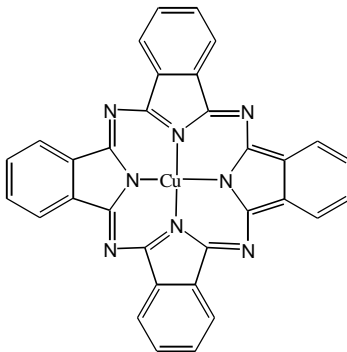
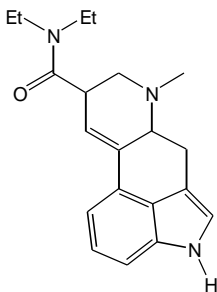


## Гетероциклические соединения



НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

## **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

Пособие для студентов специализаций «ХИМИЯ» и «ЭКОЛОГИЯ»

III и IV семестры

Новосибирск  
2000

Пособие представляет собой часть курса лекций «Органическая химия», читаемого студентам второго курса специализаций «химия» и «экология», рекомендуется также студентам отделения «биология и медбиология» и другим студентам, изучающим органическую химию.

Составители:

Проф. В. А. Резников  
Проф. В. Д. Штейнгарц

Рецензент:  
канд. хим. наук, доц. К. Ю. Колтунов

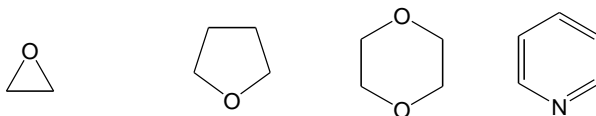
© Новосибирский государственный университет, 2000

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	4
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. ....	4
Методы синтеза производных пиррола, фурана, тиофена.....	7
Химические свойства пиррола, фурана и тиофена.....	13
Порфирины .....	19
Методы синтеза индола и его производных .....	21
Свойства индола.....	23
Индиго и индигоидные красители. ....	28
Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероато-мами. ....	30
Методы получения азолов.....	31
Свойства азолов.....	36
Пятичленные гетероциклы с тремя и более гетероато-мами. ....	38
Шестичленные гетероциклы. Пиридин.....	40
Методы синтеза соединений ряда пиридина.....	41
Свойства пиридина и его производных.....	43
Реакции по боковой цепи гомологов пиридина.....	54
Биологически активные производные пиридина.....	56
Методы получения хинолина и изохинолина.....	58
Свойства хинолина и изохинолина.....	62
Методы синтеза шестичленных азотистых гетероциклов с двумя гетероатомами (диазинов). ....	67
Свойства диазинов.....	70
Пурин и его производные.....	73

## Введение

Гетероциклическими называются соединения, в которых один или несколько атомов углерода в составе цикла заменены атомом другого элемента – гетероатомом. С некоторыми такими соединениями вы уже встречались ранее. Это, например, этиленоксид или оксиран, тетрагидрофуран и диоксан (широко используемые растворители), пиридин.

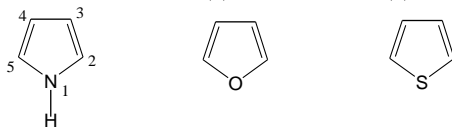


оксиран    тетрагидрофуран    диоксан    пиридин

Классификация гетероциклических соединений основана на величине цикла, числе и характере гетероатомов. Мы начнем рассмотрение с пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом – пиррола, фурана и тиофена.

### Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.

Пиррол, фуран и тиофен являются пятичленными гетероциклическими соединениями с одним гетероатомом.



пиррол

фуран

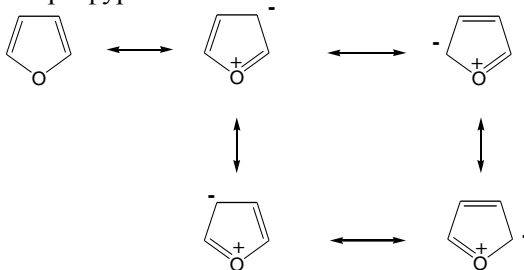
тиофен

Нумерация атомов в составе гетероцикла начинается с гетероатома и идет против часовой стрелки. Положения 2- и 5- называют  $\alpha$ -положениями, 3- и 4- –  $\beta$ -положениями.

По формальным признакам эти соединения относятся к ароматическим, так как они представляют собой сопряженные циклические  $p$ -системы, в состав которых входит 6  $p$  электронов – 4 электрона диеновой системы – и пара электронов гетероатома.

Цикл является практически плоским, из чего следует, что состояние гибридизации гетероатома близко к  $sp^2$ .

Ниже представлены резонансные структуры, иллюстрирующие делокализацию электронов гетероатома по гетероциклическому кольцу на примере фурана.



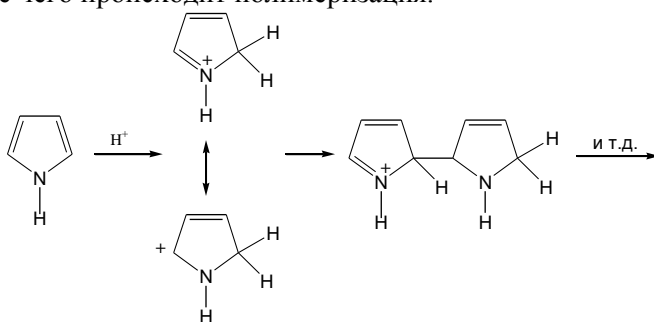
Приведенные резонансные структуры показывают, что гетероатом (в данном случае атом кислорода) в результате мезомерного взаимодействия с диеновой  $p$ -системой передает электронную плотность в кольцо, вследствие чего на атомах углерода в составе гетероцикла возникает некоторый отрицательный заряд, а на атоме кислорода, соответственно, положительный заряд. Атом кислорода, разумеется, кроме положительного мезомерного эффекта проявляет и отрицательный индуктивный эффект. Однако его проявление в свойствах рассматриваемых соединений менее выражено, в связи с чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом относят к  $p$ -избыточным ароматическим гетероциклическим соединениям. Резонанс приводит к некоторой выравненности длин связей в составе гетероцикла, что также говорит об определенной ароматичности системы.

**Используя приведенные выше доводы, оцените относительное сродство к электрофилам бензола, пиррола, фурана и тиюфена.**

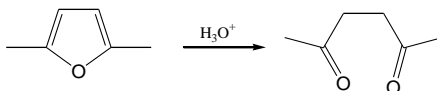
Отличительной чертой рассматриваемых гетероциклических систем является то обстоятельство, что они, в отличие, например, от бензола, могут быть представлены только одной, преобладающей резонансной структурой, в которой нет разделения

заряда. Это находится в соответствии с экспериментально полученными величинами теплот сгорания этих соединений, свидетельствующими о меньшей ароматичности, то есть менее эффективной делокализации кратных связей в этих соединениях по сравнению с бензолом. Кроме того, учитывая, что электроотрицательность гетероатома возрастает в следующей последовательности сера < азота < кислорода, можно сказать, что в этой же последовательности уменьшается способность гетероатома отдавать свою неподеленную пару электронов, а, следовательно, и ароматичность гетероциклов.

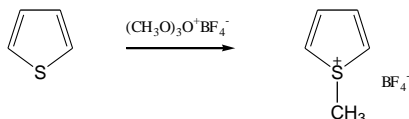
Поскольку пара электронов гетероатома в большой степени делокализована по р-системе гетероцикла, пиррол является значительно более слабым N-основанием, чем обычные амины. Протонирование пиррола осуществляется преимущественно по α-углеродному атому с образованием неароматического соединения. Образующийся катион атакует другую молекулу пиррола, в результате чего происходит полимеризация.



Фуран и его производные бурно реагирует с сильными, кислотами, при проведении же реакции с разбавленной минеральной кислотой происходит гидролитическое расщепление цикла с образованием 1,4-дикарбонильных соединений с хорошим выходом.

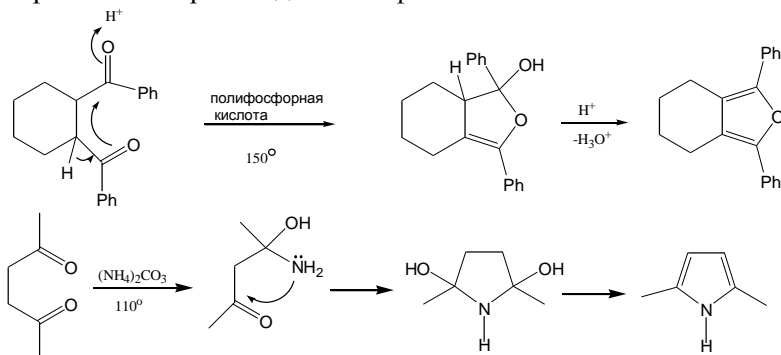


Тиофен намного более устойчив в кислых средах, чем пиррол и фуран. При взаимодействии его с борфторидом триметилкоксония (исключительно активным алкилирующим реагентом) образуется соль S-метилтиофения. Стабильность этой соли связана, очевидно, с тем, что одна из пар электронов атома серы остается вовлеченной в сопряженную  $\pi$ -систему, что сохраняет ароматичность последней.

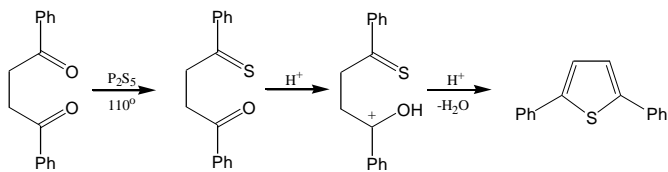


## Методы синтеза производных пиррола, фурана, тиофена

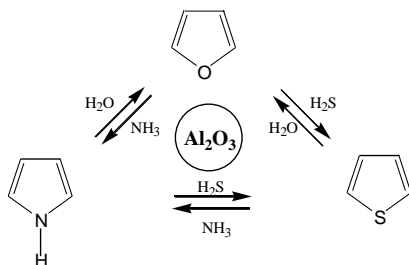
Пиррол, фуран, тиофена и их производные могут быть получены из одних и тех же предшественников – 1,4-дикарбонильных соединений. Этот метод называется синтезом **Паалля-Кнорра**. Так, производные фурана образуются при действии на 1,4-дикетоны дегидратирующими веществами – ( $P_2O_5$ ,  $H_2SO_4$ ,  $ZnCl_2$  и др.). При взаимодействии с аммиаком или первичными аминами образуются производные пиррола. Реакция с неорганическими сульфидами, например с  $P_2S_5$  приводит к образованию производных тиофена.



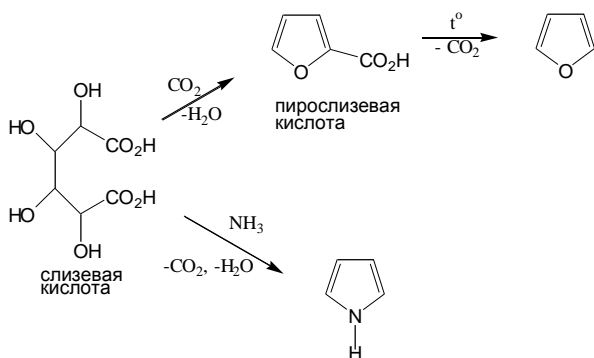




Поскольку образование гетероцикла пиррола, фурана и тиофена может происходить из одних и тех же исходных 1,4-дикарбонильных соединений, в соответствующих условиях возможны и их взаимопревращения. Эта реакция была открыта **Юрьевым** и носит его имя. Превращения происходят при нагревании гетероцикла в присутствии окиси алюминия при 400 °С в токе  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NH}_3$  или  $\text{H}_2\text{O}$ , однако высокий выход достигается только в случае использования фурана в качестве исходного соединения.

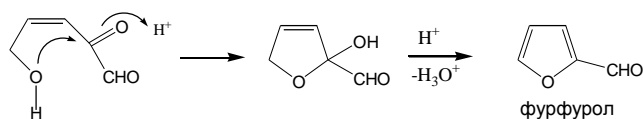
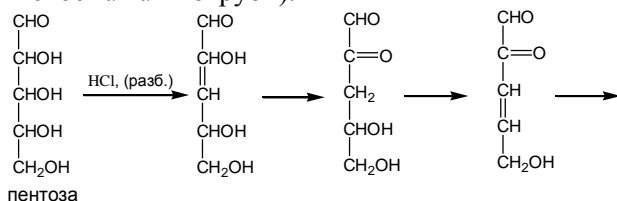


Еще один общий метод получения пятичленных гетероциклов основан на использовании в качестве исходного соединения слизиной кислоты и других дикарбоновых кислот – продуктов окисления сахаров. Сухая перегонка слизиной кислоты приводит к образованию пирослизиной или  $\alpha$ -фуранкарбоновой кислоты. При пиролизе аммонийной соли слизиной кислоты образуется пиррол.



Декарбосилирование пиррослизевой кислоты является методом получения фурана.

Промышленным способом получения фурфурола – фуран-2-карбальдегида является кислотный гидролиз полисахаридов, в состав которых входят пентозы – пятиатомные сахара, содержащиеся в различном растительном сырье. Так, фурфурол получают из шелухи семян подсолнечника, кукурузных початков, соломы, отрубей, вследствие чего он и получил свое название (латинское *furfur* – отруби).

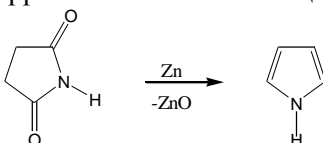


Далее фурфурол превращают в пиррослизевую кислоту либо по реакции Канницаро, либо окислением кислородом воздуха в присутствии щелочных растворов солей меди или серебра, Полученную кислоту декарбосилируют в фуран нагреванием до 200-250° С. Сам фурфурол так же может быть превращен в фуран

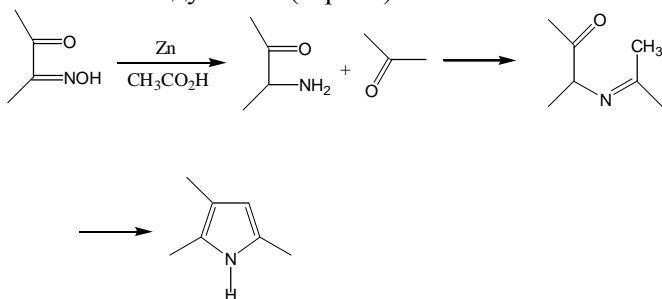
нагреванием при 400 °С в присутствии катализаторов – хромитов цинка или марганца.

Пиррол в промышленности получают фракционной перегонкой каменноугольной смолы и костяного масла – вещества, образующегося при сухой перегонке костей. Кроме того, его получают из фурана по методу Юрьева, а также взаимодействием ацетилен с формальдегидом и аммиаком.

Сукцинимид, по сути, является производным пиррола и может быть превращен в пиррол восстановлением цинком.



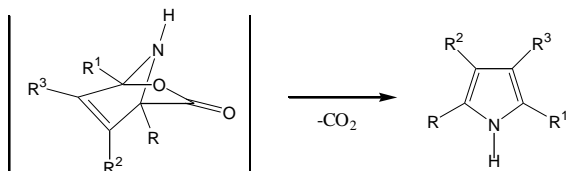
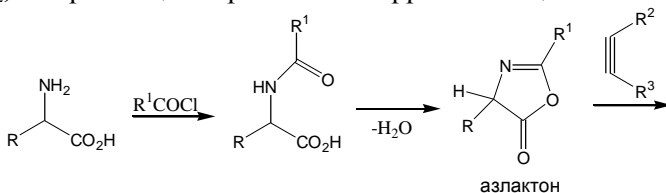
Наиболее общий лабораторный метод синтеза производных пиррола заключается во взаимодействии монооксидов  $\alpha$ -дикетонов с кетонами в уксусной кислоте в присутствии цинка (синтез **Кнорра**). Суть этого превращения заключается в том, что на первой стадии реакции оксимная группа восстанавливается цинком в кислой среде в аминогруппу. Кетонная группа в этих условиях не затрагивается. Далее происходит конденсация образующегося  $\alpha$ -аминокетона с кетоном, а за этим следует циклизация. Побочным продуктом в этой реакции является дигидропиразин, образующийся в результате конденсации двух молекул аминокетона между собой (стр. 68).



**Предложите механизм реакции для стадии образования цикла в синтезе пирролов по Кнорру.**

*При взаимодействии  $\alpha$ -аминокетонов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты могут быть получены производные пиррола, а при взаимодействии  $\alpha$ -оксикетонов (ацилинов) с тем же реагентом – производные фурана. Предложите механизм этих превращений и охарактеризуйте условия, в которых они будут происходить.*

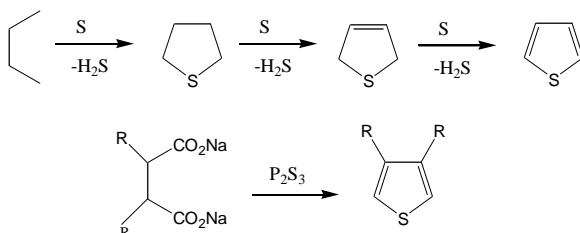
С высоким выходом замещенные пирролы образуются при взаимодействии азлактонов с ацетиленами. Азлактоны - гетероциклические соединения, образующиеся при взаимодействии аминокислот с хлорангидридами карбоновых кислот. Замыкание азлактонного цикла представляет, по сути, модификацию, приводящую одновременно к увеличению кислотности С-Н связи углерода, связанного с атомом азота. Вследствие этого азлактон способен вступать в реакцию присоединения по Михаэлю по ацетиленовой кратной связи. Далее следует замыкание цикла по связи С=N в составе азлактонного цикла и отщепление молекулы  $\text{CO}_2$ , завершающее образование пиррольного цикла.



Тиофен обычно содержится в качестве примеси в бензоле, получаемом из каменноугольной смолы (до 0.5%). Температуры кипения бензола и тиофена близки (80 и 84 °С соответственно), что затрудняет их разделение перегонкой, однако бензол может быть очищен от примеси тиофена химически.

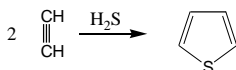
**Предложите химический метод отделения примеси тиофена от бензола, используя представления об относительной реакционной способности этих соединений.**

В промышленности тиофен получают взаимодействием бутана, бутена или бутадиена с серой при высокой температуре (600°) с малым временем контакта реагирующих веществ – около 1 сек и немедленным охлаждением. При этом в реакцию вступает только часть реагентов, их отделяют от циклических продуктов, и вновь вводят в реакцию. Отметим, что сера в этой реакции выступает в качестве дегидрирующего окислителя, под действием которого гидрированные производные тиофена превращаются в тиофен.



Тиофен может быть получен в лабораторных условиях взаимодействием динатриевой соли янтарной кислоты с  $P_2S_3$ . Этот метод интересен тем, что и замещенные янтарные кислоты в тех же условиях образуют соответствующие замещенные производные тиофена.

Еще одно превращение, при котором образуется тиофен, открытое Чичибабиным, заключается во взаимодействии ацетилена с сероводородом при 400-450 °С на окиси алюминия. Эта реакция не имеет препаративного значения, однако, интересна своим сходством с реакцией, тримеризации ацетилена с образованием бензола.

