

В. И. ИВАНСКИЙ

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Допущено Министерством высшего и среднего специального образования СССР в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений



МОСКВА «ВЫСШАЯ ШКОЛА» 1978

24.2
И 18
УДК 547.7/8(075)

Рецензенты: проф. А. Н. Кост (МГУ) и кафедра химии природных соединений Ростовского университета (зав. кафедрой чл.-корр. АН СССР Ю. А. Жданов)

Иванский В. И.

И 18 Химия гетероциклических соединений: Учеб. пособие для ун-тов. — М.: Высш. школа, 1978. — 559 с., ил.
В пер.: 1 р. 60 к.

Подготовка химика-органика, специализирующегося в области производства красителей, фармакологии, химии природных соединений, биохимии, немаловажна без углубленного знания химии гетероциклических соединений. В пособии впервые в нашей учебной литературе обобщен накопленный материал по химии гетероциклических соединений. В определении понятия «гетероциклическое соединение» раскрывается внутренняя взаимосвязь между циклической системой и гетероатомами. Гетероциклические соединения разделяются на истинные и формальные, что позволяет охватить материал как по ароматическим, так и по предельным и непредельным гетероциклам.

И $\frac{20504-397}{001(01)-78}$ 52-78

547
24.2

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемая читателю книга «Химия гетероциклических соединений» — первая в отечественной литературе попытка создать учебное пособие в этой важнейшей области химии. Значение гетероциклических соединений в органической химии и биохимии настолько возросло, что в последние годы подготовка химика-органика, специализирующегося в области органического синтеза, фармакологии, производства красителей, биологически активных веществ, биохимии, немыслима без углубленного знания этого обширного класса соединений. Огромный фактический и теоретический материал, рассеянный по журнальным статьям, монографиям и общим курсам по органической химии, не был систематизирован и собран в одном издании, способном служить учебным пособием для студентов. Настоящее пособие позволяет отделить главное от второстепенного в химии гетероциклов и систематизирует сведения о гетероциклических соединениях.

Автор согласен с тем, что наиболее прогрессивным способом подачи учебного материала по химии в настоящее время является изложение его в соответствии с принципами современной химии. Однако это возможно только при наличии уже систематизированных, последовательно изложенных определенным образом ограниченных основ (в данном случае — химии гетероциклических соединений). Это обстоятельство заставило избрать классическую схему изложения учебного материала.

Руководствуясь стремлением привлечь читателя к активной работе над книгой, автор допускает некоторые отступления от строгого академического стиля учебника и разбирает не только уже твердо установленные понятия и закономерности, но и целый ряд гипотез и предположений, представляющих теоретический или практический интерес. В настоящей книге обобщен, систематизирован и подвергнут научному анализу основной материал по химии гетероциклических соединений до 1973 г. включительно.

Автор глубоко благодарен рецензентам книги проф. А. Н. Косту, а также чл.-корр. АН СССР, проф. Ю. А. Жданову, проф. Г. Н. Дорофеевко, проф. А. М. Симонову, сотрудникам Ростовского университета за внимательный доброжелательный разбор рукописи и ценные указания, а также профессорам И. К. Коробицыной за советы при написании книги и постоянную дружественную поддержку, К. А. Орлобину и Б. В. Иоффе за тщательный просмотр рукописи и важные замечания. Автор хотел бы подчеркнуть, что написание этой книги оказалось бы почти невыполнимым без повседневной помощи и участия в подготовке рукописи друга и жены Н. П. Усачевой и выражает ей искреннюю признательность.

Глава I

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Химия гетероциклических соединений является одним из важнейших разделов органической химии. Гетероциклическими соединениями, согласно классическому определению, следует называть молекулы, в цикл которых кроме атомов углерода входят один или несколько гетероатомов. Чаще всего в качестве гетероатомов выступают атомы азота, кислорода, серы, а также фосфора, селена, кремния. По мере развития химии гетероциклических соединений этот список гетероатомов быстро увеличивается.

Хотя классическое определение понятия «гетероциклическое соединение» правильно по форме и соответствует принятой классификации органических соединений, однако оно не отражает внутренних взаимосвязей в молекуле гетероцикла, приводящих в большинстве случаев к возникновению своеобразных химических свойств. Естественно предполагать, что в гетероцикле электронные структуры гетероатома и остальных атомов кольцевой системы не обособлены по отношению друг к другу. Иначе говоря, если в определении гетероцикла отмечаются две структурные особенности соединения — цикл и гетероатом, то следует раскрыть и характер их взаимного влияния.

Как показали теоретические и экспериментальные исследования в области гетероциклов, активная роль гетероатомов в циклической системе определяется прежде всего наличием в них неподеленных электронных пар. В свою очередь влияние циклической системы на гетероатом определяется природой связей, имеющихся в ней. Поэтому особенности химического поведения гетероциклических соединений зависят от природы взаимодействия неподеленных электронных пар гетероатомов (или гетероатома) и электронов циклической системы. Все соединения, которые в настоящее время относят к гетероциклическим, можно разделить на предельные, непредельные и ароматические гетероциклы. В качестве примера предельных гетероциклов можно привести циклические простые эфиры, лактамы, циклические ангидриды. Химические свойства таких соединений почти не отличаются от химических свойств линейных аналогов.

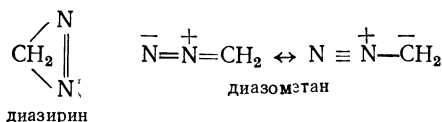
Непредельные гетероциклы, например дигидрофуран, пирролины, пиразолины, дигидропираны, несколько отличаются по свойствам от непредельных соединений с открытой цепью. В таких гетероциклических соединениях заметно взаимное влияние двойной связи и гетероатома при их соответствующем расположении в цикле.

Что касается ароматических гетероциклов, то само их название показывает, что эти соединения в той или иной степени обладают

ароматическими свойствами, особым электронным строением. В них сильно выражено взаимодействие электронов циклической структуры и неподеленных пар электронов гетероатомов.

Такое же взаимодействие имеет место и в неорганических гетероциклах, например боразоле, пентазоле, фосфазене, т. е. в циклических соединениях, состоящих только из гетероатомов (одинаковых или различных), причем здесь большую роль играют *d*-орбитали атомов элементов III и IV периодов таблицы Менделеева, входящих в цикл.

Термин «гетероциклические соединения» исторически очень часто отождествлялся с понятием о достаточно сложных органических соединениях, органических веществах, входящих в состав растений и животных, веществах, являющихся основой различных лекарственных препаратов. Незнание причин особенностей в поведении гетероциклических соединений, отсутствие аргументированных теоретических воззрений в органической химии вообще привели к тому, что исследования в области химии гетероциклических соединений в конце XIX и начале XX вв. носили главным образом эмпирический характер. Но начиная с тридцатых годов нашего столетия все больше внимания уделяется теоретическим обобщениям относительно того или иного механизма реакции и объяснению химических и физиологических свойств гетероциклических соединений. В то же время началась кропотливая работа (которая продолжается и поныне) по установлению их истинной химической структуры. Быстрые темпы развития инструментальных физических методов анализа в химии за последние десятилетия позволили более точно определять действительное строение того или иного органического соединения. После тщательной аналитической проверки пришлось совершенно изменить написание формул сравнительно большого числа гетероциклических соединений, которые давно были «открыты» химиками. Среди подобных гетероциклов особенно часто встречаются трехчленные и четырехчленные гетероциклические соединения, циклы с несколькими гетероатомами. При проверке иногда оказывалось, что эти соединения имеют не только иную структуру, но и вообще не принадлежат к классу гетероциклических соединений. Ярким примером такого рода явилось установление структуры циклодиазометана-диазирин. Э. Шмитцем в 1960 г.:



В свое время Пехман (1894) приписал диазометану циклическое строение. Однако в 1935 г. с помощью физических методов исследования была установлена линейная структура диазометана и долгое время он изображался и в виде цикла, и в виде линейных мезоионных структур. Теперь доказано, что линейный диазометан и циклический диазометан (диазирин) — вещества с совершенно различными химическими свойствами и относятся к разным классам органических соединений: линейный диазометан — к алифатическим диазосоединениям, циклический диазометан — к гетероциклическим соединениям.

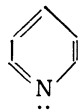
Большинство гетероциклических соединений на основании их химического поведения и установленных структур было отнесено к ароматическим гетероциклическим соединениям. Для каждого такого гетероцикла имеется аналог среди ароматических углеводов, где две (или одна) группы СН при двойной связи соответствуют гетероатому, например атому азота с неподеленной парой электронов. Это легко увидеть при сравнении бензола с пирролом и пиридином:



бензол



пиррол



пиридин

При образовании циклической молекулы с сопряженными π -связями гетероатом может отдавать в систему либо целиком неподеленную пару электронов, заменяя таким образом группировку $=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ (пиррольный тип образования ароматической системы), либо один p -электрон, заменяя атом углерода в sp^2 -состоянии $-\text{CH}=\text{}$ (пиридиновый тип образования ароматической системы). Так, например, у бензола циклическая структура сочетается с наибольшей среди всех органических соединений степенью делокализации электронов. Однако такая делокализация обусловлена не только циклической природой бензола. В бензоле все атомы углерода расположены в одной плоскости, поскольку их валентные углы в результате sp^2 -гибридизации почти не испытывают при этом напряжения. Благодаря плоскостному строению молекулы бензола с одинаковыми валентными углами межатомные расстояния в бензоле также все одинаковы.

Симметрия молекулы бензола благоприятствует делокализации электронов, а нарушение этой симметрии влечет за собой уменьшение степени делокализации электронов в молекуле. Такое нарушение происходит при замене атома углерода на гетероатом. Это понятно, потому что размеры валентных углов гетероатомов не соответствуют валентным углам углерода, а межатомное расстояние между гетероатомом и атомом углерода не равно межатомному расстоянию между атомами углерода в бензоле. И хотя при sp^2 -гибридизации, например, атома азота, входящего в гетероцикл, плоскостное строение молекулы сохраняется, распределение электронной плотности в ней оказывается неравномерным, что и ведет к уменьшению делокализации электронов в кольце.

Таким образом, ароматические гетероциклические соединения в силу своей циклической природы и участия одного или двух электронов гетероатома в системе сопряженных связей являются соединениями с достаточно высокой степенью делокализации π -электронов. Но в результате некоторой потери симметричности как в распределении π -электронной плотности в молекуле, так и в геометрическом строении молекулы ароматические гетероциклические соединения уступают в этом отношении соответствующим углеводородам.

Уменьшение величины энергии делокализации и неравномерное распределение электронной плотности в гетероциклических аналогах порождают важные следствия, которые ставят эти аналоги в особое положение по отношению к ароматическим углеводородам при сравнении их химических свойств.

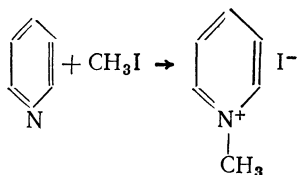
Первое следствие. Если для карбоциклических ароматических соединений характерна главным образом реакция электрофильного замещения, то для гетероциклических ароматических соединений (в зависимости от распределения электронной плотности) совсем не исключено наличие в кольце и электрофильных и нуклеофильных центров реакции, т. е. для них возможно протекание реакций и электрофильного и нуклеофильного замещения.

Второе следствие. Если в реакциях карбоциклических ароматических соединений, не несущих сильно полярных заместителей, преимущественное значение имеет мезомерный эффект, то в ре-

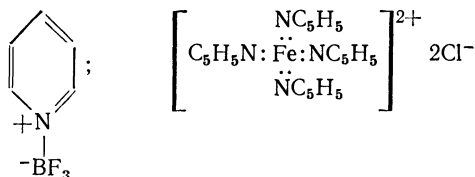
акциях незамещенных гетероциклических соединений могут проявиться в одинаковой силе и мезомерный, и индуктивный эффект, причем последний — как результат непосредственного влияния гетероатома на его окружение.

Третье следствие. Уменьшение энергии делокализации, неравномерное распределение электронной плотности в отличие от карбоциклических соединений приводит к уменьшению прочности цикла, в особенности при действии нуклеофильных реагентов. Размыкание и рециклизация кольца в определенных условиях реакции часто встречается в ряду гетероциклических соединений.

Конечно, этими следствиями не исчерпываются все особые свойства гетероциклических соединений по сравнению с карбоциклическими ароматическими соединениями. Природа гетероатома также сильно влияет на протекание некоторых химических реакций гетероциклических соединений. Число неподеленных электронных пар, величина эффекта электронного экранирования ядра, конфигурация направленных валентностей атома, участие *d*-орбиталей в связях с системой, наконец, место в таблице Д. И. Менделеева — все это определяет индивидуальные свойства гетероатомов и накладывает отпечаток на реакционную способность всей гетероциклической системы в целом. Стремление к заполнению электронами высшей орбитали у этих атомов часто оказывается в противоречии с тенденцией к отдаче неподеленной электронной пары атомам с вакантными орбиталями. Как мы увидим дальше, это противоречие существенно сказывается на протекании многих реакций гетероциклических соединений. Если стремление к заполнению электронами высшей орбитали приводит к сдвигу электронной плотности в гетероцикле, то другая тенденция является причиной некоторых реакций, обычных для гетероциклических соединений, но совсем мало характерных для ароматических углеводородов. К этим реакциям относятся: образование оснований типа ониевых и соответствующих солей оснований:

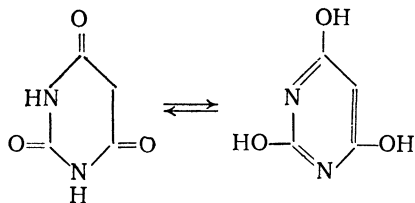


образование комплекса между гетероциклическим соединением и кислотами Льюиса, а также между гетероциклическими соединениями и ионами металлов:

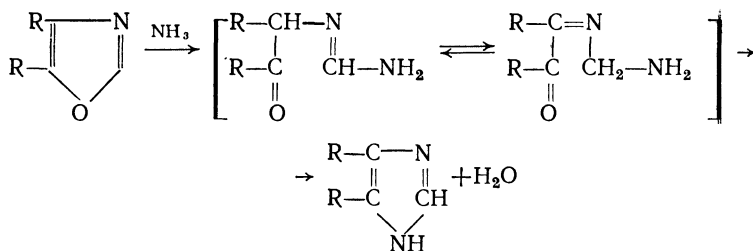


Обобщая особенности гетероциклических соединений, связанные и с искажением структуры ароматических углеводородов после введения в них гетероатома и с природой самих гетероатомов, нельзя не заметить значительную лабильность структуры гетероциклических соединений по сравнению не только с карбоциклическими ароматическими углеводородами, но и с большинством органических соединений вообще. Причиной, обуславливающей такое поведение гетероциклических систем, вероятно, следует считать различие некоторых закономерностей, лежащих в основе построения гетероцикла. Стремлению к образованию наиболее энергетически выгодной симметричной ароматической системы противостоит тенденция к поляризации этой системы, вызываемая электроотрицательностью гетероатома. Затем, как уже упоминалось, стремлению гетероатома к заполнению электронами высшей орбитали до образования электронной структуры инертного газа противостоит тенденция к передаче неподеленных электронных пар на вакантные орбитали других атомов. Наконец, в гетероциклических соединениях, содержащих больше одного гетероатома, возникает сложная картина взаимного влияния гетероатомов друг на друга в рамках единой ароматической системы. Отмеченные противодействия в значительной степени углубляются при введении в гетероциклические соединения различных заместителей.

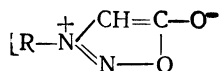
Все только что сказанное и является источником широкого распространения среди гетероциклических соединений таутомерных превращений, обратимых реакций типа размыкание цикла — рециклизация и существования так называемых мезоионных соединений. Например, гетероциклическое соединение барбитуровая кислота обладает одновременно двумя видами таутомерии — кетоенольной и лактам-лактимной:



Химические превращения некоторых гетероциклов с последовательным размыканием кольца и рециклизацией можно проиллюстрировать на примере образования имидазола из оксазола:



Мезоионные соединения были открыты недавно и самыми распространенными соединениями этого типа оказались сидноны:



Здесь химики столкнулись с таким случаем, когда изображение органической молекулы с помощью только валентных связей оказалось невозможным. Лабильность связей в сиднонах выражена очень наглядно. Речь идет не о фиксированном перемещении связей в молекуле гетероцикла, а о непрерывном, вероятностном по характеру изменении электронной плотности во всей молекуле.

Наличие структуры, обеспечивающей возможность перемещения электронов в довольно широких пределах, видимо, является одной из главных причин проявления гетероциклическими соединениями сильной биологической активности и непосредственного участия гетероциклических соединений в процессах жизнедеятельности.

О размахе практического использования гетероциклических соединений свидетельствует огромное число монографий, статей и патентов, непрерывно публикуемых в зарубежной и отечественной химической литературе и связанных с применением гетероциклов в промышленности и сельском хозяйстве.

1. Номенклатура гетероциклических соединений

Разработка номенклатуры гетероциклических соединений вследствие их многообразия связана со значительными трудностями.

Обычно на вид гетероатома в кольце указывают приставки окса-, тиа- и аза-, которые обозначают кислород, серу и азот соответственно, причем перед гласным звуком окончание -а опускается. Два и более одинаковых гетероатома обозначаются диокса-, триаза- и т. д. Несколько разных гетероатомов обозначают комбинацией описанных выше приставок в указанном порядке (т. е. O, S, N).

Для обозначения размера кольца и числа двойных связей используются различные окончания. Например, пятичленные гетероциклы, содержащие хотя бы один атом азота, имеют окончание -ол, а шестичленные гетероциклы того же типа — окончание -ин. Степень ненасыщенности кольца обозначается добавочными окончаниями -ин и -идин. Например, для пиррола с одной гидрированной двойной связью принято название пирролин, для полностью гидрированного пиррола — пирролидин:



пиррол



пирролин



пирролидин

В табл. 1 систематизированы окончания основных азотсодержащих и не содержащих азота гетероциклических систем в зависимости от размеров кольца и степени ненасыщенности.

Таблица 1

Число членов в кольце	Кольца, содержащие азот		Кольца, не содержащие азота	
	ненасыщенные	насыщенные	ненасыщенные	насыщенные
3	-ирин	-иридин	-ирен	-иран
4	-ет	-етидин	-ет	-етан
5	-ол	-олидин	-ол	-олан
6	-ин	пергидро-	-ин	-ан
7	-епин		-епин	-епан
8	-оцин	»	-оцин	-окан
9	-онин	»	-онин	-онон
10	-ецин	»	-ецин	-екан

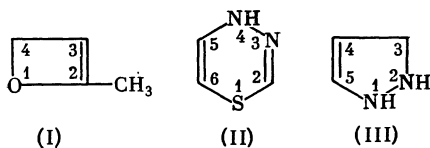
Иногда частично или полностью насыщенные кольца обозначаются приставками дигидро-, тетрагидро- и т. д.

Нумерацию в кольце начинают с наиболее электроотрицательного гетероатома и продолжают в сторону наименьших номеров, обозначающих либо другие гетероатомы, либо двойную связь, либо функциональную группу. Если имеются два одинаковых гетероатома, то нумерацию начинают с гетероатома, связанного с атомом водорода или радикалом:



Если имеются два неодинаковых гетероатома, то нумерацию производят в порядке уменьшения номеров групп соответствующих элементов в таблице Менделеева или возрастания атомных номеров внутри соответствующей группы периодической системы.

Место двойных связей в гетероциклических соединениях указывается несколькими способами. Один из способов заключается в указании атомов углерода или азота, которые не связаны двойной связью и несут на себе так называемый «экстра»-атом водорода «1 Н», «2 Н» и т. д. Например, четырехчленный гетероцикл вида (I)

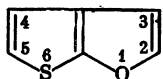


будет носить название 4Н-2-метилоксет, а шестичленный гетероцикл (II) будет иметь название 4Н-1, 3, 4-тиадиазин.

При другом способе положение двойной связи в частично ненасыщенных гетероциклах указывается по методу исключения: нумеруется, наоборот, гидрированная двойная связь. Например, гетероциклическое соединение вида (III) имеет название 2, 3-дигидропиразол.

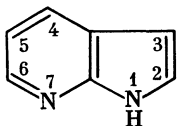
Номенклатура гетероциклов усложняется при переходе к конденсированным полициклическим соединениям, содержащим несколько гетероатомов. Здесь важно учитывать два момента: определение главного цикла в системе и обозначение атомов, непосредственно участвующих в процессе конденсации.

Если в конденсированной системе кроме гетероцикла содержатся бензольные или другие углеводородные кольца, то главным считается гетероцикл. Если в конденсированной системе содержатся два или несколько гетероциклов, то порядок выбора главного кольца заключается в следующем. Сначала выбирается цикл, содержащий азот, а при отсутствии азота — цикл с наиболее электроотрицательным атомом:



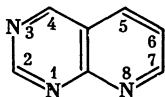
Тиено [2,3-*b*] фуран
(но не фуро [2,3-*b*] тиофен).

Если в конденсированной системе имеются различные по величине гетероциклы, то преимущество отдается самому большому кольцу:



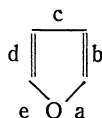
Пирроло [2,3-*b*] пиридин
(но не пиридо [2,3-*b*] пиррол).

Наконец, за главный гетероцикл в конденсированной системе принимается гетероцикл, содержащий наибольшее число гетероатомов в кольце:

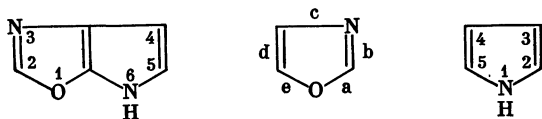


Пиридо [2,3-*d*] пиримидин
(но не пиримидо [5,6-*e*] пиридин).

При определении места «спайки» двух конденсированных колец обозначаются участвующие в конденсации связи как основного, так и побочного гетероцикла или углеводородного кольца. При этом в главном гетероцикле связи обозначают буквами латинского алфавита (строчными), начиная от гетероатома под номером 1:



Например, у незамещенного фурана и подобных ему гетероциклов в конденсации участвует связь, обозначаемая буквой, более близкой к началу алфавита, т. е. связь b, а не связь d. В побочном гетероцикле обозначение связи, участвующей в конденсации, соответствует нумерации атомов в изолированном кольце, однако с учетом наиболее низких значений цифр. Таким образом, следующая конденсированная система



может быть названа 6Н-пирроло [2,3-d]оксазол, потому что в образовании этой системы участвуют связь (d) оксазола (основной гетероцикл) и связь (2,3) пиррола, а в конденсированной системе сохраняется принцип наименьших номеров для гетероатомов.

Кроме описанной номенклатуры гетероциклических соединений, принятой Международным союзом чистой и прикладной химии IUPAC в 1957 г., для этого типа соединений ¹c согласия IUPAC широко используются тривиальные и полутривиальные названия, такие, как фуран, тиофен, пиран, имидазол, пиримидин, пурин и т. д.

2. Гетероциклизация

подавляющее большинство методов синтеза гетероциклических соединений связано с реакциями циклоприсоединения и электроциклическими реакциями. В этом плане оба типа реакций могут быть объединены под общим названием «гетероциклизация» и соответствуют логически возможным схемам образования гетероцикла: замыкание в кольцо двух молекул или одной. В практике синтеза гетероциклов встречается образование цикла из трех и более молекул, однако в значительно меньшей степени, и соответствует реакции тримеризации.

До сих пор в литературе не дано полного и однозначного определения реакции циклоприсоединения. Поэтому наше определение этого понятия есть, по существу, перечисление ограничений для этого процесса, позволяющее установить его исключительность: реакцией циклоприсоединения называется соединение двух молекул с образованием нового кольца без разрыва имеющихся в них σ -связей, но за счет возникновения новых двух σ -связей из первоначальной π -связи, которую должна содержать по крайней мере одна из реагирующих молекул. Циклоприсоединение не связано с элиминированием малых молекул или ионов.

В отличие от циклоприсоединения электроциклические реакции являются реакциями внутримолекулярными, и в основе этих реакций лежит преобразование π -связи в новую σ -связь, приводящее к возникновению новой циклической системы.

Естественно, что для получения гетероциклов исходные молекулы при циклоприсоединении или электроциклизации должны содержать один или несколько гетероатомов.

В настоящее время разработана подробная классификация реакций циклоприсоединения по различным признакам. Самая общая классификация основана на числе атомов углерода и гетероатомов в реагирующих молекулах. Например, обозначение [4 + 2]-циклоприсоединение говорит о том, что в реакции участвует молекула с четырьмя атомами углерода (или гетероатомами) и молекула с двумя атомами углерода (или гетероатомами). В органической химии известны [1 + 2]-, [1 + 3]-, [2 + 4]- и т. д. циклоприсоединения.

При такой классификации число атомов углерода (и гетероатомов) в циклическом продукте равно сумме атомов в исходных молекулах. Например, [4 + 2]-циклоприсоединение приводит к образованию шестичленного кольца.

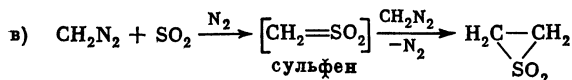
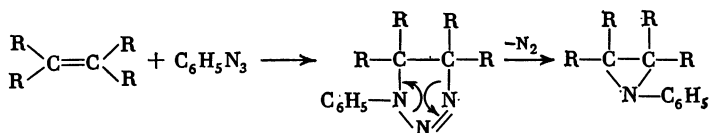
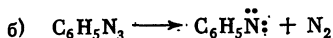
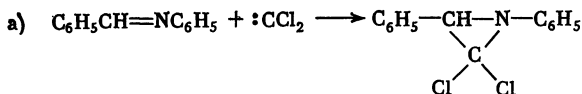
Все реакции циклоприсоединения можно разделить на реакции с участием полярных и диполярных молекул и реакции с участием неполярных молекул. К первому типу относятся реакции полярного и диполярного циклоприсоединения, которые используются, главным образом, для получения различных гетероциклов. Лучше всего в этом отношении изучены [2 + 1]-, [3 + 2]- и [4 + 2]-циклоприсоединения.

[2 + 1]-Циклоприсоединение. [2 + 1]-Циклоприсоединение используется в первую очередь для синтеза трехчленных гетероциклов по формальной схеме:

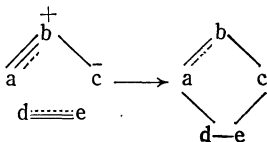


где с — электронодефицитная частица — карбен или нитрен.

В качестве непредельных соединений, к которым присоединяются эти частицы, используются имины, азосоединения, шиффовы основания, карбонильные и тиокарбонильные соединения, сульфены, алкены и алкины (нитрен), например:

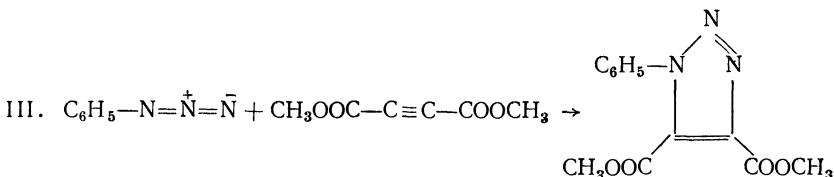
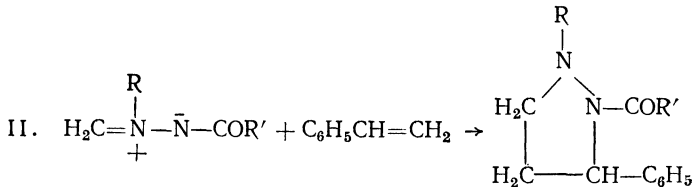
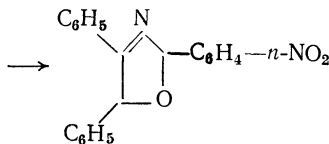
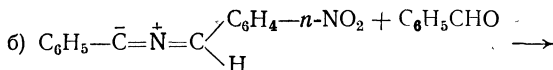
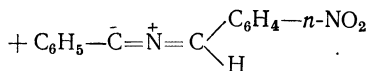
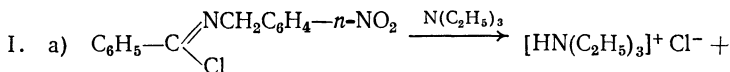


[3 + 2]-Диполярное циклоприсоединение. Эта реакция известна больше под названием 1,3-диполярное циклоприсоединение и имеет такое же значение в ряду гетероциклов, как реакция Дильса—Альдера для карбоциклических соединений. Особенно часто [3 + 2]-циклоприсоединение используется для синтеза пятичленных гетероциклов по общей схеме:

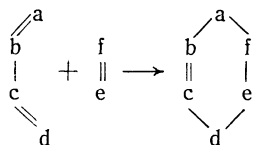


где формально диполярная молекула а—b—с (1,3-диполь) присоединяется к алкenu, алкину, шиффовым основаниям, азосоединениям, нитрилам, карбонильной группе d = e (диполярофилу).

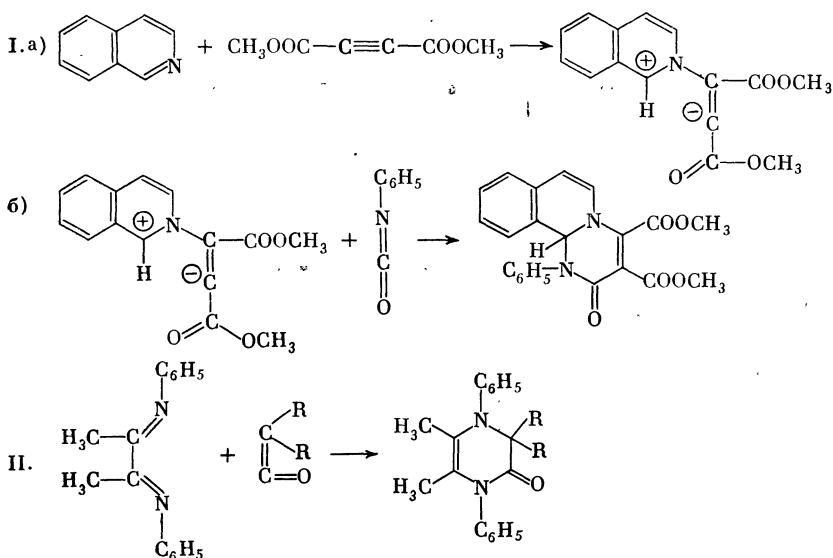
Комбинируя число различных гетероатомов в молекуле а—b—с, можно получить теоретически любой пятичленный гетероцикл с разными или одинаковыми гетероатомами:



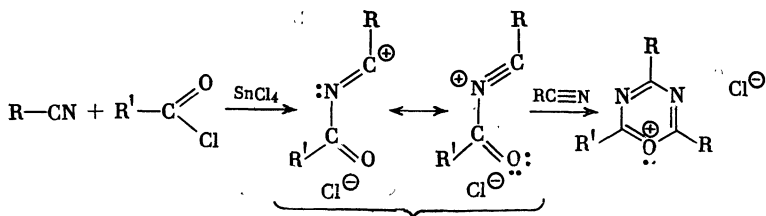
[4 + 2]-Циклоприсоединение. По аналогии с реакцией Дильса — Альдера циклоприсоединение этого типа происходит по схеме:



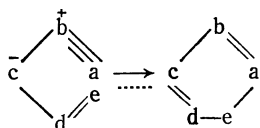
где диполярная, полярная или неполярная молекула $a=b-c=d$, содержащая гетероатомы, присоединяется к молекуле $f=e$ непредельного соединения. Обычно реакции протекают в мягких условиях и с хорошим выходом шестичленных гетероциклов:



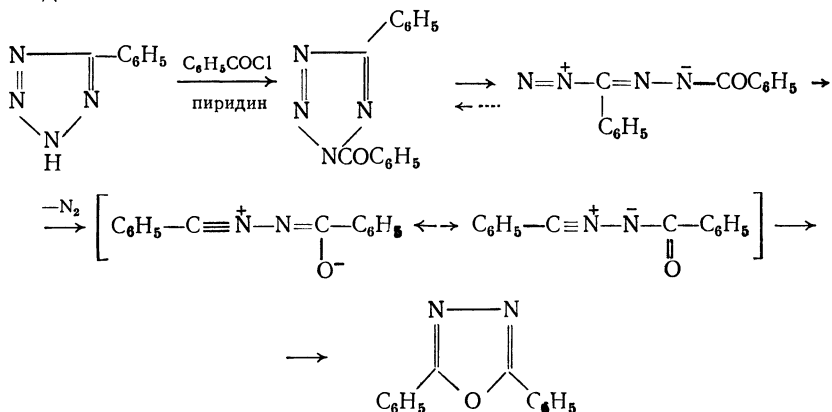
Многие реакции 1,4-полярного циклоприсоединения особенно легко протекают в присутствии кислот Льюиса:



Электроциклические реакции. Одним из примеров электроциклических реакций может служить 1,5-диполярная циклизация молекулы, в состав которой входят один или больше гетероатомов:



Во многих случаях исходный дипольный 1,5-диполь не может быть выделен, как, например, в реакции получения производного оксадиазола:



Основным внешним признаком электроциклических реакций следует считать наличие π -электронов на концах исходной незамкнутой молекулы с последующей циклизацией молекулы по типу реакции Дильса—Альдера. Исходная структура для циклизации может возникнуть после предварительного сигматропного сдвига двойной связи.

Механизм циклообразования. В последние годы на основе реакций циклоприсоединения и электроциклических реакций разработаны многие промышленные методы получения различных ценных органических веществ, в том числе и гетероциклических соединений.

Проблема циклообразования, и в частности гетероциклизации, стала в настоящее время важнейшей проблемой теоретической органической химии, так как накопившийся огромный экспериментальный материал нужно было подвергнуть тщательному теоретическому исследованию с тем, чтобы выявить основные закономерности в процессе циклообразования. Только в этом случае можно было рассчитывать на создание оптимального режима для этого процесса и дальнейшего совершенствования последнего как в препаративном, так и в промышленном отношениях.

Известно, что наиболее полное представление о химической реакции дает ее рассмотрение в трех согласованных аспектах: квантово-механическом, термодинамическом и кинетическом.

При таком подходе к изучению реакций циклоприсоединений наиболее полезной оказывается теория возмущений, основанная на понятиях квантовой химии, но обогащенная термодинамическими и кинетическими представлениями.

Сущность теории возмущений сводится к следующему. При сближении двух реагирующих молекул — двух энергетически изолированных систем — на определенное расстояние каждая из них начинает оказывать непрерывное влияние на другую, следствием чего является изменение потенциальной энергии уже в общей системе взаимодействующих частиц. Иными словами, при сближении молекул происходит значительное возмущение (пертурбация) основного энергетического состояния каждой из молекул, рост потенциальной энергии реакции, высшая точка которой соответствует образованию переходного комплекса.

В применении к реакции циклообразования учитываются изменения лишь части полной энергии реагирующих молекул — π -электронной энергии.

В 1968 г. Салем предложил следующее общее выражение теории возмущений второго порядка (т. е. бимолекулярной реакции) для изменения энергии, которое происходит при взаимодействии двух молекул в процессе циклоприсоединения:

$$\Delta E = - \underbrace{\sum_{ab} (q_a + q_b) \gamma_{ab} S_{ab}}_{(1)} - \underbrace{\sum_{ab} Q_a Q_b \frac{\Omega}{E}}_{(2)} + \underbrace{2 \left(\sum_R \sum_S^{B3} - \sum_R \sum_S^{HC} \right) \frac{\sum_{RS} C_a C_b \gamma_{ab}}{E_R - E_S}}_{(3)}$$

Разберем это уравнение. Первый член (1) — отталкивание электронных оболочек атомов реагирующих молекул R и S, где q_a и q_b — орбитальные электронные плотности при атомах a и b; γ_{ab} — интеграл межорбитального взаимодействия; S_{ab} — интеграл межорбитального перекрытия. Второй член (2) — кулоновское (электронное и ядерное) отталкивание (или притяжение) атомов реагирующих молекул, где Q_a и Q_b — полные электронные плотности атомов a и b. Третий член уравнения (3) описывает взаимодействие граничных орбиталей [высшей заполненной молекулярной орбитали (ВЗМО) и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО)], делокализацию электронов в переходном комплексе и перенос заряда как энергии стабилизации переходного комплекса. Здесь C_a и C_b — коэффициенты (приближенно степень заселенности орбиталей) при атомных орбиталях a и b; $E_R - E_S$ — энергетические уровни отдельных молекул R и S.

Таким образом, если электронная плотность у атомов a и b в виде замкнутых, «непроницаемых» для электрона другой молекулы электронных оболочек приводит к отталкиванию молекул R и S, то резонансный интеграл, как функция перекрытия молекулярных орбиталей, способствует стабилизации переходного комплекса, т. е. определяет возможность получения продукта циклоприсоединения.

Член уравнения, включающий кулоновское отталкивание или притяжение, обычно вводится в общее уравнение теории возмущений, если в реакции участвует полярная молекула.

Таков квантовомеханический аспект теории возмущений. Важность этого аспекта для химика заключается в том, что он позволяет в дальнейшем развитии теории циклообразования связать путь от сближения молекул до возникновения переходного комплекса с теорией граничных орбиталей Фукуи и теорией сохранения орбитальной симметрии Вудварда—Гоффмана.

Но само по себе образование переходного комплекса еще ничего не говорит о его природе и реакционной способности. Кроме того, и путь образования переходного комплекса зависит от конкретных условий реакций, т. е. путь данной реакции может быть представлен лишь как наиболее возможный вариант. Это область термодинамического

и кинетического контроля. Обращает на себя внимание и тот факт, что именно отсутствие удовлетворительных данных о конфигурации переходного комплекса приводит к большим расхождениям между экспериментальными данными о реакциях циклоприсоединения и квантовомеханическими расчетами.

В соответствии с теорией возмущений и теорией активированного комплекса реакция циклоприсоединения может быть графически изображена рис. 1. По диаграмме бимолекулярной реакции (рис. 1) энергия активации E определяется методом пересекающихся плоскостей потенциальной энергии. Уровни потенциальной энергии для молекул R и S , обозначенные пунктирной линией, соответствуют их бесконечному разделению в пространстве. Поверхность I соответствует внутримолекулярным изменениям в начале реакции, поверхность II — увеличению потенциальной энергии благодаря взаимному отталкиванию сближающихся молекул R и S . Поверхность III отражает изменение энергии образования продукта P по мере изменения длин связей, углов между ними и других элементов конфигурации по сравнению с аналогичными параметрами для исходных реагирующих молекул. Точка пересечения II и III есть энергия активации. При обмене или резонансе между двумя (или более) различными конфигурациями вблизи точки пересечения наблюдается некоторое уменьшение энергии активации. (Отчасти это обстоятельство проявляется и в расхождении экспериментальной величины энергии активации с ее вычисленным значением.) Коррекция с помощью колебательной энергии в данном случае оказалась неубедительной, а энтропия активации мало различалась в случае различных по форме гипотетических переходных комплексов. Наряду с этим многочисленные опытные данные свидетельствовали о необычно низкой энергии активации в большинстве реакций циклообразования с участием π -электронов.

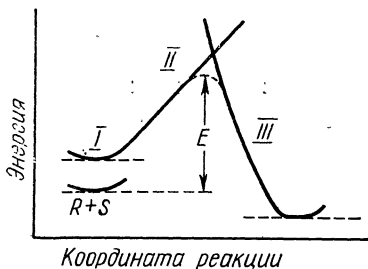


Рис. 1

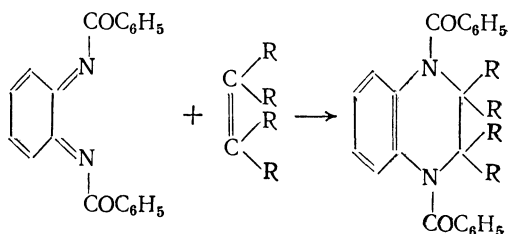
Все сказанное привело к тому, что центральным теоретических исследований процессов циклообразования (впрочем, как и многих других реакций органической химии) стал вопрос о структуре и реакционной способности переходного комплекса.

Однако прежде чем исследовать природу переходного комплекса, надо было уточнить возможные способы образования этой структуры в результате соединения, например, двух молекул. Очевидно, что процесс циклоприсоединения включает в себя многоцентровую реакцию. Но происходит ли присоединение синхронно, т. е. сразу по всем центрам реакции, или здесь имеет место ступенчатый механизм взаимодействия молекул?

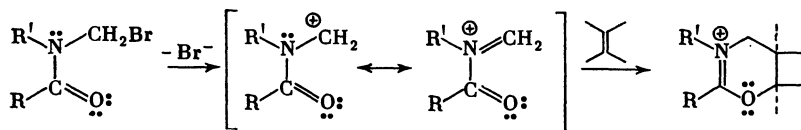
Правила Вудварда—Гоффмана убедительно показывают, что синхронные реакции протекают легко, если в них сохраняется орбитальная симметрия.

Тем не менее, как и любая теория, какой бы всеобъемлющей она ни казалась, теория Вудварда—Гоффмана имеет определенные границы применения. Во-первых, она приложима лишь к синхронным реакциям, т. е. уже заранее предполагает симметричность в сближении двух молекул. Во-вторых, при построении молекулярных орбиталей теория Вудварда—Гоффмана учитывает только направление атомных орбиталей и пренебрегает величинами коэффициентов при атомных орбиталях, определяющими относительный вклад каждой атомной орбитали в молекулярную орбиталь. А между тем последнее обстоятельство имеет большое значение при дипольном присоединении и наличии гетероатомов в молекуле.

Исследования механизма циклоприсоединения позволили установить супраповерхностную стереоспецифичность в присоединении дипольных и полярных диенов, аллильных ионов и их гетероаналогов к дипольярофилам. Естественно, что в результате этой стереоспецифичности образуются обычно *цис*-аддукты. Вместе с тем образование *цис*-изомеров продуктов циклоприсоединения очень часто служит доказательством синхронности присоединения и таким образом соответствия правилу Вудварда—Гоффмана. Последнее заключение вполне реально, когда речь идет о циклоприсоединении в ряду углеводов или с участием нейтральных молекул, например, дибензамида *о*-хинона и *сим*-замещенного этилена:



Более сложная картина реакций возникает при взаимодействии полярного диена и дипольярофила:



В промежуточном катионе имеются два полярных центра: поляризованная положительным зарядом связь $N-CH_2^+$ и атом кислорода с неподеленными электронными парами. При планарном расположении обоих центров они взаимодействуют между собой через π -связь, и этого достаточно для того, чтобы говорить о наличии разрешенной по симметрии синхронной реакции. Однако благодаря двум гетероатомам и формальному положительному заряду реакционная способность катиона, возможно, изменяется таким образом, что синхронное действие обоих реакционных центров на непредельное соединение в какой-то степени конкурирует с двухступенчатой реакцией электрофильного циклоприсоединения. И хотя этому пока нет прямых экспериментальных доказательств, в исследованиях последнего времени (Хьюзген) настойчиво проводится мысль о существовании механизма несинхронного образования новых σ -связей при сохранении *цис*-стереоспецифичности.

Возможность несинхронного двухступенчатого механизма циклоприсоединения становится очевидной, поскольку возникновение новых σ -связей в случае диполей и диполярофилов, т. е. сильно поляризованных молекул, зависит от степени заселенности электронами взаимодействующих орбиталей. Такая зависимость изучается в настоящее время в рамках теории возмущений и теории граничных орбиталей.

Из представлений квантовой химии известно, что образование связи между молекулами и степень ее прочности зависят от величины перекрывания соответствующих атомных орбиталей реагирующих молекул.

Распределение электронной плотности по орбиталям каждой из реагирующих молекул неравномерно. Молекулярная орбиталь, максимально заселенная электронами, называется высшей занятой молекулярной орбиталью (ВЗМО) и обладает наибольшей энергией. Молекулярная орбиталь, минимально заселенная электронами, называется нижней свободной молекулярной орбиталью (НСМО). Обе эти орбитали являются граничными орбитальями. Теория Фукуи, пренебрегая параметрами других орбиталей молекулы, утверждает, что реакционная способность молекулы зависит главным образом от энергии, заселенности и направленности граничных орбиталей. В этом есть известный смысл. В приложении к реакциям циклоприсоединения метод граничных орбиталей оказывается полезным особенно при 1,3- и 1,4-полярном и диполярном присоединении. Это понятно, поскольку именно сильная поляризация молекулы (катионная, анионная, диполярная формы, наличие гетероатомов с неподеленными электронными парами) влияет на относительную величину заселен-

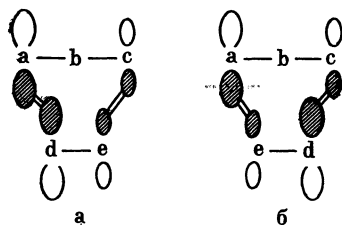
ности взаимодействующих орбиталей, которая может быть вычислена квантовомеханическими методами. Энергия высшей занятой молекулярной орбитали рассчитывается с помощью потенциалов ионизации, а энергия низшей свободной молекулярной орбитали — из ультрафиолетовых спектров или с помощью восстановительных потенциалов. Относительная величина заселенности граничных орбиталей, принимающих участие в образовании цикла, графически отражается в размере «лопастей» p -орбиталей.

Рассмотрим подробнее 1,3-дипольное циклоприсоединение с позиций метода граничных орбиталей. В принципе 1,3-диполи, обладающие богатыми энергией ВЗМО с высокой степенью их заселенности, являются обычно электронодонорами по отношению к диполярофилам, которые, напротив, обладают НСМО с пониженной энергией и большим сродством к электрону, т. е. являются электроноакцепторами. Однако 1,3-диполи имеют, естественно, и низшую свободную молекулярную орбиталь, которая, в свою очередь, взаимодействует с высшей занятой молекулярной орбиталью диполярофила. Так возникает вторая связь в процессе циклоприсоединения.

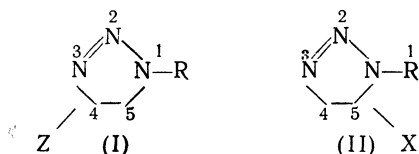
Взаимодействие граничных орбиталей приводит к понижению энергии орбитали с более низкой энергией и повышению энергии орбитали с более высокой энергией.

Чем больше значение ΔE , тем стабильнее должен быть образующийся в реакции переходный комплекс.

Теория граничных орбиталей пытается решить вопрос и о том, между какими атомами 1,3-диполя и диполярофилами образуется прежде всего новая связь и что этому способствует. Если в реакции участвуют незамещенные молекулы 1,3-диполя и диполярофила или молекулы со слабополярными заместителями, то образование новых связей при циклизации, по-видимому, происходит почти синхронно, с небольшой региоспецифичностью. Картина меняется, если 1,3-диполь или диполярофил имеют сильные электронодонорные или электроноакцепторные заместители. Наличие такого заместителя изменяет величины коэффициентов заселенности или электронной плотности на атомах, участвующих в образовании новых связей. В результате изменения заселенности граничных орбиталей возрастает или уменьшается энергия этих орбиталей. Причем связь образуется между атомами с наибольшими коэффициентами заселенности, характеризующими избыток или дефицит электронов у данных атомов. Например, образование *a* стабильнее образования *b*:

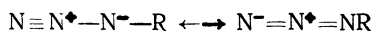


Одна из наиболее известных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения — образование 1,2,3-триазиолинов из азидов и непредельных соединений. Для упрощения мы будем вводить заместители только в молекулу диполярофила. При этом в зависимости от свойств заместителей получаются два региоизомера 1,2,3-триазолина:



где Z — электрооакцепторный, а X — электронодонорный заместитель.

Молекулу азида можно представить в виде двух резонансных форм:



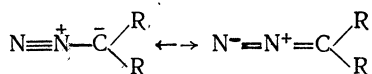
Расчеты показали, что наибольший коэффициент электронной плотности приходится на «анионный» атом азота в первой граничной формуле. Это соответствует наиболее высокой энергии ВЗМО в молекуле азида.

Если мы введем в молекулу диполярофила электрооакцепторный заместитель, то наибольший коэффициент электронной ненасыщенности будет находиться при незамещенном атоме углерода диполярофила. Это соответствует минимальной энергии НСМО в молекуле диполярофила. Тогда в результате взаимодействия азида и замещенного диполярофила будет образовываться 1,2,3-триазолин (I).

Если мы введем в молекулу диполярофила электронодонорный заместитель, то наибольший коэффициент электронной ненасыщенности будет находиться при замещенном атоме углерода диполярофила. Тогда в результате взаимодействия азида и замещенного диполярофила будет образовываться 1,2,3-триазолин (II).

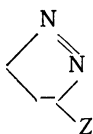
Следует заметить, однако, что поскольку электрооакцепторные заместители сильно понижают энергию НСМО в диполярофиле (стабилизируют ее), а электронодонорные заместители повышают энергию НСМО (дестабилизируют ее), образование изомера (II) происходит медленно и ускоряется лишь при наличии электрооакцепторного заместителя в 1,3-диполе.

Аналогичная региоспецифичность наблюдается в случае 1,3-диполярного циклоприсоединения диазоалканов к непредельным соединениям. Если молекулу диазоалкана представить себе в виде двух резонансных форм

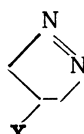


то по произведенным расчетам наибольший коэффициент электронной плотности приходится на «анионный» атом углерода в первой гранич-

ной формуле. При взаимодействии диазоалканов с замещенными диполярфилами получают два региоизомера 2-пиразолина:



(III)



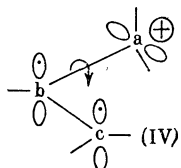
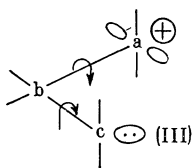
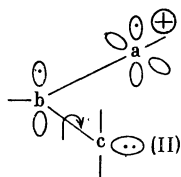
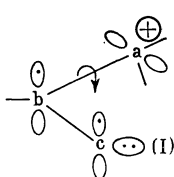
(IV)

При наличии электрооакцепторного заместителя в диполярфиле получается региоизомер (III), при наличии электронодонорного заместителя — региоизомер (IV).

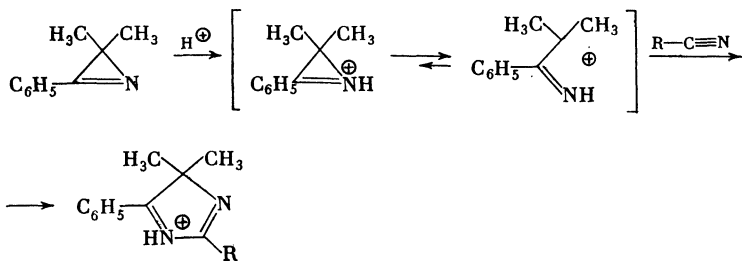
Вывод о важности определения меры заселенности электронами перекрывающихся (в процессе образования новой связи) орбиталей или, иными словами, о важном значении распределения электронной плотности в реагирующих молекулах в процессе полярного или диполярного циклоприсоединения, может быть представлен в более удобной форме для химика-органика.

В этом можно убедиться на примере полярного 1,3- и 1,4-циклоприсоединения. Суть реакции заключается в присоединении к непредельным соединениям 1,3- и 1,4-полярных систем с образованием соответствующих гетероциклов. В качестве 1,3-полярных систем используются соединения типа аллилкатиона или аллиланиона и их гетероаналоги. Положительный заряд в катионных системах обычно возникает на атоме, обладающем секстетом электронов. Вторым обязательным элементом этих систем является или неподеленная пара электронов у другого атома, или двойная связь.

Наиболее употребительные комбинации этих элементов в 1,3-полярных системах могут быть изображены следующим образом:

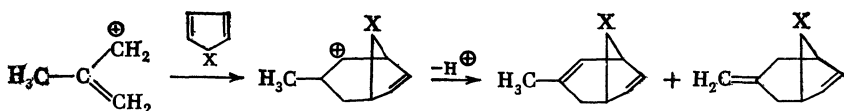


1,3-Катионная система I встречается в реакции циклоприсоединения азирина к нитрилу в кислой среде. Предварительно происходит раскрытие кольца катиона азирина:



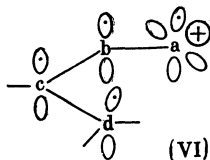
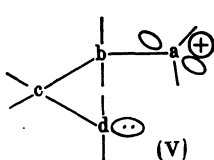
Катион имидазолия может быть выделен в виде гидрата. Место разрыва кольца катиона азириния определено с помощью меченых атомов. Следует отметить, что реакционные центры (а) и (с) участвуют в реакции независимо друг от друга, поскольку образование π -сопряженной системы оказывается энергетически невыгодным по сравнению с сочетанием вакантной орбитали винилкатиона при (а) и неподеленной электронной парой при (с). Стабилизации такого сочетания способствует вращение вокруг простой связи а—b.

1,3-Катионная система II мало исследована. 1,3-Катионная система III, по-видимому, возникает в реакции эпоксидов или азиридинов с нитрилами в кислой среде. Наконец, 1,3-катионная система IV является аллилкатионом. Здесь взаимодействие реакционных центров (а) и (с) не нарушается благодаря отсутствию электроотрицательных атомов. Поэтому предполагается синхронное присоединение к диену по типу $[\pi^4s + \pi^2s]$:



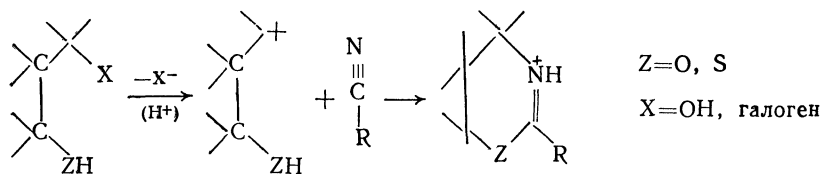
1,4-Полярная система обычно соответствует структуре а—b—с—d, где на соответствующих атомах размещаются либо одновременно неподеленная электронная пара и катионный центр (секстет электронов), либо одновременно катионный центр и двойная (или сопряженная) связь.

Предполагается возможность семи комбинаций этих элементов в 1,4-полярной системе. Мы рассмотрим лишь два наиболее интересных случая:

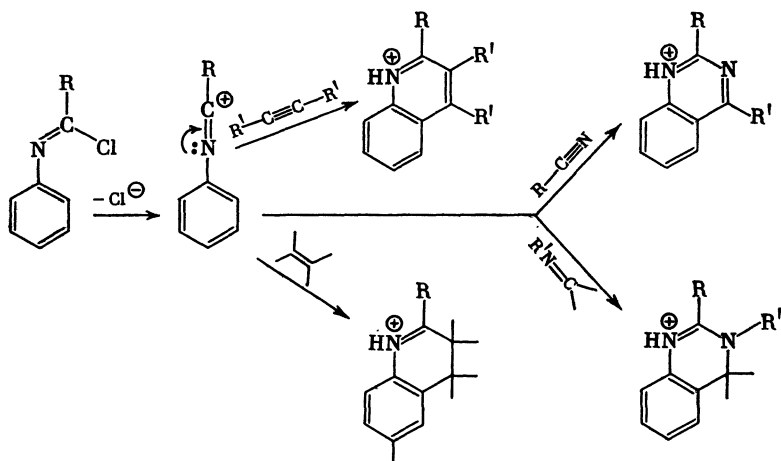


В первом случае реакционные центры (а) и (d) не связаны между собой при образовании новых σ -связей, и реакция циклоприсоединения

может происходить или синхронно, или несинхронно. 1,4-Полярная система I возникает при получении солей 5,6-дигидро-4Н-1,3-оксазиния из 1,3-диолов или 3-галоген-1-пропанола и нитрила в присутствии кислот:



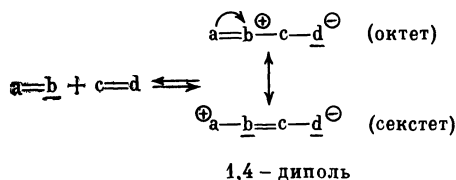
Во втором случае положительный заряд стабилизируется сопряженными двойными связями. Реакция, по-видимому, протекает синхронно. Так, N-арилхлоримид в присутствии кислоты Льюиса переходит в стабильный катион, который с алкинами, нитрилами, олефинами и электрононенасыщенными имидами дает с хорошими выходами производные хинолина, хиназолина, 3,4-дигидрохинолина, 3,4-дигидрохиназолина:



Аналогичные заключения о реакционной способности и механизме реакции с учетом размещения в молекулах электрофильных и нуклеофильных центров были сделаны также и для дипольного циклоприсоединения.

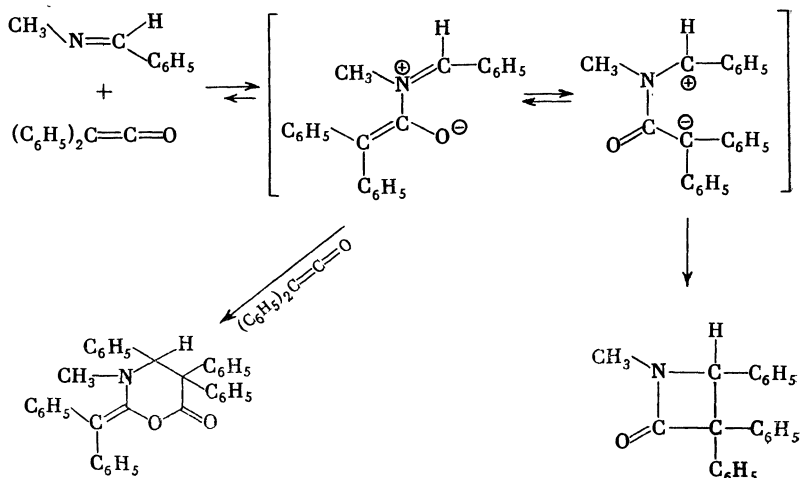
Существенным дополнением в этом случае является использование секстетных и октетных граничных формул. Разберем их применение на примере 1,4-дипольного циклоприсоединения.

1,4-Дипольная система — 1,4-диполь — получается при взаимодействии нуклеофила с двойной связью с электрофилом, также содержащим двойную или тройную связь. В качестве таких нуклеофилов обычно выступают соединения, несущие неподеленную электронную пару, а в качестве электрофилов — алкены или алкины:



Секстетная структура крайне неустойчива. (Название «секстетная» связано с наличием секстета электронов у атома а.) Возможность перехода в более устойчивую октетную структуру возникает тогда, когда атом b имеет неподеленную электронную пару. (Название «октетная» связано с образованием октета электронов у атома а.)

При этом атом с оказывается в роли своеобразного «изолятора», препятствующего взаимодействию реакционных центров. Поэтому последующее 1,4-циклоприсоединение, по всей вероятности, происходит несинхронно. В рамках двухступенчатого циклоприсоединения 1,4-диполь может взаимодействовать лишь с такими диполярофилами, которые сами носят выраженный электрофильный или нуклеофильный характер. Это ограничивает применение отдельных диполярофилов. Опыт учит, что даже небольшое изменение в структуре компонентов может свести на нет возможность 1,4-диполярного циклоприсоединения. Одним из распространенных диполярофилов является ацетилендикарбонный эфир. Интересно, что это соединение может принимать участие в образовании самого 1,4-диполя. Хорошо изучены реакции азометинов и кетенов. Показано, что реакция бензилиденметиламина с дифенилкетеном при избытке азометина приводит к образованию четырехчленного гетероцикла — β-лактама. Наоборот, при избытке кетона в основном образуется производное оксазина. Получение двух различных продуктов зависит от образования двух ротатомеров 1,4-диполя:

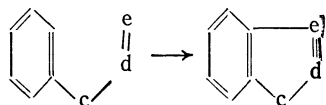


В теории реакций циклообразования несколько особое место занимает механизм электроциклических реакций. Это внутримолекулярные реакции, которые наилучшим образом трактуются с помощью представлений о конротаторном и дисротаторном механизме. Развитием этих представлений мы обязаны теории Вудварда—Гоффмана. В последней конротаторное и дисротаторное превращения описываются прежде всего на примере замыкания 1,3-бутадиена в циклобутен:



В данном случае конротаторное вращение приводит к образованию новой σ -связи, а дисротаторное не приводит. Общее правило для электроциклических реакций формулируется так: термические электроциклические реакции $n\pi$ -электронной системы должны быть дисротаторными при $n = 4q + 2$ и конротаторными при $n = 4q$ ($q = 0, 1, 2, \dots$). Это правило относится к молекуле в основном состоянии. Если молекула находится в возбужденном состоянии, т. е. речь идет о фотохимических реакциях, то правило формулируется так же, но соответственно с противоположными значениями n .

Для электроциклической реакции типа



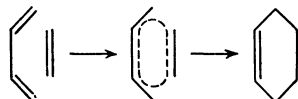
важное значение имеет энергия ортолокализации, т. е. энергия возмущения ароматического сопряжения при атаке электрофильным (нуклеофильным) реагентом или радикалом *орто*-положения ароматического кольца по отношению к заместителю. Энергия локализации может быть отнесена к обобщенной теории возмущений при условии, если реакция контролируется граничными орбиталями.

Мы обсудили несколько возможных путей циклообразования с привлечением наиболее распространенных современных теорий циклоприсоединения и электроциклизации. Все они включают образование переходного комплекса. Однако вопрос о структуре переходного комплекса остается в большинстве случаев открытым.

По мысли Хьюзгена, переходный комплекс должен обладать всеми параметрами обычной молекулы. Если даже согласиться с этим утверждением, то следует иметь в виду две важные особенности переходного комплекса: значение его структуры в сохранении или нарушении стереоспецифичности циклоприсоединения и степень его ста-

бильности, определяющей термодинамическую возможность протекания данной реакции.

