

К кислородным производным индола относятся *оксиндол*, *индоксил*, *изатин*.



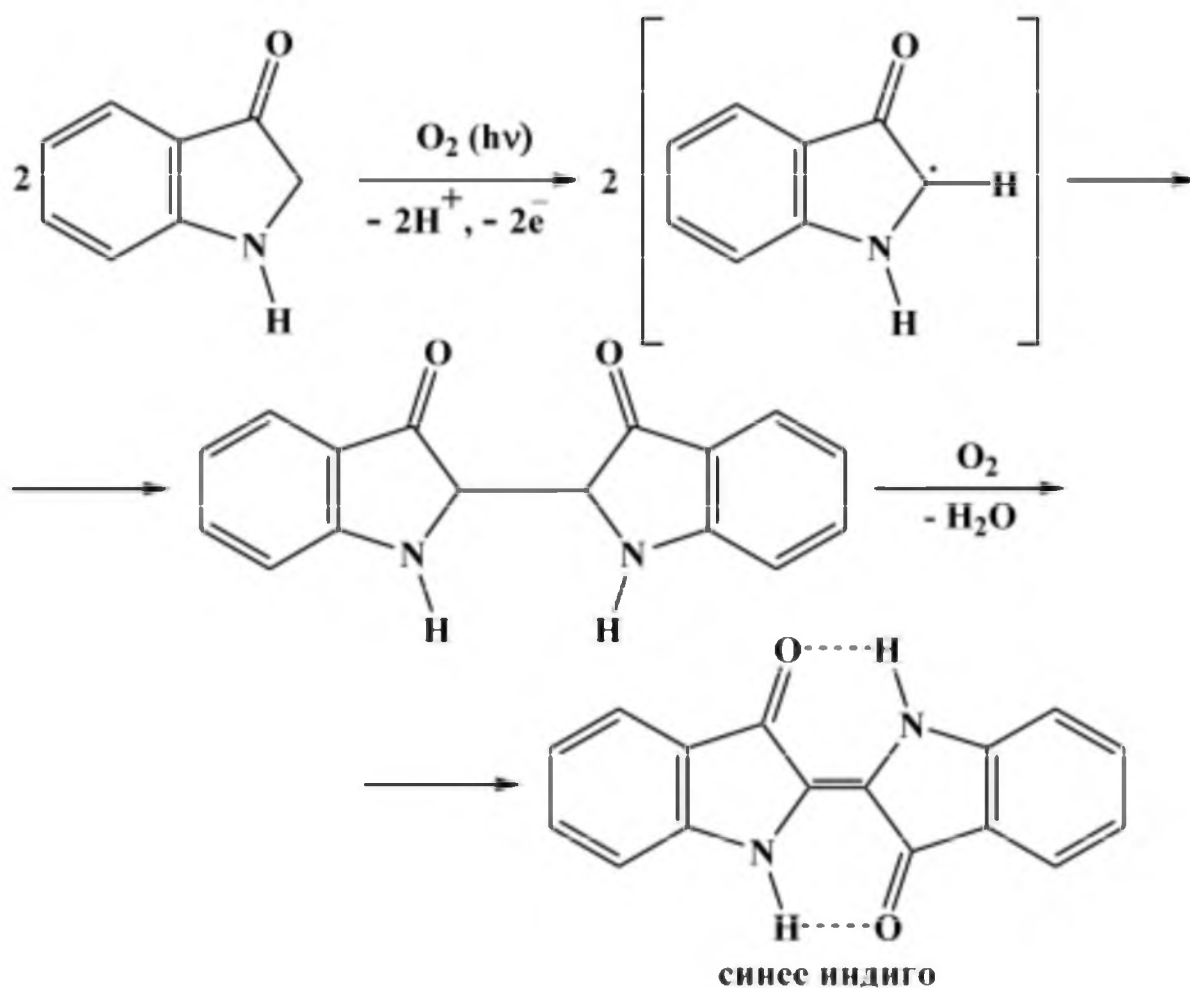
**изатин** H

Оксиндол и индоксил существуют в форме карбонильных таутомеров. В различных реакциях они могут принимать участие в енольной или кетонной форме.



Индоксил получается при окислении индола кислородом воздуха; он является промежуточным продуктом при синтезе природного красителя *индиго*.

Индоксил неустойчив, что связано со склонностью самоокисляться в присутствии кислорода. Образующийся вначале димер окисляется дальше, и среди продуктов окисления легко выделяется не растворимое в воде синее индиго:



*Индиго* – это синий краситель, который применялся ещё в глубокой древности. Он добывался из индигоносных растений и некоторых моллюсков. В соке тропических растений вида *Indigofera*, а именно в соке растения *вайда*, присутствует *индикан* – глюкозид, содержащий индоксил. При вымачивании этих растений в воде индикан переходит в водный раствор и гидролизуется до *индоксила*, который окисляется кислородом воздуха в индиго, выпадающее в осадок в виде синих хлопьев. Уже в XIII в. финикийцы владели искусством крашения и выделяли индигоносные красители («тирийский пурпур», 6,6'-диброминдиго) из мантии некоторых средиземноморских моллюсков. Для извлечения 1 г такого красителя требовалось переработать около 10 000 моллюсков, что было длительным и трудоёмким процессом, и неудивительно, что получаемый продукт ценился в 10–20 раз дороже золота. В Древнем Риме рецепт производства пурпура относился к категории тщательно охранявшихся государственных секретов. Согласно указу Нерона право на ношение одежды пурпурного цвета принадлежало исключительно императору («королевский пурпур»). Подобная романтическая аура продержалась до второй половины XIX в., вплоть до тех времен, когда ученые-органики сдернули многовековой покров таинственности и показали, что красящими компонентами природного красителя являются не очень сложные органические вещества – индиго и 6,6'-диброминдиго.

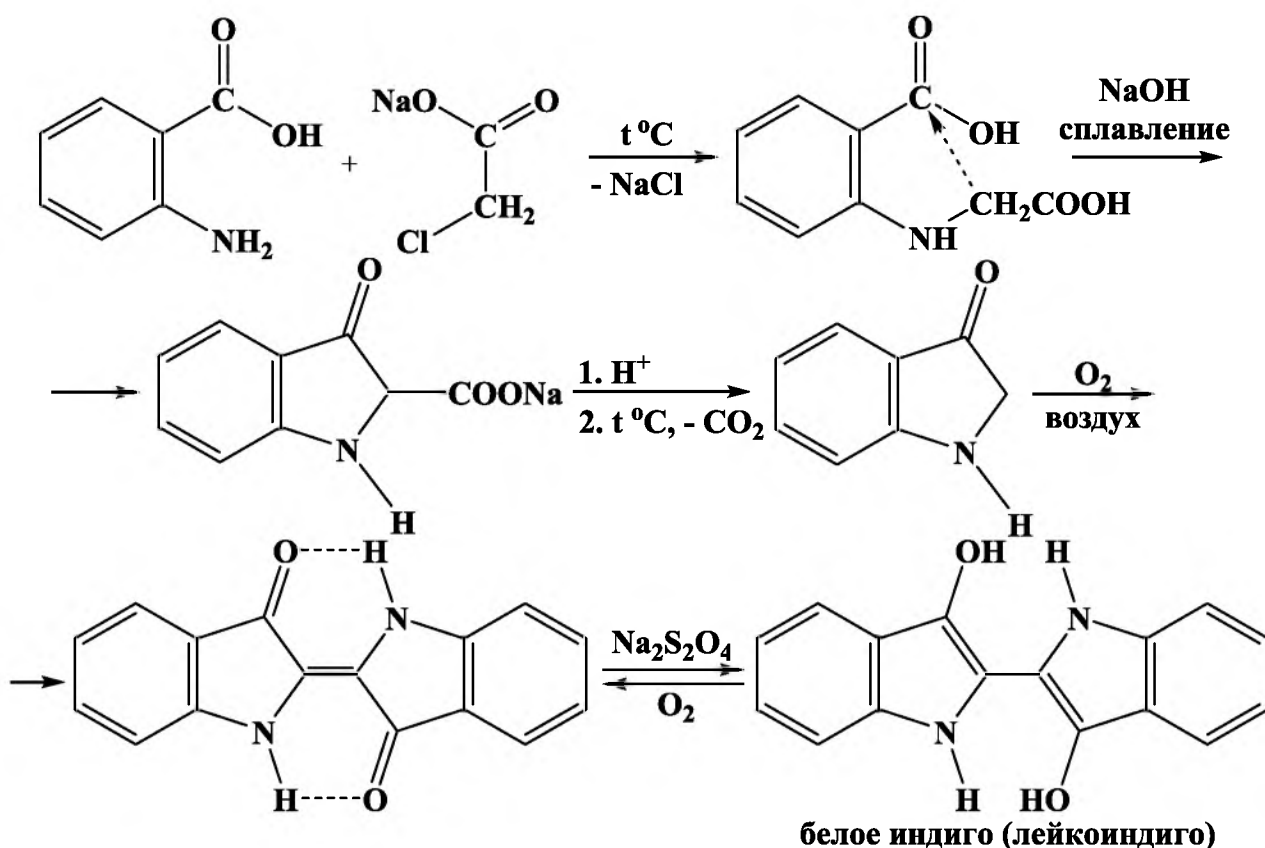
Индиго представляет собой кристаллы с температурой плавления 390–392°C (с разл.) темно-синего цвета, не растворимые в воде, растворимые в хлороформе, уксусной кислоте, концентрированной серной кислоте.

Молекула индиго имеет плоское строение с *транс*-конфигурацией, стабилизированной внутримолекулярными водородными связями между карбонильной и NH-группами.

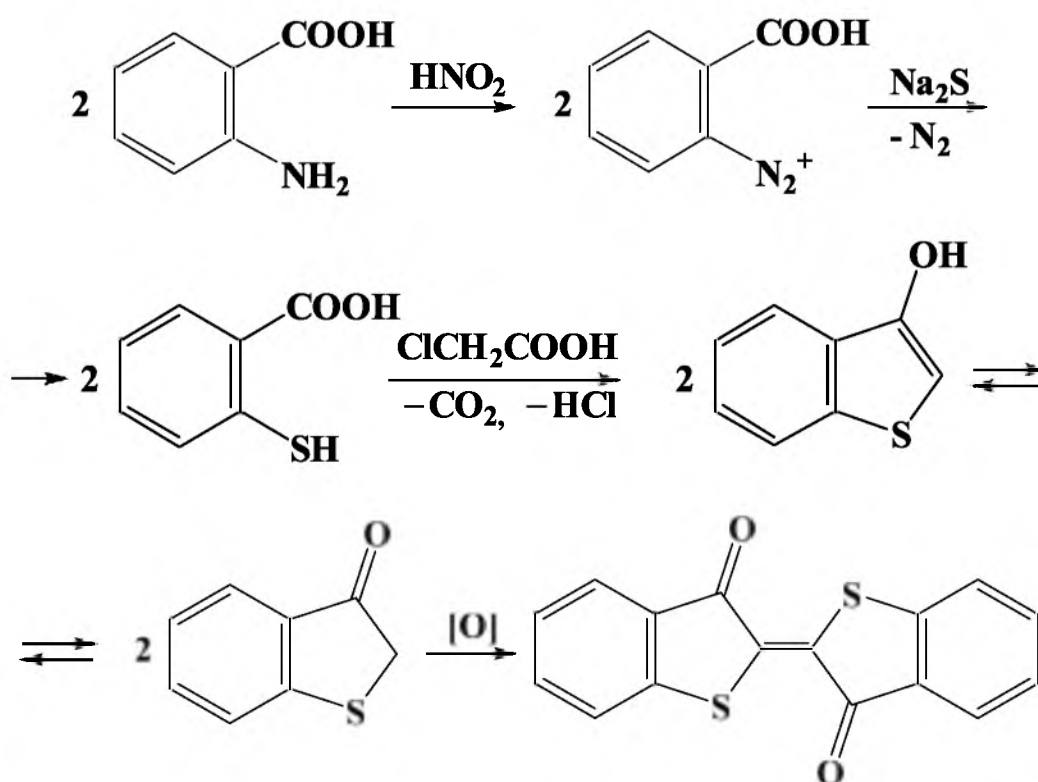
Строение индиго установил А. Байер, он же в 1878 г. разработал недорогой метод синтеза, пригодный для промышленного производства индиго из доступных исходных веществ.

Для проведения крашения синее индиго восстанавливают  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (гидросульфит натрия) в бесцветную форму – лейкоиндиго (*белое индиго*), растворимое в щелочном растворе. Пряжу погружают в щелочной раствор лейкоиндиго, называемый индиговым кубом, затем пряжу вынимают и оставляют на воздухе. Лейкоиндиго на ткани в результате окисления кислородом воздуха превращается в синее индиго, характеризующееся глубоким чистым синим цветом и светостойкостью. Применяют для крашения хлопка, ситца, шерсти. Этот вид крашения называют кубовым крашением.

Один из промышленных способов синтеза индиго заключается в конденсации антраниловой кислоты с натриевой солью хлоруксусной кислоты, последующей циклизации и декарбоксилировании. Образующийся индоксил окисляется кислородом воздуха.

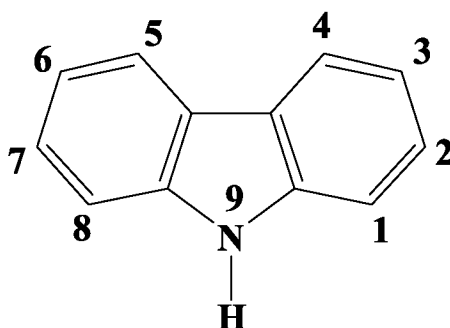


Аналогично тиоаналог индоксила – 3-гидроксibenзотиофен (*тиоиндоксил*) – получается также из антраниловой кислоты: её диазотируют, затем диазосоединение превращают в *o*-тиобензойную кислоту, которую конденсируют с хлоруксусной кислотой; образующийся тиоиндоксил окисляют, получая тиоиндиго (красный цвет):



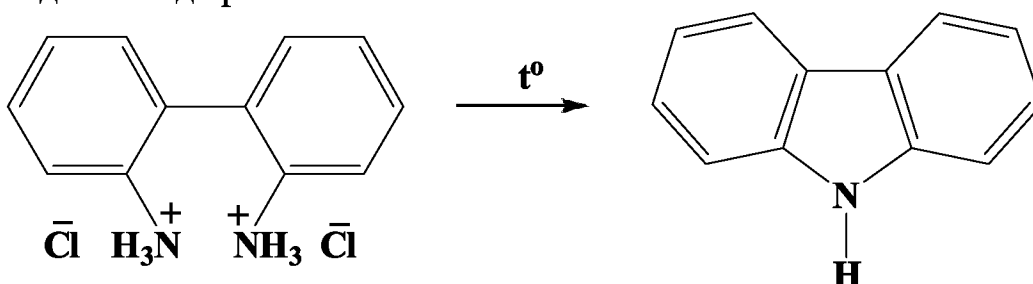
## 2.7. КАРБАЗОЛ

Соединение, в котором пиррольный цикл сконденсирован с двумя бензольными кольцами, называется *карбазолом*:

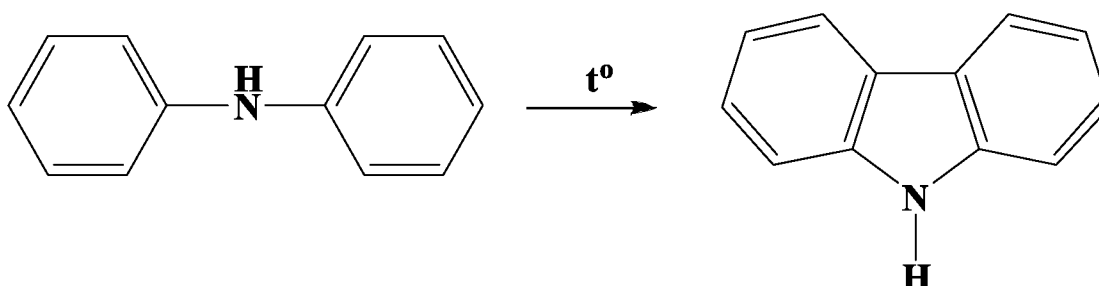


Он находится в каменноугольном дёгте во фракции, называемой антраценовым маслом, наряду с антраценом и фенантреном. Он может быть отделен от нейтральных углеводородов благодаря присущим ему слабокислым свойствам, например способности образовывать металлические производные.

Строение карбазола подтверждается образованием его при нагревании из соли *o,o'*-диаминодифенила:



Карбазол можно получить также при пропускании дифениламина через раскаленные трубки:

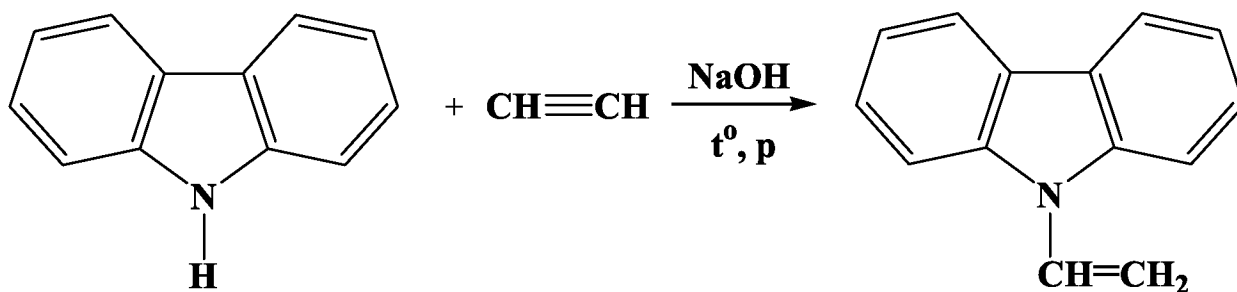


Карбазол – слабое основание, образует нестойкие соли с кислотами.

Его алкилирование и ацилирование происходят в присутствии оснований, главным образом по атому азота; нитрование и галогенирование – в мягких условиях в положения 3 и 6 (аналогично *пара*-положению в бензоле), в жёстких – в положения 1, 3, 6, 8.

При взаимодействии карбазола с азотистой кислотой ( $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$ ) образуется N-нитрозокарбазол.

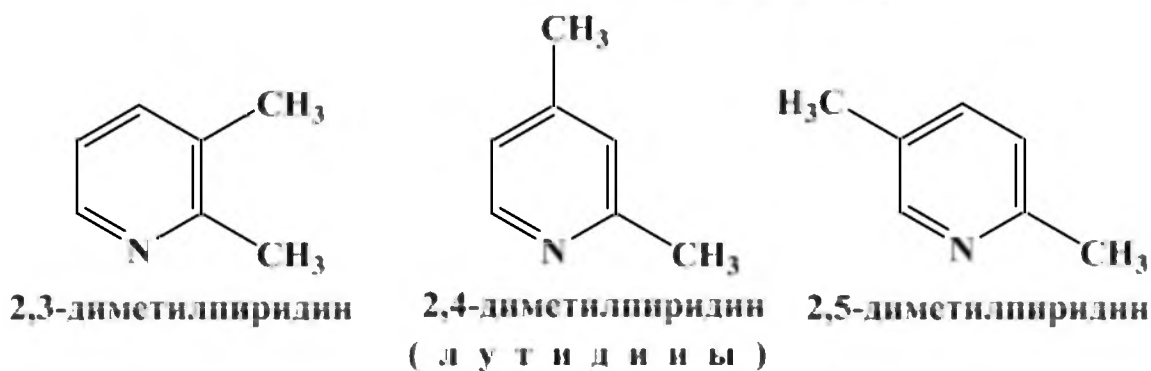
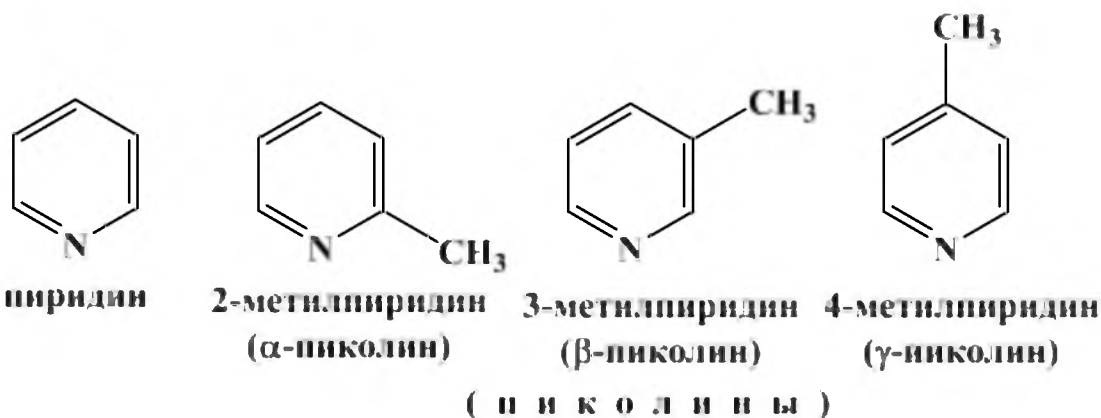
Карбазол используют для получения ценных сернистых кубовых красителей, а также инсектицидов, применяемых для борьбы с вредителями виноградов. Технический интерес представляет *N*-винилкарбазол, получаемый присоединением ацетилена к карбазолу в присутствии щёлочи:



При полимеризации *N*-винилкарбазола получают поливинилкарбазол – *полектрон* – полимер с высокой диэлектрической постоянной. Винилкарбазольные полимеры применяют в качестве покровных материалов, для пропитывания бумаги и т. д. Работать с *N*-винилкарбазолом следует очень осторожно, так как при попадании на кожу он вызывает дерматит (воспаление кожи).

## Глава 3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

### 3.1. ПИРИДИН И ЕГО ГОМОЛОГИ



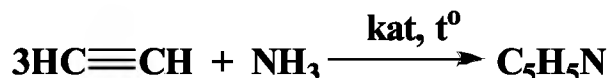
Пиридин применяется как растворитель для органических и некоторых неорганических веществ, например хлоридов меди, цинка, ртути и др., а также в качестве основания ( $pK_{BH^+} = 5,17$ ), в качестве донорного лиганда в металлокомплексах и органических комплексах. Пиридин является ключевым структурным звеном многих природных веществ и лекарственных средств.

#### 3.1.1. Получение пиридина и его гомологов

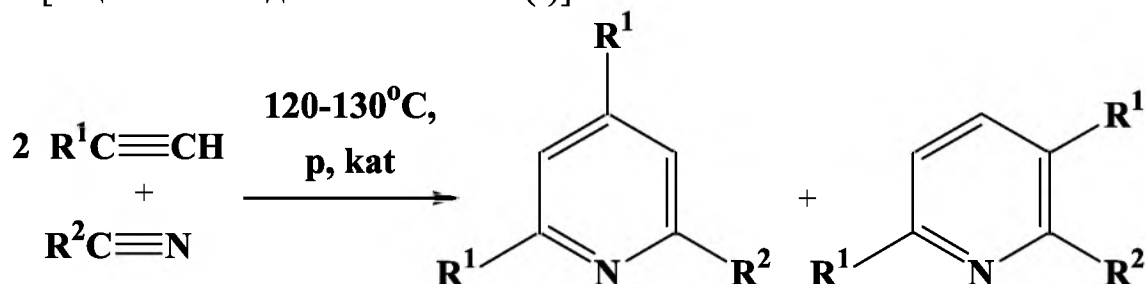
Основной *природный источник* пиридина и его гомологов – каменноугольная смола (до 0,1–0,2% пиридина); он содержится в продуктах сухой перегонки древесины, торфа, костей.

В последние годы для получения пиридина в промышленных масштабах используют *синтетические методы* (некоторые примеры представлены ниже):

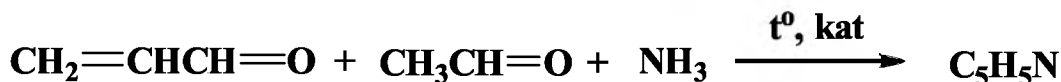
1. Каталитическая конденсация ацетилена с аммиаком:



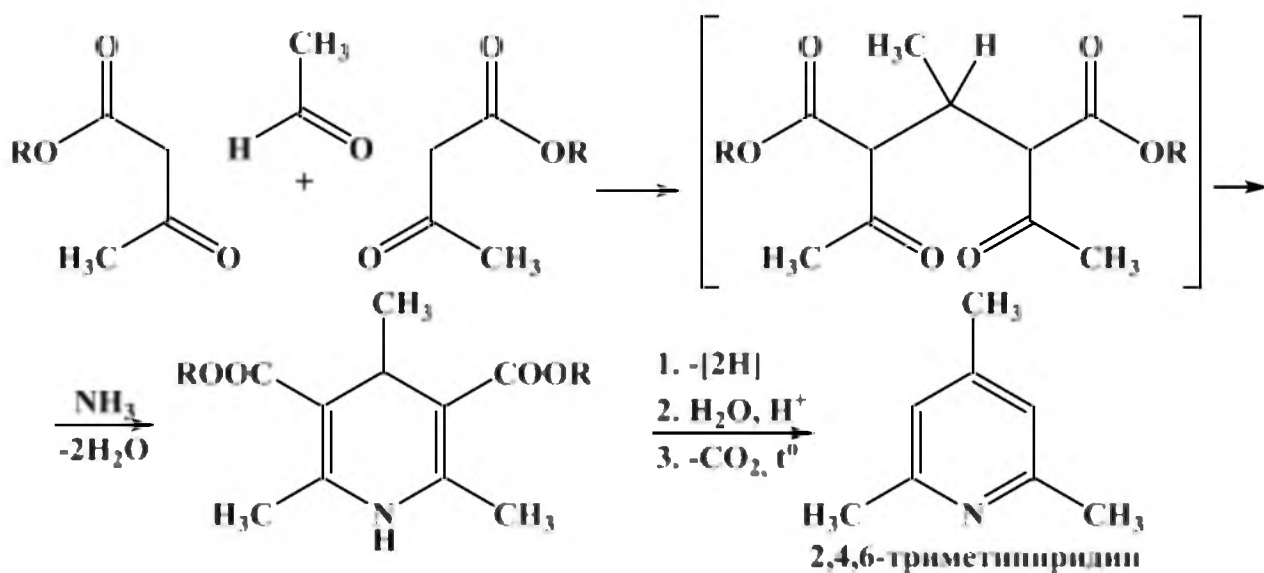
2. Для получения алкилпиридинов используют реакции ацетиленов и нитрилов в условиях гомогенного катализа на кобальторганических катализаторах [ $\pi$ -циклопентадиенил-кобальт (I)]:



3. Газофазная высокотемпературная конденсация акролеина, альдегида или кетона и аммиака представляет промышленный способ синтеза алкилзамещенных пиридинов:



4. *Синтез Ганча* приводит к симметрично замещенным 1,4-дигидропиридинам. Он заключается в конденсации двух молей  $\beta$ -дикетонов или  $\beta$ -кетоэфиров с альдегидами и аммиаком, включает альдольную конденсацию и последующую циклизацию:



### 3.1.2. Физические свойства пиридина

Пиридин – это бесцветная жидкость с резким неприятным запахом.

Температура кипения  $115^{\circ}\text{C}$ , температура плавления  $-42,7^{\circ}\text{C}$ . С водой он образует азеотроп, отвечающий составу  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  с температурой кипения  $92-95^{\circ}\text{C}$ .

Пиридин токсичен, его ПДК =  $0,005 \text{ мг/м}^3$ , при работе с ним надо строго соблюдать правила техники безопасности.

Для пиколона ПДК =  $5 \text{ мг/м}^3$ .

### 3.1.3. Строение пиридина

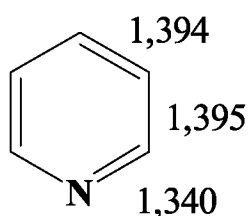
Пиридин структурно сходен с бензолом:

а) это почти правильный плоский шестиугольник; все атомы углерода и азота в нем находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации;

б) энергия делокализации ( $117 \text{ кДж/моль}$  или  $28 \text{ ккал/моль}$ ) тоже близка бензолу ( $154 \text{ кДж/моль}$  или  $36 \text{ ккал/моль}$ );

в) длины связей С–С близки бензольным, длины С–N – промежуточные между С–N одинарной и С=N двойной.

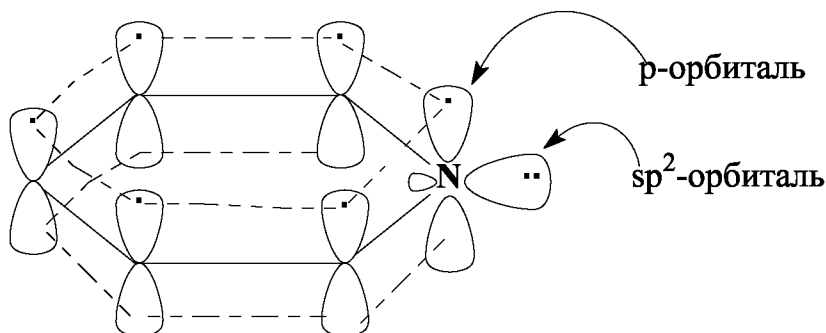
Такие длины связей говорят об эффективной делокализации электронной плотности в пиридиновом кольце:



Стандартные длины связей:

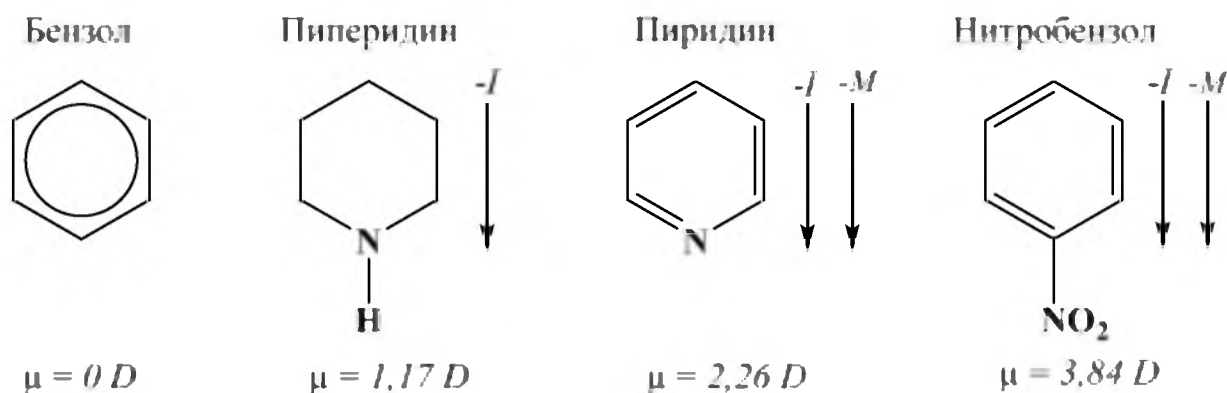
C–C	$1,54 \text{ \AA}$	C–N	$1,47 \text{ \AA}$
C=C	$1,33 \text{ \AA}$	C=N	$1,28 \text{ \AA}$

Как уже отмечалось в разделе 1.2, неподелённая электронная пара азота расположена в плоскости гетероцикла на  $sp^2$ -гибридной орбитали и в сопряжении практически не участвует. В этом главное отличие «пиридинового» атома азота от «пиррольного».



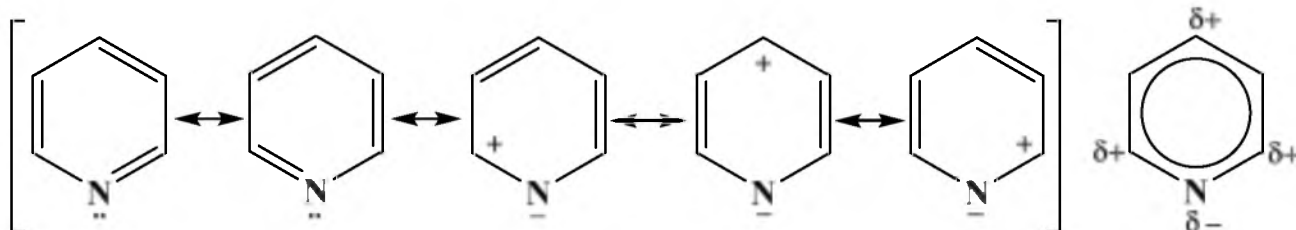
При общей делокализации электронной плотности в пиридиновом кольце всё  $\pi$ -электронное облако имеет тенденцию смещаться к атому азота вслед-

ствие повышенной его электроотрицательности. Поэтому в результате электроакцепторного влияния атома азота молекула пиридина является полярной, и все атомы углерода приобретают некоторый положительный заряд. Причем к пиридиновому азоту стянута и  $\pi$ - и  $\sigma$ -электронная плотность. Следовательно, по электронному строению пиридин напоминает нитробензол, т. е. является электронодефицитной системой.

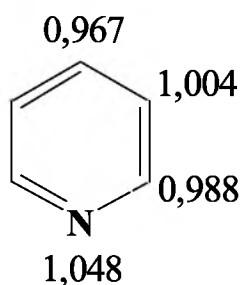


Величина дипольного момента  $\mu$  пиридина значительно больше, чем таковая у пиперидина.

Смещение электронной плотности в пиридиновом кольце неравномерно: наиболее обеднены электронами  $o$ - и  $p$ -положения, т. е.  $\alpha$ - и  $\gamma$ -, что видно из написания пиридина в виде граничных (резонансных) структур:



Относительное распределение электронной плотности в молекуле пиридина подтверждается расчетными данными, характеризующими усредненные величины эффективных зарядов на атомах:



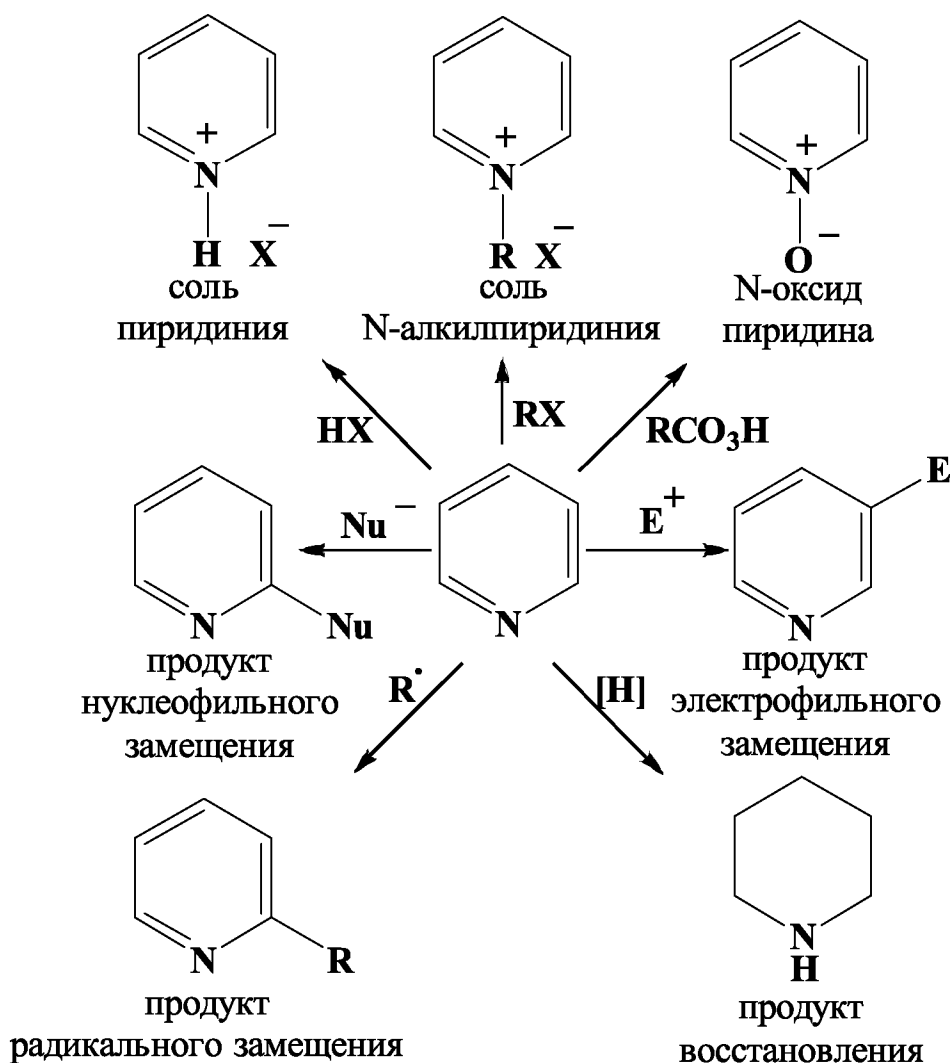
Распределение  $\pi$ -электронной плотности  
в молекуле пиридина  
(расчётные данные по методу MO *ab initio*)

Такое распределение электронной плотности делает пиридин похожим на нитробензол: как и в нитробензоле, наиболее обеднённые электронами  $\alpha$ -,

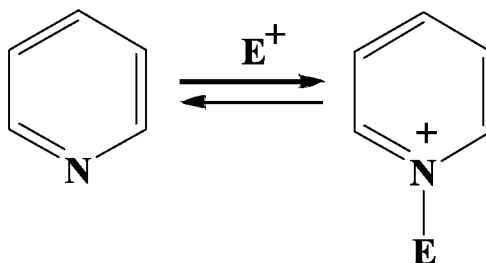
$\gamma$ -положения являются центрами атаки нуклеофильных реагентов; а электрофильные реагенты могут атаковать атомы азота и  $\beta$ -атомы углерода.

### 3.1.4. Химические свойства пиридина

*Общая характеристика реакционной способности пиридина:*

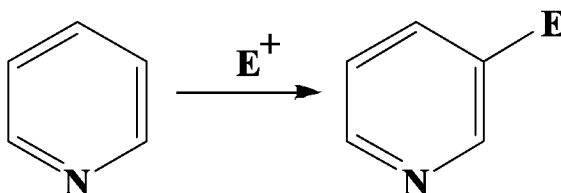


Реакции пиридина с электрофилами можно разделить на два типа:  
– реакции протекают легко и обратимо (по атому азота):



$E^+$  = протон, кислоты Льюиса, некоторые галогеналкилы, галогены:

– реакции протекают трудно и необратимо (по углеродному атому кольца):



Реакции галогенирования, сульфирования, нитрования

### 3.1.4.1. Свойства пиридина как основания и как третичного амина. Реакции электрофильного присоединения по атому азота

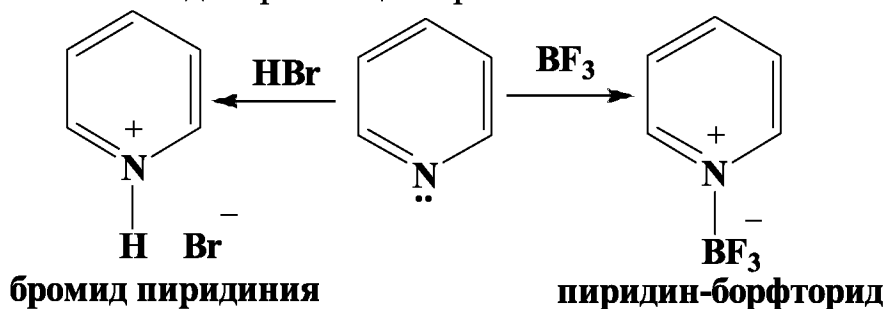
Водный раствор пиридина – щелочной, он окрашивает лакмус в синий цвет; но пиридин – слабое основание, он слабее, чем пиперидин, так как неподеленная электронная пара, находясь на  $sp^2$ -орбитали, сильнее связана с атомным ядром, чем неподеленная электронная пара насыщенного атома азота ( $sp^3$ -гибридизация) пиперидина. Пиридин несколько сильнее как основание, чем анилин, и гораздо сильнее пиррола. В анилине имеется эффективное взаимодействие неподеленной электронной пары с бензольным кольцом. Сравнительная основность ряда азотсодержащих органических соединений приведена в таблице 1.

Таблица 1

Основность азотсодержащих гетероциклов

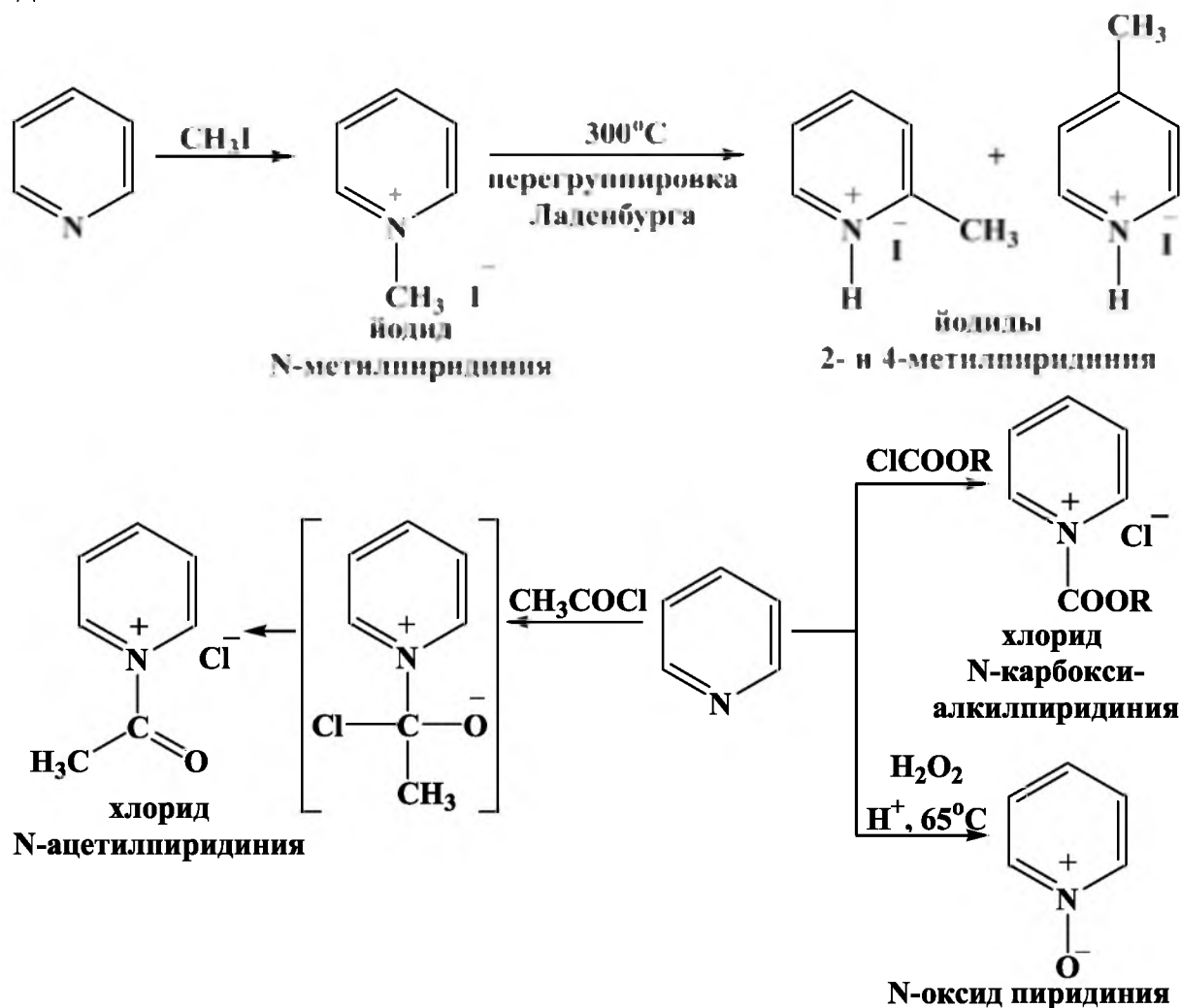
Название	Пиперидин	Пиридин	Анилин	Пиррол
Формула основания				
$pK_{BH^+}$	11,27	5,17	4,63	–3,8

Являясь сравнительно слабым основанием, пиридин образует соли с сильными кислотами и донорно-акцепторные комплексы с кислотами Льюиса:



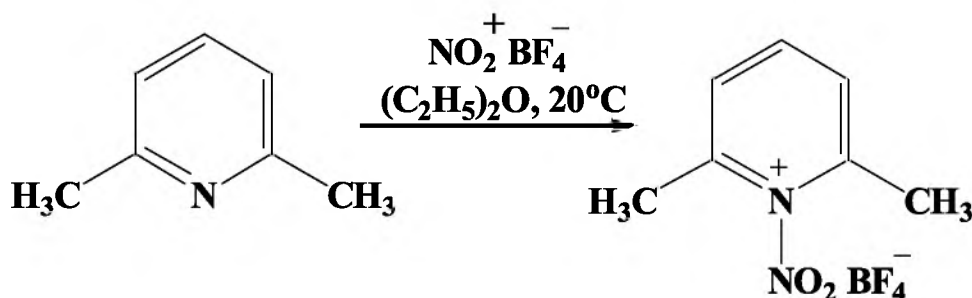
Благодаря наличию неподеленной пары электронов, локализованной на  $sp^2$ -гибридной орбитали атома азота и лежащей в плоскости кольца, пиридин проявляет свойства третичного амина. Следовательно, для него возможны не только протонирование и взаимодействие с кислотами Льюиса, но и алкилиро-

вание, ацилирование по атому азота, а также ряд других реакций, в том числе и комплексообразование. Все перечисленные реакции идут без нарушения ароматической системы. В этих реакциях образуется пиридиновый катион, и атом азота приобретает положительный заряд. Данные реакции приводят к солям пиридиния.

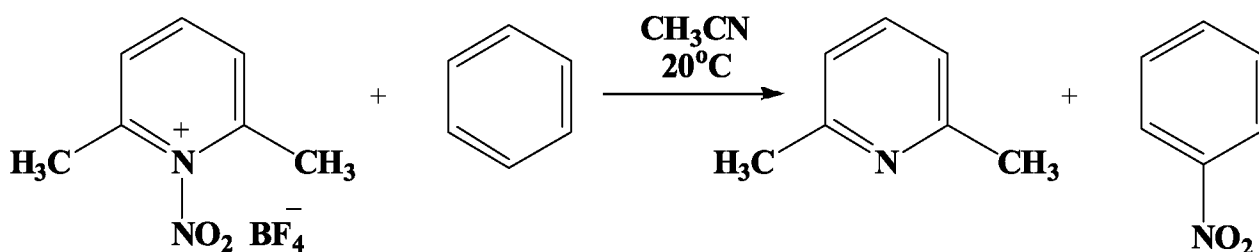


Аналогично другим третичным аминам пиридины легко реагируют с надкислотами или с перекисью водорода с образованием соответствующих N-оксидов.

Наряду с названными реакциями по атому азота пиридин также легко нитруется, сульфuriруется, галогенируется. Так, нитрование по атому азота протекает легко при взаимодействии пиридина и его производных с тетрафторборатом нитрония (протонные нитрующие агенты, например  $\text{HNO}_3$ , приводят к образованию продуктов N-протонирования):

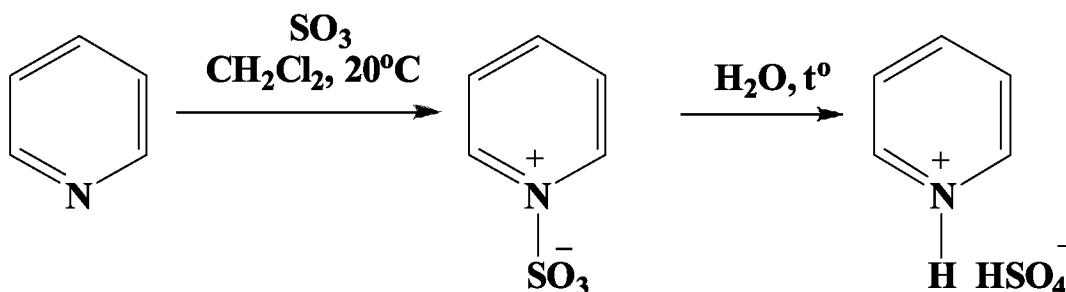


Тетрафторборат 1-нитро-2,6-диметилпиридиния используется как эффективный мягкий некислотный нитрующий агент:



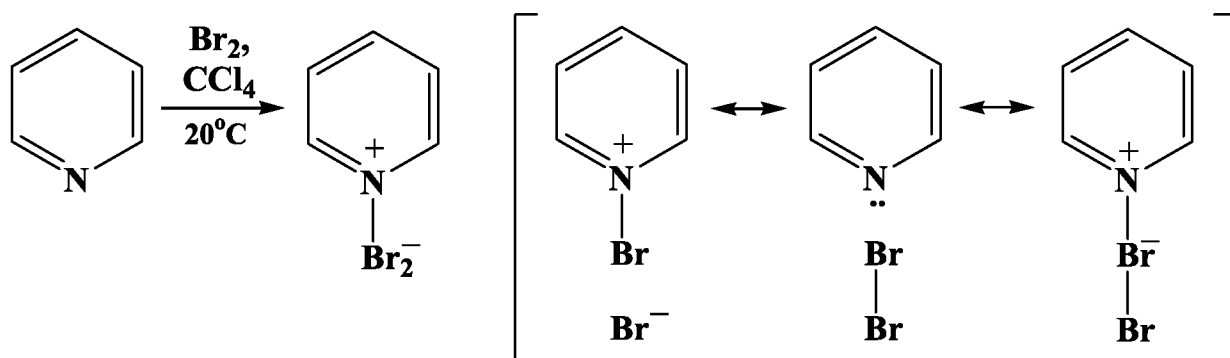
Чаще всего он применяется для нитрования ацидофобных структур.

Реакция пиридина с триоксидом серы приводит к образованию коммерчески доступного кристаллического цвиттер-ионного пиридиний-1-сульфоната или комплекса пиридинсульфотриоксида; он используется в качестве мягкого некислотного сульфирующего агента. Это соединение гидролизуется горячей водой:



Подобно построенный комплекс с гидридом бора ( $\text{BH}_3$ ) является мягким восстановителем.

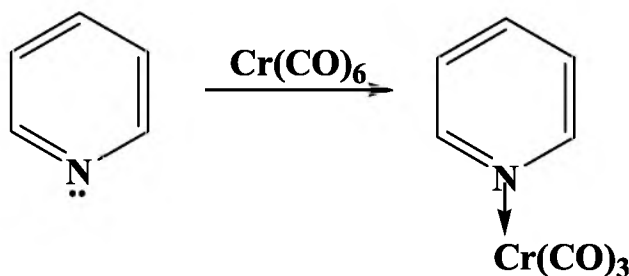
Пиридины легко реагируют с галогенами с образованием кристаллических соединений, не подвергающихся значительной диссоциации при растворении в четыреххлористом углероде. Структурно комплексы пиридина с галогенами представляют собой резонансные гибриды.



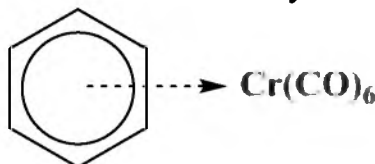
### *Комплексные соединения пиридина*

Пиридины способны образовывать комплексные соединения с неорганическими и органическими веществами. В присутствии карбониллов металлов

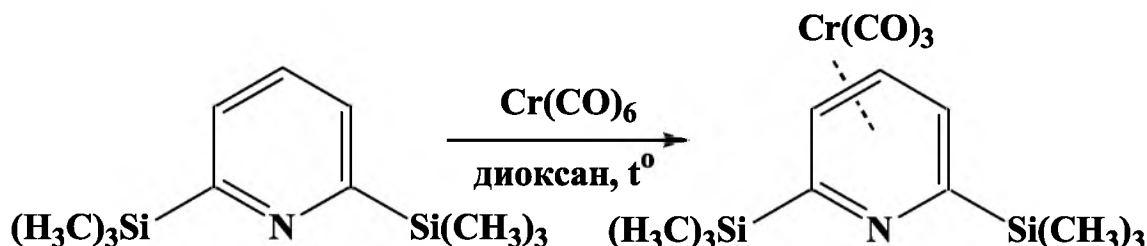
пиридины обычно образуют комплексы с участием неподелённой пары электронов атома азота:



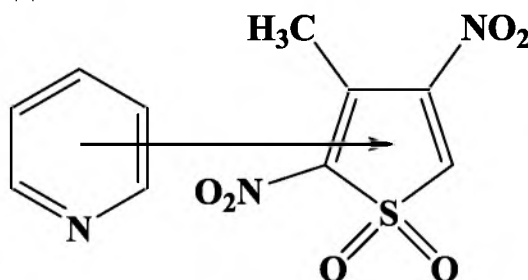
Как правило, для простых производных пиридина не наблюдается образования  $\pi$ -комплексов, аналогичных комплексу бензол-гексакарбонил хрома:



Однако в том случае, когда неподелённая электронная пара азота стерически экранирована, образование таких комплексов становится возможным:



В качестве примера подобного комплексного соединения пиридина можно привести его органический комплекс (с переносом заряда) с высокоэлектрофильной диеновой системой нитротиофендиоксида – с 3-метил-2,4-динитротиофен-1,1-диоксидом:



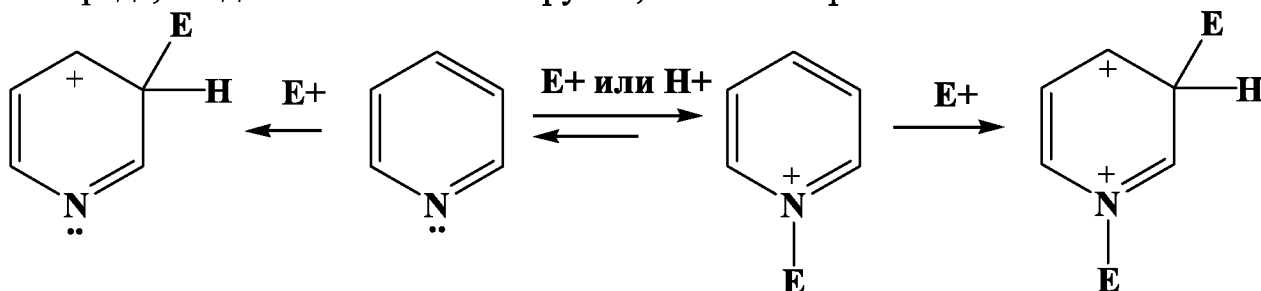
Итак, большинство приведенных примеров иллюстрируют склонность пиридина к реакциям с электрофильными реагентами по атому азота гетероцикла; эти реакции протекают легко и, как правило, не затрагивают  $\pi$ -электронный секстет ароматической системы пиридина.

#### 3.1.4.2. Реакции электрофильного замещения пиридина по атому углерода

Электрофильное замещение пиридина по атому углерода затруднено и протекает более сложно по сравнению с бензолом. Затруднение связано не

только с дезактивацией кольца гетероатомом вследствие его большей электроотрицательности, но и с тем, что протекающее в присутствии протонных кислот или кислот Льюиса электрофильное присоединение приводит к появлению положительного заряда на атоме азота, т. е. к образованию иона пиридиния, в котором кольцо ещё больше дезактивировано к электрофильной атаке.

Поэтому для электрофильных реакций нужны значительно более жёсткие условия, чем для нитробензола. В нейтральной среде способность к электрофильному замещению по сравнению с бензолом уменьшается в  $10^6$  раз, а в кислой среде, когда появляется  $^+NH$ -группа, в  $10^{12}$ – $10^{18}$  раз.

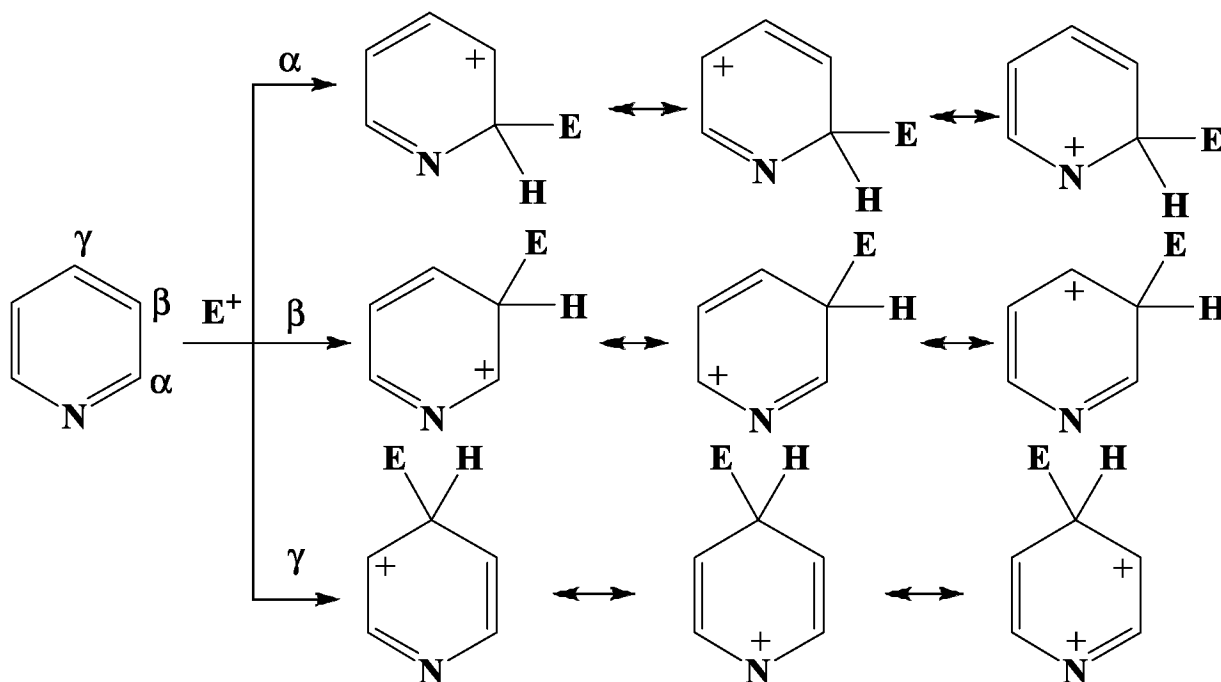


Низкая скорость реакции из-за:

- а) низкой концентрации нейтрального пиридина;
- б) низкой реакционной способности пиридина

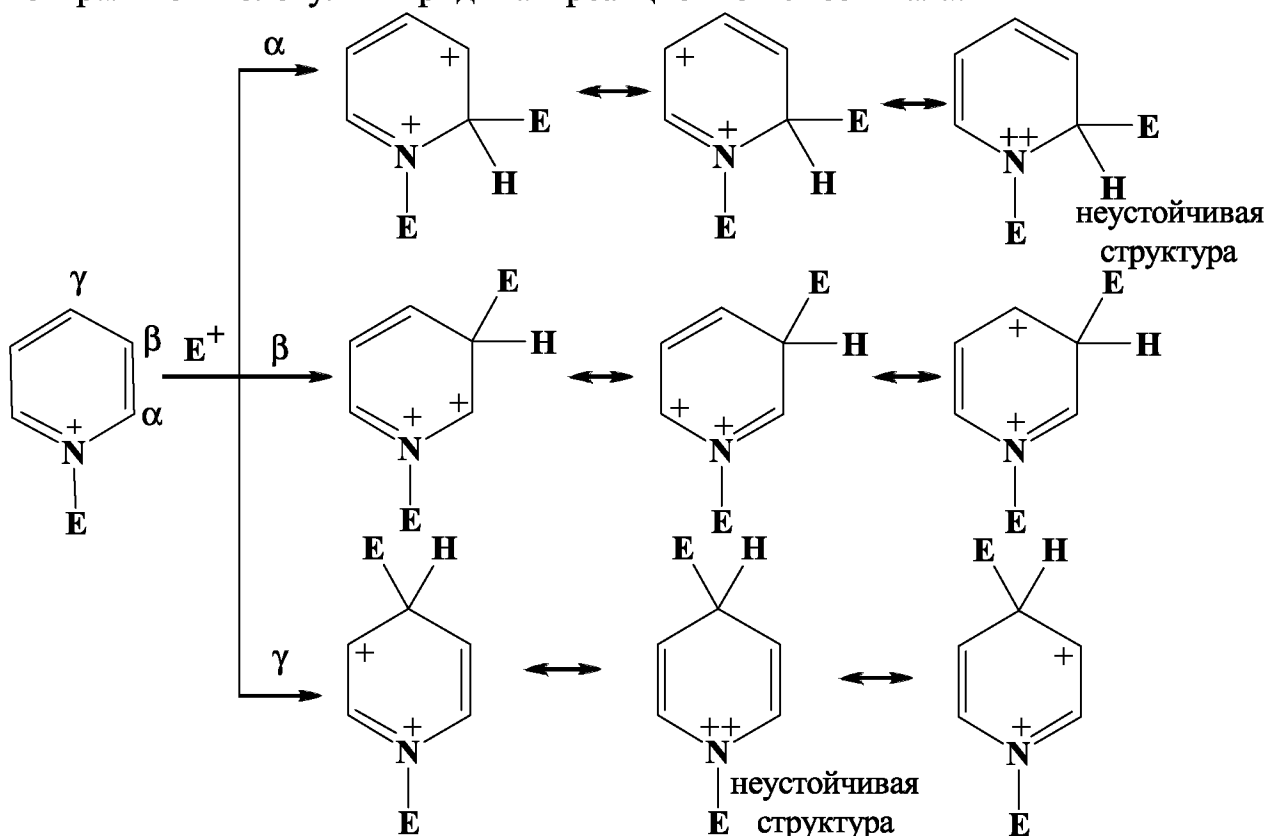
Очень низкая скорость реакции из-за большой энергии образования дважды положительно заряженного интермедиата (крайне неустойчив)

Все атомы углерода пиридинового цикла обеднены электронами, особенно атомы углерода, находящиеся в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях. Наименее дезактивировано  $\beta$ -положение, так как среди резонансных форм катиона, образующегося при присоединении электрофила по этому положению, отсутствует резонансная форма с положительно заряженным атомом азота, которая наиболее нестабильна:



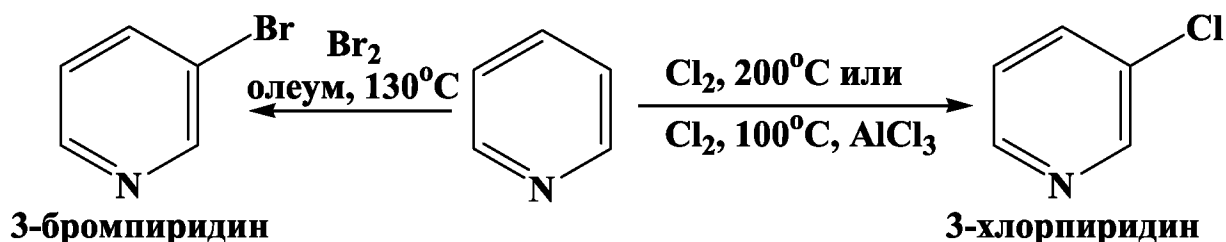
Такая ситуация имеет аналогию с вариантом, возникающим при рассмотрении электрофильного замещения в нитробензоле и при объяснении наблюдаемого в нём замещения по *мета*-положению.

Кроме того, в реакционной среде, содержащей электрофильные частицы, пиридин немедленно превращается в пиридиновый катион в результате присоединения электрофила (протона или кислоты Льюиса) по атому азота. Таким образом, электрофильная частица вынуждена с большей вероятностью атаковать положительно заряженный катион пиридиния, поскольку концентрация нейтральной молекулы пиридина в реакционной смеси мала:

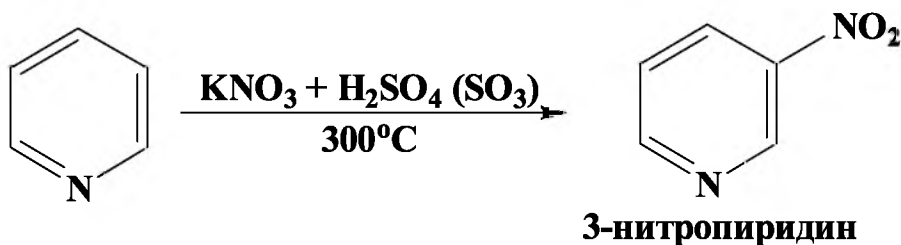


При атаке в  $\beta$ -положение образующийся  $\sigma$ -комплекс не содержит граничных структур с дополнительным положительным зарядом на атоме азоте, т. е. структур, вносящих наибольшую нестабильность. Поэтому наиболее вероятной является атака электрофила по  $\beta$ -положению гетероцикла.

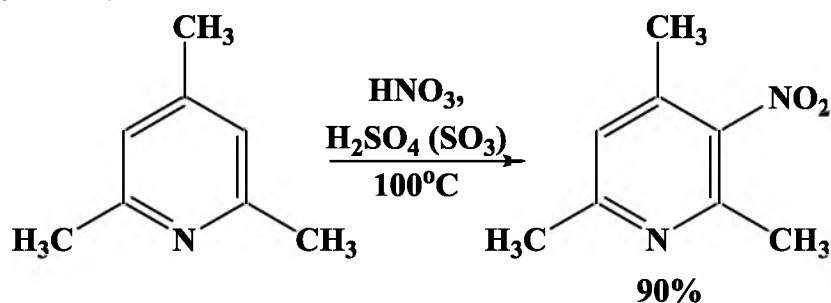
Электрофильное замещение по атому углерода (в отличие от электрофильного присоединения по атому азота) идет в значительно более жестких условиях, в частности при более высоких температурах и часто с низкими выходами. Так, *галогенирование* в  $\beta$ -положение (например, *хлорирование*) идёт при температурах около 200°C.



*Нитрование* проходит также в жёстких условиях с выходом всего 6%; введение второй нитрогруппы не удалось осуществить:

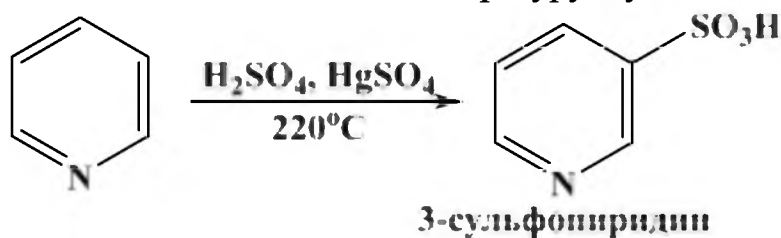


Введение метильных групп в пиридиновое кольцо несколько облегчает процесс нитрования:

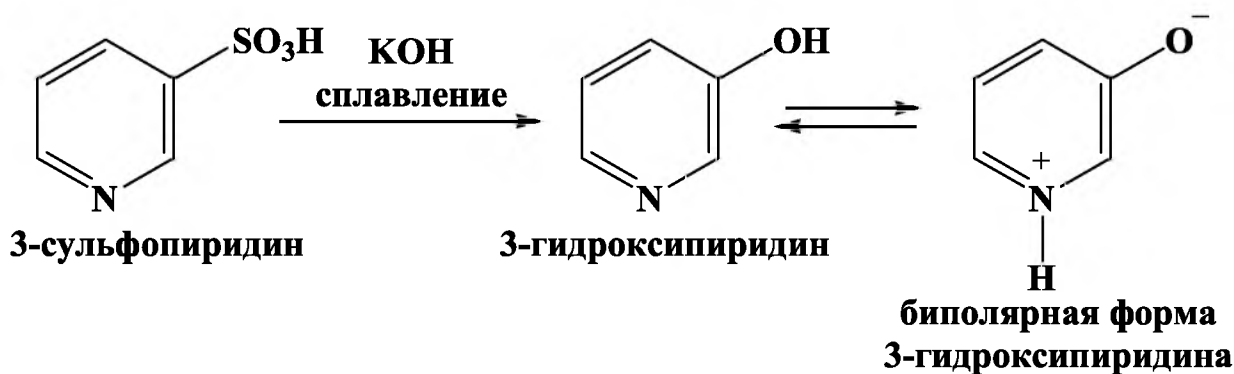


Аналогичный эффект оказывает стерическое ингибирование (наличие объёмных заместителей в 2,5-положениях) присоединения по атому азота (см. далее).

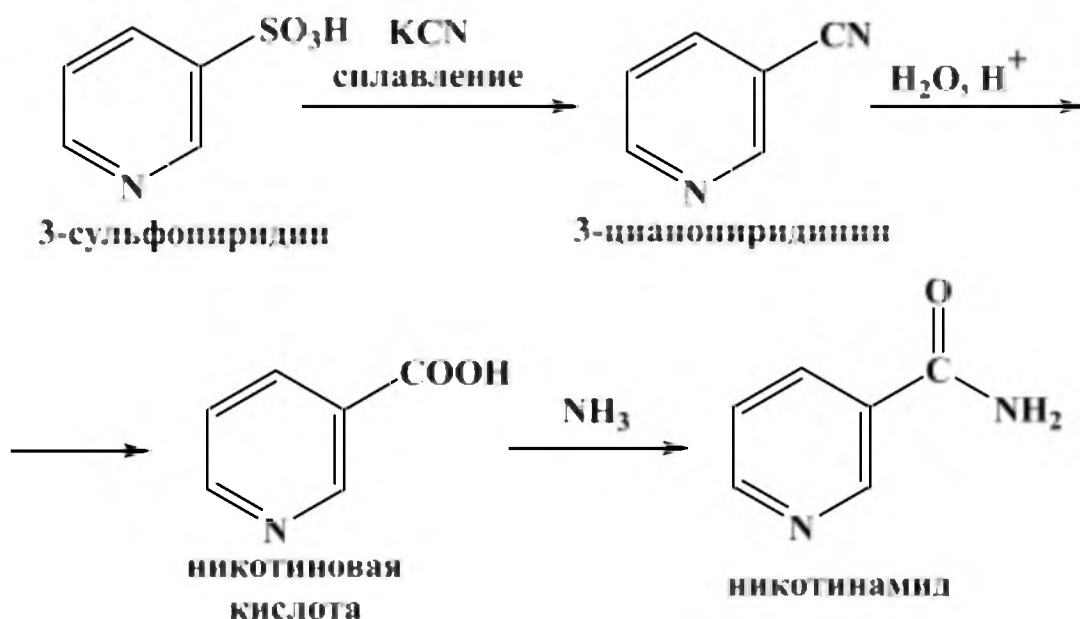
*Сульфирование* пиридина олеумом даже при температуре 300°C приводит к пиридин-3-сульфонокислоте с низким выходом; применение катализатора ( $\text{HgSO}_4$ ) позволяет несколько понизить температуру и увеличить выход до 70%.



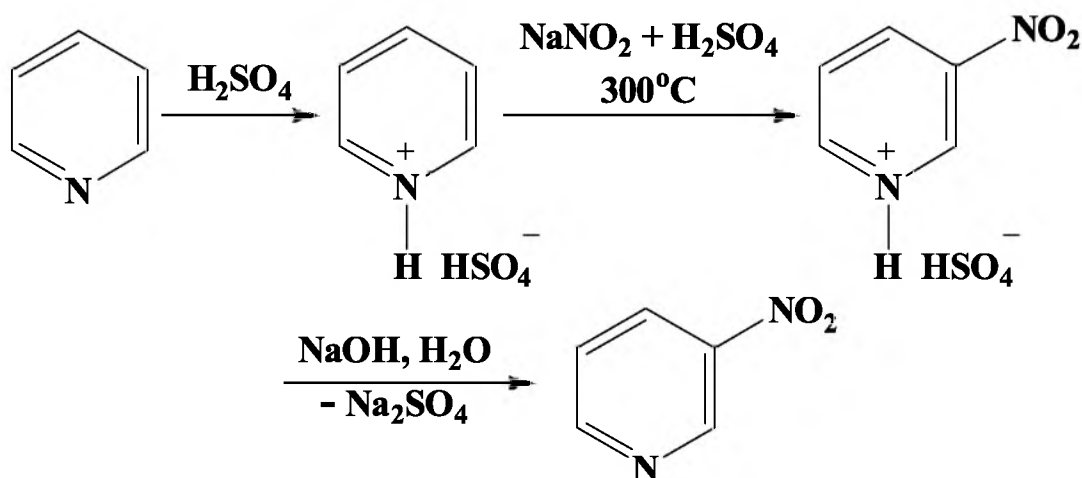
Подобно бензолсульфонокислоте пиридин-3-сульфонокислоту сплавлением можно перевести в 3-гидроксипиридин



или в 3-цианопиридин, который является предшественником амида никотиновой кислоты (*витамин PP*):



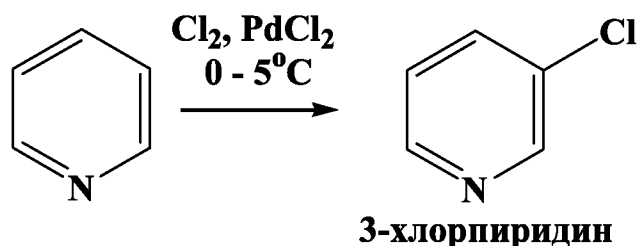
Как уже указывалось, в реакциях нитрования и сульфирования электрофильной атаке подвергается протонированная форма; нейтральный продукт реакции выделяется при подщелачивании:



Реакции алкилирования и ацилирования по Фриделю – Крафтсу, т. е. с атакой по атому углерода кольца, для пиридинов не характерны, в этих случаях наблюдается лишь взаимодействие катализатора Льюиса с пиридиновым атомом азота (см. выше).

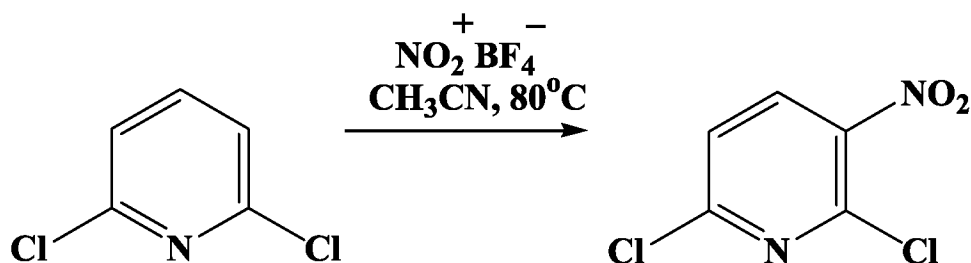
### **Факторы, способствующие повышению эффективности реакций С-электрофильного замещения**

*Наличие специального катализатора.* Это относится к галогенированию и к сульфированию. С-Галогенирование (хлорирование, бромирование) наиболее эффективно идет в присутствии хлорида палладия:

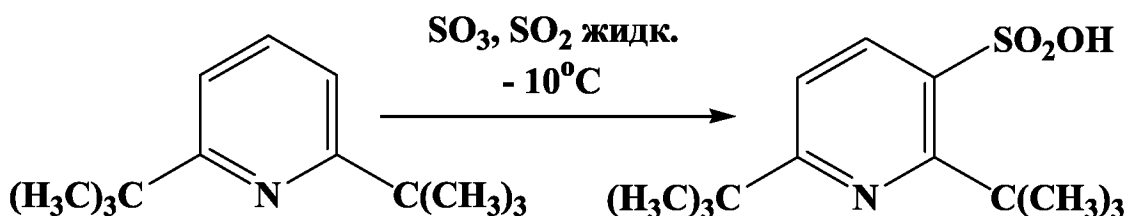


*Стерическое ингибирование N-электрофильного присоединения*

C-Нитрование идет успешно при стерическом ингибировании реакции нитрования по атому азота и использовании тетрафторбората нитрония  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  как нитрующего агента. Например, в случае 2,6-дихлорпиридина нитрование протекает при значительно более низкой температуре и с большим выходом (77%):



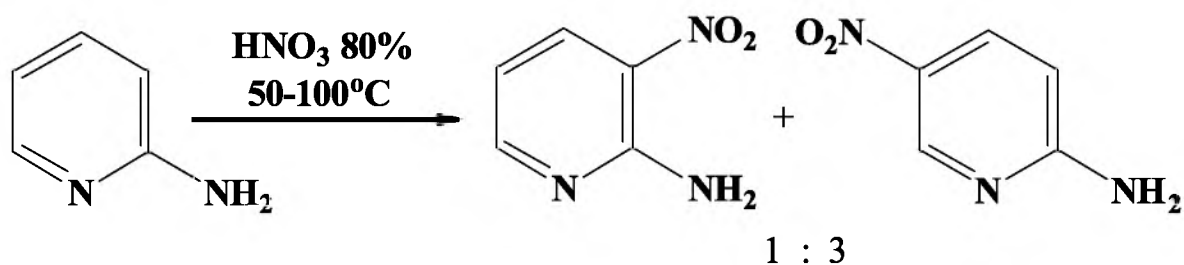
C-Сульфирование идет успешно тоже при стерическом ингибировании взаимодействия по атому азота. Например, объёмные и электронодонорные заместители 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина эффективно препятствуют присоединению триоксида серы по атому азота пиридина, и сульфирование протекает как «нормальное» электрофильное замещение, причем скорость реакции равна в этом случае скорости сульфирования нитробензола.



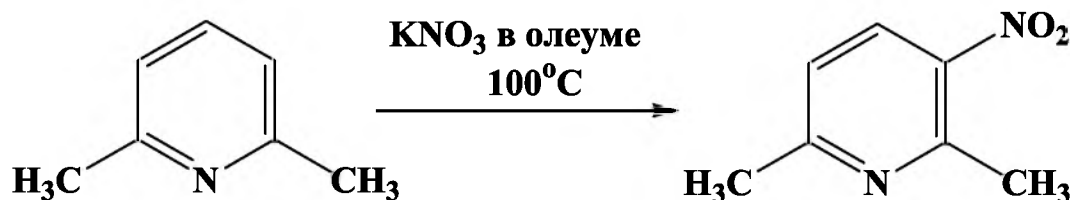
Максимально достижимая конверсия этого процесса 50%, что связано с генерированием протона в ходе реакции и его  $-\text{NH}^+$ -связывания с молекулой пиридина, поскольку для протона эти стерические затруднения препятствием не являются.

*Наличие в пиридиновом гетероцикле электронодонорных заместителей*

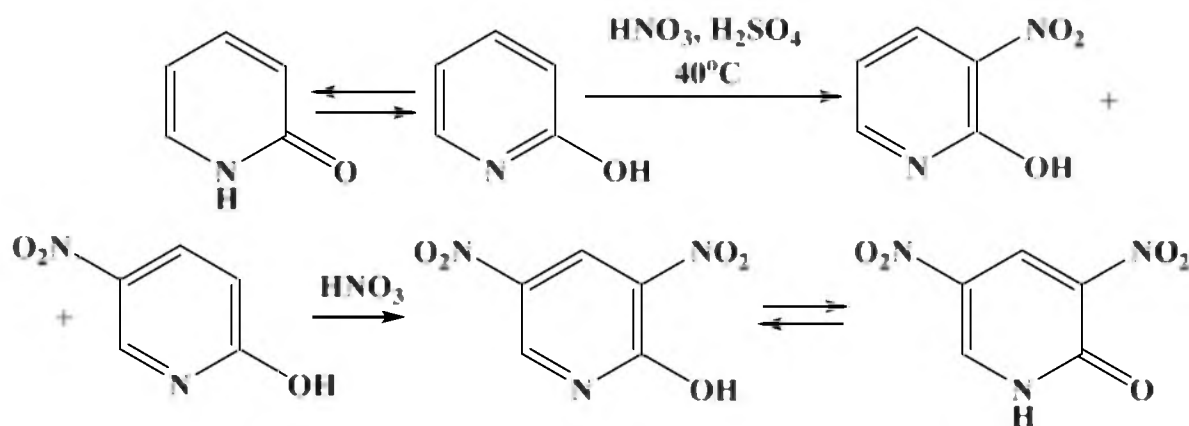
При введении в пиридин электронодонорных заместителей электрофильное замещение идет в значительно более мягких условиях. Например,  $\text{H}_2\text{N}$ -группа в положении 2 или 4 существенно увеличивает активность пиридина и направляет электрофильный реагент в  $\beta$ -положение:



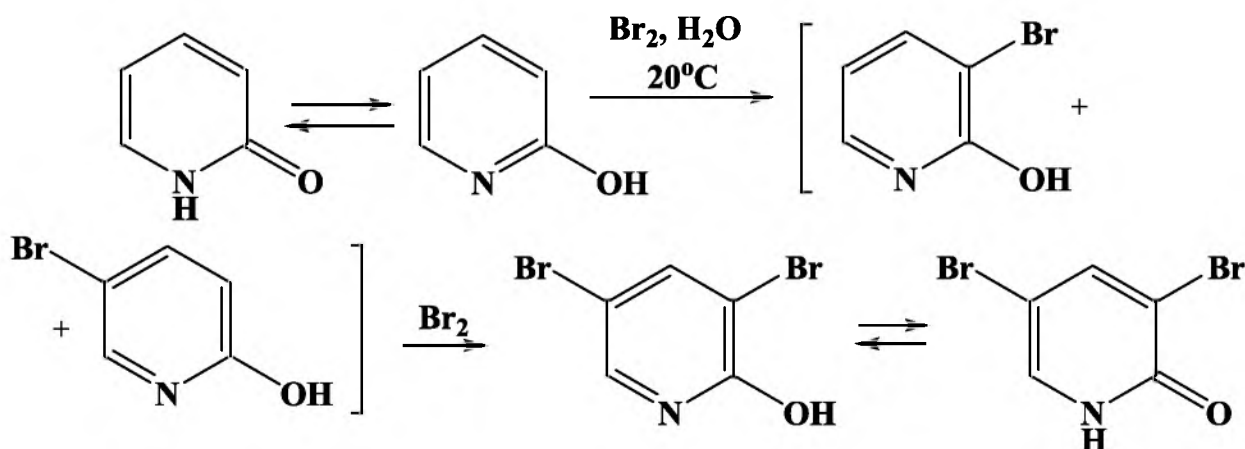
Можно привести и другие примеры реакций  $S_E$  для пиридинов, содержащих электронодонорные заместители, например нитрование 2,6-диметилпиридина:



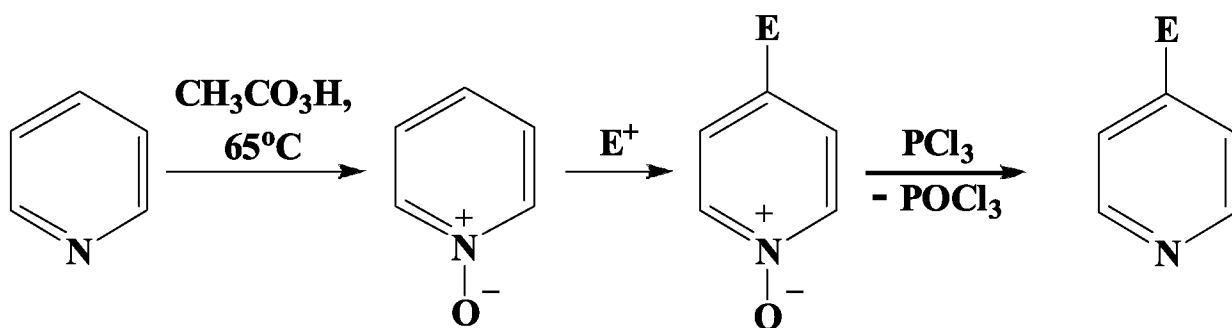
В случае 2-гидроксипиридина (пиридона-2) нитрование приводит к 3- или 5-нитропроизводным, а в более жёстких условиях – к 3,5-динитропроизводным:



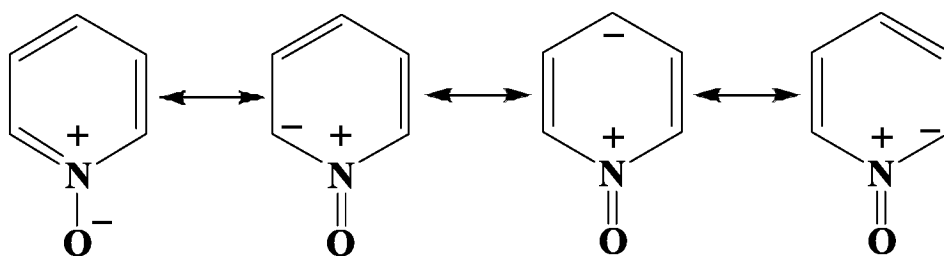
Ещё легче протекает его бромирование:



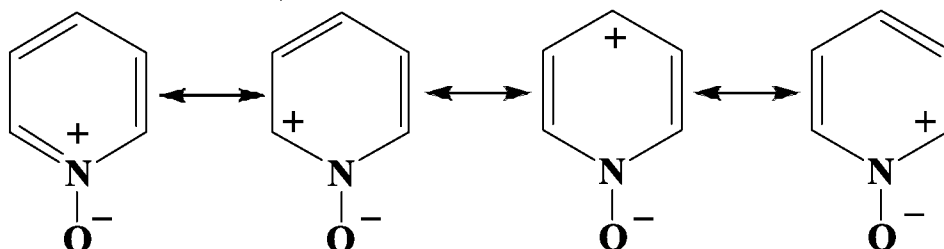
Использование вместо пиридина N-оксида пиридина. В отличие от пиридина его N-оксид (получаемый при действии на пиридин надкислот) более склонен к реакциям C-электрофильного замещения.



