

ДЖ. ДЖОУЛЬ
Г. СМИТ

Основы химии
гетероциклических
соединений

Heterocyclic Chemistry

J. A. Joule
G. F. Smith

Department of Chemistry,
University of Manchester

Van Nostrand Reinhold Company
London
New York Cincinnati Toronto Melbourn
1972

ДЖ. ДЖОУЛЬ, Г. СМИТ

ОСНОВЫ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Перевод с английского
доктора хим. наук **Е. С. Головчинской**

Под редакцией
доктора хим. наук **В. Г. Яшунского**

Издательство «Мир» Москва 1975

В учебнике по наиболее обширному разделу современной органической химии авторы систематизировали на современном уровне колоссальный материал, накопленный в этой области.

Стройность и четкая система изложения материала, современный подход к рассмотрению вопросов, большая информативность и удачное построение всего курса позволяют рекомендовать книгу как учебное пособие для преподавателей, аспирантов и студентов химических вузов. Она будет полезна специалистам, начинающим работать в области гетероциклических соединений.

Редакция литературы по химии

ПРЕДИСЛОВИЕ

Химия гетероциклов — один из наиболее обширных разделов органической химии — получила широкое развитие в последние десятилетия. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что более половины всех публикаций в научных журналах по органической химии в настоящее время составляют работы по химии гетероциклических соединений.

Если периодически издаваемые монографии и сборники, например серии «Heterocyclic compounds», vol. 1—9 (ed. R. Elderfield)*, «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» (ed. A. Weissberger), а также «Advances in Heterocyclic Chemistry» (ed. A. Katritzky), в какой-то степени помогают химикам следить за развитием этой интереснейшей и сложной области химии, то в учебной литературе по этому вопросу ощущается значительный пробел.

Действительно, как в отечественных, так и в зарубежных учебниках и учебных пособиях по органической химии раздел химии гетероциклов представлен наименее полно и несистематично. Это связано с обилием, многообразием и сложностью накопленного материала по строению, методам синтеза, свойствам и реакционной способности гетероциклов, часто не укладывающегося в рамки классических курсов органической химии.

Сравнительно недавно в русском переводе вышла книга Л. Пакетта «Основы современной гетероциклической химии» («Мир», М., 1971), содержащая краткое изложение химии ряда гетероциклов, которая может служить пособием для изучающих химию этих соединений.

Настоящая книга является, по существу, первым учебником, в котором авторы попытались систематизировать и обобщить на современном уровне большой материал по химии основных, наиболее простых классов гетероароматических соединений.

Первые две главы кратко знакомят с теоретическими подходами к изучению структуры и химических свойств ароматических соединений и в том числе гетероциклов, а также с основными принципами построения гетероциклических систем.

* Имеется перевод на русский язык первых восьми томов этой серии («Гетероциклические соединения» под ред. Р. Эльдерфильда, т. 1—6, ИЛ, М., 1953—1960; т. 7, 8, «Мир», М., 1965—1969).

Изложение всего курса построено на простом и наглядном описании строения и реакционной способности с позиции резонанса валентных связей. Этот подход не безупречен, однако весьма удачно помогает усвоению общих и конкретных вопросов структуры и реакционной способности гетероароматических соединений.

Все содержание книги пронизано идеей аналогии гетероциклов с ароматическими соединениями бензольного ряда и другими системами. Поэтому изложение курса авторы начинают с пиридина и его производных. Эта и все последующие главы (некоторые из них в русском переводе объединены) построены по единому плану, что значительно упрощает пользование учебником и облегчает усвоение материала.

Списки литературы, помещенные в конце каждой главы и в конце книги, помогут читателям более углубленно изучить интересующие их разделы.

В. Яшунский

ВВЕДЕНИЕ

Настоящее учебное пособие предназначено для научных работников, аспирантов и студентов старших курсов химических высших учебных заведений. Оно освежит в их памяти основы химии гетероциклов и даст возможность в процессе научной работы сопоставить реакционные способности гетероароматических, ароматических и алифатических соединений.

При изложении материала главное внимание уделено гетероароматическим системам. На первый взгляд, многие приведенные в книге сведения, касающиеся проблем химии гетероциклов, могут показаться новыми. Однако при ближайшем рассмотрении станет ясно, что эти сведения уже знакомы, так как химические реакции гетероциклов в значительной мере родственны реакциям более простых соединений.

Для глубокого усвоения основных понятий химии гетероциклов подробно рассмотрены только хорошо известные, сравнительно простые гетероароматические соединения. Другие, реже встречающиеся системы описаны более или менее кратко: отмечены их сходство с главными системами и отличия от них.

В главе, посвященной гетероциклам неароматического характера, обращается внимание главным образом на те аспекты химии этих соединений, которые отличают их от химии соответствующих алифатических соединений.

В первой главе книги изложены вопросы строения гетероароматических соединений. Статическая картина строения молекул подвергнута довольно подробному разбору с позиций общепринятых понятий теории валентных связей. Затем дана краткая характеристика роли квантовомеханической теории молекулярных орбиталей в изучении химии гетероциклов.

Во второй главе рассмотрены общие принципы синтеза гетероциклических систем и приведены главные типы реакций, используемых в таких синтезах.

Поскольку значительная часть материала первых двух глав используется в последующем изложении, следует посоветовать читателям внимательно изучить эти разделы: при дальнейшем ознакомлении с книгой им не раз придется возвращаться к ним.

Специальные главы книги содержат описание химии пиридинов, хинолинов, изохинолинов, трех диазинов, пирилиевых солей, пиро-

нов, бензопирилеиновых солей, бензопиранов, пирролов, фуранов, тиофенов, индолов, азолов и пуринов. Более сжато освещены хинолизиновые и тиопирилеиновые соли, изоиндол, индолизин, бензофуран, бензотиофен, азолы и неароматические гетероциклы.

Описание большего числа систем неизбежно привело бы к фрагментарности изложения что в свою очередь обусловило бы снижение ценности настоящего учебного пособия.

Все главы построены по одной схеме. Они начинаются с небольшого вступления, содержащего информацию о соединениях, представляющих интерес как биологически активные и лекарственные вещества. Далее обсуждаются общие вопросы химии данной гетероциклической системы, ее реакционная способность сравнивается с реакционной способностью других, родственных или сходных с ней систем. Затем следует детальное рассмотрение свойств и реакций этой системы с электрофильными реагентами (протонирование, нитрование, сульфирование и т. д.), затем с окислителями, нуклеофильными агентами, свободными радикалами, восстановителями, диенофилами и, наконец, реакции металлизированных производных, алкил-, карбонил-, галоген-, окси- и аминопроизводных данного гетероцикла. Если какой-либо тип указанных реакций не представляет специального интереса, он опущен. Заканчивается каждая глава вопросами синтеза. Сюда включены наиболее важные общие методы синтеза, а также некоторые синтезы, иллюстрирующие как методы построения кольца, так и способы превращения заместителей. Эти методы даны без подробных пояснений. В конце каждой главы, а также в конце книги приведена рекомендуемая литература.

Можно надеяться, что такое расположение материала будет способствовать его легкому пониманию и усвоению, хотя это неизбежно приводит к некоторым повторениям. Однако повторное упоминание одних и тех же фактов в разных контекстах будет способствовать их обобщению и, таким образом, тоже принесет пользу читателю.

СТРОЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В этой главе в доступной форме рассмотрены основные гетероароматические системы с позиций теории валентных связей. Она содержит также краткое изложение метода расчета молекулярных орбиталей в объеме, достаточном для усвоения элементарных основ химии гетероциклов.

Для уяснения сходства в свойствах карбоциклических и гетероароматических структур в нее включены, кроме того, общие сведения о бензоле, нафталине, циклопентадиенил-анионе и циклогепта-триенил-катионе.

КАРБОЦИКЛИЧЕСКИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Сравнительно простое и ставшее уже привычным понятие ароматичности бензола подразумевает отличие бензола от олефинов, например этилена или циклогексадиена. Эти отличия проявляются в реакциях взаимодействия с электрофилами, например с бромом: олефины очень активно присоединяют его по двойной связи, тогда как конечным результатом аналогичной реакции бензола, требующей гораздо более жестких условий, почти всегда оказывается замещение. Причиной такого поведения бензола является наличие в нем сопряженной замкнутой системы из шести π -электронов, термодинамически значительно более устойчивой, чем соответствующая нециклическая сопряженная система. Результатом дополнительной стабилизации, характеризующей ароматические системы, является инертность в реакциях присоединения и увеличение способности вступать в реакции замещения, обеспечивающие сохранение системы сопряжения, характерной для ароматических соединений.

Общее правило, сформулированное Хюккелем в 1931 г., гласит, что ароматичность свойственна циклическим сопряженным системам, содержащим $4n + 2p$ -электронов, т. е. системам с 2, 6, 10 и т. д. электронами.

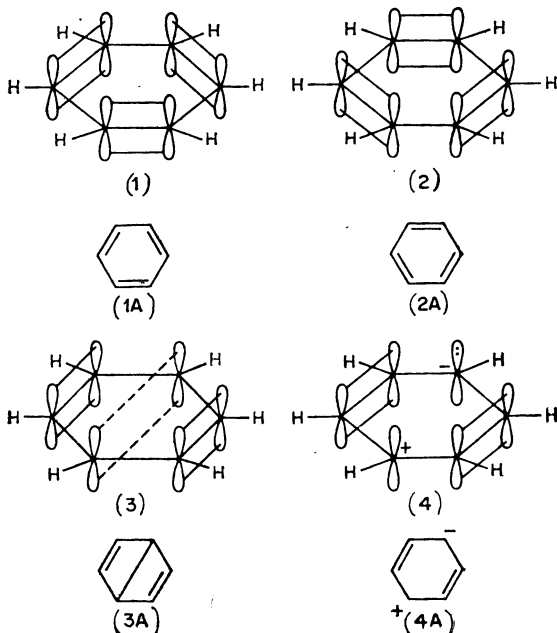
Вполне доступно и более современно молекулярно-орбитальное описание ароматических систем. Это описание позволяет, и это особенно важно, объяснить основные характеристики электронных спектров таких систем. Данный аспект представляет собой одно из важнейших достижений химической теории. Тем не менее для изу-

чения основных начал химии ароматических соединений привлечение этих вопросов не обязательно: им предстоит, по-видимому, играть главную роль в области реакций, протекающих в растворах по так называемому «ионному» механизму.

В этой книге изложение химии гетероциклических соединений построено на более простом и наглядном описании строения и реакционной способности с позиций резонанса валентных связей. И несмотря на то, что такое толкование нельзя в настоящее время считать вполне безупречным, им с успехом пользовались многие поколения учащихся; оно помогало им понять и изучить основы органической химии и подготовило их к усвоению гораздо более сложного квантовомеханического подхода к вопросам строения.

Для того чтобы подготовить почву к описанию концепции резонанса валентных связей гетероароматических систем, ниже в сжатой форме будет рассмотрен и резонанс валентных структур бензола и нафталина.

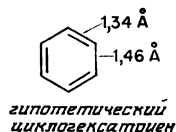
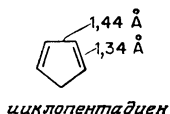
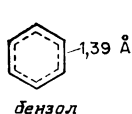
Геометрия бензольного кольца, у которого углы составляют 120° , соответствует геометрии плоского тригонально гибридного атома углерода и позволяет построить ненапряженное плоское кольцо с шестью σ -связями, соединяющими шесть углеродных атомов, имеющих sp^2 -гибридизацию. Каждый углеродный атом такого кольца имеет электрон на атомной p -орбитали, перпендикулярной плоскости кольца. Эти шесть электронов могут быть скомбинированы попарно, с образованием «структур Кекуле» (1), (1A).



Прошло уже свыше ста лет с тех пор, как стало известно, что электроны могут быть скомбинированы в пары двойким образом: (1) (1А) и (2) (2А). Обе структуры полностью эквивалентны и взаимодействуют между собой по принципу, названному резонансом связей. Позднее такое взаимодействие, обеспечивающее полную эквивалентность всех С—С-связей, получило название «обменное вырождение». Для более полного расчета структуры бензола следует принимать во внимание и другие возможные способы сочетания электронов. Например, два из шести электронов могут образовать пару через кольцо, как в (3) (3А), или шесть электронов могут быть поляризованы, как в (4) (4А). Но такие способы сочетания энергетически менее выгодны, и поэтому их вклад в общую структуру бензола весьма незначителен.

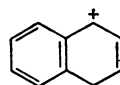
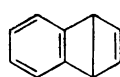
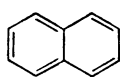
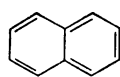
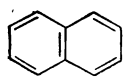
Структуры (1) — (4), (1А) — (4А) — это так называемые «канонические формы». Как таковые они не имеют физического смысла: бензол никогда не принимает ни одной из этих форм. На самом деле он имеет гибридную структуру, промежуточную между ними.

В конечном счете структура молекулы бензола представляет собой правильный шестиугольник, в котором длина связей между углеродными атомами составляет 1,39 Å, т. е. величину, промежуточную между длиной двойной связи в алкенах (1,34 Å) и длиной одинарной связи (1,46 Å) между sp^2 -гибридизованными атомами углерода в полиенах.

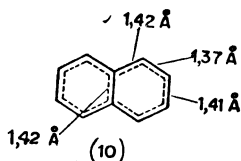


Если с тех же позиций рассматривать молекулу нафталина, то, как и в бензоле (структуры 1 и 2), десять π -электронов нафталина при простом спаривании могут образовывать три канонические структуры (5), (6) и (7). Вклад канонических структур (8) и (9), энергетически значительно менее выгодных, в общую структуру нафталина должен быть очень незначительным. Длина связи $C_1—C_2$, выведенная как среднее геометрическое из структур (5), (6) и (7), должна составлять $1^{2/3}$ длины одинарной связи, а длина каждой из связей $C_2—C_3$, $C_1—C_9$ и $C_9—C_{10}$ — по $1^{1/3}$ длины одинарной связи. Составив простую пропорцию, получим, что $1^{2/3}$ связи составит 1,42 Å, а $1^{1/3}$ связи — около 1,38 Å.

Приходится удивляться тому, насколько близко совпали результаты одного из наиболее современных измерений длин связей в нафталине, полученные с помощью метода электронной дифрак-



ции (10), с величинами длин связей, найденными как среднее геометрическое из канонических структур (5), (6) и (7).



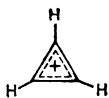
Разность между энергией бензола в основном состоянии и энергией гипотетического неароматического циклогексатриена-1,3,5 соответствует степени стабилизации, придаваемой бензолу взаимодействием шести π -электронов цикла. Эту разность энергий принято называть ароматической энергией резонанса.

Необходимо понять, что энергию резонанса очень трудно измерить или рассчитать. Основная сложность заключается в определении энергии гипотетических неароматических структур. Трудности возникают уже при переходе от бензола к нафталину и еще больше возрастают для таких простых гетероциклов, как пиридин, пиррол, фуран и т. п. Поэтому нет ничего удивительного в том, что для каждого гетероцикла опубликовано большое число значений энергии резонанса.

Еще труднее оказалось определить энергию резонанса таких соединений, как пирилий, пиридиний, пиридоны и пироны.

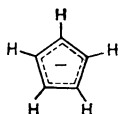
По этой причине не имеет смысла приводить цифровые значения энергий резонанса разных систем; вероятно, более целесообразно охарактеризовать их в следующих общих словах: энергия резонанса пиридина близка к энергии резонанса бензола, энергия резонанса тиофена ниже энергии резонанса бензола, затем следует энергия резонанса пиррола; фуран же характеризуется самой низкой энергией резонанса среди всех гетероциклов, не имеющих заряда и содержащих один гетероатом.

Ароматические плоские циклы, содержащие 2, 6, 10 и т. д. π -электронов, могут реализоваться для ряда систем благодаря наличию общего положительного или отрицательного заряда. Простейшими примерами заряженных ароматических систем являются двухэлектронный циклопропенилий (11), циклопентадиенил-анион (12) и циклогептатриенил-катион (13).



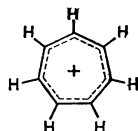
(11)

циклопропенилий-ион
2 π -электронная система



(12)

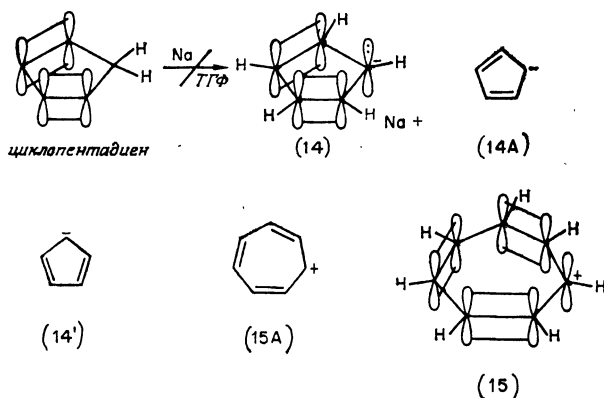
циклопентадиенил-анион
6 π -электронная система



(13)

циклогептатриенил-катион
6 π -электронная система

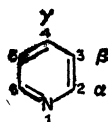
Эти ионы обладают высокой реакционной способностью, но если бы они не были стабилизированы ароматической делокализацией, то, по всей вероятности, были бы намного активнее: например, цикlopентадиен (рK_a 14—15) обладает более высокой кислотностью и депротонируется гораздо легче, чем это можно было ожидать от простого диена. В пяти главных эквивалентных канонических формах аниона (14), (14 A), (14') и т. д. шесть электронов спарены, как это показано ниже: образующийся в результате резонансный гибрид представляет собой правильный пятиугольник. Следует отметить, что σ -скелет этого пятиугольника должен испытывать заметное напряжение в силу того, что свойственные sp^2 -гибридизации углы в 120° сжаты в пятиугольнике до 108°.



Катион тропилия можно описать семью эквивалентными каноническими формами, в которых шесть электронов спарены, как показано формулой (15), (15A), а орбиталь седьмого углерода не заполнена; его резонансный гибрид имеет форму правильного семиугольника.

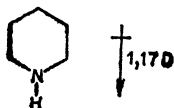
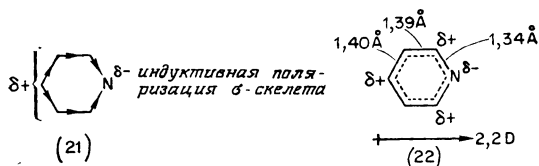
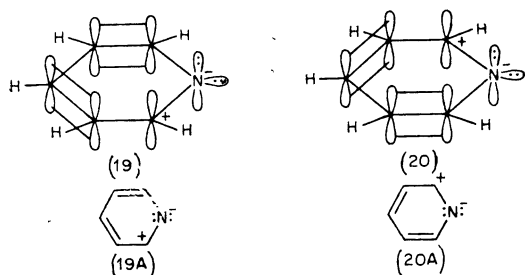
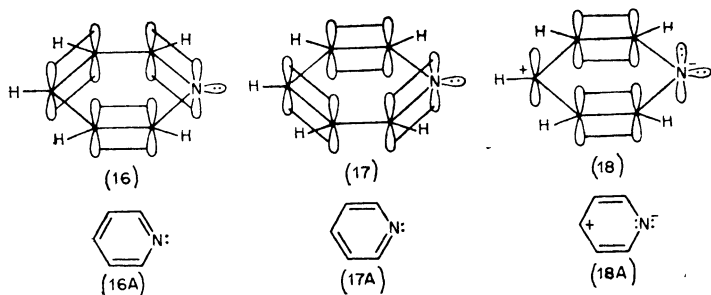
ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

ПИРИДИН И РОДСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ



По строению пиридин аналогичен бензолу, только вместо одного из звеньев —CH= он содержит в кольце звено —N=. Пиридин отличается от бензола следующим: а) в нем нарушена геометрическая правильность шестиугольника, так как связь С—N короче связи С—С; б) один из атомов водорода в плоскости кольца заменен неподеленной парой электронов, расположенной в той же пло-

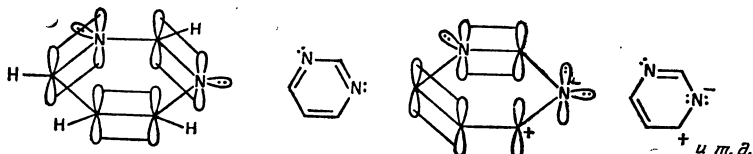
скости на sp^2 -гибризированной орбитали; эта пара электронов не участвует в ароматической стабилизации π -электронной системы и ответственна за основность пиридина; в) пиридин обладает постоянным сильным диполем, обусловленным, с одной стороны, большей электроотрицательностью азота по сравнению с углеродом, с другой — собственным дипольным моментом неподеленной пары атома азота.



Более высокая электроотрицательность азота вызывает не только индуктивную поляризацию главным образом σ -связей молекулы, как показано на структуре (21), но также служит причиной стаби-

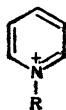
лизации поляризованных канонических структур (18), (19) и (20), содержащих отрицательно заряженный атом азота, что обеспечивает весьма значительный вклад в гибридную структуру. Как и в бензоле, главными каноническими формами являются структуры Кекуле (16) и (17). В целом пиридин — это молекула по существу с эквивалентными связями, в которой оба эффекта — индуктивный и мезомерный — действуют в одном направлении, приводя к наведению диполя в 2,21 D. Отрицательный конец этого диполя находится на азоте, а частичные положительные заряды преимущественно локализованы на C_2 -, C_4 - и C_6 -атомах. Дипольный момент пиперидина (22) дает основание оценить роль индуктивного фактора в поляризации σ -скелета пиридина.

Аналогичны и структуры диазинов. Например, пиридин можно представить следующими каноническими структурами:

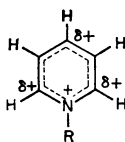


Хинолин и изохинолин по строению родственны пиридину так же, как нафталин и бензол.

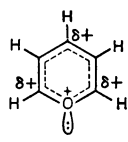
ПИРИДИНИЙ И РОДСТВЕННЫЕ КАТИОНЫ



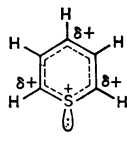
В результате электрофильного присоединения к атому азота пиридина образуются пиридиновые ионы (23). Простейший из них — 1H-пиридиний (23, $R=H$) — получен действием протонных кислот на пиридин. По существу, 1H-пиридиний и бензол изоэлектронны — отличие между ними в том, что вследствие более высо-



(23)



(26)



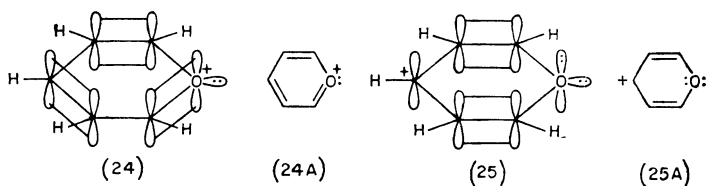
(27)

величина заряда гетероатома меняется от 1 до 3δ

кого положительного заряда на атоме азота вся система заряжается положительно. Пиридиниевые катионы в значительной степени сохраняют ароматический характер. К тому же положительный заряд локализован на кольцевых атомах углерода в результате как мезомерного [см. пиридин (18, (19), (20)], так и индуктивного эффектов [см. пиридин (21)]; поэтому частичные положительные заряды на C_2 , C_4 и C_6 -атомах значительно выше, чем в пиридине.

ПИРИЛИЙ- И ТИОПИРИЛИЙ-КАТИОНЫ

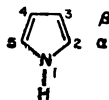
Эти катионы — близкие аналоги пиридина, но еще более близкие аналоги пиридиний-катиона. Как и в пиридине, кислород пирилия имеет неподеленную пару электронов на sp^2 -гибридной орбитали в плоскости кольца, т. е., по существу, он находится в трехвалентном состоянии, поэтому вполне естественно, что он заряжен положительно.



Здесь представлены одна из канонических структур Кекуле (24), (24 A) и одна из трех главных канонических структур с положительным зарядом на атоме углерода (25), (25 A). Гибриду, по-видимому, следует приписать строение (26), в котором формальный положительный заряд локализован на кольцевых атомах углерода более сильно, чем в пиридиний-катионе.

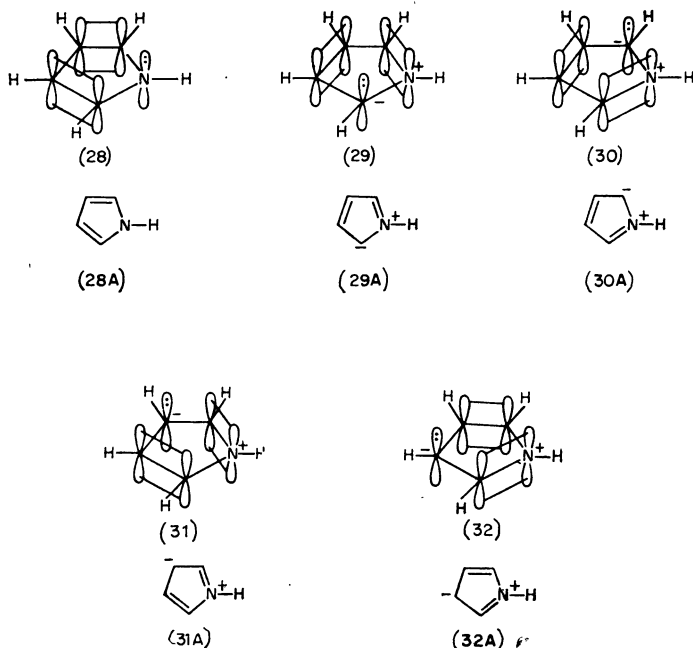
Тиопирилий (27) по строению очень близок пирилию.

ПИРРОЛ

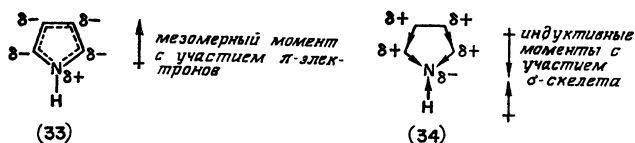


Пиррол изоэлектронен с циклопентадиенил-анионом, но из-за более высокого заряда азота он электрически нейтрален. Еще одно следствие присутствия азота в пиррольном кольце — нарушение той радиальной симметрии, которая свойственна циклопентадиенил-аниону. В результате пиррол не может иметь пять полностью эквивалентных канонических форм. Вместо этого он может иметь одну форму, в которой заряд не разделен (28), (28 A), и две пары эквивалентных форм с разделенными зарядами: (29), (29 A) —

(30), (30 A) и (31), (31 A) — (32), (32 A). Совершенно очевидно, что эти три структуры должны обладать разными энергиями. Следовательно, вклад каждой из них в гибридную структуру пропорционален их относительной стабильности и, по всей вероятности, располагается в следующем порядке (28) > (29), (30) > (31), (32).

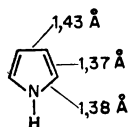


Резонанс приводит к возникновению частичных отрицательных зарядов на атомах углерода и частичного положительного заряда на атоме азота, равного сумме частичных отрицательных зарядов на атомах углерода, как показано ниже (33). С другой стороны, индуктивное влияние атома азота вызывает поляризацию σ -связей скелета по направлению к азоту (34). Таким образом, распределение электронов в молекуле пиррола обусловлено действием двух противоположно направленных эффектов: мезомерный эффект, по-видимому, имеет преобладающее значение.



Экспериментально установлено, что длина связей C_2-C_3 и C_4-C_5 (1,37 Å) больше длины двойных связей циклопентадиена

(1,34 Å) и что связь C_3-C_4 короче одинарных связей между sp^2 -гибридизованными атомами углерода. Это указывает на значительный вклад канонических форм (29)—(32) в гибридную структуру.

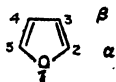


(35)

Значения длин связей, вычисленные в последние годы с помощью современных уточненных квантово-механических методов расчета молекулярных и атомных орбиталей, оказались очень близки результатам, полученным экспериментальным путем.

Необходимо запомнить, что свободная пара электронов атома азота участвует в образовании ароматической π -электронной системы пиррола.

ФУРАН



Фуран является близким аналогом пиррола и отличается от него тем, что группа $-NH-$ заменена атомом кислорода: вместо связанного с азотом атома водорода он содержит неподеленную пару электронов в sp^2 -гибридной орбитали. Так как эта пара находится в плоскости кольца, она (аналогично неподеленной паре электронов пиридинового азота) совершенно не участвует в образовании ароматического секстета электронов.



(36)



(37)



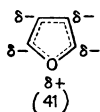
(38)



(39)

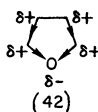


(40)



(41)

↑ мезомерный момент меньше, чем у пиррола

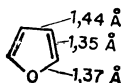


(42)

↑ индуктивный момент больше, чем у пиррола

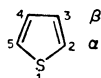
Канонические формы (36)—(40) полностью аналогичны каноническим формам пиррола (28A)—(32A). Существенное различие между ними заключается в том, что кислород более электроотрицателен, чем азот. Вследствие этого трехвалентный положительно заряженный кислород менее стабилен, чем четырехвалентный положительно заряженный азот, а канонические формы (37)—(40) в

свою очередь менее стабильны, чем соответствующие формы пиррола (29А)—(32А). Соответственно вклад форм (37)—(40) в резонансный гибрид играет меньшую роль, чем вклад форм (29А)—(32А) пиррола, гибридная структура фурана оказывается ближе к канонической форме (36), чем структура пиррола к форме (28А). Это проявляется в том, что измеренные длины связей С—С в фуране оказались средними между длинами связей в циклопентадиене и пирроле.

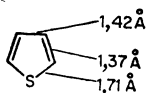


Более высокая электроотрицательность кислорода сказывается еще и в более высокой индуктивной поляризации молекулы, которая настолько выражена, что приводит к появлению у фурана общего дипольного момента с отрицательным концом на атоме кислорода (см. стр. 17). В целом следствием электроотрицательности кислорода является уменьшение мезомерии или резонанса. Вероятно, по этой причине фуран имеет менее ароматический характер, чем пиррол.

ТИОФЕН



Тиофен является серусодержащим аналогом фурана и очень сходен с ним по строению. Тем не менее он обладает более высокой энергией стабилизации и, как это вытекает из его химических реакций, имеет более ароматический характер. Можно представить себе несколько возможных причин такого различия. Одной из них может быть значительно больший, чем у кислорода, атомный радиус серы, в результате чего углы между связями С—С—С немного расширены, что обеспечивает выигрыш в стабилизации за счет уменьшения напряжения, вызванного сжатием углов. Вторая при-



чина заключается в том, что на трехвалентной сере положительный заряд более стабилен, чем на кислороде. Это увеличивает вклад поляризованных канонических форм, подобных (37)—(40), в резонансный гибрид, что сопровождается соответствующим увеличением резонансной энергии стабилизации. Третьей причиной могло бы быть то, что сера как элемент второго ряда может использовать для образования связей *d*-орбитали; с позиций теории резо-

нансных связей это означает вероятность вклада в резонансный гибриды и таких структур, как (43)—(45).



(43)



(44)



(45)

С точки зрения квантовомеханических представлений о молекулярных орбиталях вопрос о характере и степени участия d -орбитали атома серы в образовании связей остается дискуссионным.

Атом серы имеет пару электронов в плоскости кольца на sp^2 -гибридной орбитали (ср. с фураном).

ДИПОЛЬНЫЕ МОМЕНТЫ ПИРРОЛА, ФУРАНА И ТИОФЕНА

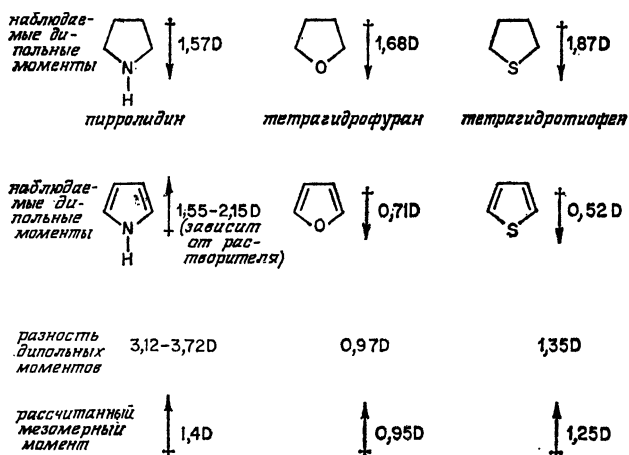
Следует более подробно рассмотреть дипольные моменты указанных гетероциклов, поскольку иногда допускают ошибку, принимая гетероатомы всех трех соединений за положительные концы диполей. Эта ошибка, по-видимому, вызвана тем впечатлением, что в системах с высокой реакционной способностью избыток отрицательного заряда должен быть сосредоточен на наиболее нуклеофильном атоме углерода. В действительности же отрицательные концы диполей как в фуране, так и в тиофене находятся на гетероатомах.

Для того чтобы разобраться в этом вопросе, следует рассмотреть дипольные моменты насыщенных соединений: пирролидина, тетрагидрофурана и тетрагидротиофена. У всех трех соединений отрицательный конец диполя расположен на гетероатоме, так как их поляризация вызвана индуктивным влиянием более электроотрицательных гетероатомов на электроны σ -связей.



Такое же индуктивное влияние, направляющее отрицательный конец σ -момента к гетероатому, имеется и в пирроле, фуране и тиофене. Однако в этих трех соединениях на него накладывается

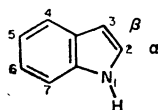
и действующий в противоположном направлении мезомерный момент, в который вовлечена π -электронная система.



Наблюдаемый у фурана и тиофена диполь — конечный результат этих двух противоположных поляризаций. Так как при этом индуктивный эффект преобладает, отрицательный конец диполя все же остается на гетероатоме. В пирроле и пирролидине положение усложняется поляризацией связи N—H (или связи N—алкил в N-алкилпирролах). Большую разницу в дипольных моментах пиррола и пирролидина, превышающую 3D, следует отнести за счет мезомерного момента, составляющего около 1,4D, а также других причин; среди них главную роль следует приписать гораздо более сильному диполю N—H \leftarrow + системы пиррола.

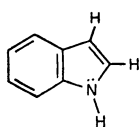
Необходимо усвоить, что вытекающий из расчета молекулярных орбиталей избыток отрицательного заряда на углеродных атомах фурана и тиофена отнюдь не противоречит тому, что на этих же атомах углерода находятся положительные концы диполя. Дело в том, что избыток отрицательного заряда рассчитан только по отношению к π -электронам, а не к электронной системе молекулы в целом.

ИНДОЛ

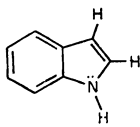


По своему строению индол представляет простое сочетание бензола и пиррола. Его главными каноническими формами являются

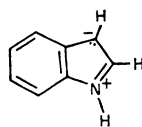
структуры (46)—(50). У менее значимых канонических форм отрицательный заряд локализован в разных положениях бензольного



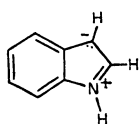
(46)



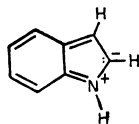
(47)



(48)



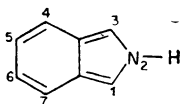
(49)



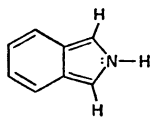
(50)

кольца. Тогда у гибридной структуры на атоме азота сосредоточен довольно значительный частичный положительный заряд.

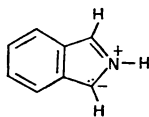
ИЗОИНДОЛ



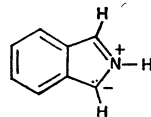
По своему электронному строению изоиндол не отличается от индола. Его поляризованные канонические формы (52)—(55), вероятно, близки по энергии к неполяризованной канонической форме (51), так как шестичленное кольцо последней не имеет бензольного строения. Это должно сводить на нет преимущества, вытекающие из отсутствия разделенного заряда; но, с другой стороны, формы (52)—(55) содержат нормальное бензольное кольцо, что компенсирует потерю энергии, вызванную разделением заряда.



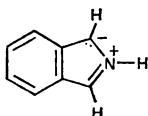
(51)



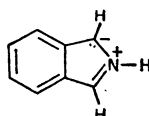
(52)



(53)

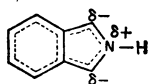


(54)

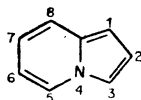


(55)

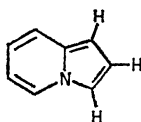
Гибридная структура, следовательно, должна иметь очень значительный частичный отрицательный заряд на C_1 - и C_3 -атомах, а также соответствующий частичный положительный заряд на атоме азота.



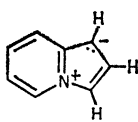
ИНДОЛИЗИН



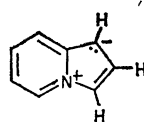
Соображения, высказанные по поводу строения индола, полностью применимы и для индолизина. Поляризация молекулы показана на изображенных ниже канонических формах (57)—(60), а конечная гибридная форма должна иметь структуру (61).



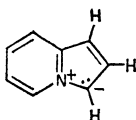
(56)



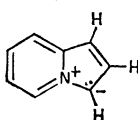
(57)



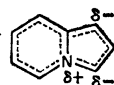
(58)



(59)

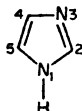


(60)



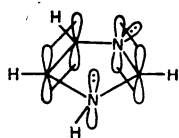
(61)

ИМИДАЗОЛ

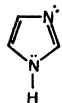


Строение имидазола представляет большой интерес, так как в нем сочетаются особенности пиридина и пиррола. Имидазол мож-

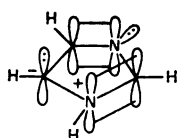
но рассматривать как пиррол, в котором группа $-\text{CH}-$, находящаяся в β -положении, заменена $-\text{N}=\text{}$, т. е. азометиновой группой.



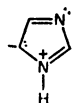
(62)



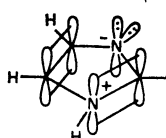
(62A)



(63)



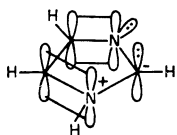
(63A)



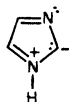
(64)



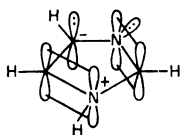
(64A)



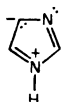
(65)



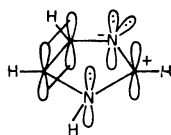
(65A)



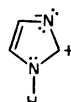
(66)



(66A)

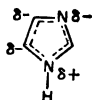


(67)



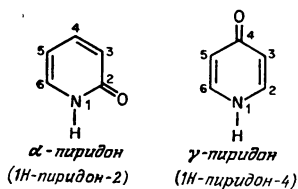
(67A)

Шесть электронов имидазола могут быть спарены так же, как в пирроле и фуране, пятью главными способами. Разница заключается только в том, что одна из канонических форм (64) вносит в конечную гибридную структуру самый большой вклад, так как на атоме азота отрицательный заряд стабилизирован в гораздо более высокой степени, чем на атоме углерода. По всей вероятности, заметную роль играет и шестая каноническая форма (67), в которой положительный заряд C_2 -атома стабилизируется формальным отрицательным зарядом N_3 -атома. Это очень похоже на то, что имеет место в канонических формах (19) и (20) пиридина. Индуктивное акцепторное действие обоих атомов азота сильно вытягивает электроны с кольцевых углеродных атомов; больше всего это сказывается на C_2 -атоме, так как на него дополнительно влияет и мезомерия.

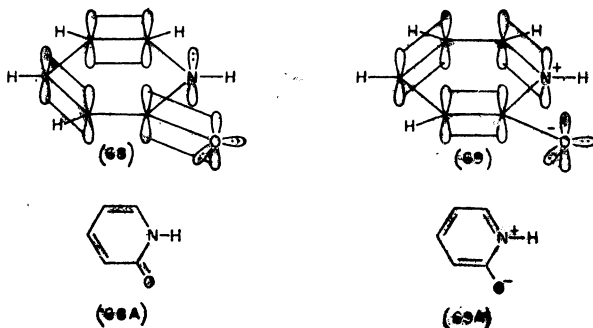


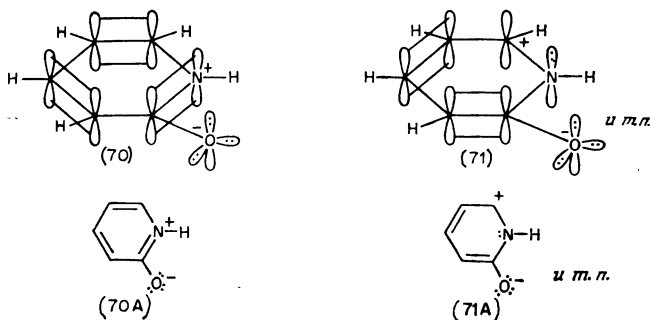
Итак, имидазол несет значительный частичный отрицательный заряд на N_3 -атоме и частичный положительный заряд на N_1 -атоме.

ПИРИДОНЫ

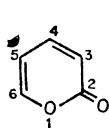


Изображение валентных связей обоих пиридонов согласуется с изображением связей циклического амида, у которого поляризованные канонические формы соответствуют каноническим формам ароматического пиридилий-катиона. Следовательно, ароматический характер пиридонов проще всего можно объяснить вкладом канонических форм (69), (70), (71) и т. д. в гибридную структуру. Это полностью относится и к каноническим формам 4-пиридона. До последнего времени не удавалось определить резонансную энергию стабилизации пиридонов из-за того, что обычно применяемый термодимический метод встречал большие трудности при оценке энергии неароматических систем. В настоящее время такая оценка осуществлена с помощью совершенно иного метода, основанного на количественном изучении таутомерного равновесия. Она показала неожиданно высокую резонансную стабилизацию, например энергия резонанса α -пиридона оказалась приблизительно равной $\frac{3}{4}$ энергии резонанса самого пиридина.

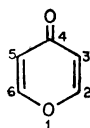




ПИРОНЫ

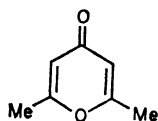


α -пирон

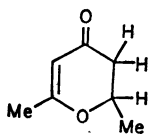


γ -пирон

Если подойти формально к строению пиранов, оно представляется вполне аналогичным строению пиридонов (68), (68A) — (71), (71A), но по спектральным характеристикам и химической активности эти два ряда соединений существенно отличаются друг от друга. Из этих отличий вытекает, что пираны не стабилизированы в значительной степени ароматическим резонансом. Например, УФ-спектр 2,6-диметилпирана-4 (72) ($\lambda_{\text{макс}}$ 247 нм, ϵ 14 000) сходен со спектром его дигидропроизводного (73) ($\lambda_{\text{макс}}$ 263 нм, ϵ 10⁵ 500), а частоты карбонильных групп α - и γ -пиранов близки к частотам их циклических несопряженных аналогов. Тем не менее



(72)



(73)

с учетом сказанного по поводу пиридонов это наблюдение не может служить веским аргументом в пользу малой ароматичности пиранов.

СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

При обсуждении гетероциклических систем авторы многих руководств пользуются спектральными данными. Само собой разумеется, что спектроскопия имеет огромное значение для проведе-

ния самых разнообразных исследовательских и аналитических работ. На спектральном анализе в большой мере основан достигнутый за последние двадцать лет прогресс в наших представлениях о химической реакционной способности. Краткие сведения о УФ- и ЯМР-спектрах главных гетероциклов содержатся в следующих разделах, а читателям, желающим продолжить и углубить изучение этих вопросов, можно рекомендовать обзоры, указанные в конце главы.

Здесь же достаточно сказать, что ультрафиолетовые спектры и спектры ядерного магнитного резонанса простейших гетероароматических систем в ряде случаев указывают на их ароматический характер, а теоретически рассчитанные характеристики электронного поглощения находятся в полном соответствии с экспериментальными данными.

Особенно велико значение спектральных данных при обсуждении таутомерного равновесия (в частности, для пиридонов), строения активных состояний и промежуточных веществ (например, ЗН-индолий-катиона), при измерениях скоростей реакций (например, нитрования хинолина), измерениях ρK_a и изучении новых реакций. Широкое применение нашли спектральные методы для анализа гетероциклических соединений.

Максимумы поглощения УФ-спектров простых незамещенных систем колеблются в широких пределах: от простой полосы фурана при 200 нм до сложного спектра индолизина, имеющего $\lambda_{\text{макс}} = 350$ нм. Как и в бензоле, введение заместителей типа —ОН, —СНО, —NO₂ и др. приводит к существенному изменению УФ-спектров. Обсуждение вопросов влияния различных заместителей на УФ-спектры выходит за пределы задач этой книги, поэтому последующее изложение ограничено сжатым рассмотрением спектров незамещенных гетероциклов.

В спектрах моноциклических азиннов имеются два максимума, каждый из которых имеет тонкую структуру. Один из максимумов расположен в сравнительно узких пределах (240—260 нм) и соответствует $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу, аналогично расположенному в той же области $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу бензола. Второй максимум, находящийся в области более длинных волн (от 270 нм в пиридине до 340 нм в пиридазине), соответствует $n \rightarrow \pi^*$ -переходу, который, конечно, не может наблюдаться в бензоле. Поглощение, вызванное $n \rightarrow \pi^*$ -переходом, в большой степени зависит от характера растворителя, как это видно на примере пиримидина (табл. 1). Для пиридина такое поглощение наблюдается только в гексане, а в спирте эта полоса, сдвинутая в область более коротких волн, закрыта главной $\pi \rightarrow \pi^*$ -полосой. Протонирование кольцевого атома азота погашает $n \rightarrow \pi^*$ -полосу и соответственно значительно усиливает интенсивность $\pi \rightarrow \pi^*$ -полосы. Положение полосы при этом изменяется незначительно, и поэтому она имеет большое значение для характеристики соединений.

Таблица 1

Моноциклические азины (без тонкой структуры)

	$n \rightarrow \pi^*$		$\pi \rightarrow \pi^*$	
	$\lambda_{\text{макс}}'$ нм	ϵ	$\lambda_{\text{макс}}'$ нм	ϵ
Пиридин (гексан)	270	450	195, 251	7500, 2000
Пиридин (этанол)			257	2750
Пиридиний (этанол)			256	5300
Пиразин (гексан)	328	1040	260	5600
Пиридазин (гексан)	340	315	246	1300
Пиримидин (гексан)	298	326	243	2030
Пиримидин (H ₂ O)	271	420	243	3210
Пиримидиний (водн. H ₃ O ⁺)			242	5500
Пирилий (70%-ная HClO ₄)			220, 269	1400, 8500
Бензол (гексан)			204, 254	7400, 200

Спектры поглощения бициклических азинов гораздо более сложны, и их $n \rightarrow \pi^*$ - и $\pi \rightarrow \pi^*$ -полосы перекрываются. Последняя полоса закрывает первую, так как она гораздо более интенсивна. Как это следует из табл. 2, спектры УФ-поглощения этих систем сходны со спектром нафталина.

Таблица 2

Бициклические азины (без тонкой структуры)

	$\lambda_{\text{макс}}'$ нм	ϵ
Хинолин	313, 270, 226	2360, 3880, 35 500
Хинолиний	313, 233	6350, 34 700
Изохинолин	317, 266, 217	3100, 4030, 37 000
Изохинолиний	331, 274, 228	4170, 1960, 37 500
Хинолизиний	324, 284, 225	14 500, 2700, 17 000
Нафталин	312, 275, 220	250, 5600, 100 000

В коротковолновой части спектров всех незамещенных пятичленных гетероароматических соединений имеется только один максимум средней или высокой интенсивности, лишенный тонкой структуры. Эти спектры не имеют сходства со спектрами бензола и не содержат сколько-нибудь заметного $n \rightarrow \pi^*$ -поглощения. Его нет даже в спектрах тех трех азолов, которые подобно пиридину содержат азометиновый атом азота. Правда, в литературе встречаются указания на присутствие следов такого поглощения в спектрах пиррола, тиофена и имидазола, но, по-видимому, это должно быть отнесено за счет наличия загрязнений.

Пятичленные гетероароматические системы и их конденсированные аналоги

	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	ϵ
Пиррол	210	5100
Фуран	200	10 000
Имидазол	206	3500
Оксазол	205	3900
Тиофен	235	4300
Тиазол	235	3000
Циклопентадиен	200, 239	10 000, 3400
Индол	288, 261, 219	4900, 6300, 25 000
Индолизин	347, 295, 238	1950, 3600, 32 000
Пурин	263	7950

Спектры трех бициклических систем — индола, индолизина и пурина весьма существенно отличаются друг от друга, что трудно объяснимо с помощью простых понятий. Однако спектры индола и индолизина имеют отдаленное сходство со спектрами бициклических азинов, приведенных в табл. 2.

В спектрах ЯМР ароматических соединений не наблюдается простой зависимости величины химических сдвигов протонов (τ) от электронной плотности связанных с водородом кольцевых атомов углерода. Тем не менее в этом направлении имеется ясная тенденция, отраженная в табл. 4. Из нее явствует, что более низким электронным плотностям соответствуют и более низкие значения τ . Такая закономерность наглядно проявляется на примере пиридина: атом водорода, связанный с C_3 -атомом, характеризуется самым высоким значением τ . Кроме того, имеет значение и прямой индуктивный эффект, вызванный влиянием электроотрицательных атомов. Поэтому в пиридине в самом слабом поле наблюдается резонансное поглощение водорода, связанного с C_2 -атомом, находящимся гораздо ближе к кольцевому азоту, чем C_3 - и C_4 -атомы. То же самое относится к фурану и в меньшей степени к тиофену и пирролу. Самые низкие величины химических сдвигов оказались, как и следовало ожидать, у обладающего формальным положительным зарядом пирилий-катиона.

Величины химических сдвигов τ в заметной степени зависят от растворителей, о чем всегда следует помнить при сравнительных измерениях. Особенно показателен пример водорода у C_2 -атома в 4-метилпиридине: в гексане его $\tau=2,6$, а в диметилсульфоксиде $\tau=1,4$.

Принято считать, что химические сдвиги кольцевых атомов ^{13}C и ^{17}O гораздо больше зависят от степени стабилизации данной системы ароматическим резонансом, чем рассмотренные выше химические сдвиги H. В настоящее время в этом направлении про-

Таблица 4

Величины химических сдвигов ароматических протонов

	τ_1	τ_2	τ_3	τ_4	τ_5	τ_6	τ_7	τ_8	Растворитель
Пиридин		1,4	3,0	2,4					CDCl_3
Хинолин		1,1	2,5	1,7	2,1	2,4	2,3	1,9	Me_2CO
Изохинолин	0,7		1,5	2,3	2,1	2,3	2,3	1,9	Me_2CO
Пиразин		1,4							CDCl_3
Пиримидин		0,7	1,2	2,6					CDCl_3
Пиридазин			0,8	2,5					CDCl_3
Пирилий		0,4	1,5	0,7					Жидк. — SO_2
Пиррол		3,6	3,8						CDCl_3
Тиофен		2,9	3,0						C_6H_{12}
Фуран		2,7	3,8						C_6H_{12}
Индол		2,7	3,6	2,5	3,0	2,9	2,6		Me_2CO
Бензофуран		2,7	3,6	2,6	2,9	2,9	2,6		Me_2CO
Индолозин	3,7	3,4	2,9		2,2	3,7	3,5	2,8	CCl_4
Имидазол		2,3		2,9	2,9				CDCl_3
Тиазол		1,2		2,6	2,0				CDCl_3
Оксазол		2,1		2,9	2,3				CCl_4
Пурин		1,5				1,3		1,7	D_2O
Бензол	2,6								CDCl_3
Нафталин	2,2	2,6							CCl_4

водятся сложные исследования. Они вызывают большой интерес с точки зрения перспективы использования ЯМР-спектроскопии для освещения важнейших вопросов ароматичности.

ТЕОРИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ

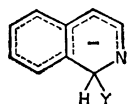
Около двадцати лет тому назад было начато полуэмпирическое квантовомеханическое изучение строения и реакционной способности гомо- и гетероароматических соединений. При этом был использован целый ряд предположений, допущений и упрощений, с помощью которых была достигнута умеренная или даже хорошая корреляция между полученными данными и такими измеренными параметрами, как теплоты атомизации, длины связей, дипольные моменты, УФ-поглощение и т. д.

К сожалению, наиболее часто упоминаемые параметры, а именно вычисленные π -электронные плотности, научились измерять только в самое последнее время, а полученные до сих пор расчетные данные варьировали в зависимости от принятых допущений и использованных методов расчета. Тем не менее во многих случаях, хотя и не всегда, были получены результаты, согласующиеся с наблюдаемой реакционной способностью. Ранее полагали, что π -электронная плотность непосредственно связана с реакционной способностью по отношению к нуклеофильным и электрофильным

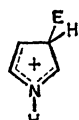
реагентам. Но после того как выяснилось, что это правило не является общим, были предприняты поиски более надежного способа изучения реакционной способности. В итоге этих поисков были выполнены расчеты поляризуемости, граничной электронной плотности и энергии локализации атомов. На основании последнего параметра можно определять энергию промежуточных соединений Уэланда (74), (75) и (76), что в свою очередь позволяет оценивать относительную реакционную способность в разных положениях кольца. В дальнейшем изложении качественные оценки относитель-



(74)



(75)



(76)

ной стабильности этих промежуточных соединений используются в качестве моделей; они позволяют оценивать и относительную стабильность тех переходных состояний, которые ведут к их образованию.

Вероятно, надо признать, что изучение с помощью метода молекулярных орбиталей соединений, содержащих гетероатом, еще недостаточно отработано и сопряжено с рядом трудностей. Обсуждение современного состояния этого вопроса слишком сложно и не укладывается в рамки общего изложения основ химии гетероциклов.

Таблица 5

Рассчитанные π -электронные плотности

	N	2	3	4	Метод	Год
Пиридин	1,14	0,98	0,98	0,95	HMO	1958
	1,20	0,92	1,00	0,95	HMO	1959
	1,10	0,95	1,01	0,98	CISCF	1957
	1,17	0,90	1,04	0,95	IDP	1963
	1,43	0,84	1,01	0,87	EHT	1965
	1,33	0,90	0,98	0,91	OHMO	1961
	1,01	1,005	1,002	0,975	<i>ab initio</i>	1967
	1,14	0,98	0,98	0,95	<i>ab initio</i>	1968
Пиррол	0,69	1,10	1,06		HMO	1947 ^a
	0,70	1,08	1,07		OHMO	1961
	0,66	1,075	1,095		<i>ab initio</i>	1969
	0,64	1,15	1,03		VESCF	1959
	0,77	1,06	1,05		PPP	1965
	0,71	1,08	1,07		SCMO	1967

^a Один из ранних расчетов.

При вычислении величин π -электронной плотности и энергии локализации атомов все еще допускаются значительные ошибки. Чтобы не вводить читателей в заблуждение по поводу реальных значений π -электронной плотности, вычисленные величины не приведены в основном тексте книги. В табл. 5 приведены данные о π -электронной плотности атомов пиридина и пиррола, рассчитанные в последние годы. Они представлены для того, чтобы наглядно показать зависимость полученных результатов от способа расчета и от сделанных при этом допущений.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Общий список литературы: [5], [6] и [18].*

Стрейтвизер Э., Теория молекулярных орбит для химиков-органиков, «Мир», М., 1965.

Zahradnik R., Koutecky J., Theoretical studies of physico-chemical properties and reactivity of azines, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 5, 69, Academic Press, New York, 1965.

* Общий список литературы см. стр. 378—380.

СИНТЕЗЫ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Синтезы соединений бензольного ряда, как правило, основаны на превращениях легко доступных производных бензола, замещенных в нужных положениях. И только в очень редких случаях в качестве исходных веществ используют алифатические соединения или синтезируют само бензольное кольцо. С получением гетероциклов дело обстоит иначе: эти синтезы чаще всего включают построение кольца.

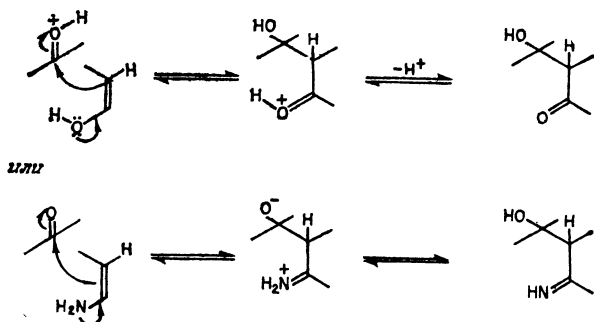
Прежде чем приступать к синтезу данного гетероцикла, всегда следует рассмотреть возможность использования доступного исходного вещества, уже содержащего нужный гетероцикл. Из таких соединений синтез иногда можно осуществить так, как это принято в ряду производных бензола, т. е. путем введения заместителей или модификации уже имеющихся группировок или радикалов. Например, в синтезе триптофана исходят из индола (см. стр. 318), а в синтезе фурилпропионовой кислоты — из фурфурола (см. стр. 272). Если же этот путь исключен и у химика нет возможности использовать для синтеза сравнительно простой и доступный гетероцикл, приходится синтезировать кольцо, замещенное таким образом, чтобы его можно было превратить в заданное соединение. Синтез витамина В₆ представляет собой очень яркий пример такого пути (см. стр. 95).

В этой главе обсуждаются принципиальные основы и особенности тех типов реакций, которые наиболее часто применяются для синтеза гетероциклов.

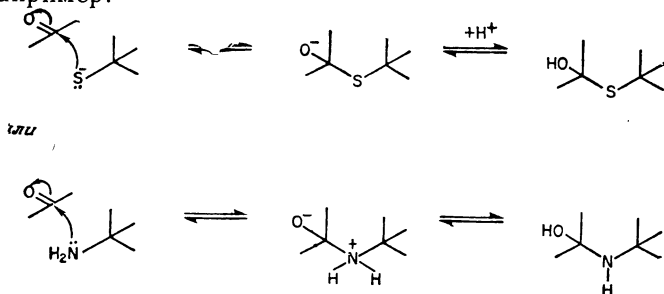
Рассмотрены также способы введения в исходные реагенты функциональных групп, обеспечивающих возможность построения кольца.

РЕАКЦИИ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СИНТЕЗАХ КОЛЕЦ

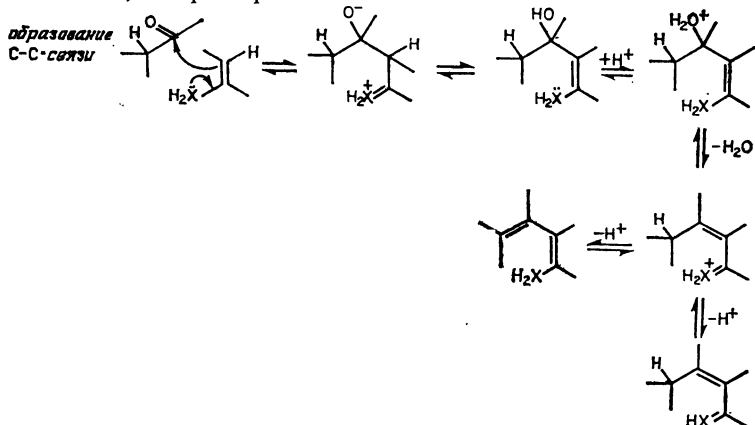
К числу таких реакций относится присоединение нуклеофилов к карбонильному атому углерода (или к более реакционноспособному атому углерода протонированной карбонильной группы). Если реакция приводит к образованию С—С-связи, нуклеофилом служит β-углеродный атом енола, енолизированного аниона или енамина и реакция идет по альдольному типу, например:



Если же реакция приводит к образованию связи между атомом углерода и гетероатомом, нуклеофилом оказывается этот гетероатом, например:

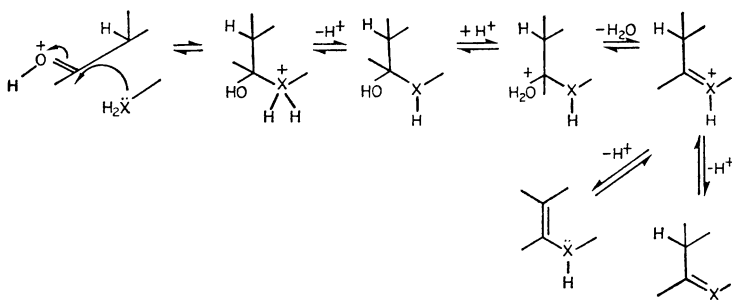


Во всех случаях последующее отщепление воды приводит к двойной связи, например*:



* Чтобы обобщить приведенные схемы, все гетероатомы обозначены буквой X, как это принято для элементов пятой группы (т. е. $-\text{XH}_2$, $-\text{X}=\text{}$ и т. д.). Тем не менее читатель должен уяснить себе, что приведенные схемы вполне пригодны и для элементов шестой группы (Y); в этом случае вместо $-\text{XH}_2$ следует писать $-\text{YH}$, а вместо $-\text{X}=\text{}$ писать $-\text{Y}^+=\text{}$ и т. д.

Образование
С-Х-связи



Две изображенные выше реакции охватывают за очень небольшими исключениями почти все разнообразие синтезов гетероциклических систем.

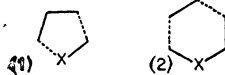
ТИПИЧНЫЕ КОМБИНАЦИИ РЕАГЕНТОВ

Ниже приведены комбинации реагентов, применяемые для синтеза ароматических систем с одним гетероатомом:



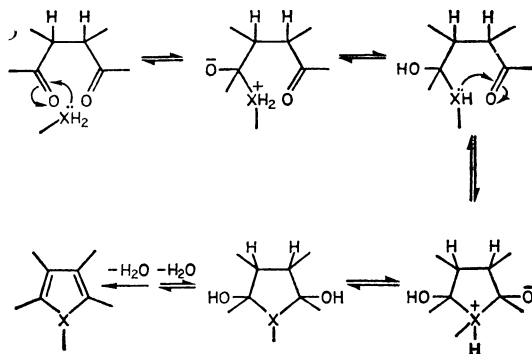
По типу А образуются две С—Х-связи, а по типу Б — одна С—С- и одна С—Х-связь.

Другие сочетания типа 1 или 2 или не применяются вовсе, или имеют гораздо меньшее значение.

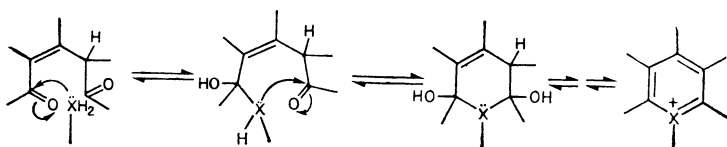


РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗОВ ТИПА А

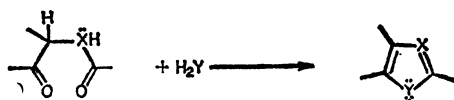
Из 1,4-дикарбонильных соединений сразу получают пятичленные ароматические соединения.



Для синтеза шестичленного ароматического кольца непосредственно из 1,5-дикарбонильного соединения последнее должно содержать одну углерод-углеродную двойную связь; из насыщенных 1,5-дикарбонильных соединений образуются дигидрогетероциклы (их ароматизируют путем дегидрирования, как, например, в синтезе пиридина по Ганчу).



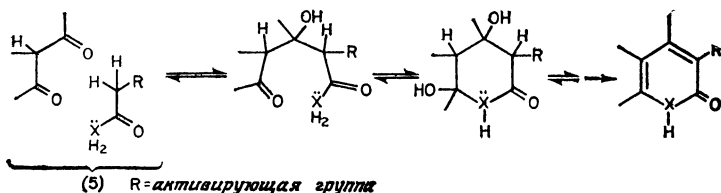
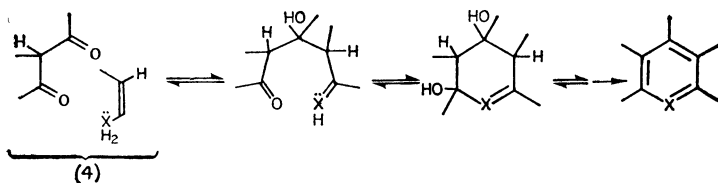
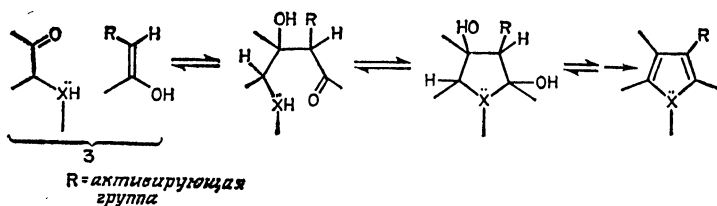
По типу А можно синтезировать и 1,3-азолы, например:



РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗОВ ТИПА Б

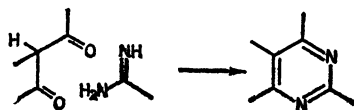
Для такого типа синтезов, включающих образование С—С-связи, один из реагентов должен содержать нуклеофильный атом углерода (енолы, енолят-анионы, енамины): этим условиям удовлетво-

ряет сочетание таких пар реагентов, как (3) — (5).



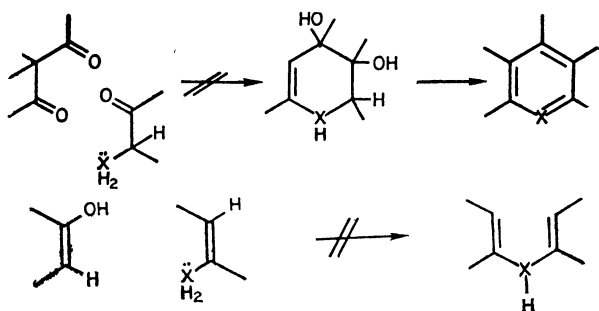
Пример (5) иллюстрирует еще одну сторону вопроса — влияние уровня окисления реагентов на характер продукта реакции. Поскольку в одном из реагентов имеется карбонильная группа, соответствующая по уровню окисления карбоксильной группе, в продукте реакции сохраняется атом кислорода, связанный с тем же углеродным атомом.

Синтезы типа Б можно с успехом использовать для получения пиридиноинов, например:



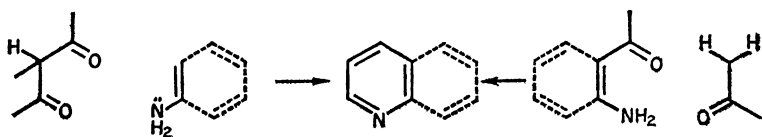
При выборе схемы синтеза часто допускают большую ошибку, полагая, что углеродные атомы двух карбониллов могут взаимодей-

ствовать между собой или что нуклеофил может реагировать с β -углеродным атомом енола.



Этих ошибок можно избежать, твердо усвоив, что электрофилы не образуют связей с электрофилами, а нуклеофилы — с нуклеофилами.

Интересно отметить, что иногда енолы можно заменить фенолами, а енамины — анилинами, что приводит к получению бензопирилевых солей и хинолинов.

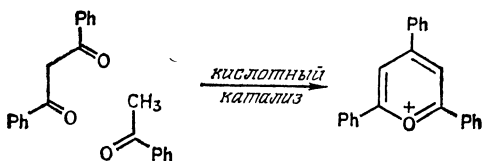


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

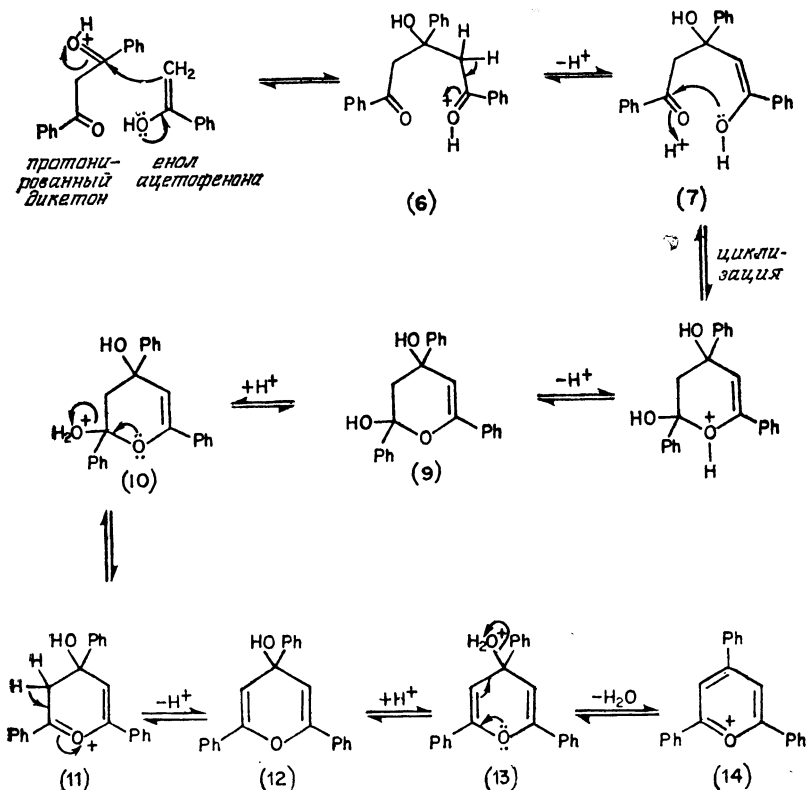
Создается впечатление, что синтезы гетероароматических соединений почти всегда представляют собой простые прямые реакции. Однако такое впечатление и кажущаяся «алхимичность» синтезов, внешне укладывающихся в общую схему реагенты \rightarrow продукт реакции, исчезают при внимательном изучении процессов.

Тем не менее в учебных пособиях принято формулировать процессы по упрощенной схеме реагенты \rightarrow продукт реакции. Это происходит из-за необходимости сжатого изложения материала. Ниже приведено более подробное рассмотрение синтеза трифенилпиррилий-катиона и показано, насколько сложна в действительности вся последовательность реакций, составляющих этот процесс.

Внешне реакция выглядит так:

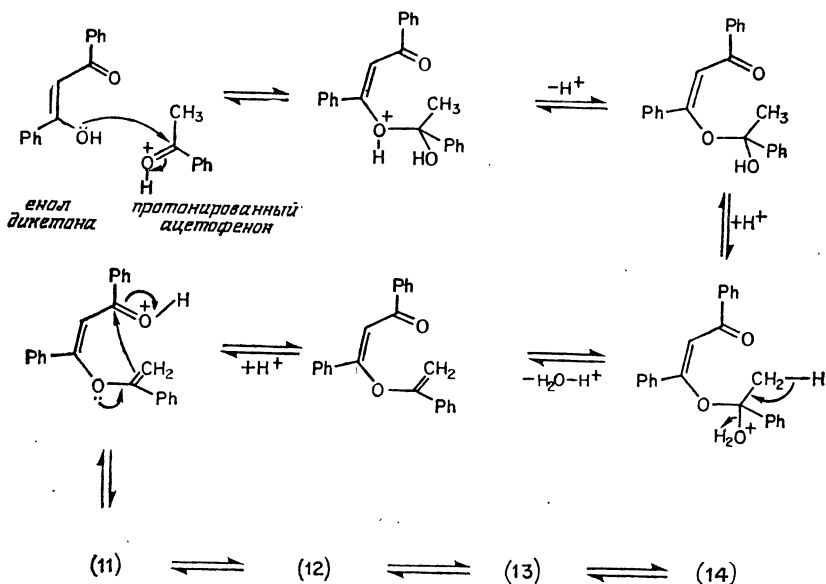


Возможен следующий путь: (6) → (14), при котором связь С—С образуется в первую очередь:



В пределах данной последовательности возможен разный порядок стадий. Например, гидроксил от С₆-атома в (9) может отщепляться после, а не до отщепления гидроксила от С₄-атома, как

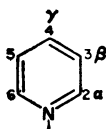
показано на схеме. Согласно другой возможности, в первую очередь образуется связь С—О:



Для большинства синтезов гетероциклов по приведенным в этой главе схемам нельзя установить, какая стадия осуществляется в первую очередь. Впрочем, практически в этом и нет большой необходимости. Но что действительно необходимо — это внимательный разбор каждой стадии синтеза независимо от их последовательности. Такой разбор облегчит понимание химизма реакции и позволит в дальнейшем самостоятельно обнаружить ошибку в неправильном написании какой-нибудь стадии синтеза.

И, наконец, всегда следует иметь в виду обратимость приводимых реакций. Они почти всегда приводят к получению продукта реакции, но по разным причинам: например, потому, что этот продукт термодинамически наиболее стабилен; или потому, что общее равновесие смещено в сторону его образования по закону действующих масс; или потому, что он так или иначе выводится из сферы реакции путем отгонки или кристаллизации. Очень ярким примером того, как можно контролировать процесс, состоящий из серии обратимых реакций, служит синтез фуранов из 1,4-дикарбонильного соединения: фуран получают при условии его отгонки из реакционной массы и, наоборот, 1,4-дикарбонильное соединение образуется в результате гидролиза фурана, если реакцию проводить в присутствии избытка воды (см. стр. 267 и стр. 280).

ПИРИДИНЫ



Пиридин — простейший из шестичленных ароматических гетероциклов, изучен наиболее подробно. Замена группировки $\equiv\text{СН}$ — бензола атомом N приводит к очень существенному изменению химических свойств; оно проявляется главным образом в уменьшении способности вступать в реакции электрофильного замещения при одновременном возрастании активности в реакциях нуклеофильного замещения. Сопоставление соединений бензольного ряда с рядом пиридина имеет большое значение для понимания химии пиридиновых соединений.

Пиридин и его простые производные — относительно мало активные жидкие вещества. Они обладают резким запахом, очень неприятным для некоторых людей, но вполне терпимым для других. Пиридины, особенно незамещенный, часто применяют в качестве растворителей, а в целом ряде реакций, например в реакции тозилрования, — как основания. Пиридин и монометилпиридины (пиколины) смешиваются с водой во всех отношениях.

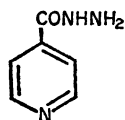
Впервые пиридин, как и пиррол, был выделен из пиролизата костей. Его название составлено из греческого слова «пир», что означает огонь, и суффикса «идин», широко применявшегося в то время в названиях ароматических оснований, таких, как толуидин, фенетидин и т. д.

Пиридин и простейшие алкилпиридины в течение длительного времени добывались из каменноугольной смолы, в которой они содержатся в большом количестве. Теперь пиридины кое-где получают синтетическим путем. Так, например, пиридин в промышленных масштабах может получаться с выходом 60—70% взаимодействием в газовой фазе кротонового альдегида, формальдегида, водяного пара, воздуха и аммиака на алюмосиликатном катализаторе при 400° С. Другие промышленные способы синтеза ведут к получению смеси пиридина и 3-метилпиридина.

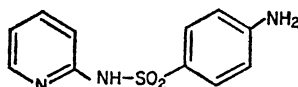
Ароматическому пиридиновому кольцу принадлежит важная роль в метаболизме живого организма. Оно служит окислительной системой, отщепляя гидрид в никотинамидадениндинуклеotide (НАД⁺), входящем в состав фермента дегидрогеназы. Кроме того, производное пиридина, пиридоксин, или витамин В₆ (см. стр. 95), участвует в одной из главных реакций аминокислотного обмена — трансминировании.

Аминокислота десмозин входит в состав белка эластина, обеспечивающего эластичность и прочность тканей.

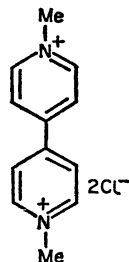
Алкалоид никотин, синтезируемый некоторыми растениями семейства пасленовых в качестве вторичного продукта жизнедеятельности, тоже представляет собой производное пиридина. Пиридиновое кольцо входит и в состав таких лекарственных препаратов, как изониазид, применяемый при лечении туберкулеза, и сульфидин (сульфапиридин) — ранее широко применявшийся сульфамидный препарат. В последнее время приобрел популярность препарат, названный паракватом, в качестве средства, подавляющего рост сорняков.



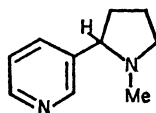
изониазид



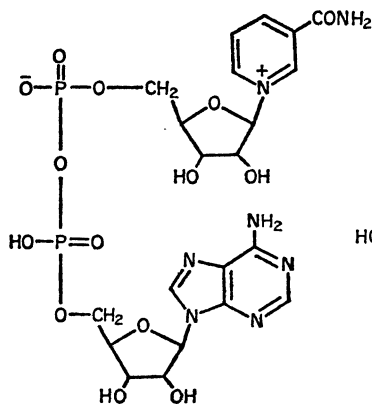
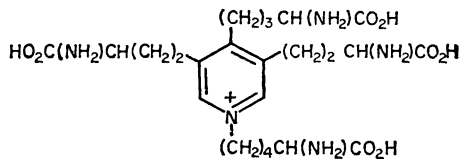
сульфидин



паракват



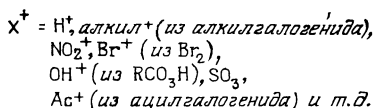
никотин

никотинамидаденин-
динуклеотид (НАД⁺)

десмозин

ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ С БЕНЗОЛОМ

Кольцевой атом азота пиридина имеет свободную пару электронов, за счет которой возникают его связи с электрофилами. На-



пример, пиридин легко реагирует с кислотами, превращаясь в устойчивые протонированные пиридиновые соли, а при действии алкилгалогенидов он алкилируется с образованием прочных четвертичных солей. Следовательно, в этих реакциях он ведет себя точно так же, как третичные алифатические или ароматические амины. Фактически пиридин реагирует таким образом с любыми электрофилами, но продукты реакции оказываются устойчивыми далеко не всегда, и выделить их в виде индивидуальных соединений удается только в некоторых случаях.

Необходимо подчеркнуть, что эти реакции осуществляются легко только потому, что свободная пара электронов кольцевого азота не принимает участия в ароматической системе π -электронов (ср. с пирролом, стр. 16). Ее связь с электрофилами не нарушает ароматичности кольца пиридиновых солей.

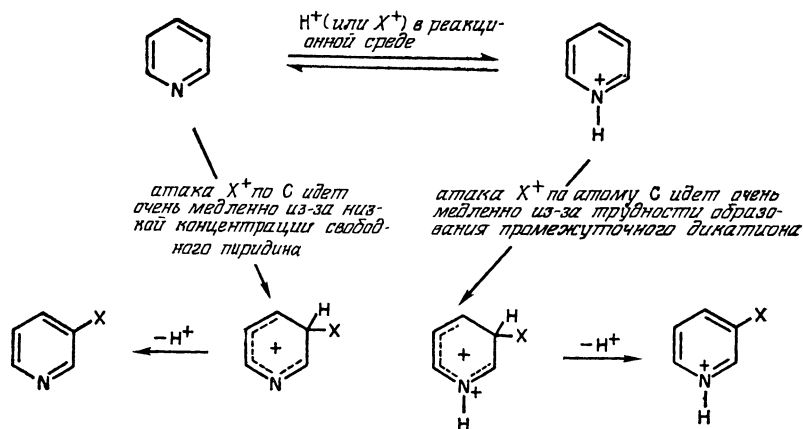
Электрофильное замещение пиридинов по атомам углерода идет с большим трудом. Они нитруются и сульфурются только в весьма жестких условиях и, как правило, с очень низкими выходами. В реакции Фриделя — Крафта пиридины не вступают, а менее активные электрофильные реагенты, не способные реагировать с бензолом, тем более не могут заместить водород у атомов углерода в пиридине.

Низкая активность пиридина в реакциях электрофильного замещения объясняется двумя причинами. Во-первых, пиридиновое кольцо по своей природе менее нуклеофильно, чем бензольное. Во-вторых, при контакте пиридина с электрофильными агентами (Gal^+ , NO_2^+ и, конечно, кислоты, содержащиеся в реакционной среде) сразу же образуются пиридиновые соли. Вполне естественно, что соли обладают повышенной устойчивостью к атакам электрофильных агентов, так как образование системы с двумя положительными зарядами энергетически невыгодно.

Эти два аспекта рассмотрены ниже более подробно.

В содержащей электрофилы реакционной среде пиридин находится в равновесии с солью пиридиния. Положение равновесия определяется основностью пиридина, с одной стороны, и свойствами и концентрацией электрофила, с другой. В большинстве случаев оно сильно смещено в сторону образования соли, и реакционная

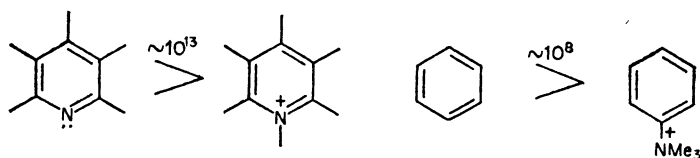
среда содержит лишь очень небольшие количества пиридина-основания. Для электрофильного замещения создаются, таким образом,



следующие неблагоприятные условия: реагировать должно или свободное основание, концентрация которого в реакционной среде очень низка, или пиридилий-катион, обладающий пониженной реакционной способностью по отношению к электрофилам.

Известно тем не менее, что в отдельных случаях имеют место оба типа замещения. Например, такое сравнительно слабое основание, как 2,6-дихлорпиридин, в кислых растворах содержится в более высоких концентрациях, чем обычно, и поэтому нитруется в виде основания. С другой стороны, 2,6-диметоксипиридин нитруется в виде четвертичной соли. До сих пор не известно, способны ли нитроваться четвертичные соли незамещенного пиридина.

Степень дезактивации пиридиновой системы в результате кватернизации трудно измерима, так как она зависит от заместителей в кольце, а также от характера электрофила. Скорость реакции уменьшается приблизительно в 10^{13} раз. Эту реакцию интересно сравнить с дезактивацией иона триметилфениламмония, у которого положительный заряд фактически находится вне ароматического кольца. Его реакционная способность в электрофильных реакциях замещения по сравнению с бензолом ниже в 10^8 раз.

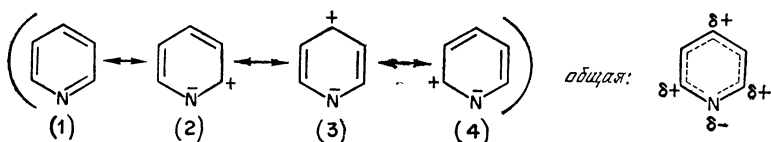


относительные активности в реакциях электрофильного замещения

Трудно точно оценить, насколько реакционная способность некатернизированного пиридинового кольца в реакциях электрофильного замещения ниже, чем у бензола. Известны только немногие примеры электрофильного замещения оснований пиридинового ряда, причем все они относятся к замещенным пиридинам. Их сопоставление с аналогично замещенными производными бензола осложняется тем, что иногда одни и те же заместители влияют на пиридиновое кольцо в большей мере, чем на бензольное.

Имеется много примеров, подтверждающих, что незаряженное пиридиновое кольцо в 10^3 — 10^7 раз менее реакционноспособно, чем соответственно замещенный бензол: так, установлено, что сам пиридин вступает в реакции электрофильного замещения в 10^7 раз медленней, чем бензол, напоминая нитробензол. Активность пиридиний-катиона в 10^{19} раз ниже активности бензола.

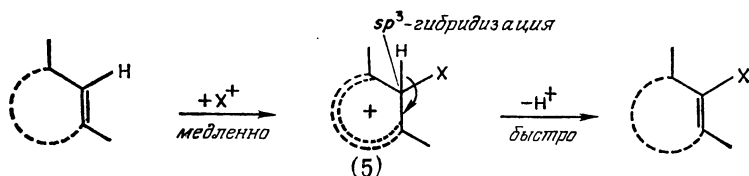
Деактивирование незаряженного пиридина следует приписать индуктивному и мезомерному электроноакцепторному влияниям кольцевого атома азота, причем мезомерный эффект может быть отражен каноническими структурами (2)—(4), а гибридная струк-



тура должна иметь частичный положительный заряд в α - и γ -положениях и частичный отрицательный заряд на атоме азота. Деактивирование бензольного кольца в нитробензоле объясняется, по-видимому, сходными причинами, оно также обусловлено индуктивным и мезомерным электроноакцепторным действием нитрогруппы.

Вполне естественно, что поляризация влияет как на атаку электрофильного реагента, так и на энергию переходного состояния.

Прежде чем конкретно обсуждать причины, по которым замещение происходит по тем или иным положениям пиридинового кольца, уместно хотя бы кратко рассмотреть механизм электрофильного замещения. В общем виде он может быть представлен следующей схемой:



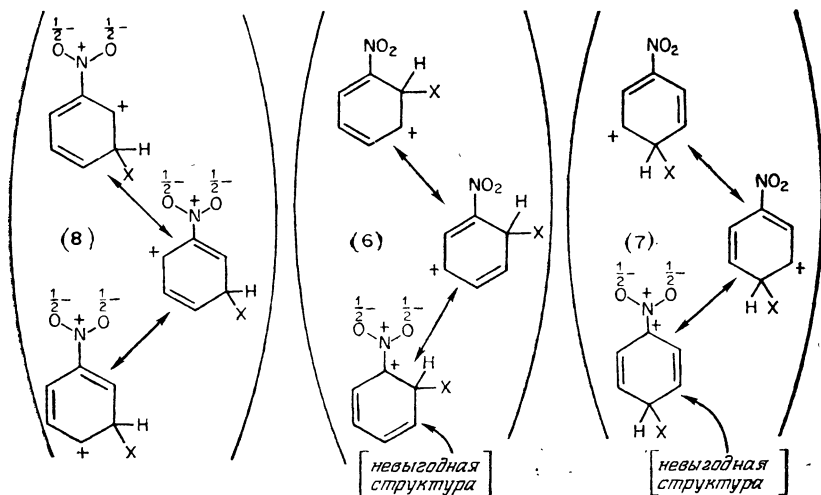
σ -комплекс или промежуточное соединение Уэланда

В большинстве случаев такие реакции необратимы, а соотношения полученных изомеров отражают различия в скоростях реакций по различным положениям кольца.

Промежуточный продукт присоединения с делокализованным положительным зарядом (5) образуется на определяющей скорости стадии, поэтому относительные скорости образования этих изомерных σ -комплексов (промежуточных продуктов Уэланда) определяют соотношение получаемых изомеров. Промежуточные соединения (5) быстро депротонируются с образованием продукта замещения.

Причины, по которым электрофильный агент атакует кольцо карбоциклических и гетероциклических соединений по тому или иному положению, можно рассмотреть с помощью различных математических методов. Их обсуждение не укладывается в рамки данной книги, тем более что в ней все изложение построено на теории валентных связей. Согласно этой теории, относительная стабильность изомерных промежуточных соединений определяется строением их канонических форм и отражает относительные энергии тех переходных состояний, которые ведут к ним. Следует допустить, что от величин этих энергий зависит и относительная скорость реакций по различным положениям кольца.

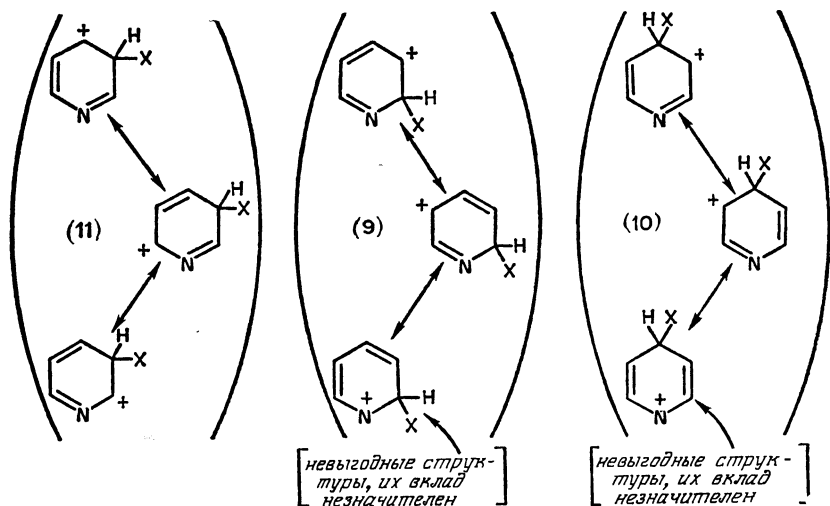
На примере реакций электрофильного замещения нитробензола можно наглядно показать целесообразность такого подхода к объяснению причин ориентации заместителей. Как известно, в нитробензоле замещение ориентировано в *мета*-положение к нитрогруппе. И действительно, условия образования промежуточных соединений (6) и (7), в которых электрофилы присоединены в *орто*- и *пара*-положения, мало благоприятны, так как их частичный положительный заряд локализован на атоме углерода, связанном с по-



ложительно заряженным атомом азота нитрогруппы. Такого нежелательного распределения зарядов нет в промежуточном продукте *мета*-присоединения (8).

Аналогично по β -, а не по α - или γ -положениям ориентированы электрофильные замещения в пиридинах. Исключение составляют лишь пиридины, содержащие в молекуле мощные электронодонорные группировки.

Преимущества замещения пиридинов по β -положению и неблагоприятные условия для их α - и γ -замещения вытекают из рассмотрения главных канонических структур трех возможных промежуточных соединений. Делокализация положительного заряда в промежуточных соединениях (9) и (10) должна включать канонические структуры с высокой энергией секстета положительного атома азота (более высокой, чем энергия секстета положительного атома углерода). Соответственно вклад таких структур в стабилизацию оказывается очень незначительным. И наоборот, при замещении в β -положение промежуточное соединение (11) оказывается наиболее стабильным за счет делокализации положительного заряда между тремя углеродными атомами. Само собой разумеется, что



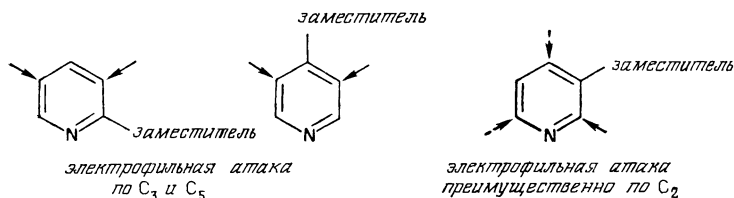
по сравнению с аналогичными промежуточными катионами бензольного ряда это промежуточное соединение дестабилизировано электроноакцепторным влиянием кольцевого атома азота.

Изложенные рассуждения подтверждаются тем, что скорость замещения пиридиниевых катионов в β -положение кольца оказывается заметно сниженной. Здесь играют роль два фактора: необходимость дополнительной затраты энергии для преодоления отталкивания двух положительных зарядов в процессе сближения реаген-

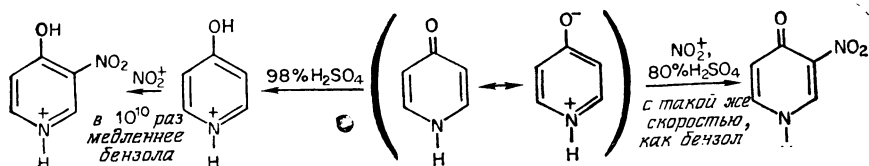
тов и, конечно, появление двух положительных зарядов в структуре переходного состояния.

Связанные с пиридиновым кольцом заместители могут оказывать как ориентирующее, так и активирующее (или дезактивирующее) влияние на последующее замещение. В этом их действие сравнимо с действием заместителей в бензольном кольце, но, вероятно, превосходит его по силе. Качественно оно выражается, например, в том, что присутствие одной окси- или аминогруппы, а также двух алкильных заместителей может преодолеть инертность пиридиновой системы к электрофильному замещению, даже когда она реагирует в виде соли. При наличии дезактивирующих группировок пиридины не реагируют с электрофильными реагентами.

орто- и *пара*-Ориентирующие группы, находящиеся в α - или в γ -положении пиридинового кольца, усиливают тенденцию пиридина к β -замещению и способствуют образованию производных, замещенных в положениях 3 и (или) 5. Если же такие группы находятся в β -положениях, то их положительное донорное влияние превысит отрицательный эффект пиридинового ядра и замещение идет по второму положению.



В некоторых случаях, например для 2- и 4-оксипиридинов, не следует искать прямой аналогии с производными бензола, так как эти соединения реально существуют в таутомерной карбонильной форме (стр. 72) и в зависимости от рН и положения кислорода вступают в реакцию электрофильного замещения либо в виде О-протонированной соли, либо в виде свободного пиридона. Но и в том и в другом случае реакции проходят гладко, поскольку пиридоны более реакционноспособны, чем пиридины. В этом пиридоны

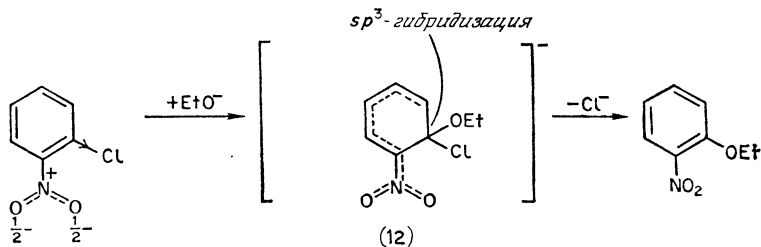


сходны с оксипроизводными бензола, в которых фенольная гидроксильная группа активирует реакции замещения.

По устойчивости к окислительному расщеплению пиридиновое кольцо сходно с бензольным. Оно легче окисляется в щелочной среде, чем при действии нейтральных или кислых реагентов.

В алкилпиридинах алкильные заместители можно обычно окислить, не затрагивая кольцо.

Прежде чем обсуждать нуклеофильное замещение в пиридинах, целесообразно напомнить о том механизме присоединения-отщепления, который приводит к нуклеофильному замещению активированных производных бензола. Например, при замещении хлора этокси-группой в *o*-хлорнитробензоле нуклеофил присоединяется к тому



продукт присоединения с делокализованным отрицательным зарядом

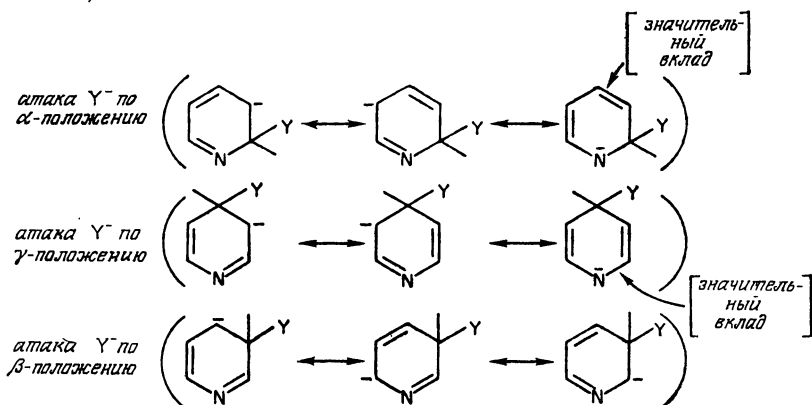
атому углерода, на котором уже имеется частичный положительный заряд δ^+ в результате индуктивного электроноакцепторного действия галогена и индуктивного и мезомерного электроноакцепторного эффекта, вызванного присутствием нитрогруппы у соседнего атома углерода. Замещение приводит к отщеплению галогениона от анионного промежуточного соединения (12) и регенерации замещенной ароматической системы.

В обобщенной форме можно сказать, что ароматическому нуклеофильному замещению способствуют следующие факторы: наличие электронодефицитного атома углерода, связанного с группировкой, способной отщепляться в форме аниона на второй стадии процесса, и присутствие функциональной группы (в данном случае нитрогруппы), стабилизирующей отрицательный заряд в промежуточном продукте присоединения.

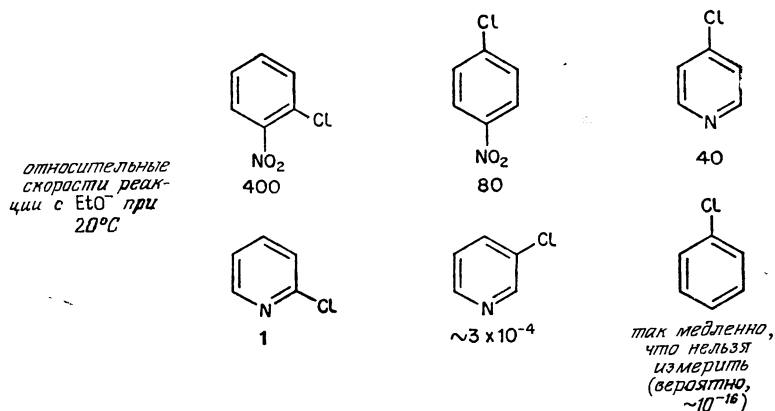
Ранее было отмечено, что углеродные атомы пиридинового кольца и прежде всего атомы, находящиеся в α - и γ -положениях к кольцевому азоту, характеризуются дефицитом электронов, сильно затрудняющим электрофильное замещение. Такая поляризация и присутствие легко отщепляющихся групп (например, галогенов или нитрогрупп), наоборот, чрезвычайно облегчают нуклеофильное замещение (действие аминов, алкоголятов и воды).

При сравнении канонических форм промежуточных соединений, образующихся при α - и γ -замещениях, с одной стороны, и при β -замещениях, с другой, становится очевидным, что только в двух первых случаях кольцевой атом азота благодаря мезомерному эффекту может стабилизировать отрицательный заряд ($\text{>}\ddot{\text{N}}:^-$ гораздо

прочнее >C:^- .



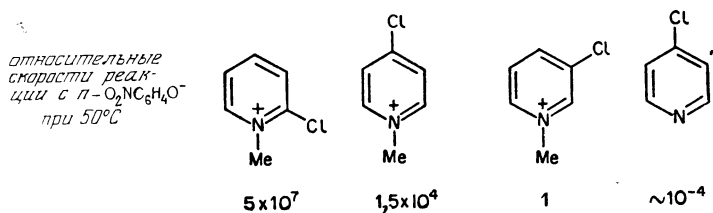
Замещение в β -хлорпиридинах активируется только индуктивным эффектом, и поэтому оно значительно медленнее замещения в α - или γ -положениях, хотя гораздо быстрее аналогичного замещения в хлорбензоле.



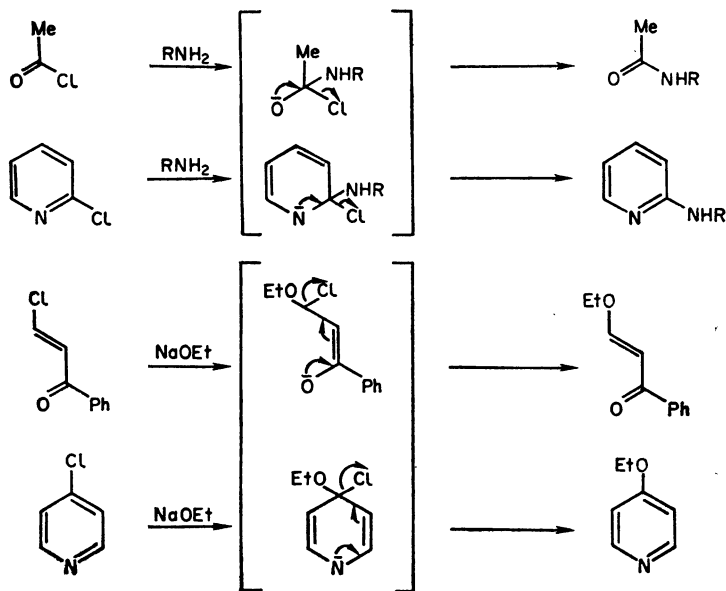
Из приведенного сравнения очевидно, что по отношению к атаке отрицательно заряженных нуклеофилов γ -положение обладает несколько более высокой реакционной способностью, чем α -положение. Разность, однако, настолько невелика, что вмешательство других факторов, например, таких, как кватернизация азота, может изменить это соотношение в обратную сторону.

Кватернизация заметно повышает скорость реакций нуклеофильного замещения. Особенно возрастает скорость первой стадии реакции — нуклеофильного присоединения. Этот электростатический по своей природе эффект больше сказывается на замещении в α -поло-

жении (ускорение в 10^{13} раз), чем в γ -положении (ускорение в 10^8 раз).

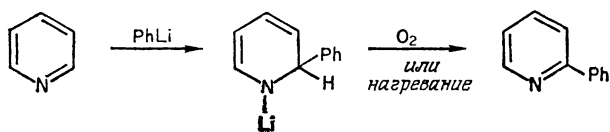


Сопоставление нуклеофильного замещения в α - и γ -положениях пиридина с нуклеофильными замещениями его алифатических аналогов весьма поучительно. Например, замещение галогена в α - и γ -положениях пиридина на всех стадиях процесса весьма сходно с замещением галогенов в хлорангидридах и α, β -ненасыщенных β -хлоркетонах соответственно.



Реакция замещения водорода в пиридинах имеет очень мало аналогий в химии бензола. В таких реакциях водород формально играет роль гидрид-иона. Замещение идет большей частью по α -, а иногда и по γ -положению пиридинов. Замещение водорода проходит значительно труднее, чем замещение галогенов или подобных групп. Это объясняется, во-первых, более низким положительным зарядом δ^+ на атакуемом атоме углерода и, во-вторых, трудностью отщепления гидрида по сравнению с другими группами.

Чтобы осуществить первую стадию процесса — присоединение нуклеофила, следует применять наиболее активные нуклеофилы, например анионы амидов, алкилов или арилов (последние в форме литийорганических реагентов). Еще более важно, чтобы в реакции участвовали реагенты (молекулы или ионы), к которым мог бы переместиться гидрид. Такими акцепторами гидрида могут служить окислители, в том числе воздух, а в реакции аминирования — нитробензол. Ароматизация промежуточных продуктов присоединения происходит и в результате нагревания. Нуклеофильное присоединение облегчается предварительной кватернизацией пиридинового кольца, но для регенерации четвертичного пиридиниевого соединения необходимо присутствие окислителя.

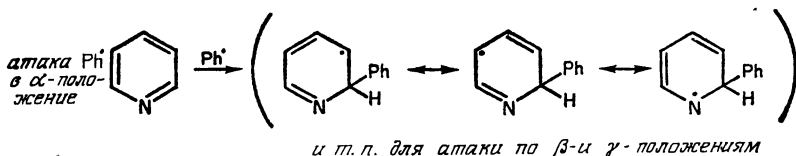


И в этом случае полезно сопоставление с алифатическими карбонильными соединениями. Присоединение литийорганических соединений к α, β -ненасыщенным кетонам идет преимущественно по карбонильному атому углерода, а не по β -углеродному атому, участвующему в сопряжении. Такой необычный ход реакции может быть вызван образованием комплекса с кислородом. Вполне вероятно, что по сходным причинам и пиридины замещаются преимущественно по α -положению.

Со свободными радикалами пиридины, пиридиниевые ионы, бензол и нитробензол реагируют с почти одинаковой скоростью. Огромная разница, наблюдаемая в скоростях реакций электрофильного замещения этих соединений и в меньшей степени в скоростях реакций нуклеофильного замещения совершенно не характерна для свободнорадикальных реакций. Это служит подтверждением того факта, что свободные радикалы не заряжены. В реакциях с радикалами, обладающими высокой реакционной способностью, как, например, $\text{Ph}\cdot$, три положения пиридинового кольца также замещаются почти с одинаковой скоростью, но взаимодействие с менее реакционноспособными радикалами приводит главным образом к замещению в положениях 2 и 4 и в меньшей степени в положении 3. В кислых растворах различие в скоростях реакции возрастает.

В ароматических соединениях замещение с образованием C—S-связи происходит путем присоединения радикалов с последующим отщеплением атома водорода. Избирательность замещения по различным положениям кольца, по-видимому, отражает более высокую стабильность радикалов, образующихся в результате атаки по α - и γ -положениям. Это еще раз подтверждает, что

атом азота может участвовать в резонансе только в случае атаки

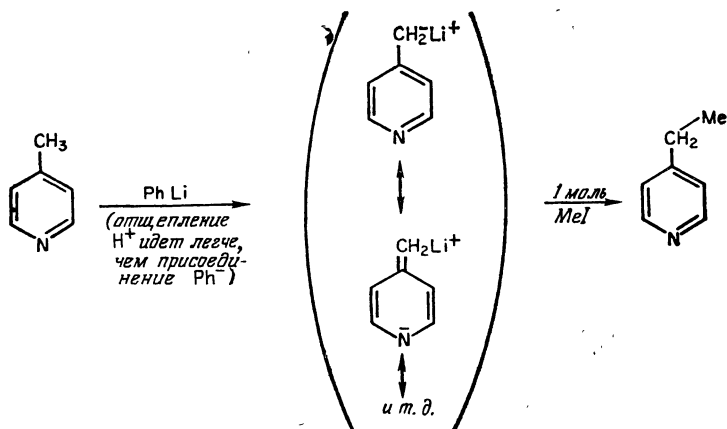


по указанным положениям. орто- и пара-Замещение при радикаль-
ном фенилировании нитробензола происходит в результате участия
нитрогруппы в делокализации промежуточных продуктов присоеди-
нения.

Пиридиновое кольцо, как правило, восстанавливается легче бен-
зольного. Оно легко гидрируется каталитически с образованием
пиперидинов. Под действием этилата натрия, алюмогидрида лития
и натрия в аммиаке пиридины восстанавливаются с образованием
тетрагидро- и дигидропроизводных.

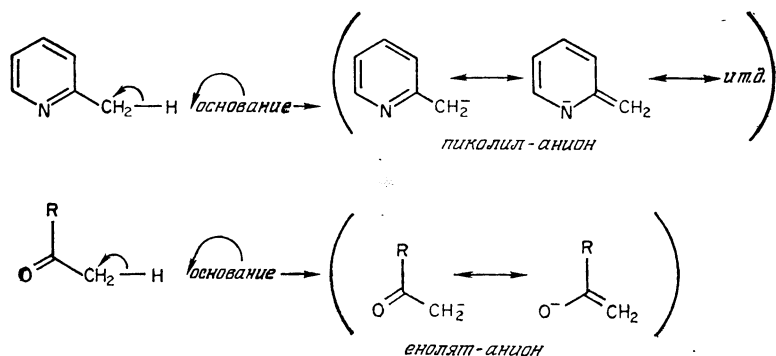
Из сказанного выше вытекает, что реакции с нуклеофильными
восстановителями, очевидно, осуществляются путем нуклеофильно-
го присоединения. Труднее объяснить причины активности к ката-
литическому гидрированию гетероцикла. Возможно, это связано со
способностью гетероциклов протонироваться, что приводит к появ-
лению положительного заряда, облегчающего восстановление
цикла.

Алкильные группы, связанные с кольцевыми углеродными ато-
мами пиридинов, гораздо более реакционноспособны, чем алкиль-
ные группы в соединениях бензольного ряда. В частности, их водо-
родные атомы обладают более высокой кислотностью, а образу-
ющиеся в результате диссоциации анионы легко вступают в реакции
конденсации. Эти реакции нашли широкое применение в химии
пиридина.



Кислотность водородов алкильных заместителей в α - и γ -положениях пиридинов гораздо выше, чем в β -положениях. Тем не менее даже эти алкильные группы достаточно реакционноспособны, и β -алкилпиридины по своей активности вполне сравнимы с толуолом. Относительная реакционная способность изомерных алкилпиридинов изменяется в следующем порядке: $4 > 2 \gg 3$.

Кислые свойства водородов алкильных групп в алкилпиридинах объясняются способностью атома азота за счет индуктивного влияния и мезомерного эффекта стабилизировать отрицательные заряды в α - и γ -положениях. И в этом случае очень полезно провести аналогию с енолизацией алифатических сопряженных кетонов.



В результате кватернизации кольцевого атома азота кислые свойства атомов водорода в алкилпиридинах усиливаются. Например, четвертичные соли метилпиридинов вступают в реакции обмена с водными растворами оснований уже при комнатной температуре; α -изомер реагирует с водным раствором карбоната калия, γ -изомер — с раствором едкого натра, тогда как β -изомер не реагирует вовсе. Как это было отмечено ранее в реакциях нуклеофильного замещения, наибольший эффект кватернизации проявляется у α -изомеров. Аналогично образованию енолов в алифатическом ряду депротонирование четвертичных солей метилпиридинов приводит к образованию реакционноспособных енаминов.

РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ ПИРИДИНОВ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Присоединение к атому азота

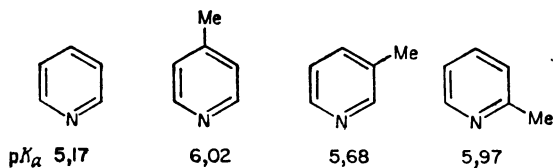
В реакциях протонирования и кватернизации, включающих образование связей с кольцевым атомом азота за счет его свободной пары электронов, пиридин ведет себя точно так же, как третичные алифатические или ароматические амины. В таких реакциях пири-

дин является нуклеофилом и образует пиридиний-катион, сохраняющий ароматический секстет, причем атом азота приобретает формальный положительный заряд.

Протонирование. С большинством протонных кислот пиридин образует кристаллические соли. Незамещенный пиридин (pK_a 5,2) — гораздо более слабое основание, чем насыщенные алифатические амины (pK_a обычно между 9 и 11). Впрочем, такое сравнение не имеет реального значения, так как по мере изменения состояния гибридизации атома, ответственного за основность молекулы, в значительной степени меняется и основность. Например, для ряда карбанионов $\text{HC}\equiv\text{C}^-$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}^-$, $\text{CH}_3-\text{CH}_2^-$ значения pK_a составляют +25, 36,5 и 42. Последовательное увеличение pK_a наглядно демонстрирует резкое усиление основности в результате перехода от sp -гибридизации через sp^2 - к sp^3 -гибридизации. По аналогии можно ожидать и быстрое нарастание основности в ряду $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ ·, $\text{CH}_3\text{CH}=\ddot{\text{N}}-\text{CH}_3$, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\ddot{\text{N}}(\text{CH}_3)_2$. Вполне естественно, что нитрилы, у которых величина pK_a приблизительно порядка -10 , гораздо более слабые основания, чем третичные насыщенные амины с pK_a около $+10$. Простые алифатические шиффовы основания могут служить примером промежуточной sp^2 -гибридизации, т. е. того же состояния гибридизации, которое характеризует кольцевой атом азота пиридина. Но, к сожалению, из-за высокой реакционной способности этих соединений их pK_a определить не удастся.

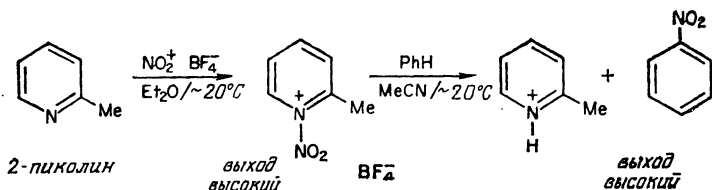
По аналогии с рядом карбанионов можно предположить, что значения pK_a sp^2 -гибридизованных алифатических атомов азота должны укладываться в ряд от 0 до 3. Значение pK_a пиридина (5,2) отражает главным образом состояние состояния гибридизации атома азота. Повышение основности в результате изменения sp - до sp^2 -гибридизации, а затем и до sp^3 -гибридизации можно объяснить с помощью следующих простых понятий: электроны s -орбитали приближены к ядру и, следовательно, уплотнены в большей степени, чем более диффузно расположенные p -электроны. Следовательно, чем выше вклад s -электронов в гибридную орбиталь, тем менее подвижны электроны этой орбитали.

Такие электронодонорные группы, как, например, метильная, усиливают основность производных пиридина.



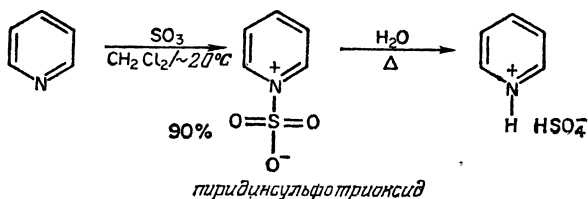
Нитрование. Эта реакция осуществляется очень легко путем взаимодействия пиридинов с нитрониевыми солями, например

$\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$. Само собой разумеется, что при действии таких протонных нитрующих агентов, как HNO_3 , происходит только N-протонирование.



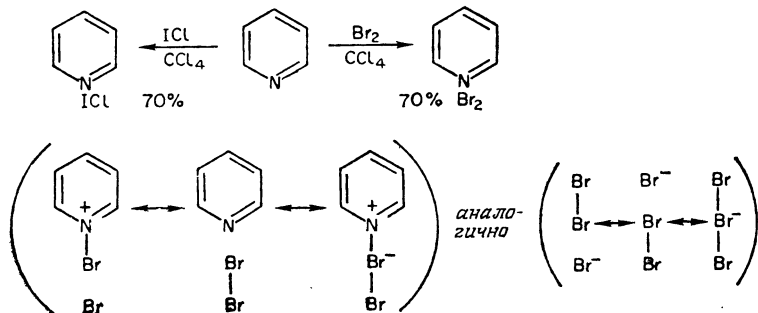
1-Нитро-2-метилпиридинийборфторид нашел применение в качестве нитрующего агента некислового характера. Положительная роль метильной группы, находящейся у C_2 -атома, определяется ее стерическим эффектом: она препятствует стабилизирующему резонансу перекрывания нитрогруппы и кольца, в результате чего активность соединения как донора нитрония повышается.

Сульфирование. С серным ангидридом пиридин образует кристаллический цвиттерийный пиридиний-1-сульфонат, который обычно называют пиридинсульфотриоксидом.

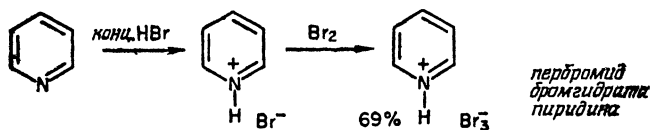


Пиридинсульфотриоксид — весьма реакционноспособное соединение: горячей водой он гидролизуется с образованием пиридина и серной кислоты; его часто применяют в качестве мягкого сульфировющего агента (стр. 220 и 289; реакция с OH^- стр. 83).

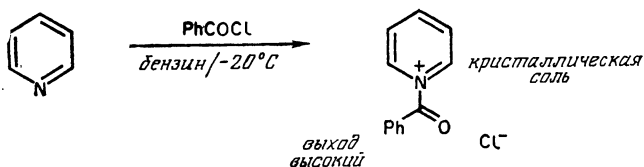
Галогенирование. Пиридины легко реагируют с галогенами и соединениями галогенов друг с другом. При этом образуются кристаллические соединения, которые, по-видимому, следует считать резонансными гибридами, родственными по строению анионам трибромиды и трииодиды. В таких неполярных растворителях, как CCl_4 , они в значительной мере остаются недиссоциированными.



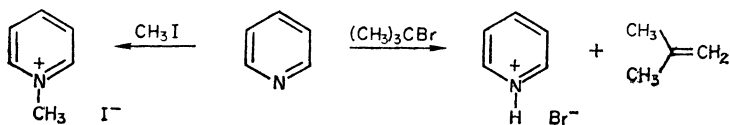
Необходимо подчеркнуть различие между этими соединениями и кристаллическим пербромидом бромгидрата пиридина, который получают действием брома на бромгидрат пиридина. Этот пербромид, в котором кольцевой атом азота не связан с галогеном, с успехом используют в качестве источника молекулярного брома. Его широко применяют в тех случаях, когда реакцию бромирования следует вести с малым и точно рассчитанным количеством брома.



Ацилирование. Реакции пиридинов с ацилгалогенидами идут очень быстро, приводя к образованию 1-ацилпиридиниевых солей. Эти соли чрезвычайно реакционноспособны, и поэтому их широко применяют в качестве ацилирующих агентов. Ацилирование ацилпиридиниевыми солями обычно осуществляют путем прибавления ацилгалогенида к избытку пиридина, после чего на полученный раствор действуют необходимым спиртом или амином. Таким способом целесообразно ацилировать соединения, неустойчивые в присутствии кислот.

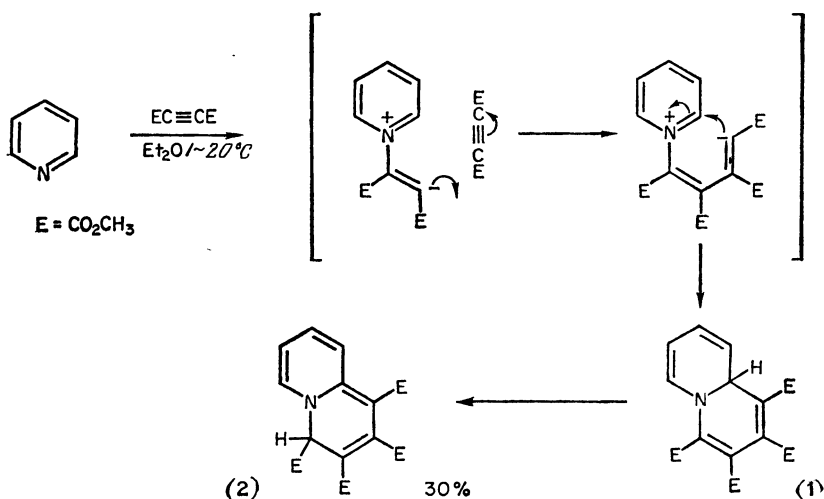


Алкилирование. Алкилгалогениды и алкилсульфаты легко реагируют с пиридинами; при этом образуются N-алкилированные четвертичные пиридиниевые соли. Возможна и альтернативная реакция элиминирования, которая приводит к образованию олефина и N-протонированной четвертичной соли пиридина. Как и в ряду алифатических третичных аминов, эта конкурирующая реакция стимулируется увеличением числа заместителей у атома азота или углерода, связанного с галогеном или с сульфогруппой. Такова, например, реакция дегидрогалогенирования с помощью коллидина (2,4,6-триметилпиридина):



Пиридины способны реагировать с ацетиленовыми соединениями, активированными электроноакцепторными группировками.

