

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.Ломоносова
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

М.А.Юровская, А.В.Куркин, Н.В.Лукашёв

**ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

(Методическая разработка для студентов 3 курса)

Москва 2007 г.

Оглавление

Введение	3
1. Основы номенклатуры гетероциклических соединений	3
2. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом	6
2.1. Пиррол, фуран и тиофен в природе	6
2.2. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	7
2.3. Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	12
2.3.1. Электрофильное замещение в пирроле, фуране и тиофене	13
2.3.2. Особенности химических свойств пиррола	15
2.3.3. Особенности химических свойств фурана	18
2.3.4. Особенности химических свойств тиофена	19
2.3.5. Реакции C-металлированных пятичленных гетероциклов	20
3. Конденсированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом	21
3.1. Индолы в природе	21
3.2. Синтез индолов	22
3.3. Химические свойства индолов	23
4. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	25
4.1. 1,2-Азолы	25
4.2. 1,3-Азолы	26
4.2.1. Таутомерия и химические свойства 1,3-азолов	26
5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	28
5.1. Пиридин	28
5.1.1. Методы синтеза пиридинов	29
5.1.2. Химические свойства пиридинов	31
6. Конденсированные гетероциклы с одним гетероатомом	37
6.1. Хинолины	37
6.1.1. Методы получения хинолинов	38
6.2. Изохинолины	39
6.2.1. Методы получения изохинолинов	40
6.3. Химические свойства хинолинов и изохинолинов	41
7. Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота	45
7.1. Пиримидины	45
7.1.1. Химические свойства производных пиримидина	46
8. Биядерные гетероциклы с несколькими атомами азота	47
8.1. Пурин	47
9. Нуклеиновые кислоты, нуклеозиды, нуклеотиды	48
9.1. Строение нуклеиновых кислот	49
Список литературы	52

Введение

Настоящая методическая разработка является пособием для студентов 3 курса Химического факультета МГУ при изучении химии гетероциклических соединений в рамках общего курса органической химии.

Химия гетероциклов представляет собой одну из самых увлекательных и важных областей органической химии. Достаточно сказать, что из наиболее известных и широко применяемых лекарственных средств природного и синтетического происхождения более 60% являются гетероциклическими соединениями.

Наличие гетероатома в цикле вносит неповторимое своеобразие в химические свойства и определяет специфику методов синтеза. Несмотря на специфичность этих методов, в основе каждого из них лежат известные из общего курса органической химии принципы реакционной способности и взаимодействия основных органических функциональных групп. Поэтому приобретенные студентами в процессе учебы знания общей органической химии позволят им без труда освоить синтетические методы и приемы построения гетероциклических соединений.

Многообразие гетероциклических соединений обусловлено возможностями вариаций:

1. числа и характера гетероатомов в молекуле
2. размера цикла
3. степени ненасыщенности, которая определяет наличие или отсутствие ароматичности
4. возможностью существования конденсированных структур

Основное внимание в методической разработке уделено наиболее распространенным методам синтеза и химическим свойствам основных классов ароматических гетероциклических структур. Такой выбор обусловлен тем, что именно ароматические гетероциклы проявляют специфические, присущие только этим классам соединений, химические свойства, тогда как свойства насыщенных структур или ненасыщенных неароматических гетероциклов, как правило, подобны их ациклическим аналогам.

Сведения о нахождении гетероциклических соединений в природных объектах, о лекарственных средствах, содержащих гетероциклы и другая «второстепенная», на наш взгляд, информация выделена мелким шрифтом и предназначена для развития общей эрудиции, а не для запоминания и выучивания.

1. Основы номенклатуры гетероциклических соединений

Систематическая номенклатура, наиболее широко используемая для моноциклических гетероциклов, основана на системе, введенной Ганчем и Видеманом еще в XIX веке. С тех пор она несколько раз пересматривалась и расширялась. **Современная** версия этой системы (расширенная или пересмотренная система Ганча-Видемана) опубликована в 1983 г. и известна

как «Рекомендации 1982» IUPAC (“Revision of the extended Hantzsch-Wideman system of nomenclature for heteromonocycles”).

По этой системе название гетероцикла строится путем объединения стандартного *префикса* или *префиксов* (так называемых «*a*»-термов, т.к. все они происходят от названия элементов добавлением окончания «*a*», см табл. 2), обозначающих гетероатомы и стандартной основы, указывающей на размер цикла и на то, насыщенный он или нет (табл. 1).

В русскоязычной химической литературе эту часть названия гетеромоноцикла (т.е. основу) часто называют корнем, а иногда - даже суффиксом. В дальнейшем при ее обозначении мы будем придерживаться хотя и не точного, но устоявшегося в русскоязычной литературе термина «*корень*», за исключением пояснений к табл. 2, 3, где использована терминология IUPAC.

Первый слог большинства основ (т.е. истинный корень названия) образован удалением нескольких букв от соответствующего греческого числительного (табл. 1, корни «*ир*», «*ет*», «*еп*»). Основы «*ол*» для пятичленного и «*ин*» для шестичленного ненасыщенных циклов происходят от окончаний тривиальных названий наиболее распространенных азотистых гетероциклов соответствующего размера.

Таблица 1. Происхождение первого слога (корня) основ в системе Ганча-Видемана

Число звеньев	Слог (корень)	Его происхождение
3	ир (ir)	три (tri)
4	ет (et)	тетра (tetra)
5	ол (ole)	пиррол (pyrrole)
6	ин (ine)	пиридин (pyridine)
7	еп (ep)	гепта (hepta)

Список наиболее употребляемых префиксов в порядке падающего старшинства приведен в табл. 2, а основы названий (корни с суффиксами) перечислены в табл. 3.

Таблица 2. Система Ганча-Видемана: префиксы («*a*»-термы) в порядке падающего старшинства

Элемент	Валентность	Префикс*
Кислород	II	Окса
Сера	II	Тиа
Азот	III	Аза
Фосфор	III	Фосфа
Кремний	IV	Сила
Бор	III	Бора

*Последняя буква «*a*» опускается, если за префиксом следует гласная буква

Таблица 3. Система Ганча-Видемана: основы названий (корни с суффиксами)

Размер цикла	Ненасыщенный цикл	Насыщенный цикл
3	ирен ¹	иран ²
4	ет	етан ²
5	ол	олан ²
6	ин, инин ³	ан, инан ^{4,5}
7	епин	епан ⁵

¹ Основу «ирин» обычно используют для обозначения трехчленных циклов с атомом азота

² Основы «иридин», «етидин» и «олидин» - для 3-, 4- и 5-членных циклов, соответственно, содержащих атом азота

³ Основу «инин» - для бор- и фосфорсодержащих гетероциклов

⁴ Основа «ан» используется, если следует непосредственно за префиксом «окс». «ти». Для насыщенных шестичленных азот-, кремний-, бор-, фосфорсодержащих моногетероциклов используется основа «инан», если префиксы, обозначающие эти элементы, стоят непосредственно перед основой.

⁵ До «Рекомендации 1982 г.» насыщенные 6- и более- членные азотистые гетероциклы называли с помощью префикса «пергидро», добавлявшегося к названию ненасыщенного соединения. В практике СА (Chemical Abstracts) часто используют префиксы «тетрагидро», «гексагидро» и т.д., указывающие точное число присоединенных атомов водорода к молекуле ненасыщенного соединения.

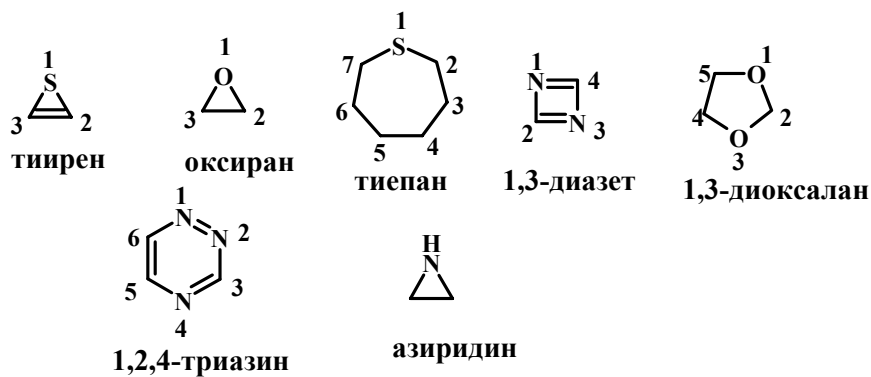
Таким образом, для шести- и более членных гетеромоноциклов терминальное (концевое) «ин» указывает на ненасыщенность цикла. Терминальные «идин» используются в случае полностью гидрированных 3-, 4- и 5-членных азотистых моноциклов. Терминальное «ан» относится к остальным полностью гидрированным гетеромоноциклам.

Положение единственного гетероатома определяет нумерацию моноциклического соединения, начинающуюся с этого гетероатома.

Два или более одинаковых гетероатома обозначаются приставками «ди», «три» и т.д., помещенными перед соответствующим «a»-термом. Цифровые локанты (указатели), определяющие положения гетероатомов в кольце, ставятся перед названием. Если есть выбор, т.е. возможны различные варианты нумерации, то ее проводят таким образом, чтобы получить наименьший набор локантов.

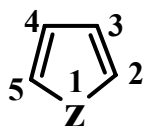
Если в кольце имеются два или более различных гетероатома, префиксы перечисляются в том порядке, в каком они приведены в табл. 2. Нумерация начинается со старшего гетероатома, т.е. гетероатом, стоящий выше остальных в табл. 2, должен получить наименьший из возможных номеров - первый.

Некоторые примеры систематических названий гетеромоноциклов приведены на рисунке:



Общепринятые и тривиальные названия и нумерация атомов приведены в каждом разделе для всех рассматриваемых гетероциклов.

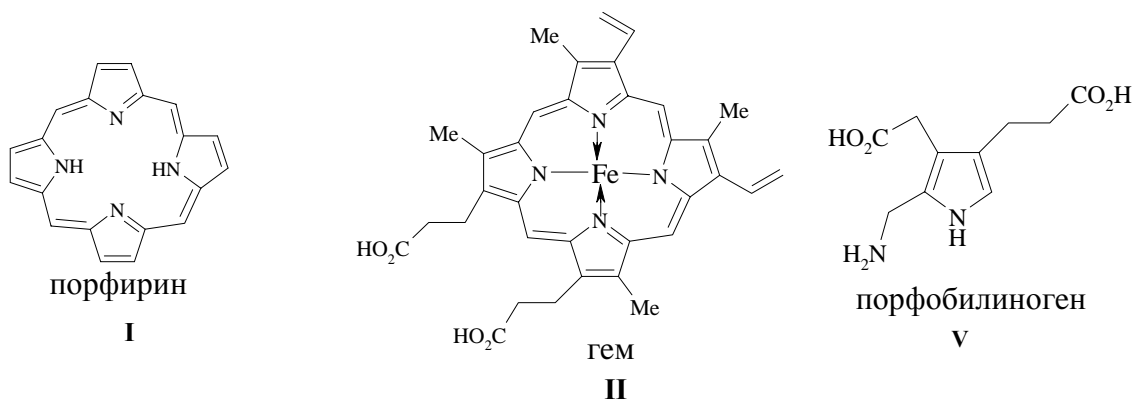
2. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

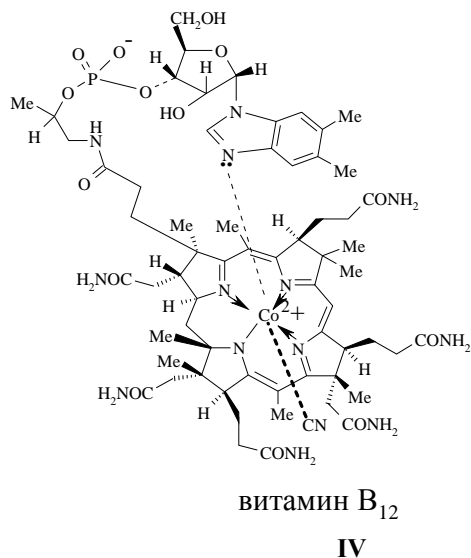
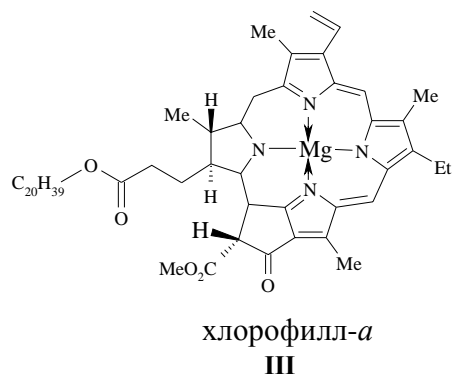


$Z=O$ фуран, $Z=S$ тиофен, $Z=NH$ пиррол

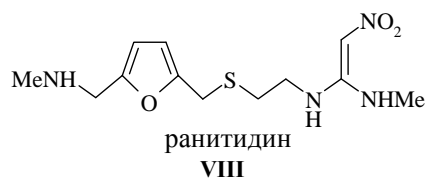
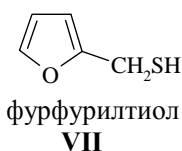
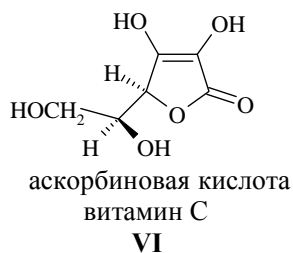
2.1. Пиррол, фуран и тиофен в природе

Пиррол входит в состав порфирина (I), на основе которого построен гем (II) – пигмент крови, обеспечивающий процесс дыхания, хлорофилла (III) – зелёного пигмента растений, ответственного за процесс фотосинтеза, витамина B₁₂ (IV), пигментов желчи и др. Гем также входит в состав цитохромов – ферментов, обеспечивающих перенос электронов, а следовательно, процессов окисления и восстановления в биохимических реакциях. Хлорофилл и гем синтезируются в живой клетке из порфобилиногена (V).

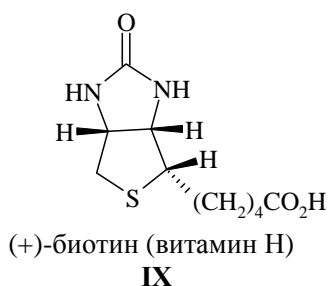




Тетрагидрофурановое кольцо входит в состав витамина С (VI), фурфурилтиол (VII) определяет запах жареного кофе, ранитидин (VIII) – один из наиболее коммерчески успешных медицинских препаратов, используемый для лечения язвы желудка.

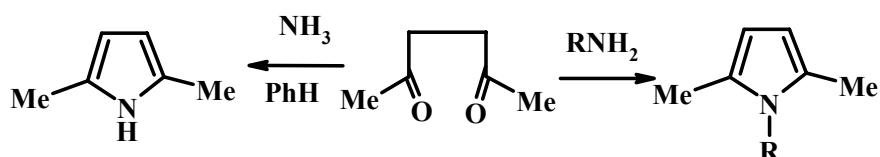


(+)-Биотин (IX, витамин Н) содержит тетрагидротиофеновый цикл и представляет собой наиболее важное природное производное тиофеновой кислоты. Он содержится в дрожжах и яйцах.

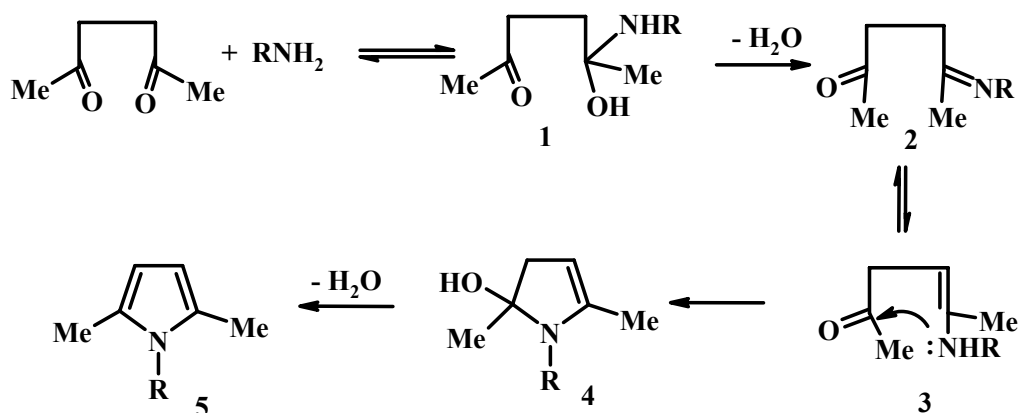


2.2. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

Общий метод синтеза таких гетероциклов основан на использовании в качестве исходных 1,4-дикарбонильных соединений (*метод Паалы-Кнорра*). Пирролы образуются по схеме:

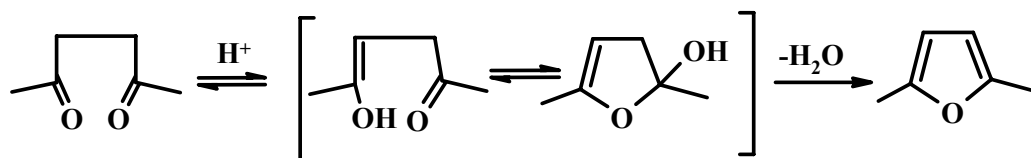


Реакция с аммиаком или первичными аминами позволяет получать либо N-незамещенные пирролы, либо N-алкилпирролы с хорошими выходами. Наиболее вероятный механизм процесса включает следующие стадии:

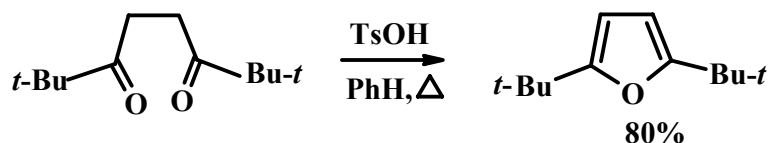


Нуклеофильная атака аминогруппой по карбонильному центру приводит к образованию полуаминала **1**, который при отщеплении воды образует имин **2**, изомеризующийся в енамин **3**. За счет нуклеофильной атаки аминогруппой енамина по второму карбонильному центру происходит циклизация в дигидропиррол **4**, который ароматизуется в пиррол **5** за счет отщепления воды. Элиминирование воды на последней стадии происходит очень легко, т.к. приводит к энергетически выгодной ароматической структуре.

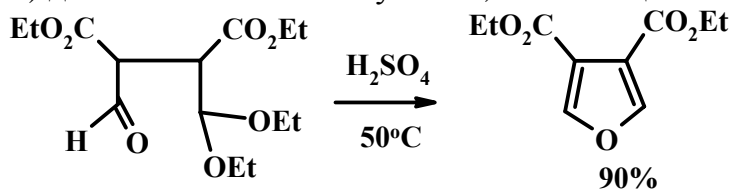
Аналогично происходит образование фуранов (Z=O) из 1,4-дикарбонильных соединений в кислой среде:



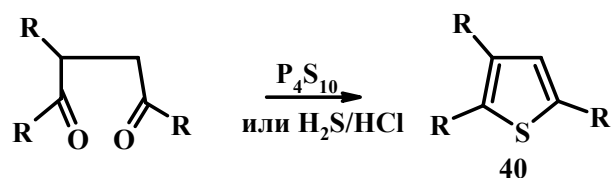
Ограничения метода связаны лишь с доступностью 1,4-дикарбонильных соединений. Если они доступны, то циклоконденсация идет с очень высокими выходами, например:



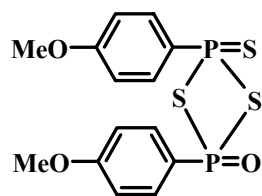
Очевидно, что использование 1,4-диальдегидов (или их скрытых форм, например, ацеталей) дает возможность получать 2,5-незамещенные фураны:



Аналогично по методу Паалы – Кнорра происходит и образование тиофенов:

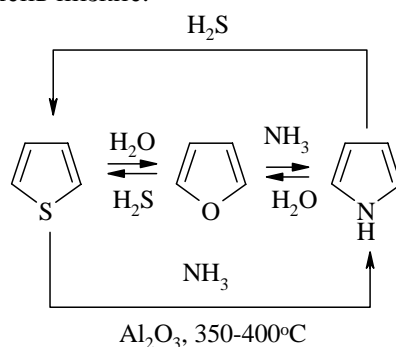


Выходы значительно растут при использовании в качестве осерняющего агента реактива Лоуссона.

