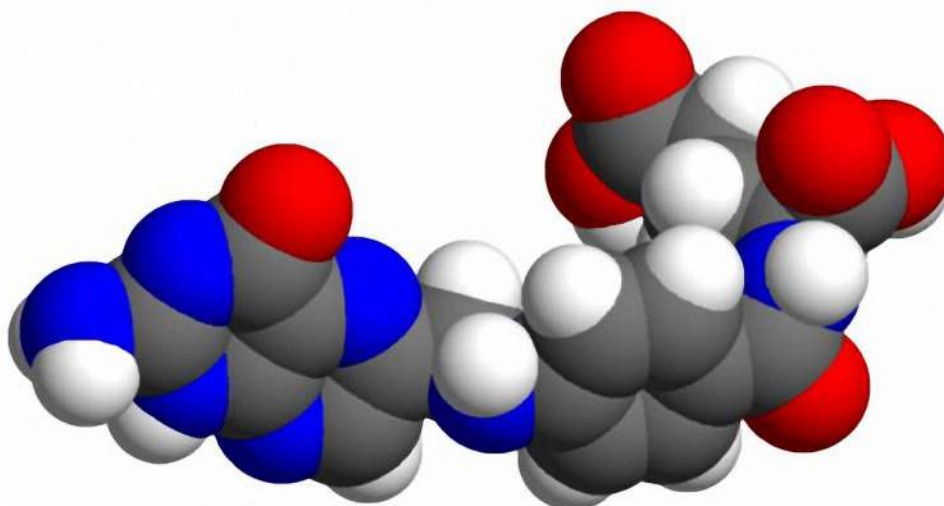
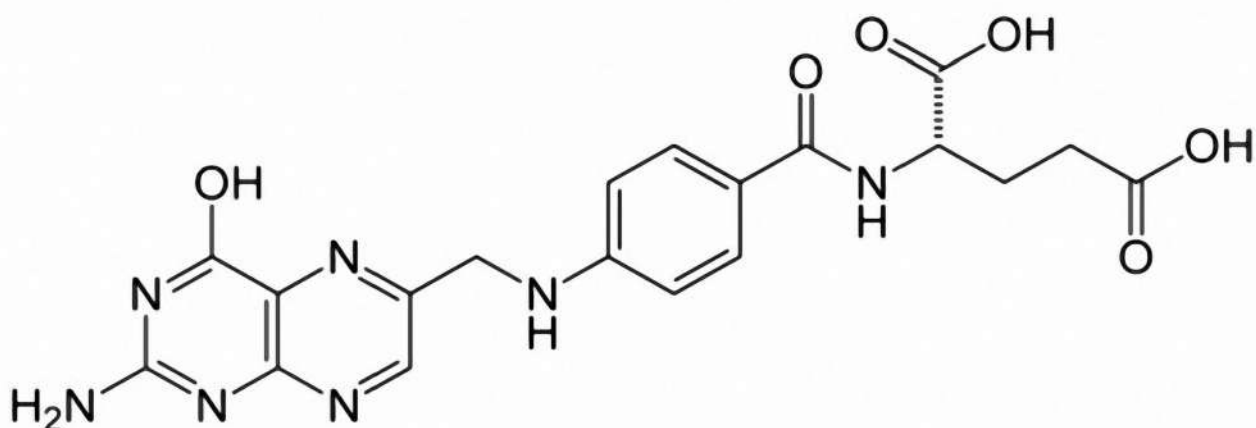


Г.Р. Березина, Г.П. Шапошников

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие



Иваново 2014

Министерство образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ивановский государственный химико-технологический университет»

Г.Р. Березина, Г.П. Шапошников

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Иваново 2014



УДК 547-304+547-305

Березина Г.Р.

Химия гетероциклических соединений: учеб. пособие/ Г.Р. Березина, Г.П. Шапошников; ФГБОУ ВПО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. - Иваново, 2014. -112 с.

Учебное пособие «Химия гетероциклических соединений» представляет собой лекционный материал, читаемый по данной дисциплине.

Рассмотрены основные принципы построения гетероциклических систем. Приведены примеры синтезов гетероциклических соединений. Рассмотрены вопросы классификации, основные физико-химические свойства, реакционная способность ароматических гетероциклов.

Предназначено для студентов, обучающихся по профилю подготовки: «Химическая технология химико-фармацевтических препаратов и косметических средств», а также магистров программы «Технология продуктов тонкого органического синтеза». Оно является необходимым дополнением к рекомендуемой литературе, в связи с появлением новых данных по химии гетероциклов.

Библиогр. 5 назв.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Ивановского государственного химико-технологического университета.

Рецензенты:

лаборатория физической химии растворов макроциклических соединений
ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН;

доктор химических наук, М.Е. Ключева (ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации)

© Березина Г.Р., Шапошников Г.П., 2014

© ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный
химико-технологический университет, 2014



ВВЕДЕНИЕ

Подготовка современного химика-органика невозможна без изучения обширного класса органических соединений, относящихся к гетероциклическим системам.

Области применения гетероциклических соединений широки: они преобладают среди лекарственных препаратов, а также средств, используемых в сельском хозяйстве и ветеринарии. Они находят применение как оптические отбеливатели, антиоксиданты, ингибиторы коррозии и разнообразные присадки, ПАВ, душистые вещества, растворители и т.д.

Синтетические макроциклические гетероатомные молекулы, такие как фталоцианины, сопряженные азотистые и сернистые макрогетероциклы (МГЦ) и их полимеры, проявляют хромофорные, каталитические, электрические и другие свойства и являются уникальными красителями, перспективными катализаторами, органическими полупроводниками фотостабилизаторами и термостабилизаторами полимеров и др.

Многие красители и пигменты имеют гетероциклическую структуру. Гетероциклические фрагменты входят в молекулы красителей: индигоидных, азокрасителей, полиметиновых, фталоцианиновых и других.

Гетероциклы широко распространены в природе. Многие из них имеют первостепенную важность для живых систем и служат компонентами в биологических процессах. Хлорофилл и гем крови – производные порфириновой циклической системы – соединения, необходимые для фотосинтеза в высших растениях и транспорта кислорода у животных соответственно. Важнейшие витамины, как тиамин (витамин В₁), рибофлавин (вит.В₂), пиридоксол (вит.В₆), никотинамид (вит.В₃) и аскорбиновая кислота (вит.С), представляют собой гетероциклические соединения.

Из двадцати аминокислот, найденных в белках, три (гистидин, пролин и триптофан) относятся к гетероциклам.

В предлагаемом кратком лекционном материале по химии гетероциклических соединений рассмотрены основные типы гетероциклов и их важнейшие химические свойства. Этот курс позволит студентам, специализирующимся в области технологии химико-фармацевтических препаратов и органических красителей, успешно изучать специальные дисциплины.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ИХ СВОЙСТВА

Гетероциклическими соединениями следует называть молекулы, в цикл которых, кроме атома углерода, входят один или несколько гетероатомов. Чаще всего в качестве гетероатомов выступают атомы азота, кислорода, серы, а также фосфора, селена и кремния.

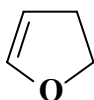
Активная роль гетероатомов в циклической системе определяется прежде всего наличием в них неподеленных электронных пар, а влияние циклической системы на гетероатом определяется природой связей, имеющих в ней.

Поэтому особенности химического поведения гетероциклов зависят от природы взаимодействия неподеленных электронных пар гетероатома и электронов циклической системы.

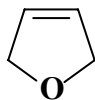
Все соединения, которые относятся к гетероциклам, можно разделить на предельные, непредельные и ароматические гетероциклы.

В качестве примера предельных гетероциклов можно привести циклические простые эфиры, лактамы, циклические ангидриды. Химические свойства таких соединений почти не отличаются от химических свойств линейных аналогов.

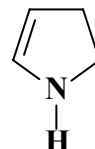
Непредельные гетероциклы:



2,3-дигидрофуран



2,5-дигидрофуран



пирролин

пиразолины, дигидропираны, несколько отличаются от непредельных соединений с открытой цепью.

Ароматические гетероциклы обладают ароматическими свойствами, особым электронным строением. В них сильно выражено взаимодействие электронов циклической системы и неподеленных пар электронов гетероатомов.

Гетероциклические ароматические соединения представляют собой сложные циклические π -системы с непрерывным сопряжением π - или $\pi\pi$ -электронов по всему замкнутому циклу. Обычно это производные сопряженных открытых (линейных) π -систем – аминов, диаминов, полиаминов, простых эфиров, сульфидов и других элементов, которые после замыкания цикла несут в ароматической π -системе один или несколько гетероатомов (N, O, P, S и др.). Все гетероциклы являются би- или полифункциональными производными углеводородов. Так, например, пиррол имеет две функциональные группы, π -электронные (этиленовые) и вторичного амина.

Обе эти группы сильно взаимодействуют по $\pi\pi$ -типу и образуют важнейшую молекулу ароматического азотистого гетероцикла, на основе которой построены тысячи биомолекул живой клетки.

Ароматические циклы целесообразно подразделить на малые циклы (трехчленные, четырехчленные, пятичленные и шестичленные), с одним, двумя и тремя одинаковыми или разными по природе гетероатомами. Возможно большое число гетероатомов (N, S, O, P, Se, As и др.). Большой группой будут сконденсированные (полициклические) ароматические гетероциклы – с одним, двумя и большим числом гетероатомов. И замыкают этот класс соединений – ароматические макрогетероциклы, производные порфина, тетраазапорфина, тетрабензопорфина и др.



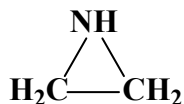
1.1. Типы гетероциклов

Для гетероциклических соединений применяют несколько принципов их классификации:

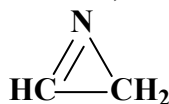
- 1) По числу атомов в цикле – трехчленные, четырехчленные и так далее до семичленных. Гетероциклы с числом атомов более семи называются макрогетероциклами.
- 2) По числу гетероатомов в цикле – моно-, ди-, триатомные и так далее. Гетероатомы в цикле могут быть одинаковыми или разными.
- 3) По числу циклов в молекуле – гетероциклические соединения могут быть мооядерные (моноциклические) и конденсированные (аннелированные) циклы, в молекулах которых имеются общие связи, а следовательно и атомы, входящие в два цикла.
- 4) Наряду с нейтральными молекулярными гетероциклами существуют гетероциклические ионы.

Распространенные типы гетероциклических соединений:

Малые гетероциклы (трех-, четырехчленные).

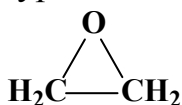


азиридин (этиленимин)

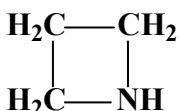


1-азирин - не обладают

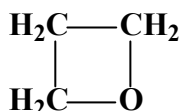
ароматическими свойствами, неустойчивые, но являются напряженными структурами с тенденцией раскрытия цикла.



оксиран (окись этилена, эпоксисоединение).



азетидин



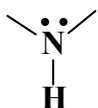
оксетан – не обладают ароматическими свойствами, напряжение меньше и они более устойчивы.

Пятичленные гетероциклы (моногогетероатомные). В цикле содержится гетероатом – X = N, O, S, P, As, Se, имеющий неподеленную пару электронов и называемый пиррольным гетероатомом.

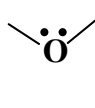


X Гетероцикл

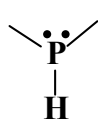
X Гетероцикл



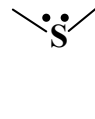
пиррол



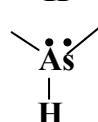
фуран



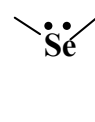
фосфол



тиофен



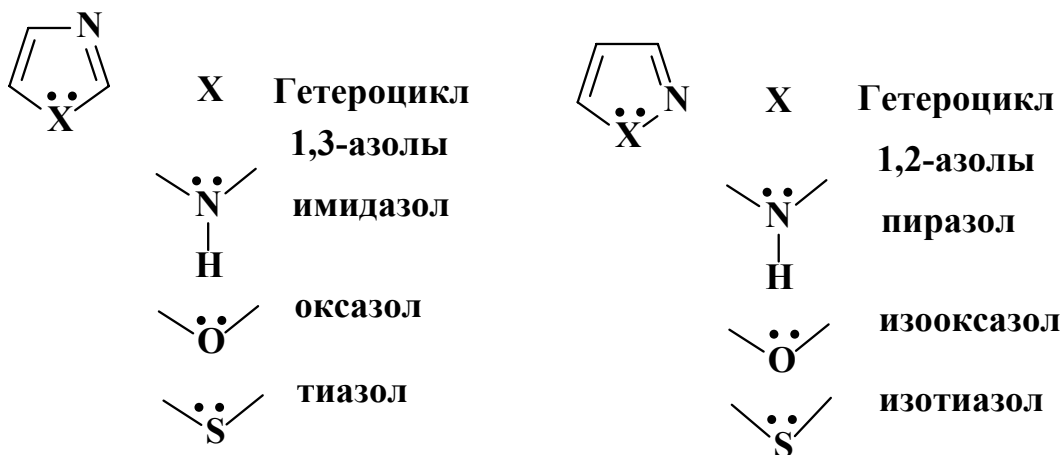
арсол



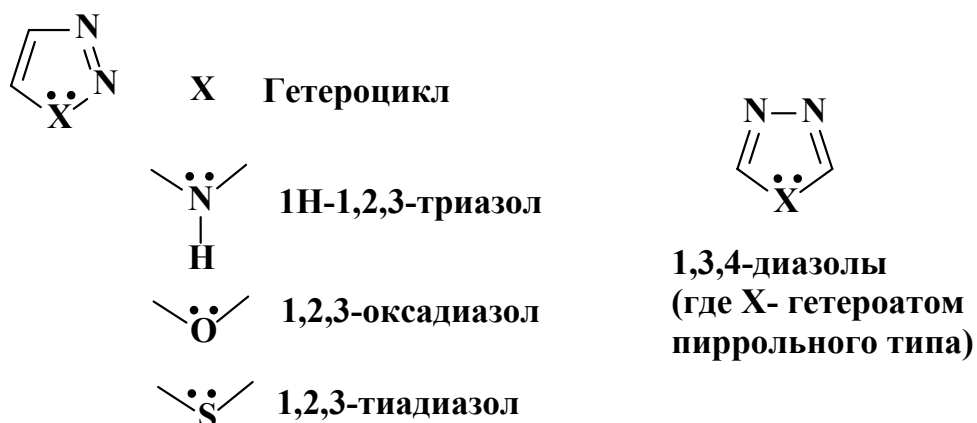
селенофен

Пятичленные гетероциклические соединения производные пиррола, фурана и тиофена имеют наибольшее практическое значение.

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, один из которых пиридиновый атом азота (азолы)



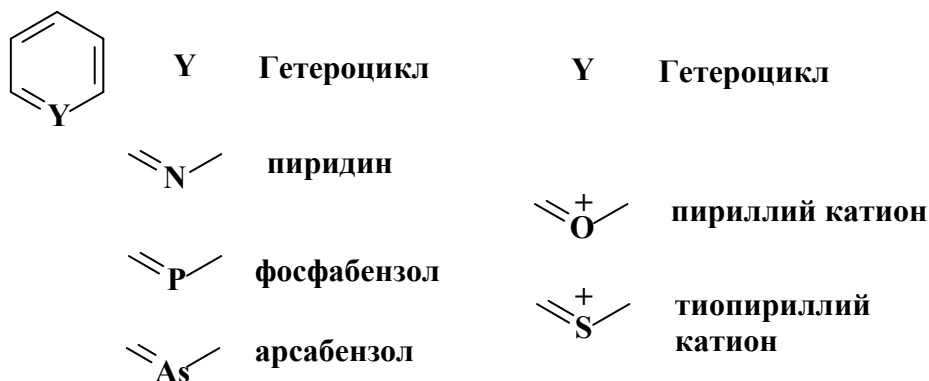
Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами, два из которых пиридиновые атомы азота



Шестичленные гетероциклы образуют большой ряд важных соединений.

Шестичленные гетероциклы (моногоheteroatomные)

В цикле содержится гетероатом (Y), называемый гетероатомом пиридинового ряда.



Из них главные – производные пиридина.



Схема 1.

ПИРАЗОЛ ИМИДАЗОЛ БЕНЗИМИДАЗОЛ

3,4 – БЕНЗОПИРРОЛ (ИЗОИНДОЛ)

2,3 – БЕНЗОПИРРОЛ (ИНДОЛ)

ДИБЕНЗОПИРРОЛ (КАРБАЗОЛ)

ТЕРАБЕНЗОПОРФИН

ПОРФИН

ФТАЛОЦИАНИН

ТЕТРААЗАПОРФИН

Производные порфина в форме комплекса с Fe^{2+} входят в состав гемоглобина, комплекс с Mg^{2+} входит в состав хлорофилла.

Схема 2.

Производные тиафена

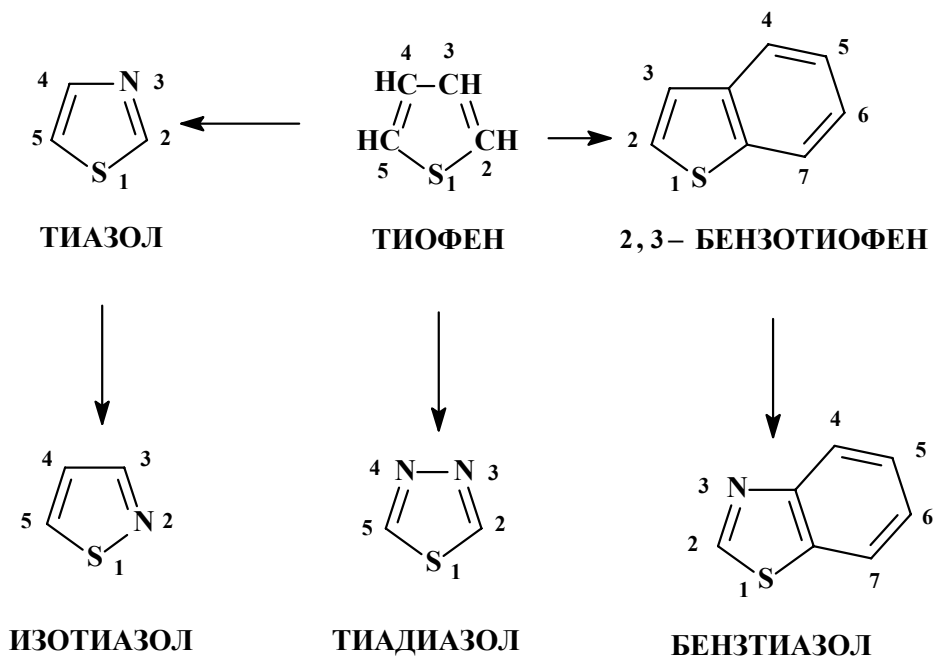


Схема 3.

Производные фурана

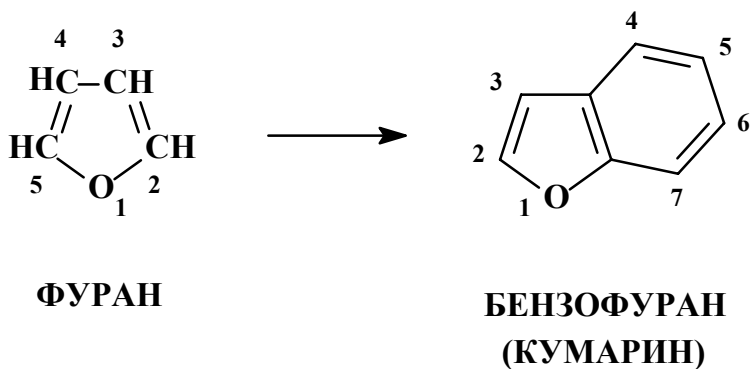
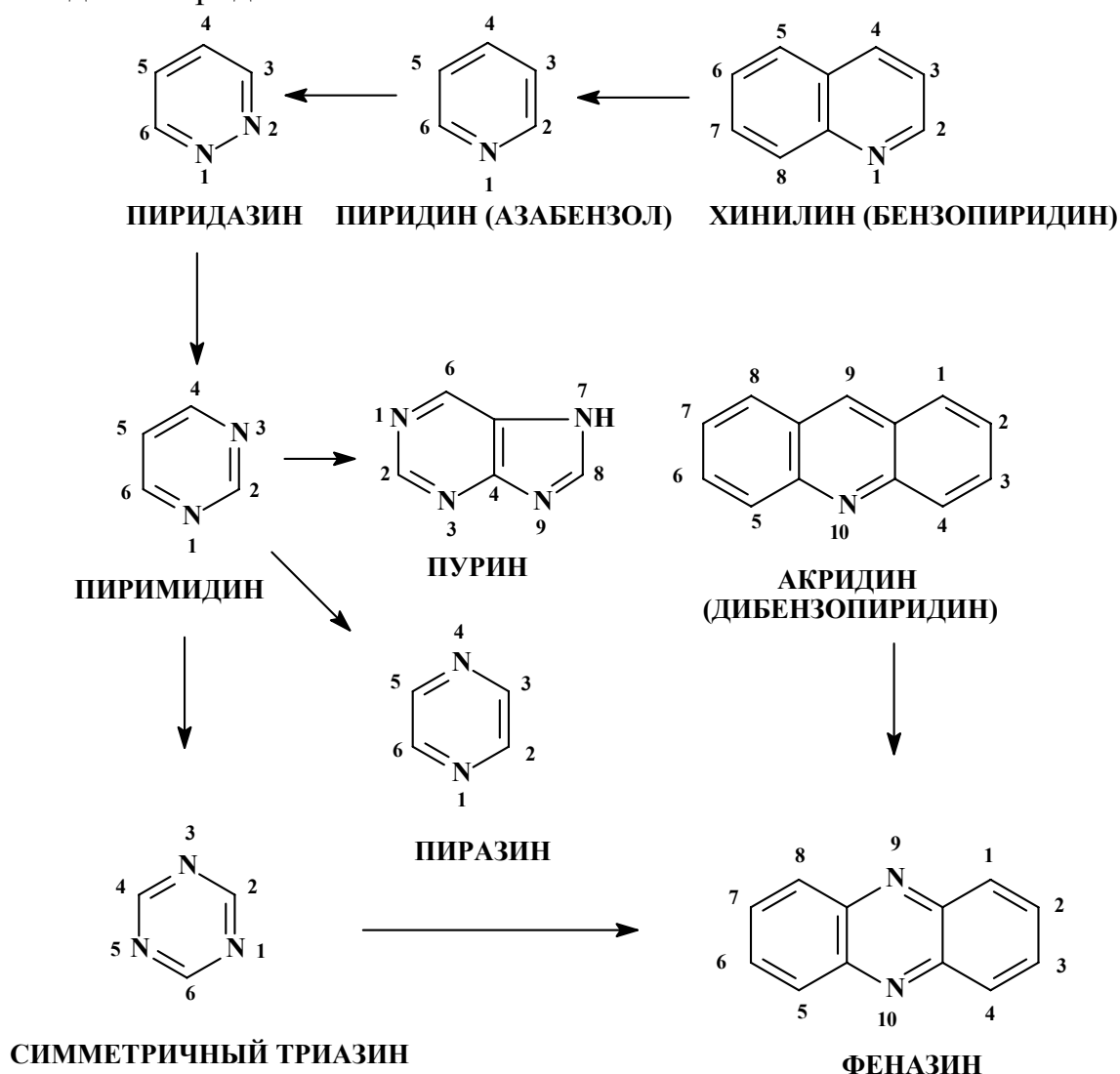


Схема 4.

Производные пиридина



1.2. Свойства ароматических гетероциклических соединений

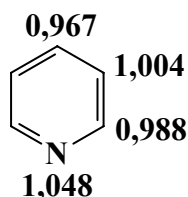
1.2.1. π -Избыточность и π -дефицитность гетероциклов

Все шестичленные полностью ненасыщенные гетероциклические соединения можно представить как бензол, у которого один или более атомов углерода замещены на гетероатом. Например, молекула пиридина представляет собой плоскую циклическую систему, состоящую из пяти sp^2 -гибридизованных атомов углерода, к каждому из которых присоединен атом водорода и одного sp^2 -гибридизованного атома азота. Каждый из шести атомов кольца имеет одну p -орбиталь, перпендикулярную плоскости цикла. Эта структура подобна структуре бензола по наличию единого цикла p -орбиталей, содержащего шесть электронов, но отличается тем, что обладает неподеленной парой электронов атома азота, находящейся в плоскости кольца.



π -Орбитали пиридина имеют более низкую энергию, по сравнению с бензолом, что обусловлено большей электроотрицательностью атома азота по сравнению с углеродом. А также высшие занятые молекулярные орбитали (ВЗМО) пиридина имеют разные энергии. Орбиталь π_2 со значительным коэффициентом на азоте ниже по энергии, чем орбиталь π_3 с коэффициентом практически только на углероде. Энергии ВЗМО имеют большое значение, потому что на их основе можно рассчитать химическую активность.

Распределение π -электронной плотности в пиридине (расчет по методу МО ab initio)



π -Электронная плотность на углеродных атомах кольца пиридина, особенно в положениях 2 и 4, по сравнению с атомами углерода в бензоле, понижена. По мере увеличения числа атомов азота в цикле понижение электронной плотности на атомах углерода становится все более заметным, поэтому ароматические гетероциклы такого типа часто относят к *π -электронодефицитным гетероциклическим соединениям*.

Плоские ненасыщенные гетероциклические соединения, содержащие пять атомов, могут быть отнесены к ароматическим системам, если они имеют единый цикл p -орбиталей содержащий шесть электронов. В качестве примера пятичленного ароматического гетероцикла можно привести пиррол. Молекула пиррола плоская, что свидетельствует о sp^2 -гибридизации атома азота. Три σ -связи азота лежат в плоскости кольца, а p -орбиталь, перпендикулярная плоскости, несет свободную пару электронов. Эта p -орбиталь атома азота взаимодействует с четырьмя π -орбиталями атомов углерода с образованием циклической π -электронной системы, состоящей из пяти p -орбиталей, но содержащей в общей сложности шесть электронов.

Рассчитанные π -электронные плотности в молекулах пиррола (а) и фурана (б).

<p>Chemical structure of pyrrole showing calculated π-electron densities:</p> <ul style="list-style-type: none"> Top carbon: 1,090 Right carbon: 1,087 Nitrogen atom: 1,647 	<p>Chemical structure of furan showing calculated π-electron densities:</p> <ul style="list-style-type: none"> Top carbon: 1,067 Right carbon: 1,078 Oxygen atom: 1,710
а	б

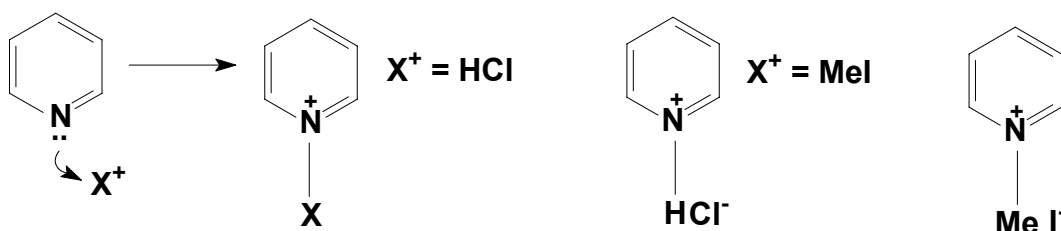


Повышенная по сравнению с бензолом π -электронная плотность на атомах углерода в пирроле, фуране и тиафене обуславливает отнесение этой группы гетероциклов к π -электроноизбыточным гетероциклическим соединениям.

1.2.2. Электронодонорные и электроноакцепторные свойства гетероциклов

1.2.2.1. Реакции электрофильного присоединения к атому азота

В гетероциклических соединениях — пиридинах, хинолинах, изохинолинах, 1,2- и 1,3-азолах и других, неподеленная электронная пара атома азота не включена в ароматическую π -систему и, следовательно, способна к взаимодействию с электрофильными реагентами аналогично простым аминам. Другими словами, такие гетероциклические соединения проявляют свойства оснований и способны присоединять протон и другие электрофилы по атому азота. Образующиеся при этом соли могут быть выделены.

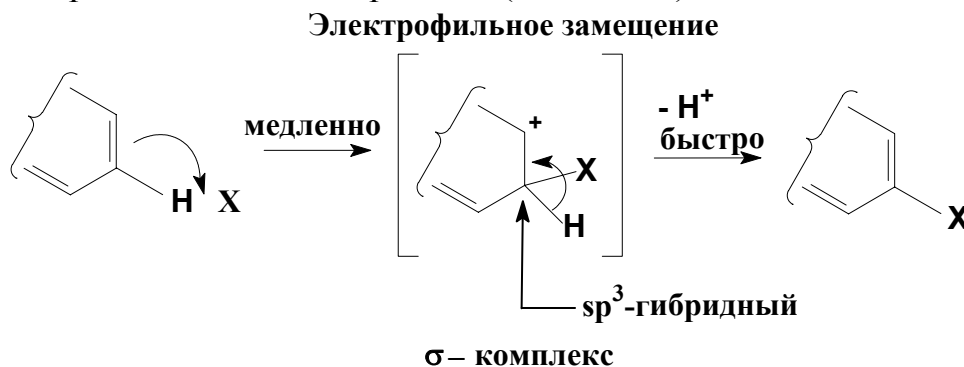


В случае обратимых реакций присоединения, например, протонирования, положение равновесия определяется значением pK_a гетероциклического соединения и зависит от заместителей, присутствующих в гетероцикле. Электронодонорные заместители увеличивают основность, а электроноакцепторные понижают силу основания. Значения pK_a простых производных пиридина близко к 5, основность 1,2- и 1,3-азолов зависит от характера второго гетероатома, а для пиразола и имидазола, содержащих два атома азота, значение pK_a равно соответственно 2,5 и 7,1.

1.2.2.2. Реакции электрофильного замещения при атоме углерода Механизм ароматического электрофильного замещения

Процесс электрофильного замещения в ароматических (и гетероароматических) молекулах реализуется в две стадии:

- 1) первоначальное присоединение (X^+) приводит к образованию положительно заряженного интермедиата (σ -комплекса, интермедиата Уэланда), протекает медленнее и определяет скорость всего процесса;
- 2) затем происходит элиминирование (обычно H^+).



При рассмотрении реакций ароматического электрофильного замещения для шестичленных гетероциклических соединений следует разделить гетероциклические соединения на две группы:

к первой группе относятся те, которые проявляют свойства оснований, ко второй — те, которые не проявляют основных свойств.

Для представителей первой группы характерно взаимодействие неподеленной пары электронов атома азота с электрофильными реагентами, присутствующими в реакционной смеси (протон в случае нитрующей смеси, хлорид алюминия в случае реакции Фриделя — Крафтса), которое проходит быстрее, чем какое-либо замещение при атоме углерода, и превращает субстрат в положительно заряженный катион, склонность которого к взаимодействию с электрофильной частицей X^+ существенно понижена.

Таким образом, все гетероциклические соединения, содержащие атом азота пиридинового типа (т. е. фрагмент $C=N$), с трудом вступают в реакции электрофильного замещения, если:

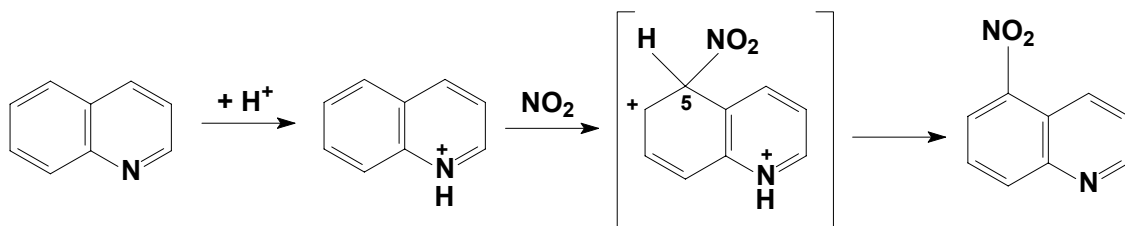
а) в молекуле отсутствуют заместители, активирующие кольцо к атаке электрофилами;

б) в молекуле нет конденсированного бензольного кольца, в котором могут проходить реакции электрофильного замещения;

в) молекула представляет собой пятичленный гетероцикл с двумя гетероатомами и второй гетероатом повышает электронную плотность в цикле.

Например, *простые производные пиридина не вступают в реакции электрофильного замещения*, однако хинолины и изохинолины склонны к замещению в бензольном кольце. По оценочным данным, истинная реакционная способность пиридина в реакциях электрофильного замещения приблизительно в 10^7 раз меньше, чем реакционная способность бензола в подобных реакциях, т. е. такая же, как и у нитробензола.

При нитровании хинолина или изохинолина электрофильной атаке подвергается бензольное кольцо протонированного гетероцикла, и, хотя замещение проходит в бензольном кольце, такие процессы неизбежно протекают с участием дважды положительно заряженного интермедиата. Вследствие этого замещение реализуется в таких системах значительно труднее, чем в случае нафталина, положения 5 и 8 хинолинииевого катиона атакуются электрофильными частицами приблизительно в 10^{10} раз медленнее, чем положение 1 нафталина, и по оценочным данным нитрование пиридиниевого катиона проходит еще медленнее в 10^5 раз.



В том случае, если активирующие заместители присутствуют в положении $C_{(2)}$ пиридина, атака электрофилами идет по положениям $C_{(3)}$ и $C_{(5)}$, а если такие группы расположены в положении $C_{(3)}$, электрофил атакует



положение 2, но не положение 4, а если активирующий заместитель находится в положении $C_{(4)}$, то электрофильная атака направляется по положению 3.

Эмпирически установленное правило таково:

А) производные пиридина со значением $pK_a > 1$ нитруются в виде соответствующих катионов, причем медленно, и если отсутствуют сильные активирующие группы, реакции проходят по α - или β -положениям в зависимости от природы заместителя;

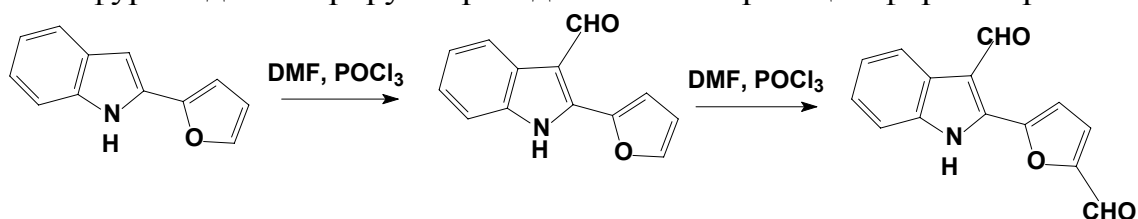
Б) производные пиридина, проявляющие свойства слабых оснований ($pK_a < 2.5$), нитруются в виде свободных оснований по α - или β -положениям в зависимости от природы заместителя.

Производные пиридина, содержащие сильные электроноакцепторные группы, или гетероциклические соединения с дополнительным гетероатомом, например диазины, настолько дезактивированы, что вовсе не вступают в реакции электрофильного замещения.

Реакции электрофильного ароматического замещения гораздо чаще используются в случае пятичленных электроноизбыточных ароматических соединений. Такие соединения, как пиррол, тиюфен и фуран, с чрезвычайной легкостью вступают в реакции электрофильного замещения, причем замещение проходит по любому положению цикла, однако предпочтительнее по положению, ближайшему к гетероатому, т.е. по α -положениям. Такие реакции облегчаются электронодонорными свойствами гетероатома, поэтому пиррол более реакционноспособен, чем фуран, который, в свою очередь, более реакционноспособен, чем тиюфен.

Относительная реакционная способность пятичленных гетероциклических соединений изменяется в следующем порядке: фуран > тиюфен > пиррол.

Индолы лишь немногим менее активны в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пирролами, и такие реакции проходят по β -положению гетероциклического фрагмента. Индол вступает в реакции с электрофилами по β -положению в $5-10^{13}$ раз быстрее, чем бензол. Различия в реакционной способности индола и фурана деионстрирует приведенная ниже реакция формилирования:



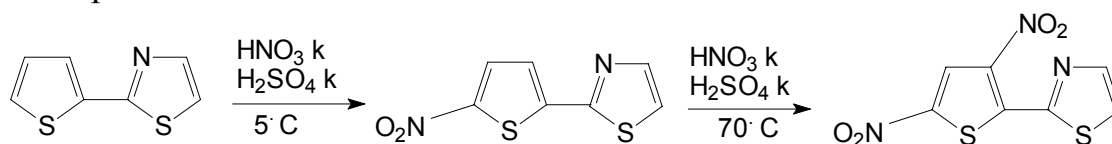
Реакционная способность индола аналогична реакционной способности фенола: как и фенол, индол (и пиррол) вступает в реакции со слабыми электрофилами типа катиона фенилдиазония.

Для 1,2-и 1,3-азолов характерны свойства как пятичленных электроноизбыточных, так и шестичленных гетероциклических соединений. У них понижена активность в реакциях электрофильного замещения по атому углерода как в результате индуктивного, так и мезомерного влияния. Кроме того, присутствие основного атома азота способствует образованию солей азолов в кислых средах. Например, в зависимости от кислотности среды нитрование пиразола мо-



жет проходить либо через предварительное образование пиразолиевого катиона, либо с участием свободного основания. В результате изучения протонного обмена, катализируемого кислотой, был обнаружен следующий порядок реакционной способности: пиразол > изоксазол > изотиазол. Среди пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом порядок активности в реакциях протонного обмена следующий: пиррол > фуран > тиофен.

При этом азолы более активны в реакциях протонного обмена, чем бензол. Относительная активность тиофенового и тиазольного циклов в реакциях нитрования приведена на схеме:



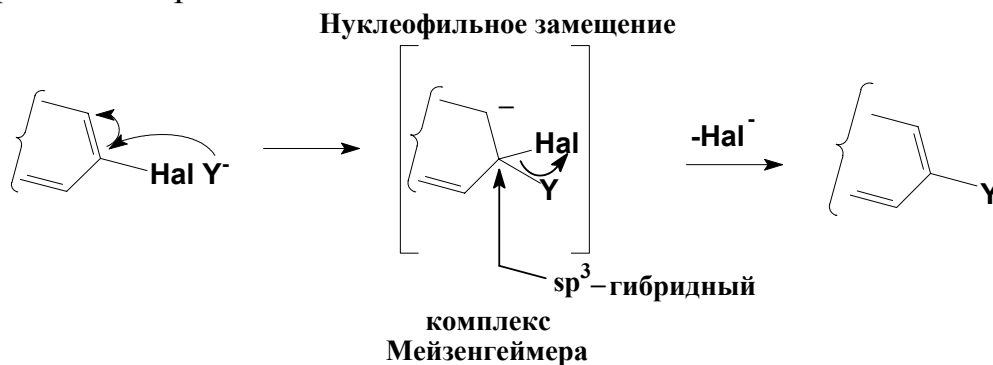
1.2.2.3. Реакции нуклеофильного замещения при атоме углерода

Механизм реакции ароматического нуклеофильного замещения

Нуклеофильное замещение в ароматических соединениях проходит в два этапа:

- 1) присоединение нуклеофильной частицы (Y^-);
- 2) элиминирование отрицательно заряженной частицы (чаще всего Hal^-), причем скорость всего процесса определяет первая стадия.

В качестве интермедиата такого процесса выступают отрицательно заряженные комплексы Мейзенгеймера, которые стабилизированы в результате делокализации отрицательного заряда. Например, при нуклеофильном замещении в *o*- и *p*-хлорнитробензолах нитрогруппа участвует в делокализации отрицательного заряда в интермедиате.



α - и β -Положения шестичленных гетероциклических соединений, содержащие уходящие группы, активированы к атаке нуклеофильными частицами:

во-первых, атом азота оказывает индуктивное и мезомерное электроноакцепторное влияние на эти положения,

во-вторых, атом галогена оказывает индуктивное электроноакцепторное влияние.

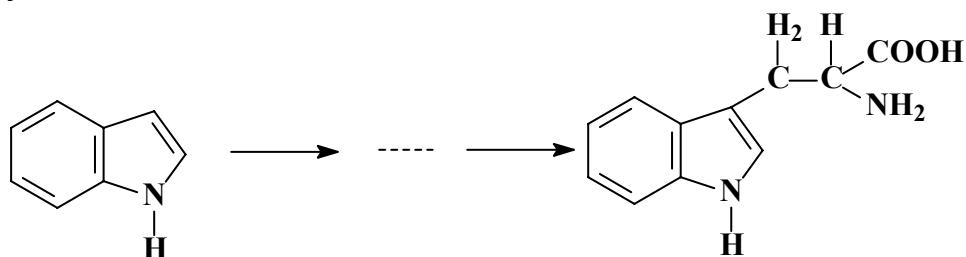
σ -Аддукты, образующиеся в результате присоединения по α - и β -положениям, наиболее стабилизированы электроноакцепторным влиянием атома азота. Таким образом, уходящие группы, расположенные в α - и γ -положениях, в большей степени подвержены нуклеофильному замещению, чем группы в β -положении.



2. СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

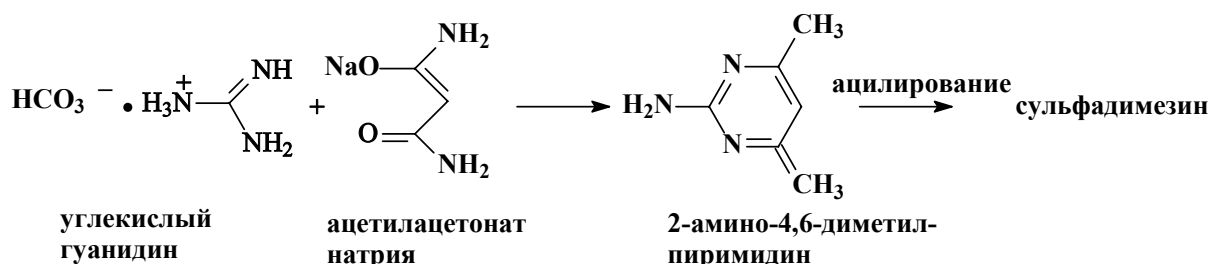
При выборе метода синтеза конкретной гетероциклической структуры следует прежде всего рассмотреть возможность использования коммерчески доступного соединения, уже содержащего желаемое гетероциклическое ядро, которое может быть подвергнуто различным модификациям, введению и/или удалению заместителей.

Например, при синтезе триптофана (аминокислота - входит в состав белков), используют в качестве исходного соединения индол.



В том же случае, когда очевидный путь синтеза желаемого гетероциклического соединения не найден, следует синтезировать соединение, содержащее гетероциклический фрагмент и определенные заместители, дальнейшие превращения которых привели бы к целевой молекуле.

Например, при синтезе сульфадимезина получают замещенный пиримидин (2-амино-4,6-диметилпиримидин), при ацилировании которого образуется сульфадимезин.



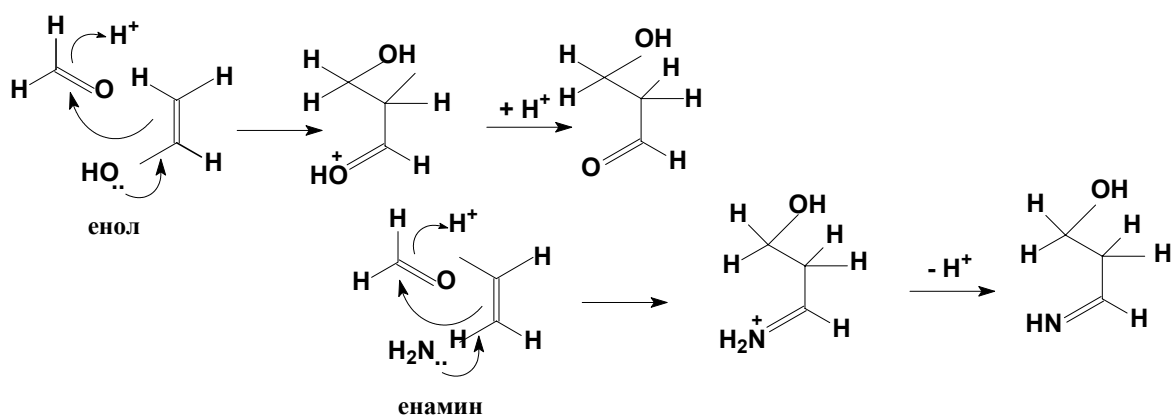
Характер химического процесса, лежащего в основе циклообразования, обычно в большей степени зависит от размера кольца и степени его насыщенности, чем от природы присутствующего гетероатома. Этим обусловлено применение стандартных методов органической химии при синтезе циклических структур.

Рассмотрим принципы построения гетероциклов, проанализируем типы реакций и возможные комбинации реагентов, приводящих к их образованию.

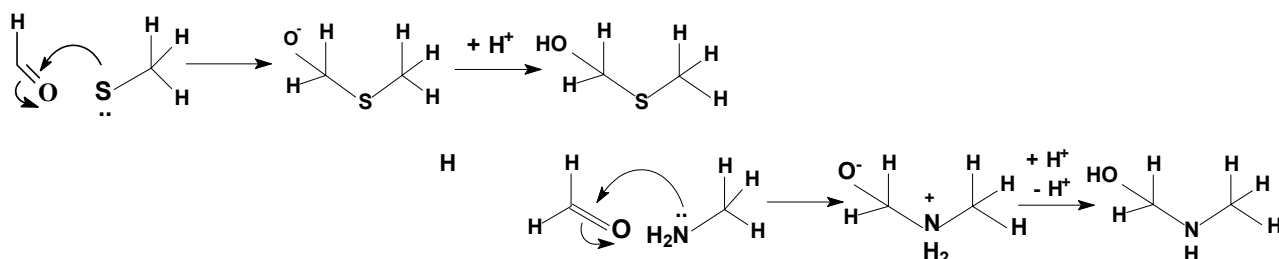
2.1. Типы реакций, используемые для синтеза гетероциклических соединений

Наиболее часто используются процессы присоединения нуклеофилов к карбонильной группе (или более реакционноспособной протонированной по атому кислорода карбонильной группе). Когда в качестве нуклеофила выступает β -атом углерода енола, енолят-аниона или енамина, такие реакции (альдольного типа) приводят к образованию связи углерод — углерод:

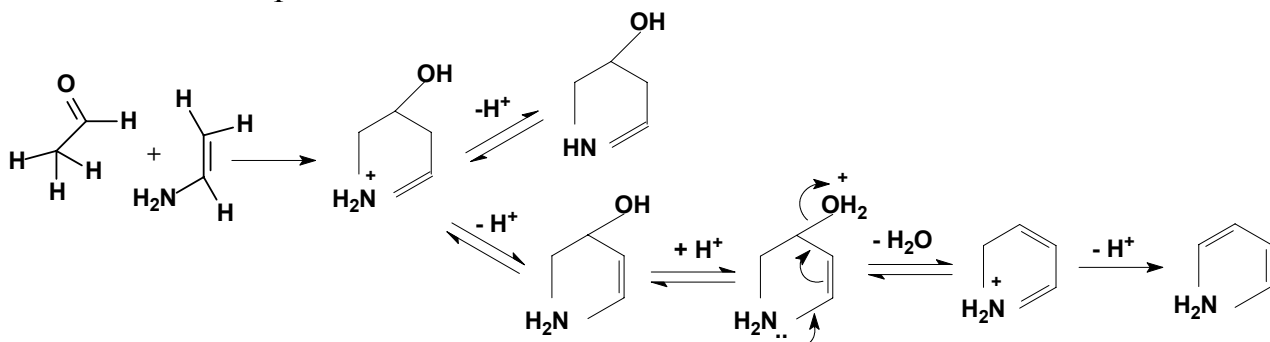




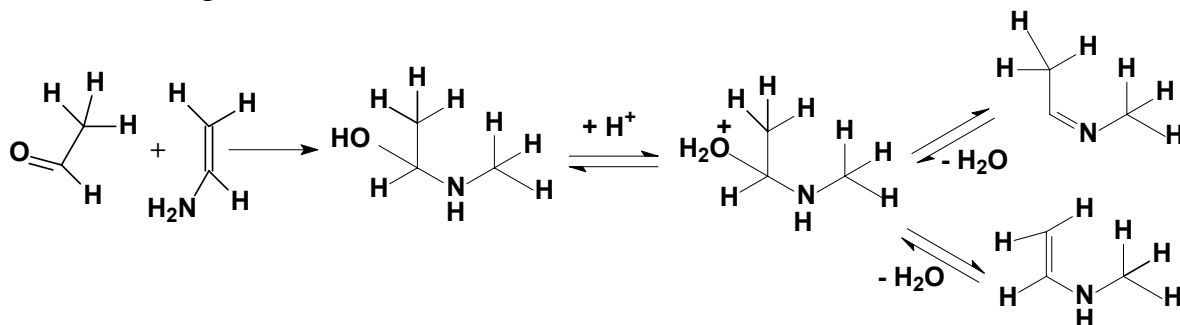
В том же случае, когда нуклеофилом служит либо анионный (X^-), либо нейтральный (XH) гетероатом, образуется связь углерод — гетероатом:



Во всех случаях происходит последующее отщепление молекулы воды, что приводит к образованию двойных связей углерод — углерод или углерод — гетероатом. Простые примеры таких процессов — образование продукта альдольной конденсации и образование имида или енамина соответственно.



