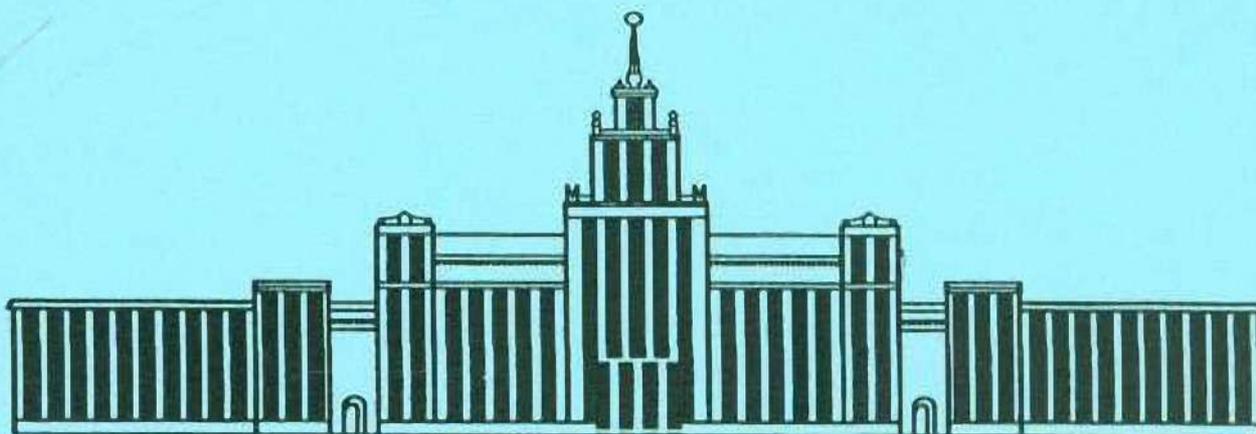

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

547(07)
И467

Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким, К.Ю. Ошеко

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Челябинск
2018

Министерство образования и науки Российской Федерации
Южно-Уральский государственный университет
Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»

547(07)
И467

Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким, К.Ю. Ошеко

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие

Челябинск
Издательский центр ЮУрГУ
2018



УДК 547.7(075.8)

И467

*Одобрено учебно-методической
комиссией химического
факультета*

Рецензенты:

*Носова Э.В., д. х. н., доцент кафедры органической
и биомолекулярной химии Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина;
Шуров С.Н., д. х. н., профессор кафедры органической химии
Пермского государственного национального исследовательского
университета*

Ильиных, Е.С.

И467 Химия гетероциклических соединений: учебное пособие /
Е.С. Ильиных, Д.Г. Ким, К.Ю. Ошеко. – Челябинск: Издательский
центр ЮУрГУ, 2018. – 47 с.

Учебное пособие составлено в соответствии с программой дисциплины «Химия гетероциклических соединений» для студентов-магистров направления «Химия» высших учебных заведений.

Учебное пособие содержит краткую историческую справку о развитии номенклатуры гетероциклических соединений. Приведены тривиальные названия соединений и подробно рассмотрены правила формирования названия по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), классификация по Альберту, а также основные методы синтеза и химические свойства. Для закрепления пройденного материала в пособие включены задачи и упражнения, а также лабораторные работы по курсу.

Учебное пособие предназначено для самостоятельной работы студентов-магистров на практических занятиях и может быть использовано для текущего контроля их знаний.

Учебное пособие может быть полезно и для преподавателей вузов, лицеев и школ, аспирантов и научных сотрудников.

УДК 547.7(075.8)

© Издательский центр ЮУрГУ, 2018



ВВЕДЕНИЕ

Химия гетероциклических соединений является одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений органической химии. Значение гетероциклических соединений в органической химии и биохимии настолько возросло, что подготовка химика, специализирующегося в области органического синтеза, фармакологии, химии биологически активных веществ и т.п., требует углубленного знания этого класса соединений.

Гетероциклические соединения – это циклические соединения, построенные из атомов углерода и атомов других элементов (гетероатомов). В качестве гетероатомов могут выступать азот, кислород, сера, фосфор, кремний.

Гетероциклические соединения – наиболее многочисленный класс органических соединений. Гетероциклы, в частности, некоторые производные пуринов и пиримидинов, входят в состав нуклеиновых кислот и участвуют в хранении, передаче и реализации генетической информации. Они известны как эффективные антибактериальные, противоопухолевые и противогрибковые средства, а также как препараты, активные в отношении вируса иммунодефицита человека и других вирусов.

Особое внимание в данном учебном пособии уделено теоретическим основам химии гетероциклических соединений. Подробно рассмотрена классификация гетероциклических соединений, в том числе классификация по Альберту, знание которой необходимо для более глубокого понимания химических свойств гетероциклов, а также принципы номенклатуры моноядерных, конденсированных и спирогетероциклических соединений. Представлен краткий обзор важнейших представителей, методов синтеза и свойств наиболее распространенных пяти- и шестичленных гетероциклов. Пособие содержит также упражнения и задачи для самоконтроля и методики работ лабораторного практикума по курсу «Химия гетероциклических соединений», целью которого является получение студентами навыков практического синтеза различных гетероциклических соединений и исследования их химических свойств.

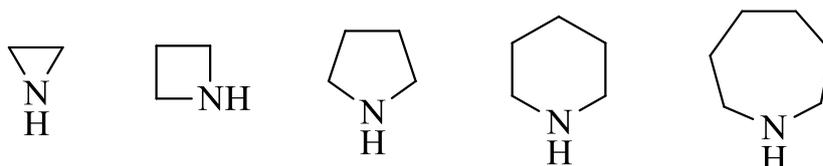


1. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1. Критерии классификации гетероциклических соединений

Классифицировать гетероциклические соединения можно на основе нескольких признаков:

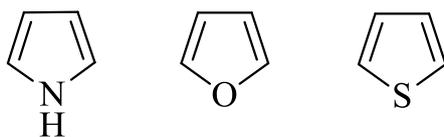
а) по размеру цикла выделяют трех-, четырех-, пяти-, шести- и семи-членные (рис. 1):



Азиридин Азетидин Азолидин Пиперидин Азепан

Рис. 1. Примеры гетероциклических соединений с различным размером цикла

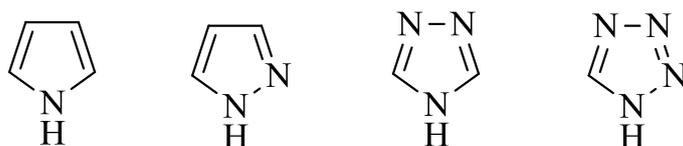
б) по типу гетероатома, входящего в состав цикла, выделяют соединения с атомами азота, кислорода или серы (рис. 2):



Пиррол Фуран Тиофен

Рис. 2. Примеры гетероциклических соединений с различным типом гетероатома

в) по числу гетероатомов, входящих в цикл, известны соединения с числом гетероатомов, варьирующимся от одного до четырех (рис. 3):



Пиррол Пиразол 1,2,4-Триазол Тетразол

Рис. 3. Примеры гетероциклических соединений с различным числом гетероатомов

г) по степени насыщенности гетероциклы могут быть ароматическими, ненасыщенными и насыщенными (рис. 4):



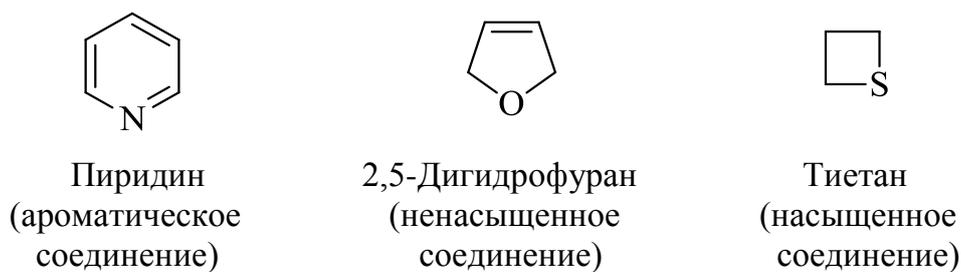


Рис. 4. Примеры гетероциклических соединений с различной степенью насыщенности цикла

д) по числу циклов различают моноциклические и полициклические системы. Число циклов и их типы могут быть самыми различными (рис. 5):

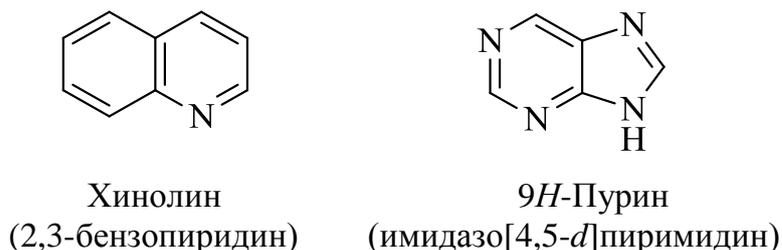


Рис. 5. Примеры полициклических гетероциклических соединений

1.2. Классификация гетероароматических соединений по Альберту

Ароматические карбоциклические системы в зависимости от заряда можно разделить на три типа: электронейтральные (бензол), анионоидные (циклопентадиенил-анион) и катионоидные (катион тропилия). Каждому из этих типов структур соответствует изоэлектронный с ним гетероциклический аналог (рис. 6).

От бензола заменой группы $-\text{CH}=\text{}$ на гетероатом можно перейти к пиридину, фосфа-, арса-, стиба- и силабензолу, или же к катионам пирилия и тиапирилия (**1а–ж**). Гетероатом в этих соединениях при написании кекулевских формул формально имеет одну двойную связь и вносит в π -ансамбль один электрон. Гетероатом такого типа ($-\text{Y}=\text{}$) условно называют *пиридиновым*.

Замена группы $-\text{CH}=\text{}$ на гетероатом в циклопентадиенил-анионе приводит к пятичленным гетероароматическим структурам: пирролу, фурану и их аналогам (**2а–ж**). В этом случае гетероатом вносит в π -систему два электрона и имеет в кекулевской структуре только одинарные связи. Такой тип гетероатома ($>\ddot{\text{X}}$) принято называть *пиррольным*.

Переход от катионоидных карбоциклических структур к нейтральным гетероциклам возможен лишь при замене группы $-\text{CH}=\text{}$ на гетероатом с вакантной *p*-орбиталью, выступающей акцептором π -электронов и обеспе-



чивающей их делокализацию по кольцу. В качестве такого гетероатома (Z), который условно называют *борениноподобным*, могут выступать, например, бор, галлий, алюминий.

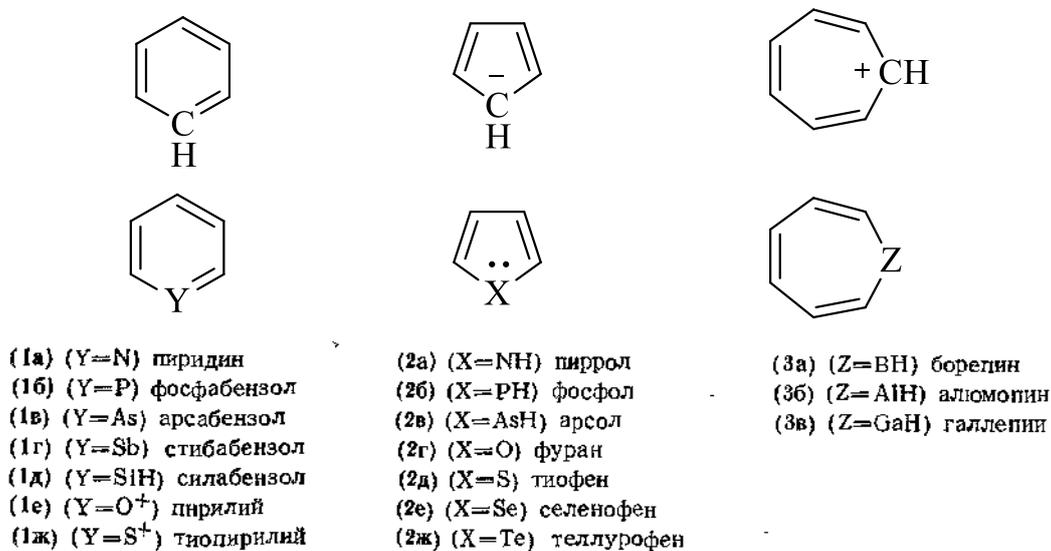


Рис. 6. Классификация гетероциклических ароматических систем в зависимости от типа гетероатома

Распределение π -электронной плотности в молекулах гетероароматических соединений во многом определяет их поведение по отношению к электрофильным и нуклеофильным агентам. В 1958 году Альберт предположил, что тип реакционной способности заложен уже в самих структурах гетероароматических молекул, атомы цикла которых либо обогащены, либо обеднены π -электронами.

Альберт ввел понятия π -избыточности и π -дефицитности и на их основе разделил гетероароматические структуры на **π -избыточные** и **π -дефицитные** (рис. 7, табл. 1).

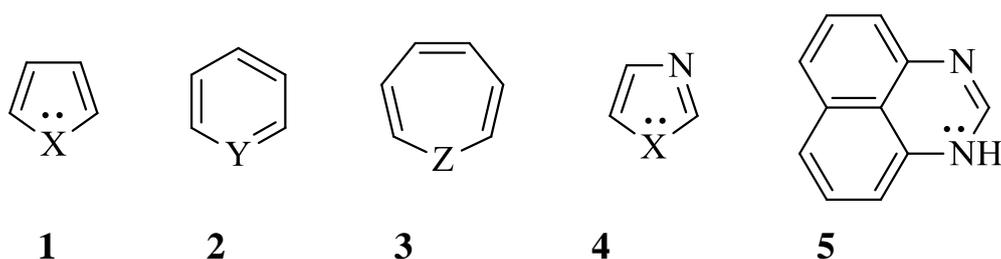


Рис. 7. Типы гетероароматических систем согласно классификации Альберта

К **π -избыточным** относят гетероциклы, в которых общее число π -электронов превышает число атомов в цикле; примером здесь могут служить пятичленные гетероциклы группы пиррола, содержащие гетероатом пиррольного типа. К **π -дефицитным** Альберт отнес гетероциклы, со-

держащие гетероатом пиридинового типа: пиридин и другие азины, катионы пирилия, тиапирилия и т.д.

Таблица 1

Деление гетероароматических соединений на π -избыточные и π -дефицитные

Тип системы	Гетероатом	Формальный признак	Химическое поведение
1	NH, O, S, Se, Te	π -Избыточность	π -Избыточность
2	N, O, S, Se	π -Эквивалентность	π -Дефицитность
3	B, Al, Ga	π -Дефицитность	Соединения обычно неустойчивы
4	NH, O, S, Se	π -Избыточность	π -Амфотерность с преобладанием π -избыточных или π -дефицитных свойств
5	–	π -Избыточность	Сочетание ярко выраженной π -избыточности и π -дефицитности

Из классификации Альберта видно, что он не придерживается одного принципа, а использует фактически двойной критерий π -баланса. В случае пятичленных гетероциклов нет противоречия между формальным (соотношение числа π -электронов и атомов кольца, равное 6 : 5) и химическими критериями (легко реагируют с электрофилами и реакции нуклеофильного замещения для них менее характерны) их π -избыточности. Напротив, для шестичленных гетероциклов такое противоречие существует. С химической точки зрения они явно π -дефицитны (легкость реакции с нуклеофилами), но по формальному признаку их следовало бы назвать π -эквивалентными, поскольку общее число π -электронов и атомов кольца в них одинаково.

Более рациональной является классификация по химической сущности и типу гетероатома. С этих позиций можно выделить три главных класса гетероароматических систем:

1. π -Избыточные гетероциклы (содержат только гетероатомы пиррольного типа).
2. π -Дефицитные гетероциклы (содержат только гетероатомы пиридинового типа или гетероатом с вакантной внешней орбиталью).
3. π -Амфотерные гетероциклы (содержат одновременно гетероатомы пиррольного и пиридинового типа).



2. НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

2.1. Номенклатура моноядерных гетероциклических соединений

В случае гетероциклических соединений существует возможность выбора одного из нескольких названий. Широко распространены тривиальные и полутривиальные номенклатуры, кроме того, зачастую используют номенклатуру Ганча–Видмана. Последняя рекомендована к использованию как более предпочтительная по сравнению с тривиальной.

Наиболее распространенные тривиальные названия гетероциклических соединений представлены на рис. 8.

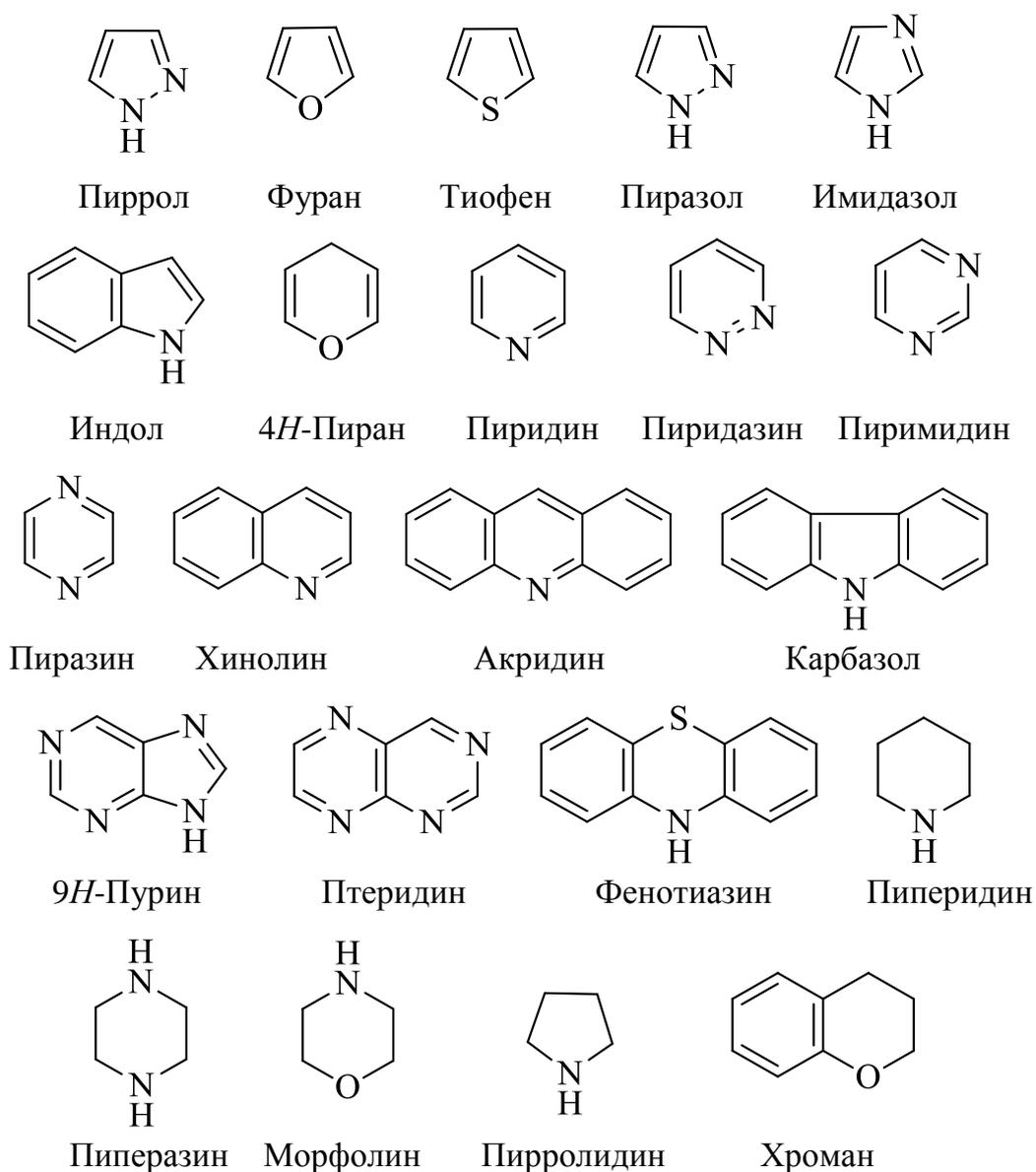


Рис. 8. Тривиальные названия некоторых гетероциклических соединений



В случае номенклатуры Ганча–Видмана название соединения строится по схеме:

{приставка} + {корень}

Приставка свидетельствует о типе гетероатома. Они образуются от названий элементов оканчиваются на *-a* (по этой причине их иногда называют *a*-приставками). В случае наличия в цикле нескольких гетероатомов, приставки перечисляются в порядке старшинства, представленном в табл. 2. Если в цикле присутствует два одинаковых гетероатома, то это отражается в названии при помощи приставок ди-, три-, тетра- и т.д.

Таблица 2

Список приставок для обозначения гетероатомов по номенклатуре Ганча–Видмана

Гетероатом	Приставка	Гетероатом	Приставка
Кислород (O)	окса-	Сурьма (Sb)	стиба-
Сера (S)	тия-	Кремний (Si)	сила-
Селен (Se)	селена-	Германий (Ge)	герма-
Теллур (Te)	теллура-	Олово (Sn)	станна-
Азот (N)	аза-	Свинец (Pb)	плюмба-
Фосфор (P)	фосфа-	Бор (B)	бора-
Мышьяк (As)	арса-	Ртуть (Hg)	меркура-

После выбора приставки необходимо определиться с основой (корнем) названия. Основа названия присваивается гетероциклу в зависимости от размера цикла, от содержащихся в нём гетероатомов (для азотсодержащих гетероциклов часто применяют отдельный набор основ), а также от степени насыщенности цикла (табл. 3).

Таблица 3

Основы (корни) названий гетероциклических соединений по номенклатуре Ганча–Видмана

Размер цикла	Ненасыщенные	Насыщенные
3	-ирен (<i>-ирин*</i>)	-иран (<i>-иридин*</i>)
4	-ет	-етан (<i>-етидин*</i>)
5	-ол	-олан (<i>-олидин*</i>)
6	-ин	-ипан
7	-епин	-епан

* - В скобках курсивом указаны корни для азотсодержащих гетероциклов

Примеры названий гетероциклических соединений с циклом разного размера и различной степени насыщенности, содержащих один или не-



сколько гетероатомов, согласно номенклатуре Ганча–Видмана приведены на рис. 9.

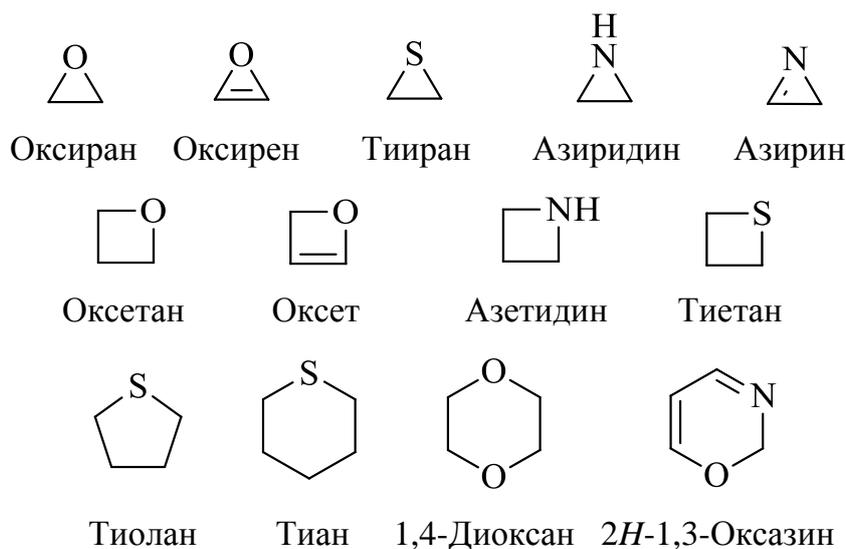


Рис. 9. Названия гетероциклических соединений по номенклатуре Ганча–Видмана

2.2. Номенклатура конденсированных гетероциклических соединений

В случаях, когда конденсированные гетероциклы не имеют тривиального названия, используется номенклатура, входящая в общую номенклатуру конденсированных циклических систем. Конденсированная гетероциклическая система разбивается на два или более составляющих гетероциклов и карбоциклов. При этом необходимо выбрать основной цикл, название которого будет составлять основу; второй (побочный) цикл будет указываться в виде приставки. Далее эти названия объединяются в название конденсированного гетероцикла с указанием мест сочленения циклов и, в случае наличия, мостиковых атомов и групп.

Для определения основного цикла пользуются следующим **набором правил**, которые последовательно, одно за другим, применяют к соединению, пока какое-либо не позволит различить основной и побочный цикл:

1. Если в соединении есть только один цикл, содержащий **атом азота**, то этот цикл является основным.

2. Если в обоих циклах отсутствует атом азота, то основным является цикл, **гетероатом которого старше** согласно таблице приставок из номенклатуры Ганча–Видмана (см. табл. 2).

3. Если молекула состоит из трех и более циклов и несколько циклов можно объединить в одну группу, то основным считается компонент, содержащий **большее число циклов**.



4. Если один из циклов имеет **больший размер**, тогда он считается основным.

5. Если циклы имеют разное **число гетероатомов**, тогда основным является гетероцикл, для которого это число больше.

6. Если циклы содержат одинаковое количество гетероатомов, то основным считается цикл с **большим их разнообразием**.

7. Если компоненты имеют одинаковое число разных гетероатомов, но в одном из гетероциклов есть **гетероатом, который старше остальных**, тогда содержащий его цикл является основным.

8. Если один из циклов имеет **меньшие локанты** до объединения, то он считается основным в конденсированном соединении.

Название цикла, который выбран основным, становится корнем нового названия, а название побочного (неосновного) цикла – приставкой. Приставка образуется путём добавления гласной –*о* к названию побочного гетероцикла, например, пиразин становится пиразино-. Существуют исключения, для которых приставка образуется с сокращением названия:

- *хинолин* → *хино-*;
- *изохинолин* → *изохино-*;
- *имидазол* → *имидазо-*;
- *пиридин* → *пиридо-*;
- *тиофен* → *тиено-*;
- *фуран* → *фуро-*.

Далее строят название по схеме:

{**неосновной гетероцикл**} + [**соединение**] + {**основной гетероцикл**}

В квадратных скобках записываются стороны, которыми соединены два цикла. Для этого стороны основного гетероцикла обозначаются латинскими буквами *a, b, c, d* и т.д. (начиная со стороны, обычно нумеруемой как 1,2-), а стороны второго компонента нумеруются обычным способом – локантами образующих атомов (например, 1,2-, 2,3- и т.д.). Соединённые стороны записываются в квадратных скобках через дефис, причём нумерация стороны побочного гетероцикла записывается именно в том порядке, в котором её атомы встречаются в основном гетероцикле.

На рис. 10 приведен пример построения названия конденсированной гетероциклической системы имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола.

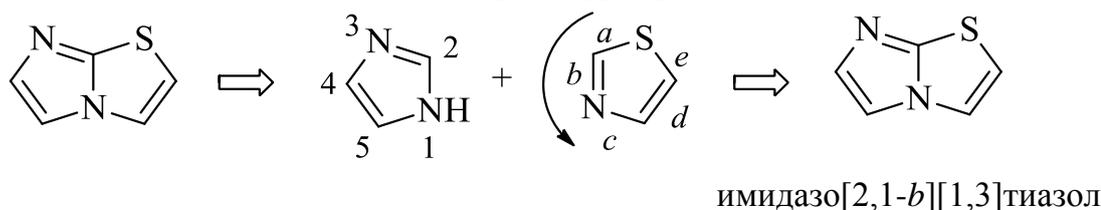


Рис. 10. Пример построения названия конденсированной системы имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазола



После составления названия конденсированный гетероцикл нумеруется заново как целое соединение. Обычно нумерация начинается с атома, соседнего с местом сочленения циклов, но так, чтобы гетероатом получил наименьший номер. В неопределённых случаях наименьший номер следует присваивать более старшему гетероатому, то есть такому, который находится выше в таблице приставок по номенклатуре Ганча–Видмана (см. табл. 2). Атомам углерода, принадлежащим двум циклам, присваиваются номера с индексом *a*.

В том случае, когда гетероциклическое кольцо имеет общую связь с карбоциклом, гетероцикл считается основным. Далее определяют общую связь и нумеруют атомы в главном цикле.

Название строят по схеме:

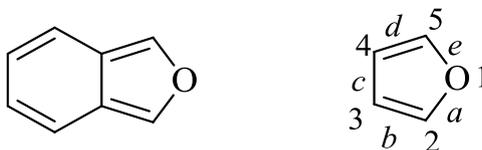


Название карбоцикла записывают в форме приставки, далее в квадратных скобках записывается сторона соединения латинскими буквами, потом идет название основного цикла.

Второй вариант построения названия:



Сторона соединения обозначается цифрами через запятую, далее идет название карбоцикла в форме приставки, потом название основного цикла. На рис. 11 приведен пример построения названия конденсированной системы бензо[*c*]фурана.



Бензо[*c*]фуран (3,4-бензофуран)

Рис. 11. Построение названия конденсированного гетероцикла

2.3. Номенклатура гетероциклических спиросоединений

Названия гетероциклических спиросоединений строят по одной из двух схем. Первая схема заключается в подсчете общего количества атомов, составляющих спиросоединение, далее нумеруют атомы так, чтобы гетероатом получил наименьший номер.

В начале названия указывают место расположения гетероатома и сам гетероатом в форме приставки, потом добавляют слово «спиро» и в квадратных скобках указывают размеры циклов. Заканчивают названием соответствующего алкана по числу атомов углерода в обоих циклах. Гетероатом записывают в форме приставки: O – *окса*-, S – *тиа*-, N – *аза*- и т.д.



{*локант гетероатома*} – {*гетероатом*} + {*спиро*}
 + [*размеры циклов через запятую*]
 + {*гипотетический алкан*}

Вторая схема заключается в присвоении имени большему фрагменту молекулы, затем добавляют слово «спиро» и название второго цикла. В большом цикле атомы нумеруют обычной нумерацией, а в маленьком – с использованием штрихов:

{*большой цикл*} – {*место сочленения*} – {*малый цикл*}

На рис. 12 приведен пример построения названия кислородсодержащего спиросоединения двумя разными способами.



1-оксаспиро[4,5]декан циклогексанспиро-2'--(тетрагидрофуран)

Рис. 12. Пример построения названия спиросоединения

3. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Настоящая глава посвящена общим методам синтеза гетероциклических систем. Выбор того или иного подхода среди большого разнообразия как одно-, так и многостадийных методов синтеза во многом зависит от того, какой гетероцикл необходимо получить и какие группы ввести в образующийся гетероцикл. При ретросинтетическом анализе необходимого гетероциклического соединения необходимо определить связь (или связи), которые будут легко синтезировать на практике, а также стадию синтеза, на которой будет осуществляться введение заместителей.

Методы синтеза циклического остова гетероциклического соединения можно условно разделить на две большие группы:

1. *реакции циклизации (замыкания цикла)* – реакции, при которых возникновение цикла связано с образованием одной связи;

2. *реакции циклоприсоединения* – реакции, связанные с формированием одновременно двух связей и не сопровождающиеся элиминированием малых молекул.

3.1. Реакции циклизации

Реакции замыкания цикла могут состоять из нескольких стадий, завершается этот процесс образованием ключевой связи, приводящей к целево-



му гетероциклическому соединению. К реакциям этого типа относится нуклеофильное замещение при насыщенном атоме углерода, в частности циклодегидрогалогенирование (рис. 13). Этот способ может применяться для синтеза пяти- и шестичленных гетероциклов.