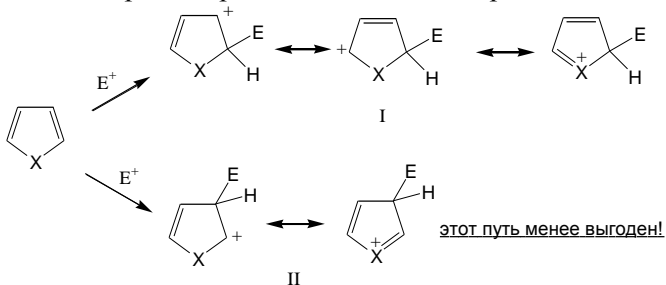


**При взаимодействии бутадиена с диоксидом серы образуется сульфен тиофена. Эта реакция аналогична реакции Дильса-Альдера, в которой роль диенофила выполняет атом**

серы. Изобразите структуру продукта реакции, что вы можете сказать о его ароматичности?

### Химические свойства пиррола, фурана и тиофена.

Как уже было отмечено, по электронному строению пиррол, фуран и тиофен являются ароматическими соединениями и, как следствие, реакции электрофильного замещения для них характерны в большей степени, чем присоединения. При этом их реакционная способность изменяется в последовательности: фуран > пиррол > тиофен > бензол. Повышенная реакционная способность этих соединений по сравнению с бензолом связана с положительным мезомерным эффектом гетероатома, который, с одной стороны, приводит к появлению частичного отрицательного заряда на атомах углерода в составе гетероцикла, обуславливающего большее сродство к электрофилу, а с другой стороны, приводит к более эффективной стабилизации катионного интермедиата этой реакции –  $\sigma$ -комплекса и, следовательно, к снижению энергии переходного состояния реакции.

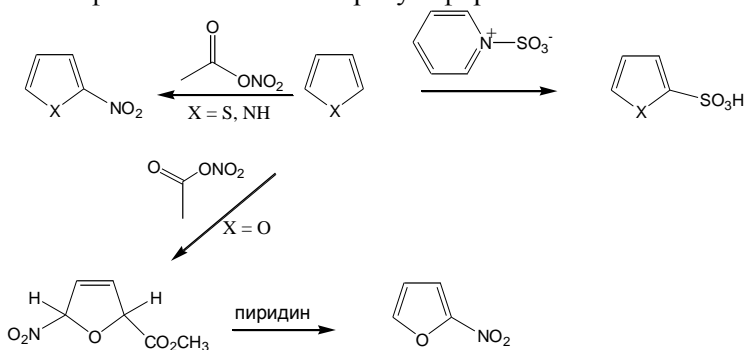


Поскольку пиррол и фуран неустойчивы в кислых средах, реакции электрофильного замещения для них проводят в существенно более мягких условиях, чем обычно используются для бензола. Тиофен более устойчив в кислой среде, и для его превращений могут быть использованы реагенты, являющиеся сильными кислотами.

Электрофильное замещение для фурана, пиррола и тиофена протекает преимущественно в положение 2 ( $\alpha$ -положение), поскольку возникающий при этом  $\sigma$ -комплекс обладает более

низкой энергией вследствие более эффективной резонансной стабилизации, чем  $\sigma$ -комплекс, образующийся в результате электрофильной атаки по положению 3 ( $\beta$ -положению). Пониженная энергия  $\sigma$ -комплекса, образующегося в случае атаки по  $\alpha$ -положению (I) по сравнению с энергией  $\sigma$ -комплекса (II) приводит к уменьшению активационного барьера реакции в этом направлении, что и обуславливает как кинетическую, так и термодинамическую предпочтительность образования продуктов замещения по  $\alpha$ -положению.

Сульфирование тиофена происходит при действии 95%  $H_2SO_4$  при комнатной температуре с образованием тиофен-2-сульфо кислоты. С помощью этой реакции можно очистить бензол от примеси тиофена, так как бензол сульфируется в более жестких условиях. Для сульфирования пиррола и фурана нельзя использовать серную кислоту, однако, соответствующие 2-сульфо кислоты могут быть получены при взаимодействии с пиридинсульфотриоксидом – комплексом пиридина с  $SO_3$ . Заметим, что бензол не сульфируется при действии этого реагента, однако тиофен может быть им просульфирован.



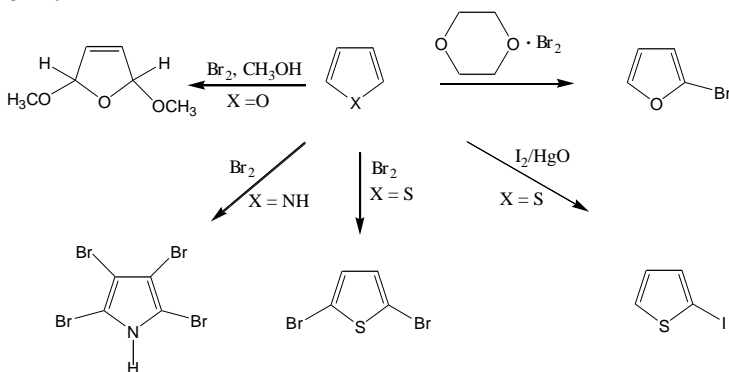
При обработке пиррола фурана и тиофена нитрующей смесью происходит осмоление. Для того, чтобы успешно провести нитрование, в качестве реагента используют ацетилнитрат – смешанный ангидрид уксусной и азотной кислоты. Ацетилнитрат готовят взаимодействием уксусного ангидрида с безводной азотной кислотой. При обработке этим реагентом тиофена и пиррола с

высоким выходом образуются 2-нитропроизводные, в случае же фурана реакция завершается образованием продукта сопряженного присоединения – 5-ацетокси-2-нитро-2,5-дигидрофурана, который превращается в 2-нитрофуран при взаимодействии с пиридином.

**Предложите механизм реакции образования 5-ацетокси-2-нитро-2,5-дигидрофурана.**

Бромпроизводные фурана не удается получить прямым бромированием вследствие того, что реакция идет очень энергично и выделяющийся бромистый водород разрушает гетероцикл. При проведении реакции бромирования в метаноле при низкой температуре с хорошим выходом образуется 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран. Монобромирование фурана по положению 2 осуществляют диоксандибромидом – комплексом диоксана с бромом при 0 °С. Механизм этой реакции не установили.

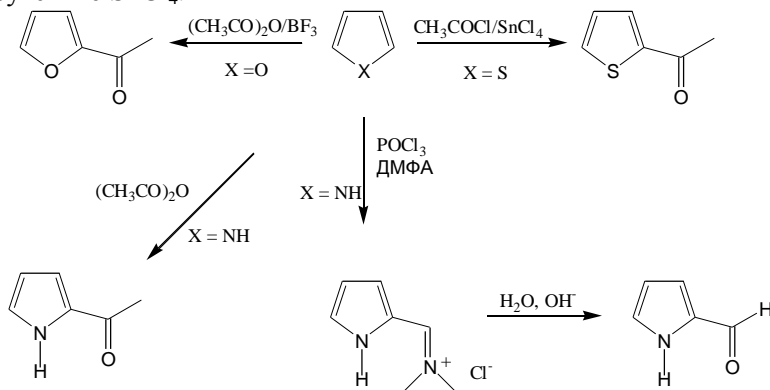
Пиррол бромруется также очень легко. Реакцию трудно оставить на стадиях замещения 1-43 атомов водорода и единственный продукт, который может быть при этом получен, – тетрабромпиррол. Бромирование и хлорирование тиофена также происходит очень быстро и с приемлемым выходом может быть выделен только 2,5-дибротиофен. Тиофен не реагирует с йодом, однако, 2-йодтиофен образуется, если взаимодействие осуществлять в присутствии окиси ртути или разбавленной азотной кислоты.





Алкилирование фурана и пиррола по Фриделю-Крафтсу невозможно, поскольку кислоты Льюиса, подобно протонным кислотам, разрушают гетероцикл, вызывая осмоление реакционной смеси. Не удастся провести алкилирование и тиофена, хотя он и устойчив к действию кислот Льюиса. Ацильные же производные этих гетероциклов могут быть получены, однако, в условиях более мягких, чем используют при ацилировании производных бензола.

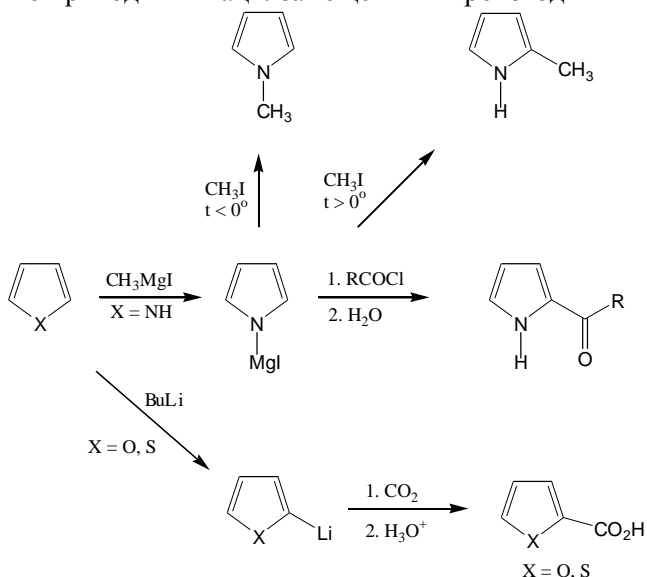
Так, 2-ацетилфуран образуется при взаимодействии фурана с уксусным ангидридом в присутствии такой относительно слабой кислоты Льюиса как  $\text{BF}_3$ . Реакцию проводят таким образом, чтобы время контакта фурана с катализатором было минимальным (**как это практически сделать?**). Образующийся 2-ацетилфуран более устойчив по отношению как к кислотам Льюиса (**почему?**), так и к протонным кислотам. Пиррол реагирует с уксусным ангидридом без катализатора с образованием 2-ацетилпиррола. Ацилирование тиофена проводят в условиях, близких к условиям ацилирования активных аренов, – хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии  $\text{SnCl}_4$ .



Пиррол может быть легко превращен в 2-формильное производное по реакции **Вильсмейера** – при взаимодействии с хлорокисью фосфора и диметилформамидом.

Важной особенностью пиррола, выделяющей его из рассматриваемого ряда гетероциклов, является то, что он является

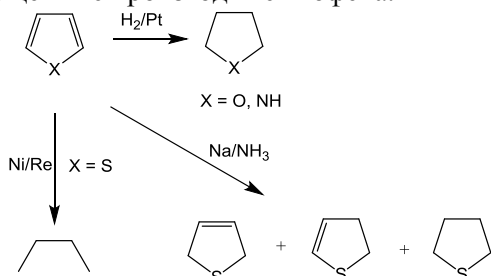
сравнительно сильной кислотой по связи N-H и при действии магний- или литийорганических соединений образует соли. Взаимодействие этих солей с алкилгалогенидами происходит довольно сложно: как правило, образуется смесь продуктов алкилирования по атому азота и атомом углерода в положениях 2- и 3 кольца, соотношение которых зависит от многих факторов. Отметим только, что при пониженной температуре реакция преимущественно идет по атому азота, а при нагревании – преимущественно по положению 2. Реакция металлированных производных пиррола с хлорангидридами карбоновых кислот обычно приводит к 2-ацилзамещенным производным пиррола.



При взаимодействии фурана и тиофена с бутиллитием происходит реакция переметаллирования. Образующиеся при этом 2-фурил- и 2-тиениллитий являются обычными литийорганическими производными, вступающими, в характерные для этого класса соединений реакции с альдегидами и кетонами, сложными эфирами,  $\text{CO}_2$  и др., что позволяет получать различные 2-замещенные производные фурана и тиофена.

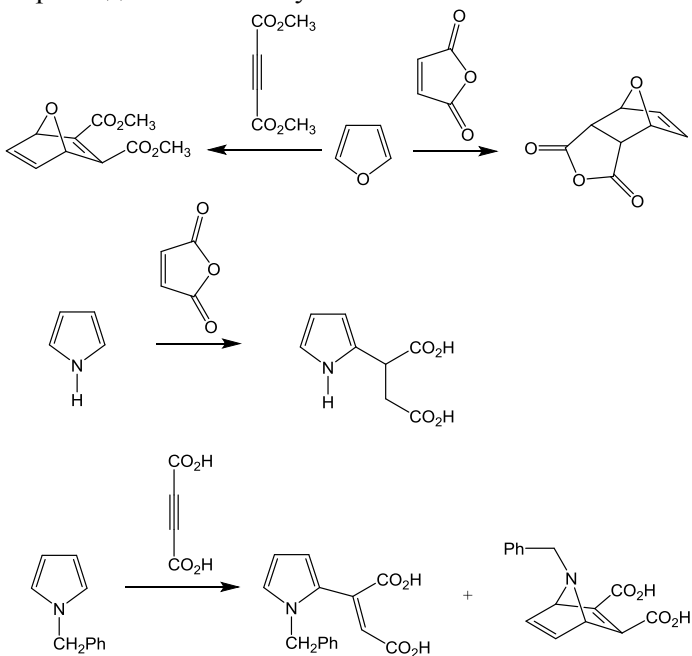
Гидрирование фурана и пиррола водородом на катализаторе (платина или палладий) приводит соответственно к тетрагидрофурану и тетрагидропирролу (пирролидину). Аналогичное превращение в случае тиофена не происходит, поскольку он, как серусодержащее соединение, дезактивирует катализатор (является каталитическим ядом). Восстановление тиофена может быть осуществлено действием натрия в жидком аммиаке. При этом образуются как частично гидрированные производные тиофена, так и тетрагидроотиофен (тиофан).

Интересной особенностью тиофена является реакция десульфуризации, которая происходит при взаимодействии с никелем Ренея. Вообще этот процесс характерен для всех сераорганических соединений, в которых сера находится в степени окисления 2. Применительно к тиофену это превращение приводит к раскрытию цикла и образованию бутана. Эта реакция может представлять и синтетический интерес, если в нее вовлекаются замещенные производные тиофена.



Приведенные выше реакции электрофильного замещения демонстрируют, что пиррол, фуран и тиофен имеют свойства, характерные для ароматических соединений, на ход которых оказывает влияние их повышенная реакционная способность и ограниченная устойчивость, в первую очередь фурана и пиррола, в кислых средах. В то же время для фурана характерны не свойственные соединениям ряда бензола превращения – реакции циклоприсоединения, в которых фуран выступает в качестве диена. В качестве примера можно привести взаимодействие фурана с малеиновым ангидридом и с эфиром ацетилендикарбоновой

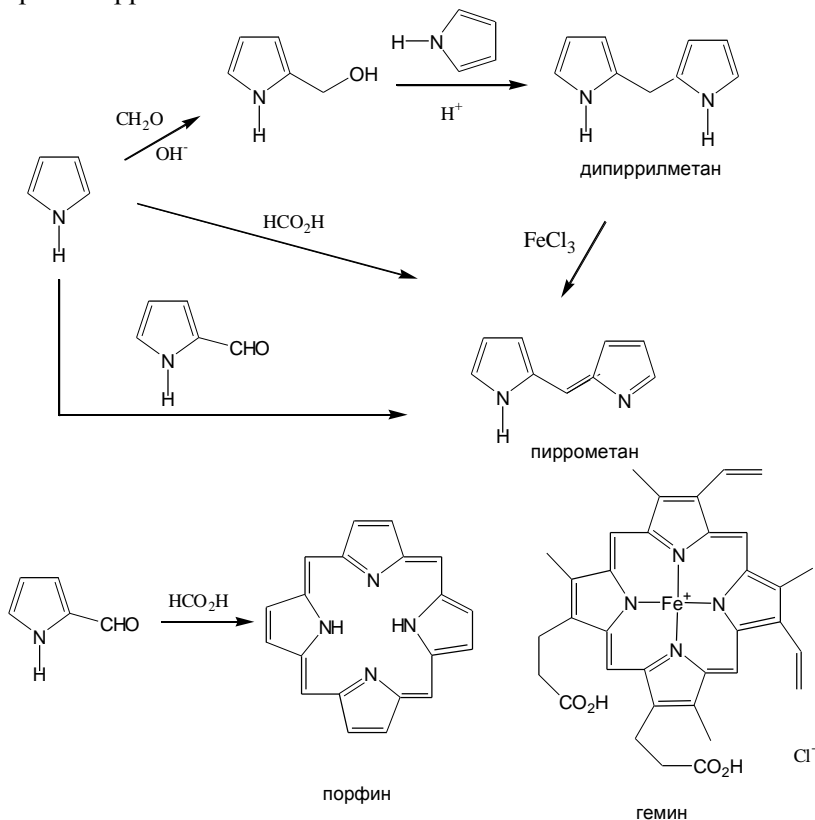
кислоты. Пиррол не вступает в реакции циклоприсоединения. Так, при его взаимодействии с малеиновым ангидридом образуется соединение, которое является продуктом присоединения пиррола как С-Н кислоты к активированной кратной связи. По отношению к пирролу это реакция электрофильного замещения по положению 2. В случае N-замещенного пиррола реакция с ацетилендикарбоновой кислотой преимущественно протекает по той же схеме, однако наряду с продуктом замещения образуется небольшое количество (< 10%) циклоаддукта. Тиофен, будучи наиболее "ароматическим" из рассматриваемых гетероциклических соединений, в реакцию циклоприсоединения не вступает.



## Порфирины

При взаимодействии пиррола с формальдегидом в щелочной среде происходит оксиметилирование по положению 2, а в кислой среде образующееся первоначально оксиметильное производное

реагирует с еще одной молекулой пиррола, в результате чего образуется дипиррилметан. Последний окисляется хлорным железом в пиррометан, который может быть получен также конденсацией пиррола с муравьиной кислотой или с 2-формилпирролом.



При взаимодействии пиррол-2-альдегида с муравьиной кислотой с небольшим выходом образуется исключительно важная макрогетероциклическая система – порфин. Дело в том, что порфин и его производные, называемые порфиринами, легко образуют исключительно прочные комплексы с рядом металлов, например железом, медью, кобальтом и др. В состав крови входит

гемоглобин – вещество, состоящее из двух фрагментов, связанных между собой водородными связями. Один из этих фрагментов – белок глобин, другой – гем – координационное соединение порфирина с железом ( $2^+$ ). При действии соляной кислоты гем отделяется от глобина, ион Fe ( $2^+$ ) в его составе окисляется до Fe ( $3^+$ ) и гем превращается в гемин.

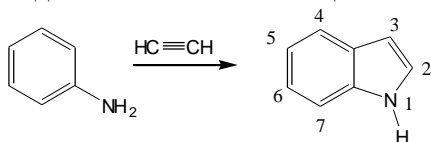
Как известно, роль гемоглобина в организме заключается в переносе кислорода из легких по всем тканям. При этом кислород образует лабильное координационное соединение с железом гема, которое и является поставщиком кислорода в ткани. Если во вдыхаемом воздухе содержится окись углерода, то она тоже образует с гемом комплекс аналогичного строения, но значительно более прочный, чем с кислородом, вследствие чего гемоглобин перестает переносить кислород и человек погибает от удушья. Аналогичным образом действуют и пары синильной кислоты, правда в этом случае ингибируются ферменты, отвечающие за клеточное дыхание, в состав которых входит фрагмент гема.

Интересно отметить, что структуры типа гема функционируют не только в организме теплокровных животных, но также и пресмыкающихся и моллюсков, только вместо железа в качестве центрального иона может выступать кобальт. Это приводит к тому, что такая кровь имеет голубой ("дворянский") цвет. Подобные структуры функционируют и в дыхательных системах растений в составе хлорофилла. В этом случае центральным ионом является ион магния, и этот комплекс имеет зеленый цвет. Еще одно важное вещество, в состав которого входит порфириновый фрагмент с координированным ионом кобальта, это кобаламин или витамин B<sub>12</sub>, – вещество, жизненно необходимое человеку, поскольку он участвует в продуцировании эритроцитов.