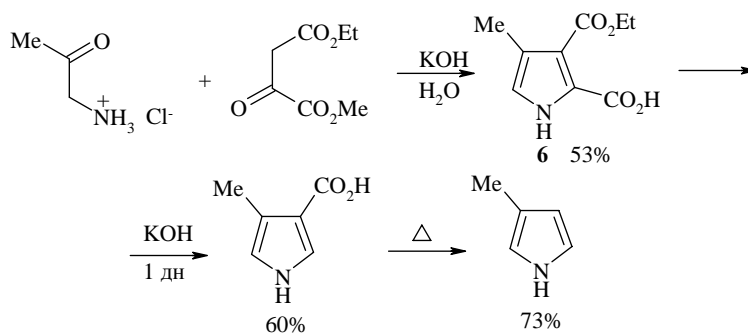


Реактив Лоуссона

В 1936 году Юрий Константинович Юрьев – профессор нашего университета – обнаружил взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга в каталитических условиях при высоких температурах (*реакция Юрьева*). Наилучшие результаты дают превращения фурана. При превращениях пиррола и тиофена выходы новых гетероциклических соединений очень низкие.

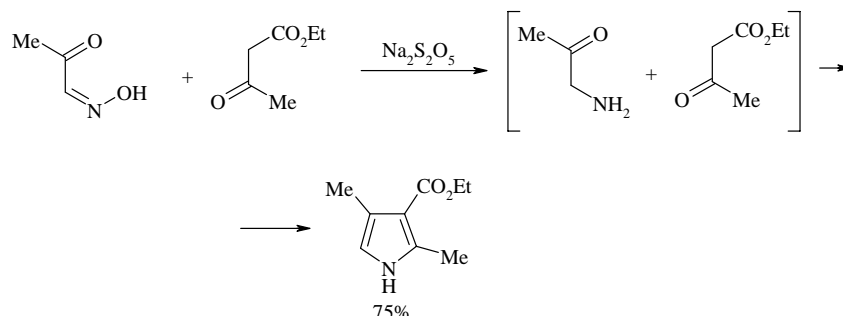


Перечисленные выше способы являются общими методами синтеза всех трех пятичленных гетероциклов. Однако для каждого из них в отдельности существуют и специфические методы получения. **Синтез Кнорра** – циклоконденсация α -аминокарбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений в щелочных средах. Для предотвращения димеризации свободных α -аминокарбонильных соединений в пиразины их используют в виде солей. Аминокетоны генерируют *in situ* в реакционной среде при подщелачивании. Процесс идет по следующей схеме:

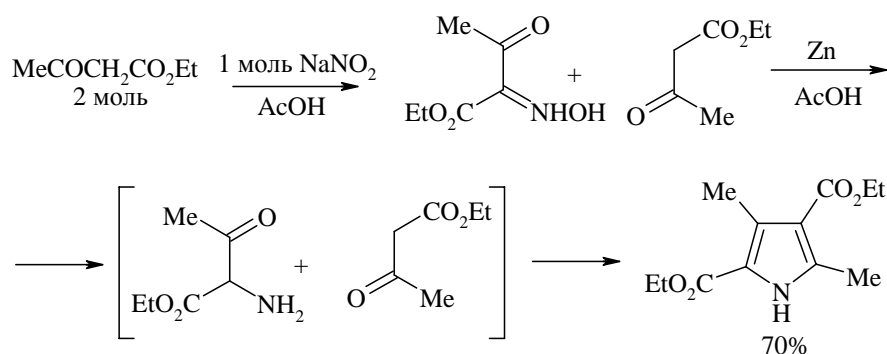


Образующееся в результате реакции производное пиррола **6** можно превратить в 3-метилпиррол, поскольку пирролкарбоновые кислоты (а также фуранкарбоновые кислоты, см. ниже) при $180\text{-}200^\circ\text{C}$ легко декарбоксилируются

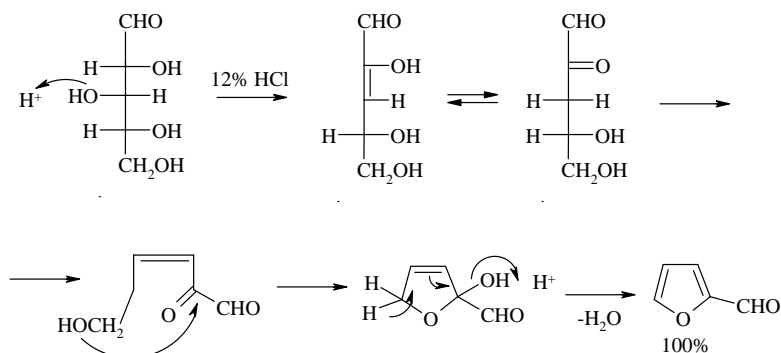
Трудности, связанные с применением α -аминокарбонильных соединений, можно преодолеть, синтезируя их в реакционной среде в присутствии второго компонента (1,3-дикарбонильного соединения). Например, в качестве предшественника аминокетона можно использовать монооксим α -кетоальдегида, восстанавливая его цинком в уксусной кислоте или метабисульфитом натрия. Последовательность стадий в этом процессе точно не установлена.



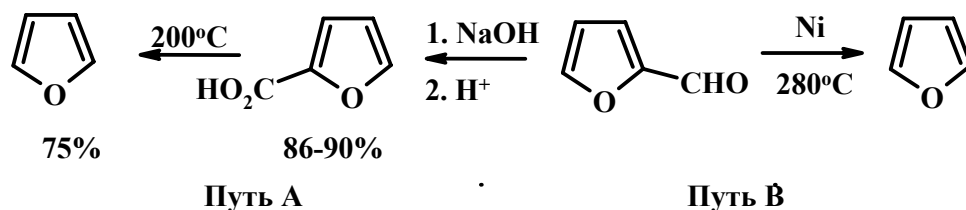
Эта модификация позволяет использовать в качестве единственного исходного 1,3-дикарбонильное соединение, благодаря его способности образовывать при нитрозировании оксими. Так, обработка 2 моль ацетоуксусного эфира 1 моль NaNO_2 в уксусной кислоте с последующим восстановлением цинком приводит к, так называемому, пирролу Кнорра.



Широко известен специфический метод синтеза фурфурола (фуран-2-карбальдегида) кислотным гидролизом пентозосодержащих полисахаридов, добываемых из доступного природного сырья (оболочки семян, овес, кукурузные початки, капуста, сахарный тростник). Процесс идет с количественным выходом по схеме:

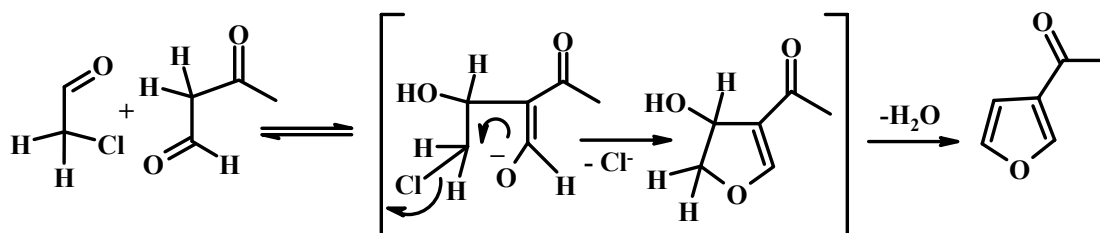


Образующийся фурфурол может быть двумя путями превращен в незамещенный фуран

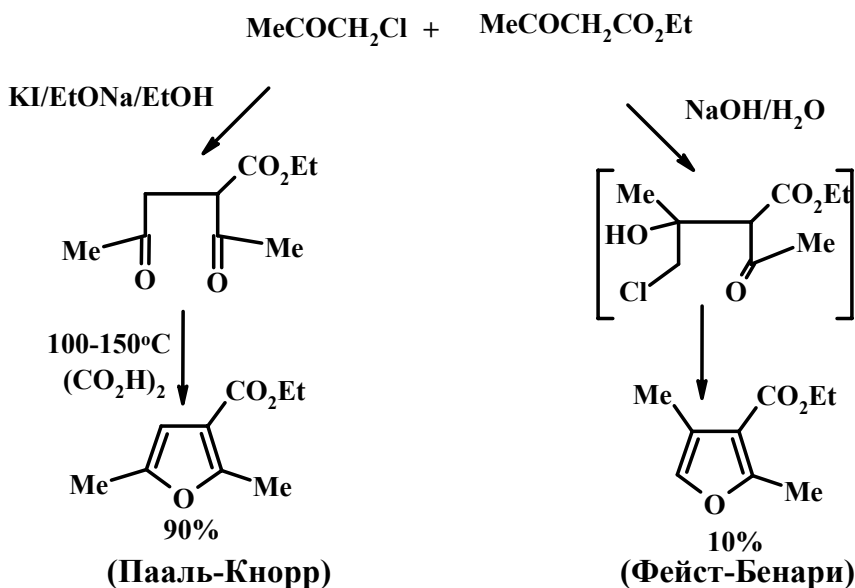


Реакция Канницзаро позволяет с хорошим выходом превратить фурфурол в фуран-2-карбоновую кислоту, которая термически декарбоксилируется с образованием фурана (путь А), в результате каталитического декарбонилирования фурфурола (в качестве катализатора используется никель) также образуется фуран (путь В).

Широко используется для получения фуранов *метод Фейста-Бенари* – взаимодействие α -галогенкарбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии оснований. Процесс образования 3-ацилфуранов упрощенно включает в себя альдольную конденсацию, причем в роли карбонильной компоненты выступает α -хлоркетон, а метиленовой – 1,3-дикарбонильное соединение. Затем происходит внутримолекулярная циклизация (нуклеофильное замещение хлора енолят-анионом) и ароматизация с отщеплением воды.

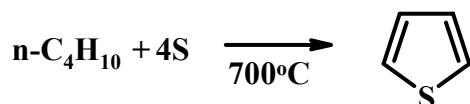


Следует иметь в виду, что необходимые для синтеза фуранов по *Пааль-Кнорру* 1,4-дикарбонильные соединения получают реакцией 1,3-дикарбонильных соединений с α -галогенкарбонильными.



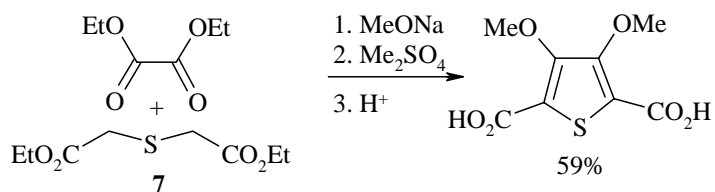
На примере реакции хлорацетона с ацетоуксусным эфиром показано, что можно, в зависимости от условий процесса, сначала получить 1,4-дикарбонильное соединение и из него фуран (*Пааль-Кнопп*), или сразу синтезировать изомерный фуран по *Фейсту-Бенари*. Водная среда способствует альдольной конденсации, а, следовательно, и реакции *Фейста-Бенари*

Специфический промышленный метод синтеза тиофенов из алканов и серы требует очень жестких условий:



По-видимому, на первой стадии происходит хорошо известное дегидрирование углеводородов серой с последующим присоединением сероводорода к ненасыщенным структурам. Способ применим для углеводородов, содержащих не более 5 атомов углерода, для остальных в этих условиях идет крекинг.

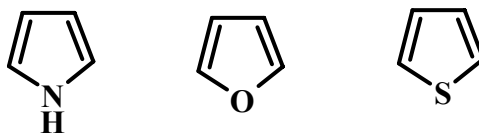
Более продуктивный подход к формированию тиофенового ядра заключается во взаимодействии диэтилтиоацетата 7 с 1,2-дикарбонильными соединениями в присутствии оснований, в том числе и с эфирами щавелевой кислоты (*метод Хинсберга*):



Формальная схема реакции включает в себя образование под действием основания бинуклеофильного дианиона из диэтилтиоацетата, который конденсируется по электрофильным карбонильным центрам второго компонента реакции.

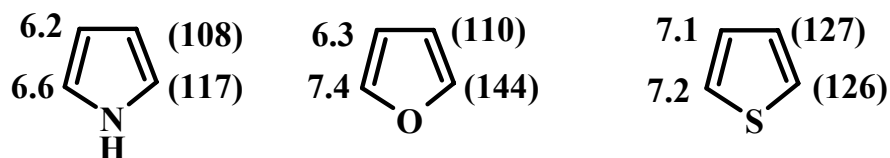
2.3. Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

Пиррол, тиофен и фуран - бπ-электронные π-избыточные ароматические системы, подчиняющиеся правилу ароматичности Хюккеля. Ароматический секстет электронов образован в них за счет π-электронов двойных связей и неподеленной пары электронов гетероатома. Шесть π-электронов приходятся в них на пять атомов цикла, что и делает их электроноизбыточными.

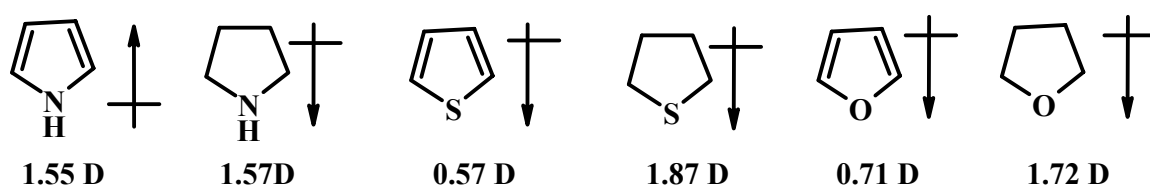


Электроотрицательности элементов: N 3.0 O 3.5 S 2.6

Данные спектров ЯМР ^1H (^{13}C), δ м.д. Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C (смещение сигналов протонов и ядер ^{13}C в сильное поле по сравнению с бензолом, для которого эти величины составляют 7.27 и 129 м.д. соответственно) и сравнение дипольных моментов насыщенных и ароматических пятичленных гетероциклов свидетельствуют о смещении электронов от гетероатома в ароматическое кольцо.



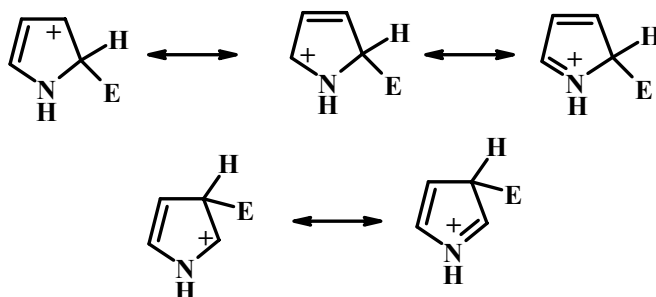
Дипольные моменты



Обратите внимание, что в фуране и тиофене дипольный момент меньше, чем в соответствующих им тетрагидрофуране и тетрагидротиофене, в то время как в пирроле дипольный момент вообще меняет направление за счёт сильного вовлечения неподелённой пары электронов азота в секстет ароматического кольца. Несмотря на это, нельзя считать пиррол наиболее ароматическим соединением среди трёх рассматриваемых гетероциклов, потому что под ароматичностью мы понимаем совокупность свойств, в том числе и такой **признак** ароматичности, как участие в реакциях электрофильного замещения вместо реакций присоединения, отсутствие диеновых свойств. **В соответствии с этим наибольшей ароматичностью обладают тиофен и пиррол, а в наименьшей степени фуран**, для которого свойства диена (1,4-присоединение, реакция Дильса-Адлера) являются весьма характерными.

2.3.1 Электрофильное замещение в пирроле, фуране и тиофене

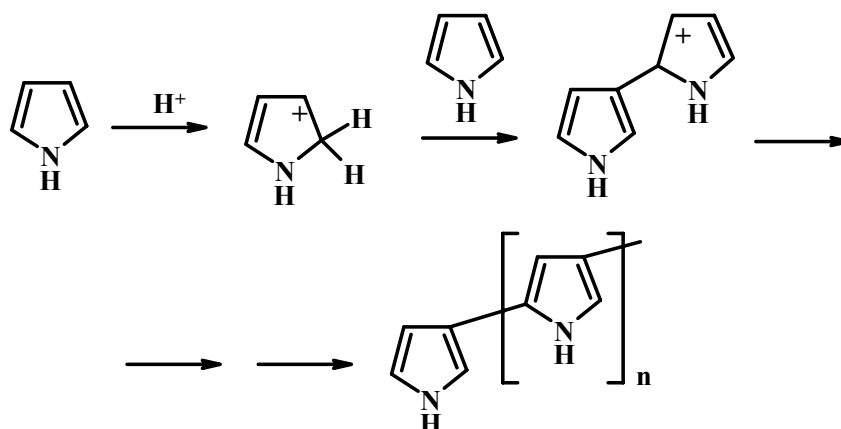
Особенностями пиррола, фурана и тиофена является их высокая реакционная способность по отношению к классическим электрофилам. Электрофильное замещение идет, как правило, по положению 2.



Как видно из приведенной выше схемы, в случае замещения по положению $C_{(2)}$ в делокализации промежуточного карбокатиона принимают участие три мезомерные структуры, тогда как при реакции по положению 3 – только две. Расчёты по методу МО также показывают, что ВЗМО имеет наибольшие коэффициенты именно на атомах $C_{(2)}$ и $C_{(5)}$.

По реакционной способности по отношению к электрофилам пиррол напоминает активированные ароматические субстраты (фенол или ароматические амины), например, он ацилируется в отсутствие катализатора и реагирует со слабыми электрофилами, такими как соли диазония, давая продукты азосочетания. Пиррол более реакционноспособен, чем фуран (фактор скорости 10^5), тиофен значительно менее реакционноспособен, чем фуран (фактор скорости 10^5), но более реакционноспособен, чем бензол (фактор скорости 10^3-10^5).

Особенностью пиррола является его ацидофобность, обусловленная тем, что образующийся при протонировании в кислых средах катион атакует следующую молекулу пиррола, вновь образующийся катион снова атакует непротонированную молекулу и т.д. В конечном итоге такой процесс приводит к полимеризации (ниже показано наиболее вероятное направление полимеризации):



Поэтому успех процесса электрофильного замещения зависит от выбора электрофильного агента, катализатора и условий реакции, то есть совершенно необходимо избегать сильно кислых сред и сильных кислот Льюиса (например, не следует использовать $AlCl_3$). Помимо этого, пиррол легко окисляется. Фуран также способен к полимеризации и раскрытию цикла в кислых условиях (см. ниже), а также к окислению. Тиофен достаточно устойчив к действию кислот. Большинство классических реакций электрофильного замещения в пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом проводят в сходных условиях, поэтому их целесообразно рассмотреть вместе.

Введение каждого из атомов галогенов имеет свою специфику, поэтому в таблице представлены только наиболее характерные условия на примере монобромирования. Галогенирование пиррола бромом в спирте или I_2/KI приводит к тетрагалогенидам. Для тиофена действие брома в бензоле даёт 2,5-дибромид, а действие I_2/HgO – 2-иодтиофен. Введение электроноакцепторных

заместителей в молекулу пиррола (например –COOH и ей подобных) повышают её устойчивость в кислых средах.