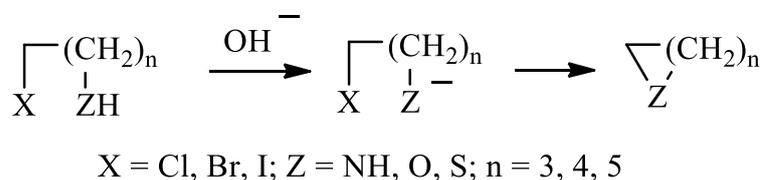


Рис. 13. Реакции циклодегидрогалогенирования

К другому типу относится реакция внутримолекулярного присоединения к соединениям, содержащим кратные связи. В качестве ненасыщенного соединения могут выступать соединения, содержащие связи C=O (1), C≡N (2), C≡C(3) (рис. 14), а также C=S, C=N, C=C. Наибольшее распространение получила реакция внутримолекулярного присоединения к карбонильной группе, сопровождающаяся элиминированием молекул воды (циклодегидратация).

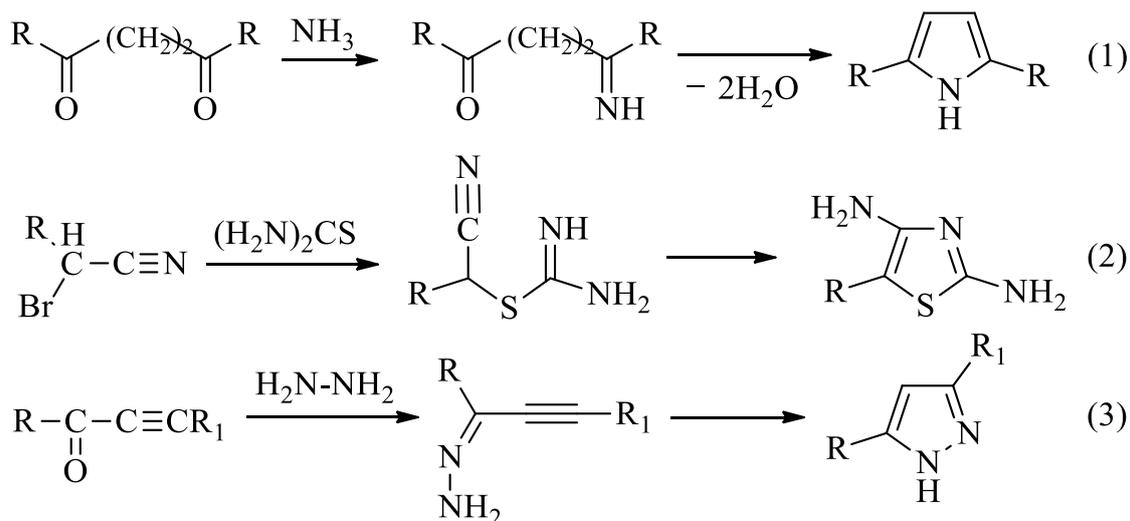


Рис. 14. Реакции внутримолекулярного присоединения к соединениям, содержащим связи C=O (1), C≡N (2), C≡C(3)

Удобным способом получения гетероциклов является взаимодействие молекул с двумя электрофильными центрами (биэлектрофилов) с молекулами с двумя нуклеофильными центрами (бинуклеофилов) (рис. 15). К реагентам с двумя электрофильными центрами относятся различные 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-дикарбонильные соединения, а к бинуклеофилам – амины, диамины, гидразины, гидросиламины, мочевины и ее производные.



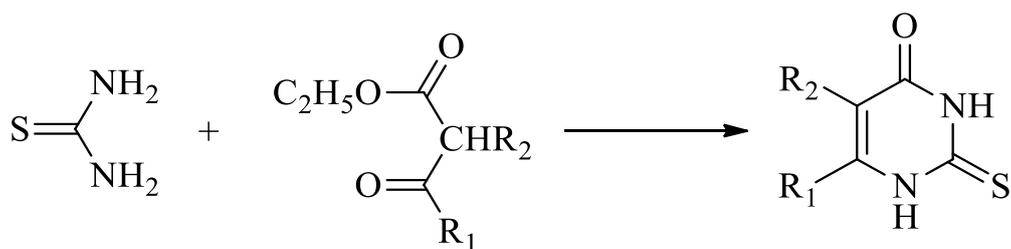


Рис. 15. Реакция между биелектрофилом (1,3-дикарбонильное соединение) и бинуклеофилом (тиомочевина)

Другим способом генерации гетероциклов является внедрение карбенов или нитренов по активированной связи углерод–водород (рис. 16).

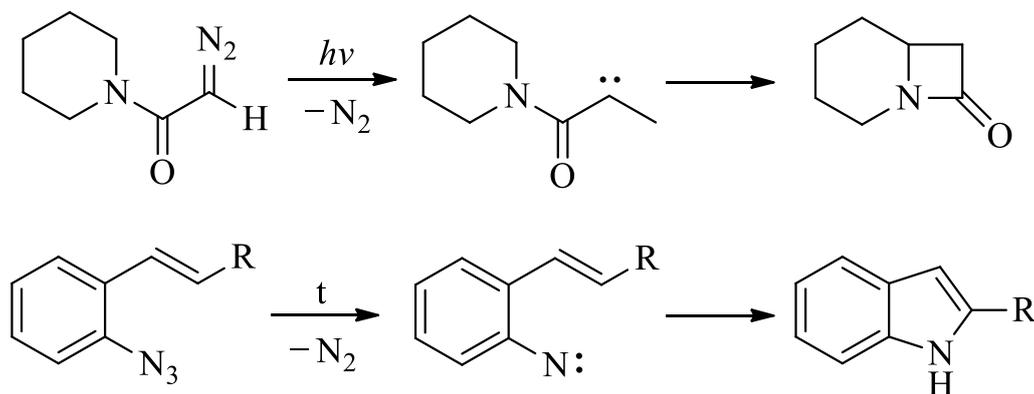


Рис. 16. Реакции замыкания циклов с участием карбенов и нитренов

Замыкание цикла может осуществляться также с помощью электроциклической реакции (рис. 17). При этом образование σ -связи происходит в результате преобразования π -системы, что достигается при нагревании или облучении, но данные реакции являются обратимыми.

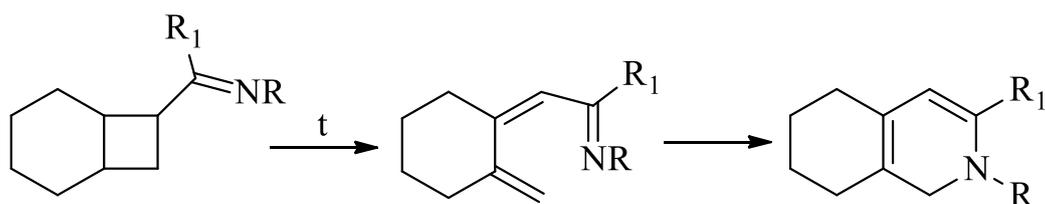


Рис. 17. Пример электроциклической реакции

3.2. Реакции циклоприсоединения

Для описания типа реакции циклоприсоединения используют запись в квадратных скобках (количество атомов, участвующих в образовании цикла от двух молекул через знак плюса). Сумма чисел в скобках обозначает размер цикла.



Таким образом, выделяют четыре основных типа реакций циклоприсоединения: [2+2]- (1), [3+2]- (2), [4+2]- (3) и хелетропные (4) реакции (рис. 18).

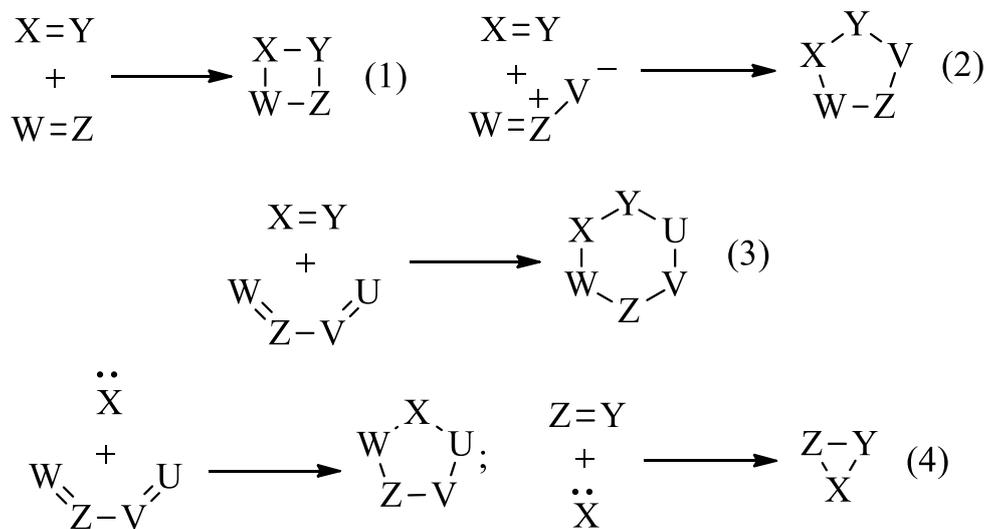


Рис. 18. Типы реакций циклоприсоединения: [2+2]- (1), [3+2]- (2), [4+2]- (3) и хелетропные (4) реакции

Реакция **[2+2]-циклоприсоединения** приводит к образованию четырехчленного цикла. В качестве реагентов используют кетены, изоцианаты, карбодиимиды. Различают термические и фотохимические (рис. 19) реакции [2+2]-циклоприсоединения. К сожалению, образующиеся в результате продукты недостаточно стабильны. Кроме того, реакция может привести к образованию побочных продуктов (например, шестичленных гетероциклов). Указанные факторы ограничивают их широкое применение на практике.

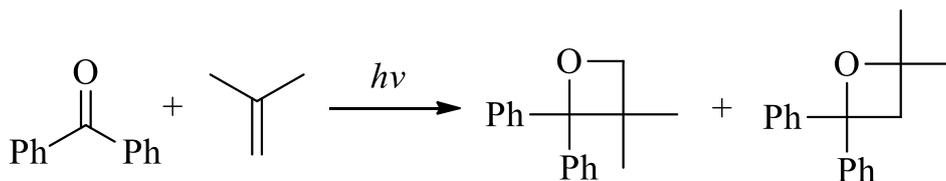


Рис. 19. Фотохимическое [2+2]-циклоприсоединение

[3+2]-Циклоприсоединение называют **1,3-диполярным**, так как в реакции принимают участие 1,3-диполи, представляющие собой трехатомные сопряженные системы с четырьмя делокализованными π -электронами, и диполярофилы, которые содержат ненасыщенные функциональные группы (рис. 20). В качестве 1,3-диполей могут выступать азиды, диазосоединения, нитрилоксиды, нитроны др. В реакцию с 1,3-диполями вступают диполярофилы – соединения, содержащие кратные связи C=C, C \equiv C, C=N, C \equiv N, C=O, C=S. Реакции [3+2]-циклоприсоединения приводят к образованию пятичленных гетероциклов.



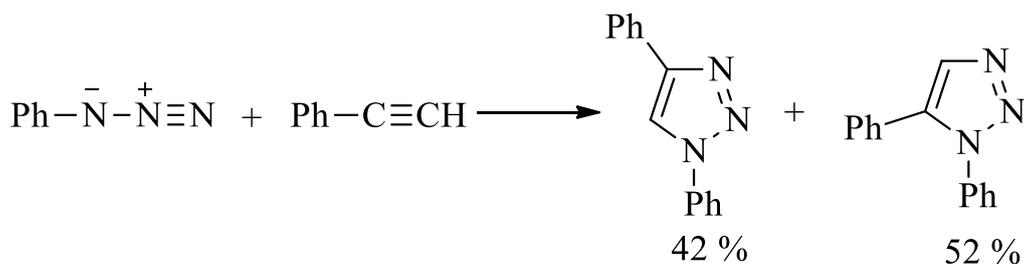


Рис. 20. Пример реакции [3+2]-циклоприсоединения

[4+2]-Циклоприсоединение или *гетерореакции Дильса-Альдера* приводят используют для получения шестичленных гетероциклов (рис. 21). В реакции принимают участие диен и диенофил. Гетероатом может находиться как в молекуле диена, так и в молекуле диенофила. В качестве гетеродиена используют α,β -ненасыщенные карбонильные соединения и имины, азоалкены, нитрозоалкены и др. В качестве гетеродиенофила используются альдегиды, кетоны, виниловые эфиры, имины, нитрилы, нитрозо-соединения и др.

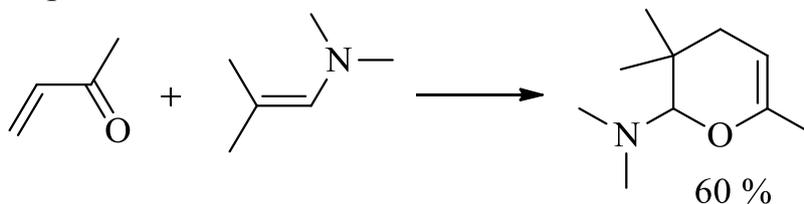


Рис. 21. Реакция [4+2]-циклоприсоединения

Хелетропные реакции – это частный случай реакций циклоприсоединения, в котором обе образующиеся σ -связи идут к одному атому. Иногда хелетропные реакции записываются как реакции [x+1]-циклоприсоединения. Примером хелетропных реакций является присоединение диоксида серы к 1,3-бутадиену с образованием 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксида (рис. 22).

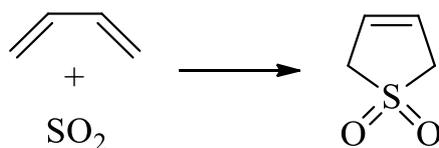


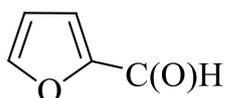
Рис. 22. Хелетропная реакция



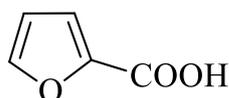
4. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

4.1. Фуран и его производные

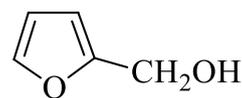
Наиболее важные представители. Для фурана, как и других пятичленных гетероциклов и их производных, большое распространение получили тривиальные названия (рис. 23).



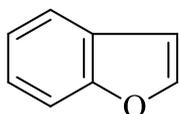
Фурфурол



Фуран-2-карбоновая кислота



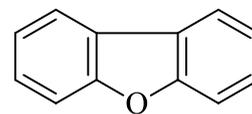
Фурфуриловый спирт
(фуриловый спирт)



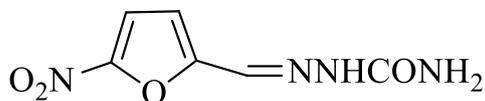
2,3-Бензофуран
(бензо[*b*]фуран,
куарон)



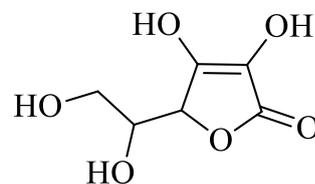
3,4-Бензофуран
(бензо[*c*]фуран)



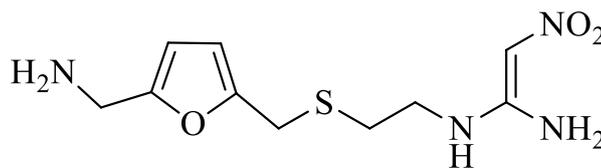
Дибензофуран
(дифениленоксид)



Фурацилин (нитрофуразон)



Аскорбиновая кислота



Ранитидин

Рис. 23. Наиболее важные производные фурана

Синтезы. Общим методом синтеза для всех пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом является **реакция Паалы–Кнорра**, которая основана на использовании 1,4-дикарбонильного соединения (рис. 24).



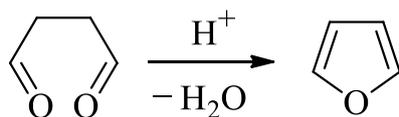


Рис. 24. Синтез фурана
реакцией Пааля–Кнорра

Для промышленного синтеза фурфурола используют природные источники пентоз (рис. 25).