В зависимости от условий реакции, растворителя и температуры при этом могут получаться различные продукты. Но во всех случаях первой стадией реакции остается нуклеофильное присоединение к пиридиновому атому азота. Поскольку за присоединением следует циклизация, реакция необратима. Например, при взаимодействии пиридина с диметилвым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты циклизация осуществляется путем нуклеофильного присоединения к C_2 -атому в пиридиний-катионе (стр. 80):



Первоначально образовавшееся бициклическое соединение (1) таутомеризуется, превращаясь в стабильный изомер (2) с более высокой степенью сопряжения.

Замещение по атомам углерода

В ряду пиридина электрофильное замещение значительно труднее, чем в ряду производных бензола, содержащих такие же заместители. Главная причина отличия пиридинов — образование пиридиний-катионов в результате атаки кольцевого атома азота электрофильными агентами (как показано в предыдущем разделе, участие протона в образовании пиридиний-катионов отнюдь не обязательно).

Вполне естественно, что пиридиний-катионы весьма устойчивы к последующему действию электрофильных агентов. Следовательно, электрофильное замещение по кольцевым атомам углерода может осуществляться в пиридинах только в очень неблагоприятных условиях: при атаке пиридиний-катиона электрофильными агентами или при взаимодействии электрофильных агентов со свободны-

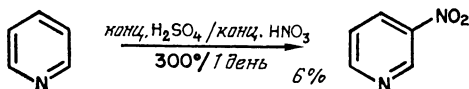
ми, т. е. не несущими положительного заряда основаниями пиридинового ряда, равновесная концентрация которых в реакционной смеси очень низка. Следует отметить, что подобное положение типично для взаимодействия любых оснований с электрофильными агентами. В качестве широко известного примера можно назвать реакцию диазотирования анилина.

Некоторые широко распространенные реакции электрофильного замещения вовсе не идут с пиридинами. Таковы, например, реакции ацилирования и алкилирования по Фриделю — Крафтсу и реакции Гёша (эти реакции не идут также ни с нитробензолом, ни с ацетофеноном). Не удастся осуществить С-замещение пиридина и действием более мягких электрофильных агентов, не реагирующих с бензолом. Пиридин не вступает в реакцию Манниха, не сочетается с солями диазония, не нитрозируется.

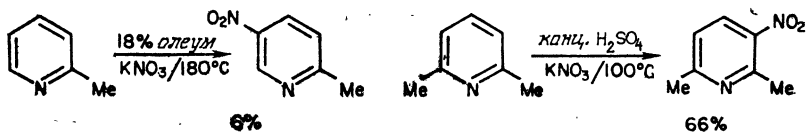
Очень простой эксперимент, реакция 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина с SO_3 , позволяет оценить истинную реакционную способность нейтрального пиридинового кольца в реакциях электрофильного замещения (стр. 60). Оказалось, что пиридиновое кольцо действительно реагирует менее активно, чем бензольное, но его реакционная способность все же намного превышает реакционную способность пиридиний-катиона.

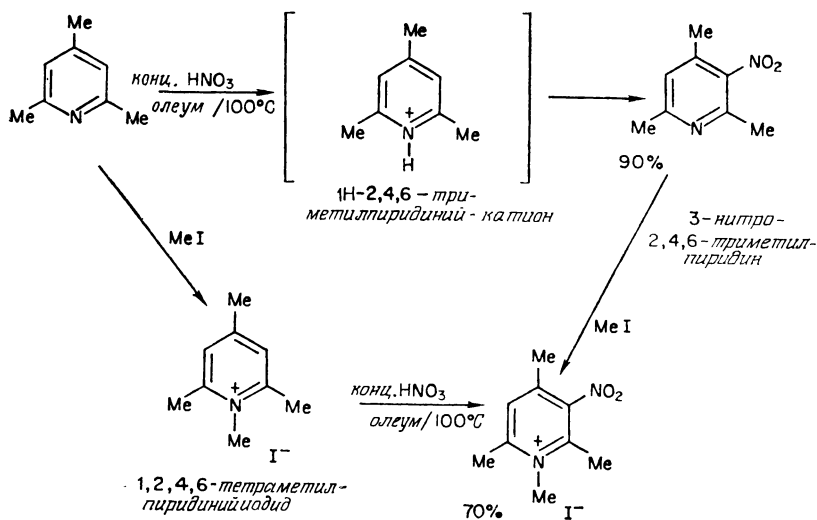
Протонирование. Пиридин не вступает в реакции обмена Н—D по механизму электрофильного присоединения к углеродным атомам нейтрального пиридина или пиридиний-катиона (по типу обмена Н—D в ряду бензола, катализируемому кислотами). Для пиридинов обмен Н—D удастся осуществить в $\text{DCl—D}_2\text{O}$ (стр. 68), но он включает депротонирование пиридиний-катиона по C_2 - или C_6 -атому.

Нитрование. Пиридин нитруется по углеродным атомам с большим трудом; лишь в очень жестких условиях удается получить с небольшим выходом 3-нитропиридин. Присутствие алкильных за-



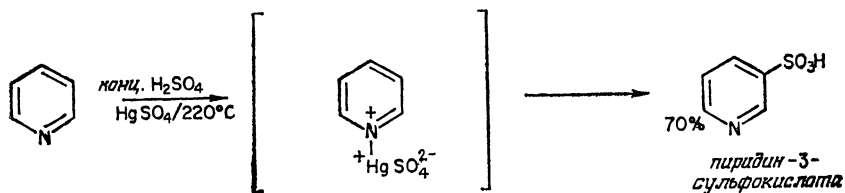
местителей облегчает нитрование, но для активирования реакции замещения в такой мере, чтобы она успешно конкурировала с окислением в боковой цепи, требуется наличие в ядре не менее двух метильных групп. При нитровании 1Н-2,4,6-триметилпиридиний-катиона образуется 3-нитро-2,4,6-триметилпиридин, а не четвертичное





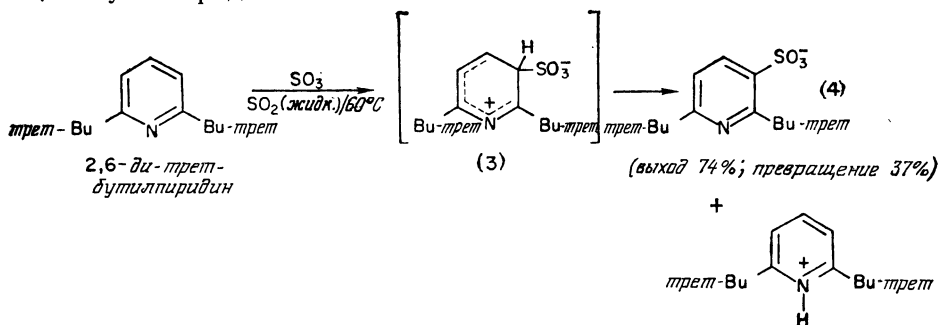
основание, что подтверждено результатами нитрования 1,2,4,6-тетраметилпиридиний-катиона в тех же условиях реакции.

Сульфирование. Пиридин чрезвычайно устойчив к действию концентрированной H_2SO_4 или олеума: даже в результате длительного нагревания при 320°C пиридин-3-сульфокислота была получена с очень низким выходом. Тем не менее в присутствии каталитических количеств HgSO_4 реакция сульфирования концентрированной серной кислотой, а также олеумом идет очень легко. Роль катализатора этой реакции не вполне ясна; представляется вероятным, что в процессе реакции образуется промежуточный меркурпиридиный сульфат, стабилизирующий переходное состояние реакции замещения путем подачи электронов от связи $\text{Hg}-\text{N}$.



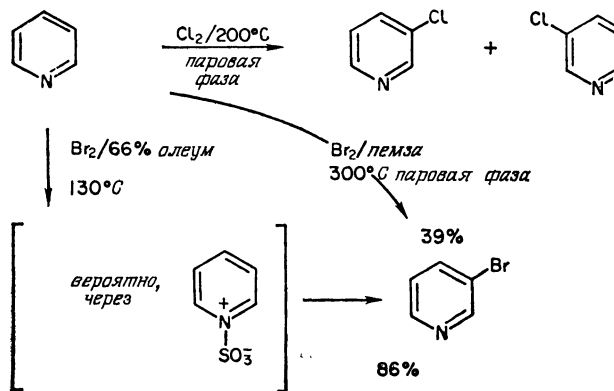
В большинстве случаев пиридин вступает в реакции электрофильного замещения в виде пиридиний-катиона, но известны и некоторые очень редкие случаи, когда незаряженное пиридиновое кольцо реагирует с электрофильными агентами, как, например, при сульфировании 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина действием SO_3 . Наличие объемных *трет*-бутильных групп создает стерические препятствия для образования связи между большой молекулой SO_3 и

атомом азота пиридинового кольца. В результате облегчается альтернативная реакция — атака по С₃-атому, что приводит к образованию промежуточного соединения (3). Это соединение депротонируется путем взаимодействия с еще не прореагировавшим 2,6-ди-*трет*-бутилпиридином. Протонирование последнего за счет депротонирования промежуточного соединения (3) объясняется тем, что объем *трет*-бутильной группы все же недостаточен, чтобы предотвратить образование связи между протоном и атомом азота пиридина. В результате образуются 3-сульфонат-анион (4) и 1Н-2,6-ди-*трет*-бутилпиридиний-катион.



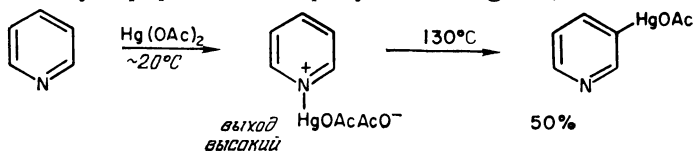
На основании приведенного эксперимента и из ряда сопоставлений создается впечатление, что в отличие от пиридиний-катиона пиридиновое основание близко к нитробензолу по способности вступать в реакции электрофильного замещения.

Галогенирование. Пиридин реагирует с хлором и бромом по положениям 3 и 5. Этим реакциям способствуют такие катализаторы, как пемза. Под действием брома в олеуме образуется с хорошим выходом 3-бромпиридин. Судя по тому, что в 95%-ной серной кислоте бромирование в тех же условиях не идет, можно предполагать, что замещение бромом проходит через стадию промежуточ-



ного образования пиридиний-1-сульфоната. В результате хлорирования при 100°C в присутствии AlCl_3 образуется 3-хлорпиридин.

Ацетоксимеркурирование. При взаимодействии пиридина с ацетатом ртути при комнатной температуре образуется соль. В результате нагревания при умеренных температурах эта соль перегруппировывается в 3-ацетоксимеркурпиридин. Возможно, что эта реакция, как и сульфирование в присутствии HgSO_4 , включает электро-

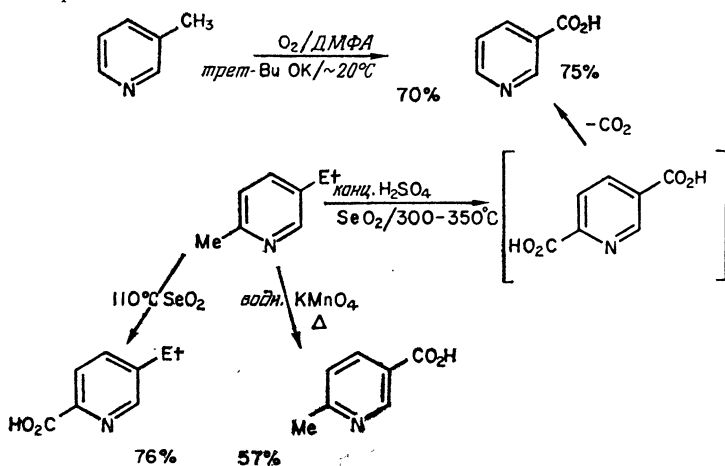


фильную атаку промежуточного 1-ацетоксимеркурпиридиний-катиона, которая облегчена подачей кольцу электронов от связи $\text{Hg}-\text{N}$.

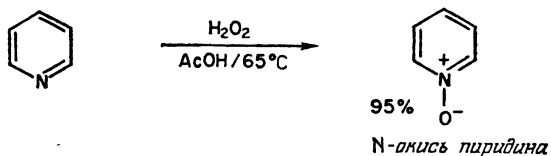
РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Как правило, пиридиновое кольцо устойчиво к действию окислителей. Незамещенный пиридин окисляется нейтральным водным раствором перманганата калия (100°C в запаянной трубке) приблизительно с такой же скоростью, как бензол, причем процесс расщепления доходит до образования CO_2 . В кислом растворе перманганата калия пиридин окисляется медленнее, а в щелочном растворе — гораздо быстрее, чем бензол, что свидетельствует об образовании промежуточного продукта присоединения OH^- к пиридину (стр. 65).

Известно много реакций окисления замещенных пиридинов, в которых кольцо остается незатронутым, а окисляется только боковая цепь. Так, окисление алкилпиридинов приводит к получению пиридинкарбоновых кислот:



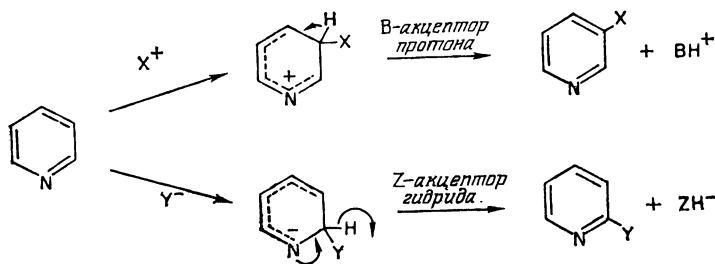
При действии надкислот пиридины подобно другим третичным аминам легко превращаются в N-окиси. N-Окиси пиридина обладают многими интересными химическими свойствами и находят широкое применение в качестве синтетических полупродуктов (стр. 83).



РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Если реакции электрофильного замещения характерны для соединений бензольного ряда и для большинства карбоциклических соединений, то для пиридинов наиболее характерны реакции с нуклеофильными агентами. В этом они сходны с карбонильными соединениями (стр. 51).

Необходимо уяснить весьма существенное различие между нуклеофильным замещением водорода и электрофильным замещением: последняя стадия электрофильного замещения заключается в легко осуществимом отщеплении протона, тогда как последняя стадия нуклеофильного замещения водорода — это гидридное перемещение. Процесс гидридного перемещения более сложен и, как правило, нуждается в участии окислителей, играющих роль акцепторов

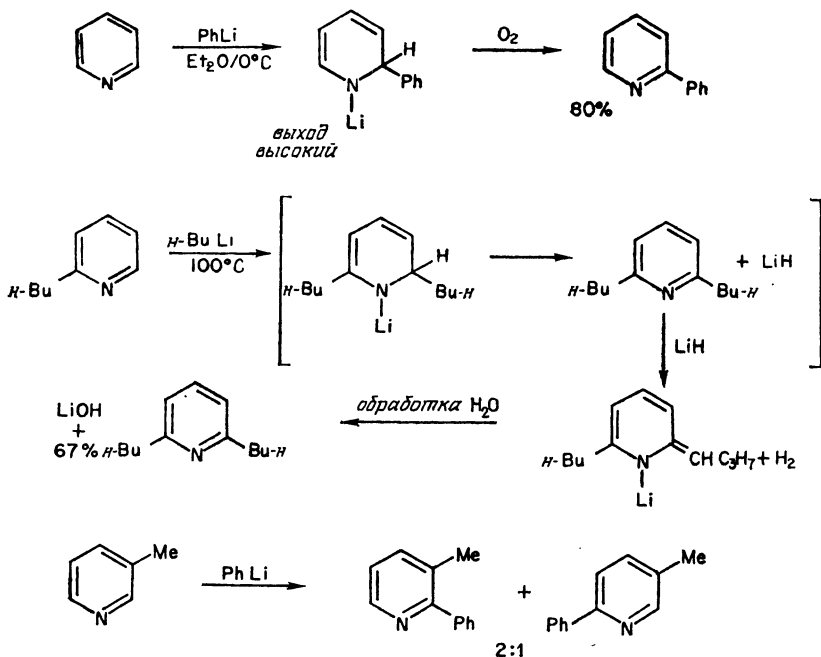


гидрида. И наоборот, нуклеофильное замещение атомов или групп, легко отщепляющихся с образованием анионов, почти всегда осуществляется очень легко и просто.

Замещение с гидридным перемещением

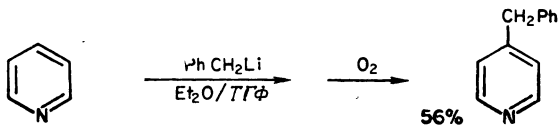
Алкилирование и арилирование. Реакция с алкил- и ариллитиевыми соединениями состоит из двух отдельных стадий. Присоединение литийорганического соединения с образованием литиевой соли дигидропиридина идет очень легко. Эту соль иногда удаётся

выделить. Чтобы получить ароматический пиридин, ее надо затем окислить либо действием окислителя, либо диспропорционированием, либо, наконец, термическим отщеплением гидрода лития



(если в α - и γ -положениях имеются алкильные группы, они депротонируются, как это показано выше.)

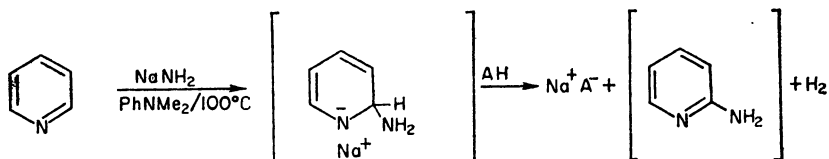
Такого типа реакции почти всегда приводят к замещению в α -положении, но с бензиллитием пиридин реагирует только по



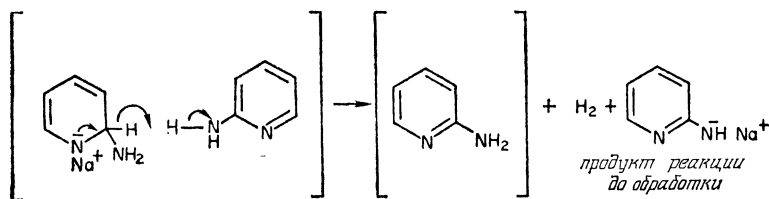
C_4 -углеродному атому. Это различие трудно объяснить; не исключено, что оно отражает более высокую стабильность и избирательность бензильного аниона.

Аминирование. Аминопиридин получают взаимодействием пиридина с $NaNH_2$, сопровождающимся выделением H_2 . Эта реакция известна под названием реакции Чичибабина. В простых случаях она приводит к получению α -аминопроизводных. Если же оба α -положения пиридина замещены, образуются γ -аминопиридины, но с меньшими выходами. Механизм этой реакции точно не известен, но

он должен включать гидридное перемещение к донору протона; при этом выделяется молекулярный водород:



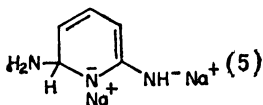
Реакция может стать цепной, как только образуется небольшое количество 2-аминопиридина, который служит донором протонов. Конечным продуктом реакции оказывается натриевое производное 2-аминопиридина. Существует мнение, что преимущественное аминирование в α -, а не в γ -положение обусловлено гидридным перемещением в цикле вследствие ассоциации с кольцевым атомом азота, но такие рассуждения ничем не доказаны и носят чисто умозрительный характер.



Аминирование пиридинов амидом натрия осуществляют и с помощью такого акцептора гидрида, как NO_3^- , взятого в молярном соотношении.

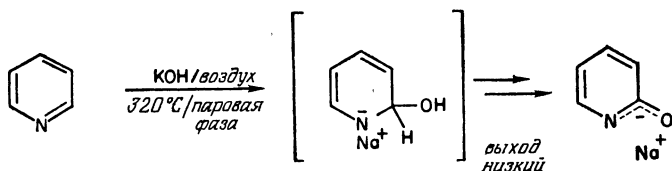
Для аминирования α - и γ -алкилпиридинов требуются более жесткие условия реакции, поскольку при этом преобладает отрыв протона в боковой цепи (стр. 78), и замещение должно, вероятно, протекать через образование дианиона.

2-Аминопиридин можно превратить в 2,6-диаминопиридин нагреванием с амидом натрия в PhNMe_2 при 170°C ; возможно, при этом образуется промежуточное соединение (5).

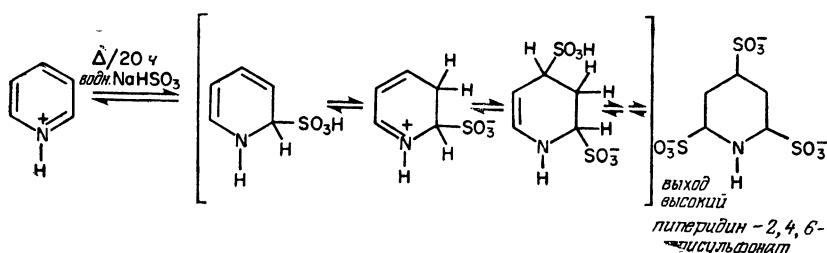


Гидроксилирование. Гидроксилирование пиридина требует очень высоких температур, так как гидроксил-ион — сравнительно слабый нуклеофил. В результате реакции образуется с низким выходом

дом натриевая соль α -пиридона. С изохинолином эта реакция проходит значительно более гладко (см. стр. 128).

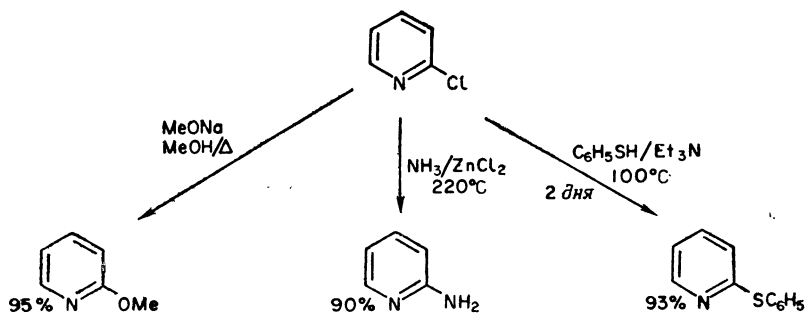


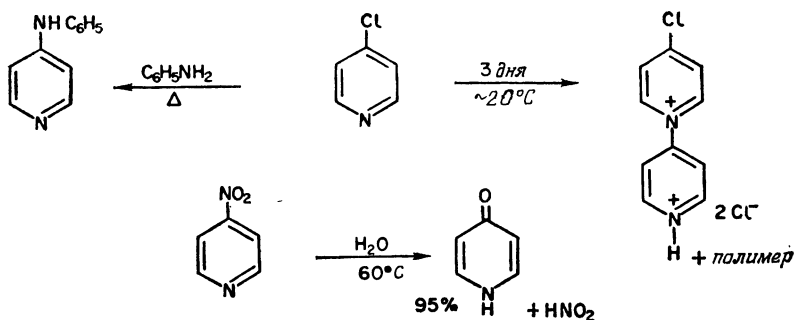
Присоединение бисульфита. Пиридин присоединяет бисульфит натрия, образуя пиперидин-2,4,6-трисульфонат. Вполне вероятно, что первая стадия этой реакции — нуклеофильное присоединение к пиридиний-катиону (ср. с пирролом, стр. 219).



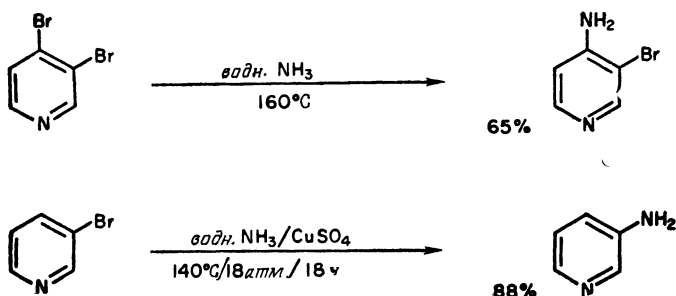
Замещение галогена или нитрогруппы

Галогены и нитрогруппы, находящиеся в α - и γ -, но не в β -положениях пиридина, легко замещаются целым рядом группировок в результате атаки нуклеофилов, причем γ -галогенпиридины активнее α -изомеров. β -Галогенпиридины более устойчивы в реакциях нуклеофильного замещения, чем α - и γ -изомеры, и в этом отношении сходны с галогенбензолами.

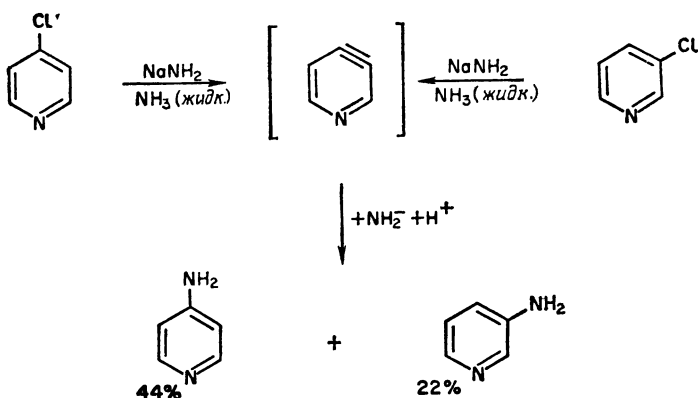




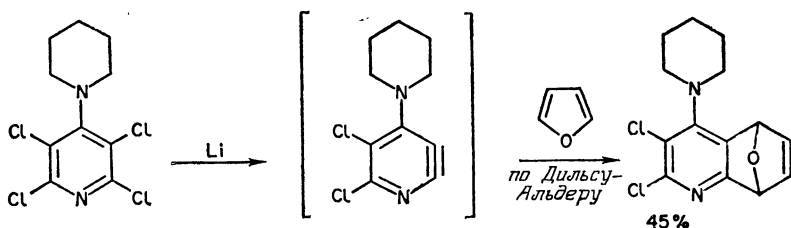
Более низкая реакционная способность β-изомеров становится очевидной на примере реакции замещения брома в β-бромпиридинах под действием аммиака. В этом случае аминирование удается осуществить только в присутствии медных солей, как и в аналогичной реакции с хлорбензолом.



Сильноосновные нуклеофилы реагируют с 3- и 4-галогенпиридинами совершенно иначе. В результате депротонирования кольцевых атомов углерода в 3- или 4-хлорпиридинах (см. стр. 68) и отрыва атома галогена они превращаются в один и тот же 3,4-дегидропиридин, который, присоединяя NH_2^- и протон, превращается в смесь двух изомерных аминов. В приведенном ниже простейшем случае эта смесь состоит из 4- и 3-аминопиридинов в отношении 2 : 1. В условиях данной реакции образование изомерного 2,3-дегидропиридина, по-видимому, не происходит. Об этом свидетельствует отсутствие 2-аминопиридина в продукте реакции с 3-хлорпиридином, а также постоянство отношения количеств 3- и 4-аминопиридинов в смеси, полученной как из 3-, так и из 4-хлорпиридина. Между тем имеются некоторые доказательства реальной возмож-

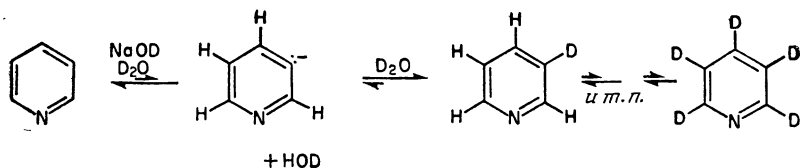


ности существования 2,3-дегидропиридина, вытекающие из следующей реакции:



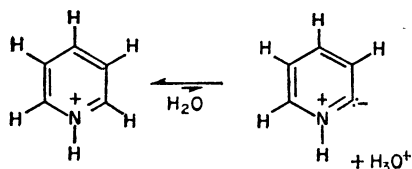
Депротонирование кольцевых атомов углерода

Нагревание пиридина в D_2O — NaOD при температуре около 200°C приводит к полному обмену $\text{H} \rightarrow \text{D}$. Наиболее вероятно, что первая стадия обмена — депротонирование, после чего образовавшиеся очень коротко живущие анионы отрывают от растворителя H^+ или D^+ .



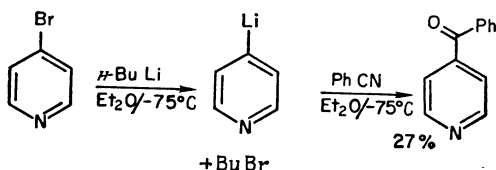
Депротонирование такого же типа происходит и в кислой среде. Например, в D_2O — DCl наблюдается специфическое 2,6-дейтерирование. По-видимому, в этом случае 1H-пиридиний-катион депрото-

нируется с образованием 1,2-илида; 1,3- и 1,4-илиды, очевидно, слишком неустойчивы, чтобы было возможно их образование.



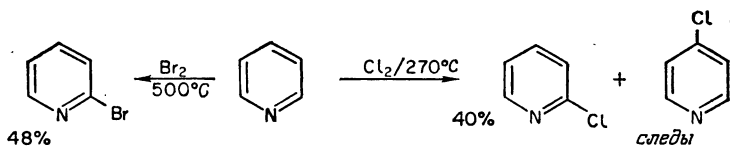
Реакции галогенпиридинов с литием, магнием и алкиллитием. Металлопиридины.

Галогенпиридины реагируют с магнием только в присутствии бромистого этила. Пиридиллитий нельзя получить действием металлического лития на галогенпиридины. Его удобно с хорошим выходом получать путем обменной реакции с бутиллитием. Пиридиллитий широко используют в качестве промежуточного соединения, которое с успехом заменяет реактив Гриньяра на основе пиридина.



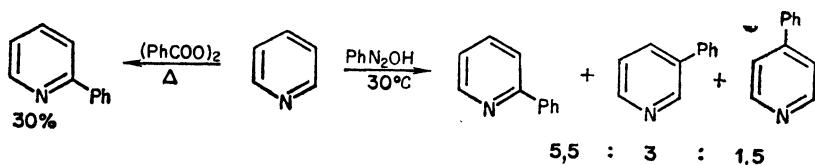
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Галогенирование. Если проводить реакцию галогенирования пиридина при температурах, обеспечивающих диссоциацию молекулы Br₂ или Cl₂ на атомы, то полученные продукты реакции отличны от соединений, образующихся при более низких температурах в результате электрофильного замещения. Образование 2- и 2,6-дизамещенных галогенпиридинов следует приписать атаке пиридинового кольца атомами галогена.

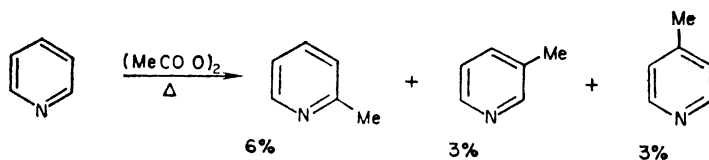


Фенилирование. Высокая избирательность присуща и для замещения пиридина по C₂-атому в реакции с фенильным радикалом, полученным термическим расщеплением перекиси бензоила. Однако фенильный радикал, полученный в результате термического расщепления гидроокиси фенилдиазония, гораздо менее избирателен

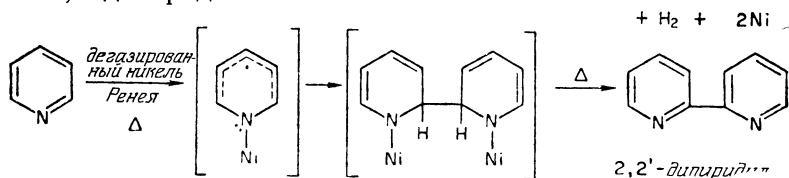
по отношению к С₂-атому и реагирует с образованием всех трех фенилпиридинов.



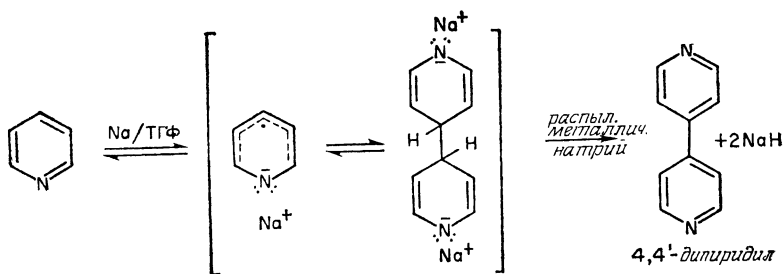
Метилирование. В нейтральной среде метильный радикал, полученный из перекиси диацетила или из других источников, метилирует пиридин во все положения кольца. В уксусной кислоте происходит преимущественное метилирование по С₂-атому и соответствующее уменьшение атак по другим положениям.



Димеризация. Никель Ренея катализирует димеризацию пиридина и образование из него 2,2'-дипиридила. Вероятно, на первой стадии реакции пиридин связывается с никелем с образованием мезомерного радикала. Этот радикал димеризуется в промежуточное соединение, которое далее расщепляется с выделением Н₂, никеля и 2,2'-дипиридила.



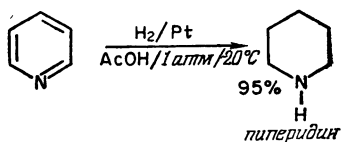
В аналогичной реакции с натрием в тетрагидрофуране или в гексаметилфосфамиде дегидрирование совершенно неожиданно приводит к образованию 4,4'-дипиридила и гидроксида натрия.



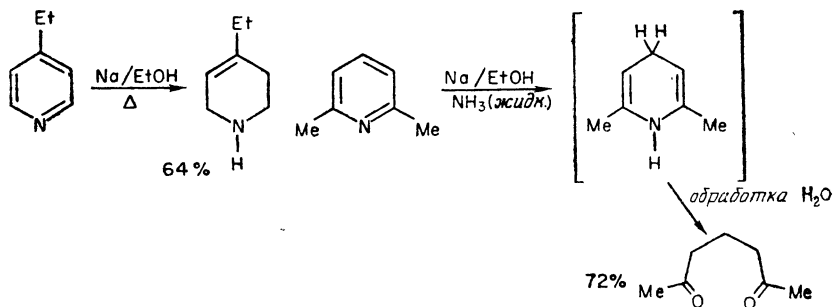
В последние годы эти дипиридины приобрели большое значение как средство для борьбы с сорняками; к их числу относится 1,1'-диметил-4,4'-дипиридинийхлорид, названный паракватом.

РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

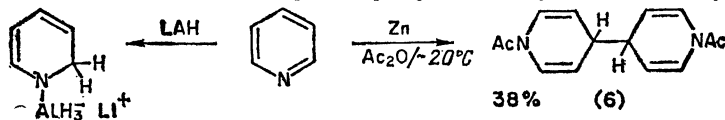
Пиридины восстанавливаются гораздо легче, чем бензол и его производные. Полное каталитическое гидрирование пиридинов обычно осуществляют при атмосферном давлении и комнатной температуре.



Восстановление пиридина натрием в спирте большей частью дает смеси с преимущественным содержанием 1,2,5,6-тетрагидроизомера. С другой стороны, в результате восстановления натрием в жидком аммиаке образуются чрезвычайно реакционноспособные 1,4-дигидропиридины, которые не удается выделить из реакционной среды. Как указывалось выше, под действием натрия в тетрагидро-



фуране происходит присоединение одного электрона с образованием анион-радикала, который сразу же вступает в следующую



реакцию. Димерный продукт (6) можно также получить и восстановлением цинком с уксусным ангидридом.

Пиридины не восстанавливаются боргидридом натрия, но пиридиниевые соли можно восстановить этим методом (стр. 81). Наиболее мощный восстановитель — алюмогидрид лития (LAH) при-

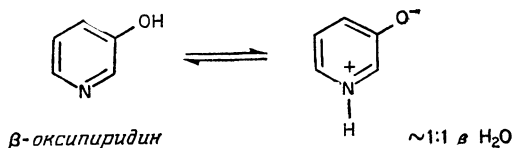
соединяется к пиридинам по положениям 1 и 2, но образовавшийся при этом продукт обладает очень высокой реакционной способностью и его нельзя выделить.

ОКСИ- И АМИНОПИРИДИНЫ

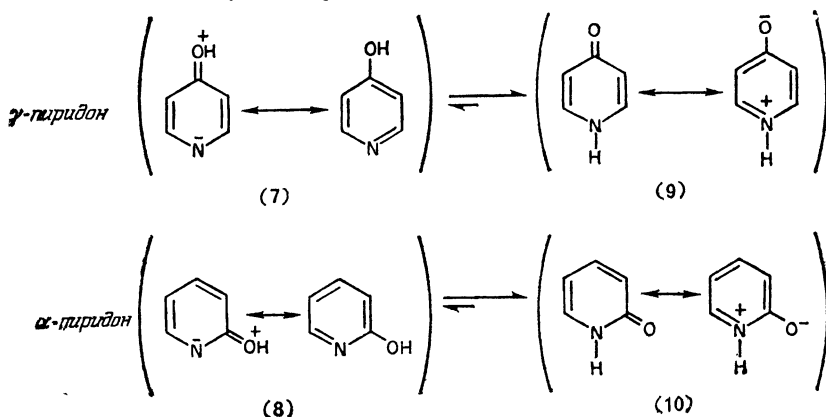
Строение

Все три оксипиридина способны к таутомерным переходам Н между атомами О и N. И в этом свойстве пиридинов проявляется упомянутое выше большое отличие β -изомера от α - и γ -изомеров.

β -Оксипиридин существует в равновесии с соответствующим цвиттер-ионом. Ни одна из этих двух форм β -изомера, содержащих ароматическое пиридиновое кольцо, количественно не преобладает над другой.



Наоборот, в равновесии α - и γ -оксипиридинов доминирует NH-таутомер. Причиной наблюдаемого различия следует считать невозможное для β -изомера мезомерное взаимодействие между атомами О и N в α - и γ -изомерах.



Преобладание карбонильного таутомера, возможно, объясняется тем, что вследствие высокой электроотрицательности кислорода по сравнению с азотом отрицательный заряд более стабилен на кислороде, а положительный — на азоте. Следовательно, α - и γ -окситаутомеры (7) и (8), у которых частичный отрицательный заряд сосредоточен на N, а частичный положительный заряд — на O, менее

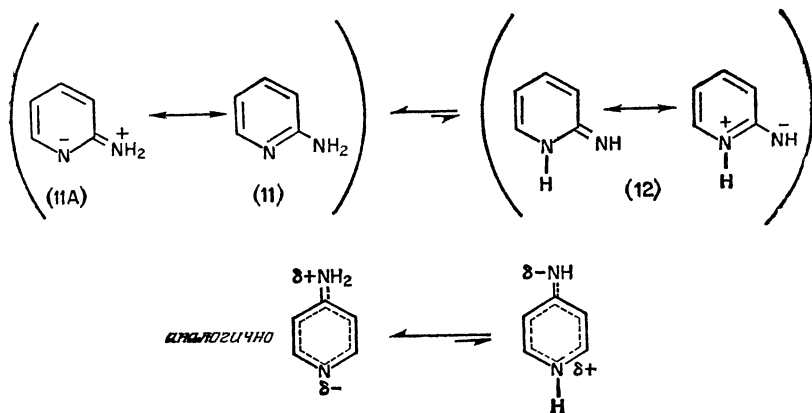
стабильны, чем карбонильные таутомеры (9) и (10) с частичным положительным зарядом на N и частичным отрицательным зарядом на O.

Следует отметить большое сходство α - и γ -пиридонов с амидами кислот.

Из сказанного можно сделать следующие выводы: β -оксипиридин как таковой существует в равновесии с цвиттерионным таутомером, тогда как α - и γ -изомеры существуют в формах α -пиридона и γ -пиридона, т. е. в виде высокополяризованных структур амидного типа.

С аминопиридинами дело обстоит иначе. Как α -, так и β -изомеры существуют преимущественно в виде аминотаутомеров. Для β -аминотаутомера, естественно, иного выбора и не остается.

Причины, по которым таутомерное равновесие аминопиридинов сдвинуто в сторону образования аминотаутомеров, не так очевидны, как в случае пиридонов. Главный аргумент, т. е. различная электроотрицательность гетероатомов, на этот раз отпадает. Здесь может иметь существенное значение то, что каноническая форма

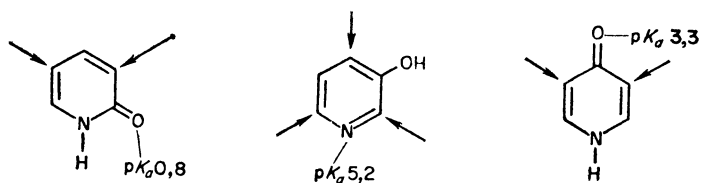


(11) аминотаутомера содержит нейтральное ароматическое пиридиновое кольцо, тогда как соответствующая каноническая форма (12) иминотаутомера представляет собой менее стабильную ароматическую систему пиридиния.

Реакции оксипиридинов

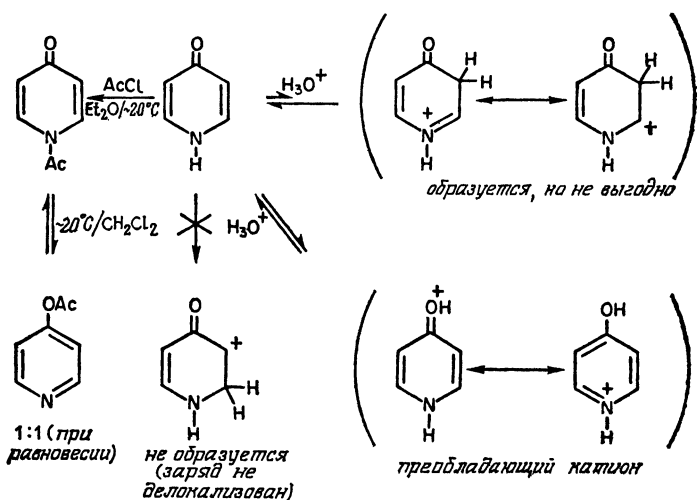
Электрофильные агенты. Электрофильное замещение у кольцевых атомов углерода трех оксипиридинов протекает, как и следовало ожидать, гораздо легче, чем у незамещенного пиридина, и ориентировано в *орто*- и *пара*-положения к кольцевому атому углерода, связанному с кислородом. β -Оксипиридин обладает нормальной ос-

новностью и протонируется по кольцевому атому азота (само собой разумеется, что его цвиттерийонный таутомер образует точно такой же катион в результате протонирования по кислороду). В отличие



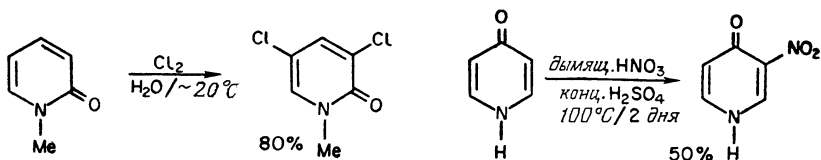
от него γ -пиридон — более слабое, а α -пиридон — еще более слабое основание, и оба они протонируются по кислороду, как это и свойственно амидам. С уксусным ангидридом пиридоны реагируют в первую очередь по азоту, но в растворах N-ацетилпиридоны находятся в равновесии с изомерными O-ацетилпроизводными. 2-Ацетоксипиридин преобладает над N-ацетил- α -пиридоном в соотношении 9 : 1, но 1-ацетил-4-пиридон не отличается от 4-ацетоксипиридина по стабильности.

Катализируемый кислотами дейтерообмен H—D происходит в γ -пиридонах по C₃- и C₅-атомам, но совершенно не затрагивает положений 2 и 6.

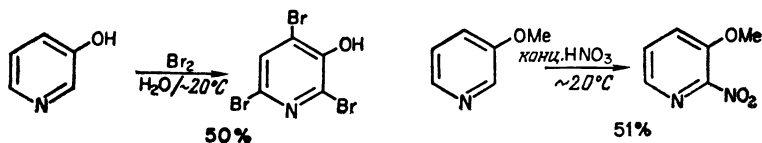


α - и γ -Пиридоны легко галогенируются, нитруются и сульфуруются. Нитрование γ -пиридона и 4-метоксипиридина идет с почти одинаковыми скоростями. Из этого можно сделать вывод, что

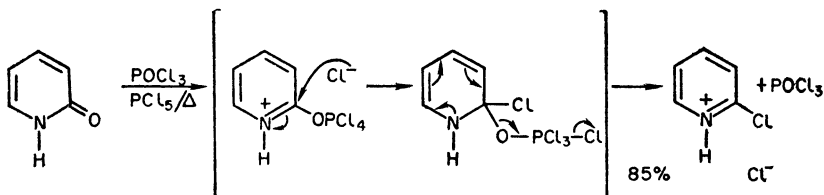
электрофильной атаке подвергается катион, протонированный по кислороду.



Легко осуществляется и электрофильное замещение 3-оксипиридина, а также 2-, 3- и 4-алкоксипиридинов; положение замещения соответствует ориентирующему влиянию кислородсодержащей группировки.

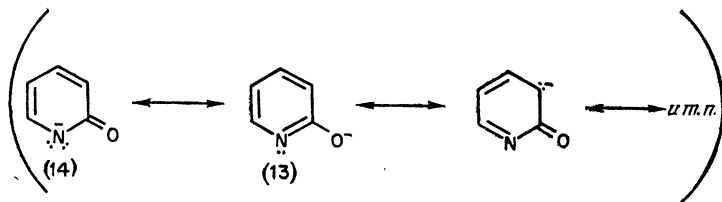


Электрофильное присоединение к кислороду α - и γ -пиридонов может играть роль пускового механизма для нуклеофильной атаки образовавшегося катиона. Наглядным примером таких реакций



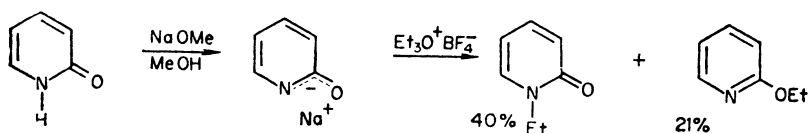
может служить превращение пиридонов в соответствующие хлорпиридины, нашедшее широкое применение в органическом синтезе.

Депротонирование. Пиридоны обладают отчетливо выраженными кислотными свойствами. Они легко депротонируются с образованием мезомерных анионов. Основной вклад в мезомерный анион

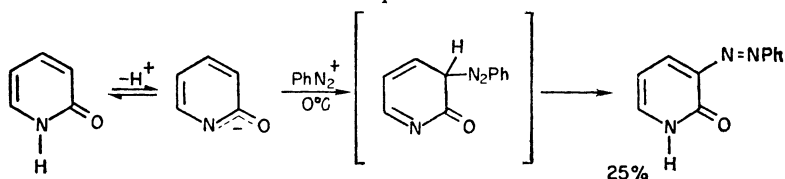


вносят канонические формы (13) и (14), в которых отрицательный заряд сосредоточен на атомах O и N. Как активные нуклеофилы

эти анионы легко алкилируются и ацилируются по кислороду и азоту. Количественное соотношение продуктов реакции зависит от характера растворителя и реагирующих соединений.

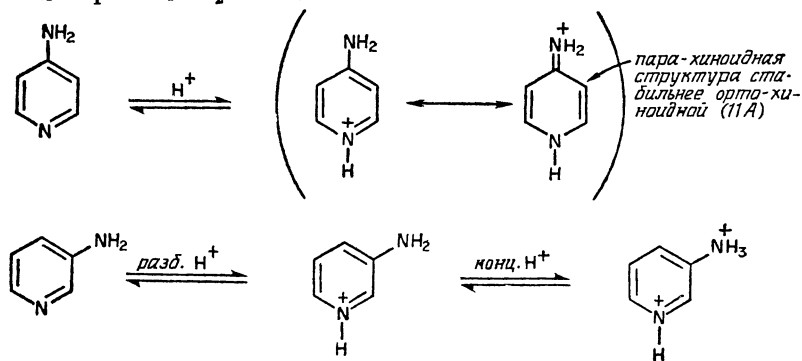


Некоторые реакции пиридинов, например реакция с ионом фенилдиазония, протекают так, как будто анион содержится в равновесной системе в низкой концентрации.

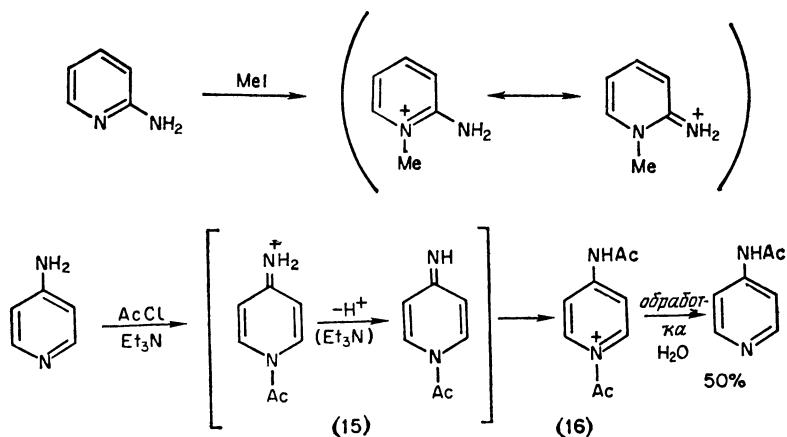


Реакции аминопиридинов

Электрофильное присоединение к атому азота. Три изомерных аминопиридина являются сильными основаниями. Они протонируются по кольцевому атому азота, образуя прочные кристаллические соли. И здесь отчетливо проявляются различия между β -изомером, с одной стороны, и α - и γ -изомерами, с другой. α - и γ -Аминопиридины — однокислотные основания; так же, как в катионе амидиния, их положительный заряд делокализован между двумя атомами азота, что делает невозможным присоединение второго протона. Эффект делокализации сильнее всего выражен в 4-аминопиридине (pK_a 9,1) и значительно слабее в 2-аминопиридине (pK_a 7,2). Для 3-аминоизомера делокализация такого типа исключена, и поэтому он может образовать дикатион в избытке концентрированной кислоты (pK_{a_1} 6,6; pK_{a_2} -1,5).

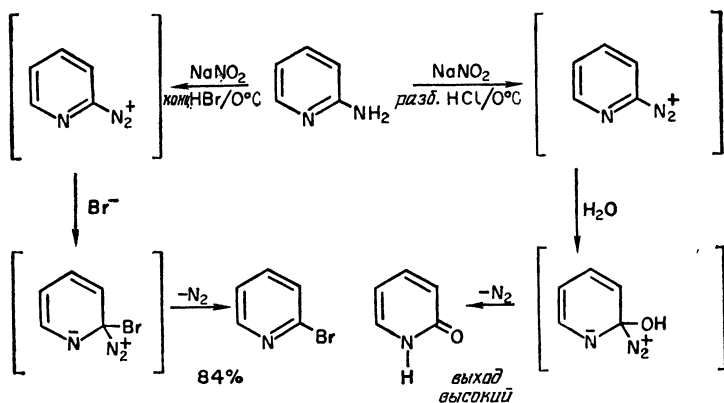


В то время как моноалкилирование идет преимущественно по кольцевому атому азота, ацетилирование направлено по экзоцик-



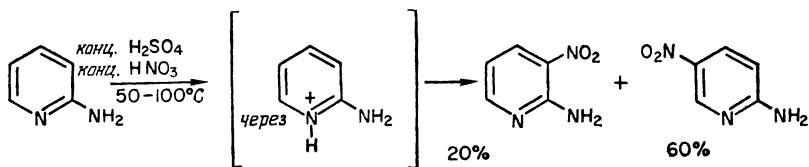
лической аминогруппе. При комнатной температуре реакция алкилирования необратима, что позволяет выделить соединение, образовавшееся в результате первоначального замещения по наиболее основному атому азота. В присутствии основания (ацетата натрия или Et_3N , если ацетилирующим агентом был $\text{AcCl} - \text{Et}_3\text{N}$) происходит депротонирование аминогруппы и образование чрезвычайно реакционноспособного енамида (15), который далее ацилируется по экзоциклическому атому азота, превращаясь в диацетил-катион (16). При обработке реакционной массы происходит гидролитическое отщепление ацильной группы от кольцевого атома азота с образованием моноацетиламинопроизводного.

Заслуживают также внимания реакции аминопиридинов с азотистой кислотой. β -Аминопиридин образует в этой реакции нормальную соль диазония, α - и γ -аминопиридины реагируют иначе:



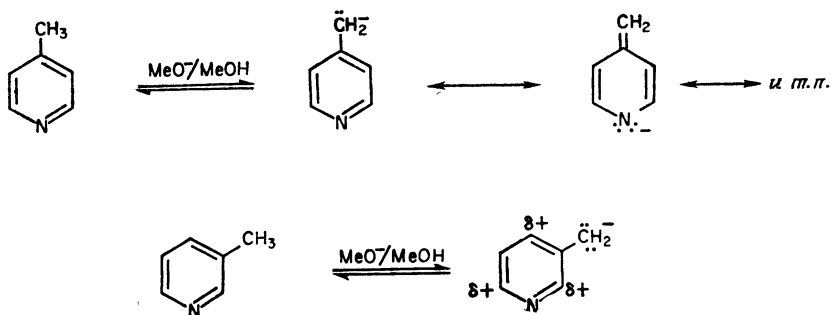
в разбавленной кислоте они превращаются в соответствующие пиридоны, а в концентрированной HBr — в бромпиридины. Это различие объясняется тем, что α - и γ -диазониевые соли более чувствительны к нуклеофильным атакам по α - и γ -углеродным атомам, чем β -изомеры; это соответствует и более высокой реакционной способности α - и γ -галогенпиридинов по сравнению с β -изомером.

Электрофильное замещение по атомам углерода. Аминогруппы, обладающие вследствие мезомерного эффекта электронодонорными свойствами, способствуют электрофильному замещению по кольцевым атомам углерода (вероятнее всего, реагируют протонированные соли). Эти реакции осуществляются в значительно более мягких условиях, чем аналогичные реакции незамещенного пиридина.



АЛКИЛПИРИДИНЫ

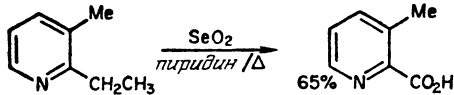
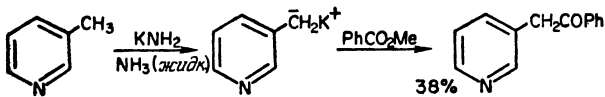
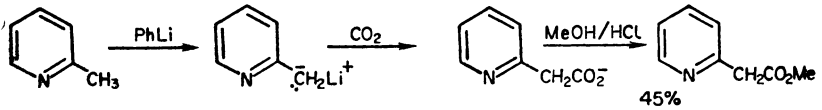
Алкилпиридины способны реагировать путем депротонирования алкильных групп, связанных с кольцевыми атомами углерода.



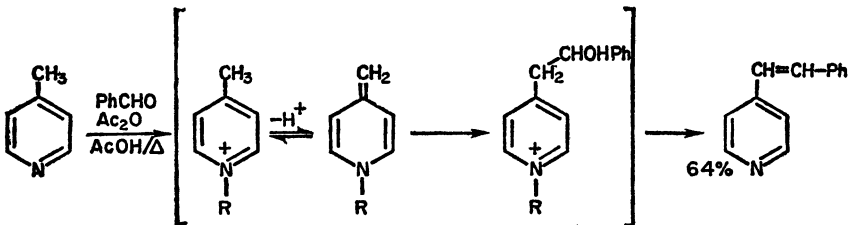
Экспериментальное изучение обмена H—D в среде MeOD—MeO⁻ показало, что реакционная способность изомеров изменяется в следующем порядке: 4—>2—>>3— в соотношении 1810 : 130 : 1. Более высокую активность в реакциях депротонирования α - и γ -изомеров следует и в этом случае приписать стабилизации отрицательного заряда, вызванной мезомерным взаимодействием с кольцевым атомом азота. Такое взаимодействие, естественно, отсутствует у β -изомера; он может быть стабилизирован только за счет индуктивного влияния электронодефицитного пиридинового кольца.

Образующиеся в результате депротонирования анионы реагируют в качестве нуклеофилов в различных реакциях; по своей

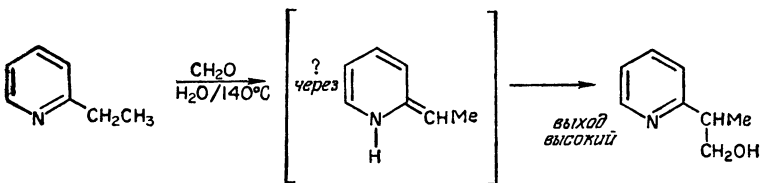
реакционной способности они близки к анионам енолятов. Сходная активация имеет место в аралкильных группах *o*-нитротолуола и в меньшей степени в *n*-нитротолуоле (но не в *m*-нитротолуоле).



Значительно легче депротонируются α - и γ -алкильные группы в пиридиновых ионах, так как в обратимой равновесной реакции они присутствуют в малых концентрациях в форме нуклеофильных соединений типа енаминов. Это отчетливо видно на примере реакции конденсации с бензальдегидом, катализируемой ZnCl_2 или Ac_2O :



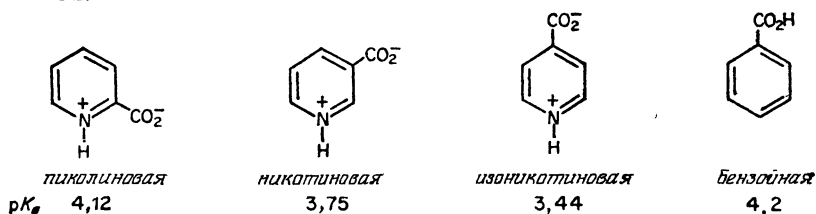
Такая реакция осуществима и в слабо щелочной среде.



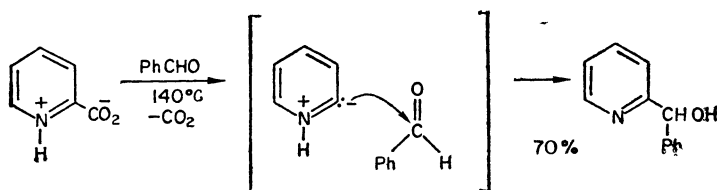
ПИРИДИНОВЫЕ АЛЬДЕГИДЫ, КЕТОНЫ И КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Эти соединения сходны с соответствующими производными бензола главным образом потому, что карбонильная группа не может мезомерно взаимодействовать с пиридиновым атомом азота.

В водных растворах три пиридинкарбоновые кислоты существуют почти целиком в виде цвиттеринных форм. Они являются несколько более сильными кислотами по сравнению с бензойной кислотой.

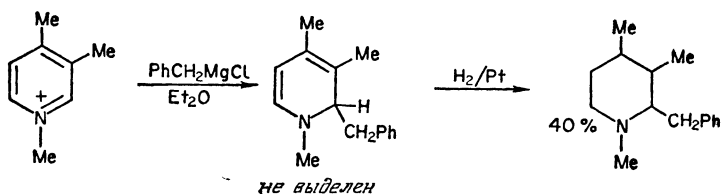


Пиколиновые кислоты декарбоксилируются достаточно легко; при этом образуется тот же промежуточный ирид, который ответствен за Н—D-обмен пиридина по $C_2(C_6)$ в разбавленной кислоте (стр. 68). Этот промежуточный ирид можно зафиксировать с помощью следующей реакции:



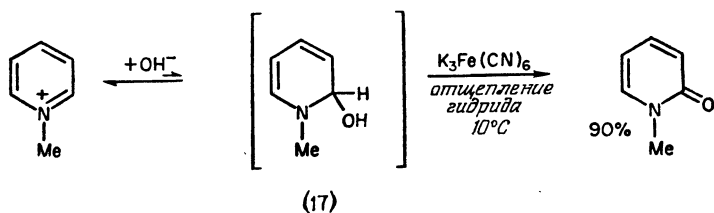
ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ ПИРИДИНИЕВЫЕ СОЛИ

Четвертичные пиридиниевые соли чрезвычайно активны в реакциях нуклеофильного присоединения по α - и γ -положениям, их α - и γ -алкильные группы легко депротонируются.

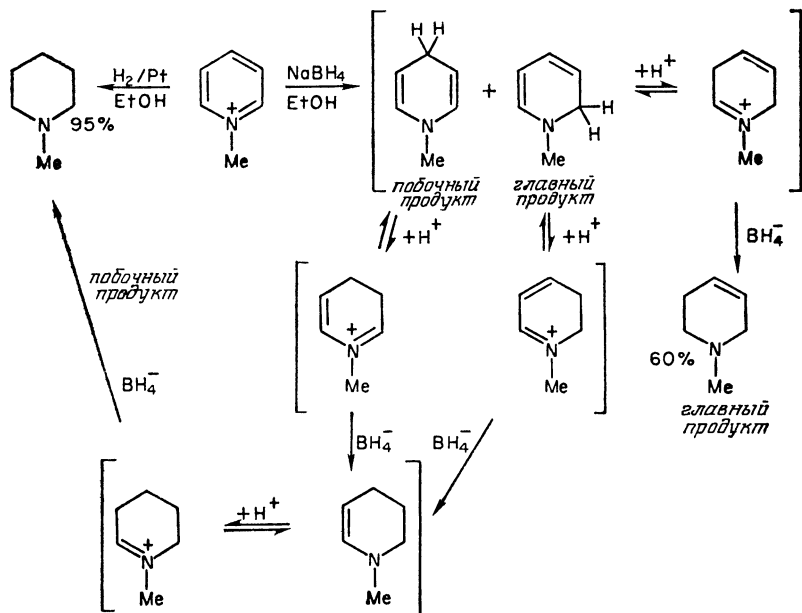


Металлоорганические реагенты гладко присоединяются по второму углеродному атому. Пиридиниевые соли окисляются щелоч-

ным гексацианферритом калия в пиридоны; в этой реакции, возможно, участвует промежуточный аддукт (17), присутствующий в реакционной среде в незначительных количествах.

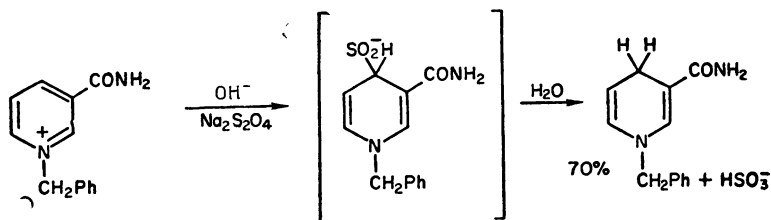


При действии боргидрида натрия первоначально происходит перемещение гидрида к C_2 -атому с последующим восстановлением; при этом преимущественно образуются 1,2,5,6-тетрагидропиридины, как и при восстановлении пиридинов натрием в спирте (стр. 71). Кроме того, было выделено некоторое количество пиперидина, являющегося продуктом полного восстановления. Последний образуется и тогда, когда первоначальное перемещение гидрида к пиридиний-катиону идет по C_4 -атому.



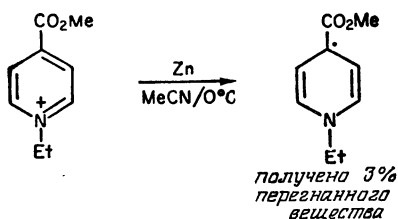
Восстановление в простых случаях нельзя прерывать на стадии образования дигидропроизводного, но если у C_3 -атома имеется

электроноакцепторная группировка, она стабилизирует 1,4-дигидропиридин, как показано на следующем примере:

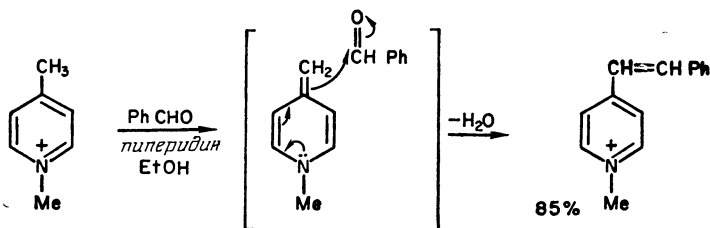


Такие реакции изучались очень подробно, поскольку производные никотинамида играют важную роль в окислительно-восстановительных ферментативных процессах.

Совершенно особый случай — восстановление цинком 1-этил-4-карбометоксипиридиний-катиона: из реакционной смеси удалось выделить перегонкой стабильный мезомерный свободный радикал (ср. восстановление пиридина действием $\text{Zn}-\text{Ac}_2\text{O}$, стр. 71).

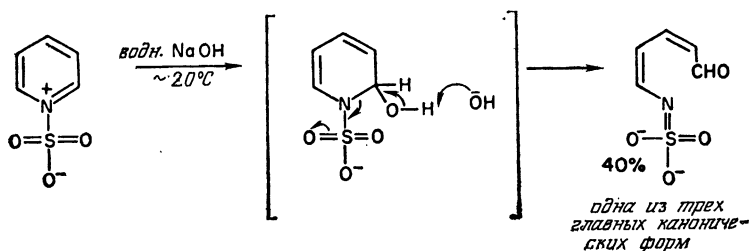
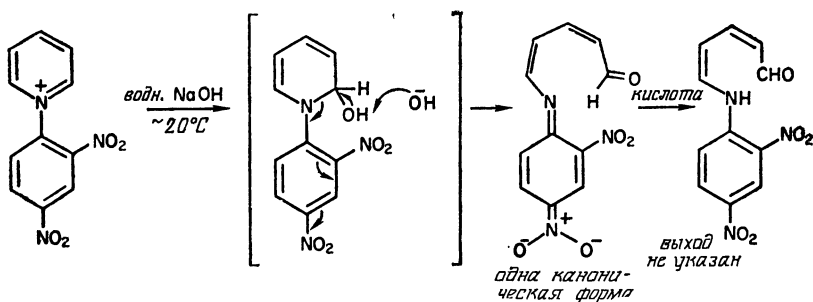
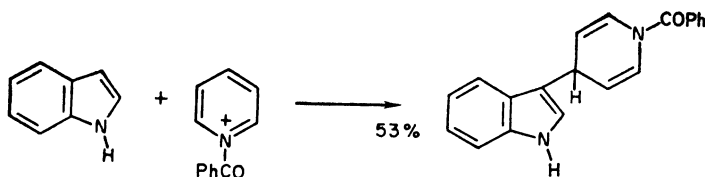


Четвертичные пиридиниевые соли очень легко депротонируются, превращаясь в высоконуклеофильные енамины. Следовательно, все реакции конденсации α - и γ -алкилпиридинов можно осуществить гораздо легче, если эти соединения предварительно превратить в четвертичные соли.



К кольцевому атому азота вместо алкильных могут быть присоединены и другие группы. Если это электроноакцепторные группы, чувствительность пиридиниевых солей к нуклеофильной атаке повышается и реакции с нуклеофильными реагентами часто сопровождаются расщеплением гетероцикла. Электроноакцепторные за-

местители у атома азота и сами по себе активируют такое расщепление.

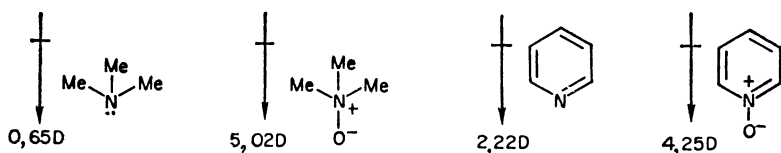


N-ОКСИ ПИРИДИНА

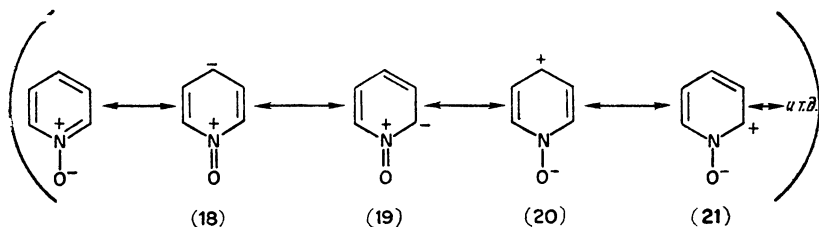
N-Окиси пиридина представляют большой интерес по двум причинам: в некоторых реакциях они ведут себя отлично от простых пиридинов, и, кроме того, они часто применяются в синтезе пиридинов в качестве промежуточных соединений.

Наиболее примечательное отличие пиридинов от их N-окисей заключается в том, что последние гораздо более чувствительны к реакциям электрофильного нитрования, чем пиридины. Полагают, что это объясняется мезомерным электронодонорным влиянием кислорода, формально аналогичным электронодонорному влиянию кислорода в фенолятах. Сравнение дипольных моментов приведен-

ных ниже соединений и их N-окисей подтверждает такое предположение: разность дипольных моментов пиридина и его N-окиси (2,03 D) значительно ниже разности дипольных моментов триметиламина и его N-окиси (4,37 D).

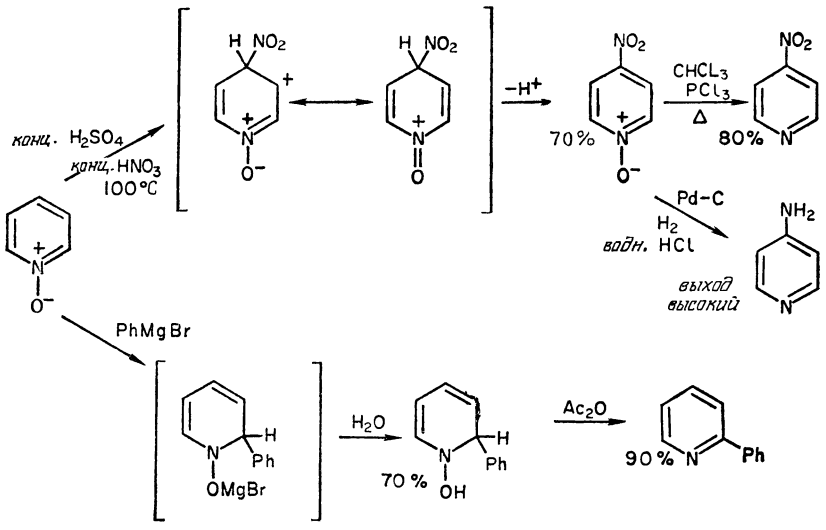


Сравнительно небольшое различие в дипольных моментах пиридина и его N-окиси свидетельствуют о значительном вкладе канонических форм (18) и (19) в мезомерную систему. Однако следует

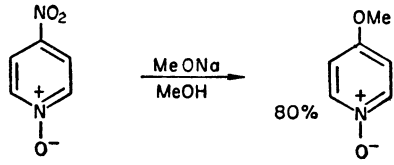


обязательно учитывать и вклад канонических форм (20) и (21) в резонансный гибрид. Структуры (20) и (21) служат указанием того, что поляризация молекулы непостоянна и что N-окисная группировка может обладать электроноакцепторным или электронодонорным характером. Соответственно в зависимости от агента она способна облегчать как электрофильное, так и нуклеофильное присоединение в α - и γ -положения.

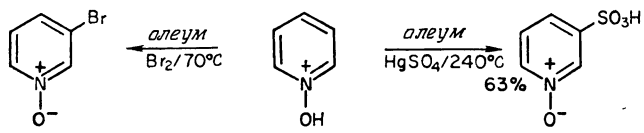
В качестве примеров можно привести реакцию нитрования N-окиси пиридина, с одной стороны, и взаимодействие с реактивом Гриньяра, с другой. Первая реакция, как показало ее подробное изучение, осуществляется путем электрофильного присоединения к нейтральной N-окиси пиридина, а вторая включает нуклеофильное присоединение к C_2 -атому.



В N-окисях пиридина нуклеофильное замещение галогена или нитрогруппы протекает так же легко, как и в пиридинах, тогда как реакции замещения по β-положению несколько затруднены.

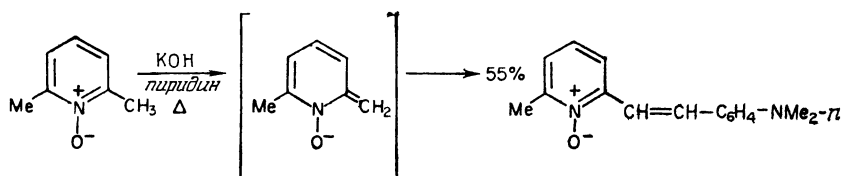


Это происходит, по-видимому, потому, что электрофильный реагент атакует O-протонированный или, возможно, O-сульфированный катион, в котором N⁺OR-группа не является электронодонорной. Подтверждением этой точки зрения является тот факт, что сульфирование N-окиси пиридина и самого пиридина проходит в сходных условиях.

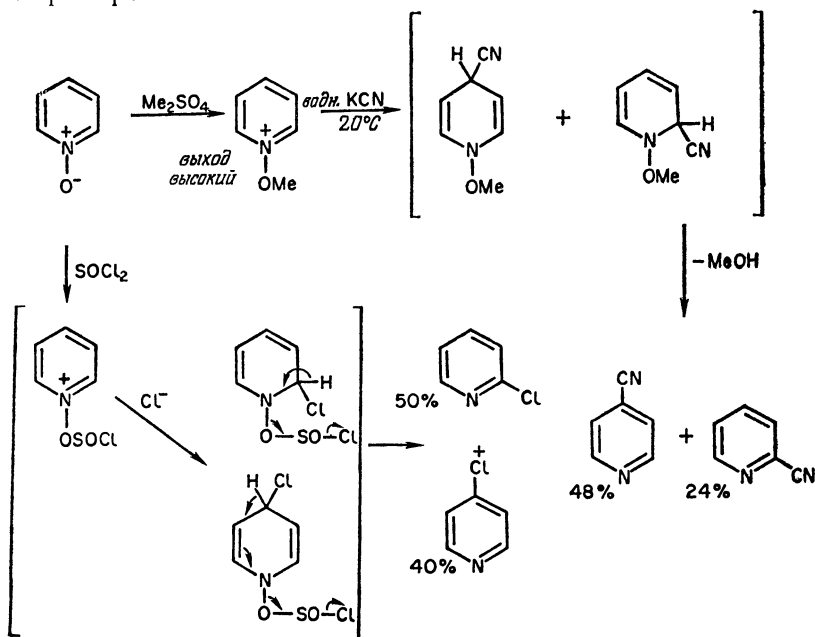


Алкильные группы N-окисей пиридина, находящиеся в α- и γ-положениях кольца, депротонируются так же легко, как в четвертичных пиридиновых солях. Вследствие этого α- и γ-алкилпроизводные N-окисей пиридинов конденсируются даже со сравнительно

малоактивным *n*-диметиламинобензальдегидом.



N-Окиси пиридина — очень слабые основания (pK_a около 1). Вполне естественно, что они протонируются по кислороду и что по кислороду идет их алкилирование. Образующиеся в результате алкилирования N-алкоксипиридиновые соли легко вступают в реакции нуклеофильного присоединения, как это показано на следующем примере:

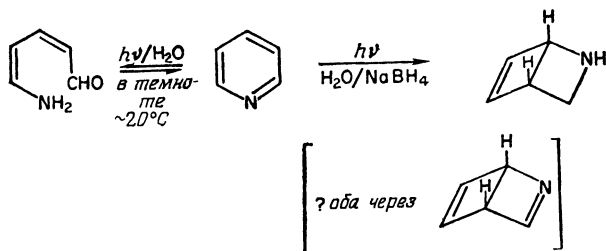


И наконец, следует упомянуть еще одну реакцию, которую часто используют для синтетических целей, — получение 2-хлорпиридина взаимодействием N-окиси пиридина с тионилхлоридом или с хлоркислотой фосфора.

ФОТОХИМИЯ ПИРИДИНА

Фотохимические реакции пиридина изучены совсем недавно. Две из них представляют несомненный интерес, так как они протекают через промежуточное образование дьюаровской пиридиновой

структуры. При облучении пиридина в воде в присутствии боргидрида натрия удалось зафиксировать ее путем восстановления иминогруппы. В отсутствие восстановительного агента в тех же условиях образуется линейный аминокальдегид, по-видимому, за счет



гидролиза иминогруппы в дьюаровской структуре, сопровождающегося раскрытием циклобутенового кольца.

При облучении пиридина в $\text{MeOH}-\text{HCl}$ с низким выходом выделены 2- и 4-метилпиридины.

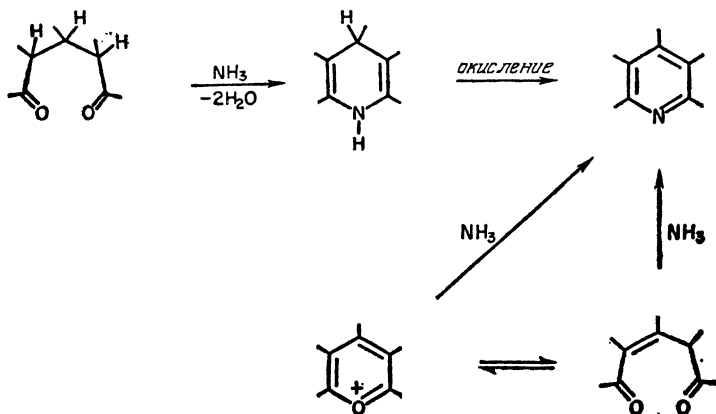
В результате облучения 3-бромпиридина в метанольном растворе едкого натра происходит фотогидролиз, с 50%-ным выходом при этом был получен 3-оксипиридин. *m*-Бромнитробензол в тех же условиях не реагирует.

СИНТЕЗ ПИРИДИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Синтез кольца

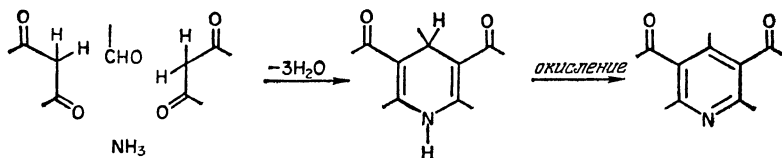
Известно много способов синтеза пиридинового кольца. Ниже схематически рассмотрены основные из них.

а) Реакция 1,5-дикетонов с аммиаком приводит к образованию неустойчивых дигидропиридинов, которые легко дегидрируются в соответствующие пиридины. Из ненасыщенных 1,5-дикарбонильных

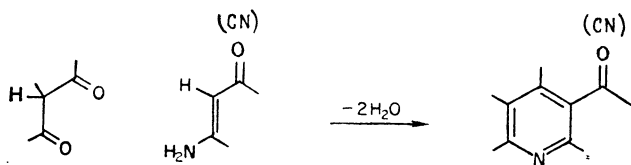


соединений, а также из пирилевых солей получают непосредственно ароматические пиридины. Практическая применимость такого метода синтеза лимитирована только доступностью соответствующих дикарбонильных соединений.

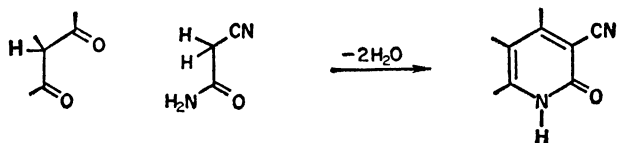
б) Симметричные пиридины легко синтезируются из β-дикарбонильного соединения, аммиака и альдегида с последующим дегидрированием продукта реакции.



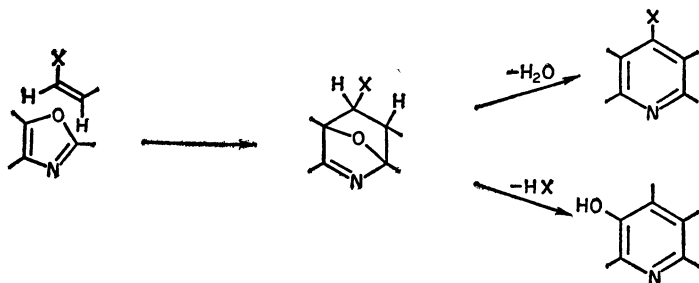
в) Несимметричные пиридины образуются при взаимодействии β-дикарбонильных соединений с β-енаминокрбонильными соединениями или нитрилами.



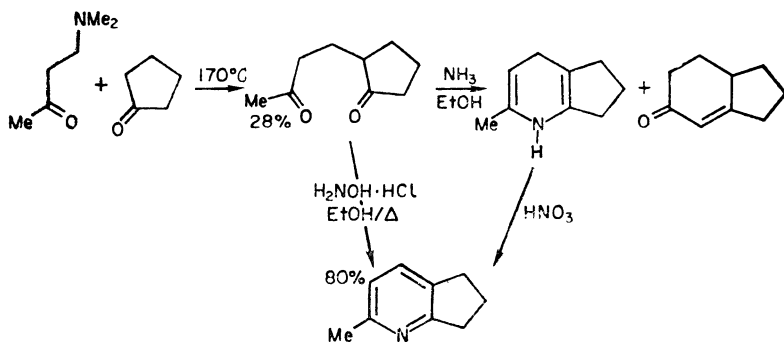
г) Широкое применение нашла сходная реакция с цианэтамидом с последующим превращением полученных 3-циан-2-пиридонов в пиридины.



д) Более современный и оригинальный метод синтеза пиридинов — это реакция Дильса — Альдера с участием оксазола и подходящего диенофила.

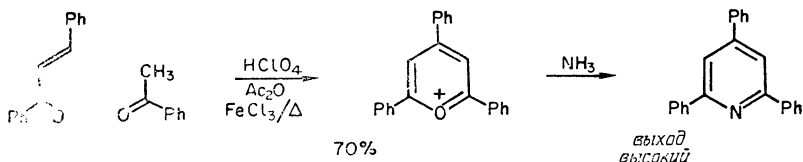


а) Из 1,5-дикарбонильных соединений. 1,5-Дикетоны могут быть достаточно просто получены разными методами, например такими, как присоединение по Михаэлю или озонлиз циклопентенового предшественника. Взаимодействие 1,5-дикетонов с аммиаком сопровождается выделением двух молей воды (см. стр. 36) с образованием легко окисляемых 1,4-дигидропиридинов.



Применение такого способа синтеза осложнено образованием карбоциклического побочного продукта, так как 1,5-дикетоны способны вступать в реакцию циклической альдольной конденсации. Замена аммиака гидросиламином исключает не только эту побочную реакцию: отпадает необходимость в дополнительном окислении продуктов реакции.

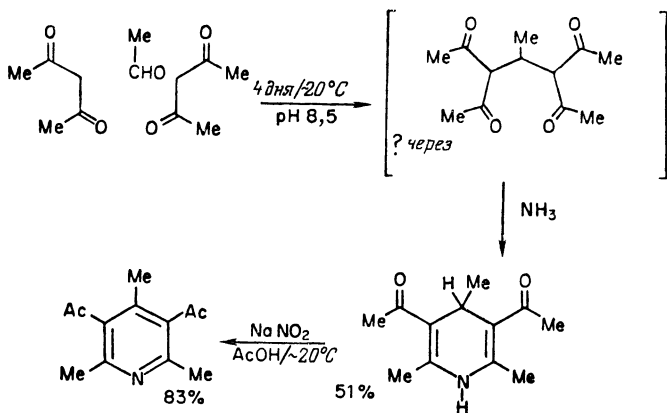
Близкое родство ненасыщенных кетонов с пирилевыми солями позволяет иногда использовать последние в качестве промежуточных соединений. Само собой разумеется, что применение пирилевых солей целесообразно только в том случае, если они сами легко синтезируются (стр. 181).



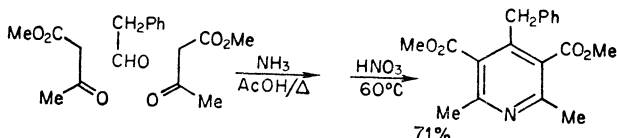
б) Из альдегида, двух молей β-дикарбонильного соединения и аммиака.

Синтез по Ганчу. Реакции этого типа, как это следует из приводимого примера, всегда приводят к получению симметрично замещенных пиридинов, поскольку каждая молекула β-дикарбонильно-

го соединения реагирует дважды, а углерод карбонильной группы альдегида становится γ -углеродным атомом пиридина.



Последовательность промежуточных стадий синтеза точно не установлена; например, нельзя утверждать, что последней стадией синтеза является реакция с аммиаком.



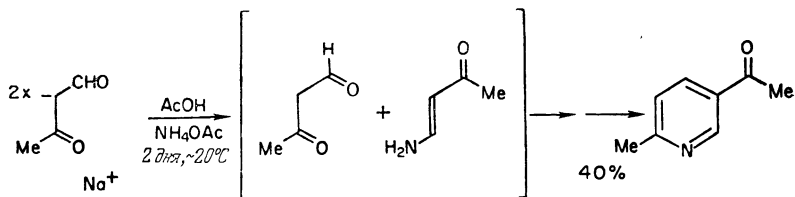
в) Из β -дикарбонильных и β -енаминокарбонильных соединений или нитрилов. Эти наиболее удобные методы синтеза позволяют получать несимметрично замещенные пиридины из сравнительно простых предшественников. Простейшее β -дикарбонильное соединение — малоновый диальдегид нельзя использовать в качестве исходного вещества из-за его крайней неустойчивости. Но, как показано на следующем примере, его можно с успехом заменить эфиром енола полуацетата этого диальдегида.



Исходные енаминокетоны легко получают действием аммиака на соответствующие β -дикарбонильные соединения, например в данном случае на пентандион-2,4.

В том случае, если исходное β -дикарбонильное соединение несимметрично, возможно образование двух изомерных пиридинов. Впрочем, это не обязательно: если две карбонильные группы силь-

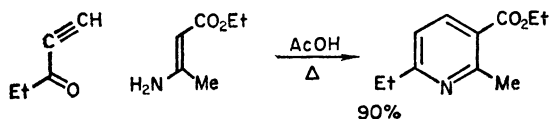
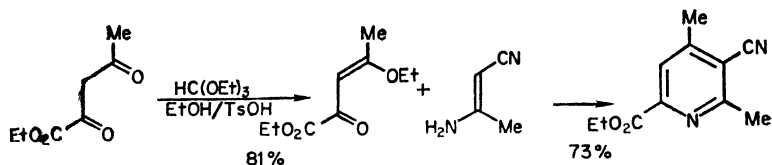
но различаются по реакционной способности, вполне вероятно построение пиридинового кольца по одному из двух возможных вариантов.



Так, например, смешав натриевую соль формулацетона с ацетатом аммония в уксусной кислоте, можно получить только один продукт, так как более активный альдегидный карбонил реагирует с аммиаком избирательно, образуя один енамин, который далее специфически реагирует со второй молекулой исходного дикарбонильного соединения.

Следует обратить особое внимание на то, чтобы не путать названные реагенты и рассмотренные реакции с теми, которые применяются в синтезе пирролов по Кнорру (стр. 239).

Известно много вариантов этой группы синтезов. Наиболее почетельны из них два, включающие присоединение енаминового компонента. В первом примере происходящее в первую очередь

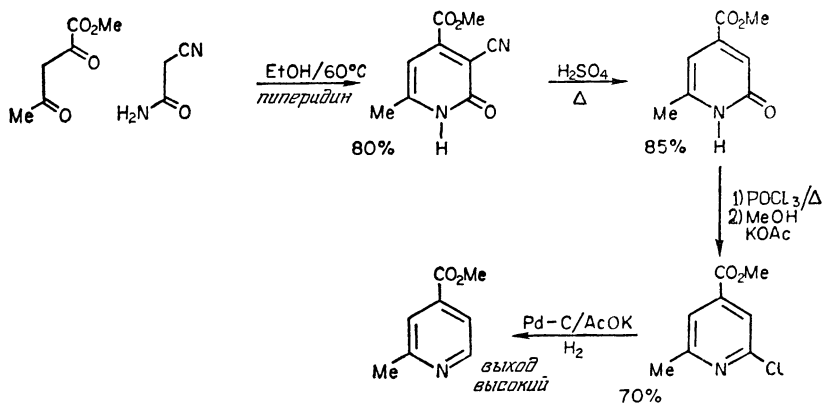


образование эфира енола способно изменять взаимную ориентацию компонентов реакции на последующих стадиях.

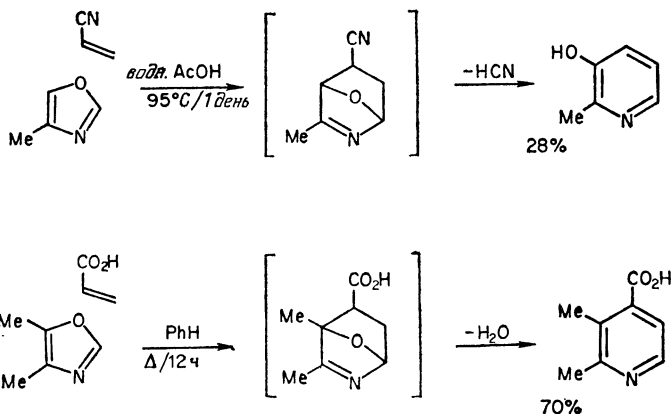
г) Из β -дикарбонильных соединений и цианацетамида.

Синтез Гуареши. Синтезы этого типа нашли широкое применение, в том числе в одном из ранних промышленных способов получения витамина В₆ (стр. 95). Для этого синтеза необходимы те же β -дикарбонильные соединения и цианацетамид. В результате их взаимодействия в щелочной среде в мягких условиях образуются с хорошими выходами 3-цианпиридоны-2, нитрильную и кислородную функции которых можно элиминировать (как это, например, пока-

зано на схеме) или превратить в другие самые разнообразные группировки. И в этом случае следует иметь в виду, что различие в реакционной способности двух карбонильных групп β -дикарбонильных соединений приводит к получению только одного продукта реакции вместо двух вероятных изомеров.



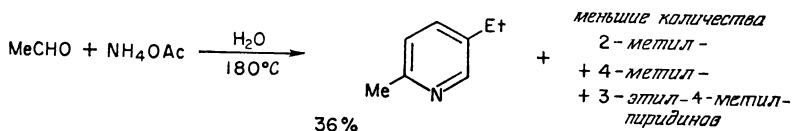
д) Из оксазолов и диенофилов. В последние годы широкое развитие получила реакция оксазолов с этиленовыми диенофилами, проходящая по типу циклоприсоединения. Образующиеся в результате реакции непрочные аддукты легко отщепляют воду или цианистый водород (если в качестве диенофила используют динитрил малеиновой кислоты или акрилонитрил), ароматизуясь в соответст-



вующие пиридины. С помощью этого метода удалось весьма успешно разрешить задачу промышленного синтеза витамина В₆.

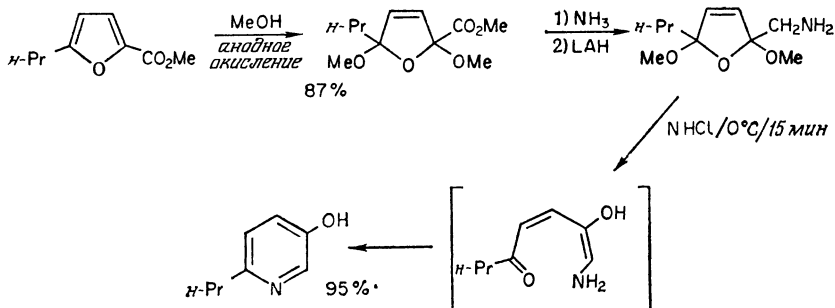
ж) Другие методы синтеза кольца. Промышленное получение многих алкилпиридинов основано на сложных химических процес-

сах, которые часто приводят к получению смесей. Синтез Чичибабина, основанный на нагревании ацетальдегида с ацетатом аммония, — классический пример такого синтеза. Вероятно, он имеет

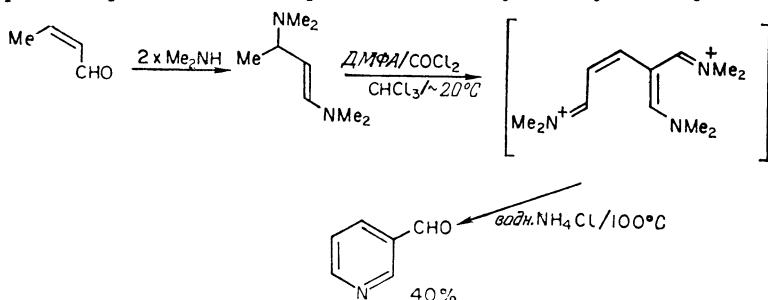


много общего с той группой синтезов, которая включает взаимодействие β-дикарбонильных соединений с β-енаминокрбонильными соединениями или с нитрилами.

Любое рассмотрение существующих методов синтеза пиридина окажется неполным без упоминания о превращениях с участием производных фурана путем их окисления в 2,5-диокси-2,5-дигидропроизводное. Получение 6-пропил-3-оксипиридина — один из типичных примеров таких синтезов:



И наконец, следует обратить внимание на очень эффективный и своеобразный синтез пиридин-3-альдегида, который, как и многие другие синтезы пиридиновых производных, не укладывается в рамки рассмотренной классификации. По существу, он представляет



собой диформилирование кротонового альдегида действием реактива Вильсмейера и завершается циклизацией, родственной описанной выше циклизации 1,5-дикарбонильных соединений.

Дальнейшие пути синтеза производных пиридина

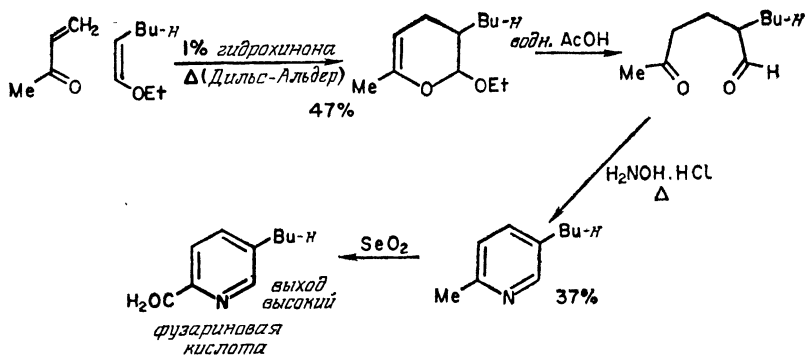
Во вступлении к разделу, посвященному синтезам производных пиридина, отмечено, что они, как правило, основаны на превращениях полупродуктов, уже содержащих пиридиновое кольцо. Такие полупродукты следует синтезировать, но иногда целесообразно использовать доступные имеющиеся в продаже пиридиновые соединения. Чтобы превратить их в производные пиридина, используют реакционную способность пиридинового кольца или связанных с ним групп.

Наиболее важное значение для пиридиновых синтезов имеют следующие свойства их α - и γ -положений: алкильные, арильные и аминокгруппы можно непосредственно вводить в α -положение; путем нуклеофильного замещения галогенов, находящихся в α - и γ -положениях, в эти положения можно ввести самые разнообразные заместители; избирательным окислением α - и γ -алкильных групп легко получить пиридинкарбоновые кислоты, из которых с помощью обычных методов получить соединения с различными боковыми цепями; и наконец, сами алкильные группы в α - и γ -алкилпиридинах можно также использовать для синтеза боковых цепей, так как они легко образуют мезомерные карбанионы, являющиеся высокоактивными нуклеофильными агентами. Амино- и оксигруппы, как и в соответствующих производных бензола, могут активировать кольцо в реакциях электрофильного замещения, после чего активирующие группы могут быть элиминированы.

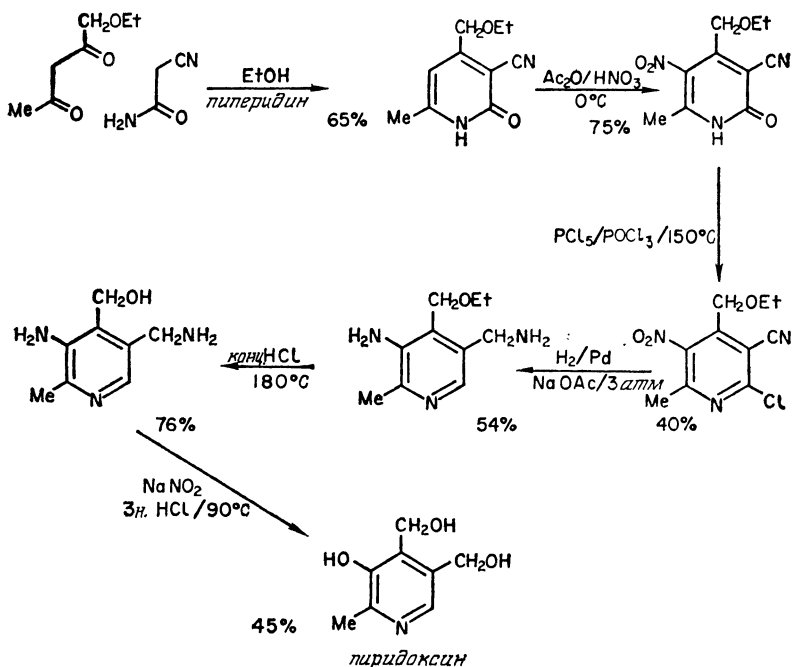
Большое значение для синтезов производных пиридина имеет превращение пиридинов в N-окиси. Введение N-окисной группы способствует нитрованию пиридинов по C₄-атому, после чего нитрогруппу можно использовать для дальнейших превращений. N-Окисная группа облегчает также нуклеофильное замещение различных группировок в α - и γ -положениях кольца.

Ниже приведены примеры, наглядно иллюстрирующие некоторые из упомянутых здесь методов синтеза кольца.

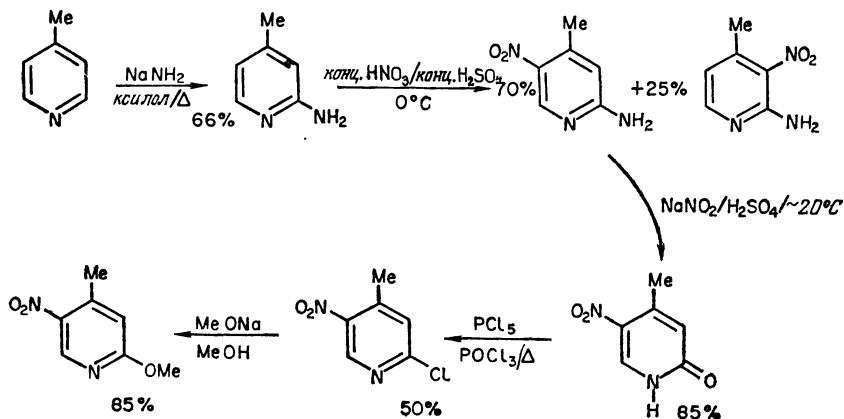
Фузариновая кислота. Метаболит плесени обладает антибактериальной активностью. Синтез из 1,5-дикарбонильного соединения.



Пиридоксин. Витамин В₆. Синтез из β-дикарбонильного соединения и цианацетамида.



2-Метокси-4-метил-5-нитропиридин. Промежуточное соединение в синтезе порфириногена (см. стр. 241).



СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

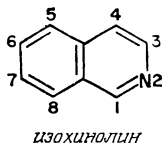
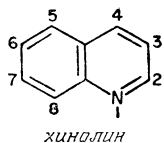
Общий список литературы: [1—22], особенно [1—3], [5], [7], [11—22].

Abramovitch R. A., Saha J. G., Substitution in the pyridine series; effect of substituents, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **6**, 229, Academic Press, New York, 1966.

Thomas K., Jerchel D., Introduction of substituents into pyridine ring in *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, ed. *Foerst W.*, Verlag Chemie, Gmbh., Weinheim/Bergstr., 1961.

Badger G. M., Sasse W. H. F., The action of metall catalysts on pyridines, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2**, 179, Academic Press, New York, 1963.

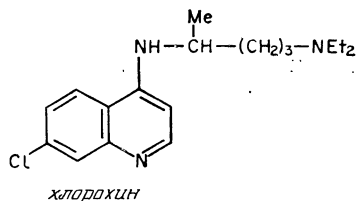
ХИНОЛИНЫ И ИЗОХИНОЛИНЫ



Для химии хинолина и изохинолина характерно интересное сочетание свойств пиридина и нафталина.

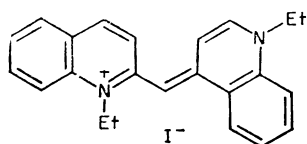
Хинолин представляет собой высококипящую жидкость с сладковатым запахом. В синтезах его чаще всего используют в качестве растворителя основного характера. Например, хинолин часто применяется в реакциях декарбоксилирования, катализируемых медью.

Впервые хинолин был выделен в 1834 г. из смеси оснований каменноугольной смолы. Несколько позже его получили щелочным гидролизом алкалоида цинхонамина, родственного алкалоиду хинину, широко известному своим противомаларийным действием. Даже название «хинолин» фактически является производным от слова «хинин», происшедшего в свою очередь от слова «хина» — испанского варианта местного южно-американского названия коры дерева, принадлежащего к виду *Cinchona* и содержащего хинин. Хинолин и его производные и в дальнейшем не утратили своего значения при лечении малярии. Некоторые очень активные синтетические противомаларийные лекарственные препараты являются производными хинолина. К ним относится, например, препарат хлорохин, применяющийся также для лечения амёбной дизентерии.

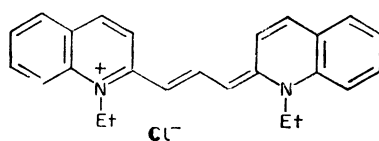


Хинолин и его производные не участвуют непосредственно в основном обмене веществ, и в качестве вторичных метаболитов растений (алкалоидов) они встречаются сравнительно редко. Хинин является наиболее известным их представителем.

Производные хинолина сыграли большую роль в развитии цветной фотографии; так, например, цианиновый краситель этиловый красный и пинацианол входили в состав первых оптических сенсibilизаторов. С тех пор были синтезированы и изучены сотни сенсibilизирующих красителей, в которых место хинолинового ядра заняли другие, более эффективные системы.



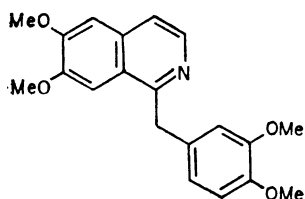
этиловый красный



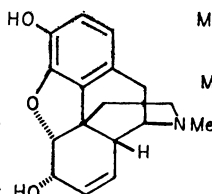
пинацианол

Изохинолин — устойчивое твердое вещество с низкой температурой плавления, обладающее сладковатым запахом. Он был впервые выделен в 1885 г. из хинолиновой фракции оснований каменноугольной смолы.

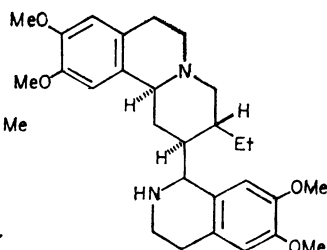
Ни одно из простых производных изохинолина не нашло сколько-нибудь широкого применения в органической химии. Изохинолины не участвуют в процессах метаболизма, а также не входят в состав синтетических лекарственных препаратов. Исключение составляет лишь папаверин — алкалоид опийного мака, нашедший применение как один из наиболее мощных сосудорасширяющих препаратов. Папаверин является дегидрированным представителем очень большой группы вторичных метаболитов растений, обычно называемых изохинолиновыми алкалоидами. Почти все изохинолиновые алкалоиды — это производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Они представляют большую ценность для медицины; достаточно сказать, что к этой же группе алкалоидов относятся морфин и эметин.



*папаверин
(мягкий мышечный
релаксант)*



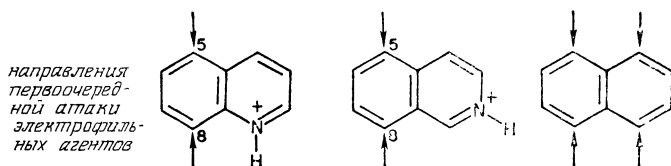
*морфин
(обезболивающее
средство)*



*эметин
(амецидный
препарат)*

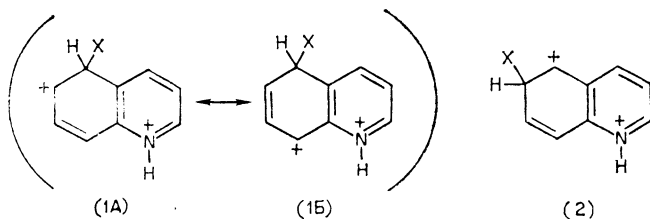
ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ С ПИРИДИНОМ И НАФТАЛИНОМ

В сильноокислой среде хинолины и изохинолины вступают в прямые реакции электрофильного замещения только по атомам углерода бензольного кольца, так как образование катиона, т. е. появление формального положительного заряда на атоме азота, чрезвычайно затрудняет электрофильную атаку по гетероциклу. Так же как в нафталине и по тем же причинам замещение идет по положениям, соседним с атомами углерода, общими для обоих колец.



Такую ориентацию заместителей принято объяснять следующим образом. При замещении по положению 5 промежуточное соединение (1) имеет две преимущественные канонические формы, сохраняющие неизмененную пиридиновую систему: у одной формы второй положительный заряд находится на C_6 -атоме, а у другой — на C_8 -атоме. При замещении по положению 6 промежуточное соединение (2) имеет одну преимущественную каноническую форму со вторым положительным зарядом только на C_5 -атоме; все остальные канонические формы имеют хиноидное строение, и их вклад в гибридную структуру значительно меньше. Следовательно, из-за более высокой делокализации второго положительного заряда на бензольном кольце молекулы наиболее стабильно соединение, образующееся при замещении по положению 5.

У хинолиния и изохинолиния электрофильное замещение идет гораздо более активно, чем у пиридиния, но значительно медленнее, чем у нафталина. Фактически эти скорости сравнимы со скоростями таких же реакций с фенилтриметиламмонием.



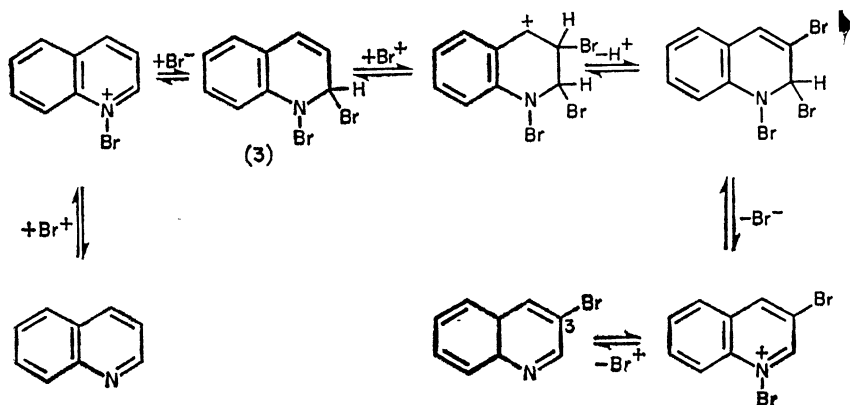
Факторы парциальных скоростей нитрования

Нафталин (C ₂) 2×10 ⁵	Бензол 1	Хинолин (C ₅ , C ₈) 4×10 ⁻⁷	Изохинолин (C ₉) 9×10 ⁻⁶	Триметилфениламмоний (C ₉) 2×10 ⁻⁸
--	-------------	---	---	---

(Фактор парциальной скорости — это отношение скорости замещения по какому-то определенному положению ароматической системы к скорости замещения по одному из положений незамещенного бензола. Например, в случае замещения хинолина по C₅-атому фактор парциальной скорости выражен следующим уравнением:

$$\frac{k \text{ (наблюдаемая) для хинолина} \times \% \text{ атак по C}_5}{k \text{ (наблюдаемая) для бензола} \times 1/6}$$

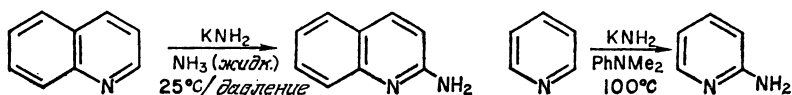
Общая картина электрофильного замещения в значительной мере усложняется тем, что в слабокислой среде электрофильное замещение легко протекает по гетероциклу: в хинолине по положению 3, а в изохинолине по положению 4. Эта сразу бросающаяся в глаза аномалия объясняется тем, что в бициклических системах нуклеофильное присоединение идет гораздо легче, чем в пиридине (этот вопрос обсуждается в разделе, посвященном нуклеофильному замещению). В частности, полагают, что при действии брома в CCl₄ хинолин бромруется в следующей последовательности:



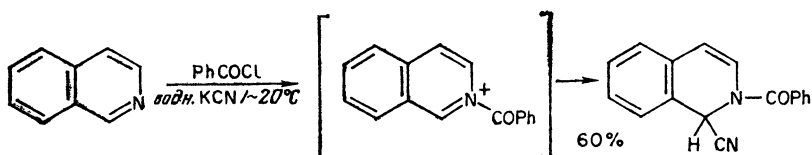
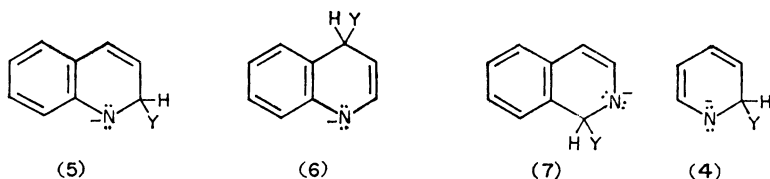
В результате нуклеофильного присоединения брома по положению 2 образуется соединение 3, подобное *o*-аминостиролу; последующие стадии бромирования проходят совершенно обычно. Аналогичным образом можно объяснить и замещение изохинолина по C₄-атому.

В хинолине нуклеофильное замещение водорода идет главным образом по положению 2 и в меньшей степени по положению 4; Изохинолин замещается по положению 1, тогда как его второе α -положение (атом C₃) совершенно не реагирует с нуклеофильными агентами. Эта аномалия будет обсуждена дальше.

Особенность реакций нуклеофильного замещения в рядах хинолина и изохинолина в том, что они проявляют в этих реакциях значительно более высокую активность, чем пиридин. Это очевидно из приведенных ниже условий реакции аминирования по Чичибабину, а также из того, что 2-хлорхинолин реагирует с этилатом натрия в 300 раз быстрее, чем 2-хлорпиридин.



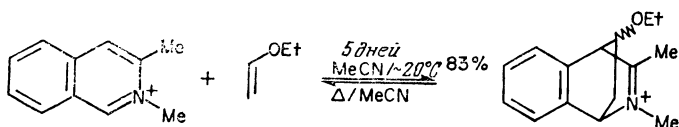
Высокую реакционную способность хинолина и изохинолина в реакциях нуклеофильного замещения можно объяснить тем, что все три главные канонические формы трех возможных бициклических промежуточных анионов содержат неизменное бензольное кольцо:



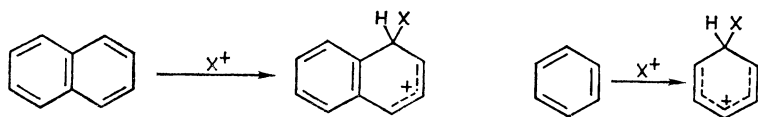
Если ароматическая энергия резонанса хинолина и изохинолина значительно меньше, чем сумма ароматических энергий резонанса пиридина и бензола, то при переходе от пиридина к промежуточному аниону (4) потеря ароматической энергии резонанса должна превышать соответствующую потерю энергии при переходе от хинолина к формам (5) или (6), а также при переходе от изохинолина к форме (7).

Такая аргументация объясняет и то, что катионы хинолиния и изохинолиния исключительно легко образуют продукты присоединения. В качестве примера можно привести присоединение нуклеофильных реагентов, как это имеет место в реакции Рейссерта, или образование дополнительного кольца в результате присоединения

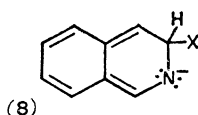
винилэтилового эфира в *пери*-положения 2,3-диметилизохинолиний-кагиона.



Необходимо отметить, что более высокая по сравнению с бензолом реакционная способность нафталина в реакциях электрофильного замещения может быть понята с помощью подобных же рассуждений.



Упомянутая выше пониженная реакционная способность C₃-атома углерода изохинолина по отношению к нуклеофильным реагентам, по-видимому, является следствием отсутствия ароматического бензольного кольца в промежуточном анионе канонической формы (8), содержащей отрицательный заряд на атоме азота. Вследствие этого энергия промежуточного аниона увеличивается, а значит, увеличивается и энергия, необходимая для его образования.



Все восстановители реагируют с хинолином и изохинолином преимущественно по гетероциклу. И в этом случае проявляется более высокая активность бициклических систем по сравнению с пиридином. Например, олово в соляной кислоте восстанавливает хинолин и изохинолин, но не действует на пиридин.

Таутомерные превращения окси- и аминогрупп, связанных с гетероциклическими кольцами хинолина и изохинолина, весьма сходны с аналогичными превращениями окси- и аминопиридинов. Исключение составляет лишь 3-оксиизохинолин; устойчивости его окси- и карбонильного таутомеров приблизительно одинаковы. Оксигрупп-

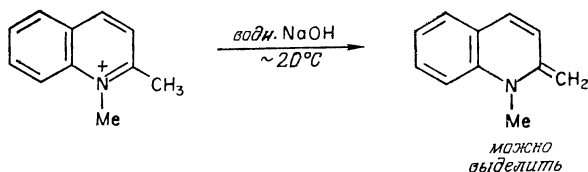


пы в бензольном кольце обладают свойствами обычных фенольных гидроксидов.

Алкильные группы, находящиеся в α - и γ -положениях по отношению к гетероатому, как и в пиридине, обладают повышенными кислотными свойствами и способны вступать в реакцию обмена $H-D$, а также в обычные реакции конденсации. И здесь исключение составляют 3-алкилизохинолины, хотя их алкильные группы находятся в α -положении к гетероатому. Причины отсутствия сколько-нибудь заметной активации алкильных групп в положении 3 изохинолина, по-видимому, аналогичны с уже рассмотренными выше причинами низкой активности этого атома углерода в реакциях нуклеофильного замещения.

В количественном выражении разность скоростей отрыва протонов в алкилпиридинах и алкилхинолинах невелика. Но скорость детритирования 2-монотритийметилхинолина в реакции с метилатом натрия при $135^\circ C$ примерно в 40 раз выше скорости аналогичной реакции 2-монотритийметилпиридина.

В четвертичных солях протоны отрываются значительно легче. В отличие от продуктов депротонирования пиридиниевых солей нейтральные соединения, образующиеся в этих условиях из хинолиниевых и изохинолиниевых солей, достаточно устойчивы, и их можно выделить.



РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ ХИНОЛИНОВ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

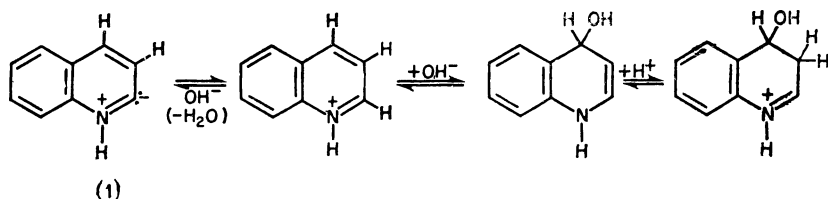
Присоединение к атому азота

Реакции, описанные в соответствующем разделе для пиридина (стр. 54), свойственны и хинолину. По основности хинолин (pK_a 4,94) близок пиридину и изохинолину.

Замещение по атомам углерода

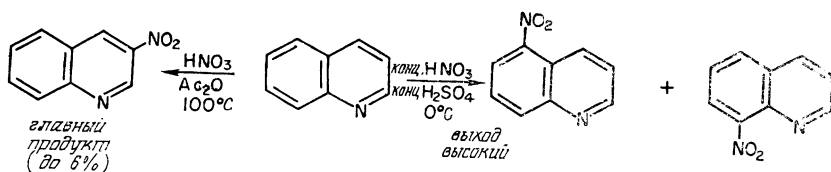
Обмен протонов. Относительная скорость обмена протонов в различных положениях хинолина зависит от кислотности среды и от активности содержащейся в ней воды. В 40%-ной водной серной кислоте обмен наблюдается только тогда, когда температура реакционной смеси достигнет $240^\circ C$, и притом преимущественно в положениях 2 и 3. Совершенно неожиданным оказалось то, что главная

роль в реакции принадлежит гидроксил-иону, который реагирует с 1Н-хинолиний-катионом в двух направлениях: вызывает депротонирование по С₂-углеродному атому с образованием илида (1) (ср. с производными пиридина, стр. 69) и присоединяется по С₄-атому, причем последующие стадии реакции сходны с теми превращениями, которые приводят к бромированию пиридина по третьему положению.



По мере возрастания кислотности активность воды соответственно падает и простое протонирование бензольного кольца в 1Н-хинолиний-катионе становится доминирующим. В 90%-ной серной кислоте такое протонирование осуществляется при 180° С. в основном по положению 8.