### **Методы синтеза индола и его производных**

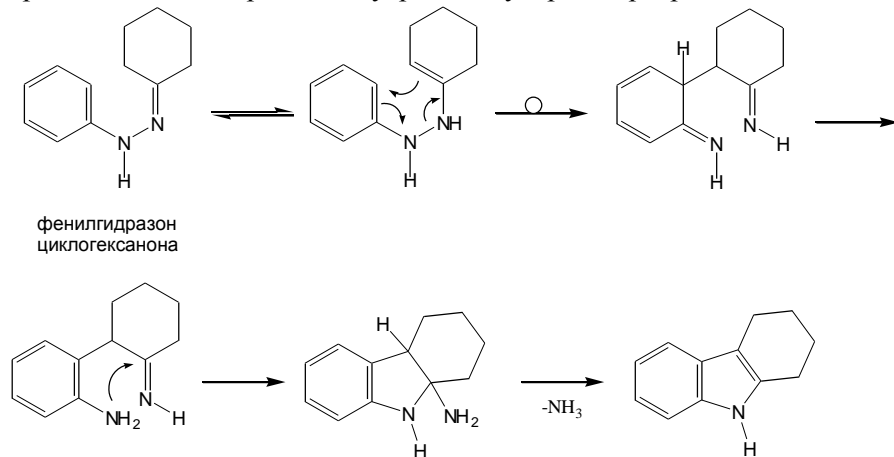
Молекула индола содержит пиррольный гетероцикл, аннелированный с бензольным кольцом. Методы синтеза индола обычно основаны на замыкании пиррольного цикла в молекуле, содержащей бензольное кольцо. Примером такой реакции является

взаимодействие анилина с ацетиленом при высокой температуре (Чичибабин). Эта реакция не имеет препаративного значения, а лишь демонстрирует сходство с реакцией получения пиррола взаимодействием аммиака с ацетиленом (см. выше).



индол

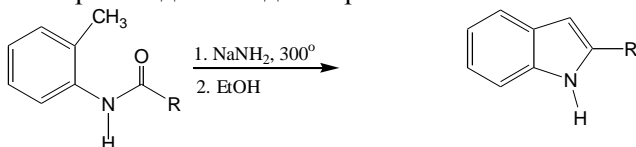
Наиболее общий способ получения индола и его производных это синтез **Фишера**, заключающийся в перегруппировке фенолгидразонов альдегидов и кетонов в присутствии кислотных катализаторов – хлористого цинка, трехфтористого бора, полифосфорной кислоты и др. Наиболее вероятный механизм этой реакции включает *орто*-бензидиновую перегруппировку, которая протекает как синхронное внутримолекулярное превращение.



**Определите, на какой стадии (или стадиях) реакции требуется кислотный катализатор.**

**Предскажите преимущественное направление реакции в случае фенолгидразона метилэтилкетона.**

Многие замещенные индолы и сам индол могут быть получены по методу **Маделунга**, заключающемуся в циклизации *орто*-ацетотолуидинов при действии сильных оснований. Выходы простых производных индола при этом бывают очень высокими.



**Механизм реакции Маделунга точно не известен, возможно, он и не один. Одно из наиболее простых объяснений протекания этой реакции строится на аналогии с конденсацией Кляйзена. Напишите схему этой реакции.**

### Свойства индола.

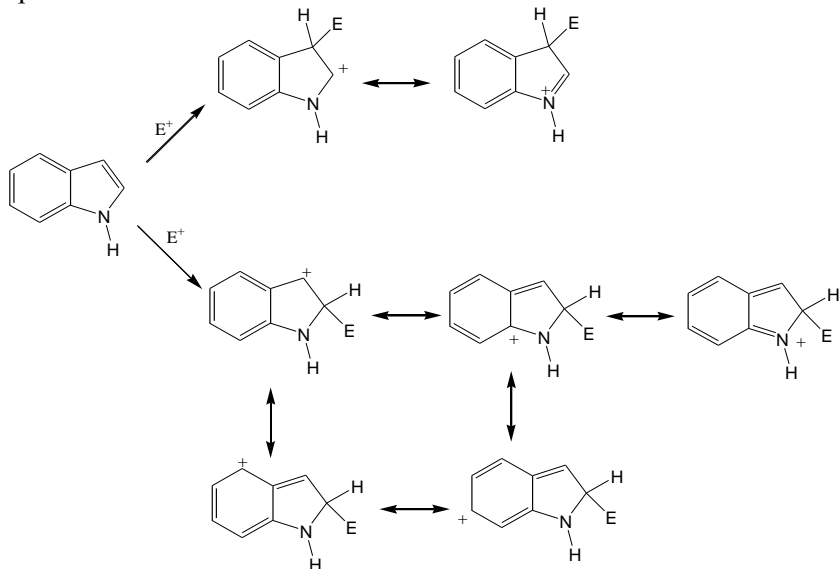
Индол, подобно пирролу, является ароматическим соединением, относящимся к  $\pi$ -избыточным гетероциклам. Это означает, что атом азота в составе гетероцикла увеличивает электронную плотность на атомах углерода как в пиррольной, так и, до некоторой степени, в бензольной части молекулы. Это приводит к тому, что в положении 3 возникает избыточная электронная плотность.

**Изобразите резонансные структуры, демонстрирующие делокализацию пары электронов атома азота по  $\pi$ -системе индола.**

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что основность индола по атому азота, как и в случае пиррола, также должна быть пониженной, а реакционная способность в реакциях электрофильного замещения – повышенной, хотя и уступает реакционной способности пиррола (**почему?**). Индол, подобно пирролу, мало устойчив к действию кислот, поэтому реакции с электрофилами проводят, избегая сильнокислых сред. Преимущественное направление электрофильной атаки для индола – положение 3 гетероцикла, что находится в соответствии с эффективной резонансной стабилизацией образующегося при этом  $\sigma$ -комплекса. Отметим, что в случае атаки по положению 2 резонансная стабилизация  $\sigma$ -комплекса с участием гетероатома

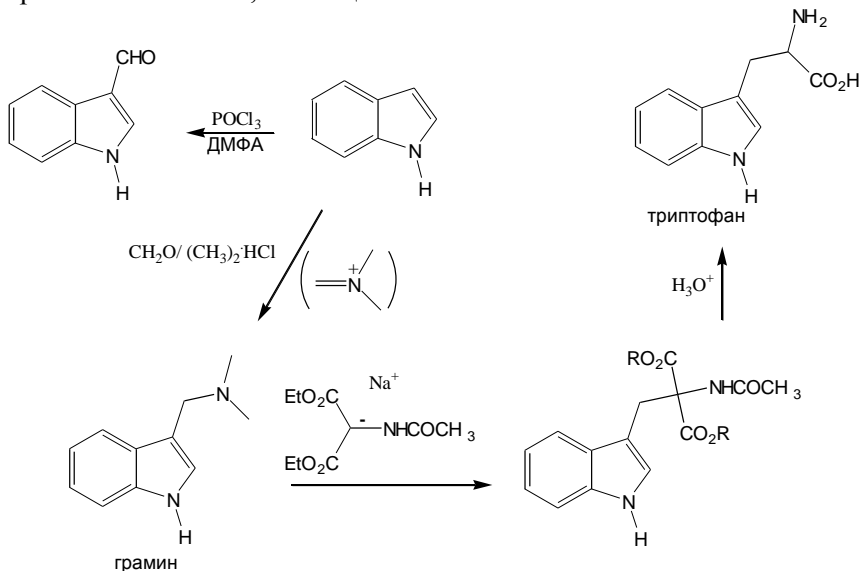


возможна только через делокализацию положительного заряда по бензольному кольцу, что менее выгодно вследствие нарушения ароматичности всей системы.



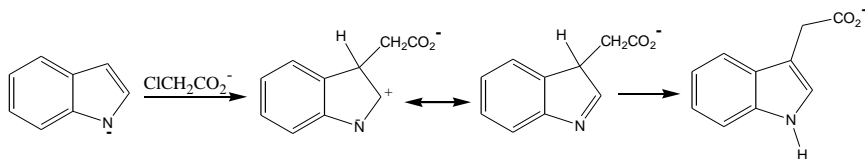
Примерами реакций индола, протекающих как электрофильное замещение, являются реакция **Вильсмаейра**, приводящая к 3-формилиндолу, и аминотилирование – реакция **Манниха** – взаимодействие с формальдегидом и солями вторичных аминов. При взаимодействии формальдегида с вторичным амином в кислой среде образуется соль  $N,N$ -диметилметилендиминия (**изобразите механизм образования этой соли и объясните причину, по которой она является электрофилом**), которая и выступает в роли электрофила. Надо отметить, что реакция Манниха характерна не только для индола и других  $\pi$ -избыточных гетероциклов, но и для многих СН-активных соединений, например кетонов. В случае индола реакция с формальдегидом и хлоргидратом диметиламина приводит к **грамину** – алкалоиду, встречающемуся в некоторых растениях. Более важным является то обстоятельство, что грамин является исходным соединением в

промышленном синтезе триптофана – незаменимой аминокислоты. С этой целью грамин вводят во взаимодействие с натриевой солью эфира ацетамидомалоновой кислоты, образующийся малоновый эфир гидролизуют и декарбоксилируют. Подробнее об этом можно прочесть в пособии, посвященном аминокислотам.



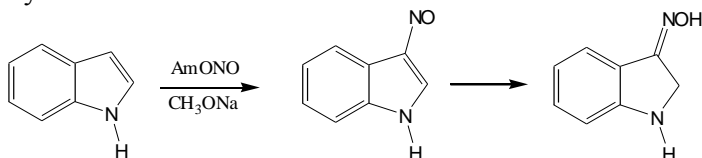
Еще одно полезное вещество, которое получают по реакции электрофильного замещения в индоле, это индолилуксусная кислота или гетероауксин – стимулятор роста растений. Гетероауксин образуется при взаимодействии индола с Na-солью хлоруксусной кислоты в щелочной среде и последующем подкислении реакционной смеси для выделения свободной кислоты. Это реакция алкилирования, то есть электрофильного замещения в ароматическом ядре, однако условия ее протекания принципиально отличаются от условий, характерных для реакции Фриделя-Крафтса. Возможность ее протекания связана с тем, что индол, подобно пирролу, является достаточно сильной NH-кислотой, способной депротонироваться с образованием аниона. Последний, будучи анионом, гораздо легче реагирует с

электрофилом, чем исходный индол и, по соображениям, изложенным на стр. 24, электрофильная атака направлена в положение 3.

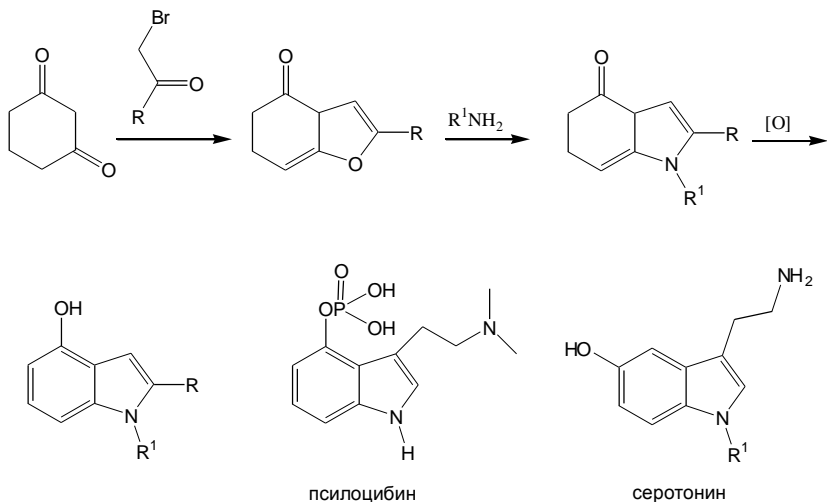


#### σ-комплекс

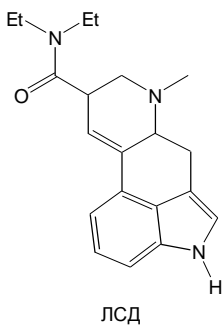
Приведенный выше пример показывает, что в реакции электрофильного замещения зачастую вводят не сам индол, а его анион, который обычно генерируют действием сильного основания, например магнийорганического соединения. В отличие от аниона пиррола в этом случае реакции протекают в несколько более жестких условиях и всегда по положению 3. Еще один пример такого рода превращения это взаимодействие индола с амилнитритом в присутствии метилата натрия, которое приводит к оксиму.



Следует отметить, что во всех случаях электрофильное замещение в индоле происходит по положению 3. Если положение 3 занято электронодонорным заместителем, то реакция протекает по положению 2, и только если в положении 3 находится электроноакцепторный заместитель, реакция может идти по бензольной части молекулы. Это означает, что если нужно синтезировать индол, замещенный в бензольном кольце, необходимо чтобы заместитель уже присутствовал на стадии построения гетероцикла. Например, 4-оксизамещенные индолы могут быть получены взаимодействием циклогександиона-1,3 с α-бромкетонами и последующей реакцией с первичными аминами или аммиаком.

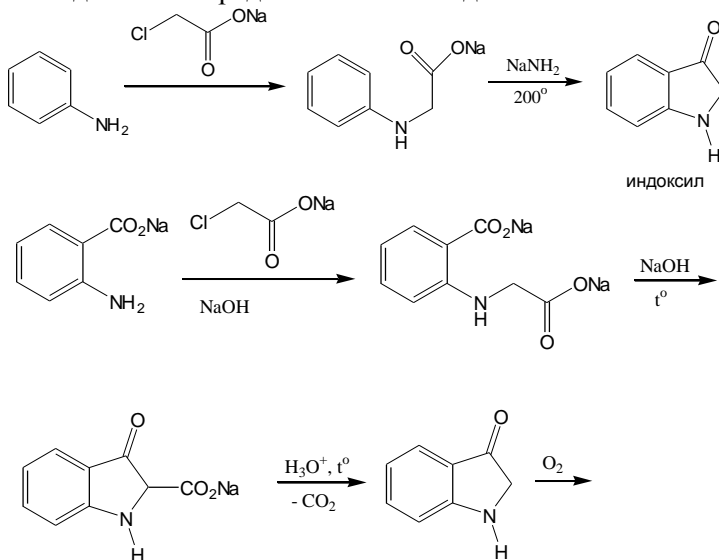


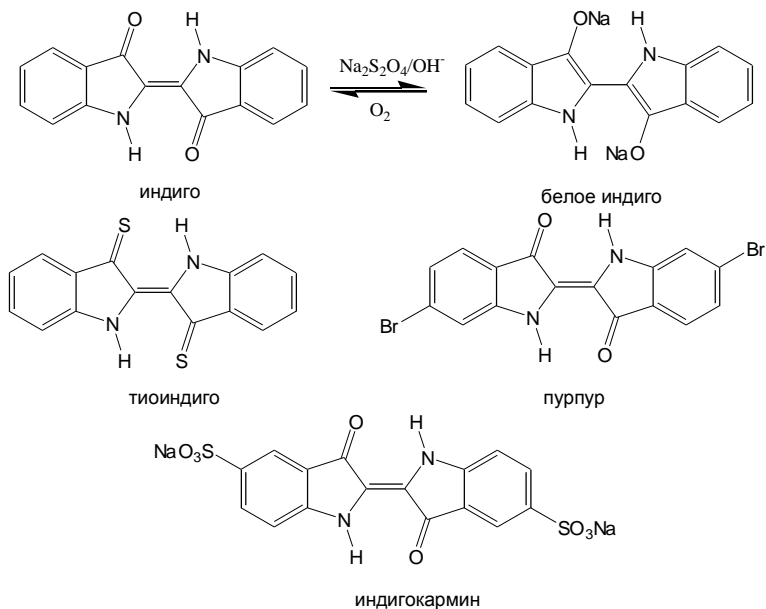
К производным 4-оксииндола относится псилоцибин, обладающий галлюциногенным действием. В природе это соединение встречается в некоторых грибах, которые шаманы использовали для погружения в состояние транса. Среди 5-оксипроизводных индола также встречаются вещества, обладающие сильным влиянием на высшую нервную деятельность. Среди них серотонин, нарушение концентрации которого в организме, ведет к шизофрении. Сложное вещество – диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), в молекуле которого также содержится индольный фрагмент, при попадании в организм нарушает баланс серотонина и приводит к очень ярким цветным галлюцинациям. ЛСД является самым сильным галлюциногеном из всех известных веществ, галлюцинации вызываются приемом нескольких микрограммов этого препарата. Получают его из лизергиновой кислоты, которая содержится в спорынье – грирке, паразитирующем на зерновых, главным образом, на ржи. С давних времен известны случаи отравления людей, употреблявших в пищу зерно, зараженное спорыньей.



## Индиго и индигоидные красители.

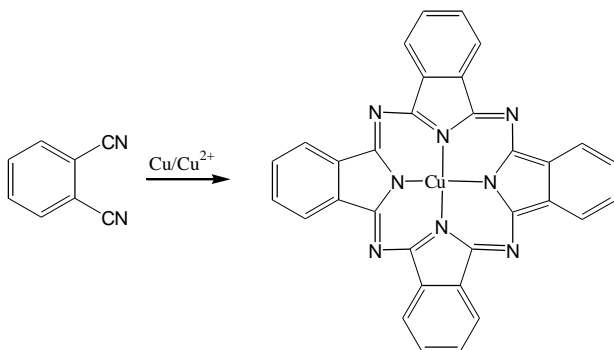
Индиго – один из древнейших красителей, который получали из растительного сырья – тропического растения *Indigofera*, в соке которого содержится индикан – гликозид индоксила. Индоксил окисляется кислородом воздуха с образованием синего нерастворимого в воде красителя – индиго. Для крашения ткани индиго восстанавливают, например, дитионитом натрия в щелочной среде, в белое индиго, соли которого (например, натриевые) растворимы в воде. После этого ткань вываривают в полученном растворе и дают белому индиго окислиться на воздухе. В результате образуется краситель великолепного синего цвета, который прочно ложится на ткань. Это называют кубовым крашением, а индиго является типичным представителем кубовых красителей. Растворимая форма красителя, в данном случае соль белого индиго, называется лейкооснованием. Ранее индиго относилось к очень дорогим красителям, поскольку растений, из которых можно добывать индиго, не много. В настоящее время индиго получают синтетически. Ниже приведены две схемы синтеза индоксила – предшественника индиго.





К индигоидным красителям относятся также тиоиндиго и пурпур, древний драгоценный краситель, который выделяли из некоторых моллюсков, и оказавшийся 6,6'-диброминдиго. При сульфировании индиго образуется дисульфопроизводное, динатриевая соль которого называется индигокармином и является еще одним представителем индигоидных красителей. Индигокармин используют, в частности, в качестве красителя для пищевых продуктов

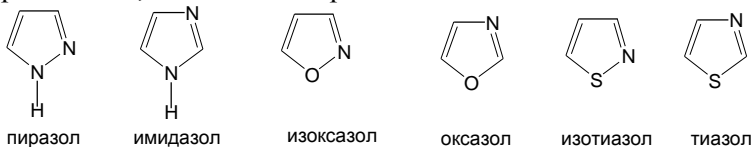
В 1928 г на одном из английских химических заводов на производстве фталимида из фталевого ангидрида и аммиака обнаружили, что если процесс проводить в медном аппарате, то продукт загрязняется примесью синего цвета. Позже было показано, что это синее вещество образуется с высоким выходом при нагревании *орто*-фталонитрила с солями меди и было установлено его строение. Им оказался первый представитель фталоцианиновых красителей – фталоцианин меди или медный комплекс тетрабензотетразапорфина.