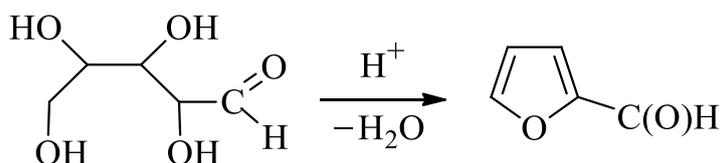


Рис. 25. Промышленный метод синтеза
фурфурола

Для получения замещенного фурана пользуются именно **реакцией Фейста–Бенари**: взаимодействием α -галогенкетонов с 1,3-дикарбонильными соединениями (рис. 26).

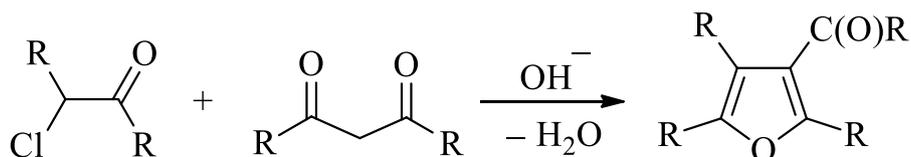


Рис. 26. Синтез замещенного фурана реакцией
Фейста–Бенари

Свойства. Фуран обладает высокой реакционной способностью по отношению к классическим электрофилам. Электрофильное замещение идет, как правило, по положению 2 фуранового цикла (рис. 27).

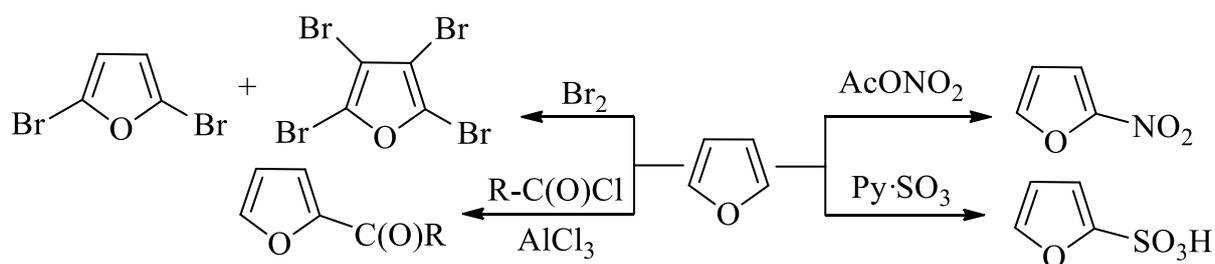


Рис. 27. Электрофильное замещение в фуране

При взаимодействии фурана с диазометаном образуется 2-оксабицикло[3,1,0]-3-гексен (рис. 28).

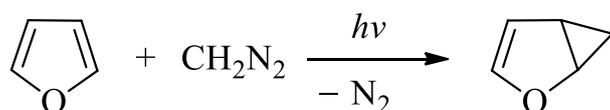


Рис. 28. Взаимодействие фурана с CH_2N_2



Фуран способен вступать в реакцию Дильса–Альдера, выступая в качестве диена (рис. 29).

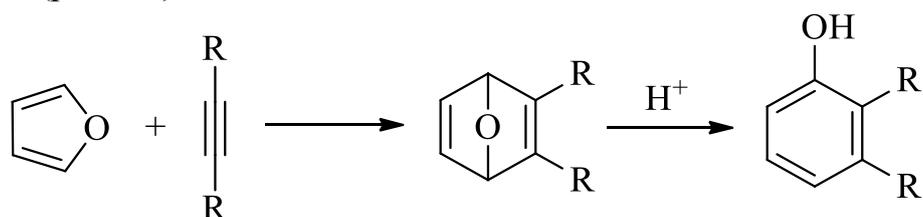


Рис. 29. Реакция Дильса–Альдера с участием фурана

Каталитическое восстановление приводит к насыщению фуранового цикла и образованию тетрагидрофурана (рис. 30). При более жестких условиях (при увеличении температуры) гидрирование сопровождается раскрытием цикла – происходит гидрогенолиз фурана.

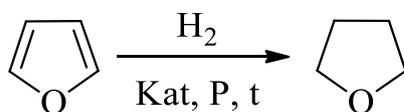


Рис. 30. Каталитическое восстановление фурана

На рис. 31 приведена схема реакции Юрьева, которая представляет собой взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга при высоких температурах при наличии катализатора.

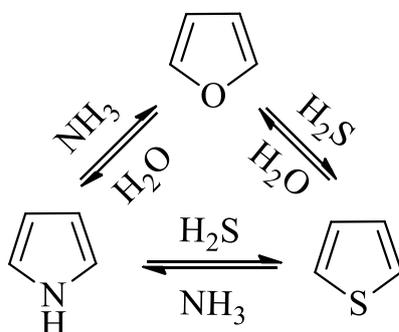


Рис. 31. Реакция Юрьева

Фурфурол вступает в большое количество реакций, протекающих с участием альдегидной группы (рис. 32).

Взаимодействие 2-ацетилфурана с аммиаком (рис. 33) может протекать по пути рециклизации в 2-метил-3-гидроксипиридин через промежуточное образование соответствующего имина. Альтернативным вариантом реакции служит реакция Юрьева, в результате чего образуется 2-ацетилпиррол.



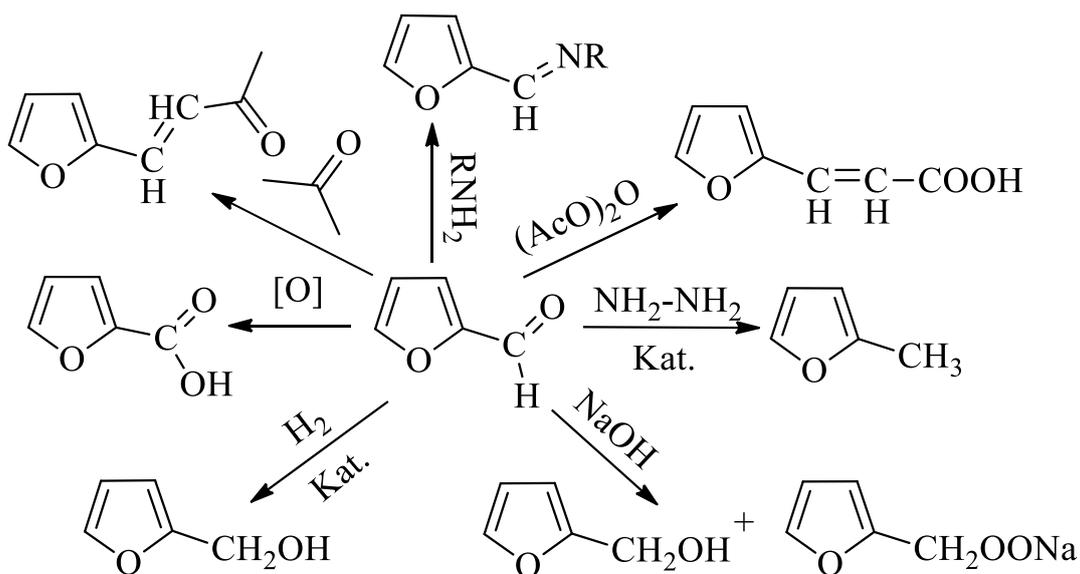


Рис. 32. Реакции фурфуrolа с участием альдегидной группы

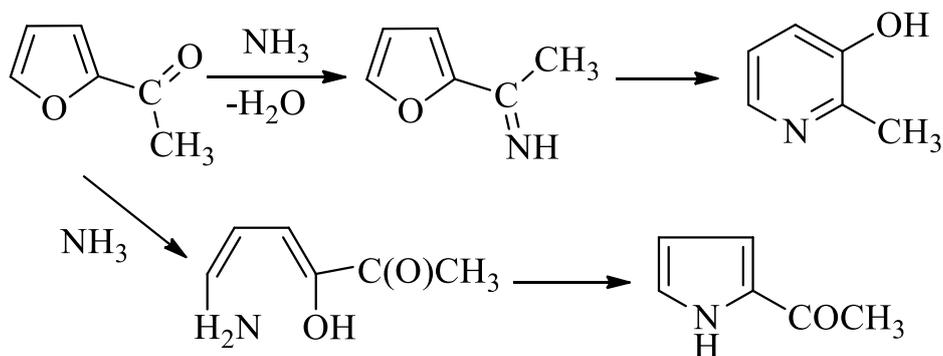
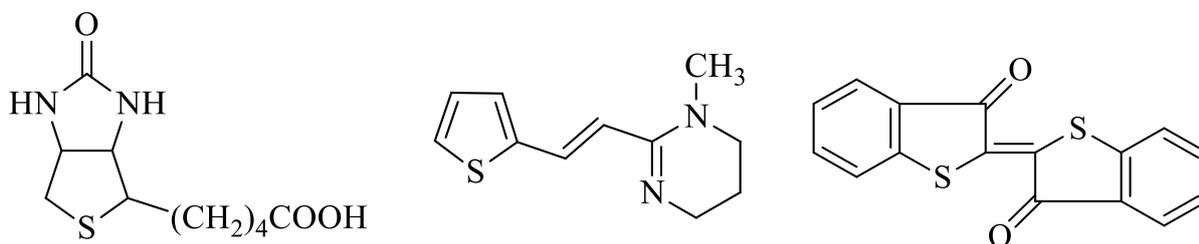


Рис. 33. Взаимодействие 2-ацетилфурана с аммиаком

4.2. Тиофен и его производные

Наиболее важные представители. Структуры и тривиальные названия наиболее важных производных тиофена представлены на рис. 34.



Биотин (витамин Н)

Банминт (антигельминтный препарат)

Тиоиндиго

Рис. 34. Наиболее важные производные тиофена



Синтезы. Общим методом синтеза всех пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом и, в частности, тиофена является представленная на рис. 35 реакция Пааля–Кнорра.

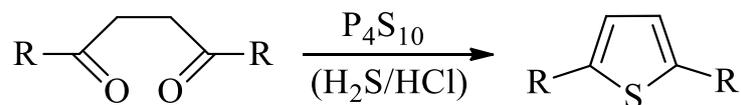


Рис. 35. Синтез тиофена и его производных по реакции Пааля–Кнорра

Второй способ синтеза тиофена основан на взаимодействии ацетилена с сероводородом в присутствии оксида алюминия (рис. 36).

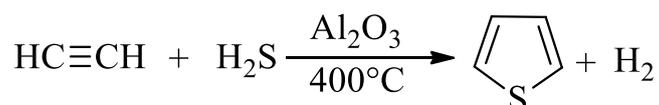


Рис. 36. Синтез тиофена из ацетилена и H_2S

Промышленный метод синтеза тиофена из бутана и серы требует высоких температур (700°C) (рис. 37).

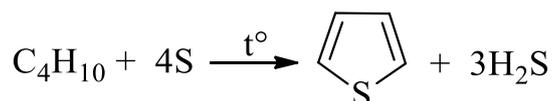


Рис. 37. Синтез тиофена из бутана и серы

3-Сульфолен синтезируют из 1,3-бутадиена и SO_2 , реакция является обратимой при нагревании (рис. 38).

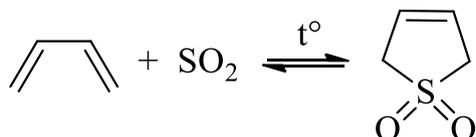


Рис. 38. Синтез 3-сульфоленна

Свойства. Среди пятичленных гетероциклов тиофен является наиболее ароматичным и по своим свойствам во многом напоминает бензол. Электрофильное замещение тиофена идет по положению 2 кольца (рис. 39).

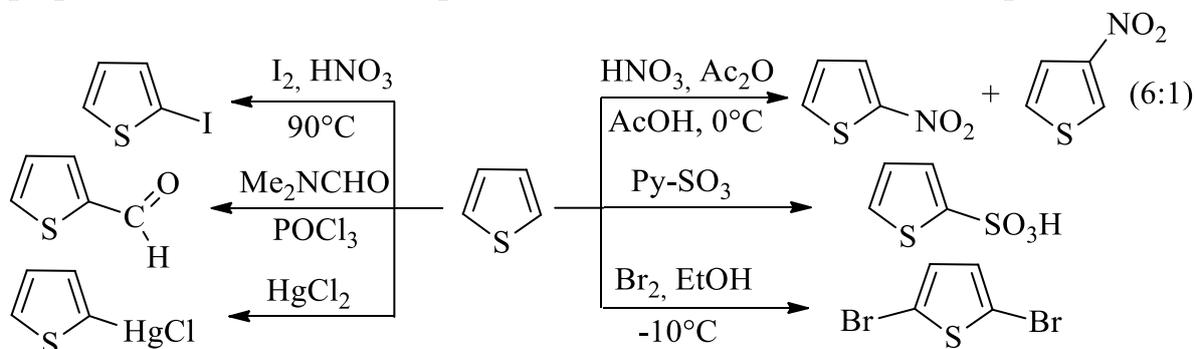


Рис. 39. Электрофильное замещение в тиофене



По аналогии с фураном тиофен способен вступать в реакцию [4+2]-циклоприсоединения Дильса–Альдера как диеновая 4π -компонента (рис. 40).

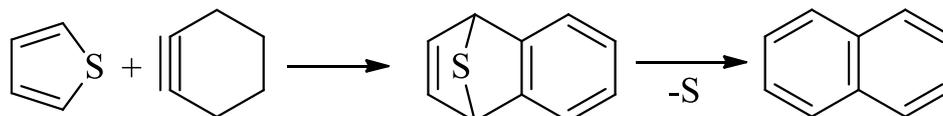


Рис. 40. Реакция Дильса–Альдера с участием тиофена

Кроме того, как и фуран, тиофен способен реагировать с карбенами с аннелированием циклопропанового кольца (рис. 41).

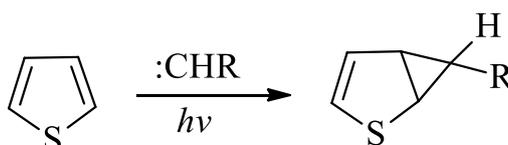


Рис. 41. Взаимодействие тиофена с карбенами

4.3. Пиррол и его производные

Наиболее важные представители. Структурный фрагмент пиррола или его насыщенного производного (пирролидина) входит в состав многих важнейших соединений (рис. 42).

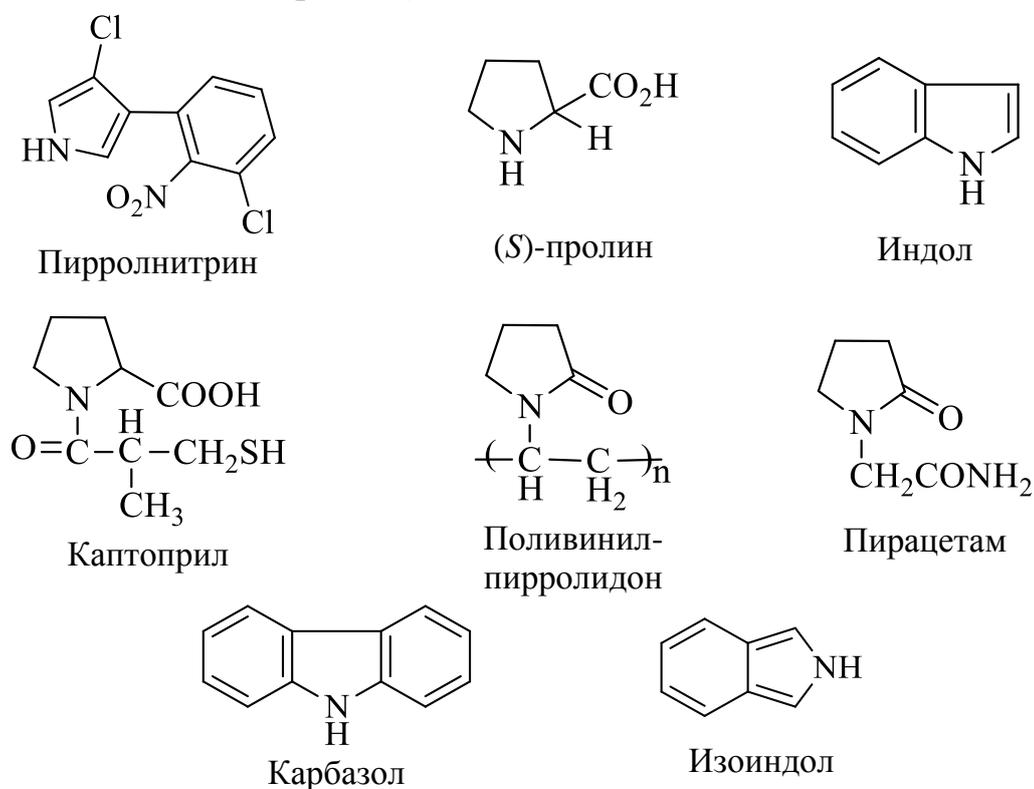


Рис. 42. Наиболее важные производные пиррола



Синтезы. По аналогии с фураном и тиофеном, пиррол также можно синтезировать реакцией Пааля–Кнорра (рис. 43).