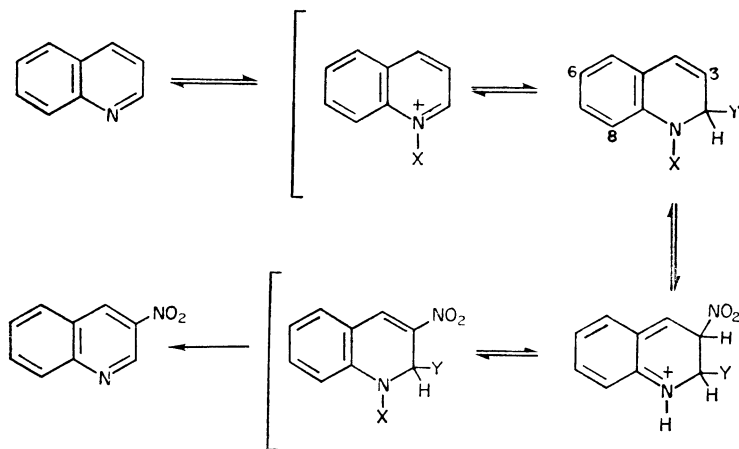
Нитрование идет гладко, давая с высоким выходом смесь 5- и 8-нитрохинолинов, которая не содержит сколько-нибудь заметных



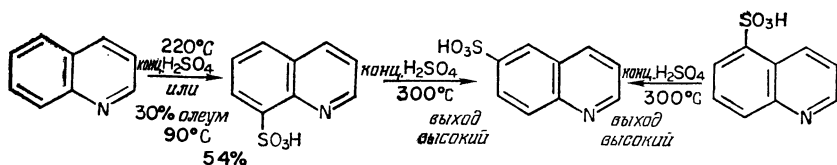
количеств других изомеров. Кинетические данные подтверждают, что электрофильной атаке нитрующими агентами подвергается хинолиний-катион.

Совершенно иначе протекает нитрование в уксусном ангидриде. В этих условиях реакция осуществляется с большим трудом — много хинолина возвращается из реакции непрореагировавшим и, кроме того, значительная его часть превращается в соединения неизвестного строения. Главным продуктом реакции оказывается 3-нитроизомер (1,9—6,6%) с примесью небольших количеств смеси 6- и 8-нитрохинолинов (0,7—0,9%). Особенно следует обратить внимание на то, что 5-нитрохинолин не образуется вовсе. Все эти факты, по-видимому, находятся в соответствии с электрофильным замещением 1,2-аддуктов: в этом случае увеличения электронной

плотности под влиянием атома азота следует ожидать именно в положениях 3, 6 и 8.



Сульфирование приводит к получению 8-сульфо кислоты и лишь небольших количеств изомера, замещенного по С₅-атому. Это направление реакции имеет место и при меркурировании (стр. 106), но оно не совпадает с направлением реакции при нитровании и галогенировании.

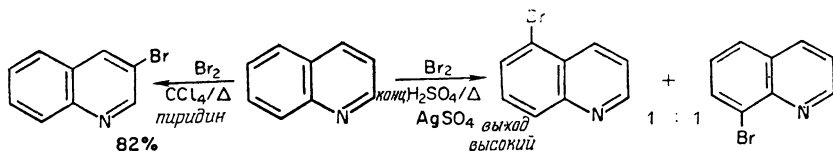


При очень высокой температуре образуется хинолин-6-сульфо-кислота. Возможно, это происходит в результате вторичного процесса путем перегруппировки 5- и 8-сульфо кислот.

Галогенирование. За последние годы реакция бромирования была изучена особенно подробно и общая картина бромирования оказалась очень сложной и интересной. Хлорированию уделялось меньше внимания, но на основании имеющихся данных можно думать, что хлорирование имеет несомненное сходство с бромированием.

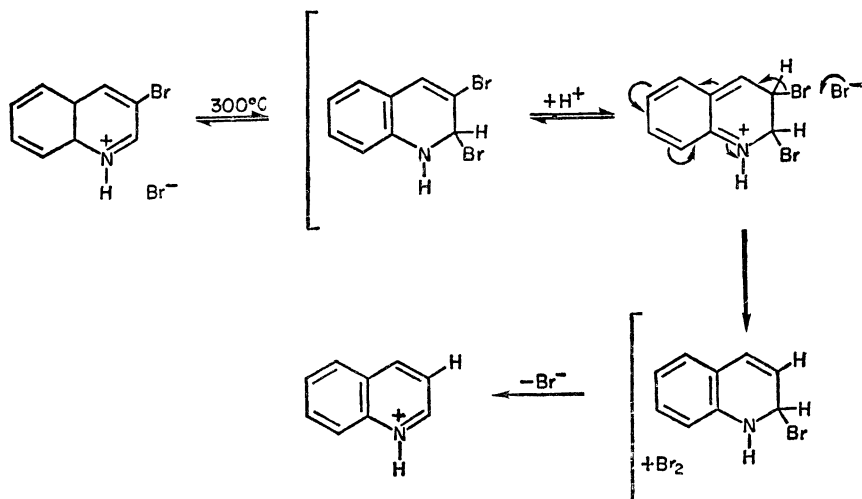
Самую простую реакцию бромирования осуществляют путем прибавления брома к избытку хинолина в смеси концентрированной серной кислоты с сульфатом серебра. В результате получают с хорошим выходом эквимолекулярные смеси 5- и 8-бромхинолинов. Эта реакция, аналогичная реакции нитрования в сильноокис-

лой среде, — пример атаки хинолиний-катиона бромоний-ионом (или сольватированным бромоний-ионом).



Под действием раствора брома в четыреххлористом углероде (лучше в присутствии пиридина, выполняющего функцию акцептора бромистого водорода) или моноклористой серы (S_2Cl_2) с высокими выходами образуются 3-бромхинолин и 3-хлорхинолин соответственно, притом практически без примеси других изомеров. Эта реакция, по-видимому, также идет по механизму присоединения-отщепления, как и описанная ранее реакция нитрования по положению 3. Характерно, что галогенирование совершенно не идет по бензольному кольцу.

Особый характер положения 3 в хинолине проявляется в реакции пиролиза бромгидрата 3-бромхинолина, которая приводит к образованию до 38% незамещенного хинолина (а также некоторого количества брома и сложной смеси полибромпроизводных хинолина). 6-Бромхинолин в такую реакцию не вступает.



Выше изображена предполагаемая схема этой необычной реакции дегалогенирования; по всей вероятности, она обратна реакции образования 3-бромхинолина.

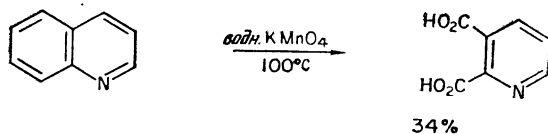
Меркурирование. При взаимодействии хинолина с ацетатом ртути при комнатной температуре образуется N-меркурацетатная соль

хинолина. При 160°C эта соль перегруппировывается, давая смесь продуктов, из которой после обработки хлористым натрием можно выделить смесь 8- и 3-хлормеркурхинолинов с неустановленным выходом. Если же положение 8 блокировано метильной группой, главным продуктом реакции оказывается 5-хлормеркур-8-метилхинолин.

Ацилирование и алкилирование. В литературе нет указаний об успешном проведении с хинолином реакции Фриделя — Крафтса.

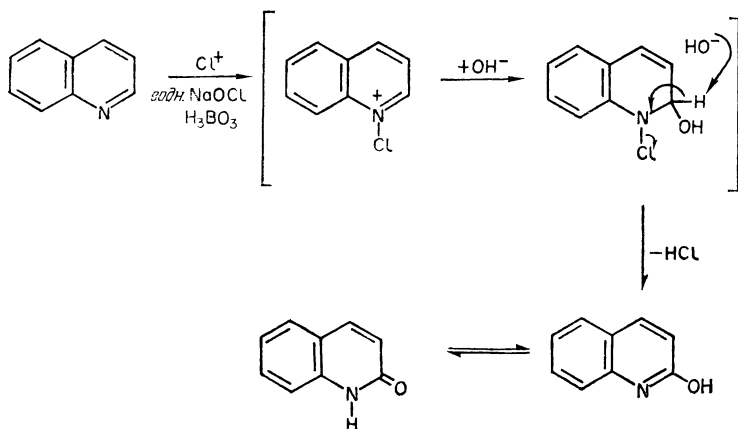
РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Хинолин устойчив к действию большинства мягких окислителей: даже с водной хромовой кислотой он реагирует медленно. Однако перманганат калия окисляет бензольное кольцо хинолина, при этом главным продуктом реакции оказывается пиридин-2,3-дикарбоновая кислота. Окисление алкильных групп в алкилхиноли-



нах приводит к образованию соответствующих хинолинкарбоновых кислот.

Гипохлорит кальция окисляет хинолин в хинолон-2. Возможно, что первоначально происходит присоединение хлора к атому азота:

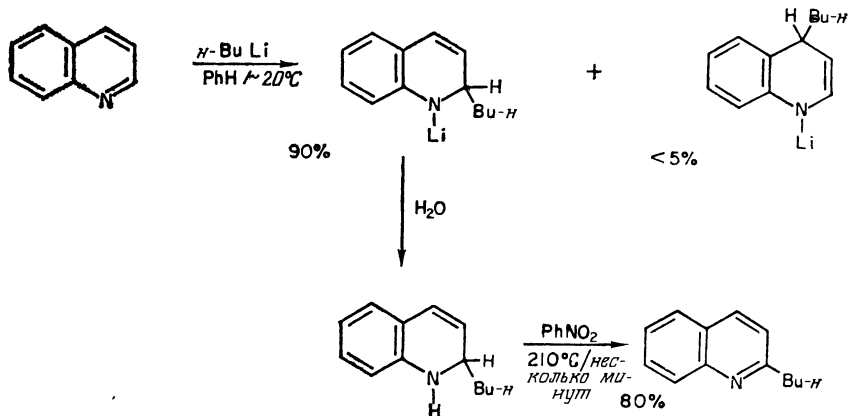


N-Окиси хинолина гладко образуются, как и N-окиси пиридинов, при действии надкислот.

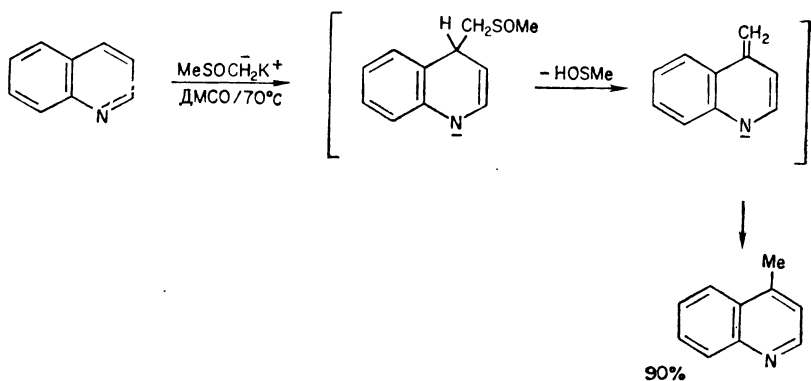
РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Замещение с гидридным перемещением

Алкилирование и арилирование. Наиболее простыми и лучше всего изученными являются реакции с алкил- и ариллитиевыми соединениями. Эти реакции почти всегда приводят к присоединению исключительно в положение 2 и только в очень малой степени в положение 4. Образовавшиеся N-литий-1,2-дигидрохинолины гид-



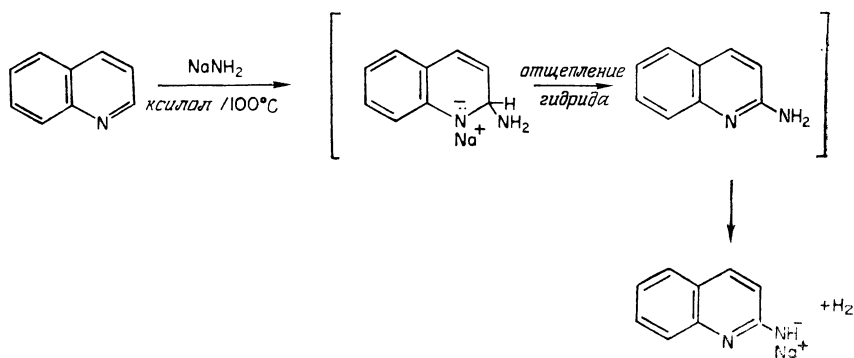
доливаются в довольно устойчивые основания. Полностью и 2-замещенные хинолины получают последующим окислением этих оснований лучше всего в присутствии таких мягких гидридных акцепторов, как нитробензол.



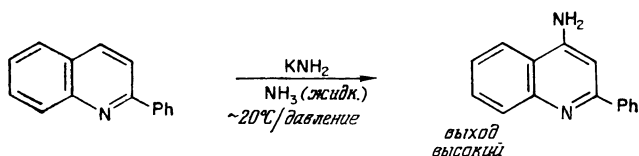
Новым способом алкилирования хинолина по положению 4 является реакция с диметилсульфоксидом калия, в результате чего с

высоким выходом образуется 4-метилхинолин. Пиридин в этих условиях не алкилируется.

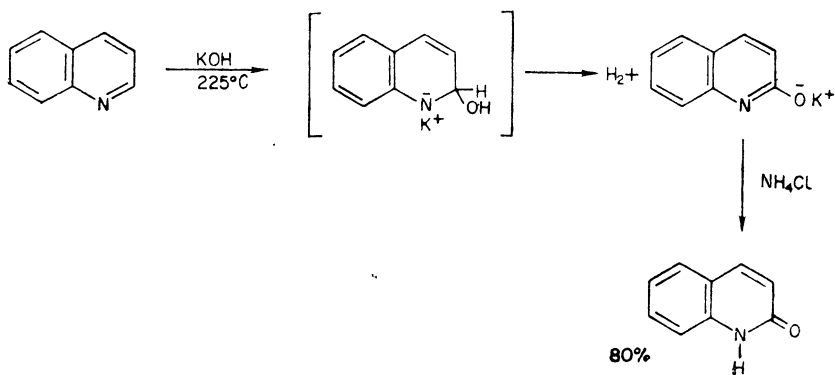
Аминирование. Хинолин реагирует с амидным анионом при комнатной температуре, т. е. легче, чем пиридины. Замещение идет главным образом по положению 2. Природа катиона влияет на выход конечного продукта: например, при действии амида бария в жидком аммиаке при 20° С образуется 2-аминохинолин с выходом 80%; при действии амида натрия в ксилоле при 100° С его выход составляет 40%.



Хинолин, как и пиридин (стр. 64), аминруется (а также алкилируется и арилируется) преимущественно по положению 2, однако при этом в заметных количествах образуется 4-аминохинолин. Например, при аминировании амидом натрия в жидком аммиаке в присутствии нитрата натрия, выполняющего роль акцептора гидрида, образуется 55% 2-аминохинолина и до 10% 4-аминохинолина. Следовательно, соотношение количеств полученных 2- и 4-аминопроизводных в какой то мере зависит от того, насколько легко происходит отрыв гидрида от первичного аддукта. 4-Аминохинолин легко образуется только в том случае, если замещение по второму положению невозможно. Примером может служить реакция аминирования 2-фенилхинолина:



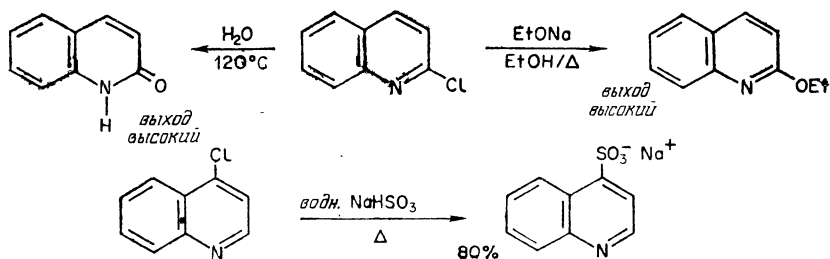
Гидроксилирование. При нагревании хинолина с едким кали образуется хинолон-2; в этой реакции водород выделяется почти с количественным выходом.



Характер катиона и здесь играет существенную роль. Например, с едким натром эта реакция идет только при 300°C .

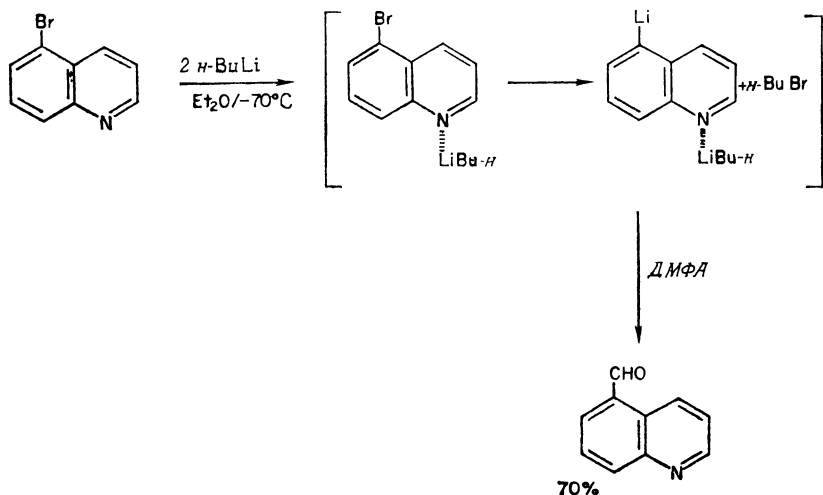
Замещение галогена

Хинолины, замещенные галогеном в положениях 3, 5, 6, 7 и 8, являются устойчивыми соединениями, обладающими типичной для галогенпроизводных бензола нормальной реакционной способностью по отношению к нуклеофильным агентам. В отличие от них 2- и 4-галогенхинолины легко вступают в реакции замещения, как это видно из следующих примеров:



Ни один из четырнадцати бром- и хлорхинолинов не реагирует с магнием или литием. Тем не менее из бромхинолинов, замещенных бромом как в бензольном, так и в гетероциклическом кольце, удалось получить соответствующие литиевые производные путем взаимодействия с двумя молями бутиллития при таких низких

температурах (-70°C), которые исключают реакцию присоединения.

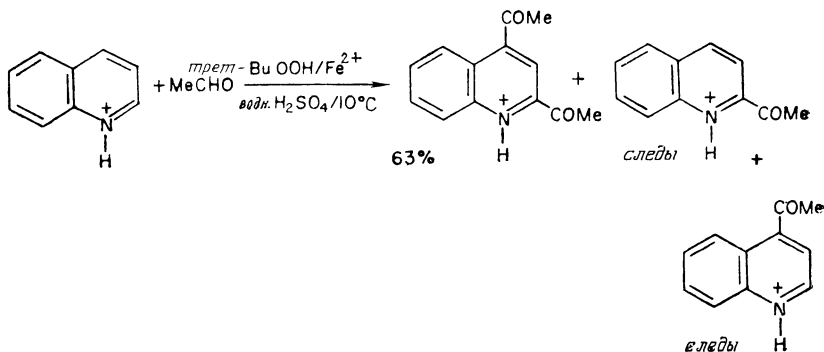


РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

Фенильный радикал, полученный разложением перекиси бензоила, атакует хинолин с образованием семи возможных изомеров, среди которых преобладает 8-фенилхинолин.

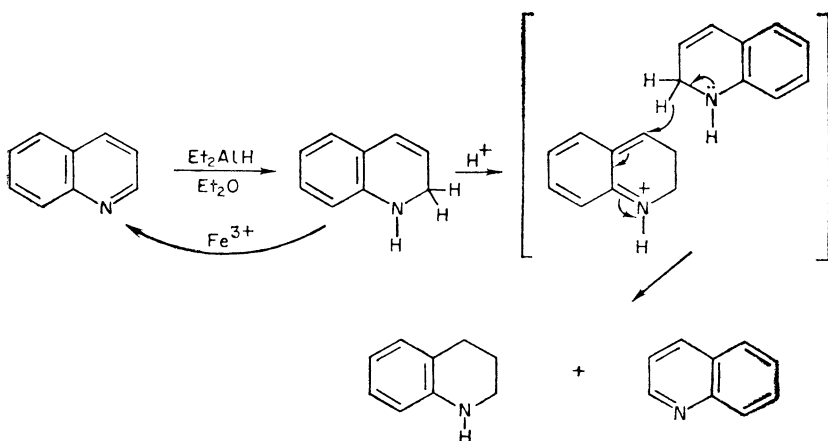
Положение заместителя	2	3	4	5	6	7	8
Выход продукта, %	6	14	20	12	8	8	30

При действии на хинолиний-катион даже менее реакционноспособных свободных радикалов реакция замещения носит гораздо более специфический характер. Например, из хинолиний-катиона удалось получить производные хинолина, замещенные в положениях 2 и 4 карбоксамидными и ацетильными радикалами.



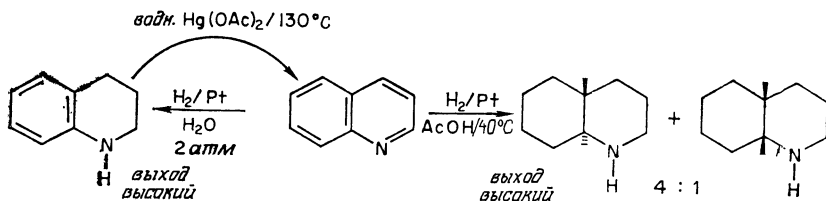
РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

При атаке гетероциклического кольца хинолина большинством восстановителей с высоким выходом образуется 1,2-дигидрохинолин. Среди таких восстановителей можно назвать натрий в жидком аммиаке (80%), алюмогидрид лития (80%), диэтилалюмогидрид (95%). При восстановлении хинолина ни разу не удалось выделить 1,4-дигидрохинолин.

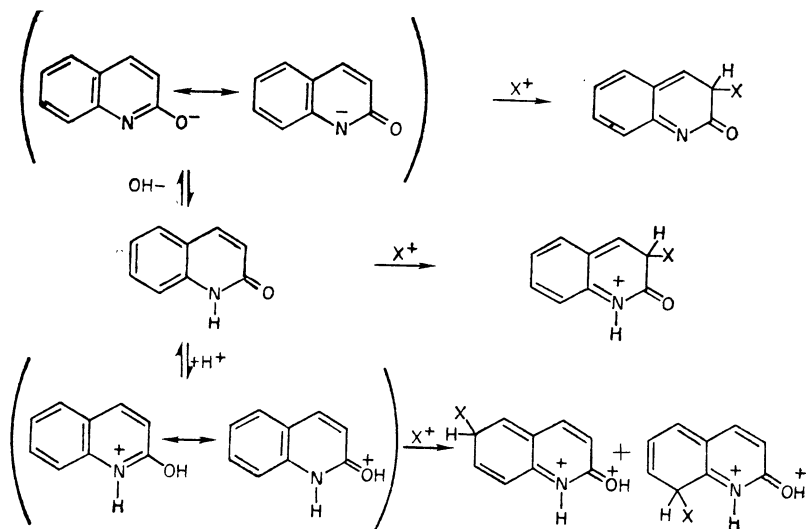


1,2-Дигидрохинолин легко окисляется в хинолин при действии ионов трехвалентного железа и даже воздуха. В кислых растворах и в отсутствие воздуха он гладко диспропорционирует с образованием смеси тетрагидрохинолина и хинолина.

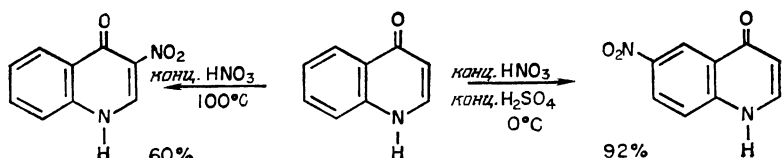
Восстановление до тетрагидрохинолина лучше всего осуществлять каталитическим гидрированием в присутствии никеля Ренея или палладия, а также оловом в соляной кислоте или натрием в спирте.



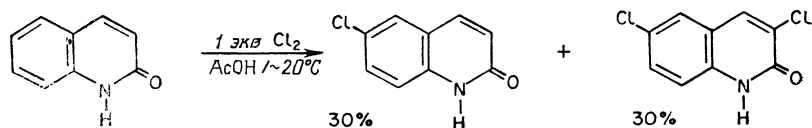
кислотами они протонируются по кислороду, как это показано на примере 2-хинолона.



Электрофильное замещение нейтральных 4-хинолонов и мезомерных анионов идет главным образом по положению 3, тогда как в протонированном состоянии они замещаются по 6 и 8 положениям бензольного кольца.



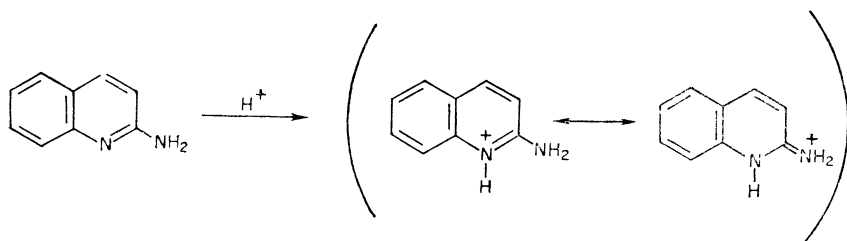
В отличие от 4-хинолона нейтральный непротонированный 2-хинолон реагирует преимущественно по шестому положению, но для обмена $H-D$ в концентрированной серной кислоте порядок замещения несколько меняется: в первую очередь обмен происходит по положению 8 и только после этого по положению 6; в целом обмен $H-D$ идет в следующем порядке: $C_8 > C_6 > C_5 \sim C_3$.



При действии фосфоргалогенидов на оксихинолины на галоген замещается только кислород, находящийся в положениях 2 и 4, как и в соответствующих пиридонах. С другими оксихинолинами такие реакции не идут совсем.

Аминохинолины

Как и можно было предвидеть, все моноаминохинолины существуют в виде аминотаутомеров и протонируются в первую очередь по кольцевому атому азота. Они различаются по основности в зависимости от того, возможно ли сопряжение кольцевого атома азота с аминогруппой. В 2- и 4-аминохинолинах, являющихся наиболее сильными основаниями, такое сопряжение возможно и не нарушает ароматичность бензольного кольца; при протонировании они образуют мезомерные катионы, в которых заряд распределен между обоими атомами азота.



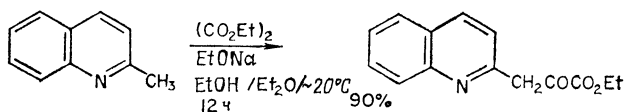
Следует обратить внимание на более высокую основность 4-аминохинолина по сравнению с 2-аминохинолином, вызванную теми же причинами, что и в ряду пиридина (стр. 76).

Положение аминогруппы	2	4	3	5	6	7	8
pK_a	7,3	9,2	4,9	5,5	5,6	6,6	4,0

Все аминохинолины алкилируются иодистым метилом по кольцевому азоту и ацилируются по экзоциклической NH_2 -группе. Аминохинолины, содержащие аминогруппу в бензольном кольце (положения 5, 6, 7 и 8), нормально диазотируются, а также бромруются и нитруются по бензольному кольцу.

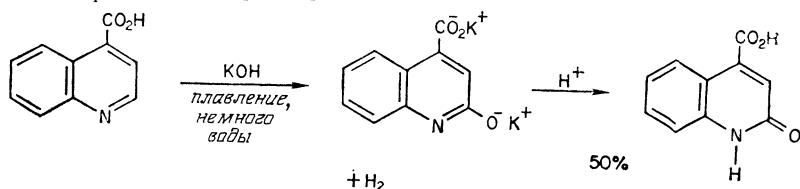
АЛКИЛХИНОЛИНЫ

Только 2- и 4-алкилхинолины, как и аналогичные алкилпиридины, способны легко депротонироваться и вступать в реакции конденсации.



ХИНОЛИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

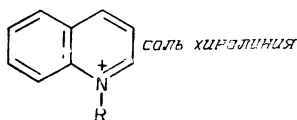
Из всех хинолинкарбонových кислот только хинолин-2-карбоновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании до 160° С. Реакция протекает через промежуточный ирид (стр. 79).



Хинолин-4-карбоновая кислота устойчива и не декарбоксилируется даже при сплавлении с едким кали.

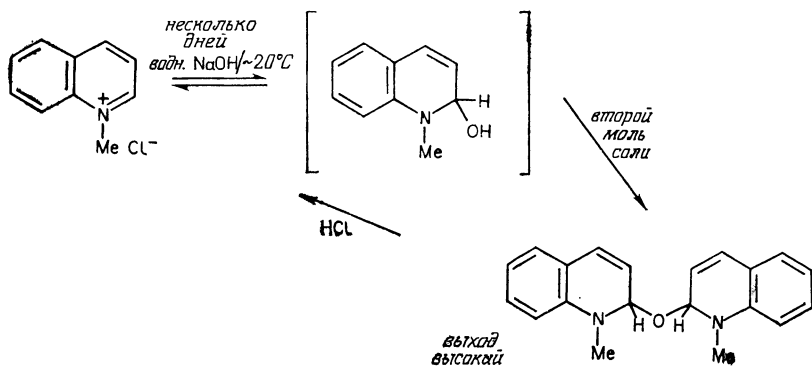
ХИНОЛИНИЕВЫЕ СОЛИ

Хинолиниевые соли отличаются от хинолинов повышенной способностью присоединять нуклеофильные агенты по положению 2, а в некоторых случаях и по положению 4.



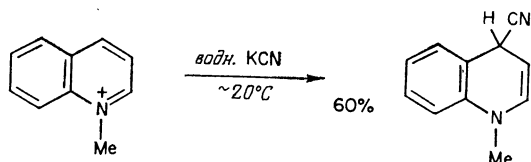
При действии нуклеофилов на простые протонированные соли ($R=H$) происходит их N-депротонирование, успешно конкурирующее с реакцией присоединения по углеродным атомам. Ранее, однако, было показано (стр. 106), насколько большую и сложную роль играет нуклеофильное присоединение к хинолиниевым ионам в реакции электрофильного замещения по третьему положению.

Простые алкилхинолиниевые соли ($R=$ алкил) гладко присоединяют нуклеофильные агенты, в том числе и гидроксил-ион. Строение продуктов реакции зависит от структурных факторов. Иногда

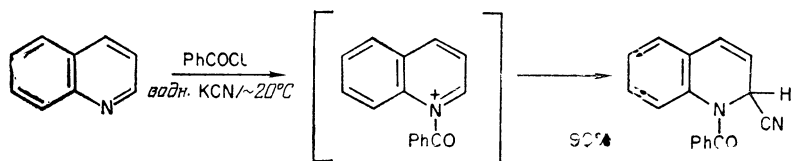


главным продуктом может быть первичный продукт присоединения, в других случаях этот продукт вступает в последующие реакции, как, например, в случае с N-метилхинолиний-катионом. Почти несомненно, что полученный из него димерный эфир карбиноламина образуется путем присоединения O-аниона карбиноламина ко второй молекуле хинолиний-катиона.

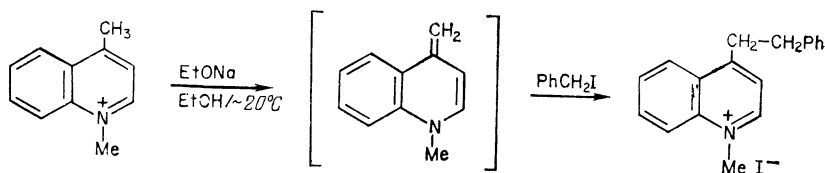
Цианид-ион присоединяется не по второму, а по четвертому положению хинолиниевых солей, что является наглядной иллюстрацией того, насколько сложны реакции присоединения к амбидентным системам.



В то же время в условиях реакции Рейссера присоединение цианидов идет преимущественно по положению 2:



Депротонирование 2- и 4-алкилхинолиниевых четвертичных солей приводит к получению высоко реакционноспособных оснований, которые могут быть выделены в индивидуальном состоянии. Они ведут себя подобно енаминам и очень легко присоединяют электрофильные агенты по экзоциклическому атому углерода. Эти

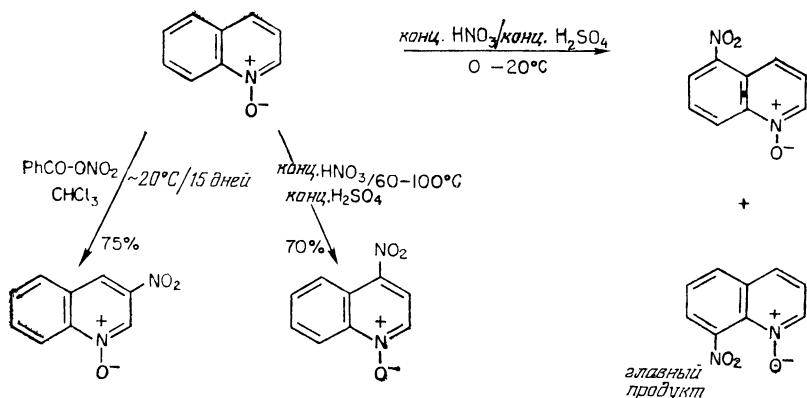


соединения используются в качестве полупродуктов в синтезе цианиновых красителей (стр. 98).

N-ОКСИ ХИНОЛИНОВ

Большинство реакций, описанных для N-окисей пиридинового ряда и соответствующих O-замещенных солей, свойственно и N-окисям хинолинового ряда. Главное различие между этими дву-

мя рядами N-окисей заключается в том, что бензольное кольцо хинолинов способно вступать в реакции электрофильного замещения.



В зависимости от температуры реакции при нитровании N-окси хинолина образуются моонитропроизводные, замещенные в разных положениях обоих колец. Как видно, небольшие изменения в условиях реакции оказывают ориентирующее влияние на положение замещения.

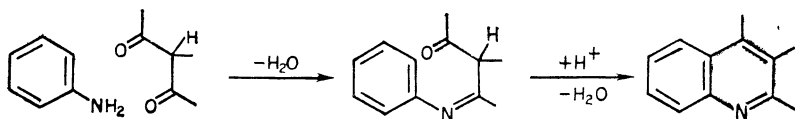
Как и в химии пиридина, многие реакции O-алкил-N-окисей с нуклеофильными агентами открывают целый ряд новых синтетических путей, например возможность введения цианогруппы в положение 2.

СИНТЕЗЫ ХИНОЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

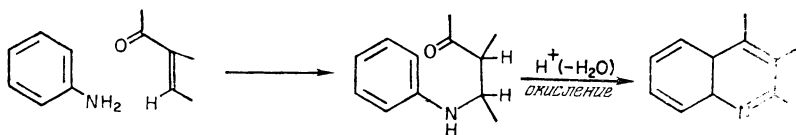
Синтезы кольца

Известны три главных метода синтеза кольцевой системы хинолина из негетероциклических предшественников. Во всех трех методах исходными веществами являются производные бензола.

а) Анилины реагируют с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием промежуточных веществ, которые циклизуются при действии кислот.



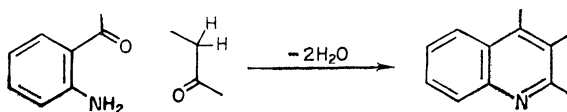
б) Анилины реагируют с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями в присутствии окислителей, давая хинолины.



В качестве источника акролеина в реакции чаще всего используют глицерин. Этот метод является лучшим способом получения хинолинов, не замещенных по гетероциклу.

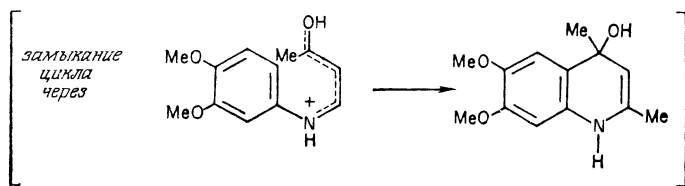
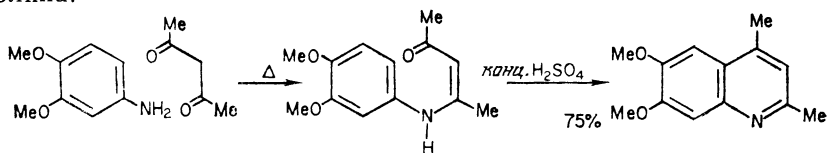
По существу, процесс замыкания гетероцикла по типу (а) и (б) является электрофильным замещением, и поэтому в результате циклизации анилинов, замещенных в *мета*-положении электронодонорными группировками, образуются 7-замещенные хинолины. Если же в синтезе по типу (б) исходят из анилина, замещенного в *мета*-положении электроноакцепторной группировкой, продуктами циклизации оказываются хинолины, имеющие заместитель у C_5 -атома.

в) При взаимодействии *орто*-ациланилинов с кетонами непосредственно образуются хинолины.

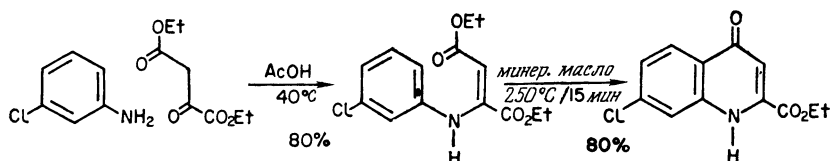


а) Из ароматических аминов и 1,3-дикарбонильных соединений.

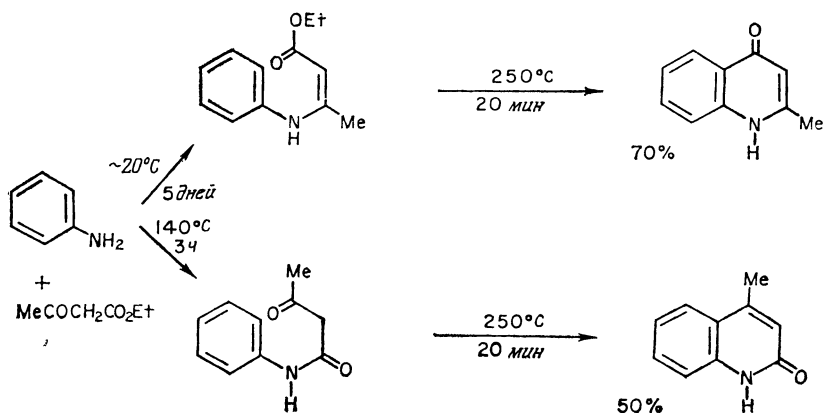
1) Синтез Комба. Конденсация 1,3-дикарбонильного соединения с ароматическим амином дает с высоким выходом β -аминоенон, который циклизуется под действием концентрированной кислоты. Эта стадия представляет собой электрофильное замещение мезомерного О-протонированного аминоенона, а последующее отщепление молекулы воды приводит к образованию ароматического хинолина.



2) *Синтез Конрада — Лимпах — Кнорра*. Этот близкий предыдущему метод основан на конденсации ариламинов с β -кетозэфирами и приводит к хинолонам. В кетозэфирах имеются карбонильные группы двух типов и аминогруппа ароматического амина конденсируется с наиболее активной карбонильной группой кетона. Полученный β -аминоакриловый эфир при 250°C циклизуется в 4-хинолон.



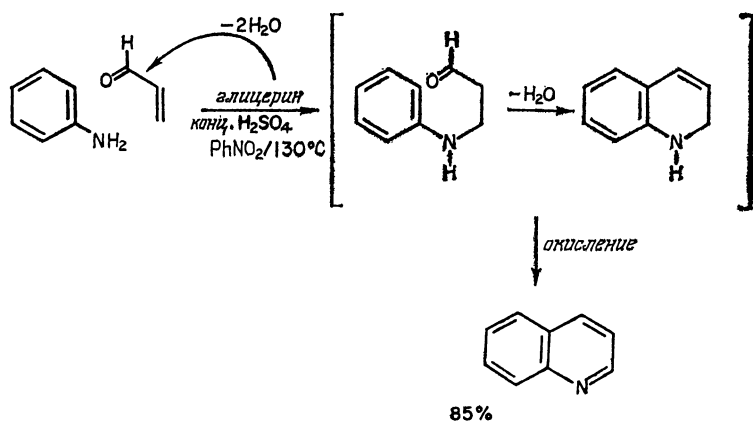
Конденсация ариламина с карбонильной группой кетона является обратимой реакцией, несмотря на то что она идет при низкой температуре (кинетический контроль). При более высоких температурах ариламин взаимодействует с эфирной группировкой с образованием более устойчивого амида. Полученный продукт конденсации циклизуется с образованием изомерного 2-хинолона. Таким образом, этот синтез позволяет контролировать направление циклизации.



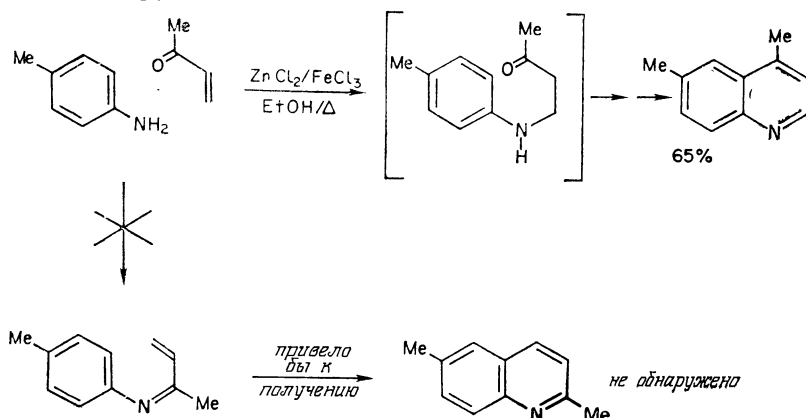
б) *Из ариламинов и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений*.

Синтез Скранпа. Хинолин образуется в результате очень необычной реакции, включающей нагревание анилина с концентрированной серной кислотой и глицерином в присутствии слабых окислителей. Установлено, что в процессе реакции происходит дегидратация глицерина и присоединение анилина в β -положение образовавшегося акролеина. Последующая циклизация, катализируемая кислотой, приводит к образованию 1,2-дигидрохинолина. Для пре-

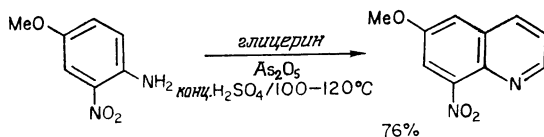
вращения последнего в хинолин в качестве окислителя обычно применяют нитробензол или мышьяковую кислоту.



Использование замещенного карбонильного компонента показало, что промежуточное соединение образуется не за счет конденсации аминогруппы с карбонилем.



Реакция Скраупа иногда протекает слишком бурно, и поэтому следует тщательно контролировать ее температуру. Этим методом нельзя синтезировать соединения, содержащие группировки, чувствительные к действию кислот. Это единственное ограничение данного метода, являющегося лучшим способом синтеза хинолинов, не замещенных в гетероциклическом кольце.



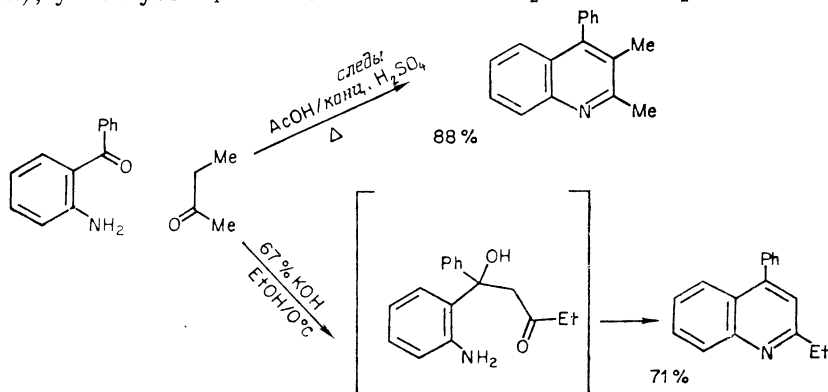
Ориентация циклизации в синтезах типа (а) и (б). Из *мета*-замещенных анилинов можно получить и 5- и 7-замещенные хинолины. В большинстве случаев электронодонорные группы направляют циклизацию в *пара*-положение с преимущественным образованием 7-замещенных изомеров.

В синтезе Скраупа при наличии электрооакцепторных заместителей в *мета*-положении к аминогруппе образуются главным образом хинолины, замещенные по положению 5. Галогены оказывают дезактивирующее и *орто*-, *пара*-ориентирующее влияние, поэтому при их наличии часто образуются оба изомера почти в равных количествах.

Если в синтезе Комба исходить из простых несимметричных 1,3-дикетонов, получают смеси изомеров.

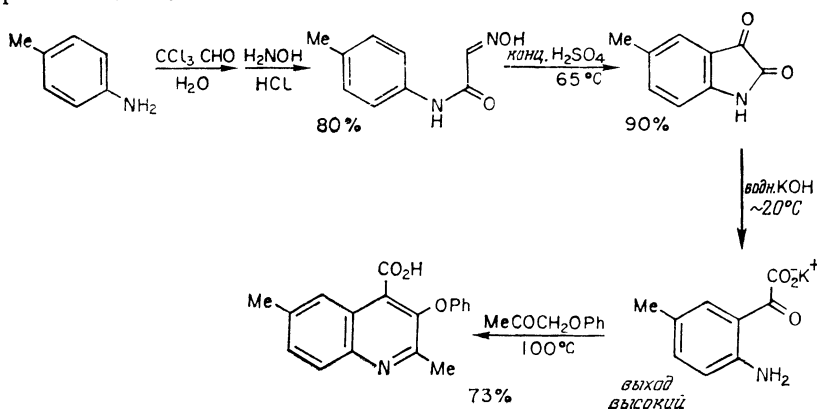
в) Из *о*-ациланилинов и карбонильных соединений.

1) **Синтез Фридлиндера.** Хинолины можно получить конденсацией *о*-ациланилинов с кетонами или альдегидами (последние должны содержать α -метиленовую группу), катализируемой кислотами или щелочами. Из приведенных примеров видно, что ориентация конденсации, а следовательно, и циклизации зависит от условий реакции. В присутствии кислоты карбонильное соединение реагирует в форме нейтрального C_3 -енола ($Me-C(OH)=CH-Me$). Известно, что именно эта форма реакционноспособных частиц преобладает во многих подобных реакциях, как, например, при ацилировании метилэтилкетона уксусным ангидридом в присутствии трифторида бора, в результате чего образуется $Me-CO-CH(Me)-COMe$. С другой стороны, в реакциях, катализируемых щелочью (как, например, в хорошо известной иодоформной реакции), участвует C_1 -енолят анион $Me-CH_2-CO-CH_2^-$.



2) **Синтез Пфитцингера.** Предыдущий синтез основан на применении малодоступных *о*-аминобензальдегидов, и в этом варианте метода Фридлиндера вместо них используют гораздо более доступные замещенные изатины. При щелочном размыкании изатинового кольца образуются *о*-аминофенилглиоксилат-анионы, конден-

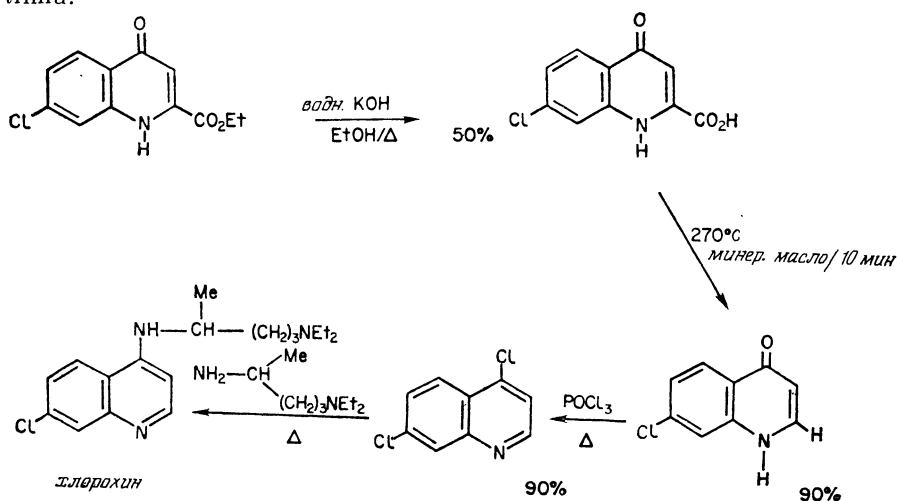
сацией которых с соответствующими кетонами получают хинолин-4-карбоновые кислоты.



Многие производные хинолин-4-карбоновых кислот синтезированы с целью их последующего превращения в соединения, сходные по строению с хинином и предназначенные для фармакологического исследования. При необходимости карбоксильную группу можно элиминировать пиролизом в присутствии окиси кальция.

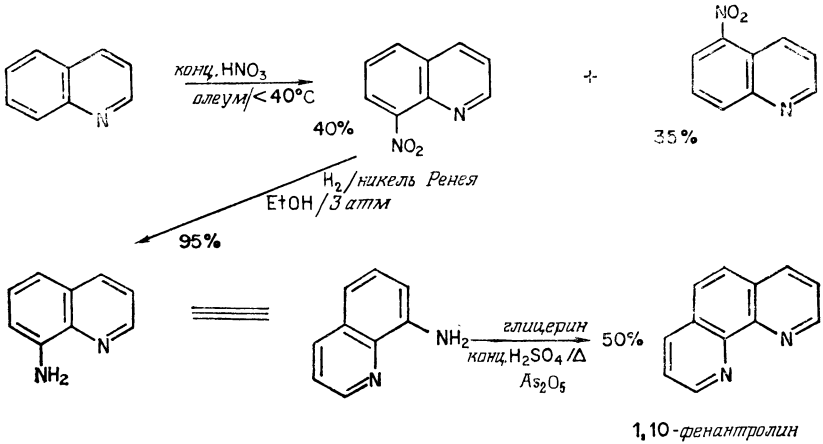
Синтезы производных хинолина, связанные с изменением заместителей

Приведенные ниже примеры дают общее представление о характере реакций, используемых для синтеза активных хинолиновых соединений. В этих реакциях учтены особенности химии хинолина.

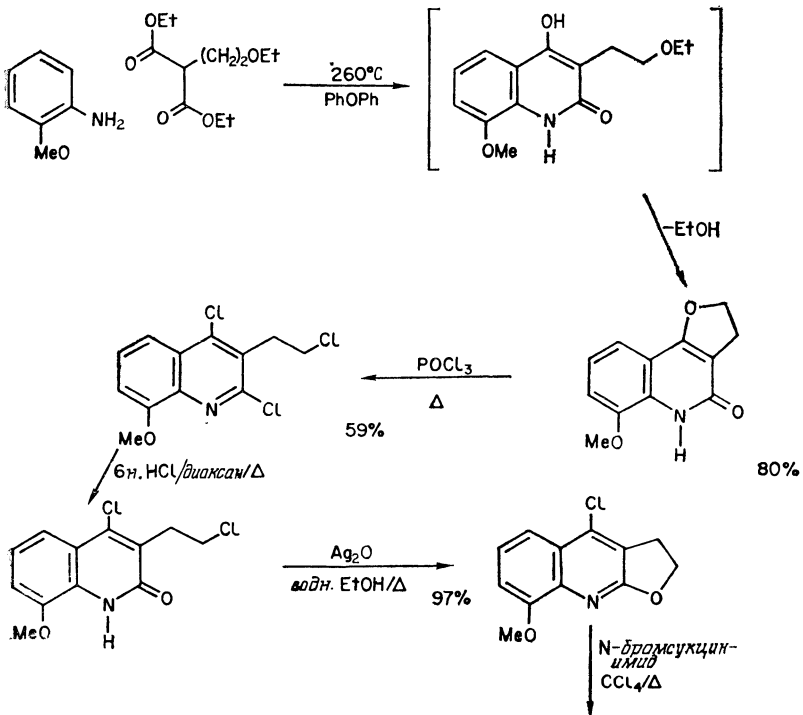


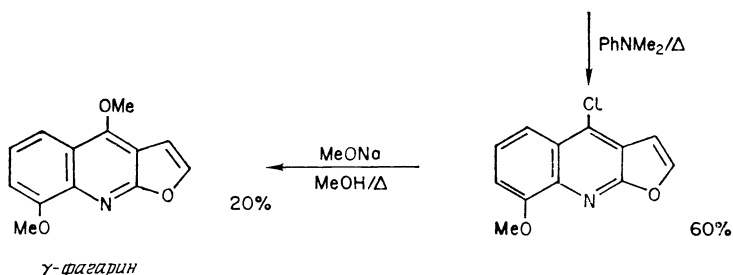
а) Хлорохин. Синтетическое противомаларийное средство (о синтезе кольца см. стр. 120).

б) 1,10-Фенантролин, применяется в качестве лиганда [синтез кольца типа (б)].



в) γ -Фагарин, алкалоид [синтез кольца типа (а)].





РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ ИЗОХИНОЛИНОВ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

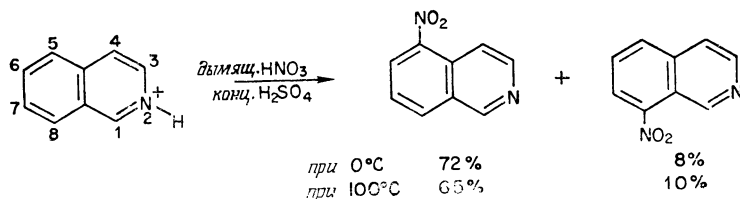
Присоединение к атому азота

Реакции изохинолина с электрофилами, основанные на использовании свободной пары электронов атома азота, сходны с аналогичными реакциями пиридина и хинолина; близки и pK_a изохинолина (5,4) и пиридина.

Замещение по атомам углерода

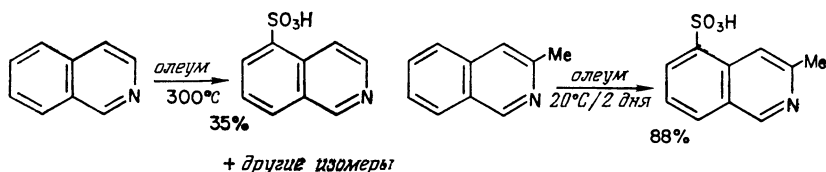
Обмен протонов протекает у изохинолина так же, как и у хинолина (стр. 103). В 2H-изохинолиний-катионе он осуществляется по C_1 -атому путем депротонирования, а по C_4 -атому (в 40%-ной серной кислоте при 240°C) — путем присоединения гидроксил-иона к первому углеродному атому. При большей кислотности, например в 90%-ной серной кислоте (при 180°C), происходит простое протонирование 2H-изохинолиний-катиона, притом в положении 5 быстрее, чем в положении 8.

Нитрование идет гладко и приводит главным образом к замещению по положению 5. Оно осуществляется в результате электрофильной атаки 2H-изохинолиний-катиона. Заслуживает внимания тот факт, что изохинолиний-катион нитруется приблизительно в десять раз быстрее хинолиний-катиона.



При нитровании 1-бензилоизохинолина получается 1-(4'-нитробензил)-изохинолин, что наглядно показывает, насколько дезактивировано бензольное кольцо изохинолина по сравнению с самим бензолом.

Сульфирование. Isoхинолин легко сульфруется и притом почти исключительно по положению 5, но при высоких температурах замещение значительно менее специфично. Действие олеума при температуре 300° С приводит к получению изохинолин-5-сульфоокислоты

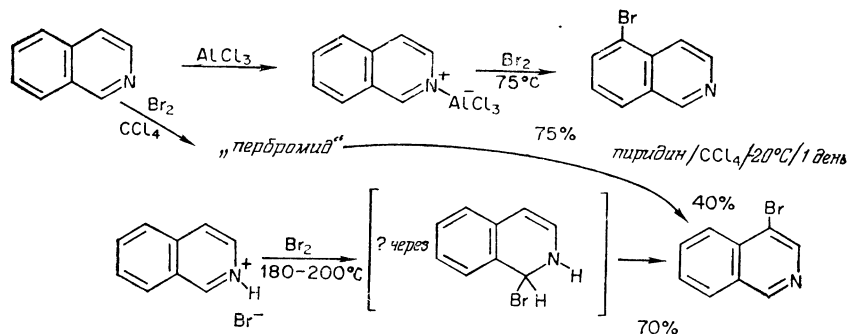


ты с невысоким выходом и смеси, содержащей преимущественно изохинолин-8-сульфоокислоту.

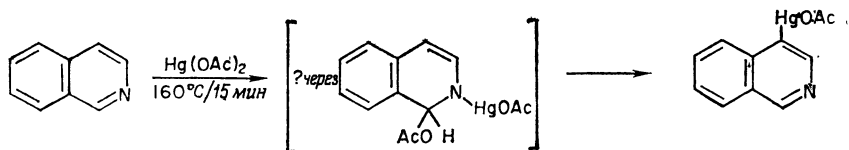
Установлено, что изохинолин-5-сульфоокислота образуется при сульфировании в результате атаки изохинолиний-катиона, как и при нитровании изохинолина.

Галогенирование. В зависимости от условий бромирования изохинолина замещение идет по 4- или 5-положению. По-видимому, замещение по положению 4 включает бромирование енаминовой системы 1,2-аддукта в β -положение, т. е. аналогично реакции замещения хинолина галогеном по положению 3.

В присутствии хлористого алюминия изохинолин медленно хлорируется в 5-хлоризохинолин.



Меркурирование идет преимущественно по положению 4. Предположение об участии в реакции промежуточного 1,2-дигидроизохинолинового аддукта позволяет легко объяснить такую ориентацию заместителя.



РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Изохинолин устойчив к действию большинства окислителей, но легко окисляется перманганатом калия. В нейтральной среде главным продуктом реакции оказывается фталимид, а в щелочной — пиридин-3,4-дикарбоновая и фталевая кислоты. Следовательно, окислитель может атаковать оба кольца изохинолина.

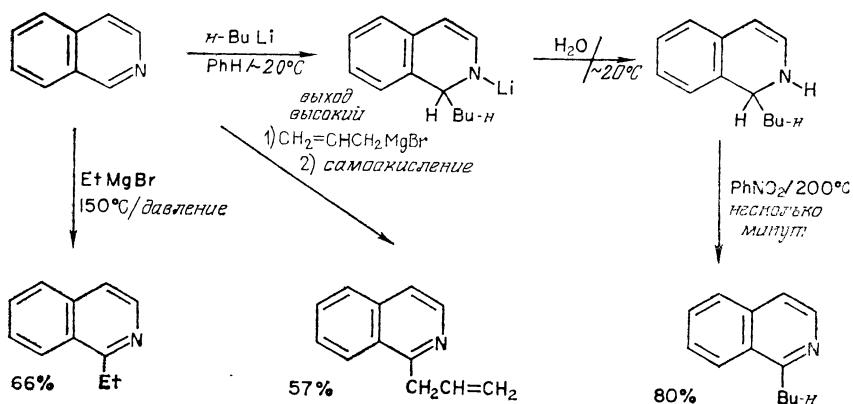
Надкислоты легко окисляют изохинолины в N-окиси.

РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

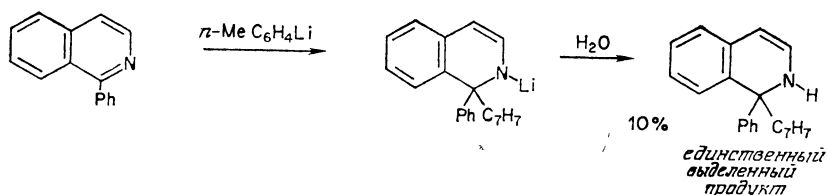
Замещение с гидридным перемещением

Реакции такого типа идут исключительно по положению 1. Ни один случай нуклеофильного замещения по положению 3 не известен.

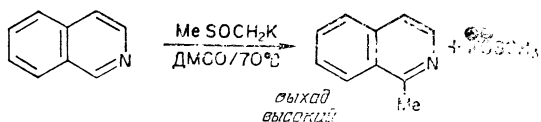
Алкилирование и арилирование. Присоединение алкиллитиевых соединений идет в мягких условиях реакции, при которых образовавшиеся 1,2-дигидроизохинолиновые соединения достаточно устойчивы. Тем не менее их можно легко превратить в 1-замещенные изохинолины. Аллилмагнийбромид тоже легко реагирует с изохинолинами, но реакции с аллилмагнийбромидом идут только при повышенных температурах и приводят к получению 1-алкилизизохинолинов с невысокими выходами.



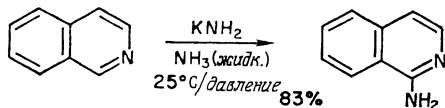
Даже в тех случаях, когда у C₁-атома уже имеется заместитель, дальнейшее замещение идет опять по первому положению.



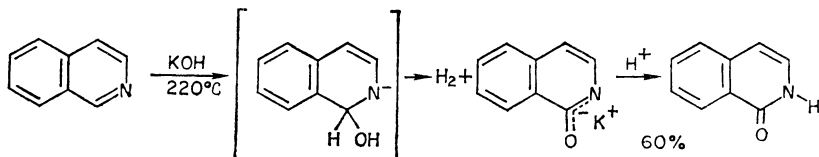
То же положение метилируется и в реакции с $\text{MeSOCH}_2\text{K}^+$.



Аминирование. С амидом натрия изохинолин реагирует при комнатной температуре, и в этом случае реакция идет по положению 1. О реакциях 1-фенилизохинолина с амидом натрия нет данных, на основании которых можно было бы сделать вывод об отсутствии реакционной способности у C_3 -атома.

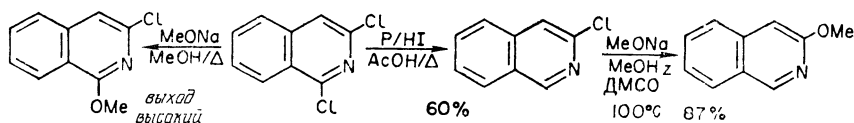


Гидроксילирование. С едким кали изохинолин реагирует при высокой температуре, образуя с хорошим выходом 1-изохинолон.



Замещение галогенов

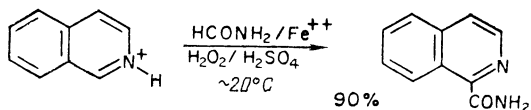
Галогены легко замещаются в том случае, если они находятся в положении 1, и труднее — в положении 3. Скорости замещения галогенов в остальных положениях изохинолиновой системы близки к скоростям их замещения в галогенизохинолинах.



Причины пониженной активности C_3 -атома по отношению к нуклеофильным агентам были рассмотрены выше (стр. 102), здесь можно привести следующий пример. 3-Хлоризохинолин не реагирует с MeONa в метаноле; в диметилсульфиде, т. е. в растворителе, способствующем протеканию ионных процессов, такая реакция идет. Образование реактива Гриньяра из изохинолина, а также получение литиевых производных из галогенизохинолинов до сих пор не описано.

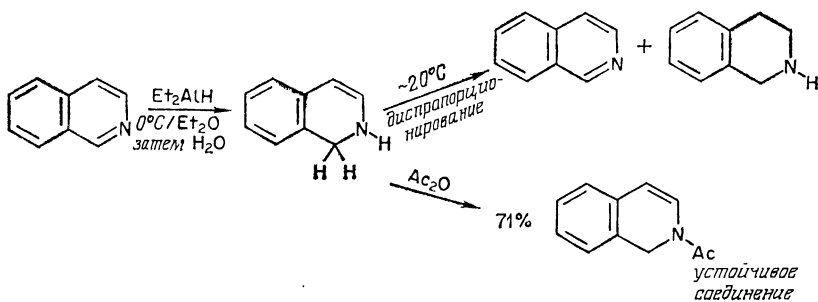
РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

Фенильный радикал, образующийся при разложении перекиси бензоила, атакует изохинолин и хинолин с одинаковой скоростью. Продукт реакции представляет собой смесь изомерных монофенил-изохинолинов. Изохинолиний-катион в отличие от изохинолина атакуется ацетильным или карбоксамидным радикалом избирательно — только по положению 1.

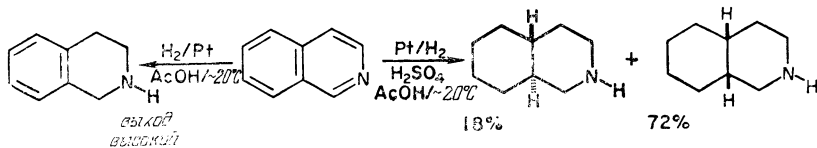


РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Изохинолин с натрием в жидком аммиаке или алюмогидридом лития реагирует неоднозначно. 1,2-Дигидроизохинолин — весьма активное основание, которое лучше всего получать путем гидридного перемещения взаимодействием изохинолина с диэтилалюмогидридом. Для выделения этого основания его превращают в устойчивое ацетильное производное, в котором ацетильная группа, вероятно, находится у атома азота.



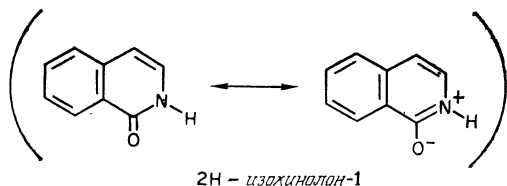
Изохинолин восстанавливается натрием в кипящем спирте до 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Последний можно получить с лучшим выходом, хотя и более медленно, при восстановлении оловом с соляной кислотой. 1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин получается почти с количественным выходом при каталитическом гидрировании в кислой среде. Восстановление до декагидроизохинолина (преимущественно *цис*-изомера) осуществляется в более жестких условиях.



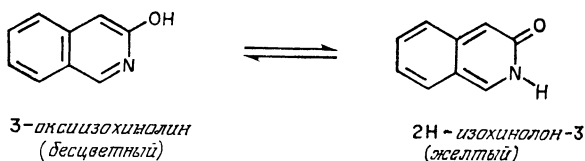
ОКСИ- И АМИНОИЗОХИНОЛИНЫ

Оксиизохинолины и изохинолоны

1-Изохинолон существует в карбонильной форме в любых условиях. В отличие от него 4-, 5-, 6-, 7- и 8-оксипроизводные изохинолина — настоящие фенольные соединения.



Изомер с оксигруппой в положении 3 интересен тем, что обе его таутомерные формы сравнительно близки по стабильности. В эфирном растворе преобладает 3-оксиизохинолин, а в водном — 3-изохинолон. При прибавлении небольших количеств метанола к бесцветному раствору 3-оксиизохинолина в эфире этот раствор стано-



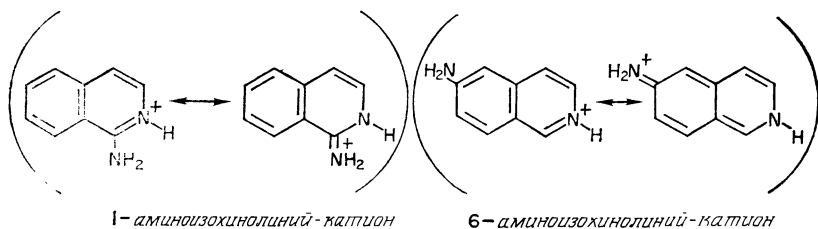
вится желтым вследствие появления в нем карбонильного таутомера.

То что эти таутомеры мало отличаются по стабильности, в значительной мере объяснимо равным влиянием двух противоположных факторов. В 3-изохинолоне амидная структура гетероциклического кольца вполне устойчива, но его бензольное кольцо приобретает нестабильную хиноидную структуру; и, наоборот, наличие стабильной бензоидной системы в 3-оксиизохинолине приводит к возникновению неустойчивой лактимной структуры в гетероцикле. Иначе обстоит дело с 1-изохинолоном, так как в молекуле его одновременно сочетаются как амидная, так и бензоидная структуры, поэтому его превращение в 1-оксиизохинолин было бы связано с уменьшением стабильности системы.

Аминоизохинолины

Ни в одном N-протонированном аминоизохинолине не могут сочетаться поляризованная *para*-хиноидная каноническая структура и бензольное кольцо. Даже наиболее основной 1-аминоизохинолин имеет pK_a 7,6, очень мало отличающееся от pK_a 2-аминоизохино-

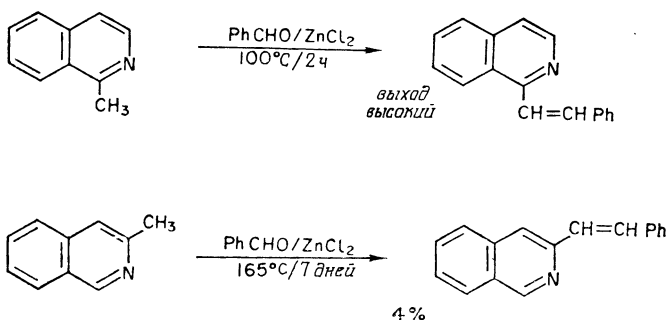
лина (7,3). Тем не менее полностью *пара*-хиноидная каноническая структура 6-аминоизохинолиний-катиона имеет самое высокое pK_a (7,2) среди всех замещенных в бензольном кольце аминоизохинолинов и аминохинолинов.



Следует отметить, что из семи изомерных аминоизохинолинов самыми слабыми основными свойствами обладает 3-аминоизохинолин (pK_a 5,0).

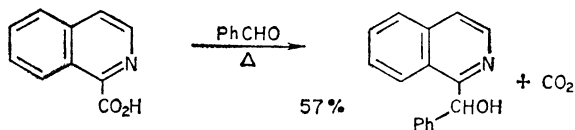
АЛКИЛИЗОХИНОЛИНЫ

И в этом случае атомы водорода алкильных групп в первом положении отличаются повышенной кислотностью, благодаря чему эти группы легко вступают в реакции конденсации. В алкильных группах, находящихся у C_3 -атома, кислотность водорода значительно ниже, но все же проявляется более отчетливо, чем в алкильных группах в других положениях изохинолинового ядра.



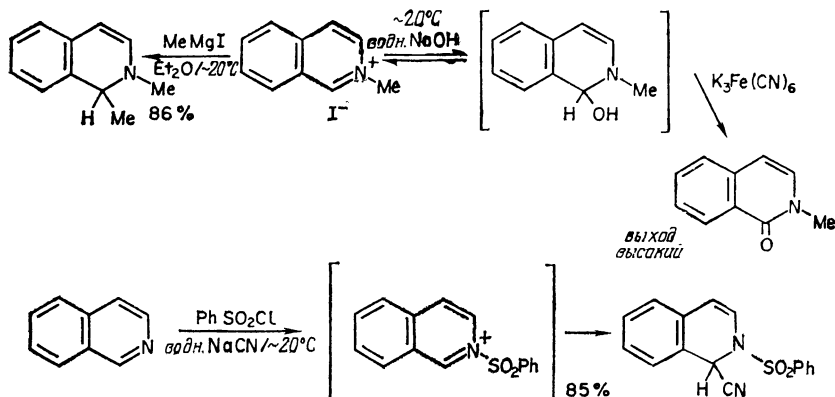
ИЗОХИНОЛИНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Только изохинолин-1-карбоновая кислота декарбоксилируется при нагревании. При декарбоксилировании образуется промежуточный ирид, что удается зафиксировать при проведении реакции в присутствии бензальдегида.

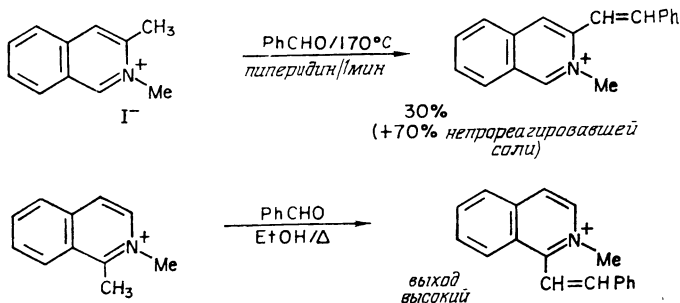


ИЗОХИНОЛИНИЕВЫЕ СОЛИ

Нуклеофильное присоединение может идти только по положению 1 и притом в мягких условиях, например:



Алкильные группы, связанные с 1- и 3-атомами углерода изохинолиновых катионов, значительно более реакционноспособны, чем в нейтральных молекулах, и вступают в реакции конденсации в гораздо более мягких условиях.



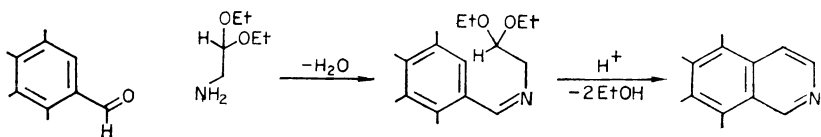
СИНТЕЗЫ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Синтезы кольца

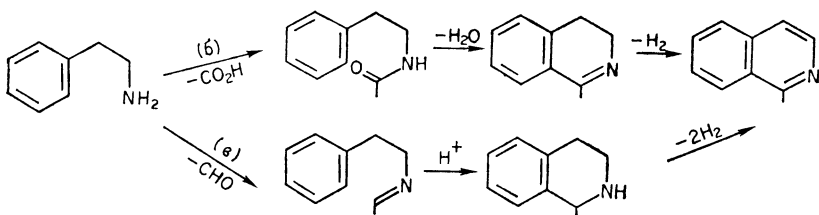
Большинство изохинолинов синтезировано по одному из трех главных методов построения кольца.

а) В результате взаимодействия бензальдегидов с аминоацеталем образуются анилы, которые циклизуются при действии сильных кислот. Полученные таким способом изохинолины не содержат заместителей в гетероцикле. Если исходить из *мета*-замещенных бензальдегидов, можно получить изохинолины, замещенные электронодонорными группами по седьмому положению. Этот ме-

год оказался наилучшим и при синтезе изохинолинов, замещенных электроноакцепторными группами в бензольном кольце.

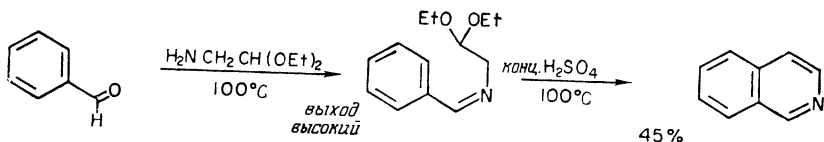


Два других метода (б) и (в) основаны на конденсации фенолэтиламина с альдегидом или кислотой с последующей циклизацией в присутствии кислот. По такой общей схеме можно получать ди- и тетрагидроизохинолины. И те и другие легко дегидрируются до ароматических соединений. Из *мета*-замещенных фенолэтиламина этими двумя методами можно синтезировать изохинолины с заместителями только в положении 6. Кроме того, они позволяют синтезировать изохинолины, замещенные любыми алкильными и арильными группами по положению 1. Но если у бензольного кольца исходного фенолэтиламина имеются электроноакцепторные группировки, то оба эти метода непригодны для синтеза изохинолинов.



а) Из бензальдегидов и аминоацетала.

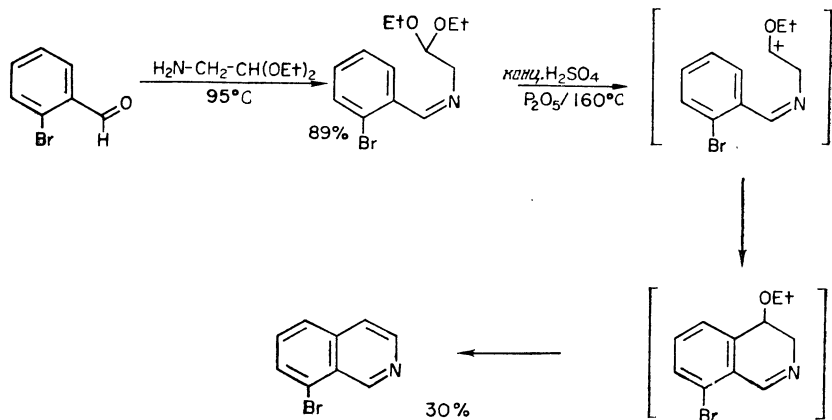
Синтез Померанца — Фрича обычно проводят в две стадии. На первой происходит образование альдимины в результате конденсации бензальдегида с аминоацеталем. Если реакцию проводить в мягких условиях, то альдимин получается с высоким выходом.



На второй стадии альдимин циклизуется под действием сильных кислот. С реакцией циклизации конкурирует процесс гидролиза имина, что приводит к снижению выхода продукта циклизации. Последняя стадия синтеза — это обычная реакция, катализируемая кислотами (см. синтезы Комба и Скраупа): кислота в первую очередь вызывает отщепление одной молекулы этанола с образовани-

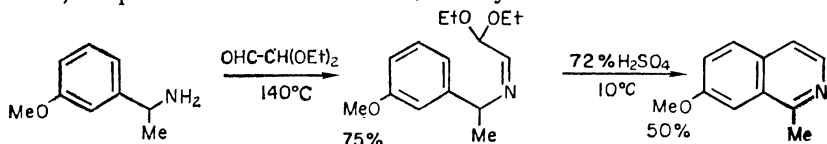
ем частицы, способной атаковать кольцо в качестве электрофила; процесс завершается отщеплением второй молекулы этанола.

Электрофильный характер циклизации объясняет, почему присутствие электронодонорных заместителей у ароматического кольца бензальдимины самым благоприятным образом сказывается на результатах синтеза, а наличие электроноакцепторных дезактивирующих групп у бензальдимины наименее благоприятствует циклизации. Когда активирующие группы занимают *meta*-положение по отношению к альдегидной группе, они способствуют реакции в большей степени, чем в остальных положениях кольца. *meta*-Ориентация этих групп содействует мезомерной подаче электронов к месту



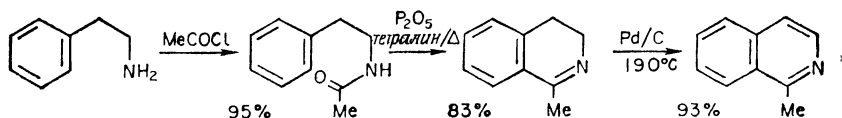
электрофильной атаки, при этом активируются как *орто*-, так и *пара*-положения, по которым возможна циклизация. Таким образом, атака электрофильного иона карбония может быть направлена по одному из этих положений. Фактически замыкание кольца всегда идет по *пара*-положению к активирующей группе с образованием изохинолинов, замещенных по C_7 -атому. Вероятно, такое предпочтение для атаки по *пара*-положению вызвано тем, что замыкание по *орто*-положению затруднено по стерическим причинам.

Изохинолины, замещенные по C_1 -атому, трудно синтезировать по методу Померанца — Фрича. Первая стадия синтеза — образование кетимина из аминоацетала и кетона — идет далеко не так гладко, как аналогичная реакция с бензальдегидом. Чтобы устранить это затруднение, предложен другой способ проведения синтеза: замещенный бензиламин конденсируют с полуацеталем глиоксала; образовавшийся имин циклизуют обычным способом.



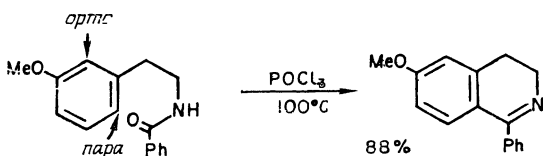
б) Из фенилэтиламидов.

Синтез Бишлера — Напиральского. При взаимодействии фенилэтиламина с карбоновой кислотой или с ее хлорангидридом образуется амид; циклизация этого амида, сопровождающаяся отщеплением воды, приводит к получению 3,4-дигидроизохинолина. В качестве конденсирующих агентов для циклизации используют пяти-

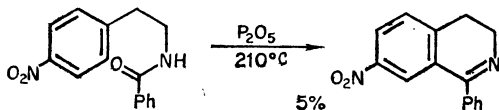


окись фосфора, хлорокись фосфора или пятихлористый фосфор. Полученный дигидроизохинолин легко дегидрируется в изохинолин.

И в этом случае циклизация происходит в результате электрофильной атаки ароматического кольца, и следовательно, для нее



действуют ограничения, аналогичные указанным для метода (а). Лучше всего идет реакция, если ароматическое кольцо активировано, и наоборот, низкий выход 7-нитро-3,4-дигидроизохинолина на-

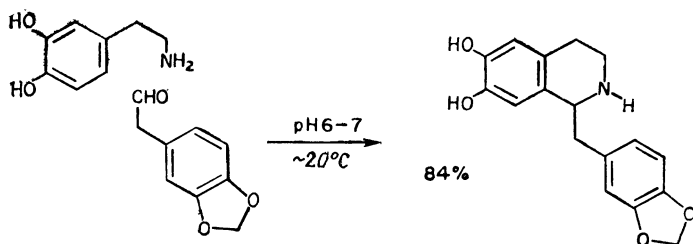


глядно иллюстрирует отрицательное влияние дезактивирующих групп. Фенилэтиламины, замещенные в *мета*-положении, образуют только 6-изомеры изохинолинов, так как замыкание цикла идет в *пара*-, а не в *орто*-положение по отношению к активирующей группе. Этот метод дополняет первый, который позволяет получать 7-замещенные изохинолины.

Модификация Пиктэ — Гамса. Если исходить из потенциально ненасыщенных фенилэтиламинов, то по методу Бишлера — Напиральского можно непосредственно получать ароматические изохинолины. С этой целью β-метокси- или β-окси-β-фенилэтиламиды нагревают с обычно применяемыми конденсирующими агентами. Надо думать, что при этом сначала отщепляется метанол (или во-

Таким образом, направление этой реакции замыкания гетероцикла совпадает с направлением синтеза Бишлера — Напиральского: она осуществляется благодаря электрофильной атаке по *пара*-, а не по *орто*-положению к активирующей группировке.

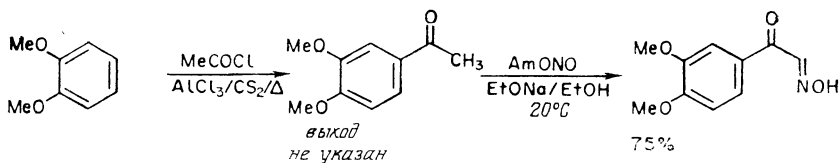
Высокая степень активации ароматического кольца гидроксильными группами позволяет осуществлять замыкание цикла по Пиктэ — Шпенглеру в очень мягких «физиологических» условиях. Это напомнило о высказанных ранее предположениях о биогенезе тетрагидроизохинолиновых алкалоидов, согласно которым лабораторные синтезы по методу Пиктэ — Шпенглера воспроизводят усло-

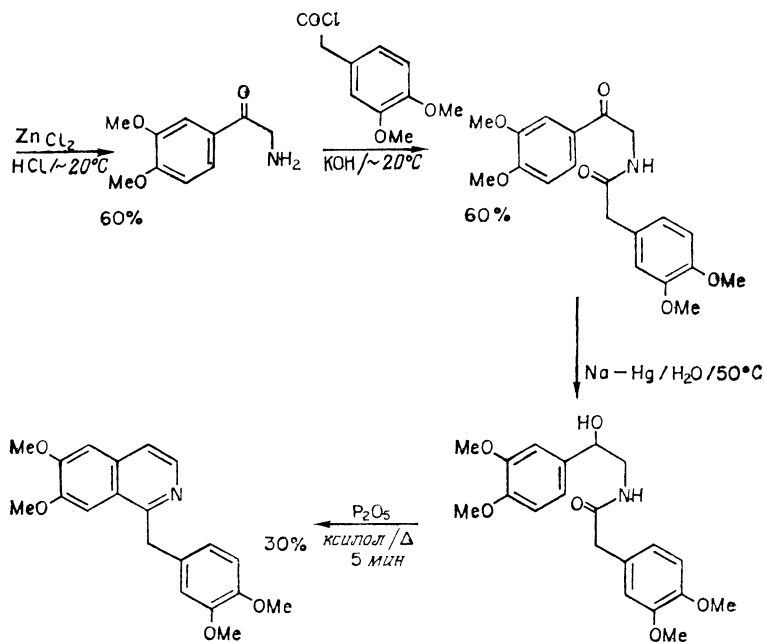


вия биосинтеза алкалоидов в клетках растений. Однако впоследствии такая точка зрения не подтвердилась: теперь стало известно, что в природных условиях биосинтез изохинолиновых алкалоидов катализируется ферментами и осуществляется по более сложной схеме, чем это предполагалось ранее.

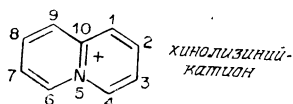
Пример изохинолинового синтеза

Папаверин — алкалоид опийного мака, мягкий мышечный релаксант, применяется как сосудорасширяющее средство. Синтез типа (б), Пиктэ — Гамса.





ХИНОЛИЗИНИЕВЫЕ СОЛИ

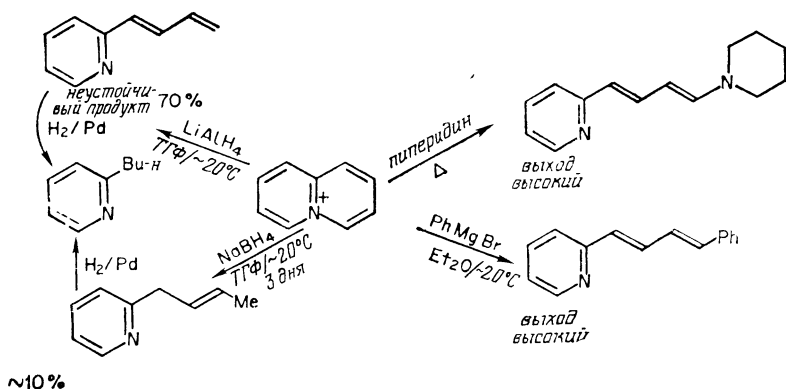


Представляет интерес краткое рассмотрение и третьей азанафталиновой системы — хинолизиный-катиона. Этот катион и нафталин изоэлектронны, а положительный заряд на атоме азота является следствием наличия заряда в ядре.

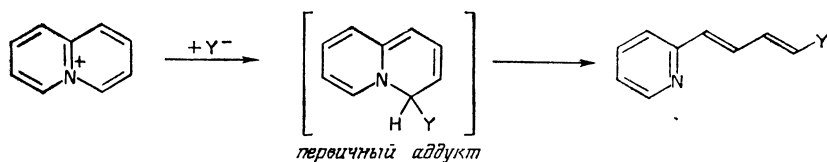
Все реакции хинолизиный-катиона практически аналогичны реакциям четвертичных пиридиновых солей: он устойчив в реакциях электрофильного замещения и легко реагирует с нуклеофильными агентами, присоединяя их на первой стадии реакции в α -положение к атому азота (к C_4 -атому).

Реакционная способность хинолизиный-катиона в реакциях нуклеофильного присоединения характеризуется тем, что он не изменяется под действием кипящей воды, но атакуется пиперидином, реактивами Гриньяра, боргидридом натрия и алюмогидридом лития.

Образующийся во всех этих реакциях первичный аддукт не удается выделить из-за легкого размыкания кольца и образования



производных пиридина. Это напоминает отношение к нуклеофилам пиридиновых солей, замещенных по атому азота электроакцеп-



торной группировкой (стр. 82), а также аддуктов пирилевых солей с нуклеофильными агентами (стр. 168).

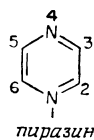
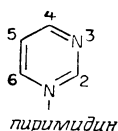
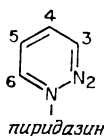
Сходство хинолизиний-катиона с пиридиновыми ионами проявляется еще и в том, что атомы водорода метильных групп, находящихся во 2- и 4-положениях, имеют кислый характер. Эти метильные группы конденсируются с такими агентами, как бензальдегид, с образованием стирилхинолизиниевых солей. Кроме того, они способны окисляться двуокисью селена и в карбоксильные группы.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Общий список литературы: [1—21], особенно [1—3], [5], [7], [11—21].
 Манске Р. Х. Ф., Кулка М., Синтез хинолинов по Скраупу, Органические реакции, сб. 7, стр. 100, М., ИЛ, 1956.
 Popp F. D., Reissert compounds, Advances in Heterocyclic Chemistry, 9, 1, Academic Press, New York, 1968.
 Уэли В. М., Говиндачари Т. Р., Синтез 3,4-дигидроизохинолинов и подобных им соединений по методу Бишлера — Напиральского, Органические реакции, сб. 6, стр. 98, М., ИЛ, 1953.
 Уэли В. М., Говиндачари Т. М., Синтез тетрагидроизохинолинов и подобных им соединений по методу Пиктэ — Шпенглера, Органические реакции, сб. 6, стр. 177, М., ИЛ, 1963.
 Генслер В. Дж., Синтез изохинолинов по реакции Померанца — Фрича, Органические реакции, сб. 6, стр. 218, М., ИЛ, 1953.
 Thyagarajan V. S., Aromatic quinolizines, Advances in Heterocyclic Chemistry, 5, 291, 1965.

ДИАЗИНЫ

Три диазина — пиразин, пиримидин и пиридазин — представляют собой устойчивые бесцветные соединения, растворимые в воде. Ни один из незамещенных диазинов не нашел применения в ор-

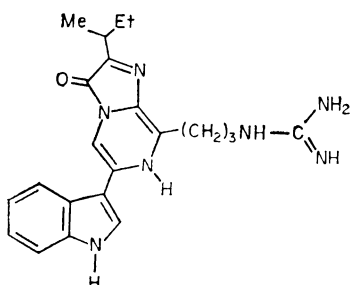


ганической химии и не используется в качестве исходного вещества для синтеза соответствующих производных. При рассмотрении физических свойств всей группы диазинов обращает на себя внимание исключительно высокая температура кипения пиридазина (207° С), превышающая на 80—90° С температуры кипения всех незамещенных азинов, включая 1,3,5-триазин (114—124° С). Это, по всей вероятности, объясняется поляризуемостью N—N-системы пиридазина, что приводит к сильной дипольной ассоциации жидкости.

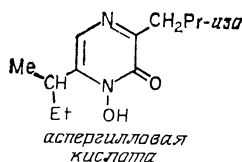
Пиримидины играют большую роль в процессах метаболизма, поскольку грацил, тимин и цитозин (см. стр. 151) являются тремя из шести оснований, входящих в состав нуклеотидов, а тимин и цитозин — два из четырех оснований нуклеиновых кислот, осуществляющие в них водородную связь между двумя спиральями (стр. 355). Кроме того, пиримидиновое кольцо входит в состав молекулы тиамина (витамина В₁) (стр. 348). В отличие от пиримидина пиридазиновых производных в природе не найдено. Пиразин содержится в метаболитах плесневых грибов — аспергилловой кислоте и, что еще интереснее, в виде 1,4-дигидропиразина в люциферине, выделенном из *Cypridina hilgendorffii*, — веществе, ответственном за хемолуминесценцию остракод (низших ракообразных).

Многие распространенные синтетические соединения содержат диазины. В качестве примеров можно назвать некоторые сульфамидные лекарственные препараты, например сульфазин (сульфадиазин), широко распространенное противомаларийное средство хлоридин (пириметамин), а также 3-окси-(1Н)-пиридазинон-6

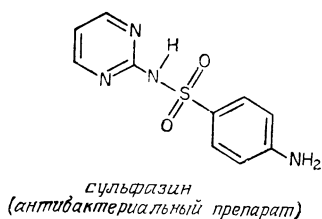
(стр. 150) — избирательно действующий регулятор роста растений.



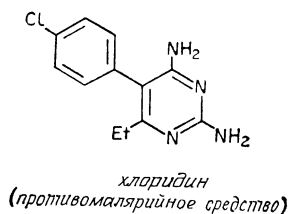
люциферин



аспергилловая
кислота



сульфазин
(антибактериальный препарат)



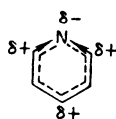
хлоридин
(противомаларийное средство)

ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ И СРАВНЕНИЕ С ПИРИДИНАМИ И СИММ-ТРИАЗИНОМ

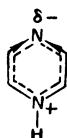
Незамещенные диазины значительно более устойчивы к реакциям электрофильного замещения, чем пиридин, и не вступают в реакции нитрования и сульфирования. Однако бромирование пиридина в положении 5 осуществляется легче, чем у пиридина. Бромирование пиазина и пиридазина не описано. Значительное влияние на эти реакции оказывает наличие алкильных заместителей; например, хлорирование 2-метилпиазина по третьему углеродному атому протекает в неожиданно мягких условиях. Неизвестно, впрочем, происходит ли в данном случае прямое электрофильное замещение или реакция присоединения-отщепления. В целом имеются только весьма отрывочные сведения об относительной реакционной способности диазинов и их алкилпроизводных в реакциях электрофильного замещения.

По имеющимся данным диазины также более устойчивы к электрофильному замещению, чем пиридоны. 5-Окспипиримидин, единственный оксидиазин фенольного характера, не вступает в реакцию простого электрофильного замещения. Вероятно, причина этого заключается в неожиданной его лабильности к действию кислот в отличие от устойчивого к кислотам 3-окспипиридина, который гладко нитруется и сульфируется по С₂.

Диазины, у которых значения pK_a находятся в интервале 0,6—2,3, — гораздо более слабые основания, чем пиридин (5,2). По-видимому, это объясняется дестабилизирующим индуктивным и мезомерным влиянием второго кольцевого азота на катионы.



пиридин



пиридиний-катион

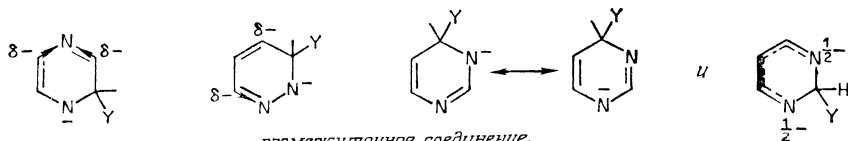
Причины снижения основности в ряду пиридазин (2,3) — пиримидин (1,3) — пиазин (0,6) пока не ясны.

Устойчивость диазинов к окислению того же порядка, что у пиридина и бензола, но сравнительные эксперименты не описаны.

К наиболее важным аспектам химии диазинов относятся реакции с нуклеофильными агентами, но и в этом случае имеется довольно мало количественных данных. Из экспериментальных условий реакций присоединения литийорганических соединений и полученных при этом выходов следует, что они проходят так же легко, как и с пиридином. Об аминировании незамещенных диазинов практически нет данных, но создается впечатление, что в таких реакциях более реакционноспособен пиазин, чем пиридин. Более высокая реакционная способность пиримидина по отношению к нуклеофильным агентам проявляется в том, что он разрушается концентрированной водной щелочью, тогда как остальные соединения ряда диазинов устойчивы к ней.

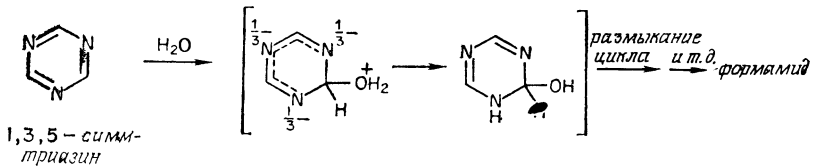
Больше известно об относительной легкости нуклеофильного замещения галогенов: все моногалогендиазины, разумеется кроме 5-галогенпиримидинов, более реакционноспособны, чем 2- и 4-моногалогенпиридины, а 2- и 4-галогенпиримидины в свою очередь намного реакционноспособнее моногалогенпиазинов и пиридазинов.

Вообще говоря, второй кольцевой атом азота в диазинах повышает их способность реагировать с нуклеофилами по сравнению с пиридином. В пиазинах и пиридазинах второй атом азота способствует возникновению электронного дефицита на тех атомах, у которых возникновение отрицательного заряда обусловлено нуклеофильной реакцией с участием первого атома. В пиримидине второй атом оказывает гораздо более сильное влияние, поскольку он точно так же, как и первый, участвует в реакции замещения.

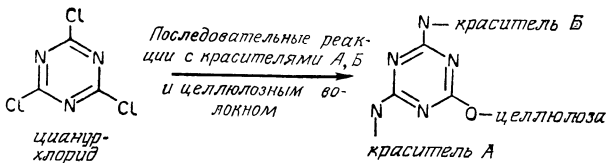


промежуточное соединение,
образующееся при атаке Y^-

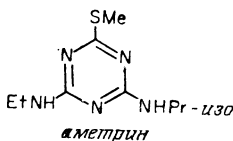
Здесь уместно упомянуть и о симметричных триазилах. Эти прочные и ароматичные по своему характеру гетероциклы настолько чувствительны к нуклеофильным агентам, что они быстро разлагаются даже водой. Нуклеофильное присоединение приводит к образованию высоко симметричного промежуточного продукта, стабилизированного в значительной степени тем, что его отрицательный заряд распределен между тремя атомами азота.



2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин, или цианурхлорид, представляет собой галогенсодержащее соединение, приближающееся по реакционной способности к хлорангидридам. Он применяется в промышленности в качестве основы для получения целого ряда красителей (проционовые и цибакроновые красители). Триазиновое кольцо не обладает хромофорными свойствами; будучи замещенным по С₂-, С₄- и С₆-атомам на азот или кислород, оно образует устойчивые соединения, к которым могут присоединяться два или три остатка молекулы красителя и которые одновременно могут быть ковалентно связанными с целлюлозным волокном.



Целый ряд гербицидов, типичным примером которых может служить аметрин, имеют в основе молекулы симметричного триазинового кольца. Широкое применение нашли меламинаформальдегидные смолы — продукты конденсации 2,4,6-триамино-1,3,5-триамина с формальдегидом.



РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ ДИАЗИНОВ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

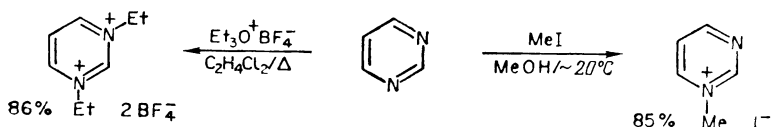
Присоединение к азоту

а) *Протонирование*. Диазины по своей природе одноосновные соединения, гораздо более слабые, чем пиридин, о чем свидетельствуют величины их pK_{a_1} . Вероятно, такое снижение основности можно объяснить дестабилизацией катионов, образовавшихся при протонировании атома N_1 в результате электроноакцепторного влияния второго атома азота.

N,N' -Дипротонирование идет значительно труднее и наблюдалось в сильноокислых растворах, притом только для пиразина ($pK_{a_2} - 6,2$) и пиримидина ($pK_{a_2} - 6,9$). Пиридазин неспособен вторично протонироваться у N_2 -атома, вероятно, вследствие того, что возникновение двух положительных зарядов на соседних атомах требует высокой энергии.

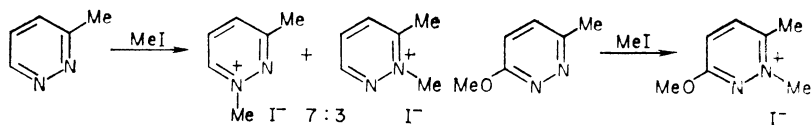
Аналогично пиридину наличие таких заместителей, как метильная или метоксильная группа, усиливает основность диазинов. Так, 4-метилпиридазин (pK_a 2,92) более сильное основание, чем пиридазин (pK_a 2,33), а в ряду — 4-метокси-6-метилпиримидин (pK_a 3,65), 4-метилпиримидин (pK_a 1,98), пиримидин (pK_a 1,30) наблюдается совершенно отчетливое уменьшение основности.

б) *Алкилирование*. В реакциях с алкилгалогенидами диазины легко образуют моночетвертичные соли, дичетвертичные соли этим способом получить нельзя. Гораздо более активный алкилирующий агент — борфторид триэтилоксония — превращает пиразин и пиримидин (но не пиридазин) в соответствующие дичетвертичные соли.



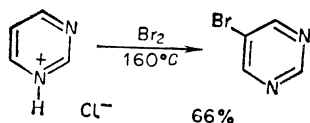
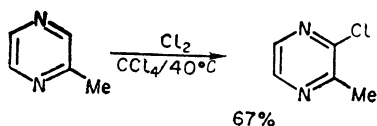
Из несимметрично замещенных диазинов можно получить две изомерные моночетвертичные соли. Ориентация кватернизации определяется заместителями. На основании результатов изучения алкилирования 3- и 3,6-замещенных пиридазинов создается впечатление, что главную роль здесь играют стерические и индуктивные, а не мезомерные эффекты. Отсутствие мезомерного эффекта можно ясно видеть на примере метилирования 3-метил-6-метоксипиридазина, в котором мезомерный эффект электронодонорной ме-

токсигруппы должен был бы способствовать кватернизации соседнего атома азота.



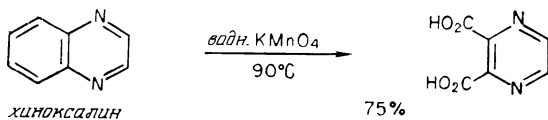
Замещение у атома углерода

Зная об устойчивости пиридина к электрофильному замещению, можно не удивляться тому, что введение второго азометинового азота в любое из трех возможных положений кольца настолько повышает его устойчивость, что до сих пор не описано нитрования или сульфирования ни одного диазина или простого алкилдиазина. Тем не менее в очень редких случаях возможно их галогенирование, как это показано на двух приведенных ниже примерах. Следует обратить внимание на то, что из всех трех диазинов только положение 5 в пиримидине не находится в α - или γ -положении по отношению к кольцевым атомам азота.



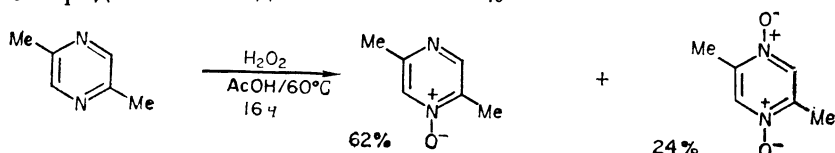
РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Кольцевые углеродные атомы диазинов, как правило, устойчивы к атаке окислителей, но пиразин окисляется перманганатом калия в щелочной среде при комнатной температуре и притом намного легче, чем пиридин. Диазиндикарбоновые кислоты можно получить с хорошими выходами из соответствующих бензодиазинов.



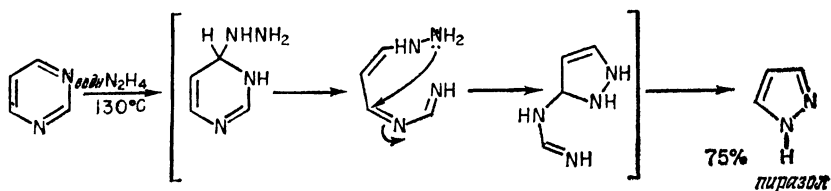
Действием перекиси водорода в уксусной кислоте на диазины получены их моно-N-окиси; как и можно было предвидеть, образо-

вание ди-N-окисей легче всего идет с пиразинами, тогда как в случае пиридазина выход составляет $\sim 1\%$.



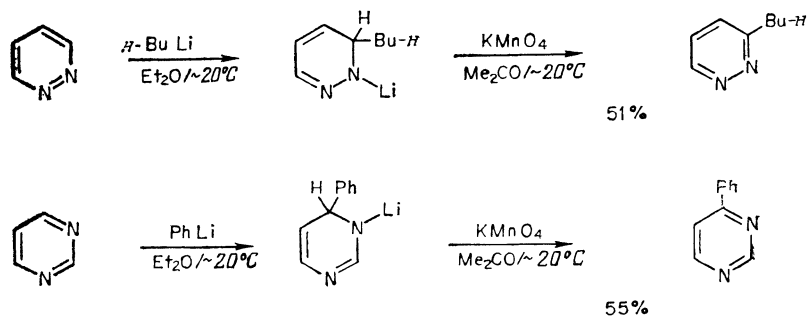
РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Диазины легко вступают в реакции нуклеофильного присоединения. Например, пиридин расщепляется при нагревании с водной щелочью; первой стадией реакции, вероятнее всего, является нуклеофильное присоединение гидроксил-иона. Превращение пиридина в пиразол, проходящее с высоким выходом, также начинается с нуклеофильного присоединения гидразина.



Замещение с гидридным перемещением

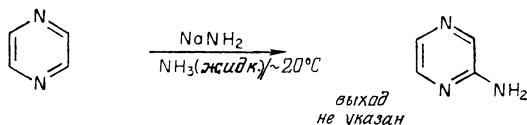
Диазины легко присоединяют реактив Гриньяра, а также алкил- и ариллитиевые соединения с образованием неароматических продуктов. Их ароматизация с отщеплением гидрида требует более



жестких условий окисления, чем ароматизация соответствующих дигидропиридинов, что, вероятно, связано с более низкой энергией резонанса диазинов. Интересно отметить, что пиридазины с алкиллитием реагируют по C_3 -атому, а с реактивом Гриньяра — по C_4 -атому, тогда как в пиридинах присоединение идет только по

четвертому, а не по второму атому углерода. Причины такой ориентации пока не ясны.

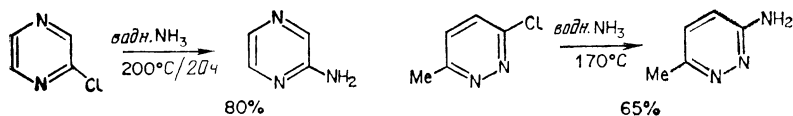
Очень мало известно о реакциях диазинов с амидом натрия, вероятно, вследствие того, что аминодиазины можно легко получить другими способами. Из незамещенных диазинов только один пирразин подвергался действию амида натрия.



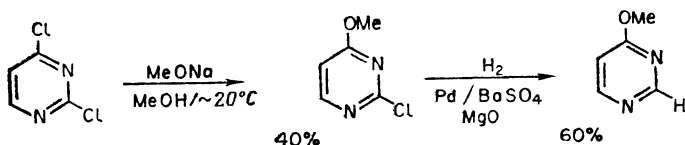
Описано получение 2-амино-4-метилпиримидина из 4-метилпиримидина при 130—160° С.

Замещение галогена

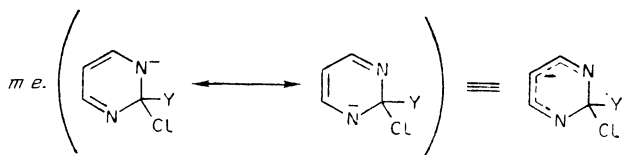
Влияние второго кольцевого азота наглядно проявляется в реакциях нуклеофильного замещения галогена под действием обычных реагентов: 2-хлорпиримидин в этих реакциях значительно менее активен, чем 2-хлорпирразин и 3-хлорпирридазин.



Выделяются своей высокой реакционной способностью 2- и 4-галогенпиримидины. Так, 2-хлорпиримидин реагирует с *n*-бутиламином уже при комнатной температуре, а 4-хлорпиримидин нельзя выделить в индивидуальном состоянии из-за легкого отщепления хлора. Различие между 2- и 4-галогенпиримидинами, с одной сто-

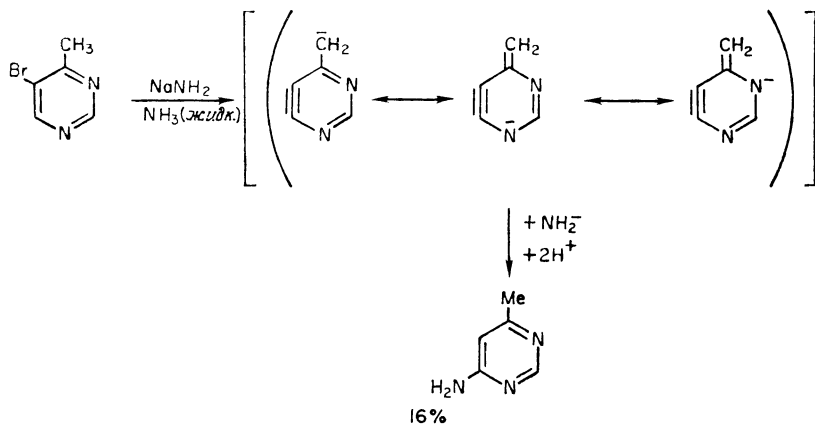


роны, и галогенпирразинами и галогенпирридазинами, с другой, является следствием делокализации отрицательного заряда на обоих кольцевых атомах азота промежуточных соединений, образующихся из пиримидинов; эта стабилизация невозможна для двух других диазинов.



Повышенная реакционная способность 4-хлорпиримидина аналогична более высокой реакционной способности 4-хлорпиридина по сравнению с 2-хлорпиридином.

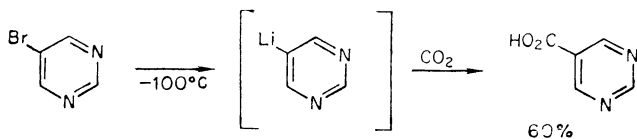
5-Галогенпиримидины — единственные галогендиазины, в которых галоген не занимает α - или γ -положения по отношению к атому азота, — проявляют наименьшую реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения.



Высказано предположение, что 5,6-дегидропиримидины образуются в качестве промежуточных продуктов в реакциях 4-замещенных 5-бромпиримидинов с амидом натрия; реакция включает депротонирование метильной группы; присоединение NH_2^- идет исключительно по C_6 -атому.

Металлирование галогендиазинов

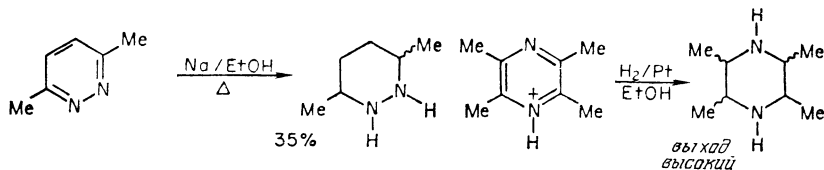
В 5-бромпиримидинах замещение галогена атомом металла происходит при очень низкой температуре. При более высоких температурах (-80°C) реакция замещения сопровождается присоединением.



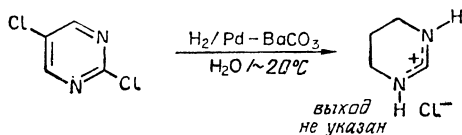
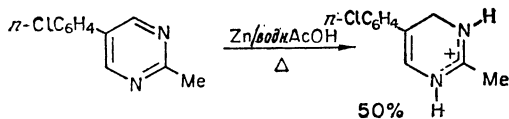
РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Все три диазина способны восстанавливаться в различных условиях, причем каждый из них имеет при этом свои специфические особенности.

Пиридазины и пиразины восстанавливаются только до гексагидропроизводных. При восстановлении натрием в кипящем этаноле пиридазины частично восстанавливаются дальше до диаминобутанов с разрывом связи N—N. Тетраметилпиразин в форме основания в отличие от хлоргидрата не восстанавливается действием H₂/Pt.

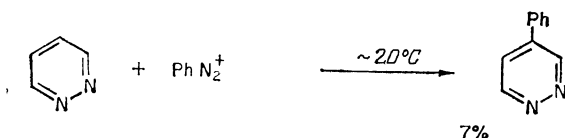
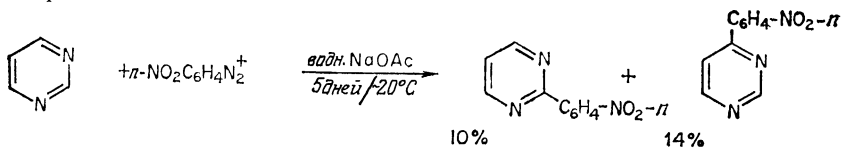


Пиримидин не удалось восстановить до гексагидропроизводного, вероятно, потому, что в системе —NH—CH₂—NH—C—N—связь легко подвергается гидрогенолизу или гидролизу. Тем не менее частичное восстановление наблюдалось в условиях, обеспечивающих протонирование, по-видимому, вследствие устойчивости амидиневой группировки к последующему восстановлению.



РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

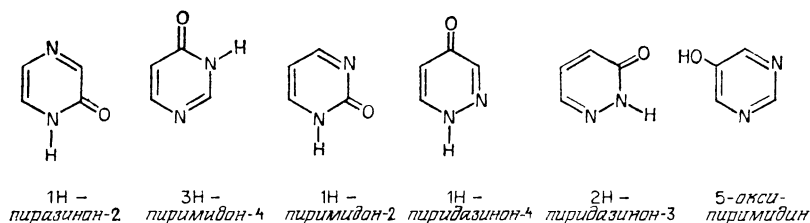
Этот вопрос изучен мало; известно лишь, что в пиримидине C₅-атом наименее чувствителен к атаке арильных радикалов, а в пиридазине четвертое положение, вероятно, обладает наиболее высокой реакционной способностью.



ОКСИДИАЗИНЫ

Строение

Все монооксидиазины, за исключением 5-оксипириимидина, существуют главным образом в форме таутомерных карбонильных соединений, т. е. представляют собой диазины. Строение 5-оксипириимидина аналогично β -оксипиридину. Ниже приведены неполяризованные канонические структуры; фактически диазины пред-



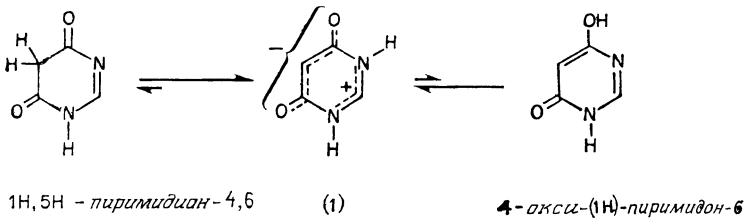
ставляют собой резонансные гибриды, включающие цвиттерийные канонические формы (стр. 72). Оба пириимидона (4- и 2-изомеры) могут существовать в двух таутомерных формах: $3\text{H-пиримидон-4} \rightleftharpoons 1\text{H-пиримидон-4}$ и $1\text{H-пиримидон-2} \rightleftharpoons 3\text{H-пиримидон-2}$ — из-за взаимодействия двух атомов азота, занимающих в кольце пириимидона положения 1 и 3.

Для диоксидиазинов картина усложняется. Казалось бы, что в тех случаях, когда оба кислорода находятся в α - и γ -положениях к атомам азота, они должны образовывать дикарбонильную структуру, однако на самом деле один из кислородов присутствует в виде гидроксильной группы. Хорошо известно, например, что гидразид малеиновой кислоты — широко распространенный избирательно действующий регулятор роста растений — преимущественно находится в форме 3-окси-(1H)-пиридазинона-6, хотя для него возможна дикарбонильная форма. Вполне возможно, что преобладание оксипиридазиноной формы вызвано дестабилизирующим влиянием двух расположенных рядом атомов азота с частичными положительными зарядами.

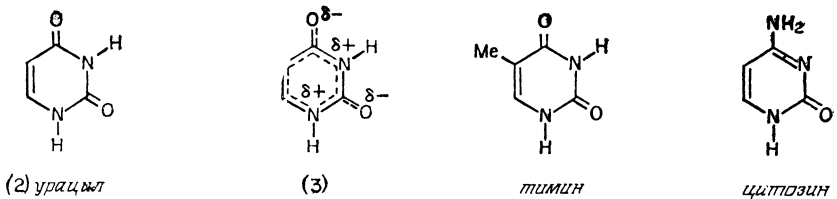


Особое положение занимает 4,6-диоксипириимидин. Он мог бы существовать в двух таутомерных формах — 1H,5H-пириимидона-4,6 или 4-окси-(1H)-пириимидона-6. В действительности же он

представляет собой мезомерную систему 1, которую следует рассматривать как комбинацию амидиния и β -кетоенолят-аниона.

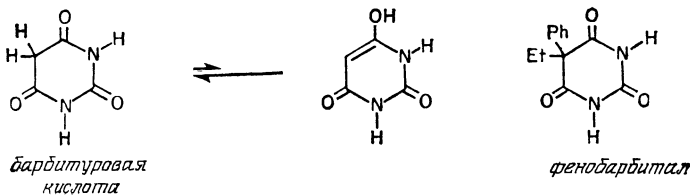


С другой стороны, урацил существует в форме 1H,3H-пириmidиона-2,4 и ему обычно приписывают строение 2. Тем не менее следует всегда помнить, что его амидные группы мезомерны и сильно поляризованы: для него наиболее правильна структура 3.



Урацил является одним из трех пириmidинов, входящих в состав нуклеотидов (остальные два — это тимин и цитозин), и этим определяется его важнейшее значение в биологических процессах (стр. 354).

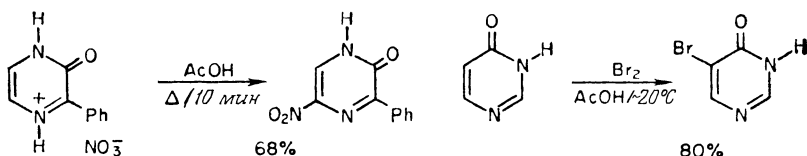
5-Дизамещенные производные барбитуровой кислоты, известные под общим названием барбитуратов, широко применяются в качестве лечебных препаратов.