Предположительно, это связано с мезомерным электронодонорным влиянием атома кислорода N-оксидного фрагмента (аналогично активирующему действию кислорода в фенолятах). Существенный вклад в структуру N-оксида пиридина вносят канонические формы, в которых кислород нейтрален, а α- и γ-С-атомы пиридинового кольца несут отрицательные заряды:

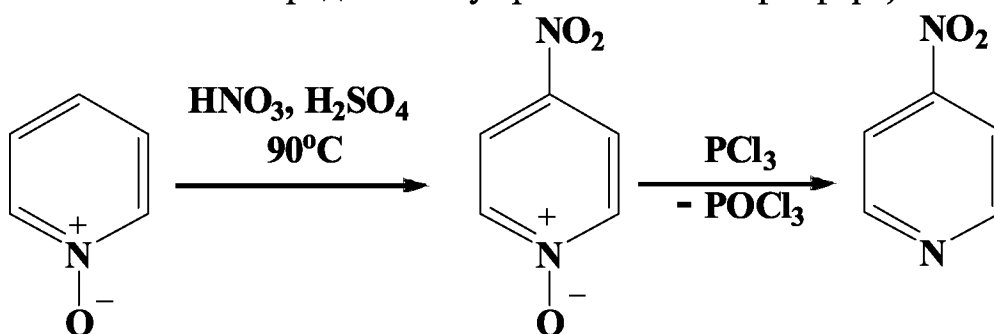


Реакционная способность N-оксида пиридина интересна ещё и тем, что в набор канонических форм входят и формы с положительным зарядом на 2- и 4-углеродных атомах кольца:



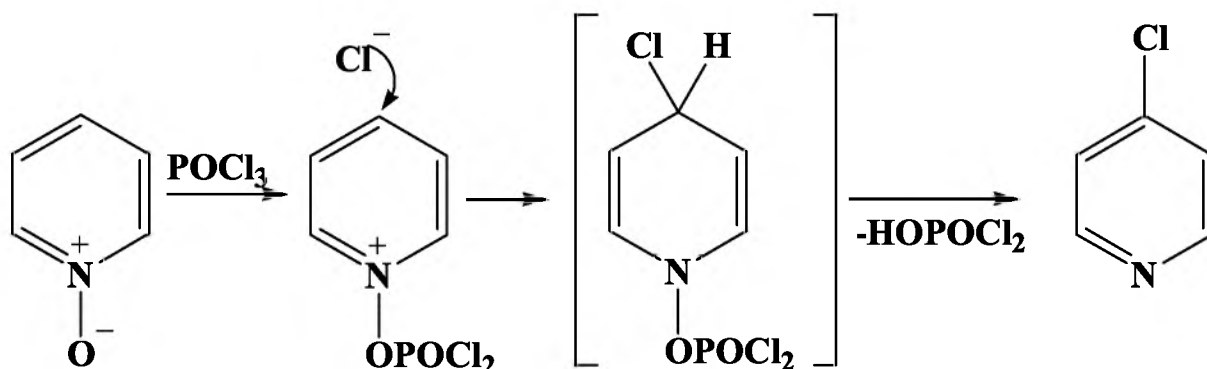
Следовательно, N-оксидная группа в N-оксидах пиридина в зависимости от условий облегчает протекание реакций как электрофильного замещения, так и нуклеофильного замещения по α- и γ-положениям.

Примером электрофильного замещения может служить действие на N-оксид пиридина нитрующей смеси при 90°C, что приводит к N-оксиду 4-нитропиридина с выходом 85–90%. В этом случае электрофильному замещению подвергается непротонированный пиридин. На последней стадии проводится дезоксигенирование путем действия трёххлористого фосфора (в результате переноса атома кислорода к атому трёхвалентного фосфора):



Этот процесс представляет собой удобный путь получения 4-нитропиридина.

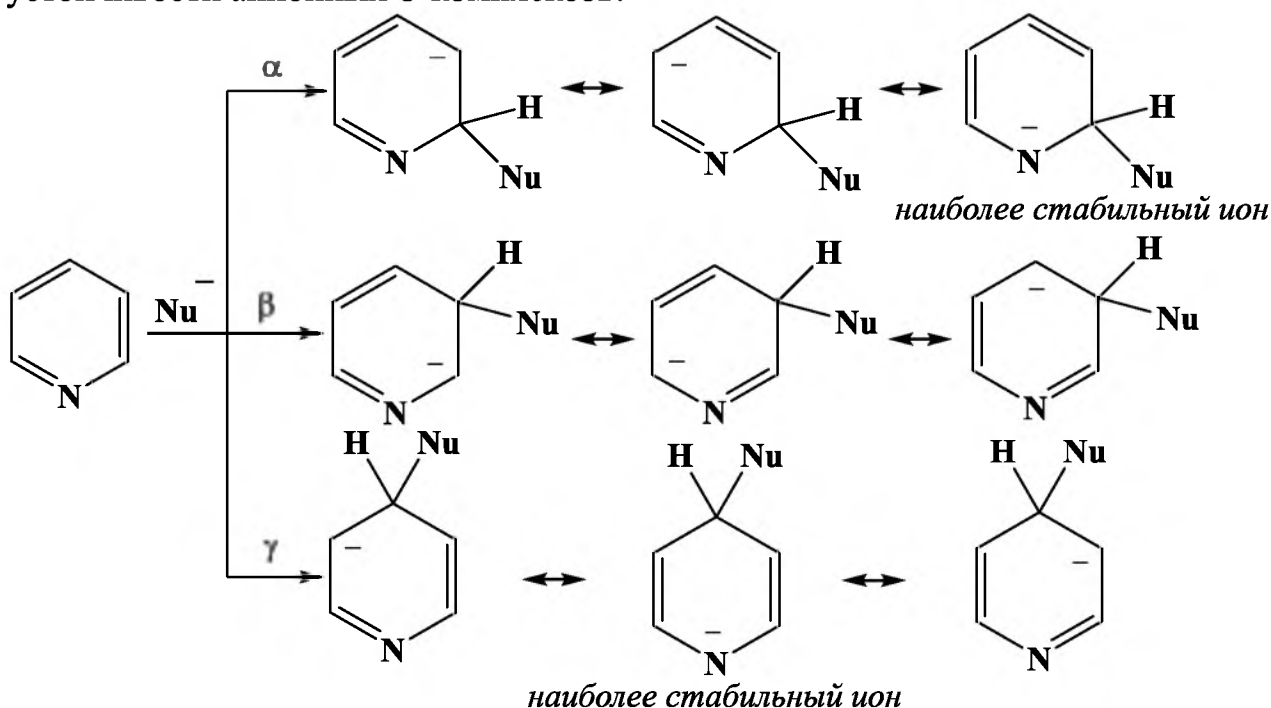
Нуклеофильное замещение водорода на анион хлора происходит при действии хлорокси фосфора на N-оксид:



Таким образом, N-оксид можно рассматривать как активированную форму пиридина.

### 3.1.4.3. Реакции нуклеофильного замещения

Поскольку пиридиновое кольцо является  $\pi$ -электронодефицитным, то для него наиболее характерны реакции нуклеофильного замещения. Учитывая тот факт, что электронный пробел наибольший в положениях  $\alpha$  и  $\gamma$ , следует прогнозировать нуклеофильную атаку именно по этим атомам углерода. Это предсказание подтверждается и при рассмотрении реакции с позиции устойчивости анионных  $\sigma$ -комплексов:



Действительно, комплексы, образующиеся при присоединении нуклеофила, наиболее стабилизированы, если электроноакцепторный гетероатом азота принимает участие в делокализации отрицательного заряда наряду с атомами

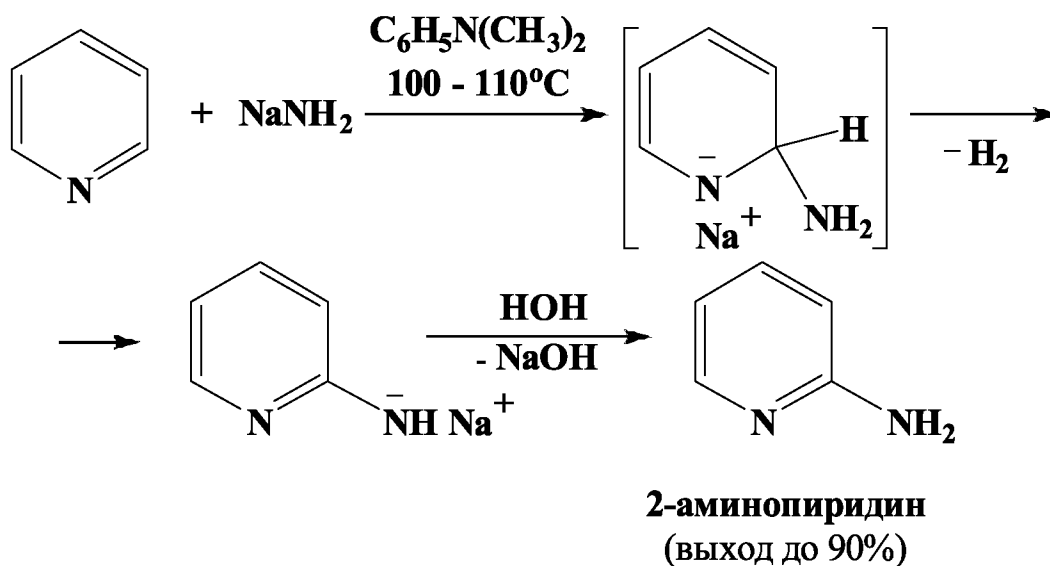
углерода кольца. Наиболее стабильный анионный  $\sigma$ -комплекс образуется при атаке нуклеофила по положению 2 или 4.  $\sigma$ -Комплекс, получающийся при атаке в  $\beta$ -положение, наименее устойчив, так как среди его граничных структур отсутствует структура с отрицательным зарядом на атоме азота, которая вносит наибольший вклад в стабилизацию  $\sigma$ -комплекса. Нуклеофильная атака должна завершиться отщеплением гидрид-иона.

Приведенный механизм замещения  $S_NAr$  принято называть присоединение-отщепление (Ad-E).

### *Нуклеофильное замещение атома водорода*

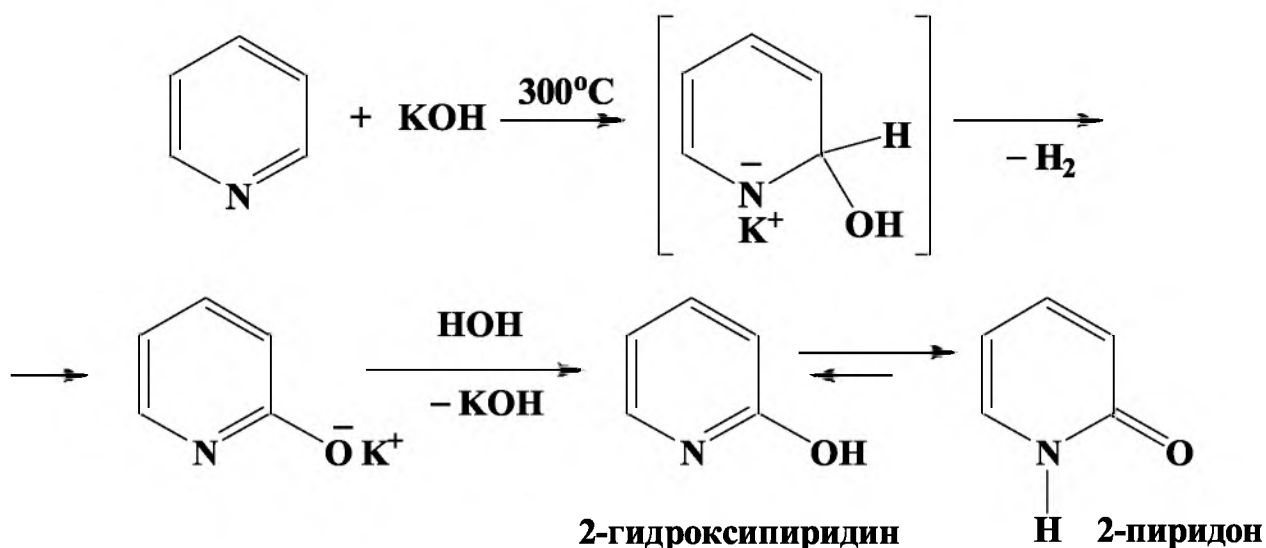
Этот тип реакций не имеет аналогий в химии незамещенного бензола. В ряду пиридина наиболее изучены аминирование по Чичибабину и гидроксирование.

*Аминирование* обычно проходит по  $\alpha$ -положению. Реакцию проводят при нагревании пиридина с измельчённым амидом натрия в растворителе, чаще всего в среде N,N-диметиланилина при 100–110°C. Последующий гидролиз натриевой соли приводит к выделению аминопиридина:



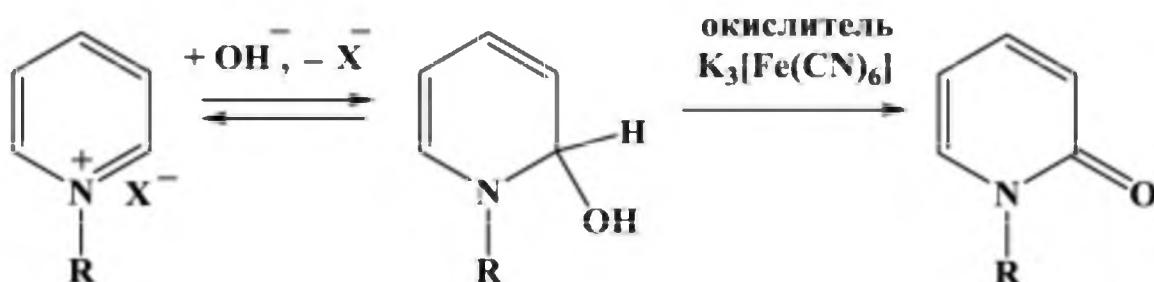
Преимущественное образование 2-, а не 4-аминопиридина связано с наибольшей электрофильностью атома углерода в положении 2; присоединению по связи  $\text{N}=\text{C}$  также благоприятствует координация катиона натрия по атому азота. Лишь в том случае, когда 2- и 6-положения заняты, аминогруппа вступает в положение 4, но выход соответствующего 4-аминопиридина крайне низок.

*Гидроксирование.* Гидроксид-ион гораздо более слабый нуклеофил, чем амид-ион, поэтому он атакует пиридин лишь при очень высокой температуре и приводит к образованию 2-пиридона с низким выходом. Наблюдается таутомерное превращение 2-гидроксипиридина в кето-форму (перенос протона между кольцевым азотом и кислородом гидроксильной группы); равновесие смещено в сторону кето-формы (амидной структуры):



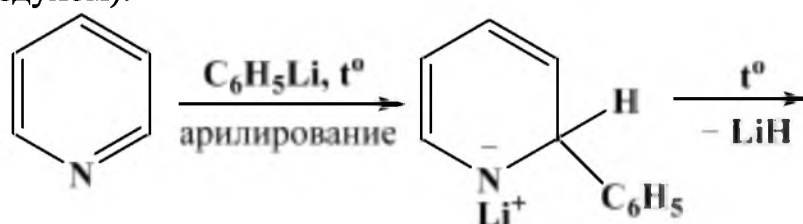
Эта реакция аналогична взаимодействию нитробензола с концентрированным раствором щёлочи – она приводит к образованию *o*-нитрофенола. Аналогичная реакция с хинолином и изохинолином протекает легче (при  $200^\circ\text{C}$ ) и имеет практическое значение (см. п. 3.2.4.3).

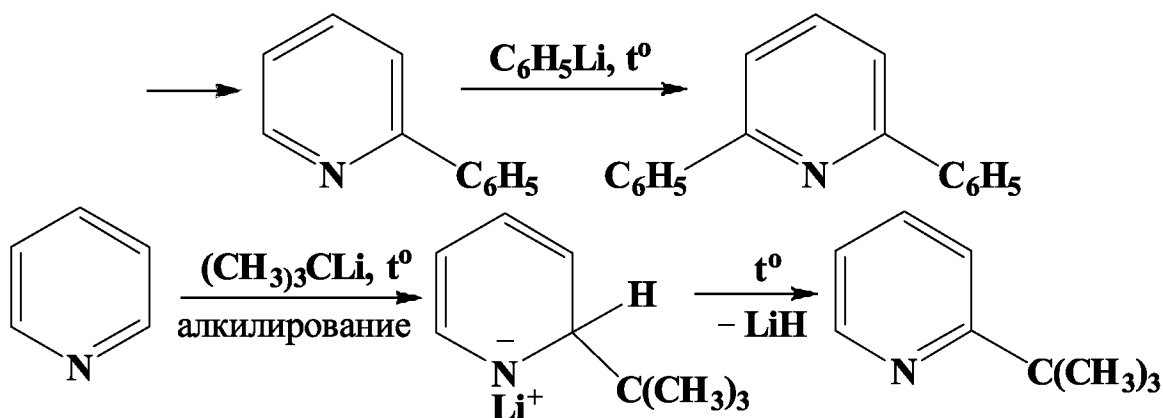
Вместо пиридина иногда в реакциях с нуклеофилами используют более активные соли N-алкилпиридиния (в этом случае не требуется нагрев).



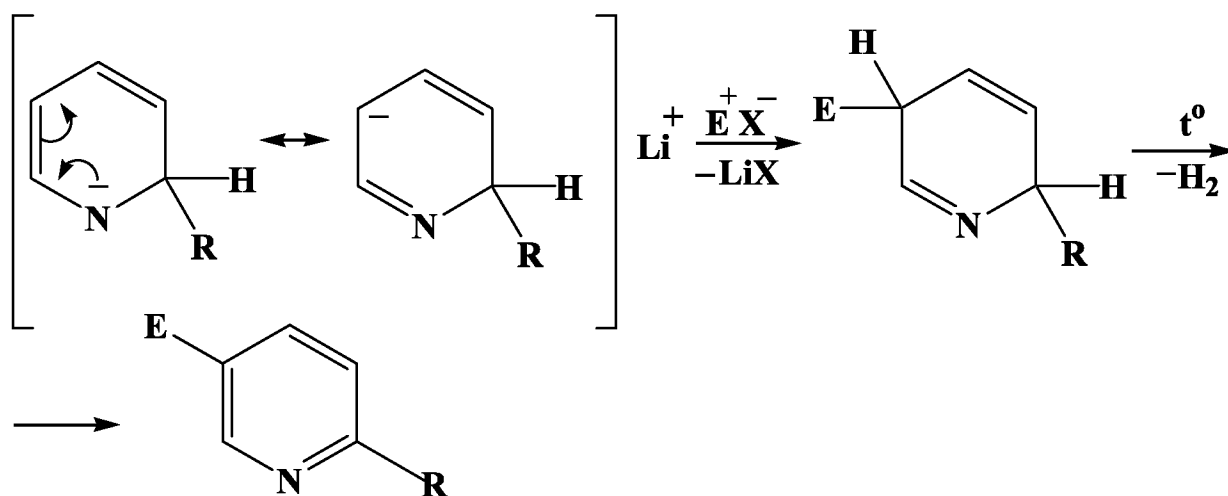
В водных растворах в присутствии оснований устанавливается равновесие между солью пиридиния и ковалентным гидроксиаддуктом. Это «псевдооснование» может быть окислено феррицианидом калия до N-замещенных 2-пиридонов.

**Алкилирование и арилирование.** При действии литийорганических соединений идет замена водорода на арильную или алкильную группу по положениям 2 и 6, реакции протекают в две стадии: первоначально происходит присоединение литийорганических реагентов с последующим превращением в ароматические пиридиновые структуры в результате потери гидрода лития или окисления (воздухом):





Промежуточно образующиеся  $\sigma$ -аддукты – N-литиевые соли – были охарактеризованы спектрально, некоторые выделены. Они могут быть использованы для введения электрофилов в положение 5 пиридинового цикла:



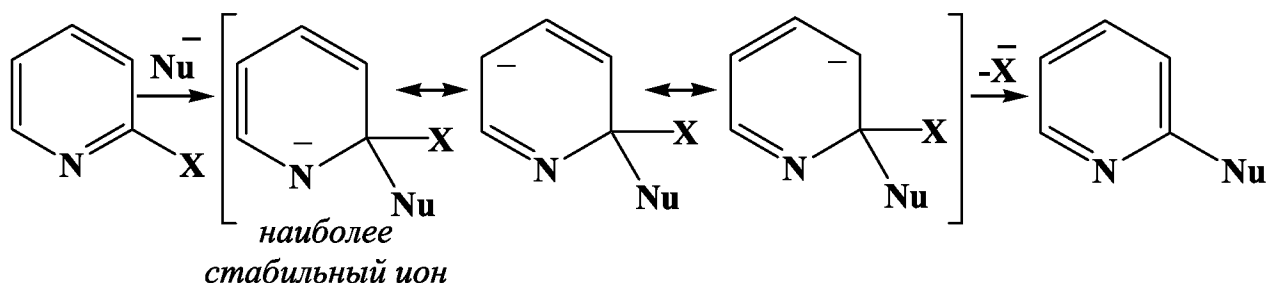
Таким образом, комбинация нуклеофильного и электрофильного замещения позволяет получить 2,5-дизамещенные пиридина в результате одnoreакторного («one pot») синтеза.

### ***Нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп***

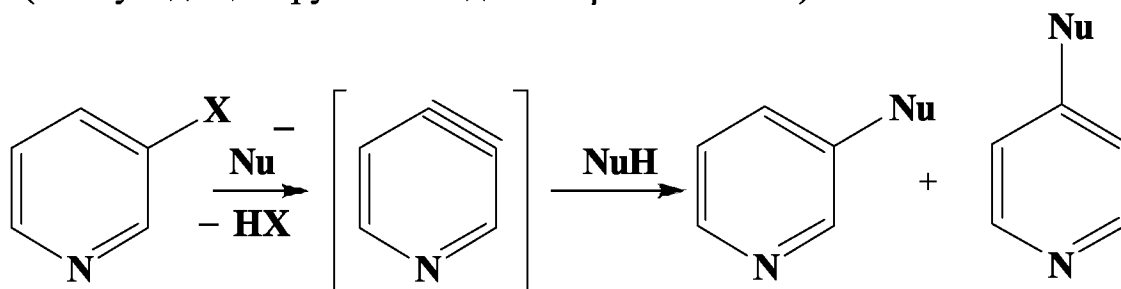
Атомы галогенов, нитро-, сульфонильные и другие группы ( $\text{Hal}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{NO}_2$ ) в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях (но не в  $\beta$ -положении) пиридинового цикла относительно легко замещаются широким рядом нуклеофилов.

В настоящее время рассматриваются два варианта механизмов при нуклеофильном замещении:

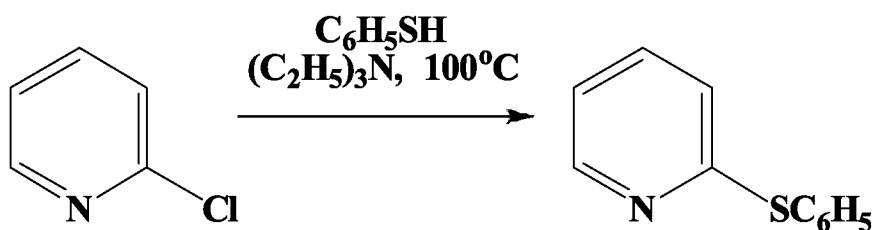
– механизм (Ad-E) – присоединение-отщепление (если уходящая группа находится в  $\alpha$ - или в  $\gamma$ -положении):



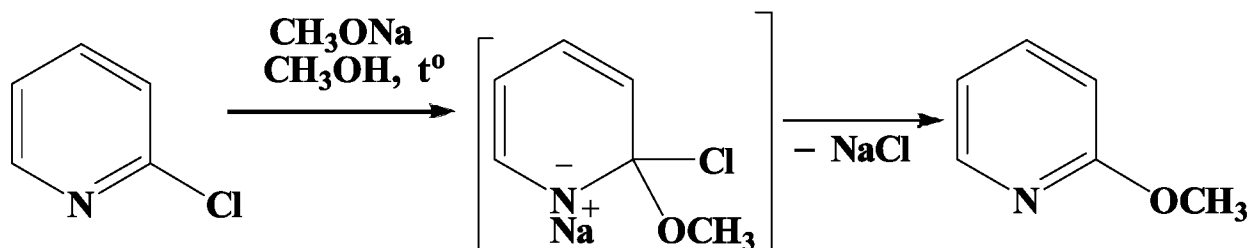
– механизм (E-Ad) отщепление-присоединение, или гетаринный механизм (если уходящая группа находится в  $\beta$ -положении):



В частности, примером первого варианта является замещение галогена в  $\alpha$ -хлорпирidine на S-нуклеофил (выход 93%):

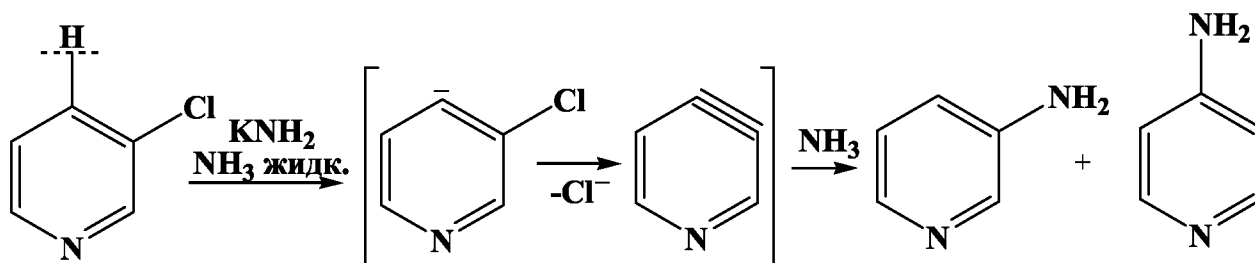


или O-нуклеофил (выход 95%):

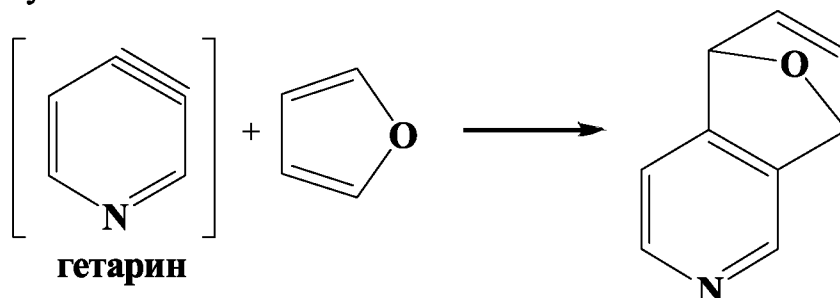


Замещение происходит с хорошим выходом при нагревании.

Второй вариант нуклеофильного замещения (E-Ad) реализуется, когда уходящая группа занимает «неактивированное»  $\beta$ -положение (как, например, в 3-галогенпиридинах), а нуклеофил обладает высокой основностью (например, амид калия в жидком аммиаке). В этом случае реализуется гетаринный механизм нуклеофильного замещения: из-за малой подвижности галогена процесс начинается с удаления протона из положения 4 и последующего образования 3,4-дегидропиридина («гетарина» – аналога дегидробензола, или арина). Последующее присоединение нуклеофила к тройной связи приводит к смеси 3- и 4-аминопиридинов в соотношении 35:65.



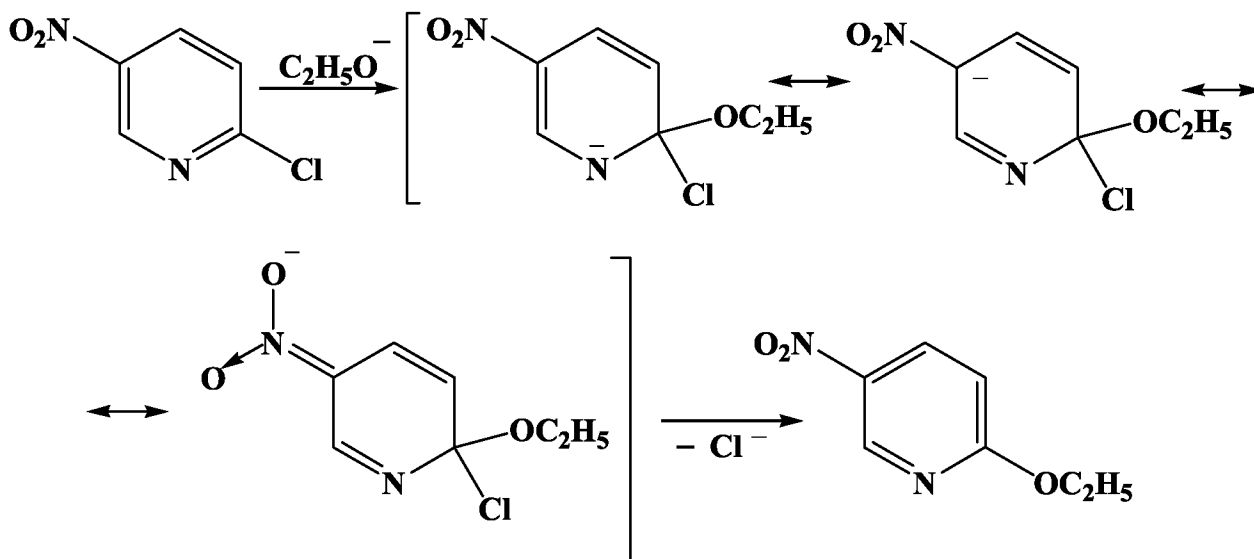
Факт протекания реакции через гетарин подтверждается образованием по тройной связи соответствующего продукта диенового синтеза при проведении реакции в присутствии фурана, который выполняет в этом случае функцию «диеновой ловушки»:



### **Факторы, облегчающие протекание нуклеофильного замещения (по схеме *Ad-E*)**

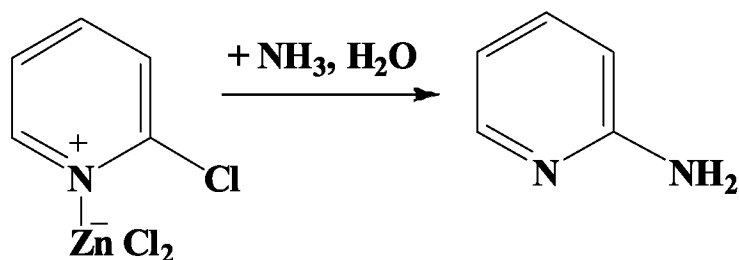
#### *Наличие электроноакцепторных групп*

Необходимо отметить, что, как и в бензоле, активирующие электроноакцепторные заместители (в  $\alpha$ - или  $\gamma$ -положениях к нуклефугу) существенно облегчают нуклеофильное замещение. Например, фактор скорости нуклеофильного замещения галогена в 2-хлор-5-нитропиридине в реакции с этиловым спиртом в  $7,3 \cdot 10^6$  раз больше, чем для 2-хлорпиридина; образующийся в этом случае интермедиат дополнительно резонансно стабилизирован нитрогруппой.

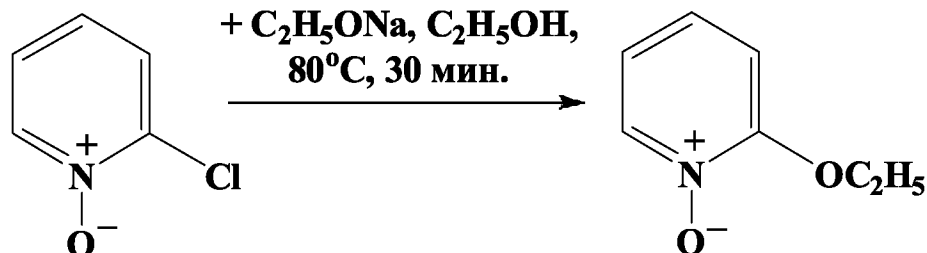


#### *Реакции с производными пиридиния*

Нуклеофильное замещение галогена в галогенпиридинах может быть облегчено катализом протонными кислотами или кислотами Льюиса. Например, 2- и 4-хлорпиридины можно превратить в соответствующие аминосоединения реакцией аммиака с комплексом хлорпиридин – хлорид цинка:



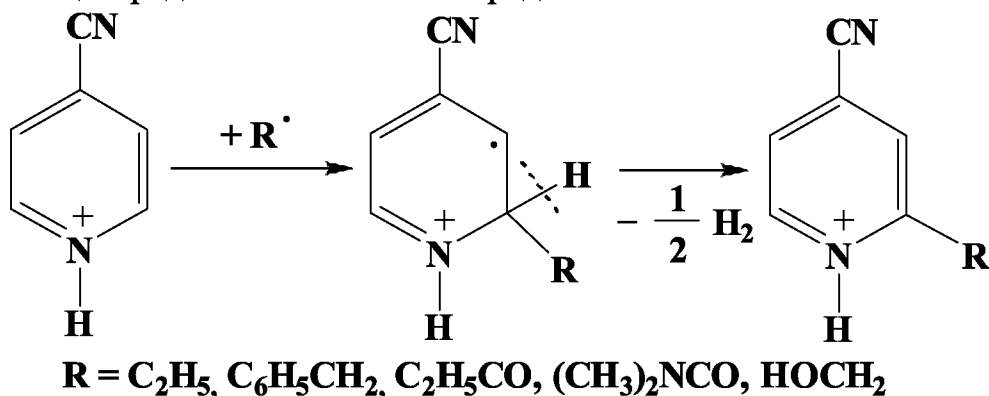
Аналогично (как указывалось выше) нуклеофильное замещение облегчается в N-оксидах галогенпиридинов:



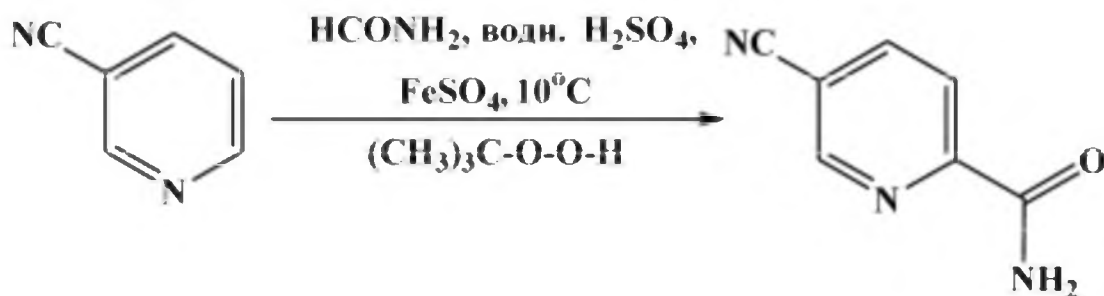
Итак, реакции нуклеофильного замещения в ряду пиридина и его замещенных по аналогии с нитробензолом проходят с относительной лёгкостью. Нуклеофильные агенты вступают в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положения – места наибольшего электронного пробела. Такой ориентации способствует большая стабильность  $\sigma$ -комплекса вследствие участия атома азота в делокализации отрицательного заряда. В реакциях нуклеофильного замещения  $\gamma$ -галогенпиридины более активны, чем соответствующие  $\alpha$ -изомеры.  $\beta$ -Галогенопроизводные пиридина менее склонны к этим реакциям, хотя их реакционная способность выше, чем у галогенбензолов.

#### 3.1.4.4. Реакции радикального замещения

Пиридин может взаимодействовать с различными реагентами радикальной природы; процесс идёт путем замещения на радикал атома водорода, причем предпочтительно с образованием  $\alpha$ -производных. Наиболее высокая селективность наблюдается при проведении реакции в кислой среде (увеличивающей реакционную способность и селективность процесса) и при действии нуклеофильных радикалов ( $\text{HOCH}_2^\bullet$ ,  $\text{R}_2\text{NCO}^\bullet$  и др.) на производные пиридина с электроноакцепторными заместителями. Например, радикальное замещение в 4-цианопиридине протекает селективно по  $\alpha$ -положению при взаимодействии с алкил- или ацил-радикалами в кислой среде.



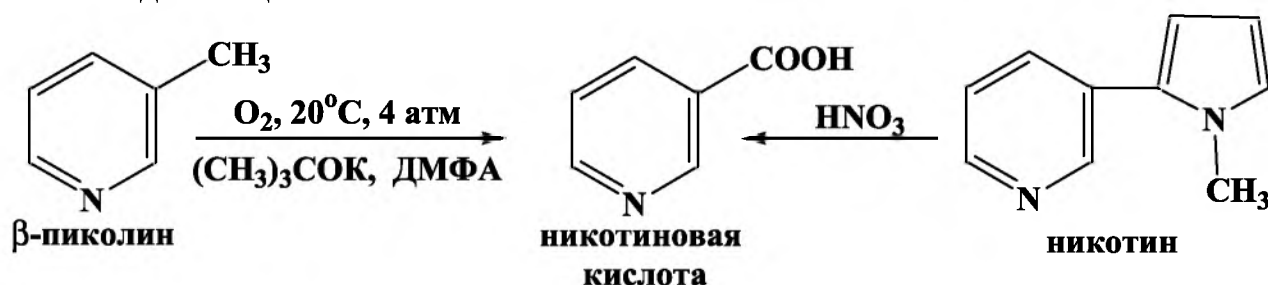
Эти реакции в настоящее время используются для препаративных целей, например для синтеза производных пиридинкарбоновых кислот:



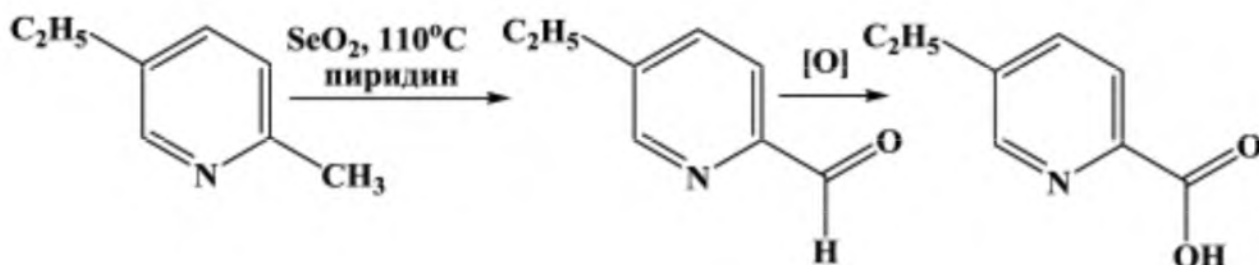
Фотохимическое галогенирование пиридина приводит к 2-галогенпиридинам с высоким выходом. При температуре диссоциации молекул хлора ( $270^\circ\text{C}$ ) и брома ( $500^\circ\text{C}$ ) на атомы пиридин вступает в реакции радикального замещения с образованием 2-галогено- и 2,6-дигалогенопиридинов. Избирательность  $\alpha$ -замещения согласуется, по-видимому, с радикальным механизмом.

### 3.1.4.5. Реакции окисления и восстановления

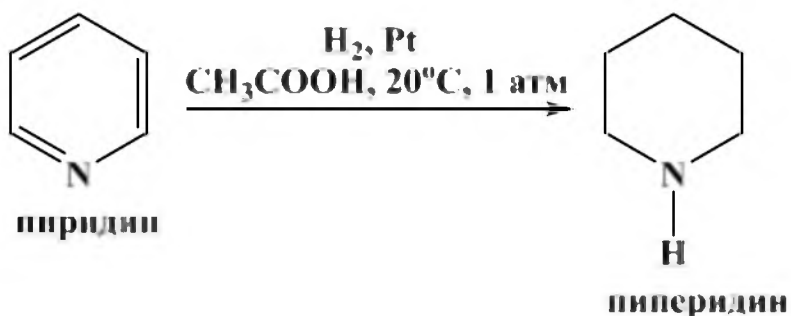
Пиридиновое кольцо устойчиво (как и бензол) к окислению. Незамещенный пиридин можно окислить водным раствором перманганата калия лишь при  $100^\circ\text{C}$  в запаянных трубках, в результате образуется диоксид углерода (в аналогичных условиях примерно с той же скоростью окисляется бензол). В кислой среде пиридин более устойчив к окислению, в щелочной – он окисляется быстрее бензола. При действии пероксида водорода в кислой среде при нагревании пиридин превращается в пиридин-N-оксид (см. выше). При окислении гомологов пиридина идет окисление боковых цепей до карбоксильных групп независимо от длины цепи.



В некоторых случаях возможно селективное окисление. Например, диоксид селена окисляет алкильные группы только в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях, причем окисление может быть остановлено на стадии образования альдегидов.

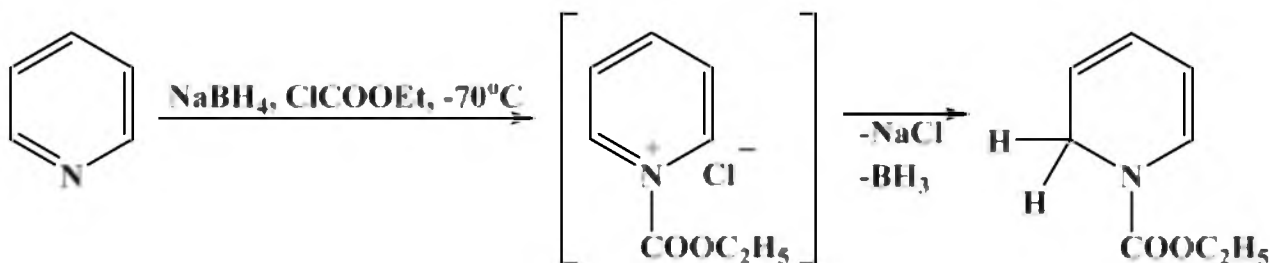


Пиридин и его производные гораздо легче *восстанавливаются*, чем производные бензола. Так, каталитическое восстановление идет легко при нормальной температуре и атмосферном давлении обычно в слабокислых средах (либо в щелочных) при применении никелевых или платиновых катализаторов.

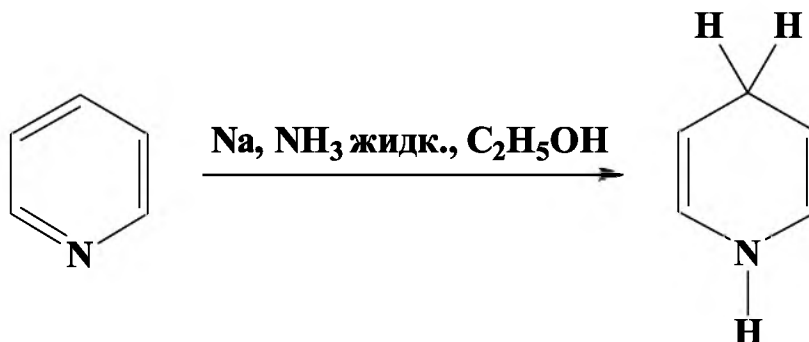


Взаимодействие пиридинов с комплексными гидридами можно рассматривать как нуклеофильное присоединение. Поэтому соединения пиридинового ряда легче подвергаются восстановлению, чем производные бензола.

Например, боргидрид натрия не взаимодействует с нейтральными производными пиридина, но легко восстанавливает производные пиридина, содержащие электроноакцепторные группы, или соли пиридиния. Так, восстановление пиридина в присутствии этилхлорформиата приводит исключительно к образованию 1,2-дигидропроизводных пиридина:

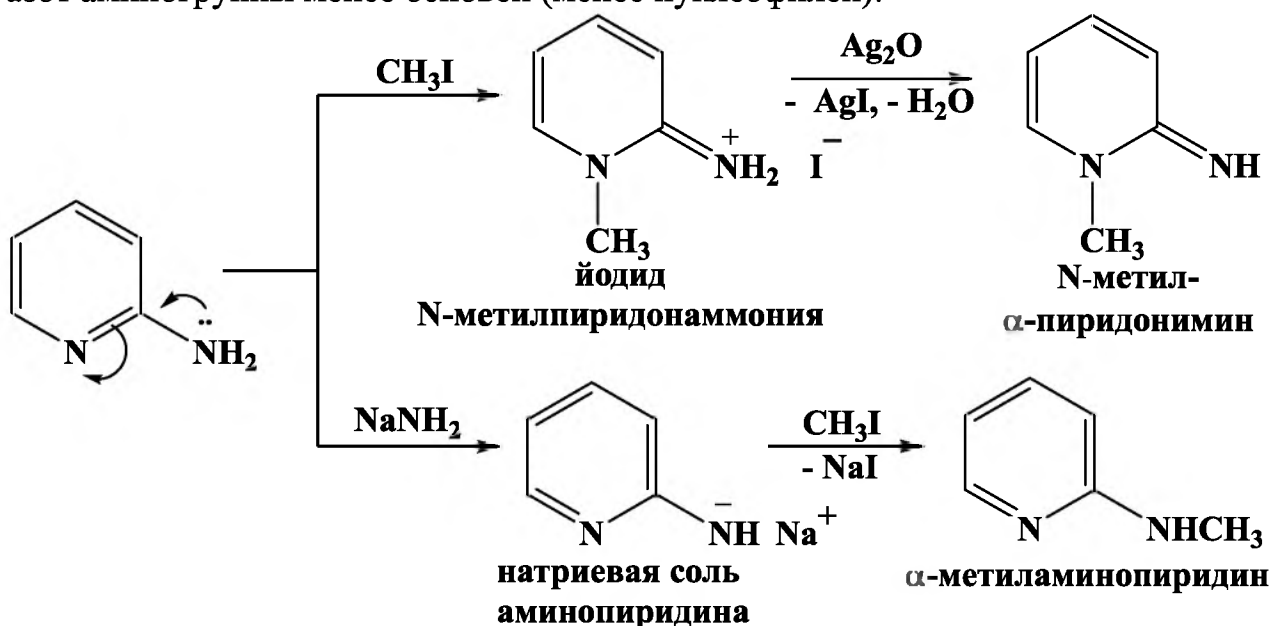


При восстановлении пиридина натрием в жидком аммиаке в этаноле образуются 1,4-дигидропиридины:



### 3.1.4.6. Особенности свойств некоторых производных пиридина

**2-Аминопиридин.** Все аминопиридины при взаимодействии с кислотами образуют кристаллические соли в результате протонирования по кольцевому атому азота. Среди производных пиридина интересен 2-аминопиридин (амидиновая система) как представитель соединений, способных давать два ряда производных – по атому азота аминогруппы и по атому азота кольца. Пиридиновый азот более основен, так как его неподелённая электронная пара не задействована в сопряжении. Неподелённая пара аминного азота находится в сопряжении с  $\pi$ -электронодефицитным пиридиновым циклом, следовательно, азот аминогруппы менее основен (менее нуклеофилен):



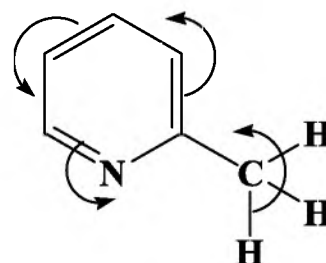
При алкилировании аминопиридина идет атака по пиридиновому азоту (он более основен), и при дальнейшей обработке соли образуется N-метилпиридонимин. При алкилировании натриевой соли аминопиридина, в которой отрицательный заряд сосредоточен главным образом на внециклическом атоме азота, реакция с иодистым метилом приводит к  $\alpha$ -метиламинопиридину.

**$\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -Пикколины и лутидины.** Пикколины и лутидины получают из каменноугольной смолы (по реакции Фриделя – Крафта их не получить!).

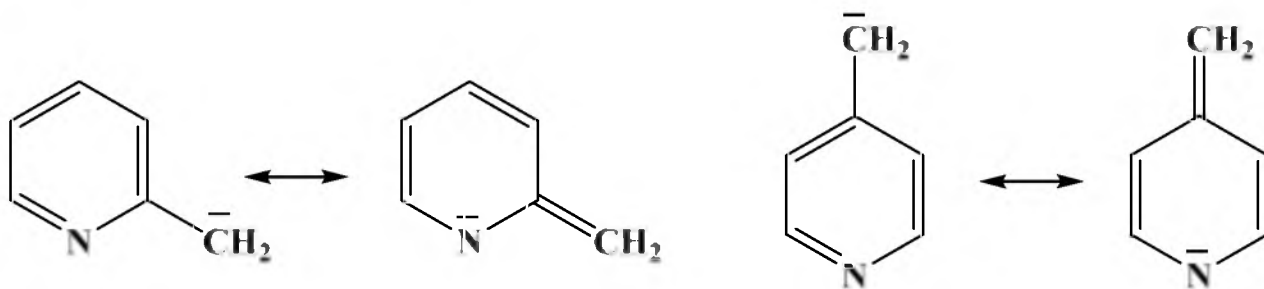
1. Это более сильные основания, чем пиридин (влияние индуктивного эффекта  $\text{CH}_3$ -группы):  $\text{pK}_{\text{BH}^+}$  ( $\alpha$ -пикколина) = 6,0.

2. Их особенностью является способность алкильных групп, связанных с гетероциклом в положениях  $\alpha$ - и  $\gamma$ -, проявлять СН-кислотные свойства: подвижность атомов водорода метильных групп объясняется с  $\sigma, \pi$ -сопряжением.

В соответствии с правилом Порай-Кошица атомы водорода  $\text{CH}_2$ - или  $\text{CH}_3$ -групп, связанных конъюгированной цепью с гетероатомом, проявляют повышенную активность.

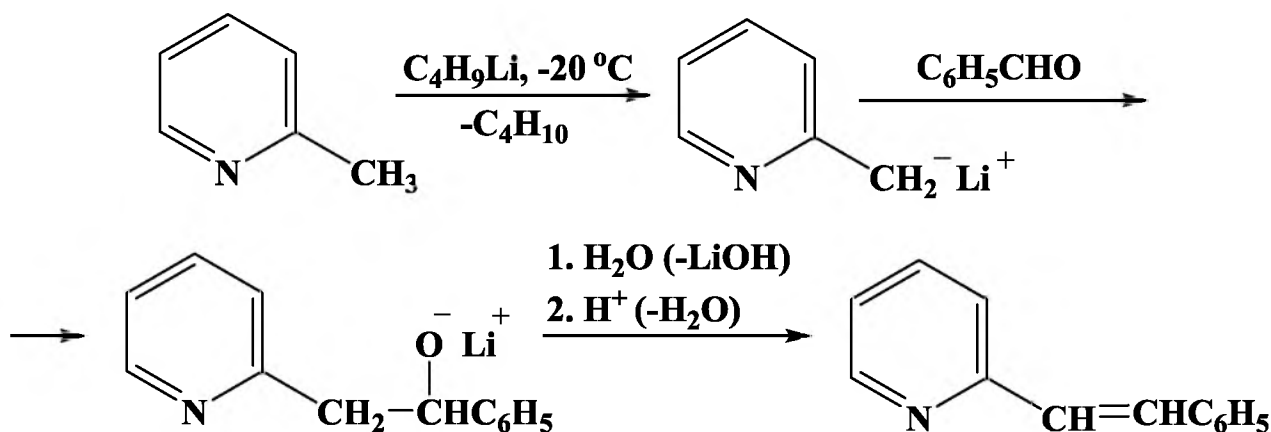


Гораздо большая склонность  $\alpha$ - и  $\gamma$ -алкилпиридинов к депротонированию связана с мезомерной стабилизацией соответствующих анионов с участием кольцевого атома азота, что невозможно в случае  $\beta$ -изомера.



Аналогичное образование анионов наблюдается при депротонировании метильных групп в *o*- и *p*-нитротолуолах.

2- и 4-Метилпиридины в виде анионов вступают в реакции с электрофильными реагентами. Депротонирование может быть осуществлено действием бутиллития или амидом натрия. Например,

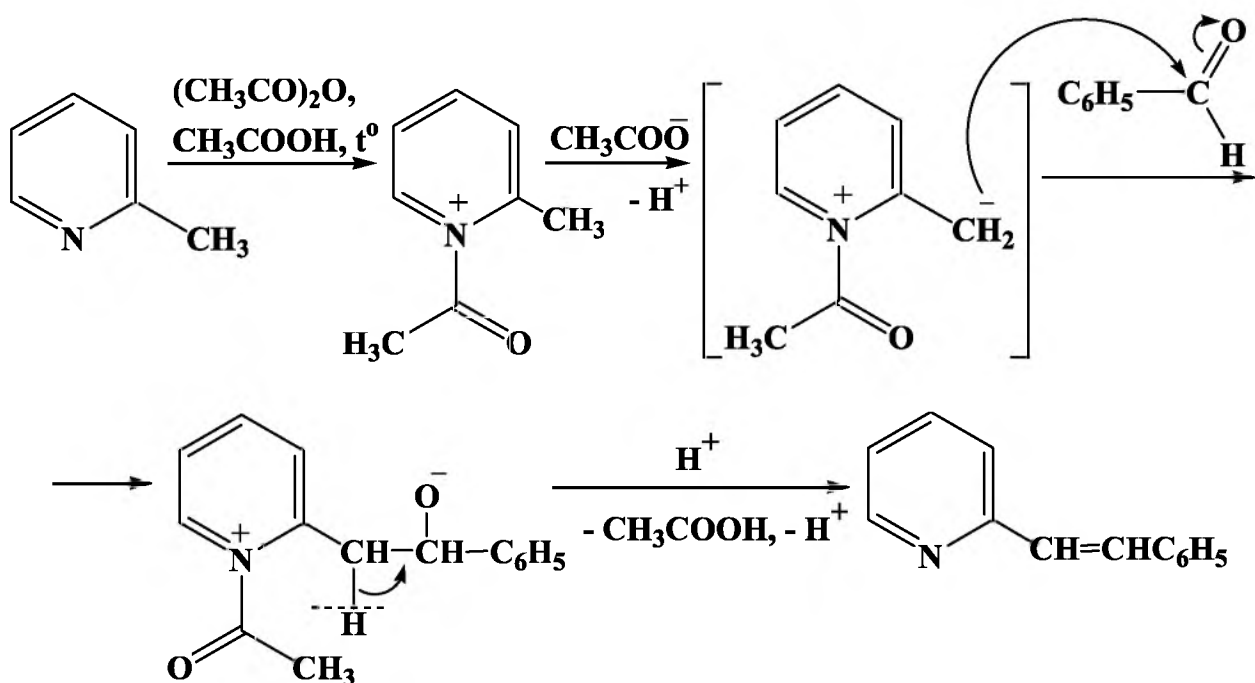


Реакции литийпиколиния с двуокисью углерода, а также с хлорангидридом уксусной кислоты приводят к соответствующим производным пиридина:

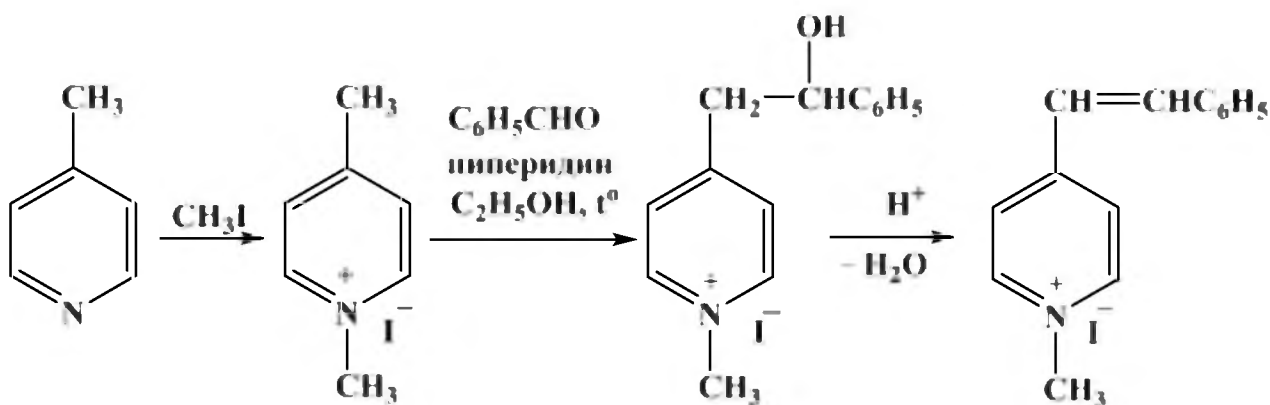


Подвижность атомов водорода метильных групп четвертичных пиридиновых солей существенно выше, и реакции конденсации с участием продуктов депротонирования происходят в более мягких условиях.

Конденсации альдольного типа обычно проводят в присутствии уксусного ангидрида или кислот Льюиса (например,  $\text{ZnCl}_2$ ). В этом случае кислотность алкильных групп увеличивается за счёт координации по атому азота:

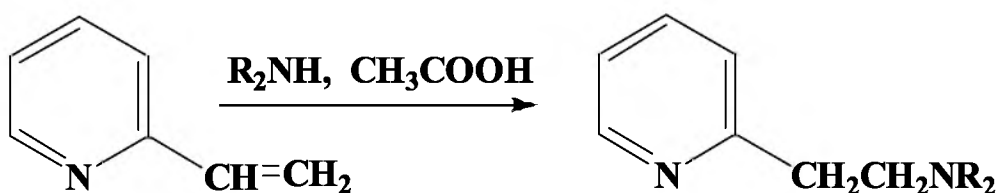


Другой вариант проведения алдольной конденсации – введение в реакцию N-алкилированного пикוליона:

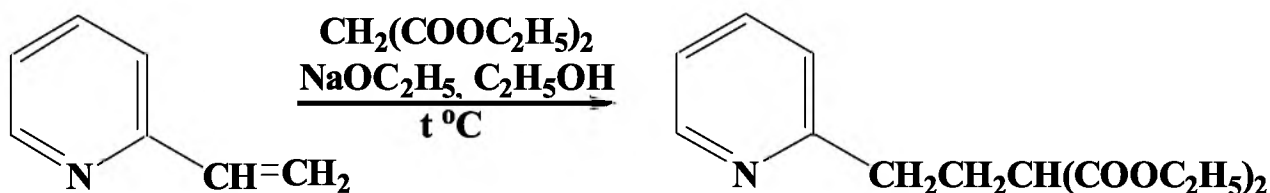


Алкилирование по атому азота также повышает СН-активность метильных групп.

Влияние атома азота сказывается и на алкенильных группах в положениях 2 и 4 пиридинового ядра, в результате чего возможно нуклеофильное присоединение по двойной связи. Например, реакция 2-винилпиридина со вторичным амином приводит к продукту нуклеофильного присоединения:



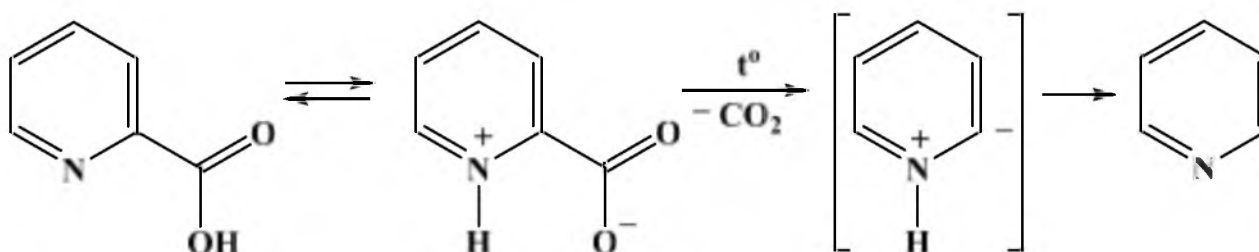
2-Винилпиридины могут также быть акцепторами в реакции Михаэля, например при взаимодействии с малоновым эфиром:



**Повышенная склонность пиридинкарбоновых кислот к декарбоксилированию.** Пиридин-2-, пиридин-3- и пиридин-4-карбоновые кислоты часто называют пиколиновой, никотиновой и изоникотиновой кислотами соответственно.



Все они немного сильнее бензойной кислоты, существуют в виде цвиттер-ионов и достаточно легко подвергаются термическому декарбоксилированию.



Легкость декарбоксилирования падает в ряду:

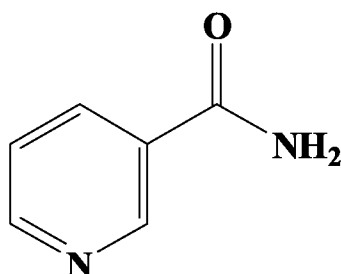
**пиколиновая > изоникотиновая > никотиновая кислоты.**

Этерификация пиридинкарбоновых кислот спиртами проходит в кислой среде обычным путем.

### 3.1.5. Биологически активные вещества с пиридиновым кольцом

Среди производных пиридина есть вещества, относящиеся к витаминам, алкалоидам, лекарственным препаратам, пестицидам. Большое практическое значение имеют производные пиколиновой, никотиновой и изоникотиновой кислот.

**Витамины.** Амид никотиновой (или β-пиридинкарбоновой) кислоты – *никотинамид* – это витамин группы РР (ниацин или В<sub>5</sub>). Его отсутствие в пище вызывает заболевание пеллагру (распространенную в местах, где питаются очищенным рисом). Суточная потребность 15–20 мг для человека.

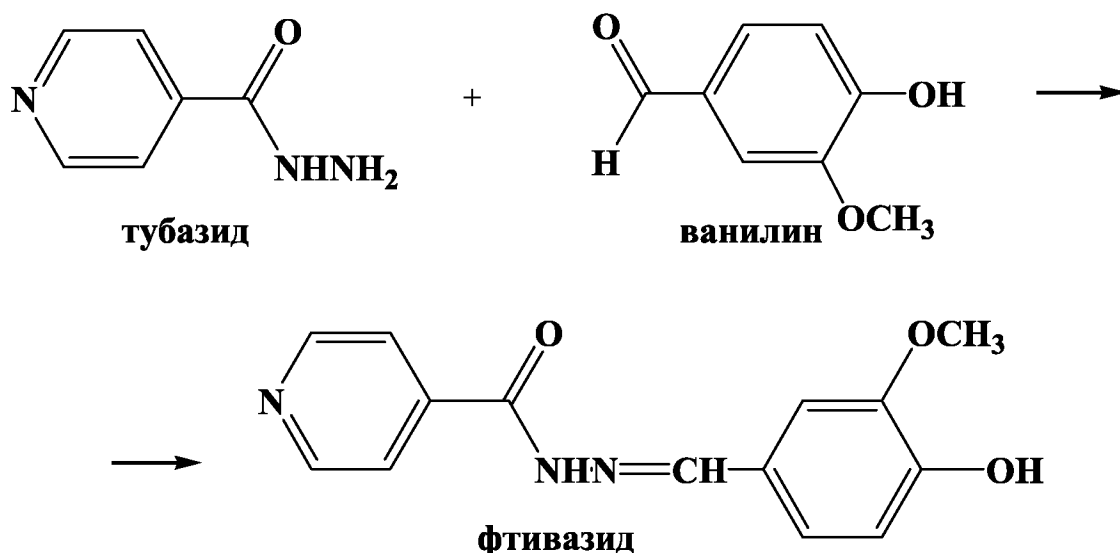


Витамин В<sub>5</sub> входит в состав окислительно-восстановительных ферментов и участвует в процессах дегидрогенизации – гидрогенизации;

Витамины группы В<sub>6</sub> – смесь *пиридоксаль*, *пиридоксина*, *пиридоксамина* (выделен в 1912 г. С. Одаке из рисовых отрубей). Они входят в состав ферментов, катализирующих реакции переаминирования в организме.

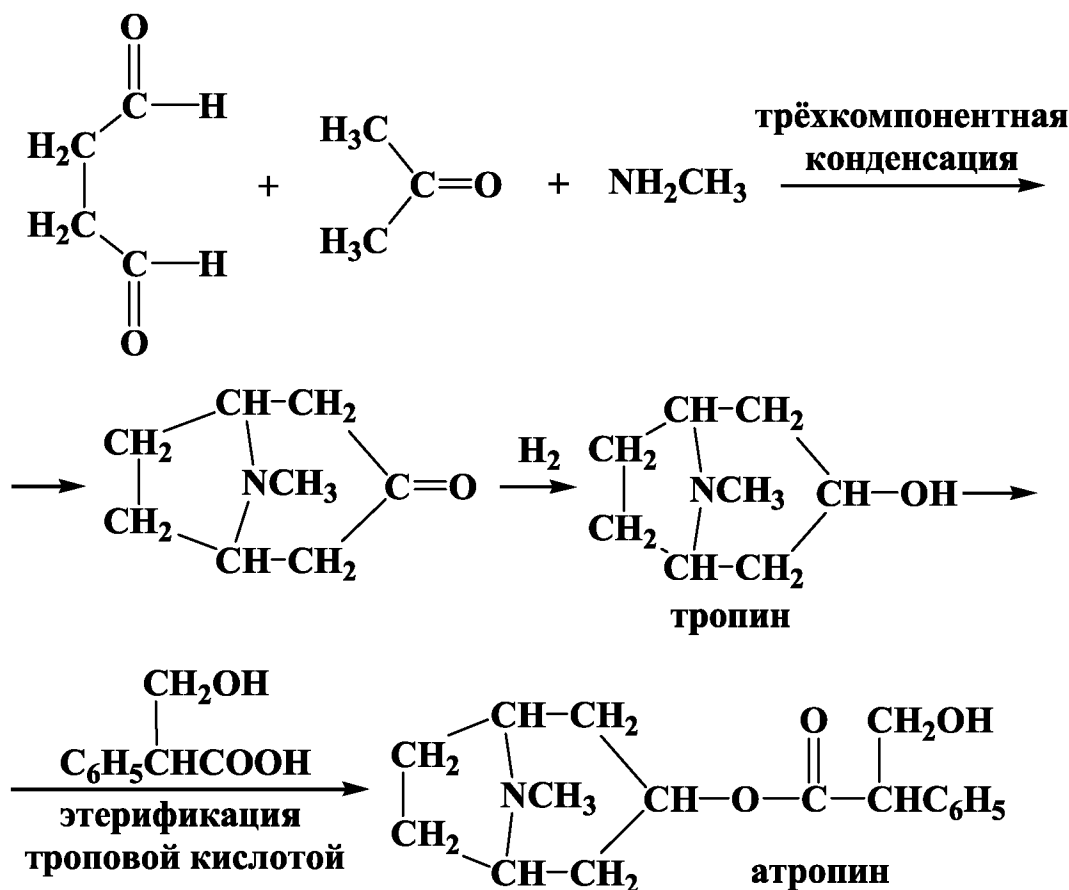


**Лекарственные препараты.** Следующие вещества (*тубазид* и *фтивазид*) применяются как антитуберкулезные препараты:



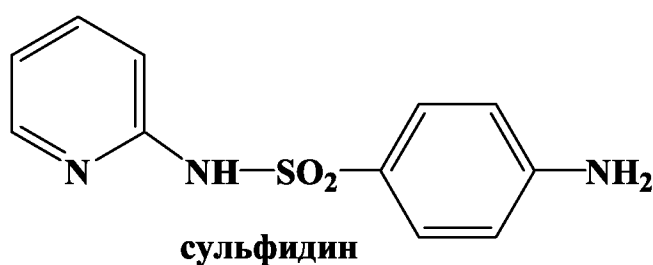
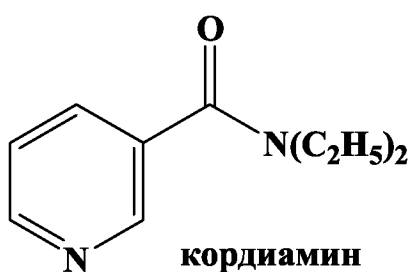
*Атропин* – производное гидрированной формы пиридина, важнейшее средство, снимающее спазмы. Он обладает мидриатическим действием (расширение зрачков) и широко применяется в глазной практике.

В основе структуры атропина лежит тропин. Тропин синтезировал Р. Робинсон изящным путем из янтарного диальдегида, ацетона и метиламина:

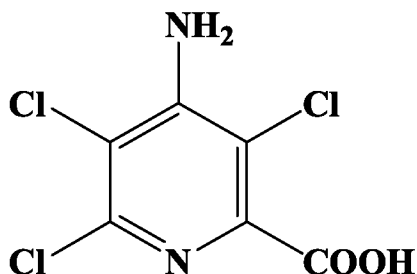


*Кордиамин* (диэтиламид никотиновой кислоты) – средство, возбуждающее сердечную деятельность.

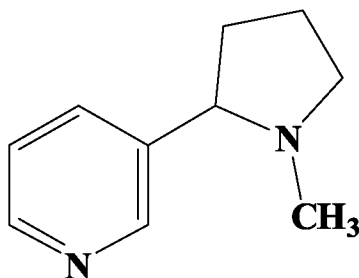
*Сульфидин* (*n*-аминобензолсульфо-2-аминопиридин) – антибактериальный препарат группы сульфаниламидов. Сульфидин задерживает развитие микроорганизмов, особенно менингококков и пневмококков:



**Пестициды.** 4-Амино-3,5,6-трихлорпиридин-2-карбоновая кислота – сильнейший гербицид, 2 г этой кислоты могут уничтожить растительность на площади 1 гектара:



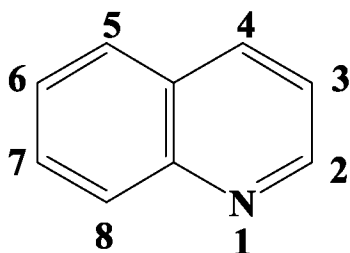
**Алкалоиды.** Высокотоксичный алкалоид *никотин* – основной активный компонент табака:



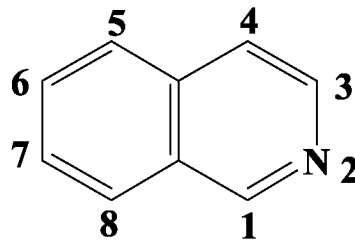
## 3.2. ХИНОЛИН И ИЗОХИНОЛИН (БЕНЗОПИРИДИНЫ)

### 3.2.1. Общая характеристика

Пиридин, конденсированный с бензольным кольцом, образует *бензопиридин*.  $\alpha,\beta$ - и  $\beta,\gamma$ -Бензопиридины называют соответственно *хинолином* и *изохинолином*.

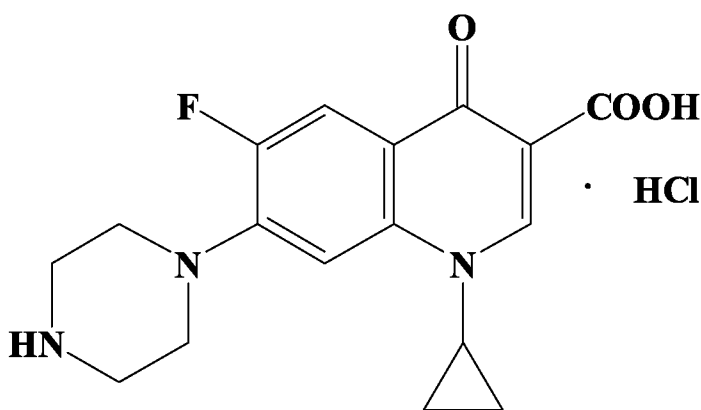


**хинолин**  
( $\alpha,\beta$ -бензопиридин, 1-азанафталин)



**изохинолин**  
( $\beta,\gamma$ -бензопиридин, 2-азанафталин)

Хинолин и изохинолин широко распространены в природе, входят в состав лекарственных средств (например, противомаларийных), антибиотика *ципролет* (или *ципрофлоксацин*), красителей (например, цианиновых); хинолин используется в лаборатории в качестве высококипящего растворителя основного характера.



**циклофлоксацин**  
**(1-циклопропил-6-фтор-14-дигидро-4-оксо-**  
**7-(пиперазинил)-3-хинолин карбоновой кислоты хлоргидрат)**

Хинолин впервые был выделен из каменноугольной смолы в 1834 г., а изохинолин – из того же источника в 1855 г. Хинолин был получен также при пиролитическом разложении цинхонамина – алкалоида, родственного хинину. Название «хинолин» происходит от слова «*хинин*», а слово «хинин» произошло, в свою очередь, от слова «*хина*» – название коры дерева *Cinchona*, содержащей хинин.

Хинолин имеет температуру кипения 237–238°C, температуру плавления 15,6°C, нерастворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях. Изохинолин – твёрдое соединение (температура плавления 24,6°C, температура кипения 242–243°C.).

### 3.2.2. Методы получения хинолина и изохинолина

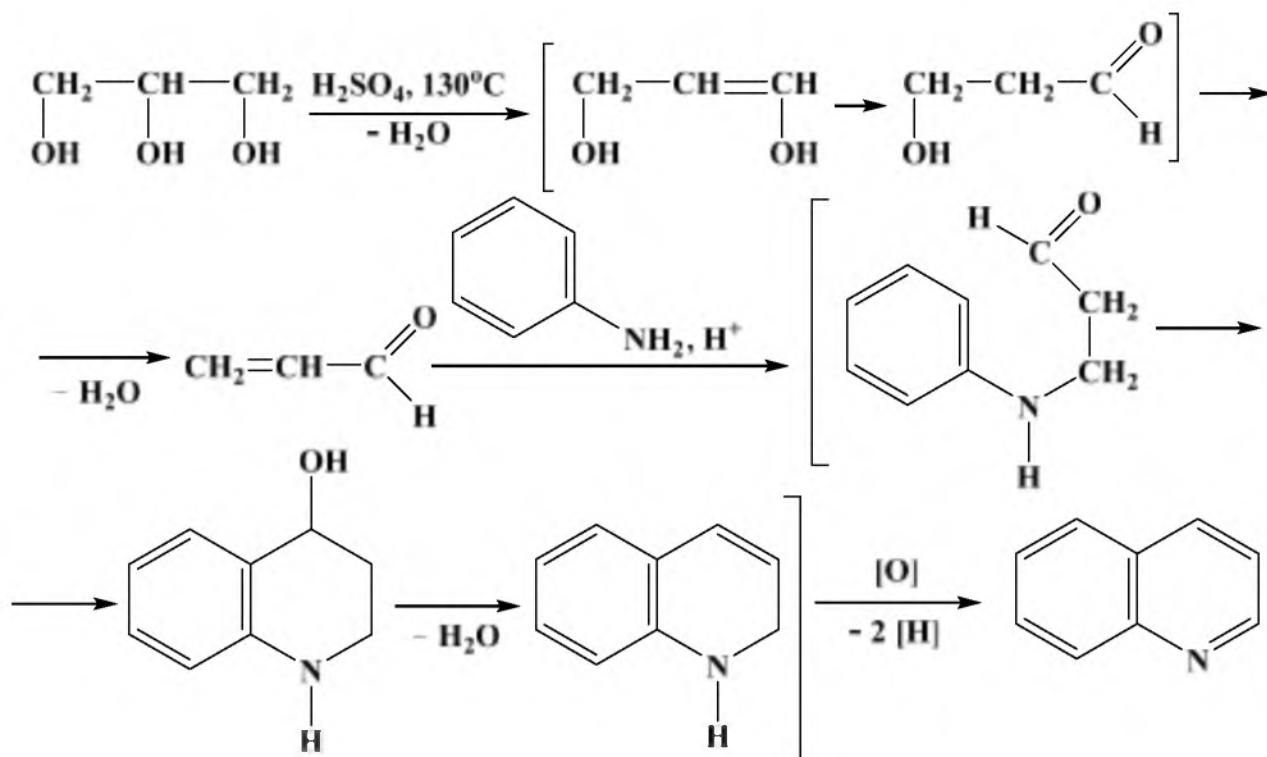
В промышленности хинолин и изохинолин получают из каменноугольной смолы путем её разгонки.

#### ***Лабораторные способы синтеза хинолина***

1. Из ариламинов и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений.

а) *Метод Скраупа*. Суть реакции – нагревание смеси анилина с глицерином, серной кислотой и нитробензолом: серная кислота используется как дегидратирующий агент и кислотный катализатор. Нитробензол является мягким окислителем (дегидрирующим агентом).

На первой стадии глицерин превращается в акриловый альдегид (акролеин). Анилин присоединяется к акролеину по активированной этиленовой связи, а не по карбонильной группе. В дальнейшем происходит катализируемая кислотой циклизация с последующей дегидратацией и образованием 1,2-дигидрохинолина. Его окисление с участием нитробензола на заключительном этапе приводит к ароматической структуре:

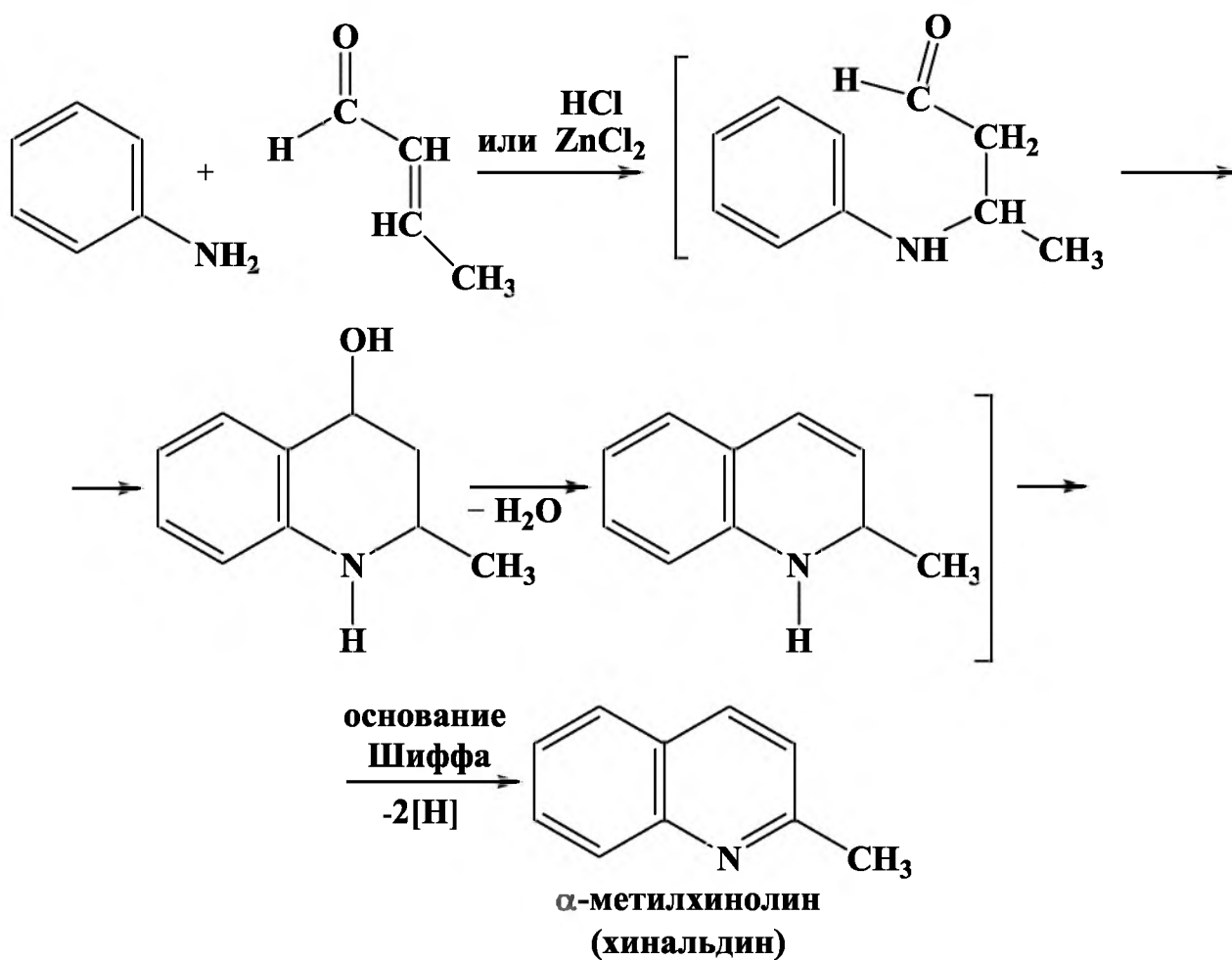


Небезынтересно отметить, что, если в качестве исходного продукта брать не глицерин, а непосредственно акролеин, то, как это ни странно, реакция не идёт; хинолин либо совсем не образуется, либо получается с очень малым выходом. Этому факту дано следующее объяснение: для предотвращения побочных реакций, легко протекающих с акролеином, его концентрация должна быть низкой. Действительно, если пары акролеина пропускать в нагретую смесь анилина, серной кислоты и окислительного агента, то выходы хинолина получаются хорошие.

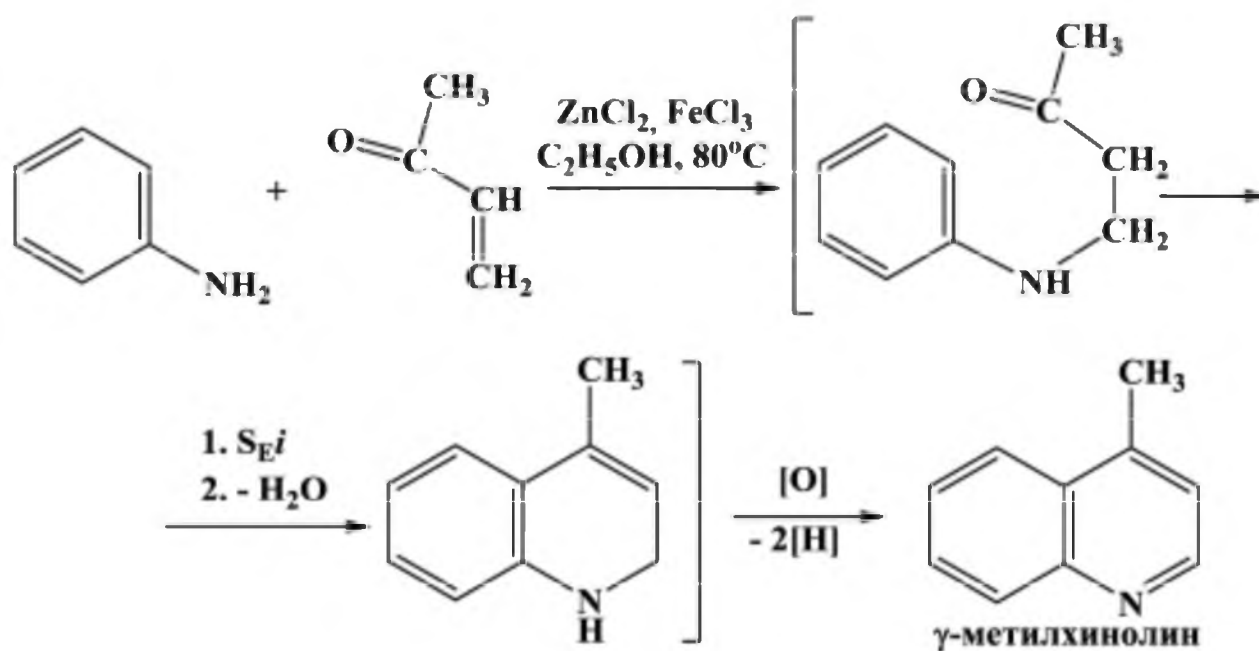
Применение нитробензола как окислителя выгодно, так как образующийся анилин (в результате восстановления) может использоваться в качестве исходного реагента. Однако в случае бурного течения реакции применяют другие окислители, например *n*-хлоранил.