Вводимая функциональная группа	Условия и реагенты	Продукты замещения		
		2-	3-	2,5-
NO ₂	HNO ₃ , Ac ₂ O, от -10 до + 20°C	+	+*	
Br	NBS (N-бромсукцинимид), Диоксандибромид (монобромиды пиррола, фурана). Br ₂ /HBr в Et ₂ O даёт 2-бром- или 2,5-дибромтиофены	+**		
SO ₃ H	SO ₃ -Py 95% H ₂ SO ₄ только для тиофена	+***	+***	
CHO	Me ₂ NCHO, POCl ₃	+		
COMe	Ac ₂ O, 200°C (пиррол) Ac ₂ O, BF ₃ (фуран) MeCOCl, SnCl ₄ (тиофен)	+		
CH ₂ NMe ₂	CH ₂ O, Me ₂ NH, H ⁺ (пиррол)	+		
N=NPh	PhN ₂ ⁺ Cl ⁻ (только пиррол)	+		

* Соотношение изомеров для пиррола **4:1**.

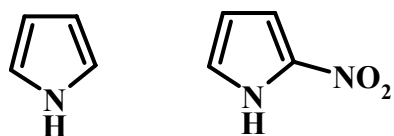
** 2-Галогенпирролы нестабильны.

***Возможно, что пиррол-2-сульфо кислота является лишь первичным (кинетически контролируемым) продуктом. Выделяют же после сульфирования пиррол-3-сульфо кислоту в виде соли [Tetr.Lett., 2000, 41, 6605-6609].

При этом уже имеющийся заместитель оказывает ориентирующее действие по отношению к вновь вступающему заместителю. Однако рассмотрение электрофильного замещения в монозамещенных гетероциклах выходит за рамки нашей программы.

2.3.2. Особенности химических свойств пиррола

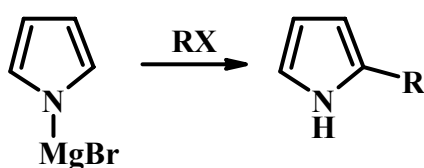
Пиррол обладает очень низкой основностью: обратимо протонируется в положения 2 и в два раза медленнее в положение 3. При этом пиррол представляет собой слабую NH-кислоту ($pK_a=17.5$). Величина pK_a значительно уменьшается (т.е. кислотность возрастает) при введении в ядро акцепторных заместителей.



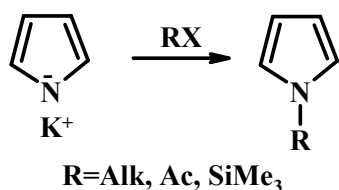
$pK_a=17.5$ $pK_a=10.6$

Синтетическое применение NH-кислотности пиррола заключается в N-металлировании и использовании металлических производных для контролируемых реакций электрофильного замещения. Регионаправленность замещения зависит от степени ковалентности связи азот – металл и от способности растворителя сольватировать катионы металлов. Соли Na и K – ионные соединения, а Li и Mg – ковалентные.

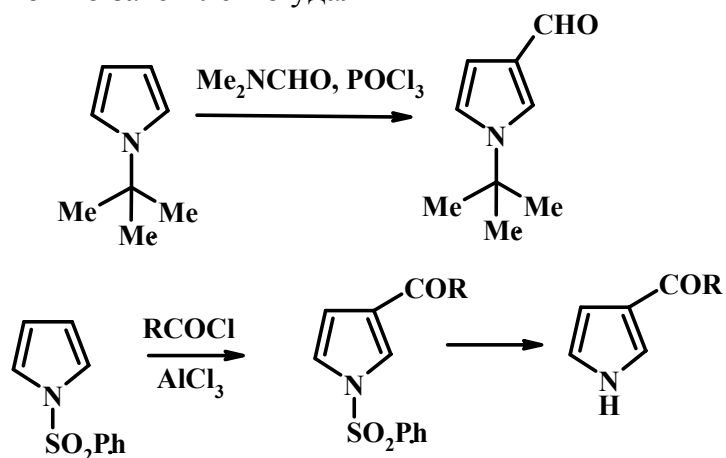
Для ковалентных солей алкилирование идет по атому углерода:



Для ионных солей алкилирование и ацилирование идет по атому азота при действии на пиррол, например, *t*-BuOK и использовании 18-краун-6 в качестве катализатора:

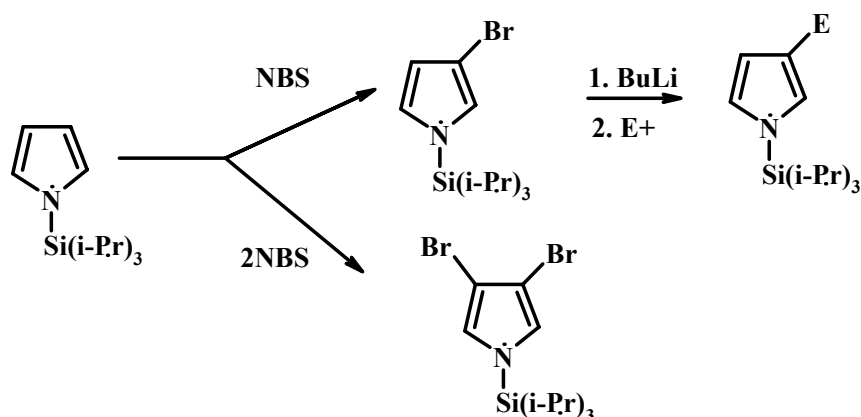


Объемные или сильно электроноакцепторные группы у атома азота пиррола позволяют изменить ориентацию электрофильного замещения: реакция в этом случае идет по положению 3, что позволяет получать недоступные другими путями производные пиррола, особенно если N-защитную группу можно затем легко удалить



Для получения 3-замещенных пирролов часто используют N-триалкилсилильные производные с объемными алкильными радикалами. Так, например, бромирование N-триизопропилсилилпиррола 1 моль NBS приводит

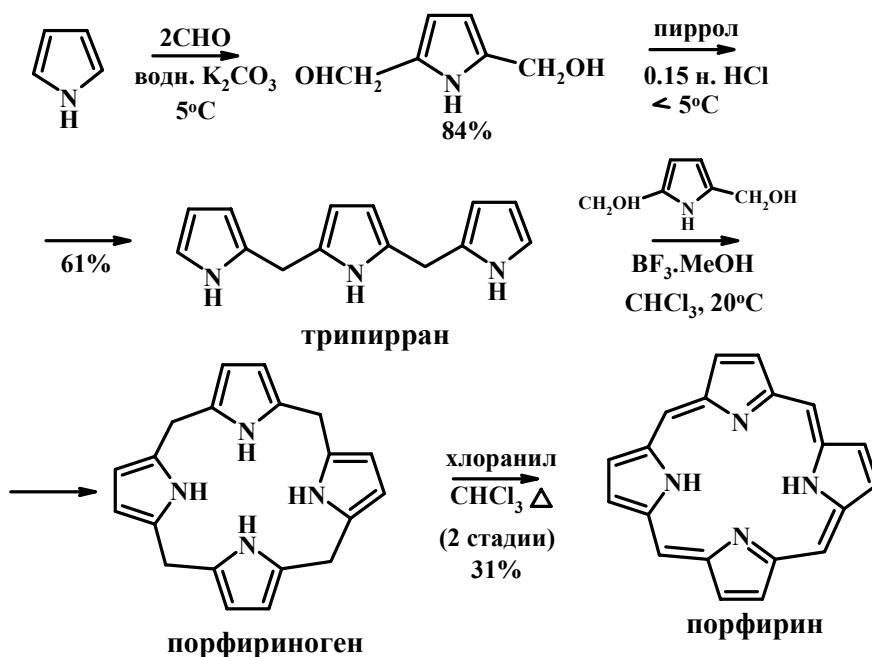
к соответствующему 3-бромпроизводному, последующий обмен галоген - металл дает возможность получить 3-литиевое производное, которое удобно использовать для введения самых разнообразных электрофилов в положение 3:



Триалкилсилильную группу легко удалить последующей обработкой $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ в ТГФ при 20°C .

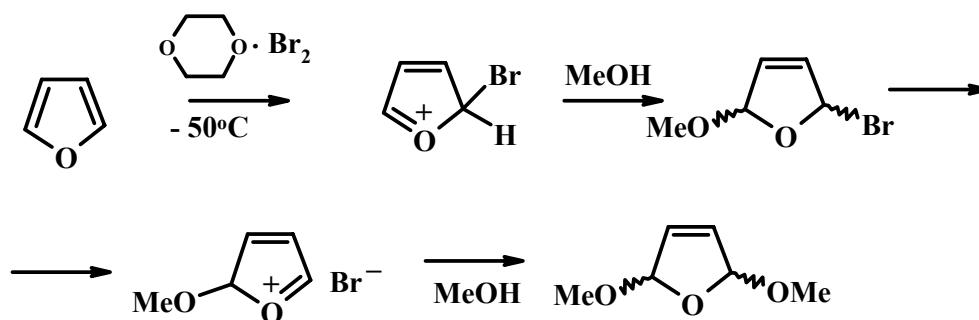
Конденсация с альдегидами и кетонами.

Конденсация пиррола с альдегидами протекает исключительно легко при катализе кислотами, однако образующиеся при этом пирролилкарбинолы обычно не могут быть выделены, т.к. отщепление молекулы воды и образование 2-алкилиденпирролий-катионов приводит к последующему образованию смол. В специально разработанных условиях, реакцией пиррола с водным формалином в присутствии поташа удастся получить 2,5-дигидроксиметилпиррол, который далее, в соответствии с приведенной ниже схемой можно превратить в порфирин.

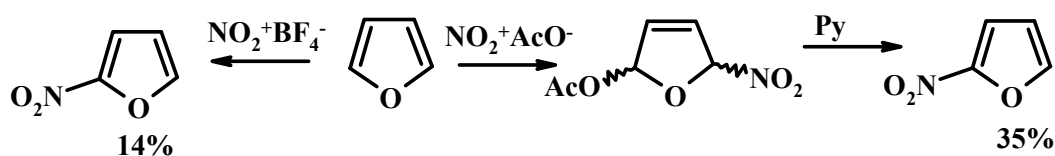


2.3.3. Особенности химических свойств фуранов

В силу особенностей электронного строения (большая электроотрицательность атома кислорода) для фурана, по сравнению с пирролом, характерна меньшая склонность к реакциям электрофильного замещения. При электрофильных процессах еще больше, чем у пиррола, преобладают продукты замещения по положению 2. Очень часто, особенно при низких температурах, в присутствии нуклеофила происходит процесс присоединения – элиминирования, что характерно для неароматических систем:

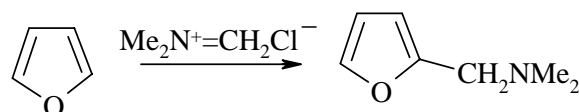


Большую склонность к реакциям присоединения – элиминирования, чем к прямому электрофильному замещению, можно продемонстрировать следующим примером:



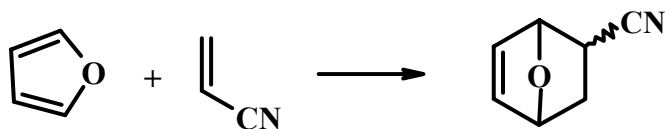
Действительно, прямое электрофильное замещение с использованием в качестве нитрующего агента борфторида нитрония приводит к образованию 2-нитрофурана с выходом только 14%, тогда как применение ацетилнитрата, способного к реакциям присоединения по диеновой системе, позволяет повысить выход до 35%.

Более низкая реакционная способность фурана в реакциях электрофильного замещения приводит к тому, что реакции со слабыми электрофилами (реакция Манниха, азосочетание) не идут. Реакцию Манниха удастся осуществить только при использовании иминиевой соли.

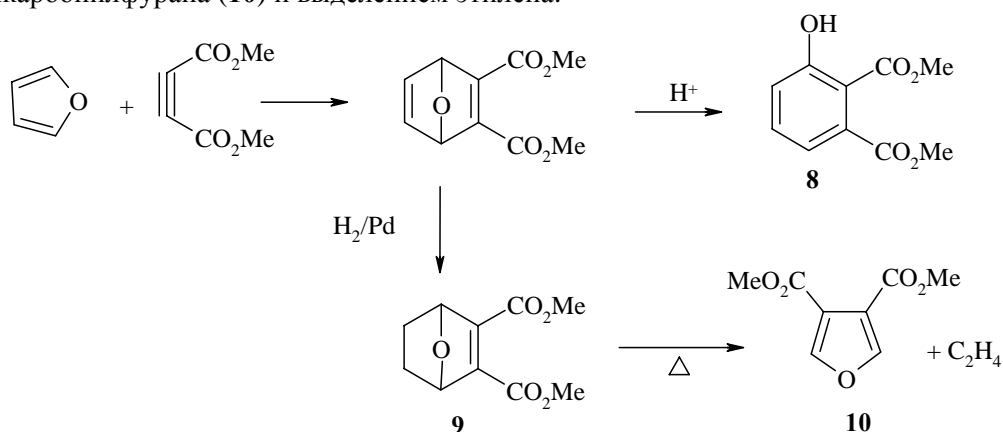


Увеличение «диенового характера» фурана по сравнению с другими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом приводит к возможности

использования его в качестве диена в реакции Дильса-Альдера. При реакции с акрилонитрилом эффективность процесса в значительной степени зависит от условий ее проведения. Так, смесь *эндо*- и *экзо*-циклоаддуктов образуется с выходом 35% за 5 недель при 20°C, 55% - при давлении 15 атм и с количественным выходом за 48 ч при 40°C при использовании катализатора (ZnI₂).

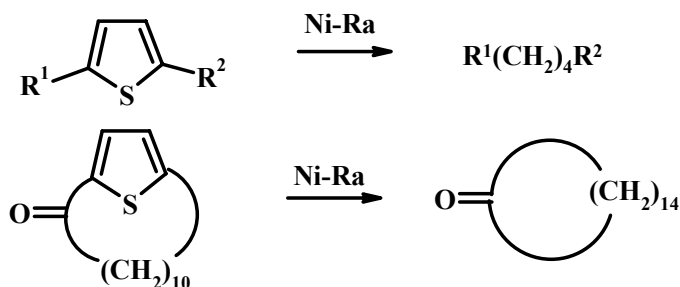


При использовании в качестве диенофила ацетилендикарбонового эфира циклоаддукт в кислой среде превращается в диэфир 3-гидроксифталевой кислоты **8**, а при восстановлении дает термодинамически нестабильное дигидропроизводное **9**, которое претерпевает при нагревании ретро-реакцию Дильса-Альдера с образованием 3,4-диметоксикарбонилфурана (**10**) и выделением этилена:



2.3.4. Особенности химических свойств тиофена

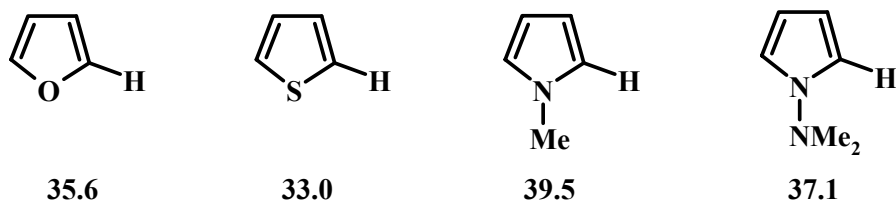
В тиофене реакции электрофильного замещения преобладают над процессами раскрытия цикла и присоединения. Электрофильное замещение идет по положению 2, а доля 3-изомеров не превышает 1%. В отличие от пиррола и фурана, тиофен неацидофобен, поэтому реакции электрофильного замещения можно проводить с обычными электрофильными реагентами, в том числе использовать минеральные кислоты и кислоты Льюиса. Особенностью химии тиофена является восстановительная десульфуризация, которая используется в синтетических целях для получения, например, макроциклических кетонов, трудно доступных другими методами:



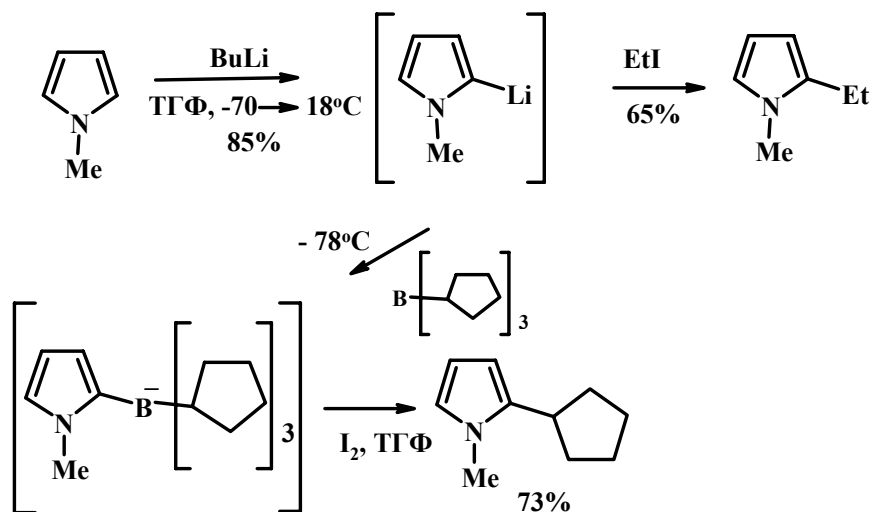
2.3.5. Реакции С-металлированных пятичленных гетероциклов

В последние годы реакции прямого литиирования пятичленных гетероциклов приобрели огромное значение в связи с тем, что они позволяют в мягких условиях при последующих реакциях с электрофилами ввести самые разнообразные функциональные группы.

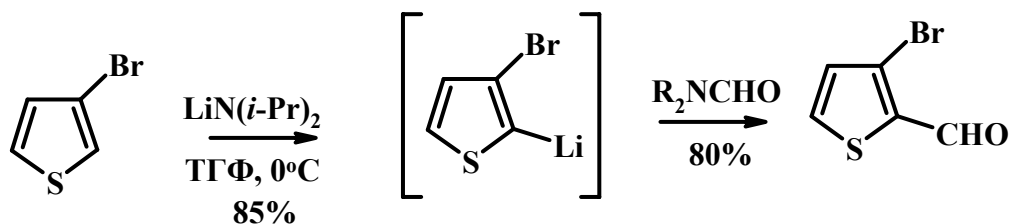
Величины pK_a при депротонировании в ТГФ



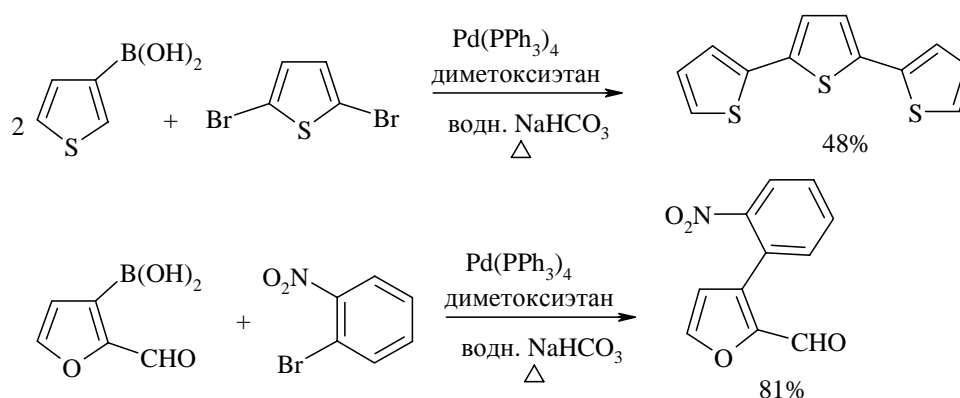
Так, прямому литиированию в положение 2 может быть подвергнут N-метилпиррол. Полученное литийорганическое производное можно превратить в магнийорганические, а также в бор- или оловоорганические производные (менее реакционноспособные, которые потом можно ввести в Pd-катализируемые реакции кросс-сочетания). Как Li-, так и Mg-органические производные можно далее использовать в классических синтезах для получения соответствующих галогенидов, спиртов, альдегидов, карбоновых кислот и т.д.



Используя 1 или 2 моль бутиллития можно легко получить 2-литий- и 2,5-дилитийтиофены и соответственно -фураны. Литий- и магнийорганические производные тиофена, в отличие от соответствующих производных пиррола и фурана, легко можно получить и из соответствующих галогенидов.