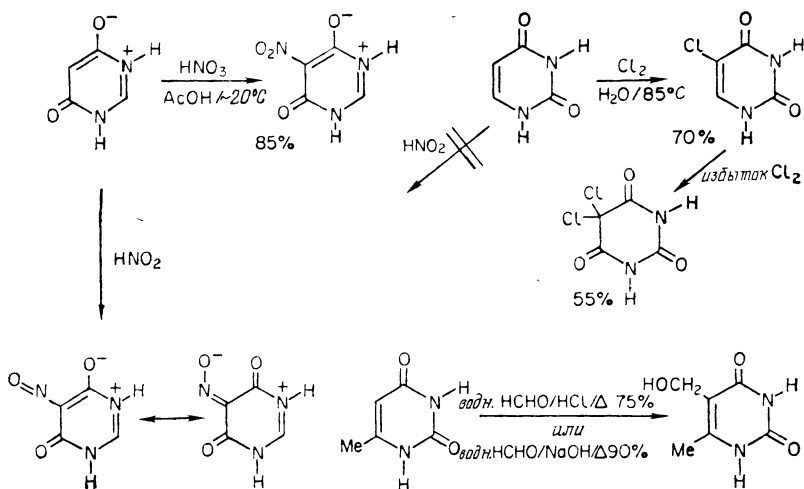
Реакции с электрофильными агентами

Присутствие кислородных заместителей в диазинах способствует реакции электрофильного замещения, но одного заместителя часто оказывается мало. Например, 3-пиридазинон не способен ни нитроваться, ни галогенироваться, а из числа монооксипириmidинов удается пронитровать только один 1H-пириmidон-2. Наименее

устойчивы к реакциям электрофильного замещения, по-видимому, пиазины.



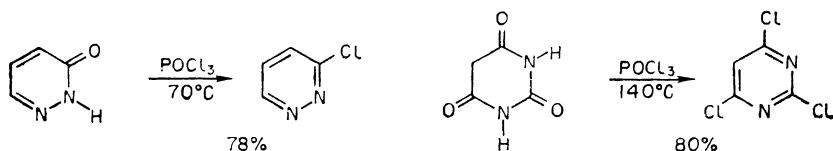
Реакционная способность диоксипириимидинов — урацила и 4,6-диоксипириимидина — настолько выше, что последний даже удастся пронитрозировать. В реакцию электрофильного замещения по С₅-атому — единственному активированному положению пириимидинового кольца — вступают также 2-, 4- или 6-моноокси- и диоксипириимидины.



Совершенно неожиданным оказалось то, что единственный фенольный диазин — 5-оксипириимидин разлагается даже разбавленными кислотами. Реакции электрофильного замещения для него не описаны.

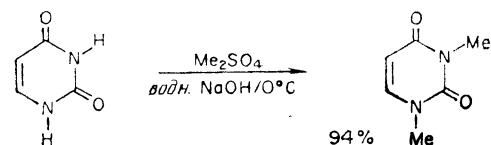
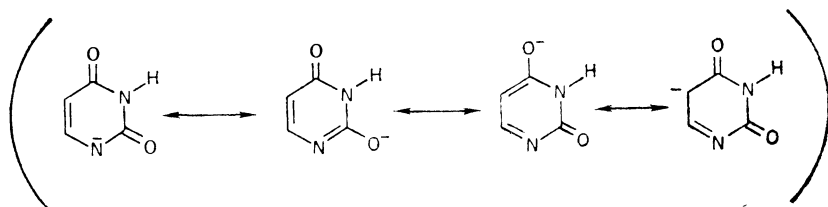
Диазины легко реагируют с хлорокисью фосфора и другими подобными реагентами. В результате реакций с фосфоргалогенидами образуются хлордiazины, подобно тому как в аналогичной реакции пиридоны превращаются в хлорпиридины. Первой стадией

таких реакций является электрофильная атака по карбонильному кислороду (стр. 75).

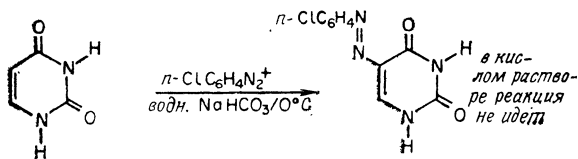


Депротонирование

Депротонирование диазинов сходно с депротонированием пиридонов и приводит к образованию мезомерных анионов. Эти анионы амбидентны — при их алкилировании или ацилировании в зависимости от условий реакции и от природы взятого диазинона может доминировать либо замещение по атому азота, либо замещение по атому кислорода.



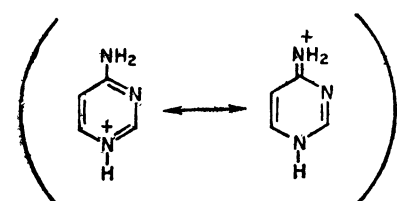
С арилдiazониевыми ионами диоксипиримидины реагируют по положению 5 через стадию образования их анионов.



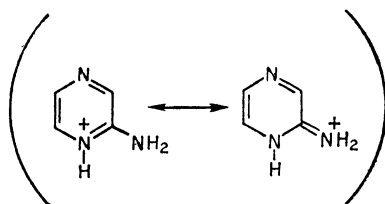
АМИНОДИАЗИНЫ

Аминодiazинам свойственна аминформа. Их основность выше основности соответствующих незамещенных систем. Они протонируются по одному из кольцевых атомов азота; при этом возможно образование двух изомерных катионов. Как показано на двух при-

веденных примерах, протонирование кольцевых атомов азота идет в следующей последовательности: γ - α - β -положения по отношению к аминогруппе. Этот порядок протонирования указывает на то, что наиболее основны те аминодиазины, которые содержат фрагмент γ -аминопиридиновой системы.

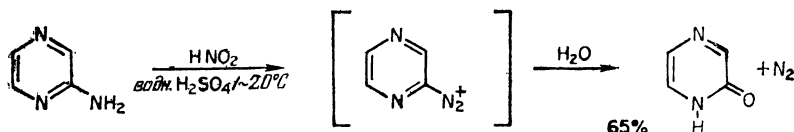


катион 4-аминопиридиния

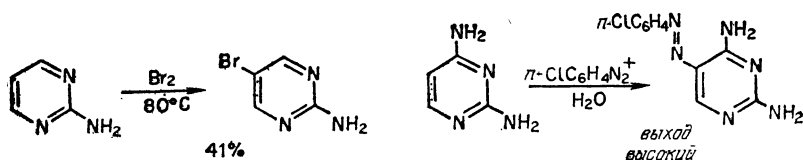


катион 2-аминопиридина

При действии азотистой кислоты все аминодиазины превращаются в диазины, так как образующиеся при этом промежуточные соли диазония обладают очень высокой реакционной способностью. Даже 5-аминопиримидин не образует устойчивой соли диазония.



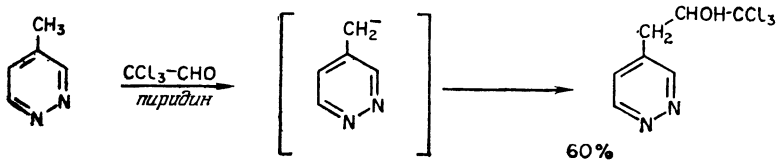
В реакции с сильными электрофилами в большинстве случаев достаточно одной аминогруппы, чтобы обеспечить электрофильное замещение. Две аминогруппы активируют кольцо настолько, что замещение осуществляется и в результате атаки более слабых электрофильных агентов.



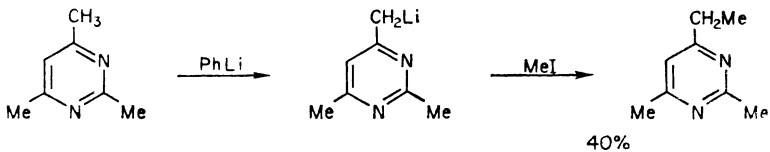
АЛКИЛДИАЗИНЫ

Алкилдиазины, за исключением 5-алкилпиримидинов, вступают в реакции конденсации, включающие депротонирование алкильной группы на первой стадии. Образующиеся при этом промежуточные

анионы мезомерно стабилизированы с участием одного или, как в случае 2- и 4-алкилпиримидинов, двух кольцевых атомов азота.



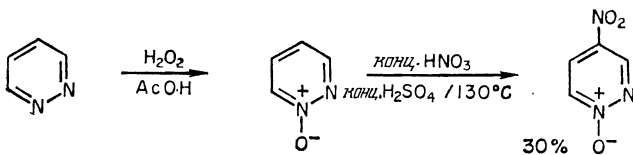
В ряду пиримидинов 4-алкилпроизводные депротонируются легче, чем соответствующие 2-изомерные соединения. В этом еще раз проявляется более высокая стабильность γ -хиноидной мезомерной системы.



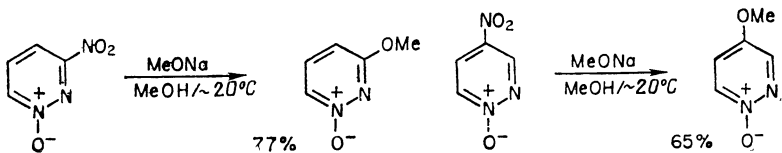
N-ОКСИ ДИАЗИНОВ

Наиболее подробно изучены N-окиси пиразина и пиридазина. N-Окиси пиримидина сравнительно мало изучены, поскольку при их получении часто происходит окислительное расщепление молекулы. В то же время окисление алкил- и алкоксипиримидинов по азоту происходит нормально.

Легко получается и N-окись пиразина. Она нитруется так же, как N-окись пиридина.

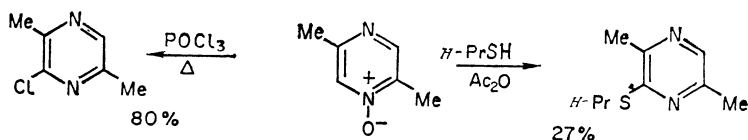


В N-окисях галогенпроизводных диазинов нуклеофильное замещение протекает гораздо легче, чем в неокисленных галогендиазинах. Активирование имеет место даже в том случае, когда галоген занимает β -положение по отношению к окисной группе. Аналогично,



активировано β -положение по отношению к нуклеофильному замещению и в N-окиси 3-нитропиридазина: замещение нитрогруппы метоксильной идет так же активно, как и в реакции с 4-нитроизомером.

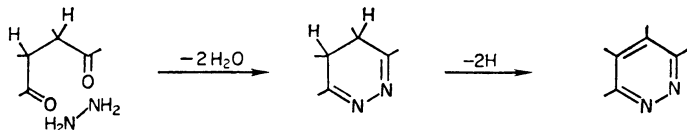
Нуклеофильное замещение, сопровождающееся потерей окисной функции, идет с N-окисями диазинов так же гладко, как с N-окисями пиридина.



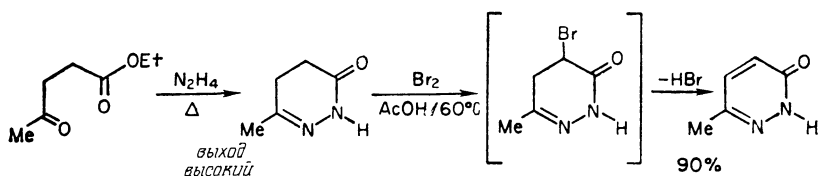
СИНТЕЗЫ ДИАЗИНОВ

Синтез пиридазинового кольца

Важнейший метод построения пиридазинового кольца основан на взаимодействии 1,4-дикарбонильных соединений с гидразином (или с замещенным гидразином). Наиболее часто используются 4-кетоксиры, в результате чего образуются дигидропиридазины,

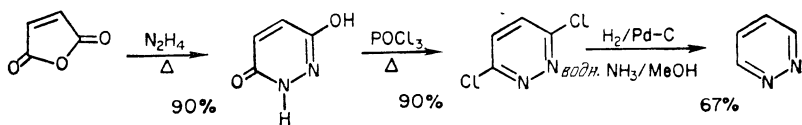


которые легко окисляются в соответствующие ароматические гетероциклы. Активирующее влияние карбонильной группы позволяет



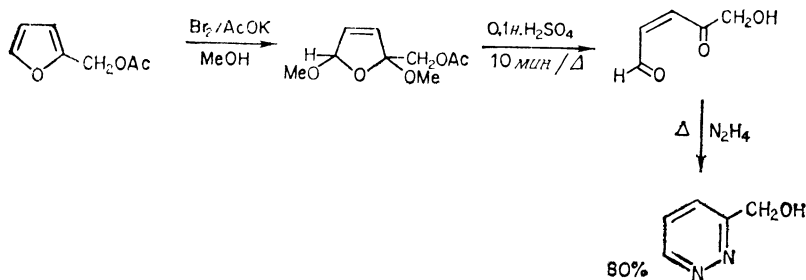
использовать для этой цели реакции бромирования и дегидробромирования.

Взаимодействие малеинового ангидрида с гидразином приводит к получению 3-оксипиридазинона-6. Поскольку исходный 1,4-дикарбонильный компонент реакции ненасыщен, необходимость после-



дующего окисления в этом случае отпадает. Этот метод лежит в основе лучших лабораторных синтезов незамещенного пиридазина.

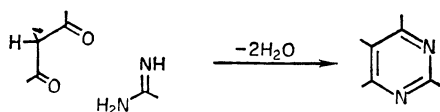
Недостатком методов, основанных на взаимодействии насыщенных 1,4-дикетонов с гидразином, является то, что реакция может идти в двух направлениях с образованием смеси, состоящей из ожидаемого дигидропиридазина (легко диспропорционирует, давая соответствующий пиридазин) и побочного N-аминопиррола. При использовании ненасыщенных 1,4-дикарбонильных соединений их взаимодействие с гидразином приводит к образованию непосред-



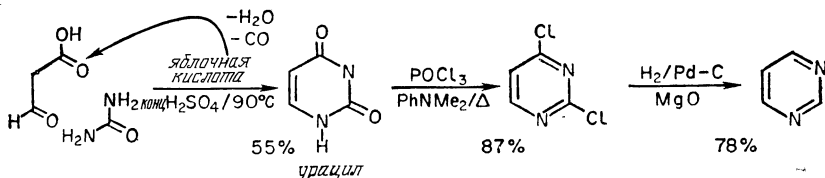
ственно ароматического пиридазина. Исходные ненасыщенные кетоны легко получают окислением фурановых соединений (стр. 269).

Синтез пиридинового кольца

Наиболее распространенные и чаще всего используемые методы синтеза кольца пиридина из негетероциклических предшественников основаны на сплавлении двух трехатомных компонентов. Один из них должен быть 1,3-дикарбонильным соединением, а вто-

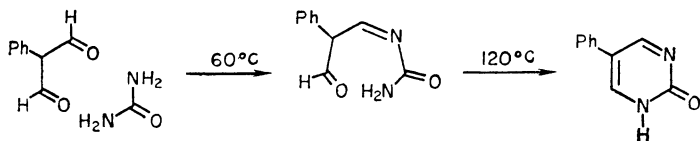


рой — диамином. Синтез урацила является примером такого способа построения кольца, а незамещенный пиридин может быть получен из урацила в две стадии.

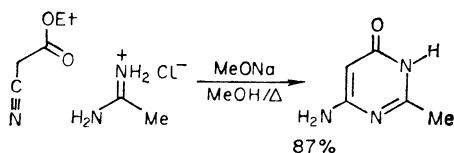


В этом примере роль 1,3-карбонильного компонента выполняет α -формилуксусная кислота (в свою очередь получаемая путем декрбонилирования яблочной кислоты концентрированной серной кислотой), а роль диаминового компонента — мочевины.

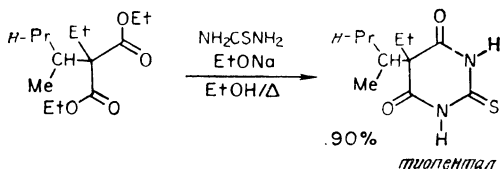
В целом реакции образования кольца включают две стадии нуклеофильного присоединения и стадию отщепления воды (или спирта). Последовательность этих стадий в большинстве случаев точно не установлена. Исключение составляет взаимодействие диальдегида с мочевиной: из продуктов реакции удалось выделить промежуточное соединение, образовавшееся в результате только одной, а не обеих возможных реакций конденсации.



Вместо мочевины в подобных реакциях могут использоваться тиомочевина, иминоэфир, амидины и гуанидины. Их реакционная способность по отношению к карбонильным компонентам зависит от нуклеофильности аминогрупп: в перечисленных выше соединениях она возрастает от первого к последнему.

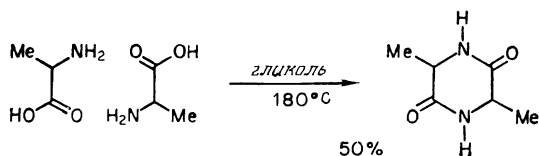


Лекарственные препараты типа 5,5-дизамещенных барбитуратов синтезируют по этой же схеме.

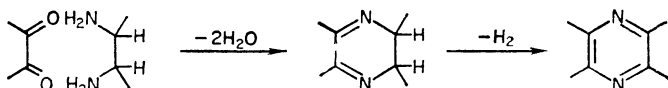


В последнее время предложен упрощенный вариант этого метода получения пириимидинов, который открывает удобный путь синтеза незамещенного пириимидина.

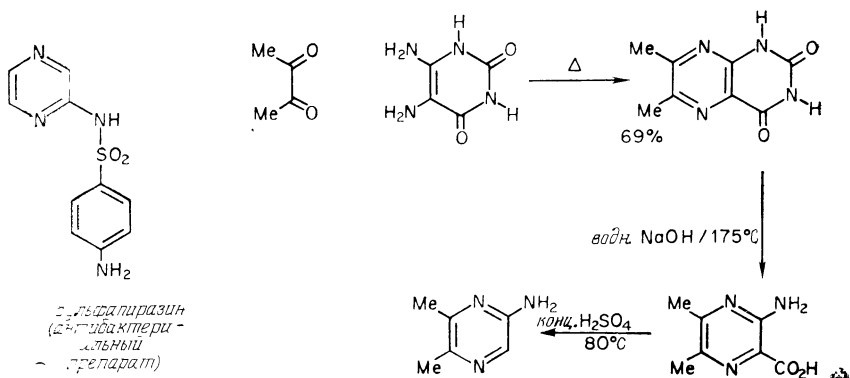
Эфиры α -аминокарбоновых кислот легко димеризуются в 2,5-дикетопиперазины — соединения, устойчивые и не склонные к диспропорционированию.



б) Из 1,2-дикарбонильных и 1,2-диаминосоединений. По этому общему методу пиперазиновое кольцо синтезируют конденсацией 1,2-дикарбонильных соединений с соответствующими диаминами. Метод включает последующее дегидрирование продуктов реакции.

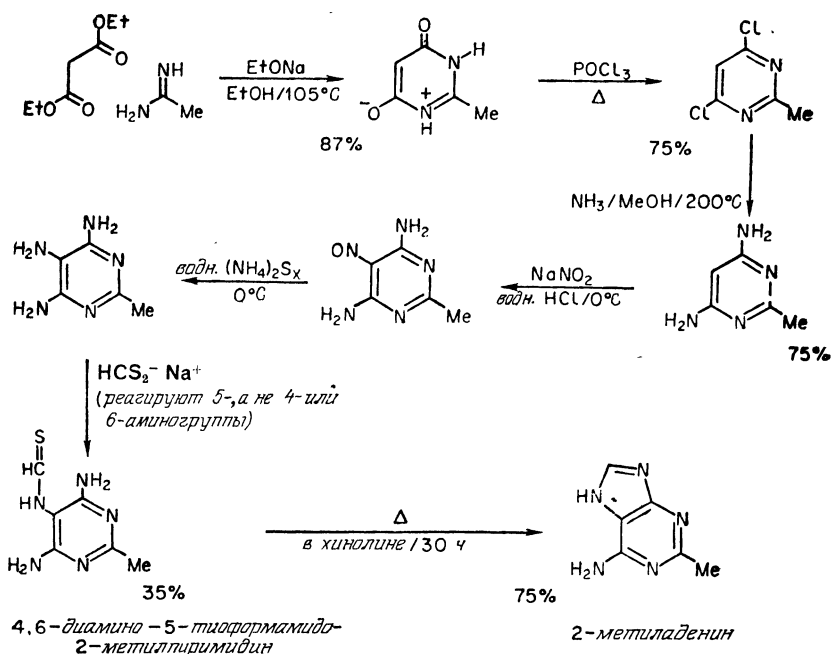


Многие производные 2-аминопиперазина были синтезированы для биологических целей. Из них 2-сульфамидопиперазин (сульфамидопиперазин) известен как средство с мощным бактериостатическим действием. Для синтеза многих соединений такого типа применяется довольно простой вариант общего метода построения пиперазинового кольца. При этом в качестве диаминного компонента используется 5,6-диамино-(1Н, 3Н)-пиримидин-2,4. 2-Аминопиперазин образуется в результате размыкания пиримидинового кольца в процессе гидролиза продукта реакции.

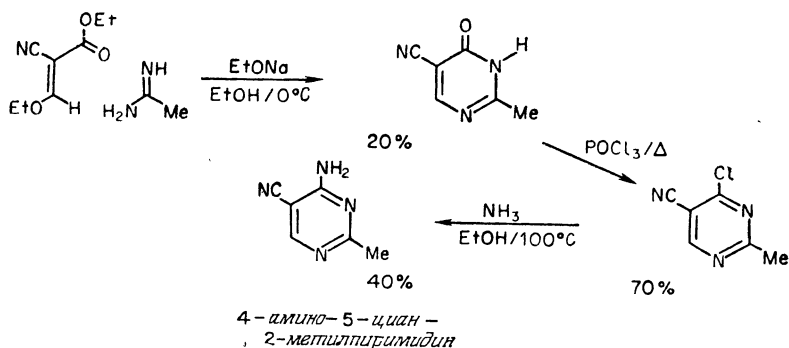


Примеры синтезов диазинов

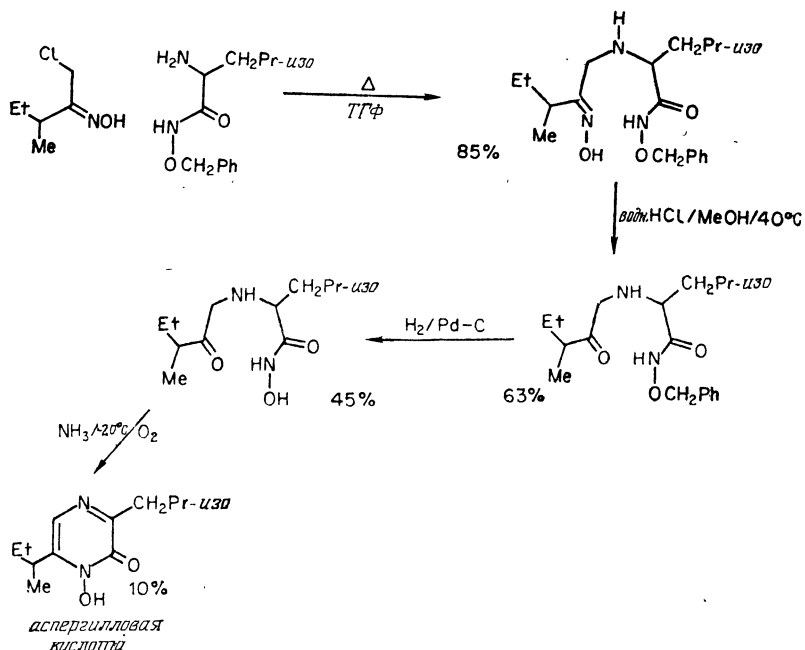
а) 4,6-Диамино-5-тиоформамидо-2-метилпиримидин и его превращение в 2-метиладенин.



б) 4-Амино-5-циан-2-метилпиримидин, промежуточное соединение в синтезе витамина В₁ (стр. 348).



в) Аспергилловая кислота, метаболит плесневых грибов.



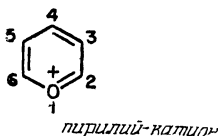
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

Общий список литературы: [1—21], особенно [1—3], [5], [7], [12], [14], [15], [18—21].

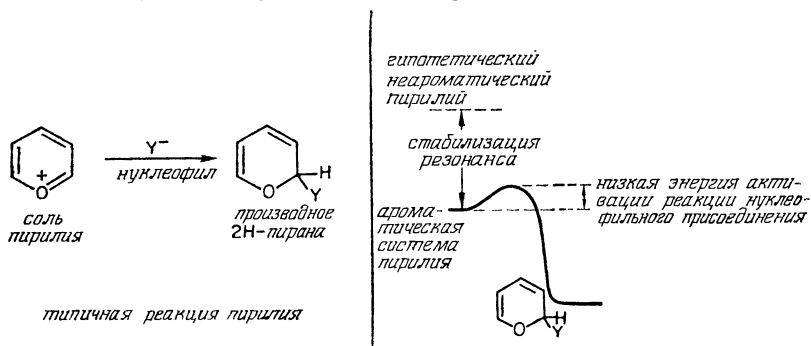
Tisler M., Stanovnic B., Pyridazines, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **9**, 211, Academic Press, New York, 1968.

ПИРИЛИЕВЫЕ СОЛИ И ПИРОНЫ

ПИРИЛИЕВЫЕ СОЛИ



Катион пирилия относится к ароматическим системам, неустойчивым из-за их высокой реакционной способности. Хорошо известными примерами систем такого типа являются тропилий-катион и циклопентаденилий-анион (стр. 12). На первый взгляд может показаться странным, что такие стабилизированные ароматическим резонансом молекулы чрезвычайно легко реагируют с нуклеофилами, превращаясь в менее реакционноспособные продукты неароматического характера. Например, реакция пирилия с нуклеофилами приводит к получению производных пирана.

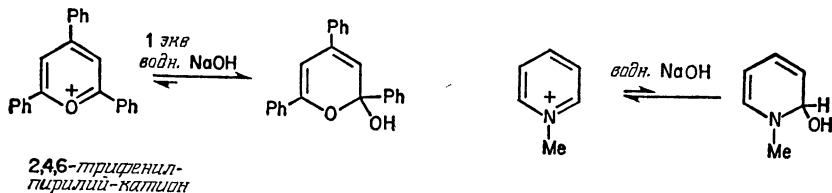


С другой стороны, нельзя не отметить взаимозависимости между стабильностью и реакционной способностью. Например, реакционная способность пирилий-катиона допускает его выделение при комнатной температуре из растворителей, представляющих собой сравнительно слабые нуклеофилы. Очевидно, возможность получения пирилий-катиона обусловлена ароматической резонансной стабилизацией. Гипотетический катион пирилия, не стабилизированный ароматическим резонансом, должен обладать настолько

высокой реакционной способностью, что его выделение оказалось бы невозможным.

Здесь уместно подчеркнуть, что реакционная способность и стабильность не всегда связаны обратной зависимостью. Пирилий-катион сравнительно стабилен; так, например, его кристаллический перхлорат не разлагается при нагревании до 275° С. В то же время он отличается очень высокой реакционной способностью по отношению к нуклеофилам; например, с водой он реагирует при комнатной температуре. К действительно неустойчивым следует отнести соединения, которые, даже будучи очищенными, расщепляются уже при комнатной температуре. Таков, в частности, озонид тетраметилэтилена.

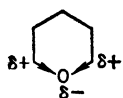
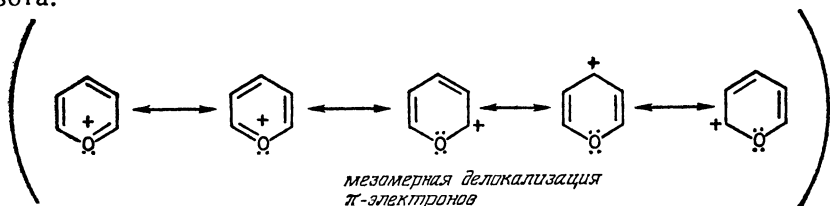
Почти все известные реакции пирилевой кольцевой системы характеризуются тем, что нуклеофильные агенты в первую очередь присоединяются по α-положению пирилия. Эта стадия осуществляется очень легко; продукт присоединения часто подвергается дальнейшим превращениям (см. стр. 168 и подробнее на следующих стр.). С такой же легкостью присоединяются нуклеофилы и к N-алкилпиридиний-катионам, за исключением необратимой реакции присоединения алкиллитиевых соединений; в этом случае равновесие реакции сдвинуто в сторону ароматического пиридиний-катиона. Например, если трифенилпирилий, реагируя со слабыми осно-



ваниями, полностью превращается в гидроксированный аддукт, то N-метилпиридиний-катион не реагирует в этих условиях, несмотря на отсутствие в нем стабилизирующих заместителей. Только в том случае, если пиридиниевые соли замещены у атома азота сильными электроноакцепторными группами, их поведение приближается к поведению пирилевых солей, и, в частности, у них имеет место размыкание цикла (см. стр. 83). Такие заместители, связанные с атомом азота, снижают стабильность соли, сдвигая равновесие в сторону образования продукта присоединения.

Существенное различие в свойствах пирилия и N-метилпиридиния, обнаруженное при сравнении равновесия в реакциях присоединения, объясняется более высокой электроотрицательностью атома кислорода; поэтому α- и γ-углеродные атомы пирилия имеют значительно более высокий частичный положительный заряд, и, следовательно, они более электрофильны, чем соответствующие атомы углерода в пиридиний-катионе. Причина заключается в том, что

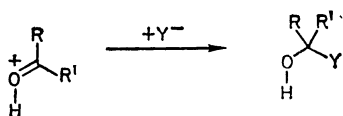
атому кислорода труднее нести положительный заряд, чем атому азота.



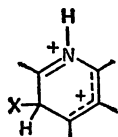
*индуктивная поляризация
σ-скелетта, втягивающая
преимущественно α-угле-
родные атомы*

Большинство реакций изучено главным образом для 2,4,6-тризамещенных пирилевых солей, однако можно прийти к заключению, что нуклеофильное присоединение идет преимущественно по С₂-атому. В этом пирилий-катионы отличаются от галогенпиридинов, которые почти одинаково реагируют по α- и γ-положениям, и, наоборот, обнаруживают близкое сходство с четвертичными пиридиниевыми солями, у которых дополнительный индуктивный эффект, обусловленный наличием положительного заряда, больше всего действует на α-положение и влечет за собой присоединение нуклеофила именно по этому положению. Как и в пиридинах и по тем же причинам (см. стр. 50) присоединение нуклеофилов не происходит по β-положению пирилия.

Необходимо также знать и всегда иметь в виду сходство реакций пирилия с реакциями протонированных карбонильных соединений.



Простое электрофильное замещение по кольцевым углеродным атомам пирилия не описано (тем не менее см. стр. 168). То обстоятельство, что в отличие от пирилия пиридиний-катионы (в частности, 2,6-диметилпиридиний-катион) легко нитруются, еще раз напоминает о влиянии более высокой стабильности положительного заряда на атоме азота, допускающего образование промежуточного дважды положительно заряженного соединения.



α - и γ -ПИРОНЫ

Во многих отношениях пироны представляют собой сопряженные лактоны енолов и эфиры β -кетоенолов. Не вполне ясно, в какой степени они дополнительно стабилизированы ароматическим резонансом.

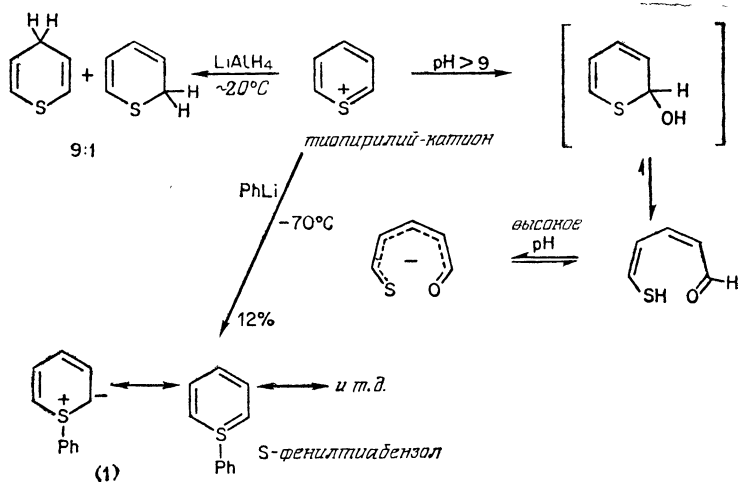
По реакционной способности пироны отличаются от их близких аналогов — пиридонов. В этом отношении α -пироны отличаются от α -пиридонов, как амиды от эфиров, а в случае γ -пиридонов и γ -пиронов, как β -кетоенамиды от эфиров β -кетоенолов. В частности, пироны легче атакуются нуклеофилами, чем пиридоны. Например, при действии на пироны аммиака могут быть получены соответствующие пиридоны — реакция, во многом сходная с превращением эфиров и β -дикарбонильных соединений под действием аммиака в амиды и β -кетоенамиды.

То, что пиридоны под действием щелочи не превращаются в пироны, свидетельствует о более высокой стабильности пиридонов. И, наконец, более высокая по сравнению с γ -пироном основность γ -пиридона отражает различие в основности между соответствующими нециклическими аналогами.

В заключение следует отметить, что более низкая энергия делокализации пиронов проявляется в том, что в отличие от пиридонов они способны образовать дибромаддукты.

ТИОПИРИЛИЕВЫЕ СОЛИ

Тиопирилийевый катион стабильнее пирилийевого, например, тиопирилий-йодид можно перекристаллизовывать из горячей воды.



Тем не менее реакция с гидроксил-ионом протекает, как показано выше. По способности реагировать с сильными нуклеофилами это серусодержащее соединение не отличается от пирилия. Например, алюмогидрид лития атакует его по второму и по четвертому положениям.

Следует отличать тиопирилиевые соли от тиабензолных соединений: сера в последних формально четырехвалентна, и поэтому молекула в целом нейтральна. Спектральное исследование продуктов присоединения, полученных из тиопирилиевых солей в результате нуклеофильного присоединения по атому серы показало, что они не ароматичны и характеризуются значительным вкладом илидной формы I.

РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ



пирилийгексахлорантимонат(V)

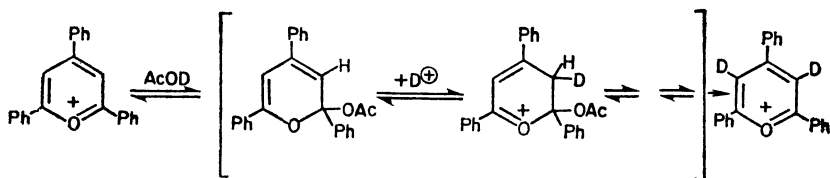
Соли пирилия, особенно перхлорат и гексахлорантимонат(V), являются стабильными и в то же время реакционноспособными соединениями. Они до сих пор не обнаружены в живом организме, тогда как бензопирилиевые соединения играют важнейшую роль в окраске цветков. Пирилиевые соли не нашли применения и в химиотерапии.

Первой стадией почти всех известных реакций пирилиевых солей является присоединение нуклеофила к C_2 -атому, а иногда и к C_4 -атому. В зависимости от природы заместителей в пирилиевом кольце и от особенностей нуклеофила продукт присоединения может быть выделен как таковой или же он будет подвергаться дальнейшим превращениям. Кольцевая система аддуктов, полученных из пирилиевых солей, способна размыкаться; последующая циклизация может осуществляться разными путями с образованием гетероциклических или карбоциклических соединений.

До сих пор не известны реакции замещения по каким-либо положениям пирилиевого кольца под действием свободно-радикальных или электрофильных агентов. Химия пирилия не знает также контролируемых реакций окисления, аналогичных окислительному превращению пиридиний-катионов в 2-пиридоны. Не удается и прямое протонирование пирилиевого кольца с целью осуществления обмена Н—D. Но такой обмен возможен по кольцевым C_3 - и C_5 -атомам путем использования нейтрального промежуточного соединения, полученного присоединением ацетата (стр. 169).

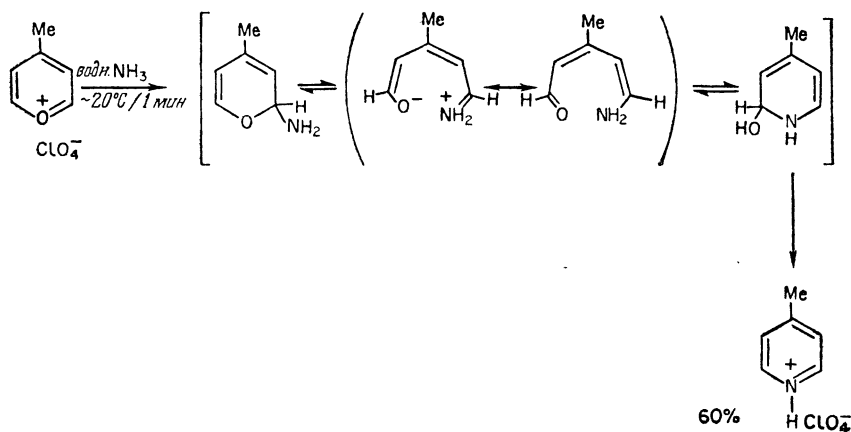
Следует обратить внимание на то, что при действии кислот на ациклические ненасыщенные diketоны образуются исходные пирилевые соли.

Уксусная кислота. Реакция 2,4,6-трифенилпирилия с горячей O-дейтероуксусной кислотой (CH₃COOD) приводит к образованию 3,5-дидейтерированного продукта. По всей вероятности, первой стадией реакции является нуклеофильное присоединение ацетат-аниона к C₂-атому, как показано на схеме реакции. Сходным обра-



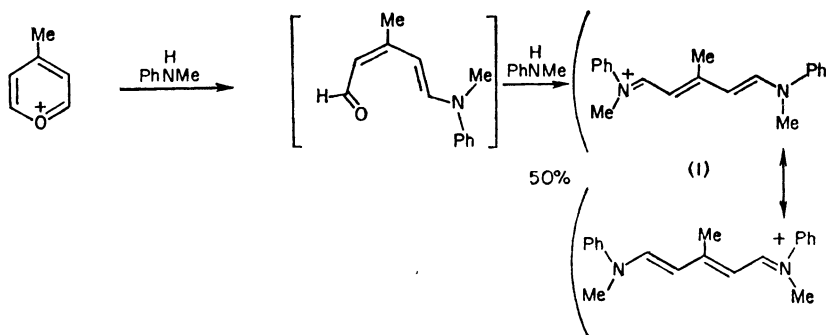
зом по C₃- и C₅-атомам дейтерируются 2,4,6-триметил- и 2,6-диметилпирилий; метильные группы дейтерируются еще быстрее (стр. 153).

Аммиак, первичные и вторичные амины. Аммиак и первичные амины реагируют с пирилевыми солями, давая пиридины и четвертичные пиридиниевые соли соответственно.



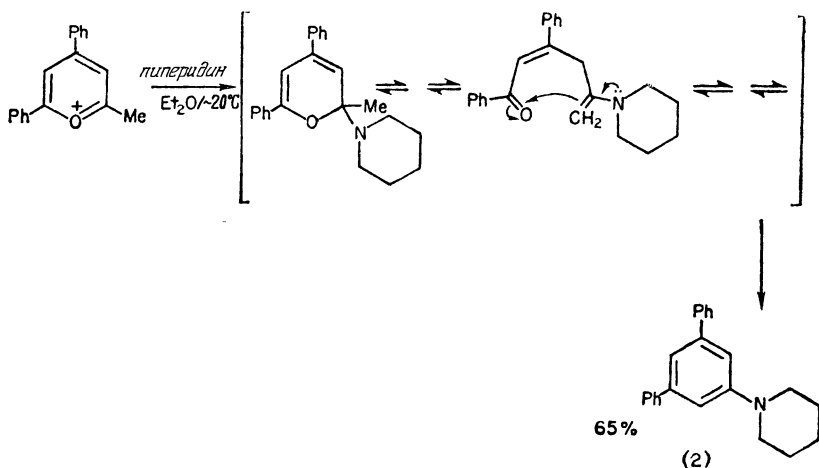
Аддукты, полученные при действии вторичных аминов на пирилевые соли, не могут циклизироваться в пиридины. Если действовать избытком вторичного амина, продуктом реакции оказывается соединение с системой сопряженных связей цианинового типа (1), отлича-

чающаяся высокой степенью делокализации. Такова, например, реакция перхлората 4-метилпирилия с метиланилином:

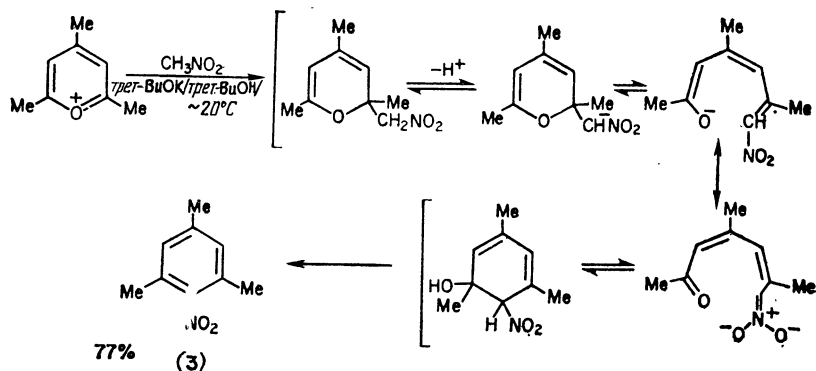


Путем нуклеофильного присоединения по S_2 -атому и последующего размыкания цикла реагируют и некоторые четвертичные пиридиниевые соли (стр. 83).

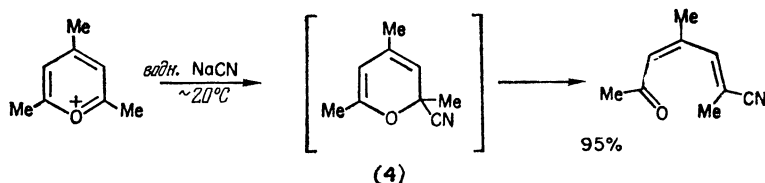
Если по второму положению пирилия имеется метильная группа, повторная циклизация приводит к получению бензольного производного (2); в этом случае енамин присоединяется по углеродному атому карбонильной группы:



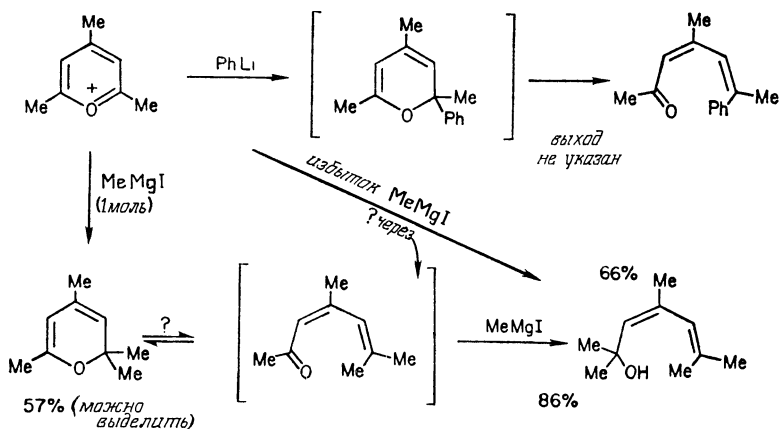
Нитрометан-анион. Нуклеофильное присоединение нитрометан-аниона по второму положению пирилия инициирует целую серию последовательных равновесных реакций, которые в итоге приводят к получению соединения (3), образующегося в результате внутримолекулярной альдольной конденсации.



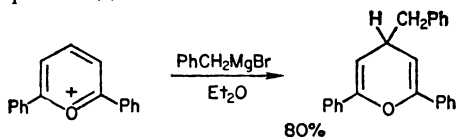
Цианид-ион. Триметилпирилий присоединяет цианид-ион по второму положению, превращаясь в промежуточное соединение (4), которое не удается выделить из реакционной среды: в этом промежуточном соединении размыкание кольца происходит, по всей вероятности, через циклическое неполярное переходное состояние.



Металлоорганические реагенты присоединяются по второму, а иногда и по четвертому положению, если у него нет заместителя. Размыкание цикла в продуктах присоединения по С₂-атому, т. е. в производных 2Н-пирана происходит, вероятно, аналогично тому, как это имеет место в случае присоединения цианид-иона.

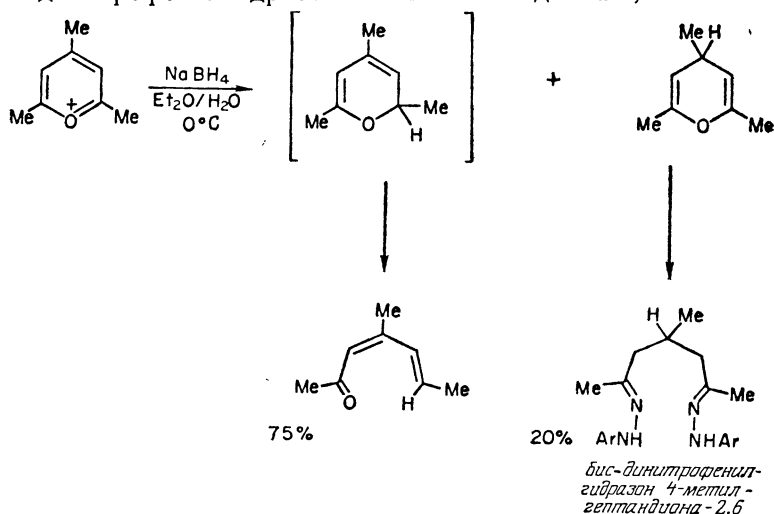


В продуктах присоединения по С₄-атому (4Н-пиранах) размыкания цикла не происходит.

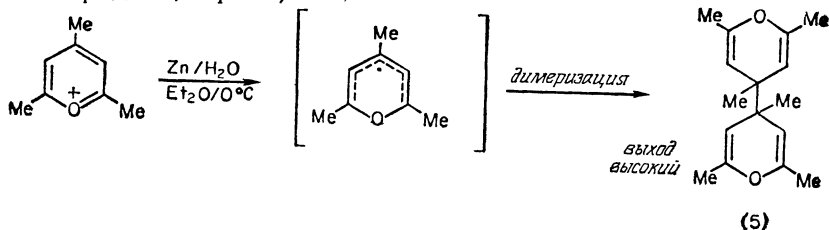


РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Реакция боргидрида натрия (NaBH_4) с триметилпирилий-катионом протекает по механизму гидридного перемещения по второму или по четвертому положению. Преимущественно атакуется С₂-атом, а в промежуточном 2Н-пиране происходит самопроизвольное размыкание цикла. Образующийся в результате атаки С₄-атома 4Н-пиран не удалось выделить в чистом виде; его превращали в бис-динитрофенилгидразон 4-метилгептандиона-2,6.

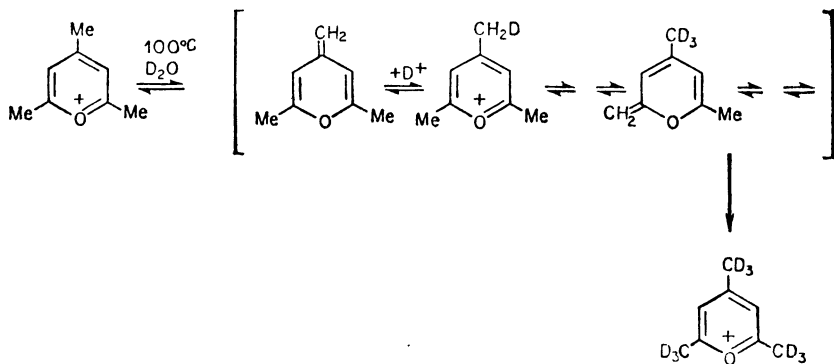


Восстановление пирилия цинком в воде приводит к получению с количественным выходом димерного производного 4Н-пирана (5). Вероятно, реакция осуществляется путем перемещения одного электрона с последующей радикальной димеризацией (см. восстановление пиридина, стр. 71).



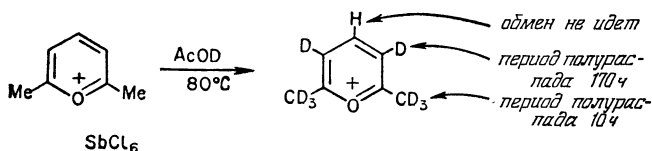
АЛКИЛПИРИЛИЕВЫЕ СОЛИ

Как и следовало ожидать, алкильные группы, находящиеся в α - и γ -положениях пирилевых солей, обладают значительной кислотностью. Так, C_4 -метильная группа триметилпирилия полностью дейтерируется в течение десяти минут в среде D_2O при $100^\circ C$; C_2 - и C_6 -метильные группы в тех же условиях реакции дейтерируются за пять часов. Вероятно, различие в скоростях реакции объ-



ясняется тем, что промежуточное соединение *para*-хиноидного типа более стабильно.

В более слабом нуклеофильном агенте $AcOD$ обмен $H-D$ осуществляется намного медленнее. Дейтерообмен в 3- и 5-положениях кольца под действием этого реагента идет в 17 раз медленнее, чем обмен атомов водорода метильных групп, а водород у C_4 -атома не обменивается вовсе.

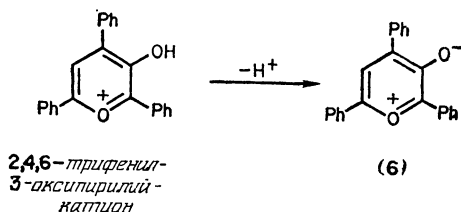


ОКСИПИРИЛИЕВЫЕ СОЛИ

Соли 2- и 4-оксипирилия обладают отчетливо выраженными кислотными свойствами, однако более известны их сопряженные основания α - и γ -пироны (см. ниже).

О солях 3-оксипирилия имеется очень мало сведений; одним из немногих соединений этого ряда, которое удалось выделить и оха-

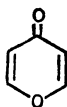
рактировать, является 2,4,6-трифенил-3-оксипирилийхлорид — цвтерион (6) темно-красного цвета.



РЕАКЦИИ α - И γ -ПИРОНОВ



α -пирон (2H-пиранон-2)

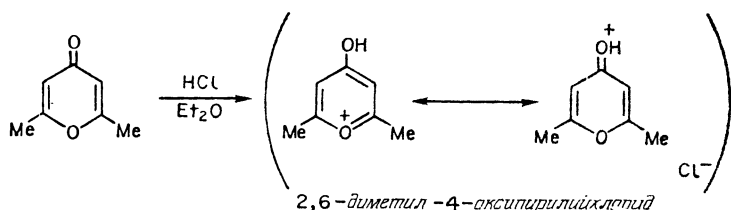


γ -пирон (4H-пиранон-4)

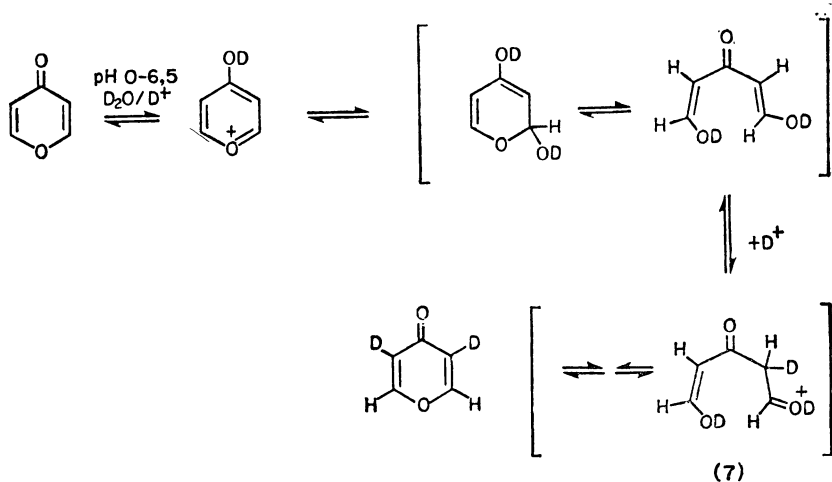
В то время как γ -пироны являются весьма устойчивыми кристаллическими соединениями, изомерные им α -пироны гораздо менее стабильны и при хранении медленно полимеризуются. В природе незамещенные α - и γ -пироны встречаются редко. В этом отношении они составляют резкий контраст с бензопиронами — кумаринами и хромонами, которые весьма распространены и имеют большое значение.

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

По карбонильному атому кислорода. γ -Пироны — это слабые основания ($pK_a \approx 0,3$), протонирующиеся по карбонильному атому кислорода; для получения их кристаллических солей следует пользоваться растворителями, не содержащими гидроксильную группу.

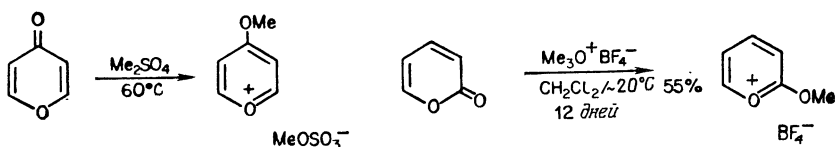


α -Пироны — значительно более слабые основания. Они также протонируются по карбонильному кислороду при действии сильных кислот, но выделить образовавшиеся при этом соли не удается. Обмен H—D по положениям 3 и 5 γ -пиронов катализируется кислотами. Вероятно, он осуществляется путем промежуточного образования ациклических β -трикарбонильных соединений (7), как это

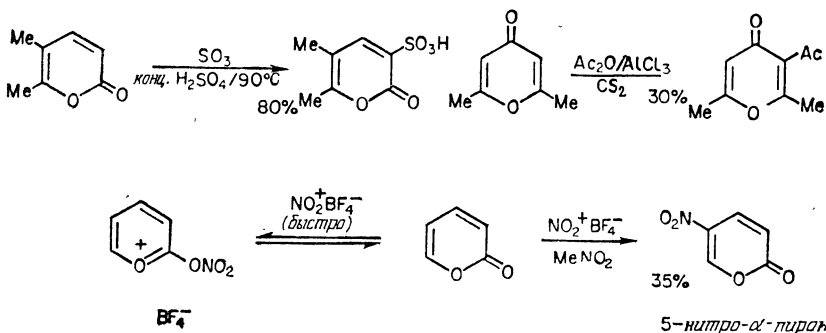


показано ниже. По положениям 2 и 6 обмен совершенно не идет.

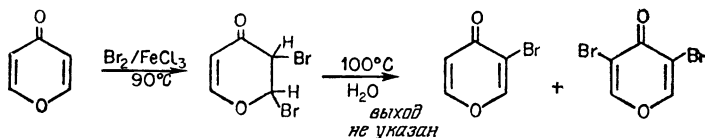
В отличие от α -пиранов γ -пираны алкилируются диметилсульфатом по карбонильному кислороду, что отражает более высокую степень поляризации γ -системы. Тем не менее более сильный метилирующий агент триметилксонийборфторид (реагент Меервейна) реагирует и с α -пираном.



По кольцевым атомом углерода. Электрофильное замещение как α -, так и γ -пиранов идет по C_3 - и C_5 -атомам в орто- или пара-положения к карбонильной группе. С нитронийборфторидом ($\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$) α -пиран реагирует двояко: быстрая и обратимая реакция приводит к О-нитросоли, с меньшей скоростью образуется 5-нитро- α -пиран.

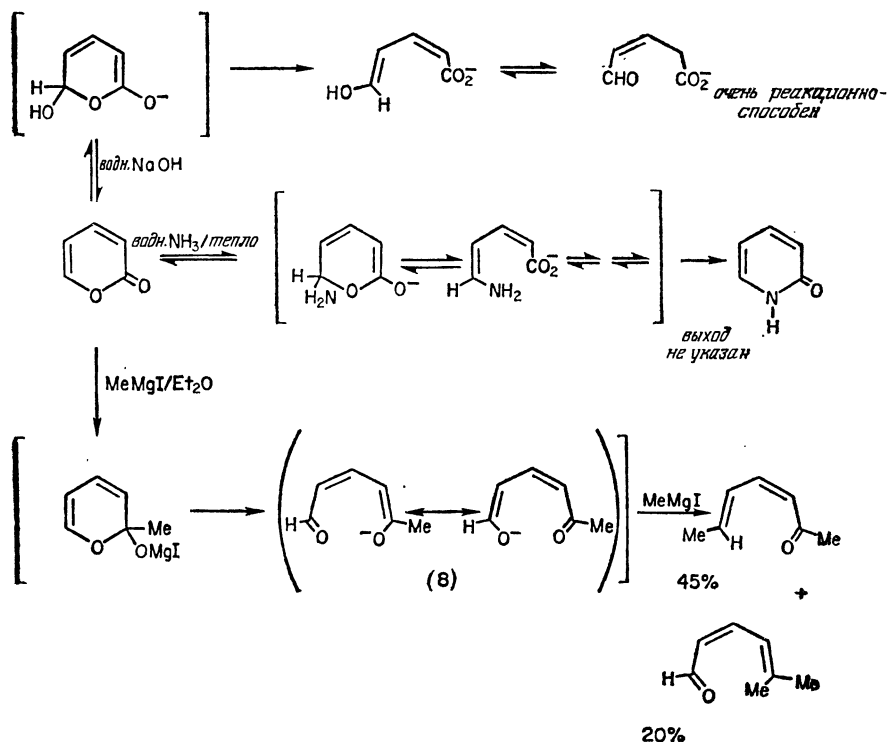


Реакции с галогенами иногда идут по механизму присоединения-отщепления:



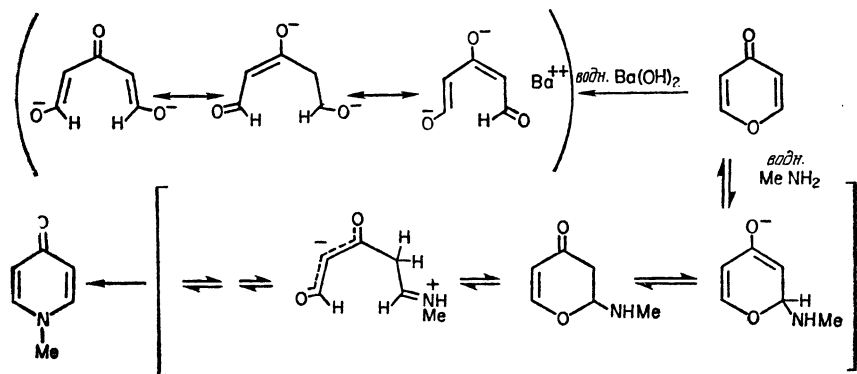
РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

α -Пироны, вероятно, присоединяют нуклеофил сначала по C_6 -атому, а иногда, как, например, в реакции Гриньяра, по карбонильному атому углерода. В этих реакциях дальнейшее алкилирование происходит по 6 или 2 атому углерода промежуточного мезомерного аниона, образовавшегося в результате размыкания цикла.

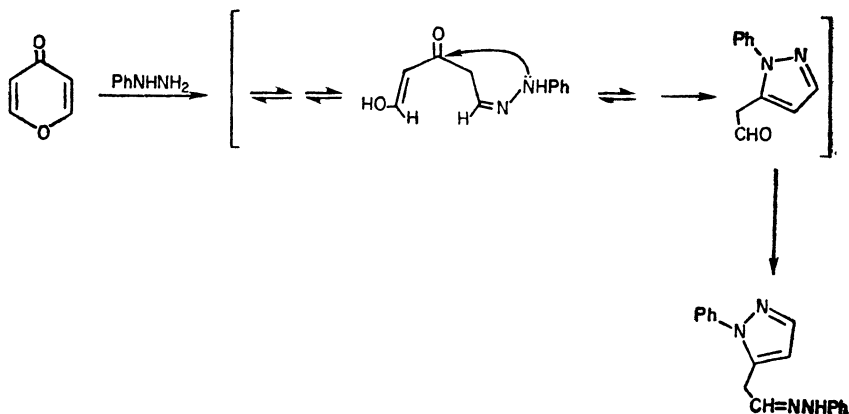


Соединения, которые должны были бы образоваться из α -пировнов в результате нуклеофильного присоединения по положению 4, не описаны; не исключено, что такое присоединение все же идет, но является обратимой реакцией.

α -Пироны реагируют с нуклеофильными агентами аналогичным образом. При действии аммиака или первичных аминов они с хорошими выходами превращаются в γ -пиридоны.

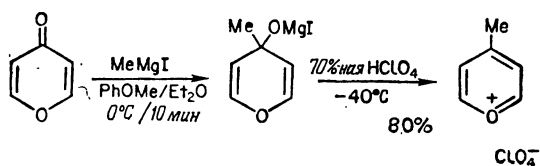


Соединения, употребляемые обычно в качестве реагентов на карбонильные группы (например, фенилгидразин), реагируют и с γ -пиронами, но не просто по карбонильной группе, а с размыканием цикла и с последующими превращениями.



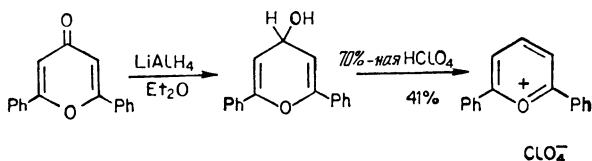
Реактив Гриньяра реагирует с карбонильным атомом углерода γ -пиранов, но в отличие от α -пиранов, продукты реакции могут быть превращены с высоким выходом в 4-монозамещенные пирилевые соли, поскольку для них размыкание цикла исключено. Эти

реакции обеспечивают простой и удобный способ синтеза сравнительно малодоступных пирилевых солей.

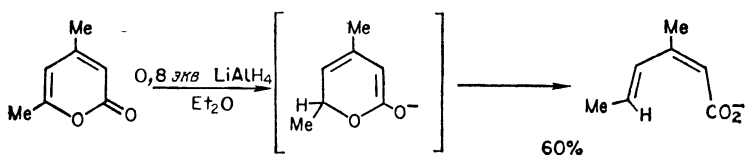


РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Каталитическое восстановление α - и γ -пиронов идет в первую очередь по двойной С—С-связи. В результате гидрогенолиза связи С₆—О из α -пиронов образуются насыщенные δ -лактоны или пентановые кислоты. Некоторые γ -пироны восстанавливаются алюмогидридом лития до 4-окси-(4Н)-пиранов, которые превращаются кислотами в пирилевые соли; эта реакция сходна с реакцией под действием реактивов Гриньяра.



Иначе реагируют с алюмогидридом лития α -пироны, которые атакуются по С₆-атому, образуя соединения с разомкнутым циклом.



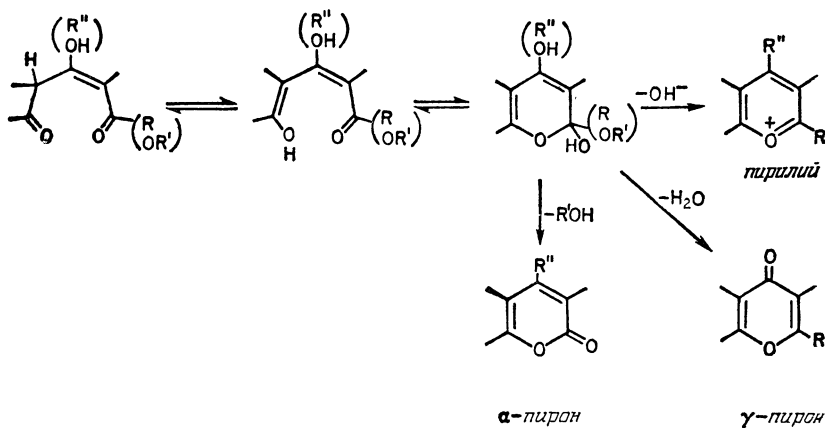
Боргидрид натрия не реагирует с пиронами.

РЕАКЦИИ С ДИЕНОФИЛАМИ

α -Пироны — соединения с низкой степенью резонансной стабилизации — в реакции Дильса—Альдера ведут себя как диены. Например, при достаточно высокой температуре, необходимой для осуществления реакции с малеиновым ангидридом, первичный продукт (9) отщепляет двуокись углерода, превращаясь в диен (10),

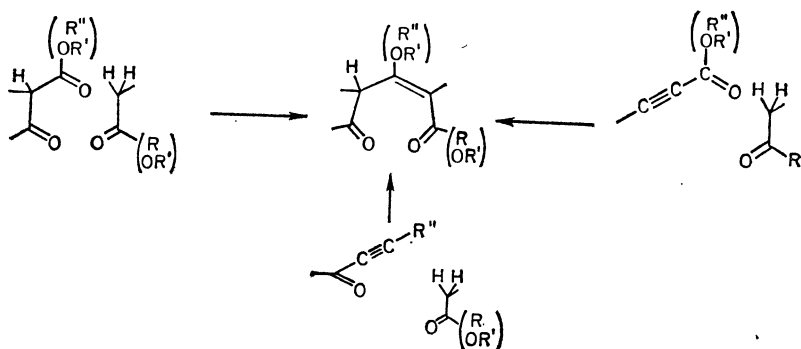
СИНТЕЗ ПИРИЛИЕВЫХ СОЛЕЙ, А ТАКЖЕ α - И γ -ПИРОНОВ

Синтез этих соединений включает получение соответствующих предшественников ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений и их циклизацию. Из приведенной схемы следует, что из одного общего циклического предшественника можно получить в зависимости от характера окисления соединения любого из трех типов:



На стадии циклизации происходит простое образование полуацетала за счет енольного гидроксила. Синтез завершается отщеплением воды или спирта.

Образование 1,5-дикарбонильных предшественников в реакционной смеси происходит в большинстве случаев в результате альдольной конденсации двух соответствующих реагентов по Кляйзену или Михаэлю.

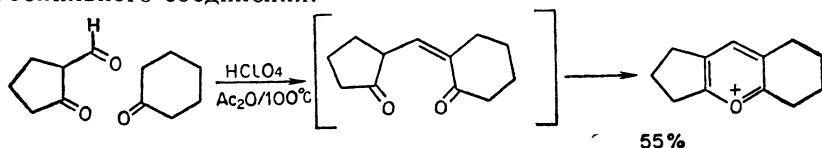


По другому методу осуществляют 1,3-диацилирование соединения, содержащего будущие C_3 -, C_4 - и C_5 -кольцевые атомы конечного продукта.

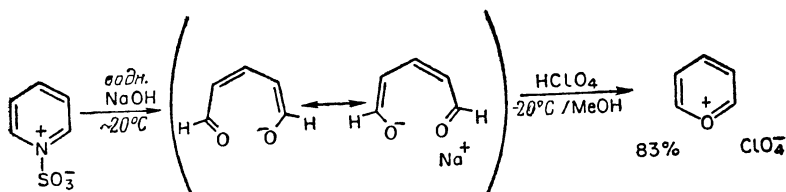


СИНТЕЗЫ ПИРИЛИЕВЫХ СОЛЕЙ

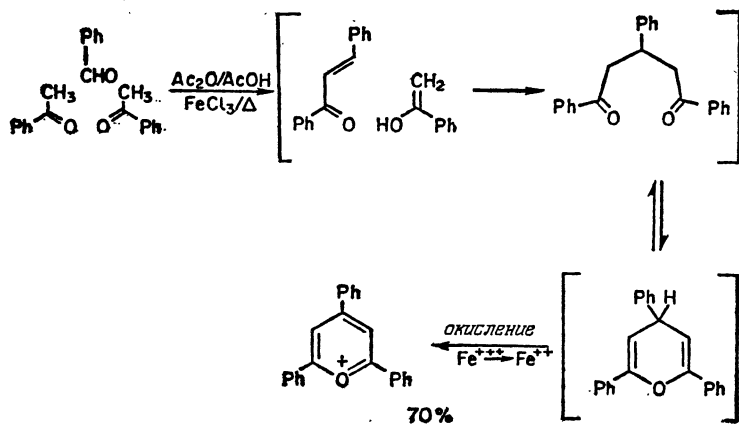
Ниже приведен пример простейшего синтеза из кетона и 1,3-дикарбонильного соединения:



Перхлорат пирилия был впервые синтезирован из глутаконового альдегида, простейшего из ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений, который в свою очередь получали весьма удобным способом из пиридинсульфотриоксида.

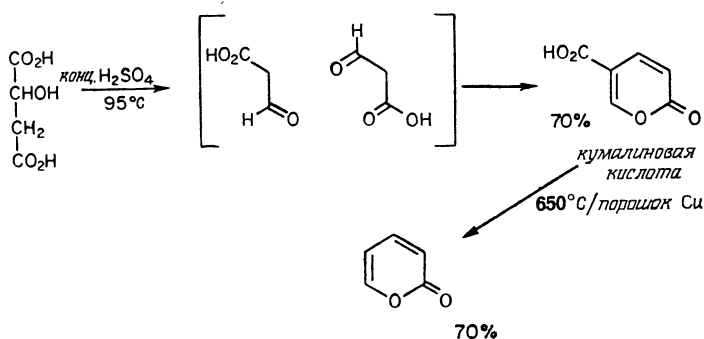


Необходимо упомянуть и о достаточно общем методе синтеза пирилия, аналогичном синтезу пиридина по Ганчу. Этот синтез приводит к получению пирана, который затем окисляют в пирилиевое соединение.

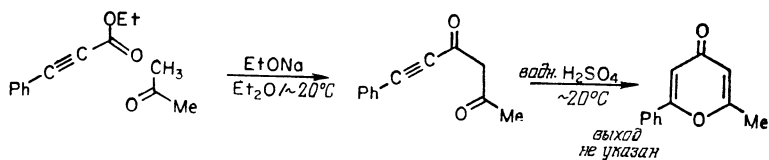


СИНТЕЗ α -ПИРОНА

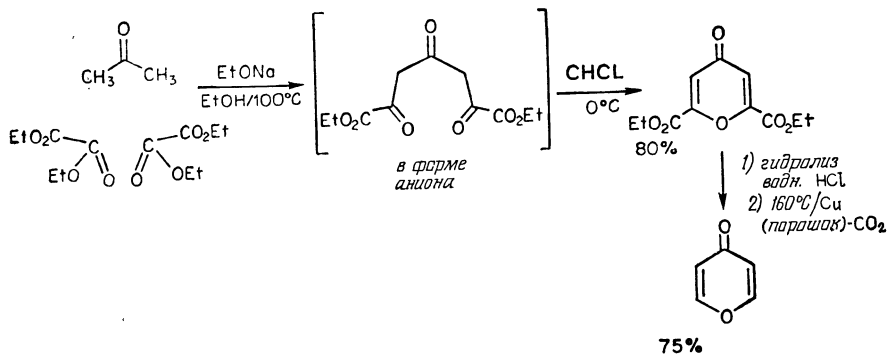
Синтез кумалиновой кислоты самоконденсацией формилуксусной кислоты является простым примером общего метода синтеза α -пиронов; формилуксусную кислоту получают действием серной кислоты на яблочную.

СИНТЕЗЫ γ -ПИРОНОВ

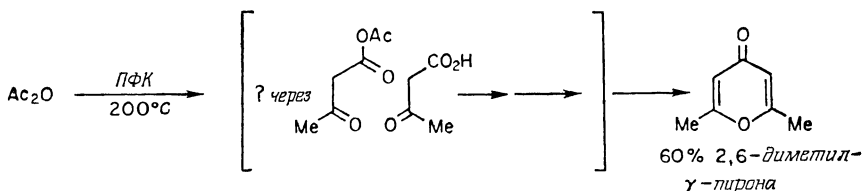
Кляйзеновская конденсация этилового эфира фенилпропиоловой кислоты с ацетоном служит примером общего пути синтеза γ -пиронов.



Способ, основанный на 1,3-диацилировании, иллюстрируется следующим примером:

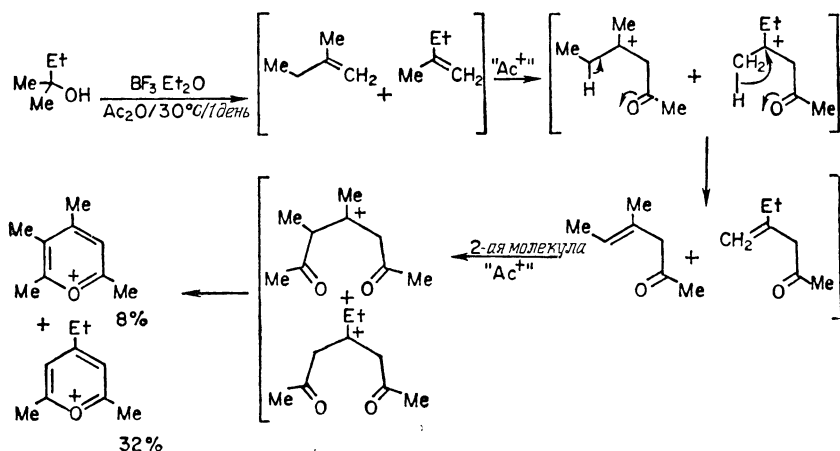


Самый простой синтез γ -пирона — получение 2,6-диметил- γ -пирона из укусного ангидрида действием полифосфорной кислоты.

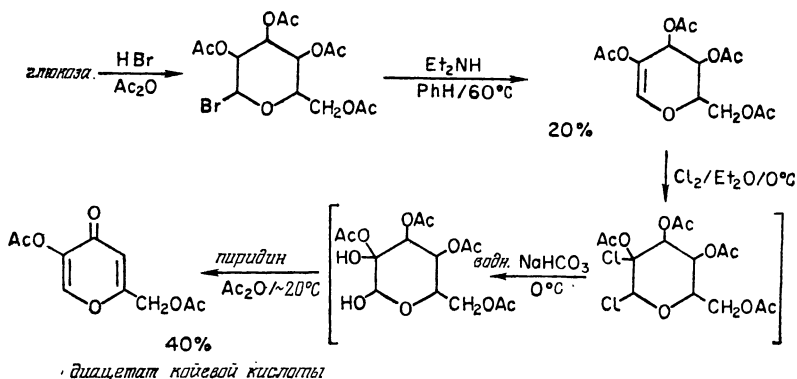


ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ ПИРИЛИЯ И ПИРОНОВ

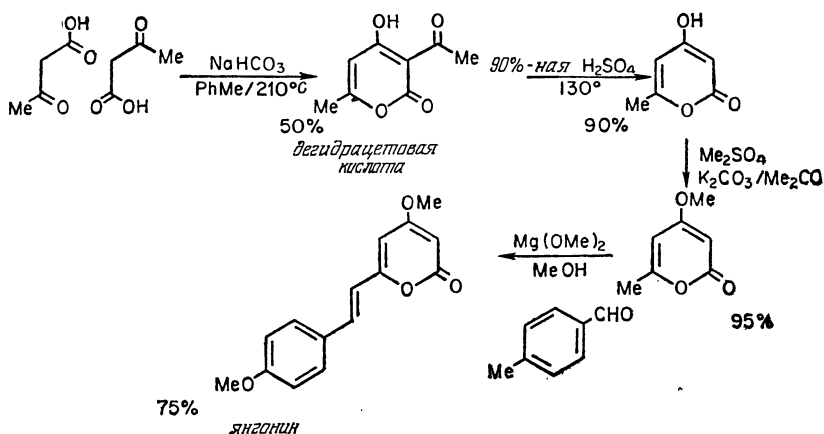
Соли 4-этил-2,6-диметилпирилия и 2,4,5,6-тетраметилпирилия ацилированием олефинов, образующихся *in situ*.



Койевая кислота, продуцируемая многими микроорганизмами, впервые выделена из *Aspergillus oryzae*; используется в качестве фермента в производстве рисовой водки.



Янгонин выделен из полинезийского растения *Piper methysticum*, используемого для приготовления напитка, вызывающего локальную интоксикацию.



СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

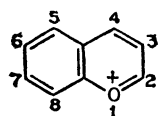
Общий список литературы: [1—3], [5], [24].

Balaban A. T., Schroth W., Fischer G., Pyrylium salts, Part I. Synthesis, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 10, 241, Academic Press, New York, 1969.

Mors W., Magalhaes M. T., Gottlieb O. R., Naturally-occurring aromatic derivatives of monocyclic α -pyrones, *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, ed. Zeichmeister L., 20, 131, Springer, Vienna, 1962.

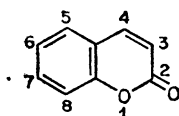
Глава 7

1-БЕЗОПИРИЛИЕВЫЕ (ХРОМИЛИЕВЫЕ) СОЛИ, КУМАРИНЫ И ХРОМОНЫ

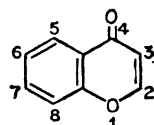


1-бензопирилий

(хромиллий)



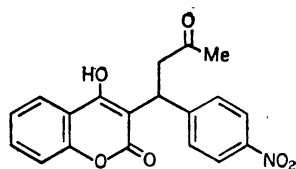
кумарин



хромон

Три рассматриваемые циклические системы широко распространены в растительном мире — они содержатся во многих сотнях (если не тысячах) самых разнообразных вторичных метаболитов растений. Среди пигментов, обуславливающих окраску цветков, далеко не последнее место принадлежит антоцианам и флавонам. Кроме того, многие содержащиеся в растениях флавоны, а также производные кумарина обладают выраженным токсическим действием и другими видами физиологической активности на животных. Интересно отметить, что эти соединения совершенно не принимают участия в метаболизме животных.

Некоторые соединения ряда кумарина имеют большое значение в качестве лекарственных препаратов. Один из них — синкумар — эффективный антикоагулянт, другой — интал применяется при лечении бронхиальной астмы.



синкумар
(антикоагулянт)

Главным и, возможно, почти единственным типом реакции, известным для 1-бензопирилия, является нуклеофильное присоединение по С₂-атому. Электрофильное замещение по бензольному кольцу пока, по-видимому, не описано.

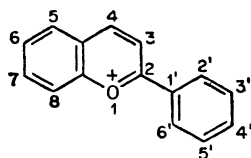
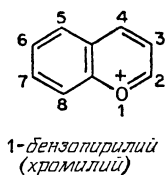
1-Бензопирилий не реагирует с электрофилами, резко отличаясь от хинолиний-катиона, который участвует во многих реакциях электрофильного замещения, проводимых в сравнительно мягких условиях (см. стр. 105). Это еще раз указывает на гораздо более

сильное дезактивирующее влияние положительного атома кислорода по сравнению с положительным атомом азота.

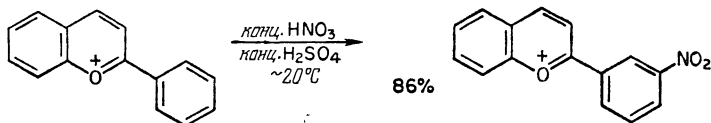
Кумарины и хромоны реагируют с нуклеофилами и электрофилами приблизительно так же, как оба хинолона.

РЕАКЦИИ СОЛЕЙ 1-БЕНЗОПИРИЛИЯ И ФЛАВИЛИЯ (2-ФЕНИЛ-1-БЕНЗОПИРИЛИЯ)

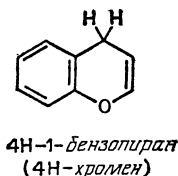
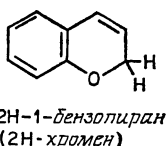
Для реакционной способности 1-бензопирилиевой системы наиболее характерно легкое присоединение нуклеофилов по положениям 2 и 4. Как и для пирилиевых солей, эти реакции во многих отношениях аналогичны реакциям О-протонированных карбонильных соединений.



Для бензопирилиевых солей не описано ни одного случая электрофильного или радикального замещения по гетероциклу или бензольному кольцу, тогда как соли флавилия способны нитроваться, но только по неконденсированному бензольному кольцу.



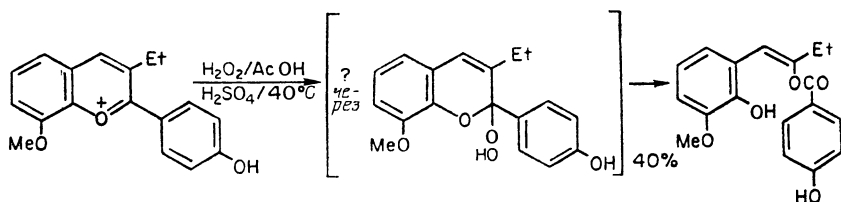
О 1-бензопиранах (хроменах) будет идти речь только в тех случаях, когда они являются продуктами реакций.



РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

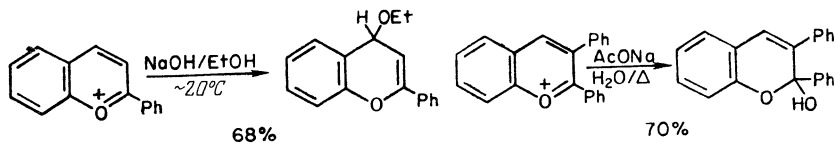
При действии большинства окислителей молекула бензопирилия полностью расщепляется. Известно только очень небольшое число контролируемых реакций окисления. Одна из них — разрыв

C₂—C₃-связи по типу реакций Байера — Виллигера, на первой стадии которой возможно присоединение перекиси водорода по C₂-атому.

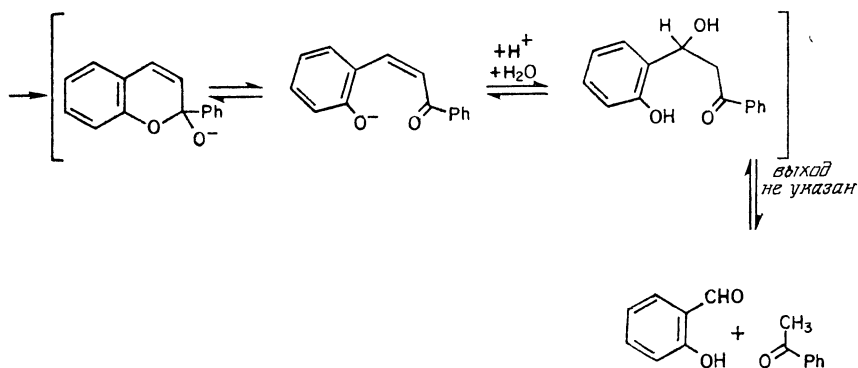


РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Вода и спирты. В контролируемых условиях вода и спирты присоединяются либо целиком, либо в виде ионов OH⁻ или OR⁻. Эти реакции приводят к образованию оксихромонов или их эфиров. В зависимости от заместителей в исходном соединении присоединение может идти по положению 2 или 4.

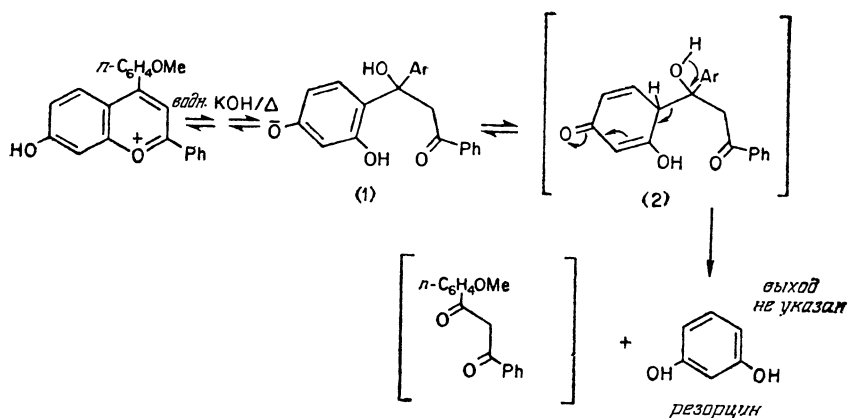


При действии щелочи в более жестких условиях соли 1-бензопирилия претерпевают размыкание цикла с последующим разрывом C—C-связи по ретроальдольному механизму:



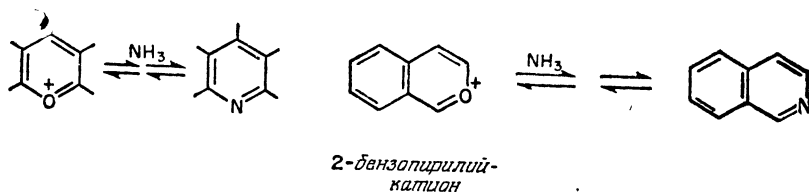
Для 1-бензопирилевых солей, замещенных в положении 7 фенольным гидроксилом, не исключено иное расщепление C—C-связи. Благодаря наличию экзоциклического кислорода в бензольном кольце промежуточного аниона (1) оно достаточно быстро C-протонируется в промежуточное соединение (2); при этом становится

возможной реакция ретроальдольного типа. Она приводит к получению резорцина и четырех продуктов расщепления образовавшегося β -дикетона.

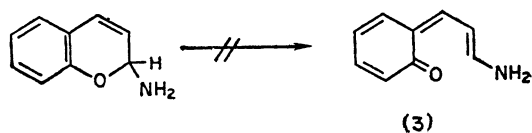


По существу, эти реакции обратны реакциям синтеза пирилевых солей (см. стр. 200); прежде они часто применялись для установления строения антоциановых пигментов растений (стр. 190).

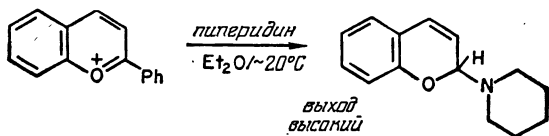
Аммиак и амины. Соли 1-бензопирилия не превращаются аммиаком в соответствующие хинолиновые соединения. Этот интересный факт нуждается в объяснении, тем более что он, безусловно, противоречит тому, что пирилевые и 2-бензопирилевые соли легко превращаются в этих условиях в пиридины и изохинолины соответственно.



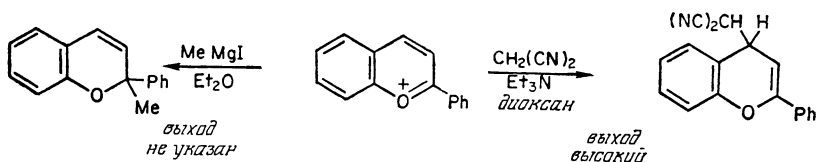
По-видимому, присоединение аммиака к 1-бензопирилевым солям все же имеет место. Однако последующие превращения продуктов присоединения, приводящие к получению хинолинов, не могут осуществиться, поскольку они должны включать образование невыгодных неароматических промежуточных соединений (3).



Продукты простого присоединения вторичных аминов могут быть выделены из соответствующих реакций.

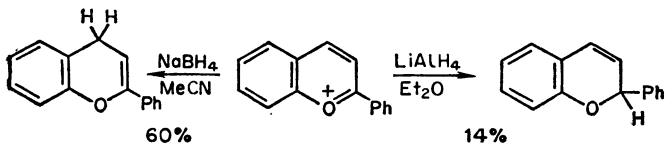


Реакции с нуклеофилами, присоединяющимися к атому углерода. Реактив Гриньяра присоединяется по второму положению, а целый ряд более мягко действующих нуклеофилов, например еноляты или фенолы, — по четвертому положению.



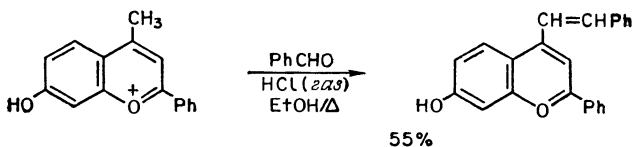
РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Каталитическое восстановление флавилиевых солей, как правило, идет нормально до полного восстановления гетероцикла. Существует очень интересное и необъяснимое различие в результатах восстановления алюмогидридом лития и боргидридом натрия: в первом случае восстановление идет по положению 2, во втором — по положению 4.



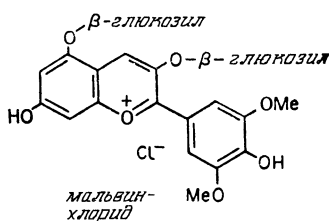
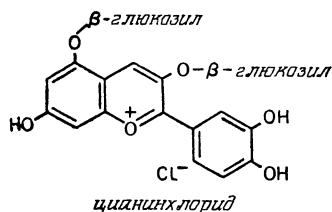
СОЛИ АЛКИЛ-1-БЕНЗОПИРИЛИЯ

2- и 4-Алкилзамещенные соли 1-бензопирилия обладают теми же свойствами, что и соответствующие соединения пирилия, например, они вступают в реакцию с бензальдегидом.

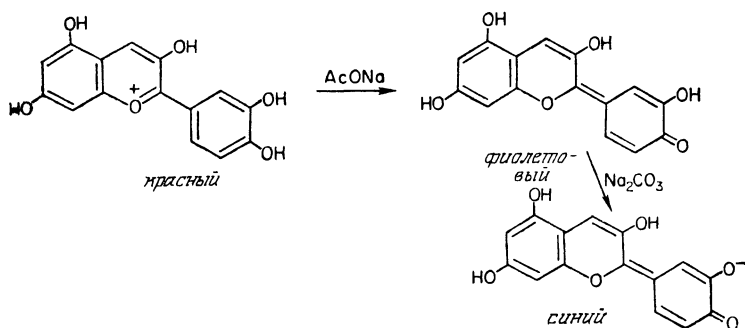


АНТОЦИАНИДИНЫ

Антоцианидины — это полиоксифлавилиевые соли. Они составляют основу красных и синих пигментов цветков, находясь в них в виде глюкозидов, так называемых антоцианов. Один из антоцианов — цианинхлорид, пигмент лепестков розы (*Rosa gallica*), мака (*Papaver rhoeas*), а также многих других цветков. Антоцианом является и мальвинхлорид, выделенный из многих источников, в том числе из розовато-лиловой альпийской примулы (*Primula viscosa*).

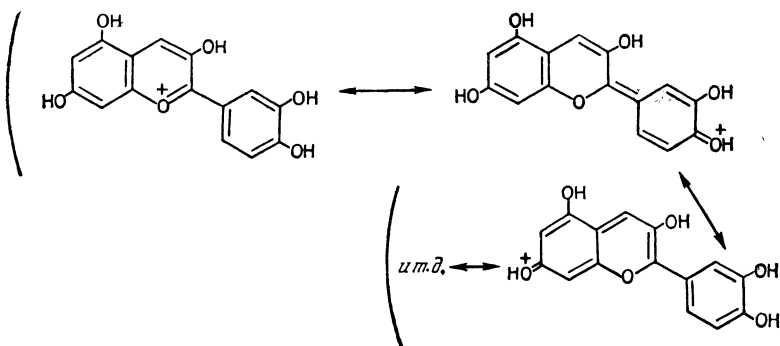


Надо полагать, что в живой клетке эти антоцианы входят в состав более сложных молекул и что цвет каждого пигмента зависит от характера клеточной среды, в которой данный антоциан находится. Цвет пигментов *in vivo* не находится в прямой зависимости от pH среды, тем не менее сильное влияние pH на цвет весьма наглядно проявляется на примере такого типичного антоцианидина, как цианидин.



Каждая из приведенных ниже структур представляет собой только одну из многих возможных канонических форм, и глубина

окраски этих соединений является результатом мезомерной делокализации заряда:



РЕАКЦИИ КУМАРИНОВ

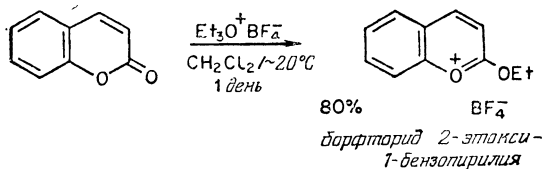


Кумарины более активны, чем соли 1-бензопирилия, и легко атакуются как электрофильными, так и нуклеофильными агентами.

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Присоединение к карбонильному атому кислорода

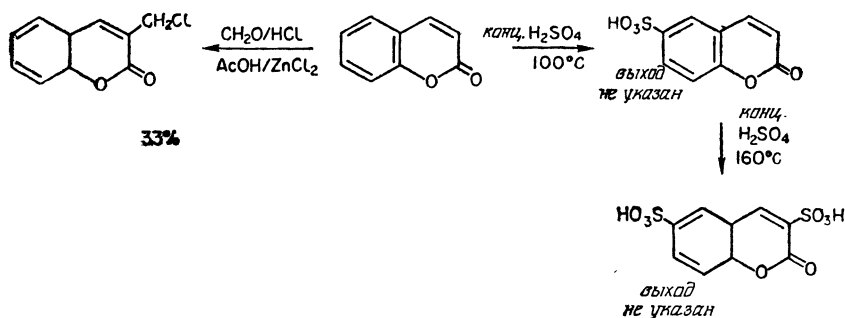
В водной сильноокислой среде кумарины не протонируются сколько-нибудь заметно и их pK_a неизвестны. Тем не менее кумарин взаимодействует с реагентом Меервейна, образуя борфторид 2-этокси-1-бензопирилия.



Замещение по атомам углерода

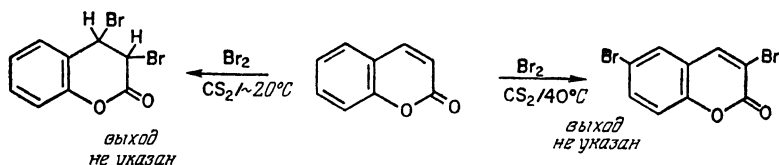
При нитровании и сульфировании образуются главным образом 6-монозамещенные производные; в более жестких условиях проходит дальнейшее замещение по положению 3. Ацилирование по Фри-

делю — Крафтсу также идет по положению 6.



Хлорметилированию подвергается положение 3. В этом случае возможна электрофильная атака самого кумарина, тогда как в реакциях нитрования, сульфирования и ацилирования в гораздо более кислой среде реагирует О-протонированный или О—AlCl₃-комплексносвязанный кумарин.

Бромирование в мягких условиях приводит к присоединению брома.

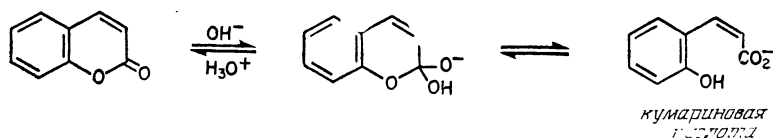


РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Кумарины как соединения, не содержащие фенольных групп, сравнительно устойчивы к действию окислителей, но в том случае, если окисление все же происходит, они полностью расщепляются.

РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

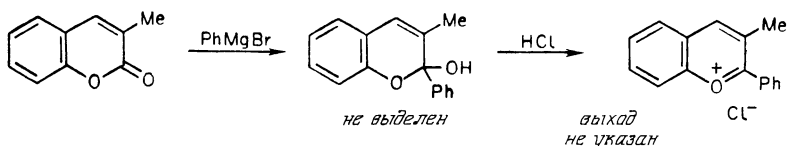
Гидроксил-ион. Кумарины гидролизуются щелочью в соли кумариновых кислот. Свободные кислоты не выделены, так как они, сохраняя *цис*-конфигурацию двойной связи, самопроизвольно циклизуются.



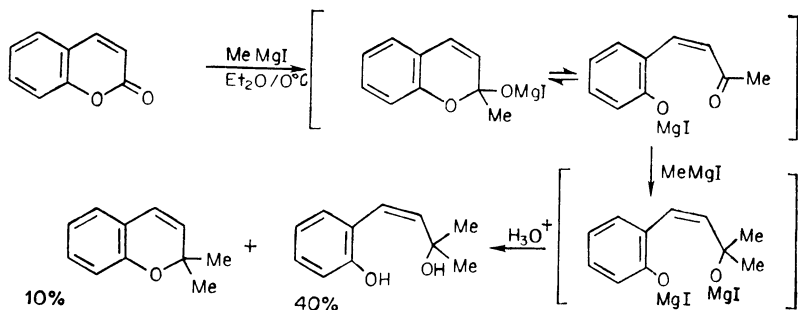
При более длительной обработке щелочью происходит изомеризация в *транс*-изомеры, т. е. в кумаровые кислоты, которые удается выделить.

Аммиак и амины не превращают кумарины в 2-хинолоны даже в жестких условиях; здесь действуют те же причины, которые были рассмотрены для солей 1-бензопирилия (см. стр. 188).

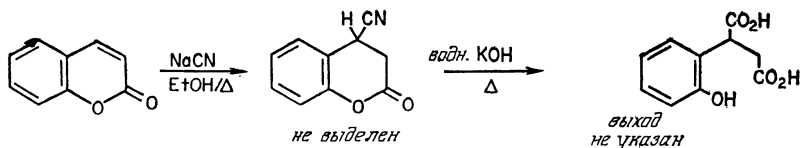
Нуклеофилы, действующие на атомы углерода. Взаимодействие кумаринов с реактивами Гриньяра не является простой реакцией; по всей вероятности, первоначально происходит присоединение к карбонильному атому углерода. Лишь в случае 3-замещенных кумаринов установлен одностадийный характер реакции.



Незамещенный кумарин реагирует со второй молекулой реагента по положениям 2 или 4; возможно, что в такую реакцию вступает промежуточное соединение с разомкнутым циклом. Ниже приведен пример реакции с MeMgI :



Более мягкие нуклеофилы, такие, как цианид-ион или анион малонитрила, присоединяющиеся в большинстве случаев к β -углеродным атомам α, β -ненасыщенных карбонильных соединений, реагируют с кумарином по положению 4.

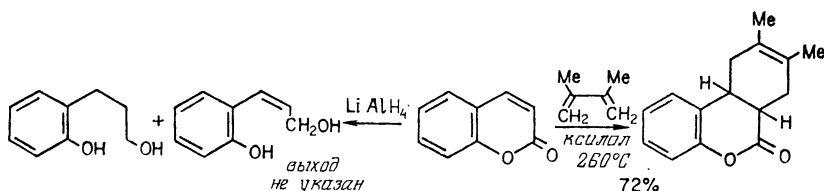


РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

За исключением реакции гидроксирования бензольного кольца кумаринов, имеется мало сведений о подобного типа превращениях.

РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Каталитическое гидрирование и восстановление алюмогидридом лития протекают вполне нормально.

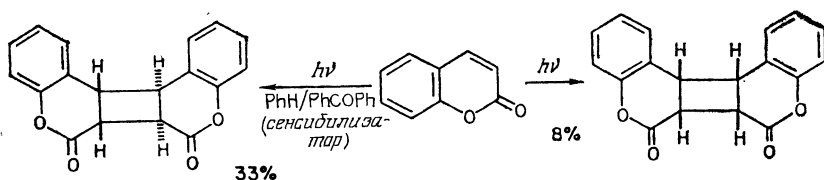


РЕАКЦИИ С ДИЕНАМИ

Кумарин может реагировать как диенофил по реакции Дильса — Альдера (ср. α -пирон, стр. 178).

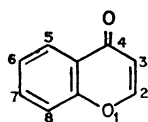
ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Заслуживает внимания только реакция димеризации, общая для кумаринов и многих других аналогичных ненасыщенных циклических лактонов и лактамов:

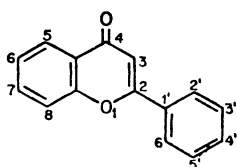


Наличие или отсутствие сенситивизатора определяет стереохимию полученного димерного соединения.

РЕАКЦИИ ХРОМОНОВ И ФЛАВОНОВ



хромон



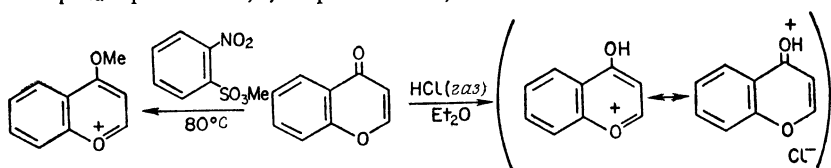
2-фенилхромон (флаван)

Хромоны и флавоны так же, как кумарины, легко вступают в реакции с электрофильными и нуклеофильными агентами. Имеется огромное количество работ, посвященных реакциям фенольных хромонов и флавонов. Наиболее полно исследованы незамещенные хромоны.

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Присоединение к карбонильному кислороду

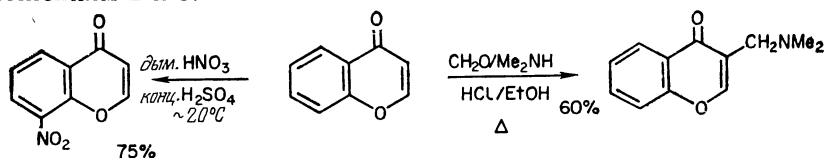
Хромоны являются более сильными основаниями, чем кумарины. Так, растворенную в эфире смесь кумарина и хромона можно разделить действием сухого хлористого водорода: в осадок выпадает 4-оксихромилийхлорид, а кумарин останется в растворе. Значение pK_a хромона 2,0, а флавона 1,3.



Карбонильный кислород можно прометилировать сильными метилирующими агентами, например метиловым эфиром *o*-нитробензолсульфокислоты.

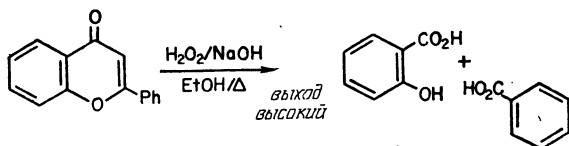
Замещение по атомам углерода

В сильноокислой среде замещение идет по положению 6 или 8 бензольного кольца. В менее кислой среде замещается атом водорода в третьем положении точно так же, как в случае кумаринов. Бромирование в мягких условиях приводит к присоединению по положениям 2 и 3.



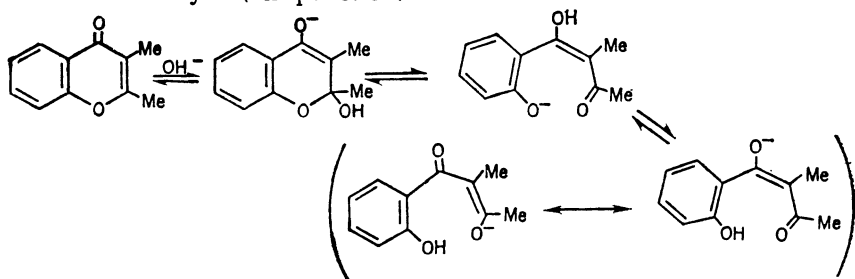
РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Для изучения строения флавонов часто используют реакцию окислительного расщепления озоном или перекисью водорода (но при условии предварительной защиты фенольных гидроксильных групп).

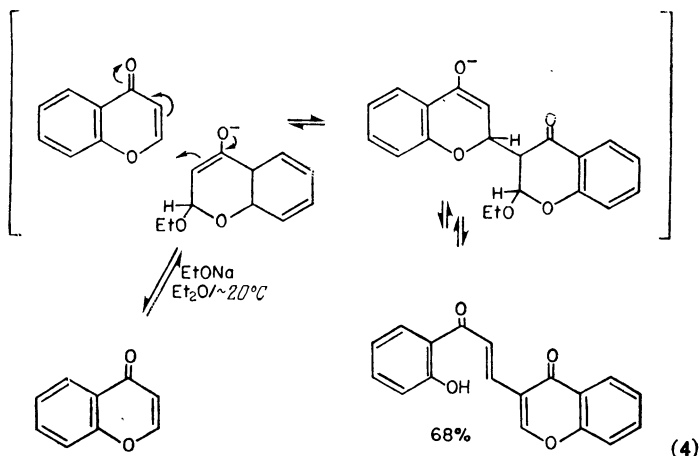


РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Алкоксил- и гидроксил-ионы. Холодный водный едкий натр вызывает обратимое размыкание цикла с превращением хромонов в соли соответствующих фенолов.

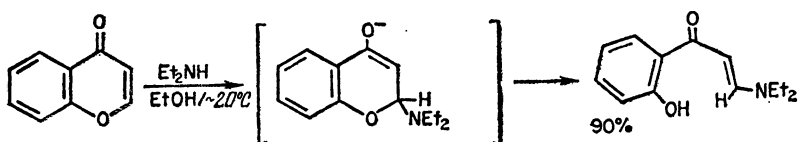


В более жестких условиях происходит расщепление 1,3-дикетона, находящегося в боковой цепи. В других условиях основания катализируют образование димерного продукта (4). По всей вероятности, решающей стадией этой реакции является нуклеофильное присоединение исходного хромона по положению 2 енолят-аниона, образовавшегося в результате присоединения иона EtO^- к хроному.

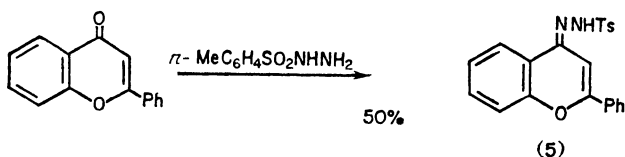


Аммиак и амины. Присоединение по C_2 -атому сопровождается размыканием цикла.

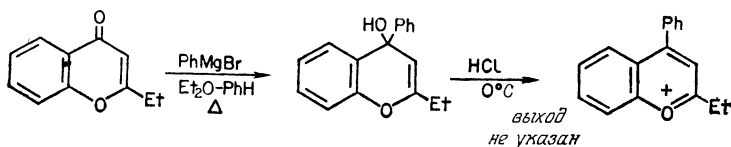
Повторная циклизация с образованием γ -хинолонов не происходит (стр. 188).



Только в некоторых случаях хромоны образуют нормальные производные по карбонильной группе. Например, флаворин реагирует по карбонильному атому углерода с тозилгидразином, превращаясь при этом в соединение (5); с фенилгидразином он не взаимодействует.

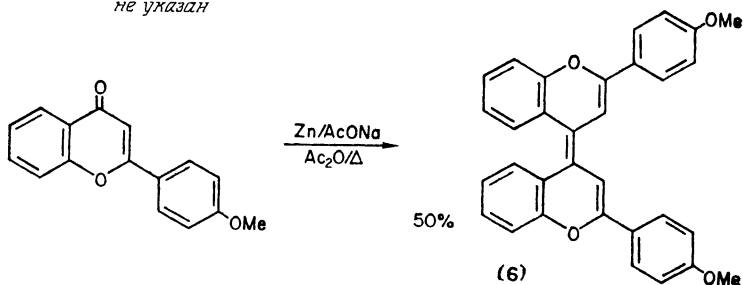
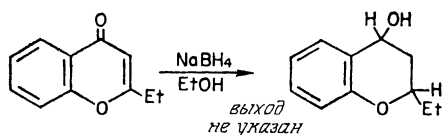


Реакции с нуклеофилами по атому углерода. Реактивы Гриньяра вступают в реакцию по карбонильным углеродным атомам хромонов, а образовавшиеся хроменолы превращаются кислотами в соответствующие соли 1-бензопирилия.



РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

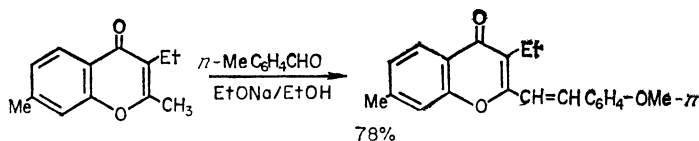
Используя различные восстановители, можно получить самые разнообразные продукты реакции. Ниже приведены два примера:



И в этом случае восстановление цинком приводит к получению димера (6). По всей вероятности, реакция идет с промежуточным образованием свободного радикала (ср. стр. 172).

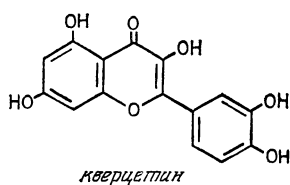
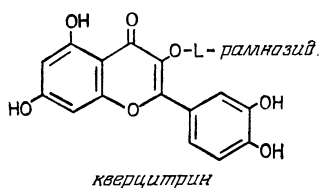
АЛКИЛХРОМОНЫ

Находящиеся у C_2 (но не у C_3) алкильные группы заметно активированы и способны конденсироваться с карбонильными соединениями, а также могут быть окислены двуокисью селена.



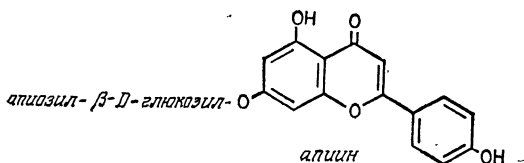
ФЛАВОНОВЫЕ ПИГМЕНТЫ

Широко распространенные в растениях природные флавоны имеют желтую окраску. Они накапливаются в разных частях растений — от корня до лепестков. С незапамятных времен флавоны используются для крашения шерсти в самые различные оттенки желтого цвета. Этим они обязаны своей сравнительно большой стабильности, выгодно отличающей их от антоцианов — высокореакционноспособных и поэтому весьма неустойчивых соединений. Примером использования природных флавоновых пигментов для крашения служило еще в недавнем прошлом широкое применение кверцитроновой коры, которую получали в промышленных масштабах из луба северо-американского дуба *Quercus velutina* (бархатистый дуб).



Кверцитроновая кора содержит флавоновый гликозид кверцитрин. Соответствующий аглюкон кверцетин является одним из наиболее широко распространенных природных флавонов; он содержится, например, в растениях, относящихся к родам *Chrysanthemum* и *Rhododendron*: конском каштане, лимонах, луке и хмеле.

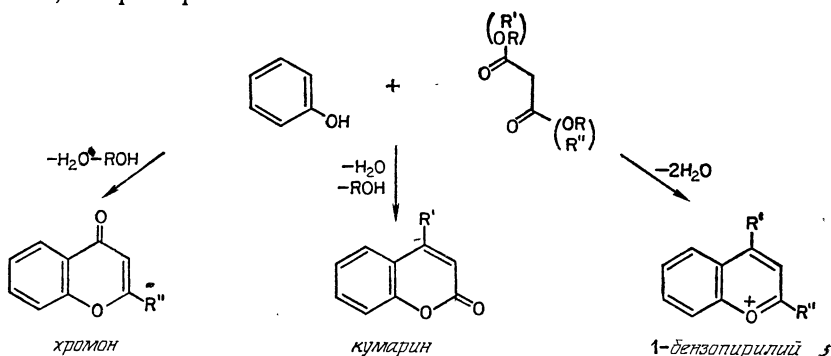
Еще одним примером флавоновых гликозидов является апинн, выделенный из сельдерея и петрушки.



СИНТЕЗЫ СОЛЕЙ 1-БЕНЗОПИРИЛИЯ, ХРОМОНОВ И КУМАРИНОВ

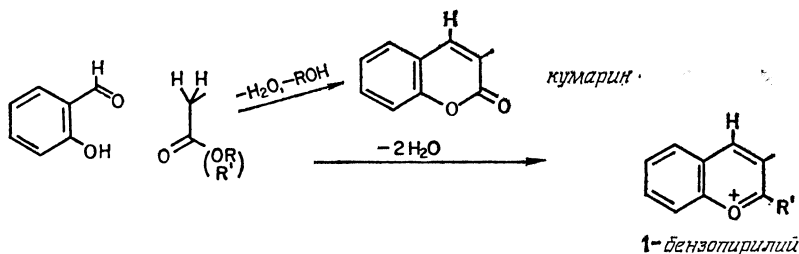
Наиболее важные и общие пути синтеза этих гетероциклов можно разделить на три группы. Исходными соединениями для всех трех групп служат производные бензола. Следует отметить сходство этих синтезов с методами получения хинолинов.

а) Фенолы могут реагировать с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием 1-бензопирилия, кумарина или хромона. Природа продукта реакции зависит от характера кислородсодержащих группировок в исходных соединениях и от уровня их окисления, например:



Применение фенолов связано с ограничениями, которые будут подробно обсуждены ниже.

б) *o*-Оксисбензальдегиды реагируют с карбонильными соединениями типа $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}'$, образуя в зависимости от природы алифатического компонента либо кумарины, либо 1-бензопирилевые системы.

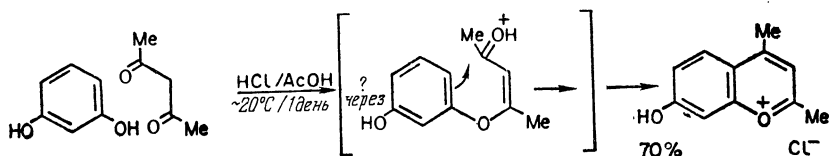


в) *o*-Оксиацетофеноны реагируют с эфирами (или альдегидами с последующим окислением), образуя хромоны.

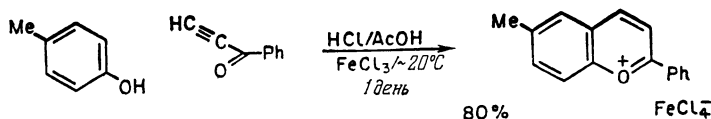


СИНТЕЗ 1-БЕНЗОПИРИЛИЕВОГО КОЛЬЦА

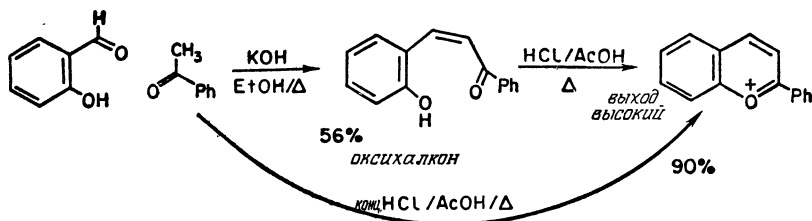
а) Из фенолов и 1,3-дикетонов или 1,3-кетоальдегидов и других подобных соединений. Простейшая реакция между дикетонами и фенолами легче всего осуществляется в том случае, если в качестве фенола берут резорцин, так как наличие второй гидроксильной группы облегчает электрофильную атаку бензольного кольца, а следовательно, и циклизацию. С несимметричными дикетонами эта реакция приводит к образованию смесей, поэтому ее целесообразно использовать для синтеза симметрично замещенных производных 1-бензопирилия.



Применение ацетиленовых кетонов, не отличающихся по уровню окисления от 1,3-кетоальдегидов, приводит к получению 4-незамещенных солей 1-бензопирилия. В этой реакции, по-видимому, наличие второго фенольного гидроксила не обязательно.

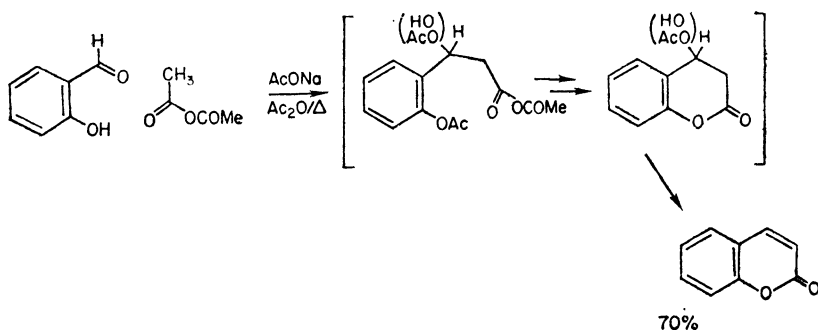


б) Из *o*-оксибензальдегидов и кетонов. Конденсация салициловых альдегидов с кетонами типа $R-CO-CH_2-R'$ катализируется кислотами или основаниями. Если проводить реакцию в условиях щелочного катализа, удастся выделить промежуточный оксихалкон. В большинстве случаев, однако, лучшие результаты дает применение кислых катализаторов; при этом вся последовательность превращений укладывается в одну стадию.



СИНТЕЗ КУМАРИНОВОГО КОЛЬЦА

а) Из *o*-оксибензальдегидов и эфиров или ангидридов карбоновых кислот. Простейший синтез кумарина является особым случаем конденсации Перкина. Промежуточные соединения, образующиеся в этой реакции, не должны иметь *транс*-конфигурацию, т. е. быть *o*-окси-*транс*-коричными кислотами, которые в условиях данной реакции не изомеризуются. Непосредственным предшественником кумарина не может быть и *O*-ацетилсалициловый альдегид, так как он также не циклизуется при действии ацетата натрия. По всей вероятности, здесь имеют место следующие превращения:



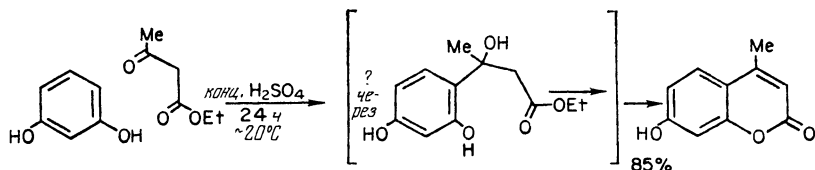
Второй синтез кумаринов основан на взаимодействии тех же *o*-оксибензальдегидов с малоновым эфиром. Реакция идет в мягких условиях; образующаяся при этом кумарин-3-карбоновая кислота легко декарбоксилируется. Такая схема обеспечивает синтез 3-незамещенных кумаринов. В тех же условиях из β -кетоэфиров образуются 3-ацилкумарины.



б) Из фенолов и 1,3-кетоэфиров. Кумарины получают взаимодействием фенолов с β -кетоэфирами в самых разнообразных условиях, хотя в принципе при этом не исключено и образование хромонов. Однако необходимая для этого взаимная ориентация реагентов практически не имеет места, так как для нее требуются специальные условия.

Реакция образования кумаринов лучше всего идет с одним из наиболее реакционноспособных фенолов — резорцином. Вероятно, первой стадией процесса является электрофильная атака бензольного кольца протонированным карбонилем кетогруппы. Более вы-

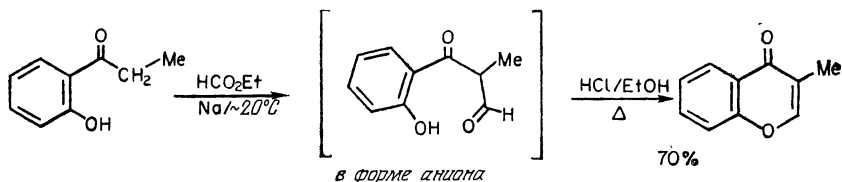
сокая реакционность этой группы по сравнению с карбоксильным карбонилем предопределяет конечное образование кумарина, а не хромона.



