

Н.А. Анисимова

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

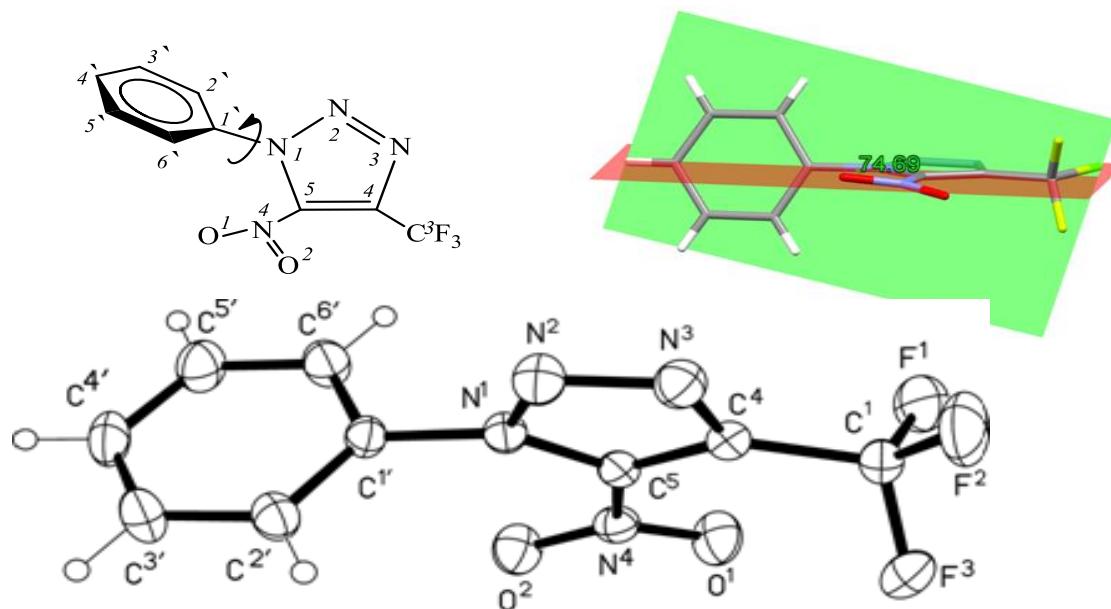
ЧАСТЬ 1

ОСНОВЫ НОМЕНКЛАТУРЫ

МОНОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Учебное пособие



Санкт-Петербург

2017

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ПРОМЫШЛЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ДИЗАЙНА»**

ВЫСШАЯ ШКОЛА ТЕХНОЛОГИИ И ЭНЕРГЕТИКИ

Н.А. Анисимова

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

ЧАСТЬ 1

ОСНОВЫ НОМЕНКЛАТУРЫ

МОНОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Учебное пособие

Санкт - Петербург

2017

УДК 547(7)
ББК 24.326Я7
А 674

Анисимова Н.А. Химия гетероциклических соединений. Часть1. Основы номенклатуры. Моногетероциклические соединения с одним гетероатомом: учебное пособие; ВШТЭ СПбГУПТД. – СПб., 2017. -81 с.

В учебном пособии приведены основы номенклатуры гетероциклических соединений, общая характеристика малых и нормальных гетероциклов с одним гетероатомом, рассмотрены методы их получения и строение, проанализирована взаимосвязь между строением и химическими свойствами, приведены основные реакции, характерные для этих классов соединений. Особое внимание удалено практической значимости рассматриваемых гетероциклов и их производных.

Пособие предназначено для студентов, обучающихся по направлению 18.04.01 «Химическая технология», профиль «Химия и технология продуктов тонкого органического синтеза».

Подготовлено и рекомендовано к печати кафедрой органической химии ВШТЭ СПбГУПТД (протокол № 4 от 26.01.2017 г.).

Утверждено методической комиссией института технологии ВШТЭ СПбГУПТД (протокол № 3 от 31.01.2017 г.).

© Анисимова Н.А., 2017

© Высшая школа технологии и энергетики
СПбГУПТД, 2017

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Номенклатура гетероциклических соединений.....	5
1.1. Тривиальные названия гетероциклических соединений.....	6
1.2. Название моногетероциклических соединений.....	8
1.3. Систематические названия по Ганчу-Видману.....	10
Вопросы самоконтроля.....	11
Упражнения.....	12
1.4. Названия ди- и полигетероциклических систем, построенные методом конденсирования.....	14
Вопросы самоконтроля.....	19
Упражнения.....	20
Глава 2. Малые и обычные гетероциклические соединения.....	21
2.1. Трех- и четырехчленные гетероциклы.....	21
Вопросы самоконтроля.....	33
Упражнения.....	34
2.2. Насыщенные и частично ненасыщенные пяти- и шестичленные гетероциклы и их производные.....	35
2.2.1. Пирролидины и пиперидины.....	37
2.2.2. Пираны и восстановленные фураны.....	38
Глава 3. Ароматические пяти- и шестичленные гетероциклы	39
3.1. Фуран, пиррол, тиофен и их производные.....	39
Пиррол.....	42
Окси- и аминопирролы.....	48
Фуран и его производные.....	49
Гидрокси- и аминофураны.....	55
Тиофен.....	55
Гидрокси- и аминотиофены.....	62
Вопросы самоконтроля.....	63
Упражнения.....	64
3.2. Пиридин.....	64
Гидрокси- и аминопроизводные пиридина.....	75
Вопросы самоконтроля.....	78
Упражнения.....	79
Глоссарий.....	80
Библиографический список.....	81

Введение

Химия гетероциклических соединений – один из наиболее важных разделов органической химии, интенсивно развивающийся в последние десятилетия; больше половины публикаций в научных журналах посвящены в настоящее время этому классу соединений. Количество синтезированных и изученных веществ гетероциклического ряда намного превосходит число известных ациклических и карбоциклических соединений. Многообразие гетероциклических соединений обусловлено количеством и природой гетероатомов, а также разными размерами и способами сочленения циклов.

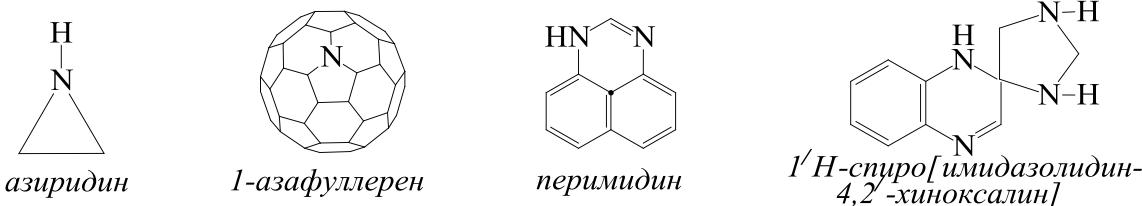
Гетероциклические структуры занимают первое место среди известных и широко употребляемых лекарственных препаратов. Гетероциклические соединения широко распространены в природе. Их значение в процессах жизнедеятельности трудно переоценить. Они участвуют в этих процессах как индивидуальные вещества (например, серотонин, гистидин, триптофан) и как фрагменты сложных природных веществ (например, нукleinовых кислот, гемоглобина, хлорофилла). Ряд гетероциклических соединений и их производные являются практически значимыми веществами с широким спектром применения (в медицине, сельском хозяйстве, ветеринарии; в качестве антиоксидантов, органических полупроводников, фотоактивных материалов, присадок к топливам и маслам, консервантов, технических и пищевых красителей, ингибиторов коррозии и др.).

Химия гетероциклических соединений имеет не только прикладное, но и теоретическое значение. Наличие гетероатома в цикле обуславливает определенную специфику в его химических свойствах. Важна роль гетероциклов и как моделей для изучения взаимосвязи строения и реакционной способности.

Химии гетероциклических соединений в учебниках по органической химии, как правило, посвящается сравнительно небольшой раздел. Номенклатура гетероциклов вообще не представлена в рамках учебных пособий. Она ограничивается тривиальными названиями. Настоящее учебное пособие предназначено отчасти восполнить эти пробелы. Оно состоит из двух частей. Первая часть посвящена основам номенклатуры моногетероциклических соединений с одним гетероатомом. Во второй части представлены циклические системы с двумя гетероатомами. Небольшой раздел посвящен неароматическим (частично или полностью насыщенным) гетероциклам. В пособии описаны наиболее широко применяемые методы синтеза основных представителей, их строение и химические свойства. Особое внимание уделено распространению в природе и практической значимости рассматриваемых соединений.

Глава 1. Номенклатура гетероциклических соединений

Большое разнообразие структурных типов (от азиридина до гетерофуллерена), а также наличие нескольких циклов и разные способы их сочленения (конденсированные, неконденсированные и др.), присутствие одного или нескольких гетероатомов¹ в составе гетероциклической системы является причиной сложной номенклатуры гетероциклических соединений.

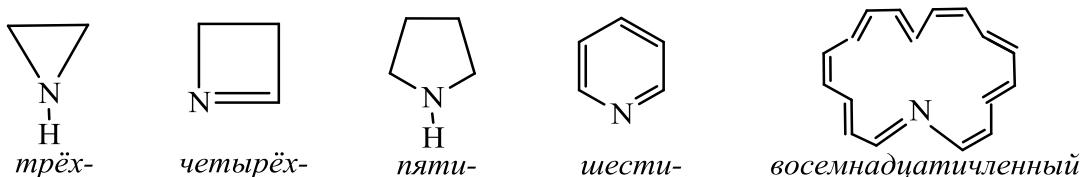


Первым шагом к названию гетероциклического соединения является определение членности цикла, природы гетероатома, насыщенности и способа сочленения циклов. В основе такого определения лежит классификация гетероциклов.

Классификация гетероциклов

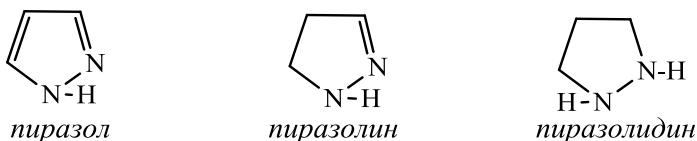
Широкий спектр гетероциклических соединений обуславливает различные критерии их классификации:

1) количество атомов в цикле определяет размер (членность) цикла:

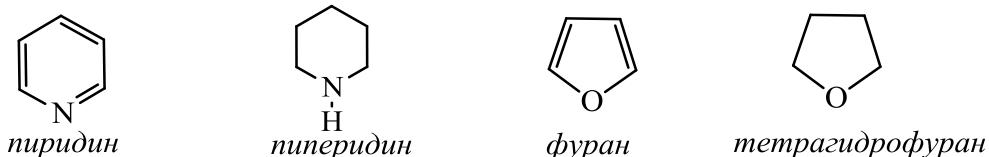


К макрогетероциклам относятся циклы, которые состоят из девяти и более членов. Например, азамакроциклы, краун-эфиры, гетерофуллерены (содержат 60 и более членов).

2) степень насыщенности (частично и полностью гидрированные):



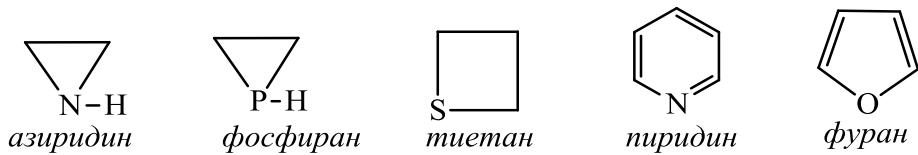
3) ароматичность цикла (ароматические и неароматические):



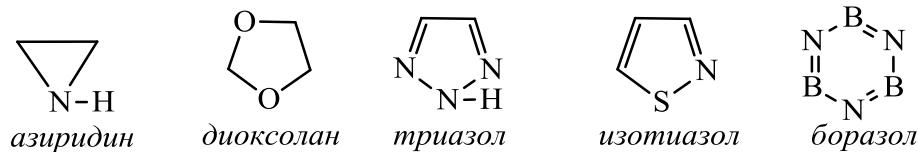
4) природа гетероатома (азот-, серу-, кислород-, фосфорсодержащие и др.)²:

¹ Гетероатомы могут быть как одинаковыми, так и различными.

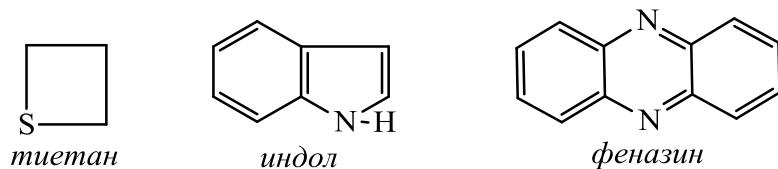
² В настоящее время известны гетероциклы практически со всеми элементами периодической системы Менделеева.



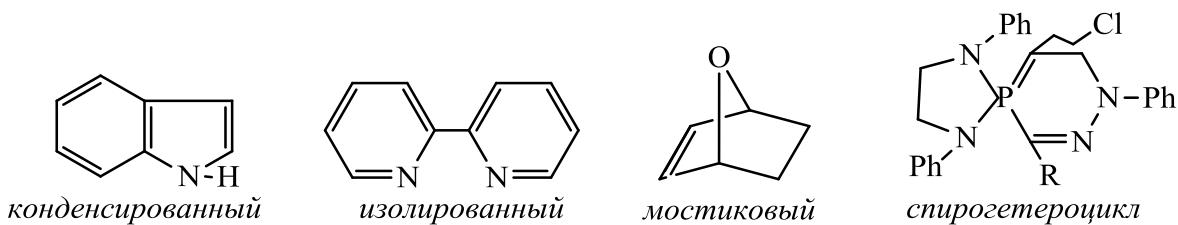
5) количество гетероатомов в цикле (один, два, три или полностью состоящие из гетероатомов):



6) количество циклов (одно-, двух-, трёх- и многоядерные системы):



7) способ сочленения циклов в гетероциклической системе (конденсированные, неконденсированные, мостиковые, спирогетероциклы):



При названии гетероциклических соединений используют различные виды номенклатур: тривиальную, систематическую по Ганчу-Видману, заместительную, метод конденсации для сложных гетероциклических систем.

Рассмотрим основы различных номенклатур, используемые для названия гетероциклов.

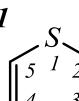
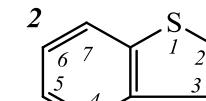
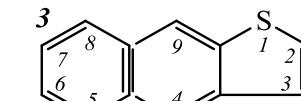
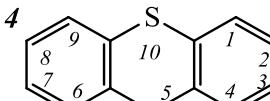
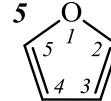
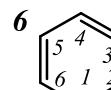
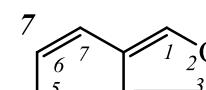
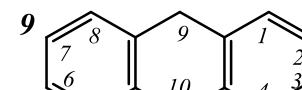
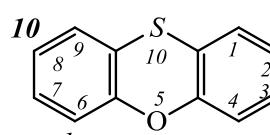
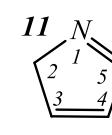
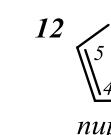
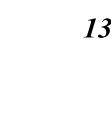
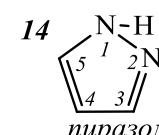
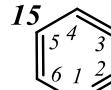
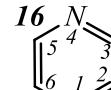
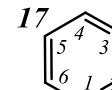
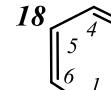
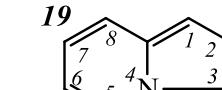
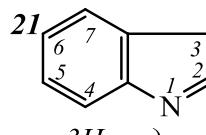
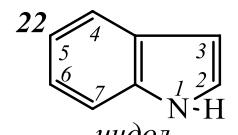
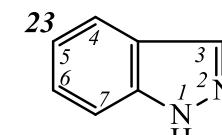
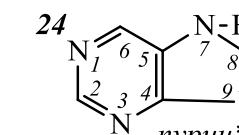
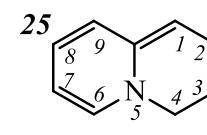
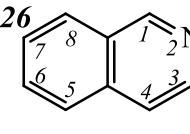
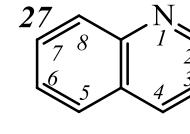
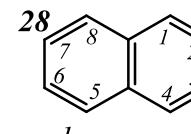
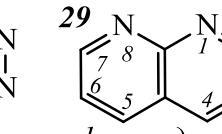
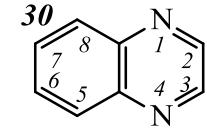
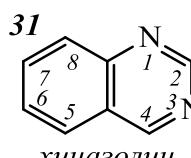
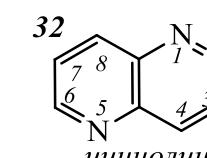
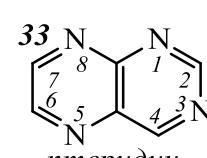
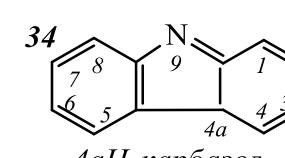
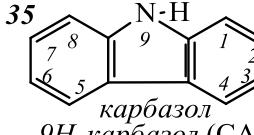
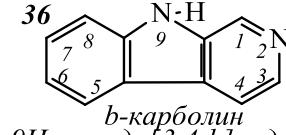
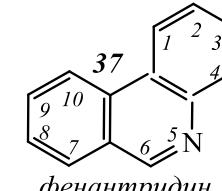
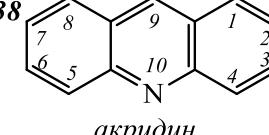
1.1. Тривиальные названия гетероциклических соединений

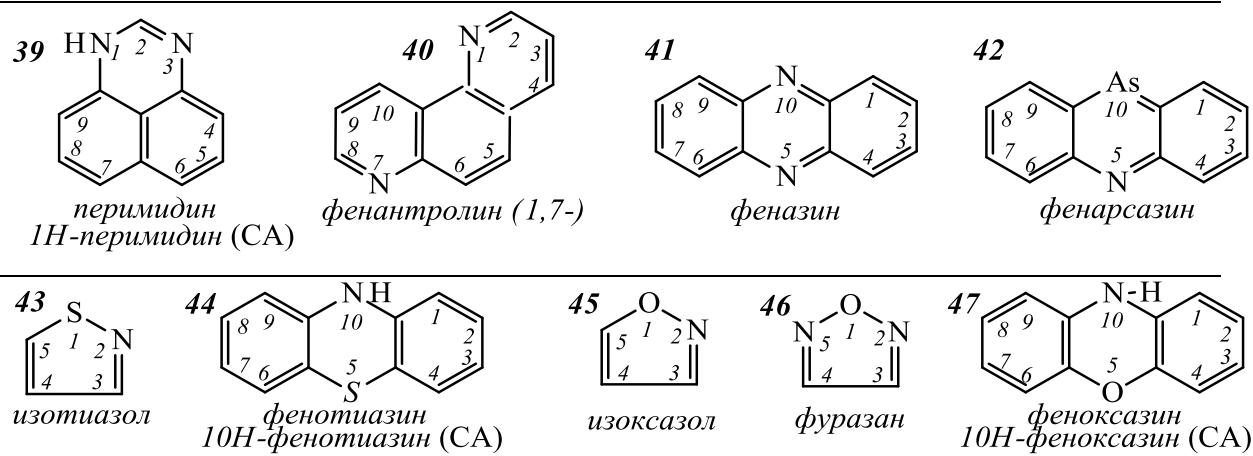
Известно, что тривиальная номенклатура используется для названия гетероциклов, алкалоидов и других циклических систем. В настоящее время применяют около 60 тривиальных и полутривиальных названий гетероциклов. В списке IUPAC³ содержится 47 названий таких гетероциклов (табл. 1), которые могут быть использованы при составлении сложных названий методом конденсации, и 14 гидрированных систем, не использующихся в этом методе (табл. 2) [1]. Тривиальные названия очень важны, так как на их основе конструируются «более систематические» названия замещенных гетероциклических соединений и гетерополициклических систем. Второе название в табл. 1 соответствует названию соединения в указателях Chemical Abstract (C.A.); оно содержит «фиксированный» (обозначенный) водо-

³ IUPAC Международный союз теоретической и прикладной химии (International Union of Pure and Applied Chemistry).

род. Названия в этой таблице расположены в порядке возрастающего старшинства, понимаемого как преимущество при выборе основного компонента конденсированной системы при построении названий методом конденсации.

Таблица 1. Тривиальные и полустривиальные названия, разрешённые IUPAC

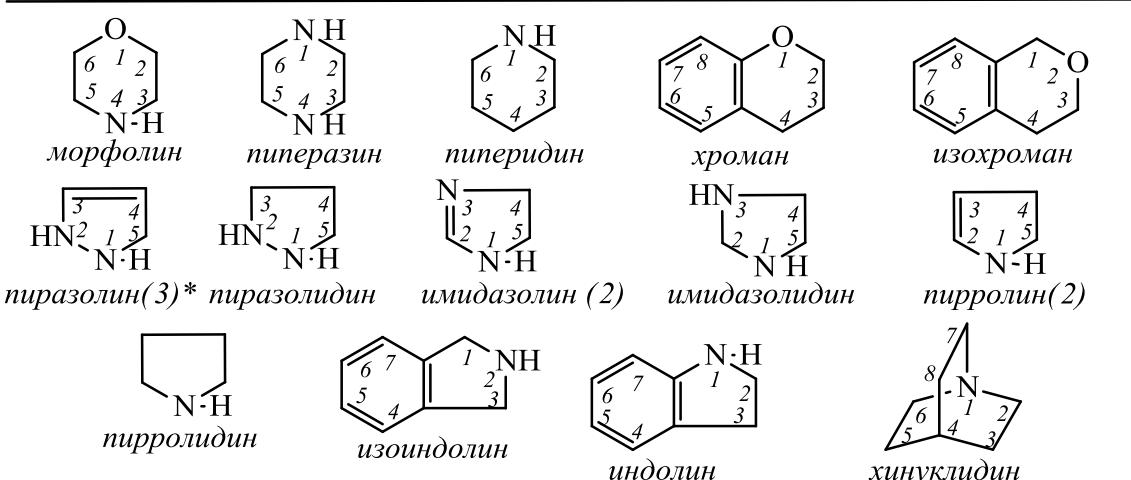
 тиофен	 бензо[<i>b</i>]тиофен	 нафто[2,3- <i>b</i>]тиофен	 тиантрен	 фуран
 2H-пиран (CA)*	 изобензофуран	 хромен	 9H-ксантен (CA)	
 феноксантин	 2H-пиррол	 1H-пиррол (CA)	 имидазол	 1H-пирацол (CA)
 пиридин	 пиразин	 тирамидин	 пиридазин	 индолизин
 3H-индол	 1H-индол (CA)	 1H-индазол	 пурин**	 4H-хинолизин
 изохинолин	 хинолин	 фталазин	 нафтиридин(1,8)	 хиноксалин
 хиназолин	 циннолин	 птеридин	 4aH-карбазол	
 9H-карбазол (CA)	 b-карболин	 фенантридин	 акридин	



* В названиях IUPAC не всегда отражается фиксированный водород.

** Исключение из правил нумерации.

Таблица 2. Тривиальные названия гидрированных гетероциклов, не применяемые для построения названий методом конденсации [1, 2]



* показан номер C=C связи

1.2. Название моногетероциклических соединений

Вторым важным моментом в названии любой гетероциклической системы является её нумерация, которая имеет свои правила и особенности. Так, нумерацию моногетероцикла всегда начинают с гетероатома и продолжают так, чтобы другие гетероатомы (заместители) имели наименьшие возможные номера (*наименьшая последовательность локантов*):



Если в цикле содержится более одного гетероатома, они указываются с использованием умножающих приставок (в случае одинаковых гетероатомов) или в порядке, определённом в таблице 3. (раздел B.1, IUPAC O>S>Se>Te>N>P и т.д.) и в порядке увеличения атомного номера, например, «оксатиа», «тиаза», «оксаза». Номера атомов (локанты) предшествуют названиям гетероатомов. Гетероатом, стоящий выше в табл. 3 «Префик-

сы», должен получить наименьший из возможных номеров, и далее так же поступают с другими гетероатомами. Нумерацию продолжают в направлении *наименьшей последовательности локантов*:

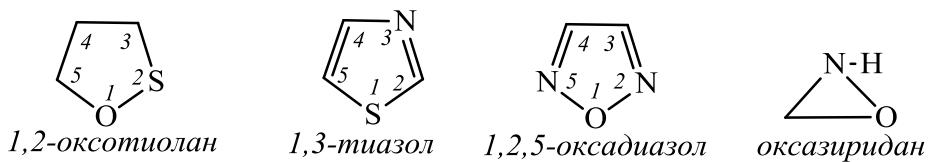
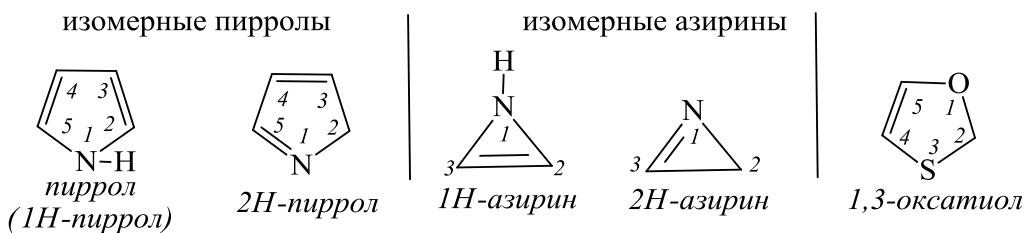


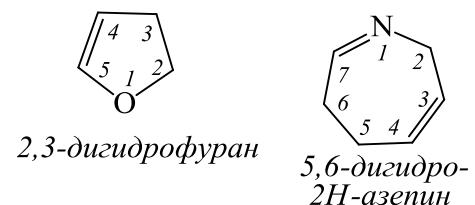
Таблица 3. Префиксы для системы Ганча-Видмана (в порядке уменьшения старшинства гетероатомов)

Гетероатом	Префикс	Гетероатом	Префикс	Гетероатом	Префикс
O (II)	окса-	P (III)	фосфа-	Ge (IV)	герма-
S (II)	тиа-	As (III)	арса-	Sn (IV)	станна-
Se (II)	селена-	Sb (III)	стиба-	Pb (IV)	плюмба-
Te (II)	теллура-	Bi (III)	висмута-	B (III)	бора-
N (III)	аза-	Si (IV)	сила-	Hg (II)	меркура-

Для названия изомерных или родственных циклических систем с максимальным числом некумулированных двойных связей используют метод *фиксирования*⁴ положения атома водорода; его обозначение в названии указывается цифрой с заглавной буквой «H», которое всегда предшествует тривиальному названию гетероцикла с максимальным количеством кратных связей. Фиксированный водород получает наименьший локант, если существует возможность различной нумерации цикла.



Если число некумулированных двойных связей меньше максимально возможного (частично насыщенный цикл), то для указания числа и места присоединения атомов водорода к названию (ненасыщенного) цикла добавляют префикс «дигидро», «тетрагидро», которому предшествуют локанты, указывающие положение присоединенных водородов (часто, но не всегда, совпадающие с положением гидрированных связей); после этого префикса, если необходимо, указывают положение обозначенного водорода. Число присоединенных атомов водорода всегда четное.



⁴ В указателях С.А. используют названия с «обозначенным» фиксированным атомом водорода, вместо того чтобы оставлять их подразумеваемыми, как это делается в некоторых названиях по номенклатуре IUPAC.

1.3. Систематические названия по Ганчу-Видману

Для названия моногетероциклов (число звеньев – не более 10) широко используется система Ганча-Видмана, согласно которой название складывается из *префикса* и *основы* (корня)⁵. При этом *префикс* указывает на природу гетероатома и оканчивается буквой «*a*» (табл. 3), а *корень* указывает на размер цикла и его насыщенность (табл. 4). Если после префикса стоит другая гласная, то буква «*a*» опускается и сопровождается другим слогом, указывающим на размер цикла (например, не тиаантрен, а тиантрен).

Большинство суффиксов таблицы 4 образуется отделением нескольких букв от соответствующего числительного: «-up» от *tri* (трёхчленный цикл),

«-et» от *tetra*, «-en» от *hepta*, «-ок» от *octa*, «-он» от *nona*, «-ек» от *deka* и только «-ол» (для пятичленных циклов) и «-ин» (для шестичленных) являются оригинальными (*пиррол*, *азол*, *пиридин*).

В некоторых случаях последний слог несколько видоизменяется, чтобы отразить степень гидрирования цикла, однако чаще для этого используется префикс «гидро».

Таблица 4. Основы (корни) названий моногетероциклов

Членность цикла	Азотсодержащие		Не содержащие азот	
	ненасыщенные*	насыщенные	ненасыщенные*	насыщенные
3	-ирин	-иридин	-ирен	-иран
4	-ет	-етидин	-ет	-етан
5	-ол	-олидин	-ол	-олан
6	-ин	-ан	-ин	-ан
7	-епин	-епан	-епин	-епан
8	-окин	-окан	-окин	-окан
9	-онин	-онан	-онин	-онан
10	-ецин	-ецан	-ецин	-екан

* Содержит максимально возможное число некумулированных двойных связей.

Для шести- и более многочленных циклов суффикс «-ин» означает ненасыщенность азотсодержащего цикла (*пиридин*, *азепин*), суффикс «-идин» используется как окончание полностью гидрированных 3- 5-членных азотсодержащих циклов (*азиридин*, *тиразолидин*), «-ан» - для 6-ти и более многочленных азотсодержащих (и всех других не содержащих азот) полностью гидрированных циклов.

Если гетероцикл является ненасыщенным, то это обязательно должно найти отражение в названии соединения с помощью *корня* или *префикса*. Степень ненасыщенности показывают посредством корня тривиального

⁵ В указателях С.А. используют названия с «обозначенным» фиксированным атомом водорода, вместо того чтобы оставлять их подразумеваемыми, как это делается в некоторых названиях по номенклатуре IUPAC.

названия (**пиразол**, **пиразолин**, **пиразолидин**) или по системе Ганча-Видмана (табл. 4).



Следует помнить, что для гетероциклов предпочтительными являются тривиальные названия. Например, 1Н-пиррол предпочтительнее, чем 1Н-азол. Гетероциклические соединения с более чем 10-членными кольцами IUPAC рекомендует называть по правилам заменительной номенклатуры.

Алгоритм названия моногетероцикла

1. Определить членность цикла.
2. Идентифицировать количество и природу гетероатомов.
3. Определить является ли гетероцикл максимально ненасыщенным соединением (содержит максимальное количество некумулированных кратных связей) и содержит ли фиксированный водород. Если он является максимально ненасыщенным соединением, то найти в табл. 1 для него тривиальное название и нумерацию цикла. Если таковой отсутствует в табл. 1, то для него строят название по системе Ганча-Видмана, используя соответствующие префиксы и корни табл. 3, 4, с учётом правил нумерации цикла и фиксированного водорода.
4. Если цикл частично насыщен, то построить название, состоящее из заменительного названия соответствующего ему максимально ненасыщенного цикла с помощью префикса «гидро» и локантов, учитывающих степень гидрогенизации.

Вопросы самоконтроля

1. Чем обусловлена сложность номенклатуры гетероциклических систем?
2. Какие критерии лежат в основе классификации гетероциклов?
3. Дайте понятие о тривиальной номенклатуре гетероциклических соединений. По какому принципу построена табл. 1. тривиальных названий гетероциклов? Как она используется при названии гетероциклов по другим номенклатурным системам (Ганча-Видмана, метод конденсации)?
4. С чего следует начинать название моногетероциклов? Какие основные правила следует соблюдать при этом?
5. Объясните правила нумерации моногетероциклических систем с одним гетероатомом.
6. В каком из тривиальных названий гетероциклов (см. табл. 1) нарушено правило нумерации?
7. Объясните, что Вы понимаете под терминами «локант», «заместитель». Что обозначает словосочетание «наименьшая последовательность локантов»? Приведите примеры.

8. Как Вы понимаете выражение «фиксированный водород»? В каком случае он используется? Какие преимущества он имеет при нумерации цикла и как это отражается в названии соединения по правилам IUPAC и С.А.? Выполните упражнения 1,2.

9. Каковы правила нумерации гетероцикла с двумя и более одинаковыми и разными гетероатомами? Как это отражается в названии соединения? Выполните упражнения 3а-г.

10. Сформулируйте основные принципы построения названий гетероциклических соединений по системе Ганча-Видмана.

11. По каким правилам строится название префикса, если в молекуле гетероциклического соединения имеется несколько гетероатомов?

12. Что показывает префикс в названии гетероцикла? Какие виды префиксов Вы знаете? К каким из них относятся префиксы, используемые в системе Ганча-Видмана (табл. 3). Приведите поясняющие примеры.

13. Что в названии показывает корень? Приведите поясняющие примеры. Выполните упражнение 4.

14. Как в названии отражается размер цикла? Выполните упражнение 5.

15. Как в названии цикла отражается его ненасыщенность? Выполните упражнения 6,7.

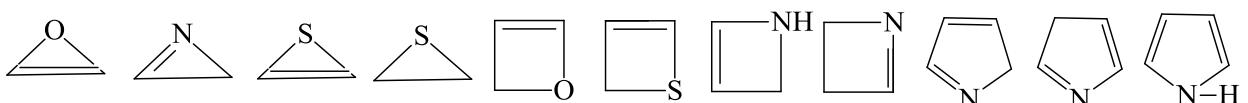
16. Как в названии цикла отражается его насыщенность? Выполните упражнения 8,9.

17. Опишите алгоритм названия моногетероциклического соединения.

Упражнения

1. а) Повторите и закрепите тривиальные названия гетероциклических систем, разрешённых правилами IUPAC (табл. 1). Напишите и запомните формулы основных гетероциклических соединений: пиццил, фуран, тиофен, азиридин, пиридин, пиран, пиразол, имидазол, пиридин, пиразин, пиридин, индол, пурин, карбазол. Какие, из указанных гетероциклов знакомы Вам? Где Вы встречали их названия?