Согласованное циклоприсоединение обычно осуществляется успешно, если реакция разрешена по симметрии. Это происходит потому, что вследствие корреляции связывающих молекулярных орбиталей со связывающими молекулярными орбиталями переходный комплекс является промежуточным между основным состоянием реагентов и основным состоянием продукта. В этом случае реакция является одностадийной, энергия переходного комплекса минимальной, а симметрия сохраняется на протяжении всей реакции, т. е. последняя стереоспецифична. Ярким примером того же рода является реакция Дильса—Альдера:



В данном случае особенно большую роль играет ароматический переходный комплекс (с делокализацией электронов), обладающий повышенной стабильностью. Протекание согласованных реакций затрудняется, если в них участвуют полярные несимметричные реагенты. Возникают конкурирующие реакции циклоприсоединения с образованием промежуточного биполярного иона, или бирадикала, т. е. двухстадийные несогласованные реакции. В этих условиях переходный комплекс часто не сохраняет симметрию, т. е. «теряет» конфигуральность. Нарушение орбитальной симметрии в переходном комплексе может происходить, например, и вследствие влияния стерических условий на вращение вокруг вновь образовавшейся простой связи (преодоление более высокого энергетического барьера).

В отличие от синхронных реакций с сохранением орбитальной симметрии двухстадийное несогласованное циклоприсоединение (обычно по бирадикальному механизму) связано с сохранением спина. Продукт реакции не может находиться в триплетном состоянии, поскольку тогда его энергия будет больше, чем энергия триплетного состояния реагента, т. е. в промежуточном соединении спины должны быть неспаренными в момент его образования, но затем спариваться в процессе замыкания кольца. Но тогда, очевидно, нельзя ожидать образования кольца без явления спиновой инверсии.

Следует подчеркнуть, что бирадикальный (или биполярный) характер циклоприсоединения не всегда означает изменение конфигурации в процессе реакции.

Очень трудно судить о переходном комплексе в фотохимических реакциях, поскольку многие из них протекают без энергии активации.

Здесь, по-видимому, возможны и согласованная реакция, и двухступенчатый механизм. Теоретические расчеты вместе с тем показывают, что в фотохимических реакциях реагирующие соединения могут находиться и в синглетном, и в триплетном возбужденных состояниях.

Катрицкий А., Лаговская Д. Химия гетероциклических соединений. М., ИЛ, 1963.

Физические методы в химии гетероциклических соединений. Под ред. А. Катрицкого. М.—Л., Химия, 1966.

Пикок Т. Электронные свойства ароматических и гетероциклических молекул. М., Мир, 1969.

Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. М., Мир, 1971.

Гетероциклические соединения. Под ред. Р. Эльдери. Т. 1—8, М., ИЛ, 1953—1969.

Олок Г. Гетероциклические соединения и полимеры на их основе. М., Мир, 1970.

Бельский И. Ф., Дорофеев Г. Н., Простаков Н. С., Шерстюк В. П., Чумаков Ю. И. Гетероциклы в органическом синтезе. Киев, 1970.

«Гетерогенный катализ в реакциях получения и превращения гетероциклических соединений». Рига, Зинатне, 1971.

«Исследования в области гетероциклических соединений». Саратовский ун-т, 1971.

Швайка О. П., Артемьев В. Н. Реакции рециклизации гетероциклических соединений с участием гидразина и его замещенных. — Усп. химии, 41, № 10, 1788, 1972.

Катрицкий А. Р. Ароматичность и таутомерные равновесия гетероциклов. — Химия гетероцикл. соед., № 8, 1011, 1972.

Acheson R. M. An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds. N. Y.—L.—Sydney, 1967.

Badger G. M. The Chemistry of Heterocyclic Compounds. N. Y.—L., 1961.

Palmer M. H. The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds. L., 1967.

Albert A. Heterocyclic chemistry. An introduction. Carlton — Melbourne, 1968.

Vander Plas H. C. Ring Transformations of Heterocycles. Vol. I. L.—N. Y., 1973.

Hey D. H., Schofield K. Heterocyclic Compounds Organic Chemistry. Ser. I, Vol. 4, L.—Baltimore, 1973.

Huisgen R. Новое в реакциях циклоприсоединения. — Helv. chim. Acta, 50, № 8, 2421—2439, 1967.

Huisgen R. Синтез гетероциклов путем 1,4-диполярного циклоприсоединения. — Z. Chem., 8, 290—298, 1968.

Huisgen R. Циклоприсоединение — понятие, подразделение и признаки. — Angew. Chem., 80, № 9, 329—337, 1968.

Reimlinger H. 1,5-Диполярное циклоприсоединение. — Chem. Ber., 103, 1900—1907, 1970.

Bartlett R. D. Механизмы циклоприсоединения. — Quart. Revs. Chem. Soc. London, 24, № 4, 473, 1970.

Hendon W. C. Теория реакций циклоприсоединения. — Chem. Revs., 72, № 2, 157—179, 1972.

Schmidt R. R. Полярное циклоприсоединение. — Angew. Chem., 85, № 6, 235—270, 1973.

Houk K. N., Sims J., Duke R. E., Strozier R. W., George J. K. Пограничные молекулярные орбитали 1,3-диполей и диполярофилов. — J. Am. Chem. Soc., 95, № 22, 7287, 1973.

Катрицку А. Прототропная таутомерия гетероароматических соединений. — Advances in Heterocyclic Chemistry. V. 1—2, 1963.

Norman R. O. C., Radda G. K. Свободно-радикальные замещения в ряду гетероароматических соединений. — Advances in Heterocyclic Chemistry. V. 2, 1963.

Illuminate G. Нуклеофильное замещение в гетероароматических соединениях. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*. V. 3, 1964.

Miller R. L., Lykos P. G., Schmeising H. N. Квантово-теоретическое изучение некоторых N-гетероароматических соединений. — *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, № 24, 4623—4627, 1962.

Eisch I. I. Галогенирование гетероциклических соединений. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*. V. 7, 1966.

Jucke E. Некоторые новые достижения в психофармакологической химии. — *Angew. Chem.*, **75**, № 12, 524—538, 1963.

Воронков М. Г., Зефирова Н. С., Магдесиева Н. Н. Успехи химии гетероциклических соединений в СССР за пятьдесят лет. — *Журнал химии гетероцикл. соед.*, № 6, 963—989, 1967.

«Связь строения и свойств в ряду азотсодержащих гетероциклических соединений». Мат. Всес. межвуз. конф. Свердловск, 1967.

Материалы по биохимии и химиотерапии нервных и психических заболеваний. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **9**, № 4, 1964.

Материалы о современных синтетических лекарственных препаратах. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **10**, № 6, 1965.

Groop R. D. Современный аспект химии гетероциклов. — *Proc. Roy. Austral. Chem. Inst.*, **31**, № 1, 1—14, 1964.

Katritzky A. Прототропная таутомерия гетероароматических соединений. — *Chimia*, **24**, № 4, 134—146, 1970.

Katritzky A. Гетероциклы. — *Chem. and Eng. News*, **48**, № 16, 80—86, 1970.

Эфрос Л. С. Ароматическая связь и некоторые вопросы строения ароматических соединений. — *Усп. хим.*, **29**, № 2, 162—186, 1960.

Иоффе Д. В., Эфрос Л. С. N-Окиси ароматических гетероциклов. — *Усп. хим.*, **30**, № 11, 1961.

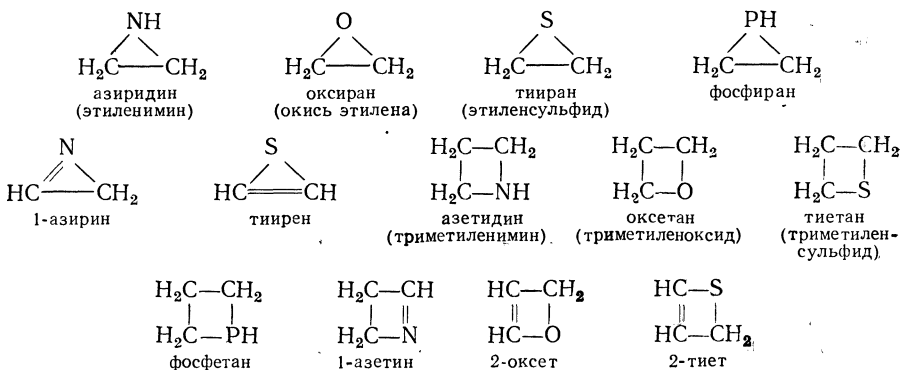
Рыбинская М. И., Несмеянов А. Н., Кочетков Н. К. β-Кетовинилирование. — *Усп. хим.*, **38**, № 6, 1969.

Глава II

ТРЕХЧЛЕННЫЕ И ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

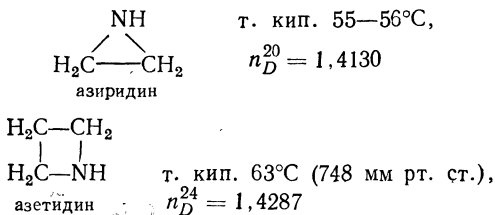
ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Трех- и четырехчленные гетероциклы с одним гетероатомом могут быть предельными и непредельными. Например:



Они не обладают ароматическими свойствами, но в силу малых размеров цикла являются напряженными структурами с постоянной тенденцией к раскрытию кольца. Во многих реакциях трех- и четырехчленные гетероциклы с одним гетероатомом ведут себя аналогично соответствующим предельным или непредельным алициклическим соединениям. Но в отличие от углеводов циклопропанового и циклобутанового рядов они могут образовать основания ониевого характера за счет неподеленной пары электронов гетероатома. У четырехчленных гетероциклов напряжение цикла несколько меньше, поэтому они более устойчивы.

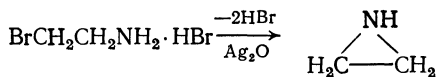
1. Азиридин (этиленимин) и азетидин (триметиленимин)



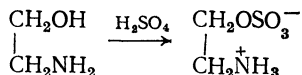
Интенсивность исследований азетидина также растет с каждым годом, но в практическом применении он еще очень сильно уступает азиридины.

Основные методы получения

Впервые синтез азиридина был осуществлен Габриэлем в 1888 г. Исходными веществами в этой реакции служили влажная окись серебра и гидробромид β-бромэтиламина:

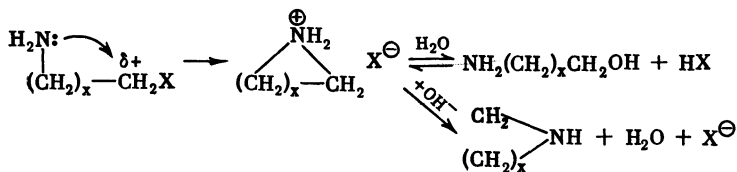


Вторым по распространенности методом синтеза азиридина является синтез Венкера. В принципе он не отличается от метода Габриэля. В синтезе Венкера в качестве исходных веществ применяются моноэтаноламин и серная кислота. При смешивании этих двух веществ образуется кислый аминоэтанолсульфат (АЭС)



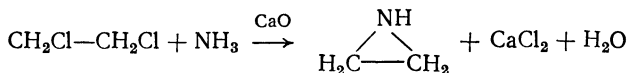
представляющий собой стабильную внутреннюю соль. При действии щелочи на эту соль образуется азиридин.

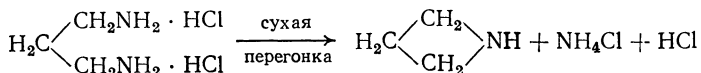
По аналогичной схеме реакции в 1899 г. был получен азетидин. Эти методы синтеза основаны на сравнительно легком образовании кольца аминогруппой с полярными группировками, находящимися в β- или γ-положении по отношению к аминогруппе. В результате нуклеофильной атаки аминогруппы на положительный атом углерода получается иминиевый катион, который чрезвычайно неустойчив и даже в водном растворе гидролизуется с раскрытием цикла (x = 1, 2):



Поэтому при этих синтезах необходимо участие акцепторов кислоты (протонов): щелочи, этилата натрия, Ag₂O, NaNH₂. Условия введения таких акцепторов в реакцию в технологии производства азиридина существенно влияют на его выход.

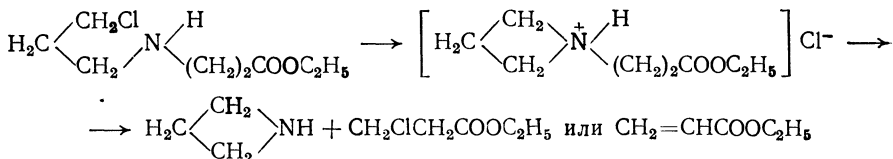
Недавно разработан новый промышленный метод получения азиридина из дихлорэтана и аммиака:





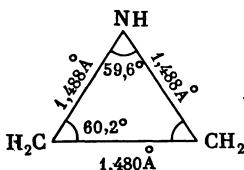
или при восстановлении азетидинонов и малонимидов с помощью LiAlH_4 при низкой температуре.

Легкий метод синтеза азетидинов описан в 1967 г. По этому методу N-(2-карбоэтоксиэтил)-3-аминопропилхлорид циклизуется в присутствии соды с почти количественным выходом азетидина:



Строение, электронная структура азиридина и азетидина

Подобно циклопропану, кольцо азиридина испытывает большое напряжение, вызванное искажением валентных углов при замыкании трехчленного цикла. Энергия напряжения трехчленного цикла азиридина составляет 58,8 кДж/моль:



Поскольку образующие цикл атомы углерода и азота лежат в одной плоскости, углы между их направленными валентностями должны быть очень сильно деформированы. Молекула азетидина, согласно последним данным ИК-, ЯМР- и микроволновой спектроскопии, не вполне плоская и угол сгиба θ составляет примерно 15° (рис. 2).

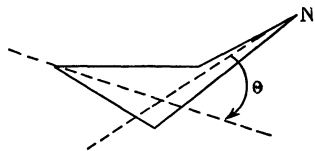


Рис. 2

Величины внешних углов азиридина и указанные длины связей свидетельствуют о том, что атомы углерода и азота в азиридиновом цикле находятся в состоянии, близком к sp^2 -гибридации (точнее, для внешних углов и связей азиридина состояние гибридных орбиталей характеризуется величиной $sp^{2,28}$). Данные радиоспектроскопии и электронно-дифракционные исследования свидетельствуют о том, что каждые три гибридные орбитали для обоих атомов углерода и атома азота, входящих в азиридиновый цикл, расположены в трех плоскостях, перпендикулярных к плоскости кольца.

На рис. 3 показано расположение трех sp^2 -гибризованных орбиталей лишь для одного атома углерода.

Согласно модели Коулсона, две sp^2 -орбитали используются для связи с двумя внешними атомами водорода, а третья направлена к центру треугольника, где она перекрывается с аналогичными гибридованными орбиталями другого атома углерода и атома азота. Негибридованные p -орбитали обоих атомов углерода и атома азота тогда расположатся в плоскости кольца. Однако взаимное перекрывание этих трех p -орбиталей, т. е. образование связей между атомами углерода и азота с замыканием их в цикле, возможно лишь при соответствующей деформации p -орбиталей этих атомов. Образуются так называемые «банановые» связи. При этом перекрывание этих орбиталей является смешанным, т. е. включает как π - (π -связь), так и σ -перекрывание (σ -связь). Максимальное перекрывание осуществляется при сгибе p -орбиталей атомов углерода под углом 104° , а p -орбитали атома азота под углом 92° . Конечно, еще более сильное уменьшение этих углов привело бы к большему σ -перекрыванию этих орбиталей, но вместе с этим увеличилось бы и напряжение кольца, вызванное усиливающейся деформацией p -орбиталей.

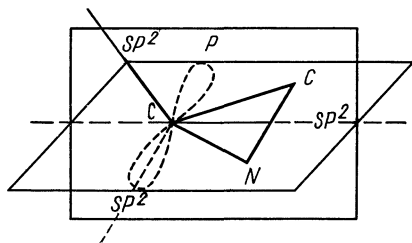
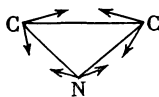


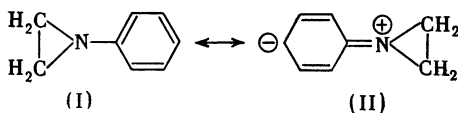
Рис. 3

Если рассматривать «банановые» связи как внутреннюю регибридизацию p -орбиталей и sp^2 -орбиталей, направленных к центру молекулы, то внутренние циклические связи в азиридине, согласно произведенным расчетам, будут находиться в состоянии $sp^{4,12}$ -гибридизации. Такова электронная структура азиридина. В ней отчетливо проявляется противодействие двух тенденций в кольце:



С одной стороны, прочность связи растет с увеличением перекрывания p -орбиталей, с другой стороны, одновременно происходит повышение кольцевого напряжения и, следовательно, вероятности разрыва циклических связей.

По сравнению с другими циклическими иминами энергия сопряжения в системе фенил—азот азиридина



значительно больше. Логично предположить, что это связано с увеличением напряженности в этилениминовом цикле за счет дополнительной деформации p -орбиталей в этом цикле, происходящей при его сопряжении с фенильным ядром (структура II). Но такая дополнительная деформация с затратой энергии может возникнуть лишь при компенсации последней за счет энергии некоторой делокализации электронов в азиридиновом цикле. По-видимому, неподеленная пара электронов азота азиридина, определяющая основные свойства последнего, также в какой-то степени делокализована в электроннои системе цикла, подобно тому как это в значительно большей степени наблюдается у анилина. Об этом же говорит большой потенциал ионизации этиленимина по сравнению с другими циклическими имидами, что свидетельствует о слабой электронодонорной способности в нем атома азота:

Этиленимин	9,8 эВ	Пиперидин	8,7 эВ
Триметиленимин	8,9 эВ	Гексаметиленимин	8,5 эВ
Пирролидин	8,9 эВ		

Таким образом, можно сделать заключение, что многие особенности молекулы азиридина проявляются не столько как следствие свойств отдельных атомов, а скорее как результат данного электронного состояния всей системы в целом. Это хорошо видно на примере инверсии атома азота в азиридине. Известно, что чем больше разделение зарядов в системе, тем больше вероятность возникновения инверсии.

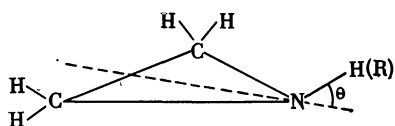


Рис. 4

Иными словами, увеличение делокализации электронной плотности в системе влечет за собой замедление инверсии гетероатома. Установлено, что в процессе инверсии в азиридине почти не участвуют метиленовые водороды, а только атомы углерода, азот и связь N—H. Энергетический барьер

инверсии зависит в значительной степени от величины θ — угла между плоскостью кольца азиридина и направлением связи азот—водород или азот—заместитель (рис. 4).

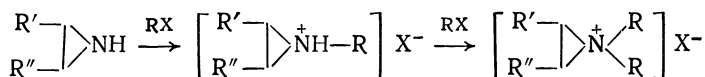
При изменении угла θ , т. е. при инверсии атома азота, изменяется распределение электронной плотности во всем кольце азиридина, хотя доминирующую роль при этом играет изменение делокализации неподеленной пары электронов азота. Рассчитано, что при $\theta = 70^\circ$ электронные заряды в азиридине распределяются следующим образом: атомы углерода кольца $+0,040$, атом азота $-0,166$, атом водорода при азоте $+0,033$, метиленовые водороды $+0,013$. В этом состоянии неподеленная пара электронов локализована при атоме азота лишь на 76,3% и занятая ими орбиталь направлена под углом 54° к плоскости кольца. Инверсия затормаживается, а энергетический барьер при этом составляет приблизительно 84 кДж/моль. Когда угол θ приближается к 0° , локализация неподеленной пары электронов на p_z -орбитали атома азота составляет уже 92,4%. Очевидно,

что делокализация неподеленной пары электронов атома азота ограничивает инверсию в азиридине. Но возможность такой делокализации существует лишь благодаря особенностям структуры молекулы азиридина.

Реакции азиридина и азетидина

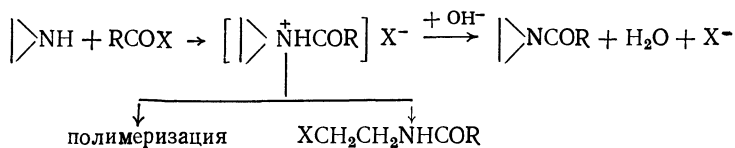
Реакции азиридина и азетидина можно подразделить на две большие группы: реакции, протекающие с сохранением цикла, и реакции, приводящие к раскрытию цикла.

Реакции с сохранением цикла. К реакциям этого типа относятся прежде всего реакции алкилирования и ацилирования по атому азота. Реакция алкилирования протекает удовлетворительно лишь при действии на азиридин или азетидин галогенпроизводных простых эфиров и тиоэфиров, эфиров или амидов α -галогензамещенных кислот, т. е. соединений с активным галогеном. Алкилирование обычно проводится в присутствии щелочи или третичных аминов. Азиридиновое кольцо, стабилизированное алкильными заместителями по атомам углерода, при действии избытка галогеналкила дает устойчивые четвертичные соли азиридина по азоту:

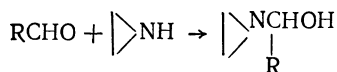


Образование подобных солей возможно и для азетидина. Реакция ацилирования более характерна для азиридина. Поскольку ацилирование протекает обычно с выделением молекулы кислоты, а в кислой среде легко раскрывается азиридиновый цикл, реакцию ацилирования необходимо проводить в присутствии акцептора протонов.

Общая схема ацилирования азиридина выглядит так:



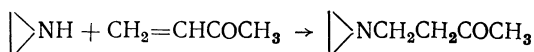
В качестве акцептора протонов используются: карбонат натрия, триэтиламин, триэтиламин и пиридин. Этиленимиды карбоновых кислот являются сравнительно неустойчивыми соединениями. К реакциям с сохранением цикла относятся также некоторые реакции азиридина и азетидина с карбонильными соединениями. Присоединение азиридина по карбонильной связи $\text{C}=\text{O}$ в альдегидах и кетонах приводит к образованию замещенных метилолазиридинов:



Причем с увеличением поляризации связи в карбонильной группе, которое может быть вызвано наличием электроноакцепторных групп в молекуле альдегида или кетона, скорость такого присоединения

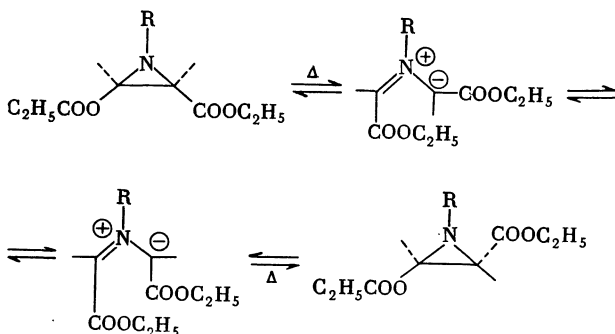
возрастает. Образующиеся метилолазиридины являются неустойчивыми соединениями, склонными к дальнейшим превращениям и полимеризации.

При взаимодействии азиридина с α , β -непредельными кетонами сначала происходит присоединение его по углерод-углеродной двойной связи:

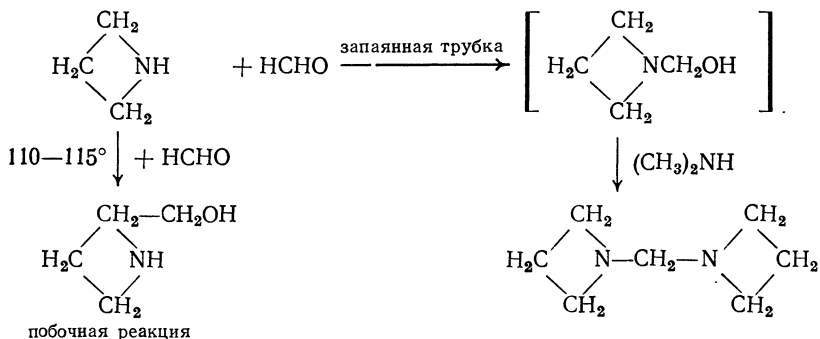


Вторая молекула азиридина присоединяется уже по C=O-связи с образованием диэтилениминокарбинолов.

Устойчивость азиридинового цикла возрастает при наличии сильных электроакцепторных заместителей. Так, N-замещенный *цис*-2,3-дикарбозоксиазиридин при термоллизе или фотолизе превращается в *транс*-изомер. При этом предполагается расщепление связи C—C и образование промежуточного биполярного илида. Но эта реакция первого порядка обратима, а вращение по связи C—N позволяет установиться равновесию *цис*-, *транс*-изомеров азиридина значительно быстрее, чем циклоприсоединение с образованием нового гетероцикла:



Сохранение цикла наблюдается и при реакции азетидина с параформальдегидом:

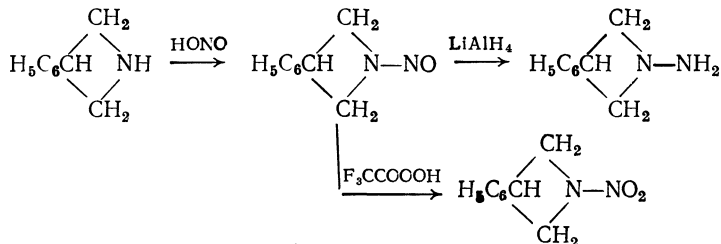


По сравнению с азиридином в условиях, ведущих к расщеплению кольца, азетидин обладает большей устойчивостью: не проявляет сам алкилирующих свойств, не изменяется при пропускании над окисью алюминия при 360°C. В оксазаспирине



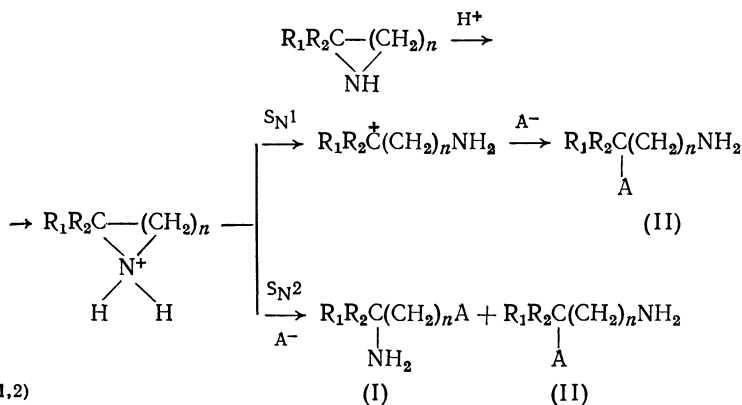
иминное кольцо прочнее, чем окисное.

Об устойчивости четырехчленного цикла свидетельствует и реакция нитрозирования азетидина азотистой кислотой до N-нитрозоазетидина, который в дальнейшем с помощью LiAlH_4 может быть восстановлен до N-аминопроизводного, окислен трифторнадуксунной кислотой до N-нитропроизводного азетидина:



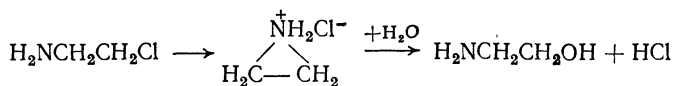
Все эти превращения протекают с сохранением цикла.

Реакции с раскрытием цикла. Большинство реакций азиридина и азетидина, происходящих с раскрытием цикла, связано с действием нуклеофильного реагента. При этом могут разрываться различные связи кольца в зависимости от степени нуклеофильности реагента, наличия и вида заместителей в кольце и полярности среды. Учитывая эти факторы, все многочисленные реакции с раскрытием цикла под действием нуклеофильного реагента (A^-) можно свести к следующей общей схеме:



Во всех подобных реакциях первой стадией является кватернизация (образование четвертичных солей) циклических иминов по атому азота (протонирование, если H^+). Возникновение положительного заряда на азоте предопределяет раскрытие кольца даже под действием слабого нуклеофильного реагента. Известно, что, например, β -гало-

геналкиламины циклизируются в воде с образованием катиона азиридиния:

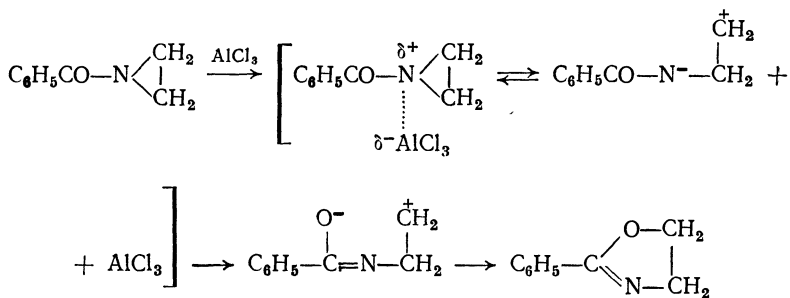


Но в дальнейшем под действием той же воды цикл протонированного азиридина раскрывается и образуется этаноламин. Сохранение цикла в этом случае возможно только при связывании протонов каким-либо основанием. В кислой среде, где концентрация ионов H^+ особенно высока, раскрытие азиридинового или азетидинового кольца протекает чрезвычайно легко. Причем, если R_1 и R_2 — алкильные радикалы, то раскрытие кольца протекает преимущественно в такой последовательности: образование протонированного производного циклического имина — переход положительного заряда с азота на третичный атом углерода с образованием карбокатиона и разрывом кольца — присоединение нуклеофила. Направление реакции в этом случае определяется стабильностью образующегося карбокатиона и приводит к образованию продуктов реакции (II). Реакция протекает по мономолекулярному механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, поскольку скорость всей реакции определяется лишь одной стадией — скоростью образования карбокатиона.

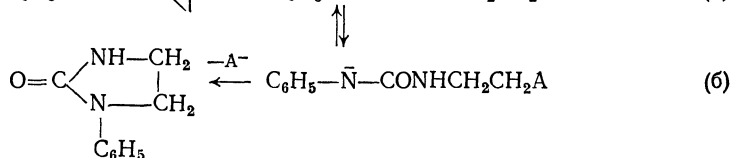
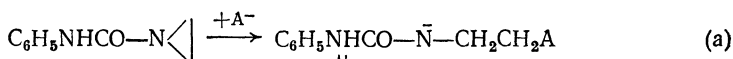
Наряду с преимущественным протеканием реакции по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$, хотя и в значительно меньшей степени, имеет место и конкурирующая реакция, происходящая по бимолекулярному механизму $\text{S}_{\text{N}}2$. В последнем случае образуется продукт реакции (I). Раскрытие кольца при этом происходит в такой последовательности: образование протонированного циклического имина — одновременное раскрытие кольца в момент его атаки нуклеофильным реагентом. Реакция протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$, поскольку скорость всей реакции определяется отношением скоростей промежуточных реакций: присоединение нуклеофила и разрыв связи — $\text{CH}_2 - \overset{+}{\text{N}}\text{HX}$ —.

При раскрытии цикла азиридина под действием аммиака, аминов, спирта конкуренция двух вышеуказанных механизмов реакции возрастает. Это обстоятельство, видимо, связано с более сильной нуклеофильностью анионов NH_2^- и $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ и их более стремительной, не-селективной атакой на кольцо протонированного этиленимина. Аммонолиз и алкоголиз азиридина происходят обычно при участии катализаторов типа кислот Льюиса. Образование при этом промежуточных комплексов азиридинового цикла с кислотами Льюиса еще больше увеличивает неспецифичность дальнейшего раскрытия кольца. В чистом виде азиридин и его производные практически не взаимодействуют с аммиаком, аминами и спиртами даже при повышенных температурах, что можно объяснить незначительной диссоциацией этих реагентов и, следовательно, очень малой концентрацией ионов водорода. Образования протонированной формы азиридина почти не происходит, и условия для атаки нуклеофильной частицей не создаются.

Некоторые реакции, связанные с раскрытием цикла азиридина или азетидина, сопровождаются перегруппировками. Эти перегруппировки происходят при нагревании или в присутствии электрофильных катализаторов типа кислот Льюиса. В случае азиридина они часто ведут к рециклизации с расширением кольца; в случае азетидина — и к расширению кольца, и к его сужению. Так, 1-бензоилазиридин при действии $AlCl_3$ в кипящем гептане или просто при нагревании перегруппировывается в 2-фенил-2-оксазолин:

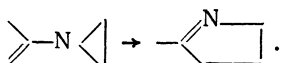


Суть реакции сводится к образованию комплекса азиридина с катализатором $AlCl_3$ и последующей внутримолекулярной атаке кислородом карбонильной группы электрофильного углерода с одновременным разрывом одних связей и возникновением других. Второй пример:



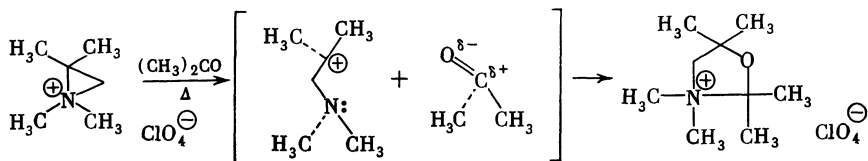
В качестве катализатора применяется иодид натрия в ацетоне, но последовательность стадий в реакции здесь другая. Сначала при атаке нуклеофильной частицей A^- раскрывается азиридиновый цикл, затем следует перегруппировка образовавшегося продукта реакции и, наконец, замыкание в пятичленное кольцо. Роль $C=O$ -группы здесь такая, чем в предыдущем примере, и сводится к активному участию таутомерных превращениях продуктов реакций (a) и (b).

Аналогично изомеризации винилциклопропана в циклопентен при действии нуклеофилов и кислот происходит изомеризация винилэтиленамина в пирролин:



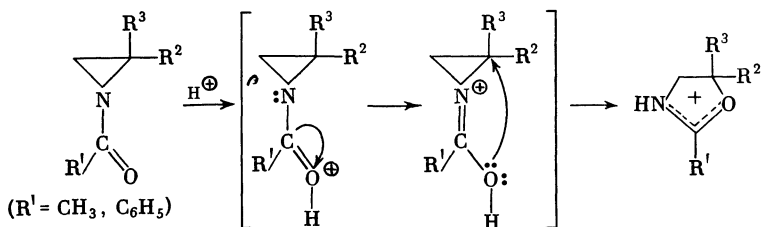
Эта реакция интересна с точки зрения теории сигматропных превращений, поскольку она аналогична разрешенному по симметрии синхронному процессу конверсии винилциклопропана в циклопентен.

Расширение цикла имеет место и при взаимодействии солей азиридиния альдегидами и кетонами:

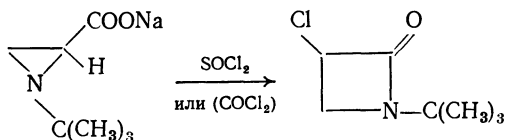


Механизм реакции включает раскрытие кольца катиона азиридиния и образование более стабильного карбокатиона, который затем реагирует с поляризованной карбонильной группой, давая соль оксазолидиния.

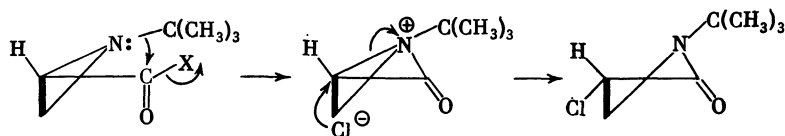
В сильноокислой среде N-ацетилные или N-бензоилные производные азиридина претерпевают перегруппировку также с расширением цикла по следующему механизму:



Наконец, возможность расширения азиридинового цикла в присутствии хлористого тионила или оксалилхлорида была использована для препаративного получения β-лактамов:



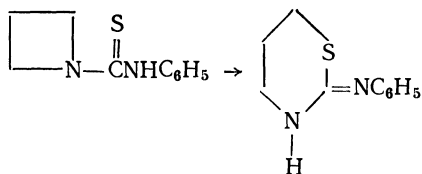
Реакция стереоспецифична. Как промежуточное соединение здесь образуется бицикл, который после атаки ионом хлора дает азетидиновое кольцо:



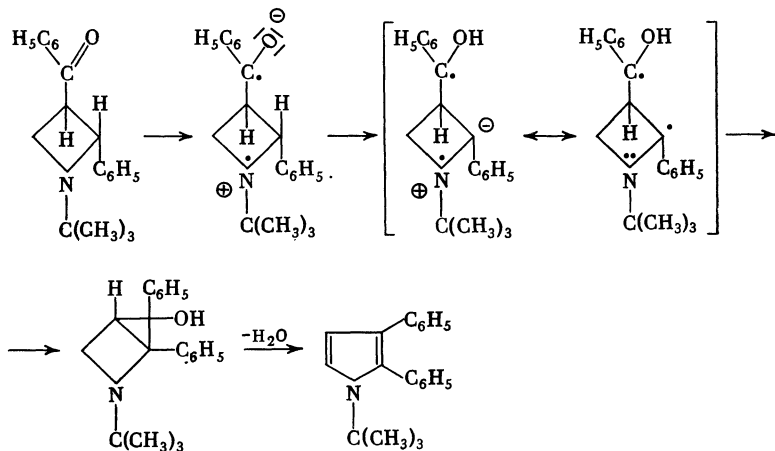
X = SOCl₂; - SOCl

Сужение азетидинового цикла с образованием циклопропана происходит при восстановлении N-нитрозо-3-фенилазетидина гидросульфитом натрия. Циклопропан образуется также при прямом деаминировании N-аминопроизводного азетидина в присутствии дифторамина. Расширение цикла происходит при нагревании N-фенилтиокарбамоильного производного азетидина с концентрированной

соляной кислотой до образования 2-фенилиминотетрагидропиридина:



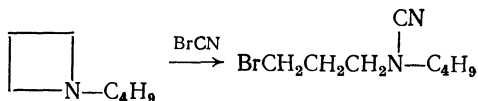
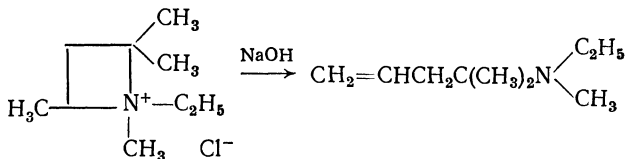
При фотолизе 1-*пре*-бутил-3-арил-2-фенилазетидина стереоспецифично и с высоким выходом получается 1-*пре*-бутил-2,3-дифенилпиррол:



Механизм реакции включает переход электрона атома азота в возбужденное триплетное состояние с последующим переносом протона к атому кислорода и электрона к атому азота. На заключительной стадии перегруппировки происходит образование бицикла и отщепление молекулы воды.

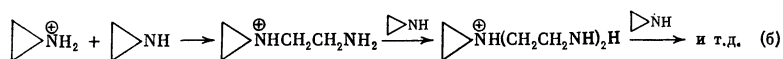
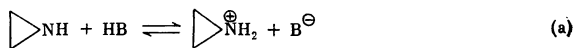
В реакциях с раскрытием цикла азетидин ведет себя как циклический вторичный амин.

Азетидины легко кватернизируются галогеналкилами, а затем могут быть подвергнуты расщеплению по Гофману или по Брауну:

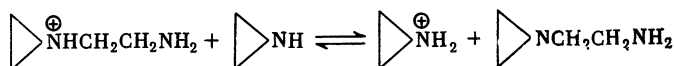


Полимеризация азиридина и азетидина. Чистый сухой азиридин не полимеризуется даже при 150° С. Но действие какого-либо реагента, вызывающего образование иминиевого цикла (протонирование, солеобразование, координационное комплексообразование), часто ведет к полимеризации азиридина.

С термодинамической точки зрения полимеризация азиридина с раскрытием напряженного цикла является энергетически выгодной. Тепловой эффект полимеризации равен 96,6 кДж/моль — приближается к тепловому эффекту полимеризации олефиновых соединений 94,5 кДж/моль. Механизм полимеризации азиридина катионный. Наиболее распространенная в настоящее время схема катионной полимеризации азиридина имеет ступенчатый характер:



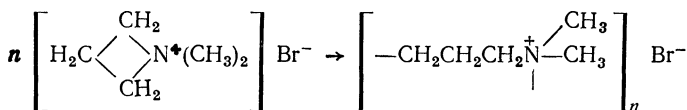
Реакция (а) равновесная, и скорость образования иминиевого катиона определяет скорость последующего взаимодействия иминиевого катиона с нейтральной молекулой азиридина. Когда концентрация димера становится значительной в сравнении с мономером, т. е. устанавливается новое равновесие



начинается образование тримера. Таким образом, имеет место ступенчатый перенос протона с одновременным ростом цепи. В процессе реакции возрастает степень полимеризации и постепенно исчезают низкомолекулярные продукты. Полимеризация прерывается, если протон отрывается основанием В. Кинетические исследования показали, что процесс полимеризации азиридина, катализируемый кислотами, связан с увеличивающимся расходом катализатора по мере развития самого процесса. Объяснение этого факта состоит в том, что аминные атомы азота в полимере более основны, чем в мономере, и легко притягивают к себе протоны. Причем эта тенденция увеличивается с ростом цепи, т. е. с увеличением числа таких основных центров. Таким образом, если в процессе полимеризации не будет избытка протонов, то нейтральные молекулы азиридина «не выдерживают конкуренции» с образующимся полимером за обладание протонами, и сам процесс будет постепенно замедляться.

Молекулярная масса полиазиридинов обычно невысока и равна 1000—4500.

Азетидин также склонен к катионной полимеризации. Некоторые его соли могут полимеризоваться с раскрытием цикла даже при комнатной температуре. Нагреванием до 200° С можно значительно ускорить полимеризацию:

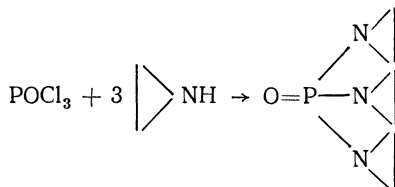


Заканчивая краткий обзор реакций азиридина и азетидина, следует отметить большую роль, которую играет в них протонированная форма этих гетероциклов. Достаточно вспомнить поведение азиридина в водном растворе, взаимодействие циклических иминов с нуклеофильными реагентами в кислой среде.

Образование протонированной формы или солей, как мы увидим дальше, характерно для подавляющего большинства гетероциклических соединений. Здесь проявляются особые качества гетероатомов, обусловленные прежде всего наличием у них неподеленных электронных пар и приводящие к легкому образованию аммониевых, оксониевых, тиониевых соединений. Если при этом необратимо нарушается ароматичность гетероцикла, изменяется его электронная структура, то электрофильная атака по гетероатому обычно заканчивается раскрытием цикла.

Практическое значение азиридина

Являясь необыкновенно токсичным веществом, действующим разрушающе буквально на все функции живого организма, азиридин тем не менее широко используется как биологически активный препарат в генетике, физиологии, химиотерапии. Азиридин, вызывая заболевания типа лучевой болезни, с другой стороны, помогает медикам и биологам в известных условиях бороться с такими грозными врагами человечества, как раковые заболевания. Вся сложность вопроса о полезном действии азиридина заключается в привитии ему селективных свойств при действии на здоровые и опухолевые клетки. В настоящее время исследовано более трех тысяч производных азиридина на предмет их антиканцерогенного действия, и азиридиновые препараты занимают первое место в химиотерапии рака. Среди антиканцерогенных производных азиридина большое значение имеют, например, этиленфосфорамид и его производные:



Другой многообещающей областью практического применения азиридина и его производных является использование их сильнейшей мутагенной активности. Изучение воздействия некоторых химических реагентов на структуру нуклеиновых кислот — главных носителей генетической информации в живых организмах — с последующим изменением генетического аппарата находится сейчас в центре внимания огромного числа исследователей — биологов, химиков,

физиков. Мутагенная активность азиридина связана с разрывом цикла и последующим аминоалкилированием органических веществ, входящих в состав биологически важных структур. Пока действие азиридина как супермутагена интенсивно исследуется на растительных объектах и микроорганизмах. Ценные результаты были получены при селекции пшеницы, льна, бобовых культур, кукурузы. Мутагенная активность азиридина и его производных используется для борьбы с болезнетворными вирусами, причем гибель последних обусловливается реакцией азиридина с генетическим началом вирусных частиц.

Азиридин и его производные нашли широкое применение в различных областях промышленности. Введение их в синтетические и природные волокна и ткани повышает устойчивость последних к действию воды, прочность, способность к окрашиванию кислотными красителями, закрепляет красящие пигменты на волокнах. Высокая теплота образования, легкая воспламеняемость при соприкосновении с обычными окислителями HNO_3 , H_2O_2 , O_3 , жидким кислородом позволяют использовать азиридин и его производные в качестве компонентов различных жидких топлив, предназначенных для реактивных двигателей. Некоторые производные азиридина, например его тетрамер в виде солей хлорной и азотной кислот, применяются как добавки к твердому ракетному топливу.

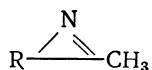
Полимеры азиридина и его производных употребляются в производстве высокоэффективных ионообменных смол, при обработке покрытий и поверхностей с целью их гидрофобизации, в производстве корда, пленок, синтетических пластиков.

Использование полимеров азиридина дает возможность получать специальные сорта бумаги: огнестойкую, газостойкую и светопрочную. Введение в бумагу 1—2% полиэтиленimina увеличивает ее прочность во влажном состоянии примерно на 60%. ПЭИ—целлюлозная хроматографическая бумага — по чувствительности и скорости хроматографирования превосходит все другие виды хроматографической бумаги.

В химической литературе приводятся данные об использовании азиридина и его производных в приготовлении фотореактивов, инсектицидов, пестицидов и хемотрепилантов.

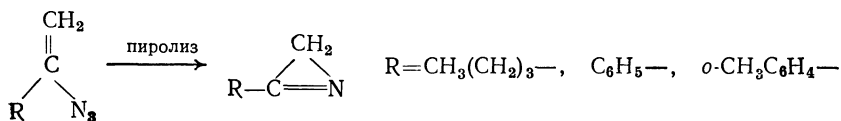
1-Азиридин и 1-азетин

Азирины являются аналогами циклопропена. Впервые производное 1-азиринна было получено Небером в 1932 г. в виде соединения

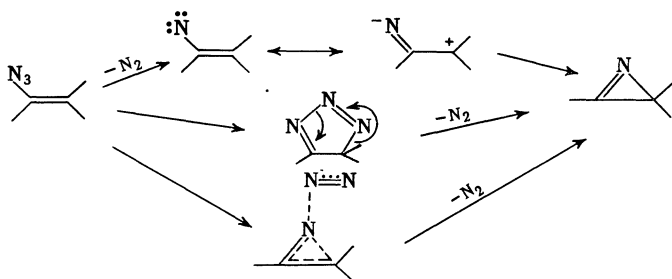


где R — либо *мета*-динитрофенил, либо тозил.

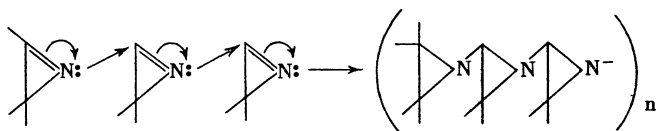
В 1962 г. Смолински был предложен метод получения 1-азириннов, заключающийся в пиролизе винилазида:



В 1968 г. Бауэром были опубликованы данные о другом, более удобном синтезе 1-азиринов, основанном на фотолизе винилазидов. При этом сообщалось о получении целой серии алкил-, фенил- и бициклических производных 1-азирина. Все алкильные производные 1-азирина представляют собой жидкости, которые обладают специфическим неприятным запахом и раздражающим образом действуют на кожу. 2,3-Дифенил-1-азиридин является твердым веществом. Возможные механизмы фотолиза винилазидов с образованием 1-азиринов могут быть объединены следующей схемой:



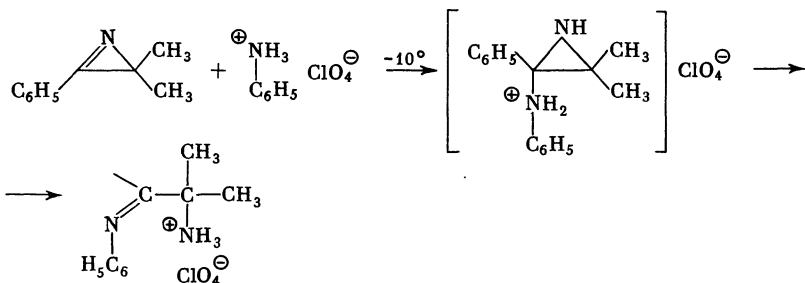
Объемные заместители при замыкании кольца должны находиться в *цис*-положении по отношению к двойной связи винила. 1-Азирины с алкильным заместителем только в положении 2 нестабильны, быстро осмоляются и полимеризуются при соприкосновении с воздухом уже при 10° С:



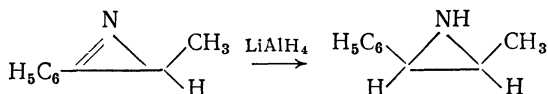
Если 1-азиридин замещен только в положении 3, то создается незначительный стерический эффект, препятствующий полимеризации.

В значительной степени *s*-характер орбитали с неподеленной электронной парой у азота ослабляет основные свойства 1-азирина. 2-Фенил-3-метил-1-азиридин нерастворим в 10%-ной соляной кислоте (хотя растворяется в концентрированной), и разрушение кольца происходит довольно медленно.

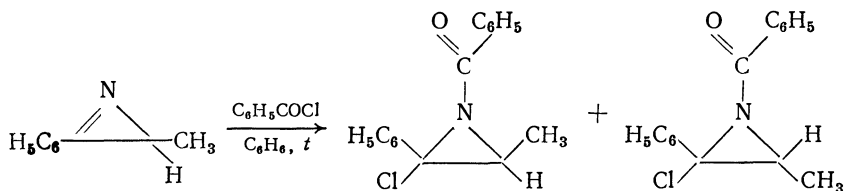
Гидролиз 1-азирина в присутствии сильных кислот, как показали многочисленные исследования, начинается с присоединения реагентов по двойной связи, а затем уже происходит раскрытие кольца:



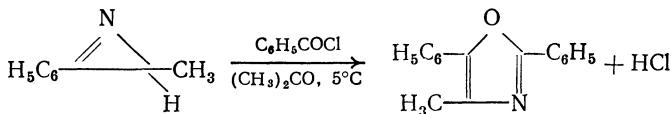
1-Азирины восстанавливаются до азиридиновых производных с помощью LiAlH_4 :



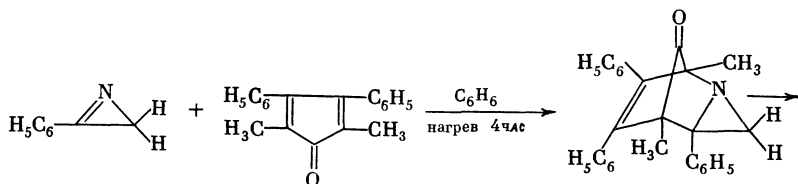
Реакция стереоспецифична, но протекает с малыми выходами. С сохранением цикла проходит и реакция восстановительного бензоилирования некоторых производных 1-азирина в бензоле при нагревании:

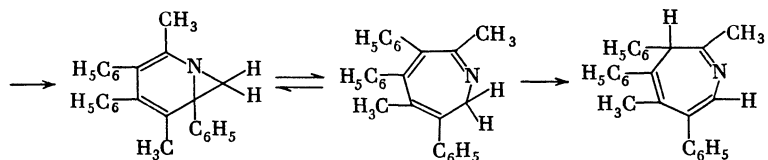


Та же реакция, но в среде ацетона при температуре 5°C происходит с расширением цикла:



В некоторых термических реакциях, связанных с расширением цикла, 1-азирины выступают как диенофилы. Такова, например, реакция образования из 1-азирина и производного пентадиенона семичленного гетероцикла — азепина:



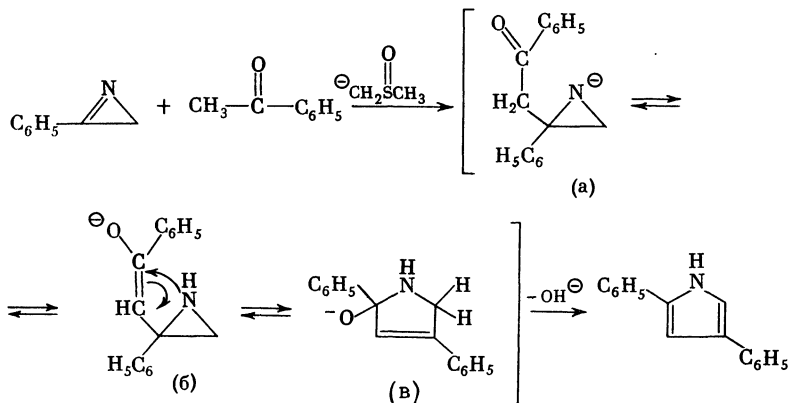


Возможный механизм такого образования азепина предполагает вначале получение напряженного аддукта по реакции Дильса—Альдера, который затем, подвергаясь хелетропной фрагментации, дает азаноркарadiен. Разрешенная по симметрии электроциклическая перегруппировка азаноркарadiена в валентный таутомер азациклопепта триен (или 2H-азепин) вызывает последующий [1,5]-супраповерхностным сигматропным сдвигом при миграции водорода из положения 2 в положение 6 с образованием термодинамически более стабильного 6H-азепина.

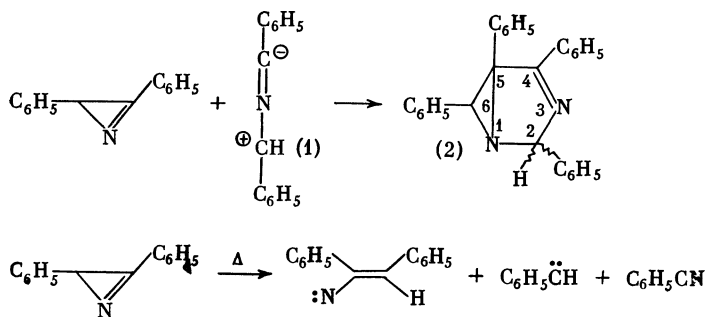
Химия 1-азиринов вызывает в настоящее время интерес вследствие их высокой реакционной способности по отношению как к нуклеофильным, так и к электрофильным реагентам.

Показано, что азирины могут служить исходными веществами в циклоприсоединении с образованием пиррола, азепина, пиридона и бициклических диоксазинов.

Так, 2-фенил-1-азирин реагирует с ацетофеноном в присутствии карбоаниона диметилсульфинила с образованием 2,4-дифенилпиррола. Эта реакция, возможно, включает первоначальную атаку анионенолятом двойной связи C=N с промежуточным образованием соединений (а) и (б), которые, раскрывая кольца, дают соединение (в). Последнее, теряя гидроксильный ион, превращается в производное пиррола:



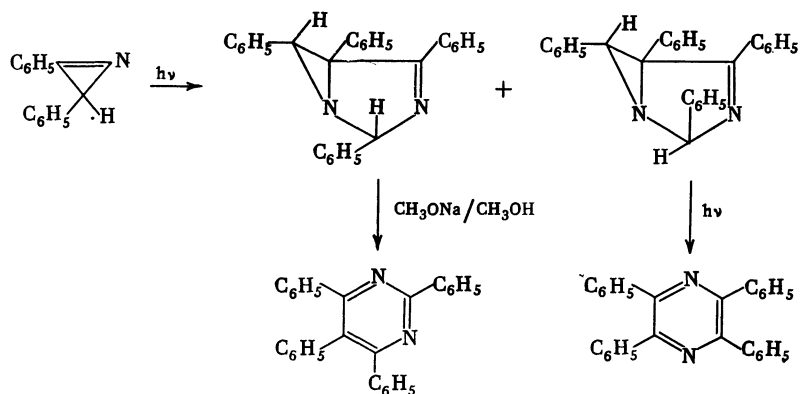
Подробно изучены термолит и фотолит 2,3-дифенил-1-азирина. При термолите в зависимости от температуры (90—470° С) конкурируют две основные реакции:



В первой реакции при нагревании дифенилазирина предварительно образуются ирид нитрила (1), который в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения по двойной связи дифенилазирина дает аддукт-1,3-диазабицикло [3.1.0]гекс-3-ен (2).

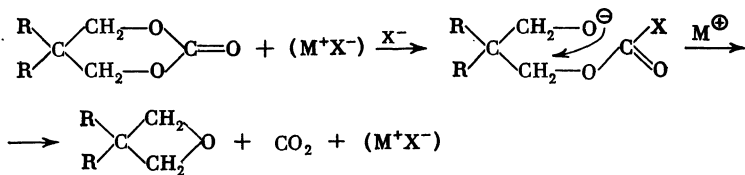
Во второй реакции при более высокой температуре дифенилазирин распадается с образованием нитрена и карбена. При 220° С за счет внутримолекулярной циклизации нитрениевого соединения возникает 2-фенилиндол, а также ряд продуктов взаимодействия исходного вещества, нитрена и карбена в различных комбинациях.

Как уже было сказано, в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения ирида нитрила к дифенилазирину образуется смесь эндо- и экзо-2, 4, 5, 6-тетрафенил-1,3-диазабицикло- [3.1.0]гекс-3-енов. При дальнейшем облучении эти бициклы превращаются в тетрафенилпиазин, а после обработки основаниями — в тетрафенилпиримидин:

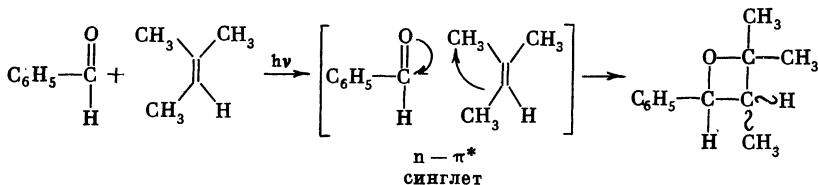


Получить 2-азирины до сих пор не удалось. По-видимому, это можно объяснить тем, что молекула 2-азирина является циклической сопряженной планарной системой с 4π-электронами и, следовательно, обладает антиароматическими свойствами.

Одно из производных азетина было получено в результате расширения кольца 1-азирина через карбен:



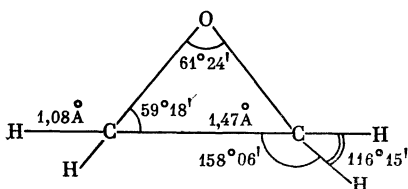
Один из перспективных методов получения оксетана заключается в фотоциклоприсоединении альдегидов и кетонов к олефинам (реакция Патерно — Бючи):



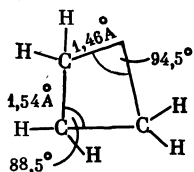
Реакция стереоспецифична. В случае виниловых эфиров присоединение может протекать и через синглет (стереоспецифично) и через триплет (бирадикал, нестереоспецифично). Синглетное промежуточное соединение циклизуется быстрее.

Электронная структура оксирана и оксетана

В результате искажения валентных углов при замыкании цикла кольцо оксирана испытывает большое напряжение. Энергия напряжения трехчленного цикла оксирана составляет 54,6 кДж/моль. Геометрические параметры оксирана представлены на диаграмме:



В молекуле оксирана атом кислорода, по-видимому, расположен над плоскостью, в которой лежат два атома углерода и четыре атома водорода. Молекулу оксетана нельзя изобразить в виде правильного квадрата вследствие неравенства величин длин связей и валентных углов:



Согласно данным инфракрасной, рамановской и микроволновой спектроскопии молекула оксетана имеет слегка искаженное плос-

костное строение. С помощью спектров ЯМР показано, что электронная плотность на атоме кислорода выше, а на углеродных (кольцевых) ниже, чем в соответствующих простых эфирах. Однако электронная плотность на кислороде в оксетане меньше, чем в оксиране.

Для объяснения электронной структуры оксирана предложено несколько теоретических моделей.

Модель Уолша. Согласно этой модели атомы углерода в оксиране находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Четыре sp^2 -связи с четырьмя атомами водорода направлены выше и ниже плоскости

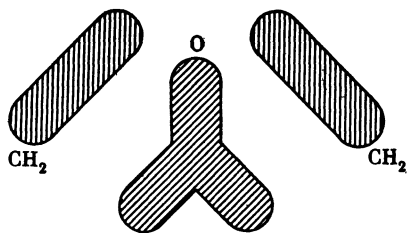
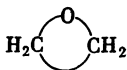


Рис. 5

кольца, а другие две sp^2 -орбитали лежат в плоскости кольца и направлены к его центру. Комбинируя их с одной из атомных орбиталей кислорода, можно рассчитать три молекулярные орбитали (одна связывающая, две несвязывающие). Оставшиеся две p -орбитали углеродов направлены перпендикулярно к плоскости sp^2 -гибридизованных орбиталей. Комбинируя их со второй атомной орбиталью кислорода, можно рассчитать три другие молекулярные орбитали

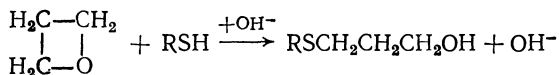
(две связывающие, одна несвязывающая). Таким образом, шесть электронов, образующие три кольцевые связи, сосредоточиваются на трех связывающих молекулярных орбиталях. Поскольку эту модель нельзя выразить обычными символами, ее лучше всего представить рисунком (рис. 5), показывающим распределение электронной плотности в оксиране.

Модель Коулсона. Эта модель основана на предположении, что гибридизация связей в атомах углерода может изменяться и иметь промежуточное значение от sp^3 до sp^2 . В этом случае ослабление прочности связей, вызванное уменьшением перекрывания орбиталей (от sp^2 к sp^3), компенсируется уменьшением энергии напряжения кольца. При переходе от sp^3 к sp^2 угол Н—С—Н лимитируется углом в 120° (угол в этилене), а угол О—С—С отличается от оптимального значения тетраэдрического угла $109^\circ 5'$. Такое предположение подтверждается данными микроволновой спектроскопии и электронной дифракции. Согласно расчетам наиболее оптимальная степень гибридизации связей в атомах углерода в оксиране равна $sp^{2,22}$. Главное следствие, вытекающее из этой дробной гибридизации, состоит в том, что атомная орбиталь углерода не направлена вдоль оси, связывающей оба атома углерода, и отклоняется на 31° от оси С—С и на 14° от оси С—О. Таким образом, здесь может идти речь об «изогнутых связях».