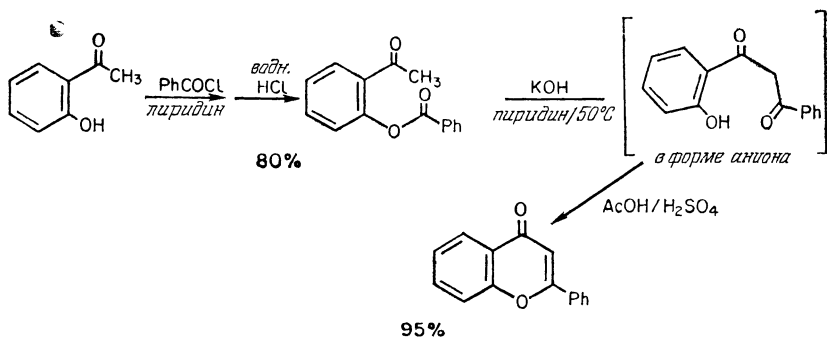
Осуществление реакции с менее нуклеофильным фенолом требует применения более активных кислотных катализаторов. Например, конденсацией фенола с ацетоуксусным эфиром при 100° С под действием фтористоводородной кислоты получают 4-метилкумарин с выходом 60%.

СИНТЕЗ ХРОМОНОВОГО КОЛЬЦА

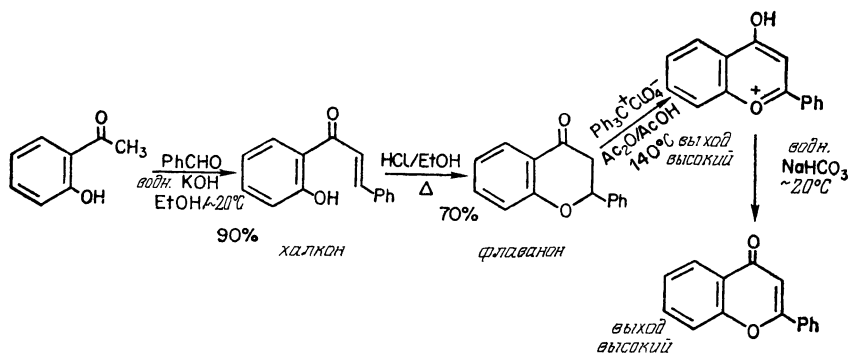
а) Из *o*-оксиацилбензолов и эфиров. Этот синтез включает кляйзеновскую конденсацию эфира с активированной метиленовой группой ацилбензола.



Часто его осуществляют в две стадии: на первой проводят ацилирование фенольного гидроксила, на второй — внутримолекулярную кляйзеновскую конденсацию, катализируемую основаниями.

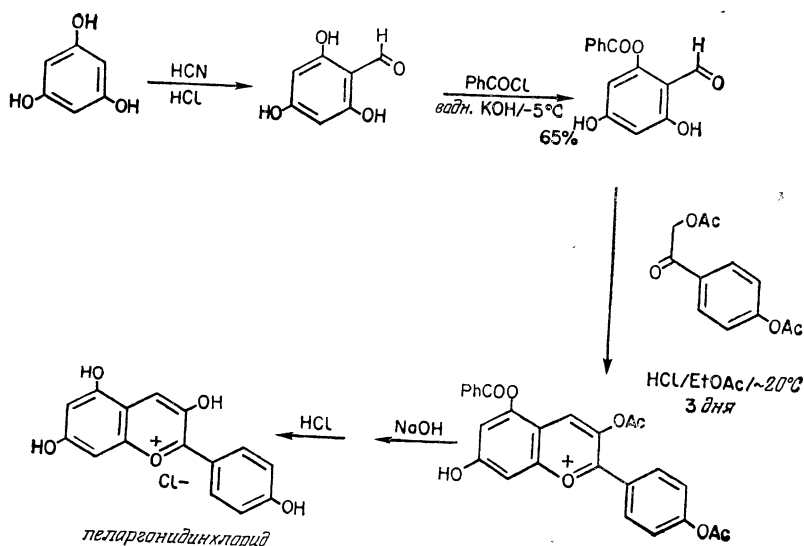


б) Из *o*-оксицилбензолов и ароматического альдегида. В результате альдольной конденсации, катализируемой основаниями, образуется халкон, который циклизуется в флаванон; последний можно дегидрировать до флавона разными способами. В приведенном примере на стадии дегидрирования в качестве гидридного акцептора использован трифенилметилперхлорат.

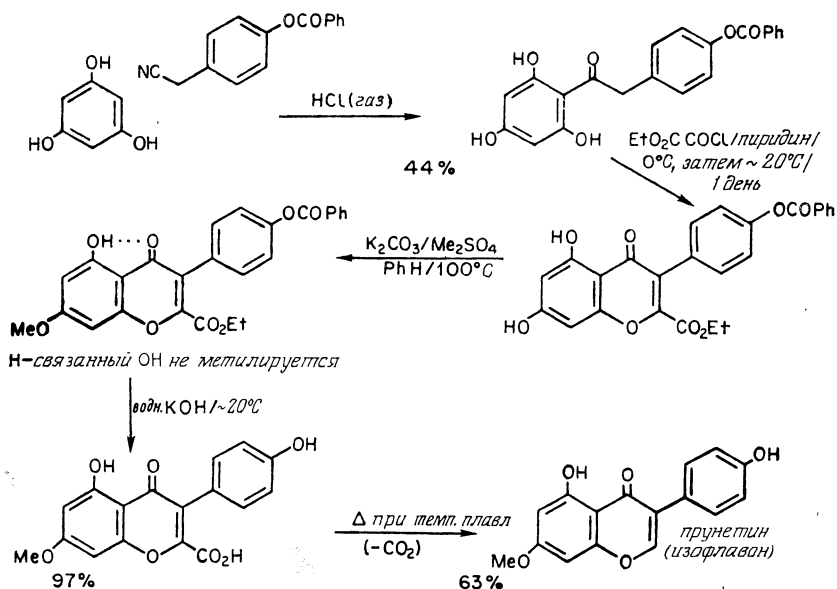


ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА 1-БЕНЗОПИРИЛИЯ, ХРОМОНОВ И КУМАРИНОВ

а) Пеларгонидинхлорид, содержащийся в цветках львиного зева.

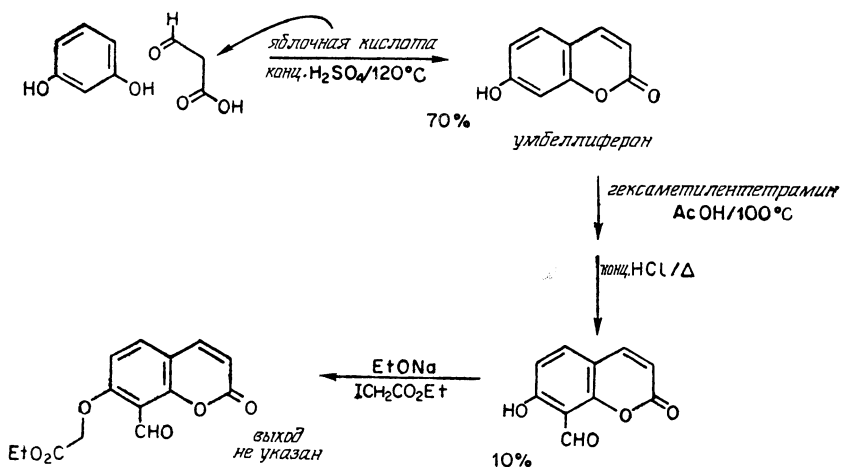


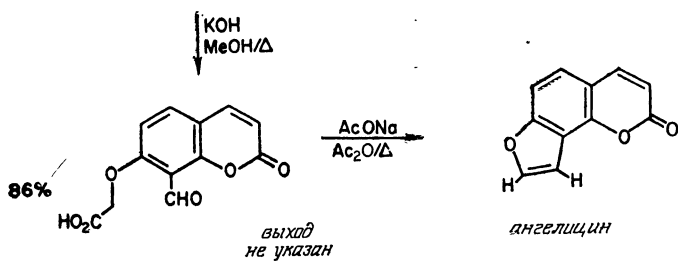
б) *Прунетин*, содержащийся в коре дикой вишни.



Следует отметить, что изофлавоны образуются из флавонов *in vivo* в результате миграции арила.

в) *Умбеллиферон*, сильно флуоресцирующая составная часть *Daphne mezereum*, и *ангелицин*, выделенный из *Angelica archangelica*. Производные ангелицина используют на Яве в качестве яда при рыбной ловле.

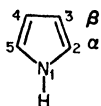




СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Общий список литературы: [1—3], [5], [24].

ПИРРОЛЫ, ФУРАНЫ И ТИОФЕНЫ



пиррол



фуран

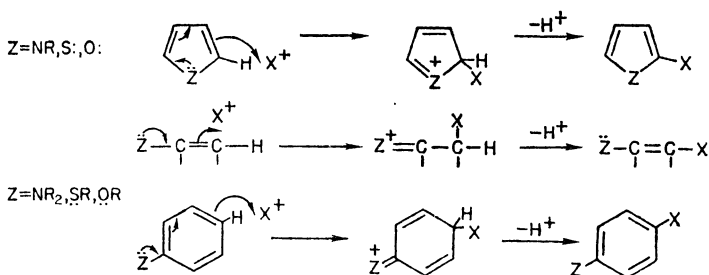


тиофен

ЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АТАКА ПО АТОМУ УГЛЕРОДА

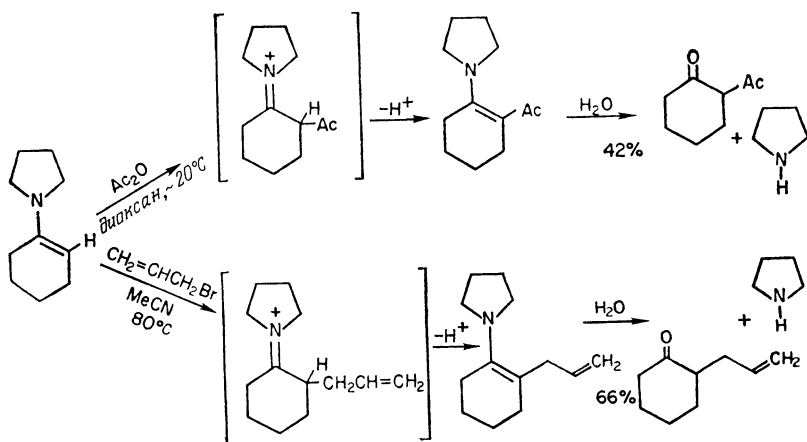
Для этих трех гетероциклов характерна высокая активность в реакциях электрофильного замещения. Это легко понять, если принять во внимание, что шесть π -электронов в их кольцах распределены между пятью кольцевыми атомами. Они относятся к группе обогащенных электронами кольцевых соединений или, как их называют некоторые авторы, π -электронноизбыточных гетероциклов.

Мезомерное электронодонорное влияние гетероатомов тоже способствует электрофильной атаке по кольцевым углеродным атомам. Эти свойства имеют трием пятичленным гетероциклом реакции характерны и для енаминов, эфиров енолов и тиоенолов, а также для анилинов, эфиров фенолов и тиофенолов.

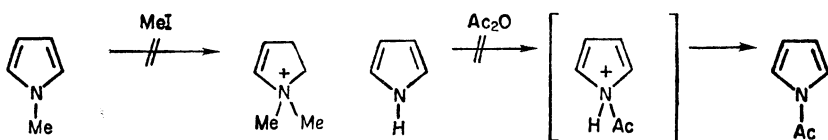


Наглядным примером сходства между пирролами и упомянутыми группами соединений являются реакции ацетилирования и алли-

лирования енамина пирролидинциклогексанона, протекающие аналогично соответствующим реакциям пиррола.



По поводу подобных реакций часто возникают следующие недоуменные вопросы: почему, к примеру, иодистый метил, так охотно и быстро реагирующий по атомам азота диметиланилина или триметиламина с образованием четвертичных аммониевых солей, совершенно не вступает в реакции с атомами азота N-метилпиррола или енамина пирролидинциклогексанона и почему пиррол не ацетируется по атому азота уксусным ангидридом.



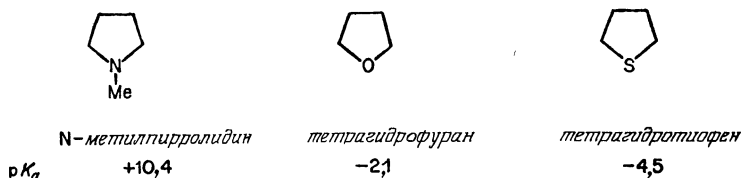
Эти два вопроса тесно связаны между собой. На первый взгляд ответ кажется сравнительно простым. Действительно, допустим, что переходное состояние, возникающее в результате присоединения электрофила к углеродному атому гетероцикла, сходно с промежуточным соединением катионного типа. Если бы это было так, то в продукте присоединения электрофила по углеродному атому положительный заряд был бы стабилизирован делокализацией, тогда как в продукте присоединения по атому азота он должен быть полностью сосредоточен на азоте. Следовательно, катион (2) должен оказаться значительно менее устойчивым, чем катион (1), а энергия его образования должна быть выше энергии образования переходного состояния (1). В результате же атаки иодистого метила или уксусного ангидрида по углеродному атому скорость

образования энергетически более выгодного промежуточного соединения (1) должна была быть выше скорости образования промежуточного соединения (2) в результате атаки по атому азота.

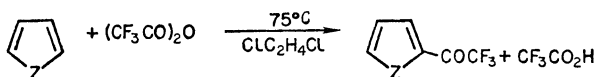


В действительности же все обстоит значительно сложнее. Слабость приведенной аргументации заключается в том, что она принимает во внимание не все виды электрофильного присоединения. Например, образующийся в результате протонирования катион типа (1) термодинамически наиболее устойчив, но катион типа (2) должен образовываться легче за счет гораздо более низкого энергетического барьера активации (кинетический контроль). Очень низкие энергетические барьеры активации характерны для возникновения и разрыва связей с NH и OH.

Пиррол гораздо более чувствителен к электрофильным атакам, чем два других гетероцикла. Его способность реагировать с электрофилами обусловлена более высокими электронодонорными свойствами нейтрального трехвалентного азота, связанного тремя одинарными σ -связями, и более высокой стабильностью положительного заряда на четырехвалентном азоте. Наиболее наглядно проявляется разница между тремя гетероатомами при сравнении основности насыщенных аминов, сульфидов и эфиров.



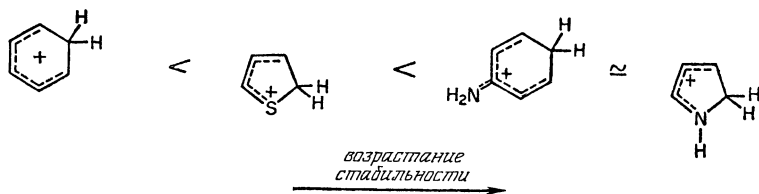
Относительные скорости трифторацетилирования пиррола, фурана и тиофена трифторуксусным ангидридом составляют следующий ряд: $5,3 \times 10^7$, $1,4 \times 10^2$ и 1. Эти скорости согласуются с приведенными выше значениями pK_a насыщенных гетероциклов.



Такие слабые электрофилы, как PhN_2^+ и HNO_2 , не реагируют с фураном и тиофеном, но активно вступают в реакцию с пирролом. Здесь уместно напомнить, что и диметиланилин быстро взаи-

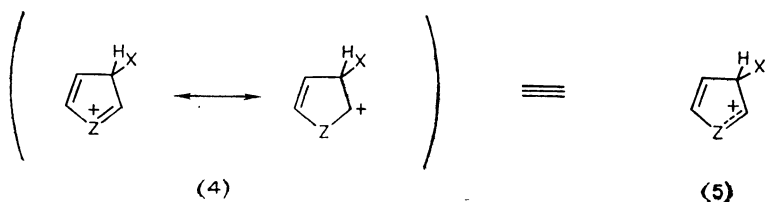
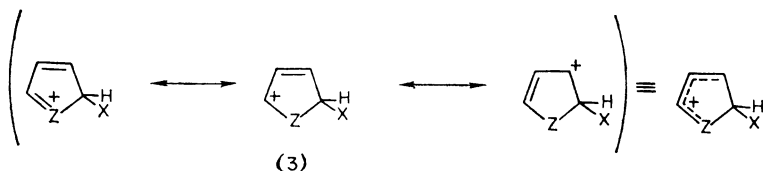
модействует с PhN_2^+ и HNO_2 , а анизол не реагирует с ними, и что енамины более реакционноспособны, чем эфиры енолов.

Как и следовало ожидать, бензол реагирует с электрофильными агентами менее активно, чем тиофен. Вероятно, сравнительно низкая реакционная способность бензола частично объясняется его более высокой резонансной стабилизацией. Другим важным фактором является более высокая энергия переходного состояния промежуточного катиона, в котором положительный заряд сосредоточен только на атомах углерода.



Разница в скоростях реакции рассматриваемых циклических систем в значительной мере зависит от природы реагента. Например, в водной серной кислоте скорость протонирования бензола, а при действии молекулярного брома в уксусной кислоте тиофен бромидруется в 10^9 скорее, чем бензол. Следует проявлять особую осторожность при сравнении реакционной способности различных гетероциклов и никогда не пользоваться разными реакциями для таких сравнений.

Следует уяснить прежде всего причины преимущества α -положения перед β -положением для электрофильных атак. В про-



межугочном катионе (3), образующемся в результате присоединения по α -положению, резонансная стабилизация или делокализация положительного заряда больше, чем в катионе (4), который является результатом присоединения по β -положению. Следует обратить особое внимание на то, что в катионе (4) двойная C_4 — C_5 -связь не участвует и не может участвовать в мезомерной делокализации положительного заряда. Различие в активности α - и β -положений особенно отчетливо проявляется в фуране и менее выражено в пирроле.

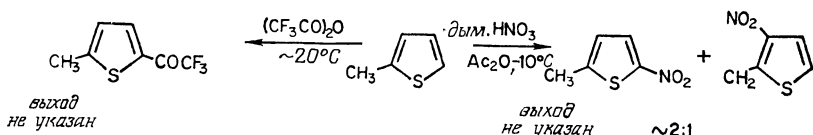
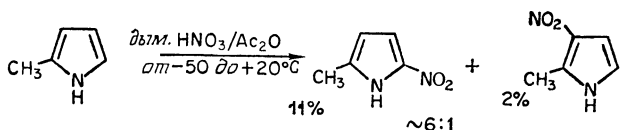
Выше было отмечено, что разница в скоростях электрофильных реакций трех гетероциклов варьирует в зависимости от реагентов. Аналогично варьирует и разница между скоростями реакции по α - и β -положениям. Например, в результате нитрования тиофена образуются 2- и 3-нитротиофены в соотношении 6:1, тогда как реакция монохлорирования дает исключительно 2-хлортиофен. Эти результаты наглядно иллюстрируют одно из положений общего правила, согласно которому наиболее реакционноспособные реагенты оказываются в то же время и наименее избирательными. Иными словами, для таких реагентов не имеют существенного значения сравнительно небольшие колебания реакционной способности различных положений кольца.

Свободнорадикальное замещение до сих пор изучено недостаточно, поэтому никаких обобщений по этому вопросу пока сделать не удается.

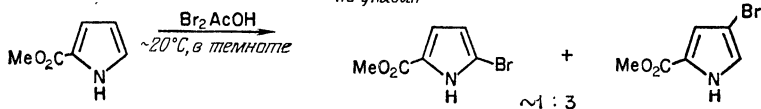
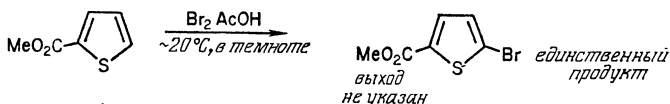
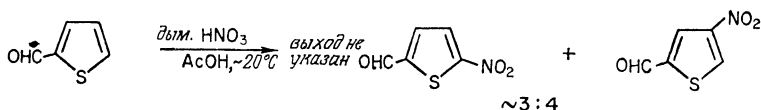
Соединения ряда фурана реагируют с электрофилами всегда одинаково, независимо от характера реагента, а также электронодонорных или электроноакцепторных свойств заместителя в α -положении: доминирующим направлением реакции во всех случаях оказывается атака по второму α -положению кольца (C_5 -атому).

Иначе реагируют 2-монозамещенные производные тиофена и пиррола, образуя с электрофильными агентами смеси изомеров. Если заместитель в α -положении является донором электронов, то нитрование дает смеси двух изомеров; главными продуктами реакции оказываются 2,5-замещенные изомеры, а побочными — 2,3-замещенные изомеры, что соответствует *орто*- и *пара*-замещению в ряду бензола. Более мягко действующие электрофилы, например трифторуксусный ангидрид (без применения катализатора), реагирует с более высокой избирательностью: из 2-метилтиофена образуется только 5-трифторацетил-2-метилтиофен, а из *N*-метилпиррола — исключительно α -трифторацетил-*N*-метилпиррол. Если же заместитель обладает электроноакцепторными свойствами, то при нитровании производных пиррола и тиофена также получают смеси, но в них наряду с небольшими количествами 2,5-изомеров содержится до 80% 4-нитропроизводных, что соответствует *мета*-замещению в ряду бензола. И в этом случае с разными гетероциклами получают различные результаты: например, при электро-

фильном бромировании 2-карбометоксипиррола происходит замещение бромом по С₄- и С₅-положениям, тогда как бромирование



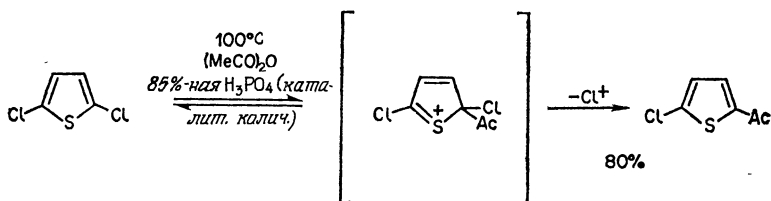
карбометокситиофена приводит исключительно к образованию 5-бром-2-карбометокситиофена.



До сих пор не вполне ясны причины, по которым в фуране α-положение имеет более отчетливые преимущества перед β-положением, чем в тиофене и пирроле. Эти особенности фурана, возможно, связаны с образованием промежуточных соединений в результате 2,5-присоединения, что в свою очередь может быть следствием их более низкой активности по отношению к электрофилам (см. стр. 324) и более слабой ароматичности.

В большинстве случаев в таких соединениях очень легко идет замещение по β-положению. Но иногда наблюдается электрофильное замещение одного из α-заместителей. Легче всего такие реакции осуществляются с α-карбонowymi кислотами (стр. 235, 269), но они могут идти и с другими соединениями, например с галогенпроизводными (стр. 251) и кетонами (стр. 275). Такой тип замещения является результатом возможности электрофильного присоединения по любому реакционноспособному положению кольца независимо от того, замещено ли это положение водородом или другой группировкой.

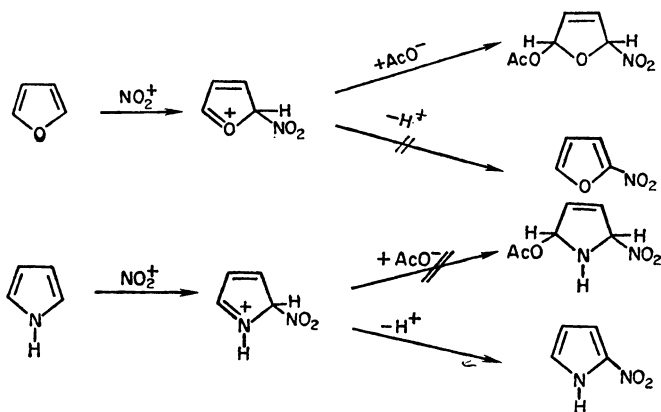
В большинстве случаев обмен группировок не наблюдается, поскольку присоединившийся электрофил снова отщепляется в виде иона. Однако иногда, когда активационная энергия альтернативной ионизации достаточно велика, в виде иона элиминируется первичный заместитель.



Для химии фуранов характерна их способность вступать в реакции 2,5-присоединения. Наиболее известна реакция присоединения ацетилнитрата (стр. 268). Склонность тиофена к реакциям присоединения гораздо более ограничена; об этом свидетельствует, например, образование только небольшого количества тетрахлортетрагидрофурана в результате реакции тиофена с хлором (стр. 248). Пиррол совсем не вступает в реакции присоединения.

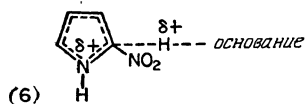
Первой стадией 2,5-присоединения является электрофильное присоединение к С₂-атому; к образовавшемуся промежуточному катиону (5) по положению 5 присоединяется наиболее активный из участвующих в реакции нуклеофильных агентов.

Интересно сравнить реакции фурана и пиррола с ацетилнитратом:



Промежуточный катион в обеих реакциях образуется в результате присоединения NO_2^+ . Дальнейшая судьба этого катиона определяется сравнительными энергиями активации депротонирования, которое приводит к получению ароматического соединения, и про-

стого нуклеофильного присоединения, в результате которого образуется неароматическое соединение. Вполне вероятно, что в переходном состоянии реакции депротонирования частично уже присутствует ароматическая система и что чем выше степень ароматической стабилизации, тем ниже энергия активации, требуемая для депротонирования. Промежуточный катион пирролия может



протонироваться через переходное состояние (6), поскольку кольцевая система пиррола обладает более высокой энергией ароматического резонанса. Из-за сравнительно низкой энергии резонанса фурана его депротонирование не обеспечено в достаточной мере, и поэтому главным направлением реакции оказывается присоединение ацетата.

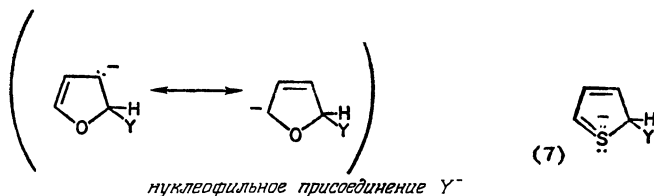
Следует, однако, иметь в виду, что во многих реакциях с электрофильными агентами фуран реагирует путем замещения и что в реакции присоединения с ацетилнитратом решающая роль принадлежит нуклеофильности ацетат-аниона. Например, в реакции фурана с $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ происходит только замещение (стр. 268), так как BF_4^- — настолько слабый нуклеофил, что депротонирование идет легче, чем нуклеофильное присоединение.

Более низкая энергия резонансной стабилизации фурана проявляется и в том, что в реакциях Дильса — Альдера он участвует в качестве 1,3-диена (стр. 273). В химии пиррола (стр. 231) и тиофена (стр. 255) реакции такого типа встречаются очень редко.

РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Для пиррола, фурана и тиофена так же, как для простых углеводородов бензольного ряда, совершенно неизвестны реакции нуклеофильного замещения водорода. В галогенпроизводных этих гетероциклов действием нуклеофилов можно заместить галогены, но это требует применения жестких условий, как и при замещении галогена в галогенбензолах.

Ясно, что в возможных промежуточных продуктах анионного характера гетероатомы фурана и пиррола не могут участвовать в мезомерной делокализации отрицательного заряда. Однако это

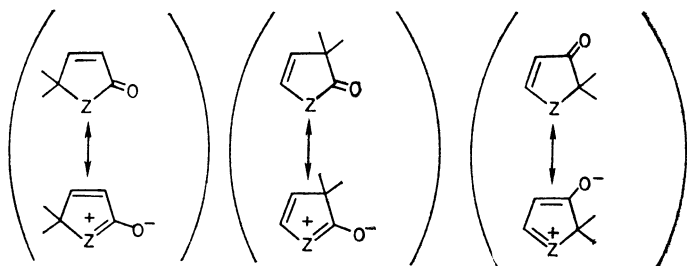


нуклеофильное присоединение Y^-

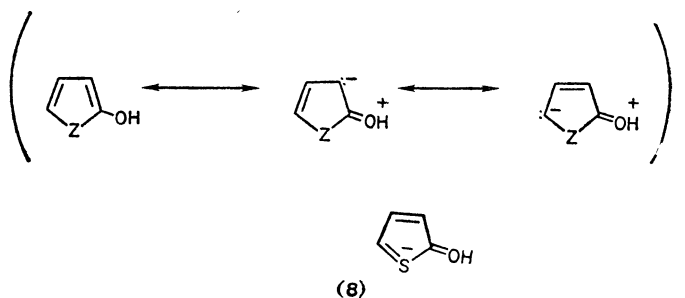
не исключено для атома серы тиофена в анионе (7); его участие может осуществляться за счет увеличения валентной оболочки серы. Возможно, что таким различием объясняется сравнительно высокая реакционная способность галогеннитротиофенов (стр. 256).

ОКСИПРОИЗВОДНЫЕ

Во всех трех оксизамещенных гетероциклах оксигруппа благодаря возможности мезомерной стабилизации находится главным



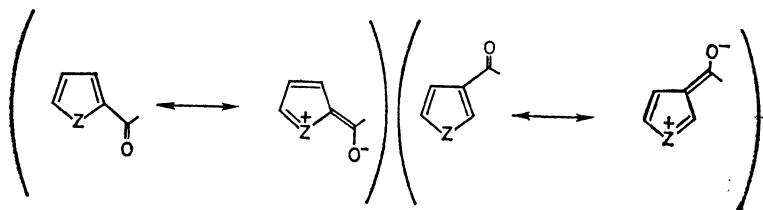
образом в таутомерной карбонильной форме с частичным положительным зарядом на гетероатоме. Для окситаутомеров ряда фурана и пиррола исключена возможность существования дипольных канонических структур. Для тиофена можно допустить растяжение октета и существование канонической структуры (8), но, по всей вероятности, она не имеет большого значения.



КАРБОНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

В мезомерном взаимодействии карбонила с кольцевыми системами принимает участие и частичный положительный заряд гетероатома. Это взаимодействие снижает реакционную способность карбонильной группы по отношению к нуклеофильным агентам. Вполне естественно, что такое снижение наиболее отчетливо проявляется в ряду пиррола. Примером может служить N-метилпир-

рол-2-альдегид; в отличие от фурфурола (фуран-2-альдегида) и тиофен-2-альдегида он не способен вступать в реакции Каници-



ро и Перкина, хотя с обычными карбонильными соединениями реагирует нормально.

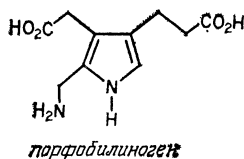
ПИРРОЛЫ

Пиррол и простейшие алкилпирролы — бесцветные жидкости со сравнительно слабым запахом, несколько напоминающим запах анилина. Так же, как анилин, они самоокисляются и поэтому темнеют при хранении. В промышленности пиррол получают взаимодействием фурана с аммиаком в газовой фазе в присутствии окиси алюминия.

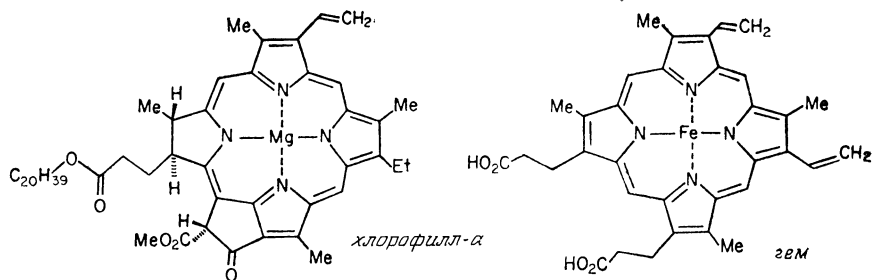
Пиррол был впервые выделен в 1858 г. из продукта сухой перегонки костей. Вероятно, его образование в продукте перегонки обусловлено теми же реакциями, что и при сухой перегонке аммониевой соли слизиной или сахарной кислоты, до сих пор используемой для получения пиррола.

Происхождение слова «пиррол» связано с греческим названием красного цвета и обязано той интенсивной красной окраске, которую пиррол придает сосновой стружке, смоченной концентрированной соляной кислотой.

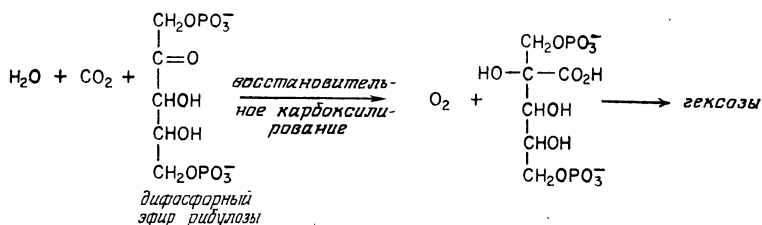
Главным толчком к исследованию химии пирролов послужили работы, посвященные изучению строения пигмента крови — гемина, а также хлорофилла, пигмента зеленых частей растений, обеспечивающего процессы фотосинтеза. Было обнаружено, что в результате глубокого распада этих двух сложных пигментов образуется смесь алкилпирролов. И действительно, в живой клетке эти пигменты синтезируются из порфобилиногена, единственного ароматического пиррола, участвующего в процессе основного метаболизма и выполняющего в нем жизненно важные функции.



Вся жизнь на земле в конечном счете зависит от синтеза углеводов за счет усвоения углекислоты из атмосферы. Солнечный свет обеспечивает энергией этот процесс, в целом известный под названием фотосинтеза. Первой стадией фотосинтеза является поглощение фотона пигментами; в многоклеточных растениях наиболее важную роль играет хлорофилл-а. Энергия фотона трансформируется в химическую энергию, обеспечивающую протекание реакции $\text{CO}_2 \rightarrow \text{C}$ и образование углерод-углеродных связей; эта реакция представляет собой восстановительное карбоксилирование, со-



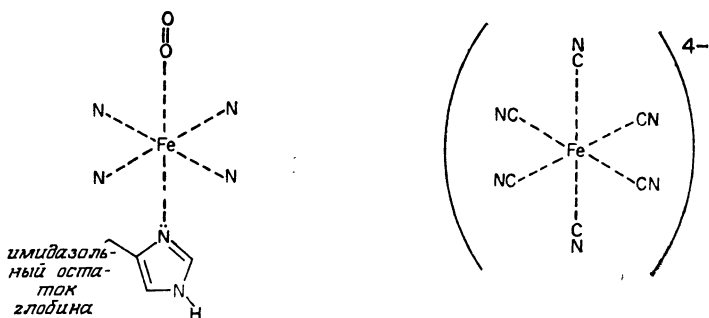
провождающееся выделением кислорода, и в упрощенном виде может быть выражена следующей схемой:



Вся эволюция аэробных организмов, в том числе и человека, обеспечивается побочным продуктом, выделяющимся в этом процессе, — молекулярным кислородом. Имеющийся в кровяном русле млекопитающих специальный пигмент гемоглобин доставляет кислород из легких в клетки и ткани организма. Он состоит из белка глобина, связанного с протетической группой — пигментом, известным под названием гем. Поражает очень близкое сходство в строении гема и хлорофилла. Это дает основание полагать, что в процессе эволюции оба пигмента имеют общее происхождение.

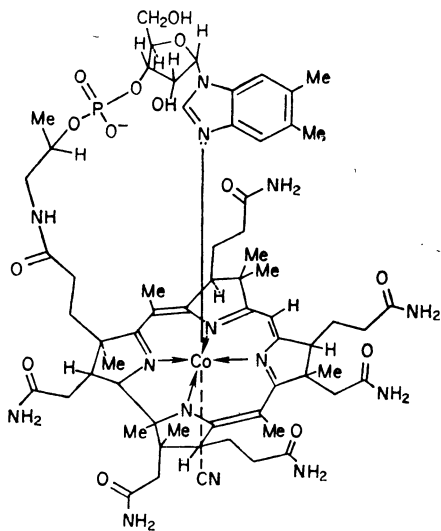
В гемоглобине двухвалентное железо Fe (II), находящееся в центре молекулы гема, связано шестью координационными связями с имидазольным кольцом гистидина, являющегося составной частью глобина, и с кислородом. Связь с имидазольным кольцом находится под плоскостью макроцикла, а с молекулярным кисло-

родом — над этой плоскостью. В анионе ферроцианида железо также шестикоординационно.

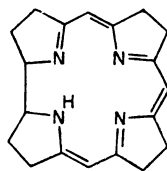


Не содержащий металла, незамещенный тетрапиррольный макроцикл, составляющий основу хлорофилла и гема крови, называют порфином, а не содержащий иона двухвалентного железа гем — протопорфирином IX. Кроме того, гем входит в состав гидропероксидаз и цитохромов — восстановительно-окислительных ферментов, обеспечивающих перенос электронов. В качестве активного центра этих ферментов гем играет в них роль простетической группы.

Витамин B_{12} — другое производное порфобилиногенной системы, — хотя и родственно хлорофиллу и гему, но имеет совсем другое строение. Составляющий его основу макроцикл называется коррином.



витамин B_{12}



коррин

Ароматическое кольцо пиррола содержат и многие вторичные метаболиты; в их числе следует упомянуть некоторые нашедшие практическое применение антибиотики. Тем не менее в синтетических химиотерапевтических препаратах пиррол встречается сравнительно редко.

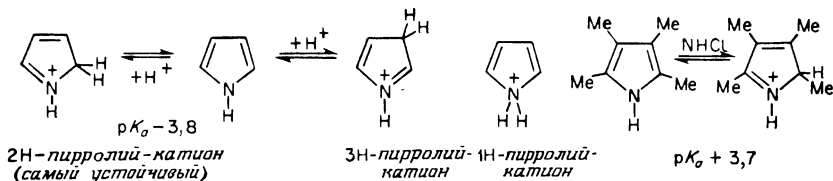
РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Будучи устойчивыми в реакциях нуклеофильного присоединения и замещения, пирролы весьма чувствительны к атакам электрофильных агентов, которые почти всегда вступают в реакцию замещения. Однако в этих реакциях многие из обычных электрофильных агентов нельзя использовать, поскольку незамещенный пиррол, N- и C-моноалкилпирролы и в меньшей степени C-диалкилпирролы в присутствии сильных кислот полимеризуются. Полимеризацию предотвращают электроноакцепторные группировки, например карбометоксильная группа. Поэтому в этих случаях вполне допустимо применение сильноокислых нитрующих и сульфлирующих агентов.

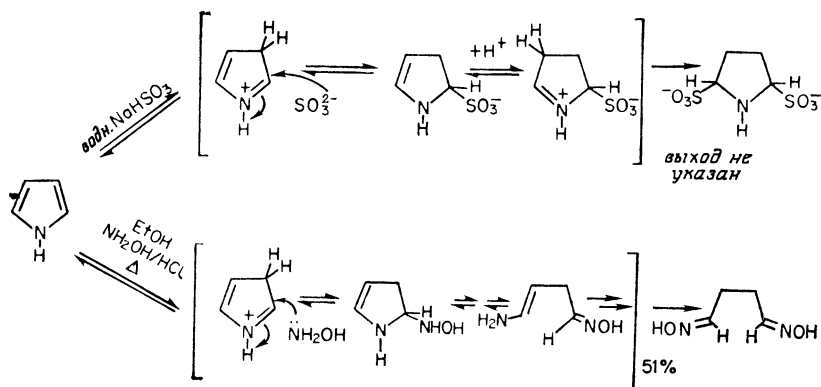
Протонирование. Обратимое присоединение протонов может идти по любому положению пиррольного кольца. Наиболее прочно протон присоединяется к атому азота. α -Положение протонируется почти вдвое легче, чем β -положение. Термодинамически наиболее устойчив 2Н-пирролий-катион, поэтому протонирование пиррола идет по C₂-атому и найденное для него значение pK_a следует отнести именно к этому катиону. Слабая основность атомов азота в пирролах обусловлена отсутствием мезомерной делокализации заряда в 1Н-пирролий-катионе.

Было определено значение pK_a для целого ряда производных пиррола. Незамещенный пиррол является очень слабым основанием ($pK_a - 3,8$); для 0,1 молярного раствора пиррола в 1 н. кислоте это соответствует одной протонированной молекуле на 5000 непротонированных. Основность резко возрастает по мере увеличения числа алкильных заместителей; например, 0,1 молярный раствор 2,3,4,5-тетраметилпиррола в 1 н. кислоте, pK_a которого составляет +3,7, уже полностью протонирован по углеродному атому (ср. с анилином, у которого $pK_a + 4,6$).



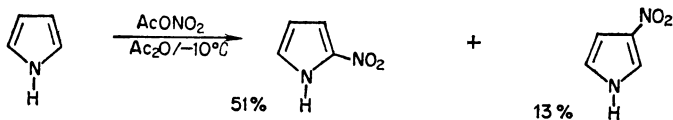
Такое поразительное изменение основности очень наглядно показывает, насколько велика роль стабилизирующего влияния метильных групп при образовании катионов.

Реакции протонированных пирролов. По существу, 2Н- и 3Н-пирролий-катионы представляют собой иммониевые ионы и в качестве таковых обладают свойствами электрофилов. Они играют важную роль в реакциях полимеризации (стр. 225) и восстановления (стр. 230). Заслуживают внимания две другие реакции протонированных пирролов: одна из них — присоединение бисульфита натрия, вторая — реакция с гидроксиламином, сопровождающаяся



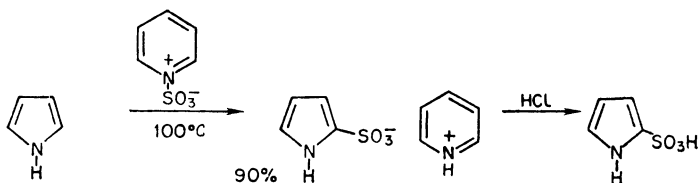
размыканием цикла и образованием диоксима янтарного диальдегида. Вероятно, в обоих превращениях ведущая роль принадлежит более реакционноспособному 3Н-пирролий-катиону и приведенные схемы отражают возможное направление этих процессов.

Нитрование. Нитрующие смеси, нашедшие применение в реакциях нитрования бензола и его производных, непригодны для нитрования пирролов, так как они вызывают их полное разложение. Пирролы гладко нитруются ацетилнитратом в уксусном ангидриде при очень низкой температуре. Реагент получают смешением дымящей азотной кислоты с уксусным ангидридом (осторожно!); при этом образуются ацетилнитрат и уксусная кислота, а сильная минеральная кислота полностью исчезает. Нитрование пиррола этим нитрующим агентом показало, что активность его C_2 -атома в $1,3 \times 10^5$ раз, а C_3 -атома в 3×10^4 раз выше активности бензола.



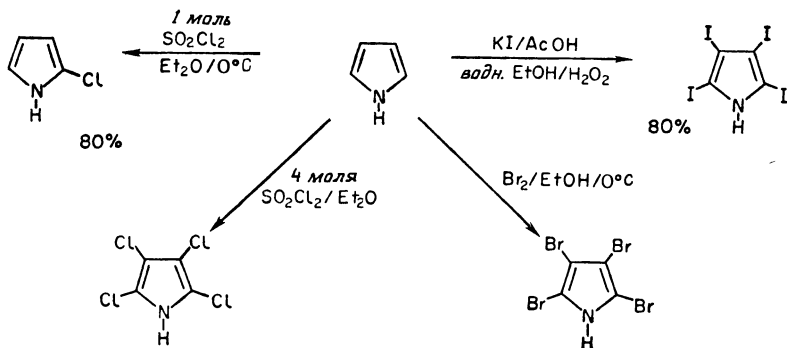
N-Алкилированные пирролы нитруются преимущественно в β -положение; так, из N-метилпиррола образуется смесь α - и β -нитроизомеров в соотношении 2 : 1. Из 2-метилпиррола в сходных условиях получается с низким выходом смесь мононитропроизводных, в которой 2-метил-5-нитро- и 2-метил-3-нитроизомеры содержатся в соотношении 6 : 1.

Сульфирование. Сульфирование пирролов также следует проводить в отсутствие сильной кислоты. Подходящим реагентом является пиридинсульфотриоксид, обеспечивающий гладкое превращение пиррола в пиррол-2-сульфо кислоту.



Если оба α -положения пиррола заняты, сульфирование идет по β -положению. Действием минеральных кислот на соли пирролсульфо кислот получают свободные сравнительно устойчивые пирролсульфо кислоты, обладающие свойствами сильных кислот.

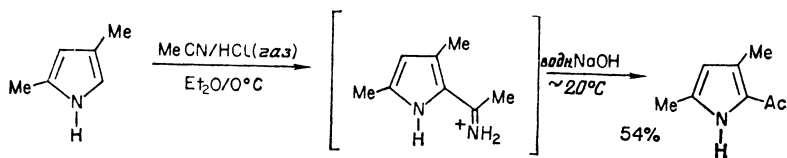
Галогенирование. Пирролы галогенируются настолько активно, что, даже несмотря на применение специальных реагентов и самых мягких условий, из реакционной смеси удается выделить только тетрагалогенпирролы. Единственный моногалогенпиррол, получен-



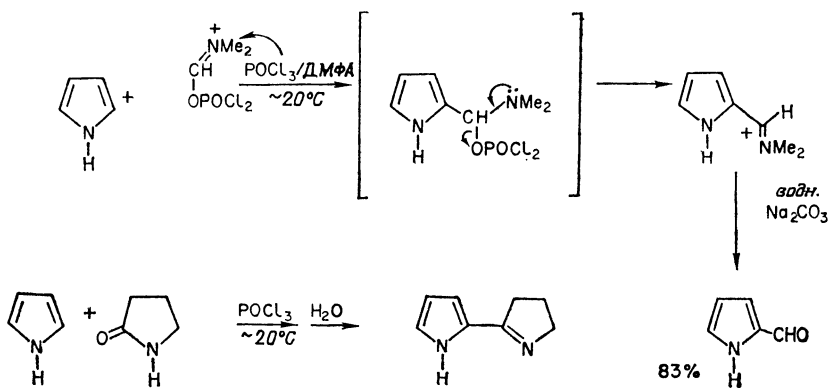
ный прямым галогенированием пиррола,— весьма неустойчивый α -хлорпиррол. Попытки получить моногалогенпроизводные простых алкилпирролов не привели к успеху. По всей вероятности, замещение идет по алкильной группе, аналогично реакции образования бензилгалогенидов, а образующиеся в таких реакциях галогеналкилпирролы обладают чрезвычайно высокой реакционной способностью.

Ацилирование. Прямым ацилированием пиррола уксусным ангидридом при 150—200 °С получают 2-ацетил- и 2,5-диацетилпирролы. В этих условиях N-ацелирование пиррола не идет, но в присутствии ацетата натрия N-ацетилпиррол образуется, хотя и в небольших количествах. Следует отметить, что при температурах ниже 100 °С ацилирование пиррола не наблюдается. Увеличение числа алкильных заместителей облегчает ацилирование. Наглядным примером может служить ацилирование 2,3,4-триметилпиррола, который легко превращается в 5-ацетил-2,3,4-триметилпиррол уже при кипячении с уксусной кислотой.

Для успешного ацилирования пиррола можно применять реакции с участием пиррилмагнийгалогенида (стр. 233) или реакции Гаттермана и Гёша. Роль электрофила при этом выполняют протонированные цианистый водород или нитрилы; следует, однако, иметь в виду, что такие реакции пригодны только для ди- и триалкилпирролов, так как они осуществляются в сильноокислых условиях.

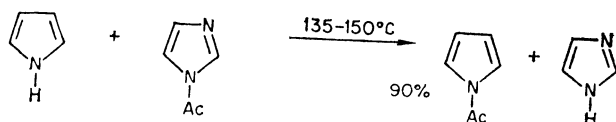


Более широкое применение нашла реакция Вильсмейера, которая дает лучшие результаты при формилировании пирролов, в том числе самого пиррола, так как применяемый реагент не вызывает полимеризации.



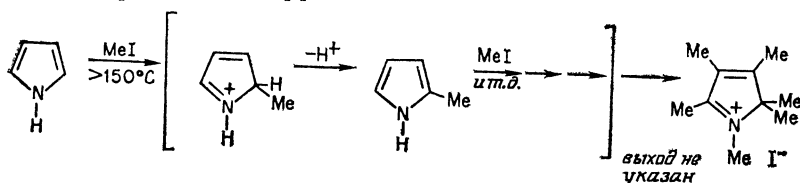
Ацелирование по атому азота проводят действием пирролалия и ацилгалогенида (стр. 232). Хорошим способом ацелиро-

вания пиррола по атому азота является также нагревание с N-ацетилимидазолом (стр. 332).



Эта необычная реакция, иллюстрирующая особенности кольцевой системы имидазола (стр. 331), заслуживает особого внимания.

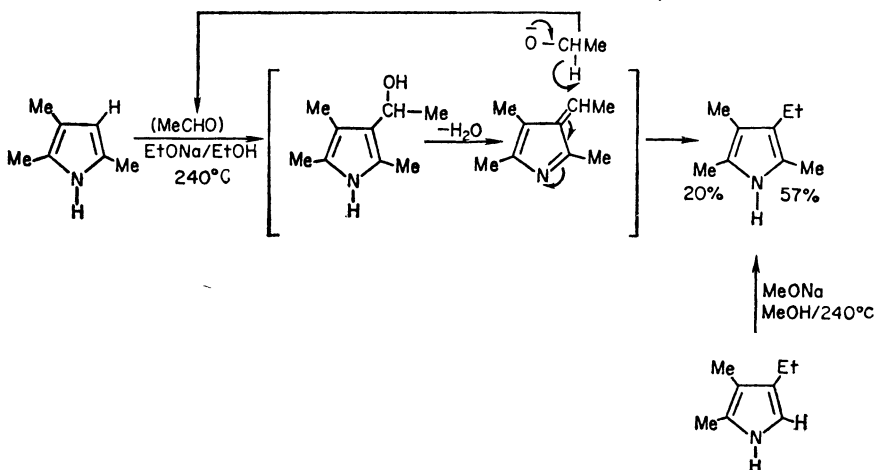
Алкилирование. Простые пирролы не реагируют с иодистым метилом при температурах ниже 100°C , тогда как при нагревании выше 150°C происходит целая серия превращений. Продукт реакции представляет собой смесь полимеров и некоторого количества полиалкилированных пирролов.



Моноалкилпроизводные пиррола не могут быть получены прямым алкилированием, в том числе по реакции Фриделя — Крафтса с алкилгалогенидами в присутствии катализаторов.

Гораздо более реакционноспособный аллилбромид реагирует с пирролами в воде в присутствии уксусной кислоты и ацетата натрия при комнатной температуре, давая смесь аллилпирролов (от моно- до тетрааллилпроизводных), димеров, тримеров и полимеров.

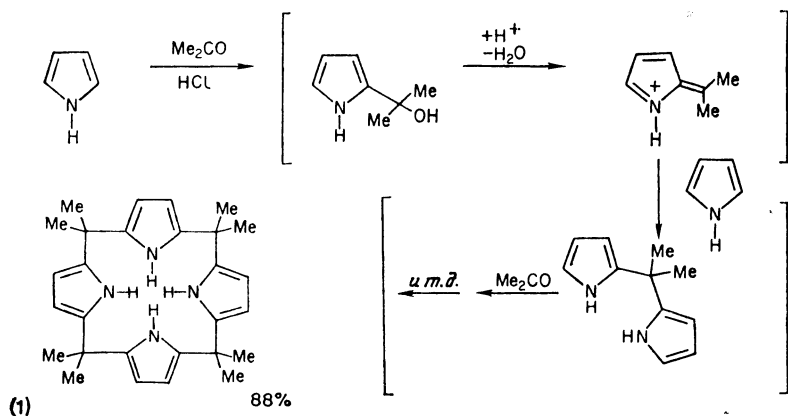
Для введения метильной или этильной группы в молекулу пиррола раньше часто использовалась реакция пиррола с соответ-



ствуюющим алкоголятом в спирте при высокой температуре. Вероятно, что в основе этой необычной реакции лежит конденсация пиррола с альдегидом, образующимся в очень небольших количествах при самоокислении алкоголята (см. следующий раздел); альдегид регенерируется в результате гидридного перемещения от алкоголята к алкилиденпирроленину.

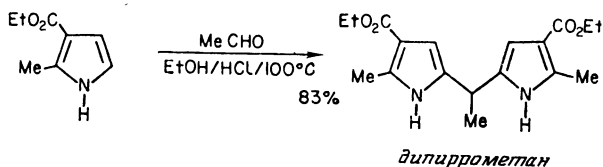
Конденсация с альдегидами и кетонами идет гладко в том случае, если она катализируется кислотами (протонирование карбонильного кислорода). Однако выделить образовавшиеся пирролилкарбинолы не удастся, поскольку протонирование катализирует отщепление воды, а получившиеся при этом α -алкилиденпирролий-катионы представляют собой высоко реакционноспособные электрофильные агенты. В качестве примера можно привести реакцию незамещенного пиррола с алифатическими альдегидами, которая неизбежно приводит к получению смол, вероятно, линейной структуры.

Сходным образом реагирует и ацетон, но в этом случае с высоким выходом образуется циклический тетрамер (1). Циклизация, возможно, объясняется тем, что две метильные группы удерживают пиррольные кольца в копланарной конформации, при которой возможность взаимодействия с водородом, находящимся у атомов азота или в β -положении к нему, сведена до минимума; при

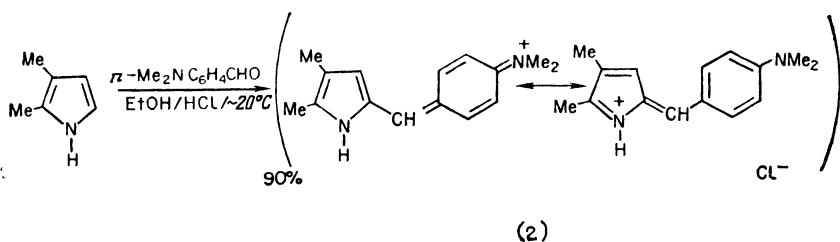


этом увеличиваются шансы циклизации линейного предшественника образующегося тетрамера. И только в том случае, если пиррольное кольцо содержит электроакцепторный заместитель и

имеет только одно незамещенное α - или β -положение, могут быть получены с высокими выходами дипиррометаны.

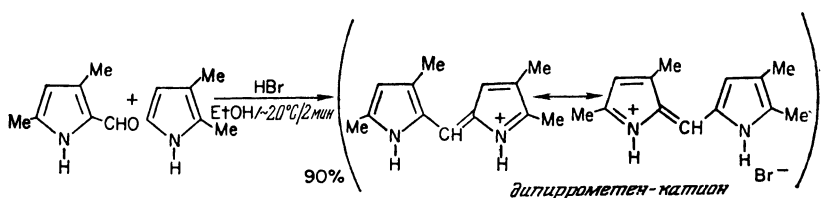


При взаимодействии пирролов с ароматическими альдегидами, содержащими электронодонорный заместитель, могут быть выделены окрашенные промежуточные катионы (2); причиной их устойчивости является мезомерная стабилизация.



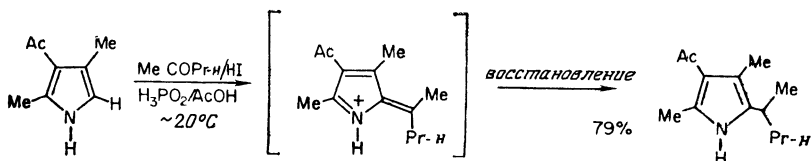
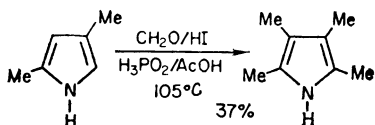
На взаимодействии пиррола с *n*-диметиламинобензальдегидом основана классическая цветная реакция Эрлиха; появление интенсивной окраски характерно не только для пирролов, но и для фуранов, индолов (стр. 293) и др. гетероциклов с незамещенным реакционноспособным положением в кольце.

Аналогичная конденсация пирролов с пирролальдегидом приводит к образованию дипиррометенового катиона. Этот тип катиона интересен тем, что он играет важную роль в синтезе порфирина.

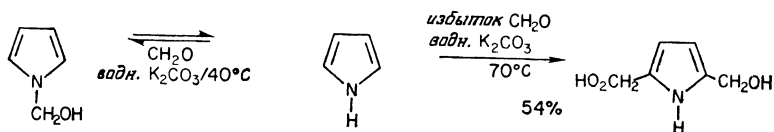


Промежуточные соединения, образующиеся при взаимодействии пирролов с альдегидами или кетонами, восстанавливаются в присутствии иодистоводородной и фосфорноватистой кислот, давая с высокими выходами производные пиррола, алкилированные по всем незамещенным положениям кольца. Основное применение этот метод нашел в синтезе алкилпирролов, содержащих ацильные или алкоксикарбонильные группы, так как такие заместители

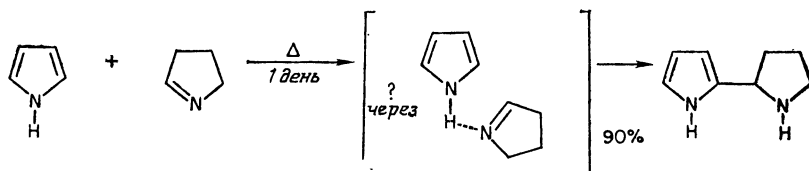
ли, имевшиеся в исходном пирроле, остаются неизменными в процессе реакции.



В результате взаимодействия пиррола с формальдегидом в щелочной среде происходит обычная конденсация.

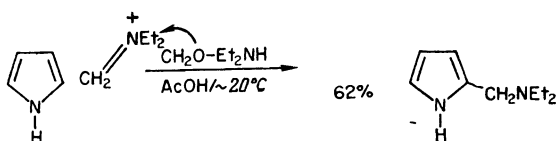


Конденсация с иминами и иммониевыми ионами. Имино- и иммониевые группы являются азотистыми аналогами карбонильных и O-протонированных карбонильных групп и обладают аналогичной реакционной способностью. Одна из простейших реакций пиррола с 1-пирролином, по-видимому, заключается в электрофильной атаке нейтральной группой C=N; наиболее вероятно, что она осуществляется путем циклизации комплекса, содержащего водородную связь, так как N-метилпиррол не реагирует с 1-пирролином в тех же условиях.

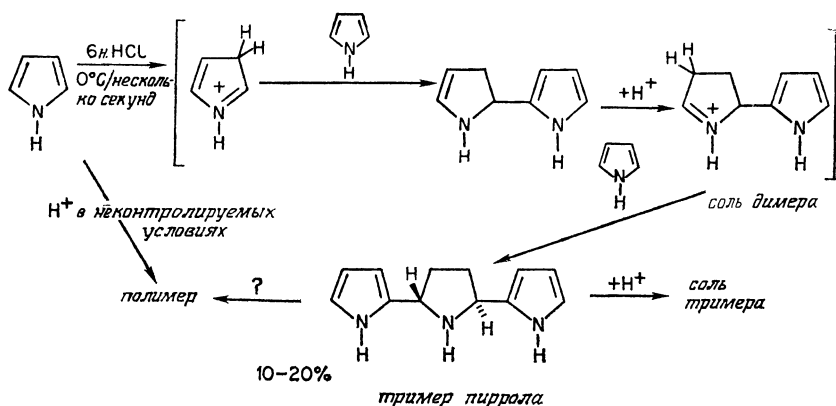


Как и следовало ожидать, гораздо более активна атака иммониевым катионом. Большую препаративную ценность имеет, на-

пример, реакция Манниха, в ходе которой иммониевый катион образуется из формалина, диалкиламина и уксусной кислоты.



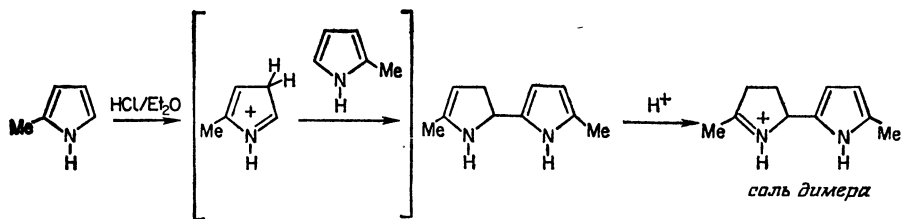
Катализируемая кислотами полимеризация пиррола включает целую серию реакций Манниха. В присутствии минеральных кис-



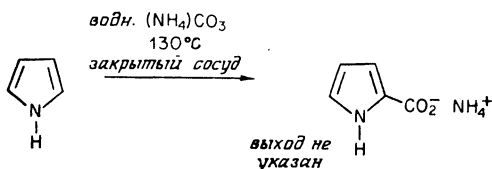
лот незамещенный пиррол легко превращается в смесь полимеров неизвестного строения, но в контролируемых условиях из реакционной смеси удается выделить тример. Неизвестно, является ли этот тример основным промежуточным соединением при образовании полимера. Следует отметить, что, по всей вероятности, роль электрофила принадлежит наиболее трудно образующемуся, но и наиболее реакционноспособному β -протонированному катиону. Димер не удается выделить, по-видимому, из-за его слишком большой реакционной способности, тогда как соль тримера не обладает такой высокой электрофильностью и защищена от атак электрофилов положительным зарядом на центральном атоме азота.

Димеры легко получать из 2-моноалкилпирролов и 2,3-диалкилпирролов. Тримеры не образуются из них, так как димерные соли не могут конкурировать с протонированными мономерами, будучи значительно менее электрофильными из-за электронодонорного

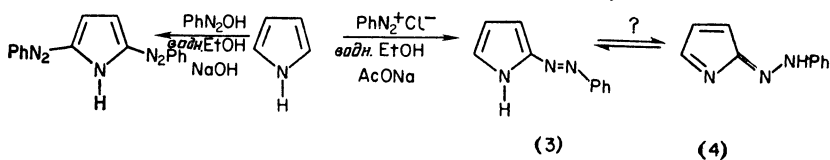
влияния алкильных групп и создаваемых ими стерических затруднений.



Карбоксилирование. Пирролы так же, как фенолы, гладко карбоксилируются под давлением.

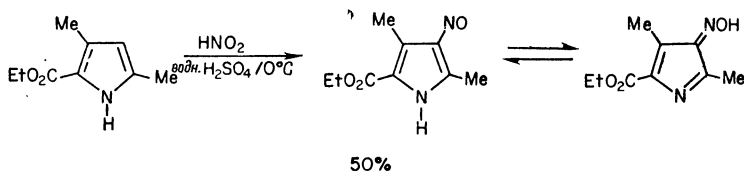


Диазосочетание пирролов с солями фенилдиазония осуществляется очень легко. В слабокислых или нейтральных растворах сочетание незамещенного пиррола приводит к получению моноазо-производных, а в щелочной среде образуются диазопроизводные.



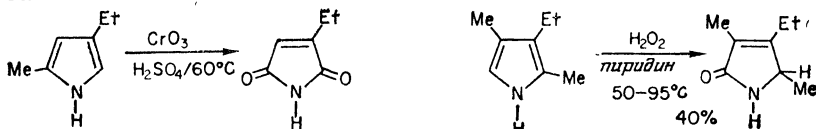
Какой из таутомеров (3) или (4) преобладает, до сих пор не установлено.

Нитрозирование. Простые пирролы легко реагируют с азотистой кислотой, превращаясь в комплексные соединения (см. разд. Окисление); нитрозопроизводные образуются только при наличии электроноакцепторных группировок.

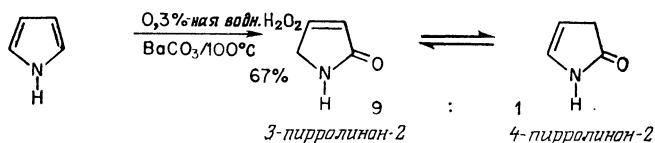


РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

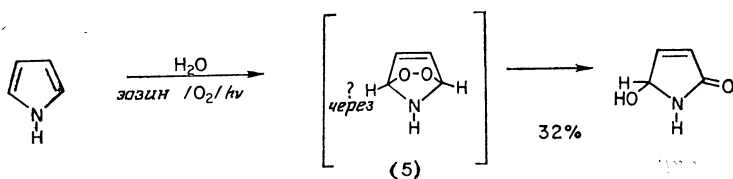
Пирролы, как правило, легко атакуются окислителями, часто подвергаясь при этом полному расщеплению. Если же кольцо пиррола сохраняется при окислении, продуктами реакции почти всегда оказываются производные малеинимида. Ранее эта окислительная реакция широко использовалась при определении строения порфирина; в качестве окислителей применялась водная смесь серной кислоты с хромовым ангидридом или дымящая азотная кислота



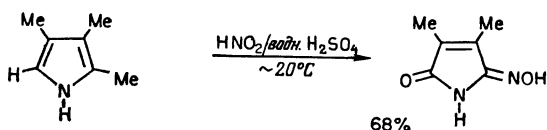
Более избирательно пиррол окисляется перекисью водорода, превращаясь с хорошим выходом в смесь двух таутомерных пирролинон-2.



Озонолиз алкилпирролов приводит к размыканию цикла с образованием смеси дикарбонильных соединений. Сенсибилизированная фотохимическая реакция окисления пиррола кислородом приводит к получению 5-оксипирролона-2 и, вероятно, включает присоединение кислорода с образованием циклического промежуточного перекисного соединения (5) (стр. 252). Скорость самоокис-



ления пирролов возрастает по мере увеличения числа алкильных заместителей. При действии азотистой кислоты происходит гладкое окислительное отщепление α -алкильных групп и образование производных оксима малеинимида; механизм этой реакции не изучен.

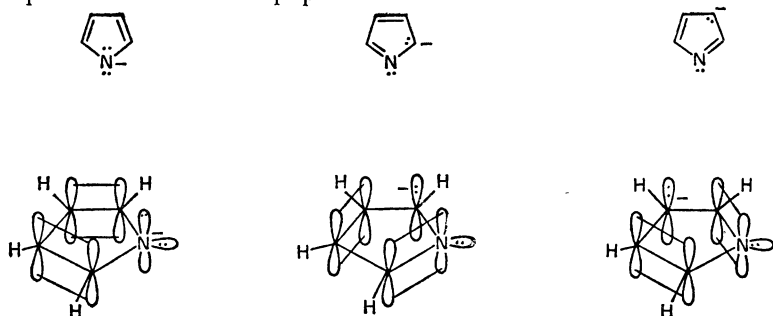


РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Пиррол и его алкильные производные не присоединяют нуклеофилы и не вступают в ними в реакции замещения. Они реагируют с нуклеофильными агентами только путем перемещения протона.

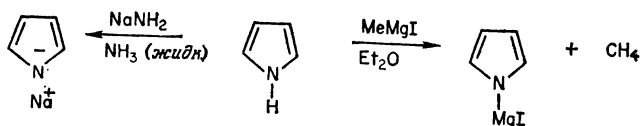
Депротонирование по кольцевому атому азота. Кислотность пиррольного водорода, связанного с атомом азота (pK_a 17,5), намного выше кислотности алифатических аминов, например пирролидина ($pK_a \sim 25$), а также анилина ($pK_a \sim 27$); она близка кислотности 2,4-динитроанилина (pK_a 15,0). При нагревании с сухим едким кали пиррол депротонируется.

Вполне вероятно, что сравнительно высокая кислотность иминогруппы пиррола связана с тем высоким частичным положительным зарядом, который возникает на атоме азота в результате мезомерии. Не лишена основания и другая точка зрения, согласно которой отрицательный заряд пиррилий-аниона стабилизирован мезомерной делокализацией, которая находит отражение в следующих трех канонических формах:



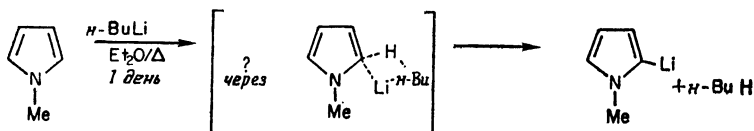
Следует отметить, что принадлежащая атомам азота неподеленная пара электронов находится во всех приведенных канонических формах на sp^2 -гибридизованной орбитали в плоскости кольца и геометрически эквивалентна фрагменту N—H в нейтральном пирроле.

Соли пиррола с щелочными металлами обычно получают действием амида калия или натрия в жидком аммиаке, а также бутиллития, ставшего в настоящее время вполне доступным реагентом, в эфире.



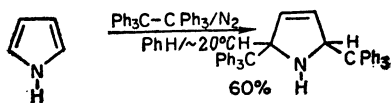
В ряде синтезов часто применяется N-пиррилмагнийгалогениды (стр. 233), полученные действием гриньяровского реактива на пиррол. Реакции различных N-металлированных пирролов будут рассмотрены ниже.

Депротонирование по атомам углерода. α -Углеродный атом в N-замещенных пирролах под действием бутиллития депротонируется. Ценность реакции заключается в том, что C-литиевые производные пиррола нашли применение в качестве промежуточных металлоорганических соединений в целом ряде синтезов.



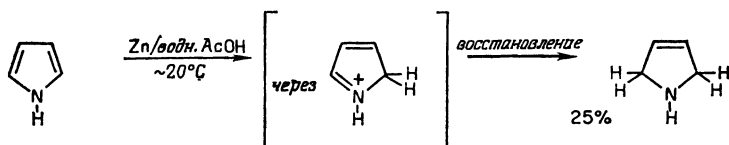
РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

Реакции пирролов или алкилпирролов со свободными радикалами упоминаются очень редко. Описано только взаимодействие пиррола с трифенилметильным радикалом, которое идет по типу 1,4-присоединения.

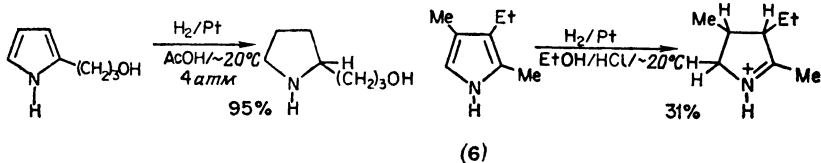


РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Такие нуклеофильные восстановители, как алюмогидрид лития, натрий в этаноле или в жидком аммиаке, не восстанавливают пирролов, которые способны восстанавливаться только в кислой среде, реагируя, по-видимому, в виде протонированных катионов. Восстановление приводит к получению 3-пирролинов, хотя в некоторых случаях наряду с ними образуются и 1-пирролины.

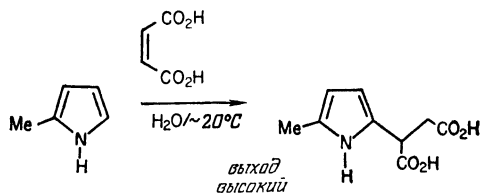


Пирролидины можно получить из пирролов каталитическим гидрированием. Эти реакции идут намного труднее, чем аналогичные реакции восстановления фуранов (стр. 272), но имеют то преимущество, что не осложняются размыканием цикла. В более мягких условиях пиррольное кольцо не восстанавливается. Одним из очень редких примеров частичного каталитического восстановления ароматического кольца (ср. с пиримидинами, стр. 149) является реакция гидрирования 2,3,4-триалкилпиррола (6).

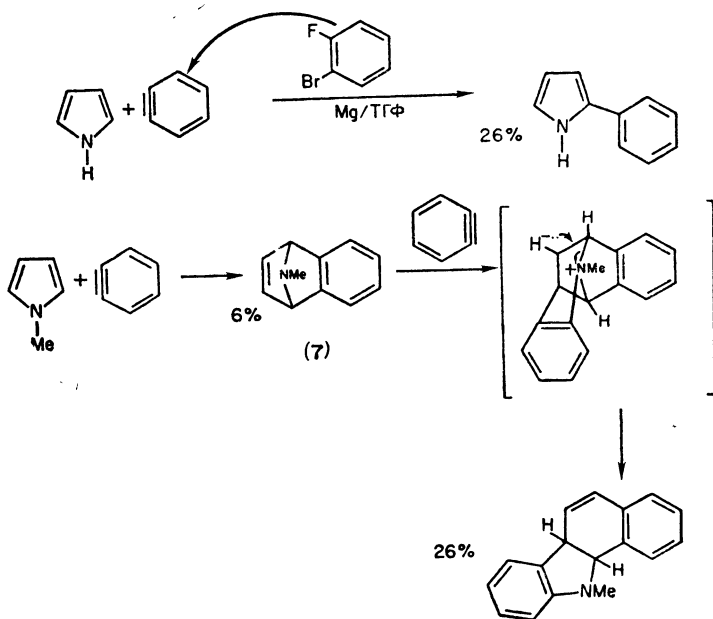


РЕАКЦИИ С ДИЕНОФИЛАМИ

Пирролы с большим трудом вступают в реакцию циклоприсоединения по Дильсу—Альдеру; для них типична реакция заместительного присоединения по α -положению. В результате взаимодействия незамещенного пиррола с малеиновым ангидридом или малеиновой кислотой образуется смесь продуктов. По этому типу присоединяется к пирролу и дегидробензол.

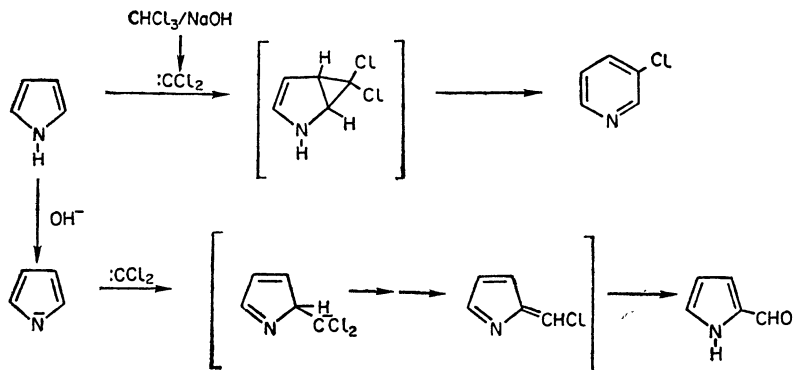


склонны вступать в реакцию по типу 1,4-присоединения. В качестве примера можно привести взаимодействие N-метилпиррола с дегидробензолом. В большинстве случаев первичный продукт присоединения (7) подвергается дальнейшим превращениям.



РЕАКЦИИ С КАРБЕНАМИ

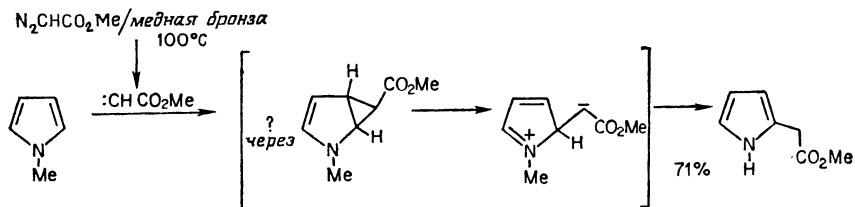
Давно известна реакция взаимодействия пиррола с дихлоркарбеном, ранее применявшаяся с целью получения 2-формилпиррола. Эта реакция особенно интересна тем, что она сопровождается параллельным расширением цикла с образованием 3-хлорпиридина



на (вторая реакция имеет общий характер; например, инден таким же способом превращается в 2-хлорнафталин).

Единственный продукт реакции с хлоркарбеном :CHCl , выделенный из реакционной смеси,— это пиридин (выход 32%). Реакции с карбеном :CH_2 до сих пор не описаны.

Реакцией N-метилпиррола с карбометоксикарбеном, в отличие от взаимодействия последнего с фураном (стр. 273) и тиофеном (стр. 255), не удастся выделить производного циклопропана. Не исключено, однако, что циклопропановое производное образуется



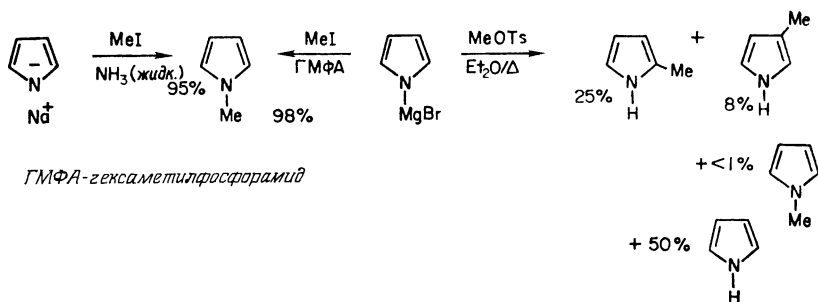
как промежуточное соединение, в качестве же конечного продукта реакции выделяют только пиррилацетат. Возможно, что размыкание трехчленного цикла в промежуточном соединении происходит под влиянием электронодонорного атома азота.

РЕАКЦИИ N-МЕТАЛЛИРОВАННЫХ ПИРРОЛОВ

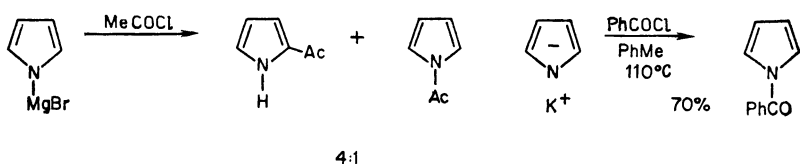
Литиевые, натриевые, калиевые и магниевые производные пирролов очень активно реагируют с алкил- и ацилгалогенидами, эпоксидами и эфирами. В зависимости от природы металла и раство-

рителя замещение может идти по атому азота, α - или β -углеродным атомам или одновременно по разным положениям кольца.

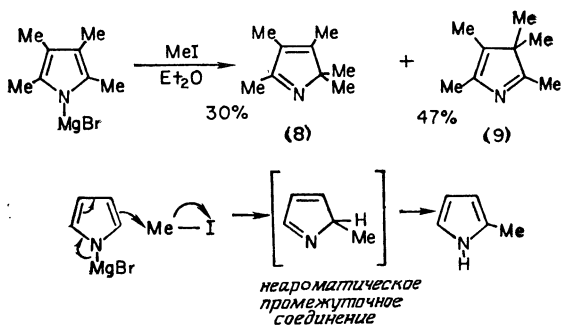
Вообще говоря, чем больше катион металла и чем полярнее растворитель, тем замещение по атому азота более вероятно.



Наблюдаемые различия в реакциях N-металлированных пирролов с ацилгалогенидами также зависят от характера катиона металла.



2,3,4,5-Тетраметилпиррилмагнийгалогениды легко реагируют с иодистым метилом, давая смесь двух C-метилированных соединений (8) и (9). Их образование свидетельствует о том, что в процессе C-замещения образуется промежуточное соединение неароматического характера, способное таутомеризоваться. Следует отметить, что из пиррилгриньяровых соединений и альдегидов и кетонов, как правило, не удается получить простых соединений.

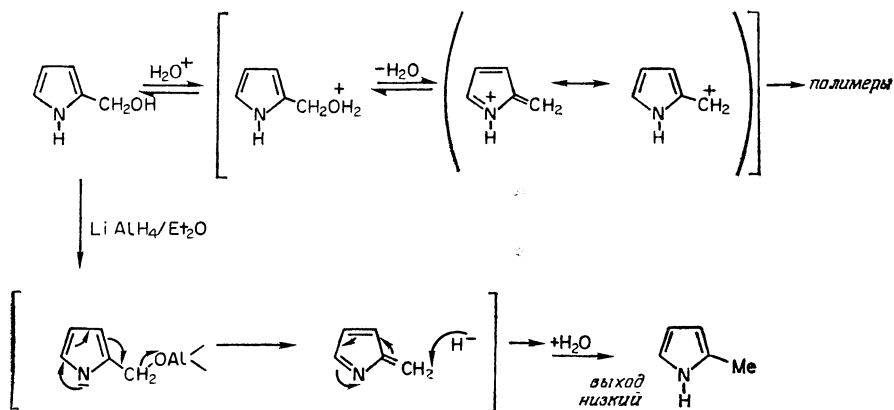


РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АЛКИЛЬНЫХ ГРУПП В АЛКИЛПИРРОЛАХ

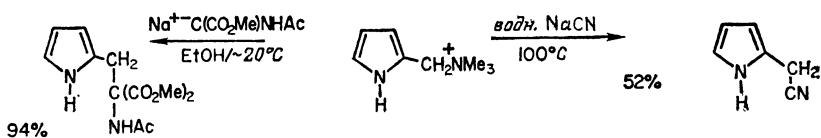
Алкилпирролы отличаются от алкилпиридинов и даже алкилиндолов (стр. 304) тем, что их алкильные группы не обладают заметной реакционной способностью.

С-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ

Спирты ряда пиррола вполне устойчивы в нейтральной и щелочной средах, но чрезвычайно реакционноспособны в кислотах, где они легко образуют катионы, обладающие значительной электрофильностью. Алюмогидрид лития восстанавливает спирты до соответствующих алкилпирролов. N-Алкилпирролы не восстанавливаются алюмогидридом лития в тех же условиях, что подтверждает правильность приведенной ниже схемы превращений 2-оксиметилпиррола:

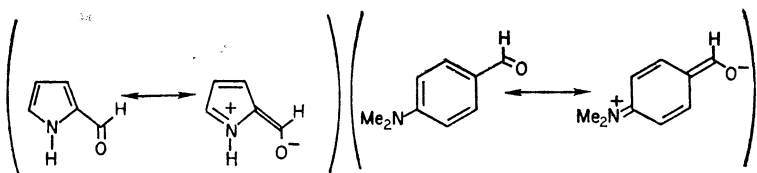


Пиррольные четвертичные аммониевые основания по реакционной способности близки к спиртам. Например, реакция иодметилата 2-диметиламинометилпиррола (стр. 224) с нуклеофилами приводит к отщеплению триметиламина; эти реакции имеют большую препаративную ценность.



ПИРРОЛАЛЬДЕГИДЫ И ПИРРОЛКЕТОНЫ

Пирролальдегиды и пирролкетоны — устойчивые соединения, не вступающие в реакции полимеризации или самоокисления. Их карбонильные группы, особенно находящиеся в α -положении, менее реакционноспособны, чем в арилкетонах. Это объясняется тем, что мезомерный эффект с участием кольцевого атома азота уменьшает частичный положительный заряд ($\delta+$) на карбонильном атоме углерода; аналогичное уменьшение реакционной способности альдегидной группы имеет место и в *p*-диметиламинобензальдегиде.

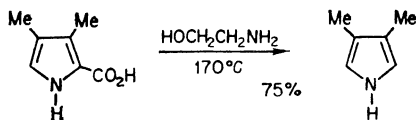


Ни одно из карбонильных производных пиррола не способно вступать в реакции Канниццаро или Перкина, хотя в большинстве других реакций, характерных для альдегидов и кетонов, они ведут себя нормально.

Для синтетических целей особое значение имеют реакции восстановления карбонильных групп до спиртовых под действием боргидрида натрия, а также получение соответствующих алкилпирролов по реакции Кижнера — Вольфа.

ПИРРОЛКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

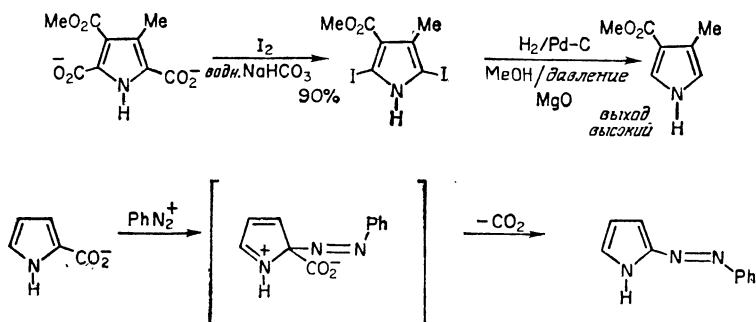
Главная особенность пирролкарбоновых кислот заключается в том, что их карбоксильные группы очень легко замещаются другими группами. Декарбоксилирование пирролкарбоновых кислот путем нагревания имеет препаративное значение, поскольку синтезы пиррольного кольца часто приводят к получению эфиров карбоновых кислот (например, см. синтез Кнорра, стр. 239).



Карбоксильные группы замещаются и при действии электрофильных агентов. Нитрование пиррол-2-карбоновой кислоты азотной кислотой в уксусном ангидриде приводит к образованию смеси нитрокарбоновых кислот и 2-нитропиррола (10%-ный выход).

Карбоксильная группа очень гладко замещается галогенами. Реакция сопровождается выделением углекислоты (ср. с фураном, стр. 269) и может быть использована как более удобный метод

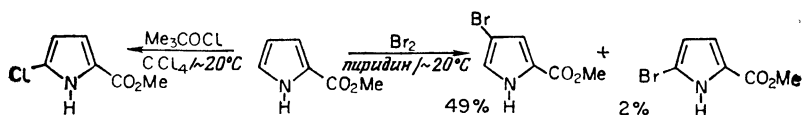
декарбоксилирования по сравнению с термическим декарбоксилированием. Особенно интересна реакция diazосочетания, которая



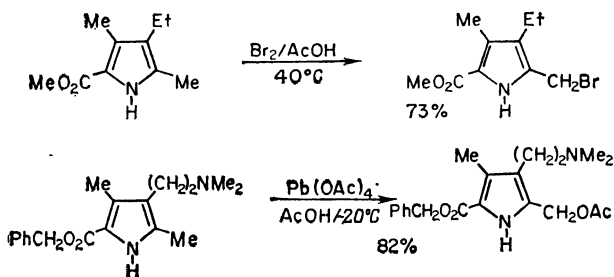
также приводит к выделению углекислоты и осуществляется легче прямого азосочетания, основанного на замещении водорода.

ЭФИРЫ ПИРОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Действие электрофильных агентов на эти устойчивые соединения изучено достаточно подробно. Особенно интересно то, что влияние карбометоксигруппы, ориентирующей электрофил в положение 4 (т. е. в *meta*-положение к этой эфирной группе), преобладает над нормальным замещением в α -положении. И только в реакции с *tert*-бутилгипохлоритом — очень редком для пирролов случае свободно-радикального замещения — был получен ожидаемый 5-хлорпиррол.



В синтетических работах нашли широкое применение реакции галогенирования или окисления алкильных групп, находящихся в *ortho*- или *para*-положении к карбометоксигруппе.

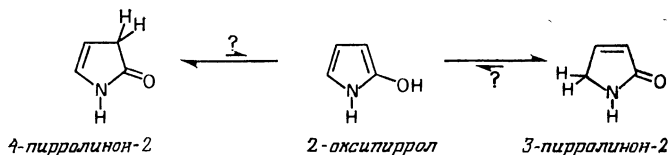


ГАЛОГЕНПИРРОЛЫ

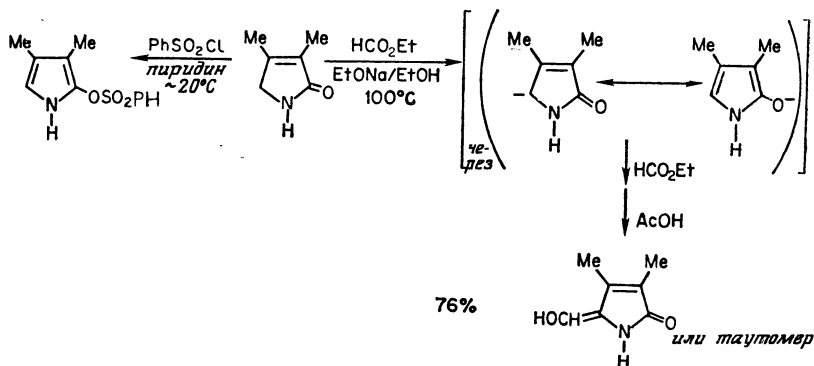
2-Галогенпирролы — чрезвычайно неустойчивые соединения, по причинам до сих пор неизвестным. Наоборот, 3-галогенпирролы вполне устойчивы (в этом отношении они сравнимы с 2-галогенпиррилкетонами и -эфирами). Оба галогенпиррола ведут себя как нормальные арилгалогениды с прочной связью углерод — галоген. Например, 2-хлорпиррол не реагирует с натрием, *трет*-бутилатом, алюмогидридом лития и даже с натрием в жидком аммиаке. Зато в реакции каталитического восстановления он легко подвергается расщепительному гидронолизу. Это позволяет использовать галогены в качестве защитных групп для синтезов в ряду пиррола.

ОКСИ- И АМИНОПИРРОЛЫ

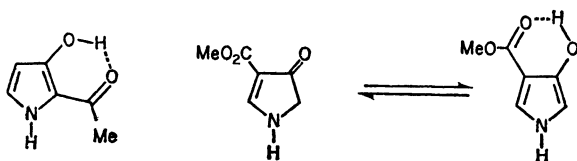
3- и 4-Пирролиноны-2. Неизвестно, существуют ли реально 2-оксипирролы. Во всяком случае, можно утверждать, что два изомерных пирролона, бесспорно, имеют большее преимущество в таутомерном равновесии. Хорошо известны вполне устойчивые 3-пирролиноны-2. В незамещенном пирролиноне-2 эта форма значительно преобладает над 4-пирролиноном-2 и разделить изомеры не удается.



Большинство реакций, описанных для пирролинонов-2, катализируются основаниями и приводят к замещению по положению 5 или по кислороду; по-видимому, они идут с промежуточным образованием мезомерного аниона.



4-Пирролиноны-3 или 3-оксипирролы. Незамещенный пирролин-3 и его С-алкилпроизводные до сих пор не описаны. Известны только производные пирролина-3, замещенные в разных положениях карбометоксигруппой. Вполне естественно, что при изучении



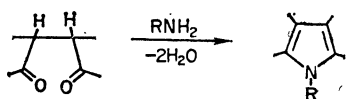
этих соединений нельзя извлечь никакой информации о возможном состоянии тауомерного равновесия незамещенных систем.

2- и 3-Аминопирролы. 2-Аминопирролы чрезвычайно неустойчивы, и поэтому о них известно очень мало. Недостаточно изучены и гораздо более устойчивые 3-аминопирролы.

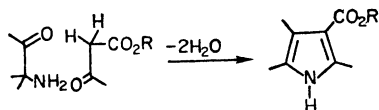
СИНТЕЗЫ ПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пиррол и его производные синтезируют из негетероциклических предшественников разными путями, из которых можно выделить три главных направления.

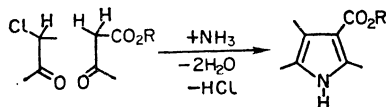
а) Пирролы образуются из 1,4-дикарбонильных соединений и аммиака или первичных аминов. В таких синтезах необходимость дегидрирования отпадает.



б) α -Аминокетоны реагируют с карбонильными соединениями, содержащими в α -положении к карбонилу метиленовую группу, по возможности активированную. Роль активатора может выполнять, например, карбоалкоксигруппа:

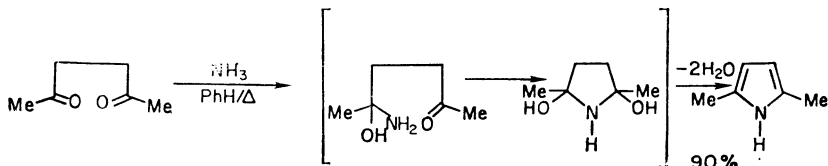


в) Синтез пиррола может быть осуществлен из α -галогенкарбонильных соединений, α -кетоефиров и аммиака.



а) Из 1,4-дикарбонильных соединений и аммиака или первичных аминов.

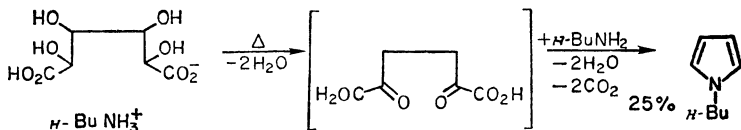
Синтез Пааля — Кнорра. Реакции аммиака или первичных аминов с 1,4-дикарбонильными соединениями приводят к получению пирролов. При этом происходит нуклеофильное присоединение аммиака к двум карбонильным атомам углерода и последующее отщепление двух молекул воды:



Впрочем, нет оснований утверждать, что это — действительная последовательность превращений: порядок прохождения различных стадий неизвестен и никаких промежуточных соединений выделить не удалось. Следует подчеркнуть, что в заключительной стадии синтеза окисления не требуется (ср. с синтезом пиридина, стр. 87).

До сих пор еще находит применение синтез N-алкилпирролов, основанный на сухой перегонке алкиламмониевых солей слизиной или сахарной кислоты.

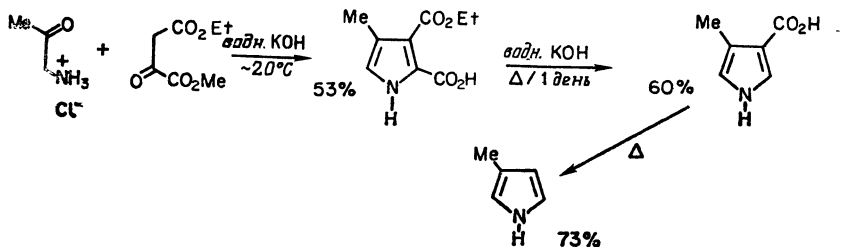
Возможно, что эта реакция, которая сопровождается выделением 4 молекул воды и 2 молекул углекислоты, проходит через промежуточное 1,4-дикарбонильное соединение:



В связи с этим следует еще раз напомнить, что пирролкарбоновые кислоты очень легко декарбоксилируются.

б) Из α -аминокарбонильных соединений.

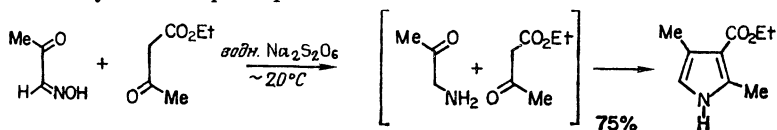
Синтез Кнорра. В этом наиболее распространенном синтезе пирролов используют два компонента. Один из них поставляет будущему пиррольному кольцу атом азота и углеродные атомы 2 и 3, второй — углеродные атомы 4 и 5; второй компонент обязательно должен содержать метиленовую группу в α -положении к



карбонильной. Этот метод может быть проиллюстрирован синтезом 3-метилпиррол-2-карбоновой кислоты и получением из нее 3-метилпиррола.

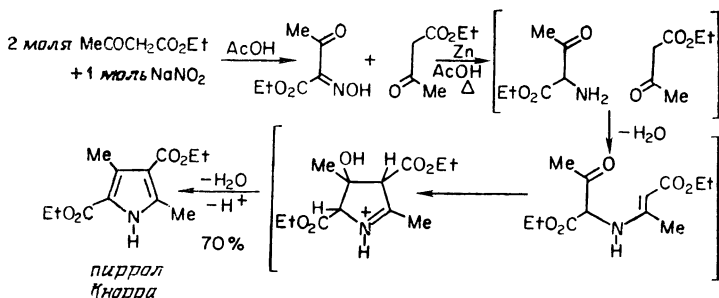
Свободные α -аминокарбонильные соединения легко димеризуются в дигидропиразины (стр. 159), поэтому их следует получать и использовать в реакции в виде солей в расчете на то, что они будут выделены основанием, присутствующим в реакционной смеси. Для того чтобы синтез Кнорра давал хорошие результаты, необходимо активировать метиленовые группы второго компонента (как, например, в ацетоуксусном эфире). Только в этом случае конденсация, приводящая к образованию пиррола, может успешно конкурировать с самоконденсацией α -аминокарбонильного компонента.

Трудности, связанные с применением α -аминокарбонильных соединений, могут быть преодолены и другим путем: их синтезируют в присутствии второго компонента, с которым им предстоит реагировать. Для этой цели целесообразно, например, использовать превращение оксиминогруппы в аминогруппу действием цинка и уксусной кислоты или дитионита натрия. Кетонная, а также сложноэфирная группы при этом остаются незатронутыми, как показано на следующем примере:



Если α -аминокарбонильное соединение, участвующее в синтезе пиррола по Кнорру, является аминопроизводным второго карбонильного компонента, то в ходе реакции можно получить предшественник аминокрбонильного соединения — оксиминопроизводное.

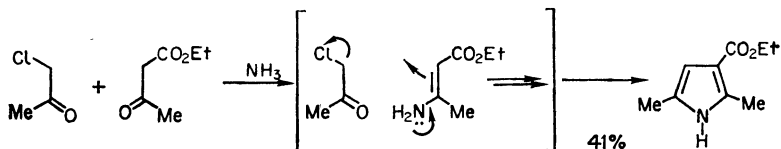
Последовательность образования связей при синтезе пиррольного кольца не установлена. Но независимо от того, какая связь образуется раньше, — связь атома азота с C_5 -атомом или C_3 — C_4 -связь, — несомненно одно: если есть возможность выбора, аминогруппа всегда будет реагировать с наиболее электрофильной



карбонильной группой второго компонента. Аналогичным образом С₃—С₄-связь возникает за счет участия наиболее электрофильной карбонильной группы α-аминокарбонильного соединения. Вполне вероятная последовательность стадий показана на примере классического синтеза Кнорра.

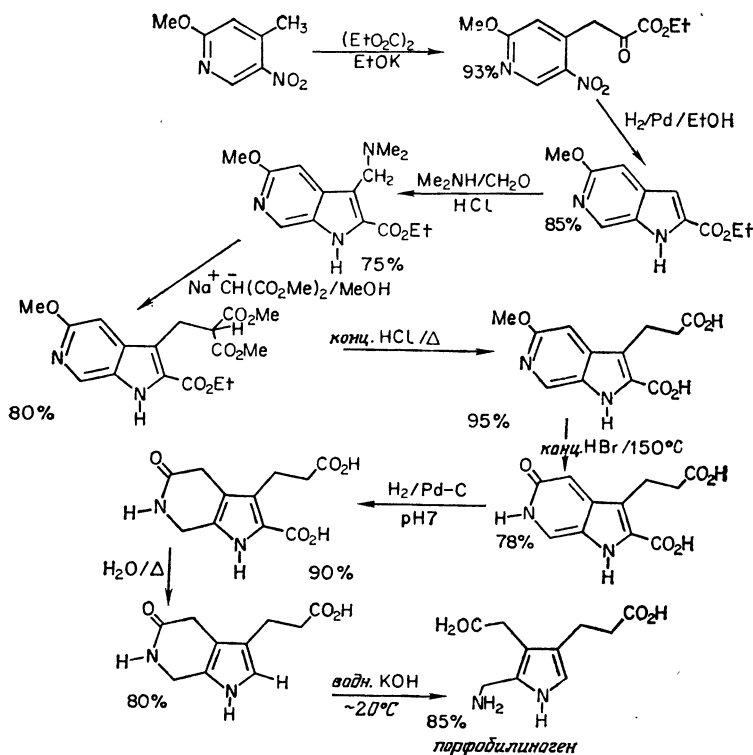
в) Из α-галогенкарбонильных соединений.

Синтез Ганча. Этот синтез пирролов является модификацией синтеза фурана по Фейсту — Бенари (стр. 280) с той разницей, что для построения кольцевой системы вводят аммиак.

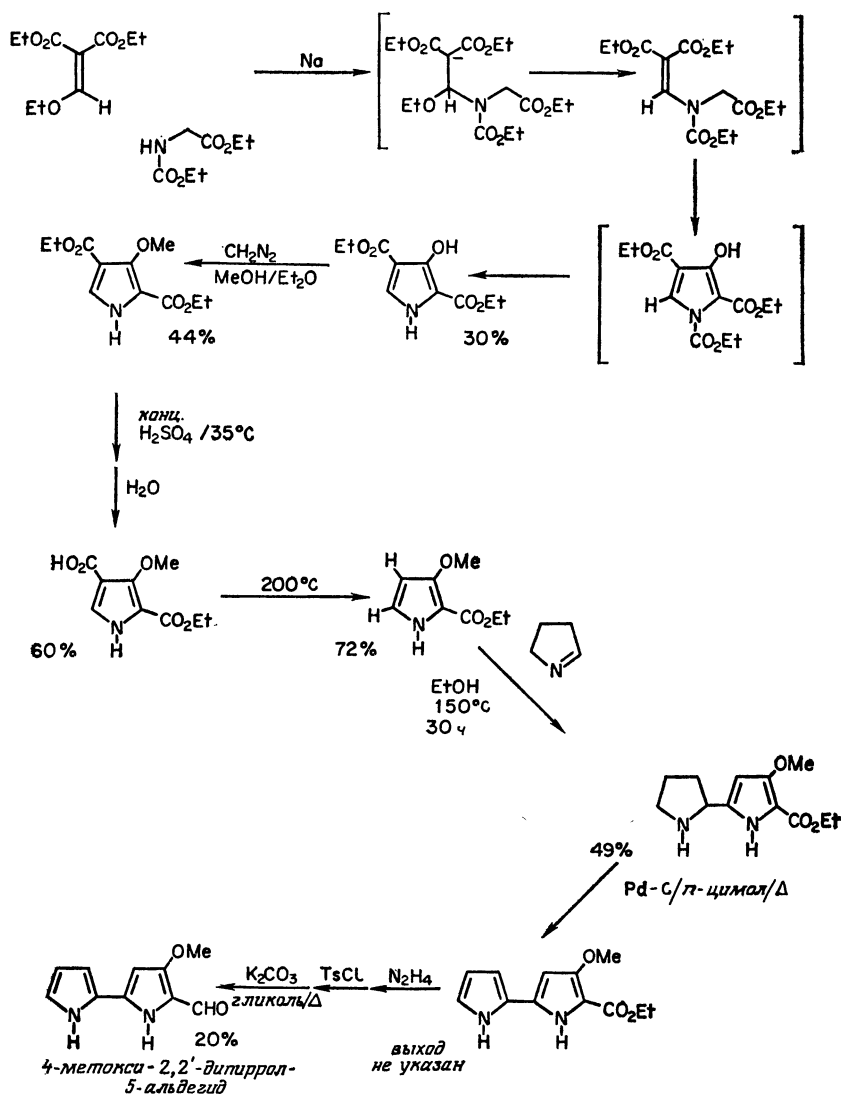


Примеры некоторых современных синтезов пиррольных соединений

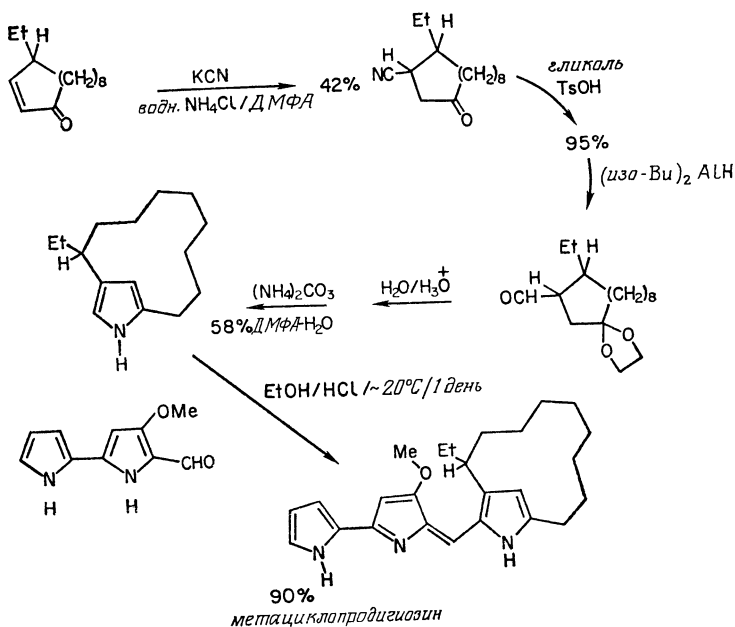
а) *Порфобилиноген* из 2-метокси-4-метил-5-нитропиридина (стр. 95). Пример синтеза индола по Рейссерту (стр. 315).



б) 4-Метокси-2,2'-дипиррол-5-альдегид, промежуточное соединение в синтезе продигиозина и метациклопродигиозина.



в) Метациклопродигиозин, красный пигмент из *Streptomyces longisporus ruber*.

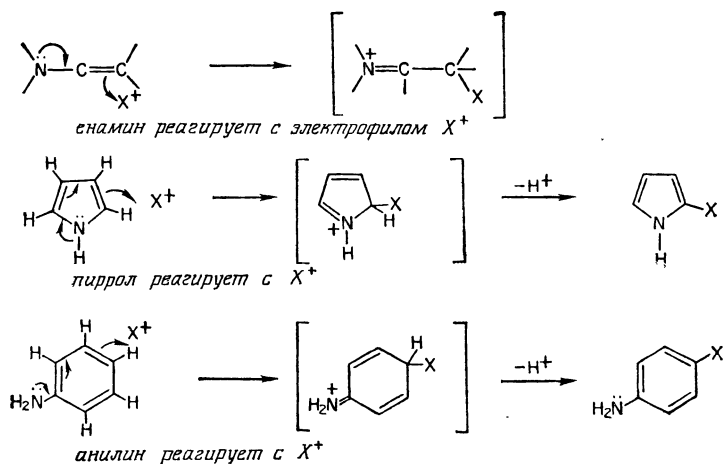


СРАВНЕНИЕ ПИРРОЛА И ПИРИДИНА

Эти два гетероцикла резко отличаются по свойствам друг от друга. Пиридин обладает основными свойствами, устойчив к действию кислот и электрофильным атакам, но легко подвергается нуклеофильным атакам и с трудом окисляется. В отличие от него пиррол практически нейтрален, полимеризуется под действием кислот и чрезвычайно легко реагирует с электрофильными агентами, даже с самыми слабыми. Если не считать депротонирования, пиррол не реагирует с нуклеофильными агентами и легко окисляется даже на воздухе.

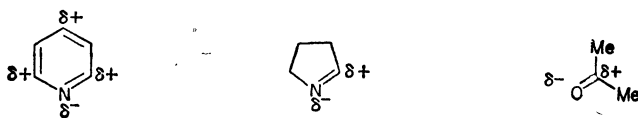
Отличия между этими гетероциклами легко объясняются особенностями их строения, рассмотренными в первой главе.

В большинстве реакций пиррол ведет себя подобно енамину; иными словами, атом азота занимает в молекуле пиррола такое положение, при котором его электронная пара легко притягивается углеродными атомами.

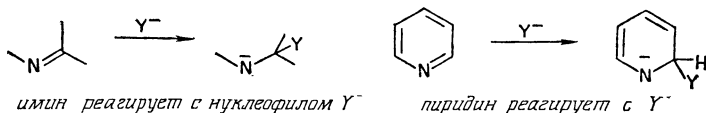


В этом заключается сходство пиррола с ариламинами, которые реагируют с электрофилами чрезвычайно легко. По реакционной способности к электрофильным агентам пиррол близок анилину и намного превосходит бензол, а в смысле устойчивости в реакциях нуклеофильного присоединения или замещения мало отличается и от бензола, и от анилина.

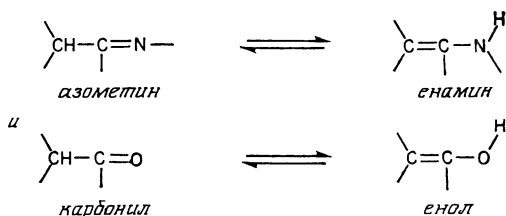
В противоположность пирролу реакционная способность пиридина приближает его к кетонам и азометинам, у которых углеродный атом функциональной группы связан двойной связью с атомом кислорода или азота.



Поляризация этих соединений приводит к возникновению частичного отрицательного заряда на гетероатоме. В том же направлении действует и эффект поляризации, поэтому нуклеофильное присоединение легко идет по углеродному атому, связанному двойной связью с гетероатомом.



Если пирролы имеют сходство с енаминами и енолами, то пирролины родственны их таутомерам — азометинам и карбонильным соединениям.



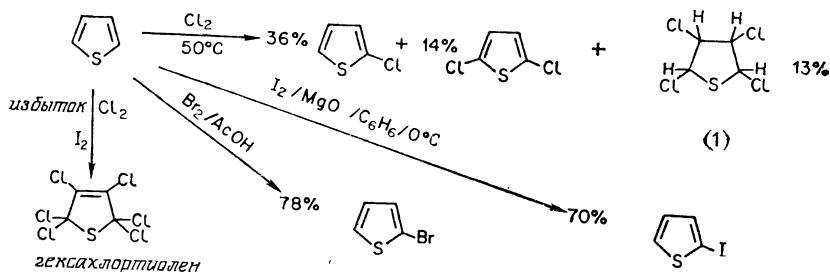
ТИОФЕНЫ

Тиофен и его простейшие производные — устойчивые жидкости, по температуре кипения и даже по запаху сильно напоминающие производные бензола.

Они сопровождают бензол и его замещенные в продуктах перегонки каменноугольной смолы. Открытие тиофена в бензольной фракции каменноугольной смолы связано с одним из классических анекдотов органической химии. В прежние времена для характеристики химических соединений широко применялись цветные реакции. Было, например, известно, что при нагревании бензола с изатином и концентрированной серной кислотой появлялась синяя окраска. В 1882 г. В. Мейер читал перед студентами последнего курса лекцию, сопровождавшуюся демонстрацией опытов. К восторгу всех присутствующих, за исключением самого профессора и тем более ассистента, ответственного за подготовку и демонстрацию опытов, опыт не удался и цветная реакция не получилась. При тщательном анализе условий эксперимента выяснилось, что у ассистента кончились запасы продажного бензола и он спешно приготовил бензол для лекционного опыта путем декарбоксации бензойной кислоты. Сразу стало ясно, что цветная реакция характерна не для самого бензола, а для содержащейся в нем примеси. Эта примесь оказалась ранее неизвестным циклическим соединением, названным тиофеном. Происхождение этого слова связано с греческим названием серы «тийон» и другим греческим словом «фено», означающим «светящийся» и послужившим ранее корнем слова «фенол» (фенол был получен при производстве светильного газа из каменноугольной смолы в качестве побочного продукта).

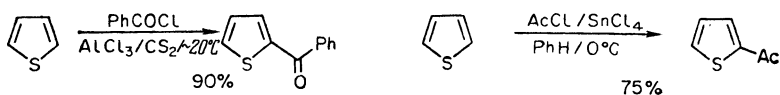
Ароматические соединения тиофенового ряда не принимают участия в метаболизме животных: один из витаминов — биотин имеет тетрагидротиофеновое строение, т. е. структуру алифатического тиоэфира (стр. 367). Но в растениях производные тиофена все же встречаются, правда сравнительно редко. Они находятся в них в сочетании с полиацетиленами, так как между ними существует

хлора при 50°C. Следует обратить особое внимание на продукт присоединения (1).



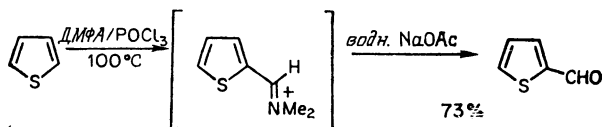
При действии избытка хлора и каталитических количеств иода с количественным выходом получают гексахлортиолен. В противоположность реакции нитрования выход 3-монозамещенного производного при хлорировании не достигает даже 1%.

Ацилирование. Для ацилирования тиофена часто применяют реакцию Фриделя—Крафта, которая проходит гладко и с хорошим выходом почти исключительно по α -положению. Если использовать в качестве катализатора $\text{Ac}_2\text{O—SnCl}_4$ и проводить реакцию в дихлорэтано при комнатной температуре, то получается смесь α - и β -ацетилизомеров в соотношении 200:1. При действии безводного хлористого алюминия и в меньшей степени хлорного олова тиофен осмоляется. Во избежание этого к смеси тиофена с ацилирующим агентом катализатор следует добавлять порциями. При таком способе ведения процесса хлористый алюминий реагирует в первую очередь с ацилирующим агентом и способствует его превращению в активный электрофил.

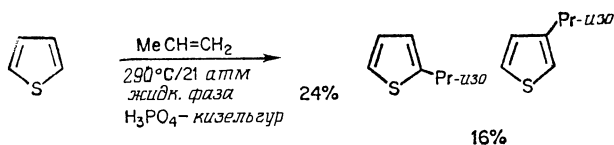


Имея в виду возможность осмоления тиофена, бензол, используемый в реакции Фриделя—Крафта, должен быть тщательно очищен от тиофена.

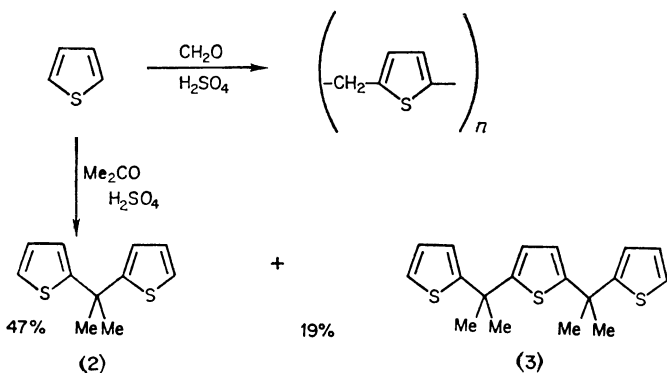
Ацилирование тиофена ангидридами кислот катализируется сильными кислотами; так, 2-ацетилтиофен с хорошим выходом получается при действии уксусного ангидрида и фосфорной кислоты. Тиофен гладко формилируется по Вильсмейеру.



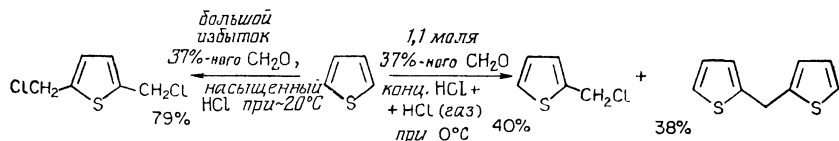
Алкилирование тиофена осуществляется быстро, но не может служить хорошим препаративным методом получения алкилтиофенов из-за недостаточной избирательности этой реакции: высоко-реакционноспособные карбониевые ионы реагируют почти одинаково по α - и β -положениям тиофена. Кроме того, при этом не исключены реакции полиалкилирования, а также осмоления.



Конденсация с альдегидами и кетонами. Катализируемое кислотами взаимодействие тиофена с альдегидами и кетонами нельзя рекомендовать как хороший способ получения оксиалкилтиофенов, которые неустойчивы в условиях этих реакций. С формальдегидом тиофен образует полимеры, но с ацетоном в тщательно контролируемых условиях он дает ди- и тримерные соединения (2) и (3).

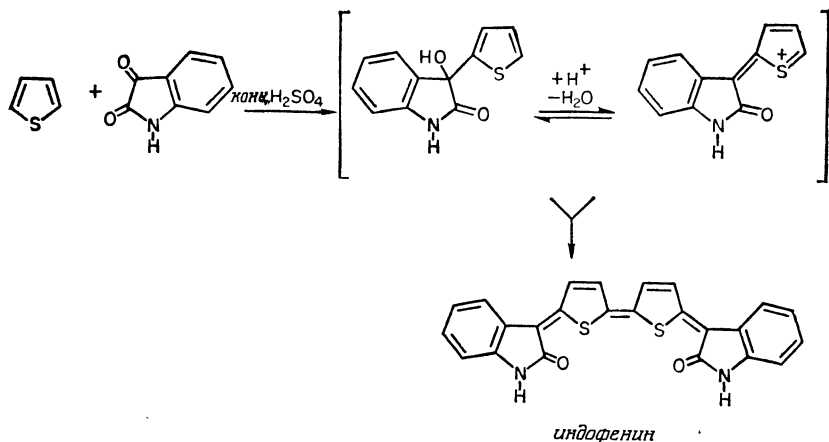


Реакция хлорметилирования является ценным синтетическим методом, но только при тщательном контроле условий реакции.

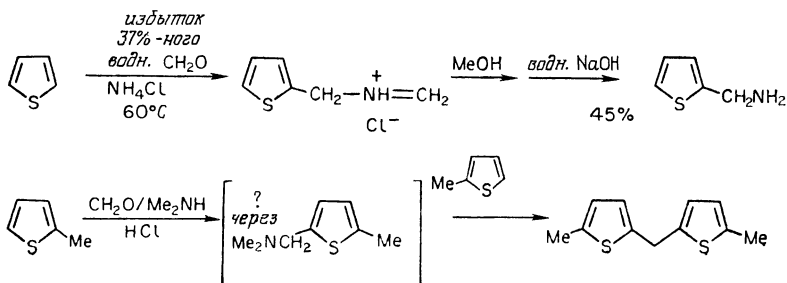


С исторической точки зрения очень интересна упомянутая выше реакция конденсации тиофена с изатином в концентрированной

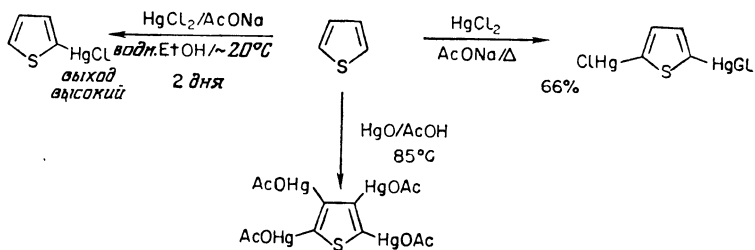
серной кислоте; она приводит к образованию индофенина, окрашенного в интенсивный синий цвет.



