

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Л.В. Тимощенко, Т.А. Сарычева

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

*Рекомендовано в качестве учебного пособия
Редакционно-издательским советом
Томского политехнического университета*

Издательство
Томского политехнического университета
Томск 2013

УДК 547 + 547.1'121(076)

ББК 24.2я73

Т417

Тимощенко Л.В.

Гетероциклические соединения: учебное пособие /Л. В. Тимощенко, Т. А. Сарычева; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2013 –90 с.

Предлагаемое учебное пособие предназначено для студентов химических специальностей технических и государственных университетов. Пособие состоит из двух частей: в части I рассматриваются номенклатура, электронное строение, методы синтеза, химические свойства и области применения гетероциклических соединений. Приведены механизмы основных химических реакций. Вторая часть пособия предназначена для самостоятельной работы студентов: в ней представлены 7 типовых задач, которые студенты должны выполнить в качестве домашнего задания. Любая задача содержит 27 вариантов, обозначенными буквами алфавита. Таким образом, студент получает индивидуальное задание. Все задачи снабжены решениями. Для каждой типовой задачи приводится подробное решение одного из вариантов, для остальных 26-х вариантов даны ответы. Для сложных задач приведены подробные решения и необходимые комментарии.

ББК 24.23я73

Рецензенты

Зав. кафедрой химии Сибирского медицинского университета,
профессор, доктор химических наук
М. С. Юсубов

Профессор Томского государственного университета, доктор
химических наук
А. Г. Филимошкин

© ФГБОУ ВПО НИ ТПУ «Томский
политехнический университет», 2013
© Тимощенко Л.В., Сарычева Т.А., 2013
© Оформление. Издательство Томского
Политехнического университета, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

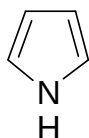
ЧАСТЬ I	5
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ	5
1. Пятичленные циклические соединения с одним гетероатомом	7
1.1. Структура пиррола, фурана и тиафена	7
1.2. Способы получения пиррола, фурана и тиафена	8
1.3. Физические свойства фурана, пиррола и тиафена	10
1.4. Химические свойства	11
1.4.1. Кислотно-основные свойства	13
1.4.2. Реакции электрофильного замещения (S_E)	15
1.4.3. Присоединение водорода	18
1.4.4. Реакция Дильса – Альдера	19
2. Бензоаннелированные пятичленные гетероциклы. Индол	19
2.1. Синтез индолов	20
2.2. Химические свойства индолов	22
3. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами. Имидазол и пиразол	24
3.1. Получение имидазола и пиразола	25
3.2. Химические свойства имидазола и пиразола	25
4. Шестичленные циклические соединения с одним гетероатомом	26
4.1. Структура пиридина	26
4.2. Природные источники и способы получения пиридина	28
4.3. Физические свойства пиридина	28
4.4. Химические свойства	28
4.4.1. Основность пиридина	31
4.4.2. Электрофильное замещение	33
4.4.3. Нуклеофильное замещение	35
4.4.4. Реакции восстановления и раскрытия цикла пиридинового ядра	36

5. Бензоаннелированные шестичленные гетероциклы. Хинолин и изохинолин	37
5.1. Методы получения хинолина и изохинолина	37
5.2. Химические свойства хинолина и изохинолина	39
6. Биологически активные гетероциклические соединения	41
6.1. Производные пиррола	42
6.2. Производные индола	43
6.3. Производные пиридина	45
6.4. Производные хинолина и изохинолина	47
6.5. Производные имидазола и пиразола	48
6.6. Производные пурина	49
Часть 2.	51
Задачи	51
1. Номенклатура, строение и изомерия	51
2. Способы получения	53
3. Химические свойства	55
4. Установление структурной формулы. Сравнительная характеристика гетероциклических соединений	60
Ответы	63
1. Номенклатура, строение и изомерия	63
2. Способы получения	68
3. Химические свойства	76
4. Установление структурной формулы. Сравнительная характеристика гетероциклических соединений	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	89

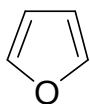
ЧАСТЬ I

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

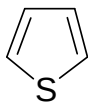
Гетероциклическими соединениями называют соединения, содержащие циклы, в которых кроме атомов углерода содержатся и атомы других элементов. Гетероциклические системы очень разнообразны. Наиболее хорошо изученными и широко распространенными являются циклические соединения кислорода, серы, азота, например:



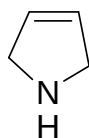
пиррол



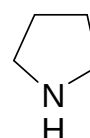
фуран



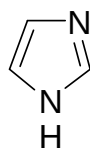
тиофен



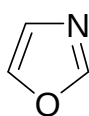
пирролин



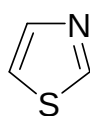
пирролидин



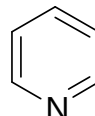
имидазол



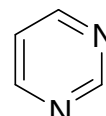
оксазол



тиазол

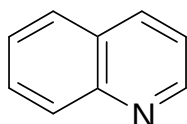


пиридин

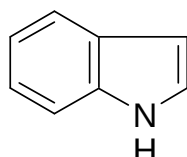


пиримидин

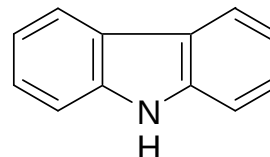
Элементы, которые участвуют вместе с углеродом в образовании цикла, называются **гетероатомами**. В соответствии с их числом различают моно-, ди-, три- и т. д. гетероатомные кольца. Гетероциклы могут содержать три, четыре, пять, шесть и большее число атомов в цикле. Аналогично карбоциклическим соединениям, пяти- и шестичленные гетероциклы наиболее стойки. Число возможных гетероциклических систем увеличивается благодаря существованию гетероциклов с конденсированными ядрами:



хинолин



индол
(бензопиррол)



карбазол

Отдельно от других типов органических соединений рассматриваются гетероциклические соединения, обнаруживающие в химическом и физическом поведении ароматический характер, т. е. по свойствам сходные с бензолом. Эти гетероциклы, как и бензол, более склонны к реакциям замещения, чем к реакциям присоединения. Они вступают в типичные для бензола реакции электрофильного замещения, устойчивы по отношению к восстановителям и окислителям. Эти особенности в химическом поведении определяются наличием в их кольцах электронного секстета. Благодаря сопряжению, связи выравниваются, и кольцо становится плоским. Однако стабильность секстетов π -электронов в молекуле бензола и в молекулах гетероциклов различна. Кроме обычных для ароматических систем реакций для гетероциклов характерны также реакции обмена гетероатома и реакции раскрытия цикла. Подобные превращения для бензола и его производных неизвестны.

С целью систематизации названий гетероциклических соединений разработана система, позволяющая точно и понятно передавать информацию об этих соединениях.

Названия моноциклических гетероциклов составляют путем присоединения соответствующих приставки и суффикса к данному корню, согласно следующим правилам (1957 г.):

1. Размер цикла указывается соответствующим корнем (табл. 1).
2. Природа гетероатома указывается приставками *окса-*, *тиа-* или *аза-* для кислорода, серы, азота соответственно. Число гетероатомов одного вида обозначается дополнительными приставками *ди-*, *три-* и т. д. Если в цикле имеются различные гетероатомы, то они перечисляются в следующем порядке: O > S > N (например, *оксаза-* и *тиаза-*).

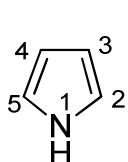
Таблица 1

Названия моноциклических гетероциклических соединений

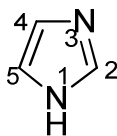
Размер цикла	Корень	Корень и суффиксы			
		азотсодержащие циклы		не содержащие азот циклы	
		ненасыщенный	насыщенный	ненасыщенный	насыщенный
3	-ир-	-ирин	-иридин	-ирен	-иран
4	-ет-	-ет	-етидин	-ет	-етан
5	-ол	-ол	-олидин	-ол	-олан
6	-ин	-ин	-иксан	-ин	-ан
7	-еп	-епин	-епан	-епин	-епан
8	-оц	-оцин	—	-оцин	-оцан

3. Нумерация цикла начинается с гетероатомов по старшинству так, чтобы другие гетероатомы или заместители имели наименьшие возможные номера.

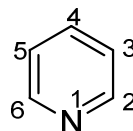
Многие гетероциклические соединения имеют тривиальные названия, которые используются и в систематической номенклатуре, например:



пиррол
(азол)



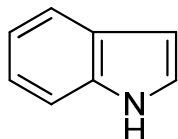
имидазол
(1,3-дiazол)



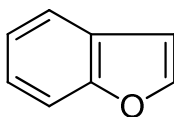
пиридин
(азин)

В пятичленных гетероциклах положения 2 и 5 часто обозначают α и α' , а 3 и 4 – β , β' . В шестичленных гетероциклах положения 2 и 6 обозначают α и α' , 3 и 5 – β , β' , положение 4 – γ .

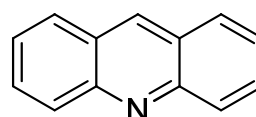
Для соединений с конденсированными циклами обычно пользуются специальными названиями (кумарон, индол, хинолин), однако можно их также назвать по циклам, из которых построены их молекулы. Для этого перед названием гетероцикла ставятся приставки *бензо-*, *нафто-* и т. д., отвечающие негетероциклическому ядру, например:



индол
(бензопиррол)



кумарон
(бензофуран)



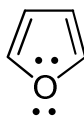
акридин
(дibenзпиридин)

1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

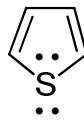
1.1. Структура пиррола, фурана и тиюфена



пиррол
I



фуран
II



тиофен
III

Согласно методу молекулярных орбиталей, молекулы I–III могут быть описаны как плоские пентагональные системы с sp^2 -гибридизованными

атомами углерода. Каждый атом кольца (как углерод, так и гетероатом), связан σ -связями с тремя другими атомами. Для образования этих связей атом использует три sp^2 -орбитали, которые лежат в плоскости под углом 120° . Таким образом, каждый атом затрачивает один электрон на образование σ -связи, после чего у каждого атома углерода кольца остается один электрон, а у гетероатома – два электрона. Эти электроны занимают p -орбитали, которые, перекрываясь, образуют π -облако выше и ниже плоскости цикла. Так как эти π -облака содержат в сумме шесть электронов, образуется стабильная электронная оболочка («ароматический секстет»), которая придает стабильность циклу.

Структура пятичленных гетероциклических соединений, содержащих один гетероатом, показана на примере пиррола (рис. 1). Структуры фурана и тиюфена аналогичны структуре пиррола: отличие лишь в том, что если азот в пирроле несет атом водорода, то кислород или сера содержат неподеленную пару электронов на sp^2 -орбитали.

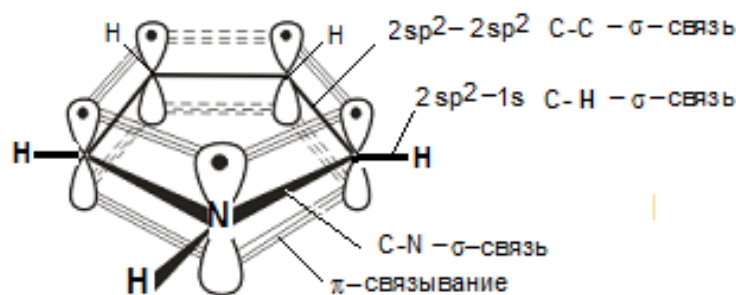
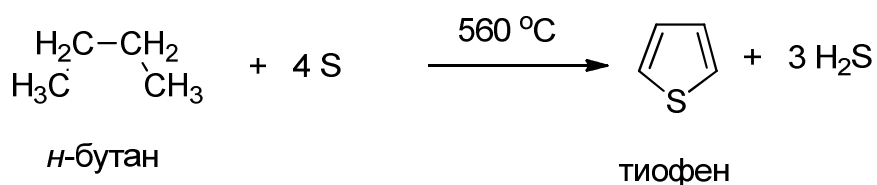


Рис. 1. Структура пиррола

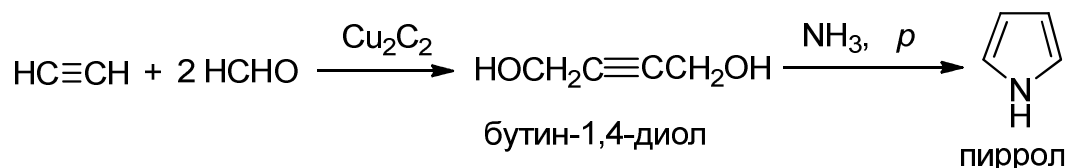
1.2. Способы получения пиррола, фурана и тиюфена

Пиррол и тиюфен в небольших количествах содержатся в каменноугольной смоле. При фракционной перегонке каменноугольной смолы тиюфен ($T_{\text{кип}} 84^\circ\text{C}$) перегоняется вместе с бензолом ($T_{\text{кип}} 80^\circ\text{C}$), поэтому выделенный таким путем бензол обычно содержит около 0,5 % тиюфена и его необходимо специально обрабатывать, чтобы получить чистый бензол.

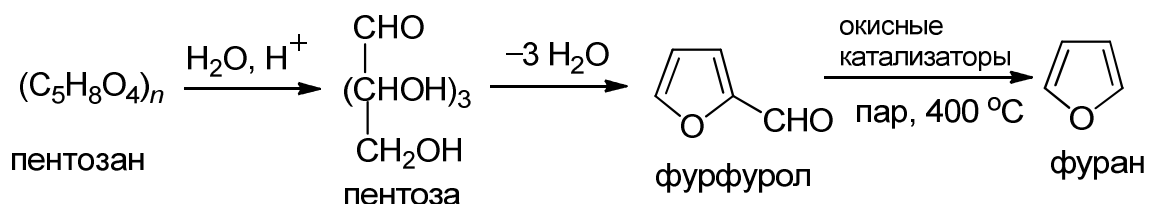
Тиюфен в промышленном масштабе можно получить в результате высокотемпературной реакции n -бутана с серой:



Пиррол в промышленности получают реакцией ацетилена с муравьиным альдегидом и аммиаком при высоком давлении:



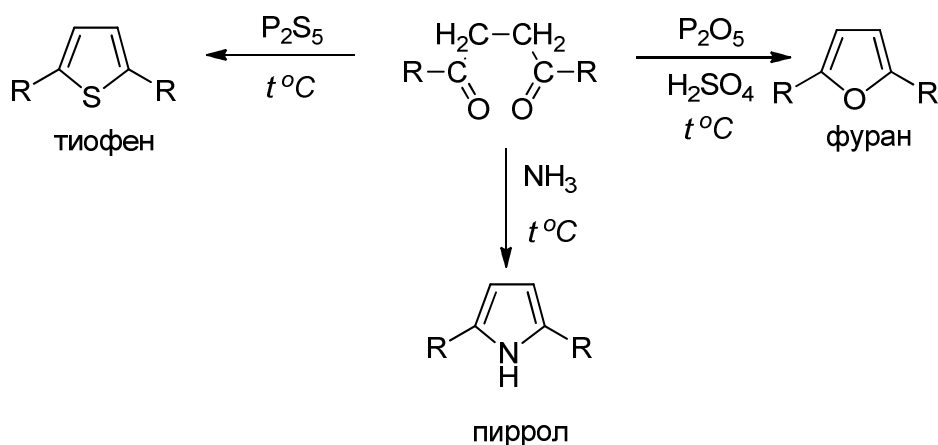
Фуран легче всего получить реакцией декарбонилирования (элиминированием оксида углерода) фурфурола, который в свою очередь получают, обрабатывая мякину овса или риса или початков кукурузы горячей соляной кислотой. При этом пентозаны (полипептозиды) гидролизуются до пентоз, которые затем претерпевают дегидратацию и циклизацию с образованием фурана:



В лаборатории фуран, пиррол и тиофен получают следующими способами:

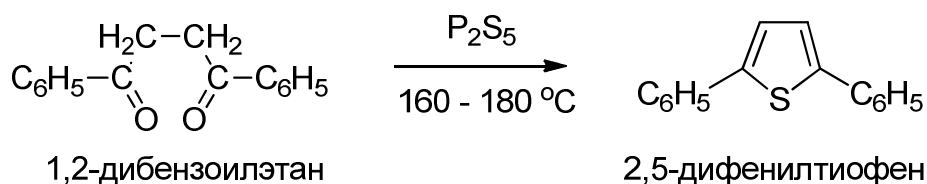
1. Синтез Паалы – Кнорра.

Согласно этому методу способные к енолизации 1,4-дикарбонильные соединения нагревают с дегидратирующим агентом (H_2SO_4 , P_2O_5 , ZnCl_2 и др.), аммиаком, или первичным амином, или неорганическими сульфидами:

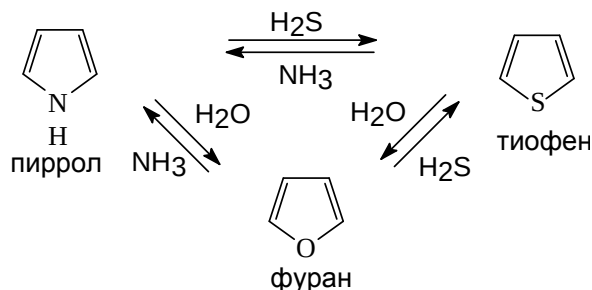


1,4-Дикарбонильное соединение может быть дикетоном, дикарбоновой кислотой или кетокислотой.

Например:



2. Реакция замены гетероатома (или взаимные превращения по Ю.К. Юрьеву).

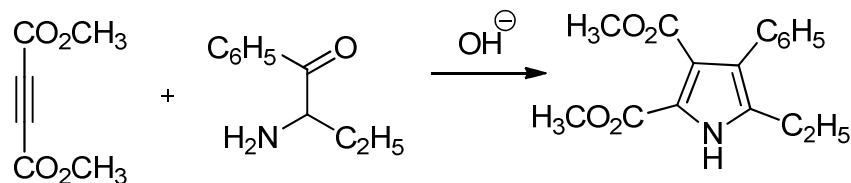
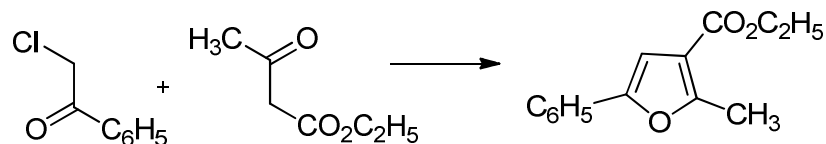


Эта реакция происходит при 450°C над Al_2O_3 . Выход продуктов при этих превращениях обычно невелик. Наиболее высокий выход дают превращения фурана.

3. Реакции циклоприсоединения

Реакции циклоприсоединения обычно используют для получения замещенных пятичленных гетероциклов.

Например:



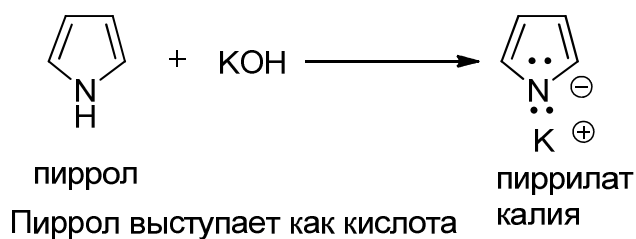
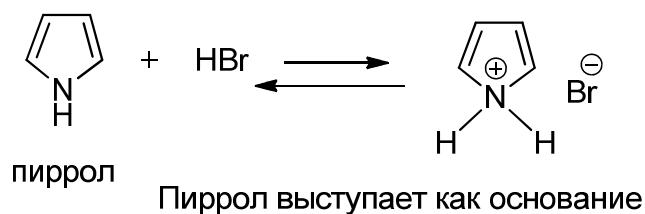
1.3. Физические свойства фурана, пиррола и тиофена

Фуран, тиофен и пиррол – бесцветные жидкости, практически не растворимые в воде. Температуры их кипения значительно выше, чем у соответствующих им по числу углеродных атомов соединений жирного ряда, а дипольные моменты ниже. Спектральные характеристики близки к характеристикам соединений ряда бензола.

1.4. Химические свойства

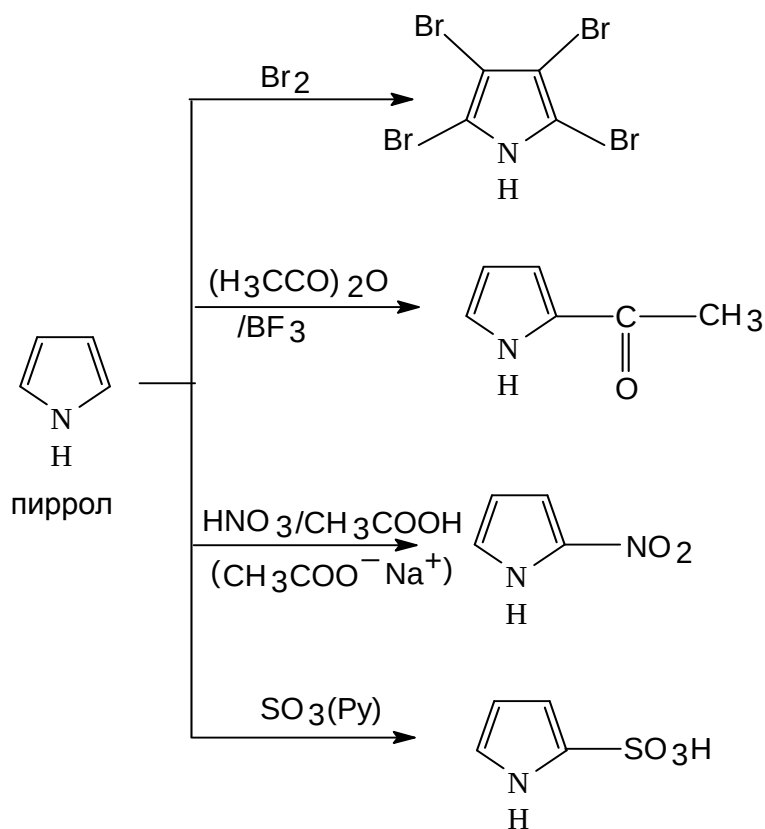
Фуран, пиррол и тиофен обладают ароматическими свойствами. Их можно рассматривать как производные бензола с сильными электронодонорными заместителями.

1. Кисотно-основные свойства (разд. 1.4.1):



2. Реакции электрофильного замещения (разд. 1.4.2).

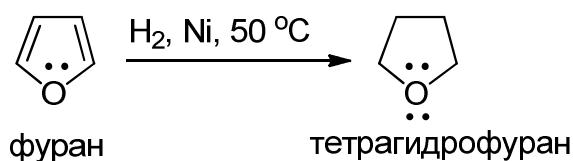
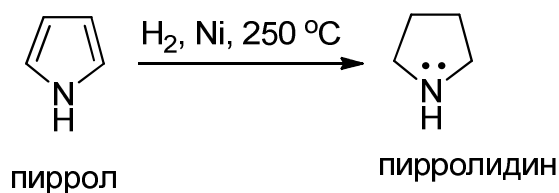
Например:



3. Реакции присоединения:

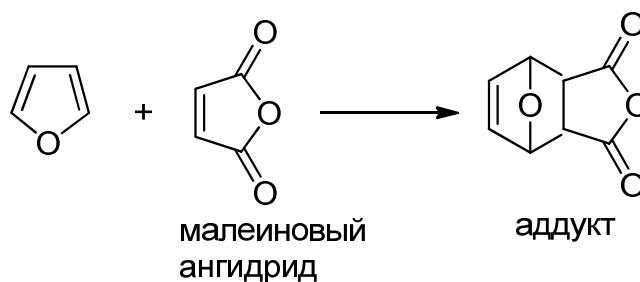
а) присоединение водорода (разд. 8.1.4.3).

Например:



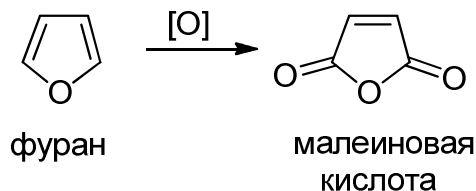
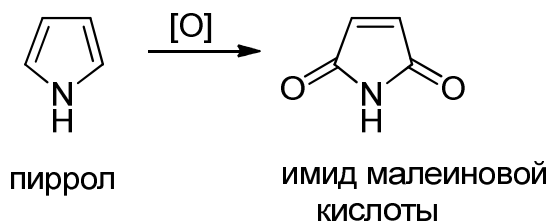
б) реакция диенового синтеза (Дильса – Альдера) (разд. 1.4.4).

Например:



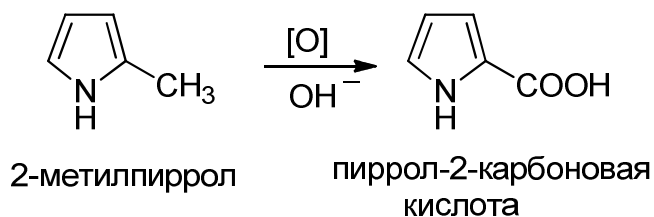
в) реакции окисления.

В условиях, исключающих раскрытие кольца (в нейтральной или слабощелочной среде), фуран окисляется в малеиновый ангидрид, пиррол – в имид малеиновой кислоты:



В мягких условиях в щелочной среде алкилпирролы можно превращать в пирролкарбоновые кислоты.

Например:



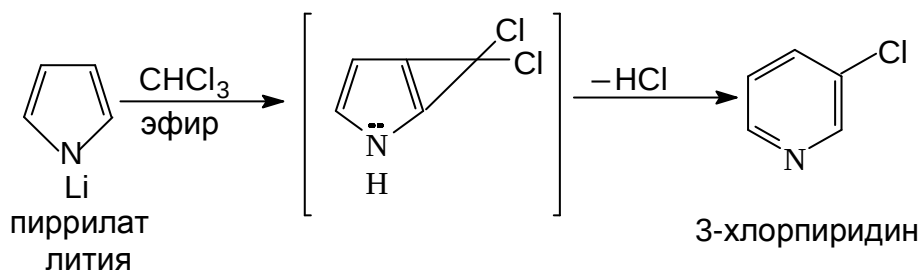
Тиофен окисляется с большим трудом.

Фуран и пиррол легко подвергаются озонолizu, при этом они дают глиоксаль $\text{OHC}-\text{CHO}$.

4. Реакция расширения цикла (реакция с карбенами).

В случае пятичленных гетероциклов значительно легче, чем в ароматическом ряду, идут реакции с расширением цикла при действии дихлоркарбена.

Пиррольное кольцо превращается в пиридиновое при реакции пиррилата лития с хлороформом (или другими галогенпроизводными, такими, как бензальхлорид) в присутствии сильного основания, например, этилата натрия. Реакция идет с промежуточным образованием дихлоркарбена:

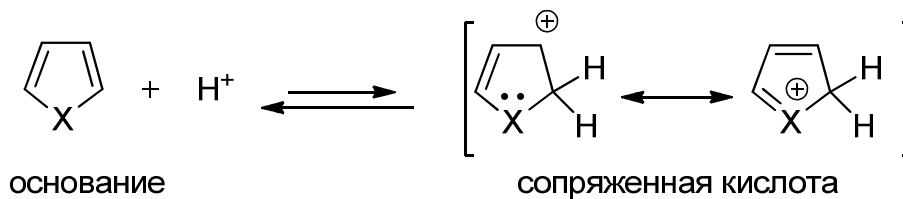


1.4.1. Кисотно-основные свойства

1. Основные свойства.

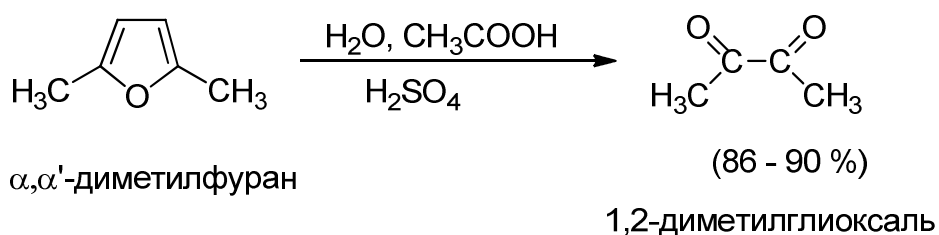
В принципе, каждый гетероцикл может выступать в качестве основания, присоединяя протон или вступая в соединение по гетероатому с кислотой Льюиса.

Фуран и пиррол под действием кислот легко протонируются по α -углеродному атому, утрачивая при этом ароматические свойства, поскольку в реакции солеобразования принимают участие электроны, входящие в ароматический секстет, при этом они являются очень слабыми основаниями ($pK_a \sim 0,4$):



При действии сильных кислот происходит полимеризация фурана и тиюфена, видимо, из-за взаимодействия непротонированной молекулы с сопряженной кислотой. В отличие от пиррола, осторожный гидролиз фурана в разбавленной минеральной кислоте приводит к 1,4-дикарбонильным соединениям с хорошим выходом.

Например:

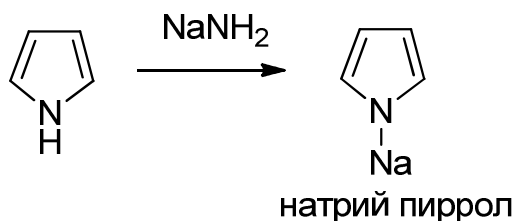


Тиюфен практически лишен основных свойств и не проявляет тенденции к образованию солей.

2. Кислотные свойства.

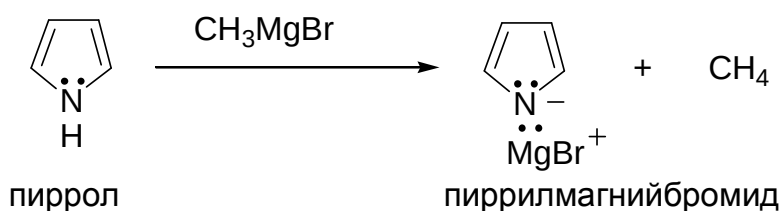
Пиррол обладает свойствами слабой кислоты и образует соли с щелочными металлами.