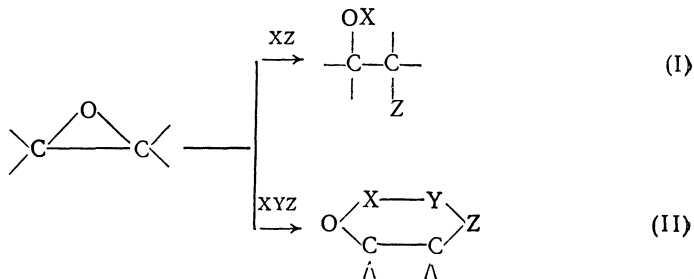
ная группа не стабилизирует возможный карбокатион, а является своеобразным стерическим препятствием для атаки нуклеофила. Поэтому ион водорода реагирует прежде всего с кислородом, образуя сначала оксониевый ион, а последующая атака нуклеофила приводит к возникновению промежуточного соединения. Такие превращения отождествляются с механизмом реакции S_N2 .

Реакции нуклеофильного замещения без катализирующего воздействия кислой среды известны, но в гораздо меньшей степени. Константа скорости реакции оксетана с гидроксил-ионом в 10^{-3} раз меньше, чем для оксирана, а реакция $RONa$ с оксетаном требует долгого нагревания при высокой температуре. Аналогично обстоит дело и с тиолами. Оксетан реагирует с тиолами очень слабо при $150^\circ C$, но при катализе щелочами дает ожидаемый 3-оксипропилсульфид с хорошим выходом:

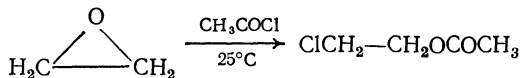


Реакция первичных и вторичных аминов с оксетаном в запаянных ампулах происходит лишь при $150^\circ C$ (с образованием 3-оксипропиламина) в противоположность очень быстрой реакции аминов с оксираном на холоду.

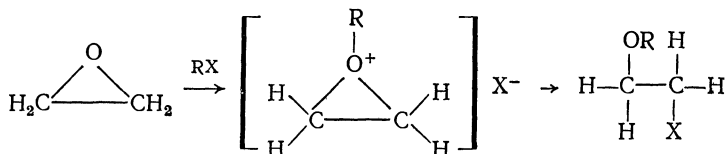
В литературе хорошо изучено электрофильное присоединение для оксирана и его производных, которое в основном происходит по атому кислорода. В отличие от нуклеофильного замещения в продуктах электрофильного присоединения гидроксильная группа не образуется. В зависимости от природы реагентов электрофильное присоединение может протекать по двум путям:



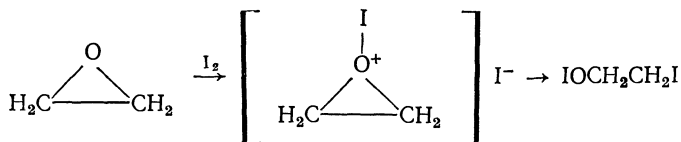
По первому пути проходит алкилирование и ацилирование оксирана.



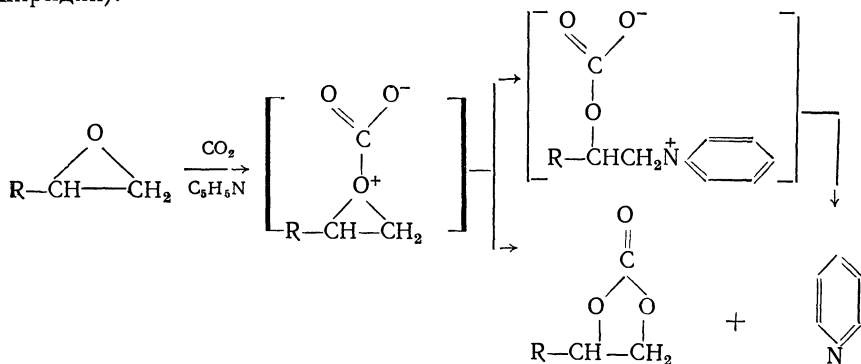
Механизм этих реакций может быть изображен следующей схемой:



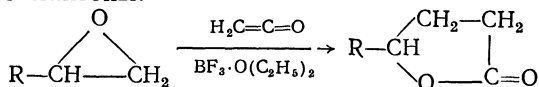
По этому же механизму протекает реакция оксирана с галогенами и иногда очень бурно. При нагревании от -80°C до комнатной температуры смеси оксирана и иода происходит сильный взрыв с образованием β -иодэтилгипоиода:



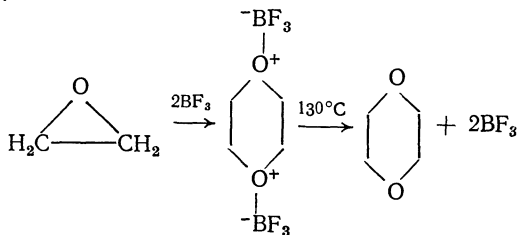
Другое направление реакции электрофильного присоединения к оксирану связано с расширением цикла. Эта своеобразная реакция, как будет видно в дальнейшем, характерна для многих гетероциклических соединений. Наиболее интересной реакцией этого типа является присоединение CO_2 к производным оксирана (катализатор — пиридин):



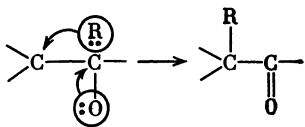
По этому же пути протекают реакции оксирана и его производных с изоцианатами, серным ангидридом, альдегидами и кетонами. В отличие от азиридина оксиран, взаимодействуя с кетеном, не сохраняет цикл и не дает продукта присоединения по поляризованной двойной связи кетена. Продуктами реакции (с низким выходом) являются в этом случае лактоны:



Реакция с расширением цикла оксирана в присутствии катализаторов BF_3 или SiF_4 используется для получения диоксана (димеризация оксирана):

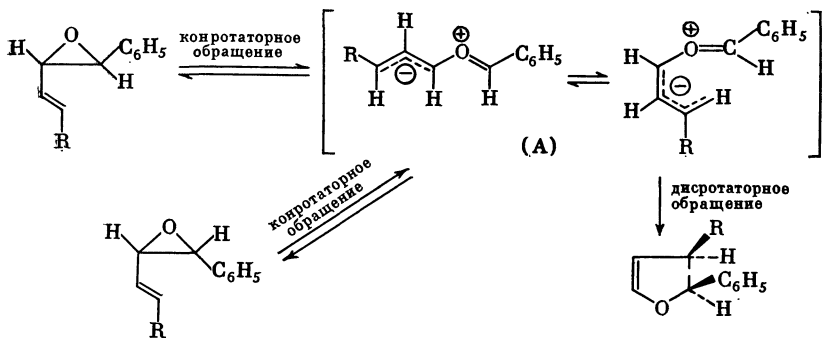


При нагревании оксирана и его производных происходит их изомеризация в соответствующие карбонильные соединения. Каталитическая изомеризация протекает при более низких температурах. Так, в присутствии окиси алюминия изомеризация окиси этилена в ацетальдегид происходит уже при температуре 200—300° С, в то время как в отсутствие катализатора та же изомеризация осуществляется при 500° С. Механизм реакции изомеризации заключается в следующем. Вначале ионизируется кислород—углеродная связь до ее разрыва. По легкости разрыва кислород—углеродной связи замещенные аналоги оксирана в зависимости от вида радикалов могут быть расположены в следующем порядке: третичные > вторичные > первичные. Разрыв происходит таким образом, что электронная пара связи целиком остается у атома кислорода и в дальнейшем участвует в образовании карбонильной группы. Атом углерода после разрыва связи углерод—кислород испытывает недостаток в электронах и представляет собой уже электрофильный центр. Возникновение карбонильной группы за счет свободной электронной пары атома кислорода сопровождается увеличением электронной плотности вокруг второго атома углерода раскрывающегося кольца. В результате этого и под влиянием соседнего электрофильного центра разрывается связь радикал R—углерод. Радикал R, «захватив» с собой электронную пару, перемещается и образует новую связь с обедненным электронами другим атомом углерода. Такое перемещение R, в свою очередь, создает благоприятные условия для образования карбонильной группы. Эта перегруппировка, напоминающая пинаколиновую перегруппировку, по существу реализуется за счет последовательного перемещения электронной плотности по всем атомам расщепляющегося цикла:



Кислоты катализируют реакцию изомеризации. Арильные заместители в большей степени, чем алкильные, повышают легкость ионизации углерод—кислородной связи.

Наконец по аналогии с перегруппировками винилциклопропан—циклопен-тен и винилазиридин — пирролин в 1971 г. Паладини и Чуче исследовали термическую перегруппировку винилэпоксид — дигидрофуран. При этом был предложен механизм перегруппировки через промежуточное образование карбонил-ида (А):



Это тоже пример реакции с расширением эпоксидного кольца.

Большинство реакций оксирана осуществляется и в ряду оксетана, но часто при более жестких условиях.

Практическое значение оксирана и оксетана

Оксиран или окись этилена и ее производные служат главным источником для промышленного производства этиленгликоля. Синтез осуществляется либо при помощи гидролиза этиленхлоргидрина, либо при гидратации окиси этилена. Гидратация окиси этилена производится в присутствии в качестве катализатора небольших количеств серной кислоты при температуре 100°C.

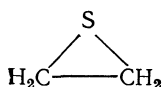
При взаимодействии окиси этилена с жирными кислотами или их ангидридами получают сложные эфиры гликолей и органических кислот, нашедшие промышленное применение в качестве растворителей, пластификаторов и т. д.

Реакция окиси этилена с аммиаком используется в производстве этаноламинов. Последние в настоящее время приобретают все большее значение как эмульгаторы, органические полупродукты, растворители. Триэтаноламин используется для очистки природных газов, в парфюмерии, при приготовлении смазочных веществ.

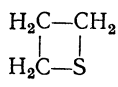
Свободная окись этилена используется при обработке хлопчатобумажных тканей, а также как дезинфицирующее средство.

Практическое значение оксетана и его производных в настоящее время невелико. Оксетановые кольца входят в состав некоторых антибиотиков. 3,3-Диэтилоксетан обладает хорошим анестезирующим, седативным и антиконвульсивным действием, но несколько токсичен.

3. Тиран (этиленсульфид) и тиетан (триметиленсульфид)



т. кип. 55—56°C,
 $n_D^{20} = 1,4914$

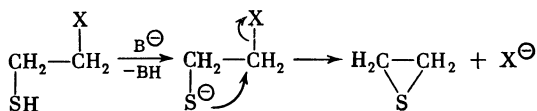


т. кип. 94°C (752 мм рт. ст.),
 $n_D^{23} = 1,5059$

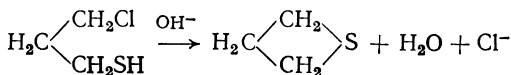
По сравнению с азиридином и оксираном тиран изучен гораздо меньше. Практическое значение тирана также пока небольшое. Тиран был получен и выделен в 1916 г.

Методы получения

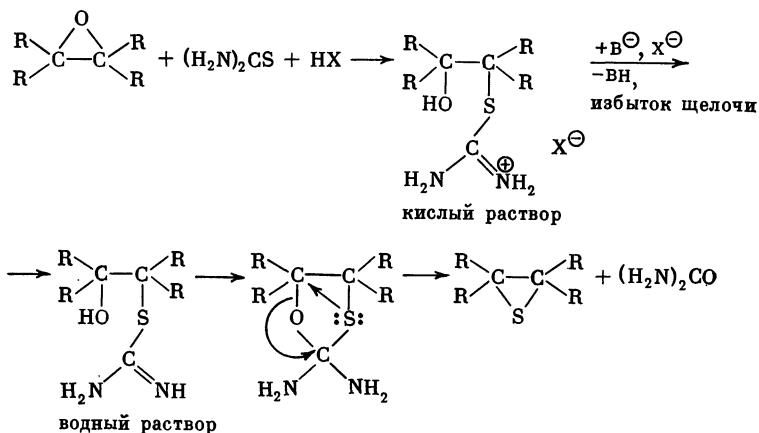
Тиран может быть получен дегидрогалогенированием 2-галогенэантиолов:



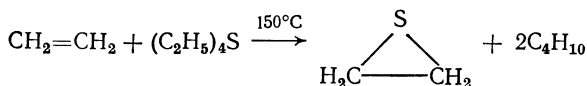
Дегидрирующими агентами в этой реакции служат борат натрия, бикарбонат натрия, ацетат натрия. Таким же способом можно получить и титан:



Другой метод получения тирана заключается во взаимодействии оксирана и его производных с тиомочевинной или другими тизоамидами:



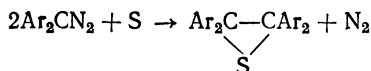
С низким выходом оказалось возможным синтезировать тиран и таким образом:



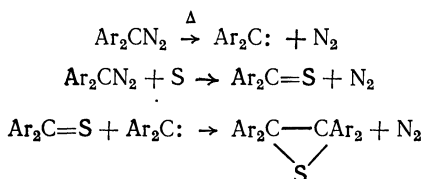
Получить тиран непосредственно взаимодействием олефинов с серой до сих пор не удалось. Как полагают, трудность этого синтеза заключается в предварительном получении атомарной серы. При облучении ультрафиолетовыми лучами с

длиной волны 2550—2290 Å тиокарбонильных соединений и олефинов в паровой фазе при 25°C наблюдается образование этиленсульфида и пропиленсульфида. Выход высок, но конверсия мала: за 60 мин — менее 0,1% превращения. Реакция протекает, видимо, через образование атомарной серы.

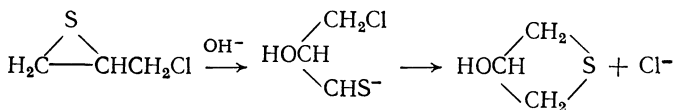
В 1962 г. была осуществлена реакция диарилдиазометана с серой при сильном нагреве. При этом выход производного тирана оказался почти количественным:



Сначала при термическом разложении Ar_2CN_2 образуется карбен $\text{Ar}_2\text{C}:$, который реагирует с продуктом взаимодействия Ar_2CN_2 и серы — диарилтиокетоном:

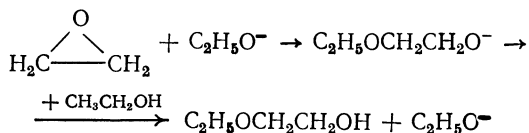


Производные тиетана можно получить расширением тиранового цикла в присутствии щелочи:

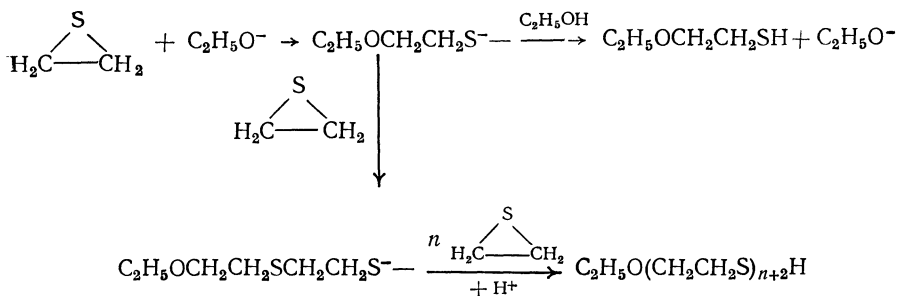


Реакции тирана и тиетана

В кислой или щелочной среде при действии нуклеофильного реагента кольцо тирана раскрывается. Однако в отличие от оксирана реакция протекает более сложно. Для оксирана реакция заканчивается образованием одного продукта присоединения нуклеофильного реагента к раскрытому кольцу:

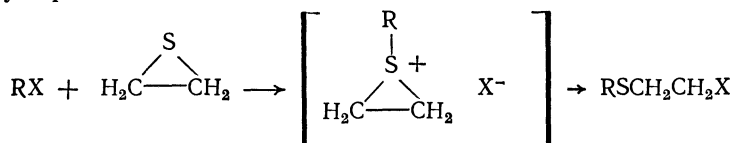


Для тирана аналогичная реакция заканчивается образованием полиэтиленсульфида или продукта двойного присоединения:



Причина различия заключается в том, что хотя ион меркаптида — более слабое основание, чем ион алкоксида, первый является более сильным нуклеофильным реагентом. Тенденция к полимеризации проявляется у тирана особенно в кислой среде, например в разбавленной HCl.

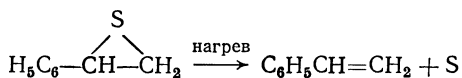
Раскрытие кольца тирана происходит под действием и других нуклеофильных реагентов: аминов, галогеноводородов, галогеноалкилов, галогеноангидридов, хлора, брома. В некоторых случаях нуклеофильный реагент действует на образовавшийся первоначально ион сульфония:



(R = H, алкил, ацил; X = Cl, Br, I).

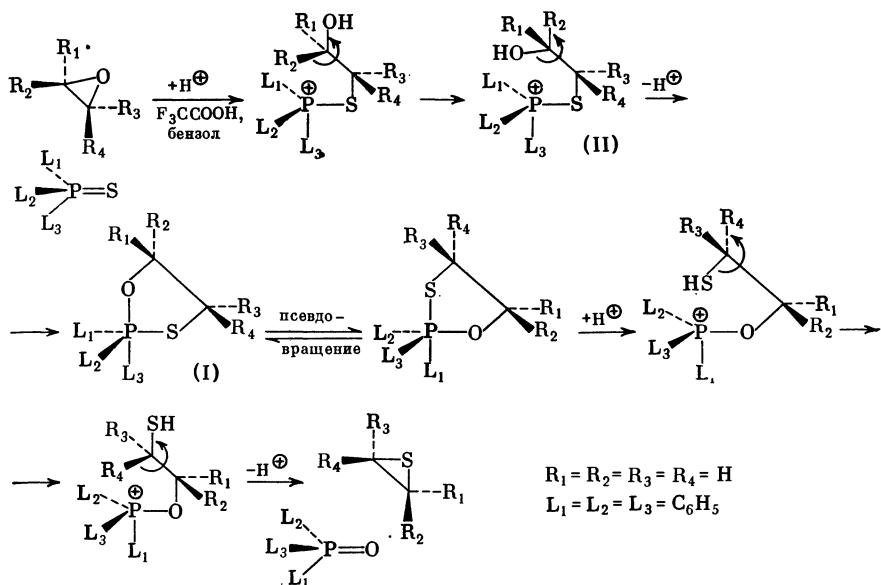
Во многих реакциях при расщеплении кольца под действием нуклеофильных реагентов (литийорганические соединения, реактивы Гриньяра, трифенилфосфин, триэтилфосфин) происходит образование олефинов с удалением атома серы. Чем больше число ароматических групп или электрооакцепторных заместителей, тем легче проходит десульфирование.

То же самое наблюдается и при термическом разложении фенолтирана:



Если тиран пропускать над Al₂O₃ при 220°C, то образуются 1,4-дитиан и этилен.

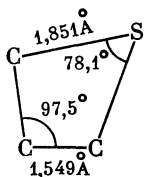
Интересна реакция превращения оксирана в тиран, включающая стадии протонирования и депротонирования и два вальденовских обращения. Вначале оксиран реагирует с трифенилфосфинсульфидом в присутствии F₃CCOOH в растворе бензола. Затем происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака фосфора гидроксильной группой в хиральной соли фосфония (II), которая после вальденовского обращения завершается образованием гетероцикла (I):



Стереохимический анализ показал, что конфигурация атома фосфора не изменяется после введения его в цикл, т. е. происходит одновременно инверсия кольца. Последующее раскрытие цикла и второе вальденовское обращение приводят к получению тирана.

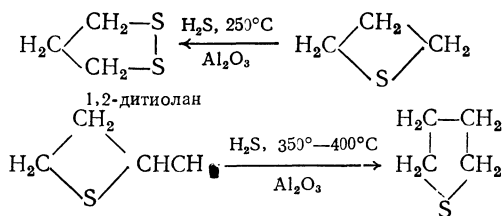
Раскрытие кольца тирана под действием электрофильных и нуклеофильных реагентов протекает в целом труднее, чем в случае окиси этилена, что связано с меньшей поляризацией связи C—S. (Дипольный момент для тирана равен $1,66 D$, для оксирана $-1,88 D$.) Электронная плотность у атома кислорода в оксиране выше, чем у атома серы в тиране. Поэтому следует ожидать большей реакционной способности первого по отношению к электрофильным реагентам. В отношении нуклеофильных реагентов сравнение затруднено, но тиран, видимо, в этом случае более реакционноспособен.

Молекула тиетана представляет собой неправильный четырехугольник

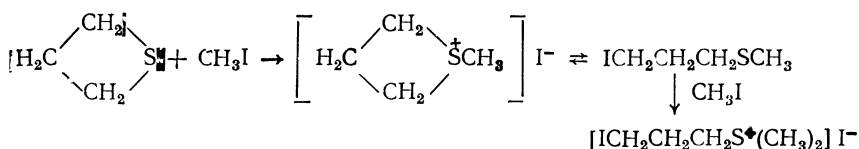


и имеет, видимо, плоскостное строение. Однако не все химики придерживаются этой точки зрения. Дипольный момент тиетана $1,78 D$. Тиетан занимает промежуточное положение по реакционной способности между тираном и тиофаном. В обычных условиях тиетаны яв-

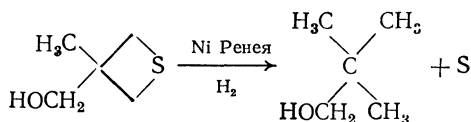
ляются довольно стабильными соединениями. В то время как тиран реагирует, как правило, с расщеплением кольца, тиетан раскрывает цикл лишь в тех случаях, когда электрофильная атака затрагивает неподделенную пару электронов у атома серы. Причина более низкой реакционной способности тиетана заключается в меньшем напряжении цикла по сравнению с тираном. Тиетаны более устойчивы к нагреву и свету. Они перегоняются без разложения даже при 150°C. При 250°C тиетан разлагается над окисью алюминия, давая сероводород, олефин и водород. В атмосфере сероводорода пиролиз тиетана над Al_2O_3 при 250°C приводит к образованию небольших количеств 1,2-дителиана. В этих же условиях, но при температуре 350—400°C 2-метилтиетан превращается в тиофан:



Медленная полимеризация тиетана наблюдается под действием прямого солнечного света, причем обычно получаются полимеры с молекулярной массой 400—800. Энергично протекает полимеризация под воздействием $AlCl_3$ или $SnCl_2$. В противоположность тиранам, тиетаны могут образовывать продукты присоединения (аддукты) без раскрытия кольца. Так, при реакции $HgCl_2$ с тиетаном образуются аддукты (по атому серы), которые используются для химической характеристики различных тиетанов. Взаимодействие метилиодида с тиетанами приводит к получению кристаллических аддуктов:



Бром при взаимодействии с тиетанами при низкой температуре образует оранжевые кристаллы дибрида, которые разлагаются при комнатной температуре. В отличие от тирана, тиетаны могут окисляться без раскрытия кольца с образованием сульфоксидов и сульфонов. Десульфирование тиетанов обычно происходит под действием никеля Ренея в кипящей воде или бензоле:



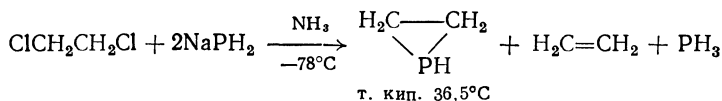
Практическое использование тирана

Тираны применяются как инсектициды и фунгициды. Так, в результате испытаний на наибольший токсический эффект по отношению к насекомым 6155 препаратов в числе лучших оказались тирины (эписульфиды кислот). Комплексы эписульфидов с металлами используются как добавки к смазочным веществам, а 3-феноксипропиленсульфид — как препарат для увеличения устойчивости винильных полимеров к разложению под действием света. При обработке шерстяных тканей тиранами образуются дисульфидные «мостики», обеспечивающие несминаемость шерсти. Фторпроизводные тиранов применяются для покрытия или пропитывания тканей и материалов с целью придания им водоотталкивающих свойств.

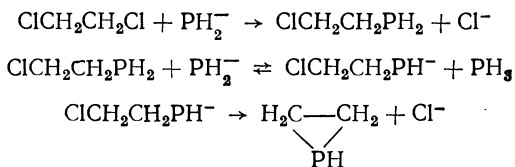
Тиран легко полимеризуется самопроизвольно, при стоянии и особенно под влиянием кислых добавок. Образующийся полиэтиленсульфид представляет собой белое вещество с молекулярной массой 1400—1700 и т. пл. 160—180°C. Сополимеризация пропиленсульфида с 25—30% этиленсульфида приводит к образованию каучукообразных полимеров с рядом полезных свойств. Сополимеризация алкенсульфидов с алкеноксидами приводит к образованию масел, употребляемых в качестве стабилизирующих добавок в различные смазочные материалы. Твердые сополимеры этого вида используются при изготовлении некоторых блоков в кибернетических устройствах.

4. Фосфиран и фосфетан

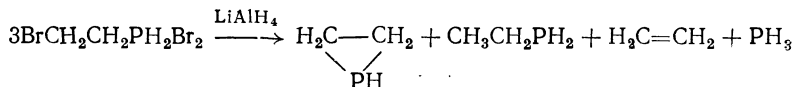
Фосфиран — трехчленный цикл, содержащий атом фосфора, — был получен в 1967 г. взаимодействием 1,2-дихлорэтана с ионом фосфида в безводном аммиаке:



Механизм такой реакции может быть изображен следующей схемой:



Известен и второй метод получения фосфирана, который заключается в восстановлении дибромиды 2-бромэтилфосфония с помощью LiAlH_4 (по аналогии с соответствующей реакцией в ряду циклопропана):

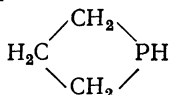


Эта реакция гладко протекает в диэтиловом эфире диэтиленгликоля с образованием смеси фосфирана, этилфосфина, этилена и фосфина.

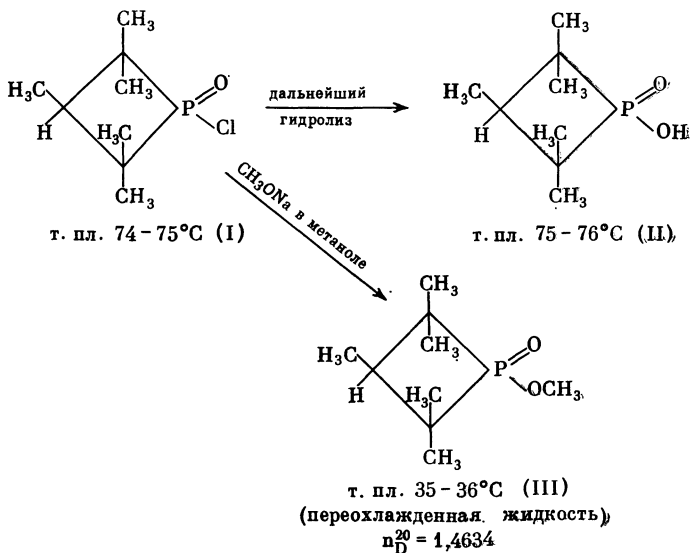
Молекулярная масса фосфирана в парах по данным масс-спектрометрии равна 60, что свидетельствует об отсутствии ассоциации молекул. Фосфиран — термически нестабильная жидкость и разлагается при 25°C в течение 24 ч с выделением этилфосфина, этилена и образованием вязкой массы. В присутствии HCl разложение происходит очень быстро с выделением, главным образом, фосфина и этилена.

Согласно расчетам, проведенным для выяснения зависимости инверсии атома фосфора от делокализации электронов в цикле, электронная плотность в молекуле фосфирана более лабильна, чем в азиридине, а энергетический барьер инверсии составляет приблизительно 163,8 кДж/моль, причем в инверсии участвуют и метиленовые протоны.

Незамещенный фосфетан

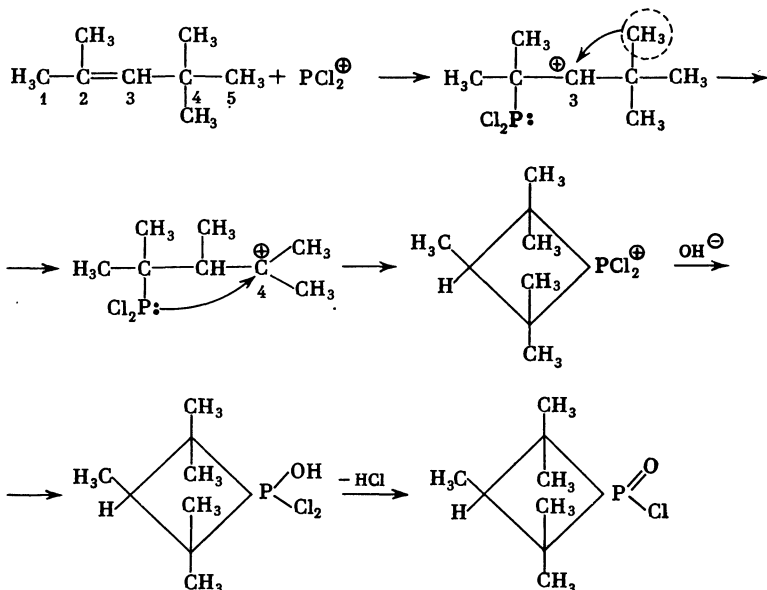


с трехвалентным фосфором в настоящее время еще не получен. Но в литературе сообщается о четырехчленных циклах, содержащих пятивалентный фосфор. Так, при взаимодействии 2,4,4-триметил-2-пентена с эквимолекулярными количествами PCl_3 и AlCl_3 в хлористом метиле и последующем гидролизе водой или водным метанолом был получен хлорид замещенного фосфетана (I). При длительном гидролизе образуется соединение (II), а под действием метилата натрия в метаноле на хлорид замещенного фосфетана (I) получается соединение (III):



Вещества (I), (II) и (III) не обесцвечивают бромную воду и раствор перманганата калия. Это обстоятельство предполагает отсутствие двойной связи и P—H-связей. Неизменность соединения (II) при кипячении с концентрированной азотной кислотой и концентрированной щелочью указывает на отсутствие P—O—C-связей. Структура (II) и (III) подтверждена ИК- и ЯМР-спектрами.

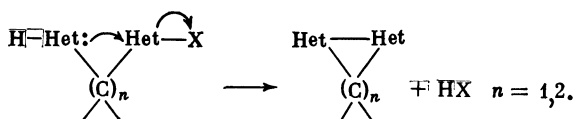
Предлагается следующий механизм образования (I) из 2,4,4-триметил-2-пентена:



PCl_2^+ образуется при взаимодействии AlCl_3 и PCl_3 . Из-за стерических препятствий объемный PCl_2^+ атакует преимущественно положение 2, а не 3. Миграция метильного радикала, возможно, связана с тем, что карбокатион 4 более стабилен, чем карбокатион 3. Циклизация происходит с отщеплением протона.

ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

К настоящему времени разработана общая схема синтеза трех- и четырехчленных циклов с двумя гетероатомами:

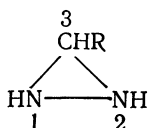


Эта схема предполагает реакцию внутримолекулярного нуклеофильного замещения, приводящую к замыканию цикла. Действующим началом в этой реакции являются неподеленные электронные пары у атомов азота и кислорода.

Все описываемые ниже трехчленные циклы с двумя гетероатомами являются стабильными соединениями, а диазирины, кроме того, являются химически инертными веществами. Электронная структура этих гетероциклов изучена еще слабо. Тем не менее класс этих соединений уже сейчас весьма интересен с точки зрения современной теоретической органической химии. Что касается четырехчленных гетероциклов с двумя и более гетероатомами, то они изучены в меньшей степени по сравнению с трехчленными аналогами. Устойчивость их также колеблется в широких интервалах и зависит от индивидуального строения каждого такого гетероцикла.

1. Диазиридины и диазетидины

Диазиридины представляют собой предельные трехчленные гетероциклы с двумя атомами азота в кольце:

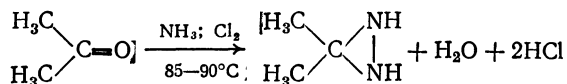


Они являются изомерами гидразонов и довольно легко могут быть превращены в соответствующие гидразины. Однако обратный синтез диазиридинов из производных гидразина до сих пор осуществить не удалось.

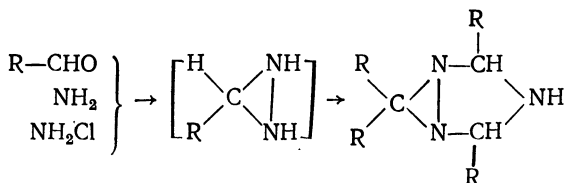
Диазетидины в зависимости от расположения атомов азота могут быть отнесены либо к 1,2-дiazетидинам, либо к 1,3-дiazетидинам.

Основные методы получения

Первые синтезы диазиридина были проведены при помощи хлорамин или N-хлоралкиламинов. Так, при взаимодействии ацетона, хлора и аммиака был получен 3,3-диметилдиазиридин:

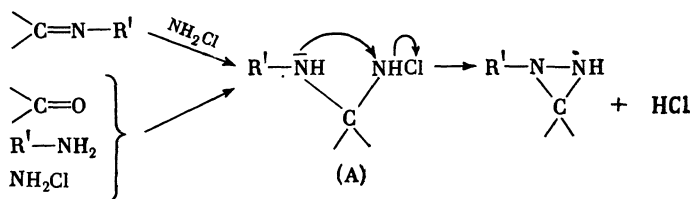


Эта реакция успешно протекает как в различных растворителях, так и в газовой фазе. При использовании жидкого аммиака выходы соответствующих диазиридинов достигают 93—96%. Если вместо кетон в качестве карбонильных соединений применять альдегиды, то реакция протекает несколько сложнее с образованием диазиридино-триазолидинов:

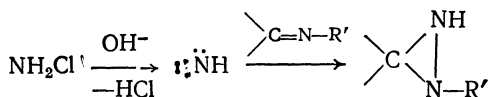


N-Хлоралкиламины являются слабыми аминирующими средствами, и производные диазиридина получают в этом случае с более низкими выходами.

Другой метод получения диазиридинов в принципе не отличается от первого. Разница заключается лишь в том, что во втором методе хлорамина заменяется на гидросиламин-О-сульфоокислоту. Такая замена имеет определенные преимущества: в противоположность хлорамину гидросиламин-О-сульфоокислота является вполне стабильным соединением, которое можно хранить нужное время и дозировать; при работе с ней почти не возникают неприятные побочные продукты; гидросиламин-О-сульфоокислота значительно более активный реагент, чем хлорамина. Оба метода синтеза диазиридинов в настоящее время хорошо разработаны. Механизм этих синтезов единый и в случае применения хлорамина может быть изображен следующей схемой:

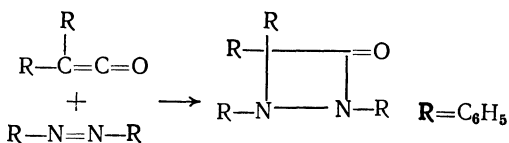


Образование диазиридина протекает как внутримолекулярная S_N2 -реакция. Отщепляющийся галоген вытесняется нуклеофильной группой, находящейся в положении 3, с образованием цикла. Нуклеофильными группами могут быть карбоанион, алкоксил, меркаптитид или, как на схеме, аминный азот. Пока не существует точного доказательства образования основания Шиффа как промежуточного продукта. Однако некоторые исследователи считают это возможным. В ходе кинетических исследований был исключен механизм образования диазиридинового цикла, который включает присоединение по двойной связи шиффова основания нитрена, возникающего в результате реакции

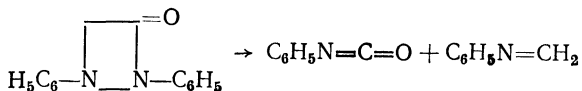


Было установлено, что образование диазиридинов через промежуточное соединение (A) протекает на несколько порядков быстрее, чем разложение хлорамина с образованием нитрена в отсутствие карбонильного соединения и амина или аммиака.

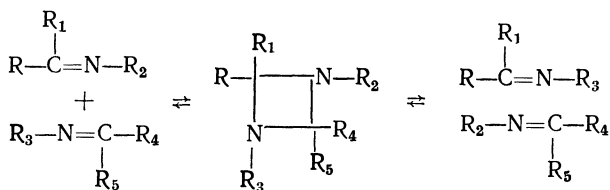
Общие методы образования 1,2-дiazетидинового кольца включают циклоприсоединение азосоединений к ненасыщенным соединениям с высокоактивной двойной связью (чаще всего к кетону):



1,2-Диазетидиновое кольцо может быть получено фотолизом диазокетонов в присутствии азосоединения. С повышением температуры 1,2-дiazетидиновый цикл расщепляется по связи N—N



Основной метод получения 1,3-дiazетидинов заключается в циклизации карбонильного соединения и аммиака или первичного амина. Получаемые при этом 1,3-дiazетидины (уретидины) находятся в равновесии с исходными веществами и продуктами их распада:

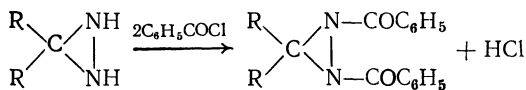


Структура, свойства и реакции диазиридинов и diaзетидинов

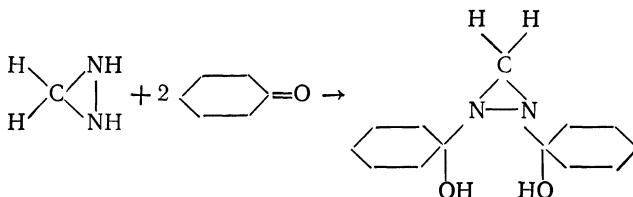
Диазиридины — бесцветные вещества, агрегатное состояние которых зависит от степени замещения по атомам азота: замещенные по одному атому азота диазиридины — кристаллы, которые плавятся при комнатной температуре, замещенные по двум атомам азота — жидкие вещества. Основность диазиридинов пока не определена. Все диазиридины могут быть расщеплены до гидразинов.

Экспериментальные данные свидетельствуют о равноценности обоих атомов азота в диазиридине. Прямое доказательство циклической структуры диазиридина дают значения сигналов протонов у углеродов кольца в спектре ЯМР.

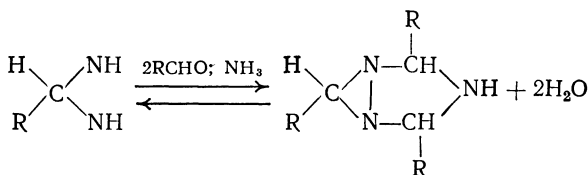
Реакции с сохранением цикла. Реакции с сохранением цикла — это в основном реакции алкилирования и ацилирования по азоту кольца, а также реакции присоединения диазиридинов по двойной связи карбонильной группы. Поскольку получать алкилированные по азоту диазиридины выгоднее в процессе самого синтеза диазиридинов, то реакция алкилирования этих соединений как отдельная реакция практического развития не получила. Напротив, ацилирование по азоту diaзетидинов — довольно известная реакция. Она протекает легко, иногда при простом смешивании компонентов. Бензоилирование диазиридинового азота хлористым бензоилом в эфире в присутствии триэтиламина также протекает гладко, но осуществлено лишь с диазиридинами, содержащими два незамещенных атома азота:



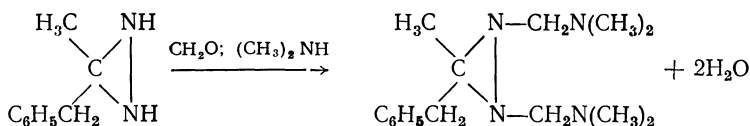
Присоединение диазиридинов по карбонильной группе известно для многих альдегидов и кетонов и их производных. Сам диазиридин, например, образует с двумя молекулами циклогексанона N, N'-(1,1'-диокси)-дифенилдиазирин по уравнению



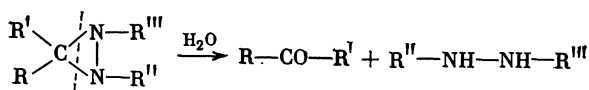
Особенно легко реагируют с диазиридином по этому типу реакции алифатические альдегиды. 3-Алкилдиазиридины, при синтезе которых присутствуют в избытке альдегид и аммиак, испытывают дальнейшие присоединения и дают продукты присоединения с исходным альдегидом и аммиаком — триазолидиновый цикл:



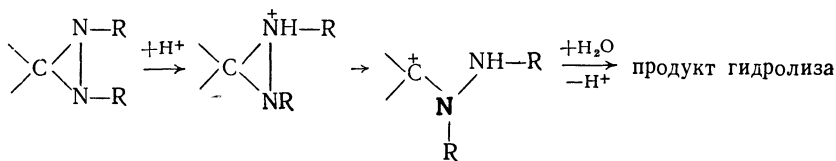
Тщательное изучение реакции присоединения диазиридина по карбонильной группе привело к осуществлению реакции Манниха для диазиридинов:



Реакции с раскрытием цикла. Раскрытие диазиридинового цикла происходит под действием кислот с образованием карбонильного соединения и производного гидразина:



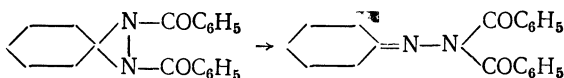
Предварительная стадия кислотного гидролиза диазиридинов заключается в протонизации одного из атомов азота. Затем происходит перемещение положительного заряда на соседний углерод с одновременным раскрытием кольца:



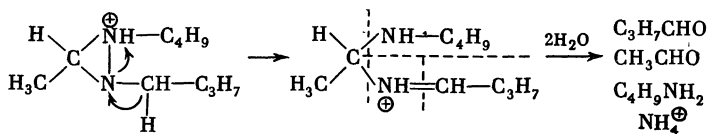
Гидролиз протекает тем легче, чем больше степень алкильного замещения у углерода, т. е. чем стабильнее образующийся карбокатион. Легкость кислотного гидролиза диазиридинов способствовала разработке удобного метода синтеза труднодоступных алкилированных гидразинов.

При наличии двух радикалов у атома углерода и под действием некоторых веществ или растворителя может происходить так называемая диазиридингидразоная перегруппировка.

Перегруппировка диазиридина в гидразон происходит в метаноле уже при комнатной температуре:

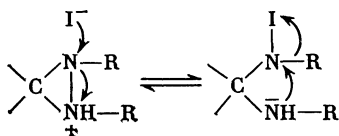


Она протекает быстрее в полярных растворителях. Роль растворителя в реакциях кислотного гидролиза диазиридинов вообще весьма значительна. Так, во многих неполярных органических растворителях происходит расщепление диазиридинового цикла не по связи C—N, а по связи N—N. Например, при нагревании 3-метил-1,2-дибутилдиазиридина в четыреххлористом углероде с соляной кислотой наблюдается только N—N-расщепление с образованием ацетальдегида, масляного альдегида, бутиламина и аммиака:



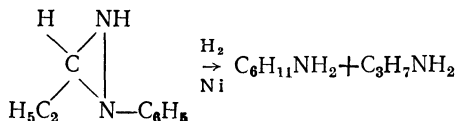
Механизм расщепления диазиридинов по N—N-связи следующий. Первоначально происходит протонирование атома азота. В плохо сольватирующем неполярном растворителе возможность стабилизации карбониевого иона очень мала. Если при этом у атома азота имеется заместитель, содержащий рядом с азотом группу CH, электронная пара последней под воздействием другого протонированного азота сдвигается к первому азоту. Этот электронный сдвиг вызывает одновременный разрыв связей C—H и N—N. При отсутствии заместителей у атома азота в диазиридинах в условиях кислотного гидролиза разрыв связи N—N обычно не происходит. Расщепление N—N-связи при всех прочих благоприятных условиях уменьшается при наличии двух разветвленных радикалов при атоме углерода диазиридинового кольца.

В кислых растворах диазиридины ведут себя как чрезвычайно сильные окислители, по силе приближающиеся к перекисям. Поэтому диазиридины, взаимодействуя в кислом растворе с восстановителями, претерпевают количественное расщепление кольца по N—N-связи. Особенно отчетливо реакция такого рода протекает с иодидом. Атака аниона иода на незаряженный азот протонированного диазиридина ведет к расщеплению цикла. Эта реакция обратна реакции образования трехчленного цикла с двумя гетероатомами, упомянутой ранее (с. 67):



Реакция диазиридина с иодидом протекает количественно уже на холоду, если хотя бы один азот диазиридина не замещен. Иодометрическое титрование применяется для определения чистоты синтезированных диазиридинов.

Восстановление диазиридинов в условиях гетерогенного катализа, например, в присутствии Ni Ренея ведет к расщеплению N—N-связи с последующим образованием смеси аминов:



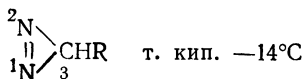
Однако если у диазиридина оба атома азота алкилированы, то восстановление с помощью LiAlH_4 не происходит.

Простые диазиридины малочувствительны к действию щелочей даже при многочасовом нагревании.

Практическое значение диазиридинов главным образом состоит в том, что они служат исходными веществами в новых промышленных синтезах производных гидразина. За последнее время диазиридины стали объектами исследования в поисках новых биологически активных веществ. В химической литературе приводятся данные о введении диазиридинового цикла в состав некоторых стероидов. Изучается влияние диазиридинового цикла на биологическую активность последних. Диазиридины также используются в качестве источника для получения некоторых труднодоступных азинов. Некоторые диазетидины находят применение в производстве полимеров.

2. Диазирины

Диазирины представляют собой трехчленные циклы, содержащие в кольце двойную связь между атомами азота:

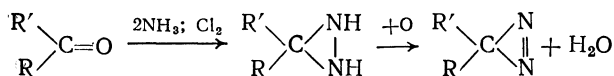


Иначе они называются циклодiazометанами и по химическим свойствам резко отличаются от линейного diaзометана.

Методы получения diaзиринов

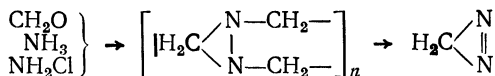
В настоящее время наиболее распространенными исходными соединениями для получения diaзиринов следует считать diaзиридины с незамещенными атомами азота, которые легко окисляются до diaзиринов под действием окиси ртути, или щелочного раствора перманганата калия, или кислого раствора бихромата калия.

Особенно часто эту реакцию проводят в присутствии окиси серебра. Поскольку наиболее доступны diaзиридины, синтезированные из кетонов, аммиака и хлорамина, т. е. 3,3-диалкил-diaзиридины, то и большинство производных diaзиринов было получено именно окислением 3,3-диалкил-diaзиридинов:

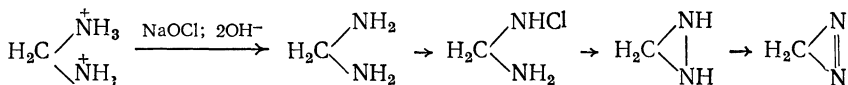


Окисление diaзиридинов до diaзиринов протекает быстро и с хорошим выходом.

Цикло-diazометан — простейший diaзирин — был получен при взаимодействии формальдегида, аммиака и хлорамина с последующим окислением образующегося высокомолекулярного продукта бихроматом калия в серной кислоте:



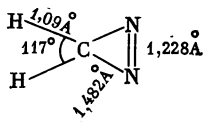
Оме и Шмитц описали другой простой синтез diaзиринов. Сульфат метиленамина, который получается из формальдегида, формамида и серной кислоты, вносится в щелочной раствор гипохлорида. При этом последовательно происходит нейтрализация, N-хлорирование, замыкание в diaзиридиновое кольцо и окисление его до diaзирина:



Низшие diaзирины представляют собой низкокипящие бесцветные жидкости, высшие diaзирины могут кристаллизоваться. Простые diaзирины смешиваются со всеми органическими растворителями, но не с водой.

Электронная структура диазиринов

На основании расчетов микроволновых спектров диазирина была построена следующая геометрическая схема этого соединения:



Электронная структура диазирина чаще всего изображается с помощью модели Коулсона. Основная идея этой модели, как уже упоминалось в случае азиридина и оксирана, заключается в предположении о наличии «банановых» связей в напряженном трехчленном цикле. Согласно модели Коулсона, два атома азота и один атом углерода в диазириновом цикле представляют по две гибридные p -орбитали для образования трех циклических связей между этими атомами. Каждый атом азота дополнительно представляет по одной p -орбитали, перпендикулярной к плоскости кольца, для образования π -связи между атомами азота. Неподеленные пары электронов обоих атомов азота находятся на двух гибридных p -орбиталях этих атомов, выходящих за пределы кольца.

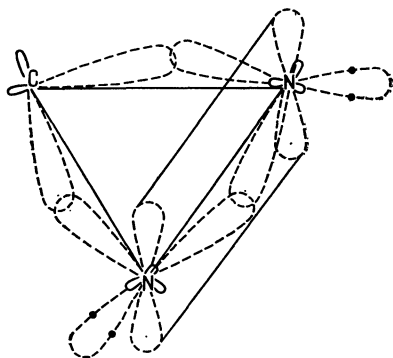


Рис. 6

Таким образом, на 10 атомных p -орбиталях, участвующих в образовании молекулы диазирина, находится 12 электронов. Из этих атомных орбиталей с помощью их линейных комбинаций рассчитывают молекулярные орбитали. Соответствуют ли молекулярные орбитали и распределение электронов на них тем комбинациям атомных орбиталей, которые изображены для диазирина на рис. 6? Современные представления о молекуле связывают возможность комбинирования атомных орбиталей с наличием определенных элементов симметрии в данной молекуле. Эта зависимость изучается с помощью теории групп. Именно анализ, произведенный на основании теории групп, привел к изображенной на рис. 6 модели Коулсона для диазирина. Наиболее уязвимым местом в этой модели является некоторая неопределенность в местонахождении неподеленных электронных пар обоих атомов азота.

Изучение УФ-спектров диазирина позволило получить дополнительные данные о распределении электронов по орбиталям. Оказывается, что в основном состоянии распределение электронов по орбиталям в молекуле диазирина соответствует модели Коулсона. При

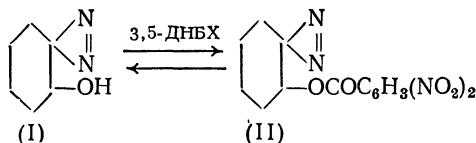
возбуждении этой молекулы повышается делокализация электронов, участвующих в создании трехчленного цикла, в то время как неподеленные электронные пары атомов азота еще больше локализируются. В этом случае у диазиринов имеется интенсивное коротковолновое поглощение ниже 1900 Å и более слабое поглощение между 3200 и 3600 Å. Первое лежит в спектральной области, в которой находится полоса поглощения для циклопропана и может быть рассмотрено как соответствующий переход в возбужденное состояние трехчленного цикла $\pi \rightarrow \pi^*$. Это поглощение характеризуется обычно некоторым bathochромным сдвигом. Гипсохромный сдвиг, сопутствующий $n \rightarrow \pi^*$ -переходу, в УФ-спектрах не обнаружен. Все изложенное позволяет утверждать, что поглощение при 3200 Å в основном сопровождается $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходом. Маловероятно, что это поглощение может быть объяснено нормальным $n \rightarrow \pi^*$ -переходом.

В 1970 г. были опубликованы таблицы рассчитанных величин энергии высших заполненных молекулярных орбиталей для некоторых трехчленных циклов, в том числе и для диазирина. Согласно этим данным, а также величинам ионизационных потенциалов неподеленные электронные пары обоих атомов азота достаточно сильно делокализованы совместно с π -электронами двойной связи $N=N$ и σ -электронами всего цикла. Каждая неподеленная пара электронов локализована по отношению к обоим атомам азота лишь на 56%.

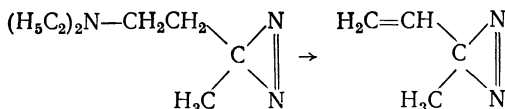
Результаты таких расчетов не соответствуют выводам о сильной локализации неподеленных электронных пар у атомов азота, сделанным на основании УФ-спектроскопии. По-видимому, для разрешения вопроса о состоянии неподеленных электронных пар в диазирине нужны дополнительные исследования.

Реакции диазирина

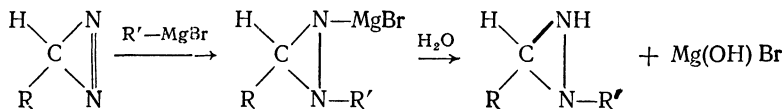
Реакции с сохранением диазиринового цикла. Диазириновый цикл довольно инертен по отношению к многим химическим реагентам. Поэтому реакции функциональных групп, даже находящихся в непосредственной близости от диазиринового цикла, протекают без расщепления последнего. Например, оксипроизводное диазирина (I) при действии 3,5-динитробензоилхлорида дает кристаллический динитробензоат (II) без раскрытия диазиринового цикла:



Кватернизация диазирина иодистым метилом с последующим расщеплением по Гофману также не затрагивает диазириновый цикл:

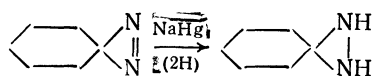


Трехчленный цикл сохраняется и в реакциях диазирина с некоторыми нуклеофильными реагентами. С-Алкилдиазирин, полученные из альдегидов, могут быть алкилированы также и по азоту путем присоединения к двойной связи диазиринового цикла алкилмагниобромида:

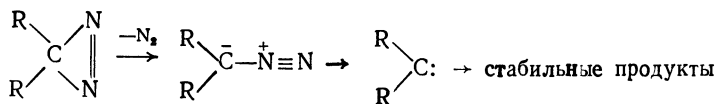


Эта реакция, с одной стороны, может служить методом получения замещенных диазиридинов, с другой — для характеристики и подтверждения структуры исходного диазирина. Используя эту реакцию, последующим гидролизом получаемого производного диазиридина можно синтезировать некоторые труднодоступные алкилгидразины. Другие металлорганические соединения также присоединяются по двойной связи диазиринов. Пентаметилендиазирин реагирует с фениллитием или бутиллитием с образованием соответствующих диазиридинов.

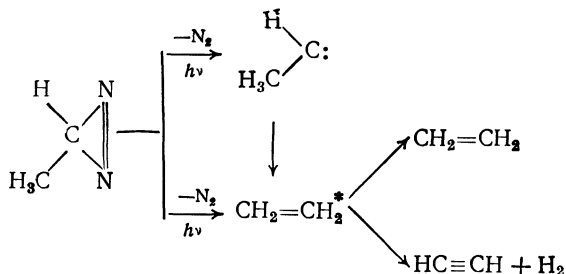
При восстановлении диазиринов водород присоединяется по связи N—N, чаще всего в присутствии амальгам щелочных металлов:



Реакции диазиринов с расщеплением диазиринового цикла. К этому типу реакций диазирина относятся прежде всего фотолиз и термическое расщепление диазиринов. Фотолиз диазиринов протекает по электроциклическому механизму расщепления кольца с образованием карбенов:

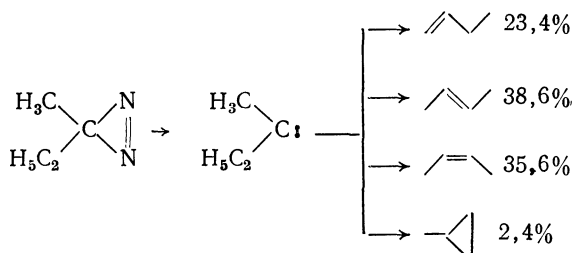


Легко происходит фотолиз метилдиазираина. Для описания этого процесса предложена следующая схема:

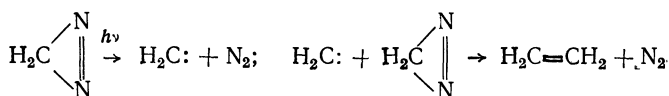


Активированный метилдиазирин распадается на азот и метилкарбен; последний перегруппировывается в этилен с повышенной энергией. Возбужденный этилен может отдать свою избыточную энергию при

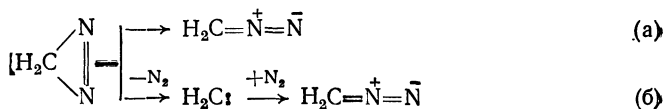
каком-либо столкновении с другими частицами и превратиться в стабильный этилен или претерпеть распад на ацетилен и водород. Исследования показали, что весь активированный метилдiazирин переходит первоначально в этилен, причем 60% этилена обладают избыточной энергией, 40% этилена образуются в стабильной форме (по-видимому, непосредственно из фотоактивированного метилдiazирина). При фотолизе метилэтилдiazирина получены следующие продукты стабилизации метилэтилкарбена:



Фотолиз самого diaziрина в газовой фазе дает в качестве основных продуктов этилен и азот, причем образующийся карбен стабилизируется за счет вторичной реакции карбена с исходным diaziрином

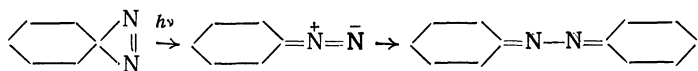


При фотолизе diaziрина в присутствии, например, *транс*-бутена можно получить *транс*-1,2-диметилциклопропан. Реакция протекает стереоспецифично, и соответствующий *цис*-изомер почти не образуется. В особых условиях облучения — в матрице из твердого азота при 20 К, как это было доказано с помощью ИК-спектроскопии, — diaziрин превращается в линейный diaзометан. Такое превращение может осуществляться двумя путями: либо при простом размыкании цикла (а), либо при реакции образующегося карбена с выделившимся азотом (б):

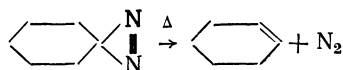


Кинетические исследования с использованием меченого азота показали, что образование diaзометана при фотолизе diaziрина в указанных выше условиях протекает по второму пути. С точки зрения эффективности применяемых в таких случаях современных кинетических исследований и современной аппаратуры интересно исследование фотолиза пентаметилдiazирина в жидкой фазе. Здесь также наблюдается изомеризация diaziринового цикла в линейное diaзо-соединение. При изучении кинетики этого превращения с помощью ИК-спектроскопии удалось установить, что при быстром проведении

реакции образуется промежуточное соединение — линейный диазо-циклогексан с продолжительностью существования всего несколько минут. В последующем этот продукт превращается в стабильный азин циклогексанона:



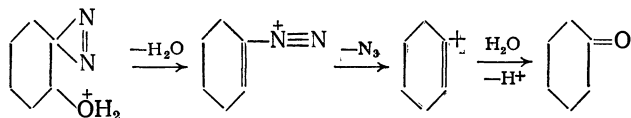
Несколько иначе проходит термическое разложение пентаметиленадиазирин при 160° С. В этом случае получают циклогексен и азот:



Термическое разложение производных диазирина с образованием соответствующих олефинов и азота характерно для этого класса соединений.

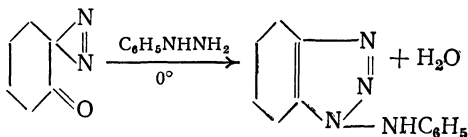
Реакцией с раскрытием диазиринового цикла является также к и с л о т н о е р а с щ е п л е н и е диазиринов. В целом диазирины довольно устойчивы к действию электрофильных реагентов, и частичное протонирование происходит под воздействием только сильных концентрированных кислот. Однако при наличии в цикле кислородсодержащих заместителей или заместителей, содержащих двойную связь, расщепление кольца протекает сравнительно легко.

Например, α-оксипентаметилендиазирин быстро разлагается уже 50%-ной серной кислотой, а при 90° С и 2н. серная кислота вызывает быстрое расщепление диазиринового кольца на циклогексанон и азот. Механизм реакции предполагает предварительное образование оксониевого иона с последующим отщеплением воды и переходом положительного заряда на атом азота одновременно с раскрытием кольца:

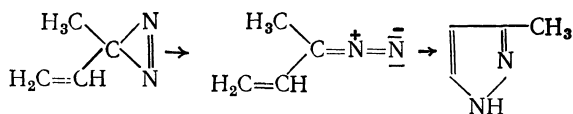


Фотохимическое, термическое и кислотное расщепление диазиринового цикла обычно происходит ступенчато по обоим связям С—N.

Известно немного реакций, в которых цикл разрывается лишь по одной связи С—N. Эти реакции протекают с расширением цикла. Так, при взаимодействии циклического диазокетона с фенилгидразином образуется производное триазола:



В заключение интересно отметить, что упомянутая выше реакция изомеризации винильных производных трехчленных гетероциклов с одним гетероатомом (азиридин, оксиран) в пятичленный гетероцикл имеет место и в ряду диазирина с образованием пиразола:

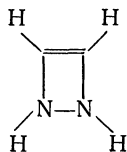


Реакция происходит при комнатной температуре с хорошим выходом.

Практическая ценность диазиринов пока заключается в использовании их для нетрудного синтеза гидразинов и циклопропановых производных. В последнее время интенсивно исследуется поведение диазиринового цикла, входящего в состав стероидов.

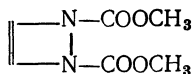
3. 1,2-Диазетины

Теоретические расчеты показывают, что 3-дiazетин



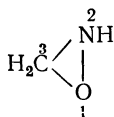
должен обладать некоторой степенью ароматичности с энергией делокализации в 37,8 кДж/моль. Попытки получить такой diaзетин циклоприсоединением азосоединения к ацетилену или обработкой diaзетидинона цинковой пылью окончились неудачей.