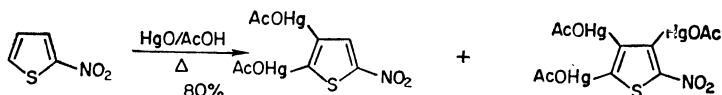
Конденсация с иммониевыми ионами. Аминотилирование тиофена (реакция Манниха) идет нормально только с участием аммиака, тогда как применение первичных или вторичных аминов приводит к образованию дитиенилметанов.



Меркурирование осуществляется очень легко. Как видно из приведенных примеров, ацетат ртути реагирует значительно активнее, чем двухлористая ртуть:



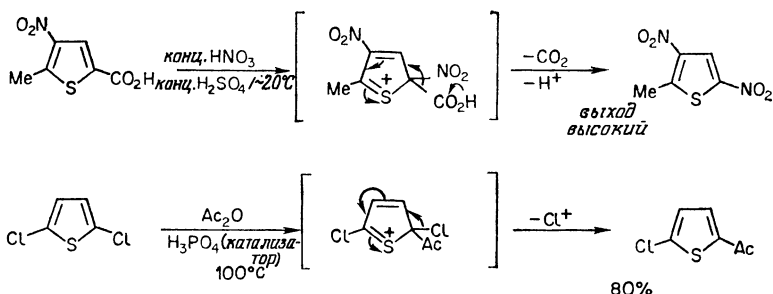
Даже наличие мощных дезактивирующих группировок почти не влияет на легкость замещения.



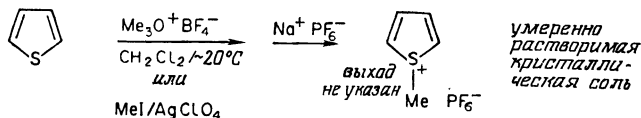
Диазосочетание. Реакционная способность тиофена и алкилтиофенов недостаточно высока, чтобы обеспечить прохождение реакции сочетания даже с самыми активными диазониевыми ионами.

Замещение в α-положение тиофена

Можно привести много примеров такого типа электрофильного замещения уже имеющегося заместителя. Два типичных примера приведены ниже:



Присоединение к гетероатому



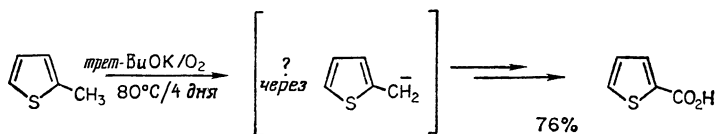
Кольцевой атом серы способен алкилироваться. Судя по спектральным характеристикам образовавшегося тиофений-катиона, он сохраняет ароматический характер, т. е. оставшаяся пара электронов атома серы может участвовать в ароматическом секстете π-электронов (стр. 19).

РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

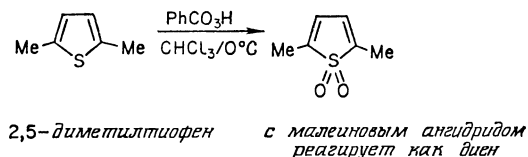
Циклическая система тиофена в условиях умеренного окисления не разрушается. Если же кольцо подвергается атаке окислителя, оно расщепляется с образованием малеиновой и щавелевой кис-

лот, а сера входит в состав серной кислоты. Такое расщепление имеет место, например, при окислении азотной кислотой.

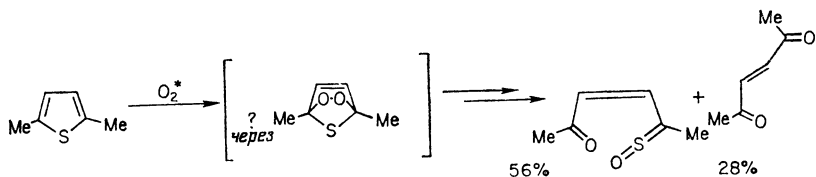
В качестве примера весьма высокой устойчивости циклической системы тиофена можно привести реакцию образования тиофен-карбоновой кислоты в результате катализируемого щелочью самоокисления алкильных групп.



При действии надкислот происходит специфическое окисление кольцевого атома серы. Если в кольце имеются заместители, то удастся выделить высокорекреационноспособные неароматические сульфоны. Но в случае окисления незамещенного тиофена образовавшиеся сульфоксиды и сульфоны сразу вступают в последующие реакции, превращаясь в вещества неизвестного строения.



Активированный метиленовой синью кислород гладко реагирует с 2,5-диметилтиофеном, вероятно, путем 1,4-присоединения:

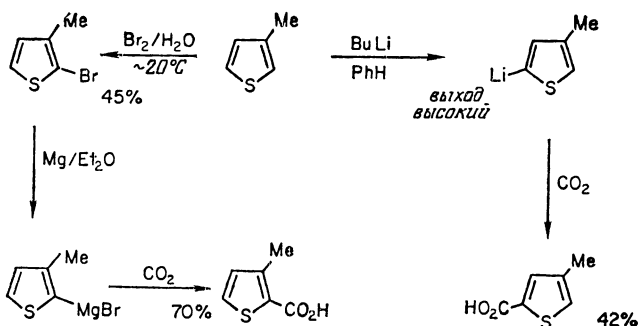


РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Тиофен и алкилтиофены не вступают в реакции замещения или присоединения с нуклеофильными агентами. Под действием сильных оснований они депротонируются по α -углеродному атому так же, как фураны и N-алкилпирролы.

С бутиллитием они образуют тиениллитиевые соединения, нашедшие препаративное применение. Поскольку положение заместителя, вступающего в тиофеновое кольцо в результате электрофильного замещения, и положение, по которому это кольцо депротонируется, определяются совершенно разными факторами,

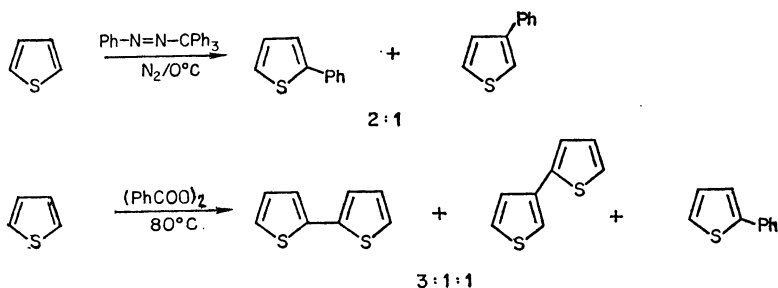
эти две реакции иногда могут быть использованы параллельно для синтеза изомерных соединений, как это показано на приведен-



ном примере. В конкурентной реакции тиофен депротонируется по второму положению *трет*-бутиллитием в 25 раз быстрее, чем фуран.

РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

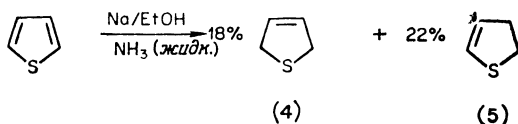
По поводу свободнорадикальных реакций имеется мало сведений, большинство которых посвящено взаимодействию тиофена с арильными радикалами. Как и следовало ожидать, ход этих реакций в значительной мере зависит от того, как получен арильный радикал. Наименее сложный процесс имеет место в том случае, если использовано термическое разложение Ph-N=N-CPh_3 ; гораздо более сложный результат получен при термическом разложении перекиси бензоила.



РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

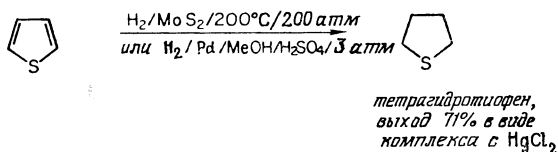
Металлы в сочетании с кислотами или гидридами не действуют на тиофеновое кольцо. Не восстанавливается тиофен и натрием при 80°C, но натрий в жидком аммиаке и метаноле восстанавли-

ливают его до дигидротиофенов (4) и (5).

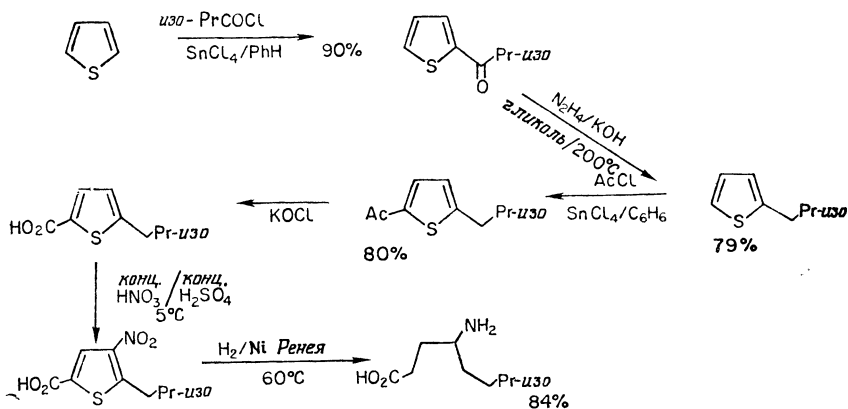


Натрий в метаноле восстанавливает тиофен медленнее, но реакция идет дальше, давая, кроме двух упомянутых дигидропроизводных, еще и смесь бутентиолов.

Каталитическое восстановление трудно осуществимо, так как серосодержащие соединения отравляют катализаторы. Тем не менее тетрагидротиофен удастся получить, применяя большой избыток катализатора или в очень жестких условиях.



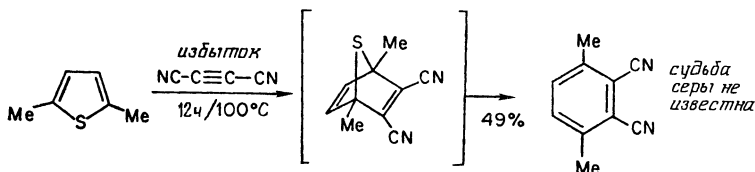
Особенно интересна реакция с никелем Ренея. Она приводит с высоким выходом к восстановительной десульфуризации и может быть использована для синтетических целей в качестве очень удобного способа получения многих алифатических соединений, например:



Десульфуризацию можно осуществить и очень просто, растворив сплав Ренея в воднощелочном растворе тиофена (такой способ применяют чаще всего для производных тиофена, содержащих карбоксильную группу).

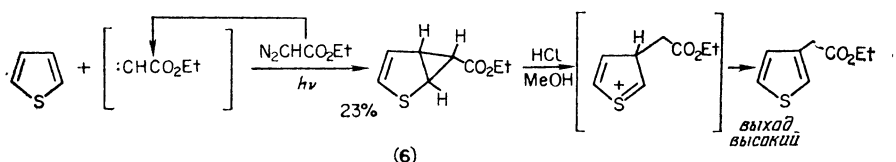
РЕАКЦИИ С ДИЕНОФИЛАМИ

Дегидробензол не взаимодействует с тиофеном, но гораздо более реакционноспособный тетрафтордегидробензол реагирует с ним путем 1,4-присоединения. Кроме этой реакции, для тиофена известна лишь еще одна реакция циклоприсоединения, в которой участвует высоко реакционноспособный дицианацетилен.



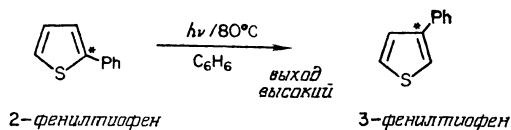
РЕАКЦИИ С КАРБЕНАМИ

Карбэтоксикарбен присоединяется к тиофену по двойной C_2-C_3 -связи; из образовавшегося производного циклопропана (6) путем размыкания трехчленного цикла можно получить β -тиофенэтилацетат (ср. стр. 232, 273).



ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Одна из удивительных реакций тиофеновых производных — фотоперегруппировка 2-фенилтиофена в 3-фенилтиофен; в этой реакции фенильная группа остается у того же углеродного атома.



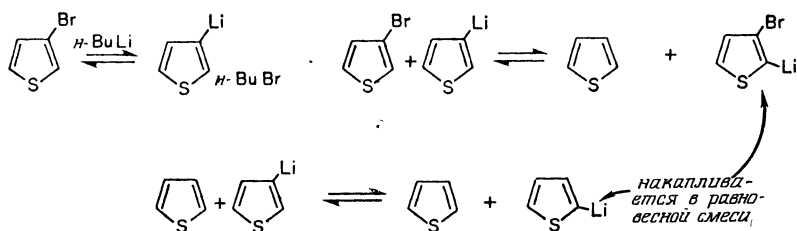
ГАЛОГЕНТИОФЕНЫ

В синтезах производных тиофена важная роль принадлежит превращениям галогентиофенов, которые используют в качестве промежуточных соединений для получения тиениллития и тиенилгриньяровского реактива.

2-Галогентиофены реагируют с магнием, образуя с хорошим выходом тиенилмагнийгалогенид. Также активно реагируют они и с литием или с алкиллитием с образованием соответствующих тиениллитиевых соединений.

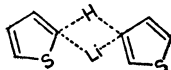
Вступает в реакцию с магнием и 3-йодтиофен, но аналогичную реакцию с 3-бромтиофеном придется активировать. С другой стороны, тот же 3-бромтиофен очень легко и гладко реагирует с бутиллитием при температуре -70°C , превращаясь в 3-тиениллитий. Так как 3-бромтиофен синтезировать очень просто (см. ниже), реакция получения из него 3-тиениллития открывает наиболее доступные пути синтеза 3-монозамещенных производных тиофена.

Взаимодействие 3-бромтиофена с бутиллитием при комнатной температуре сопровождается целой серией обратимых реакций и приводит к образованию тиофена, 2-тиениллития и 3-бром-2-тиениллития.



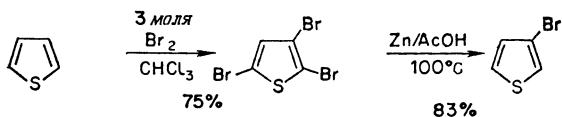
Этот неожиданный результат объясняется тем, что более высокая стабилизация отрицательного заряда в α -положении тиофена обуславливает достижение равновесия обменно-обратимых реакций: α -литиевое производное оказывается более стабильным, чем β -изомер, а α -галогенстиролы более реакционноспособны, чем β -галогенстиролы. Необходимо также отметить, что, поскольку литий в 3-бром-2-тиениллитии расположен между серой и связанным с бромом кольцевым атомом углерода, это соединение, вероятно, более стабильно, чем второй возможный изомер, 3-бром-5-тиениллитий.

Возможно, что упомянутые обменные реакции проходят через четырехцентровое переходное состояние (7).



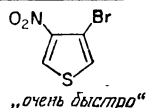
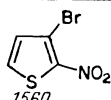
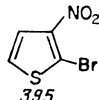
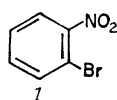
(7)

При восстановлении галогенпроизводных тиофена цинком с уксусной кислотой легче всего отщепляются галогены, находящиеся в α -положении; таким образом, из очень доступного 2,3,5-трибромтиофена можно легко получить 3-бромтиофен.

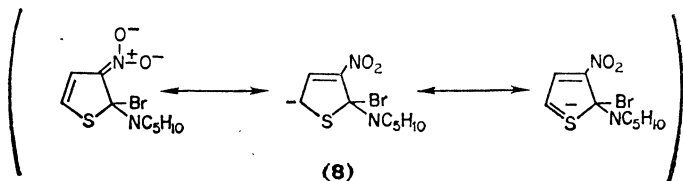


Нет почти никаких сведений о сравнительной реакционной способности галогенпроизводных тиофена и бензола в реакциях нуклеофильного замещения, зато известно, что галогенстирофены, содержащие нитрогруппу, реагируют с нуклеофильными агентами значительно быстрее, чем соответствующие производные бензола.

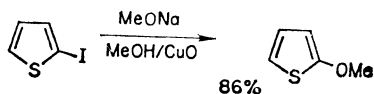
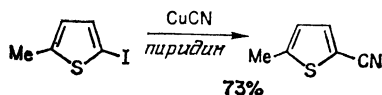
относительные скорости реакции с пиперидином при 25°C



Значительное увеличение реакционной способности в результате введения нитрогруппы не распространяется на нитрогалогенпроизводные фурана и пиррола; это, по-видимому, можно объяснить участием серы в делокализации отрицательного заряда в промежуточном соединении (8) путем расширения ее электронной оболочки до десяти электронов.



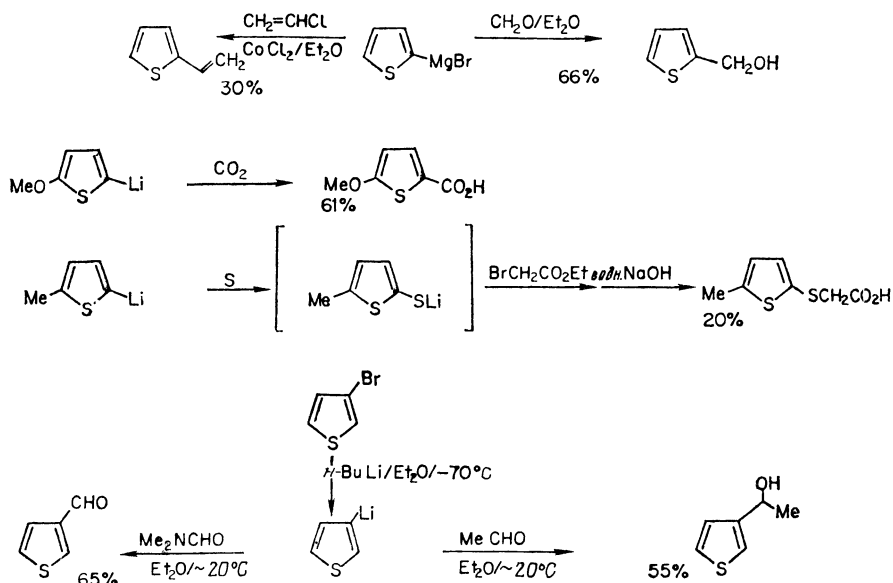
Как и для других ароматических галогенидов, большое препаративное значение имеет нуклеофильное замещение галогенов в присутствии солей меди (I).



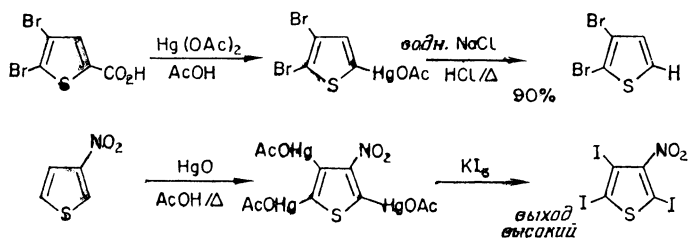
РЕАКЦИИ МЕТАЛЛОТИОФЕНОВ

Из этого класса соединений наиболее широко применяют тиениллитиевые производные и тиенилгриньяровские реактивы. Об их получении уже было сказано ранее. С обычными электрофилами они реагируют нормально, но при этом всегда следует помнить о возможности протекания параллельных обменных реакций (см.

стр. 256), поэтому необходимо применять соответствующие меры предосторожности.



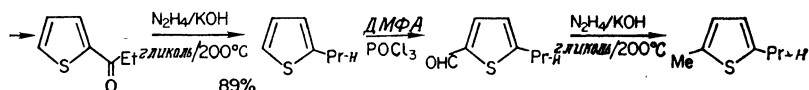
В синтезах производных тиофена, а также при их выделении большая роль принадлежит тиенилмеркургалогенидам и тиенилмеркурацетатам: они легкодоступны, а ртутьсодержащие группировки легко замещаются галогеном или водородом.



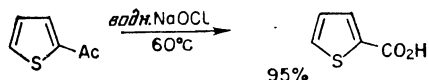
ТИОФЕНАЛЬДЕГИДЫ И ТИОФЕНКЕТОНЫ

Эти производные тиофена ведут себя нормально во всех реакциях, свойственных карбонильным соединениям бензоидного строения. В частности, они легко восстанавливаются по методу Вольфа — Кижнера или Клемменсена. Эти реакции широко применяются в препаративных синтезах самых различных алкилтиофенов.

Алкилирование по Фриделю — Крафтсу используют гораздо реже, так как оно недостаточно избирательно.

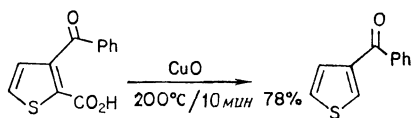


Тиофенкарбоновые кислоты нельзя получить окислением алкилтиофенов, так как при окислении тиофеновое кольцо, как правило, расщепляется (тем не менее см. стр. 251, 252). Общим методом введения карбоксильной группы в кольцо служит окисление ацетильной группы гипохлоритом.



ТИОФЕНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

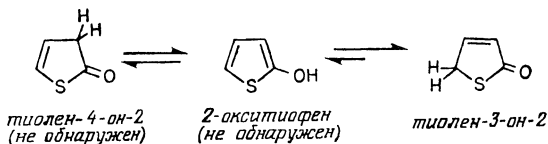
И в этом случае наблюдается близкая аналогия в химическом поведении карбоксильных групп, связанных с тиофеновым и бензольным кольцами. В некоторой степени можно считать неожиданным то, что декарбоксилирование тиофен-2-карбоновой кислоты требует таких же жестких условий, как и декарбоксилирование бензойной кислоты.



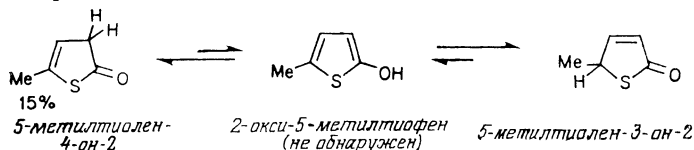
Еще один способ декарбоксилирования описан выше.

ОКСИ- И АМИНОТИОФЕНЫ

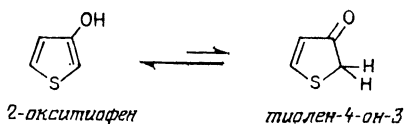
Окситиофены или тиоленоны. Окситиофены значительно менее доступны, чем фенолы, и с ними гораздо труднее работать. 2-Окситиофен устойчив только в отсутствие кислорода. Его правильнее называть тиоленоном, так как он существует преимущественно в форме одного из двух возможных карбонильных таутомеров тиолен-3-она-2. Два остальных таутомера 2-окситиофен и тиолен-4-он-2 не удается обнаружить даже спектроскопически.



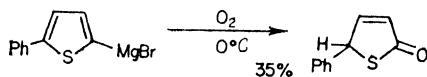
Присутствие метильной группы в положении 5 стабилизирует двойную C₄—C₅-связь; так, 5-метилтиолен-3-он-2 находится в таутомерном равновесии с ~15% 5-метилтиолен-4-он-2.



3-Окситиофен гораздо менее устойчив, чем 2-оксиизомеры, и в отличие от них существует преимущественно в виде окситаутомера.

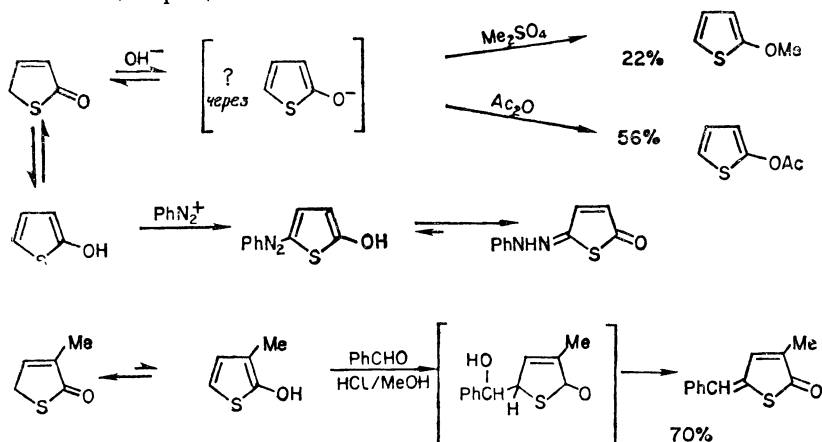


Тиоленоны нельзя получить методами, используемыми для синтеза фенолов. Их получают действием кислорода на тиенилмагний-галогениды или перекиси водорода на тиенилборные кислоты.



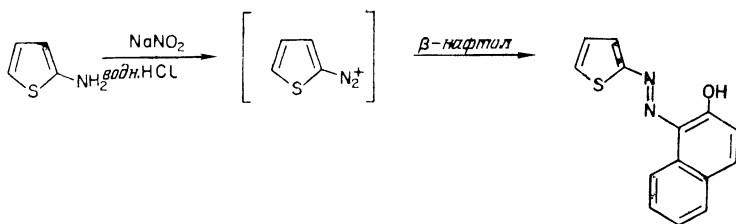
Как это ни странно, о кислотности тиоленонов или окситиофенов до сих пор ничего не известно.

Электрофильные агенты атакуют эти соединения либо по кислороду, либо по C₅-атому в зависимости от характера агента. По-видимому, в воднощелочной среде O-ацетилирование и O-метилирование включают промежуточное образование аниона, тогда как в реакциях диазосочетания и конденсации с бензальдегидом участвует окситаутомер, присутствующий в равновесной системе в низкой концентрации.

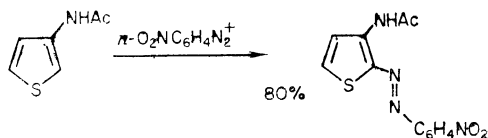


2-Аминотиофены. 2- и 3-Аминотиофены являются аминотауомерами. В отличие от анилинов свободные основания очень неустойчивы, тогда как соли аминотиофенов и их ацильные производные вполне стабильны.

О химических свойствах и поведении этих оснований известно очень мало. Описана реакция диазотирования 2-аминотиофена и азосочетания иона диазония, образующегося в результате диазотирования.



Присутствие аминогруппы настолько сильно активирует тиофеновое кольцо, что даже ацетамидотиофен вступает в реакцию сочетания с ионом *p*-нитрофенилдиазония.

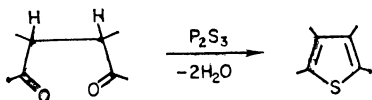


СИНТЕЗЫ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОФЕНА

Синтезы кольца

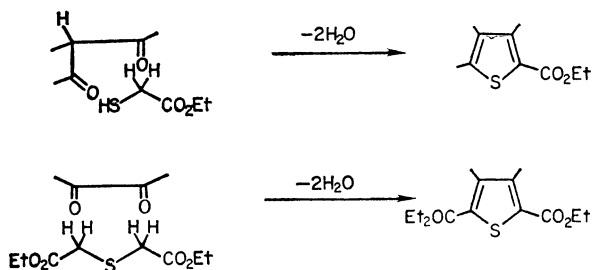
Основные методы синтеза тиофенового кольца из негетероциклических предшественников можно разделить на две группы.

а) К первой относятся синтезы, основанные на введении серы в соединения с чисто углеродным скелетом. Для этого можно использовать 1,4-дикарбонильные компоненты или соединения, экви-



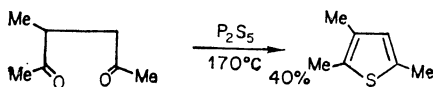
валентные им по уровню окисления, а также вещества с более низкой степенью окисления, но в условиях, обеспечивающих их окисление до нужного уровня.

б) Синтезы второй группы включают взаимодействие меркаптоацетата с 1,3-дикарбонильными соединениями или тиоацетата

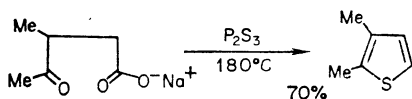


с 1,2-дикарбонильными соединениями.

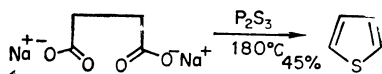
а) Из 1,4-дикарбонильных соединений. До последнего времени реакции 1,4-дикарбонильных соединений с пентасернистым или трисернистым фосфором считались наиболее принятыми лабораторными методами синтеза тиофенов.



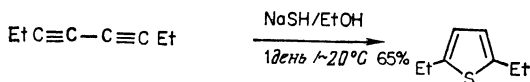
Радикальное отличие такой циклизации от соответствующих синтезов фурана и пиррола заключается в том, что трисернистый фосфор способен восстанавливать карбоксильные группы дикар-



бонильных соединений до α-СН-групп. На какой стадии происходит такое восстановление, до сих пор не установлено.

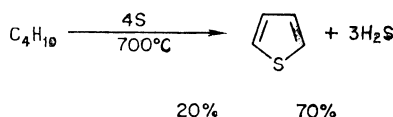


В последнее время найден другой вариант метода синтеза тиофенового кольца из 1,4-дикарбонильных соединений. Он заключается в том, что вместо них используются диацетилены — соединения, находящиеся на том же уровне окисления. Взаимодействие диацетиленов с ионами SH⁻ в мягких условиях приводит к образованию тиофенов. По-видимому, процессы биосинтеза тиофена



сходны с этой реакцией, протекающей *in vitro*, так как почти все природные тиофены найдены именно в тех частях растений, которые синтезируют полиацетилены.

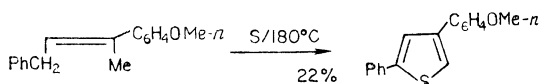
Многие промышленные методы синтеза тиофенов основаны на нагревании алканов, алкенов и ацетилена с серой или сероводородом при высокой температуре. В качестве простого примера можно привести один из промышленных способов получения тиофена; он включает взаимодействие *n*-бутана с серой в паровой фазе. По-видимому, на первой стадии этой реакции происходит дегидрирование бутана, после чего сера присоединяется к промежуточному



ненасыщенному соединению (хорошо известно, что бутadiен образуется дегидрированием бутана серой).

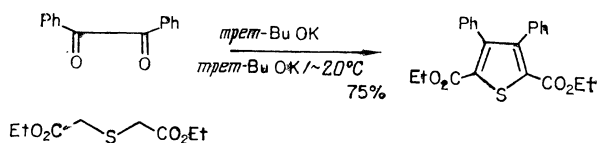
Этот тип синтеза тиофенов применим только в случае низкомолекулярных углеводородов; если в цепи больше шести углеродных атомов, то наблюдается крекинг.

Этим методом можно синтезировать и арилтиофены.



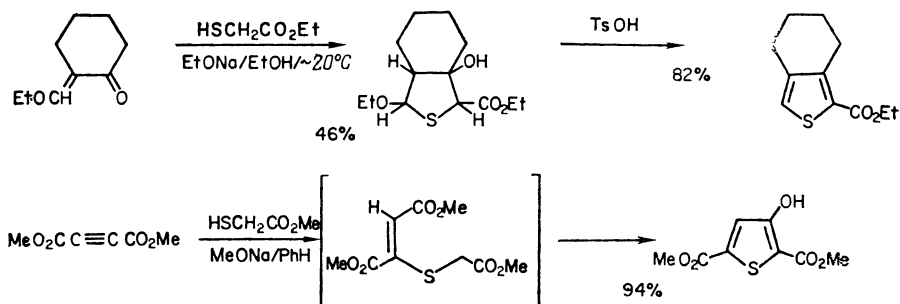
б) Из тиодиацетатов и меркаптоацетатов.

Из тиодиацетатов и 1,2-дикарбонильных соединений. Метод Гинзбурга включает две последовательно протекающие альдольные конденсации 1,2-дикарбонильных соединений с диэтилтиодиацетатом. В этом синтезе могут найти применение многие дикарбонильные соединения, в том числе и эфиры щавелевой кислоты.



Из меркаптоацетатов и 1,3-дикарбонильных соединений. Меркаптоуксусные эфиры реагируют с многими бифункциональными соединениями, например 1,3-дикарбонильными соединениями и их производными или сопряженными ацетиленовыми эфирами или кетонами. Реакция осуществляется путем нуклеофильного присоеди-

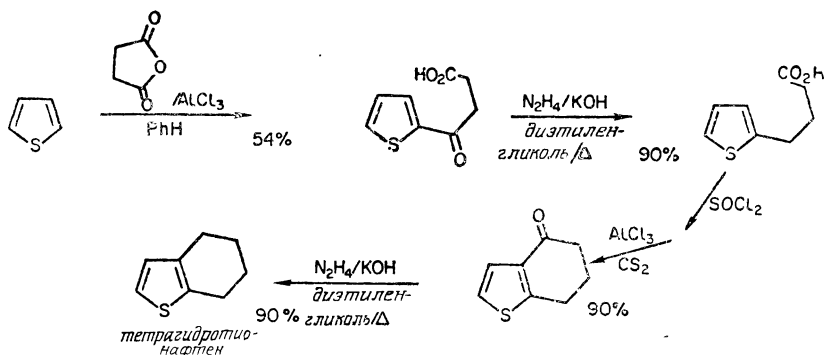
нения, сопровождающегося конденсацией Кляйзена с замыканием цикла.



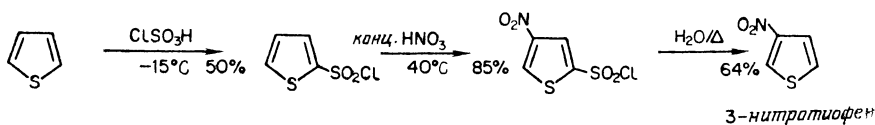
Синтезы исходя из тиофена или простых алкилтиофенов

Синтезы, основанные на превращениях легко доступных тиофенов, предполагают введение в них заместителей или, наоборот, отщепление ненужных групп. В ряду тиофенов такие превращения используют гораздо чаще, чем в рядах пиррола и фурана. Это связано главным образом с тем, что в большинстве случаев тиофеновое кольцо значительно более устойчиво к побочным реакциям. В этом химия тиофена близка химии бензола. Иногда введение в тиофен ориентирующих заместителей с последующим их отщеплением позволяет осуществить замещение в труднодоступные положения кольца.

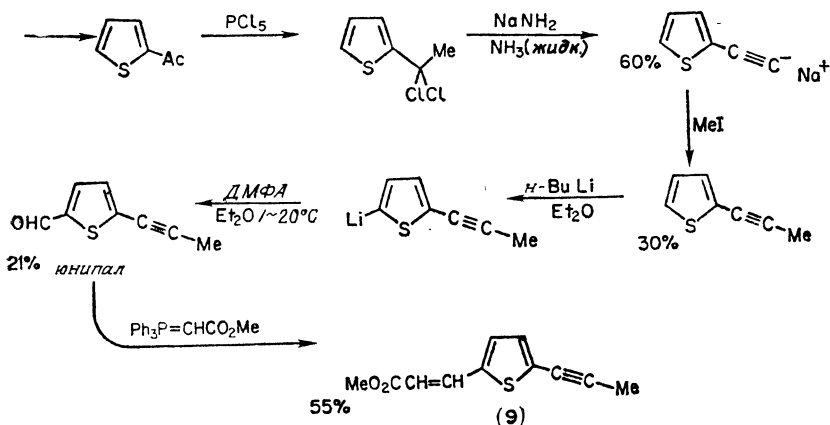
а) Тетрагидротиофен.



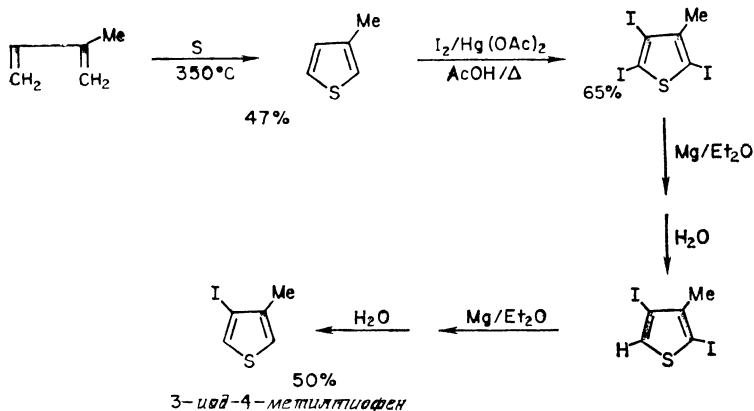
б) 3-Нитротиофен.



в) Юнипал из растущего на гнилом дереве гриба *Daedalea juniperina* и его превращение в эфир (9) из *Chrysanthemum vulgare*.



г) 3-Иод-4-метилтиофен.

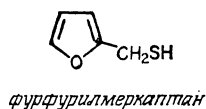
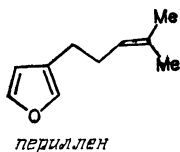


ФУРАНЫ

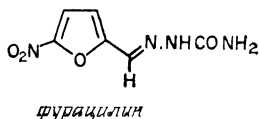
Фураны — летучие, довольно устойчивые соединения, обладающие приятным запахом. Сам фуран — легкодоступное, слабо растворимое в воде соединение — имеет большое практическое значение, являясь предшественником широко применяемого растворителя тетрагидрофурана. Фуран получают декарбонилированием в газовой фазе фурфурола (2-формилфурана), который производят в больших количествах кислотным гидролизом овсяных отрубей или

другого природного пентозансодержащего растительного сырья. Этим способом он и был получен впервые в 1831 г. Происхождение его названия связано с латинским словом «фурфур», что означает отруби, а впоследствии уже в 1870 г. отсюда возникло и название фуран.

Ароматическая система фурана не встречается в продуктах метаболизма животных, но она широко распространена во вторичных метаболитах растений, особенно терпеноидах. В качестве примера таких производных фурана можно упомянуть периллен. Интересно, что запах жареного кофе связан с присутствием в нем фурфурилмеркаптана, который не содержится в свежих кофейных зернах.



Некоторые производные 5-нитрофурфурола используются в качестве ценных химиотерапевтических препаратов. К их числу относится, например, такой бактерицидный препарат, как фурацилин.



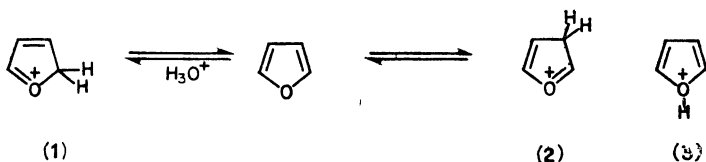
РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

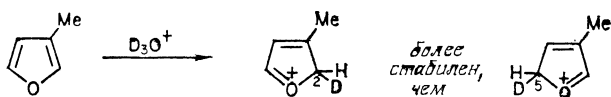
Протонирование. Сам фуран и простые алкилфураны гораздо более устойчивы к действию минеральных кислот, чем это обычно думают. Фуран вполне устойчив, например, к концентрированной соляной кислоте или к раствору хлористого водорода в растворителях, не содержащих гидроксильных групп. Однако при нагревании с разбавленными минеральными кислотами происходит гидролитическое размыкание фуранового кольца (см. ниже), а концентрированная серная кислота или такие сильные кислоты Люиса, как хлористый алюминий, сразу вызывают расщепление фурана.

Основность фурана значительно ниже основности алифатических эфиров. Это проявляется в том, что в отличие от диэтилового эфира он нерастворим в концентрированной соляной кислоте: pK_a фурана не измерено. С-Протонирование приводит к образованию катионов (1) и (2); присутствует ли катион (3) в равно-

весной реакции протонирования, не известно. Найдено, что катализируемое кислотами дейтерирование фурана идет быстрее по α -, чем по β -положению. Заслуживает внимания тот факт, что до сих пор не описаны димеры или тримеры фурана, подобные продуктам димеризации или тримеризации пиррола или тиофена.

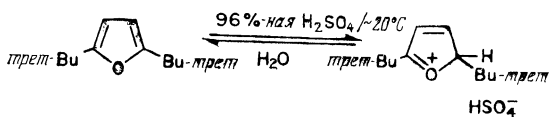


Наличие алкильных групп оказывает ориентирующее и стабилизирующее действие, которое сказывается на реакциях замещения, а также на реакции дейтерирования 3-метилфурана по положению 2. Обнаружено, что протонирование по положению 5, т. е. по другому α -положению, идет гораздо медленнее. Можно думать,



что направление дейтерирования контролируется сопряжением мезильной группы с мезомерным катионом.

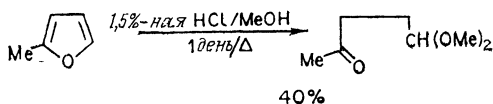
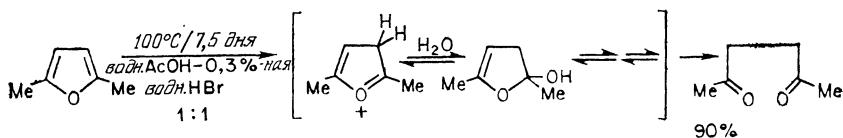
2,5-Ди-*трет*-бутилфуран может быть приведен в качестве еще одного примера стабилизации катиона алкильными группами. Это соединение растворяется в концентрированной серной кислоте с



образованием α -протонированного катиона. С помощью метода ЯМР показано, что при комнатной температуре раствор сохранял стабильность в течение двадцати дней. Разбавление его водой давало исходный дизамещенный фуран.

Реакции в протонированном состоянии. При гидролизе и алкоголизе простых фуранов первоначально образуются катионы, которые вступают с водой или со спиртом в реакции нуклеофильного присоединения, превращаясь в производные 1,4-дикарбонильных

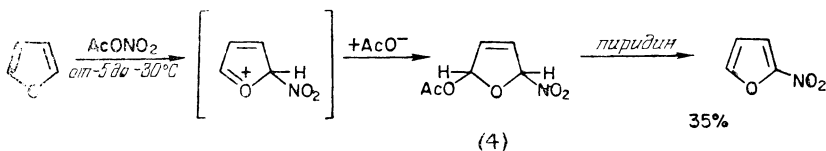
соединений. Этот процесс обратен реакции, лежащей в основе одного из главных способов синтеза фуранов.



В результате метанолиза незамещенного фурана образуется с низким выходом диацеталь янтарного альдегида. Однако получить из него путем гидролиза янтарный альдегид не удастся, возможно, из-за неустойчивости альдегида в этих условиях.

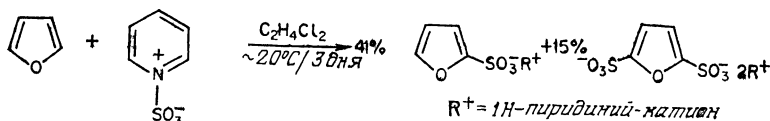
Концентрированная серная кислота вызывает осмоление фуранов. Весьма вероятно, что в С-протонированном состоянии они подвергаются полимеризации так же, как пирролы.

Нитрование удается осуществить действием такого мягкого нитрующего агента, как ацетилнитрат. Особенность реакции заключается в промежуточном образовании 2,5-аддукта (4), который при нагревании или действии пиридина отщепляет уксусную кислоту, превращаясь в 2-нитрофуран.

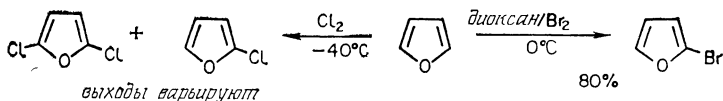


Кроме того, 2-нитрофуран получают из фурана действием борфторида нитрония в эфире. Так как этот реагент не содержит активного нуклеофила, образование промежуточного 2,5-аддукта в этом случае маловероятно; по-видимому, здесь происходит непосредственное депротонирование промежуточного катиона.

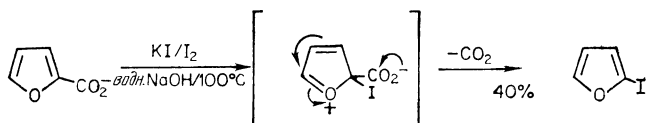
Сульфирование. Фуран и алкилфураны разлагаются обычными сульфорирующими агентами. Фуран-2-сульфо кислота может быть получена в мягких условиях действием пиридинсульфотриоксида. Этим же способом из 2,5-диметилфурана получают фуран-3-сульфо кислоту.



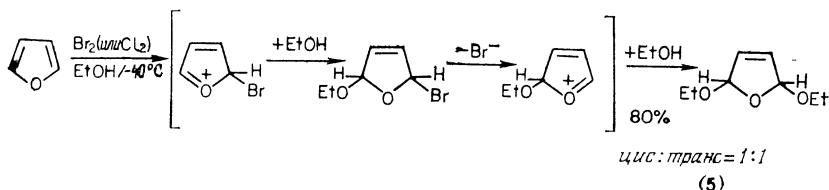
Галогенирование. С хлором и бромом фуран энергично реагирует при комнатной температуре с образованием полигалогенсоединений. Чтобы получить моноклор- или монобромпроизводные фурана, следует применять гораздо более мягкие условия.



С иодом фуран не реагирует. Иодирование удается осуществить только путем замещения карбоксильной группы. Эти реакции довольно часто наблюдаются при электрофильном замещении фенолкарбоновых кислот.



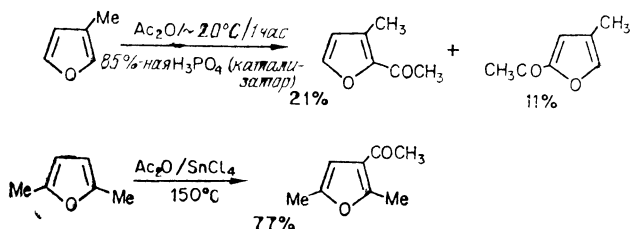
До сих пор не известно, происходит ли образование промежуточных 2,5-дигалогенаддуктов и последующее отщепление галогеноводорода при галогенировании простых фуранов в негидроксильных растворителях. Однако при проведении реакции с галогенами в спирте образуется аддукт (5), не содержащий галогена. Образовавшиеся диалкоксидигидрофураны часто используются в каче-



стве промежуточных продуктов в синтезе 1,4-дикарбонильных соединений или 1,2,5-трикарбонильных производных, если исходят из 2-ацилфуранов (ср. стр. 93, 157).

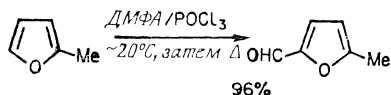
Ацилирование. Ангидриды или галогенангидриды карбоновых кислот реагируют с фуранами только в присутствии катализаторов Фриделя — Крафта или ортофосфорной кислоты. Из ангидридов кислот наилучшие результаты получены с трехфтористым бором, но вполне применимы и хлористый цинк, иод, хлорное олово или хлористый алюминий. При действии на незамещенный фуран $\text{Ac}_2\text{O} - \text{SnCl}_4$ при комнатной температуре в дихлорэтанообразуется почти исключительно 2-ацетилфуран (соотношение 2- и 3-ацетилфуранов составляет 6800:1). Однако если оба α -положения

защищены, достаточно гладко идет и β -ацилирование. В рассмотренных реакциях происходит полимеризация, хотя и в незначительной степени. Она вызвана тем, что кислоты Льюиса образуют

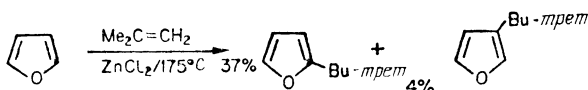


комплексы с ацилирующими агентами, а по окончании реакции — и с карбонильной группой продукта.

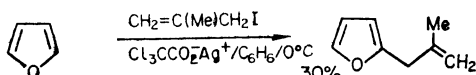
Формилирование по Гаттерману идет хорошо, но по методу Вильсмейера удается получить более высокие выходы.



Алкилирование. Алкилирование фурана и его простейших производных по Фриделю — Крафтсу обычно не проводят, так как в присутствии катализатора они полимеризуются и, кроме того, подвергаются полиалкилированию. Все же известно несколько случаев успешного алкилирования. Ниже приведен редкий пример такой реакции, в результате которой удалось выделить β -монозамещенный изомер. К числу наименее избирательно действующих агентов относятся карбониевые ионы, являющиеся очень сильными электрофилами.

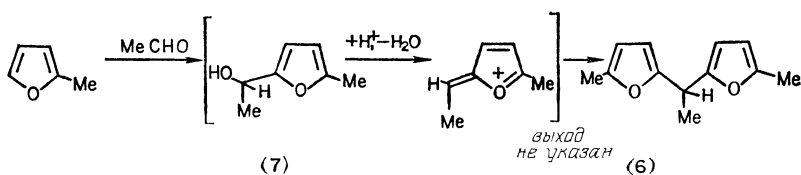


В мягких условиях, обеспечивающих образование аллилкарбониевых ионов, удается осуществить гладкое аллилирование фурана.

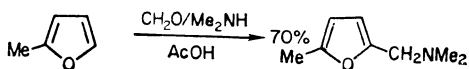


Конденсация с альдегидами. Эти реакции катализируются кислотами. Из реакции с незамещенным фураном не удастся выделить индивидуальных соединений, но конденсация 2-метилфурана с

ацетальдегидом приводит к получению соединения (6), образуемого из промежуточного спирта (7) (стр. 274).



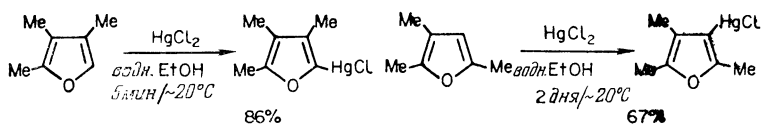
Конденсация с иммониевыми ионами. С алкилфуранами, у которых имеется свободное α -положение, реакция Манниха идет хорошо, тогда как незамещенный фуран не реагирует в этих усло-



виях. Приведенный пример еще раз наглядно показывает, насколько сильно активируются электрофильные атаки метильной группой.

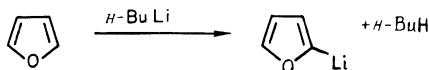
Дiazosочетание и нитрозирование. Фуран и моноалкилфураны не реагируют с азотистой кислотой и даже наиболее реакционноспособными диазониевыми солями. Однако 2,5-диметилфуран способен реагировать с *p*-нитрофенилдиазонийхлоридом.

Меркурирование. С солями ртути(II) фураны реагируют очень активно. В зависимости от условий реакции фуран дает моно-, ди-, три- или тетразамещенные производные. Эти соединения ртути нашли применение во многих синтесах.



РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Фуран и алкилфураны не вступают в реакции нуклеофильного присоединения или замещения, но действие более сильных основа-

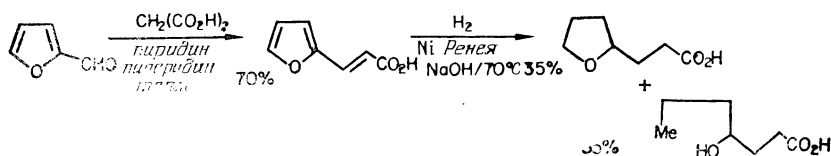


ний может вызвать депротонирование по α -положению. Например, реакция с *трет*-бутилатом лития в смеси диметилсульфоксид—O-дейтеро-*трет*-бутанол приводит к дейтерированию по обоим α -положениям. α -Металлирование в неравновесных условиях мож-

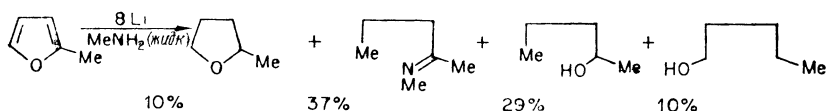
но осуществить с помощью алкиллития или алюмогидрида натрия, но не алюмогидрида лития, реактива Гриньяра или металлических натрия или калия.

РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Тетрагидрофуран получают из фурана гидрированием в присутствии никеля Ренея. Это лучший способ восстановления фурана, хотя реакция иногда сопровождается гидрогенолитическим расщеплением.



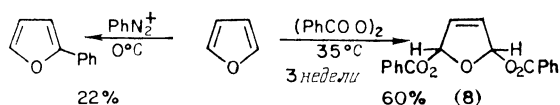
Фураны и алкилфураны не восстанавливаются галогенидами металлов, водородом, выделяющимся при растворении металлов, а также натрием в жидком аммиаке. Восстановление более мощным реагентом (литий — метиламин в метаноле) приводит к смеси продуктов, как это показано ниже:



Фуран-2-карбоновая кислота в отличие от алкилфуранов восстанавливается натрием в жидком аммиаке и метаноле до 2,5-дигидропроизводного.

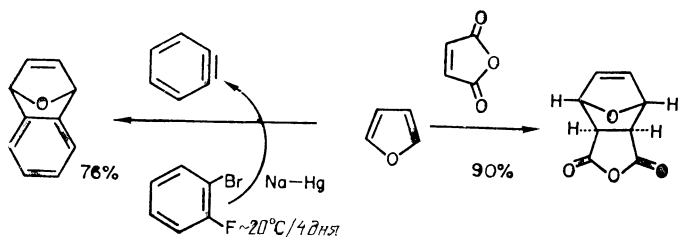
РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

Фуран реагирует со свободными радикалами по α -положению. Он образует 2-фенилфуран в реакции с фенильным радикалом, полученным разными способами (например, разложением фенилдиазония). При разложении перекиси дибензоила в присутствии фурана образуются с хорошими выходами *цис*- и *транс*-изомеры продукта присоединения (8).



РЕАКЦИИ С ДИЕНОФИЛАМИ

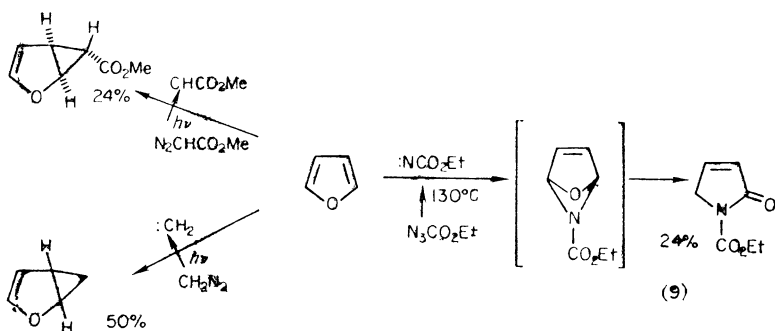
В реакциях с такими мощными диенофилами, как малеиновый ангидрид и дегидробензол, фуран играет роль диена, образуя аддукты Дильса — Альдера. Но с менее активными диенофилами типа акролеина и метилакрилата он не реагирует; с этими реаген-



тами фуран вступает в реакцию присоединения только при наличии активирующей группы, например метоксильной.

РЕАКЦИИ С КАРБЕНАМИ И НИТРЕНАМИ

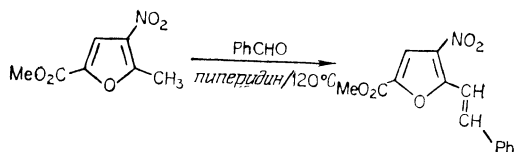
В результате реакции с карбэтоксинитреном фуран, вероятно, через промежуточный 1,4-аддукт превращается в соединение (9), тогда как полученные путем фотолиза карбен и карбометоксикарбен присоединяются к фурану по двойной C₂—C₃-связи.



АЛКИЛФУРАНЫ

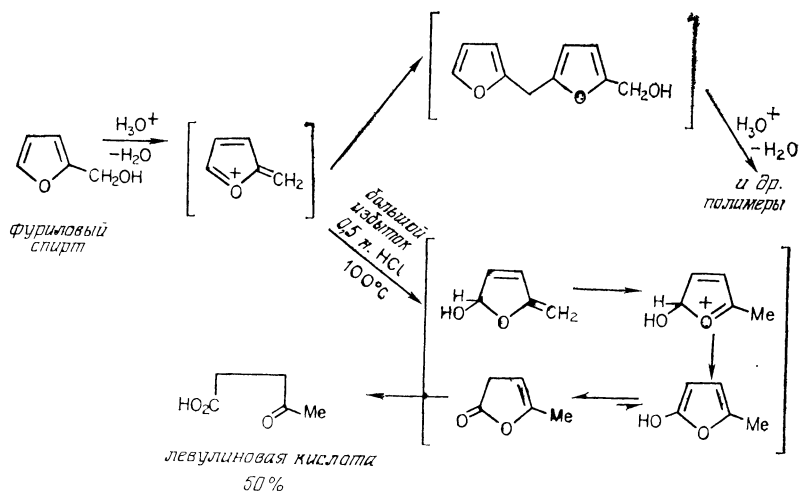
Алкильные группы алкилфуранов по реакционной способности не отличаются от алкильных групп алкилбензолов. Для того чтобы атомы водорода этих групп приобрели подвижность, необходи-

мо так же, как и в ряду производных бензола, наличие заместителей, способных в значительной мере активировать кольцо.



С-ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА

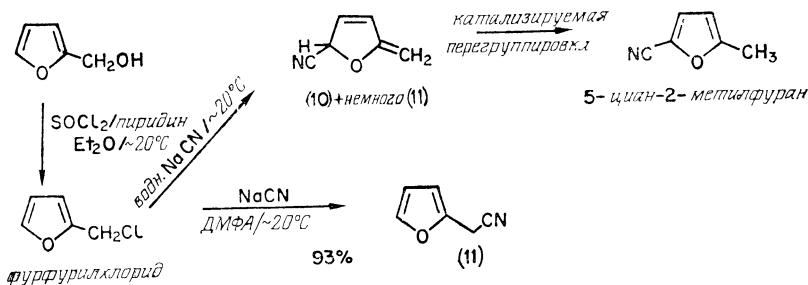
Фуриловые спирты можно получать восстановлением соответствующих альдегидов или кетонов боргидридами. Ранее было замечено, что из реакции альдегидов или кетонов с фураном не удается выделить фуриловые спирты из-за их чрезвычайно высокой реакционной способности в присутствии минеральных кислот. Под действием кислот происходит быстрое отщепление воды и



образование мезомерного катиона, реагирующего как активный электрофил, что приводит к полимеризации. Если катион образуется в присутствии большого количества нуклеофила (например воды), его можно зафиксировать; поэтому реакцией фурилового спирта с большим избытком разбавленной водной кислоты удастся получить с умеренным выходом левулиновую кислоту.

Очень высокой реакционной способностью обладает и фурфурилхлорид, о чем свидетельствует его реакция с цианистым натрием: в водном растворе при 0°C она протекает по типу аллильной перегруппировки с образованием 5-циан-2-метилфурана. Не-

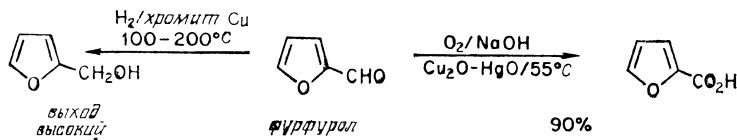
ароматическое промежуточное соединение (10) достаточно устойчиво. Как показало наблюдение за раствором с помощью ЯМР,



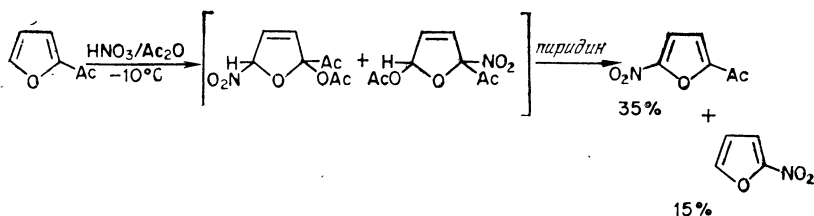
при этой температуре его можно хранить в течение нескольких недель, при нагревании до 20 °С соединение (10) ароматизируется.

ФУРАНАЛЬДЕГИДЫ И ФУРАНКЕТОНЫ

Фурфурол (фуран-2-альдегид) — ключевое исходное соединение для синтеза многих производных фурана; это весьма доступное вещество, которое легко восстанавливается до спирта или окисляется до карбоновой кислоты.



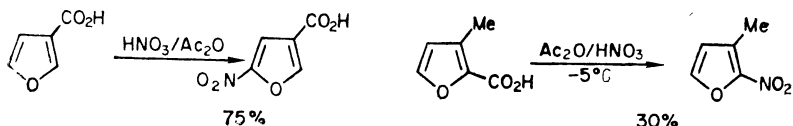
Электрофильное замещение 2- или 3-ацилфуранов идет чаще всего по пятому положению. Однако образование двух продуктов 1,4-присоединения при нитровании 2-ацетилфурана свидетельствует о том, что не все первичные атаки происходят по С₅-атому углерода.



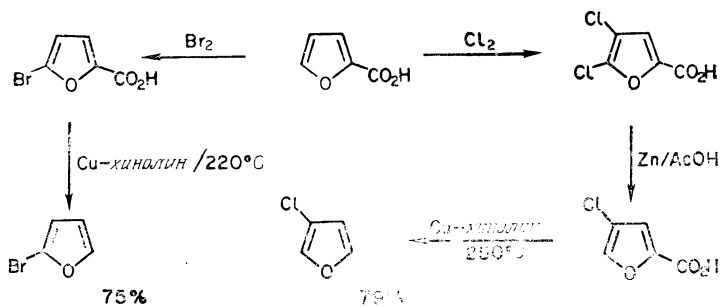
ФУРАНКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Фуранкарбоновые кислоты легко вступают в реакции электрофильного замещения. Фуран-3-карбоновые кислоты, как и 3-ацилфураны, замещаются по пятому положению. Реакции фуран-2-кар-

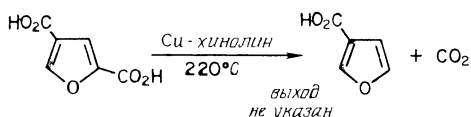
боновых кислот во многих случаях (но не всегда) сопровождаются замещением карбоксильной группы. В качестве одного из лучших



способов получения галогенфуранов применяют галогенирование в сочетании с декарбоксилированием, так как фуранкарбоновые кислоты декарбоксилируются достаточно гладко; α -карбоксильные

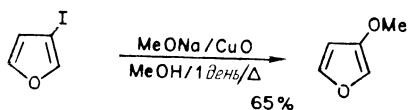


группы фуранов отщепляются в виде углекислоты легче, чем карбоксилы в β -положении.

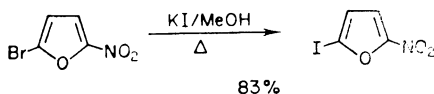


ГАЛОГЕНФУРАНЫ

Галогенфураны — неустойчивые соединения, при хранении иногда бурно разлагающиеся. Реакции, типичные для фуранов, такие, как присоединение по Дильсу — Альдеру и нуклеофильное замещение под действием ацилгалогенидов или двухлористой ртути, свойственны и галогенфуранам. 2-Галогенфураны проявляют лишь умеренную активность в реакциях нуклеофильного замещения с отщеплением галогена. Например, взаимодействие с метилатом натрия требует приблизительно такой же затраты энергии, как аналогичная реакция хлорбензола, и сопровождается разложением. Более высокой реакционной способностью обладает 3-йодфуран.



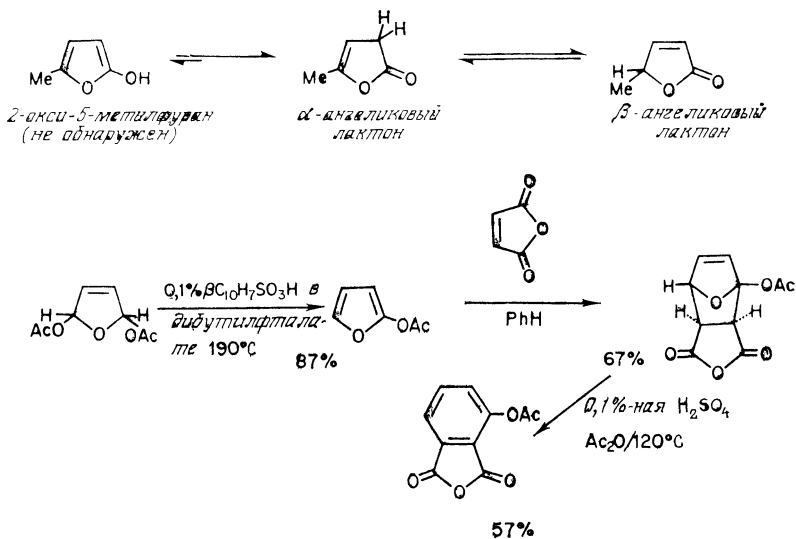
Присутствие электроноакцепторных группировок облегчает отщепление галогенов в реакциях нуклеофильного замещения так же, как и для галогенпроизводных бензольного ряда. В обычных



условиях галогенфураны не образуют с литием или магнием литиевых производных или реактивов Гриньяра, но, как указано выше, 2-литийфураны можно получить прямым металлизированием фуранов. 3-Металлированные фураны образуются из 3-галогенфуранов и бутиллития. Оба изомерных литийфурана ведут себя в реакциях нормально, поэтому они нашли широкое применение в органическом синтезе.

ОКСИ- И АМИНОФУРАНЫ

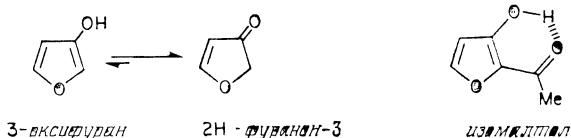
2-Оксифураны. Существуют две равновесные таутомерные формы 2-оксифурана — 5Н-фуранон-2 и 3Н-фуранон-2. Неизвестно, способно ли это соединение существовать в оксиформе, но если она и содержится в таутомерном равновесии, то лишь в такой низкой концентрации, что ее присутствие не может быть обнаружено. Из двух ангеликовых лактонов наиболее стабилен β-изомер.



В целом химия 2-оксифуранов — это, скорее всего, химия ненасыщенных лактонов.

Из 2,5-дигидро-2,5-диоксифуранов можно получить 2-метокси- и 2-ацетоксифураны, вступающие, как и другие монозамещенные фураны, в реакции замещения и Дильса — Альдера.

3-Оксифураны. И в этом случае концентрация оксиформы, находящейся в таутомерном равновесии с 2Н-фураноном-3, настолько низка, что ею можно пренебречь. Фуранон сравнительно неустойчив, осмоляется при хранении и быстро разлагается щелочами.

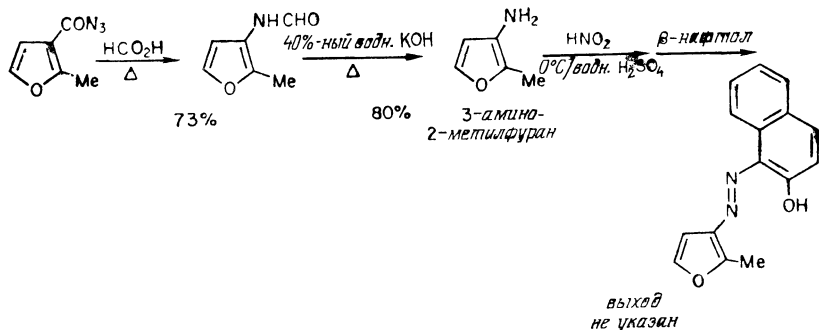


Наличие карбонильной группы у С₂-атома стабилизирует оксиформу за счет образования водородной связи в β-кетоенольной системе, и последняя становится доминирующей.

2-Аминофураны. Все попытки получить 2-аминофураны не увенчались успехом. Не удалось выделить индивидуальных веществ и гидролизом соответствующих 2-ацетамидофуранов или восстановлением 2-нитрофуранов. По-видимому, незамещенные 2-аминофураны очень неустойчивы. До сих пор известны только 2-аминофураны, содержащие электрооакцепторные заместители, например 3,5-динитро-2-аминофуран.

Устойчивые 2-ациламинофураны получают восстановлением соответствующих нитропроизводных фурана в присутствии уксусного ангидрида.

3-Аминофураны. 3-Амино-2-метилфуран — сравнительно устойчивое соединение, обладающее свойствами нормальных ароматических аминов; например, его можно ацилировать и диазотировать.

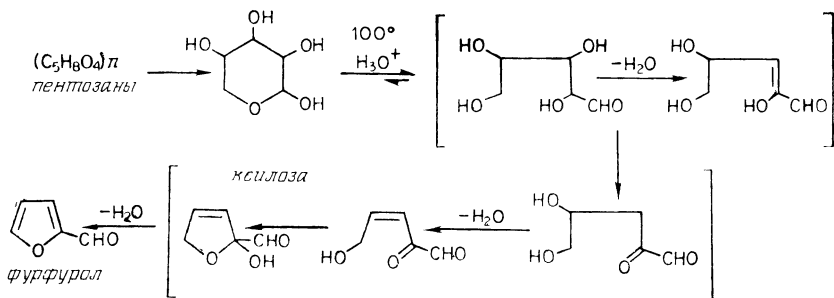


О существовании таутомерного равновесия амин — имин для 3-аминофуранов сведения отсутствуют.

СИНТЕЗЫ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА ФУРАНА

В качестве исходных веществ для синтеза многих производных фурана используют широко доступные фурфурол и фуран, полученный из фурфурола декарбоксилированием в газовой фазе.

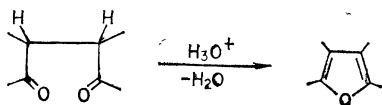
Производство фурфурола основано на превращениях ксилозы, полученной из пентозанов — полисахаридов, извлекаемых из целого ряда растений, например рисовых отрубей или початков кукурузы. В присутствии кислот D-ксилоза легко отщепляет три моля воды; вероятно, реакция идет по следующей схеме:



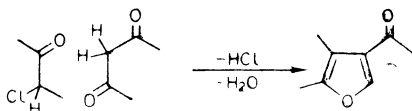
Синтезы кольца

Два главных метода синтеза фуранового кольца из негетероциклических предшественников схематически изображены ниже.

а) Циклизация 1,4-дикарбонильных соединений с отщеплением воды.



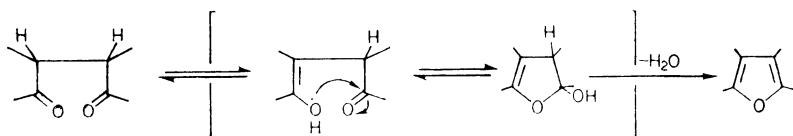
б) Взаимодействие α -хлоркарбонильных и 1,3-дикарбонильных соединений в присутствии основания (но не аммиака, см. стр. 241).



а) Синтезы из 1,4-дикарбонильных соединений.

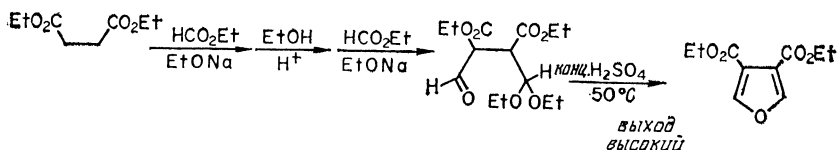
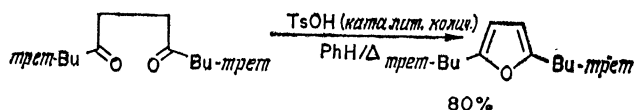
Синтез Пааля — Кнорра. Применимость этого общего метода, как правило, ограничена только доступностью исходных 1,4-дикарбонильных соединений. Но если имеется нужный предшественник, содержащий необходимый набор атомов (углеродных и кислородных), циклизация идет с очень высоким выходом. Синтез обычно

осуществляют в кислой неводной среде, благоприятствующей отщеплению воды. Он включает присоединение кислорода енольной



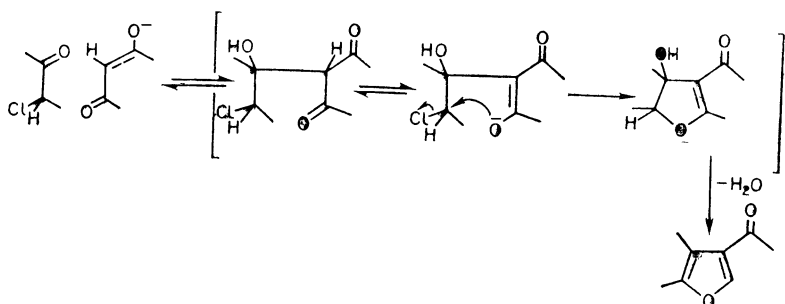
формы одной из карбонильных групп к углеродному атому второй карбонильной группы и завершается отщеплением воды.

Приведенный пример дает представление о возможных областях применения этого метода синтеза фуранов.



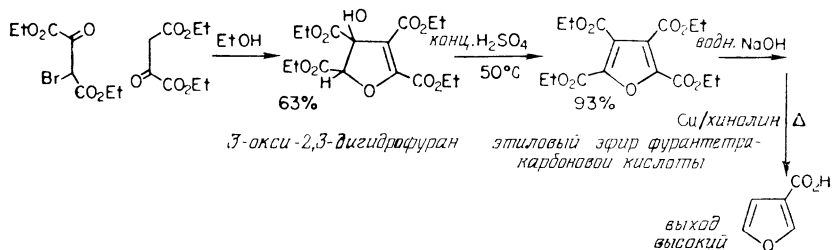
б) Синтезы из α -галогенкарбонильных соединений.

Синтез Фейста — Бенари. В простейшем виде этот синтез, вероятно, включает альдольную конденсацию с карбонильной группой галогенсодержащего компонента реакции, с последующим образованием кислородсодержащего кольца путем внутримолекулярного замещения галогена и, наконец, отщеплением воды.



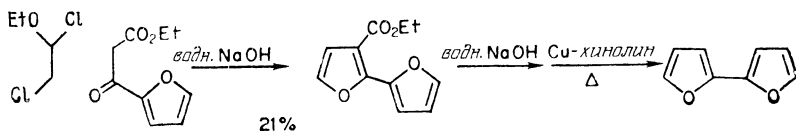
Этот синтез почти всегда приводит к образованию ароматического кольца, как это показано на приведенной схеме. Но иногда, в довольно редких случаях, реакция прерывается незадолго до стадии дегидратации. Например, при получении эфира фурантетракарбонной кислоты удается выделить соответствующее производное 3-окси-2,3-дигидрофурана. Выделение этого соединения служит

доказательством того, что нормальный синтез по Фейсту — Бенари включает его промежуточное образование. Фуран-2-карбовую

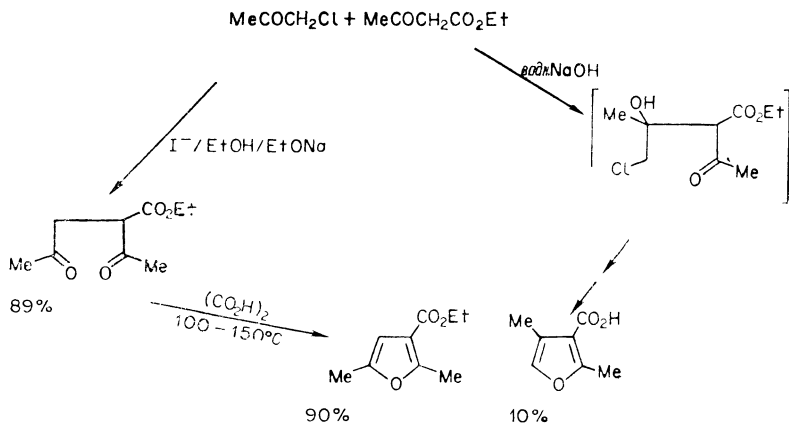


кислоту лучше всего получать декарбокислированием фурантетра-карбовой кислоты.

Для синтеза α,β -незамещенных фуранов требуется хлорэтил-альдегид. Но, так как он чрезвычайно неустойчив, вместо него можно использовать α,β -дихлорэтиловый эфир.

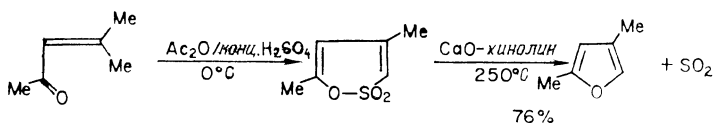
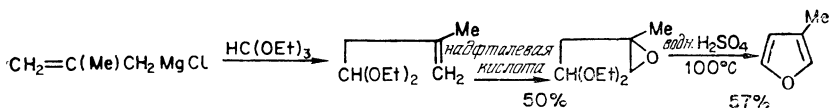
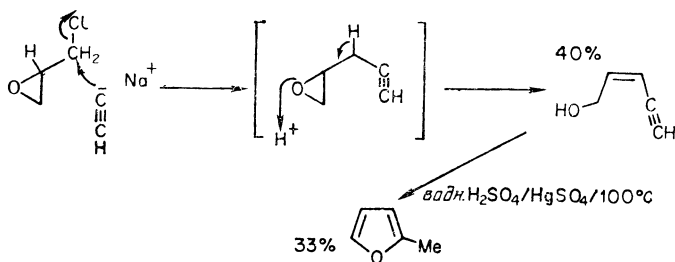


Следует иметь в виду, что необходимые для синтеза фуранового кольца 1,4-дикарбонильные соединения фактически получают реакцией 1,3-дикарбонильных производных с α -галогенкарбонильными соединениями. На примере реакции хлорацетона с ацетоуксусным эфиром показано, что из одних и тех же исходных веществ можно получать либо 1,4-дикарбонильное соединение и далее синтезировать из него фурановое кольцо, либо непосредственно осуществлять синтез Фейста — Бенари. Очень важно подчеркнуть, что эти две



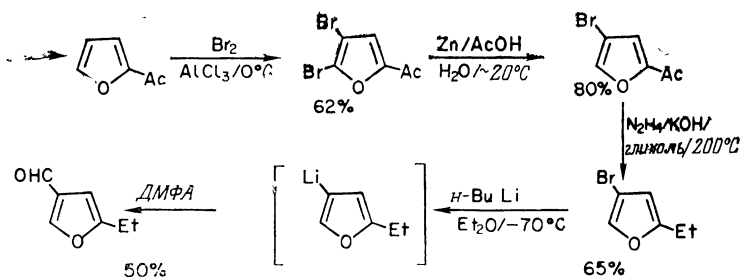
схемы приводят к получению изомерных фуранов. Водная среда способствует осуществлению на первой стадии альдольной конденсации, после чего синтез идет по схеме Фейста — Бенари. Если же реакцию проводить в спирте, то сразу же происходит отщепление галогена с образованием 1,4-дикарбонильного соединения, из которого далее путем циклизации по методу (а) синтезируют фуран.

Другие методы. Известны другие методы синтеза производных фурана, которые, возможно, найдут достаточно широкое применение. Ниже приведены три примера таких методов:



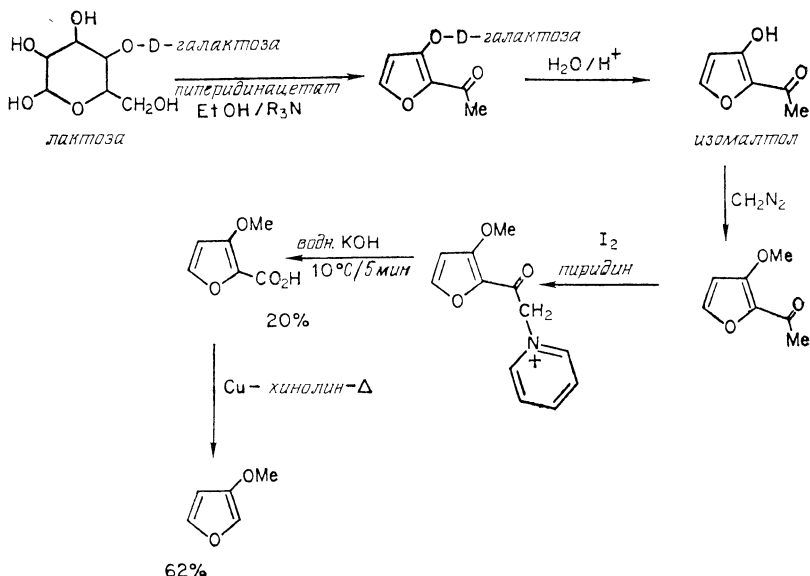
Примеры синтезов фуранов

а) 5-Этил-3-формилфуран.



5-этил-3-формилфуран

б) **Изомалтол** (выделен из хлеба, обладает запахом карамели) и его превращение в 3-метоксифуран.



СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Общий список литературы: [1—3], [5—11], [13], [18], [22—24].
 Фишер Г., Орт Г., Химия пиррола, ОНТИ, Химтеорет., Ленинград, 1937.
 Baltazzi E., Krimer L. I., Recent developments in the chemistry of pyrroles, Chemical Reviews, 63, 511 (1963).
 Jones R. A., Physico-chemical properties of pyrroles, Advances in Heterocyclic Chemistry, 11, 383, Academic Press, New York, 1970.
 Lemberg R., Porphyrins in Nature, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, ed. Zeichmeister L., 11, 299, Springer Vienna, 1954.
 Steinkopf W., The Chemistry of Thiophen, Edward Bross., Ann Arbor, Michigan, 1944.
 Gronowitz S., Recent Advances in the chemistry of thiophens, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1, 125, Academic Press, 1963.
 Вольф Д. Е., Фолкерс Е. К., Синтез тиофенов и тетрагидротиофенов, Органические реакции, сб. 6, стр. 343, М., ИЛ, 1953.
 Dunlop A. P., Peters F. N., The Furans, Reinhold. New York, 1953.
 Bosshard P., Eugster C. H., The development of the chemistry of furans, 1952—1963. Advances in Heterocyclic Chemistry, 7, 378, Academic Press, New York, 1966.
 Эльминг Н., Диалкоксигидрофураны и диацилосигидрофураны как промежуточные продукты для синтеза, сб. Успехи органической химии, т. 2, стр. 62, М., «Мир», 1964.

ИНДОЛЫ, БЕНЗОФУРАНЫ И БЕНЗОТИОФЕНЫ

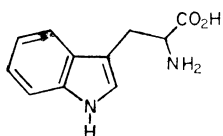
ИНДОЛЫ

Индол и простые алкилиндолы — кристаллические бесцветные вещества, обладающие характерными и притом различными запахами: запах незамещенного индола напоминает нафталин, а скатол (3-метилиндол) имеет запах фекалий. Все простейшие индолы получены синтетическим путем, многие из них — весьма доступные вещества. Например, сам индол получают дегидрированием и циклизацией *o*-этиланилина, осуществляемых при высокой температуре в паровой фазе, а исходный этиланилин готовят из *o*-нитроэтилбензола, побочного вещества в синтезе левомицетина.

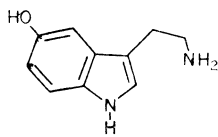
Большинство индолов вполне устойчивы на воздухе. Исключение составляют только 2-алкилиндолы; так, 2-метилиндол быстро самоокисляется, даже при хранении в банке — индола темного цвета.

Впервые индол был получен в 1866 г. перегонкой оксиндола над цинковой пылью. Происхождение его названия связано с Индией; еще в шестнадцатом веке оттуда начали вывозить синий краситель — индиго, который путем последовательного расщепления был превращен в индоксил, оксиндол и, наконец, индол.

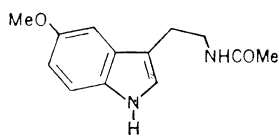
Производные индола играют жизненно важную роль в основном обмене. Незаменимая аминокислота — триптофан входит в состав большинства белков; как часть полипептидной цепи дрожжевого фермента — спиртовой дегидрогеназы он участвует совместно с НАД⁺/НАДН в ферментативном восстановлении ацетальдегида до этилового спирта; при этом происходит отщепление гидрида и образование β-алкилдениндолениний-катиона (стр. 306). В организмах животных из триптофана образуются два родственных по химическому строению гормона. Один из них — серотонин, тесно связанный с деятельностью центральной нервной системы, регулирует перистальтику и выделение желудочного сока, второй — мелатонин участвует в контроле смены дневного и ночного ритма физиологических функций. β-Индолилуксусной кислоте, которая



триптофан



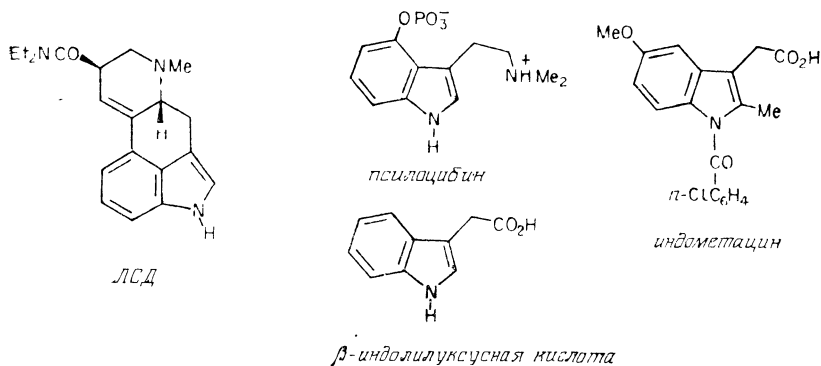
серотонин



мелатонин

также образуется из триптофана, принадлежит роль гормона растительного мира, регулирующего рост растений.

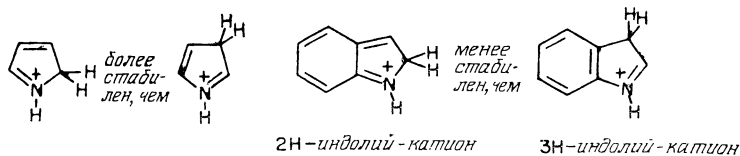
Многие индольные производные, синтезируемые растениями в качестве вторичных метаболитов, обладают значительной потенциальной физиологической активностью. К их числу относятся такие галлюциногенные препараты, как диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), а также менее известный псилоцибин, выделенный из гриба, произрастающего в Центральной Америке.



Индольные алкалоиды нашли широкое применение в медицине. Следует назвать резерпин, обладающий свойствами транквилизатора, винкристин — средство, применяемое для лечения лейкемии, и вызывающие сокращение матки алкалоиды группы эрготоксина, в том числе и эрготамин, используемый также как средство против мигрени. Большинство лекарственных препаратов группы индола, полученных синтетическим путем, — это производные триптамина, т. е. β-индолилэтиламина. К ним относится и индометацин, который применяется для лечения ревматоидных артритов.

Существует близкая аналогия в химии пирролов и индолов. Оба гетероцикла не обладают основными свойствами, одинаково легко атакуются электрофильными агентами и весьма устойчивы по отношению к нуклеофильным агентам.

Главное различие между пирролами и индолами заключается в том, что пирролы легче всего реагируют с электрофилами по α-положению, тогда как индолы, очевидно, из-за наличия бензольного ядра в первую очередь атакуются по положению 3. Это объясняется тем, что конденсированное бензольное кольцо значительно повышает стабильность 3Н-индолий-катиона по сравнению с



2Н-индолий-катионом: каноническая структура последнего с положительным зарядом на атоме азота имеет небензоидное строение.

По реакционной способности к электрофилам кольцевые С₃-атомы и С₂-атомы пиррола мало отличаются друг от друга, что особенно наглядно проявляется на примере реакции формилирования по Вильсмейеру.

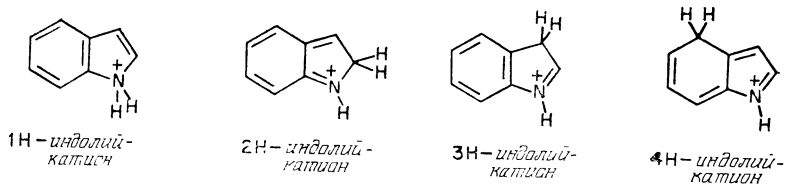
С-Депротонирование N-алкилированных индолов и пирролов идет по одному и тому же С₂-атому. Следовательно, в этой реакции нет различий, характеризующих реакции электрофильного замещения этих двух гетероциклов, так как возникающие в процессе реакции отрицательные заряды стабилизируются индуктивным влиянием электроотрицательного атома азота, а не мезомерной делокализацией.



РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ

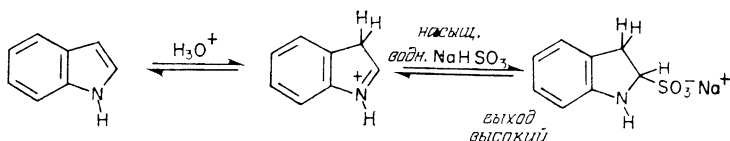
РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Протонирование. Индолы так же, как пирролы, очень слабые основания; величины pK_a для некоторых из них составляют: для индола —3,5, для 3-метилиндола —4,6 и для 2-метилиндола —0,3. Это означает, например, что в 6 М серной кислоте на каждые две протонированные молекулы индола приходится одна непротонированная, тогда как 2-метилиндол оказывается полностью протонированным в этих условиях. С помощью УФ- и ПМР-спектров установлено, что в кислых растворах всегда образуется лишь β-протонированный 3Н-индолий-катион.



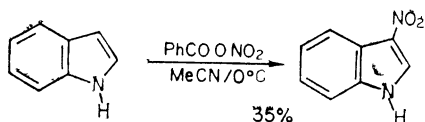
Главными причинами термодинамической стабильности и, следовательно, преобладания этого катиона в равновесной смеси служат сохранение в нем бензоидной структуры и делокализация положительного заряда между атомом азота и α-углеродным атомом. Ароматическое кольцо бензола остается неизменным и в N-протонированном 1Н-индолии, но положительный заряд в нем почти полностью сосредоточен на атоме азота. Спектральные дан-

реагирует в качестве такового при условиях, благоприятных в смысле растворимости и реакционного равновесия. Так, например, 3Н-индолий-катион вступает в реакцию с бисульфитом натрия, давая соли индолин-2-сульфоокислоты, но получить эту соль удается только в условиях, обеспечивающих ее кристаллизацию из реакционной смеси, так как, будучи растворимой в воде, она снова превращается в индол и бисульфит натрия.

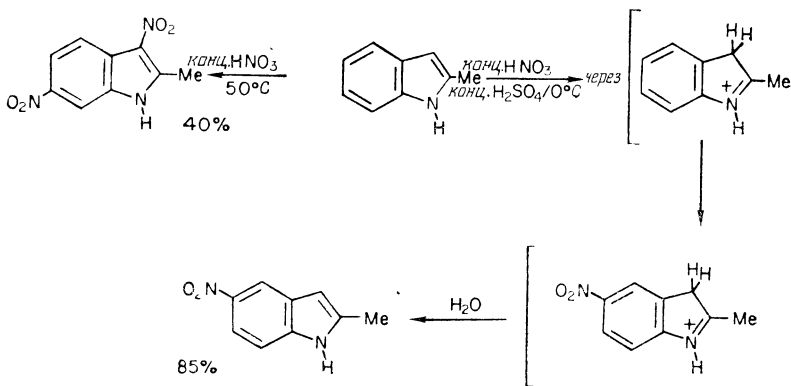


3Н-Индолий-катион реагирует как электрофил и в катализируемых кислотами реакциях димеризации и тримеризации индола (стр. 296).

Нитрование. Незамещенный индол нитруется бензоилнитратом при низкой температуре. Реакции с обычными нитрующими агентами, например смесью концентрированных азотной и серной кислот, приводят к получению веществ неустоянного строения. Как и индол, 2-метилиндол нитруется бензоилнитратом с образованием β -нитропроизводного; однако, будучи устойчивым к поли-



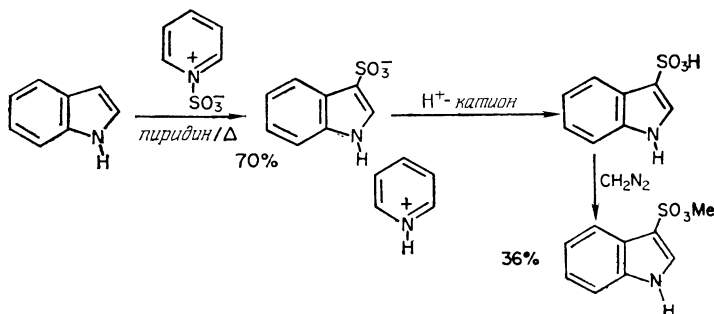
меризации в кислой среде, он может гладко нитроваться концентрированной азотной кислотой или смесью концентрированных азотной и серной кислот. В последнем случае реакция неожиданно



идет по второму α -положению, т. е. по C_5 -атому, а β -положение остается незамещенным (стр. 297). Это объясняется тем, что в концентрированной кислоте происходит исчерпывающее β -протонирование и нитруется образовавшийся катион. Аналогично осуществляется и нитрование анилина в концентрированной серной кислоте: нитруется преимущественно *мета*-положение, так как в реакции участвует анилиний-катион.

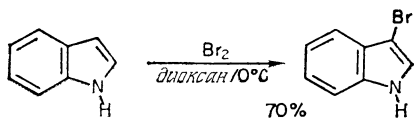
Скатол также нитруется бензоилнитратом. Нитрогруппа вступает в положение 2, но реакция идет с очень низким выходом; главным продуктом оказывается смесь неизвестного состава.

Сульфирование индола пиридинсульфотриоксидом в пиридине идет по положению 3. По-видимому, следует считать ошибочными прежние сообщения о сульфировании во второе положение

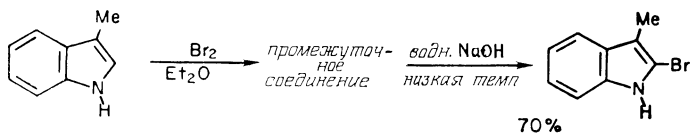


под действием того же реагента, но в несколько иных условиях реакции.

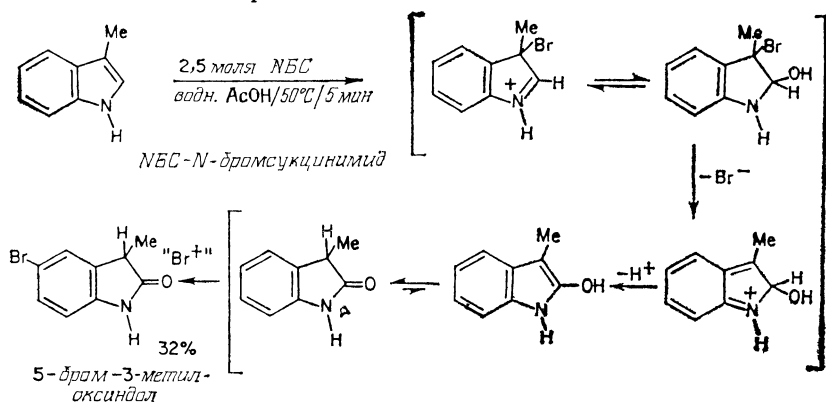
Галогенирование. Для галогенирования индола по третьему положению следует применять очень мягко действующие агенты. 3-Замещенные производные индола галогенируются по второму по-



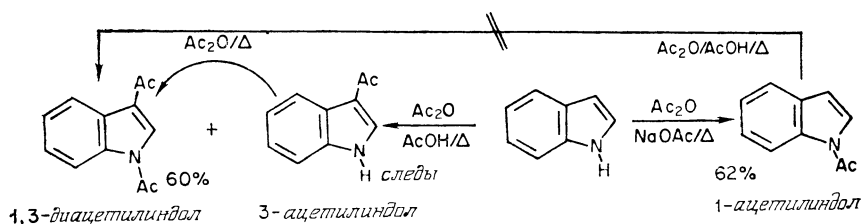
ложению, но такие реакции, вероятно, идут через промежуточное соединение.



Одним из главных продуктов бромирования скатола бромом в воде оказывается 5-бром-3-метилоксиндол.



Ацилирование. Индол не реагирует с уксусным ангидридом при температуре ниже 100°C. По достижении 140°C реакция проходит с довольно значительной скоростью, давая смесь продуктов, состоящую преимущественно из 1,3-диацетилиндола и небольших количеств 3-ацетил- и 1-ацетилиндолов. В присутствии уксусной кислоты 1-ацетилиндол почти не образуется. Первая стадия реакции образования 1,3-диацетилиндола — ацилирование по β-положению. Указанная последовательность стадий диацетилирования под-

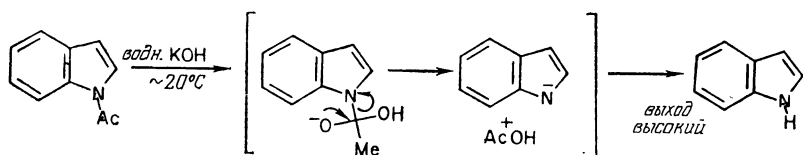


тверждается тем, что ацилирование 3-ацетилиндола по атому азота идет очень легко, тогда как 1-ацетилиндол не способен ацилироваться.

Полная противоположность этой реакции — ацилирование индола уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия с образованием почти исключительно 1-ацетилиндола. Вероятно, в реакции участвует индолий-анион (стр. 297).

N-Ацетилиндолы гидролизуются значительно легче, чем обычные амиды; действия водного раствора едкого натра при комнатной температуре оказывается достаточным для их гидролитического расщепления. Очевидно, карбонильная группа в 1-ацетилиндолах значительно более электрофильна, чем в обычных амидах, из-за ее гораздо более слабого мезомерного взаимодействия с атомом

азота. Кроме того, имеет значение и более высокая стабильность индолий-аниона.

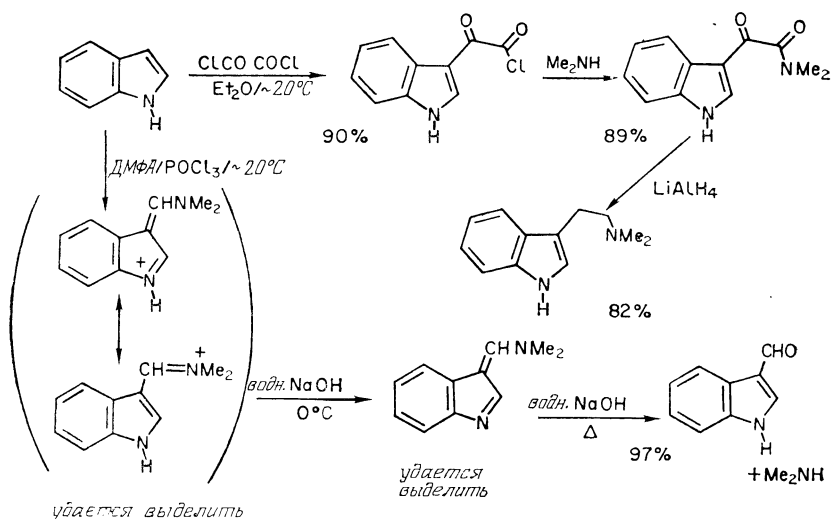


Большое практическое значение имеет реакция взаимодействия индола с хлористым оксалилом, в результате которой с высоким выходом получается соединение, нашедшее применение в синтезе целого ряда производных индола, в том числе и триптамина.

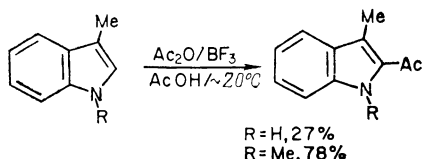
Реакция Вильсмейера — наиболее эффективный способ получения 3-формилиндола. Если вместо диметилформаида использовать другие амиды, то можно получить самые разнообразные 3-ацилиндолы.

Следовательно, в реакциях с ацилирующими агентами наиболее реакционноспособно β -положение индола.

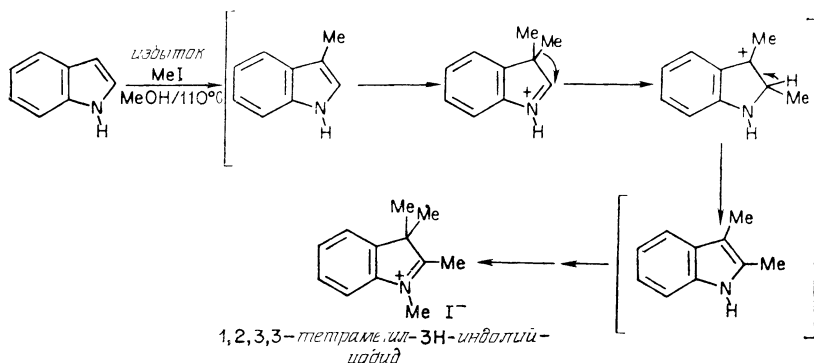
Значительно менее реакционноспособно α -положение скатола: с хлористым оксалилом последний реагирует значительно медленнее и совершенно не вступает в реакцию Вильсмейера. Зато при действии на скатол уксусного ангидрида в уксусной кислоте при 140°C образуется смесь 1-ацетил- и 2-ацетилскатолов в соотношении 1:1.



Если активировать ацилирующий агент кислотой Льюиса, то можно получить с хорошим выходом 1-метил-2-ацетилскатол.

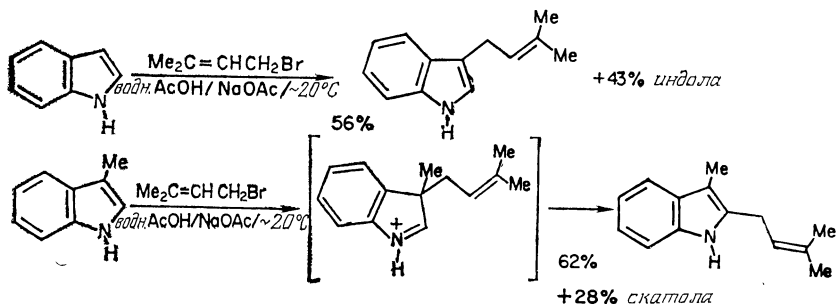


Алкилирование. Индолы не реагируют с алкилгалогенидами при комнатной температуре. Незамещенный индол метилируется иодистым метилом в диметилформамиде при температурах 80—90°C, при этом главным продуктом оказывается скатол. При повышении температуры происходит дальнейшее алкилирование вплоть до образования 1,2,3,3-тетраметил-3Н-индолийиодида.

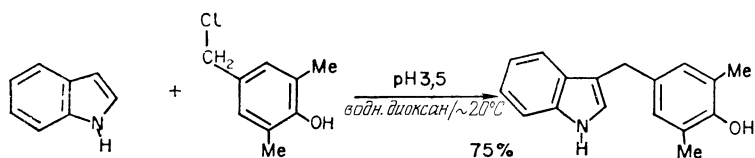


3,3-Диметил-3Н-индолий-катион превращается в 2,3-диметилиндол в результате скелетной перегруппировки. Эта реакция с миграцией метильной группы родственна перегруппировке Вагнера — Меервейна и перегруппировке Планкера 2,3,3-тризамещенных 3Н-индолов (в которых 2R, 3R', 3R'' превращаются в 2R'', 3R', 3R).

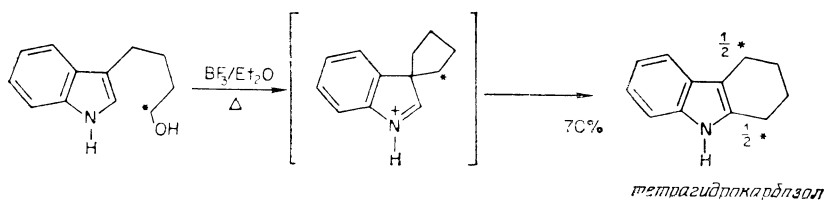
Гораздо более реакционноспособный диметилаллилбромид реагирует с индолом и скатолом при комнатной температуре в водной уксусной кислоте в присутствии буфера.



В аналогичных условиях фенольные бензилгалогениды также способны алкилировать индол, но менее реакционноспособный бензилбромид не вступает в эту реакцию.



Возможность алкилирования индолов по положению 2 путем замещения по C_3 -атому и последующей перегруппировки образовавшегося 3-алкилиндола наглядно продемонстрирована на реакции образования тетрагидрокарбазола циклизацией β -индолилбутанола в присутствии BF_3 . При наличии метки метиленовой группы спиртового остатка исходного индолилбутанола можно было бы ожидать, что в продукте реакции она целиком окажется на атоме углерода, связанном с C_2 -атомом. В действительности же в полу-

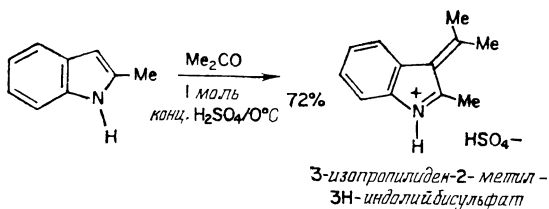


ченном тетрагидрокарбазоле эта метка почти поровну распределяется между двумя метиленовыми группами у C_2 - и C_3 -атомов.

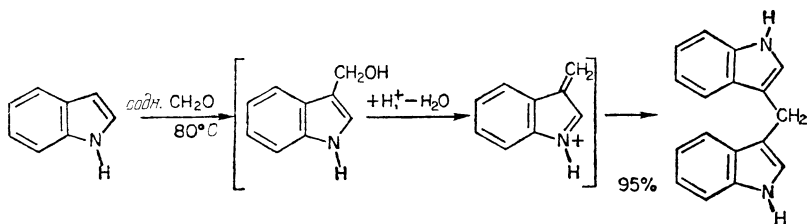
Отсюда совершенно очевидно образование промежуточного симметричного спиро-3Н-индолий-катиона, в котором обе связанные с C_3 -атомом метиленовые группы имеют одинаковую возможность мигрировать к C_2 -атому.

Конденсация с альдегидами и кетонами. Реакции индолов с альдегидами и кетонами катализируются кислотами. Первичные продукты реакции β -индолилкарбинолы не удается выделить, так как они расщепляются с образованием 3-алкилиден-3Н-индолий-катионов. Эти катионы в достаточной мере стабилизированы мезомерией или сверхсопряжением и их можно выделить; например, реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом (реакция Эрлиха, стр. 224) приводит к получению мезомерного интенсивно окрашенного катиона, а реакцией 2-метилиндола и ацетона в безводной

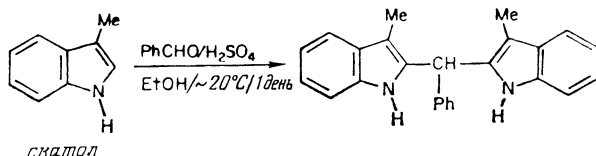
среде получают 3-изопропилиден-2-метил-3Н-индолийбисульфат — простейшую из выделенных солей этого типа.



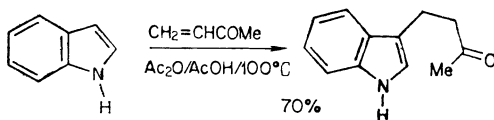
β -Алкилиден-3Н-индолий-катионы являются активными электрофилами; они реагируют с избытком индола, как это показано на примере реакции с формальдегидом:



Скатол конденсируется подобным же образом, по кольцевому углеродному атому.

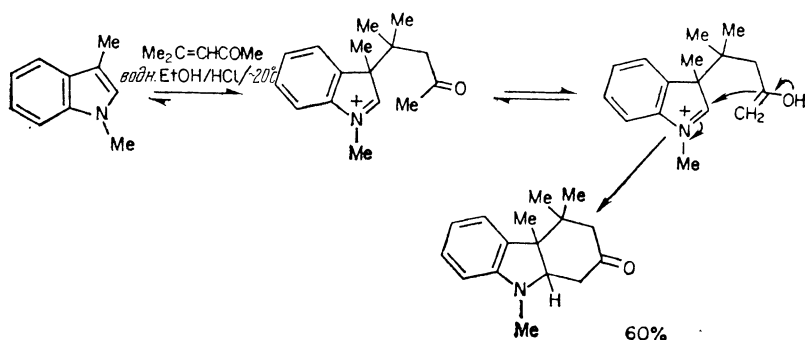


Алкилирование α,β -ненасыщенными и карбонильными соединениями. Эти катализируемые кислотами реакции следует рассматривать как дальнейшее развитие конденсации индолов с альдегидами и кетонами. С метилвинилкетонам в уксусной кислоте и уксусном ангидриде индол дает β -алкилированное производное.



Представляет интерес взаимодействие 1,3-диметилиндола с окисью мезитила; на примере этой реакции ясно видно, что индолы легко

присоединяют электрофильные агенты даже в тех случаях, когда их β -положение уже замещено. Это присоединение, за исключе-

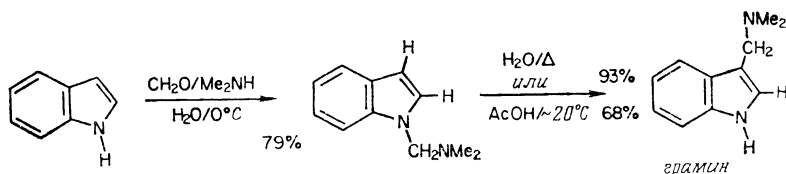


нием алкилирования, часто оказывается обратимым.

Если промежуточный 3Н-индолий-катион, образовавшийся в результате β -присоединения, содержит нуклеофильную функциональную группу, способную реагировать с C_2 -атомом, то может произойти циклизация, в результате чего 3-присоединение осуществляется даже в том случае, когда оно само по себе обратимо.

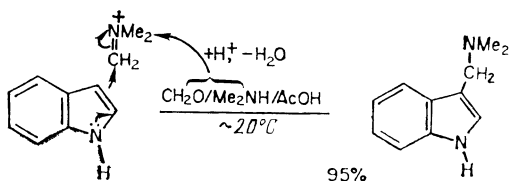
Конденсация с иммониевыми ионами.

а) реакция Манниха. Формальдегид и диметиламин, реагируя с индолами (в том числе и с незамещенным индолом) в нейтральной среде и при низкой температуре, замещаются по атому азота. Реакция с индолом весьма примечательна в том отношении, что



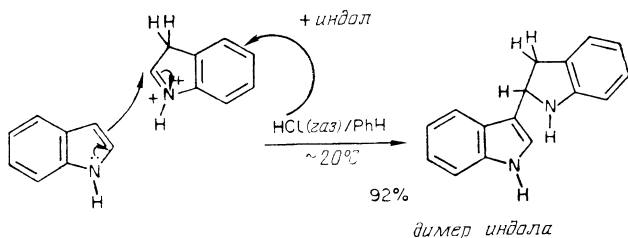
она, вероятно, протекает при низкой концентрации индолий-аниона в равновесной смеси в более жестких условиях, например при температуре 100°C или в кислой среде; N -замещенный индол превращается в термодинамически более устойчивый грамин. Это превращение может осуществляться или в результате обратимой реакции, которая приводит к регенерации индола и реагента Манниха, или в результате прямого перемещения всей диметиламинометильной группировки в β -положение другой молекулы индола.

Если реакцию проводить в уксусной кислоте, то гладко и с высоким выходом происходит замещение по β -положению индола.

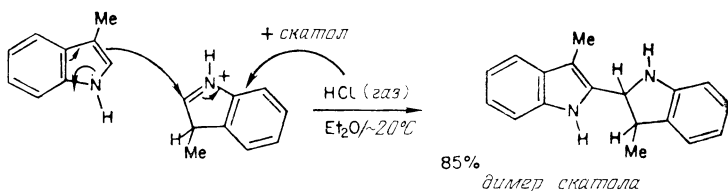


В целом реакция Манниха занимает большое место в синтезе различных производных индола. Она позволяет широко варьировать электрофильные иммониевые ионы, поэтому грамин и родственные ему основания часто используют как ценные промежуточные соединения (стр. 305).

В качестве одного из примеров реакции Манниха следует привести димеризацию индола в присутствии кислот. В этой реакции 3Н-индолий-катион выполняет роль электрофильного агента, атакующего вторую молекулу индола (см. также пирролы, стр. 225).

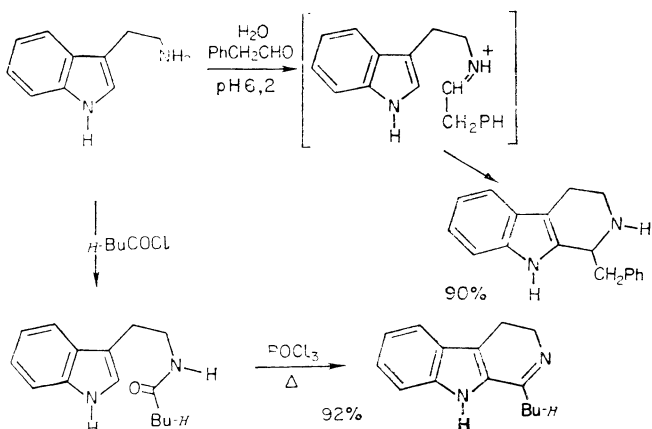


Скатол реагирует с диметиламином и формальдегидом в уксусной кислоте, давая N-диметиламинометилскатол. По второму положению замещение не идет, что как будто свидетельствует о сравнительно низкой реакционной способности C_2 -атома. Это довольно неожиданно, так как димеризация скатола, являющаяся, по существу, также реакцией Манниха, идет по положению 2.

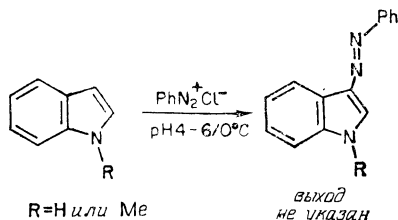


2-Метилиндола не способен димеризоваться. Это, возможно, объясняется более низкой электрофильностью соответствующего катиона в сочетании с пространственными затруднениями (ср. с пирролами, стр. 226). По тем же причинам кетоны менее реакционноспособны, чем альдегиды.

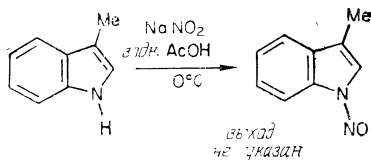
б) *Внутримолекулярная конденсация по α-положению.* Когда возможно образование третьего кольца, реакции Вильсмейера и Манниха могут приводить и к замещению по α-положению индолов.



Диазосочетание. Индол и N-метилиндол гладко реагируют с PhN_2^+ , образуя 3-фенилазопроизводные. Скатол не взаимодействует с PhN_2^+ .

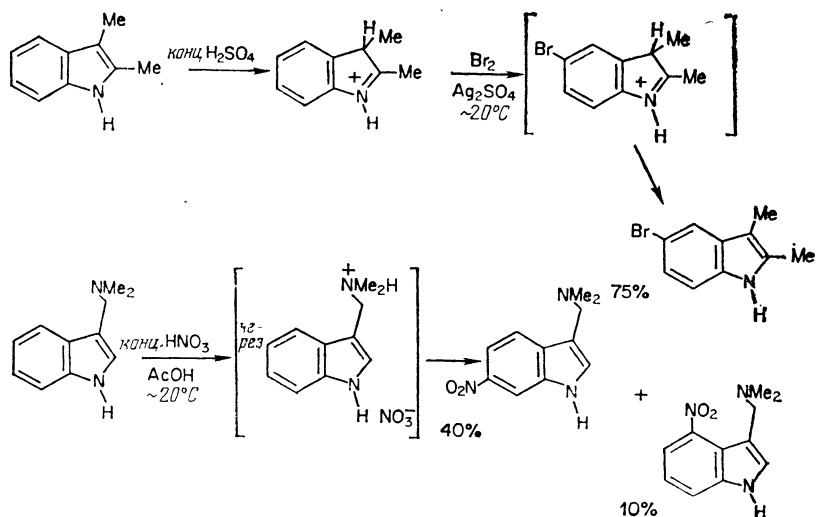


Нитрозирование. Индолы активно реагируют с азотистой кислотой. С незамещенным индолом реакция идет по β-положению и носит сложный характер. Очень любопытно то, что скатол реагирует с азотистой кислотой путем простого замещения по атому азота (см. ниже).

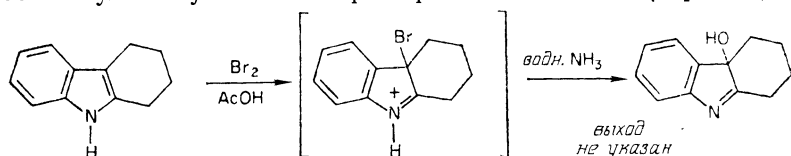


Замещение по углеродным атомам бензольного кольца. Эта реакция идет гладко и однозначно только в концентрированной серной кислоте, когда электрофилу приходится реагировать с образовавшимся в сильноокислой среде 3Н-индолий-катионом

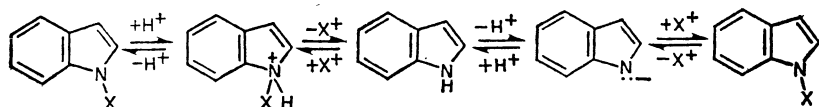
(стр. 288) или когда имеется боковая цепь с положительным зарядом, препятствующим β -присоединению электрофила. В последнем случае электрофил атакует нейтральное кольцо индола, как, например, при нитровании грамина, что приводит к замещению преимущественно по положению 6 и в небольшой степени по C_4 -атому.



В более слабых кислотах 2,3-диалкилиндолы реагируют с образованием сложных смесей, по-видимому путем первичного присоединения электрофила по β -положению. К этому же типу реакций относится упомянутое выше бромирование скатола (стр. 290).

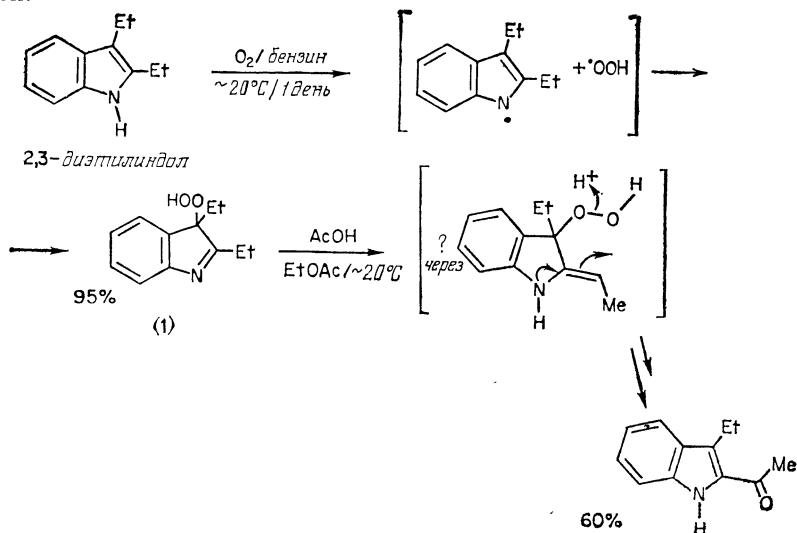


N-замещение. N-Замещение имеет место при проведении реакций ацилирования, Манниха и нитрозирования. Следует различать реакции двух типов: 1) реакции электрофильных агентов с индолий-анионами, присутствующими в равновесной смеси в малых концентрациях; они возможны при ацилировании в присутствии ацетата натрия и в реакции Манниха, проводимой в отсутствие уксусной кислоты, и 2) реакции электрофилов с нейтральной группировкой NH индола, что, вероятно, имеет место при нитровании скатола.