Например:



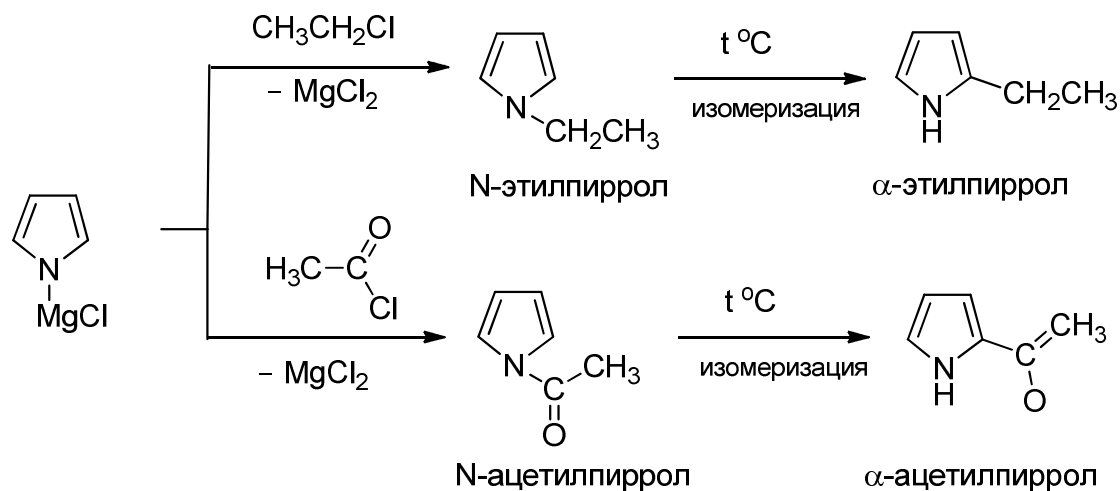
Имеются также данные, свидетельствующие о том, что он образует солеподобные реактивы Гриньяра.

Например:

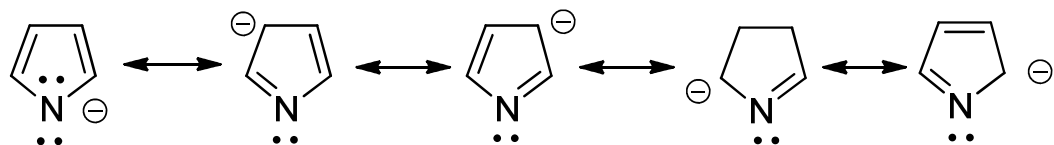


Полученные реактивы Гриньяра далее используются для получения производных пиррола.

Например:

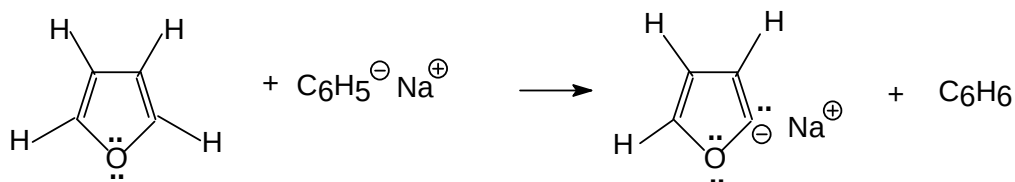


Значение константы кислотной диссоциации пиррола $K_a \sim 10^{-15}$, следовательно, пиррол является более сильной кислотой, чем аммиак или алифатические амины, примерно в 10^{18} раз. Кислотный характер пиррола обусловлен двумя причинами: стабильностью π -электронной системы образующегося пиррил-аниона,



вызываемой отсутствием разделения зарядов в нем (в отличие от пиррола), и большей степенью s-характера N–H-связи в пирроле по сравнению с аммиаком и аминами. Можно ожидать, что связывающие электроны будут более сконцентрированы у атома азота в пирроле, вследствие чего водород будет иметь большую возможность отрыва в виде протона.

При действии на фуран и тиофен очень сильных оснований также получают соли щелочных металлов:

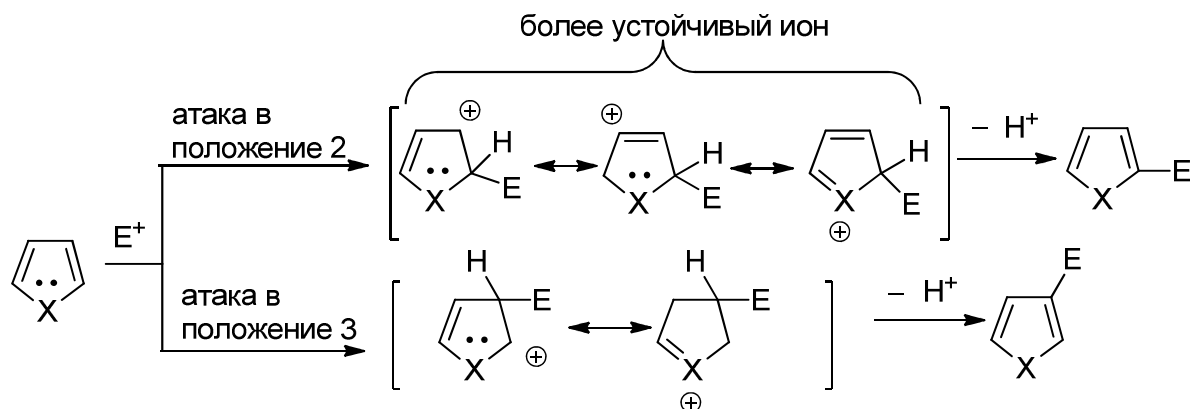


1.4.2. Реакции электрофильного замещения (S_E)

Фуран, пиррол и тиофен обладают значительной реакционной способностью по отношению к обычным электрофильным реагентам.

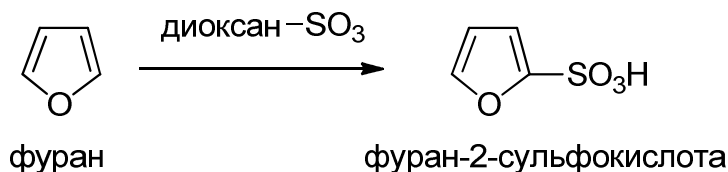
В этом смысле они напоминают наиболее реакционноспособные производные бензола, такие, как фенолы и анилины. Повышенная чувствительность к электрофильному замещению вызвана несимметричным распределением заряда в этих гетероциклах, в результате чего на углеродных атомах цикла имеется больший отрицательный заряд, чем в бензоле. Фуран обладает несколько большей реакционной способностью, чем пиррол, а наименее реакционноспособен – тиофен.

Электрофильное замещение производных фурана, пиррола и тиофена протекает преимущественно в положение 2 (α). Это происходит потому, что возникающее при этом переходное состояние обладает более низкой энергией благодаря бóльшей резонансной стабилизации, чем при замещении в положение 3 (β):

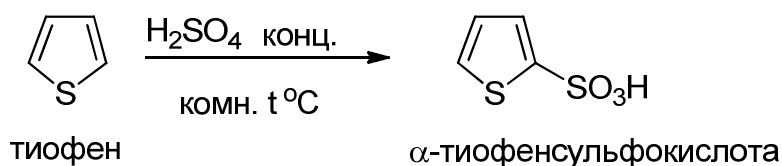


а) сульфирование

В реакцию сульфирования вступают все пятичленные гетероциклы. Например:



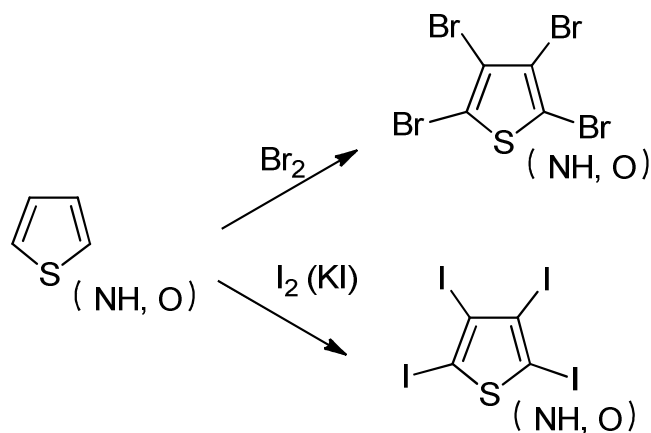
Реакция сульфирования является способом очистки бензола от тиофена. Бензол на холоду не реагирует с серной кислотой, тогда как тиофен реагирует, давая тиофен-2-сульфокислоту.



б) галогенирование

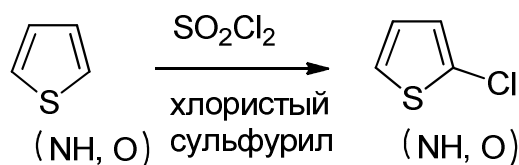
Реакции галогенирования протекают легко без катализаторов.

Например:



Для введения одного галогена применяют более мягкие галогенирующие агенты.

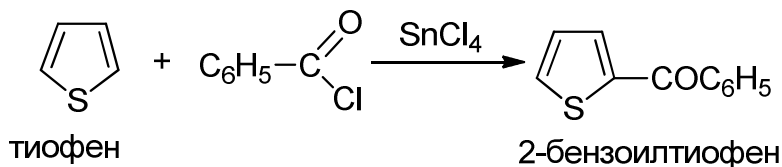
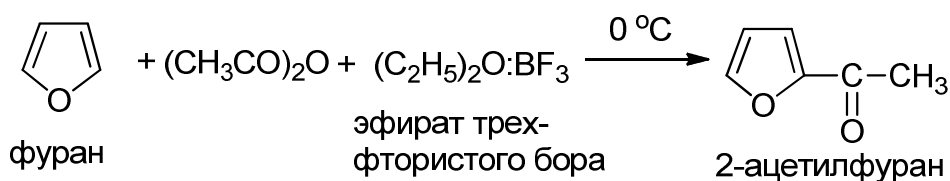
Например:



в) ацилирование по Фриделю-Крафтсу

При ацилировании в качестве кислот Льюиса вместо AlCl_3 используются более мягкие катализаторы – ZnCl_2 , SnCl_4 и др.

Например:



г) азосочетание

Реакция азосочетания характерна для фурана и пиррола. Реакции идут в положение 2 пятичленного кольца.

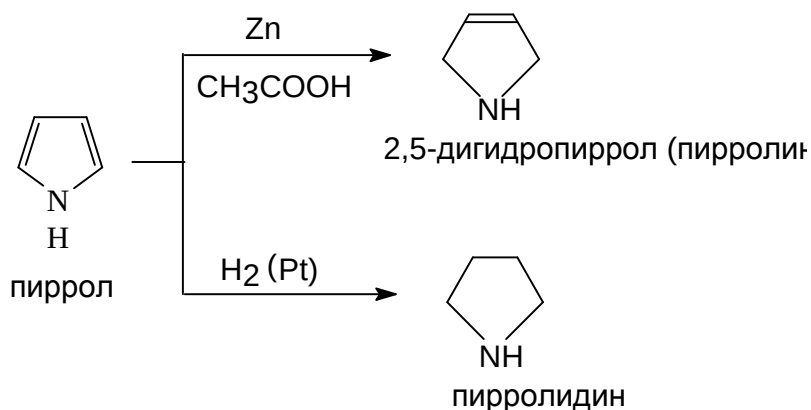
Например:



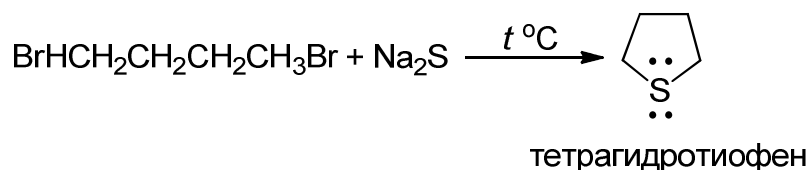
В случае, когда положение 2 занято, атака направляется в положение 3.

1.4.3. Присоединение водорода

Фуран, пиррол и тиофен, подобно другим ароматическим соединениям, могут сравнительно легко гидрироваться и, за исключением тиофена (отравляющего большинство катализаторов), дают при каталитическом восстановлении полностью насыщенные гетероциклы. Однако восстановление с помощью натрия в спирте или цинка в уксусной кислоте может быть остановлено на стадии 1,2- или 1,4-присоединения, приводящей к дигидропроизводным:



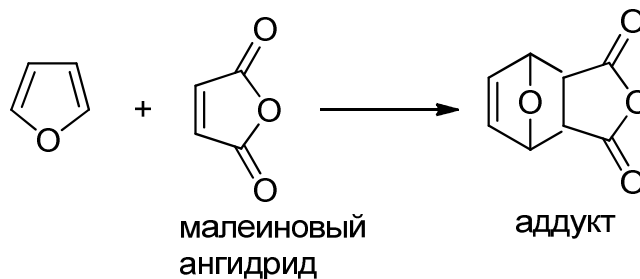
Тетрагидротиофен получают из ациклических соединений:



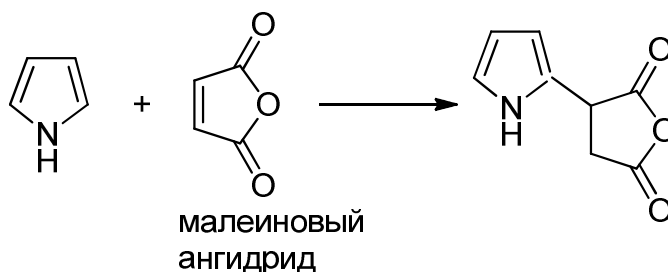
Насыщение колец разрушает ароматичность структуры и, следовательно, лишает эти соединения ароматических свойств. Эти насыщенные гетероциклы обладают именно теми же свойствами, которых можно было ожидать: свойствами вторичного алифатического амина, алифатического простого эфира или алифатического сульфида соответственно.

1.4.4. Реакция Дильса – Альдера

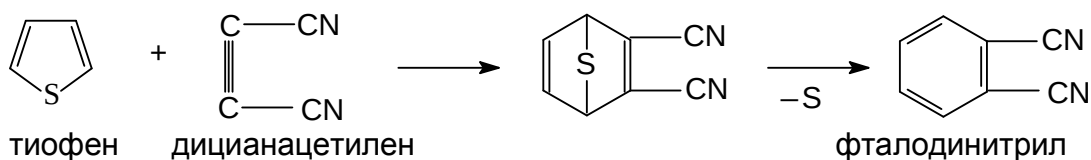
Различная реакционная способность фурана, пиррола и тиафена наблюдается и в реакции диенового синтеза. Фуран и его производные в реакциях Дильса – Альдера ведут себя как обычные диены:



Пиррол в подобных условиях вступает в реакцию заместительного присоединения:

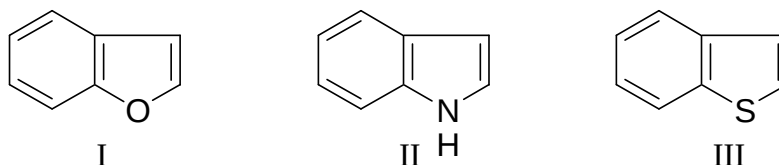


Тиофен реагирует только с исключительно реакционноспособными диенофилами (например, дицианацетилен), при этом образующееся соединение может отщеплять серу образуя фталодинитрил:



2. БЕНЗОАННЕЛИРОВАННЫЕ ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ. ИНДОЛ

Введение в положения 2 и 3 фурана, пиррола и тиафена конденсированного с ними бензольного ядра приводит соответственно к бензофурану (I), индолу (II) и бензотиофену (III):



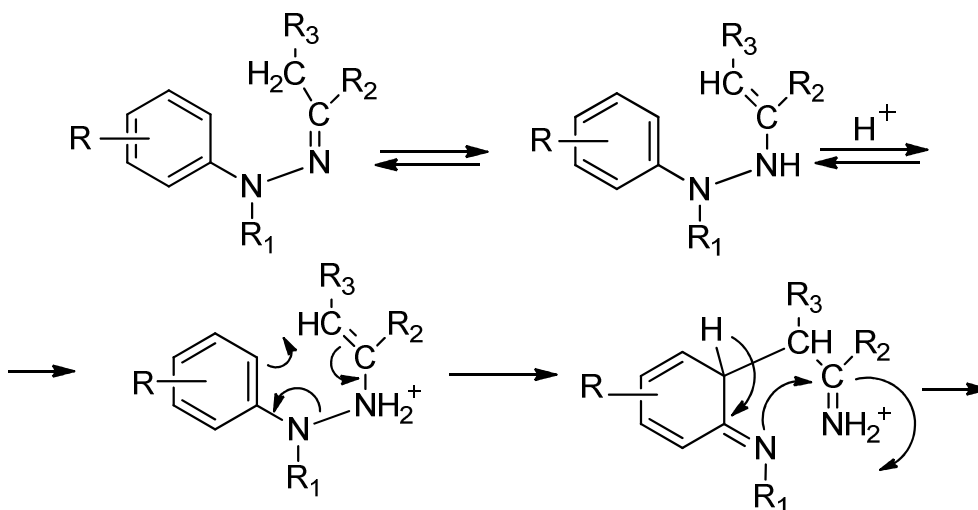
Описание молекулярных орбиталей I, II, III и соответственно фурана, пиррола и тиафена весьма сходно. Однако в отличие от моноциклических гетероциклов, имеющих в своей структуре систему из шести π -электронов, структура I – III состоит из десяти π -электронов.

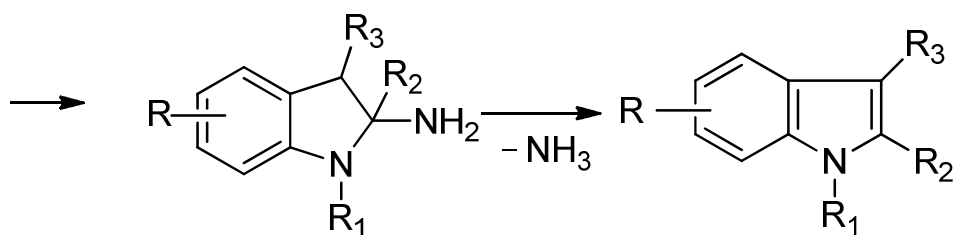
Бензофуран, индол и бензотиофен получают из каменноугольной смолы. Химия индола и его производных изучена более подробно, чем химия бензофурана, бензотиофена и их производных. Это связано с широким распространением производных индола в природных продуктах, а также их применением для получения биологически активных препаратов и красителей.

2.1. Синтез индолов

а) реакция Фишера

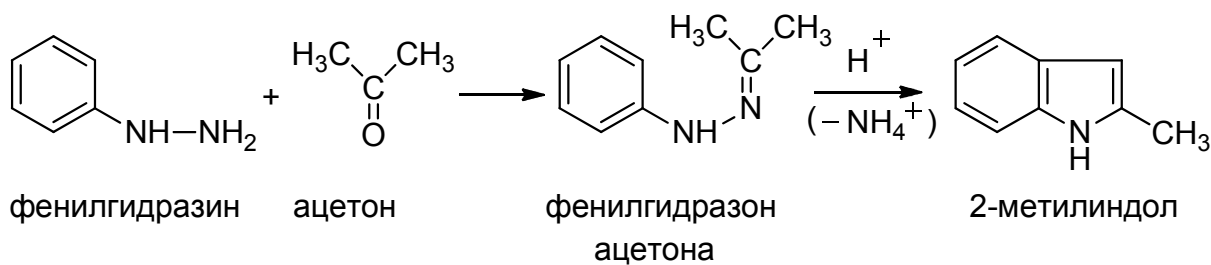
Этот способ является наиболее общим для получения индола и его производных. Он заключается во внутримолекулярной конденсации фенилгидразонов альдегидов и кетонов в присутствии кислотных катализаторов – протонных кислот, кислот Льюиса, полифосфорной кислоты и др. В реакцию вступают арилгидразоны различных альдегидов (труднее всего, уксусного) и кетонов; электроноакцепторные заместители в арильном ядре несколько затрудняют реакцию. Циклизация *мета*-замещенных фенилгидразонов приводит к смеси изомерных 4- и 6-замещенных индолов. Наиболее вероятный механизм этой реакции включает *орто*-бензидиновую перегруппировку, которая протекает как синхронное внутримолекулярное превращение:



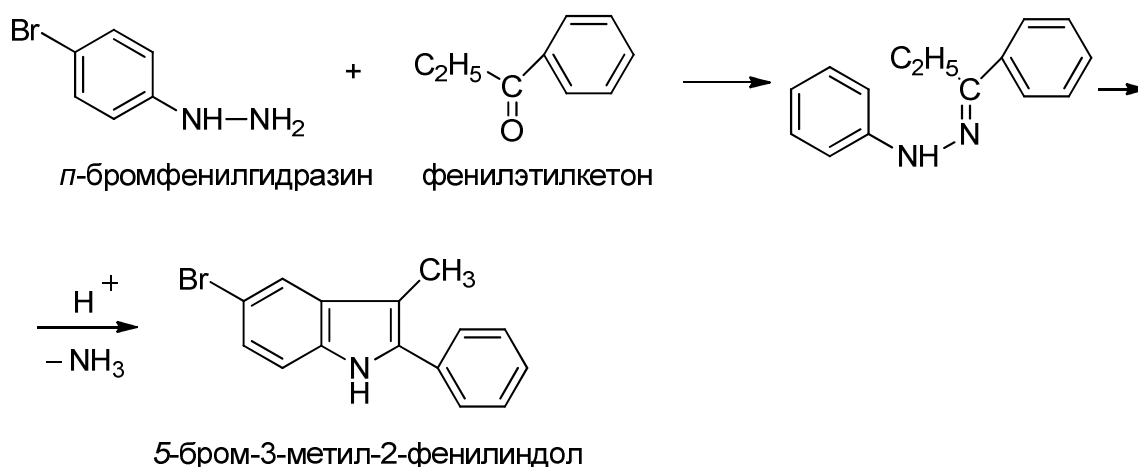


Например:

1)



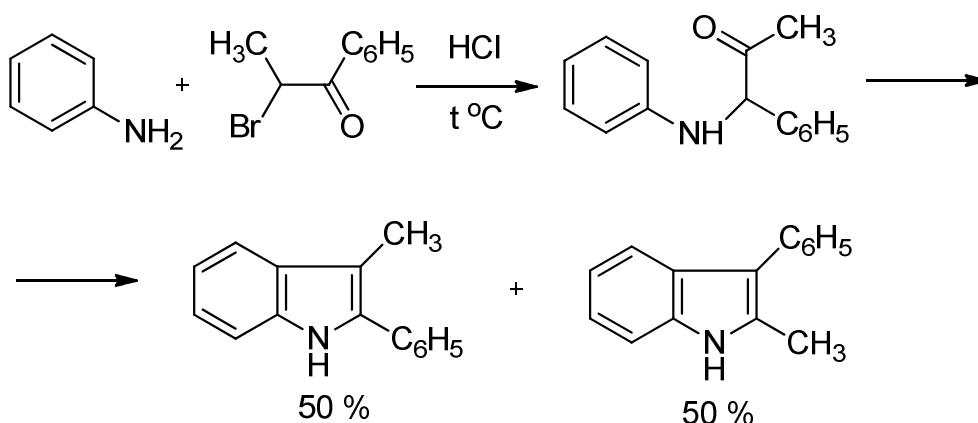
2)



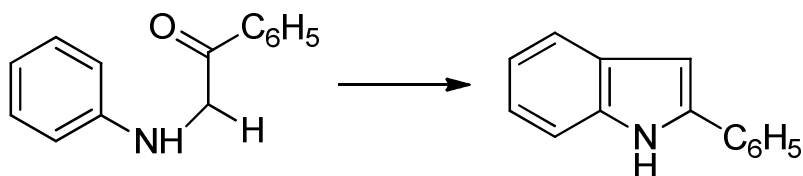
б) реакция Бишлера

Синтез индолов по Бишлеру – кислотно-катализируемая циклизация α-(ариламино)кетонов.

Алкилирование анилинов α-галогенкетонами приводит к α-(ариламино)кетонам, кислотно-катализируемая циклизация которых осложняется тем, что в присутствии кислотных катализаторов ариламинокетоны могут изомеризоваться перед циклизацией. Это приводит к смеси изомерных индолов, если радикалы R₁ и R₂ различны. Реакция приведена на схеме:

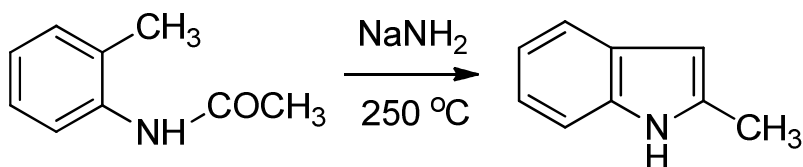


Указанное равновесие (в зависимости от строения кетона) может быть сдвинуто в одну сторону, что обеспечивает региоселективность индольного синтеза. Примером этому может служить образование только 2-фенилиндола при нагревании (фениламино)ацетофенона в присутствии HBr.



в) синтез Маделунга

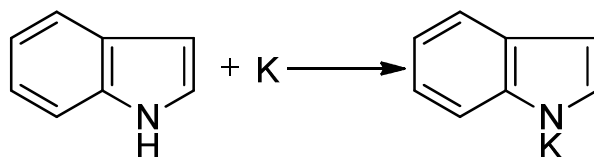
Синтез Маделунга – внутримолекулярная циклизация *о*-алкиланилидов. Внутримолекулярная циклизация *о*-алкиланилидов идет в жестких условиях: в присутствии сильных оснований и при высоких температурах:



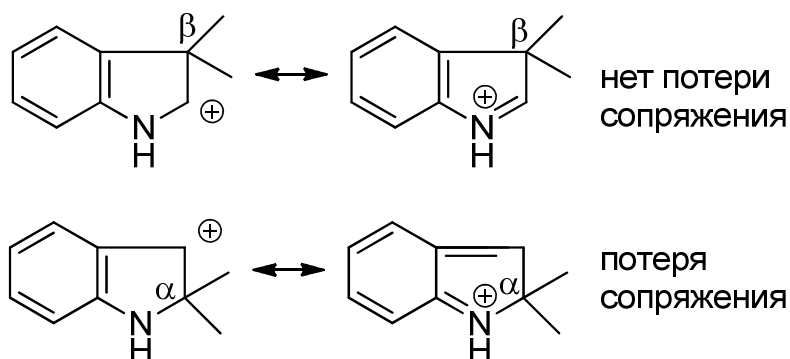
2.2. Химические свойства индолов

Реакции индолов и его простых производных сходны с реакциями пиррола. Индол, подобно пирролу, обладает слабой основностью, и в то же время кислотными свойствами.

1. Индол образует металлические производные при реакции с щелочными металлами:

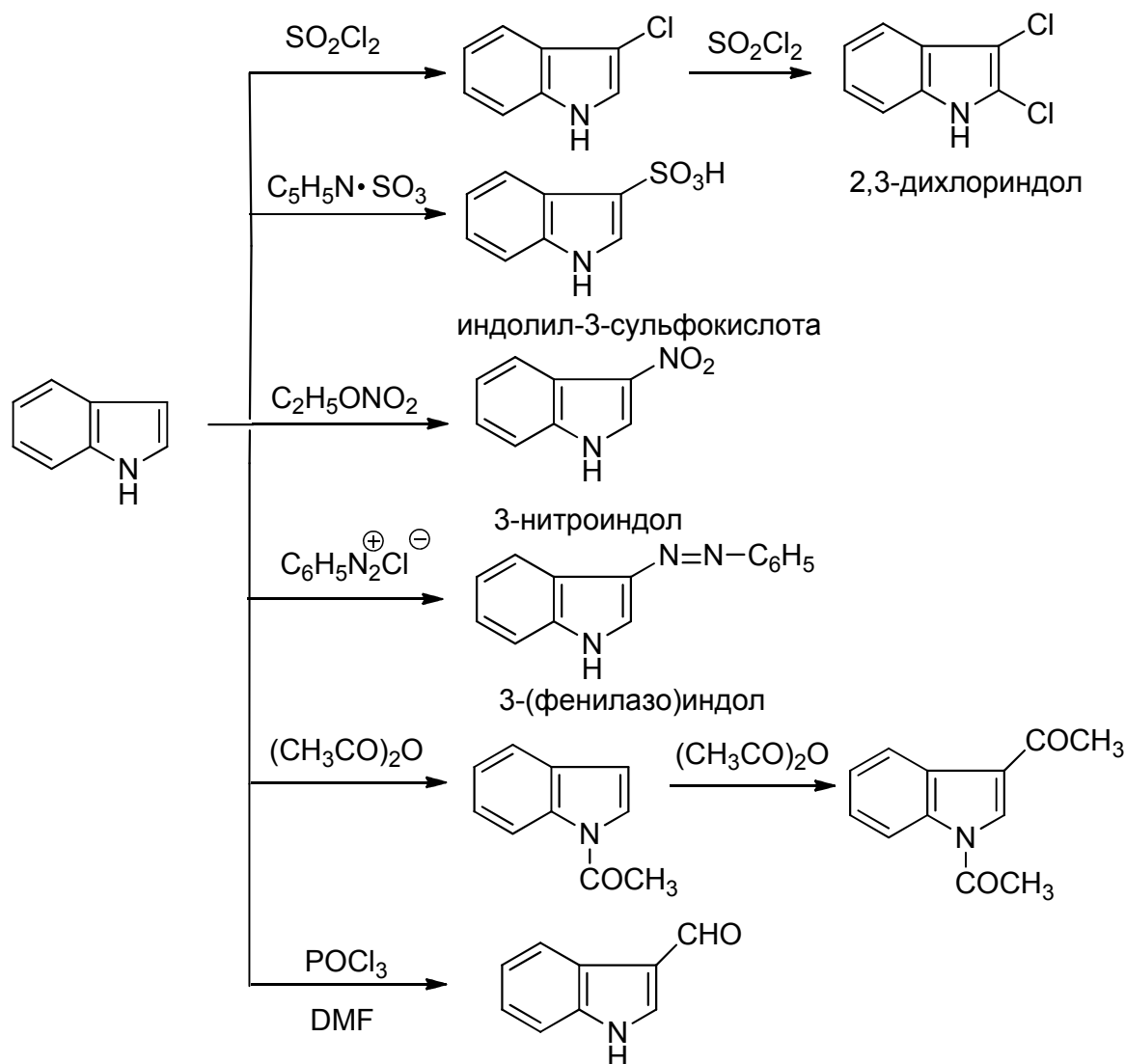


2. При электрофильном замещении заместитель предпочтительнее вступает в положение 3 (β) (в отличие от пиррола); если же это положение занято, то заместитель направляется в положение 2, т.к. σ -комплекс, возникающий в β -положении, более энергетически выгоден, чем возможный за счет α -положения, поскольку его резонансная стабилизация не ведет к потере сопряжения в бензольном кольце:



Индол галогенируют только мягко действующими реагентами, такими, как хлористый сульфурил и диоксандибромид. При нитровании индола этилнитратом в присутствии этилата натрия в эфире получается 3-нитроиндол. При сульфировании индола комплексом пиридина с SO_3 получается 3-сульфокислота. Точно также в положение 3 идут реакции ацилирования и азосочетания.