В 1972 г. опубликованы данные о синтезе псевдоароматического (6π-электронная система) соединения диметилового эфира 1,2-diazетин-1,2-дикарбоновой кислоты:



4. Оксазиридины

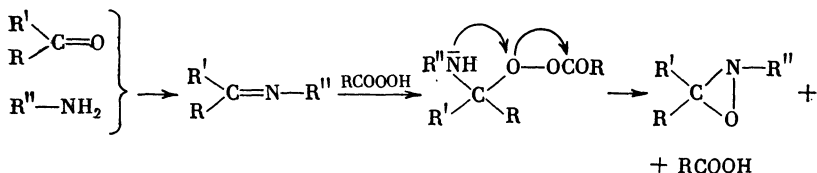
Оксазиридины были получены раньше других трехчленных гетероциклов с двумя гетероатомами. Оксазиридины (иногда их называют оксазиранами) являются циклическими изомерами нитронов. Нумерация в кольце оксазиридинов начинается с кислорода, азот находится в положении 2, углерод — в положении 3:



Наиболее устойчивы 2-алкилоксазиридины, более склонны к разложению 2-арилзамещенные оксазиридины. Незамещенные по азоту оксазиридины разлагаются очень легко. Большинство 2-алкилоксазиридинов представляет собой жидкости с неприятным запахом. Они смешиваются со всеми органическими растворителями, но нерастворимы в воде.

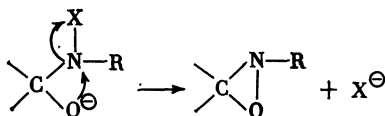
Основные методы получения

2-Алкилоксазиридины обычно получают при взаимодействии оснований Шиффа с надкислотами:



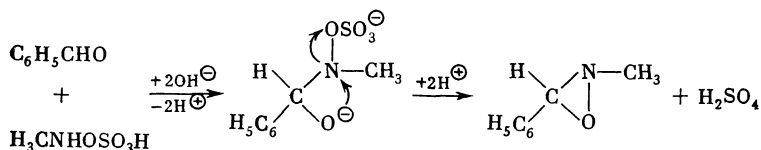
В качестве карбонильного компонента могут быть использованы алифатические, ароматические, гетероциклические альдегиды, алифатические или алициклические кетоны, в качестве аминного компонента практически может быть взят любой алифатический амин.

Другим методом получения 2-алкилоксазиридинов является карбонилирование некоторых аминов. В противоположность надкислотному методу здесь подвергается нуклеофильной атаке атом азота, а не атом кислорода:



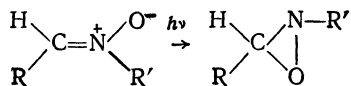
В качестве аминного компонента применяются алкильные производные хлорамина ($\text{X} = \text{Cl}$) или гидроксиламина-О-сульфо кислоты ($\text{X} = \text{O-SO}_3\text{H}$).

Так, бензальдегид в щелочном растворе реагирует с метилгидроксиламин-О-сульфо кислотой и образует N-метилоксазиридин:



Этот метод вполне пригоден в тех случаях, когда в качестве исходного вещества берутся алициклические или ароматические альдегиды и кетоны, и непригоден, если у азота имеются объемные алкильные заместители.

2-Алкилоксазиридины могут быть также получены фотоизомеризацией нитрона. Реакция происходит даже при дневном свете:



Этот же метод применяется при синтезе легко разлагающихся 2-арилоксазиринов.

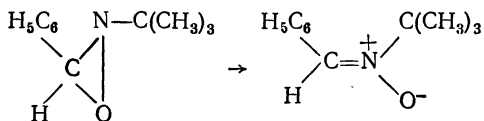
Структура и свойства оксазиринов

Доказательства структуры оксазиринов как трехчленных циклов с двумя гетероатомами были представлены на основании результатов физических методов исследования этих веществ. Так, УФ-спектры показали, что оксазиридины не дают максимумов поглощения, характерных для их линейных изомеров — нитронов. С другой стороны, УФ-спектры 3-арилоксазиринов хорошо согласуются с УФ-спектрами аналогично замещенных оксиранов.

ИК-спектры оксазиринов свидетельствуют об отсутствии двойной связи в их структуре. Плоскостное строение оксазиринов подтверждают данные ЯМР-спектров. Химические превращения оксазиринов также не противоречат структуре с трехчленным циклом.

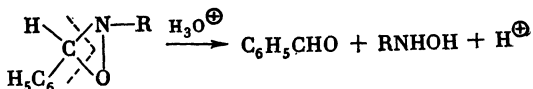
Все реакции оксазиринов приводят к раскрытию цикла. При этом продуктами реакции в большинстве случаев являются карбонильные соединения, амины и амиды кислот. Классификация реакций оксазиринов часто основывается на отношении к реагентам связи O—N в цикле: эта связь либо сохраняется в продуктах реакции, либо разрывается после предварительной поляризации или претерпевает одноэлектронное расщепление.

Связь O—N сохраняется при изомеризации арилоксазиринов в нитроны при нагревании:



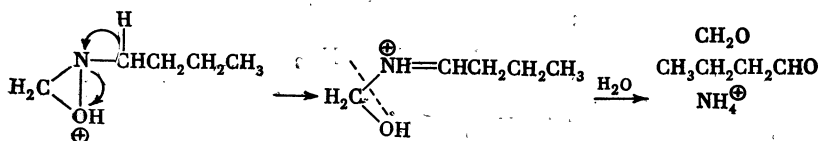
Эта изомеризация протекает особенно легко, если углерод цикла имеет два арильных радикала (фенильные группы стабилизируют положительный заряд на азоте).

Другой реакцией арилоксазиринов с сохранением связи O—N является кислотный гидролиз до N-алкилгидроксиламинов:



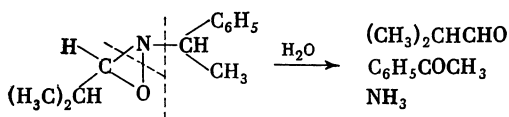
Действие кислот на алкилоксазиридины принципиально отличается от действия кислот на арилоксазиридины. Например, 2-бутилоксазирин расщепляет-

ся спиртовым раствором серной кислоты до формальдегида, *n*-масляного альдегида и аммиака, а не испытывает изомеризации в соответствующий *N*-алкилгидроксиламин:



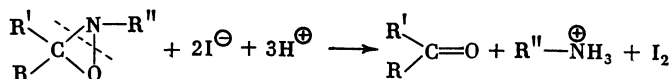
Реакция, видимо, начинается с протонирования кислорода цикла. Затем при раскрытии кольца электронная пара разорвавшейся связи *N*—*O* притягивается кислородом. Сдвиг электронной плотности в сторону кислорода в свою очередь вызывает обеднение электронами атома азота. Дефицит электронной плотности у азота возмещается присоединением к азоту водорода метиленовой группы со своей электронной парой. После гидролиза промежуточного соединения образуются конечные продукты реакции.

2-Алкилоксазиридины, у которых *N*-алкильный радикал имеет, по крайней мере, один атом водорода при α -*C*-атоме, чувствительны также и к действию щелочей. Так, 3-изопропил-2-(α -фенил-)этилоксазиридин при щелочном гидролизе дает изомазляный альдегид (57%), ацетофенон (25%) и аммиак:



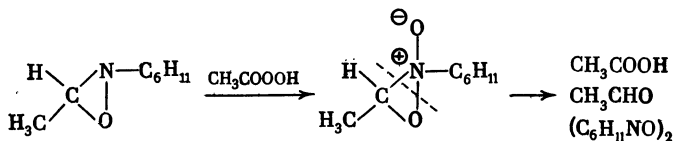
Следует заметить, что оксазиридиновый цикл, не имеющий в радикале при азоте α -водородного атома, со щелочью не реагирует.

Расщепление *O*—*N*-связи происходит и при восстановлении оксазиридов. Оксазиридины восстанавливаются бромистоводородной кислотой и различными иодидами. Из кислых растворов иодидов все оксазиридины выделяют два эквивалента иода. Эта реакция широко применяется для количественного определения оксазиридов в исследуемых смесях:

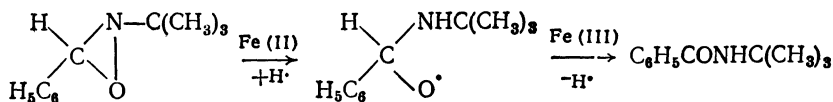


Каталитическое гидрирование оксазиридов над платиной обычно приводит к образованию вторичных аминов.

Окисление оксазиридина также сопровождается разрывом связи *N*—*O*. Например, окисление оксазиридина надуксусной кислотой приводит к образованию нитрозосоединений:

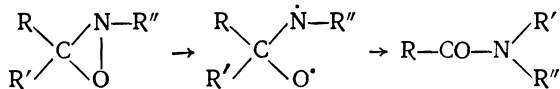


В некоторых реакциях при соответствующих условиях связь N—O ведет себя так же, как связь —O—O— в алифатических перекисях. Одна из реакций такого рода происходит при действии водного раствора соли железа (II) на 2-метил-бутил-3-фенилоксиазирин при комнатной температуре. Реакция протекает по радикальному механизму:



Энергетически богатая связь N—O в оксазиридиновом цикле гомолитически разрывается с помощью иона железа. Образуется алкоксильный радикал, который окисляется до амида кислоты другой молекулой оксазиридина, причем эта молекула в свою очередь превращается в алкоксильный радикал. Впрочем, некоторые исследователи полагают, что окисление алкоксильного радикала происходит под действием трехзарядного иона железа.

При температуре 300°C радикальное расщепление связи N—O в оксазиридинах может происходить и без воздействия ионов некоторых металлов. В результате гомолитического расщепления N—O-связи образуется бирадикал, который затем перегруппировывается в соответствующий амид кислоты:



Работы по исследованию оксазиридинов в настоящее время представляют, главным образом, теоретический интерес.

В литературе также имеются указания на применение оксазиридинов в радикальной полимеризации мономеров типа метакрилата в качестве инициатора радикалов [в присутствии хлоридов железа (II)].

Литература к главе II

Гембицкий П. А., Жук Д. С., Каргин В. А. Химия этиленimina. М., Наука, 1966.

Шмитц Э. Трехчленные циклы с двумя гетероатомами. М., Мир, 1970.

Трех- и четырехчленные гетероциклические соединения. А. Weissberger (ed.), Vol. 19 Part I and II. Interscience, N. Y., 1964.

Зимakov П. В. Окись этилена. М., Химия, 1967.

Сандер М. Тираны. — Усп. хим., 37, № 3, 433—468, 1968.

Сандер М. Тиетаны. — Chem. Revs., 66, № 3, 341—353, 1966.

Эмануэль Н. М., Дымент О. Н., Блюмберг Э. А. Современные методы получения окиси этилена и окиси пропилена. — ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 14, № 3, 248—262, 1969.

Гладышева Ф. Н., Синеоков А. П., Этлис В. С. Реакции азиридинов с расширением кольца. — Усп. хим., 39, № 2, 235—258, 1970.

Crist D. R., Leonard N. J. Малые заряженные гетероциклы. — Angew. Chem., 81, № 23, 953—1008, 1969.

Grois S. J. Инверсия азота в азиридинах. Trans. N. Y. Acad. sci., 31, № 8, 931—950, 1969.

Sato S., Katoh N., Ohta M. Азирины. — Bull. chem. Soc. Japan, 40, № 12, 2936—2938, 1967.

Hassner A., Fowler F. W. Синтезы и реакции 1-азиринов. — J. Am. Chem. Soc., 90, № 11, 2869—2881, 1968.

Нуретдинова О. Н., Арбузов Б. А. Изомеризация тиранового цикла в тиетановый. — Изв. АН СССР, сер. хим., № 10, 2318—2321, 1968.

Strausz O. P., Font J., Dedio E. L., Kebarle P., Gunning H. E. Присоединение по тройной углерод-углеродной связи и образование тиранов. — J. Am. Chem. Soc., 89, № 18, 4805—4807, 1967.

Wagner R. I., Freeman L. D., Goldwhite H., Rowse D. G. Фосфиран (фосфоциклопропан). — *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, № 5, 1102—1104, 1967.

Reed R. A. Диазиридины и диазирины. *Chem. and Ind.*, № 13, 529—535, 1966.

Freu H. M. Фотолиз диазиринов. — *Pure and Appl. Chem.*, **9**, № 4, 527—537, 1964.

Kochanski E., Lehn J. M. Электронное строение циклопропана, циклопропена и диазирина. — *Theoret. chim. acta*, **14**, № 4, 281—304, 1969.

Splitter J. S., Calvin M. Оксазиридины. — *J. org. chem.*, **30**, № 10, 3427—3436, 1965.

Wadsworth D. H. Легкий синтез азетидинов. — *J. org. chem.*, **32**, № 4, 1184—1187, 1967.

Fahr E., Fischer W., Jung A., Sauer L., Mappschreck A. 1,2-диазетидины. — *Tetrahedron Letters*, № 2, 161—164, 1967.

Самитов Ю. Ю., Богатский А. В., Филлин Г. А. Конфигурация и конформация замещенных оксетанов. — *ДАН СССР*, **192**, № 1, 138—141, 1970.

Raquette L. A., Freeman J. P. Механизм образования тиетана. — *J. org. chem.*, **35**, № 7, 2249—2253, 1970.

Harpp D. N., Gleason J. G. Химия малых циклов, содержащих серу. — *J. org. chem.*, **35**, № 10, 3259—3263, 1970.

Naake P. Замещение при фосфоре в четырехчленном кольце. — *Chem. Commun.* № 22, 1502—1503, 1970.

Schmid H. Фотохимические реакции гетероциклических соединений. — *Chimia*, **27**, № 3, 172, 1973.

Bowie J. H., Nussey B. Термические перегруппировки 2,3-дифенил-2Н-азирина. — *Perkin Trans. I*, **16**, 1693—1696, 1973.

Fowler F. W. Синтезы и реакции 1-азиринов. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **13**, 1971.

Petersen H., Brisotti R. L. Этиленимин и фосфиран. Расширенная теория Хюккеля. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, № 2, 346—353, 1971.

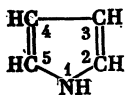
Глава III

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

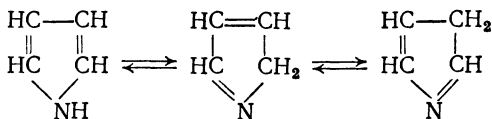
В отличие от трехчленных и четырехчленных гетероциклов многие пятичленные гетероциклы являются характерными представителями ароматических гетероциклических соединений. Ароматическая структура гетероцикла обуславливает появление особых свойств. Если трехчленные и четырехчленные гетероциклы во многом повторяют свойства соответствующих линейных алифатических соединений, то в пятичленных гетероциклических соединениях аналогия с последними появляется лишь в их восстановленных формах. Большинство реакций ароматических пятичленных гетероциклов напоминают реакции бензольного ряда, но стабильность кольца и способность вступать в определенные реакции для них колеблется в весьма широких пределах. В значительной мере это зависит от природы гетероатома в цикле, а также имеющих заместителей. В целом реакции пятичленных гетероциклов весьма разнообразны, а сами эти соединения, особенно в последнее время, получили большое практическое значение.

1. Пиррол и его производные

Пиррол является пятичленным гетероциклическим соединением, содержащим в цикле атом азота:

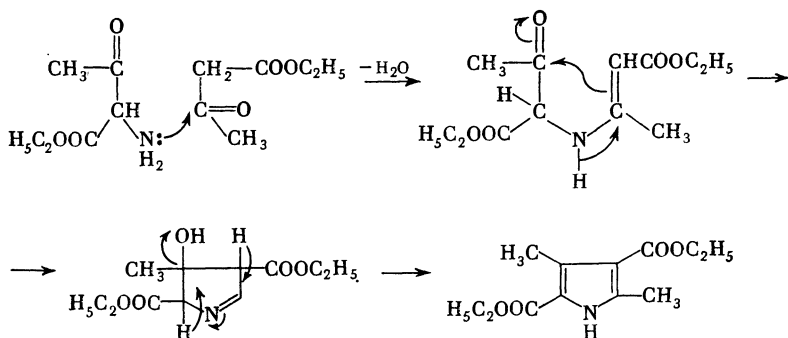


Нумерация атомов в кольце пиррола начинается с атома азота. 2,5- и 3,4-Положения можно также обозначить буквами α и β соответственно. В химии пиррола накапливается все больше и больше данных о существовании двух других таутомерных форм пиррола — α - и β -пирроленах:



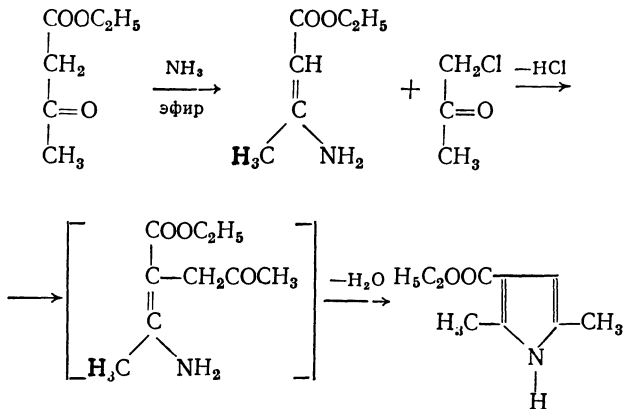
Основные методы получения

Наиболее старым и общим методом получения пиррола является метод Кнорра. Он основан на конденсации α -аминокетонов или эфиров α -амино- β -кетокислот с соединениями, имеющими активную α -метиленовую группу. Так, при конденсации α -аминоацетоуксусного эфира с ацетоуксусным эфиром легко образуется диэтиловый эфир 2,4-диметилпиррол-3,5-дикарбоновой кислоты:

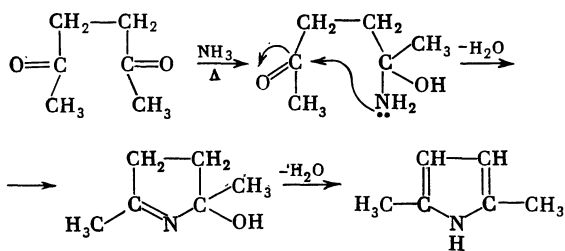


Выход конечного продукта сильно зависит от природы заместителей в исходных карбонильных соединениях и от pH реакционной среды.

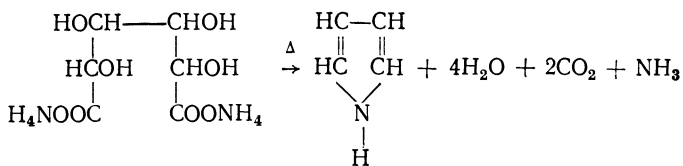
В синтезе пирролов по Ганчу исходными веществами являются α -галогенкетоны или α -галогенальдегиды, β -кетозфиры или β -дикетоны и аммиак. Сначала образуется енамин, который затем подвергается C-алкилированию. Продукт алкилирования циклизуется за счет аминной и карбонильной групп:



Производные пиррола можно также получить при нагревании 1,4-дикетонов в атмосфере аммиака:



Простой метод получения пиррола состоит в сухой перегонке аммониевой соли слизевой кислоты:



Электронная структура пиррола

4π-электрона двойных связей и неподеленная пара электронов азота в пиррольном цикле образуют π-электронный секстет. Этот секстет и определяет ароматические свойства пиррола во многих реакциях.

Атом азота в основном состоянии имеет три валентных электрона, причем они располагаются на трех взаимно перпендикулярных *p*-орбиталях. В этом состоянии атома азота неподеленная пара электронов находится на 2s-орбитали. Такая электронная конфигурация атома азота характерна для молекулы аммиака. Как известно, валентные связи в молекуле аммиака направлены вдоль ребер трехгранной пирамиды. Во многих органических соединениях, однако, имеет место *sp*²-гибридизация 2s- и двух 2*p*-орбиталей атома азота. На трех гибридованных орбиталях размещаются три валентных электрона, на четвертой, чистой *p*-орбитали располагается неподеленная пара электронов.

В кольце пиррола атом азота находится также в состоянии *sp*²-гибридизации и описывается тригональной конфигурацией, при которой гибридованные *sp*²-орбитали располагаются в одной плоскости под углом примерно 120°.

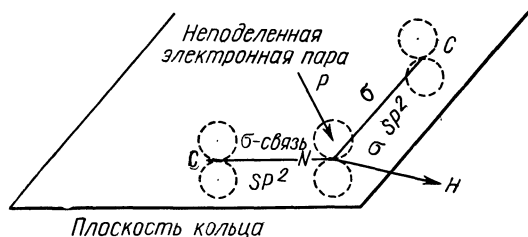


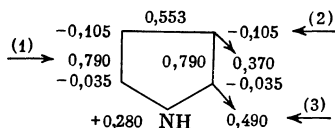
Рис. 7

Чистая *p*-орбиталь с неподеленной электронной парой тогда оказывается перпендикулярной к этой плоскости. В пирроле плоскость тригональных гибридованных орбиталей ато-

ма азота совпадает с плоскостью кольца, причем две из этих орбиталей используются для образования σ -связи азот—углерод, а третья — для образования σ -связи азот—водород. Неподделенная пара электронов, находящихся на чистой p -орбитали атома азота, перпендикулярной к плоскости пиррольного кольца, взаимодействует с π -электронами двойных связей углерод—углерод, образуя замкнутую блэлектронную систему (рис. 7).

Энергия делокализации пиррола равна 109,2 кДж/моль.

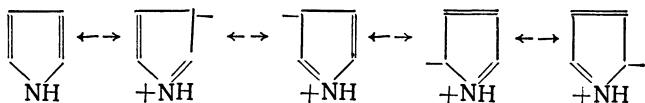
Реакционные возможности пиррола могут быть уточнены при помощи его молекулярной диаграммы рассчитанных электронных индексов:



(1) — индекс порядка связи; (2) — индекс распределения электронной плотности; (3) — индекс свободной валентности.

При рассмотрении реакций пиррола мы увидим, что величины электронных индексов относительно правильно характеризуют особенности химического поведения этого гетероцикла.

Говоря об электронном строении пиррола, видимо, не следует представлять его структуру одной неизменной, канонической формой. В современной органической химии структуре соединения придается динамический вероятностный характер. Динамичность электронной структуры пиррола формально может быть выражена в следующих резонансных формах:

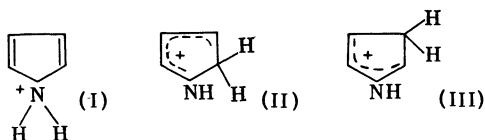


Изображенные резонансные формы пиррола отображают: лабильность электронной плотности в пиррольном цикле; наличие значительного дипольного момента, направленного от азота в кольцо; вероятные центры электрофильного замещения.

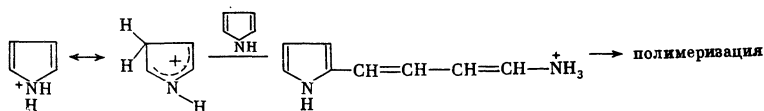
Реакции и свойства пиррола и его производных

Пиррол является амфотерным соединением. Однако необходима чрезвычайно высокая концентрация ионов водорода для того, чтобы пиррол проявил свои основные свойства ($pK_a \sim -0,27$). Кроме того, вследствие неустойчивости образующегося катиона пирролия в кислой среде легко протекает катионная полимеризация пиррола. Внешне это выражается в образовании красной смолы, нерастворимой ни в щелочах, ни в кислотах. Реакцией, предшествующей процессу полимеризации, является протонирование пиррола, которое приводит к исчезновению в нем ароматических свойств и возникновению цикли-

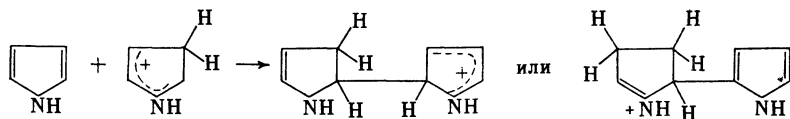
ческой диеновой системы. При этом возможно образование трех различных катионов пирроля:



С помощью дейтерообмена установлено, что в разбавленных кислотах (меньше 0,01 н.) образуется катион (I), а в более концентрированных (более 0,1 н.) образуются катионы (II) и (III). Как показывают экспериментальные данные, α -углеродные атомы пиррольного цикла обладают большей нуклеофильностью и к ним легко присоединяются катионы пирроля. Причем в случае катиона (I) полимеризация протекает согласно изображенному механизму



обычно с раскрытием кольца катиона; в случае катионов (II) и (III), по-видимому, происходит промежуточное образование димера и тримера пиррола:



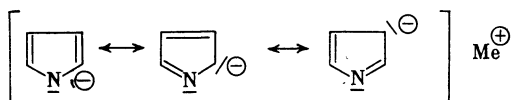
Следует также отметить, что пиррол и его производные могут не подвергаться кислотной полимеризации, если они несут на себе электроноакцепторные заместители. В этом случае они либо инертны по отношению к кислотам, либо образуют соли. Полиалкилпирролы также могут давать соли с кислотами. Например, 2-метил-, 2-изопропил-, 2,3-диметил-, 2-метил-3-этил- и 3-метил-2-этилпирролы в эфире, насыщенном хлористым водородом, дают кристаллические соли димеров.

Возможность образования димеров, тримеров алкилпирролов, видимо, связана с тем, что наиболее доступное положение для электрофильной атаки протона — α -положение — блокировано алкильным заместителем. Поэтому протонизация алкилпирролов замедляется и их полимеризация не получает развития.

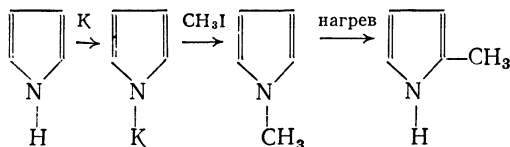
Пиррол проявляет и кислотные свойства ($pK_a \sim 16,5$). Он является более слабой кислотой, чем метиловый спирт ($pK_a = 15,5$), но не такой слабой, как анилин ($pK_a \sim 27$).

При взаимодействии пиррола с металлическим калием или едким кали при $130^\circ C$ образуется пирролат калия, при взаимодействии пиррола с амидом натрия в жидком аммиаке — пирролат натрия. И в том, и в другом случае замещается непосредственно водород у атома азота,

т. е. в положении 1. Ионная связь атома азота пиррола с металлами обычно изображается в виде резонансных структур:



В дальнейшем пирролаты калия или натрия при взаимодействии с галогеналкилами или хлорангидридами кислот образуют 1-алкил- или ацилзамещенные пирролы, которые в жестких условиях переходят в соответствующие 2-замещенные пирролы:

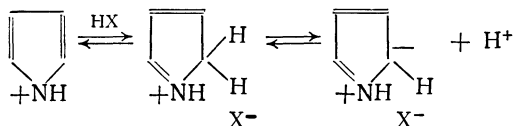


С Mg-органическими соединениями пиррол образует реактив Гриньяра, имеющий, видимо, также ионный характер:



Для пиррола как ароматического соединения весьма характерны реакции электрофильного замещения. Эти реакции успешно протекают в условиях кислотного или основного катализа.

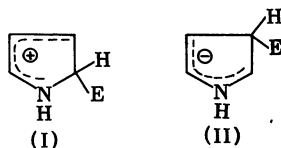
Роль кислоты как катализатора заключается в повышении чувствительности пиррольного кольца к атаке сильных электрофилов за счет непрочного присоединения протона к пиррольному ядру с последующим его отщеплением:



Образуется энергетически выгодная своеобразная соль аниона азациклопентаденилия, которая легко реагирует с электрофильным реагентом. Роль основания как катализатора более проста и сводится к промежуточному отщеплению протона от пиррола с образованием аниона. И в том, и в другом случае каталитическое действие кислот и оснований проявляется в быстром и легком образовании анионной формы пиррола. Имеется лишь несколько реакций электрофильного замещения, протекающих без участия оснований или кислот как катализаторов.

Реакции электрофильного замещения могут происходить и по атому азота, и по α -углеродному атому кольца, и, в меньшей степени, по β -углеродному атому кольца. Электрофильная атака по атому азота ослабляется избытком положительного π -заряда на этом атоме. Причины преимущественного электрофильного замещения по α -углеродному атому по сравнению с β -углеродным объясняют по-разному и наиболее часто тем, что α -углеродные атомы пиррола несут на себе больший электронный заряд, чем β -углеродные. Однако, как видно

из молекулярной диаграммы пиррола, электронные заряды размещаются как раз в обратном порядке или, в лучшем случае, почти одинаковы. Зато обращает на себя внимание тот факт, что величина индекса свободной валентности у α -углеродного атома гораздо большая, чем у β -углеродного атома. Индекс свободной валентности (индекс основного состояния молекулы) связан со значением энергии локализации электрофильного замещения в пирроле (величиной, характеризующей переход в возбужденное состояние):



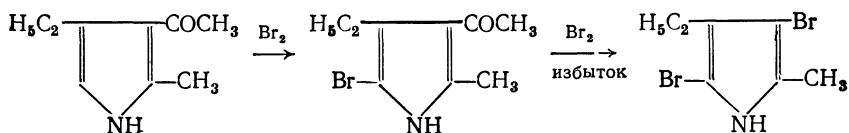
Недавно проведенные расчеты показали, что энергия локализации при электрофильном замещении в структуре (I) меньше, чем энергия локализации при электрофильном замещении в структуре (II), что, по-видимому, и определяет большую эффективность электрофильного замещения в α -положении пиррольного кольца.

Некоторую ясность в вопрос о сравнительной реакционной способности α - и β -углеродных атомов в пирроле внесли данные относительно граничной электронной плотности при этих атомах. Понятие граничной электронной плотности при электрофильном замещении введено в теоретическую химию как характеристика электронной плотности на высшей занятой молекулярной орбитали. Естественно, чем больше такая граничная электронная плотность у какого-то атома молекулы, тем легче протекает электрофильная атака по этому атому. В случае пиррола граничная электронная плотность при электрофильном замещении равна (в β -единицах): для α -углеродного атома 0,3899, для β -углеродного атома 0,1220.

Среди реакций электрофильного замещения в ряду пиррола прежде всего следует отметить реакции алкилирования и ацилирования. В случае обычного пути алкилирования пиррола — алкилирования пирролатов калия или натрия — направление замещения определяется свойствами растворителя (с увеличением степени диссоциации пирролатов в более полярном растворителе увеличивается концентрация анионов пиррола и, следовательно, возможность алкилирования по атому азота; неполярный растворитель благоприятствует образованию промежуточного комплекса металл—алкилгалогенид- α -углеродный атом пиррола с последующим алкилированием по α -углеродному атому), природой металла в пирролатах (алкилирование по азоту увеличивается в ряду: Li, Na, K), температурой реакции (высокая температура увеличивает степень алкилирования по углероду).

Следующую реакцию электрофильного замещения — галогенирование пиррола — можно осуществить с помощью хлористого сульфурила, брома и триодид-иона (иод в растворе KI или NaOH). Хлорирование, бромирование (Br_2 в CH_3COOH) и иодирование протекают легко для пиррола и приводят часто к тетрагалогенпирролам. Бро-

мирование происходит настолько интенсивно, что имеющаяся в пирроле ацетильная группа может замещаться на бром:

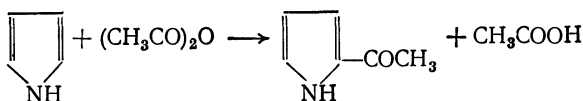


Моногалогенпроизводные пиррола — малоустойчивые соединения и быстро разлагаются, но, например, тетраиодпиррол представляет собой устойчивые желтые кристаллы, разлагающиеся лишь при температуре 140° С.

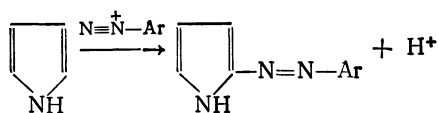
Нитрование пиррола обычно сопровождается осмолением и для самого пиррола протекает с низким выходом. Наличие электроноакцепторных заместителей повышает выход нитропроизводных пиррола. Метильная группа в положении 1 затрудняет нитрование по α -углеродному атому.

Сульфирование пиррола может быть осуществлено с помощью пирдинсульфотриоксида с образованием моно- и дисульфокислот пиррола.

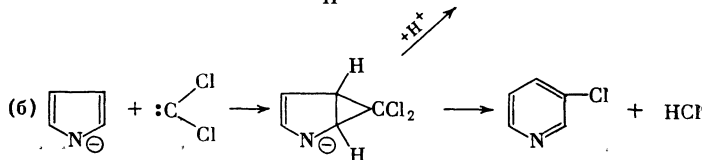
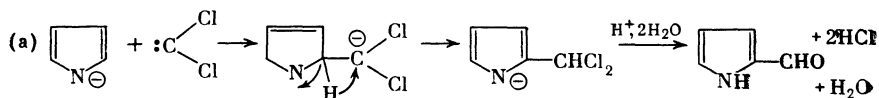
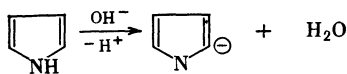
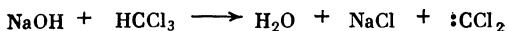
В ряду пиррола имеют место и другие реакции электрофильного замещения. Реакция ацетилирования протекает очень легко и без катализатора:



Реакция азосочетания пиррола и его производных с солями диазония хорошо известна. Сам пиррол в кислой среде образует моноазосоединение:

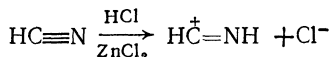


Наконец, к реакциям электрофильного замещения следует отнести и введение в пиррольное кольцо альдегидной группы. Один из первых методов получения пирролальдегида был основан на реакции Реймера—Тимана. Выход пирролальдегида при этом оказался небольшим. Реакция Реймера—Тимана для пиррола, видимо, протекает по двум путям, но и в том, и в другом случае механизм реакции связан с участием промежуточно образующегося дихлоркарбена:

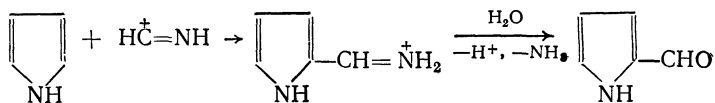


Преимущественное протекание реакции либо по пути (а), либо по пути (б) можно обосновать лишь с помощью дополнительных кинетических исследований и расчетов, связанных с реароматизацией промежуточных продуктов. Характер электрофильного замещения реакции Реймера—Тимана в данном случае придает электронная насыщенность дихлоркарбена (секстет электронов при атоме углерода). Последний, таким образом, является своеобразным электрофильным реагентом.

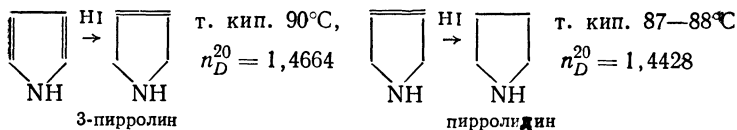
Другой метод получения пирролальдегида состоит в использовании реакции Гаттермана в ряду пиррола. Как известно, в этой реакции электрофильная частица возникает при взаимодействии HCN и HCl в присутствии ZnCl_2 :



В дальнейшем реакция протекает следующим образом:

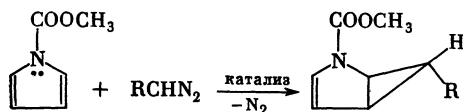


Распространенность реакций электрофильного замещения в ряду пиррола указывает на значительную ароматичность пиррольного кольца. Восстановление пиррола как процесс присоединения водорода по двойным связям пиррольного цикла протекает с большим трудом, чем восстановление фурана, даже в условиях гетерогенного катализа. Продукты восстановления пиррола — пирролины и пирролидины. Пирролы не восстанавливаются натрием в кипящем спирте, но цинк в уксусной кислоте восстанавливает пиррол до 3-пирролина. Йодистоводородная кислота восстанавливает пиррол до пирролидина через промежуточное образование пирролина:

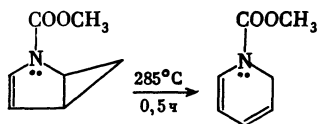


Реакция сопровождается заметным расщеплением кольца. 2-Пирролины и пирролидины в большинстве случаев получаются не гидрированием пиррола, а через соответствующую реакцию циклизации. В отличие от фурана пиррол не дает бициклического аддукта с малеиновым ангидридом. Реакция протекает аномально с сохранением ароматического кольца пиррола.

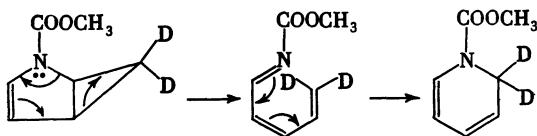
Однако если заместить водород у атома азота на электроноакцепторную группу, например на карбометоксигруппу, то замещенный таким образом пиррол ведет себя как диен в результате ослабления взаимодействия неподеленной электронной пары азота с π -электронами цикла. Этим обстоятельством объясняется и легкость присоединения карбена по двойной связи N-карбометоксипиррола:



Известна термическая перегруппировка 2-азабицикло [3.1.0]гекс-3-ена в N-карбометоксидигидропиридин:



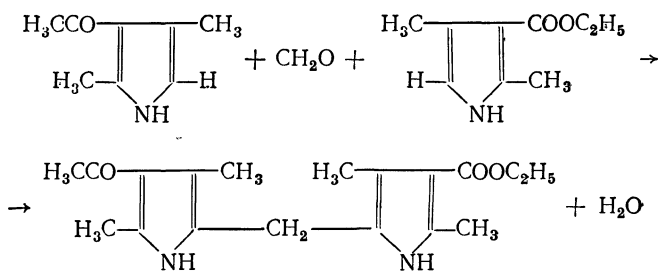
С помощью дейтерообмена и спектров ЯМР предложен наиболее вероятный механизм этой перегруппировки:



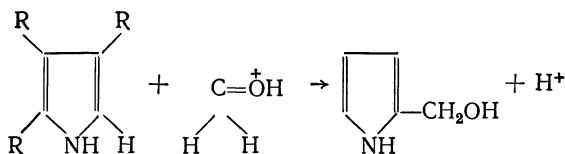
Дополнительные исследования показали, что азиридиновый цикл на промежуточных стадиях перегруппировки не образуется.

Большое теоретическое и практическое значение в ряду пиррола получили различного типа конденсации пиррольных колец. Мы остановимся лишь на некоторых из них.

Д и п и р р и л м е т а н ы. Эти соединения образуются при конденсации пиррола с формальдегидом в присутствии кислот:

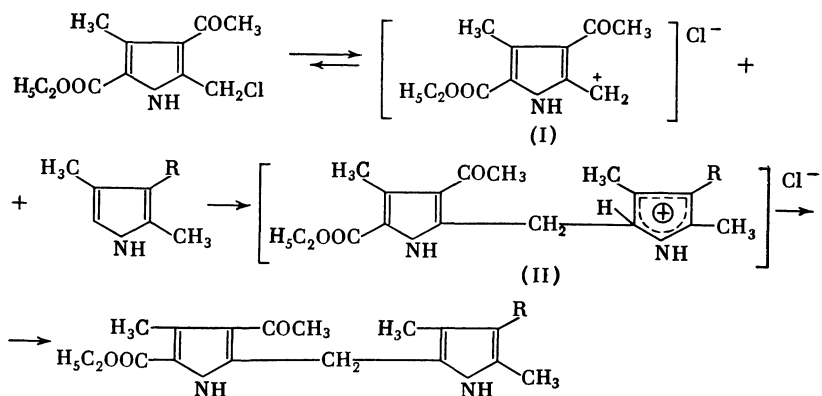


Первая стадия этой конденсации заключается во взаимодействии протонированного формальдегида с пирролом и образовании спирта:



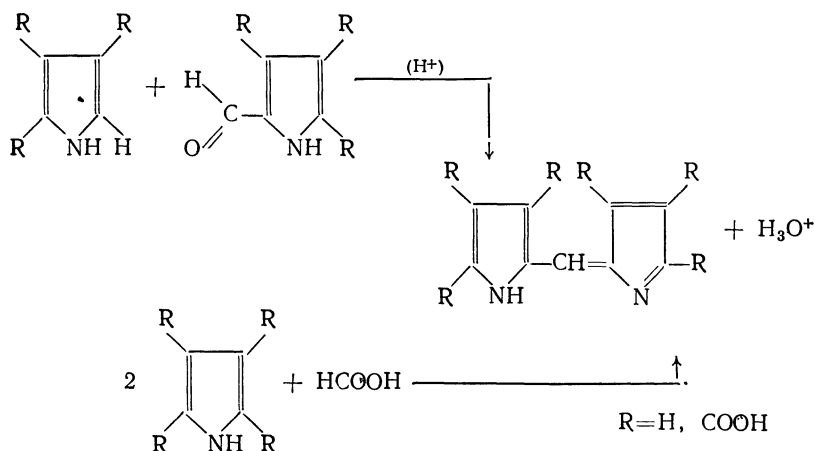
Здесь, как и в реакции Реймера—Тимана, проявляется аналогия пиррола с фенолом. В дальнейшем пиррилкарбинол конденсируется с другой молекулой пиррола, давая соответствующие дипиррилметаны — бесцветные кристаллические вещества.

Несколько иной механизм образования дипиррилметанов предлагается при конденсации 2-хлорметил-пиррола с α -незамещенными пирролами. Первая стадия реакции состоит в образовании карбокатиона (I) в полярном растворителе. Затем карбокатион (I) атакует α -углеродный атом незамещенного пиррола:



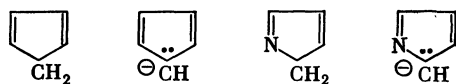
При этом образуется промежуточный комплекс (II), который с отщеплением протона превращается в дипиррилметан.

Дипиррилметаны. Эти соединения обычно образуются при конденсации пирролов с пирролальдегидами или муравьиной кислотой:

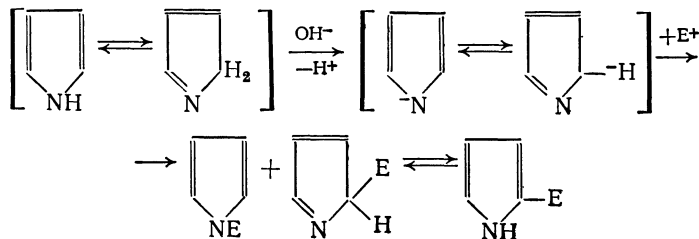


Дипиррилметены — относительно сильные основания, особенно при наличии алкильных заместителей, и представляют собой кристаллические вещества желтого и красного цвета.

Кроме дипиррилметанов и дипиррилметенов известны продукты более глубокой конденсации пирроляльдегидов, пиррола и альдегидов. С реакциями образования дипиррилметанов и трипиррилметанов, а также разложения последних связан процесс биологического расщепления билирубина — продукта деятельности печени. В литературе описывается получение пиррольных красителей голубого цвета, в состав которых входят трипиррилэтилен и *несимм*-дипиррилэтилен. При объяснении механизма конденсации пиррола и его производных часто используется пирролениновая структура — таутомерная форма пиррола и своеобразный азотсодержащий аналог циклопентадиена. Известно, что циклопентадиен легко образует анион циклопентаденилия:



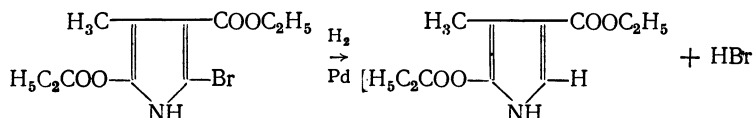
Анион пирролениновой структуры, так же как и анион циклопентаденилия, стабилизируется π -электронным секстетом. Пирролениновая структура удобна для объяснения механизма электрофильного замещения в пиррольном кольце и процесса кислотной полимеризации пиррола:



Исходя из пирролениновой структуры можно также объяснить большую реакционную способность α -углеродного атома по сравнению с β -углеродным атомом в реакциях электрофильного замещения пиррола. Но лишь дипиррилметен дает наиболее вероятное доказательство существования пирролениновой структуры. Кстати, сильные основные свойства дипиррилметена зависят от наличия этой структуры. Несомненно, что изучение пирролениновых структур и их роли в объяснении механизма реакций пиррола представляет и будет представлять большой интерес.

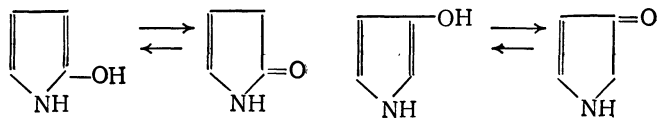
Алкильные производные пиррола. Алкильные производные — наиболее распространенные производные пиррола. Как и в бензольном ряду, алкильные группы пиррола при наличии электрооакцепторных заместителей в кольце могут окисляться до карбонильных групп, а водород метильной группы легко замещается на галоген.

Галогенпроизводные пиррола. Атомы галогена в галогенпирроле, подобно галогенпроизводным бензола, пассивны и не вступают в реакции нуклеофильного замещения. Вместе с тем галоген в пиррольном кольце может быть легко замещен на водород. Например, тетраиодпиррол восстанавливается до пиррола под действием цинка и щелочи. Атом брома может быть замещен на водород в условиях гетерогенного катализа:



Карбоксильные производные пиррола. Пиррол-2-карбоновая кислота может быть получена действием на пиррол двуокиси углерода CO_2 в присутствии K_2CO_3 под давлением и при высокой температуре, аналогично получению оксикислот бензольного ряда. Другие кислоты пиррола могут быть также получены прямой карбонизацией при наличии электронодонорных заместителей, например алкильных групп. Пиррол-2-карбоновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании (около 200°C).

Гидроксильные производные пиррола. Гидроксильные производные пиррола, как, впрочем, фурана и тиофена, практически существуют только в карбонильной форме:

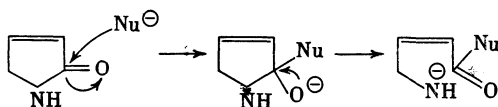


Но в принципе как карбонильная, так и енольная таутомерные формы должны быть чрезвычайно реакционноспособны. Енольная форма оксипиррола соответствует фенолу, и по отношению к электрофильным реагентам оксипиррол должен быть значительно более реакционноспособен, чем сам пиррол. Карбонильная форма соответствует так-

же очень реакционноспособным непредельным циклическим амидам или пирролинонам. Поэтому гидроксильные производные пиррола в обеих формах труднодоступны, неустойчивы и мало изучены.

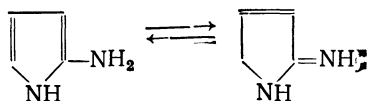
Следует отметить, что хотя оксипроизводные пиррола существуют в растворе обычно в карбонильной форме, в реакционной смеси оксипиррол может взаимодействовать с соответствующим реагентом как в енольной, так и в карбонильной форме.

Здесь большое значение приобретает рН среды и температура реакции. Реакции электрофильного замещения в средах с низким значением рН, вероятно, протекают через енольную форму. Наличие последней подтверждает цветная реакция хлорида железа с оксипирролом в подкисленном водном растворе. Оксипирролы в карбонильной форме взаимодействуют в щелочной среде с нуклеофильными реагентами. При этом вначале нуклеофильный реагент атакует углеродный атом карбонильной группы:



Если карбонильная группа и гетероатом расположены рядом, то кольцо обычно размыкается.

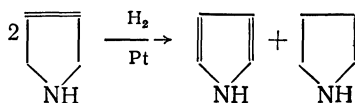
Аминопроизводные пиррола. Аминопроизводные пиррола являются неустойчивыми соединениями. Подобно оксипирролам они существуют в двух таутомерных формах—амино- и иминоформе:



Практически таутомерное равновесие почти целиком сдвинуто влево.

Аминоформа значительно устойчивее, чем гидроксильная в кето-енольном таутомерном равновесии оксипирролов. В первом случае сохранение ароматической структуры аминоформы энергетически выгоднее, чем перераспределение связей с образованием иминоформы; во втором случае энергия связей в карбонильной структуре превышает энергию ароматического сопряжения в гидроксильной форме оксипиррола. Такие соотношения вытекают из большей устойчивости карбонильной группы по сравнению с иминогруппой.

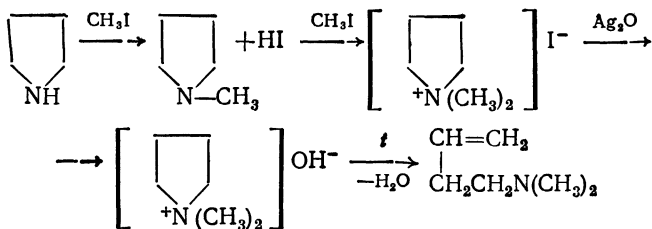
Пирролины и пирролидины. Пирролины (дигидропирролы) представляют собой довольно сильные основания, образующие соли с большинством кислот. Они легко ароматизируются, иногда претерпевая при этом диспропорционирование в распределении атомов водорода:



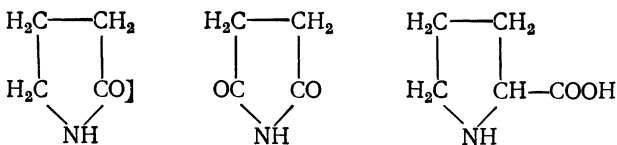
Двойная связь в пирролинах весьма подвижна. Особенно неустойчивы в этом отношении 2-пирролины. Если у атома азота не имеет заместителей, то образующийся 2-пирролин обычно самопроизвольно переходит в 1-пирролин.

Подобная миграция двойной связи характерна для непредельных гетероциклов не только ряда пиррола.

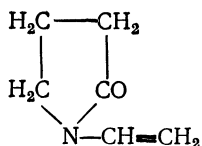
Пирролидины (тетрагидропирролы) также являются сильными основаниями и ведут себя подобно алифатическим вторичным аминам. Пирролидиновое кольцо широко распространено в природе. В сложных природных соединениях наличие пирролидинового кольца доказывается по методу исчерпывающего метилирования Гофмана:



К производным пирролидина относятся бутиролактамы или α -пирролидон, сукцинимид, пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота):

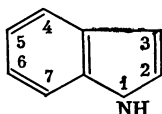


Все эти соединения имеют препаративное и практическое значение. Например, при обработке пирролидона ацетиленом под давлением в щелочной среде получается винилпирролидон:



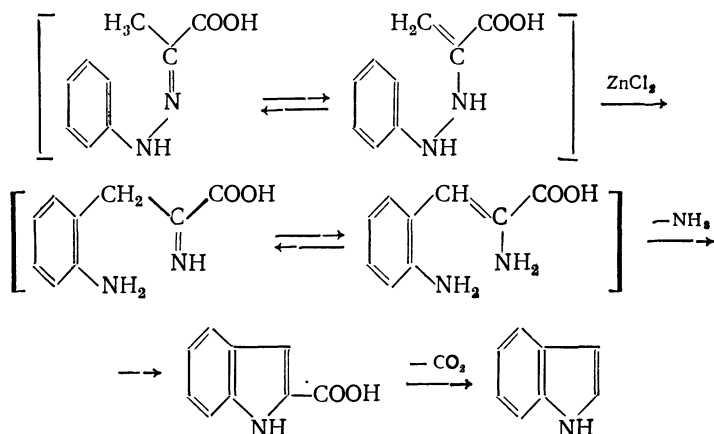
Полимер винилпирролидона используется в качестве заменителя плазмы крови (перистон).

Индол. Совершенно уникальное место в химии гетероциклических соединений занимает конденсированная система бензопиррола, получившая название индол:



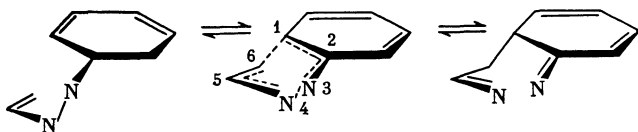
бесцветные кристаллы,
т. пл. 52—53°C

Основные методы получения. В препаративной практике получения индола распространен метод Э. Фишера. Исходным веществом в этом методе служит фенилгидразон пировиноградной кислоты. При действии конденсирующего агента ($ZnCl_2$) происходит образование пиррольного цикла и выделяется молекула аммиака:

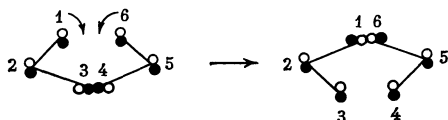


Приведенная здесь схема получения индола по Фишеру подтверждена методами ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии. Согласно расчетам ЛКАО МО в хюккелевском приближении β -атом азота в фенилгидразоне является более основным, чем α -атом азота. Поэтому миграция водорода к β -атому на первой стадии реакции закономерна. *o*-Положение в бензольном кольце фенилгидразона обладает повышенной электронной плотностью вследствие мезомерного эффекта заместителя. Поэтому электрофильная атака метиленового углерода в *ortho*-положении протекает довольно легко с образованием новой C—C-связи и одновременным разрывом связи N—N. Реакция завершается циклизацией с выделением аммиака.

В настоящее время образование пиррольного цикла в индоле по методу Фишера связывают с сигматропным перемещением σ -связи и возникновением промежуточной четырехцентровой креслоподобной структуры:

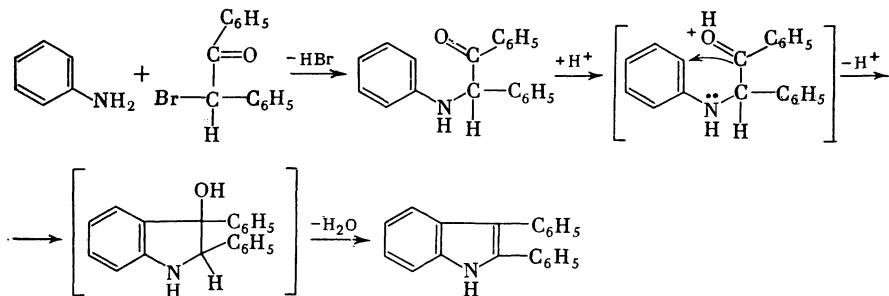


Сигматропный сдвиг [3,3] в данном случае состоит в одновременном разрыве σ -связи 3,4 и образовании σ -связи в положении 1,6, сопровождаемом перемещением и π -связей:



При таком объяснении циклообразования распределение электронной плотности в системе не имеет значения, а основной смысл механизма реакции заключается в сохранении орбитальной симметрии.

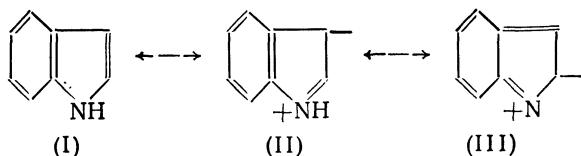
Другой метод получения индолов — метод Бишлера — основан на взаимодействии ариламинов с α -галоген-, α -оксикарбонильными соединениями в условиях кислотного катализа:



В 1966 г. Н. Н. Суворов с сотрудниками разработали метод полупромышленного синтеза незамещенного индола, а также 5-метил- и 5-хлорзамещенных индолов из соответствующих арилгидразонов ацетальдегида при нагревании последних при $300\text{—}360^\circ\text{C}$ в присутствии γ -окси алюминия.

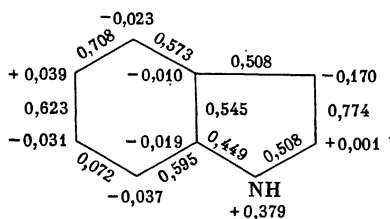
Приведенные методы получения индола и его производных далеко не исчерпывают большого количества других разнообразных методик, предложенных для той же цели за последние десятилетия. В промышленности индол получается из каменноугольной смолы.

Электронная структура индола. Индол представляет собой бициклическую ароматическую систему. В ней сочетаются электронные структуры бензола и пиррола, что придает системе индола стабильность в распределении электронных зарядов и несколько меньшую реакционную способность по сравнению с пирролом. Число резонансных структур индола ограничено условием сохранения ароматического сопряжения во всей бициклической системе, а следовательно, уменьшена возможность изменения электронной плотности в основном состоянии:

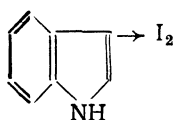


Существование структуры (III) маловероятно, поскольку при этом нарушается ароматическое сопряжение системы. Структура (II) в значительной степени объясняет направленность атаки электро-

фильных реагентов в положение 3 индола. Некоторое своеобразие структуры индола отображает его молекулярная диаграмма:

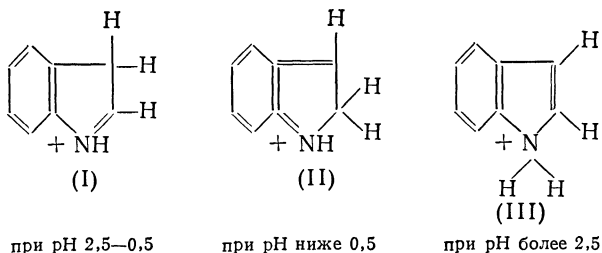


Из молекулярной диаграммы следует, что пиррольное кольцо проявляет электронодонорный характер: большинство углеродных атомов бензольного кольца характеризуется избытком электронной плотности, а в пиррольном кольце она сосредоточивается лишь в положении 3. В реакционной способности индола эти обстоятельства проявляются следующим образом. Реакции электрофильного замещения протекают, как правило, в положении 3 пиррольного кольца; протонизация индола происходит также в положении 3. Кроме того, повышенная электронная плотность в положении 3 способствует отрыву электрона из этого положения с переносом его на свободную орбиталь сильного электроноакцепторного реагента — I_2 , тринитробензола и т. д., — т. е. для индола характерна способность образовывать комплексы с переносом заряда:

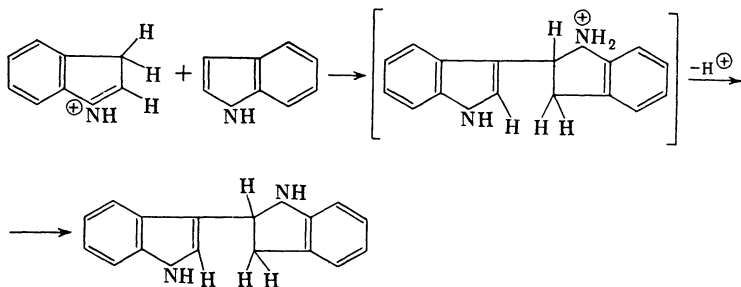


Вместе с тем рассчитанное распределение электронной плотности в бензольном кольце индола не подтверждается экспериментально. По-видимому, распределение электронной плотности индола в переходном состоянии, возникающем в процессе реакции, все же значительно отличается от распределения электронной плотности индола в основном состоянии.

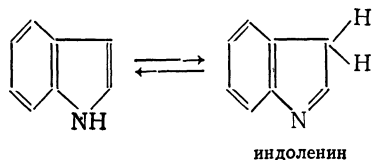
Реакции и свойства индола. Индол является еще более слабым основанием, чем пиррол, и не образует солей с кислотами. В некоторых реакциях индол обнаруживает и слабокислые свойства. В растворе натрия в жидком аммиаке возможно образование N-натрийиндола, а при взаимодействии индола с едким кали при $130^\circ C$ образуется N-калийиндол. В сильноокислой среде проявляется тенденция индола к димеризации и тримеризации. Общая склонность индола к полимеризации в кислой среде выражена значительно слабее, чем у пиррола. В зависимости от рН среды возможен механизм димеризации индола учитывает три вида первоначально образующегося катиона индолия:



Термодинамически наиболее возможно образование катиона (I). В дальнейшем димеризация протекает следующим образом:

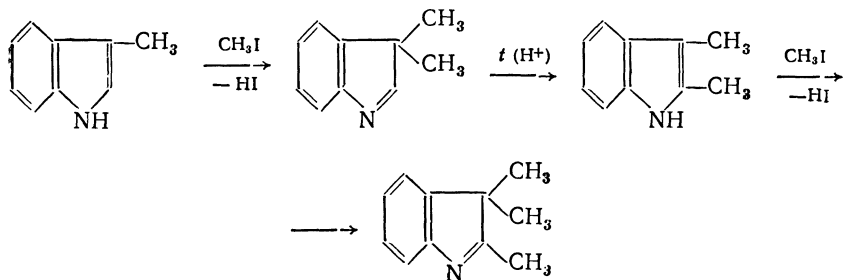


Образование катиона индолия (I) в кислой среде связано с вероятным существованием таутомерной формы индола—индоленином:

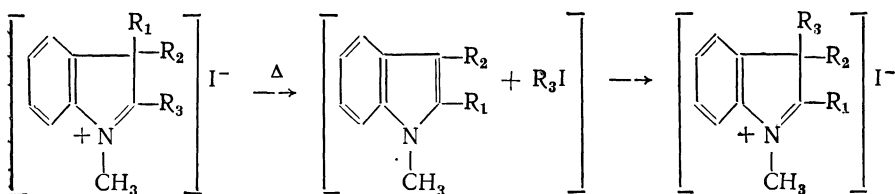


Структура индоленина, по-видимому, обладает сильными основными свойствами (поскольку освобождается неподеленная пара электронов у атома азота от участия в ароматическом сопряжении) и должна легко подвергаться протонированию. Это соображение согласуется с преимущественным образованием катиона (I) в кислой среде и за последнее время было подтверждено УФ-, ИК- и ЯМР-спектрами. Сам индоленин экспериментально не получен, однако целый ряд реакций заканчивается образованием соединений, включающих в себя эту структуру.