б) *Метод Дебнера – Миллера* (синтез гомологов хинолина). Использование в вышеупомянутой реакции вместо глицерина  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных альдегидов и кетонов приводит к гомологам хинолина; в качестве конденсирующего агента используются протонные или апротонные кислоты (например, соляная кислота или хлорид цинка).

Так, например, использование кротонового альдегида приводит к синтезу 2-метилхинолина. В этом случае нитробензол не используется, поскольку роль акцептора водорода (окислителя) выполняет здесь основание Шиффа, присутствующее в реакционной среде и образованное из кротонового альдегида и анилина:



Осуществление реакции с  $\alpha,\beta$ -непредельным кетоном при катализе кислотой Льюиса и последующее окисление приводит к 4-алкилированному хинолину:

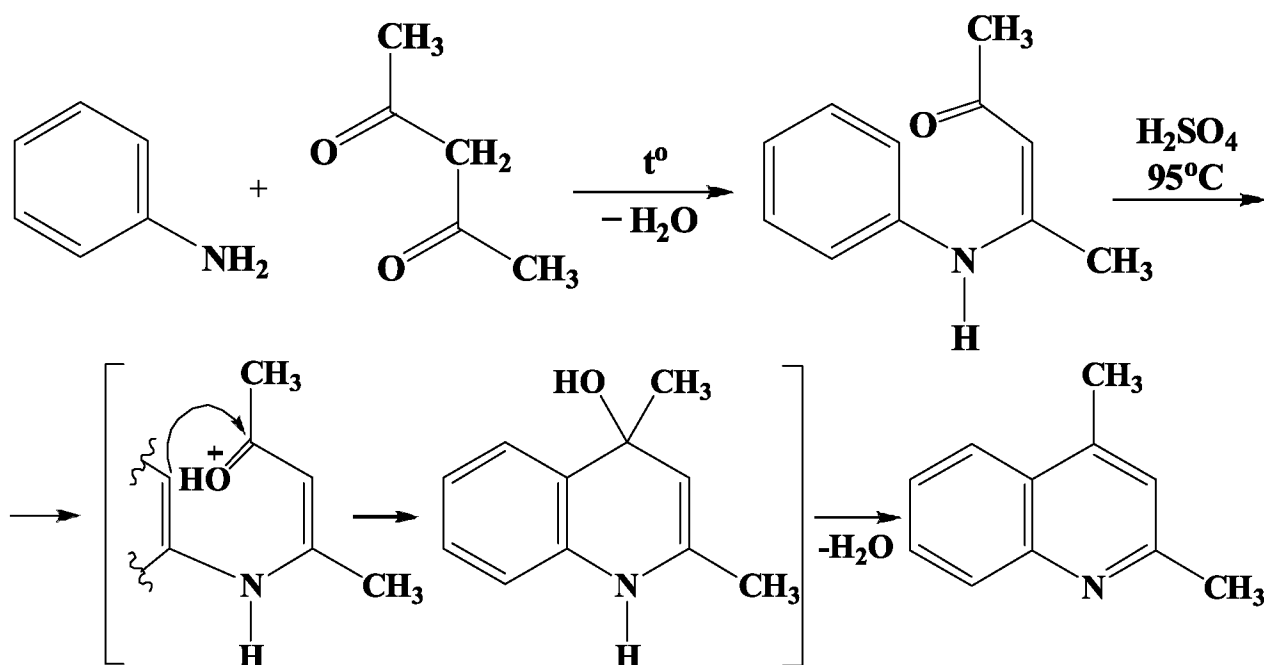


Эта схема подтверждает, что взаимодействие нуклеофильного атома азота анилина с сопряженным ненасыщенным кетоном идет по винильному фрагменту (присоединение по Михаэлю), а не по карбонильной группе (как сопряжённое присоединение).

Итак, по методу Дебнера – Миллера вместо глицерина можно использовать разнообразные  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные альдегиды и кетоны и получать различные гомологи хинолина. В качестве конденсирующего агента используются соляная кислота или кислота Льюиса.

## 2. Из ариламинов и 1,3-дикарбонильных соединений (*метод Комба*).

Конденсация ариламинов с 1,3-дикетонами приводит к  $\beta$ -аминоенонам (с высокими выходами); последние циклизируются под действием концентрированных кислот в 2,4-диалкилхинолины.

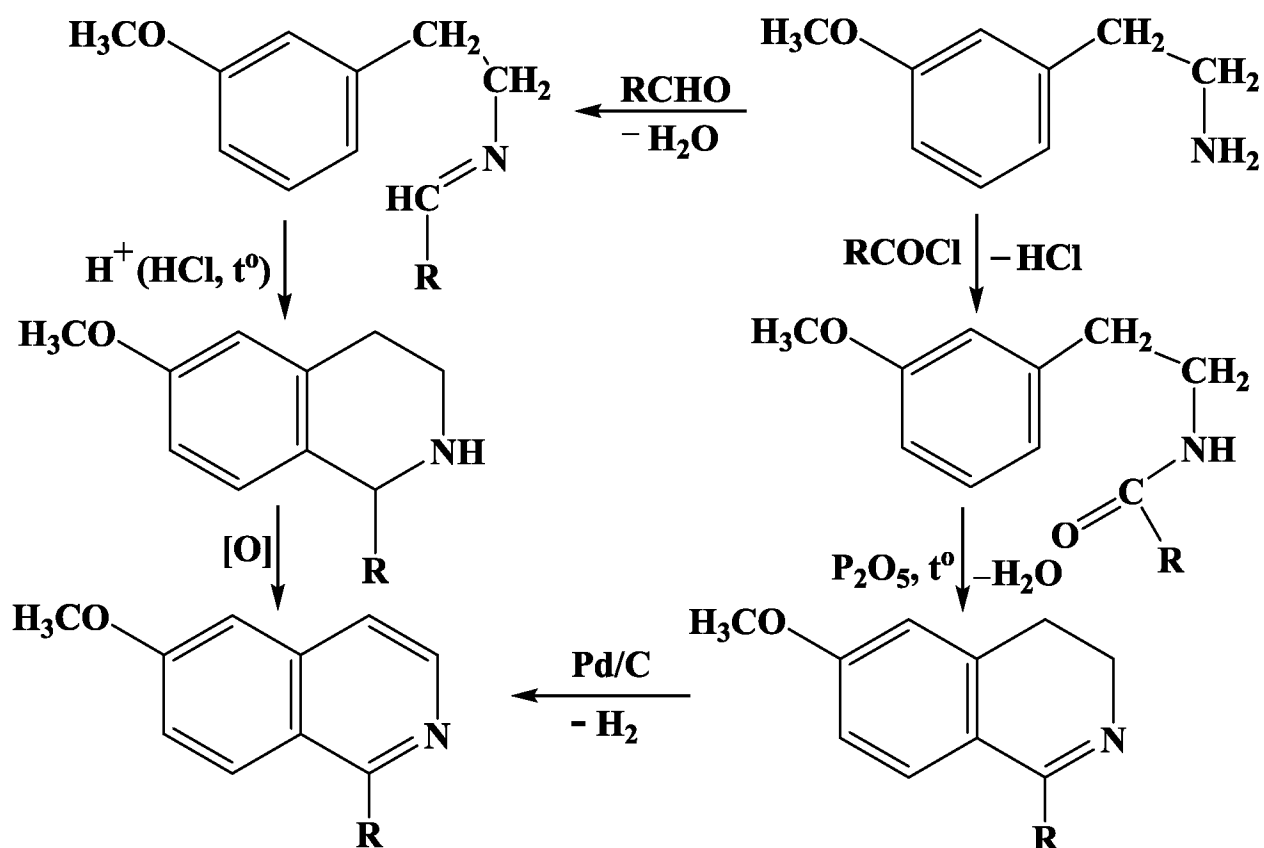


Стадия циклизации представляет собой, как и в предыдущем синтезе, электрофильное замещение с участием протонированного по атому кислорода аминокетона с последующей потерей воды и образованием ароматической системы замещенного хинолина.

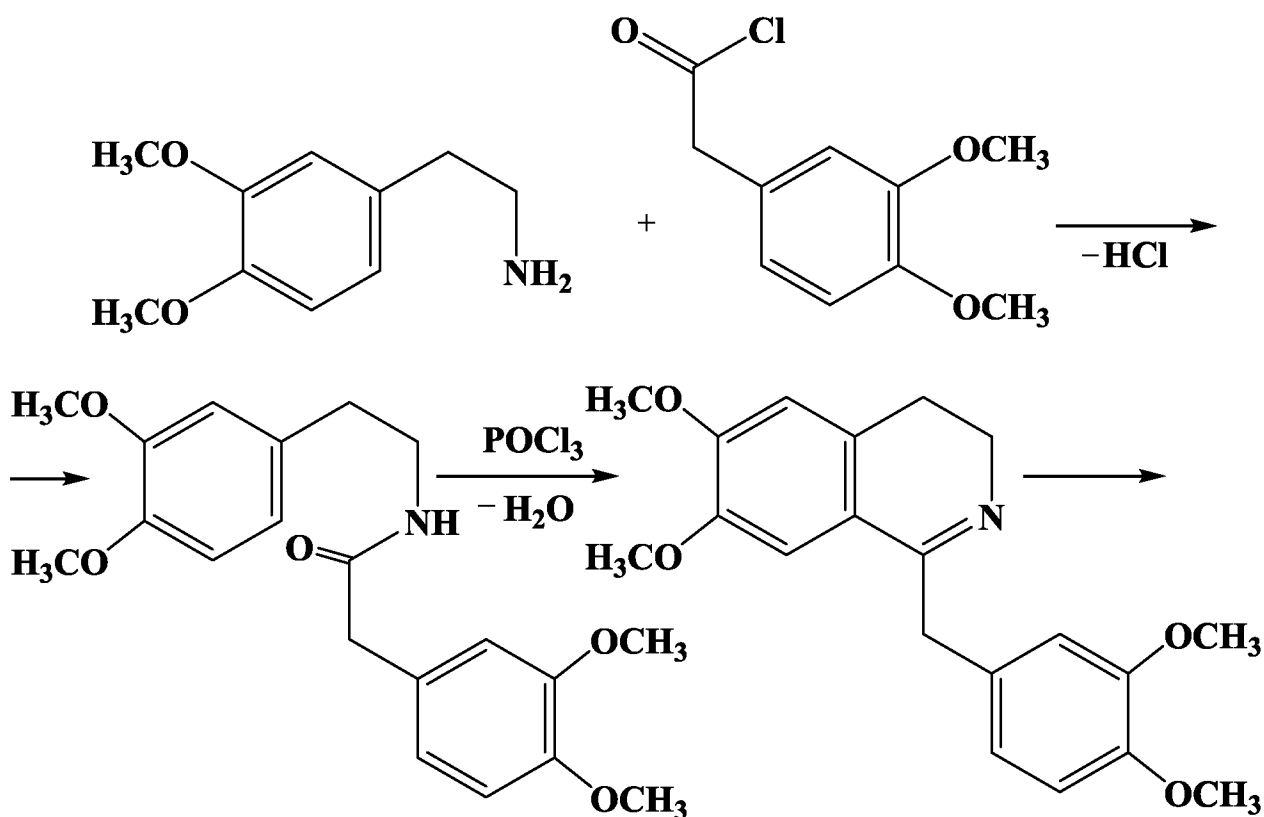
## Лабораторные способы получения изохинолина

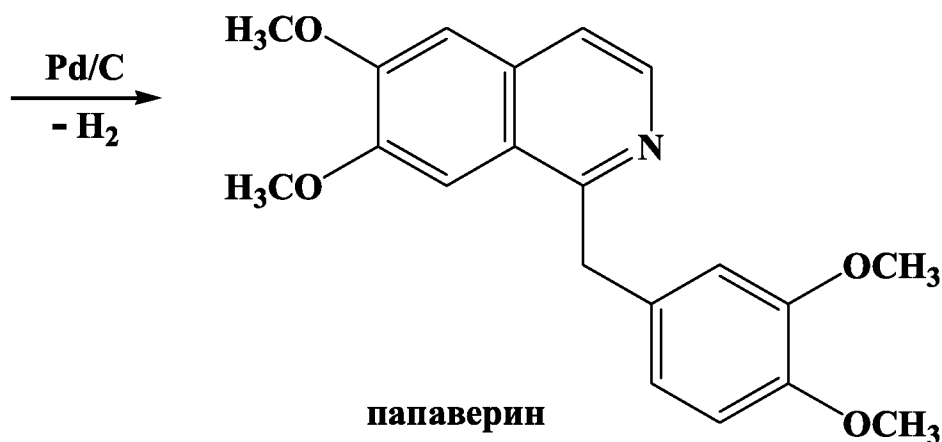
Существует несколько способов построения изохинолинового ядра. Рассмотрим один из них – конденсация  $\beta$ -аминоэтилбензола с производными карбоновых кислот (например, с хлорангидридом) или с альдегидами. Для успешного осуществления циклизации бензольное кольцо  $\beta$ -аминоэтилбензола должно содержать электронодонорный заместитель (например, метоксигруппу  $\text{OCH}_3$ ) в *пара*-положении к месту электрофильной атаки.

Оба варианта – с участием альдегида или хлорангидрида карбоновой кислоты – включают стадии циклизации и дегидрирования. Циклизация в первом случае протекает как электрофильное замещение с участием азо-метиновой, а во втором – карбонильной групп:



Подобный маршрут имеет место при синтезе алкалоида *папаверина* из соответствующих замещенных  $\beta$ -аминоэтилбензола и хлорангирида арилуксусной кислоты:





### 3.2.3. Строение хинолина

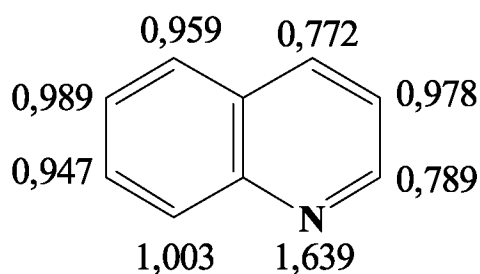
Как и пиридин, его бензоаналоги являются ароматическими соединениями; энергия резонанса хинолина в сравнении с ближайшими аналогами представлена в таблице 2:

Таблица 2

Эмпирические энергии резонанса

Гетероциклические соединения	Энергия резонанса	
	ккал/моль	кДж/моль
Хинолин	48,4	200
Нафталин	61	255
Пиридин	27,9	117
Бензол	35,9	150

Распределение электронной плотности в хинолине таково, что в пиридиновом цикле электронная плотность меньше, чем в бензольном ядре, это связано с акцепторным действием электроотрицательного гетероатома азота. На диаграмме распределения электронной плотности указана  $\pi$ -электронная плотность атомов кольца хинолина:



Как ароматическая система хинолин (и изохинолин) вступает в реакции  $S_EAr$  в условиях более мягких, чем пиридин, и более жёстких, чем бензол; электрофильная атака направляется в бензольное кольцо (преимущественно в положения 5 и 8). Легко протекают в хинолине реакции нуклеофильного замещения по пиридиновому кольцу (как и в пиридине – в положения  $\alpha$  и  $\gamma$ ); в изохинолине нуклеофильное замещение протекает по положению 1.

### 3.2.4. Химические свойства хинолина и изохинолина

Большинство реакций, характерных для хинолинов и изохинолинов, аналогичны реакциям пиридинов.

#### 3.2.4.1. Свойства хинолина и изохинолина как оснований и третичных аминов

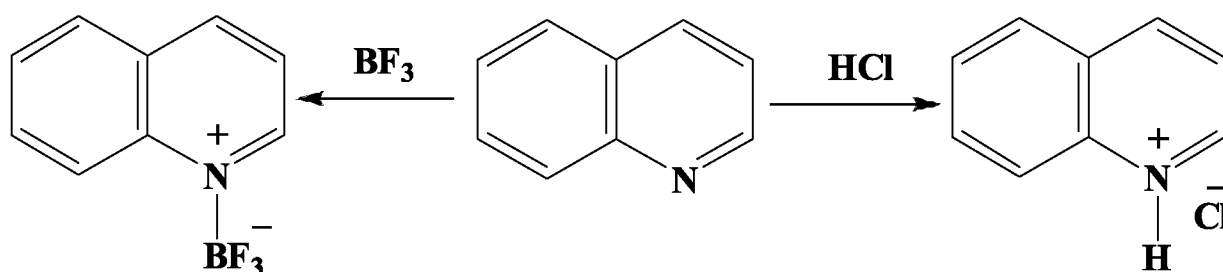
Как и пиридин, эти гетероциклы являются основаниями. Изохинолин сильнее как основание, чем хинолин. Сравнительная основность пиридина, изохинолина, хинолина приведена в таблице 3.

Таблица 3

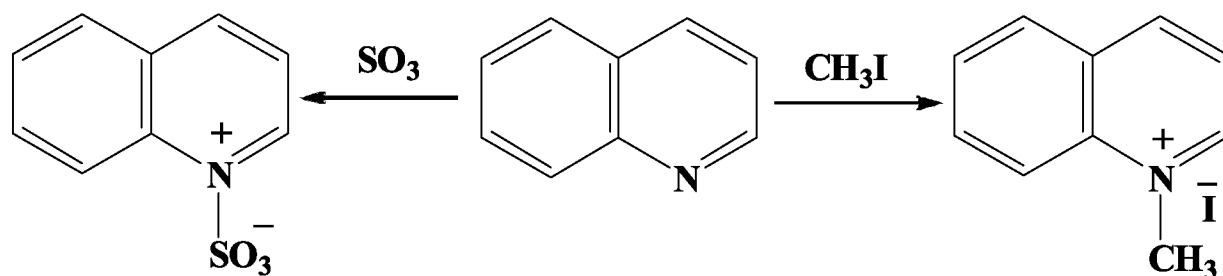
Значение  $pK_{BH^+}$  азотсодержащих гетероциклов с одним гетероатомом

	Пиридин	Изохинолин	Хинолин
$pK_{BH^+}$	5,17–5,23	5,40	4,94

Оба гетероцикла протонируются кислотами и координируют различные электрофилы по атому азота.



Взаимодействие с трифторидом бора, как и с серным ангидридом и другими кислотами Льюиса, приводит к образованию комплексных соединений.



Алкилирование хинолина приводит к четвертичным солям.

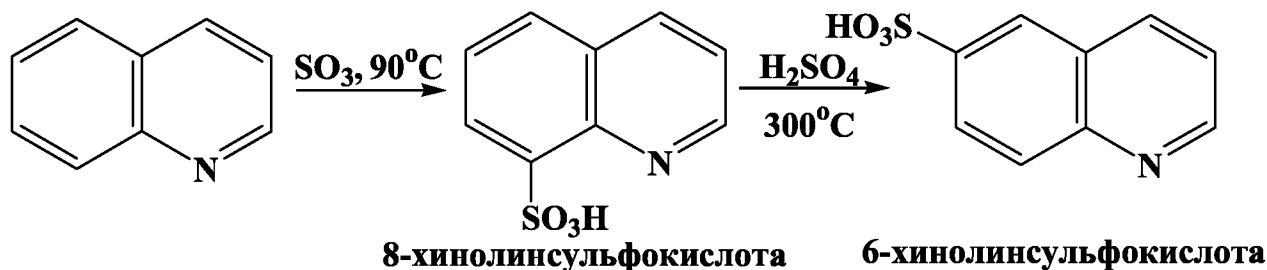
Аналогично с этими реагентами взаимодействует и изохинолин.

### 3.2.4.2. Реакции электрофильного замещения

Электрофильное замещение в хиолине и изохиолине происходит в бензольное кольцо и протекает легче, чем в молекуле пиридина. Это объясняется тем, что атом азота (даже протонированный) оказывает гораздо меньшее (опосредованное) влияние на реакционную способность бензольного кольца, а большее дезактивирующее влияние – на реакционную способность пиридинового кольца.

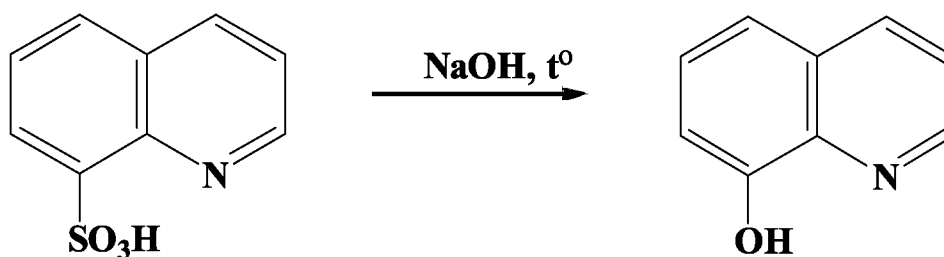
Как и в молекуле нафталина, электрофильная атака кинетически предпочтительна по положениям 5 и 8. Возникающие при этом интермедиаты более эффективно резонансно стабилизированы по сравнению с катионами, образующимися при атаке по положениям 6 и 7 соответственно. Нитрование и сульфирование в кислых средах проходят по N-протонированному хиолину.

Сульфирование хиолина при 90°C приводит главным образом к 8-хиолинсульфонокислоте, при повышении температуры до 220°C образуются два изомера (5- и 8-), однако они дестабилизированы пери-взаимодействием, и при 300°C оба перегруппировываются в термодинамически более устойчивый изомер (6-), подобно  $\alpha$ -сульфонафталину:

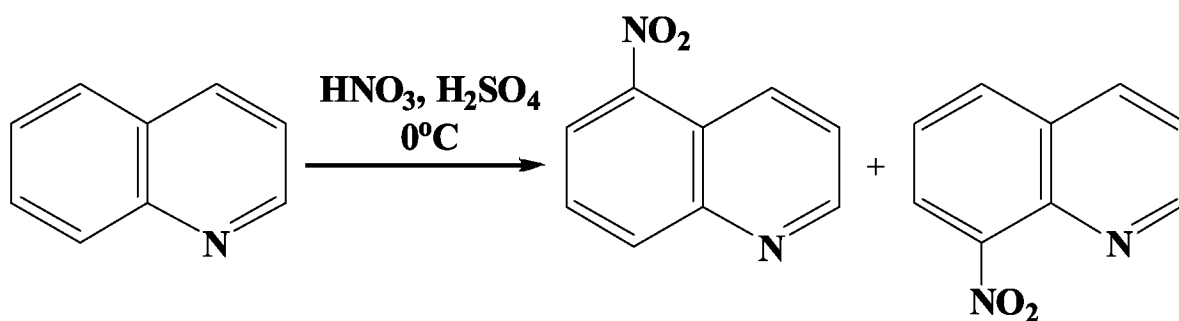


Аналогично сульфирование изохиолина идет по положению 5, а при более высоких температурах происходит изомеризация с образованием 6-изохиолинсульфоновой кислоты.

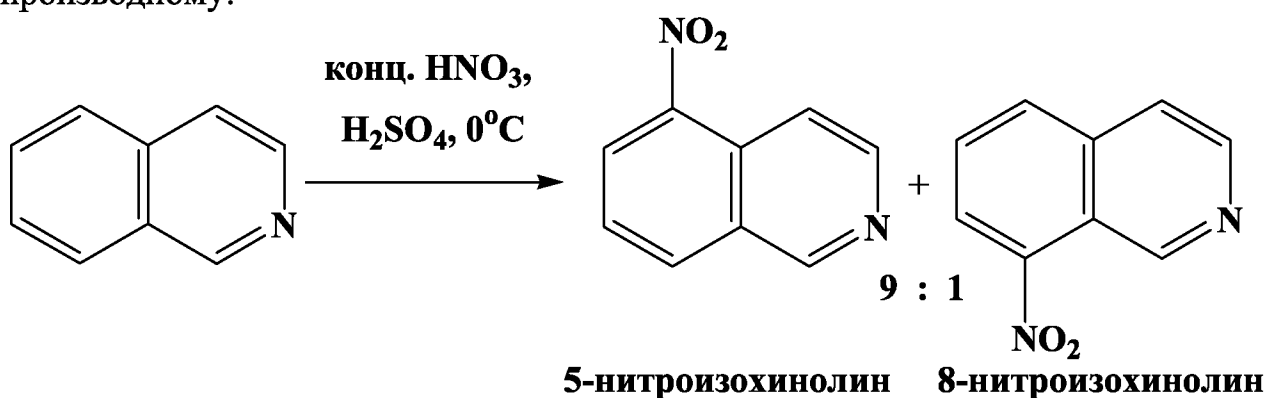
Щелочным плавлением сульфокислоты можно получить оксипроизводное хиолина (а также изохиолина), например 8-гидроксихиолин:



При нитровании хиолина образуется смесь 5- и 8-нитрохиолинов примерно в равных количествах:

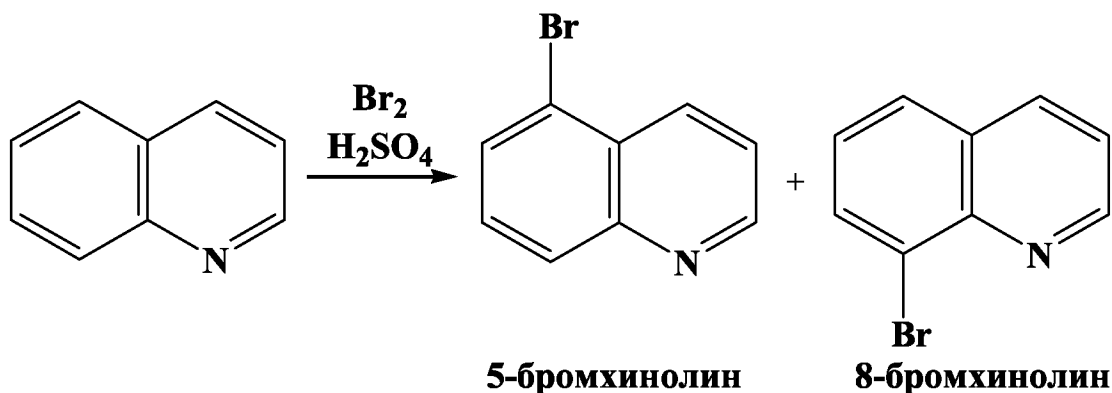


Аналогично хинолину изохиолин в сильнокислых средах нитруется и сульфруется по бензольному кольцу. Например, нитрование изохиолина, как и хиолина, проходит в результате атаки нитроний-катиона по N-протонированному гетероциклу и приводит преимущественно к 5-нитропроизводному:

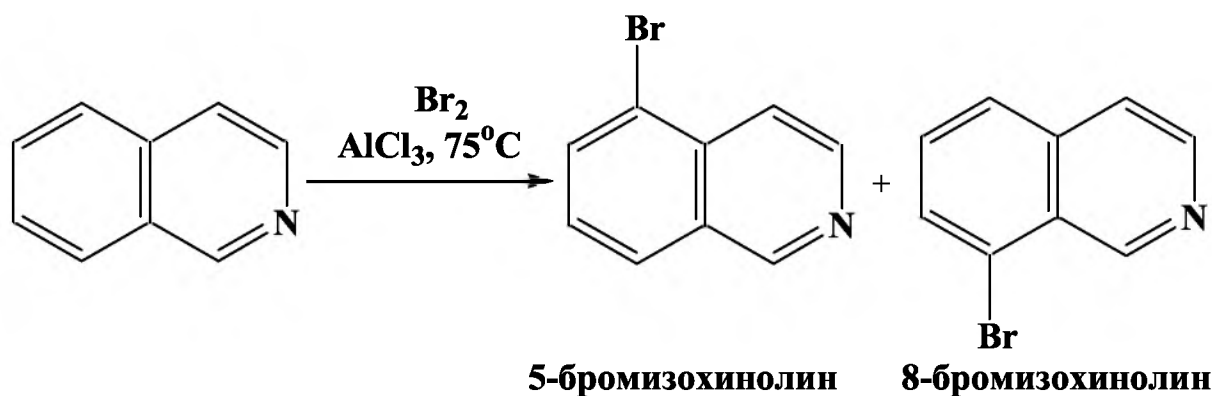


*Бромирование* хиолина и изохиолина является достаточно сложным процессом. Его регионаправленность в значительной мере зависит от условий.

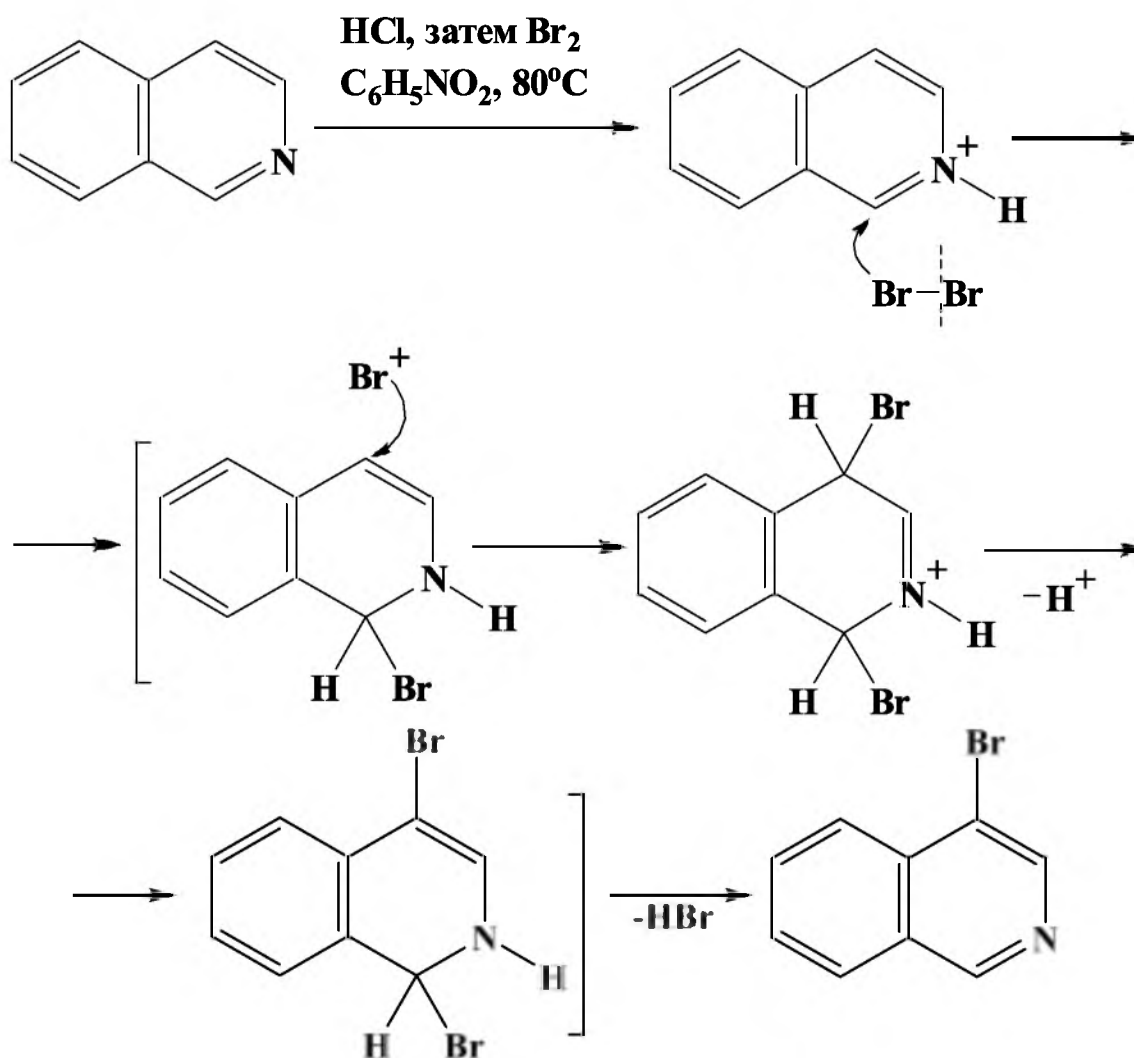
Так, при бромировании хиолина в концентрированной серной кислоте образуется смесь 5- и 8-бромхиолинов. Процесс проходит с участием протонированного гетероцикла:



Изохиолин при бромировании в присутствии хлорида алюминия превращается также в смесь 5- и 8-бромизохиолинов:



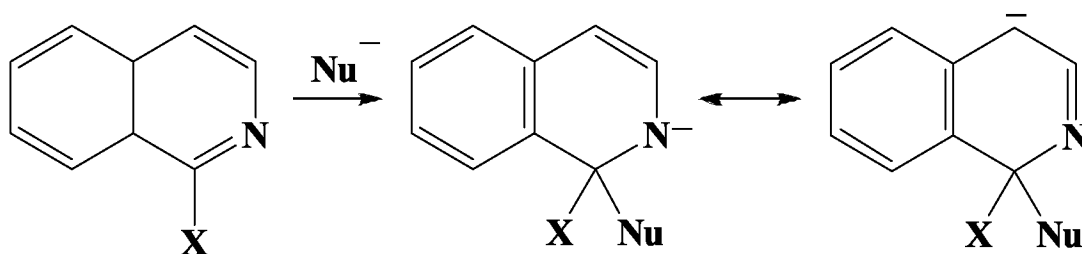
Вместе с тем в более мягких условиях можно провести бромирование и в пиридиновое кольцо. Так, обработка гидрохлоридов хинолина или изохинолина бромом в нитробензоле при нагревании в случае хинолина приводит в основном к 3-бромхинолину, а бромирование изохинолина в таких условиях ведёт к 4-бромизохинолину. Механизм реакции достаточно своеобразен и представляет собой сочетание реакции присоединения брома и последующего элиминирования гидробромида.



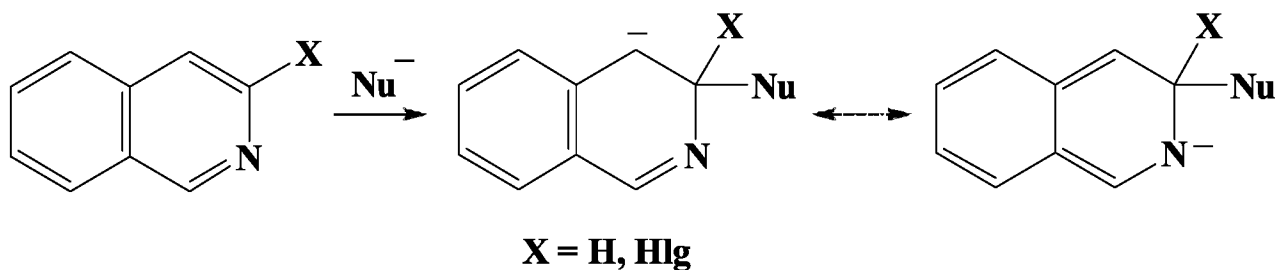
В отличие от нитрования, сульфирования и галогенирования хинолин и изохинолин, как и пиридин, не способны образовывать продукты *C*-алкилирования и *C*-арилирования в условиях электрофильного замещения. Вообще для этих гетероциклов не существует общих методов введения углеродных групп посредством электрофильного замещения.

### 3.2.4.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

Нуклеофильные реакции с участием хинолина и изохинолина идут достаточно легко. Как и в пиридине, они активируются «пиридиновым» атомом азота и идут в хинолине по положениям 2 и 4, а в изохинолине предпочтительно по положению 1, так как в этом случае образуются более стабильные анионные интермедиаты:



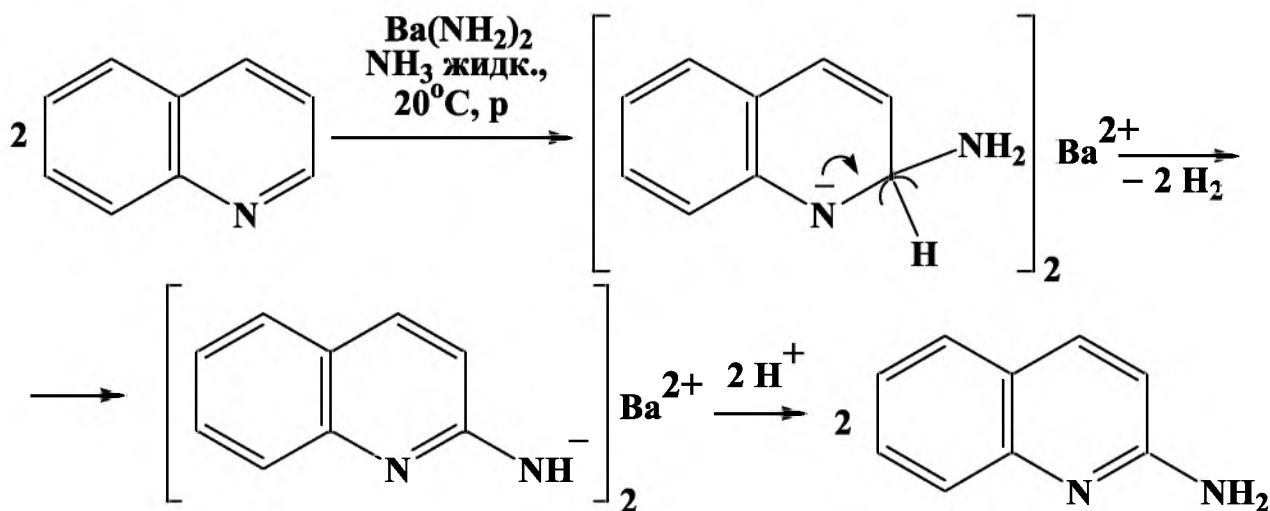
При атаке нуклеофила по положению 3 изохинолина делокализация отрицательного заряда с участием атома азота невозможна без нарушения  $\pi$ -электронной ароматической системы бензольного кольца.



Аналогично энергетически невыгодной является атака нуклеофила по положению 3 в хинолине.

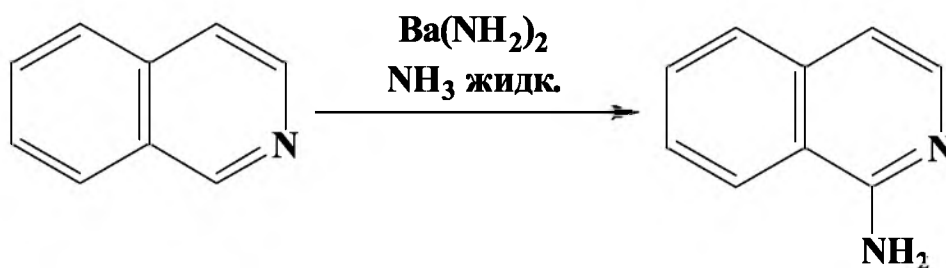
### Нуклеофильное замещение атома водорода

**Аминирование по Чичибабину.** Положения 2 и 4 в хинолине более реакционноспособны к нуклеофильному замещению, чем соответствующие положения в пиридине, что является следствием участия в стабилизации продукта присоединения нуклеофила соседнего ароматического ядра. Аминирование хинолина и изохинолина идет аналогично реакции Чичибабина в ряду пиридина. Наивысший выход 2-аминохинолина (80%) достигается при взаимодействии с амидом бария в жидком аммиаке под давлением при комнатной температуре.



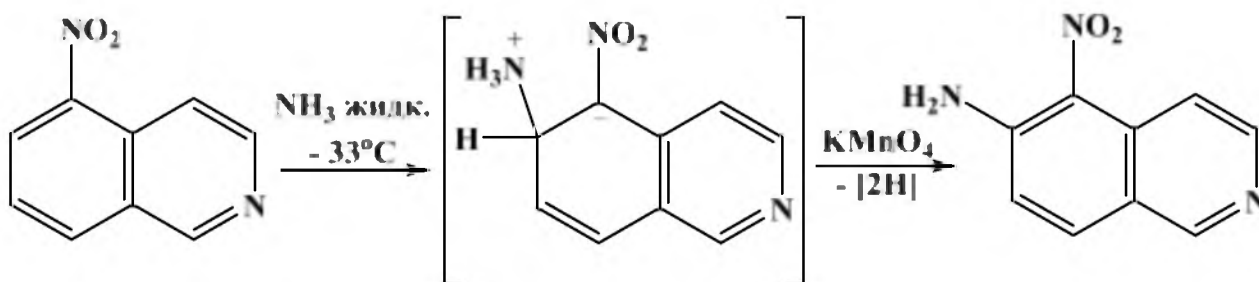
2-Замещённые хинолины аминируются в положение 4 легче, чем пиридины.

В аналогичных условиях протекает аминирование изохинолина по положению 1.

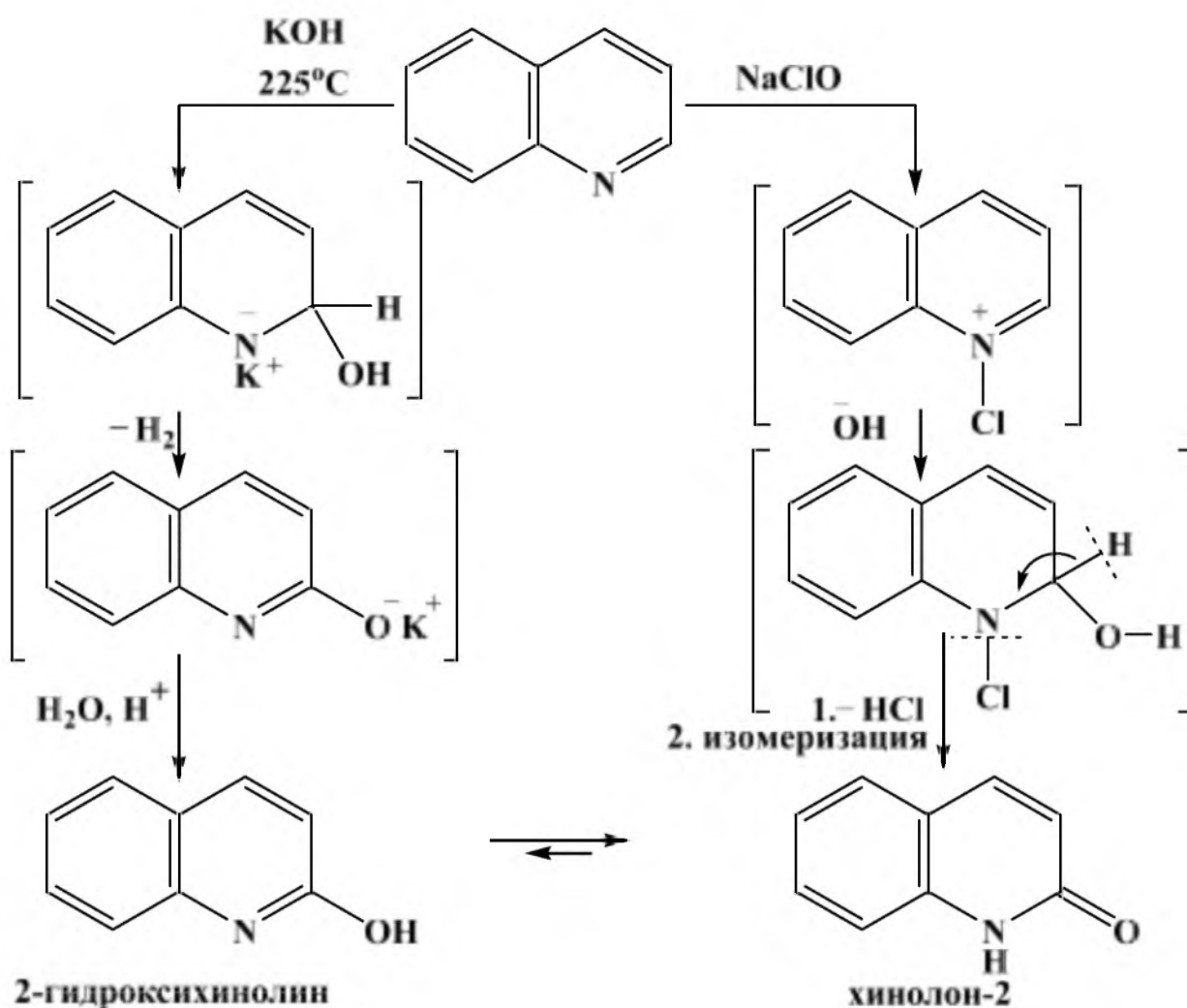


При наличии в изохинолине алкильного заместителя в положении 1 реакция вовсе не идёт.

Наличие в бензольном кольце хинолина и изохинолина нитрогруппы, активирующей нуклеофильное присоединение, обуславливает протекание окислительного аминирования таких замещённых по бензольному кольцу, а не по пиридиновому циклу.

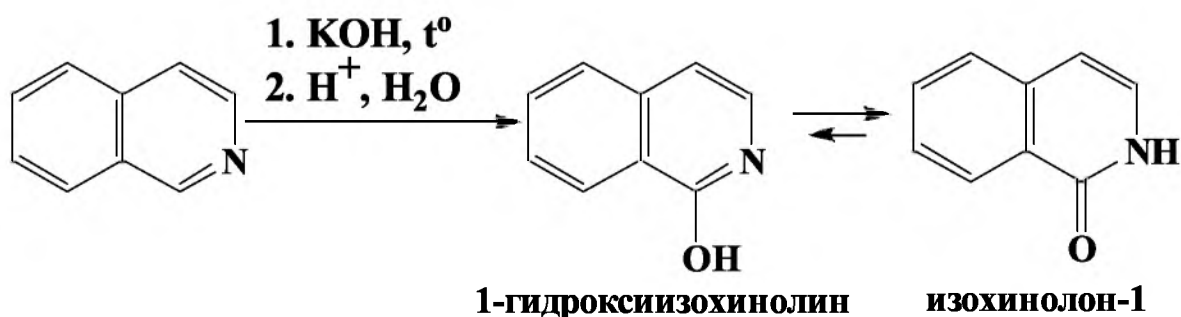


**Гидроксилирование.** Гидроксилирование хинолина и изохинолина, как и пиридина, протекает при прямом взаимодействии с гидроксидом калия при высокой температуре. Реакция гидроксилирования хинолина сопровождается выделением водорода и образованием хинолона-2. Кватернизация атома азота существенно облегчает нуклеофильное замещение, что использовано при гидроксилировании действием гипохлорита натрия.

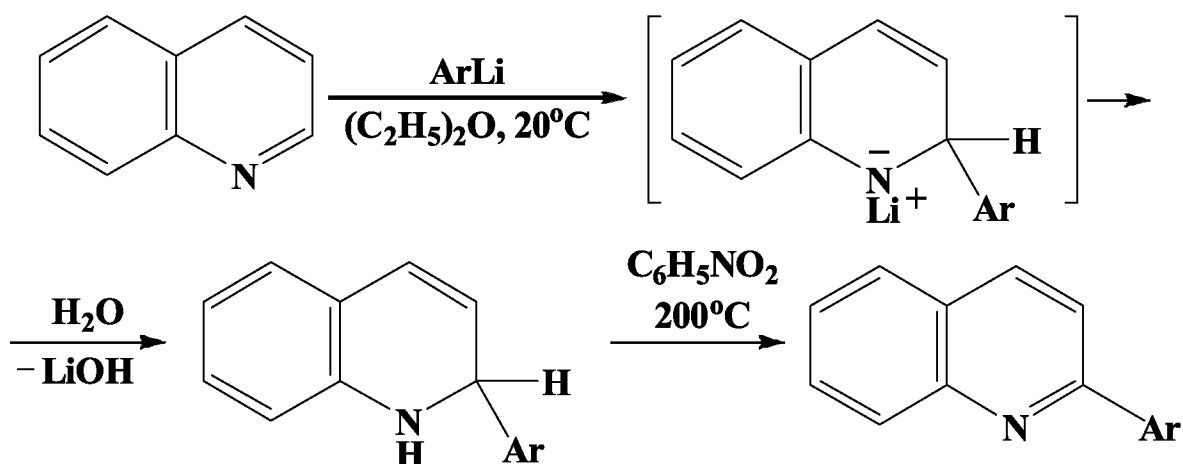


Оксипроизводные хинолина и изохинолина существуют преимущественно в таутомерной карбонильной форме.

Аналогично гидроксилирование изохинолина приводит к образованию изохинолона-1:



*Алкилирование и арилирование.* В результате присоединения алкильных и арильных реактивов Гриньяра или алкил(арил)литиевых соединений к хинолинам и изохинолинам образуются соответствующие дигидропроизводные, которые можно выделить и охарактеризовать. Окисление таких аддуктов приводит к образованию алкил(арил)замещенных ароматических производных.

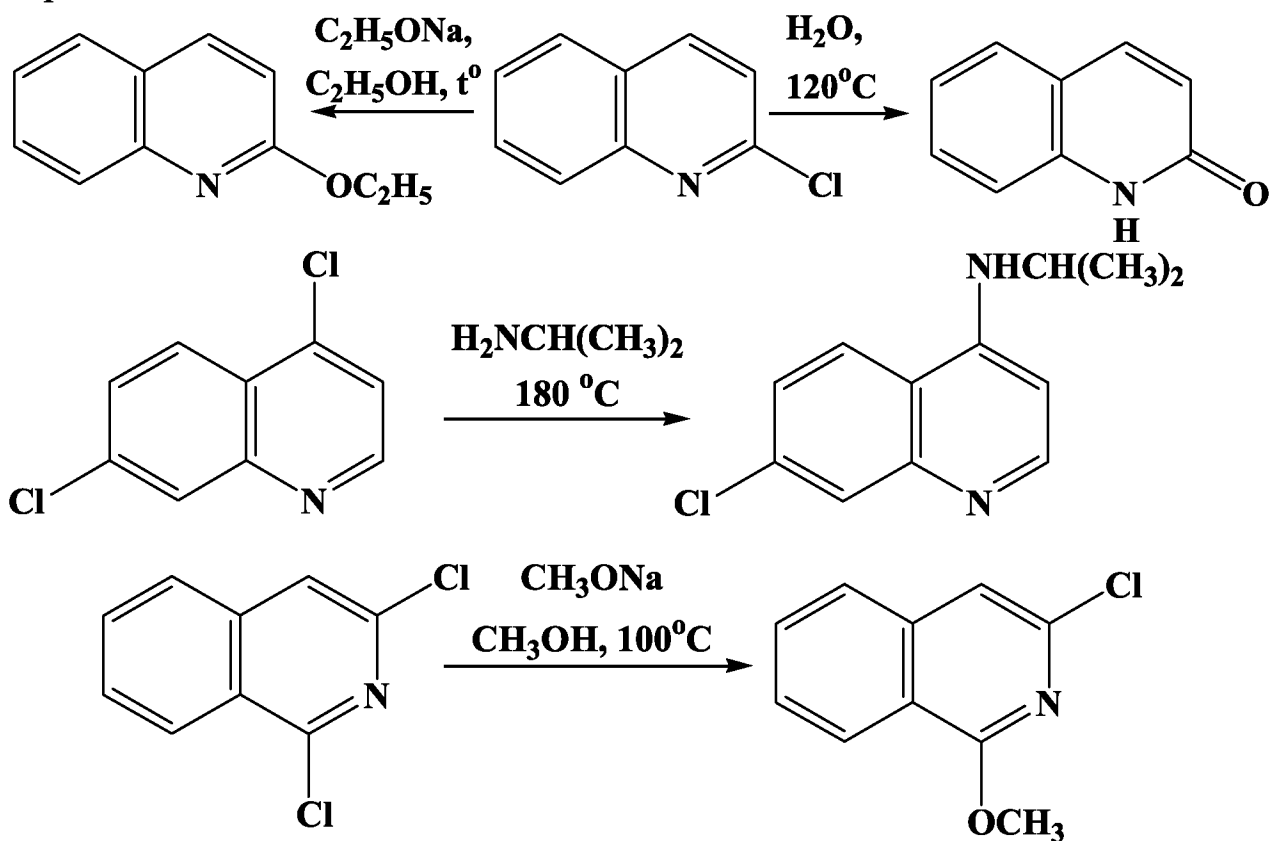


### *Нуклеофильное замещение галогена*

Для реакций этого типа действуют следующие общие принципы:

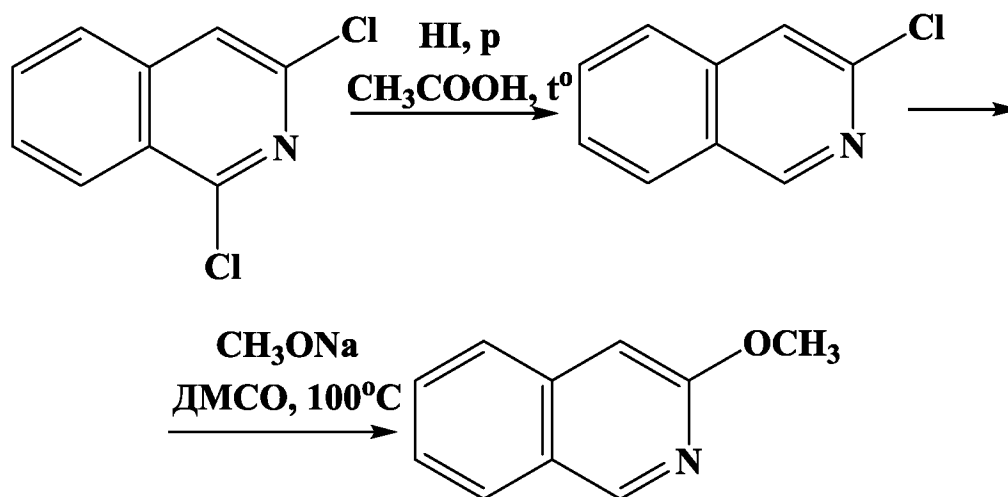
- реакционная способность атомов галогена в пиридиновых кольцах аналогична реакционной способности галогена в галогеннитробензолах;
- для атомов галогена в положениях 2 и 4 хинолина и положении 1 изохинолина характерны те же реакции с нуклеофильными реагентами, что и для α- и γ-галогенпиридинов, причем реакционная способность производных хинолина и изохинолина выше, чем у соответствующих галогенпиридинов.

Замещение атома хлора в положениях 2 и 4 хинолина и в положении 1 изохинолина такими нуклеофилами, как алкоксиды, амины, соли СН-кислот и др., протекает по механизму присоединения-элиминирования, как и в пиридине.

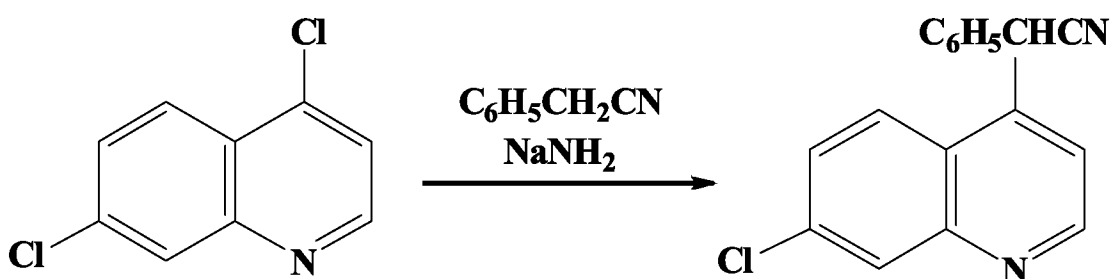


Нуклеофильное замещение атома хлора в положении 3 изохинолина требует несколько более жёстких условий.

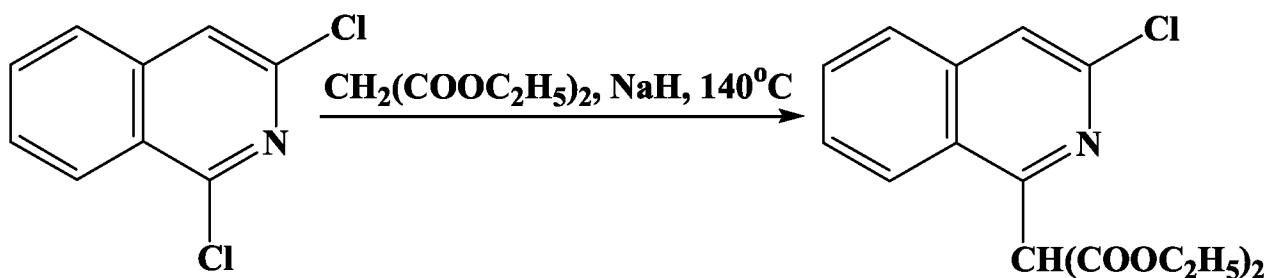
В 1,3-дихлоризохинолине можно заместить хлор в положении 3, предварительно восстановив хлор в положении 1 иодистым водородом:



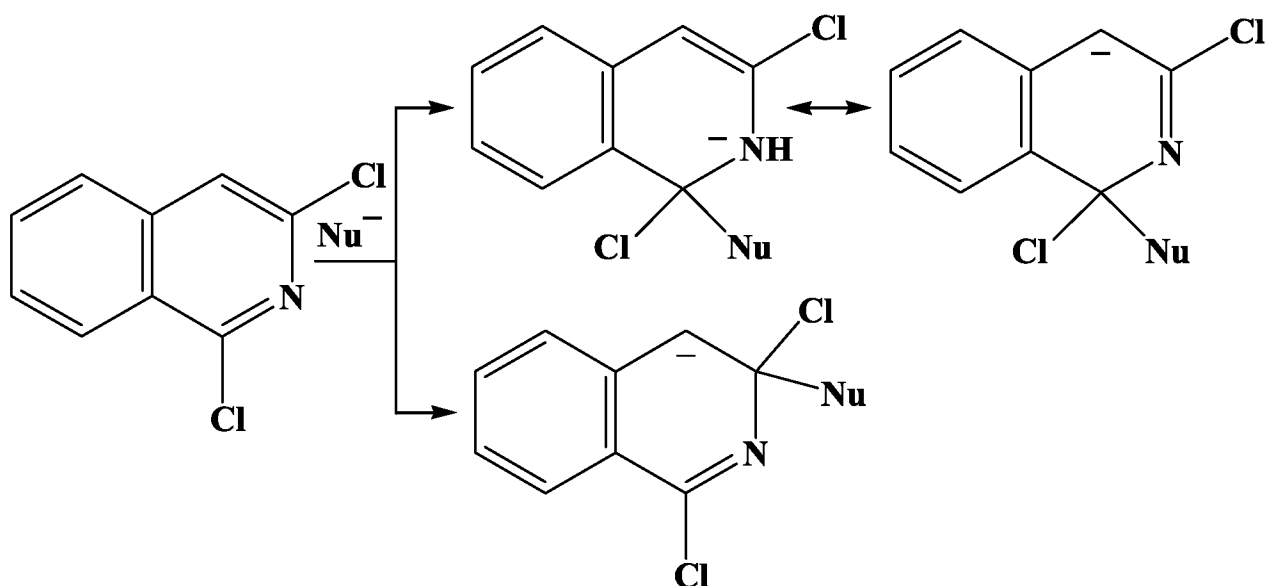
При наличии двух атомов галогена в гетероциклах замещение может идти селективно. Это хорошо иллюстрируют примеры реакции дихлорхинолина и дихлоризохинолина с карбанионами СН-кислот, а именно – с цианистым бензилом:



и малоновым эфиром:

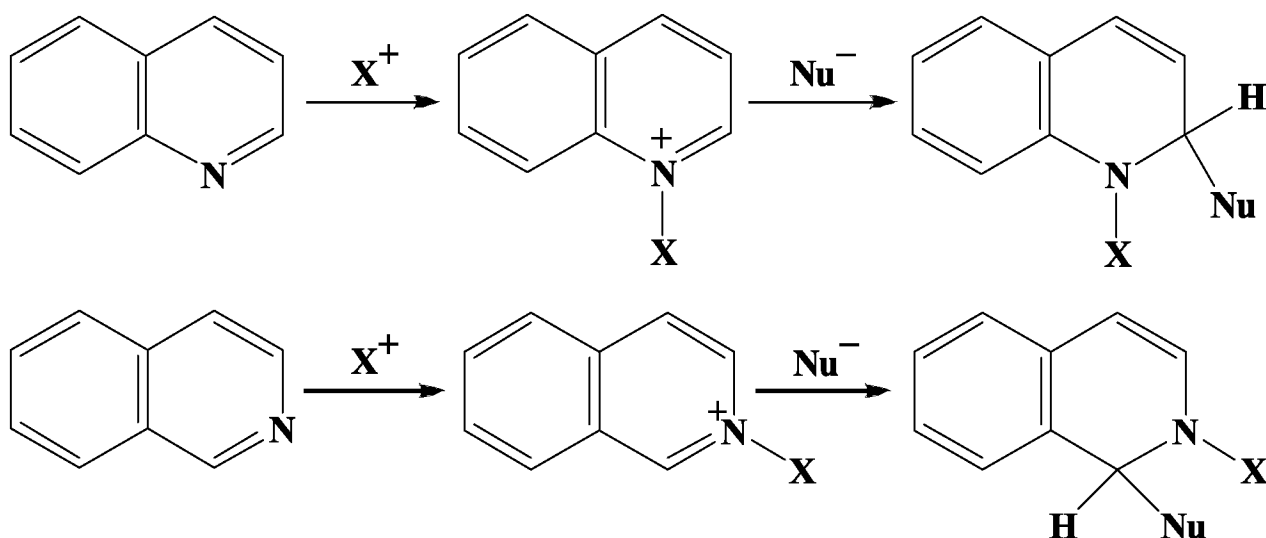


Предпочтительность нуклеофильного замещения в 1,3-дихлоризохинолине галогена в положении 1 по сравнению с положением 3 объясняется большей стабилизацией соответствующего  $\sigma$ -комплекса:

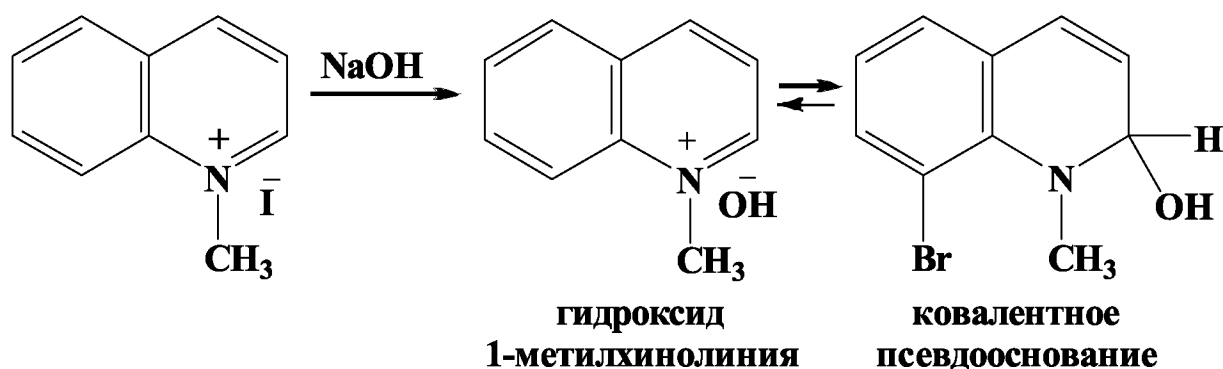


### *Нуклеофильное присоединение*

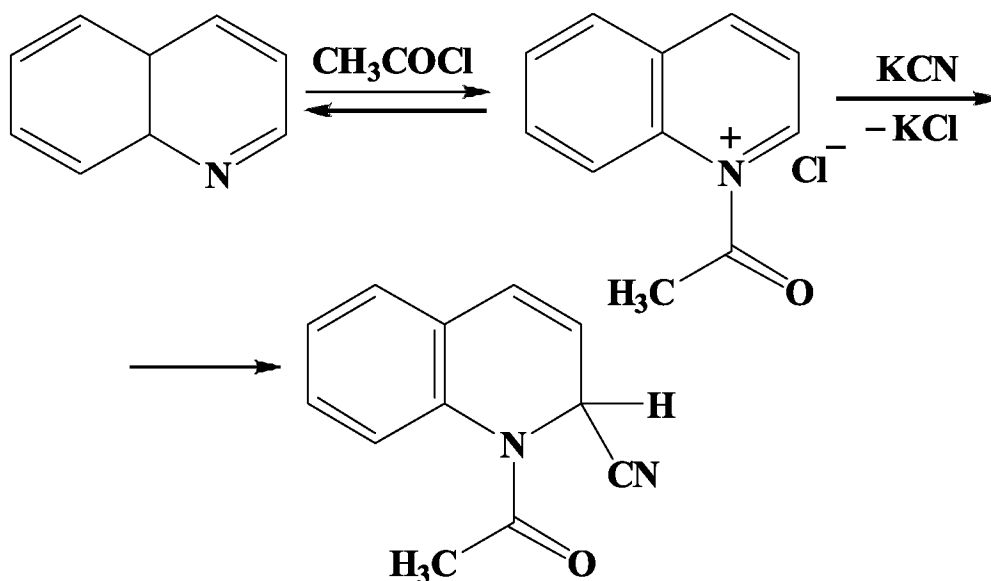
Основное отличие бензоаналогов пиридина от пиридина заключается в том, что для хинолина и изохинолина возможны реакции присоединения по кольцу, содержащему атом азота. Это проявляется в том, что первоначальная координация электрофила по атому азота часто влечет за собой присоединение нуклеофила по соседнему атому углерода. Поэтому нуклеофильная атака бензоаналогов пиридина часто приводит к продукту присоединения, а не замещения:



Итак, для четвертичных производных (солей) хинолина и изохинолина, полученных при предварительной координации электрофила ( $R$ ,  $CH_3-CO$  и др.) по атому азота, характерны реакции 1,2-присоединения нуклеофила ( $OH^-$ ,  $CN^-$ ,  $RMgBr$  и др.). Один из примеров превращения подобного рода – образование ковалентного «псевдооснования», находящегося в равновесии с гидроксидом 1-метилхинолиния:



Аналогично соль N-ацетилхинолина взаимодействует с цианид-анионом, образуя продукт присоединения, который можно выделить.



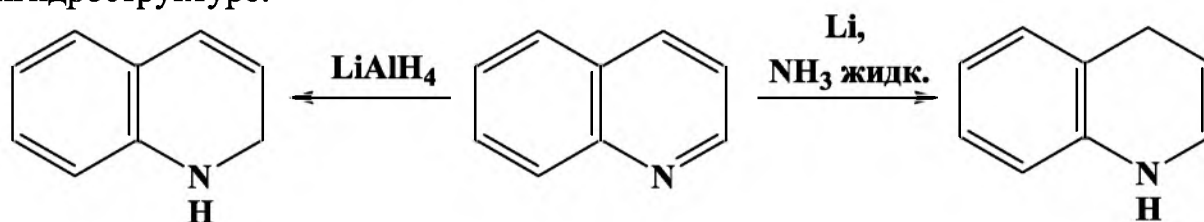
Большая склонность бензоаналогов пиридина по сравнению с пиридином к реакциям присоединения имеет аналогию при сравнении химических свойств нафталина и бензола. Это объясняется тем, что при образовании дигидропроизводных бициклических ароматических систем потеря в энергии резонансной стабилизации менее существенна по сравнению со случаем образования дигидропроизводных моноциклических ароматических систем.

#### 3.2.4.4. Реакции восстановления и окисления хинолина и изохинолина

**Восстановление.** В зависимости от условий в молекулах хинолина и изохинолина могут быть восстановлены отдельно бензольное кольцо или пиридиновое. В частности, каталитическое гидрирование в растворе метанола при комнатной температуре и атмосферном давлении приводит к восстановлению пиридинового цикла до тетрагидропиридинового, а в растворе сильных кислот – к селективному восстановлению бензольного кольца; продолжительное гидрирование в последних условиях завершается образованием декагидропроизводного:



При восстановлении хинолинов (и изохинолинов) литием в жидком аммиаке образуются 1,4-дигидрохинолины (и 3,4-дигидроизохинолины), а использование для восстановления литийалюминийгидрида приводит к 1,2-дигидроструктуре:



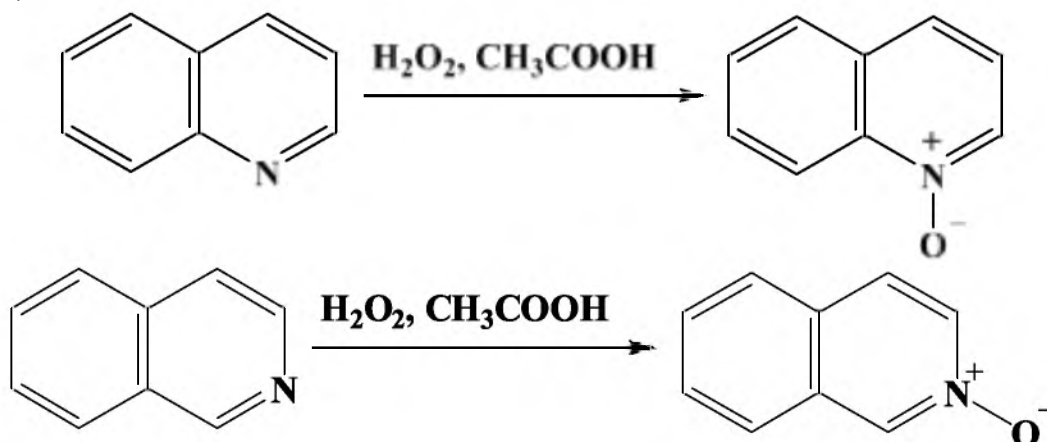
1,2-дигидрохинолин

1,4-дигидрохинолин

Эти дигидроструктуры легко окисляются в соответствующие ароматические соединения или превращаются в смесь тетрагидропроизводных и ароматических соединений в результате диспропорционирования.

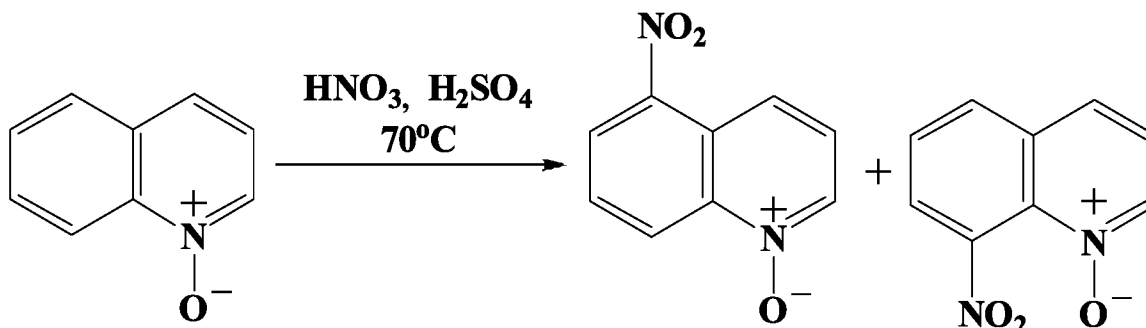
Особенно легко восстанавливается гетероциклический фрагмент четвертичных солей хинолинов и изохинолинов как при каталитическом гидрировании, так и при восстановлении боргидридом натрия.

**Окисление.** При действии пероксида водорода в уксусной кислоте или пероксикислот на хинолин и изохинолин образуются соответствующие N-оксиды.



N-Оксиды этих гетероциклов, как и N-оксид пиридина, широко применяются при синтезе различных производных, в частности для введения (в более мягких условиях) нитро- или других функциональных групп, в том числе в бензольное кольцо.

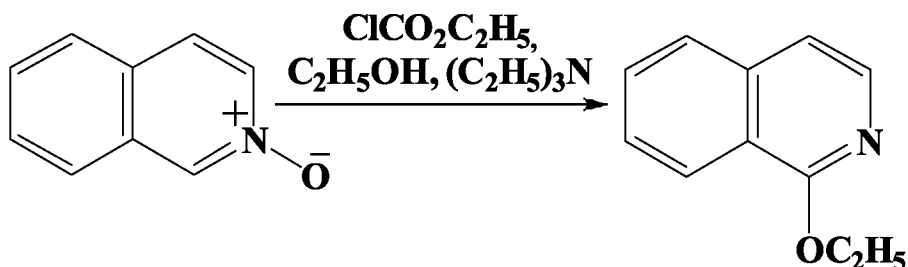
Нитрование N-оксида хинолина нитрующей смесью при 70°C приводит к смеси 5- и 8-нитропроизводных через стадию предварительного протонирования атома кислорода:



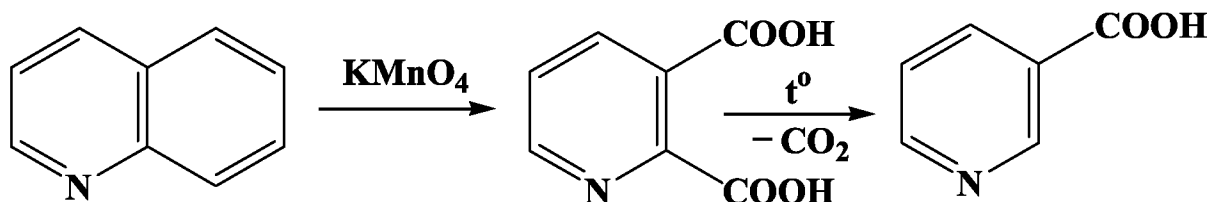
В менее кислых средах при нитровании оксида хинолина образуется 4-нитропроизводное.

Нитрование N-оксида изохинолина приводит к 5-нитропроизводному.

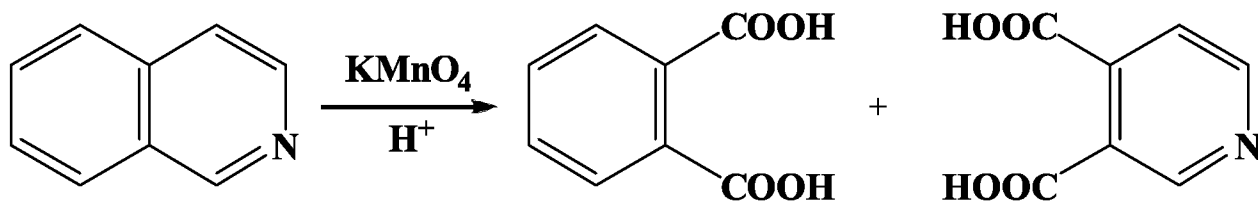
При взаимодействии N-оксидов хинолина и изохинолина с нуклеофилами происходит введение заместителя в пиридиновое кольцо. Например, N-оксиды хинолина и изохинолина могут быть превращены в соответствующие алкоксисоединения при взаимодействии с эфирами хлоругольной кислоты:



Окисление хинолина и изохинолина в жёстких условиях – с использованием азотной кислоты или  $\text{KMnO}_4$  в щелочном растворе – сопровождается разрушением бензольного кольца и приводит к образованию пиридинкарбоновых кислот: хинолин превращается в пиридин-2,3-дикарбоновую (хинолиновую) кислоту, которая при нагревании декарбоксилируется с образованием никотиновой кислоты:



При окислении изохинолина перманганатом калия в кислом растворе частично разрываются оба кольца и образуется смесь пиридин-4,5-дикарбоновой и фталевой кислот:

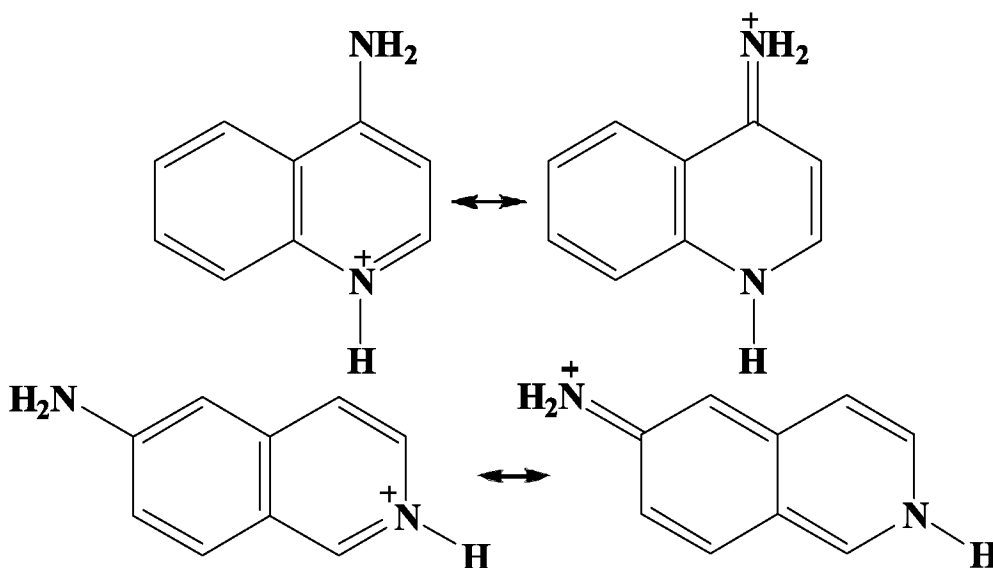


### 3.2.5. Производные хинолина и изохинолина

Алкил, amino- и гидроксипроизводные хинолина с заместителями в положениях 2 и 4 и изохинолина в положении 1 проявляют те же свойства, что и соответствующие замещенные пиридина, а именно: для алкилпроизводных характерна СН-кислотность; для гидроксипроизводных – окси-кето-таутомерия.

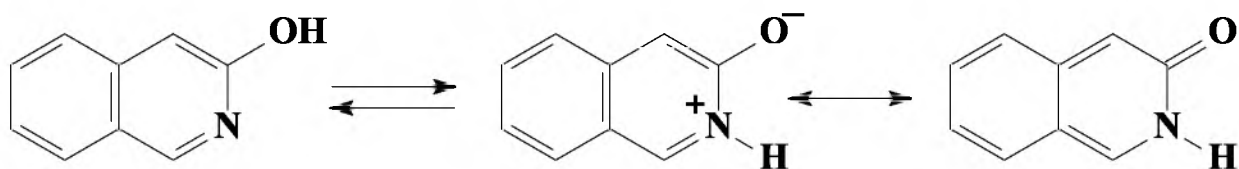
Все *аминохинолины* (за исключением 2- и 4-аминопроизводных) и *аминоизохинолины* (за исключением 1- и 3-аминопроизводных) не отличаются от обычных ароматических аминов: их можно диазотировать, подвергать дальнейшим превращениям по стандартным методикам, т. е. указанные аминопроизводные хинолина и изохинолина обладают свойствами, аналогичными свойствам соответствующих производных пиридина ( $\beta$ -аминопиридин), а также анилина.

Протонирование хинолинов и изохинолинов проходит по кольцевому атому азота. Среди аминохинолинов существенно повышенной основностью обладает 4-аминохинолин ( $\text{pH}_{\text{BH}^+} = 9,3$ ), среди аминоизохинолинов наиболее сильное основание – 6-аминопроизводное ( $\text{pH}_{\text{BH}^+} = 7,2$ ):

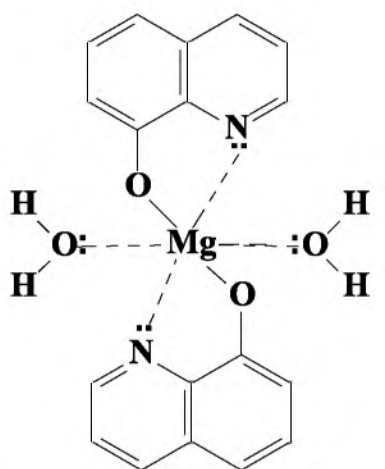


2- и 4-Гидроксихинолины существуют преимущественно в хинолоновой форме, а 1-гидрокси-изохинолин – в изохинолоновой (см. выше).

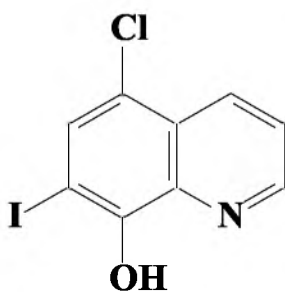
Равновесие между окси- и кето-таутомерными формами 3-гидрокси-изохинолина представлено следующей схемой:



Обе таутомерные формы присутствуют в сопоставимых количествах. Близкая стабильность двух таутомеров является следствием взаимной компенсации двух противоположных тенденций: наличие энергетически выгодного амидного фрагмента приводит к возникновению менее выгодной хиноидной структуры в бензольном кольце; сохранение ароматичности в гидрокси-форме приводит к потере амидной формы и связанной с ней стабильности.



хелатный оксинат магния

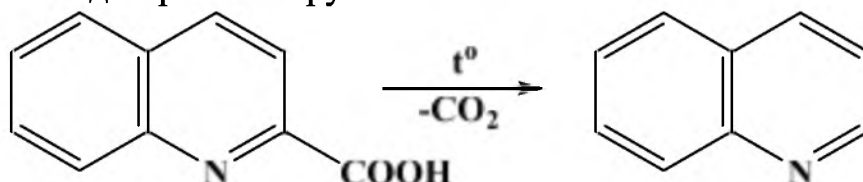


энтеросептол

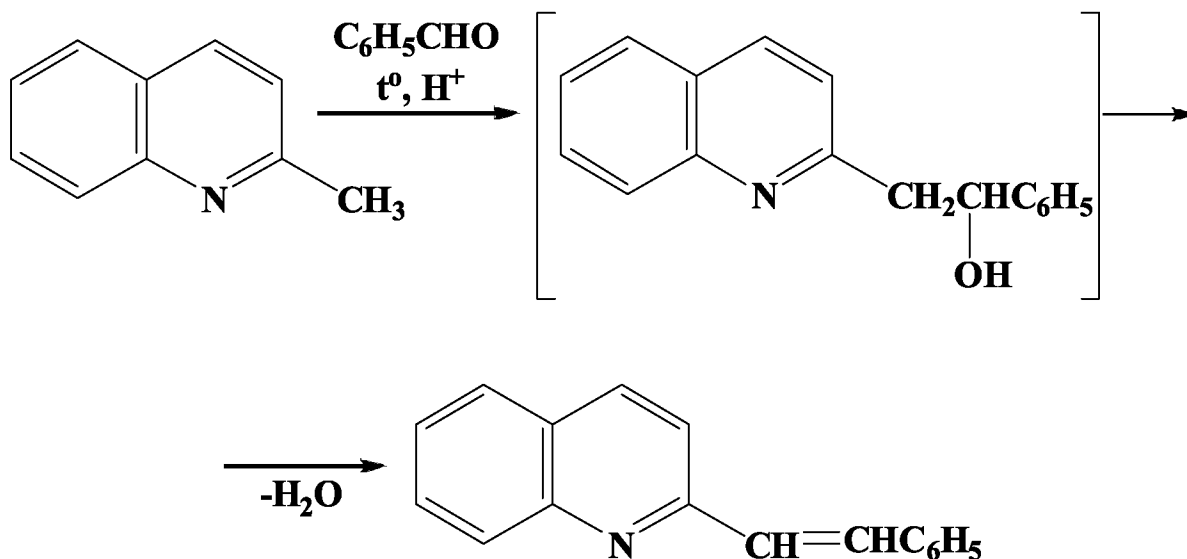
8-Гидроксихинолин (оксин) склонен к образованию внутримолекулярной водородной связи, служит хорошим хелатирующим агентом в металлокомплексах. Поэтому оксин имеет широкое применение в аналитической химии: он легко образует хелаты (*оксинаты*) – нерастворимые внутрикомплексные соли (в образовании хелатов участвует неподеленные электронные пары атомов азота).

8-Гидроксихинолин и его сульфокислота применяются как дезинфицирующие средства (*хи-назол*), а 5-хлор-7-йод-8-гидроксихинолин (*энтеросептол*) – для борьбы с кишечными заболеваниями. Его действие заключается в том, что он полностью связывает ионы кобальта, в отсутствие которых жизнь бактерий, вызывающих кишечные заболевания, становится невозможна.