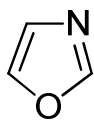
Например:



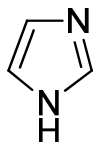
3. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ. ИМИДАЗОЛ И ПИРАЗОЛ

Соединения этого класса ароматических соединений содержат один или более атомов азота в гетероциклическом ядре и имеют общее название **азолы**. Различаются они по природе второго гетероатома: оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, триазол (с тремя атомами азота), тетразол (с четырьмя атомами азота) и т. д.

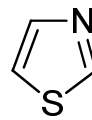
Если в формулах фурана, тιοфена или пиррола заменить группу СН атомом азота, то получатся формулы важнейших представителей азолов. При замещении СН-группы в положении 3 соответственно образуются оксазол, имидазол и тиазол:



оксазол

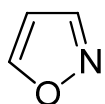


имидазол

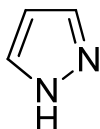


тиазол

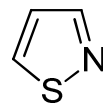
Аналогичное замещение в положении 2 приводит к изоксазолу, пиразолу и изотиазолу:



изоксазол



пиразол



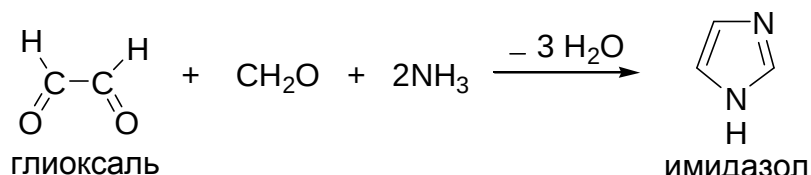
изотиазол

Как правило, гетероциклические соединения группы азолов, с одной стороны, более устойчивы, чем соединения группы фурана, пиррола и тиофена (например, в кислой среде), но, с другой стороны, менее реакционно способны, чем соответствующие производные гетероциклов с

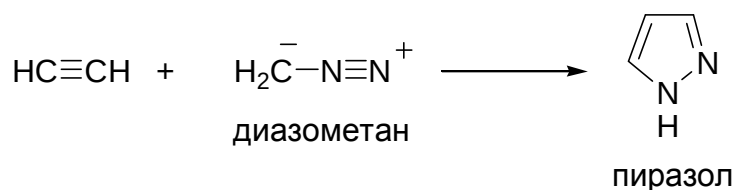
одним гетероатомом. Следует отметить, что встречаются большие различия в реакционной способности азолов.

3.1. Получение имидазола и пиразола

Имидазол получают из глиоксаля, аммиака и формальдегида:



Пиразол получается действием диазометана на ацетилены:



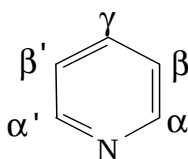
3.2. Химические свойства имидазола и пиразола

Имидазол и пиразол представляют собой слабые основания и слабые кислоты, но имидазол является более сильным основанием, что обусловлено высокой степенью симметрии образующегося имидазольного катиона. Наряду с основными свойствами имидазол и пиразол имеют кислотный протон и, подобно пирролу, легко образуют

соли с ионами металлов. Однако имидазол и пиразол обладают несколько более сильными кислотными свойствами, благодаря электроноакцепторному действию второго азольного азота. Ароматический характер имидазольного и пиразольного циклов проявляется в их устойчивости к окислению и в отсутствии тенденции к реакциям присоединения, а также в легкости, с которой они вступают в реакции электрофильного замещения. В обоих циклах легче всего атакуется положение 4. Однако следует отметить, что реакционная способность имидазола и пиразола в отношении электрофильных агентов ниже, чем у пиррола, что связано прежде всего с электроноакцепторным действием циклического атома азота, а также тем, что многие реакции электрофильного замещения проходят в сильноокислой среде; при этом азольный цикл протонируется и ведет себя как соответствующий азолиевый катион.

4. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

4.1. Структура пиридина



пиридин

Согласно теории строения должно существовать три монозамещенных и шесть или двенадцать дизамещенных продуктов в зависимости от того, одинаковые или разные эти заместители. Монометилпиридины называются пиколинами, диметилпиридины – лутидинами, триметилпиридины – коллидинами.

Из всех ароматических гетероциклических соединений пиридин проявляет наибольшее сходство с бензолом, как в структурном отношении, так и по устойчивости.

Из данных по энергии стабилизации ($21 \text{ ккал/моль}^{-1}$) и измерению длин связей C–C и C–N (длины связей имеют промежуточные значения между длинами простой и двойной связей) следует наличие циклического сопряжения в молекуле пиридина. В пиридине атом азота, подобно любому из атомов углерода в цикле, связан с другими атомами углерода кольца при помощи sp^2 -орбиталей и предоставляет один

электрон для образования π -облака. Третья sp^2 -орбиталь каждого атома углерода используется для образования связи с водородом, а на sp^2 -орбитали атома азота имеется пара электронов, которая обуславливает основность пиридина. Подобная электронная конфигурация атома азота делает пиридин гораздо более сильным основанием, чем пиррол, и влияет на его реакционную способность иначе, чем на реакционную способность пиррола (см. рис. 2).

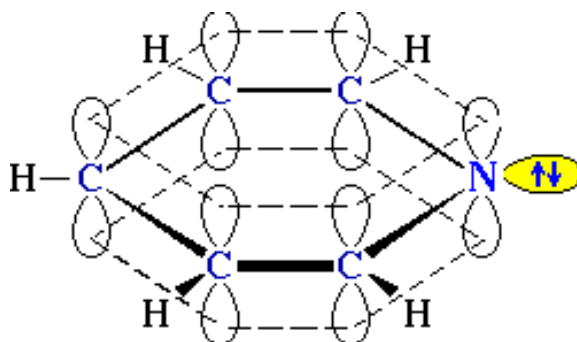
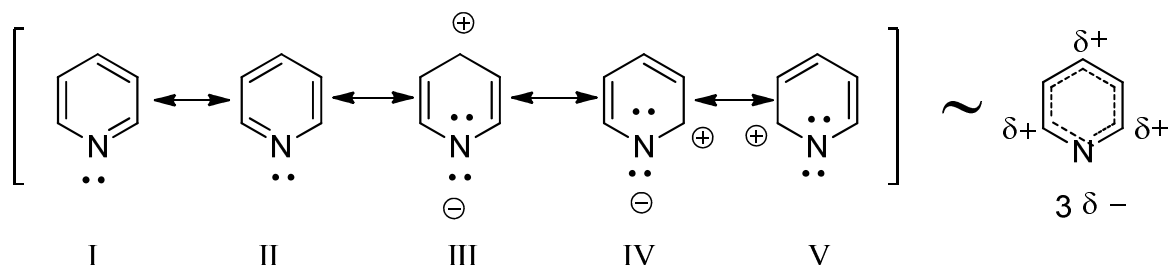


Рис. 2. Структура пиридина

Согласно методу валентных схем пиридин может рассматриваться как резонансный гибрид структур I – V:

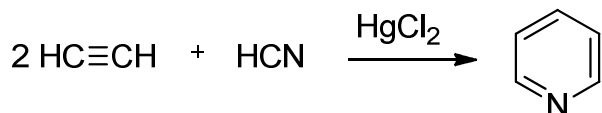


Из величины дипольного момента пиридина (2,26 D) можно сделать вывод, что в данном случае вклад в резонансный гибрид цвиттер-ионных форм довольно значителен. Исходя из этого, можно заключить, что электроноакцепторное влияние атома азота приводит к появлению частичных положительных зарядов на атомах углерода пиридинового цикла. Указанное явление противоположно тем эффектам, которые рассматривались в случае пирролов и для которых характерно увеличение электронной плотности на циклических углеродных атомах. Электроноакцепторное влияние гетероатома и является основной причиной своеобразия производных пиридина.

4.2. Природные источники и способы получения пиридина

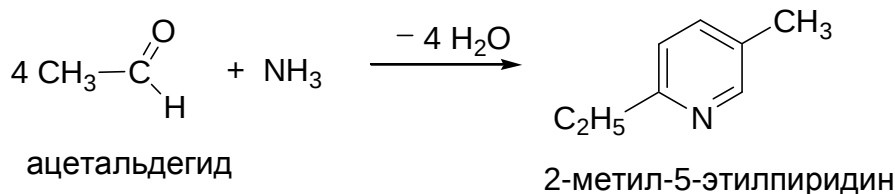
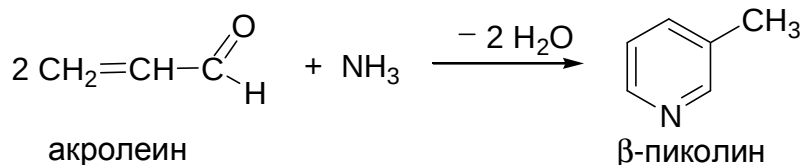
До 1950 года каменноугольная смола была единственным промышленным источником получения пиридина, хотя содержание его в смоле менее 0,1 %.

В лабораторных условиях пиридин можно синтезировать из синильной кислоты и ацетилена:



В настоящее время наиболее удобным методом получения пиридина и его производных является конденсация карбонильных соединений и аммиака.

Например:



4.3. Физические свойства пиридина

Пиридин и его гомологи – бесцветные жидкости с неприятным запахом, растворимые в воде. Ультрафиолетовые спектры бензола и пиридина очень сходны. В отличие от бензола пиридин имеет большой дипольный момент.

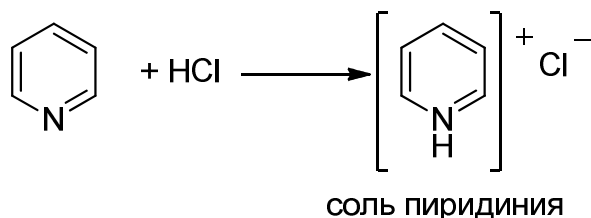
4.4. Химические свойства

Химические свойства пиридина отвечают свойствам, которые следовало ожидать на основании его структуры. По реакционной способности пиридин похож на бензол, содержащий электроноакцепторный заместитель. Кольцо пиридина вступает в реакции как электрофильного, так и нуклеофильного замещения. Также имеется ряд реакций, в которых пиридин играет роль основания или

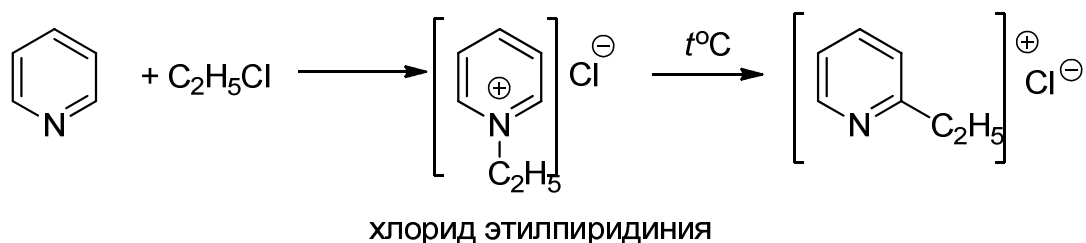
нуклеофила, эти реакции протекают непосредственно по азоту и связаны с наличием неподеленной пары электронов.

1. Основность (разд. 4.4.1).

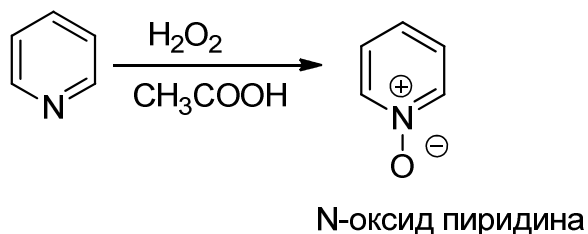
а) образование солей:



б) присоединение алкилгалогенидов:



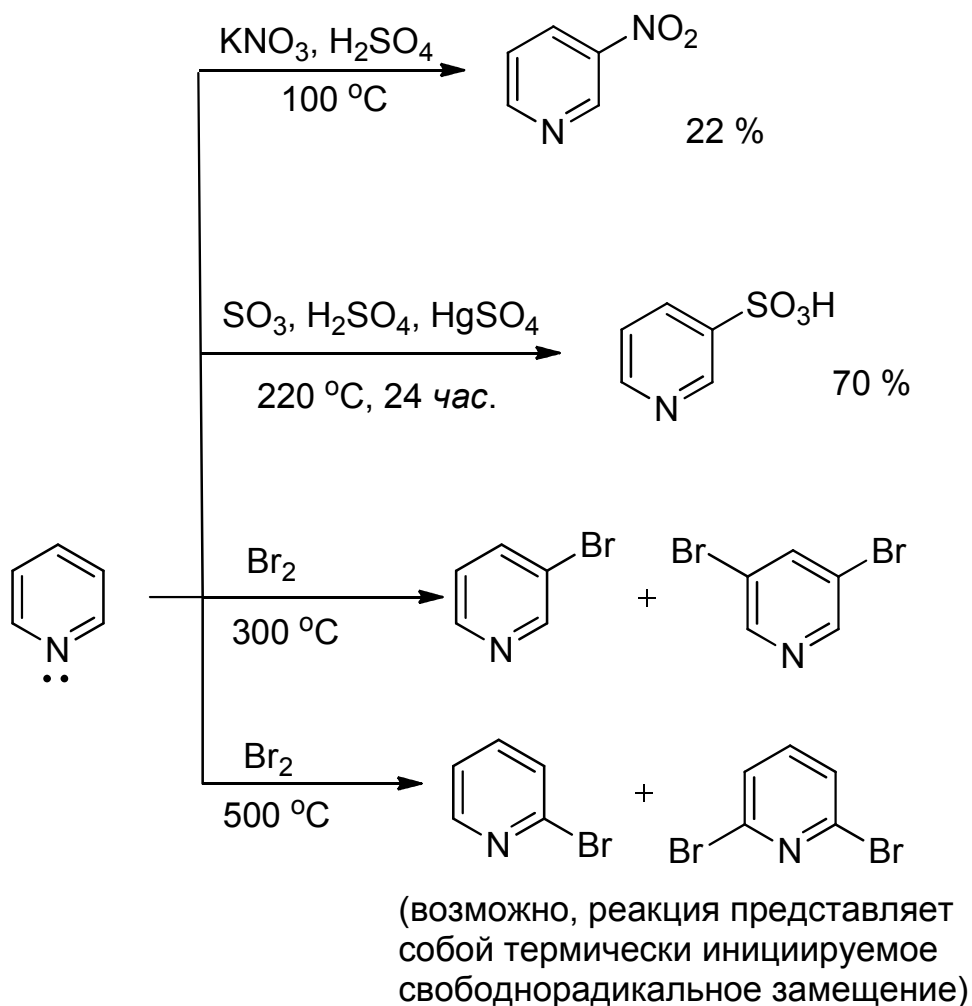
в) образование N-оксидов:



2. Реакции электрофильного замещения (разд. 4.4.2).

Реакции электрофильного замещения в пиридине осуществляются с большим трудом и идут преимущественно в третье положение кольца. Большинство реакций дает низкие выходы. Наиболее примечательно то, какие жесткие условия оказываются необходимыми для успешного осуществления реакций.

Например:

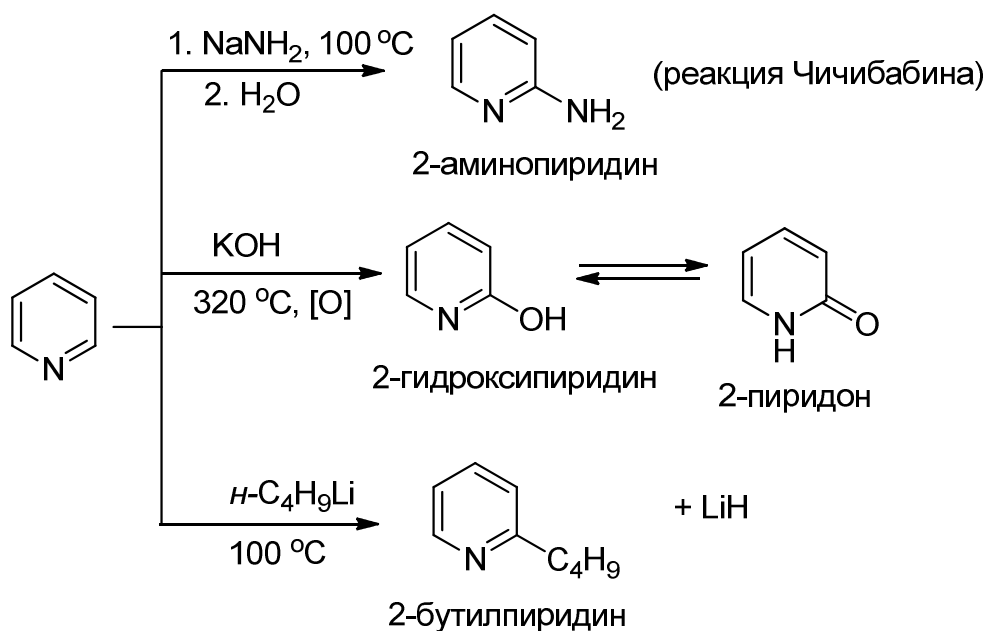


Реакции алкилирования, ацилирования и азосочетания не характерны для пиридина. Также для пиридина не характерны введение вторых групп NO_2 и SO_3H .

3. Реакции нуклеофильного замещения (разд. 4.4.3).

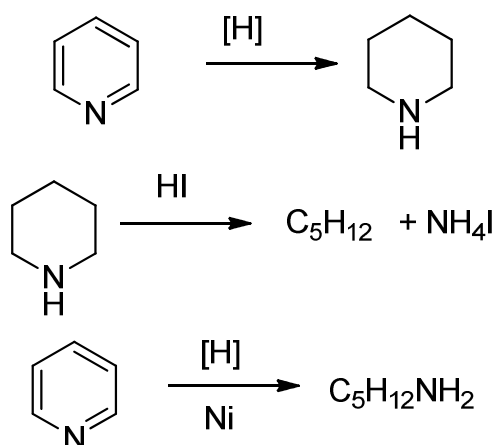
Наиболее важны реакции замещения в ядре пиридина, происходящие при действии нуклеофильных агентов, при этом атом азота пиридинового кольца оказывает при нуклеофильной атаке активирующее действие, аналогичное действию нитрогруппы в нитробензоле.

Например:



4. Реакции восстановления и раскрытия цикла пиридинового кольца (разд. 4.4.4).

Например:



4.4.1. Основность пиридина

Пиридин представляет собой основание и имеет $K_b = 2,3 \cdot 10^{-9}$. Таким образом, он гораздо более сильное основание, чем пиррол ($K_b \sim 2,5 \cdot 10^{-14}$), но гораздо слабее, чем алифатические амины ($K_b \sim 10^{-4}$) (табл. 2 и табл. 3).

В пиридине имеется пара электронов (на sp^2 -орбиталях), которая может обобществляться с протоном кислоты; в пирроле нет такой пары, поэтому, принимая протон кислоты, пиррол одновременно утрачивает ароматичность кольца.

Меньшая основность пиридина по сравнению с алифатическими аминами объясняется следующим образом: пара электронов, обуславливающая основность пиридина, занимает sp^2 -орбиталь; она удерживается прочнее и менее доступна для обобществления с протоном кислоты, чем пара электронов в алифатическом амине, занимающая sp^3 -орбиталь.

Пиридин и его гомологи легко образуют соли с кислотами, такими, как соляная, бромистоводородная, серная и др.

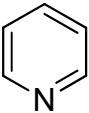
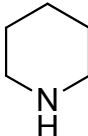
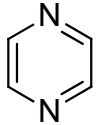
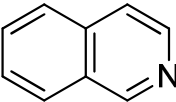
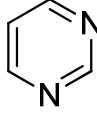
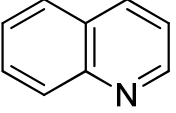
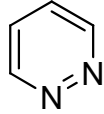
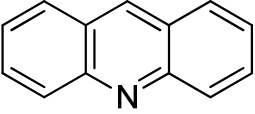
Таблица 2

Логарифм константы основности замещенных пиридинов

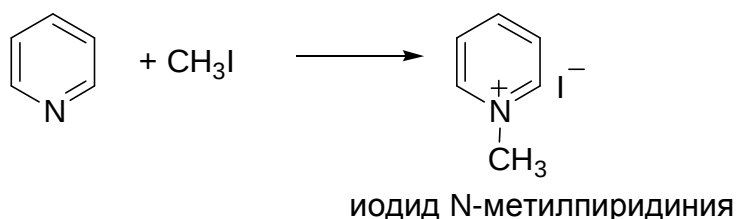
Заместитель	pK_b	Заместитель	pK_b
4-Метил	6,0	4-Метокси	6,5
3-Метил	5,7	4-Диметиламино	9,7
2,5-Диметил	6,7	2-Хлор	0,7
2,4,6-Триметил	7,5	4-Хлор	3,8
2,6-ди- <i>трет</i> -бутил	3,6	2,6-Дихлор	-2,9
3-Метокси	4,9		

Таблица 2

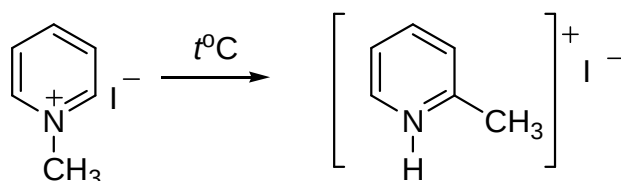
Логарифм константы основности шестичленных и бензоаннелированных гетероциклов

Гетероцикл	pK_b	Гетероцикл	pK_b
	5,2	 пиперидин	11,0
 пиразин	0,7	 изохинолин	5,4
 пиримидин	1,3	 хинолин	4,9
 пиридазин	2,3	 акридин	5,5

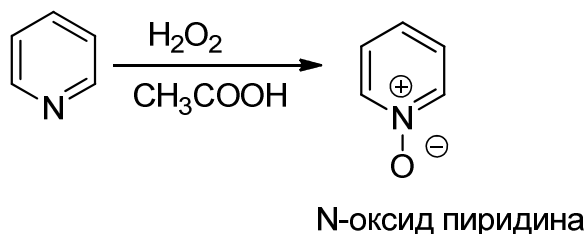
Пиридин, аналогично другим аминам, обладает нуклеофильными свойствами и реагирует с алкилгалогенидами с образованием четвертичных аммониевых солей:



При их нагревании алкильные радикалы переходят от атомов азота к углероду ядра в α - или χ -положение (2 или 4), но не в β -положение. Так, иодистый N-метилпиридиний изомеризуется в иодистый 2-метилпиридиний:



Пиридин можно превратить в N-оксид действием надбензойной кислоты или обработкой пероксидом водорода в уксуснокислом растворе:

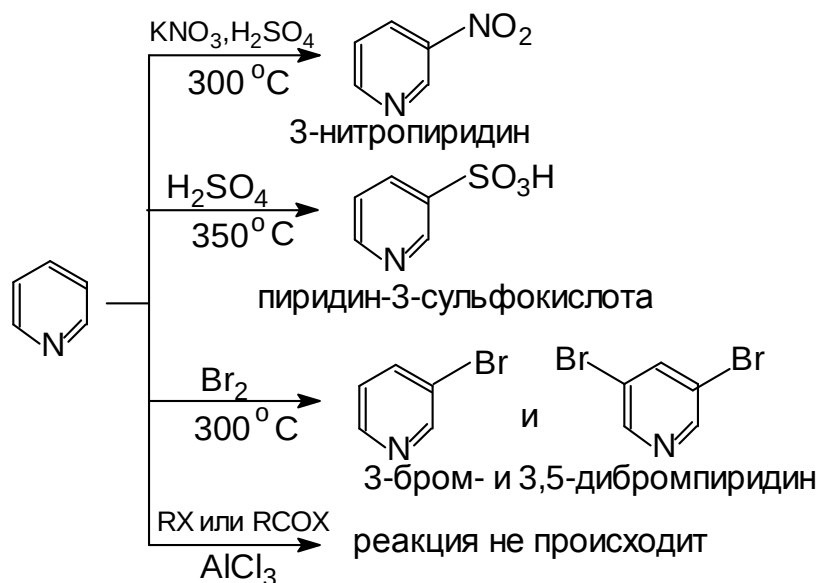


N-оксид пиридина значительно более способен к электрофильному замещению, чем пиридин, это объясняется тем, что промежуточный σ -комплекс в случае N-оксида энергетически более выгоден.

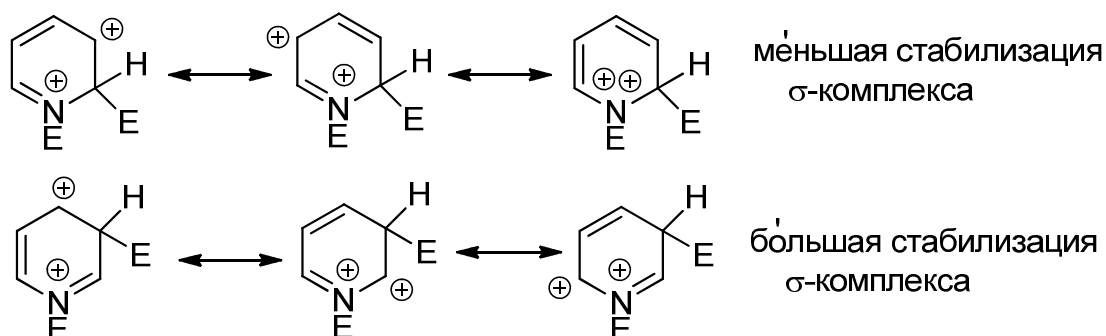
4.4.2. Электрофильное замещение

В реакциях электрофильного замещения пиридин ведет себя подобно сильно дезактивированному производному бензола. Он нитруется, сульфuriруется и галогенируется только в очень жестких условиях, а в реакции Фриделя – Крафтса совсем не вступает. При этом атом азота пиридинового ядра играет роль заместителя второго рода, направляющего вступающие группы в *мета*-положение и затрудняющего (по сравнению с бензолом) реакции электрофильного замещения.

Например:

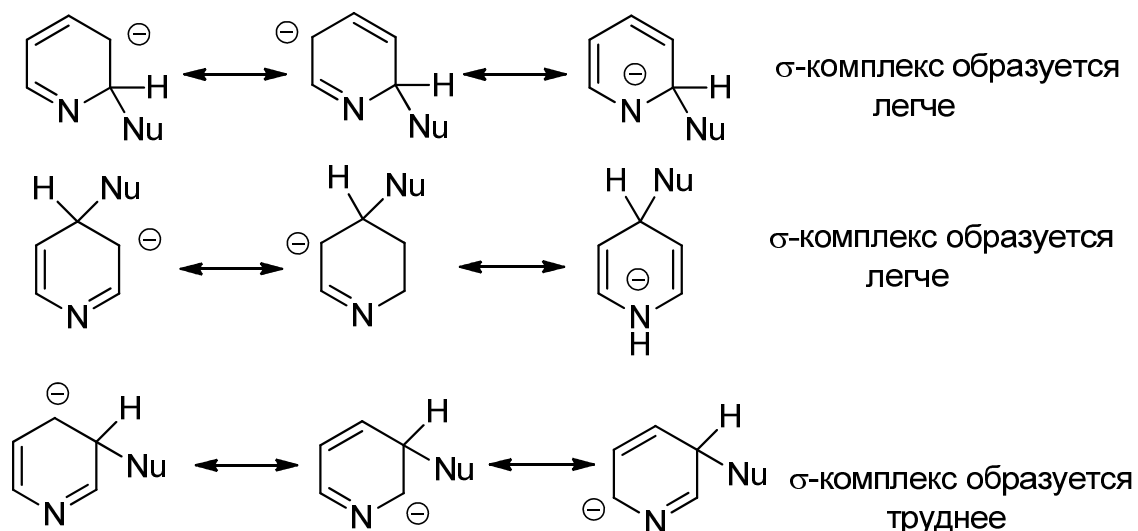


Такое влияние атома азота на свойства пиридинового ядра объясняется тем, что азот, являясь элементом более отрицательным, чем углерод, оттягивает на себя электронную плотность ядра. Как и всегда при проявлении мезомерного эффекта в ароматических системах, влияние передается главным образом в *орто*- и *пара*-положения, т. е. к атомам 2, 4, 6; они оказываются *обедненными* электронами (подобно *о*-, *п*-положениям в нитробензоле), поэтому туда и направляются реакции электрофильного замещения. Кроме того, электрофильные реагенты в первую очередь атакуют атом азота, образуя на нем электроположительный центр. Поэтому, σ -комплексы, образование которых в данном случае требует возникновения второго электроположительного центра, маловероятны. По этой причине несколько большей устойчивостью обладают σ -комплексы в 3, 6 (или β) положениях, резонансная стабилизация которых не связана с возникновением второго положительного заряда на атоме азота:

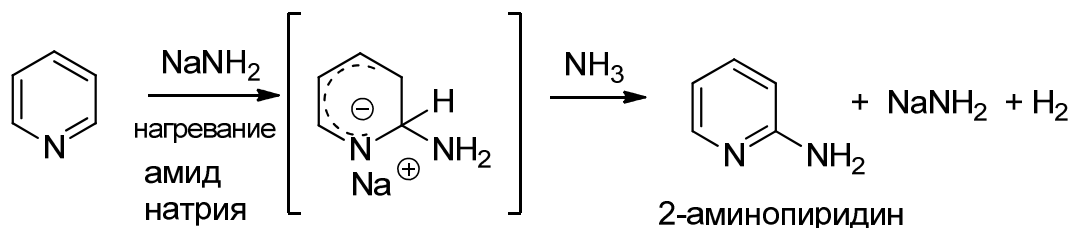


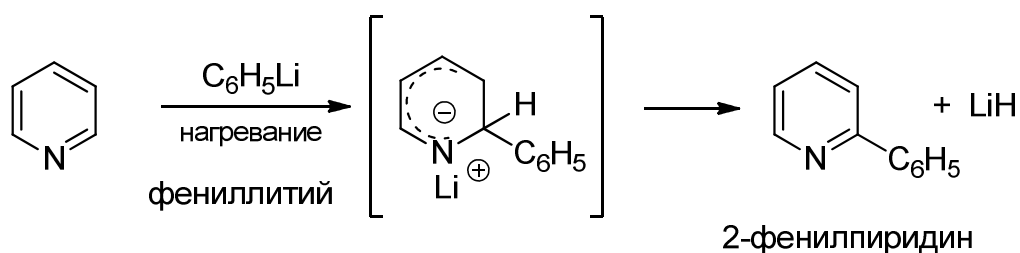
4.4.3. Нуклеофильное замещение

В реакциях нуклеофильного замещения, как и в реакциях электрофильного присоединения, кольцо пиридина ведет себя аналогично бензольному кольцу, содержащему сильную электроноакцепторную группу. Нуклеофильное замещение протекает легко, особенно в положение 2 и 4 – в этих положениях легче образуются σ -комплексы, т. к. их резонансная стабилизация не связана с появлением отрицательных зарядов рядом с электроотрицательным атомом азота:



Реакционная способность пиридина в реакциях нуклеофильного замещения настолько велика, что замещению может подвергаться даже сильноосновный гидрид-ион H^- . Два важных примера подобной реакции – аминирование амидом натрия (реакция Чичибабина) и алкилирование или арилирование при помощи литийорганических соединений:

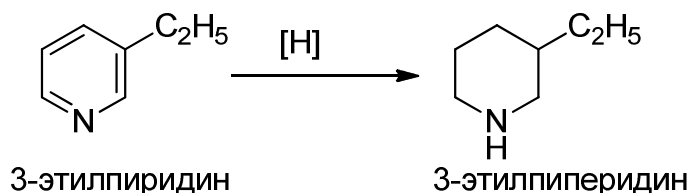




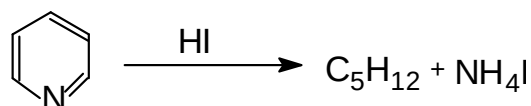
Одна и та же причина – электроотрицательность атома азота – обуславливает малую реакционную способность пиридина в реакциях электрофильного замещения и его высокую активность в реакциях нуклеофильного замещения.