Фталоцианины являются настоящими ароматическими соединениями, отличающимися исключительной устойчивостью. Для них возможно осуществление реакций электрофильного замещения, при этом центральный ион металла не удаляется не кислотой, ни щелочью. Фталоцианин меди возгоняется без разложения при  $550^\circ$ , что указывает на его исключительную термическую устойчивость. Поэтому фталоцианиновые красители нашли широкое применение, особенно в полиграфии.

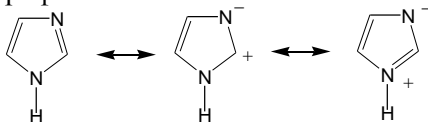
### Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами.

Весьма распространенными гетероциклическими соединениями являются азолы – гетероциклы с двумя гетероатомами, одним из которых является атом азота.



Нумерация атомов в составе гетероцикла ведется от гетероатома, образующего одинарные связи, по направлению ко второму гетероатому. Все приведенные выше гетероциклы являются ароматическими. Рассмотрим это утверждение на примере имидазола. В его составе один из атомов азота полностью аналогичен атому азота в пирроле, то есть он предоставляет свою пару электронов для сопряжения с гетеродиеновой системой,

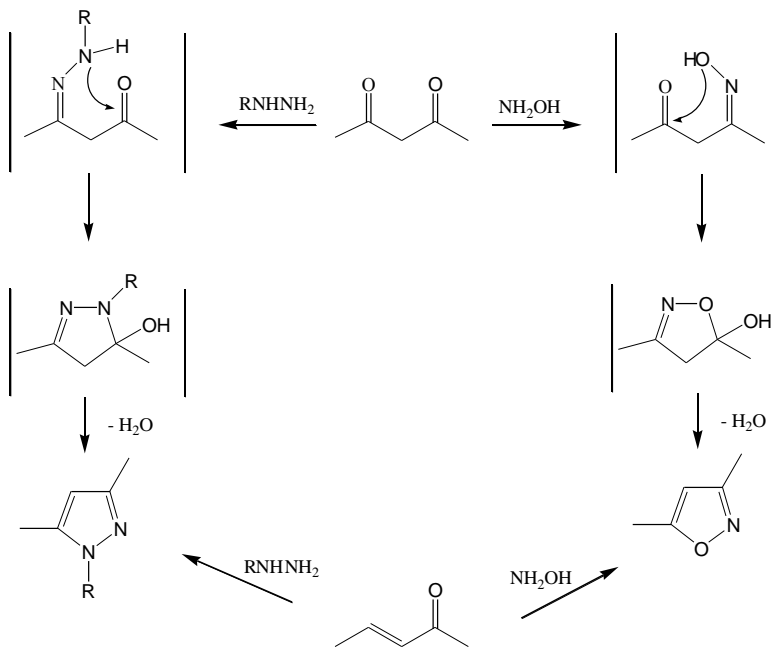
содержащей 4  $\pi$ -электрона. Следовательно, всего в  $\pi$ -системе имидазола содержится 6  $\pi$ -электронов. Второй атом азота, связанный двойной связью, имеет неподеленную пару электронов, которая расположена на орбитали, находящейся в плоскости гетероцикла и поэтому не участвующей в сопряжении. Следовательно, все азолы являются, во-первых, ароматическими соединениями, а во-вторых, основаниями, протонирующимися по неподеленной паре электронов. Вследствие этого азолы более устойчивы в кислой среде, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. По реакционной способности, проявляемой в реакциях электрофильного замещения, азолы уступают пирролу, фурану и тиофену вследствие того, что в составе их гетероцикла присутствует гетероатом, не предоставляющий свою неподеленную пару в общую  $\pi$ -систему и, таким образом, его электронное влияние на реакционную способность определяется индуктивным эффектом и отрицательным эффектом сопряжения, уменьшающими электронную плотность в гетероцикле и, следовательно, снижающими реакционную способность по отношению к электрофилам.



### Методы получения азолов.

Общим методом получения 1,2-азолов – пиразолов и изоксазолов – является взаимодействие 1,3-дикетонов или  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений с биснуклеофилами – гидразинами или гидросиламином.

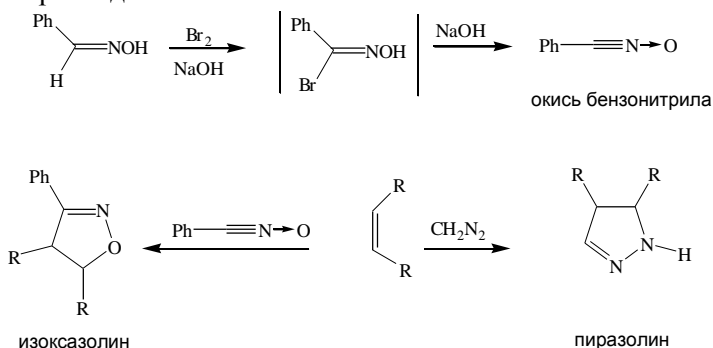




**Предложите схему реакции  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона с гидроксиламином, приводящей к образованию производного изоксазола. Какое соединение образуется при взаимодействии метилэтилкетона с гидроксиламином (гидразином)?**

Гидрированные производные изоксазола и пиразола могут быть получены из алкенов взаимодействием соответственно с окисями нитрилов и диазометаном. Оба эти превращения относятся к реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения – согласованному присоединению диполярной молекулы к кратной связи. Исходные окиси нитрилов получают из альдоксимов (оксимов альдегидов) при взаимодействии с галогенами в щелочной среде. На первой стадии происходит образование геминальных галоидоксимов, которые подвергаются дегидрогалогенированию, приводящему к окисям нитрилов. Окиси нитрилов – исключительно реакционноспособные соединения,

которые, как правило, не могут быть выделены в свободном состоянии, поэтому их генерируют в присутствии алкена, с которым они немедленно вступают в реакцию циклоприсоединения.

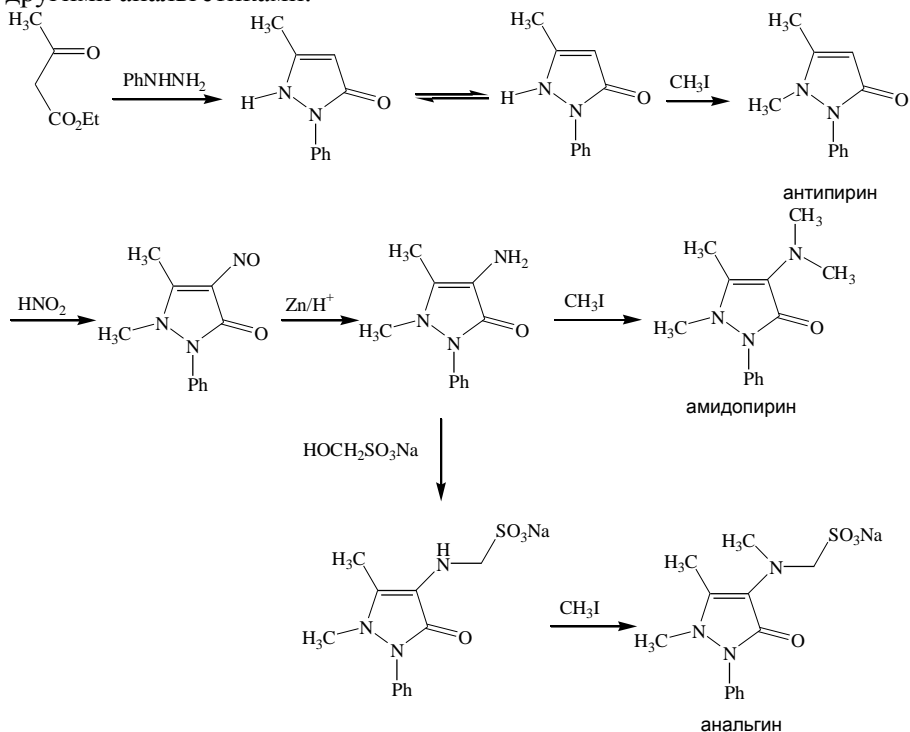


При взаимодействии алкинов с окисями нитрилов образуются изоксазолы.

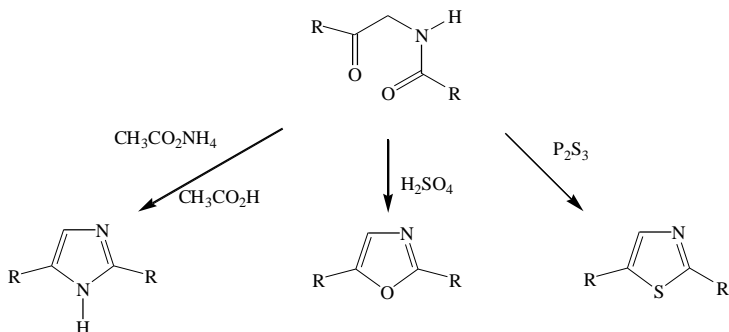
Важные в практическом отношении производные пиразола – пиразолоны – образуются при взаимодействии ацетоуксусного эфира с гидразинами. Эта реакция аналогична взаимодействию β-дикетонов с гидразинами. Продукт реакции – пиразолон – существует в виде смеси двух таутомеров – кетоформы и енольной формы вследствие того, что енольная форма, по сути, является ароматическим соединением – производным оксипиразола.

Так, при взаимодействии ацетоуксусного эфира с фенилгидразином образуется 1-фенил-3-метилпиразолон, который реагирует с йодистым метилом с образованием 1-фенил-2,3-диметилпиразолона, известного под названием *антипирин*. Антипирин был одним из первых синтетических анальгетиков – болеутоляющих препаратов. Нитрозирование антипирина, восстановление образующегося нитропроизводного в аминокпроизводное и последующее алкилирование йодистым метилом приводит к 4-диметиламино-2,3-диметил-1-фенилпиразолону или *амидопирину* (*пирамидону*). Еще более сильный анальгетик – *анальгин* получают из того же аминокпроизводного взаимодействием с бисульфитным

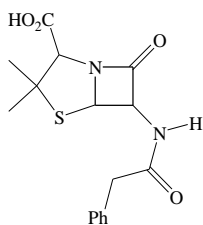
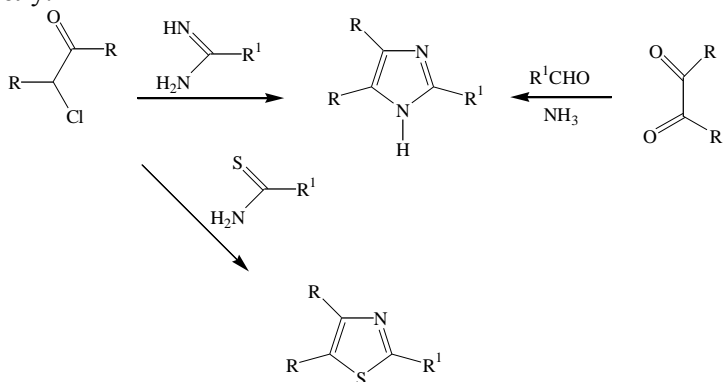
производным формальдегида и последующим алкилированием. Анальгин – один из наиболее сильных болеутоляющих препаратов, применяемых в настоящее время как таковой, либо в комбинации с другими анальгетиками.



Единственный общий метод синтеза 1,3-азолов основан на использовании в качестве исходных соединений  $\alpha$ -ацетамидокетонов. В принципе, этот метод аналогичен синтезу *Пауля-Кнорра* (стр. 7). При нагревании  $\alpha$ -ацетамидокетонов с ацетатом аммония в уксусной кислоте образуются имидазолы. При взаимодействии  $\alpha$ -ацетамидокетонов с водоотнимающими реагентами, например с конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , образуются оксазолы, а реакция с  $\text{P}_2\text{S}_3$  приводит к тиазолам.



С хорошим выходом имидазола образуются при взаимодействии  $\alpha$ -хлоркетонс с амидами. Кроме того, производные имидазола и сам имидазол могут быть получены реакцией  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с альдегидами и аммиаком. При взаимодействии  $\alpha$ -хлоркарбонильных соединений с тиоамидами образуются тиазола. В частности, реакция хлорацетальдегида с тиоформамидом приводит к незамещенному тиазолу.



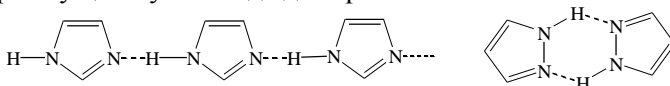
бензилпенициллин

Исключительно важное практическое значение имеют гидрированные производные тиазола – антибиотики группы пенициллина. Это соединения природного происхождения, продуцируемые различными видами плесневого

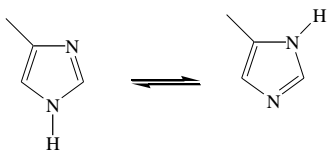
грибка *пенициллиума*. С их открытием человечество очень сильно продвинулось в борьбе с бактериальными заболеваниями. За открытие и установление структуры этих антибиотиков английским ученым Флемингу, Флори и Чейну была присуждена Нобелевская премия.

### Свойства азолов.

Как отмечалось выше (стр. 31), все азолы являются основаниями и при действии кислот образуют соли. Самым сильным основанием является имидазол ( $pK_a = 7$ ). Имидазол и пиразол отличаются высокими температурами плавления и кипения вследствие того, что образуют прочные межмолекулярные водородные связи. Так, температура кипения пиррола  $130\text{ }^\circ\text{C}$ , пиразола –  $187\text{ }^\circ\text{C}$ , а имидазола –  $250\text{ }^\circ\text{C}$ . Имидазол в растворе существует в виде ассоциатов из 20 и более молекул, пиразол в растворах существует в виде димеров.



В результате этого в ряду производных имидазола и пиррола происходит быстрое таутомерное превращение, вследствие чего невозможно судить о том, у какого из атомов азота находится атом водорода, и положения 4,5 в имидазольном цикле и 3,5 в пиразольном цикле проявляют себя как равноценные. Так, 4-метилимидазол и 5-метилимидазол представляют собой и ведут себя в реакциях как равновесные смеси двух таутомеров. В связи с этим для имидазолов и пиразолов принята двойная нумерация. Например, 4-метилимидазол правильнее называть 4(5)-метилимидазолом.

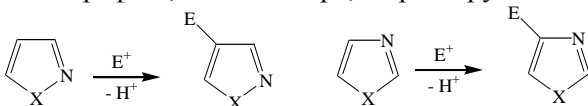


4(5)-метилимидазол

Аналогично пирролу имидазол как NH-кислота образует соли при взаимодействии с сильными основаниями, например с реагентами Гриньяра. В отличие же от пиррола для того, чтобы провести алкилирование имидазола, превращение его в анион не требуется. Это связано с наличием в составе гетероцикла атома азота с неподеленной электронной парой, вследствие чего имидазол является весьма сильным нуклеофилом.

***Изобразите структурную формулу продукта взаимодействия имидазола с йодистым метилом. Обратите внимание на то, что это соединение не является солью.***

Как отмечалось выше, азолы в реакциях электрофильного замещения менее активны, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Следует учитывать, что азолы являются основаниями, а реакции электрофильного замещения зачастую проводят в сильноокислой среде. Это означает, что в этих условиях азолы существуют преимущественно в протонированной форме, значительно менее активной в реакциях с электрофилами, чем непротонированное соединение. Вследствие этого галоидирование азолов в отсутствие сильных кислот происходит значительно легче, чем нитрование или сульфирование. В случае 1,2-азолов электрофильное замещение происходит преимущественно по положению 4 вследствие образования наиболее устойчивого  $\sigma$ -комплекса. 1,2-Азолы практически не вступают в реакции Фриделя-Крафтса, Вильсмайера, не реагируют с солями диазония.

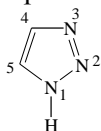


Реакции электрофильного замещения в 1,3-азолах также идут преимущественно по положению 4.

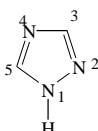
**Изобразите возможные структуры  $\sigma$ -комплексов, образующихся в результате взаимодействия 1,2 и 1,3-азолов с электрофильными реагентами и оцените их относительную устойчивость.**

**Пятичленные гетероциклы с тремя и более гетероатомами.**

Существует два ряда производных триазола – 1,2,3-триазолы, в которых атомы азота расположены подряд, и 1,2,4-триазолы или симметричные триазолы.



1,2,3-триазол



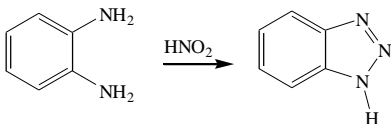
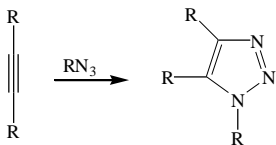
1,2,4-триазол

**По химическому поведению положения 4 и 5 в 1,2,3-триазоле и положения 3 и 5 в 1,2,4-триазоле равноценны. Объясните почему.**

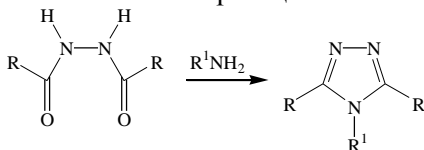
**Триазолы являются ароматическими соединениями. Докажите это утверждение. Предскажите кислотно-основные свойства этих соединений, сравните их по реакционной способности в реакциях электрофильного замещения с другими азолами и с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом.**

1,2,3-Триазолы образуются при взаимодействии ацетиленов с азотистоводородной кислотой или органическими азидами. Это еще один пример реакции диполярного циклоприсоединения.

Бензоаналог 1,2,3-триазола – бензотриазол – образуется при нитрозировании *орто*-фенилендиамина (**предложите механизм этой реакции**).

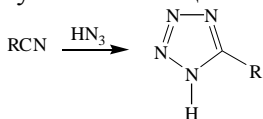


Симметричные триазины получают взаимодействием симметричных диацетилгидразинов с аммиаком или первичными аминами аналогично реакции *Паалы-Кнорра* (ср. стр. 7, 34).



Следует отметить, что триазольный цикл устойчив к окислению и С-алкилтриазолы могут быть окислены в соответствующие триазолкарбоновые кислоты.

Общий способ получения тетразолов заключается во взаимодействии нитрилов с неорганическими азидами. При взаимодействии синильной кислоты являющейся, по существу, нитрилом муравьиной кислоты, с азотистоводородной кислотой образуется незамещенный тетразол.

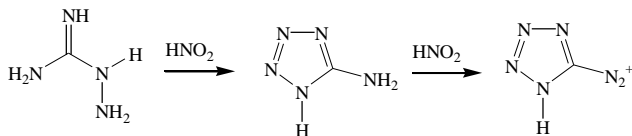


Тетразолы являются NH-кислотами, близкими по силе к алифатическим карбоновым кислотам. Протон не фиксирован у какого-либо одного атома азота, а легко перемещается между ними посредством образования межмолекулярных водородных связей.

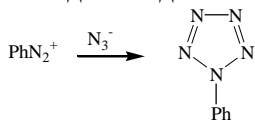
При диазотировании амингуанидина образуется аминотетразол, который, в свою очередь, способен



диазотироваться с образованием тетразолдиазониевых солей – соединений, взрывчатых даже в водных растворах. Эти соли способны вступать в реакции азосочетания подобно обычным диазониевым солям.