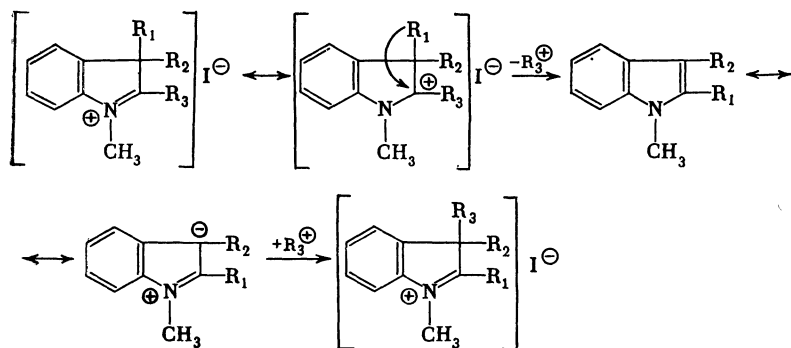
С индолениновой формой индола связана и так называемая перегруппировка Планше. Сущность ее заключается в следующем. При действии на 3-метилиндол иодистого метила происходит образование 3,3-диметилиндолина. Если затем последний подвергнуть нагреванию в кислой среде, то происходит перегруппировка метильных групп, в результате которой получается 2,3-диметилиндол. При дальнейшем метилировании может быть получен 2,3,3-триметилиндолин:



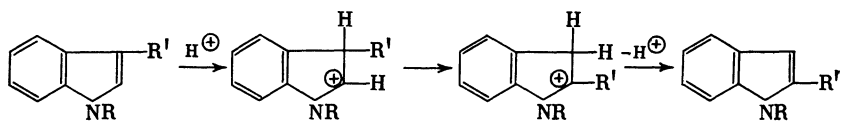
При наличии различных алкильных заместителей в пиррольном цикле общая схема перегруппировки Планше выглядит таким образом:



Механизм этой перегруппировки изучен неполностью. Наиболее частый вариант объяснения перегруппировки Планше включает в себе аналогию с пинаколиновой перегруппировкой в алифатическом ряду. И в том, и в другом случае образуется промежуточный ион карбония, который «притягивает» к себе электронодонорную алкильную группу у соседнего углеродного атома:

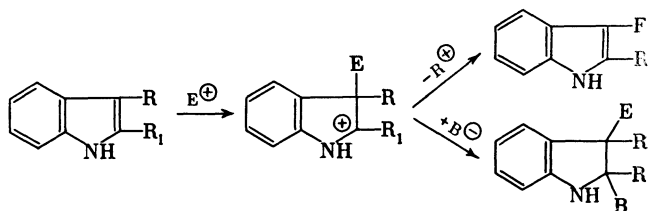


Следует отметить, что перегруппировка в пиррольном кольце индола происходит не только при термическом взаимодействии. В литературе описаны прототропные перегруппировки в ряду индола, происходящие в кислой среде. На основании спектров ЯМР утверждается, что в этом случае первичным и необходимым актом является присоединение протона в положении 3:



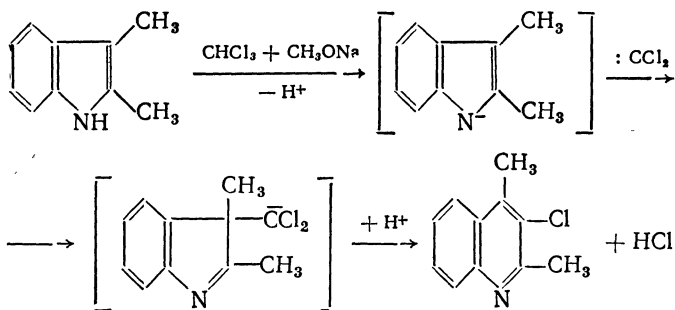
В дальнейшем превращение 3-замещенного индола в 2-замещенный индол протекает довольно гладко.

Ароматический характер индола проявляется в реакциях электрофильного замещения. Эти реакции протекают почти в тех же условиях, что и в ряду пиррола. В реакциях алкилирования обычно используются галоидные алкилы, причем в первую очередь образуются 3-алкилиндолы. Нитрование индола происходит при действии мягких реагентов обычно в положение 3. Галогенирование индола производится с помощью диоксандибромиды, SO_2Cl_2 , раствора иода в KI. Здесь также замещение происходит главным образом в положении 3. Сульфирование индола осуществляется действием на индол пиридинсульфотриоксида. О слабых диеновых свойствах индола свидетельствуют некоторые реакции электрофильного присоединения. Иногда реакции электрофильного замещения и нуклеофильного присоединения совмещаются в одном процессе. При действии электрофильного реагента на индол образующийся промежуточный катион может стабилизироваться либо с отщеплением катиона R^+ (электрофильное замещение), либо путем присоединения к катиону аниона B^- (нуклеофильное присоединение):

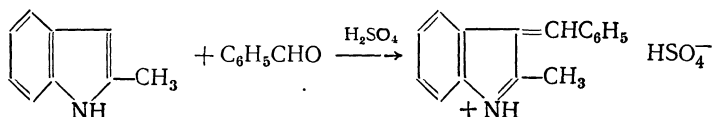


Направление реакции зависит от характера заместителя в пиррольном кольце индола, природы электрофильного реагента и среды. Если $\text{R}=\text{H}$ или CH_3CO , то происходит замещение в положении 3, если R и R_1 — алкильные группы, то при действии некоторых электрофильных реагентов происходит присоединение по 2,3-кратной связи. Так, 2,3-диметилиндола в уксусной кислоте присоединяет азотную кислоту и галогены по упомянутой двойной связи. Однако в концентрированной серной кислоте в присутствии AgSO_4 при действии брома происходит электрофильное замещение в положении 5 с образованием 5-бром-2,3-диметилиндола. Аналогично протекает и нитрование 2,3-диметилиндола.

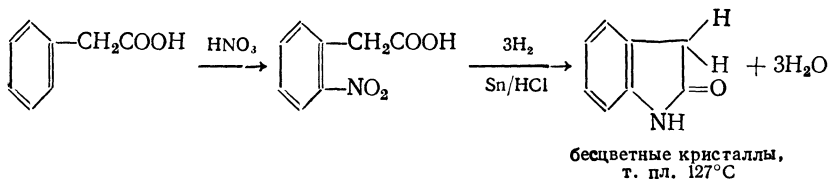
Большая величина порядка 2—3 связи в индоле (а также в бензофуране и бензотиофене) делает ее особенно чувствительной к атаке электронодефицитных реагентов типа карбена:



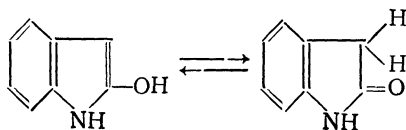
Как и для пиррола, для индола характерны реакции конденсации. В ходе реакции легко образуется индолениновая форма производных индола. Например, 2-метилиндол в концентрированной серной кислоте конденсируется с бенальдегидом по следующей схеме:



Среди производных индола значительный интерес представляют продукты его окисления. Среди них оксиндол, индоксил, изатин. Получить последние непосредственным окислением индола трудно. И хотя оксиндол может быть получен окислением 3-метилиндола перекисью водорода в уксусном ангидриде, более распространенным методом получения оксиндола является восстановление *o*-нитрофенилуксусной кислоты с последующей циклизацией (синтез Байера):

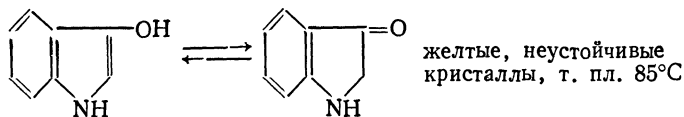


В различных реакциях оксиндол может принимать участие в енольной или карбонильной форме. По-видимому, между этими формами существует таутомерное равновесие:



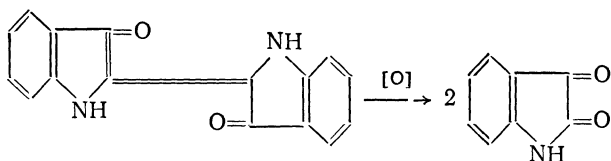
Вне реакции это равновесие сдвинуто нацело вправо, т. е. оксиндол в свободном состоянии существует в карбонильной форме. Этот факт установлен с помощью УФ- и ИК-спектров. Группа CH_2 обладает повышенной активностью по аналогии с алифатическими карбонильными соединениями.

Другой продукт окисления индола — индоксил — обычно получается при синтезе красителя индиго. Для индоксила также возможны две тауимерные формы:

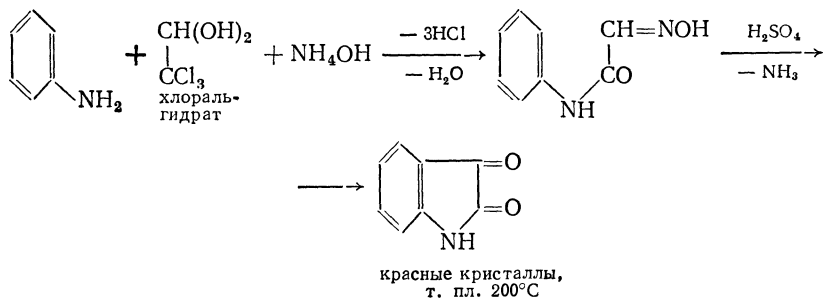


Известны реакции, подтверждающие существование этих форм. С одной стороны, индоксил легко вступает в реакции конденсации, типичные для кетонов, с другой стороны, дает темно-красное окрашивание при действии FeCl_3 , а также, подобно фенолу, образует кристаллические соли со щелочными металлами.

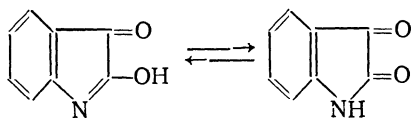
Следующий продукт окисления индола — изатин — может быть получен окислением индиго хромовой смесью:



Промышленный метод получения изатина по Зандмейеру:



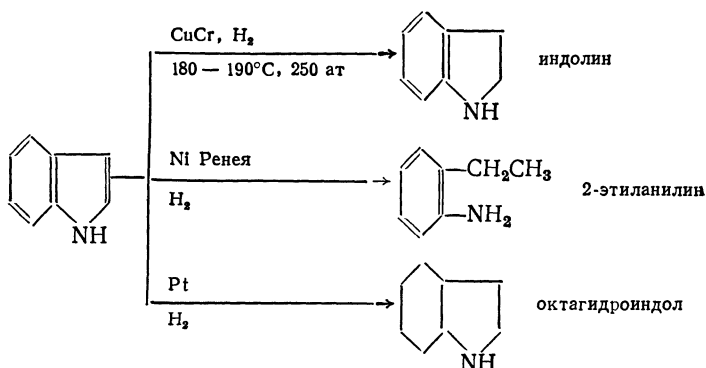
Изатин взаимодействует с различными реагентами в лактамной или лактимной форме:



β -Карбонильная группа изатина значительно более активна, чем карбонильная группа в α -положении, и может давать многие производные, характерные для алифатических карбонильных соединений.

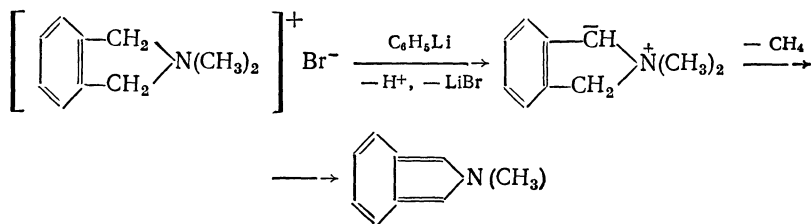
Изатин используется как краситель в хроматографии. Кроме того, изатин применяется в качестве органического катализатора при разложении аминокислот и в процессе декарбоксилирования.

Восстановление индола изучено достаточно хорошо. Применяя различные катализаторы и условия реакции, можно получить восстановленные формы индола с различной степенью гидрирования:

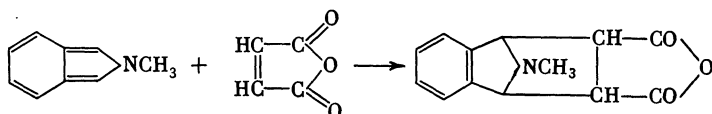


Среди восстановленных форм индола наибольший интерес представляет индолин. Как вторичный амин, индолин образует соли с кислотами — N-алкильные и N-ацильные производные. Индолин может вступать в реакции электрофильного замещения (галогенирование, нитрование, сульфирование, ацилирование по Фриделю—Крафтсу), но замещение происходит, конечно, только в бензольном кольце, обычно в положении 5. Таким образом, можно считать, что аминогруппа индолина выполняет роль электронодонорного заместителя аналогично аминогруппе в анилине.

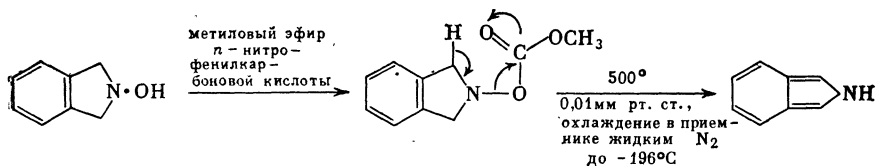
Известно N-метильное производное изомера индола—изоиндола:



В структуре изоиндола нарушено ароматическое сопряжение, поэтому следует ожидать, что это соединение проявляет в основном диеновые свойства. N-Метилизоиндол имеет слабые основные свойства и образует аддукт с малеиновым ангидридом за счет двойных связей пиррольного цикла:

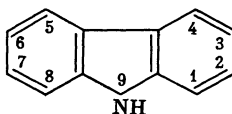


В 1972 г. Боннет и Браун сообщили о синтезе изоиндола из 2-оксииндолина в виде белого твердого вещества, которое при комнатной температуре быстро темнеет и окисляется:

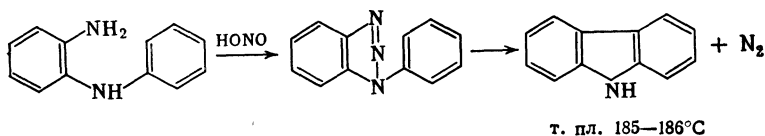


Приводятся спектральные данные, доказывающие изоиндолную структуру полученного соединения, а также данные идентификации аддукта изоиндола с *N*-фенилмальмидом.

Карбазол. Формула карбазола и нумерация его атомов изображается следующим образом:

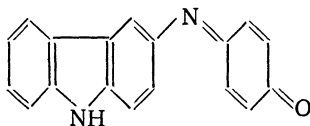


Основным источником получения карбазола является каменноугольная смола. Но в настоящее время хорошо разработаны и методы синтеза карбазола. Один из них — синтез карбазола из *o*-аминодифенила, который заключается в окислении последнего кислородом воздуха в присутствии катализатора V_2O_5 при температуре $600^{\circ}C$. Другой метод носит название метода Гребе—Ульмана и состоит в том, что вначале *o*-аминодифениламин диазотируется с образованием 1-фенил-1,2,3-бензотриазола, который затем при нагревании выделяет азот и дает с хорошим выходом карбазол:

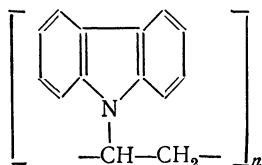


Карбазол является ароматическим соединением и легко вступает в реакции электрофильного замещения. Электрофильное замещение происходит прежде всего в положениях 1 и 3. Исчерпывающее нитрование и галогенирование приводит к соответствующим 1,3,6,8-замещенным карбазола. Карбазол с трудом гидрируется в условиях гетерогенного катализа, отличаясь в этом отношении от индола и производных пиррола.

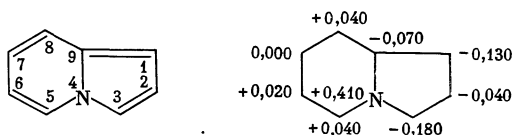
При конденсации карбазола с *n*-нитрозофенолом получается важный промышленный краситель—гидроновый синий:



N-Винилкарбазол, получаемый из карбазола и ацетилена при каталитическом действии KOH и ZnO, применяется в производстве полимерных термопластиков и электроизоляторов:



Индолизин. Кроме индольной, изоиндольной и карбазольной систем существует еще одна структура, которую можно лишь отчасти отнести к бензопирролам. Речь идет об индолизине — системе, где гетероатом принадлежит одновременно бензольному и пиррольному циклам:



В индолизине пятичленное кольцо обладает избытком π -электронной плотности, в то время как шестичленный цикл «обеднен» π -электронами. Индолизины — твердые кристаллические вещества с запахом, напоминающим запах нафталина. Они являются очень слабыми основаниями, которые не образуют солей с минеральными кислотами и флуоресцируют голубым цветом в растворах. Индолизин — ароматическое гетероциклическое соединение, в котором сопряжение возникает за счет делокализации 10 π -электронов. Электрофильное замещение в производных индолизина происходит, главным образом, в пиррольном кольце в положениях 1 и 3.

Активность СН-группы, соседней по отношению к мостиковому азоту, проявляется в реакции присоединения и конденсации с карбонильными соединениями и нитросоединениями.

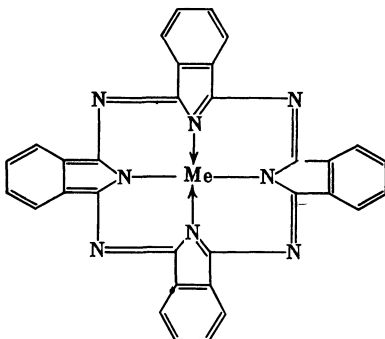
Обращает на себя внимание некоторая инертность атома азота индолизина в реакциях, связанных с электрофильной атакой на атом азота, например в реакциях ацилирования, кватернизации. Такая пассивность атома азота связана с большей делокализацией неподеленной пары электронов в индолизине (электронная плотность +0,410) по сравнению с индолом (электронная плотность +0,026). Кроме того, здесь не малую роль играют и пространственные затруднения.

Практическое применение пиррола и его производных

Производные пиррола широко распространены в природе (см. также гл. VIII). Сам же пиррол встречается редко. Он входит в состав каменноугольной смолы и костяного масла.

Целый ряд производных пиррола и индола был получен искусственно и занял большое место в промышленном органическом синтезе.

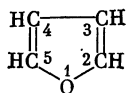
Среди этих веществ имеются красители, лекарственные препараты, пластики. Из синтетических красителей упомянем лишь фталоцианиновые красители. К настоящему времени насчитывается несколько тысяч фталоцианинов. Строение фталоцианинов напоминает порфириновые структуры (см. с. 444)



Известны 46 элементов, которые могут занимать место центрального атома металла в плоской конфигурации молекулы фталоцианина. Среди них железо, кобальт, марганец, ртуть и особенно медь. Фталоцианин меди по окрашивающей силе в 40 раз превосходит ультрамарин голубой и в четыре раза — краситель железный голубой. Зелено-голубой с металлическим отливом фталоцианин меди чрезвычайно инертен к действию кислот и щелочей, устойчив к нагреву. Он находит большое применение в литографии. За последнее время стали известны новые свойства фталоцианиновых красителей, как этого и следовало ожидать, учитывая комплексное строение фталоцианинов, наличие π -сопряженных связей в молекуле, значительную делокализацию электронов. Оказалось, что фталоцианины могут действовать как катализаторы в реакциях разложения перекиси водорода, образования воды из водорода и кислорода и некоторых других. При действии света фталоцианины становятся электропроводными. Фотоэффект, особенно фталоцианина магния, сравним с фотоэффектом хлорофилла. Наконец, фталоцианины могут служить отличным материалом для получения радиоактивных изотопов содержащихся в них металлов после бомбардировки нейтронами. Изотопы отличаются коротким периодом жизни, что особенно важно для применения их в медицине.

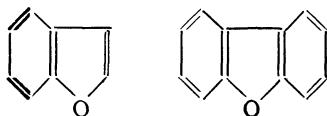
2. Фуран и его производные

Фуран представляет собой пятичленный ароматический гетероцикл с атомом кислорода в кольце:



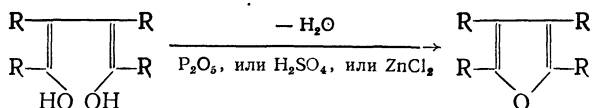
т. кип. 31°C ,
 $n_D^{20} = 1,4214$

Важное место в ряду фурана занимают бензофуран и дибензофуран — соединения, в которых фурановое кольцо сконденсировано с одним или двумя бензольными кольцами:



Основные методы получения

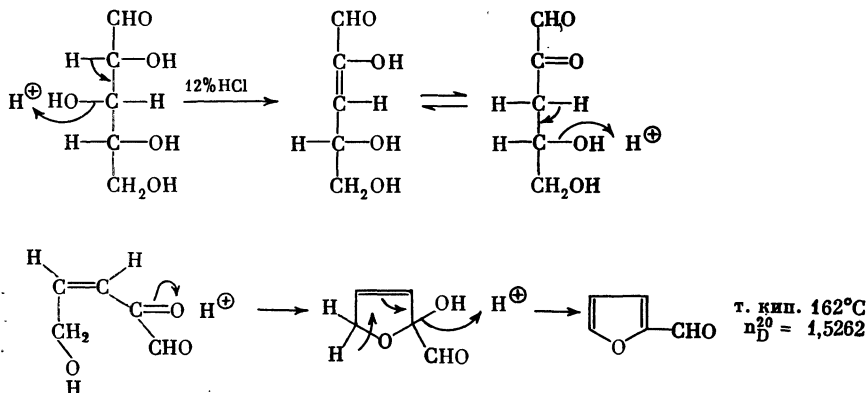
В настоящее время известно большое число методов получения фурана и его производных. Мы остановимся лишь на некоторых из них, имеющих либо историческое, либо промышленное значение. Одним из наиболее давно известных методов получения фурановых производных является замыкание в цикл диенольной формы 1,4-дикарбонильных соединений с выделением молекулы воды:



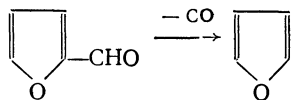
Значение этого метода ограничивается доступностью исходных дикарбонильных соединений.

Промышленным сырьем для получения фурана и его производных являются природные углеводы — пентозы. Последние могут быть выделены при переработке растительного сырья в различных сельскохозяйственных и текстильных производствах.

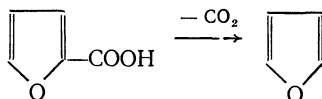
Первым продуктом фуранового ряда, получаемым из пентоз, является фурфурол — простейший фурановый альдегид. Фурфурол с хорошим выходом получается при действии разбавленной минеральной кислоты (H_2SO_4 или H_3PO_4) на пентозы:



Следующая стадия заключается в декарбонилировании фурфура. Эта реакция протекает также с хорошим выходом в условиях гетерогенного катализа при температуре 440—460° С. В качестве катализаторов обычно используются хромит цинка и железа, окись марганца, окись кальция:



В условиях гетерогенного катализа легко протекает и реакция декарбоксилирования фуран-2-карбоновой кислоты — пироксизевоы кислоты. В этом случае применяется медный катализатор:



В литературе описан прямой синтез фурана из бутадиена. Бутадиен окисляется кислородом воздуха в присутствии катализатора — молибдата марганца.

Электронная структура фурана

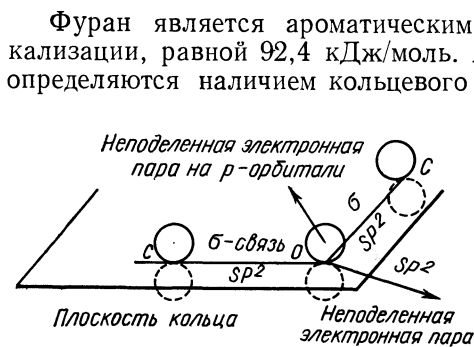


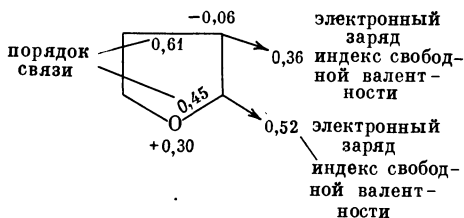
Рис. 8

Фуран является ароматическим соединением с энергией делокализации, равной 92,4 кДж/моль. Ароматические свойства фурана определяются наличием кольцевого секстета π -электронов. Секстет электронов образуется за счет 4 π -электронов двух двойных углерод-углеродных связей и неподеленной пары электронов, поставляемой атомом кислорода. Другая неподеленная пара электронов кислорода остается свободной и в определенных условиях может участвовать в образовании оксониевых соединений. Состояние электронов в атоме кислорода

при вхождении его в фурановый цикл соответствует состоянию sp^2 -гибридизации. Две тригональные гибридные орбитали образуют две σ -связи с соседними атомами углерода. На третьей тригональной орбитали располагается первая неподеленная пара электронов. Все три тригональные орбитали согласно представлениям о sp^2 -гибридизации лежат в одной плоскости, совпадающей с плоскостью

фуранового цикла. Вторая неподеленная пара электронов кислорода находится на чистой *p*-орбитали, перпендикулярной к плоскости фуранового кольца. Эта неподеленная пара электронов и участвует в сопряжении с π -электронами двойных связей фурана, образуя ароматический секстет электронов (рис. 8).

Таким образом, атом кислорода предоставляет для образования фуранового кольца два электрона и одну атомную орбиталь. Как уже упоминалось выше (с. 6), присутствие гетероатома в ароматической системе приводит к неравномерному распределению электронной плотности в цикле. Рассчитанные электронные индексы для фурана представлены в следующей молекулярной диаграмме:



До недавнего времени существенное изменение электронной плотности в молекуле ароматического соединения связывали только с перемещением π -электронов. Однако изучение проблемы сверхсопряжения и непрерывное совершенствование метода молекулярных орбиталей показали, что правильное представление о распределении электронной плотности в молекуле может быть составлено лишь с учетом σ -электронов. В гетероциклах вследствие электроотрицательности гетероатомов это обстоятельство оказывается особенно важным.

Расширенный метод молекулярных орбиталей по Хюккелю с учетом σ -поляризации уже дал много полезных результатов и показал, что π -электронное и σ -электронное взаимодействия относительно независимы друг от друга по знаку.

Для атомов фурана вычислены следующие π -электронные (q^π), σ -электронные (q^σ) и суммарные ($q^{\pi+\sigma}$) заряды:

	q^π	q^σ	$q^{\pi+\sigma}$
Кислород	+0,18	-0,94	-0,76
Углерод 2,5	-0,02	+0,36	+0,34
Углерод 3,4	-0,07	-0,10	-0,17

Из этих данных видно, что в сумме доминирует σ -электронная плотность. Установлено, что дипольный момент в фуране направлен из кольца к кислороду (согласно распределению σ -электронной плотности), а не от кислорода в кольцо (согласно распределению π -электронной плотности).

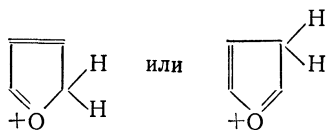
Однако другие экспериментальные факты соответствуют выводам, сделанным из распределения главным образом π -электронной плотности в гетероцикле. По-видимому, когда речь идет об основном со-

стоянии молекулы, распределение σ - и π -электронных плотностей, действительно, определяет ее потенциальную реакционную способность. Но когда молекула вступает в реакцию и находится в активированном переходном состоянии, ее реакционная способность определяется уже другими рассчитанными величинами, например величиной энергии локализации или индексами распределения электронной плотности уже в переходном состоянии.

Свойства и реакции фурана и его производных

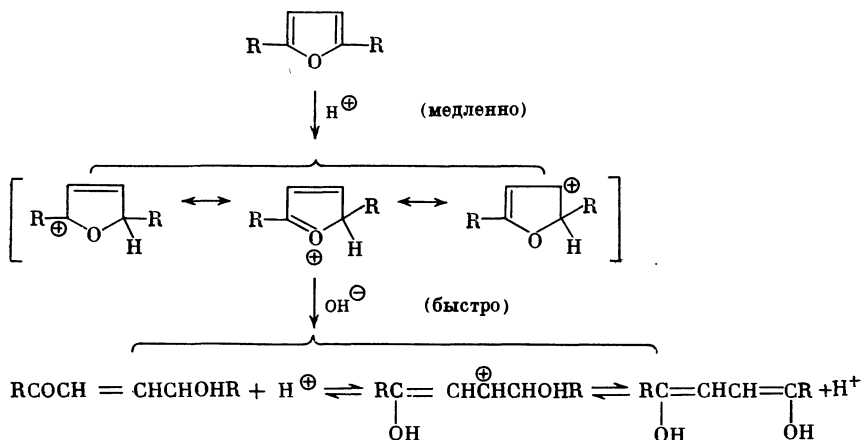
Несмотря на явный ароматический характер фурана, в его структуре потенциально скрыта диеновая система связей, которая проявляет свои свойства, как только под действием соответствующего реагента происходит раскрытие цикла. Известны также и реакции присоединения, в которых фурановый цикл сохраняется. Такие реакции не характерны для ароматических соединений и еще раз указывают на двойственность природы фуранового цикла.

В кислой среде фуран, присоединяя протон, главным образом, по атому углерода, образует неустойчивый циклический ион оксония



который затем произвольно или под действием нуклеофильного реагента размыкается с образованием линейной диеновой цепи. Диеновые структуры, как известно из курса общей органической химии, чрезвычайно склонны к полимеризации. Таким образом, неустойчивость фурана в кислой среде, сопровождающаяся сильным осмолением, объясняется промежуточным образованием диеновых соединений. Механизм протонирования фурана в настоящее время критически пересматривается. В частности, при кинетическом исследовании гидролиза фурана и 2,5-диметилфурана при 25° С в водном растворе перхлорной кислоты было показано, что протонирование происходит прежде всего по α -углеродному атому. При этом были использованы данные дейтерообмена при α - и β -углеродных атомах, произведенного в процессе гидролиза фурана.

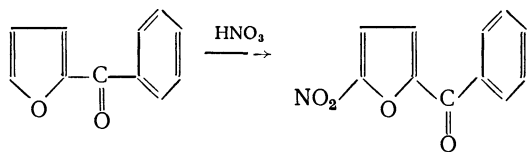
Оказалось, что в случае α -углеродного атома дейтерообмен протекает быстрее, чем гидролиз, в 7,1 раза, а в случае β -углеродного атома дейтерообмен протекает значительно медленнее, чем гидролиз. Протонирование является определяющей стадией всей реакции. Затем следует нуклеофильная атака растворителя по следующей схеме:



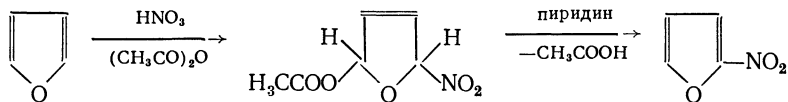
Как видно из схемы, возможность первичного протонирования допускается по всем атомам углерода кольца и кислороду, хотя степень вероятности осуществления этого действия для каждого атома различна. Очевидно, тенденция к раскрытию цикла в кислой среде вследствие протонирования гетероцикла, которую мы констатировали при рассмотрении трех- и четырехчленных гетероциклов, сохраняется и для пятичленного кислородсодержащего гетероцикла — фурана. По отношению к щелочам фуран довольно устойчив.

При обзоре реакций фурана следует разделить эти реакции на группы, для каждой из которых характерно проявление определенного свойства фурана. Группа реакций электрофильного замещения по атомам углерода кольца отражает ароматические свойства этого гетероцикла. Так же как и в бензольном ряду, для фурана можно провести реакции нитрования, галогенирования, сульфирования. Однако меньшая ароматичность фурана по сравнению с бензолом, а следовательно, и меньшая прочность кольца требует особых условий для осуществления этих реакций в фурановом ряду. Реакции нитрования и сульфирования обязательно протекают в сильно кислой среде, что, как мы отметили выше, должно приводить к протонированию гетероцикла с последующим раскрытием кольца и осмолением. Для того чтобы все-таки осуществить реакцию электрофильного замещения для фурана, используются влияние заместителей в кольце и действие мягких электрофильных реагентов.

Если ввести электроноакцепторный заместитель в фурановое кольцо, то вследствие возникающей при этом дополнительной делокализации электронов в цикле стабильность последнего повышается. Легкость замещения при этом уменьшается, но поскольку реакции электрофильного замещения для фурана протекают в целом в более мягких условиях, чем для бензольного ядра, то препаративное значение этих реакций сохраняется. Хорошей иллюстрацией только что сказанному служит следующая реакция:

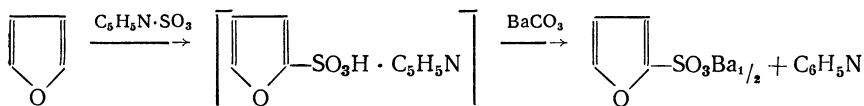


Роль электроноакцепторного заместителя здесь играет карбонильная группа. Но даже при наличии этой группы нитруется только фуран. В качестве «мягкого» нитрующего агента в случае фурана, не содержащего электроноакцепторного заместителя, обычно применяется ацетилнитрат (смесь уксусного ангидрида с азотной кислотой) в пиридине:



Реакция протекает с ~~хорошим~~ выходом при температуре -10° . Пиридин облегчает отщепление уксусной кислоты от α -нитро- α' -ацетосидигидрофурана.

В качестве «мягкого» сульфующего агента в ряду фурана применяется пиридинсульфотриоксид. Методика применения этого реагента была тщательно разработана А. П. Терентьевым с сотрудниками:



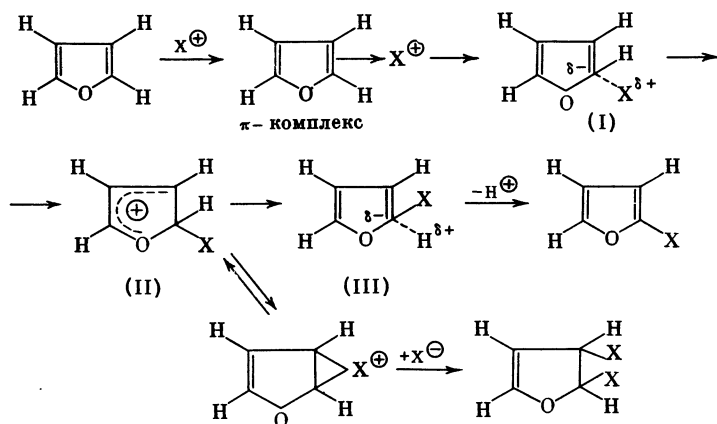
При наличии в фурановом кольце электроноакцепторного заместителя можно осуществить сульфирование, применяя непосредственно концентрированную серную кислоту. Фуран-2-карбоновая кислота сульфруется таким образом до фуран-2-карбоновой-5-сульфо кислоты с хорошим выходом.

Реакция галогенирования фурана протекает сложно, с трудом и часто сопровождается сильным осмолением. Исключение составляет реакция, в которой в качестве галогенирующего агента применяется диоксандибромид. Галогенпроизводные фурана представляют собой малоустойчивые соединения, осмолющиеся при стоянии. Наличие электроноакцепторных заместителей в фурановом кольце и здесь позволяет осуществлять прямое галогенирование при незначительном осмолении. Фуран-2-карбоновая кислота последовательно бромруется в положения 5 и 4, а фуран-3-карбоновая кислота — в положение 5.

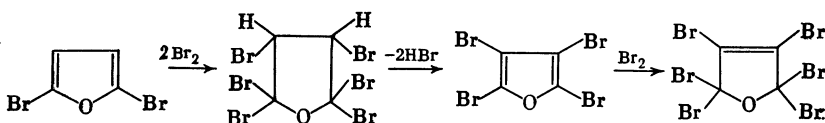
Механизм реакции галогенирования пятичленных ароматических гетероциклов и, в частности, фурана изучался многими исследователями. К настоящему времени установлено, что галогенирование этих гетероциклов может происходить либо по механизму реакции элект-

рофильного замещения, либо по радикальному механизму, причем резкой границы между ними экспериментально провести нельзя.

Рассмотрим более подробно реакцию галогенирования фурана по типу реакции электрофильного замещения. Первая стадия этой реакции заключается в образовании π -комплекса из π -электронов фурана и свободных орбиталей катиона галогена. Образовавшийся π -комплекс превращается через нестабильное промежуточное соединение (I) в карбокатион (II) с разрывом двойной связи. Дальше реакция может протекать по двум путям: или карбокатион (II) перегруппировывается в катион галогения неклассической структуры, который атакуется нуклеофильной частицей галогена с образованием продукта присоединения галогена по двойной связи; или карбокатион (II) переходит в неустойчивое промежуточное соединение (III), которое, отщепляя протон, образует продукт замещения водорода на галоген. Все эти превращения представлены следующей схемой:

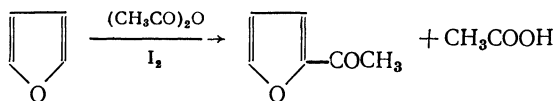


В случае фурана образование продукта присоединения не исключается. Известно, что при дальнейшем бромировании 2,5-дибром-фурана образуются и продукты присоединения, и продукты замещения:



Окончательный результат зависит от соотношения величин констант скоростей на различных стадиях галогенирования, от полярности растворителя, температуры.

Для фурана известны и другие реакции электрофильного замещения. Гладко протекает реакция ацилирования при взаимодействии эквимолекулярных количеств фурана и уксусного ангидрида в присутствии воды или иодистоводородной кислоты или же в присутствии HClO_4 или $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (работы Г. Н. Дорофеевко):

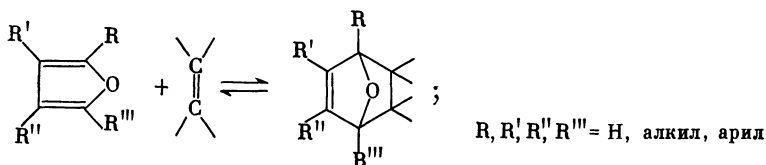


Если α -положения в фурановом кольце заняты, ацильная группа может быть введена в β -положение.

Прямое алкилирование фурана провести не удалось. Однако при наличии в фурановом кольце сильного электроноакцепторного заместителя можно провести алкилирование производных фурана по реакции Фриделя—Крафтса. Например, этиловый эфир фуран-2-карбоновой кислоты при действии бромистого *втор*-бутила в присутствии AlCl_3 в CS_2 дает смесь 5-*трет*-бутил-2-карбозтоксифурана и 5-*втор*-бутил-2-карбозтоксифурана.

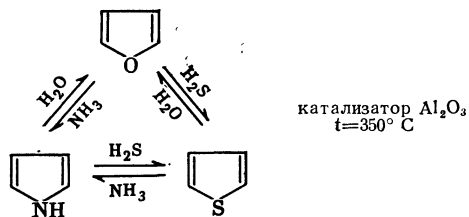
Как показывают многочисленные эксперименты, электрофильное замещение чаще всего протекает в α -положениях фуранового цикла. Объяснение этого явления аналогично объяснению, приведенному для пиррола (с. 91).

Следующая обширная группа реакций фурана отражает тот факт, что несмотря на наличие ароматического электронного секстета фурановое кольцо может проявлять диеновые свойства. Большую роль при этом играет электроотрицательность атома кислорода, которая препятствует отдаче неподеленной пары электронов в циклическую π -электронную систему. Как диеновая система фуран может участвовать в синтезе Дильса—Альдера по обычной схеме:



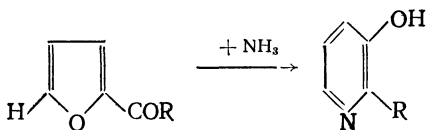
Реакция обратима. Изучение реакции Дильса—Альдера на примере фурана и малеинового ангидрида (кислоты) внесло большой вклад в обоснование этой реакции вообще. При решении спорного вопроса — одновременно или последовательно образуются две новые связи — было показано, что при получении аддукта 2-метилфурана с малеиновым ангидридом возникновение двух новых связей происходит одновременно. Этот вывод был сделан на основании кинетических измерений дейтериеобмена, примененного для выяснения механизма этой реакции. Разумеется, это заключение нельзя распространить на все реакции Дильса—Альдера: в некоторых из них, видимо, может иметь место и последовательное образование двух новых связей в аддукте (диполярное присоединение).

При взаимодействии фурана с диазометаном в присутствии солей меди с хорошим выходом получается 2-оксабицикло [3, 1, 0]-3-гексен. При избытке диазометана образуется двойной аддукт:

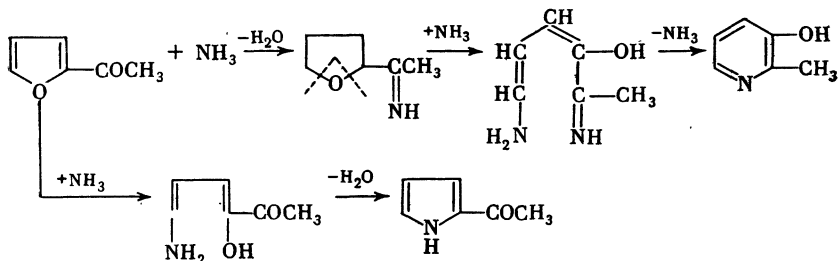


Но как будет видно в дальнейшем, применение реакции Ю. К. Юрвева не ограничивается областью пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом.

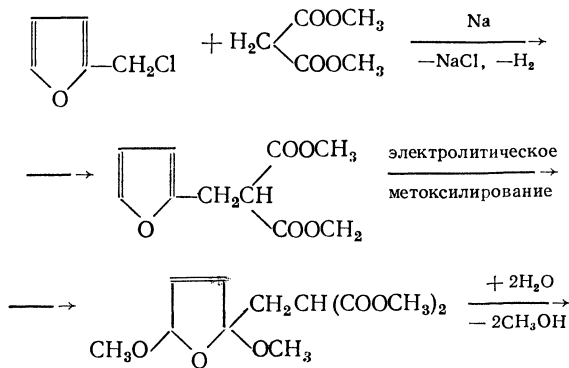
Фурановые соединения могут быть превращены в шестичленные гетероциклы. Фурилалкилкетоны при нагревании с NH_3 дают замещенные 3-оксипиридины:

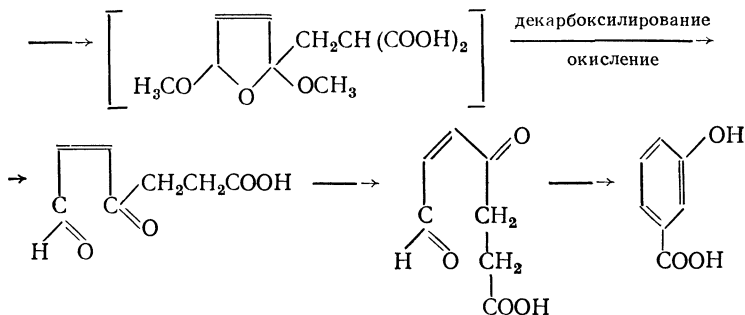


В качестве побочных продуктов получают двухзамещенные пирролы:

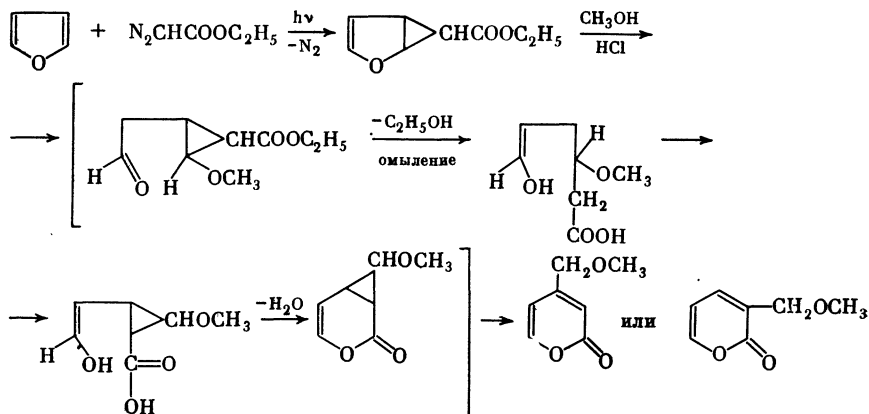


Фураны с хлорметиленовой группой в положении 2 могут быть превращены в ароматические оксикислоты по схеме

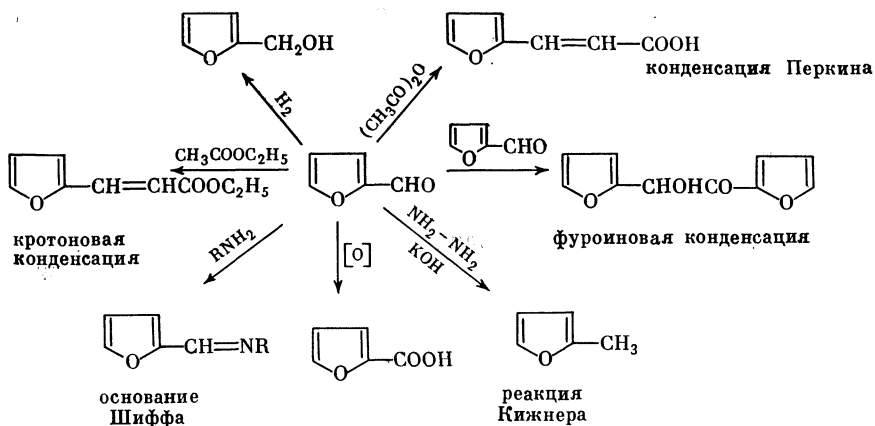




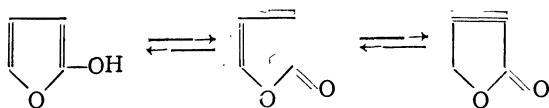
В фотохимической реакции фурана с диазоуксусным эфиром образуются шестичленные гетероциклы— α -пироны:



Важнейшее производное фурана — фурановый альдегид фурфурол. По своему химическому поведению он очень сильно напоминает бензальдегид. Это видно из следующей схемы основных реакций фурфурола:



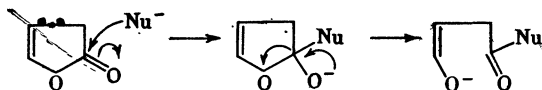
Окси- и аминопроизводные фурана представляют интерес с точки зрения изучения таутомерных превращений в ряду фурана. Экспериментально доказано, что 2-оксифуран может существовать только в карбонильной форме (бутенолиды — непределные лактоны):



3-Оксифуран также не получен в свободном виде. Однако при наличии электроноакцепторных заместителей 3-оксифуран, по-видимому, может существовать в карбонильной и гидроксильной формах, находящихся между собой в равновесии:

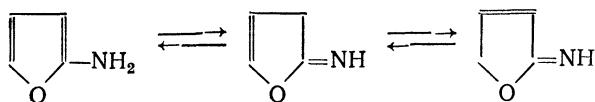


При взаимодействии нуклеофильных реагентов с карбонильной группой, занимающей соседнее положение с гетероатомом, кольцо обычно размыкается:

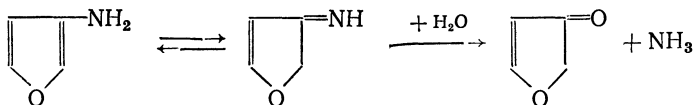


Все оксипроизводные фурана в енольной или карбонильной форме являются труднодоступными, неустойчивыми, чрезвычайно реакционноспособными соединениями. В енольной форме они напоминают фенолы, и их реакционная способность по отношению к электрофильным реагентам выше, чем у самого фурана. В карбонильной форме они являются химически активными непределными лактонами или их аналогами. Таким образом, здесь, как и во многих реакциях фурана, проявляется двойственная природа последнего. Неустойчивость гидроксильной группы у двойной связи, несмотря на ароматический характер кольца, напоминает о правиле Эльтекова в алифатических соединениях. Существование енольной формы в β -положении фурана, несущего электроноакцепторные заместители, напротив, говорит о проявлении стабилизирующего действия ароматического секста электрона в фурановом цикле.

Для аминопроизводных фурана также характерны таутомерные превращения в виде так называемой амино-иминной таутомерии:

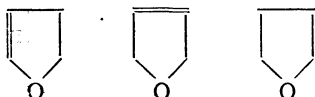


Свободные аминпроизводные фурана неустойчивы и быстро разлагаются. Как показали исследования, в амино-иминной таутомерии этих соединений преобладает аминформа. Существование 2-аминофурана в свободном состоянии до сих пор окончательно не подтверждено. 3-Аминофуран, легко осмоляющийся на воздухе, может быть диазотирован, что косвенно указывает на преобладание также аминной формы. Однако при гидролизе этого соединения образуется иминная структура, постепенно переходящая в оксоформу 3-оксифурана:



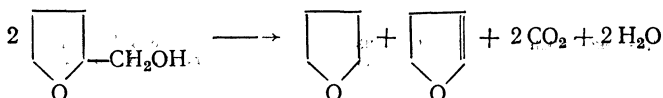
В препаративной практике широко известны дигидрофуран и тетрагидрофуран — восстановленные формы фурана.

Восстановленные формы фурана называются 2,3-дигидро-, 2,5-дигидро-, 2, 3, 4, 5-тетрагидрофуранами:

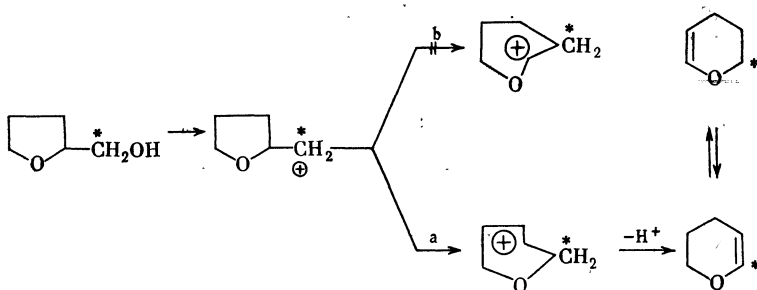


2,3-Дигидрофуран образуется вместе с тетрагидрофураном при пропускании паров тетрагидрофурурилового спирта над различными никельсодержащими катализаторами при 250—300°C.

Наилучшие выходы дигидрофурана получают при применении медно-никелевых катализаторов:



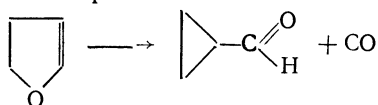
Однако над Al_2O_3 при 400°C тетрагидрофуруриловый спирт претерпевает перегруппировку в 5,6-дигидро-4Н-пиран:



Механизм перегруппировки исследован с помощью ^{14}C и дейтерообмена. Показано, что изомеризация дигидропирана, меченного по углероду во втором положении, в дигидропиран, меченный по угле-

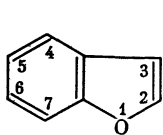
роду в шестом положении, идет только по пути (а). Она происходит вследствие проявления катализатором Al_2O_3 не только дегидратирующей функции, но и изомеризирующей.

Опубликованы данные об интересной термической перегруппировке дигидрофурана в циклопропанальдегид, протекающей над мелко-раздробленным стеклом при $500^\circ C$:

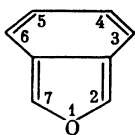


Тетрагидрофуран получается гидрированием фурана в присутствии никелевого катализатора. Другой метод получения тетрагидрофурана заключается в нагревании бутандиола-1,4 в присутствии дегидратирующих реагентов. Кислородсодержащие предельные гетероциклы, не стабилизированные резонансом (энергией делокализации), ведут себя как простые циклические эфиры. При взаимодействии хлористого водорода с тетрагидрофураном при высокой температуре образуется 1,4-дихлорбутан, который в реакции с $NaCN$ дает нитрил адипиновой кислоты. Нитрил адипиновой кислоты является исходным сырьем для производства нейлона.

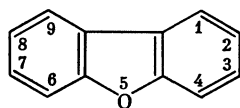
Значительное место в химии фурана занимают бензофуран и дибензофуран:



2,3-бензофуран
(кумарин),
т. кип. $174^\circ C$,
 $n_D^{23} = 1,5645$

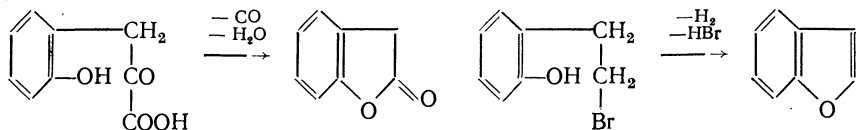


3,4-бензофуран
(изобензофуран)

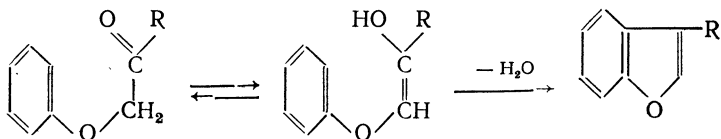


дибензофуран,
т. пл. $86-87^\circ C$

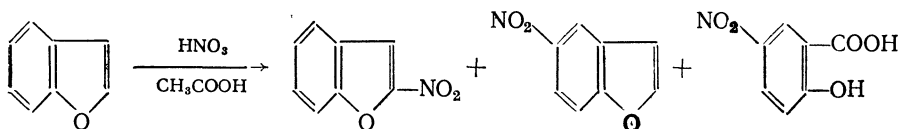
2,3-Бензофуран и его производные получают из ароматических оксикислот или ω -бромалкилпроизводных фенолов, которые циклизуются либо самопроизвольно, либо при нагревании, либо при обработке щелочью:



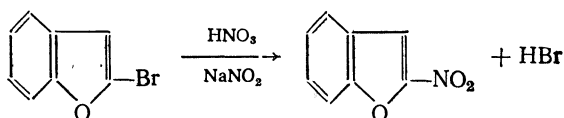
2,3-Бензофуран можно получить и замыканием по связи $C^3 - C^4$ производных эфиров фенолов в присутствии $ZnCl_2$ или P_2O_5 :



2,3-Бензофуран является типичным ароматическим соединением, устойчивым к действию кислот и окислителей. И хотя реакции электрофильного замещения для бензофурана протекают в основном так же, как для фурана, следует отметить некоторые особенности, связанные со стабилизирующим влиянием бензольного ядра на фурановый цикл. Бензольное ядро является здесь электроноакцепторной системой, «втягивающей» в себя электроны фуранового кольца. Это обстоятельство влечет за собой «обеднение» последнего электронами и, таким образом, затрудняет реакцию электрофильного замещения в фурановом цикле. Однако и в этом случае часто трудно однозначно определить место вступления электрофильного заместителя в молекулу бензофурана. Так, нитрование бензофурана смесью азотной и уксусной кислот приводит к образованию смеси следующих продуктов:



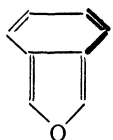
Обширный экспериментальный материал позволяет сделать следующее обобщение. В 2,3-бензофуране электрофильное замещение происходит прежде всего в положениях 2 и 3 фуранового кольца, но если эти положения заняты, то замещение происходит в положении 5 бензольного кольца. Впрочем, при действии сильного электрофильного реагента замещение функциональной группы может происходить даже в занятом положении 2 фуранового кольца:



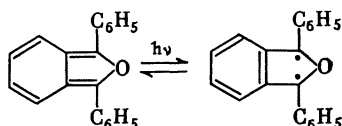
Таким образом, в системе бензофурана фурановое кольцо обладает большей реакционной способностью по сравнению с бензольным. Отдельные реакции 2,3-бензофурана показывают, что в нем сохраняются и некоторые признаки диенового соединения.

Бензофуран дает продукты присоединения с хлором и бромом. Продукт присоединения брома при нагревании или обработке спиртовым раствором едкого кали превращается соответственно в 2- и 3-бромбензофураны. Однако с малеиновым ангидридом 2,3-бензофуран уже не дает аддукта.

В отличие от 2,3-бензофурана, 3,4-бензофуран и его производные почти не обладают ароматическими свойствами и ведут себя как настоящие диеновые соединения. Это видно из самой формулы изобензофурана, где нарушена ароматическая система сопряженных связей в бензольном кольце:

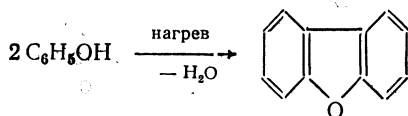


3,4-Бензофуран — неустойчивое соединение, склонное к реакциям присоединения и легко подвергающееся окислению. Предполагается, что изобензофураны в некоторых условиях могут образовывать неустойчивые свободные радикалы:

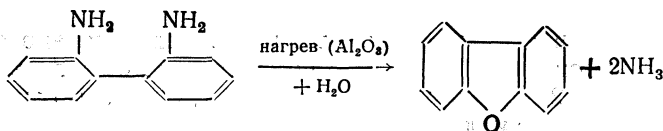


Это предположение основывается на данных УФ-спектроскопических исследований и изучении спектра флуоресценции, характерной для изобензофуранов.

Фурановый цикл, сконденсированный с двумя бензольными ядрами, образует систему дибензофурана. Дибензофуран, так же как и бензофуран, может быть выделен из каменноугольной смолы. Наиболее известным методом синтеза дибензофурана является пиролиз фенола в присутствии окиси свинца:



Другие методы получения дибензофурана включают образование фуранового цикла при нагревании некоторых производных дифенила. Например, при нагревании 2,2'-диаминодифенила с водой дибензофуран может быть получен с хорошим выходом:



Дибензофуран является также ароматическим соединением. Большинство его реакций подтверждает этот вывод. Однако распределение электронной плотности, величины других электронных индексов в системе дибензофурана чрезвычайно сильно зависят от наличия заместителей в этом гетероцикле. Поэтому классификация реакций дибензофурана весьма затруднена. Реакция электрофильного замещения протекает преимущественно в положении 2, но это направление не осуществляется при нитровании дибензофурана. Основным продуктом нитрования дибензофурана является 3-нитродибензофуран.

Соединения дибензофурана легко гидрируются как в условиях гетерогенного катализа (Pt, Ni), так и в присутствии натрия в этиловом спирте или жидком аммиаке.

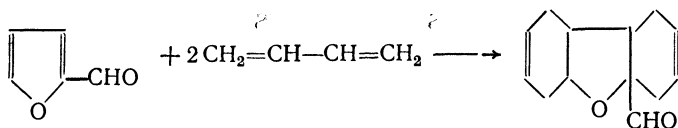
Практическое значение гетероциклов фуранового ряда

Фурановые соединения широко используются в нефтеперерабатывающей и пищевой промышленности.

Фурфурол применяется для очистки смазочных масел от примесей непредельного и ароматического характера, разделения льняного и соевого масел, экстракции витамина А из печени рыб, каптолы из сосновой живицы.

Тетрагидрофуран хорошо растворяет эфиры целлюлозы, синтетические смолы, синтетический каучук, поливинилхлорид и используется в качестве пластификатора при изготовлении пластмасс. Тетрагидрофуран является важным полупродуктом в производстве нейлона, капрона.

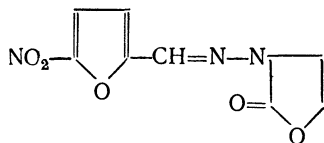
Некоторые аддукты фурановых соединений с малеиновым ангидридом или бутадиеном являются сильными репеллентами (средства от мух, москитов, комаров). Особенно эффективен репеллент Р-11, который получается в результате присоединения бутадиена к фурфуролу:



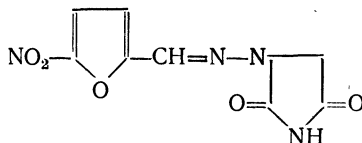
Аддукт фурана или сальвана (α -метилфурана) с малеиновым ангидридом после соответствующей обработки обладает свойствами дефолианта и вызывает, например, опадение листьев у хлопчатника.

Ртутные и бисульфитные производные отдельных фурановых соединений часто проявляют свойства фунгицидов, используются в борьбе с сорными травами,

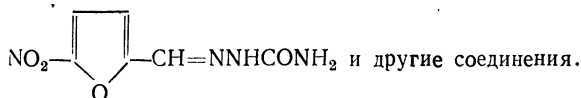
Целая серия нитропроизводных фуранового ряда обладает сильным бактерицидным действием:



фуразолидон



фурадинин



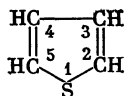
фурациллин

Бензофуран является исходным материалом для производства ку-мароно-инденовых смол.

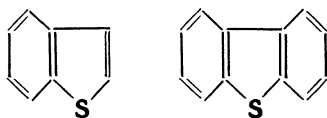
Некоторые производные дибензофурана обладают анестезирующими и бактерицидными свойствами, но сам дибензофуран оказывает лишь незначительное физиологическое воздействие.

3. Тиофен и его производные

Тиофен является сернистым аналогом фурана и пиррола:

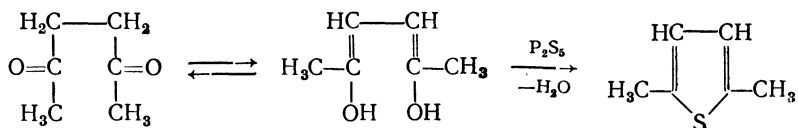


Особенности номенклатуры для пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом полностью сохраняются для тиофена. Бензопроизводные тиофена — бензотиофен (тионафтен) и дибензотиофен (добензонафтен) — изучены сравнительно мало:

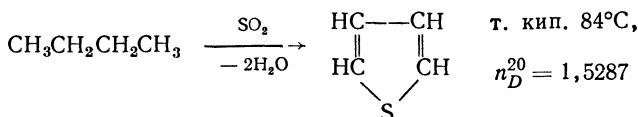


Основные методы получения

Один из распространенных и старых методов синтеза тиофена и его производных состоит в нагревании 1,4-дикарбонильного соединения с сульфидом фосфора:



Промышленным методом получения тиофена является пропускание бутана (или бутена, или бутадиена) с парами двуокиси серы через трубку, нагретую до 550°C и заполненную катализатором (Cr₂O₃, Mo₂O₃, V₂O₅):



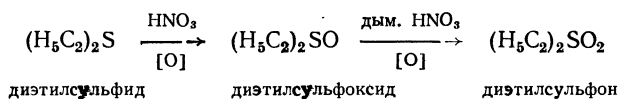
Тиофен можно получить также при взаимодействии ацетилена с серой или H₂S в присутствии Al₂O₃ при высокой температуре (300°C).

Электронная структура тиофена

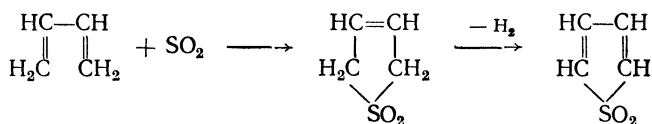
Электронная структура тиофена, как пиррола и фурана, основана на ароматическом секстете электронов, состоящем из 4π -электронов двух двойных углерод-углеродных связей и двух p -электронов атома серы. Однако в отличие от атомов азота и кислорода атом серы обладает еще и свободными d -орбиталями, которые, как показали исследования, также могут участвовать в образовании тиофенового кольца.