Хинолин-2-карбоновая кислота и изохинолин-1-карбоновая кислота при нагревании легко декарбоксилируются:



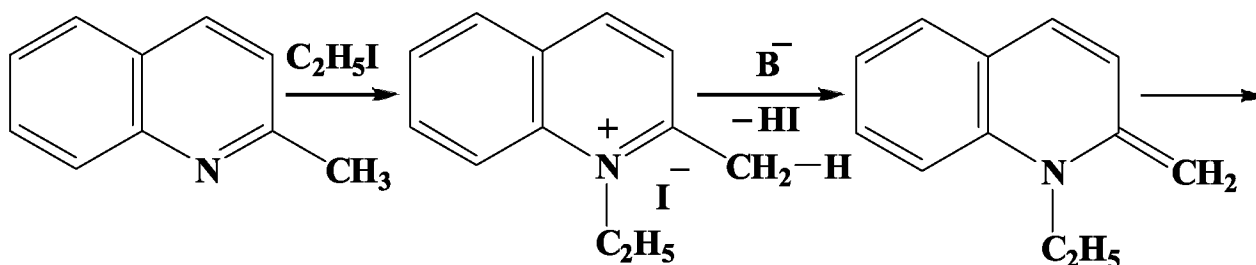
Производные хинолина с алкильными заместителями в положениях 2- и 4-, подобно соответствующим алкилпиридинам, как уже было сказано выше, проявляют свойства СН-кислот; их можно алкилировать и ацилировать по алкильному заместителю. Конденсации альдольного типа с участием 2- и 4-алкилхинолинов проводят в присутствии протонных кислот или кислот Льюиса (например,  $\text{ZnCl}_2$ ):

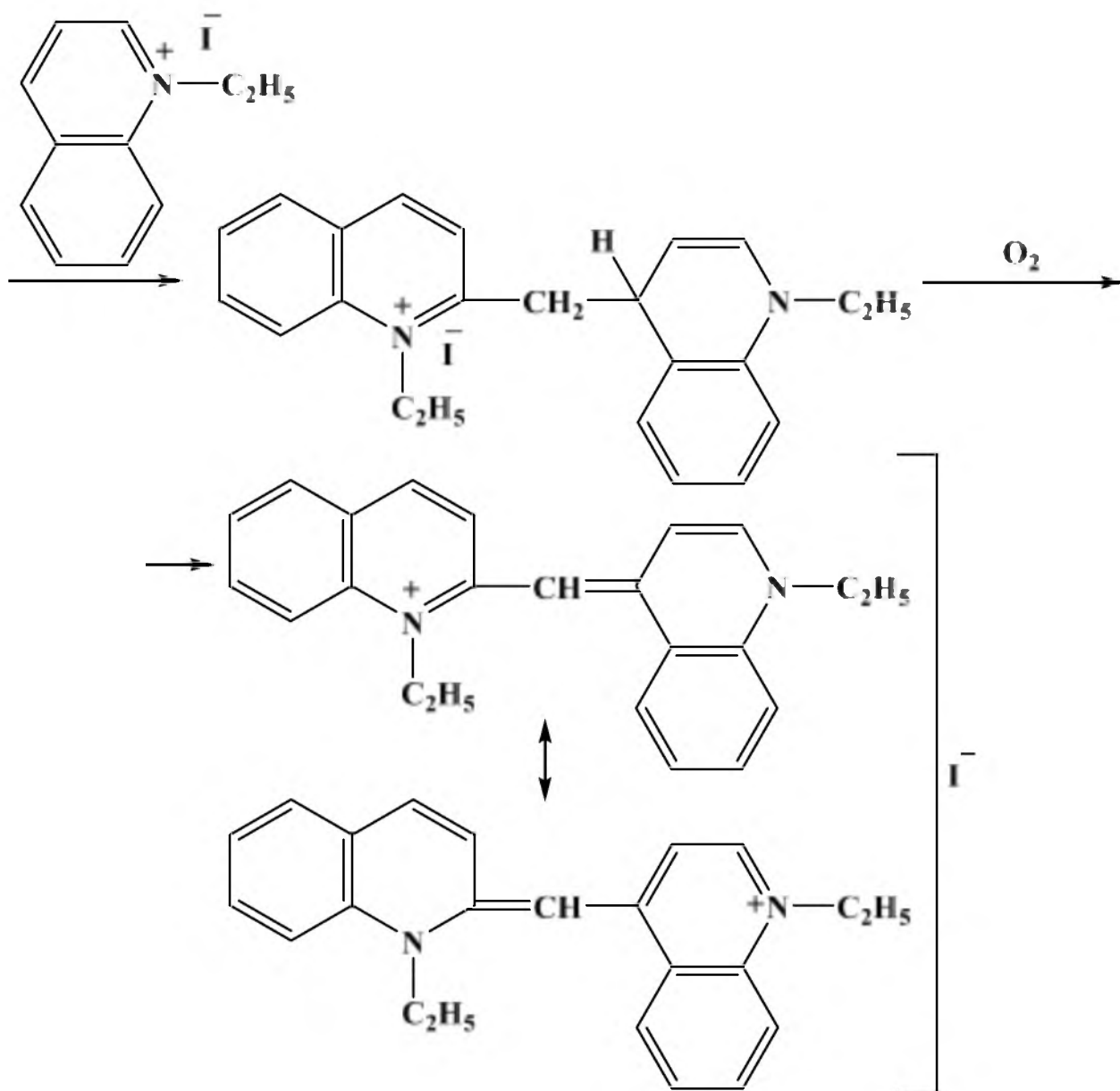


1-Алкилизохинолин обладает аналогичными свойствами, а алкильный заместитель в положении 3 изохинолина гораздо в меньшей степени способен к депротонированию. Например, конденсация 3-метилизохинолина с бензальдегидом в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  протекает с крайне низким выходом даже в жёстких условиях ( $160^\circ\text{C}$ , в течение недели).

Повышенная подвижность водородного атома метильной группы, находящейся в положении 2 хинолинового кольца, используется в синтезе цианиновых красителей. Эти красители применяются в фотографии в качестве стабилизаторов фотографических эмульсий.

Первый представитель цианиновых красителей получен в результате конденсации продукта депротонирования иодида N-этил- $\alpha$ -метилхинолиния с иодидом N-этилхинолиния:





Полученный цианиновый краситель (*пурпуровый красный*) имеет пурпурный цвет; в его молекуле положительный заряд равномерно распределен между двумя атомами азота, что может быть проиллюстрировано изображением его молекулы в виде двух граничных структур.

Подобные реакции характерны не только для хинолинов; в них могут вступать и другие азотсодержащие гетероциклы.

### 3.2.6. Алкалоиды

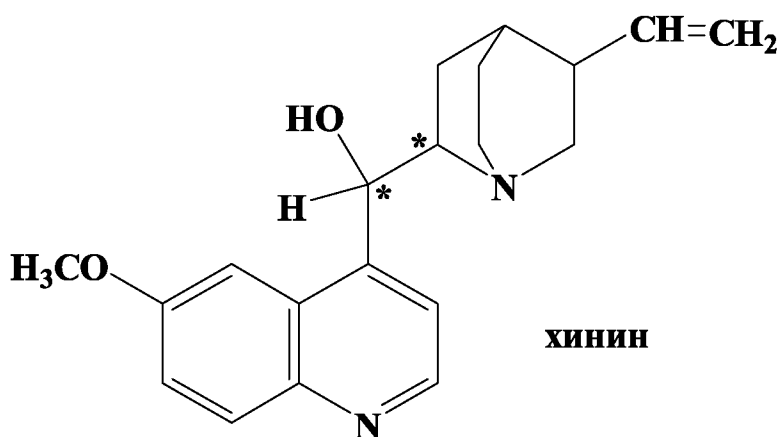
Наряду с лекарственными средствами ряда хинолина и изохинолина, получаемыми синтетическим путем, большое практическое значение в медицинской практике имеют и некоторые их производные, найденные в растениях. Особое место в числе таких производных занимают алкалоиды.

*Алкалоиды* – это азотсодержащие органические соединения, обладающие свойствами оснований (*alkali*) и имеющие преимущественно растительное происхождение. Обычно их тривиальные названия связаны с названиями растений, из которых они выделены, а классификация часто основана на центральном гетероцикле, входящем в их состав. Например, 25 алкалоидов хинных деревьев содержат хинолиновое ядро. Среди них наиболее важным является *хинин*. Он издавна применялся для лечения малярии, причем в XVII в. в Европе хинная корка ценилась на вес золота.

Начало истории антималярийных средств датируется серединой XVI в., когда миссионеру-иезуиту в Перу стало известно, что в качестве эффективного средства борьбы с малярией индейцы используют кору хинного дерева.

В 1820 г. французские химики В. Пеллетье и Ж. Кавенту выделили активное начало этого средства – *хинин*; в 1908 г. его строение было установлено П. Рабе методом окислительного расщепления.

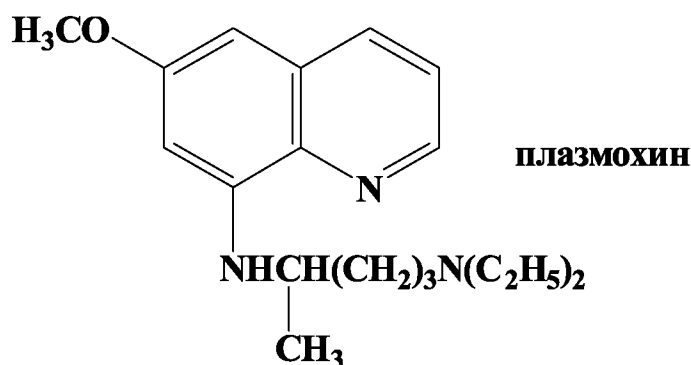
Синтетическим путем хинин получен в 1944 г.; это сделали Р. Вудворд и В. Деринг.



Хинин имеет горький вкус, температура плавления 177°C; он плохо растворим в воде, бензоле, лигроине, хорошо растворим в спирте. Хинин проявляет оптическую активность, в качестве антималярийного средства активен его левовращающий изомер  $[\alpha]_D = -158^\circ$ .

Правовращающий изомер хинина – *хинидин* (температура плавления 177°C,  $[\alpha]_D = +158^\circ$ ) используется как антиаритмическое средство. В настоящее время многочисленные синтетические препараты хинолинового ряда с успехом заменяют хинин. Это *плазмохин* и *плазмоцид*, *акрихин* и др. Антималярийная активность всех этих веществ основана на том, что все они действуют на гаметы плазмодия малярии.

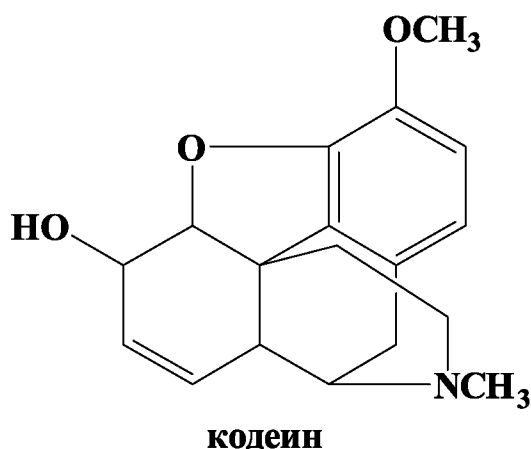
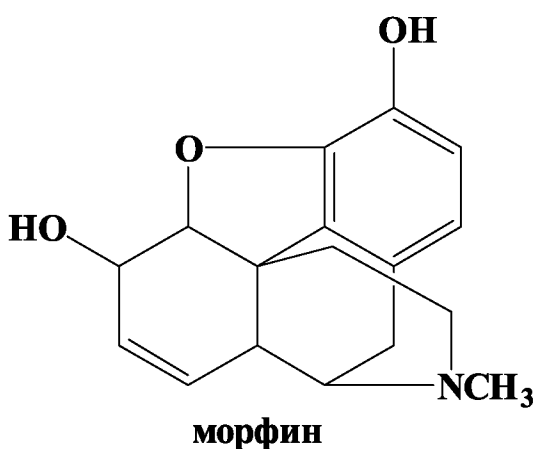
Первым синтетическим заменителем хинина явился *плазмохин*; он стал применяться в медицине с 1926 г.



Изохинолиновое ядро входит в состав алкалоидов, содержащихся в растениях семейства маковых. Млечный сок недозревших плодов снотворного мака – опия – содержит много алкалоидов, которые возбуждают центральную нервную систему, а затем вызывают депрессию.

Один из известнейших лекарственных препаратов опиумной группы – алкалоид *папаверин*, который синтезируют промышленным путем (см. п. 3.2.2). Он обладает сосудорасширяющим и спазмолитическим действием. Папаверин применяют при гипертонии, бронхоспазме, стенокардии, холецистите, почечных коликах. В больших дозах папаверин оказывает седативный эффект и используется при премедикации.

Алкалоидами опийного мака являются *морфин* и *кодеин* (метилированный морфин); их молекулы содержат гидрированные структуры изохинолина:

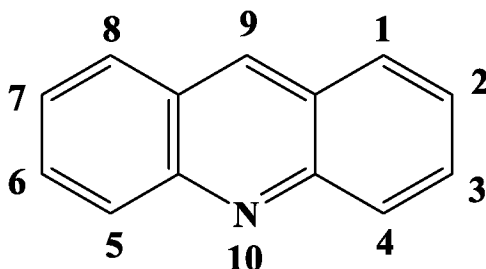


*Морфин* в виде солянокислой соли ( $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ ) применяется как болеутоляющее средство перед и после тяжелых операций, при травмах. Это наркотический анальгетик, он вызывает выраженную эйфорию, и при его повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие.

*Кодеин* (в виде кристаллогидрата  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$ ) по болеутоляющему действию слабее морфина, его применяли главным образом для успокоения кашля; он являлся также составной частью таблеток «*пенталгин*». В настоящее время из состава *пенталгина* кодеин исключён; в его состав входит кофеин.

### 3.3. АКРИДИН

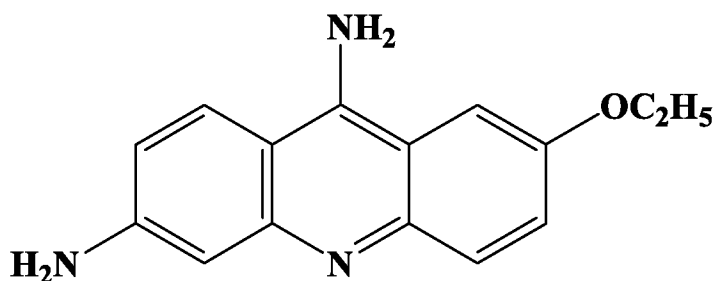
Акридин является гетероциклом, состоящим из трех конденсированных колец: пиридинового и двух бензольных. Гетероциклическая система акридина аналогична по структуре антрацену, в ней и нумерация аналогична.



Акридин – кристаллическое соединение с температурой плавления 108°C, он содержится в каменноугольной смоле. Этот азотистый гетероцикл проявляет слабоосновные свойства ( $pK_{BH^+} = 5,60$ ).

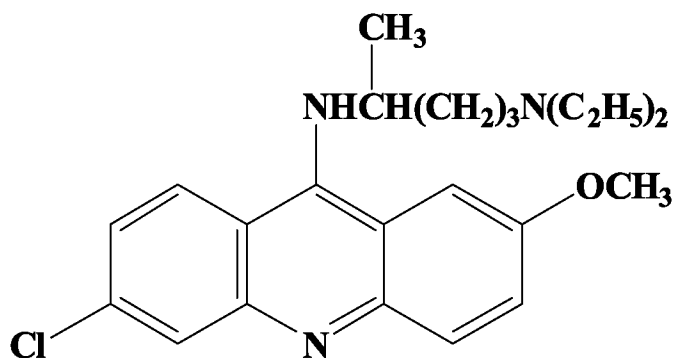
Производные акридина широко используются как красители или лекарственные препараты. Например, 9-амино- и 3,6-диаминопроизводные акридина проявляют антисептические свойства.

– Жёлтый риванол (этакридин, 6,9-диамино-2-этоксиякридин)



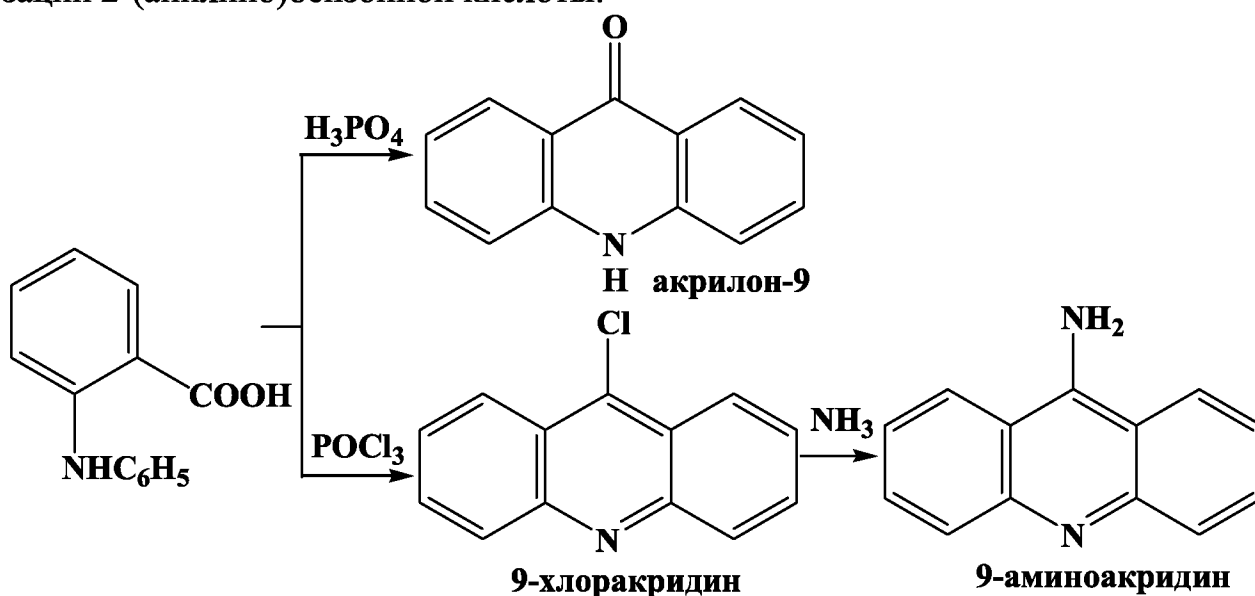
обладает сильным бактерицидным действием и используется в виде водного раствора для дезинфекции полости рта.

– Акрихин (атебрин, 2-метокси-6-хлор-9-(4-диэтиламино-1-метилбутил-амино) акридин)

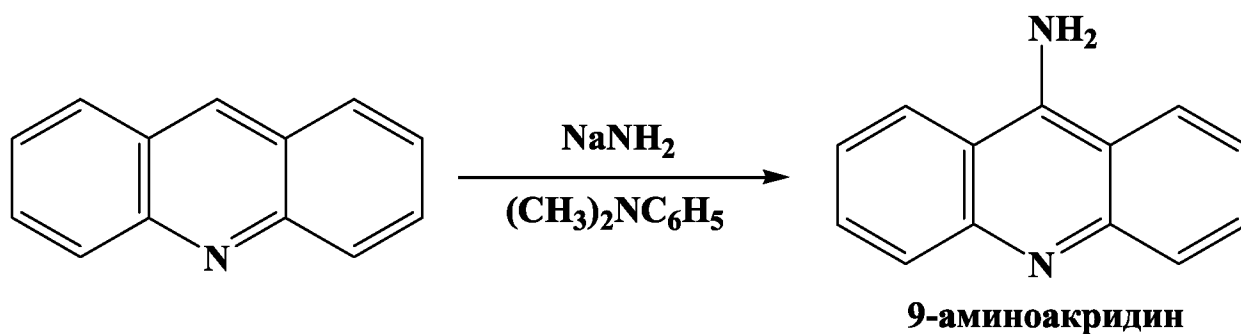


в виде дигидрата дигидрохлорида ( $C_{23}H_{30}N_3OCl \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ ) используется как антималярийное средство. Производные акрихина применяются также в качестве флуоресцирующих препаратов в аналитической химии.

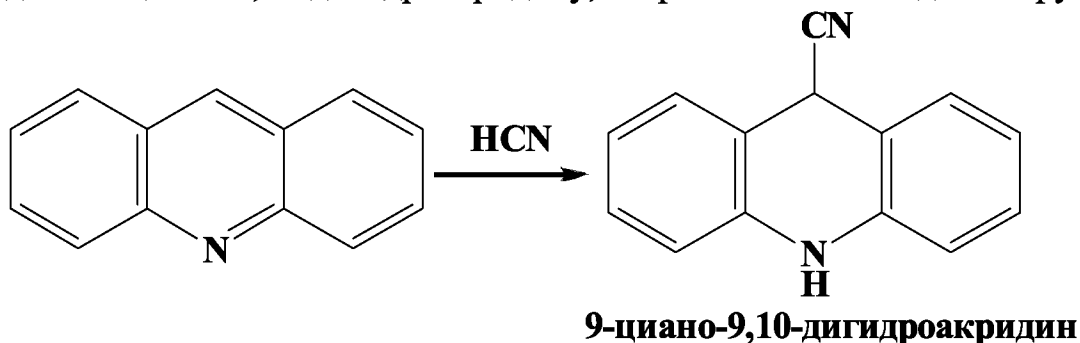
Основной метод получения производных акридина заключается в циклизации 2-(анилино)бензойной кислоты:



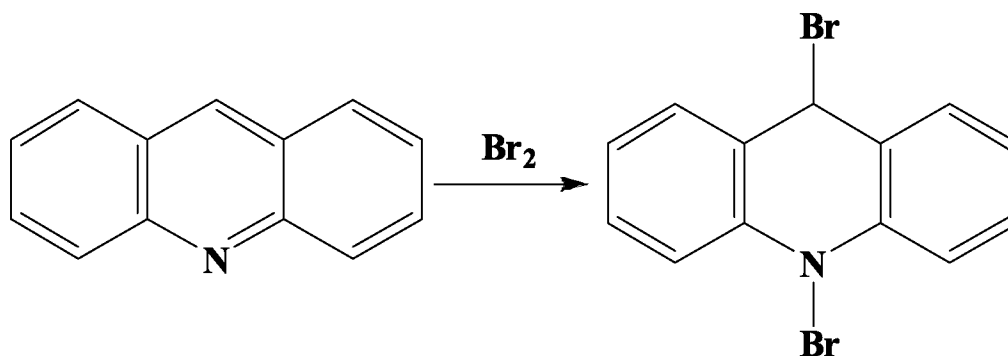
Кольцевой атом азота активирует положение 9 к нуклеофильной атаке. Так, при взаимодействии 9-хлоракридина с карбонатом аммония происходит замещение атома хлора на аминогруппу. Аминирование, проводимое при нагревании акридина с амидом натрия, как и в случае пиридина, завершается образованием продукта замещения – 9-аминоакридина:



Акридин аналогично антрацену способен к реакциям присоединения по положениям 9 и 10. Так, взаимодействие акридина с цианистым водородом приводит к 9-циано-9,10-дигидроакридину, энергетически выгодной структуре:



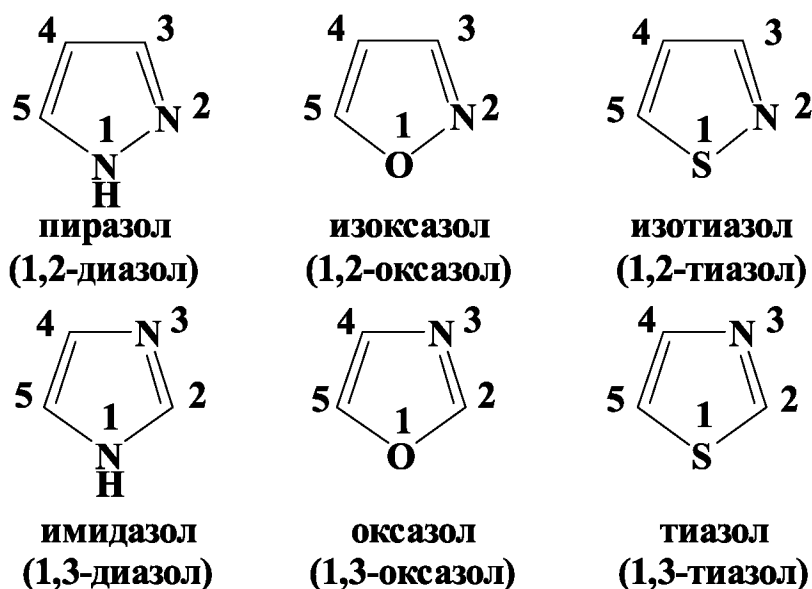
По схеме такого присоединения при бромировании идет образование 9,10-дибромакридина:



Многие реакции акридина напоминают реакции пиридина и хинолина: образование N-оксида при действии надкислот, образование и таутомерия гидроксиакридинов, образование четвертичных солей и т. д.

## Глава 4. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ. АЗОЛЫ

**Азолы** – это пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, одним из которых является атом азота (пиридиновый). Взаимное положение гетероатомов может быть 1,2 или 1,3.



Из приведенной группы азолов наиболее распространены пиразол, имидазол, тиазол. Эти три гетероцикла входят в состав молекул лекарственных веществ, витаминов, антибиотиков, алкалоидов.

### 4.1. ПИРАЗОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

#### 4.1.1. Физические свойства пиразола

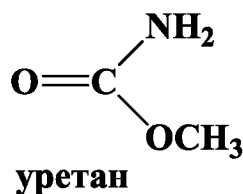
В отличие от пиррола, который является плохо растворимой в воде жидкостью, пиразол – бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, со своеобразным запахом, имеет высокую температуру кипения (187°C) и плавления (70°C). Растворимость пиразола в воде связана с его способностью образовывать межмолекулярные водородные связи (см. п. 4.1.3).

#### 4.1.2. Методы синтеза пиразолов

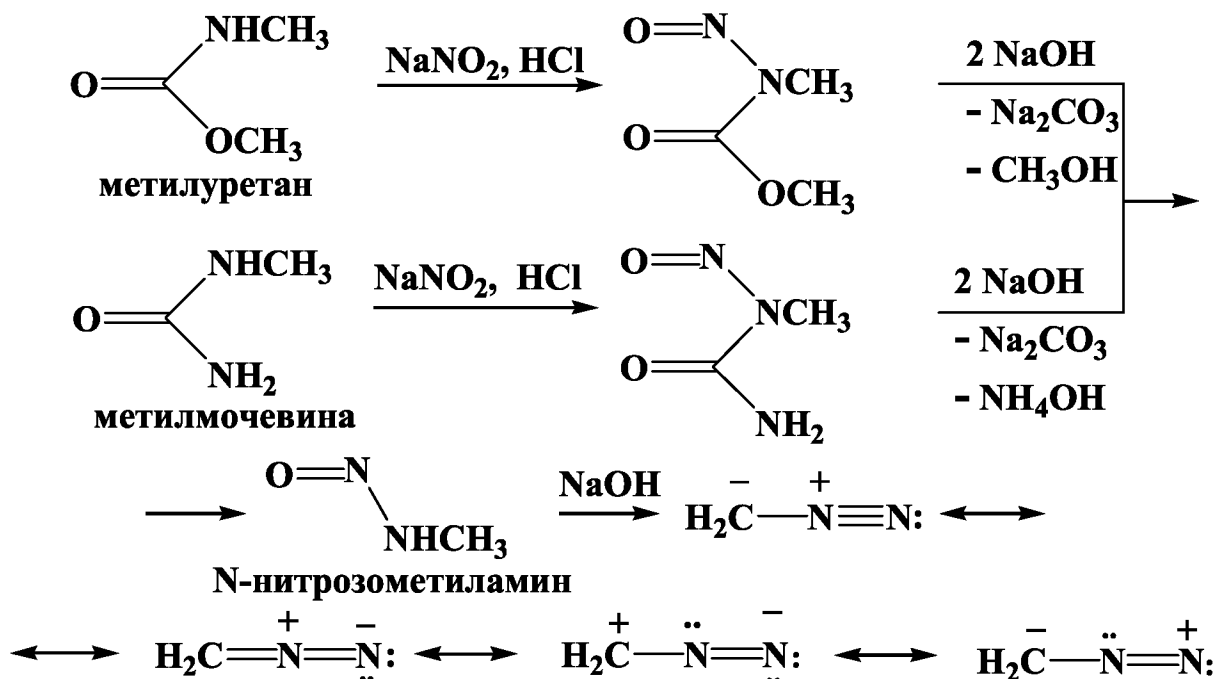
Пиразол и его производные можно получить с помощью циклоприсоединения и реакций замыкания цикла.

1. Из *ацетилен* и *дiazометана* (реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения).

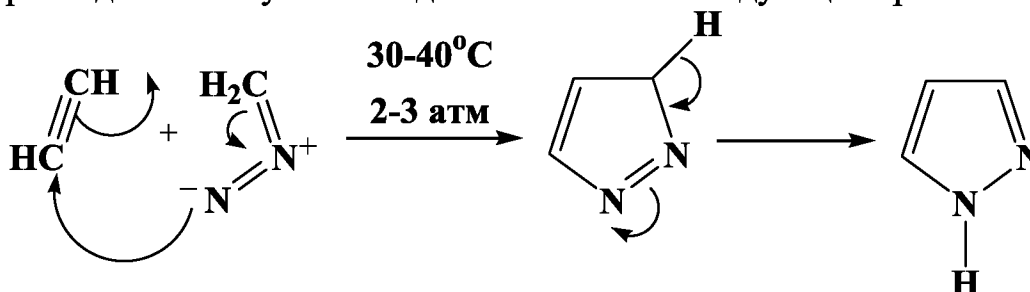
Незамещенный пиразол получают путем конденсации ацетилен с diaзометаном. Diazометан – очень важный и распространенный реагент. Его получают из N-нитрозометилуретана или N-нитрозометилмочевины



образующих при действии щелочи N-нитрозометиламин, а из него в результате расщепления щелочью получается диазометан  $\text{CH}_2\text{N}_2$ :

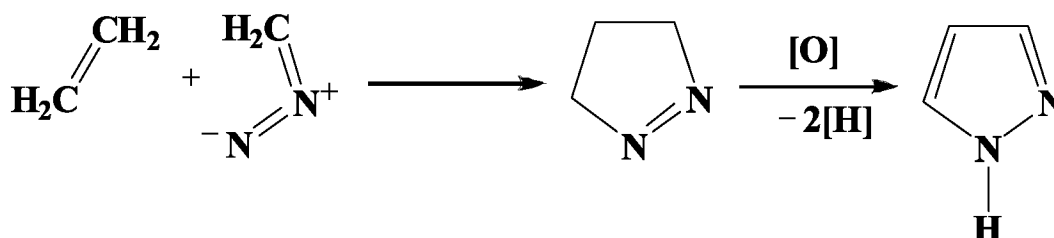


Пиразол образуется в результате реакции синхронного 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием диазометана и последующей ароматизации:



## 2. Из алкенов и диазометана.

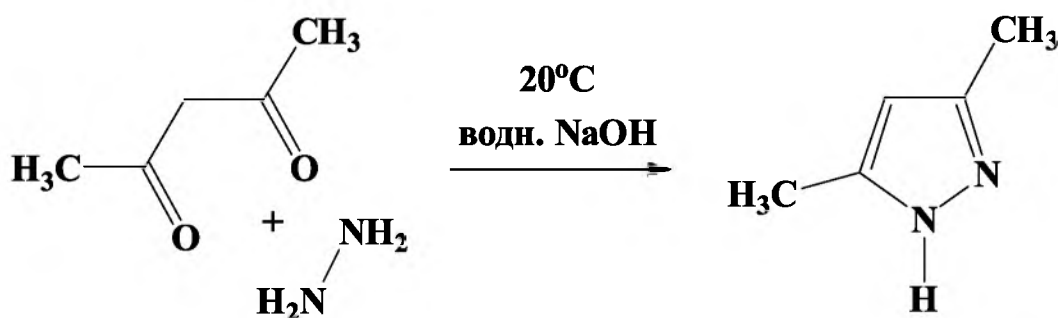
В этом случае получают дигидропиразолы, или пиразолины; реакция осуществляется по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения, т. е. по схеме, аналогичной первому варианту. Полученный пиразолин в результате дегидрирования превращается в пиразол:



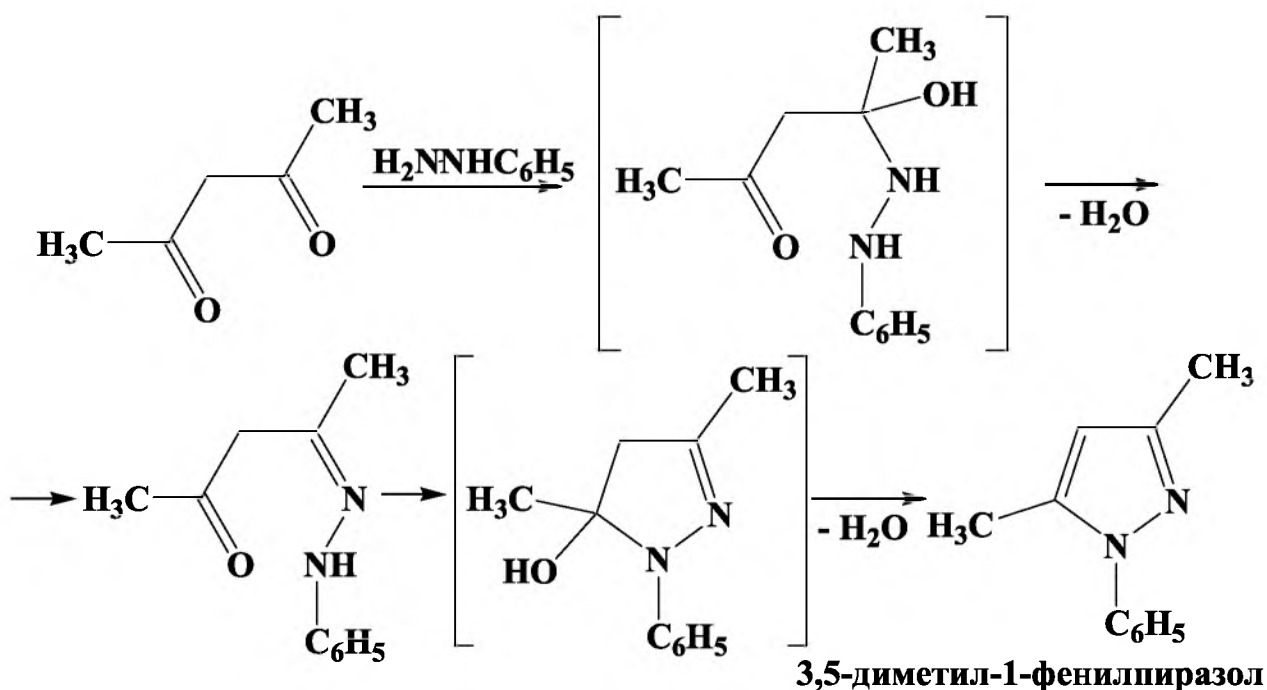
3. Из карбонилсодержащих соединений и гидразинов (способ получения гомологов пиразолов).

– Реакция  $\beta$ -дикетонов с гидразинами через стадию образования гидразонов.

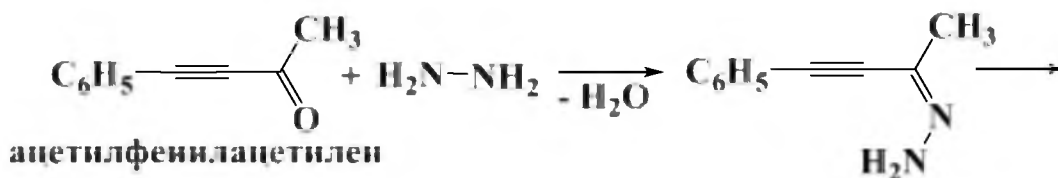
Синтез из 1,3-дикарбонильных соединений и гидразинов – это наиболее широко используемый способ получения гомологов пиразола. Он основан на том, что гидразины представляют собой бинуклеофилы, это позволяет им поочередно реагировать с каждой карбонильной группой 1,3-дикетона или 1,3-кетоальдегида. Часто одна из карбонильных групп (особенно в случае альдегидов) находится в скрытой форме: в виде эфира енола, ацетала, имина, енамина или другого предшественника.

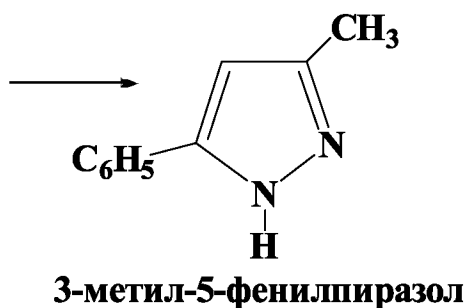


Так можно получать и N-замещенные пиразолы. Очевидно, процесс идет по следующему маршруту:

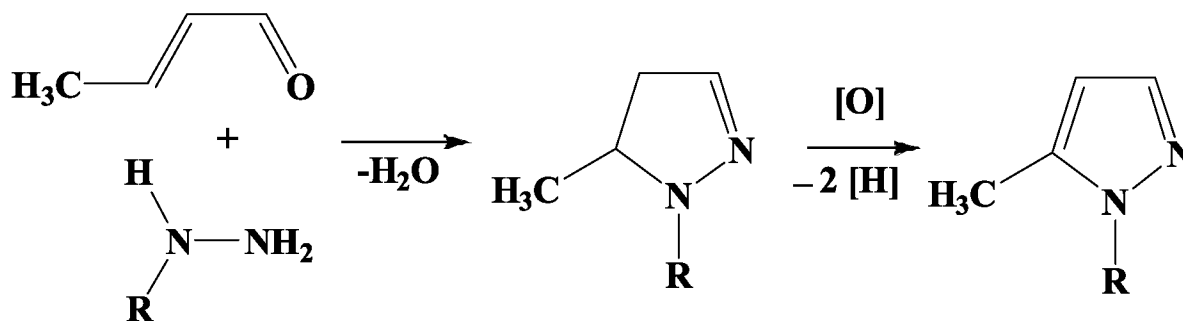


– Реакция ацетиленовых карбонильных соединений с гидразинами:



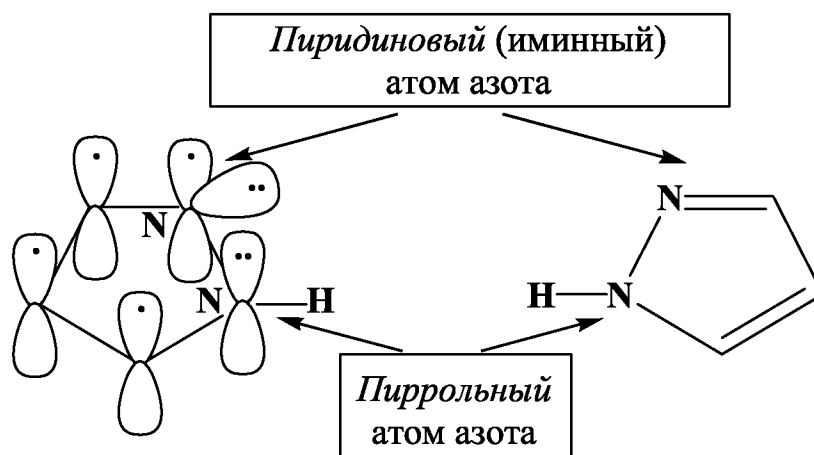


– Реакция непредельных альдегидов с замещенными гидразинами:



#### 4.1.3. Строение пиразола

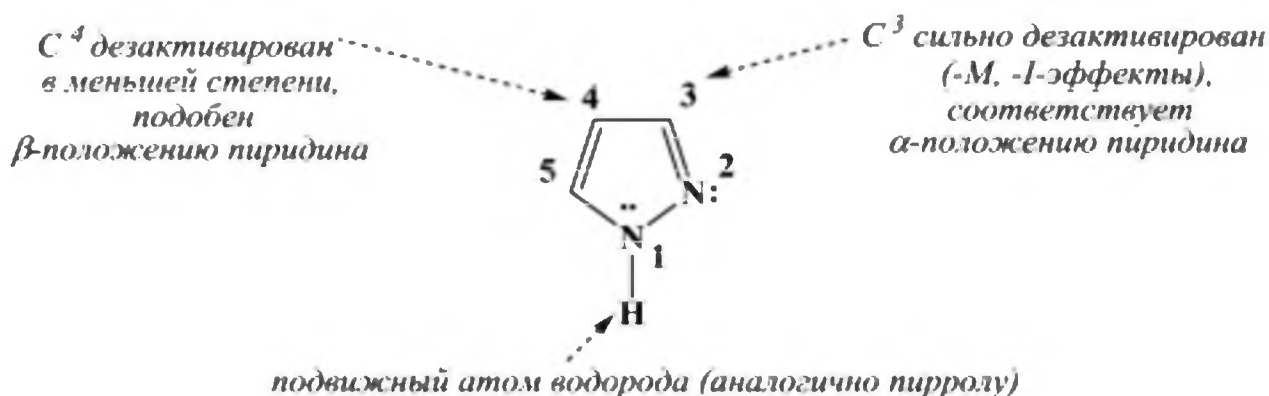
По данным рентгеноструктурного анализа, пиразол – это плоская молекула, в ней все атомы углерода и атомы азота находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации. При этом две негибридизованные  $p$ -орбитали одного и второго атомов азота расположены в плоскости, перпендикулярной  $\sigma$ -остову кольца: одна из них содержит неподелённую пару электронов (как у атома азота в пирроле), а вторая – один электрон (как у атома азота в пиридине).



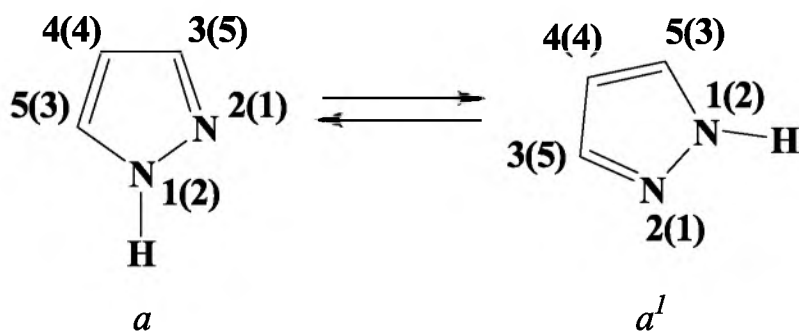
При перекрывании  $p$ -орбиталей атомов азота с  $p$ -орбиталями трёх углеродных атомов образуется  $6\pi$ -электронная, т. е. ароматическая система. Следовательно, пиразол, как и пиррол, ароматичен, но его ароматичность выражена в значительно большей степени, что согласуется с квантовомеханическими расчетами энергии резонанса и может быть объяснено более равномерным рас-

пределением  $\pi$ -электронной плотности. Хотя пиразол содержит пиррольный азот, его  $\pi$ -электронная избыточность выражена в значительно более слабой степени.

Существенно, что в пиразоле у одного атома азота неподделённая пара электронов находится на  $sp^2$ -гибридной орбитали, эта пара не включается в ароматический секстет, она придает диазолам свойства оснований и обуславливает (как у пиридина) определенный нуклеофильный характер. Благодаря наличию пиридинового азота пиразол неацидофобен. Акцепторный  $-M$ -эффект пиридинового азота вызывает смещение электронной плотности с углеродных атомов и в наибольшей степени из положений 3 и 5:

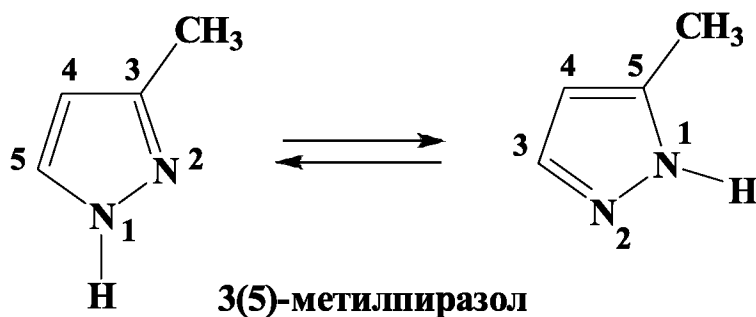


Присутствие подвижного атома водорода при  $N^1$  и неподделенной электронной пары у  $N^2$  обуславливает повышенную склонность к прототропной таутомерии; таутомеры превращаются так быстро, что их невозможно разделить из-за быстрого протонного переноса. Такая высокая скорость таутомерных превращений в отличие от кето-енольной таутомерии объясняется, очевидно, тем, что связь  $N-H$  быстрее ионизируется, чем связь  $C-H$ .



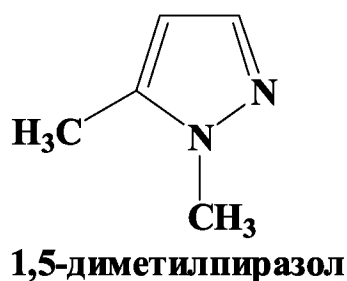
На первый взгляд, структуры  $a$  и  $a^1$  изомерны, но на самом деле они тождественны. При этом положения 3 и 5 также тождественны, они не фиксированы.

Следовательно, в пиразоле не только двойные связи не локализованы, как и должно быть в ароматическом соединении, но в нем и водород свободно мигрирует от одного атома азота к другому. Результатом этого является тот факт, что в незамещённом по атому азота пиразоле 3 и 5 положения тождественны:

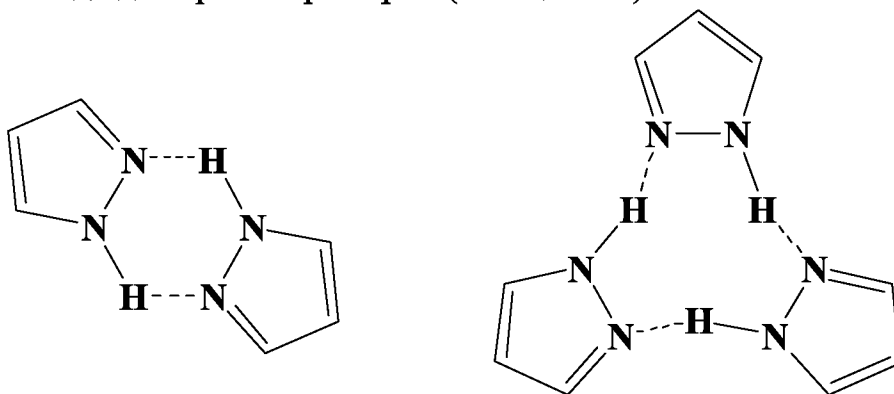


следовательно, 3- и 5-метилпиразолы проявляют себя как одно и то же вещество, поэтому положение метильного радикала обозначается двумя цифрами.

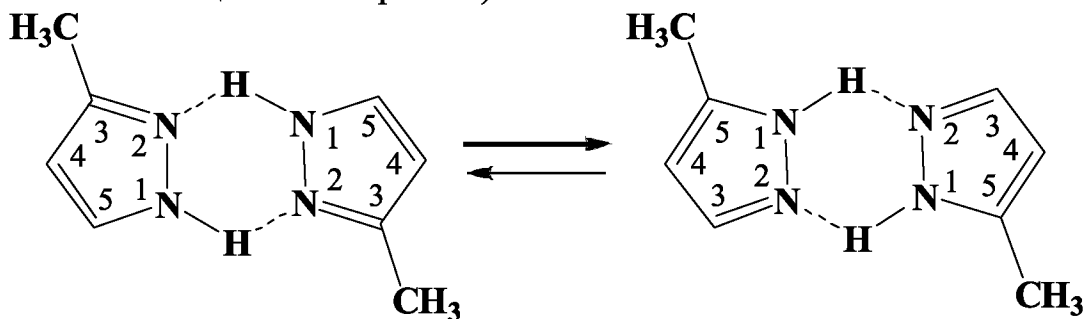
Однако у N-замещенных пиразолов, у которых невозможен протонный перенос, 3- и 5-изомеры можно разделить.



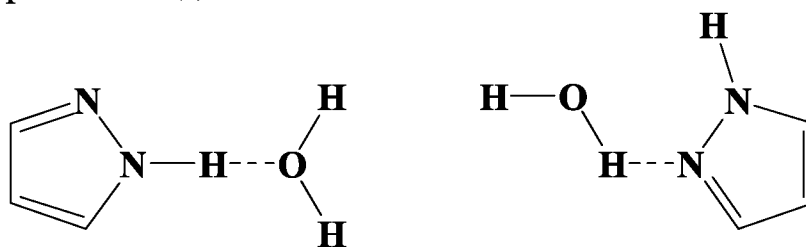
При нормальных условиях пиразол – кристаллическое вещество, в парообразном состоянии он мономерен, а в растворе и в кристаллическом состоянии ассоциирован благодаря образованию межмолекулярных водородных связей и существует в виде димеров и тримеров (ассоциатов).



Благодаря образованию таких ассоциатов, в которых свободно перемещаются протоны, выделить в свободном виде 3-метилпиразол и 5-метилпиразол (в отличие от N-замещенного пиразола) оказалось невозможно.



Образованием водородных связей можно также объяснить хорошую растворимость пиразола в воде:



#### 4.1.4. Химические свойства пиразола

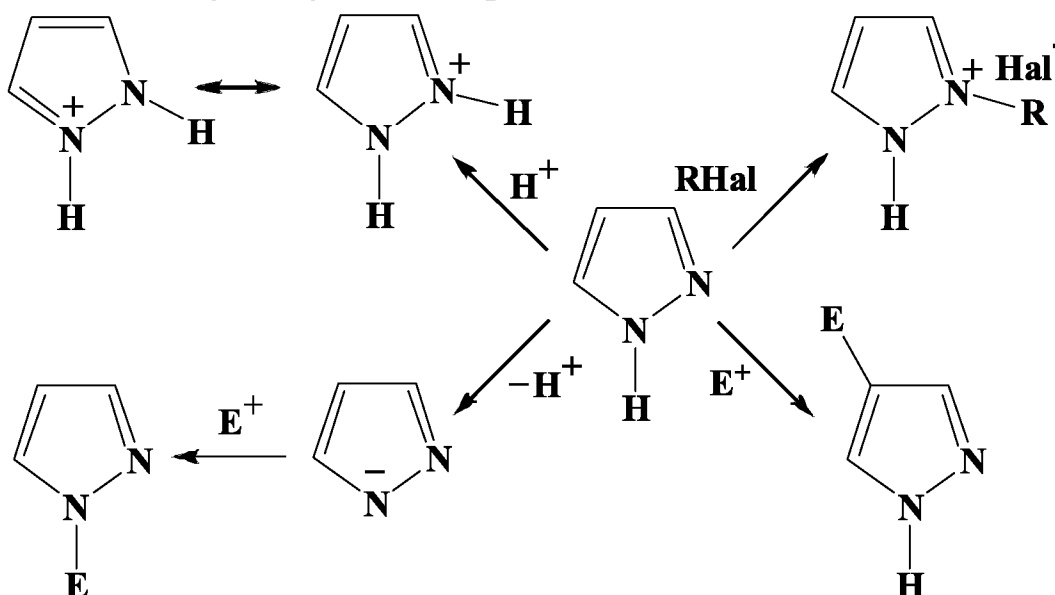
Реакционная способность пиразола представляет собой комбинацию или своеобразное сочетание двух типов свойств – свойств пиридина и пиррола. Как пирролы, пиразолы проявляют кислотные свойства. Наличие пиридинового азота обуславливает его способность легко протонироваться (основность) и присоединять электрофилы, например галогеналкилы.

Способность таких соединений вступать в реакции электрофильного присоединения по азоту ещё раз иллюстрирует тот факт, что неподделенная электронная пара иминного атома азота не включена в ароматический секстет электронов.

Как и для других пятичленных ароматических гетероциклов, для пиразола характерны реакции ароматического электрофильного замещения. Азолы по легкости, с которой они вступают в электрофильное замещение, занимают промежуточное положение между пиридинами и пирролами. Атака электрофила при ароматическом замещении в пиразоле направляется по атому углерода C-4, так как оно наименее дезактивировано.

##### Присоединение электрофилов ( $H^+$ , $RHal$ )

по иминному атому азота с образованием азолиевых солей:



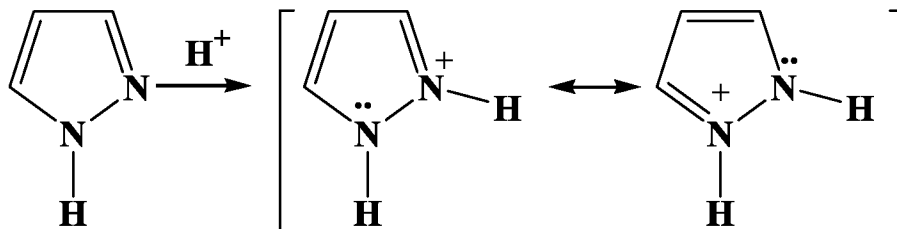
Электрофильное замещение азота через образование пиразолил-аниона

Электрофильное замещение преимущественно по атому C-4

#### 4.1.4.1. Кисотно-основные свойства

Пиразол – слабая кислота,  $pK_a \sim 14$  (но более сильная, чем пиррол  $pK_a = 17,5$ ) и слабое основание (см. табл. 4).

Основность пиразола ( $pK_{BH^+} = 2,5$ ) значительно выше основности пиррола ( $pK_{BH^+} = -3,8$ ), что отражает большую стабильность образующегося из пиразола катиона, строение которого может быть представлено двумя эквивалентными резонансными структурами:



Основность пиразола ниже основности пиридина ( $pK_{BH^+} = 5,2$ ) и имидазола ( $pK_{BH^+} = 7,0$ ). Наличие связи между двумя гетероатомами (вследствие –I-эффекта второго атома азота в сопряженной кислоте) объясняет меньшую основность пиразола по сравнению с пиридином. Подобный эффект наблюдается, например в гидразине, гидроксиламине и других аналогичных соединениях (см. табл. 4).

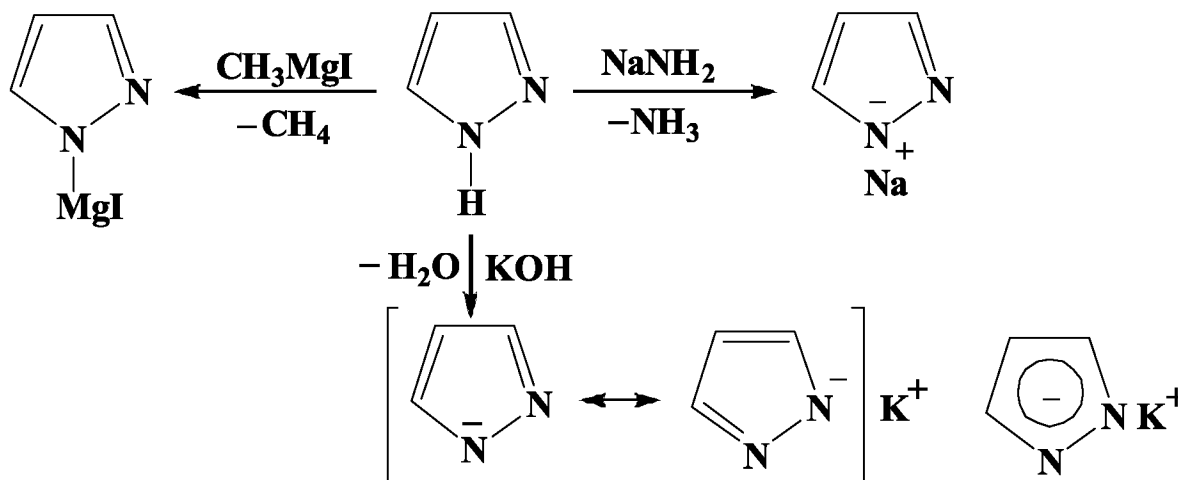
Таблица 4

Основность производных аммиака и N-содержащих гетероциклов

	NH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub>	HO-NH <sub>2</sub>	Пиридин	Пиразол	Имидазол
$pK_{BH^+}$	9,3	7,9	5,8	5,2	2,5	7,0

Поскольку протонирование пиразола сохраняет  $\pi$ -электронную систему, он устойчив в кислой среде, неацидофобен в отличие от пиррола, в котором присоединение протона нарушает  $\pi$ -электронный секстет; пиразол при добавлении кислоты в отличие от пиррола не полимеризуется.

Наличие подвижного атома водорода у пиррольного азота обуславливает кислотные свойства пиразола – он способен реагировать со щелочами, амидами металлов, реактивами Гриньяра, образуя металлические соли:

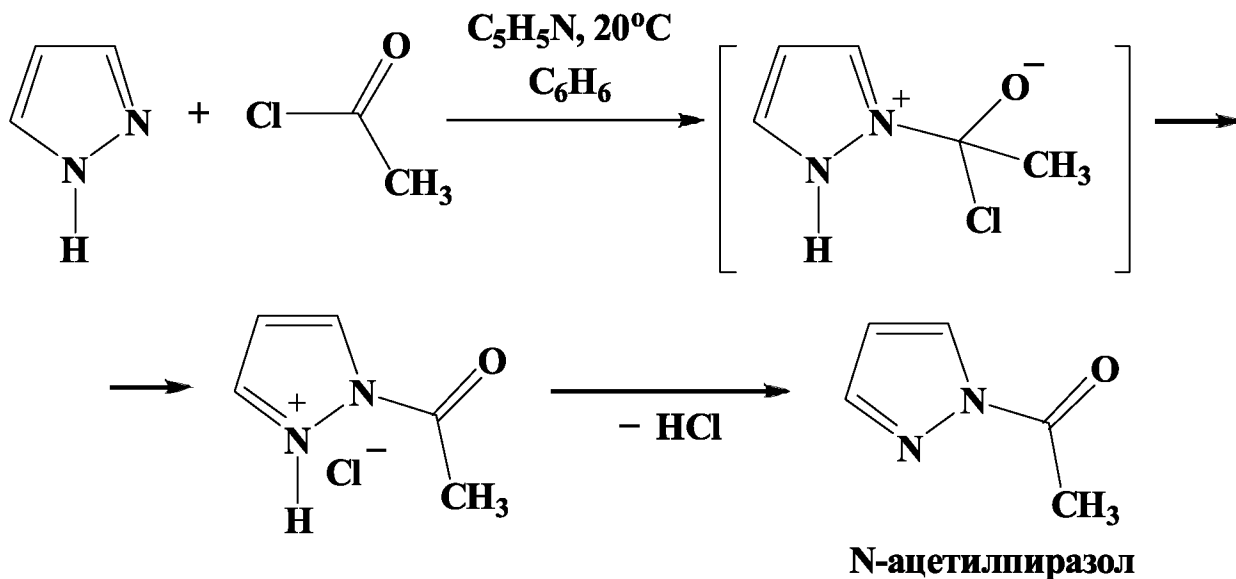


Соли пиразола гигроскопичны и легко гидролизуются.

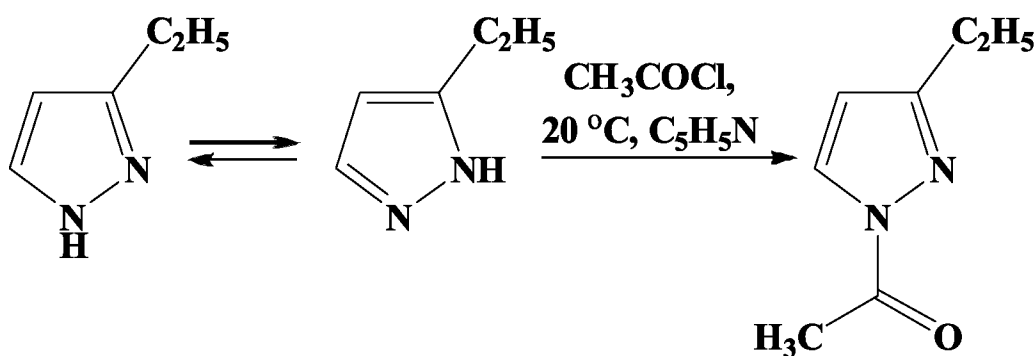
Итак, пиразол образует соли с кислотами за счет пиридинового (иминного) атома азота, а с основаниями – за счет пиррольного.

#### 4.1.4.2. Реакции с электрофильными реагентами по атому азота

Ацилирование пиразола идет по пиридиновому (иминному) азоту в присутствии слабого основания, например пиридина; при этом процесс сопровождается депротонированием фрагмента  $-\text{NH}^+$ :

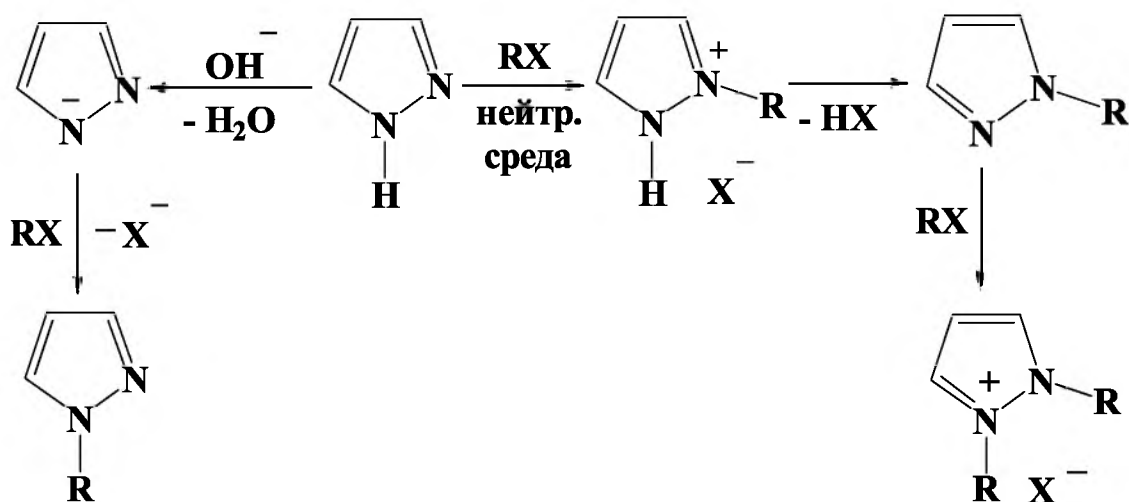


Ацилирование 3(5)-алкилзамещенных пиразолов приводит к образованию более устойчивых продуктов (менее пространственно перегруженных) – N-ацетил-3-алкилпиразолов:



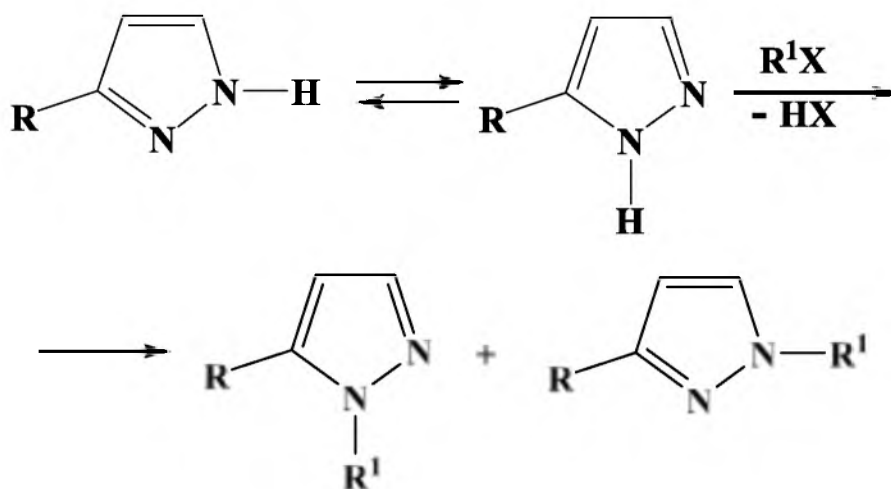
Алкилирование наиболее эффективно в основной среде.

Избыток алкилирующего агента и более жёсткие условия ведут к кватернизации (в данном случае к образованию соли пиразолия):

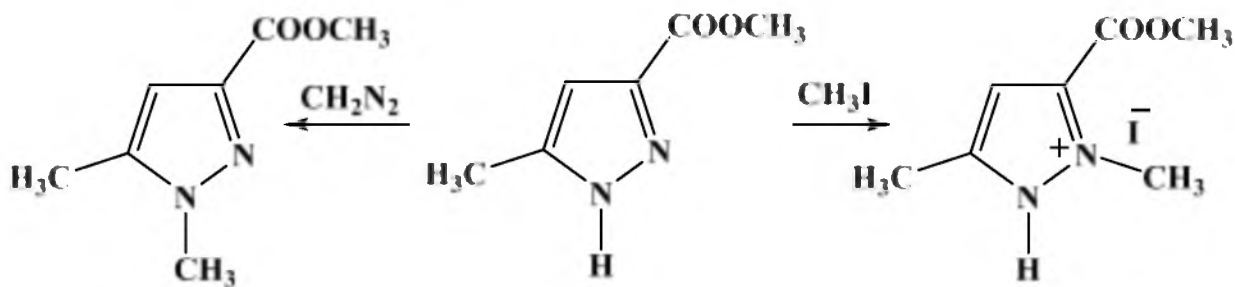


Необходимость более жёстких условий для кватернизации 1-замещенного пиразола обусловлена стерическими факторами вследствие присутствия заместителя у соседнего атома азота.

3(5)-Замещенные пиразолы в результате алкилирования могут превращаться в два изомерных N-алкилпиразола.



Образование изомеров N-алкилирования в значительной степени зависит от условий реакции и природы алкилирующего агента. Например, алкилирование 5-замещенного пиразола диазометаном и йодистым метилом приводит к разным изомерам.

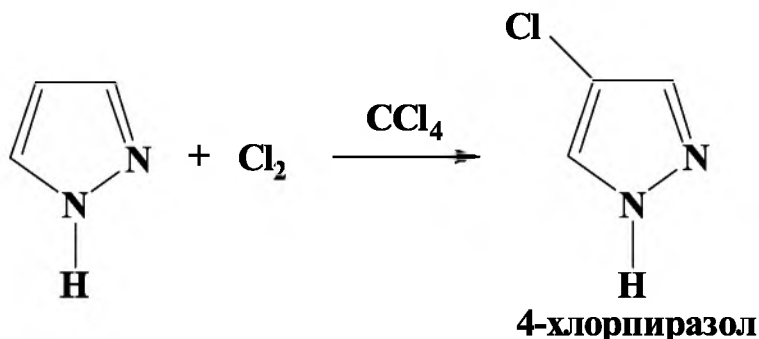


#### 4.1.4.3. Реакции замещения по атому углерода

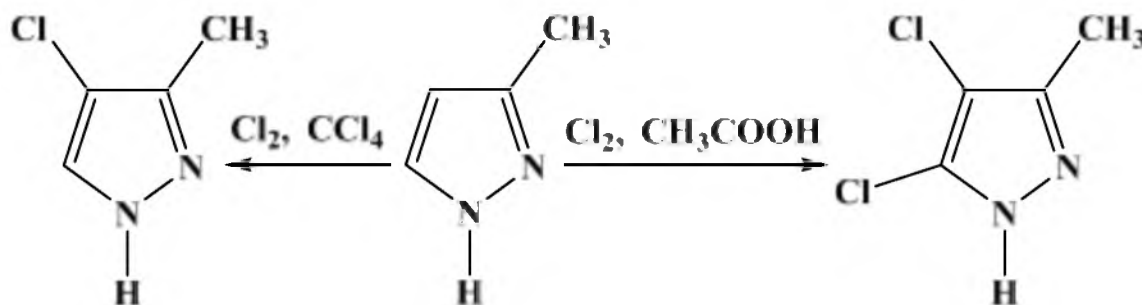
##### Электрофильное замещение

В реакциях электрофильного замещения пиразол менее активен, чем пиррол, так как второй атом азота проявляет электроноакцепторную функцию; кроме того, в кислых средах образуется соль. Реакции электрофильного замещения проходят по положению 4 (оно наименее дезактивировано).

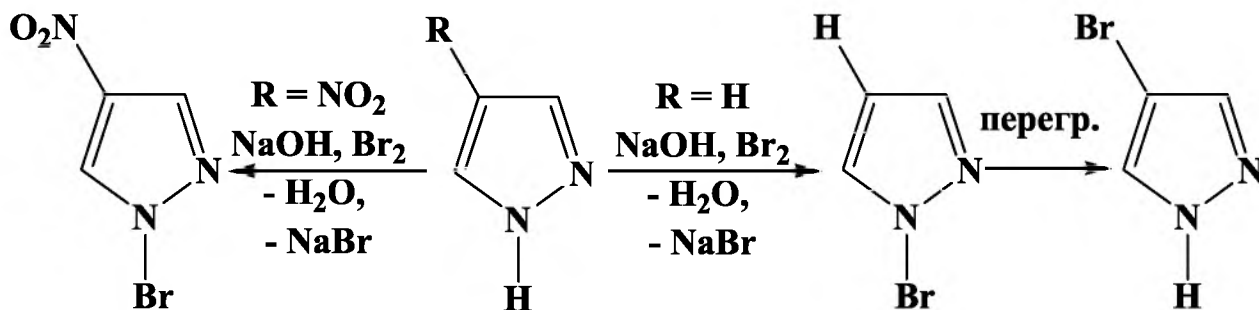
Пиразолы можно *хлорировать и бромировать* в относительно мягких условиях:



Если в цикле содержатся электронодонорные заместители (например, метильный), то в мягких условиях процесс можно остановить на стадии моногалогенирования, а в более жёстких (в полярном растворителе) – галогенирование может продолжаться далее:



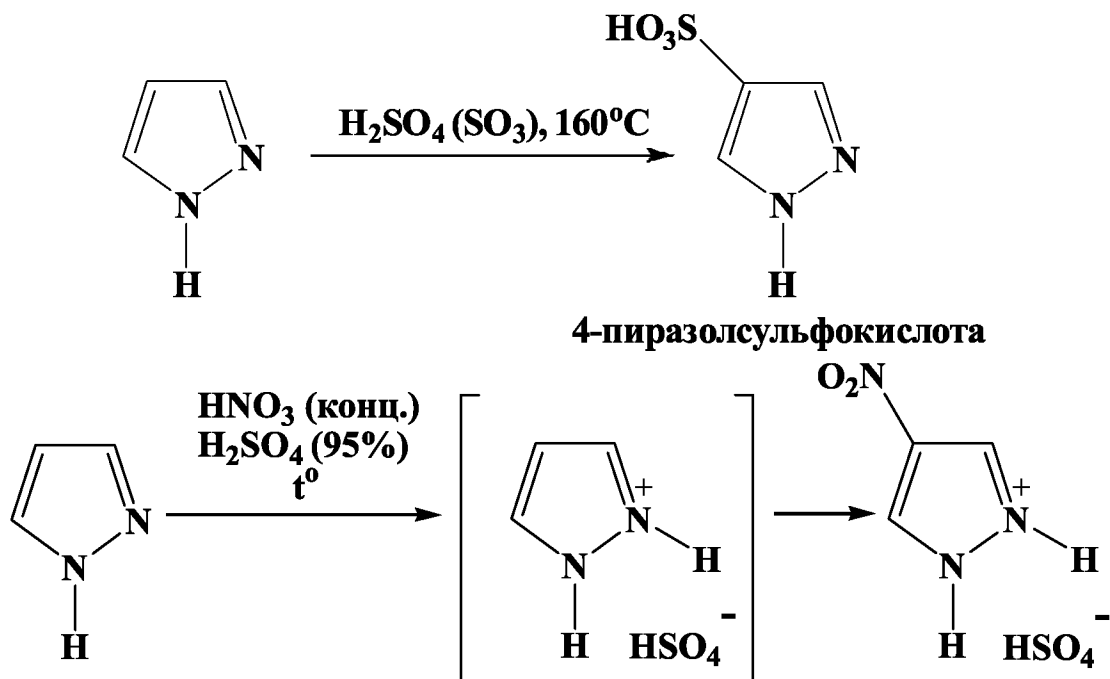
Эффективно протекающее галогенирование в щелочной среде идет с участием аниона через предварительное образование N-галогенозамещенных при их дальнейшей перегруппировке в  $\text{C}^4$ -галогенопроизводные. В пользу такого хода процесса свидетельствует следующий факт: если при атоме  $\text{C}^4$  есть заместитель, то галогенирование останавливается на N-производном.



Бромирование незамещённого пиразола в щелочной среде заканчивается образованием 3,4,5-трибромпроизводного.

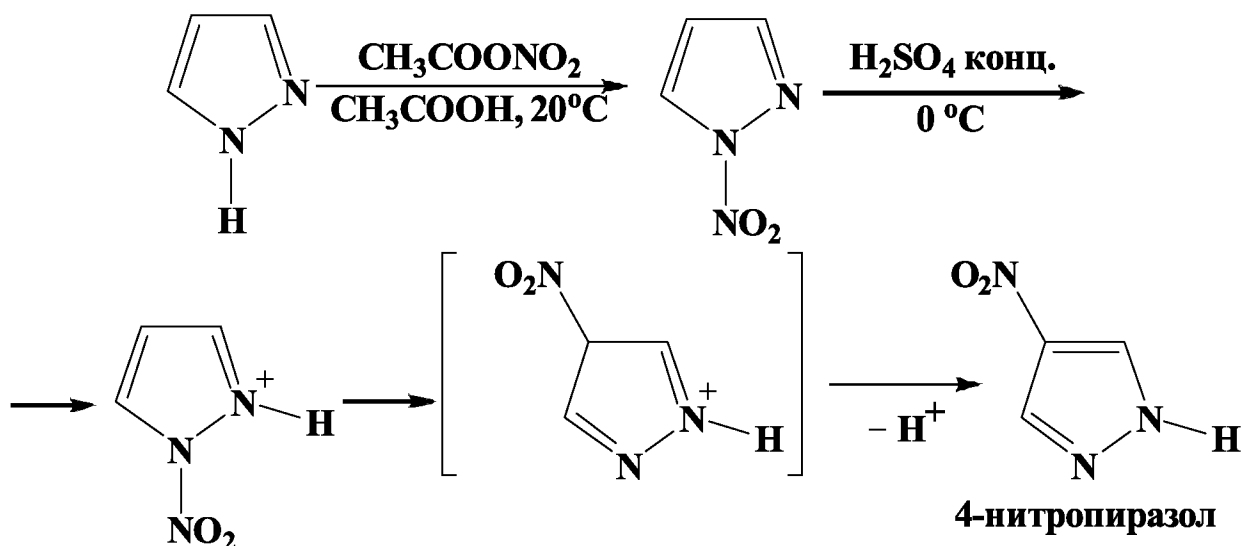
В N-бром-4-нитропиразоле бром довольно лабилен, по своей подвижности он аналогичен галогену в N-бромсукцинимиде.

*Нитрование и сульфирование* кислотами протекают в жёстких условиях, поскольку образующийся первоначально катион пиразолия затрудняет электрофильную атаку.



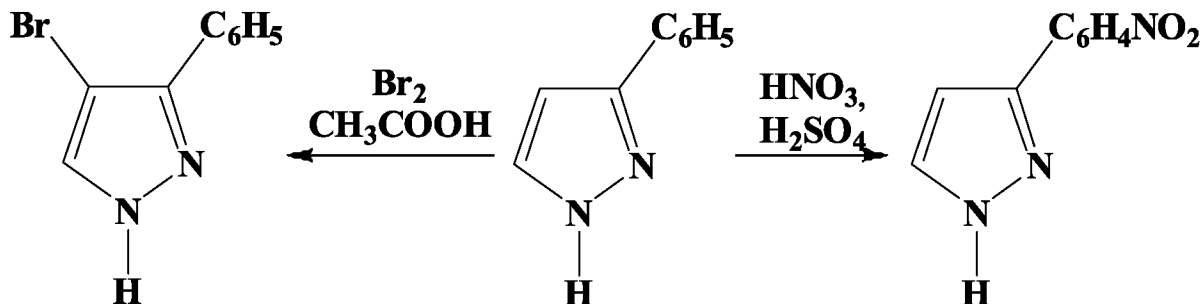
При снижении возможности образования такого промежуточного катиона, например в случае 1-фенилпиразола (неподелённая пара менее доступна), нитрование проходит в сравнительно мягких условиях (при 20°C).

При нитровании азотной кислотой образуется 1-нитропиразол в мягких условиях, он может перегруппировываться в кислой среде в 4-нитропиразол при низкой температуре.

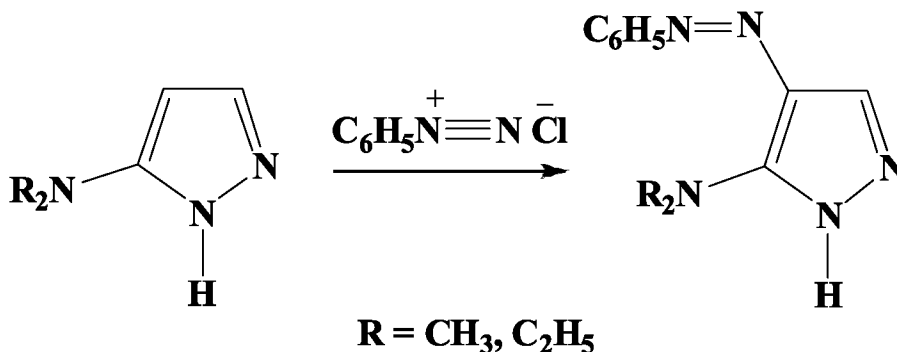


Было показано, что 1-нитропиразол при обработке серной кислотой превращается в 4-нитропиразол, т. е. реакция идет с переносом катиона нитрония через стадию протонирования.

Фенилзамещенные пиразолы имеют два ароматических кольца – пиразольное и бензольное, которые могут конкурировать друг с другом в реакциях электрофильного замещения. Так, бромирование 3-фенилпиразола в уксусной кислоте будет направляться по пиразольному кольцу, а нитрование в сернокислой среде – по бензольному:

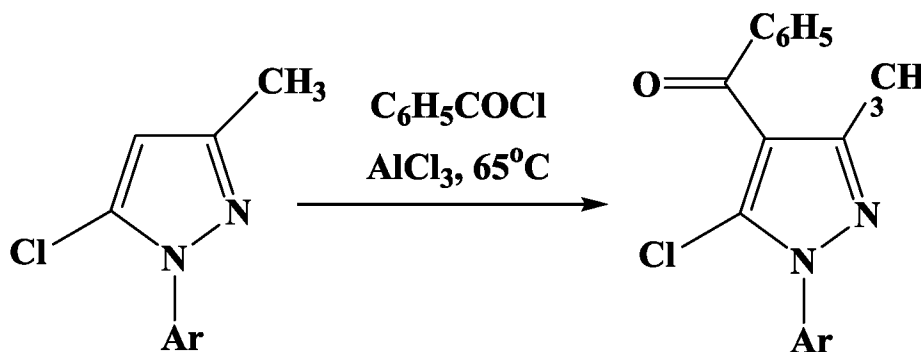


Сам пиразол не вступает в *реакцию азосочетания*. Она возможна при наличии в гетероцикле сильного донора (OH или NR<sub>2</sub>), увеличивающего его реакционную способность в реакциях S<sub>E</sub>Ar.



Если вместо группы NR<sub>2</sub> в пиразольном цикле будет содержаться группа NH<sub>2</sub>, то атака катиона диазония будет направляться по аминогруппе.

*Ацилирование и алкилирование* не замещённого по атому азота пиразола идут, как указывалось, по атому азота. Вместе с тем известны некоторые примеры ацилирования по C<sup>4</sup>-атому в присутствии AlCl<sub>3</sub>, но только для N-замещённых пиразола.

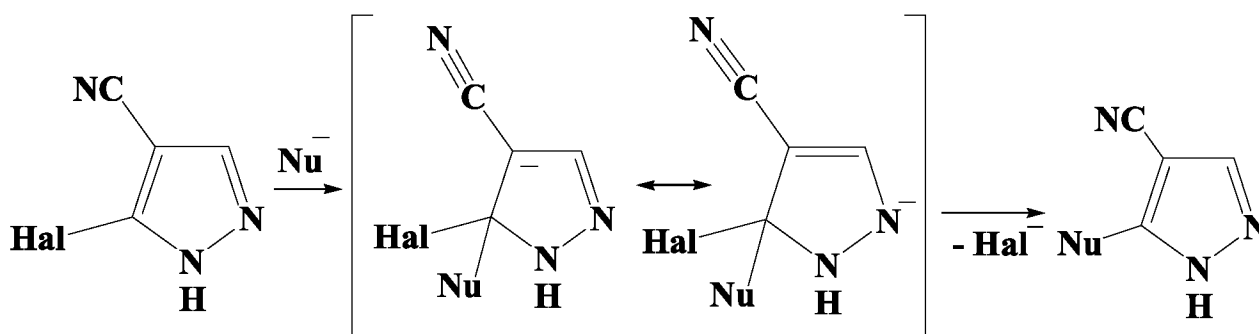


В условиях реакции Вильсмейера N-метилпиразол образует 4-формил-производное.

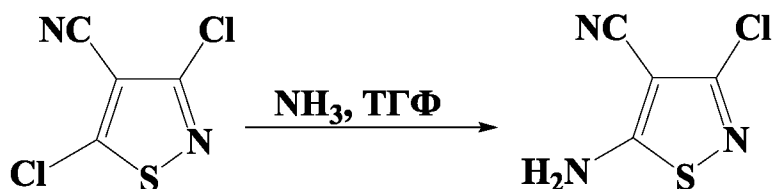
Таким образом, необходимо отметить, что, хотя реакции галогенирования, нитрования и сульфирования дают с пиразолом конечные продукты как результат электрофильного замещения при углеродном атоме, в большинстве случаев эти реакции идут через первоначальное образование N-замещенных или N-протонированных форм (в кислых средах) с дальнейшей перегруппировкой в C<sup>4</sup>-производные.

### Нуклеофильное замещение

При действии нуклеофилов на пиразолы замещения атома водорода в кольце, как правило, не происходит. Способны замещаться лишь хорошо уходящие группы или атомы (например, галоген) и, как правило, в том случае, если в положении 4 находится электроноакцепторная группа (нитро, циано и др.). Замещение атома галогена в положении 5 в реакциях с нуклеофилами протекает так же, как в 4- или 2-галоидпиридинах.



Подобная ориентация объясняется наиболее эффективной стабилизацией образующегося в ходе такого замещения интермедиата: в его стабилизацию помимо иминного атома азота, выступающего в качестве акцептора электронов, вносит вклад и электроноакцепторный заместитель при C<sup>4</sup>-атоме кольца. Аналогично преимущественно в положение 5 гетероцикла происходит нуклеофильное замещение в 4-циано-3,5-дихлортиазоле:

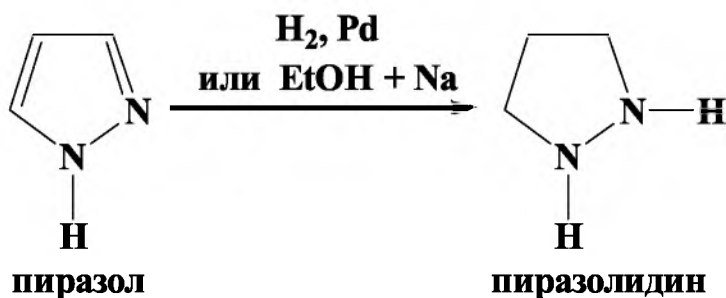


Взаимодействие пиразолов и вообще 1,2-дiazолов с *радикальными реагентами* изучено очень мало.

#### 4.1.4.4. Реакции с восстановителями и окислителями

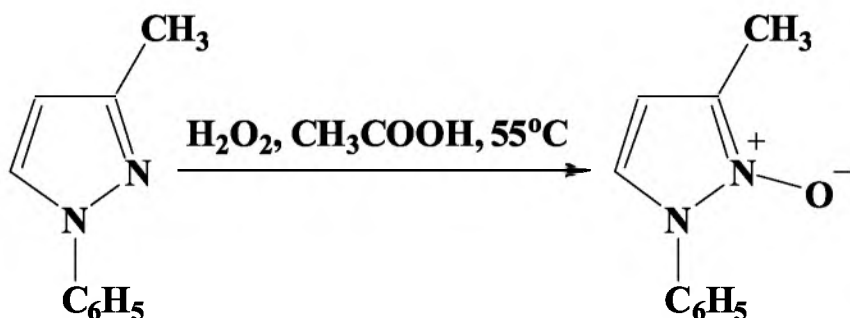
Пиразолы относительно устойчивы к каталитическому и химическому *восстановлению* (особенно это касается соединений, не замещенных по атому

азота), хотя и каталитическое гидрирование, и химическое восстановление могут быть проведены успешно:



Пиразольная система также относительно устойчива по отношению к окислительным условиям и даже к тем, в которых алкильные заместители превращаются в карбоксильные группы.