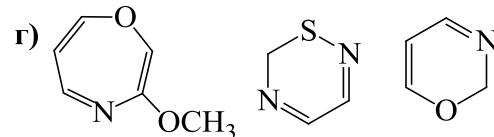
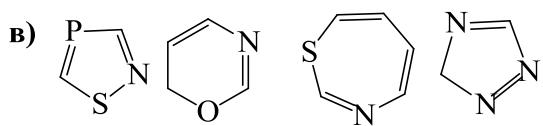
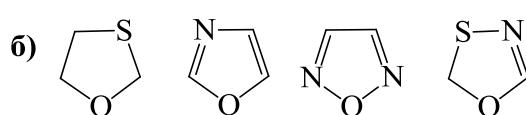
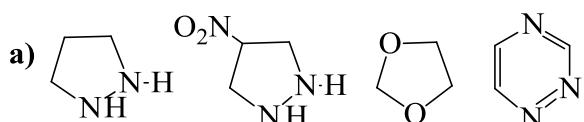
б) Пронумеруйте и назовите следующие гетероциклы:



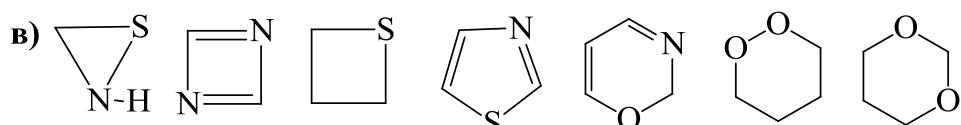
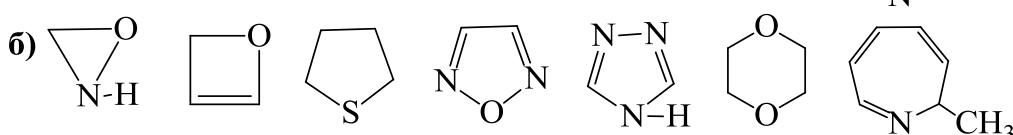
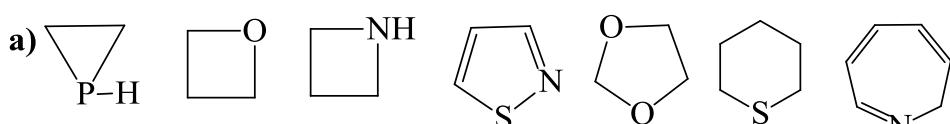
Поясните особенности нумерации этих гетероциклов.

2. Напишите формулы изомерных а) пиранов, б) имидазолов, в) азепинов. Укажите количество изомеров в каждом конкретном случае и поясните их количество.

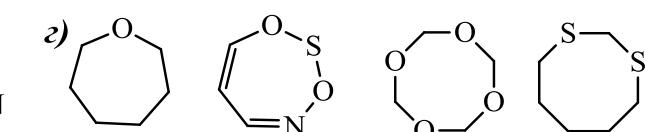
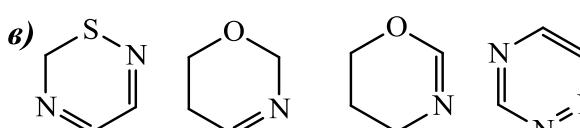
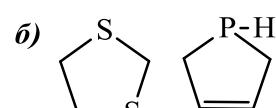
3. Пронумеруйте гетероциклы, сформулируйте используемые правила нумерации гетероциклов, последовательно выполняя задания а, б, в, г:



4. Составьте названия гетероциклов, используя префиксы (табл. 3) и корни (табл. 4) (учтите старшинство гетероатомов и насыщенность цикла):



5. Назовите гетероциклические соединения по системе Ганча-Видмана:



6. Напишите формулы ненасыщенных малых и нормальных циклов (с максимальным количеством некумулированных кратных связей), содержащих в качестве гетероатома кислород, азот, серу. Назовите их. Укажите происхождение корня в каждом из этих гетероциклов.

7. Напишите формулы азета и изомерных дигидроазетов. Назовите их всеми возможными способами. Сравните и поясните названия изомерных дигидроазетов, тиета, оксета.

8. Напишите насыщенные трёх-, четырёх-, пяти- и шестичленные азотсодержащие циклы с одним гетероатомом. Назовите их и найдите общую закономерность в этих названиях. Напишите и назовите аналогичные структуры для кислород- и серусодержащих гетероциклов. Отметьте наблюдаемые закономерности.

9. Напишите формулы пиррола, пиразолидина и назовите их всеми возможными способами. Укажите предпочтительные названия.

1.4. Названия ди- и полигетероциклических систем, построенные методом конденсирования

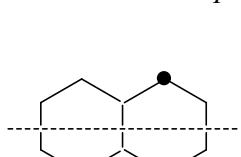
Этот метод используется для названия сложных полигетероциклических систем, имеющих 10 и более членов в цикле. При этом названия гетероциклов, составленные по тривиальной номенклатуре или номенклатуре Ганча-Видмана, могут быть сконденсированы с названиями циклических углеводородов или других гетероциклических систем с учётом некоторых правил: нумерации циклической системы и выбора главного компонента.

Нумерация внешнего контура полигетероциклической системы

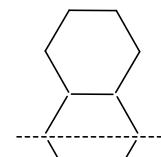
Нумерация ди- и полициклических систем осуществляется согласно принятой нумерации в тривиальных названиях (табл. 1) или по методу конденсированных названий (нумерация внешнего контура гетероцикла).

Для нумерации внешнего контура полициклического соединения следует изображать его структуру с учётом следующих ориентационных правил:

а) наибольшее число циклов должно располагаться вдоль горизонтальной оси

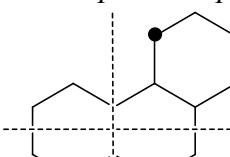


*правильная
ориентация*

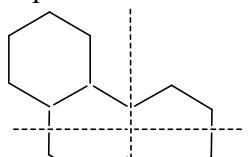


*неправильная
ориентация*

б) как можно больше циклов должно быть в правом верхнем квадранте

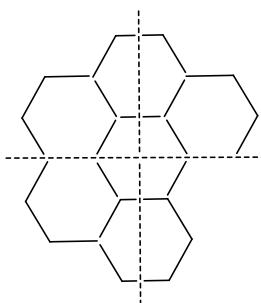
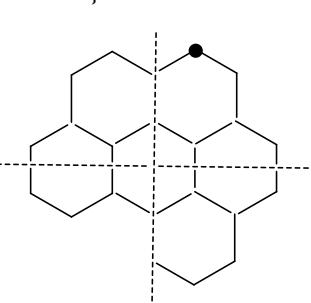


правильная

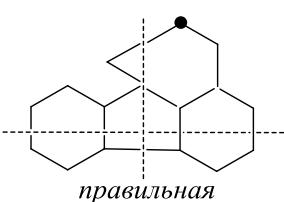


неправильная

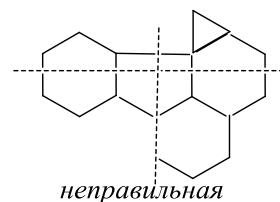
в) по возможности в нижнем левом квадранте должно быть минимальное количество циклов



г) максимальное количество колец должно располагаться выше горизонтального ряда

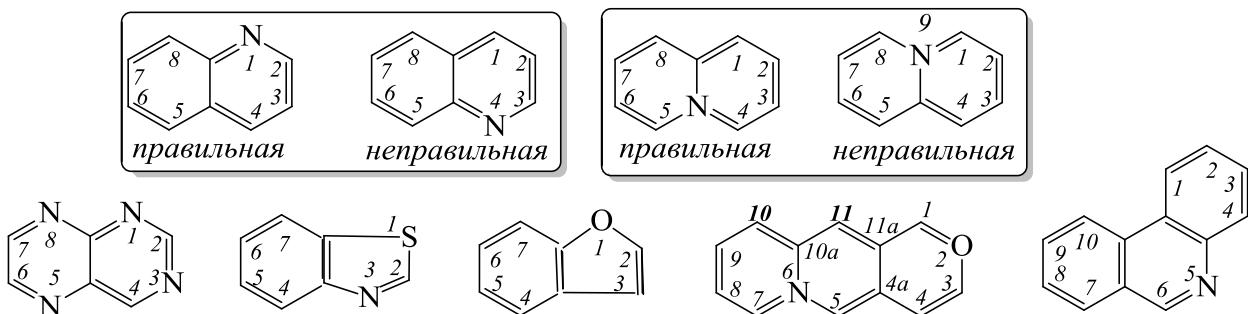


правильная

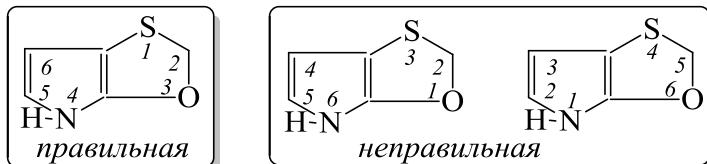


неправильная

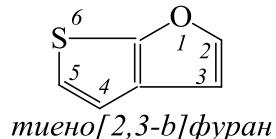
Нумерация начинается от правого верхнего цикла, с атома, соседнего с местом сочленения циклов (по часовой стрелке), но так, чтобы у гетероатома был наименьший, по возможности, номер. Узловые атомы углерода отдельно не нумеруют, они получают номер предыдущего атома с добавлением буквы латинского алфавита (*a*, *b*, *c*). Однако если узловым является гетероатом, то он тоже нумеруется.



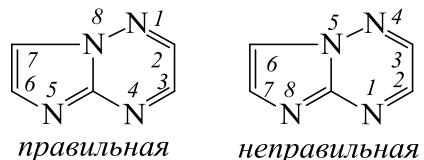
Последовательность локантов гетероатомов должна быть наименьшей:



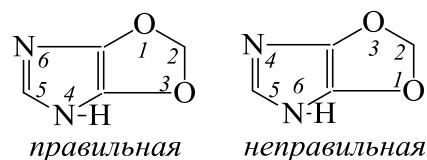
Меньший номер получает гетероатом, расположенный выше в табл. 3 (старшинство гетероатомов):



Узловой атом углерода должен следовать по возможности за атомом с меньшим номером:



«Фиксированный водород» нумеруется также как вmonoциклических системах (по возможности он имеет меньший номер):



Циклическая система формально подразделяется на составные части, одна из которых является основной (родительской, главной)⁶. Название основной части (компонента) определяет корень, а название не основной части (второго компонента) «префиксируется» - добавляется к родительскому (основному) в виде префикса. Префикс образуется добавлением к названию неосновного компонента буквы «*o*». Например, пиразин – пиразин*o*, пиран – пиран*o*. Существует несколько исключений, которые перечислены в табл. 5.

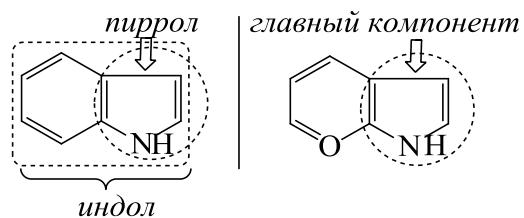
Таблица 5. Нестандартные префиксы в названиях конденсированных гетероциклических соединений

Гетроцикл	Префикс	Гетроцикл	Префикс	Гетроцикл	Префикс
имидазол	имидазо-	фуран	фуро-	тиофен	тиено-
пиридин	пиридо-	пиримидин	пиримидо-	хинолин	хино-

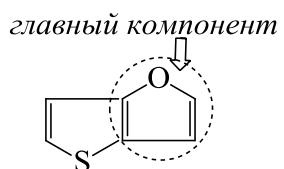
⁶ В настоящее время более правильным считается название «родительский компонент» (ранее называвшийся основным или главным).

Правила выбора родительского компонента (в порядке приоритетности)

1. Азотсодержащий компонент всегда является основным (выбрать наибольший азотсодержащий цикл, имеющий тривиальное название, например индол, а не бензопиррол):

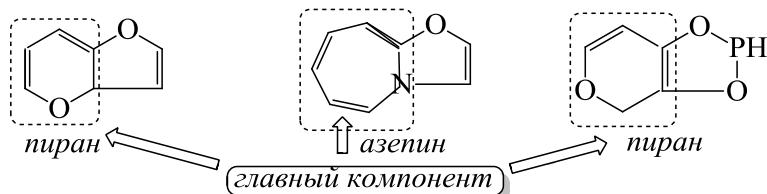


2. Если в обоих гетероциклах отсутствует атом азота, основной компонент определяется по правилу **O>S>Se>-P>As>Sb>Bi>Si>Pb>B>Hg**. Если два гетероатома одинаковы, то переходят к правилу 3:



3. Если молекула состоит более чем из двух циклов, то основным является тот, который содержит большее число циклов и имеет тривиальное название.

4. Имеет ли один из циклов больший размер? Основным является больший цикл, даже если в меньшем цикле содержится большее количество гетероатомов:



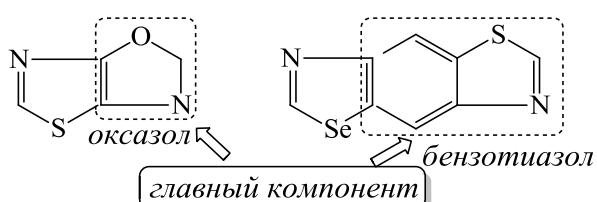
5. а) При одинаковом размере циклов основным является гетероцикл с большим количеством гетероатомов:



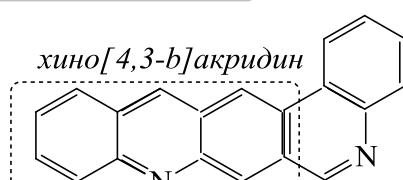
б) При одинаковом размере циклов и количестве гетероатомов основным является гетероцикл, отличающийся большим разнообразием гетероатомов:



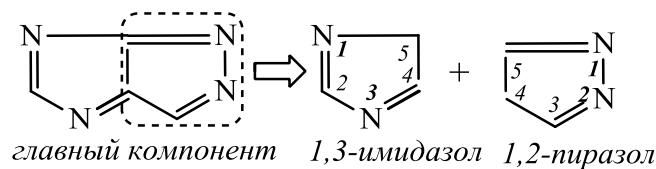
6. При одинаковом размере циклов и количестве гетероатомов основным является тот, который содержит гетероатомы с большим порядковым номером **O>S>N** (табл. 3):



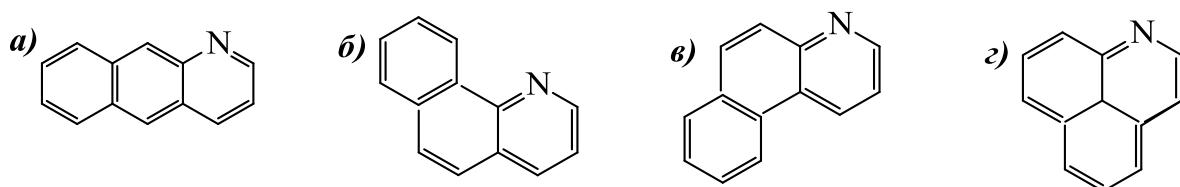
7. Основным является компонент, имеющий более предпочтительное (линейное) расположение колец:



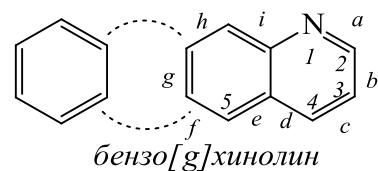
8. Основным является компонент, у которого гетероатомы имеют наименьшие порядковые номера (до объединения двух циклов):



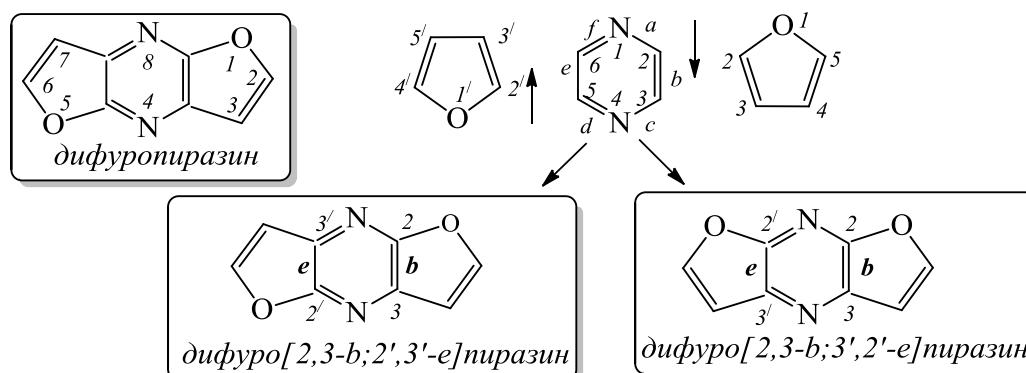
После выбора главного компонента необходимо указать место сочленения главного и второго компонентов. Например, по названию соединения **бензохинолин** невозможно определить место сочленения, так как эти два цикла могут иметь четыре варианта сочленения:



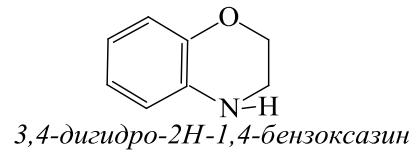
Для уточнения названия в родоначальном цикле (хинолине), начиная со связи 1, 2-, связи обозначаются буквами латинского алфавита (*a*, *b*, *c*, *d* и т.д.). Атомы циклической системы второго компонента нумеруют обычным образом. Указанные операции проводят в исходных карбо- и гетероциклах до сочленения. Место соединения двух циклов обозначается соответствующими буквами (главного компонента) и цифрами (второго компонента). Поэтому указанный цикл следует назвать бензо[*g*]хинолином. Место сочленения называется **дескриптором**, оно указывается в квадратных скобках между названиями основного и второго компонентов:



Если система состоит из трёх циклов, для точного названия необходимо расчленить все три цикла и указать места их сочленения. Номера атомов второго компонента приводятся в последовательности, которая по направлению соответствует увеличению номеров атомов в основном компоненте. Если название основного компонента осуществляется по системе Ганча-Видмана, то номера атомов этого гетероцикла приводятся в квадратных скобках и относятся только к нему, а не ко всей конденсированной системе:

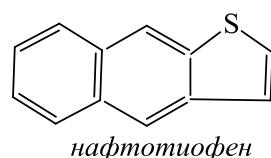
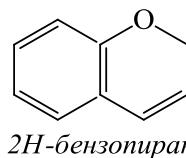
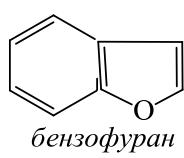


Если в системе содержится меньше максимально возможного числа некумулированных двойных связей, то в своём названии они должны иметь префикс «*гидро*», которому предшествуют локанты, указывающие положение гидрированных двойных связей, а после него – положение фиксированного водорода:

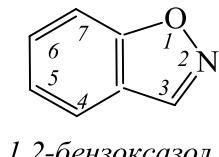
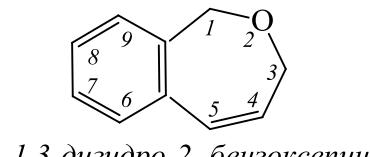


Название конденсированных систем, состоящих из карбо- и гетероциклов

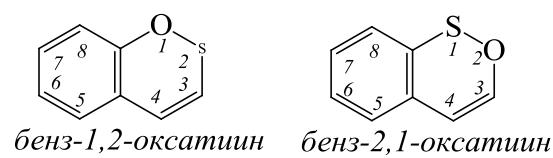
Если основной компонент (гетероцикл) имеет тривиальное название (табл.1), то название конденсированного с ним ароматического карбоцикла префиксируется и заканчивается на «*о*» - бензо-, нафто-; при необходимости указывают локанты гетероцикла:



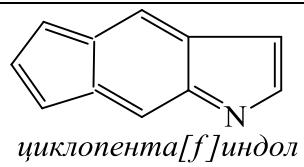
Окончание «*о*» опускается, если: 1) за ним следует гласная



2) гетероцикл назван по системе Ганча-Видмана:



Префикс неароматического циклического углеводородного компонента образуется из подходящей циклоалкановой основы с окончанием «*а*»:



Алгоритм названия ди- и полигетероциклической системы

1. Расположить формулу с учетом ориентационных правил (для правильной нумерации).
2. Посмотреть, не встречается ли называемая система в табл. 1. Если гетеросистема перечислена в этой таблице, то необходимо использовать приведённые в ней нумерацию и тривиальное название.
3. Если система не перечислена в табл. 1, то необходимо её расчленить на индивидуальные компоненты с учётом того, что узловые гетероатомы должны сохраняться в каждом из компонентов.
4. Определить, какой из компонентов является главным (родительским), используя правила выбора главного компонента.

5. Назвать индивидуальные компоненты с учётом табл. 1 (тривиальные названия). Если они не встречаются в этой таблице, то использовать систему Ганча-Видмана.

6. Идентифицировать стороны родительского компонента, пронумеровать и обозначить его буквенными локантами.

7. Идентифицировать стороны других (не главных) компонентов, пронумеровать и обозначить сторону сочленения цифровыми локантами.

8. Обозначить общие места сочленения между составными компонентами системы в виде дескрипторов конденсации, заключив их в квадратные скобки. Записать название конденсированной системы: последовательно перечислить присоединенные компоненты в виде префиксов с соответствующими дескрипторами конденсации. Локанты, относящиеся к нумерации индивидуальных компонентов, поместить в квадратных скобках перед родительским компонентом. Бициклическую конденсированную систему с бензольным компонентом назвать по правилам бензоконденсированных систем.

9. Осуществить перифирическую нумерацию конденсированной гетеросистемы.

10. Если система не содержит гидрогенизованных атомов и фиксированного водорода, то полученное название является окончательным.

11. Если система содержит гидрогенизованные атомы и фиксированный атом водорода, то необходимо обозначить их положение (в случае возможных изомеров). Для обозначения насыщенных атомов используют *гидро*-префиксы с соответствующими локантами, а для фиксированного водорода используют меньший локант. Локант (модификатор) фиксированного водорода помещают после префикса «*гидро*» (3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин).

12. Если система полностью насыщена, то перед её названием согласно правилам IUPAC используют *гидро*-префиксы с указанием точного числа атомов присоединенного водорода «*тетрагидро*», «*гексагидро*» и т.д., без указания их локантов (гексагидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиrimидин).

Вопросы самоконтроля

1. В каких случаях используется метод конденсирования для названия гетероциклических систем?

2. Что лежит в основе метода конденсирования? Выполните упражнение 1.

3. Назовите основные правила построения названия сложного гетероциклического соединения методом конденсации (последовательность осуществляемых действий).

4. Поясните, как Вы понимаете родоначальный (основной) и второй (не основной) компоненты гетероциклической системы. Чем руководствуются при определении приоритета компонентов?

5. Как образуется название гетероциклической системы, состоящей из нескольких гетероциклов? Обоснуйте выбор основного из них. Выполните упражнение 2.

6. Как в названии гетероцикла отражено сочленение основного и второго компонентов? Выполните упражнение 3.

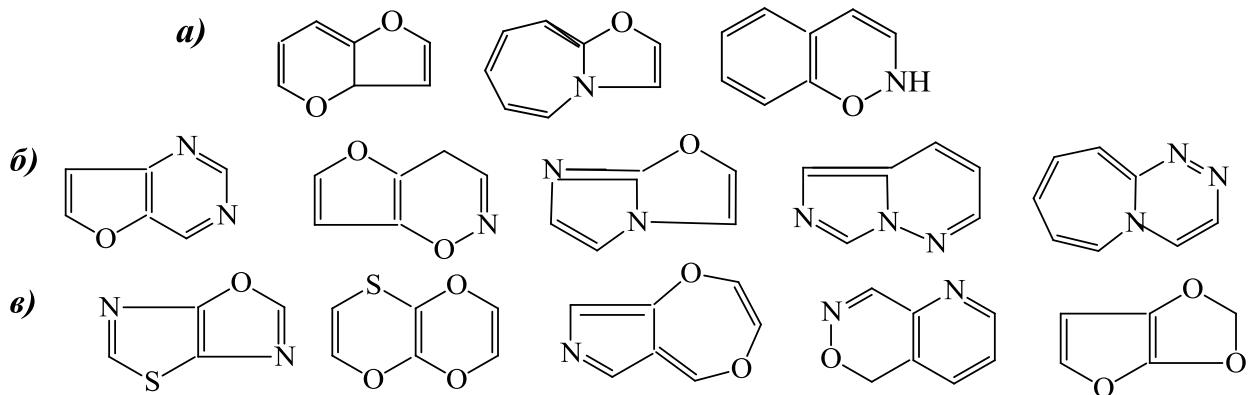
7. Какие правила следует соблюдать при нумерации внешнего контура ди- и полигетероциклических соединений? **a)** С какого атома начинается нумерация системы? **б)** Как нумеруются узловые атомы углерода и гетероатомы? Чем отличается нумерация ди- и полигетероциклических соединений от такой для моногетероциклических соединений? Выполните упражнение 4.

8. Как строится название гетероциклической системы, состоящей из карбо- и гетероциклов? Выполните упражнение 5.

Упражнения

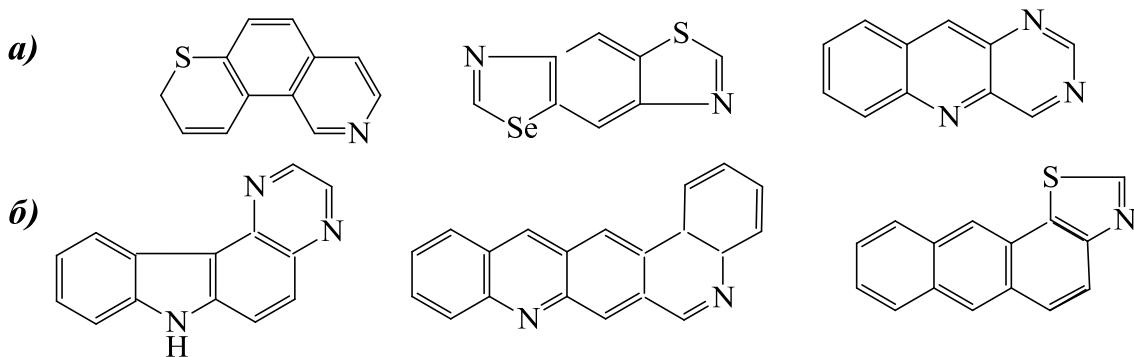
1. Повторите и закрепите тривиальные названия гетероциклических систем, разрешённых правилами IUPAC (табл. 1). Напишите и запомните формулы гетероциклических соединений: индол, изоиндол, индазол, хинолин, изохинолин, карбазол, пурин, хромен. Проследите правила нумерации этих соединений. В каком соединении нарушены правила нумерации?

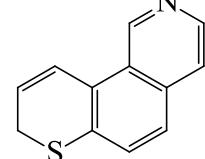
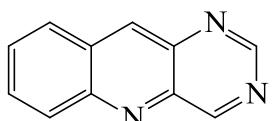
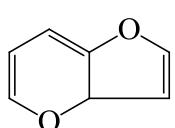
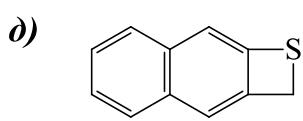
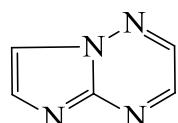
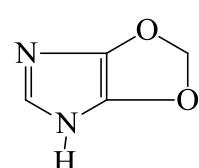
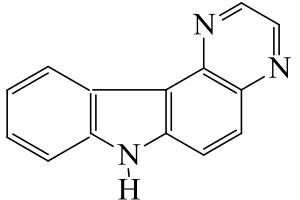
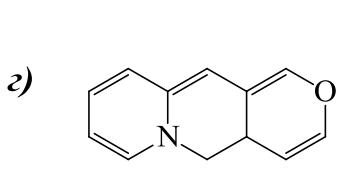
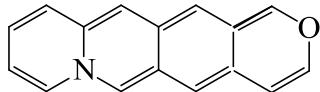
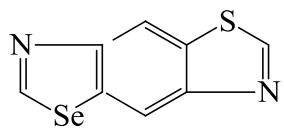
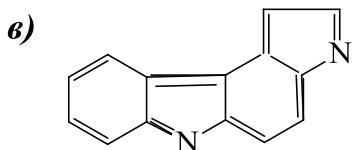
2. Используя правила выбора основного компонента, определите его в следующих соединениях:



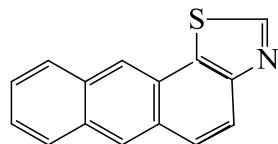
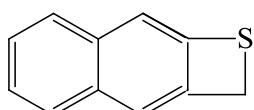
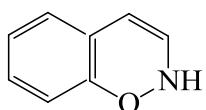
3. Назовите соединения, представленные в упражнении 2, используя для главных компонент тривиальные названия. Укажите место сочленения циклических систем и его обозначение.

4. Пронумеруйте внешний контур гетероциклических систем. Назовите эти соединения, используя тривиальные названия для основных компонент:





5. Назовите гетероциклические системы, состоящие из карбо- и гетероциклов:



Глава 2. Малые и обычные гетероциклические соединения

Насыщенные и частично ненасыщенные гетероциклы в большинстве своем близки по химическим свойствам ациклическим и карбоциклическим соединениям. По этой причине для этой части гетероциклов в настоящем пособии большое внимание уделяется их распространению в природе, строению и значению в современном органическом синтезе.

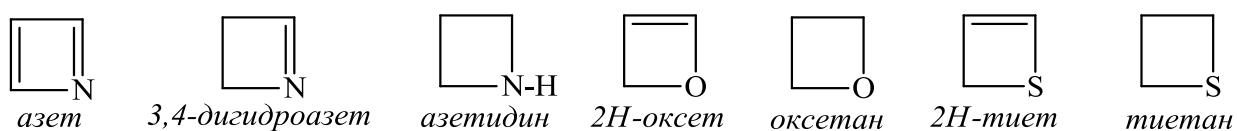
Ароматические пяти- и шестичленные гетероциклы, напротив, отличаются от таковых насыщенных и частично ненасыщенных систем, а также от свойств бензола, и поэтому для них более подробно рассмотрены особенности строения, реакционной способности, а также их использование для получения практически значимых соединений.

2.1. Трех- и четырехчленные гетероциклы

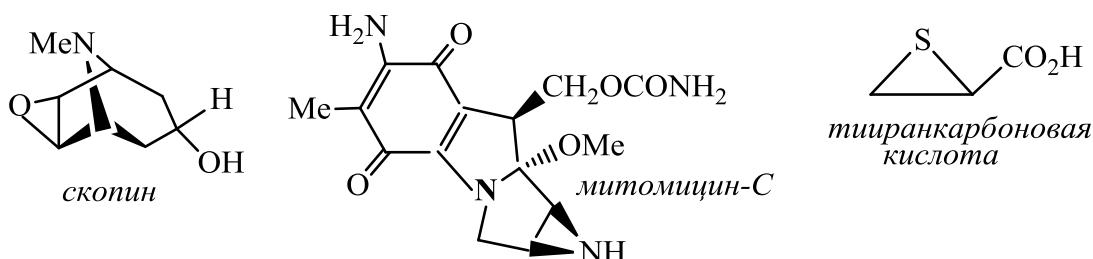
К малым гетероциклическим системам относятся трех- и четырехчленные гетероциклы. Среди Δ^2 -ненасыщенных трехчленных систем не известно устойчивых молекул, поскольку они обладают 4-электронной π -системой и вследствие этого антиароматичны. Наоборот, азирины [4] – хорошо известные устойчивые соединения.



Производные азета известны только как неустойчивые интермедиаты реакций.

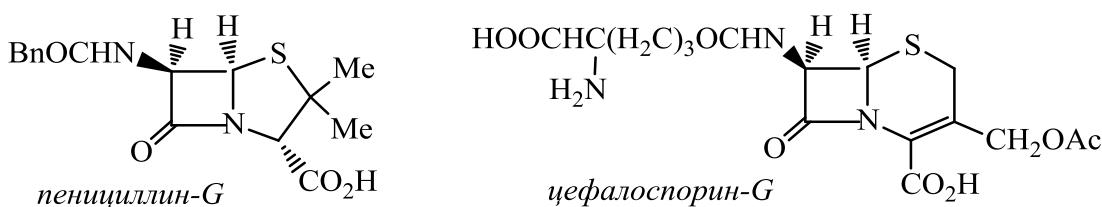


Малые гетероциклы распространены в природе. Например, оксиран входит в состав природных алкалоидов (скопин), является компонентом противоопухолевых препаратов и эпоксидных смол. Азиридин – структурный компонент противоопухолевых препаратов (митомицин-С). Тиирлан-2-карбоновая кислота – продукт растительного происхождения – выделена из аспарагуса.



Химия насыщенных трехчленных гетероциклов достаточно обширна. Особенно это касается оксирана и азиридина, которые широко используются в качестве реакционноспособных реагентов или интермедиатов для получения практически значимых веществ. Азиридин и его производные – активные мутагены, используемые для селекции в сельском хозяйстве и микробиологии; как лекарственные средства (например, тиофосфамид); для придания тканям водостойкости, повышенной механической прочности, способности окрашиваться кислотными красителями; для синтеза полиэтиленимина.

Четырёхчленные гетероциклы менее распространены в природе и пока находят ограниченное применение в органическом синтезе. Большое внимание в настоящее время уделяется β -лактамному циклу – важному компоненту пенициллиновых и цефалоспориновых антибиотиков.



Методы синтеза

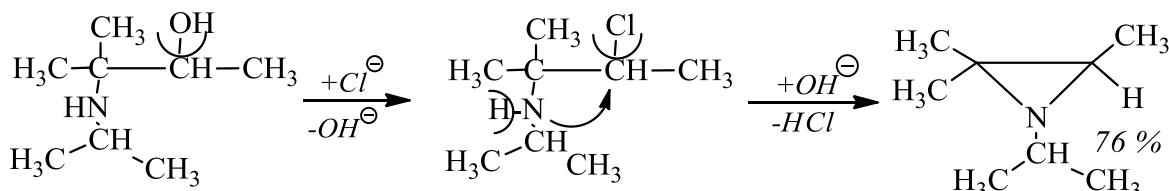
Трехчленные гетероциклические соединения

В настоящее время наиболее используемыми методами синтеза азиридина и его производных являются: 1) катализируемая щелочами циклизация 2-

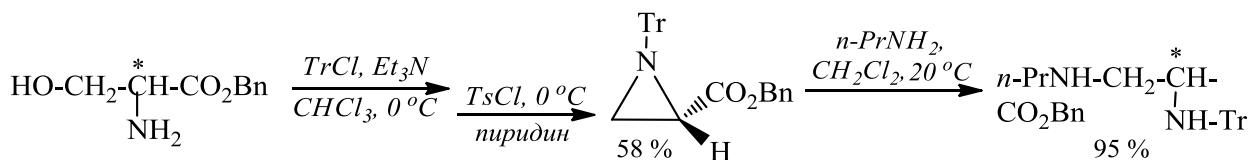
галогенаминов или эфиров 2-гидроксиамино-сульфокислот, 2) присоединение карбенов и аминов к алkenам.