Современные электронные модели тиофена и строятся либо с учетом d -орбиталей, либо без учета их. В последнем случае тиофеновый цикл отличается по электронной структуре от фуранового или пиррольного цикла лишь меньшей электроотрицательностью атома серы по сравнению с атомами кислорода или азота. Уменьшение электроотрицательности атома серы связано с увеличением электронной оболочки атома серы и появлением экранирующего электронного «пояса» между ядром атома и внешними электронами. Поэтому неподеленная электронная пара атома серы, входящая в кольцевую сопряженную систему тиофена, более делокализована, чем соответствующие неподеленные пары электронов у атомов кислорода или азота в фуране и пирроле. Этим обстоятельством объясняется большая ароматичность молекулы тиофена по сравнению с фураном и пирролом. По значению энергии делокализации 130,2 кДж/моль тиофен заметно приближается к бензолу.

Наглядный пример участия неподеленных пар электронов атома серы в ароматической системе тиофена представляет реакция окисления по атому серы в тиофене. В то время как тиозфиры могут легко окисляться до сульфоксидов и сульфонов



тиофен при таких условиях окисляется с большим трудом. Тиофендиоксид обычно получают косвенным путем из бутадииена и двуокиси серы:



Видимо, p -электроны атома серы в тиофене настолько сильно удерживаются ароматическим сопряжением, что их не всегда можно использовать для образования связей с атомами кислорода.

Если считать, что молекула тиофена состоит из четырех атомов углерода и одного атома серы, каждый из которых находится в состоянии sp^2 -гибридизации, то угол $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ в плоскости молекулы тиофена, образованный двумя σ -связями, должен равняться 120° . Однако микроволновые, электронные и рентгеновские спектры показали, что в действительности этот угол равен приблизительно 90° ,

т. е. можно предположить, что σ -связи угла С—S—С образуются из p_x и p_y -орбиталей серы, а в сопряжении с π -связями кольца участвует лишь p_z -орбиталь.

Такое предположение, казалось бы, исключает участие d -орбиталей в образовании тиофенового цикла. Однако Лонге-Хиггинс в 1949 г., основываясь на этом же факте, построил так называемую «децетную» гипотезу, которая учитывает влияние d -орбиталей на распределение электронной плотности в тиофене. Суть этой гипотезы сводится к следующему. Атом серы имеет вакантные $3d$ -орбитали и поэтому является акцептором электронов, о чем могут свидетельствовать данные, относящиеся к дипольному моменту тиофена. Например, установлено, что в тиофене, как и в фуране, дипольный момент направлен из цикла к гетероатому. Это обстоятельство связано с тем, что σ -составляющая дипольных моментов фурана и тиофена больше π -составляющей. Но величина суммарного дипольного момента фурана ($0,70D$) превышает величину дипольного момента тиофена ($0,52D$).

Последний факт можно объяснить заселением σ -электронами d -орбиталей атома серы, в результате чего усиливается делокализация неподеленной электронной пары и увеличивается π -составляющая дипольного момента. В этом случае на внешней оболочке атома серы число электронов составит не как обычно 8 электронов—октет, а 10 электронов—децет:



децетная модель тиофена

Тиофен приобретает структуру бензола с 6π -орбиталями и 6π -электронами на них с той разницей, что значение энергии делокализации, приходящейся на связь С—S в тиофене, меньше на 20%, чем приходящаяся на связь С—С в бензоле. Участие d -орбиталей в связях атома S в тиофене возможно при гибридизации $3p$ - и $3d$ -орбиталей.

С помощью гипотезы Лонге-Хиггинса можно даже объяснить преимущественное электрофильное замещение в положении 2 тиофена, но тем не менее роль d -орбиталей в электронном строении тиофена до сих пор является предметом дискуссий.

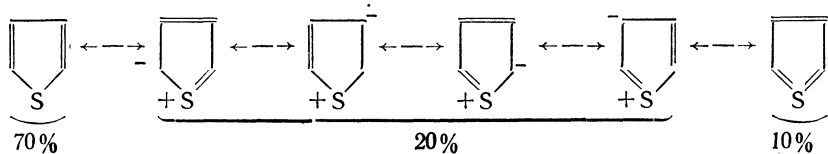
Одним из аргументов, выдвигаемых против модели Лонге-Хиггинса, являются результаты расчета интегралов перекрывания p — d -орбиталей и p — p -орбиталей: 0,109 (имеются в виду связи С—S) и 0,492 соответственно. Поскольку степень перекрывания электронных орбиталей прямо пропорциональна прочности связи, то отсюда делается вывод, что включение d -орбиталей в электронную структуру тиофена не ведет к какому-либо увеличению прочности связи между углеродом и серой.

В последнее время диалектический подход к различным взглядам на электронную природу тиофена позволил объединить их на основе точных расчетов распределения электронной плотности в молекуле

с учетом σ -электронов. Было выяснено, что атом серы является σ -электроноакцептором и π -электронодонором, причем вторая тенденция является более сильной. Это обстоятельство приводит к появлению положительного заряда на атоме серы. Атомы C² и C⁵ оказываются обедненными σ -электронной плотностью, но обладают избытком π -электронной плотности.

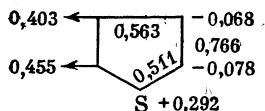
При учете d -орбиталей в результате «стекания», главным образом, σ -электронов к атому серы (электроноакцепторный характер d -орбиталей!) оказывается более сильной первая тенденция, и атом серы заряжается отрицательно. В кольце остаются π -электроны, и π -электронная плотность у C² и C⁵ приобретает наибольшее значение. Таким образом вопрос об электронной структуре тиофена может быть удовлетворительно решен, если не пренебрегать взаимодействием σ - и π -электронов в молекуле.

При объяснении реакционной способности тиофена, так же как и для других гетероциклов, широко используются резонансные структуры. Предполагается, что состояние молекулы тиофена формально может быть описано следующими резонансными структурами:



Эти структуры могут быть использованы при объяснении, почему реакции электрофильного замещения для тиофена протекают значительно легче, чем в случае бензола, и почему реакции нуклеофильного замещения не характерны для тиофена.

Как и в случае других гетероциклических соединений, довольно достоверные прогнозы о направленности и типе реакций тиофена дает его молекулярная диаграмма (π -электронная плотность):

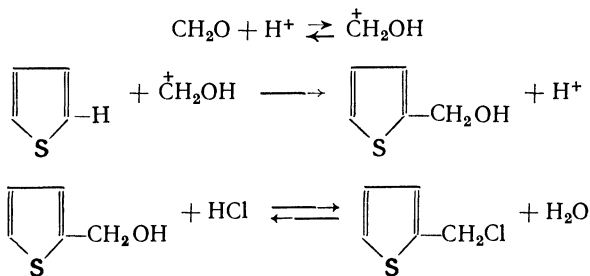


Мы полагаем, что читатель сам сделает соответствующие заключения о реакционной способности тиофена, используя данные этой диаграммы.

Реакции и свойства тиофена

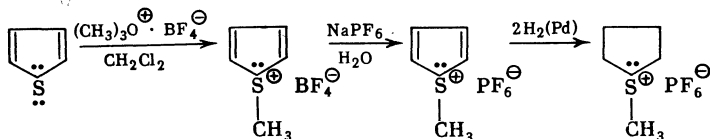
Как и следовало ожидать, для тиофена характерны реакции, свойственные ароматическим соединениям типа бензола. Тиофен галогенируется, нитруется и сульфурируется аналогично фурану и пирролу, но в более жестких условиях. Например, тиофен сульфурируется непосредственно концентрированной серной кислотой, а не только с помощью пиридинсульфотриоксида. Для тиофена характерна реакция

хлорметилирования, осуществляемая действием формальдегида и HCl. Реакция протекает через промежуточное образование спирта:

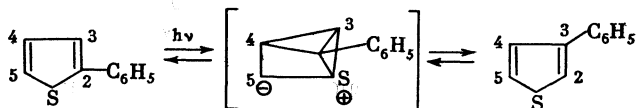


Незамещенный фуран в таких условиях разрушается.

В отличие от фурана и пиррола тиофен может алкилироваться по гетероатому с образованием устойчивых солей, с сохранением в них ароматических свойств:

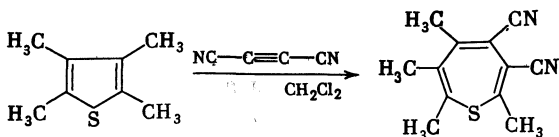


2-Алкил и 2-арилтиофены в условиях фотолиза претерпевают интересную перегруппировку, в ходе которой алкил или арил перемещается в положение 3:



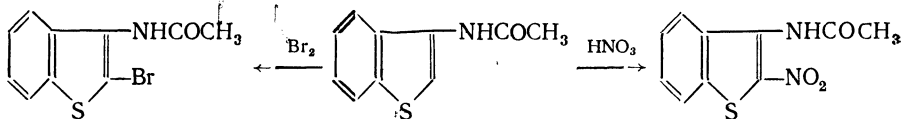
Реакция обратима и начинается с возбужденного синглетного состояния молекулы тиофена. Экспериментально установлено, что мигрирующая группа остается в продукте при том же атоме углерода, что и в исходном соединении, т. е. происходит взаимное перемещение атомов углеродов в положениях 2 и 3. Предполагается, что возникновение возбужденного синглетного состояния молекулы тиофена сопровождается искажением геометрии молекулы. При этом атом углерода в положении 2 выходит из плоскости молекулы с образованием сигма-структуры, что и делает возможным перемещение атомов углерода.

Среди реакций, связанных с расширением цикла, заслуживает внимания образование серусодержащего семичленного гетероцикла — производного тиепина — из тетраметилтиофена и дицианацетилена в присутствии катализатора AlCl_3 :

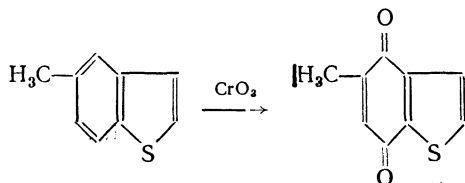


Механизм реакции не установлен.

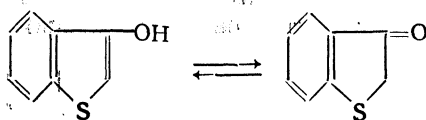
реакцию Манниха), не удалось осуществить для тионафтена. Тип заместителя в положении 3 весьма важен при дальнейшем замещении. Здесь наблюдается значительная аналогия с эффектами заместителей в бензольном ряду. Так, ацетоаминогруппа в положении 3 тионафтена при нитровании или бромировании ориентируют нитрогруппу или бром в *орто*-положение, т. е. в положение 2:



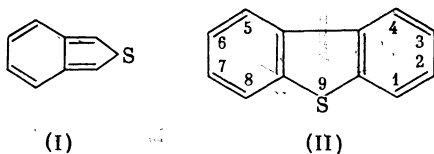
Тиофеновый цикл в тионафтене очень устойчив к действию окислителей. Так, при действии окиси хрома CrO_3 на 5-метилтионафтен образуется производное хинона:



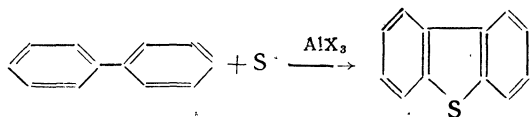
Одним из важных производных тионафтена является тиоиндоксил. Это соединение существует в двух таутомерных формах:



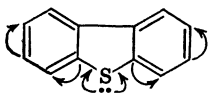
Тиоиндоксил служит исходным веществом для получения тиоиндиго. Как и индол, тионафтен имеет соответствующий изомер, аналогичный изоиндолу. Изотионафтен (I) обладает диеновыми свойствами, реагирует с малеиновым ангидридом. Тиофеновый цикл, сконденсированный с двумя бензольными кольцами, носит название дибензотиофен (II):



Одним из методов получения дибензотиофена является взаимодействие серы с дифенилом в присутствии галидов алюминия:



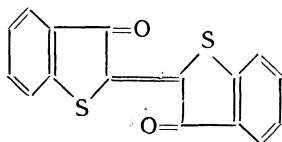
Дибензотиофен обладает всеми свойствами ароматического соединения. Электрофильное замещение осуществляется прежде всего в положении 3. Если это положение занято, то последующее замещение происходит в положении 8. И в том, и в другом случае, видимо, большую роль играет *o*-, *p*-ориентирующее действие атома серы:



Как тиофен и тионафтен, дибензотиофен довольно просто металлируется с помощью литиевых производных в положении 1. При сопоставлении скорости металлирования дибензофурана, дибензотиофена и *N*-этилкарбазола было показано, что легкость металлирования уменьшается в ряду $O > S > N$.

Практическое применение тиофена и его производных

Производные тиофена находят практическое применение в производстве различных красителей, пластификаторов, пластмасс, аналитических реагентов, инсектицидов. Уже давно начала успешно развиваться и приобрела большое промышленное значение химия тиоиндигоидных красителей. В основе этого класса красителей лежит сернистый аналог индиго—тиоиндиго:

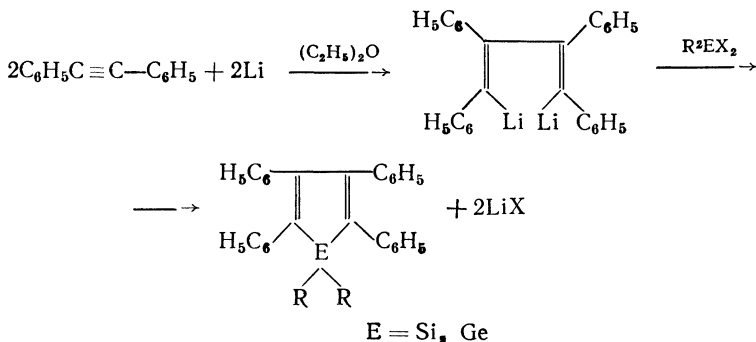


Тиоиндиго — кубовый краситель красного цвета. Синтез тиоиндиго проводится по методам, очень близким к методам синтеза самого индиго. Класс тиоиндигоидных красителей включает красители разнообразных цветов и оттенков. На примере этих красителей изучается зависимость глубины окраски и изменения цвета от электронного взаимодействия тиоиндигоидного скелета с различными заместителями.

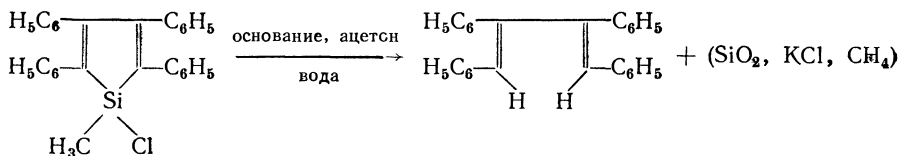
4. Пятичленные гетероциклы, содержащие атомы кремния, германия, фосфора, мышьяка и селена

Если пятичленные гетероциклы, содержащие атомы азота, кислорода и серы, известны уже давно, то пятичленные гетероциклы, содержащие атомы кремния, германия, фосфора, мышьяка и селена, стали интенсивно изучаться лишь в последнее время. Особенность этих соединений состоит, очевидно, в том, что в их электронном построении участвуют *d*-орбитали. Пятичленные гетероциклы, содержащие элементы четвертой группы — кремний и германий, называются силол и гермол. Общим методом их получения является реакция

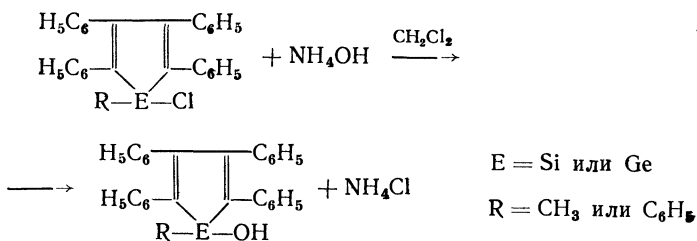
между дифенилацетиленом, литием и галогенпроизводными кремния или германия с промежуточным образованием 1,4-дилитийтетрафенилбутадиена-1,3:



Электронная структура этих соединений изучена слабо, но в перспективе особого внимания с теоретической точки зрения заслуживают: ароматический характер аниона кремний- и германийциклопентадиенилия; соотношение $p_\pi - p_\pi$ - и $d_\pi - p_\pi$ -сопряжения в цикле; возможность образования «сандвичевых» соединений с ионами металлов. Основные реакции силола и гермола, описанные в литературе, касаются лишь заместителей при атомах германия или кремния. Так, при действии щелочи на 2, 3, 4, 5-тетрафенилметилхлорсилол происходит распад гетероцикла:



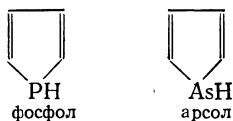
Но в смеси NH_4OH и CH_2Cl_2 цикл силола или гермола не раскрывается, а происходит замещение одной функциональной группы на другую при гетероатоме:



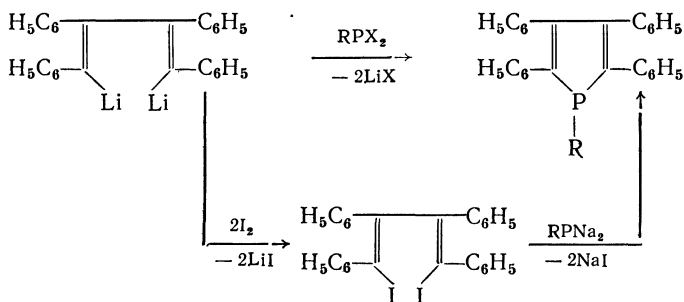
Реакциям силола или гермола с литийорганическими соединениями посвящено много исследований.

В случае германия удается получить устойчивую литиевую соль.

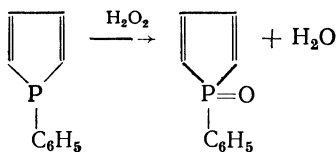
Пятичленные гетероциклы, содержащие элементы пятой группы — фосфор и мышьяк, получили названия фосфол и арсол. Большой интерес к системе фосфола вызван его более заметным ароматическим характером по сравнению с другими гетероциклопентадиенами. Кроме того, изучение фосфола может быть полезным при рассмотрении особенностей поведения фосфора в трех- и пятивалентном состоянии:



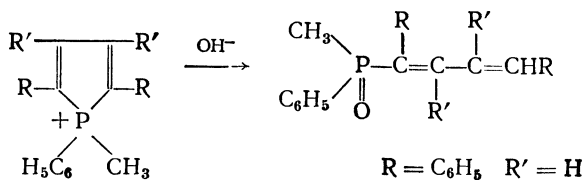
Пока нет сообщений о синтезе самого фосфола. Все известные фосфолы содержат, по крайней мере, один заместитель при гетероатоме. Существует несколько способов получения фосфолов. Наиболее простой синтез этих соединений заключается во взаимодействии 1,4-дилитий-1, 2, 3, 4-тетрафенилбутадиена-1,3 и галогенпроизводных фосфора (III):



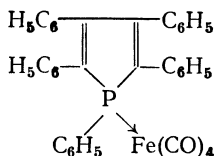
Большинство реакций фосфола являются реакциями атома фосфора (III). За счет неподеленной электронной пары фосфора можно получить оксиды, сульфиды, селениды, четвертичные соли, имиды фосфония и неорганические комплексы. Легкость таких реакций в какой-то степени зависит от слабого ароматического характера кольцевой системы фосфола. Оксид последнего гладко образуется при обработке фосфола перекисью водорода:



Сульфиды и селениды обычно получают из соответствующих фосфолов при нагревании их с серой или селеном в течение нескольких часов в бензоле или ксилоле. Сравнительно легко образуются и соли фосфолия, которые разлагаются под действием щелочи с раскрытием кольца:



Реакционная способность неподеленной электронной пары фосфора проявляется и в реакциях фосфолов с карбонилами металлов. Например, 1, 2, 3, 4, 5-пентафенилфосфол при взаимодействии с $\text{Fe}(\text{CO})_5$ количественно дает комплекс по атому фосфора:

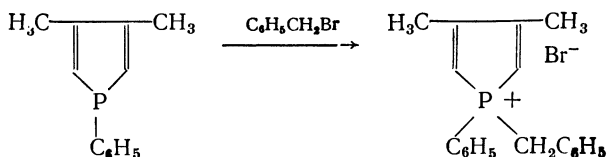


Диеновые свойства углеродного скелета фосфола обнаруживаются в реакциях с малеиновым ангидридом, диазометаном, диазоуксусным эфиром, хотя с их протеканием часто связано расширение цикла и даже элиминирование атома фосфора из цикла.

Вместе с тем целый ряд данных свидетельствует о некоторой ароматичности фосфолов. Первым доводом в пользу такого допущения является низкая основность фосфолов, хотя образование оксидов, сульфидов по атому фосфора заставляет отнестись к нему весьма осторожно. Тем более, что пиррол — ближайший аналог фосфола, обладающий ароматическими свойствами, ни оксидов, ни сульфидов по атому азота не дает. Некоторые исследователи считают, что отсутствие оксидов и сульфидов по азоту в ряду пиррола связано с тем, что их образование должно сопровождаться переходом гетероатома из планарной системы в тетрагональную, причем энергия для такого перехода в случае азота оказывается большей, чем в случае фосфора.

Другим доводом в пользу вывода о слабой ароматичности фосфола явилось близкое сходство спектров ЯМР для протонов кольца и метильной группы в 2,5-диметил-1-фенилфосфоле, в 2,5-диметилфуране, в 1, 2, 5-триметилпирроле и в 2,5-диметилтиофене.

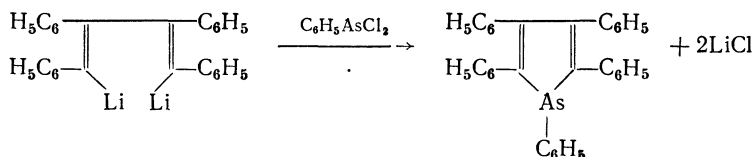
Выводы о некоторой делокализации электронов в фосфоле подтверждаются результатами кватернизации его алкильных производных. Алкильные заместители в кольце увеличивают способность к кватернизации и комплексообразованию. Например, бромид 1-бензил-1-фенилфосфолия образуется при реакции 1-фенилфосфола с бромистым бензилом с удовлетворительным выходом после 11 дней стояния. Реакция 3,4-диметил-1-фенилфосфола с тем же реагентом протекает очень быстро и заканчивается количественным выходом бромид 3,4-диметил-1-бензил-1-фенилфосфолия:



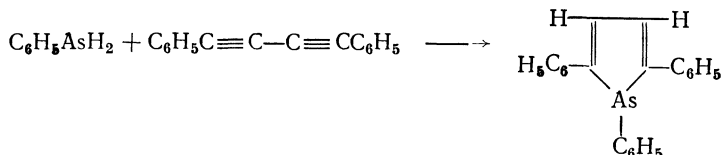
По-видимому, алкилы как электронодонорные заместители уменьшают делокализацию электронов в кольце и тем самым облегчают участие неподеленной электронной пары фосфора в процессе кватернизации.

В 1971 г. были получены устойчивые 1-галогенфосфолены. Они содержали двойную связь либо между C^2 и C^3 , либо между C^3 и C^4 , т. е. представляли собой 2-фосфолен или 3-фосфолен соответственно. В дальнейшем выяснилось, что расположение двойной связи зависит от типа заместителей в кольце и при гетероатоме, от числа атомов галогена при фосфоре и их природы в исходных 1-галогенфосфолах. Например, трибромиды фосфола при дегалогенировании с помощью магния в ТГФ дают 3-фосфолены, а трихлориды фосфола в тех же условиях — 2-фосфолены.

Арсол как аналог пиррола и фосфола, содержащий мышьяк, известен лишь в виде метильных и фенильных производных. Так, в результате взаимодействия 1,4-дилития-1,2,3,4-тетрафенилбутадиена с фениларсиндихлоридом образуется пентафенилпроизводное арсола:

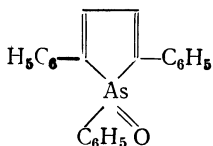


1,2,3-Тризамещенный арсол был получен в реакции фениларсиндихлорида с диацетиленовыми углеводородами:



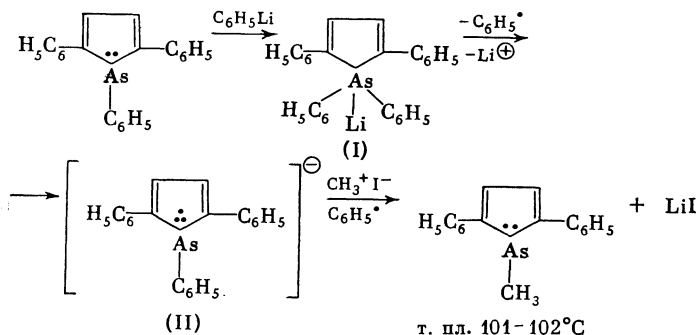
Арилзамещенные арсолы представляют собой желто-лимонные кристаллы, показывающие в растворе интенсивную синюю или зеленую флуоресценцию.

Многие реакции арсолов напоминают реакции фосфолов. Так, при действии H_2O_2 в ацетоне на 1,2,5-трифениларсол образуется 1,2,5-трифениларсол оксид:

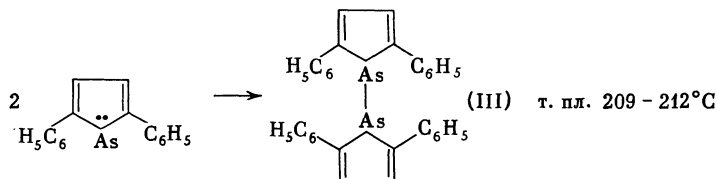


Известны реакции замещения при атоме мышьяка, происходящие с сохранением пятичленного кольца. Так, 1,2,5-трифениларсол, реагируя с Li-органическим соединением, дает сначала литиевое производное арсола (I), которое затем подвергается радикальному расщеплению на фенильный радикал и радикал-анион (II). Последний, взаи-

действуя с иодистым метилом, дает продукт замещения 1-метил-2,5-дифениларсол:



Возникновение промежуточного радикал-аниона доказано с помощью ЭПР-спектра, а также образованием диарсола (III):

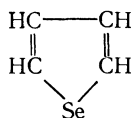


Но в целом реакционная способность арсолов выражена гораздо слабее по сравнению с фосфолами. По-видимому, как и в случае фосфолов, следует отметить наличие слабых ароматических свойств у арсолов. УФ- и ЯМР-спектры последних похожи на те же спектры фенилпиррола и фенилфосфола.

Проведенные расчеты энергий делокализации для пиррола, фосфола и арсола дали соответственно следующие результаты: 96,2 кДж/моль; 104,6 кДж/моль, 101,2 кДж/моль. Увеличение энергии делокализации в фосфоле и арсоле связано с экранирующим действием электронной оболочки, характерным для *d*-элементов. При этом валентные электроны приобретают большую подвижность. Кажется бы, величины энергии делокализации для фосфола и арсола неоспоримо свидетельствуют о значительной ароматичности этих гетероциклов. Однако это не совсем так. Как уже говорилось, неподеленные электронные пары фосфора и, можно добавить, мышьяка обладают большой реакционной способностью. При этом, участвуя в реакции, они приводят к изменению конфигурации атома фосфора или мышьяка. Это обстоятельство является причиной выключения этих гетероатомов из плоскостного циклического π -электронного сопряжения и разрыва последнего. Поэтому реакции электрофильного замещения по атомам углерода фосфола и арсола неизвестны.

Таким образом, согласно квантовомеханическим расчетам эти гетероциклы можно отнести к ароматическим, но по химическому поведению они напоминают диеновые системы.

Несколько иначе следует рассматривать аналог тиофена — селенофен:



т. кип. 112°C ,

$n_D^{20} = 1,5715$

Селенофен по физико-химическим и по химическим свойствам мало отличается от тиофена. Хотя неподеленные электронные пары селена также весьма реакционноспособны, но для изменения конфигурации атома селена или серы требуется настолько большая энергия, что даже под действием самых сильных электрофильных реагентов циклическое π -электронное сопряжение сохраняется, и селенофен, подобно тиофену, ведет себя во многих реакциях как типичное ароматическое соединение. Вместе с тем сильный экранирующий эффект электронной оболочки селена облегчает поляризацию молекулы селенофена в большей степени, чем в случае тиофена. Изотопный обмен у α -атомов селенофена в кислой среде происходит приблизительно в 10 раз быстрее, чем у α -атомов тиофена. Поэтому селенофен вступает в реакцию электрофильного замещения несколько легче, чем тиофен.

5. Сравнительная характеристика пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

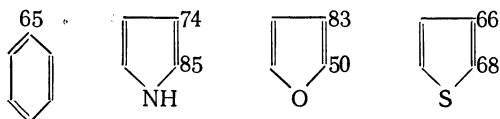
Все рассмотренные в этой главе пятичленные гетероциклы содержат кольцевой гетероатом, обладающий электронодонорными свойствами. В зависимости от электронной структуры гетероатома, определяемой его положением в периодической системе элементов, эти свойства могут проявляться в различной степени. Чем более электроотрицателен гетероатом, тем слабее выражен электронодонорный эффект, который, однако, увеличивается с увеличением электронной оболочки за счет межэлектронного отталкивания.

Более правильное представление о распределении общей электронной плотности в описанных пятичленных гетероциклах можно получить, если учитывать распределение в молекуле σ - и π -электронных зарядов. Суммарный эффект распределения этих зарядов отчетливо проявляется в величинах и направлении дипольных моментов.

Дипольный момент пиррола ($1,80 D$) больше, чем дипольный момент в пирролидине ($1,57 D$), и направлен от азота в кольцо. Это обстоятельство предполагает, что π -момент больше σ -момента, а положительный полюс суммарного диполя находится на атоме азота. Дипольный момент фурана ($0,70 D$) и тиофена ($0,53 D$) меньше, чем дипольный момент соответствующих тетрагидрофурана ($1,68 D$) и тиофана ($1,87 D$), причем первые два диполя направлены из кольца к гетероатому вследствие того, что σ -момент оказывается большим, чем π -момент.

Интересный материал для обсуждения закономерностей в распределении электронной плотности в пятичленных гетероциклах с одним

гетероатомом дает ^{13}C ЯМР-спектроскопия этих соединений (химические сдвиги в м. д. от CS_2):



Для оценки реакционной способности ароматического соединения полезно знать соотношение мезомерного и индуктивного эффектов в молекуле. Известно, что pK_a ароматических кислот понижается по мере усиления индуктивного эффекта ($-I$):

Бензойная	4,21	3-Тиофенкарбоновая	4,10
2-Фуранкарбоновая	3,16	2-Пирролкарбоновая	4,45
3-Фуранкарбоновая	3,95	3-Пирролкарбоновая	5,07
2-Тиофенкарбоновая	3,53		

По-видимому, в пирроле мезомерный эффект перекрывает индуктивный, а в фуране и тиофене индуктивный эффект превышает мезомерный. Это явление подтверждают и данные дейтерообмена, который для пиррол-2-d протекает в четыре тысячи раз быстрее, чем для фуран-2d в 21,6%-ной H_2SO_4 .

Поскольку реакция электрофильного замещения в данном случае лучше всего отражает ароматические свойства обсуждаемых гетероциклов, было сделано много попыток вывести сравнительную зависимость константы скорости этой реакции от природы гетероатома в пятичленном цикле. В одной из таких попыток было установлено, что величина ионизационного потенциала обратно пропорциональна константе скорости реакции. Ниже приведены значения $\log \alpha f$ бромирования (отношение константы скорости реакции бромирования гетероцикла к константе скорости той же реакции для бензола):

	Ионизационный $\log \alpha f$ бром потенциал, эВ	
Бензол	9,53	0
Тиофен	9,12	9,7
Селенофен	9,01	11,4
Фуран	8,99	11,8
Пиррол	8,40	18,5

Как уже указывалось ранее, в пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом электрофильное замещение в α -положении в целом протекает легче, чем в β -положении. Экспериментально установлено, что соотношение α - и β -замещений уменьшается в ряду: фуран \gg тиофен \simeq селенофен \gg пиррол.

Аннелирование (конденсация) пятичленных гетероциклов с бензольным ядром уменьшает реакционную способность фурана и тиофена. При этом уменьшение реакционной способности бензофурана по сравнению с фураном более значительно, чем уменьшение реакционной способности в системах бензотиофен—тиофен. В отличие от бензсфурана и бензотиофена индол по своей реакционной способ-

ности в реакциях электрофильного замещения превосходит пиррол. Это соответствует величинам ионизационного потенциала в ряду (эВ): пиррол 8,61; индол 8,43; карбазол 8,09.

Литература к главе III

- Фишер Г., Орт Г. Химия пиррола. Л., 1937.
- Пономарев А. А. Синтезы и реакции фурановых веществ. Саратов, 1960.
- Gropowitz S. Современные успехи химии тиофена. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 1, N Y — L., 1963.
- Baltazzi E., Krimen L. I. Современные достижения в химии пиррола. — *Chem. Revs.*, 63, № 5, 511—556, 1963.
- Bosshard R., Eugster C. H. Развитие химии фурана. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 7, N. Y.— L., 1966.
- Topsom R. D. Новые достижения в химии кислородсодержащих гетероциклов. — *Pure and Appl. Chem.*, 14, 127, 1964.
- Treibs A. К химии пиррола. — *Rev. chim. Acad. RPR*, 7, N 2, 1345—1366, 1962.
- Hughes A. N., Srivapanit S. Химия производных фосфола. — *J. Heterocyclic chem.*, 7, N 1, 1—24, 1970.
- Elvidge J. A. Кольцевые токи в фуране, тиофене и пирроле и ароматичность этих соединений. — *Chem. Commun.*, № 8, 160—161, 1965.
- Solony N., Birss F. W., Greenshields J. V. Исследование тиофена, фурана, пиррола полуэмпирическим методом самосогласованного поля МО ЛКАО. — *Canad. J. Chem.*, 43, N 5, 1569—1576, 1965.
- Clementi S., Genel F., Marino G. Относительная реакционная способность тиофена, фурана и пиррола при электрофильном замещении. — *Chem. Commun.*, № 10, 498—499, 1967.
- Негтап Р. В. Исследования электрофильного замещения и относительной основности пиррола, индола, фурана и бензофурана методом МО. — *Interpat. J. Quant. Chem.*, 2, № 1, 165—177, 1968.
- Charles P., Jung A. Расчет электронной структуры индола, изоиндола, карбазола и цикло [3, 2, 2] азина. — *J. chim. phys. et phys. chim. biol.*, 65, № 11—12, 2030—2036, 1968.
- Бельский И. Ф., Шостаковский В. М. Катализ в химии фурана. М., Наука, 1972.
- Караулова Е. Н. Химия сульфидов нефти. М., Наука, 1970.
- Щербаков А. А. Фурфурол. Киев, Госиздат технич. лит. УССР, 1962.
- Суворов Н. Н. Исследование в области синтеза производных индола. — *Тр. Моск. хим.-технол. ин-та им. Д. И. Менделеева*, вып. 64, 39—52, 1970.
- «Химия и фармакология индольных соединений». Кишинев, Штиинца, 1971.
- Магдесиева Н. Н., Юрьев Ю. К. Химия селенофена. Проблемы орган. химии. Изд-во Моск. ун-та, 1970.
- Schofield K. Гетероароматические азотистые соединения: пирролы и пиридины. Л., 1967.
- Sundberg R. J. Химия индолов. N. Y., 1970.
- Dunlop A. P., Peters E. N. The Furans. N. Y., 1953.
- Грандберг И. И. Синтез индолов по Фишеру и некоторые родственные реакции как сигматропные перегруппировки. — *Изв. Тимирязев. с.-х. акад.*, № 5, 188—203, 1972.
- Грандберг И. И., Сорокин В. И. Общие положения механизма реакции Фишера. — *Усп. хим.*, 43, № 2, 266—274, 1974.
- Гольдфарб Я. Л., Жидомиров Г. М., Чувькин Н. Д., Беленький Л. И. Реакционная способность и строение соединений ряда тиофена и фурана, несущих электроакцепторные заместители. — *Химия гетероцикл. соед.*, № 2, 155—164, 1972.
- Жунгиету Г. И., Дорофеенко Г. Н. Гетероциклы, содержащие индольный остаток. — *Усп. хим.*, 41, № 9, 1627—1659, 1972.

Мариню Д. Ж. Количественный аспект электрофильного замещения в фуране, тиофене, пирроле и других гетероароматических системах. — Химия гетероцикл. соед., № 5, 570—589, 1973.

Bohnnett R., Brown R. F. C., Smith R. G. Изоиндол. — *Perkin Trans I*, N 13, 1432, 1973.

Smith G. F. Полимеризация пиррола и индола в присутствии кислот. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 2, N. Y.— L., 1963.

Березин Б. Д. О некоторых особенностях молекулярной структуры порфина и его комплексных соединений. — Химия гетероцикл. соед., № 6, 939—5, 942, 1965.

Moser F. H., Thomas A. L. Фталоцианины. — *J. Chem. Educ.*, 41, N 5, 245—249, 1964.

Юдин П. Г., Будылин В. А., Кост А. Н., Минкин В. И. Об ориентации при электрофильном замещении в бензольном кольце индольного ядра. — *ДАН СССР*, 176, № 5, 1096—1099, 1967.

Бочвар Д. А., Багатурьянц А. А. Электронное строение сопряженных систем с большими эффективными зарядами. I. Индол и азаиндолы. — *Теор. и эксперимент. химия*, 3, № 6, 793—798, 1967.

Грандберг И. И. и сотр. Исследования в области физиологически активных производных индола. — *Изв. Тимиряз. с.-х. акад.*, № 5, 208—220, 1969.

Суворов Н. Н. Современные представления о биохимии физиологически важных производных индола. — *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, 9, № 4, 1964.

Galasso V., DeAlti G., Bigotto A. Электронное строение и спектры поглощения индолизиннов. — *Theoret. chim. acta*, 9, N 3, 222—229, 1968.

Biswas K. M., Jackson P. A. H. Электрофильное замещение в индолах. — *Tetrahedron*, 25, N 1, 227—241, 1969.

Zahradnik R. Электронная структура гетероциклических серусодержащих соединений. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, v. 5, N. Y.— L., 1965.

Clark D. T. Исследование методом МО самосогласованного поля степени участия *d*-орбиталей в основном состоянии тиофена. — *Tetrahedron*, 24, N 6, 2663—2679, 1968.

Терентьев А. П., Яновская Л. А. Правильности замещения в ряду пиррола. — *Усп. хим.*, 19, 202, 1950.

Терентьев А. П., Яновская Л. А. Методы синтеза соединений пиррольного ядра. — *Усп. хим.*, 23, 697, 1954.

Глава IV

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ И БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ ГЕТЕРОАТОМОВ (АЗОЛЫ)

Введение второго гетероатома в пятичленный цикл с сопряженными двойными связями еще больше нарушает симметричное распределение электронной плотности в кольце, чем это наблюдалось в пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом. Такой вывод можно сделать, например, из сравнения величин дипольных моментов пиррола (1,80 *D*) и имидазола (3,84 *D*).

Неравномерное распределение электронных зарядов, конкуренция мезомерного и индуктивного эффектов, определяющих во многом реакционную способность каждого атома гетероцикла, позволяют нам рассматривать в последующем гетероциклическое соединение в двух аспектах. С одной стороны, при асимметричном распределении электронной плотности в молекулах с двумя и большим числом гетероатомов (азолах) в их свойствах все резче проявляются индивидуальные особенности каждого атома, входящего в эти гетероциклы. Например, в имидазоле, где у атома углерода в положении 2 в силу индуктивного эффекта соседних атомов азота ослаблена связь с атомом водорода, допускается возможность нуклеофильного замещения, в то время как атом углерода в положении 5 (также в α -положении к N^4) испытывает иное влияние соседних атомов и в химическом поведении отличен от атома углерода в положении 2.

С другой стороны, при неравномерном распределении электронной плотности в азолах на свойства и реакционную способность каждого атома, входящего в эти гетероциклы, по-прежнему оказывает влияние электронная структура молекулы в целом. Например, в молекуле имидазола двойная связь >C=C< не проявляет свойств олефиновой связи в алкенах, а ведет себя подобно C=C -связи в бензоле, т. е. здесь проявляется ароматический характер имидазола как 6π -электронной сопряженной системы.

Таким образом, химическое поведение названного гетероцикла складывается из реакционной способности каждого атома с учетом его природы, места в молекуле и реакционной способности всей молекулы в целом с учетом общей структуры молекулы. Разумеется, такой подход к понятию реакционной способности молекулы в принципе может быть применим для самых различных органических соединений. Однако особенно четко он прослеживается среди гетероциклических соединений.

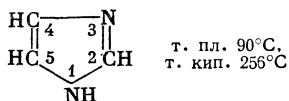
Для пятичленных гетероциклов с двумя и большим числом гетероатомов характерны: усложнение таутомерных превращений, усилен-

ние способности к комплексообразованию, проявление каталитических свойств, способность не только к электрофильному, но и к нуклеофильному замещению, повышенная тенденция к образованию межмолекулярных водородных связей.

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ АТОМАМИ АЗОТА В КОЛЬЦЕ

1. Имидазол

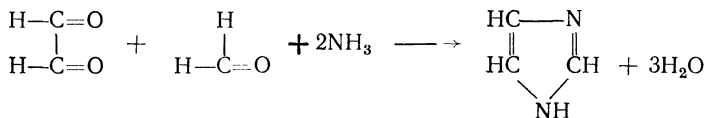
Имидазол представляет собой пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота в кольце, расположенными в положениях 1, 3:



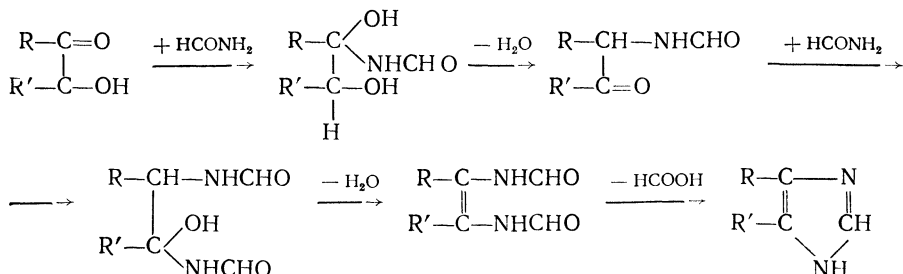
Нумерация атомов в кольце производится в таком же порядке, как и в ранее описанных пятичленных гетероциклах, начиная от группы NH.

Общие методы получения

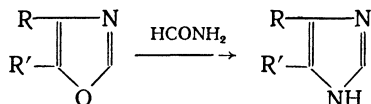
Наиболее общим методом синтеза имидазола является метод, по которому соединение, содержащее рядом две карбонильные группы, взаимодействует с альдегидами и аммиаком (или аминами). Именно таким образом был осуществлен первый синтез имидазола из глиоксаля, формальдегида и аммиака:



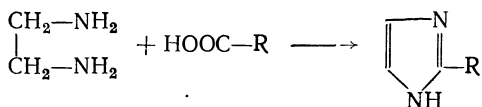
Найдено, что добавление к реакционной смеси формальдегида резко увеличивает выход имидазола. В литературе этот синтез носит название метода Дебу. Другим сравнительно новым методом получения 4,5-дизамещенных имидазолов является реакция α -оксикетонов с формамидом, происходящая при температуре $150-180^{\circ}\text{C}$ в течение 2—4 ч:



В качестве побочного продукта образуется некоторое количество 4,5-дизамещенного оксазола. Если не соблюдать условий, в которых идет преимущественное образование имидазольного кольца (большой избыток формамида, температура 180—200°C), то процесс образования оксазола может оказаться доминирующим. Однако при 3—6-часовом кипячении этих оксазолов с формамидом последние переходят с удовлетворительным выходом в соответствующие имидазолы:



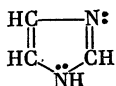
Образование имидазольного кольца при взаимодействии диаминов с соответствующими спиртами, альдегидами или насыщенными кислотами происходит в присутствии катализатора Pt/Al₂O₃ при температуре 400°C:



Эта реакция легла в основу промышленного производства некоторых производных имидазола.

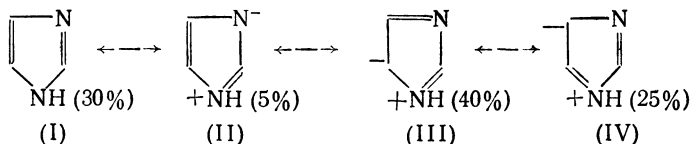
Электронная структура имидазола

Имидазольное кольцо состоит из трех атомов углерода и двух атомов азота, образующих пятичленный цикл с двумя сопряженными двойными связями. Эти две связи с четырьмя π-электронами дополняются неподеленной парой электронов одного из атомов азота и возникает единая 6π-электронная ароматическая система. Следует отметить, что в π-электронном сопряжении атомы азота принимают неодинаковое участие: один из атомов азота отдает в π-электронную систему электрон, другой атом азота — два электрона:



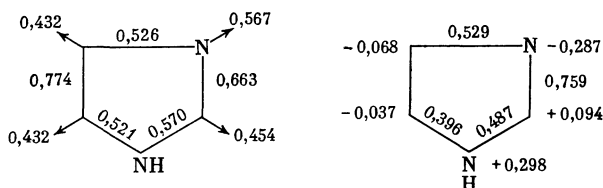
Таким образом, один из атомов азота обладает относительно свободной электронной парой и является нуклеофильным центром. Другой атом азота, участвующий в сопряженной кольцевой системе двумя электронами, характеризуется дефицитом электронной плотности. Первый атом азота по аналогии с атомом азота в пиридине называется пиридиновым азотом, второй атом азота по аналогии с атомом азота в пирроле называется пиррольным азотом. Такое сочетание различных по функции атомов азота в одном цикле имеет огромное значение и является первой причиной многообразия химических свойств имидазола. Неравномерное распределение электронной плотности

в имидазольном кольце представляет возможности для написания большого числа резонансных структур имидазола с различным распределением зарядов. Вот основные резонансные структуры имидазола:



Вклад каждой структуры в формальное состояние молекулы имидазола, описываемое соответствующими функциями, весьма приближенно отражен в соответствующих процентах. Удельный вес ионных структур при таком распределении резонансных форм велик по сравнению с классической структурой имидазола 1, превосходит отношение ионных структур к канонической структуре, например в ряду бензола, и отчасти объясняет его бóльшую реакционную способность по сравнению с бензолом.

Зависимость химических и физических свойств имидазола от электронной структуры, как и ранее, можно отобразить с помощью молекулярной диаграммы, хотя в литературе имеются большие расхождения в расчетах величин электронных индексов для имидазола. Ниже приведена диаграмма электронных индексов по Брауну (1955):



Трудность в применении рассчитанных электронных индексов в ряду имидазола связана с тем, что в различных реакциях имидазол может принимать участие как в виде нейтральной молекулы, так и в виде катиона или аниона.

Поэтому в зависимости от условий реакции могут меняться и величины электронных индексов в имидазольном цикле.

Как уже упоминалось, понятие «электронные заряды» относится не только к величинам π -электронной плотности, но и к величинам σ -электронной плотности. Распределение этих величин для имидазола приведено в табл. 2.

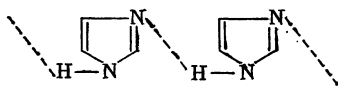
Т а б л и ц а 2

Положение атома	σ -электронный заряд	π -электронный заряд	Суммарный ($\sigma+\pi$) заряд	Положение атома	σ -электронный заряд	π -электронный заряд	Суммарный ($\sigma+\pi$) заряд
1	-0,74	+0,48	-0,26	4	+0,14	-0,06	+0,08
2	+0,36	+0,15	+0,51	5	+0,11	-0,06	+0,05
3	-0,50	-0,52	-1,02				

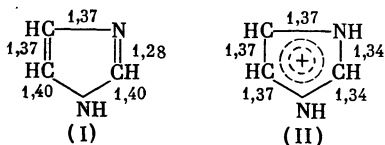
Учет σ -электронной плотности позволил уточнить механизмы реакций (в том числе и с участием имидазола), связанных с образованием промежуточных σ -комплексов.

Большое значение в предсказании направления реакции соединения имеют рассчитанные энергии локализации. Особенно плодотворным для этих целей оказалось совместное применение электронных индексов молекулы и величин энергий локализации. Поясним это положение на примере. Согласно распределению электронной плотности по Брауну, атом углерода в положении 2 нейтральной молекулы имидазола обладает некоторым избытком электронной плотности ($-0,100$) и водород при нем не способен к нуклеофильному замещению. Величины энергии локализации предсказывают, наоборот, склонность этого атома углерода к участию в реакции нуклеофильного замещения. Эксперимент подтвердил возможность протекания реакции нуклеофильного замещения в положение 2. Ультрафиолетовый спектр имидазола свидетельствует о наличии сильных ароматических свойств.

Инфракрасные спектры указывают на наличие водородных связей типа $\text{NH}\dots\text{N}$. Действительно, экспериментально найденная молекулярная масса имидазола более чем в 20 раз превышает рассчитанную молекулярную массу имидазола. Ассоциация молекул имидазола может быть представлена такими структурами:



Спектры ЯМР показали эквивалентность протонов в положениях 4 и 5, что подтверждает невозможность выделения изомеров имидазола при наличии одного заместителя в том или другом положении. Интересно, что в спектре ЯМР разбавленных растворов имидазола нет сигнала протона в положении 1, в то время как спектр ЯМР кристаллического имидазола дает четкий сигнал этого протона. Этот факт может быть использован для установления миграции водорода между положениями 1 и 3, а также для объяснения образования межмолекулярных водородных связей $\text{NH}\dots\text{N}$. Данные рентгеноструктурного анализа показывают, что молекулу имидазола и его катион можно рассматривать как правильный пятиугольник с углами 108° . С помощью этих же данных определены межатомные расстояния в имидазоле (I) и катионе имидазолия (II):

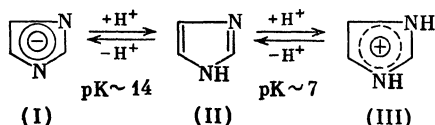


Итак, что же характерно для электронной структуры имидазола? В первую очередь следует отметить две ее особенности, но они, конечно, далеко не исчерпывают всего своеобразия молекулы имида-

зола. Первая особенность заключается в наличии относительно свободной электронной пары у одного из атомов азота. Относительно свободной, потому что и эта электронная пара испытывает на себе влияние сопряженной π -электронной системы. Наличие такой электронной пары определяет основные свойства имидазола, его способность к комплексообразованию и является косвенной причиной довольно легко происходящих изомерных и таутомерных изменений в молекуле имидазола. Вторая особенность электронного строения имидазола заключается в том, что благодаря неравномерному распределению электронной плотности в молекуле этого гетероцикла наблюдается появление нуклеофильных центров (в большей степени) и электрофильных центров (в меньшей степени). Напомним, что в пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом речь шла почти исключительно об нуклеофильных центрах. Тенденция к появлению электрофильных центров по мере увеличения числа гетероатомов в цикле и размеров самого цикла постепенно будет усиливаться.

Реакции и свойства имидазола

Имидазол является более сильным основанием, чем пиррол (для имидазола pK_a 6,95 при присоединении протона, для пиррола pK_a 0,27), и более сильной кислотой, чем пиррол (для имидазола pK_a 14,2 с отщеплением протона, для пиррола $pK_a \sim 16,5$). Амфотерность имидазола приводит к тому, что его участие и роль в той или иной реакции сильно зависят от среды. При этом кислотно-основное равновесие может быть сдвинуто либо в сторону образования сопряженного основания (I), либо в сторону сопряженной кислоты (III), либо молекула имидазола остается нейтральной (II):

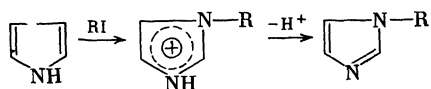


Имидазолы образуют соли как с сильными кислотами: HNO_3 , HCl , так и с органическими кислотами средней силы, например с салициловой кислотой. Вместе с тем имидазол способен образовывать соли со щелочными и щелочноземельными металлами.

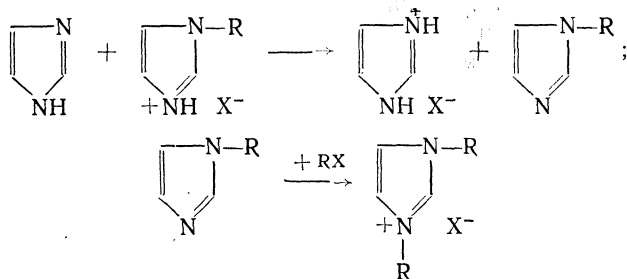
Реакции электрофильного замещения в ряду имидазола могут протекать либо по атомам азота, либо по атомам углерода. Наиболее притягательным для электрофильной атаки, естественно, является пиридиновый атом азота. Его электронная пара может быть использована для присоединения протона (образование сопряженной кислоты), присоединения кислот Льюиса (образование соответствующих комплексов), присоединения карбокатионов (образование солей имидазола). Эти реакции являются реакциями первого порядка по каждому из реагентов и могут, казалось бы, рассматриваться как реакции электрофильного присоединения. В действительности, дело обстоит гораздо сложнее. Следует учитывать, что пиридиновый и пирроль-

ный атомы азота в имидазоле связаны таутомерными превращениями. Поэтому, говоря об электрсфильной атаке по пиридиновому азоту, надо рассматривать всю совокупность последующих изменений в имидазольном цикле, ибо в некоторых случаях нельзя отчетливо определить, происходит ли электрсфильное присоединение по пиридиновому азоту или протекает реакция электрсфильного замещения по пиррольному азоту. Разумеется, все эти рассуждения относятся к нейтральной молекуле имидазола.

Рассмотрим типичную реакцию электрофильного замещения — реакцию алкилирования с участием нейтральной молекулы имидазола, например реакцию имидазола с иодистым алкилом. Первая стадия состоит в присоединении алкила к пиридиновому азоту. Присоединение электрофильного реагента по пиррольному азоту связано с нарушением ароматической системы имидазола, т. е. с большими энергетическими затратами. Вторая стадия реакции алкилирования заключается в отщеплении протона от пиррольного азота:

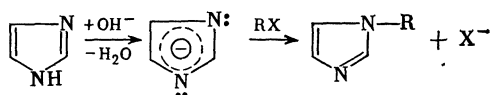


В нейтральной среде выходы продуктов алкилирования низкие вследствие побочной реакции образования четвертичных солей:



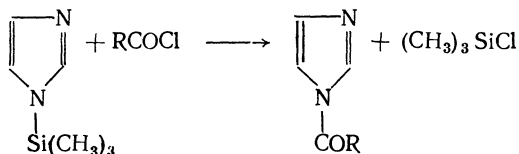
Лучшие результаты дает алкилирование имидазола в присутствии щелочи, алкоголятов натрия, ацетата натрия, соды, амида натрия.

Это связано с образованием аниона имидазола (сопряженного основания) в щелочной среде, т. е. с повышением нуклеофильности атомов азота:



Поскольку алкилы являются слабыми электрофильными реагентами, а электронная плотность у атомов углерода имидазола невелика, алкилирование, как, впрочем, ацилирование и арилирование, по атомам углерода не характерно для самого имидазола. Напротив, арилирование и ацилирование по атомам азота протекают довольно гладко.

N-Ацилимидазолы могут быть получены почти количественно, например при взаимодействии N-триметилсилилимидазолов с хлорангидами кислот:



Ацилирование имидазола имеет большое биологическое значение: с помощью N-ацилимидазолов осуществляются реакции ферментативного переацилирования.

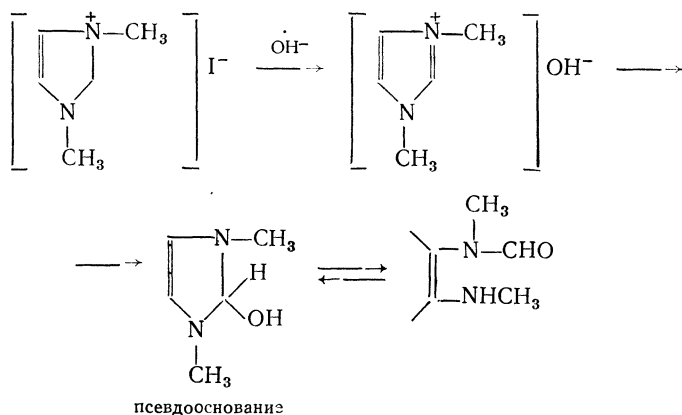
Взаимодействие имидазола с сильными электрофильными реагентами обычно связывается с предварительным образованием катиона имидазолия (сопряженной кислоты), поскольку эти реакции протекают в кислой среде. Образование катиона имидазолия при нитровании или сульфировании сильно затрудняет эти реакции. Поэтому реакции нитрования и сульфирования имидазола происходят в значительно более жестких условиях, чем нитрование и сульфирование бензола. Образование катиона имидазолия в этих реакциях не связано с процессами полимеризации, как это имело место в трех-, четырех- и пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом в ходе их протонирования. Последние склонны к полимеризации, поскольку с присоединением протона нарушается ароматичность этих гетероциклов и в дальнейшем они выступают как диены. Присоединение протона к пиридиновому азоту в имидазоле не нарушает ароматичности имидазола и, следовательно, не вызывает появления диеновых свойств.

Согласно распределению электронной плотности в кольце имидазола электрофильное замещение в кислой среде происходит только в положениях 4 или 5. Замещенный имидазол-4,5-диметилимидазол не вступает в реакцию нитрования. Если реакции нитрования и сульфирования происходят только в кислой среде, т. е. через катион имидазолия, то галогенирование может происходить как в кислой, так и в щелочной среде. В щелочной среде обычно проводят и реакцию азосочетания имидазола с солями диазония. Галогенирование имидазола в кислой среде ведет к образованию 4- и 5-галогензамещенных имидазолов. Галогенирование имидазола в щелочной среде связано с первоначальным образованием аниона имидазола при отщеплении протона от пиррольного азота с помощью сильных оснований. Общеувеличение электронной плотности в кольце аниона имидазола приводит к тому, что электрофильное замещение становится возможным и в положении 2.

Образование аниона возможно лишь при наличии водорода при пиррольном азоте. Поэтому 1-метилимидазол не галогенируется в положение 2 и не вступает в реакцию сочетания. Галогенирование в положение 2 может происходить и в нейтральной среде. При этом, как было установлено на основании кинетических данных и данных изотопного обмена, галогенирование происходит вначале по атому азота с последующей перегруппировкой N-галогенимидазола в 2-галогенимидазол. Промежуточные N-галогенимидазолы являются примером так

называемых *n*-комплексов азота с галогеном. Возникновение этих неустойчивых в случае пятичленных гетероциклов комплексов часто объясняется электроноакцепторными свойствами галогенов. Комплекс непрочен, и при наличии рядом сильного электрофильного центра в положении 2 имидазола легко претерпевает перегруппировку. Результатом перегруппировки и является образование 2-галогенимидазола.

Нуклеофильное замещение в имидазоле начали интенсивно изучать лишь в последнее время. В самом имидазольном кольце находится один электрофильный центр, который может принимать на себя нуклеофильную атаку, — это атом углерода, заключенный между атомами азота. Возможность нуклеофильного замещения в положении 2 подтверждается и рассчитанной величиной электронной плотности, значением энергии локализации и, наконец, результатами эксперимента. Нуклеофильная атака на углеродный атом имидазола в положении 2 обычно протекает с участием гидроксильных или алкоксильных ионов. Исходными соединениями служат соли 1,3-диалкилимидазолия:

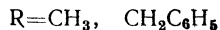
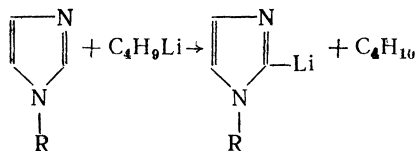


Эта реакция в случае имидазола не воспринимается как совершенно очевидная реакция нуклеофильного замещения, поскольку здесь осуществляется лишь первая стадия реакции — нуклеофильная атака. Вторая стадия — отщепление протона — здесь «смазывается» раскрытием имидазольного кольца. Кроме того, нуклеофильная атака протекает успешно лишь при наличии катиона имидазолия. Таким образом, хотя в имидазоле уже существует электрофильный центр, но нуклеофильное замещение протекает только при определенных условиях и не до конца.

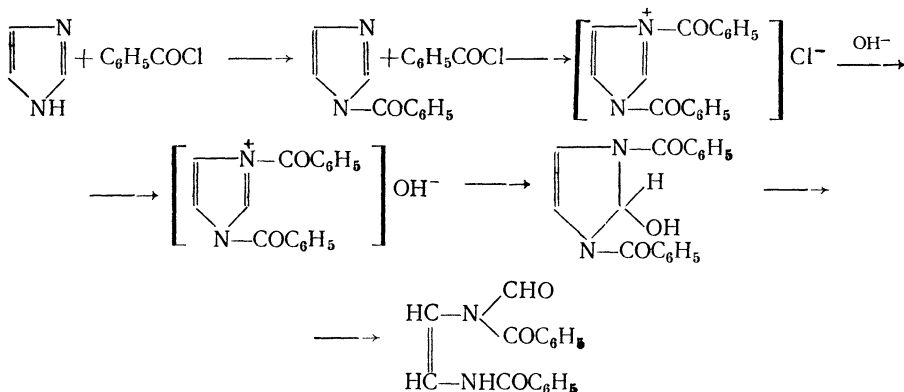
Реакция с образованием псевдооснования, как мы увидим в дальнейшем, характерна для многих гетероциклов.

Кроме реакций электрофильного замещения и реакций, связанных с нуклеофильной атакой по углеродному атому, характерными для имидазола, являются, в частности, реакции металлирования, бензоилирования, реакции карбонизации имидазола, реакции окисления и восстановления, реакция комплексобразования с металлами.