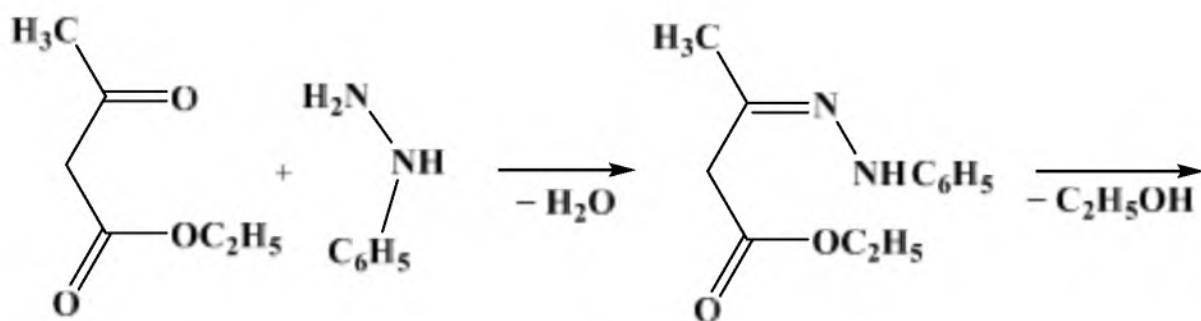
Как пиридин и хинолин, пиразол способен образовывать N-оксиды:

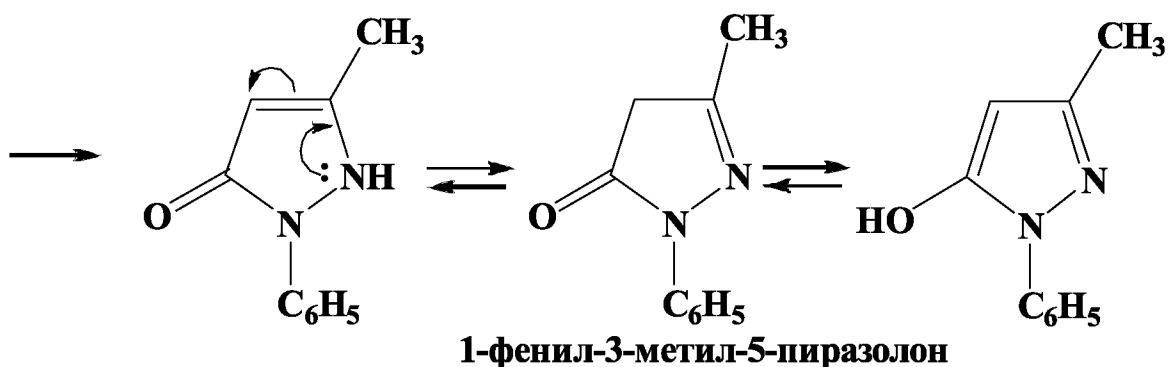


#### 4.1.5. Лекарственные препараты ряда пиразола. Красители

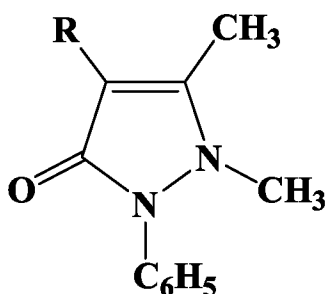
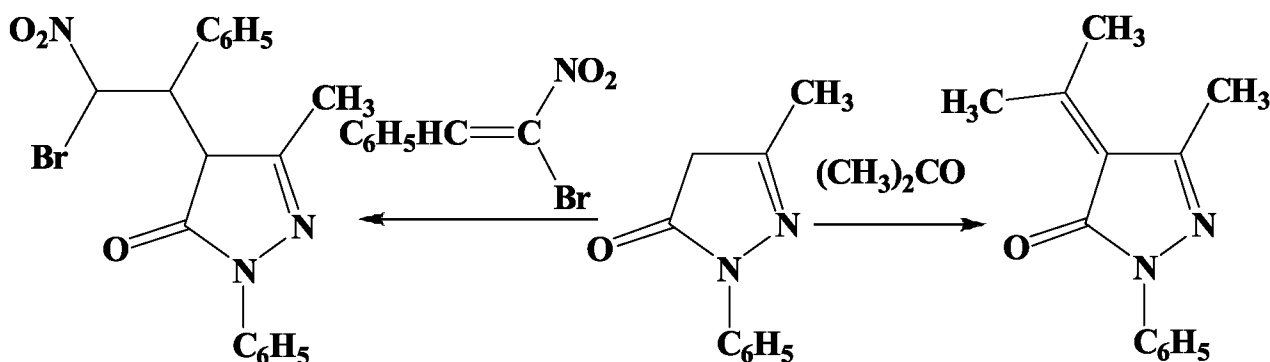
Производные пиразола в природе не найдены. Однако синтетические пиразолы более доступны, чем многие другие гетероциклы.

Исходным для синтеза большинства пиразольных производных является 1-фенил-3-метил-5-пиразолон. Его получают конденсацией ацетоуксусного эфира с фенилгидразином. Пиразолоны-5 в растворе могут существовать в трех таутомерных формах, в водных растворах равновесие сдвинуто в сторону оксоформы с NH-группой (в большей степени стабилизированной сопряжением). В неполярных растворителях преобладает пиразолон с метиленовой группой. В зависимости от природы заместителя может присутствовать в заметных количествах гидроксиформа.





Наличие карбонильной группы в цикле активирует метиленовые атомы водорода в положении 4, и в ряде реакций 1-фенил-3-метил-5-пиразолон ведет себя подобно ацетоуксусному эфиру, например вступает в конденсации с альдегидами и кетонами даже при простом нагревании, а также может быть активным донором в реакции Михаэля:



**R = H - антипирин**

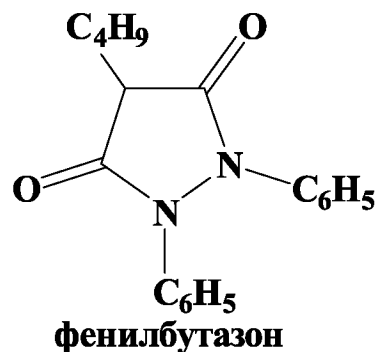
**R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - амидопирин (пирамидон)**

**R = N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na · H<sub>2</sub>O - анальгин**

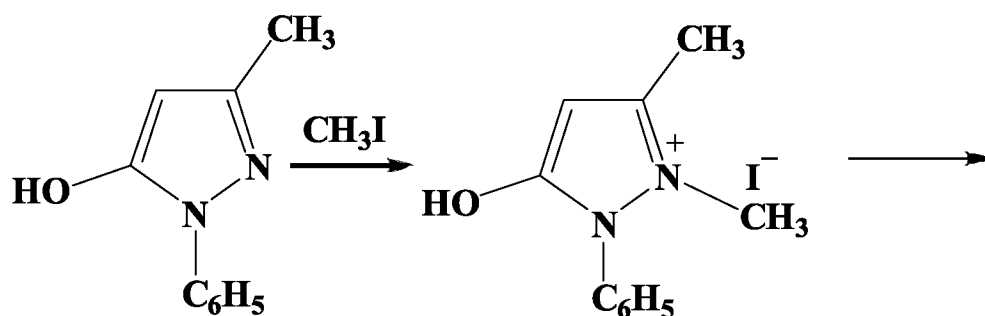
На основе 1-фенил-3-метил-5-пиразолонa получены азометиновые красители, пестициды и многие лекарственные препараты, являющиеся ненаркотическими анальгетиками: антипирин, амидопирин, анальгин.

Ключевой структурой этих молекул является 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон, или *антипирин*.

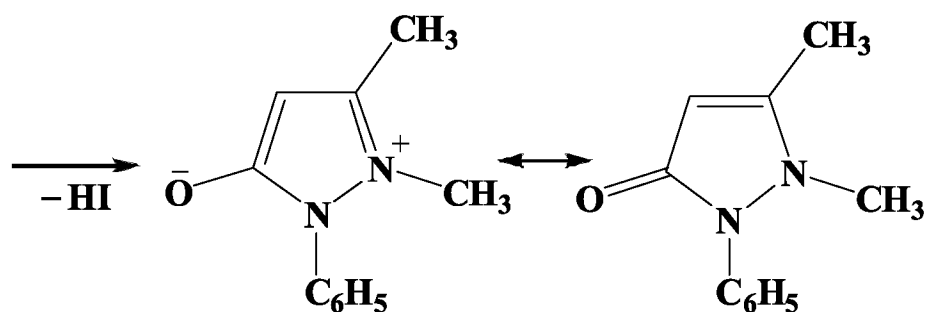
Широко применяется также *фенилбутазон*, его используют для лечения тяжелых форм артрита. Этим заболеванием страдали многие знаменитые люди, и среди них Гете, Лютер, Казанова.



Синтез антипирина:

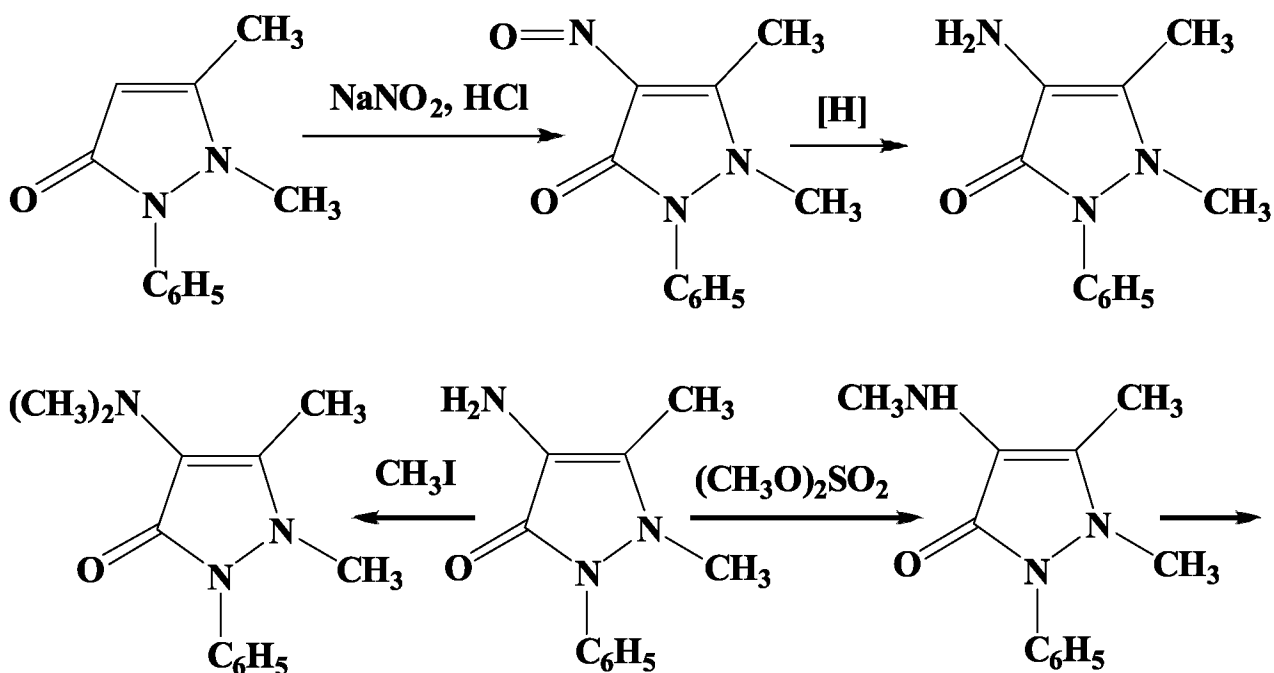


**1-фенил-3-метил-5-пиразолон**  
(в енольной форме)

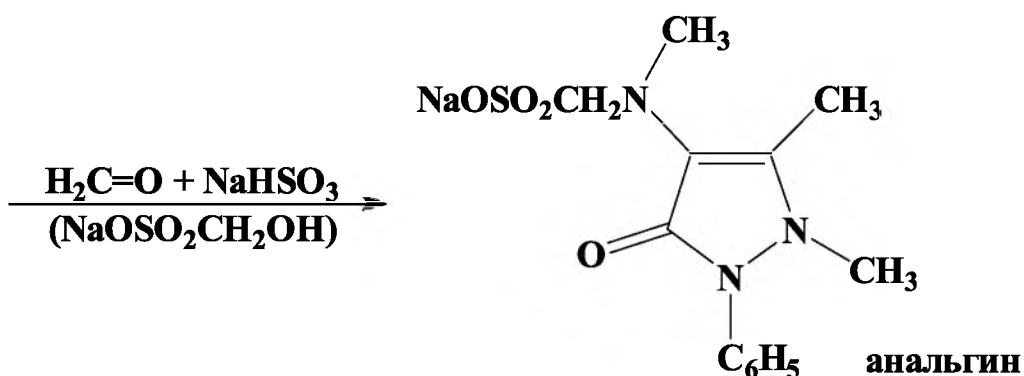


**2,3-диметил-1-фенилпиразолон-5 (антипирин)**  
существует в виде биполярного иона

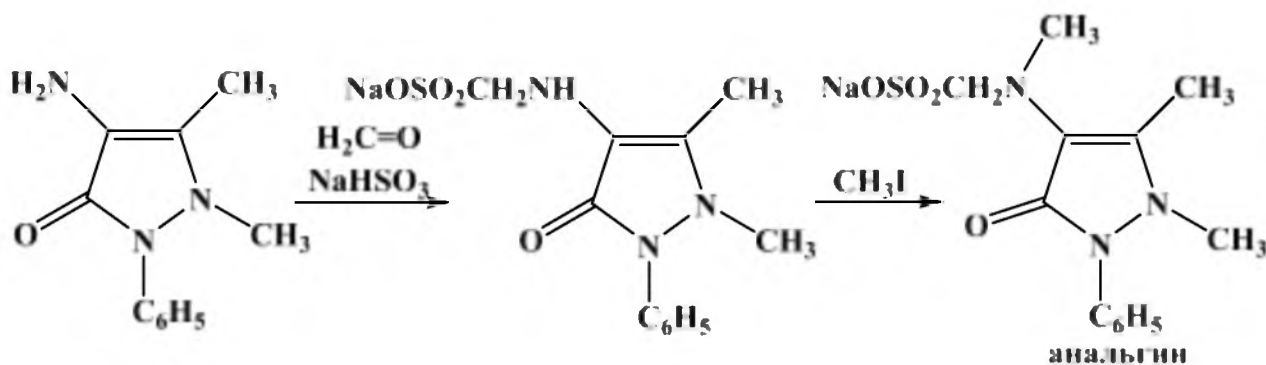
Синтез пирамидона и аналгина:



**амидопирин (пирамидон)**

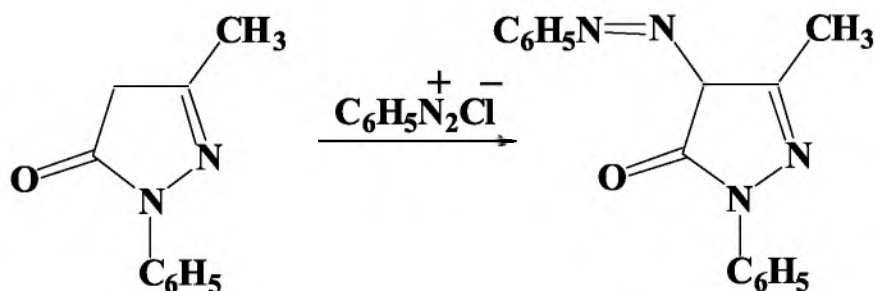


Выше приведены промышленные способы получения пирамидона (амидопирин) и анальгина. Анальгин также получают из аминокантипирина путем его взаимодействия с бисульфитным производным формальдегида, которое образуется при взаимодействии последнего с бисульфитом натрия. Таким способом в первичную аминогруппу вводится заместитель  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , а затем получившийся вторичный амин метилируют йодистым метилом:



*Амидопирин* является анальгетическим средством, *анальгин* – болеутоляющий, жаропонижающий и противовоспалительный препарат. Анальгин превосходит антипирин и пирамидон по интенсивности и по скорости действия. Он имеет низкую токсичность.

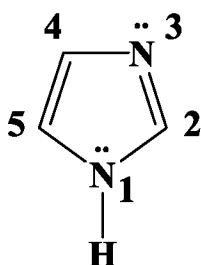
1-Фенил-3-метил-5-пиразолон является не только удобным исходным реагентом для синтеза лекарственных средств. Он широко применяется также в производстве красителей, выполняя функцию азосоставляющей. 1-Фенил-3-метил-5-пиразолон как СН-кислота вступает в реакцию азосочетания, образуя светостойкие красители:



Важным пищевым красителем пиразольного ряда является *тартазин*:

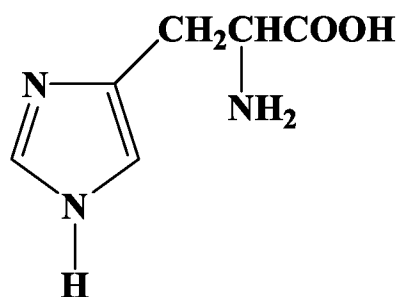


## 4.2. ИМИДАЗОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

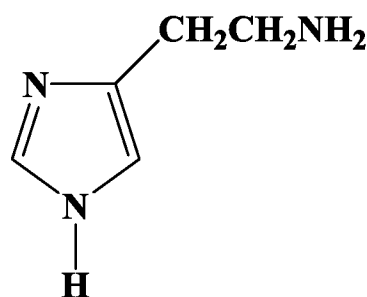


### 4.2.1. Общая характеристика

Имидазол – представитель 1,3-дiazолов. В отличие от пиразола, имидазол широко распространен в животном и растительном мире и играет важную биологическую роль. Кольцо имидазола является ключевой структурой незаменимой аминокислоты – гистидина, выполняющего важные функции в процессах ферментативного протонного переноса и в результате декарбоксилирования превращающегося в гистамин, биологически активное соединение.



**гистидин**



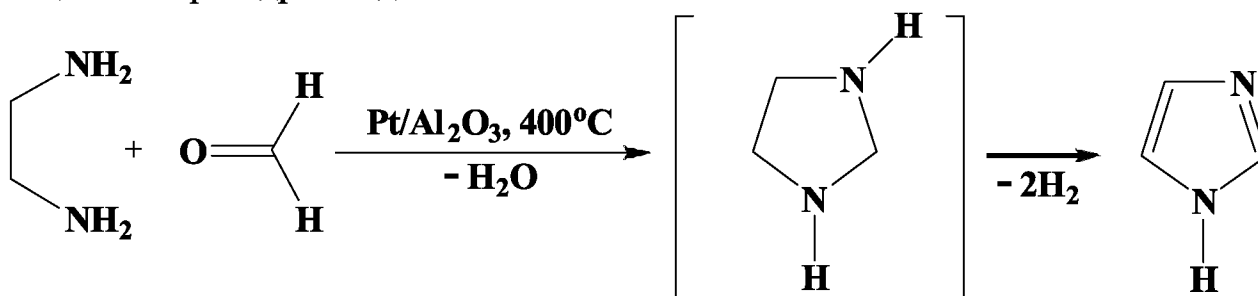
**гистамин**

Имидазол – бесцветные кристаллы с температурой плавления 90°C (температура кипения 250°C); как и пиразол, он плохо растворим в неполярных растворителях и хорошо в воде и полярных растворителях.

#### 4.2.2. Методы синтеза имидазола и его гомологов

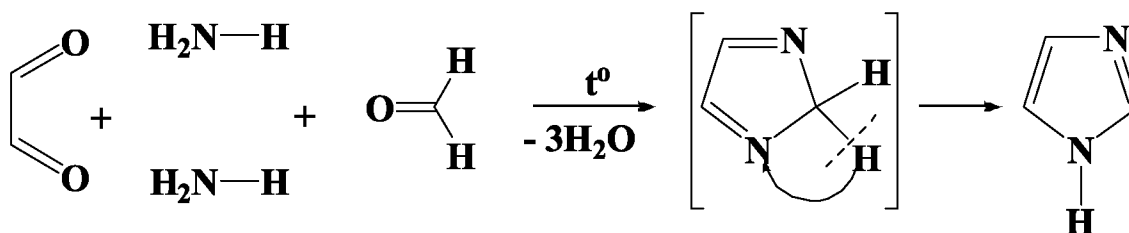
##### 1. Конденсация этилендиамина с формальдегидом.

В промышленности имидазол и его производные получают конденсацией этилендиамина с формальдегидом (а также с карбоновыми кислотами или сложными эфирами) с последующим дегидрированием первоначально образующихся тетрагидроимидазолов:



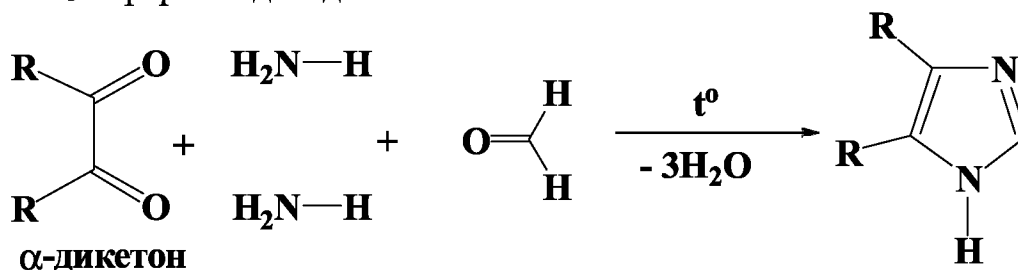
##### 2. Конденсация глиоксаля (или $\alpha$ -дикетон) с аммиаком и формальдегидом.

Незамещённый имидазол легко получают конденсацией глиоксаля с аммиаком и формальдегидом (лабораторный способ):



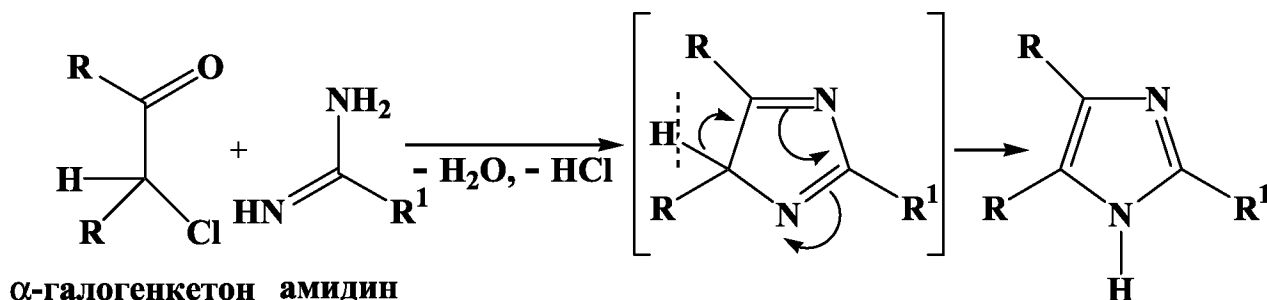
**глиоксаль**

Гомологи имидазола получают конденсацией  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с  $\text{NH}_3$  и формальдегидом:



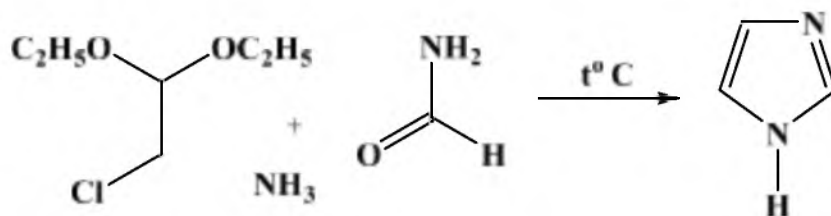
**$\alpha$ -дикетон**

##### 3. Конденсация $\alpha$ -галогенкетон и амидинов.



**$\alpha$ -галогенкетон    амидин**

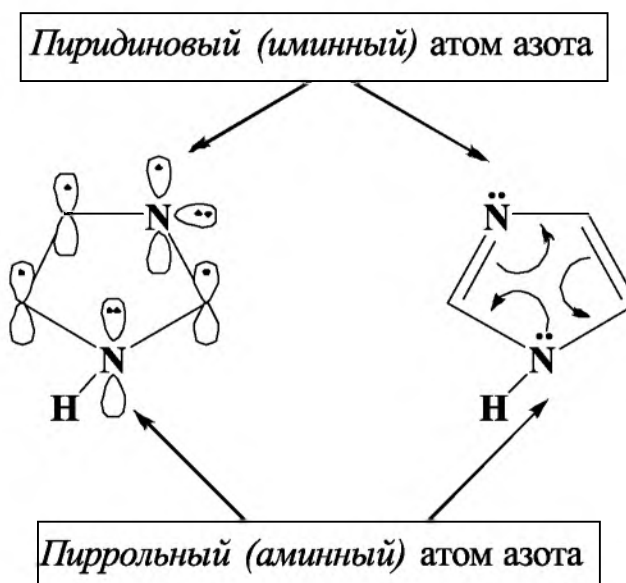
Незамещённый имидазол можно получить из ацетала хлоруксусного альдегида, формамида и аммиака:



#### 4.2.3. Строение имидазола

Как и пиразол, имидазол, по данным рентгеноструктурного анализа, имеет плоскую геометрию, в нём все атомы в состоянии  $sp^2$ -гибридизации; он более ароматичен, чем пиррол и пиразол, и имеет несколько большую энергию резонанса.

В молекуле имидазола на негибридизованных  $p$ -орбиталях атома азота, как и в пиразоле, на одной находится один электрон (это «пиридиновый» атом азота), на другой – неподелённая пара электронов («пиррольный» атом азота).

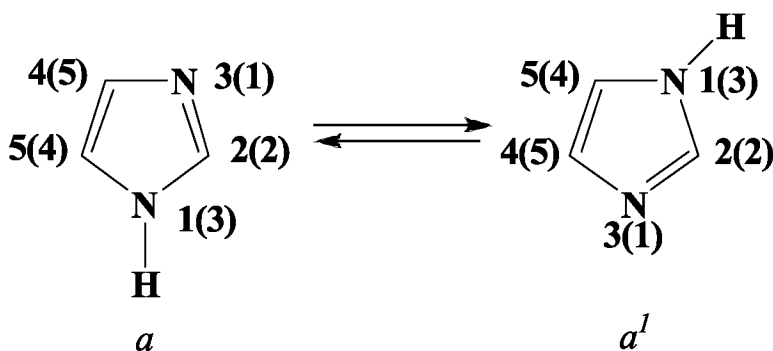


Способность имидазола, как и пиразола, вступать в реакции присоединения иллюстрирует факт того, что неподелённая пара иминного азота не включена в ароматический секстет электронов.

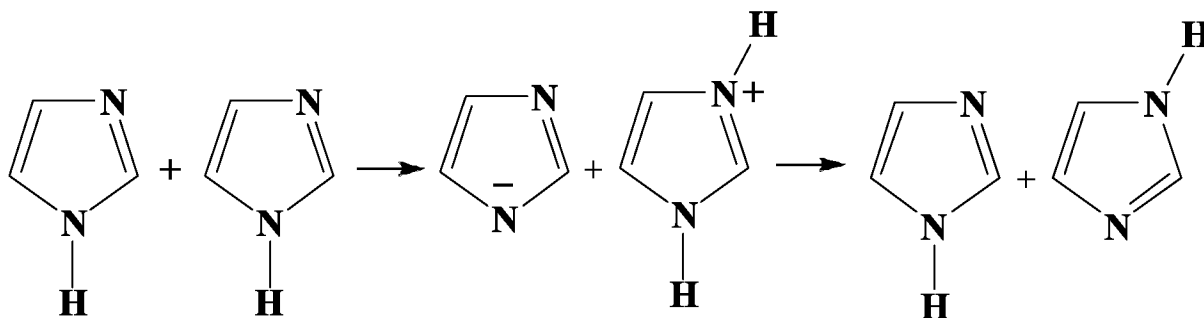
Неподелённая электронная пара на пиридиновом атоме азота (на  $sp^2$ -орбиталях) в имидазоле придает ему большую основность по сравнению с пиразолом вследствие большей симметрии в распределении электронной плотности и определяет его значительную нуклеофильность. Благодаря пиридиновому атому азота имидазол неацидофобен. Наличие в цикле пиридинового (центр основности) и пиррольного атома азота (центр кислотности) обуславливает амфо-

терные свойства имидазола. Присутствие в цикле электроноакцепторной C=N связи, как и в пиразоле, обеспечивает повышенную подвижность атома водорода. Важным следствием сочетания NH-кислотности и основности является прототропная таутомерия.

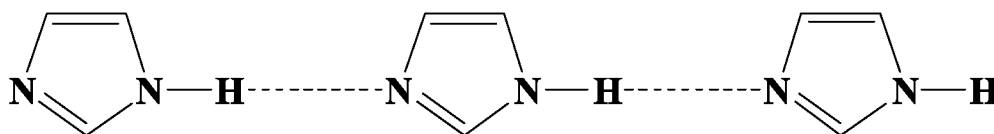
Как и в молекуле пиразола, где неразличимы положения 3 и 5, в имидазоле не различимы положения 4 и 5 вследствие быстрого таутомерного перехода «Н» от одного атома азота к другому. Попытки выделить не замещённые по атому азота изомеры оказались безрезультатны, так как они существуют, вероятно, слишком короткое время и практически мгновенно переходят друг в друга. Таким образом, структуры «*a*» и «*a'*» реагируют как одно вещество.



Считают, что процесс изомеризации происходит посредством межмолекулярного переноса протона от одной молекулы к другой в результате ионизации.



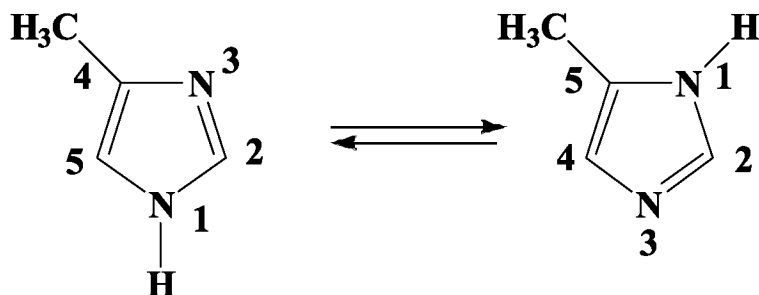
Ионизации способствует образование межмолекулярных водородных связей.



Имидазол является хорошим донором и хорошим акцептором водородных связей: иминный атом азота – донор электронной пары, а водород при атоме азота – акцептор. Водородные связи обуславливают существование имидазолов в виде линейных ассоциатов с участием нескольких (до 20) молекул имидазола.

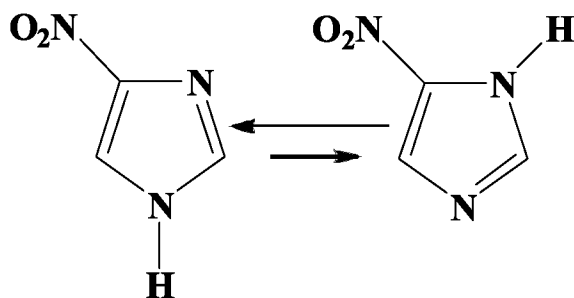
Именно образованием ассоциатов объясняются высокая температура кипения имидазола (имидазол – 250°C, пиразол – 187°C, пиррол – 130°C) и высокое значение экспериментально найденной молекулярной массы (в 20 раз больше теоретического).

Для монозамещенных имидазола характерны быстро протекающие таутомерные превращения с переносом протона. Например, написанную ниже структуру неточно называть 4-метилимидазолом, так как его молекула находится в таутомерном равновесии с 5-метилимидазолом и практически неразделима с ним, поэтому положение этого заместителя следует указывать – 4(5):

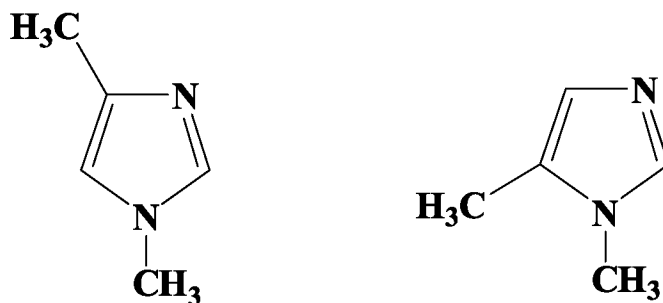


**4(5)-метилимидазол**

При наличии сильных акцепторов в положении 4 или 5 замещенные имидазолы существуют преимущественно в виде одного более устойчивого изомера. Например, таутомеры 4- и 5-нитроимидазолы существуют в соотношении 400 : 1.



В отличие от не замещенных по атому азота гетероциклов в N-замещенных имидазолах положения 4 и 5 различимы – это уже разделяемые изомеры, в которых протоны CH<sub>3</sub>-группы не переходят от одного атома к другому.



**1,4-диметилимидазол**

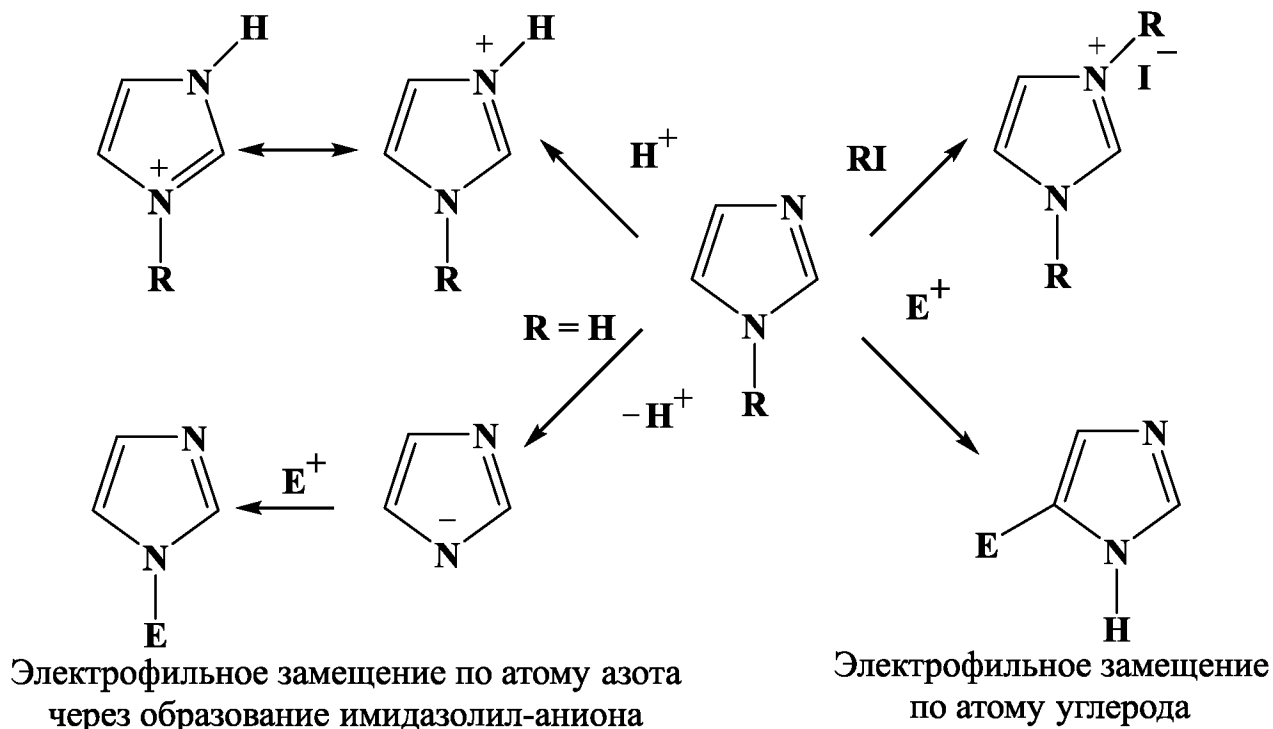
**1,5-диметилимидазол**

структурные изомеры, существующие в индивидуальном виде

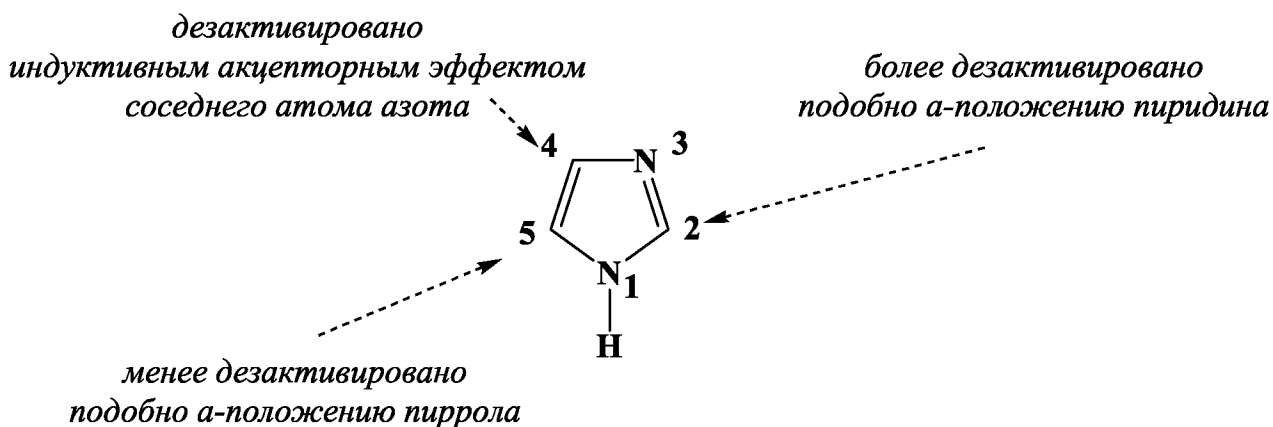
#### 4.2.4. Химические свойства имидазола

### Схема типичных реакций имидазола:

## Присоединение электрофилов по иминному атому азота с образованием имидазолиевых солей



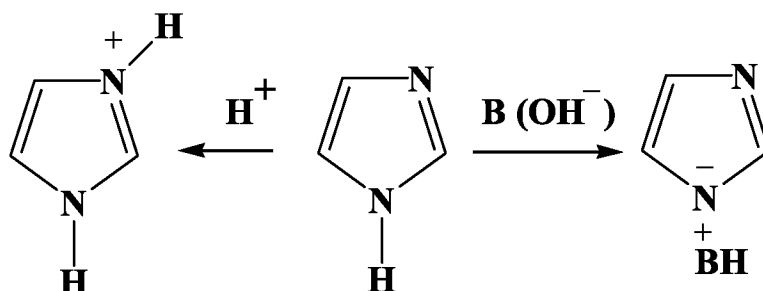
Сопоставление реакционных центров в молекуле имидазола в реакциях с электрофилами при атаке по углероду:



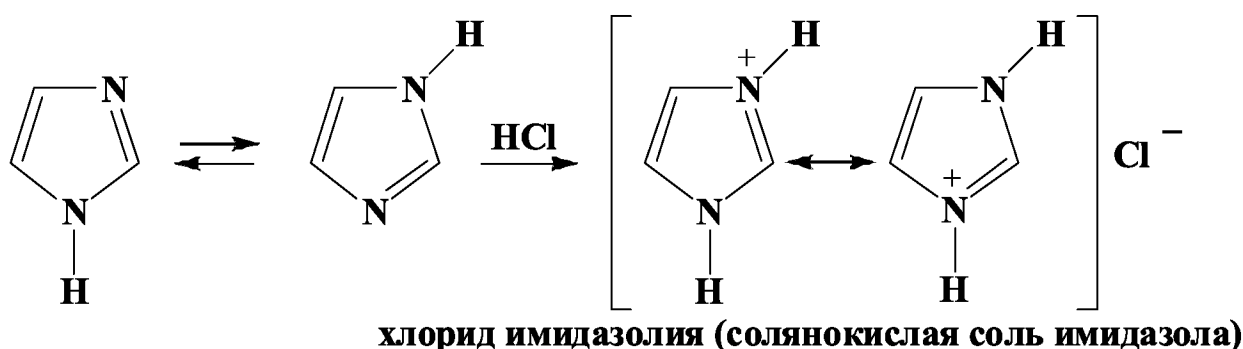
Соответственно, электрофильное замещение происходит преимущественно в 5(4)-положение.

#### 4.2.4.1. Кислотно-основные свойства

Имидазол, как и пиразол, *амфотерен* – он реагирует с кислотами и основаниями: при действии кислот протон атакует пиридиновый атом азота, а при действии оснований протон отщепляется от пиррольного азота.

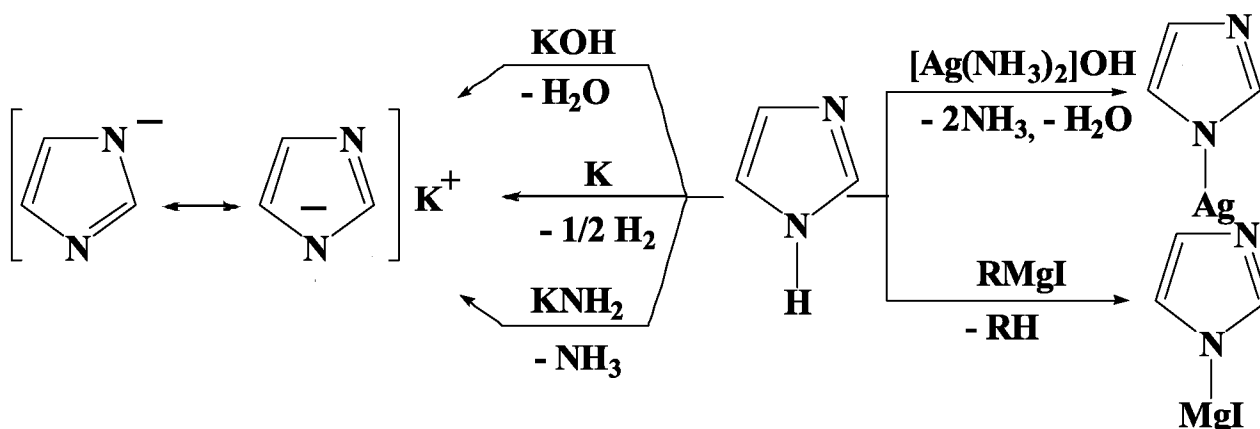


Как *основание* имидазол ( $pK_{BH^+} = 7,0$ ) слабее, чем  $NH_3$  ( $pK_{BH^+} = 9,3$ ), но сильнее пиридина ( $pK_{BH^+} = 5,2$ ) и пиразола ( $pK_{BH^+} = 2,5$ ). Большая основность имидазола по сравнению с пиразолом связана с большей стабильностью сопряжённой кислоты (катиона имидазолия) вследствие ослабления влияния – I-эффекта второго атома азота и более высокой степени делокализации  $\pi$ -электронной плотности. Как и в случае пиразола, присоединение протона к имидазолу не нарушает  $\pi$ -электронный секстет.



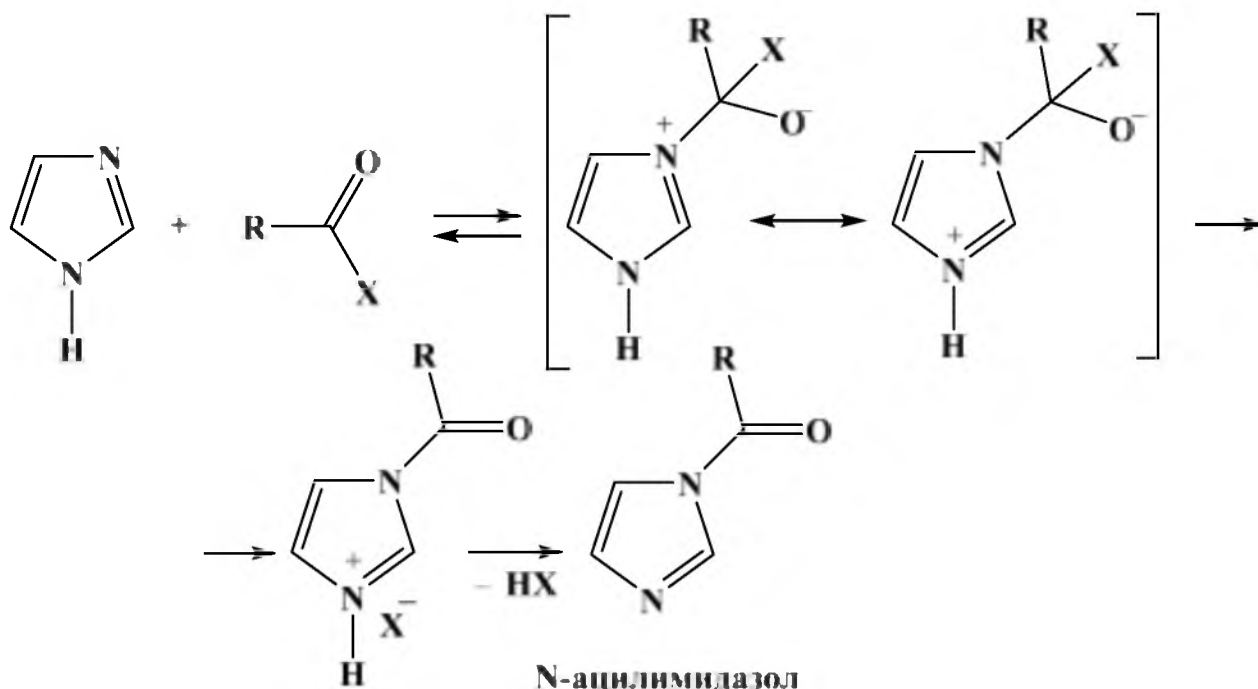
Имидазол образует с сильными кислотами стабильные кристаллические соли, не склонные к гидролизу.

Имидазол, как и пиразол, *слабая кислота* ( $pK_a = 14,2$ ). Кислотные свойства проявляются в его способности замещать водород пиррольного азота на металл (серебро, натрий, магний и др.). Большая кислотность имидазола и пиразола по сравнению с пирролом ( $pK_a = 17,5$ ) связана с большей делокализацией отрицательного заряда с участием обоих атомов азота в сопряжённом основании.



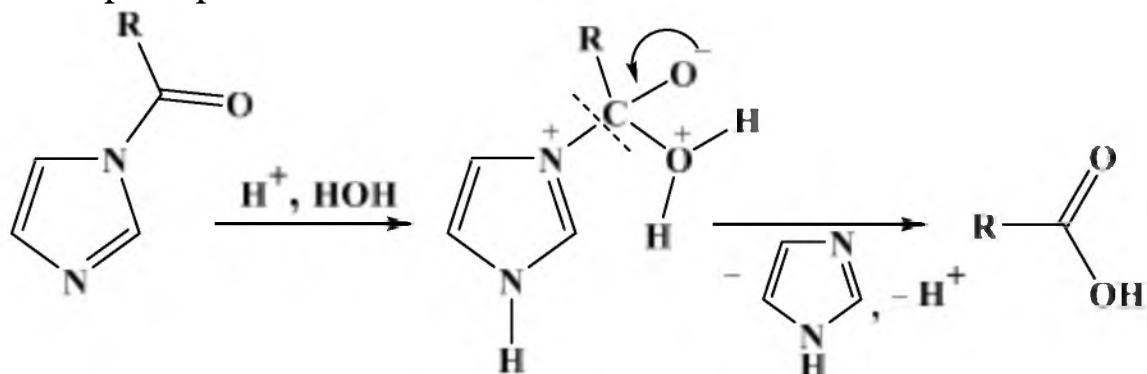
#### 4.2.4.2. Реакции с электрофильными реагентами по атому азота

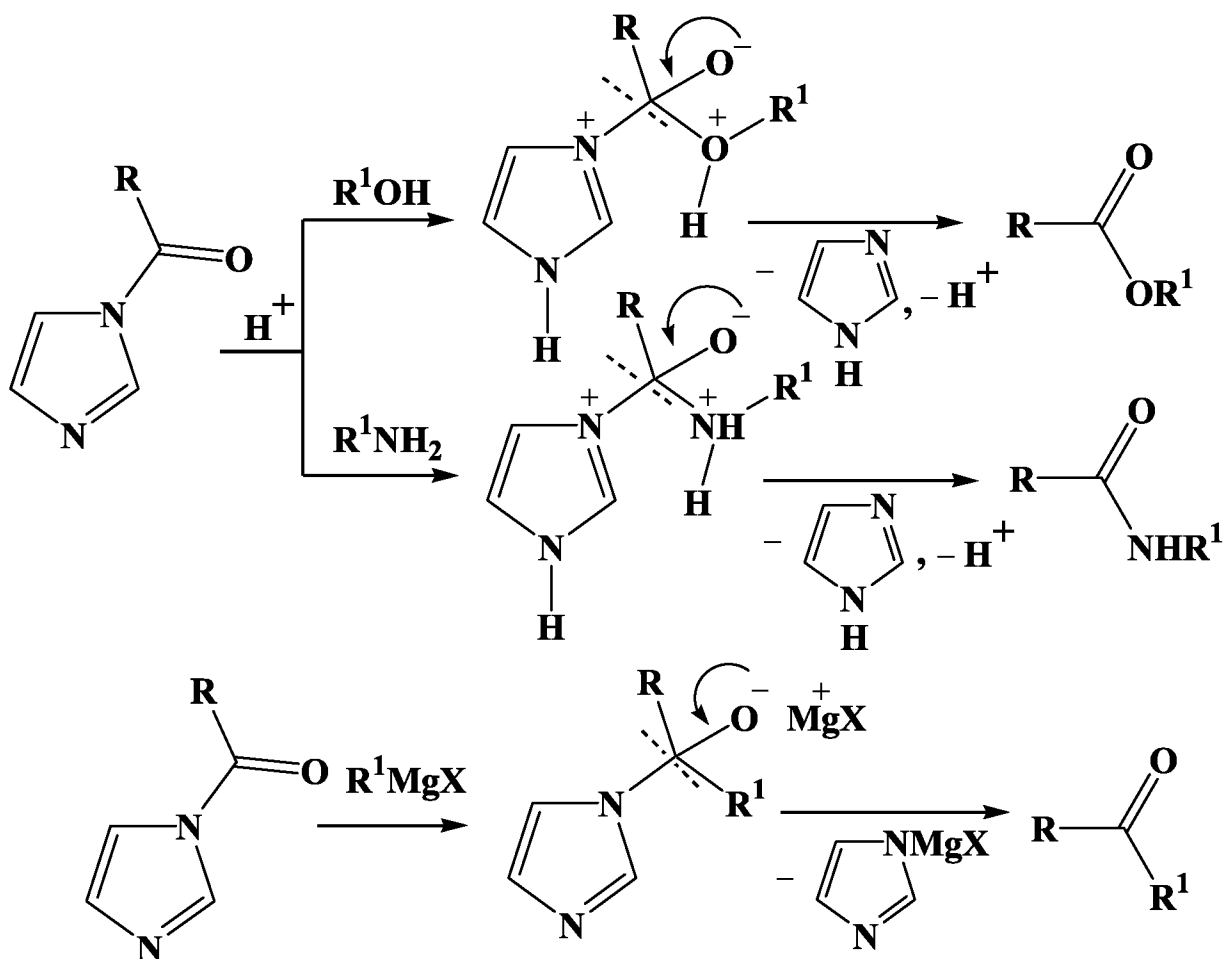
Имидазол очень легко реагирует с *ацилирующими* и алкилирующими реагентами; это сильный нуклеофил.



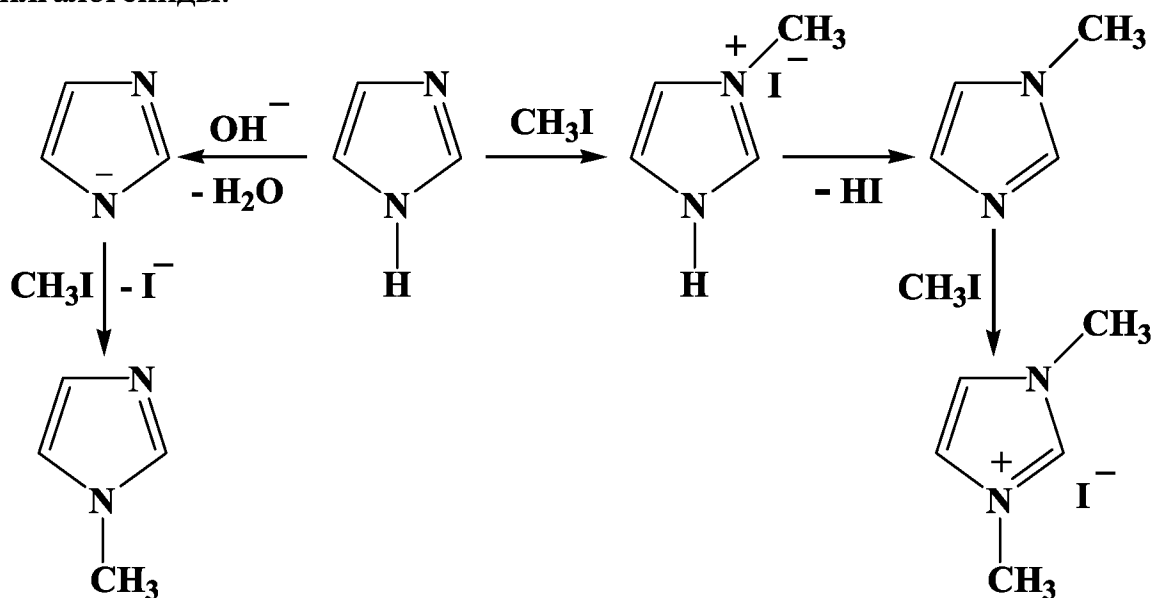
Ацилирование дает N-ацилимидазол через стадию элиминирования протона из первоначально образующейся N-ацилимидазольевой соли. Такое ацилирование проводят при мольном соотношении реагентов гетероцикл – ацилирующий агент, равном 2 : 1; избыток имидазола необходим для депротонирования образующейся соли.

N-Ацилимидазолы часто используют в качестве ацилирующих агентов, их реакционная способность сравнима с таковой у ацилгалогенидов или ангидридов (причем она выше, чем у последних, так как амидная стабилизация не столь эффективна из-за включения пары электронов пирольного атома азота в ароматический секстет, а протонирование кольца по положению 3 делает молекулу имидазола хорошо уходящей группой). Поэтому N-ацилимидазолы легко гидролизуются, а также вступают в реакции нуклеофильного присоединения-элиминирования, например со спиртами и аминами с образованием исходного имидазола и производных карбоновых кислот – сложных эфиров и амидов, а с реактивом Гриньяра – кетонов:



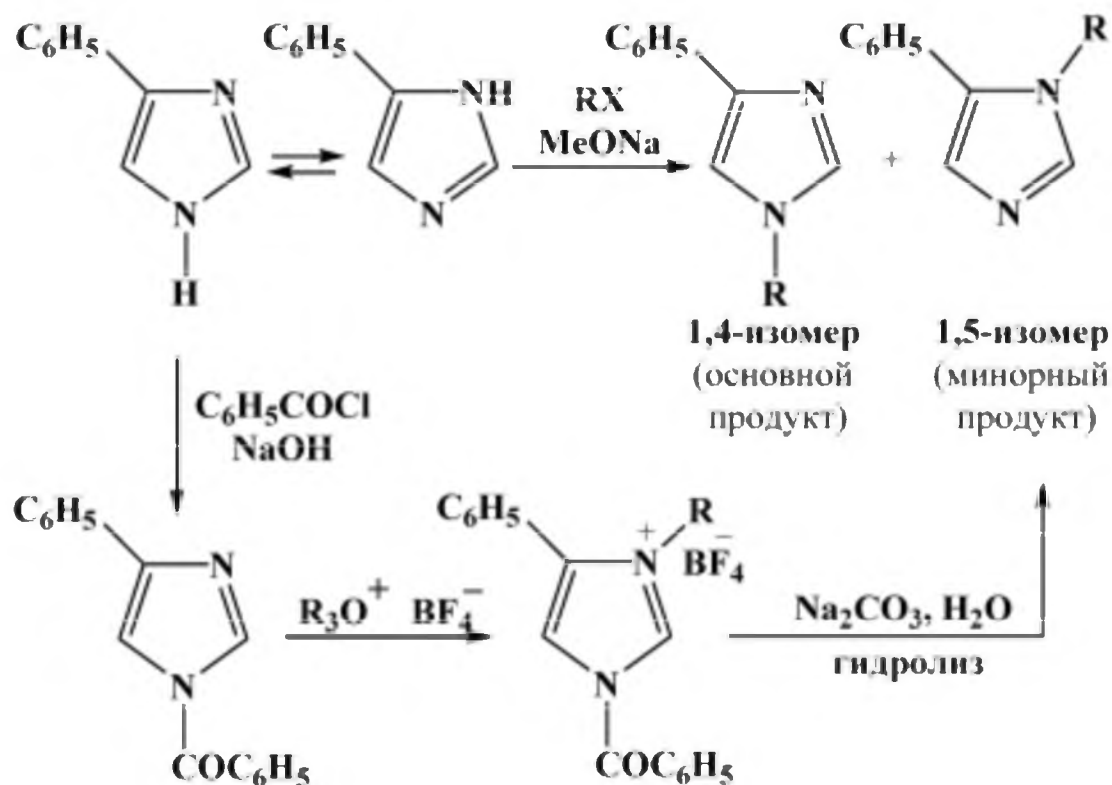


*N*-Алкилирование имидазолов обычно проводят в присутствии основания, под действием которого образуется имидазолил-анион, подвергающийся затем алкилированию. В качестве эффективных алкилирующих агентов используют алкилгалогениды:



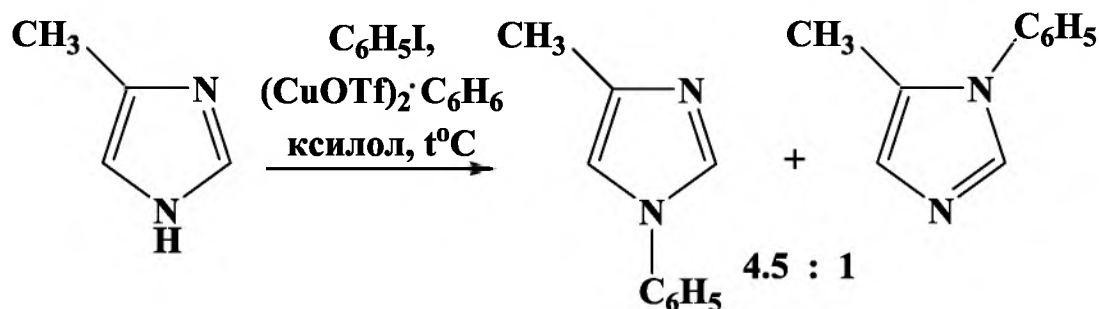
В нейтральной среде имидазол при действии алкилгалогенидов легко кватернизуется по иминному атому азота с последующим депротонированием,

причем процесс может привести к дальнейшему алкилированию с образованием смесей четвертичных солей 3-алкил- и 1,3-диалкилимидазолия. Для 4(5)-замещенных имидазолов возможно образование двух продуктов N-алкилирования. Предпочтительность одного или другого изомера зависит от условий алкилирования, а также от стерических и электронных свойств заместителя. Например, в нижеприведенном примере 1,5-продукт при алкилировании в присутствии алкоголята натрия является побочным из-за стерических факторов:



1,5-Изомер, однако, можно получить, если сначала проацилировать имидазол в щелочной среде, потом алкилировать его и затем удалить ацильную группу.

Аналогично некоторая региоселективность (преобладание 1,4-изомера) наблюдается при эффективно протекающем арилировании 4-метилимидазола при катализе Cu (I):

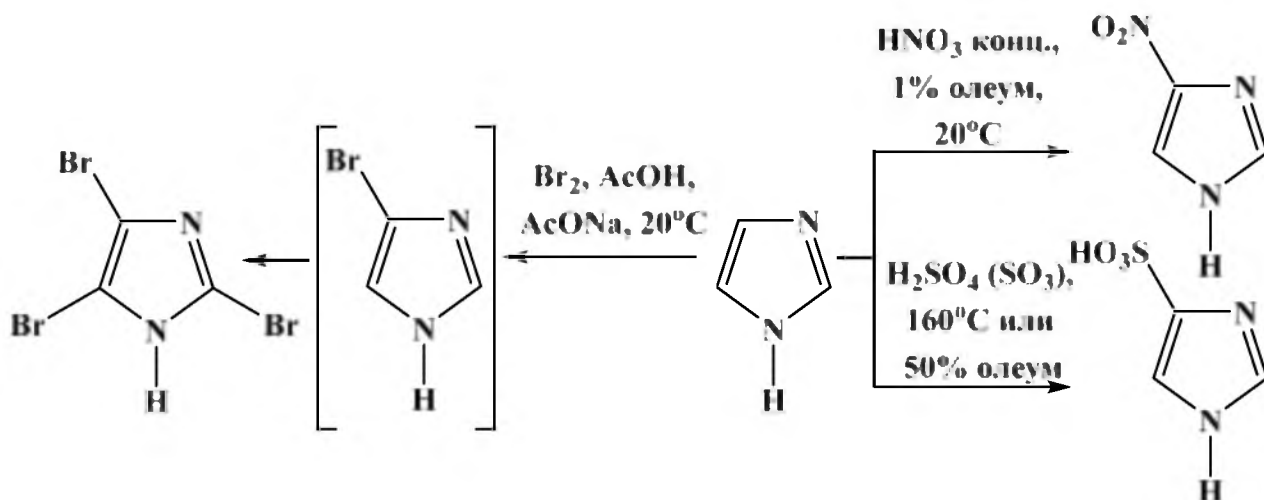


#### 4.2.4.3. Реакции замещения по атому углерода

##### Электрофильное замещение

Имидазол, как и пиразол, по легкости вступления в реакции электрофильного замещения занимает промежуточное положение между пиридином, с одной стороны, и пирролом, с другой.

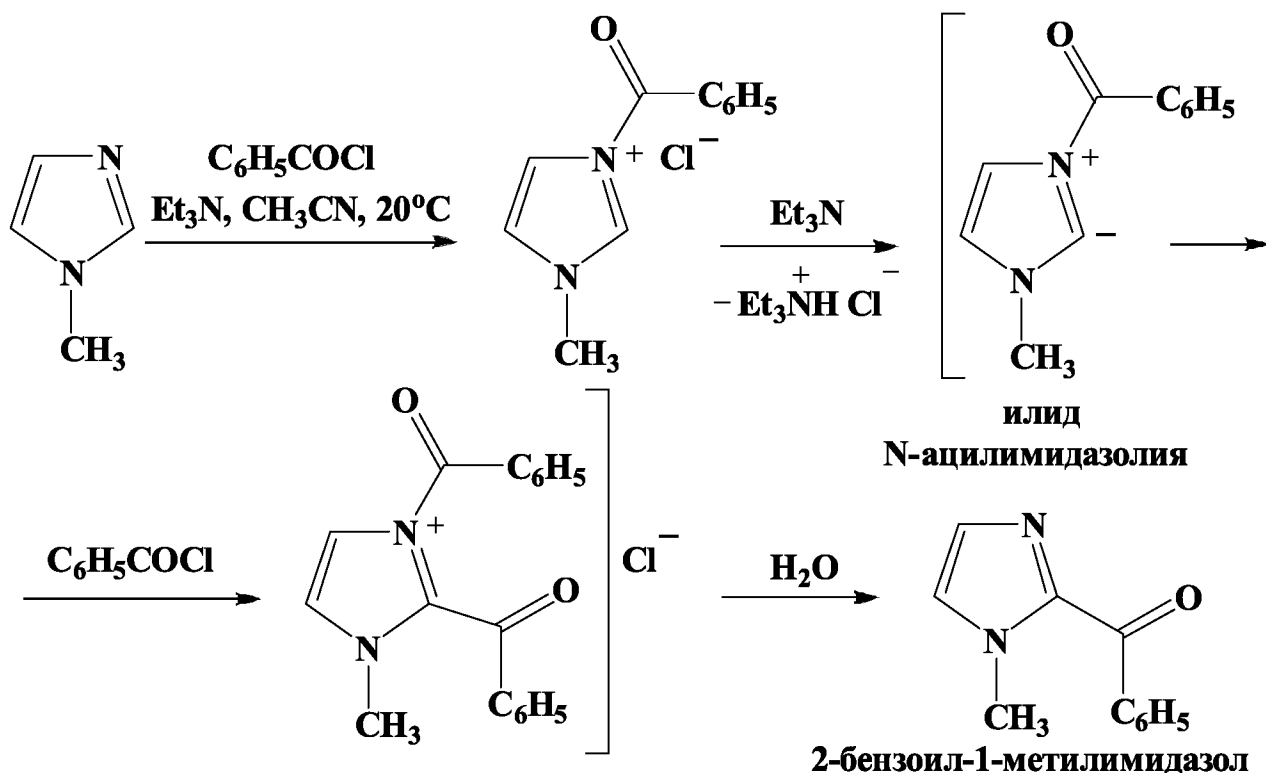
Имидазол легко протонируется и взаимодействует с другими электрофилами по атому N<sup>3</sup>, поэтому в зависимости от условий в реакции электрофильного замещения может принимать участие как нейтральная молекула, так и катион имидазолия. Если реакция проводится в сильноокислых средах или катализируется кислотами Льюиса, образуется катион, дезактивированный к электрофильной атаке, поэтому обычно невозможно проведение алкилирования или ацилирования по Фриделю – Крафтсу, так как для осуществления этих реакций необходима кислота Льюиса. *Нитрование* в серной кислоте затруднено и приводит преимущественно к образованию 4(5)-нитроимидазола. *Сульфирование* (в горячем 50%-ном олеуме) также идет по положению 4(5). При взаимодействии с бромом имидазол легко превращается в 2,4,5-трибромимидазол, если реакция проводится в присутствии основания. Иодирование не замещенных по атому азота имидазолов в щелочной среде, протекающее с участием имидазолил-аниона, приводит также к продукту полного галогенирования.



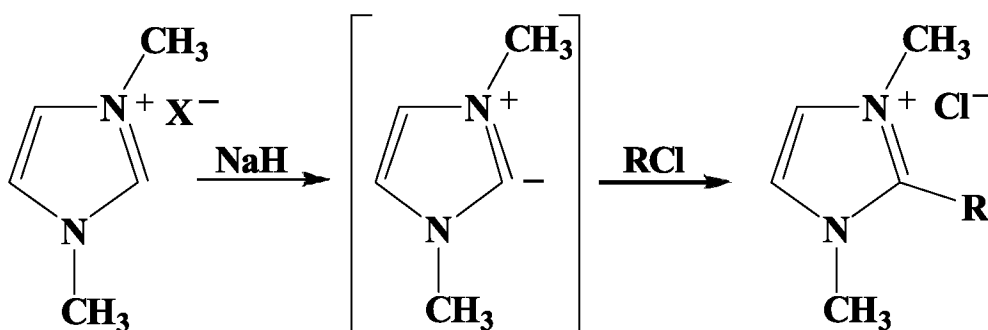
Нитрование и сульфирование идут в более жестких условиях, чем галогенирование, так как в первом случае электрофильное замещение протекает через протонированную форму.

Ацилирование по Фриделю – Крафтсу, как уже сказано, для азолов неизвестно из-за взаимодействия между основным атомом азота и катализаторами процесса – кислотами Льюиса. Особенностью химии имидазолов является легкость депротонирования (в присутствии оснований) 1-замещенного имидазолиевого катиона в положении 2 с образованием илида (*илиды* – соединения, в которых присутствует фрагмент, содержащий ковалентную связь между отрицательно заряженным атомом углерода и положительно заряженным (ониевым) гетероатомом), что позволяет ввести в это положение электрофил. Например, в отличие от ацилирования не замещенного по атому азота имидазола, приводя-

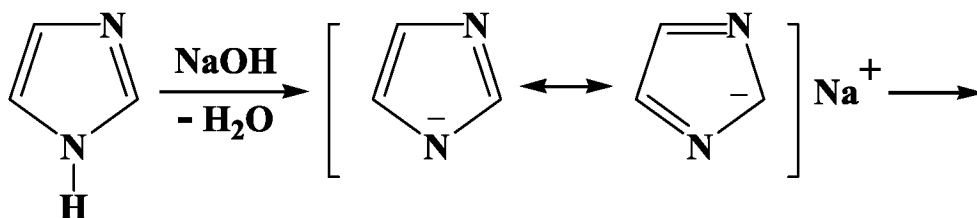
щего к N-ацилимидазолу (см. п. 4.2.4.2), для 1-алкилимидазолов возможно 2-ацилирование, осуществляемое на основе их реакции с хлорангидридами кислот при участии триэтиламина. Замещение проходит через образование илида N-ацилимидазолия в результате депротонирования имидазолиевого катиона:

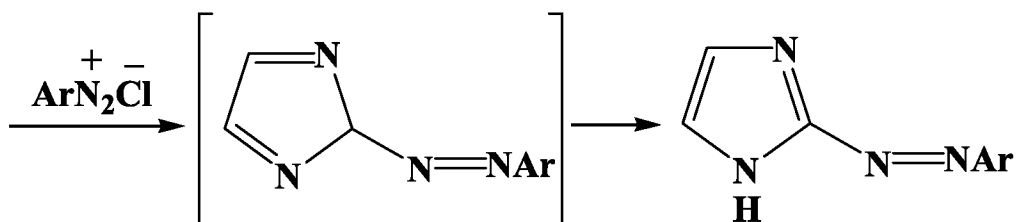


По аналогичной схеме из N-метилимидазола можно получить 2-алкилпроизводное при использовании галоидалкила; в этом случае применяется более сильное основание – гидрид натрия.



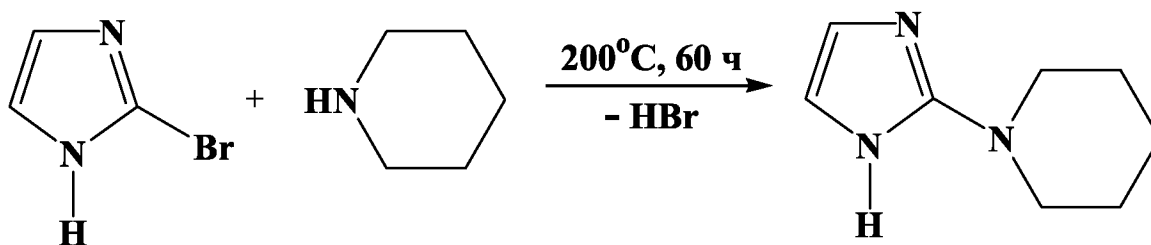
Следует отметить, что в условиях основной среды имидазол может вступать в реакцию *азосочетания* с солями арилдiazония; этот процесс также идет по положению 2 через имидазолил-анион, который атакуется арилдiazонием.



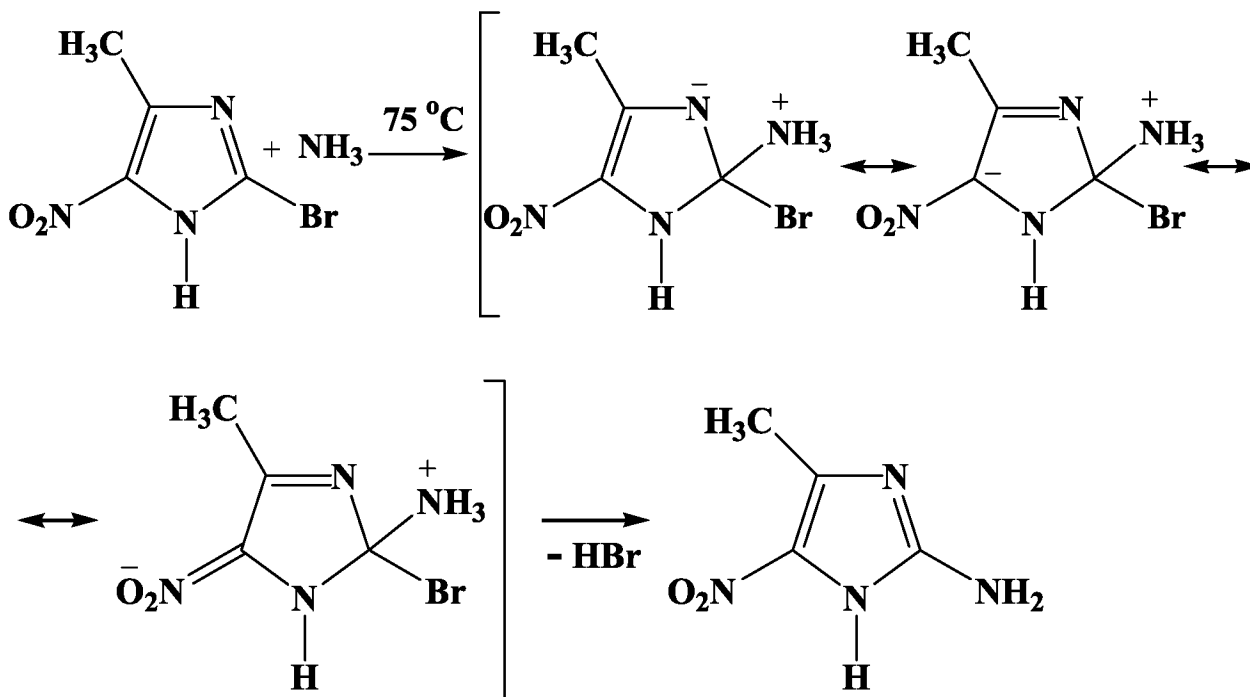


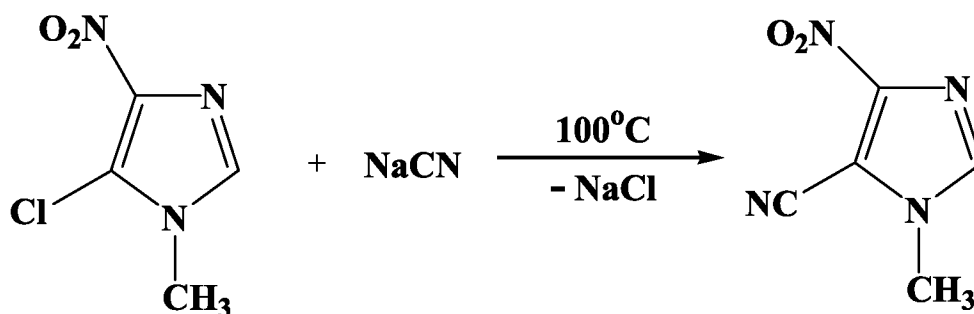
### Нуклеофильное замещение

Имидазолу, как и пиразолу, не свойственны реакции нуклеофильного замещения водорода по типу реакции Чичибабина. Вместе с тем существует много примеров замещения галогена в имидазоле, предпочтительно по положению 2:



Замещение как по положению 2, так и по положению 5 облегчается при наличии в молекуле электроноакцепторных активирующих групп. Например:



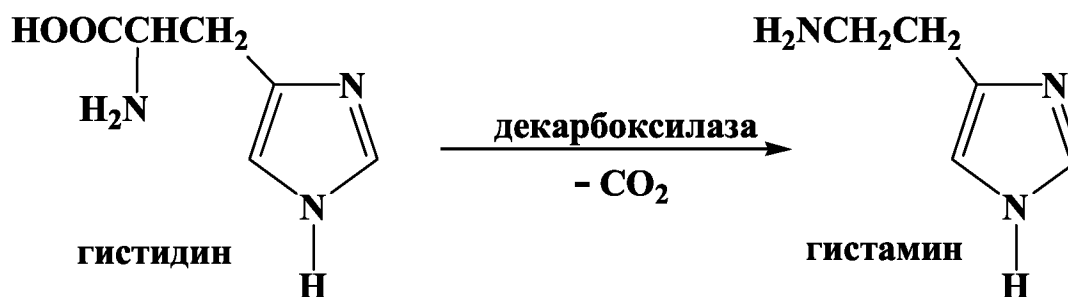


#### 4.2.4.4. Другие реакции

Реакции с окислителями, восстановителями, радикалами практически мало используются в химии имидазолов. Например, надкислоты разрушают их и не позволяют получить N-оксиды. Четвертичные соединения при взаимодействии с боргидридом натрия образуют тетрагидропроизводные.

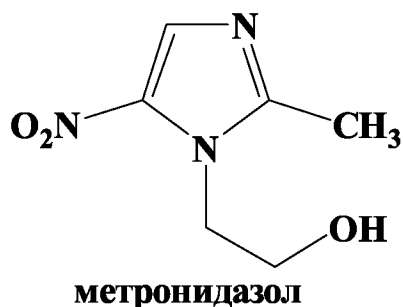
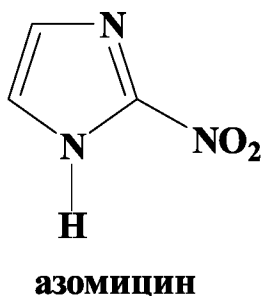
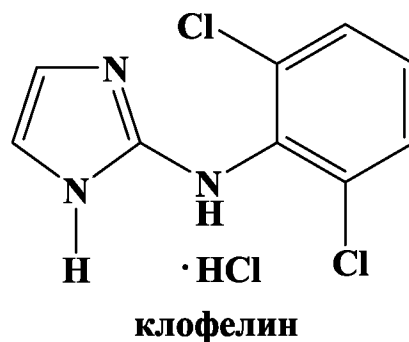
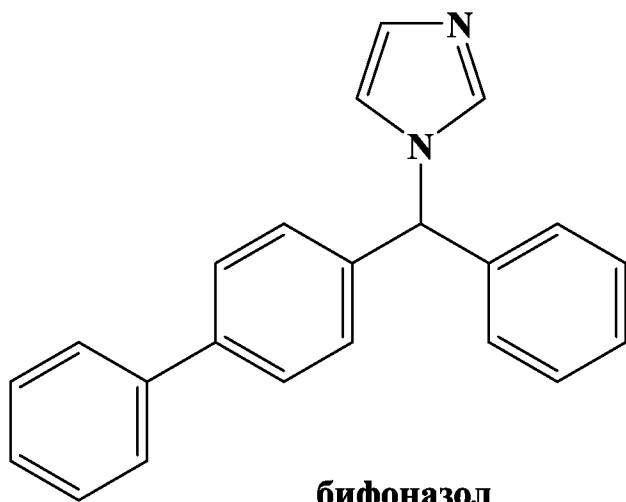
#### 4.2.5. Наиболее важные производные имидазола

$\alpha$ -Аминокислота *гистидин* ( $\alpha$ -амино- $\beta$ -[4(5)-имидазолил]пропионовая кислота или  $\beta$ -[4(5)-имидазолил]аланин) входит в состав белков. Соли гистидина используют для лечения гепатита и язвы. *Гистамин* ( $\beta$ -[4(5)-имидазолил]этиламин) – продукт декарбоксилирования гистидина – оказывает сильное физиологическое действие. Даже в малых концентрациях он понижает кровяное давление, расширяет капилляры, активизирует гладкую мускулатуру; часто его действие вызывает аллергию – крапивницу. Ряд препаратов, называемых антигистаминными, снимают этот эффект (например, димедрол).



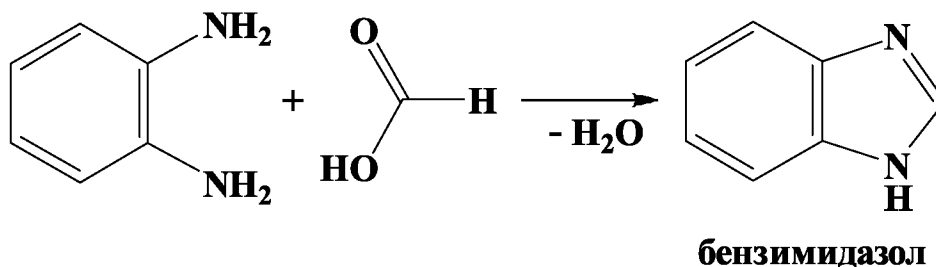
Гистидин является связывающим звеном между белком глобином и простетической группой – гемом, порфириновой структурой в гемоглобине. Способность имидазола быть эффективным донором и акцептором при образовании водородных связей играет центральную роль в деятельности некоторых ферментов, в частности пищеварительного фермента химотрипсина, который отвечает за гидролиз амидных связей пептидов.

Некоторые производные имидазола используются как лекарственные средства. Так, *метронидазол* ((1-β-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол) – эффективное антибактериальное средство борьбы с кишечными и другими инфекциями. *Азомицин* (2-нитроимидазол) обладает антибиотическими свойствами, но из-за высокой токсичности в медицине не применяется. *Клофелин* (гидрохлорид 2-(2,6-дихлорфениламино)имидазола) – сердечно-сосудистое средство с гипотензивным действием. *Бифоназол* (1-[бифенил-4-ил(фенил)]метилимидазол) обладает противогрибковой активностью.

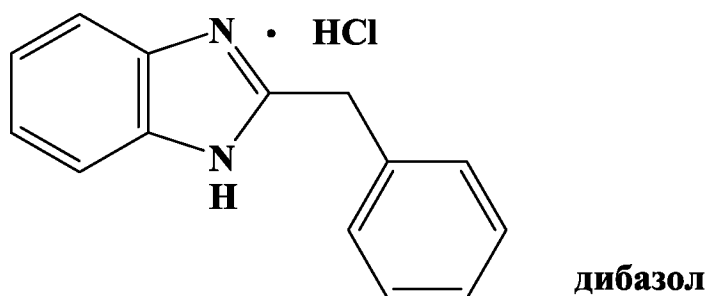


Имидазольное кольцо является фрагментом пуриновых оснований.

Имидазол, конденсированный с бензольным кольцом, образует молекулу бензимидазола. *Бензимидазол* (температура плавления 170°C) получают конденсацией *o*-фенилендиамина с муравьиной кислотой.

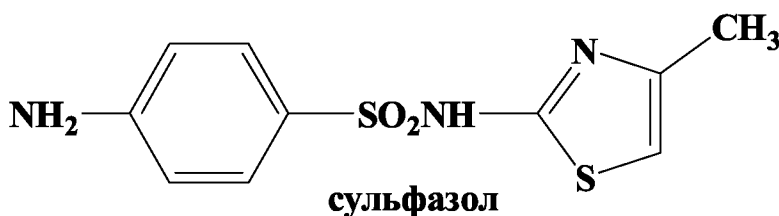


Бензимидазол по свойствам близок имидазолу. Фрагмент бензимидазола входит в состав витамина В<sub>12</sub> (см. п. 2.5.6). Из производных бензимидазола в медицине наиболее широко применим *дибазол* – солянокислая соль 2-бензил-бензимидазола.



Дибазол оказывает сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие, купирует приступы стенокардии, снимает гипертонические кризы. Он получен нашими соотечественниками, профессорами Санкт-Петербургского технологического университета (Технический университет) Б. А. Порай-Кошицем, Л. С. Эфросом и О. Ф. Гинзбургом. Применяется при лечении полиомиелита, гипертонии, нервных заболеваний (в частности, паралича лицевого нерва) и др. В настоящее время его используют как иммуностимулирующее средство.