Реакция дегидратации заключается в протонировании гидроксильной группы (кислотный катализ), за которым следует отщепление молекулы воды и образование карбокатиона, от которого отщепляется протон с образованием двойной связи. При дегидратации положение вновь образующейся двойной связи может быть различно.



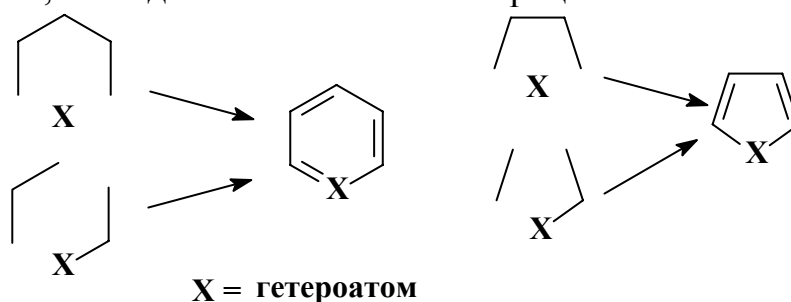
Эти два процесса с небольшими вариациями лежат в основе классических синтезов гетероароматических соединений. В некоторых случаях используются также реакции нуклеофильного замещения атома галогена или другой уходящей группы при насыщенном атоме углерода.

2.2. Типичные комбинации реагентов

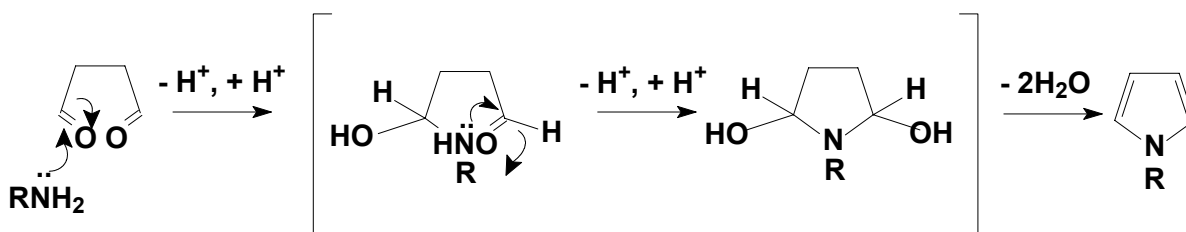
Конструирование гетероциклов можно разделить на две группы.

Первая группа связана с замыканием цикла в результате образования связи углерод – гетероатом, т. е. скелет будущей молекулы уже присутствует в ациклическом предшественнике.

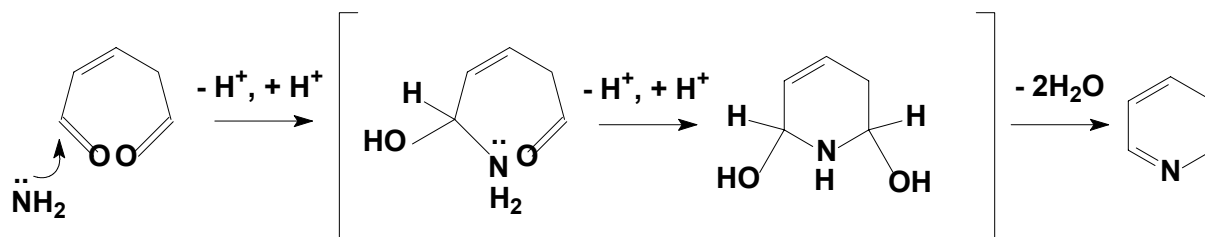
Вторая группа связана с образованием при замыкании цикла одной связи углерод – гетероатом и одной связи углерод – углерод. Подобные синтезы известны как для пяти-, так и для шестичленных гетероциклических соединений.



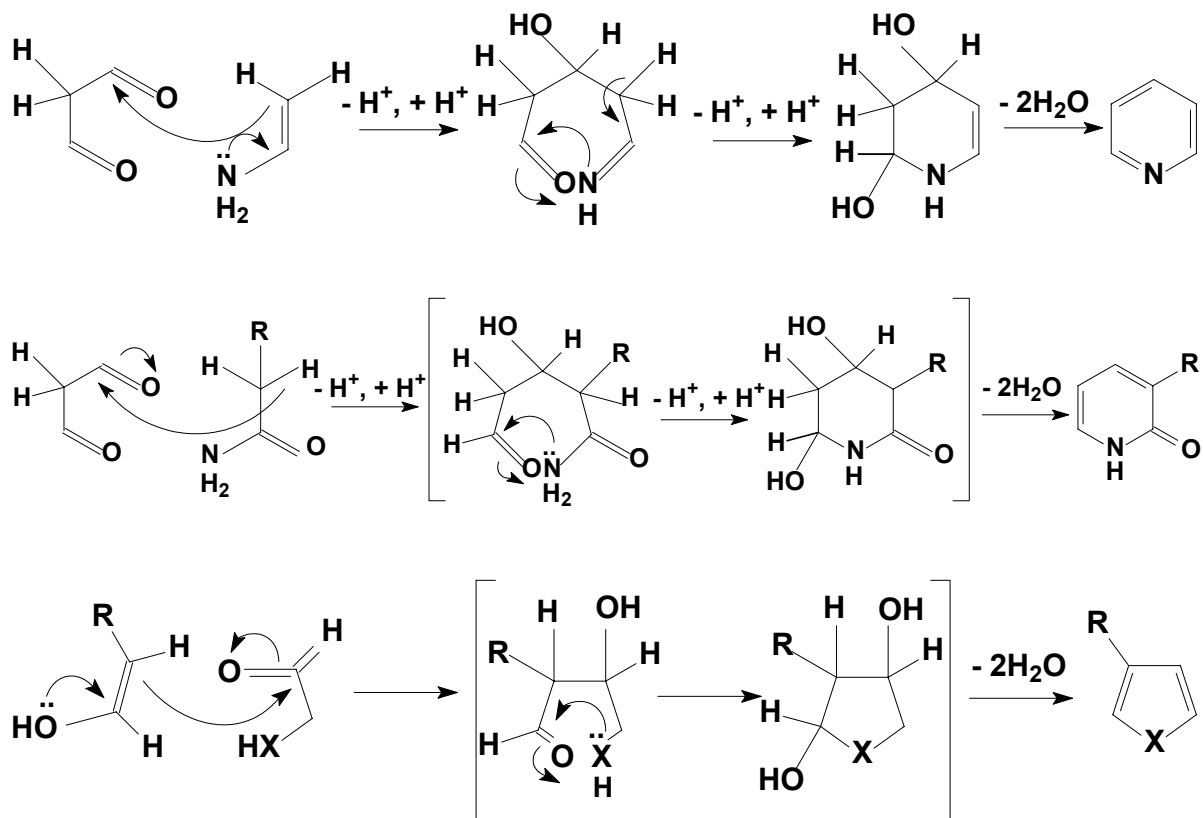
В синтезах первой группы для замыкания гетероцикла необходимо лишь образование связи углерод – гетероатом. При синтезе пятичленных гетероциклических соединений необходимо использовать дикарбонильное соединение, содержащее карбонильные группы в положениях 1 и 4. Например, 1,4-дикетоны при взаимодействии с аммиаком или первичными аминами образуют 2,5-дизамещенные пирролы:



При синтезе шестичленных гетероциклических соединений 1,5-дикарбонильное соединение, содержащее двойную связь углерод – углерод, при взаимодействии с аммиаком образует ароматическую систему (в том случае, когда используется насыщенное 1,5-дикарбонильное соединение, образуется дигидропроизводное, которое легко окисляется в соответствующее ароматическое соединение):



Вторая группа синтезов связана с образованием связей $C-C$ и $C-$ гетероатом. Один компонент должен содержать енольный, енолятный или енаминный фрагмент (или быть эквивалентом таких соединений), в то время как второй должен обладать соответствующими электрофильными центрами. Ниже приведены примеры таких комбинаций для синтеза пятичленных и шестичленных гетероциклических соединений:

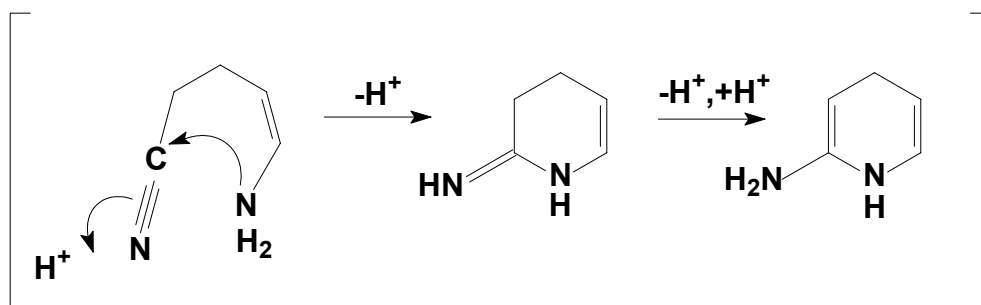


Заместитель R в двух последних реакциях должен повышать кислотность соседних атомов водорода (R = кетонная, сложноэфирная, нитрильная и иногда нитрогруппа).

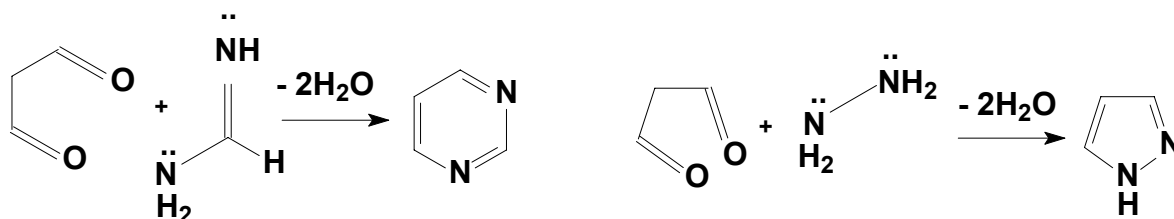
Точная последовательность стадий — нуклеофильное присоединение, депротонирование, протонирование и дегидратация, — приводящих к образованию гетероцикла, никогда не известна. Однако последовательность, приведенная на схеме, наиболее вероятна. В действительности порядок стадий может существенно варьироваться в зависимости от условий проведения процесса, в частности от pH среды.

При использовании нитрильной группы вместо карбонильной в качестве электрофильного центра в результате замыкания цикла образуются соединения, содержащие аминогруппу при атоме углерода:

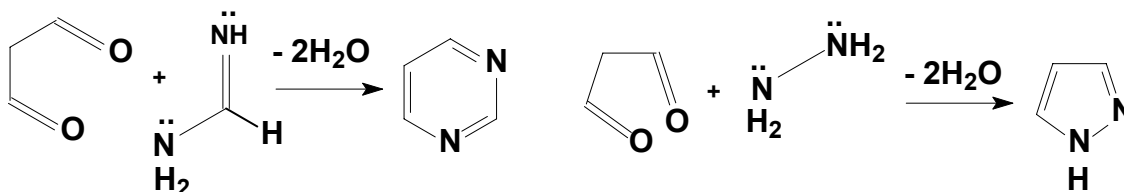




При синтезе пиримидинов и пиразолов два нуклеофильных центра одновременно могут быть гетероатомными:

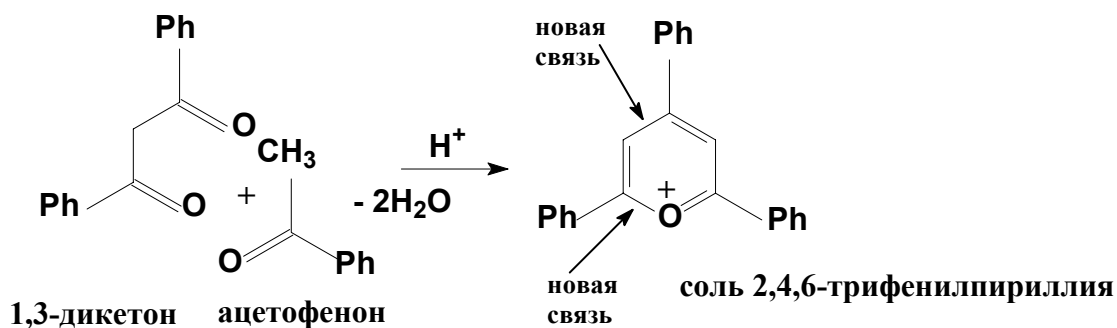


В синтезе бензанилированных гетероциклических систем фенолы можно использовать в качестве аналогов енолов, а анилины – в качестве аналогов енаминов.



Химические процессы, приводящие к образованию гетероциклических систем, в большинстве своем простые и прямые.

Схема образования гетероциклов



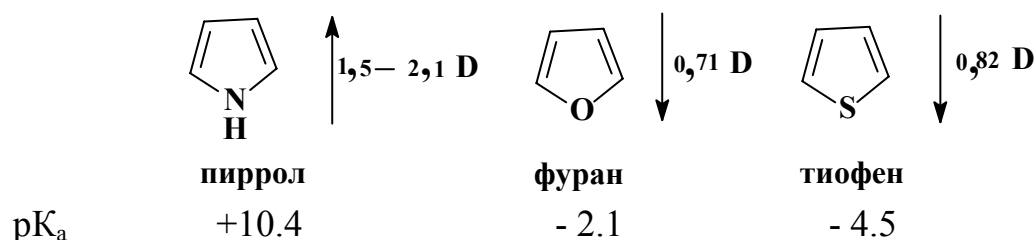
Большинство стадий в последовательностях, приводящих к образованию гетероциклических соединений, обратимы.



3. ПИРРОЛЫ

3.1. Характеристика реакционной способности пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

Основу химии пиррола, тиофена и фурана определяет способность этих соединений с легкостью вступать в реакции электрофильного замещения, преимущественно по α -положению. Электрофильное замещение по β -положению протекает менее легко и обычно в том случае, если α -положения заняты заместителями.



Пятичленные гетероциклы представляют собой полярные молекулы. Дипольный момент пиррола ($\mu=1,5-2,1$ D в различных растворителях) значительно больше и направлен от гетероатома. Дипольные моменты фурана и тиофена меньше и имеют направление к гетероатому. Это обусловлено тем, что

- 1) индуктивный момент преобладает над мезомерным,
- 2) в этом направлении налагается момент свободной пары электронов, не участвующей в сопряжении.

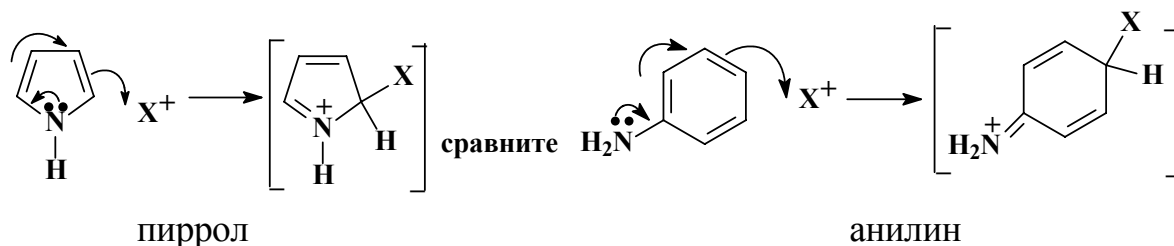
Эти гетероциклы имеют ярко выраженный π -избыточный характер.

Для них характерна высокая реакционная способность в реакциях S_E по углеродным атомам, при этом активность изменяется в ряду

пиррол > фуран > тиофен, в то же время ароматичность изменяется в ряду тиофен > пиррол > фуран.

Реакционная способность в S_E зависит не только от ароматичности, но и от эффективных зарядов на атомах и делокализации положительного заряда в σ -комплексах. Чем выше ароматичность, тем меньше активность в S_E . Исключением является пиррол, у которого очень низкий потенциал ионизации (у него вероятен механизм S_E –одноэлектронного переноса, катион-радикальный).

При сравнении реакций с электрофилами пиррола и анилина легко обнаружить сходство их реакционных способностей:



Из пятичленных гетероциклических соединений (пиррол, фуран, тиофен) пиррол наиболее подвержен реакциям с электрофилами, что связано с большей электронодонорной способностью нейтрального трехвалентного атома азота, а

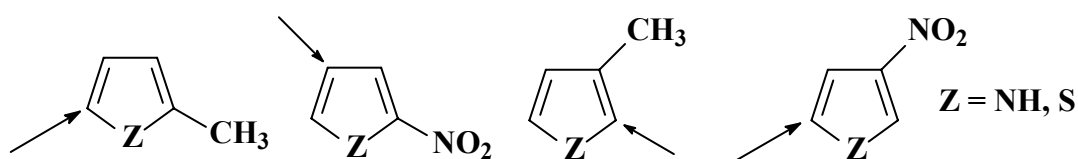


также с большей стабильностью положительно заряженного четырехвалентного атома азота.

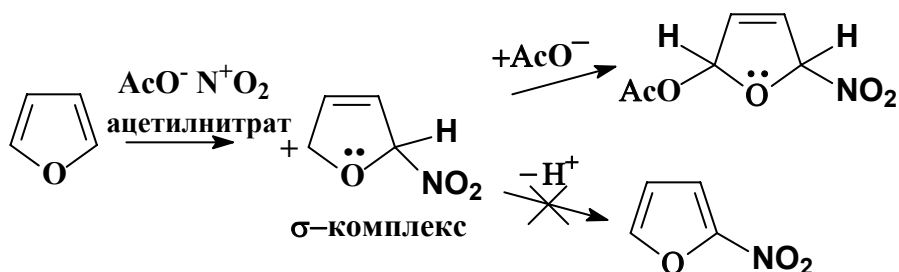
Заместители, уже имеющиеся в пятичленном гетероциклическом кольце, так как и в случае замещенных бензолов, обладают определенным ориентирующим действием.

Например, алкильные группы способствуют атаке электрофила *орто*- и *пара*-положениям, нитрогруппа – по *мета*-положению, хотя, строго говоря, эти термины не могут быть применены в случае пятичленных гетероциклических соединений. Склонность к преимущественному замещению по α -положению доминирует над направляющим влиянием заместителей.

Направляющее влияние заместителей менее всего проявляется в случае фурана.



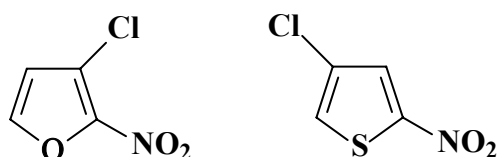
Для фурана характерна способность вступать в реакции 2,5-присоединения, для тиюфена эта реакция имеет ограничения, а пиррол не вступает в реакции присоединения.



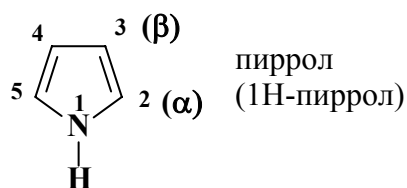
Отщепление протона от σ -комплекса фурана не приводит к стабилизации в результате ароматизации, поэтому главным направлением становится 2,5-присоединение, а не нитрование.

В противоположность электронодефицитным шестичленным гетероциклическим соединениям, подобным пиридину и диазинам, для пятичленных гетероциклических соединений не характерны реакции нуклеофильного замещения.

Исключение характерно для производных фурана и тиюфена, когда атом галогена расположен в *орто*- или *пара*-положении по отношению к нитрогруппе:



3.2. Общие сведения



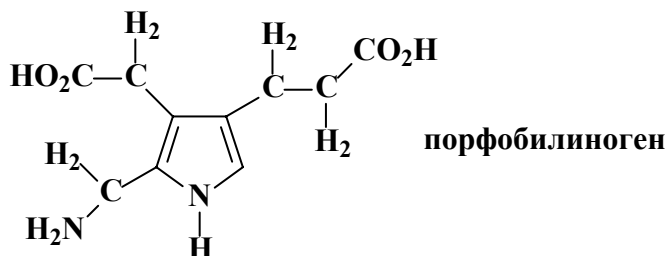
Пиррол и простые алкилпирролы представляют собой бесцветные жидкости с относительно слабым запахом, напоминающим запах аммиака. Они легко окисляются на воздухе и при хранении темнеют в результате самопроизвольного окисления.

Пиррол коммерчески доступен и получается в промышленности газофазной реакцией фурана и аммиака, катализируемой оксидом алюминия. Впервые пиррол был выделен из каменноугольной смолы в 1834 г. и затем в 1857 г. получен в результате сухой перегонки костной муки. Само слово «пиррол» происходит от греческого «красный», это связано с тем, что пиррол придает яркую красную окраску сосновым стружкам, смоченным в концентрированной соляной кислоте.

Химия пиррола изучена достаточно подробно в связи с тем, что пиррольные гетероциклы входят в молекулы важнейших биологических субстратов – хлорофилла – зеленого пигмента растений, ответственного за процесс фотосинтеза, и гема – пигмента крови. Пиррольные фрагменты входят в ароматический макрогетероцикл – порфин.

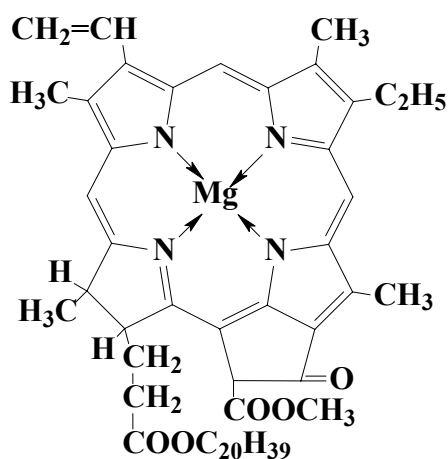
Разложение этих пигментов привело к получению смеси алкилпирролов.

Хлорофилл и гем крови синтезируются в живой клетке из порфобилиногена:

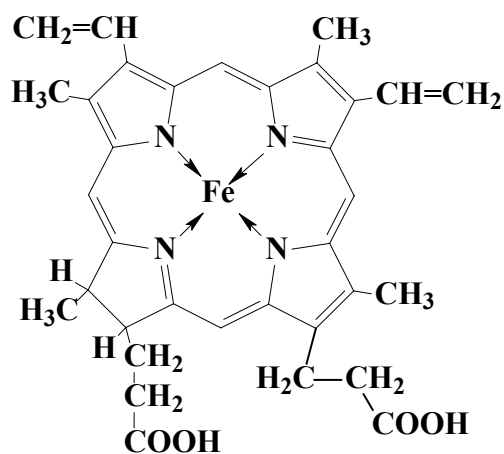


В конечном итоге все жизненные процессы на земле связаны с процессом включения атмосферного диоксида углерода в углеводы. Этот процесс, называемый фотосинтезом, требует больших энергетических затрат и источником энергии для него служит солнечный свет. На первой стадии этого сложного процесса происходит поглощение фотона пигментами, причем в многоклеточных растениях ключевую роль на этой стадии играет хлорофилл-*a*. Энергия фотонов впоследствии превращается в химическую энергию, которая используется для связывания атомов углерода, включенных в молекулы диоксида углерода, что в конце концов сопровождается высвобождением кислорода. Таким образом в качестве побочного продукта в этом процессе выделяется молекулярный кислород, обеспечивающий эволюцию всех аэробных организмов, в том числе и человека.





хлорофилл-*a*



гем

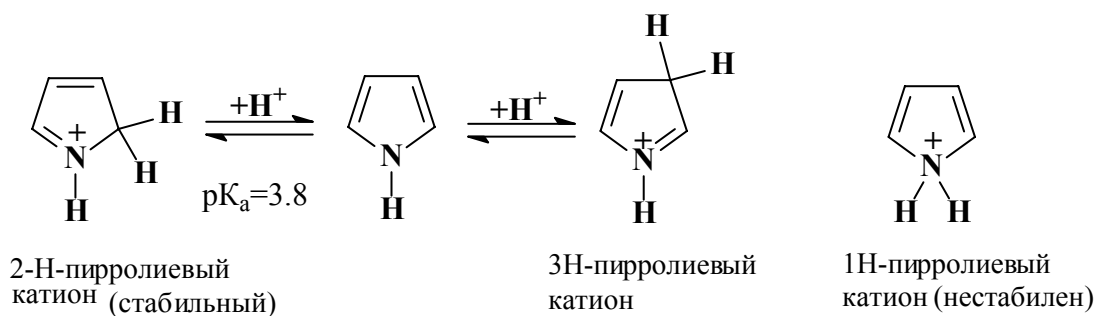
Гемоглобин переносит кислород от легких в сеть артериальных кровеносных сосудов млекопитающих и состоит из белка глобина, связанного с простетической группой — пигментом гемом. Чрезвычайно близкое структурное родство гема и хлорофилла поразительно и даст возможность предположить их общее эволюционное происхождение. В окисленном гемоглобине присутствует шестикординированное железо(II), которое связано с атомом азота имидазольного фрагмента белка гистидина, расположенного с одной стороны плоскости макроцикла, и молекулярным кислородом, находящимся с другой стороны. Гем без железа(II) называется протопорфирином IX, а незамещенный макроцикл называется порфирином. Гем также входит в состав цитохромов — ферментов, обеспечивающих перенос электронов.

3.3. Химические свойства

3.3.1. Реакции с электрофильными реагентами

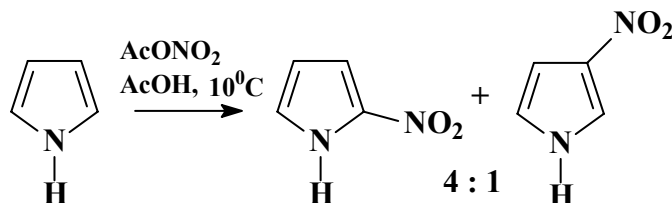
Протонирование

Незамещенный пиррол — очень слабое основание, так как пара электронов атома азота находится на p_z -орбитали и делокализована в ароматической системе, а протонированию подвергаются α - и β -углеродные атомы.



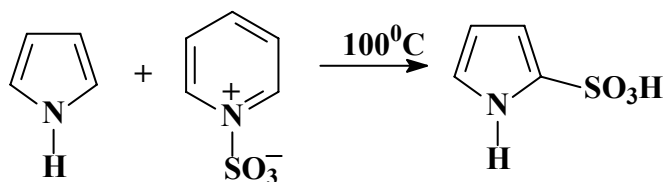
Нитрование

Нитрующую смесь, применяемую для нитрования производных бензола, нельзя использовать в случае пиррола, т.к. он легко окисляется азотной кислотой. Для нитрования пиррола используют ацетилнитрат при низких температурах, причем преимущественно образуется 2-нитропиррол.



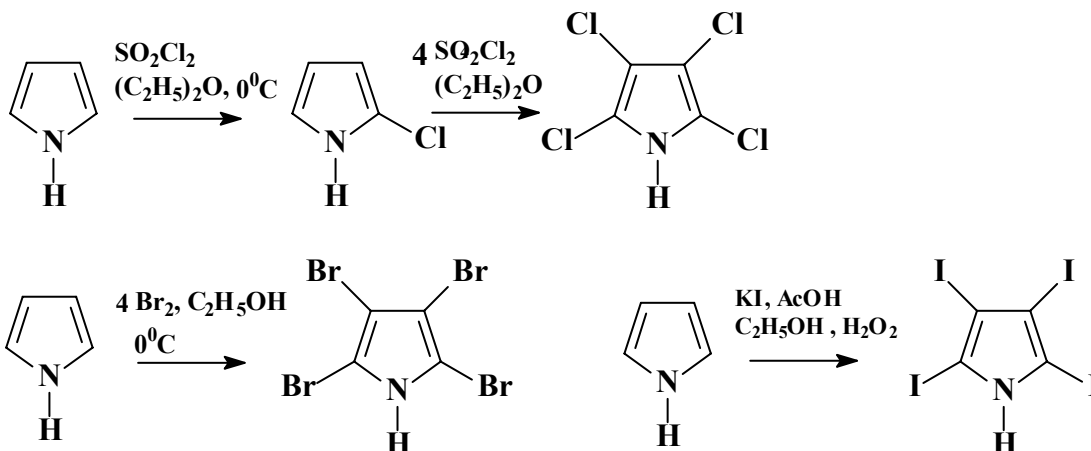
Сульфирование

Для сульфирования пирролов используются мягкие сульфирующие агенты, не обладающие свойствами кислоты; так, комплекс пиридинтриоксид серы мягко превращает пиррол в пиррол-2-сульфонат.



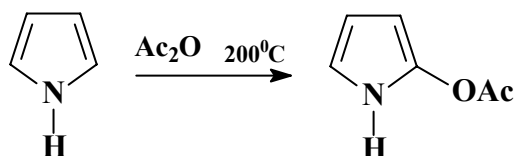
Галогенирование

Пиррол при низких температурах очень легко галогенируется (даже иодируется в присутствии гидроперекиси) вплоть до тетрагалогенпроизводных.



Ацилирование

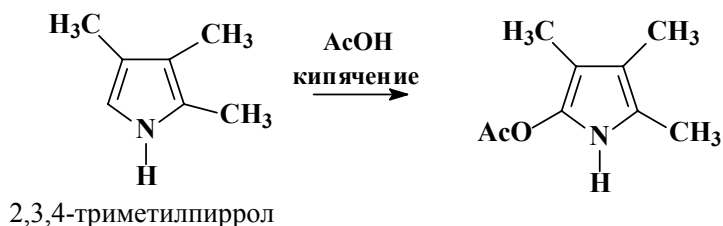
Прямое ацилирование пиррола уксусным ангидридом при 200°C приводит к образованию 2-ацетилпиррола с примесью небольшого количества 3-ацетилпиррола; N-ацетилпиррол в этих условиях не образуется.



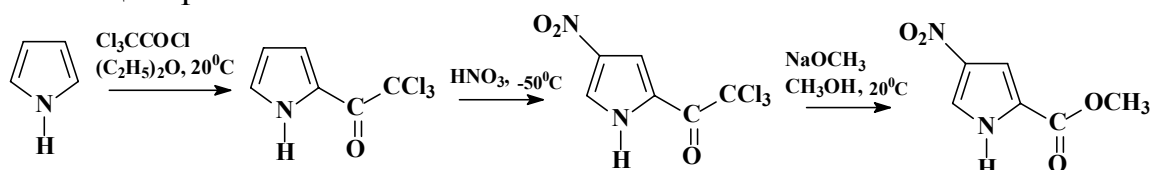
N-Ацетилпиррол можно получить с высоким выходом при нагревании пиррола с N-ацетилимидазолом.



Алкильные заместители облегчают процесс ацилирования по атому углерода: так, 2,3,4-триметилпиррол превращается в 5-ацетилпроизводное при кипячении в уксусной кислоте.

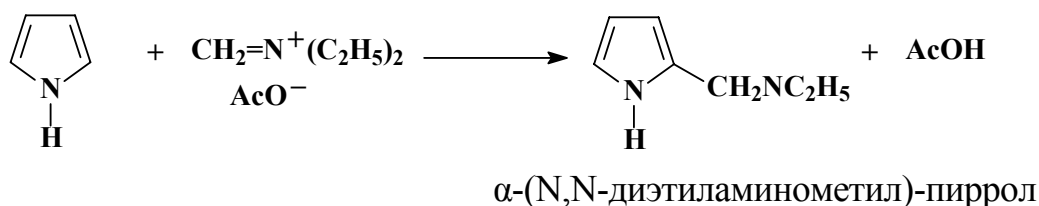


Более реакционноспособные трифторуксусный ангидрид и трихлорацетилхлорид реагируют с пирролом даже при комнатной температуре с образованием продуктов 2-ацилирования.

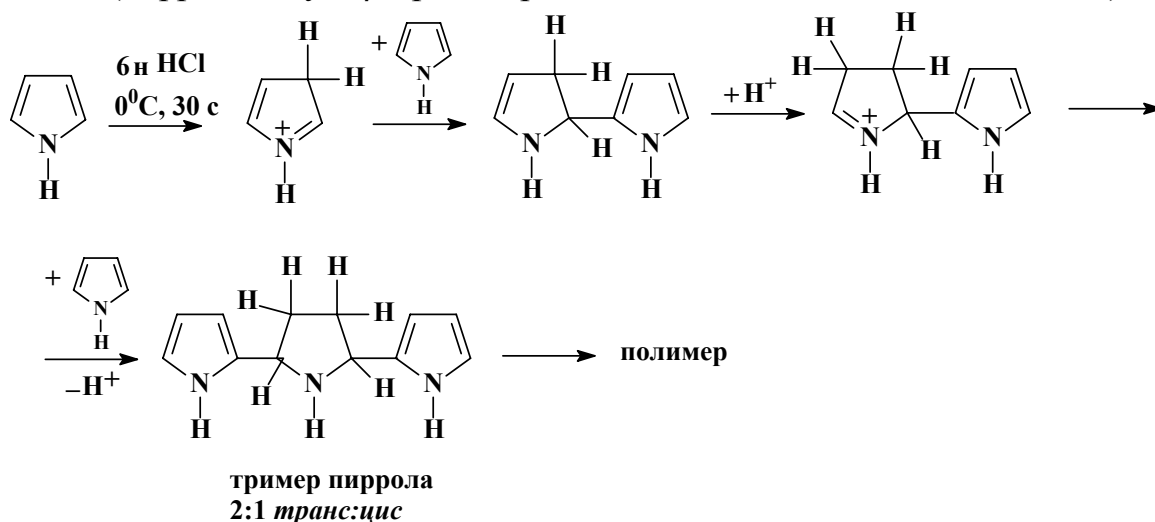


Конденсация с иминиевыми ионами

Пиррол взаимодействует с иминиевыми ионами в реакции Манниха (аминометилирование):



Процесс полимеризации пиррола протекает быстро в присутствии минеральной кислоты (пиррол атакует β -протонированный катион по его α -положению):

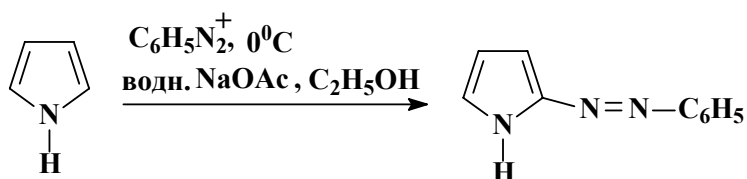


Сочетание с солями диазония

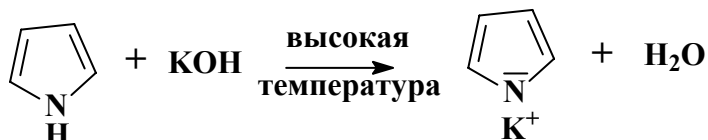
Благодаря высокой реакционной способности, пиррол легко реагирует с солями фенилдиазония. При значениях $\text{pH} < 8$ в реакцию сочетания вступает нейтральный пиррол, и при этом образуется моноазопроизводное. При значениях pH раствора > 10 в сочетании участвует пирриланион, и реакция протекает в 10^8



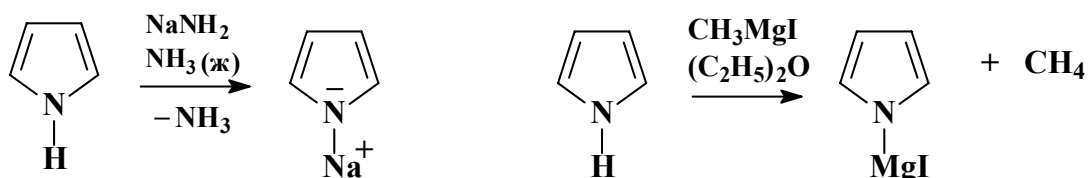
раз быстрее. В более щелочных условиях происходит образование 2,5-бис-диазопроизводных.



Пиррол, как N-кислота (pK_a 17,5) более сильная, чем вторичные алифатические амины (pK_a 25). При нагревании с сухим едким кали пиррол депротонируется с образованием калиевой соли:



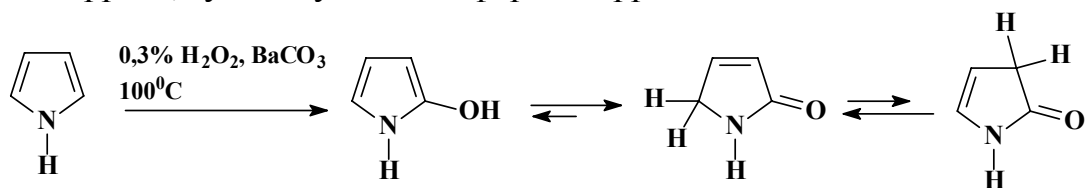
Препаративным методом получения солей пиррола является его взаимодействие с амидом натрия в жидком аммиаке или реакция с реактивом Гриньяра:



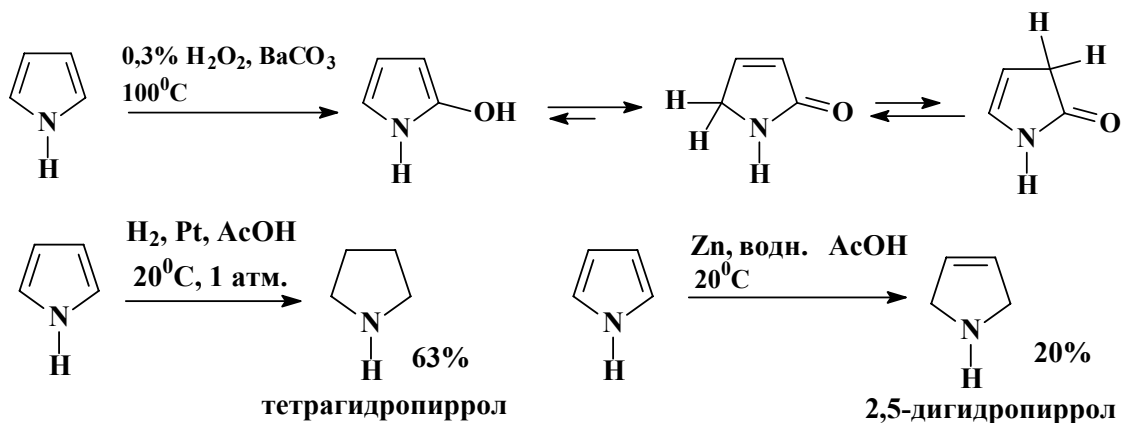
Реакции с окислителями

Пирролы легко атакуются сильными окислителями и при этом часто происходит полное разложение цикла.

Пероксид водорода достаточно селективно окисляет пиррол до 2-гидрокси-2-гидропиррола, существующего в форме пирролинонов:



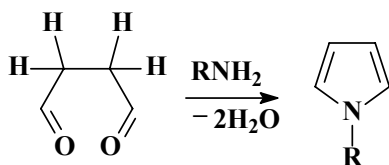
Восстановление



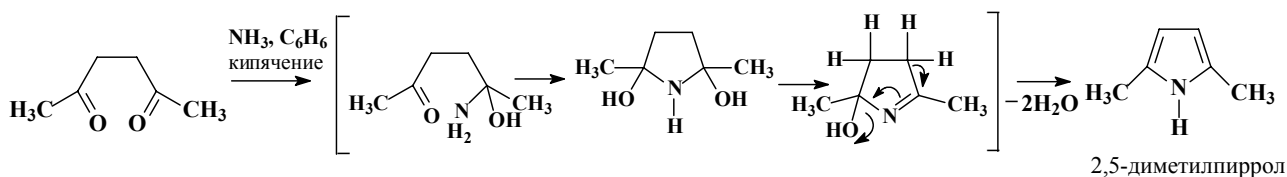
3.4. Методы синтеза пирролов

1) Из 1,4-дикарбонильного соединения, аммиака или первичных аминов (синтез Пааля-Кнорра)

1,4-Дикарбонильные соединения реагируют с аммиаком или первичными аминами с образованием пирролов (общая формула):

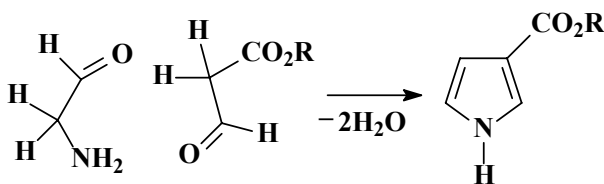


Реакцию проводят обычно при нагревании в инертном растворителе. Образование пиррольного цикла происходит в результате последовательно реализующихся процессов нуклеофильного присоединения атома азота амина к двум карбонильным группам и элиминирования двух молекул воды. В качестве примера - синтез 2,5-диметилпиррола:

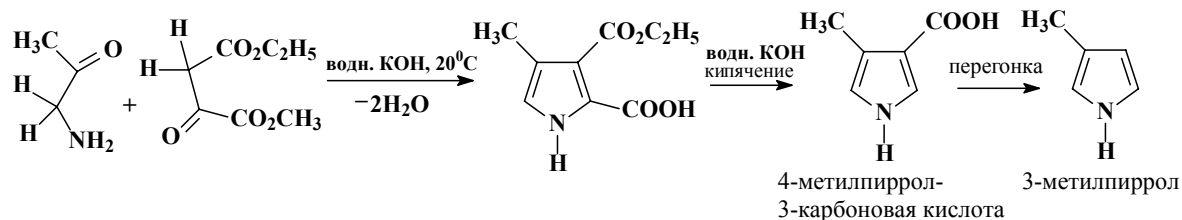


2) Из α-аминокарбонильных соединений и активированных кетонов (синтез Кнорра)

α-Аминокетоны взаимодействуют с карбонильными соединениями, обладающими α-метиленовой группой (общая формула):



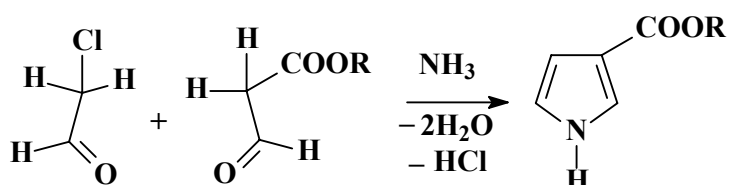
Синтез Кнорра эффективен только в том случае, если метиленовая группа дополнительно активирована (например, как в ацетоуксусном эфире); при этом конденсация, приводящая к пирролу, успешно конкурирует с самоконденсацией α-аминокарбонильных соединений. Пример синтеза 4-метилпиррол-3-карбоновой кислоты и ее последующее превращение в 3-метилпиррол:



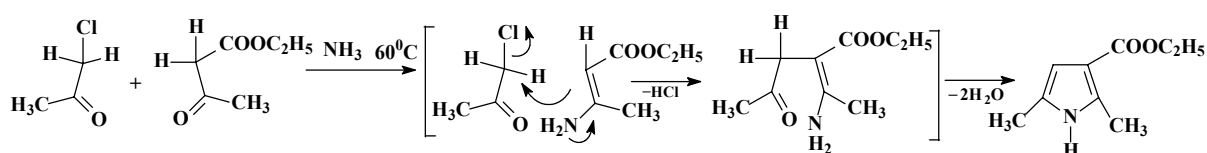
α -Аминокарбонильное соединение обычно неустойчиво (полимеризуется), поэтому его используют в виде соли, дающей амин в щелочной среде.

3) Из α -галогенокарбонильных соединений (синтез Ганча)

Синтез пиррольного цикла основан на комбинации двух углеродных компонентов – α -галогенокарбонильного соединения, эфира β -кетокислоты и аммиака (общая формула):

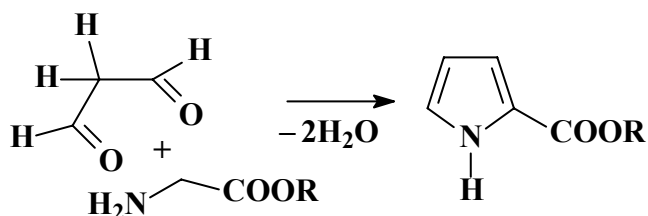


Пиррольный цикл образуется в результате первоначального взаимодействия аммиака (или первичного амина) с эфиром β -кетокислоты и последующего алкилирования образующегося при этом эфира аминокротоновой кислоты галогенкетон или галогенальдегидом:

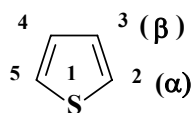


4) Из 1,3-дикарбонильных соединений и эфиров глицина

1,3-Дикарбонильные соединения при взаимодействии с эфирами глицина образуют эфиры пиррол-2-карбоновой кислоты



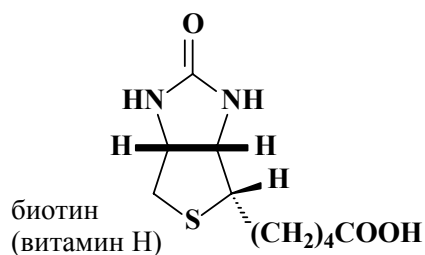
4. ТИОФЕНЫ



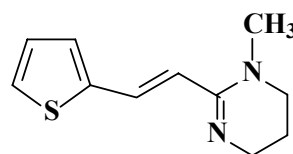
тиофен

Тиофен и его простейшие алкилпроизводные представляют собой устойчивые жидкости, по температурам кипения и по запаху напоминающие производные бензола. Они сопровождают бензол и его производные в продуктах перегонки каменноугольной смолы.

Тиофен открыт в 1882 году как примесь в бензольной фракции каменноугольной смолы. Раньше для характеристики химических соединений широко применялись цветные реакции. Было, например, известно, что при нагревании бензола с изатином и концентрированной серной кислотой появляется синяя окраска. В дальнейшем оказалось, что цветная реакция характерна не для самого бензола, а для содержащейся в бензоле примеси. Название «тиофен» происходит от названия серы – «тийон» и «фено»- светящийся (греч.). Впервые корень этого слова был использован для названия фенола, поскольку он был побочным продуктом при производстве светильного газа из каменноугольной смолы.

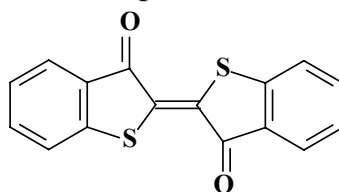


биотин
(витамин Н)



банминт

Ароматические тиофены не принимают участия в метаболизме животных; один из витаминов – биотин – представляет собой тетрагидротиофен. Ароматические тиофены встречаются в некоторых растениях в сочетании с ацетиленами, с которыми они связаны биогенетически. Производные тиофена находят применение в производстве тиоиндигоидных красителей, пластмасс и т.д.