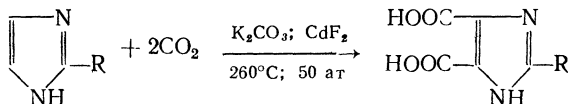
Реакция металлирования имидазола наиболее изучена в случае взаимодействия имидазола и литийорганических соединений:



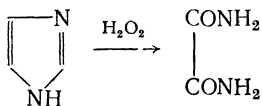
Реакция бензоилирования имидазола по Шоттен—Бауману служит примером сочетания в одной и той же реакции электрофильного замещения и нуклеофильного присоединения:



Реакция карбонизации имидазола осуществлена сравнительно недавно, но уже является препаративным методом получения имидазолкарбоновых кислот:



Как ароматическое соединение имидазол устойчив к действию окислителей азотной кислоты, хромовой кислоты, перманганата калия, но расщепляется под действием перекисей:

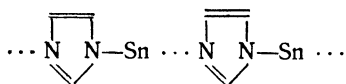


Имидазол не восстанавливается ни амальгамой натрия, ни цинком в соляной кислоте, ни даже при действии HI при 300°C. Поэтому гидрированные (частично или полностью) имидазолы получают обычно косвенным путем.

Реакция комплексообразования имидазола по атому азота очень важна в биологическом отношении. Так, имидазольное кольцо координируется с ионом Fe³⁺ в гемоглобине, являясь связующим звеном между порфириновой и белковыми структурами, и может также образовывать комплексы с солями Cu²⁺, Ni²⁺ типа [металл (имидазол)₆]²⁺ A²⁻.

Во всех комплексных соединениях в качестве центра комплексообразования участвует пиридиновый атом азота кольца, но благодаря слабым кислотным свойствам группы NH имидазола возможно и образование σ-связи N—металл. Такие

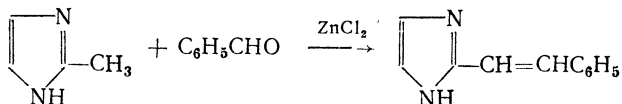
N-металлзамещенные азолы способны к образованию интересных олигомеров или полимеров типа



Большое влияние на реакционную способность имидазола оказывают заместители в цикле.

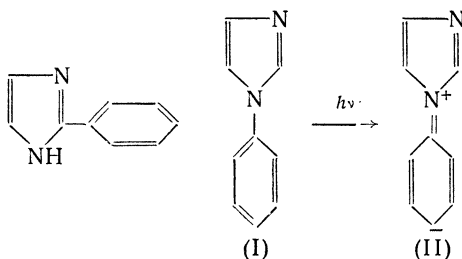
C-Алкильные группы в имидазольном цикле проявляют различные свойства в зависимости от их расположения. Метильная группа в положении 2 активна, легко отщепляет протон, образуя анион. Это понятно, если учитывать электрофильный характер атома углерода имидазола в положении 2.

Метильная группа в положении 2 легко конденсируется с альдегидами:



Метильные группы в положениях 4 и 5 ведут себя как метильные группы в бензоле: они пассивны, но легко окисляются перманганатом калия до карбоксильной группы без разрушения имидазольного кольца.

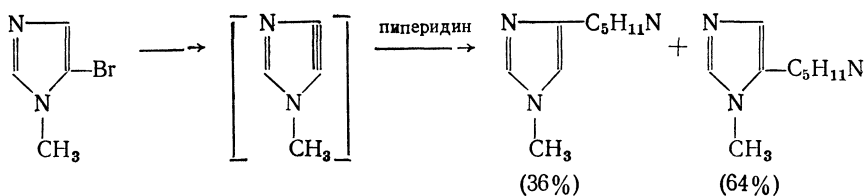
Фенильные группы в имидазольном цикле представляют интерес не только в практическом отношении, но и в теоретическом. Здесь имеется возможность качественно сравнить свойства бензола и имидазола, а также степень их влияния друг на друга в фенилимидазолах. Если фенильные группы находятся в положениях 2,4 и особенно в положении 1 имидазольного цикла, наблюдается «стекание» электронной плотности из последнего в бензольное кольцо. Как показали электронные спектры поглощения N-фенилимидазола, это явление возникает из двух видов электронного взаимодействия имидазольного и бензольного ядер. Система связей C⁴—C⁵ в имидазоле является электронодонорным участком имидазола, а система связей C²—N³ — электроноакцепторным. Суммарный эффект, как уже было сказано, заключается в подаче электронов из имидазольного в бензольное кольцо. Поскольку и имидазол и бензол являются сопряженными системами, при связи между ними возникает взаимодействие, энергия которого для N-фенилимидазола равна 18,5 кДж/моль, а для C-фенилимидазолов — 33,6 кДж/моль. Последняя величина совпадает с величиной энергии взаимодействия фенильных ядер в дифениле. Расхождение в величинах энергии взаимодействия в N-фенилимидазоле и C-фенилимидазоле объясняется различной степенью сопряжения между двумя ароматическими ядрами. В то время как в C-фенилимидазоле всегда имеется полное сопряжение, в N-фенилимидазоле такое сопряжение возможно лишь при наличии ионной структуры (II):



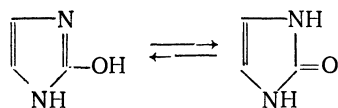
Структура II неустойчива и маловероятна, о чем свидетельствует и низкий порядок связи N—C_{фен.} Но при действии электрофильных реагентов на фенил-имидазолы замещение, как правило, происходит в бензольном кольце в *p*-положении по отношению к имидазолу. Таким образом, для бензола имидазольное кольцо является электронодонорным заместителем. Но сама фенильная группа не оказывает существенного влияния на реакционную способность имидазольного ядра.

Свойства атомов галогена как заместителей в имидазольном цикле также зависят от их местоположения в цикле. Так, атом хлора в положении 2 достаточно реакционноспособен, довольно легко подвергается нуклеофильному замещению на amino-, алкиламино-, гидразиногруппу. Атом хлора в положении 4(5) менее активен, что соответствует распределению электронной плотности в имидазоле.

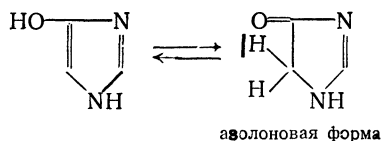
В настоящее время время допускается возможность гетаринного механизма при замещении галогенов в имидазолах. Об этом свидетельствует соотношение изомеров, полученных при замещении брома на пиперидиновый остаток в 5-бром-1-метилимидазоле:



2-Оксиимидазол существует в основном в оксоформе при наличии следующего таутомерного равновесия:

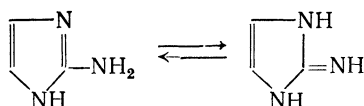


4(5)-Оксипроизводные имидазола также существуют в таутомерных формах, причем наиболее устойчива азолоновая (карбонильная) форма:



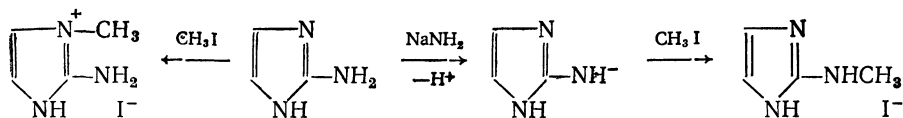
Существование гидроксильной группы в положении 4(5) возможно лишь тогда, когда в положении 5(4) имеется сильный электроноакцепторный заместитель.

Явление таутомерии характерно и для аминимидазолов:



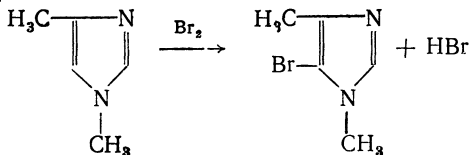
Равновесие обычно нацело сдвинуто вправо. Свойства аминогруппы в имидазольном кольце опять-таки зависят от ее положения в кольце. 2-Аминоимидазол — устойчивое соединение и мало напоминает ароматический амин: в обычных условиях не образует диазосоединения, не дает шиффова основания с бензальдегидом.

Алкилирование 2-аминоимидазолов в зависимости от условий реакции может происходить и по азоту кольца, и по азоту аминогруппы:



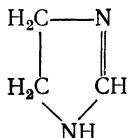
4-Аминоимидазолы могут быть получены восстановлением 4-нитроимидазолов и ведут себя как ароматические амины, хотя и являются неустойчивыми соединениями (могут быть выделены только в виде солей). Они диазотируются в сильноокислой среде, но оказываются более слабыми основаниями, чем анилин.

В целом можно сказать, что положения 4 и 5 — «ароматические» центры, а положение 2 — «алифатический» центр. Электронодонорные заместители в положениях 4 и 5 ведут себя так же, как и аналогичные заместители в бензоле, т. е. при электрофильном замещении облегчают реакцию и направляют электрофильный реагент в *орто*- или *пара*-положение:

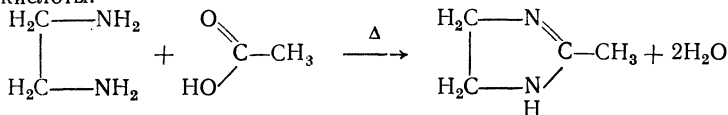


Сильные электроноакцепторные заместители, такие, как нитрогруппа, карбоксильная группа в положениях 4 и 5, дезактивируют имидазольное кольцо. Влияние заместителей, находящихся в положении 2, на реакционную способность имидазольного кольца значительно меньше.

К восстановленным формам имидазола относятся: дигидроимидазолы — имидазолины, тетрагидроимидазолы — имидазолидины. Из первых в настоящее время известны только 2-имидазолины

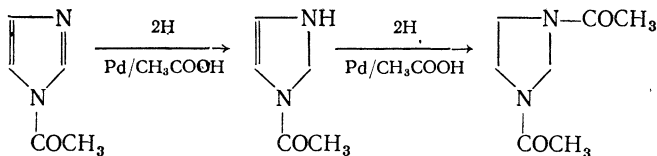


Они являются циклическими амидами и обладают сильными основными свойствами. 2-Имидазолины лучше всего получают при циклизации 1,2-диамидов. Другим методом получения 2-имидазолинов является конденсация алифатических 1,2-диаминов с карбоновыми кислотами в присутствии следов HCl или *p*-толуолсульфокислоты:

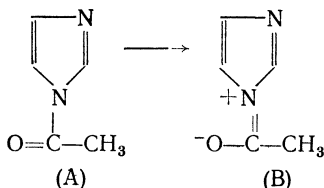


В щелочной среде имидазолины легко расщепляются. При дегидрировании 2-имидазолина в присутствии никелевого катализатора при 350—400°C получается имидазол.

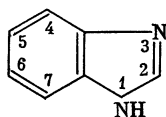
Полностью восстановленные имидазолы — имидазолидины — изучены мало. В настоящее время показано, что в условиях гетерогенного катализа имидазолидин может быть получен непосредственным восстановлением имидазола:



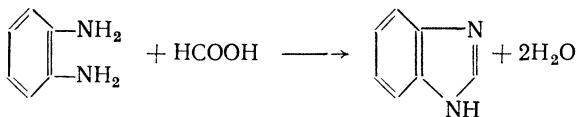
Возможно, в данном случае гидрирование имидазольного кольца облегчается за счет мезомерной формы (B), где двойные связи локализируются и ароматическое сопряжение исчезает.



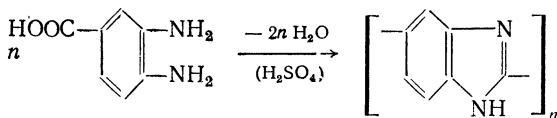
Особое место в ряду имидазола занимает бензимидазол — система, в которой имидазольное кольцо сконденсировано с бензольным:



Наиболее широко применяемым методом получения бензимидазола является конденсация *o*-арилдиаминов с карбоновыми кислотами и их производными. Сам бензимидазол довольно легко получается из *o*-фенилендиамина и муравьиной кислоты:

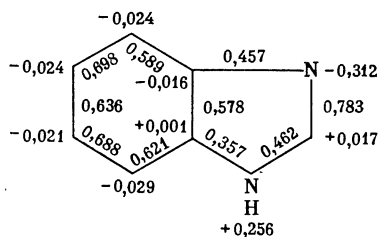


Синтез полибензимидазола с высоким выходом удалось осуществить в 1961 г. Марвелу нагреванием 3,4-диаминобензойной кислоты в концентрированной серной кислоте:



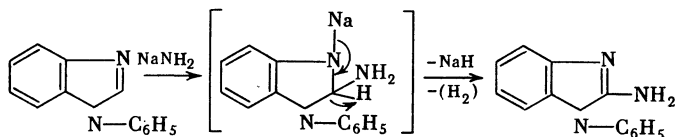
Эти полимеры обладают высокой термической устойчивостью. Бензимидазол по химическим свойствам напоминает имидазол. Однако

между ними имеются и существенные различия. Электронная структура бензимидазола иллюстрируется следующей молекулярной диаграммой:



Электронная плотность также смещена в сторону бензольного кольца. Электроноакцепторный характер бензольного кольца в бензимидазоле сказывается на уменьшении основности последнего по сравнению с имидазолом (имидазол pK_a 7,03, бензимидазол pK_a 5,53). Бензимидазол нитруется и сульфuriруется по положению 5(6), хотя величины электронной плотности этих положений близки к значениям электронной плотности в положениях 4(7). Предпочтительность электрофильного замещения по положению 5(6), видимо, определяется стабильностью соответствующего переходного комплекса.

Стабилизирующее воздействие бензольного кольца проявляется при галогенировании бензимидазола. Как уже упоминалось, при галогенировании имидазола первоначально образуется N-галогенимидазол, который затем перегруппировывается в C-галогенимидазол. При действии же иода на щелочной раствор бензимидазола реакция останавливается на стадии образования N-иодбензимидазола. Последний результат связан с уменьшением электронной плотности в имидазольном кольце бензимидазола. Усиление электрофильного характера имидазольного кольца в бензимидазоле позволило в 1951 г. осуществить реакцию Чичибабина — реакцию аминирования — для имидазольного кольца. Это первая четко выраженная реакция нуклеофильного замещения в ряду имидазола. Реакция оказывается возможной лишь в том случае, когда водород в группе NH имидазольного кольца замещен на алкильный или арильный радикал. В противном случае при действии аминирующего агента — амида натрия — происходит отщепление водорода, образуется анион бензимидазолия и тогда, естественно, последний не может быть атакован нуклеофильным агентом. В настоящее время предложена следующая схема аминирования бензимидазола:

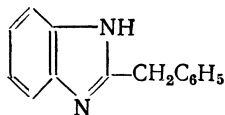


При окислении бензимидазола в большинстве случаев окисляется бензольное кольцо, а имидазольное остается неизменным. Так, при обработке бензимидазола перманганатом калия бензольное кольцо расщепляется и образуется имидазол-4,5-дикарбоновая кислота.

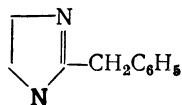
Практическое применение производных имидазола

Все большее практическое значение получают многие производные имидазола — продукты препаративного и промышленного синтеза.

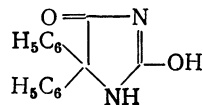
Среди них значительное место занимают лекарственные вещества, например дибазол, прискол, нирванол (дифенин):



дибазол



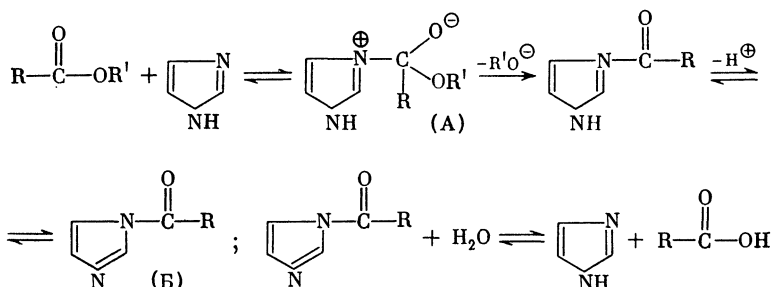
прискол



нирванол (дифенин)

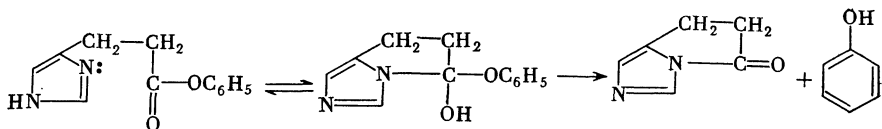
Дибазол — лекарственный препарат, применяемый для понижения кровяного давления. Прискол является активным сосудорасширяющим препаратом и может применяться для лечения некоторых желудочных заболеваний. Нирванол (дифенин) — эффективное противосудорожное средство при припадках эпилепсии.

В последнее время внимание исследователей привлекает так называемый имидазольный катализ. Оказалось, что имидазол проявляет сильное каталитическое действие при гидролизе некоторых трудноомыляемых эфиров и амидов кислот. Механизм подобной каталитической реакции может быть пояснен следующей схемой:



На первой стадии реакции происходит образование промежуточного соединения (А) за счет избытка положительного заряда на углероде карбонильной группы сложного эфира и избытка отрицательного заряда на пиридиновом азоте имидазола. Это промежуточное соединение неустойчиво и распадается с образованием другого промежуточного соединения (В), достаточно устойчивого, но под действием H_2O легко омыляющегося до кислоты. При этом регенерируется катализатор — имидазол.

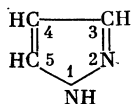
Гидролиз сложных эфиров в присутствии имидазола может являться и примером внутримолекулярного катализа:



Такой внутримолекулярный катализ имеет место во многих ферментативных процессах. В процессе действия ферментов белковые молекулы изгибаются, сворачиваются, принимая наиболее выгодное пространственное положение, облегчающее гидролиз.

2. Пиразол

Еще одним представителем пятичленных гетероциклов с двумя атомами азота в кольце является пиразол. В отличие от имидазола атомы азота в пиразоле расположены рядом



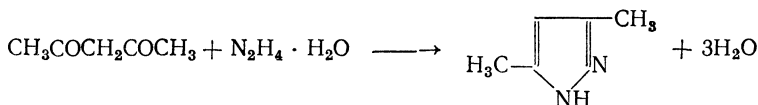
т. пл. 69°C.
т. кип. 187°C

но в их химической природе имеется много сходства. Поэтому некоторые реакции, характерные и для пиразола, и для имидазола, будут лишь перечислены. Зато более подробно будут разобраны особенности пиразола.

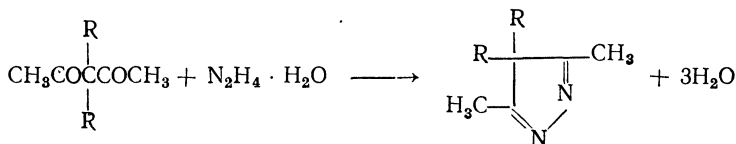
Общие методы получения

В препаративной практике известны три основных метода синтеза пиразола и его производных.

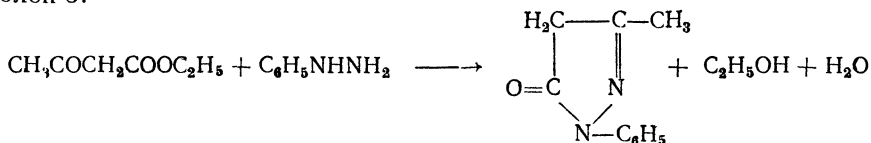
1. Синтез пиразольных соединений из гидразина или его производных и 1,3-дикарбонильных соединений. Так, 3,5-диметилпиразол может быть получен с хорошим выходом из ацетилацетона и гидразингидрата:



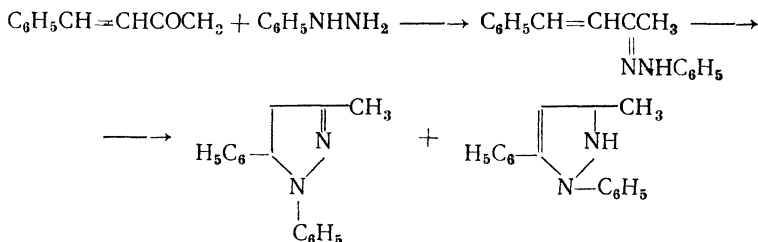
Диалкилацетилацетоны энергично реагируют с гидразингидратом, давая изомеры пиразола — пиразолинины:



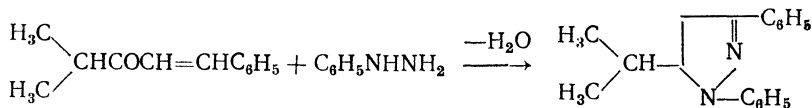
Этим же методом из β -кетозэфиров и замещенных гидразинов можно получить важнейшее производное пиразола — замещенный пиразолон-5:



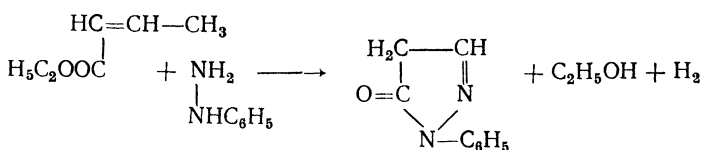
2. Синтез пиразолинов из гидразинов и α -, β -ненасыщенных карбонильных соединений. Этот синтез протекает или через промежуточное образование устойчивых гидразонов с последующей их циклизацией:



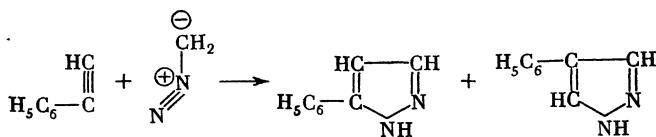
или сразу с образованием соответствующих пиразолинов:



Из α -, β -этиленовых или ацетиленовых кислот и их производных при взаимодействии с гидразинами могут быть получены пиразолон-5 и пиразолидон-5:

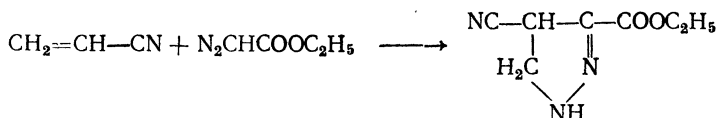


3. Синтез пиразолов и пиразолинов из алифатических диазосоединений — диазометана или диазоуксусного эфира и ацетиленов или олефинов. Фенилацетилен с диазометаном образует 3(5)-фенилпиразол с небольшой примесью 4-фенилпиразола:



Сам ацетилен реагирует с диазометаном в более жестких условиях (2—5 ат, 30—40°C). При взаимодействии эфиров α -, β -ненасыщенных

кислот, α -, β -ненасыщенных нитрилов, α -, β -ненасыщенных кетонов и других олефиновых соединений с алифатическими диазосоединениями в присутствии катализаторов (медный порошок и соли меди) и без катализатора при нагревании или без нагревания можно получить различные пиразолины с удовлетворительным выходом:



Электронная структура пиразола

Ароматическая природа пиразола связана с наличием сопряженной 6π -электронной системы, в которую, как и в имидазоле, входят три электрона от атомов углерода и три электрона от атомов азота. Распределение электронной плотности в кольце пиразола отражает своеобразие геометрической структуры этого гетероцикла. Согласно спектрам комбинационного рассеяния плоскость симметрии молекулы пиразола перпендикулярна плоскости кольца (рис. 9).

Этот факт допускает эквивалентность обоих атомов азота и равную принадлежность протона каждому из атомов азота. Расположенные рядом два атома азота в силу своей электроотрицательности становятся источником сильного отрицательного индуктивного эффекта. Соседние с атомами азота углеродные атомы, испытывая на себе их действие, несут некоторый избыток положительного заряда.

Атом углерода в положении 4 оказывается «островком» в цикле пиразола, до которого «волны» индуктивного эффекта чуть «докатываются» и лишь в малой степени его поляризуют. Конечно, распределение электронной плотности по атомам пиразольного кольца зависит не только от одного индуктивного эффекта атомов азота, а от суммарного действия индуктивного и мезомерного эффекта в пиразоле.

Влияние мезомерного эффекта на поведение атомов в цикле можно рассмотреть следующим образом. В незамещенном по азоту пиразоле нельзя разделить пиррольную и пиридиновую функцию между двумя имеющимися атомами азота в силу миграции протона. Но при этом существует равновесие между электронодонорной способностью одного атома азота и электроноакцепторной способностью другого атома азота, сдвинутое, как показывают квантовохимические расчеты, в сторону последнего. Поэтому каждый атом азота в пиразоле проявляет себя как *мета*-ориентант. И согласно мезомерному эффекту в этом случае наибольшая электронная плотность должна сохраняться в положении 4, а в положениях 3 и 5 должна существовать наименьшая электронная плотность. Что же получается с распределением электронной плотности в кольце пиразола при наложении друг на

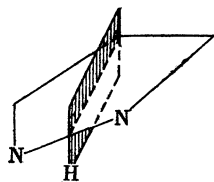
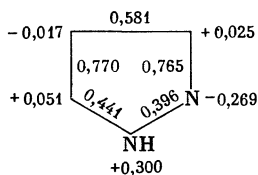
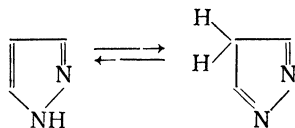


Рис. 9

друга индуктивного (I) и мезомерного (M) эффекта. В положениях 3 и 5 действия отрицательных эффектов совпадают, и оба углерода в этих позициях имеют пониженную электронную плотность. Атом углерода в положении 4 обладает большей электронной плотностью, так как здесь определяющим является только мезомерный эффект. Подводя итоги сказанному, можно отметить, что принципиальное различие между пирролом и пиразолом в распределении электронной плотности заключается в следующем. Поляризация пиррола возникает как следствие, главным образом, мезомерного эффекта, на который накладывается слабый индуктивный эффект атома азота, а поляризация пиразола возникает как следствие индуктивного эффекта двух атомов азота, на который накладывается мезомерный эффект кольца. Распределение электронной плотности, порядки связей и индексы свободной валентности пиразола находят свое выражение в молекулярной диаграмме:



Рассчитанные величины порядков связи показывают, что пиразолиновая структура не характерна для пиразола, хотя и может возникать в ходе отдельных реакций:

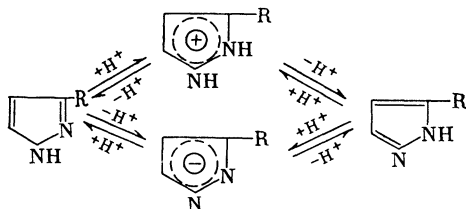


Необходимо подчеркнуть, что этот вид таутомерии связан с изменением величин порядков связей в молекуле пиразола, в то время как таутомерные превращения пиразола, вызванные лишь перемещением протона от одного атома азота к другому (мезоводородная таутомерия), происходят без видимого изменения величин порядков связей. Оба вида таутомерии встречаются и в других гетероциклических соединениях.

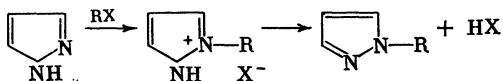
Реакции и свойства пиразола

Пиразол является слабым основанием, pK_a которого равно 2,53. В этом отношении он слабее аммиака (pK_a 9,2), пиридина (pK_a 5,23) и имидазола (pK_a 7,03). Это зависит от того, что неподеленная пара электронов у одного из атомов азота пиразола, придающая ему основные свойства, дополнительно связывается электростатическим взаимодействием другого атома азота. Вместе с тем пиразол проявляет и очень слабые кислотные свойства ($pK_a \sim 14$), т. е. является примерно такой же кислотой, как и имидазол. Атом водорода при азоте довольно

легко замещается на щелочные металлы, магний, серебро. Амфотерность пиразола была использована для объяснения таутомерных превращений моноалкилзамещенных пиразолов. Считается, что таутомерия таких соединений в полярных растворах определяется возможностью образования катионов и анионов пиразолия:

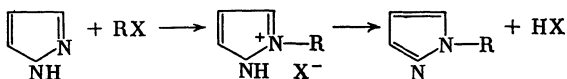


Как и имидазол, пиразол вступает в реакции в виде либо сопряженной кислоты, либо сопряженного основания, либо нейтральной молекулы. Одна из важнейших реакций пиразола — реакция электрофильного замещения. Электрофильной атаке могут подвергаться как атомы азота, так и атомы углерода кольца. Еще раз обращаем внимание читателя на то, что если для атомов углерода электрофильное замещение протекает по классическому механизму, то для атомов азота развитие реакции электрофильного присоединения (обычно к пиридиновому азоту) в реакцию электрофильного замещения (обычно по пиррольному азоту) обусловлено миграцией протона между атомами азота и возможно лишь для N-незамещенных пиразолов:

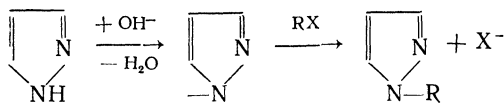


Из реакций электрофильного замещения, характерных для пиразола, мы рассмотрим реакции алкилирования, ацилирования, нитрования, сульфирования, галогенирования.

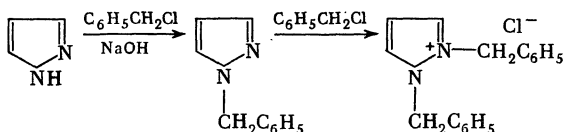
Алкилирование. Поскольку алкилы являются слабыми электрофильными реагентами, а атомы углерода в пиразольном цикле обладают незначительным избытком электронной плотности либо вообще им не обладают, непосредственное алкилирование (особенно N-незамещенного) по углероду пиразола осуществить нельзя. Зато алкилирование по азоту происходит легко. Оно протекает либо в нейтральной, либо в основной среде. В нейтральной среде алкилируется свободное основание пиразола, причем в первую очередь атом азота в положении 2:



В щелочной среде алкилируется анионная форма пиразола:

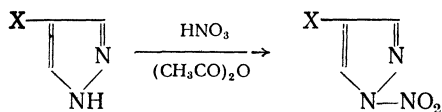


Избыток алкилирующего агента ведет к кватернизации:



Ацилирование. Эта реакция легко протекает при атаке ацильной группой атома азота. Ацилирующими агентами обычно служат ацилхлориды, ангидриды кислот, хлоругольный эфир, фосген и т. д. По сравнению с алкильными производными N-ацилированные пиразолы более стабильны.

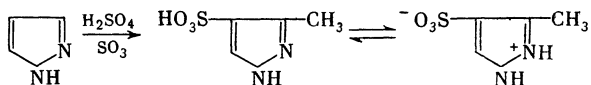
Нитрование. Нитрование пиразола проходит в жестких условиях, поскольку предварительно образующийся катион пиразолия препятствует развитию электрофильной атаки. При уменьшении возможности образования такого катиона, например в случае 1-фенилпиразола, нитрование проходит либо в положении 4 пиразольного кольца, либо в *para*-положении бензольного кольца, причем в сравнительно мягких условиях (HNO_3 , 20°C). Большую роль в протекании реакции нитрования играют заместители в пиразольном цикле. Так, 1-фенил-3-метилпиразол нитруется только в положение 4 пиразола, но 1-фенил-3-карбоновая кислота нитруется только в *para*-положение бензольного кольца, т. е., как и следовало ожидать, присутствие электронодонорных заместителей облегчает нитрование пиразола, а электроноакцепторных затрудняет. Интересно, что при взаимодействии пиразола с незамещенной NH-группой и электроноакцепторной группой в положении 4 со смесью уксусного ангидрида и дымящейся HNO_3 на холоду образуется 1-нитропиразол:



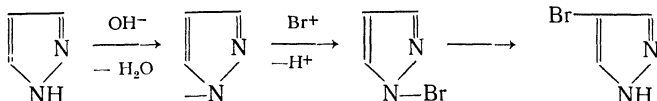
При любом объяснении механизма этой реакции пиразольное кольцо выступает, видимо, как электрофильная система. Образование довольно устойчивой группы N-X , где X — сильная электроотрицательная частица, возможно у гетероциклов с отчетливо выраженной неравномерностью в распределении электронной плотности в кольце.

Сульфирование. Сульфирование пиразола протекает в очень жестких условиях. Так, 3-метилпиразол сульфруется в положение 4 при нагревании до 100°C в течение 6 ч в 20%-ном олеуме. Образующаяся пиразолсульфокислота существует, видимо, в двух формах, находя-

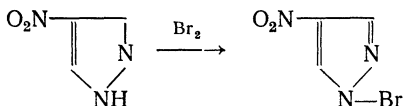
щихся в равновесии между собой, — нейтральной и биполярной (бетаиновой):



Галогенирование. Галогенирование пиразола обычно происходит в нейтральной или щелочной среде в положении 4. В щелочной среде первоначально образуется анион пиразола с последующим присоединением галогена к азоту:



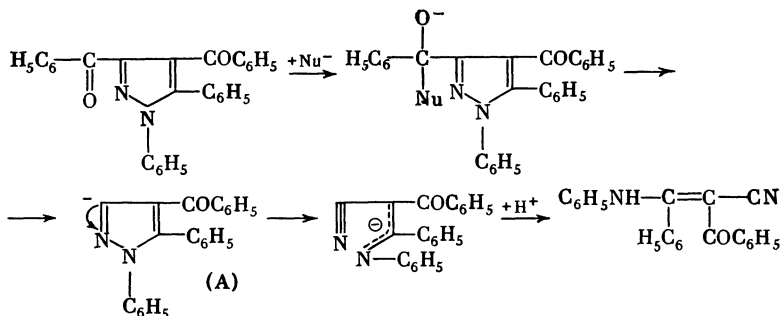
При наличии электроноакцепторных заместителей в положении 4 бромирование может останавливаться на стадии образования 1-галогенпроизводного пиразола:



Атом брома в положении 1 довольно лабилен, и такое соединение напоминает N-бромсукцинимид.

Реакция сочетания пиразола с солями диазония протекает успешно лишь при наличии сильных электронодонорных заместителей оксигили аминогруппы и обычно происходит также в положении 4.

Реакция нуклеофильного замещения в ряду пиразола привлекает внимание химиков, особенно в последнее время. Как и для имидазола, эта реакция связана с раскрытием цикла пиразола. В некоторых оригинальных работах предлагается следующий механизм раскрытия кольца:



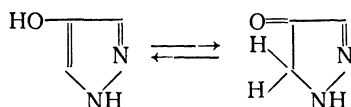
Существенными условиями для проведения этой реакции являются: наличие электроноакцепторной группы в положении 4 и легко отщепляющейся группы при атаке нуклеофила в положении 3. При

этом образующийся карбанион (А) раскрывается с перегруппировкой связей и при действии протонного растворителя дает конечный продукт. В качестве источника нуклеофильных частиц особенно часто применяются амид натрия и *трет*-бутилат калия.

Различные заместители в пиразольном цикле в ходе реакций преобладают характерные для гетероциклических соединений изменения. Алкильные группы в пиразоле сами по себе довольно пассивны, но могут быть окислены с помощью перманганата калия, в особенности в положении 4. Поведение алкилпиразолов с точки зрения их реакционной способности очень напоминает поведение алкилбензолов. N-Алкилпиразолы, как уже говорилось, способны при действии алкилгалогенидов к образованию четвертичных солей. Арильные группы пиразолов легко вступают в реакции электрофильного замещения, преимущественно в *пара*-положение по отношению к пиразольному циклу. Видимо, последний при этом играет роль электронодонорного заместителя в бензольном ядре. С другой стороны, согласно квантово-химическим расчетам N-фенильная и C-фенильная группы не должны оказывать существенного влияния на реакционную способность пиразольного ядра, что в основном согласуется с экспериментальными данными. Галоген в пиразоле более инертен, чем галоген в бензольном ядре. Замещение галогена на водород с помощью HI и красного фосфора при 140—160°C легче всего происходит в положении 4. Замещение галогена нуклеофилом в этом положении еще больше облегчается при наличии рядом электроноакцепторного заместителя. Здесь можно провести прямую аналогию с *орто*-эффектом в бензольном ряду. В N-алкилпиразолах особенно легко замещается атом галогена в положении 5, а затем уже в положениях 4 и 3.

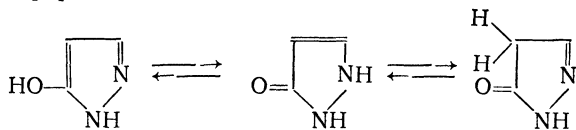
Нитрогруппа в положении 4 пиразольного цикла легко восстанавливается до аминогруппы. Следует подчеркнуть, что таким образом положение 4 в пиразольном цикле наиболее отчетливо отражает его ароматический характер, а заместители в этом положении наиболее реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения. Напротив, заместители в положениях 3 и 5 без дополнительных условий (электроноакцепторные группы в кольце и т. д.) инертны в подобных реакциях. Совершенно особое место в химии пиразола как с практической точки зрения, так и по числу теоретических исследований занимают его гидроксильные производные.

Гидроксильная группа в положении 3 пиразола существует обычно в оксиформе, возможно, за счет стабилизирующего влияния неподеленной пары электронов соседнего атома азота. Пиразолы, содержащие гидроксильную группу в положении 4, существуют в двух таутомерных формах:

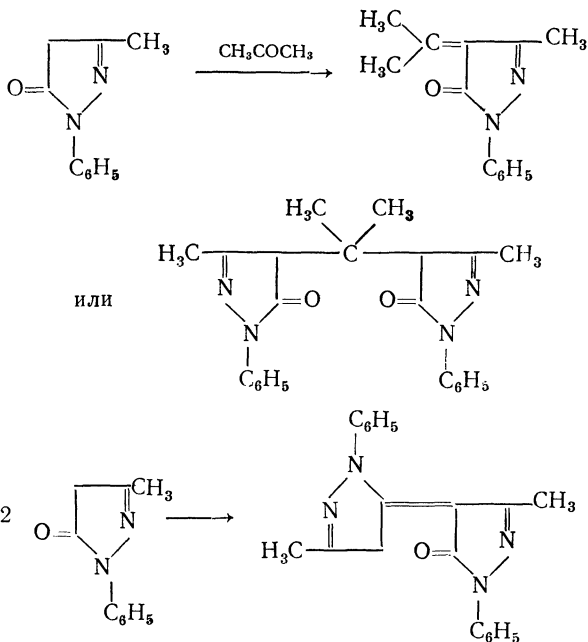


Причем иногда равновесие между этими формами очень сильно смещено в сторону образования 4-пиразолона. 4-Оксипиразолы являются

амфотерными соединениями и образуют соли как с основаниями, так и с концентрированными кислотами. Они дают окраску с хлорным железом и легко образуют фенилуретановое производное по гидроксильной группе. Особенно устойчивы 4-окси-1-арилпиразолы, которые не реагируют даже с гидроксиламином и фенилгидразином. Наиболее изученным и важным оксипроизводным пиразола является 5-оксипиразол. Но до сих пор не удалось получить четкого доказательства в пользу существования оксиформы этого соединения, хотя и считается, что она могла бы существовать в таутомерном равновесии с двумя оксоформами:

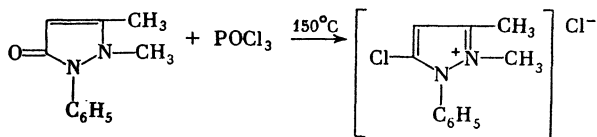


Практически равновесие сдвинуто нацело в сторону оксоформы. Наличие карбонильной группы в цикле активует атомы водорода в метиленовой группе в положении 4, и в некоторых реакциях, например, 1-фенил-3-метил-5-пиразолон ведет себя подобно ацетоуксусному эфиру, в нем легко протекает алкилирование по положению 4. Метиленовая группа в положении 4 вступает в конденсацию с альдегидами, кетонами и даже с другой молекулой 5-пиразолон при простом нагревании:

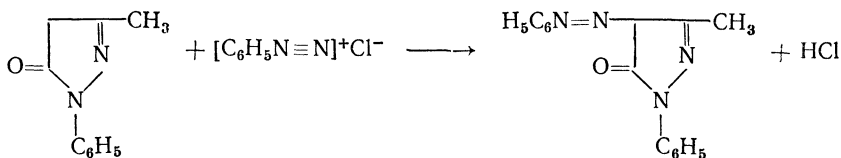


Как и другие пиразолонны, 1-фенил-3-метил-5-пиразолон является амфотерным соединением: легко образует хлористоводородные соли

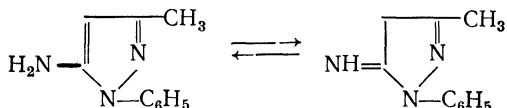
и соли с кобальтом и серебром. При нагревании с POCl_3 кислород карбонильной группы 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолона может быть замещен на хлор:



Это один из методов получения труднодоступных 5-галогенозамещенных пиразолов. Наконец, легко протекающая реакция сочетания 1-фенил-3-метил-5-пиразолона с солями диазония широко используется в производстве промышленных красителей:



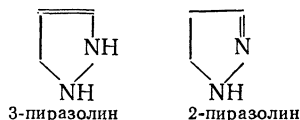
Аминопроизводные пиразола изучены в значительно меньшей степени, чем его гидроксильные производные. 3-Аминопиразолы существуют только в аминформе и о них в литературе имеется мало данных. 4-Аминопиразол обычно получается восстановлением нитрогруппы в положении 4 и ведет себя как типичный ароматический амин: образует соли диазония, вступает в реакции сочетания, легко ацилируется и конденсируется с альдегидами. 5-Аминопиразол также обычно существует в аминформе, хотя присутствие иминоформы не исключается:



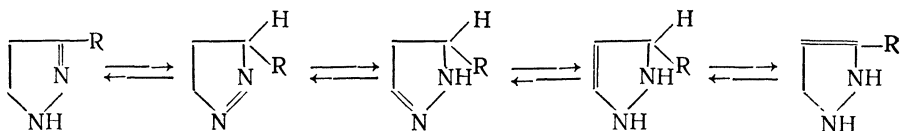
Таковы вкратце свойства и поведение некоторых функциональных групп, соединенных с пиразольным циклом.

Нам остается рассмотреть восстановленные формы пиразола — пиразолины, пиразолидины и систему сконденсированных бензольного и пиразольного колец — индазол.

Пиразолины являются продуктами неполного восстановления пиразола:



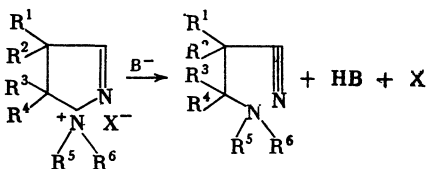
Для пиразолинов известен целый ряд таутомерных превращений, причем большинство таутомеров можно выделить в чистом виде (в том числе и незамещенные по азоту):



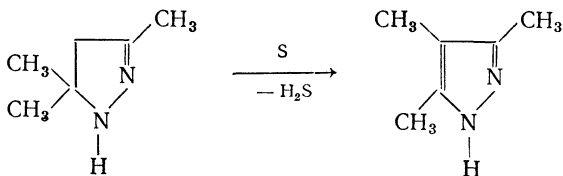
Устойчивость тех или иных таумерных форм зависит от среды и природы заместителя в кольце. Так, при $R = C_6H_5$ наиболее устойчивы 3-фенил-2-пиразолин и 3-фенил-3-пиразолин вследствие образования сопряженной системы двойной связи этих пиразолинов с фенильным ядром.

О методах получения пиразолинов было сказано выше.

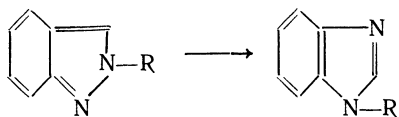
Пиразолины являются довольно реакционноспособными соединениями. Они легко ацилируются по группе $-NH$, обычно без миграции двойной связи, при действии азотистой кислоты на холоду образуют нитрозоамины, дают комплексные соли с хлорной кислотой и хлорной ртутью, т. е. ведут себя как алифатические вторичные амины. Для пиразолинов известен ряд перегруппировок в процессе некоторых реакций. 5-Фенилпиразолин при очень жестких условиях (щелочь, $200^\circ C$) перегруппировывается в 3-фенилпиразолин с последующим расщеплением кольца и выделением азота. Открыта так называемая аминонитрильная перегруппировка, которая происходит при щелочном расщеплении четвертичных пиразолиниевых солей, незамещенных в положении 3:



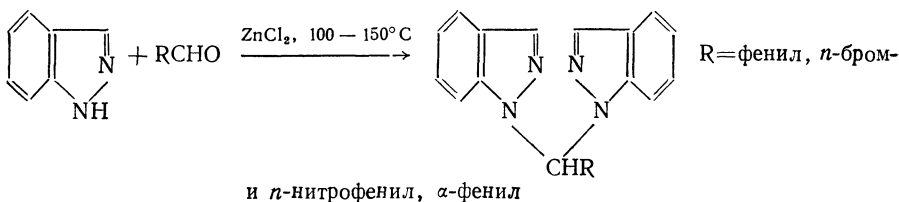
Окисление пиразолинов при помощи брома, перманганата калия, двуокиси свинца приводит к образованию пиразолов. Селективное окисление в этих реакциях успешно протекает при наличии электроноакцепторных групп в кольце или заместителей у атома азота. Хорошие результаты получены при окислении бромом 3,4,5-трифенилпиразолина до соответствующего пиразола, при окислении двуокисью свинца 1,3- и 1,5-диметилпиразолинов также до соответствующих диметилпиразолов. И. И. Грандберг и А. Н. Кост разработали метод дегидрирования разнообразных пиразолинов при помощи серы или селена при $200-220^\circ C$. Производные пиразола при этом получают с хорошим выходом, но иногда реакция сопровождается перегруппировкой, ведущей к образованию изомерных пиразолов:



При нагревании пиразолинов выделяется азот и образуются циклопропан или олефины:



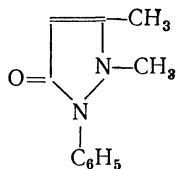
Здесь также имеет место стабилизация бициклической системы при преобразовании структуры сопряженных связей в ароматическую структуру. Как ароматическое соединение индазол вступает в реакцию электрофильного замещения. Но в отличие от индола эта реакция протекает довольно трудно для пиразольного кольца. Если галогенирование индазола может протекать одинаково вероятно как в положении 5, так и в положении 3, то нитрование происходит только по атому 5. В отличие от индолов индазолы вступают во взаимодействие с альдегидами с большим трудом:



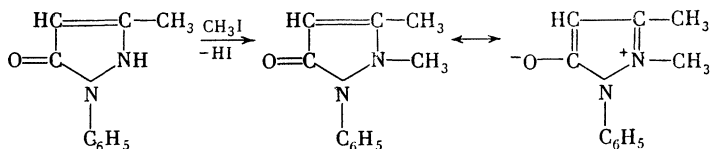
причем в конденсацию с альдегидами вступают лишь индазолы со свободной NH-группой.

Практическое применение производных пиразола

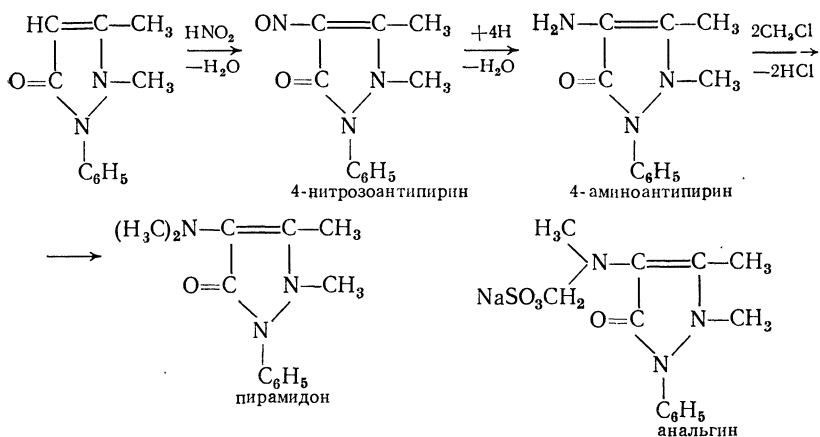
Развитие химии пиразола за последние годы вызвано все большим применением его и производных в качестве лекарственных препаратов, красителей, люминесцентных и флюоресцентных веществ и т. д. К этому надо добавить, что производные пиразола оказались более доступными, чем многие другие гетероциклы. Среди фармацевтических препаратов особое значение приобрели производные антипирина — 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон:



Сам антипирин — сильное жаропонижающее средство — в препаративной практике получается при действии метилирующего агента на 1-фенил-3-метил-5-пиразолон:

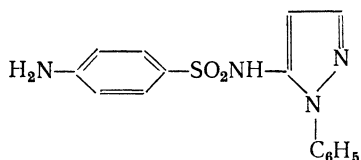


Наиболее широкое распространение получили производные антипирина — пирамидон и анальгин:



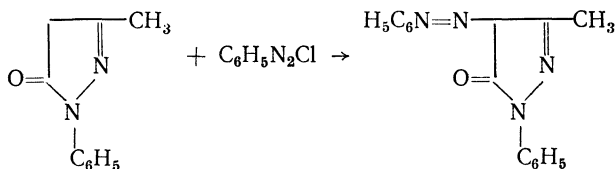
Оба вещества известны как сильнейшие болеутоляющие средства.

Список лекарственных веществ, в состав которых входит пиразольный цикл, непрерывно растет. Поступили сведения о седативном (успокаивающем) действии некоторых алкил- и арилпроизводных пиразола, сульфамидного препарата «орисул» (Orisul):

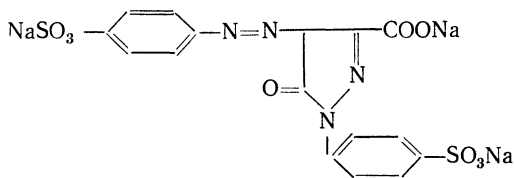


Орисул рекомендуется как вещество, обладающее длительным бактериостатическим действием.

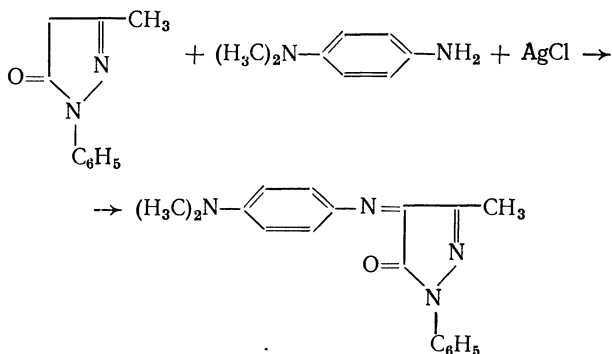
Другая широкая область практического применения пиразольных производных — химия пиразолоновых красителей. В основе производства пиразолоновых красителей лежит реакция сочетания 1-фенил-3-метил-5-пиразолон с солями диазона:



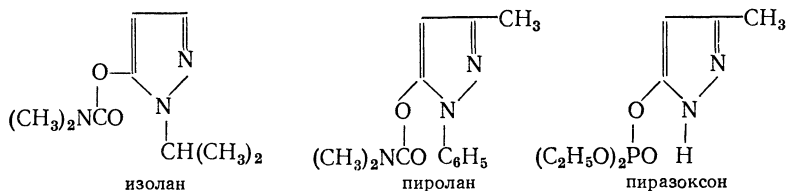
Краситель пиразолонового ряда — тартразин желтый — используется в пищевой промышленности США:



Особенно широко используются пиразолоновые красители в цветной фотографии. Так, при сочетании 1-фенил-3-метил-5-пиразолон с *n*-диметиламиноанилином в присутствии окислителя — хлорида серебра или аммиачного раствора нитрата серебра — образуется темно-зеленый азометиновый краситель, дающий прекрасное цветное изображение на фотографии:



Примерами разнообразного практического применения других производных пиразола является использование 1-фенил-3-аминопиразолина для проявления киноплёнки; употребление в аналитической химии пиразолин-1-дитиокарбаматов для разделения катионов; применение изолана, пиролана, пиразоксона в качестве инсектицидов:

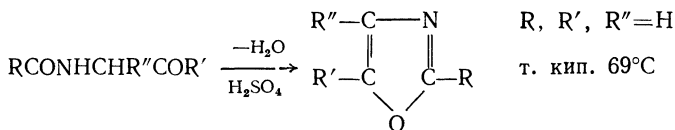


ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ РАЗНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

1. Оксазол

Общие методы получения

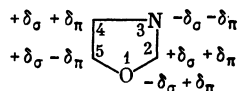
Наиболее распространенным методом получения оксазолов является циклизация α -ациламинокетонс:



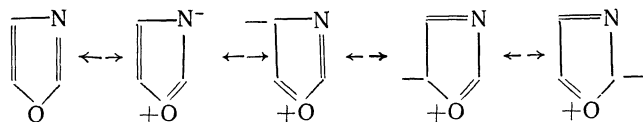
Этот метод напоминает общий метод получения фурана, пиррола, тиофена. Для оксазола он получил название синтез Робинсона—Габ-

Электронная структура оксазола

Ароматические свойства оксазола связаны с наличием циклической сопряженной π -электронной системы, построенной из двух π -электронов связи $C=C$, двух π -электронов связи $N=C$ и неподеленной пары p -электронов атома кислорода. Распределение электронной плотности в оксазольном ядре отличается еще большей неравномерностью по сравнению с имидазолом и символически может быть изображено следующим образом:



Избыток положительного заряда на атоме кислорода объясняется тем, что кислород отдает неподеленную электрическую пару в кольцевую систему электронов оксазола; положительный заряд на атоме С2 вызывается индуктивным эффектом находящихся рядом электроотрицательных атомов азота и кислорода, причем преимущество в этом отношении одного из последних трудно определить; наличие избытка отрицательного заряда на атоме азота связано с наличием неподеленной пары электронов, относительно свободной от влияния кольцевого сопряжения. Почти нейтральный заряд на С4 можно объяснить индуктивным действием соседнего атома азота; небольшой избыток электронной плотности на С5 вызывается действием нескольких факторов. Присутствие рядом электроотрицательного атома кислорода индуктивно вызывает появление положительного заряда на С5, но это влияние кислорода ослаблено вследствие его участия в кольцевом сопряжении; с другой стороны, атом С5 испытывает на себе сильный мезомерный эффект, возникающий благодаря метаориентирующему влиянию атома азота. Распределение электронной плотности по атомам кольца оксазола, включая и атом С5, зависит также и от степени вероятности той или иной резонансной формы молекулы оксазола; соотношение между наиболее энергетически выгодными резонансными формами молекулы оксазола можно изобразить в следующем виде:



Однако, рассматривая это соотношение структур, не следует делать поспешный вывод о наличии избытка электронной плотности в кольце оксазола в целом, подобно кольцу пиррола. На мезомерный эффект в оксазольном цикле накладывается сильный индуктивный эффект атомов кислорода и азота. И только суммируя действие этих двух эффектов на каждый из атомов кольца, можно говорить о приблизительном распределении электронной плотности в оксазоле. По-

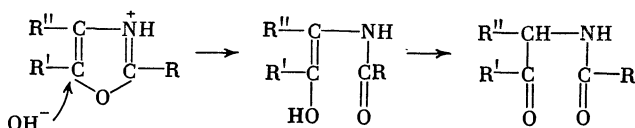
сколько электроны в оксазоле сильно делокализованы, его химическое поведение в значительной степени зависит от природы атакующего реагента. Неустойчивость и непрочность оксазольного кольца во многих реакциях объясняется легкостью образования оксониевой структуры. Как известно, такая структура очень лабильна и склонна к переходам в карбониевые и аммониевые структуры, особенно, если для этого имеются благоприятные условия.

Вследствие подвижности электронов в оксазольном цикле влияние природы заместителя в кольце на распределение электронной плотности имеет большое значение.

Реакции и свойства оксазола

Оксазолы являются очень слабыми основаниями. По-видимому, замена атома азота на атом кислорода в кольце увеличивает индуктивный эффект, локализуя неподеленную электронную пару атома N3 и тем самым уменьшая основность оксазола. Соли оксазола обычно устойчивы только в кислой среде. Наличие азота пиридинового типа придает некоторую устойчивость оксазолу при кислотном гидролизе (ароматичность кольца сохраняется), но возможность образования оксониевого соединения, наоборот, снижает эту устойчивость, так как при этом нарушается ароматичность кольца.

Один из механизмов кислотного гидролиза оксазолов предполагает присоединение протона по атому азота с последующей атакой нуклеофила по C2 или C5:

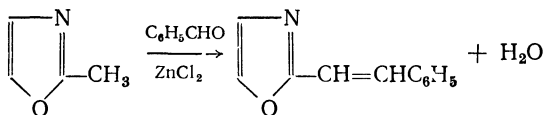


В щелочной среде оксазолы обычно устойчивы даже в очень жестких условиях.

Реакция электрофильного замещения для оксазола не характерна, и даже электрофильная атака по атому азота, обладающему неподеленной электронной парой, протекает с трудом. Метилирование по азоту возможно лишь при наличии в кольце электроноакцепторных заместителей, стабилизирующих цикл. Некоторые реакции электрофильного замещения были проведены с 2,5-дифенильными и 2,4,5-трифенильными производными оксазола.

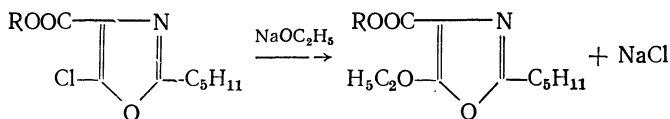
При нитровании этих соединений электрофильное замещение осуществляется, как правило, в *para*-положение бензольного ядра.

Заместители в положении 2 оксазола вследствие электрононасыщенности атома углерода довольно активны в реакциях с нуклеофильными реагентами. Метильная группа может отщеплять протон с образованием аниона оксазола, который реагирует с электрофильными реагентами по обычной схеме:

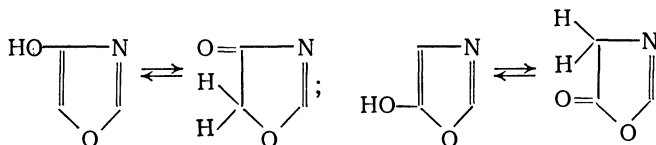


Галогены в положении 2 оксазольного цикла легко замещаются нуклеофилами, например группами NHR, OR, SH, OH.

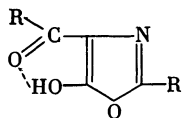
Заместители в положениях 4 и 5 менее активны и их поведение напоминает поведение некоторых заместителей в бензольном кольце. Метильные группы в этих положениях не вступают в конденсацию с карбонильными соединениями. Галоген в положении 5 обладает способностью к замещению лишь при наличии электроноакцепторного заместителя в положении 4:



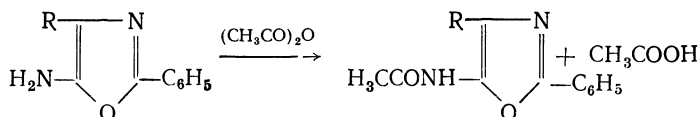
4- и 5-Оксипроизводные оксазола существуют обычно в азолоновой таутомерной форме (аналогично оксифуранам и оксипирролам):



Однако гидроксильная форма может быть стабилизирована наличием водородной связи в некоторых производных оксиоксазола:



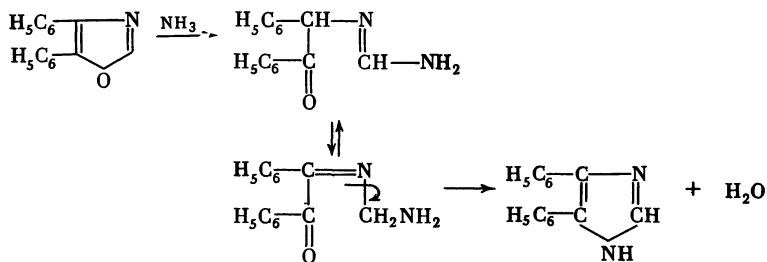
5-Аминооксазолы, испытывая также таутомерные превращения, существуют, главным образом, в аминной форме. Об этом свидетельствует реакция ацилирования:



4-Аминопроизводные оксазола являются неустойчивыми соединениями и изучены меньше.

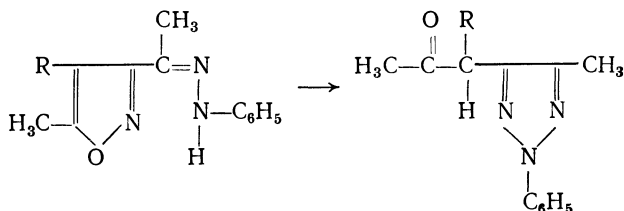
Для некоторых производных оксазола известны интересные превращения. Одно из них сопровождается реакцией оксазолов с аммиаком при нагревании. При этом оксазольные производные превращаются в имидазольные. Реакция начинается с нуклеофильной атаки по атому

C2, затем следует размыкание кольца с последующей рециклизацией промежуточного соединения уже в имидазольный цикл:

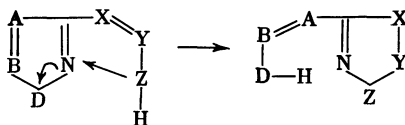


Основной момент в этом превращении заключается в повороте по оси N—CH₂NH₂, в результате чего происходит сближение карбонильной группы и аминогруппы с последующей циклизацией при отщеплении молекулы воды.

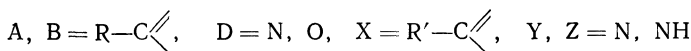
Среди интересных превращений, которые может претерпевать оксазольное кольцо, следует отметить термическую перегруппировку фенолгидразона метилоксазолилкетона в производное 1,2,3-триазола:



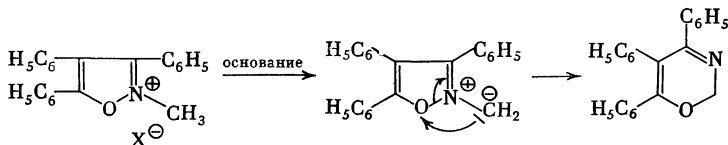
Эта перегруппировка вообще характерна для гетероциклических соединений:



где

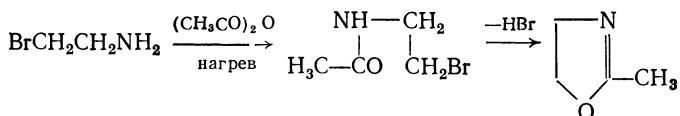


Другая перегруппировка приводит к расширению оксазольного цикла:



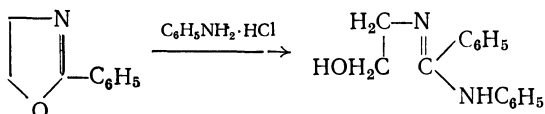
Среди продуктов неполного восстановления оксазолов—оксазолины, из которых к настоящему времени исследованы, главным образом,

2-оксазолины. Вследствие невозможности прямого гидрирования оксазола с сохранением оксазольного цикла 2-оксазолины обычно получают косвенным путем, например, по реакции:

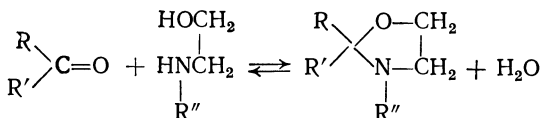


Это более сильные основания, чем оксазолы; видимо, неподеленная электронная пара азота, во многом определяющая основность оксазольного кольца, в случае 2-оксазолинов «освобождается» от влияния ароматической кольцевой системы и становится более лабильной. Под действием кислот цикл в оксазолине обычно раскрывается. Поведение 2-оксазолинов в большинстве реакций напоминает поведение циклических иминоэфиров.