В заключении отметим, что при взаимодействии солей фенилдиазония с азидом натрия при низкой температуре образуется фенилпентазол, который можно отнести к гетероциклическим соединениям, хотя в составе его "гетероцикла" все атомы одинаковы – атомы азота. Фенилпентазол – неустойчивое соединение и при  $-70^\circ\text{C}$  разлагается с образованием фенилазида и выделением азота.



## Шестичленные гетероциклы. Пиридин

Из всех ароматических гетероциклических соединений пиридин ближе всего к бензолу.  $\pi$ -Система пиридина включает 6 электронов, она плоская, длины связей в значительной мере выровнены. Орбиталь, на которой находится неподеленная пара электронов атома азота, лежит в плоскости, перпендикулярной  $\pi$ -системе, и не участвует в сопряжении, вследствие чего пиридин является достаточно сильным основанием ( $\text{pK}_a = 5.2$ ). Нумерация атомов в пиридиновом кольце начинается от атома азота, положения 2 и 6 называются  $\alpha$ -положениями, 3 и 5 –  $\beta$ -положениями, 4 –  $\gamma$ -положением.

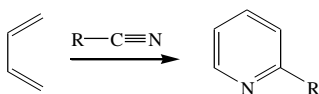
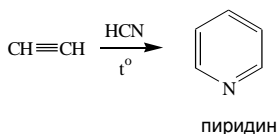
В небольших количествах пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле, откуда их выделяют вначале перегонкой, затем экстракцией из дистиллята кислотой, подщелачиванием экстракта, и последующей дистилляцией.

Именно так обычно получают пиридин и его гомологи в промышленности, поскольку до настоящего времени нет простых и технологичных методов синтеза этих соединений.

Пиридин смешивается с водой в любых соотношениях, очень устойчив к действию кислот и окислителей.

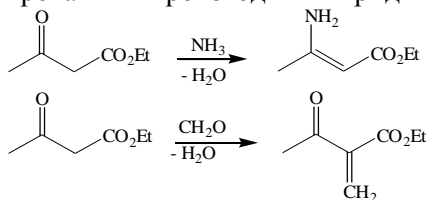
### Методы синтеза соединений ряда пиридина.

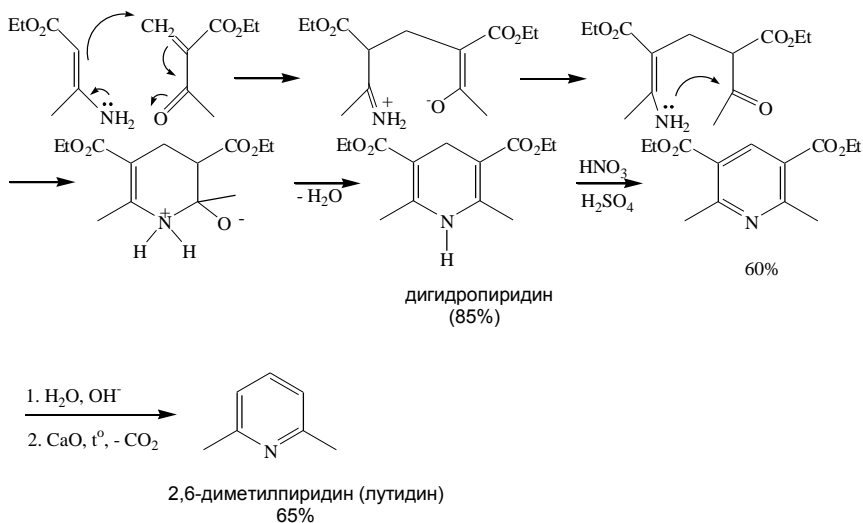
Впервые пиридин синтезировал Рамзай по методу Бертло, пропуская смесь ацетилена и синильной кислоты через раскаленную трубку. Следует отметить, что этот метод синтеза дает очень маленький выход пиридина и не имеет препаративного значения.



Производные пиридина могут быть получены по реакции Дильса-Альдера взаимодействием бутадиена с нитрилами при высокой (400 °С) температуре.

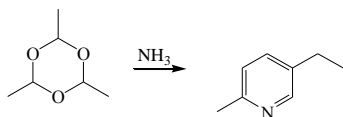
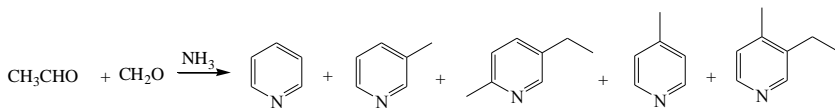
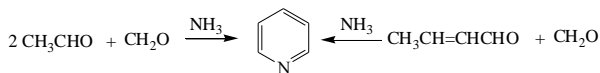
Практически единственным препаративным методом синтеза производных пиридина является синтез *Ганча*, который заключается во взаимодействии β-кетоэфиров с альдегидами и аммиаком и последующем окислении образующихся гидрированных производных пиридина.



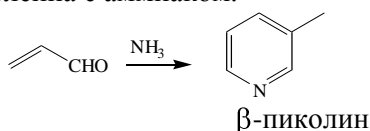


Вначале, при взаимодействии ацетоуксусного эфира с аммиаком образуется енамин, а с формальдегидом – продукт кротоновой конденсации –  $\alpha,\beta$ -непредельный кетон. Далее происходит присоединение по *Михаэлю* енамина к активированной кратной связи непредельного кетона. Цикл замыкается в результате нуклеофильной атаки атома азота по образующейся карбонильной группе. Следующая стадия – отщепление молекулы воды – приводит к образованию производного дигидропиридина, которое окисляют нитрующей смесью. Гидролиз сложноэфирных групп и декарбосилирование, протекающее при нагревании с CaO, завершает образование 2,6-диметилпиридина.

Существует группа промышленных методов синтеза пиридина и его простейших гомологов, основанная на взаимодействии с аммиаком формальдегида и ацетальдегида, или продукта его альдольной конденсации – кротонового альдегида. Некоторые примеры этих синтезов приведены ниже. Следует отметить, что во всех случаях образуются смеси пиридина и его гомологов, однако тщательным подбором условий удается добиться преимущественного образования одного из соединений.

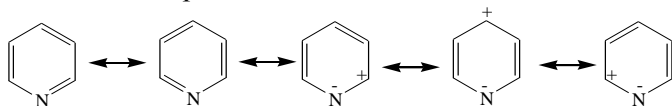


3-Метилпиридин (β-пиколин) образуется при взаимодействии акролеина с аммиаком.



## Свойства пиридина и его производных

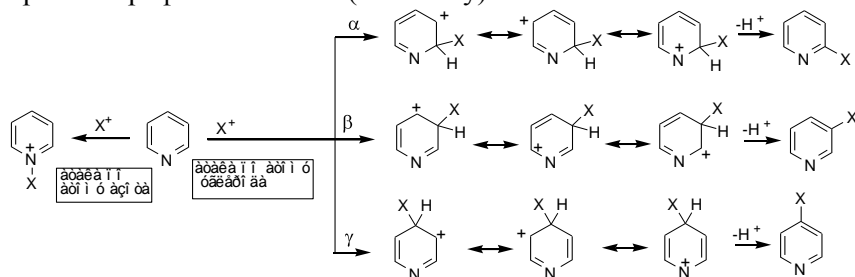
Принципиальным отличием пиридина от бензола является то, что в силу большей электроотрицательности азота по сравнению с углеродом в случае пиридина в наборе предельных структур, описывающих распределение π-электронной плотности, значителен вклад структур с разделенными отрицательным и положительным зарядами:



Из их рассмотрения видно, что отрицательный заряд локализован на атоме азота, а положительный распределен в основном между атомами углерода в положениях 2,4 и 6 (α- и γ-положениях). В связи с этим пиридин относят к электронодефицитным ароматическим гетероциклам, в отличие от

рассмотренных выше фурана, пиррола и тиофена. Это означает, что ядро пиридина как ароматическая система дезактивировано по отношению к электрофильной и, наоборот, активировано по отношению к нуклеофильной атаке по сравнению с бензолом.

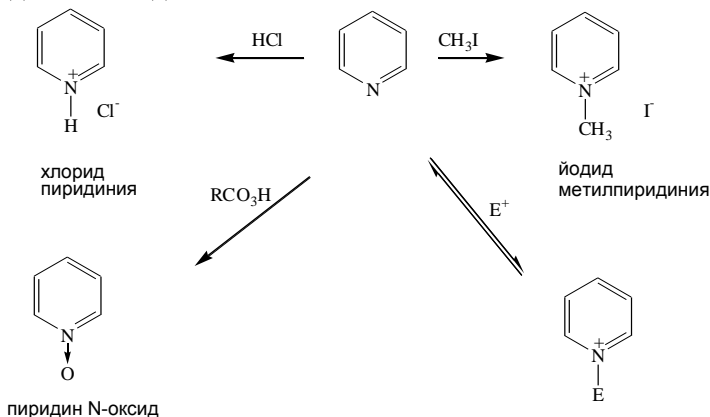
Однако наличие у атома азота неподеленной пары электронов и избыточной  $\pi$ -электронной плотности делает его весьма активным центром атаки электрофилом, тем более, что формирование при этом  $\sigma$ -связи не затрагивает ароматическую систему. Таким образом, пиридин является активным N-нуклеофилом, и это его свойство всегда реализуется первоначально при электрофильной атаке (см. схему).



Другие возможные направления реакции, связанные с проявлением пиридином C-нуклеофильности – электрофильная атака по атомам углерода, – крайне затруднены и для их реализации требуются весьма жесткие условия. Помимо указанного выше электронодефицитного характера  $\pi$ -электронной системы, в рамках общего подхода к качественному объяснению закономерностей электрофильного замещения в ароматическом ядре это следует связать с тем, что присутствие в составе цикла азота, более электроотрицательного, чем атом углерода, дестабилизирует промежуточно образующийся катионный  $\sigma$ -комплекс. Таким образом, пиридин сочетает свойства весьма активного n-нуклеофила и существенно дезактивированного  $\pi$ -нуклеофила. Как будет видно из приведенных ниже примеров, продукт, легко образующийся в результате электрофильной атаки по атому азота, часто неустойчив и его образование является хотя и кинетически предпочтительным, но обратимым процессом. В

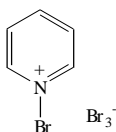
отличие от этого, электрофильная атака по атомам углерода протекает намного труднее, но приводит к образованию более устойчивых продуктов замещения, термодинамически предпочтительных. Вследствие этого многие реакции производных пиридина удается проводить в условиях кинетического, то есть по гетероатому, или термодинамического, то есть по атомам углерода кольца, контроля, что роднит их с аналогичными реакциями оксиаренов и ароматических аминов.

Как уже отмечалось ранее, пиридин является основанием и протонируется с образованием устойчивых пиридиновых солей. Аналогично происходит N-алкилирование пиридина галоидными алкилами, приводящее к алкилпиридиновым солям. К подобным реакциям с электрофилами по неподеленной паре электронов атома азота можно отнести и окисление надкислотами с образованием пиридин N-оксида.

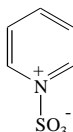


Подобным образом осуществляется взаимодействие пиридина с бромом с образованием N-бромпиридиновой соли – пербромид пиридинийбромида, и с олеумом при охлаждении с образованием пиридинсульфотриоксида. Хотя эти соединения вполне устойчивы, они являются, соответственно, бромлирующим и сульфлирующим реагентами, удобными для использования в тех случаях, когда реакцию необходимо проводить в среде, близкой к нейтральной. На этом основано применение этих соединений для

электрофильного сульфирования и бромирования π-избыточных гетероциклов (см. выше).

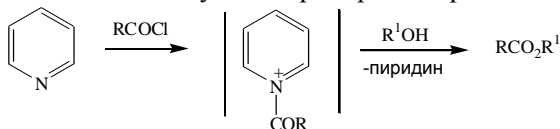


пербромид  
пиридинийбромид



пиридинсульфотриоксид

Реакции хлорангидридов карбоновых кислот с пиридином происходит аналогичным образом. Однако образующаяся N-ацилпиридиниевая соль является настолько активным электрофильным, в данном случае ацилирующим реагентом, что не может быть выделена в свободном состоянии. На этой ее особенности основывается использование пиридина в качестве катализатора в реакциях ацилирования, например спиртов, хлорангидридами карбоновых кислот. Ацилпиридиниевая соль очень легко ацилирует спирты с образованием сложного эфира и отщеплением молекулы хлоргидрата пиридина.

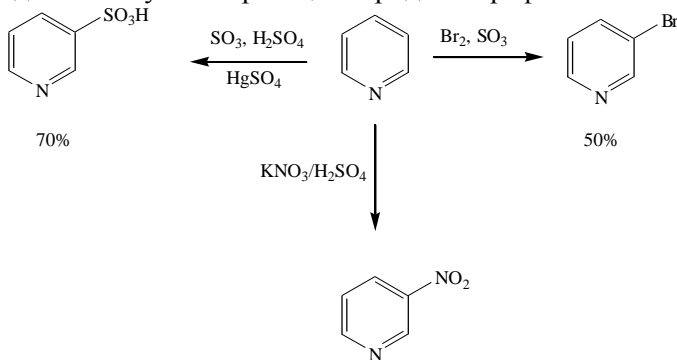


**Объясните причину высокой активности солей ацилпиридиния в реакциях с нуклеофильными реагентами.**

Для осуществления электрофильного замещения по кольцевому атому углерода требуются, как уже отмечалось ранее, существенно более жесткие условия. При этом электрофильная атака происходит преимущественно в β-положение. Из описания σ-комплексов, отвечающим различным направлениям реакции (см. стр. 44) видно, что для замещения в β-положение ситуация несколько более благоприятна, чем для замещения в α- и γ-положения, так как отсутствует резонансная структура с локализацией положительного заряда на атоме азота. Иначе говоря, пиридиновое кольцо в целом дезактивировано по отношению к

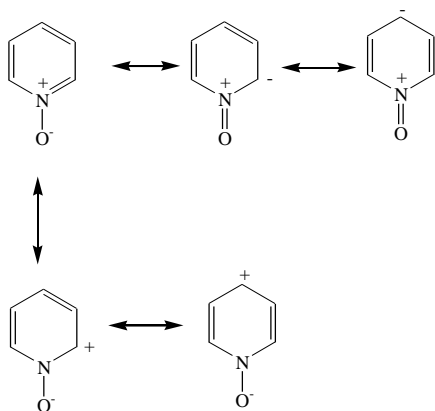
электрофильной атаке, однако к  $\beta$ -положениям это относится в меньшей степени, чем к  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениям. Это позволяет считать, что по реакционной способности, проявляемой в реакциях электрофильного замещения, пиридин сходен с нитробензолом и другими производными бензола, содержащими электроноакцепторные заместители. Поскольку реакции электрофильного замещения обычно проводят в сильноокислой среде, первоначально происходит протонирование пиридина с образованием еще менее реакционноспособного пиридиниевого катиона, что сильно затрудняет протекание реакции. Пиридиниевый катион менее активен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол примерно в  $10^{12} - 10^{18}$  раз.

Нитрование пиридина происходит при действии нитрата калия и серной кислоты при  $370^\circ\text{C}$ , приводя к  $\beta$ -нитропиридину с выходом  $< 5\%$ . Сульфирование пиридина проводят олеумом в присутствии сульфата ртути при  $220^\circ\text{C}$ , бромирование можно осуществить действием раствора брома в олеуме при  $300^\circ\text{C}$ . Ввести второй заместитель в кольцо таким способом не удастся. Пиридин не вступает в реакции Фриделя-Крафтса.



В химии пиридина вообще, и в той части, которая касается его функционализации с помощью реакций электрофильного замещения, большое значение имеет возможность его превращения в N-окись. Рассмотрим электронное строение этого соединения.

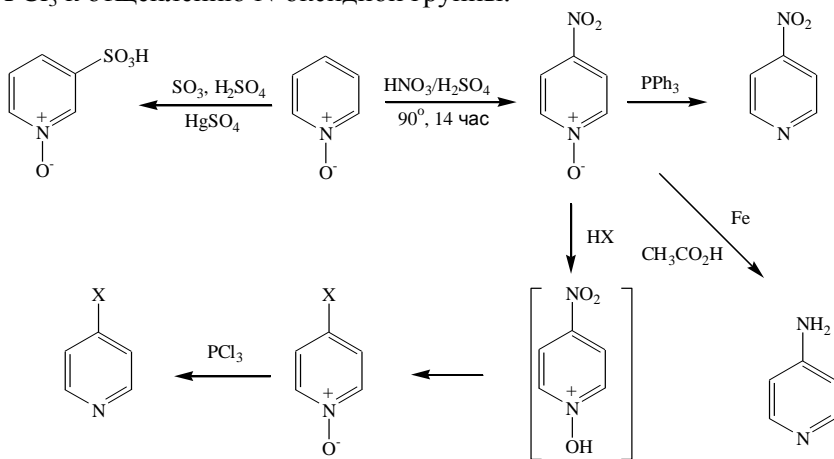




Анализ этих резонансных структур приводит к удивительному выводу, что N-оксидная группа может выступать по отношению к  $\pi$ -электронной системе кольца и как донор (верхний ряд структур), и как акцептор электронов, то есть она может способствовать протеканию как реакций электрофильного замещения по  $\alpha$  и  $\gamma$ -положениям, так и присоединению нуклеофила по тем же положениям! Что же наблюдается на самом деле? Реально проявляемое этой группой электронное влияние зависит от природы реагента. Нитрование N-окиси пиридина протекает значительно легче, чем для самого пиридина, – при действии смеси дымящей азотной кислоты и серной кислоты при 90 °С, приводя к  $\gamma$ -нитропроизводному с выходом 90%, что находится в соответствии с активирующим влиянием N-оксидной группы. В отличие от этого реакция сульфирования происходит в условиях, близких к условиям сульфирования самого пиридина, приводя к  $\beta$ -сульфоокислоте. Такое направление реакции сульфирования объясняют координацией  $\text{SO}_3$  по атому кислорода N-оксидной группы, превращающей эту группу в акцептор и, следовательно, *мета*-ориентант.

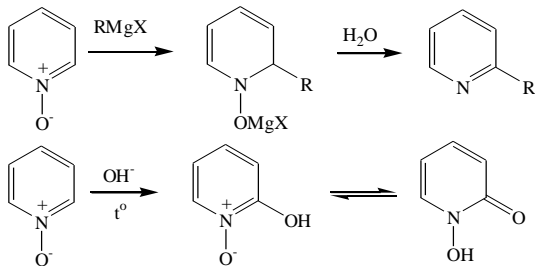
Превращение пиридина в его N-окись, проведение с ней реакций электрофильного замещения и последующее восстановительное удаление N-оксидного атома кислорода является общим подходом к синтезу широкого круга

функционально замещенных производных пиридина, которые не могут быть получены непосредственно из пиридина. Так, восстановление N-окиси  $\gamma$ -нитропиридина трифенилфосфином приводит к удалению N-оксидного атома кислорода, что позволяет получать 4-нитропиридин с хорошим выходом. При восстановлении N-окиси  $\gamma$ -нитропиридина железом в уксусной кислоте происходит одновременное восстановление нитрогруппы и N-оксидной группы, приводящее к 4-аминопиридину. Как отмечалось ранее, N-оксидная группа облегчает и протекание реакций нуклеофильного замещения. Так при взаимодействии N-окиси  $\gamma$ -нитропиридина с хлористым водородом или бромистым водородом образуется N-окись  $\gamma$ -галогидзамещенного пиридина (*предложите механизм этой реакции*), последующая реакция с  $\text{PCl}_3$  к отщеплению N-оксидной группы.