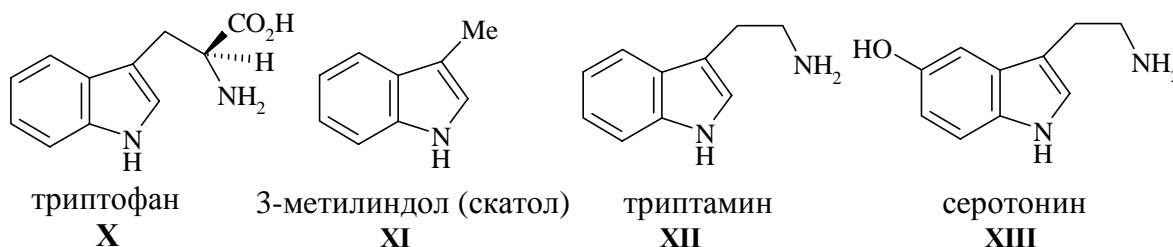
На основе С-металлированных производных тиофена и фурана также легко могут быть получены соответствующие бороновые кислоты, оловоорганические соединения, а также производные других элементов, которые нашли очень широкое применение в палладий-катализируемых реакциях кросс-сочетания.



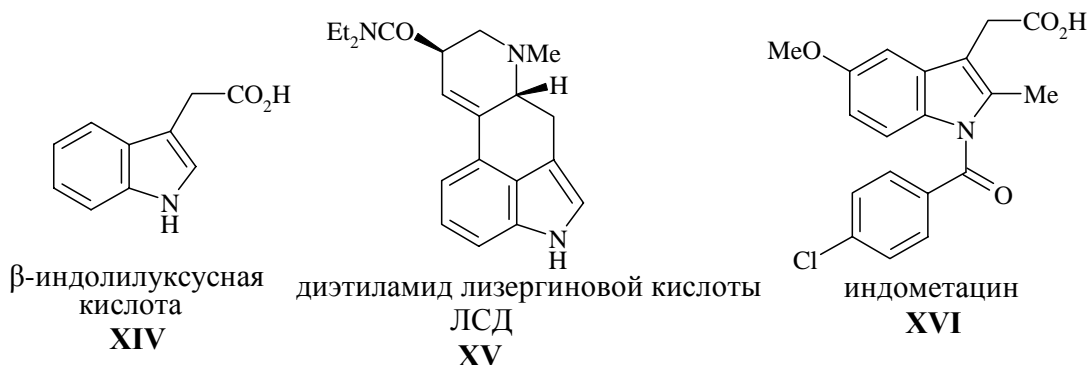
3. Конденсированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

3.1. Индолы в природе

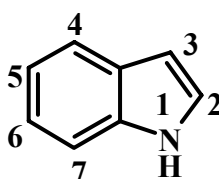
Индол входит в состав незаменимой аминокислоты – триптофана (**X**), продуктом метаболизма которого является 3-метилиндол (**XI**, скатол), имеющий запах фекалий. В небольших количествах скатол добавляли в композицию известных духов «Красная Москва» в качестве стабилизатора запаха. Биогенный амин (вырабатываемый самим организмом) - триптамин (**XII**) – один из важнейших метаболитов триптофана - ответственен за психическое здоровье человека.



В организме животных серотонин (**XIII**) играет очень важную роль нейротрансмиттера в центральной нервной, а также сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системах. Нарушения его метаболизма приводят к расстройству психики. β -Индолилуксусная кислота (**XIV**) – эффективный стимулятор роста, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД, **XV**) – печально известный галлюциноген. Индометацин (**XVI**)– широко применяется для лечения артритов.

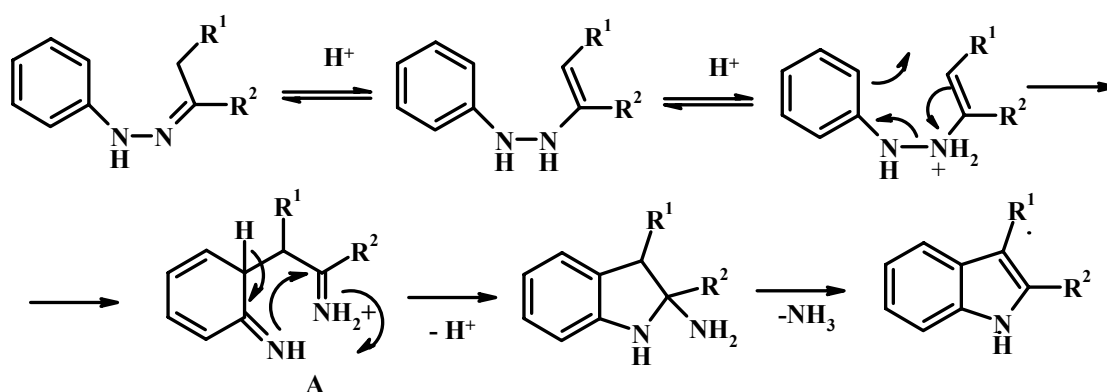


3.2. Синтезы индолов



Наиболее удобным и распространенным методом построения индольного бицикла служит аннелирование пиррольного кольца к бензольному. Это определяется доступностью, стабильностью и возможностью получения разнообразных функциональных производных бензольного ряда (в основном производных анилина и их синтетических предшественников).

К таким методам относится прежде всего *синтез Фишера* – циклизация арилгидразонов под действием кислых агентов – один из самых известных методов получения широкого круга производных индола. Этому синтезу уже более 100 лет, однако он не потерял своего препаративного значения и в наши дни. В настоящее время принят следующий механизм этой реакции:

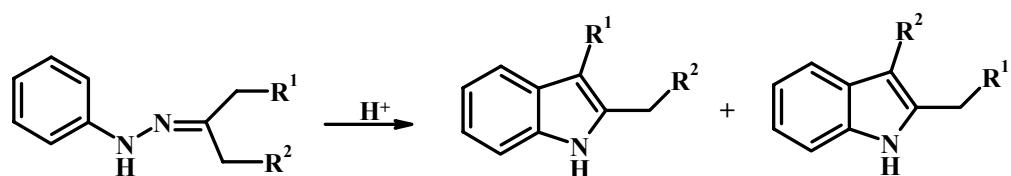


Под действием кислых агентов происходит изомеризация гидразонов в энгидразины, протонирование енаминного атома азота, [3,3]-сигматропная

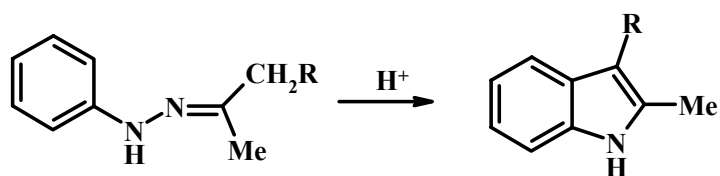
перегруппировка с разрывом связи N-N и образованием связи C-C, циклизация и ароматизация с элиминированием молекулы аммиака.

Катализаторами реакции Фишера служат многочисленные кислотные агенты различной природы. Так, известно применение протонных кислот (неорганических и *n*-толуолсульфокислоты в толуоле), кислот Льюиса ($ZnCl_2$, PCl_3 , ПФК), ионообменных смол Amberlist-15), спиртовых растворов HCl , $SOCl_2$ и т.п.

В качестве карбонильной компоненты могут выступать альдегиды, кетоны, кетокислоты, кетоэфиры, дикетоны. При наличии в исходном кетоне двух метиленовых групп обычно образуется смесь изомерных индолов



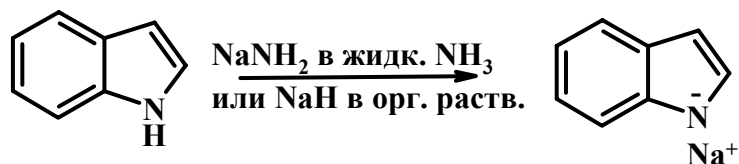
При использовании метилкетонов обычно образуются 2-метилиндолы, то есть циклизация идет по более замещенной алкильной группе в полном соответствии с направлением енолизации метилалкилкетонов в кислых средах.



Существует по меньшей мере еще два десятка важных методов синтеза индолов, однако их рассмотрение выходит далеко за рамки данной методической разработки.

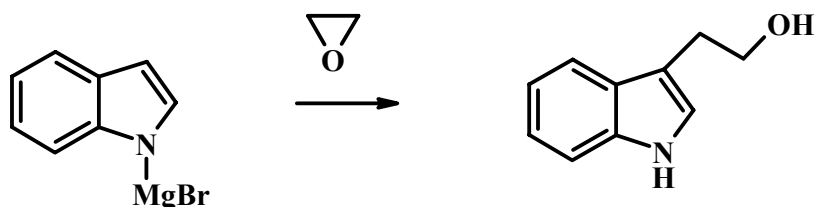
3.3. Химические свойства индолов

Индол - π -избыточная 10π -электронная ароматическая система, которая включает в себя неподеленную пару электронов атома азота. В связи с этим индол представляет собой слабую NH-кислоты ($pK_a=16.97$), способную образовывать металлические соли, например:



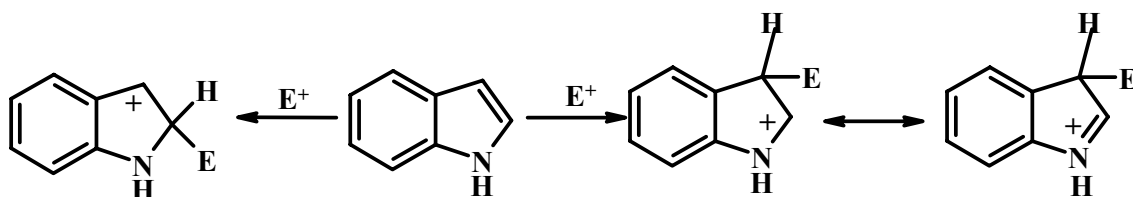
Соли Li, K и Mg образуются при взаимодействии индола с $BuLi$, *t*-BuOK и $RMgX$ соответственно. Образующийся индолил-анион амбидентен и способен реагировать с электрофилами по атому азота, или атому углерода в положении 3. Направление процесса, также как и в случае пиррола, в существенной степени определяется природой металла и условиями

проведения реакции. Так, для ионных солей натрия и калия алкилирование идет по атому азота, особенно в случае жестких электрофилов. К такому же результату приводит использование диполярных апротонных растворителей, эффективно сольватирующих катион металла. Соли лития и магния алкилируются по положению 3, например:



Аналогично пирролу **индол** **ацидофобен** и **очень чувствителен к окислителям**, поэтому выбор условий электрофильного замещения требует тех же самых предосторожностей, что и в случае пиррола.

Существенным отличием от пиррола является ориентация электрофильного замещения в положение 3, что обусловлено более эффективной стабилизацией катиона, образующегося при атаке по положению 3 (при написании мезомерных формул следует учитывать лишь те, в которых не происходит нарушения ароматичности аннелированного бензольного кольца):

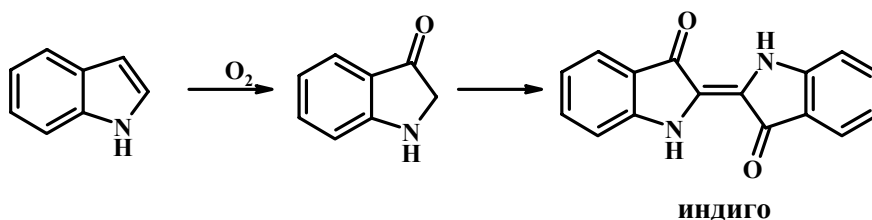


Катион, образующийся при атаке электрофилом по положению 3, эффективно стабилизирован с участием атома азота, тогда как для изомерного катиона невозможна стабилизация без нарушения ароматичности бензольного кольца.

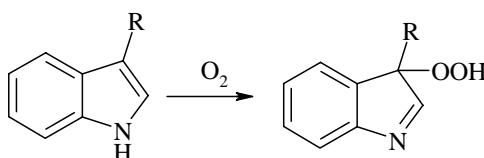
Реакции электрофильного замещения

Вступающая группа	Реагенты и условия
NO ₂	PhCONO ₂
Br	N-бромсукцинимид, CCl ₄ , 80°C
Cl	N-хлорсукцинимид, MeOH, 20°C
CHO	Me ₂ NCHO, POCl ₃ , 25-30°C
COMe	Ac ₂ O, нагревание
CH ₂ CH ₂ NO ₂	CH ₂ =CHNO ₂ , 0-20°C
CH ₂ CH ₂ COMe	CH ₂ =CHCOMe, AcOH, Ac ₂ O, 100°C
CH ₂ NMe ₂	CH ₂ O, Me ₂ NH, AcOH, 20°C
N=N-Ph	PhN ₂ ⁺ Cl ⁻ , водн. KOH, 0°C
SO ₃ H	Pu · SO ₃ , нагревание

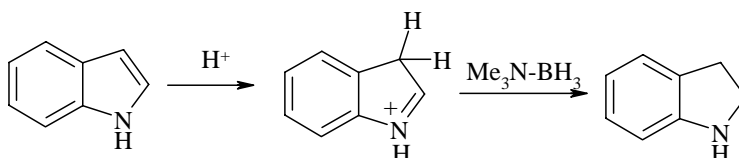
Индол легко окисляется кислородом воздуха с образованием индоксила, который способен к радикальной димеризации. Именно этими процессами обусловлена неустойчивость индолов на воздухе. Дальнейшее окисление индоксила приводит к индиго – одному из первых индивидуальных органических соединений, полученных человеком еще в глубокой древности.



3-Замещенные индолы при окислении образуют пероксиды:



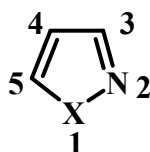
Индол можно избирательно восстанавливать как по 5-членному, так и по 6-членному циклу. Наибольший синтетический интерес представляет восстановление пиррольного кольца, которое можно осуществить гидридами металлов в кислой среде (с промежуточным образованием катиона), что облегчает присоединение гидрид-иона, или каталитически. В современном варианте гидридного восстановления используется комплексный восстановитель $\text{Me}_3\text{N-BH}_3$.



4. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

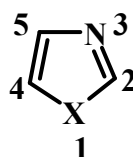
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами носят общее название азолы. По взаимному расположению гетероатомов в цикле различают 1,2- и 1,3-азолы. Здесь будут рассмотрены только некоторые, самые важные свойства 1,3-диазола (имидазола).

4.1. 1,2-Азолы



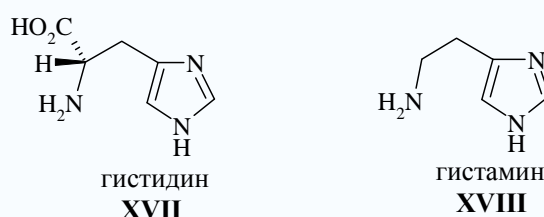
$\text{X} = \text{NH}$ – пирразол, $\text{X} = \text{O}$ – изоксазол, $\text{X} = \text{S}$ – изотиазол

4.2. 1,3-Азолы

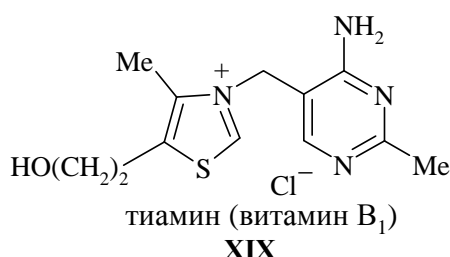


X = NH – имидазол, X = O – оксазол, X = S – тиазол

Имидазол входит в состав гистидина (XVII) – незаменимой аминокислоты. Гистамин (XVIII) обладает гормональным действием, выполняет медиаторные функции. В организме содержится в связанном виде, высвобождается при воспалительных и аллергических реакциях, анафилактическом шоке. (Анафилактический шок — тяжелое, угрожающее жизни больного патологическое состояние, развивающееся при контакте с некоторыми антигенами-аллергенами у сенсibilизированного человека.)

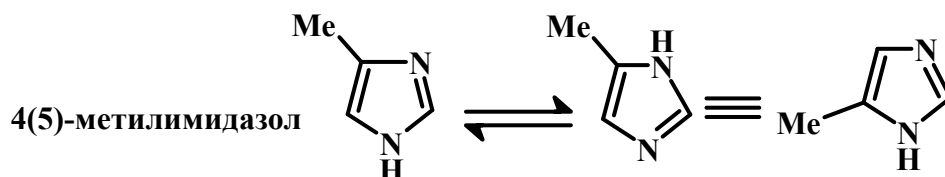


Тиазол входит в состав тиамина – витамина B₁ (XIX).



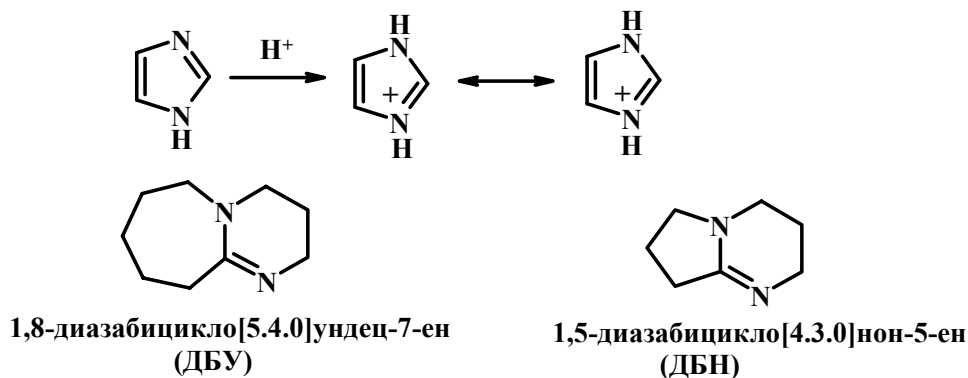
4.2.1. Таутомерия и химические свойства 1,3-азолов

Незамещённым по азоту имидазолам свойственны таутомерные превращения. Например, 4- и 5-метилимидазол – два неразделимых таутомера, которые называются 4(5)-метилимидазол. В некоторых случаях один из таутомеров может быть намного более стабильным, чем другой, тем не менее разделить их все равно невозможно.



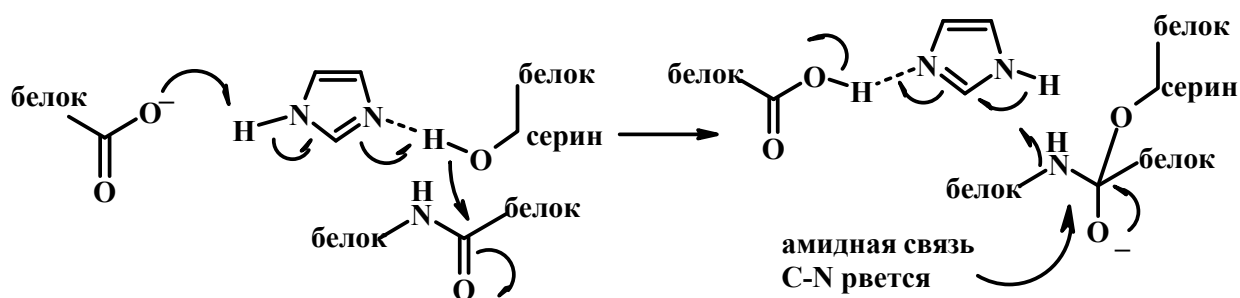
Имидазол – гораздо более сильное основание (pK_a 7,1), чем тиазол (pK_a 2,5) оксазол (pK_a 0,8) и даже пиридин (pK_a 5,2). Это обусловлено

амидиноподобным резонансом, который позволяет обоим атомам азота на равных участвовать в делокализации заряда (сравнить с сильными органическими основаниями – 1,5-диазабицикло[4,3,0]нон-5-еном (ДБН) и 1,5-диазабицикло[5,4,0]ундец-5-еном (ДБУ)).