Реакция циклизации ($S_N\text{-}2$). В качестве непосредственных предшественников азиридинов являются аминогалогениды и аминосульфокислоты, которые в свою очередь получают из алkenов, оксиранов и других исходных соединений.

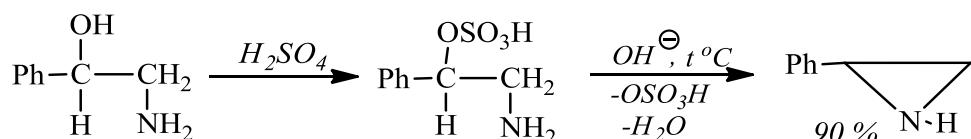
Реакция Габриэля – превращение аминоспиртов в соответствующие галогенамины с последующим внутримолекулярным замещением атома галогена аминогруппой.



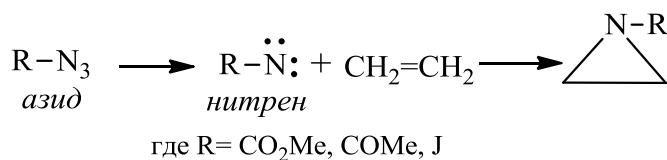
Такая циклизация стереоспецифична и сопровождается обращением конфигурации атома углерода, связанного с уходящей группой. Существует множество вариантов получения азиридинов по Габриэлю через образование интермедиатов 2-галогенаминов. Так, разнообразные гомохиральные азиридины легко получаются из серина, которые можно превратить в целый ряд полифункциональных гомохиральных интермедиатов:



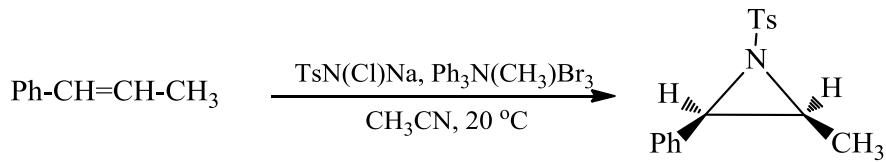
Метод Венкера – превращение аминоспиртов в аминосульфаты с последующим замещением сульфогруппы на аминогруппу:



Присоединение к алkenам. Эта реакция осуществляется с использованием изоцианатов, азидов, аминов и других реагентов. Например, взаимодействие азидов с алkenами в условиях способствующих образованию нитренов:

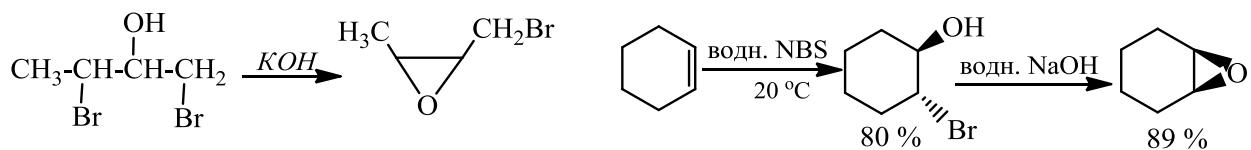


Присоединение нитренов и аминов к олефинам используют для получения N-замещённых азиридинов. Например, N-тозилазиридины можно получить из алkenов и хлорамина Т [4], как показано ниже:

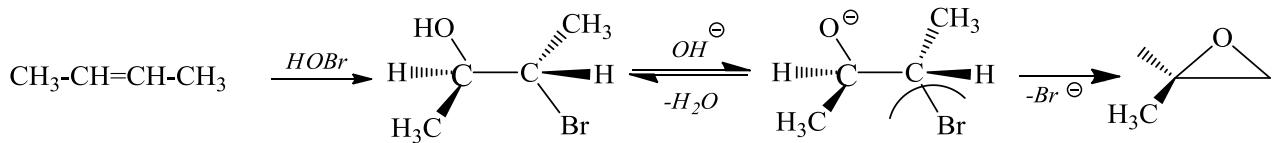


Присоединение может осуществляться не только по связи C=C, но и по связи C=N (присоединение к иминам [4]).

Оксираны (эпоксиды). Для получения оксиранов используют три основных метода: 1) внутримолекулярная циклизация спиртов, содержащих уходящую группу у соседнего атома углерода; 2) нуклеофильное алкилирование карбонильных соединений; 3) эпоксидирование - окисление алkenов.



Эта реакция осуществляется через промежуточное образование алcoxианиона по механизму S_N-2 .

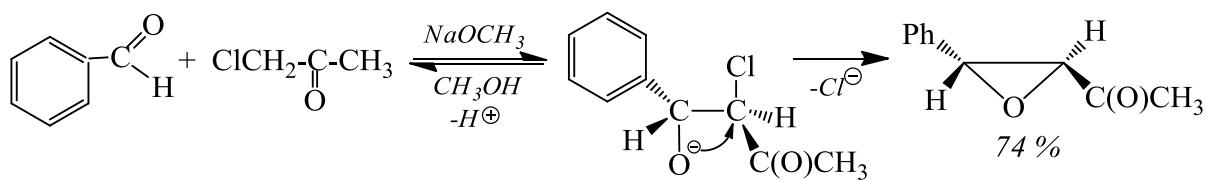


Вместо галогена в составе предшественника могут находиться и другие легко уходящие группы тозил или триалкиламин, но чаще используют *транс*-галоиды вследствие большей доступности. Введение алкильных заместителей как в α -, так и в β -положение оксигалогеналканов способствует увеличению скорости образования оксиранов (табл. 6), что свидетельствует о преобладании в этой реакции электронных, а не стерических факторов.

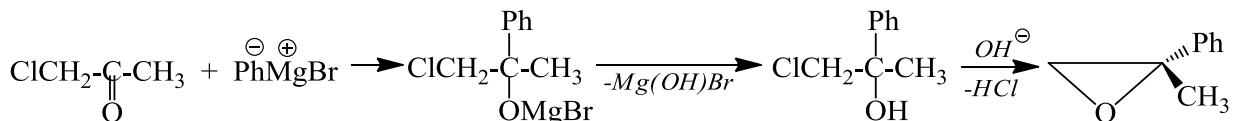
Таблица 6. Относительные скорости реакции галогенпроизводных спиртов со щелочью

Соединение	Скорость	Соединение	Скорость
HO-CH ₂ -CH ₂ -Cl	0.33	HO-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ Cl	77
HO-CH ₂ -CH(Cl)-CH ₃	1.7	HO-C(CH ₃) ₂ CH(CH ₃)Cl	424
HO-CH(Cl)-CH ₂ -CH ₃	6.5	HO-CH(CH ₃)C(CH ₃) ₂ Cl	633
HO-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -Cl	78	HO-C(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₂ Cl	3600

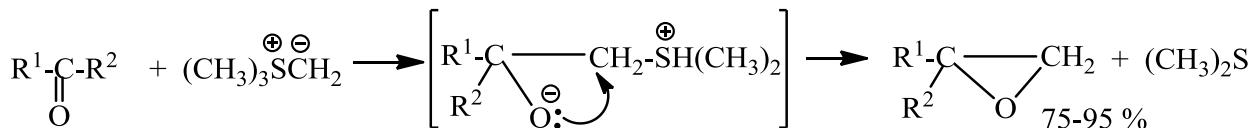
Нуклеофильное алкилирование карбонильных соединений (реакция Дарзана). Конденсация α -галогенкетона (или эфира) с ароматическим альдегидом или кетоном в присутствии сильного основания протекает стереоспецифично и завершается образованием соответствующего *транс*-эпоксида.



Реакция α -галогенкетонов с реактивами Гриньяра сопровождается образованием продуктов перегруппировки.



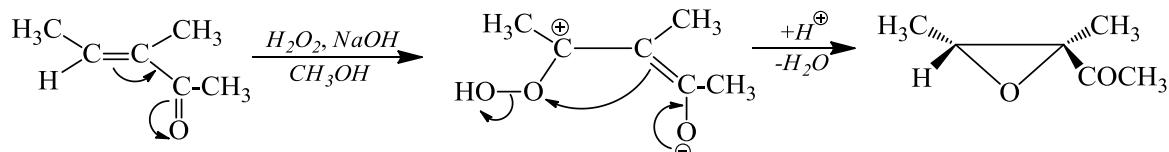
По механизму S_N2 протекает взаимодействие илида серы с карбонильными соединениями. В результате нуклеофильного присоединения к карбонильному углероду первоначально образуются бетаины, которые стабилизируются за счет внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома кислорода по атому углерода бетаина с замыканием трехчленного цикла – оксирана. Диметилсульфид в этой реакции является хорошей уходящей группой:



Таким образом, по отношению к карбонильной группе илиды серы формально выполняют роль переносчика метиленовой группы.

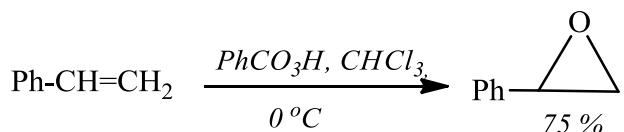
По аналогичному механизму протекает присоединение $\text{C}\equiv\text{N}$ и OAlk групп к α -галогенкарбонильным соединениям.

Эпоксидирование алkenов. Окисление $\text{C}=\text{C}$ связи осуществляют **a)** щелочным раствором перекиси водорода или **b)** надкислотами. Эпоксидирование щелочной перекисью происходит за счёт присоединения гидроперекисного аниона по наименее затруднённому положению олефина с последующим отщеплением OH группы. Увеличение скорости реакции зависит от увеличения количества заместителей у кратной связи. Если $\text{C}=\text{C}$ связь алкена сопряжена с сильными электроноакцепторными группами ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}\equiv\text{N}$), то скорость эпоксидирования уменьшается или реакция не происходит.

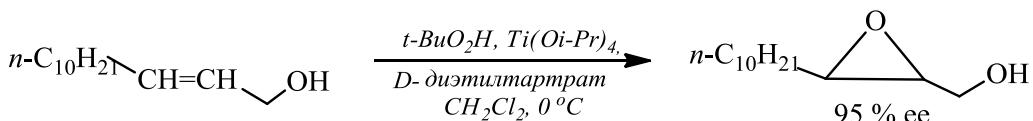


Алкены, содержащие большее число алкильных заместителей, реагируют быстрее (электронный фактор, табл. 6). Тем не менее, стерические факторы обеспечивают стереохимический контроль реакции эпоксидирования, а наличие групп (OH , NH), способных к образованию водородных связей приводит к *син*-присоединению по двойной связи. По этой причине эпоксидирование надкислотами не является стереоспецифичным процессом, из-за

больших размеров молекулы надкислоты (в переходном состоянии атака обычно происходит с менее затруднённой стороны).

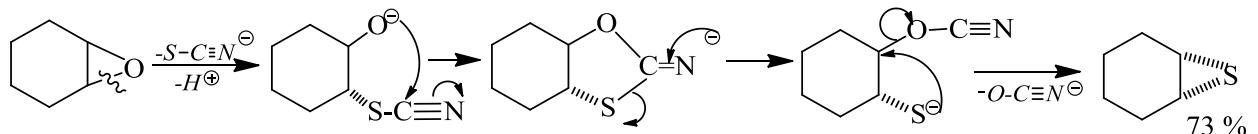


В настоящее время большое внимание уделяется развитию методов синтеза оксиранов с высокой степенью оптической чистоты из аллильных спиртов (мягкое эпоксидирование по Шарплессу); такие эпоксиды широко используются для синтеза сложных природных соединений в гомохиральной форме [4].

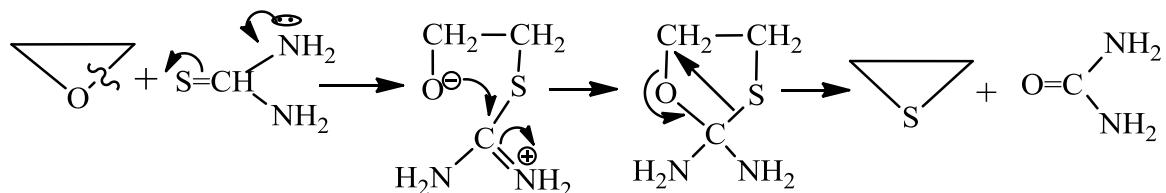


реагент Шарплесса - смесь пероксида водорода с изопропоксидом титана и алкилтарtrатом

Тираны (эписульфиды) получают циклизацией 2-галогентиолов, но наиболее часто используют реакцию оксирана с тиоцианатом ($\text{HSC}\equiv\text{N}$) и его производными.

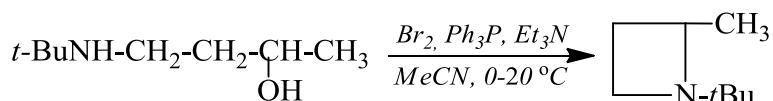


По аналогичной схеме осуществляется взаимодействие оксирана с тиомочевиной, фосфинсульфидом или диметилтиоформамидом.

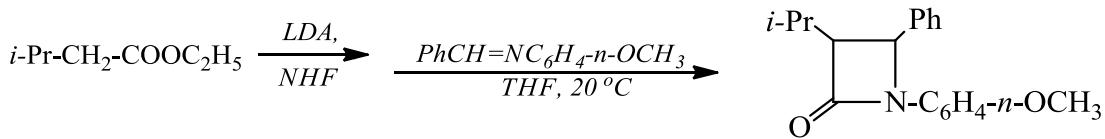


Четырехчленные гетероциклические соединения

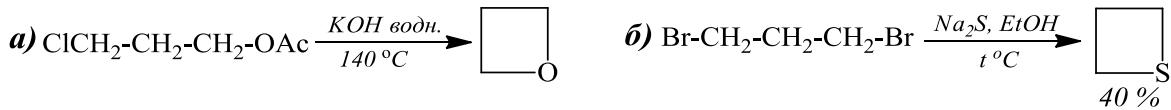
Азетидины можно получать циклизацией 1,3-галогенаминов (или других бифункциональных предшественников), но выходы их не так высоки, как в случае трехчленных гетероциклов.



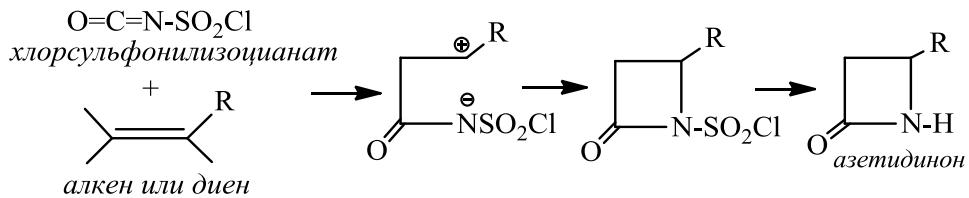
Для получения β -лактамов разработано много методов, включающих циклизацию соответствующих аминокислот. Наиболее широкое используемые методы заключаются в сочетании двух компонент.



Оксетаны и тиетаны синтезируют циклизацией 1,3-галогеноспиртов (**a**) и 1,3-дигалогенидов с сульфид-анионом (**б**) соответственно:

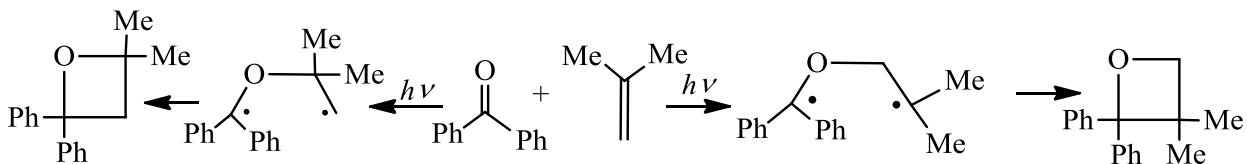


Реакции циклоприсоединения. Реакцией [2+2]-циклоприсоединения можно получить только четырёхчленные циклы. В этом случае в качестве реагентов используют гетерокумулены (изоцианаты для получения азетидинов, карбодиилиды, $\text{RSO}_2\text{N=C=S}$ для тиетанов, $\text{R}_2\text{C=C=O}$ для оксетанов) и алкены (диены, кетены, енамины, имины).



Низкая стереоселективность и зависимость скорости процесса от полярности растворителя свидетельствует о протекании этой реакции по ступенчатому (цвиттерионному) механизму.

Образование оксетанов возможно в результате фотохимического циклоприсоединения олефинов к альдегидам или кетонам (реакция Патерно-Бюхи). Например, взаимодействие карбонильного соединения и алкена, протекающее через бирадикальный интермедиат.



Строение

Наличие циклического каркаса придаёт напряжённость молекуле, что обусловлено отсутствием свободного вращения вокруг С-С связи. Цикл заставляет молекулу принимать конформацию, при которой предпочтительные характеристики молекулы (валентный угол, длина связи, связывающие взаимодействия) не достигаются. Известно, что трёхчленные циклы характеризуются самой высокой напряжённостью вследствие максимального углового (Байеровское) и торсионного (Питцеровское) напряжений. Общее напряжение в насыщенных трёхчленных гетероциклах, вычисленное на основе экспериментальной и рассчитанной энталпий образования, показано в табл. 7. В ненасыщенных трёхчленных циклах, таких как 2Н-азирины, угловое напряжение ещё больше.

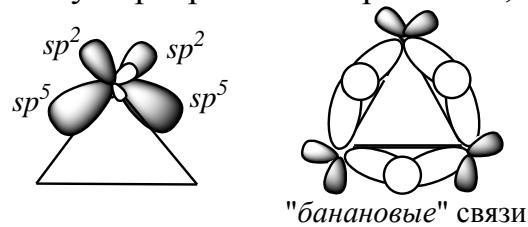


Таблица 7. Основные параметры трёхчленных гетероциклов

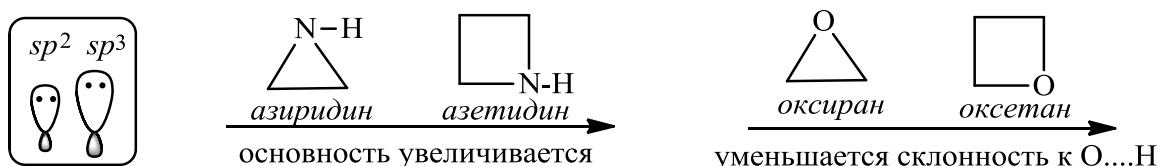
Х	Угол СХС, град	Длина связей*, Å		Напряжение, ккал/м (кДж/м)
		С-С	С-Х	
CH ₂	60	1.510	1.510	27.5 (115)
NH	60	1.481	1.475	27.1 (113)
O	61	1.472	1.436	27.2 (114)
S	48.5	1.492	1.819	19.9 (83)

* Средние значения длины связей в ненапряжённых системах (sp^3 - sp^3): C-C 1.54, C-O 1.43, C-N 1.47, C-S 1.81.

Уменьшению напряжения в трехчленном цикле способствует изменение гибридизации атомов, составляющих кольцо. Согласно одной из гипотез атомы циклопропанового кольца имеют смешанную гибридизацию (два электронных облака находятся в sp^5 , а два других – sp^2 гибридизации) [5-7]. Два sp^5 -гибридных облака перекрываются с двумя соседними, образуя циклический каркас; они имеют больший p -характер (sp^5), по сравнению с sp^3 -гибридными, что приводит к более эффективному перекрыванию орбиталей, направленных наружу относительно осей связывания ядер. Поэтому межорбитальные угловые искажения гораздо меньше межъядерных угловых искажений, что приводит к образованию так называемых «банановых связей»:

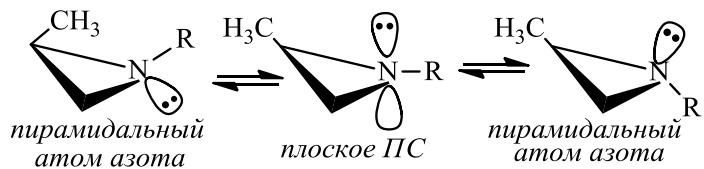


По данным табл. 7 трёхчленные гетероциклы (оксираны, азиридины) имеют короткие С-С связи (1.44 и 1.48 вместо 1.54 Å). Увеличение s -характера неподелённой пары электронов в азиридинах (sp^2) по сравнению с другими аминами (sp^3) проявляется в ряде его свойств. Например, азиридин менее основен, чем вторичные алифатические амины и азетидин. Величина pK_a азиридина 7.98, азетидина 11.29 (последняя является «нормальной» для алифатических вторичных аминов). Меньшая основность оксиранов характеризуется меньшей способностью к образованию водородных связей.



Важным свойством азиридинов является способность атома азота к инверсии, что обусловлено неплоским расположением заместителя у атома азота (атом азота имеет пирамидальное строение). Азиридин имеет пониженную скорость пирамидальной инверсии атома азота по сравнению с другими аминами. Барьер инверсии в азиридине (17 ккал/моль) выше, чем у вторичных аминов (6 ккал/моль), что объясняется угловым напряжением в плоском переходном состоянии (повышение углового напряжения и возрас-

тание барьера инверсии). Инверсия азиридина выражается существованием азиридина в виде ротамеров:



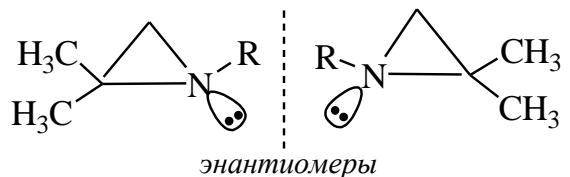
На инверсионный барьер оказывает влияние и природа заместителя у атома азота (табл. 8). Электроотрицательные заместители (SO_2Me , CO_2Me) стабилизируют плоское переходное состояние и понижают барьер инверсии. Заместители с неподелённой парой электронов (NH_2 , Cl , OMe) значительно повышают барьер инверсии.

Таблица 8. Влияние заместителей у атома азота на барьер инверсии
в азиридинах

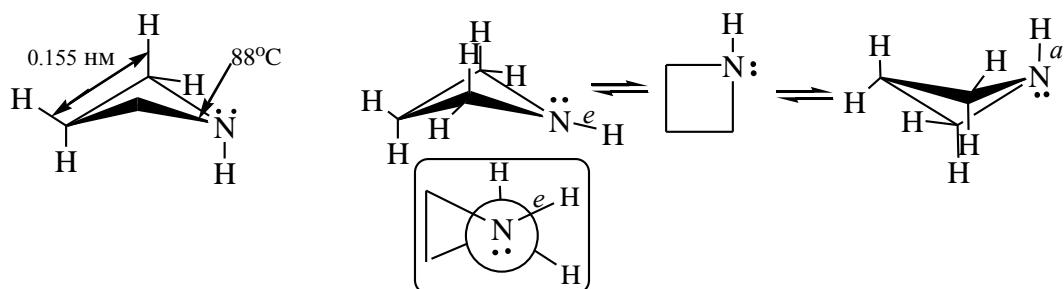


Э.Д. R	ΔG^*		T, °C	Э.А. R	ΔG^*		T, °C
	ккал/моль	кДж/моль			ккал/моль	кДж/моль	
H	17.3	72	68	CONMe_2	9.9	41	-86
Et	19.4	81	108	CO_2Me	7.1	30	-138
CMe_3	17.0	71	52	NH_2	>22	>90	150
Ph	11.7	49	-40	Cl	>21	>90	120
SO_2Me	12.8	53.5	-25	OMe	>22	>90	130

Инверсия вокруг атома азота (при 20 °C) в несимметричных азиридинах приводит к существованию энантиомеров; она протекает с такой скоростью, что разделение замещённых антиподов можно осуществить только при -50 °C. При температуре ниже комнатной процесс инверсии замедляется и становится возможным определение частоты обращения при помощи ЯМР спектроскопии (в других азотсодержащих циклах азетидин, пирролидин, морфолин, пиперидин обращение конфигурации у атома азота нельзя определить даже при -77 °C):



Азетидин представляет собой складчатую структуру, что позволяет соседним атомам водорода избежать заслонённой конформации; он существует в виде двух конформеров, которые различаются по энергии. Конформер с экваториальной связью NH более стабилен:



В оксетане энергетический барьер складчатой конформации ниже основного колебательного энергетического уровня, поэтому его молекула плоская

[6] и свободно колеблется, что обусловлено понижением энергетического барьера вращения вокруг связи С-О.

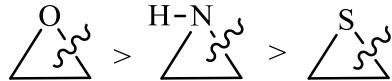
Химические свойства

На химические свойства малых гетероциклов основное влияние оказывает напряжение в системе. Уменьшение такого напряжения – движущая сила их реакционной способности, а следовательно, реакции, сопровождающиеся уменьшением напряжения (раскрытие цикла), являются основными для малых циклов. Раскрытию кольца также способствует способность гетероатома выступать в качестве уходящей группы (реакции фрагментации). Как правило, реакции, сопровождающиеся раскрытием цикла, селективны. По этой причине трёхчленные циклы – это превосходные синтоны для лабораторных и промышленных синтезов природных соединений.

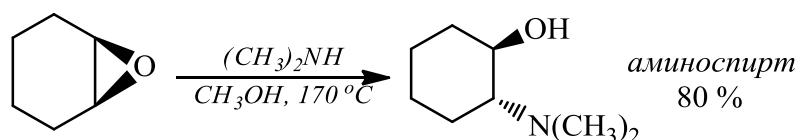
Реакции раскрытия цикла

В зависимости от природы второго реагента раскрытие трехчленного кольца может быть нуклео- и электрофильным.

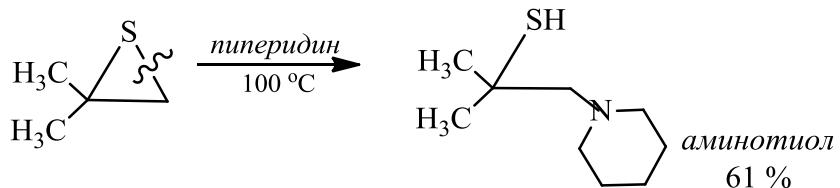
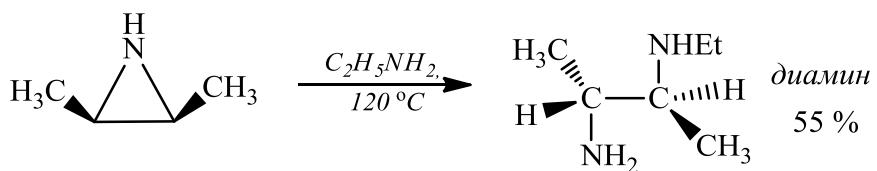
Нуклеофильное раскрытие. Наиболее часто раскрытие трёхчленных гетероциклов наблюдается при действии на них нуклеофилов (карбанионы, амины, спирты, тиолы и др.); реакция протекает по механизму S_N2 с обращением конфигурации у атакуемого атома углерода. При этом легкость раскрытия гетероцикла зависит от природы гетероатома и пространственных эффектов заместителей. Чем более электроотрицательным является гетероатом, тем полярнее связь С-X, а следовательно, тем легче идёт расщепление в ряду: оксиран, азиридин, тииран. Если в азиридидах у атома азота имеется - электроноакцепторный заместитель, легче идёт раскрытие цикла. Наибольшая скорость раскрытия цикла наблюдается для катионов азиридиния. Если раскрывается N-незамещённый или N-алкилзамещённый азиридин, то часто требуется кислотный катализатор, так как именно катион подвергается атаке нуклеофилом.



Региохимия раскрытия кольца определяется главным образом стерическими (менее электронными) эффектами. Атака нуклеофильным реагентом, как правило, происходит по наименее замещённому углеродному⁷ атому цикла:

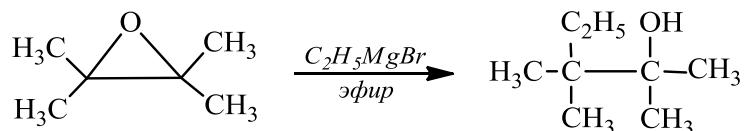


⁷ Для алкил- и арилзамещённых тииранов возможна атака по атому серы, приводящая к стереоселективному десульфированию тииранов. Для оксиранов возможна атака и по наиболее замещённому углероду при участии сильных кислот Льюиса или в случае образования промежуточного устойчивого карбониевого иона.

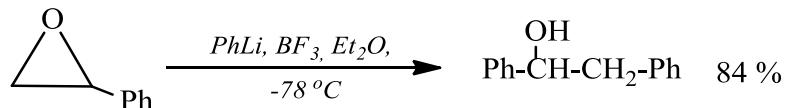


Таким образом, при раскрытии трехчленных гетероциклов (в зависимости от реагента) образуются дизамещенные насыщенные соединения; например, при действии аминов оксираны дают аминоспирты, азиридины и тиираны соответственно диамины и аминотиолы.

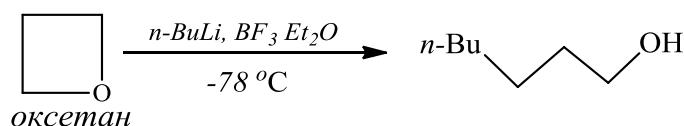
Аналогично происходит раскрытие кольца и при взаимодействии с более сильными нуклеофилами (реактивы Гриньяра, литийорганические соединения).



Однако в этих случаях часто наблюдаются побочные реакции, но при использовании трифторида бора реакции идут очень чисто и эффективно.

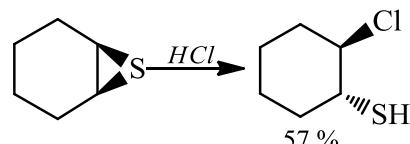
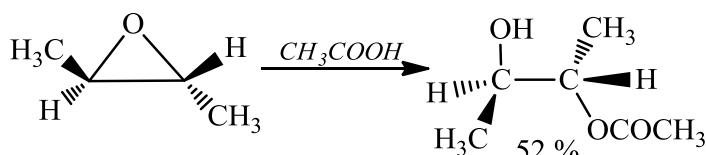


Оксетан и азетидин обладают значительно меньшей реакционной способностью, чем их трёхчленные аналоги (оксетан реагирует с гидроксилионом в 1000 раз медленнее, чем оксиран), но, тем не менее, они подвергаются подобным реакциям с раскрытием цикла. Так, оксетан под действием литийорганических соединений в присутствии трифторида бора или купратов подвергается деструкции:

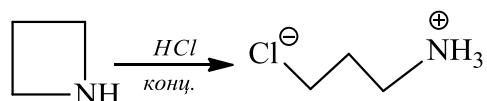


Четырехчленные гетероциклы пока не нашли широкого использования в органическом синтезе.

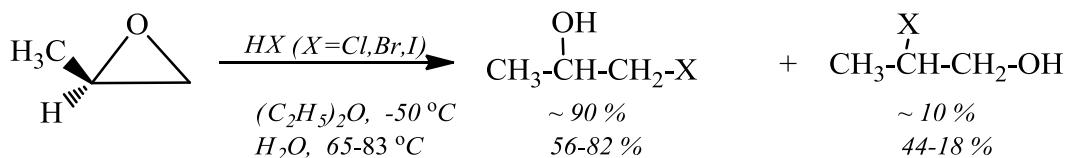
Электрофильное раскрытие кольца. Электрофильное раскрытие гетероциклов ускоряется в кислой среде. В отличие от нуклеофильного реагента, координация электрофила осуществляется по гетероатому. Как правило, реакция протекает стереоспецифично с обращением конфигурации в месте атаки.