Тиоиндиго – кубовый краситель красного цвета

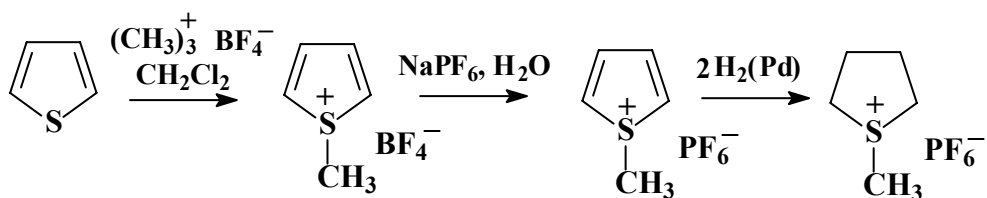
4.1. Химические свойства

4.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Присоединение по атому серы

В отличие от пиррола и фурана тиофен может алкилироваться по гетероатому с образованием устойчивых солей, с сохранением в них ароматических свойств:



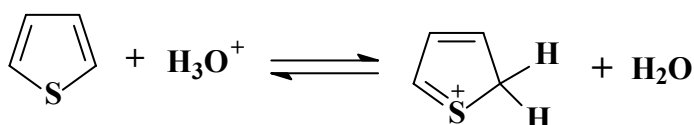


4.1.2. Реакции замещения по атому углерода

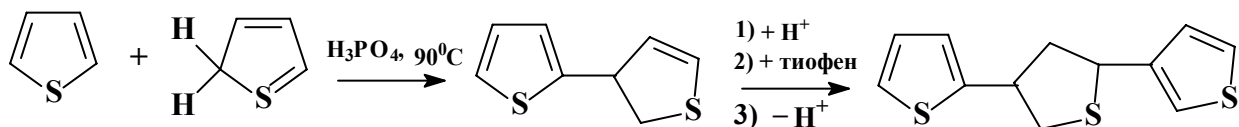
Протонирование

Тиофен устойчив к действию кислот в жестких условиях, в отличие от пиррола и фурана, которые в этих условиях разлагаются или полимеризуются.

Константа протонизации тиофена в водной серной кислоте на три порядка больше, чем в случае бензола, при этом преимущественно протонируется α -положение:

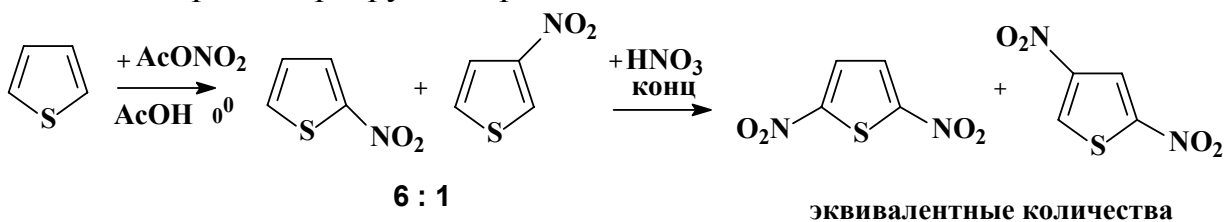


Тиофен полимеризуется только под действием горячей фосфорной кислоты, но в отличие от пиррола, первичный акт конденсации идет через α -протонированный катион:



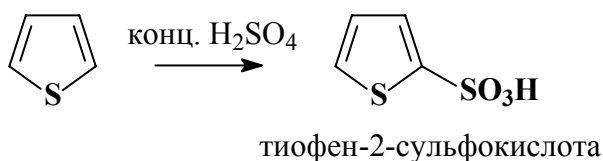
Нитрование

Нитрование тиофена проводят в отсутствие азотистой кислоты, которая может привести к взрыву; используют ацетилнитрат или тетрафторборат нитрония. Введение второй нитрогруппы происходит спокойно.



Сульфирование

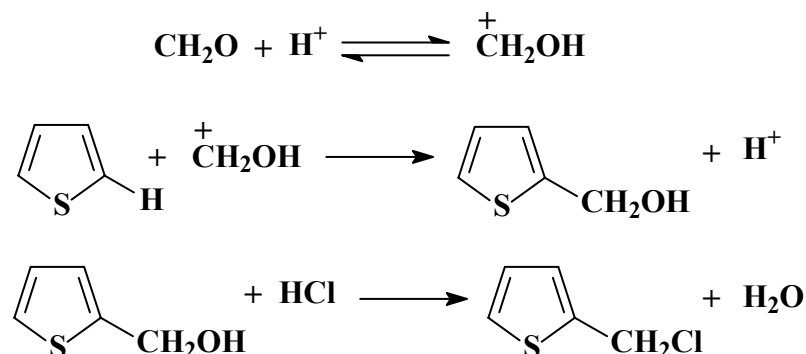
Тиофен легко сульфруется концентрированной серной кислотой с образованием тиофен-2-сульфонокислоты. Это свойство тиофена используется при очистке бензола от тиофена и как метод выделения тиофена из каменноугольной смолы.



Галогенирование

Галогенирование тиофена происходит очень быстро как при комнатной температуре, так и при -30°C в темноте легко проходит тетразамещение. Скорость галогенирования тиофена при 25°C примерно в 10^8 раз больше, чем бензола.

Характерная реакция хлорметилирования осуществляется действием формальдегида и HCl . Реакция протекает через промежуточное образование спирта:

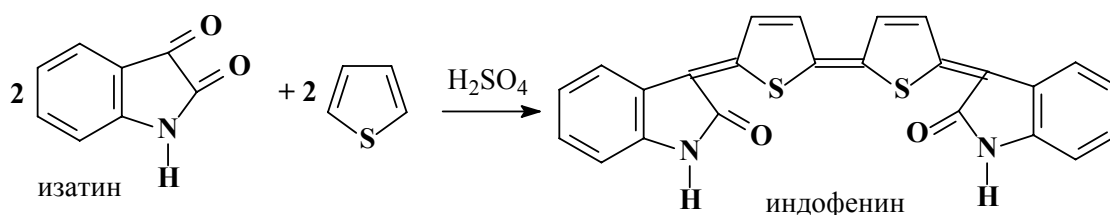


Незамещенный фуран в таких условиях разрушается.

Ацилирование, алкилирование, конденсация

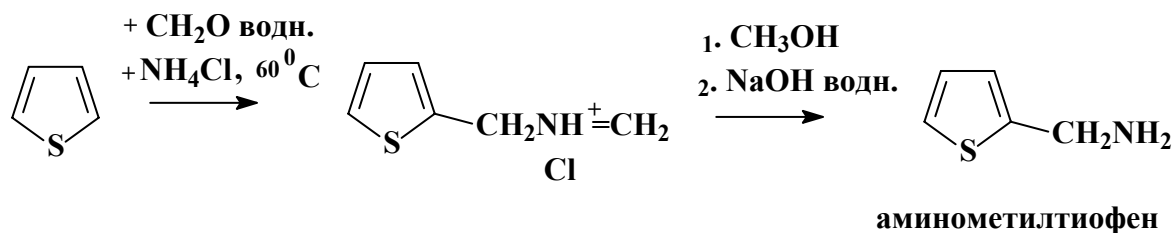
Тиофен ацилируется по Фриделю-Крафтсу, алкилируется, конденсируется с альдегидами и кетонами.

Среди реакций тиофена важное место занимает индофениновая реакция (конденсации), которая позволяет определить наличие тиофена в техническом бензоле по появлению синей окраски:

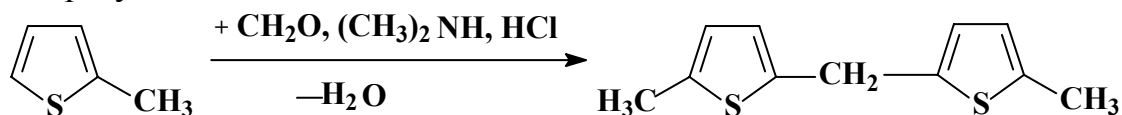


Реакция Манниха протекает с участием только аммиака.

Образующийся в результате реакции аминометилтиофен в присутствии формальдегида образует иммониевую соль, которая разрушается при обработке метанолом и водной щелочью.



В присутствии первичных или вторичных аминов в условиях реакции Манниха образуются дитиенилметаны:



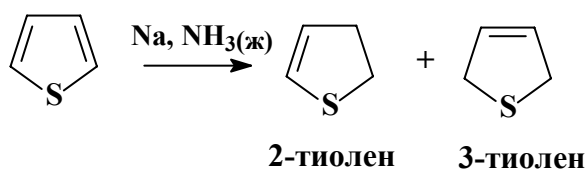
Окисление

Незамещенный тиофен устойчив по отношению к окислителям; боковые цепочки могут быть окислены до карбоксильных групп.

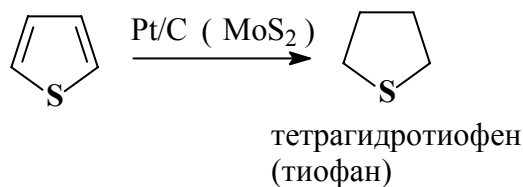
Реакции нуклеофильного замещения и присоединения не характерны для тиофена.

Восстановление

Восстановление тиофена металлическим натрием в жидком аммиаке приводит к образованию дигидропроизводных тиофена:



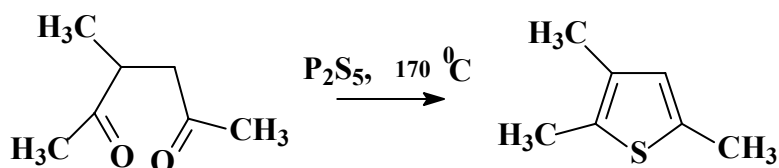
Под действием катализаторов – платина на угле или MoS_2 тиофен восстанавливается (а также тиолены) до тиюфана.



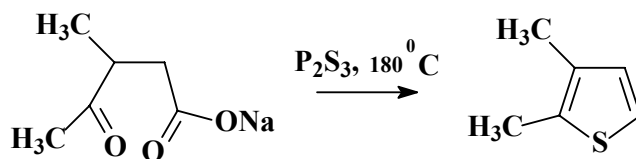
4.2. Методы синтеза тиофенов

1) Из 1,4-дикарбонильных соединений и источника серы

1,4-Дикарбонильные соединения реагируют с источником серы с образованием тиофенов. В качестве источника серы применяют пятисернистый или трехсернистый фосфор.

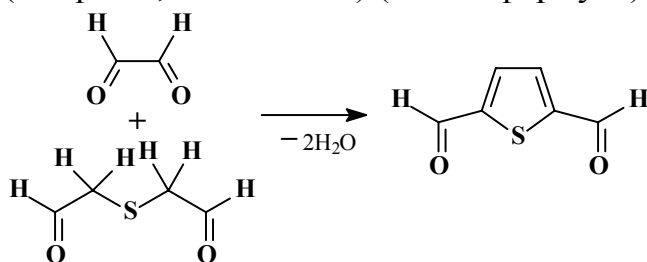


Трехсернистый фосфор способен восстанавливать карбонильные группы с получением цикла:

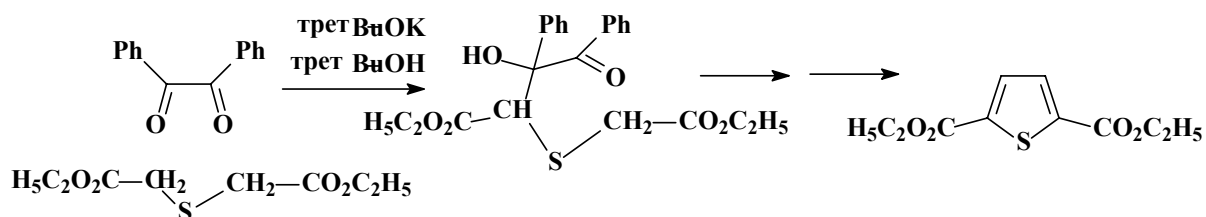


2) Из тиодиацетатов и 1,2-дикарбонильных соединений (синтез Хинсберга)

1,2-Дикарбонильные соединения конденсируются с тиодиацетатами с образованием 2,5-дикислот (тиофен-2,5-дикетонов) (общая формула):



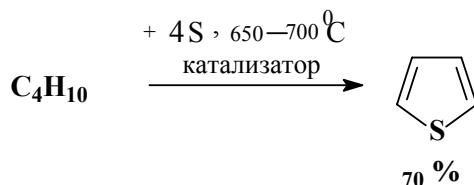
Метод Хинсберга включает две последовательно протекающие альдольные конденсации 1,2-дикарбонильного соединения с диэтилтиодиацетатом.



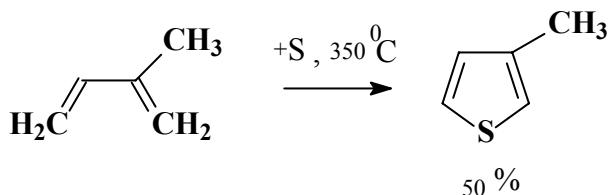
В этом синтезе находят применение многие 1,2-дикарбонильные соединения, в том числе и эфиры щавелевой кислоты.

3) Из углеводородов (алканов, алкенов)

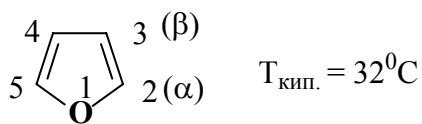
Промышленный способ получения тиофена заключается во взаимодействии C_4 -углеводорода с элементарной серой в газовой фазе при 600°C . При взаимодействии *n*-бутана с серой на первой стадии происходит дегидрирование бутана, а затем сера присоединяется к ненасыщенному углеводороду; дальнейшее дегидрирование приводит к ароматизации системы.



Производные бутадиена также могут быть использованы для синтеза производных тиофена:



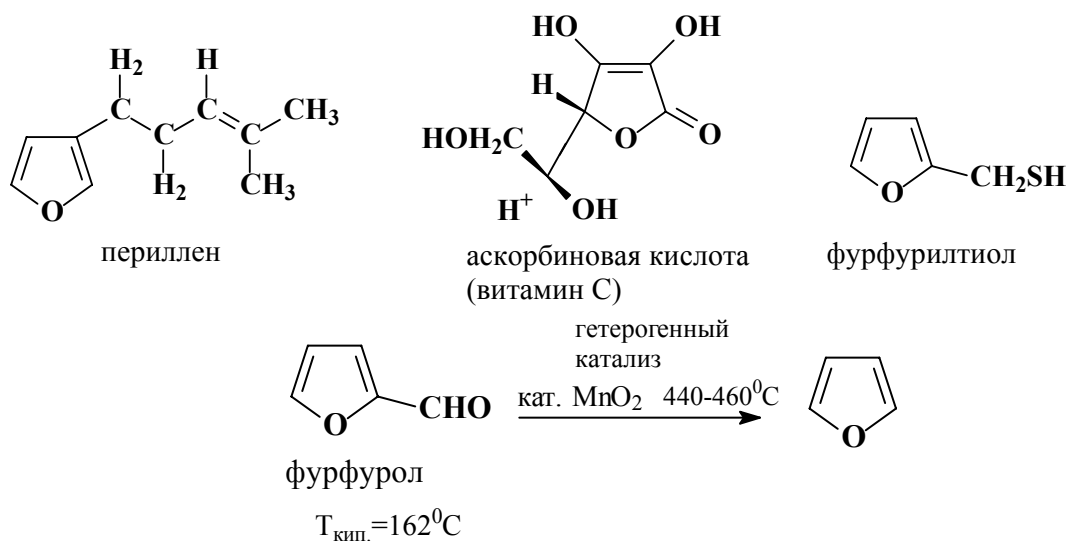
5. ФУРАНЫ



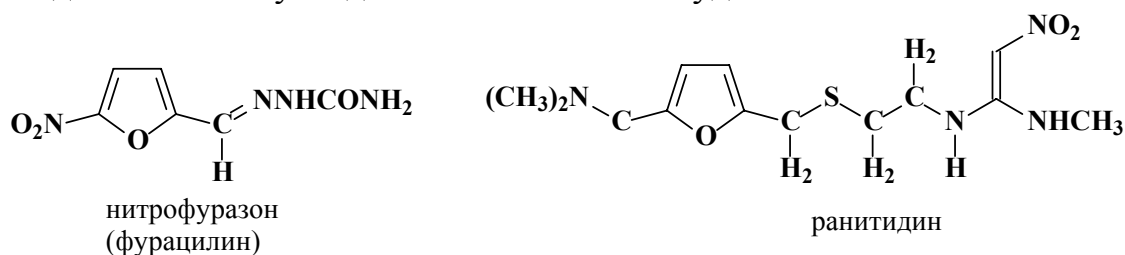
фуран

Фураны – летучие, довольно устойчивые соединения, обладающие приятным запахом. Сам фуран – легкокипящая жидкость ($T_{\text{кип.}} = 32^{\circ}\text{C}$, легко доступное соединение, слабо растворимо в воде – имеет большое практическое применение в качестве предшественника широко применяемого растворителя тетрагидрофурана (ТГФ). Фуран получают декарбонилированием в газовой фазе фурфурола (2-формилфурана, фуран-2-карбоксальдегида), который производят в больших количествах действием кислот на растительное сырье, главным образом на овсяные отруби или овсяные хлопья. Этим способом он и был впервые получен в 1831 г, его название происходит от латинского слова *furfur*, что означает отруби, впоследствии в 1870 г. отсюда возникло и название фуран.

Ароматическая система фурана распространена во вторичных метаболитах растений, особенно терпеноидах. Простейший пример – периллен. Витамин С (аскорбиновая кислота) представляет собой соединение со степенью окисления тетрагидрофурана, хотя оно существует в таутомерной форме ненасыщенного лактона. Обычно соединения, содержащие тиольные группы, обладают неприятным запахом, однако аромат жареного кофе обусловлен присутствием в нем фурфурилтиола, а запах свежее испеченного хлеба обусловлен фурфуролом.



Некоторые производные 5-нитрофурфурола используются в качестве химиотерапевтических препаратов, например, бактерицидный препарат нитрофуразон (фурацилин). Один из наиболее коммерчески успешных медицинских препаратов – ранитидин – используют для лечения язвы желудка:



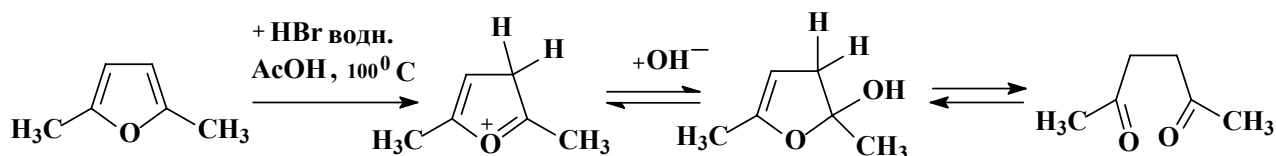
5.1. Химические свойства

5.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Среди трех пятичленных систем с одним гетероатомом, фуран представляет собой «наименее ароматическое» соединение и проявляет наибольшую склонность к реакциям присоединения.

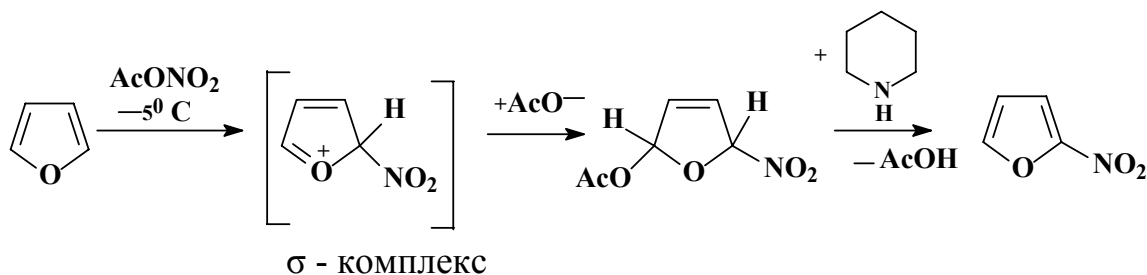
Протонирование

Сам фуран и простые алкилфураны устойчивы к действию водных растворов минеральных кислот. Но фуран мгновенно разлагается под действием концентрированной серной кислоты или кислот Льюиса, например хлорида алюминия. Фуран медленно реагирует с хлороводородом либо в виде концентрированного водного раствора, либо в растворителе, не содержащем гидроксильных групп. Нагревание с разбавленными минеральными кислотами вызывает гидролитическое размыкание фуранового кольца.



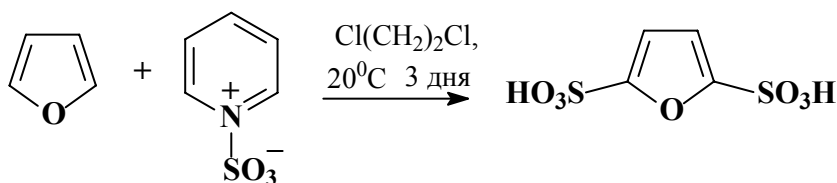
Нитрование

Мягкий нитрующий агент – ацетилнитрат при низкой температуре нитрует фуран с образованием промежуточного продукта 2,5-присоединения, который ароматизируется при действии достаточно сильного основания. Например, пиперидина:



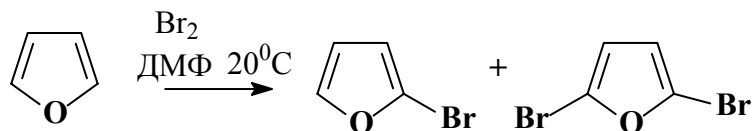
Сульфирование

Фуран и алкилфураны разлагаются под действием обычных сильных кислот, поэтому их сульфатируют пиридинсульфотриоксидом, под действием которого происходит дизамещение фурана даже при комнатной температуре.

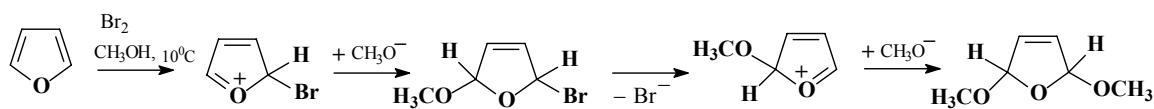


Галогенирование

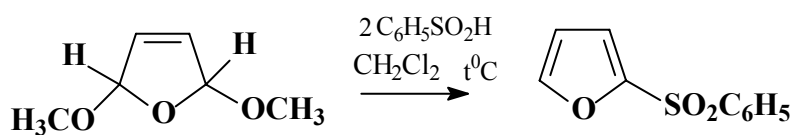
Фуран энергично реагирует с хлором и бромом при комнатной температуре с образованием полигалогенированных соединений, но не реагирует с йодом. В реакции с бромом в диметилформамиде при комнатной температуре образуются 2-бром- и 2,5-дибромфураны.



Бромирование в метаноле приводит к образованию 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофуранов в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров, восстановление которых часто используют в синтезе 1,4-дикарбонильных соединений – незамещенное соединение эквивалентно янтарному диальдегиду:

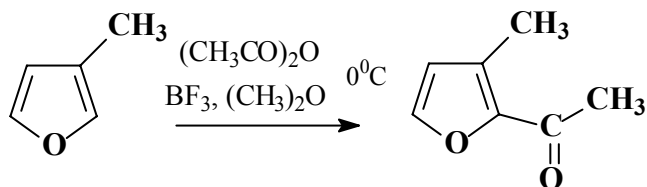


Нагревание с фенолсульфоновой кислотой в кислой среде дает 2-серосодержащие фураны:



Ацилирование

Для ацилирования фуранов по Фриделю-Крафтсу ангидридами или галогенангидридами карбоновых кислот необходимо присутствие кислоты Льюиса (часто трифторида бора), хотя реакция с ангидридом трифторуксусной кислоты не требует катализатора.



При ацилировании фуранов в условиях катализа хлоридом алюминия α -положение проявляет реакционную способность, в $7 \cdot 10^4$ раз большую, чем реакционная способность β -положения.

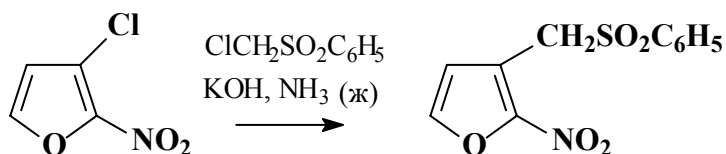
Алкилирование

Алкилирование фурана и его производных по Фриделю-Крафтсу обычно не проводят, так как в присутствии катализатора они полимеризуются и, кроме того, подвергаются полиалкилированию.

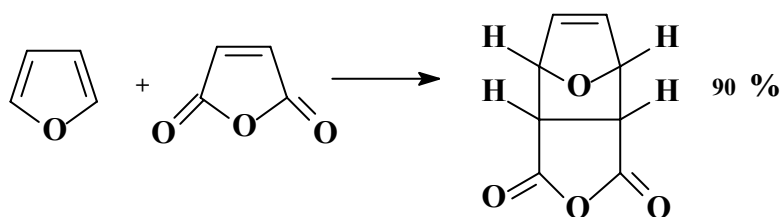


5.1.2. Реакции с нуклеофильными реагентами

Простейшие фураны не вступают в реакции присоединения или замещения с нуклеофилами. Нитрозаместители активируют замещение атома галогена:

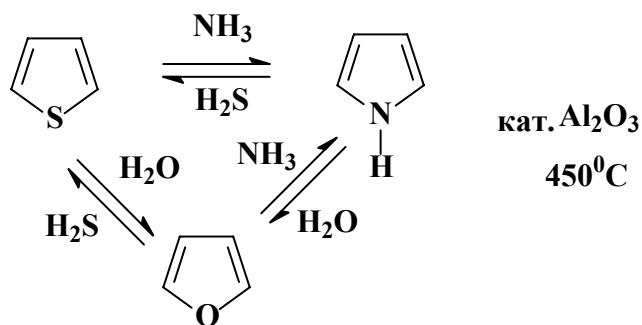


При взаимодействии с сильными диенофилами (например, малеиновым ангидридом) фуран играет роль диена и образует аддукты Дильса-Альдера:



С более слабыми диенофилами (акролеин, метилакрилат) реагируют производные фурана, содержащие активирующую группу (например, метоксильную).

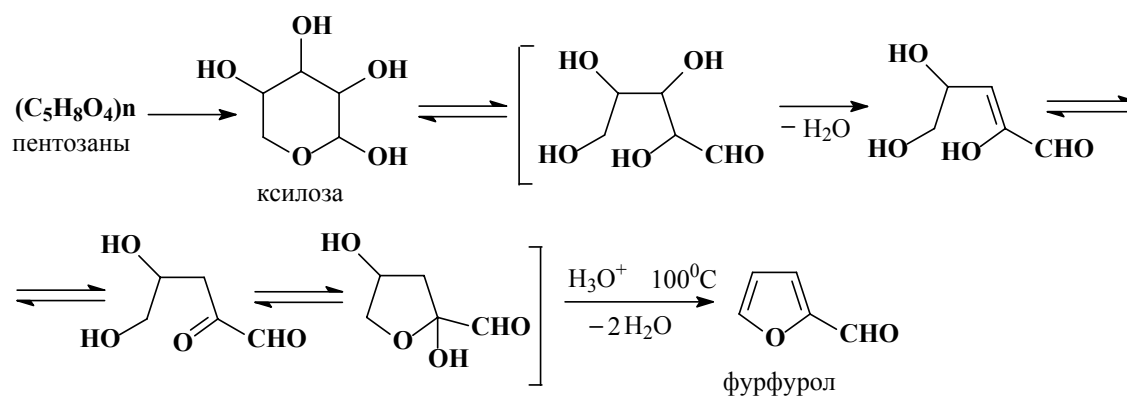
Схема Юрьева



5.2. Методы синтеза фуранов

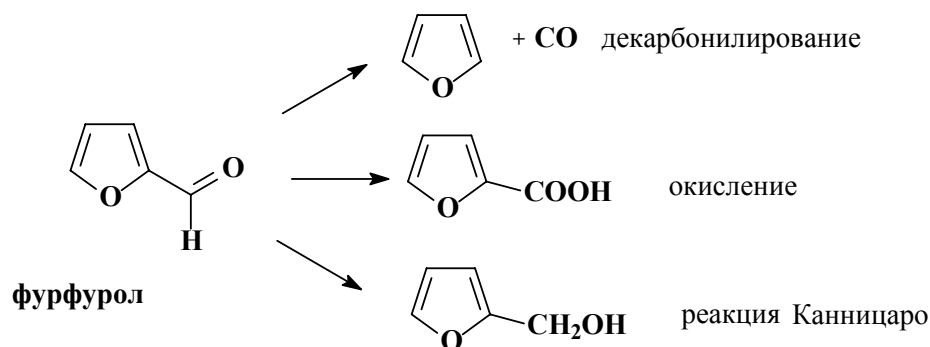
Фуран получают из фурфурола декарбонилированием в газовой фазе. Они легко доступны и используются в качестве исходного материала для синтеза многих фурановых производных. Фурфурол производят из ксилозы, получаемой из пентозанов – полисахаридов, экстрагируемых из растительного сырья, например, из кочерыжек кукурузных початков и рисовой шелухи. При кислотном катализе происходит в конечном счете, потеря трех молекул воды; реакция проходит с очень хорошим выходом. При дегидратационной циклизации фруктозы образуется 5-гидроксиметилфурфурол.





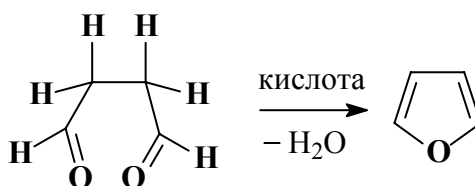
Синтез цикла

Существует много методов синтеза фуранов, но большинство из них представляет собой варианты основного метода – дегидратационной циклизации 1,4-дикарбонильных соединений.



1) Из 1,4-дикарбонильных соединений (синтез Пааля – Кнорра)

1,4-Дикарбонильные соединения в присутствии кислот циклизуются с отщеплением воды и образованием фуранов:

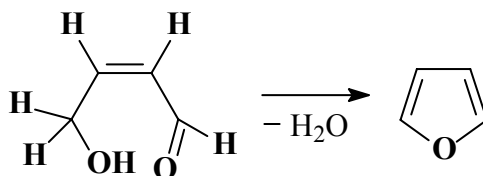


Методом синтеза фуранов служит циклизация с отщеплением воды 1,4-дикарбонильных соединений, которые являются источником всех атомов углерода и атома кислорода, необходимых для построения фуранового цикла. Обычно синтез проводят в кислой неводной среде, благоприятствующей отщеплению воды. Процесс включает присоединение енольного кислорода одной из карбонильных групп к углеродному атому второй карбонильной группы и завершается отщеплением воды.

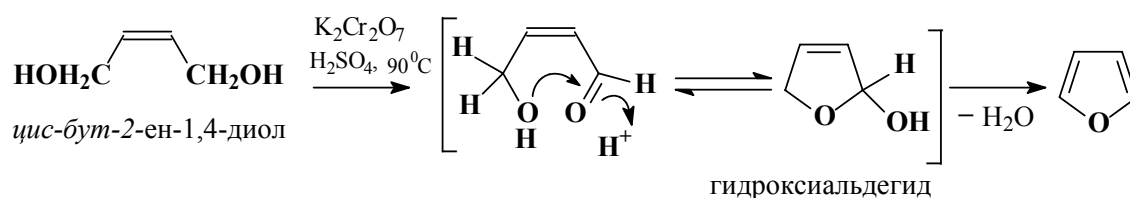


2) Из γ -гидрокси- α,β -ненасыщенных карбонильных соединений

γ -Гидрокси- α,β -ненасыщенные карбонильные соединения претерпевают циклизацию с отщеплением воды и образованием фуранов в присутствии минеральных кислот или кислот Льюиса (общая формула):

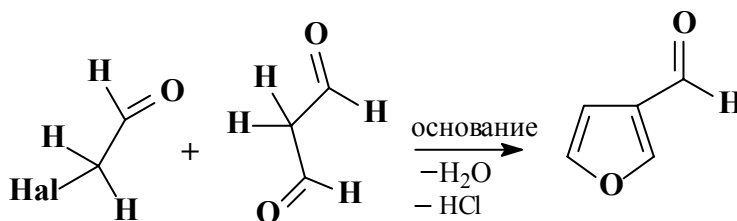


Пример: реакция окисления *цис*-бут-2-ен-1,4-диола, в результате которой образуется гидроксиальдегид, циклизующийся в фуран:

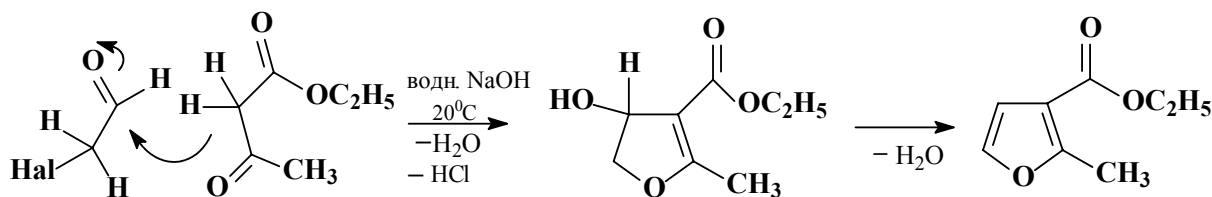


3) Из α -галогенокарбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений (синтез Фейста- Бенари)

α -Галогенокарбонильные соединения реагируют с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии оснований (но не аммиака) с образованием фуранов (общая формула):



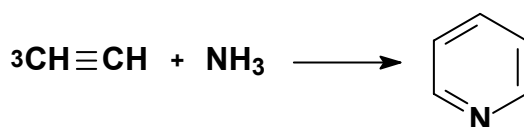
Пример: синтез основывается на первоначальной альдольной конденсации по карбонильному атому углерода 2-галогенокарбонильной компоненты. Циклизация происходит путем внутримолекулярного замещения галогена енольным атомом кислорода:



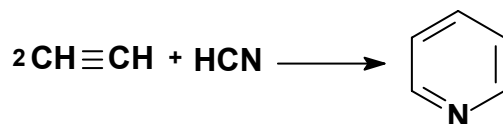
6. ПИРИДИНЫ

Пиридин (Py) впервые был получен шотландским химиком Т. Андерсеном в 1851 году в результате пиролиза оленьего рога. Корень в названии «пир» - означает «огонь» (греч.), суффикс «идин» применяется в названиях ароматических соединений (толуидин). Из каменноугольной смолы ранее были выделены пиколин и лутидины. В 1869 году Кернер предложил формулу Py, который является гетероциклическим аналогом бензола. Производные Py весьма многочисленны и находят практическое применение. Py и алкилпиридины (пиколины) получают из каменноугольной смолы.

В настоящее время синтетические методы пиридина и его гомологов применяются широко, особенно если эти методы основаны на использовании сравнительно дешевого сырья. К таким методам относится: 1) каталитическая конденсация ацетилен с аммиаком:



2) конденсация ацетилен с синильной кислотой:



Также проводят синтез пиридина взаимодействием кротонового альдегида, аммиака и водяного пара над алюмосиликатным катализатором при 400 °С.

Гетероароматический пиридиновый цикл играет важную роль в метаболизме живых организмов. Существует целый ряд химико-фармацевтических препаратов, в молекулах которых имеются ядра пиридина (никотиновая кислота, сульфидин и др.) Алкалоиды табака также относятся к производным пиридина (никотин).

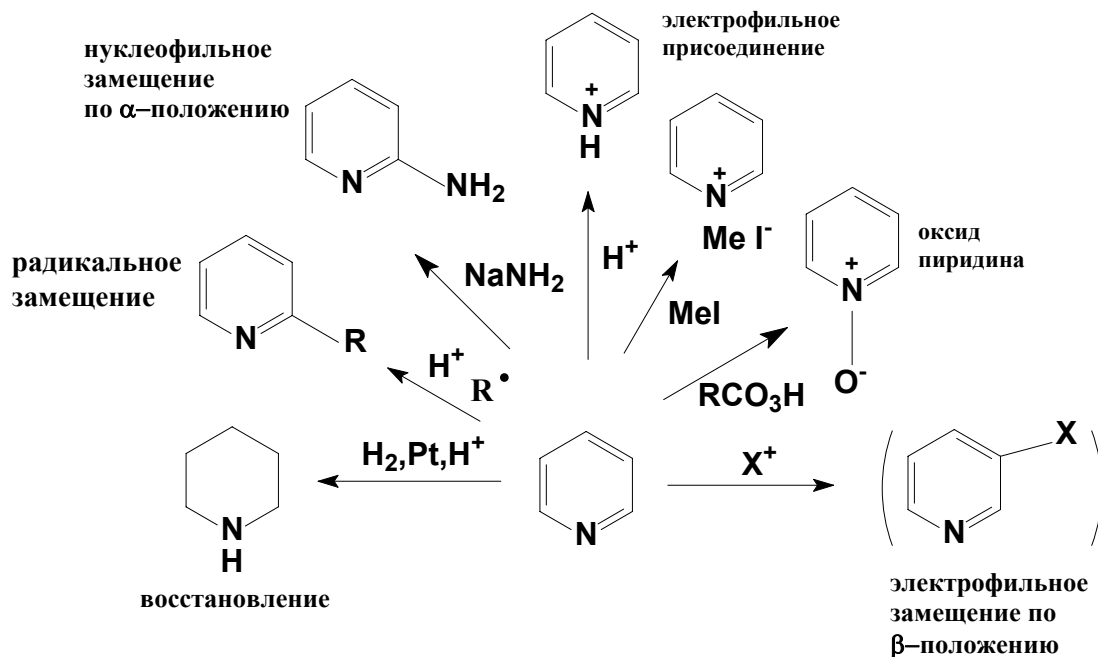
При коксовании угля выделяются пиридин, хинолин и их алкильные производные, которые в дальнейшем используются в производстве пестицидов, ПАВ, медицинских препаратов, витаминов и т.д.

Пиридин – бесцветная жидкость (Т кип. = 115,3 °С), с очень неприятным и резким запахом, является прекрасным органическим растворителем. В некоторых органических реакциях он выступает как основной катализатор или водоотнимающий реагент, поскольку образует с водой гидратную структуру $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Пиридин – типичный представитель электронодефицитных шестичленных гетероциклических соединений как и его бензоконденсированные аналоги – хинолин и изохинолин.

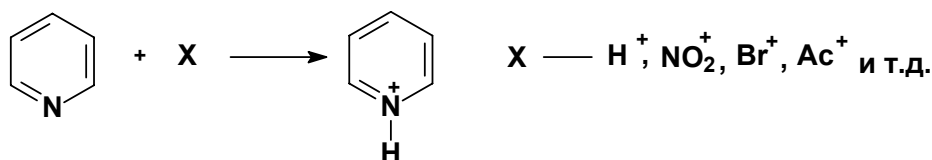


Реакции пиридина



6.1. Химические свойства

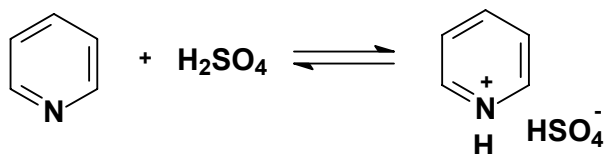
Атом азота пиридинового типа находится в состоянии sp^2 -гибридизации и на гибридной орбитали имеет неподеленную пару электронов, которая определяет основные свойства, то есть атом азота является нуклеофильным центром и участвует в многочисленных реакциях присоединения электрофильных частиц (реакции кватернизации).



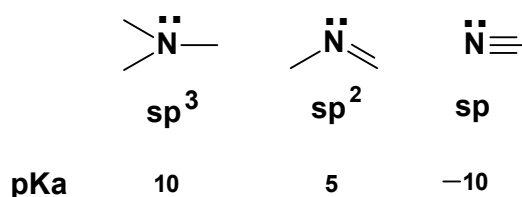
6.1.1. Электрофильное присоединение по атому азота

Протонирование (основные свойства)

С протонными кислотами Py образует кристаллические соли как результат кислотно-основного взаимодействия (реакции кватернизации азота):



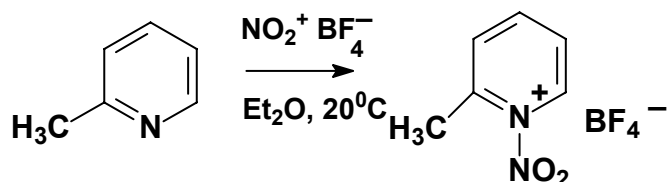
Основность азотсодержащих соединений зависит от типа гибридизации атома азота:



В этом ряду увеличивается электроотрицательность и увеличивается s-характер гибридной орбитали, которая содержит неподеленную электронную пару, при этом уменьшается эффективность взаимодействия с протоном, то есть основность.

Присоединение других электрофильных частиц

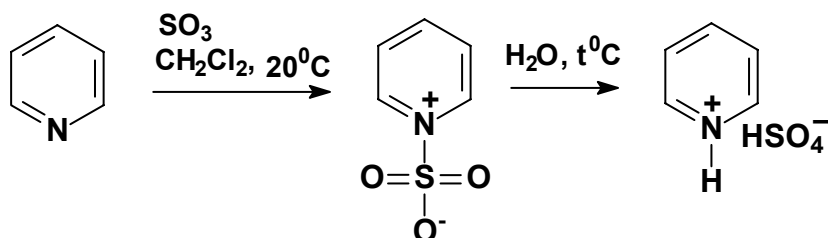
N-нитрование



1-нитро-2-метилпиридиний борфторид

используется как нитрующий агент для неустойчивых веществ в кислых средах.

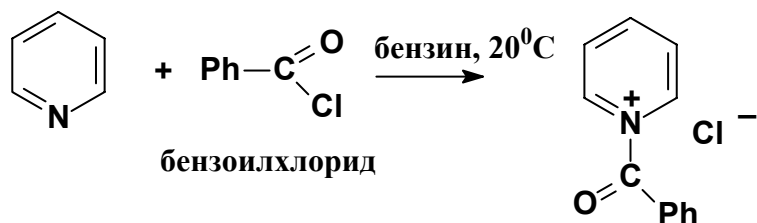
N-сульфирование



пиридиний-1-сульфонат

применяется как сульфирующий агент, при взаимодействии с водой превращается в пиридинийгидросульфат.

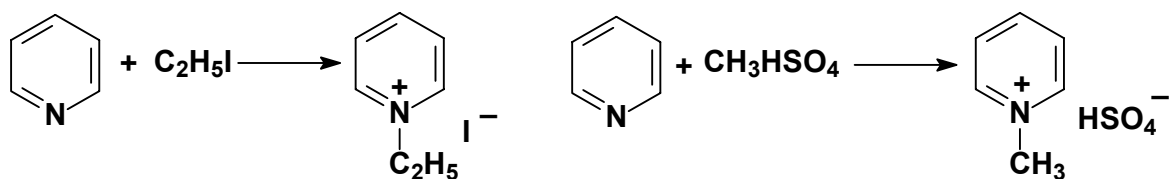
***N*-ацилирование.** Пиридины активно реагируют с ацилгалогенидами с образованием 1-ацилпиридиниевых солей, которые используются для ацилирования соединений, неустойчивых в присутствии кислот:



бензоилхлорид

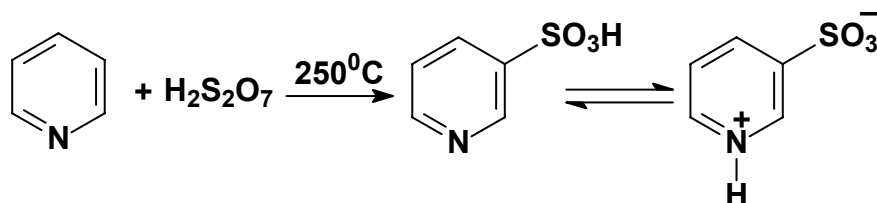
1-бензоилпиридинийхлорид

***N*-алкилирование.** Алкилгалогениды и алкилсульфаты при взаимодействии с пиридином образуют четвертичные пиридиниевые соли:

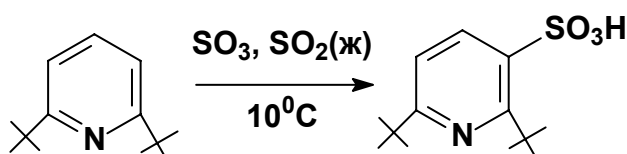


6.1.2. Реакции электрофильного замещения

В результате наличия значительного положительного заряда в ядре пиридина он становится инертным ко многим реакциям электрофильного замещения (алкилирование, ацилирование) и лишь с большим трудом нитруется, сульфуруется, бромится. Так, β-сульфокислота пиридина образуется только при сульфировании олеумом при 250⁰С:

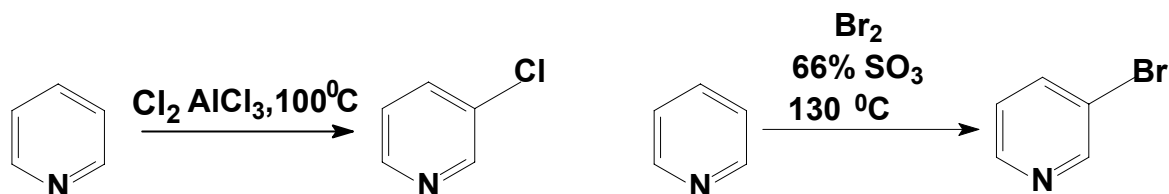


Если гетероатом экранирован объемными заместителями, то пиридин сульфотриоксид не образуется, и сульфирование протекает в мягких условиях:

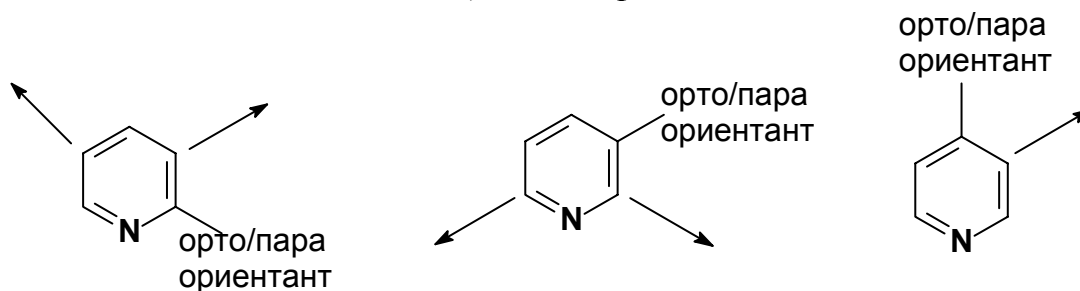


Электронодонорные заместители в пиридине ((например, -NH₂) увеличивают выход сульфокислоты.