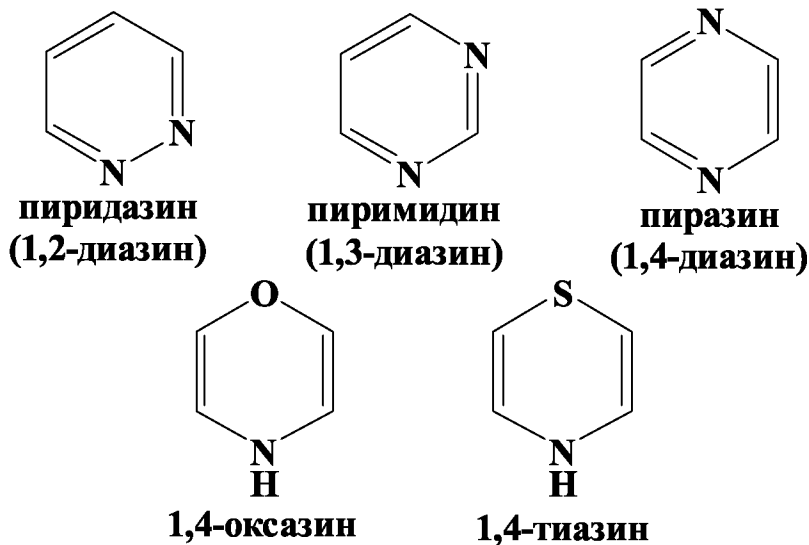
Широко используются и лекарственные средства, включающие цикл тиазола. Например, *норсульфазол* и *сульфазол* – сульфаниламидные препараты с противомикробным бактериостатическим действием по отношению к стрептококкам и кишечной палочке:



Тиазольный цикл представляет собой активный химический центр кофермента тиамина (витамина В<sub>1</sub>) (см. п. 5.1.5.4), а также пенициллина и некоторых фармацевтических препаратов.

## Глава 5. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

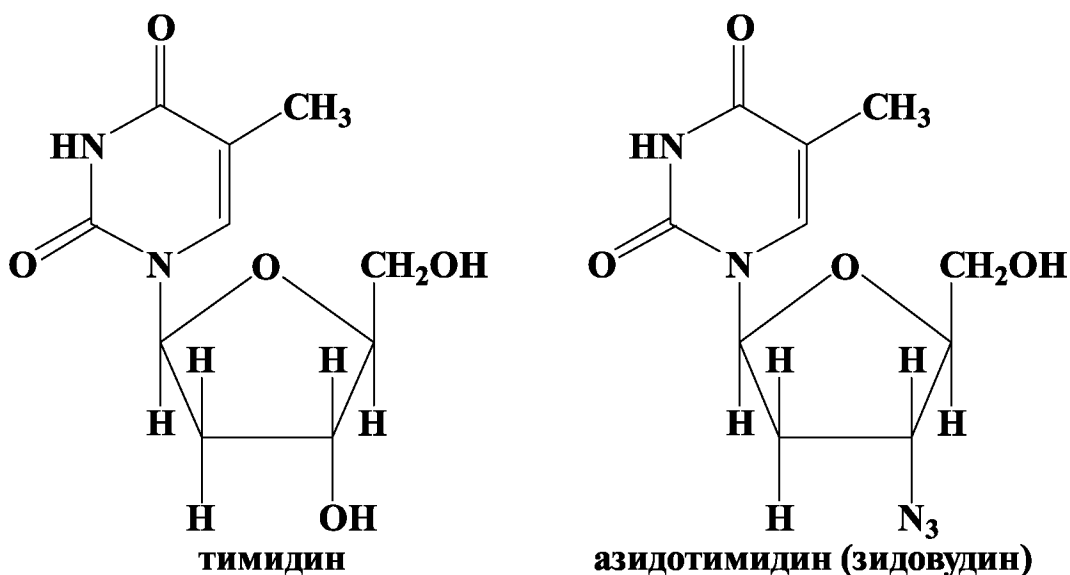
Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, из которых один является *азотом*, называют «азины».



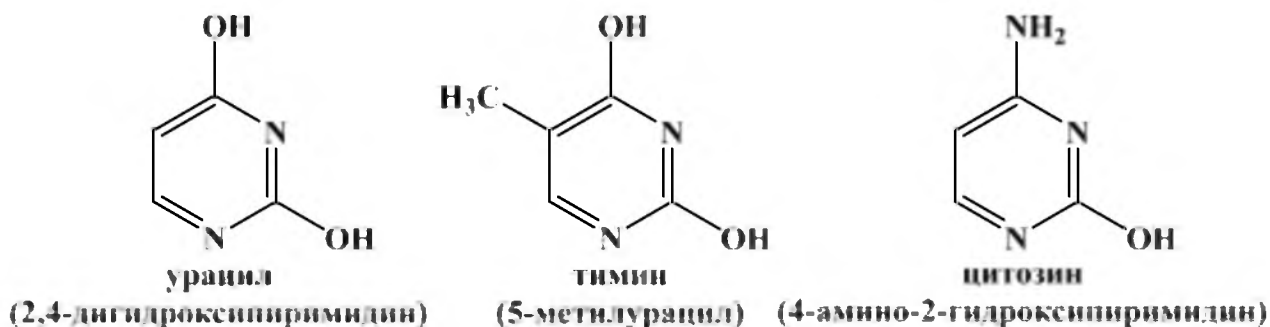
### 5.1. ПИРИМИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

#### 5.1.1. Общая характеристика

Среди азинов наиболее распространен пиримидин – ключевая структура ряда витаминов, лекарственных препаратов, нуклеиновых кислот; его синтетические производные используются для лечения СПИДа, онкологических и инфекционных заболеваний. Например, *зидовудин* (или азидотимидин (AZT)) – близкий аналог тимидина – используется для лечения ВИЧ-инфекций.



Пиримидин – это водорастворимое гигроскопичное соединение с температурой плавления 21–22,5°C, температурой кипения 124°C. Природные производные пиримидина – *урацил*, *тимин*, *цитозин* – из-за наличия межмолекулярных водородных связей являются высокоплавкими веществами (их температуры плавления выше 300°C).

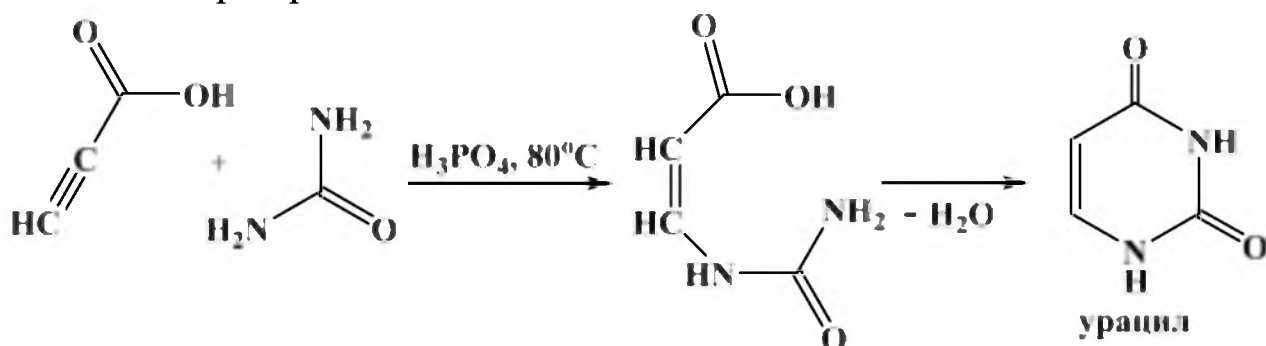


Для урацила, тимина, цитозина характерны таутомерные превращения (см. п. 5.1.5.1), они существуют преимущественно в кето-форме.

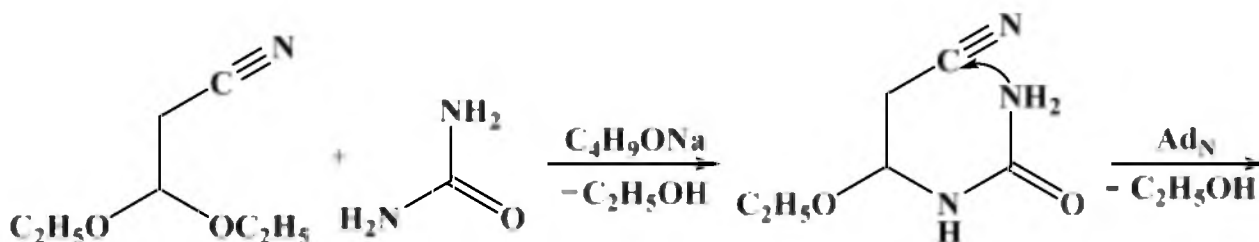
### 5.1.2. Методы синтеза производных пиримидина

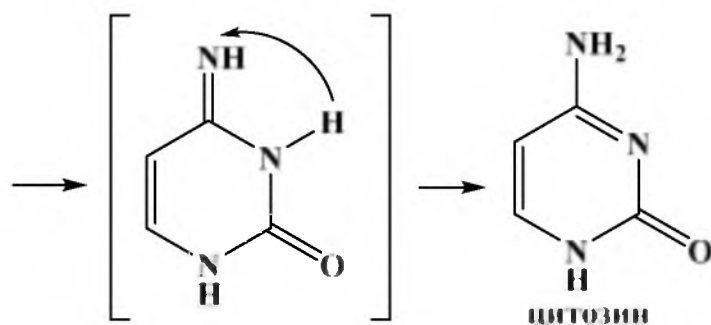
Обычно гетероциклическая структура пиримидина и его замещённых конструируется из реагентов, содержащих трехуглеродный фрагмент и фрагмент N–C–N. Этот подход основан на использовании *бис*-электрофилов и *бис*-нуклеофилов. В качестве трехуглеродного фрагмента (*бис*-электрофила) часто используют производные  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений или  $\beta$ -замещенных карбоновых кислот, а также 1,3-дикарбонильных соединений. Выбор того или иного синтетического эквивалента зависит от характера вводимых в пиримидин заместителей. В качестве второго реагента (*бис*-нуклеофила) часто применяется мочевины.

1. Из пропаргиловой кислоты и мочевины:

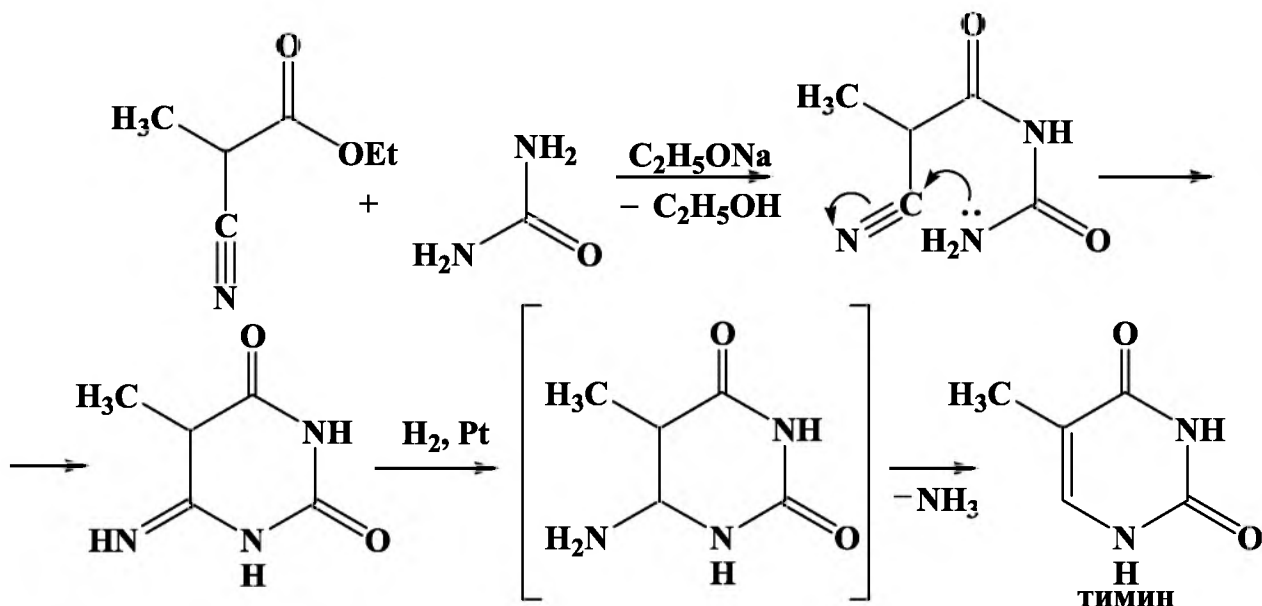


2. Из нитрила  $\beta,\beta$ -диэтоксипропионовой кислоты и мочевины:





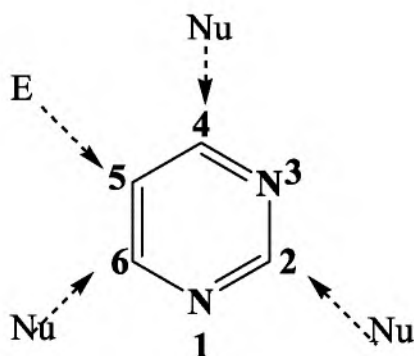
3. Из мононитрила метилмалонового эфира и мочевины:



Другие методы синтеза пиримидинов носят более частный характер. Синтез незамещенного пиримидина приведен в п. 5.1.5.2.

### 5.1.3. Строение пиримидина

Пиримидин – плоский гетероцикл с двумя пиридиновыми атомами азота. Это ароматическое соединение, но энергия резонанса у него несколько меньше, чем у бензола и пиридина. Наличие двух атомов азота в цикле делает кольцо еще более обеднённым электронами по сравнению с пиридином, особенно в положениях 2, 4 и 6 (сопоставимы с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениями в пиридине); наименее обеднён электронами атом С в положении 5 (это положение наиболее удалено от акцепторных (-I) атомов азота; оно аналогично  $\beta$ -положению пиридина):



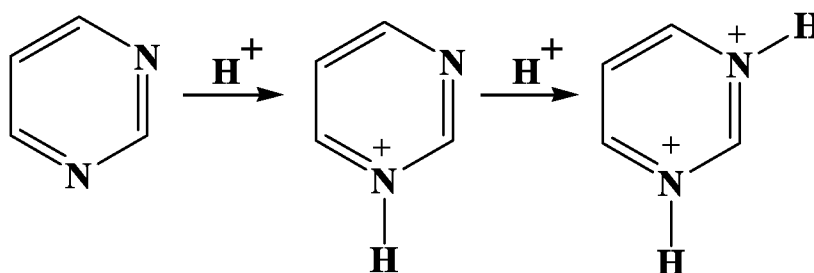
По химическим свойствам пиримидин еще больше отличается от бензола, чем пиридин, к которому близок по строению: для пиримидина характерны инертность в реакциях  $S_EAr$ , активность в реакциях нуклеофильного замещения, устойчивость к окислению.

#### 5.1.4. Химические свойства пиримидина

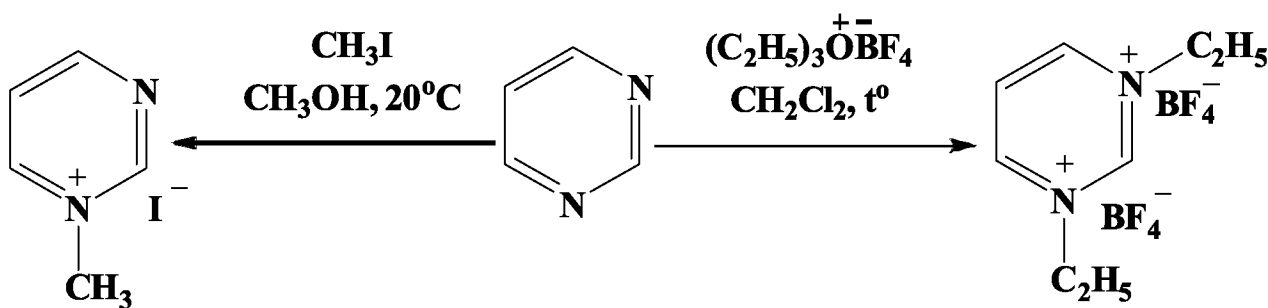
##### 5.1.4.1. Реакции пиримидина с электрофильными реагентами по атому азота

Катионы, образующиеся при электрофильной атаке по атому азота, менее стабильны, чем соответствующие катионы пиридиния (см. ниже). Вследствие этого пиримидины труднее образуют четвертичные соли, N-оксиды и в меньшей степени проявляют основные свойства, чем пиридины.

**Протонирование.** Пиримидин ( $pK_{BH^+} = 1,3$ ) как основание слабее пиридина ( $pK_{BH^+} = 5,2$ ). Снижение основности связано в значительной степени с дестабилизацией образующегося при монопротонировании катиона индуктивным электроноакцепторным влиянием второго атома азота. С сильными кислотами пиримидин образует соли. N,N'-Дипротонирование и образование дикатиона идет с большим трудом при действии очень сильных кислот.

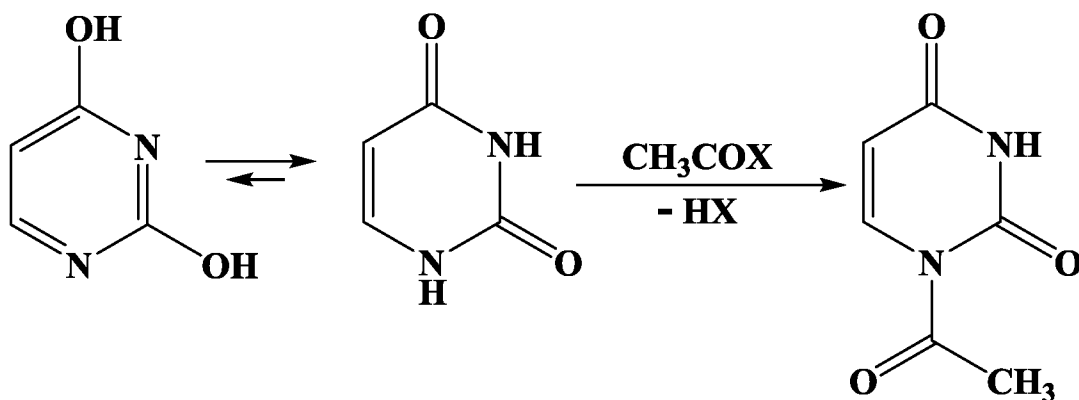


**Алкилирование, ацилирование.** Реакции пиримидинов с алкилгалогенидами идут труднее, чем с пиридином. Диалкилирование алкилгалогенидами не идет, однако с более реакционноспособным тетрафторборатом триалкилоксония протекает успешно.



Ацилирование возможно для производных пиримидина с электронодонорными заместителями, лишь эти производные способны образовывать

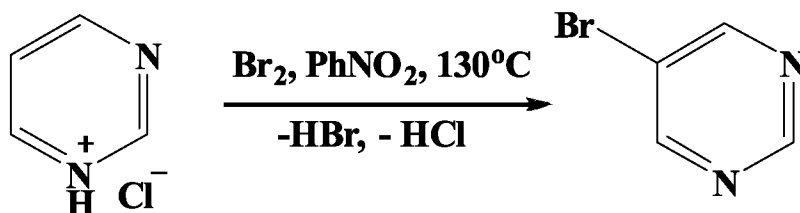
N-ацилпроизводные. Например, урацил может быть проацилирован уксусным ангидридом или ацилгалогенидом.



Аналогично могут быть получены 1-бензоилпроизводные при действии бензоилхлорида.

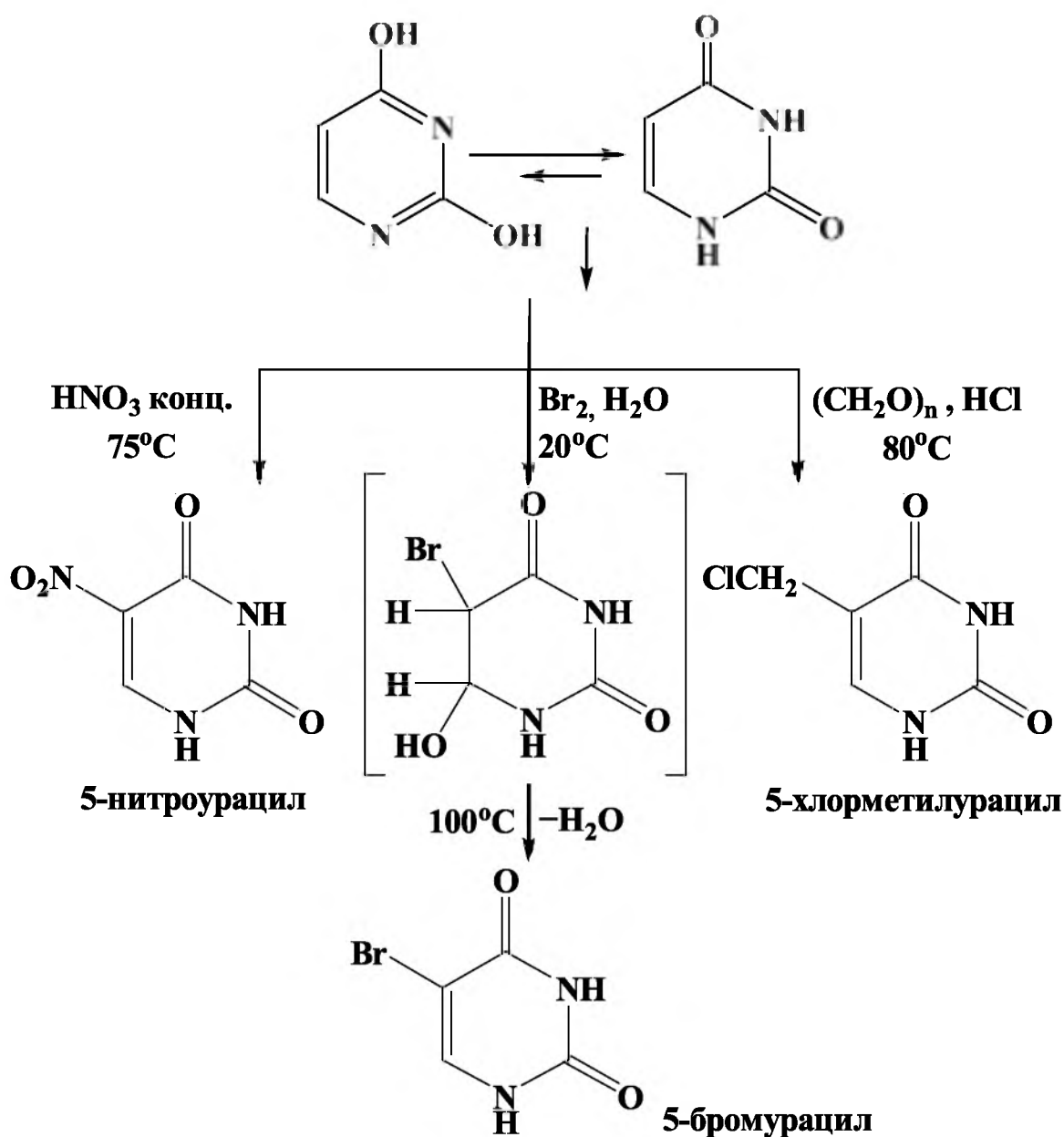
#### 5.1.4.2. Электрофильное замещение по атому углерода

Известно пассивное отношение пиридина к реакциям электрофильного замещения. Поэтому вполне закономерно, что введение в гетероцикл второго пиридинового атома азота значительно увеличивает такую пассивность. Для пиримидина и его алкилпроизводных неизвестны реакции нитрования и сульфирования, хотя описаны реакции *бромирования* соли пиримидиния, причем единственное положение, которое атакует галоген, это C<sup>5</sup> – оно аналогично β-положению пиридина. Возможно, что при галогенировании соли пиримидина реализуется механизм присоединения-отщепления, а не механизм классического электрофильного замещения.



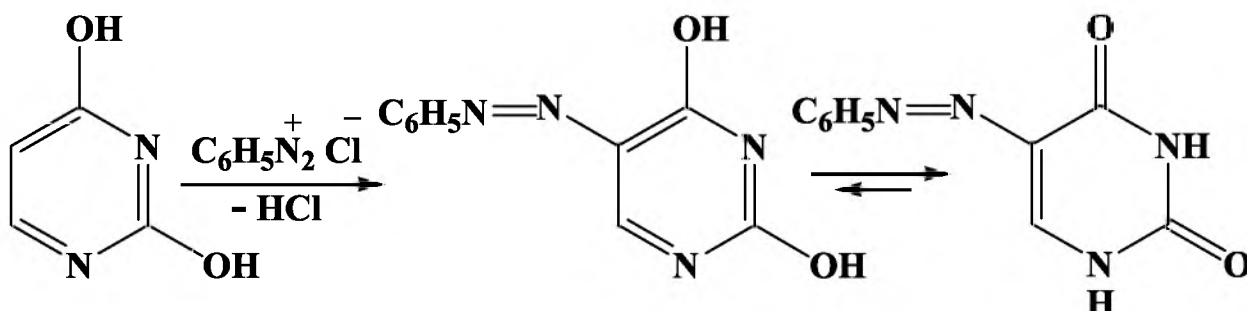
Практически взаимодействие с электрофилами происходит лишь при наличии в гетероцикле электронодонорных заместителей (ОН, NH<sub>2</sub>), которые обогащают кольцо электронной плотностью. Реакции электрофильного замещения для незамещённого пиримидина нехарактерны.

Присутствие одного активирующего заместителя (например, окси- или аминогруппы) достаточно для успешного *нитрования* и *галогенирования* пиридинового цикла. Однако реакции нитрозирования, азосочетания и *хлорметилирования* требуют присутствия двух активирующих групп. Далее на примере урацила представлены указанные реакции:



Бромирование в водной среде идет через промежуточное образование продукта присоединения бромноватистой кислоты.

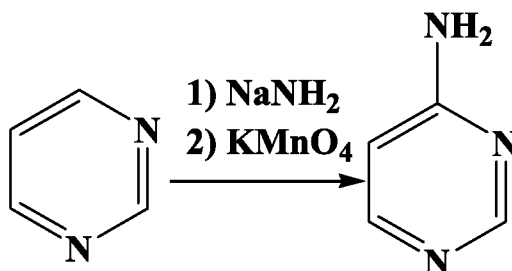
При наличии в цикле двух донорных заместителей становится возможным взаимодействие даже с таким слабым электрофильным реагентом, как *ди-азокатион*. Например:



### 5.1.4.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

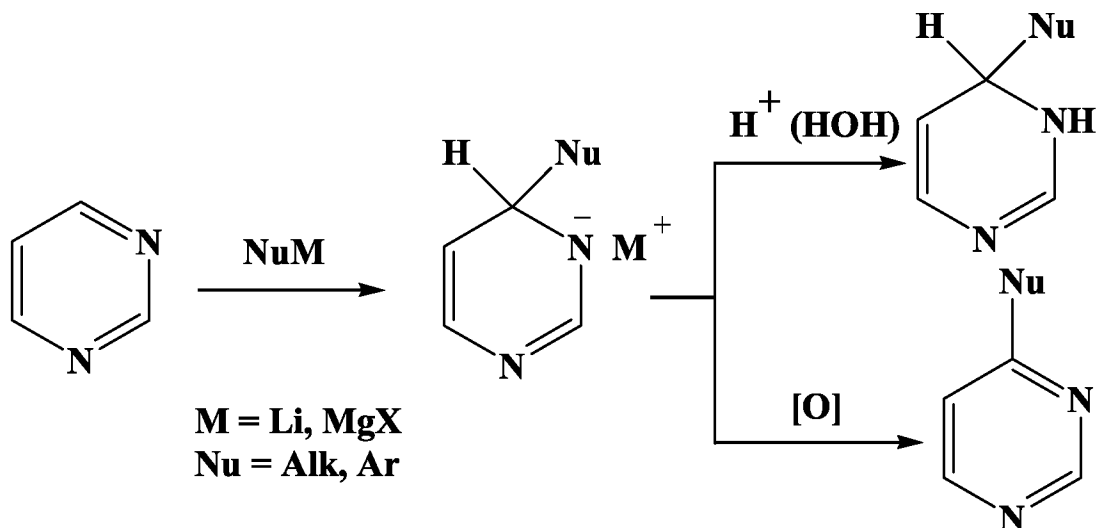
Значительное понижение электронной плотности на атомах углерода приводит к облегчению реакций с нуклеофильными реагентами по сравнению с пиридином.

Так, например, для пиримидина возможно проведение *аминирования по Чичибабину*. Хотя первоначальное присоединение нуклофила идет легко, последующая ароматизация с отщеплением гидрид-иона возможна только при использовании окислителя, например  $\text{KMnO}_4$ :

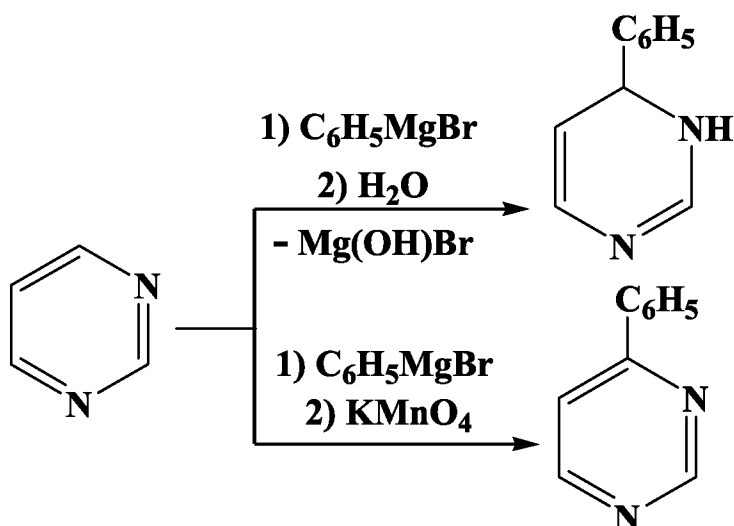


Это связано, по-видимому, с меньшей ароматичностью пиримидина по сравнению с пиридином.

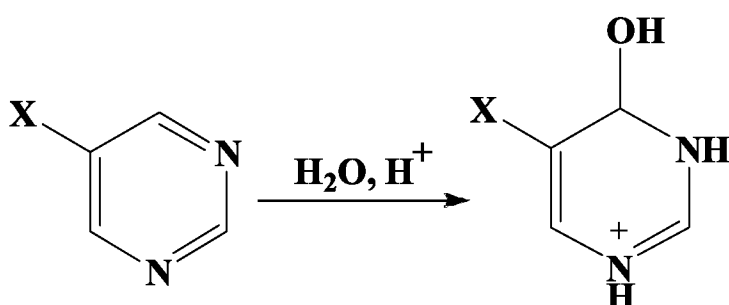
Пиримидин легко вступает в реакции присоединения с алкил- и ариллитиевыми соединениями и с реактивами Гриньяра. При этом атака нуклеофила направляется чаще по положению  $\text{C}^4$  с образованием промежуточных аддуктов. Далее при протонировании они могут дать дигидроаддукт, а при окислении – ароматический продукт:



Примерами могут служить реакции с магнийорганическими соединениями, при гидролизе промежуточных аддуктов образуются дигидропроизводные, а окисление приводит к ароматизации:



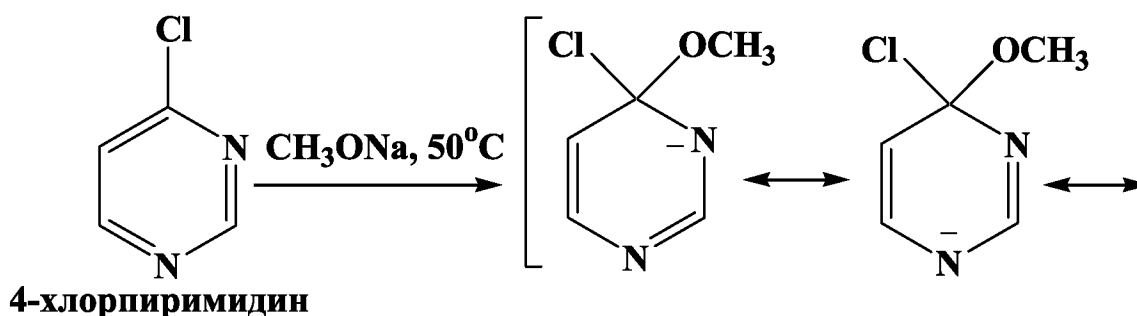
Пиримидины с электроноакцепторной группой в положении 5 в водном растворе кислот существуют в виде протонированного продукта присоединения воды.

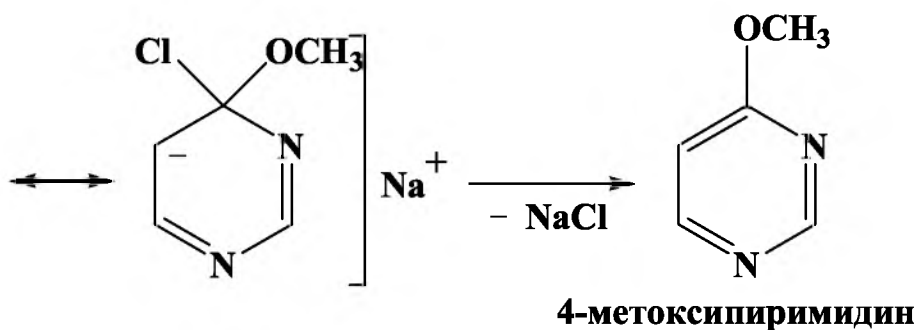


Следовательно, для пиримидинов при атаке нуклеофила возможно образование как продуктов присоединения (легко), так и продуктов замещения (для ароматизации необходим окислительный агент).

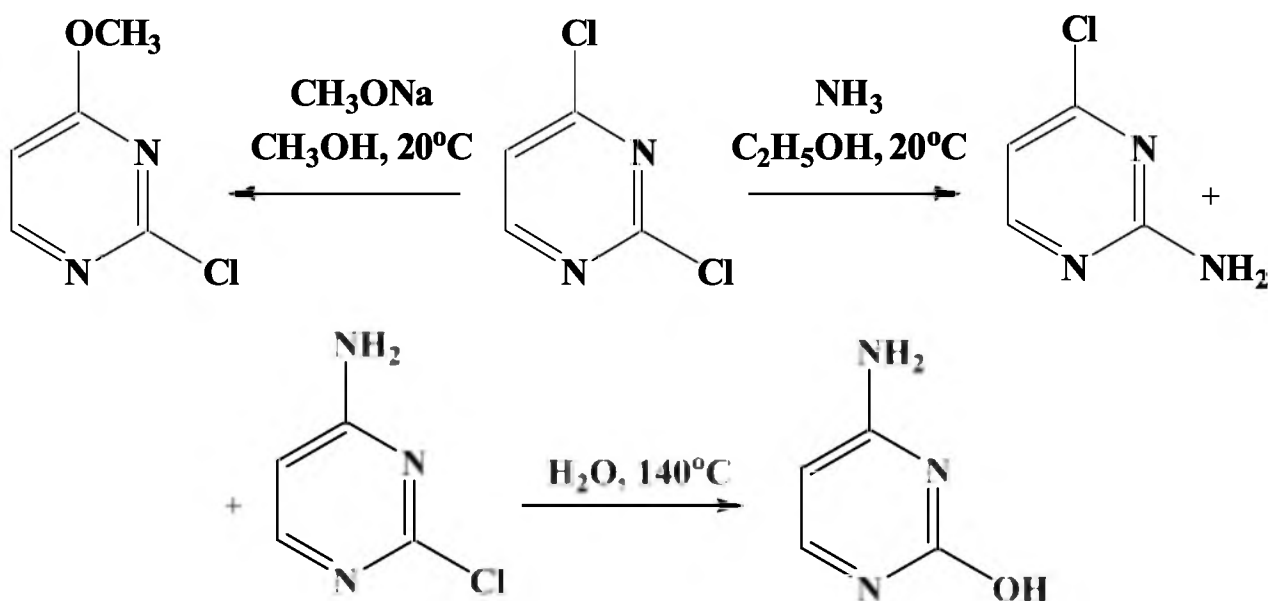
Однако наиболее эффективно нуклеофилы замещают не водород, а хорошо уходящие заместители в кольце в положении 2 и 4. Например, галоген (хлор) в пиримидине легко замещается такими нуклеофилами, как амины, алкоксид-анионы, тиолы, гидразины и анионы производных малонового эфира.

На примере 4-хлорпиримидина показано, что в промежуточно образующемся анионном  $\sigma$ -комплексе отрицательный заряд эффективно делокализуется с участием обоих атомов азота:

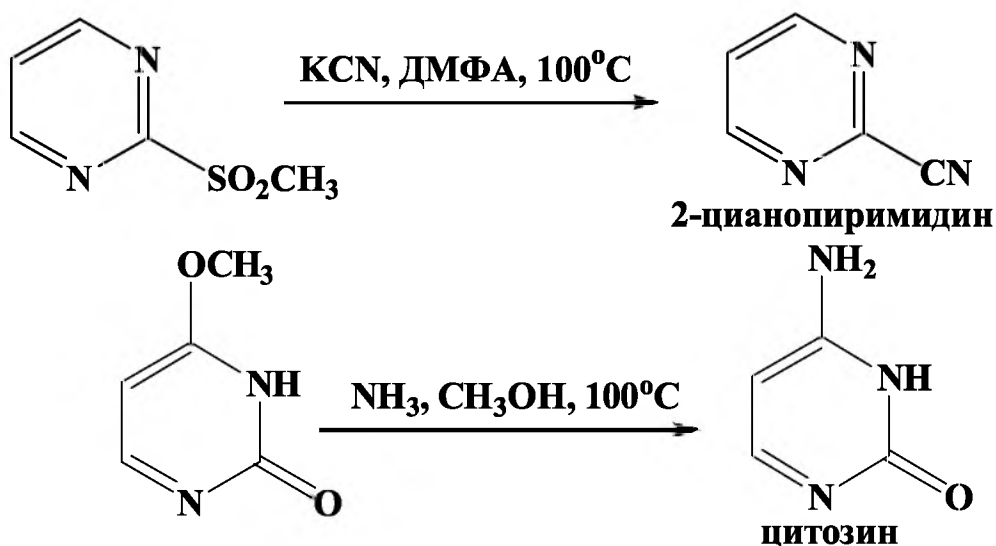




Условия нуклеофильного замещения зависят от положения галогена в цикле. Так, замещение атома хлора в 2,4-дихлорпиримидине в положении 4 идет несколько легче, чем в положении 2 (2-амино-4-хлорпиримидин и 2-хлор-4-аминопиримидин образуются в соотношении 2 : 3):

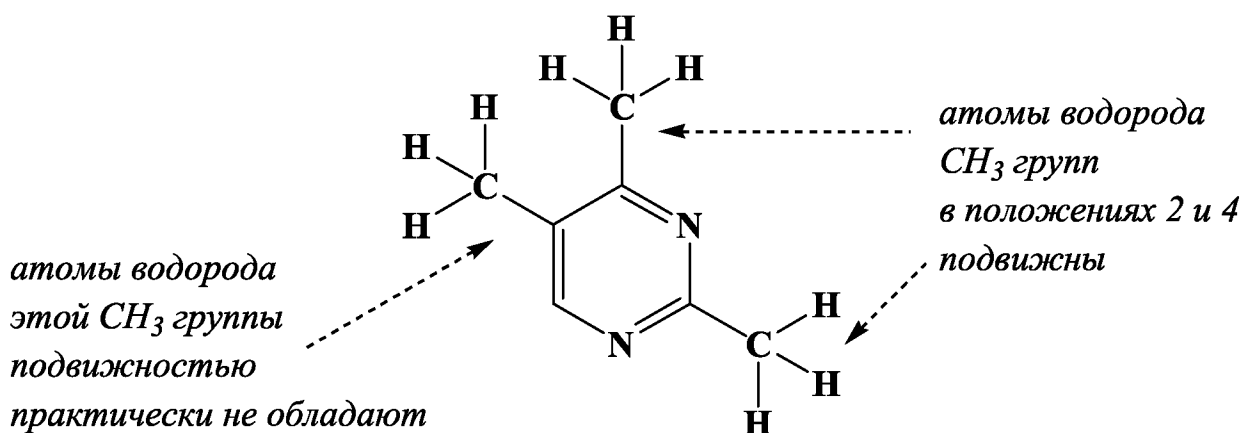


Возможно нуклеофильное замещение не только атомов галогена, но и других групп, например, метилсульфонильной, а также метоксильной при действии более сильного нуклеофила и нагревании:

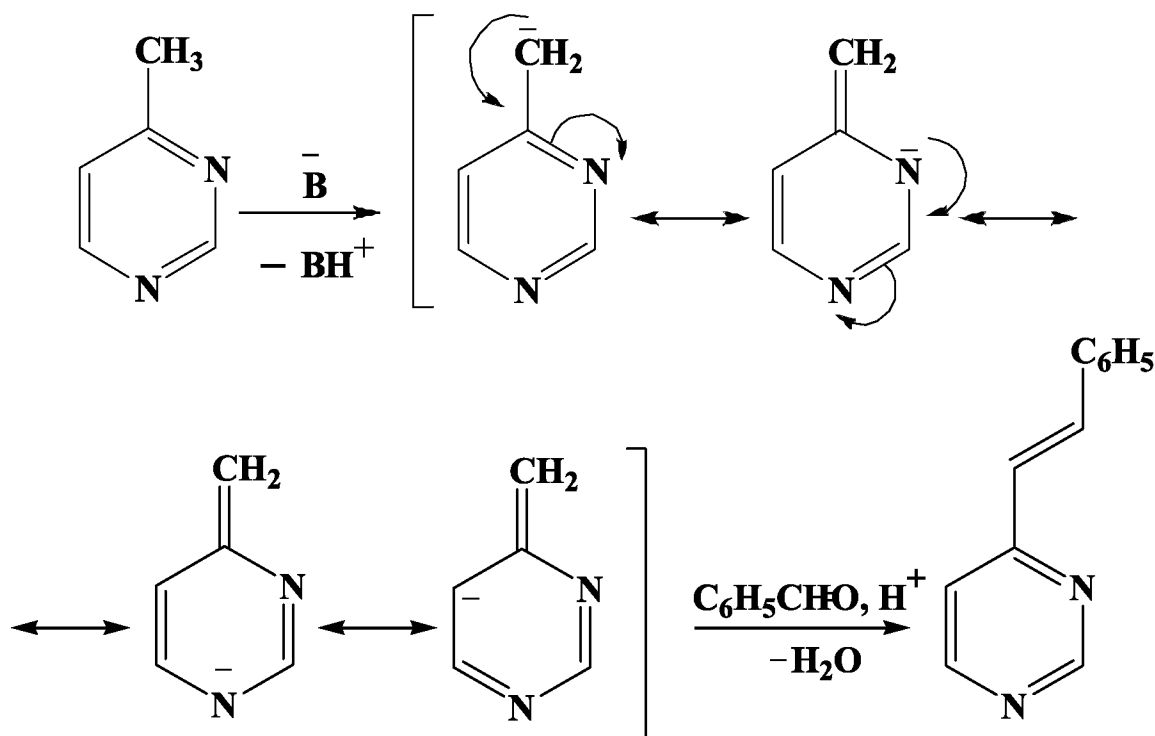


#### 5.1.4.4. Реакции при участии метильной группы

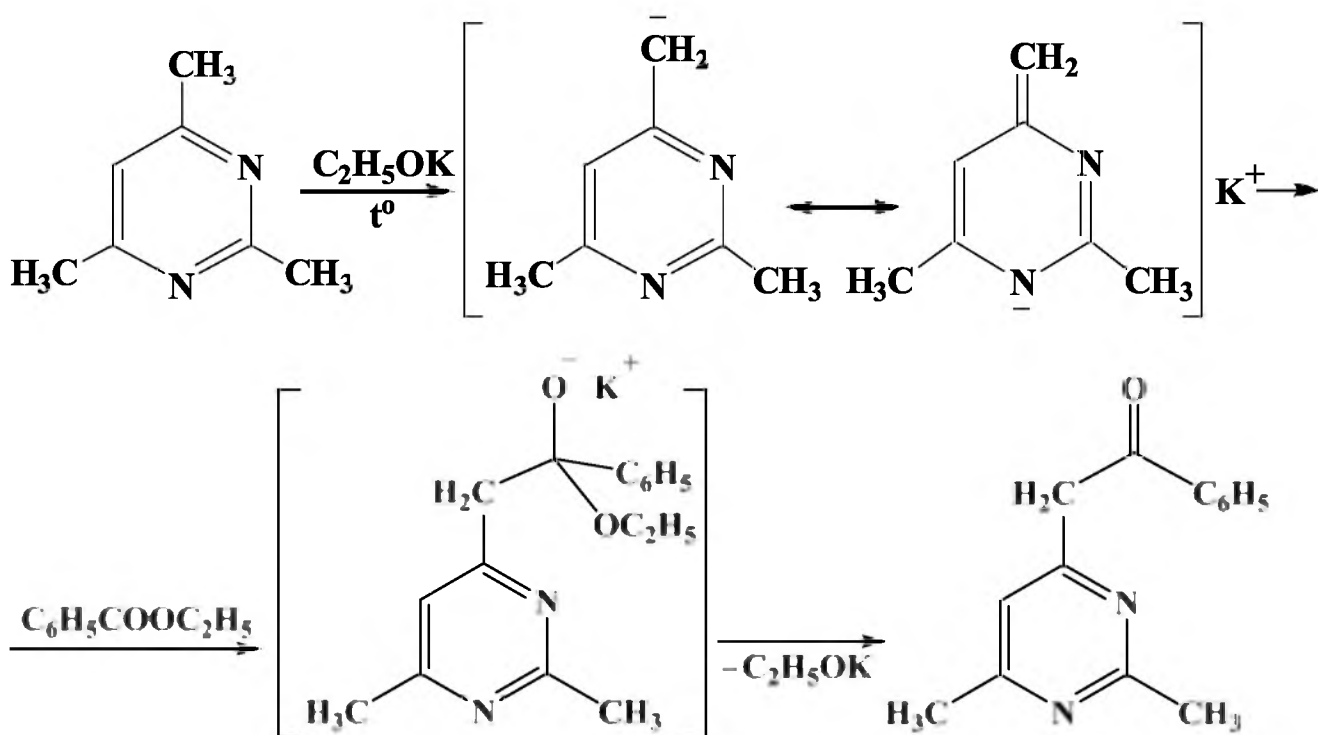
2- и 4-Алкилпиримидины обладают протонной подвижностью  $\alpha$ -водородных атомов подобно  $\alpha$ - и  $\gamma$ -пиколинам,



поэтому для них характерны аналогичные реакции конденсации (например, в роли  $CH$ -кислот в реакциях с участием карбонильных соединений), так как в стабилизации соответствующих карбанионов участвуют два атома азота:



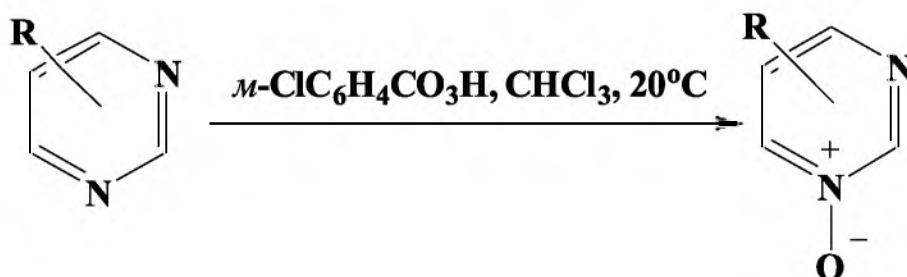
Наиболее легко депротонируется алкильная группа в положении 4, что показано на примере реакции 2,4,6-триметилпиримидина с этиловым эфиром бензойной кислоты в присутствии этилата калия при нагревании в толуоле, протекающей по типу сложноэфирной конденсации.



Большая реакционная способность метильной группы в 4-м положении объясняется повышенной стабилизацией промежуточного аниона вследствие вклада  $\gamma$ -хиноидной резонансной структуры.

#### 5.1.4.5. Реакции окисления

Пиримидин и алкилпроизводные образуют с надкислотами или с перекисью водорода N-оксиды, N-оксид пиримидина нестабилен в кислых средах. N,N'-Диоксиды получают с трудом и с низким выходом.



Для N-оксидов известны реакции нуклеофильного замещения с такими нуклеофилами, как галогенид- и ацетат-ионы, а также с енаминами с сопутствующей потерей атома кислорода.

Алкильные заместители могут в определенных условиях окисляться до карбоксильных групп. Вообще пиримидин устойчив к атаке окислителей, но при действии щелочных окислителей происходит разрушение цикла.

## 5.1.5. Биологически активные производные пиримидина

### 5.1.5.1. Производные пиримидина с одной или двумя гидроксигруппами (пиримидиновые основания нуклеиновых кислот)

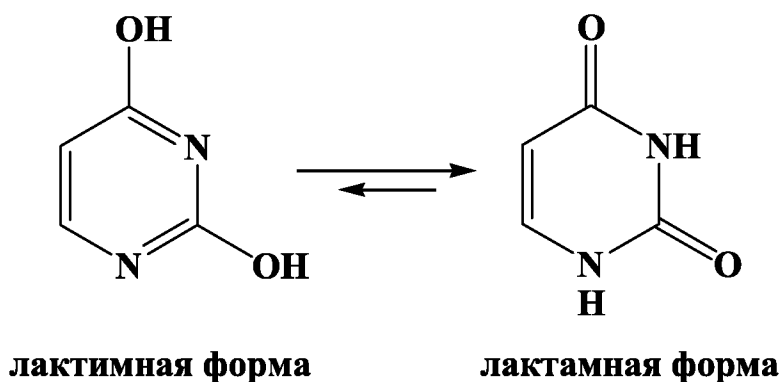
Среди производных пиримидина наибольшее значение имеют его кислородсодержащие замещённые, так как они входят в состав нуклеиновых кислот (в виде N-углеводных производных) и лекарственных препаратов. В нуклеиновых кислотах содержатся урацил, тимин, цитозин, которые называются *пиримидиновыми основаниями*.

Пиримидиновые основания – высокоплавкие соединения из-за наличия межмолекулярных водородных связей, бесцветные кристаллические вещества, умеренно растворимые в воде и не растворимые (или слабо растворимые) в этаноле и эфире.

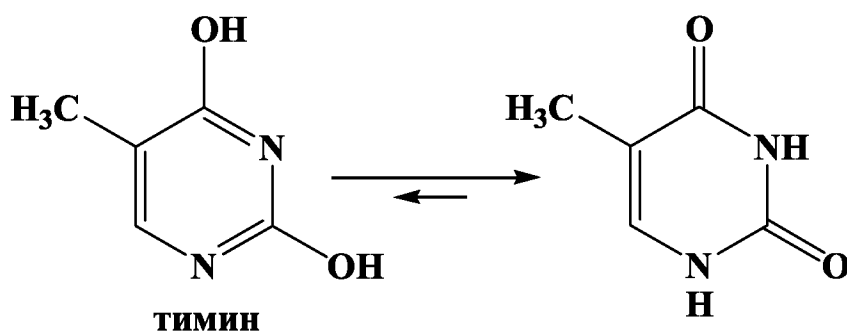
Температура плавления урацила 335°C (разл.); температура плавления цитозина 320–325°C (разл.); температура плавления тимина 316–317°C.

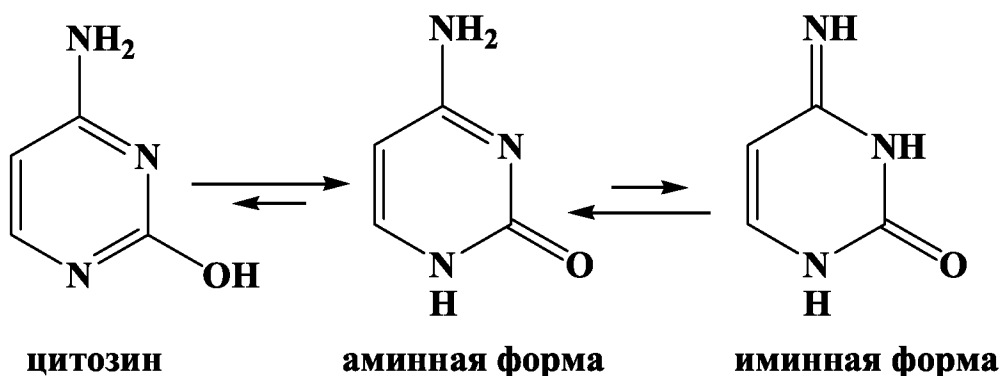
Для них характерна лактим-лактазная таутомерия:

#### урацил (2,4-дигидроксипиримидин)



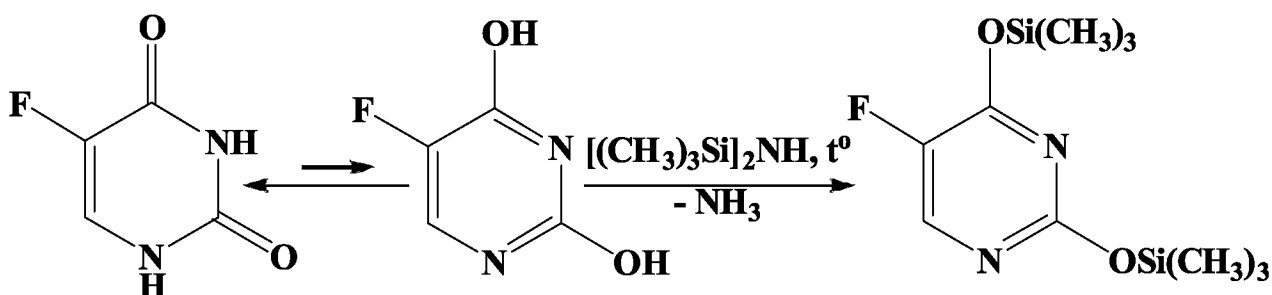
Для урацила, тимина и цитозина характерно существование преимущественно в карбонильной (лактазной) форме.





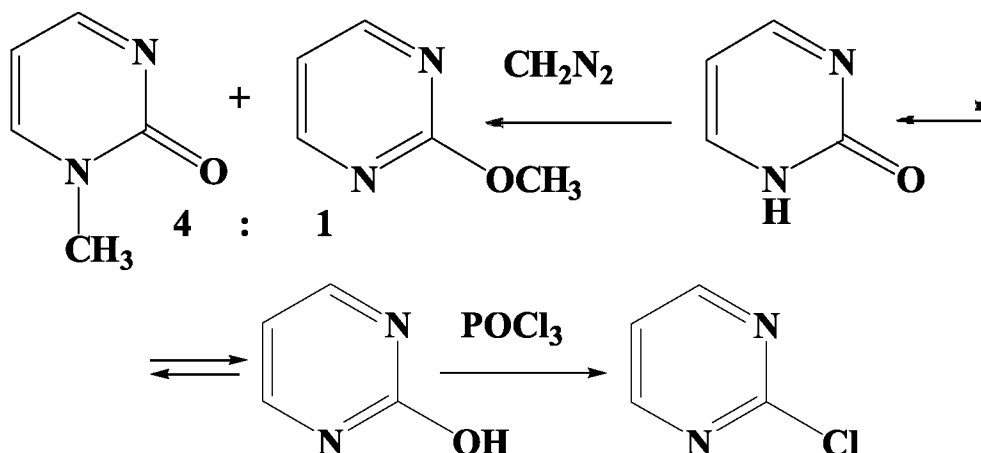
Для аминопроизводных предпочтительна аминная форма, в частности для цитозина её содержание достигает 99,8%.

Лактамная и лактимная формы, как и в случае других азотсодержащих гетероциклов, не разделяются. Написанное равновесие указывает на то, что эти основания могут в момент реакции участвовать как оксо- и окси-формы. Например, 5-фторурацил подвергается О-силилированию (силилирование – введение в химические соединения групп  $-\text{SiX}_3$ , где  $\text{X} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Hal}$  и др.) в виде окси-формы (лактимной формы):

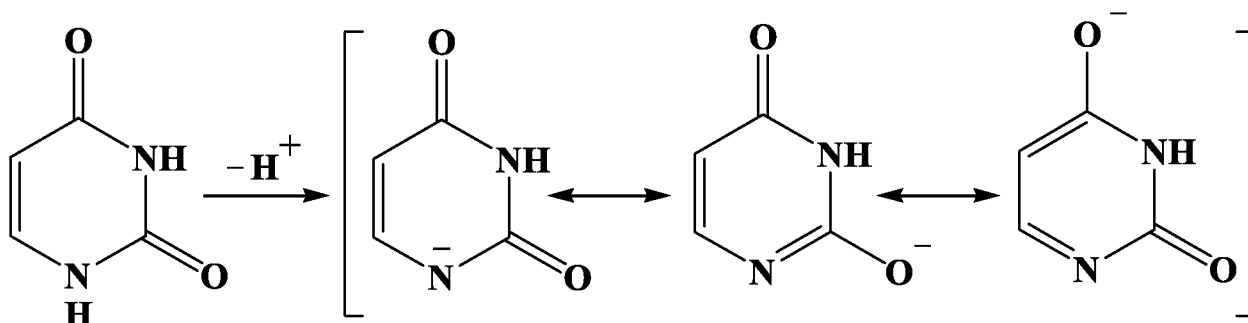


О-Силилированные производные фторурацила используются в химии нуклеозидов для селективного  $\text{N}^1$ -алкилирования производных дезоксирибозы.

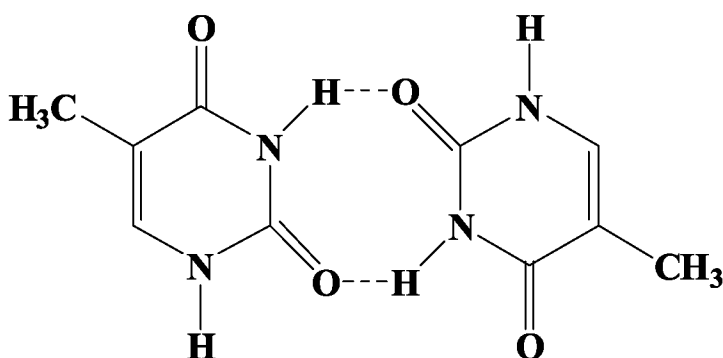
Кроме того, гидроксигруппы замещаются на галогены при действии  $\text{POCl}_3$  (см. п. 5.1.5.2), а также подвергаются О-алкилированию (действие диазومتана):



Водород у гидроксильной и аминогрупп обладает кислым характером. Это справедливо для обеих форм – лактимной и лактамной, так как образующийся при отщеплении протона амбидентный (п. 2.6.2.1) анион и в том и другом случае стабилизирован сопряжением с пиридиновым атомом азота или атомом кислорода карбонильной группы, что может быть представлено для лактамной формы следующими резонансными структурами:



Пиримидиновые основания существуют в виде ассоциатов с межмолекулярной водородной связью. Образованием ассоциатов объясняются высокие температуры плавления этих соединений. Стабилизирующую функцию подобные ассоциаты играют в формировании структуры нуклеиновых кислот.

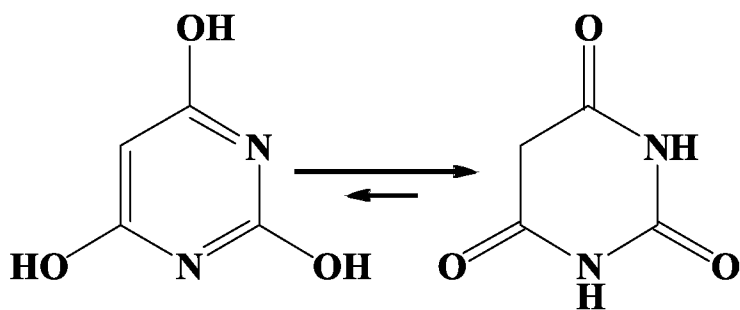


Среди производных пиримидина важное значение имеют не только пиримидины с двумя оксогруппами, но и с тремя, и даже с четырьмя. К ним принадлежат, например, барбитуровая кислота и аллоксан.

#### **5.1.5.2. Барбитуровая кислота (2,4,6-тригидроксипиримидин или 2,4,6-пиримидинтрион) и ее производные**

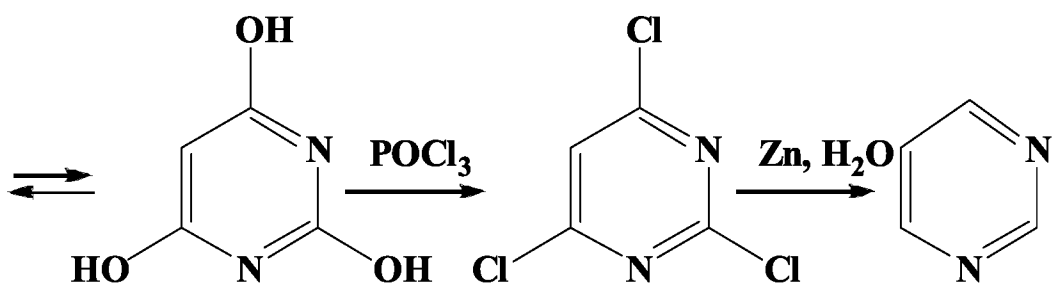
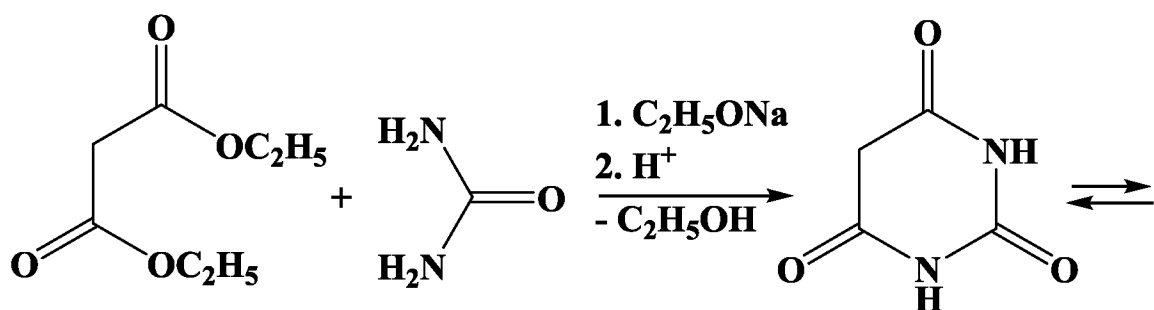
Барбитуровая кислота существует в виде равновесия двух неразделимых форм с преимущественным содержанием трикарбонильной формы.

Барбитуровая кислота обладает более сильными кислотными свойствами ( $pK_a = 3,9$ ), чем уксусная кислота ( $pK_a = 4,75$ ), поэтому её называют кислотой.



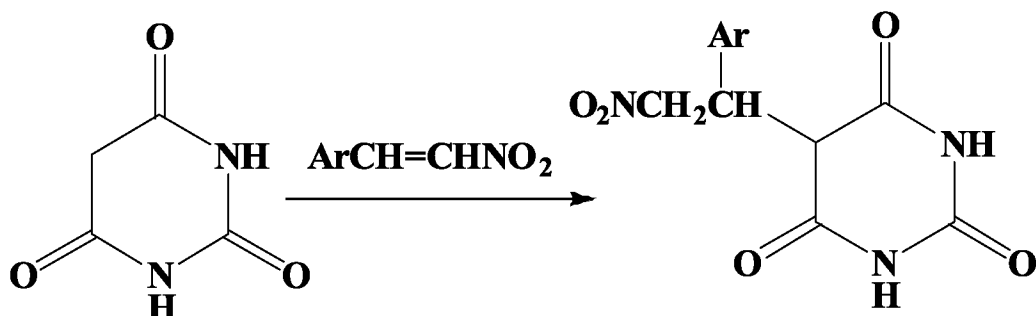
**барбитуровая кислота**

Получают барбитуровую кислоту конденсацией малонового эфира с мочевиной в присутствии алкоголята:



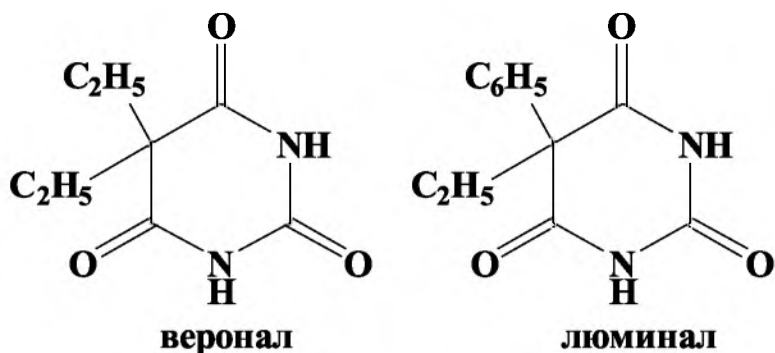
По такой схеме на основе барбитуровой кислоты получают родоначальника пиримидинов – сам пиримидин.

При участии метиленовой группы барбитуровая кислота вступает в реакции как СН-кислота с карбонилсодержащими веществами и с соединениями, имеющими активированную двойную связь. Например, с  $\beta$ -нитростиролом и его производными барбитуровая кислота взаимодействует в отсутствие катализатора в водном метаноле, диоксане или уксусной кислоте:



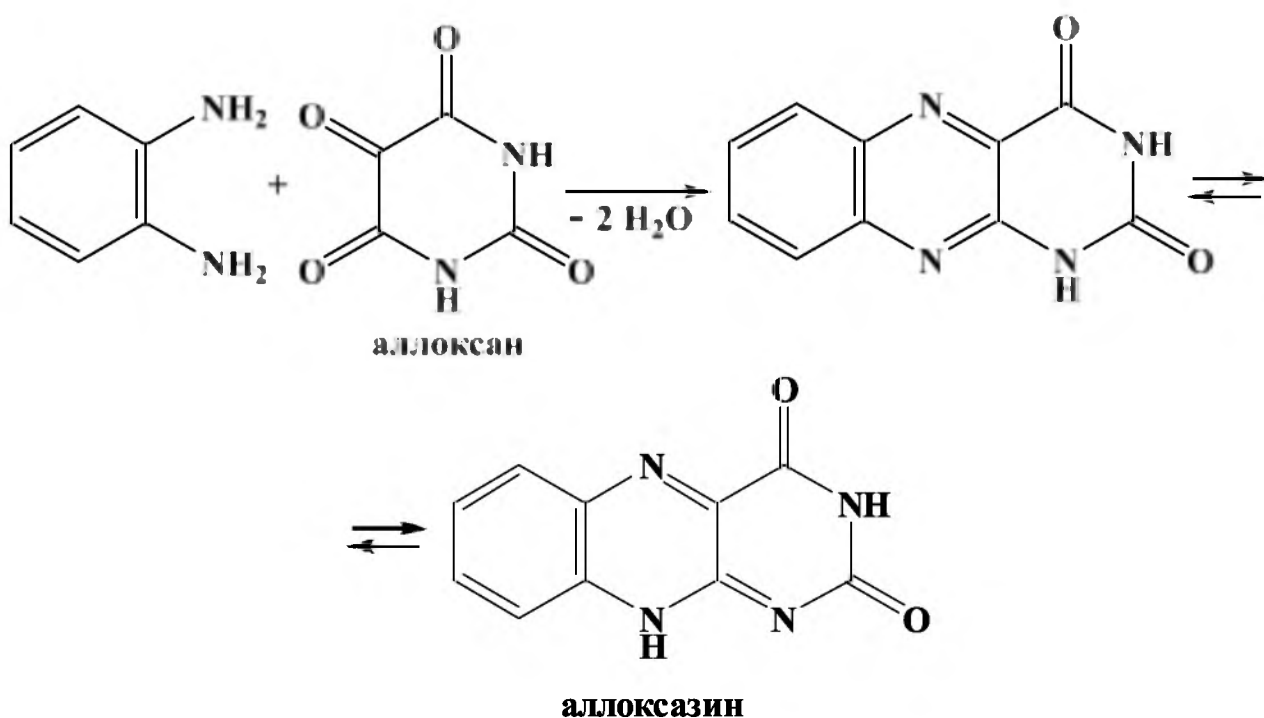
Эта реакция открывает широкие возможности синтеза разнообразных  $\beta$ -нитроэтильных производных барбитуровой кислоты, представляющих значительный фармакологический интерес.

Производные барбитуровой кислоты, содержащие С-алкильные и С-арильные фрагменты, получают из алкил- и арилзамещенных малоновых эфиров. Среди них важное прикладное значение имеют 5,5-диэтилбарбитуровая кислота (*веронал*) и 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота (*люминал*). Это наиболее распространённые до недавнего времени снотворные препараты.

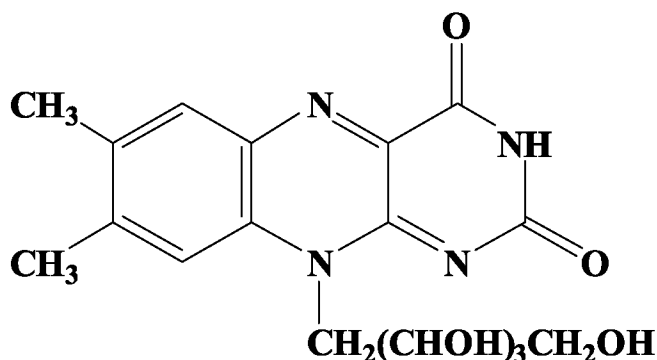


#### 5.1.5.3. Аллоксан (5-кетобарбитуровая кислота)

Еще большее количество кислорода содержит продукт окисления пиридина по всем углеродным атомам – 2,4,5,6-тетракетопиридин или *аллоксан*. Интерес к аллоксану связан с тем, что он легко, подобно  $\alpha$ -дикетону, конденсируется с *o*-фенилендиамином, образуя циклическую систему с четырьмя гетероатомами – *аллоксазин*, являющийся ключевым фрагментом витамина В<sub>2</sub>.



**Витамин B<sub>2</sub>** (6,7-диметил-9-D-рибитилаллоксазин) – это витамин роста, он содержится в составе пивных дрожжей, печени, молока, яиц.

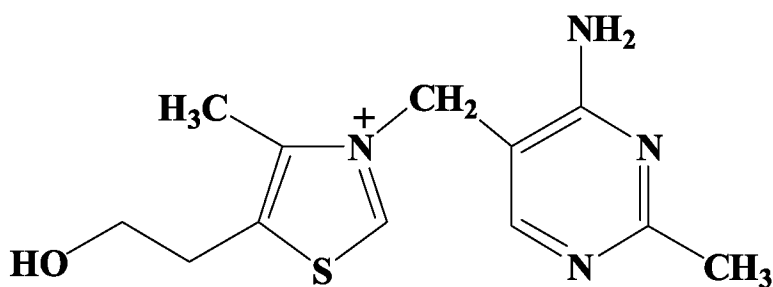


**рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>)**

Синтез рибофлавина рассмотрен в п. 6.2.

#### 5.1.5.4. Производные amino- и диаминопиримидинов

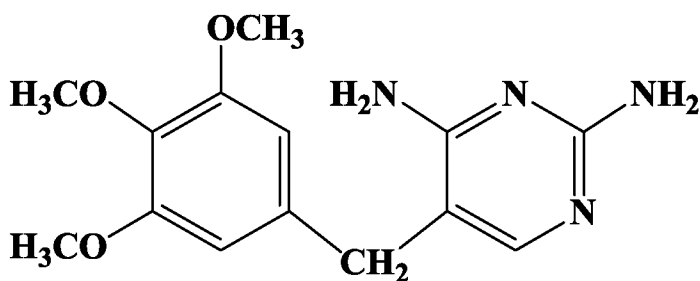
Наряду с большим прикладным значением гидроксипроизводных пиримидина высокую практическую значимость имеют и аминоксодержащие пиримидины. Например, **витамин B<sub>1</sub>** содержит в своей молекуле 4-амино-2-метилпиримидиновый фрагмент и замещенный тиазольный цикл:



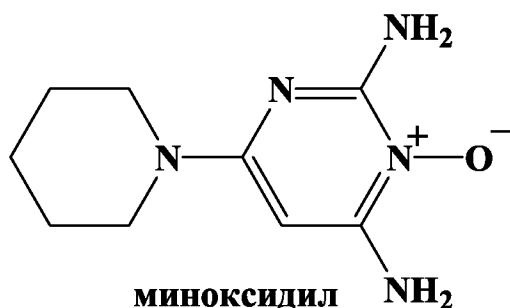
**тиамин (витамин B<sub>1</sub>)**

Признаком недостатка витамина B<sub>1</sub> является полиневрит (заболевание «бери-бери»), а также нарушение сердечной деятельности и водного обмена.

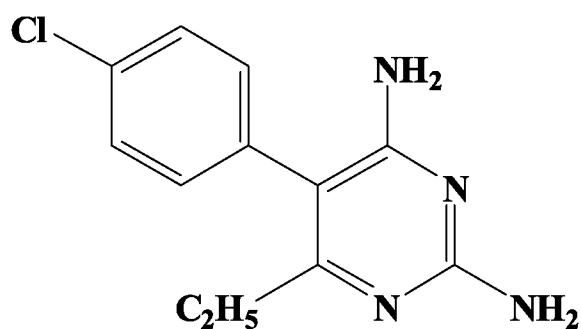
В лекарственной терапии широко используются производные на основе пиримидина, содержащего две аминогруппы.



**триметоприм**



**миноксидил**



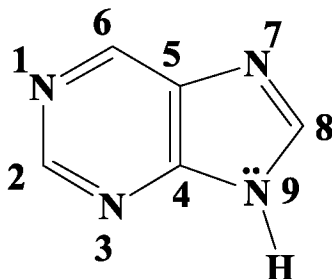
**пириметамин**

Так, *триметоприм* (2,4-диамино-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин) эффективен как антибактериальный препарат. *Миноксидил*, содержащий пиперидиновое кольцо, обладает сосудорасширяющим действием, используется при лечении гипертонии. *Пириметамин* обладает антималярийной активностью, а также используется при лечении токсоплазмоза (инфекционного заболевания, переносчиком возбудителя которого являются кошки).

## Глава 6. КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СИСТЕМЫ ПИРИМИДИНА

### 6.1. ПУРИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

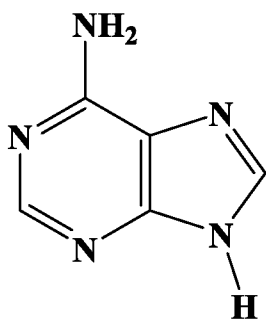
Пурин – это бигетероцикл, представляющий собой конденсированную систему пириимидина и имидазола.



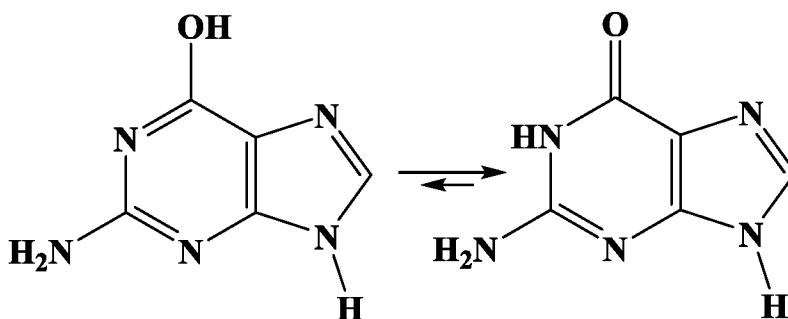
Для молекулы пурина принята необычная нумерация атомов: вначале нумеруется пириимидиновый цикл, а потом имидазольный.

#### 6.1.1. Общая характеристика

Сам пурин в природе не встречается. Однако его производные широко распространены в природе. В их числе наиболее важными являются amino- и оксипроизводные пурина, и прежде всего аденин и гуанин.

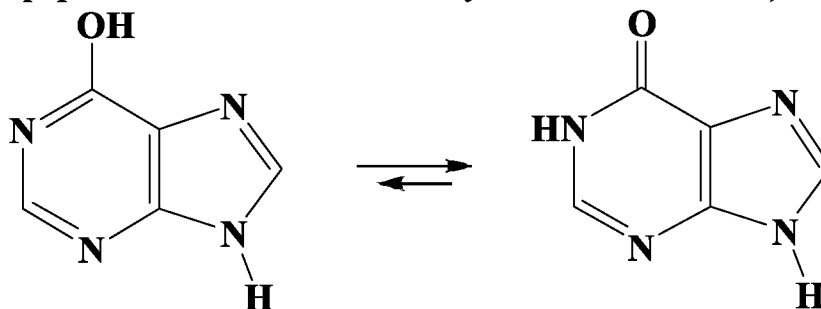


**аденин**  
(6-аминопурин)

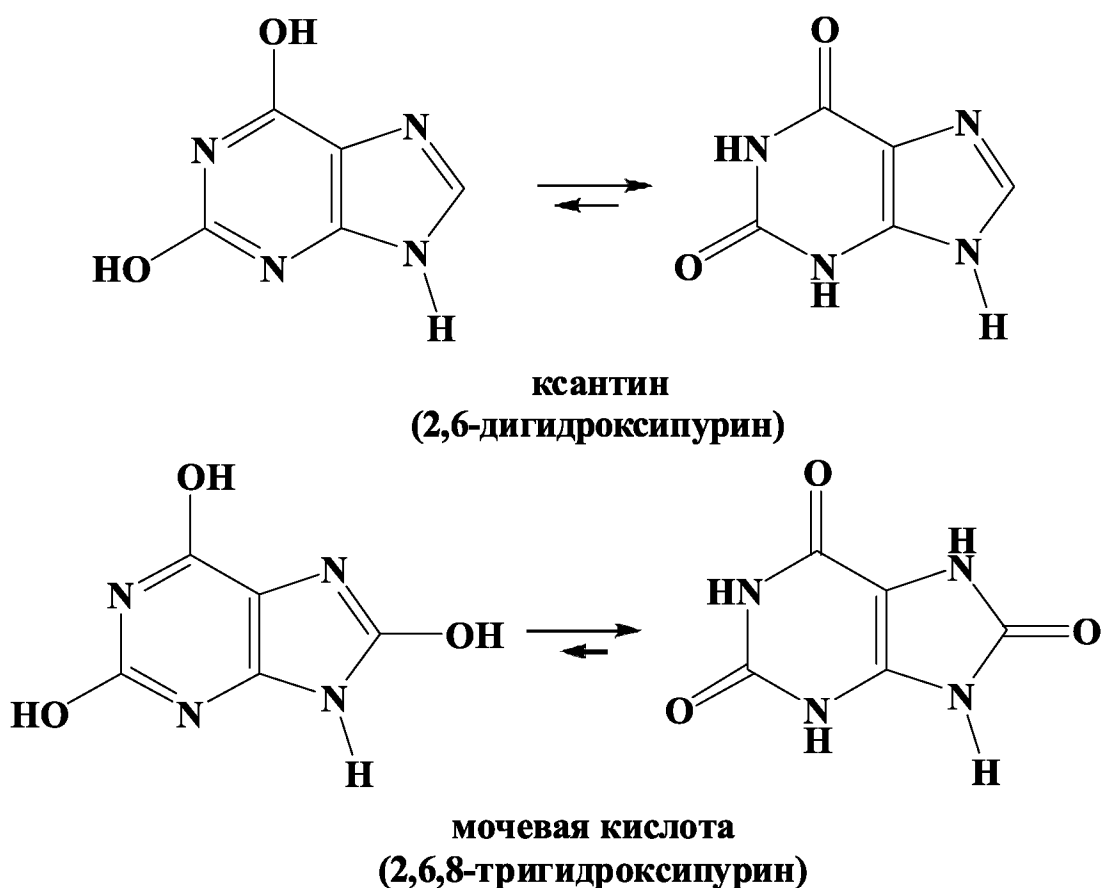


**гуанин**  
(2-амино-6-гидроксипурин)

К другим значимым производным пурина относятся также 6-гидрокси-пурин (гипоксантин), 2,6-дигидроксипурин (ксантин) и 2,6,8-тригидроксипурин (мочевая кислота). Как и оксипроизводным пириимидина, им свойственна лак-тим-лактаминная таутомерия, они существуют преимущественно в карбонильной форме (в этой форме они входят в состав нуклеиновых кислот):



**гипоксантин (6-гидроксипурин)**



Пурин – водорастворимое кристаллическое вещество с температурой плавления 216°C, плохо растворим в ацетоне, эфире, хлороформе. Аденин имеет температуру плавления 352°C, растворим в воде. Гуанин плавится при 350°C, не растворяется в воде и в большинстве растворителей. Мочевая кислота разлагается при  $t > 400^\circ\text{C}$  (без плавления), плохо растворима в воде, спирте, эфире, растворима в глицерине и горячей серной кислоте.

Гидрокси- и аминопроизводные пурина имеют исключительно важное биологическое значение – они играют фундаментальную роль в процессах жизнедеятельности:

- 1) аденин и гуанин входят наряду с пиримидиновыми основаниями в состав нуклеиновых кислот (НК) и таким образом участвуют в программировании биосинтеза белка и в передаче наследственных признаков;
- 2) аденин и гуанин присутствуют в составе молекул некоторых коферментов;
- 3) аденин входит в состав АТФ, который является переносчиком энергии в биохимических реакциях и фосфорилирующим агентом.

Пуриновый цикл входит в состав алкалоидов: теофиллина, кофеина и теобромина.

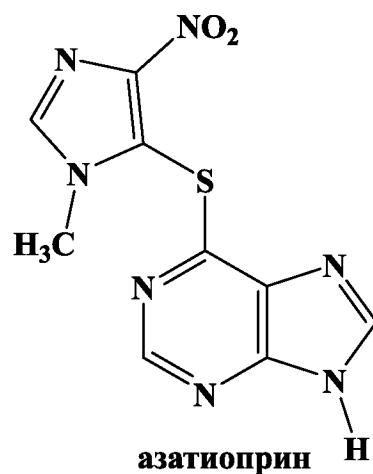
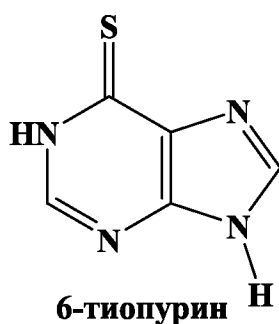
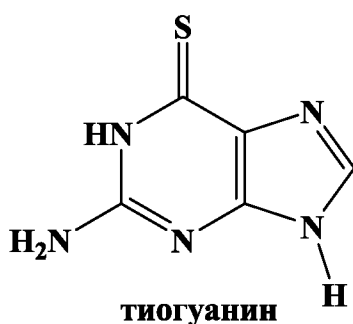
Среди пуриновых производных найдены эффективные лекарственные средства по борьбе с инфекционными заболеваниями и злокачественными опухолями.

Важным противовирусным препаратом ряда пурина является ацикловир. *Ацикловир* (ACV), или зовиракс, – производное гуанина. Молекула ацикловира встраивается в ДНК вируса и блокирует рост её цепи.



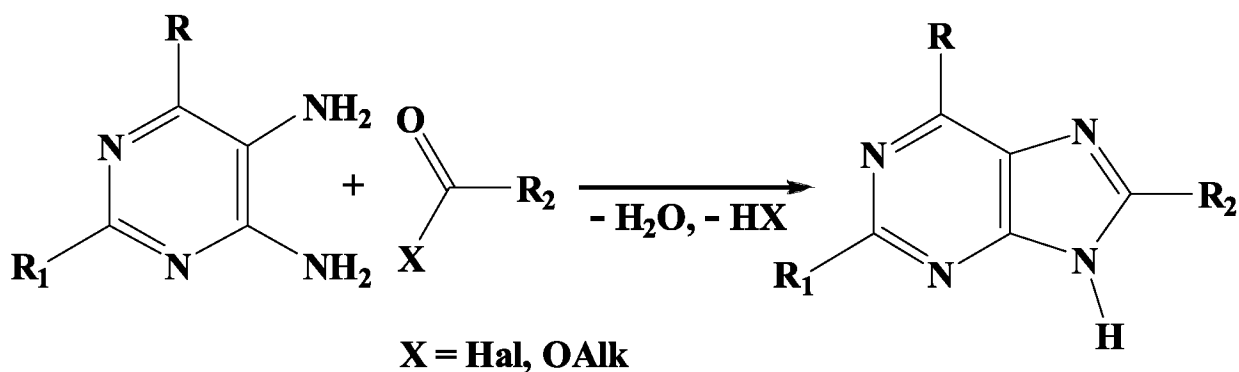
Ацикловир используют для лечения заболеваний, вызванных вирусом герпес.