4.4.4. Реакции восстановления и раскрытия циклапиридинового ядра

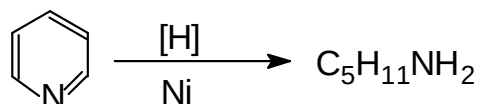
В отличие от бензола пиридин и его гомологи восстанавливаются водородом в момент выделения ($\text{Na} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) с образованием пиперидина и его замещенных:



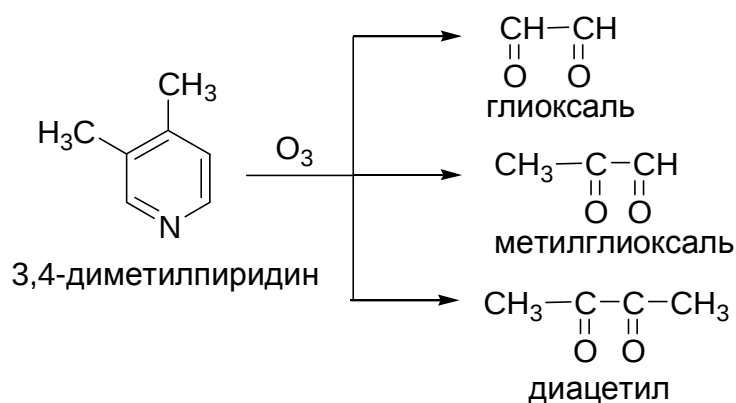
Реакция пиридина с иодистоводородной кислотой при 280 °С дает *n*-пентан и иодид аммония, т. е. происходит раскрытие кольца:



При каталитическом гидрировании на никелевом или платиновом катализаторе при 180 °С пиридин дает амиламин, т. е. также как и в предыдущем случае идет реакция раскрытия кольца:

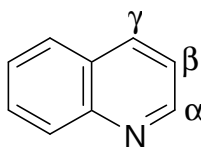


Озонолиз пиридина проходит значительно труднее, чем бензола. Например, при озонолизе 3,4-диметилпиридина образуются глиоксаль, метилглиоксаль и диацетил:

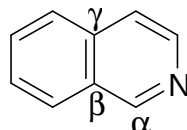


5. БЕНЗОАННЕЛИРОВАННЫЕ ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ. ХИНОЛИН И ИЗОХИНОЛИН

Хинолин можно рассматривать как α,β -бензопиридин или как нафталин, в котором группа CH в α -положении замещена атомом азота:



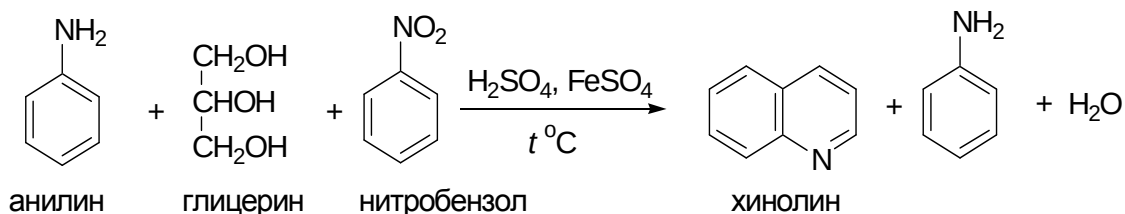
Соответственно, изохинолин представляет собой β,γ -бензопиридин или нафталин, в котором CH -группа в β -положении замещена атомом азота:



Хинолин и изохинолин извлекают из продуктов перегонки каменноугольной смолы. Также большое число их производных выделено из некоторых нефтей.

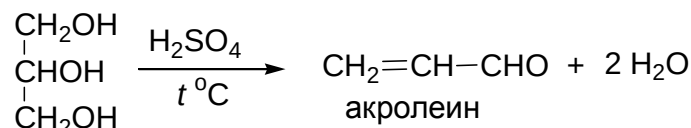
5.1. Методы получения хинолина и изохинолина

Наиболее общим методом синтеза замещенных хинолинов является синтез Скраупа. Сам хинолин этим методом получают взаимодействием анилина с глицерином, концентрированной серной кислотой, нитробензолом и сульфатом железа (II):

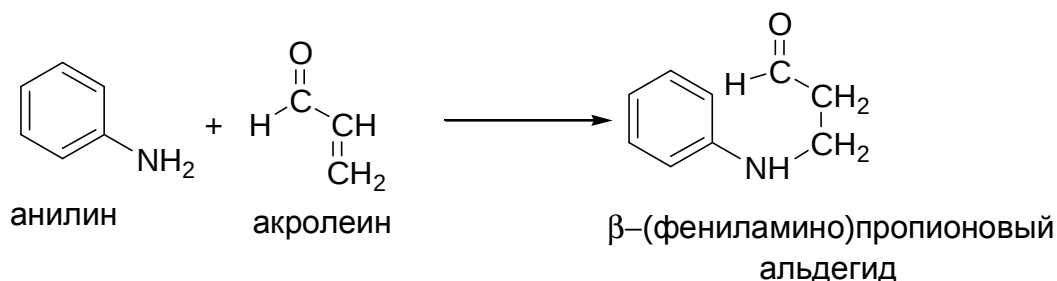


Механизм данной реакции, по-видимому, следующий:

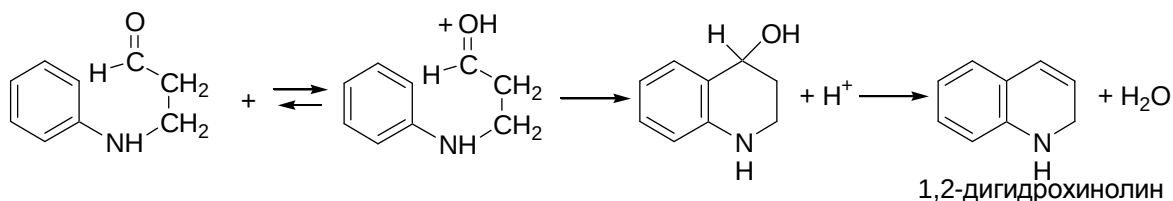
1. Дегидратация глицерина действием горячей серной кислоты, дающая непредельный альдегид – акролеин:



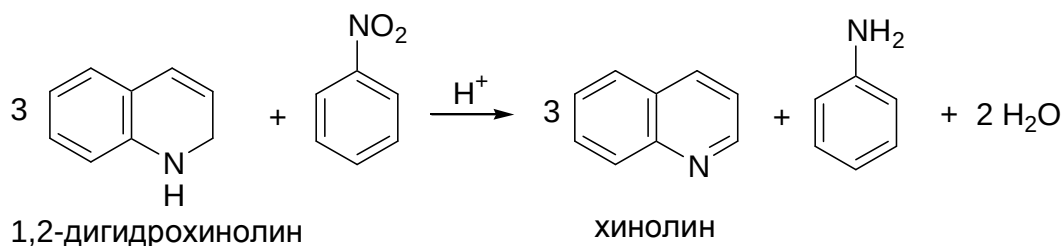
2. Нуклеофильное присоединение анилина к акролеину, которое приводит к β-(фениламино)пропионовому альдегиду:



3. Электрофильная атака ароматического кольца электронодефицитным карбонильным углеродом протонированной альдегидной группы (фактически именно эта стадия и является стадией циклизации):

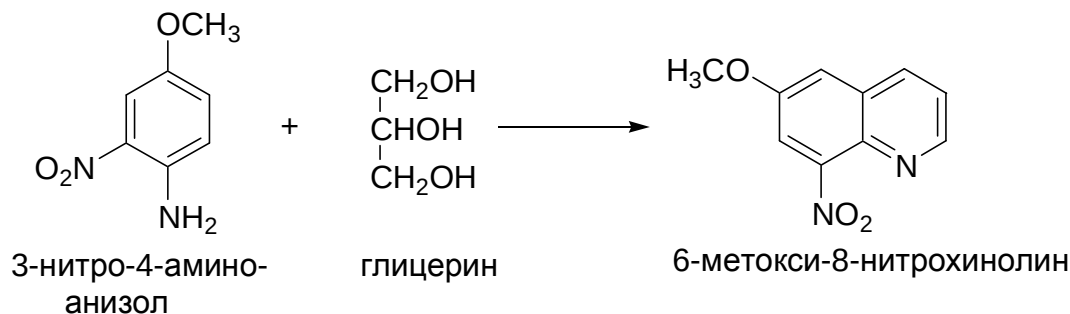
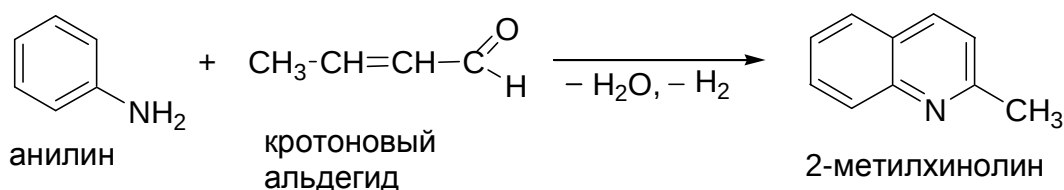


4. Окисление нитробензолом, приводящее к ароматизации вновь образующегося кольца:

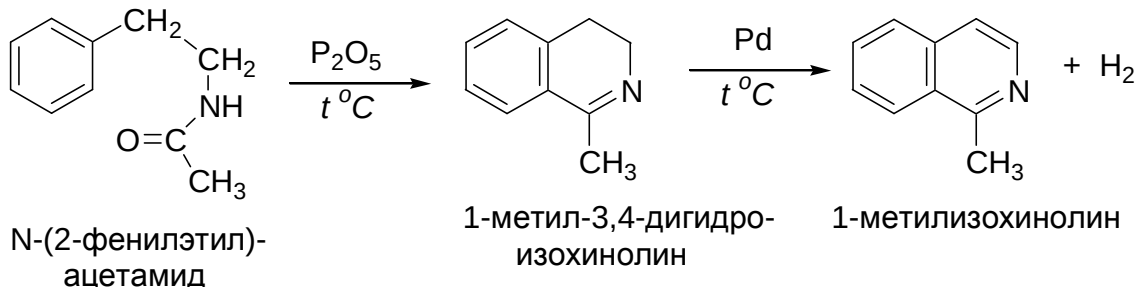


Если варьировать природу основных реагентов в этом синтезе, то можно получить самые разнообразные производные хинолина.

Например:



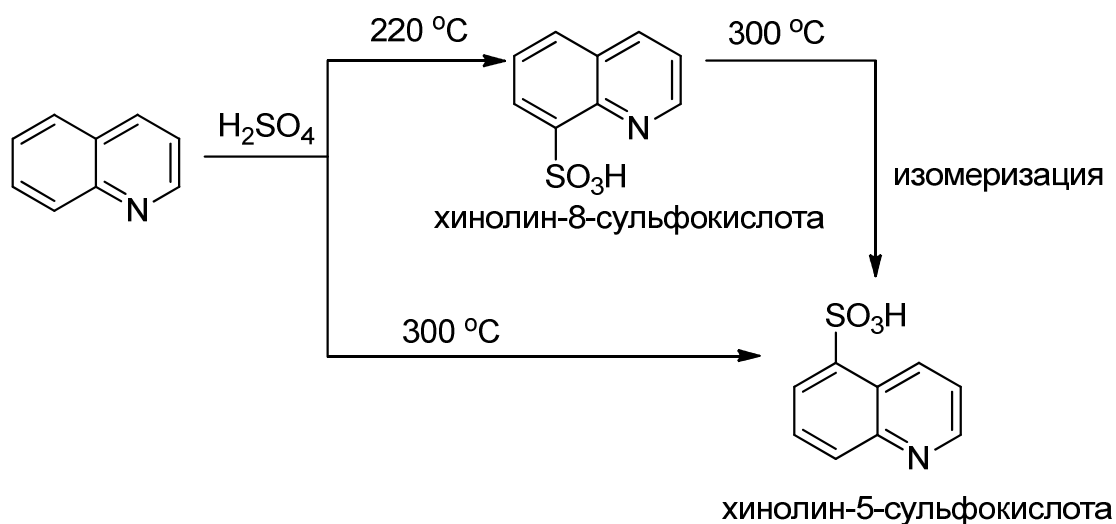
Важным методом получения производных изохинолина является синтез Бишлера – Напиральского. В этой реакции ацильное производное β-фенилэтиламина циклизуется под действием кислот (часто P_2O_5) с образованием дигидроизохинолинов, которые далее подвергаются ароматизации:



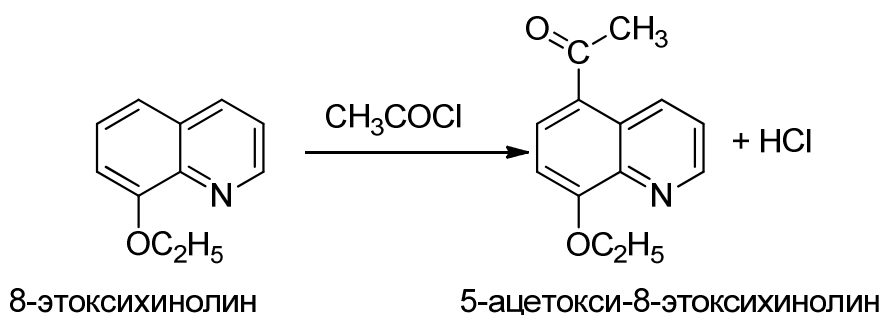
5.2. Химические свойства хинолина и изохинолина

Химические свойства хинолина и изохинолина вполне соответствуют тому, что можно было ожидать на основании изученных свойств нафталина и пиридина. Однако следует отметить, что электрофильное замещение (S_E) у хинолина направляется в *бензольное ядро*, что наглядно демонстрирует меньшую реакционную способность пиридинового ядра по сравнению с бензольным. Активными положениями в реакциях S_E являются положения 5 и 8.

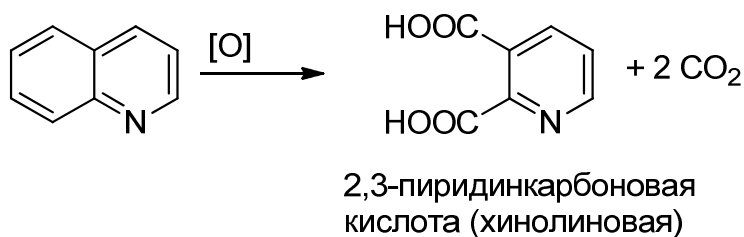
Например:



Незамещенный хинолин не ацилируется, а при наличии в положении 8 электронодонорного заместителя ацилирование происходит в положение 5:

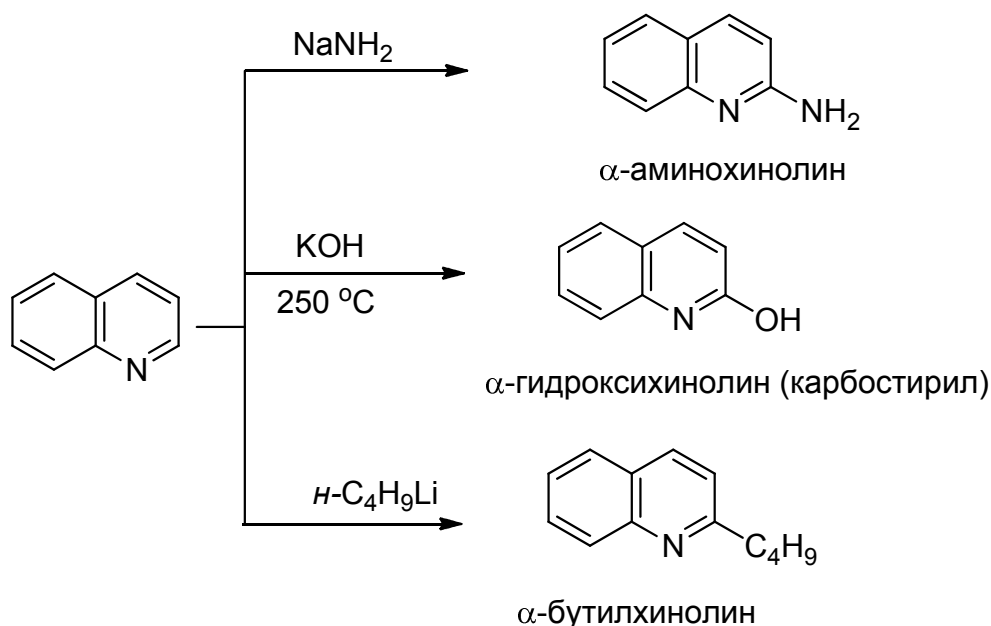


Большая реакционная способность бензольного ядра проявляется и при окислении хинолина, в процессе которого оно разрушается:

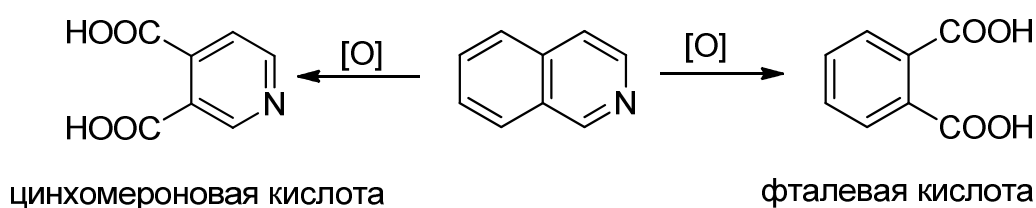


В реакциях нуклеофильного замещения (S_N) заместитель вступает в пиридиновое кольцо.

Например:



При окислении изохинолина перманганатом калия разрушаются как бензольное, так и пиридиновое ядра и образуется смесь фталевой и цинхомероновой кислот:



6. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

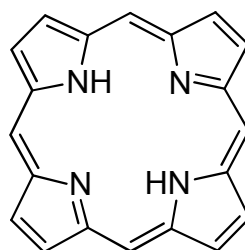
Во многих химических процессах, совершающихся в живых клетках, в той или иной форме участвуют различные гетероциклические соединения. Причиной этого является, во-первых, чрезвычайно широкий диапазон их реакционной способности. В зависимости от pH среды они образуют анионы или катионы; одни охотно реагируют с электрофилами, другие – с нуклеофилами; одни легко восстанавливаются, но трудно окисляются, другие, напротив, легко окисляются, но трудно восстанавливаются. Имеются и амфотерные гетероциклические системы, проявляющие одновременно все перечисленные свойства. Важное биохимическое значение имеет способность многих гетероциклов образовывать прочные комплексы с металлами. Все эти проявления реакционной способности связаны с

распределением электронной плотности в гетероциклических соединениях.

Логично ожидать, что при такой значимости гетероциклов в химии живого, они находят широкое применение в медицине. В настоящее время около 65 % синтетических лекарственных препаратов относятся к гетероциклическим соединениям.

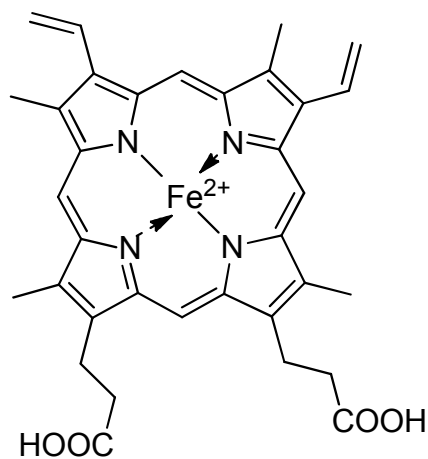
6.1. Производные пиррола

Тетрапиррольные соединения содержат ароматический макроцикл порфин, включающий четыре пиррольных кольца.



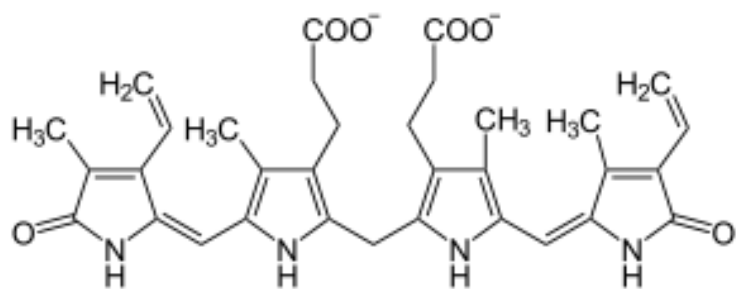
порфин

Замещенные порфины называют порфиринами. В виде комплексов с металлами порфирины и частично гидрированные порфирины входят в состав важных природных соединений – гема (простетической группы гемоглобина – содержащегося в эритроцитах основного белка дыхательного цикла, переносчика кислорода от органов дыхания к тканям), зеленого пигмента растений хлорофилла, витамина B₁₂.

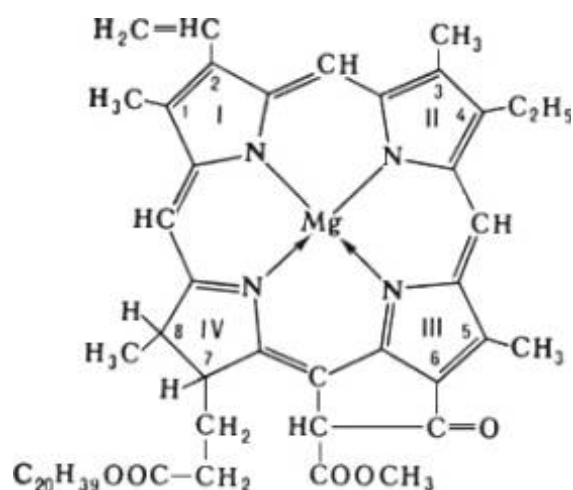


гем

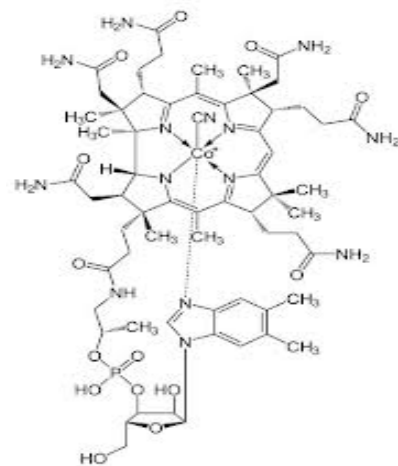
При биологическом окислении гемоглобина и других гем-содержащих соединений, образуются окрашенные билирубоиды, в частности, билирубин, являющийся пигментом желчи:



билирубин



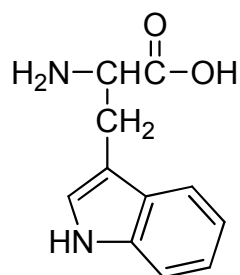
хлорофилл



Витамин B₁₂

6.2. Производные индола

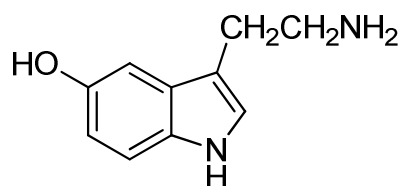
Триптофан – незаменимая (не синтезируется в организме человека) аминокислота, входящая в состав животных и растительных белков.



триптофан

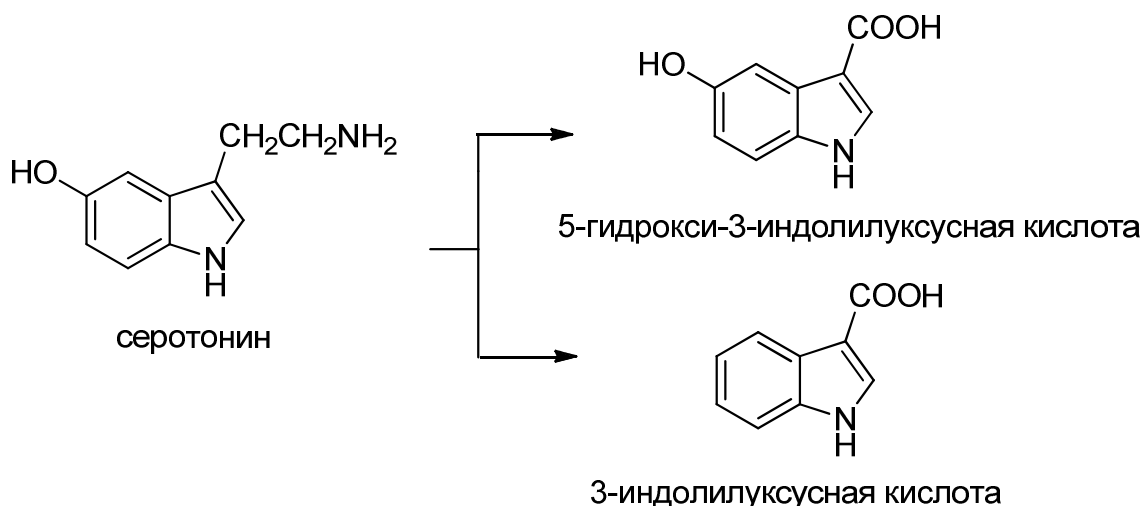
В организме из триптофана путем последовательных превращений образуется серотонин. Нарушение его нормального обмена ведет к тяжелому заболеванию – шизофрении.

Серотонин – биогенный амин. Обладает высокой биологической активностью, является нейромедиатором головного мозга.

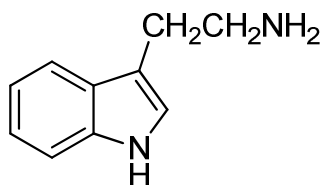


серотонин

В норме серотонин окисляется до 5-гидрокси-3-индолилуксусной кислоты, которая выводится из организма с мочой. Другой конечный путь метаболизма серотонина – образование 3-индолилуксусной кислоты. Другое ее название – **гетероауксин**. Он является гормоном роста растений, и широко используется в сельском хозяйстве как стимулятор.



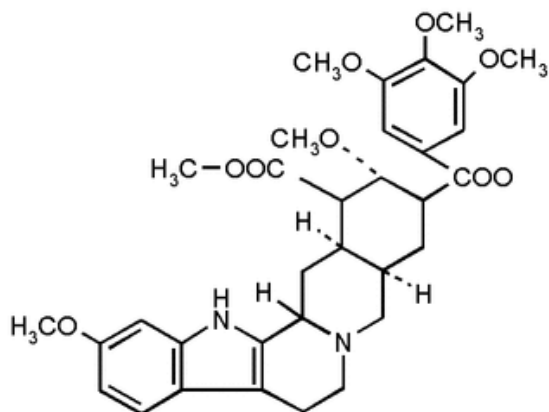
Триптамин – токсичный биогенный амин, продукт декарбоксилирования триптофана.



триптамин

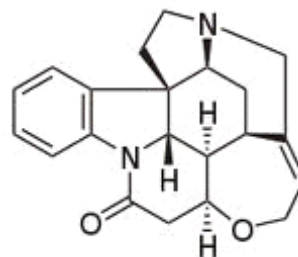
Индольные алкалоиды. Индольное кольцо входит в состав многих алкалоидов – резерпина (используется как успокаивающее и понижающее кровяное давление средство), стрихнина (используется как

тонизирующее средство), лизергиновой кислоты и ЛСД, (использующееся как сильное галлюциногенное средство).



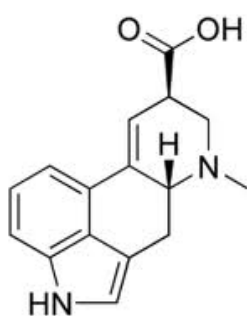
Резерпин

алкалоид раувольфии
змеиной



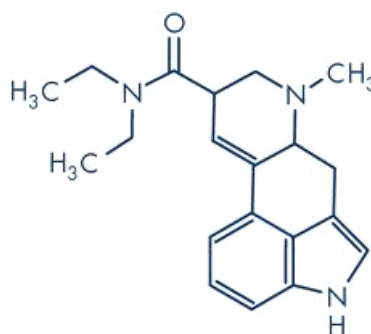
Стрихнин

алкалоид семян
чилибухи



Лизергиновая кислота

алкалоид спорыньи



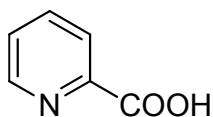
ЛСД

диэтиламид
лизергиновой кислоты

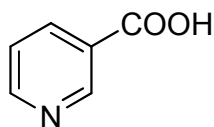
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) выделяют из грибов рода *Psilocybe*, обладает сильным галлюциногенным действием. ЛСД является антагонистом серотонина, повышает концентрацию серотонина в мозге и ведет к отклонению от нормального психического состояния.

6.3. Производные пиридина

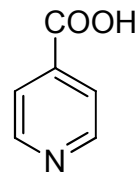
Пиридинкарбоновые кислоты и их производные – биологические активные соединения широкого спектра действия.