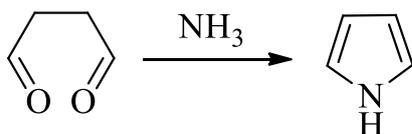


Рис. 43. Синтез пиррола по реакции Пааля–Кнорра

Альтернативный метод синтеза пиррола заключается в использовании аммонийной соли слизевой кислоты (рис. 44).

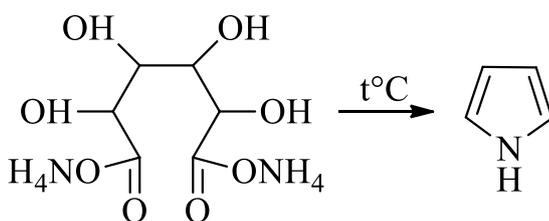


Рис. 44. Синтез пиррола из аммонийной соли слизевой кислоты

Кроме того, для получения различных производных пиррола используют синтез Кнорра, заключающийся во взаимодействии α -аминокетонов и 1,3-дикарбонильных соединений (рис. 45).

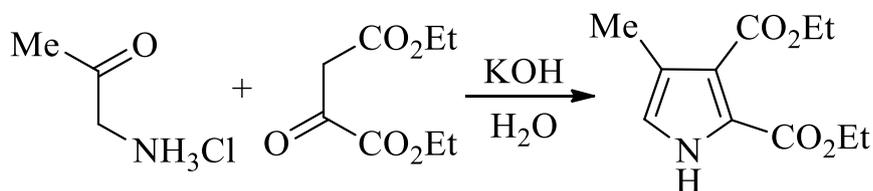


Рис. 45. Двухкомпонентный синтез пирролов (синтез Кнорра)

Синтез пиррола по методу Ганча основан на реакции между 1,3-дикарбонильным соединением, α -хлоркарбонильной компонентой и аммиаком (рис. 46).

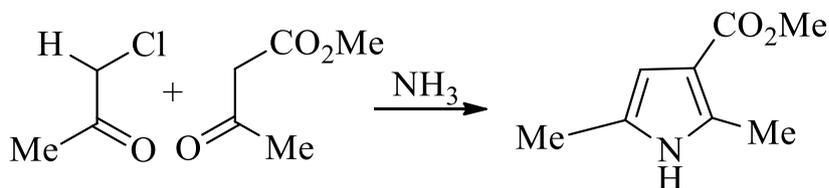


Рис. 46. Синтез производных пиррола по Ганчу

Еще одним известным способом синтеза пирролов является реакция Трофимова – взаимодействие кетоксимов с ацетиленом (рис. 47).



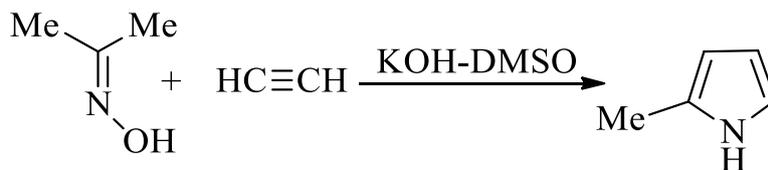


Рис. 47. Синтез производных пиррола по реакции Трофимова

Свойства. Пиррол как ароматическое гетероциклическое соединение склонен к реакциям электрофильного замещения, которые протекают преимущественно у α -атома углерода (рис. 48). Формилирование пиррола по методу Реймера–Тимана сопровождается образованием побочного продукта расширения цикла, β -хлорпиридина.

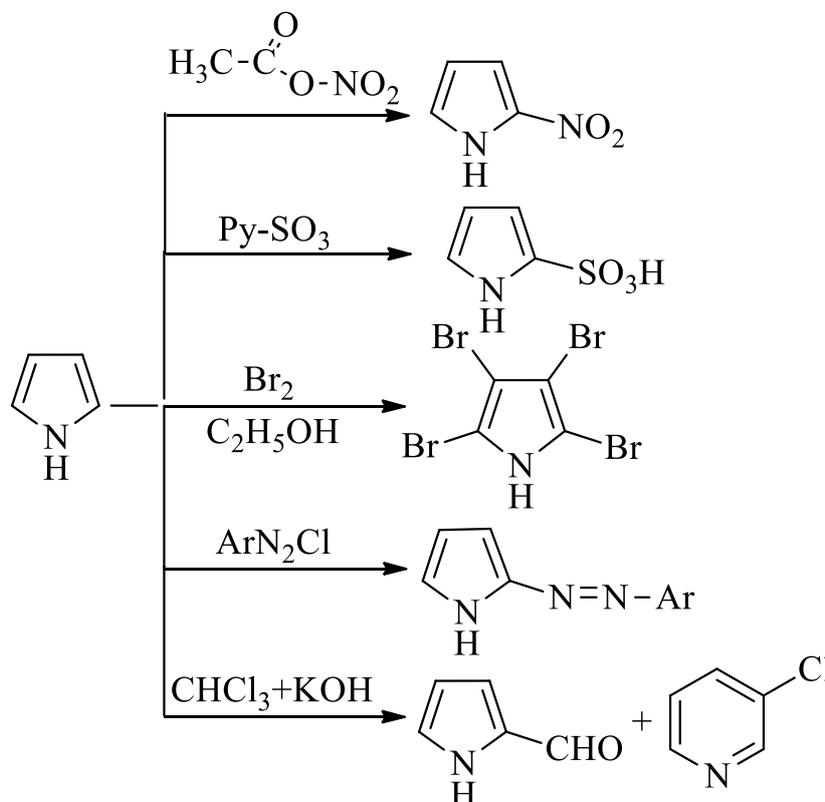


Рис. 48. Электрофильное замещение в пирроле

При взаимодействии пиррола с формальдегидом в зависимости от рН среды может получиться α -гидрокси-метилпиррол или продукт димеризации, 2,2'-дипиррилметан (рис. 49).



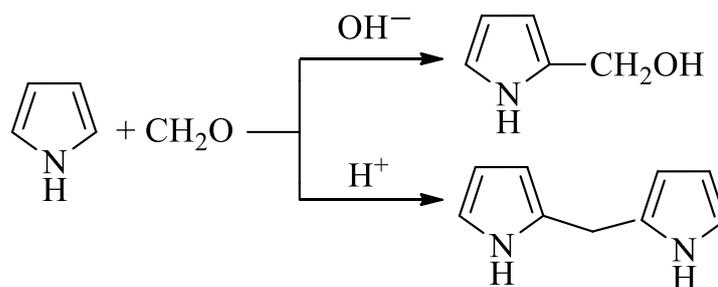


Рис. 49. Взаимодействие пиррола с формальдегидом

В реакции пиррола с муравьиной кислотой, помимо основного продукта, наблюдается также образование циклического тетрамера с очень маленьким выходом (1 %) (рис. 50).

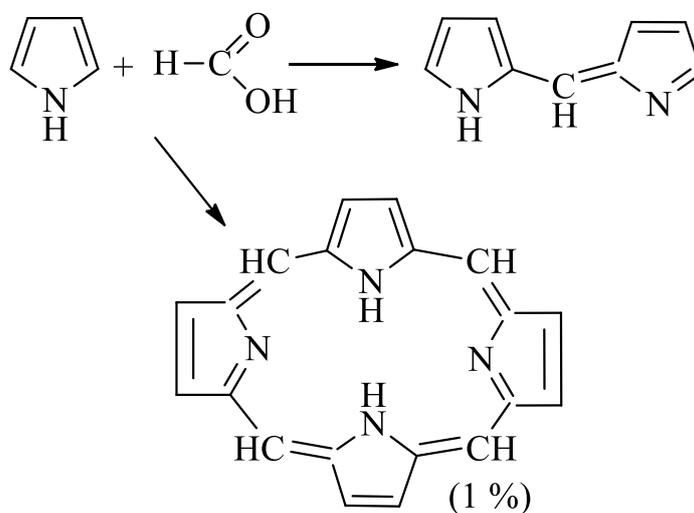


Рис. 50. Взаимодействие пиррола с муравьиной кислотой

Для осуществления синтеза *N*-алкилпроизводных пиррола предварительно реакцией с алкоголятом натрия получают *N*-натриевую соль пиррола, которую затем подвергают дальнейшему алкилированию (рис. 51).

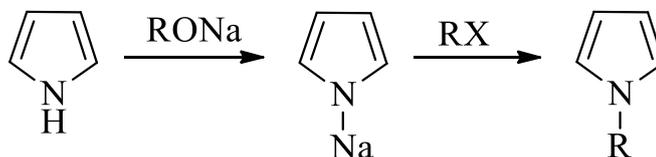


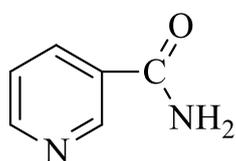
Рис. 51. Синтез *N*-алкилпирролов



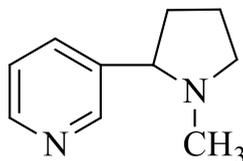
5. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

5.1. Пиридин и его производные

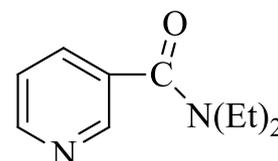
Наиболее важные представители. Структуры и тривиальные названия наиболее важных производных пиридина представлены на рис. 52.



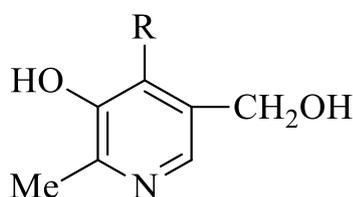
Витамин PP



Никотин



Кордиамин



R=CH₂OH

Пиридоксин

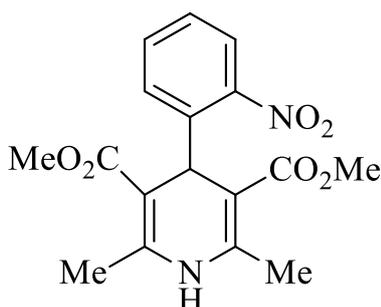
R=CHO

Пиридоксаль

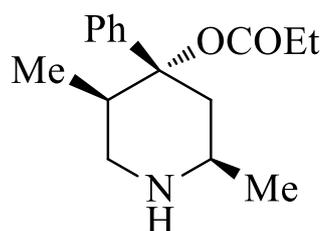
R=CH₂NH₂

Пиридоксамин

Витамин B6



Нифедипин (антигипертензивное действие)



Пролидол (анальгетик)

Рис. 52. Наиболее важные производные пиридина

Синтезы. Распространенным методом синтеза производных пиридина является синтез Ганча, который заключается в циклоконденсации β-дикарбонильных соединений (β-дикетонов, эфиров малоновой кислоты, β-кетокислот) с альдегидами и аммиаком (рис. 53).

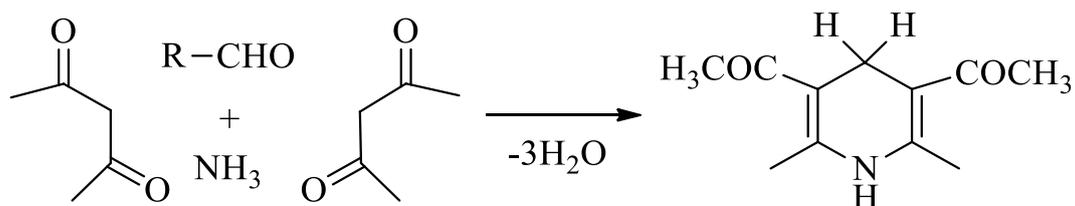


Рис. 53. Синтез производных пиридина по методу Ганча



При взаимодействии глутарового альдегида с аммиаком образуется 1,4-дигидропиридин (рис. 54).

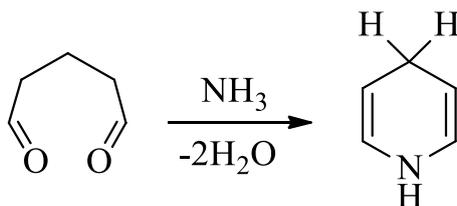


Рис. 54. Синтез 1,4-дигидропиридина

Кроме того, синтез пиридинового цикла возможно осуществить реакцией циклоконденсации амидов с β -дикетонами (рис. 55).

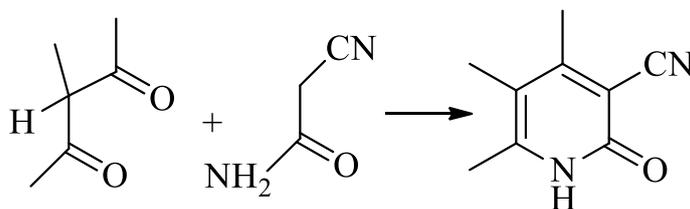


Рис. 55. Синтез производных пиридина циклоконденсацией амидов с β -дикетонами

Взаимодействие уксусного альдегида с аммиаком при нагревании в присутствии катализаторов приводит к образованию 3-метилпиридина (β -метилпиридина) (рис. 56).

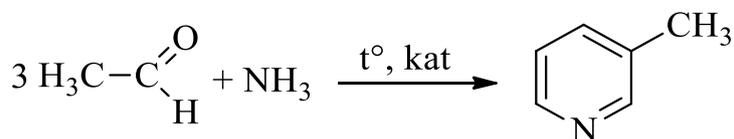


Рис. 56. Синтез 3-метилпиридина

Свойства. Многообразие химических реакций, в которые способен вступать пиридин, представлено на рис. 57. Реакции электрофильного замещения в пиридине протекают по положению 3 кольца, при этом реакции проходят с большим трудом и чаще всего в кислой среде, где на первой стадии происходит образование соли. В реакции нуклеофильного замещения пиридин как типичный π -дефицитный гетероцикл вступает гораздо легче, а активными центрами, по которым происходит замещение, являются положения 2 и 4.