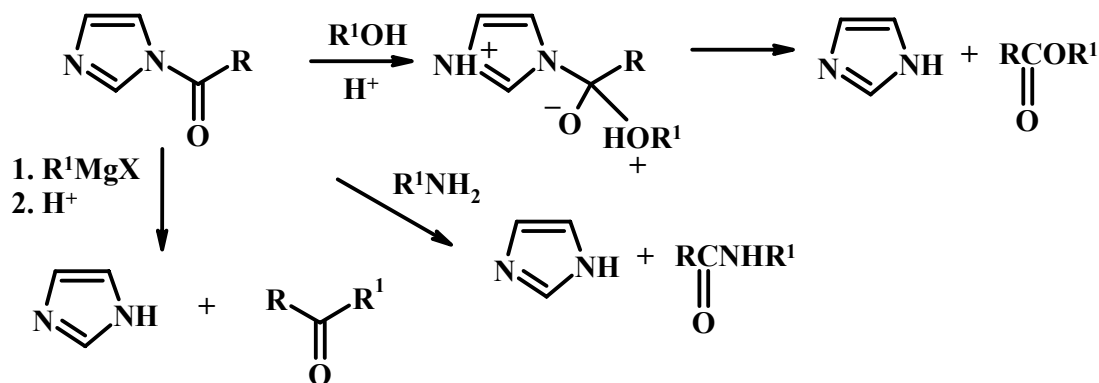
Имидазол подобно воде представляет собой как хороший донор, так и хороший акцептор водородных связей, причем иминный атом азота - донор электронной пары, а атом азота группы NH, которая в значительной степени кислая, - акцептор.

Это свойство имидазола играет центральную роль в деятельности некоторых ферментов, содержащих имидазольное кольцо гистидина, например пищеварительного фермента химотрипсина, который отвечает за гидролиз амидных связей пептидов в тонкой кишке: фермент переносит протон из одного положения в другое, что обеспечивается амбидентным характером имидазольного ядра. На схеме показано, каким образом гетероцикл позволяет ферменту «двигаться назад и вперед» из одного положения в другое через гетероцикл.

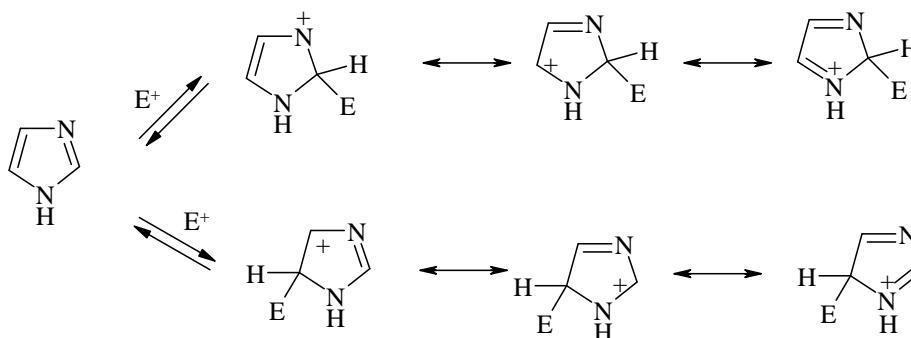


Ядро имидазола, обладающее сильными нуклеофильными свойствами, можно легко ацилировать и алкилировать по атомам азота. N-Ацилимидазолы представляют собой ацилирующие агенты, сравнимые по ацилирующей способности с ангидридами и галогенангидридами кислот. Это обусловлено двумя факторами: во-первых, амидная стабилизация за счет пары электронов атома азота в имидазолах не столь эффективна из-за включения этой пары в ароматический секстет, во-вторых, протонирование ядра по положению 3 делает молекулу гетероцикла прекрасной уходящей группой. Поэтому ацилимидазолы вступают в типичные реакции нуклеофильного присоединения – элиминирования, например, со спиртами (образуются

эфир), с аминами (образуются амиды) и с реактивами Гриньяра (образуются кетоны):



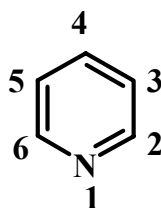
Неожиданно легко идут реакции электрофильного замещения по положению 2, хотя казалось бы выгоднее вступление заместителя в положение 5, так как в этом случае заряд локализован на иминном атоме азота:



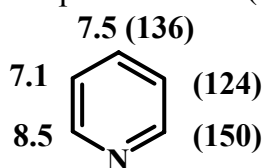
Тем не менее, имидазол при бромировании без катализатора легко превращается в 2,4,5-трибромимидазол. Другие реакции электрофильного замещения в этой разработке не рассматриваются.

5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

5.1. Пиридин

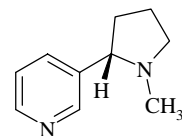
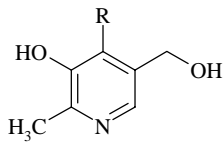
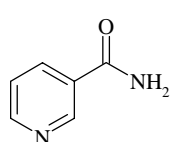


Данные спектров ЯМР ^1H (^{13}C), δ , м.д.



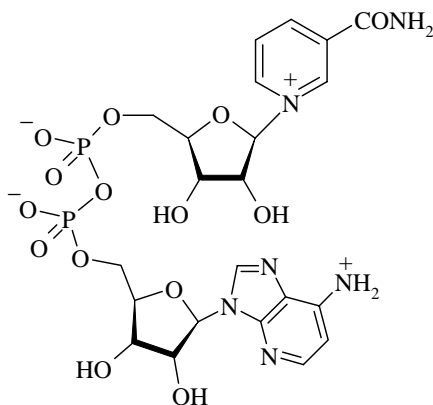
Источником пиридина и его гомологов (2-, 3- и 4-метилпиридины – пиколины) служит в основном природное сырье. Синтетические методы получения производных пиридина, в связи с этим, немногочисленны.

Пиридиновое кольцо входит в состав никотинамида (витамин PP, **XX**), в группу соединений объединённых общим названием витамин B₆ входят пиридоксаль (**R=CHO**) и пиридоксамин (**R=CH₂NH₂**) (**XXI**). Пиридоксаль-5-фосфат служит коферментом декарбоксилирования и трансминирования α-аминокислот. Никотин (токсичный алкалоид табака, **XXII**), никотинамидадениндинуклеотида (**NADP**, **XXIII**), а также многих других биологически активных природных соединений, синтетических лекарственных препаратов и средств защиты растений содержат ядро пиридина.



R=CHO, пиридоксаль
R=CH₂NH₂, пиридоксамин
XXI

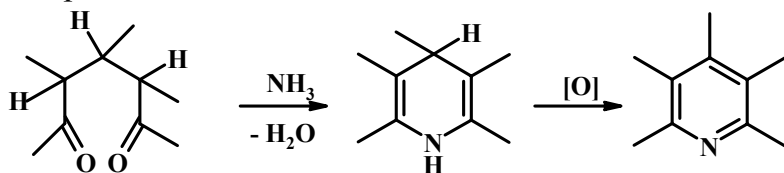
никотин
XXII



никотинамидадениндинуклеотид
(NADP)
XXIII

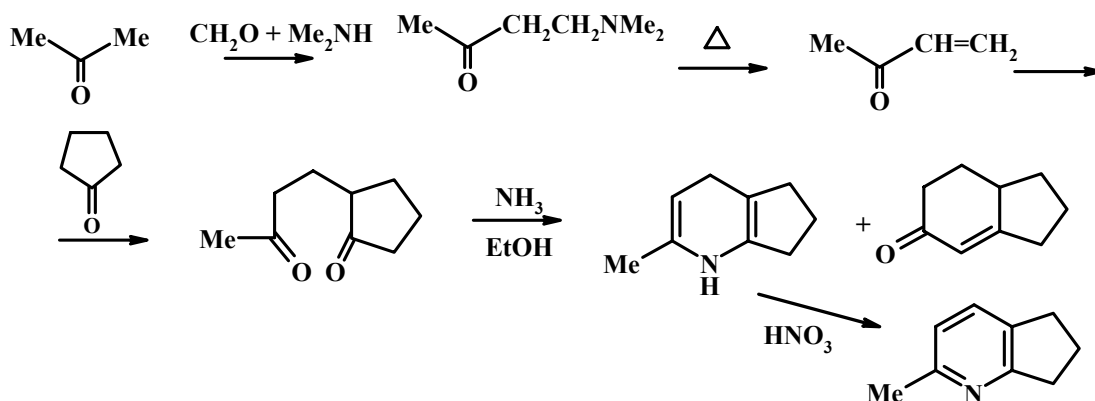
5.1.1. Методы синтеза пиридинов

Одним из основных методов построения пиридинового ядра является конденсация 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком. Эта конденсация приводит к образованию 1,4-дигидропиридинов, которые при окислении ароматизируются в пиридины:

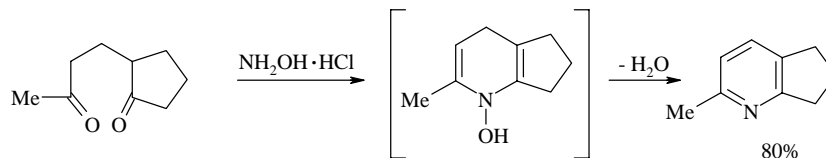


1,5-Дикетоны могут быть легко получены присоединением кетонов по Михаэлю к α,β-непредельным кетонам или озонолизом циклопентеновых предшественников. Например, ацетон легко образует основание Манниха,

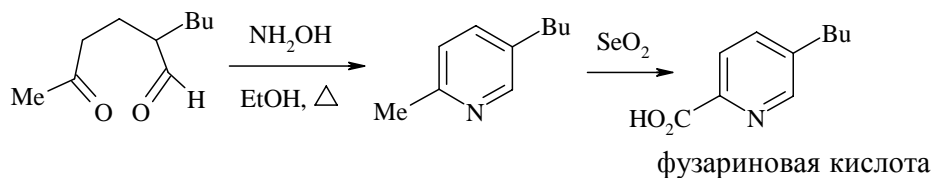
которое при расщеплении по Гофману дает метилвинилкетон, образующий при взаимодействии с другими кетонами 1,5-дикарбонильные соединения:



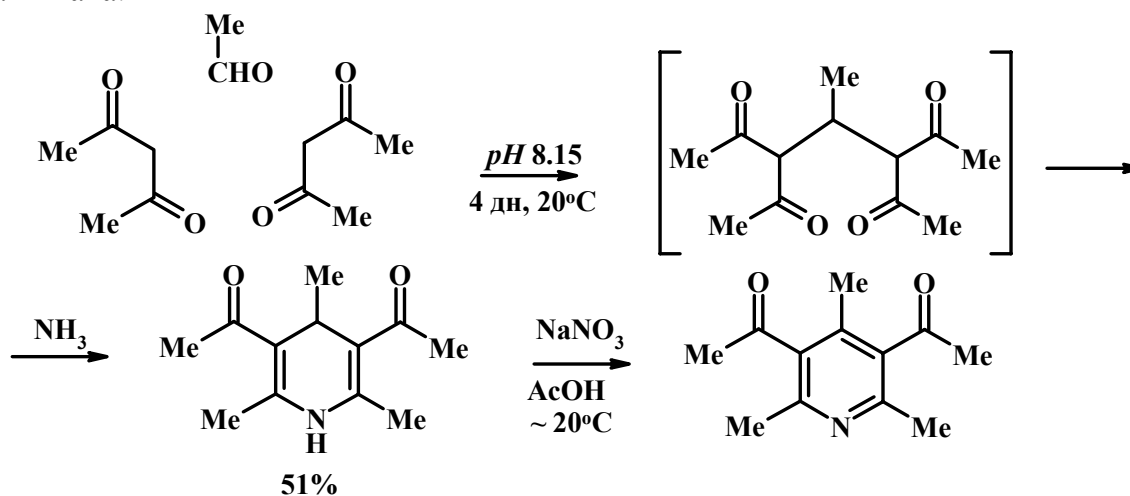
Как видно из схемы, реакция с 1,5-дикетонами осложняется образованием карбоциклического продукта внутримолекулярной кротоновой конденсации. Если вместо аммиака в реакции использовать гидроксилламин, то этот побочный процесс удается подавить. Кроме того в этом случае ароматизация дигидроструктуры происходит за счет отщепления воды и отпадает необходимость в дополнительном окислении.



Этим методом синтезируют антибактериальный метаболит плесени – фузариновую кислоту (2-карбокси-5-бутилпиридин)

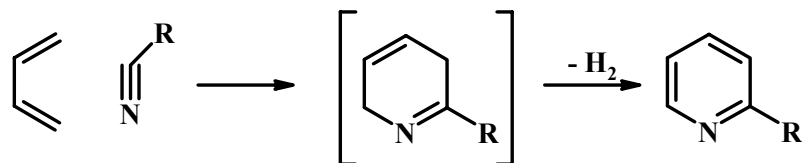


К образованию 1,4-дигидропиридинов приводит и трехкомпонентный синтез Ганча – конденсация альдегида, 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака.



Так, использование 2 моль β -дикарбонильного соединения, 1 моль альдегида и аммиака позволяет получать симметричные 1,4-дигидропиридины. 1,4-Дигидроаддукты при окислении дают пиридины.

При синтезе пиридинов по реакции Дильса-Альдера из 1,3-бутадиенов в роли диенофила выступает нитрильная группа:

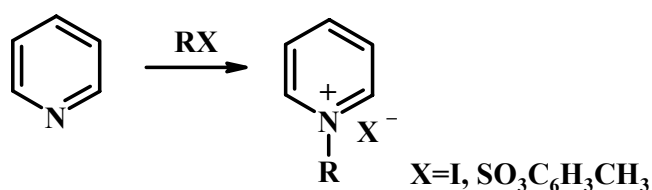


Образующееся 3,6-дигидропроизводное, в отличие от 1,4-дигидроструктур, легко подвергается ароматизации под действием кислорода воздуха.

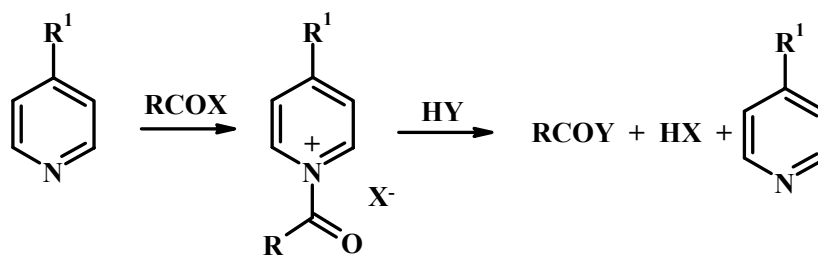
5.1.2. Химические свойства пиридина

Пиридин представляет собой ароматическую 6π -электронную систему, которая образуется за счет π -электронов трех двойных связей кольца. Неподделенная пара электронов атома азота лежит в плоскости, перпендикулярной плоскости π -системы кольца и не принимает участия в создании ароматического секстета. Отсюда вытекают два очень важных для химии пиридина следствия: во-первых, атом азота обладает основными и нуклеофильными свойствами, во-вторых, за счет большей, чем у углерода, электроотрицательности атома азота ядро пиридина приобретает π -дефицитность, так как электронная плотность в кольце распределена неравномерно и частично локализована на атоме азота.

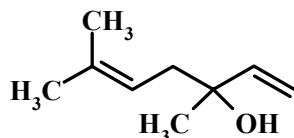
Нуклеофильность кольцевого атома азота проявляется в его способности к алкилированию и ацилированию. При алкилировании образуются устойчивые пиридиниевые соли:



При образовании ацилиевых солей необходимо использовать избыток пиридина для связывания HX . Образующиеся ацилиевые соли являются очень сильными ацилирующими агентами, превосходящими по активности ангидриды и хлорангидриды кислот.

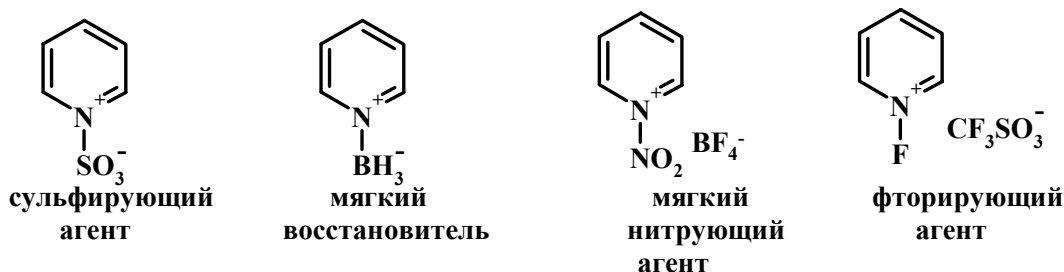


N-Ацилпиридиниевые соли с ($R^1=NMe_2$, $R^1=(CH_2)_4$) нашли очень широкое применение для ацилирования пространственно затрудненных спиртов. Так, для ацилирования *трет*-бутилового спирта обычно используют в качестве катализаторов 4-диалкиламинопиридины, которые по своей активности превосходят простые третичные амины. Даже весьма лабильные третичные спирты, такие, как линалоол, можно ацилировать уксусным ангидридом в присутствии 4-N,N-диметиламинопиридина.

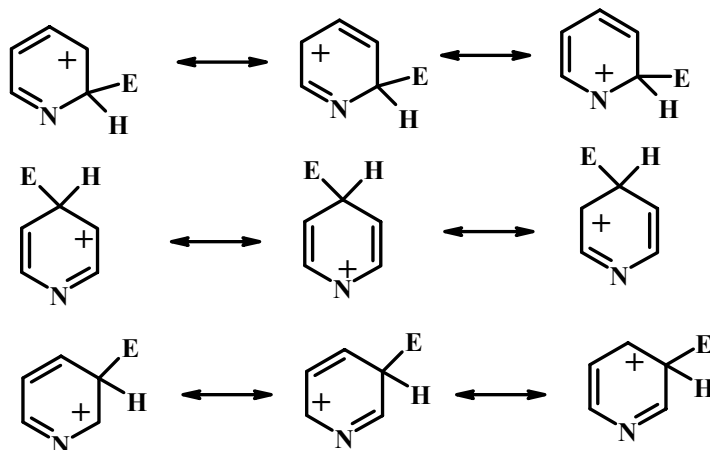


линалоол

Для пиридина характерно образование комплексов с кислотами Льюиса, которые в большинстве своем служат мягкими электрофильными агентами:

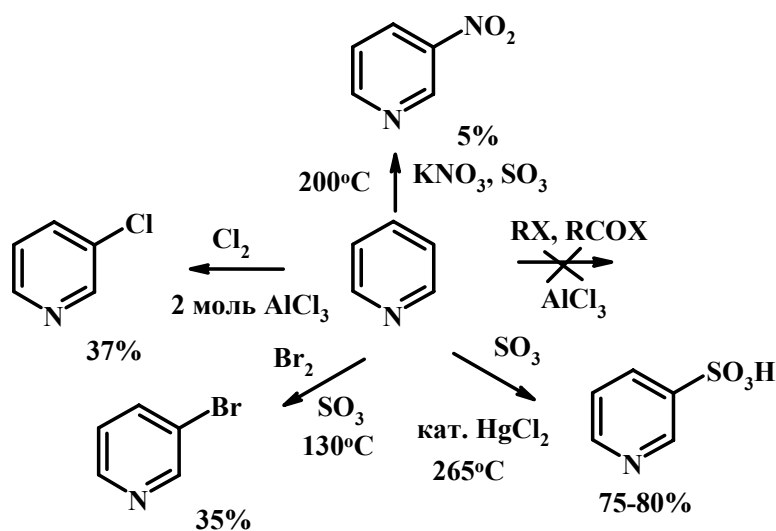


Реакции электрофильного замещения для пиридина идут с большим трудом, что обусловлено π -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать соли с протонными кислотами и комплексы с кислотами Льюиса. Атака электрофила идет по положению 3. По способности к электрофильному замещению пиридин напоминает нитробензол.