Пиридин хлорируется в газовой фазе при высокой температуре или хлором в присутствии катализатора, бромится в среде олеума при 130⁰С:

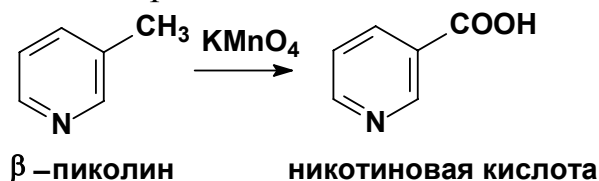


*Направления электрофильной атаки
в замещенных пиридинах*

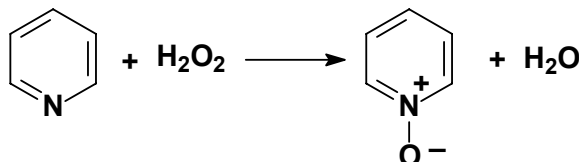


Реакции с окислителями

По способности сопротивляться окислителям пиридин напоминает нитробензол. Поэтому алкилпиридины легко окисляются до карбоновых кислот без изменения ароматического ядра:

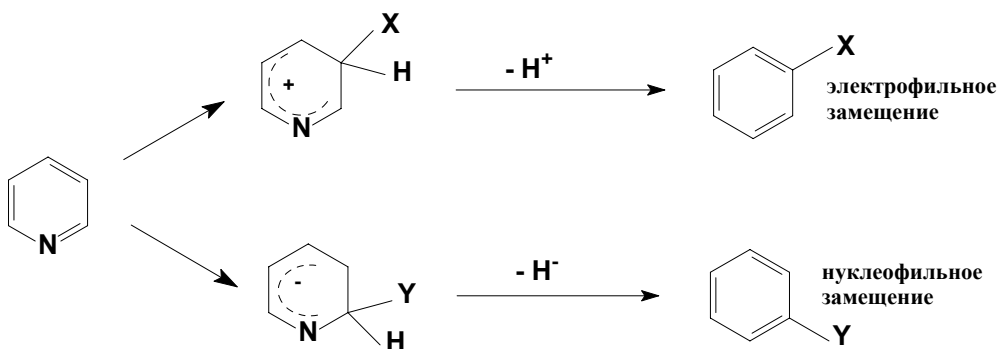


Однако атом азота оказывается уязвимым по отношению к пероксидам:



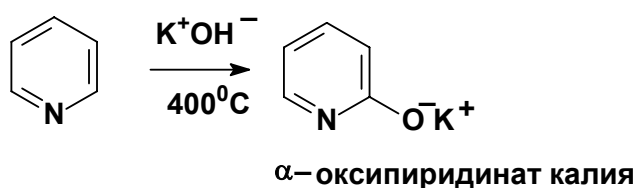
6.1.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

Существенное отличие реакции нуклеофильного замещения атома водорода от электрофильного замещения заключается в том, что на последней стадии электрофильного замещения происходит легко протекающий процесс потери протона, а в случае нуклеофильного замещения атома водорода на последней стадии необходимо удаление гидрида-иона, для чего обычно требуется присутствие окисляющего агента. Нуклеофильное замещение атомов или групп, представляющих собой хорошие анионные уходящие группы, – простой процесс.



Из-за большого (+ δ)-заряда электрофильное замещение в α - и γ -положениях не происходит. Наличие заряда создает некоторую возможность для протекания реакций нуклеофильного замещения при C_{α} - или C_{γ} -атомах углерода.

Так, например, в пиридиновых растворах щелочей при 400⁰С образуются феноляты пиридина:

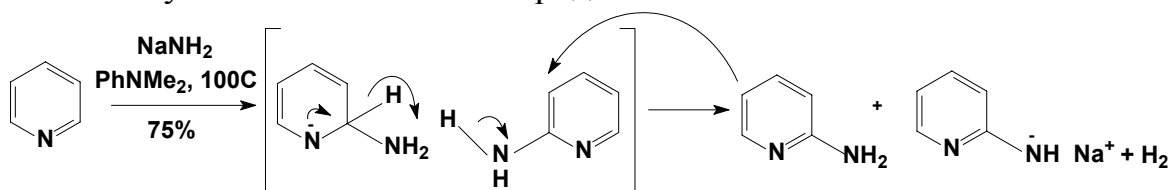


Аминирование

С амидом натрия реакция проходит легче, уже при 130⁰С:



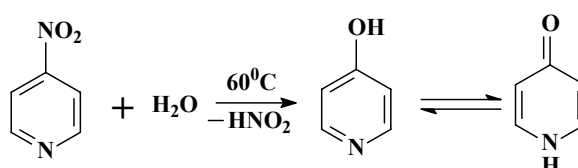
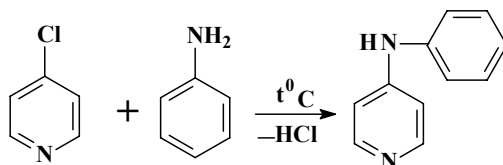
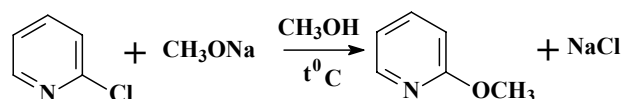
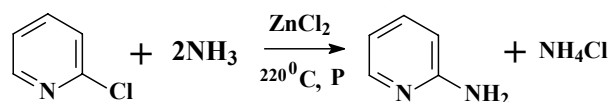
Аминирование пиридина и родственных гетероциклических соединений, так называемая реакция Чичибабина, обычно проходит по α -положению относительно атома азота. Реакция пиридина с амидом натрия сопровождается выделением водорода. Преимущественное α -замещение возможно связано с внутримолекулярным процессом нуклеофильного присоединения, которому предшествует комплекссообразование с участием атома азота пиридина и катиона металла.



Более жесткие условия необходимы для аминирования 2- и 4-алкилпиридинов, поскольку первоначально происходит удаление протона под действием амида натрия из боковой цепи, и последующее нуклеофильное присоединение должно приводить к дианионному интермедиату. Аминирование 3-алкилпиридинов проходит селективно по положению 2.

Нуклеофильное замещение галогена и нитрогруппы

Указанные группы легко замещаются в том случае, если они находятся в α -или γ -положении, что обусловлено пониженной электронной плотностью на C₂ и C₄ и участием атома азота в стабилизации комплекса Мейзенгеймера. Реакция протекает по механизму S_N2 (присоединение – отщепление).

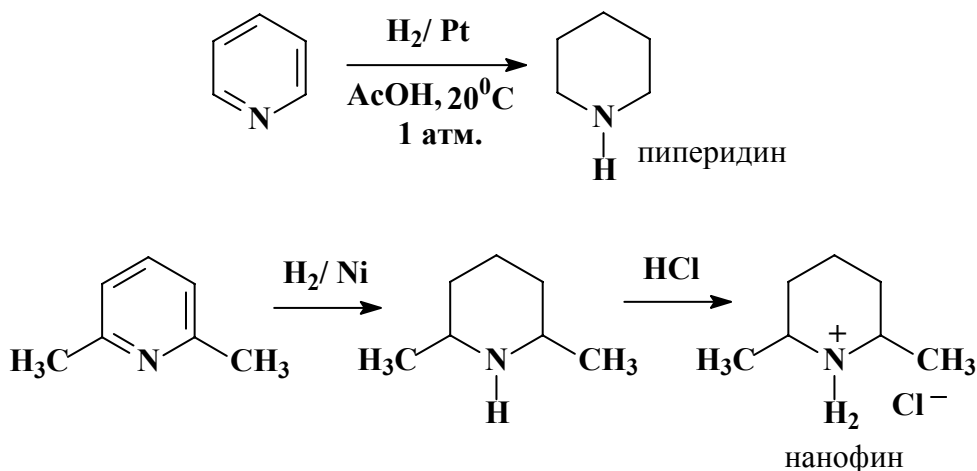


β -Производные пиридина в подобных реакциях менее активны.

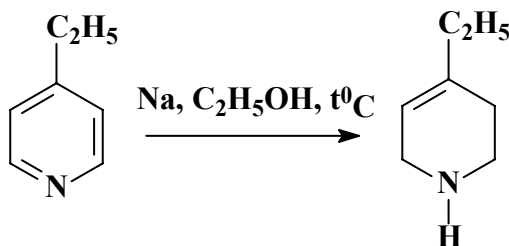


Восстановление пиридинового цикла

Цикл пиридина восстанавливается легче, чем бензольный, что связано с меньшей ароматичностью и соответственно меньшей энергией стабилизации. Полное каталитическое гидрирование проводят в нормальных условиях:



Натрий в спирте (реакция Буво-Блана) восстанавливает ядро пиридина до тетрагидропроизводного:

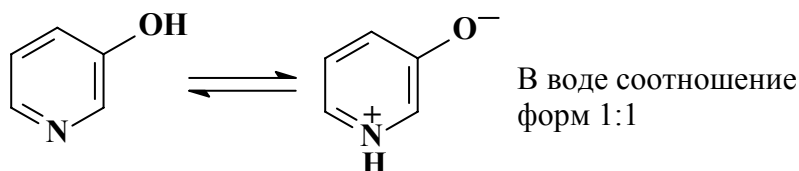


В некоторых случаях при восстановлении образующиеся дигидропиридины раскрывают цикл, превращаясь в алифатические продукты.

Гидрокси- и аминопиридины

Все гидроксипиридины способны к таутомерным превращениям, однако есть существенная разница между β -изомером и α -, γ -изомерами.

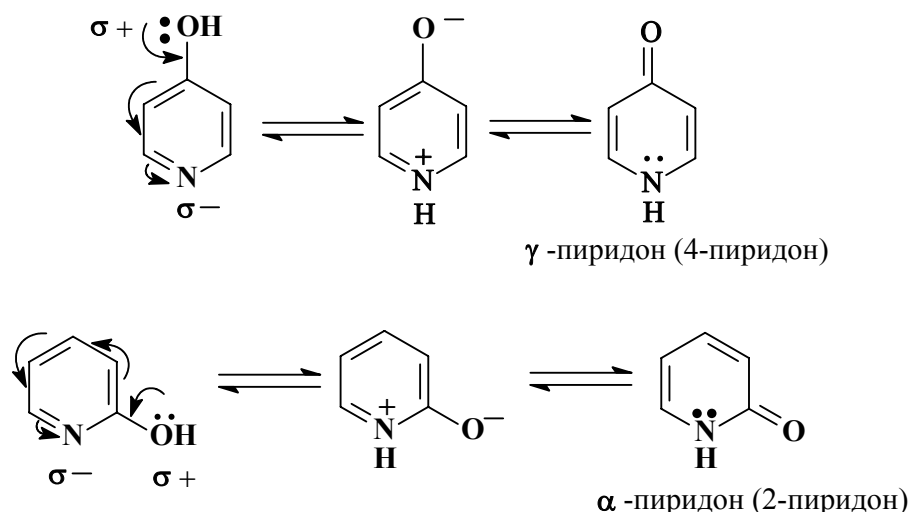
Для β -гидроксипиридина возможна таутомерная форма цвиттер-иона (амфиона):



Образование цвиттер-иона можно рассматривать как внутримолекулярную кватернизацию атома азота.

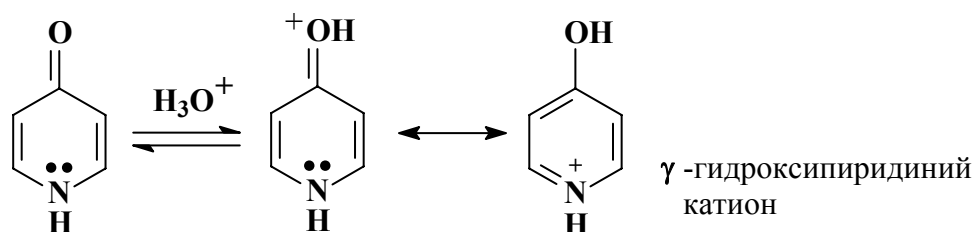


Для α - и γ -изомеров преобладает кето-таутомер (кето-енольная таутомерия):

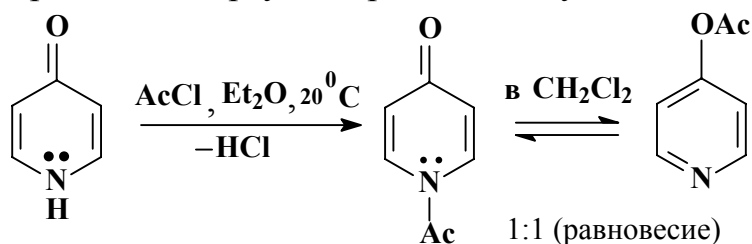


Гидрокситаутомер менее предпочтителен, так как кислород имеет дефицит электронной плотности, а азот – частичный отрицательный заряд. Таким образом, форма α - и γ -пиридонов более предпочтительна.

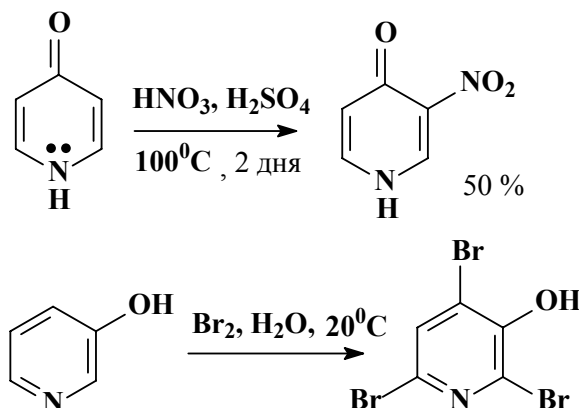
Пиридоны протонируются по атому кислорода с образованием гидроксипиридиний катионов:



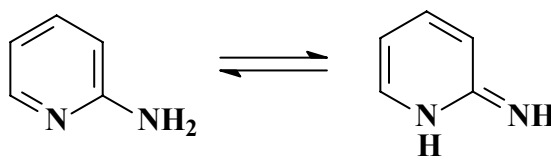
Ацилирование протекает в первую очередь по атому азота:



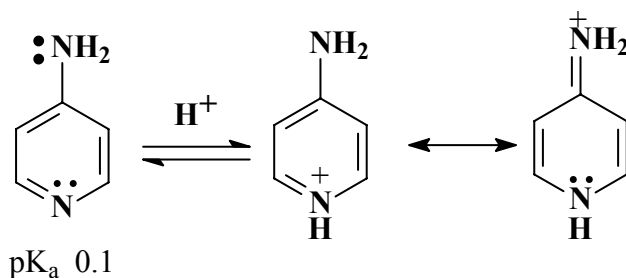
Пиридоны и 3-гидроксипиридин легко вступают в реакции сульфирования, нитрования, галогенирования и даже азосочетания.



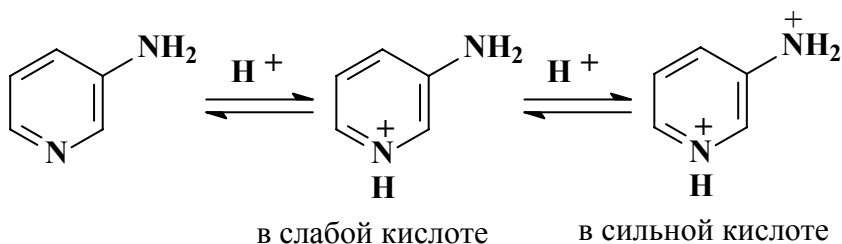
Для α - и γ -аминопиридинов возможна amino-иминная таутомерия, но более предпочтительна гетероароматическая amino-форма:



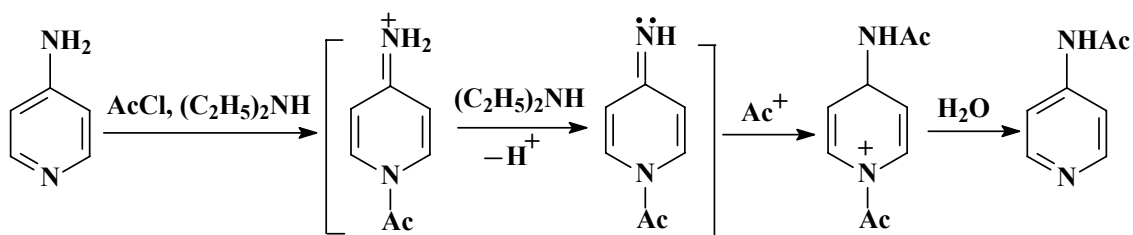
Аминопиридины – сильные основания и протонируются по пиридиновому атому азота, так как первичная аминогруппа проявляет эффект сопряжения и ее неподеленная пара электронов делокализована.



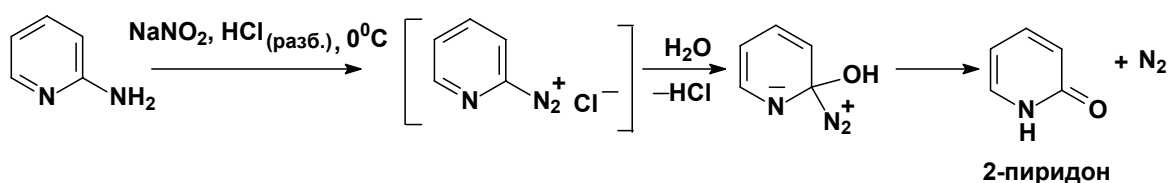
β -Аминопиридин проявляет свойства двухцентрового основания (протонируется дважды):



Ацилирование аминопиридинов приводит к соответствующим диацилпроизводным, например:

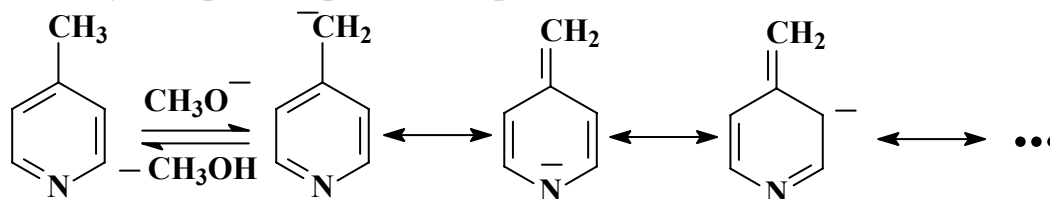


β -Аминопиридин образует обычные соли диазония, а α - и γ -аминопиридины при диазотировании в водной минеральной кислоте превращаются в соответствующие пиридоны:



Алкилпиридины

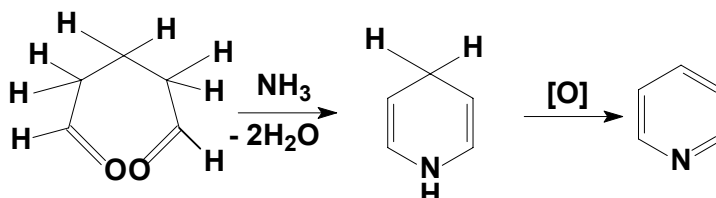
Алкильные группы в производных пиридина проявляют значительную С-кислотность и легко депротонируются. Образующиеся при этом карбанионы выступают в качестве нуклеофилов в различных реакциях.



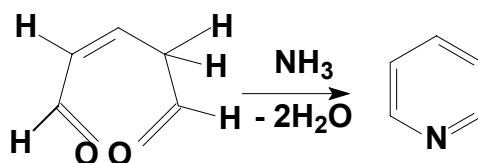
6.2. Методы синтеза пиридинов

1) Синтез из 1,5-дикарбонильных соединений и аммиака

При взаимодействии аммиака с 1,5-дикарбонильными соединениями образуются 1,4-дигидропиридины, которые легко окисляются в соответствующие пиридины.



При использовании ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов (например, солей пирилия) сразу образуются ароматические производные пиридина:

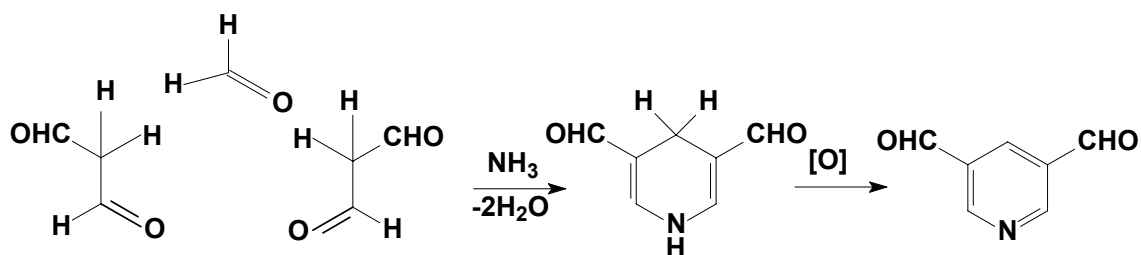


В случае использования гидроксилamina, вместо аммиака, для получения ядра пиридина не требуется последующий процесс окисления.

2) Из альдегида, двух молекул 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака (синтез Ганча)

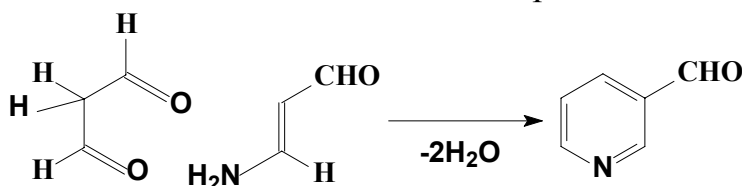
Симметричные 1,4-дигидропиридины, которые легко окисляются до соответствующих ароматических соединений, можно получить при взаимодействии аммиака, альдегида и двух молекул 1,3-дикарбонильного соединения, который обязательно должен содержать метиленовую группу.



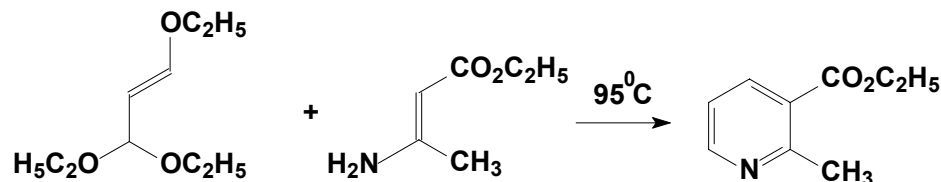


3) Синтез из 1,3-дикарбонильных соединений и 3-аминоенонов или 3-аминонитрилов (синтез Гуарески)

Производные пиридина также образуются при взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений с 3-аминоенонами или 3-аминоакрилатами:



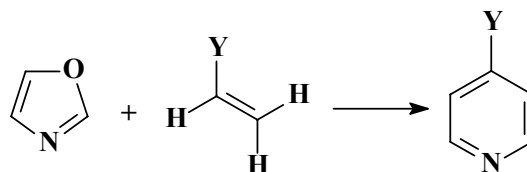
Из эфира енола моноацетата малонового диальдегида:



Использование цианацетамида в качестве азотсодержащего соединения в конденсации с 1,3-дикарбонильными соединениями приводит к образованию 3-циано-2-пиридона, карбонильная и цианогруппы которого могут быть впоследствии удалены.

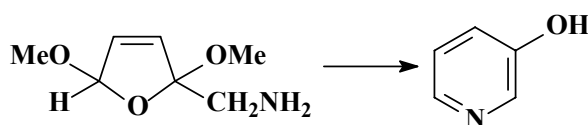
4) С использованием реакций циклоприсоединения

Различные электроциклические процессы, сопровождающиеся последующей экструзией малых молекул, используются для синтеза производных пиридина; присоединение к оксазолам – один из таких процессов.



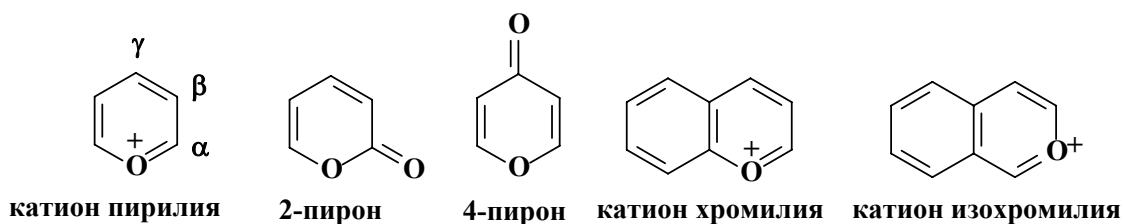
5) Из фуранов

2-Фурфуриламины превращаются в производные пиридинов через последовательные процессы раскрытия и замыкания цикла. Например, производные 2,5-диметокси-2,5-дигидрофурана превращены в производные 3-гидроксипиридина:

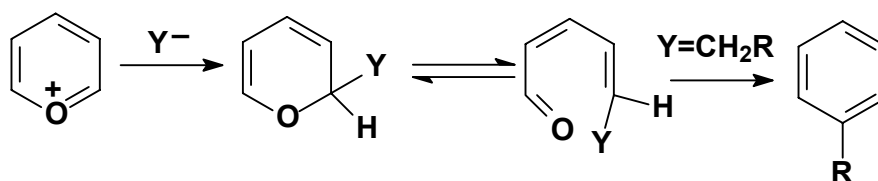


7. СОЛИ ПИРИЛИЯ И БЕНЗОПИРИЛИЯ, ПИРОНОВ И БЕНЗОПИРОНОВ

7.1. Реакционная способность

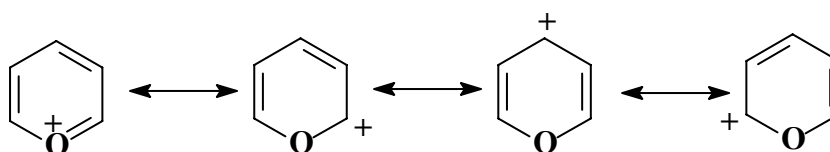


Катион пирилия обладает весьма интересными свойствами. Этот катион проявляет ароматический характер и, вследствие этого, как можно предположить, стабилен, тем не менее он обладает очень высокой реакционной способностью. Аналогичные свойства характерны для катиона тропилия и циклопентадиенильного аниона. Тот факт, что катионы пирилия легко реагируют с нуклеофильными реагентами с образованием неароматических соединений, свидетельствует лишь об их относительной стабильности; если же такие катионы не были бы ароматическими, весьма сомнительно, что они вообще существовали бы. Перхлорат пирилия — соединение, обладающее удивительной стабильностью, он не разлагается при нагревании до температуры ниже 270⁰С, в то же время легко реагирует с водой даже при комнатной температуре с образованием неароматических соединений.



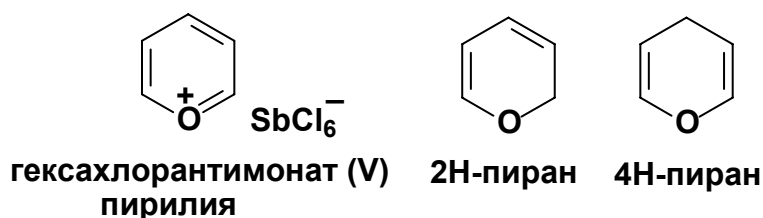
Свойства катионов пирилия лучше всего сравнивать со свойствами пиридиновых катионов. Пирилиевые катионы не вступают в реакции электрофильного замещения; кроме того, для катионов бензопирилия также неизвестны реакции электрофильного замещения в бензольном кольце. Последний факт демонстрирует существенное отличие свойств катионов бензопирилия от свойств катионов хинолина и изохинолина и подчеркивает сильное дезактивирующее влияние положительно заряженного атома кислорода.

Ионы пирилия легко присоединяют нуклеофильные агенты по α-положению с образованием 1,2-дигидропиранов, дальнейшие превращения которых обычно связаны с раскрытием цикла. В действительности, все известные реакции солей пирилия связаны именно с таким характером превращений. Часто бывает так, что первоначальное раскрытие цикла влечет за собой спонтанное замыкание альтернативного цикла и образование в результате этого процесса бензоеидной ароматической системы (в том случае, если Y содержит подвижный атом водорода, присоединенный к атому углерода) или пиридинового производного (если Y — аминогруппа).



Анализ резонансных форм катиона пирилия показывает, что в α - и γ -положениях катиона сосредоточен большой положительный заряд, однако практически все известные реакции присоединения нуклеофильных агентов проходят исключительно по α -положению. В этом случае уместно вспомнить влияние положительно заряженного гетероатома в пиридиновом цикле на реакционную способность α - и γ -положений. Катионы пирилия более склонны к реакциям с нуклеофильными реагентами, чем катионы пиридиния, поскольку положительный заряд на атоме кислорода менее выгоден, чем положительный заряд на атоме азота.

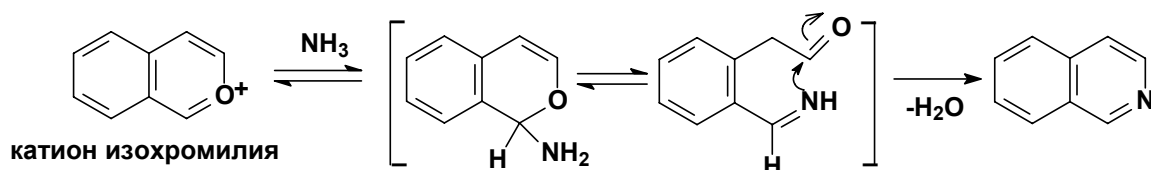
Соли пирилия, особенно перхлораты, тетрафторбораты и гексахлорантимонаты(V), представляют собой стабильные, но весьма реакционноспособные соединения. Чаще других используются перхлораты пирилия, поскольку они умеренно растворимы. При использовании перхлоратов необходимо соблюдать осторожность, так как они, особенно в сухом состоянии, склонны разлагаться со взрывом. Катионы пирилия не обнаружены в живых организмах, хотя бензо[*b*]пирилиевые системы присутствуют в пигментах растений.



Почти все известные реакции пирилиевого катиона включают присоединение нуклеофильного реагента на первой стадии обычно по α -положению и лишь в редких случаях по γ -положению. Особенность реакций пирилиевого катиона связана с тем, что аддукты, образующиеся в результате присоединения нуклеофилов и раскрытия цикла, склонны к последующей циклизации с образованием новых гетероциклических или карбоциклических систем.

Реакции прямого электрофильного или радикального замещения для таких систем неизвестны. Реакции окисления, аналогичные окислению пиридиниевых солей в пиридоны, также неизвестны для пирилиевых соединений.

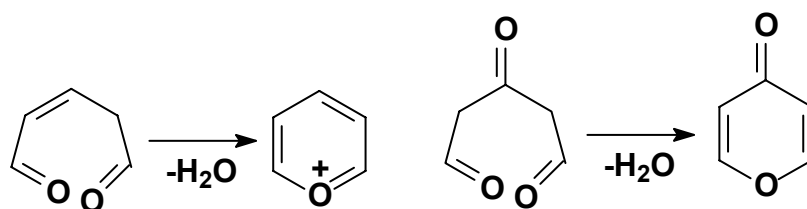
В бензопирилиевых системах следует отметить наличие аналогичных свойств – легкое присоединение нуклеофильных агентов, причем по положению гетероциклического фрагмента, соседнему с положительно заряженным атомом кислорода. Взаимодействие двух изомерных бензопирилиевых систем с аммиаком – в одном случае приводит к изохинолину, а в другом не приводит к образованию хинолина. Хотя и в последнем случае присоединение аммиака все же происходит, высокая энергия процессов, приводящих к образованию хинолиновой структуры, не позволяет им осуществиться.



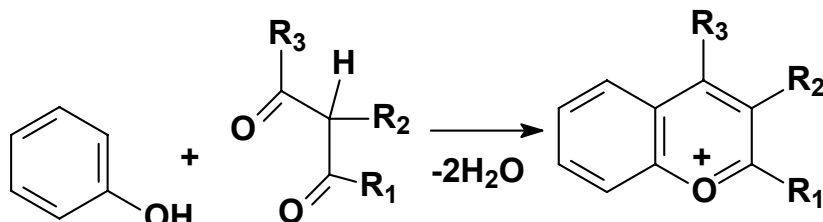
Пироны – кислородные аналоги пиридонов – представляют собой депротонированные α - и γ -гидроксипирилиевые соли. Есть лишь немного поводов для того, чтобы рассматривать эти соединения как ароматические; вероятно, лучше всего рассматривать α - и γ -пироны как ненасыщенные циклические лактоны и β -гидрокси- α,β -ненасыщенные кетоны соответственно. Например, 2-пирон гидролизуется щелочью так же легко, как и сложный эфир (лактон). Примечательно, что пироны превращаются в соответствующие пиридоны при взаимодействии с аммиаком, в то время как из пиридонов ни при реакции со щелочью, ни при взаимодействии с водой пироны не могут быть получены. Для пиронов и бензопирионов известно несколько реакций электрофильного замещения при атоме углерода, кислородный заместитель направляет атаку электрофила в *орто*- и *пара*-положения. В этом случае также происходит электрофильное присоединение по двойной связи, что дополнительно свидетельствует в пользу неароматического характера этих соединений. Легко осуществимые реакции Дильса-Альдера с участием диеновой системы 2-пиронов еще раз подтверждают изложенное выше.

7.2. Синтез

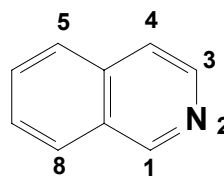
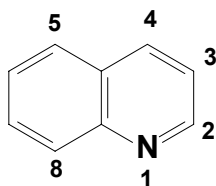
Циклизация ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений приводит к образованию солей пирилия; при этом в реакционной среде должны отсутствовать какие-либо нуклеофильные агенты, способные присоединяться к катионам пирилия сразу после их образования. Замыкание цикла в 1,3,5-трикетонах, катализируемое кислотой, приводит к образованию 4-пиронов.



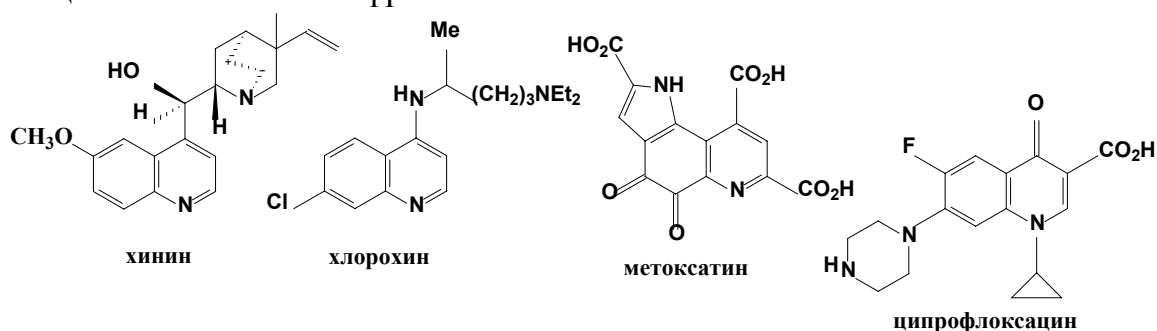
Бензопирилиевые соли образуются при взаимодействии фенолов с 1,3-дикарбонильными соединениями в кислых средах, способствующих дегидратации. Аналогично реакции фенолов с эфирами 1,3-кетокислот приводят к образованию бензопирионов.



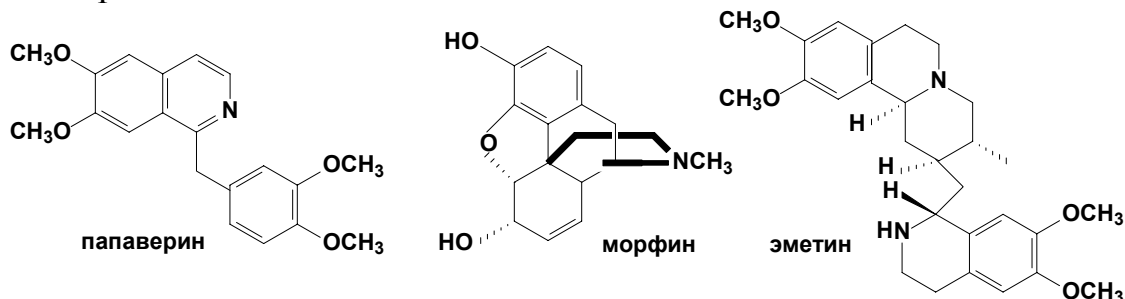
8. ХИНОЛИНЫ И ИЗОХИНОЛИНЫ



Хинолин и изохинолин представляют собой стабильные соединения, хинолин – высококипящая жидкость, изохинолин – твердое соединение с низкой температурой плавления (238°C), оба эти соединения обладают сладковатым запахом. Хинолин и изохинолин известны достаточно давно. Хинолин впервые был выделен из каменноугольной смолы в 1834 г., а изохинолин – из того же источника в 1885 г. Вскоре после выделения из каменноугольной смолы хинолин был получен при пиролизическом разложении цинхонамина – алкалоида, родственного хинину. Название «хинолин» происходит от слова «хинин», а слово «хинин» произошло в свою очередь от слова «хина» – испанского варианта местного южноамериканского названия коры дерева *Cinchona*, содержащей хинин. Хинолиновый фрагмент содержится в некоторых антималярийных препаратах, например в хлорокине. Ципрофлоксацин – один из широко используемых антибиотиков, содержащих 4-хинолоновый фрагмент.



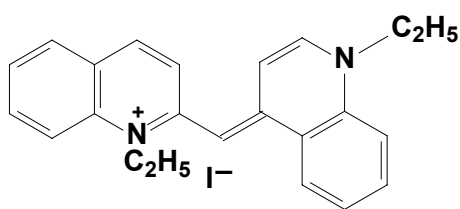
Метоксатин – ферментный кофактор метилотрофических бактерий – один из немногих природных соединений хинолинового ряда. Фрагмент изохинолина в виде 1,2,3,4-тетрагидроструктуры широко распространен в алкалоидах, например в алкалоидах опийного мака, папаверине и морфине. Эметин, содержащий два тетрагидроизохиновых фрагмента, широко применяется для лечения амёбной дизентерии.



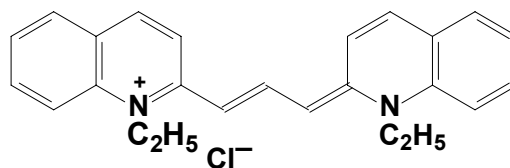
Производные хинолина были использованы в качестве первых фотографических сенсibilizаторов: цианиновый краситель этиловый красный позволил сделать фотографию чувствительной не только к голубому, но и к зеленому цвету, и затем в 1904 г. при появлении пинацинола фотография стала чувствительна к красному цвету. Впоследствии тысячи сенсibilизирующих красителей были полу-



чены и исследованы, и хинолиновые красители были заменены на другие, более эффективные.



этиловый красный



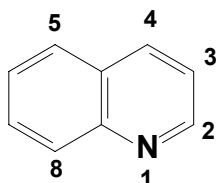
пинацианол

8.1. Химические свойства

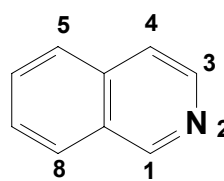
8.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Присоединение по атому азота

Все реакции с электрофильными реагентами, характерные для пиридина и связанные с предоставлением пары электронов атома азота электрофильному реагенту, свойственны также хинолину и изохинолину. Значения pK_a для хинолина и изохинолина равны соответственно 4,94 и 5,4, что свидетельствует об их сопоставимой с пиридином основности.



$pK_a = 4.9$

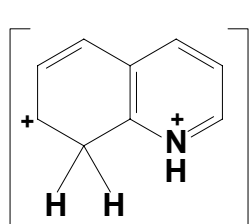


$pK_a = 5.4$

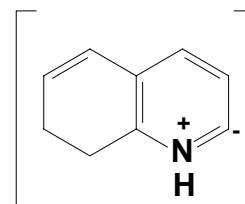
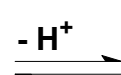
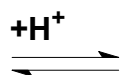
Хинолин и изохинолин аналогично пиридину образуют N-оксиды и четвертичные соли.

Замещение при атоме углерода

Протонирование атомов углерода бензольного кольца и протонный обмен в протонированном по атому азота хинолине требует присутствия концентрированной серной кислоты и проходит быстрее по положению $C_{(8)}$, нежели по положениям $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$. Аналогичные процессы в изохинолине проходят в некоторой степени быстрее по положению $C_{(5)}$, чем по $C_{(8)}$. В присутствии кислоты меньшей силы в хинолине и изохинолине наблюдается обмен протона в α -положении относительно атома азота, т. е. в положении $C_{(2)}$ хинолина и $C_{(1)}$ изохинолина. Такие процессы включают образование цвиттерионного интермедиата в результате депротонирования N-протонированного гетероцикла.



обмен по положению $C_{(8)}$

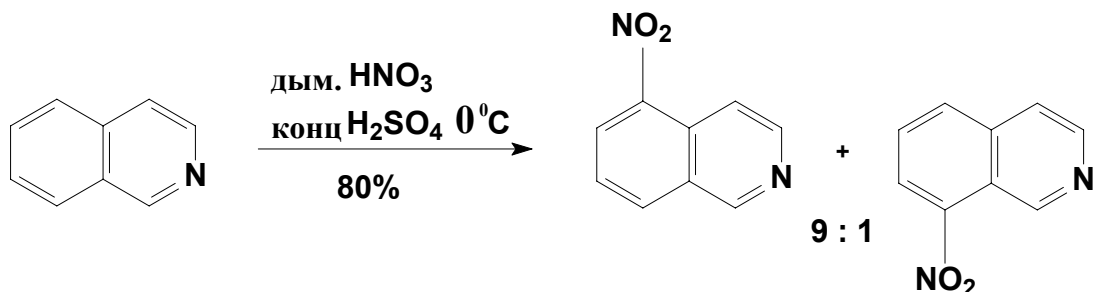


обмен по положению $C_{(2)}$



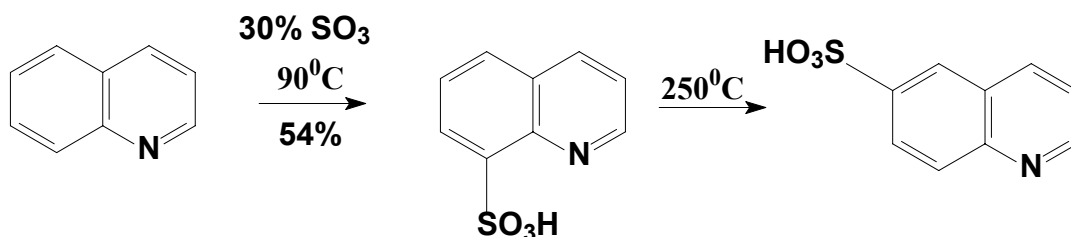
Нитрование

При нитровании хинолина образуется смесь 5- и 8-нитрохинолинов приблизительно в равном соотношении, в то время как нитрование изохинолина приводит исключительно к 5-нитропроизводному. Нитрование хинолина и изохинолина происходит в результате атаки нитрониевого иона по N-протонированному гетероциклу.



Сульфирование

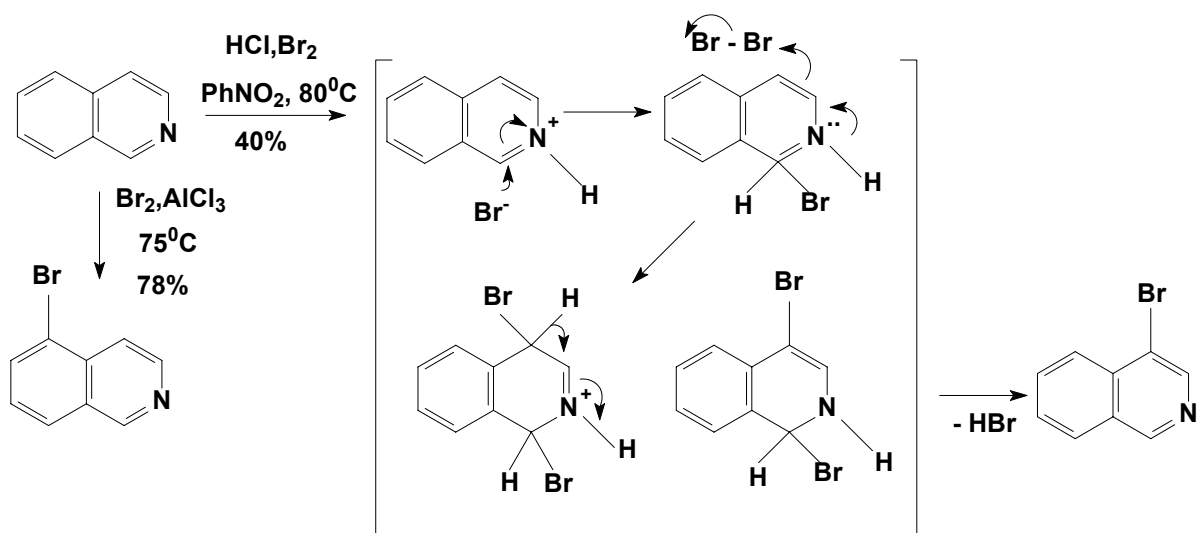
Сульфирование хинолина приводит к образованию главным образом 8-сульфокислоты, а аналогичный процесс в изохинолине идет по положению 5. При проведении реакции при более высоких температурах в результате термодинамического контроля образуются другие изомеры. Так, хинолин-8-сульфоновая и изохинолин-5-сульфоновая кислоты изомеризуются в 6-сульфоновые кислоты.



Галогенирование

Процесс замещения атома водорода в хинолине и изохинолине на атом галогена зависит от условий проведения реакции. При бромировании в концентрированной серной кислоте хинолин образует смесь 5- и 8-бромпроизводных, а изохинолин в присутствии хлорида алюминия превращается в 5-бромизохинолин. Все эти процессы проходят с участием протонированных гетероциклов. Введение атома галогена в гетероциклическое кольцо происходит в значительно более мягких условиях, причем электронная пара атома азота способствует взаимодействию с электрофилом. Так, при обработке гидрохлоридов хинолина и изохинолина бромом образуются 3-бромхинолин и 4-бромизохинолин согласно приведенной ниже схеме:

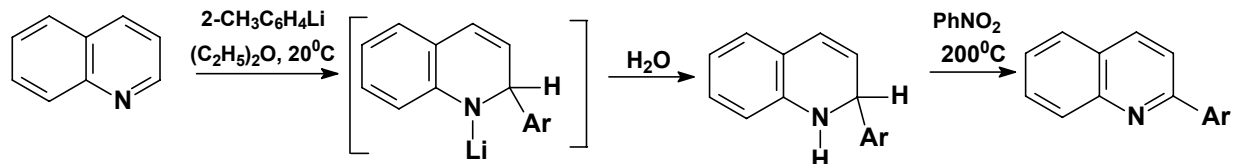




8.1.2. Реакции с нуклеофильными реагентами

Алкилирование и арилирование

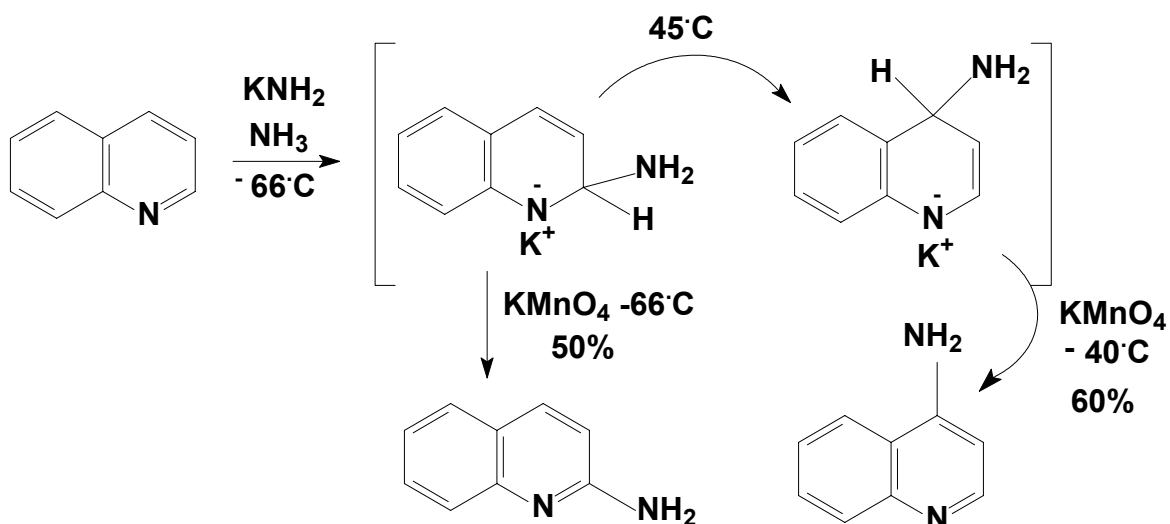
В результате присоединения алкильных и арильных реагентов Гриньяра и алкил- и ариллитиевых соединений к хинолинам и изохинолинам образуются соответствующие дигидропроизводные, которые можно выделить и охарактеризовать. Окисление таких аддуктов приводит к образованию замещенных ароматических производных.