При взаимодействии N-окиси пиридина с металлоорганическими соединениями происходит присоединение преимущественно в положение 2, то есть в этой реакции N-оксидная группа действительно активирует указанное положение по отношению к нуклеофильной атаке. После обработки

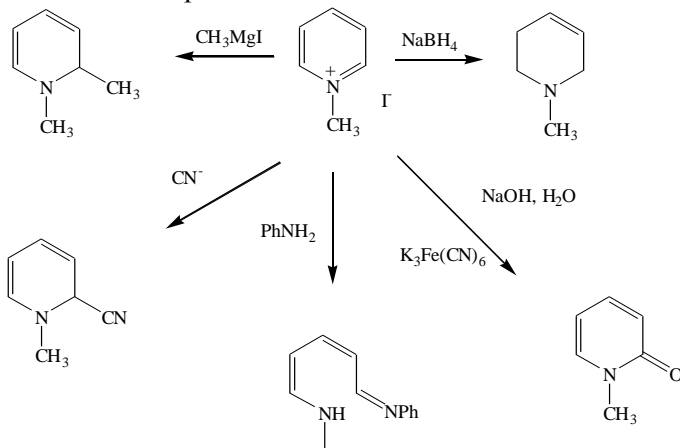
реакционной смеси водой образуются 2-замещенные производные пиридина с высоким выходом.



При взаимодействии пиридин N-оксида со щелочами в присутствии кислорода воздуха (окислитель) происходит образование  $\alpha$ -гидроксипиридиноксида. Интересно отметить, что это соединение существует в таутомерном равновесии с N-гидроксипиридоном.

**Какие побочные продукты образуются при взаимодействии пиридин-N-оксида с реагентами Гриньяра?**

Еще более легко взаимодействуют с нуклеофильными реагентами алкилпиридиниевые соли.

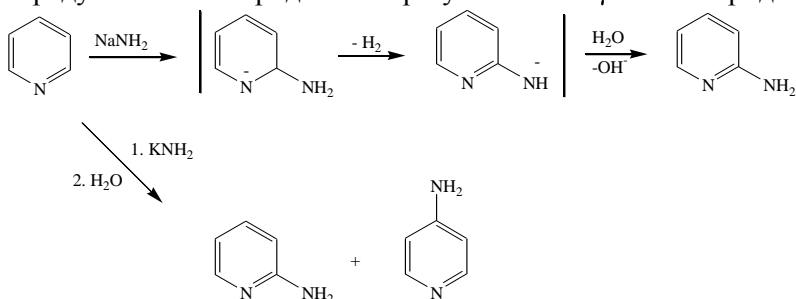


Взаимодействие пиридиниевых солей с нуклеофильными реагентами может приводить и к размыканию кольца. Так реакция йодида метилпиридиния с анилином приводит к ациклической

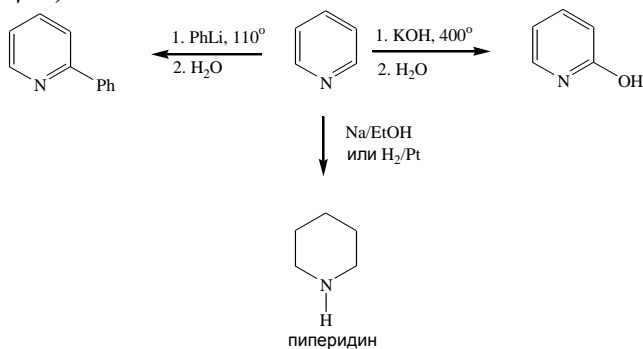
сопряженной гетеротриеновой системе. Эта реакция имеет препаративное значение.

**Напишите схему реакции пиридиниевой соли с анилином.**

Сам пиридин также способен вступать в реакции нуклеофильного присоединения но, естественно, в более жестких условиях. Из этих превращений наибольшее препаративное значение имеет реакция **Чичибабина** – взаимодействие с амидом натрия при 130 °С. Эта реакция происходит по механизму присоединения-отщепления и продуктом ее является α-аминопиридин. При взаимодействии пиридина с амидом калия наряду с α-аминопиридином образуется также γ-аминопиридин.



При нагревании до 400 °С пиридин реагирует с КОН с образованием α-гидроксипиридина, реакция с фениллитием происходит при 110 °С в течение 8 часов и после обработки водой приводит к α-фенилпиридину. **(предложите механизм этих реакций).**



Восстановление пиридина и его производных происходит либо при действии металлического натрия в спирте, либо в условиях каталитического гидрирования. При этом образуются гексагидропроизводные пиридина, а в случае самого пиридина – пиперидин.

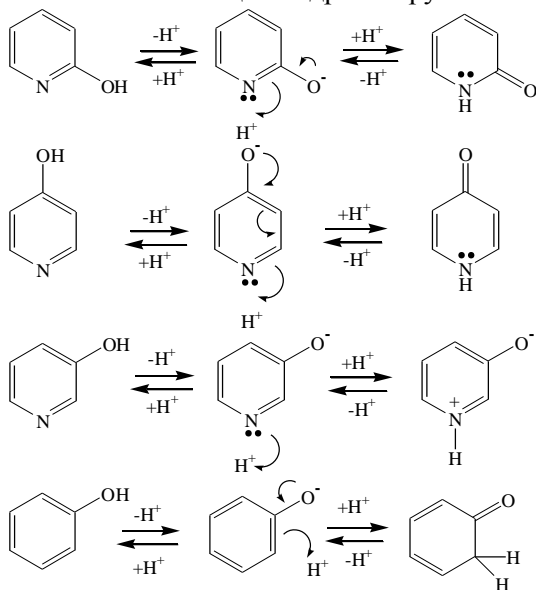
***$\alpha$ -Гидроксипиридин существует в таутомерном равновесии с кетоформой – 1,2-дигидропиридоном. Что Вы можете сказать о таутомерном составе  $\beta$ - и  $\gamma$ -гидроксипиридинов?***

***Предложите метод синтеза  $\beta$ -гидроксипиридина исходя из пиридина.***

$\beta$ -Аминопирин при диазотировании образует достаточно устойчивые диазониевые соли, которые могут вступать в обычные, для этого класса соединений превращения как с выделением, так и без выделения азота. В отличие этого,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аминопиридины образуют соли диазония с трудом, и сами эти соли весьма нестабильны. Причины этого достаточно сложны, и в результате нитрозирования  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аминопиридинов с приемлемым выходом удается получить только соответствующие гидроксипроизводные.

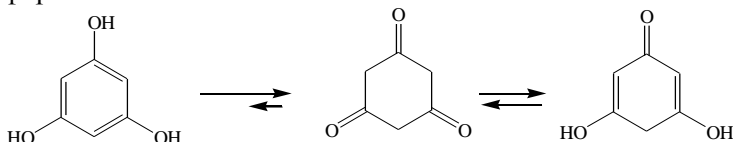
Интересно провести параллель между способностью к существованию в таутомерной оксоформе гидроксипиридинов и гидроксиаренов. Формально процесс установления такого равновесия в производных пиридина и бензола должен протекать по одному и тому же механизму и заключается в переносе протона от гидроксигруппы к ароматическому или гетероароматическому кольцу. Этот процесс не является синхронным а протекает в две стадии, первая из них – депротонирование, происходит с участием растворителя или еще одной молекулы арена и протекает, естественно, тем легче, чем более сильной кислотой является гидроксильная группа. Учитывая электронодефицитный характер пиридинового ядра можно утверждать, что кислотность гидроксипиридинов заметно выше кислотности гидроксиаренов и, следовательно, активационный барьер в случае производных пиридина будет ниже. Вторая стадия – протонирование. Поскольку неподеленная пара электронов атома азота в пиридиновом кольце доступна для электрофильной атаки, в частности для

протонирования, а на самом атоме азота существует частичный отрицательный заряд (ср. стр. 43), можно полагать, что и эта стадия должна осуществляться более легко в случае производных пиридина. Рассмотрим, к чему должны приводить эти превращения в зависимости от позиции гидроксигруппы в пиридиновом кольце.



Как видно из представленной схемы, в случае  $\alpha$ - и  $\gamma$ -гидроксипиридинов последовательность стадий протонирования-депротонирования приводит к кетоформе, при  $\beta$ -расположении гидроксигруппы такое превращение невозможно – результатом его является образование цвиттер-иона. Действительно,  $\beta$ -гидроксипиридин существует именно в этой форме, что видно из его аномально высокой температуре плавления и низкой растворимости в органических растворителях. Разумеется, как в случае гидроксиаренов, так и в случае гидроксипиридинов рассматриваемое превращение приводит к потере молекулой ароматичности, но по причинам, указанным выше, это таутомерное равновесие в значительно большей мере характерно для производных пиридина. Следует отметить, что при введении в

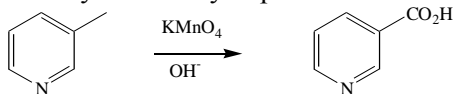
ароматическое кольцо дополнительных донорных групп, облегчающих протонирование, кето-енольное таутомерное равновесие реализуется и для гидроксиаренов. Так, флероглюцин – 1,3,5-тригидроксибензол – существует преимущественно в кетоформе.



Все вышесказанное относится, хотя и в меньшей степени, и к соответствующим аминопроизводным.

### Реакции по боковой цепи гомологов пиридина.

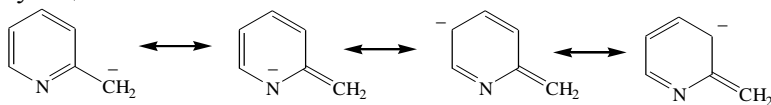
Как уже было отмечено, пиридиновое кольцо отличается устойчивостью к окислению. Поэтому гомологи пиридина – алкилпиридины – могут быть гладко окислены в соответствующие пиридинкарбоновые кислоты. Например,  $\beta$ -пиколин окисляется в никотиновую кислоту перманганатом калия в щелочной среде.



$\beta$ -пиколин

никотиновая кислота

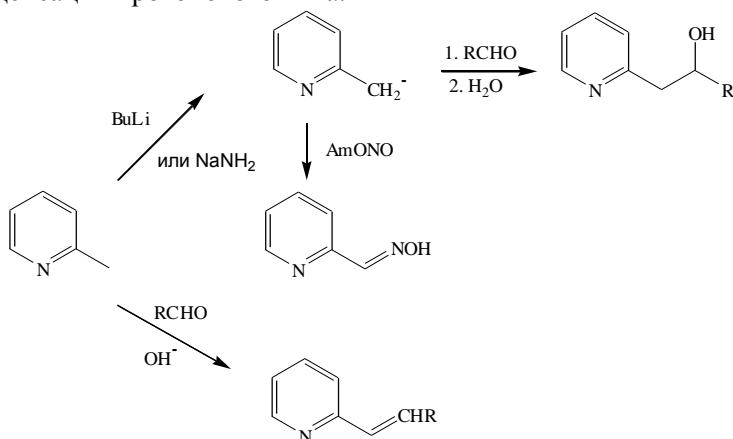
Связи С-Н у  $\alpha$ -углеродного атома боковой цепи алкилпиридинов обладают довольно высокой кислотностью, что связано главным образом с резонансной стабилизацией образующегося аниона.



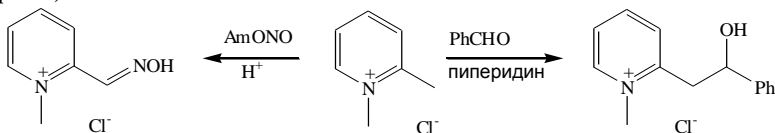
*Из приведенных выше резонансных структур выберите наиболее важную. Сравните СН-кислотность  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиколинов.*

При взаимодействии  $\alpha$ -пиколина с бутиллитием генерируется анион, способный вступать в реакции, характерные для металлоорганических соединений, например с альдегидами. Тот же анион, генерируемый действием амида натрия, нитрозируется с

образованием оксима  $\alpha$ -формилпиридина. Взаимодействие  $\alpha$ -пиколина с альдегидами в щелочной среде приводит к продукту конденсации кротонового типа.

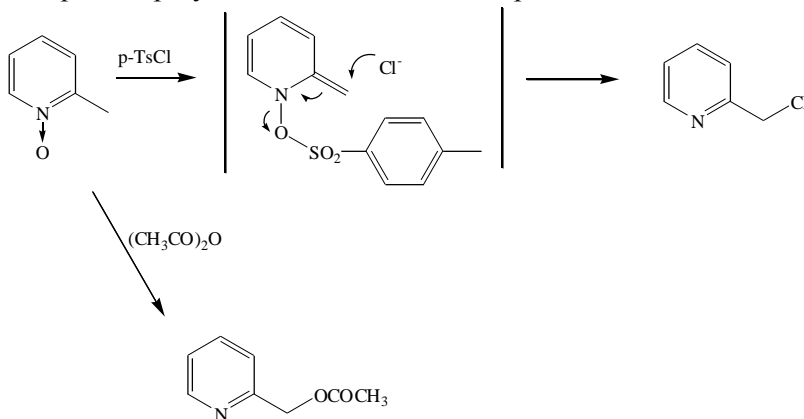


Еще более сильными СН-кислотами являются пиколиновые соли и пиколин N-оксиды (*объясните*). Поэтому реакции, подобные приведенным выше, протекают с этими соединениями в еще более мягких условиях и с высоким выходом. Конденсация пиколиниевой соли с бензальдегидом происходит в присутствии такого слабого основания как пиперидин и приводит к продукту конденсации альдольного типа. Нитрозирование метилпиколинийхлорида амилнитритом протекает не в щелочной, а в кислой среде. В этих условиях происходит генерирование нитрозоний-катиона, который реагирует с субстратом без катализатора. (*Считают, что в качестве субстрата в этой реакции выступает не сама пиколиниевая соль, а ее депротонированная форма. Изобразите структуру этой формы*).





Достаточно необычным образом реагируют с некоторыми электрофильными реагентами N-окиси алкилпиридинов. Так, при взаимодействии N-окиси  $\alpha$ -пиколина с п-толуолсульфохлоридом образуется  $\alpha$ -хлорметилпиридин. Аналогичным образом происходит взаимодействие с уксусным ангидридом, в результате которого образуется  $\alpha$ -ацетоксиметилпиридин.

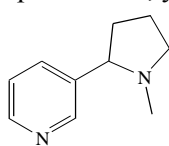


Таким образом, использование N-оксидной группы позволяет проводить модификацию  $\alpha$ -метильной группы, причем в процессе реакции N-оксидный атом кислорода удаляется.

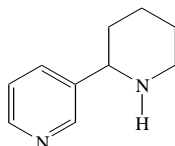
### **Биологически активные производные пиридина.**

Уже упоминавшаяся ранее никотиновая кислота получила свое название благодаря тому, что она образуется при окислении *никотина* – алкалоида табака. Там же содержится и изомер никотина – *анабазин*, соединение близкое к нему по биологической активности и также являющееся алкалоидом. Анабазин отличается высокой токсичностью, ранее употреблялся (в виде сульфата) в качестве инсектицида. Амид никотиновой кислоты (никотинамид) является витамином PP, недостаток в пище этого соединения вызывает у людей заболевание – пеллагру. Наиболее часто это заболевание встречается в местностях, где основным продуктом питания является шлифованный рис.

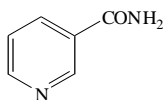
Гидразид никотиновой кислоты – *изониазид* или *тубазид* – один из представителей обширного класса веществ, обладающих противотуберкулезным действием и имеющих сходное строение. Сам по себе он не проявляет активности против туберкулезных бактерий, но препятствует их мутациям и, тем самым, подавляет их приспособляемость к лекарственным средствам. Поэтому его используют совместно с другими химиотерапевтическими средствами, убивающими бактерии.



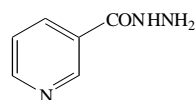
никотин



анабазин

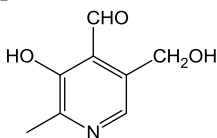


никотинамид  
(витамин РР)

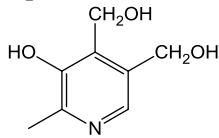


изониазид

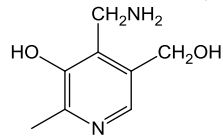
Витамины группы В<sub>6</sub>, смесь которых ранее принимали за индивидуальное вещество, являются производными пиридина – пиридоксалем, пиридоксолом и пиридоксаминем. Эти соединения участвуют в белковом обмене в качестве коферментов, в частности в реакциях переаминирования и декарбоксилирования аминокислот (подробнее об этом можно прочитать в пособии "Аминокислоты").



пиридоксаль

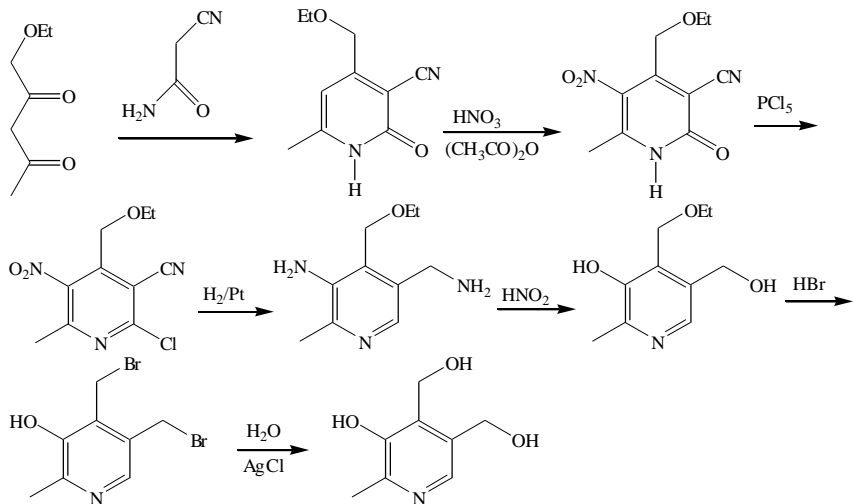


пиридоксол



пиридоксамин

Существуют методы синтеза витаминов группы В<sub>6</sub>. Ниже приведена схема синтеза пиридоксола.



**Объясните механизм каждой из стадий синтеза пиридоксала в схеме, приведенной выше. Предложите схемы синтеза исходных соединений.**

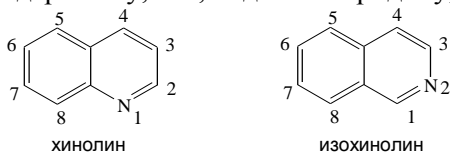
### Методы получения хинолина и изохинолина

По номенклатуре, принятой для гетероциклических соединений, хинолин можно назвать бензо[b]пиридином, а изохинолин – бензо[c]пиридином. Эта номенклатура основана на том, что сторонам гетероциклического фрагмента присваиваются индексы – "a" – для связи гетероатом –  $\alpha$ -атом углерода, "b" – для связи, соединяющей  $\alpha$  и  $\beta$  атомы углерода, и так далее. При аннелировании другого цикла к исходному гетероциклу в квадратных скобках указывается обозначение стороны, по которой происходит аннелирование.