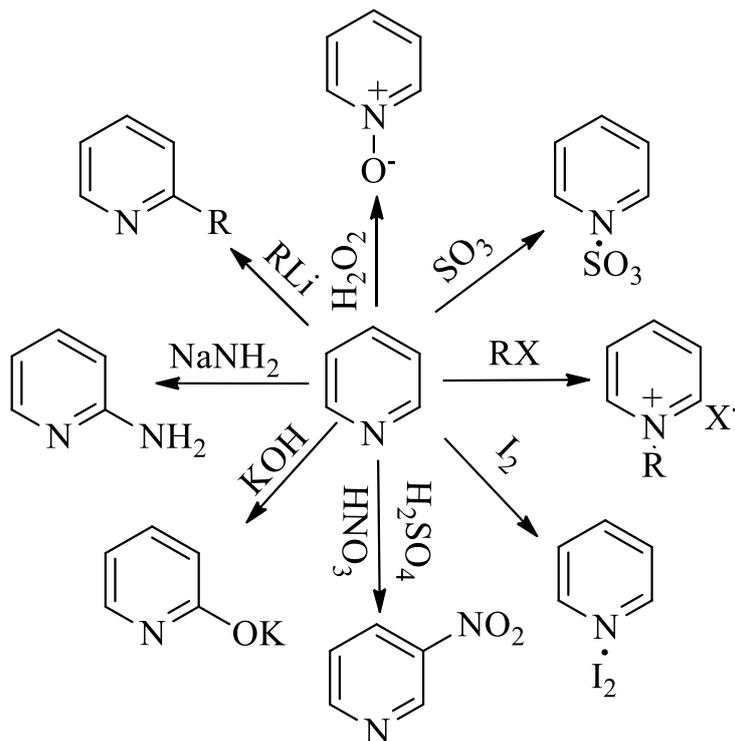


Рис. 57. Химические свойства пиридина

Под действием окислителей пиридин и его производные образуют *N*-оксиды, которые, в свою очередь, проявляют большую активность в реакциях электрофильного замещения, чем сам пиридин, и образуют в результате 4-замещенные *N*-оксиды пиридина (рис. 58).

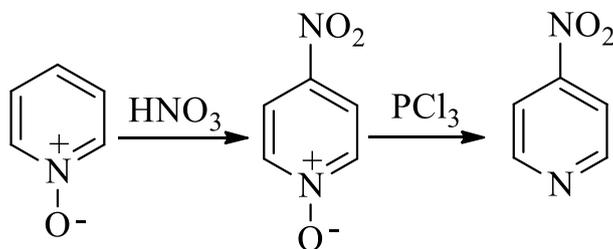


Рис. 58. Нитрование *N*-окиси пиридина

Основные свойства пиридина проявляются в его способности с легкостью вступать в реакцию с алкилгалогенидами с образованием солей, галогенидов алкилпиридиния. Соли пиридиния вступают в реакции нуклеофильного замещения и присоединения, иногда не свойственные самому пиридину. Например, при действии влажной окиси серебра Ag_2O на хлорид *N*-метилпиридиния образуется гидроксид *N*-метилпиридиния, которая при окислении $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ превращается в *N*-метил-2-пиридон (рис. 59).



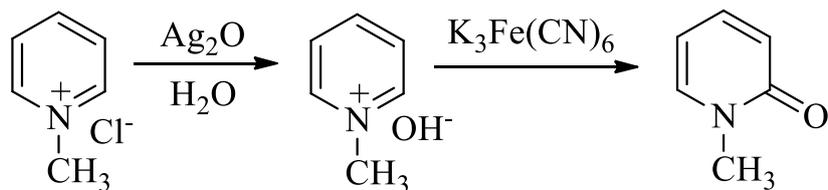


Рис. 59. Синтез *N*-метил-2-пиридона

Основные химические свойства таких важнейших 2-замещенных производных пиридина, как 2-аминопиридин, 2-гидроксипиридин (2-пиридон) и 2-меркаптопиридин (2-пиридинтион) приведены на рис. 60, 61 и 62, соответственно.

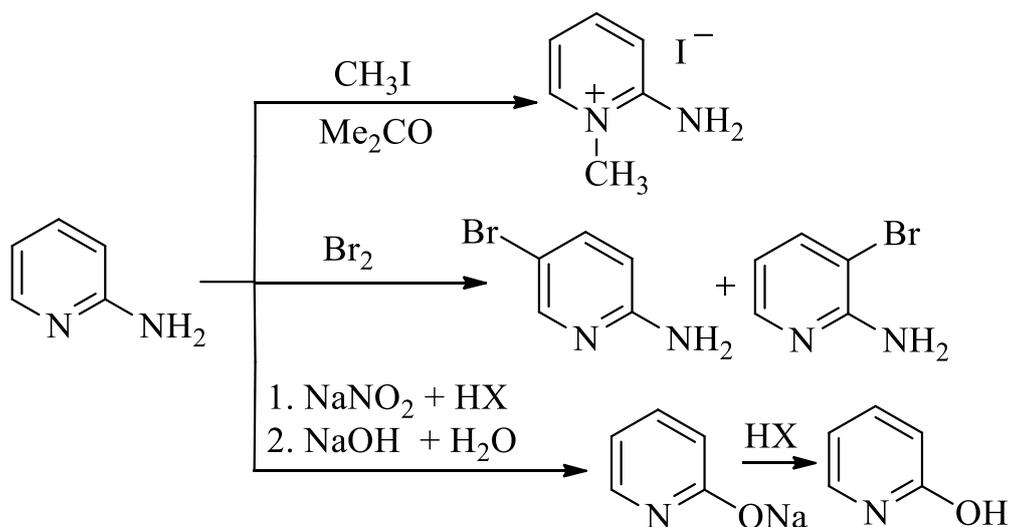


Рис. 60. Химические свойства 2-аминопиридина

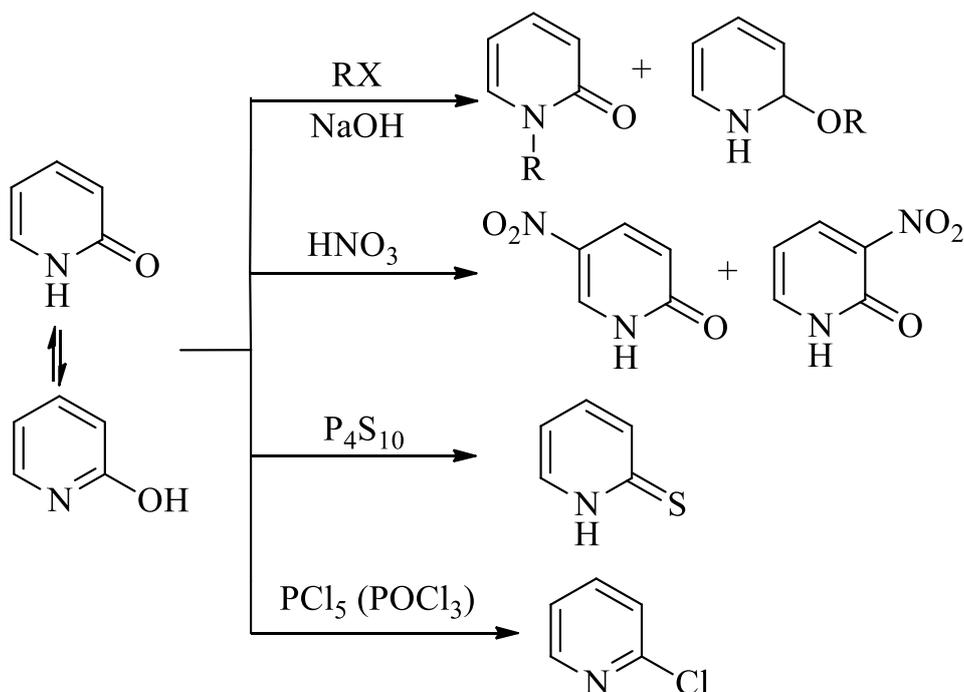


Рис. 61. Химические свойства 2-пиридона



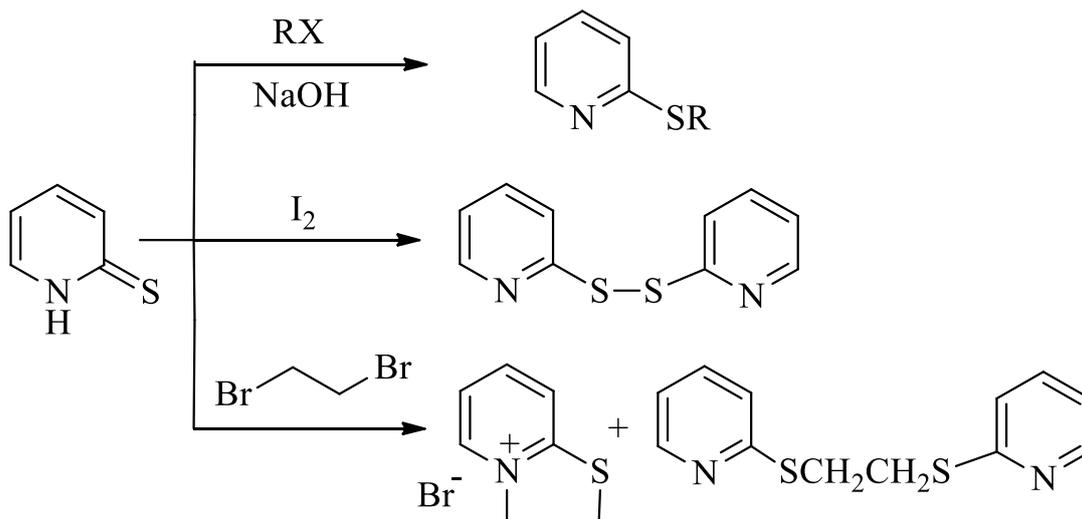


Рис. 62. Химические свойства 2-пиридинтиона

5.2. Пираны и соли пирилия

Наиболее важные представители. Структуры и тривиальные названия наиболее важных производных пирана представлены на рис. 63.

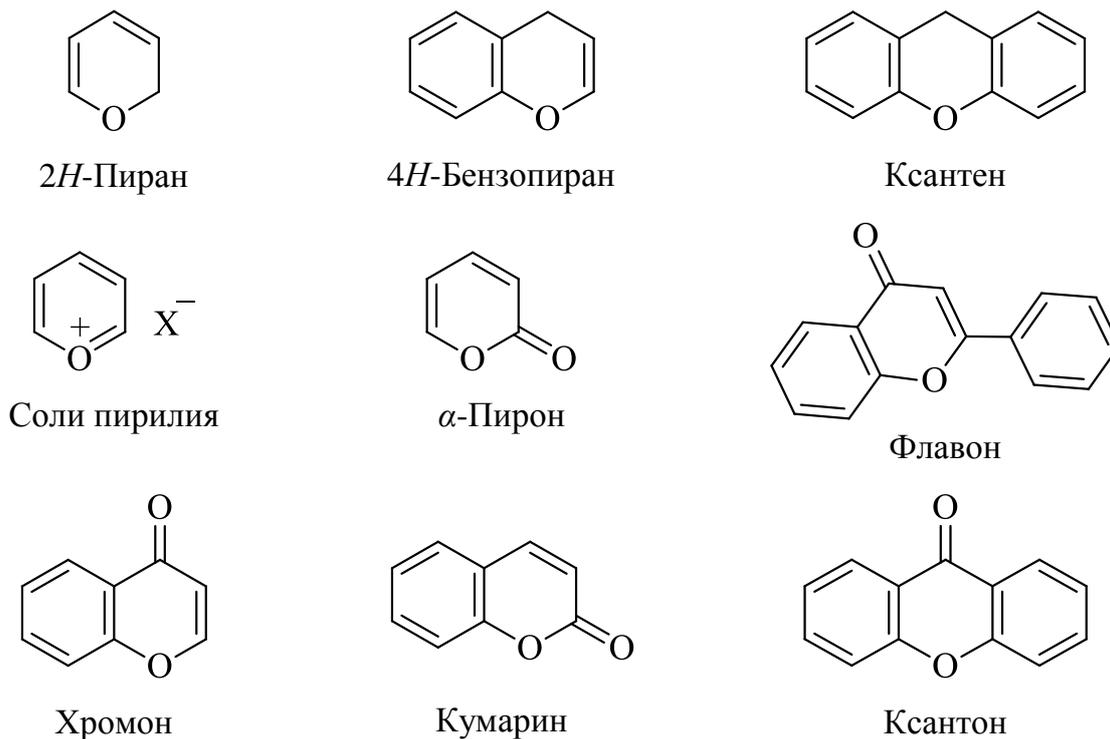


Рис. 63. Наиболее важные производные пирана

Синтезы. Образование пиранового цикла может быть результатом внутримолекулярных процессов или реакций циклоприсоединения (рис. 64).



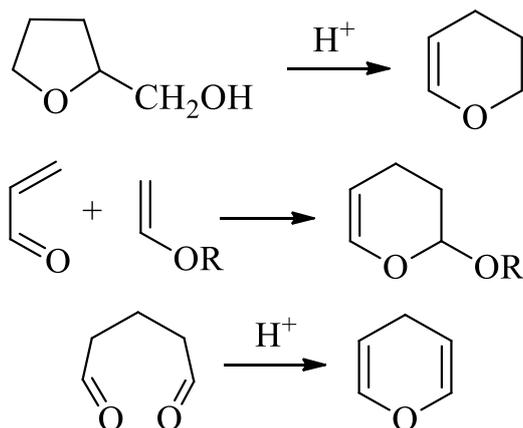


Рис. 64. Синтез пиранового цикла

Свойства. Некоторые химические свойства пирана и его производных приведены на рис. 65. Под действием аммиака на пиран и соли пирилия наблюдается образование различных производных пиридина. Алкилирование γ -пирона протекает по кето-группе, и продукт алкилирования имеет солевую форму.

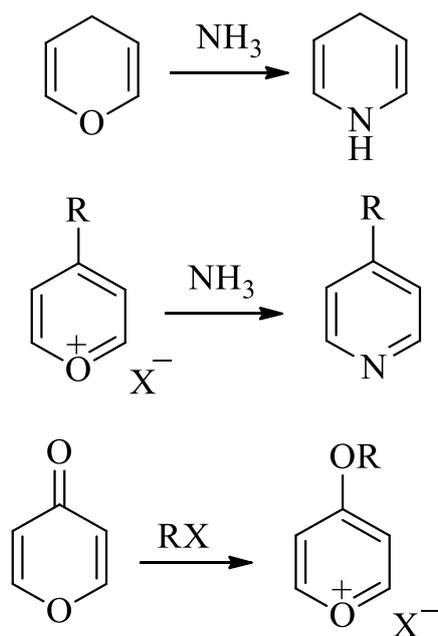


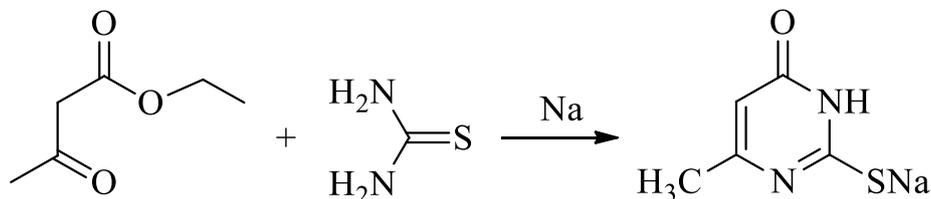
Рис. 65. Химические свойства пирана и солей пирилия



6. ЛАБОРАТОРНЫЕ РАБОТЫ

6.1. Синтез шестичленных гетероциклов

Лабораторная работа № 1 «Синтез *S*-натриевой соли 2-тиоурацила»

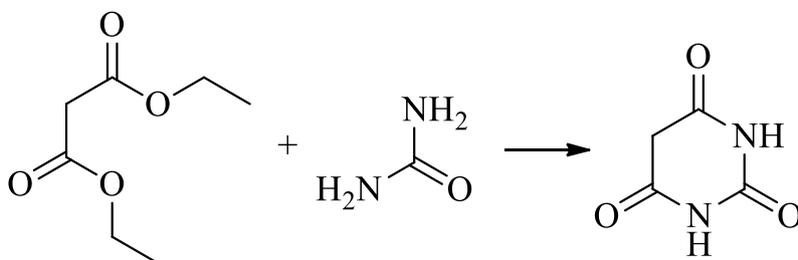


Реактивы: металлический натрий, тиомочевина, ацетоуксусный эфир, изопропиловый спирт

Оборудование: круглодонная колба, колбонагреватель, обратный холодильник, фильтры, воронка.