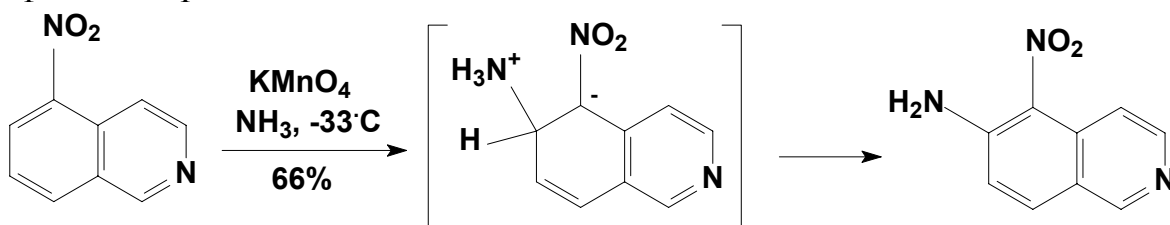
Аминирование и нитрование

Реакция амида натрия с хинолином и изохинолином приводит к образованию дигидроаддуктов в результате атаки амид-ионом по положению 2 (главным образом) и по положению 4 (в меньшей степени) хинолина и по положению 1 изохинолина. 2-Аминоаддукты, образующиеся из хинолина, при повышенной температуре превращаются в 4-аминоаддукты. Окисление аддуктов приводит к образованию 2- и 4-аминохинолинов. Реакция изохинолина с амидом калия в жидком аммиаке при комнатной температуре приводит к 1-аминоизохинолину.

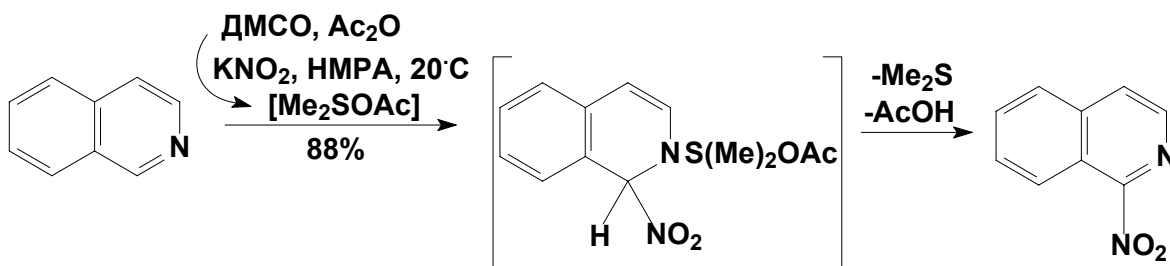




Для хинолинов и изохинолинов возможно также окислительное аминирование, причем даже в бензольное кольцо при наличии нитрогруппы, активирующей нуклеофильное присоединение.

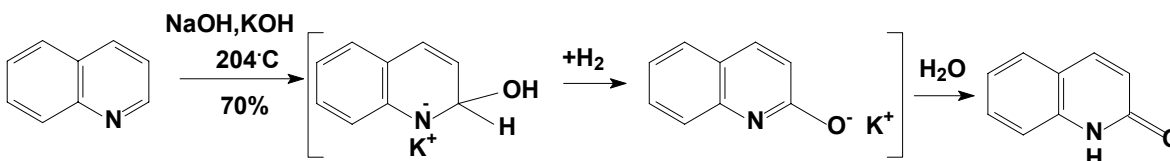


Введение нитрогруппы в положение 1 изохинолина возможно при действии на него смеси нитрита калия, диметилсульфоксида и уксусного ангидрида. На ключевой стадии этого процесса происходит нуклеофильное присоединение нитрит-аниона к предварительно образовавшейся соли с участием атома азота изохинолина и комплекса диметилсульфоксид – уксусный ангидрид:



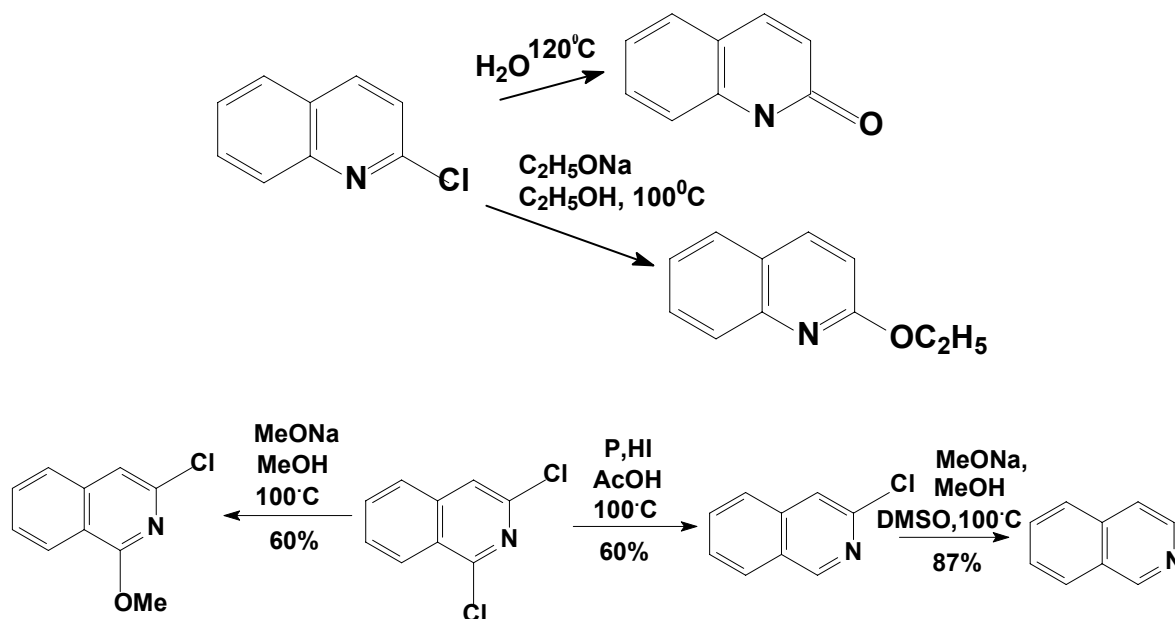
Гидроксилирование

Гидроксилирование хинолина и изохинолина возможно при прямом взаимодействии с гидроксидом калия при высокой температуре. Реакция сопровождается выделением водорода и образованием 2-хинолона (карбостирила) и 1-изохинолона (изокарбостирила).



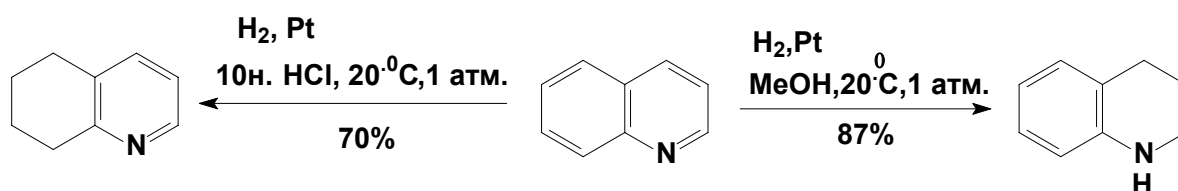
Нуклеофильное замещение атома галогена

Для реакций этого типа действует общий принцип – реакционная способность атомов галогена в бензольных кольцах хинолина и изохинолина в положении $C_{(3)}$ хинолина и $C_{(4)}$ изохинолина аналогична реакционной способности галогенобензолов. В то же время для атомов галогена в положениях 2 и 4 хинолина и положении 4 изохинолина характерны те же реакции с нуклеофильными реагентами, что и для α - и γ -галогенопиридинов. 3-Галогеноизохинолины по своей реакционной способности занимают промежуточное положение.



Реакции с восстановителями

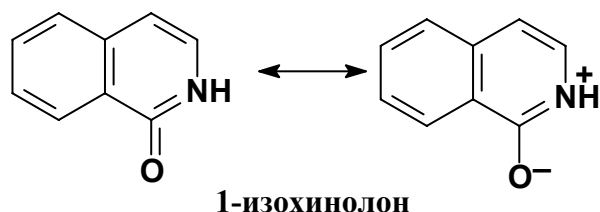
Для хинолина и изохинолина возможно восстановление как пиридинового цикла, так и бензольного кольца. Восстановить пиридиновый цикл до тетрагидропиридинового можно при действии цианоборгидрида натрия в кислой среде, боргидрида натрия в присутствии хлорида никеля(II), боргидрида цинка или в результате каталитического гидрирования в метаноле при комнатной температуре и атмосферном давлении. Однако каталитическое гидрирование в растворе сильных кислот приводит к первоначальному селективному восстановлению бензольного кольца; продолжительное гидрирование в этих условиях приводит к образованию декагидропроизводных.



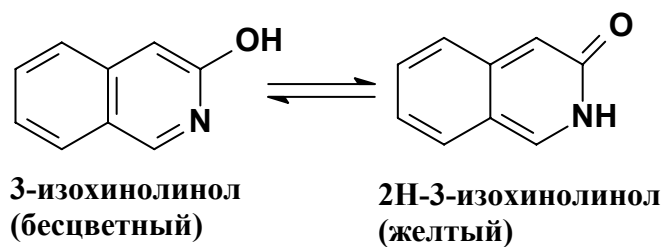
8.2. Оксихинолины и оксиизохинолины

Хинолинолы и изохинолинолы, содержащие кислородный заместитель в любых положениях, за исключением положений 2 и 4 в хинолине и 1 и 3 в изохинолине, аналогичны фенолу, т. е. содержат гидроксильную группу. Для них так же, как и для аналогичных производных пиридина, характерно равновесие с цвиттер-ионной структурой с протонированным атомом азота и депротонированным атомом кислорода. Для всех таких соединений характерны химические свойства нафтолов. 8-Оксихинолин долгое время использовался в химическом анализе как хелатирующий агент особенно для катионов цинка(II), магния(II) и алюминия(III), а хелатный комплекс 8-оксихинолина с катионом меди(II) находит применение в качестве фунгицида.

2-Хинолон, точнее 2-(1H)-хинолинон, 4-изохинолон и 1-изохинолон существуют практически полностью в карбонильной таутомерной форме, что проявляется во всех их свойствах. Гидрокситаутомер вносит существенный вклад в поляризацию структуры, как это показано ниже для 1-изохинолона. Хинолоны используются в качестве антибактериальных препаратов.

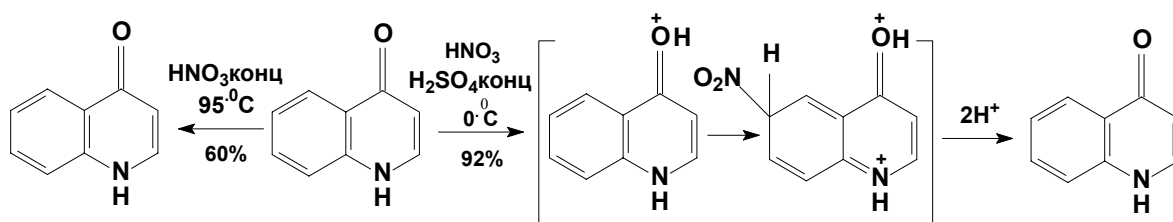


Для 3-оксиизохинолина характерно существование двух схожих по стабильности таутомерных форм. 3-Изохинолинол – доминирующая таутомерная форма для раствора в сухом эфире, 3-изохинолон предпочтителен в водных растворах. Бесцветный раствор 3-изохинолинола в эфире приобретает желтую окраску при добавлении небольшого количества метанола, что обусловлено образованием некоторого количества карбонильного таутомера. Схожая стабильность этих двух таутомерных форм является следствием взаимной компенсации двух противоположных тенденций: наличие амидного фрагмента приводит к возникновению менее энергетически выгодной хиноидной структуры в бензольном кольце, сохранение же ароматичности бензольного кольца приводит к потере амидной таутомерной формы и связанной с ней стабильности. Таким образом, для этого соединения характерно существование одновременно амидной таутомерной формы и таутомерной формы с «полноценным» бензольным кольцом.



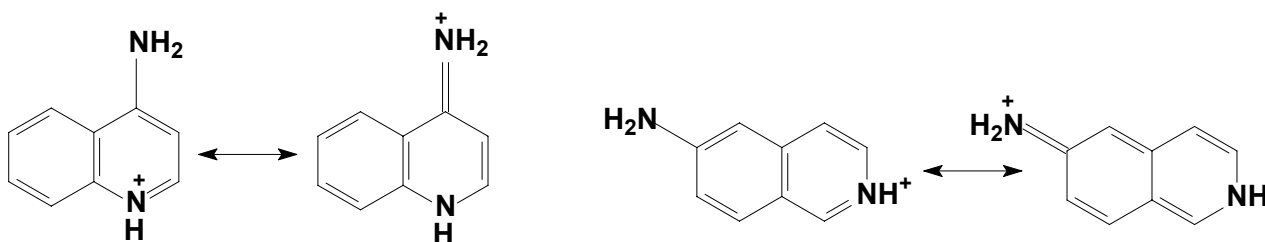
Направление атаки электрофилом в хинолонах и изохинолонах зависит от значения pH реакционной среды. При проведении реакции в сильноокислых средах реализуется атака электрофилом по предварительно образующемуся катиону: зависимость направления атаки от кислотности среды может быть наглядно продемон-

стрирована на примере нитрования 4-хинолона. Разница в реакционной способности бензольного кольца и протонированного гетероциклического фрагмента не очень велика: так, 2-хинолон хлорируется в виде нейтральной молекулы преимущественно по положению C₍₆₎ и лишь впоследствии по положению C₍₃₎.



Аминохинолины и аминоизохинолины

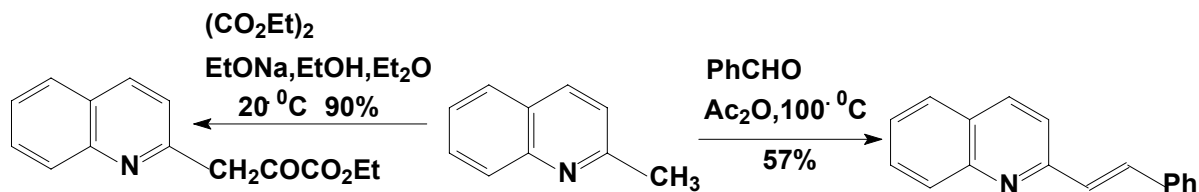
Аминохинолины и аминоизохинолины существуют в аминных таутомерных формах, и протонирование таких соединений проходит по кольцевому атому азота. Среди аминохинолинов существенно повышенной основностью обладает 4-аминохинолин (pK_a 9,2), среди аминоизохинолинов наиболее сильное основание 6-аминопроизводное (pK_a 7,2), причем это соединение – наиболее сильное основание среди всех бензоконденсированных аминохинолинов и аминоизохинолинов.



Алкилхинолины и алкилизохинолины

Характерная для алкильных групп в α- и β-положениях пиридинового цикла кислотность проявляется также и для алкильных групп в положениях 2 и 4 хинолина, в положении 1 изохинолина, меньше в положении 3 изохинолина.

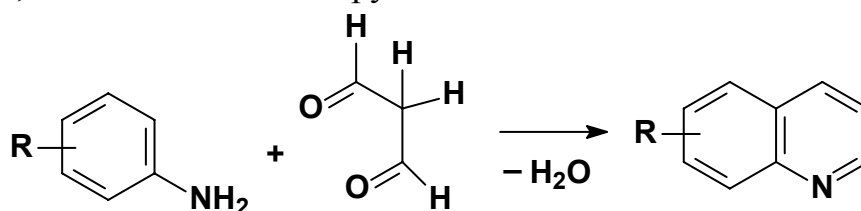
Реакции конденсации:



8.3. Методы синтеза хинолинов

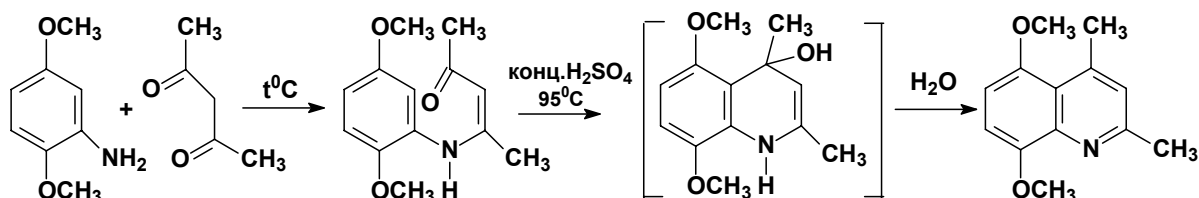
1) Из ариламинов и 1,3-дикарбонильных соединений

Анилины при взаимодействии с 1,3-дикарбонильными соединениями образуют соединения, склонные к катализируемой кислотой циклизации



Синтез Комба

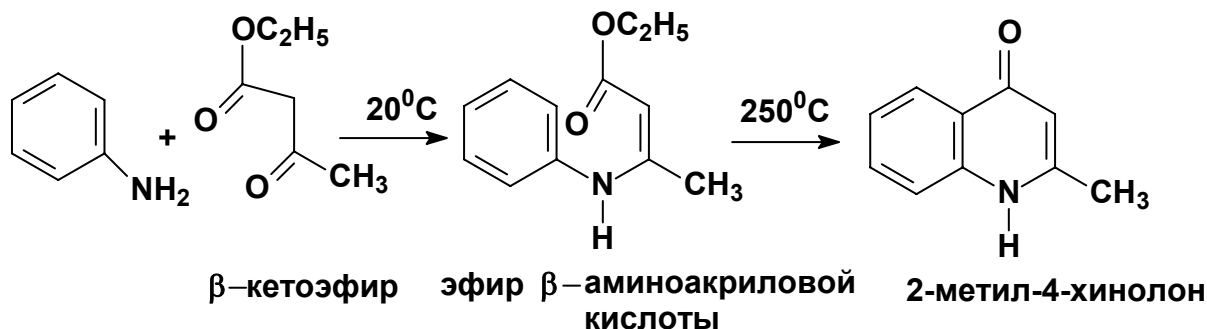
Конденсация 1,3-дикарбонильных соединений с арилами́нами с высокими выходами приводит к β-аминоенонам, которые циклизуются под действием концентрированных кислот. Стадия циклизации представляет собой электрофильное замещение с последующей потерей молекулы воды с образованием ароматических производных хинолина:



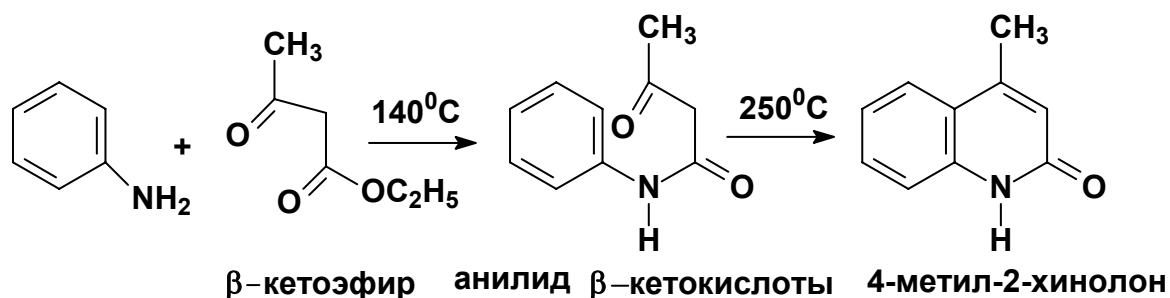
Электродонорные группы, находящиеся в мета-положении по отношению к аминогруппе, увеличивают реакционную способность, так как увеличивается нуклеофильность атома углерода бензольного ядра.

Синтез Конрада-Лимпах-Кнорра

В этом методе синтеза, родственном синтезу Комба, в качестве дикарбонильных соединений используются β-кетозэфиры и в результате образуются хинолоны. В реакции анилинов с эфирами β-кетокислот при комнатной температуре образуется кинетически контролируемый продукт – эфир β-аминоакриловой кислоты, циклизация которого приводит к 4-хинолону.

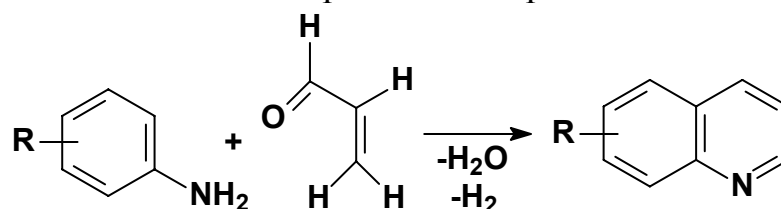


При проведении реакции при более высокой температуре образуется аниlid β-кетокислоты и его дальнейшая циклизация приводит к 2-хинолонам.



2) Из ариламинов и α,β-ненасыщенных карбонильных соединений

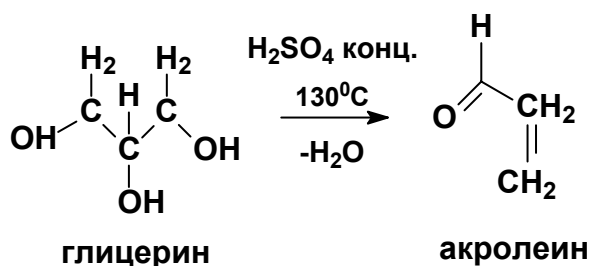
Взаимодействие ариламинов с α,β-ненасыщенными карбонильными соединениями в присутствии окислителей приводит к образованию хинолинов.



Использование глицерина для получения акролеина позволяет получить незамещенный хинолин.

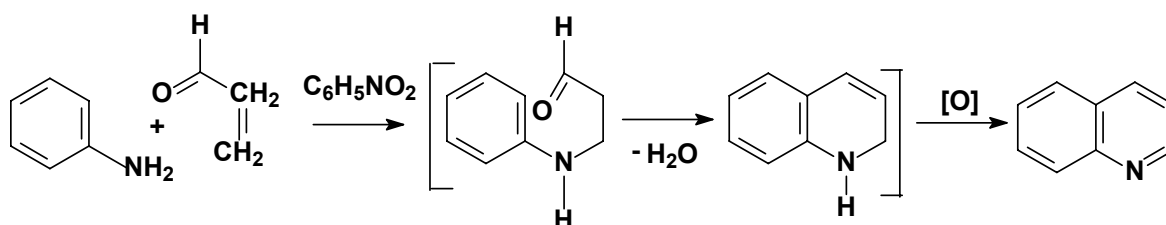
Синтез Скраупа

Нагревание смеси анилина, концентрированной серной кислоты, глицерина и мягкого окисляющего агента приводит в результате к образованию хинолина. При этом происходит дегидратация глицерина, приводящая к образованию акролеина,

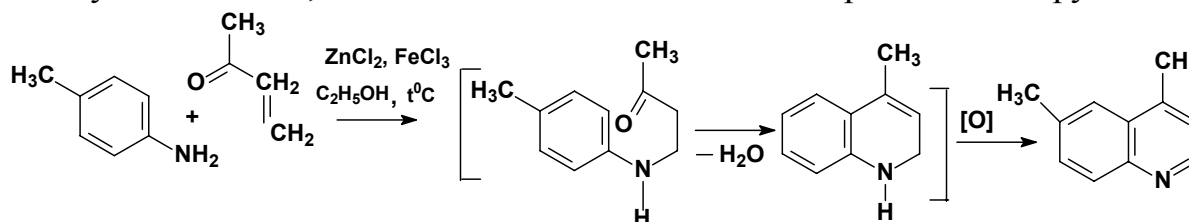


затем анилин присоединяется к акролеину по типу сопряженного присоединения. В дальнейшем происходит катализируемая кислотой циклизация с образованием 1,2-дигидрохинолина. Окисление на заключительном этапе приводит к ароматической структуре. В классическом варианте в качестве окислителя используется нитробензол или мышьяковая кислота; введение в реакционную смесь небольшого количества иодида натрия позволяет серной кислоте выступать в роли окислителя. Синтез Скраупа наиболее пригоден для получения незамещенных по гетероциклу хинолинов.



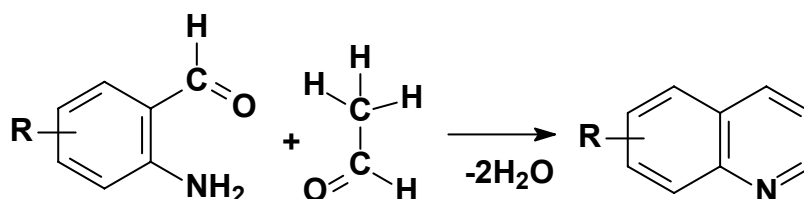


При использовании замещенных карбонильных компонентов были получены подтверждения описанного выше механизма и доказано, что на первой стадии реализуется именно сопряженное присоединение анилина к непредельному карбонильному соединению, а не взаимодействие анилина с карбонильной группой.



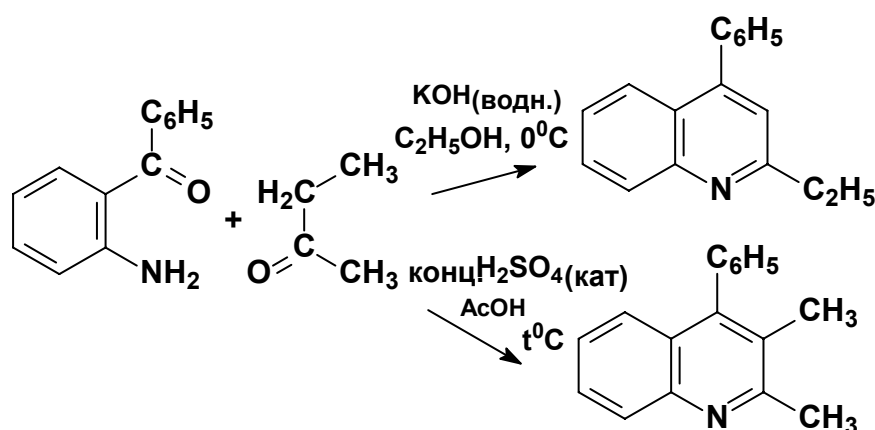
3) Из орто-ацилариламинов и карбонильных соединений

Взаимодействие орто-ацилариламинов с кетонами, содержащими α -метиленовую группу, приводит к образованию хинолинов:



Синтез Фридлендера

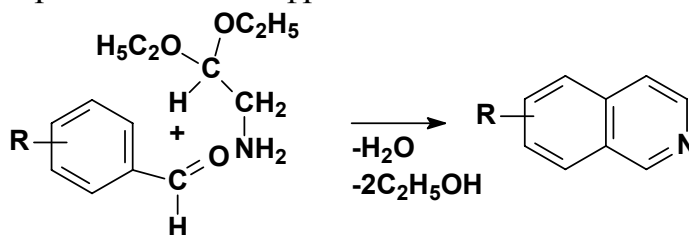
Конденсация орто-ацилариламинов с кетонами и альдегидами (обязательно содержащими α -метиленовую группу), катализируемая как основаниями, так и кислотами, приводит к образованию хинолинов. Ориентация циклизации зависит от ориентации образования енола или енолята (при использовании в качестве карбонильной компоненты - О-алкилоксимов α -метиленкетон).



8.3.1. Синтез изохинолинов

1) Из арилальдегидов и 2,2-диэтоксиэтиламина

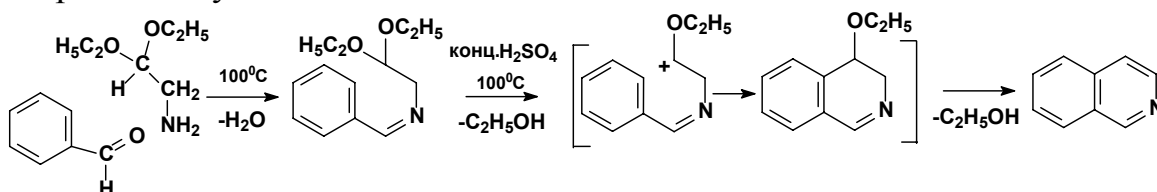
Взаимодействие ароматических альдегидов с 2,2-диэтоксиэтиламином приводит к образованию иминов, которые циклизуются в изохинолины, не содержащие заместителей в гетероциклическом фрагменте



Синтез Померанца-Фрича

Синтез изохинолинов по методу Померанца—Фрича обычно осуществляют в две стадии. На первой стадии проводят конденсацию арилальдегида с 2,2-диэтоксиэтиламином с образованием альдимины. Такая конденсация проходит в мягких условиях и с высоким выходом. На второй стадии альдимин циклизуют под действием сильной кислоты. В условиях циклизации возможен гидролиз имина, что снижает выход продукта циклизации. Лучшие результаты на стадии циклизации достигаются при использовании системы трифторуксусная кислота – трифторид бора.

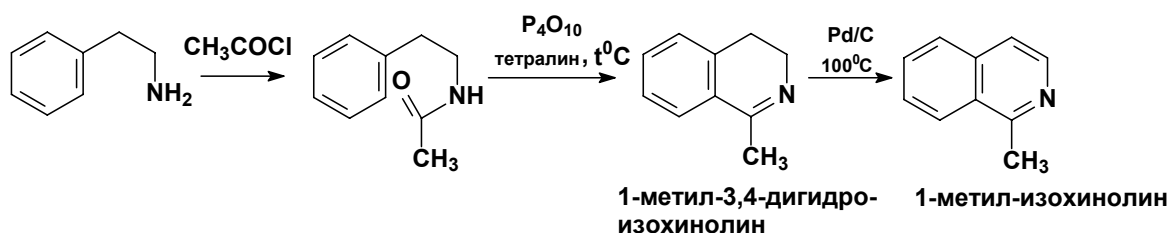
Вторая стадия синтеза Померанца-Фрича аналогична процессам циклизации в синтезах Комба и Скраупа. Первоначальное протонирование способствует отщеплению молекулы этанола и образованию электрофильной частицы, впоследствии атакующей ароматическое кольцо. На заключительной стадии происходит отщепление второй молекулы этанола.



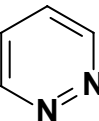
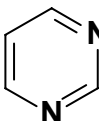
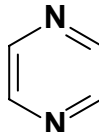
2) Из фенилэтиламидов

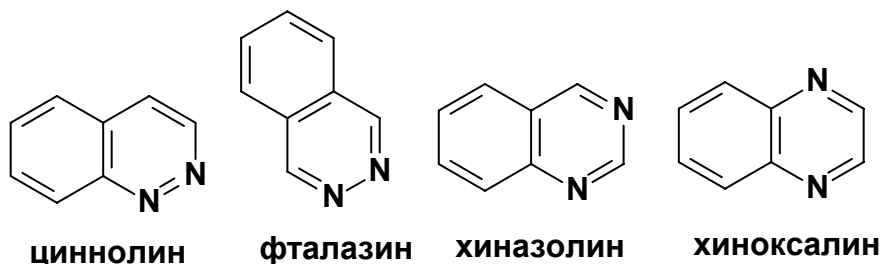
Синтез Бишлера-Напиральского

Амид, полученный при реакции 2-фенилэтиламина с хлорангидридом или ангидридом карбоновой кислоты, циклизуется с потерей молекулы воды с образованием 3,4-дигидроизохинолина, который легко дегидрируется при действии палладиевого катализатора, серы или дифенилдисульфида. В качестве конденсирующих агентов обычно используют пентаоксид фосфора, фосфорилхлорид и пентахлорид фосфора.



9. ДИАЗИНЫ

			
пиридазин	пиримидин	пиразин	
pK_a	2.3	1.3	0.65
T_{кип.}, °C	207	123	118



Все три диазина – пиридазин, пиримидин и пиразин – представляют собой устойчивые бесцветные соединения, растворимые в воде. Незамещенные диазины, в отличие от пиридина, трудно доступны и дороги, потому не используются в качестве исходных соединений для получения производных диазинов. Аннелирование бензольного кольца к диазиновому возможно лишь четырьмя способами, и существует лишь четыре бензодиазина: циннолин, фталазин, хиназолин и хиноксалин.

Пиридазин отличается от других диазинов высокой температурой кипения (207°C), что на 80-90°C выше температур кипения пиримидина (123°C), пиразина (118°C) и других азинов, включая 1,3,5-триазины, температуры кипения которых лежат в интервале 114-124°C. Такая высокая температура кипения пиридазина связана со способностью связи N-N к поляризации, что обеспечивает высокую степень дипольной ассоциации молекул в жидкости.

Наиболее важные встречающиеся в природе диазины – это пиримидиновые основания, пиримидиновый фрагмент содержится в молекуле тиамин (витамин B₆). Пиримидиновое ядро входит в молекулы лекарственных препаратов, которые применяются для лечения глазных заболеваний, гепатита В и Вич-инфекций.

Простые метоксипиразины обуславливают аромат большинства фруктов и овощей, таких, как горох и стручковый перец, и вин. Даже если эти соединения присутствуют в незначительных количествах, они обладают заметным запахом и могут быть обнаружены в концентрации 10⁻⁵. Родственные соединения, образующиеся в результате пиролиза аминокислот в процессе приготовления пищи, ответственны за аромат жареного мяса.

Соединения диазинового ряда применяются в качестве антибактериальных (триметоприм) и антималярийных препаратов (пириметамин).



Некоторые пиридазины представляют собой селективные регуляторы роста растений и используются в качестве гербицидов, например, пиридат [3-гидрокси-6(1H)-пиразинон] применяют для уничтожения сорняков.

9.1. Химические свойства

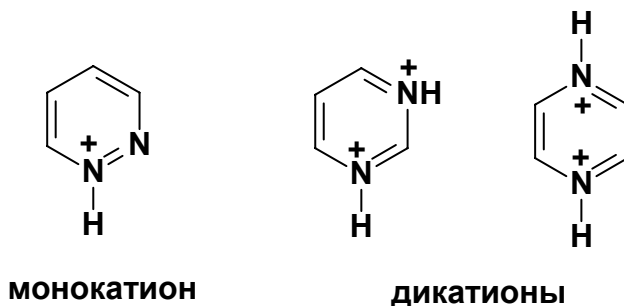
9.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Присоединение по атому азота

Протонирование

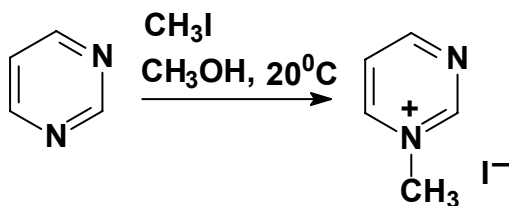
Диазины –одноосновные соединения, слабые основания, по сравнению, с пиридином (pK_a 5,2). Такое понижение основности связано с дестабилизацией катионов, образующихся при монопротонировании, индуктивным электроноакцепторным влиянием другого атома азота. Наибольшая в ряду диазинов основность пиридазина связана с отталкиванием электронных пар связанных атомов азота, что облегчает протонирование. В случае пиразина мезомерное взаимодействие между протонированным и нейтральным атомами азота дестабилизирует катион.

N,N'-Дипротонирование возможно только в присутствии очень сильной кислоты. Из трех диазинов пиридазин ($pK_{a(2)} - 7,1$) трудно образует дикатион; это связано с высокой энергией ассоциации двух непосредственно связанных положительно заряженных атомов. Пиримидин ($pK_{a(2)} - 6,3$) и пиразин ($pK_{a(2)} - 6,6$) образуют дикатионы легче.



Алкилирование

Диазины реагируют с алкилгалогенидами с образованием четвертичных моносолей.

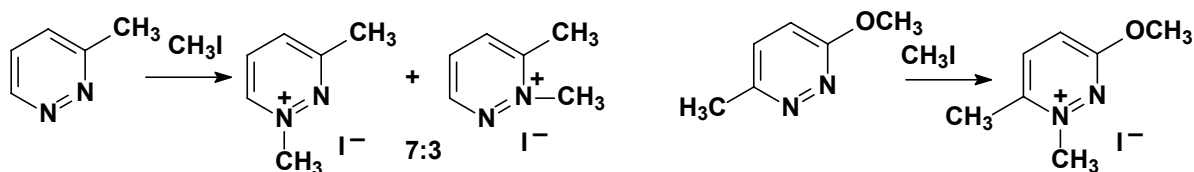


Пиридазин наиболее активен в реакциях алкилирования, что также связано с взаимным отталкиванием двух неподеленных пар электронов связанных атомов азота.

Несимметрично замещенные диазины при алкилировании способны образовывать две изомерные четвертичные соли. На направление алкилирования в большей степени влияют стерические факторы. Например, 3-метилпиридазин алкилируется преимущественно по атому N₍₁₎, хотя на атоме N₍₂₎ сосредоточена большая электронная плотность. Аналогично алкилирование 3-метокси-6-метилпиридазина проходит по атому азота, соседнему с метильной группой, хотя,

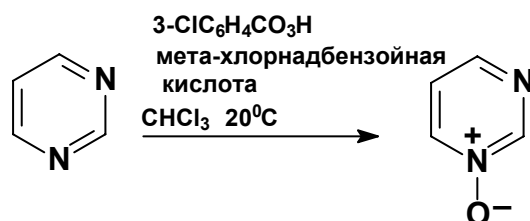


учитывая мезомерное влияние метоксигруппы, следовало бы ожидать алкилирования другого атома азота.

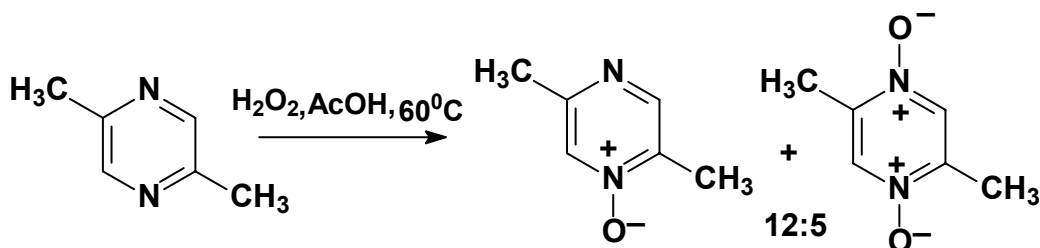


Окисление

Все три диазина реагируют с надкислотами с образованием соответствующих N-оксидов. Пиримидин образует только N-монооксид, который нестабилен в кислых средах.



N,N'-Диоксиды наиболее легко образуются из пиразина.



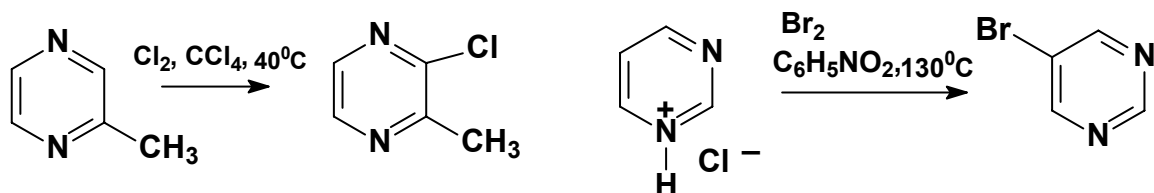
Пиридазин окисляется в жестких условиях, а пиримидин не образует диоксиды.

9.1.2. Замещение при атоме углерода

Диазины и алкилдиазины не вступают в реакции электрофильного замещения (они не нитруются и не сульфированы), хотя склонны к галогенированию. Положение 5 пиримидина – единственное положение во всех трех диазинах, которое не является α- или γ-положением по отношению к атому азота, и оно аналогично β-положению пиридина. Диазины, содержащие электронодонорные группы, вступают в реакции электрофильного замещения гораздо легче.

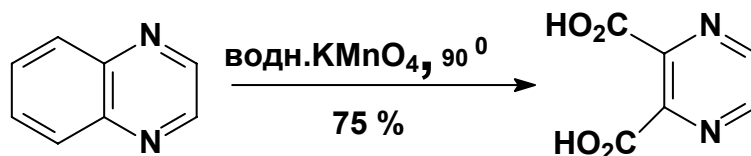
Галогенирование

Хлорирование 2-метилпиразина проходит по механизму присоединения – элиминирования, а не по механизму классического электрофильного замещения.

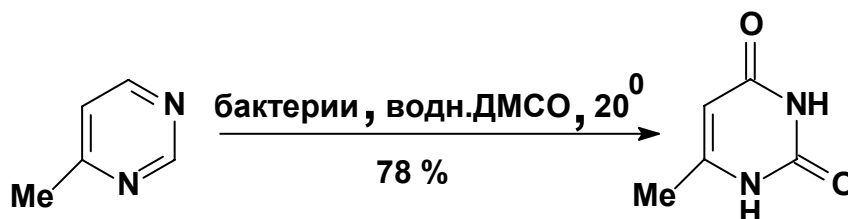


Реакции с окислителями

Диазины устойчивы к действию окислителей по атомам углерода. Алкильные заместители и конденсированные ароматические циклы способны окисляться до карбоксильных групп, при этом гетероциклический фрагмент остается незатронутым.

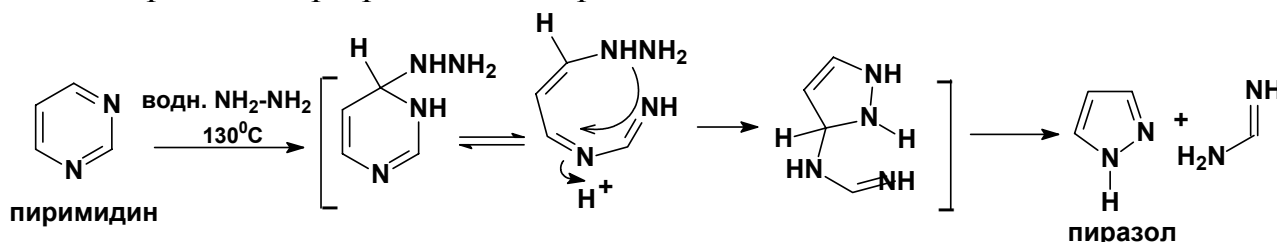


Атом кислорода можно ввести в свободные положения 2 или 4 пириимидина или даже в эти оба положения при использовании различных бактерий.



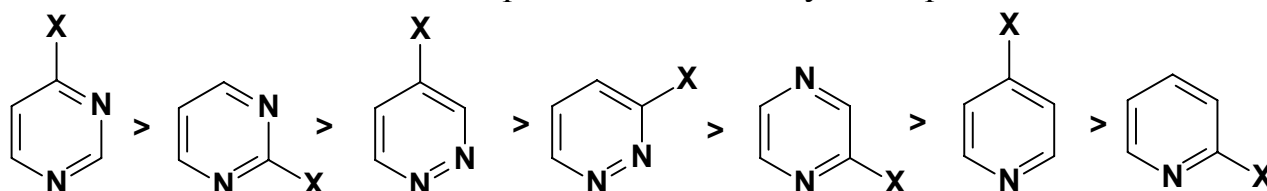
9.1.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

Диазины подвержены нуклеофильной атаке: пириимидин, например, разлагается при нагревании с водной щелочью, причем на первой стадии этого процесса происходит присоединение гидроксид-иона, а затем при взаимодействии с гидразином пириимидин превращается в пиразол.



Замещение галогена

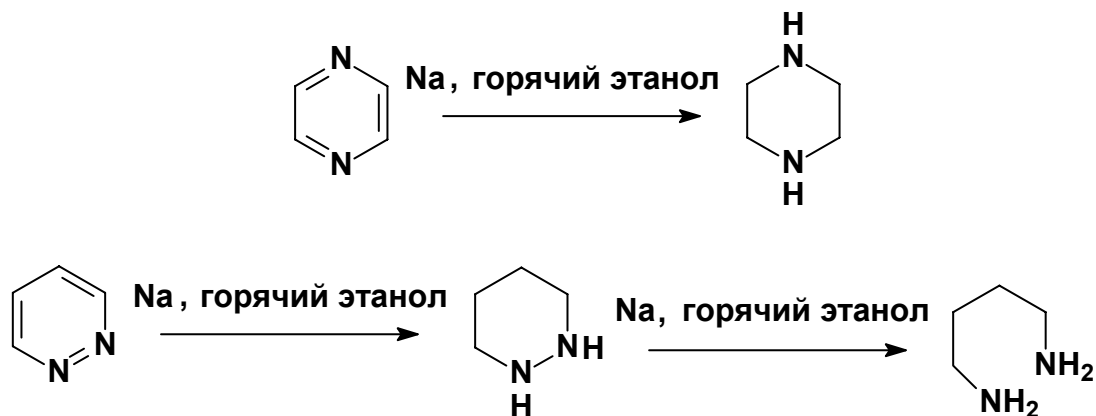
Все галогеносодержащие диазины, кроме 5-галогенопириимидинов, легко реагируют с «мягкими» нуклеофильными агентами, такими как амины, с замещением атома галогена. Во всех случаях галогеносодержащие производные диазинов более реакционноспособны, чем 2-галогенопиридины; по своей реакционной способности эти соединения можно расположить в следующий ряд:



Но, реакция аминирования Чичибабина не применяется, так как аминокдиазины получают прямым путем.

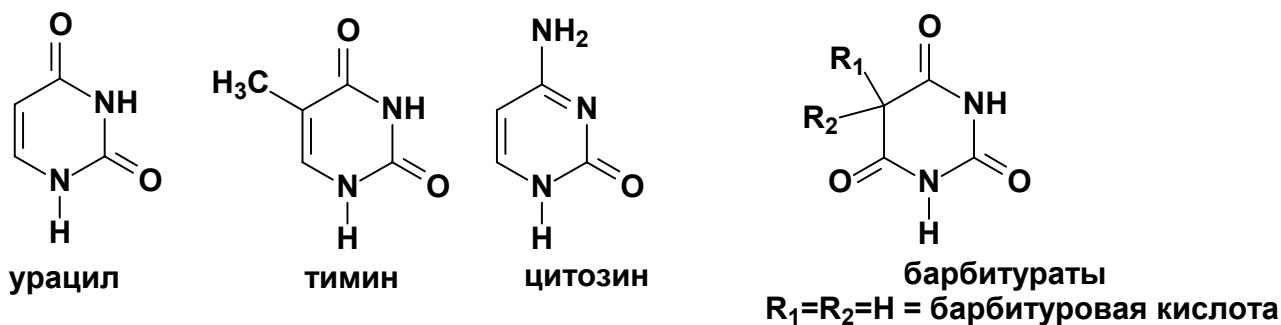
Реакции с восстановителями

Пиразин и пиридазин можно восстановить в соответствующие гексагидро-производные натрием в горячем этаноле, пиридазин в этих условиях подвергается последующему восстановительному расщеплению связи N-N.