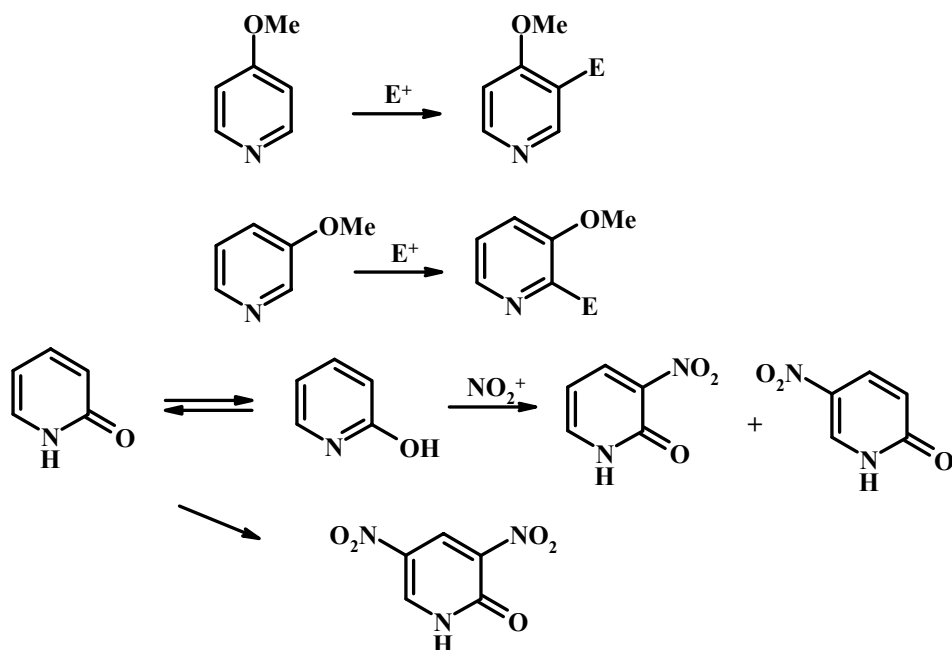
Несмотря на то, что в резонансной стабилизации промежуточного катиона при электрофильной атаке участвует одинаковое число мезомерных структур как при замещении по положению 3, так и по положениям 2 и 4, в последнем случае катионы с положительным зарядом на иминном атоме азота крайне невыгодны.

В силу указанных выше причин реакции электрофильного замещения для пиридина идут в жестких условиях и часто с низкими выходами:

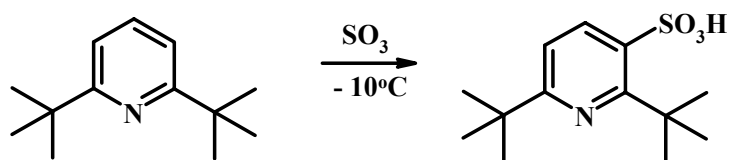


Так, только процессы галогенирования и сульфирования в указанных условиях идут с удовлетворительными выходами, а алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу вообще осуществить не удастся.

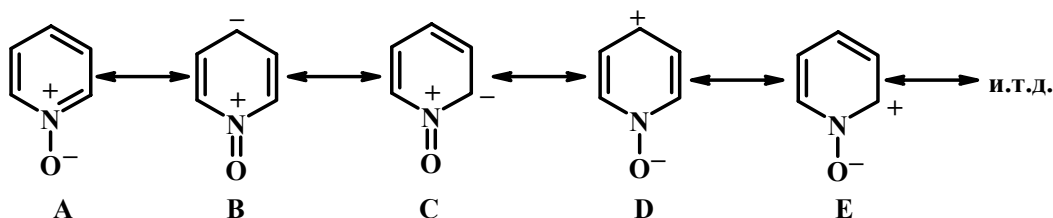
Введение электронодонорных заместителей облегчает течение процесса электрофильного замещения. Так, 2,4,6-триметилпиридин (*симм*-коллидин) нитруется нитратом калия в олеуме уже при 100°C с выходами 60-70%. Алкокси- и гидроксигруппы не только существенно облегчают электрофильное замещение, но и ориентируют его в *орто*- и *пара*-положения по отношению к этим заместителям:



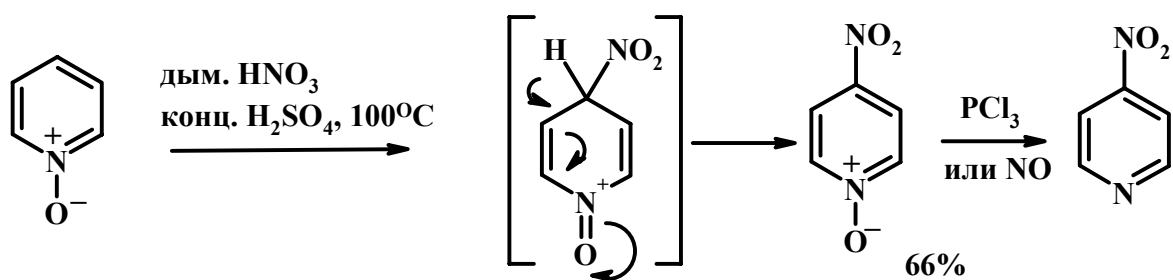
Комплексообразования электрофильных агентов по атому азота пиридина можно избежать, если ввести в положения 2 и 6 объемные заместители, которые в силу стерических факторов будут препятствовать координации по атому азота. Так, сульфирование 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина идет чрезвычайно легко уже при -10°C .



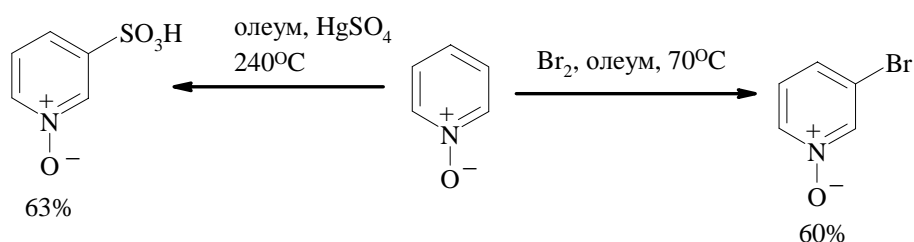
Образование N-оксидов пиридина путём его обработки надкарбоновыми кислотами (например надуксусной, получаемой *in situ* из AcOH и конц. H_2O_2) облегчает электрофильное замещение и меняет его ориентацию. Можно провести аналогию между распределением электронной плотности в N-оксиде пиридина и фенолят анионе



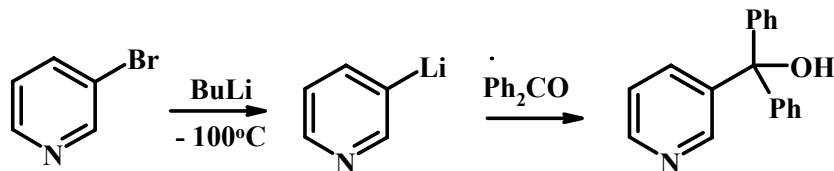
Однако, даже для оксидов пиридинов электрофильное замещение проходит в довольно жёстких условиях. Если учесть возможность последующей дезоксигенации под действием POCl_3 или NO , то такой синтетический подход очень удобен для получения пиридинов, содержащих заместители в α - и γ -положениях:



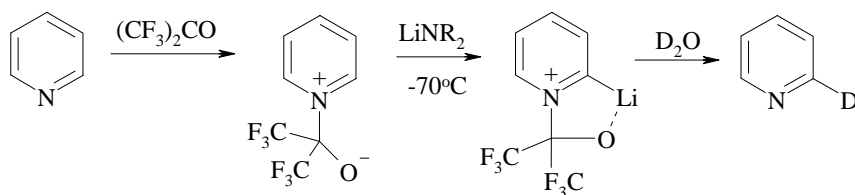
При протонировании N-оксида по атому кислорода электрофильное замещение может идти и по положению 3 (вклад предельных структур D и E), например:



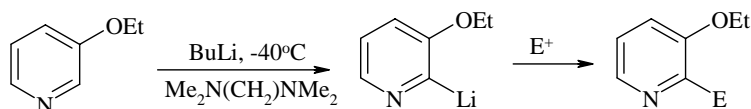
Альтернативным путем введения электрофилов в ядро пиридина является использование литированных производных, хотя этот метод менее распространен в пиридиновом ряду по сравнению с пятичленными гетероциклами. 3-Литийпиридин получают обменной реакцией из 3-бромпиридина:



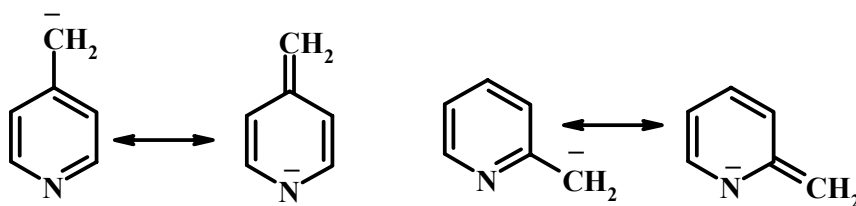
Использование комплекса пиридина с гексафторацетоном позволяет провести селективное литирование по положению 2:



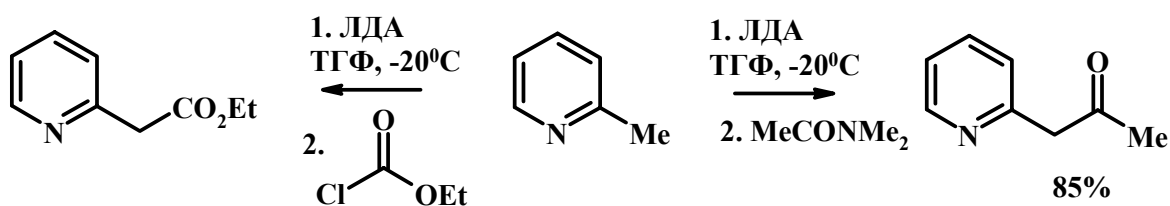
Наличие 3-алоксигруппы также облегчает литирование в положение 2:



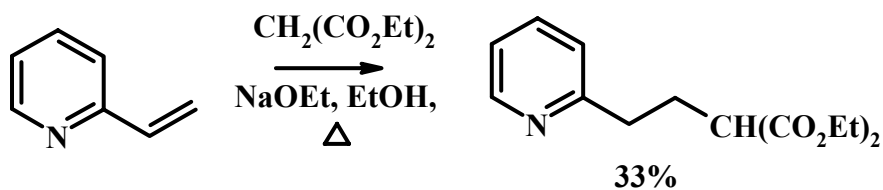
Электроноакцепторный характер пиридинового ядра приводит к увеличению С-Н кислотности в 4- и 2-метилзамещенных пиридинах (и в 4- и 2-метилзамещенных хинолинах, глава 5) Скорости протонного обмена в системе MeOH/MeONa для 4-, 2- и 3-алкилпиридинов равны соответственно 1800, 130, 1.



Образующиеся при депротонировании α - и γ -алкильных групп анионы по своим свойствам аналогичны енолят-анионам, что позволяет использовать их в качестве метиленовой компоненты в конденсациях с карбонильными соединениями.

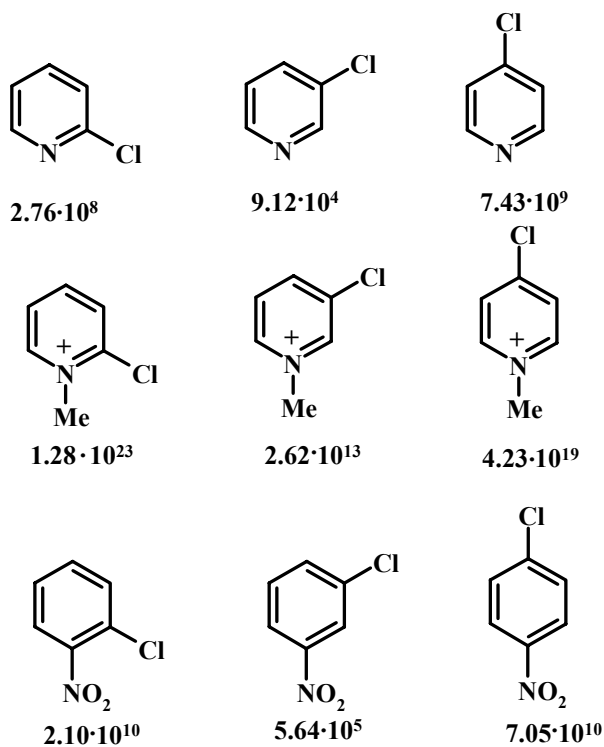


Соответственно 2-винилпиридины проявляют свойства акцепторов Михаэля, например, при реакции с СН-кислотными соединениями:



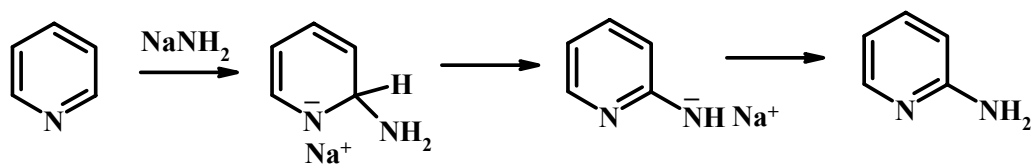
Наиболее характерными для пиридинов являются реакции нуклеофильного замещения. Нуклеофильное замещение идет по положениям 2 и 4. Механизм процесса – присоединение-отщепление.

Факторы скорости нуклеофильного замещения в хлорпиридинах, хлорпиридиниевых солях в сравнении с хлорнитробензолами:



Аналогичная тенденция наблюдается и для 2-, 3- и 4- галогенхинолинов (глава 6).

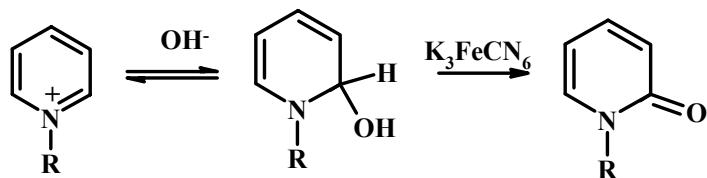
Нуклеофильное замещение гидрид-иона на аминогруппу под действием амида натрия известно как реакция Чичибабина:



Элиминирование гидрид-иона, который не является независимой кинетической единицей, происходить не может. Элиминирование

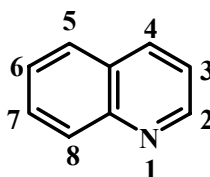
газообразного водорода в отсутствие окислителя происходит по сложному механизму. Для удаления гидрид-иона также возможно использование окислителей. В последние годы в качестве окислителя с успехом используют перманганат калия (работы Ван дер Пласа).

Соли пиридиния могут подвергаться гидроксилированию, приводящему к образованию 1-алкилпиридонов-2. Процесс идет аналогично аминированию, в качестве окислителя используют $K_3[Fe(CN)_6]$.

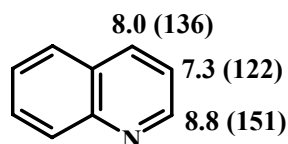


6. Конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

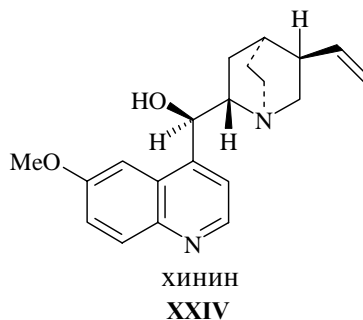
6.1. Хинолины



Спектры ЯМР 1H (^{13}C), δ , м.д.

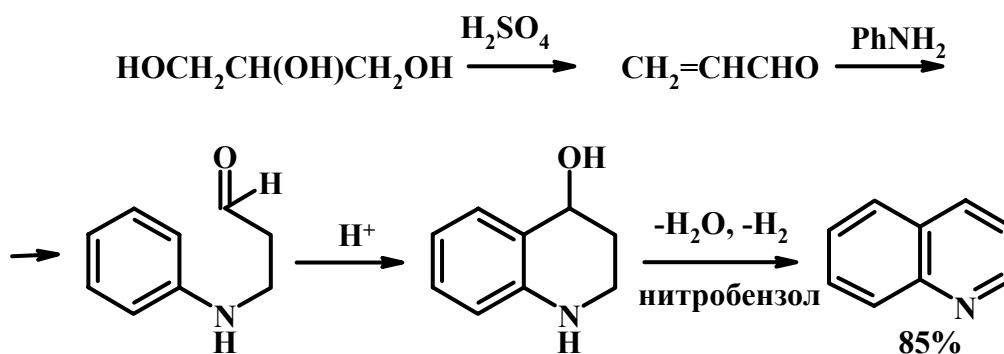


Важнейший алкалоид, содержащий хинолиновое кольцо – хинин (**XXIV**). Он был выделен монахами из коры хинного дерева еще в XVI веке и использовался в качестве лекарственного средства против малярии. В небольших количествах хинин добавляют в тоник для придания ему горького вкуса.

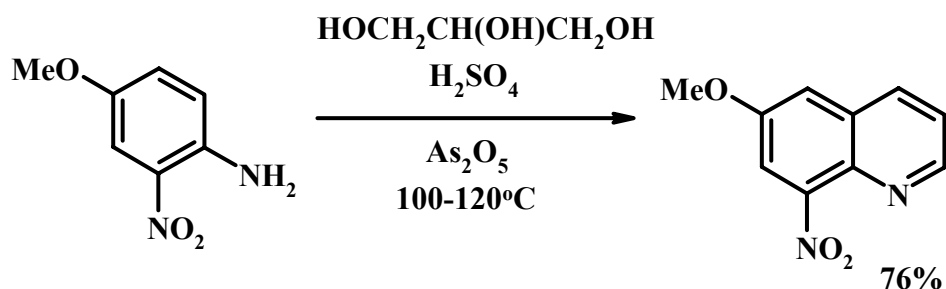


6.1.1. Методы получения хинолинов

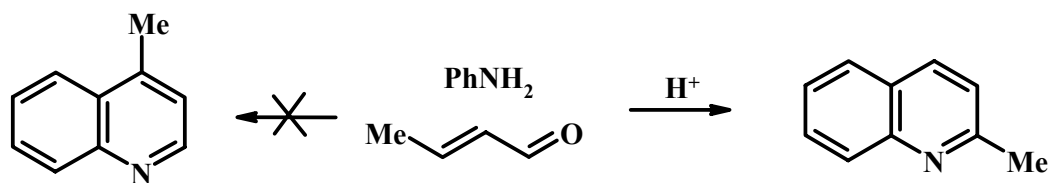
Основным в синтезе хинолинов является аннелирование пиридинового ядра к бензольному. В данной разработке будут рассмотрены только два из большого количества методов синтеза хинолинов. Самый старый способ синтеза - *синтез Скраупа* заключается в нагревании анилина с глицерином и серной кислотой, которая действует как дегидратирующий агент и кислотный катализатор. Дегидратация глицерина приводит к образованию α,β -непредельного альдегида – акролеина. В дальнейшем, по-видимому, происходит присоединение анилина по Михаэлю к активированной двойной связи акролеина. Последующее электрофильное замыкание цикла требует кислотного катализа. Для окисления образующейся гидрированной структуры используют нитробензол того же строения, что и исходный анилин. Реакция сильно экзотермична, поэтому обычно добавляют замедлитель процесса – сульфат железа(II).