*Тиогуанин* и *6-тиопурин* успешно применяются для лечения острой лейкемии, *азатиоприн* эффективен как иммунодепрессант:

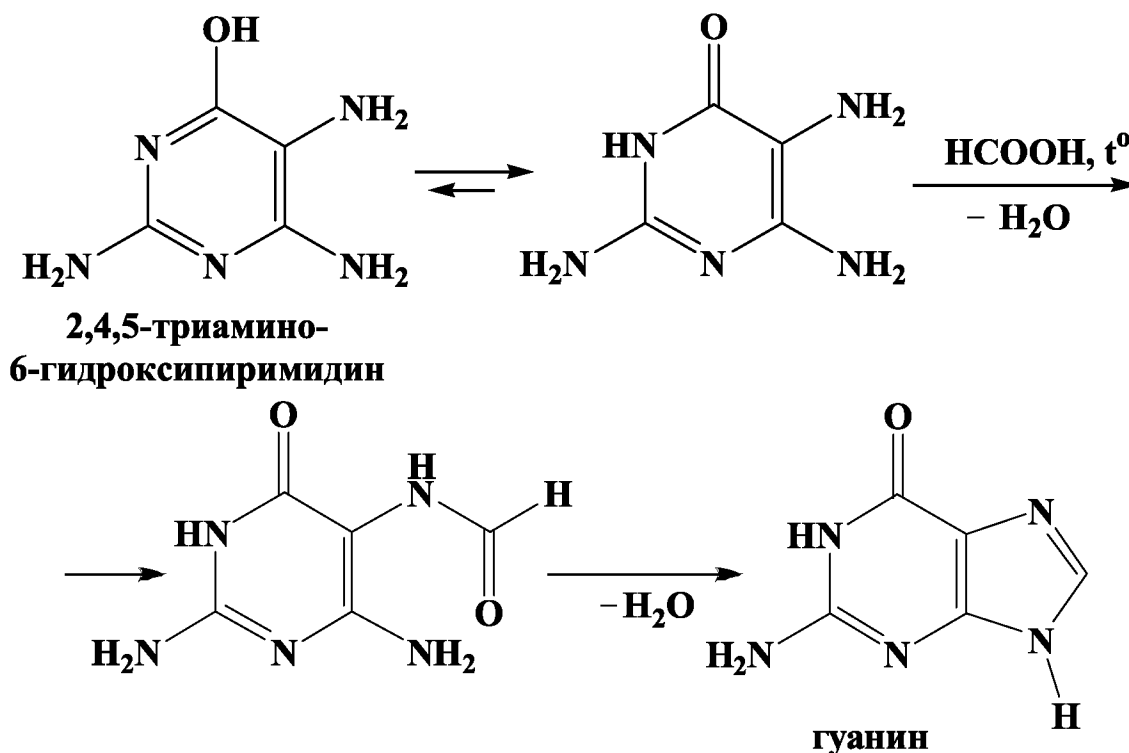


### 6.1.2. Методы синтеза пуринов

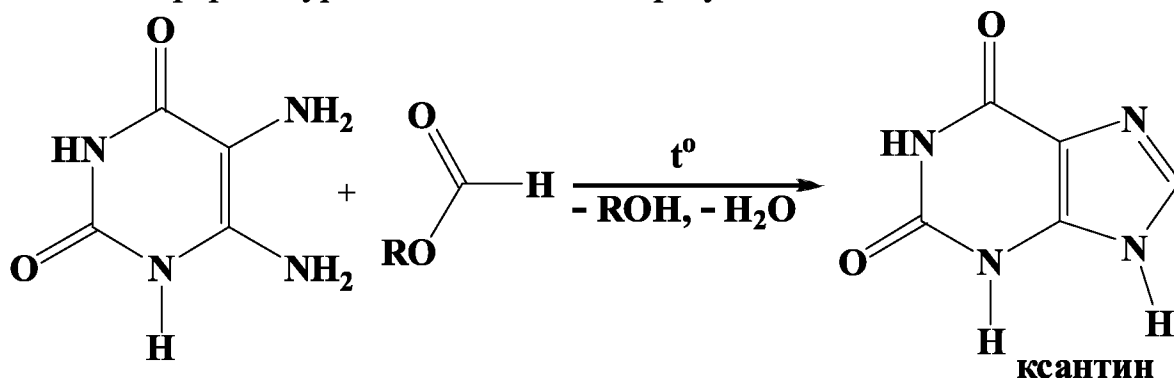
Поскольку пурин представляет собой совокупность сконденсированных пиримидина и имидазола, то его получают на основе производных пиримидина или имидазола. Конденсация 4,5-диаминопиримидина с производными карбоновых кислот приводит к синтезу пуринового кольца.



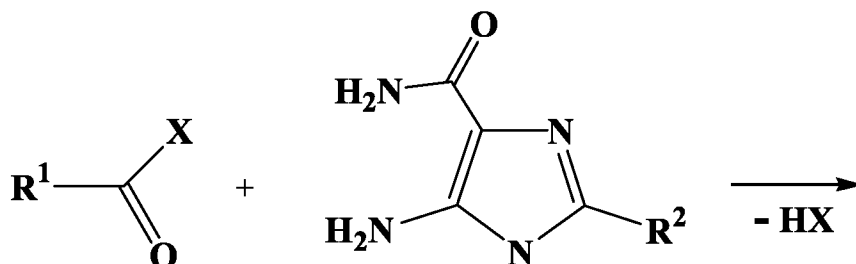
Наиболее часто используют синтез, в котором имидазольное кольцо получают в результате конденсации производных 4,5-диаминопиримидина с муравьиной кислотой или с ее производными; ниже приведена схема синтеза гуанина (первая стадия – формилирование 5-аминогруппы):

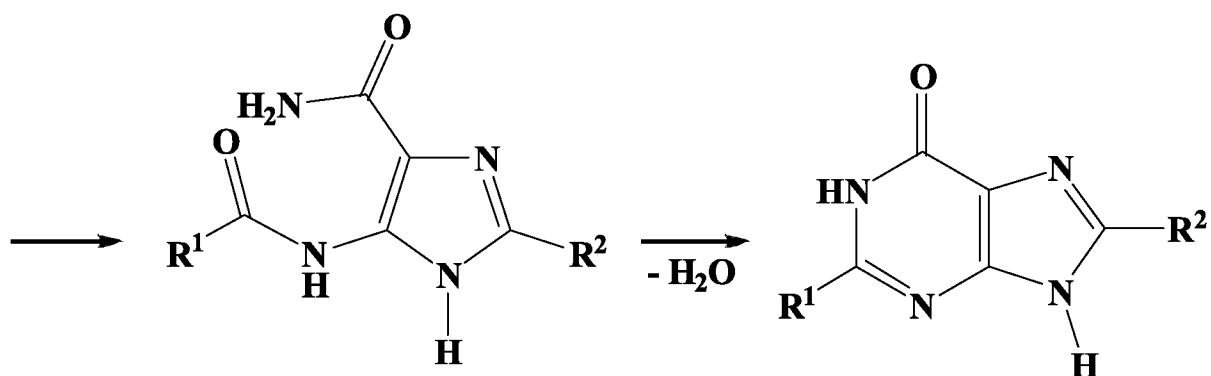


По этой схеме с участием 4,5-диаминоурацил и производных карбоновых кислот можно получить другие производные пурина. Например, при взаимодействии с эфиром муравьиной кислоты образуется ксантин:



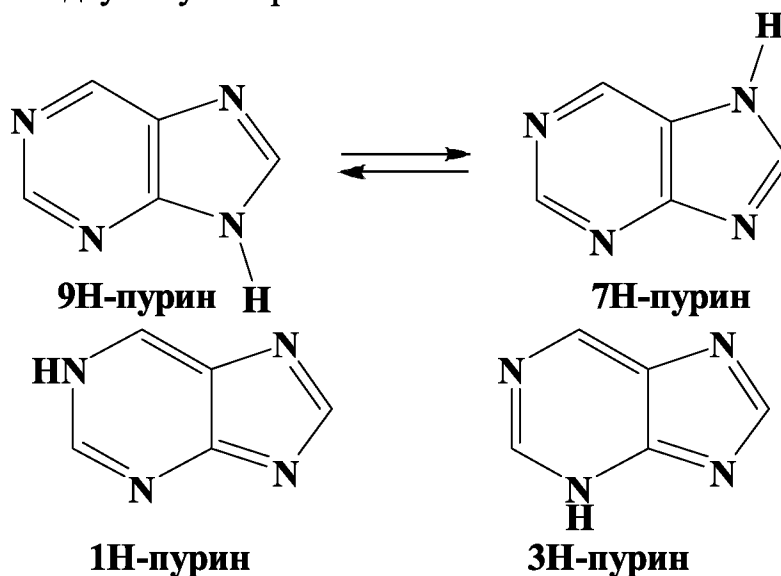
По второму пути пуриновое кольцо может быть синтезировано конденсацией 2-алкил-5-аминоимидазол-4-карбоксамида или аналогичных соединений с производными карбоновых кислот (например, синтез производного гипоксантина:





### 6.1.3. Строение пурина и его замещенных

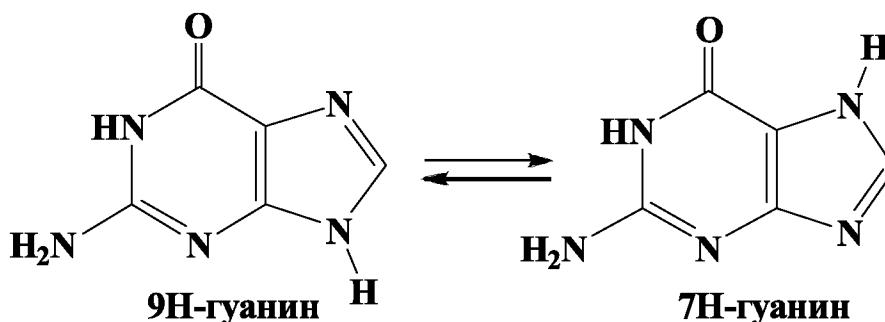
В молекуле пурина три атома азота пиридиновые, а один пиррольный. Она имеет плоскостное строение, это ароматическое соединение; все атомы находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации. Молекула пурина, подобно индолу, содержит замкнутую  $10\pi$ -электронную систему. Вследствие быстрых таутомерных превращений в пятичленном цикле в пурине, как и в имидазоле, существует равновесие двух таутомеров:

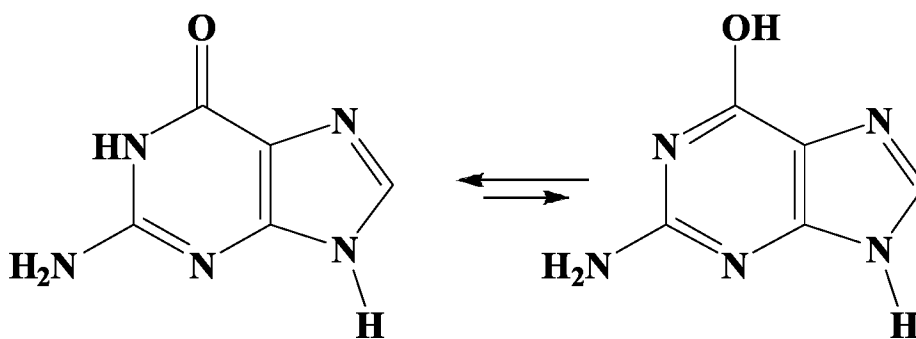


эти таутомеры не найдены

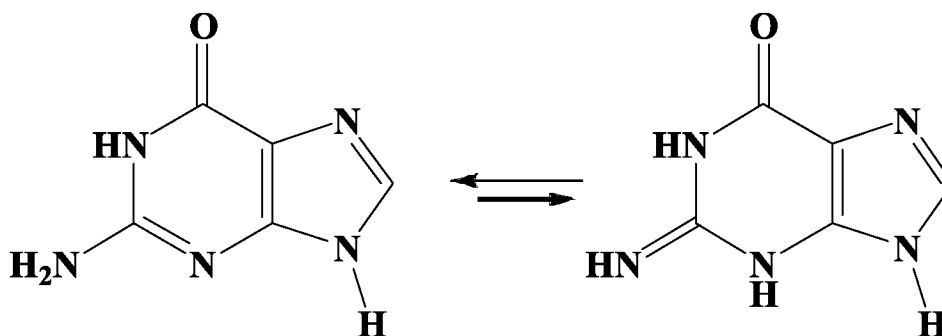
В кристаллическом состоянии пурин существует в виде 7H-таутомера, а в растворе 7H- и 9H-таутомеры находятся примерно в равных пропорциях.

Таутомерные превращения природных производных пурина более сложны, чем природных пиримидинов, так как для них характерна ещё прототропная таутомерия в пятичленном кольце:





**лактим-лактаманная таутомерия**



**амино-иминная таутомерия**

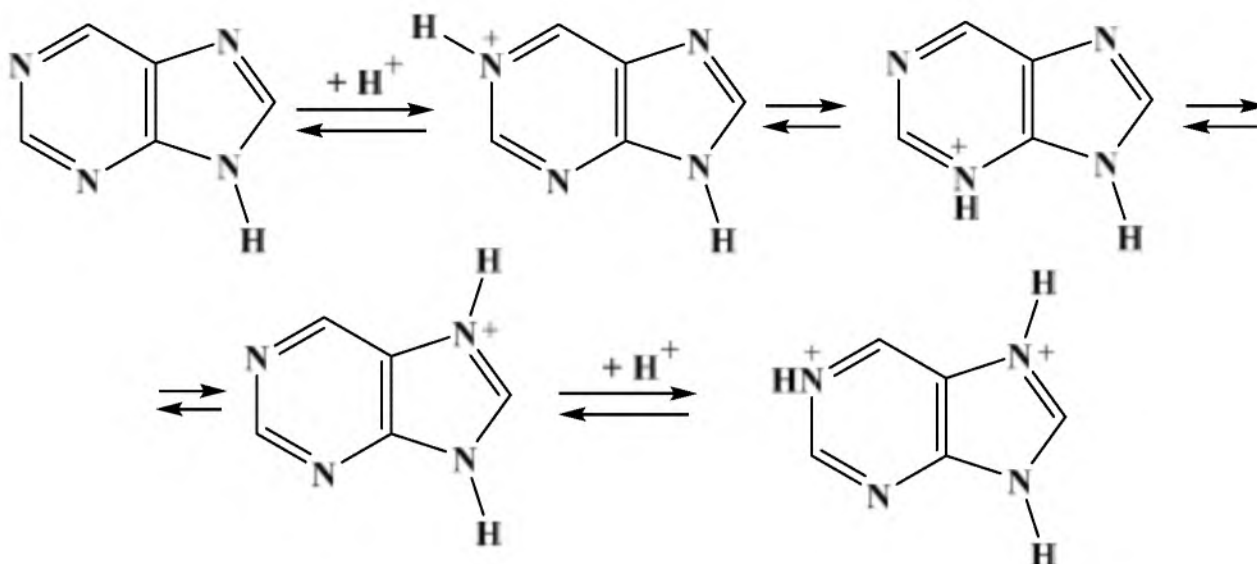
Гуанин в растворе существует в виде смеси двух таутомерных форм 9Н и 7Н, а аденин – преимущественно в форме 9Н.

#### **6.1.4. Химические свойства пуринов**

Химия пуринов служит своеобразным примером проявления в свойствах бигетероциклов взаимосочетания их составных частей – имидазольного и пиримидинового циклов (как в индоле – бензольного и пиррольного колец). Так, пурины могут подвергаться как электрофильной, так и нуклеофильной атаке по атому углерода имидазольного кольца, но только нуклеофильной – по углеродным атомам пиримидинового кольца (например, в галогенопуринах). Поскольку в природе распространен не сам пурин, а его окси- и аминопроизводные, химия пуринов исследована главным образом на примере этих замещённых.

##### **6.1.4.1. Кисотно-основные свойства пурина**

Пурин – это слабое основание ( $pK_{BH^+} = 2,5$ ) и слабая кислота ( $pK_a = 8,96$ ). В растворе кислоты пурин образует три монопротонированные формы, но преобладает катион, образующийся при  $N^1$ -протонировании. При действии сильной кислоты образуется дикатион за счет протонирования по атому  $N^1$  и атому азота пятичленного цикла.

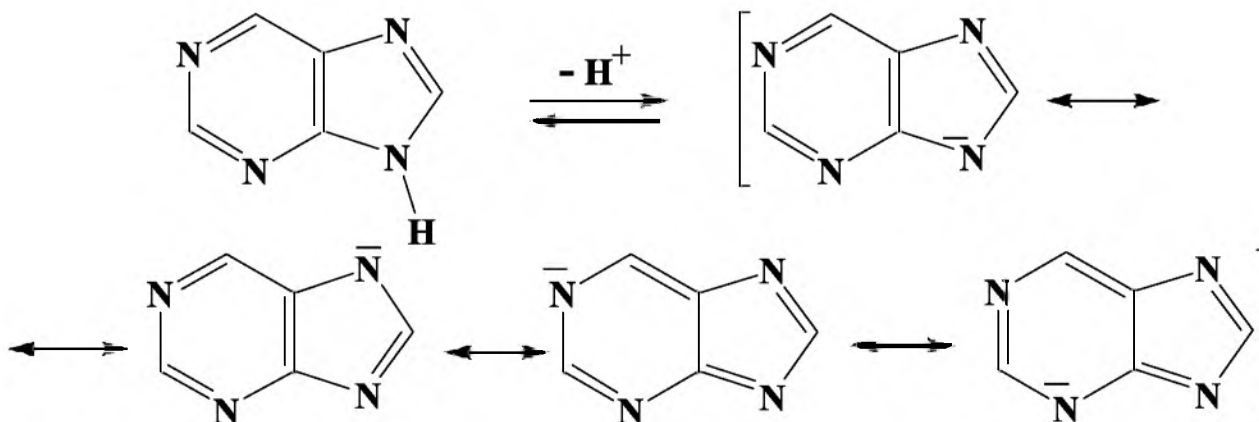


Присутствие гидроксильной группы не оказывает существенного влияния на основность пурина. Так, величина  $pK_{BH^+}$  гипоксантина равна 2,0.

Наличие аминогруппы в аденине повышает основность пуринового производного ( $pK_{BH^+}$  аденина = 4,2), а присутствие оксогруппы в гуанине уменьшает основность ( $pK_{BH^+}$  гуанина = 3,3) по сравнению с аденином.

Аденин – довольно сильное основание, он образует соли с минеральными кислотами по атому  $N^1$ . Протонирование гуанина идет по атому  $N^7$ .

Пурин – более сильная кислота, чем имидазол и бензимидазол ( $pK_a = 14,2$  и  $12,3$  соответственно). Более высокая кислотность пурина обусловлена значительной делокализацией отрицательного заряда аниона между четырьмя атомами азота:



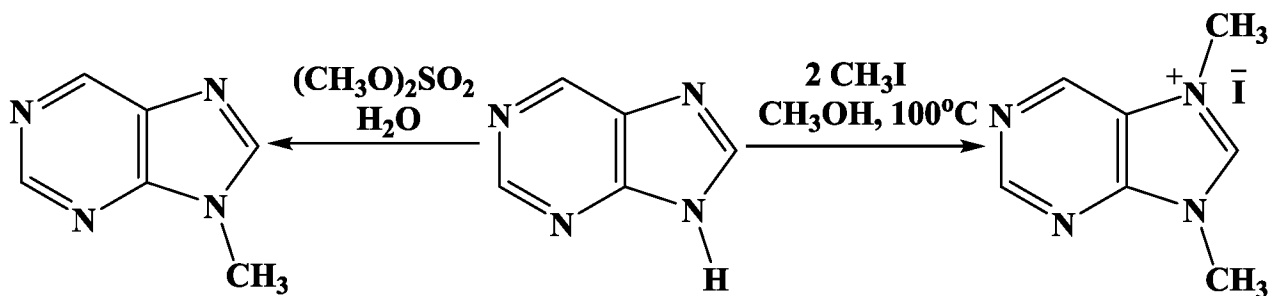
Гидроксипурины являются ещё более сильными кислотами благодаря более значительной делокализации отрицательного заряда с участием атома кислорода (подобно фенолят-иону): величины  $pK_a$  для ксантина и мочевой кислоты равны 7,5 и 5,75 соответственно.

Итак, пурин – это классический пример амфотерного соединения.

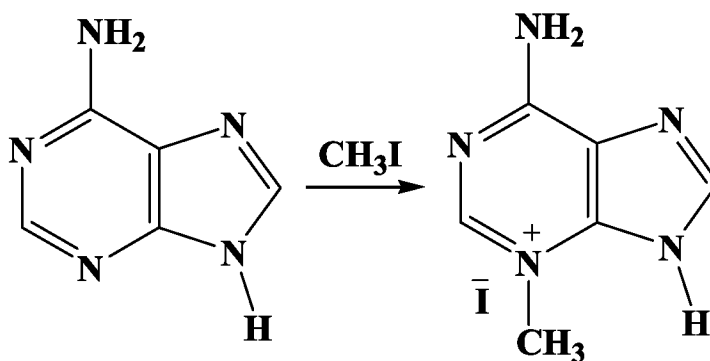
#### 6.1.4.2. Реакции с электрофильными реагентами по атому азота

Алкилирование пурина и его производных протекает довольно сложно, что связано, безусловно, с наличием в молекуле четырех атомов азота; в этом

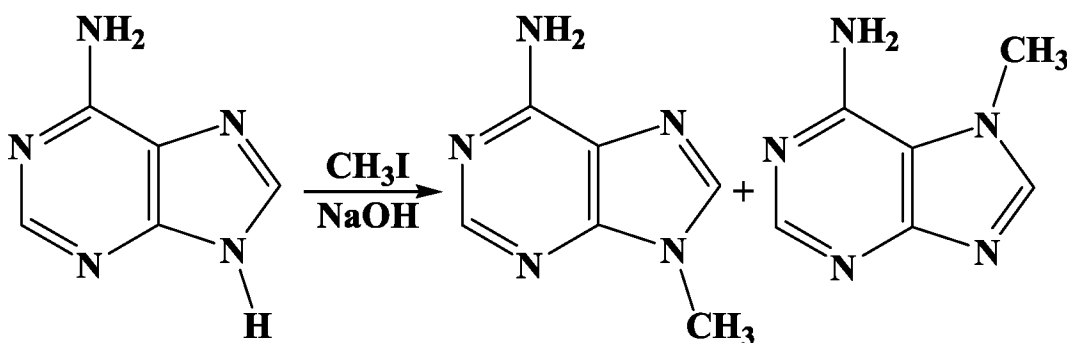
процессе могут участвовать как нейтральная молекула пурина, так и N-анион. Алкилирование пурина проходит преимущественно по имидазольному кольцу по атомам N<sup>7</sup> и N<sup>9</sup>. Например, пурин реагирует с метилиодидом с образованием соли 7,9-N,N-диметилпуриния; взаимодействие пурина с диметилсульфатом в водной среде приводит к 9-метилпурину:



В нейтральной среде аденин алкилируется по атому N<sup>3</sup>.

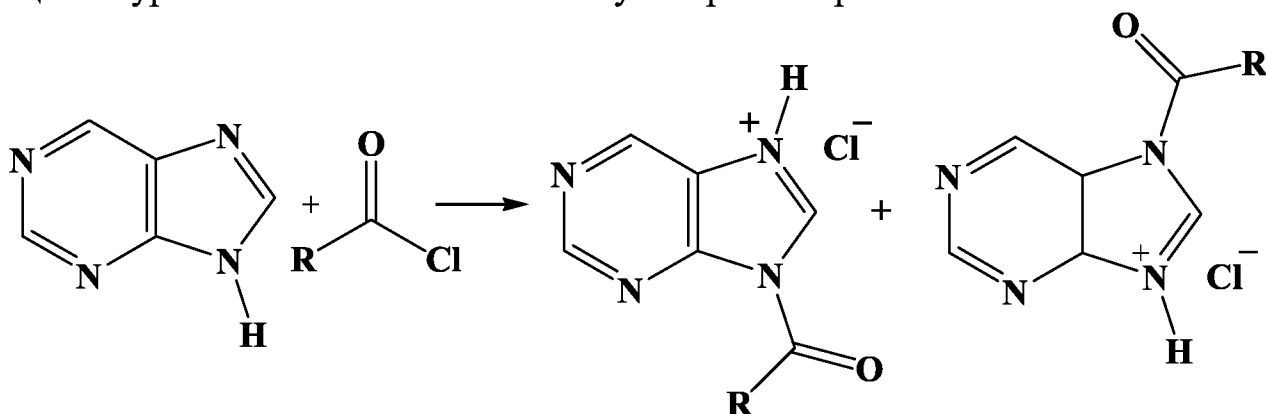


но наиболее успешно (в присутствии основания) процесс идет по 7 и 9 атомам:

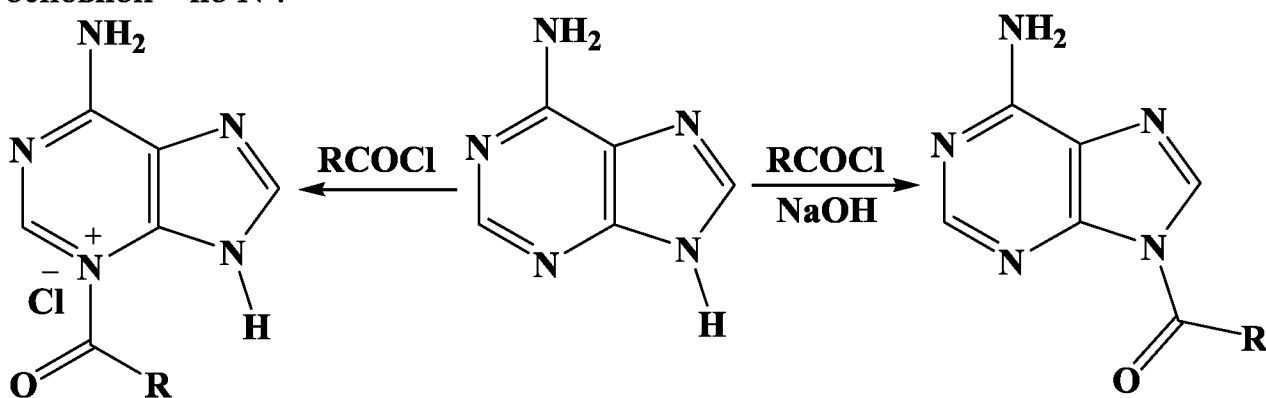


Соотношение продуктов N<sup>7</sup>- и N<sup>9</sup>-алкилирования зависит также от размера заместителя в положении 6: при наличии объемного заместителя в этом положении алкилирование направляется преимущественно по положению 9. Региоспецифичное 7-алкилирование может быть проведено при использовании 9-замещенного пурина (например, кислотным остатком с последующим удалением этого фрагмента).

**Ацилирование.** Пурин образует почти равные количества 7- и 9-ацетилпуринов в соответствии с его таутомерным строением.



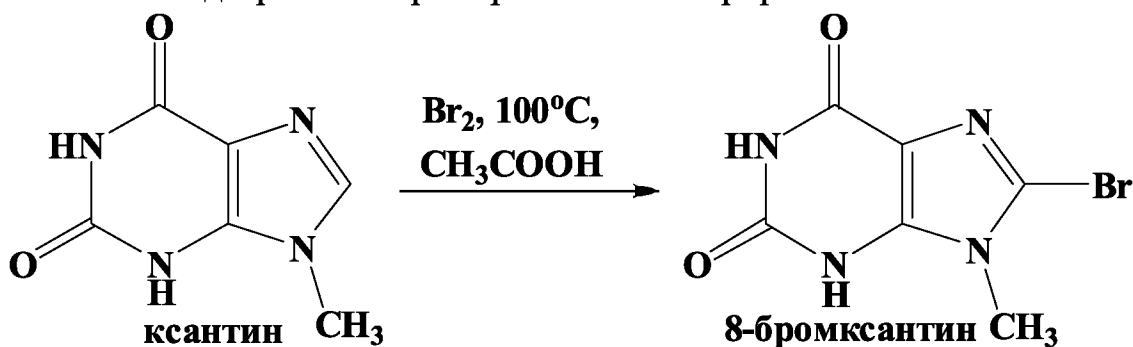
Аденин образует ацильное производное в нейтральной среде по N<sup>3</sup>, а в основной – по N<sup>9</sup>:



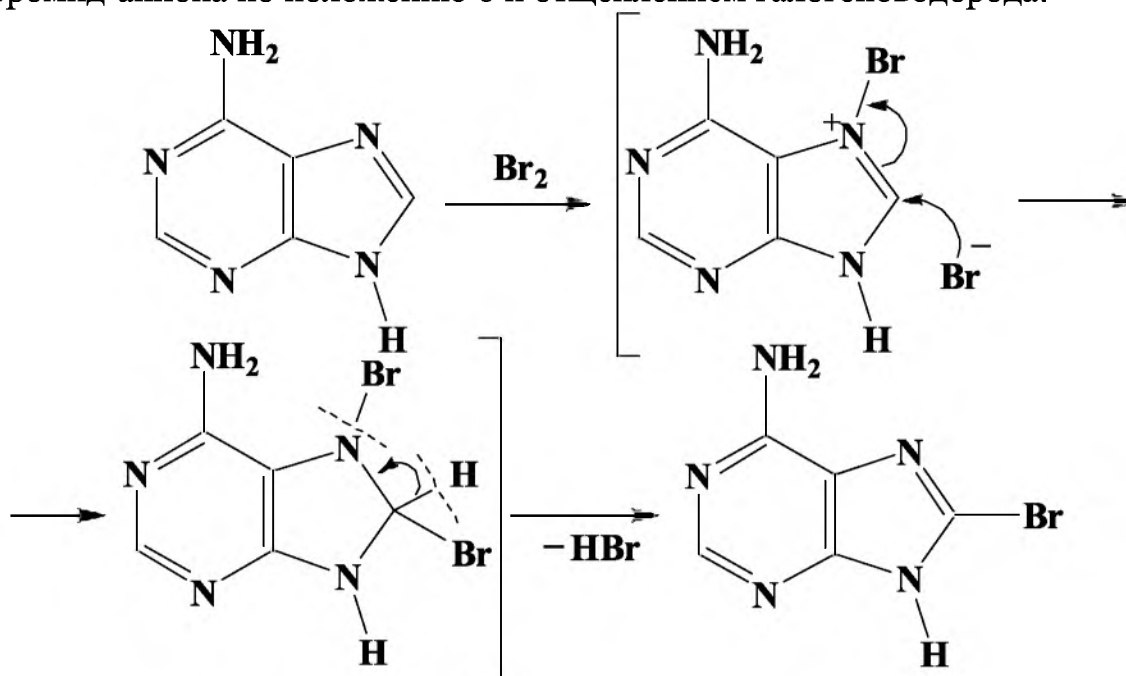
#### 6.1.4.3. Электрофильное замещение по атому углерода

Для пурина и его алкильных производных отсутствуют сведения об обычных реакциях электрофильного ароматического замещения, по-видимому, вследствие их значительной электронодефицитности. Однако замещение по атому углерода имидазольного кольца возможно для производных пурина с гидроксигруппами, хотя оно может идти и по иному пути. Необходимость наличия электронодонорных заместителей в пиримидиновом кольце связана с компенсацией его электроноакцепторного влияния на имидазольный цикл.

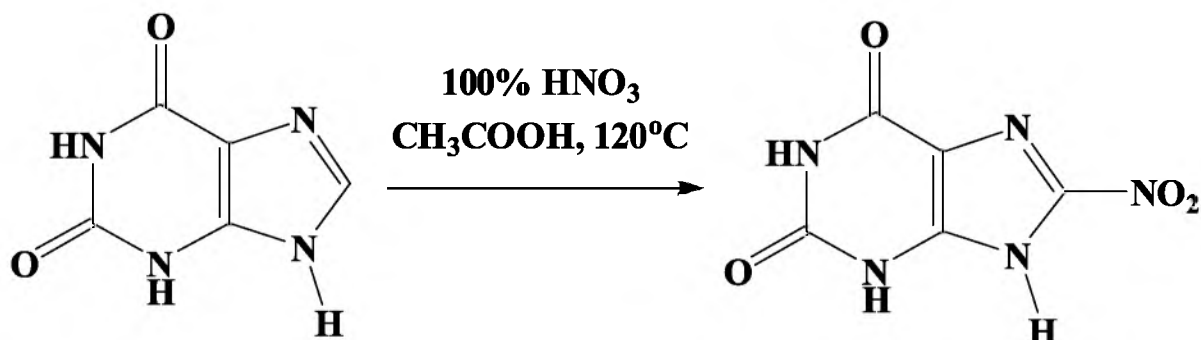
**Галогенирование.** Незамещенный пурин легко образует N<sup>+</sup>-галогеновый комплекс, но C-замещения при этом не происходит. Однако аденин, гипоксантин и ксантин подвергаются бромированию и хлорированию по положению 8.



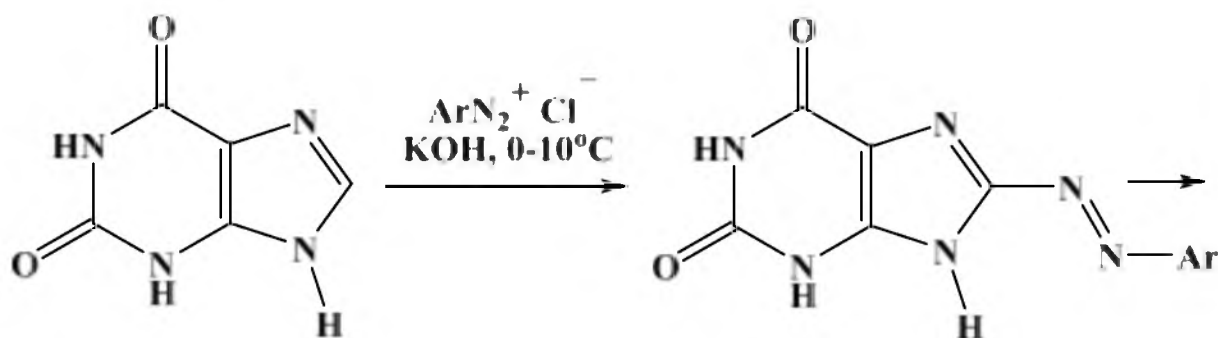
Предположительно замещение происходит в результате образования солей N-галогенпуриния (по N<sup>7</sup>) с последующим нуклеофильным присоединением бромид-аниона по положению 8 и отщеплением галогеноводорода:

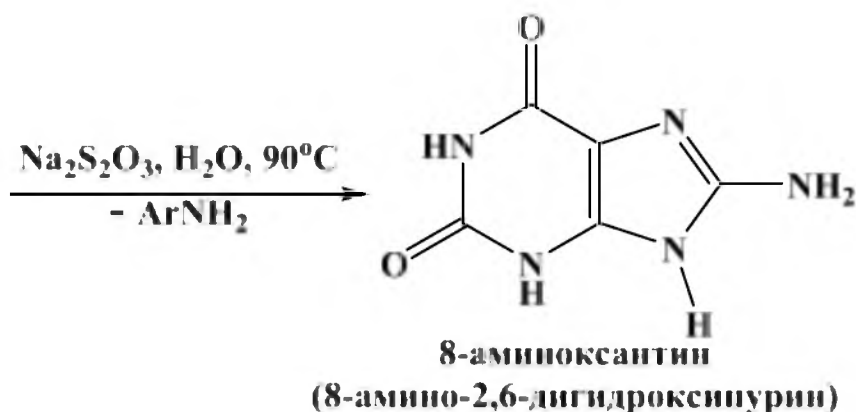


**Нитрование.** Ксантин нитруется в довольно жестких условиях по положению 8.



**Реакция азосочетания с солями диазония.** Амино- и оксипурины способны вступать в реакцию азосочетания по положению 8. Реакция проводится в слабощелочной среде, так как процесс идёт, по-видимому, через образование аниона. Путем восстановления полученного продукта гипосульфитом натрия можно получить 8-амино-2,6-дигидроксипурин (8-аминоксантин):





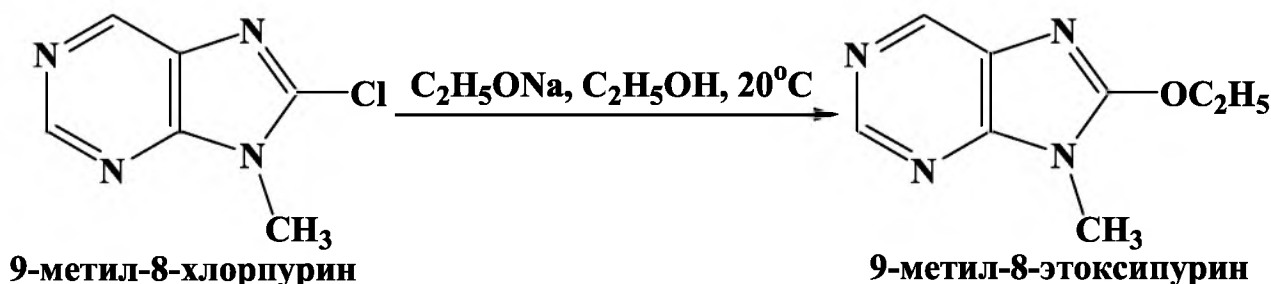
Производные аминоксантинов обладают противовоспалительной и анальгетической активностью.

#### 6.1.4.4. Реакции с нуклеофильными реагентами

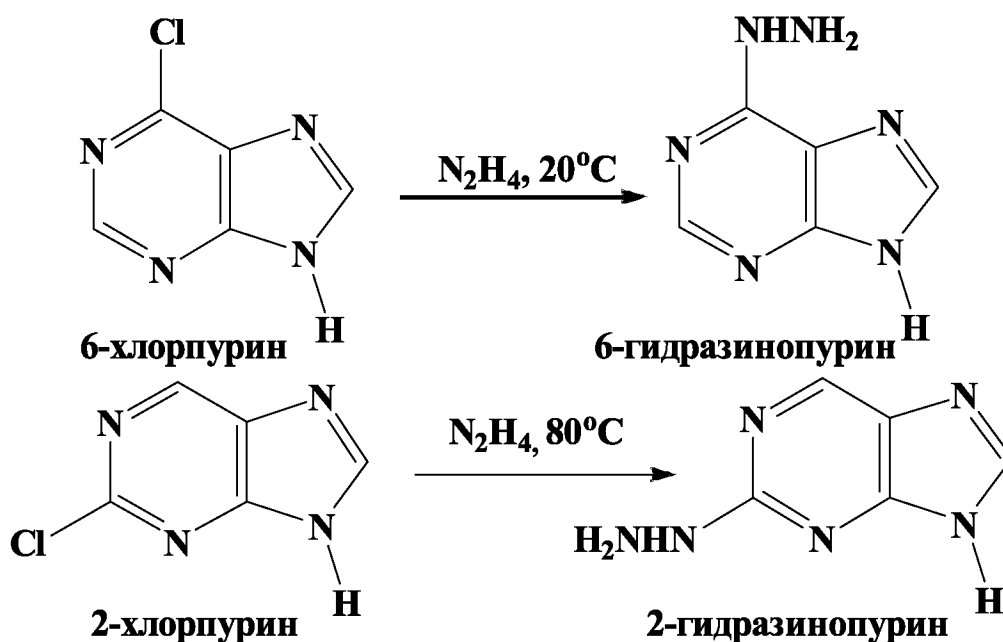
Наиболее изученными и наиболее значимыми для пуринов являются реакции нуклеофильного замещения, которые протекают при наличии в молекулах пуринов галогенов (как хорошо уходящих групп) в положениях 2, 6, 8. Эти реакции играют важную роль при функционализации пуринов. В синтетической химии чаще всего используются хлорпурины; бром- и иодсодержащие пурины реагируют аналогичным образом.

Галогенпурины могут быть получены из окси- и аминозамещенных реакций с оксихлоридом фосфора (подобно синтезу трихлорпиримидина) или через диазотирование.

Относительно легко протекающее нуклеофильное замещение идет по механизму  $S_NAr$ , причем реакции могут успешно протекать по всем трём положениям (2, 6 и 8) и при взаимодействии с широким кругом нуклеофилов: алкоксидами, алкилсульфидами, аминами, азид-ионами, цианид-ионами и анионами СН-кислот.

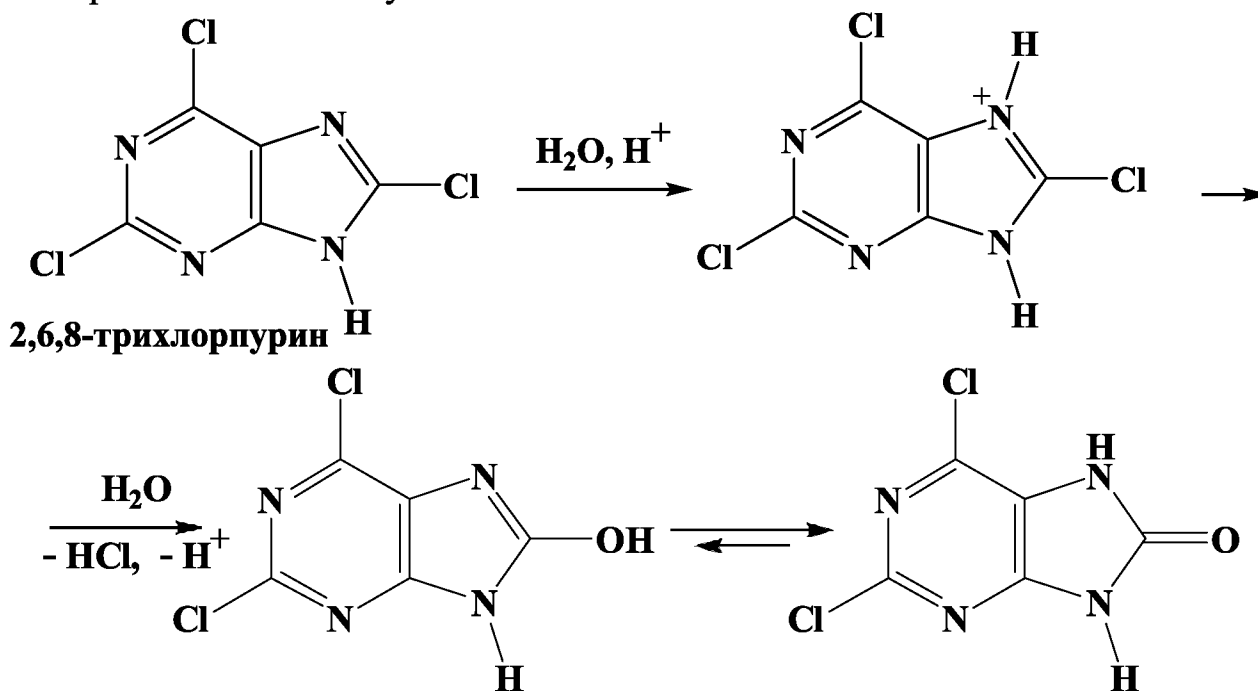


Для 9-замещенных пуринов относительная реакционная способность различных положений меняется в ряду  $8 > 6 > 2$ . В 9Н-пуринах эта последовательность иная:  $6 > 2 > 8$ . Уменьшение реакционной способности в последнем случае в положении 8 связано с возможностью образования аниона в пятичленном цикле. Относительную реакционную способность в положениях 6 и 2 можно показать на примере условий реакций, требующихся для замещения хлора гидразином, относительно активным нуклеофилом.



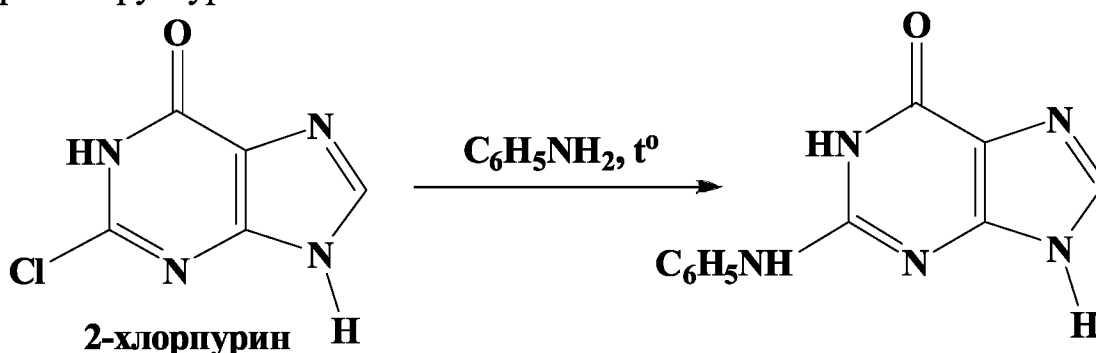
В 2,6-дихлорпурине реакционная способность хлора в положении 6 выше, чем в положении 2, что обусловлено большей стабильностью первоначально образующегося анионного  $\sigma$ -комплекса.

В случае 7- или 9-алкилзамещенных пуринов анион не образуется, и нуклеофил атакует нейтральный 2,6,8-трихлорпурин по положению 8 (см. выше). В кислой среде в 9-Н-пуринах замещение хлора у  $\text{C}^8$  происходит также достаточно легко, что, вероятно, связано с протонированием атома  $\text{N}^7$  и понижением электронной плотности у атома  $\text{C}^8$ .

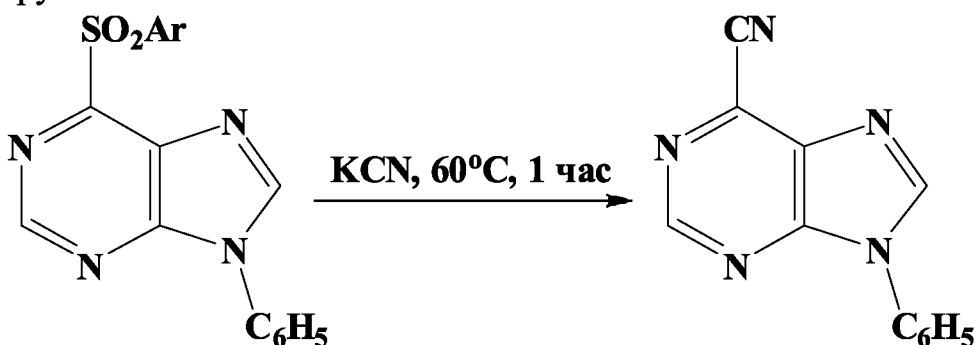


Таким образом, селективность нуклеофильного замещения в рассматриваемых соединениях зависит от pH среды и замещённости или незамещённости гетероатома азота.

Наличие в молекуле электронодонорного заместителя, например аминогруппы, несколько дезактивирует атом галогена к замещению. Кислородсодержащие пурины, наоборот, относительно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения, по-видимому, благодаря существованию в карбонильной таутомерной структуре.

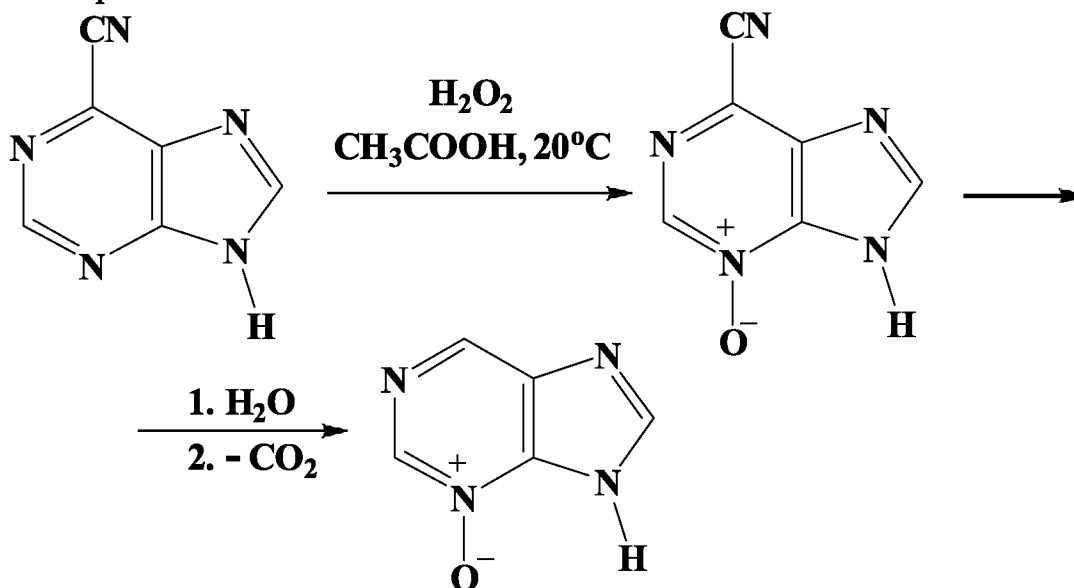


В качестве других уходящих групп можно назвать арилсульфонильную и алкилтиогруппы:



#### 6.1.4.5. Окисление пурина по атому азота

При действии надкислот на производные пурина происходит N-окисление с образованием 1-N или 3-N-оксидов в зависимости от условий. Аденин дает 1-N-оксид, а гуанин – 3-N-оксид. 3-N-Оксид незамещенного пурина получают в результате окисления 6-цианопурина с последующим гидролизом и декарбоксилированием.

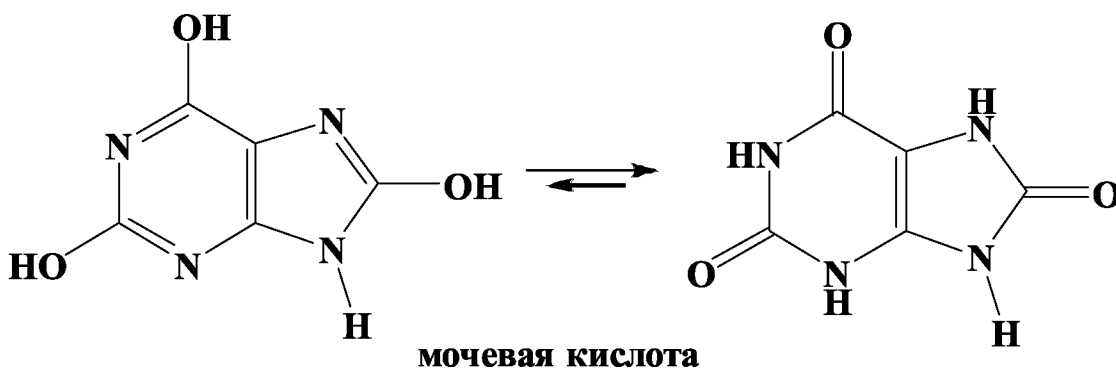


Итак, по химическим свойствам пурин и его производные напоминают имидазол и пиримидин. Подобно имидазолу пурины могут вступать в реакции с электрофилами по азоту и по углероду (как по N<sup>7</sup> и N<sup>9</sup>, так и по C<sup>8</sup>), а также пурин и его производные проявляют свойства кислоты.

Сходство пурина по химическим свойствам с пиримидином проявляется в склонности к реакциям нуклеофильного замещения и к окислению надкислотами в N-оксиды. Подобно пиримидину для гидроксипроизводных пурина характерна способность образовывать два ряда производных, соответствующих лактамной и лактимной формам.

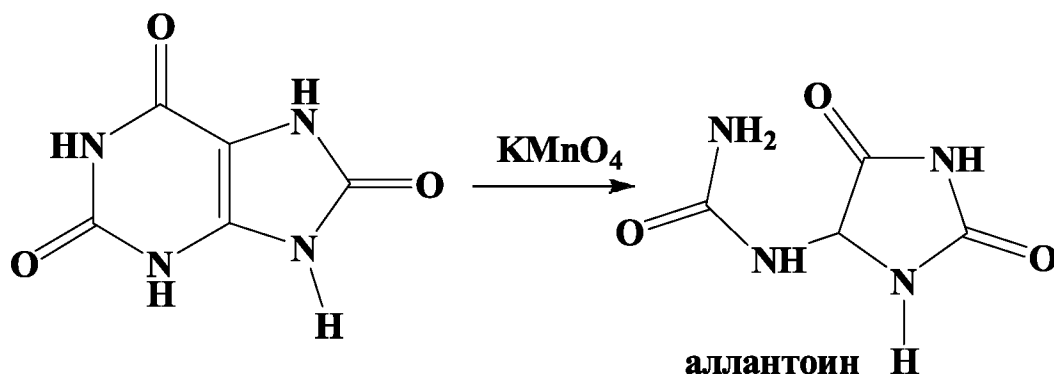
### 6.1.5. Синтез пуриновых оснований на основе мочевой кислоты

*Мочевая кислота* – это 2,6,8-тригидроксипурин; она представляет собой кристаллический продукт, который плохо растворим в воде, существует преимущественно в лактамной форме:

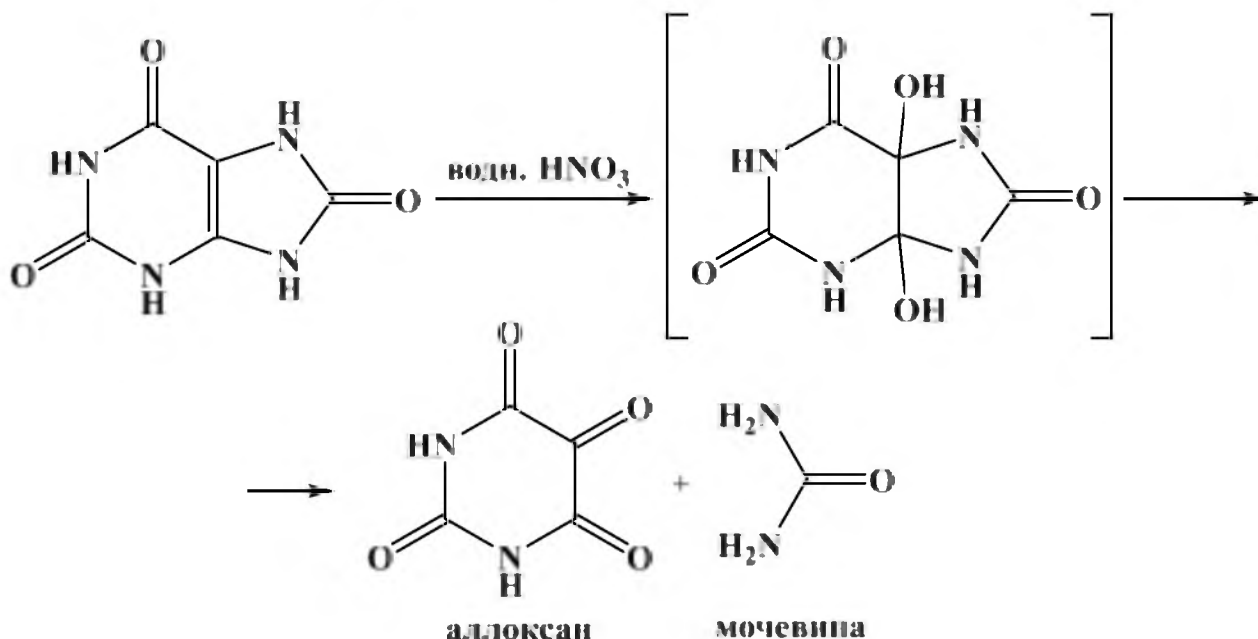


Мочевая кислота является ключевым веществом в синтезе пуриновых оснований и пуриновых алкалоидов. Это соединение играет в жизнедеятельности у птиц и рептилий ту же роль, что и мочевины у млекопитающих: именно в форме мочевой кислоты из организма этих живых существ выводится избыток аммиака. Являясь конечным продуктом белкового обмена, мочевая кислота входит (в количестве до 15–25%) в состав гуано (скоплений помета птиц). Мочевая кислота (в виде аммониевой соли) составляет 90% змеиного помета.

Подтверждением строения мочевой кислоты является результат ее избирательного окисления: при действии перманганата калия в нейтральной или щелочной среде затрагивается пиримидиновый цикл (образуется аллантион – 5-уреидоимидазолидин-2,4-дион),

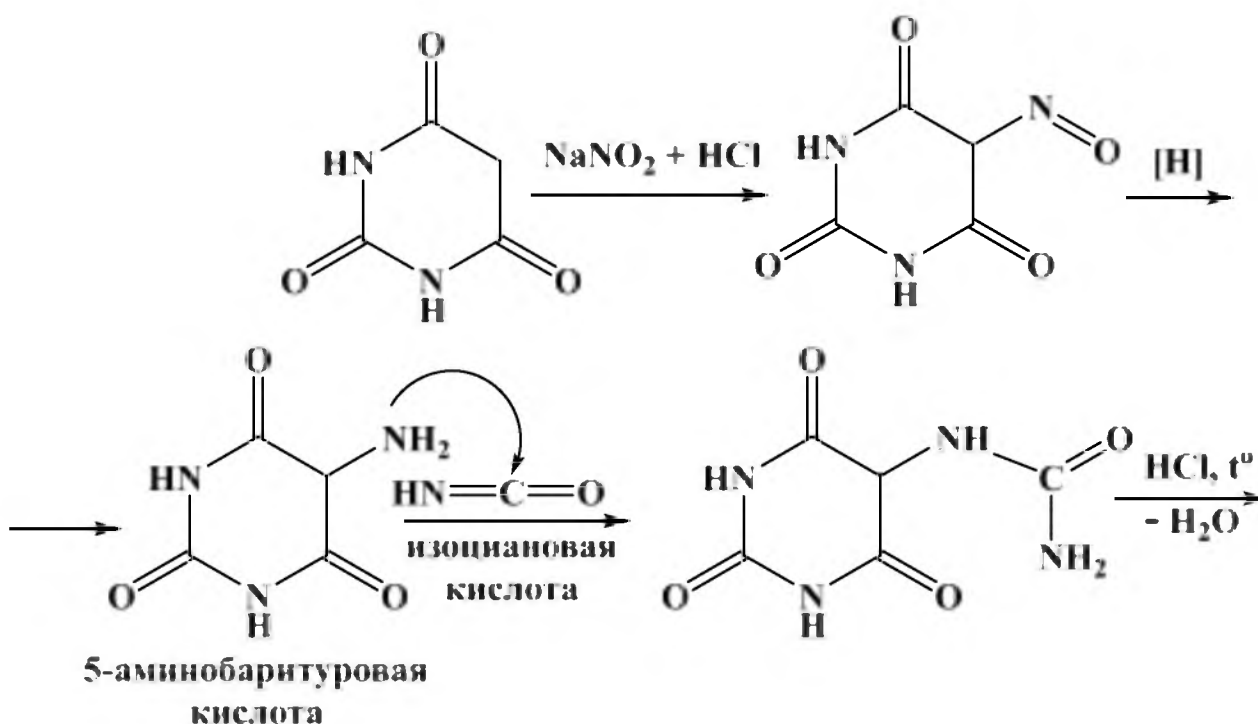


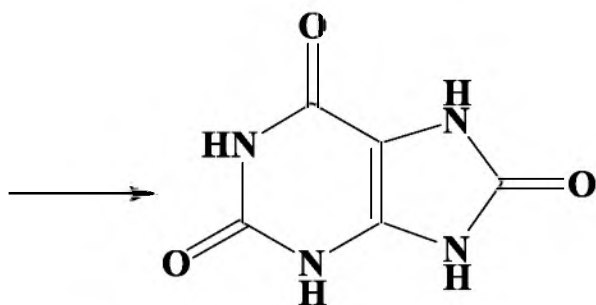
а при окислении азотной кислотой – имидазольный:



**Получение мочевой кислоты.** Синтетический способ получения мочевой кислоты был впервые предложен Э. Фишером в конце XIX в., представляет исторический интерес. Одним из наиболее распространенных в настоящее время способов получения мочевой кислоты является метод Траубе.

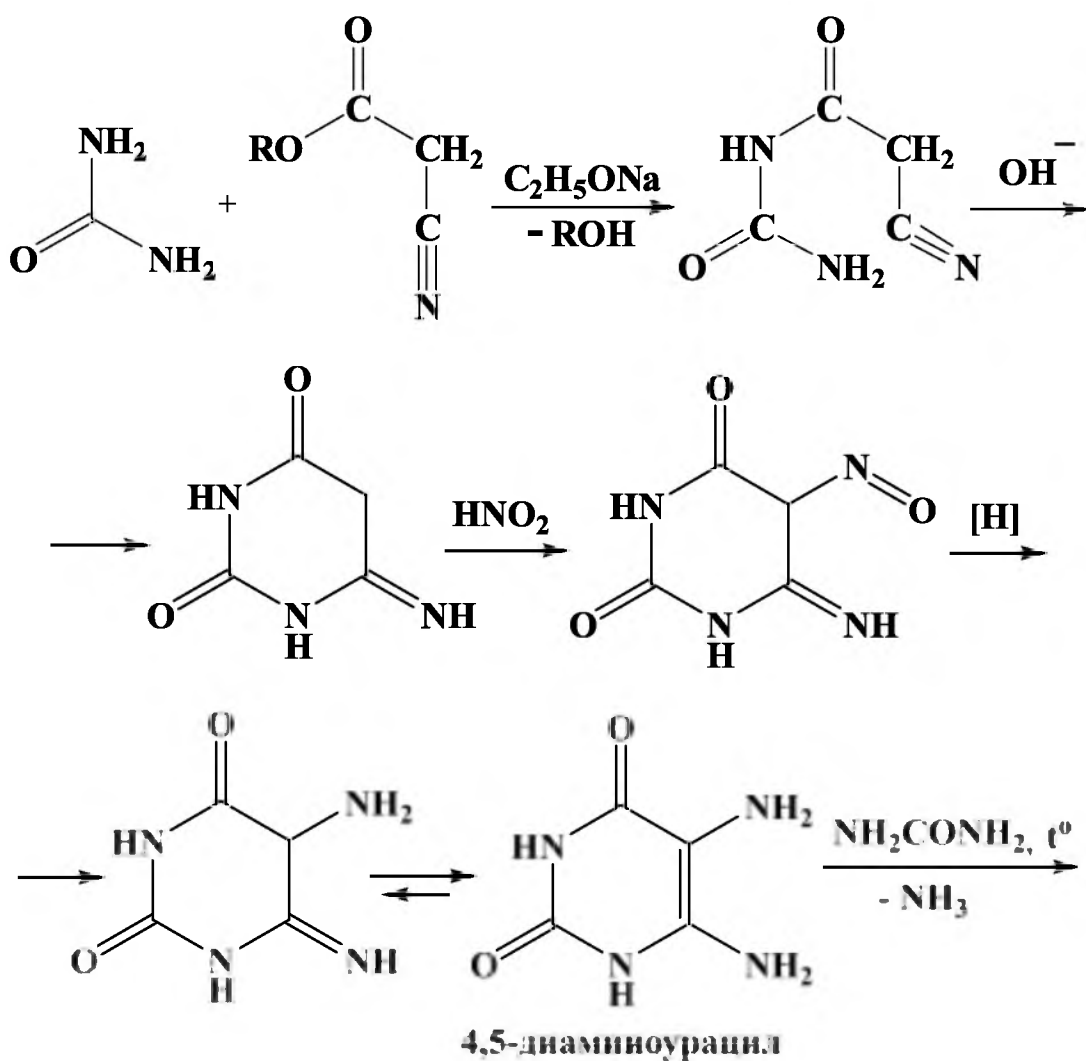
*Синтез по Фишеру* из барбитуровой кислоты. Достройка 5-аминобарбитуровой кислоты до мочевой кислоты происходит под действием изоциановой кислоты и последующего замыкания имидазольного цикла:

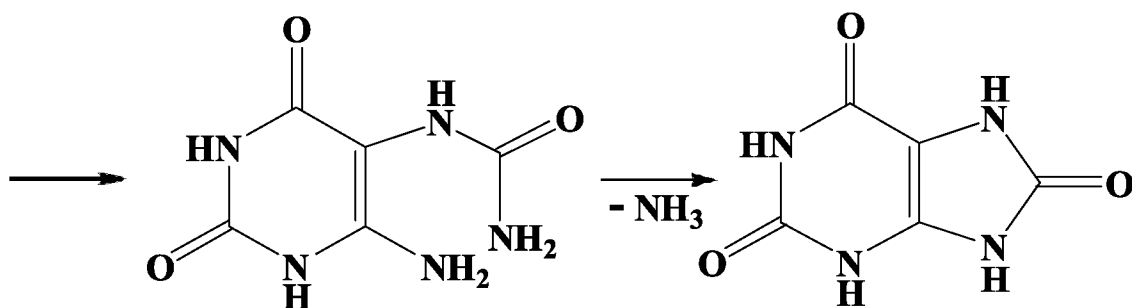




**мочевая кислота**

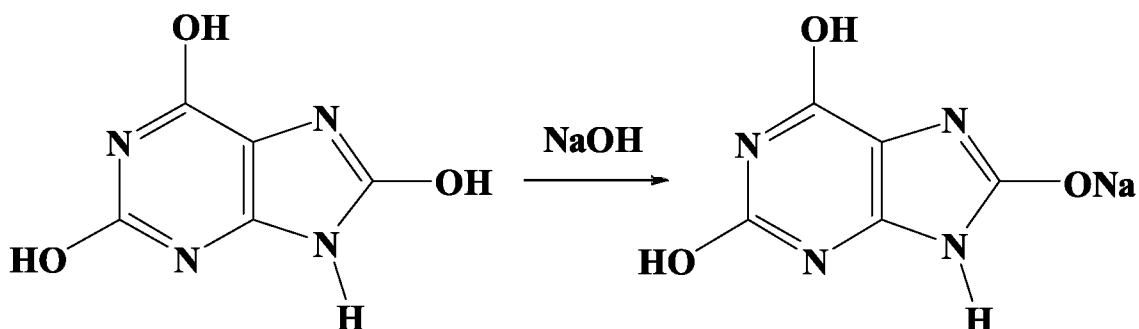
*Способ Траубе* – на основе конденсации эфира цианоксусной кислоты с мочевиной. Первая стадия – ацилирование мочевины сложным эфиром циануксусной кислоты; вторая – замыкание гетероцикла путем внутримолекулярного присоединения аминогруппы к цианогруппе. Третья стадия – нитрозирование и последующее восстановление в 4,5-диаминоурацил. Дальнейшее нагревание продукта восстановления с мочевиной в результате последовательного отщепления аммиака приводит к мочевой кислоте:





Мочевая кислота, выделенная из гуано или полученная синтетическим путём, может быть использована в качестве исходного реагента для синтеза различных пуриновых оснований.

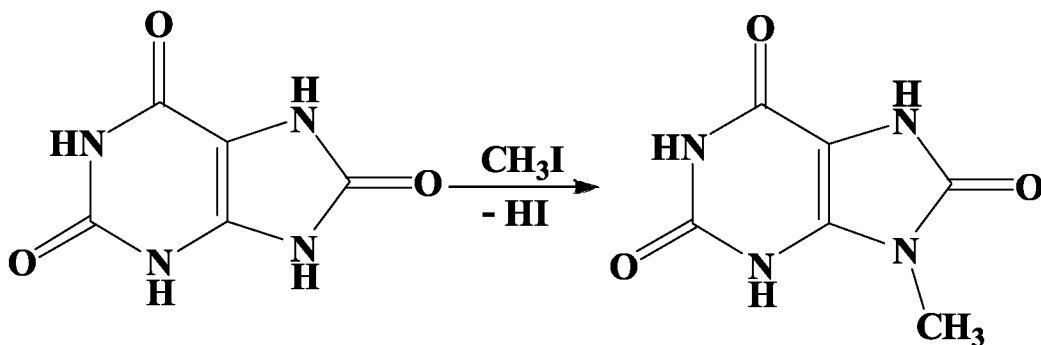
**Химические свойства мочевой кислоты.** По химическим свойствам мочевая кислота – это слабая двухосновная кислота ( $\text{pK}_a^1 = 5,76$ ); она образует соли (ураты) с одним и двумя эквивалентами катионов металлов:



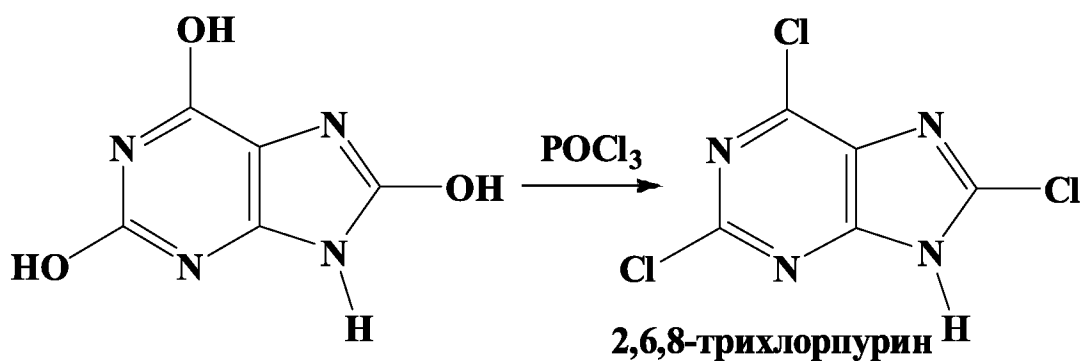
На схеме показано образование соли за счет лактимного  $\text{OH}$ -кислотного центра, но не исключено и солеобразование с участием лактамного  $\text{NH}$ -фрагмента. Соль с 1 экв. натрия, мононатриевый урат, трудно растворим, поэтому составляет главную часть камней мочевого пузыря. Для вывода уратов из мочевого пузыря используют препараты лития, которые с мочевой кислотой образуют хорошо растворимые литиевые соли, и таким образом ураты натрия выводятся из организма.

Мочевая кислота алкилируется  $\text{CH}_3\text{I}$  и  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ , при этом образуются продукты последовательного замещения атомов водорода амино- и амидогрупп при атомах  $\text{N}^9$ ,  $\text{N}^3$ ,  $\text{N}^1$ .

Легче алкилируется положение 9:



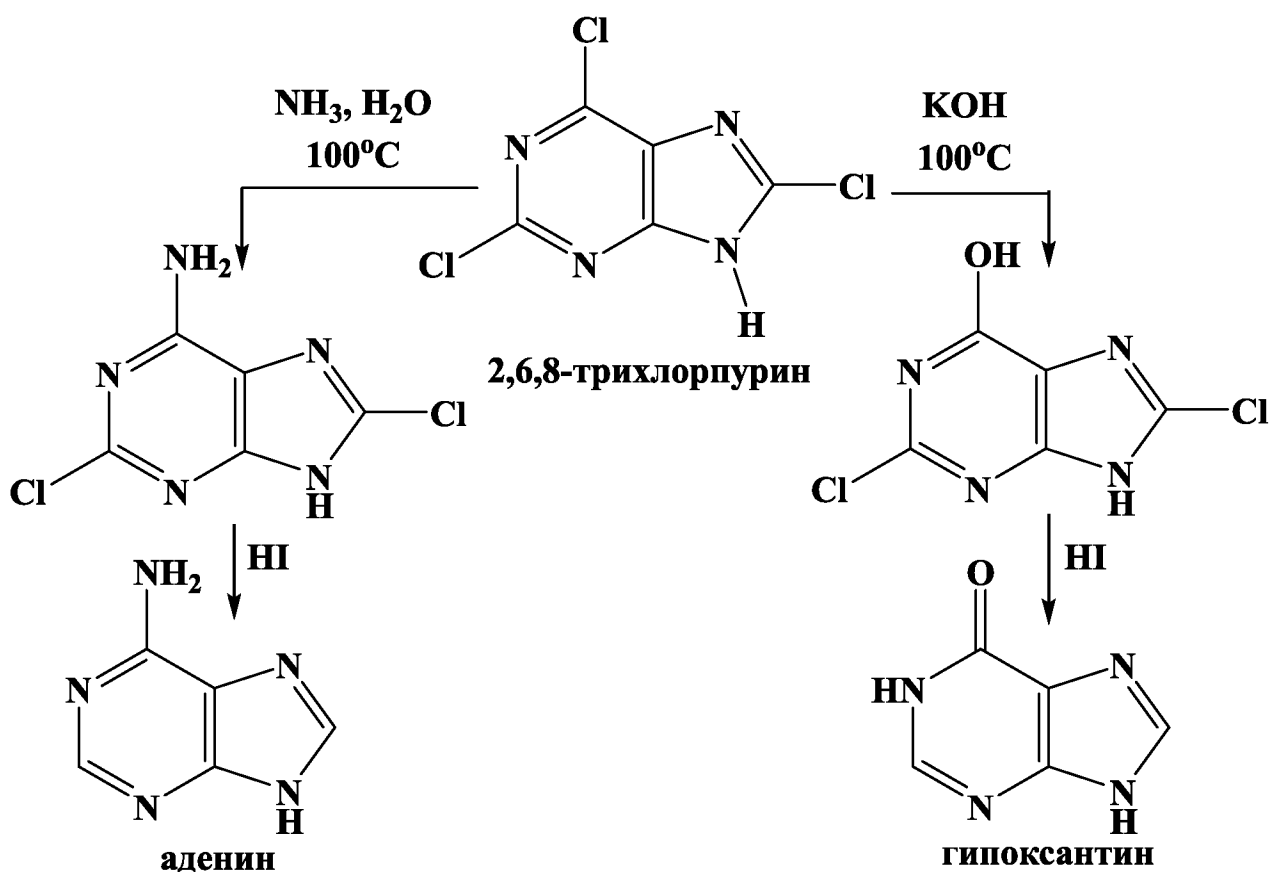
**Замещение на галоген.** Взаимодействие мочевой кислоты с избытком  $\text{PCl}_5$  или  $\text{POCl}_3$  идет с образованием 2,6,8-трихлорпурина:



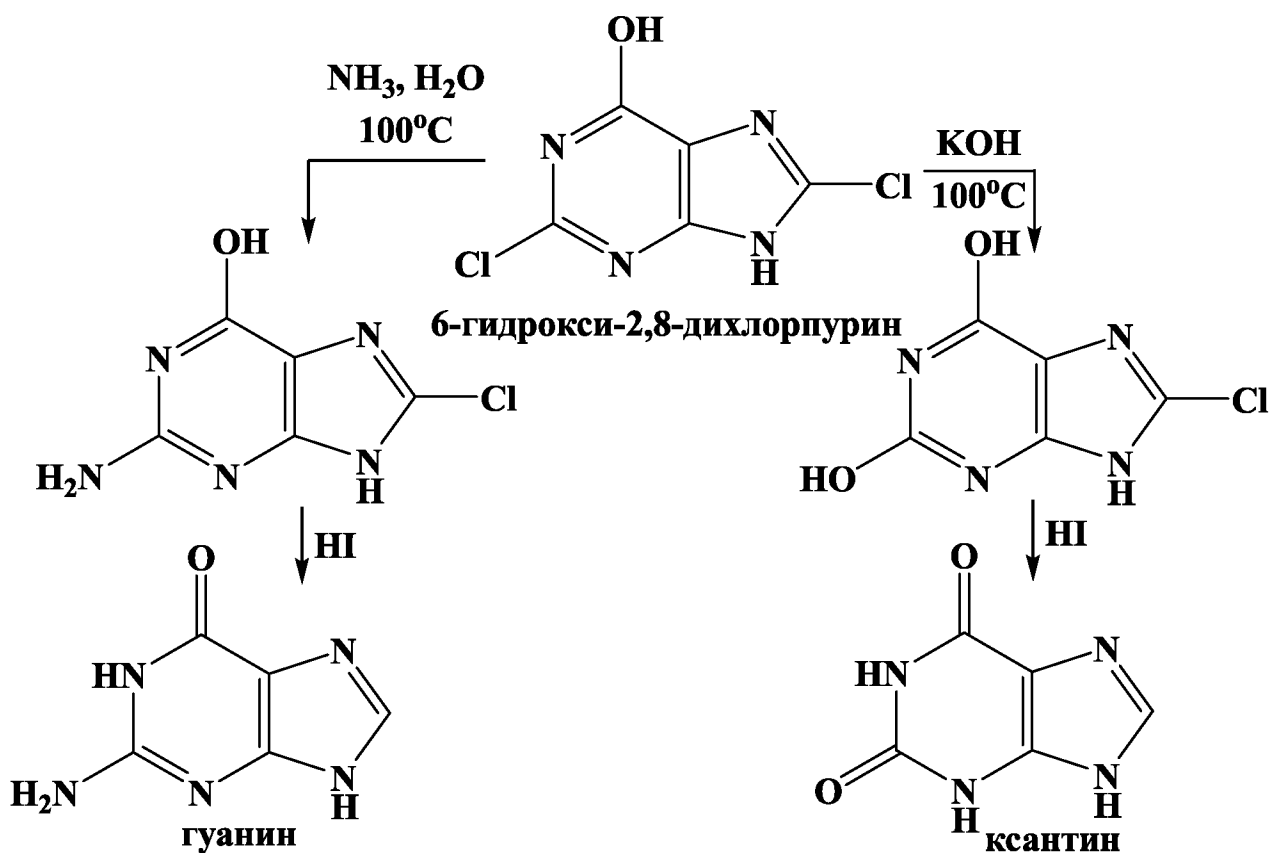
2,6,8-Трихлорпурин используется для получения ряда замещённых пурина: аденина, гипоксантина, гуанина, ксантина и др. Эти синтезы основаны на селективном замещении атомов хлора.

Так, в щелочной среде в 2,6,8-трихлорпурине в отличие от его 7- или 9-алкилзамещённых гомологов, атом хлора в 8-м положении наименее подвижен, как указывалось выше (п. 6.1.4.4), из-за образования аниона при депротонировании атома азота, соседнего с 8-м положением. В N-незамещённом трихлорпурине подвижность галогенов в реакции с нуклеофилами падает в ряду  $6 > 2 > 8$ . На этом и основано их селективное замещение.

Например, из мочевой кислоты, превращённой в 2,6,8-трихлорпурин (см. выше), синтезируют аденин (6-аминопурин) и гипоксантин (6-оксипурин) путем замещения хлора в 6-м положении на аминогруппу (действием аммиака) или на гидроксигруппу (действием щелочи) и последующим восстановлением оставшихся галогенов иодистым водородом:



Если на 6-гидрокси-2,8-дихлорпурин действовать нуклеофилом (аммиак, щелочь, алкоголь натрия) в жёстких условиях, то заместится и хлор в положении 2, и при восстановлении иодоводородом образуются другие производные пурина – гуанин и ксантин:



Следовательно, успех синтеза целевых продуктов определяется селективностью замещения галогенов при различных условиях.

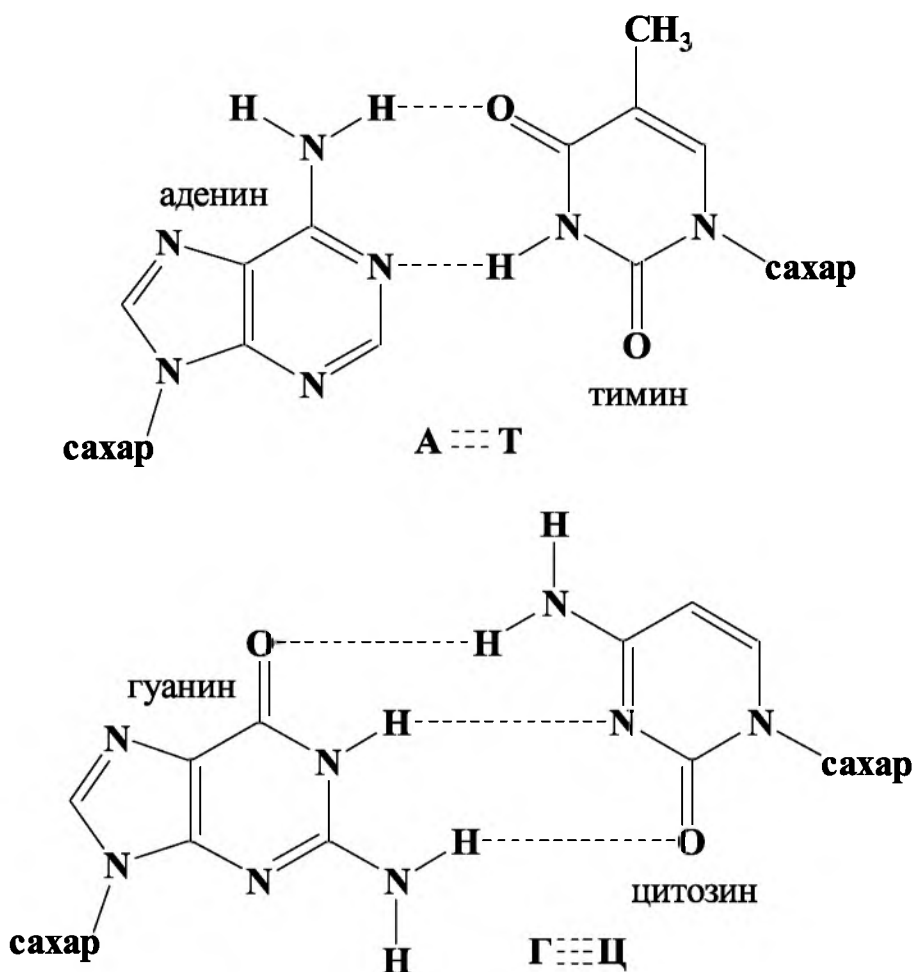
#### 6.1.6. Значение аденина и гуанина

Аденин и гуанин помимо участия в структуре нуклеиновых кислот присутствуют в небольших концентрациях в разнообразных веществах растительного и животного происхождения (в чае, печени, мышцах и т. д.).

Гуанин, содержащийся в рыбьей чешуе (его присутствием объясняется блеск чешуи), применяется для получения искусственного жемчуга.

Гуанин и аденин как пуриновые основания, подобно пиримидиновым, участвуют в образовании моонуклеотидов, из которых формируются полинуклеотидные цепи. Главное различие нуклеиновых кислот заключается в последовательности азотистых оснований. Именно эта последовательность и определяет природу генетического кода, а также характер самоорганизации полинуклеотидной цепи. ДНК образует двойную спираль. Она состоит из двух перекрученных правосторонних спиралей. Внутри спирали расположены пуриновые и пиримидиновые основания. Плоскости колец практически перпендикулярны главной оси. Наиболее существенным является механизм сцепления

двух спиралей, который обеспечивают два типа невалентных взаимодействий. Первый – водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями:



Здесь имеют место единственные два сочетания, допускающие образование водородных связей А ... Т, Г ... Ц.

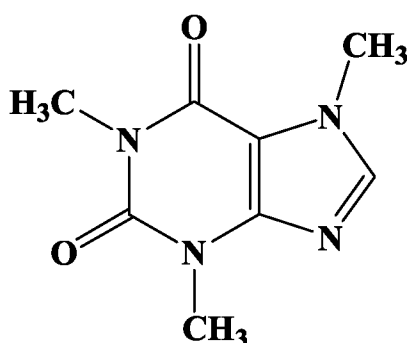
Второй вид сил, который стабилизирует каждую нить ДНК и двойную спираль в целом, – так называемый  $\pi, \pi$ -стэкинг-эффект ( *$\pi, \pi$ -стэкинг-эффект* – электростатическое взаимодействие между  $\pi$ -системами карбо- и гетероциклических ароматических колец). Между расположенными друг над другом основаниями (они лежат «стопками») существуют гидрофобное и электростатическое взаимодействия. Роль этого взаимодействия в формировании двойной спирали очень существенна.

Молекулы РНК – одноцепочечные и имеют несколько иной характер самоорганизации. Но и для РНК характерна спирализация отдельных участков. Например, это имеет место в пространственной структуре дрожжевой фенилаланиновой транспортной РНК.

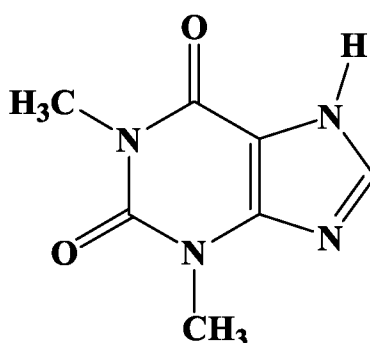
### 6.1.7. Пуриновые алкалоиды

К пуриновым алкалоидам относятся алкалоиды какао (теобромин), кофе (кофеин) и чая (теофиллин или эуфиллин).