9.1.4. Оксидиазины

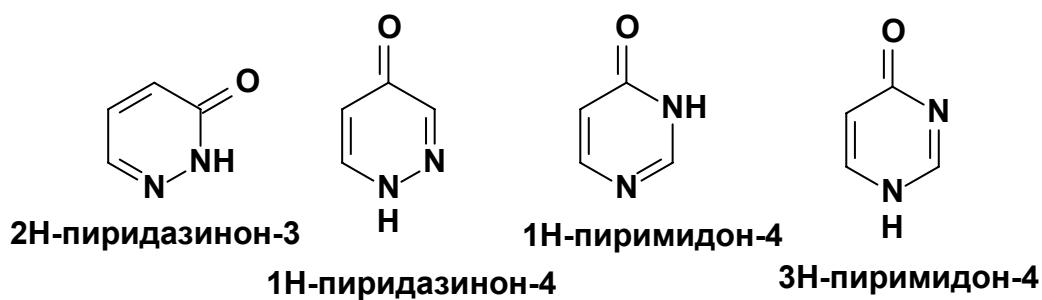
Наиболее важные встречающиеся в природе производные диазинов – это пиримидоны (урацил, тимин и цитозин), которые в виде нуклеозидов – уридин, тимидин и цитидин – служат компонентами нуклеиновых кислот. Вследствие этого огромное количество синтетических исследований было направлено на поиски антивирусных и противоопухолевых препаратов среди представителей этого класса органических соединений. Среди других известных соединений пиримидинового ряда – производные барбитуровой кислоты, обладающие седативными свойствами.



9.1.5. Строение оксидиазинов

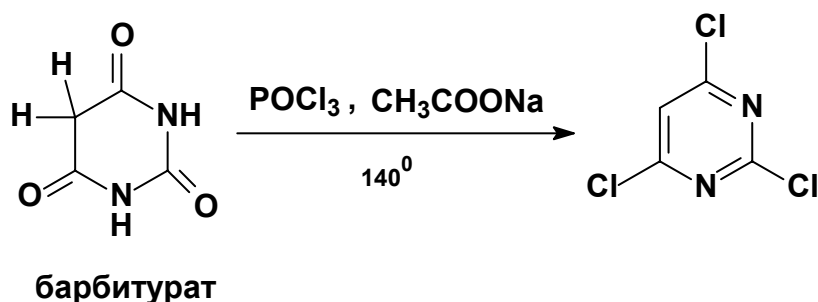
Все монооксидиазины, за исключением 3-гидроксипиримидина, который аналогичен 3-гидроксипиридину, существуют преимущественно в виде таутомерных карбонильных соединений и представляют собой диазиноны.





Дезактивирующее влияние двух атомов азота, включенных к цикл, не перекрывается активирующим влиянием одного кислородного заместителя, вследствие чего 3-пиридазины не вступают в реакции нитрования и галогенирования.

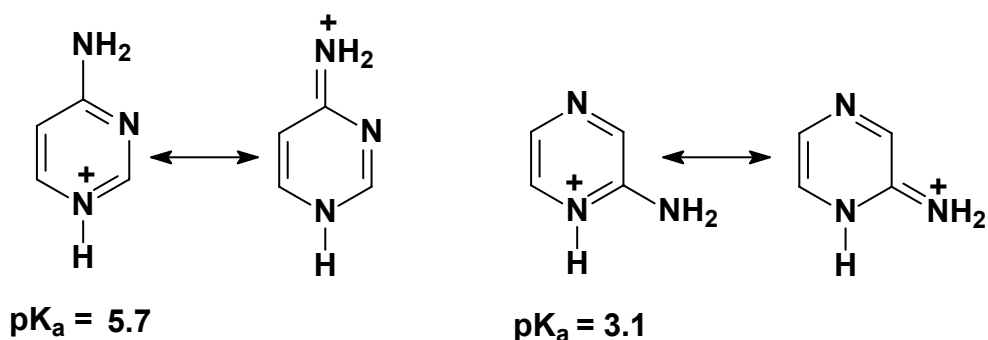
Диазины под действием хлорокиси фосфора превращаются в хлорпроизводные:



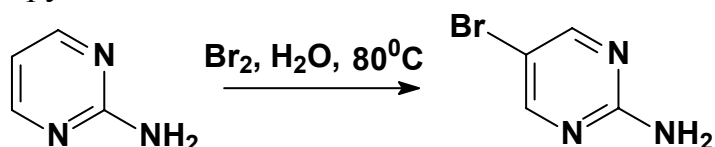
Для урацила характерны различные реакции электрофильного замещения, такие, как галогенирование, фенилсульфенилирование, гидроксид- и хлорметилирование.

9.1.6. Аминодиазины

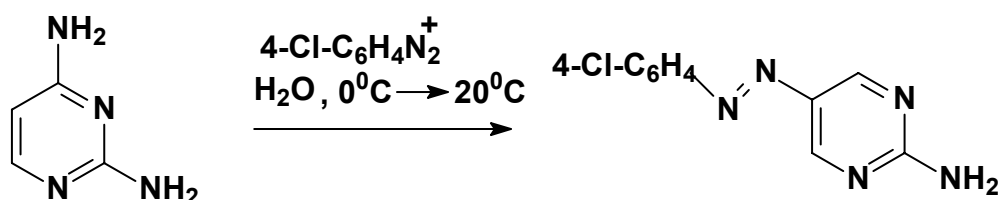
Для аминодиазинов характерно существование в аминотоме. Аминодиазины — более сильные основания, чем соответствующие незамещенные диазины и протонируются по одному из двух кольцевых атомов азота, что приводит к образованию двух изомерных катионов. Порядок предпочтительного протонирования кольцевых атомов азота следующий: $\gamma > \alpha > \beta$ по отношению к аминогруппе. Следовательно, аминодиазины, содержащие γ -аминогруппу, представляют собой наиболее сильные основания.



Введение одной аминогруппы в диазиновый цикл достаточно для облегчения реакций электрофильного замещения, например, галогенирования; две аминогруппы сильно активируют диазиновый цикл.

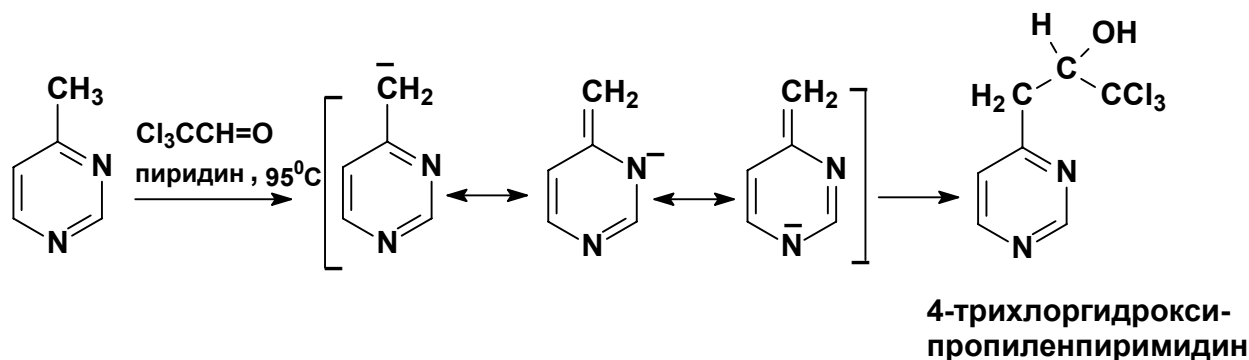


Диаминопиримидины вступают в реакции сочетания с солями диазония, что используется для введения третьей аминогруппы.



9.1.7. Алкилдиазины

Для всех алкилдиазинов, за исключением 5-алкилпиримидинов, характерны реакции конденсации, проходящие через промежуточное депротонирование алкильных групп. Промежуточно образующиеся анионы стабилизированы мезомерным влиянием одного или, как в случае 2- и 4-алкилпиримидинов, двух атомов азота.



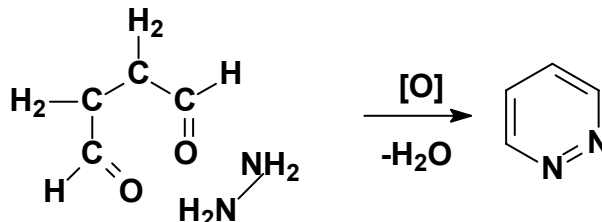
Алкильные группы в положении 4 пиримидина депротонируются значительно легче, чем алкильные группы в положении 2.

9.2. Методы синтеза диазинов

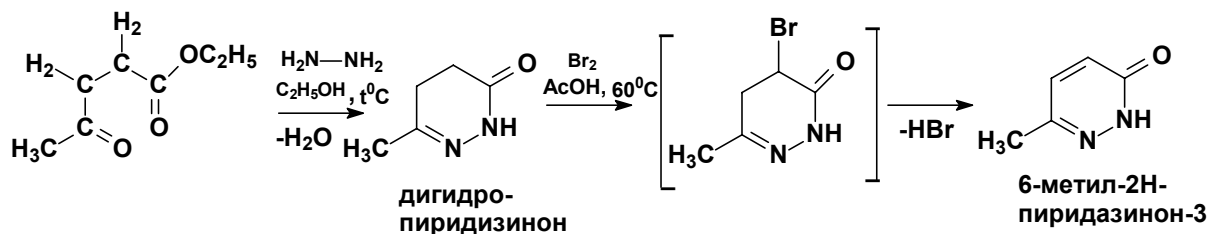
Синтез пиридазинового цикла

Из 1,4-дикарбонильных соединений и гидразина

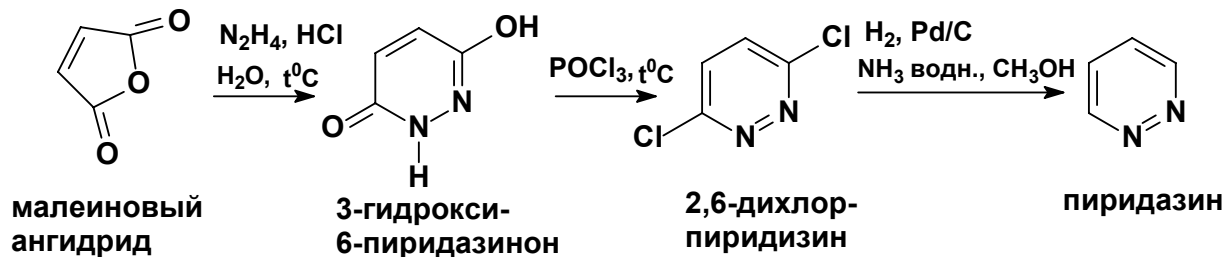
Синтез пиридазинов включает взаимодействие 1,4-дикарбонильных соединений с гидразином; если используется насыщенный четырехуглеродный компонент, то окисление для образования ароматической структуры.



При взаимодействии эфиров 1,4-кетокислот с гидразином образуются дигидропиридазины, которые легко превращаются в соответствующие ароматические гетероциклические соединения в результате последовательных реакций C-бромирования и дегидробромирования.



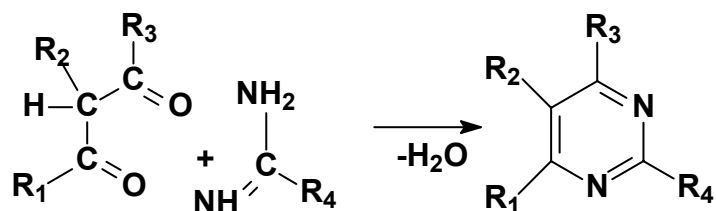
При использовании малеинового ангидрида и гидразина получается гидроксипиридазинон, который легко превращается в 2,6-дихлорпиридазин, с последующим восстановлением до пиридазина:



Синтез пиримидинового цикла

Из 1,3-дикарбонильных соединений и соединений, содержащих фрагмент N-C-N.

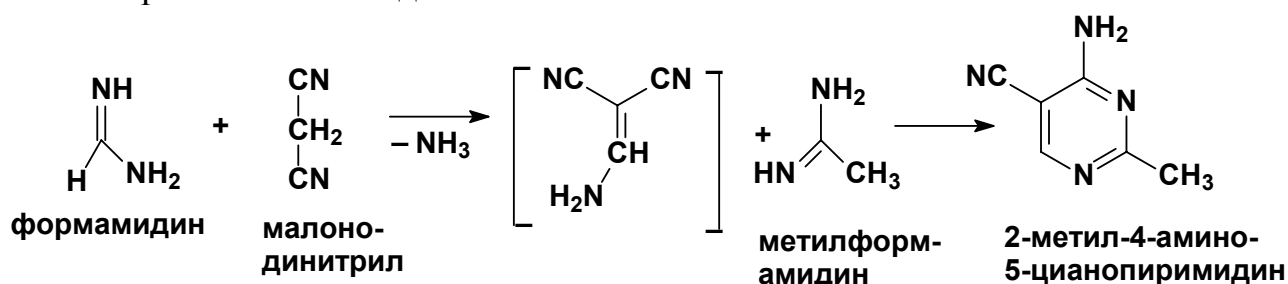
Взаимодействие 1,3-дикарбонильного соединения и соединений, содержащих фрагмент N-C-N, таких как мочевины (или карбамид, диамид угольной кислоты) - $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$, амидин - $\text{RC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, где R = H; CH_3 -ацетамидин; C_6H_5 -бензамидин; или гуанидин $(\text{NH}_2)_3\text{C}=\text{NH}$



R₄ - -OH –использование мочевины; -SH –тиомочевины (сульфгидрильная группа); -NH₂ – гуанидина; -H – формамидина (без заместителя). В мочеvine в качестве нуклеофильного центра выступает атом азота, а в тиомочевине – атом серы.

Выбор компонента, содержащего фрагмент N–C–N – амидина (формамидин- HC(=NH)NH₂, гуанидина или мочевины (или тиомочевины – (NH₂)₂CS), зависит от природы заместителя в положении 2 образующегося производного пириимидина.

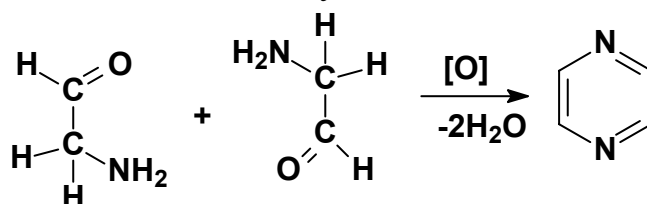
Оригинальным является синтез производных пириимидина без использования карбонильных соединений:



Синтез пиазинового цикла

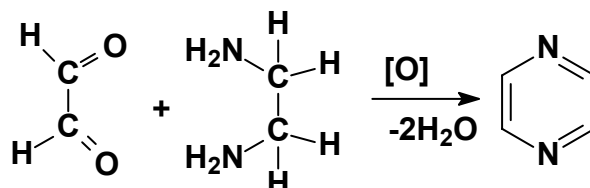
1. Самоконденсацией 2-аминокетонсв

Симметричные пиазины образуются в результате самоконденсации 2-аминокетонсв и 2-аминоальдегидсв с последующим окислением:

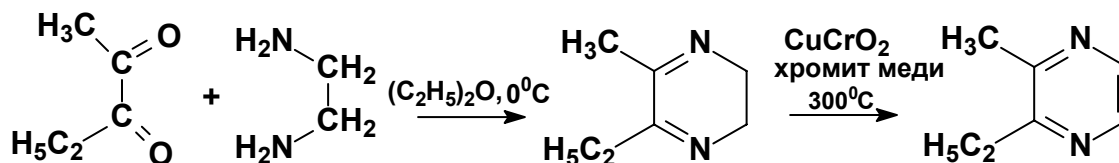


2. Из 1,2-дикарбонильных соединений и 1,2-диаминов

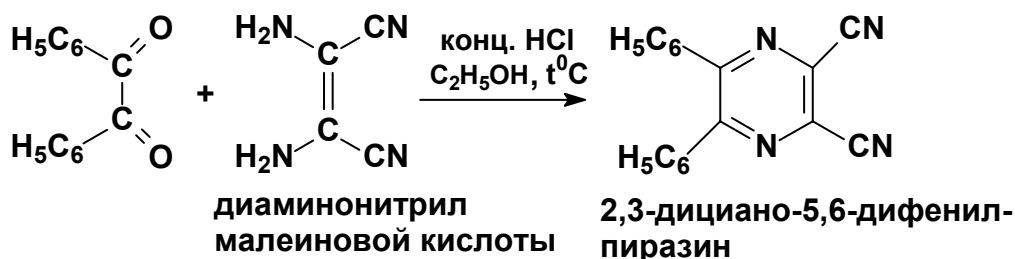
1,2-Дикарбонильные соединения вступают в реакцию конденсации с 1,2-диаминами с образованием цикла; в случае необходимости продукты конденсации могут быть окислены в соответствующие ароматические структуры.



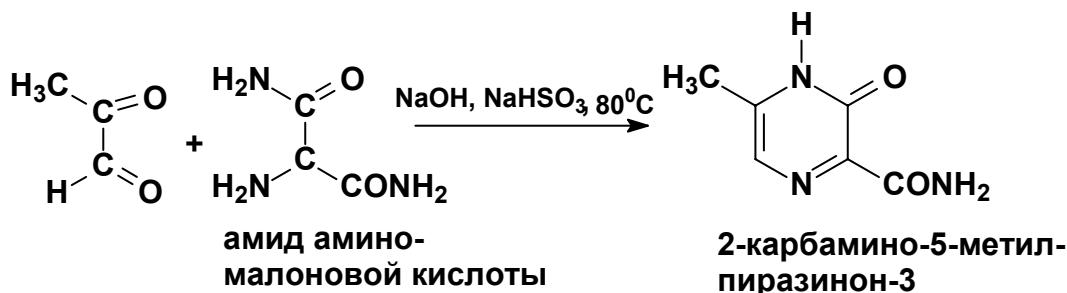
Этот метод удобен для получения симметрично замещенных пиразинов; при использовании несимметрично замещенных дикетонов и диаминов образуются два изомерных пиразина.



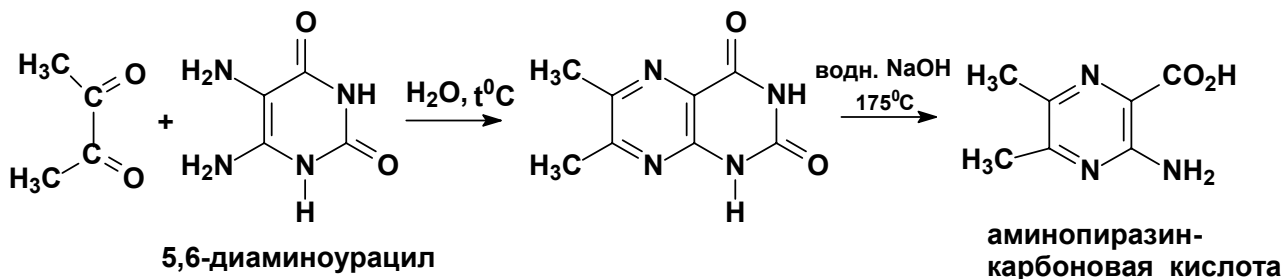
Прямой синтез ароматических производных пиразина требует использования 1,2-диаминоалкенов (диаминонитрил малеиновой кислоты).



Использование амидов ненасыщенных α-аминокислот приводит к образованию пиразинов.



В синтезе пиразинов используется 5,6-диаминоурацил как скрытый аналог ненасыщенного 1,2-диамина. В результате гидролиза образующегося продукта конденсации происходит раскрытие пиримидинового цикла и получается аминоквадрон-карбоновая кислота.



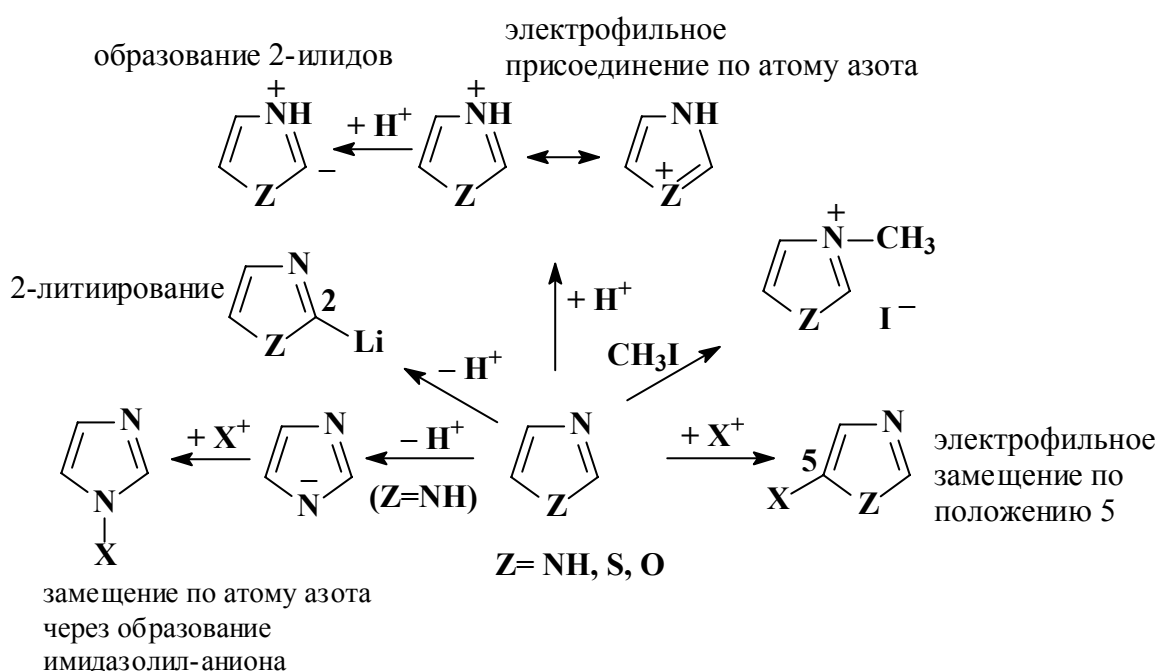
В промышленности пиразин получают высокотемпературной циклизацией N-гидроксиметилэтилен-1,2-диамина.



10. ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 1,3- И 1,2-АЗОЛОВ

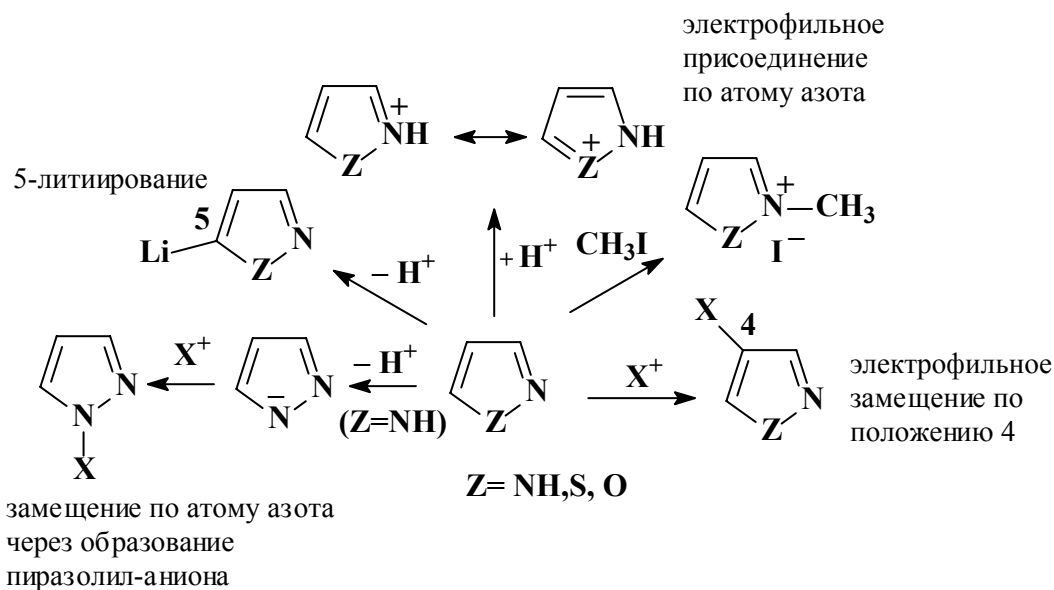
Молекулы 1,3- и 1,2-азолов содержат один гетероатом в кольце, аналогичный атому азота в пиридине (иминный атом азота), а также один гетероатом, соответствующий атому азота в пирроле, атому серы в тиюфене или атому кислорода в фуране. Следовательно, их реакционная способность представляет собой комбинацию и общую взаимосвязь типов реакционной способности пиридинов, с одной стороны, и пирролов, тиюфенов и фуранов — с другой, с отличием в электроотрицательности гетероатомов, присущей таковым в пятичленных циклах.

Реакции 1,3-азолов



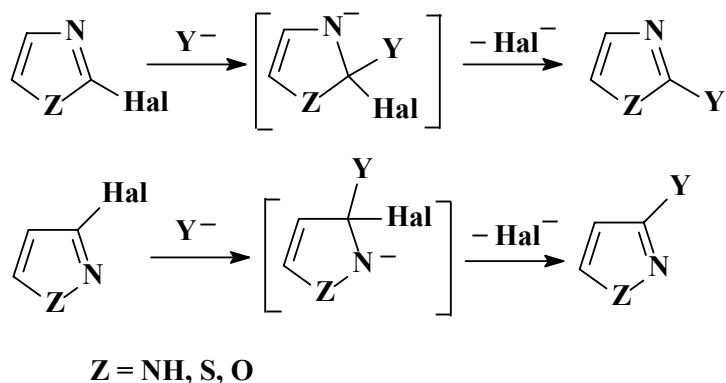
В большинстве случаев изучают одновременно 1,3-и 1,2-азолы, хотя в 1,2-азолах два гетероатома связаны напрямую и имеют существенное индуктивное влияние, что в значительной степени изменяет свойства. 1,2-Азолы обладают меньшей нуклеофильностью и основностью иминного атома азота по сравнению с 1,3-изомерами. Способность таких соединений вступать в реакции электрофильного присоединения еще раз иллюстрирует тот факт, что неподеленная электронная пара иминного атома азота не включена в ароматический секстет электронов.

Реакции 1,2-азолов



Азолы по легкости, с которой они вступают в реакции электрофильного замещения, занимают промежуточное положение между пиридинами, с одной стороны, и пирролами, тиофенами и фуранами, с другой: наличие электроноакцепторной иминной группы оказывает влияние на пятичленные ароматические гетероциклы такое же, как и в шестичленных ароматических структурах (т. е. такое же, как при сравнении бензола с пиридином). Порядок реакционной способности: пиррол > фуран > тиофен справедлив и для азолов, хотя наличие основного атома азота усложняет такое сравнение.

Если электрофильное замещение проходит противоположно тому, как в пятичленных гетероциклах, то нуклеофильное замещение атома галогена идет аналогично тому, как оно проходит в пиридиновом ряду. Нуклеофильное замещение происходит быстрее всего по положению 2 в 1,3-азолах и по положению 3 в 1,2-азолах. Иминный атом азота выступает в качестве акцептора электронов, что приводит к нуклеофильной атаке именно по этим положениям.

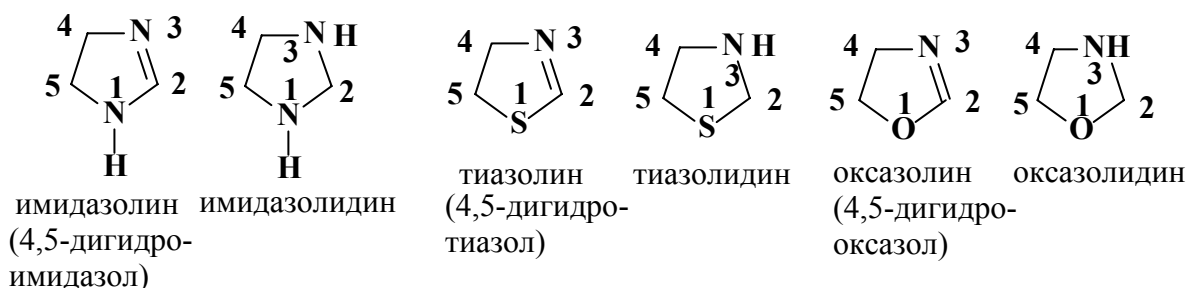


10.1. 1,3-АЗОЛЫ - ИМИДАЗОЛ, ТИАЗОЛ И ОКСАЗОЛ

твердые вещества		жидкости	
	1-метил- имидазол		имидазол (1H-имидазол)
$T_{\text{кип.}}$	199 ⁰ C		256 ⁰ C
дипольный момент (D)		1.6	1.4

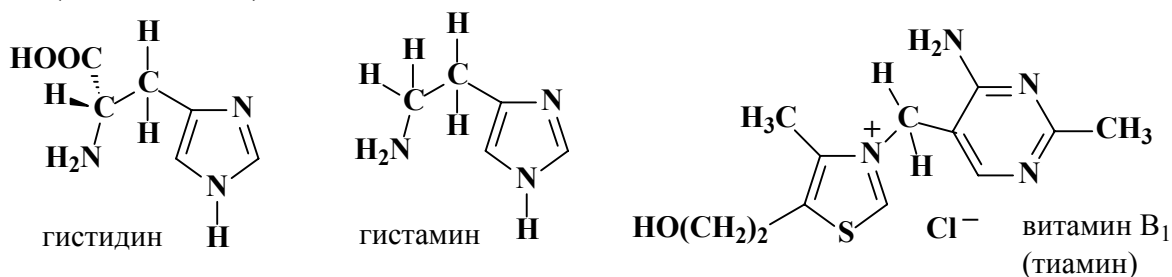
Все три 1,3-азола — имидазол, тиазол и оксазол — представляют собой очень стабильные соединения, не подверженные самоокислению. Оксазол и тиазол — смешивающиеся с водой жидкости с пиридиноподобным запахом, с температурами кипения 69 и 117 °C. Имидазол и 1-метилимидазол — твердые вещества (бесцветные кристаллы) при комнатной температуре, водорастворимые соединения, но без запаха. Их температуры кипения гораздо выше (256 и 199 °C). Это, по-видимому, обусловлено сильной дипольной ассоциацией в результате разделения зарядов в молекулах имидазола (дипольный момент имидазола составляет 5,6 D, в то время как оксазола и тиазола — 1,4 и 1,6 D соответственно). Для незамещенного имидазола наблюдается образование межмолекулярных водородных связей.

Дигидро- и тетрагидропроизводные 1,3-азолов называют имидазолин/имидазолидин, тиазолин/тиазолидин и оксазолин/оксазолидин соответственно:



Оксазол не участвует в основных биохимических процессах.

Система имидазола лежит в основе незаменимой аминокислоты гистидина, выполняющей важные функции в процессах ферментативного протонного переноса. Родственный гистидину гормон гистамин вызывает расширение сосудов и служит основным фактором в аллергических реакциях, таких как сенная лихорадка. Тиазольный цикл представляет собой активный химический центр кофермента тиамина (витамина B₁).

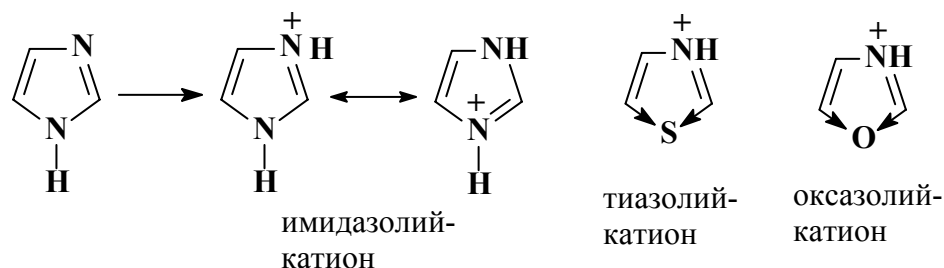


Тиазольные и имидазольные системы входят в структуры многих лекарств. Исключение составляет оксазол, который не встречается в структурах известных лекарственных препаратов.

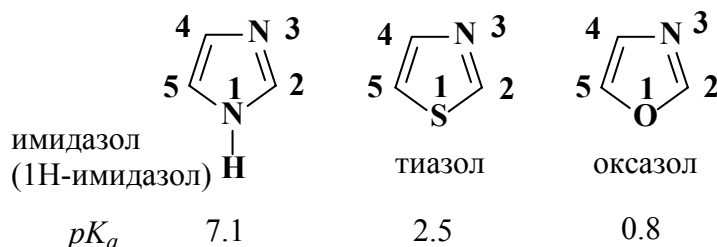
10.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Присоединение по атому азота

Протонирование



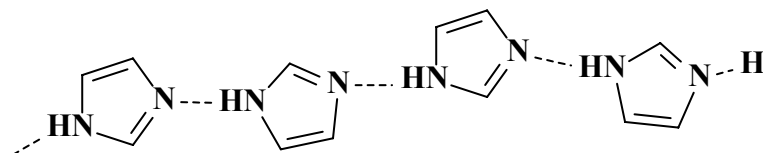
Имидазол, тиазол и алкилоксазолы (но не сам оксазол) образуют стабильные кристаллические соли с сильными кислотами за счет протонирования атома азота N(3), известные как соли имидазолия, тиазолия и оксазолия соответственно.



Имидазол — гораздо более сильное основание (pK_a 7,1), чем тиазол (pK_a 2,5), оксазол (pK_a 0,8) и даже пиридин (pK_a 5,2). Это обусловлено амидиноподобным резонансом, который позволяет обоим атомам азота на равных участвовать в делокализации заряда. Относительно низкую основность оксазола можно объяснить сочетанием индуктивного влияния электроотрицательного кислорода со слабым мезомерным электронодонорным действием. 1,3-Азолы устойчивы в горячих растворах сильных кислот.

Водородные связи имидазолов

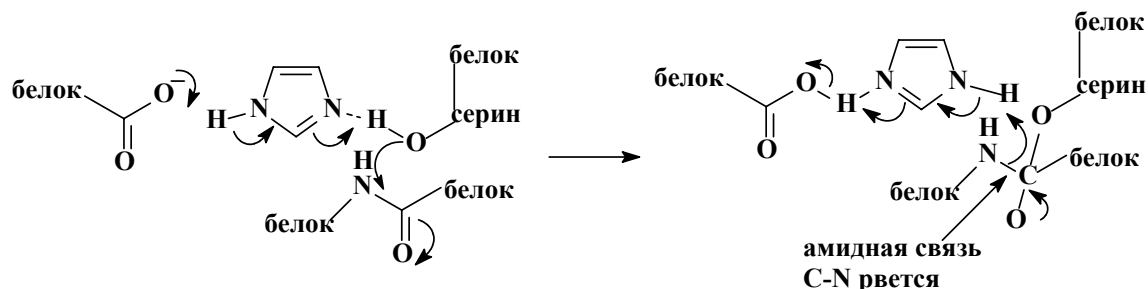
Имидазол подобно воде представляет собой как хороший донор, так и хороший акцептор водородных связей, причем иминный атом азота — донор электронной пары, а N-водород, будучи в значительной степени кислым — акцептор.



Это свойство имидазола играет центральную роль в деятельности некоторых ферментов, содержащих имидазольное кольцо гистидина, например, пищеварительного фермента химотрипсина, который отвечает за гидролиз амидных связей пептидов в тонкой кишке: фермент переносит «протон» из одного положения в

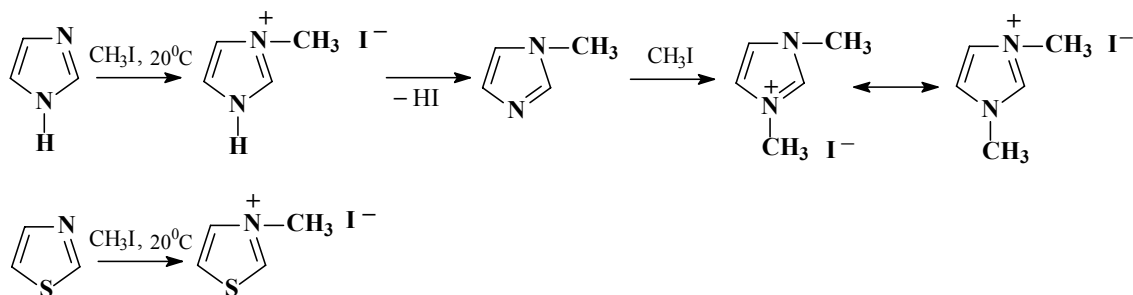


другое, что обеспечивается амбидентным характером имидазольного ядра. На приведенной ниже схеме показано, каким образом гетероцикл позволяет протону «двигаться взад и вперед» из одного положения в другое через гетероцикл.



Алкилирование по атому азота

1,3-Азолы легко алкилируются по иминному атому азота при действии алкилгалогенидов.

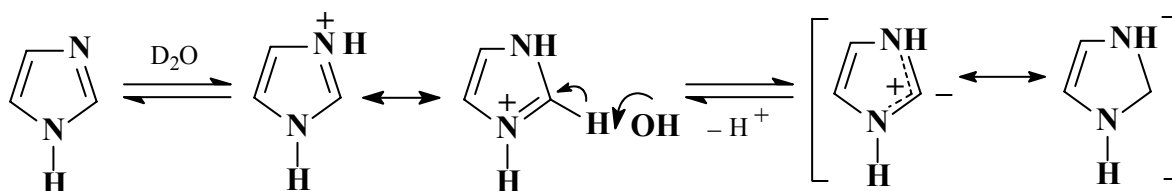


10.1.2. Замещение по атому углерода

Протонирование

Обмен водорода в положении 5 имидазола происходит в 2 раза быстрее, чем в положении 4 и в 100 раз быстрее, чем в положении 2 в кислых растворах по схеме протонирование/депротонирование.

Обмен по положению 2 идет при комнатной температуре в нейтральной или слабоосновной среде.

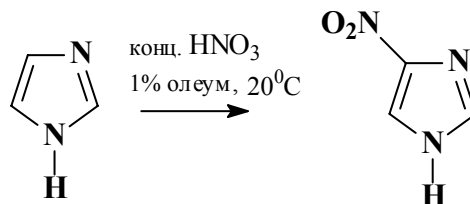


Оксазол и тиазол также подвергаются селективному обмену водорода в положении 2. Относительные скорости процесса уменьшаются в следующем ряду: имидазол > оксазол > тиазол.

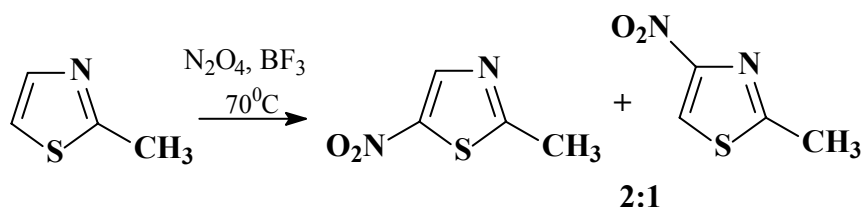


Нитрование

Имидазол более реакционноспособен в отношении нитрования, чем толуол, и нитрование проходит через образование соли; также нитруются и алкилимидазолы.



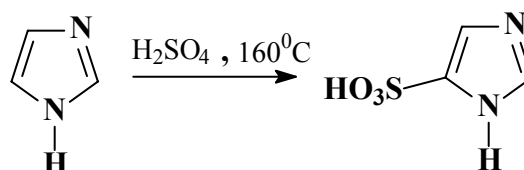
Незамещенный тиазол не вступает в реакцию нитрования даже при использовании азотной кислоты в олеуме при 160°C , но метилтиазолы успешно нитруются, причем преимущественно образуются 5-нитро- и в меньшем количестве 4-нитропроизводные; по положению 2 атака не идет, 4,5-диметилимидазол устойчив к нитрованию.



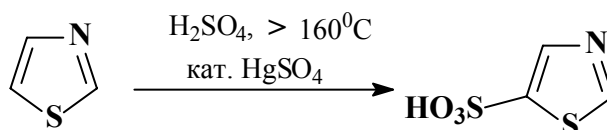
Оксазолы менее реакционноспособны и не подвергаются нитрованию.

Сульфирование

Имидазолы сульфированы кислотой при 160°C :



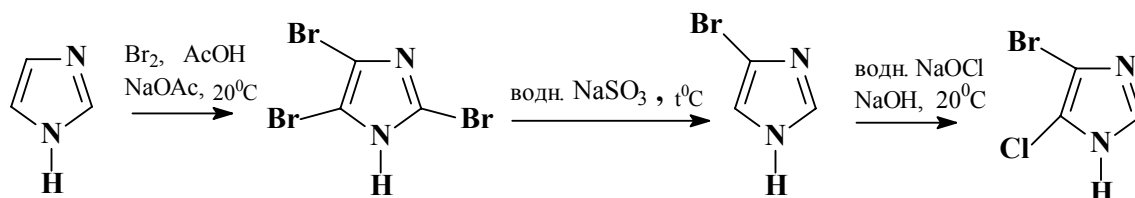
Тиазолы, менее реакционноспособны, чем имидазолы, и сульфированы в жестких условиях, для этого требуются высокие температуры и присутствие сульфата ртути (II) в качестве катализатора:



Случаи сульфирования оксазола неизвестны.

Галогенирование

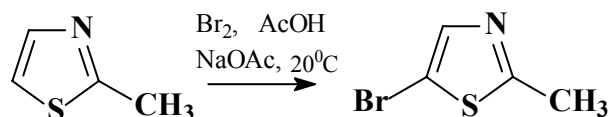
Имидазол и 1-алкилимидазолы очень легко бромруются по всем трем свободным положениям цикла. 4(5)-Бромимидазол можно получить восстановлением трибромимидазола путем региоселективного обмена атомов галогена в положениях 2 и 5 с последующей обработкой. Хлорирование гипохлоритом в щелочном растворе приводит к образованию 4- и 5-производных.



Бромирование имидазола в положение 2 проходит в мягких условиях, потому что нейтральный имидазол, а не его протонная соль (в отличие от нитрования и сульфирования) подвергается атаке.

Последовательность превращений: электрофильное присоединение брома по атому азота, затем присоединение брома по положению 2 и конечное элиминирование бромоводорода.

Тиазол не удается легко пробромировать, однако 2-метилтиазол бромится по положению 5. Если это положение занято, то замещение не происходит; так, 2,5-диметилтиазол не подвергается атаке.



Реакции с окислителями

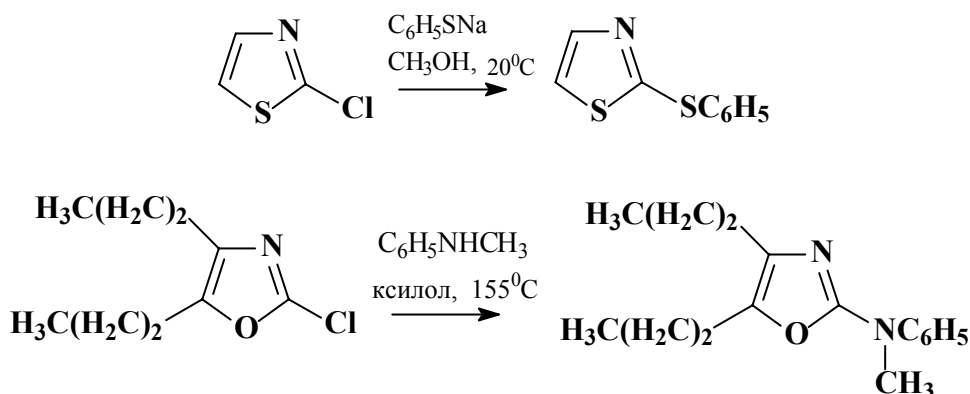
Устойчивость к окислительному разложению уменьшается в ряду:

тиазол > имидазол > оксазол. 2-Замещенные тиазолы можно превратить в N-оксиды, однако надкислоты разрушают имидазолы; N-оксиды оксазола могут быть получены только синтезом кольца.

10.1.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

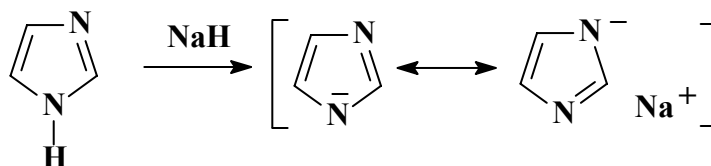
Реакции замещения атома галогена в положении 2

Например, взаимодействие 2-галогенотиазолов с серосодержащими нуклеофилами (в действительности протекает быстрее, чем для 2-галогенопиридинов), а также 2-галогено-1-замещенных имидазолов и 2-хлороксазолов с азотистыми нуклеофилами.



Депротонирование группы NH

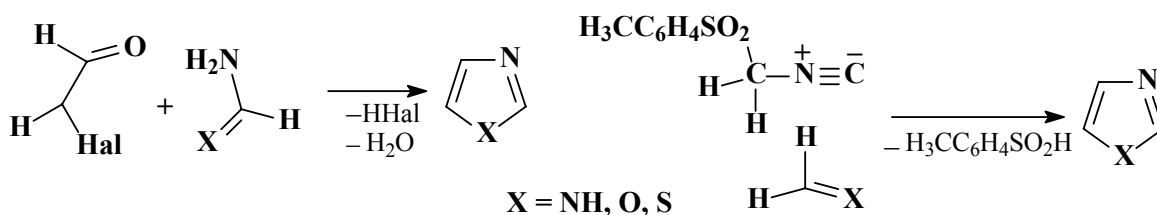
Величина pK для имидазола равна 14,2; таким образом, он представляет собой относительно более сильную кислоту, чем пиррол (pK , 17,5), из-за увеличения делокализации заряда на втором атоме азота в имидазолил-анионе.



10.2. Синтез 1,3-азолов

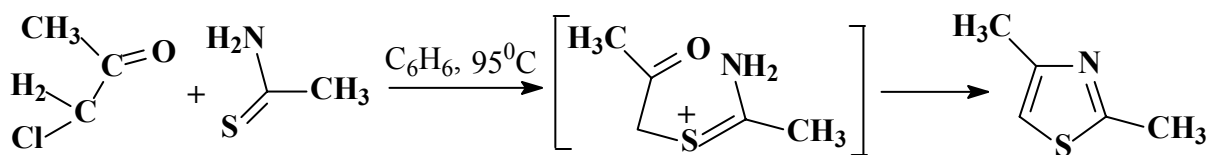
Основные методы синтеза оксазола, тиазола и имидазола имеют много общего.

1,3-Азолы можно получить из компонентов, обеспечивающих два гетероатома: тиоамида или амидина и α -бромкетона. В более современных методах используются реакции аниона изонитрила (например, тозилметилизонитрил) с альдегидом, тиоальдегидом или имином.

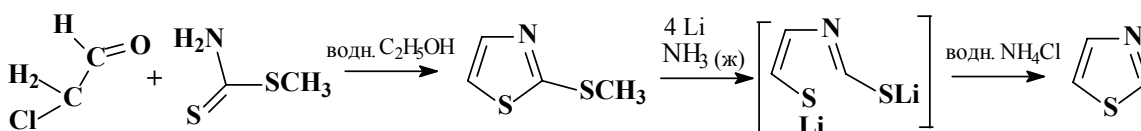


1) Из α -галогенокарбонильных соединений или их аналогов с реагентом – источником гетероатома.

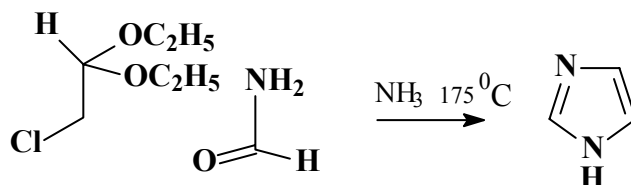
Реакция α -галогенокарбонильного соединения и трехатомного фрагмента, обеспечивающего введение гетероатомов и атома $\text{C}_{(2)}$, приводит к образованию пятичленного гетероцикла; этот метод особенно важен для синтеза тиазолов.