**Как называется индол по этой номенклатуре? Фталимид, используемый в синтезе аминов по Габриэлю, может быть отнесен к гетероциклическим соединениям (Так это сделано, например, в справочнике Бельштейна). Назовите это**

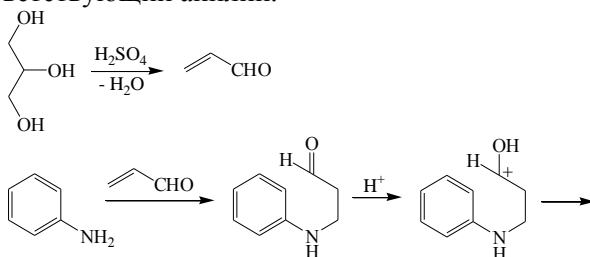
**соединение в соответствии с правилами номенклатуры гетероциклических соединений.**

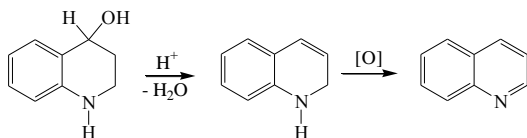
Так же, как и пиридин, хинолин и изохинолин содержатся в каменноугольной смоле, откуда они могут быть выделены благодаря тому, что, подобно пиридину, являются основаниями.



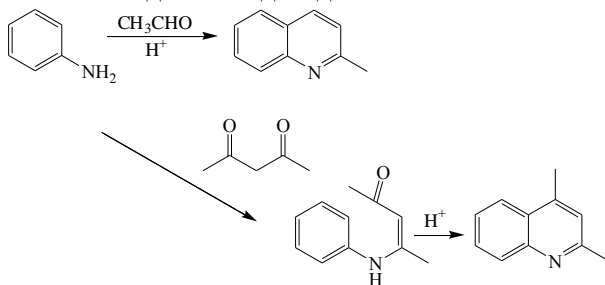
Основным методом получения хинолина является синтез **Скраупа**, заключающийся во взаимодействии анилина или замещенных анилинов с глицерином, в присутствии серной кислоты и окислителя, в качестве которого часто используют нитробензол, *мета*-нитробензолсульфокислоту, а иногда и просто кислород воздуха.

На первой стадии глицерин под действием серной кислоты дегидратируется с образованием акролеина. Далее происходит присоединение анилина к акролеину по типу реакции Михаэля. Вследствие протонирования альдегидной группы в образующемся интермедиате происходит ее активация как электрофила, приводящая к замыканию гетероцикла в результате электрофильного замещения по *орто*-положению бензольного кольца. Последующая дегидратация приводит к дигидропроизводному хинолина, которое окисляется имеющимся в реакционной среде окислителем в хинолин. Используемый в качестве окислителя нитроарен восстанавливается в соответствующий анилин.



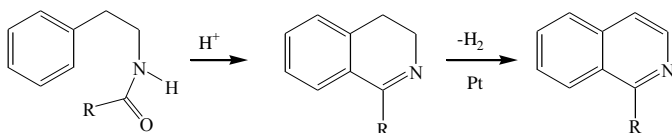


В реакцию Скраупа могут быть вовлечены и  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны. Модификацией метода Скраупа является синтез *Дебнера-Миллера*. В этом случае в реакцию с анилином вводят алифатические альдегиды в присутствии кислот. При этом на первой стадии происходит кротоновая конденсация альдегида с образованием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного альдегида, который далее реагирует с анилином по схеме, приведенной выше. При таком варианте проведения реакции нет необходимости в использовании дополнительного окислителя, роль которого в этом случае выполняет исходный альдегид.

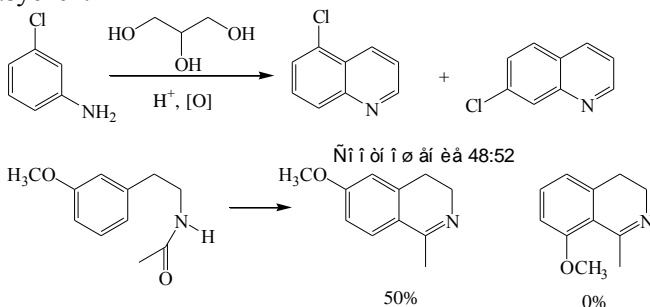


Удобным методом синтеза производных хинолина является взаимодействие ариламинов с  $\beta$ -дикетонами и последующая циклизация промежуточно образующихся енаминокетонов при действии серной кислоты. **Напишите схему всех стадий этой реакции.**

Наиболее часто используемый метод синтеза изохинолинов носит название реакции *Бишлера-Напиральского*. Схема синтеза заключается в циклизации  $\beta$ -фенилэтиламидов под действием кислотного катализатора, в качестве которого используют фосфорный ангидрид с хлорокисью фосфора или полифосфорную кислоту. Обычно образующийся дигидроизохинолин превращают в изохинолин каталитическим дегидрированием – нагреванием в присутствии платинового катализатора.



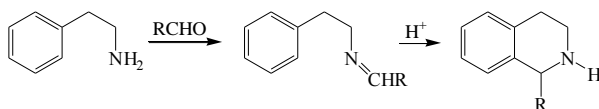
Циклизация по Бишлеру-Напиральскому, как и стадия циклизации в синтезе Скраупа, является ароматическим электрофильным замещением, в котором электрофилом является атом углерода протонированной карбонильной группы. Этим определяется характер влияния заместителя, находящегося в бензольном кольце, на скорость реакции, ее направление и выход целевого продукта. При взаимодействии *мета*-хлоранилина с глицерином в присутствии серной кислоты и *мета*-нитробензолсульфокислоты в качестве окислителя образуется примерно одинаковое количество 5-хлор- и 7-хлорхинолинов. В то же время, конденсация по Бишлеру-Напиральскому  $\beta$ -*мета*-метоксифенилацетамида приводит исключительно к 6-метоксипроизводному (выход 50%), 8-метоксипроизводное не образуется.



Протеканию циклизации по Бишлеру-Напиральскому не препятствует и введение в бензольное кольцо электроноакцепторной нитрогруппы, правда выход продукта циклизации при этом заметно снижается ( $< 10\%$ ). Следует отметить, что и не содержащий заместителя в бензольном кольце  $\beta$ -фенилацетамид циклизуется в соответствующее дигидропроизводное с выходом всего 23%. Низкий выход

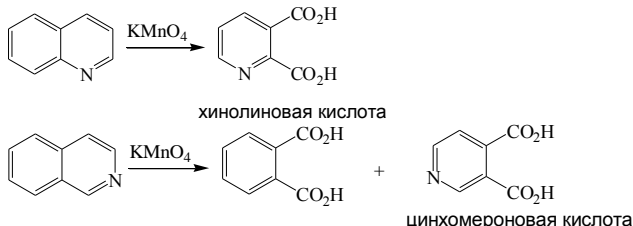
производных изохинолина компенсируется доступностью исходных соединений.

Большое значение в синтезе алкалоидов, являющихся производными изохинолина, имеет метод *Пикте-Шпенглера*, в котором в циклизацию вводят не ацетамидные производные, как в методе Бишлера-Напиральского, а имины, образующиеся при взаимодействии альдегидов с  $\beta$ -фенилэтиламинами. В том случае, когда в бензольном кольце присутствуют активирующие заместители, реакция циклизации происходит в очень мягких, иногда даже в физиологических условиях (рН среды, температура, концентрации реагентов), и приводит к гидрированным производным изохинолина с высоким выходом.

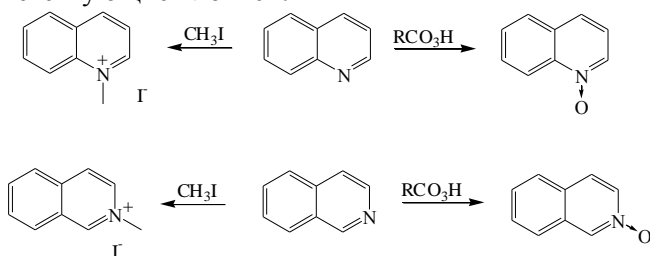


### Свойства хинолина и изохинолина

Электроноакцепторное пиридиновое кольцо в составе молекулы хинолина отличается большей устойчивостью к действию окислителей, чем бензольное кольцо, вследствие чего при окислении этого соединения перманганатом калия образуется хинолиновая кислота. При окислении изохинолина образуются продукты деградации каждого из колец – фталевая и цинхомероновая кислоты – примерно в равных количествах. Результаты этих реакций в свое время послужили доказательством строения хинолина и изохинолина.

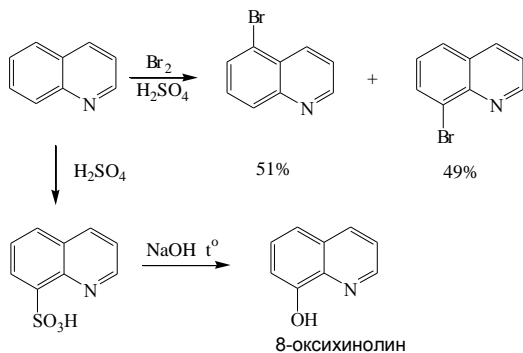


Хинолин и изохинолин являются ароматическими соединениями – гетероаналогами нафталина. Атом азота в этих соединениях подобен атому азота в молекуле пиридина, что обуславливает основность этих соединений, возможность их алкилирования с образованием алкилхинолиниевых и -изохинолиниевых солей, а также окисление надкислотами в соответствующие N-окиси.

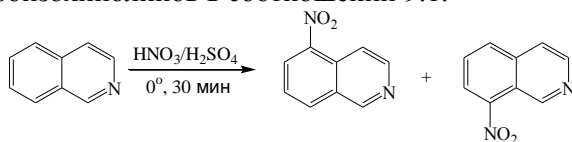


Хинолин и изохинолин являются, подобно пиридину, π-электронодефицитным гетероциклическим соединениям, причем очевидно, что в большей степени дезактивировано по отношению к электрофильному гетероциклическое ядро. Отметим, что вследствие большей протяженности π-системы снижение реакционной способности при переходе от нафталина к хинолину и изохинолину проявляется в меньшей степени, чем при переходе от бензола к пиридину. Реакционная способность, как и в случае пиридина, понижается при протонировании, которое происходит при проведении реакций электрофильного замещения в кислой среде. В образующихся в этих условиях хинолиниевом и изохинолиниевом катионах замещение идет по положениям 5 и 8, приводя в случае бромирования хинолина примерно к равным количествам 5-и 8-бромпроизводных. Сульфирование хинолина приводит к 8-хинолинсульфокислоте, при щелочном плавлении которой образуется 8-оксихинолин – известный аналитический реагент, образующий хелатные комплексы с ионами многих металлов, например магния и алюминия.

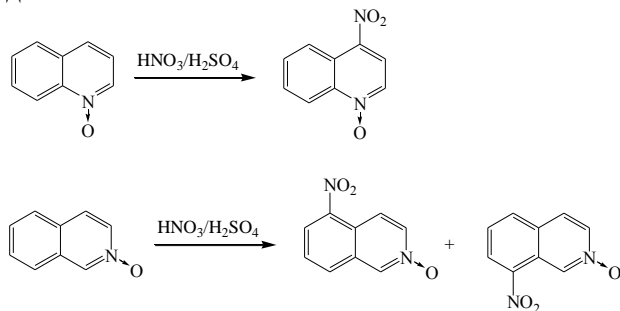




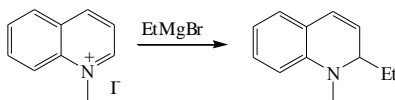
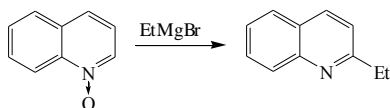
При нитровании изохинолина образуется смесь 5-нитро- и 8-нитроизохинолинов в соотношении 9:1.



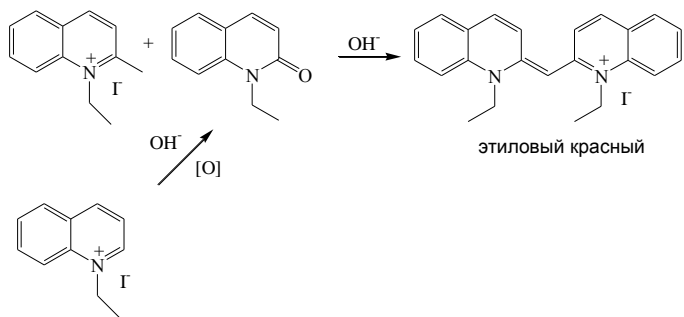
N-оксидная группа, как и в случае пиридин-N-оксида, существенно модифицирует реакционную способность хинолинового и изохинолинового ядер, приводя к тому, что реакции электрофильного замещения протекают в более мягких условиях, причем в случае хинолина нитрование идет по положению 4, а в случае изохинолина в тех же условиях – по положениям 5 и 8 (соотношение продуктов 9:1). Это различие связано, по-видимому, с тем, что в случае изохинолин-N-оксида реагирует его протонированная форма, в отличие от хинолин-N-оксида.



Подобно пиридину, хинолин и изохинолин реагируют с нуклеофильными реагентами, в частности, вступают в реакцию Чичибабина с образованием 2-аминохинолина и 1-аминоизохинолина соответственно. Присоединение металлоорганических реагентов к хинолину происходит в очень жестких условиях. Как и в случае пиридина, превращение хинолина и изохинолина в N-оксиды значительно облегчает взаимодействие с нуклеофилами. Активны в реакциях нуклеофильного присоединения и алкилхинолиниевые и -изохинолиниевые соли.



Подобно α,- и β-пиколинам, метилхинолины, содержащие метильную группу в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к гетероатому, способны вступать в реакции конденсации в качестве СН-активной компоненты. Этим свойством обладает также 1-метилизохинолин и, в значительно меньшей степени, 3-метилизохинолин. Эти соединения в щелочной среде реагируют с ароматическими альдегидами с образованием продуктов конденсации кротонового типа. Еще в большей степени это характерно для хинолиниевых и изохинолиниевых солей, так же как и для соответствующих производных пиридина. Практически важным примером такой реакции является взаимодействие 2-метил-1-этилхинолинийиодида с 1-этилхинолоном. При этом образуется продукт конденсации, который относится к группе *цианиновых* красителей и имеет название «этиловый красный».



Исходный 1-этилхинолон получают окислением этилхинолиниевой соли кислородом воздуха непосредственно в реакционной смеси (*предложите механизм первой стадии этой реакции*).

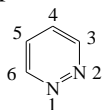
Цианиновые красители используются в качестве сенсбилизаторов фотопленок на основе галогенидов серебра по отношению к красной области спектра. Дело в том, что ионы серебра в разной степени чувствительны к различным областям спектра видимого света, под действием которого происходит их фотовосстановление в металлическое серебро. Вследствие этого, красный цвет получается на пленке более бледным, чем в действительности. Цианиновые красители сенсбилизуют ионы серебра к фотовосстановлению, инициируемому красной частью спектра, и таким образом выравнивают чувствительность пленки по отношению ко всему спектру света. Еще большее значение имеют цианиновые красители, в молекулах которых хинолиновые фрагменты соединены протяженной цепочкой метиленовых звеньев. Это красители, которые способны поглощать свет в инфракрасной области спектра, а затем испускать его в еще более длинноволновой области. Такие соединения используются в качестве рабочих веществ инфракрасных лазеров.

**Хинолиновые фрагменты в молекуле цианинового красителя полностью одинаковы. Объясните этот факт на примере «этилового красного».**

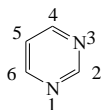
*Могут ли вступить в реакции конденсации в качестве СН-активной компоненты метилфураны, метилтиофены, метилиндолы? Объясните ваш ответ.*

### Методы синтеза шестичленных азотистых гетероциклов с двумя гетероатомами (диазинов).

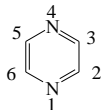
К шестичленным азотистым гетероциклам с двумя гетероатомами относятся пиридазин, пиримидин и пиразин.



пиридазин



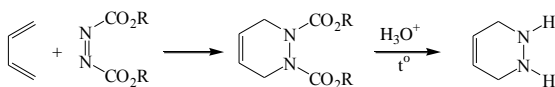
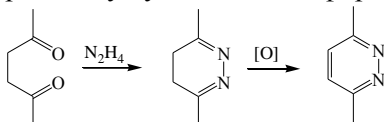
пиримидин



пиразин

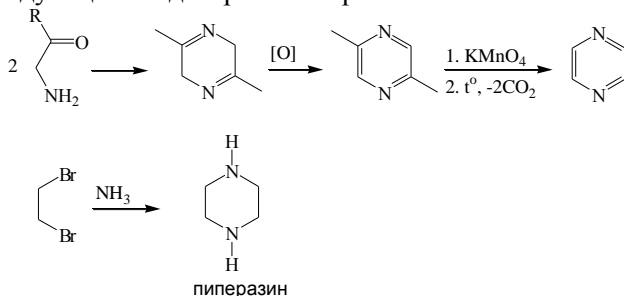
Из этих трех гетероциклических систем наибольшее значение имеет пиримидин, поэтому о синтезе и свойствах пиридазина и пиразина будут даны только краткие сведения. Фрагменты пиримидина, а также пурина (см. ниже) входят в состав жизненно важных нуклеиновых кислот.

Наиболее широко используемый метод синтеза производных пиридазина заключается во взаимодействии 1,4-дикетонов с гидразином. Ненасыщенные 1,4-дикетоны, также используемые для построения пиридазинового цикла, могут быть получены гидролитическим расщеплением фуранов. Кроме того, пиридазиновое кольцо формируется в результате реакции Дильса-Альдера между бутадиеном и эфирами азодикарбоновой кислоты.



Производные пиразина образуются в результате самоконденсации β-аминокетонов. Эта реакция идет настолько легко, что β-аминокетоны с незамещенной аминогруппой часто могут существовать только в виде солей, тогда как свободные

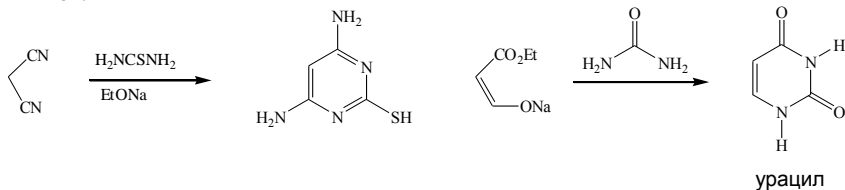
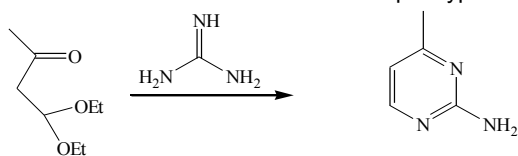
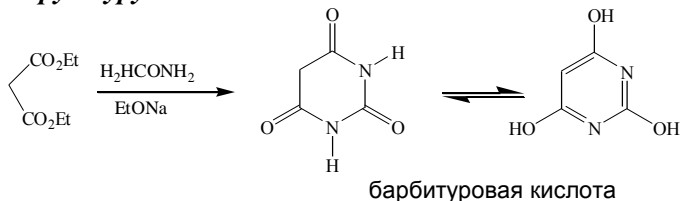
основания немедленно вступают в реакцию конденсации. Образующиеся при этом производные дигидропиразина могут быть превращены в пиразины действием мягких окислителей, например солей двухвалентной ртути. Сам пиразин получают окислением 2,5-диметилпиразина в пиразиндикарбоновую кислоту и последующим ее декарбосилированием.



Полностью гидрированное производное пиразина – пиперазин синтезируют взаимодействием дибромэтана с аммиаком. Отметим, что пиперазин образуется и при каталитическом гидрировании пиразина.