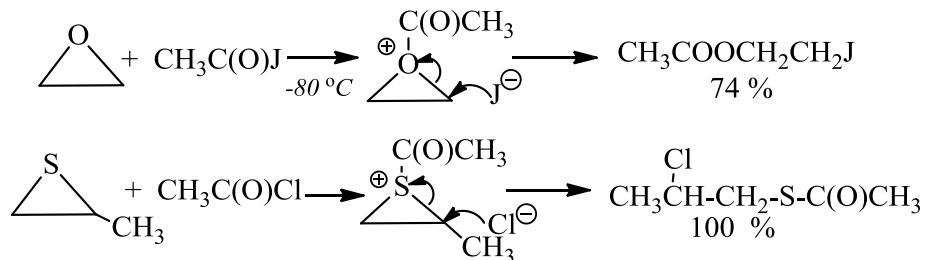
Эпоксиды, азиридины и тиираны при действии галогеноводородных кислот раскрываются с образованием галоидгидринов, галоидэтиламинов или галоидэтилмеркаптанов соответственно. Азетидин при нагревании с соляной кислотой дает соответствующую соль амина:



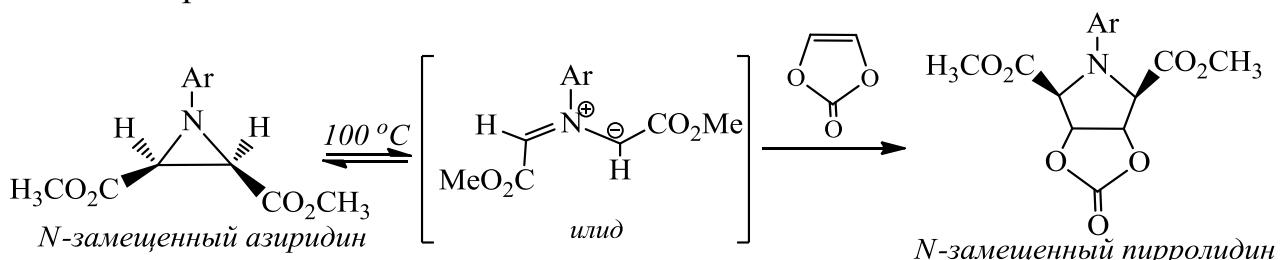
Несимметрично замещённые циклы дают два продукта, преобладание одного из них определяется условиями реакции и природой заместителей:



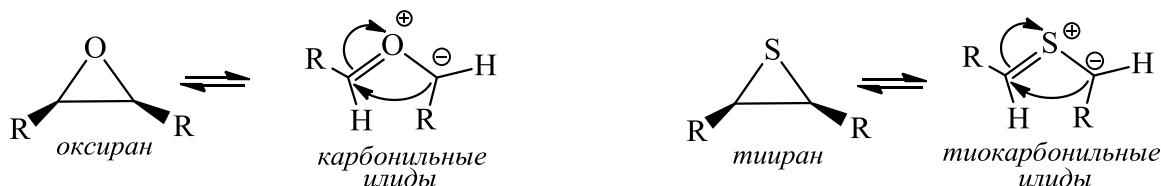
При взаимодействии с галогенангидридами кислот реакция идёт через образование промежуточной ониевой соли:



Электроциклическое раскрытие цикла. Замещенные производные всех трех систем способны подвергаться высокостереоспециальному согласованному термическому раскрытию цикла, образуя при этом илиды, которые могут быть использованы (в момент образования) в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

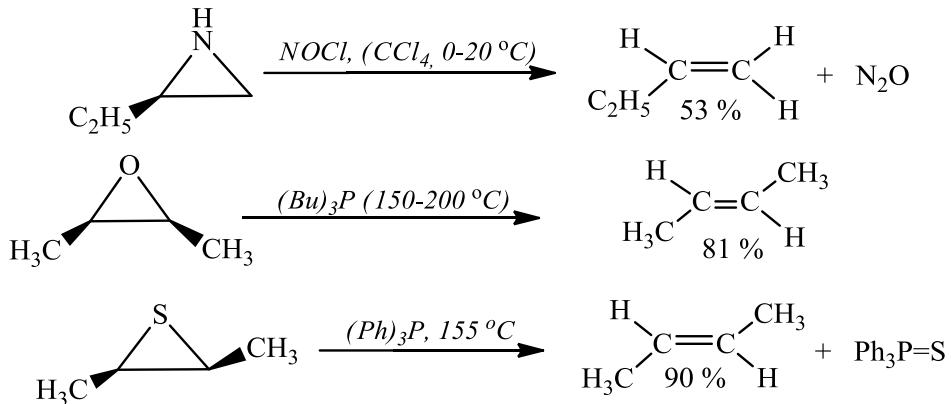


По аналогичной схеме осуществляется деструкция оксиранового и тииронового колец:

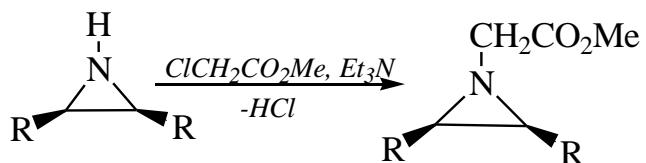


Реакции фрагментации

Гетероатом в трёхчленном гетероцикле может быть элиминирован (дезаминирование, дезоксигенирование, десульфирование) в результате разнообразных реакций циклореверсии, например при нитрозировании азиридинов, при взаимодействии оксиранов и тииранов с триалкил(фенил) фосфинами. Во всех случаях реакции завершаются образованием соответствующих алkenов:



Реакции по гетероатому. Атом азота N-незамещённых или N-алкилизамещённых азиридинов проявляет нуклеофильные свойства, и эти соединения ведут себя как вторичные или третичные алкиламины. Их можно алкилировать алкилгалогенидами (эпоксидами), а также вводить в реакции с α,β -ненасыщенными нитрилами и карбонильными соединениями. Во всех этих реакциях интермедиаты – соли азиридиния, которые в дальнейшем необходимо депротонировать, для того, чтобы под действием нуклеофилов не раскрылся цикл:



При окислении тииранов пероксикислотами образуются соответствующие тииранмонооксиды (диоксиды не могут быть синтезированы этим методом):



Вопросы самоконтроля

1. Назовите основные методы получения трёхчленных гетероциклов (азиридинов, оксиранов, тииранов).
2. В чём заключается реакция Габриэля и Венкера? В чём сходство и различие этих реакций?

3. Дайте понятие инверсии атома азота. В чём она проявляется в молекулах гидразина, азиридина, азетидина? Какие из конформеров этих соединений являются более устойчивыми? Ответ поясните.

4. Почему малые циклы являются напряженными? Какие особенности строения характерны для трёхчленных циклов?

5. Какие химические свойства способны проявлять трёхчленные гетероциклические соединения? Чем определяется их реакционная способность?

6. Охарактеризуйте нуклеофильное раскрытие трёхчленного кольца. Какими факторами определяется лёгкость раскрытия кольца?

7. Охарактеризуйте электрофильное раскрытие трёхчленного кольца. Приведите пример. В чём его отличие от нуклеофильного раскрытия?

8. Дайте понятие реакции фрагментации. Приведите пример.

Упражнения

1. Напишите формулы трёхчленных гетероциклов: 1Н- и 2Н-азирина, 1Н- и 3Н-диазирина, диазиридина, оксазиридина.

2. Напишите формулы четырёхчленных гетероциклов: *a)* азетидин, 3,4-дигидроазет, азет; *б)* 3,4-дигидроазет, 2Н-оксет, 2Н-тиет.

3. Используя в качестве исходного соединения 2,3-диметилбутен-2 и неорганические соединения (NaOH , SnCl_2 , CH_3OH , NOCl , HCl), получите и назовите трёхчленный гетероцикл. К какому типу реакций относится этот метод синтеза гетероцикла?

4. Получите трёхчленный гетероцикл из винилазида и назовите его. К какому типу реакций относится этот метод синтеза гетероцикла? В чём его недостатки?

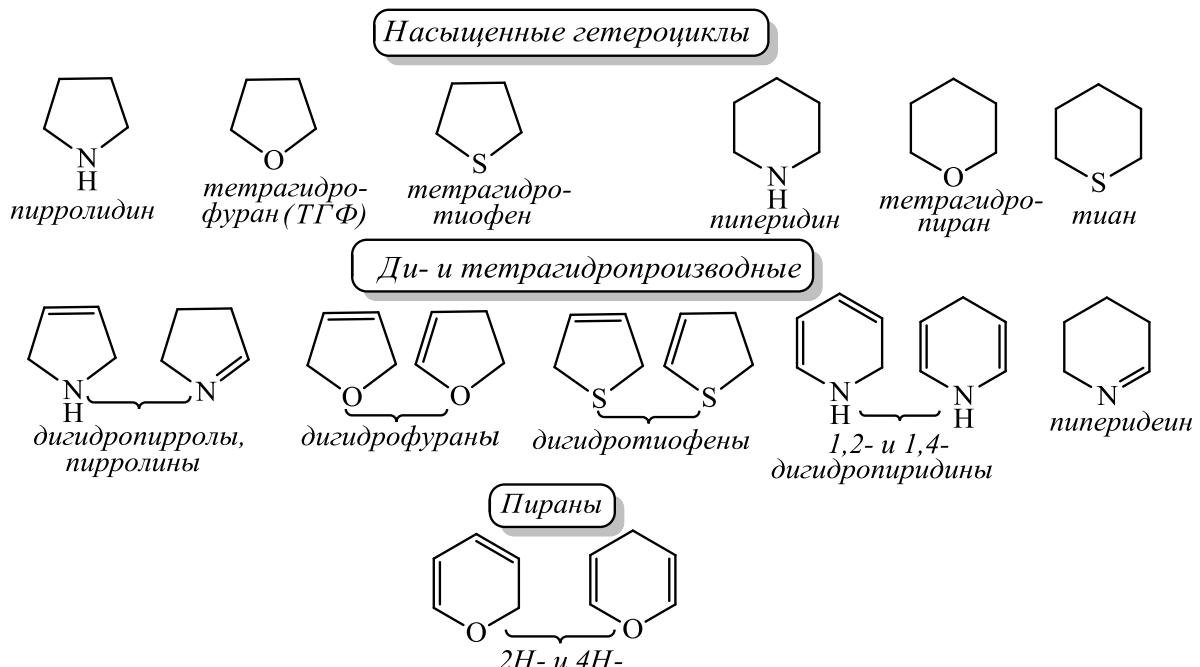
5. Получите соответствующий оксиран, используя эпоксидирование 2-метилбутена-2 надуксусной кислотой. Опишите механизм этой реакции. Чем он отличается от механизма эпоксидирования щелочной перекисью?

6. Выстройте в ряд по увеличению основности следующие соединения: азиридин, амиак, метиламин, азетидин, диэтиламин. Ответ поясните.

7. Выстройте в ряд по увеличению основности и способности к образованию водородных связей следующие соединения: оксет, этиловый спирт, оксиран, метиловый спирт. Ответ поясните.

8. Какие соединения образуются при раскрытии 2-метилазиридина, 2,2-диметилоксирана, 2-этилтиирана? Осуществите раскрытие азиридинового кольца под действием водного раствора амиака и оксирана под действием хлористого метилмагния. В чём значение этих реакций?

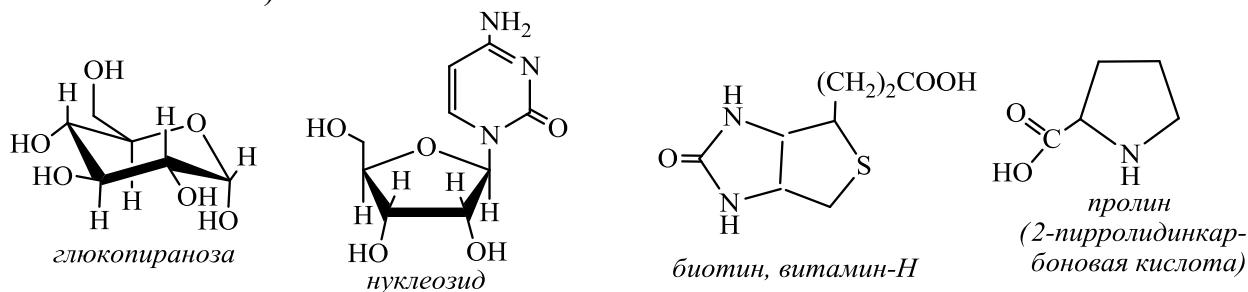
2.2. Насыщенные и частично ненасыщенные пяти- и шестичленные гетероциклы и их производные



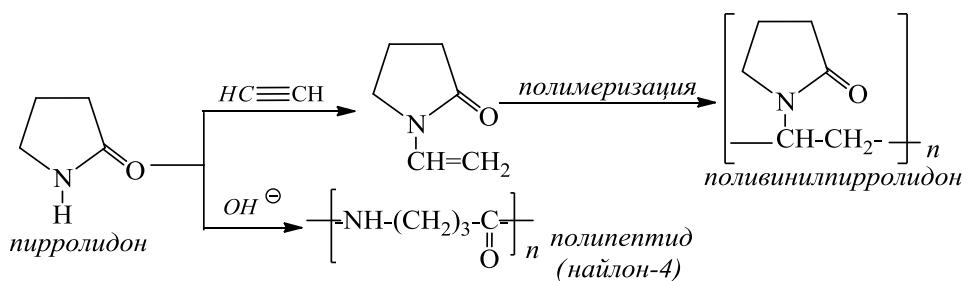
Насыщенные и частично ненасыщенные пяти- и шестичленные гетероциклы широко распространены в природе. Так, тетрагидрофурановый и тетрагидропирановый циклы входят в состав таких биологически важных соединений, как углеводы, нуклеиновые кислоты (нуклеозиды, нуклеотиды).

Природное производное тиофена – *биотин* (витамин *H*, входит в состав молока, печени, дрожжей и яиц) является бициклической системой, содержащей тетрагидротиофеновое кольцо. В живых организмах биотин участвует в переносе карбоксильных групп.

Пирролидин является структурным фрагментом аминокислот – пролина (2-пирролидинкарбоновая кислота) и оксипролина (4-окси-2-пирролидинкарбоновая кислота).



Некоторые производные насыщенных гетероциклов используются для получения практически значимых соединений. Так, пирролидон в присутствии щелочного катализатора дает линейный полимер, называемый найлоном-4. Поливинилпирролидон образует в воде коллоидные растворы, которые используются в качестве заменителя плазмы крови, а также в качестве клеящего и связывающего материала.



Пирролидон является структурным фрагментом лекарственных препаратов – пирацетама (ноотропил) и карфедона (фенотропил).

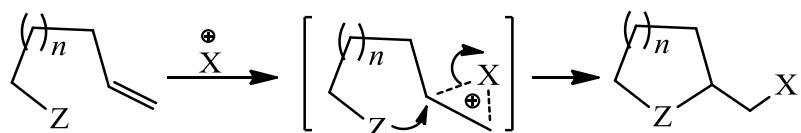
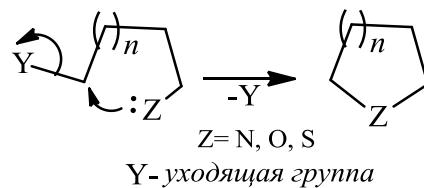


Некоторые из насыщенных гетероциклов находят применение в качестве практически значимых соединений. Так, они используются в качестве растворителей в химических реакциях, когда диэтиловый эфир не подходит, в основном это тетрагидрофуран и диоксан; N -метилпирролидон и сульфолан используются в качестве диполярных аprotонных растворителей с характеристиками, подобными таковым диметилформамида (ДМФ) и диметилсульфоксида (ДМСО).

Методы синтеза насыщенных пяти- и шестичленных гетероциклов

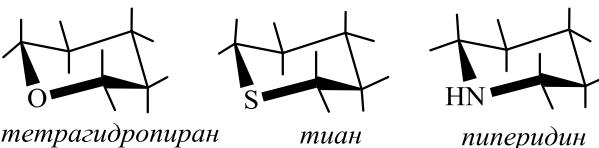
Пяти- и шестичленные гетероциклы могут быть получены восстановлением соответствующих ароматических соединений, но наиболее общий метод их синтеза заключается в циклизации ω -замещенных аминов, спиртов или тиолов путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения. Причем, пяти- и шестичленные гетероциклы образуются гораздо легче, чем малые гетероциклические системы [относительные скорости 72:1:6000:1000 для 3-, 4-, 5- и 6-членных гетероциклов соответственно]. Скорость циклизации зависит от степени замещения атома углерода при гетероатоме: увеличение числа заместителей повышает скорость циклизации.

Родственные циклизации, в которых гетероатом присоединяется к алкену, идут через образование π -комплексов с катионами и представляют собой удобные методы синтеза, поскольку они позволяют получать функционализированные по боковой цепи производные гетероциклов, способные к дальнейшим превращениям.

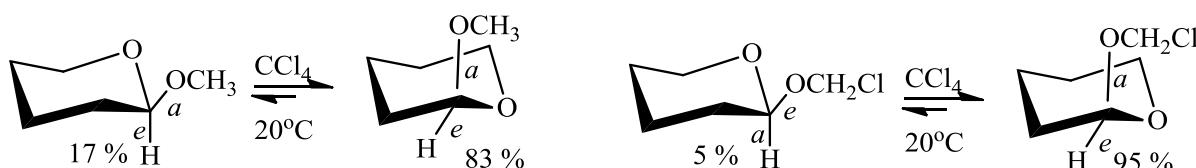


Строение

Тетрагидропиран, тиан и пиперидин, как и циклогексан, преимущественно находятся в кресоловидной конформации; небольшие изменения касаются только длины связей и валентных углов при гетероатоме:



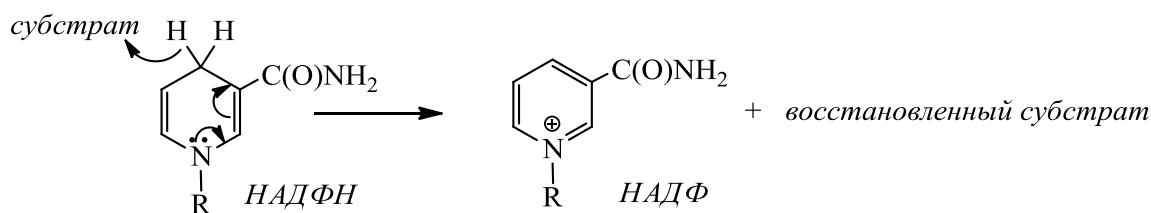
Введение гетероатома в цикл приводит к частичному снятию ван-дер-ваальсовых взаимодействий несвязанных атомов двух заместителей. Таким образом, стерические эффекты заместителей в гетероциклах играют менее заметную роль, чем для производных циклогексана. Наиболее примечательной особенностью монозамещенных производных тетрагидропирана и тиана является предпочтительное аксиальное положение электроноакцепторного заместителя при соседнем с гетероатомом углероде C-2. Так, например, доля аксиального конформера для 2-метокситетрагидропирана составляет 83 %, а для 2-трихлорэтоxитетрагидропирана она возрастает до 95 %.



Аналогичное соотношение конформеров наблюдается при наличии в положении-2 и других заместителей, таких как N_3 , NHAc , OAc [6]. Отклонение конформационного поведения для целой группы соединений от принятого стандарта называют конформационным или *аномерным эффектом*; он был открыт при изучении конформации гексапираноз моносахаридов.

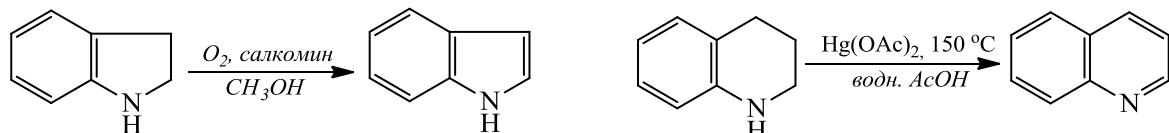
2.2.1. Пирролидины и пиперидины

Эти азотсодержащие пяти- и шестичленные системы отличаются от своих ациклических аналогов главным образом тем, что легко дегидрируются в соответствующие гетероароматические системы. Способность к ароматизации является движущей силой многих химических реакций. Например, на этом основана активность одного из важнейших восстановительных коферментов НАДФН.



Дигидросоединения часто используются в качестве ценных синтетических интермедиатов; они обладают реакционной способностью отличной от таковой для структурных ароматических аналогов. Например, реакция S_E в дигидропиридинах, затрудненная для самих пиридинов, дает возможность

получать замещенные пиридины. Дегидрирование тетрагидро- и гексагидропроизводных требует более жестких условий:

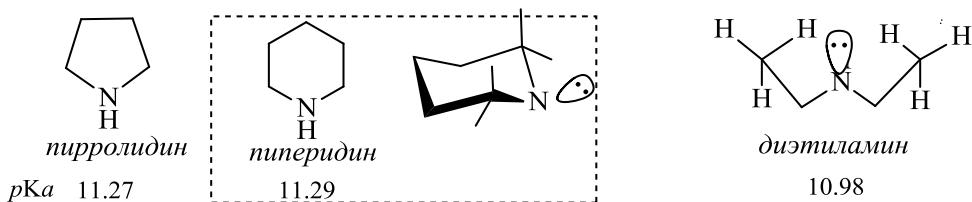


Характерно, что пиперидины и пирролины существуют преимущественно в иминной, а не в тautомерной енаминной форме; N-алкилпроизводные не имеют альтернативы и существуют только в форме енаминов:



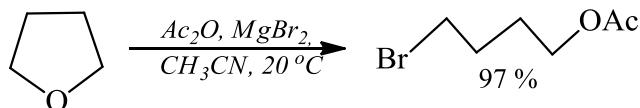
Циклические имины устойчивы к гидролитическому расщеплению связи C=N в отличие от ациклических иминов, но тем не менее они легко вступают в реакции A_N по азометиновому атому углерода.

Пирролидин и пиперидин – более активные нуклеофилы, чем диэтиламин, за счет того, что свободная пара электронов атома азота менее зашлонена из-за ограничения вращения вокруг связи C-N (менее экранирована) и экваториального расположения пары электронов азота.

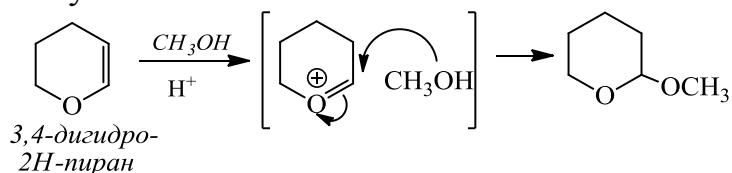


2.2.2. Пираны и восстановленные фураны

Циклические насыщенные эфиры инертны подобно ациклическим эфирам, и для разрыва связи C-O необходимы жесткие условия.



3,4-Дигидро-2H-пиран и 2,3-дигидрофуран также ведут себя как простые эфиры енола. Первый используется для защиты спиртов, с которыми он образует ацеталь (устойчив в щелочной среде), при необходимости гидролизующийся в мягких условиях.



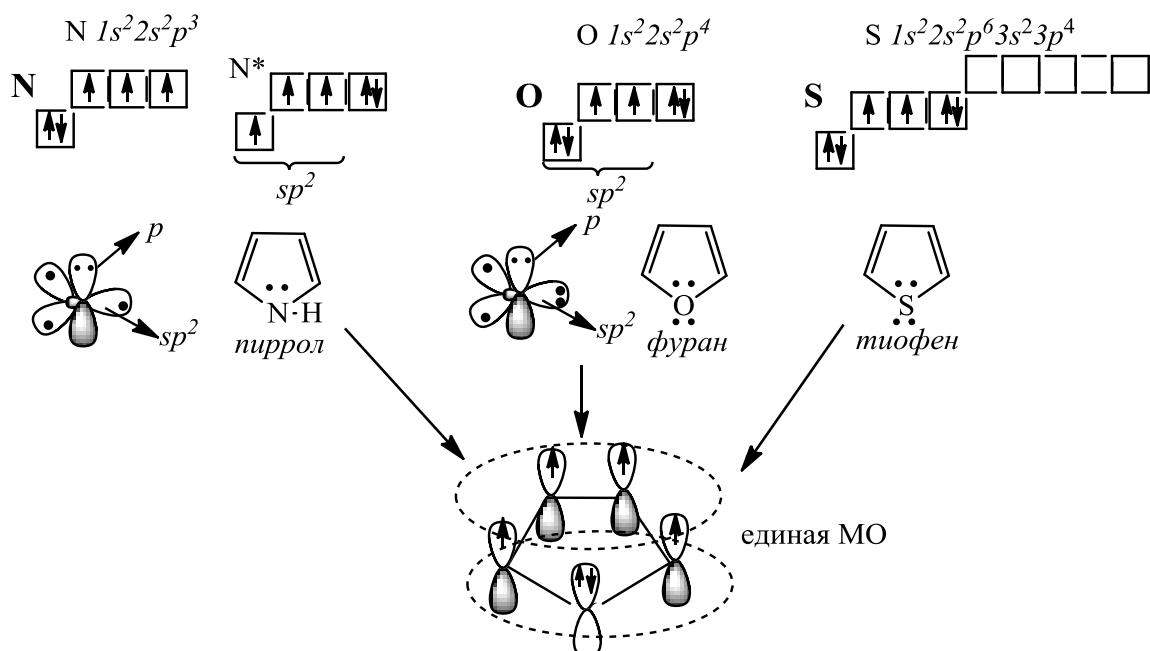
Эти их свойства противоположны свойствам гетероциклических систем с малымициклами.

Глава 3. Ароматические пяти- и шестичленные гетероциклы

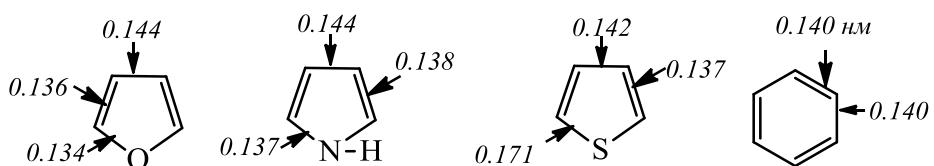
3.1. Фуран, пиррол, тиофен и их производные

Электронное строение

Наиболее известными представителями пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом являются пиррол, фуран и тиофен. Они содержат плоский пятичленный остов, так как все атомы циклического каркаса находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Негибридные p -орбитали атомов углерода, перекрываясь с p -орбиталью гетероатома (содержащей два электрона), образуют единую делокализованную MO.



Такая система является ароматической, так как отвечает правилам ароматичности. Однако в этих гетероциклах нет полной делокализации электронной плотности, вследствие большей электроотрицательности гетероатома по сравнению с углеродом. Это видно из сравнения молекулярных диаграмм длины связей. Характерным признаком ароматических систем является стремление C-C и C-N, C-O, C-S связей к выравниванию; их длина имеет промежуточное значение между соответствующими одинарными и двойными связями:

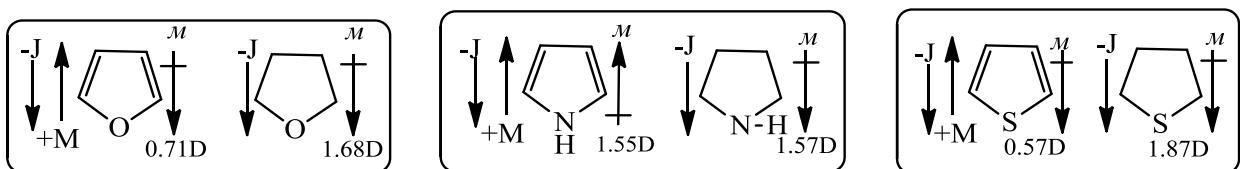


Типичные длины связей между атомами, нм: C-C 0.154, C=C 0.134, C-N 0.145, C=N 0.127, C-O 0.136, C=O 0.122, C-S 0.175, C=S 0.164

Неравномерность распределения электронной плотности наиболее ярко отражается в величинах дипольных моментов. Сравнение дипольных моментов ароматических пятичленных гетероциклов и соответствующих

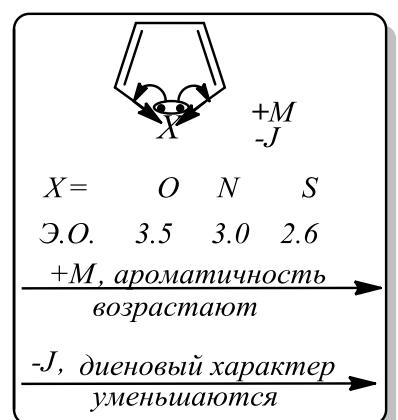
насыщенных соединений указывает на значительную делокализацию неподеленной пары электронов гетероатома. Неподелённая пара электронов находится в сопряжении с π -электронами кольца (p - π -сопряжение). Чем больше гетероатом отдаёт свою пару электронов на сопряжение с кольцом, тем больше значение $+M$ эффекта (значение M эффекта зависит от электроотрицательности гетероатома).

Дипольный момент молекулы определяется суммой $+M$ и $-J$ эффектов. Чем больше $+M$ и меньше $-J$, тем больше величина дипольного момента молекулы (в случае пиррола мезомерный эффект оказывает более сильное влияние так как $+M \gg -J$). Кислород как самый электроотрицательный элемент, менее склонен отдавать пару электронов, следовательно, он имеет самый меньший $+M$ и больший $-J$ эффект по сравнению с другими гетероатомами.

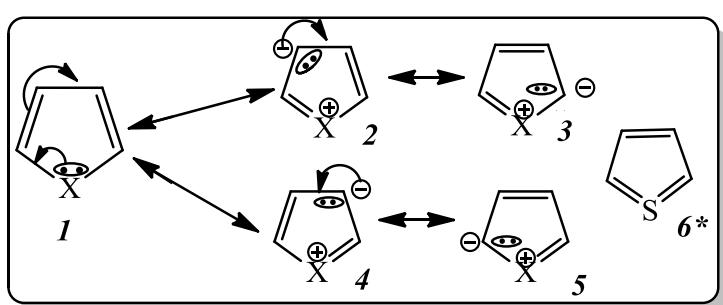


В связи с различной электроотрицательностью гетероатомов пятичленные гетероциклы имеют различную $E_{\text{сопр}}$, согласно которой их можно выстроить в ряд по увеличению ароматичности:

E сопряжения, ккал/моль кДж/моль				
6.2 68		21.6 90	29 122	36 150



Большая $E_{\text{сопр}}$ тиофена и его большая ароматичность, по сравнению с пирролом и фураном, объясняются меньшей электроотрицательностью и большим радиусом серы. В стабилизацию тиофена вносит вклад и вакантная d -орбиталь, которая обуславливает возникновение дополнительной шестой предельной структуры:

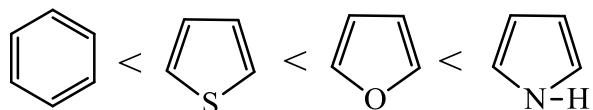


*Для четырёхвалентной серы характерна шестая структура

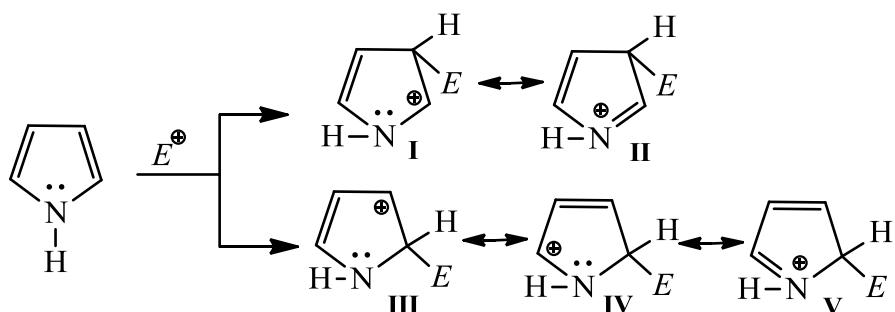
Таким образом, согласно электронному строению пятичленных гетероциклов, можно ожидать, что они будут проявлять ряд химических свойств:

I. реакции S_E , характеризующие их ароматичность; **II.** реакции присоединения, характеризующие их как диеновые системы; **III.** кислотно-основные свойства, обусловленные наличием гетероатома.

I. Реакции замещения. Гетероатомы придают пятичленным гетероцикликам специфические свойства по сравнению с бензолом. В пятичленных гетероциклах электронная плотность смешена от гетероатома к кольцу и будет наибольшей в α -положении. Поэтому фуран, пиррол и тиофен обладают повышенной по сравнению с бензолом электронной плотностью (повышенной нуклеофильностью), что облегчает течение реакций S_E у α -углеродных атомов. По активности в реакциях S_E пятичленные гетероциклы можно расположить в следующий ряд:



Большая реакционная способность пиррола связана с большей электронодонорной активностью трехвалентного атома азота, а также с более высокой стабильностью положительно заряженного четырехвалентного атома азота в σ -комплексе. Ориентация электрофильного замещения, как и в производных бензола, объясняется устойчивостью образующегося карбкатиона.



В связи с нестабильностью в кислых средах пиррол является *ацидофобным* (*acid* – кислота, *fobos* – боязнь) соединением, что проявляется в осмоловании при действии сильных кислот, поэтому реакции электрофильного замещения ведут в отсутствии кислот. Для пятичленных гетероциклов не характерны реакции S_N , за исключением тех случаев, когда в молекуле присутствует электроноакцепторный заместитель.

II. Диеновый характер. Как непредельные соединения, содержащие со-пряжённый диеновый фрагмент, пятичленные гетероциклы вступают в реакции присоединения (1,4-присоединения и циклоприсоединения). Реакции циклоприсоединения более характерны для фурана, как менее ароматического соединения.

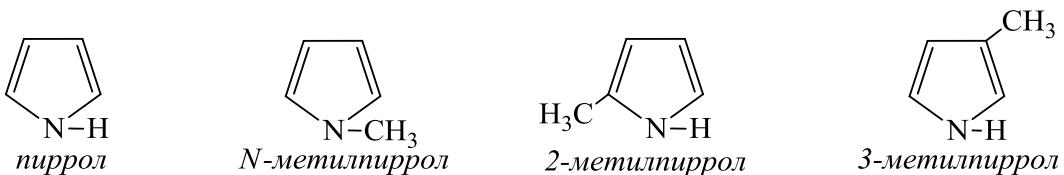
III. Кислотно-основные свойства. Особенность рассматриваемых гетероциклов – их способность проявлять кислотно-основные свойства.

Свойства гетероциклов *как оснований* обусловлены наличием гетероатома с неподеленной парой электронов, способного присоединять протон.

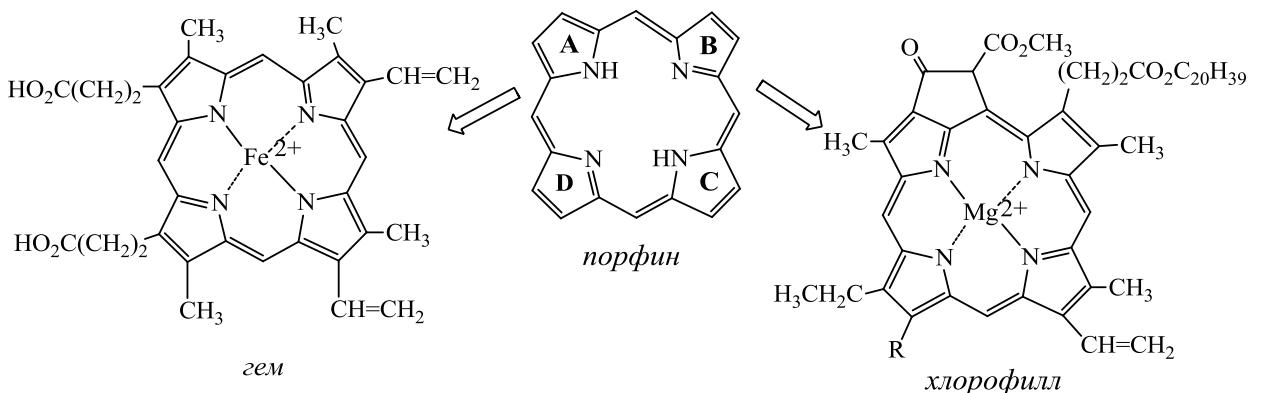
Пиррол

Название происходит от греческого слова «пир» – огонь и латинского «олеум» – масло. Это бесцветная жидкость с т. кип. 130 °C, на воздухе сначала желтеет, затем темнеет и осмоляется. По запаху напоминает хлороформ. Он плохо растворим в воде, но хорошо – в органических растворителях.

Пиррол широко распространён в природе, он входит в состав многих биологически важных соединений, содержится в каменноугольной смоле совместно с метильными аналогами, а также в костяном масле.



Пиррол является структурным фрагментом природных пигментов (гем, хлорофилл, витамин В₁₂), некоторых антибиотиков и фталоцианиновых красителей. Гемоглобин – красящее вещество крови, переносящее кислород в процессе дыхания. Гем входит в состав ферментов – цитохромов, обеспечивающих перенос электронов в реакциях биохимического окисления и восстановления. Хлорофилл зелёный краситель растений и водорослей, принимающий активное участие в процессе фотосинтеза.