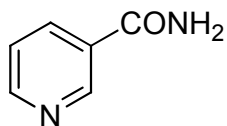
пиколиновая
кислота



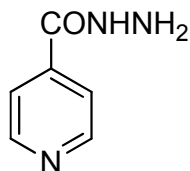
никотиновая
кислота



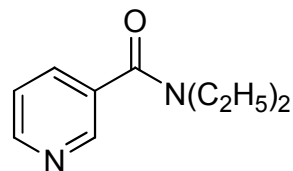
изоникотиновая
кислота



никотинамид
(витамин PP)



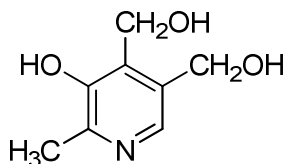
Изониазид
гидразид
изоникотино-
вой кислоты



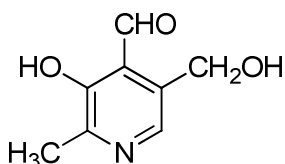
Кордиамин
N,N-диэтилникотинамид

Изониазид является лекарством от туберкулеза, а кордиамин – стимулятор центральной нервной системы.

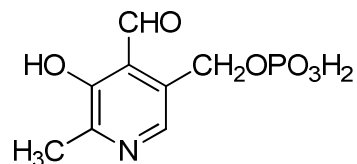
Пиридоксин и пиридоксаль – различные формы витамина B₆, предшественники кофермента пиридоксальфосфата, участвующего в процессах синтеза аминокислот из кетокислот путем трансаминирования.



пиридоксин



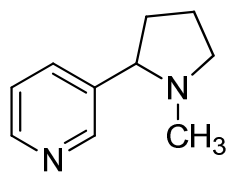
пиридоксаль



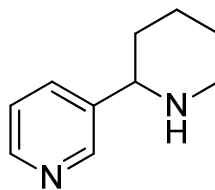
пиридоксальфосфат

Пиридиновые алкалоиды - гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие ярко выраженным физиологическим действием

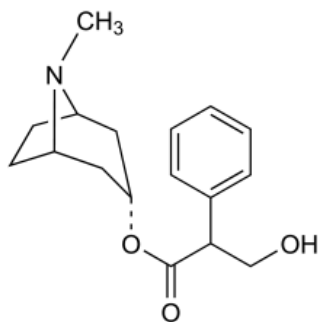
Ядро пиридина и пиперидина входит в состав многих алкалоидов – никотина и анабазина (очень ядовиты, но используются в качестве инсектицидов в сельском хозяйстве и как сырье для получения никотиновой кислоты), атропина (высокотоксичен; применяется в медицине как средство, вызывающее расширение зрачка), кокаина (содержится в листьях коки; стимулирует и возбуждает нервную систему, известен как одно из первых местных анестезирующих и наркотических средств).



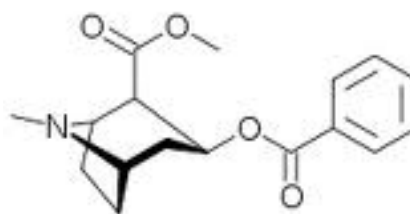
Никотин (алкалоид табака)
3-[2'-N-пирролидил]пиридин



Анабазин
 β -(α' -пиперидил)пиридин
алкалоид из ежевника
безлистного (Средняя Азия)



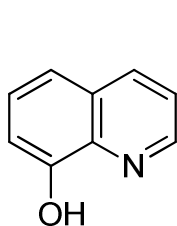
Атропин
содержится в растениях
семейства пасленовых



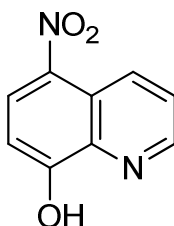
Кокаин
содержится в листьях коки

6.4. Производные хинолина и изохинолина

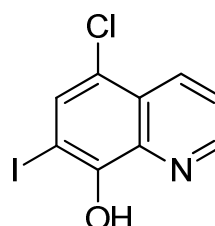
8-Гидроксихинолин и его производные – 8-гидрокси-5-нитрохинолин (**5-НОК**) и 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин (**Энтеросептол**) – обладают сильным бактерицидным действием и используются как противовоспалительные и антисептические средства.



8-гидроксихинолин

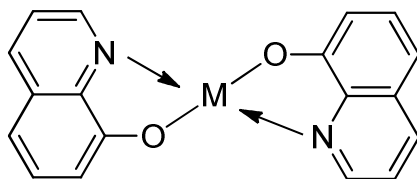


5-НОК

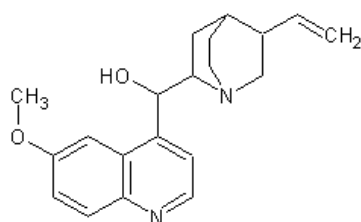


энтеросептол

Действие этих препаратов основано на образовании прочных хелатных комплексов с ионами металлов. Таким образом происходит связывание микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности бактерий.

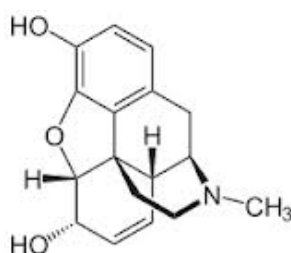


Хинолиновые и изохинолиновые алкалоиды. Наиболее известные алкалоиды, в состав которых входит хинолиновое ядро, это Хинин – эффективное противомаларийное средство, Морфин – сильнейшее болеутоляющее средство, наркотик, и Папаверин – спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.



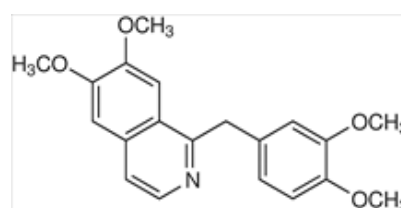
Хинин

алкалоид коры
хинного дерева



морфин

алкалоид опия

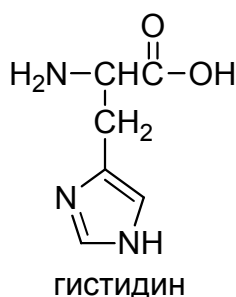


папаверин

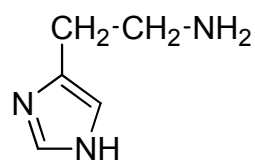
алкалоид опия

6.5. Производные имидазола и пиразола

Гистидин – α-аминокислота, входящая в состав многих белков, в том числе, гемоглобина; в составе ферментов осуществляет кислотный и основной катализ за счет амфотерных свойств имидазольного цикла.

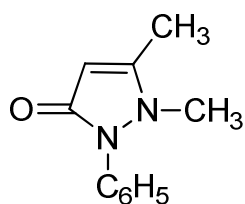


Гистамин – биогенный амин, продукт декарбоксилирования гистидина; обеспечивает аллергические реакции организма.

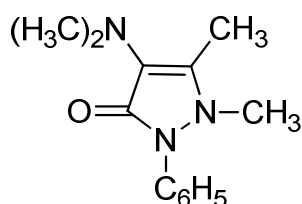


гистамин

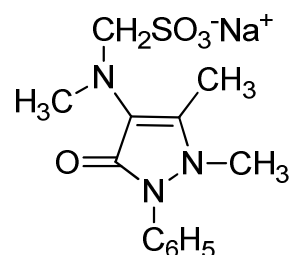
Производные 5-пиразолона – **антипирин, амидопирин, анальгин** – ненаркотические анальгетики, жаропонижающие и противовоспалительные средства.



антипирин



амидопирин

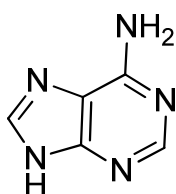


анальгин

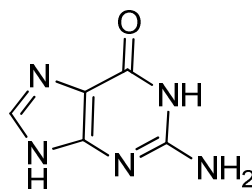
6.6. Производные пурина

Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пурина.

Аденин и **гуанин** - нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, в том числе нуклеотидных коферментов, нуклеиновых кислот.

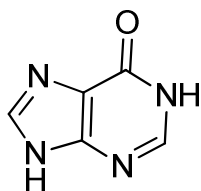


Аденин

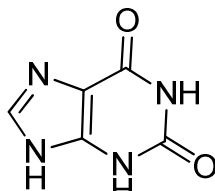


гуанин

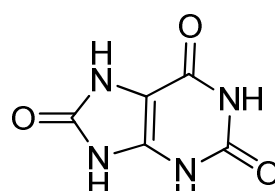
Гидроксипурины – **гипоксантин, ксантин, мочевая кислота** – продукты метаболизма пуриновых оснований.



гипоксантин



ксантин



мочевая кислота

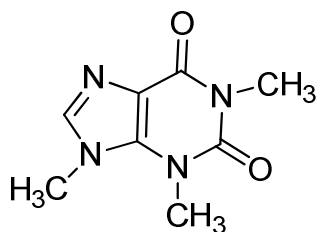
Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой. Соли мочевой кислоты – *ураты* – откладываются в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

In vitro аденин и гуанин могут быть превращены соответственно в гипоксантин и ксантин реакцией дезаминирования под действием азотистой кислоты.

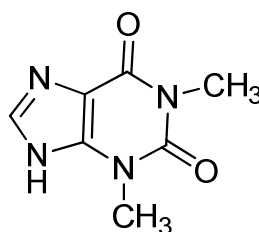
Такие превращения пуриновых оснований в составе нуклеиновых кислот приводят к мутациям.

Пуриновые алкалоиды.

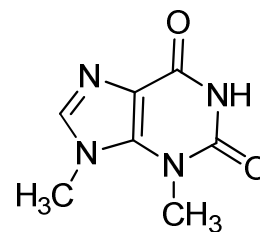
Наиболее известные алкалоиды, в состав которых входит пуриновое ядро, это **кофеин**, **теофиллин** и **теобромин** – метилированные по атому азоту производные ксантина.



кофеин



теофиллин



теобромин

Кофеин – является естественным алкалоидом более чем 60-ти растений. Наиболее широко он распространен в кофейных зернах, листьях чая, плодах гуараны и листьях мате. Кофеин – эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца за счет увеличения уровня дофамина в крови. Теофиллин содержится в камелии китайской, листьях мате и зернах какао. Теобромин находится в какао и орехах кола. Теофиллин и теобромин менее эффективны, однако обладают сильными мочегонными свойствами. Теобромин также применяется в медицине для лечения бронхолегочных заболеваний.

ЧАСТЬ 2.

ЗАДАЧИ

1. Номенклатура, строение и изомерия

Задача 1.

Напишите структурные формулы следующих соединений и дайте, если возможно, другие названия:

- а) иодистый N-метилпиридиний, 2,5-диметилфуран
- б) α,β -диметилтиофен, бензофуран
- в) хлорид пиридиния, карбазол
- г) никотиновая кислота, пиразол
- д) 2,2-дифурилкетон, имидазол
- е) изоникотиновая кислота, 1,2,3-триазол
- ж) 5-хинолинсульфо кислота, тетрагидротиофен
- з) никотин, оксазол
- и) метил-2-пиррилкетон, 2-метил-2-фуранкарбоновая кислота
- к) тетрагидротиофен, урацил
- л) α -ацетилтиофен, изохинолин
- м) фурфурол, 1,2-диазин
- н) пироглизиновая кислота, бензотиофен
- о) метил-2-тиенилкетон, бензофуран
- п) тетрагидрофуран, тимин
- р) 5-метил-2-фурилметилэфир, триптофан
- с) тетразол, 2-тиофенкарбоновая кислота
- т) 2,5-дифенилфуран, 1,4-диазин
- у) 2-аминопиридин, цитозин

- ф)** урацил, аденин
- х)** пиримидин, 5-этил-2-формилфуран
- ц)** N-оксид пиридина, 2,2,3-триметилоксиран
- ч)** α-иодтиофен, пурин
- ш)** α-бензоилфуран, 1,3-дiazин
- щ)** оксим фурфурола, барбитуровая кислота
- э)** иодид 1,2-диметилпиридиния, карбазол
- ю)** аденин, α-ацетилтиофен

Задача 2.

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

- | | |
|---|---|
| а) метилпиррола | б) метилиндола |
| в) монометилпиридина | г) монометилпиперидина |
| д) аминопиридина | е) метилфурана |
| ж) метилтиофена | з) диметилфурана |
| и) монометилхинолина | к) пиридинкарбоновой кислоты |
| л) тиофенкарбоновой кислоты | м) тиофендикарбоновой кислоты |
| н) диэтилфурана | о) нитрохлорфурана |
| п) производного пиррола
эмпирической формулой C_6H_9N | р) гидроксипиридина |
| с) нитропиридина | т) хинолинкарбоновой кислоты |
| у) фуранкарбоновой кислоты | ф) диэтилпиррола |
| х) метилнитропиррола | ц) индолкарбоновой кислоты |
| ч) производного фурана
эмпирической формулой C_6H_8O | ш) производного тиофена
эмпирической формулой C_6H_8S |
| щ) производного пиррола
эмпирической формулой C_5H_7N | э) диметилпиридина |
| ю) метилхинолина | |

2. Способы получения

Задача 3.

Общим методом получения пятичленных гетероциклов и их производных является циклизация 1,4-дикарбонильных производных. Напишите реакции получения из соответствующего 1,4-дикарбонильного соединения следующих гетероциклов, укажите условия реакции.

- | | |
|--|---|
| а) 2,5-диметилпиррол | б) 2,5-диметилтиофен |
| в) 2,5-диметилфуран | г) 2,5-дифенилтиофен |
| д) β -этилпиррол | е) 1,2,5-триметилпиррол |
| ж) 2,3,5-триметилпиррол | з) 2,4-диметилфуран |
| и) N-пропилпиррол | к) 2,4-диметилтиофен |
| л) 1-метилпиррол | м) α -этилпиррол |
| н) 2,5-дифенил-3-фуранкарбоновая кислота | о) 2,3,5-триметилфуран |
| п) 1-пропил-2-метилпиррол | р) β -этилпиррол |
| с) 2,5-дифенилфуран | т) 2,5-диэтилфуран |
| у) 2,5-диэтилтиофен | ф) 2,5-дифенил-3-тиофенкарбоновая кислота |
| х) β -пропилпиррол | ц) N-метилпиррол |
| ч) N-этилпиррол | ш) N-метил-2,5-дифенилпиррол |
| щ) N-этил-2,5-дифенилпиррол | э) 2,5-дифенилтиофен |
| ю) 2,5-диметилфуран | |

Задача 4.

Классическим синтезом бензпиридинового кольца является синтез Скраупа.

4.1. Взяв в качестве исходных следующие соединения, получите по Скраупу соответствующие производные хинолина.

- а) глицерин, серная кислота, анилин, нитробензол
- б) глицерин, серная кислота, *n*-толуидин, *n*-нитротолуол
- в) глицерин, серная кислота, *m*-толуидин, *m*-нитротолуол
- г) глицерин, серная кислота, *o*-толуидин, *o*-нитротолуол
- д) глицерин, серная кислота, *n*-хлоранилин, *n*-нитрохлорбензол

- е) глицерин, серная кислота, *n*-броманилин, *n*-нитробромбензол
- ж) глицерин, серная кислота, *m*-хлоранилин, *m*-нитрохлорбензол
- з) глицерин, серная кислота, *m*-броманилин, *m*-нитрохлорбензол
- и) глицерин, серная кислота, *o*-броманилин, *o*-нитробромбензол
- к) кротовый альдегид, анилин, нитробензол (кислая среда)
- л) ацетилацетон, анилин (кислая среда)
- м) ацетилацетон, *n*-нитроанилин (кислая среда)

4.2. Укажите исходные вещества и напишите подробную схему получения по Скраупу следующих соединений:

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| н) 8-гидроксихинолин | о) 6-метоксихинолин |
| п) 6-метокси-5-метилхинолин | р) 8-метилхинолин |
| с) 6-метокси-2,5-диметилхинолин | т) 8-хлор-6-метоксихинолин |
| у) 6-бромхинолин | ф) 8-бромхинолин |
| х) 8-метоксихинолин | ц) 7-бромхинолин |
| ч) 5-метилхинолин | ш) 5-бромхинолин |
| щ) 8-гидроксихинолин | э) 6-метоксихинолин |
| ю) 8-метилхинолин | |

Задача 5. Замещенное индольное кольцо образуется в результате перегруппировки Фишера, происходящей при действии протонных и апротонных кислот на арилгидразоны альдегидов или кетонов.

5.1. Какие исходные арилгидразоны и карбонильные соединения необходимо взять, чтобы по реакции Фишера получить следующие вещества? Все реакции напишите.

- | | |
|---|--|
| а) α -метилиндол | б) β -метилиндол |
| в) α -этилиндол | г) 2,3-диметил-5-хлориндол |
| д) N-фенил- α -метилиндол | е) 5-нитро-3-фенилиндол |
| ж) α,β -диметилиндол | з) α -фенилиндол |
| и) α -фенил- β -метилиндол | к) α -фенил- β -этилиндол |
| л) 5-метокси-2-фенилиндол | м) 5-хлор-2-фенил-3-метилиндол |
| н) 5-бром-3-метилиндол | о) 1-фенил-2-метилиндол |

п) 1-фенил-2,3-диметилиндол

р) β -этилиндол

5.2. Получите арилгидразон из следующих веществ и подвергните его перегруппировке Фишера. Назовите полученное вещество.

с) *o*-метоксифенилгидразин и метилфенилкетон;

т) 4-нитрофенилгидразин и ацетон;

у) N-метил-N-фенилгидразин и ацетон;

ф) *o*-метилфенилгидразин и метил-*трет*-бутилкетон;

х) *n*-хлорфенилгидразин и метилфенилкетон;

ц) *m*-хлорфенилгидразин и пропилфенилкетон;

ч) *o*-толилгидразин и масляный альдегид;

ш) *n*-толилгидразин и этил-*трет*-бутилкетон;

щ) *n*-метоксифенилгидразин и пропионовый альдегид;

э) *n*-хлорфенилгидразин и метилфенилкетон;

ю) *m*-хлорфенилгидразин и пропионовый альдегид.

3. Химические свойства

Задача 6.

а) Из индола получите 3-индолилуксусную кислоту. Где находит применение данное вещество, дайте ему тривиальное название.

б) Приведите схему получения β -индоксила, исходя из анилина. Укажите его области применения.

в) Получите никотиновую кислоту из β -пиколина. Напишите для нее реакции с пятихлористым фосфором, а затем с диэтиламином. Назовите полученное соединение и укажите область его применения.

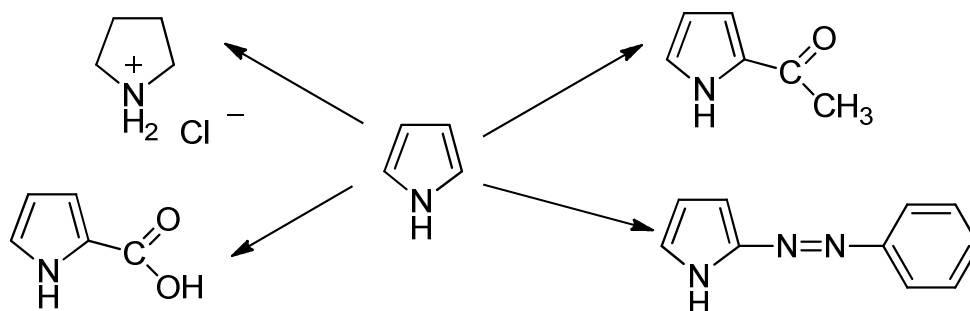
г) Из пиридина получите пиколиновую кислоту и подвергните ее 1) нагреванию; 2) действию этанола в кислой среде. Продукты реакций назовите.

д) Получите 8-гидроксихинолин из 1) хинолина и 2) *o*-гидроксихинолина по Скраупу. Какое практическое применение

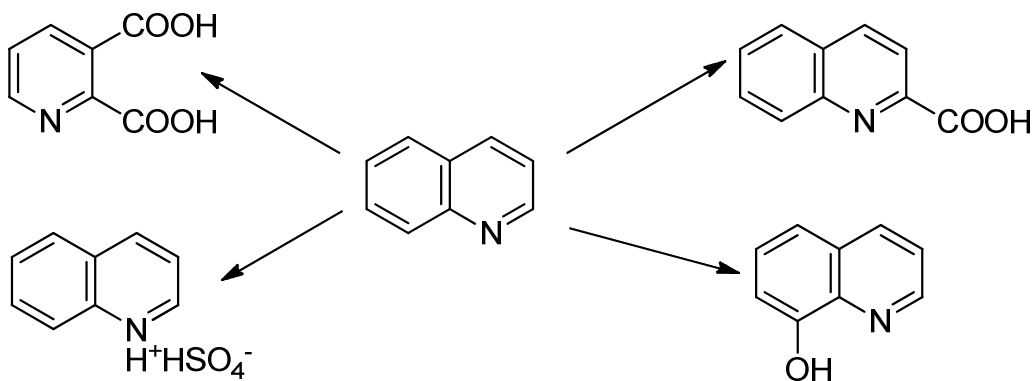
находит 8-гидроксихинолин?

е) Получите фурфурол из моносахаридов, содержащихся в отходах с/х производства. Из фурфуrolа получите фуран, фурфуральацетон, тетрагидрофуран. Из тетрагидрофурана получите дивинил.

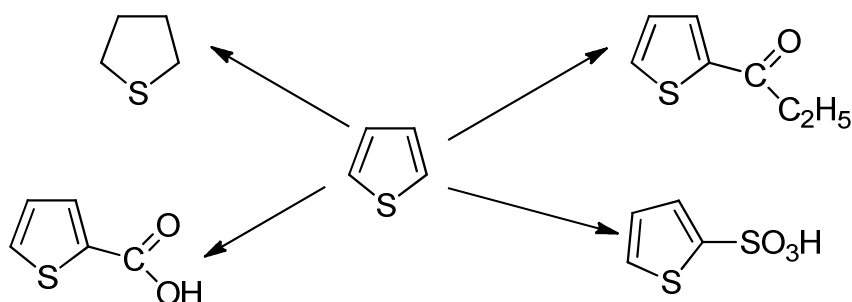
ж) Осуществите следующие превращения:



з) Осуществите следующие превращения:

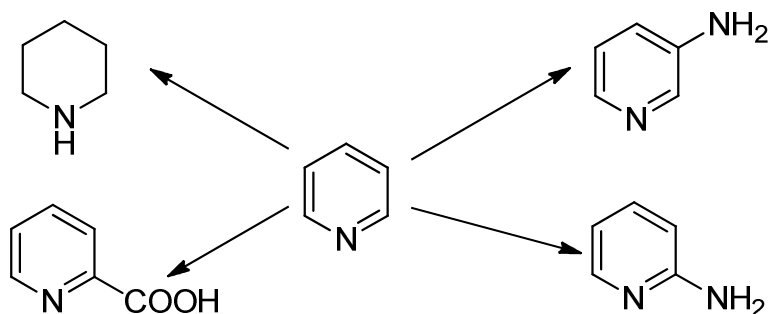


и) Осуществите следующие превращения:



к) Из пиридина получите α -пиколин и напишите для него реакции с 1) ацетальдегидом, 2) бензальдегидом и 3) ацетоном в слабоосновных средах. Для 3) напишите механизм реакции. Чем объясняются особые свойства водородов в CH_3 -группе пиколина?

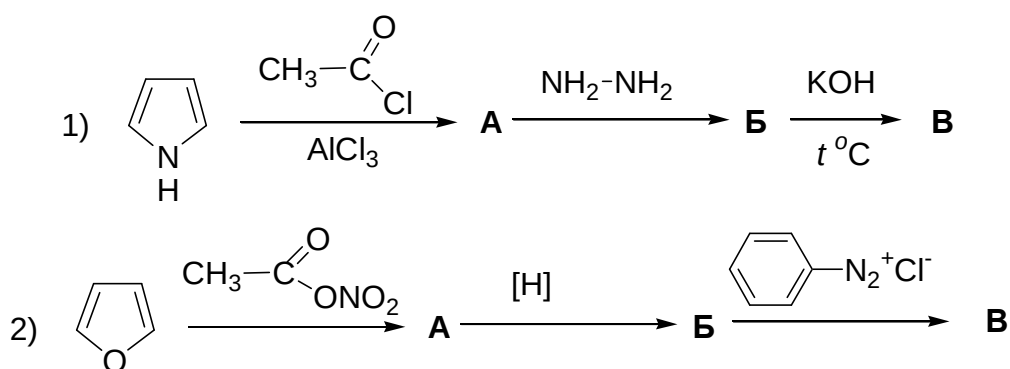
л) Осуществите следующие превращения:



м) Для 5-метил-2-формилфурана напишите реакции: 1) окисления, 2) восстановления, 3) с анилином, 4) с синильной кислотой (в присутствии KCN), 5) с 40 %-ным раствором щелочи и 6) с ацетальдегидом (альдольная конденсация).

н) Получите пиридин или его гомолог из следующих исходных веществ: 1) ацетилена и синильной кислоты, 2) акролеина и аммиака и 3) пентаметиленамина.

о) Осуществите следующие превращения:

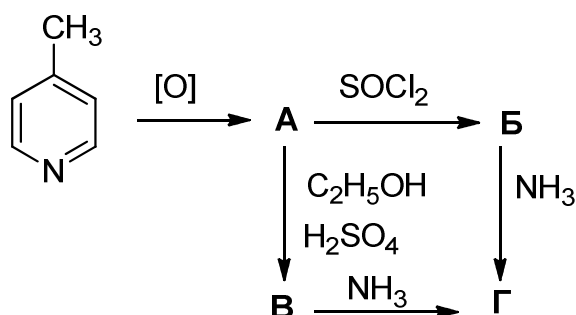


п) Напишите схему получения красителя *индиго* исходя из бензола, через стадию образования антраниловой кислоты.

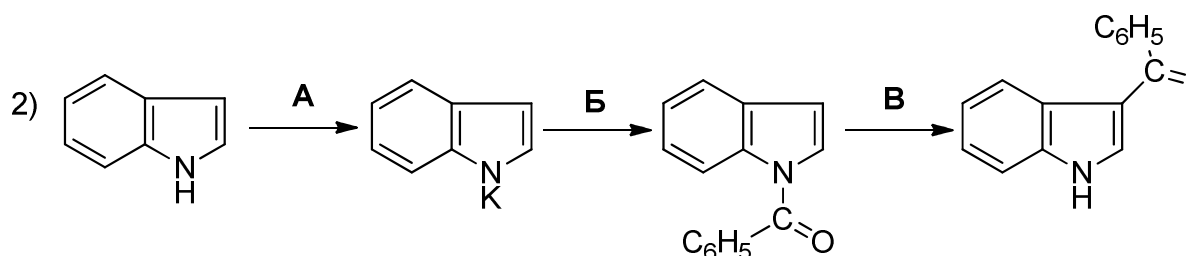
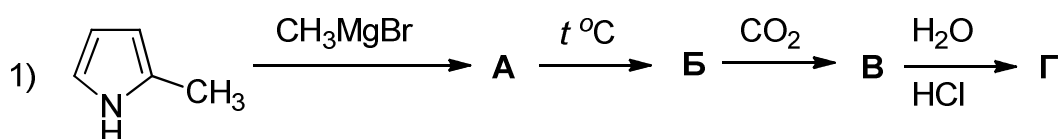
р) Каково будет строение индигоидного красителя, если для его получения взять *n*-толуидин и провести классический синтез Геймана? Все реакции напишите.

с) Получите фурфурол из природного сырья и напишите для него реакции: 1) альдольной конденсации с масляным альдегидом, 2) диспропорционирования Канницзаро и 3) с 2,4-динитрофенилгидразином.

т) Осуществите следующие превращения:



у) Осуществите следующие превращения:



ф) Осуществите следующие превращения:

1) пиррол $\longrightarrow$ 2- метилпиррол

2) пиридин $\longrightarrow$ 2- метилпиридин $\longrightarrow$ пиколиновая кислота

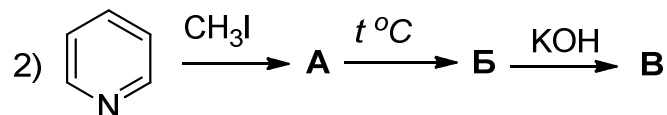
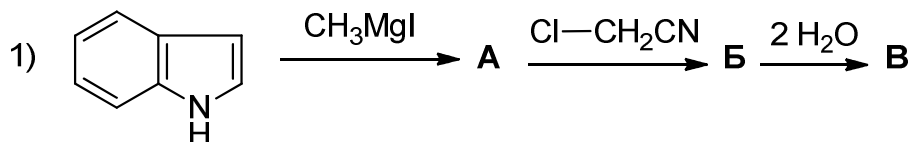
3) α -метилфуран $\xrightarrow[450^\circ C, Al_2O_3]{C_2H_5NH_2}$

х) Осуществите следующие превращения:

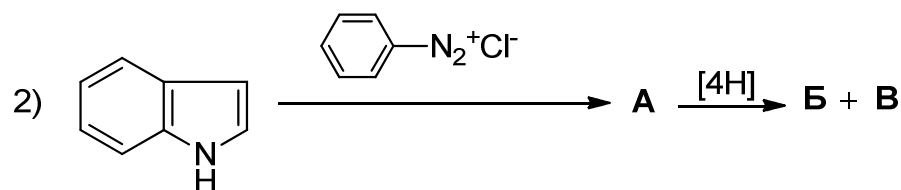
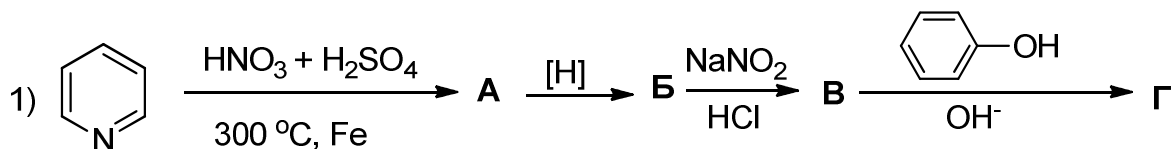
1) β -метилпиррол $\xrightarrow[450^\circ C, Al_2O_3]{H_2S}$ А $\xrightarrow{H_2SO_4}$ Б

2) 2,5-диметилфуран $\xrightarrow[450^\circ C, Al_2O_3]{NH_3}$ А $\xrightarrow{[H]}$ Б $\xrightarrow{HCl}$ В

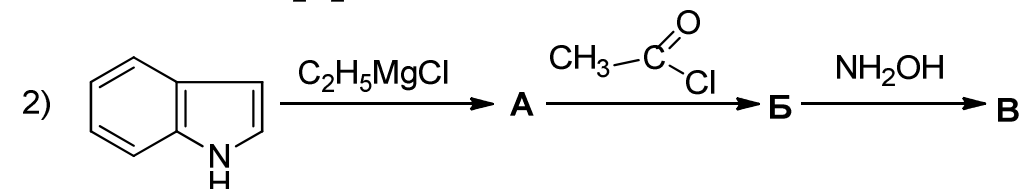
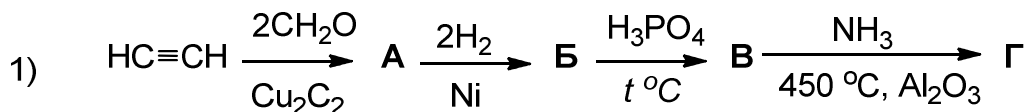
ц) Осуществите следующие превращения:



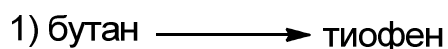
ч) Осуществите следующие превращения:



ш) Осуществите следующие превращения:



щ) Осуществите следующие превращения:



э) Для 5-метил-2-формилфурана напишите реакции: 1) окисления, 2) восстановления, 3) с анилином, 4) с синильной кислотой (в присутствии KCN), 5) с 40 %-ным раствором щелочи и 6) с ацетальдегидом (альдольная конденсация).