Существует три группы методов синтеза производных пиримидина. Первый из них основан на реакции конденсации соединений, в состав которых входит цепочка из трех атомов углерода и концевые атомы углерода способны реагировать с азотистым нуклеофилом, содержащими фрагмент N-C-N. В качестве первой компоненты используются  $\beta$ -дикарбонильные соединения –  $\beta$ -диальдегиды,  $\beta$ -кетоальдегиды,  $\beta$ -кетоэфиры, малоновые эфиры и тому подобное. Азотистой компонентой реакции может быть мочевины, тиомочевины, амидины, гуанидин. К этому типу реакций относится взаимодействие малоновых эфиров с мочевиной, приводящее к производным барбитуровой кислоты. При взаимодействии замещенных малоновых эфиров с мочевиной также образуются производные барбитуровой кислоты – барбитураты, которые используются в качестве снотворных препаратов. **Реакция  $\alpha,\alpha$ -диэтилмалонического эфира с мочевиной приводит к соединению, которое известно как «барбитал» или**

«веронал», – первому сноворотному из ряда барбитуратов, нашедшему практическое применение в терапии. Изобразите структуру этого соединения.

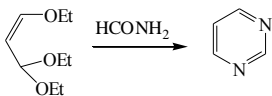


Другими примерами синтеза производных пириимидина по этой методологии является взаимодействие гуанидина с 4,4-диэтокси-2-бутанолом – ацеталем β-кетоальдегида. При этом образуется 2-амино-4-метилпириимидин с количественным выходом. Реакция малондинитрила с тиомочевинной приводит к диаминомеркаптопириимидину. **(Предложите механизм этой реакции.)**

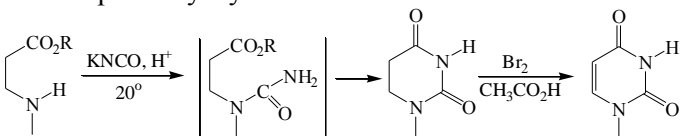
При взаимодействии натриевой соли формилуксусного эфира с мочевиной образуется *урацил*.

**Предложите метод синтеза формилуксусного эфира.**

Вторая группа методов построения пириимидинового кольца основана на взаимодействии β-дикарбонильных соединений или их производных, содержащих "скрытую" карбонильную функцию, с формамидом. При этом образуются производные пириимидина, не имеющие заместителя в положении 2.



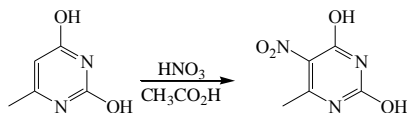
И, наконец, третья группа синтезов основана на взаимодействии соединений, содержащих карбонильную функцию и аминогруппу в β-положении к ней, с соединениями, содержащими фрагмент С-N. Примером такой реакции является взаимодействие эфиров β-аминопропионовой кислоты с изоцианатом калия. При этом образуется гидрированное производное пириимидина, которое окисляют в пириимидин действием брома в уксусной кислоте.



### Свойства диазинов.

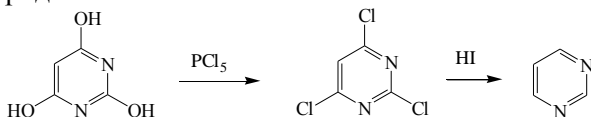
В составе гетероцикла диазинов присутствуют два электроноакцепторных атома азота, что настолько снижает реакционную способность этих соединений в реакциях электрофильного замещения, что провести их с незамещенными диазинами не удастся. По той же причине диазины являются очень слабыми основаниями, образующими соли только при действии сильных кислот, причем протонированию подвергается лишь один из атомов азота. Алкилирование незамещенных диазинов также происходит только по одному из атомов азота, их окисление надкислотами приводит только к моно-N-оксидам. Введение в состав гетероцикла активирующих заместителей, таких как N-оксидная группа, гидроксигруппа или аминогруппа, позволяет проводить реакции электрофильного замещения. В случае пириимидина эти реакции идут по положению 5 – наименее дезактивированному электроноакцепторным влиянием гетероциклических атомов азота.

**Объясните, почему положение 5 в пириимидиновом кольце является предпочтительным для электрофильной атаки.**

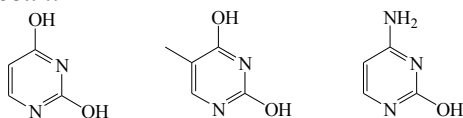


Таким образом, реакции электрофильного замещения не характерны для азидов. Значительно чаще в синтезе производных азидов используются реакции нуклеофильного замещения. При этом наиболее активными положениями в гетероцикле являются  $\alpha$  и  $\gamma$ -положения относительно гетероатома. **Определите, какие положения для различных азидов являются предпочтительными для нуклеофильной атаки. Обоснуйте свой выбор.**

Представленные выше методы синтеза азидов приводят, как правило, к оксипроизводным, которые легко могут быть превращены в хлорпроизводные при действии пятихлористого фосфора. Таким образом, из барбитуровой кислоты может быть получен сначала трихлорпиримидин, а затем и сам пиримидин. Восстановительное дехлорирование проводят йодистым водородом.



При гидролизе нуклеиновых кислот среди прочих соединений образуются три производных пиримидина – *урацил*, *тимин* и *цитозин*.



урацил

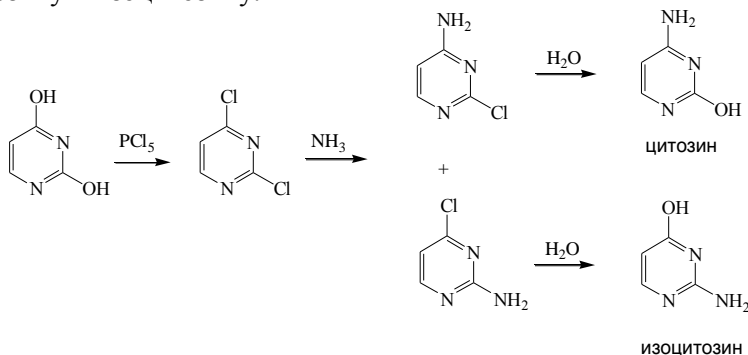
ТИМИН

ЦИТОЗИН

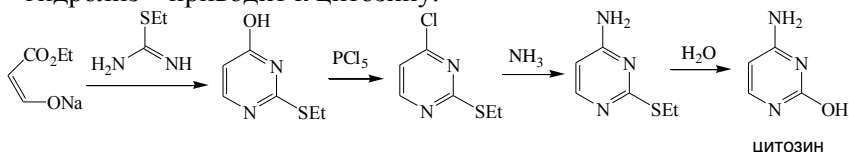
Цитозин может быть получен из урацила с использованием реакций нуклеофильного замещения. На первой стадии взаимодействием с пятихлористым фосфором урацил превращают в дихлорпиримидин, который далее вводят во взаимодействие с аммиаком. Реакция происходит неселективно и приводит к двум



изомерным аминоклорпиримидинам, гидролиз которых приводит к цитозину и изоцитозину.



Другой метод синтеза цитозина основан на реакции конденсации натриевой соли формилуксусного эфира с S-этилтиомочевинной. В полученном производном 4-оксипиримидина проводят замещение оксигруппы на атом хлора, образующийся хлорпиримидин вводят во взаимодействие с аммиаком. В этом случае реакция нуклеофильного замещения происходит селективно по положению 4, поскольку хлорид-анион – существенно лучшая уходящая группа, чем этилтиолят-анион. Последняя стадия синтеза – гидролиз – приводит к цитозину.

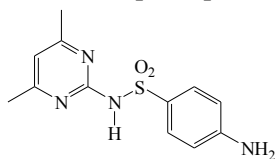


Таким образом, используя последовательность реакций конденсации и нуклеофильного замещения, удастся синтезировать различные функциональные производные пиримидина, в том числе и азотистые основания нуклеотидов.

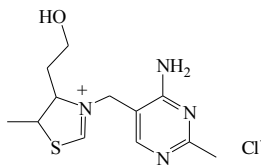
***Предложите метод синтеза тимина.***

К производным пиримидина относится один из наиболее эффективных и распространенных сульфамидных антибиотиков сульфадимезин (***предложите метод синтеза этого соединения***). Пиримидиновый фрагмент входит в состав молекулы витамина В<sub>1</sub>

или *тиамина*, недостаток которого в организме вызывает нервное заболевание бери-бери.



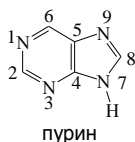
сульфадимезин



тиамин

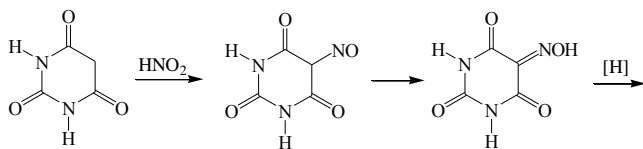
## Пурин и его производные.

Пурином называется гетероциклическая система, состоящая из аннелированных пиримидинового и имидазольного колец. Значение производных пурина заключается в том, что соответствующие им, а также пиримидиновым азотистым основаниям – урацилу, тимину и цитозину, фрагменты входят в состав молекул нуклеиновых кислот. Кроме того, некоторые производные пурина являются алкалоидами. Мочевая кислота – одно из ключевых соединений в синтезе производных пурина – выполняет в организме птиц и рептилий ту же роль, что и мочевина у млекопитающих – в виде этого соединения удаляется избыток азота. Мочевая кислота вырабатывается также и в организме человека, а ее соли (ураты) откладываются в виде камней в суставах (подагра) и в почках (мочекаменная болезнь) при нарушениях в обмене веществ.

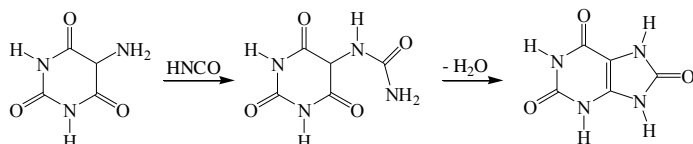


пурин

Мочевая кислота может быть синтезирована из барбитуровой кислоты (синтез *Фишера*). Первая стадия синтеза – нитрозирование – происходит в положении 5 с образованием нитрозопроизводного, которое изомеризуется в оксим. Оксимную группу восстанавливают в аминогруппу, и полученный амин вводят во взаимодействие с изоциановой кислотой. В результате этой реакции формируется фрагмент мочевины. Завершающая стадия процесса – дегидратация с замыканием имидазольного цикла.

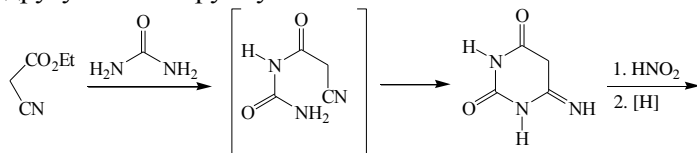


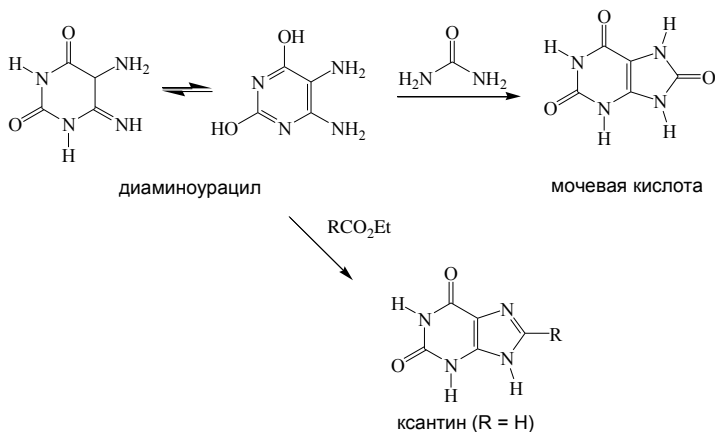
барбитуровая кислота



мочевая кислота

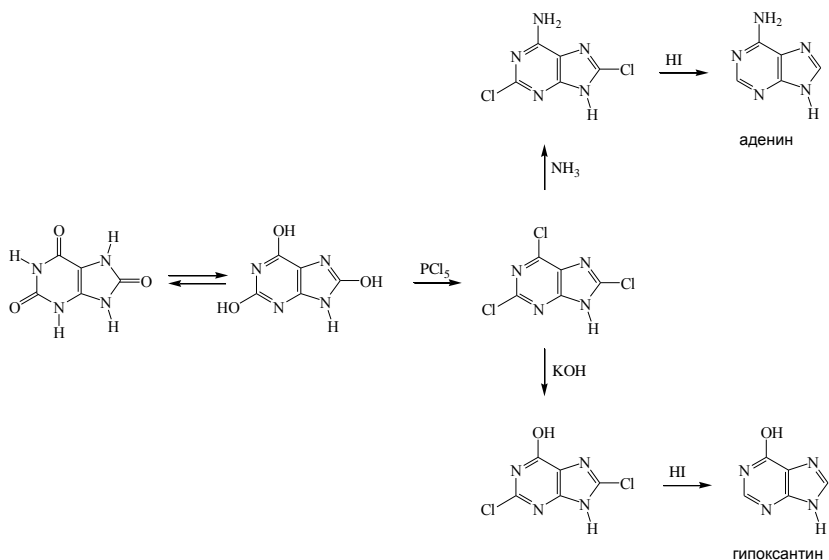
В синтезе мочевой кислоты по *Траубе* также вначале строится пиримидиновый цикл, к которому затем пристраивается имидазольный цикл. Главное отличие синтеза Траубе от синтеза Фишера заключается в том, что уже на стадии построения гетероцикла пиримидина в положение 4 вводится аминогруппа, которая далее используется для формирования имидазольного цикла. Итак, первая стадия синтеза – взаимодействие циануксусного эфира с мочевиной – типичный способ замыкания гетероцикла пиримидина. Далее осуществляют нитрозирование и восстановление нитрогруппы или изомерной ей оксимной группы, что приводит к диаминопроизводному пиримидина (диаминоурацилу). Завершающая стадия синтеза – взаимодействие с мочевиной – является примером реакции переаминирования, типичной для производных мочевины и представляющей собой нуклеофильное замещение аминогруппы в молекуле мочевины на другую аминогруппу.



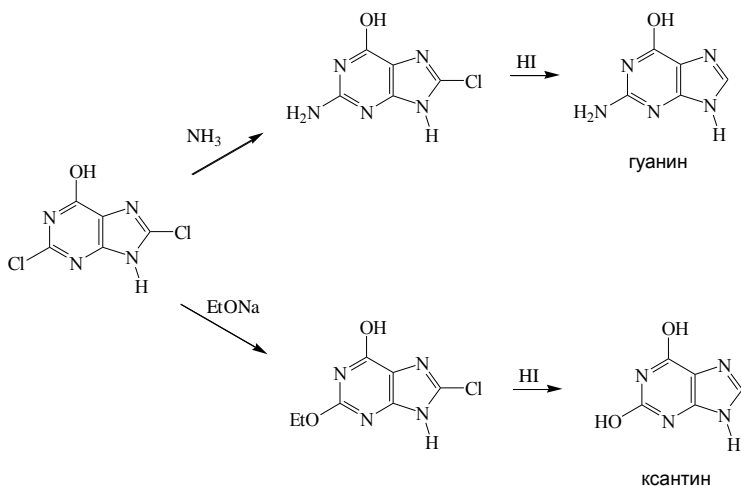


Взаимодействие диаминоурацила, полученного по методу Траубе, со сложными эфирами, приводит к 8-замещенным производным *ксантина*.

При взаимодействии мочевой кислоты с пятихлористым фосфором образуется трихлорпурин. Нуклеофильная подвижность атомов хлора в этом соединении изменяется в ряду  $6 > 2 > 8$ , то есть при действии нуклеофилов атомы хлора в пиримидиновом кольце замещаются легче, чем в имидазольном, что не удивительно, учитывая электроноакцепторное влияние двух гетероциклических атомов азота. Поэтому при взаимодействии трихлорпурина со щелочью или с аммиаком в первую очередь происходит замещение атома хлора в положении 6. При взаимодействии продуктов замещения с иодистоводородной кислотой происходит гидродехлорирование атомов хлора, сохранившихся в молекуле после реакции с нуклеофилом, что приводит к образованию двух важных производных пурина – 6-оксипурина (гипоксантина) и 6-аминопурина (аденина).

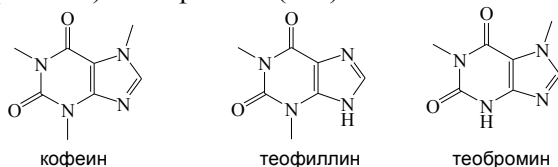


После замещения атома хлора в положении 6 можно провести замещение атома хлора в положении 2. Различие в реакционной способности этих положений достаточно для того, чтобы проводить реакции замещения ступенчато. При взаимодействии 6-окси-2,8-дихлорпурина с аммиаком в несколько более жестких условиях происходит замещение атома хлора в положении 2 и образуется 6-окси-2-амино-8-хлорпурин, который восстанавливается йодистым водородом с образованием гуанина. Аналогичным образом из того же 6-окси-2,8-дихлорпурина взаимодействием с метилатом натрия и последующим восстановлением получают ксантин.



Фрагменты аденина и гуанина наряду с остатками пиримидиновых азотистых оснований – урацила, тимина и цитозина – входят в состав нуклеиновых кислот.

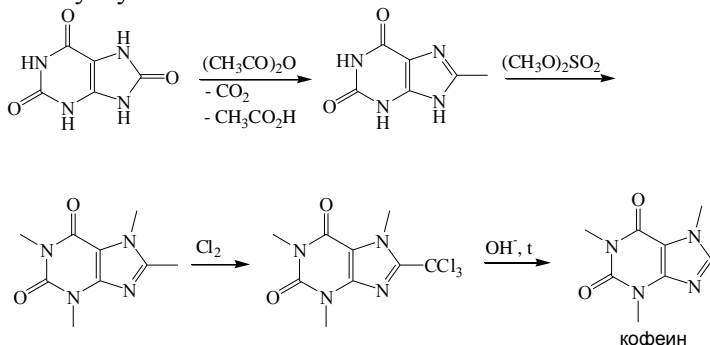
К пуриновым алкалоидам относятся метилированные производные ксантина – теобромин (содержится в какао), кофеин (кофе и чай) и теофиллин (чай).



Больше всего кофеина содержится в чайном листе (до 5% от веса сухого вещества). Теобромин выделяют из какао-бобов. Все эти алкалоиды оказывают возбуждающее влияние на центральную нервную систему, наиболее выраженным действием обладает кофеин, в наименьшей степени – теобромин. Теофиллин сильнее стимулирует сердечную деятельность.

Наряду с выделением кофеина из чайного листа, его синтезируют в промышленном масштабе из мочевой кислоты, которую, в свою очередь, выделяют из птичьего помета. Первая стадия процесса – взаимодействие мочевой кислоты с укусным

ангидридом. В результате сложной реакции происходит замещение гидроксильной группы в составе имидазольного цикла на метильную группу. Схема этой реакции включает размыкание имидазольного цикла и замену фрагмента муравьиной кислоты на фрагмент уксусной кислоты.



Полученный таким образом 8-метилксантин алкилируют диметилсульфатом по обоим атомам азота в составе пиридинового гетероцикла и одному из атомов азота имидазольного фрагмента с образованием тетраметилксантина. Для того, чтобы убрать "лишнюю" метильную группу, тетраметилксантин хлорируют, причем реакция протекает селективно по метильной группе в положении 8. Образующееся трихлорметильное производное гидролизуют в карбоновую кислоту, которая при декарбоксилировании дает кофеин.