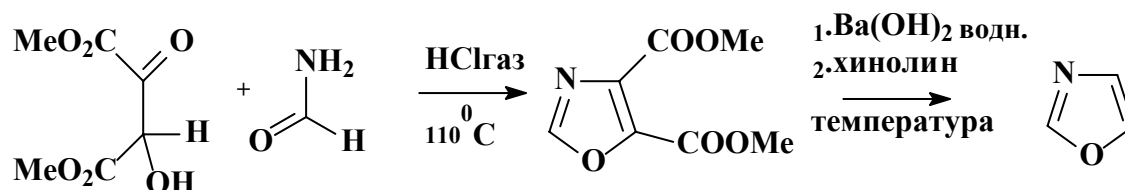
При взаимодействии аммиака с сероуглеродом получают в растворе дитиокарбамат аммония, который реагирует с 2-галогенокетонами с образованием тиазол-2-тионов; аналогично метилдитиокарбамат служит компонентой для построения 2-метилтиотиазола, который можно восстановить до тиазола, обеспечивая, таким образом, подход к незамещенному гетероциклу:



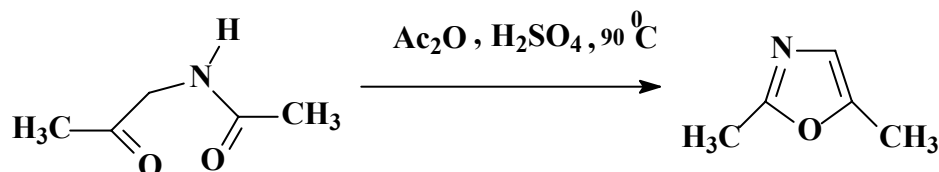
Незамещенный имидазол получается из хлорацетата, формамида и аммиака; эта реакция подобна замещению галогена на аммиак.



Незамещенный оксазол получают из кетоспирта, который является аналогом α -галогенкарбонильного соединения:



Классическим способом синтеза производных оксазола является катализируемая кислотой циклизация α -ациламинокарбонильных соединений:



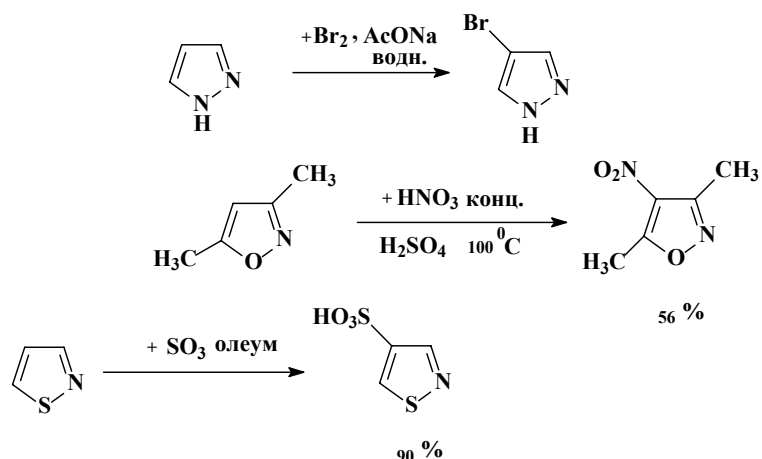
10.3. 1,2- Азолы – пиразол, изооксазол, изотиазол

твердое			
пиразол	изооксазол	изотиазол	
$T_{\text{кип.}}$	187°C	95°C	114°C
pK_a	2,5	-3,0	- 0,5

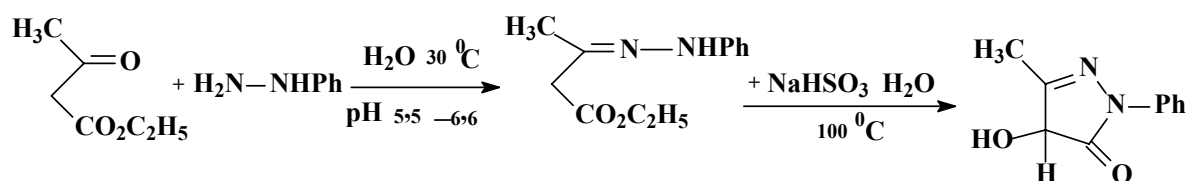
Наибольшее практическое значение имеют производные пиразола, которые входят в состав лекарственных препаратов (антипирин, пирамидон, анальгин), а также являются азосоставляющими при получении азокрасителей и пигментов.



Реакции электрофильного замещения в 1,2-азолах идут по C₄:
(галогенирование, сульфирование, нитрование):

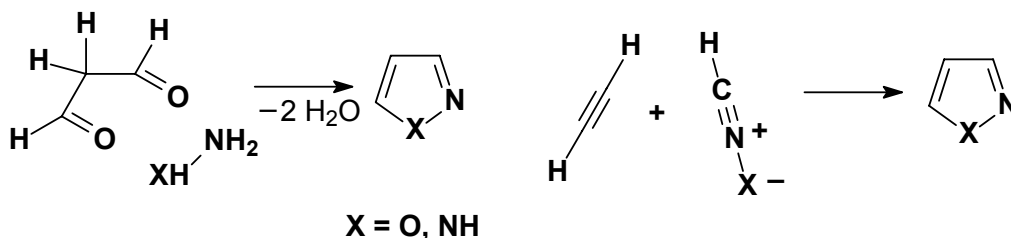


Синтез промежуточного продукта — 1-фенил-3-метилпиразолона-5, осуществляют из эфира или амида ацетоуксусной кислоты и фенилгидразина:

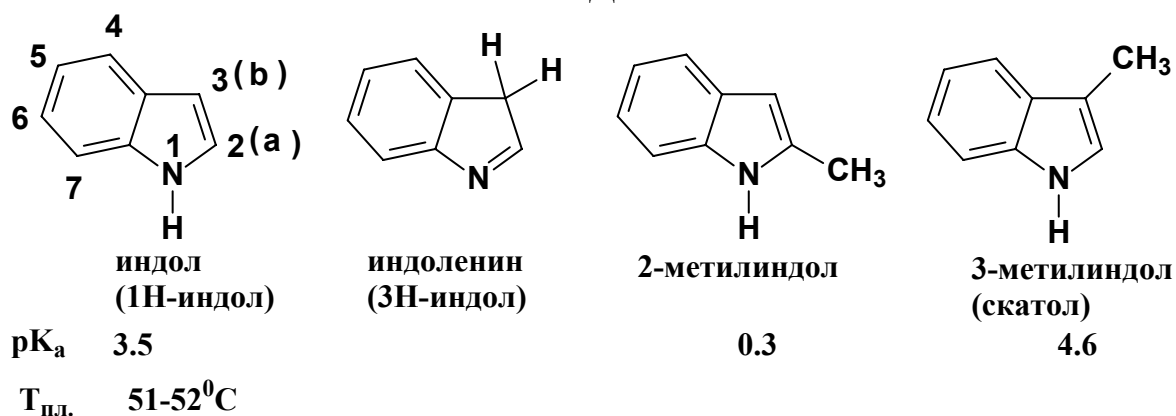


При использовании амида ацетоуксусной кислоты процесс образования гидразона и циклизации проводят в одну стадию, используя гидрохлорид фенилгидразина, при температуре 45-55 °С.

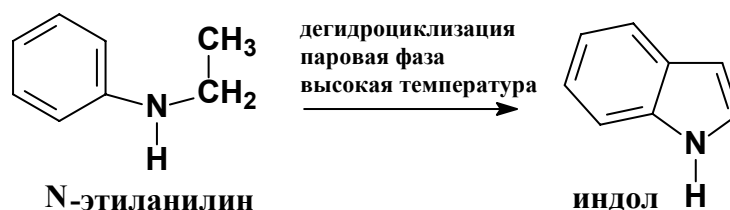
Для получения 1,2-азола необходима конденсация 1,3-дикарбонильного соединения с источником двух гетероатомов — гидразином или гидросиламином. Диполярное циклоприсоединение алкинов к нитрилоксидам или нитрил-иминам приводит к образованию изоксазолов и пиразолов.



11. ИНДОЛЫ



Индол и простейшие алкилиндолы – бесцветные кристаллические вещества, обладающие разнообразными запахами: запах незамещенного индола и скатола (3-метилиндол) в малых концентрациях имеют запах жасмина, а при высоких концентрациях - скатол имеет запах фекалий. Многие простейшие индолы коммерчески доступны, и все они получены синтетическим путем: сам индол получают, например, дегидроциклизацией N-этиланилина, осуществляемой при высокой температуре в паровой фазе.



Большинство индолов вполне устойчивы на воздухе, исключение составляют только простейшие 2-алкилиндолы: 2-метилиндол легко самоокисляется даже в склянке из темно-коричневого стекла.

Название «индол» произошло от слова «индиго», так как в XVI веке из Индии начали импортировать синий краситель – индиго. При химическом расщеплении красителя были получены кислородсодержащие индолы, которые были названы индоксил и оксииндол:



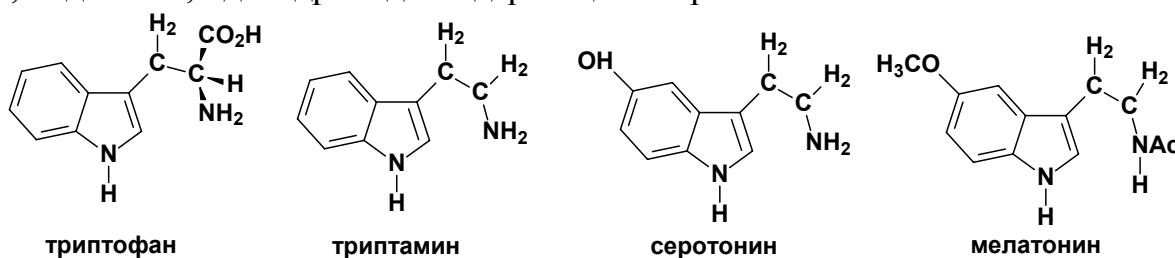
Сам индол был впервые получен в 1866 г. перегонкой оксииндола над цинковой пылью.

Индол практически полностью существует в 1Н-форме, содержание 3Н-индола составляет только одну миллионную долю. 3Н-Индол генерируют в растворе, он изомеризуется в 1Н-индол в течение 100 суток при комнатной температуре.

Индолы – наиболее широко распространенные в природе гетероциклические соединения. Незаменимая аминокислота – триптофан – входит в состав

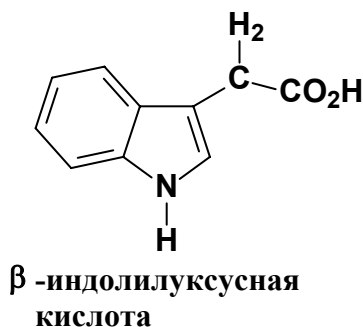


большинства белков, а также служит биосинтетическим предшественником триптамин-, индол- и 2,3-дигидроиндолсодержащих вторичных метаболитов.

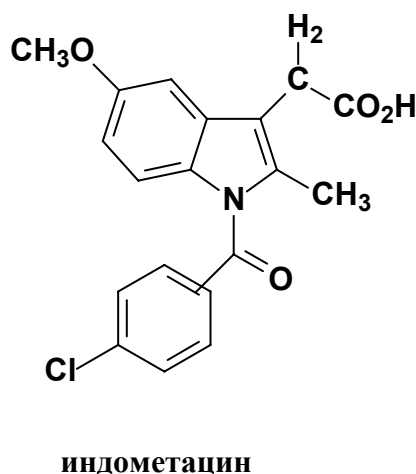
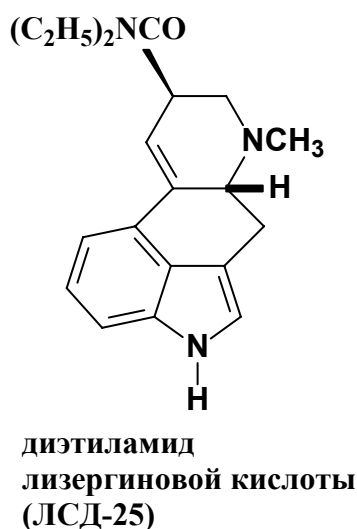


В организме животных серотонин (5-гидрокситриптамин) играет очень важную роль нейротрансмиттера в центральной нервной, сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системах. Структурно подобный гормон мелатонин участвует в контроле смены дневного и ночного ритмов физиологических функций.

Производные триптофана растительного происхождения включают β -индолилуксусную кислоту (гормон, регулирующий рост растений):



Аннелированное ядро индола содержится в молекуле галлюциногена ЛСД-25 - диэтиламида лизергиновой кислоты. Индольные алкалоиды широко применяются в медицине, например, синтетическое производное β -индолилуксусной кислоты – индометацин – применяется для лечения артритов.



По химическим свойствам индолы близки к пирролам. Они практически не обладают основными свойствами, легко взаимодействуют с электрофилами и устойчивы к действию нуклеофилов.

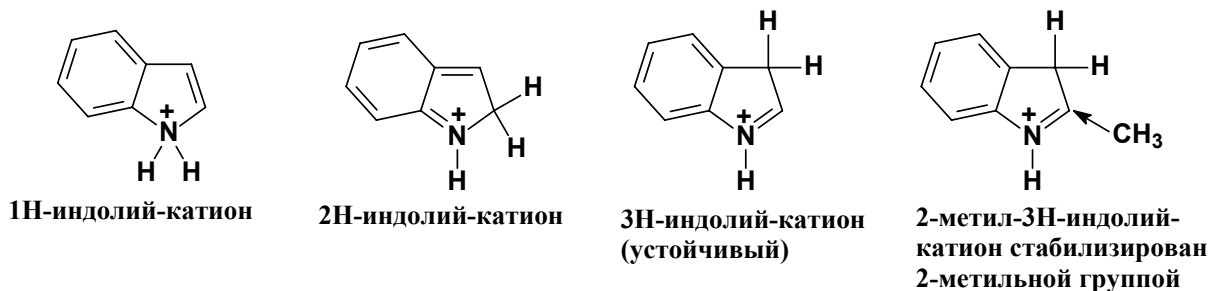


11.1. Химические свойства

11.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Протонирование

Индолы, так же как и пирролы, очень слабые основания. В 6 М серной кислоте на каждые две протонированные молекулы индола приходится одна непротонированная. 2-Метилиндол в этих условиях почти полностью протонирован. Главное различие между пирролом и индолом в том, что пиррол реагирует с электрофилами по α -положению, в то время как индол в первую очередь атакуется по β -положению.



Гораздо более высокая основность 2-метилиндола по сравнению с индолом обусловлена стабилизацией 2-метил-3Н-индолий-катиона электронодонорным влиянием метильной группы в положении 2; 3-метилиндол имеет основность более низкую, чем индол.

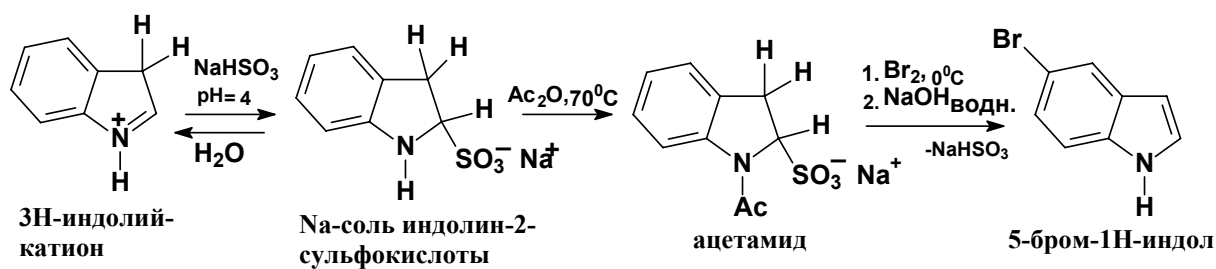
Протонированные индолы



3Н-Индолий-катион обладает свойствами электрофила (иммониевый катион), что обуславливает реакции димеризации и тримеризации индола в условиях кислотного катализа.

Обладая свойствами электрофила, например, незамещенный 3Н-индолий-катион присоединяет бисульфит при pH 4 в условиях кристаллизации натриевой соли индолин-2-сульфоислоты (индолин – широко используемое тривиальное название 2,3-дигидроиндола). Эта соль при растворении в воде превращается в индол, однако ее можно проацетилировать по атому азота, а полученный ацетамид можно использовать для дальнейшего галогенирования по положению 5. Последующий гидролиз с потерей бисульфита приводит к образованию 5-замещенных индолов.

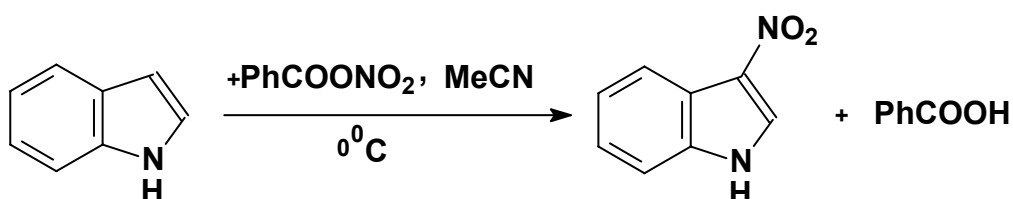




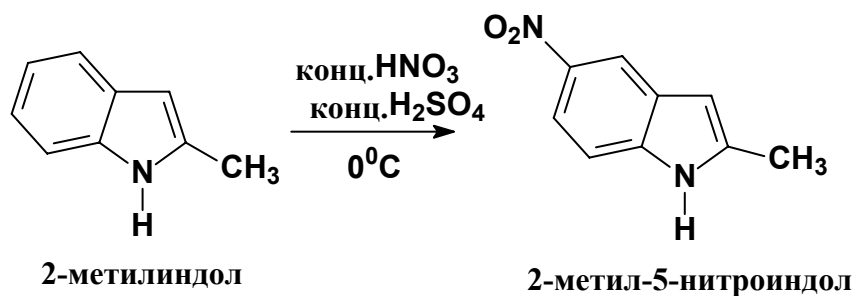
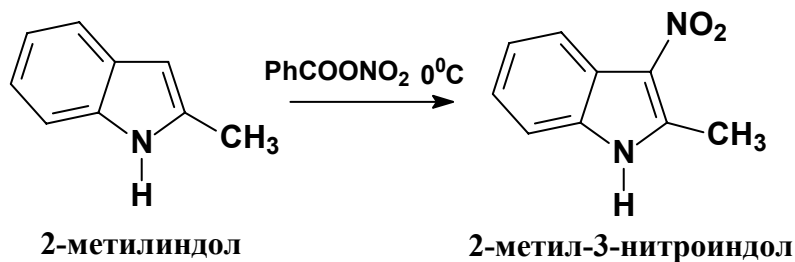
Нитрование

В среде минеральных кислот индол нитровать нельзя, т.к. при этом происходит его осмоление.

Незамещенный индол можно пронитровать бензоилнитратом или ацетилнитратом – нитрующим агентом, не содержащим кислоты, при низкой температуре.



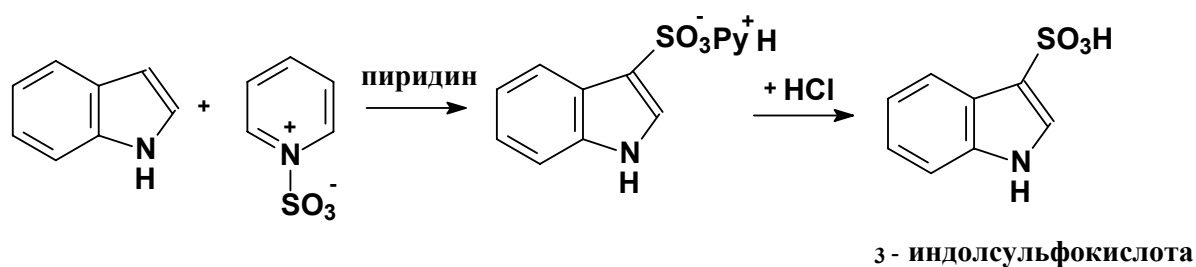
2-Метилиндол нитруется бензоилнитратом с образованием 3-нитропроизводного. Но, при нитровании его смесью концентрированных азотной и серной кислот, образуется 5-нитропроизводное. Атака не идет по гетероциклу; это объясняется тем, что в данных условиях происходит исчерпывающее протонирование 2-метилиндола.



Сульфирование



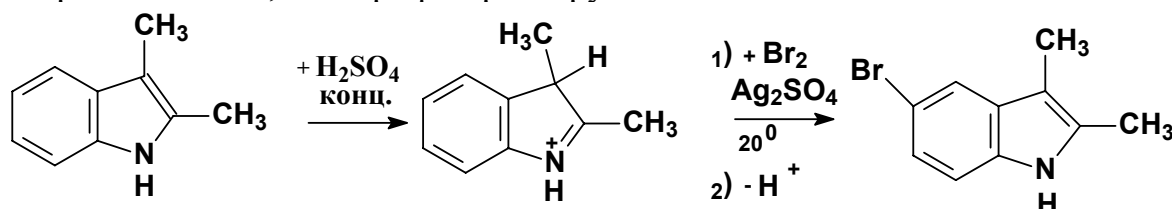
Индол сульфируется по положению 3 пиридинсульфотриоксидом в пиридине.



Галогенирование

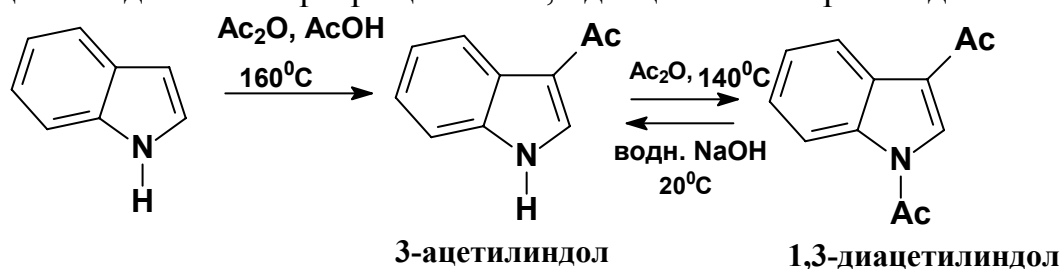
3-Галогеноиндолы и 2-галогеноиндолы – неустойчивые соединения и их необходимо использовать сразу же после получения.

Замещение в бензольном ядре протекает гладко и только в концентрированной серной кислоте, электрофил реагирует с 3Н-индолий катионом:

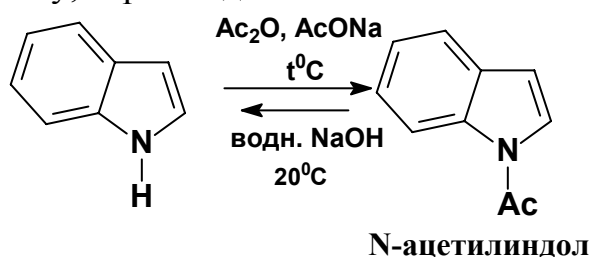


Ацилирование

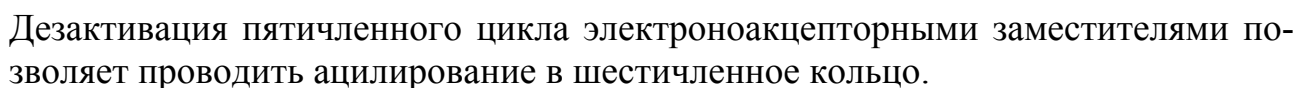
Индол реагирует с уксусным ангидридом при температуре 160 °С, давая 1,3-диацетилиндол в качестве основного продукта реакции с небольшими примесями N- и 3-ацетилиндов; 3-ацетилиндол можно получить щелочным гидролизом реакционной смеси. Первоначально атака идет по β-положению, что подтверждается тем, что 1-ацетилиндол не подвергается С-ацетилированию, в то время как 3-ацетилиндол легко превращается в 1,3-диацетильное производное.



Ацетилирование в присутствии ацетата натрия или 4-диметиламинопиридина приводит исключительно к образованию N-ацетилиндов, по-видимому, через индолил-анион.



При взаимодействии с более реакционноспособным трифторуксусным ангидридом ацилирование идет при комнатной температуре, причем в диметилформамиде – в положение 3, а в дихлорметане – по атому азота.

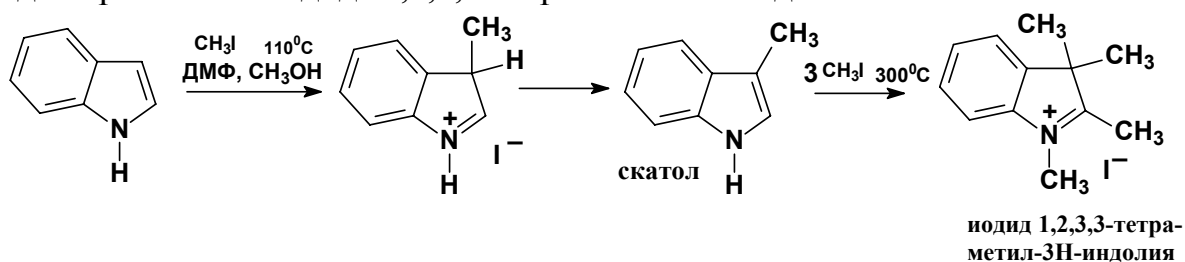
c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C.IC>>CC1=Cc2ccccc2N1.[I-]

Reaction scheme showing the synthesis of skatol from indole:

Indole reacts with CH_3I at 110°C in DMF and CH_3OH to form a methylated indole intermediate (a 3-methyl-2,3-dihydroindole cation with an iodide counterion).

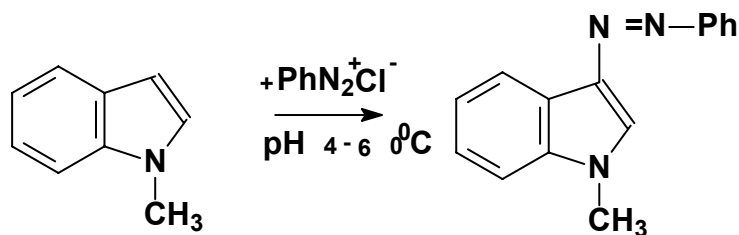
The intermediate then undergoes further transformation to yield skatol (3-methylindole).

При повышении температуры происходит дальнейшее алкилирование вплоть до образования иодида 1,2,3,3-тетраметил-3Н-индолия

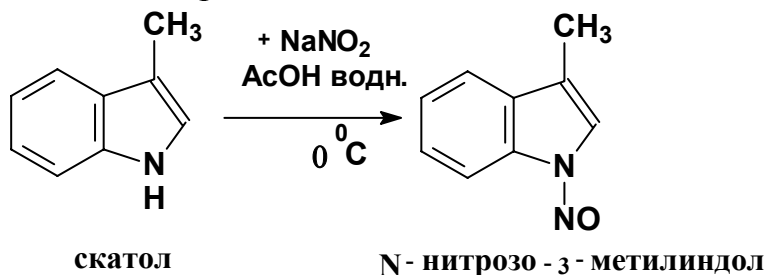


Диазосочетание и нитрозирование

Индол взаимодействует и со слабыми электрофилами, как хлорид фенилдиазония и нитрозирующими агентами.

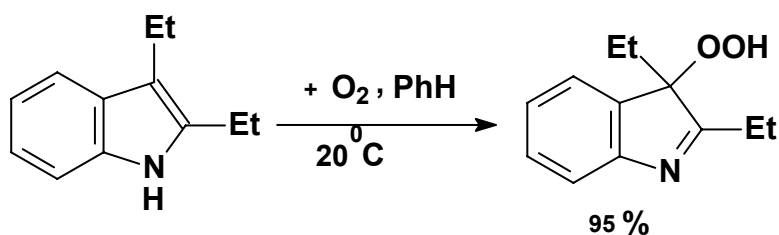


Скатол и другие 3-замещенные индолы при взаимодействии с азотистой кислотой превращаются в N-нитрозосоединения.

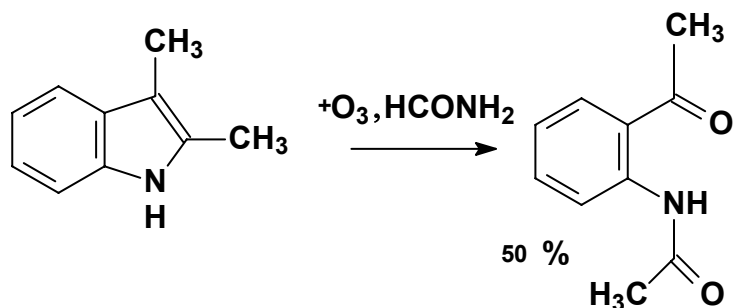


Окисление

Алкилиндолы легко окисляются. В некоторых случаях удается выделить гидроперекись индола:

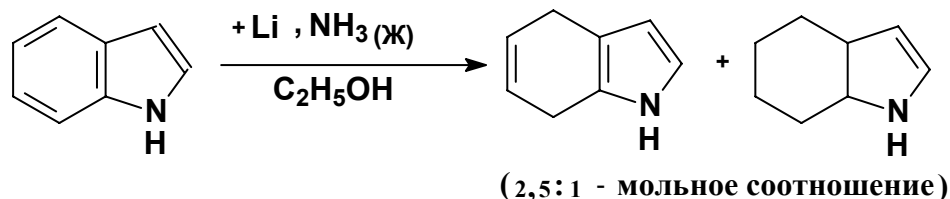


В результате озонирования происходит раскрытие гетероцикла:

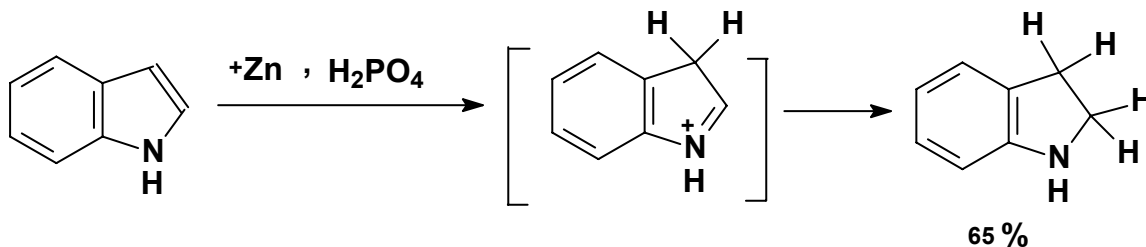


Восстановление

Индол не восстанавливается нуклеофильными восстановителями как натрий в спирте и боргидридом натрия. Исключение составляет литий в жидком аммиаке:

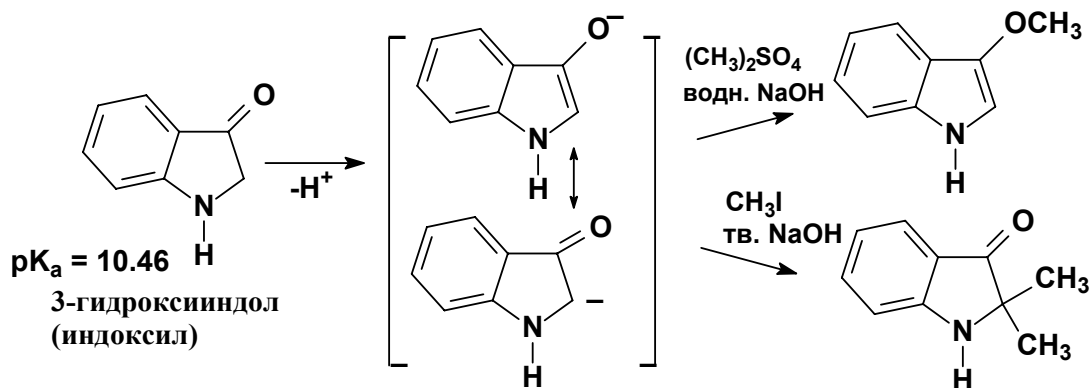


Цинк в кислой среде легко восстанавливает связь C₂-C₃:



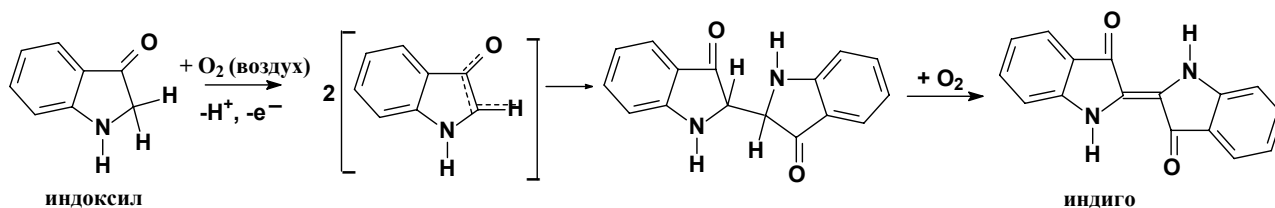
11.2. Индоксил

3-Гидроксииндол (индоксил) существует преимущественно в форме карбонильного таутомера. Индоксил, величина *pK* которого составляет 10,46, имеет кислый характер. Реакции с электрофилами идут как по атому кислорода, так и по углеродному атому.



Окисление индоксила в индиго

Индоксил-анион легко самоокисляется, превращаясь в краситель индиго. Механизм этого процесса, по-видимому, включает димеризацию радикалов, образующихся при отщеплении электрона от аниона.

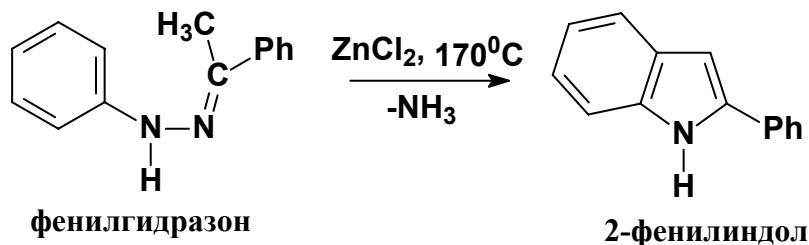


11.3. Методы синтеза индолов

Индолы обычно получают из негетероциклических предшественников циклизацией подходящих замещенных производных бензола; также их можно получить из пирролов в результате построения гомоциклического ароматического кольца и дегидрированием индолинов.

1) Из фенилгидразонов альдегидов и кетонов (синтез Фишера)

Синтез Фишера заключается в перегруппировке фенилгидразона под действием кислоты Льюиса, сопровождающейся элиминированием аммиака.



Реакцию осуществляют простым нагреванием смеси альдегида или кетона с фенилгидразином в уксусной кислоте. Образование фенилгидразона и его дальнейшая перегруппировка не требуют выделения фенилгидразона.

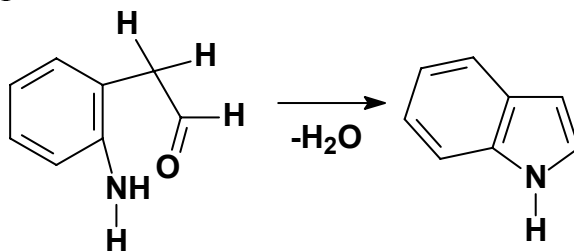
Если в качестве катализаторов циклизации использовать толуолсульфокислоту, катионообменные смолы и трихлорид фосфора, то реакцию можно проводить при комнатной температуре.

Электронодонорные заместители в бензольном кольце увеличивают скорость реакции Фишера, а электроноакцепторные заместители замедляют процесс.

Циклизацию Фишера можно проводить термически без участия кислоты простым нагреванием фенилгидразона до 200 °С.

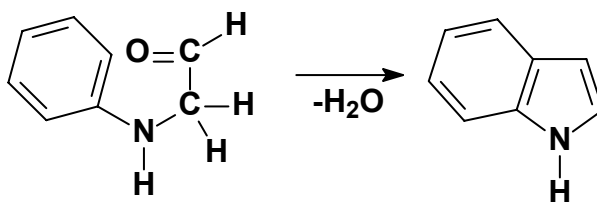
2) Из *o*-(2-оксоалкил)анилинов

Циклизация *o*-(2-оксоалкил)анилинов происходит самопроизвольно в результате внутримолекулярной конденсации с отщеплением воды.



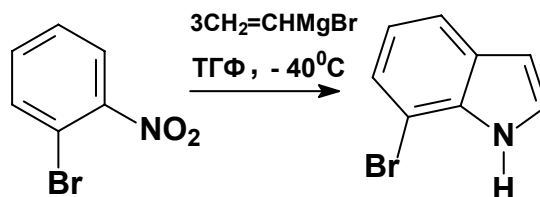
3) Из α -ариламинокарбонильных соединений (синтез Бишлера)

α -Ариламинокетон циклизуется за счет электрофильной атаки по ароматическому кольцу.



4) Из орто-замещенных нитроаренов (синтез Бартоли)

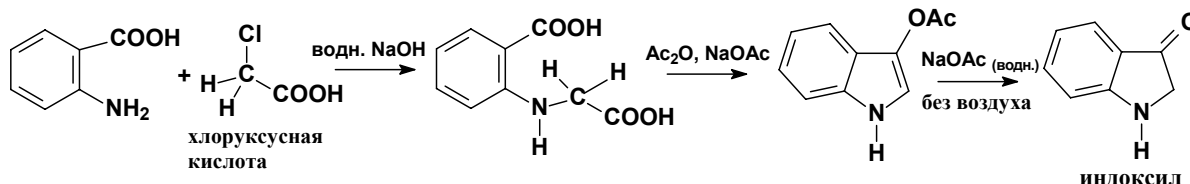
орто-Замещенные нитробензолы обрабатывают 3 мольными эквивалентами винилмагнийбромида и получают 7-замещенные индолы. Метод тем эффективнее, чем больше заместитель в положении 7.



Индолы также синтезируют из нитротолуолов и диэтилоксалата, из орто-толуидина и галогенангидрида кислоты, из орто-нитростиролов и др.

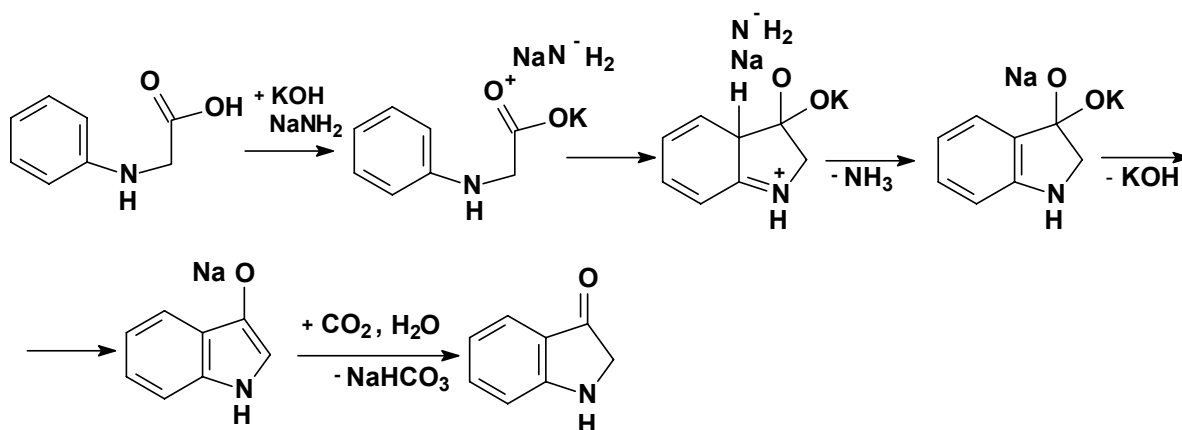
Синтез индоксила

Производные индоксила получают из антраниловых кислот путем их алкилирования галогенуксусной кислотой с последующей циклизацией.



В многочисленных методах получения индиго ключевым полупродуктом является индоксил, который без выделения из реакционной массы окисляют в индиго.

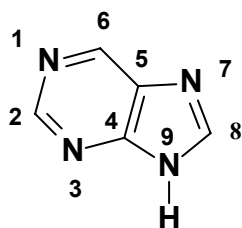
Индоксил обычно получают из фенилглицина в расплаве щелочей в присутствии амида натрия:



Циклизация фенилглицина возможна и в кислой среде (в 25 %-м олеуме) при низких температурах, но при этом происходит сульфирование бензольного ядра и образование сульфэфира индоксила, из которого образуется дисульфокислота индиго (краситель индигокармин).



12. ПУРИНЫ

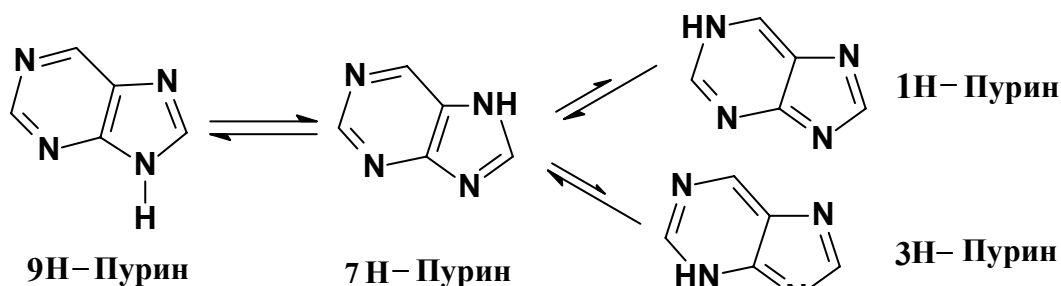


Пурин (9Н-Пурин)

$pK_a = 2.5$

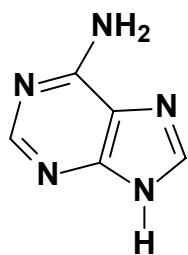
Пурины совместно с некоторыми пиримидиновыми основаниями входят в состав ДНК и РНК и поэтому имеют фундаментальное значение в процессах жизнедеятельности. Нуклеозиды и нуклеотиды действуют как гормоны, нейротрансмиттеры и присутствуют в некоторых коферментах.

Реакции пуринов служат примером взаимодействия их составных частей — имидазольного и пиримидинового циклов (подобно тому, как свойства индола представляют собой модифицированную химию пиррола и бензола). Так, пурины могут подвергаться как электрофильной, так и нуклеофильной атаке по атому углерода пятичленного цикла, но исключительно нуклеофильным реакциям по атому углерода шестичленного цикла.

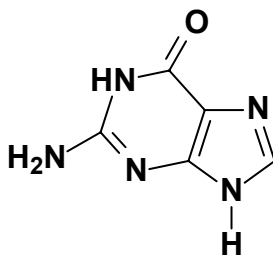


Кристаллическое
состояние

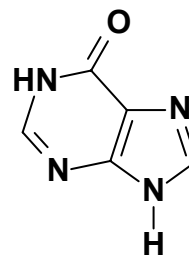
Нумерация пуринового ядра отличается от нумерации, принятой для конденсированных структур, и построена так, как будто пурин — производное пиримидина. Для пурина возможны четыре таутомерные формы, отличающиеся друг от друга положением атома водорода, связанного с одним из четырех кольцевых атомов азота; в кристаллическом состоянии пурин существует в виде 7Н-таутомера, однако в растворе 7Н- и 9Н-таутомеры представлены в примерно равных пропорциях; 1Н- и 3Н-таутомеры не обнаружены.



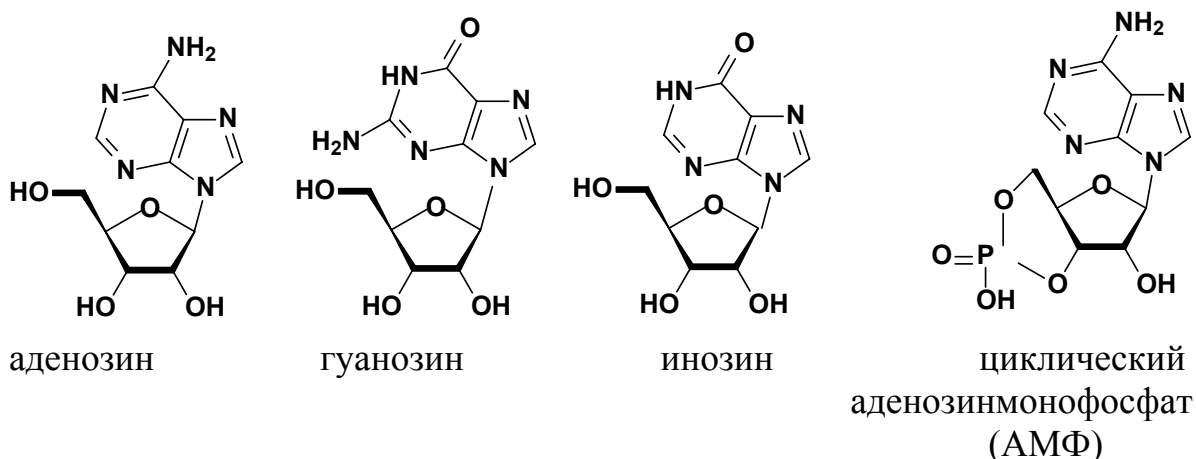
аденин ($pK_a=4.2$)



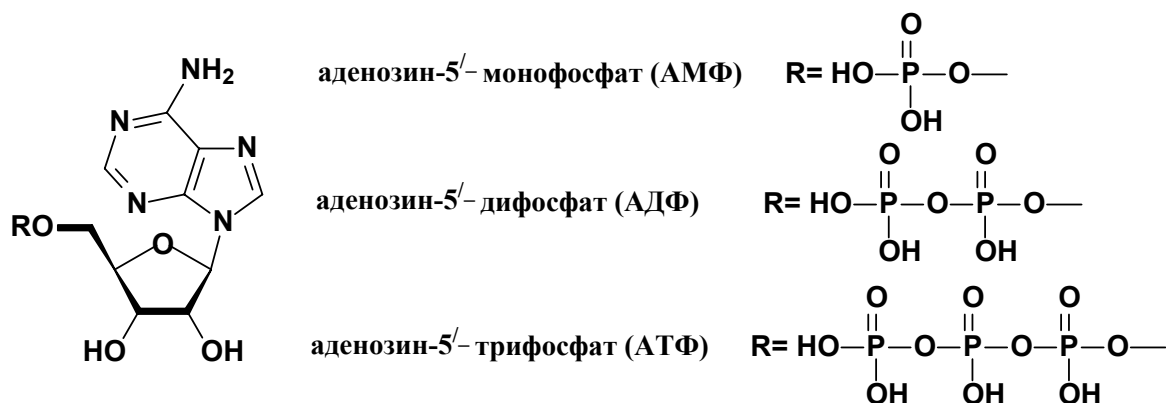
гуанин ($pK_a=3.3$)



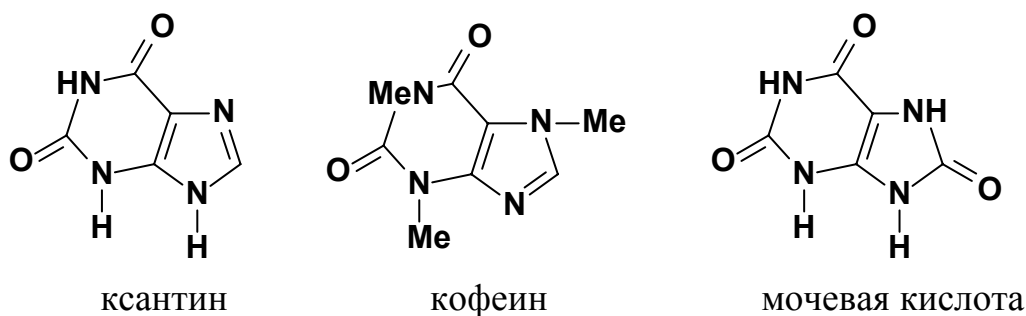
гипоксантин ($pK_a=2.0$)



Нуклеозиды представляют собой производные сахаров [в основном 9-(рибозиды) или 9-(2'-деоксирибозиды)] и пуриновых (или пиримидиновых) оснований. Например, аденозин представляет собой 9-(рибозид) аденина, который, в свою очередь, имеет тривиальное название 6-аминопурин, а нуклеотид — это 5'-фосфат (или ди-, или трифосфат) нуклеозида, например, аденозин-5'-трифосфат (АТФ).