К раствору 0,23 г металлического натрия в 15 мл изопропилового спирта добавляют 0,95 г тиомочевины и 1,3 мл ацетоуксусного эфира. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси отфильтровывают кристаллы *S*-натриевой соли 2-тиоурацила и сушат на воздухе. Т. пл. 210 °С.

Лабораторная работа № 2 «Синтез барбитуровой кислоты»



Реактивы: металлический натрий, мочевины, малоновый эфир, абсолютный метанол, концентрированная соляная кислота, вода.

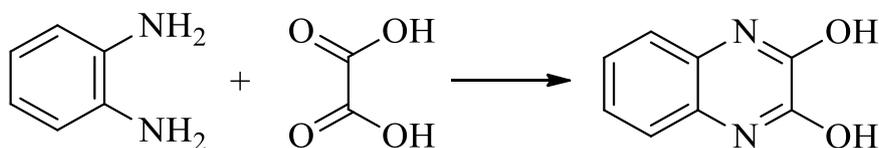
Оборудование: круглодонная колба, колбонагреватель, стакан, обратный холодильник, фильтры, воронка.

К раствору 0,30 г натрия в 3 мл абсолютного метанола при перемешивании добавляют 2 г малонового эфира и кипятят 10 мин с обратным холодильником. Затем приливают горячий раствор 0,75 г мочевины в 2 мл метанола, при этом реакционная масса превращается в густую кашицу, которую до завершения реакции нагревают в течение 5 ч с обратным холодильником. После этого реакционную смесь выливают в 20 мл воды и подкисляют 1,3 мл концентрированной соляной кислоты. Сначала реакционная масса растворяется, а затем в виде красивых кристаллов осаждается



барбитуровая кислота. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат при 100 °С и перекристаллизовывают из воды. Т. пл > 260 °С (разл.).

Лабораторная работа № 3 «Синтез хиноксалин-2,3-диола»

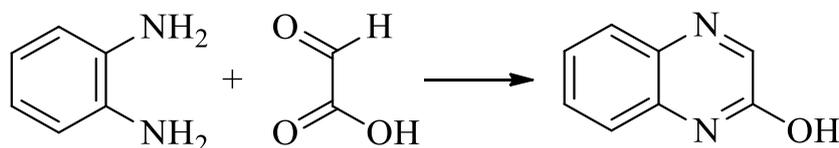


Реактивы: *o*-фенилендиамин, концентрированная соляная кислота, щавелевая кислота.

Оборудование: колба коническая, магнитная мешалка, обратный холодильник, фильтры, воронка.

В колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, смешивают 2,5 мл воды и 1,5 мл концентрированной соляной кислоты. К раствору прибавляют 0,73 г *o*-фенилендиамина и при перемешивании растворяют его. Затем добавляют 0,90 г гидрата щавелевой кислоты (при этом раствор окрашивается в красный цвет). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10–15 мин. Содержимое колбы охлаждают, выпавший белый осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодной воды и сушат на воздухе. Т. пл. 300 °С.

Лабораторная работа № 4 «Синтез 2-гидроксихиноксалина»



Реактивы: *o*-фенилендиамин, 85%-ная муравьиная кислота, 40%-ная глиоксиловая кислота, метанол, щелочь.

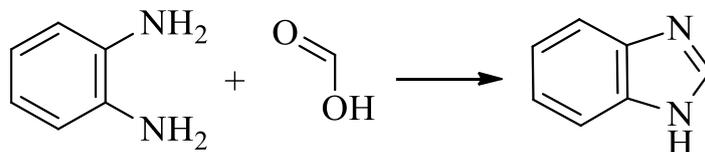
Оборудование: колба коническая, магнитная мешалка.

К раствору 1,08 г технического *o*-фенилендиамина в 8 мл метанола при 0–3 °С прибавляют раствор 0,05 мл 85%-ной муравьиной кислоты в 0,5 мл метанола и 2,04 г 40%-ной глиоксиловой кислоты. Перемешивают реакционную смесь при этой температуре 3 ч, поддерживая рН 3–4, при этом образуется суспензия карбоксиметилена-*o*-фенилендиамина. Реакционную смесь затем подщелачивают до рН 5,5–6,5, большую часть метанола отгоняют и выделяют 2-гидроксихиноксалин. Т. пл. 271–272 °С.



6.2. Синтез пятичленных гетероциклов

Лабораторная работа № 5 «Синтез бензимидазола»

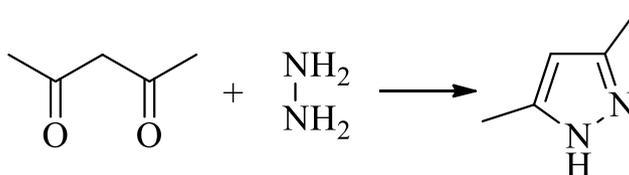


Реактивы: *o*-фенилендиамин, муравьиная кислота, 20%-ный раствор гидроксида натрия.

Оборудование: круглодонная колба, водяная баня, обратный холодильник, фильтры, воронка.

В колбу помещают 0,85 г *o*-фенилендиамина и 1 мл муравьиной кислоты и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем при перемешивании и охлаждении водой нейтрализуют медленным добавлением 20%-ного раствора едкого натра до слабой щелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой. Затем без предварительной сушки осадок растворяют при нагревании в 30 мл воды, отфильтровывают горячим и охлаждают. Выпавшие кристаллы бензимидазола отделяют, сушат. В случае получения грязного продукта перекристаллизовывают его из воды. Т. пл. 170–172 °С.

Лабораторная работа № 6 «Синтез 3,5-диметилпиразола»



Реактивы: сернокислый гидразин, гидроксид натрия, ацетилацетон, диэтиловый эфир, петролейный эфир.

Оборудование: колба коническая, термометр, делительная воронка, установка для перегонки, фильтры, воронка.

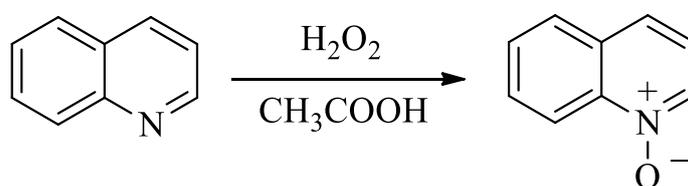
В колбу помещают 0,81 г сернокислого гидразина и приливают раствор 0,50 г едкого натра в 5 мл воды. Раствор охлаждают до 15 °С и приливают по каплям при постоянном взбалтывании 0,75 мл ацетилацетона, поддерживая указанную температуру. После чего выдерживают реакционную смесь при 15 °С на 1 ч, периодически взбалтывая. К смеси прибавляют еще 2,5 мл воды, затем проводят экстракцию эфиром четыре раза. Отгоняют эфир из экстракта, остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Полученный 3,5-диметилпиразол сушат на воздухе. Т пл. 107–108 °С.



рузных початков и приливают 17,4 мл соляной кислоты и 36 мл воды. Затем медленно отгоняют жидкость. По мере уменьшения объема жидкости в колбе добавляют 5 мл HCl и 52 мл воды. Перегонку прекращают, когда объем дистиллята достигнет 70 мл. Дистиллят нейтрализуют содой, насыщают хлоридом натрия и отгоняют примерно 20 мл. Затем дистиллят снова насыщают хлоридом натрия и проводят трижды экстракцию эфиром. Эфирную вытяжку сушат сульфатом натрия, фильтруют, эфир отгоняют и полученный фурфурол очищают перегонкой. Т. кип. 160–162 °С.

6.3. Реакции с гетероциклическими соединениями

Лабораторная работа № 9 «Получение *N*-оксида хинолина»



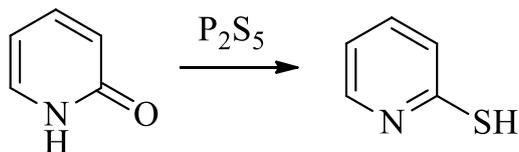
Реактивы: хинолин, ледяная уксусная кислота, 30%-ный раствор перекиси водорода, насыщенный раствор соды, хлороформ.

Оборудование: трехгорлая круглодонная колба, термометр, обратный холодильник, водяная баня, роторный испаритель, делительная воронка, фильтры, воронка.

В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную мешалкой с затвором, обратным холодильником и термометром, вносят 0,8 г свежеперегнанного хинолина, 1,9 мл ледяной уксусной кислоты и 0,6 мл 30%-ного раствора перекиси водорода (под тягой с опущенным стеклом). Смесь нагревают на водяной бане в течение 3 ч, поддерживая температуру в колбе около 65 °С (температура выше 70 °С снижает выход продукта), затем добавляют еще 0,55 мл перекиси водорода и реакционную смесь концентрируют в вакууме на роторном испарителе (объем отгона должен составлять 140–150 мл). Остаток в колбе обрабатывают теплым насыщенным раствором соды до щелочной реакции (рН 8–9), на что требуется 1–1,2 мл раствора. Смесь встряхивают с 2 мл хлороформа и оставляют на ночь. Выпавшие за ночь неорганические соли отфильтровывают, остаток промывают на фильтре хлороформом, отделяют хлороформный слой, а водный экстрагируют 2 мл хлороформа. После отгонки растворителя остаток в колбе кристаллизуется. Перекристаллизовывают его из воды и получают дигидрат *N*-оксида хинолина. Т. пл. 59–60 °С.



Лабораторная работа № 10
«Синтез пиридин-2-тиола из 2-пиридона»

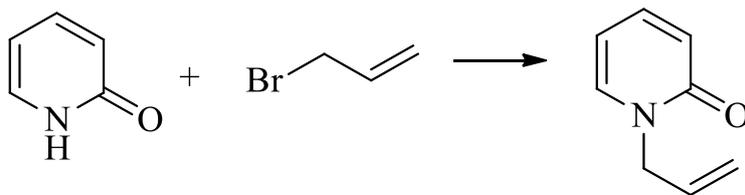


Реактивы: 2-пиридон, пентасульфид фосфора, карбонат натрия, хлороформ, этанол.

Оборудование: тигель, делительная воронка, стакан, фильтры, воронка.

Смесь 0,95 г 2-пиридона и 0,7 г пентасульфида фосфора сплавляют при 160 °С в течение 4 ч. После охлаждения смесь обрабатывают водным раствором карбоната натрия до нейтральной реакции. Затем проводят экстракцию хлороформом, отгоняют хлороформ из экстракта, а остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают пиридин-2-тиол. Т. пл. 127 °С.

Лабораторная работа № 11
«Алкилирование 2-пиридона»

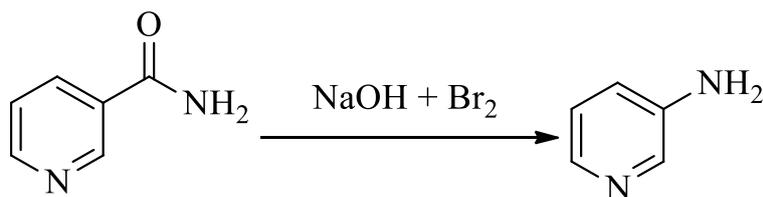


Реактивы: 2-пиридон, 2-пропанол, гидроксид калия, бромистый аллил, хлороформ.

Оборудование: колба круглодонная, колбонагреватель, обратный холодильник.

В круглодонную колбу помещают раствор 0,48 г 2-оксипиридина в 3 мл 2-пропанола и раствор 0,43 г КОН в 1 мл воды. К реакционной смеси добавляют 0,65 г бромистого аллила и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Образующийся осадок KBr отфильтровывают и промывают хлороформом. Отгоняют 2-пропанол и хлороформ, остаток подвергают вакуумной разгонке. Т. кип. 124 °С (5 мм.рт.ст.), n_D^{20} 1,5609.

Лабораторная работа № 12
«Синтез 3-аминопиридина из амида пиридин-3-карбоновой кислоты»



Реактивы: гипобромит натрия, гидроксид натрия, бром, амид никотиновой кислоты.

Оборудование: колба коническая, магнитная мешалка, чашка Петри, водяная баня, термометр.

К раствору гипобромита натрия, приготовленному при охлаждении смесью льда и соли из раствора 0,75 г NaOH в 9 мл воды и 0,958 г Br₂, прибавляют при 0 °С в один прием 0,6 г тонкоизмельченного амида никотиновой кислоты. При энергичном перемешивании растворение происходит в течение 15 мин. Затем реакционный сосуд помещают в нагретую до 75 °С водяную баню и выдерживают 45 мин при 70–75 °С. Получают 3-аминопиридин с выходом 60–65 % от теоретического.



7. ЗАДАЧИ И УПРАЖНЕНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

7.1. Номенклатура и изомерия гетероциклических соединений

Задача 1. Напишите структурные формулы следующих соединений и дайте, если возможно, альтернативные названия:

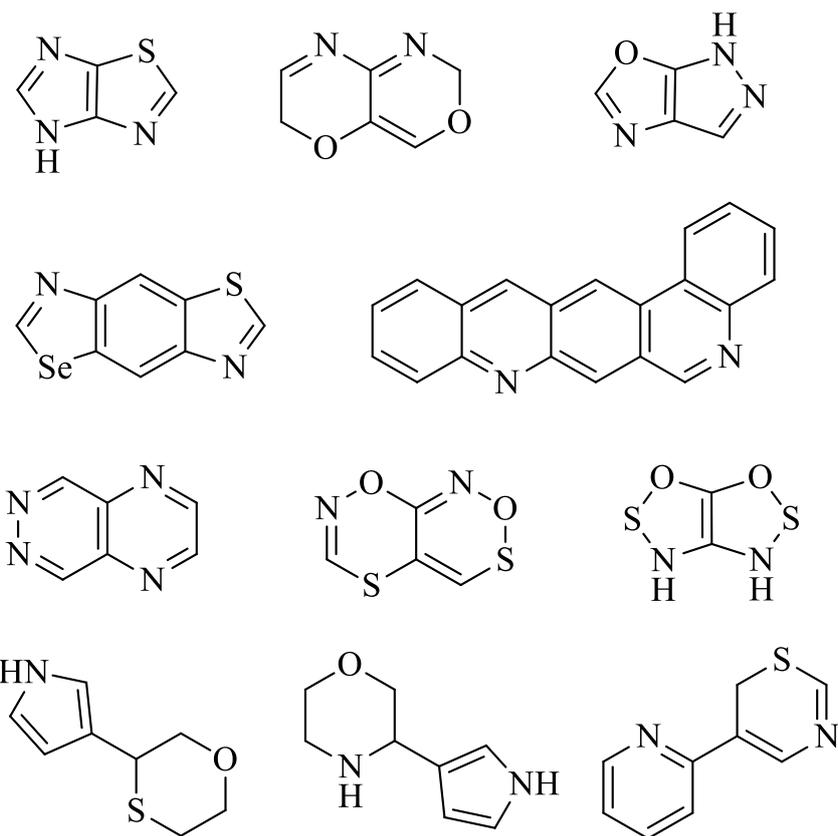
- 1) иодистый *N*-метилпиридиний, 2,5-диметилфуран
- 2) α,β -диметилтиофен, бензофуран
- 3) хлорид пиридиния, карбазол
- 4) никотиновая кислота, пиразол
- 5) 2,2-дифурилкетон, имидазол
- 6) изоникотиновая кислота, 1,2,3-триазол
- 7) 5-хинолинсульфо кислота, тетрагидротиофен
- 8) никотин, оксазол
- 9) метил-2-пиррилкетон, 2-метил-2-фуранкарбоновая кислота
- 10) тетрагидротиофен, урацил
- 11) α -ацетилтиофен, изохинолин
- 12) фурфурол, 1,2-диазин
- 13) пирослизевая кислота, бензотиофен

Задача 2. Напишите структурные формулы возможных изомеров (не менее 3-х) следующих соединений. Дайте им названия, обозначая положение заместителей буквами или цифрами:

- 1) метилпиррол
- 2) монометилпиридин
- 3) аминопиридин
- 4) метилтиофен
- 5) монометилхинолин
- 6) тиофенкарбоновая кислота
- 7) диэтилфуран
- 8) производное пиррола с эмпирической формулой C_6H_9N
- 9) нитропиридин
- 10) фуранкарбоновая кислота
- 11) метилнитропиррол
- 12) производное фурана с эмпирической формулой C_6H_8O
- 13) производное пиррола с эмпирической формулой C_5H_7N
- 14) метилхинолин

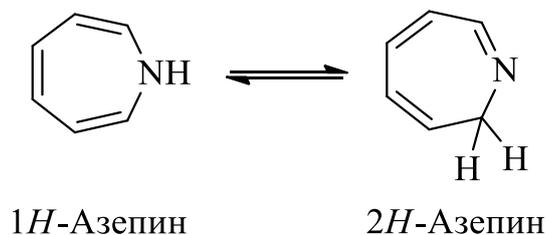
Задача 3. Назовите гетероциклические системы, структурные формулы которых приведены ниже:





7.2. Ароматичность гетероциклических соединений

Задача 1. Азепин может существовать в двух таутомерных формах. Какая из них преобладает и почему?