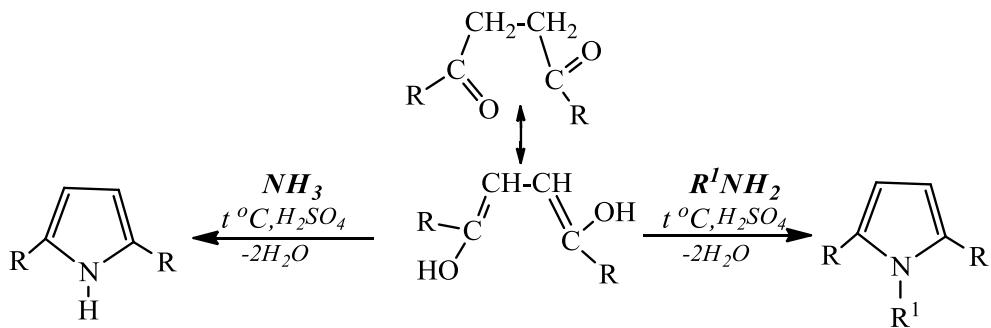


Производные пиррола являются структурными фрагментами лекарственных препаратов и других практически значимых соединений.

Получение

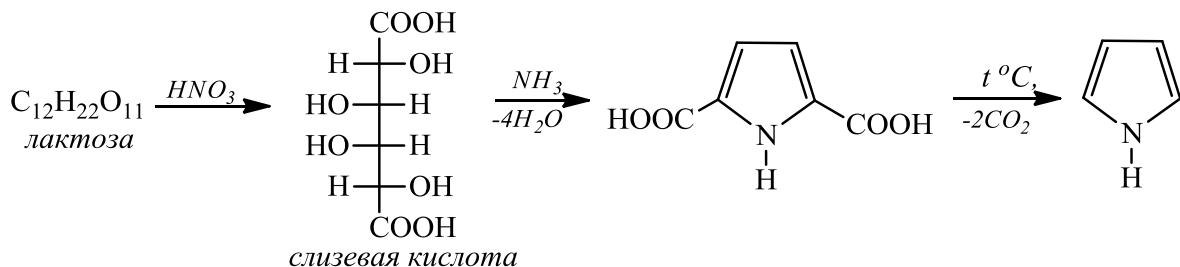
1) Промышленный метод получения пиррола – перегонка каменноугольной смолы.

2) Общий способ синтеза пятичленных гетероциклов – реакция Паалля Кнорра или циклизация 1,4-дикетонов с аммиаком (первичными аминами). Образование пиррольного кольца происходит в результате последовательно реализующихся процессов нуклеофильного присоединения атома азота амина к двум карбонильным группам и элиминирования двух молекул воды:

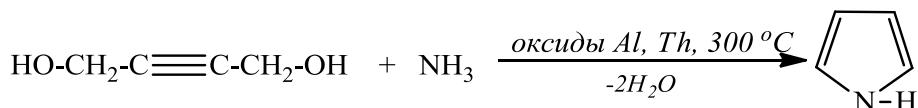


Использование первичных аминов $R-NH_2$ приводит к N-замещенным пирролам. В обоих случаях пирролы образуются с хорошими выходами.

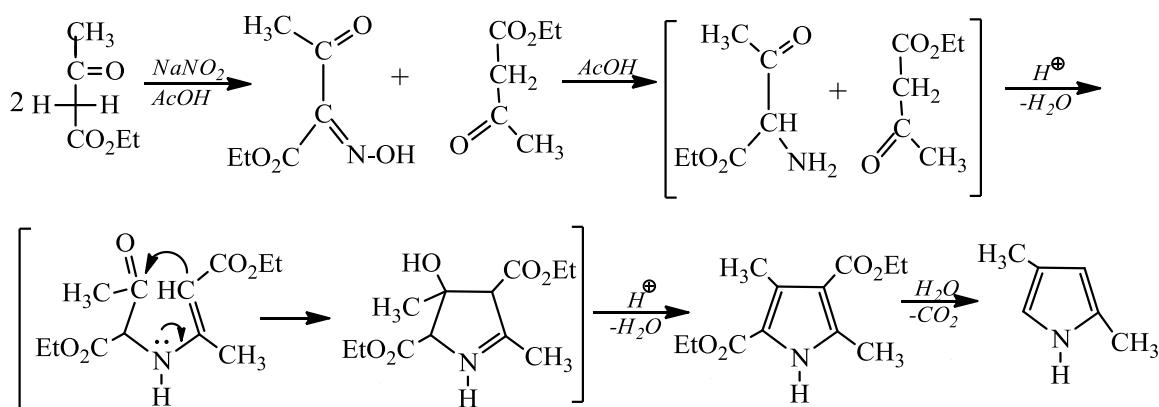
3) Действие аммиака на слизевую кислоту в целом проходит с высвобождением четырех молекул воды и двух молекул диоксида углерода. Вероятно, он связан с промежуточным образованием 1,4-дикарбонильных соединений:



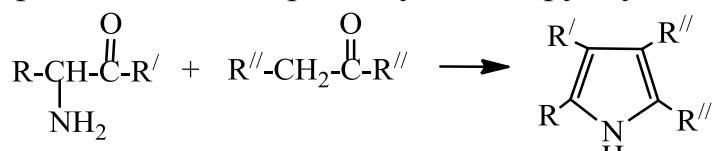
4) Из 1,4-бутиндиона и NH_3 ($R-NH_2$) путем пропускания его паров вместе с аммиаком над смесью оксидов алюминия и тория (95:5 %).



5) Метод Кнорра – широко используемый общий подход к синтезу производных пиррола. По этому методу α -аминокарбонильное соединение конденсируют с метиленовой компонентой, активированной двумя акцепторными группами. В классическом варианте синтеза участвуют две молекулы ацетоуксусного эфира. Из одной молекулы ацетоуксусного эфира нитрозированием и восстановлением *in situ* получают аминокарбонильное соединение, которое затем реагирует со второй молекулой ацетоуксусного эфира:



Разновидностью этой реакции является конденсация α -аминоактонов с кетонами, содержащими активированную CH_2 группу:

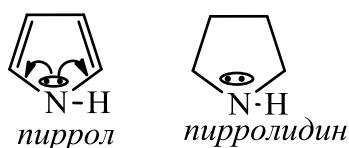


Реакция облегчается, если R' и R'' ацильные или карбоксильные группы

Химические свойства

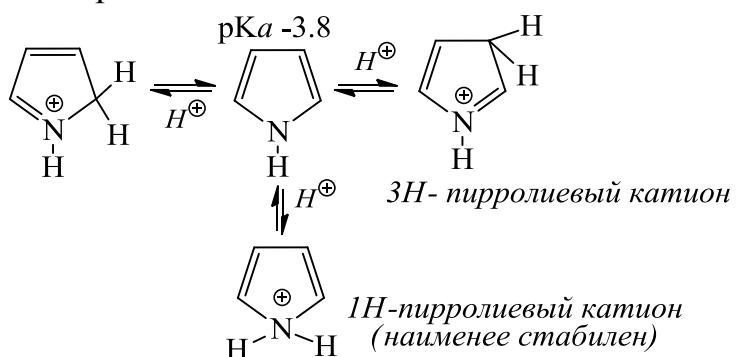
Кислотно-основные свойства. Пиррол проявляет амфотерность, т.е. свойства кислоты и основания.

Основные свойства пиррола обусловлены наличием неподеленной электронной пары. Вследствие участия её в сопряжении с кольцом основность пиррола очень низка по сравнению с алифатическими аминами и даже анилином: $K_b(\text{диэтиламина}) \approx 10^{-3}$, $K_b(\text{анилина}) = 4,2 \cdot 10^{-10}$, $K_b(\text{пиррола}) = 2,5 \cdot 10^{-14}$.



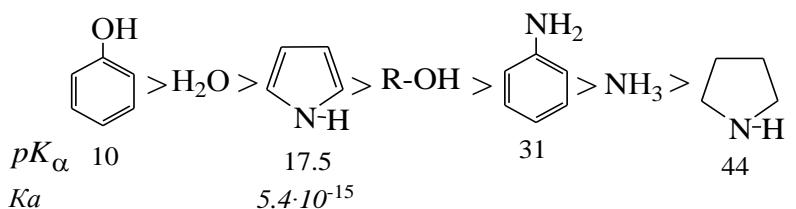
Пиррол почти не проявляет основных свойств. В пирролидине пара электронов азота не связана с кольцом, и поэтому он является основанием. В растворе наблюдается обратимое присоединение протона по всем положениям пиррольного кольца. 2Н-Пирролиевый катион

вследствие резонансной стабилизации является более стабильным. 1Н-Катион неустойчив вследствие потери ароматического характера и повышенной способности к полимеризации.

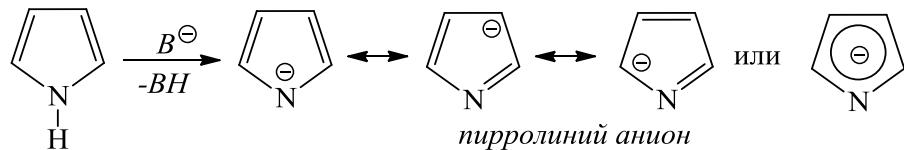


Пиррол и его производные могут не подвергаться кислотной полимеризации, если в их молекулах присутствуют акцепторные заместители. Основность пиррольного цикла увеличивается при введении алкильных заместителей, и для 2,3,4,5-тетраметилпиррола pK_a имеет значение +3.7.

Кислотные свойства пиррола в основном проявляются за счёт атома азота (NH -кислотность). Пиррол ведет себя как очень слабая кислота, отщепляя протон при действии сильных оснований: NaNH_2 , KOH (при 130°C), щелочных металлов, $n\text{-BuLi}$. Кислотные свойства водорода при

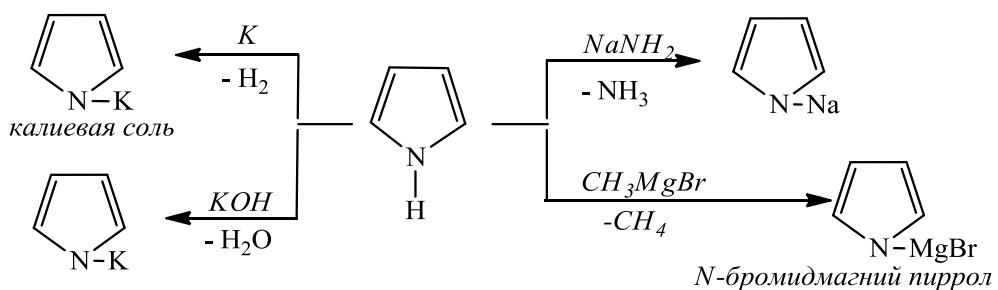


атоме азота объясняются существенной поляризацией связи $N\leftarrow H$, вовлечением неподеленной пары электронов азота в образование ароматического секстета; устойчивостью образовавшегося ароматического аниона:

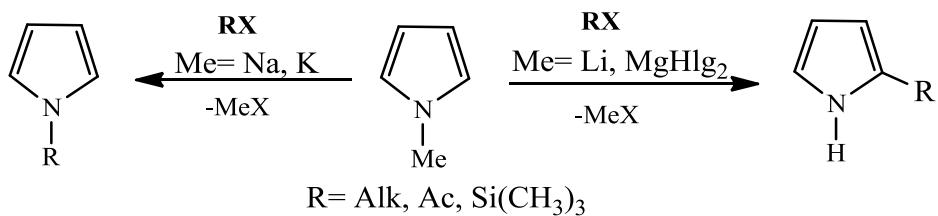


Если в пиррольном кольце присутствуют электроноакцепторные заместители, то у таких производных кислотные свойства закономерно выражены сильнее, чем у пиррола, например 2-нитропиррол $K_a=2,5 \cdot 10^{-11}$ ($pK_a 10.6$).

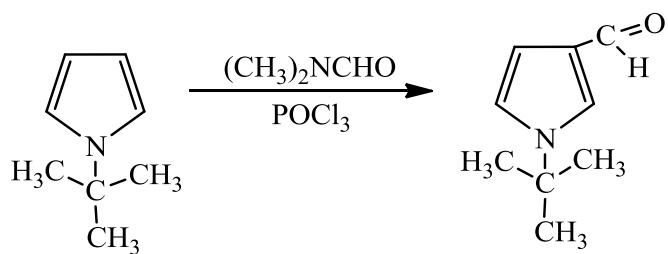
Как NH -кислота пиррол и его производные легко реагируют с реагентом Гриньяра, алкиллитиевыми соединениями, щелочами, щелочными металлами и их амидами с образованием солей – N -металлированных пирролов. Полученные соли неустойчивы и могут легко гидролизоваться водой с образованием пиррола:



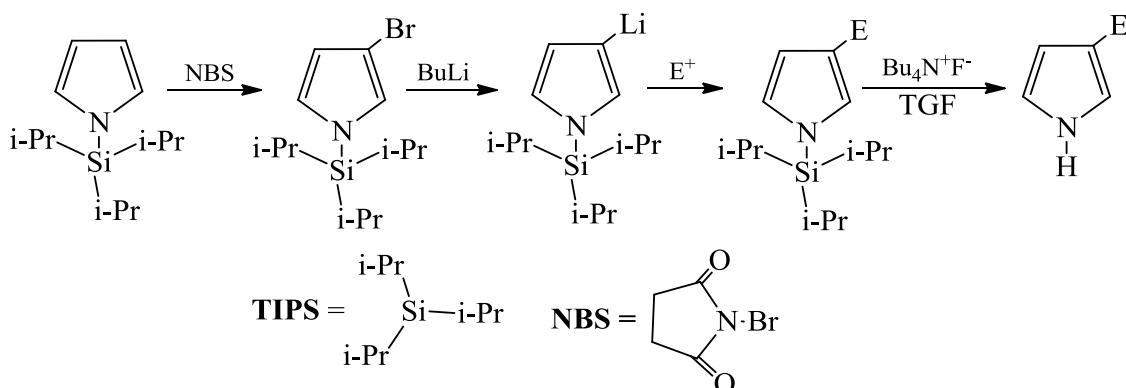
Депротонирование по атому углерода (CH -кислотность) возможно только при отсутствии более подвижного атома водорода у атома азота, т.е. только в случае N -замещенных пирролов. По этой причине N -металлированные пирролы используются для контролируемых реакций алкилирования, ацилирования, карбоксилирования и др. Регионарная направленность замещения зависит от степени ковалентности связи азот-металл и от способности растворителя сolvатировать катионы металлов. Натриевые и калиевые соли пиррола имеют преимущественно ионный характер, а литиевые и магниевые соли – ковалентный. Для ковалентных солей алкилирование идет по α -положению, а для ионных – по атому азота.



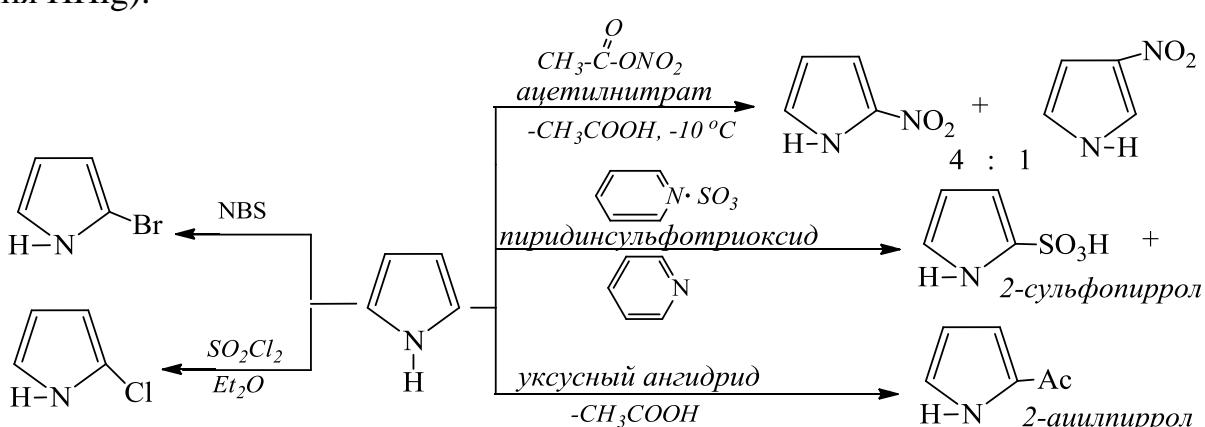
Объемные или сильно акцепторные группы у атома азота пиррола позволяют изменить ориентацию S_E пиррола. Реакция в этом случае идет по положению-3, что позволяет получать недоступные другими методами 3-замещенные пирролы:



Для получения 3-замещенных пирролов часто используют N-триалкилсилильные (например TIPS) производные с объемными алкильными заместителями. Так, замещение атома галогена на литий позволяет ввести в положение-3 пиррола практически любые электрофилы:

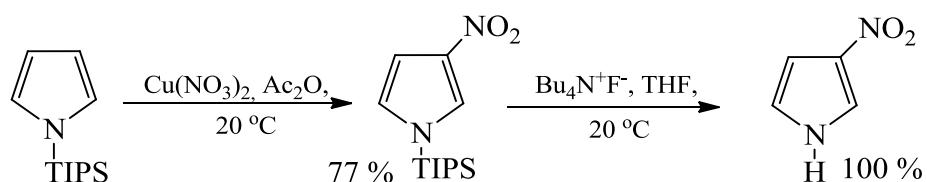


Реакции замещения. Реакции S_E протекают легче, чем у бензола, так как кольцо пиррола является более нуклеофильным. Поэтому реакции пиррола осуществляются при более низких температурах по сравнению с бензолом. Вследствие ацидофобности пиррола реакции S_E – нитрование и сульфирование проводят с использованием более мягких агентов – ацетилнитрата и пиридинсульфотриоксида соответственно, а реакции галогенирования – бромсукцинимидом (NBS) или хлористым сульфурилом (во избежание образования HHIg):

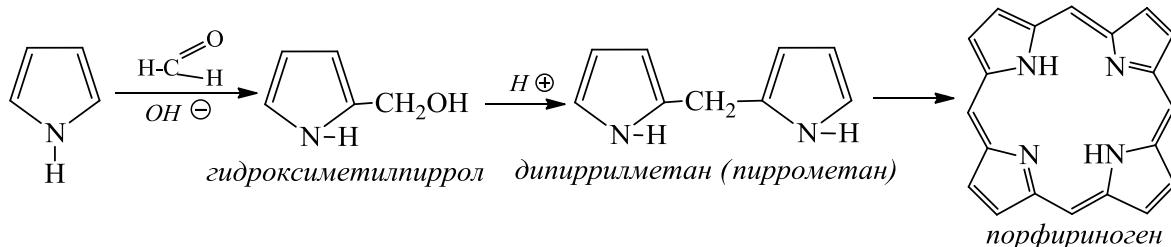


Соотношение образующихся продуктов по положительному 2 и 3, как было указано выше, можно изменить, используя для этого N-замещенный пиррол. Так, объемная *трет*-бутильная группа приводит даже к обращению относительной реакционной способности – продукты α - и β -нитрования образуются в соотношении 1:4 соответственно. Полного подавления реакции нитрования по α -положению можно достигнуть при введении к атому азота TIPS

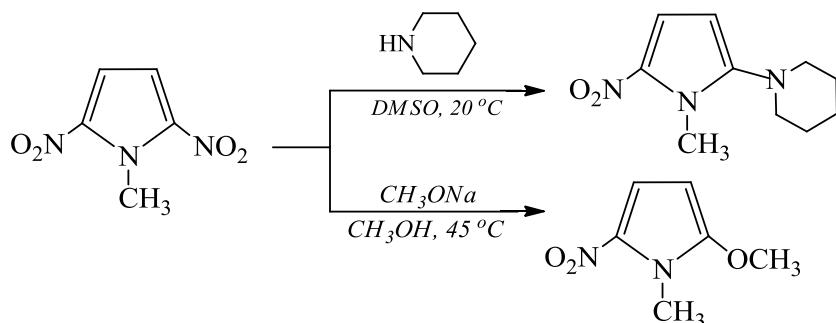
группы; использование последней чрезвычайно важно при синтезе 3-производных пиррола, так как она может быть легко удалена:



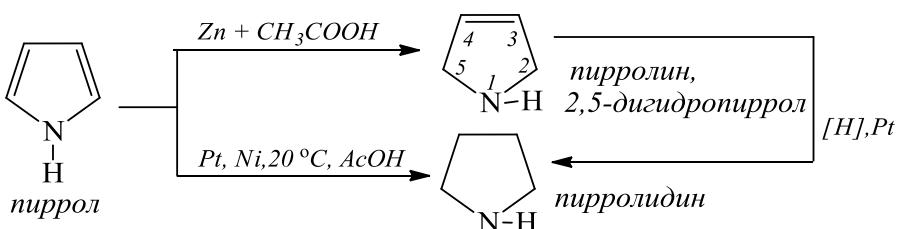
Важной реакцией S_E пиррола является его реакция с формальдегидом, которая лежит в основе получения порфириогена:



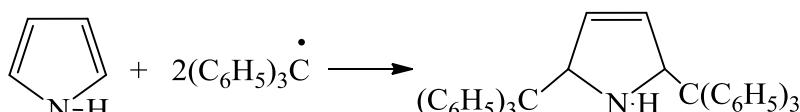
Пиррол и его производные обычно не вступают в реакции с нуклеофильными реагентами, за исключением тех случаев, когда в гетероцикле присутствуют сильные электроноакцепторные группы, например нитрогруппа:



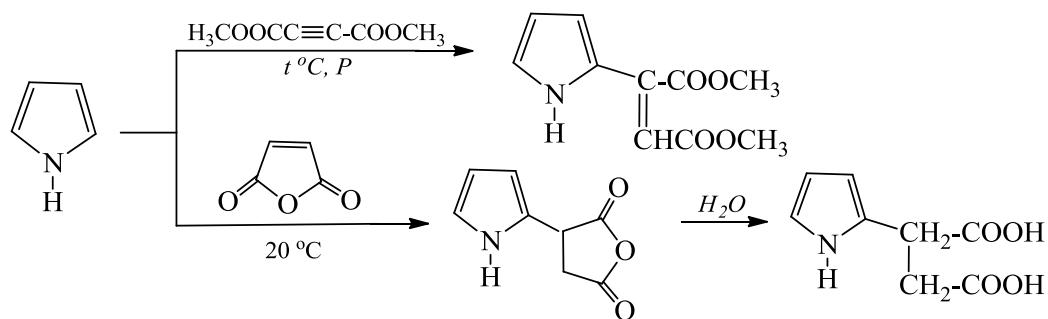
Реакции присоединения. Меньшая ароматичность пиррола обуславливает несколько большую активность в реакциях присоединения. Пиррол по отношению к водороду в момент его выделения ведёт себя как диен, так как присоединяет его в 1,4-положение. При катализическом гидрировании наблюдается полное гидрирование, завершающееся образованием тетрагидропиррола (пирролидина):



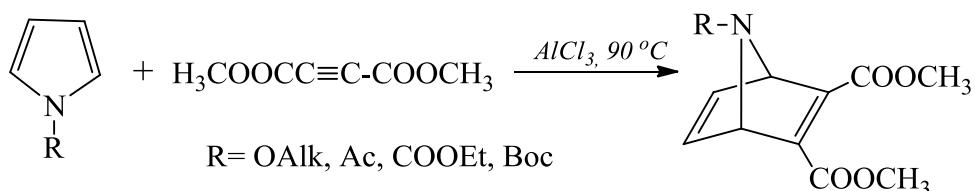
Диеновый характер пиррол проявляет и при взаимодействии со свободными радикалами:



В реакцию диенового синтеза пиррол вступает с трудом. Незамещённые по азоту пирролы в реакцию Дильса-Альдера не вступают, а реагируют по типу заместительного присоединения:

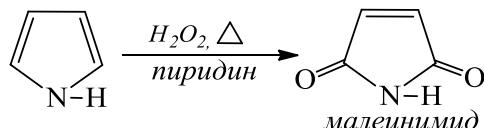


N-Замещённые пирролы с диенофилами реагируют в присутствии хлорида алюминия по схеме циклоприсоединения:



Реакции окисления

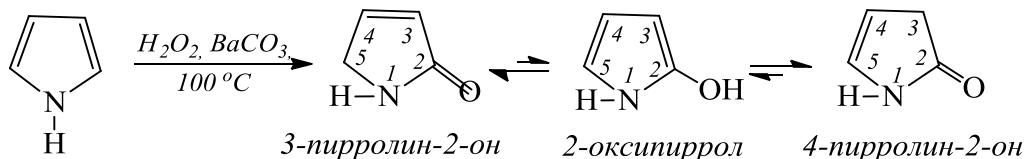
Пиррол, как правило, легко окисляется, подвергаясь при этом полному расщеплению в кислой среде с образованием полимеров. В условиях, исключающих расщепление (в нейтральной или слабощелочной среде), пиррол окисляется до малеинимида:



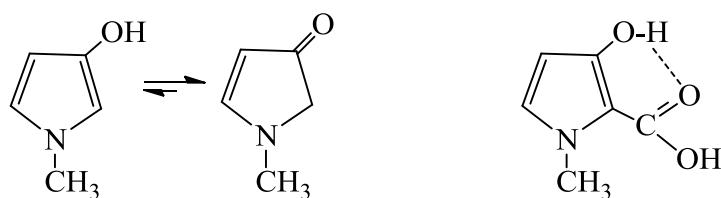
Окси- и аминопирролы

Для производных пиррола, имеющих в положении-2(3) гидроксогруппу и в положении-2 аминогруппу, характерны таутомерные превращения.

2-Оксипирролы, если и существуют, то лишь как минорные компоненты таутомерной смеси 3-пирролин-2-она и 4-пирролин-2-она, находящихся в соотношении 9:1:



3-Оксипирролы существуют, главным образом, в карбонильной таутомерной форме; в том случае, если в соседнем положении-2 имеется сложно-эфирная группа, гидроксильный таутомер стабилизируется внутримолекулярной водородной связью:



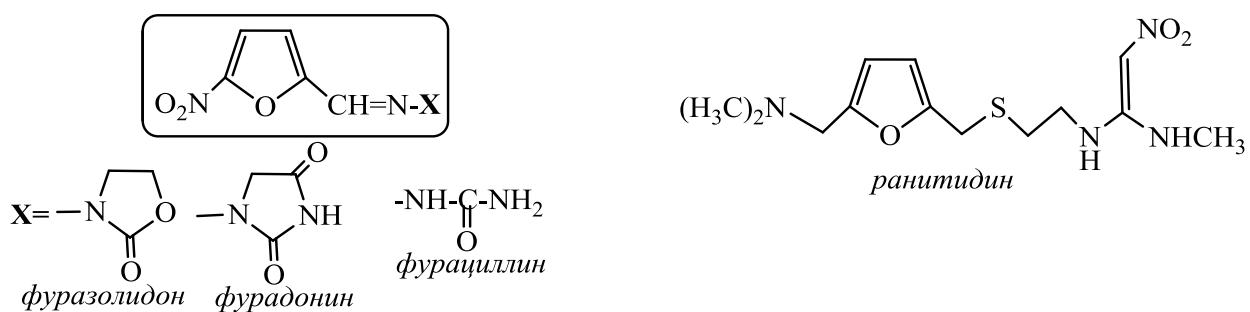
2-Аминопирролы весьма нестабильны и их трудно получить, вследствие чего они мало изучены. Простые 2-аминопирролы хранятся только в растворах кислот.

Фуран и его производные

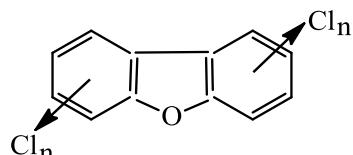
Фуран – бесцветная жидкость, кипящая при 31–32 °C, с запахом, напоминающим хлороформ.

Фуран и его гомологи содержатся в древесном дегте. Фураны распространены в природе в модифицированном виде (в частично или полностью восстановленной форме, в виде ненасыщенных γ-лактонов). Они являются структурным фрагментом нуклеиновых кислот (рибоза и дезоксирибоза), углеводов, аскорбиновой кислоты (витамин С).

Производные фурана имеют большое практическое применение. Это репелленты (вещества, отгоняющие насекомых), дефолианты (вещества, вызывающие опадение листвы), фунгициды (средства борьбы с сорными травами). Производное фурана – фурфурол – применяют как селективный растворитель при очистке нефти, в производстве пластмасс, фурановых смол (аналогов фенолформальдегидных смол), в синтезе лекарственных препаратов, использующихся в качестве противомикробных и противовирусных средств. Так, замещенные 5-нитрофурфуролы (фурацилин, фурадонин, фуразолидон) являются антисептиками. Один из коммерчески успешных медицинских препаратов – ранитидин – используют для лечения язвы желудка:



Фурановое кольцо входит в состав полихлорированных дибензофуранов (ПХДФ), являющихся токсичными веществами (универсальными ядами); они исключительно устойчивы к химическому (до 800 °C) и биологическому разложению. Основной источник ПХДФ – отходы целлюлозно-бумажной промышленности и металлургии, хлорорганической химии, выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания и мусорожигательных заводов.

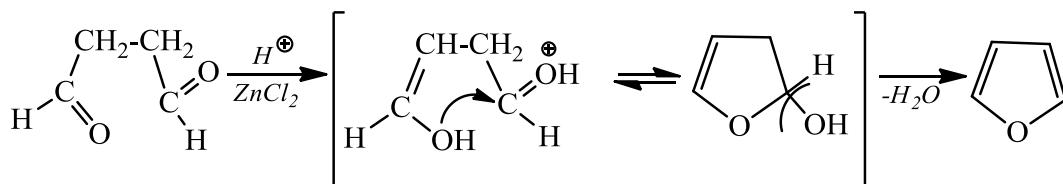


Получение

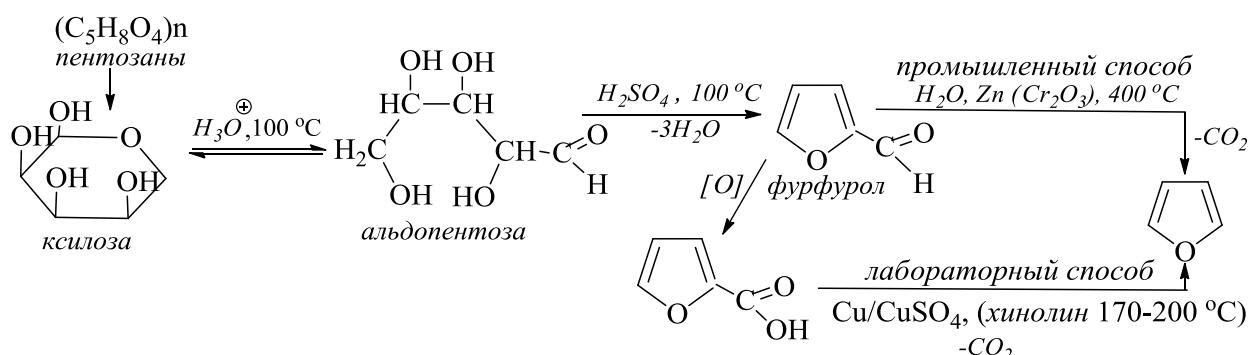
Фуран вместе с 2-метилфураном (сильваном) содержится в небольших количествах в продуктах сухой перегонки некоторых пород древесины.

Существует много методов синтеза фуранов, но большинство из них представляет собой варианты основного метода – дегидратационной циклизации 1,4-дикарбонильных соединений, которые являются источником всех атомов углерода и атома кислорода фуранового кольца.

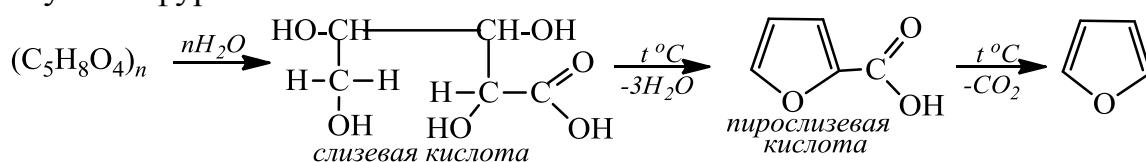
1) Метод Паала-Кнорра. Обычно синтез из 1,4-дикарбонильных соединений проводят в кислой неводной среде, благоприятствующей отщеплению воды. Процесс включает присоединение енольного кислорода одной из карбонильных групп к углеродному атому второй карбонильной группы и завершается элиминированием воды.



2) Фурфурол производят из ксилозы, получаемой из полисахаридов (пентозанов), экстрагируемых из растительного сырья (отруби, овсяные хлопья, ку-курузные кочерыжки, рисовая шелуха, подсолнечная лузга). При кислотном катализе происходит отщепление трех молекул воды; реакция проходит с очень хорошим выходом. Именно таким способом был впервые получен фурфурол в 1831 году, отсюда и его название – от латинского слова *furfur* (отруби). На его основе в 1870 г. возникло и слово «фуран»:



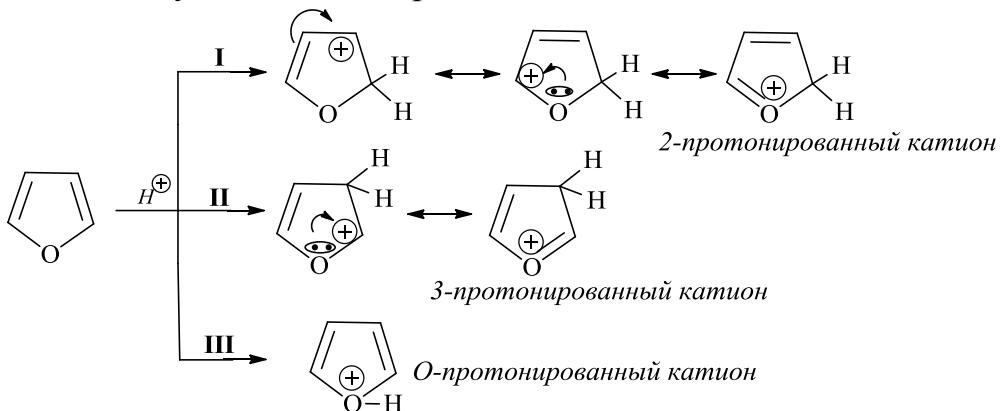
Из пентоз, при сухой перегонке через стадию пирослизевой кислоты, получают фуран:



Химические свойства

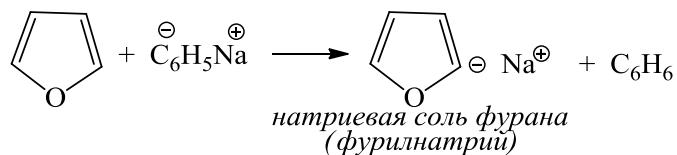
Кислотно-основные свойства. Фуран, как и пиррол, проявляет кислотно-основные свойства за счёт присутствия гетероатома. В кислой среде фуран, присоединяя протон (преимущественно по атомам углерода), образует цик-

лический неустойчивый катион I или II (O-протонированный катион присутствует в наименьшей степени). Утрачивая ароматичность, катион образует диен с последующей полимеризацией:



Таким образом, фуран, как и пиррол, ацидофобен. Нестабильность в кислых средах резко ограничивает синтетические возможности фурана, исключая его реакции в присутствии концентрированных минеральных кислот и кислот Льюиса.