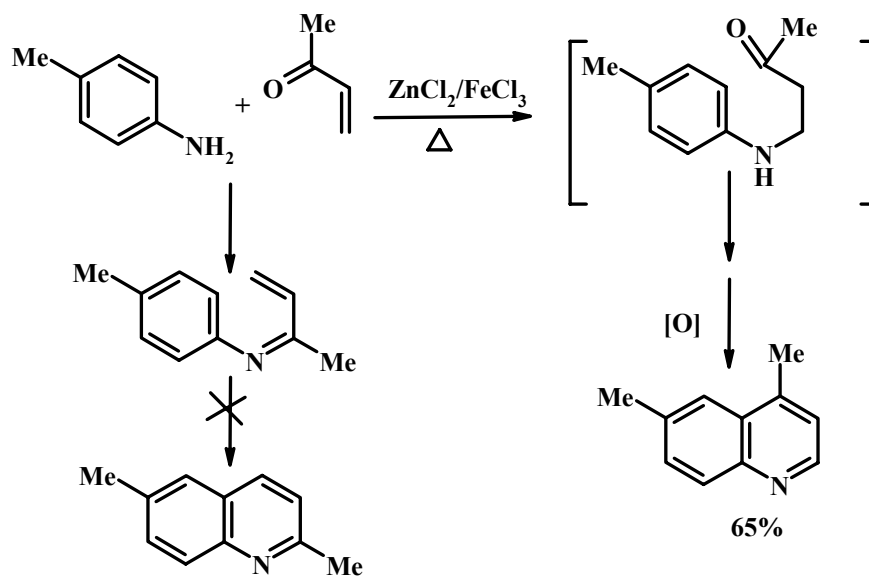
Единственным ограничением метода служит наличие в ароматическом субстрате ацидофобных групп. В качестве дегидрирующих агентов можно использовать не только нитробензолы, но и другие окислители (например, As_2O_5).



В *модификации Дебнера-Миллера* вместо акролеина используются α,β -непредельные альдегиды и кетоны, что вызывает большее число вариаций реакционных путей. В качестве катализатора используют HCl и ZnCl_2 . В этом варианте синтеза также необходима стадия окисления: дегидрирование происходит за счет переноса водорода к основанию Шиффа, присутствующему в реакционной среде. Реакция идет региоспецифично. Так, например, при использовании кротонового альдегида образуется исключительно 2-, а не 4-метилизохинолин.



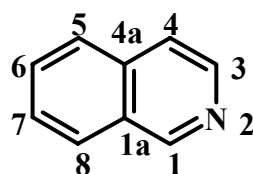
Аналогично из *n*-толуидина и метилвинилкетона с высоким выходом удастся получить лишь 4,6-диметилхинолин, в то время как не обнаруживается присутствия изомерного 2,6-диметилхинолина:



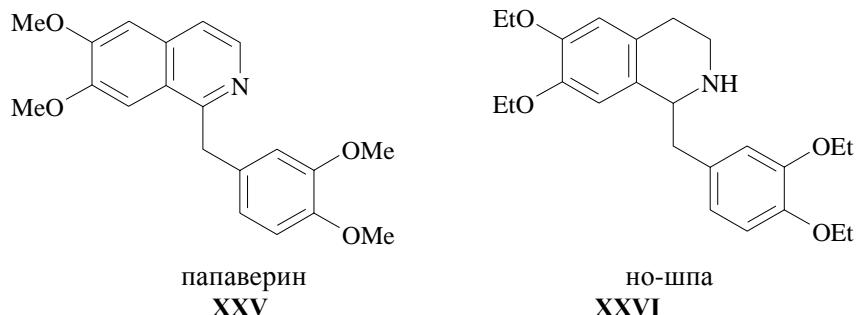
На основании этих данных было высказано предположение, что первоначальным актом процесса является присоединение по Михаэлю анилина по двойной связи непредельного карбонильного соединения, как это было постулировано в синтезе Скраупа.

Однако существуют и другие предложения по поводу механизма реакции (см. напр. Джилкрист, с.188). Существует также несколько вариантов проведения реакции Дёбнера-Миллера, например, если в качестве исходных соединений взять ароматический амин и смесь двух насыщенных альдегидов или ароматический амин и смесь насыщенного альдегида и метилкетона (получение 2,4-дизамещенных хинолинов, вариант Бейера).

6.2. Isoquinolines

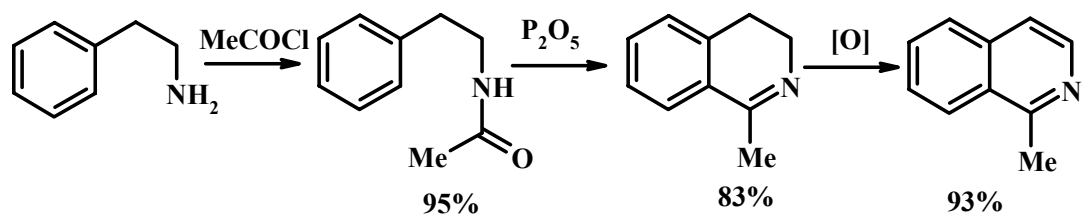


Папаверин (XXV) – один из алкалоидов опиумного мака и известное лекарственное средство но-шпа (XXVI) содержат в своём составе изохинолиновое кольцо. Оба эти соединения обладают спазмолитическим действием (снимают спазмы) расслабляют гладкую мускулатуру и расширяют сосуды. Но-шпа медленнее разлагается в организме, что обеспечивает более длительный эффект.

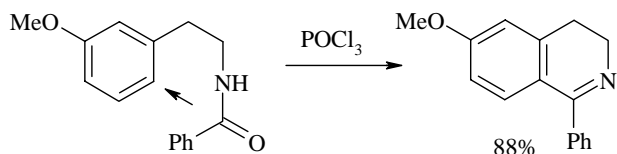


6.2.1. Методы получения изохинолинов

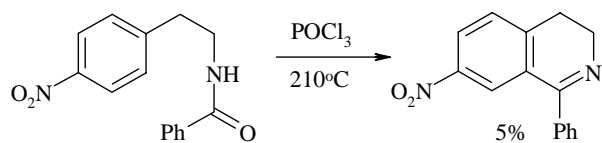
Мы рассмотрим только *синтез Бишлера-Напиральского*, в котором используют в качестве исходного соединения фенилэтиламин, а второй компонентой в этом случае выступает хлорангидрид кислоты, что дает возможность получения 1-замещенных изохинолинов. Ацилирование фенилэтиламина с последующей циклизацией под действием кислот Льюиса (P_2O_5 , PCl_3 , PCl_5) приводит к 3,4-дигидроизохинолинам, легко дегидрирующимся в ароматические структуры. Циклизация в этом случае – обычный электрофильный процесс, поэтому она плохо идет при наличии в бензольном кольце электроноакцепторных заместителей.



Из *мета*-замещенных фенилэтиламина образуются только 6-изомеры, то есть циклизация идет исключительно в *пара*-положение по отношению к заместителю.



При наличии электроноакцепторных заместителей в ядре даже в очень жестких условиях образуются лишь следы продукта циклизации:



6.3. Химические свойства хинолинов и изохинолинов

Химические свойства хинолинов и изохинолинов имеют много общего со свойствами пиридинов, однако, существуют некоторые особенности, обусловленные наличием аннелированного бензольного кольца.

Атомы азота в хинолине (pK_a 4.94) и изохинолине (pK_a 5.40) обладают основными свойствами. Аналогично пиридину, они легко протонируются, кватернизируются, образуют комплексы с кислотами Льюиса (BF_3 , SO_3 и т.п.).

Электрофильное замещение в хинолинах и изохинолинах идет только по бензольному кольцу в положения 5 и 8, все реакции идут в катионах хинолиния и изохинолиния. Селективное электрофильное замещение именно по бензольному кольцу вполне логично, т.к. аннелированный пиридиновый фрагмент этих бициклов, как известно, дезактивирован к электрофильной атаке.

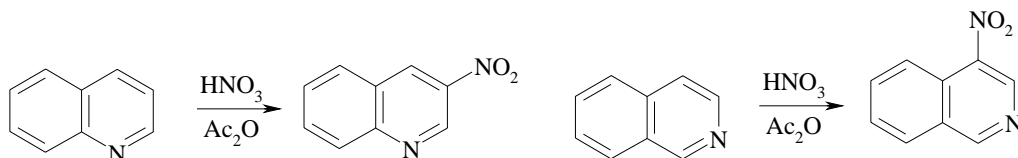
Электрофил	Реагенты и условия	Основные продукты
Хинолин		
D^+	D_2SO_4 (70%), 150°C	8-
NO_2^+	HNO_3 , H_2SO_4 , 0°C	5- и 8- (1:1)
Br^+	Br_2 , $AlCl_3$, 80°C	5-*
SO_3	H_2SO_4 , SO_3 , 90°C	8-**
Изохинолин		
D^+	D_2SO_4 (90%), 180°C	5-
NO_2^+	HNO_3 , H_2SO_4 , 0°C	5- и 8- (9:1)
Br^+	Br_2 , $AlCl_3$, 75°C	5-*** (78%)

* образуется некоторое количество 8-бромхинолина; при избытке брома получают 86% 5,8-дибромхинолина

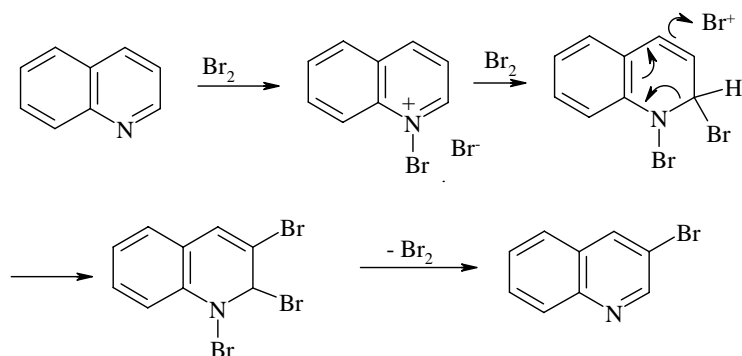
** при 220°C образуется 5-хинолинсульфо кислота, при 300°C 5- и 8-сульфопродукты перегруппировываются в термодинамически более стабильный 6-изомер

*** при использовании 2 моль брома образуется 5,8-дибромизохинолин.

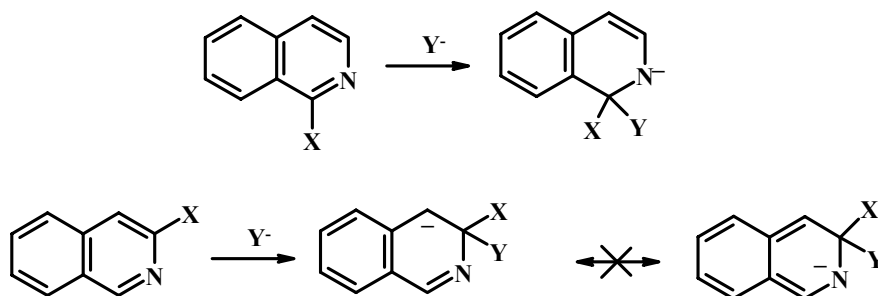
Есть несколько исключений, когда электрофильные заместители вступают в пиридиновое кольцо хинолина и изохинолина, однако эти реакции идут с очень низкими выходами:



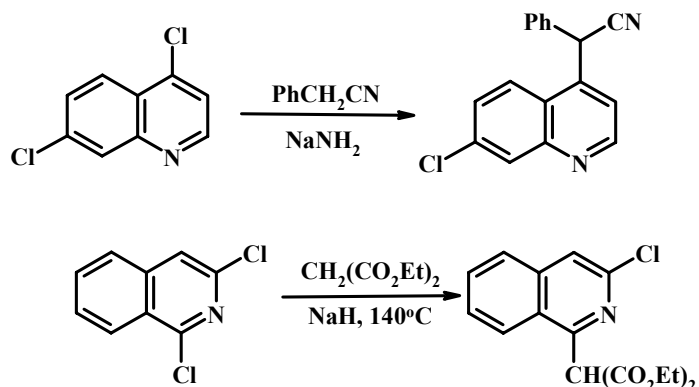
При нагревании гидрохлоридов хинолина и изохинолина с бромом в нитробензоле также образуются продукты замещения по пиридиновому фрагменту – 3-бромхинолин и 4-бромизохинолин соответственно:



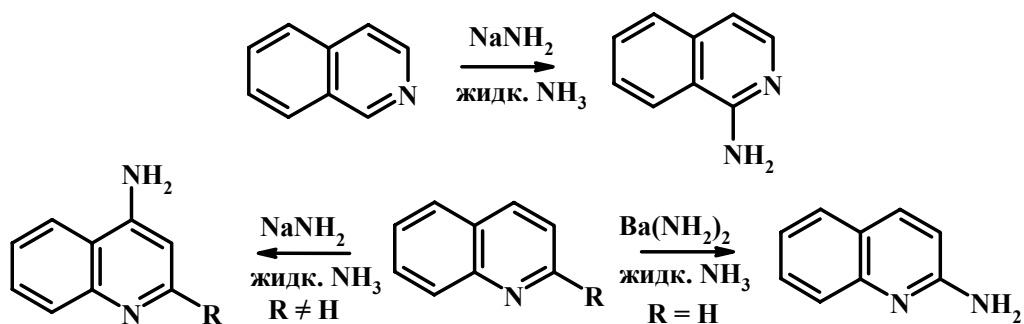
Атомы азота в пиридиновом фрагменте молекул этих гетероциклов активируют их к нуклеофильному замещению, которое для хинолина идет в положения 2 и 4, а для изохинолина – в положение 1. Нуклеофильное замещение в положение 3 изохинолина невыгодно, так как делокализация отрицательного заряда с участием гетероатома приводит к нарушению ароматичности системы.



Нуклеофильное замещение для хинолина и изохинолина идет по механизму присоединения-элиминирования. Замещение атома хлора на алкокси-, фенилсульфо-, amino- и другие группы (в том числе карбанионы) можно проводить селективно с учетом различной способности атомов хлора к нуклеофильному замещению в различных положениях бицикла:

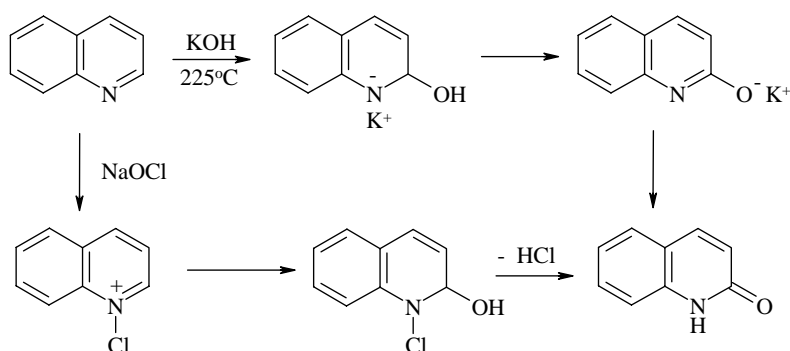


Замещение гидрид-иона идёт аналогично реакции Чичибабина в пиридиновом ряду.

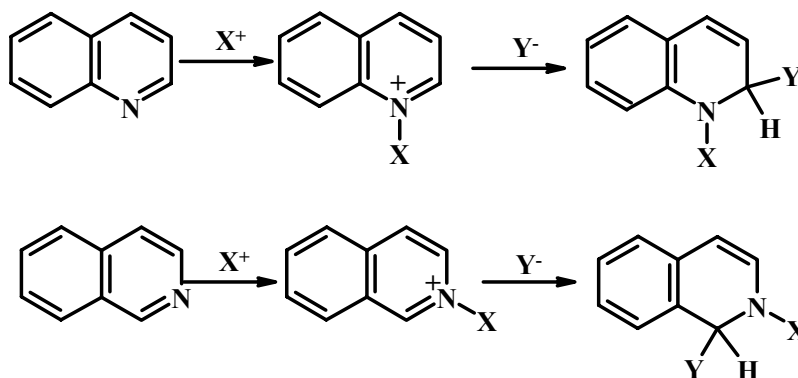


Аминирование 2-незамещенных хинолинов амидом натрия в диметиланилине идет с низкими выходами, существенно лучшие результаты дает использование амида бария в жидком аммиаке. Аминирование 2-замещенных хинолинов идет по положению 4 существенно легче, чем в пиридине.

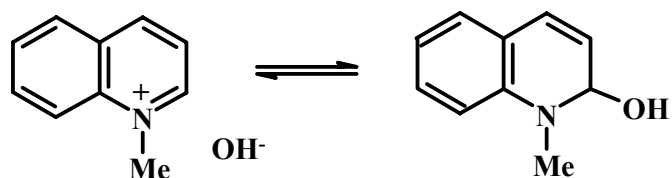
Гидроксилирование хинолина сухим KOH в жестких условиях приводит к получению хинолона-2, при использовании для этих целей гипохлорита натрия реакция протекает существенно легче, так как в промежуточно образующемся катионе N-хлорхинолиния облегчается нуклеофильное замещение.



Основным отличием хинолинов и изохинолинов от пиридинов является их склонность к реакциям присоединения по кольцу, содержащему гетероатом. Координация электрофила по атому азота ведет к присоединению нуклеофила по соседнему положению:

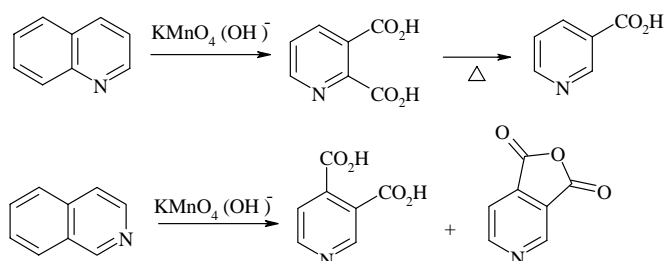


Так, гидроксид N-метилхинолиния существует в равновесии с продуктом 1,2-присоединения – псевдооснованием:

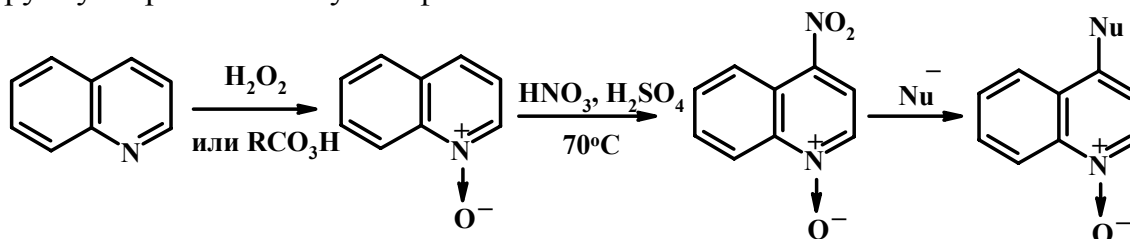


Восстановление хинолинов и изохинолинов алюмогидридом лития приводит к нестойким 1,2-дигидроструктурам, которые легко диспропорционируют. При использовании в качестве восстановителя олова в соляной кислоте или при каталитическом гидрировании образуются устойчивые 1,2,3,4-тетрагидрохинолины и изохинолины.

Окисление хинолинов и изохинолинов перманганатом калия в щелочной среде приводит, как правило, к разрушению бензольного кольца и образованию пиридинкарбоновых кислот. Однако, в зависимости от строения соединения, может быть окислено и пиридиновое кольцо. Образующаяся при окислении хинолина дикарбоновая кислота декарбоксилируется с образованием никотиновой кислоты. При окислении изохинолина в тех же условиях соответствующая дикарбоновая кислота образуется в смеси с ее ангидридом.

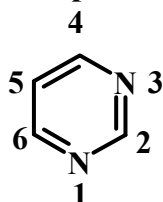


Окисление хинолинов пероксидом водорода или надкислотами приводит к образованию N-оксидов, в которых, также как и в ряду пиридина, облегчается электрофильное замещение и меняется его ориентация. Так, N-оксид хинолина легко нитруется в положение 4. Как известно, N-оксидная группировка способствует и нуклеофильному замещению, что дает возможность легко замещать, например, введенную электрофильно нитрогруппу на различные нуклеофилы:

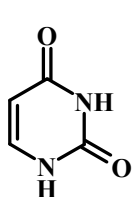


7. Шестичленные гетероциклы с несколькими атомами азота

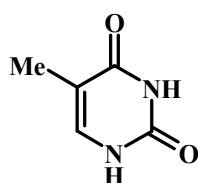
7.1. Пиримидин



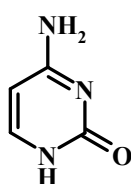
Производные пириимидина являются компонентами нуклеиновых кислот и важнейшими лекарственными препаратами (производные барбитуровой кислоты).