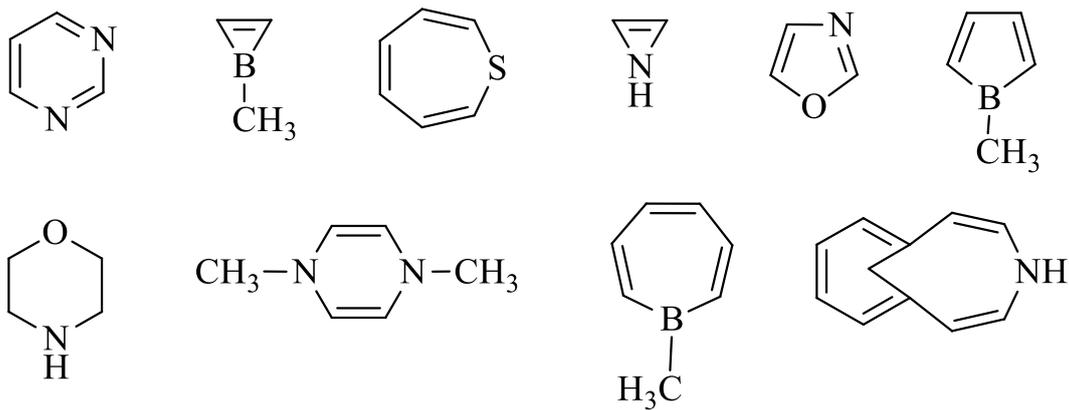


Задача 2. Тиофен не вступает в реакцию Дильса–Альдера с малеиновым ангидридом даже в жестких условиях. В то же время бензо[с]тиофен легко реагирует с малеиновым ангидридом, давая продукт [4+2]-циклоприсоединения. Почему?

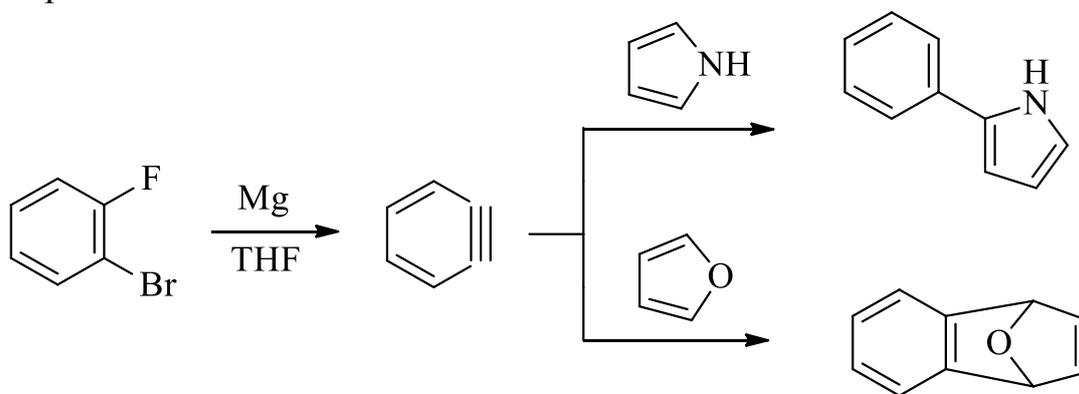
Задача 3. Какое из двух соединений, *N*-метилизондол или *N*-метил-индол, будет с большей вероятностью реагировать с малеиновым ангидридом? Напишите уравнение соответствующей реакции.

Задача 4. Какие из приведенных ниже гетероциклов можно отнести к: а) ароматическим; б) антиароматическим; в) неароматическим?

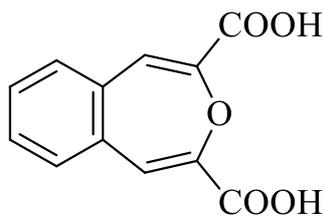




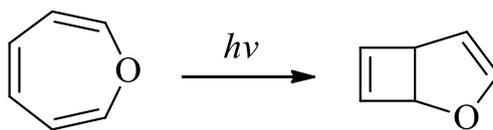
Задача 5. Объясните различие в поведении пиррола и фурана в следующих реакциях:



Задача 6. Как объяснить, что оксепин крайне неустойчив, в то время как бензоксепины и дибензоксепины, особенно с акцепторными заместителями, достаточно стабильны, например, бензоксепиндикарбоновая кислота?



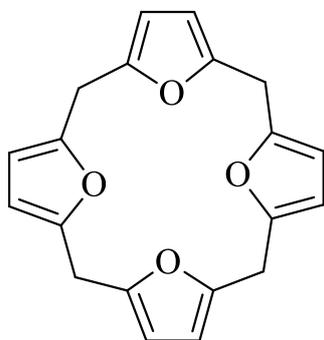
Задача 7. Что, по вашему мнению, является движущей силой следующих превращений? К какому типу реакций относится каждое из них?





Задача 8. В отличие от ароматического *1H*-азонина бензо[*d*]-*1H*-азонин проявляет свойства полиена. Почему?

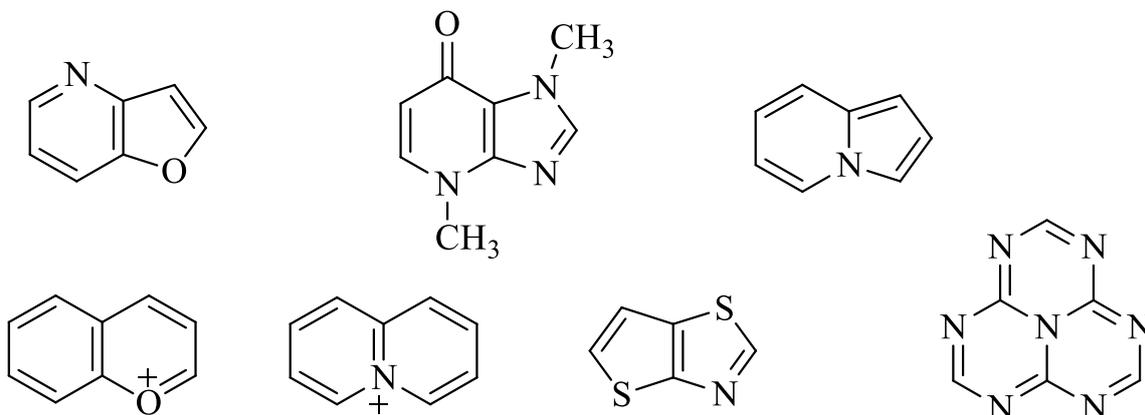
Задача 9. Соединение А быстро окисляется при обработке хлорной кислотой и образует перхлорат $[C_{20}H_{12}O_4]^{2+} \cdot 2ClO_4^-$. В ЯМР 1H спектре этой соли наблюдаются сигналы при 11,17 м.д. и 12,13 м.д. с соотношением интегральных интенсивностей 2 : 1. Приведите структурную формулу перхлората и объясните его быстрое образование.

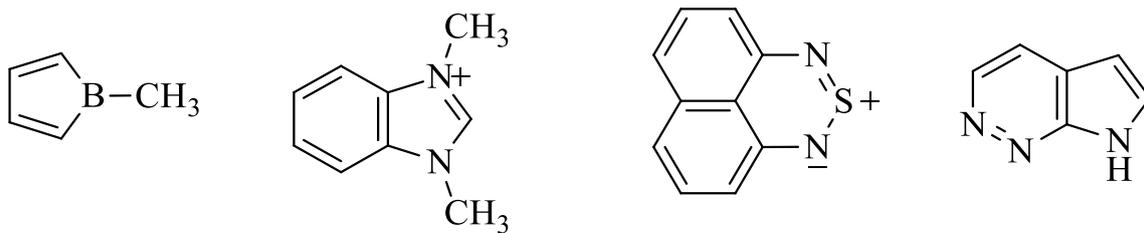


А

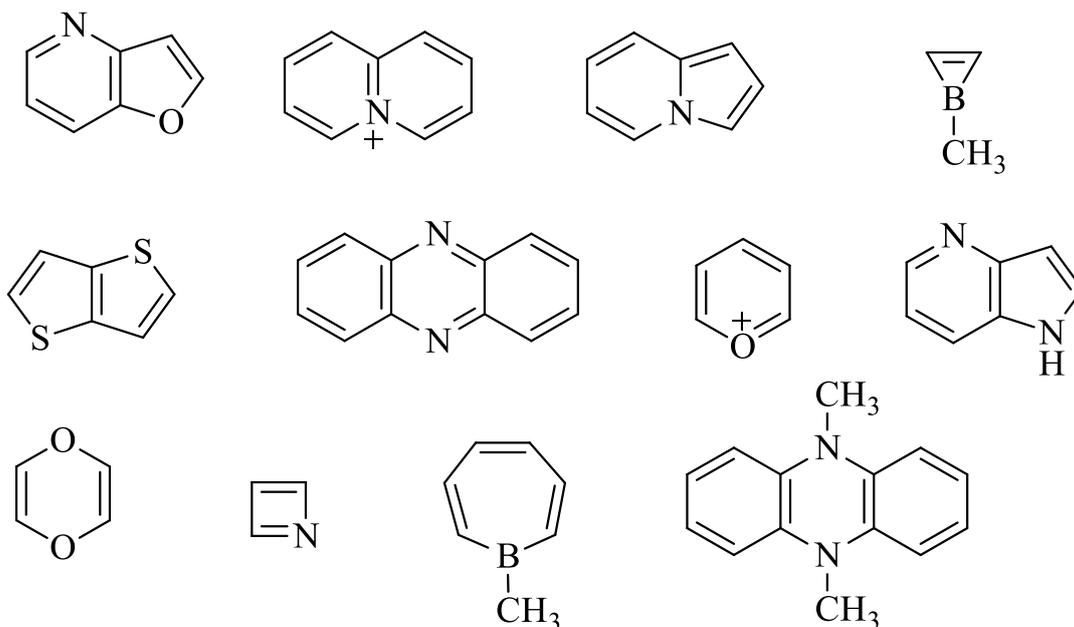
7.3. Концепция π -избыточности и π -дефицитности в химии гетероароматических соединений

Задача 1. Охарактеризуйте тип гетероатомов в каждом из следующих соединений:





Задача 2. Какие из перечисленных гетероциклов относятся к π -избыточным, π -дефицитным, π -амфотерным? Почему?



Задача 3. Используя концепцию π -избыточности и π -дефицитности, попытайтесь объяснить, почему реакции индолизина с электрофилами протекают в пятичленное, а не шестичленное кольцо.



БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бунев, А.С. Химия гетероциклических соединений: лабораторный практикум / А.С. Бунев, В.Е. Стацюк. – Тольятти: Изд. ТГУ, 2013. – 71 с.
2. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М.: Мир, 1996. – 464 с.
3. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. – М.: Мир, 2009. – 728 с.
4. Иванский, В.И. Химия гетероциклических соединений / В.И. Иванский. – М.: Высш. шк., 1978. – 559 с.
5. Ким, Д.Г. Синтезы гетероциклических соединений: учебное пособие / Д.Г. Ким. – Челябинск: Изд. ЧелГУ, 2004. – 72 с.
6. Миронович, Л.М. Гетероциклические соединения с тремя и более гетероатомами: учебное пособие / Л.М. Миронович. – СПб.: Изд. «Лань», 2017. – 208 с.
7. Пожарский, А.Ф. Теоретические основы химии гетероциклов / А.Ф. Пожарский. – М.: Химия, 1985. – 279 с.
8. Рахимов, А.И. Пятичленные ароматические гетероциклические соединения: учебное пособие / А.И. Рахимов, А.В. Мирошниченко. – Волгоград: Изд. ВолгГТУ, 2010. – 150 с.
9. Реутов, О.А. Органическая химия: учебник в 4 ч. / О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012.
10. Тимощенко, Л.В. Гетероциклические соединения: учебное пособие / Л.В. Тимощенко, Т.А. Сарычева. – Томск: Изд. ТПУ, 2013. – 90 с.
11. Травень, В.Ф. Органическая химия: учебник в 2 т. / В.Ф. Травень. – М.: Академкнига, 2004.
12. Шуров, С.Н. Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом (пиррол, фуран, тиофен, селенофен, теллуорофен): учебное пособие / С.Н. Шуров. – Пермь: Изд. ПГУ, 2008. – 161 с.
13. Юровская, М.А. Химия ароматических гетероциклических соединений: учебное пособие / М.А. Юровская. – М.: Лаборатория знаний, 2015. – 211 с.



ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
1. Классификация гетероциклических соединений	
1.1. Критерии классификации гетероциклических соединений	4
1.2. Классификация гетероароматических соединений по Альберту.....	5
2. Номенклатура гетероциклических соединений	
2.1. Номенклатура моноядерных гетероциклических соединений.....	8
2.2. Номенклатура конденсированных гетероциклических соединений.....	10
2.3. Номенклатура гетероциклических спиросоединений.....	12
3. Методы синтеза гетероциклических соединений.....	13
3.1. Реакции циклизации.....	13
3.2. Реакции циклоприсоединения.....	15
4. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом	
4.1. Фуран и его производные.....	18
4.2. Тиофен и его производные.....	21
4.3. Пиррол и его производные.....	23
5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	
5.1. Пиридин и его производные.....	27
5.2. Пираны и соли пирилия.....	31
6. Лабораторные работы	
6.1. Синтез шестичленных гетероциклов	
Лабораторная работа № 1 «Синтез <i>S</i> -натриевой соли 2-тиоурацила».....	33
Лабораторная работа № 2 «Синтез барбитуровой кислоты».....	33
Лабораторная работа № 3 «Синтез хиноксалин-2,3-диола».....	34
Лабораторная работа № 4 «Синтез 2-гидроксихиноксалина».....	34
6.2. Синтез пятичленных гетероциклов	
Лабораторная работа № 5 «Синтез бензимидазола».....	35
Лабораторная работа № 6 «Синтез 3,5-диметилпиразола».....	35
Лабораторная работа № 7 «Синтез 1,2,4-триазол-3-тиона».....	36
Лабораторная работа № 8 «Синтез фурфурола».....	36
6.3. Реакции с гетероциклическими соединениями	
Лабораторная работа № 9 «Получение <i>N</i> -оксида хинолина».....	37
Лабораторная работа № 10 «Синтез 2-меркаптопиридина из 2-пиридона».....	38
Лабораторная работа № 11 «Алкилирование 2-пиридона».....	38
Лабораторная работа № 12 «Синтез 3-аминопиридина из амида пиридин-3-карбоновой кислоты».....	38



7. Задачи и упражнения для самоконтроля	
7.1. Номенклатура и изомерия гетероциклических соединений.....	40
7.2. Ароматичность гетероциклических соединений.....	41
7.3. Концепция π -избыточности и π -дефицитности в химии гетероароматических соединений.....	43
Библиографический список.....	45