В молекуле фурана (в отличие от пиррола) нет подвижного атома водорода при гетероатоме, поэтому кислотные свойства фурана проявляются только при действии на него очень сильных оснований: бутиллития, фенилнатрия. При этом металлирование идет селективно по α -положению:



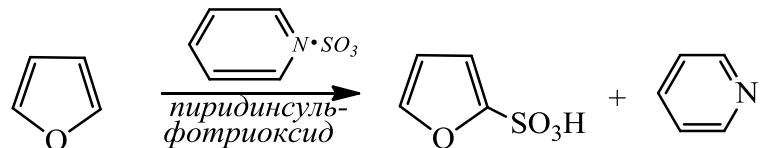
Реакции литиирования используются для получения трудно доступных другими путями синтетических интермедиатов.

Реакции с электрофильными реагентами

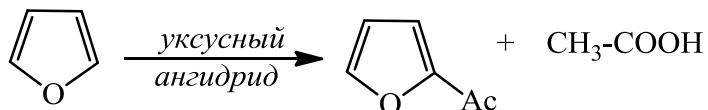
Меньшая ароматичность фурана находит отражение в его химических свойствах, он проявляет частично свойства ароматических и отчасти диеноевых углеводородов. Свойства диеновых углеводородов наиболее характерны для него, чем для пиррола и тиофена.

Являясь менее ароматичным, чем пиррол, фуран имеет большую склонность к образованию с электрофилами продуктов присоединения, а не замещения. Даже в случае получения продуктов замещения продукты присоединения могут выступать в качестве интермедиатов.

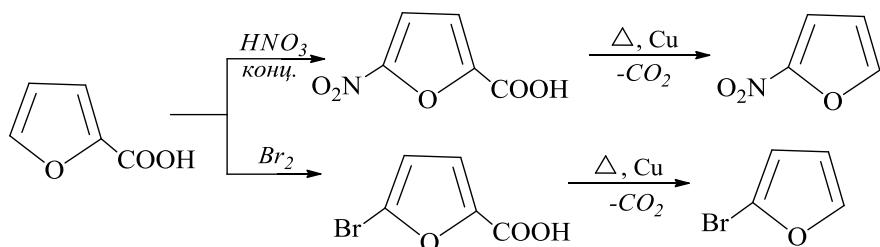
Реакции сульфирования идут под действием пиридинсульфотриоксида, так как фуран ацидофобен:



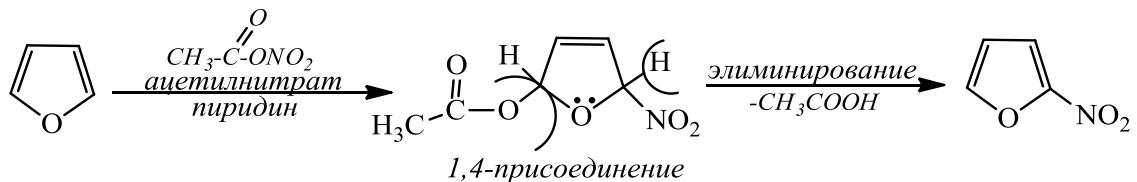
Ацилирование осуществляют уксусным ангидридом:



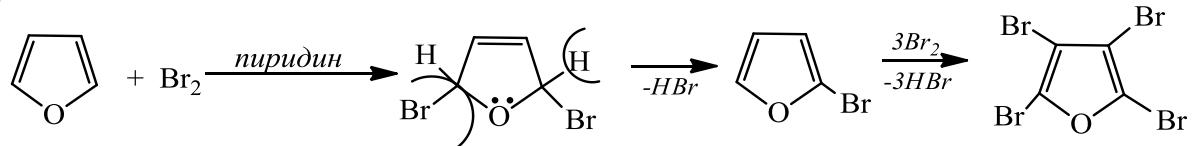
Присутствие электроноакцепторных заместителей повышает устойчивость к действию кислот, что можно наблюдать на примере пирослизевой кислоты (2-фуранкарбоновая кислота). Она нитруется и галогенируется в обычных условиях - типичных для бензола:



Реакции присоединения-отщепления. Реакции нитрования и галогенирования идут по механизму так называемого заместительного-присоединения.



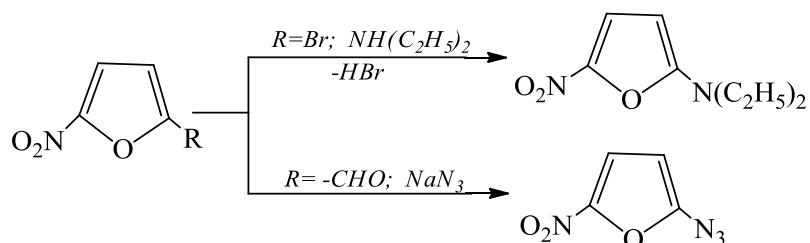
Галогенирование идёт очень энергично, как правило, с нарушением ароматичности:



Поэтому лучший способ синтеза 2-галогенфуранов – замещение HgCl на галоген. Другой вариант синтеза моногалогенпроизводных – бромирование диоксанбромидом. Моногалогенпроизводные фурана – малоустойчивые соединения и при хранении разлагаются.

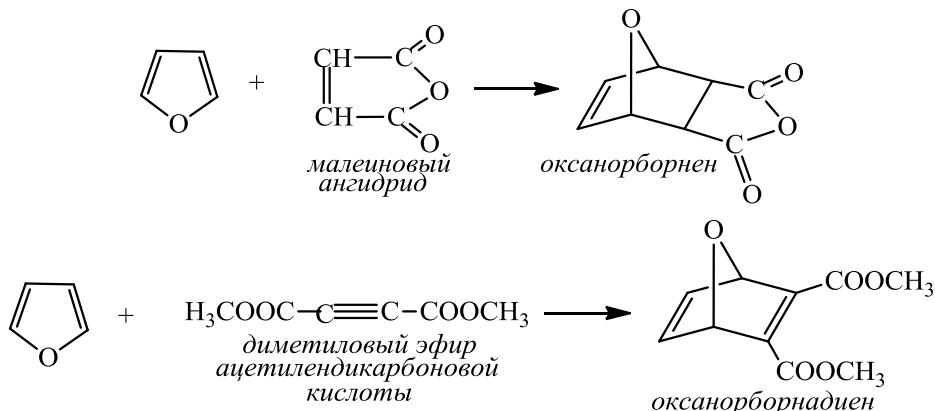
Реакции с нуклеофильными реагентами

Реакции нуклеофильного замещения осуществляются только в присутствии в кольце электроноакцепторных заместителей.

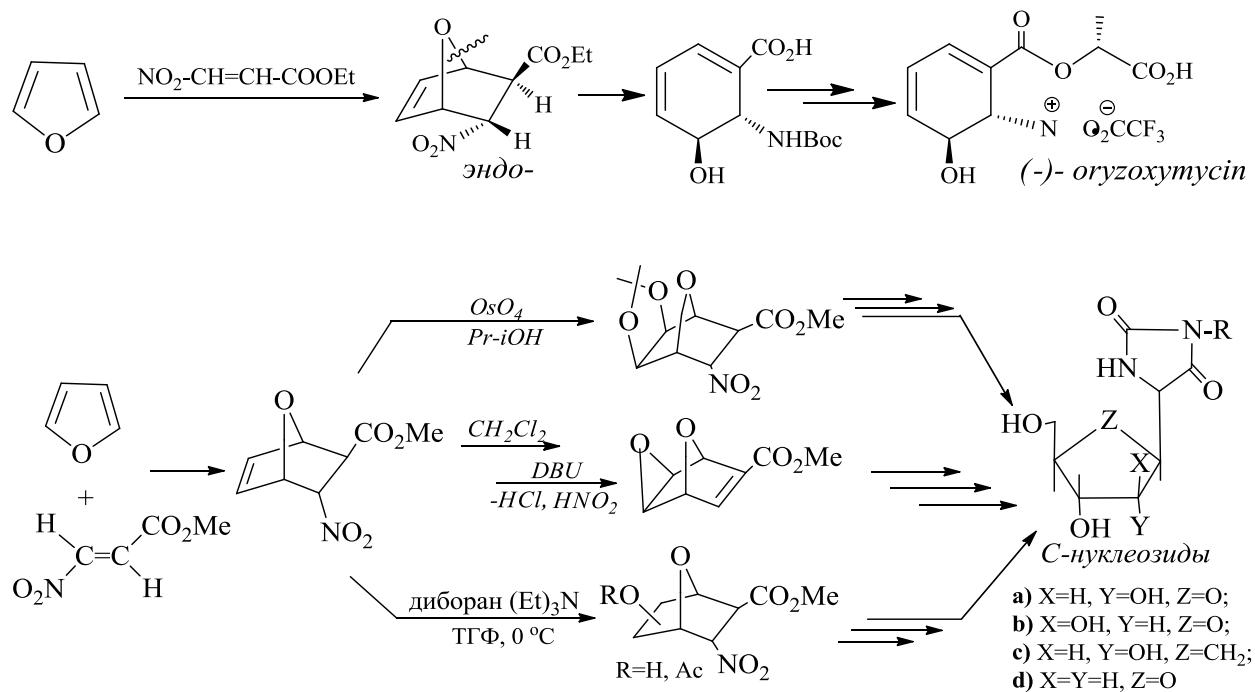


Реакции циклоприсоединения

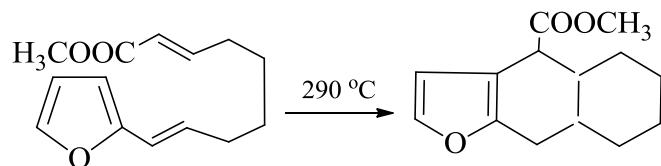
Фуран как менее ароматичный гетероцикл легко вступает в реакции Дильса-Альдера. Реакции идут, как правило, в мягких условиях:



Существует много примеров реакции Дильса-Альдера с участием в качестве диеновой компоненты фурана для построения сложных структур. Например, она является ключевой стадией для получения таких природных аналогов, как оризоксимицин, шаудомицин (C-нуклеозид), компактин и др.:

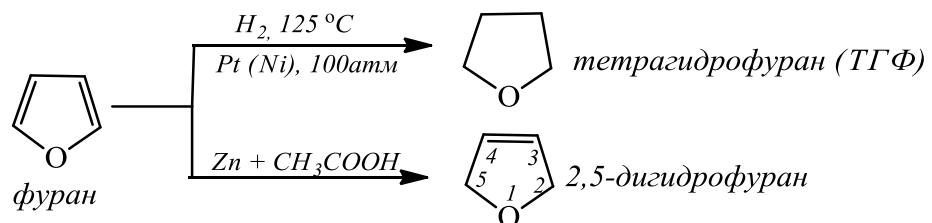


Описано много примеров участия фуранов во внутримолекулярных реакциях Дильса-Альдера. Например, винилфураны:



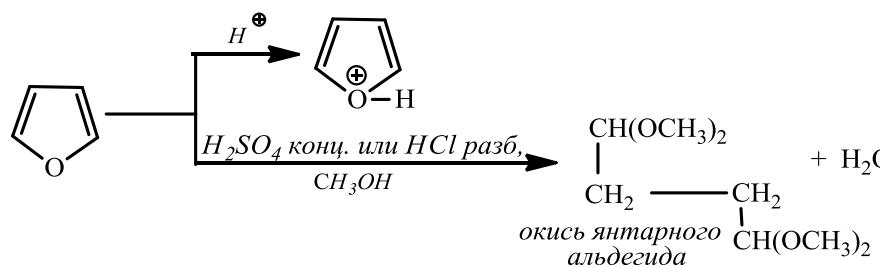
Реакции гидрирования

Каталитическое гидрирование (как и для пиррола) приводит к тетрагидрофурану, тогда как восстановление с использованием цинка может останавливаться на стадии 2,5-дигидрофурана:

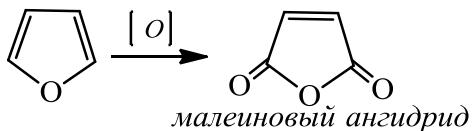


Реакции окисления

Фуран легко окисляется. Окисление на воздухе сопровождается полимеризацией, что обусловлено протонированием по атому кислорода. При этом свободная пара электронов кислорода выключается из сопряжения, ароматичность нарушается и происходит осмоление, полимеризация.

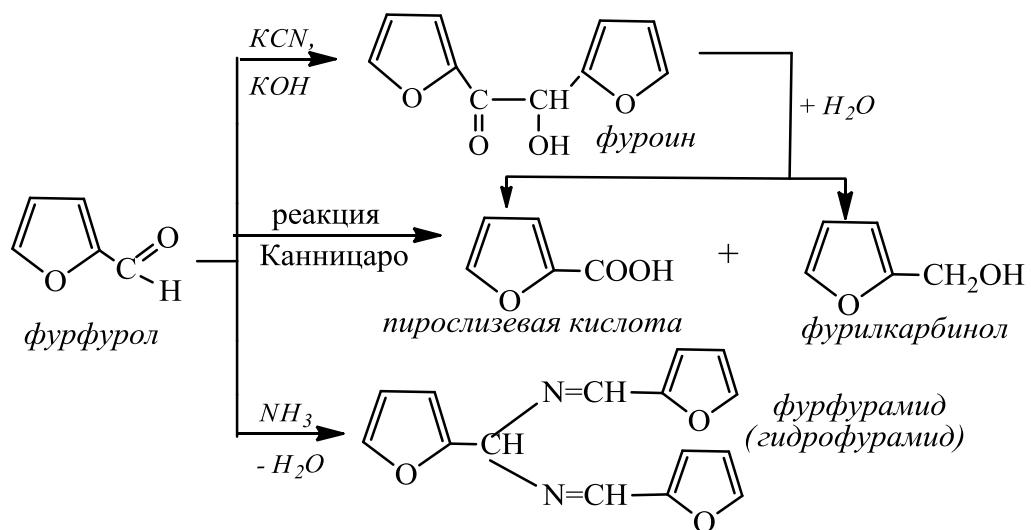


При пропускании смеси фурана с воздухом над пятиокисью ванадия при 320 °C образуется малеиновый ангидрид:



Производные фурана

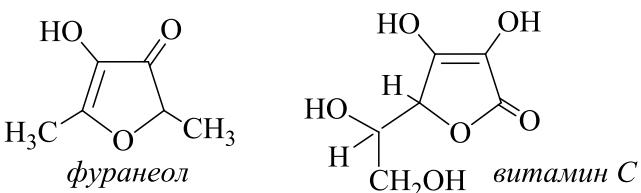
Производные фурана, содержащие электроноакцепторные заместители (карбонильную, нитрогруппу) более стабильны и не так легко осмоляются. Поэтому их чаще используют для реакций S_E , а затем удаляют эти заместители. Широко распространенным производным фурана является фурфурол. Фурфурол – жидкость с запахом печеного хлеба, т.кип.162 °C. Для фурфурола характерны все типичные реакции альдегидов: гидрируется до соответствующего спирта, окисляется в пирослизевую кислоту, с аминами образует основания Шиффа:



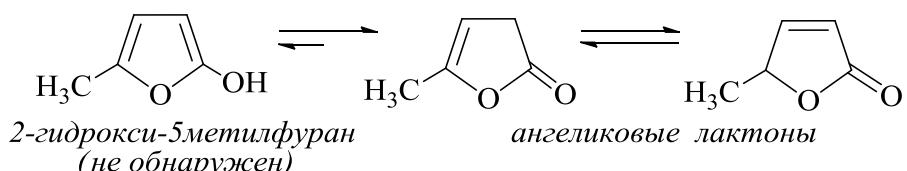
Гидрокси- и аминофураны

Интерес к оксифуранам обусловлен тем, что многие природные соединения (витамин-C) и душистые вещества содержат фрагменты фуранона.

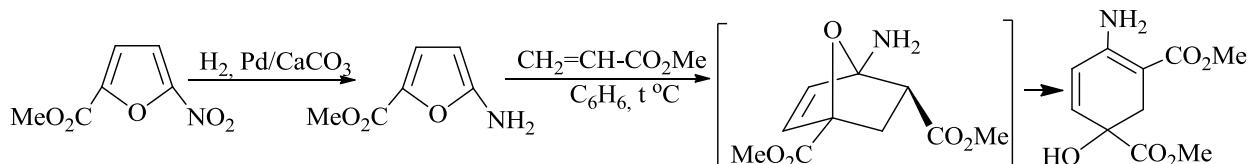
Например, фуранеол обуславливает запах ананасов, земляники и используется в пищевой промышленности:



2-Гидроксифураны существуют в неопределенном равновесии, содержащем 2(5Н)- и 2(3Н)-фураноны. Например, 2-гидрокси-5-метилфуран:



2-Аминофураны – малоизвестные соединения, что, по-видимому, связано с их неустойчивостью. Описан один представитель 2-аминофуранов – 2-амино-фuran-5-карбоновая кислота. Он устойчив из-за сопряжения со сложноэфирной группой в положении-5. Его успешно используют для получения функционализированных циклогексадиенов:

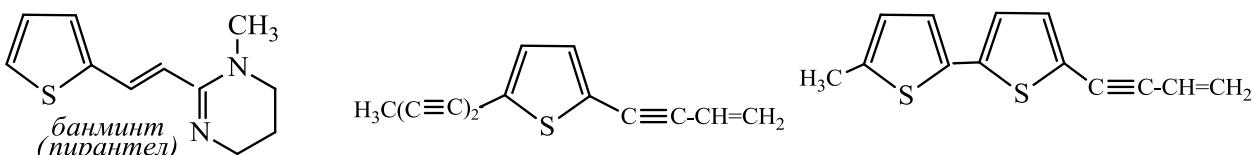


Тиофен

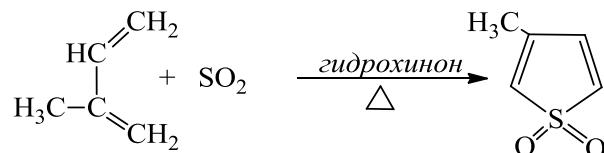
Название «тиофен» происходит от греческих слов *theion* (серна) и *phaino* (светящийся). Тиофен – бесцветная жидкость с т.кип. 84.1 °C – содержится в каменноугольной смоле и техническом бензоле. Тиофен спутник бензола, а

гомологи тиофена спутники толуола и ксилола. В бензole, выделенном из каменноугольной смолы, содержится около 0,5 % тиофена.

Тиофен и его производные не принимают участия в метаболизме животных; однако они встречаются в некоторых грибах и растениях в сочетании с ацетиленами, с которыми они связаны биогенетически. Наиболее важное природное производное тиофена – *биотин*. Тиофен является структурным фрагментом лекарственных препаратов. Например, банминт (пирантел), ценный антигельминтный препарат – одно из тиофеновых соединений, применяемых в химиотерапии:



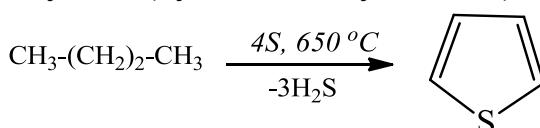
Важными производными тиофена являются ди- и тетрагидротиофен-1,1-диоксиды, или тиолен- и тиолан-1,1-диоксиды (сульфолены и сульфоланы). Эти гетероциклы можно рассматривать как удобную форму хранения 1,3-алкадиенов.



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

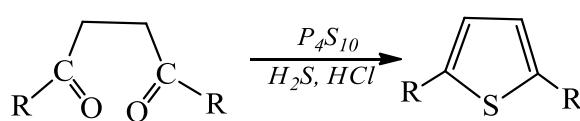
Получение

В промышленности тиофен получают из бутана (бутена или бутадиена) путем их циклизации с элементной серой в газовой фазе:

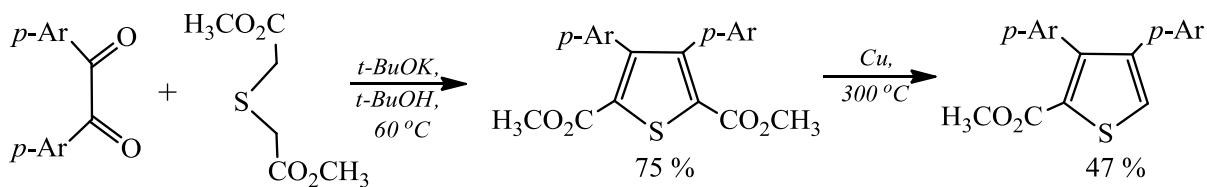


При взаимодействии бутана с серой на первой стадии происходит дегидрирование бутана, а затем сера присоединяется к ненасыщенному углеводороду; дальнейшее дегидрирование приводит к ароматизации системы. После перегонки получают тиофен 99 %-й чистоты.

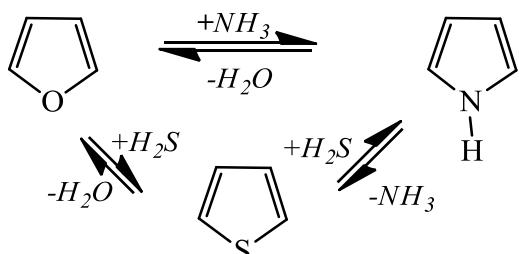
Важным общим для пятичленных гетероциклов, в том числе тиофена и его производных, методом синтеза является дегидратационная циклизация 1,4-дикарбонильных соединений (метод Пааля-Кнорра) и источника серы (сульфиды фосфора, сероводород, реагенты Лоуссона). Реакция идет через предварительную замену одного из кислородов серой:



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



Вследствие дешевизны и доступности фурана синтез из него пиррола и

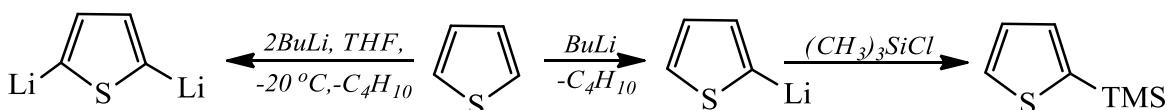


тиофена наиболее рационален, поэтому большое значение имеет способ, предложенный Юрьевым (1936 г.). Взаимное превращение фурана, пиррола и тиофена при пропускании смеси паров фурана и сероводорода или аммиака через трубку, нагретую до 450 °C в присутствии Al₂O₃.

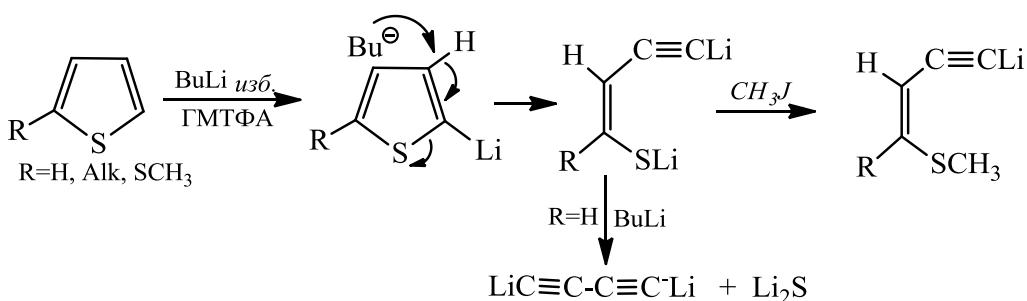
Химические свойства

Кислотно-основные свойства. В отличие от пиррола и фурана тиофен вследствие повышенной ароматичности протонируется труднее, поэтому он менее ацидофобен. Тиофен устойчив по отношению к водным растворам минеральных кислот: он может протонироваться только сильными кислотами (100 % H₂SO₄, аprotонные кислоты типа AlCl₃) под действием которых он способен полимеризоваться (образование три- и тетрамеров).

Кислотные свойства тиофена, как и фурана, проявляются только при действии на него очень сильных оснований, например, фенилнатрия, бутиллития. Монолитирирование идет по положению-2, а при использовании двух эквивалентов литиирующего агента легко образуется 2,5-дилитийтиофен:



2-Литийтиофены используются в реакциях с электрофилами. Литирирование в β -положение при наличии свободного α -положения достигается в том случае, если в положении-2 находится *ортого*-ориентирующий заместитель (например карбоксильная группа). Производные (тиенил-2)- и (тиенил-3)-лития в специальных условиях подвергаются раскрытию цикла и завершаются образованием замещенных винилацетиленов.

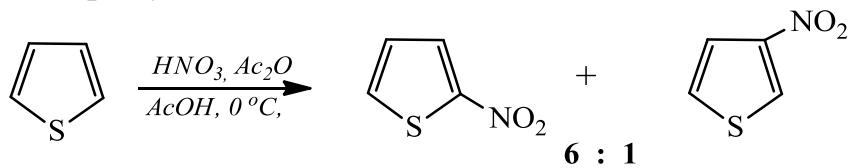


Металлизированные тиофены являются гибкими интермедиатами и широко используются для введения заместителей в α - и β -положение тиофенового кольца, а также получения винилацетиленов.

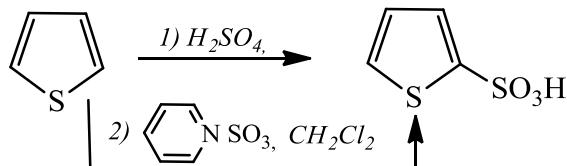
Тиофен устойчив к действию щелочных металлов, однако металлический калий вызывает его разложение.

Реакции замещения. Тиофен, как пиррол и фуран, вступает в реакции электрофильного замещения легче, чем бензол. Он реагирует с электрофилями в 10^3 раз быстрее, чем бензол, но значительно менее активно, чем фуран и пиррол. Реакция идет главным образом в α -положение (скорость атаки по α -положению примерно в 1000 раз выше, чем по β -положению). α -Селективность уменьшается с увеличением активности реагента. Например, нитрование тиофена дает наряду с α -нитротиофеном до 15 % β -изомера, причем доля последнего возрастает при использовании более жестких условий.

Для нитрования тиофена наиболее удобно использовать ацетилнитрат или тетрафторборат нитрония. Поскольку тиофен не проявляет ярко выраженной ацидофобности, он может быть просульфирован и пронитрован в условиях высокой кислотности, однако присутствие азотистой кислоты может привести к взрыву:

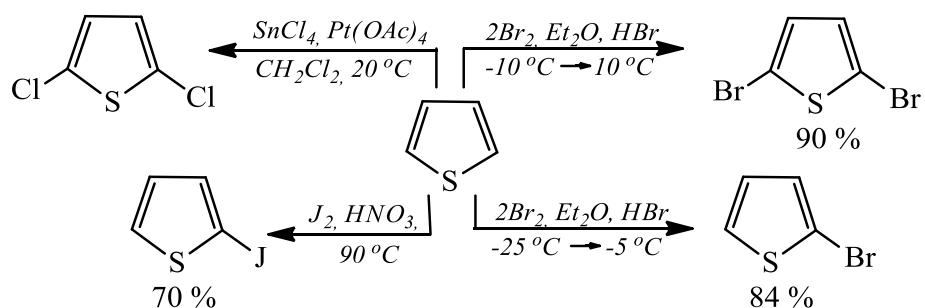


Получение тиофен-2-сульфокислоты при сульфировании серной кислотой известно давно, однако использование пиридинсульфотриоксида является более удобным методом:

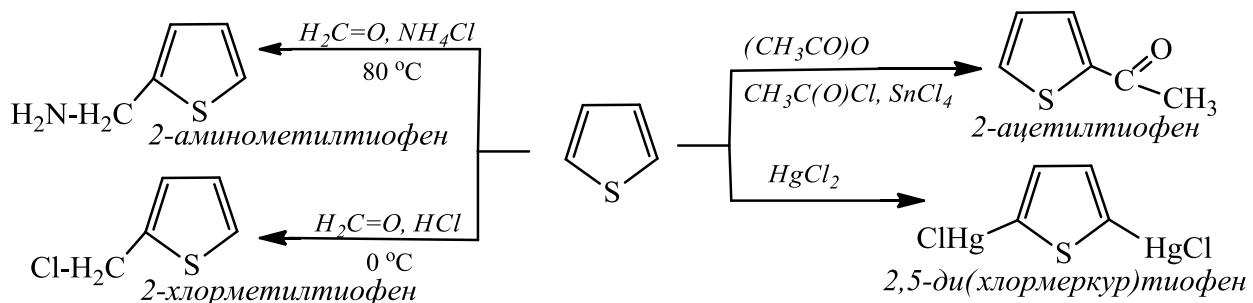


Галогенирование тиофена (тетразамещение) происходит очень быстро при комнатной и при пониженной температуре. Скорость галогенирования тиофена при 25°C примерно в 10^8 раз больше, чем бензола. Образование как 2,5-дибром- и 2,5-дихлортиофенов, так и 2-бром- и 2-иодтиофенов идет гладко в различных контролируемых условиях. Давно известно, что при обработке полигалогентиофенов цинком и кислотой удается селективно удалять α -галоген, что делает доступным получение 3-бромтиофена, а 3,4-дибромтиофен образуется при восстановлении тетрабромида.

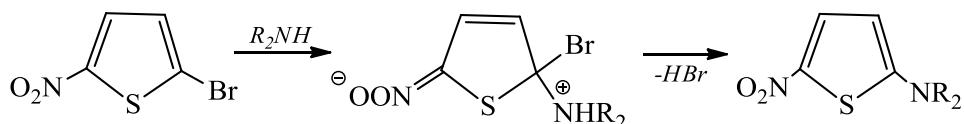
Моноиодирование α -замещенных тиофенов идет по второму α -положению при действии иода и иодбензолдиацетата. 3-Алкилтиофены можно монобромировать или моноиодировать по положению-2 при использовании NBS (N-бромсукцинимида) или иода в присутствии оксида ртути (II) соответственно.



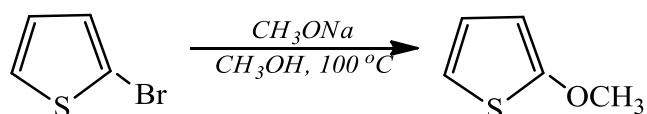
Подобно бензолу, тиофен вступает в реакции амино- и хлорметилирования, ацилирования и хлормеркурирования:



Тиофены, содержащие электроноакцепторные заместители (особенно нитрогруппу), вступают в реакции с нуклеофилами гораздо легче, чем аналогично замещенный бензол (в 10^2 раз быстрее), что объясняется повышением стабильности интермедиата. Нитрогруппа активирует замещение уходящих групп, таких как галогены. Такие процессы широко используются в химии тиофена:

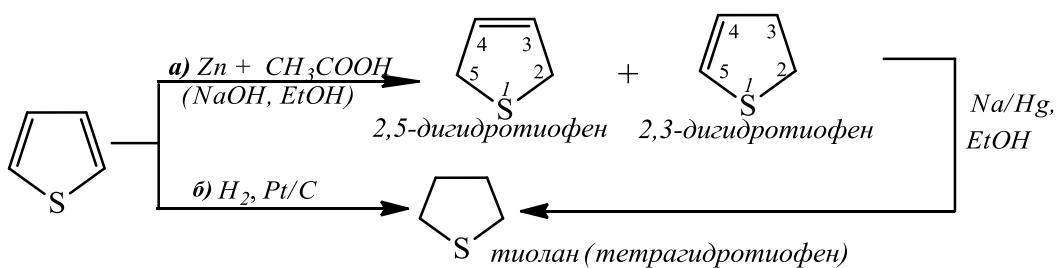


В присутствии меди и солей одновалентной меди в качестве катализаторов успешно протекает замещение брома и иода (но не хлора) в простейших галогентиофенах, не содержащих нитрогруппу; однако эти реакции идут при нагревании:

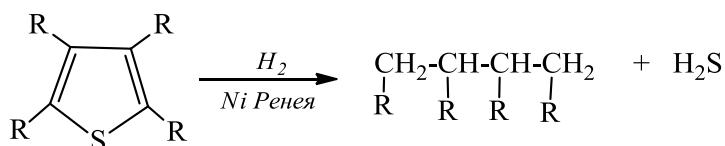


Реакции присоединения

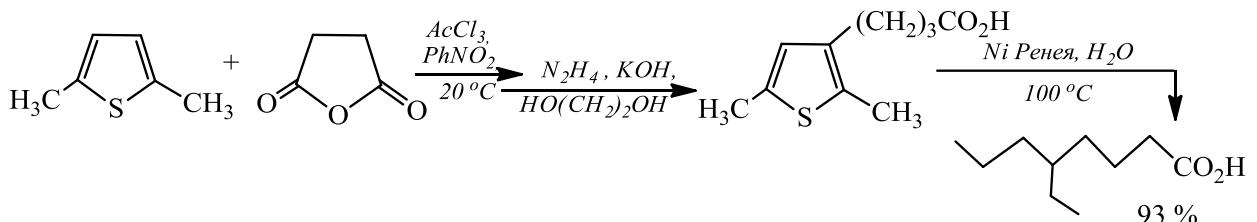
Гидрирование. Как пиррол и фуран, тиофен может легко гидрироваться. Химическое восстановление ($Zn + CH_3COOH$ и др.) характерно для тиофена и может останавливаться на образовании смеси дигидропроизводных, которые можно разделить перегонкой.