ю) Получите никотиновую кислоту из β-пиколина. Напишите для нее реакции с пятихлористым фосфором, а затем с диэтиламином. Назовите полученное соединение и укажите область его применения.

4. Установление структурной формулы. Сравнительная характеристика гетероциклических соединений

Задача 7.

а) При взаимодействии фурфурола с ацетальдегидом в слабощелочной среде получается вещество **А**. Это вещество обладает запахом корицы и применяется в парфюмерии. При осторожном гидрировании это вещество присоединяет 2 атома водорода и превращается в вещество **Б** с запахом жасмина. Напишите реакции получения веществ **А** и **Б** и их названия.

б) Первый химический синтез природного алкалоида *кониина* был осуществлен из α -пиколина следующим образом: 1) α -пиколин конденсировали с ацетальдегидом в слабощелочной среде; 2) продукт конденсации исчерпывающе гидрировали металлическим натрием в спирте. Полученный продукт был идентичен природному веществу, выделенному из семейства зонтичных – кониину. Единственное отличие было в том, что природный кониин вращал плоскость поляризации света, а синтетический был оптически инертен. Напишите реакции получения, назовите кониин по номенклатуре ИЮПАК и объясните разницу в оптических свойствах природного и синтетического кониина.

в) Соединение C_6H_7N дает соли с кислотами, при действии CH_3I дает вещество состава $C_7H_{10}NI$, при окислении превращается в α -пиридинкарбоновую кислоту. определите строение вещества C_6H_7N и напишите для него уравнения перечисленных реакций.

г) Какое строение имеет производное хинолина, если после его окисления получается 5-бромпиридин-2,3-дикарбоновая кислота?

д) Какое строение имеет производное хинолина, если после его окисления получается 2,3,4-пиридинтрикарбоновая кислота?

е) Какое строение имеет производное хинолина, если после его окисления получается 2,3,6-пиридинтрикарбоновая кислота?

ж) Какое строение имеет соединение состава $C_5H_3ClO_2$, которое дает реакцию серебряного зеркала, образуя при этом вещество состава $C_5H_3ClO_3$? Последнее при нагревании отщепляет CO_2 и дает α -хлорфуран.

з) Хинолиновое производное состава $C_{10}H_7O_3N$ содержит функциональные группы OH и $COOH$. При окислении его была

получена α,β,χ -пиридинтрикарбоновая кислота. Предположите, где находились в кольце хинолина группы OH и COOH на основании этих сведений, и напишите варианты возможных структурных формул производных хинолина с брутто-формулой $C_{10}H_7O_3N$.

и) Соединение состава C_6H_6OS обладает следующими свойствами: 1) не реагирует с аммиачным раствором оксида серебра; 2) дает оксим; 3) при действии окислителей образует α -тиофенкарбоновую кислоту. определите структурную формулу вещества.

к) После сульфирования хинолина концентрированной серной кислотой при 220–230 °C получилась одна из хинолинсульфокислот. Ее подвергли реакции щелочного плава и получили производное хинолина, которое было идентично тому, которое получалось по реакции Скраупа из *o*-гидроксианилина. Каково строение и название хинолинсульфокислоты и продукта ее щелочного плава?

л) Из соединения с формулой $C_5H_4O_2$ при окислении была получена карбоновая кислота с молекулярной формулой $C_5H_4O_3$. В запаянной трубке эта кислота при нагревании превратилась в соединение C_4H_4O , не реагирующее с металлическим натрием, и не дающее качественной реакции на альдегидную группу. Какой вывод можно сделать о характере O-атома на основании этих свойств и каково строение исходного вещества?

м) При окислении растительного алкалоида была получена одна из пиридинкарбоновых кислот с Т. пл. 232 °C. Эта же кислота получалась при монодекарбоксилировании 2,3-пиридинкарбоновой кислоты при нагревании ее выше температуры плавления. Какое строение имеет кислота с Т. пл. 232 °C ?

н) Вещество имеет состав C_5H_7N . Установите строение этого вещества, исходя из следующих данных: 1) вещество гидрируется на платине, превращаясь в вещество состава $C_5H_{11}N$; 2) реагирует с реактивом Гриньяра с образованием соединения C_5H_6NMgI , которое реагирует с ацетилхлоридом, давая вещество C_7H_9NO , а с хлористым метилом – C_6H_8N ; 3) является слабой кислотой, дает соли с $NaNH_2$; 4) при окислении образует 3-пирролкарбоновую кислоту.

о) Растительный алкалоид, выделенный из растения *болиголов*, имеет состав $C_8H_{17}N$ и обладает оптической активностью. Для определения его структуры, алкалоид подвергли дегидрированию путем нагревания с цинковой пылью, после чего образовался продукт с молекулярной

формулой $C_8H_{11}N$, который при окислении дал α -пиридинкарбоновую кислоту. Определите структуру $C_8H_{17}N$ и причины его оптической активности.

п) При нагревании ацетальдегида с аммиаком (по Чичибабину) образуется азотистое соединение состава $C_8H_{11}N$, при мягком селективном окислении которого образуется 5-этилпиколиновая кислота. Напишите все реакции и назовите вещество $C_8H_{11}N$.

р) При нагревании ацетальдегида с аммиаком (по Чичибабину) образуется азотистое соединение состава $C_8H_{11}N$, при мягком селективном окислении которого образуется 5-этилпиколиновая кислота. Напишите все реакции и назовите вещество $C_8H_{11}N$.

с) Определите структуру соединения состава $C_5H_4N_2O_2$, которое при восстановлении и последующем взаимодействии с азотистой кислотой дает 4-пиридон.

т) Установите строение соединения $C_{11}H_{11}N$, при окислении которого хромовым ангидридом образуется 8-хинолинкарбоновая кислота.

у) Вещество состава C_6H_8S проявляет следующие свойства: 1) при окислении превращается в вещество $C_6H_4O_4S$; 2) при восстановлении дает вещество $C_6H_{12}S$; 3) легко нитруется и сульфируется. Какие возможные структурные формулы может иметь вещество C_6H_8S ?

ф) Вещество состава C_5H_7N легко вступает в реакцию азосочетания с солями диазония, вступает в реакцию с метилмагниййодидом, давая соединения C_5H_6NMgI и выделяя метан. Определите структурную формулу C_5H_7N .

х) Вещество состава C_6H_7N легко окисляется, превращаясь в вещество $C_6H_5NO_2$, которое при нагревании образует вещество C_5H_5N . Исходное вещество растворимо в воде – его водный раствор с раствором $FeCl_3$ дает бурый осадок $Fe(OH)_3$, и конденсируется с бензальдегидом. Определите структурную формулу исходного вещества и напишите все реакции.

ц) Какое строение имеет соединение $C_5H_3BrO_2$, которое реагирует с реактивом Фелинга, образуя при этом вещество $C_6H_3BrO_3$. Последнее при нагревании отщепляет углекислый газ и дает α -бромфуран.

ч) При окислении природного алкалоида *никотина* получается та же пиридинкарбоновая кислота, что и при окислении каменноугольного

β-пиколина. Напишите формулу этой кислоты, найдите в справочнике формулу никотина.

ш) Из соединения с формулой $C_5H_4O_2$ при окислении была получена карбоновая кислота с молекулярной формулой $C_5H_4O_3$. В запаянной трубке эта кислота при нагревании превратилась в соединение C_4H_4O , не реагирующее с металлическим натрием, и не дающее качественной реакции на альдегидную группу. Какой вывод можно сделать о характере О-атома на основании этих свойств и каково строение исходного вещества?

щ) При нагревании ацетальдегида с аммиаком (по Чичибабину) образуется азотистое соединение состава $C_8H_{11}N$, при мягком селективном окислении которого образуется 5-этилпиколиновая кислота. Напишите все реакции и назовите вещество $C_8H_{11}N$.

э) Соединение C_6H_7N дает соли с кислотами, при действии CH_3I дает вещество состава $C_7H_{10}NI$, при окислении превращается в α-пиридинкарбоновую кислоту. определите строение вещества C_6H_7N и напишите для него уравнения перечисленных реакций.

ю) Какое строение имеет производное хинолина, если после его окисления получается 5-бромпиридин-2,3-дикарбоновая кислота?

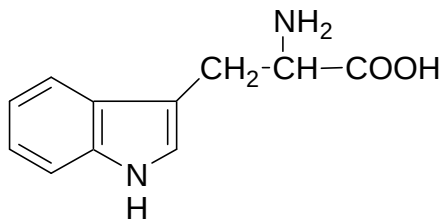
Ответы

1. Номенклатура, строение и изомерия

Задача 1.

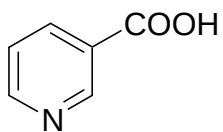
Например:

Триптофан, структурная формула:



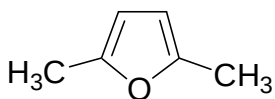
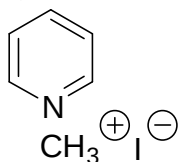
Другое название: 3-(3'-индолил)-2-аминопропионовая кислота;

Никотиновая кислота, структурная формула:

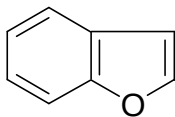
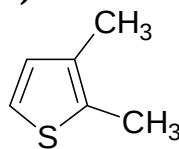


Другое название: β -пиридинкарбоновая кислота, пиридин-3-карбоновая кислота.

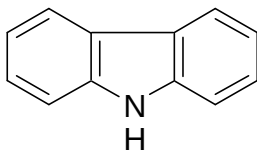
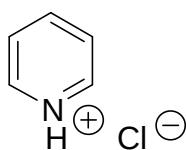
а)



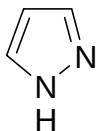
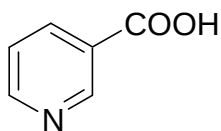
б)



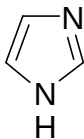
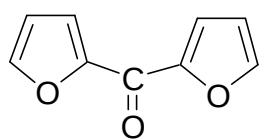
в)



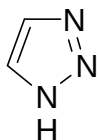
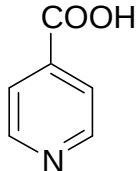
г)



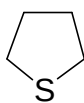
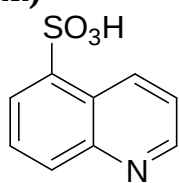
д)



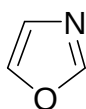
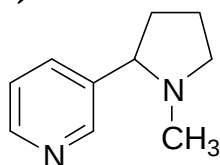
е)



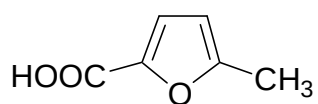
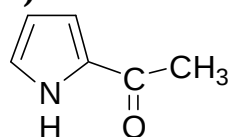
ж)



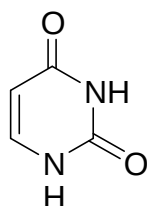
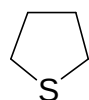
з)



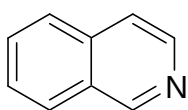
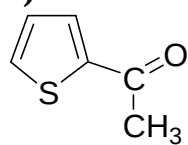
и)



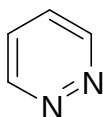
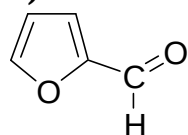
к)



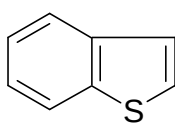
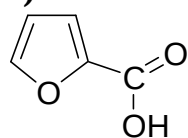
л)



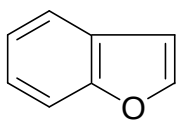
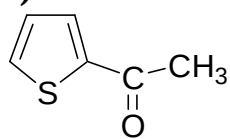
м)



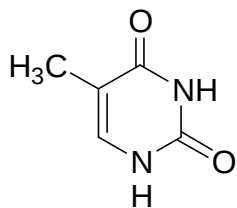
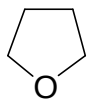
н)



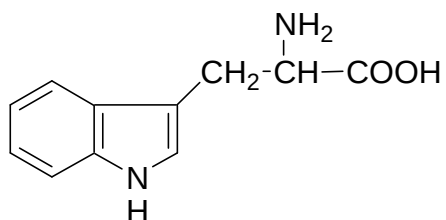
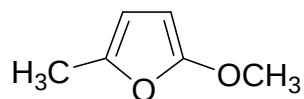
o)



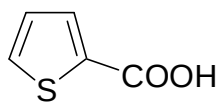
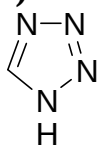
п)



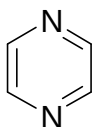
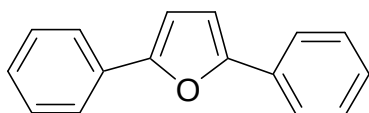
p)



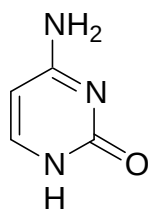
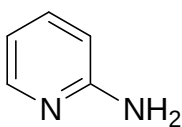
c)



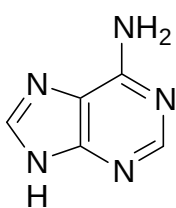
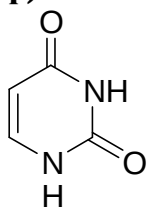
т)



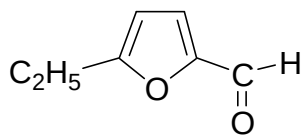
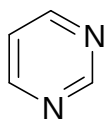
y)



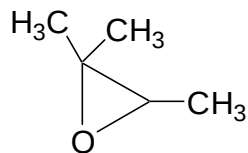
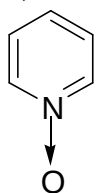
ϕ)



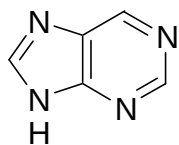
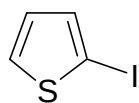
x)



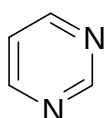
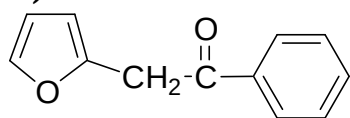
и)



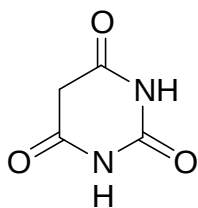
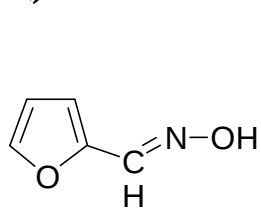
ч)



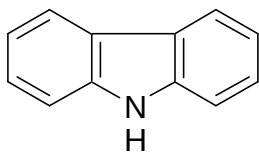
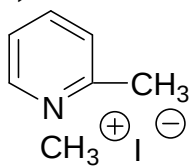
ш)



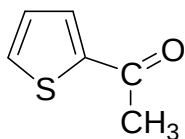
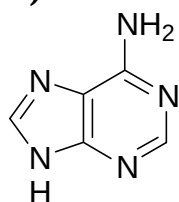
ш)



э)



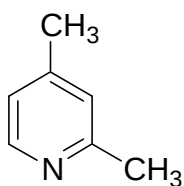
ю)



Задача 2.

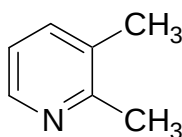
Например:

э) изомеры диметилпиридина



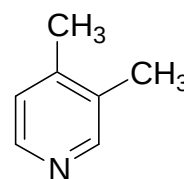
2,4-диметилпиридин

α,γ -диметилпиридин



2,3-диметилпиридин

α,β -диметилпиридин



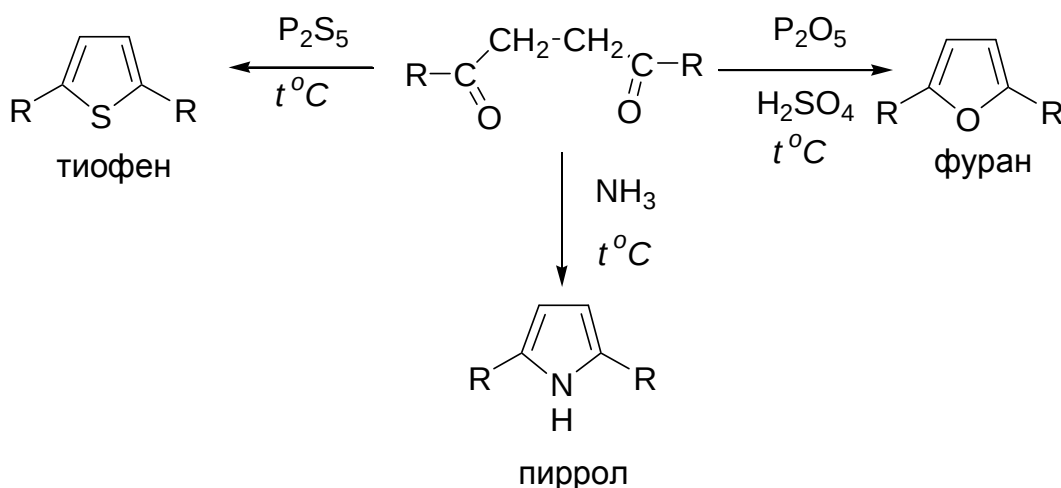
3,4-диметилпиридин

β,γ -диметилпиридин

2. Способы получения

Задача 3.

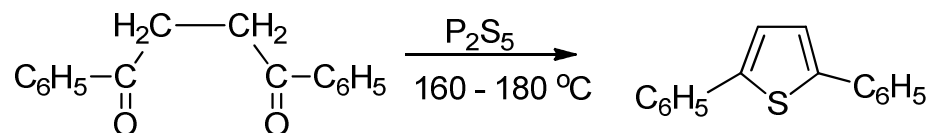
Общим методом получения пятичленных гетероциклов и их производных является синтез Паалы–Кнорра. По этому методу, способные к енолизации 1,4-дикарбонильные соединения, нагревают с дегидратирующим агентом (H_2SO_4 , P_2O_5 , ZnCl_2 и др.), аммиаком или первичным амином, или неорганическими сульфидами:



1,4-Дикарбонильное соединение может быть диальдегидом, diketоном, дикарбоновой кислотой или кетокислотой.

Например:

ю) Для получения 2,5-дифенилтиофена необходимо взять 1,2-дибензоилэтан, сульфид фосфора, и смесь нагреть при температуре $\sim 170^\circ\text{C}$.



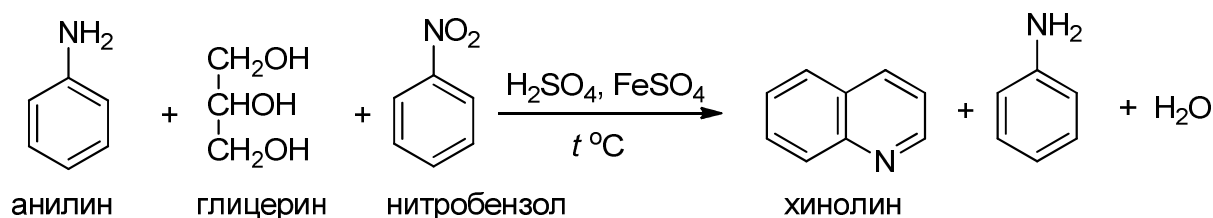
1,2-дибензоилэтан

2,5-дифенилтиофен

- | | |
|--|--|
| а) гексан-2,5-дион + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) | б) гексан-2,5-дион + P_2S_5 ($t^\circ\text{C}$) |
| в) гексан-2,5-дион + P_2O_5 + H_2SO_4 ($t^\circ\text{C}$) | г) гексан-2,5-дион + P_2O_5 + H_2SO_4 ($t^\circ\text{C}$) |
| д) 3-формилпентаналь + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) | е) гексан-2,5-дион + CH_3NH_2 ($t^\circ\text{C}$) |
| ж) 3-метилгексан-2,5-дион + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) | з) 3-ацетил-2-метилпропаналь + P_2O_5 + H_2SO_4 ($t^\circ\text{C}$) |
| и) бутан-1,4-диаль + $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$ ($t^\circ\text{C}$) | к) 3-ацетил-2-метилпропаналь + P_2S_5 ($t^\circ\text{C}$) |
| л) бутан-1,4-диаль + $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$ ($t^\circ\text{C}$) | м) 3-пропионилпропаналь + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) |
| н) 3-карбоксигексан-2,5-дион + P_2S_5 ($t^\circ\text{C}$) | о) 3-метилгексан-2,5-дион + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) |
| п) 3-ацетилпропаналь + $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$ ($t^\circ\text{C}$) | р) 2-этилбутан-1,4-диаль + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) |
| с) 1,2-дибензоилэтан + P_2O_5 + H_2SO_4 ($t^\circ\text{C}$) | т) октан-3,6-дион + P_2O_5 + H_2SO_4 ($t^\circ\text{C}$) |
| у) октан-3,6-дион + P_2S_5 ($t^\circ\text{C}$) | ф) 3-карбоксигексан-2,5-дион + P_2S_5 ($t^\circ\text{C}$) |
| х) 3-формилгексаналь + NH_3 ($t^\circ\text{C}$) | ц) бутан-1,4-диаль + CH_3NH_2 ($t^\circ\text{C}$) |
| ч) бутан-1,4-диаль + $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$ ($t^\circ\text{C}$) | ш) 1,2-дибензоилэтан + CH_3NH_2 ($t^\circ\text{C}$) |
| щ) 1,2-дибензоилэтан + CH_3NH_2 ($t^\circ\text{C}$) | э) 1,2-дибензоилэтан + P_2S_5 ($t^\circ\text{C}$) |

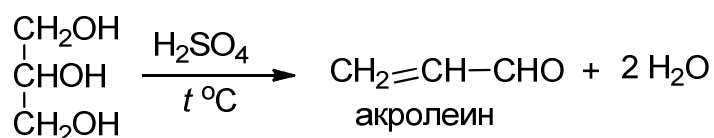
Задача 4.

Наиболее общим методом синтеза замещенных хинолинов является синтез Скраупа. Сам хинолин этим методом получают взаимодействием анилина с глицерином, концентрированной серной кислотой, нитробензолом и сульфатом железа(II):

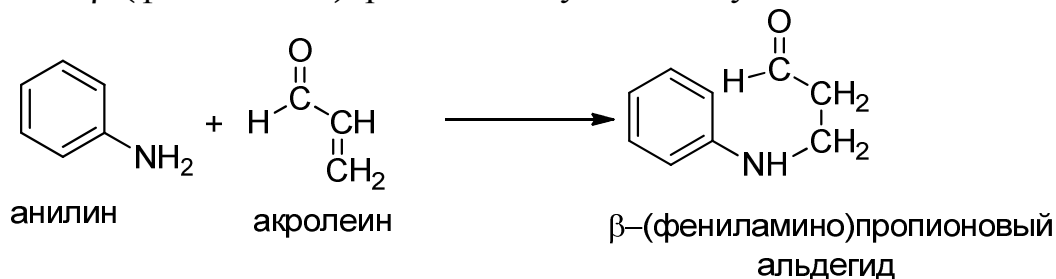


Механизм данной реакции, следующий:

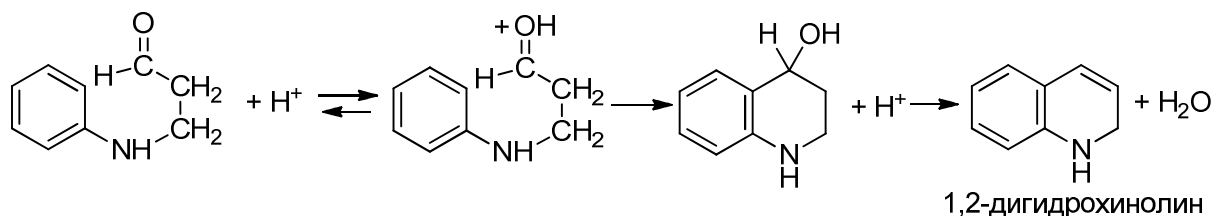
1. Дегидратация глицерина действием горячей серной кислоты, дающая непредельный альдегид – акролеин:



2. Нуклеофильное присоединение анилина к акролеину, которое приводит к β-(фениламино)пропионовому альдегиду:



3. Электрофильная атака ароматического кольца электронодефицитным карбонильным углеродом протонированной альдегидной группы (фактически именно эта стадия и является стадией циклизации):



4. Окисление нитробензолом, приводящее к ароматизации вновь образующегося кольца:



ХИНОЛИН

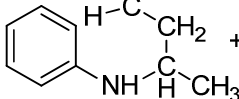
4.1.κ)



кротоновый
альдегид

2-метилхинолин

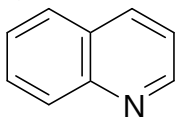
Механизм реакции:



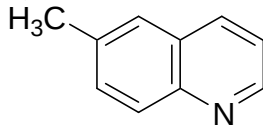
2-метилхинолин

4.1.

а)

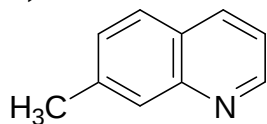


б)

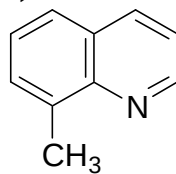


6-метилхинолин

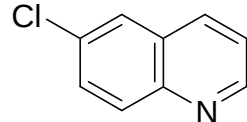
в)



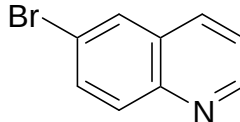
г)



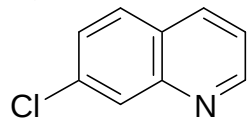
д)



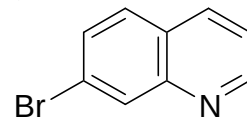
е)



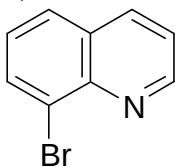
ж)



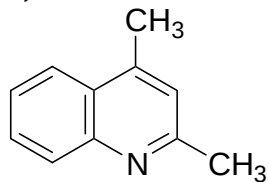
з)



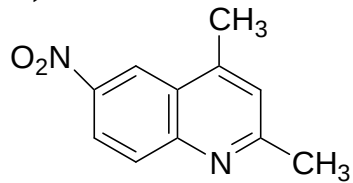
и)



л)



м)



4.2.

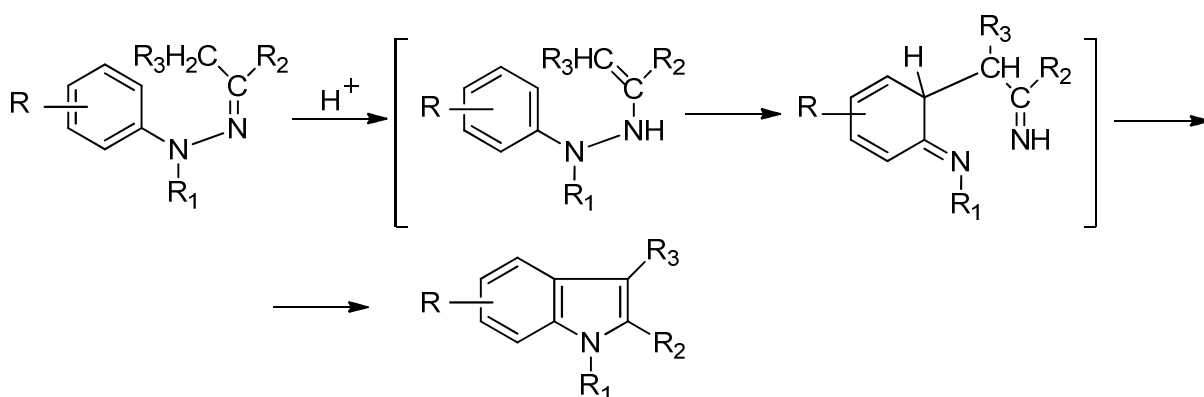
н) глицерин, серная кислота, *o*-аминофенол, нитробензол;

о) глицерин, серная кислота, *n*-аминоанизол, нитробензол;

- п) глицерин, серная кислота, 2-метил-4-аминоанизол, нитробензол;
- р) глицерин, серная кислота, *о*-толуидин, *о*-нитротолуол;
- с) кротоновый альдегид, серная кислота, 2-метил-4-аминоанизол;
- т) глицерин, серная кислота, 3-хлор-4-аминоанизол, нитробензол;
- у) глицерин, серная кислота, *м*-хлоранилин, *м*-нитрохлорбензол;
- ф) глицерин, серная кислота, *о*-броманилин, *о*-нитробромбензол;
- х) глицерин, серная кислота, *о*-метоксианилин, нитробензол;
- ц) глицерин, серная кислота, *м*-броманилин, *м*-нитробромбензол;
- ч) глицерин, серная кислота, *м*-толуидин, нитробензол;
- ш) глицерин, серная кислота, *м*-броманилин, *м*-нитробромбензол;
- щ) глицерин, серная кислота, *о*-аминофенол, нитробензол;
- э) глицерин, серная кислота, *п*-аминоанизол, нитробензол;
- ю) глицерин, серная кислота, *о*-толуидин, нитробензол;

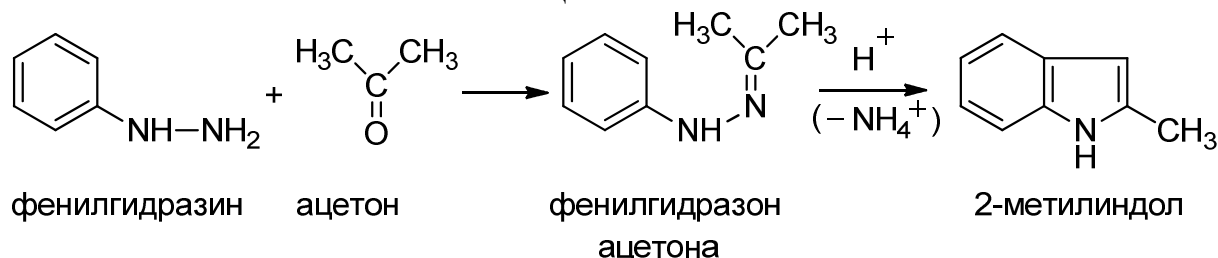
Задача 5.