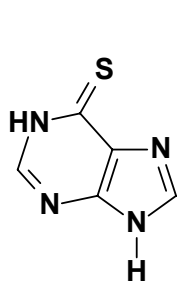
Кофеин (1,3,7-триметилксантин) — хорошо известный стимулятор, содержащийся в чае и кофе. В организмах млекопитающих конечным продуктом метаболического расщепления нуклеиновых кислот является мочеви́на, в то время как для птиц и рептилий — это моче́вая кислота. Мочевая кислота была одним из первых гетероциклических соединений, выделенных в чистом виде.



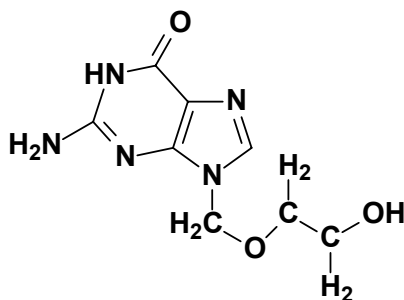
6-Меркаптопурин используется для лечения лейкемии и других раковых заболеваний, ацикловир — противовирусное средство, используемое для лечения



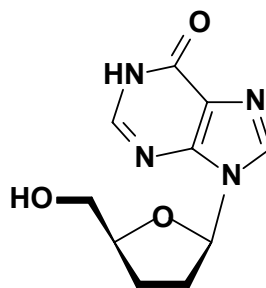
инфекционных заболеваний, вызываемых вирусом *Herpes*, а дидезоксиинозин (DDI) применяют против СПИДа.



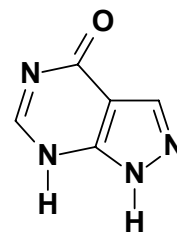
6-меркаптопурин



ацикловир



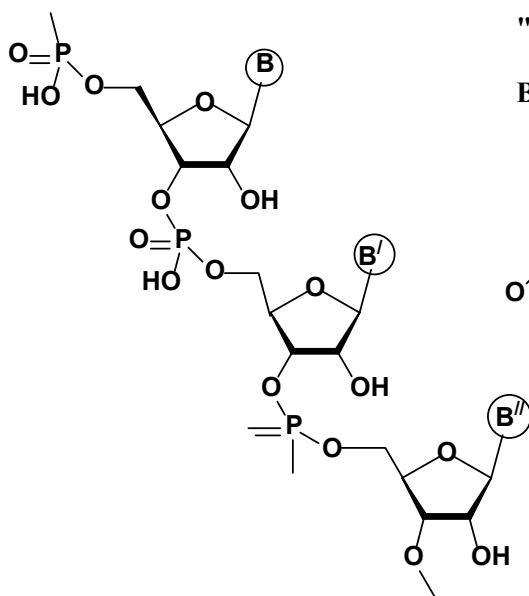
дидезоксиинозин
(DDI)



аллопуринол

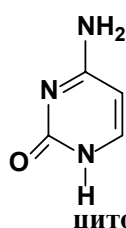
Нуклеиновые кислоты, нуклеозиды и нуклеотиды

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, состоящие из мононуклеотидов, в которых цепи образуются за счет монофосфатных связей между положением 5' одного нуклеозида и положением 3' другого. «Остов» цепи, таким образом, состоит из фосфатных и сахарных звеньев, к которым через регулярные интервалы присоединены пуриновые и пиримидиновые основания. Эти полимерные соединения известны как рибонуклеиновая кислота (РНК), содержащая сахар — рибозу, и дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), в которой углеводный остаток представляет собой 2-дезоксирибозу.

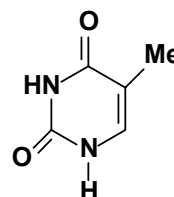


"Остов" РНК (-фосфат-сахар-фосфат-сахар-)

B, B', B'' - пуриновые и пиримидиновые основания

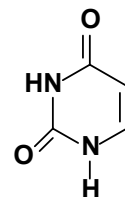


цитозин

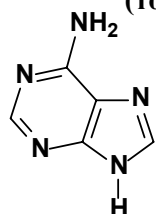


тимин

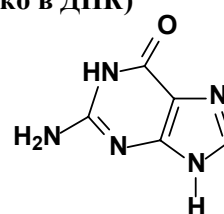
(только в ДНК)



урацил



аденин

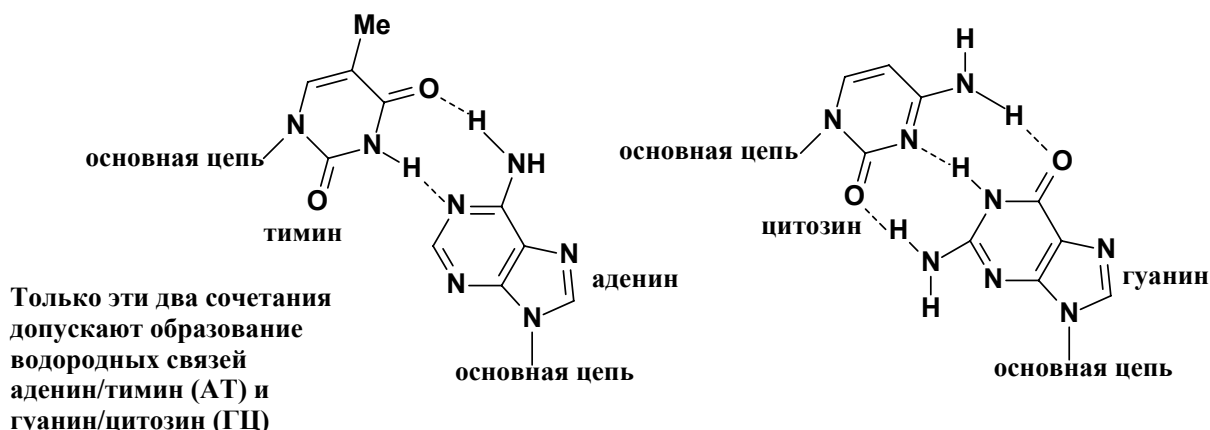


гуанин

ДНК содержит два пуриновых основания — гуанин и аденин и два пиримидиновых — цитозин и тимин. В РНК тимин заменен на урацил, а в другой



форме тРНК присутствуют другие формы основания, включающие небольшие количества N-алкилированных производных.



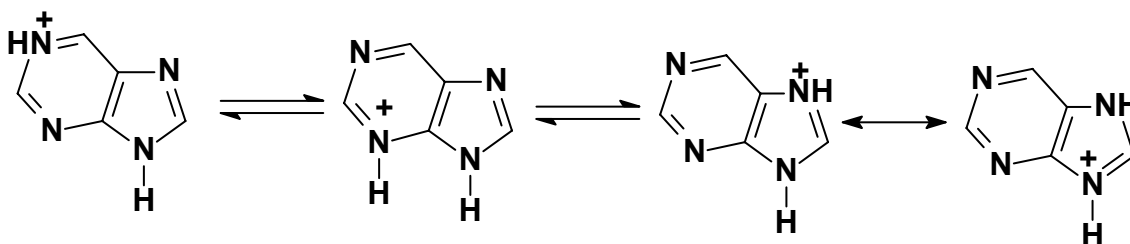
Нуклеиновые кислоты содержатся в каждой живой клетке. ДНК служит носителем генетической информации. Это обусловлено тесной связью между двумя витками спиралей нуклеиновых кислот, которая основана на очень специфических водородных связях между адениновым (А) остатком одного витка и тиминным (Т) остатком другого витка, который расположен строго напротив первого, а также между цитозиновым (Ц) остатком одного витка и гуаниновым (Г) остатком другого. Такое образование пар абсолютно специфично: аденин не может образовывать мультивалентные водородные связи с гуанином или цитозином, а цитозин не может образовывать связи с тиминном или аденином. Генетический код для синтеза определенной аминокислоты обуславливается последовательностью трех оснований, присоединенных к основной цепи, и читается по направлению $5' \rightarrow 3'$ (например, триплет, кодирующий синтез триптофана, — ЦГГ). Генетическая информация передается при разделении двух витков спирали ДНК, затем происходит репликация за счет того, что на каждой старой цепи образуется новая цепь, при этом происходит связывание пар АТ и ГЦ водородными связями.

12.1. Химические свойства

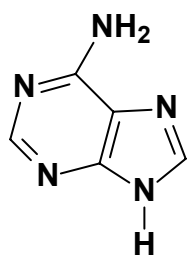
12.1.1. Реакции с электрофильными реагентами

Присоединение по атому азота

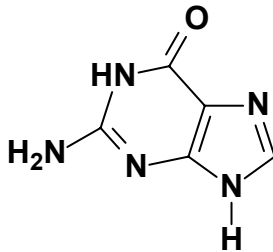
Пурин представляет собой слабое основание (pK_a 2,5). Все три протонированные формы существуют в растворе, но преобладает все же катион, образующийся при $N_{(1)}$ -протонировании. В растворе сильной кислоты образуется дикаation за счет протонирования по атому азота $N_{(1)}$ пятичленному циклу.



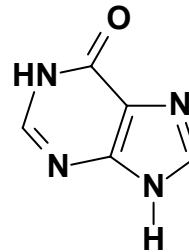
Присутствие в молекуле пурина кислородсодержащей функциональной группы не оказывает особого влияния на основность пурина: так, величина pK_a гипоксантина равна 2,0. Наличие аминогрупп повышает основность пуринового производного (pK_a аденина равна 4,2), а наличие оксогрупп уменьшает основность (pK_a гуанина равна 3,3).



аденин ($pK_a=4.2$)



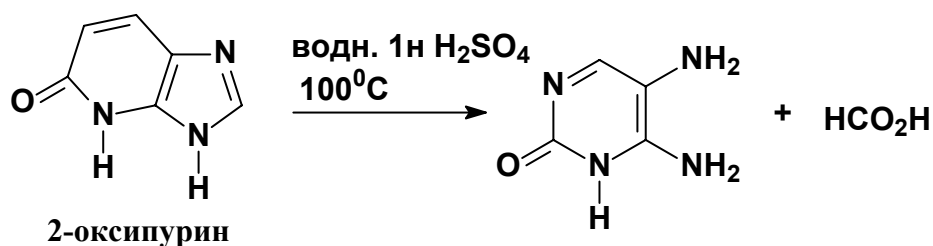
гуанин ($pK_a=3.3$)



гипоксантин ($pK_a=2.0$)

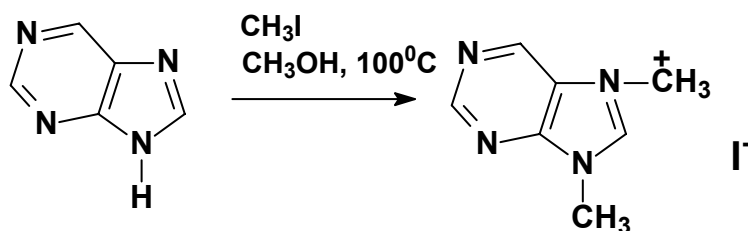
Незамещенный пурин медленно разлагается в разбавленных кислотах; так, в 1н. серной кислоте при 100 °С он разлагается в течение 1 ч на 10 %. Устойчивость оксипуринов к разбавленным кислотам различна: например, ксантин устойчив в 1 н. серной кислоте при 100 °С.

В то время как 2-оксипурин в тех же условиях полностью превращается в пиримидин за 2 ч.



Алкилирование по атому азота

N-алкилирование пуринов протекает довольно сложно, и в нем могут участвовать нейтральная молекула или N-анион. Пурин реагирует с метилиодидом с образованием соли 7,9-диметилпуриния.

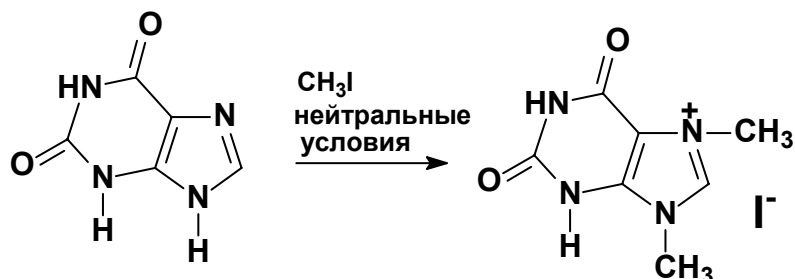


Алкилирование кислородсодержащих пуринов, например гипоксантина, в щелочной среде идет как по амидному атому азота, так и по атому азота пятич-



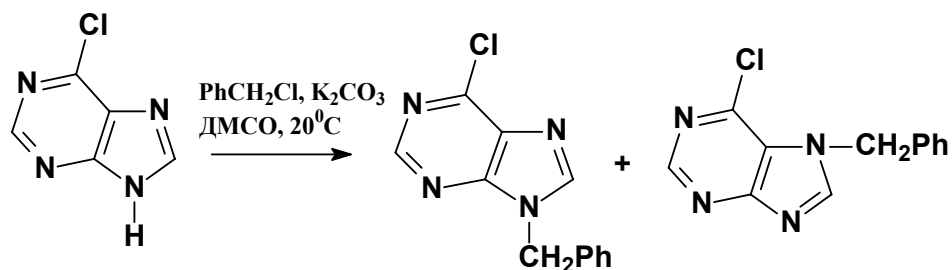
ленного цикла, и поэтому селективность процесса становится весьма проблематичной.

В нейтральных условиях ксантин превращается в 7,9-диалкилированные четвертичные соли.

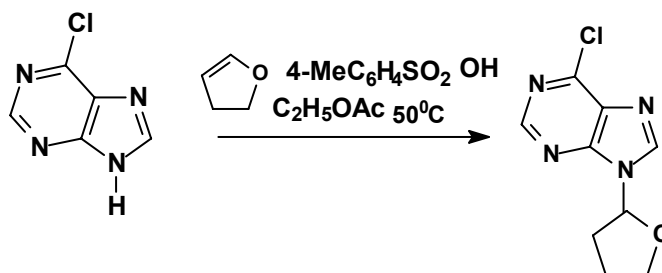


Алкилирование 6-хлорпурина зависит от условий проведения реакции:

1) в диметилсульфоксиде замещается как положение 7, так и 9,

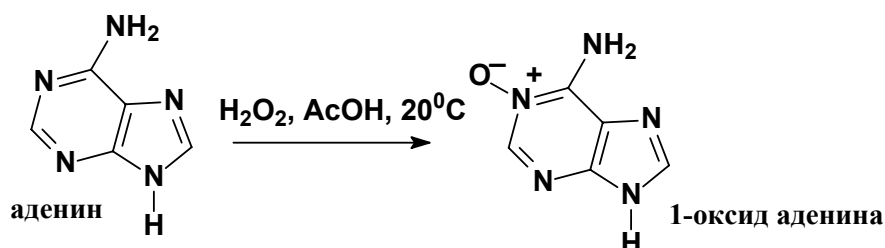


2) реакция с карбокатионом селективно идет атому азота N₍₉₎:

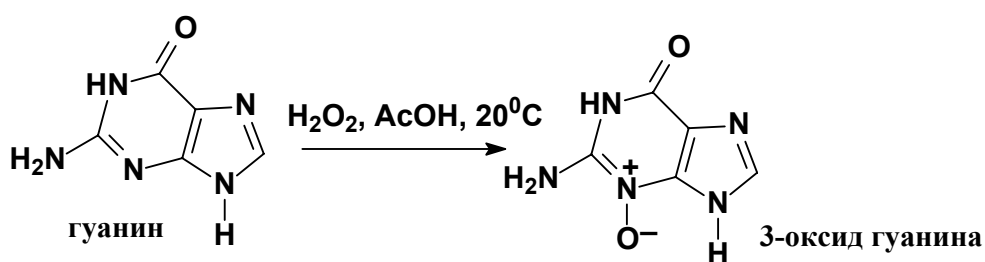


Окисление по атому азота

В присутствии надкислот происходит N-окисление пуринов с образованием 1- и/или 3-оксидов в зависимости от условий. Аденин и аденозин дают 1-оксиды.



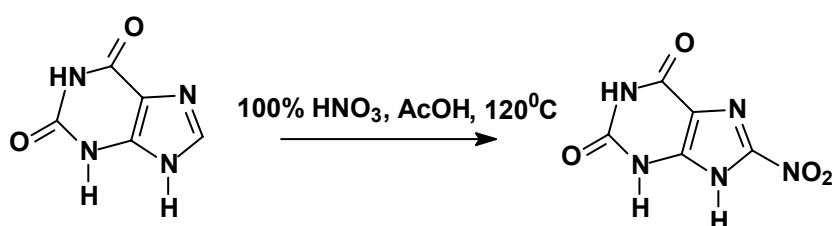
С гуанином получают 3-оксид:



12.1.2. Замещение по атому углерода

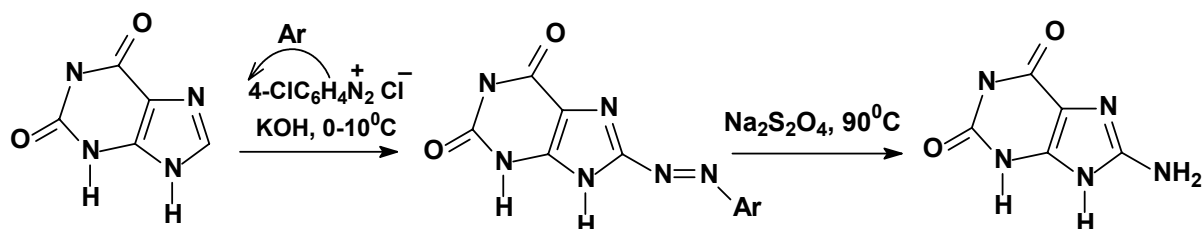
Нитрование

Ксантин нитруется в жестких условиях по положению 8:



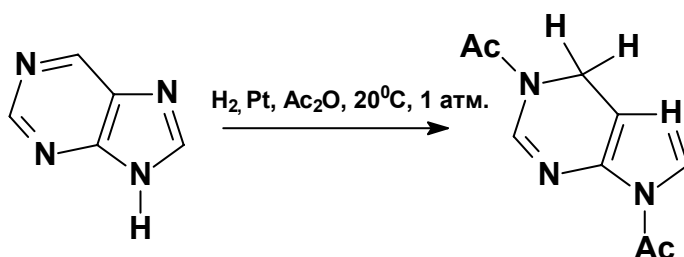
Реакции сочетания с солями диазония

Амино- и оксипурины вступают в реакции сочетания по положению 8; реакцию проводят в слабощелочной среде, так как процесс, по-видимому, идет через образование аниона.



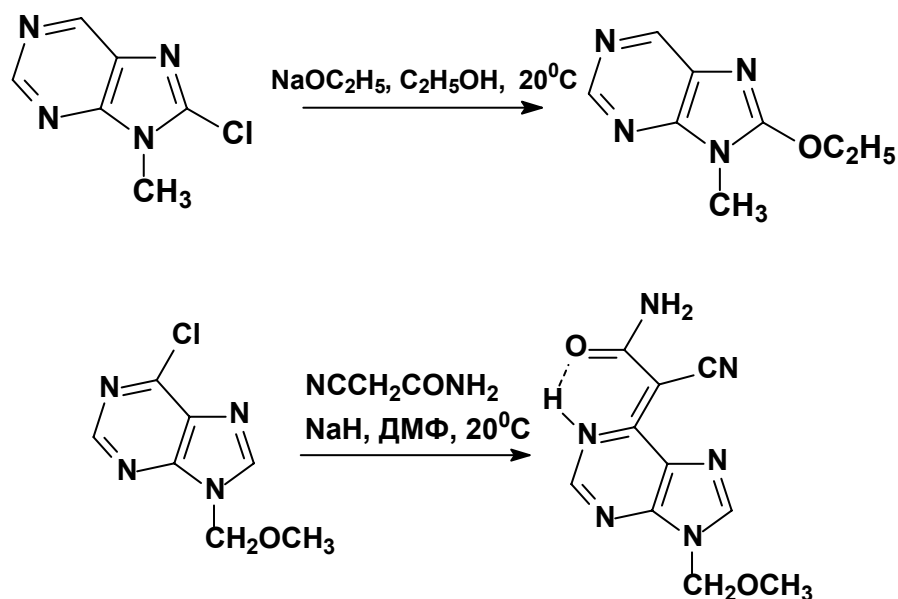
Реакции с восстановителями

Восстановление замещенных пуринов происходит с раскрытием цикла. 1,6-Дигидропурин получают каталитическим или электрохимическим восстановлением пурина, однако это соединение неустойчиво. Более стабильные производные можно получить при восстановлении в присутствии ацилирующих агентов.

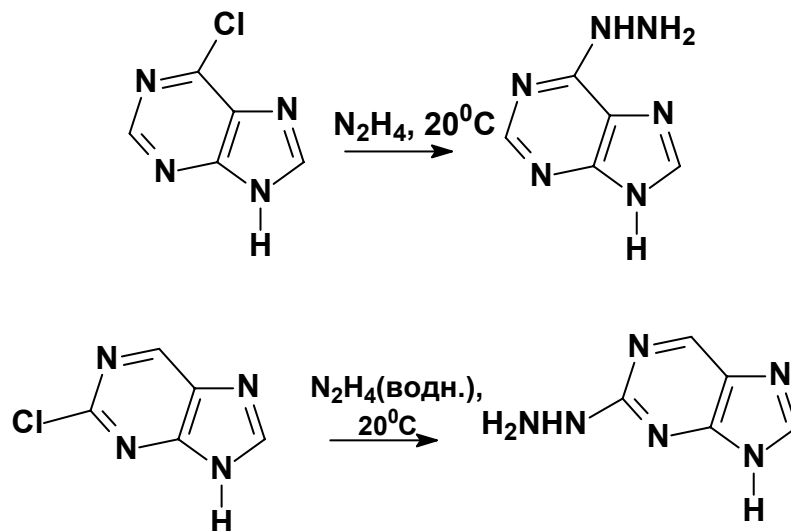


12.1.3. Реакции с нуклеофильными реагентами

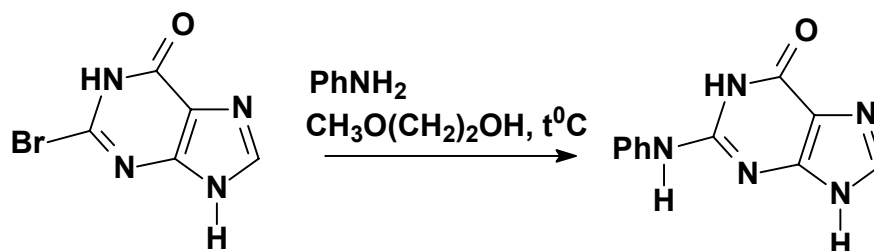
Галогенопурины можно получить из окси-, amino- или тиопуринов, а 8-изомеры также образуются при непосредственном галогенировании или через литиевые производные. Наиболее часто используются хлорпурины; бром- и иодпурины. Относительно легкое нуклеофильное замещение по механизму присоединения/элиминирования происходит по всем трем положениям при взаимодействии с широким кругом нуклеофилов, таких, как алкоксиды, сульфиды, амины, азид-, цианид- и малонат-анионы и родственные им карбанионы:



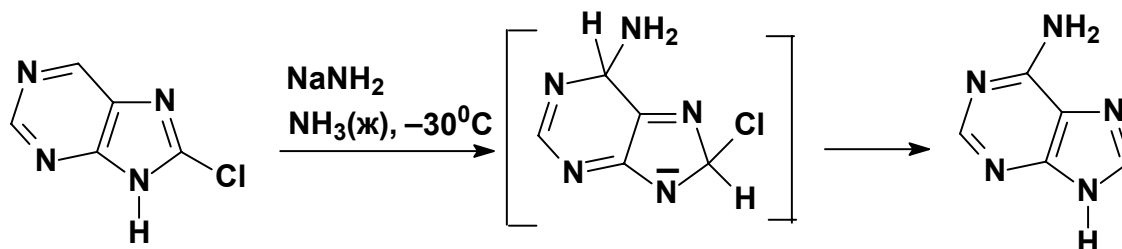
В 9-замещенных пуринах относительная реакционная способность различных положений изменяется в ряду $8 > 6 > 2$, а в 9H-пуринах эта последовательность несколько видоизменяется: $6 > 8 > 2$; изменение реакционной способности положения 8 связано с образованием аниона в пятичленном цикле. Наоборот, в кислой среде реакционная способность положения 8 к нуклеофильному замещению увеличивается: протонирование по пятичленному циклу облегчает процесс нуклеофильного присоединения.



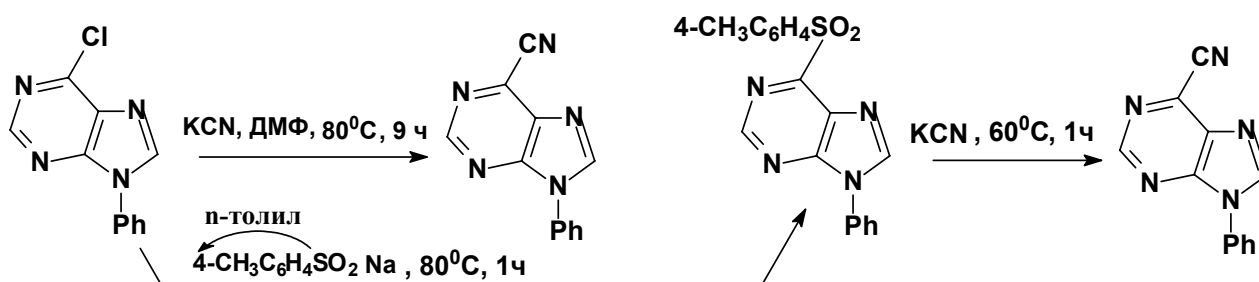
В 2,6-дихлорпуристине реакционная способность положения 6 выше, чем в 6-хлорпуристине, что обусловлено индуктивным эффектом второго атома галогена: так, дигалогенид реагирует с простыми аминами при комнатной температуре, тогда как для проведения такой реакции с моногалогенидом требуется нагревание, например, в изопропиловом спирте. Если в молекуле присутствует электронодонорный заместитель, например аминогруппа, это несколько дезактивирует атом галогена к замещению и, наоборот, кислородсодержащие пурины, по-видимому, благодаря их карбонильной таутомерной структуре, легко вступают в реакции нуклеофильного замещения.



Образованием N-аниона при депротонировании пятичленного цикла можно объяснить тот факт, что при взаимодействии 8-хлорпурина с амидом натрия образуется аденин (6-аминопурин): невозможность атаки по положению 8 позволяет идти альтернативному присоединению по положению 6, что в конечном счете и определяет строение основного продукта реакции.



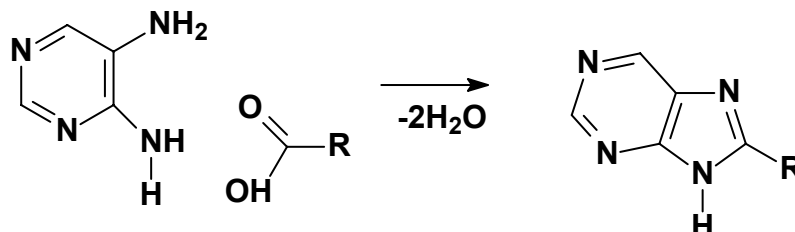
Сульфоны проявляют высокую реакционную способность в некоторых реакциях нуклеофильного замещения, а также выступают в качестве активных промежуточных соединений в катализируемых сульфинатами реакциях замещения атома галогена.



12.2. Методы синтеза пуринов

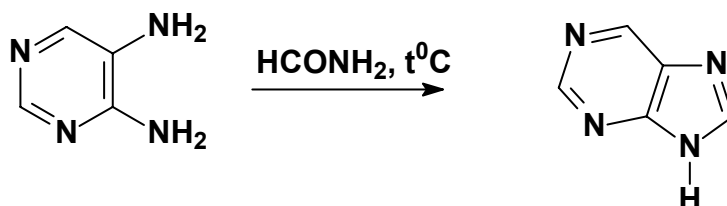
1) Из 4,5-диаминопиримидинов

4,5-Диаминопиримидины реагируют с карбоновыми кислотами или их производными, давая пурины, причем «карбонильный» атом углерода становится атомом C₍₈₎:

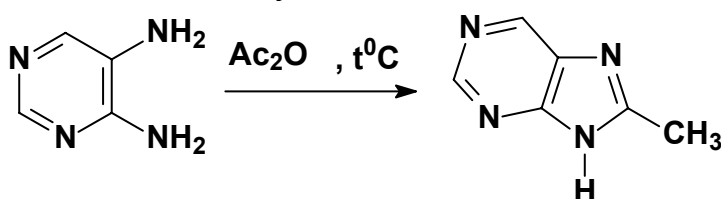


Синтез Траубе

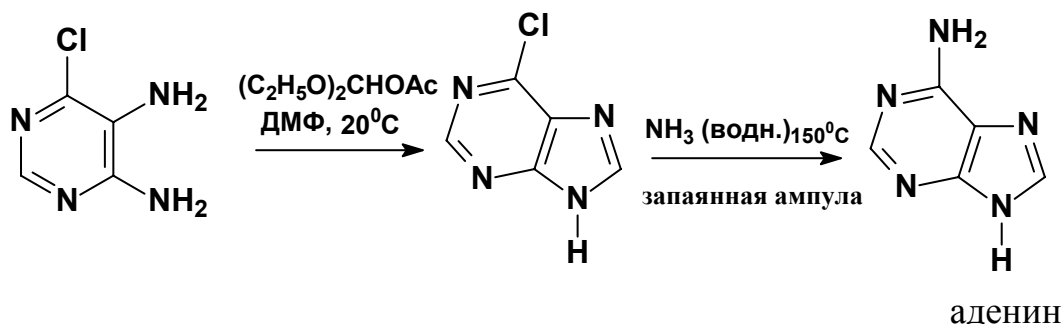
8-Незамещенные пурины образуются при нагревании 4,5-диаминопиримидинов с муравьиной кислотой, однако лучше использовать формамид (или формамидин). Реакция заключается в циклодегидратации промежуточно образующегося формамида, что обычно и происходит *in situ* при использовании формамида, однако применение муравьиной кислоты требует второй более жесткой стадии процесса. Таким способом может быть получен незамещенный пурин.



8-Замещенные пурины синтезируют подобным образом с использованием ацилирующих агентов, соответствующих высшим кислотам; в большинстве случаев амиды выделяют и затем циклизуют.

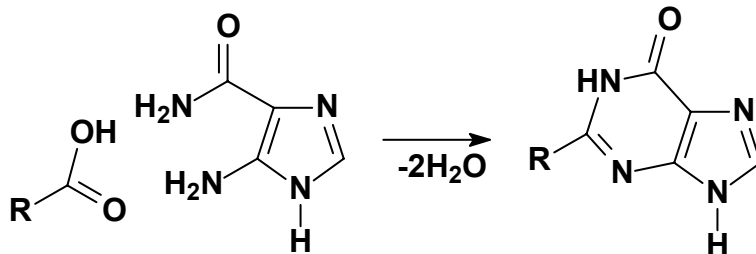


При необходимости проведения циклизации в более мягких условиях, например из-за присутствия остатка сахара, используют диацеталь эфира:



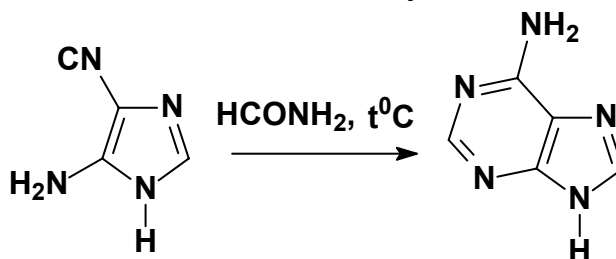
2) Из 5-аминоимидазол-4-карбоксамида или 5-аминоимидазол-4-карбонитрила

5-Аминоимидазол-4-карбоксамид (или соответствующий нитрил) аналогично взаимодействуют с компонентами, имеющими степень окисления карбоновых кислот, с образованием пуринов, при этом «карбоксильный» атом углерода становится атомом C₍₂₎:



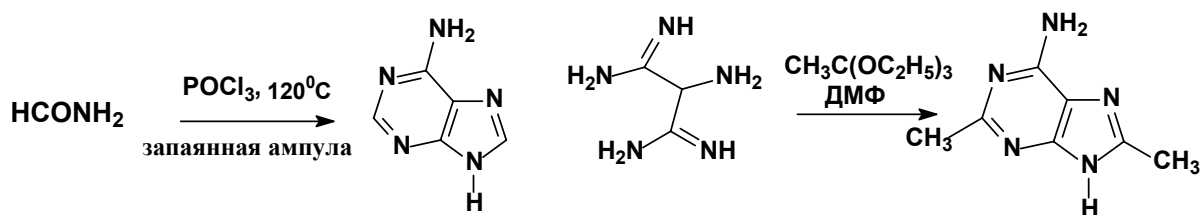
В процессе биосинтеза пуринов сначала образуется имидазольное кольцо из глицина и формиата, а затем уже гипоксантин и другие природные пурины.

Существует несколько примеров синтеза кольца пурина из простейших имидазолов; например, 5-аминоимидазол обычно получают и используют в синтезе:



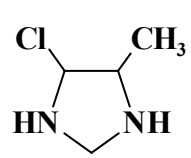
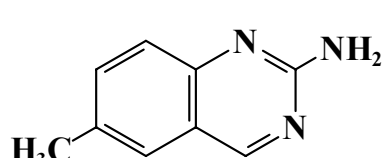
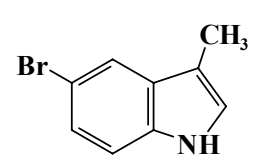
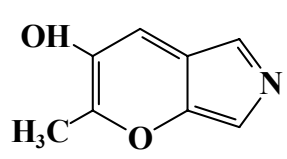
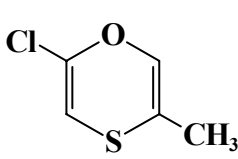
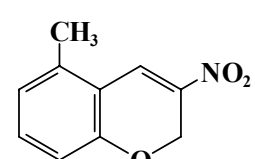
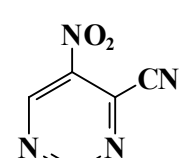
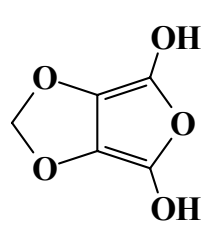
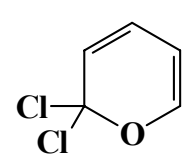
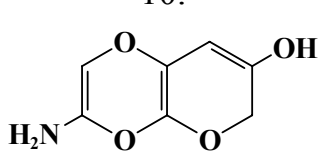
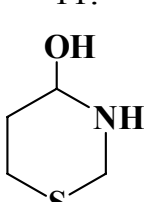
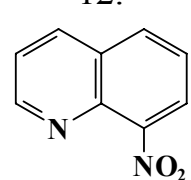
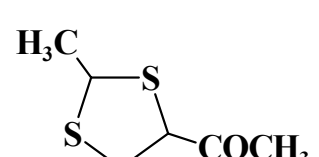

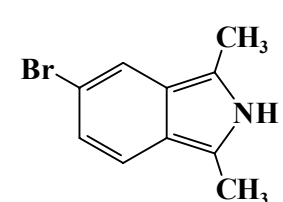
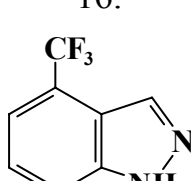
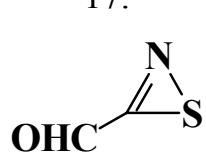
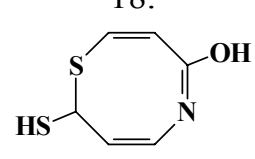
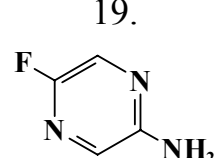
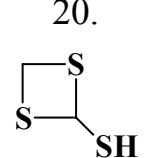
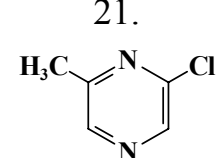
Относительно сложные молекулы, такие как пурины, могут быть получены в результате последовательных конденсаций очень простых молекул, а именно: аммиака и циановодорода. Взаимодействие этих «простых» молекул привело к образованию пуринов в природе, что, несомненно, создало дальнейшие условия для эволюции природных систем уже на основе более «сложных» пуриновых молекул. Другими словами, с большой долей вероятности можно предположить, что пурины могли включиться в процесс зарождения жизни не только потому, что они уже существовали в природе, но еще и потому, что они обладали нужными химическими свойствами.

Аденин C₅H₅N₅ — формально пентамер циановодорода — действительно может быть получен в лабораторных условиях реакцией аммиака с циановодородом, хотя и с невысоким выходом. Родственный и более препаративный метод основан на дегидратации формамида. Незамещенный пурин также можно получить из формамида.



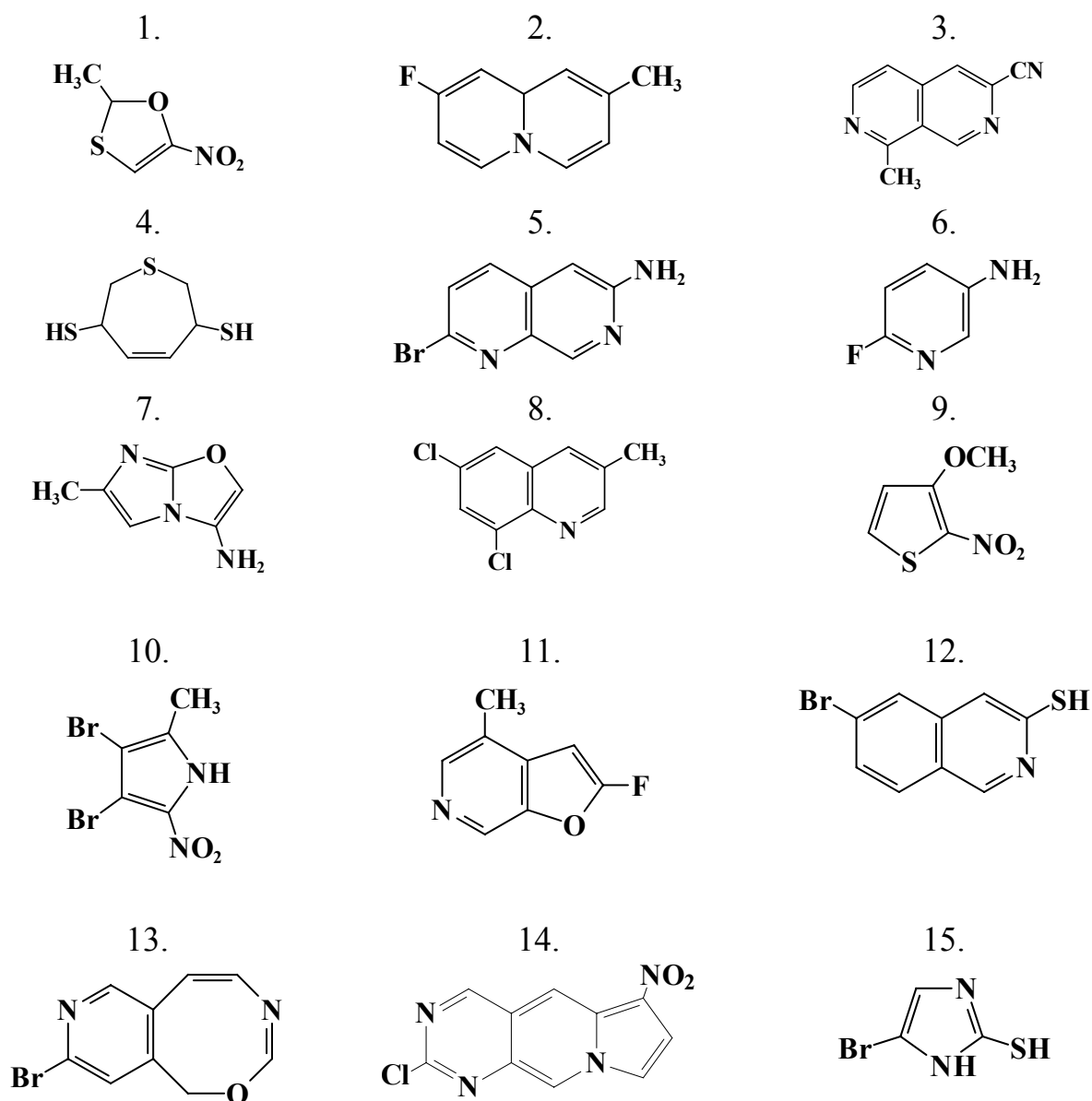
УПРАЖНЕНИЯ

1. Назовите соединения по систематической номенклатуре:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

21.




2. Назовите соединения по систематической номенклатуре:



3. Напишите структурные формулы следующих соединений:

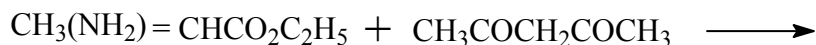
- | | |
|--|---|
| 1) 2-тио-4-хлоримидазол; | 10) 2,4-диметил-3,5-дикарбэтоксипиррол; |
| 2) 3-амино-5-оксииндазол; | 11) 3-диметиламино-4-оксииндол; |
| 3) 2,5-диоксопиперазин; | 12) 2-формил-3,4-диэтил-5-карбэтоксипиррол; |
| 4) 2-нитро-5-метоксипирроло-[2,3-b]пиазин; | 13) 2-амино-5-хлоримидазо[2,1-b]-1,3-оксазол; |
| 5) 5-метил-2-тиоимидазол; | 14) 2-метил-6-формилпиридо[4,3-с]пиридазин; |
| 6) 2-метил-4-нитропиридин; | 15) 2-фтор-5-карбметоксипирроло[3,4-b]пиазин; |
| 7) 6-гидроксипурин; | 16) 3-бром-5,6-диметилизохинолин. |
| 8) 3-метил-6-нитроиндолизин; | |
| 9) 2-амино-5-метилпиримидин; | |



4. Осуществите превращения и назовите продукт реакции:



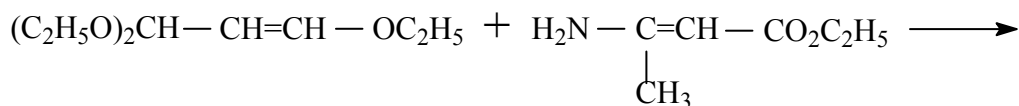
5. Осуществите превращения и назовите продукт реакции:



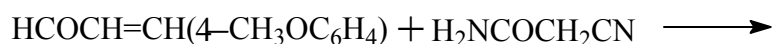
6. Осуществите превращения и назовите продукт реакции:



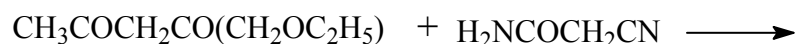
7. Осуществите превращения и назовите продукт реакции:



8. Осуществите превращения и назовите продукт реакции:



9. Осуществите превращения и назовите продукт реакции:



10. Напишите схему синтеза следующих соединений:

- | | |
|------------------------------|----------------------------|
| 1) 2,5-диметилпиррол; | 13) 2-винил-4-этилфуран; |
| 2) 2-метил-4-изопропилфуран; | 14) 6,8-диметилхинолин; |
| 3) 2-фенилтиофен; | 15) тиофен; |
| 4) 2,3-диметилтиофен; | 16) 2,5-дифенилфуран; |
| 5) 2-фенил-5-пропилтиофен; | 17) 3-этил-4-пропилпиррол; |
| 6) 2,5-дикарбэтоксипиррол; | 18) 8-хлорхинолин; |
| 7) 6-бромхинолин; | 19) хинолин; |
| 8) 2,5-диэтилпиррол; | 20) 3-метил-4-фенилпиррол; |
| 9) 8-нитрохинолин; | 21) 2-метил-5-фенилтиофен; |
| 10) 2-фенил-4-метилфуран; | 22) 5-метилхинолин; |
| 11) фуран; | 23) никотиновая кислота. |
| 12) 8-хлорхинолин; | |

11. Осуществите взаимодействие:

- | | |
|---|------------------------------------|
| 1) акролеина с α -нафтиламином; | 4) акролеина с 4-хлоранилином; |
| 2) α -метилакролеина с анилином; | 5) уксусного альдегида с аммиаком; |
| 3) кротонового альдегида с аммиаком; | 6) акролеина с аммиаком. |



12. Осуществите взаимодействие:

- | | |
|---|--|
| 1) метилацетилена с синильной кислотой; | 6) акролеина с анилином; |
| 2) ацетилена с аммиаком в присутствии катализатора; | 7) этилацетилена с синильной кислотой; |
| 3) акролеина с 4-метиланилином; | 8)) кротонового альдегида с анилином; |
| 4) ацетилена с метанолом с получением тетрагидрофурана; | 9) коричневого альдегида с анилином. |
| 5) коричневого альдегида с 4-этиланилином; | |

Список литературы

1. Гетероциклические соединения. Т.1-8 /под ред. Эльдерфильда.- М.: ИИЛ., 1971.- 450 с.
2. Общая органическая химия /под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы /под ред. П.Г. Сэммса; пер. с англ.; под ред. Н.К. Кочеткова.- М.: Химия, 1985.- 752 с.
3. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений /Т. Джилкрист.- М.: Мир, 1996. 463 с.
4. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс ; пер. с англ. Ф.В. Зайцевой, А.В. Карчава.- Изд. 2-е перераб.- М.: Мир, 2004. -728 с.
5. Рамш, С.М. Руководство по составлению названий гетероциклических соединений (с примерами и задачами): учеб. пособие /С.М. Рамш.- СПб.: Химиздат, 2009. 408 с.



Оглавление

Введение	3
1. Классификация гетероциклов и их свойства	3
1.1. Типы гетероциклов	5
1.2. Свойства ароматических гетероциклических соединений	9
2. Синтез ароматических гетероциклических соединений	15
3. Пирролы	20
3.1. Характеристика реакционной способности пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	20
3.2. Общие сведения	22
3.3. Химические свойства	23
3.4. Методы синтеза пирролов	27
4. Тиофены	29
4.1. Химические свойства	29
4.2 Методы синтеза тиофенов	32
5. Фураны	34
5.1. Химические свойства	35
5.2. Методы синтеза фуранов	37
6. Пиридины	40
6.1. Химические свойства	41
6.2. Методы синтеза пиридинов	49
7. Соли пирилия, бензопирилия, пиронов и бензопиронов	51
8. Хинолины и изохинолины	54
8.1. Химические свойства	55
8.2. Оксихинолины и оксиизохинолины	60
8.3. Методы синтеза хинолинов	62
9. Диазины	66
9.1. Химические свойства	67
9.2. Методы синтеза диазинов	73
10. Характеристика реакционной способности 1,3- и 1,2-азолов	76
10.1. 1,3-Азолы – имидазол, тиазол и оксазол	78
10.2. Синтез 1,3-азолов	83
10.3. 1,2- Азолы – пиразол, изооксазол, изотиазол	84
11. Индолы	86
11.1. Химические свойства	88
11.2. Индоксил	93
11.3. Методы синтеза индолов	94
12. Пурины	96
12.1. Химические свойства	99
12.2. Методы синтеза пуринов	105
Упражнения	107
Список литературы	110



Учебное издание

Березина Галина Рудольфовна
Шапошников Геннадий Павлович

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Редактор В.Л. Родичева

Подписано в печать 12.01.2014. Формат 60*84 1/16. Бумага писчая.
Усл. печ. л. 6,51. Уч. –изд. л. 7,22. Тираж 50 экз. Заказ.

Ивановский государственный химико-технологический университет

Отпечатано на полиграфическом оборудовании
кафедры экономики и финансов «ИГХТУ»

153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 7