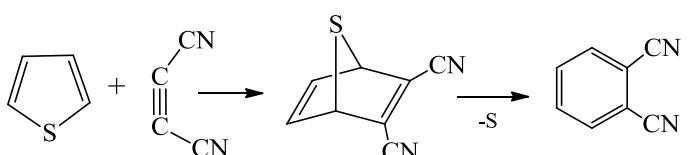
Каталитическое гидрирование тиофена осложнено двумя факторами. Во-первых, серосодержащие соединения отравляют катализатор, поэтому обычно берут избыток катализатора. Во-вторых, наряду с гидрированием двойных связей может протекать конкурентный гидрогенолиз, так называемое восстановительное элиминирование атома серы, особенно при использовании никеля Ренея в водно-щелочном растворе, этот процесс называется десульфуризацией:



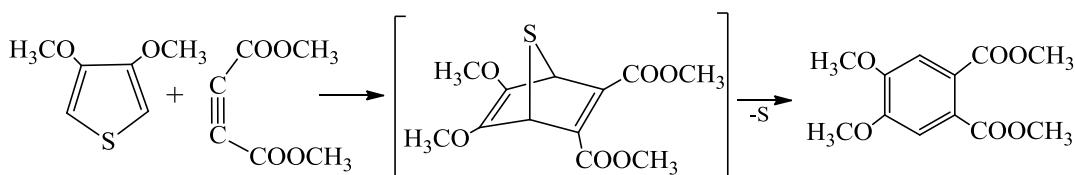
Этот метод широко используется в современном органическом синтезе для получения углеводородов с длинной цепью и для макроциклических кетонов:



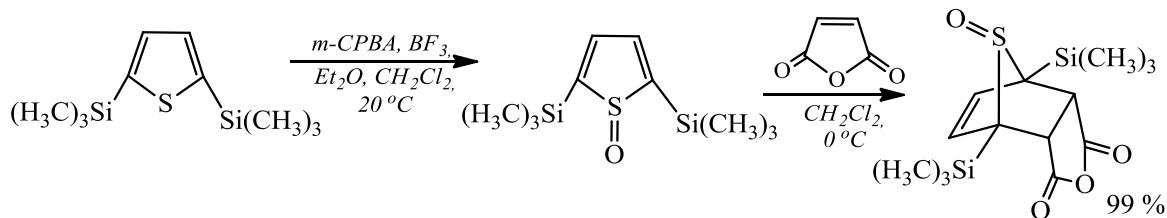
Реакции циклоприсоединения. Тиофен может вступать в диеновую конденсацию с высоко активными диенофилами, например, с малеиновым ангидридом, дицианацетиленом, метиловым эфиrom ацетилендикарбоновой кислоты. Реакции с малеиновым ангидридом возможны, но только в жестких условиях. Первоначально образующиеся аддукты претерпевают элиминирование атома серы, что приводит к соответствующим замещенным бензолам:



Наиболее эффективно в такие реакции вступают производные тиофена с электронодонорными заместителями. Например, α - и β -метоксизамещенные тиофены реагируют с ацетилендикарбоновым эфиrom при кипячении в ксиолле:

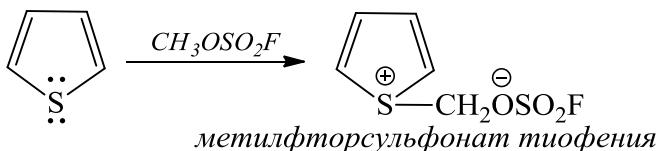


Тиофены, имеющие объемные заместители в положении-2,5 или -3,4, могут быть превращены в устойчивые S-оксиды, которые вступают в реакцию циклоприсоединения с малеиновым ангидридом:

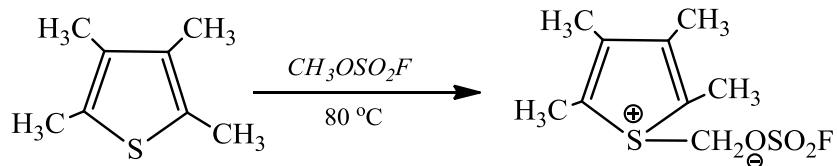


Меньшая активность тиофена (по сравнению с пирролом и фураном) в реакциях Дильса-Альдера связана с его большей ароматичностью.

Присоединение по атому серы. В отличие от пиррола и фурана, содержащих элементы II периода, атом серы тиофена может присоединять некоторые электрофильные частицы. Введение заместителя по атому серы идет успешно при использовании “жесткого” электрофила, такого как метилфторсульфонат. Образующаяся при этом соль тиофения становится, по-видимому, неароматической; в ней атом серы находится в состоянии sp^3 -гибридизации:



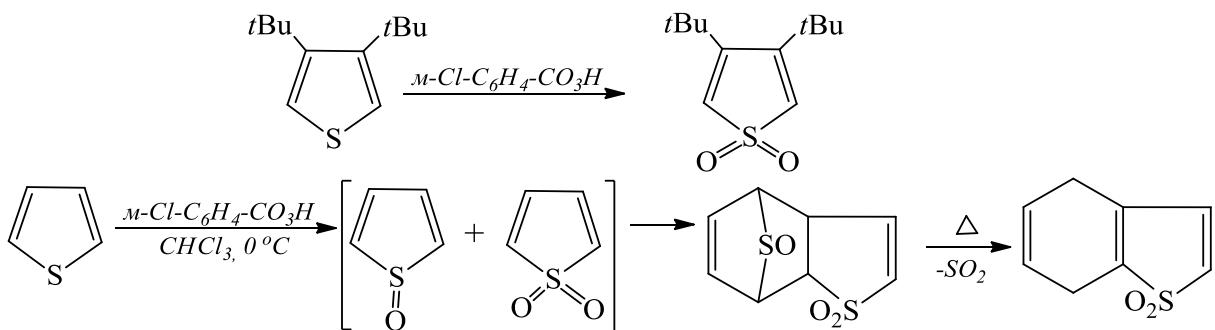
Наиболее эффективно в такие реакции вступают полиалкилтиофены, например:



Реакции окисления

Циклическая система тиофена в условиях умеренного окисления не разрушается. В жестких условиях (HNO_3 , нагрев) кольцо тиофена расщепляется, образуя малеиновую и щавелевую кислоты, а сера входит в состав образующейся H_2SO_4 . Боковые цепочки могут быть окислены (как и в случае гомологов бензола) до карбоксильных групп, но обычно выходы карбоновых кислот малы.

Для тиофенов характерно также специфическое окисление кольцевого атома серы, или *S*-окисление. Оно приводит к образованию *S,S*-диоксидов, которые выделяются при окислении 3,4-дизамещенных тиофенов надкислотами; в случае незамещенного тиофена окисление приводит к димеру в результате реакции Дильса-Альдера.

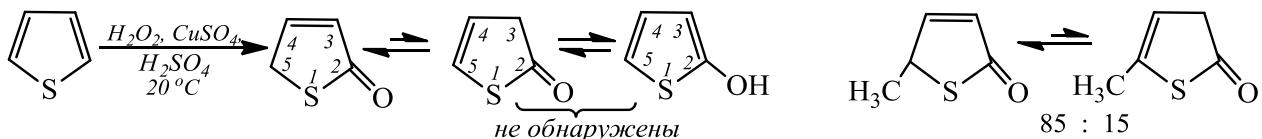


Образование димера является результатом реакции диенового синтеза, в котором молекула тиофенсульфоксида выполняет функцию диена, а тиофен-S,S-диоксида – диенофила.

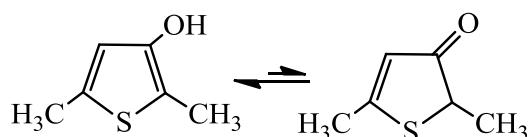
Помимо S-окисления, циклическая система тиофена (если она не содержит электронодонорных заместителей) относительно устойчива по отношению к окислителям; боковые цепи могут быть окислены до карбоксильных групп.

Гидрокси- и аминотиофены

Гидрокситиофены значительно менее доступны, чем фенолы, и с ними значительно труднее работать. 2-Гидрокситиофены существуют в виде со-пряженной еонной формы – 3-тиолен-2-она:



Таутомерия тиенолов хорошо изучена. В ряду 2-гидроксипроизводных все три таутомера охарактеризованы с помощью подходящих производных. Смещение таутомерного равновесия может быть достигнуто подбором заместителей или использованием подходящего растворителя. Присутствие алкильных групп стабилизирует как сами гидроксипроизводные, так и двойную связь, к которой они присоединены. Они существуют в виде двух еонных таутомеров, которые можно разделить перегонкой. 3-Гидрокситиофены менее устойчивы и существуют в виде смеси гидроксильного и карбонильного таутомеров с преобладанием первого:



Аминотиофены менее устойчивы, чем их бензольные аналоги, если только в цикле отсутствуют заместители. Тиофенамины можно выделить только в виде их солей – обычно гексахлоростанната. Замещенные тиофенамины существуют в единственной аминной форме.

Вопросы самоконтроля

1. Строение пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Докажите ароматичность пятичленных циклов.
2. От каких факторов зависит значение дипольного момента пятичленных гетероциклов и как оно влияет на их химические свойства?
3. Выстройте в ряд по увеличению ароматичности бензол и пятичленные гетероциклы (пиррол, тиофен, фуран). Ответ обоснуйте. Как отражается на химических свойствах изменение ароматичности?
4. Объясните повышенную нуклеофильность пятичленных гетероциклов по сравнению с бензолом. Как она влияет на скорость и направление реакции S_E ?
5. Какова ориентация реакций S_E в молекулах фурана, тиофена, пиррола, бензола? Ответ поясните. Как можно изменить ориентацию реакций S_E пиррола?
6. Почему для пятичленных гетероциклов не характерны реакции S_N ?
7. Перечислите типы реакций, характеризующие пятичленные гетероциклы как диеновые системы. Приведите пример.
8. Назовите природные источники фурана, пиррола, тиофена.
9. Перечислите синтетические методы получения фурана.
10. Какие соединения являются предшественниками фурана? Напишите схему реакций, по которой осуществляют промышленный синтез фурана.
11. Получите фуран и пиррол по методу Кнорра.
12. Осуществите получение пиррола циклизацией (S_N) дикетона с N-метиламином.
13. Используя в качестве исходного соединения слизевую кислоту и другие необходимые реагенты, получите фуран и пиррол.
14. Напишите схемы реакций промышленного и лабораторного способов получения тиофена.
15. Напишите схему получения пятичленных гетероциклов по Юрьеву. В чём преимущество этого метода?
16. Дайте понятие ацидофобности пиррола. В чём она проявляется и как отражается на реакциях S_E пиррола? Приведите пример.
17. Напишите реакции S_E , характерные для пиррола.
18. Напишите схемы реакций, в которых пиррол выполняет роль диена.
19. Напишите для пиррола схемы реакций заместительного присоединения.
20. Изобразите схему, характеризующую основные свойства фурана. Чем характеризуются образующиеся катионы?
21. Как проявляет кислотные свойства фуран? Приведите пример.
22. Почему фуран является менее ароматическим соединением, чем пиррол и тиофен?
23. Почему реакции сульфирования и нитрования фурана проводят в присутствии пиридинсульфотриоксида и ацетилнитрата?
24. Почему пирослизевая кислота нитруется азотной кислотой?

25. Напишите схемы реакций, в которых фуран выступает в качестве диена.
26. Какими методами получают тиофен в промышленности и в лабораторных условиях?
27. Почему тиофен является не ацидофобным соединением?
28. Напишите реакции, характеризующие кислотно-основные свойства тиофена.
29. Почему тиофен вступает в реакции S_E гораздо быстрее, чем бензол, но медленнее, чем фуран и пиррол?
30. Напишите схему реакции S_E для тиофена.
31. Напишите схемы реакций циклоприсоединения для тиофена и укажите их условия.

Упражнения

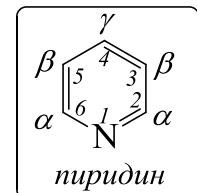
1. Распределите в ряд по увеличению основности следующие соединения: аммиак, пиррол, метиламин, анилин, N,N-диэтиланилин. Объясните полученную последовательность.
2. Напишите уравнения реакций, характеризующие кислотные свойства пиррола.
3. Дайте понятие основности. За счёт чего пиррол проявляет основные свойства? Почему связываемый пирролом протон атакует α -положение кольца, а не свободную пару электронов азота? Какова причина неустойчивости образуемого катиона пирролиния?
4. Дайте понятие кислотности. За счёт чего пиррол проявляет кислотные свойства? Чем обусловлена NH-кислотность пиррола? Как можно увеличить кислотность пиррола?
5. Одной из важнейших реакций пиррола является получение на его основе порфиринового кольца. Напишите эту реакцию и сравните её с реакцией получения фенолформальдегидных смол. В чём сходство этих соединений?

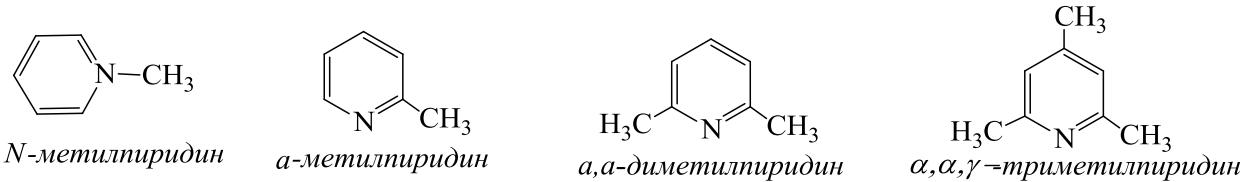
3.2. Пиридин

Пиридин можно рассматривать как производное бензола, в котором атом углерода замещён на атом азота. Пиридин – бесцветная жидкость с резким неприятным запахом, т.кип. 115 °C, с водой образует азеотроп с т.кип. 92–95 °C. Пиридин токсичен, ПДК = 0,005 мг/м³, для николина ПДК = 5 мг/м³.

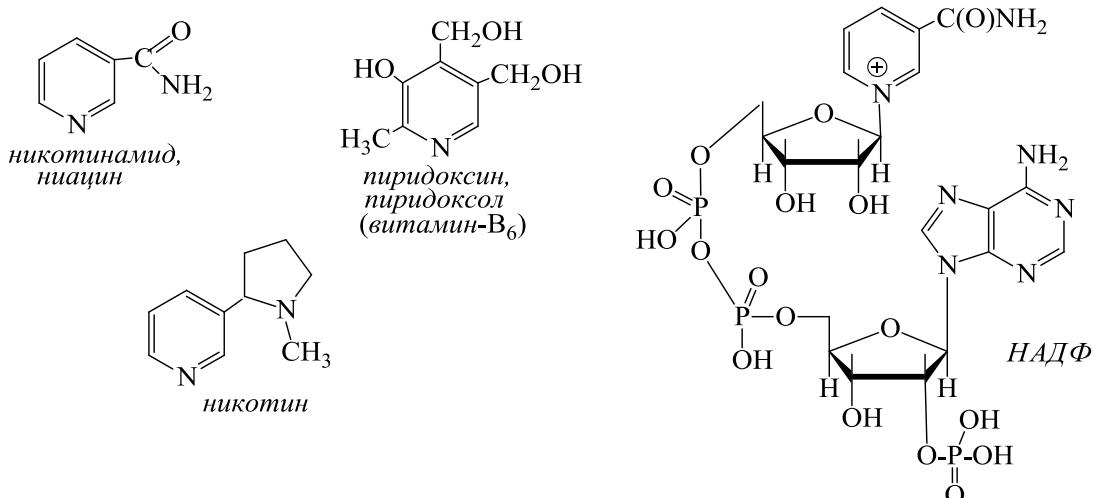
Пиридин применяется как растворитель для органических и некоторых неорганических веществ (хлоридов меди, цинка и др.), а также в качестве основания ($pK_{B\text{H}^+}$ 5,17), является лигандом комплексных соединений.

Различают моно-, ди- и тризамещённые производные пиридина. Монозамещенные пиридины называются пиколинами, дизамещенные – лютидинами, тризамещенные – коллидинами.

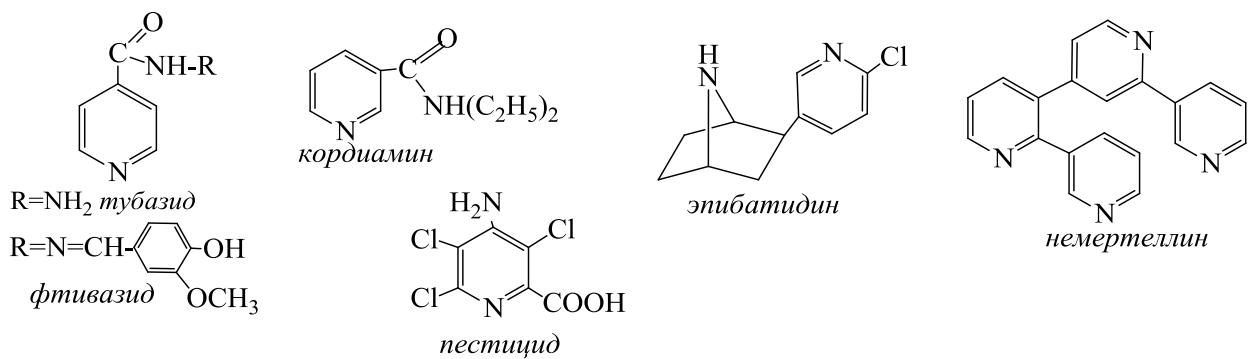




Пиридиновое кольцо играет ключевую роль в некоторых биологических процессах, наиболее важные из них – окислительно-востановительные процессы с участием кофермента НАД (никотинамидадениндинуклеотид). Пиридиновое кольцо является структурным фрагментом витаминов группы В (B_5 - амид β -пиридинкарбоновой кислоты; B_6 - *пиридоксаль*, *пиридоксол*). Витамин ниацин (никотинамид) необходим для биосинтеза НАДФ. Пиридоксин (витамин B_6) играет важную роль в качестве кофермента в процессах трансамигрирования. Высокотоксичный алкалоид никотин – активный компонент табака, наркотик, обладающий наибольшим из известных эффектов привыкания.



Многие природные (эпифатидин – анальгетик, немертеллин – нейротоксин) и синтетические производные пиридина применяются в качестве лекарственных средств (тубазид, фтивазид, кордиамин), пестицидов (паракват, 4-амино-3,5,6-трихлорпиридин-2-карбоновая кислота) и фунгицидов (давицил).



Получение

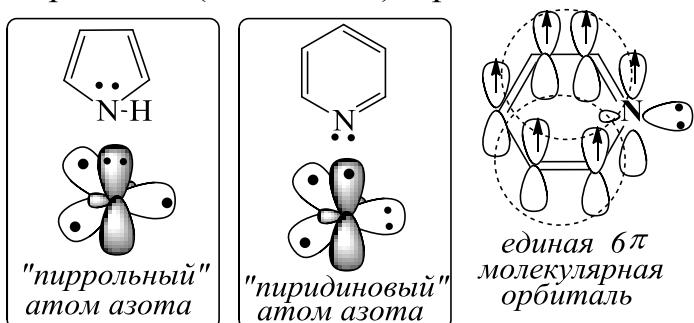
Основной источник пиридина и его гомологов – каменноугольная смола (до 0,1 % – 0,2 % пиридина); он содержится в продуктах сухой перегонки древесины, торфа, костей.

В последние годы для получения пиридина в промышленных масштабах используют синтетические методы. В частности, пиридин может быть получен путем газофазной высокотемпературной реакции кротонового альдегида, формальдегида, водяного пара, воздуха и аммиака на алюмосиликатном катализаторе.

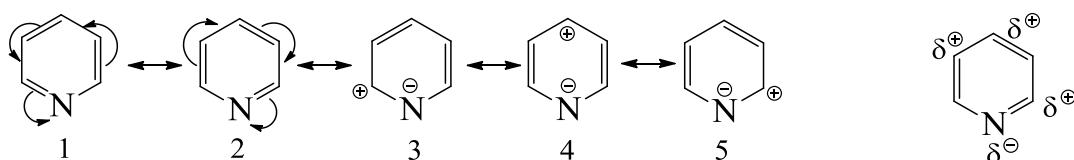
Для получения алкилпиридинов используют реакции ацетиленов и нитрилов на кобальтовых катализаторах.

Строение

Пиридин как производное бензола является ароматическим соединением. Атом азота, как и атомы углерода, находится в sp^2 -гибридном состоянии, а следовательно, молекула пиридина является плоской. В пиридине пара электронов азота находится вне сопряжения (за кольцом) и располагается на sp^2 -гибридной орбитали. В образовании общего π -электронного облака участвует негибридная p -орбиталь атома азота, на которой располагается один электрон, поэтому пиридин, в отличие от пиррола, обладает ярко выраженными ароматическими свойствами.

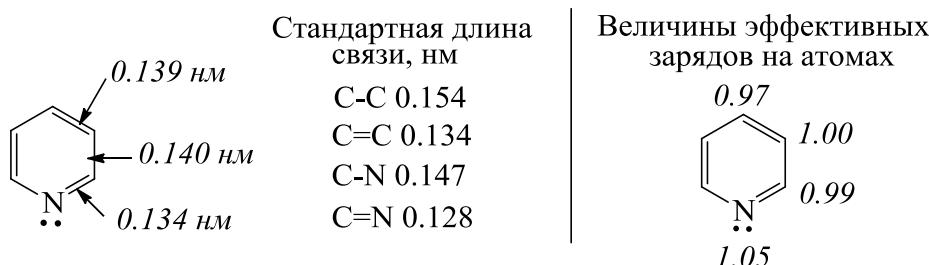


Атом азота, по сравнению с атомом углерода, является более электроотрицательным, а следовательно, азот смещает на себя σ - и π -электронную плотность, обедняя тем самым α - и γ - положения кольца. При этом атомы углерода получают частично положительные заряды, т.е. они являются электронодефицитными, а молекула пиридина полярной. Кроме того, атом азота определяет стабильность поляризованных резонансных структур, в которых он заряжен отрицательно – структуры 3,4,5. Эти структуры вместе со структурами 1,2 вносят вклад в строение молекулы пиридина:



В молекуле пиридина нет полного выравнивания электронной плотности в отличие от молекулы бензола. Длина связей в молекуле пиридина указывает на делокализацию π -электронной плотности, а ее стремление к выравниванию является одним из критериев ароматичности. Неравномерное распределение электронной плотности подтверждается данными величин эффективных зарядов атомов пиридина и длинами связей. В пиридине индук-

тивный и мезомерный эффекты имеют одну и ту же направленность к атому азота, вызывая появление положительного заряда во 2-ом и 4-ом положениях; пиридин – это электронодефицитный или π -дефицитный гетероцикл.



Полярность молекулы пиридина выражается большим дипольным моментом, что свидетельствует о дополнительной поляризации вследствие перераспределения электронной плотности в системе π -электронов.

Исходя из электронного строения следует заключить, что пиридин будет проявлять следующие химические свойства:

I. основные – вследствие наличия свободной пары электронов (не участвующей в сопряжении) на атоме азота;

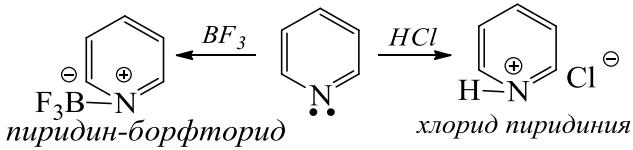
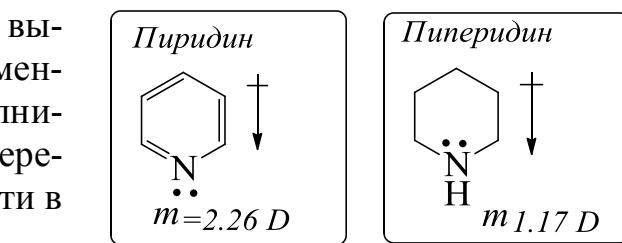
II. как представитель ароматических соединений вступает в реакции замещения **a)** S_E по β -положению, S_N по α - и γ -положениям.

Реакции с электрофильными реагентами

Основные свойства. Свободная пара электронов азота не участвует в образовании ароматического секстета, поэтому пиридин может проявлять основные свойства, т.е. подвергаться протонированию и кватернизации. Когда пиридин участвует в реакции как основание или нуклеофил, образуется пиридиниевый катион, в котором сохраняется ароматический секстет и атом азота приобретает формальный положительный заряд.

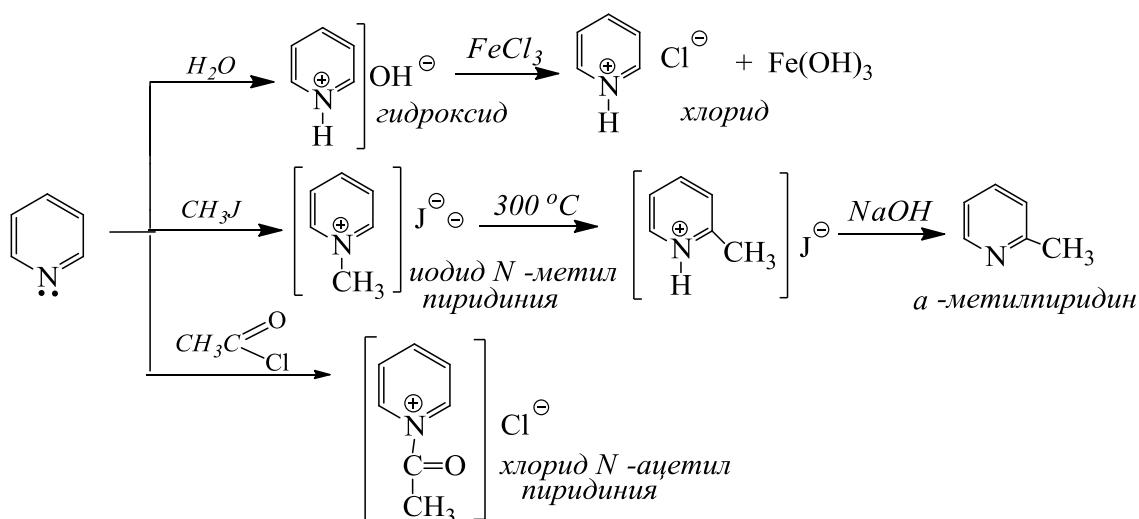
Протонирование. Пиридин менее основен, чем амиак и ароматические амины, так как в пиридине атом азота находится в состоянии sp^2 -гибридизации, а в амиаке и в ароматических аминах – в sp^3 . Доля вклада s -орбитали и длина связи уменьшается, что и является причиной уменьшения основности.

Пиридин – сравнительно слабое основание, он образует соли только с сильными кислотами и с кислотами Льюиса. Для незамещенного пиридина в водном растворе значение pK_a – 5.2, что намного меньше основности алифатических аминов, для которых значение pK_a лежит в диапазоне 9–11. Электронодонорные заместители обычно увеличивают основность; так, для 2-метил-,

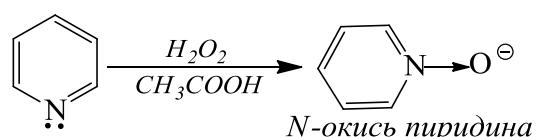


3-метил- и 4-метилпиридинов значения pK_a – 5.97, 5.68 и 6.02 соответственно. Объемные заместители в положениях 2,6 препятствуют протонированию атома азота: значение pK_a для 2,6-ди-трет-бутилпиридина меньше на единицу, чем для незамещенного пиридина, а 2,6-ди(триизопропилсил)пиридин не растворяется даже в 6N соляной кислоте.

Реакции по атому азота идут легко и обратимо, так как не сопровождаются нарушением ароматической системы. Пиридин проявляет свойства третичных аминов, поэтому для него возможны не только реакции протонирования и взаимодействие с кислотами Льюиса, но и алкилирование (галогеналканами), ацилирование (хлорангидридами), а также комплексообразование с водой и ионами металлов. Алкилгалогениды и галогенангидриды карбоновых кислот быстро реагируют с пиридинами с образованием четвертичных N-алкил(ацил)пиридиниевых солей:

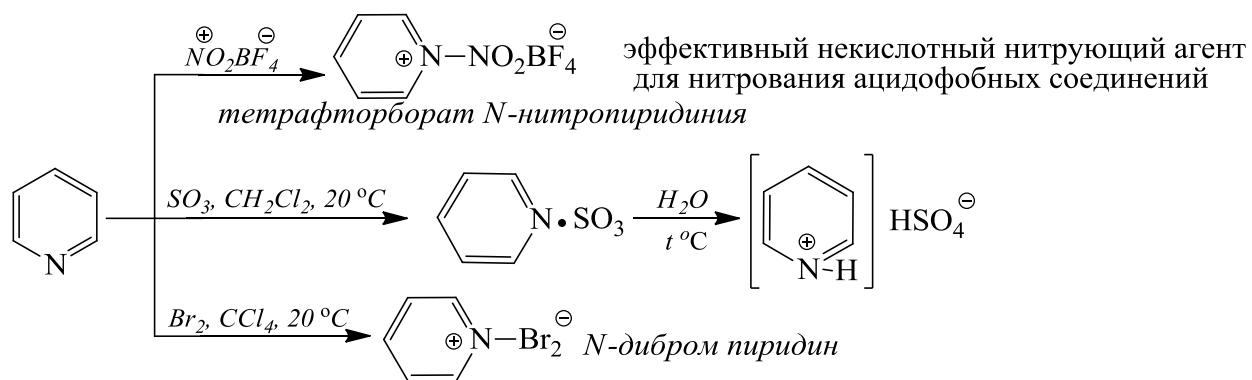


Аналогично другим третичным аминам пиридин легко реагирует с надкислотами с образованием N-окисей:

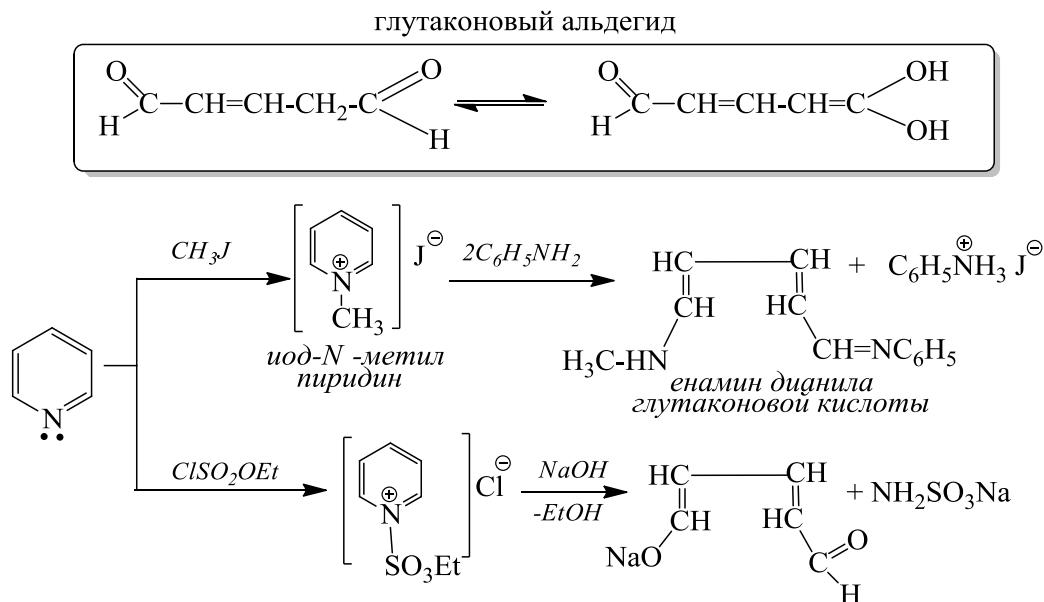


Пиридин легко нитруется тетрафторборатом нитрония; азотная кислота приводит к образованию продуктов N-протонирования. Сульфирование пиридина осуществляют триоксидом серы; реакция завершается образованием коммерчески доступного кристаллического комплекса пиридинсульфотриоксида (мягкий сульфирующий агент). Это соединение гидролизуется горячей водой с образованием серной кислоты и пиридина.

Пиридины легко реагируют с галогенами с образованием кристаллических соединений:



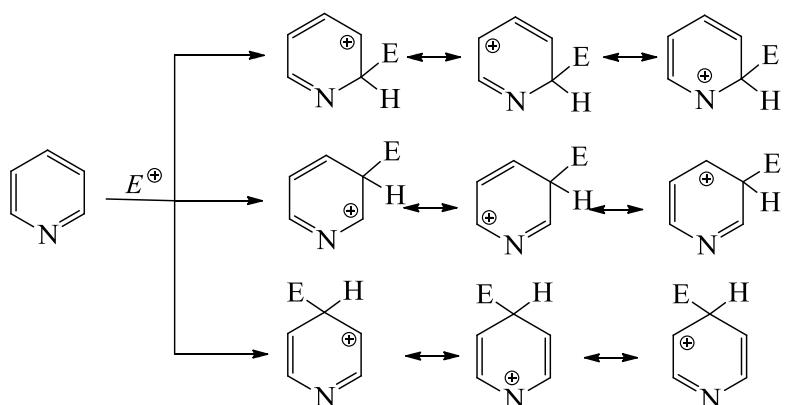
Характерной чертой солей пиридина является их расщепление в определенных условиях и образование производных глутаконового альдегида. Такое раскрытие цикла используется в синтезе открытых сопряженных систем, а сами полученные соединения являются интенсивно окрашенными полиметиновыми красителями. Расщепление кольца наблюдается при действии на иодид N-метилпиридиния ароматических аминов или щелочи на хлористую соль пиридиния.



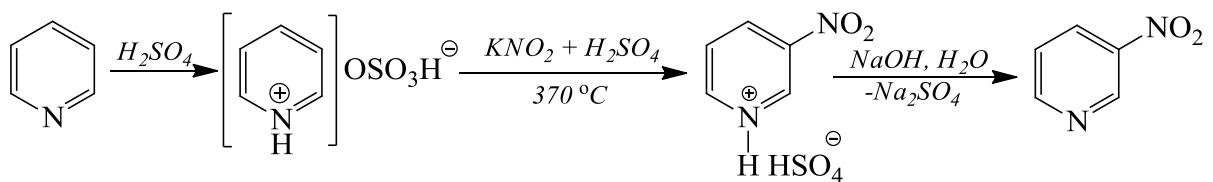
Реакции замещения по атому углерода. Эти реакции протекают по механизмам S_N , S_E , S_R .

a) Электрофильное замещение (S_E). В большинстве случаев эти реакции протекают в производных пиридина труднее, чем в производных бензола. Причиной этого является преимущественная атака электрофильным агентом или протоном атома азота пиридина, образуя катион пиридиния, который, очевидно, очень устойчив к дальнейшей электрофильной атаке. По этой причине реакция S_E по атому углерода должна протекать вследствие невыгодной атаки электрофилом пиридиниевого катиона или относительно более легкой атаки электрофилом по свободному пиридиновому основанию, присутствующему в реакционной среде в низкой равновесной концентрации.