Метод Фишера является одним из наиболее важных методов синтеза производных индола. Он заключается в превращении фенилгидразонов альдегидов и кетонов нагреванием в присутствии катализаторов, таких, как хлористый цинк, трехфтористый бор, полифосфорная кислота и др.:

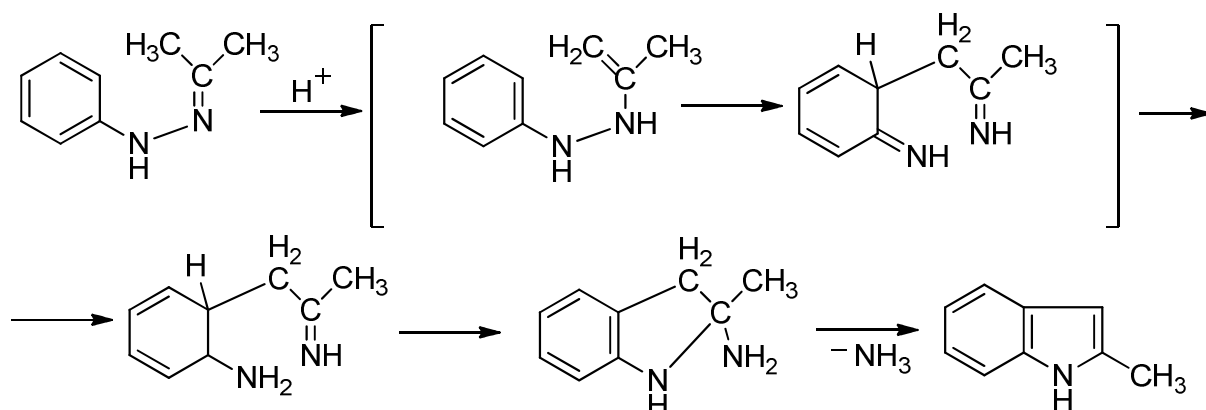


Наиболее вероятный механизм этой реакции включает *орто*-бензидиновую перегруппировку, которая протекает как синхронное внутримолекулярное превращение.

5.1.a) Чтобы получить α -метилиндол (2-метилиндол), нужно взять фенилгидразин и ацетон:



Механизм реакции:



- | | |
|--|--|
| <p>а)</p> <p>в) нужно взять фенилгидразин и метилэтилкетон;</p> <p>д) нужно взять N,N-дифенилгидразин и ацетон;</p> <p>ж) нужно взять фенилгидразин и метилпропилкетон;</p> <p>и) нужно взять фенилгидразин и этилфенилкетон;</p> | <p>б) нужно взять фенилгидразин и пропионовый альдегид;</p> <p>г) нужно взять <i>n</i>-хлорфенилгидразин и метилпропилкетон;</p> <p>е) нужно взять <i>n</i>-нитрофенилгидразин и бензойный альдегид;</p> <p>з) нужно взять фенилгидразин и метилфенилкетон;</p> <p>к) нужно взять фенилгидразин и пропилфенилкетон;</p> |
|--|--|

- | | |
|--|--|
| <p>л) нужно взять метоксифенилгидразин и метилфенилкетон;</p> <p>н) нужно взять бромфенилгидразин и пропионовый альдегид;</p> <p>п) нужно взять N,N-дифенилгидразин и метилпропилкетон;</p> | <p>м) нужно взять <i>n</i>-хлорфенилгидразин и фенилэтилкетон;</p> <p>о) нужно взять <i>n</i>-дифенилгидразин и ацетон;</p> <p>р) нужно взять N,N-фенилгидразин и пропионовый альдегид;</p> |
|--|--|

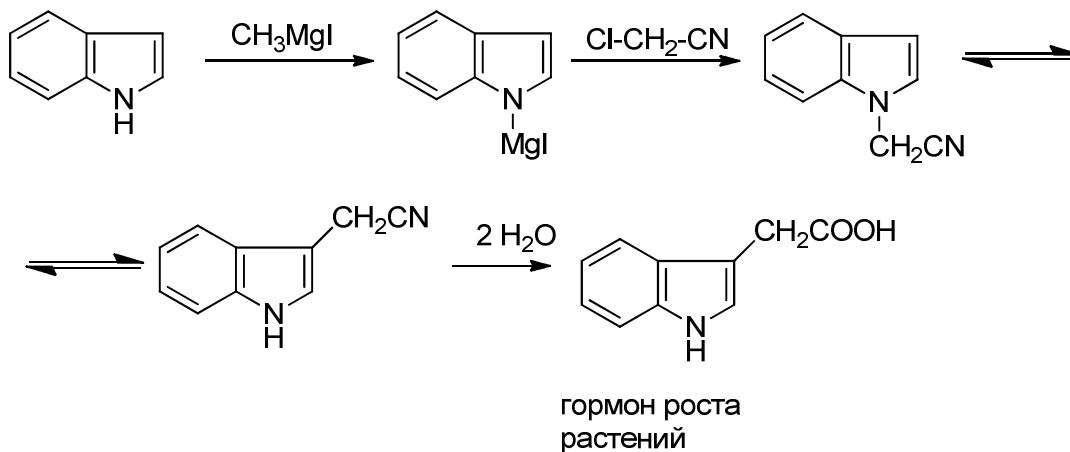
5.2.

- с)** полученное вещество – 7-метокси-2-фенилиндол;
- т)** полученное вещество – 5-нитро-2-метилиндол;
- у)** полученное вещество – 1,2-диметилиндол;
- ф)** полученное вещество – 7-метил-2-*трет*-бутилиндол;
- х)** полученное вещество – 5-хлор-2-фенилиндол;
- ц)** полученное вещество – 6-хлор-2-фенил-3-этилиндол;
- ч)** полученное вещество – 7-метил-3-пропилиндол;
- ш)** полученное вещество – 3,5-диметил-2-*трет*-бутилиндол;
- щ)** полученное вещество – 5-метокси-3-этилиндол;
- э)** полученное вещество – 5-хлор-2-фенилиндол;
- ю)** полученное вещество – 6-хлор-3-этилиндол.

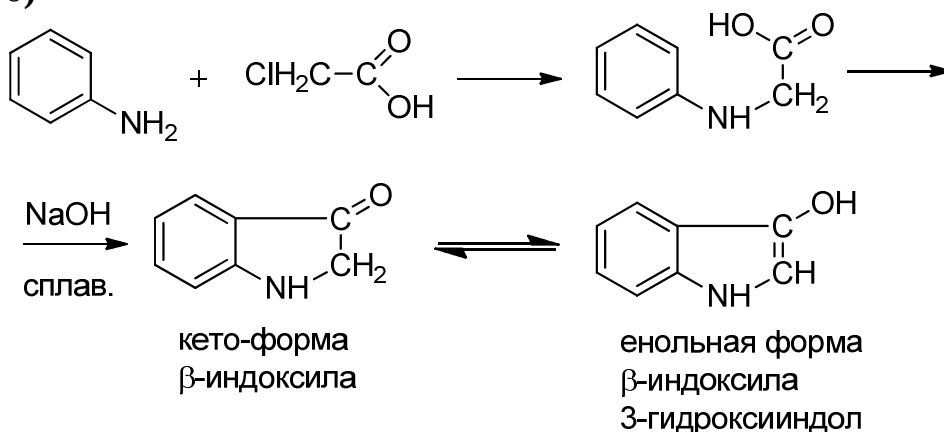
3. Химические свойства

Задача 6.

а)

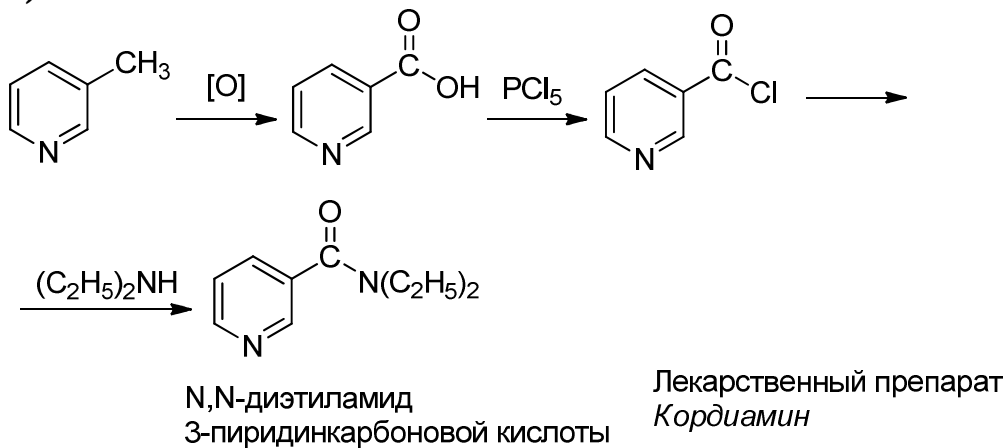


б)

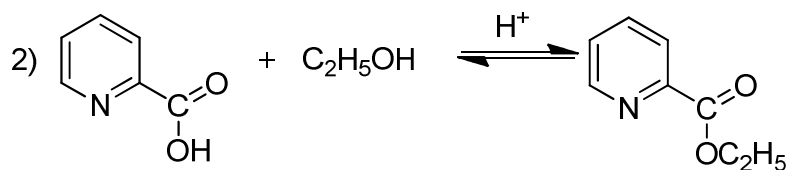
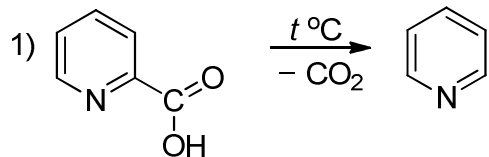
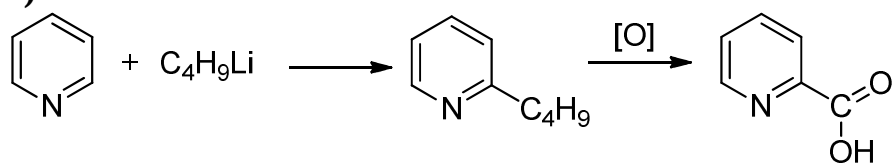


3-Гидроксииндол при окислении в щелочной среде дает синтетический краситель *индиго*.

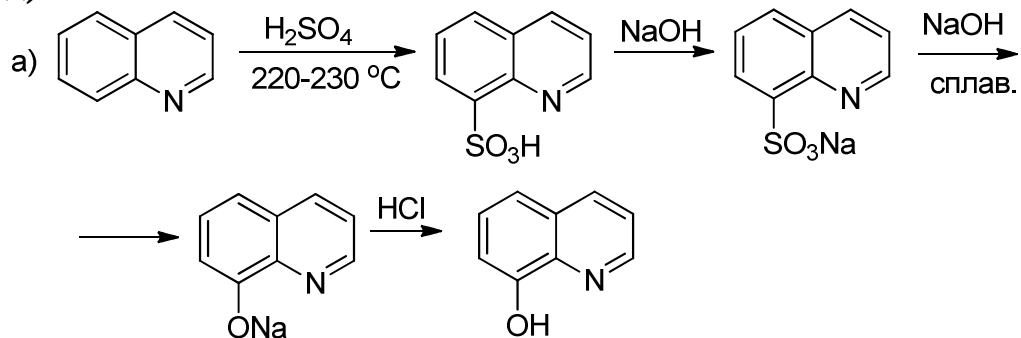
в)



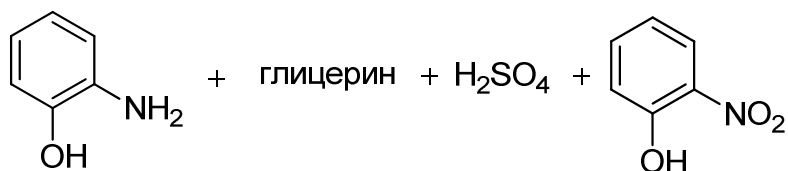
г)



д)

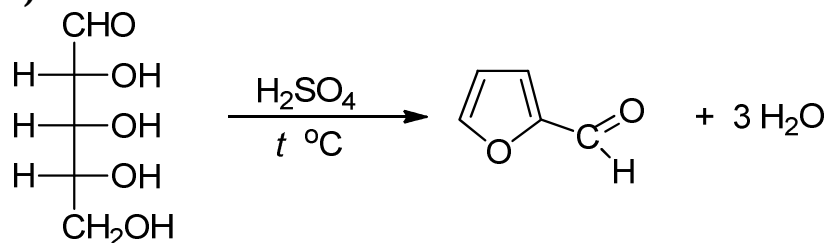


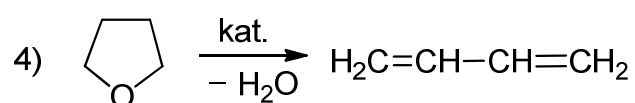
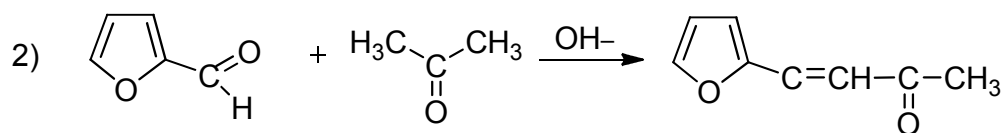
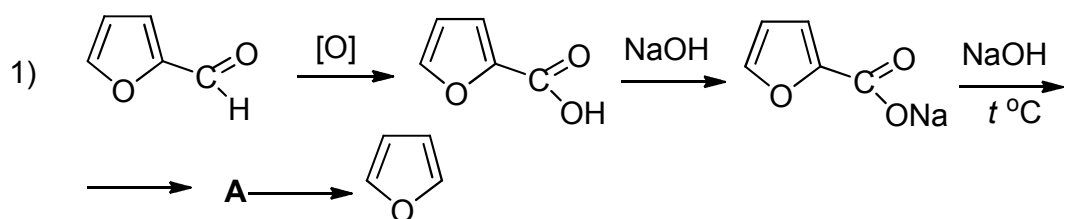
б) по Краупу



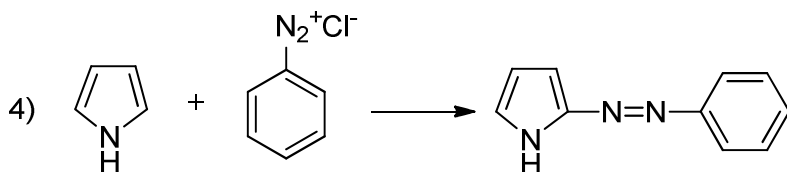
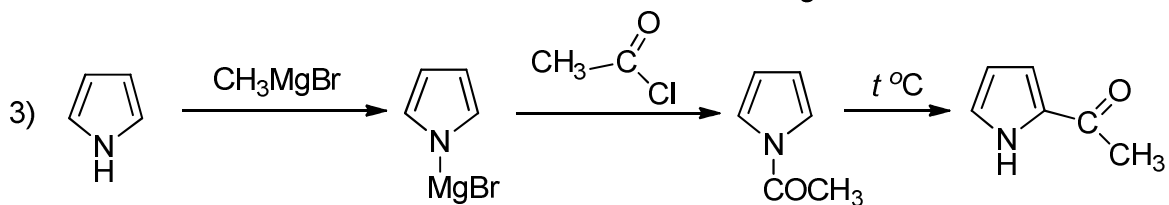
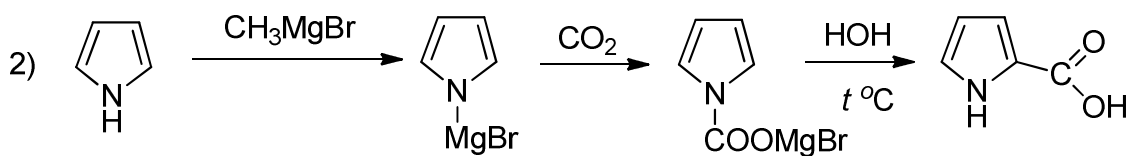
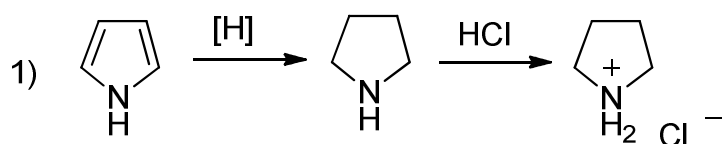
8-Гидроксихинолин (оксин) используется в аналитической химии. Он образует с металлами соли – хелаты, не растворимые в воде.

е)

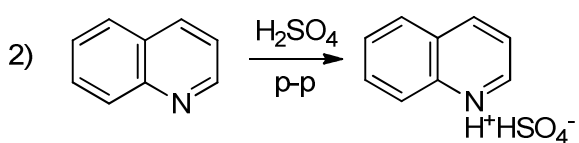
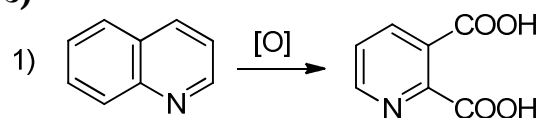


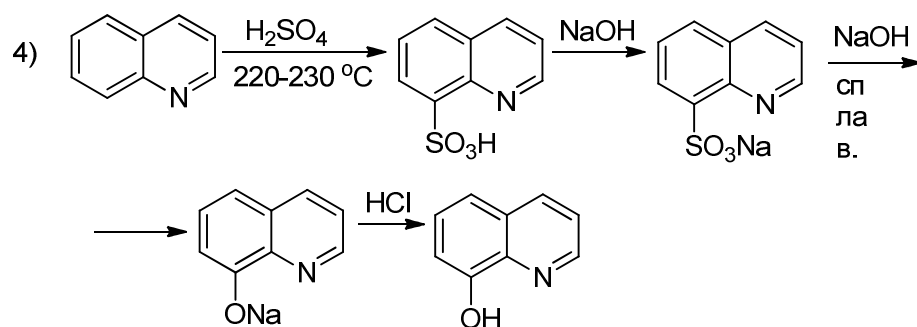
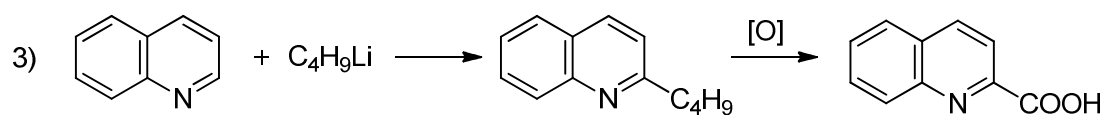


ж)

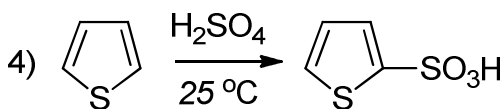
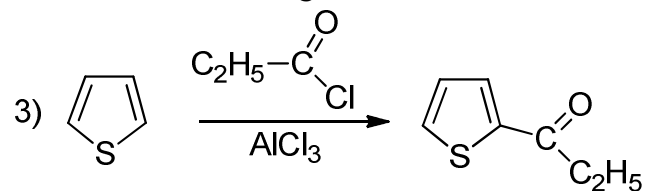
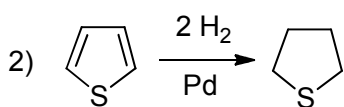
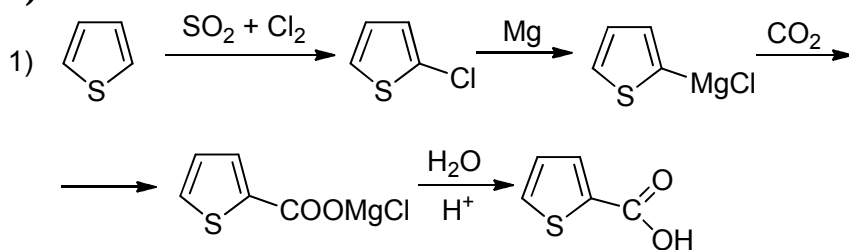


з)

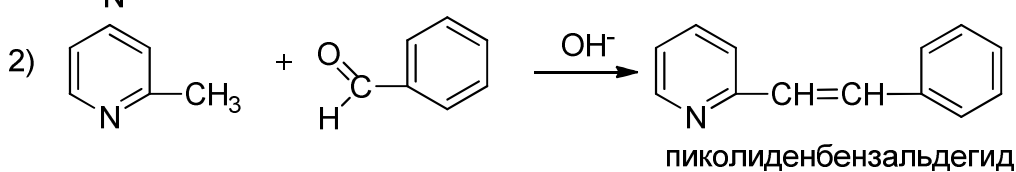
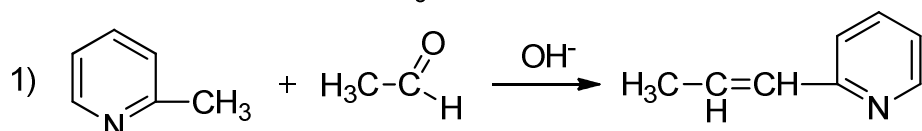
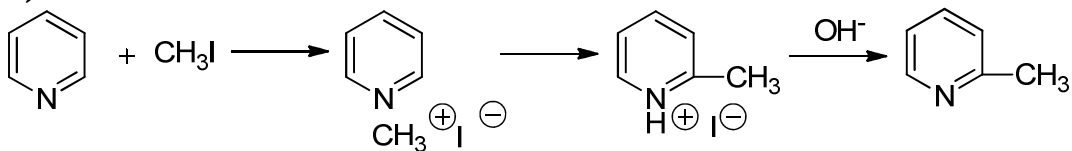


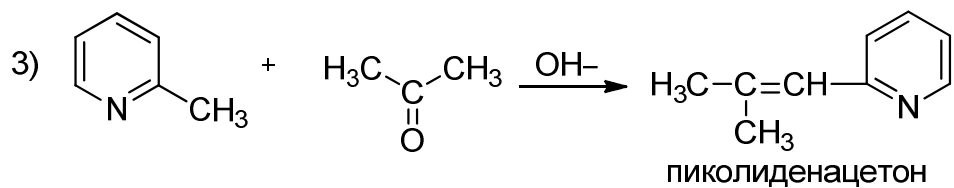


и)

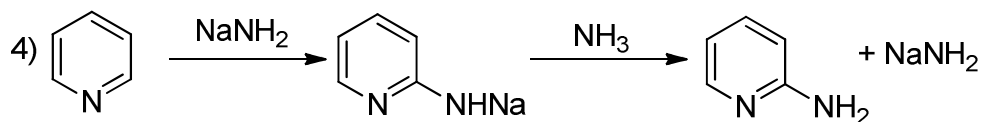
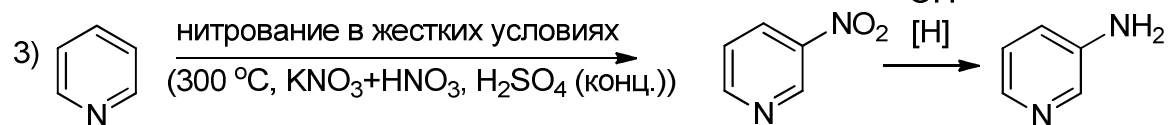
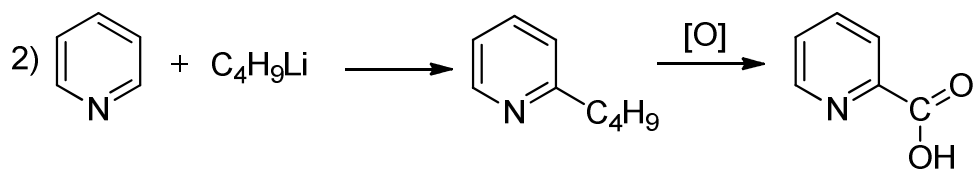
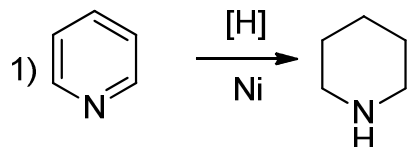


к)

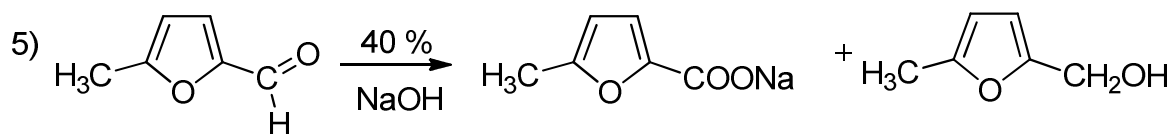
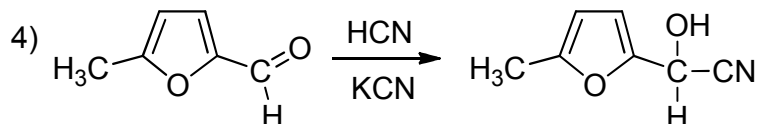
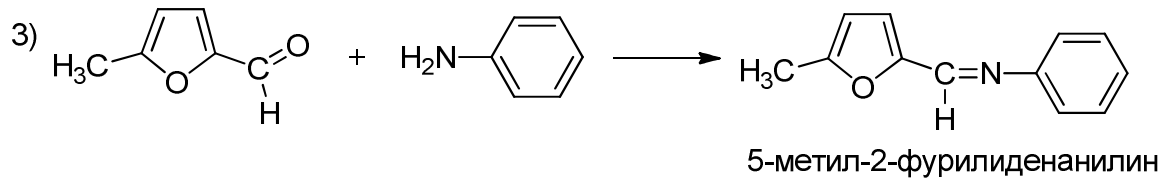
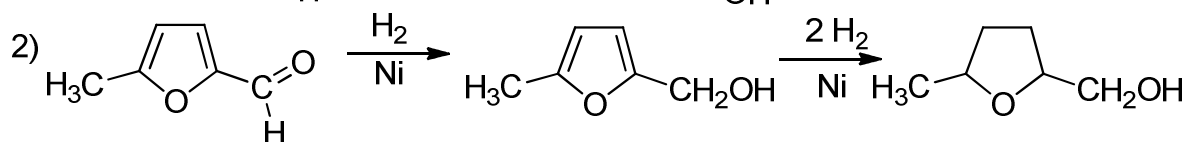
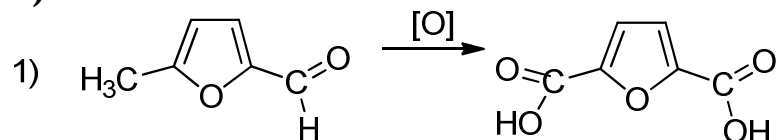


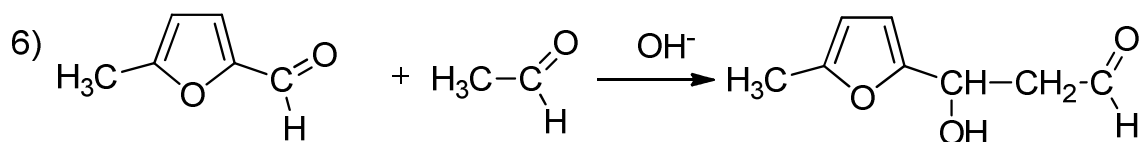


л)

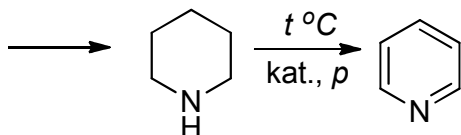
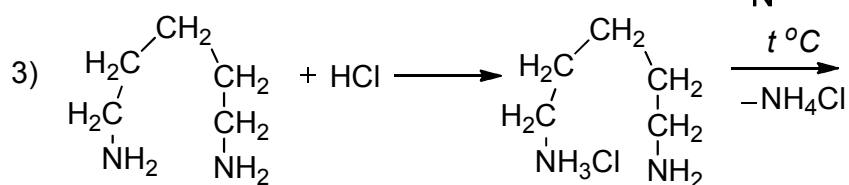
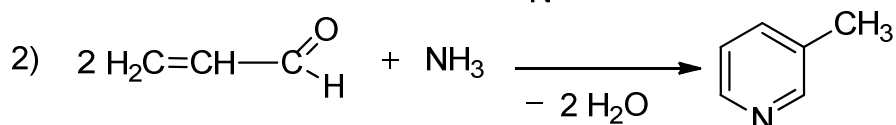
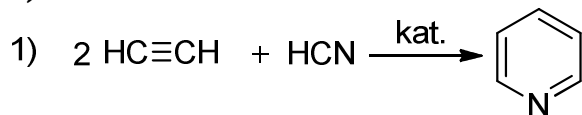


м)

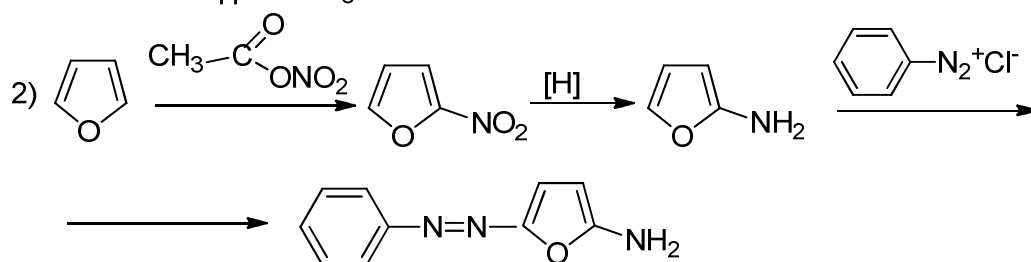
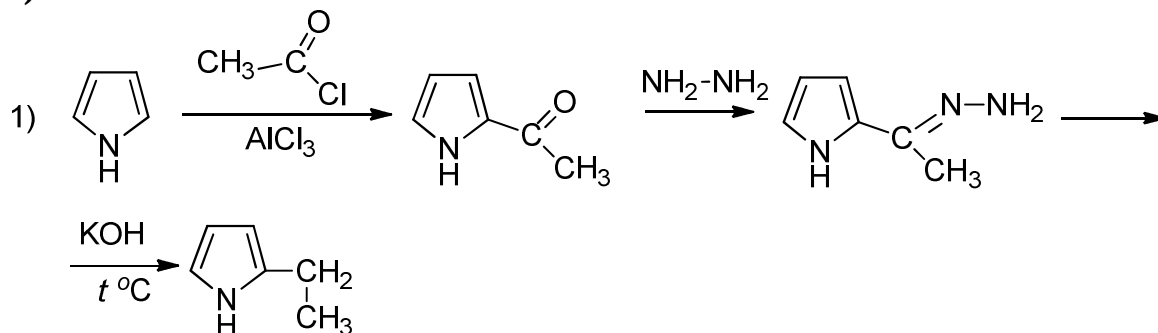