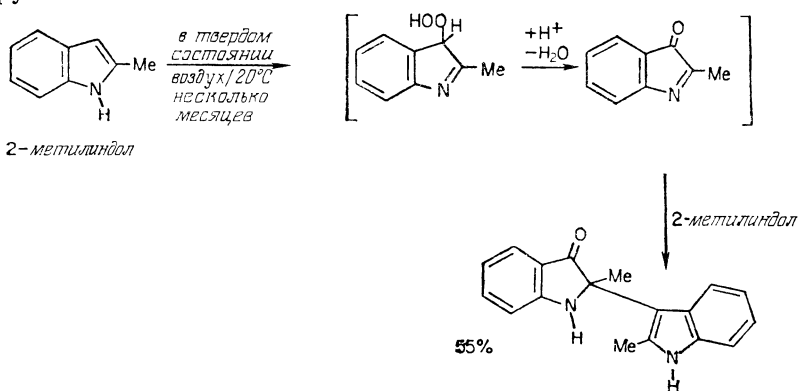


РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

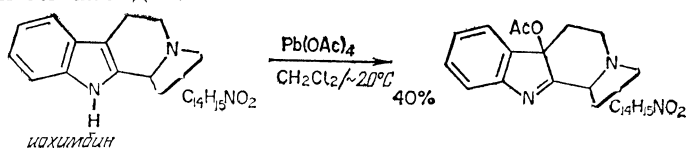
Алкилиндолы легко самоокисляются. Например, 2,3-диэтилиндол превращается в 3Н-пероксииндол (1), который может быть выделен.



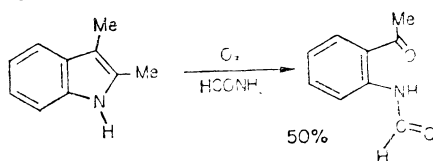
Более сложно протекает самоокисление 2-метилиндола; оно инициируется окислением по положению 3.



Тетраацетат свинца также реагирует с индолами по β -положению. Эта окислительная реакция нашла применение в химии индольных алкалоидов.



При окислении некоторых индолов озоном однозначно происходит разрыв C_2-C_3 -связи.

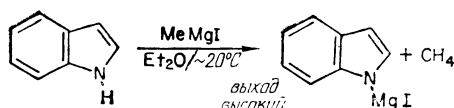


Аналогичный результат может быть иногда достигнут и действием трехоксида хрома в уксусной кислоте, спиртового раствора метаперiodата натрия или надкислот.

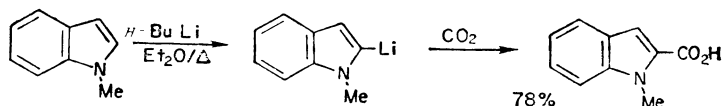
РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

В реакциях с нуклеофильными агентами индолы реагируют только путем депротонирования, т. е. так же, как пирролы и фураны. При наличии незамещенного кольцевого атома азота депротонирование всегда идет только по нему; pK_a незамещенного индола составляет +17,0 (ср. с пирролом, pK_a +14,2).

Для получения N-натрий- и N-литийпроизводных, а также N-магнийгалогениндолов на индолы действуют амидом натрия в жидком аммиаке, *n*-бутиллитием в эфире или метилмагнийгалогенидом в эфире соответственно. Указанные N-металлированные индолы с успехом используются в синтетических целях (стр. 303).



Депротонирование N-алкилированных индолов при действии бутиллития идет по положению 2 совершенно аналогично депротонированию фуранов, тиофенов и N-алкилпирролов.

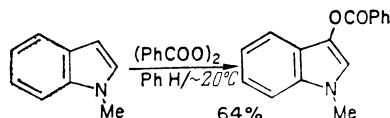


РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

Известно сравнительно мало работ, посвященных свободнорадикальным реакциям индолов. Если в присутствии индола осуществлять термическое разложение перекиси трет-бутила в толуоле, т. е. получать бензильный радикал, то реакция очень неэффективна; 50% взятого индола возвращается из реакции, 30% превращаются в вещества неустановленного строения, а 14% — в смесь,

состоящую из почти равных количеств 1- и 3-монобензилиндолов, а также 1,3 и 2,3-добензилиндолов.

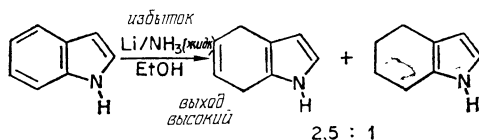
С другой стороны, из N-метилиндола с перекисью бензоила в бензоле при комнатной температуре гладко получают 3-бензоксииндол. Остается только неизвестным, носит ли такое замещение характер свободнорадикальной реакции.



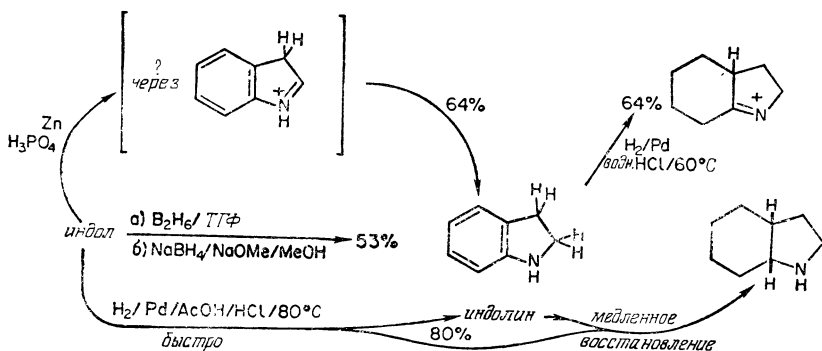
Совершенно иначе осуществляется реакция с гидроксилрадикалом в воде $[H_2O_2-Fe(II)]$: замещение идет только по бензольному кольцу, давая с низкими выходами четыре фенольных индола.

РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Нейтральные индолы не восстанавливаются такими нуклеофильными восстановителями, как натрий со спиртом, алюмогидрид лития или боргидрид натрия. Исключение составляет литий в жидком аммиаке, восстанавливающий бензольное кольцо индола.



Индол легко восстановить по C₂- и C₃-атомам, предварительно превратив его действием электрофила в 3Н-индолий-катион, который затем восстанавливают металлом.



Индолы восстанавливаются и дибораном.

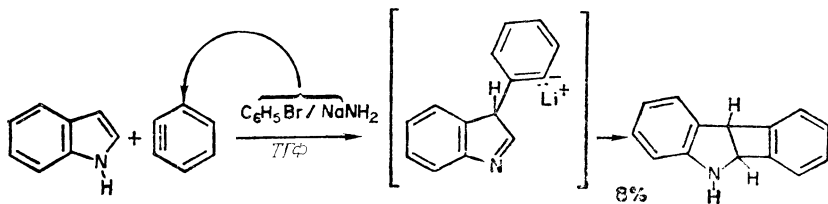
При каталитическом восстановлении в зависимости от условий реакции образуются индолин или продукты дальнейшего восста-

новления, как это показано на приведенной выше схеме. В жестких условиях возможен разрыв связи между азотом и C_2 -атомом с образованием производных анилина.

РЕАКЦИИ С ДИЕНОФИЛАМИ

При взаимодействии диенофилов с индолами циклических переходных комплексов не образуется, так как это нарушило бы ароматичность бензольного кольца. Ранее упоминалось что α,β -ненасыщенные карбонильные соединения в присутствии кислот реагируют с индолами как обыкновенные электрофилы (стр. 294).

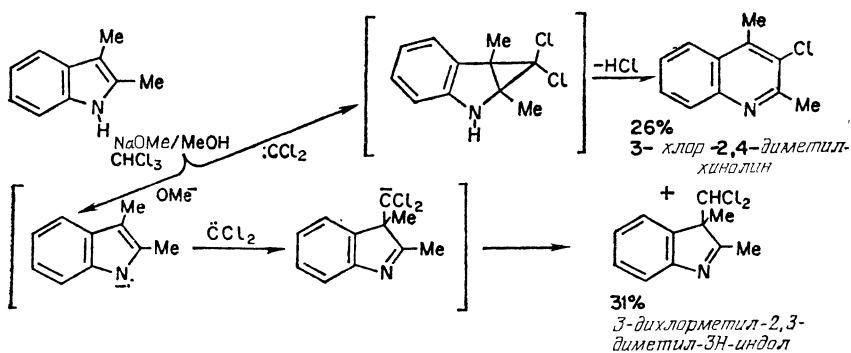
Дегидробензол проявляет по отношению к индолам весьма слабую активность: из *N*-метилиндола получается всего 4% 1-метил-3-фенилиндола, а незамещенный индол реагирует в виде аниона, образуя 2,3-аддукт с низким выходом. В этих реакциях поведение индолов существенно отличается от поведения пирролов.



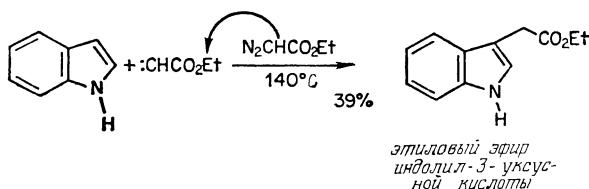
РЕАКЦИИ С КАРБЕНАМИ

В результате взаимодействия 2,3-диметилиндола с дихлоркарбеном образуется смесь 3-хлор-2,4-диметилхинолина с 3-дихлорметил-2,3-диметил-3H-индолом.

Примерно так же ведет себя незамещенный индол и в реакции, применявшейся ранее для синтеза 3-формилиндола, другим продуктом этой реакции был 3-хлорхинолин; образование 3-формилиндола, по-видимому, происходит по схеме, аналогичной образованию дихлорметил-3H-индола.

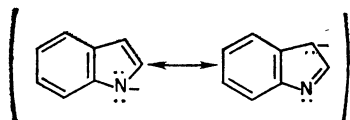


Реакцией индола с карбэтоксикарбеном получают этиловый эфир β -индолилуксусной кислоты; никаких циклопропилпроизводных или продуктов расширения кольца выделить не удается.

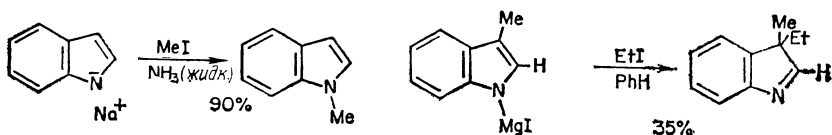


РЕАКЦИИ N-МЕТАЛЛИРОВАННЫХ ИНДОЛОВ

Отрицательный заряд мезомерного индолий-аниона (стр. 229) делокализован преимущественно между атомом азота и β -углеродным атомом, что иллюстрируют приведенные две канонические формы.

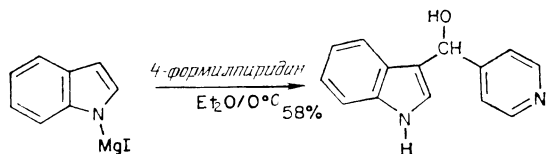


В качестве амбидентного нуклеофила этот анион способен реагировать двояко — по атому азота и по β -углеродному атому. Соотношение этих двух реакций замещения зависит от целого ряда факторов: природы металла, который служит катионом, наличия и характера имеющихся заместителей, природы растворителя, температуры и, наконец, природы электрофила. Как правило, натрий-индолы замещаются главным образом по атому азота, а индолил-магнийгалогениды — преимущественно по β -положению.



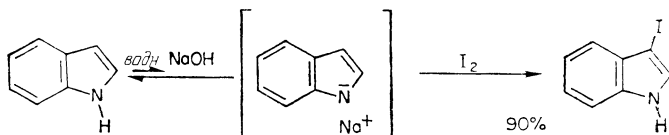
Наиболее реакционноспособные аллил- и бензилгалогениды обладают повышенной способностью реагировать по β -углеродному атому; при этом во многих случаях образуются смеси N- и β -замещенных соединений. Взаимодействие индолилмагнийгалогенидов, у которых β -положение не замещено, с ацилгалогенидами, альдегидами, кетонами и окисями олефинов часто используют для син-

теза различных замещенных по β -положению индолов (β -индолил-COR, $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}$, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).



Раньше было принято считать, что в индолилмагнийгалогенидах связь между атомами магния и азота в значительной мере ковалентна, однако в последнее время исследование спектров ЯМР этих соединений показало, что так же, как в натрий-индолах, эта связь ионная.

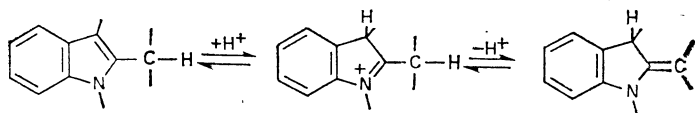
Кислотность индольного водорода, связанного с азотом, и реакционная способность индолий-аниона настолько значительны, что многие реакции индолов в воднощелочном растворе успешно осуществляются за счет наличия индолий-аниона, находящегося в очень низкой концентрации в равновесной смеси. В качестве примеров можно назвать иодирование индола в водном растворе едкого натра, а также его N-ацетилирование в присутствии ацетата натрия (стр. 290). Небезынтересно и то, что если реакцию иодиро-



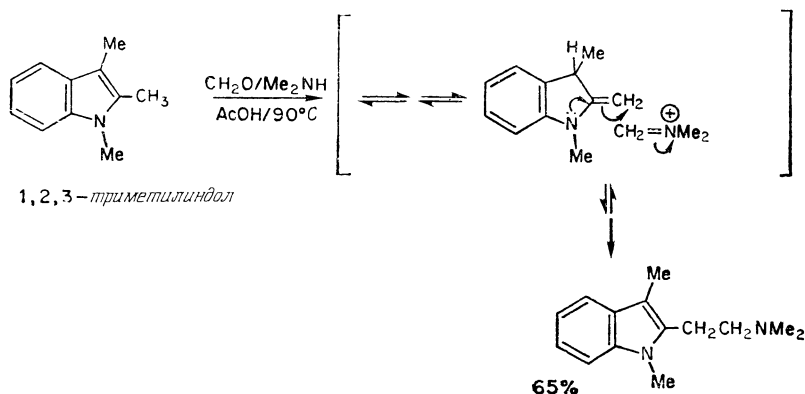
вания проводить в водноспиртовой среде, то имеет место электрофильная атака молекулярного иода на нейтральный индол с образованием того же β -иодиндола.

Алкилиндолы

Среди алкилиндолов, содержащих алкильные группы в разных положениях индольной системы, α -алкилиндолы занимают особое место, так как α -алкильные группы обладают некоторыми особенностями. Имеется много наблюдений, свидетельствующих о том, что в кислых растворах существует приведенное ниже равновесие, благодаря которому, например, 2,3-диметилиндо́л дейтерируется

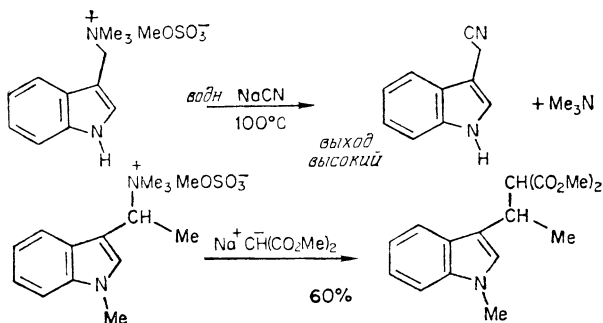


при действии 3 н. DCI при 100°C по α -, а не по β -метильной группе. Это находит подтверждение и в реакции Манниха с 1,2,3-триметилндолом: конденсация идет по 2-метильной группе с промежуточным образованием енамина.



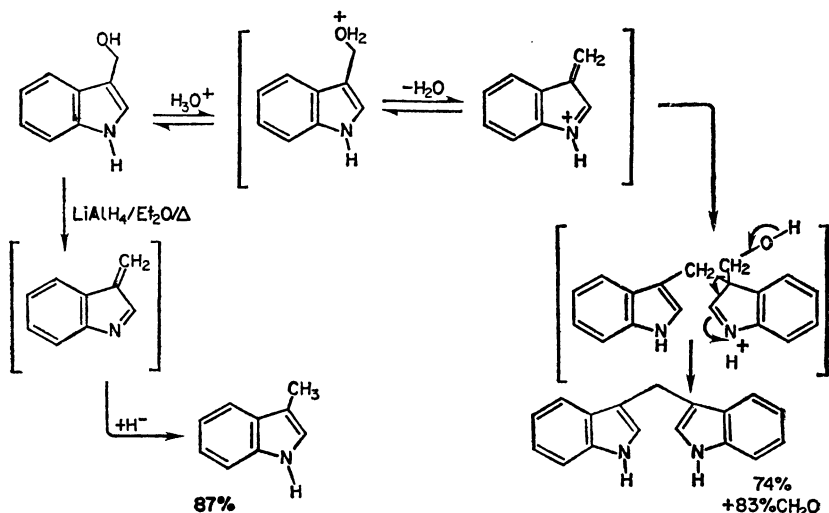
РЕАКЦИИ С-ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Грамин и особенно его четвертичные соли широко используются в качестве полупродуктов различных синтезов, так как они весьма доступны и их замещенная аминогруппа очень легко замещается нуклеофилами. Ниже приведены две типичные реакции:



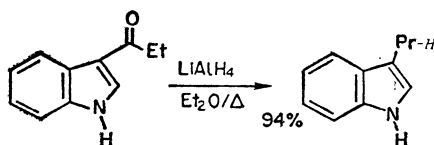
Легкую замену азотсодержащей группировки в боковой цепи в солях грамина объясняют ионизацией связи между атомами азота и углерода, что приводит к образованию в высшей степени реакционноспособного β -метилениндолина или индоленина. Ионизованный сопряженный имин или ионизованное иммониевое соединение чрезвычайно активно вступают в реакции нуклеофильного присоединения по концевому углеродному атому, приводящие в итоге к замещению аминогруппы нуклеофилом.

Такой же характер носят и реакции β -индолилкарбинолов. Например, β -индолилметанол превращается под действием кислот в дииндолилметан. По всей вероятности, это превращение состоит из серии изображенных ниже последовательных реакций. Следует подчеркнуть, что последняя стадия включает реакцию, обратную реакции конденсации индола с альдегидом (стр. 293).



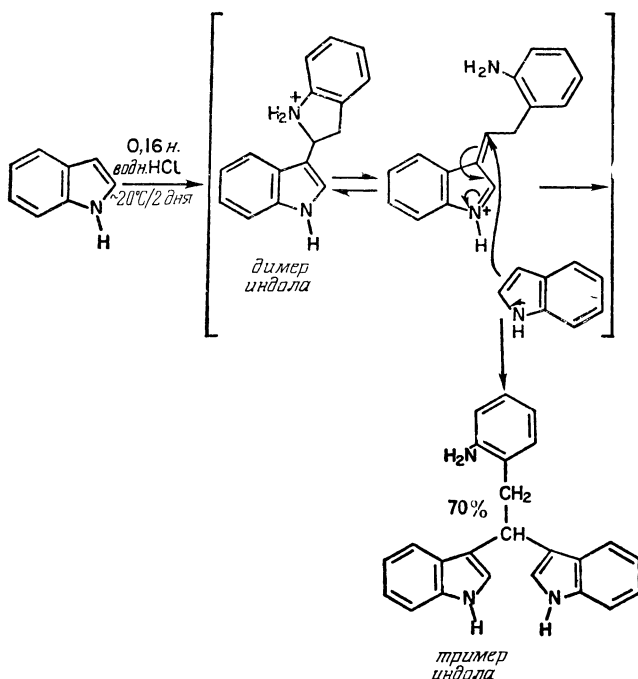
Интересно отметить разницу в поведении β -индолилметанола и его N-метилированного аналога при действии на них алюмогидрида лития: первый превращается в скатол, тогда как N-метил- β -индолилметанол не восстанавливается. Следовательно, в данном случае реакцию восстановления β -индолилметанола нельзя считать прямым замещением кислородсодержащей функциональной группы.

Способность β -индолилкарбинолов легко восстанавливаться может быть использована как удобный способ получения β -алкилиндов.



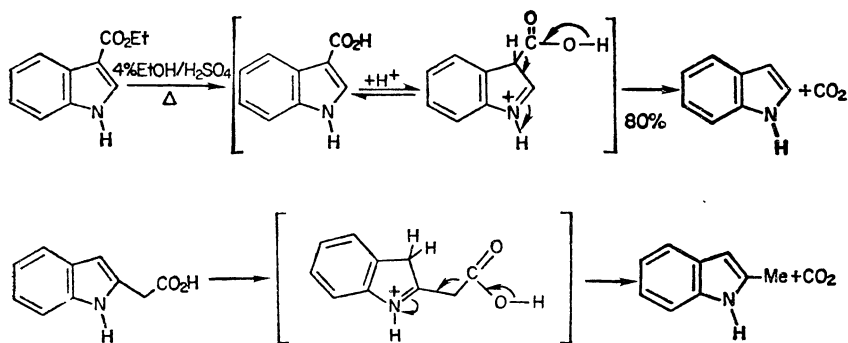
Превращение индольных димеров в тримеры тоже относится к реакциям, характерным для граминов: благодаря ионизации про-

тонированная форма димера взаимодействует в качестве реакционноспособного электрофила с третьей молекулой индола.



ИНДОЛКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Индол-3-карбоновая, а также α -индолилуксусная кислоты легко декарбоксилируются в кипящей воде. Наиболее вероятно, что они отщепляют углекислоту в β -протонированном состоянии, присут-

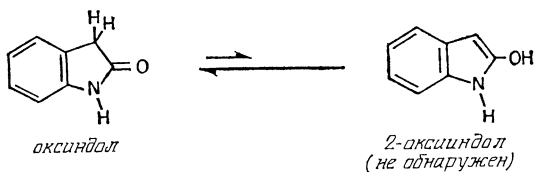


ствующем в равновесной смеси лишь в низкой концентрации.

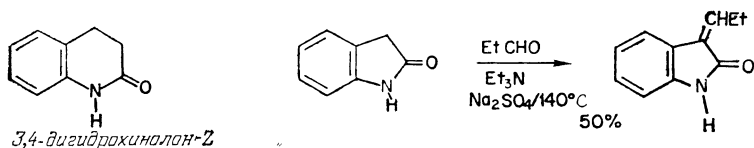
Способность этих двух кислот легко отщеплять углекислоту сразу становится объяснимой, если принять во внимание эквивалентность β -ароматического углеродного атома и углеродного атома α -алкильной группы в 3Н-индолий-катионах, а также аналогию в строении этих двух катионов со строением β -кетокислот. Индол-2-карбоновые кислоты также отщепляют углекислоту, но для этого их надо нагревать с минеральными кислотами (стр. 313).

ОКСИ- И АМИНОИНДОЛЫ

Оксииндолы. Индолы, содержащие гидроксильную группу в бензольном кольце, обладают свойствами фенолов. Гидроксил, связанный с любым из углеродных атомов гетероцикла, приобретает совершенно иные свойства. 2-Оксииндол или не существует вообще, или находится в чрезвычайно низкой концентрации в таутомерном равновесии с амидной формой — оксиндолом:

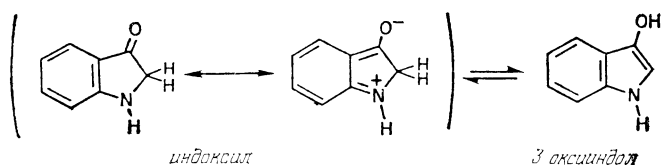


В химическом поведении оксиндола нет ничего неожиданного. Заслуживает внимания только его способность депротонироваться по β -положению легче, чем, например у 3,4-дигидрохиолина-2, что делает возможным взаимодействие с алкилгалогенидами, альдегидами и ацилирующими агентами. Эта повышенная реакционная способность оксиндола по β -углеродному атому может быть объяснена высокой степенью стабилизации аниона, связанной с ароматической канонической формой индола.

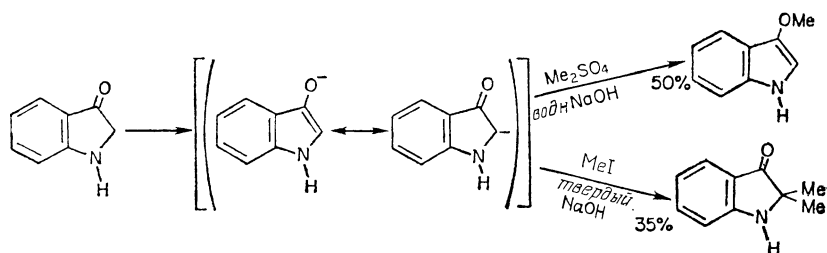


3-Оксииндол, или индоксил,— высоко реакционноспособная молекула. Это соединение чрезвычайно интересно тем, что, существуя преимущественно в форме карбонильного таутомера, оно обладает достаточно четко выраженными свойствами енола. Как это вытекает из рассмотрения канонических структур, в карбонильном

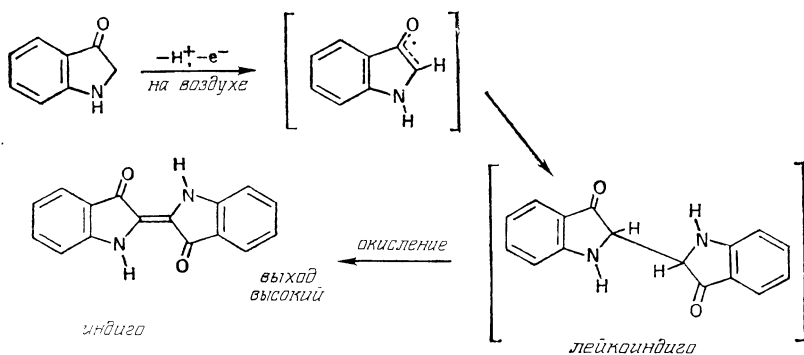
таutomере имеется мезомерное взаимодействие между карбонильной группой и атомом азота.



Депротонирование любого таutomера идет очень легко, приводя к образованию амбидентного мезомерного аниона, который в зависимости от условий реакции может быть атакован по кислородному или углеродному атому.

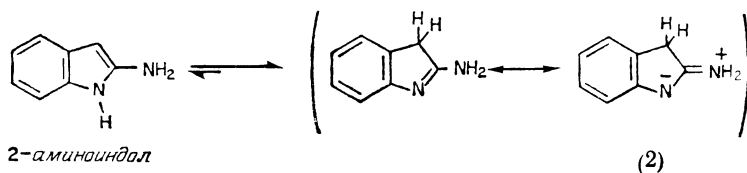


Самоокисляясь, индоксил легко превращается в индиго по свободнорадикальному механизму, первая стадия которого состоит в отщеплении электрона от аниона.



Аминоиндолы. О строении 3-аминоиндола имеется очень мало сведений. Про 2-изомер известно, что он существует преимуще-

ственно в форме аминотаутомера 3Н-индола, вероятно, в результате стабилизации мезомерной структуры амидинового типа (2).

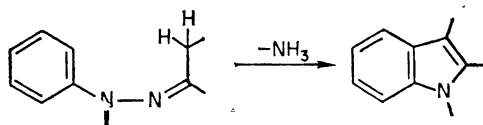


СИНТЕЗЫ ИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

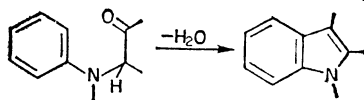
Синтезы кольца

Имеется пять главных путей синтеза индольного кольца из негетероциклических предшественников. Вполне естественно, что исходными веществами для каждого из них служат производные бензола.

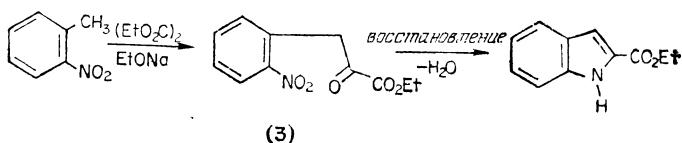
а) Наиболее распространенный и широко известный способ получения индолов — это синтез Фишера, основанный на нагревании фенолгидразонов. Чаще всего реакцию проводят с кислотами, но иногда нагревание фенолгидразонов осуществляют и в инертном растворителе. При этом происходит перегруппировка, сопровождающаяся отщеплением аммиака и образованием индола.



б) Синтез Бишлера более удобен для получения индолов, замещенных одинаковыми заместителями в 2- и 3-положениях или 2-арил-3-алкилиндолов. Он заключается в катализируемой кислотами циклизации α -ариламинокетонов. Этот способ синтеза неприемлем, если исходное соединение содержит электроноакцепторную группу в бензольном кольце.

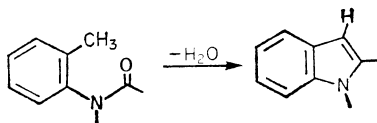


в) Синтез по Рейссерту позволяет получать индолы, замещенные в бензольном кольце различными группировками. Для синтеза незамещенного индола *o*-нитротолуол конденсируют с диэтилосалатом, а полученное промежуточное соединение (3) восстанавливают. При этом оно циклизуется, превращаясь в индол-2-карбо-

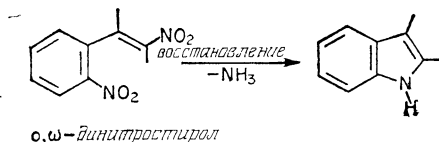


новую кислоту или эфир, которые легко декарбоксилируются.

з) По методу Маделунга 2-алкил- и 2-арилиндолы получают действием оснований на *o*-толуидиды в жестких условиях; последнее ограничивает возможности широкого применения этого метода.

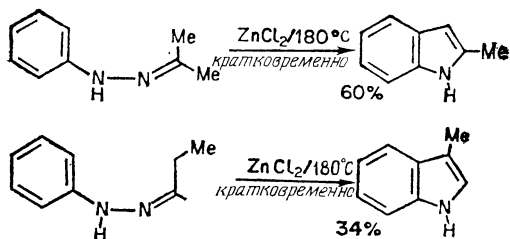


д) Индолы, не замещенные по C₂- и C₃-атомам, синтезируют путем восстановительной циклизации. Исходные динитростиролы легко получают взаимодействием *o*-нитробензальдегидов с нитрометаном.



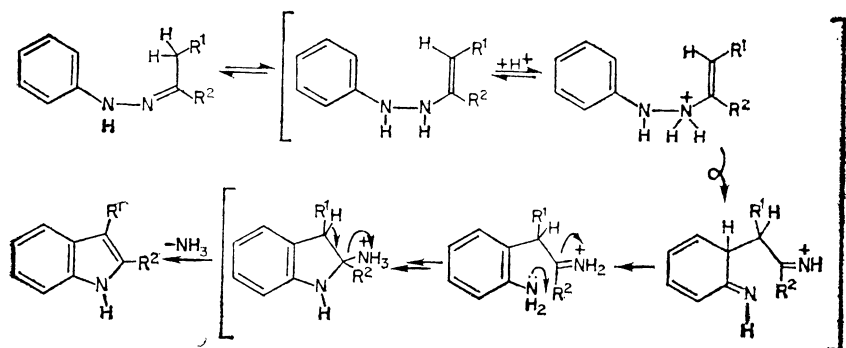
а) Из фенилгидразонов альдегидов или кетонов.

Синтез Фишера. Как указывалось выше, этот синтез основан на катализируемой кислотами перегруппировке фенилгидразонов, сопровождающейся выделением аммиака. Во многих случаях реакцию можно осуществить кипячением в уксусной кислоте смеси альдегида или кетона с 1 экв фенилгидразина. Образование фенилгидразона и его последующая перегруппировка происходят без выделения промежуточных соединений. Этот синтез в его наиболее простом варианте может быть иллюстрирован реакциями получения скатола и 2-метилиндола.

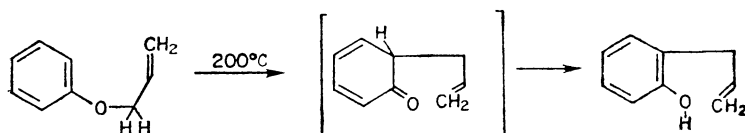


Надо, впрочем, отметить, что в самом простейшем варианте фенолгидразон ацетальдегида не удалось превратить в индол в обычных условиях жидкофазной реакции.

Механизм реакции Фишера в подробностях не установлен, хотя имеются убедительные доводы в пользу следующей последовательности отдельных стадий процесса:



Самая важная стадия процесса — образование углерод-углеродной связи — аналогична кляйзеновской перегруппировке фенолаллилового эфира.



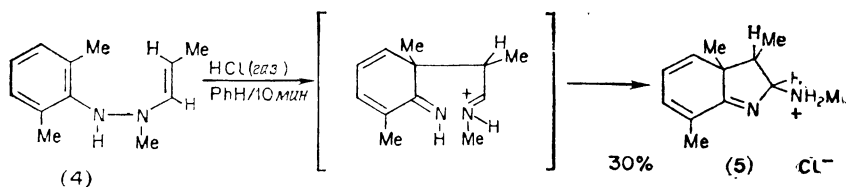
Такое представление об этой реакции отчасти подтверждается тем, что во многих случаях синтез Фишера можно осуществить без участия кислоты простым нагреванием фенолгидразона до 200°C.

В последнее время удалось осуществить индолизацию симметричных енгидразинов при более низкой температуре (110°C), так как для таких гидразинов отпадает необходимость в первой стадии реакции.

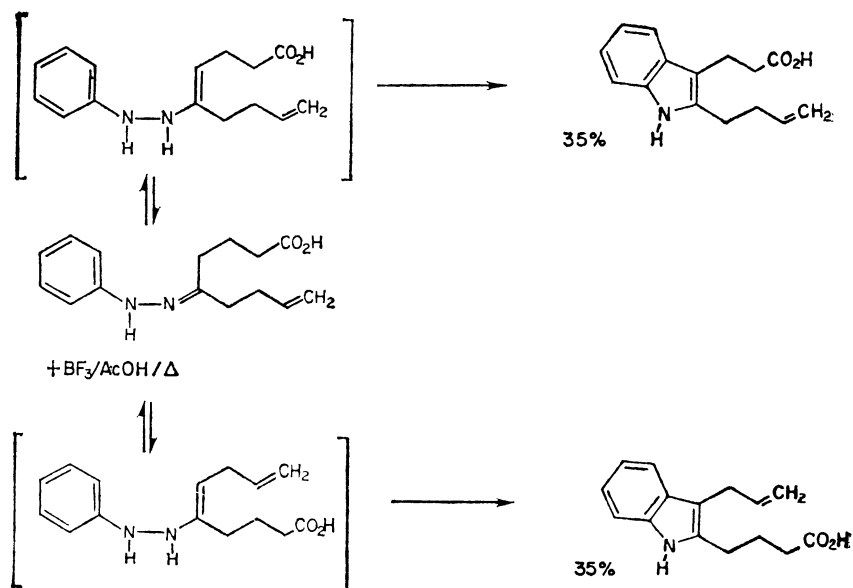


Тем не менее присутствие кислоты ускоряет реакцию. Остается неизвестным, идет ли она в этом случае по типу кляйзеновской перегруппировки катиона.

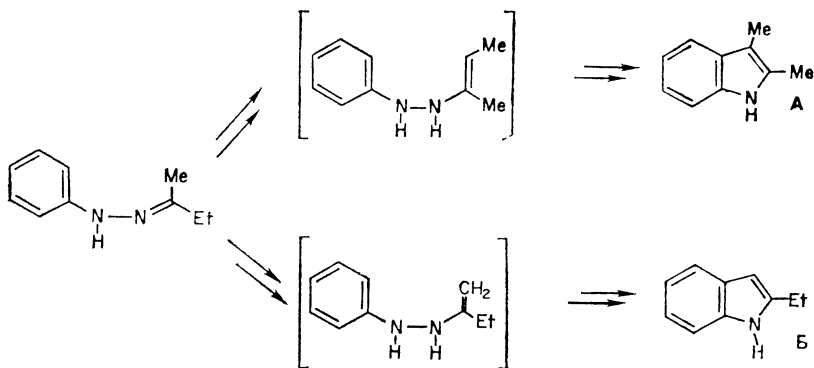
Действие кислоты на энгидразин (4) приводит к образованию соли (5), так как присутствие *o*-метильной группы препятствует ароматизации.



Большое практическое значение синтеза Фишера заключается еще в том, что он иногда позволяет получать из несимметричных фенилгидразонов два разных индола. Во многих случаях конечным продуктом оказываются смеси, так как в реакции образуются оба возможных энгидразина. В других случаях образуется главным образом один из энгидразинов, а следовательно, и один из двух возможных индолов. В настоящее время найдено, что направление

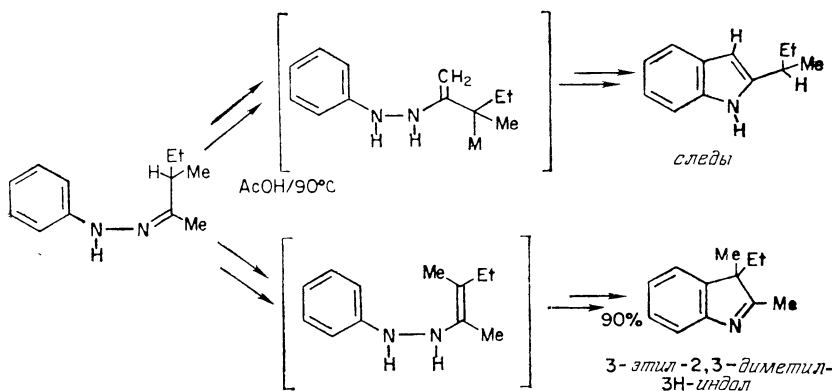


циклизации можно контролировать выбором кислоты и растворителя, однако объяснения эти факты до сих пор не получили.



в 66%-ной водн. H_2SO_4 получают в основном продукт А, а в 86%-ной H_2SO_4 -смесь продуктов А и Б (1:1)

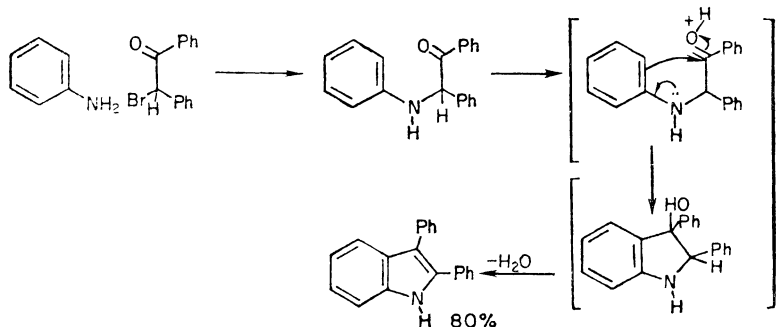
Из разветвленных кетонов быстро образуются индолины (3Н-индолы), как это показано на приведенном примере:



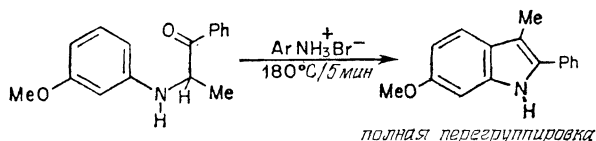
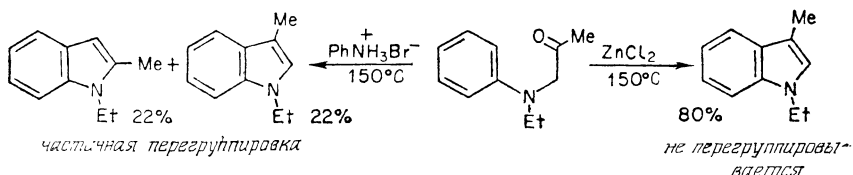
б) Из ариламинов и α -галогенкарбонильных соединений.

Синтез Бишлера. α -Ариламинокетоны получают из 2-галогенкетонов и ариламинов. В присутствии катализаторов (кислоты или хлористого цинка) они циклизуются с отщеплением воды. Стадия циклизации включает электрофильную атаку бензольного кольца

протонированной карбонильной группой или комплексом карбонильного соединения с хлористым цинком.

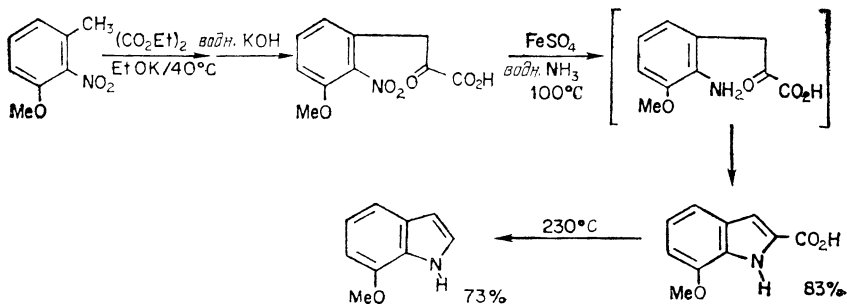


Недостаток этого способа синтеза в том, что он может привести к двум изомерным индолам, а если в положениях 2 и 3 имеются разные заместители, то даже может дать не тот индол, который предполагалось синтезировать.



в) Из нитротолуолов и диэтилоксалата.

Синтез Рейссера. В этом методе использована реакционная способность метильной группы, находящейся в *o*-положении к нитрогруппе бензольного кольца. Основания катализируют конденсацию этих метильных групп с диэтилоксалатом. В результате

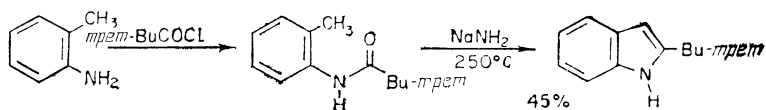


конденсации с высоким выходом образуются промежуточные соединения, которые после мягкого восстановления нитрогруппы гидроксидом железа (II) превращаются в индол-2-карбоновые кислоты или при каталитическом восстановлении — в их эфиры. Декарбоксилирование индол-2-карбоновых кислот приводит к получению 2,3-незамещенных индолов; последние в свою очередь используются в качестве исходных соединений. Ценность этого способа определяется в значительной степени тем, что замещенные *o*-нитротолуолы весьма доступные вещества.

г) Из *o*-толуидинов.

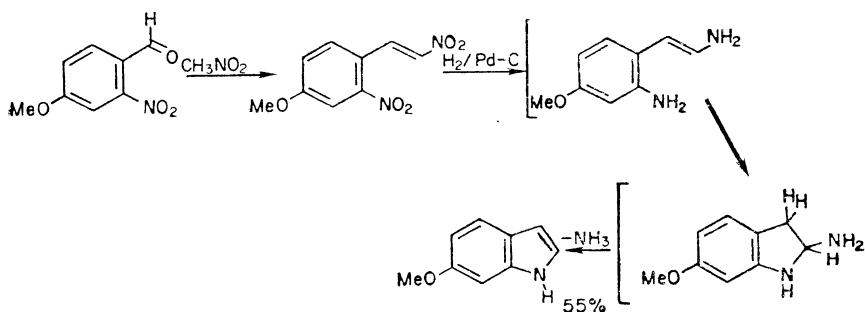
Синтез Маделунга имеет то преимущество, что в нем также исходят из простых и доступных *o*-толуидинов и соответствующих карбоновых кислот. Он состоит в циклизации *o*-толуидидов, катализируемой основаниями (лучше всего NaNH_2 или *трет*-BuONa).

Весь механизм этого процесса неизвестен, но на какой-то его стадии должно происходить депротонирование арилметильной группы и ее нуклеофильное присоединение к углеродному атому амидной группы.



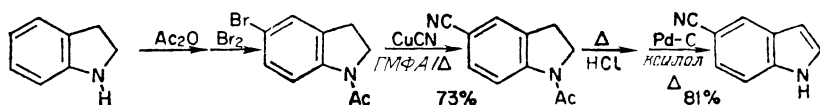
Такой путь чаще всего используют для синтеза простых 2-алкил- и 2-арил-, а также 2,3-незамещенных индолов, содержащих алкильные или арильные заместители в бензольном кольце.

д) Из *o,o*-динитростиролов. Восстановительная циклизация *o,o*-динитростиролов удобна для получения многих индолов, замещенных в бензольном кольце, но не замещенных по положениям 2 и 3. Ценность этого способа синтеза определяется доступностью исходных *o*-нитробензальдегидов, замещенных в различных положениях бензольного кольца.



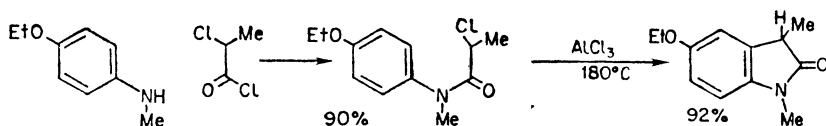
Синтезы индолов из индолинов

Один из наиболее современных методов синтеза 2,3-незамещенных индолов — дегидрирование промежуточного 2,3-дигидроиндола (индолина) на заключительной стадии синтеза. Это допускает проведение любых операций с бензольной частью молекулы, не затрагивая реакционноспособное пиррольное кольцо.



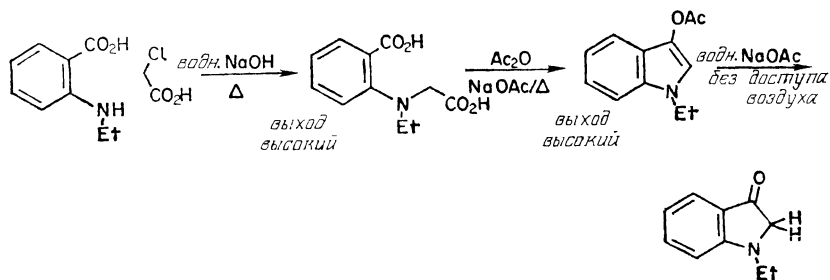
Синтезы кольца оксиндола

Чаще всего это простые и прямые синтезы, в которых циклизацию осуществляют по реакции Фриделя — Крафтса.



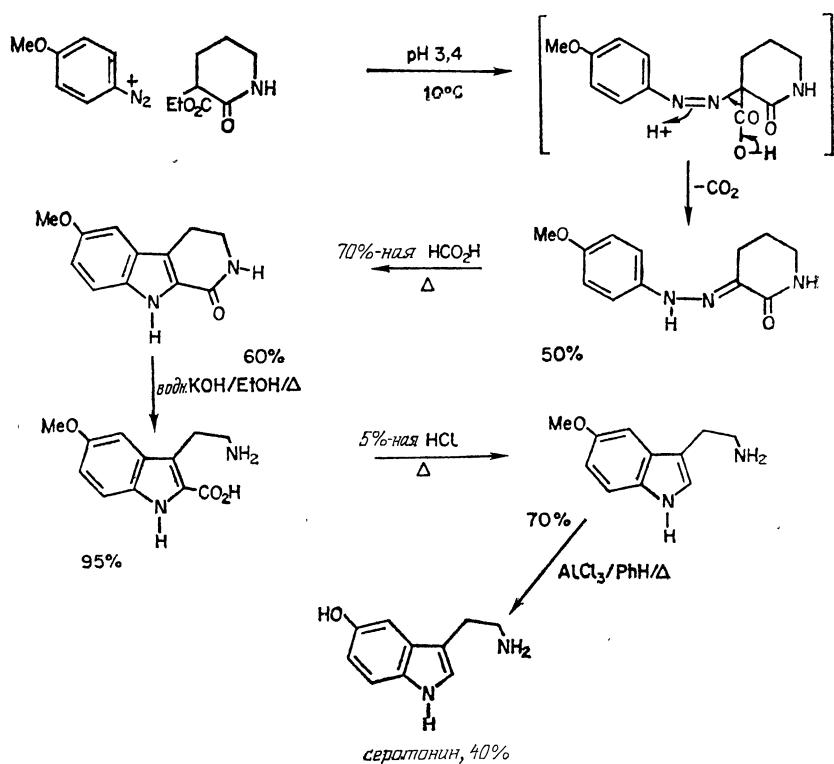
Синтезы кольца индоксила

Производные индоксила лучше всего получать из соответствующих антраниловых кислот. Циклизация происходит в результате ацилирования в присутствии уксусного ангидрида; такие реакции аналогичны реакциям получения циклопентанона циклизацией адипиновой кислоты под действием уксусного ангидрида.

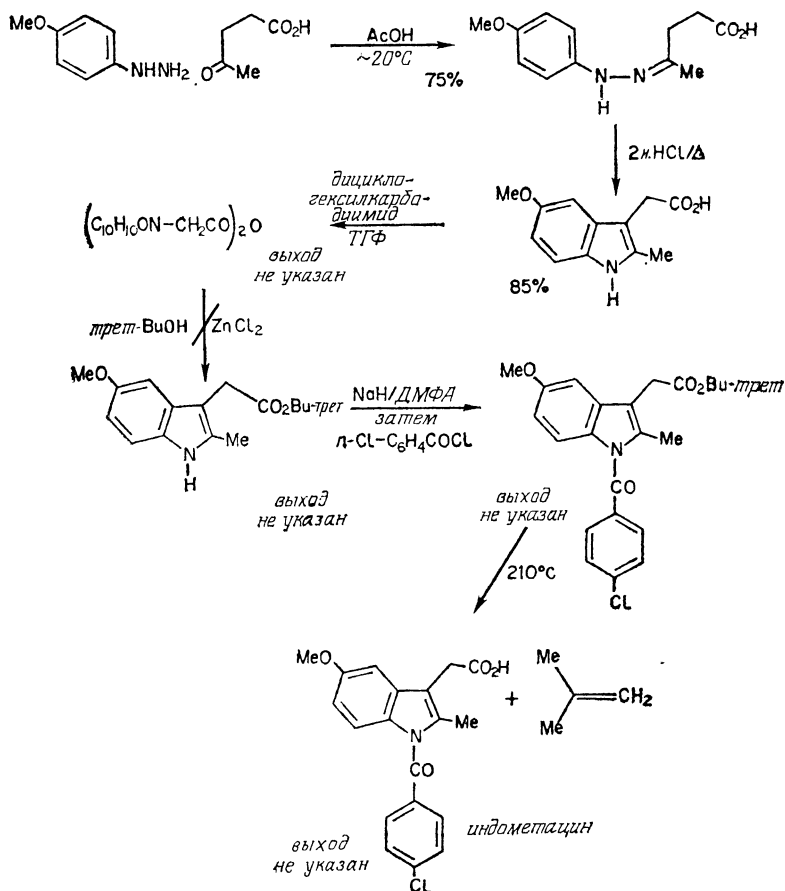


Примеры синтезов производных индола

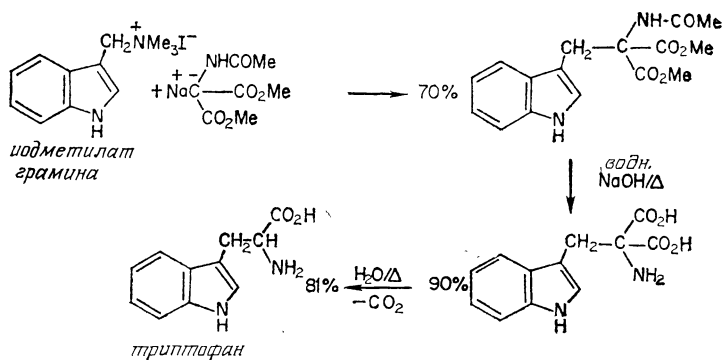
а) *Серотонин* — сосудосуживающее средство природного происхождения — имеет важное значение в деятельности центральной нервной системы.



б) *Индометацин*, синтетический лекарственный препарат, применяется в качестве активного средства при ревматоидных артритах.

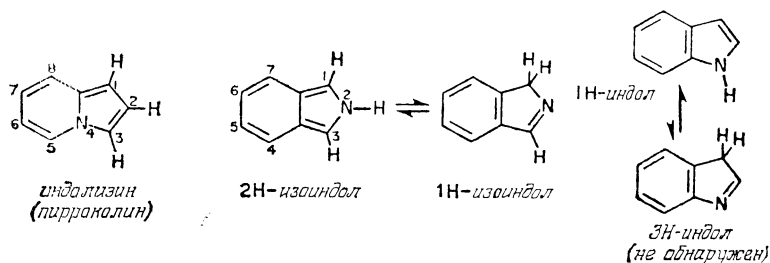


в) Триптофан — незаменимая аминокислота.

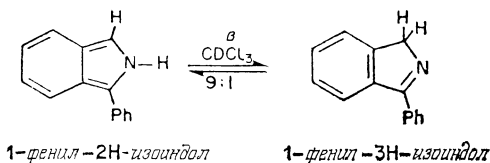


ИЗОИНДОЛЫ И ИНДОЛИЗИНЫ

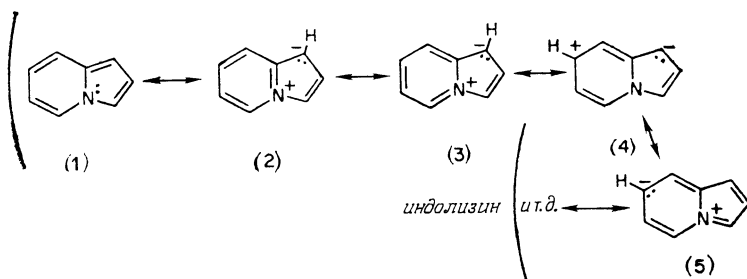
Между тремя гетероциклами — изоиндолом, индолизином и индолом — имеется большое сходство как в смысле строения кольца, так и в том, что они — 10 π-электронны. На кольцевых атомах азота этих гетероциклов имеется частичный положительный заряд, и все они реагируют с электрофильными агентами по положениям 1 и 3.



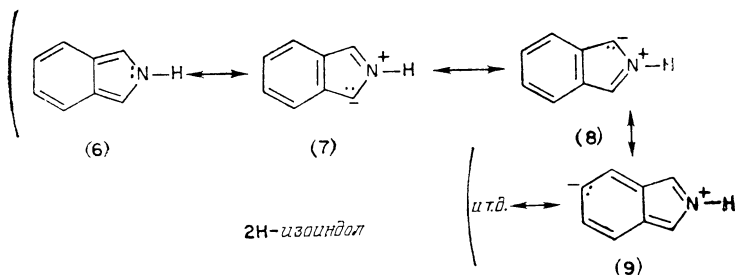
У индолизина нет таутомеров, индол — потенциально таутомерное соединение, но 3H-индол настолько неустойчив по сравнению с нормальным 1H-индолом, что его никогда не удастся обнаружить. Изоиндол — бесспорно таутомерное соединение; тем не менее он обладает настолько высокой реакционной способностью, что для простейшего индолизина до сих пор не удалось установить положение таутомерного равновесия. Для более устойчивого 1-фенилизиндола найдено, что в CDCl_3 он состоит из смеси 2H- и 3H-таутомеров в соотношении 9:1; менее сопряженный 1H-таутомер вовсе не обнаружен в этой смеси. Таким образом, несмотря на кажущуюся невыгодность хиноидной структуры 2H-изоиндолов, их 10 π-электронная ароматичность достаточна, чтобы стабилизировать эту структуру.



Мезомерия индолизина может быть выражена главными каноническими формами (1) — (3). Вероятно, структуры (4) и (5) играют менее значительную роль.

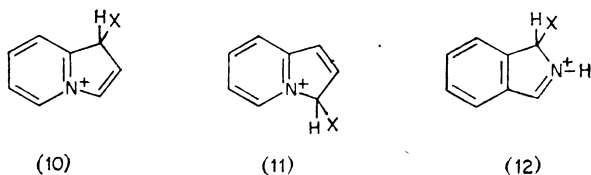


Мезомерия 2Н-изоиндола лучше всего отражена в структурах (6) — (8) с незначительным вкладом структуры (9).



Необходимо всегда помнить, что свободная пара электронов индолизинионов и 2Н-изоиндолинов принимает, как и в индолах, большое участие в их 10π-электронных ароматических системах.

Близкая аналогия в свойствах изоиндолов и индолизинионов со свойствами индола и его производных наблюдается и в реакциях с электрофильными агентами: наиболее устойчивыми оказываются промежуточные соединения (10) — (12), являющиеся продуктами присоединения по C₁- и по C₃-атомам.



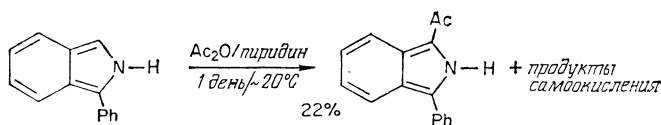
Оба возможных типа промежуточных продуктов присоединения электрофилов к индолизину лишь незначительно отличаются друг от друга по стабильности; это проявляется в том, что протонирование незамещенного индолизина идет главным образом по

C_3 -атому, тогда как 3-метилиндолизин протонируется преимущественно по C_1 -атому. Индолизины — гораздо более сильные основания, чем индолы, как это следует из сравнения их pK_a . Индолизиний-катионы благодаря более высокой стабильности менее электрофильны, что сказывается, в частности, и в их устойчивости по отношению к катализируемой кислотами полимеризации.

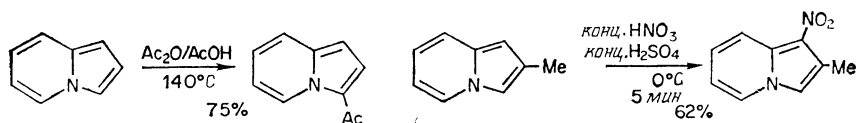
	pK_a		pK_a
Индолизин	3,9	Индол	—3,5
2-метил-	5,9	2-метил-	—0,3
3-метил-	3,9	3-метил-	—4,6
1,2-диметил-	7,3		
2,3-диметил-	5,4		

Значения pK_a изоиндола и его простых производных до сих пор неизвестны. Вероятнее всего, они протонируются по положениям 1 и 3. По-видимому, изоиндолий-катионы в отличие от индолизиний-катионов — активные электрофилы, и поэтому 2-метилизиндол быстро осмолается в разбавленной кислоте.

Как 2Н-изоиндолы, так и индолизины очень легко замещаются по C_1 - и C_3 -атомам многими электрофилами. В целом по реакционной способности индолизины близки индолам, а 2Н-изоиндолы обладают значительно более высокой реакционной способностью по отношению к электрофильным агентам. Например, 1-фенилизиндол ацетируется по углеродному атому в очень мягких условиях.

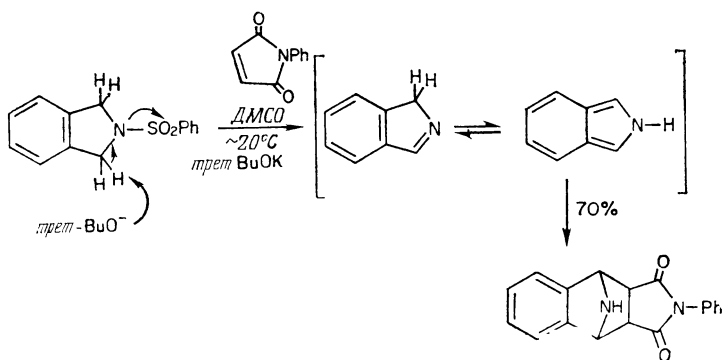


Индолизины, будучи устойчивыми соединениями, изучены гораздо подробнее, чем изоиндолы. Они легко алкилируются, формируются по Вильсмейеру, вступают в реакции диазосочетания, нитруются и т. д. Все эти реакции идут по положениям 1 и 3.

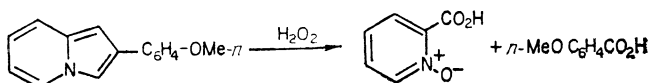


Характерной особенностью химии изоиндолов является высокая активность в реакции Дильса — Альдера с образованием 1,3-продуктов присоединения. Это наглядно иллюстрируется на примере самого изоиндола. Из-за высокой реакционной способности его нельзя получить в свободном состоянии. При добавлении же в реак-

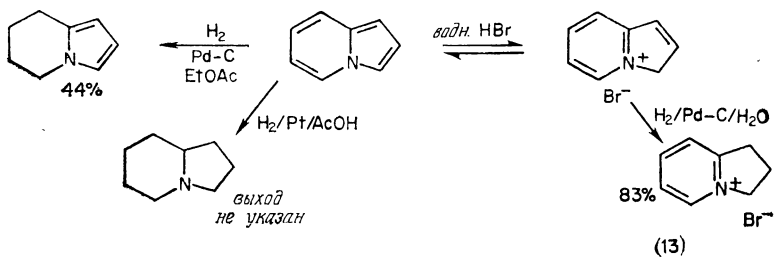
ционную смесь фенилмалеинимида его удается выделить с хорошим выходом в виде 1,3-аддукта.



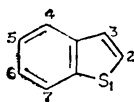
Окисление изоиндолов легко приводит к получению производных фталевой кислоты. При окислении индолизинов образуются производные пиколиновой кислоты, тогда как в индолах в первую очередь окисляется пятичленный гетероцикл



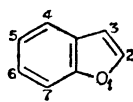
Восстановление изоиндолов в результате растворения металлов или каталитического гидрирования идет по пятичленному кольцу, приводя к соединениям бензольного ряда. Наоборот, при каталитическом гидрировании индолизинов в нейтральной среде восстанавливается шестичленное кольцо с образованием производных пиррола. Каталитическое гидрирование индолизинов-катиона может идти в двух направлениях: с Pd/C получается пиридиновое производное (13), а с Pt в кислом растворе — полностью гидрированный бицикл.



БЕНЗОФУРАНЫ И БЕНЗОТИОФЕНЫ



Бензотиофен



Бензофуран

На основании высокой реакционной способности C_3 -атома индола в реакциях электрофильного замещения можно было ожидать, что бензофуран и бензотиофен должны также реагировать исключительно по третьему положению. На самом деле это не так, хотя в реакции нитрования бензотиофена действительно описано образование 3-нитробензотиофена. Единственная подробно изученная реакция электрофильного замещения бензотиофенов и бензофуранов — ацетилирование по Фриделю — Крафтсу — приводит к образованию смесей. Например, из бензотиофена получают смесь 2- и 3-ацетилбензотиофенов, в которой содержание 2-изомера колеблется в зависимости от условий реакций от 12 до 33%, тогда как смесь, полученная в результате ацетилирования бензофурана, содержит 83% 2-ацетилбензофурана и 17% 3-изомера. Бензофуран нитруется, а также формилируется в условиях реакции Вильсмейера по положению 2.

Эти соединения плохо сульфурются; галогенирование протекает сложно и включает реакции присоединения. В целом картина электрофильного замещения выглядит так:

	α -Замещение	β -Замещение
Индол	Можно пренебречь	Почти целиком
Бензотиофен	Заметно	Преимущественно
Бензофуран	Преимущественно	Заметно

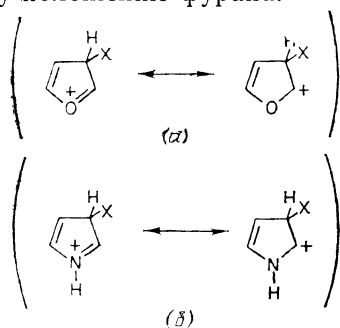
Предпринятое в последнее время изучение кинетики замещения по α - и β -положениям фурана и бензофурана, а также тиофена и бензотиофена показало, что влияние бензольного кольца проявляется в общем понижении реакционной способности гетероцикла. Особенно интересно то, что в бензофуране и бензотиофене реакционная способность C_2 -атома снижена более или менее одинаково по сравнению с C_2 -атомами фурана и тиофена, но в то же время реакционная способность C_3 -атома как в бензофуране, так и в бензотиофене повышена по сравнению с β -углеродным атомом фурана и тиофена. Следовательно, способность бензотиофена реагировать преимущественно по третьему, а бензофурана по второму положениям отражает тот факт, что тиофен замещается по C_3 -атому легче, чем фуран. Эти соотношения могут быть экстраполированы на пиррол и индол: пиррол способен в небольшой степени замещаться по β -углеродному атому (например, нитрование идет по этому положению на 20%), тогда как индол замещается почти исключительно по положению 3.

Причины, по которым влияние бензольного кольца повышает способность бицикла замещаться по третьему положению и подав-

ляет замещение по С₂-атому, рассмотрены при сопоставлении индолов с пирролами (стр. 285); те же соображения приемлемы и для сравнения бензофурана с бензотиофеном.

Труднее объяснить причины, по которым фуран практически не замещается по С₃-атому, способность тиофена замещаться по этому положению сильно снижена, а у пиррола она вполне заметно выражена. Очевидно, легкость замещения по третьему положению в немалой степени зависит от электроотрицательности гетероатома. Отчетливо электроотрицательный характер кислородного атома уменьшает взаимодействие неподеленной пары электронов с двумя двойными связями, т. е. степень ее участия в создании ароматической системы. Соответственно фуран в значительной мере сохраняет свойства сопряженного диена, в котором только концевые С₂- и С₅-атомы способны присоединять электрофилы. В этом отношении его аналогом может служить, например, бутадиев, который присоединяет протоны исключительно к концевым углеродным атомам с образованием аллилкарбониевого иона.

Неподеленные пары электронов атомов азота и серы принимают гораздо большее участие в создании ароматических систем пиррола и тиофена, что приводит к более равномерному распределению электронов между четырьмя углеродными атомами. Каноническая структура с положительным зарядом на атоме азота (б) вносит значительно более весомый вклад в промежуточный продукт присоединения по С₃- или С₄-атомам пиррола, чем соответствующая каноническая структура (а) — в промежуточный продукт присоединения по третьему положению фурана.

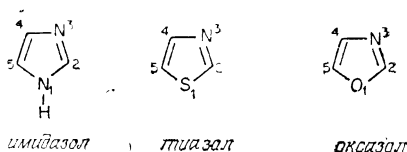


СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Общий список литературы: [1—8], [10], [11], [13], [18], [23].
 Sundberg R. J., The Chemistry of Indoles, Academic Press, New York, 1970.
 Heacock R. A., Kasperek S., The indol Grignard reagents, Advances in Heterocyclic Chemistry, 10, 43, Academic Press, New York, 1969.
 Robinson B., The Fischer indol synthesis, Chemical Reviews, 63, 373 (1963); 69, 227 (1969).
 White J. D., Mann M. E., Isoindoles, Advances in Heterocyclic Chemistry, 10, 113, Academic Press, New York, 1969.
 Iddon B., Scowston R. M., Recent developments in the chemistry of benzothiophens, Advances in Heterocyclic Chemistry, 11, 177, Academic Press, New York, 1970.

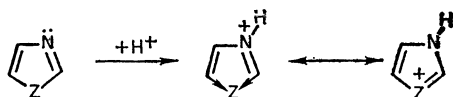
АЗОЛЫ

1,3-АЗОЛЫ



1,3-Азолы находятся в таком же родстве с пирролом, фураном и тиофеном, как пиридин с бензолом.

Электрофилы могут присоединяться к азометиновому N_3 -атому 1,3-азолов точно так же, как они присоединяются к кольцевому атому азота пиридина: как и в пиридинах, азометиновая свободная пара электронов не принимает участия в ароматическом секстете.



Основность азометинового атома азота в 1,3-азолах в очень сильной степени зависит от его взаимодействия со вторым гетероатомом.

Кислородный атом оксазола проявляет сильное индуктивное электроноакцепторное и сравнительно слабое мезомерное электронодонорное действие. В итоге основность атома азота в оксазоле гораздо ниже, чем в пиридине. В имидазоле N_1 -атом оказывает слабый индуктивный электроноакцепторный и очень сильный мезомерный электронодонорный эффект, и в результате имидазол оказывается гораздо более сильным основанием, чем пиридин.

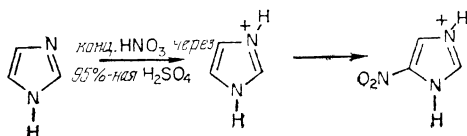
1,3-Азолы вступают в реакции электрофильного замещения значительно труднее, чем их аналоги, содержащие только один гетероатом,— пирролы, фураны и тиофены. Это снижение, по-видимому, объясняется такими же причинами, как и более низкая реакционная способность пиридина по сравнению с бензолом (стр. 45).

Присутствие электроноакцепторных группировок затрудняет атаку свободного основания электрофилами, а также дестабили-

зирует переходное состояние в реакции замещения. Вообще об электрофильном замещении имеется мало точных сведений и в большинстве случаев остается неизвестным, реагируют ли 1,3-азолы в форме свободных оснований или в форме солей.

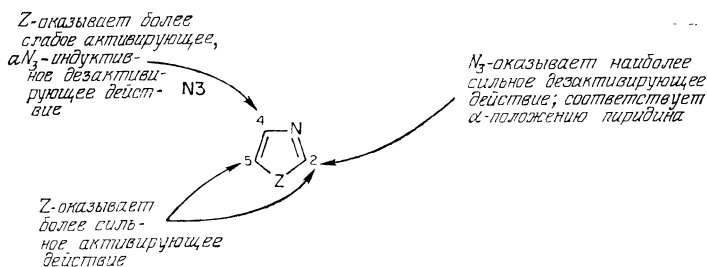
Имидазол наиболее реакционноспособен из всех трех 1,3-азолов, так же как пиррол превосходит по реакционной способности фуран или тиофен. С другой стороны, обладая наиболее высокой основностью, он, по всей вероятности, реагирует в форме соли.

Всего лишь несколько таких реакций изучено более или менее подробно. Об одной из них — нитровании имидазола в 95%-ной серной кислоте — известно, что имидазол нитруется в виде соли (о мезомерии имидазолий-катиона см. стр. 330) и что скорость реакции составляет 10^{-9} скорости нитрования бензола.



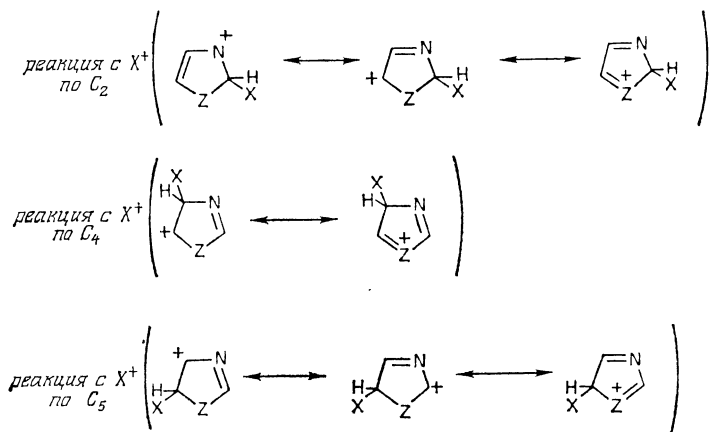
Само собой разумеется, что пиррол реакционноспособней бензола, тогда как скорость нитрования пиридина, реагирующего в виде соли, составляет 10^{-10} скорости нитрования имидазола.

Электрофильное замещение 1,3-азолов идет преимущественно по положению 5, которое по реакционной способности аналогично β -положению пиридина и α -положениям пиррола, фурана и тиофена. С₅-Углеродный атом в 1,3-азолах — единственное положение в молекуле, соответствующее и β -положению пиридина, и α -положениям пиррола, фурана и тиофена, тогда как С₂- и С₄-атомы соответствуют дезактивированному α -положению пиридина (С₄- и С₅-атомы отличаются между собой только в N-алкилимидазолах, см. стр. 331).



Мезомерный аспект такого различия в реакционной способности углеродных атомов, находящихся в разных положениях кольца 1,3-азолов, нагляднее всего проявляется при рассмотрении главных

канонических форм промежуточных соединений, образующихся в реакциях по трем положениям:



Реакция по C_2 -атому включает каноническую форму с очень невыгодным секстетом, связанным с положительным N_3 -атомом.

Нуклеофильное замещение водорода наблюдается лишь для триазолов по второму положению. Оказазолы и имидазолы не вступают в эту реакцию, что существенно отличает их от пиридинов. Однако они реагируют очень активно путем отрыва протона преимущественно по второму положению. В растворителях, не содержащих гидроксильных групп, действие на азолы очень сильных оснований, например бутиллития, приводит к их полному 2-депротонированию; при этом N-бензимидазол образует 2-литийпроизводное. При действии более слабых оснований, например метилата натрия в MeOH, происходит обратимая реакция с оксазолом и тиазолом при комнатной температуре, а с имидазолом при нагревании; концентрация гетероциклического аниона в равновесной системе очень незначительна. Несомненный интерес представляет депротонирование всех трех 1,3-азолов в нейтральном метаноле: 3-протонированные азольи-катионы, содержащиеся в равновесной смеси в низкой концентрации, в результате обратимой реакции депротонируются по C_2 -атому, превращаясь в илиды (1) ($R=H$), концентрация которых очень низка. Аналогичные илиды (1) ($R=$ алкил) образуются путем депротонирования по C_2 -атому четвертичных солей всех трех 1,3-азольных систем.

Интересно отметить, что и 1H-пиридиний-катион также депротонируется по C_2 -атому с образованием переходного илида и что эта реакция может осуществляться и в гораздо более жестких условиях. Кроме того, пиридин способен депротонироваться в водном растворе едкого натра по всем положениям и тоже в жестких условиях (стр. 69). Фураны, тиофены и N-алкилпирролы депрото-

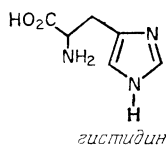
нируются только очень сильными основаниями, притом исключительно по положению 2.

Из сказанного выше следует, что в поведении 1,3-азолов сочетаются свойства двух более простых систем.

РЕАКЦИИ И СИНТЕЗЫ ИМИДАЗОЛА, ТИАЗОЛА И ОКСАЗОЛА

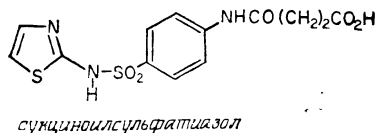
Имидазол, оксазол и тиазол — очень устойчивые соединения, неспособные самоокисляться. Оксазол и тиазол — жидкости, смешивающиеся с водой во всех отношениях, с запахом, напоминающим запах пиридина, и с нормальными температурами кипения 69 и 117°C. Имидазол и 1-метилимидазол растворимы в воде и не имеют запаха; они кипят при довольно высоких температурах, равных 256 и 199°C, вероятно, из-за дипольной ассоциации. Ассоциация возникает в результате постоянного разделения зарядов между двумя кольцевыми атомами азота, которое гораздо более значительно, чем в оксазоле или тиазоле; это видно из сравнения дипольных моментов имидазола (5,6 D), оксазола (1,4 D) и тиазола (1,6 D). Кроме того, в незамещенном имидазоле немалое значение имеет и влияние достаточно сильных водородных связей.

Из 1,3-азолов только один оксазол не принимает участия в основном обмене. Система имидазола лежит в основе строения незаменимой α -аминокислоты гистидина, выполняющей важные функции в процессах ферментативного гидролиза (стр. 331), и родственного ему гормона гистамина, связанного с функциониро-



ванием системы пищеварения. Тиазольный цикл служит химически активным центром важнейшего кофермента тиамина (стр. 340).

Тиазольные и имидазольные системы участвуют также в структуре многих химиотерапевтических препаратов. В качестве примера производных тиазола, нашедших широкое применение в медицине, можно привести группу антибактериальных сульфамидных препаратов, в том числе сукциноилсульфатиазол. Имидазол составляет основу метромидазола — активного антимикробного препарата, применяющегося для лечения амёбной дизентерии.



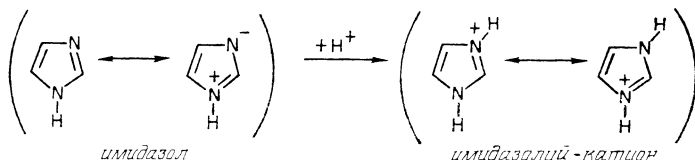
И здесь исключение составляет оксазол, который не входит в состав ни одного из известных лекарственных препаратов.

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

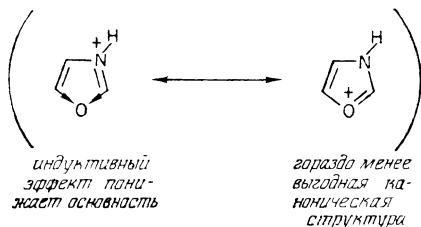
Присоединение к атому азота

Протонирование. С сильными протонированными кислотами имидазолы, тиазолы и алкилоксазолы (но не сам оксазол) образуют прочные кристаллические соли путем протонирования азометинового N_3 -атома.

Имидазол — гораздо более сильное основание, чем тиазол (pK_a 2,5), оксазол (pK_a 0,8) и даже пиридин (pK_a 5,2). Его более высокая основность (pK_a 7,1), по всей вероятности, результат сравнительно низкой электроотрицательности азота в сочетании с симметричным строением мезомерного имидазолий-катиона (последний по строению очень сходен с амидиний-катионом). И, наоборот,



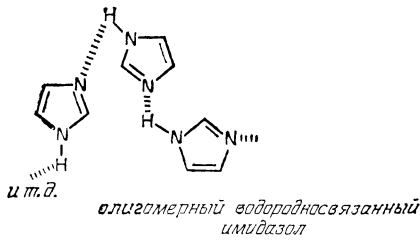
сильное индуктивное влияние электроотрицательного кислорода в сочетании со слабым мезомерным электронодонорным действием успешно объясняет низкую основность оксазолов.



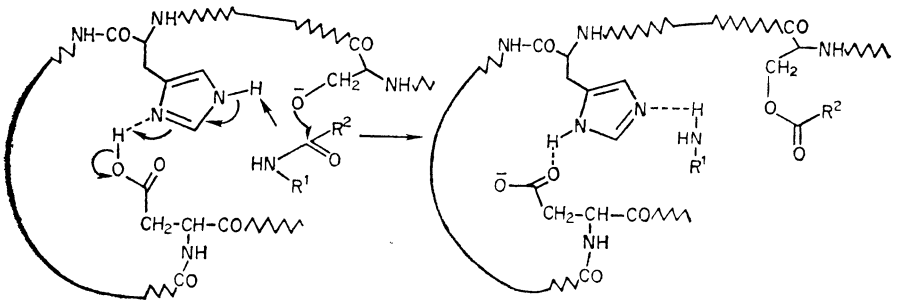
1,3-Азолы — очень устойчивые соединения даже при действии сильных кислот в жестких условиях.

Водородные связи имидазолов. Имидазол сильно ассоциирован, поскольку он легко образует водородные связи. Как и вода, он одновременно является весьма активным донором и столь же активным акцептором. Это свойство имидазола играет большую роль

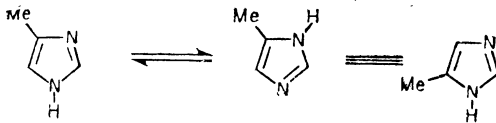
в деятельности гидролитических ферментов, содержащих гистидин в качестве главного активного центра:



Ниже схематически показано, как происходит гидролиз амидных связей в белках и пептидах под влиянием фермента пищеварения химотрипсина.



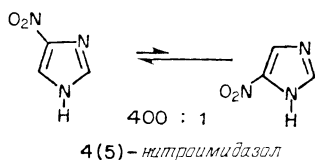
Таутомерия имидазолов. Незамещенным по кольцевым атомам азота имидазолам свойственны таутомерные превращения. Таутомерия имидазолов наглядно проявляется в случае несимметрично С-замещенных производных, например в монометилимидазоле. Это соединение нельзя назвать ни 4-метилимидазолом, ни 5-метилимидазолом — и то и другое ошибочно. Обе формы находятся



4(5)-метилимидазол

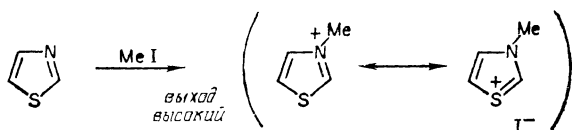
в таутомерном равновесии. Такие пары таутомеров неразделимы и их условно обозначают как 4(5)-метилимидазол, что отражает способность имидазола к таутомерным превращениям.

Иногда, например в 4(5)-нитроимидазоле, один таутомер значительно преобладает над вторым.

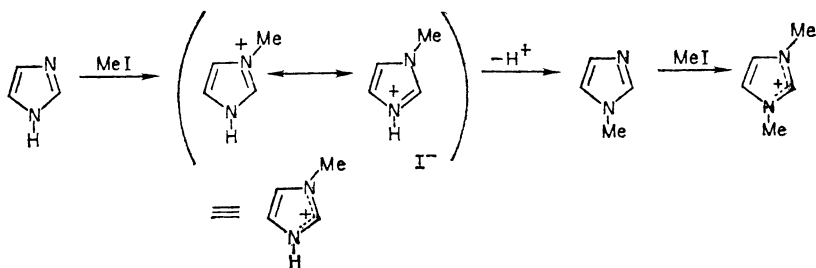


Само собой разумеется, что возможность таких таутомерных превращений исключена для N-замещенных имидазолов, а также для оксазолов и тиазолов.

Алкилирование. При действии алкилгалогенидов 1,3-азолы легко алкилируются по N₃-атому, превращаясь в четвертичные соли.



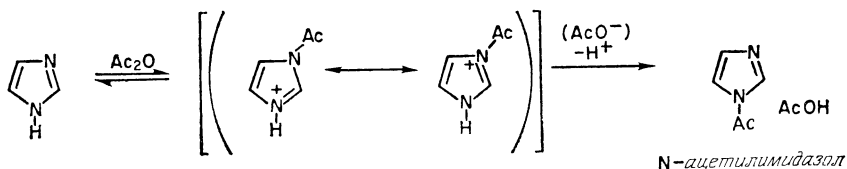
Имидазолы, содержащие незамещенную NH-группу, образуют в этом случае протонированный N-алкилимидазол, который депротонируется непрореагировавшим имидазолом, после чего вторично алкилируется, превращаясь в четвертичную соль 1,3-диалкилимидазолия. Практически в результате такой реакции образуется



смесь из солей имидазолия, 1-метилимидазолия и 1,3-диметилимидазолия. Из несимметрично замещенного имидазола получаются два изомерных 1-алкилпроизводных.

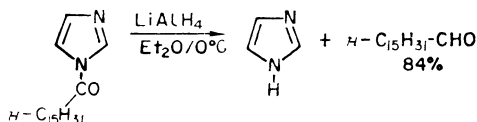
Ацилирование. При взаимодействии с ацилгалогенидами и в меньшей степени с ангидридами карбоновых кислот все три 1,3-азола образуют растворы в высшей степени реакционноспособных N₃-ацилониевых солей. Само собой разумеется, что в случае имидазола депротонирование такой соли по N₁-атому приводит к

нейтральному N-ацетилимидазолу, который, будучи весьма реакционноспособным амидом, легко гидролизуется до исходного гетероцикла, причем даже легче, чем N-ацетилпиррол. До сих пор не-



известно, по какой схеме происходит N-ацетилирование пиррола в реакции с N-ацетилимидазолом (стр. 222).

Препаративное значение имеет способ получения альдегидов взаимодействием соответствующих N-ацилимидазолов с алюмогидридом лития.

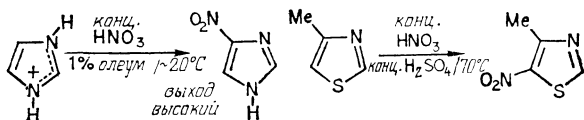


Замещение по углеродным атомам

В реакциях электрофильного замещения 1,3-азолов по углеродным атомам далеко не все еще ясно. Несомненно, однако, что по реакционноспособности 1,3-азолы занимают промежуточное положение между пиридином и шестичленными гетероциклами — пирролом, фураном и тиофеном. Не описано, например, ни одного случая C-ацилирования 1,3-азолов (даже в присутствии кислот Льюиса), тогда как нитрование имидазола и 4-метилтиазола идет без затруднений.

Нет никаких сведений о реакциях оксазола с электрофильными агентами, в том числе и с наиболее широко применяемыми.

Нитрование. В реакциях электрофильного замещения имидазолы реакционноспособней тиазолов. Путем кинетического изучения нитрования имидазола установлено, что электрофильной атаке подвергается не нейтральная молекула, а имидазолий-катион.

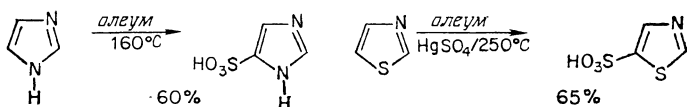


Значительно менее реакционноспособен тиазол, который не нитруется даже в олеуме при 160°C, тогда как 4-метилтиазол нитруется по положению 5 в сравнительно мягких условиях. Относитель-

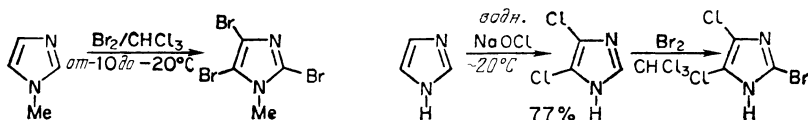
ные скорости нитрования 4-метилтиазола, бензола и тиофена составляют ряд 1 : 110 : $3,5 \times 10^6$.

Необходимо подчеркнуть устойчивость C_2 -атомов обоих гетероциклов к действию нитрующих агентов. В частности, 4,5-диметилимидазол не нитруется в самых жестких условиях.

Сульфирование. И в этой реакции наименее реакционноспособным оказывается тиазол.

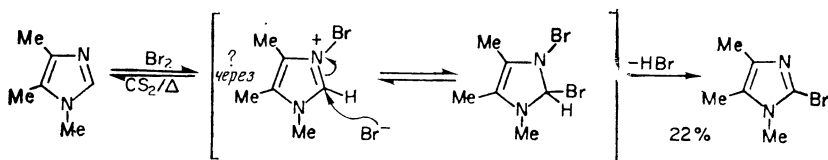


Галогенирование. Имидазолы исключительно легко бромруются. Например, N-метилимидазол превращается в 2,4,5-трибром-N-метилимидазол действием брома при низкой температуре. Хлор



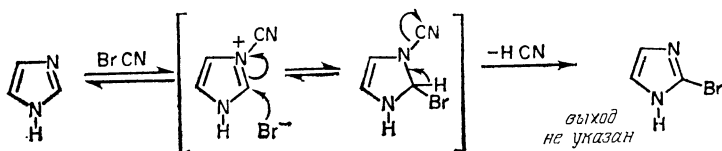
и иод реагируют с имидазолами только при наличии в них незамещенной кольцевой NH-группы, и притом только в щелочном растворе. Из этого следует, что в реакции галогенирования участвует имидазолий-анион, а не нейтральная молекула.

Одна из наиболее примечательных особенностей реакций галогенирования имидазолов заключается в том, что положение 2 бромруется в них очень легко; это в корне противоречит исключительной устойчивости кольцевого C_2 -атома имидазолов в реакциях нитрования и сульфирования. Причины такого различия между реакцией бромирования и реакциями нитрования и сульфирования до сих пор не установлены. Не исключено, что при бромировании электрофильной атаке подвергается нейтральная молекула имидазола, а не имидазолий-катион, как это имеет место при нитровании. Возможно также, что замещение по C_2 -атому включает нульклаофильное присоединение брома к N-бромимидазолий-катиону,

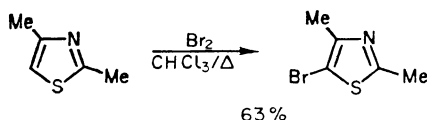


сопровождающееся отщеплением бромистого водорода. Это предположение отчасти подтверждается очень интересной реакцией

имидазола с бромцианом, которая приводит к получению 2-бромимидазола и цианистого водорода.

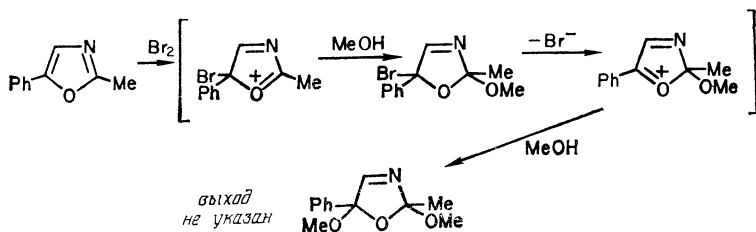


Тиазол не реагирует с бромом в хлороформе, т. е. в условиях C_5 -бромирования 2,4-диметилтиазола.



Самый простой случай галогенирования оксазола — превращение 2-фенил-4-метилоксазола в 5-бромпроизводное.

Значительный интерес представляет реакция изомерного 2-метил-5-фенилоксазола с бромом в метаноле: замещение не может идти по уже занятому положению 5, но реакция все же имеет место. По-видимому, на первой стадии этой реакции Br^+ присоединяется к C_5 -атому и далее она идет аналогично соответствующей реакции с фураном (стр. 269).

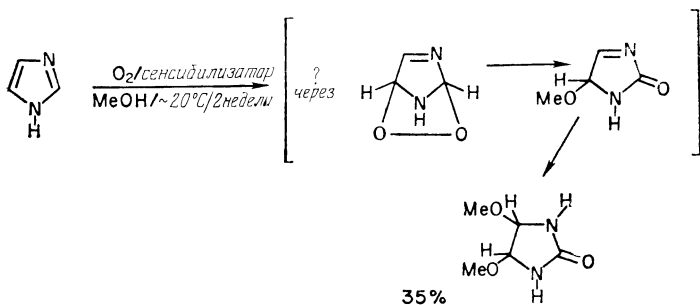
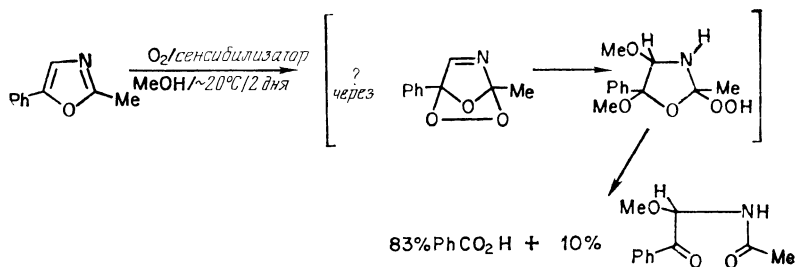


РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

Известно, что все три циклические системы 1,3-азолов не окисляются в мягких условиях. Однако их сравнительная устойчивость в окислительных реакциях по отношению друг к другу и по отношению к другим кольцевым системам мало изучена.

При действии перекисей имидазола расщепляются, а тиазолы дают N-окиси. На свету и в присутствии сенсibilизаторов кислород окисляет 1,3-азолы в разные соединения в зависимости от того, какая кольцевая система подверглась окислению. Но во всех случаях, по-видимому, первичным продуктом является аддукт с кис-

лородным мостиком, как и в аналогичных реакциях фуранов и пирролов.

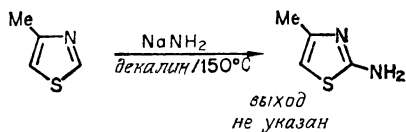


РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Как правило, 1,3-азолы не вступают в реакции нуклеофильного замещения. Один из редких примеров таких реакций — уже упомянутое замещение тиазолов по положению 2 — еще раз подтверждает их сходство с пиридином. Зато очень большое значение в химии 1,3-азолов имеют реакции С-депротонирования, особенно по положению 2.

Замещение по атомам углерода

Замещение с гидридным перемещением. Единственная известная реакция подобного типа для таких гетероциклов — это аминирование тиазола.

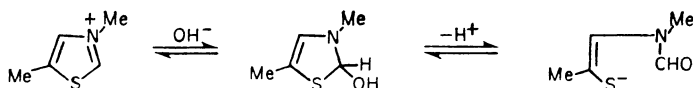


N-Алкилимидазолы не реагируют с амидом натрия в диметиланилине при $125^\circ C$.

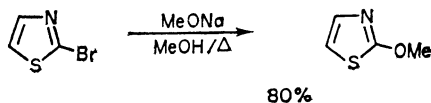
Оксазолы, триазолы и имидазолы вполне устойчивы к щелочам даже в жестких условиях. Например, на 2-метил-4-фенилоксазол не действует спиртовой раствор едкого кали при 200 °С.

В отличие от пиридина триазол не присоединяет сильные оснований, таких, как бутиллитий, а реагирует с ними, отщепляя протон (стр. 339).

Гораздо более чувствительны к действию нуклеофильных агентов четвертичные соли триазолия и имидазолия; например, кольцо триазолия размыкается при действии щелочи даже в мягких условиях.



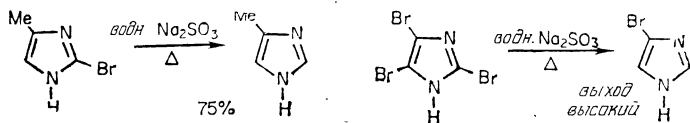
Замещение галогена. Нуклеофильное замещение галогена в 2-, 4- и 5-галогентриазолах легко осуществляется действием метилата натрия. Замещение галогена в пятом положении идет наиболее, а в четвертом наименее легко.



Наоборот, галогенимидазолы устойчивы к реакциям замещения галогена нуклеофилами: галогенпроизводные N-алкилимидазолов, вероятно, реагируют с сильными основаниями так же, как пиперидид лития, с образованием *син*-замещенных продуктов реакции.

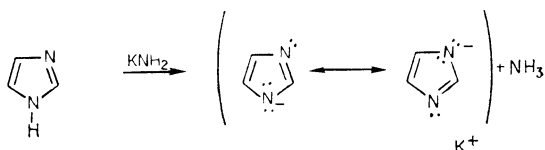
О реакциях галогеноксиазолов нет никаких сведений. Из галогентриазолов путем введения атомов лития или магния получают соответствующие металлизированные производные триазола, которые используют для синтетических целей. Металлирование галогенимидазолов мало изучено.

И наконец, следует упомянуть о гидрогенолизе бром- и иодимидазолов горячим водным раствором сульфита натрия. Эти реакции идут преимущественно по второму положению, но они могут протекать и по C₄₍₅₎-атому. Механизм их неизвестен; ясно только, что замещение галогенов сульфитной группировкой не происходит, так как сульфонаты, которые должны были бы образоваться в этом случае в качестве промежуточных веществ,— вполне устойчивые соединения.



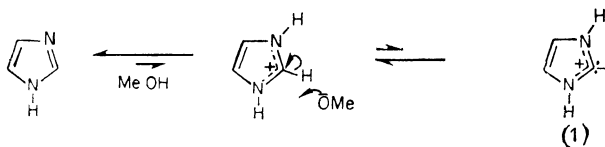
Депротонирование

Депротонирование NH-группы имидазола. Для имидазола определено pK_a , равное 14,2; следовательно, это очень слабая кислота, хотя и заметно более сильная, чем пиррол (pK_a 17,5), поскольку в имидазолий-анионе возможна более высокая степень делокализации. При действии сильных оснований, например амида натрия, он депротонируется полностью.



Депротонирование SH-групп в азолах. Все три гетероцикла в нейтральном O-дейтерометаноле подвергаются H—D-обмену. Судя по тому, что в кислотах скорость реакции падает до нуля, это не электрофильное замещение, свойственное бензолу и пирролу, включающее первоначальное присоединение протона.

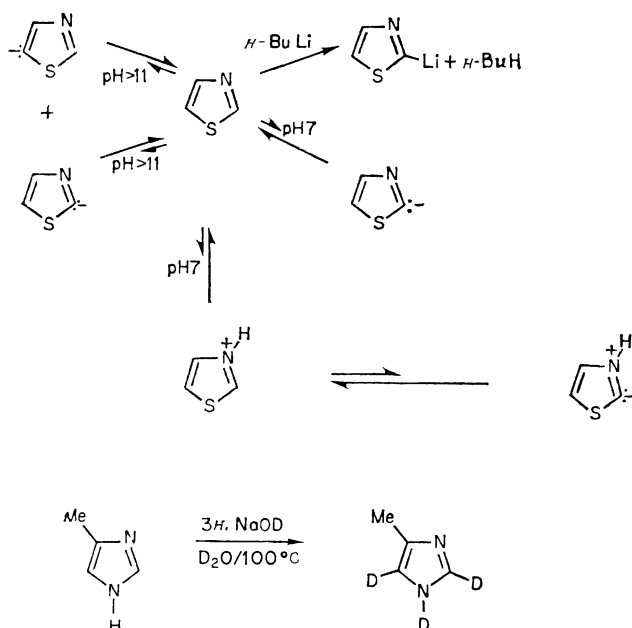
Имидазол в данных условиях подвергается H—D-обмену примерно в десять раз быстрее, чем оксазол и тиазол. Следовательно, реакция обмена осуществляется через промежуточный илид (1), образующийся путем протонирования по N₃-атому и последующего депротонирования по C₂-атому под действием метилат-аниона. Время жизни илида (1) очень незначительно — он сразу захватывает дейтерон из раствора, осуществляя, таким образом, обмен. Обмен у оксазола и тиазола, по-видимому, происходит по аналогичной



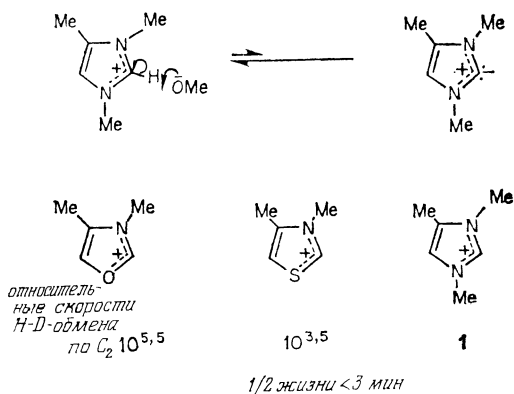
схеме, но гораздо медленнее из-за более низкой основности этих гетероциклов. По всей вероятности, депротонированию по C₂-атому подвергаются не соли, концентрация которых в метанольном растворе очень низка, а непосредственно нейтральные молекулы.

В системах, содержащих кислород и серу, отрицательный заряд на C₂-атомах более устойчив, чем в имидазолах. Соответственно в MeOH—MeONa оксазол способен вступать в реакцию обмена по этому положению уже при комнатной температуре, т. е. тогда, когда N-бензимидазол не реагирует.

В сильнощелочных условиях все три гетероцикла вступают в реакции обмена путем непосредственного отрыва протонов не только от C₂-, но в такой же мере и от C₅-атома.

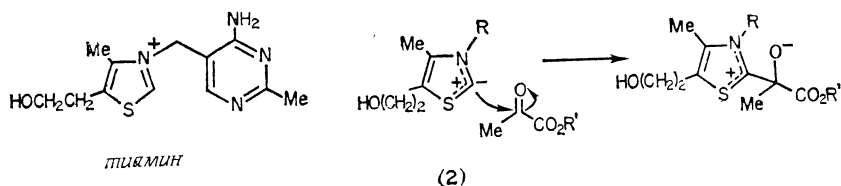


Депротонирование по C₂-атому в четвертичных солях 1,3-азолов. Как и следовало ожидать, четвертичные соли 1,3-азолов депротонируются по положению 2. Скорости их депротонирования значительно выше главным образом из-за гораздо более высоких концентраций соответствующих азолий-катионов даже в щелочной среде.



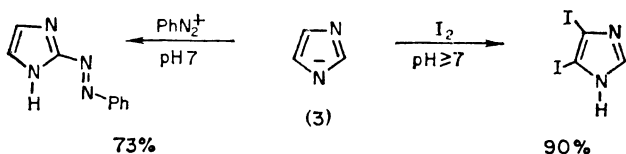
Заслуживает внимание то, что у имидазолия обмен происходит гораздо медленнее, чем у двух других гетероциклов. Быстрее всех реагирует оксазолий, так как кислород — самый электроотрицательный гетероатом, более других повышающий кислотность водорода у C_2 -атома.

Особенности реакционной способности 1,3-азолов играют важную роль в биологических процессах. Примером может служить каталитическое действие кофермента тиамин, включающее участие тиазолий-илида: первая стадия его действия в качестве катализатора декарбоксилирования пировиноградной кислоты — присоединение тиамин-илида [2] к кетогруппе пировиноградной кислоты.



Реакции 1,3-азолов, депротонированных по циклическим N- и C-атомам. В подходящих буферных растворах имидазол реагирует со сравнительно слабыми электрофилами. В этих условиях электрофильной атаке подвергается N-депротонированный имидазолий-анион (3), содержащийся в равновесной смеси в низкой концентрации.

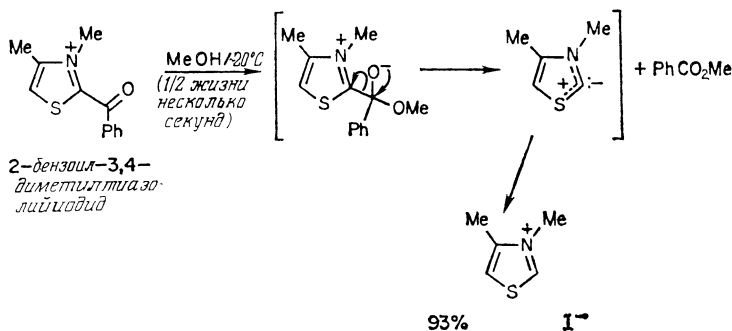
В результате иодирования при pH 7 или выше образуется 4,5-диодимидазол, тогда как диазосочетание идет по второму поло-



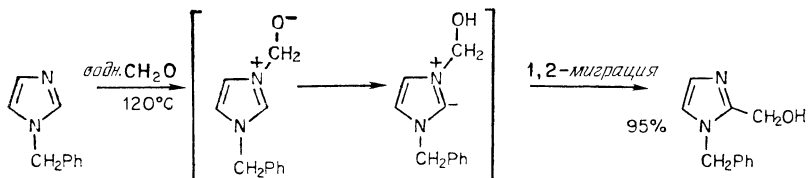
жению; это различие до сих пор не нашло никакого объяснения. С N-метилимидазолом подобные реакции не осуществлены.

Реакция Манниха в кислом растворе идет по положению 3, а в щелочной среде — по всем кольцевым углеродным атомам путем атаки промежуточного имидазолий-аниона.

2-Бензоил-3,4-диметилтиазолийиодид очень быстро подвергается метанолизу с образованием метилбензоата и 3,4-диметилтиазолийиодида. Весьма вероятно, что промежуточным соединением в этой реакции является C_2 -илид.

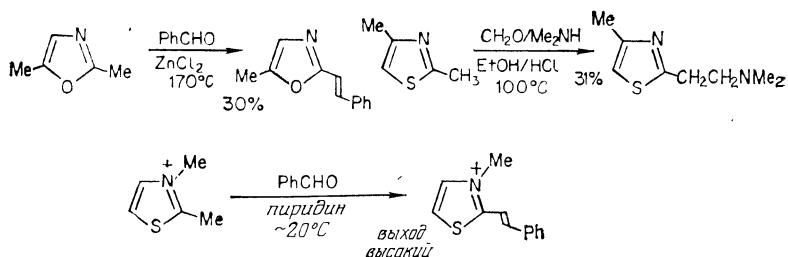


В этот же раздел, вероятно, следует включить и одну аномальную до сих пор подробно не изученную, но весьма перспективную реакцию оксиметилирования имидазолов по второму положению под действием формальдегида в нейтральном растворе. Не исклю-



чено, что реакция идет по приведенной схеме, а возможно, и путем простого электрофильного присоединения CH_2O к 3-NH-илиду.

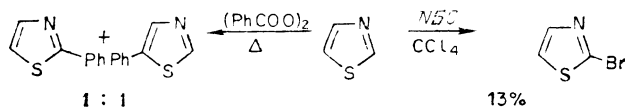
Реакции 1,3-азолов, депротонированных в боковой цепи. В результате катализируемого кислотами депротонирования 2-метильных групп оксазолы и тиазолы, подобно 2- и 4-метилпиридинам, вступают в реакции конденсации. Еще легче реагируют четвертичные соли.



РЕАКЦИИ СО СВОБОДНЫМИ РАДИКАЛАМИ

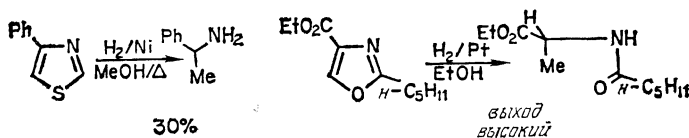
Имеющиеся сравнительно немногочисленные данные свидетельствуют о том, что аналогично пирролу и фурану свободнорадикальные агенты атакуют 1,3-азолы главным образом по положениям 2 и 5, причем первое более предпочтительно.

В растворе фенильный радикал реагирует с тиазолом и 1-метилимидазолом с образованием смеси 2- и 5-фенилпроизводных. Тиазол бромруется *N*-бромсукцинимидом, давая с низким выходом 2-бромтиазол.



РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

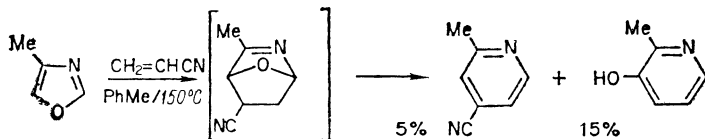
Имидазол наиболее устойчив в реакциях восстановления: он не восстанавливается натрием в жидком аммиаке, концентрированной иодистоводородной кислотой и красным фосфором, цинком и кислотами или водородом в присутствии катализатора. Устойчив и тиазол, но он десульфуруется при действии никеля Ренея. Наиболее реакционноспособны оксазолы; под действием натрия в этило-



вом спирте или гидрирования в присутствии платинового катализатора происходит размыкание цикла с разрывом связи С—О, тогда как с цинком и уксусной кислотой они не реагируют.

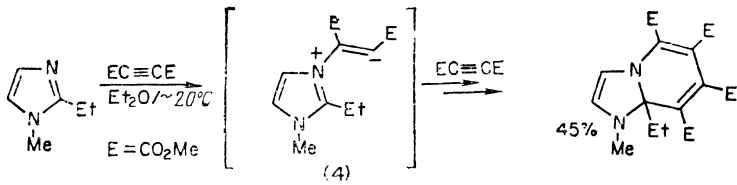
РЕАКЦИИ С ДИЕНОФИЛАМИ

В этих реакциях наблюдаются большие различия между поведением оксазола, с одной стороны, и тиазола и имидазола — с другой. Эти различия параллельны различиям между фуранами и пирролами с тиофенами. Дильс-альдеровские реакции присоединения к оксазолу и различным замещенным оксазолам находят большое синтетическое применение; в частности, эта реакция ис-



пользована в современном синтезе пиридоксина (стр. 348). Тиазолы и имидазолы в реакциях с диенофилами ведут себя совершенно иначе: они присоединяются к диенофилам как нуклеофилы (т. е. реагируют подобно пиридину), образуя N_3 -четвертичные соли

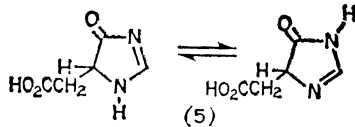
[например, (4)], которые затем циклизируются путем нуклеофильного присоединения к C_2 -атому.



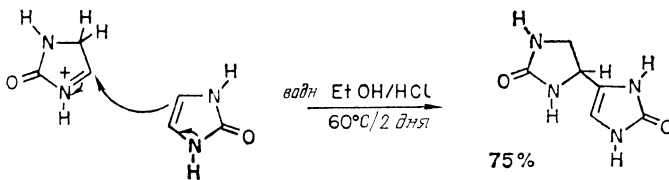
1,3-АЗОЛОНЫ

Соединения группы 1,3-азолонов имеют карбонильное строение, что вполне соответствует рассмотренным ранее представлениям о таутомерном равновесии в соединениях такого типа. Имеется много работ, посвященных реакционной способности 1,3-азолоновых систем.

Исходя из карбонильной структуры имидазолонов следует считать несомненным строение (5) для производного имидазолона-4 (5), но о положении таутомерного равновесия двух возможных форм (5) ничего не известно.

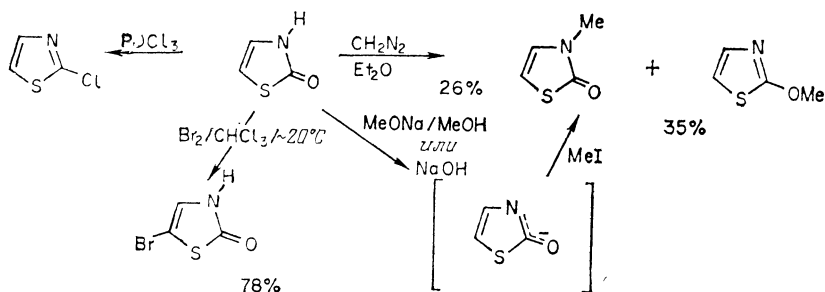


Заранее можно было предвидеть, что имидазолону-2 свойственна реакционная способность енаминов и он димеризуется в разбавленных кислотах в результате протонирования по C_4 (C_5)-атому, весьма напоминая этим пиррол.

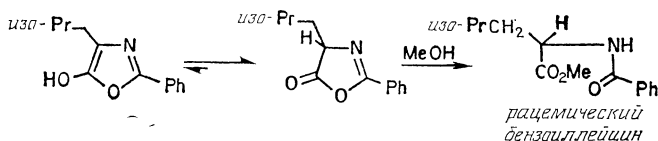


Известны три триазолона; единственная реакция, которую удалось провести с каждым из них,—превращение под действием фосфоргалогенидов в соответствующие галогенитриазолы. Большинство опубликованных работ посвящено триазолонам-2: с диазометаном они образуют смеси O-метил- и N-метилпроизводных, тогда как иодистый метил алкилирует триазолоний-анионы исключительно по атому азота. Электрофильное замещение триазолонов-2 идет по по-

ложению 5, что, по-видимому, определяется реакционной способностью енамина, а не эфира тиенола.

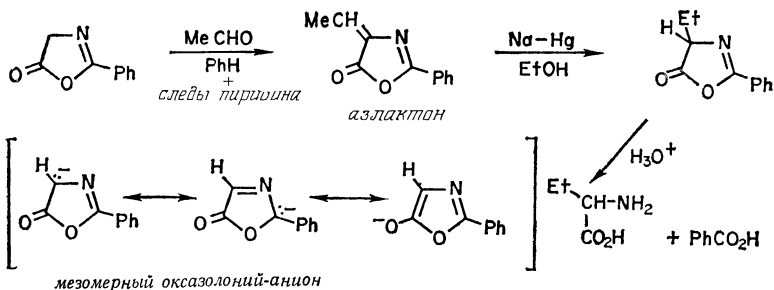


Замещенные по второму углеродному атому оксазолон-5 содержатся в продуктах расщепления пенициллина и по этой причине изучены гораздо более подробно, чем два других изомерных оксазолон-5. Одно из простейших соединений группы 2-замещенных оксазолонов-5—4-изо-бутил-2-фенилоксазолон-5—существует в эфире исключительно в карбонильной форме. Будучи синтезирован из бензоил-L-лейцина, он полностью сохраняет в эфире оптическую активность. Однако в метаноле карбонильная форма находится в равновесии с довольно заметным количеством окситаутомера. Оптически активный оксазолон образует с метанолом рацемический бензоиллейцин, тогда как оптически активный бензоиллейцин со-



вершенно не способен рацемизоваться в метаноле. Следовательно, рацемизация происходит до его образования на стадии оксазолон-5. Единственная возможность рацемизации — состояние равновесия с окситаутомером, обусловленное применением метанола в качестве растворителя.

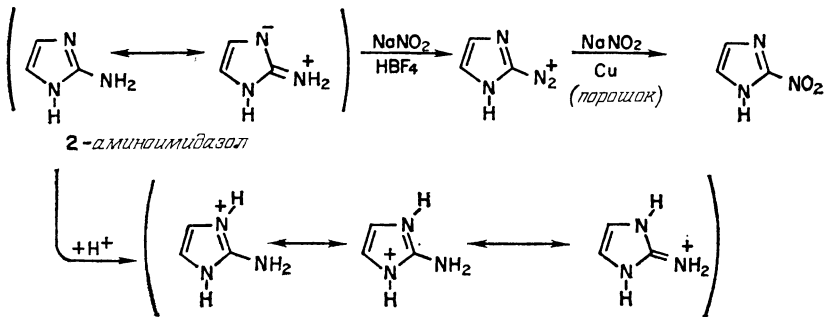
В присутствии оснований оксазолон-5 легко конденсируется с карбонильными соединениями по четвертому углеродному атому,



образуя азлактоны; эту конденсацию используют в качестве первой стадии широко известного азлактонового синтеза α -аминокислот. Весьма вероятно, что конденсации предшествует депротонирование по C_4 -атому с образованием реакционноспособного мезомерного оксазольний-аниона.

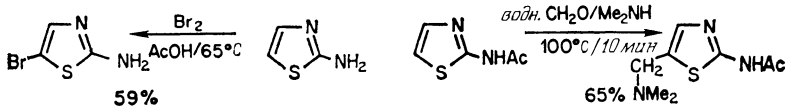
АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-АЗОЛОВ

Все известные аминопроизводные 1,3-азолов существуют в форме аминотаутомеров, которым свойственны обычные реакции арил-аминов, в том числе диазотирование. Они протонируются по коль-



цевому азометиновому N_3 -атому. Так как 2-аминоимидазольный-катион содержит сильно делокализованную гуанидиниевую систему, следует считать его pK_a , равное 8,46, неожиданно низким.

Из трех возможных изомерных аминотиазолов подробно изучен только 2-аминотиазол, нашедший большое применение в синтезе тиазольного кольца (стр. 346). Основность 2-аминотиазола



(pK_a 5,4) близка основности анилина (pK_a 4,6). С электрофилами он легко реагирует по положению 5, аналогично ведет себя и 2-ацетамидотиазол.

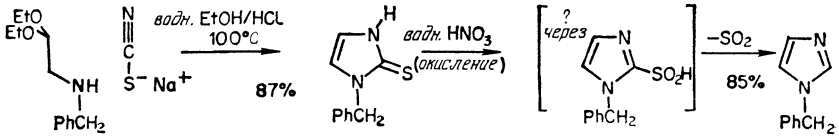
Об аминоксазолах известно очень немного.

СИНТЕЗЫ 1,3-АЗОЛОВ

Синтезы колец

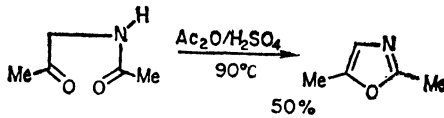
Из α -галогенкарбонильных соединений. Вполне естественно, что методы синтеза кольцевых систем оксазола, тиазола и имидазола имеют между собой много общего. Главный и наиболее широко ис-

Другие методы. Широкое применение нашел синтез имидазолов, основанный на взаимодействии α -аминокарбонильного соединения (или эквивалентного ему соединения) с тиоцианат-анионом.



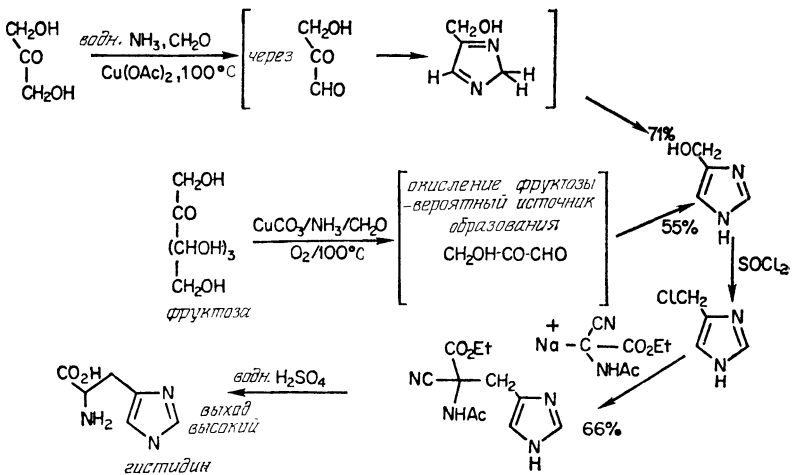
Десульфирование промежуточного соединения в результате окисления — очень примечательная реакция, которая, вероятно, идет через образование производного сульфеновой кислоты, отщепляющейся при гидролизе в виде двуокиси серы.

Классический синтез оксазола основан на катализируемой кислотами циклизации α -ациламинокарбонильных соединений, внешне напоминающей замыкание фуранового кольца (стр. 279).