Согласно распределению электронной плотности в молекуле пиридина α - и γ - положения наиболее обеднены электронной плотностью, поэтому реакция S_E протекает по β -положению. Ориентацию вновь вводимого заместителя можно объяснить стабилизацией σ -комплекса. Наиболее благоприятным оказывается β -положение, так как структуры с двумя положительными зарядами на атоме азота крайне нестабильны:



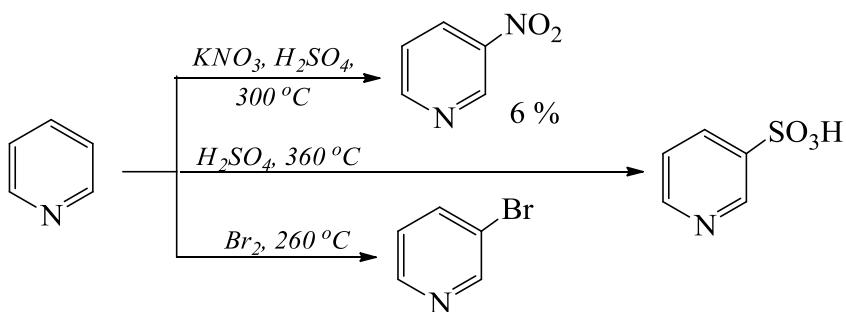
Электрофилы могут атаковать как β -положение кольца, так и свободную пару электронов азота. Вторая реакция наиболее благоприятна, поэтому при действии кислот на пиридин сначала образуются соли, которые приводят к положительному заряду на атоме азота. Как известно, такой азот является еще более электроотрицательным, а следовательно, еще в большей степени затрудняет атаку кольца электрофильными реагентами:



Как видно из схемы, при действии кислот на пиридин реакция S_E является второй стадией. Нейтральный продукт реакции выделяется при подщелачивании. Реакции S_E по атому азота протекают при использовании в качестве электрофильных реагентов – протона, кислот Льюиса, ионов металлов, галогенов и галогеналканов.

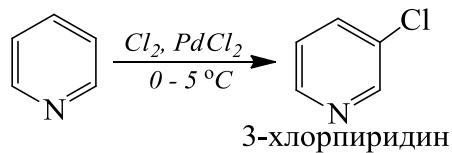
В нейтральной среде способность к электрофильному замещению, по сравнению с бензолом, уменьшается в 10^6 раза, а в кислой среде, когда появляется NH^+ -группа, в 10^{12} - 10^{18} раз.

Реакции S_E по атому углерода протекают с трудом и необратимо. Примером таких реакций являются реакции нитрования, сульфирования, галогенирования, протекающие при 260 - 360 $^\circ\text{C}$:

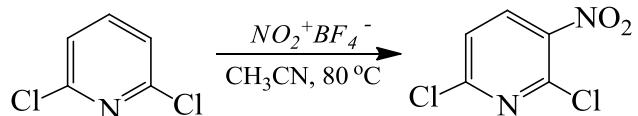


В некоторых случаях удаётся осуществить реакции S_E в более мягких условиях:

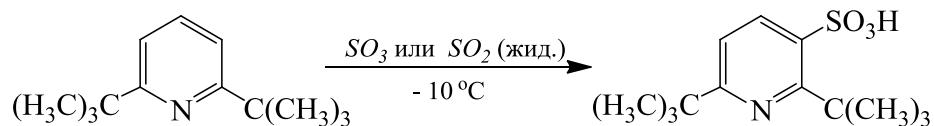
1) в присутствии катализатора (хлорирование, бромирование), например хлорида палладия:



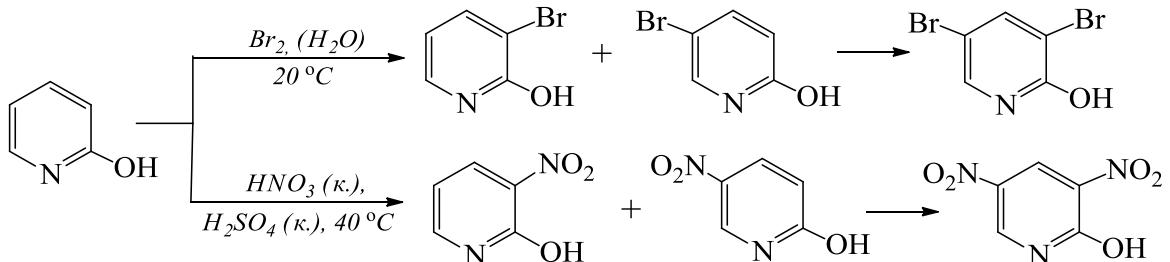
2) при стерическом ингибировании N-электрофильного присоединения; например, нитрование 2,6-дихлорпиридина протекает при значительно более низкой температуре и с большим выходом (77 %):



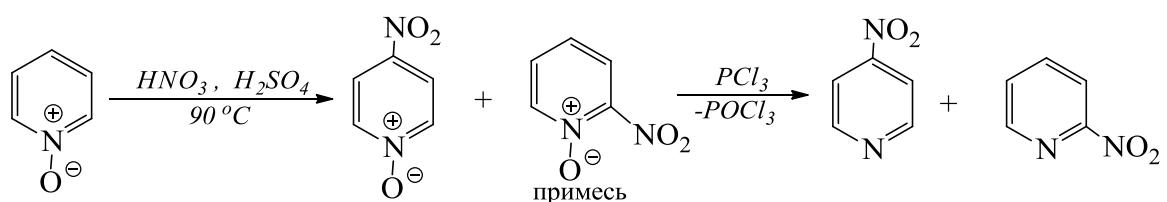
Объемные заместители 2,6-дитретбутилпиридины эффективно препятствуют присоединению триоксида серы по атому азота пиридинов:



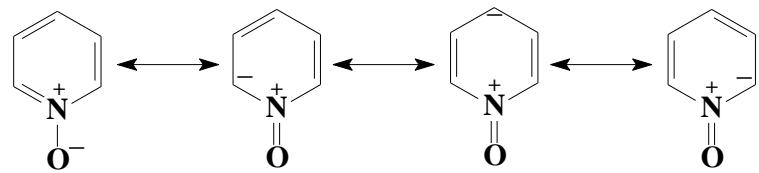
3) при наличии в пиридиновом гетероцикле электронодонорных заместителей:



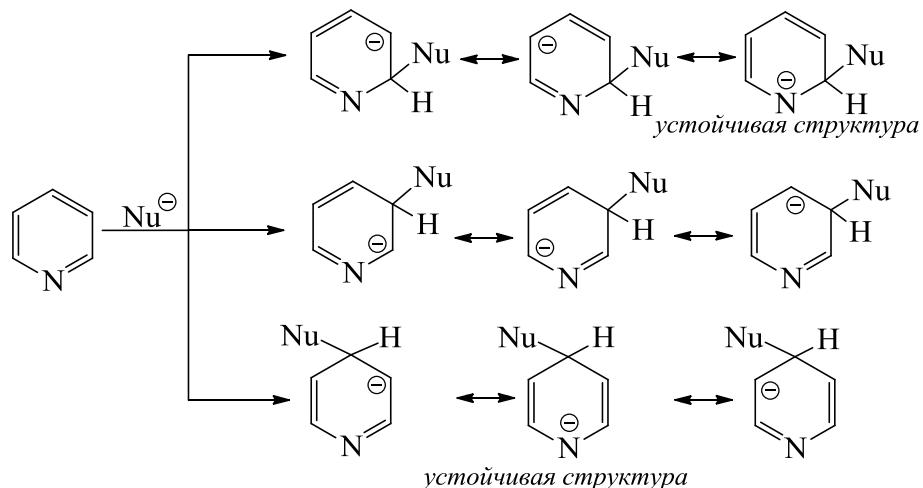
4) использование вместо пиридина N-окиси, которая более склонна к реакциям C-электрофильного замещения в α - или γ -положение; например, нитрование N-окиси пиридина при 90 °C приводит к N-окиси 4- или 2-нитропиридины с выходом 85-90 % (электрофильному замещению подвергается непротонированный пиридин):



В дальнейшем N-окись пиридина может быть дезоксигенирована, этот процесс представляет собой удобный путь получения 4-нитропиридина. Ориентацию заместителя в α - или γ -положение можно объяснить существенным вкладом в структуру N-окиси пиридина канонических форм, в которых кислород нейтрален, а пиридиновое кольцо заряжено отрицательно:



б) Реакции нуклеофильного замещения S_N . Поскольку пиридиновое кольцо является π -электронодефицитным, то для него наиболее характерны реакции S_N . Учитывая электронное строение пиридина, следует ожидать нуклеофильную атаку по α - и γ -атомам углерода. Это предположение подтверждается при рассмотрении реакции с позиции устойчивости анионных σ -комплексов:



Комpleксы наиболее стабилизированы, если электроноакцепторный гетероатом азота принимает участие в делокализации отрицательного заряда наряду с атомом углерода кольца. Наиболее стабильный анионный σ -комплекс образуется при атаке нуклеофила по 2-му или 4-му атому углерода.

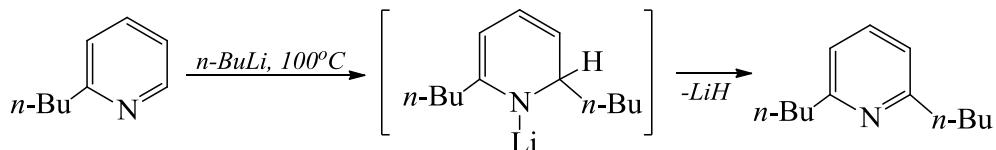
σ -Комплекс, получающийся при атаке в β -положение, наименее устойчив, так как среди его граничных структур отсутствует структура с отрицательным зарядом на азоте, которая вносит наибольший вклад в стабилизацию σ -комплекса.

Приведенный механизм замещения $S_N(\text{Ar})$ принято называть «присоединение-отщепление» (*Ad-E*).

Нуклеофильное замещение атома водорода

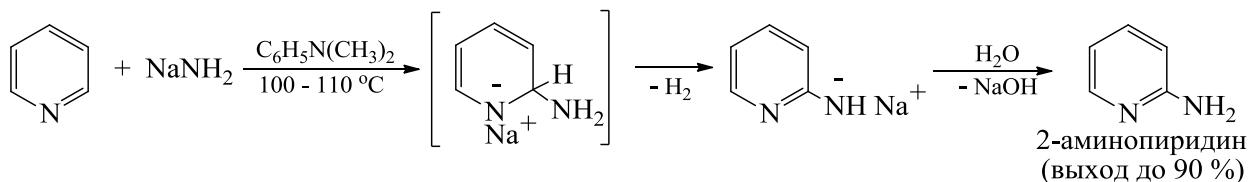
Алкилирование. Реакции пиридина с алкиллитиевыми реагентами протекают в две стадии: первоначально происходит присоединение литийорганических реагентов с образованием N-литиевых солей дигидропиридинов, которые затем превращаются в замещенные ароматические пиридиновые

структуры в результате окисления (например кислородом воздуха), диспропорционирования или потери гидрида лития:



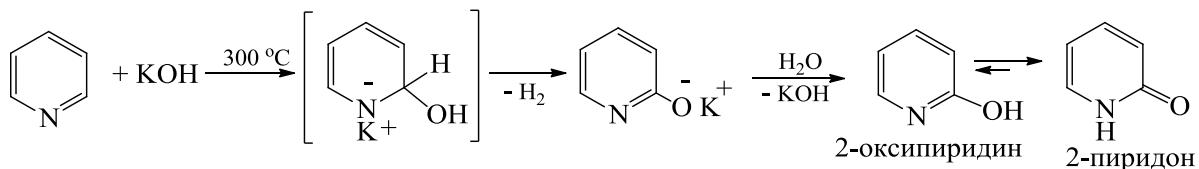
С препаративной точки зрения нуклеофильное алкилирование упрощается при предварительной кватернизации пиридина таким образом, чтобы в дальнейшем возможно было удаление N-заместителя.

Наиболее изучено аминирование по Чичибабину и гидроксилирование. Аминирование обычно проходит по α -положению и сопровождается выделением водорода. Гидридный перенос и образование водорода включают взаимодействие образующегося аминопиридина, выступающего в роли кислоты, с анионным интермедиатом:

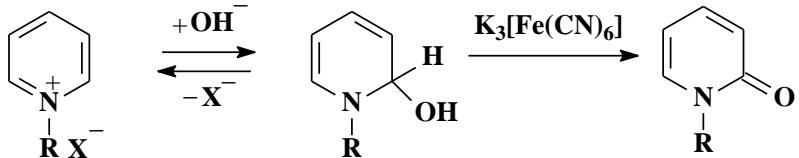


Преимущественное образование α -, а не γ -аминопиридина связано с наибольшей электрофильностью атома углерода в α -положении. Если оба α -положения заняты, аминогруппа вступает в γ -положение, но выход соответствующего γ -аминопиридина крайне низок.

Гидроксид-ион гораздо более слабый нуклеофил, чем амид-ион, поэтому он атакует пиридин лишь при очень высокой температуре и приводит к образованию α -пиридона с низким выходом. Наблюдается кето-енольная таутомерия (перенос протона между кольцевым азотом и кислородом заместителя); закономерно равновесие смешено в сторону кето-формы (амидной структуры):



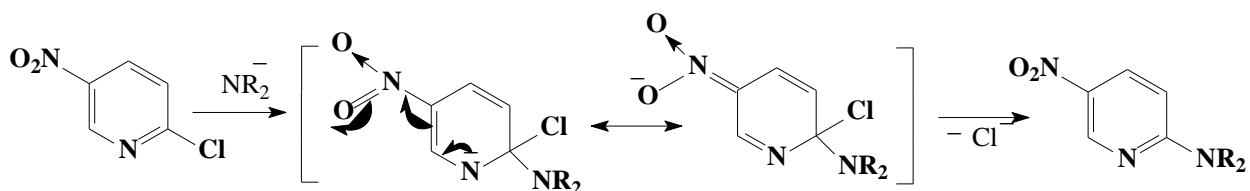
Вместо пиридина иногда в реакциях с нуклеофилами используют более активные соли N-алкилпиридины:



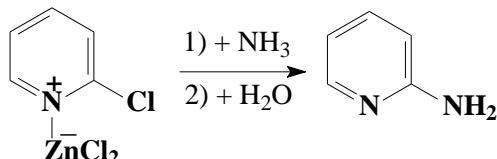
Факторы, облегчающие протекание нуклеофильного замещения:

1. *Наличие акцепторных групп.* Активирующие группы (в подходящих положениях) существенно облегчают реакции S_N . Например, замещение галогена в 2-хлор-5-нитропиридине в реакции с этиловым спиртом в $7.3 \cdot 10^6$

раз быстрее, чем для 2-хлорпиридина; образующийся в этом случае интермедиат до-полнительно стабилизирован нитрогруппой.



2. Реакции с производными пиридиния. Реакции S_N галогена в галогенни-
ропиридиных облегчается катализом
протонными кислотами или кисло-
тами Льюиса:



Наличие N-окисной группы в пиридине облегчает протекание реакций не только S_E , но S_N по α - и γ -положениям. Например, в галогенипиридинах:

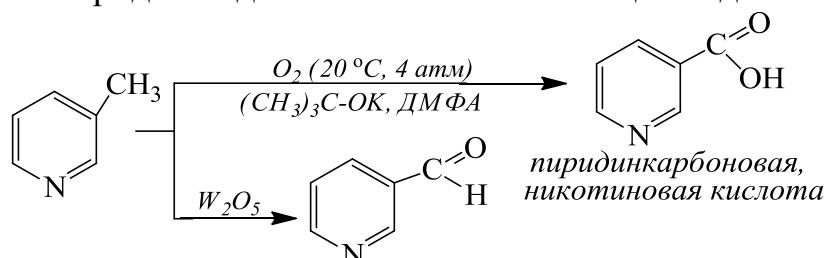


Таким образом, реакции нуклеофильного замещения в ряду пиридина и его замещенных по аналогии с нитробензолом проходят относительно легко. Нуклеофильные агенты вступают в α - и γ -положения – места с наибольшим дефицитом электронной плотности. Такой ориентации способствует большая стабильность переходного состояния вследствие участия азота в делокализации отрицательного заряда.

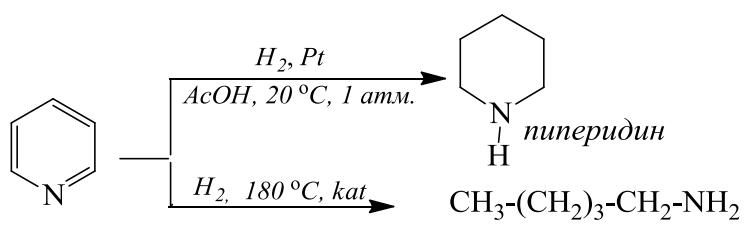
Реакции окисления и восстановления

Пиридиновое кольцо устойчиво (как и бензол) к окислению. Незаме-
щенный пиридин можно окислить водным раствором перманганата калия
лишь при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в запаянных трубках, в результате образуется диоксид уг-
лерода (в аналогичных условиях окисляется бензол). В кислой среде пири-
дин более устойчив к окислению, в щелочной он окисляется быстрее бензо-
ла. При действии перекиси водорода в кислой среде при нагревании пири-
дин превращается в пиридин N-оксид.

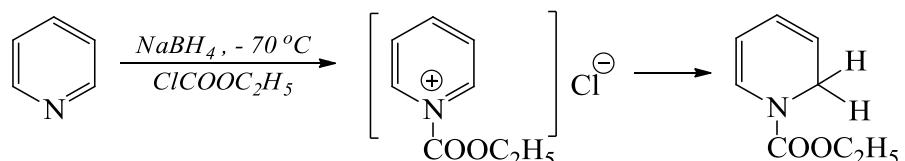
При окислении гомологов пиридина идет окисление боковых цепей до карбоксильных групп независимо от длины цепи. Окисление можно остановить на стадии альдегида:



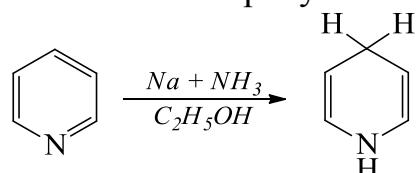
Пиридин и его производные гораздо легче восстанавливаются, чем производные бензола. Так, катализическое восстановление идет легко при обычной температуре и атмосферном давлении обычно в слабокислых средах, либо в щелочных – при применении никелевых катализаторов:



Взаимодействие пиридинов с восстанавливающими агентами, например, с комплексными гидридами, можно рассматривать как нуклеофильное присоединение. Поэтому соединения пиридинового ряда легче подвергаются восстановлению, чем бензол. Например, боргидрид натрия легко восстанавливает производные пиридина, содержащие электроноакцепторные группы, или соли пиридина. Восстановление пиридина в присутствии этилформиата приводит исключительно к образованию 1,2-дигидропиридина:



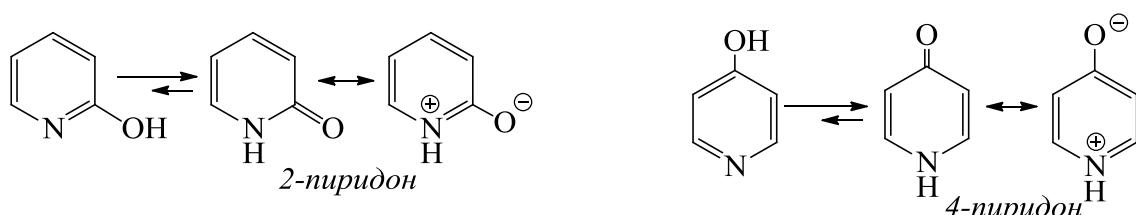
При восстановлении пиридина натрием в жидком аммиаке в присутствии этанола образуются 1,4-дигидропиридины:



Гидрокси- и аминопроизводные

Гидроксипиридины и гидроксипираны

Все три возможных оксипиридина склонны к таутомерным превращениям, связанным с перемещением протона между атомами кислорода и азота, при этом наблюдается существенное отличие в таутомерных свойствах β -изомера от таковых α - и γ -форм. При нормальных условиях α - и γ -изомеры существуют практически целиком в кетоформе и известны как пиридоны. Гидроксиформы могут быть обнаружены только в очень разбавленных растворах неполярных растворителей или в газовой фазе (например 2-оксипиридин). В последнем случае 2-гидроксипиридин доминирует над кетоформой в соотношении 2.5:1.0:



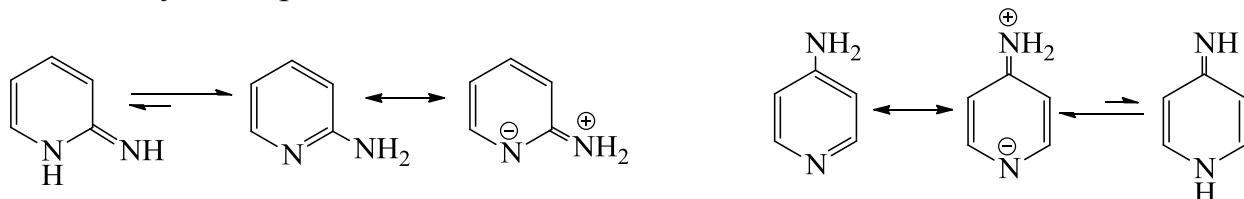
3-Гидроксиридин существует в равновесии с цвиттерионной формой, причем положение равновесия зависит от природы растворителя. В случае аналогичных систем, содержащих атом кислорода в цикле, альтернативный таутомер не существует, и такие системы известны как пироны.



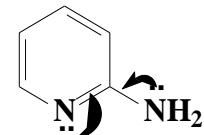
Степень ароматичности подобных молекул долгое время была предметом обсуждений. Их ароматичность связана с вкладом диполярных структур, содержащих полный ароматический цикл, в структуру пирилонов. Пироны значительно менее ароматичны, чем пирилоны, что следует из их способности к реакции присоединения.

Аминопиридины

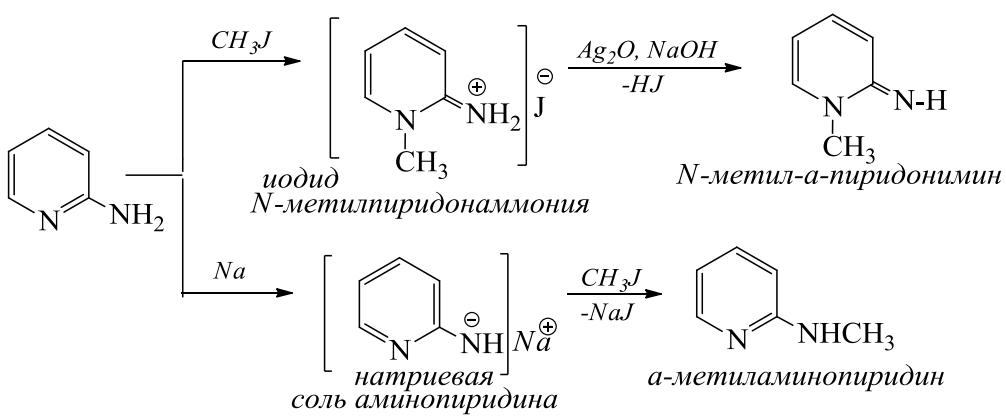
Все три изомерных аминопиридина существуют в амино-форме; α - и γ -изо-меры склонны к поляризации, аналогичной поляризации, существующей в случае пирилонов:



2-Аминопиридин – представитель соединений, способных давать два ряда производных – по атому азота аминогруппы и по атому азота кольца. Пиридиновый азот более основен, так как его неподеленная электронная пара не задействована в сопряжении. Неподеленная пара аминного азота находится в сопряжении с π -электроно-дефицитным пиридиновым циклом, следовательно, азот аминогруппы менее основен:

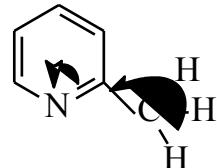


При алкилировании аминопиридина атака идет по более основному пиридиновому азоту, и при дальнейшей обработке соли основанием образуется N-метилпиридонимин. При алкилировании Na-соли аминопиридина, в которой отрицательный заряд сосредоточен, главным образом, на внециклическом атоме азота, реакция с иодистым метилом приводит к α -метиламинопиридину:

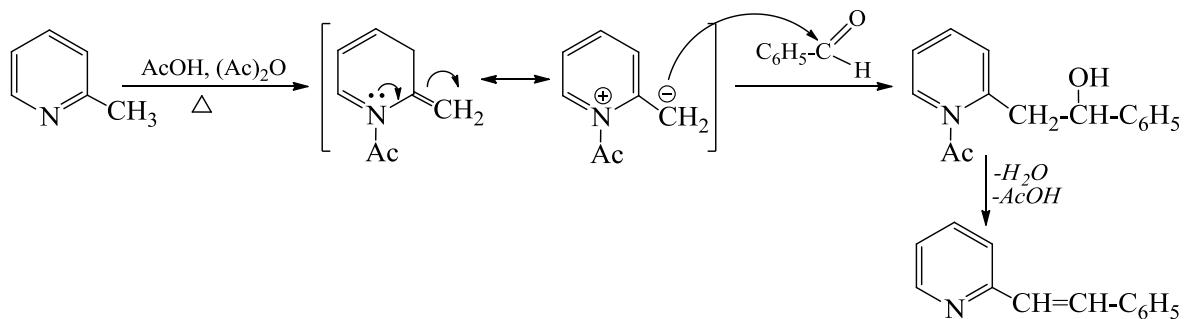


α -, β - и γ -Пиколины и лутидины

Это более сильные основания, чем пиридин (влияние индуктивного эффекта CH_3 -группы). Их особенностью является способность алкильных групп, непосредственно связанных с гетероциклом, проявлять кислотные свойства; подвижность атомов водорода метильных групп связана с π - σ -сопряжением. В соответствии с правилом Порай-Кошица: атомы водорода метиленовой или метильных групп, связанных ко-
ньюгированной цепью с каким-либо гетероатомом, проявляют повышенную активность:

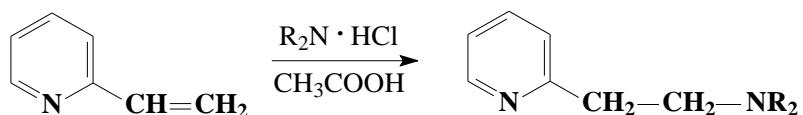


Гораздо большая склонность α - и γ -алкилпиридинов к депротонированию связана с мезомерной стабилизацией соответствующих анионов с участием кольцевого атома азота, что невозможно в случае β -изомера; α - и γ -метилпиридины вступают в реакции алкилирования, ацилирования, конденсации альдольного типа и сопряженного присоединения. Конденсации альдольного типа обычно проводят в присутствии уксусного ангидрида или кислот Льюиса (например, ZnCl_2). В этом случае кислотность алкильных групп увеличивается за счет координации по атому азота



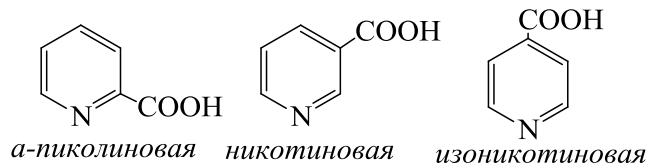
Аналогично пиколины и лутидины реагируют с альдегидами в присутствии алкиллития.

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

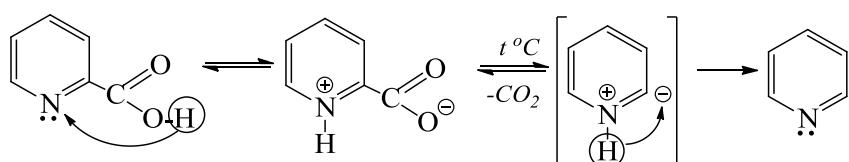


Пиридинкарбоновые кислоты

Пиридинкарбоновые кислоты часто называют пиколиновой, никотиновой и изоникотиновой кислотами. Вследствие смещения электронной плотности к атому азота они немного сильнее бензойной кислоты:



Пиридинкарбоновые кислоты существуют в виде цвиттериона и достаточно легко подвергаются термическому декарбоксилированию.



Этерификация пиридинкарбоновых кислот спиртами проходит в кислой среде обычным путем.

Вопросы самоконтроля

- Охарактеризуйте электронное строение пиридина. Сделайте вывод о его реакционной способности.
- Назовите основные методы получения пиридина.
- Сравните строение атома азота в пиридине и пирроле. Чем они отличаются? Как иное строение атома азота отражается на химических свойствах пиридина?
- Напишите схемы реакций S_E для пиридина. Какие условия необходимы для их реализации?
- Почему реакции S_E пиридина требуют жёстких условий? В какое положение направляется вновь вводимый заместитель? Какие факторы способствуют смягчению реакций S_E . Приведите пример.
- Напишите схему реакции пиридина с электрофильным реагентом в кислых условиях. Чем она характеризуется?
- Почему для пиридина в отличие от бензола характерны реакции S_N . Какова ориентация этих реакций?
- Напишите схемы реакций S_N (аминирования, гидроксилирования, арилирования и алкилирования). Какие условия облегчают протекание этих реакций?
- В каких условиях можно ввести электрофильную частицу в α - и γ -положение пиридина?
- Каковы условия окисления пиридина и его производных? Приведите пример.
- Какие реагенты используются для восстановления пиридина?

Упражнения

1. Сравните основность пиридина, аммиака, метиламина, пиррола, пиперидина, анилина. Ответ обоснуйте.
2. Выстройте в ряд по увеличению основности следующие азотсодержащие соединения: пиррол, пиридин, анилин, пиперидин. Образующийся ряд объясните с точки зрения электронного строения. Произведите соотнесение значений констант основности (K_b : $1.33\text{-}1.58 \cdot 10^{-3}$, $1.7\text{-}2.4 \cdot 10^{-9}$, $4.0\text{-}5.0 \cdot 10^{-10}$, $2.0\text{-}2.15 \cdot 10^{-14}$) с перечисленными выше соединениями.
3. Используя необходимые реагенты, получите из пиридина амид никотиновой кислоты и α -метиламинопиридин.

Глоссарий

Внешний контур гетероциклической системы – включает только периферийные атомы системы (без учета узловых атомов).

Гетероатом – любой элемент, кроме углерода и водорода.

Гетероцикл (гетероциклическая система) – цикл, содержащий в своём составе один или несколько гетероатомов.

Дескрипторы конденсации – составная часть названия конденсированной системы, заключенная в квадратные скобки и обозначающая место конденсации с помощью буквенных (для стороны конденсации родительского компонента) и цифровых (для стороны конденсации второго компонента) локантов.

Локант – номер атома (группы атомов), который он получил при нумерации соединения согласно установленным правилам.

Префикс – часть сложного названия гетероцикла.

Присоединенный (не основной) компонент (их может быть несколько) – часть конденсированной кольцевой системы; его название не охватывается родительским компонентом, а присоединяется в виде префикса к названию родительского компонента.

Реакции фрагментации – реакции, в которых гетероатом в гетероцикле выступает в качестве уходящей группы.

Родительский (основной) компонент – фрагмент сложной гетероциклической системы, определяющий корень названия по методу конденсации. Он может быть моно-, би- и полигетероциклом; выбор этого компонента осуществляется по специальным правилам (стр. 11).

Сочленение – соединение двух и более циклов в гетероциклическую систему. В зависимости от типа сочленения различают конденсированные, неконденсированные и спирогетероциклы. *Конденсированные* имеют два общих атома. *Неконденсированные* не имеют общих атомов. *Спирогетероциклы* имеют один общий атом.

Узловой атом – атом углерода (гетероатом), являющийся общим для двух и более карбо- или гетероциклов.

Фиксированный (обозначенный) атом водорода – атом (атомы) водорода, позволяющий различить изомерные гетероциклические системы; в названии обозначается номером и заглавной буквой (**H**), предшествующих названию исходного ненасыщенного гетероцикла (например, 2H-пиррол). Фиксированный водород получает наименьший из возможных локантов.

Библиографический список

1. Хлебников А.Ф., Новиков М.С. Современная номенклатура органических соединений или как правильно называть органические вещества.: учебное пособие для вузов / А.Ф. Хлебников, М.С. Новиков. - СПб.: АНО НПО Профессионал. 2004. -432 с.
2. Рамш С.М. Руководство по составлению названий гетероциклических соединений (с примерами и задачами).: учебное пособие /С.М. Рамш. - СПб.: Химиздат, 2009. -408 с.: ил.
3. Общая органическая химия. / под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса [пер. с англ. Н.К. Кочеткова]. - М.: Химия, 1985. В 15 т. Т. 9. -800 с.
4. Джилクリст Т. Химия гетероциклических соединений. учебное пособие для вузов / Т. Джилкрист, [пер. с англ.]. - М.: Мир, 1996. -464 с.
5. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений.: учебное пособие для вузов / Дж. Джоуль. [2-е переработан. изд.: пер. с англ. Ф.В.Зайцева, А.В.Карчава]. - М.: Мир, 2004. -728 с.
6. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия.: учебное пособие для вузов / О.А. Реутов. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. В 4-х т. Т. 3. -544 с.
7. Шабаров Ю.С. Органическая химия.: учебное пособие для вузов / Ю.С. Шабаров. - М.: Химия, 1994. В 2 т. Т. 2. -493 с.
8. Берестовицкая В.М., Липина Э.С. Химия гетероциклических соединений. - СПб.: РГПУ им. А.И.Герцена, 2007. -58 с.
9. Химическая энциклопедия / под ред. И.Л. Кнусянц. - М.: Советская энциклопедия, 1988. В 5 т. Т. 1. -623 с.
10. Большой энциклопедический словарь. Химия. / под ред. И.Л. Кнусянц. - М.: Большая Российская энциклопедия. 1998. -790 с.
11. Юровская М.А. Химия ароматических гетероциклических соединений [Электр.]: методическая разработка / М.А. Юровская, А.В. Куркин, Н.В. Лукашев. - М.: МГУ 2007. -51 с. / chem. msu. su>rus/teaching/urovs-kaja/getero.pdf

Учебное издание

Анисимова Надежда Александровна

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ЧАСТЬ 1
ОСНОВЫ НОМЕНКЛАТУРЫ
МОНОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ
С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Учебное пособие

Редактор и корректор В.А. Басова
Технический редактор Л.Я. Титова

Темплан 2017 г., поз.146

Подп. к печати 13.02.17. Формат 60x84/16. Бумага тип № 1.
Печать офсетная. Объем 5.0 печ.л.; 5.0 уч.-изд.л. Тираж 50 экз.
Изд. №146. Цена «С». Заказ

Ризограф Высшей школы технологии и энергетики СПбГУПТД, 198096,
СПб., ул. Ивана Черных, 4.