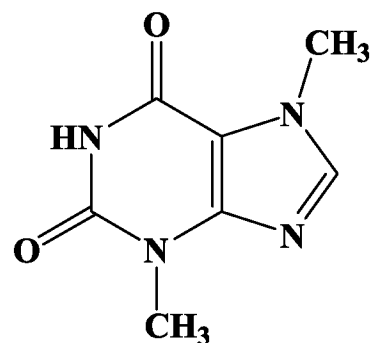
По химической структуре их можно рассматривать как ксантины в кето-форме, метилированные по атому азота:



**кофеин**  
(1,3,7-триметилксантин)



**теофиллин**  
(1,3-диметилксантин)



**теобромин**  
(3,7-диметилксантин)

*Кофеин* возбуждает нервную систему, стимулирует работу сердца, учащает пульс. *Теобромин* и *теофиллин* расширяют сосуды, их применяют при гипертонии. Теофиллин используют также при лечении бронхиальной астмы.

Кофеин получают не только извлечениям из чайной пыли, но и промышленным синтетическим способом из мочевиной кислоты. Он может быть получен также метилированием ксантина.

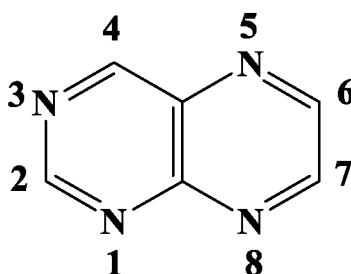
Другой пример пуринового алкалоида – *кинетин*, который является стимулятором роста растений за счет усиленного деления клеток.



**кинетин**

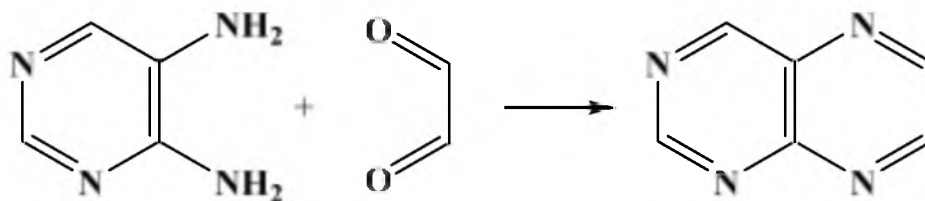
## 6.2. ПТЕРИДИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

*Птеридины* – это бигетероциклы, содержащие конденсированную систему пиримидина и пиазина.



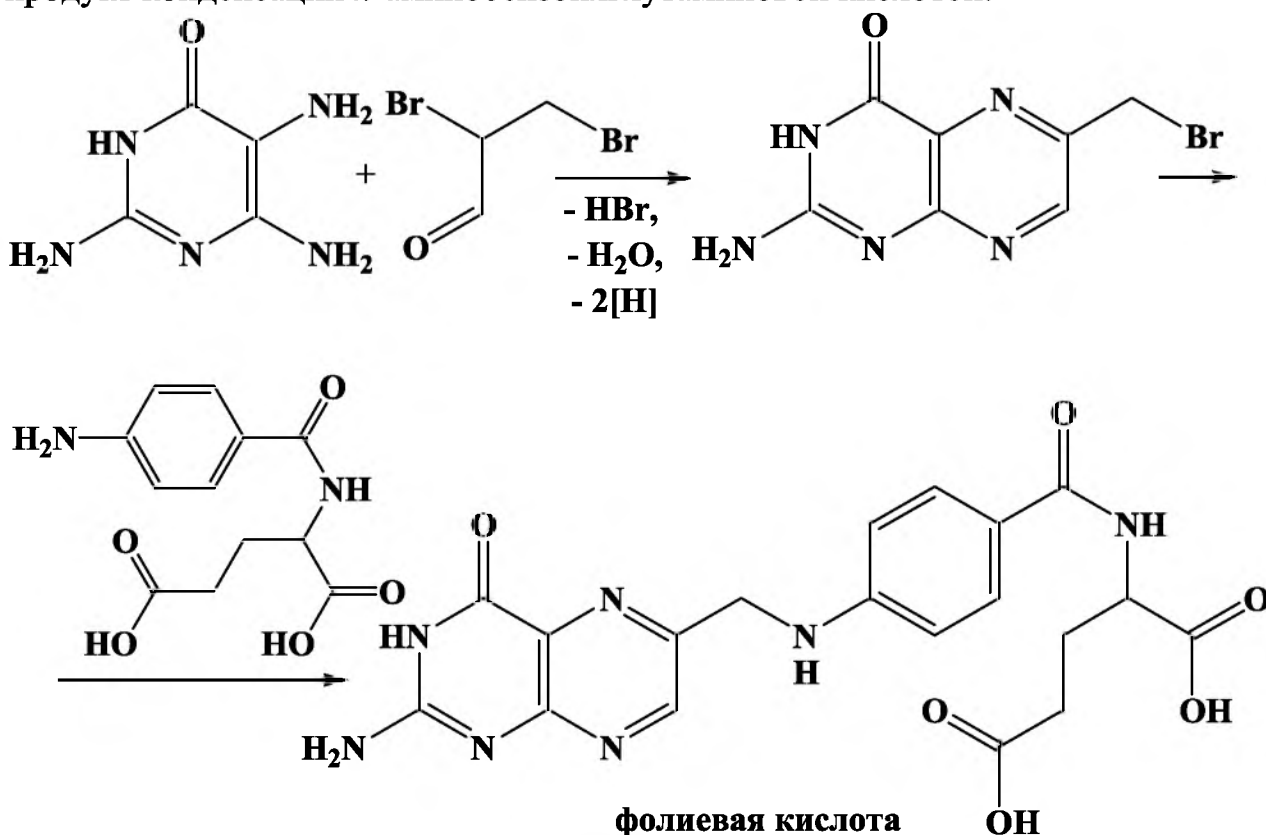
Если кофеин открыт в 1820 г., а мочевиной кислота еще раньше, то птеридины открыты только лишь в 30-е гг. XX столетия.

Птеридин был получен из 4,5-диаминопиримидина и глиоксаля (достраиванием пиримидинового цикла пиазиновым):



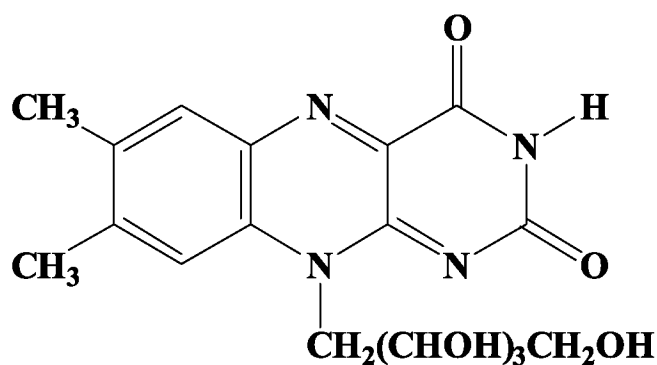
Птеридины являются красящими веществами крыльев бабочек. Они входят в состав важных витаминов – фолиевой кислоты и рибофлавина, или витамина B<sub>2</sub>.

*Фолиевая кислота* выделена в 1938 г. Штокштадтом из экстракта печени. Это производное глутаминовой кислоты, она обладает биологической активностью, улучшает белковый и витаминный обмен в организме. В промышленности её получают следующим образом: конденсируют 2,4,5-триамино-6-гидроксипиримидин с 2,3-дибромпропионовым альдегидом, а затем аминируют продукт конденсации *p*-аминобензоилглутаминовой кислотой:



Фолиевая кислота широко распространена в природе, она в больших количествах содержится в зеленых листьях. Синтетическая фолиевая кислота применяется в качестве сильнейшего противоопухолевого средства.

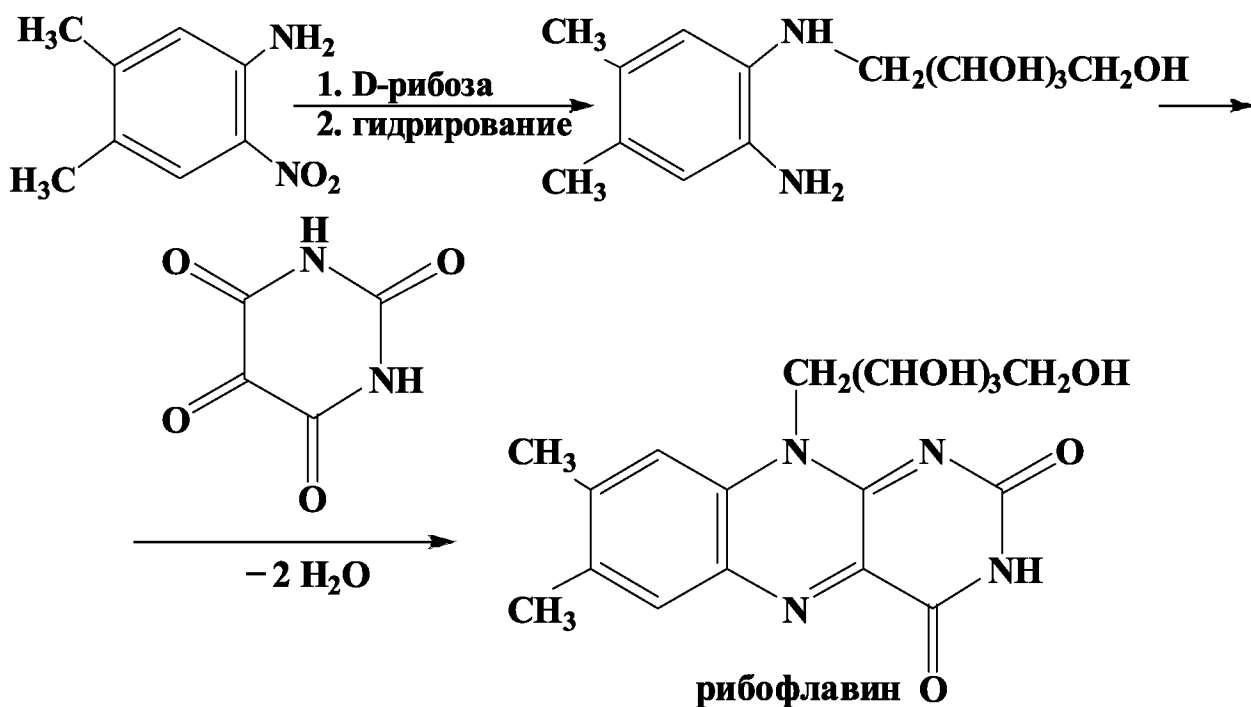
*Рибофлавин (витамин B<sub>2</sub>)* входит в состав оксидоредуктаз – окислительно-восстановительных никотинамидных ферментов – и является стимулятором роста.



**рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>)**

Впервые его синтез выполнен Р. Куном и П. Каррером в 1933 г. (Цюрих).

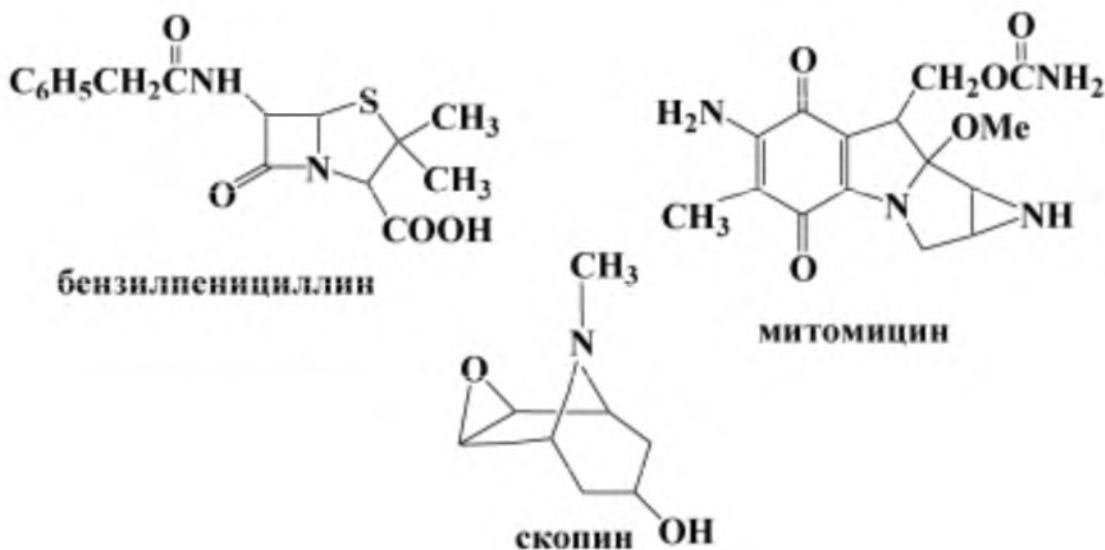
Один из способов получения рибофлавина в промышленности заключается в восстановительной конденсации 6-нитро-3,4-диметиланилина с D-рибозой, далее полученный продукт подвергают восстановлению и конденсируют с аллоксаном:



## Глава 7. НЕАРОМАТИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

### 7.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В этой главе рассматриваются насыщенные и ненасыщенные неароматические гетероциклы. Замещенные производные этих гетероциклов широко распространены в природе. Многие алкалоиды содержат в своем составе пяти- и шестичленные азотсодержащие гетероциклы. Гидроксильированные тетрагидрофураны и тетрагидропираны входят в состав углеводов. Четырёхчленный  $\beta$ -лактамный цикл – важный фрагмент пенициллиновых и цефалоспориновых антибиотиков, обуславливающий их биологическую активность (например, в природных антибиотиках: бензилпенициллине и цефалоспорине). Многие биологически активные соединения содержат трёхчленные кислородсодержащие циклы – это алкалоиды, эпоксистероиды и др., например алкалоид *скопин*. Некоторые природные соединения, включающие трёхчленный азотсодержащий цикл, проявляют антибиотическую активность (например, *митомин*).



Эти гетероциклы ввиду отсутствия циклической делокализации  $\pi$ -электронов имеют иные по сравнению с ароматическими циклами свойства. Логично сопоставлять их с ациклическими соединениями. Отличие или сходство в значительной степени зависит от размера циклической системы. Трёх- и четырёхчленные (малые) циклы являются напряжёнными структурами, что определяет особенности их физико-химических и химических свойств. Циклы больших размеров имеют неплоское строение, и их связи могут быть описаны с позиций  $sp^3$ -гибридизации. Такое строение предполагает подобие в свойствах с соответствующими производными ациклических соединений. Поэтому в данной главе основное внимание уделено химии трёх- и четырёхчленных гетероциклов.

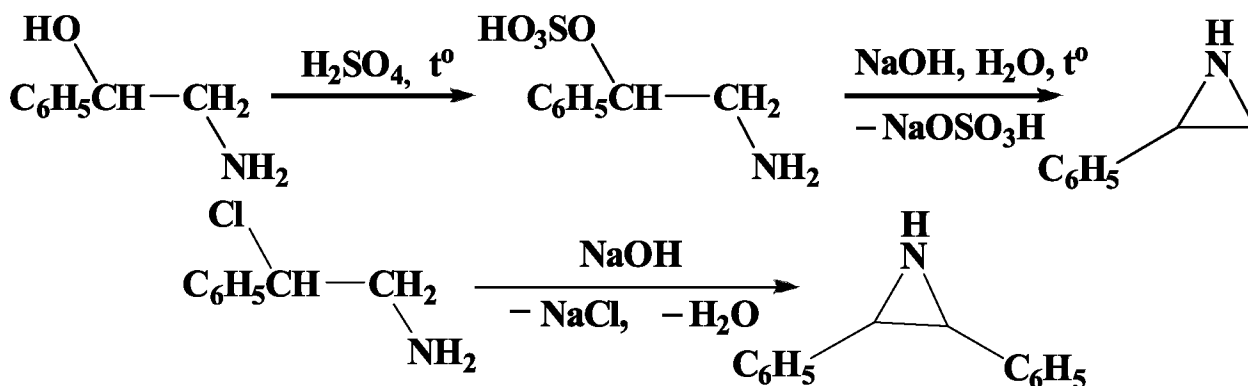
## 7.2. ТРЁХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ



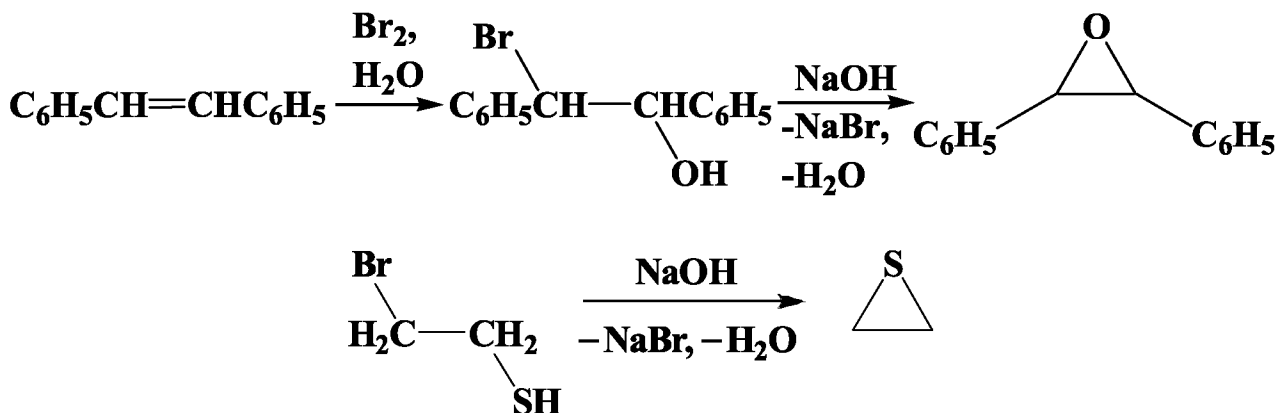
Химия насыщенных трёхчленных гетероциклов (в особенности эпокси-дов) достаточно хорошо изучена.

### 7.2.1. Методы синтеза трёхчленных гетероциклов

Наиболее распространенный метод синтеза малых циклов заключается во внутримолекулярном нуклеофильном замещении соответствующих β-галоген(гидрокси)производных в присутствии оснований. Для синтеза азиридинов могут быть использованы β-аминоспирты, в которых гидроксильную группу замещают на хорошо уходящую группу – галоген или гидросульфатную:

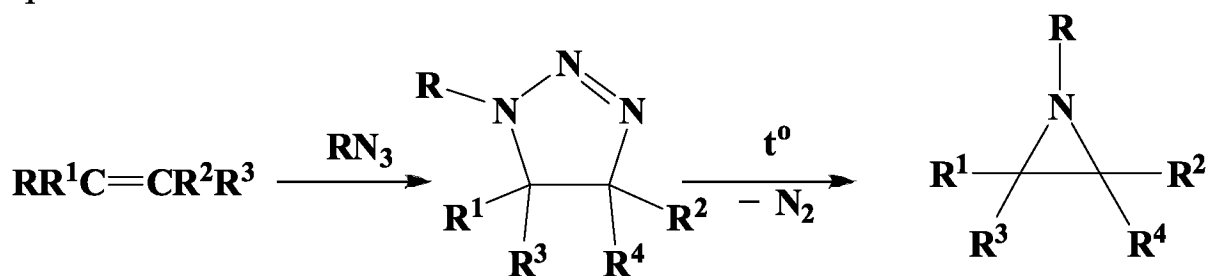


Аналогично оксираны и тиираны могут быть синтезированы из соответствующих галогенгидринов и β-тиогалогенидов:

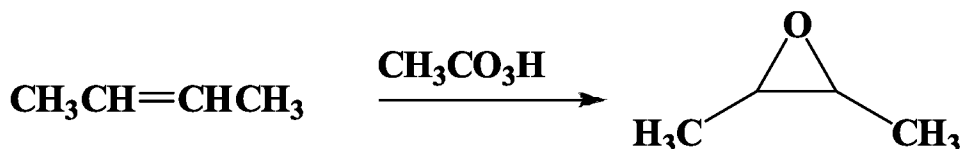


Для синтеза трёхчленных гетероциклов разработаны специфические способы: например, для получения производных азиридина предложена реакция

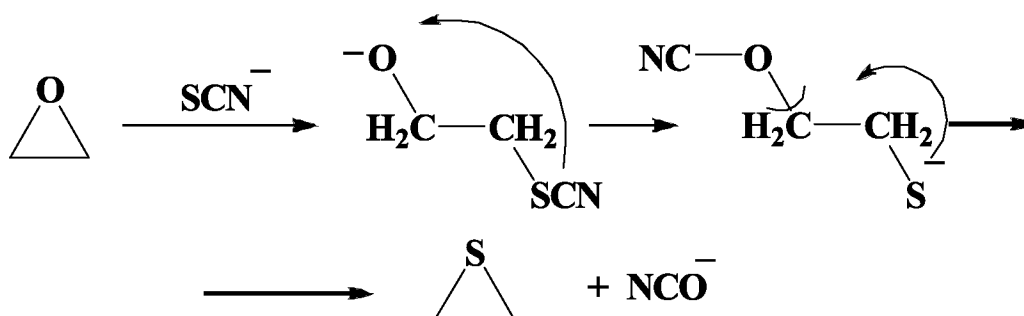
циклоприсоединения азидов к алкенам с последующим выделением азота при нагревании:



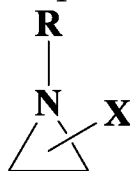
Для синтеза оксиранов может быть использовано окисление алкенов надкислотами:



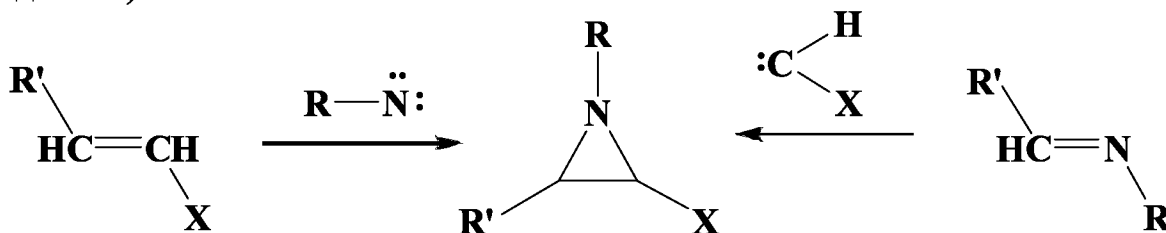
Тираны легко получают из соответствующих доступных оксиранов реакцией с тиоцианат-ионом, например:



В синтезах различных типов биологически активных соединений (аминокислот,  $\beta$ -лактамов, ряда групп алкалоидов) в качестве синтонов широко используются C-функционализированные азиридины.

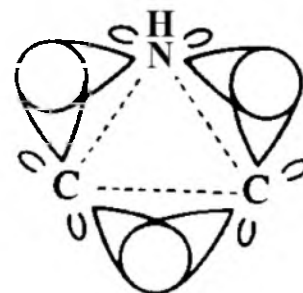


Основные пути синтеза этих производных – циклизация функционализированных алкенов с нитренами и азометиннов с карбенами, отщепление азота от замещенных триазилинов, а также присоединение нуклеофилов к азиридам (разд. 7.2.3):



### 7.2.2. Химические свойства трёхчленных гетероциклов

Трёхчленные гетероциклы характеризуются значительным угловым напряжением, но эффект его проявления, например, в азиридине, как и в циклопропане, уменьшен некоторым изменением гибридизации атомов, образующих кольцо: соответствующие орбитали несут больший  $p$ -характер, чем при «чистой»  $sp^3$ -гибридизации. Перекрывание таких орбиталей, направленных наружу относительно осей, соединяющих атомы кольца, приводит к образованию связей, получивших название «банановых».



Орбитали связей атомов кольца с водородом или другими заместителями, напротив, имеют больший  $s$ -характер и приближаются к  $sp^2$ -гибридизованным, соответственно, углы между ними больше тетраэдрических.

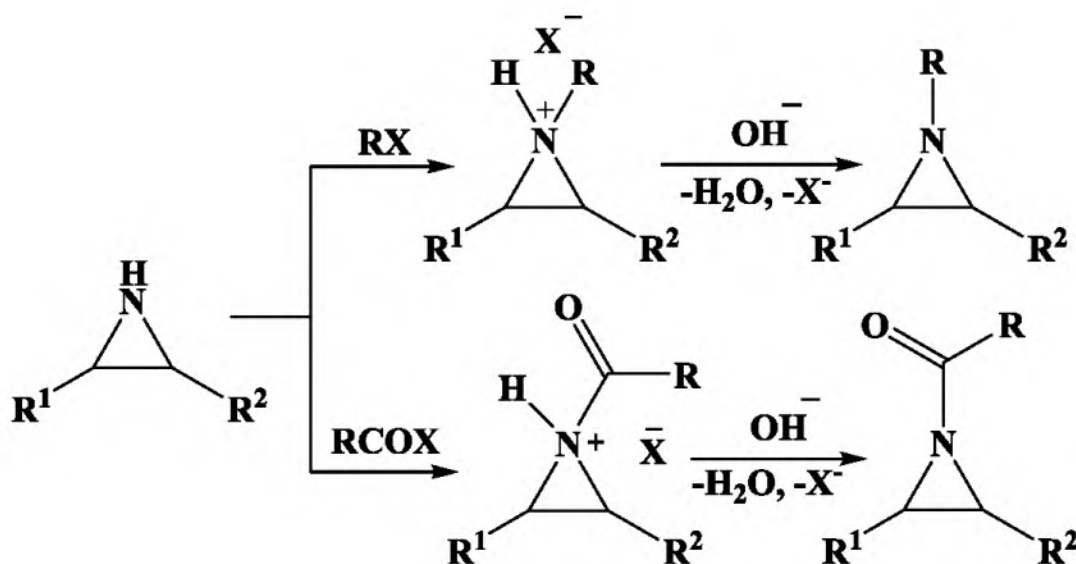
Угловое напряжение проявляется в химических свойствах трёхчленных гетероциклов, в частности в лёгкости раскрытия кольца.

#### 7.2.2.1. Реакции с сохранением трёхчленного гетероцикла

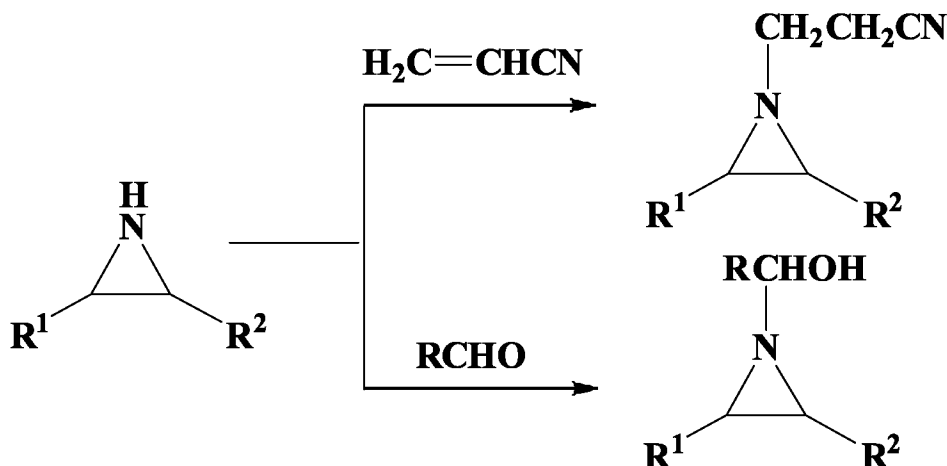
Такие реакции характерны преимущественно для азиридина.

Азиридин, подобно вторичным и третичным аминам, проявляет свойства основания и нуклеофила, однако азиридин более слабое основание ( $pK_{BH^+} \sim 8,0$ ), чем ациклические амины ( $pK_{BH^+} = 10,5-11$ ). Это, вероятно, объясняется напряжением, приводящим к уменьшению  $p$ - и увеличению  $s$ -характера орбитали, на которой расположена неподеленная пара электронов, и, соответственно, ее более прочному связыванию. Понижение основности наблюдается и в ряду оксирана и его производных.

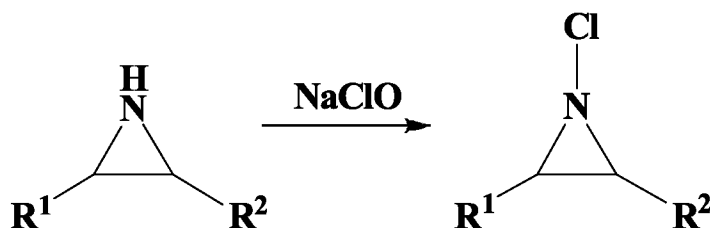
Азиридин и его гомологи, как и ациклические амины, можно алкилировать алкилгалогенидами и ацилировать галогенангидридами по атому азота,



а также вводить в реакции сопряжённого присоединения к соединениям с активированными двойными связями и в реакции конденсации с карбонильными соединениями (реакции функционализации по атому азота):



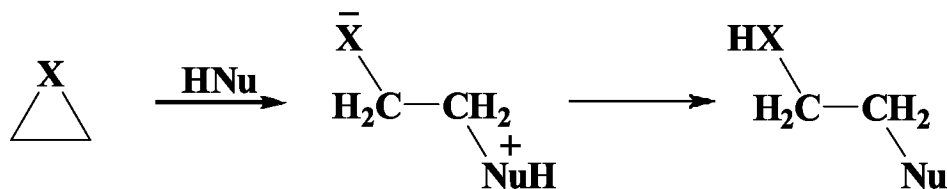
Возможны реакции азиридина с замещением водорода при атоме азота, например, на хлор (с NaClO) или на метилсульфонильную группу (с CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl):



#### 7.2.2.2. Реакции с раскрытием трёхчленных гетероциклов

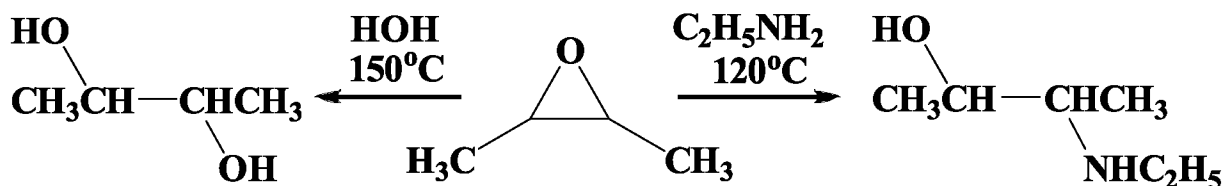
На химические свойства трёхчленных гетероциклов большое влияние оказывает напряжение циклов, поэтому эти гетероциклы представляют собой высоко реакционноспособные соединения, для них характерны реакции, идущие с раскрытием кольца и сопровождающиеся высвобождением энергии напряжения, что является энергетически выгодным процессом. Эти реакции протекают в результате координации электрофила по кольцевому гетероатому или атаки нуклеофила по атому углерода цикла. Таким образом, трёхчленные циклы могут быть превращены в целый ряд алифатических соединений с разнообразными функциональными группами.

Большинство реакций 3-членных гетероциклов протекает с раскрытием кольца в результате атаки нуклеофилов (как гетеронуклеофилов, так и карбанионов) по атому углерода (нуклеофильное раскрытие кольца):



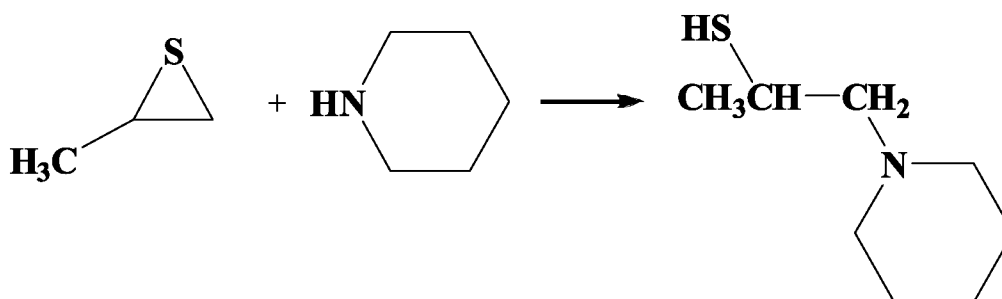
HNu = амины, тиолы, спирты, СН-кислоты, реактивы Гриньяра с последующим гидролизом; X = NH, O, S.

Медленнее всего идет раскрытие азиридинового кольца в отсутствие кислотного катализа, что обусловлено слабой уходящей способностью отрицательно заряженного атома азота. Наиболее легко раскрытие цикла происходит в случае оксиранов, оно может идти без катализа при нагреве:

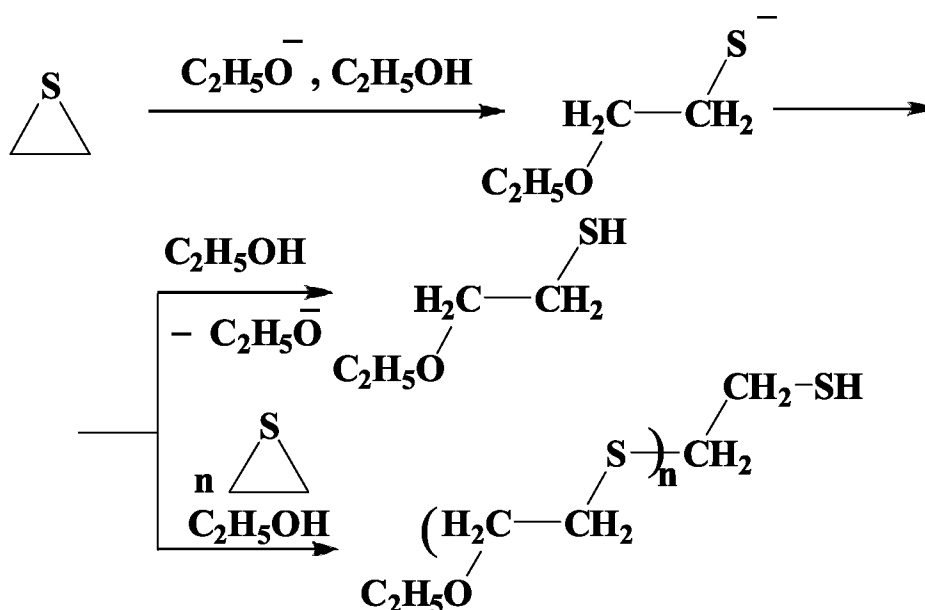


Раскрытие кольца в результате присоединения воды при кислотном катализе проходит при значительно более низкой температуре.

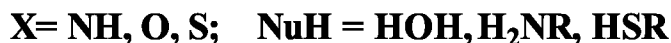
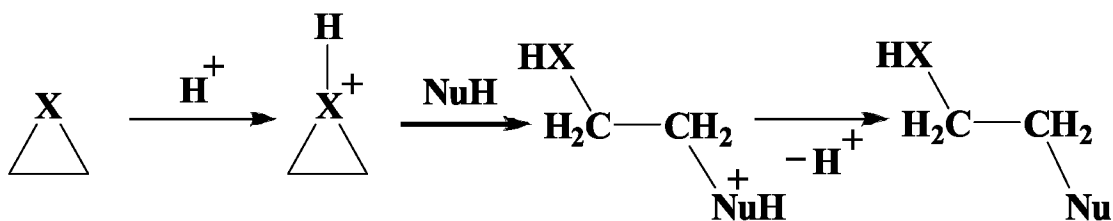
С замещёнными циклами реакция предпочтительно идет по наименее пространственно затруднённому углероду:



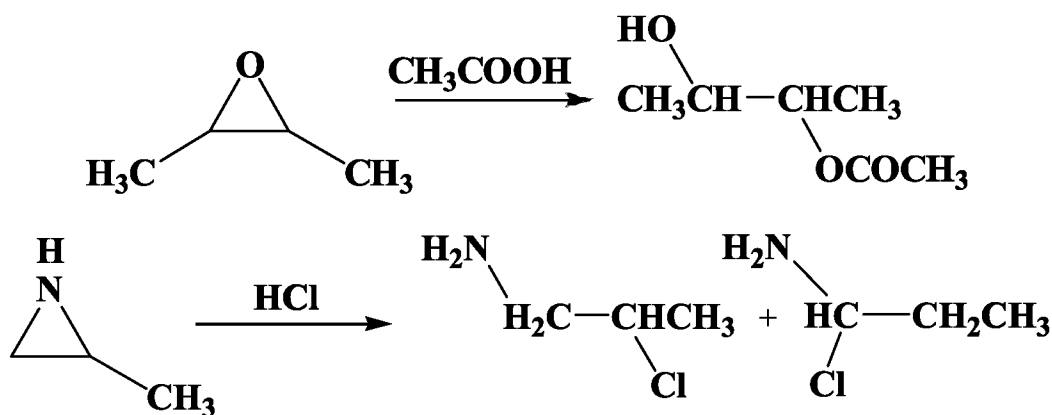
Реакция тирана с нуклеофилом осложняется тем, что образующийся в результате раскрытия кольца тиол (тиолят-ион) может быть более сильным нуклеофилом, чем тот, что вызвал раскрытие кольца, и поэтому могут образовываться димеры и полимеры.



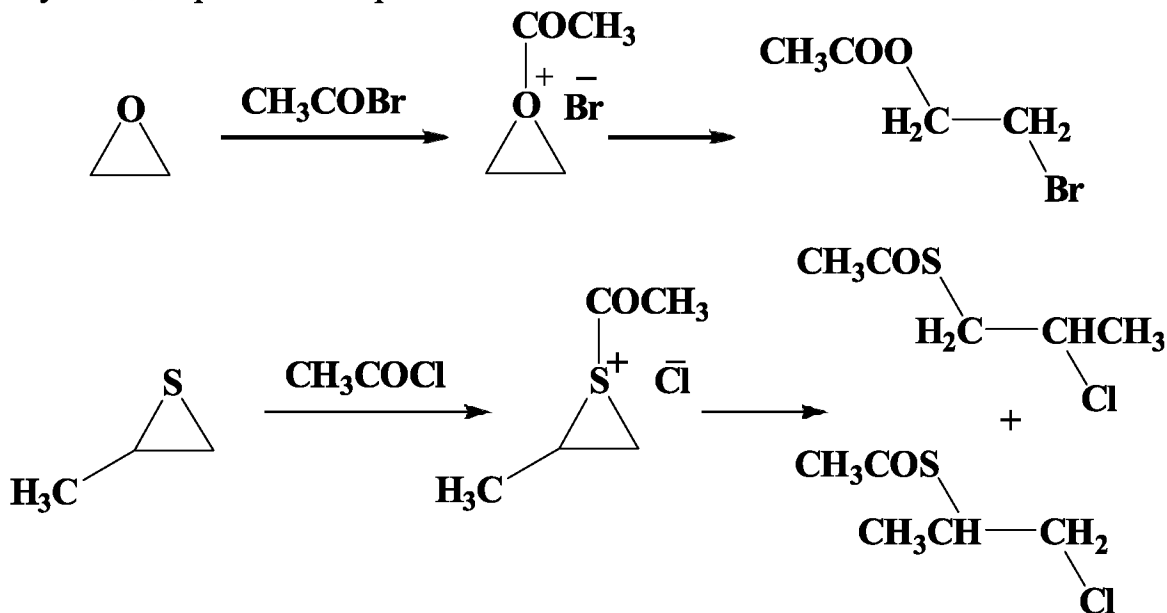
Размыканию кольца в случае гетеронуклеофилов способствует кислотный катализ, в результате которого происходит протонирование или ассоциация кольца с кислотами Льюиса по гетероатому:



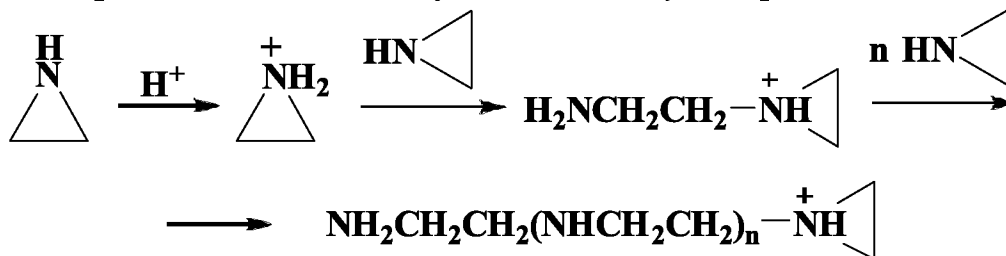
Так как раскрытие очень сильно ускоряется при кислотном катализе, возможно присоединение к трёхчленным циклам карбоновых и галогеноводородных кислот.



Взаимодействие эпоксидов и тиранов с галогенангидридами кислот начинается с электрофильного присоединения ацильного фрагмента по гетероатому с образованием промежуточной ониевой соли, которая (в отличие от соли азиридина, см. п. 7.2.2.1) быстро подвергается атаке анионом галогена по углеродному атому с раскрытием цикла, в случае алкилзамещенных гетероциклов образуется два региоизомера в сопоставимых количествах:



Трёхчленные циклы способны полимеризоваться при иницировании кислотами или основаниями. Так, полимеризация в кислой среде азиридина начинается с образования иминиевого цикла в результате протонирования с последующим присоединением к нему новых молекул азиридина:

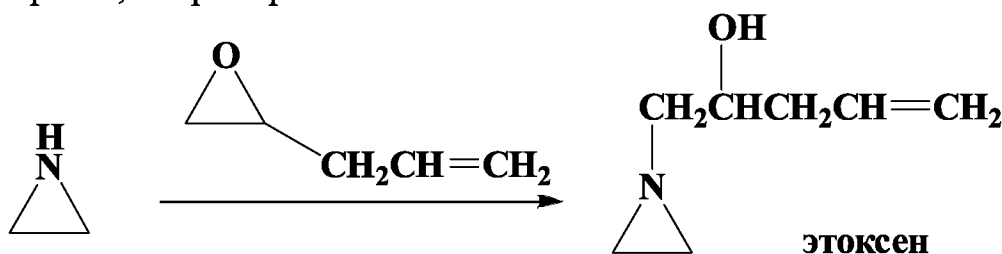


Полимеры азиридина и его производных имеют практическое применение (например, в производстве ионообменных смол, поверхностно-активных веществ, синтетических пластмасс и др.).

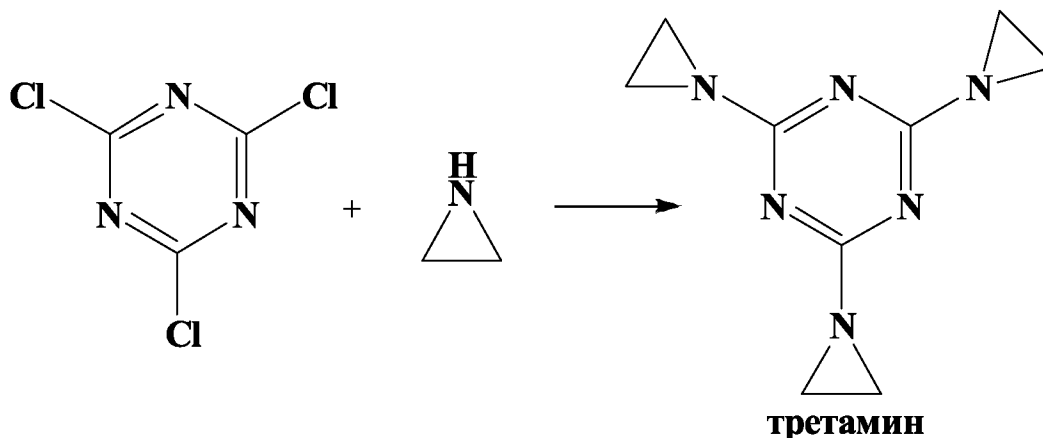
Еще легче полимеризуется тиран – самопроизвольно при стоянии или под влиянием кислых добавок. Его сополимеры с алкенсульфидами и алкеноксидами – искусственные каучуки с рядом полезных свойств и масла, используемые как стабилизирующие добавки.

Оксираны полимеризуются при катализе и кислотами, и основаниями с образованием полиэфиров общей формулы  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ . Окись этилена обладает бактерицидным действием и применяется для дезинфекции, а также широко используется для промышленного производства этиленгликоля, этаноламинов и сложных эфиров гликолей (см. выше). Многие биологически активные соединения содержат оксирановый цикл.

Азиридин, являясь чрезвычайно токсичным веществом, тем не менее широко используется как биологически активный препарат в генетике и химиотерапии. Азиридиновый цикл является фрагментом целого ряда противоопухолевых препаратов, например *этоксена*



и *третамина*:



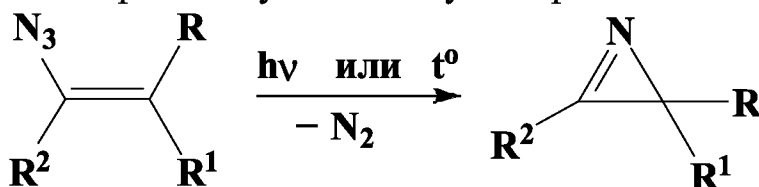
Некоторые природные соединения, содержащие азиридиновый цикл, проявляют антибиотическую и противоопухолевую активность, например *митомин* (см. выше).

### 7.2.3. Краткая характеристика непредельных трёхчленных гетероциклов

Неизвестны непредельные трёхчленные гетероциклы с кратной C=C-связью. Получен и охарактеризован крайне неустойчивый ненасыщенный азотсодержащий гетероцикл – азирин:

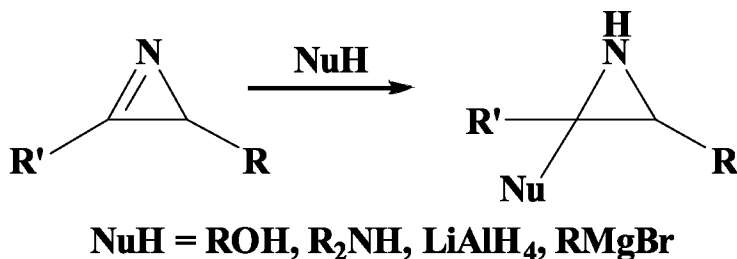


Производные азирина могут быть получены разложением винилазидов:



Азириновое кольцо входит в состав природного антибиотика, обладающего антиканцерогенной активностью.

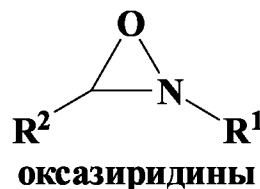
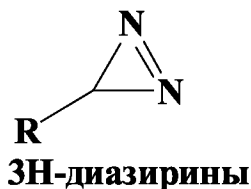
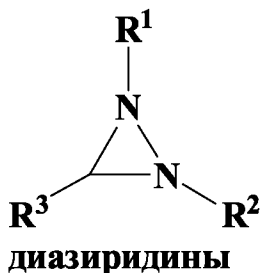
В силу значительного углового напряжения для азиринов характерны реакции нуклеофильного присоединения по связи C=N с образованием производных азиридина,



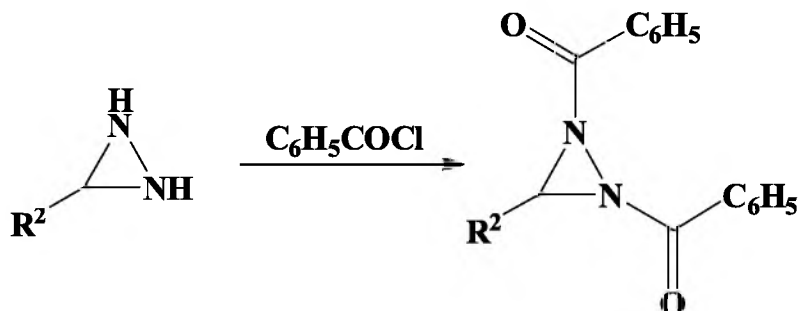
а также термическое и фотохимическое раскрытие цикла.

### 7.2.4. Трёхчленные гетероциклы с двумя гетероатомами

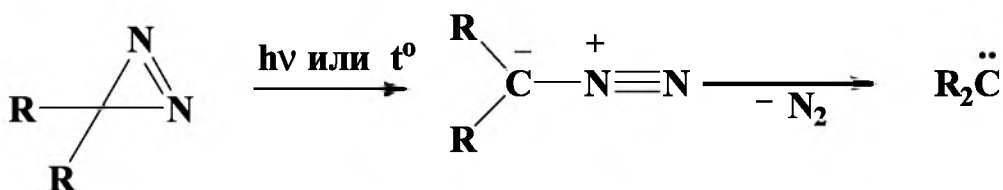
Трёхчленные циклы с двумя гетероатомами представляют собой относительно устойчивые соединения:



Диазиридины с  $R^1, R^2 = H$  как вторичные алифатические амины способны вступать в реакции алкилирования и ацилирования, а также присоединяться по карбонильной группе с сохранением цикла.

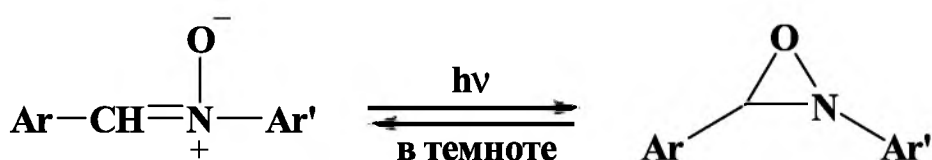


3Н-Диазирины – циклические изомеры диазоалканов, более стабильные, чем последние, используются для генерации карбенов (при облучении или нагревании):



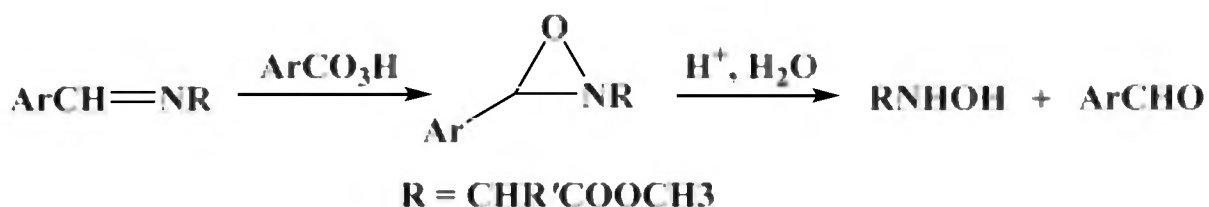
Молекула диазирина может быть включена в состав фосфолипида для определения места взаимодействия с белковыми мембранами.

Недостаточно устойчивые оксазиридины в темноте в течение нескольких часов превращаются в нитроны, которые подвергаются обратному превращению при облучении. Облучение нитронов является способом синтеза оксазиридинов.



Они могут быть также получены окислением оснований Шиффа надкислотами.

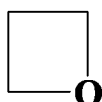
Все реакции оксазиридинов проходят с раскрытием цикла и образованием карбонильных соединений и производных аминов. Так, например, эта реакция используется в синтезе N-гидроксиаминоэфиров из эфиров  $\alpha$ -аминокарбоновых кислот:



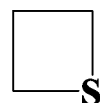
### 7.3. ЧЕТЫРЁХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ



азетидин



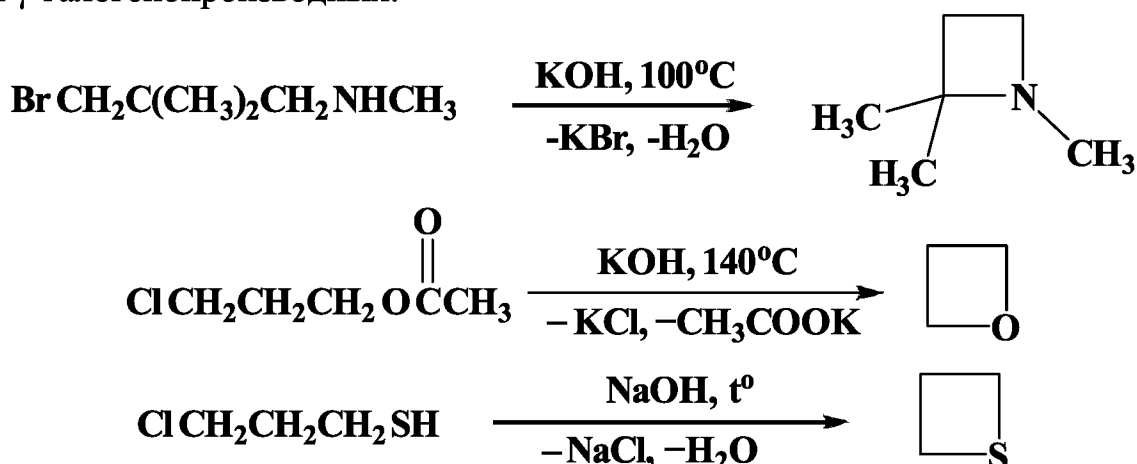
оксетан



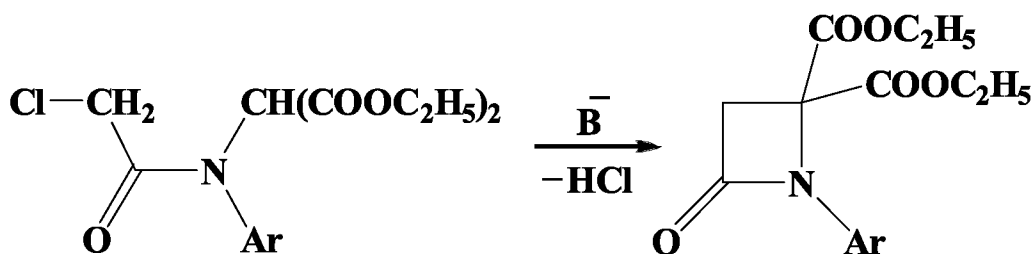
тиетан

#### 7.3.1. Общие методы синтеза четырёхчленных гетероциклов

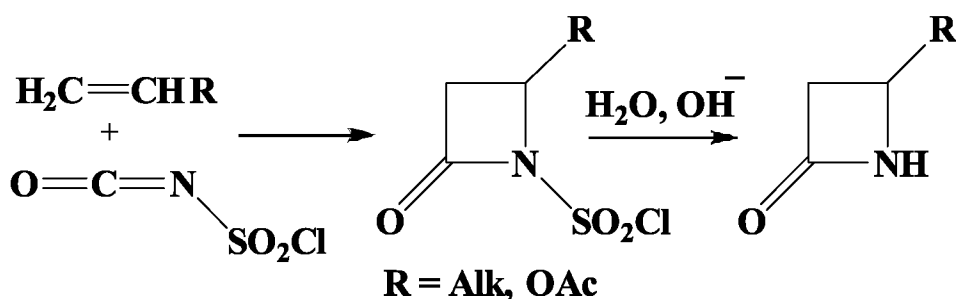
Наиболее общим методом синтеза четырёхчленных гетероциклов, как и трёхчленных, является внутримолекулярное замещение в ряду соответствующих  $\gamma$ -галогенопроизводных:



Для синтеза наиболее важной группы производных азетидина – азетидинов ( $\beta$ -лактамов), основного фрагмента пенициллинов, обуславливающих их биологическую активность, – может быть использовано катализируемое основаниями внутримолекулярное нуклеофильное замещение производных  $\alpha$ -аминоэфиров, например N-замещенных аминомалоновых эфиров:



или реакция циклоприсоединения хлорсульфонилоцианата к алкенам или эфирам енолов, например:

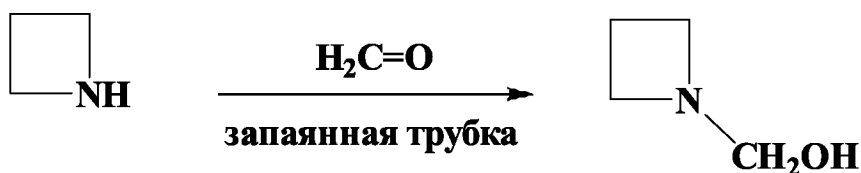


### 7.3.2. Химические свойства четырёхчленных гетероциклов

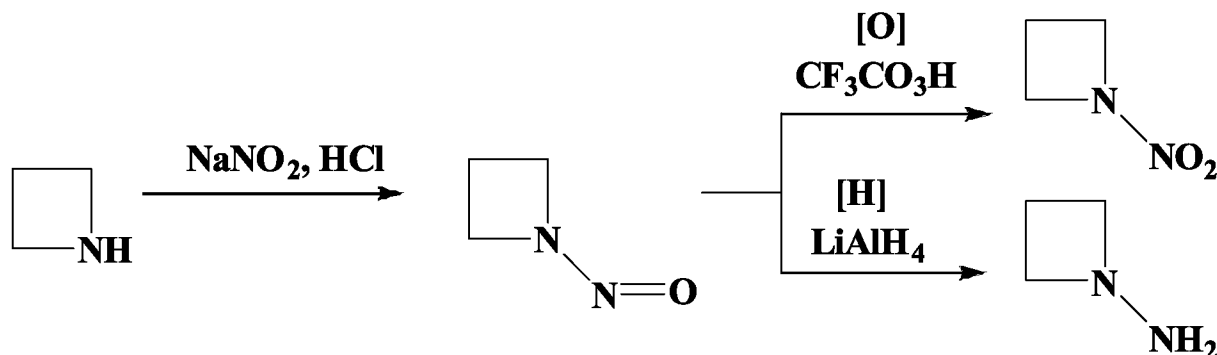
Четырёхчленные циклы менее напряжены, чем трёхчленные, поэтому, например, азетидины по химическим свойствам ближе ко вторичным аминам, а раскрытие циклов происходит в более жёстких условиях.

#### 7.3.2.1. Реакции с сохранением цикла в азетидине

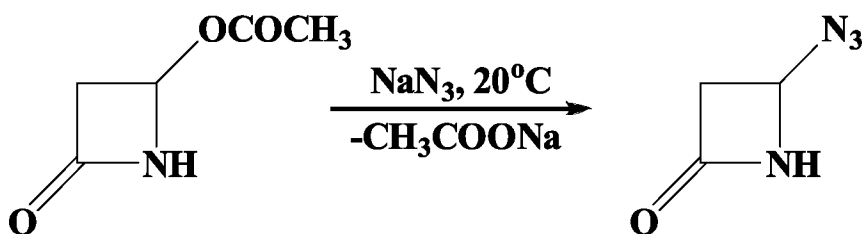
Производные азетидина и азетидинона способны вступать в реакции с сохранением кольца. Например, азетидин, подобно вторичному амину, вступает в реакцию с формальдегидом



и может быть подвергнут нитрозированию до N-нитроазетидина, который далее может быть окислен до N-нитро- и восстановлен до N-аминопроизводных:

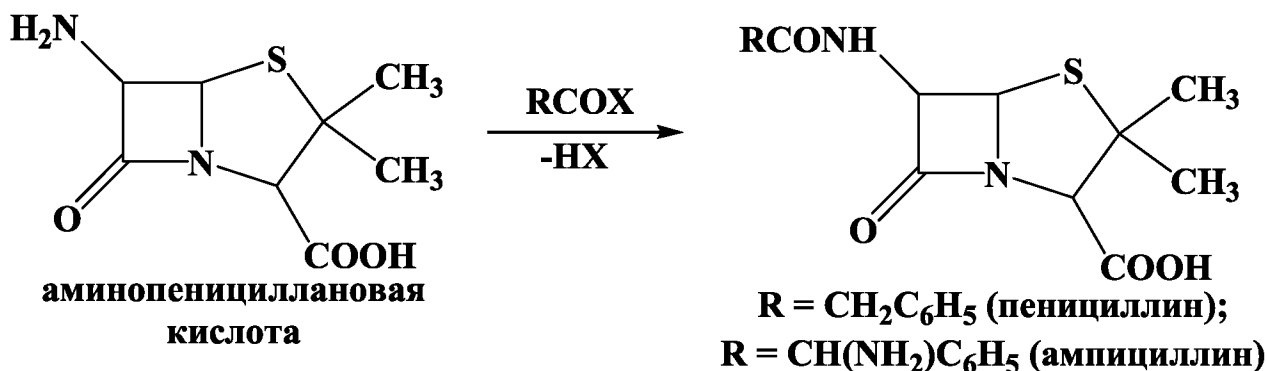


4-Ацетоксигруппа в  $\beta$ -лактамном кольце легко замещается нуклеофилом:



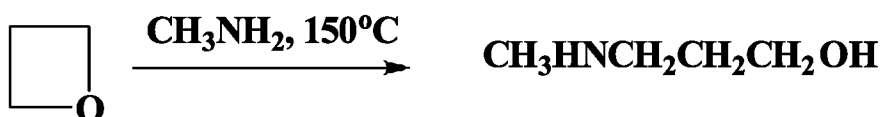
Подобные реакции являются важным методом в синтезе функционализированных  $\beta$ -лактамов, используемых в качестве антибактериальных препаратов.

В амино- $\beta$ -лактамах возможно замещение по атому азота при действии электрофилов. Так, ампициллин и другие полусинтетические пенициллины могут быть получены ацилированием доступной аминопенициллановой кислоты.

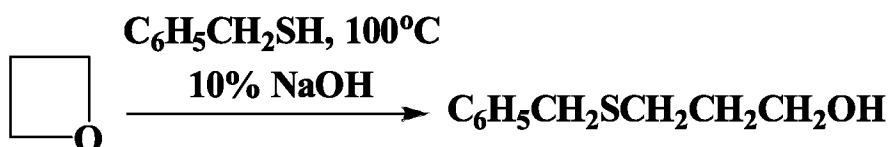


### 7.3.2.2. Реакции с раскрытием четырёхчленного гетероцикла

В связи с меньшей напряжённостью четырёхчленные гетероциклы менее реакционноспособны, чем трёхчленные, однако они также вступают в реакции с раскрытием цикла. Например, оксетан реагирует с аминами

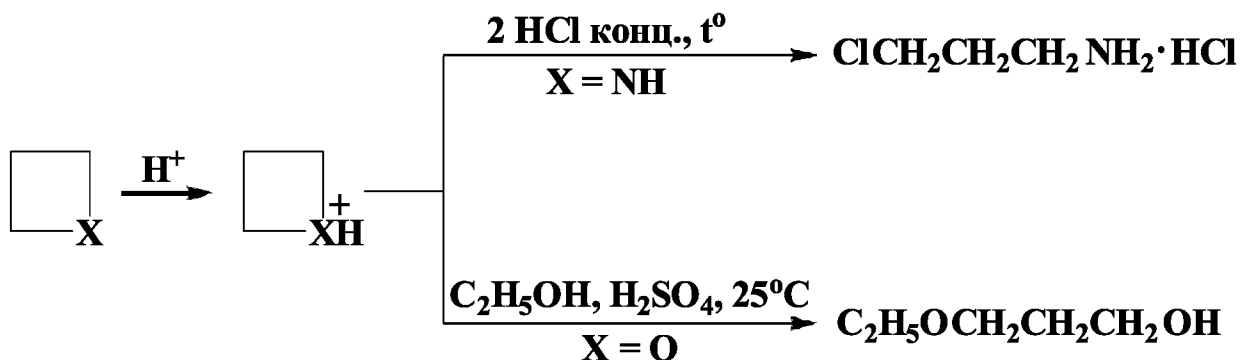


и тиолят-ионами

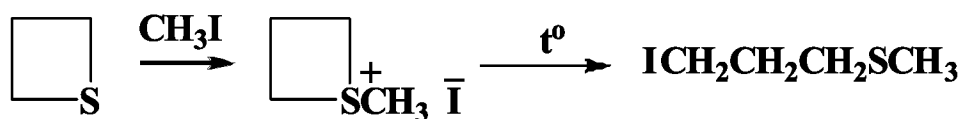


при нагревании в течение нескольких часов, в то время как эти реакции с оксиранами протекают при комнатной температуре (нуклеофильное раскрытие).

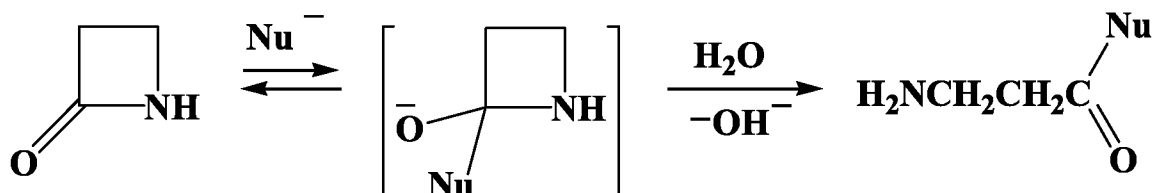
Реакции раскрытия (как и в случае трёхчленных гетероциклов) значительно ускоряются в присутствии кислот и протекают через ониевый ион.



Раскрытие тиетана при взаимодействии с иодистым алкилом происходит через стадию алкилсульфония:



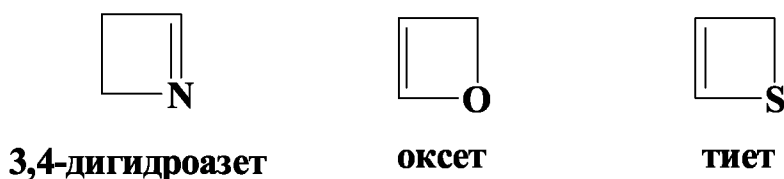
В прикладном аспекте важное значение имеет химия производных  $\beta$ -лактама. Раскрытие кольца при атаке нуклеофила по углероду амидной группы происходит легче, чем у пятичленных аналогов, из-за напряжения в цикле.



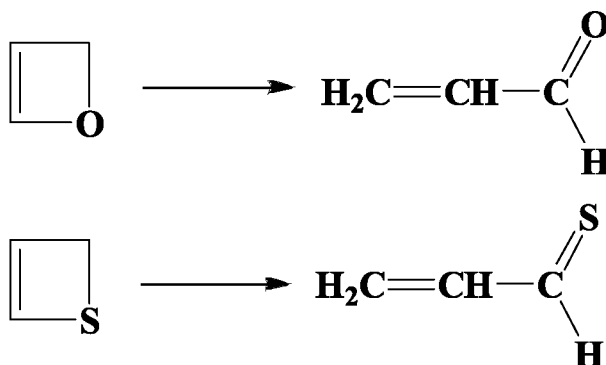
Например, очень легко идет щелочной гидролиз ( $\text{Nu}^- = \text{OH}^-$ ), который приводит к  $\beta$ -аминокислотам с высоким выходом.

### 7.3.3. Краткая характеристика непредельных четырехчленных гетероциклов

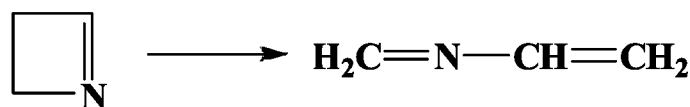
Получены и охарактеризованы ненасыщенные четырехчленные гетероциклы: 3,4-дигидроазет, оксет и тиет.



Все эти незамещенные циклы неустойчивы, они склонны к раскрытию цикла с образованием гетеродиенов. Так, при комнатной температуре оксет перегруппировывается в акролеин, а тиет – в тиаacroлеин:



3,4-Дигидроазет перегруппировывается в 2-азабутадиен только в газовой фазе:

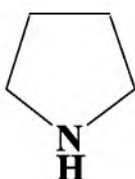


Некоторые производные дигидроазета устойчивы при комнатной температуре.

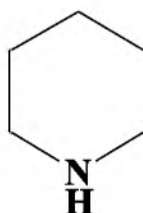
## 7.4. НАСЫЩЕННЫЕ И ЧАСТИЧНО НАСЫЩЕННЫЕ ПЯТИ- И ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

### 7.4.1. Азотсодержащие гетероциклы

Производные насыщенных



пирролидин

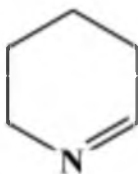


пиперидин

и частично ненасыщенных

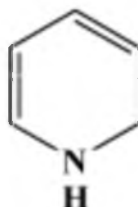


1-пирролин

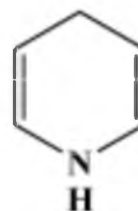


пиперидин

(2,3,4,5-тетрагидропиридин)



1,2-дигидропиридин



1,4-дигидропиридин

пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов широко распространены в природе. Это производные пирролидина, пиперидина, пирролина и др. Среди них наибольшее прикладное значение имеют пирролидины и пиперидины.

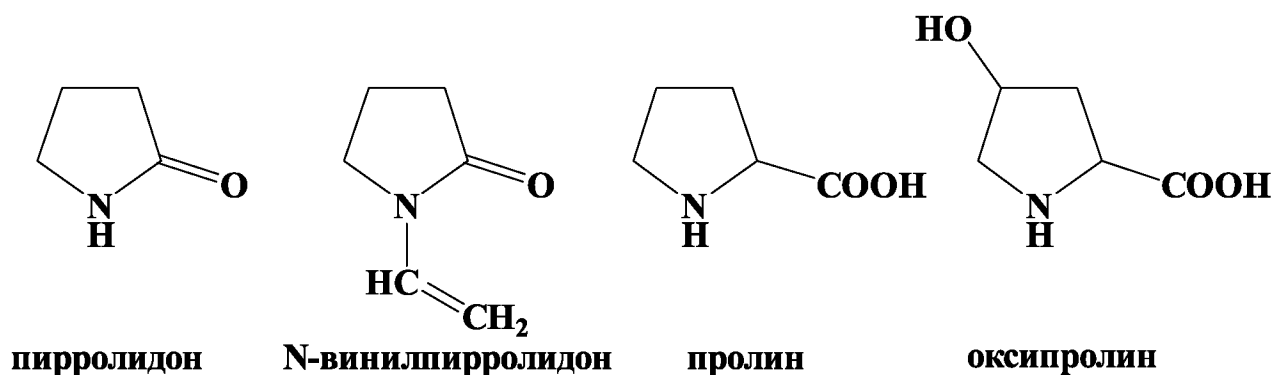
Производные пирролидина (пролин и оксипролин) – структурные фрагменты белков. Многие алкалоиды содержат азотистые гетероциклы, например кольцо пиперидина входит в состав кониина и анабазина, кольцо пирролидина – в состав никотина.

Насыщенные гетероциклы могут быть получены восстановлением соответствующих ароматических соединений, но наиболее общий метод синтеза заключается в циклизации  $\gamma$ - и  $\delta$ -галогенпроизводных аминов в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения (подобно синтезу трёх- и четырёхчленных гетероциклов).

Пиперидин подобно циклогексану имеет конформацию кресла, пирролидин – конформацию полукресла.

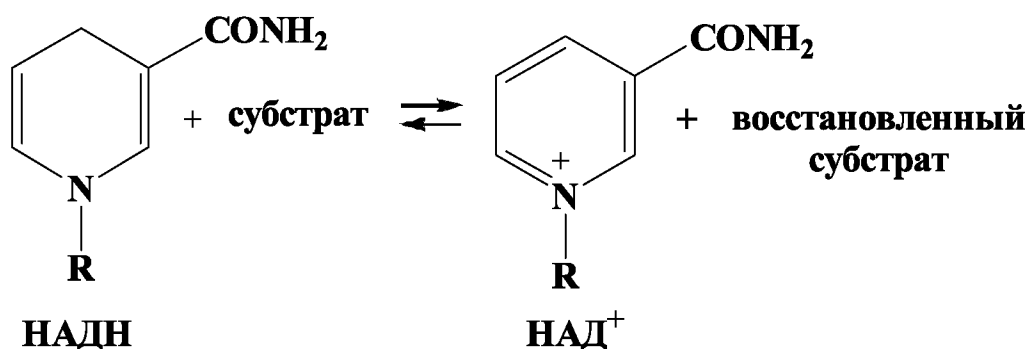
Насыщенные гетероциклы проявляют свойства вторичных алифатических аминов: вступают в реакции алкилирования, ацилирования, нитрозирования и др. По основности пирролидин ( $pK_{BH^+} = 11,27$ ) и пиперидин ( $pK_{BH^+} = 11,29$ ) близки диэтиламину ( $pK_{BH^+} = 10,98$ ), но их нуклеофильность выше, чем у последнего, что связано с меньшим экранированием неподелённой пары электронов.

В ряду пирролидина наибольшее значение имеют его кислородсодержащие производные: пирролидон; используемый в качестве мономера при полимеризации N-винилпирролидон; белковые аминокислоты пролин и оксипролин.

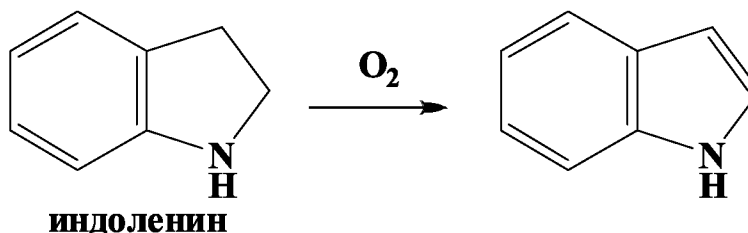


Пирролидон является лактамом  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. При обработке ацетиленом под давлением он образует винилпирролидон, его полимер используется как заменитель плазмы крови. При распаде белковых молекул могут образоваться аминокислоты, содержащие пирролидиновое кольцо.

Азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы отличаются от своих ациклических аналогов (вторичных аминов) главным образом тем, что они легко дегидрируются в соответствующие гетероароматические структуры. Эта способность наиболее выражена у дигидроароматических систем. Так, например, активность одного из важнейших восстановительных коферментов (НАД) основана на указанной тенденции:

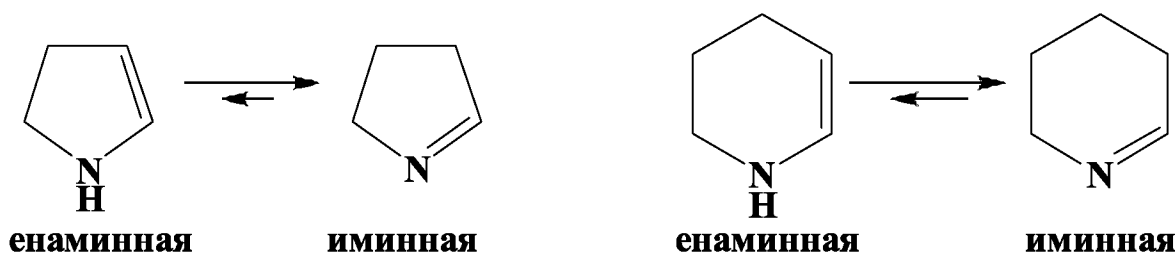


Дигидропроизводные часто используются в качестве ценных синтетических исходных соединений, поскольку они обладают реакционной способностью, отличной от таковой соответствующих ароматических гетероциклов. Это можно проиллюстрировать на примере индоленина (2,3-дигидроиндола) и его производных, которые после электрофильного замещения и последующей реароматизации можно использовать для синтеза индолов, замещенных по бензольному кольцу.

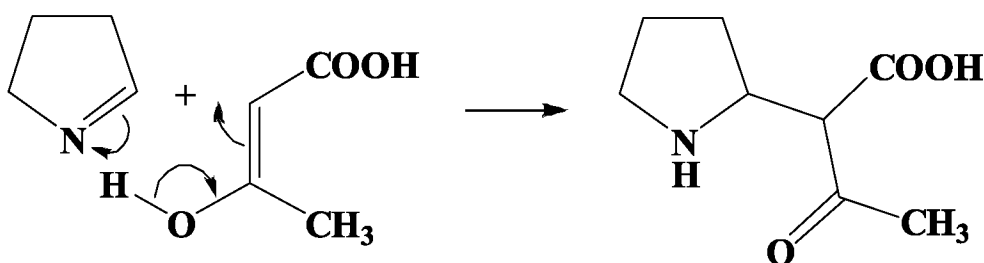


Аналогично присоединение электрофилов к дигидропиридинам при последующей реароматизации дает возможность получать замещенные пиридины.

Для пирролинов и пиперидеинов характерна таутомерия с преобладанием иминной формы:

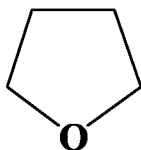


В отличие от алифатических азометинов эти структуры проявляют устойчивость к гидролизу по связи  $N=C$ , в иминной форме они могут вступать, например, в реакции нуклеофильного присоединения по азометиновому атому углерода. Так, 1-пирролин конденсируется с ацетоуксусной кислотой, реагирующей в енольной форме:

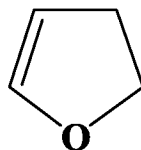


### 7.4.2. Ди- и тетрагидрофураны и пираны

Восстановленные фурановые

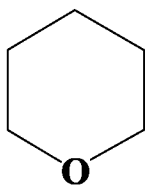


**тетрагидрофуран**

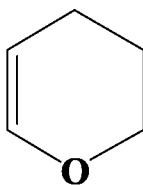


**2,3-дигидрофуран**

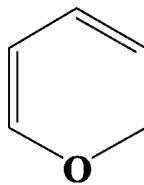
и пирановые производные



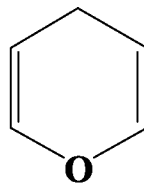
**тетрагидропиран**



**3,4-дигидро-2H-пиран**

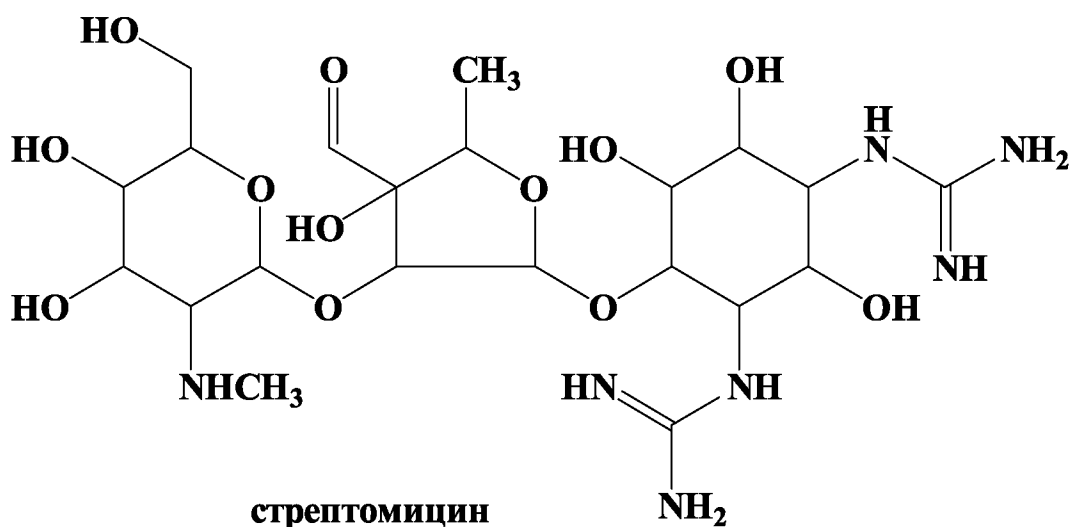


**2H-пиран**



**4H-пиран**

широко представлены в природных соединениях. Это углеводы (фуранозы и пиранозы), соединения, содержащие остатки сахаров (нуклеиновые кислоты), растительные сердечные гликозиды (амигдалин, стрептомицин) и др., а также производные лактонов, например аскорбиновая кислота (см. п. 2.3.4).

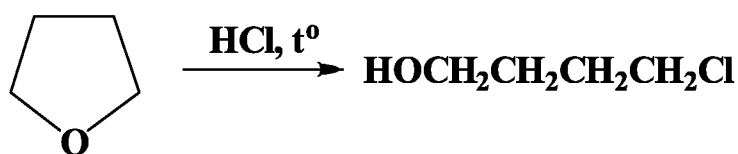


**стрептомицин**

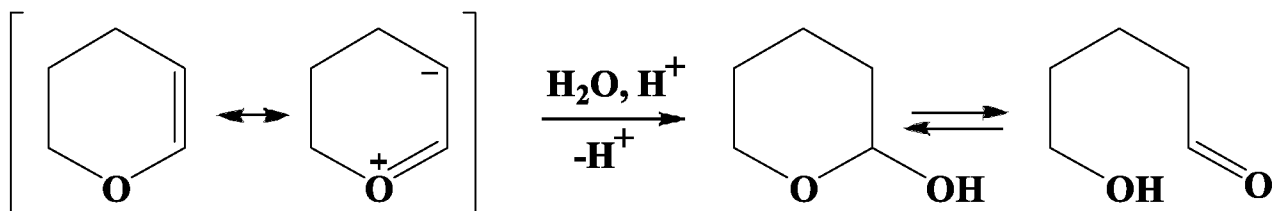
Тетрагидропиран, как и пиперидин, имеет конформацию кресла.

Насыщенные циклические эфиры повторяют свойства простых алифатических эфиров: как и последние, они инертны к действию обычных реагентов.

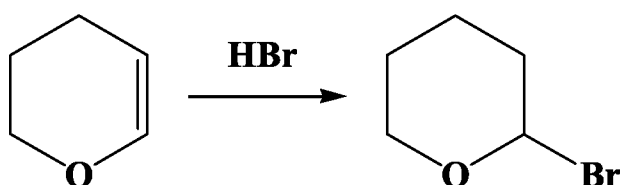
Для разрыва связи С–О, в частности в тетрагидрофуране, необходимы жесткие условия, а также кислотный катализ, в отличие от гетероциклических систем с малыми циклами:



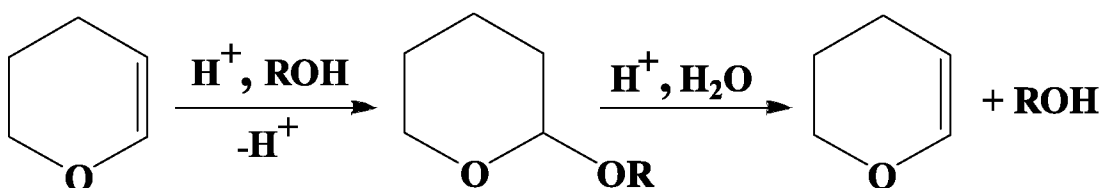
Дигидропроизводные кислородсодержащих гетероциклов подобно эфирам енолов гидратируются,



присоединяют галогены и галогеноводороды,



а также в условиях кислотного катализа взаимодействуют со спиртами с образованием циклических ацеталей, устойчивых к сильным основаниям, но легко гидролизующихся в кислых средах, что используется в органическом синтезе для защиты спиртов:



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основной*

1. *Джоуль, Дж.* Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. – М., 2004. – 728 с.
2. *Джилкрист, Т.* Химия гетероциклических соединений. – М., 1996. – 463 с.
3. *Юровская, М. А.* Химия ароматических гетероциклических соединений. – М. : БИНОМ, 2015. – 205 с.
4. Органическая химия. Специальный курс : учебник для вузов / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов [и др.] ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. – 2-е изд. – М. : Дрофа, 2008. – Кн. 2, гл. 26–30. – 592 с.
5. *Травень, В. Ф.* Органическая химия. – М. : Академкнига, 2006. – Т. 2, гл. 25. – 582 с.

### *Дополнительный*

1. Общая органическая химия : в 12 т. / под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. – М., 1985. – Т. 8, п. 16.1, 16.2, 16.4, 16.5, 17.1–17.5; т. 9, п. 18.4, 19.1.
2. *Смит, В.* Органический синтез / В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. – М. : Наука и искусство, 2001.
3. *Граник, В. Г.* Основы медицинской химии. – М., 2001.
4. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства : в 2 т. – М., 1993.
5. *Солдатенков, А. Т.* Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М., 2001.
6. *Иванский, В. И.* Химия гетероциклических соединений : учеб. пособие. – М. : Высш. шк., 1978.
7. *Пакетт, Л.* Основы современной химии гетероциклических соединений. – М., 1971.

*Валентина Михайловна БЕРЕСТОВИЦКАЯ,  
Энгелина Семеновна ЛИПИНА*  
**ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**  
*Учебное пособие*  
Издание второе, переработанное

Зав. редакцией  
естественнонаучной литературы *М. В. Рудкевич*  
Ответственный редактор *Т. С. Спирина*  
Корректор *Е. А. Романова*  
Выпускающий *О. В. Шилкова*

ЛР № 065466 от 21.10.97  
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028  
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб

Издательство «ЛАНЬ»  
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com  
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, д. 1, лит. А  
Тел./факс: (812) 336-25-09, 412-92-72  
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 09.04.19.  
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 70×100<sup>1/16</sup>.  
Печать офсетная. Усл. п. л. 20,80. Тираж 100 экз.

Заказ № 295-19.

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленного оригинал-макета в АО «Т8 Издательские Технологии».  
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.