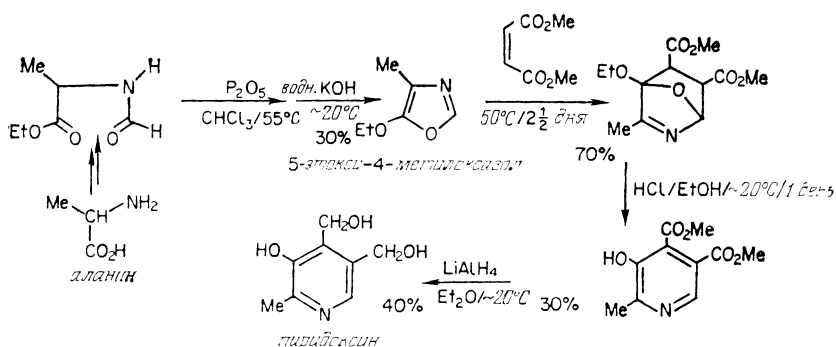


Примеры синтезов 1,3-азолов

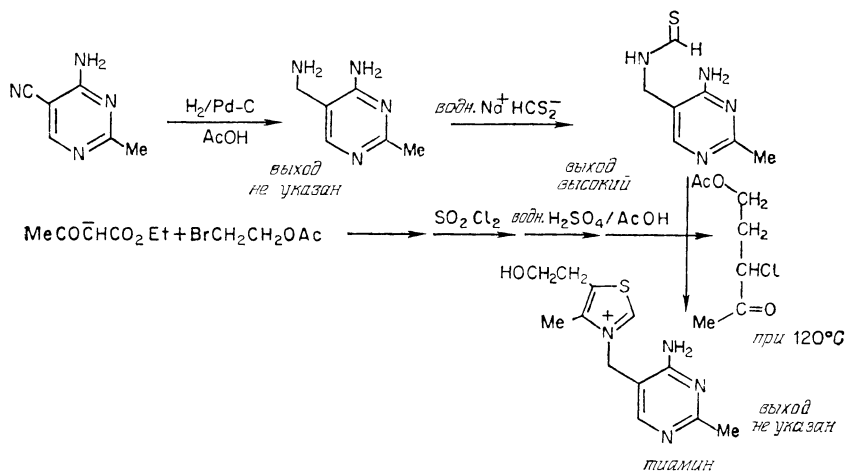
Гистидин, незаменимая аминокислота.



5-Этоксиг-4-метилоксазол и его превращение в пиридоксин.



Тиамин, витамин В₁, из 4-амино-5-циан-2-метилпиримидина (стр. 161).



1,2-АЗОЛЫ

Аналогично 1,3-азолам свободная пара электронов азометинового атома азота 1,2-азолов не участвует в ароматическом сек-



пиррол

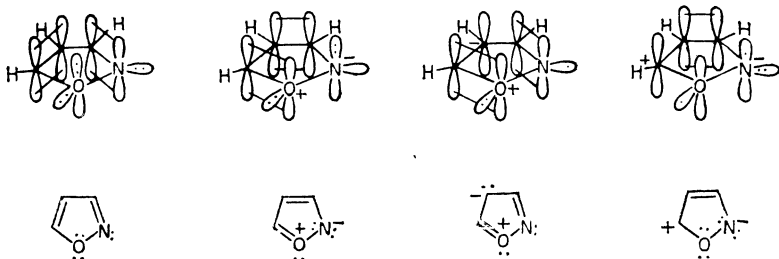


изоксазол



изотиазол

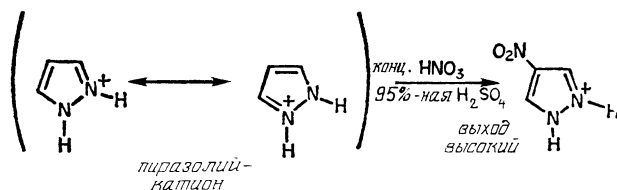
стете, и поэтому 1,2-азолы образуют соли, не теряя ароматичности.



Наличие связи между двумя гетероатомами приводит так же, как в гидросиламине и гидразине (pK_a NH_3 9,2; $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ 7,9, H_2NOH 5,8), к значительному снижению основности: так, основность пиразола (pK_a 2,52) приблизительно на 4,5 ниже основности имидазола, а изоксазола (pK_a 2,03) — на 3 единицы ниже основности оксазола.

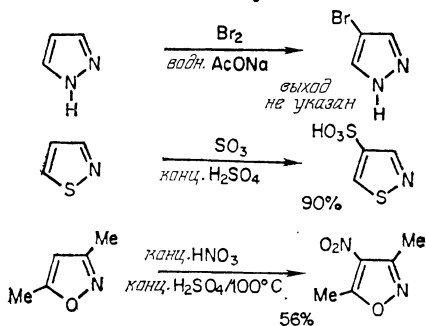
ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Подобно имидазолу пиразол нитруется в виде соли в 95%-ной серной кислоте со скоростью, мало отличающейся от скорости нитрования имидазолий-катиона. Ввиду низкой основности пиразола это следует считать несколько неожиданным.

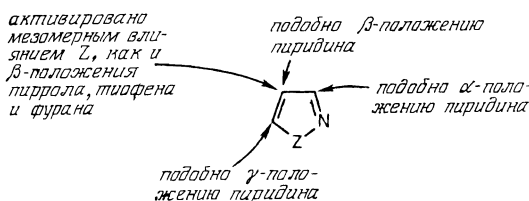


Подробности механизма замещения изоксазола и изотиазола еще не изучены.

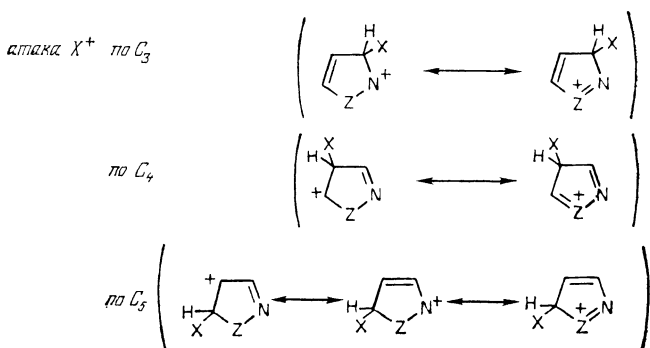
Как видно из приведенных ниже примеров, электрофильное замещение 1,2-азолов идет по C_4 -атому:



Этот контраст с аналогично протекающими реакциями в ряду 1,3-азолов представляет значительный интерес, что еще раз показывает доминирующую роль дезактивирования α - и γ -положений по отношению к азометиновому атому азота.



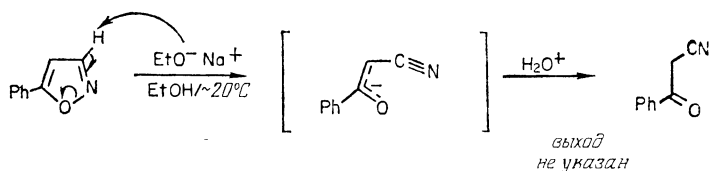
Само собой разумеется, что, если бы замещение шло по третьему и пятому положениям, канонические структуры промежуточных соединений включали бы невыгодные структуры с положительно заряженным секстетом азометинового атома азота. При замещении по C_4 -атому канонические структуры промежуточных соединений вообще не затрагивают азометиновую систему. В этом случае на переходное состояние должно также оказывать влияние индуктивное электроноакцепторное действие азометинового атома азота.



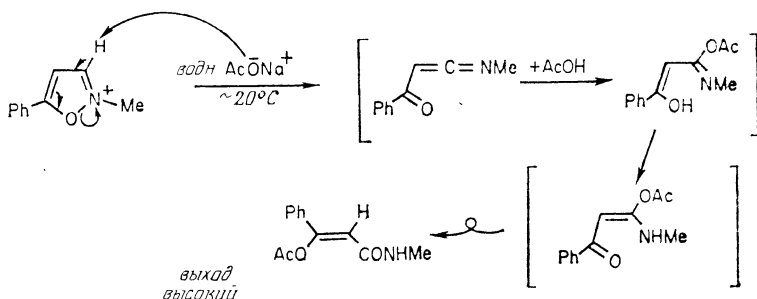
РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛАМИ

При действии нуклеофилов на 1,2-азолы замещения атомов водорода не происходит. В этом отношении 1,2-азолы сходны с оксазолами и N-алкилимидазолами. Известно несколько реакций 3- или 5-галогенпроизводных четвертичных пиразолиевых солей, в которых галогены замещаются нуклеофилами.

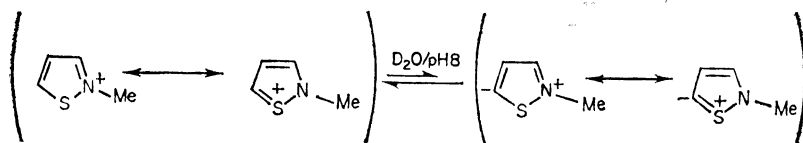
В изотиазолах и пиразолах наблюдается обратимое депротонирование по кольцевому C_5 -атому. Изоксазолы депротонируются по положениям 3 и 5 с необратимым размыканием цикла.



Особенно легко происходит размыкание цикла при депротонировании четвертичных солей изоксазолия.



В отличие от них депротонирование четвертичных солей изотиазола и пиразола по C_5 -атому в слабощелочной среде — обратимая реакция, во многом сходная с депротонированием 1,3-азолиевых солей по C_2 -атому, но обмен в изотиазолиевых и пиразолиевых солях протекает в 10^3 — 10^4 раз медленнее.



Илиды, образующиеся из 1,2-азолиевых солей, по структуре родственны 1,3-азолийидам. И в тех и в других отрицательно заряженный кольцевой углеродный атом находится под влиянием по-



3-метилтиазаолийилид: $Y = N^+Me$, $Z = CH$

2-метилтиазаолийилид: $Y = CH$, $Z = N^+Me$

ложительно заряженного азометинового атома азота. Такое влияние может осуществляться непосредственно (в 1,3-азолах) или с участием сопряженных двойных связей (в 1,2-азолах).

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Общий список литературы: [1—3], [5], [7], [11], [12].

Kochetkov N. K., Sokolov S. D., Recent developments in isoxazole chemistry, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2, 365, Academic Press, New York, 1965.

Slack R., Woolridge K. R. H., Isothiazoles, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 4, 107, Academic Press, New York, 1965.

Kost A. N., Grandberg I. I., Progress in pyrazole chemistry, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 6, 347, Academic Press, New York, 1966.

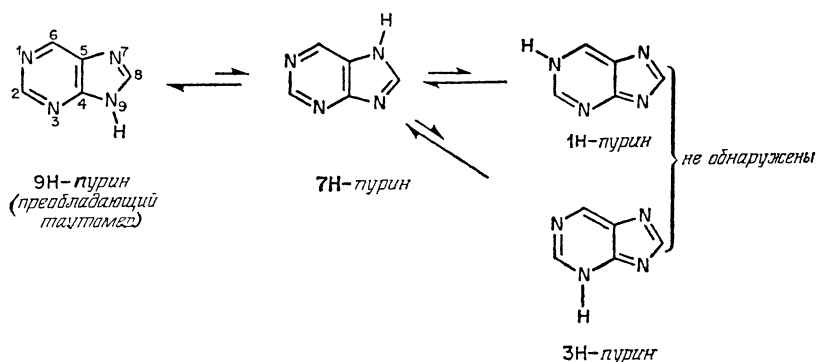
Уили Р. Г., Ингланд Д. С., Бэр Л. С., Синтез тиазолов, *Органические реакции*, сб. 6, стр. 301, ИЛ, М., 1953.

Grimmett M. L., Advances in imidazole chemistry, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 12, 104, Academic Press, New York, 1970.

ПУРИНЫ

Пурины занимают особое место среди гетероароматических соединений, так как их химия отличается значительной сложностью, а сведения о химической реакционной способности пуриновых соединений и их превращениях еще нельзя считать достаточно полными.

Нумерация пуринового ядра отличается от принятой нумерации конденсированных бициклов и построена так, как будто пурин — производное пиримидина.

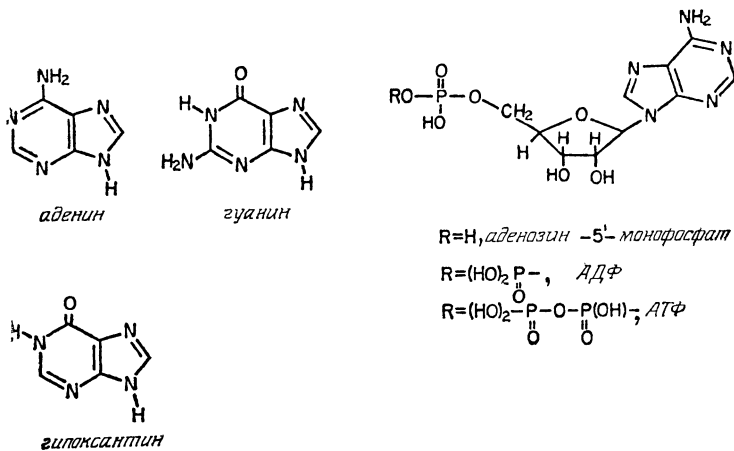


В принципе для пурина возможны четыре таутомерные формы, отличающиеся друг от друга положением атома водорода, связанного с одним из четырех кольцевых атомов азота. Как показали спектральные исследования пурина, преобладающим является 9Н-таутомер.

Основная роль пуринов в живой природе определяется их участием в структуре нуклеотидов и нуклеиновых кислот, осуществляющих важнейшие функции в метаболизме всех форм жизни.

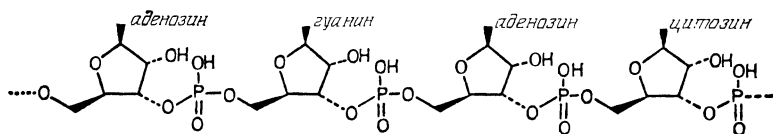
Нуклеотиды — низкомолекулярные соединения; они содержат D-рибозу или 2-дезоксид-рибозу, этерифицированную по кислороду у C₅-атома фосфорной кислоты и связанную в положении 1 глюкозидной связью с кольцевым атомом азота одного из шести гетероциклов. Три из них — производные пиримидина, остальные — производные пурина. Группа пиримидинов включает урацил,

цитозин и тимин (стр. 151), группа пуринов — аденин, гуанин и гипоксантин.



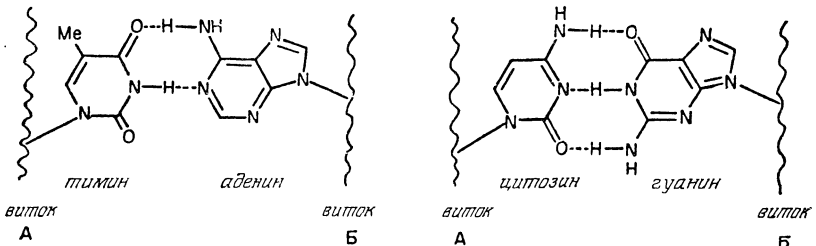
Типичный нуклеотид — аденозин-5'-монофосфат, впервые выделенный из скелетных мышц животных, известен также под названием мышечной адениловой кислоты. Аденозин-5'-монофосфат — соединение, родственное аденозиндифосфату (АДФ) и аденозинтрифосфату (АТФ) — ключевой паре нуклеотидов, обеспечивающей процессы биологического фосфорилирования.

Нуклеиновые кислоты или полинуклеотиды — высокомолекулярные соединения, построенные из четырех нуклеотидных звеньев в различных сочетаниях. Эти звенья отличаются друг от друга только тем, что они содержат разные гетероциклы — аденин, гуанин, тимин и цитозин. Связь между звеньями осуществляется за счет остатка фосфорной кислоты одного нуклеотида с С₃-гидроксилом рибозы или дезоксирибозы другого. Полимерная цепь состоит, таким образом, из чередующихся сахарных и фосфорных звеньев; к ней через правильные интервалы присоединены глюкозидными

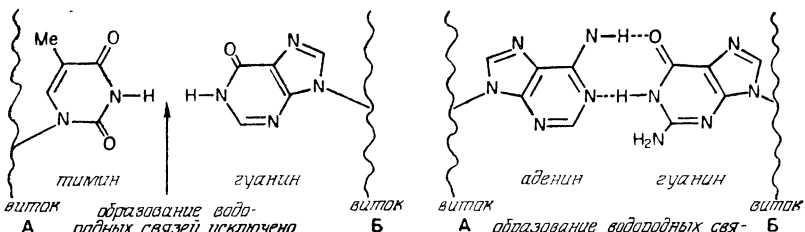


связями остатки пуриновых и пиримидиновых гетероциклов. Приведенная выше формула — часть полинуклеотидной цепи, содержащей рибозу; такие цепи называют рибонуклеиновой кислотой (РНК). Полинуклеотидная цепь, содержащая дезоксирибозу, носит название дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Нуклеиновые кислоты содержатся в каждой живой клетке. Они принимают решающее участие в биосинтезе белка и ответственны за передачу генетической информации. В настоящее время уже многое стало известно о способе передачи такой информации, которая осуществляется вторичной структурой ДНК, имеющей вид спирали из двух витков дезоксирибозофосфатной цепи, связанных с помощью водородных связей. Водородные связи соединяют остаток аденина из одного витка спирали с торчащим напротив остатком тимина второго витка, а также остаток цитозина одного витка с остатком гуанина другого. Такой порядок связывания двух дезоксирибозофосфатных цепей строго специфичен: водородная связь не может образоваться между аденином одной цепи и гуанином или цитозином другой. Не может она возникнуть и между цитозином одной цепи и тимином или аденином другой и т. д. Такая специфичность определяется строением пуриновых и пиримидиновых оснований или их взаимным расположением, а возможно, и тем и другим. Приведенная схема иллюстрирует условия образования водородных связей:



единственные два сочетания, допускающие образование водородных связей



образование водородных связей исключено
образование водородных связей возможно, но сочетание двух пуринов слишком громоздко; оно отделило бы витки А и Б друг от друга

Мочевая кислота — конечный продукт расщепления нуклеиновых кислот в организмах птиц и рептилий (стр. 361). В организмах других животных она образуется лишь в очень малых количествах, так как у них избыток азота выводится в виде мочевины. Впервые выделенная Шееле из желчных камней еще в 1776 г. мо-

чевая кислота оказалась первым гетероциклическим соединением, полученным в индивидуальном состоянии.

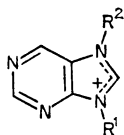
Следует также упомянуть о кофеине (стр. 360), содержащемся в чае и кофе. Этот пуриновый алкалоид обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему.

РЕАКЦИИ ПУРИНОВ И АЛКИЛПУРИНОВ

РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Присоединение к атомам азота

Протонирование. Пури́н — слабое основание (pK_a 2,5). До сих пор точно не установлено, какой из циклических атомов азота преимущественно протонируется кислотами. Опираясь на недостаточно точные измерения, выполненные методом УФ-спектроскопии, некоторые авторы заключили, что протонирование пурина идет по N_1 -атому. Этому противоречат очень близкие значения pK_a незамещенного пурина и 7- и 9-метилпуринов (2,29 и 2,48 соответственно), что лучше всего согласуется с вероятностью протонирования по N_7 -атому: pK_a 9-метилпурина и самого пурина практически совпадают, а катионы всех трех названных пуринов должны иметь аналогичное строение.



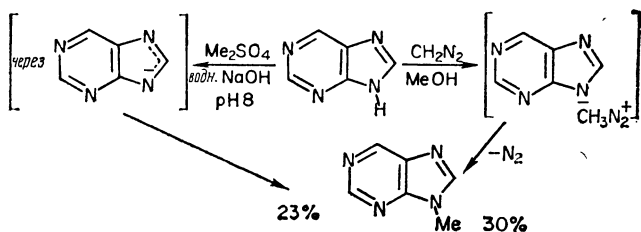
$R^1 = R^2 = H$ пуриный-катион

$R^1 = Me; R^2 = H$ 9-метилпуриный-катион

$R^1 = H; R^2 = Me$ 7-метилпуриный-катион

Разбавленные кислоты медленно разлагают пури́н: 1 н. серной кислотой при $100^\circ C$ он разлагается в течение одного часа на 10%.

Алкилирование. Образование четвертичных солей взаимодействием 9- и 7-метилпуринов с иодистым метилом или диметилсульфатом до сих пор не описано. Незамещенный пури́н алкилируется по положению 9, по-видимому, с промежуточным образованием пурин-аниона.

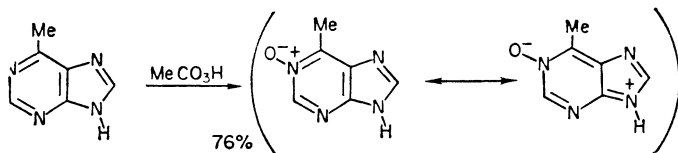


Замещение по атомам углерода

Для пурина и простых алкилпуринов не описаны реакции нитрования, галогенирования и взаимодействия с более мягкими электрофильными агентами.

РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

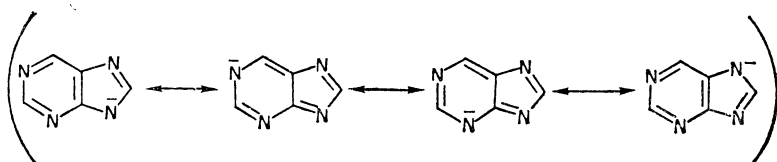
Надуксусная кислота окисляет атом азота в первом положении.



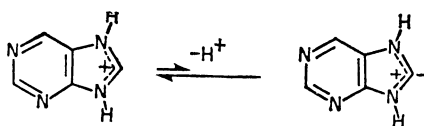
РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Депротонирование. Пурин — несколько более сильная кислота, чем фенол. Его кислотное pK_a составляет 8,9, что гораздо выше pK_a имидазола (14,2) или бензимидазола (12,3).

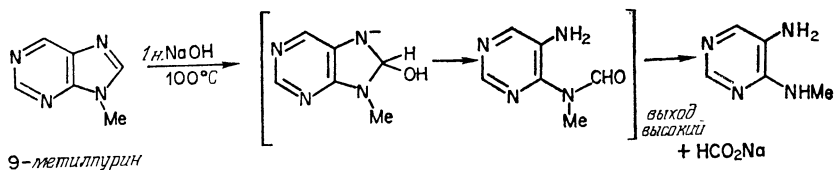
Весьма вероятно, что сравнительно высокая кислотность пурина обусловлена значительной делокализацией отрицательного заряда аниона между четырьмя кольцевыми атомами азота. Результаты алкилирования пурина, описанного выше, свидетельствуют о том, что электрофильное присоединение направлено по N₉-атому.



Пурин полностью дейтерирован по C₈-атому в течение 20 мин при 100°C в нейтральном водном растворе. По-видимому, дейтерирование осуществляется путем депротонирования 7Н-пуриний-катиона по положению 8 с образованием переходного илида, вступающего в реакцию обмена так, как это свойственно имидазолам (стр. 338).



При атаке гидроксил-иона 9-метилпурины легко превращаются в 5-амино-4-метиламинопиримидин. Эта реакция, основанная на нуклеофильном присоединении к C₈-атому, не имеет аналогий в химии имидазола.



В отличие от 9-метилпурина незамещенный пурин вполне устойчив к действию горячего водного раствора едкого натра, так как пурин-анион не способен вступать в реакции нуклеофильного присоединения.

РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

Пурин не восстанавливается каталитически в присутствии палладия на угле, но в виде катиона присоединяет один моль водорода. Он восстанавливается также цинком в разбавленной серной кислоте, но из полученного продукта не удается выделить ни одного индивидуального соединения.

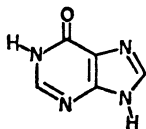
РЕАКЦИИ ОКСИ- И АМИНОПУРИНОВ

Окси- и аминопурины — таутомерные соединения, существующие преимущественно в карбонильной и аминотоме, т. е. не отличающиеся в этом отношении от соответствующих пиримидинов, имидазолов и пиридинов.

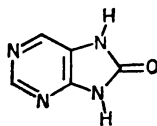
РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Присоединение к атомам азота

Протонирование. Наличие кислородсодержащей функциональной группы в пуринах почти не отражается на их основности. Так, pK_a гипоксантина составляет 2,0, а 8-оксипурина — 2,6, несмотря на то, что последний, по всей вероятности, должен протонироваться по N₁- или N₃-атомам. Аминогруппы повышают основность пуринов, как это видно на примере аденина (pK_a 4,2), а присутствие

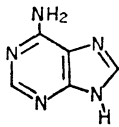


гипоксантин

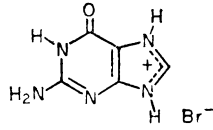


8-оксипурин

оксигрупп в свою очередь снижает основность аминопуринов: pK_a гуанина составляет 3,3. Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что в твердом состоянии гуанин протонируется по атому азота в седьмом положении.

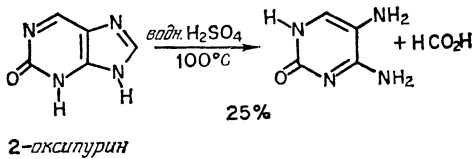


аденин



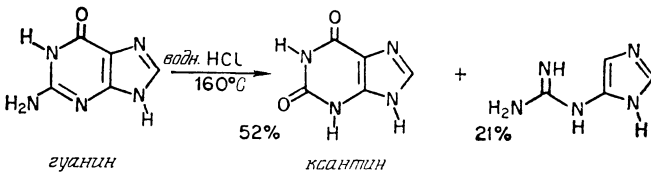
бромид гуанинг
Br⁻

Окси- и аминопурины различаются по степени устойчивости к водным кислотам; как правило, она возрастает по мере увеличения числа заместителей. На ксантин не действует нагревание в водной 1 н. серной кислоте при 100 °С, а 2-оксипурин в этих условиях полностью разрушается за 2 час.



2-оксипурин

Аминогруппы могут быть замещены кислородом в условиях кислотного гидролиза, но при этом частично имеет место и размыкание пиримидинового цикла. Гуанин гораздо лучше превращается в ксантин под действием азотистой кислоты.

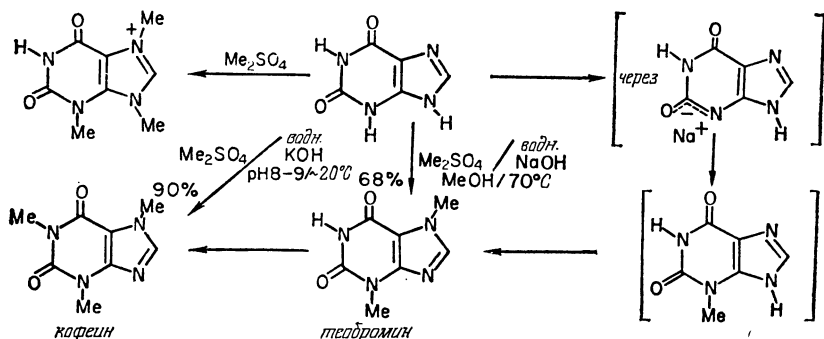


гуанин

ксантин

Алкилирование. Окси- и аминопурины алкилируются гораздо легче, чем пурины, не содержащие окси- или аминогрупп. Ориентация заместителя зависит от того, в каком состоянии реагирует исходное пуриновое соединение — в виде нейтральной молекулы или аниона. Например, нейтральный ксантин алкилируется по N₇- и N₉ атомам имидазольного кольца, а анион реагирует в первую очередь

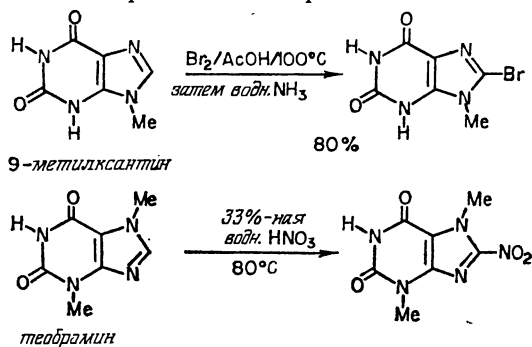
по пиримидиновому N₃-атому. Впрочем, этот способ синтеза 3-метилксантина не лишен недостатков.



Аденин реагирует с бензилбромидом в диметилформамиде исключительно по N₃-атому, тогда как взаимодействием соли аниона с этилметансульфонатом получают смесь 3-этил-, 1-этил- и 9-этиладенинов. Трудно объяснить, по каким причинам другие алкилирующие агенты, например Me₃C—CO—O—CH₂Cl, в сочетании с карбонатом калия алкилируют аденин исключительно по положению 9.

Замещение по углеродным атомам

В настоящее время стало возможным замещение по углеродным атомам, однако известно лишь сравнительно небольшое число таких реакций. К ним относится, например, бромирование 9-метилксантина и нитрование теобромина по положениям 8.

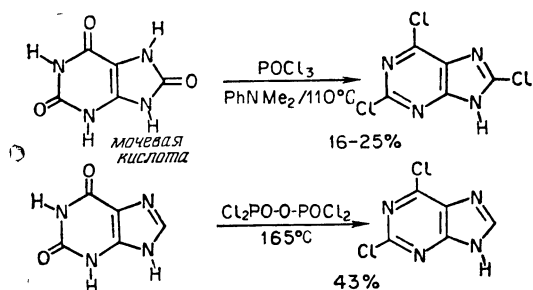


РЕАКЦИИ С ОКИСЛИТЕЛЯМИ

При действии надуксусной или трифторнадуксусной кислоты образуются N-окиси. Положение N-окисной группы зависит от строения исходного соединения. Аденин окисляется по N₁-, а гуанин — по N₇-атому.

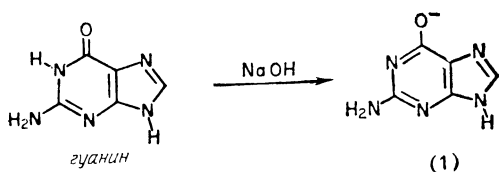
РЕАКЦИИ ОКСИПУРИНОВ С ХЛОРОКИСЬЮ ФОСФОРА

При действии хлорокиси фосфора амидный атом кислорода замещается хлором, как и в реакциях соответствующих производных пиридина и пириимидина.

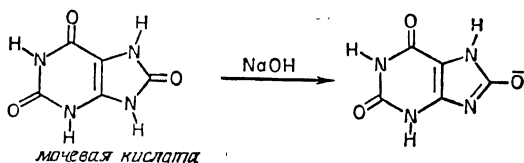


РЕАКЦИИ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

В щелочной среде депротонирование по кольцевым атомам азота идет особенно легко в тех случаях, когда они входят в состав амидной группировки. Отрицательный заряд образующегося при этом мезомерного аниона [например, (1)] сосредоточен преимущественно на атоме кислорода.



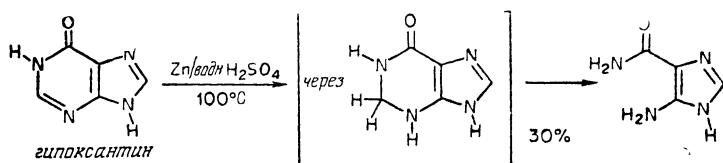
Мочевая кислота, т. е. пурин, содержащий максимальное число С-оксогрупп,— сравнительно сильная кислота; ее pK_a достигает 5,75, но депротонирование идет по атому азота в положении 9.



РЕАКЦИИ С ВОССТАНОВИТЕЛЯМИ

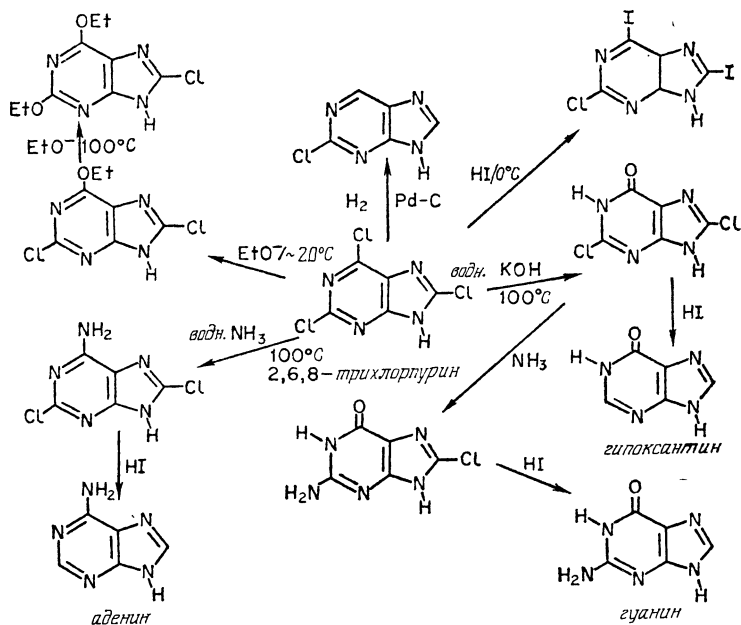
Действие на гипоксантин цинка с кислотой приводит к замыканию пиридинового кольца, вероятно, в результате восстановления C_2-N_3 -связи и последующего расщепления аминоке-

тальной группировки.



РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНПУРИНОВ

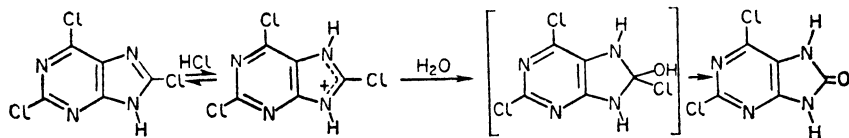
Галогенпуринам, и особенно хлорпуринам, принадлежит выдающееся место в химии пуринов. Главное значение хлорпуринов определяется их способностью избирательно реагировать с нуклеофильными агентами путем замещения хлора различными группировками, а также легкостью гидролитического отщепления хлора.



Чтобы наглядно представить значение галогенпуринов для синтетических целей, на схеме показаны превращения 2,6,8-трихлорпурина, который легко получить из мочевой кислоты.

Для 9-незамещенного трихлорпурина характерна прочность $\text{C}_8\text{—Cl}$ -связи. По-видимому, устойчивость хлора в положении 8 2,6,8-трихлорпурина обусловлена его депротонированием по положению 9 и появлением отрицательного заряда на N_9 -атоме, препятствующего присоединению нуклеофила к соседнему C_8 -атому. Тем не менее кислотный гидролиз $\text{C}_8\text{—Cl}$ -связи вполне возможен

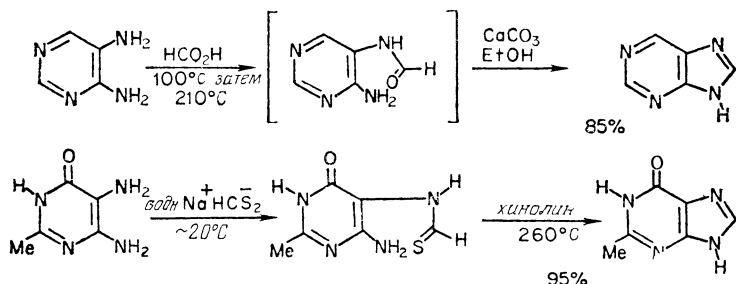
В кислой среде замещение хлора у C_8 происходит в первую очередь. Вероятно, в этих условиях частично протонируется N_7 -атом, образовавшийся катион, который вовсе не должен быть доминирующим, гораздо быстрее присоединяет воду к восьмому углеродному атому, чем к C_2 - и C_6 -атомам. Это объясняется тем, что образующийся промежуточный продукт присоединения сохраняет ароматичность пиримидинового кольца.



СИНТЕЗЫ ПУРИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

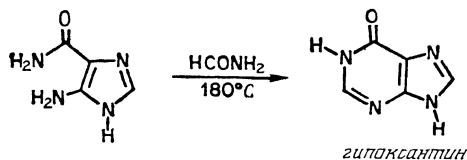
Синтезы кольца

Наиболее распространенные способы синтеза пуриновой бициклической системы основаны на предварительном синтезе соответствующих 4,5-диаминопиримидинов с последующей достройкой второго кольца действием муравьиной кислоты или ее производных.



Следует отметить, что в процессе биосинтеза пуринов построение колец осуществляется в противоположной последовательности: в первую очередь из глицина и производных муравьиной кислоты синтезируется имидазольное кольцо, а затем к нему достраивается пиримидиновое. Образовавшийся при этом гипоксантин далее превращается в другие природные пурины — аденин, гуанин и ксантин.

Описан синтетический способ получения гипоксантина, вероятно аналогичный последней стадии природного процесса.



ский период, они все же наводят на мысль о возможности возникновения пуриновой системы еще до появления жизни на Земле. С большой долей вероятности можно предположить, что пурины могли включиться в процесс зарождения жизни не только потому, что они уже существовали в природе как готовый материал, но еще и потому, что они обладали нужным набором химических свойств.

Пример пуринового синтеза

Аденозин.

См. схему на стр. 364.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Общий список литературы: [1—3], [5], [7], [19], [20].

Lister J. H., Physico-chemical aspects of the chemistry of purines, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **6**, 1, Academic Press, New York, 1966.

НАСЫЩЕННЫЕ И ЧАСТИЧНО НАСЫЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

В химии гетероциклических соединений основное значение имеют гетероароматические системы. В этой книге им уделено главное внимание.

Остальные гетероциклы, включающие большое число насыщенных и частично ненасыщенных соединений, близки по химическим свойствам к своим ациклическим или негетероциклическим аналогам, и поэтому нет необходимости подробно излагать здесь химию этих соединений. Она приведена в сжатой форме главным образом для того, чтобы подчеркнуть основные отличия этих систем от их негетероциклических аналогов.



тетрагидрофуран



диоксан

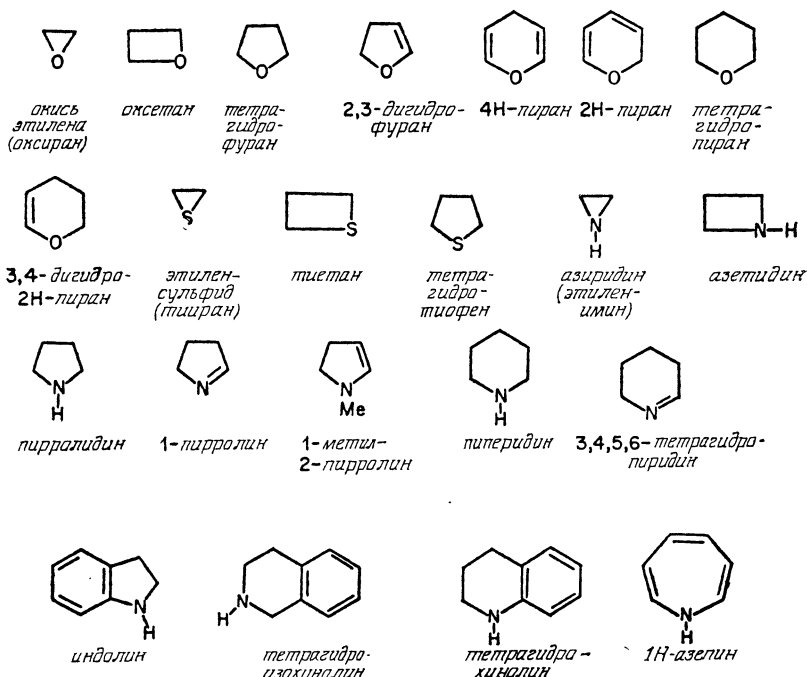
*N*-метилпирролидон

сульфолан

Многие неароматические гетероциклы широко используются в качестве растворителей для проведения органических реакций. Например, тетрагидрофуран (ТГФ) и диоксан часто применяют вместо эфира, так как у них нет таких его недостатков, как летучесть или ограниченная способность растворять многие органические соединения. Вместе с тем следует помнить, что при работе с ТГФ и диоксаном следует соблюдать меры предосторожности, поскольку они обладают заметной токсичностью, а при хранении на воздухе весьма склонны к образованию перекисей. *N*-Метилпирролидон и сульфолан, используемые в качестве диполярных апротонных растворителей, относятся к тому же типу растворителей, что и диметилформамид, диметилсульфоксид и гексаметилфосфорамид.

Названия насыщенных и частично ненасыщенных гетероциклов не всегда укладываются в принятую номенклатуру: некоторые из них являются тривиальными, другие названы как производные своих ароматических или полностью ненасыщенных аналогов. В настоящем изложении принята следующая номенклатура: первым приводится название из Chemical Abstracts, а в том случае, если

имеется другое, тривиальное, название, оно помещено ниже в скобках.



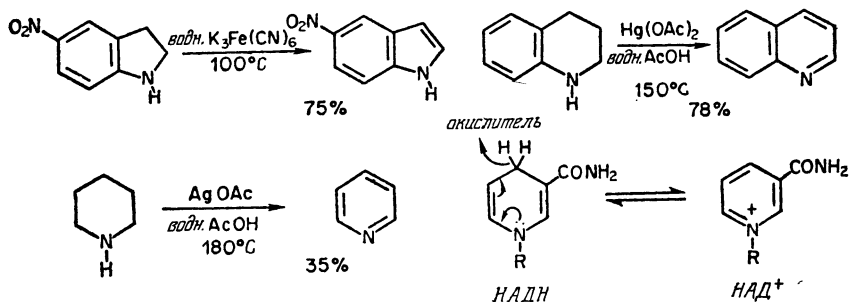
Этот, хотя и неполный, список с успехом иллюстрирует общее положение в области насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклов. Необходимо подчеркнуть, что азепин как семичленный гетероцикл является восьмизлектронной и, следовательно, неароматической кольцевой системой.

Особыми свойствами обладают только трех- и четырехчленные циклы, так как их кольца испытывают значительное напряжение. Остальные циклы ведут себя в большинстве химических реакций как нормальные алифатические соединения: пирролидины, пиперидины и тетрагидроизохинолины — как обычные вторичные алифатические амины, а индолины и тетрагидрохинолины — как вторичные ариламины, и т. д.

ПИРРОЛИДИНЫ, ПИПЕРИДИНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

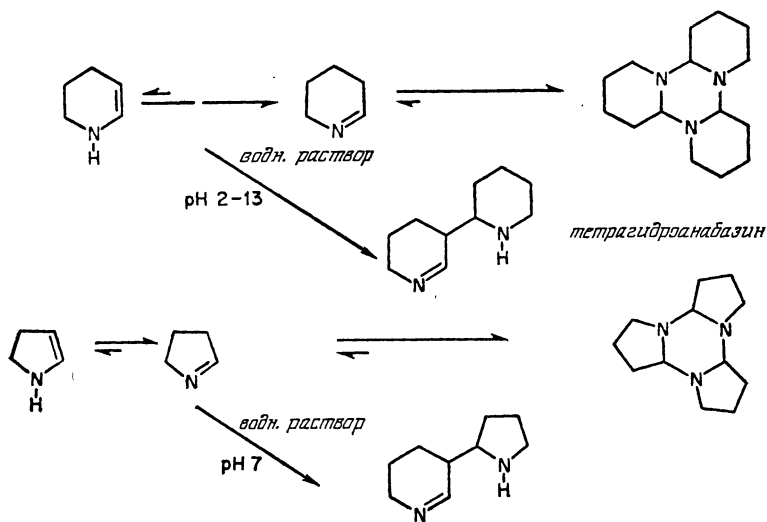
Эти азотсодержащие пяти- и шестичленные системы отличаются от своих ациклических аналогов главным образом тем, что они легко дегидрируются в соответствующие гетероароматические систе-

мы. Вполне естественно, что способность ароматизироваться наиболее выражена в дигидроароматических системах. Активность



одного из главных восстановительных ферментов — никотинадениндинуклеотида (НАД) — основана на такой тенденции дигидропиридинового кольца.

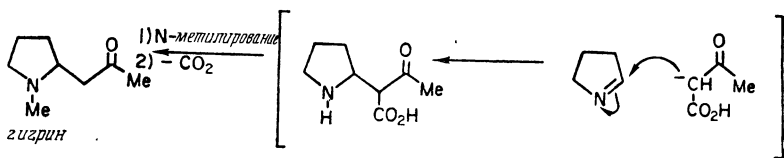
Вообще говоря, 3,4,5,6-тетрагидропиридинам и 1-пирролинам свойственна преимущественно иминоформа, а не таутомерная енаминовая форма, тогда как их N-алкилпроизводные существуют только в форме енаминов. По сравнению с соответствующими ациклическими имидами C=N-связь в этих двух гетероциклах оказывается более прочной в реакциях гидролитического расщепления, но в реакции нуклеофильного присоединения к азотининовому атому углерода они вступают очень легко. Так, 3,4,5,6-тетрагидропиридин и 1-пирролин образуют тримеры за счет нуклеофильного



присоединения кольцевого атома азота одной молекулы к азометиновому атому углерода второй и т. д. В то же время наличие небольшого количества енаминовой формы в таутомерном равновесии приводит к образованию С—С-связей путем самоконденсации, в которой одна молекула реагирует как имин, а вторая — как енамин.

В природных условиях 3,4,5,6-тетрагидропиридины и 1-пирролины образуются в результате окислительного дезаминирования и декарбоксилирования лизина и орнитина. На способности выполнять в упомянутых конденсациях альдольного типа функции имина и енамина основано их участие в биосинтезе некоторых алкалоидов: вступая в конденсацию с соответствующим партнером, они включаются в структуру алкалоида.

Сравнительно простой пример взаимодействия 1-пирролина в качестве имина — синтез алкалоида гигрина, в котором 1-пирролин конденсируется с ацетоуксусной кислотой.

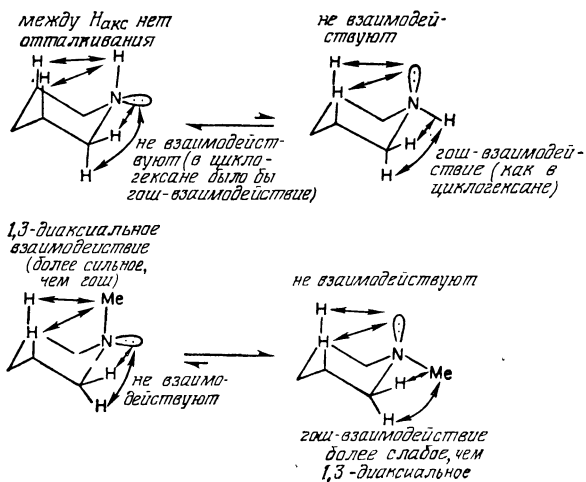


Пирролидин и пиперидин — более активные нуклеофилы, чем диэтиламин. Свободные пары электронов, принадлежащие атомам азота, заслонены в них в меньшей степени, так как оба связанных с атомами азота алкильных заместителя фиксированы и оттянуты от их свободных пар. Таким образом, приближение электрофила не встречает тех препятствий, которые возникают в диэтиламине из-за вращения С—N- и С—С-связей.

Значения pK_a пирролидина (11,27) и пиперидина (11,29) характеризуют их как сильные основания. Их основность немного превышает основность диэтиламина (10,98), что, вероятно, тоже отражает уменьшение пространственных затруднений для свободной пары электронов атома азота.

Так же как циклогексан, пиперидин и замещенные пиперидины принимают конформацию кресла, при которой для атома азота, в принципе возможны две ориентации. Направление ориентации свободной пары и ориентации связанных с атомом азота заместителей в пиперидинах стало предметом многих дискуссий. В настоящее время представляется наиболее вероятным отсутствие существенного пространственного взаимодействия свободной пары гетероатома с заместителями у соседних углеродных атомов. Поэтому конфигурация, принимаемая атомом азота, определяется двумя

факторами: взаимодействием заместителя у атома азота с соседними группами и отсутствием такого взаимодействия между свободной парой и соседними группами.



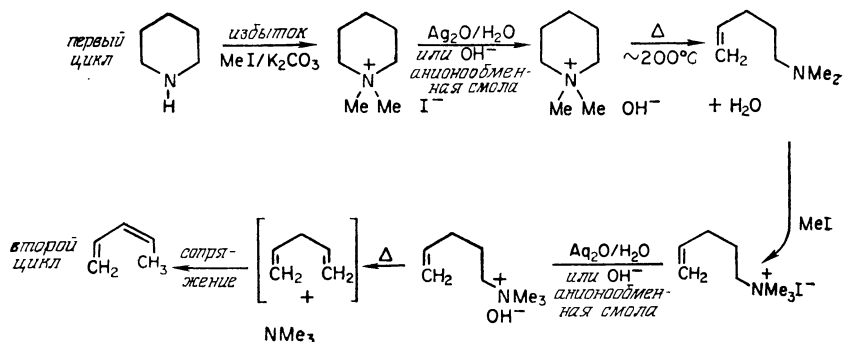
Таким образом, N-связь в незамещенном пиперидине имеет в растворе преимущественно аксиальную ориентацию, тогда как N-метильная группа в N-метилпиперидине ориентирована главным образом экваториально; в последнем случае преобладает энергетически невыгодное пространственное диаксиальное взаимодействие N-метильной группы с водородами метиленовых групп в положениях 3 и 5. Создается сложная ситуация, которая меняется в зависимости от того, идет ли реакция в газовой фазе или в растворе; например, в некоторых растворителях большое влияние имеет возникновение сильных водородных связей за счет растворителя и свободной пары атома азота.

В результате кватернизации пиперидина образуются смеси. Количественное соотношение компонентов смеси зависит не столько от конформации исходного соединения, сколько от относительных скоростей аксиальной или экваториальной атаки атома азота алкилгалогенидами. Аксиальному подходу препятствуют аксиальные водороды метиленовых групп в положениях 3 и 5; с другой стороны, экваториальный подход затруднен тем, что он способствует невыгодному диаксиальному взаимодействию N-заместителя с теми же водородами. Количественное соотношение компонентов в полученной смеси в любом случае зависит от нескольких факторов: характера растворителя, а также от строения исходного пиперидина и алкилирующего агента. В частности, метилирование про-

стных производных пиперидина происходит главным образом путем аксиальной атаки.



Насыщенные азотистые гетероциклы входят в структуру многих алкалоидов. Для определения их строения в прежнее время применялось гофмановское расщепление (исчерпывающее метилирование). Эта классическая реакция позволяет установить положение атома азота, обладающего основными свойствами. Последовательность осуществления такого расщепления показана на примере пиперидина. Этот метод приводит к расщеплению С—N-связи гетероцикла и выделению атома азота в виде летучего третичного амина. Для того чтобы отщепить атом азота,

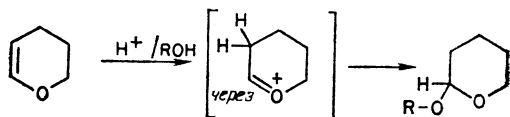


не являющийся частью кольца, требуется один цикл последовательных реакций метилирования. Повторение этого цикла приводит к удалению кольцевого атома азота, входящего в один из циклов, как показано на приведенном выше примере. Третий цикл необходим в том случае, если два кольца содержат один общий атом азота. На основании данных о строении полученных безазотистых фрагментов устанавливают структуру исходного углеродного скелета.

В более сложных случаях подвергают озонолузу двойную связь осколка молекулы, образовавшуюся при деструктивном размыкании цикла. При этом происходит разрыв С—С-связи. Эту операцию применяют с целью получения еще более мелких фрагментов, которые легче идентифицировать.

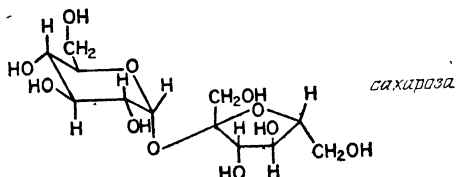
ПИРАНЫ, РОДСТВЕННЫЕ ИМ СОЕДИНЕНИЯ И ПРОДУКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУРАНА

Только недавно были впервые синтезированы 2Н- и 4Н-пираны — чрезвычайно реакционноспособные соединения, о которых пока известно сравнительно мало. 3,4-Дигидро-2Н-пиран и 2,3-дигидрофуран легко образуют циклические эфиры енолов. Дигидропиран нашел широкое применение в органическом синтезе в качестве защитной группировки для спиртов, так как он легко превращается в ацеталь при кислотном катализе. Ценность этих про-

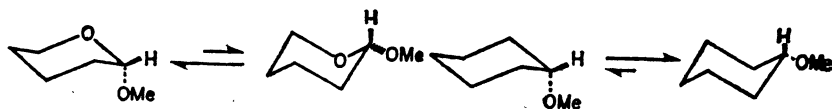


изводных спиртов заключается в том, что они очень устойчивы в щелочной среде, но гладко гидролизуются разбавленными водными кислотами до исходного спирта.

Гидроксильированные тетрагидрофураны и тетрагидропираны изучены достаточно подробно, так как они встречаются в различных сахарах и соединениях, содержащих остатки сахаров. В качестве примеров можно назвать сахарозу и РНК (стр. 354).

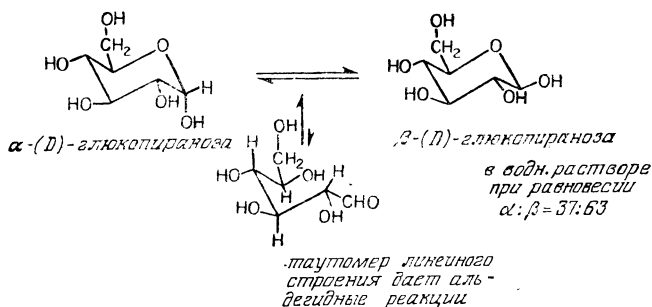


Так же как пиперидин, тетрагидропиран принимает конформацию кресла. В процессе изучения тетрагидропиранов большое внимание привлекли вопросы преимущественной ориентации алкокси-групп, находящихся у C_2 -атома. Оказалось, что в отличие от алкоксикиклогексанов заместитель в 2-алкокситетрагидропиранах ориентирован главным образом аксиально. Причина заключается в том, что с экваториальной ориентацией связаны энергетически

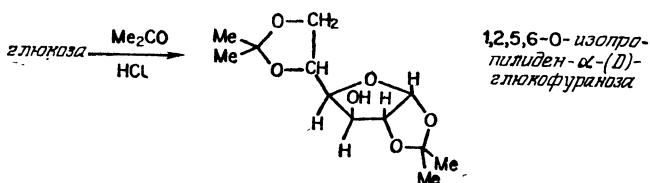


невыгодные диполь-дипольные взаимодействия между свободными парами электронов двух кислородных атомов; выигрыш энергии от аксиальной ориентации заместителя у C_2 -атома с избытком компенсирует возникающее при этом невыгодное 1,3-диаксиальное взаимодействие.

Глюкоза существует в большинстве случаев в циклической тетрагидропирановой форме, хотя в малых концентрациях она способна участвовать во многих химических реакциях и в виде линейной полиоксиальдегидной цепи. Преобладание циклической формы свидетельствует о стабильности, свойственной таким шестичленным кольцам, принявшим конформацию кресла. Склонность к циклизации — общее свойство 5-оксипроизводных альдегидов, кетонов и кислот, поскольку шестичленные лактолы и лактоны легко образуются из соответствующих предшественников линейной структуры.



Сравнительно легко образуются и пятичленные кольца. Например, глюкоза легко циклизуется, даже если ее 5-гидроксильная группа входит в состав какой-нибудь группировки и не может поэтому участвовать в создании кольцевой системы. В этом случае циклическая форма глюкозы имеет строение фуранозы, т. е. производного тетрагидрофурана.

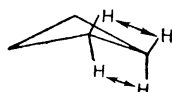


ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ НАСЫЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

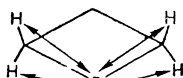
Азиридин (pK_a 7,98) — гораздо более слабое основание, чем азетидин (pK_a 11,29), хотя последний отличается только большим размером азотсодержащего кольца. Низкая основность малых циклов наблюдается и в ряду соответствующих кислородсодержащих гетероциклов; это показало измерение их способности к образованию водородных связей. Вероятно, это объясняется состоянием гибридизации гетероатомов, обусловленным малым размером коль-

ца: орбиталь их свободных пар носит в меньшей степени p -характер, чем нормальная sp^3 -орбиталь атомов азота или кислорода.

Установлено, что оксетан и тиетан — плоские молекулы в отличие от слегка искаженной молекулы циклобутана, вероятно, из-за отсутствия заслоненности в гетероциклах, в результате чего выпадает и тенденция к искажению молекулы, уменьшающему заслоненность.



заслоненность
уменьшена
искажением
циклобутан

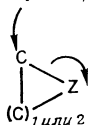


нет
заслоненности
оксетан

Многие особенности трех- и четырехчленных гетероциклов — непосредственное следствие напряжения их колец. Кроме того, имеет значение и способность гетероатомов реагировать в качестве самостоятельной группировки, особенно в условиях электрофильного катализа, что приводит к легкому размыканию цикла. Ну-

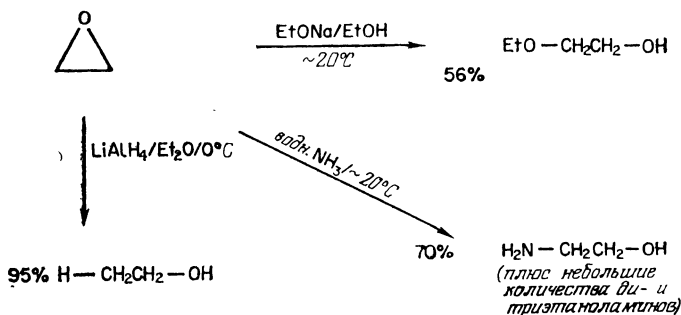
типичная реакция
трех- и че-
тырехчленных
гетероциклов

нуклеофил



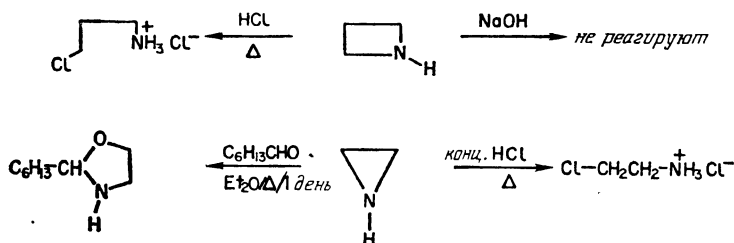
(расщепление в значительной
мере ускоряется кислотами)

клеофильные атаки направлены на один из углеродных атомов, связанных с гетероатомом, как это показано на **общей схеме**, а также на отдельных примерах:



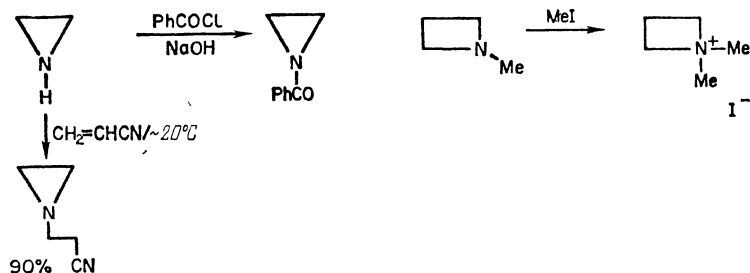
В реакциях такого типа трехчленные гетероциклы, испытывающие большее напряжение, реакционноспособнее четырехчленных. Так, скорость реакции окиси этилена с гидроксил-ионом в 10^3 раза выше скорости аналогичной реакции оксетана.

Расщепление трех- и четырехчленных гетероциклов в значительной мере активируется действием кислот. Большинство реакций расщепления кольцевой С—N-связи протекает успешно толь-

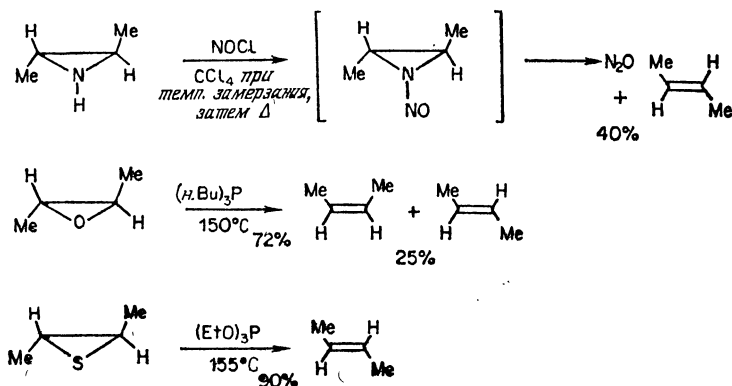


ко в условиях кислотного катализа.

Азиридин и азетидин обладают свойствами вторичных аминов, однако при проведении реакций с ними всегда следует опасаться возможности раскрытия цикла.

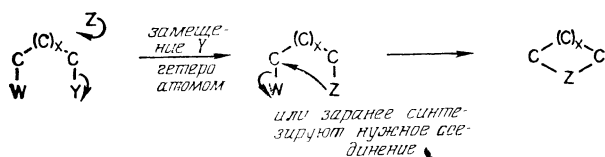


Краткий обзор химии малых гетероциклов следует завершить упоминанием о весьма стереоспецифичном элиминировании гетероатома в трехчленных гетероциклах. Здесь приведены три примера таких реакций:



СИНТЕЗЫ КОЛЕЦ

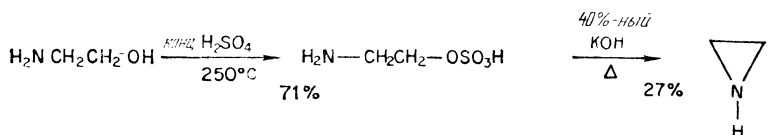
Известно много способов синтеза насыщенных гетероциклов, но они часто специфичны, т. е. пригодны только для данного гетероцикла. Тем не менее имеется и один общий метод:



Циклизация бифункциональных цепей осуществляется путем нуклеофильного замещения функциональной группы, находящейся на одном конце углеродной цепи, группировкой, находящейся на другом конце. Этот процесс обратен реакциям размыкания цикла, свойственным трех- и четырехчленным гетероциклам.

Насыщенные азотсодержащие гетероциклы

Азиридины получают циклизацией 2-галогенаминов или сульфозэфиров 2-гидроксиламинов, катализируемой щелочью.



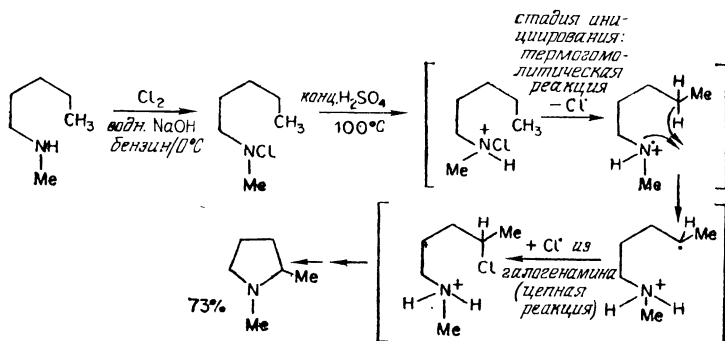
Аналогичным образом может быть получен и азетидин, но с меньшим выходом. Интересно отметить, что скорость циклизации галогенаминов минимальна при получении четырехчленных циклов. Легче всего образуются пяти- и шестичленные кольца.

Константы скорости первого порядка реакций замыкания цикла в $\text{Br}(\text{CH}_2)_x\text{NH}_2$

x	при 25 °C
2	0,036
3	0,0005
4	~30
5	0,5

Очень изящный метод синтеза пирролидина, не требующий присутствия двух функциональных групп в исходной цепи, включает

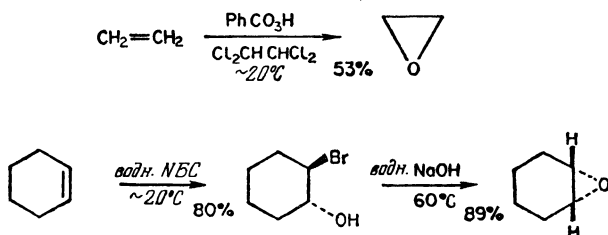
радикальную реакцию Гофмана — Лёфлера — Фрейтага. Из приведенного примера очевидно, что в переходном состоянии на другом конце цепи появляется вторая функциональная группа и что получение пирролидинов (а не азетидинов или пиперидинов) предопределено размером образовавшейся шестичленной цепи.



Пирролидины и пиперидины могут быть получены действием аммиака и аминов на 1,4- и 1,5-дигалогеналканы, а также путем восстановления соответствующих пирролов и пиридинов.

Насыщенные кислородсодержащие гетероциклы

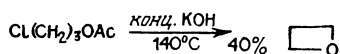
Наиболее широко распространенный метод получения эпоксидов состоит в окислении олефинов надкислотами. Кроме того, для синтеза эпоксидов часто используют уже рассмотренный



общий метод синтеза насыщенных гетероциклов циклизацией 1,2-галогенгидринов, легко получаемых в одну стадию из олефинов.

Аналогично из 1,3-галогенгидринов получают и оксетаны. Катализируемая основаниями циклизация осуществляется не столь легко, как получение эпоксидов из 1,2-галогенгидринов. Если исходить из ацетатов γ -галогенпроизводных соответствующих спиртов, выход

оксетанов часто может быть увеличен. В этом случае реакция отличается от реакции замыкания трехчленного цикла тем, что при-

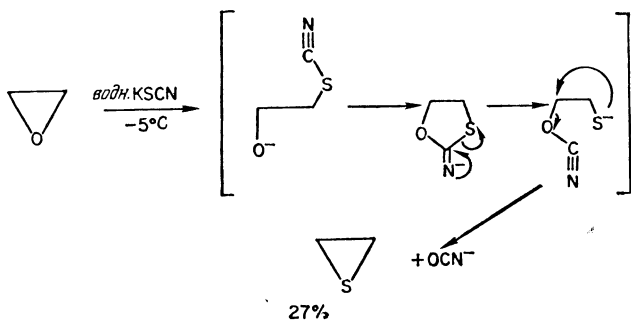


сутствие заместителей вблизи атома углерода, связанного с галогеном, затрудняет циклизацию.

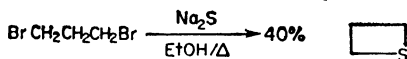
Тетрагидрофураны получают восстановлением фуранов и циклизацией бутандиолов-1,4 под действием кислот.

Насыщенные серусодержащие гетероциклы

Трехчленные серусодержащие насыщенные системы образуются в результате катализируемой щелочью циклизации бифункциональных предшественников, содержащих две функциональные группы у соседних углеродных атомов. Например, циклизация 1,2-галогенмеркаптанов приводит к получению эписульфидов. Тем не менее более широко распространен способ, пригодный только для получения эписульфидов, который включает взаимодействие эпоксидов с тиоцианат-ионом.



Тиетаны, тетрагидротиофены и тетрагидротиопираны могут быть получены с умеренными выходами действием сульфида на соответствующие дигалогеналканы.



Каталитическое восстановление тиофенов не удается использовать в качестве метода получения тетрагидротиофенов, так как в процессе реакции происходит десульфирование.

ОБЩИЙ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Цитируемая ниже статья содержит исчерпывающий перечень всех опубликованных до 1966 г. обзоров и монографий по химии гетероциклов и по относящимся к ней вопросам:

Katritzky A. R., Weeds S. N., The literature of heterocyclic chemistry, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 7, 225, Academic Press, New York, 1966.

Следующие серии сборников содержат подробное обсуждение химии и синтеза большинства гетероциклов и их производных природного происхождения:

1. *Rodd E. H.*, ed., *The Chemistry of Carbon Compounds*, Vols. 4A—4C, Elsevier, Amsterdam, 1957—1960.
2. *Эльдерфильд Р.*, ред., Гетероциклические соединения, тома 1—6, ИЛ, М., 1953—1960; т. 7, 8, «Мир», М., 1965—1969; *Elderfield R. C.*, ed., *Heterocyclic Chemistry*, Vol. 9, Wiley, New York, 1967.
3. *Weissberger A.*, ed., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vols. 1—25, Wiley (Interscience), New York, 1950—1972.
4. *Manske R. H. F.*, ed., *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Vols. 1—12, Academic Press, New York, 1950—1970.

Следующие обзоры и монографии использованы в содержании нескольких глав; с целью экономии места подробные ссылки на них приведены в общем списке литературы, а в библиографии соответствующих глав указаны только номера этих ссылок. Данный список не исчерпывает всей цитируемой литературы, так как в него не включены работы, встречающиеся только в тексте одной главы. Каждая из этих работ приведена в списке литературы соответствующих глав.

5. *Альберт А.*, Константы ионизации; *Пфлейдерер В.*, Растворимость гетероциклических соединений; *Уокер С.*, Дипольные моменты гетероциклических систем; *Мейсон С. Ф.*, Электронные спектры поглощения гетероциклических соединений; *Уайт Р. Ф. М.*, Спектры ядерного магнитного резонанса; *Катрицкий А.*, *Эмблер А. П.*, Инфракрасные спектры. Все перечисленные статьи входят в книгу «Физические методы в химии гетероциклических соединений», ред. *Катрицкий А. Р.*, стр. 15, 190, 201, 318, 411, 463, М.—Л., «Химия», 1966. *Armarego W. L. E.*, Electronic absorption of heterocyclic compounds, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, *Katritzky A. R.*, ed., Vol. 3, Academic Press, New York, 1971.
6. *Spiteller G.*, Mass spectrometry of heterocyclic compounds, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 7, 301, Academic Press, New York, 1966.
7. *Katritzky A. R., Lagowski J. M.*, Prototropic tautomerism in heteroaromatic compounds, *Advanced in Heterocyclic Chemistry*, 1, 312, 341, 1963; 2, 3, 28, Academic Press, New York, 1963.
8. *Norman R. O. C., Radda G. K.*, "Free radical substitution of heteroaromatic compounds, *Advanced in Heterocyclic Chemistry*, 2, 131, Academic Press, New York, 1963.
9. *Reid S. T.*, The photochemistry of heterocycles, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 11, 1, Academic Press, New York, 1970.
10. *Rees C. W., Smith C. E.*, Reactions of heterocyclic compounds with carbenes, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 3, 57, Academic Press, New York, 1964.
11. *Acheson R. M.*, Reactions of acetylene carboxylic acids and their esters with nitrogen containing heterocyclic compounds, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 1, 125, Academic Press, New York, 1963.
12. *Lyle R. E., Anderson P. S.*, The reduction of nitrogen heterocycles with complex metal hydrides, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 6, 46, Academic Press, New York, 1966.
13. *Eisch J. J.*, Halogenation of heterocyclic compounds, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 7, 1, Academic Press, New York, 1966.

14. *Katritzky A. R., Lagowski J. M.*, Heterocyclic N-Oxides, Methuen, London, 1971.
15. *Ochiai E.*, Aromatic Amine Oxides, Elsevier, Amsterdam, 1967.
16. *Den Hertog H. J., van der Plas H. C.*, Hetarynes, Advances in Heterocyclic Chemistry, 4, 121, Academic Press, New York, 1965.
17. *Katritzky A. R.*, Electrophilic substitution of heterocyclic aromatic compounds with six-membered rings, Angewandte International, 6, 608 (1967).
18. *Ридд Дж.*, Реакционная способность ароматических гетероциклов, в книге «Физические методы в химии гетероциклических соединений», ред. *Катрицкий А. Р.*, стр. 126, М.—Л., «Химия», 1966.
19. *Illuminati G.*, Nucleophilic heteroaromatic substitution, Advances in Heterocyclic Chemistry, 3, 285, Academic Press, New York, 1964.
20. *Shepherd R. G., Frederick J. L.*, Reactivity of azine, benzoazine and azinoazine derivatives with simple nucleophiles, Advances in Heterocyclic Chemistry, 4, 146, Academic Press, New York, 1965.
21. *Леффлер М.*, Аминирование гетероциклических оснований амидами щелочных металлов, Органические реакции, сб. 1, стр. 115, ИЛ, М., 1948.
22. *Schofield K.*, Heteroaromatic Nitrogen Compounds, Pyrrole and Pyridine, Butterworths, London, 1967.
23. *Smith G. F.*, The acid-catalysed polymerisation of pyrroles and indoles, Advances in Heterocyclic Chemistry, 2, 287, Academic Press, New York, 1963.
24. *Dean F. M.*, Naturally occurring oxygen ring compounds, Butterworths, London, 1963.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОСОБИЯ ПО ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

- Acheson R. M.*, An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, Wiley Interscience, 2nd ed., New York, 1967.
- Albert A.*, Heterocyclic Chemistry, 2nd ed., Athlone Press, London, 1968.
- Palmer M. H.*, The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds, Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, 1967.
- Katritzky A. R., Lagowski J. M.*, The Principles of Heterocyclic Chemistry, Chapman Hall, London, 1967.
- Пакетт Л. А.*, Основы современной химии гетероциклических соединений, «Мир», М., 1971.

СПИСОК ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Катрицкий А., Лаговская Дж.*, Химия гетероциклических соединений, ИЛ, М., 1963.
2. *Чумаков Ю. И.*, Пиримидиновые основания, Киев, 1965.
3. *Суворов Н. Н., Мамаев В. П., Родионов В. М.*, Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Э. Фишера). Реакции и методы исследования органических соединений (РЕМИОС), книга 9, «Химия», М., 1959.
4. *Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М.*, Успехи химии имидазолов, Успехи химии, 1966, № 2, 261.
5. *Шушерина Н. П., Дмитриева Н. Д., Лукьянец Е. А., Левина Р. Я.*, Успехи химии пиранов-2, Успехи химии, 1967, № 3, 437.
6. *Преображенская М. Н.*, Синтез замещенных индолов через индолины, Успехи химии, 1967, № 10, 1760.
7. *Карнейский М. Я., Флорентьев В. Л.*, Конденсация оксазолов с диенофилами — новый метод синтеза пиридиновых оснований, Успехи химии, 1969, № 7, 1244.
8. *Краснослободская Л. Д., Гольдфарб Я. Л.*, Методы синтеза β -замещенных фурана, Успехи химии, 1969, № 5, 854.
9. *Катрицкий А.*, Ароматичность и таутомерные равновесия гетероциклов, ХГС, 1972, № 8, 1011.
10. *Зеленин К. Н., Бежан И. П.*, Синтез азотистых гетероциклов реакцией циклоприсоединения из азотсодержащих гетеродиенов, ХГС, 1972, № 5, 579.

11. Володарский Л. Б., Синтез производных имидазола из α -гидроксиламино-оксимов, ХГС, 1973, № 10, 1299.
12. Хамана М., Успехи в изучении реакций ароматических N-окисей, ХГС, 1973, № 9, 1155.
13. Шейнкман А. К., Суминов С. И., Кост А. Н., N-Ацильные соли пиридиния и его бензоаналогов, Успехи химии, 1973, № 8, 1415.
14. Грандберг И. И., Сорокин В. И., Направление циклизации арилгидразонов и O-фениловых эфиров оксимов несимметричных кетонов в условиях реакции Фишера, Успехи химии, 1974, № 2, 266.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аденин** 354
алкилирование 360
окисление 360
основность 358
синтез 364
- Аденозин, синтез** 365
- Аденозин-5'-монофосфат, нуклеотид** 354
- 1Н-Азепин** 367
- Азетидин** 367
основность 373
реакция раскрытия цикла 375
синтез 376, 377
- Азиридин (этиленимин)** 367
основность 373
реакция раскрытия цикла 375
синтез 376—377
- 1,2-Азолы** 348—352
- 1,3-Азолы** 36, 326—348
- Алкилизохинолины**
кислотные свойства 131
синтез из хинолинов 127
- Алкилпиридины** 78—79
депротонирование 78
промышленное получение 92, 93
- Алкилхинолины** 103
кислотные свойства 103
реакции конденсации 115
- Алкоксипиридины, электрофильное замещение** 75
- Альдимин, синтез Померанца—Фрича** 133
- Аметрин, производное триазина** 143
- Аминодiazины** 153—154
основность 153
получение из диазинов 147
протонирование 153
- Аминоизохинолины** 130, 131
- Аминоиндолы** 309, 310
- 5-Амино-4-метиламинопиримидин из 9-метилпурина** 358
- 2-Амино-4-метилпиримидины из 4-метилпиримидина** 147
- 2-Аминопиразин, синтез** 160
- Аминопиридины**
алкилирование 76, 77
ацетилирование 77
получение из пиридина 64, 65
реакция с азотистой кислотой 77
— с амидом натрия 65
— электрофильного замещения 78
— электрофильного присоединения 76
таутомерия 73
эффект делокализации 76
- 5-Аминопиримидин** 154
- Аминопирролы** 157, 238
- 2-Аминогиазол** 345, 346
- Аминотиофены** 261
- Аминофураны** 278
- Аминохинолины**
алкилирование 115
бромирование 115
диазотирование 115
нитрование 115
основность 115, 131
получение из хинолина 109
- 4-Амино-5-циан-2-метилпиримидин в синтезе витамина В₁** 161
- Анилин** 229, 244, 345
- Анилы в синтезе изохинолинов** 132
- Антицианиды (полиоксифлавилиевые соли)** 190
- Апинн как производное флавона** 198
- Аспергилловая кислота как производное пиразина** 140, 162
- 2-Ацетамидогиазол, реакция с электрофилами** 345
- Ацетамидотиофен в реакциях сочетания** 261
- 2-Ацетилбензофуран** 324
- N-Ацетилимидазол из имидазола** 333
- Ацетилиндолы** 290
- 5-Ацетил-2,3,4-триметилпиррол из 2,3,4-триметилпиррола** 221
- 2-Ацетилтиофен из тиофена** 248
- 2-Ацетилфуран из фурана** 269
- 3-Ацетоксимеркурпиримидин из пиридина** 62
- Байера — Виллигера реакция** 187
- Сарбитуровая кислота** 151

- Барбитураты 151, 158
 1-Бензилизохинолин 125
 Бензодиазины 145
 2-Бензоил-3,4-диметилтиазолийиодид, метанолиз 340
 Бензол 9
 резонанс валентных связей 10
 скорость бромирования 209
 — нитрования 100, 334
 — протонирования 209
 спектры УФ 28
 — ЯМР 30
 электрофильное замещение 244
 Бензопирилий
 восстановление 189
 нуклеофильное присоединение 185—187, 189
 окисление 186
 получение из хромонов 197
 присоединение аммиака 188
 синтезы 199—205
 соли 38
 электрофильное присоединение 185, 338
 1-Бензопироны см. Хромоны
 Бензотиюфен
 ацелирование 324
 реакционная способность 324
 Бензофуран
 реакционная способность 324, 325
 спектр 30
 Биотин как производное тиюфена 245
 2-Бромимидазол из имидазола 335
 5-Бром-2-карбметокситиюфен из карбметокситиюфена 211
 5-Бром-3-метилоксииндол из индола 290
 3-Бромпиридин из пиридина 61
 5-Бромпиримидин, замещение брома на металл 148
 2-Бромтиазол из тиазола 342
 3-Бромтиениллитий из 3-бромтиюфена 256
 3-Бромтиюфен из 2,3,5-трибромтиюфена 256
 реакция с бутиллитием 256
 Бромхинолины из хинолинов 105
 Вагнера — Меервейна перегруппировка 229
 Вильсмейера реакция 221, 248, 291, 297
 формилирования бензофурана 324
 — индолизитов 322
 — пиррола 286
 — фурана 270
 Винкстин, индольный алкалоид 285
 Витамин В₆, синтез 91, 95, 161
 Витамин В₁₂ 217
 Вольфа — Кижнера реакция 258
 Гаттермана реакция 221
 формилирования фурана 270
 Гексахлортиолен из тиюфена 248
 Гем 217
 Гемин как производное пирролов 215
 Гёша реакция 221
 Гигрин из 1-пирролина 369
 Гидропероксидазы 217
 Гипоксантин
 восстановление 362
 основность 358
 как производное пурина 354
 синтез 363
 Гистидин как производное имидазола 329
 синтез 347
 Глобин 216
 Глюкоза, тетрагидропиридиновая форма 373
 Грамин
 нитрование 298
 реакция с нуклеофилами 305
 Гуанин
 основность 359
 производное пурина 354
 Дегидрацетовая кислота, синтез 184
 Декаизогидрохинолин из изохинолина 129, 113
 Десмозин как производное пиридина 42
 Диазидикарбоновые кислоты из бензодиазинов 145
 Диазины из аминокдиазинов 154
 Диазины, синтез 156—162
 4,6-Диамино-5-тиоформамидо-2-метилпиримидин, синтез 161
 1,3-Диацетилиндол из индола 290
 2,4-Ди-*трет*-бутилпиридин, сульфирование 60
 2,5-Ди-*трет*-бутилфуран, протонирование 267
 3,4-Дигидроизохинолин, синтез Бишлера — Напиральского 135
 1,2-Дигидроизохинолиновый аддукт из изохинолинов 126
 1,4-Дигидропиразин 140
 3,4-Дигидро-2Н-пирин 367
 превращение в ацеталь 372
 1,4-Дигидропиридин
 окисление 89
 получение 82, 89
 2,3-Дигидропиридин, получение 88
 2,3-Дигидрофуран 367

- 1,2-Дигидрохинолин
окисление в хинолин 112
получение из хинолина 112
— по Скраупу 120
- 3,4-Дигидрохинолон-2, депротонирование 308
- Дииндолилметан из β -индолилметанола 306
- 4,5-Диодимидазол из имидазола 340
- 1,5-Дикетоны для синтеза пиридина 87
- Дильса — Альдера реакция 88, 178, 194, 213, 231, 273, 276, 278, 322, 342
- N-Диметиламинометилскатол из скатола 296
- 2,3-Диметилиндол
дейтерирование 304, 305
синтез 292
- 2,6-Диметил- γ -пирон из уксусного ангидрида 183
- 2,4-Диметилтиазол из бромацетона 346
- 4,5-Диметилтиазол, нитрование 334
- 2,5-Диметилтиофен, реакция с кислотой 252
- 2,5-Диметилтиофен-3-сульфоуксусной кислоты 247
- 3,5-Диметилфенол из 2,4,6-триметилпирилий-катиона 168
- 2,5-Диметилфуран, реакция с *n*-нитрофенилдиазонийхлоридом 271
- 2,4-Динитроанилин, кислотность 229
- бис-Динитрофенилгидразон 4-метилгептандиона-2,6 из 4Н-пирона 172
- Диоксан 366, 367
- 4,6-Диоксипиримидин
нитрозирование 152
таутомерия 150, 151
- 2,2'-Дипиридил 70
- Дипиррометан 224
- Дипиррометен-катион 224
- 3-Дихлорметил-2,3-диметил-3Н-индол, синтез 302
- 4-Изобутил-2-фенилоксазолон-5
оптическая активность 344
синтез 344
таутомерия 344
- Изониндол
восстановление 323
канонические формы 22
мезомерия 320, 321
окисление 323
основность 322
реакционная способность 320
- Изоксазол
депротонирование 351
основность 349
- Изомалтол, синтез 288
- Изониазид как производное пиридина 56
- 3-Изопропилиден-2-метил-3Н-индолийбисульфат из индола 294
- Изотиазол, депротонирование 351
- Изохинолиновые соли, реакция конденсации 132
- Изохинолиний 28, 99
- Изохинолинкарбоновые кислоты, декарбоксилирование 131
- Изохинолин-5-сульфоуксусной кислоты из изохинолина 126
- Изохинолины 15
алкилирование 127
аминирование 128
восстановление 102, 129
галогенирование 126
гидроксилирование 128
меркурирование 126
нитрование 100, 125
нуклеофильное замещение 100, 101
окисление 127
реакции со свободными радикалами 129
синтезы 132—138
— Бишлера — Напиральского 135
— Пиктэ — Гамса 135
— Пиктэ — Шпенглера 135
— Померанца — Фрича 133—134
спектры УФ 28
сульфирование 126
физические свойства 98
- 1-Изохинолон 128, 130
- Илиды, получение 69, 104, 131
- Имидазолий-анион 338—340
- Имидазолы 23
алкилирование 332
ацилирование 332
бромирование 334
водородные связи 330, 331
восстановление 342
депротонирование 338
канонические формы 24, 331
нитрование 327, 333, 334
оксиметилирование 341
основность 326, 330, 349
протонирование 330
реакции с диенофилами 342
— с окислителями 335
— со щелочами 337
реакционная способность 327
синтезы 345—348
спектры 29, 30
сульфирование 334
физические свойства 329
- Индиго
расщепление 284
синтез из индоксила 309

- Индоксил** (3-оксиндол) 284, 308, 309, 317
- Индолизин**
алкилирование 322
гидрирование 323
окисление 323
основность 322
поляризация 23
реакционная способность 322
спектры 27, 29, 30
- Индолий-анион**, мезомерия 303
- β-Индолилметанол**, реакция с кислотами 306
- α-Индолилуксусная кислота**, декарбокислирование 307
- β-Индолилуксусная кислота** 284, 285
- β-Индолилуксусной кислоты этиловый эфир** из индола 303
- β-Индолилэтиламин** (триптамин) 285, 291
- Индолин** 367
дегидрирование 317
получение из индола 301
- Индолкарбоновые кислоты**, декарбонилирование 307, 308
- Индолы**
алкилирование 292—295
ацилирование 290
восстановление 301—302
галогенирование 289
депротонирование 300
диазосочетание 297
N-замещение 298
канонические формы 22
конденсация 293, 295
нитрование 288
окисление 299
основность 285, 286
протонирование 286
реакции с диенофилами 302
— с карбенами 302
— с электрофильными агентами 285, 286, 301
синтезы 284, 310—320
— Бишлера 310, 314
— Маделунга 311, 316
— Рейсера 240, 310, 315
— Фишера 310—312
спектры 29, 30
структура 21, 22, 320
сульфирование 289
физические свойства 284
формилирование по Вильсмейеру 286
- Индометацин** 285
синтез 318, 319
- Индофенин** из тиофена 250
- Интал**, производное кумарина 185
- β-Иодиндол** из индола 304
- Иодметилат** 2-диметиламинометилпиррола, реакция с нуклеофилами 234
- 3-Иод-4-метилтиофен**, синтез 265
- 3-Иодфуран**, реакционная способность 276
- Каннищаро реакция** 235
- Карбметокситиофен** 211
- Кверцетин**, производное флавонола 198
- Кверцитрин** 198
- Кижнера — Вольфа реакция** 235, 258
- Клемменсена реакция** восстановления 258
- Кнорра реакция** 91, 235
- Койевая кислота**, синтез 183
- Коррин** 217
- Кофенин**, пуриновый алкалоид 356
- Ксантин** из гуанина 359
- Кумарины** 18
ацилирование 192
бромирование 192
восстановление 194
гидролиз щелочами 192
конденсация Перкина 201
нитрование 191
окисление 192
синтез 202, 203
сульфирование 191
фотохимические реакции 194
хлорметилирование 192
- δ-Лактоны** из α-пиранов 178
- Левулиновая кислота** из фурилового спирта 274
- Лейкоиндиго** 309
- Лизергиновой кислоты диэтиламид** (ЛСД) 285
- Литийфураны** 277
- Люциферин** как производное 1,4-дигидропиразина 140
- Мальвинхлорид** как антоциан 190
- Манниха реакция** 226, 250, 295—298, 305, 340
- Мелатонин**, гормон 284
- Метациклопродигнозин**, синтез 242
- 2-Метиладенин** из 4,6-диамино-5-тиоформамидо-2-метилпиридина 161
- 1-Метил-2-ацетилскатол** из скатола 292
- 2-Метилизондол**, электрофильная активность 322
- 2-Метилиндол**
димеризация 296
основность 286
синтез из скатола 311

- 3-Метилиндол см. Скатол
 3-Метилксантин из ксантина 359, 360
 9-Метилксантин, бромирование 360
 3-Метил-6-метоксипиридазин 144
 2-Метилпразин, хлорирование 141
 4-Метилпиридазин, основность 144
 N-Метилпиридиний-катион, реакция с нуклеофилами 164
 Метилпиридины из пиридина 87
 N-Метилпиррол 231, 232
 3-Метилпиррол, синтез Кнорра 240
 N-Метилпиррол-2-альдегид, реакции Каннищаро и Перкина 215
 N-Метилпирролидон как растворитель 366
 1-Метил-2-пирролин 367
 3-Метилпиррол-2-карбоновая кислота 240
 4-Метилтиазол, скорость нитрования 334
 5-Метилтиолен-3-он-2, таутомерия 260
 3-Метилтиофен, дейтерирование 246
 1-Метил-3-фенилиндол из N-метилиндола 302
 2-Метил-4-фенилоксазол, реакция со щелочами 337
 3-Метилфуран, дейтерирование 246, 267
 2-Метилфуран, конденсация с ацетальдегидом 271
 4-Метилхинолин из хинолина 109
 4-Метокси-2,2'-дипиррол-5-альдегид, синтез 242
 2-Метокси-4-метил-5-нитропиридин 95
 4-Метокси-6-метилпиримидин, основность 144
 Метромидазол, производное имидазола 329
 Моногалогендиазины, реакции нуклеофильного замещения 142
 2-Монотритийметилпиридин, скорость дейтерирования 103
 2-Монотритийметилхинолин, скорость дейтерирования 103
 Морфин 98
- Нафталин**
 резонанс валентных связей 9, 10, 11
 скорость нитрования 100
 спектры 28, 30
- Никотин, как производное пиридина 42
 1-(4'-Нитробензил)изохинолин из 1-бензилизохинолина 125
 3-Нитробензотиофен из бензотиофена 324
- 7-Нитро-3,4-дигидроизохинолин в синтезе Бишлера — Напиральского 135
 1-Нитро-2-метилпиридинийборфторид, как нитрующий агент 56
 3-Нитропиридин, получение из пиридина 59
 5-Нитро- α -пирон из α -пирона 175
 2-Нитропиррол из пиррол-2-карбоновой кислоты 235
 Нитротиофены из тиофена 247
 3-Нитро-2,4,6-триметилпиридин из 1Н-2,4,6-триметилпиридиний-катиона 59
 n-Нитрофенилдиазонийхлорид 271
 2-Нитрофуран из фурана 268
 5-Нитрофурфурол как производное фурана 266
 Нуклеиновые кислоты 355
- Обменное вырождение 11**
Оксазол
 восстановление 345—348
 галогенирование 336
 депротонирование 338
 основность 326, 349
 реакции с диенофилами 342
 — обмена 338
 — со щелочами 337
 реакционная способность 329
 синтез 345—348
 спектры 29, 30
 физические свойства 329
- Оксазолы в продуктах расщепления пенициллина 344
 Оксетан 367, 374
 5-Оксидиазин, реакция с кислотами 152
 Оксизохинолины
 реакция с фосфоргалогенидами 115
 таутомерия 102, 113, 130
 как хелатирующий агент 113
- Оксииндолы
 депротонирование 308, 309
 таутомерия 308
 Оксииндол 284, 308, 309, 317
 2-Окси-(2H)-пиран из 2,4,6-трифенилпирилий-катиона 168
 3-Окси-(1H)-пиридазинон-6 141
 из гидразина и малеинового ангидрида 156
- Окспиридины
 реакция электрофильного замещения 73, 75
 синтез из бромпиридина 87
 таутомерия 72—73, 150
- Окспиридиновые соли, кислотные свойства 173
 5-Окспиримидин

- реакции электрофильного замещения 141, 150, 152
- 4-Окси-(1H)-пиримидон-6 150
- 2-Окспиррол 237
- 8-Окспирин, основность 358
- Оксиран (окись этилена) 367
- 2-Окситиофен, таутомерия 259
- 2-Оксифураны, таутомерия 277
- 3-Оксифураны, таутомерия 278
- Оксихалкон 200
- 8-Оксихинолин 113
- 4-Оксихромилыйхлорид из хрома и кумарина 195
- Папаверин 98
синтез Пиктэ — Гамса 137
- Паракват как производное пиридина 42, 71
- Пелларгонидинхлорид, синтез 203
- Перкина реакция 235
- Перилен как производное фурана 266
- 3H-Пероксииндол из 2,3-диэтилиндола 299
- Пинацианол как производное хинолина 98
- Пиперидин 367
кватернизация 370
конформации 369, 372
метилирование 371
нуклеофильность 369
синтез 377
- Пиперидин-2,4,6-трисульфат из пиридина 66, 81
- Пиразин
алкилирование 144
аминирование 142
бромирование 141
восстановление 149
N-окиси 145, 146, 155
основность 142
протонирование 144
реакция с амидом натрия 147
спектры 28, 30
физические свойства 140
- 1H-Пиразион-2 150
- Пиразол
депротонирование 351
нитрование 349
основность 349
синтез из пиримидина 146
- 2H-Пиран 367
- 4H-Пиран 367
синтез 172
- 3-Пиридазинон
галогенирование 151
нитрование 151
- Пиридазины
алкилирование 146
бромирование 141
восстановление 149
N-окиси 146, 155
основность 142, 144
протонирование 144
спектры 30
физические свойства 140
- 1H-Пиридазинон-3 150
- 2H-Пиридазинон-3 150
- Пиридин
алкилирование 57, 63
аминирование 64, 142
ацетоксимеркурирование 62
ацилирование 57
восстановление 71, 81
галогенирование 56, 61, 69
гидрирование 53
гидроксिलирование 65
депротонирование 68
димеризация 70
кватернизация азота 50, 54
метилирование 70
нитрование 55, 59, 83
окисление 62, 145
N-окиси 83, 86, 94
присоединение литийорганических соединений 52, 63
протонирование 55, 59
расчет π -электронной плотности 31
реакция с кислотами 43
— со свободными радикалами 52
— нуклеофильного замещения 49—52, 63, 82, 243
— электрофильного замещения 43—45, 58, 60, 145, 243
синтез 41, 87—96
— из 1,5-дикетонов 87—88
— из β -дикарбонильных соединений 90
— из оксазолов и диенофилов 92
— из хлоркарбенов и пиррола 232
— Ганча 89
— Гуарещи 91
— Дильса — Альдера 88
- Пиридин-3-альдегид, синтез 93
- Пиридин-2,3-дикарбоновая кислота из хинолина 107
- Пиридиниевые соли 80
- Пиридины 15
спектр УФ 28
энергия резонанса 12
- Пиридины-1-сульфонат из пиридина 56
- Пиридинкарбоновые кислоты
декарбоксилирование 80
получение 127
- Пиридин-3-сульфоуксислота из пиридина 60

- Пиридинсульфотриоксид как сульфидирующий агент 56
 Пиридоксин
 реакция аминокислотного обмена 42
 синтезы 95, 342, 348
 Пиридоны 13, 25
 дипольный момент 14
 депротонирование 75
 реакционная способность 48, 74
 синтез из α -пиронов 177
 стабильность 166
 энергия резонанса 12, 25
 Пирилевые соли 163—165
 реакции 167—172
 синтез 181, 183
 Пириллийгексахлорантимонат, стабильность 167
 Пириллий-катион
 нуклеофильная атака 164, 168, 170
 перхлорат, синтез 181
 спектры 28, 30
 стабильность 163, 164
 строение 16, 163
 электрофильное замещение 165
 энергия резонанса 12, 163
 Пиримидиний 28
 Пиримидины
 алкилирование 144, 147
 восстановление 149
 нуклеофильное присоединение 146
 основность 142
 получение 37
 реакция со свободными радикалами 149
 спектры 28, 30
 структура 15
 физические свойства 140
 1Н,5Н-Пиримидион-4,6 151
 1Н,9Н-Пиримидион-2,4 151
 Пиримидоны
 нитрование 151
 таутомерия 150
 3Н-Пиримидон-4 150
 1Н-Пиримидон-2 150
 Пироны
 алкилирование 175, 176
 восстановление 178
 реакции 166, 174
 — Дильса — Альдера 178
 — с нуклеофилами 176—178
 — фотохимические 179
 — электрофильного присоединения 174
 синтез 182—184
 спектры 26
 энергия резонанса 12, 166
 Пириллацетат из N-метилпиррола 232
 Пиррилий-анион, мезомерия 229
 Пирролы
 алкилирование 222
 ацетилирование 206—207, 221, 333
 ацилирование 221
 восстановление 230—231
 галогенирование 220
 депротонирование 229—230, 243
 диазосочетание 227
 дипольный момент 20, 21
 карбокслирование 227
 конденсация 223—226
 нитрование 219
 нитрозирование 227
 нуклеофильное замещение 213, 214, 229—230
 окисление 228
 основность 218, 285
 полимеризация 243
 протонирование 218
 расчет электронной плотности 31
 реакция Дильса — Альдера 231
 — с карбенами 232
 — с радикалами 230
 синтез 215, 238—243
 — Ганча 241
 — Кнорра 239
 — Паалья — Кнорра 239
 спектры 29
 структура 16, 17
 сульфирование 220
 физические свойства 215
 Пирролидин
 дипольный момент 20, 21
 кислотность 229
 синтезы 377, 230
 1-Пирролин 230, 367—369
 3-Пирролинон-2 228, 237, 238
 4-Пирролинон-2 228, 237, 238
 Пиррол-2-карбоновая кислота, нитрование 235
 Пирролоны 237, 238
 Пиррол-2-сульфокислота из пиррола 220
 Планкера перегруппировка 292
 Полиоксифлавилиевые соли см. Антоцианидины
 Порфин 217
 Порфирин 224
 Порфобилиноген из 2-метокси-4-метил-5-нитропиридина 95, 215, 241
 Продигозин, синтез 242
 6-Пропил-3-оксипиридин, получение 93
 Протопорфирин 217
 Прунетин, синтез 204
 Псилобицин 285
 Пурины
 алкилирование 356, 359

- восстановление 358, 361
галогенирование 357
дейтерирование 357
депротонирование 357, 361
нитрование 357
окисление 357, 360
основность 356, 357
протонирование 356, 358
синтезы 363—365
спектры 29, 30
таутомерия 353
- Резерпин**, индольный алкалоид 285
Резонанс валентных связей 10
Резорцин из пирилевой соли 188
Рейссерта реакция 101, 241
- Серотонин** 284, 318
Синкумар, производное кумарина 185
Синтез
Бишлера 310
Бишлера — Напиральского 135
Вильсмейера 297
Ганча 89, 181, 241
Гинзбурга 263
Гуареши 91
Кляйзена 182
Кнорра 239
Комба 119, 122, 133
Конрада—Лимпахы—Кнорра 120
Маделунга 311
Паала—Кнорра 239, 279
Пфитцингера 122
Рейссерта 310
Скраупа 120—122, 133
Фейста—Бенарн 241, 280
Фишера 310—312
Фридендера 122
- Скатол** (3-метилиндол) 285
бромирование 290, 298
конденсация 294
нитрование 288
основность 286, 287
реакция с азотистой кислотой 297
— с уксусным ангидридом 291
синтез 292, 306
- Сукциноилсульфатиазол**, производное
тиазола 329
Сульфазин как производное диазинов
140
2-Сульфамидопиразин 160
Сульфидин как производное пириди-
на 95
Сульфолан 366
- Теобромин**, нитрование 360
- 1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин 367
дегидрирование 133
синтез 129, 136
Тетрагидропиразины 367
конформации 372
Тетрагидропиран 367
3,4,5,6-Тетрагидропиридин 367—369
Тетрагидротионафтен, синтез 264
Тетрагидротиопираны, синтез 378
Тетрагидротиофен 364
дипольный момент 20
синтез 254, 378
Тетрагидрофуран 367
дипольный момент 20
в сахарах 372
синтезы 272, 378
физические свойства 366
Тетрагидрохинолин 367
дегидрирование 113
Тетраметилпиразин, восстановление
149
1,2,3,3-Тетраметил-3Н-индолиййодид
из индола 292
2,4,5,6-Тетраметилпирилевая соль,
синтез из олефинов 183
Тетраметилпиррилмагнийгалогениды
233
Тиазол
аминирование 336
бромирование 335
восстановление 342
депротонирование 338
нитрование 333
нуклеофильное замещение 328,
336
основность 330
протонирование 330
реакции с диенофилами 342
— обмена 339
— с окислителями 335
— со щелочами 337
реакционная способность 329
синтез 345—348
спектры 29, 30
сульфирование 334
физические свойства 329
Тиазолон, электрофильное замеще-
ние 343
Тиамин, производное пиримидина 140,
340, 354
синтез 348
Тиениллитий 255—258
Тиенилмагнийгалогениды 255, 260
Тиенилмеркургалогениды 258
Тиенилмеркурацетаты 258
Тиетан 367
синтез 378
строение 374
Тимин 151

- Тиран (этиленсульфид) 367
 Тиолены 259—260
 Тиопентал, синтез 158
 Тиопирилий-катион 16, 166
 Тиофен
 алкилирование 249
 ацилирование 248
 восстановление 258, 378
 галогенирование 247
 депротонирование 328
 диазосочетание 251
 дипольный момент 20, 21
 конденсация 249, 250
 меркурирование 250
 нитрование 210, 247, 334
 окисление 251—252
 полимеризация 249
 протонирование 246
 реакции с диефилами 255
 — с карбенами 255
 — с нуклеофильными агентами 213—214, 252—253
 — с радикалами 253
 — с электрофильными агентами 206—213, 246—251
 синтез 261—265
 скорость бромирования 209
 — протонирования 209
 спектры 29, 30
 структура 19
 сульфирование 247
 тримеризация 246
 трифторацетилирование 208
 физические свойства 245
 формилирование 248
 фотохимические реакции 255
 Тиофен-2-альдегид, реакция Канниц-царо 215
 Тиофен-2-карбоновая кислота, декарб-окислирование 259
 Тиофен-2-сульфокислота из тиофена 247
 β -Тиофенэтилацетат из тиофена 255
 Трансаминирование 42
 Триазины, симметричные 143
 2,3,4-Триалкилпиррол, гидрирование 230—231
 2,4,6-Триамино-1,3,5-триазин, конденсация с формальдегидом 143
 2,4,5-Трибром-N-метилимидазол из N-метилимидазола 334
 Триметилпирилий-катион
 присоединение цианид-иона 171
 реакции с дейтероуксусной кислотой 169
 — с боргидридом натрия 172
 2,3,4-Триметилпиррол 221
 Триметилфениламмоний, скорость нитрования 100
 Тринитротиофен, синтез 264
 Тритамин см. β -Индолилэтиламин
 Триптофан, производное индола 284
 синтез 33, 319
 α -Трифторацетил-N-метилпиррол из N-метилпиррола 210
 5-Трифторацетил-2-метилтиофен из 2-метилтиофена 210
 2,6,8-Трихлорпурин, реакция с нуклеофилами 362
 2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин 143
 Умбеллиферон, синтез 204
 Урацил 151, 152, 157
 γ -Фагарин, алкалоид 124
 1,10-Фенантролин, синтез 124
 1-Фенилизондол
 ацилирование 322
 таутомерия 320
 3-Фенилтиофен из 2-фенилтиофена 255
 2-Фенилфуран из фурана 272
 Фенобарбитал из барбитуровой кислоты 151
 Флавилий (2-фенил-1-бензопирилий) 186
 Флаванон 203
 Флавоны
 окислительное расщепление 195
 окраска 198
 реакция с нуклеофилами 197
 3-Формилиндол, синтез по Вильсмейеру 291
 2-Формилпиррол из пиррола 232
 Фриделя-Крафтса реакция 222, 248, 259, 270, 317, 324
 Фталимид из изохинолинов 127
 Фузариновая кислота, синтез 94
 Фуран-2-карбоновая кислота 281
 восстановление 272
 декарбоксилирование 276
 Фуран-2-сульфокислота из фурана 268
 Фуран-3-сульфокислота из 2,5-диметилфурана 268
 Фурантетракарбоновая кислота 281
 этиловый эфир 281
 Фурацилин как производное фурана 266
 5Н-Фуранон-2 277
 3Н-Фуранон-2 277
 Фураны
 алкилирование 270
 ацилирование 269
 восстановление 230, 272
 галогенирование 269
 гидролиз 267

Фураны

- депротонирование 329
 - диазосочетание 271
 - дипольный момент 20, 21
 - конденсация 270—271
 - меркурирование 271
 - нитрование 267
 - нитрозирование 271
 - нуклеофильное замещение 213—214, 271
 - основность 266
 - протонирование 266
 - реакции с диенофилами 273
 - с карбенами и нитренами 273
 - 2,5-присоединения 212
 - со свободными радикалами 272
 - с электрофильными агентами 266—271
 - синтез 40, 279—283
 - спектры 29
 - структура 18, 19
 - трифторацетилирование 208
 - электрофильное замещение 213
 - энергия резонанса 213
- Фуриловые спирты, синтез 274
- Фурилпропионовая кислота из фурфура 33
- Фурфурол
- восстановление 275
 - декарбонилирование 265, 279
 - реакция Канниццаро 215
 - синтез из ксилозы 279

Халкон 203

Химотрипсин, производное имидазола 331

Хинин, алкалоид 97

Хинолизиниевые соли 138

Хинолизиниевые соли 138

- спектры 28

Хинолиниевые соли

- нуклеофильное присоединение 116
- присоединение цианидов 117
- электрофильное замещение 99

Хинолинкарбоновые кислоты

- декарбонилирование 116
- синтез Пфитцингера 123
- элиминирование 123

Хинолин-6-сульфокислота из хинолина 105

Хинолины

- алкилирование 107, 108
- аминирование 109
- ацилирование 107
- галогенирование 105
- гидроксילирование 110
- депротонирование 104
- канонические формы 101

меркурирование 105, 106

нитрование 104

нуклеофильное замещение 100

N-окиси 107, 117

окисление 107

реакции восстановления 102, 112

— обмена протонов 103

— со свободными радикалами 129

— электрофильного замещения 100

синтез 38, 118—125

скорость нитрования 100

структура 15

сульфирование 105

спектры 28, 30

энергия резонанса 101

Хинолоны 107, 110

депротонирование 113, 114

синтез 120

электрофильное замещение 114

Хлордиазины из диазинов 152

3-Хлор-2,4-диметилхинолин из 2,3-диметилиндола 302

Хлоридин как производное диазинов 140

3-Хлоризохинолин, реакция замещения галогена 128

5-Хлоризохинолин, получение из изохинолина 126

5-Хлормеркур-8-метилхинолин из хинолина 107

2-Хлорнафталин из индена 232

Хлорофилл как производное пиррола 215

Хлорохин, синтез 97, 123

Хлорпиразины, реакция нуклеофильного замещения 147

2-Хлорпиридин

- реакционная способность 101, 147, 148

- синтез из N-окиси пиридина 86

- из пиридина 62

- из пиррола 232

Хлорпиридины

- реакционная способность 148

- синтез из пиридинов 152

2-Хлорпиримидин, реакция с *n*-бутиламином 147

4-Хлорпиримидин, реакционная способность 147, 148

1-Хлорпиррол, синтезы 220, 236

2-Хлорпиррол, реакция с натрием 237

2-Хлортиофен из тиофена 210

2-Хлорхинолин, реакция с этилатом: натрия 101

Хромены (1-бензопироны) 186

Хромилый (1-бензопирилий) 186

Хромоны 185

- основность 195

- реакции с нуклеофилами 196
 синтез 199—205
 Хюккеля правило 9
- Цианидин** как антоцианидин 190
Цианинхлорид 190
 5-Циан-2-метилфуран из фурфурил-хлорида 274
 3-Цианпиридон-2, синтез Гуареша 91
Цианхлорид
 как антоцианидин 190
 реакционная способность 143
Циклогептатриенил-катион 12
Циклопентадиен
 кислотность 13
 спектр УФ 29
Циклопентадиенил-анион 12
Цинхоамин, щелочной гидролиз 97
Цитозин, производное пиримидина 140, 354
- Чичибабина** реакция 64, 101, 93
- Эмитин**, алкалоид на основе 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина 98
- Эрготамин**, индольный алкалоид 285
Эрлиха реакция 224
 3-Этил-2,3-диметил-3H-индол, синтез 314
 4-Этил-2,6-диметилпирилий, синтез из олефинов 183
 Этилена окись (оксиран) 367
 Этиленсульфид (тиран) 367
 1-Этил-4-карбметоксипиридиний-катион, восстановление 82
 Этиловый красный как производное хинолина 98
 5-Этил-3-формилфуран, синтез 282
 2-Этоксн-1-бензопирилий из кумарина 191
 5-Этоксн-4-метилоксазол, синтез 348
- Юнипал**, синтез 265
- Янгонин**, синтез 184
Янтарный альдегид, диацеталь, синтез из фурана 268

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Введение	7
Глава 1. Строение и основные физические свойства ароматических гетероциклов	9
Карбоциклические ароматические системы	9
Гетероароматические системы	13
Пиридин и родственные системы	13
Пиридиный и родственные катионы	15
Пирилий- и тиопирилий-катионы	16
Пиррол	16
Фуран	18
Тиофен	19
Дипольные моменты пиррола, фурана и тиофена	20
Индол	21
Изоиндол	22
Индолизин	23
Имидазол	23
Пиридоны	25
Пироны	26
Спектральные свойства гетероциклических соединений	26
Теория молекулярных орбиталей	30
Глава 2. Синтезы ароматических гетероциклов	33
Реакции, наиболее часто применяемые в синтезах колец	33
Типичные комбинации реагентов	35
Реагенты для синтезов типа А	36
Реагенты для синтезов типа Б	36
Заключение	38
Глава 3. Пиридины	41
Общее обсуждение и сравнение с бензолом	43
Реакции и синтезы пиридинов	54

Реакции с электрофильными агентами	54
Реакции с окислителями	62
Реакции с нуклеофильными агентами	63
Свободнорадикальные реакции	69
Реакции с восстановителями	71
Окси- и аминопиридины	72
Алкилпиридины	78
Пиридиновые альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты	80
Четвертичные пиридиновые соли	80
N-Окси пиридина	83
Фотохимия пиридина	86
Синтез пиридина и его производных	87
Глава 4. Хинолины и изохинолины	97
Общее обсуждение и сравнение с пиридином и нафталином	99
Реакции и синтезы хинолинов	103
Реакции с электрофильными агентами	103
Реакции с окислителями	107
Реакции с нуклеофильными агентами	108
Реакции со свободными радикалами	111
Реакции с восстановителями	112
Окси- и аминохинолины	113
Алкилхинолины	115
Хинолинкарбоновые кислоты	116
Хинолиновые соли	116
N-Окси хинолинов	117
Синтезы хинолиновых соединений	118
Реакции и синтезы изохинолинов	125
Реакции с электрофильными агентами	125
Реакции с окислителями	127
Реакции с нуклеофильными агентами	127
Реакции со свободными радикалами	129
Реакции с восстановителями	129
Окси- и аминизохинолины	130
Алкилизохинолины	131
Изохинолинкарбоновые кислоты	131
Изохинолиновые соли	132
Синтезы изохинолиновых соединений	132
Хинолизиновые соли	138
Глава 5. Диазины	140
Общее обсуждение и сравнение с пиридинами и <i>симм</i> -триазином	141
Реакции и синтезы диазинов	144
Реакции с электрофильными агентами	144
Реакции с окислителями	145

Реакции с нуклеофильными агентами	146
Реакции с восстановителями	148
Реакции со свободными радикалами	149
Оксидиазины	150
Аминодиазины	153
Алкилдиазины	154
N-Окиси диазинов	155
Синтезы диазинов	156
Глава 6. Пирилиевые соли и пироны	163
Пирилиевые соли	163
α - и γ -Пироны	166
Тиопирилиевые соли	166
Реакции и синтезы	167
Реакции с нуклеофильными агентами	168
Реакции с восстановителями	172
Алкилпирилиевые соли	173
Окспипирилиевые соли	173
Реакции α - и γ -пиронов	174
Реакции с электрофильными агентами	174
Реакции с нуклеофильными агентами	176
Реакции с восстановителями	178
Реакции с диенофилами	178
Фотохимические реакции	179
Синтез пирилиевых солей, а также α - и γ -пиронов	180
Синтезы пирилиевых солей	181
Синтез α -пирона	182
Синтезы γ -пиронов	182
Примеры синтезов пирилия и пиронов	183
Глава 7. 1-Бензопирилиевые (хромилиевые) соли, кумарины и хромоны	185
Реакции солей 1-бензопирилия и флавилия (2-фенил-1-бензопирилия)	186
Реакции с окислителями	186
Реакции с нуклеофильными агентами	187
Реакции с восстановителями	189
Соли алкил-1-бензопирилия	189
Антоцианидины	190
Реакции кумаринов	191
Реакции с электрофильными агентами	191
Реакции с окислителями	192
Реакции с нуклеофильными агентами	192
Реакции со свободными радикалами	194
Реакции с восстановителями	194
Реакции с диенами	194
Фотохимические реакции	194

Реакции хромонов и флавонов	194
Реакции с электрофильными агентами	195
Реакции с окислителями	195
Реакции с нуклеофильными агентами	196
Реакции с восстановителями	197
Алкилхромоны	198
Флавоновые пигменты	198
Синтезы солей 1-бензопирилия, хромонов и кумаринов	199
Синтез 1-бензопирилиевого кольца	200
Синтез кумаринового кольца	201
Синтез хромонового кольца	202
Примеры синтеза 1-бензопирилия, хромонов и кумаринов	203
Глава 8. Пирролы, фураны и тиофены	206
Электрофильная атака по атому углерода	206
Реакции с нуклеофильными агентами	213
Оксипроизводные	214
Карбонильные производные	214
Пирролы	215
Реакции и синтезы	218
Реакции с электрофильными агентами	218
Реакции с окислителями	228
Реакции с нуклеофильными агентами	229
Реакции со свободными радикалами	230
Реакции с восстановителями	230
Реакции с диенофилами	231
Реакции с карбенами	232
Реакции N-металлированных пирролов	232
Реакционная способность алкильных групп в алкилпирролах	234
С-Замещенные пирролы	234
Пирролальдегиды и пирролкетоны	235
Пирролкарбоновые кислоты	235
Эфиры пирролкарбоновых кислот	236
Галогенпирролы	237
Окси- и аминопирролы	237
Синтезы пиррольных соединений	238
Сравнение пиррола и пиридина	243
Тиофены	245
Реакции и синтезы	246
Реакции с электрофильными агентами	246
Реакции с окислителями	251
Реакции с нуклеофильными агентами	252
Реакции со свободными радикалами	253
Реакции с восстановителями	253
Реакции с диенофилами	255
Реакции с карбенами	255

Фотохимические реакции	255
Галогентиофены	255
Реакции металлотиофенов	257
Тиофенальдегиды и тиофенкетоны	258
Тиофенкарбоновые кислоты	259
Окси- и аминотиофены	259
Синтезы производных тиофена	261
Фураны	265
Реакции и синтезы	266
Реакции с электрофильными агентами	266
Реакции с нуклеофильными агентами	271
Реакции с восстановителями	272
Реакции со свободными радикалами	272
Реакции с диенофилами	273
Реакции с карбенами и нитренами	273
Алкилфураны	273
С-Производные фурана	274
Фуранальдегиды и фуранкетоны	275
Фуранкарбоновые кислоты	275
Галогенфураны	276
Окси- и аминифураны	277
Синтезы соединений ряда фурана	279
Глава 9. Индолы, бензофураны и бензотиофены	284
Индолы	284
Реакции и синтезы	286
Реакции с электрофильными агентами	286
Реакции с окислителями	299
Реакции с нуклеофильными агентами	300
Реакции со свободными радикалами	300
Реакции с восстановителями	301
Реакции с диенофилами	302
Реакции с карбенами	302
Реакции N-металлированных индолов	303
Алкилиндолы	304
Реакции C-замещенных индольных соединений	305
Индолкарбоновые кислоты	307
Окси- и амининдолы	308
Синтезы индольных соединений	310
Изоиндолы и индолизины	320
Бензофураны и бензотиофены	324
Глава 10. Азолы	326
1,3-Азолы	326
Реакции и синтезы имидазола, тиазола и оксазола	329
Реакции с электрофильными агентами	330

Реакции с окислителями	335
Реакции с нуклеофильными агентами	336
Реакции со свободными радикалами	341
Реакции с восстановителями	342
Реакции с диенофилами	342
1,3-Азолы	343
Аминопроизводные 1,3-азолов	345
Синтезы 1,3-азолов	345
1,2-Азолы	348
Электрофильные замещения	349
Реакции с нуклеофилами	350
Глава 11. Пурины	353
Реакции пуринов и алкилпуринов	356
Реакции с электрофильными агентами	356
Реакции с окислителями	357
Реакции с нуклеофильными агентами	357
Реакции с восстановителями	358
Реакции окси- и аминопуринов	358
Реакции с электрофильными агентами	358
Реакции с окислителями	360
Реакции оксипуринов с хлорокисью фосфора	361
Реакции с нуклеофильными агентами	361
Реакции с восстановителями	361
Реакции галогенпуринов	362
Синтезы пуриновых соединений	363
Глава 12. Насыщенные и частично ненасыщенные гетероциклические соединения	366
Пирролидины, пиперидины и их производные	367
Пираны, родственные им соединения и продукты восстановления фурана	372
Трех- и четырехчленные насыщенные гетероциклические соединения	373
Синтезы колец	376
Общий список литературы	379
Список дополнительной литературы	380
Предметный указатель	382

Дж. Джоуль, Г. Смит

**ОСНОВЫ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИИ**

Редактор Б. Комарова
Художник Ю. Урманчев
Художественный редактор И. Блинов
Технический редактор Л. Бирюкова

Сдано в набор 10/XII 1974 г.
Подписано к печати 16/IV 1975 г.
Бумага кн. журн. 60×90^{1/16} = 12,50. 25 усл. печ. л.
Уч.-изд. л. 23,85. Изд. № 3/7873. Цена 2 р. 60 к.
Зак. 1529

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Московская типография № 11 Союзполиграфпро-
ма при Государственном комитете Совета Мини-
стров СССР по делам издательств, полиграфии
и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатин-
ская ул., д. 1