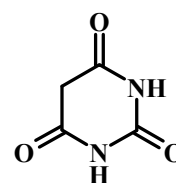
урацил



тимин

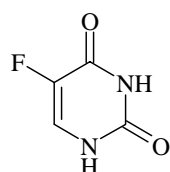


цитозин

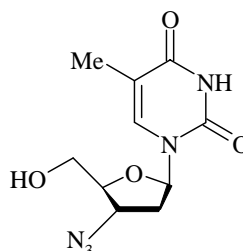


барбитуровая кислота

Некоторые аналоги урацила используются как соединения, препятствующие синтезу и функционированию нуклеиновых кислот, например – 5-фторурацил (XXVII) – противоопухолевый препарат, азидотимидин (AZT, XXVIII) – средство борьбы со СПИДом

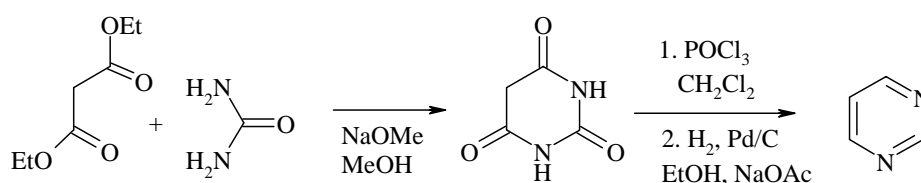


5-фторурацил
XXVII



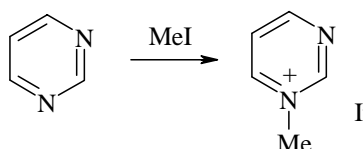
азидотимидин (AZT)
XXVIII

Синтез незамещенного пириимидина в лаборатории не имеет практического значения. В качестве учебного примера можно привести синтез пириимидина из барбитуровой кислоты, которая в свою очередь легко получается конденсацией мочевины с малоновым эфиром.

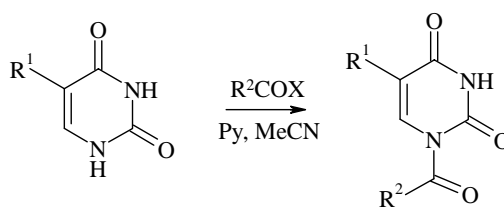


7.1.1. Химические свойства производных пириимидина

Пириимидин – слабое основание (pK_a 1,23). Алкилирование приводит к образованию четвертичных солей.



Для урацила (очень слабое основание, pK_a 3.38) и тимина характерно ацилирование атомов азота в присутствии оснований, что обусловлено значительной NH-кислотностью этих производных пириимидина.



R¹ = H - урацил
R¹ = Me - тимин

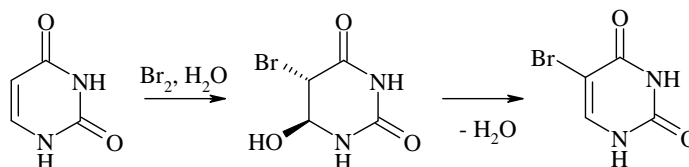
Электрофильное замещение в самом пиридине затруднено еще в большей степени, чем в пиридине. При введении донорных заместителей процесс электрофильного замещения становится возможным.

Очень удобной моделью для осуществления реакций электрофильного замещения является урацил. Замещение идет по положению 5.

Электрофильное замещение в молекуле урацила

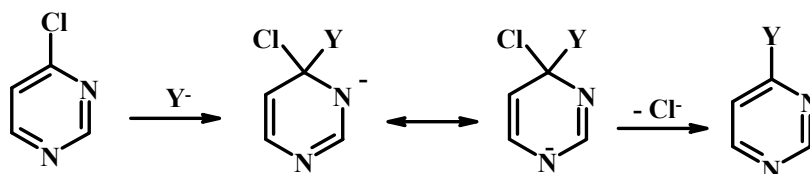
Электрофил	Условия реакции	Выход, %
NO ₂ ⁺	HNO ₃ (d=1.5), 75°C	90
Br ⁺	Br ₂ , H ₂ O, 100°C	90
Cl ⁺	N-хлорсукцинимид, AcOH, 50°C	52
F ⁺	F ₂ , AcOH, 10°C	92
CH ₂ =N ⁺ Me ₂	(CH ₂ O) _n , Me ₂ N, 78°C	76
⁺ CH ₂ Cl	(CH ₂ O) _n , HCl, 80°C	57

Бромирование урацила в водном растворе идет по механизму присоединения-отщепления:

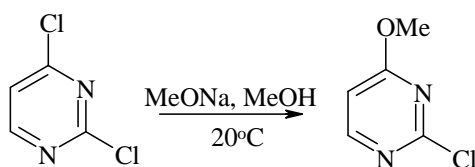


Нуклеофильное замещение

Хорошо уходящие группы в положениях 2, 4 и 6 легко замещаются нуклеофилами.

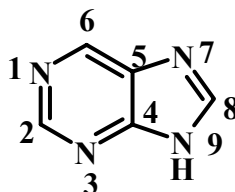


На примере 4-хлорпиридина показано, что в промежуточно образующемся анионном σ-комплексе отрицательный заряд эффективно делокализуется с участием обоих атомов азота. Аналогичное явление происходит и при замещении атомов галогена в положениях 2 и 6. Замещение в положении 4, как правило, происходит легче, чем в положении 2, что создает предпосылки для проведения селективных реакций. Например, в 2,4-дихлорпиридине селективно замещается на метоксигруппу атом хлора в положении 4.



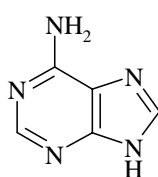
8. Биядерные гетероциклы с несколькими атомами азота

8.1. Пурины

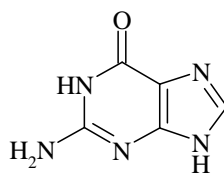


Пурин имеет собственную уникальную систему нумерации, из-за которой нарушается принцип минимального набора номеров локантов (см. гл. 1). За основу нумерации выбрано пиримидиновое кольцо, а затем последовательно нумеруются атомы фрагмента имидазольного цикла. В отличие от нумерации обычных конденсированных гетероциклических структур, в пуринах нумеруются и узловые атомы.

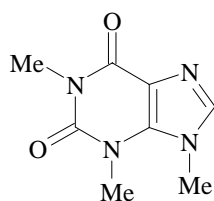
Среди производных пурина огромное биологическое значение имеют аденин (**XXIX**) и гуанин (**XXX**), мочевиная кислота (**XXXI**) содержится в почечных и желчных камнях, широко известны такие производные пурина, как кофеин (**XXXII**) и родственные ему алкалоиды теобромин (**XXXIII**) и теофиллин (**XXXIV**), возбуждающие нервную систему и повышающие умственную и физическую работоспособность. Синтетический препарат ацикловир (**XXXV**) служит для борьбы с вирусом *Herpes*. Пурин проявляет свойства слабого основания (pK_a 2,3) и слабой кислоты (pK_a 8,96). Аденин – сильное основание (pK_a 4,25) протонируется по атому азота $N_{(1)}$, гуанин (pK_a 3,0) протонируется по атому $N_{(7)}$.



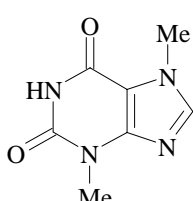
аденин
XXIX



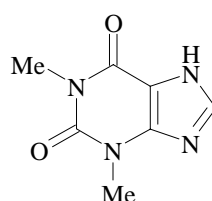
гуанин
XXX



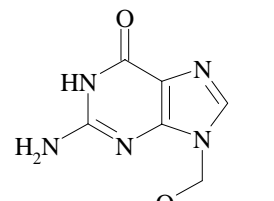
кофеин
XXXII



теобромин
XXXIII

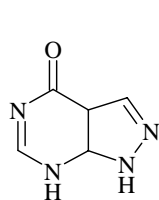


теофиллин
XXXIV

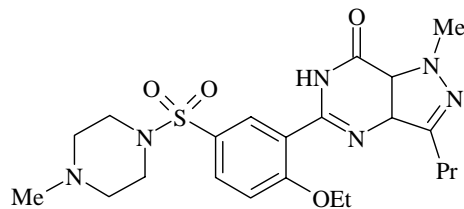


ацикловир
XXXV

Среди **изостеров пуринов** (производных с другим расположением атомов азота в пятичленном цикле) также известны физиологически активные вещества, например, аллопуринол (**XXXVI**) -препарат для лечения почечнокаменной болезни, а также виагра (**XXXVII**).



аллопуринол
XXXVI

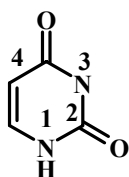


силденафил (ВИАГРА™)
XXXVII

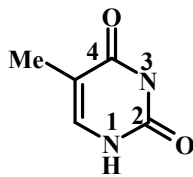
9. Нуклеиновые кислоты, нуклеозиды, нуклеотиды

Нуклеозид состоит из остатка сахара (рибоза в РНК или 2-дезоксирибоза в ДНК) и азотистого основания. Нуклеотид содержит ещё остаток фосфорной кислоты, связанный с гидроксилом углевода в положении 5'.

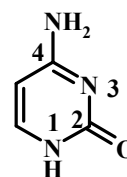
Как запомнить названия и формулы моноциклических азотистых оснований, входящих в состав РНК и ДНК и соответствующих нуклеозидов? Здесь надо вспомнить принцип наименьшей суммы локантов заместителей, при этом рибоза (или дезоксирибоза) – самый старший заместитель, связан своим «бывшим» ацетальным атомом углерода (рибоза) или «бывшим» ацетальным атомом углерода (2-дезоксирибоза) с азотом азота N₍₁₎. Цитозин – 4-аминоурацил, можно рассматривать как имин урацила. Тимин – 5-метилурацил – входит вместо урацила в ДНК. Нумерация в производных пурина приведена выше. Связь с рибозой (дезоксирибозой) осуществляется по положению 9 аденина или гуанина.



урацил

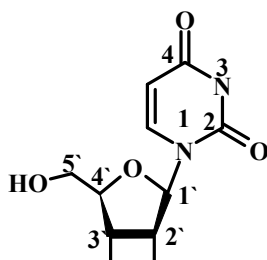


тимин

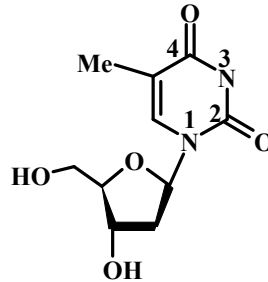


цитозин

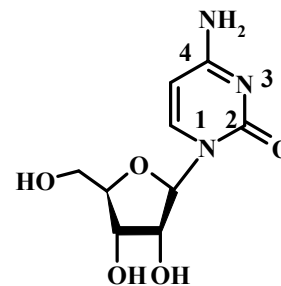
Нуклеозиды:



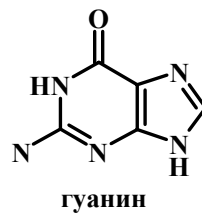
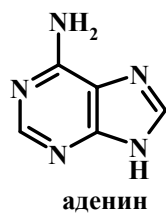
уридин



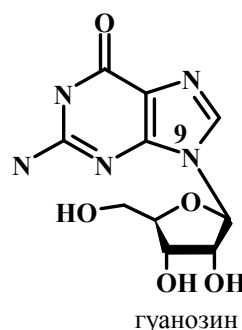
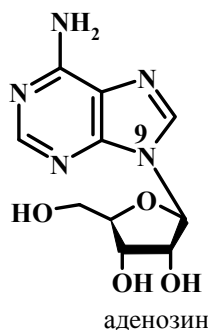
тимидин



цитидин

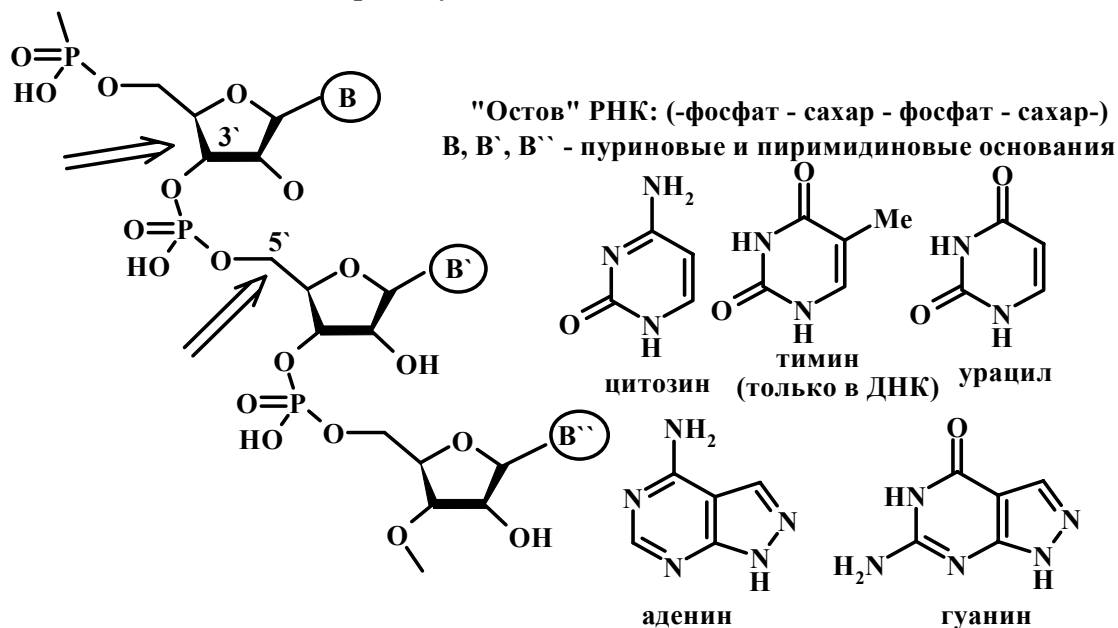


Нуклеозиды:

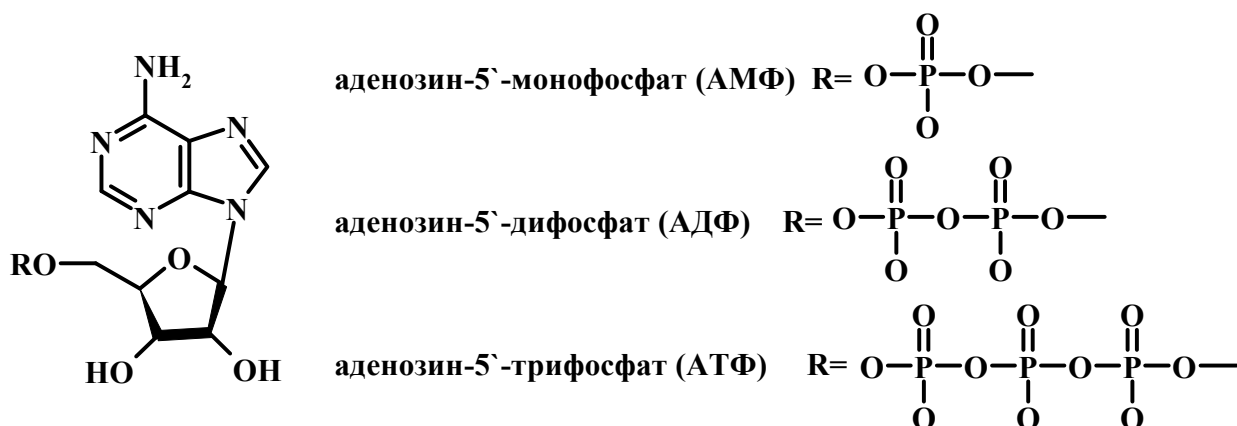


9.1. Структура нуклеиновых кислот

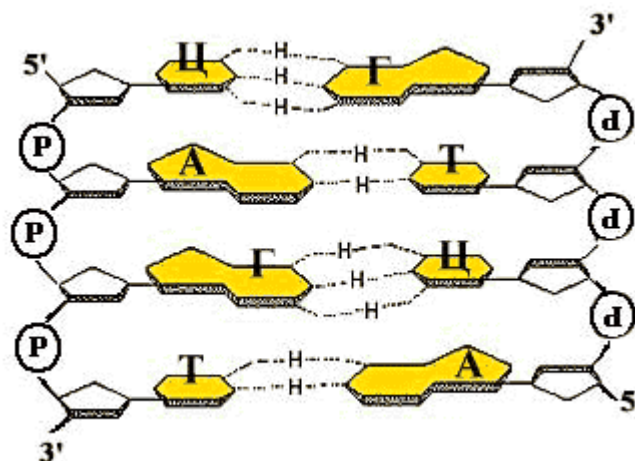
Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, состоящие из мононуклеотидов, в которых цепи образуются за счет фосфатных связей между атомом кислорода в положении 5' одного нуклеотида и 3' другого. «Остов» цепи, таким образом, состоит из фосфатных и сахарных звеньев, к которым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



Как уже было сказано выше, нуклеотид - это 5`-фосфат (или ди-, или трифосфат) нуклеозида, например:



Нуклеиновые кислоты содержатся в каждой живой клетке. ДНК служит носителем генетической информации. В двойной спирали ДНК связь между двумя цепочками образуется за счёт взаимодействия «цитозин – гуанин» и «аденин – тимин». Аденин не может образовывать мультивалентные водородные связи с гуанином или цитозином, а цитозин не может образовывать водородные связи с тиминном или аденином (правило *Чаргграффа*), поэтому количество аденозиновых фрагментов должно быть равно количеству тимидиновых (A=T), а количество гуанозиновых – количеству цитидиновых (Г=Ц).



В некоторых нуклеиновых кислотах могут встречаться и другие азотистые основания (т.н. минорные основания), например 7-метилгуанин, 5-метилцитозин и т.п. Только для т-РНК список минорных оснований приближается к 50. Смысл их существования – защита цепи РНК от гидролитических ферментов и поддержка определённой третичной структуры молекулы, поскольку минорные основания не могут участвовать в образовании комплементарных пар и препятствуют спирализации определённых участков в полинуклеотидной последовательности т-РНК.

Таким образом, если подвести итог важнейшим принципам строения ДНК, то это будут

1. *Нерегулярность.*

Существует регулярный сахарофосфатный остов, к которому присоединены азотистые основания. Их чередование нерегулярно.

2. *Антипараллельность.*

ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, ориентированных антипараллельно. 3`-конец одной расположен напротив 5`-конца другой.

3. *Комплементарность (дополнительность).*

Каждому азотистому основанию одной цепи соответствует строго определенное азотистое основание другой цепи. Соответствие задается тем, что пурин и пиримидин в паре образуют водородные связи, причём в паре А-Т две водородные связи, в паре Г-Ц - три.

4. *Наличие регулярной вторичной структуры.*

Две комплементарные, антипараллельно расположенные полинуклеотидные цепи образуют правые спирали с общей осью.

Важнейшие отличия между ДНК и РНК, а также важнейшие виды РНК приведены в таблицах.

Отличия между ДНК и РНК.

	ДНК	РНК
Сахар	Дезоксирибоза	Рибоза
Азотистые основания	А, Т, Г, Ц	А, У, Г, Ц
Вид и количество цепей в молекуле	Линейные молекулы	Линейные молекулы
	Редко - кольцевые	99.99% одноцепочечные
	99.99% двойная спираль	
Важнейшие виды РНК		Размер в нуклеотидах (<i>E. coli</i>)
м-РНК - информационные (матричные) РНК 2-3%		75-3000
т-РНК - транспортные РНК 15-16%		75-95
р-РНК - рибосомные РНК 80-85%		120-1500-31000

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т.Джилкрист, «Химия гетероциклических соединений» (Пер. с англ. - М.: Мир, 1996)
2. Дж. Джоуль, К.Миллс, «Химия гетероциклических соединений» (Пер. с англ. - М.: Мир, 2004)
3. Е.С.Северин, Биохимия, Изд. ГЭОТАР-Медиа, 2006