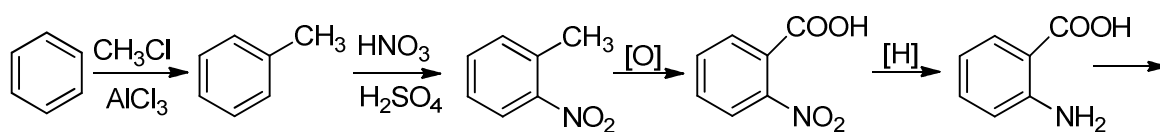
н)

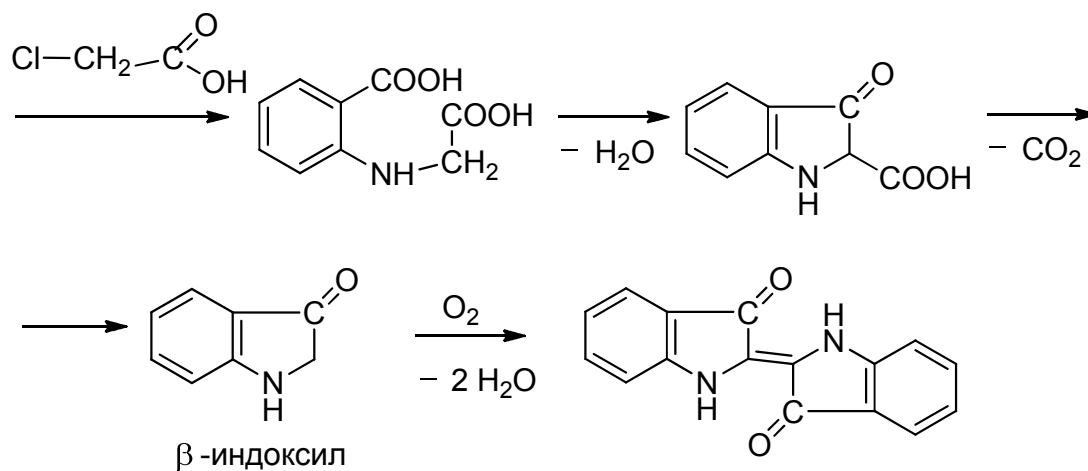


о)

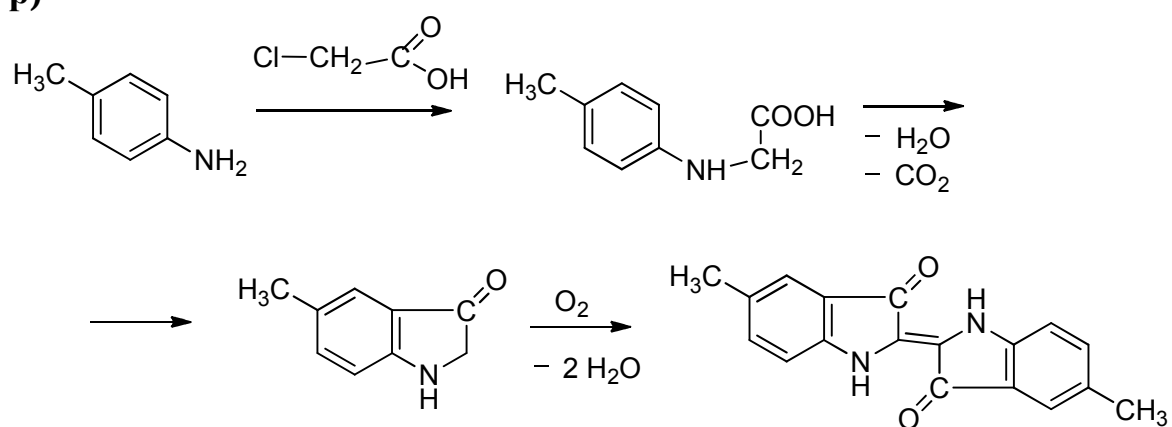


п)

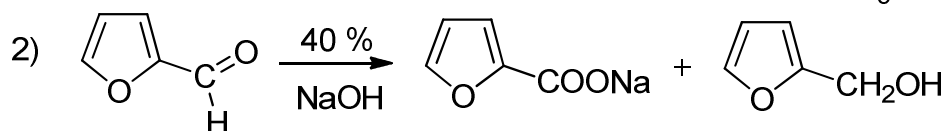
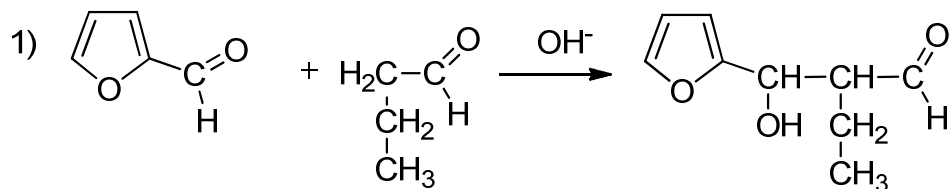
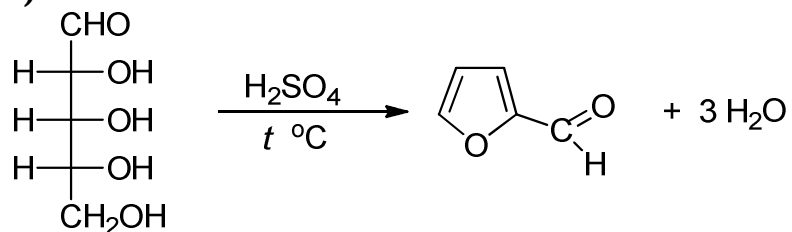


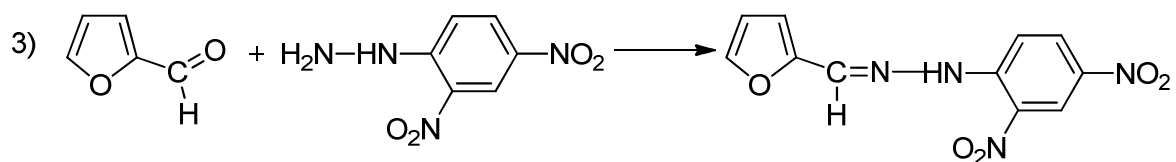


p)

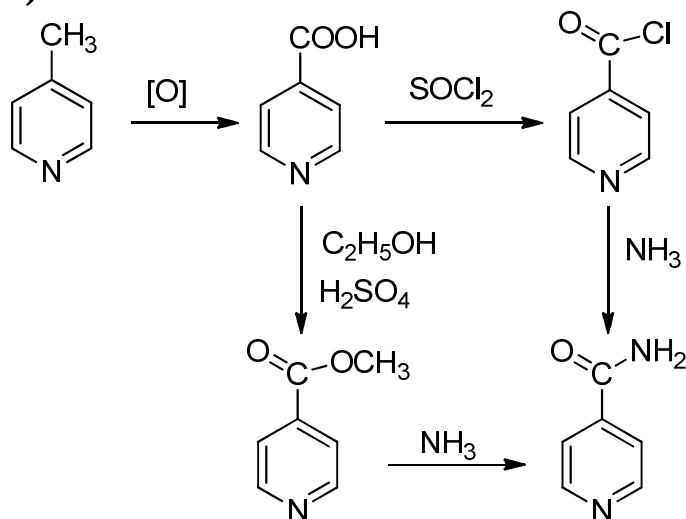


c)

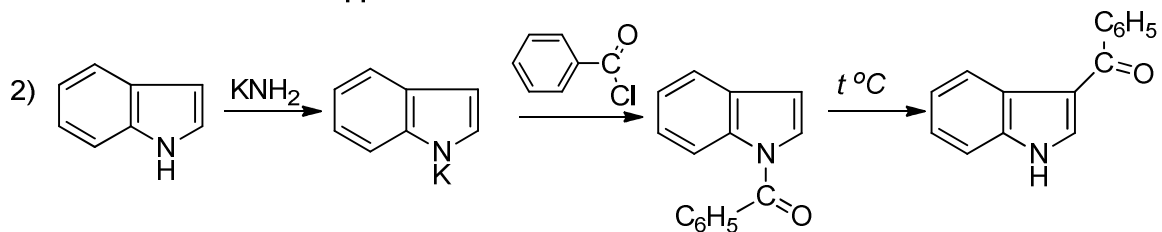
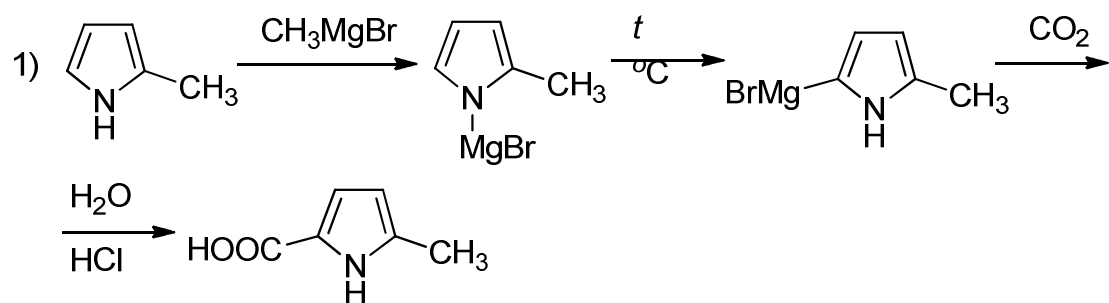




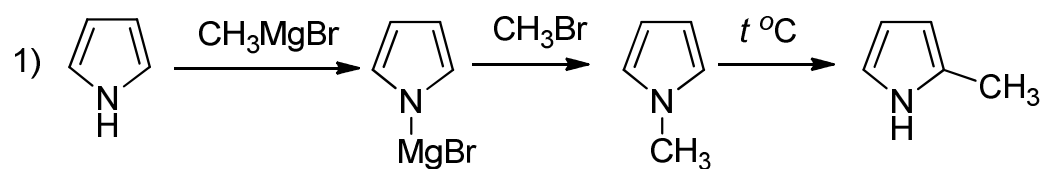
т)

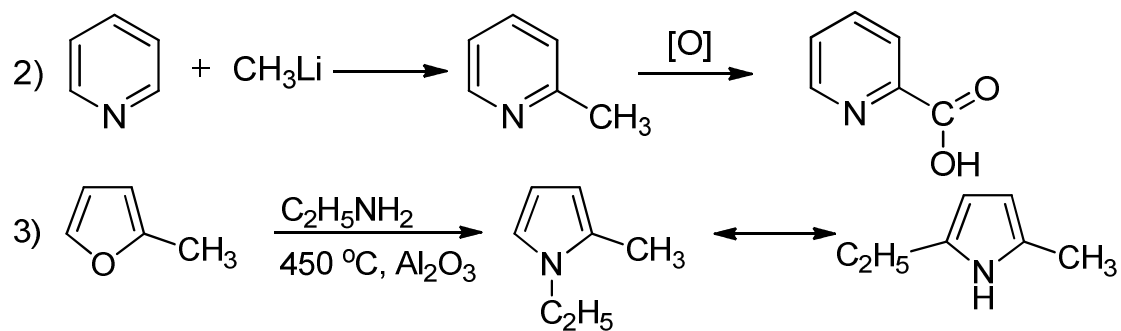


у)

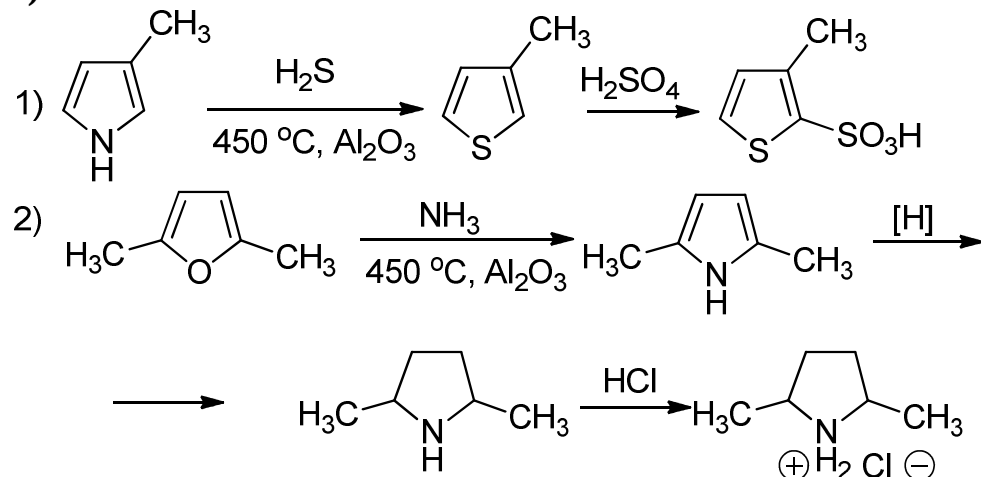


ф)

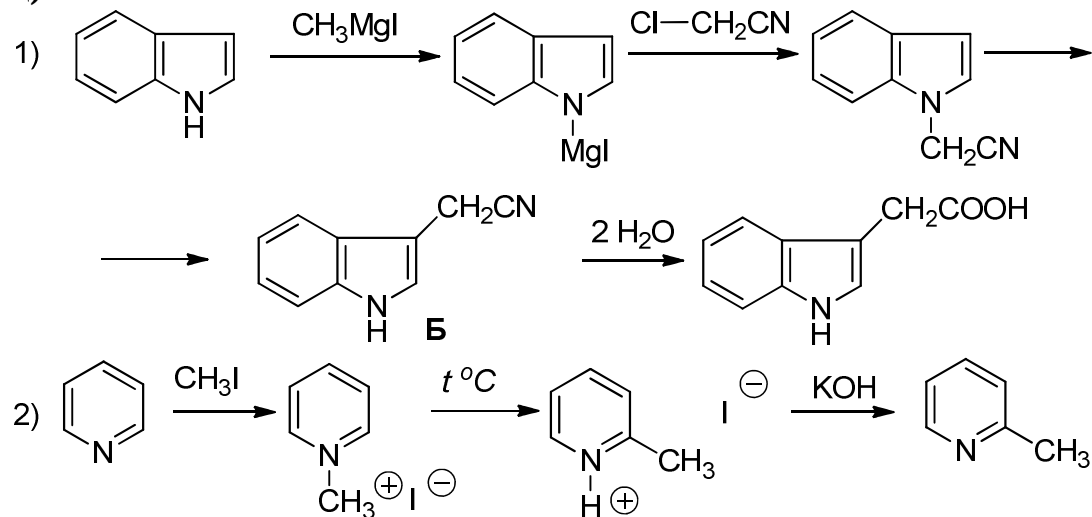




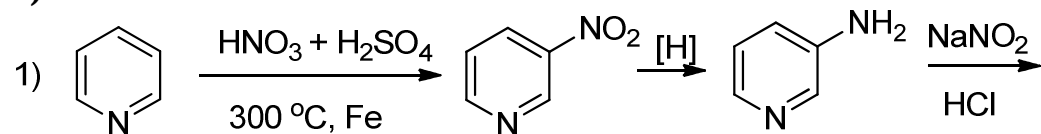
x)

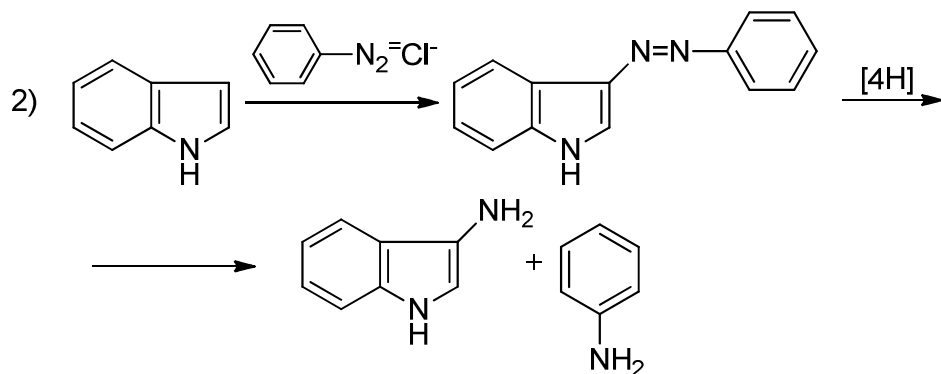
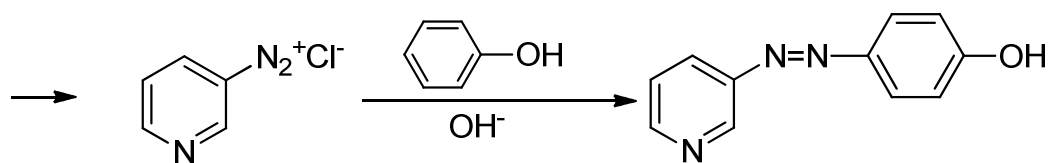


ii)

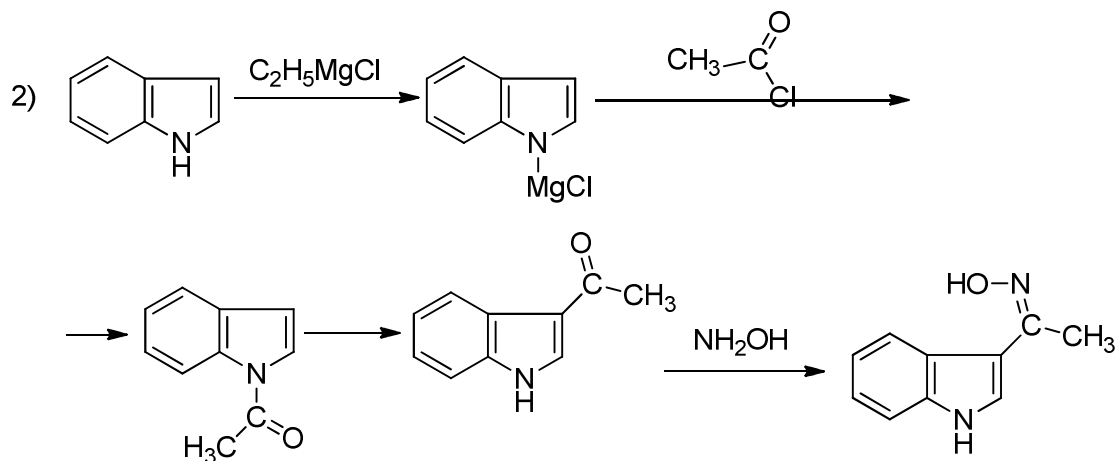
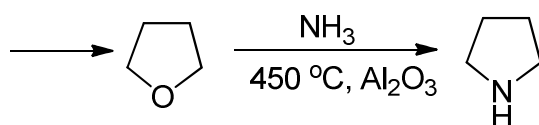
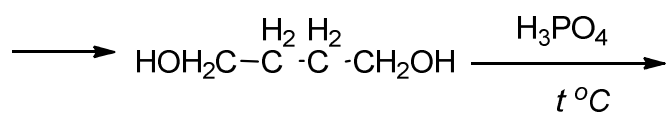
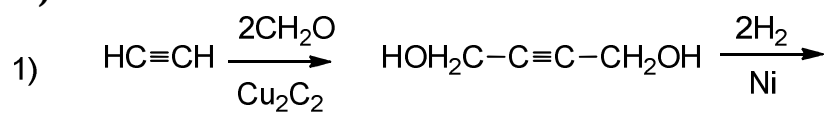


ч)

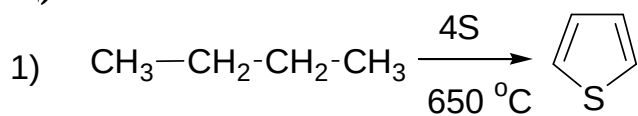


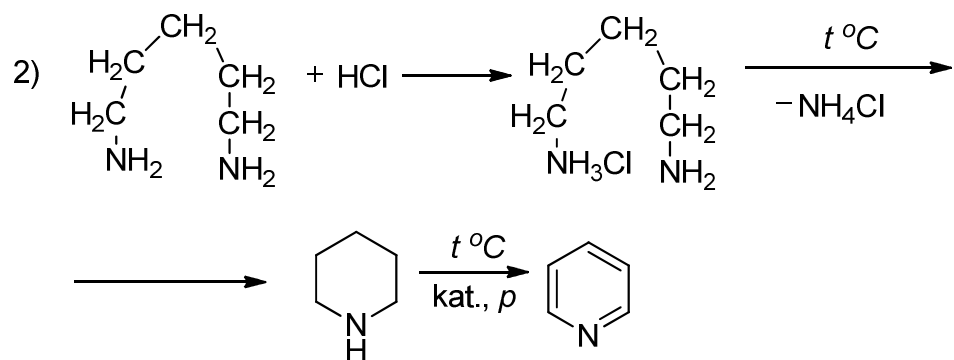


III)

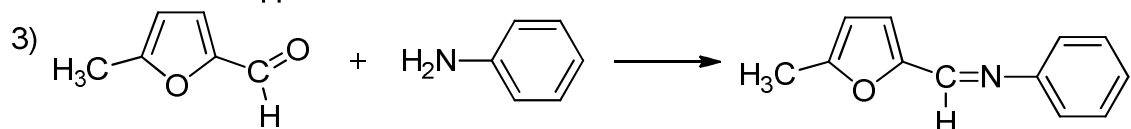
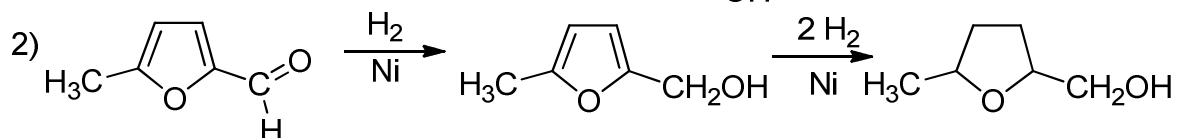
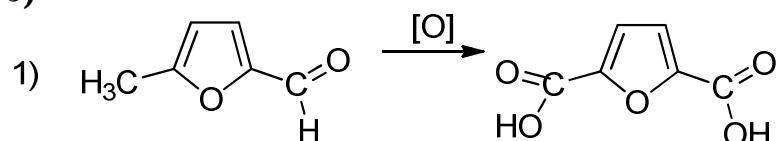


III)

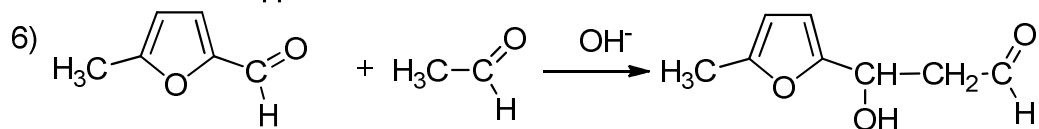
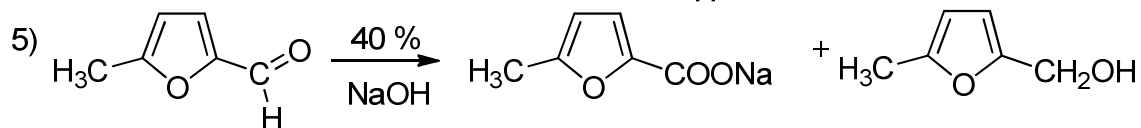
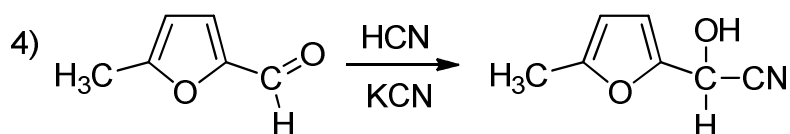




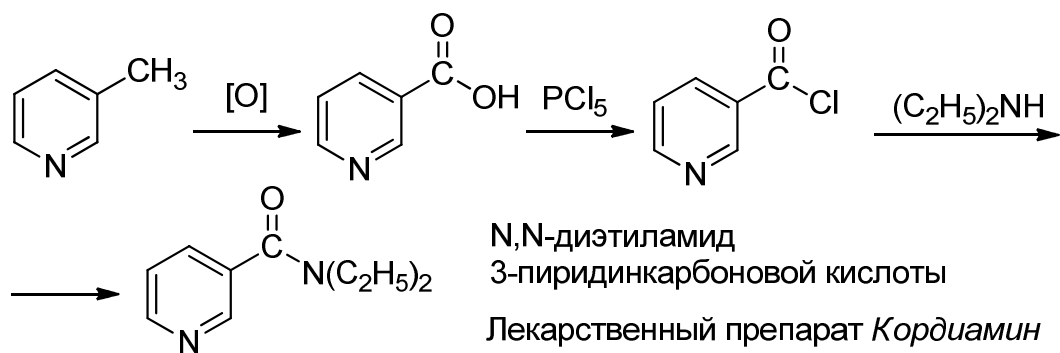
3)



5-метил-2-фурилиденанилин



ю)

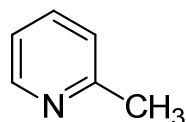


4. Установление структурной формулы. Сравнительная характеристика гетероциклических соединений

Задача 7.

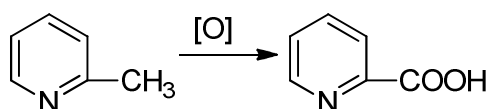
э) Брутто-формула исходного вещества – C_6H_7N ;

Структурная формула этого вещества:

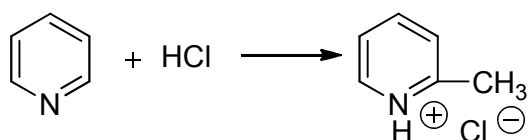


Реакции, подтверждающие строение вещества:

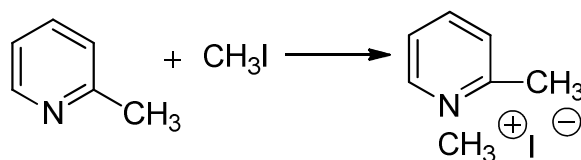
1. При окислении исходного вещества получается α -пиридинкарбоновая кислота:



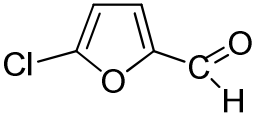
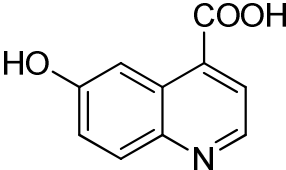
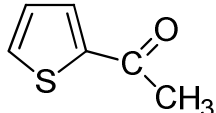
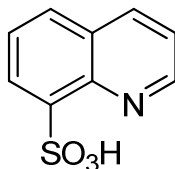
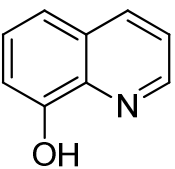
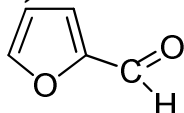
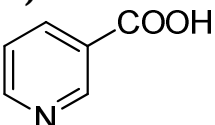
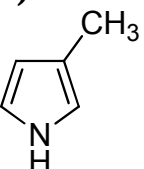
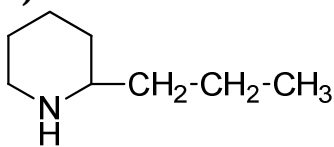
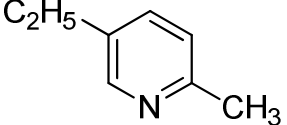
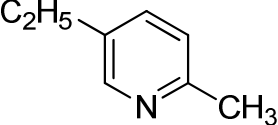
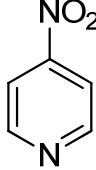
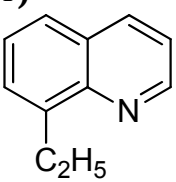
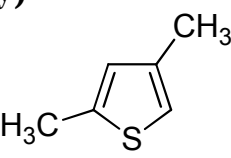
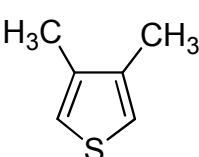
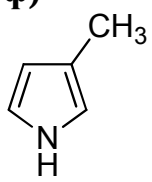
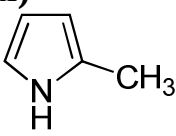
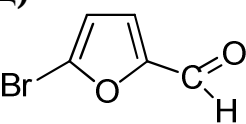
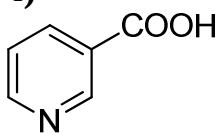
2. Исходное соединение образует соли с кислотами:

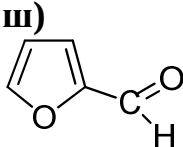
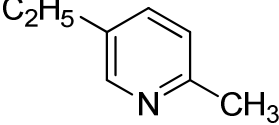
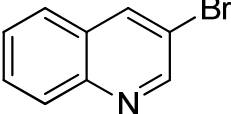


3. При действии иодистого метила образуется соединение состава $C_7H_{10}NI$:



а) А: Б:	б)	в)
г)	д)	е)

ж) 	з) 	и) 
к)  		
л) 	м) 	н) 
о) 	п) 	р) 
с) 	т) 	у)  или 
ф) 	х) 	ц) 
ч) 		

ш) 	щ) 	ю) 
---	---	--

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. – М.: Мир. – 1971 – 345 с.
2. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. – М.: Химия. – 1985. – 279 с.
3. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений – М.: Мир, 1996. – 464 с.
4. Джоуль Дж, Миллс К. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир, 2004. – 728 с.
5. Северин Е. С. Биохимия. – Изд. ГЭОТАР–Медиа. – 2006. – 784 с.
6. Пожарский А. Ф. Гетероциклические соединения в биологии и медицине. /Соросовский образовательный журнал. – 1996 – № 6 – с. 25–32.
7. <http://www2.chemistry.msu.edu/>

Учебное издание

ТИМОЩЕНКО Лариса Владимировна
САРЫЧЕВА Тамара Александровна

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Учебное пособие

Научный редактор
доктор химических наук, профессор *В.Д. Филимонов*

Редактор
Компьютерная верстка
Дизайн обложки

**Отпечатано в Издательстве ТПУ в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета**

Подписано к печати Формат 60×84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать Херох. Усл. печ.л.. Уч.-изд.л..
Заказ . Тираж экз.



Томский политехнический университет
Система менеджмента качества
Томского политехнического университета сертифицирована
NATIONAL QUALITY ASSURANCE по стандарту ISO 9001:2000



ИЗДАТЕЛЬСТВО



ТПУ. 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

Тел./факс: 8(3822)56-35-35, www/tpu.ru