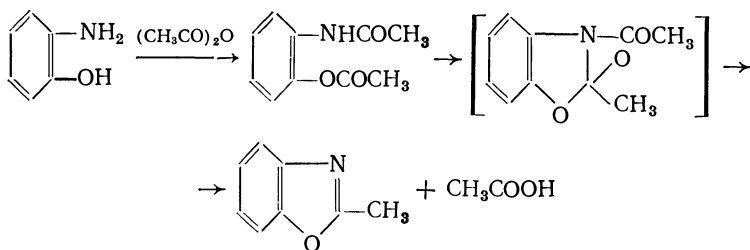
Например, 2-фенил-2-оксазолины реагируют при умеренной температуре с хлоридом анилина, образуя при этом замещенные амидины. Эта реакция типична для иминоэфиров:



Полностью восстановленная форма оксазола — оксазолидин — получается в результате конденсации β -аминоспиртов и карбонильных соединений, а не прямым восстановлением оксазола:

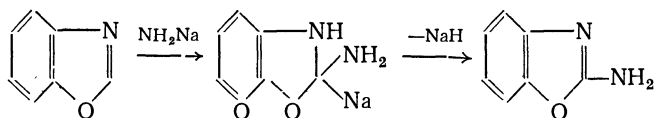


Оксазолидины легко гидролизуются с раскрытием кольца под действием воды, щелочей и кислот. Напротив, производные оксазолидинов — оксазолидины — кристаллические вещества, устойчивые к щелочному и кислотному гидролизу. Следует рассмотреть более подробно еще одно производное оксазола — бензоксазол, в котором оксазольное ядро сконденсировано с бензольным. В 1876 г. Ладенбург получил 2-метилбензоксазол в реакции *o*-аминофенола с уксусным ангидридом. С тех пор этот способ получения бензоксазолов считается наиболее удобным. Механизм образования бензоксазола в методе Ладенбурга включает ацетилирование *o*-аминофенола по амино- и гидроксильной группам с образованием диацетильного производного и замыкание в оксазольный цикл путем нуклеофильной атаки амидного азота на карбонильный углерод сложноэфирной группы:



Сам бензоксазол был получен при перегонке *o*-формаминофенола. В бензоксазоле электроакцепторные свойства бензольного кольца проявляются весьма слабо. Вероятно, это зависит от наличия в оксазольном кольце двух электроотрицательных атомов азота и кислорода, которые по природе сами являются электроакцепторами. Поэтому химические свойства бензоксазолов мало чем отличаются от свойств самих оксазолов. Бензоксазолы являются слабыми основаниями. При метилировании иодистыми алкилами они дают четвертичные соли, легко гидролизуются кислотами, но устойчивы к щелочам.

Электрофильное замещение происходит исключительно в бензольном кольце. При нитровании 2-метилбензоксазола получается смесь, состоящая из 80% 6-нитро- и 20% 5-нитро-2-метилбензоксазола. Для бензоксазола известна реакция нуклеофильного замещения в положение 2:

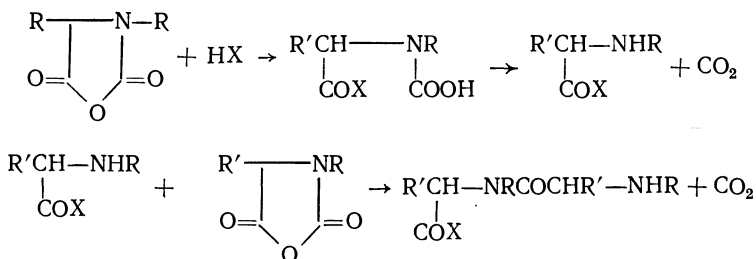


Как и в оксазоле, заместители, находящиеся в положении 2-бензоксазольного кольца, обладают повышенной активностью. Метильная группа в этом положении вступает в конденсацию с альдегидами, атом галогена и сульфогруппа легко замещаются нуклеофильными реагентами.

Практическое использование оксазолов и их производных

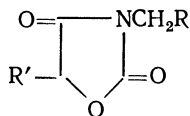
Оксазолы и их производные находят пока небольшое практическое применение. 4-Алкилиден-5-оксазолонны используются в синтетической химии для получения α -аминокислот. Сделаны попытки синтезировать антибиотик пенициллинового ряда, используя в качестве одного из исходных веществ 4-алкоксиметилен-5-оксазолон. Некоторые производные оксазолонов представляют интерес для иммунохимических реакций при аллергических заболеваниях. Отдельные представители 2-анилидооксазолинов являются эффективными местными анестезирующими средствами.

Весьма перспективна реакция полимеризации 2,5-оксазолидиндионов, ведущая к синтезу полипептидов:

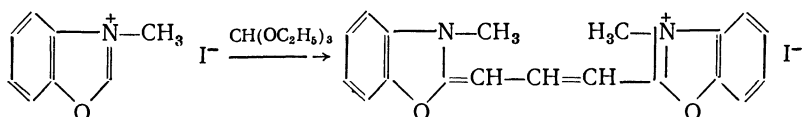


X = OH, NH₂, OR''

На основе этой реакции уже получены различные биополимеры: полилизин, полиорнитин, полиглутаминовая кислота. Некоторые 2,4-оксазолдиндионы структуры

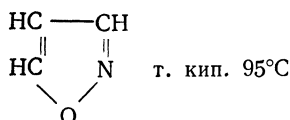


подобно производным барбитуровой кислоты, являются хорошими снотворными и антиконвульсивными препаратами. Бензоксазолы применяются для производства цианиновых красителей. При этом используется реакционная способность метильной группы в положении 2 бензоксазола. Так, краситель оксазоловый желтый получается конденсацией иодметилата 2-метилбензоксазола с ортомуравьиным эфиром:



2. Изоксазол

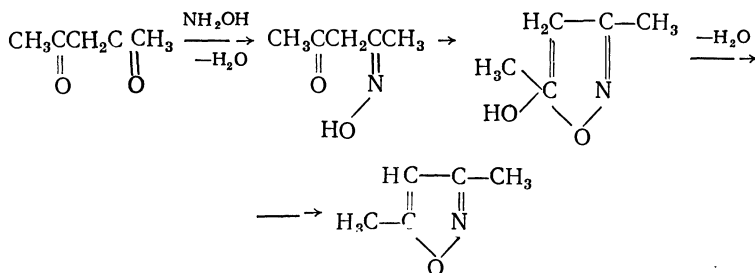
Изоксазол является кислородным аналогом пиразола



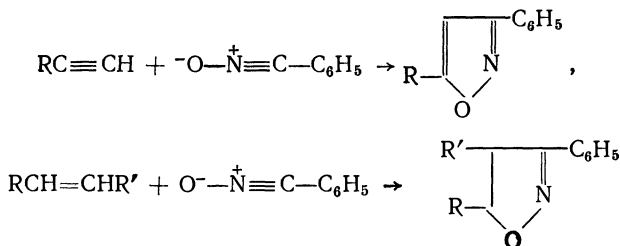
В изоксазольном кольце сочетаются некоторые свойства пиридина (наличие пиридинового азота) и фурана (наличие фуранового кислорода). Сравнивая эти свойства, часто считают, что изоксазол так относится к пиридину, как фуран к бензолу.

Основные методы получения

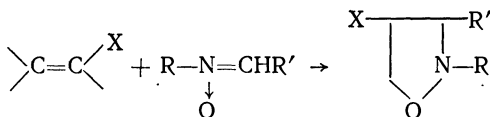
Общий метод получения изоксазолов основан на взаимодействии гидроксилamina с 1,3-бифункциональными соединениями:



В настоящее время описаны синтезы изоксазолов из гидроксилamina и тетраалкоксипропана, гидроксилamina и галоген- или нитрокетонов, гидроксилamina и ацеталей α -, β -ацетиленовых альдегидов. Другой метод получения изоксазолов заключается во взаимодействии ацетиленовых или олефиновых производных с окисями нитрилов с образованием изоксазолов и соответственно изоксазолинов:

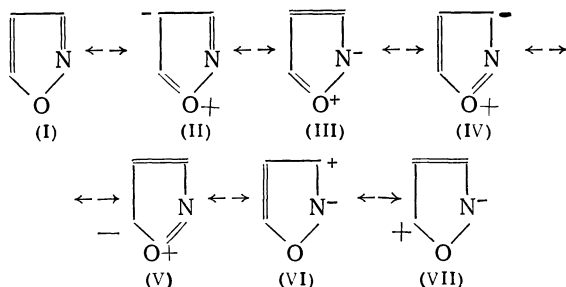


Наконец, при активирующем действии электроноакцепторных заместителей в α -положении к двойной связи олефины во взаимодействии с нитрозами дают N-замещенные изоксазолидины:



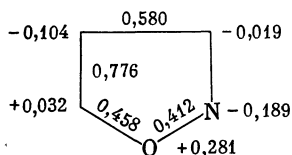
Электронная структура изоксазола

Как и в случае оксазола, ароматичность изоксазольного кольца обеспечивается π -электронным секстетом, состоящим из трех электронов атомов углерода, двух электронов атома кислорода и одного электрона атома азота. Изоксазольный цикл можно представить себе как своеобразный гибрид семи резонансных структур с разделенными зарядами:

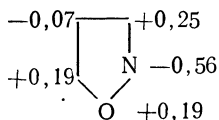


Структуры (II), (III), (IV), (V) напоминают резонансные формы фурана, структуры (VI), (VII) — резонансные формы пиридина. Все изображенные резонансные структуры предполагают значительный дипольный момент изоксазола (2,81 D). Распределение электронной плотности в изоксазольном кольце, как и в оксазоле, весьма неравно-

мерно. Картина наложения друг на друга индуктивного и мезомерного эффектов в изоксазоле напоминает пиразол, с той только разницей, что замена одного из атомов азота на атом кислорода вызывает дополнительные осложнения в определении центров реакционной способности. Молекулярная диаграмма изоксазола имеет такой вид:



По другим данным распределение электронной плотности в изоксазоле иллюстрируется следующим образом:

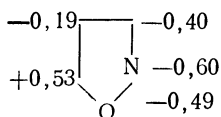


И в том, и в другом случае расчеты производились по методу МО ЛКАО в приближении Хюккеля. Появление второго электроотрицательного гетероатома в цикле способствует усилению поляризации сигма-связей в молекуле ароматического гетероцикла. Это обстоятельство предполагает, что в таких системах распределение электронной плотности регулируется не только мезомерным эффектом. Для того чтобы уточнить в них распределение электронной плотности, предложен расширенный метод Хюккеля. Ниже приводятся вычисленные σ -, π - и $(\sigma + \pi)$ -заряды по методу РМХ для изоксазола.

Т а б л и ц а 3

Положение атома	q^σ	q^π	$q^{\sigma+\pi}$	Положение атома	q^σ	q^π	$q^{\sigma+\pi}$
1	-0,68	+0,19	-0,49	4	-0,12	-0,07	-0,19
2	-0,04	-0,56	-0,60	5	+0,34	+0,19	+0,53
3	+0,15	+0,25	-0,40				

На изображенных выше молекулярных диаграммах представлено распределение только π -электронной плотности. С учетом сигма-электронной плотности распределение электронных зарядов в изоксазоле можно изобразить другой молекулярной диаграммой:



Хотя сам расширенный метод Хюккеля, без сомнения, полезен для квантовомеханических расчетов гетероциклических молекул, к полученным на его основе цифровым данным следует относиться осторожно. В дальнейшем при описании электронных структур и распределения электронной плотности других гетероциклов мы будем понимать под этим прежде всего распределение π -электронной плотности, учитывая, конечно, влияние индуктивного эффекта.

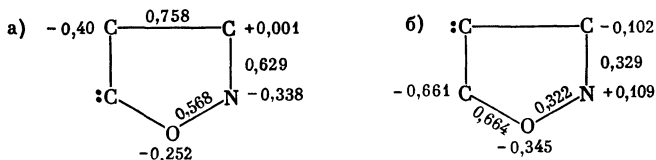
На основании расчета распределения электронных зарядов в молекуле еще нельзя точно оценить ее реакционную способность. Зная энергию локализации и учитывая распределение электронной плотности, можно значительно уточнить теоретические прогнозы о размещении реакционных центров в молекуле и о ее реакционной способности при действии на молекулу различных реагентов. Расчет для изоксазола энергий локализации приведен в табл. 4 (для сравнения дана энергия локализации бензола):

Т а б л и ц а 4

Вещество	Положение атома в цикле	Энергия локализации, кДж		
		электрофильное замещение	радикальное замещение	нуклеофильное замещение
Изоксазол	3	189,7	195	200,2
	4	177	255	330,7
	5	161,2	165	168
Бензол		190,2	190,2	190,2

Учитывая приведенные данные по распределению электронной плотности и величин энергии локализации, можно сказать следующее. Атом кислорода, несмотря на то, что он отдает пару электронов в кольцевую π -электронную систему, видимо, еще несет на себе достаточный отрицательный заряд. Поэтому атом кислорода изоксазола способен взаимодействовать с электрофильными реагентами с последующим раскрытием кольца подобно фурановому кислороду. Кроме этого, атом кислорода в изоксазоле в силу своей электроотрицательности имеет сильное индуктивное влияние на атом углерода С5, который оказывается весьма чувствительным к нуклеофильной атаке. Атом азота в изоксазоле обладает также некоторым избытком отрицательного заряда и может подвергаться электрофильной атаке. Атом углерода в положении 3 оказывается менее реакционноспособным, чем в положениях 4 и 5. Электрофильной атаке легче всего подвергается атом углерода С4, однако электрофильное замещение происходит иногда и в положении 5, хотя атом углерода С5 более склонен к реакции нуклеофильного замещения. Недавно была сделана попытка объяснить причину возможности электрофильного замещения в положении 5. Это объяснение состоит в том, что выключение атома углерода С4 из π -электронной системы в момент электрофильной атаки больше нарушает сопряжение в кольце, чем аналогичное выключение атома углерода С5. Этот вывод подкрепляется следующими

молекулярными диаграммами изоксазола, рассчитанными при выключении из кольцевого сопряжения либо атома С5(а), либо атома С4(б):



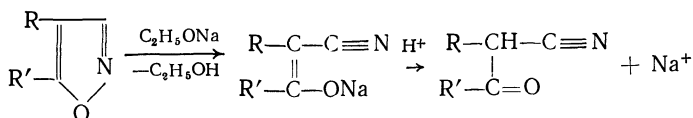
В случае (а) распределение π -электронов гораздо более выравнено, чем в случае (б).

Свойства и реакции изоксазола

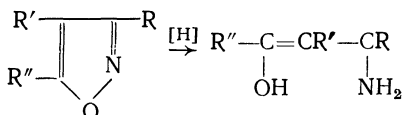
Как и реакции фурана, реакции изоксазола можно разделить на два типа: с сохранением цикла и с раскрытием цикла. К первому типу относятся реакции электрофильного замещения у атомов углерода и электрофильного присоединения к атому азота, а также некоторые реакции нуклеофильного замещения. В реакциях электрофильного замещения изоксазол менее активен, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом в кольце. Он больше похож на пиридин, но активнее последнего. Замещение в положении 4 изоксазола аналогично замещению в β -положении пиридина. Видимо, и в том, и в другом случае роль «стрелочника» в реакциях электрофильного замещения выполняет атом азота. Сам изоксазол нитруется при температуре $35\text{--}40^\circ\text{C}$ в положении 4 лишь с небольшим выходом — $3,5\%$. Алкилзамещенные изоксазолы нитруются смесью $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ при температуре 100°C с прекрасным выходом. Нитрование фенилзамещенных изоксазолов приводит к образованию нитропроизводных, в которых группа NO_2 находится в *para*-положении фенильного ядра, причем нитрование идет быстрее, чем в случае алкилзамещенных изоксазолов. Сульфирование изоксазолов протекает в очень жестких условиях (с применением олеума) и дает 4-сульфопроизводные изоксазолов с небольшими выходами. Галогенирование изоксазола и его алкил- и арилпроизводных при действии солнечного света и нагревании или в присутствии железа, или в присутствии азотной кислоты дает с хорошим выходом 4-галогензамещенные изоксазолы.

При электрофильной атаке на атом азота изоксазола могут образовываться координационные соединения (подобно пиридину и другим азолам) с галогенами, кадмием, ртутью, цинком. Такие координационные соединения могут образовываться и в процессе электрофильного замещения, поляризуя систему изоксазола, изменяя и ускоряя протекание реакции. Реакции нуклеофильного замещения протекают для изоксазола легче, чем соответствующие реакции в бензольном ряду, и напоминают аналогичные реакции для пиридиновых производных. *Орто*-эффект для реакции нуклеофильного замещения при наличии электроноакцепторного заместителя тоже более сильный (в положении 5), чем в бензольном ряду.

К реакциям, протекающим с расщеплением изоксазольного кольца, относятся реакции нуклеофильного присоединения и реакция восстановления. Расщепление кольца при этом обычно происходит по связи O—N. Раскрытие изоксазольного кольца в кислых растворах не происходит, несмотря на возможность протонирования атомов кислорода в цикле. Видимо, конкурирующая в этом отношении реакция образования солей по атому азота оказывается более сильной. Раскрытие изоксазольного цикла в щелочной среде при действии нуклеофильных реагентов, как и у большинства других гетероциклов, протекает легко:

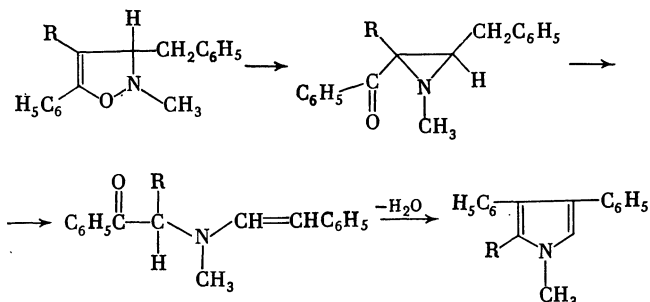


Восстановительное расщепление изоксазола, а также изоксазолина и изоксазолидина происходит под действием LiAlH_4 и катализаторов типа никеля Ренея. В первом случае продуктами реакции восстановительного расщепления изоксазола являются соответствующие спирты и вторичные амины. Гидрогенолиз изоксазолов под действием никеля Ренея и Pt протекает по схеме



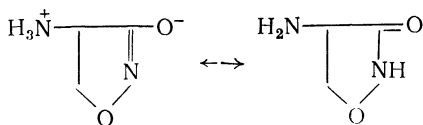
В изоксазолинах и изоксазолидинах — неароматических системах — связь O—N значительно подвижнее, чем в изоксазоле. Поэтому расщепление кольца протекает гораздо легче и в мягких условиях (например, под действием цинка в спирте).

4-Изоксазолины при нагревании перегруппировываются сначала в производное азиридина, а затем в производные пиррола:



В некоторых случаях азиридины могут быть выделены.

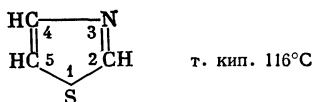
Сам изоксазол и большинство его производных еще не нашли применения в практических целях. Но одно из производных изоксазола — циклосерин получил широкую известность как противотуберкулезный антибиотик:



Он продуцируется *Streptomyces orchidaceus* и представляет собой *d*-4-амино-3-изоксазolidон.

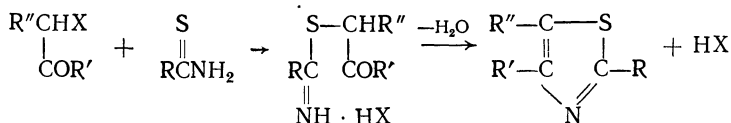
3. Тиазол

Тиазол — пятичленный гетероцикл с двумя гетероатомами — азотом и серой — в кольце, находящимися по отношению друг к другу в β-положении:

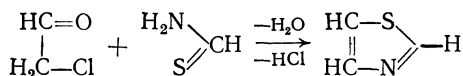


Общие методы получения

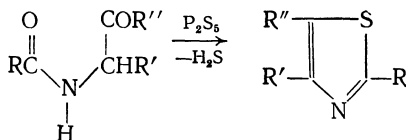
Одним из лучших методов получения тиазола до сих пор является метод Ганча, разработанный им в 1888 г. и основанный на реакции между α-галогенкетонами или α-галогеноальдегидами с тиоамидами:



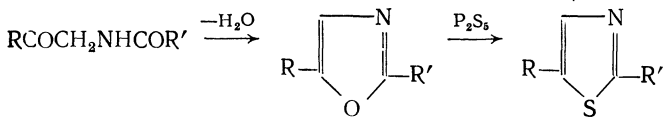
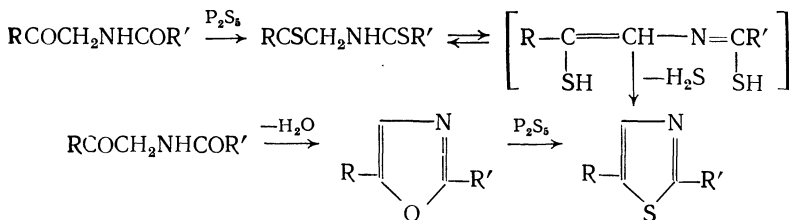
Способ Ганча получил широкое распространение также из-за доступности исходных веществ. Сам тиазол по этому методу получается из хлоруксусного альдегида и тиоформамида:



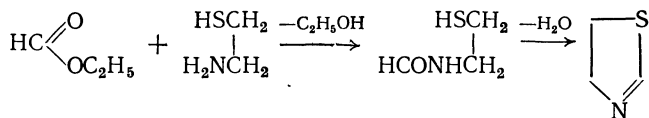
Другим методом получения замещенных тиазолов служит реакция между α-ациламинокарбонильными соединениями и пятисернистым фосфором:



Для этой реакции предложены различные механизмы:



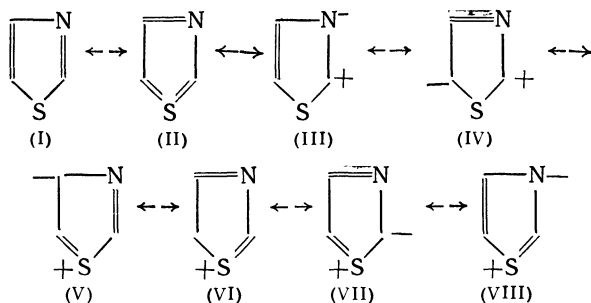
Наконец, удобный способ получения 2-тиазолинов и тиазолидинов заключается во взаимодействии β-меркаптоалкиламинов со сложными эфирами. При этом сначала образуются соответствующие β-ациламиноалкилмеркаптаны, которые при дегидратации с помощью фосфорного ангидрида или при нагревании циклизируются в 2-тиазолины:



Реакция протекает легко и с хорошими выходами.

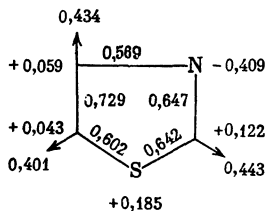
Электронная структура тиазола

Тиазол — гетероциклическое соединение с хорошо выраженными ароматическими свойствами. Сходство тиазола с пиридином подобно сходству тиофена с бензолом, что, как мы увидим впоследствии, подтверждается многими химическими реакциями. Распределение электронных зарядов в тиазоле отвечает некоторому набору резонансных структур, основные из которых представлены следующим рядом:



Здесь учитывается и децетная структура, которая может иметь место лишь при распределении электронов по *d*-орбиталям.

Энергия делокализации тиазольного кольца равна примерно 84 кДж/моль. Молекулярная диаграмма тиазола



позволяет сделать несколько важных выводов. Распределение электронной плотности в кольце свидетельствует о существенном вкладе, который вносят в суммарный гибрид резонансных структур тиазола

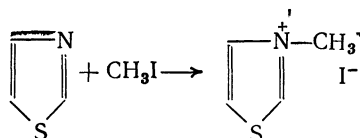
структуры V, VI, VII. Положительный заряд на атоме серы говорит о наличии экранирующего эффекта в электронной оболочке атома серы и, следовательно, о сильной делокализации его внешних электронов. Отрицательный заряд на атоме азота и положительные заряды на атомах углерода согласуются с экспериментальными фактами: электрофильная атака по атому азота возможна; электрофильное замещение по атомам углерода нехарактерно; нуклеофильное замещение легче всего происходит по атому углерода С².

Порядки связей подтверждают расположение двойных связей в классической формуле тиазола. Однако можно говорить о лабильности двойной связи 2—3 и ее смещении в положение 1—2. Это обстоятельство указывает на формальное значение резонансной структуры VIII. Соотношение порядков связи в молекуле тиазола свидетельствует о значительном отклонении геометрической формы тиазола от правильного пятиугольника.

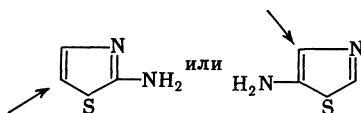
Величины индексов свободной валентности показывают, что центр наибольшей реакционной способности тиазола располагается на атоме углерода С².

Свойства и реакции тиазола

Хотя тиазол — слабое основание (pK_a 2,53), он способен образовывать с кислотами довольно устойчивые соли. Тиазолы реагируют с активными алкилирующими веществами, образуя тиазолиевые соли:

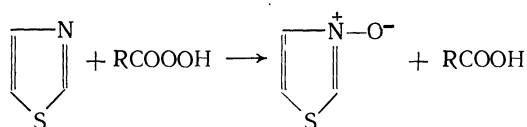


Прямые реакции нитрования, сульфирования и галогенирования в случае тиазола протекают с большим трудом. При нитровании фенилтиазолов электрофильное замещение происходит только в параположении бензольного кольца. Но нитрование в положение 5 тиазола протекает довольно легко при наличии в положении 2 сильного электронодонорного заместителя (аминогруппа):

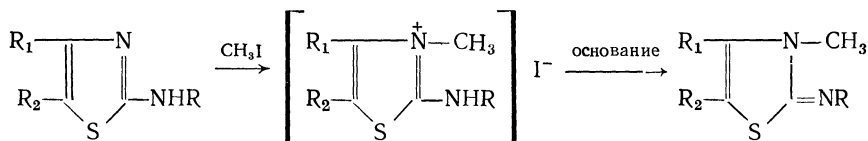


Другие реакции электрофильного замещения — сульфирование и галогенирование — можно успешно осуществить в положении 4 и 5 также лишь при наличии электронодонорных заместителей в кольце. Галогенирование по атому углерода С² проходит с очень большим трудом. Так, бромирование тиазола в положение 2 осуществляется в

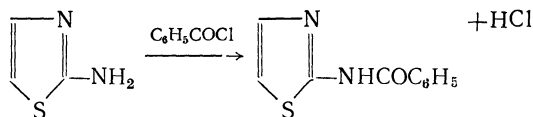
паровой фазе при температуре 250—400° С с небольшим выходом. В этих условиях реакция галогенирования вероятнее всего протекает уже по радикальному механизму. Пассивность тиазольного кольца в реакциях электрофильного замещения напоминает отношение пиридина к этим реакциям. Аналогия тиазола и пиридина четко видна и в отношении этих гетероциклов к действию нуклеофильных реагентов. Как для пиридина, в ряду тиазола оказалось возможным осуществить реакцию аминирования и металлизации по атому углерода С². Так, при нагревании 4-метилтиазола с амидом натрия при 150° С в течение 15 ч образуется 2-амино-4-метилтиазол. Наконец, еще одна реакция усиливает сходство между тиазолом и пиридином. Тиазол при взаимодействии с надкислотами образует N-окись тиазола аналогично образованию N-окиси пиридина:



Среди производных тиазола наиболее хорошо изучены аминотиазолы, особенно 2- и 5-аминотиазолы. 4-Аминотиазолы известны только в виде их N-ацильных производных. Случаи таутомерии аминных групп тиазола не описаны. При алкилировании 2- и 5-аминотиазолов обычно атака следует по азоту кольца с образованием вначале тиазолевых солей:

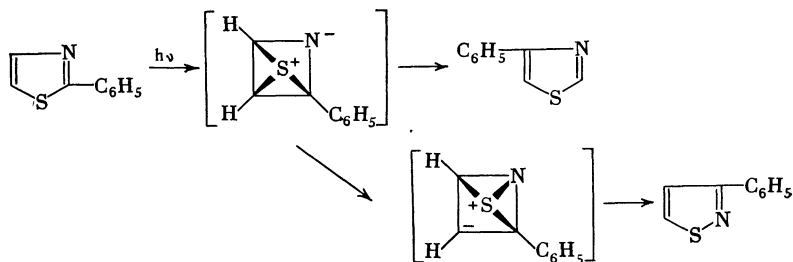


Ацилирование 2- и 5-аминотиазолов, наоборот, протекает только по аминогруппе:



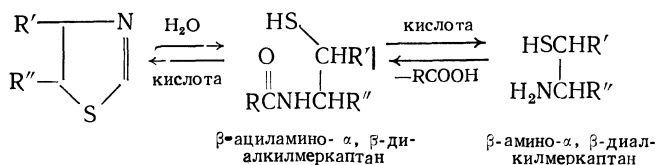
2- и 5-Аминотиазолы проявляют типичные свойства ароматических аминов, вступая в реакцию диазотирования и в конденсацию с альдегидами с образованием шиффовых оснований.

Среди фотохимических превращений тиазольных соединений заслуживает внимания перегруппировка 2-фенилтиазола в 4-фенилтиазол с промежуточным образованием трициклического катиона сульфония:

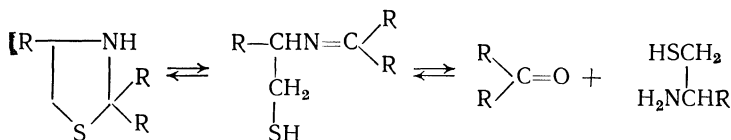


В качестве побочного продукта при этом образуется 3-фенилизотиазол. Механизм перегруппировки подтвержден с помощью дейтеробмена.

Восстановленные формы тиазола — тиазолины и тиазолидины — хорошо изучены. Получить тиазолины непосредственным восстановлением тиазолов не удалось, и обычно их синтезируют другими методами. Тиазолины уже не являются ароматическими соединениями и ведут себя как ациклические амины. По двойной связи в 2-тиазолинах могут быть легко присоединены хлорангидриды, кетены и их производные. Тиазолиновое кольцо легко раскрывается в присутствии концентрированной соляной кислоты (образование меркаптоалкиламинов), водного раствора брома (образование таурина) и т. д.:



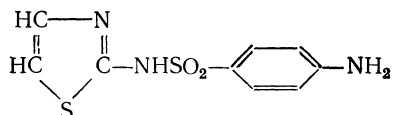
Полностью восстановленная форма тиазола — тиазолидин — обладает всеми свойствами вторичного амина. Он легко алкилируется и ацилируется по атому азота. Тиазолидиновое кольцо непрочное. Даже в нейтральной водной среде тиазолидин находится в равновесии с открытой тиольной формой или исходными веществами, из которых был синтезирован данный тиазолидин:



Практическое значение производных тиазола

Тиазольный цикл входит в состав витамина В₁ (тиамина), пенициллина, фермента карбоксилазы и других природных веществ (см. гл. VIII). Производные тиазола используются для приготовления лекарственных веществ.

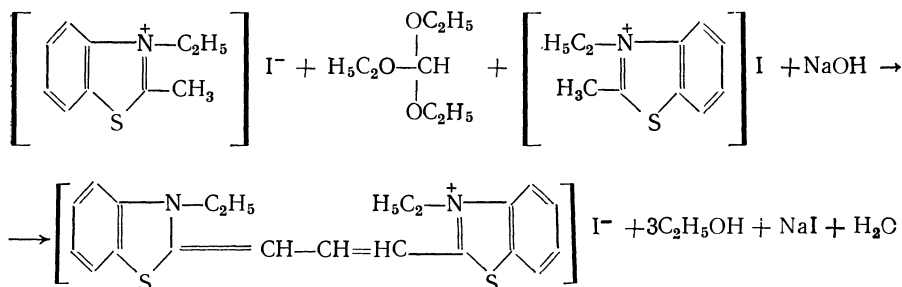
Одним из них является сульфамидный препарат — сульфатиазол (норсульфазол), обладающий сильным бактерицидным действием:



Известны и другие сульфамидные препараты, содержащие тиазольное кольцо.

Бензотиазолы пока не нашли столь широкого применения в биохимии и фармакологии. Но зато они оказались важными соединениями в производстве цианиновых красителей.

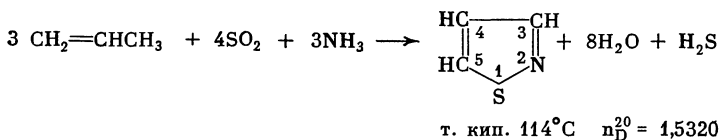
Цианиновые красители бензотиазольного ряда являются красителями — фотосенсибилизаторами, часто употребляемыми в цветной и инфракрасной фотографии. Действие таких фотосенсибилизаторов состоит в том, что они активируют светочувствительный слой на пленке или пластинке, делая его более чувствительным к облучению. Бензотиазольевые красители, будучи внесены в эмульсию пленки, не только увеличивают ее чувствительность, но и поглощают падающий свет с определенной длиной волны, придают пленке желтый и красный цвет. За последнее время они почти заменили красители — сенсибилизаторы хинолинового ряда, действие которых в этом отношении менее эффективно. Бензотиазольевые красители получают в следующей реакции:



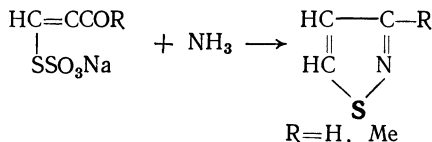
Замена водорода средней метиновой группы на метиловую дает окраску от зеленого до красного цвета (панхром). Увеличение числа метиновых групп до 11 дает возможность делать снимки почти в темноте (инфракрасная фотография).

4. Изотиазол

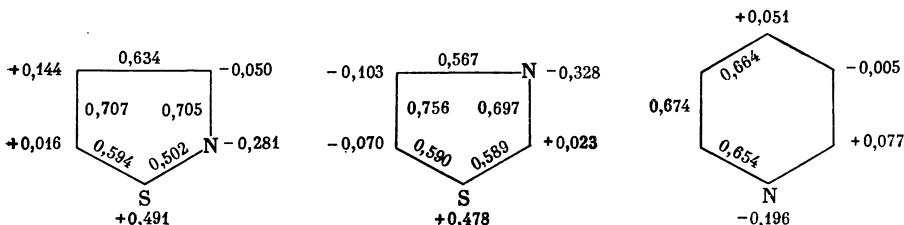
Изотиазолы могут быть получены действием на олефины двуокисью серы и аммиаком в присутствии катализатора — активированного алюминия при температуре около 200°С:



Изотиазолы могут быть также получены из карбонилированного ацетилена, тиосульфата натрия и жидкого аммиака:



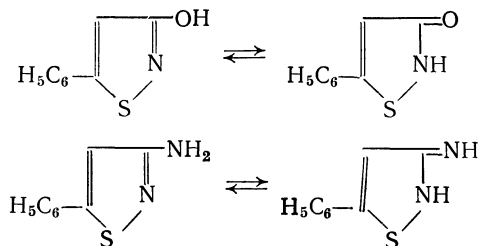
Электронная структура изотиазола интенсивно изучается. Рассчитанные электронные индексы, указывающие на ароматическую природу изотиазола, подтверждаются экспериментальными данными. Ниже приводится сравнительная характеристика по распределению электронных зарядов и порядков связи для изотиазола, тиазола и пиридина:



Соответственно распределению электронной плотности в кольце изотиазола положение 4 наиболее выгодно для электрофильного замещения, а положение 5 для нуклеофильного замещения.

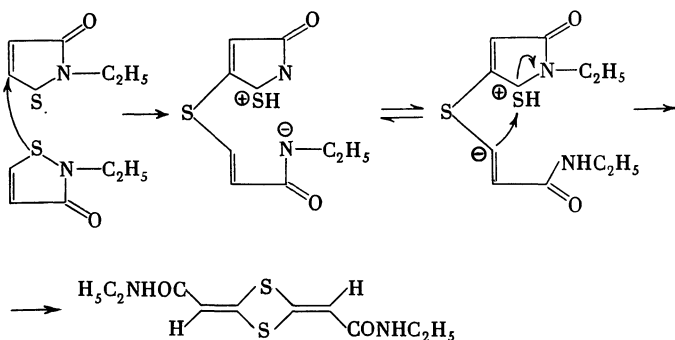
Электрофильное замещение в ряду изотиазола протекает трудно и в жестких условиях. 4-Нитроизотиазол получается прямым нитрованием изотиазола смесью концентрированных азотной и серной кислот. При нитровании 5-аминоизотиазола идет даже замещение по аминогруппе с образованием 5-нитроаминоизотиазола. 4-Нитроизотиазол легко восстанавливается в присутствии SnCl_2 или Fe в сильных кислотах до 4-аминоизотиазола. Последний легко вступает в реакцию сочетания с солями диазония. Таким образом, заместители в положении 4 изотиазола обладают реакционной способностью, характерной для заместителей в ароматических соединениях типа бензола. Галогены в положении 5 более реакционноспособны, чем в положении 4, а карбоновая-5-кислота изотиазола декарбоксилируется значительно легче, чем карбоновая-4-кислота изотиазола.

3- и 5-Оксиизотиазолы и 3- и 5-аминоизотиазолы, как показывают спектральные данные, обычно существуют в двух таутомерных формах соответственно:

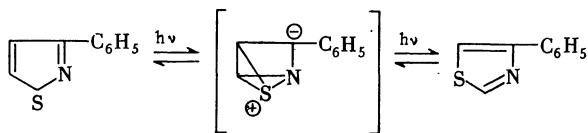


Для 3-окси-5-фенилизотиазола равновесие сдвинуто в сторону енольной формы и при действии на это соединение диазометана обычно образуется его N-метилпроизводное. 3-Амино-5-фенилизотиазол существует главным образом в аминформе, что подтверждается данным ИК-спектроскопии.

Некоторый интерес представляет собой своеобразная димеризация 3-изотиазолона с раскрытием кольца и рециклизацией в четырехчленный гетероцикл. Реакция начинается с нуклеофильной атаки атомом серы одной из молекул 3-изотиазолона положения 5 другой молекулы:

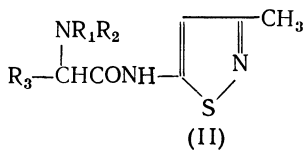
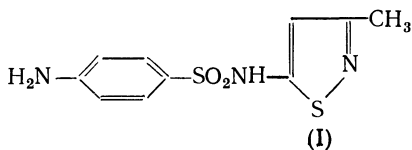


Фотолиз изотиазола приводит к получению небольших количеств тиазола, по-видимому, через промежуточное образование трициклической системы:



Отрицательный заряд стабилизируется фенильным заместителем. Механизм фотолиза изотиазола напоминает перегруппировку арильных заместителей при фотолизе тиофена.

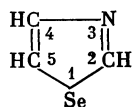
Практическое значение изотиазола пока небольшое. Некоторые его производные нашли применение в качестве лекарственных препаратов. Так, известен сульфамидный препарат, обладающий длительным лекарственным действием - 5-*n*-аминобензосульфамидо-3-метилизотиазол (I):



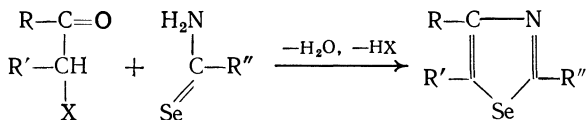
5-(Аминоацетидамо)-3-метилизотиазол (II) является превосходным анальгетиком.

5. Селеназол

Селеназол изображается формулой

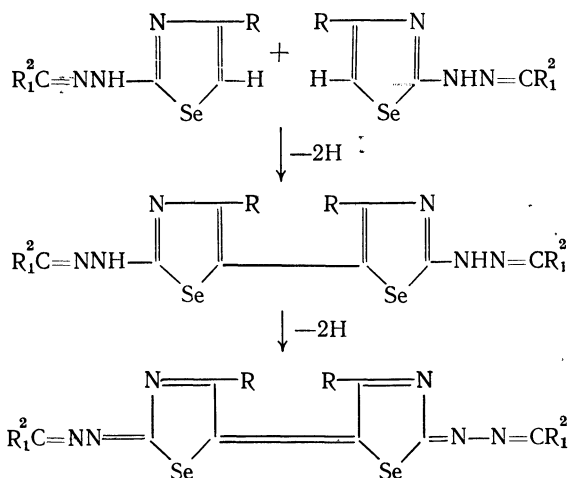


Интенсивное изучение селеназолов началось лишь после 1940 г. Трудность работы с селеназолами заключается в их нестабильности и стремлении к раскрытию цикла с выделением элементарного селена. Удобнее всего получить селеназолы при взаимодействии α -галогенкарбонильных соединений с селенобензамидами:



Известны алкил- и арилзамещенные селеназолы. Они являются слабыми основаниями и их соли легко гидролизуются водой. Описаны синтезы 2-аминоселеназола и 2,4-диаминоселеназола. Свойства селеназолов мало отличаются от свойств тиазолов. Однако замечено, что положение 2 селеназола менее реакционноспособно по отношению к действию нуклеофильных реагентов, чем положение 2 тиазола. Так, аминирование в положение 2 4-метилселеназола проходит с очень малым выходом. Но положение 5 селеназола более реакционноспособно по отношению к электрофильным реагентам, чем положение 5 у тиазола. Вообще же электрофильное замещение в селеназолах протекает медленно и в жестких условиях. При нитровании 4-метил- и 2,4-диметилселеназолов нитрогруппа вступает в положение 5. Сульфирование 2,4-диметилселеназола приводит к образованию 5-сульфоокислоты 2,4-диметилселеназола. Выделить свободные галогенопроизводные селеназолов не удалось.

Из четвертичных солей селеназолов могут быть приготовлены соответствующие цианиновые красители, употребляемые в цветной фотографии. Красители хиноидного типа получают действием FeCl_3 и H_2O_2 на изопропилиденные и бензилиденные производные 2-гидразилселеназола:



Первый продукт дегидрирования выделить не удалось. Реакция протекает сразу до хиноидного красителя. Предполагается, что образование красителя происходит за счет М-эффекта группы гидразина во втором положении селеназола.

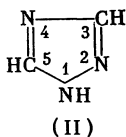
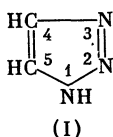
Сравнение бактерицидных свойств полученного 2-сульфоамидо-селеназола и соответствующего производного тиазола пока свидетельствует в пользу последнего.

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ТРЕМЯ И ЧЕТЫРЬМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

Введение третьего гетероатома в пятичленный цикл понижает лабильность электронной структуры молекулы. Аromaticность цикла сохраняется, но способность к электрофильному замещению по атомам углерода резко падает. Вместе с тем наличие неподеленных пар у гетероатомов увеличивает вероятность электрофильной атаки по азоту, способствует таутомерным превращениям и образованию четвертичных солей. В определении реакционной способности этих гетероциклов еще большее значение приобретает взаимное влияние неподеленных электронных пар гетероатомов и π -электронного секстета кольца.

1. Триазолы

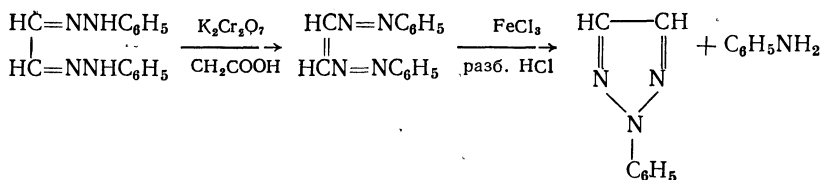
В зависимости от расположения трех атомов азота в пятичленном цикле различают 1,2,3-триазол (виц-триазол) (I) и 1,2,4-триазол (симм-триазол) (II):



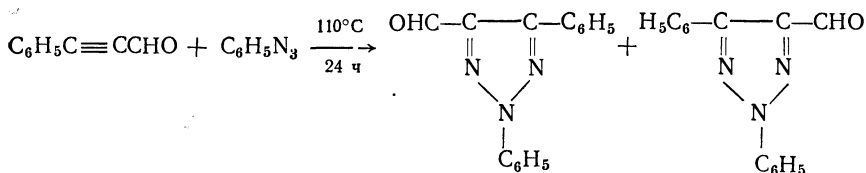
- (I) т. пл. 23°C
 т. кип. 204°C
 (II) т. пл. 121°C
 т. кип. 260°C

1, 2, 3-Триазол

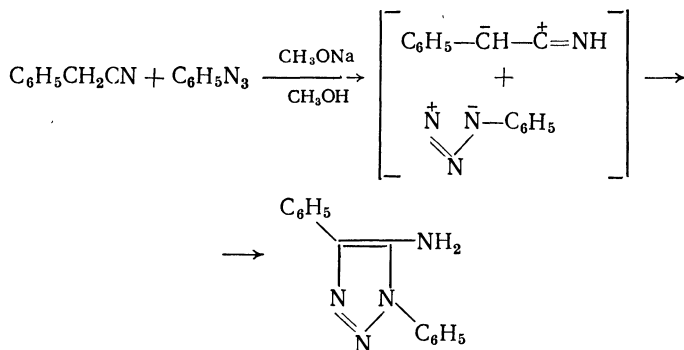
1,2,3-Триазолы довольно легко получаются окислением озонов оксусной кислоты и бихроматом калия:



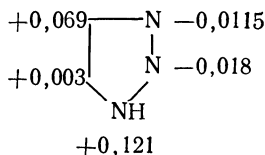
Кроме того, имеются многочисленные сведения о синтезе 1,2,3-триазолов из азидов и производных ацетилена. Например, дифенилтриазоальдегиды получены при взаимодействии фенилпропиолового альдегида и фенилазида:



Производные 1,2,3-триазола образуются и при взаимодействии фенилазида с цианистым бензилом:



Довольно ясное представление о распределении электронной плотности в 1,2,3-триазолах и о их реакционной способности дают молекулярная диаграмма и величины энергии локализации (табл. 5):



Распределение электронной плотности в 1,2,3-триазолах свидетельствует, во-первых, об инертности атомов углерода по отношению

Таблица 5

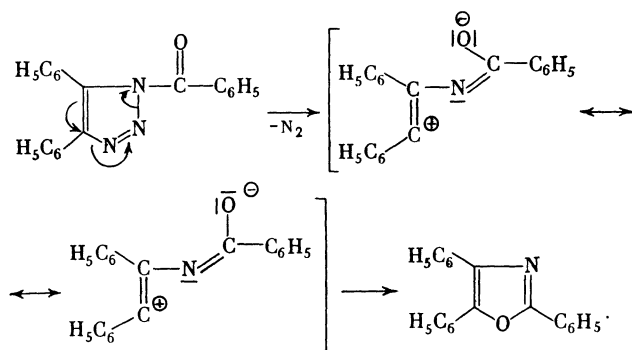
Положение атома	A_e , кДж	A_n , кДж
4	196,5	201
5	154,5	174,8

к электрофильным реагентам, во-вторых, о слабой основности 1,2,3-триазола (pK_a 1,17). Экспериментальные результаты подтверждают эти выводы. Так, нитрование 2-фенил-4-метил-1,2,3-триазола затрагивает только фенильное ядро. 1,2,3-Триазолы, как очень слабые основания, не образуют устойчивых хлоргидратов и других солей.

Вместе с тем, 1,2,3-триазолы проявляют слабые кислотные свойства. Среди реакций этих гетероциклов наиболее широко изучены реакции, в которых участвуют атомы азота: N-алкилирование, N-ацилирование, образование N-окисей.

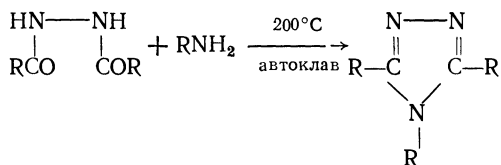
Кольцо 1,2,3-триазола чрезвычайно стабильно, и многие его производные могут перегоняться без разложения.

При нагревании до 250°C 1-бензоил-4,5-дифенил-1,2,3-триазол превращается в 2,4,5-трифенилоксазол:



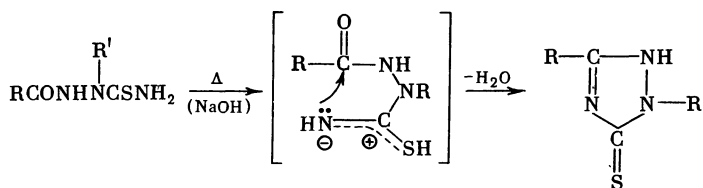
1, 2, 4-Триазол

Простым методом получения 1,2,4-триазолов является конденсация диацилгидразинов с аммиаком или аминами:



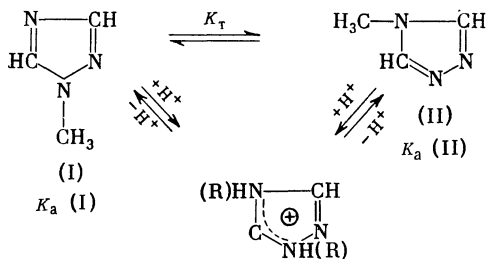
При этом триазолы получаются с хорошим выходом.

Другим известным методом получения 1,2,4-триазолов является циклизация ацильных производных семикарбазидов, тиосемикарбазидов или аминокуанидинов в щелочной или кислой среде:



Для 1,2,4-триазола, как и для 3,5-симм-дизамещенного 1,2,4-триазола, известны две таутомерные формы: (1H)-форма I и (4H)-форма II. Благодаря быстрому перемещению протона между N¹ и N² положения 3 и 5 становятся эквивалентными (в форме I), а спектр ЯМР 1,2,4-триазола дает только один нерасщепленный сигнал метиновой группы.

Измерение дипольных моментов 1-фенил-1,2,4-триазола (2,881D в бензоле), 4-фенил-1,2,4-триазола (5,63 D в бензоле) и 1,2,4-триазола (3,17 D в диоксане) показало, что предпочтительно таутомерной формой является (1H)-форма I. Такое заключение подтверждается рентгеноструктурным анализом. Зависимость между константой основности и константой таутомерного равновесия отчетливо не установлена. Но известно, что водный раствор 4-метил-1,2,4-триазола показывает щелочную реакцию, в то время как 1-метил-1,2,4-триазол ее не показывает:



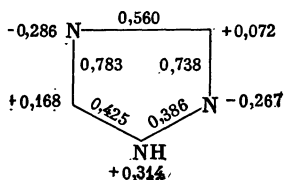
$$K_T = \frac{[\text{I}]}{[\text{II}]}, \quad \frac{K_a \text{ (I)}}{K_a \text{ (II)}} \approx \frac{K_a \text{ (1-алкил)}}{K_a \text{ (4-алкил)}} > 1.$$

Из приведенной схемы видно, что 1-метил-1,2,4-триазол быстрее присоединяет протон, чем 4-метил-1,2,4-триазол. Этот факт свидетельствует также о сдвиге таутомерного равновесия в сторону (1H)-формы I.

При изучении кватернизации 1,2,4-триазола было установлено, что прямая кватернизация приводит к образованию соли по атому N¹, и только триазолы, содержащие алкильные (арильные) группы в положениях 3 и 5, дают соли по атому N⁴.

Наконец, весьма вероятно, что атом водорода является общим для всех трех атомов азота и частичный отрицательный заряд на кольце компенсируется частичным положительным зарядом этого «блуждающего» водорода.

1,2,4-Триазол — соединение с сильными ароматическими свойствами. Взаимодействие сопряженной системы и отдельных атомов в этой молекуле выражено резче, чем в имидazole, и этим можно объяснить пониженную основность 1,2,4-триазола. Реакционная способность 1,2,4-триазола может быть охарактеризована с помощью различных электронных индексов. Ниже приводится молекулярная диаграмма 1,2,4-триазола:



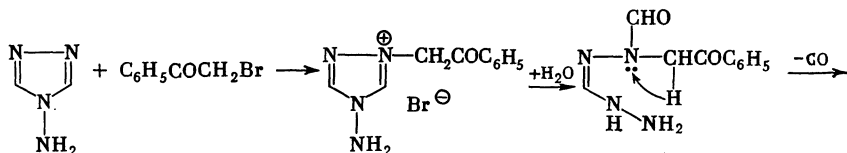
Экспериментальные данные показывают, что кольцо этого гетероцикла инертно к действию многих сильных реагентов: алюмогидрида лития, перманганата калия, перекисей и др. Реакции электрофильного замещения по атомам углерода 1,2,4-триазола протекают очень трудно. До сих пор неизвестны реакции сульфирования, алкилирования по Фриделю — Крафтсу и ацилирования. Нитрование 1,2,4-триазола происходит лишь при наличии электронодонорного заместителя в кольце. Так, нитрование 3-окси-1,2,4-триазола дымящей азотной кислотой дает 3-окси-5-нитро-1,2,4-триазол. Но если *симм*-триазол имеет фенильную группу в качестве заместителя, то независимо от того, несет ли триазольное кольцо электронодонорные заместители, реакция нитрования затрагивает лишь фенильную группу.

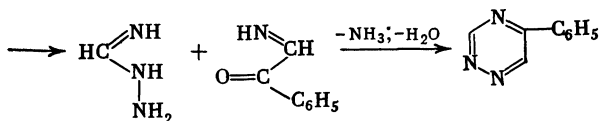
Реакции, связанные с электрофильной атакой на азот, изучены значительно лучше. К ним относятся реакции алкилирования, ацилирования, цианирования.

Реакция нуклеофильного замещения в ряду 1,2,4-триазола протекает довольно медленно.

Среди производных 1,2,4-триазола наибольшее внимание исследователей привлекают аминотриазолы. Установлено, что основность 5(3)-амино-1,2,4-триазолов примерно в десять раз больше основности 1-амино-1,2,4-триазола, что, возможно, связано с большим сопряжением неподеленной электронной пары азота аминогруппы с кольцевой ароматической системой в 1-амино-1,2,4-триазоле. Следует отметить, что и в том, и в другом случае протонирование или солеобразование происходит по азоту кольца. 3-Амино-1,2,3-триазолы диазотируются с образованием диазониевых солей, существующих только в растворах.

Среди перегруппировок, которые претерпевают амино-1,2,4-триазолы, известен так называемый «релейный синтез», связанный с рециклизацией пятичленного кольца в шестичленное:

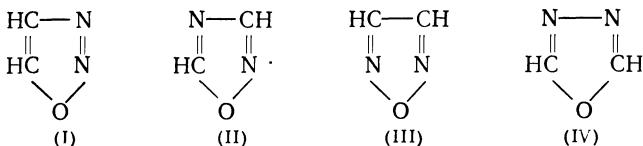




Аминотриазолы нашли практическое применение в медицине, промышленности и фотографии. Гербицид амизол (3-амино-1,2,4-триазол) весьма эффективен при уничтожении многолетних сорных трав. Производные аминотриазолов найдены в почве, где они, по-видимому, принимают участие в катионном обмене. Другие производные 1,2,4-триазола используются в качестве антикоррозийных средств.

2. Оксадиазолы

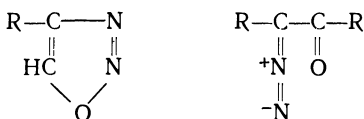
В зависимости от расположения атомов азота и атома кислорода в пятичленном кольце можно предположить существование следующих оксадиазолов: 1,2,3-оксадиазол (I), 1,2,4-оксадиазол (II), 1,2,5-оксадиазол (III) и 1,3,4-оксадиазол (IV):



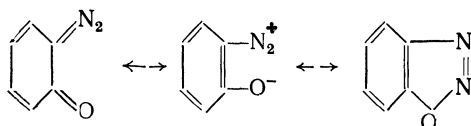
Все эти соединения (или их производные) синтезированы в лабораториях. Природные вещества, содержащие оксадиазольные кольца, неизвестны. Введение атома кислорода в азольные циклы в целом уменьшает их нуклеофильность. С другой стороны, легкое образование оксониевых соединений при атаке электрофильных реагентов дестабилизирует цикл. В этих условиях особо важную роль играют заместители в кольце.

1, 2, 3-Оксадиазолы (сидноны)

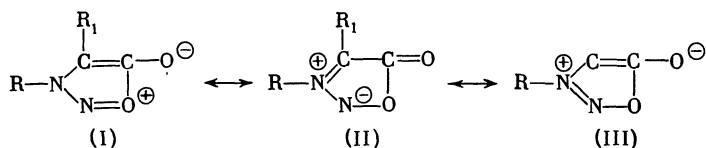
Производные 1,2,3-оксадиазолов, за исключением сиднонов, могут рассматриваться как изомеры алифатических α -дiazокарбонильных соединений:



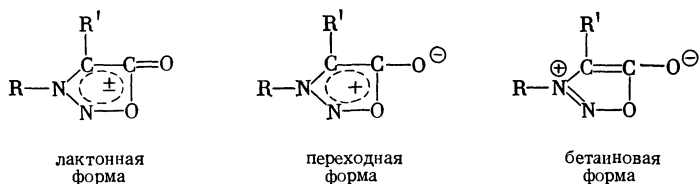
Выделить такие циклические соединения не удалось. Однако спектральные исследования 1,2- и 1,4-дiazофенолов оставляют надежду на то, что они могут существовать по крайней мере в трех мезомерных формах.



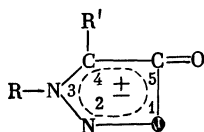
Сидноны и их производные — наиболее важные производные 1,2,3-оксадиазолов. В результате многочисленных экспериментов и расчетов предложено описывать строение реальных веществ — сиднонов — следующими мезоинными формулами:



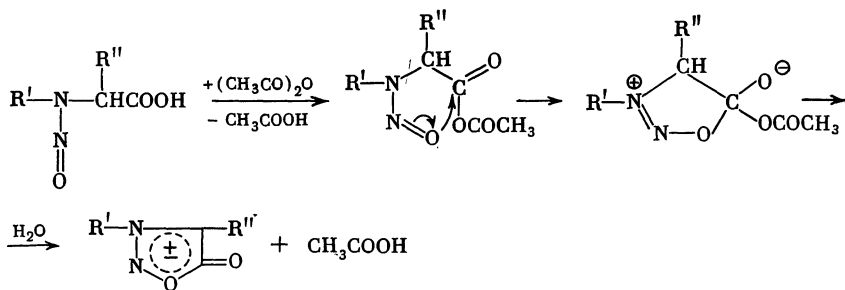
Поскольку часть химиков считает, что представление о распределении электронной плотности в молекуле сиднона, основанное только на квантовомеханических методах, не является достоверным, предлагают изображать структуру сиднона просто в виде двух форм: лактонной и бетаиновой:



Формально сидноны являются производными 1,2,3-оксадиазолов, и часто для удобства при записи их реакций они изображаются единой биполярной структурой:



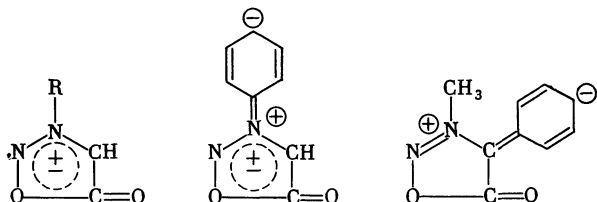
Сидноны обычно получают действием мягких дегидратирующих агентов, например уксусного ангидрида, на N-нитрозопроизводные N-алкиламещенных α -аминокислот:



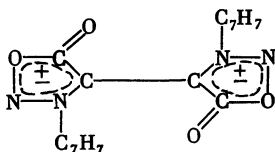
В сиднонах R' может быть алкилом или арилом, но не водородом, а R'' может быть алкилом, арилом или водородом. В качестве дегид-

ратирующих агентов при получении сиднонов кроме уксусного ангидрида применяются трифторуксусный ангидрид, хлористый тионил, карбонилхлориды. Применение трифторуксусного ангидрида дает возможность проводить синтез в более мягких условиях в течение нескольких секунд.

Установление геометрической и электронной структуры сиднона — блестящий пример успешного применения современных физических методов исследования вещества и расчетных методов квантовой химии, сгруппированных в единый исследовательский комплекс. Особенно большое значение здесь имели данные спектрального анализа. Инфракрасные спектры показали наличие карбонила, лактонной группировки, структуры тропона. Эти данные были истолкованы в пользу лактонного строения сиднона. Впоследствии в ИК-спектрах сиднонов была определена полоса средней интенсивности, отвечающая колебаниям группы $\text{C}=\text{N}$ в кольце. Данные, полученные с помощью ультрафиолетовых спектров, позволили выявить ароматический характер сиднона. Оказалось, что 3-фенил- и 4-фенилсидноны по сравнению с алкилсиднонами испытывают bathochromic shift за счет эффекта сопряжения:



Наличие метильных групп в арильном заместителе уменьшает эффект сопряжения, что отражается и в ультрафиолетовом спектре, и в уменьшении копланарности сиднонового и бензольного колец. Наибольший эффект сопряжения проявляется в 3,3-дибензил-4-4-дисидноне:

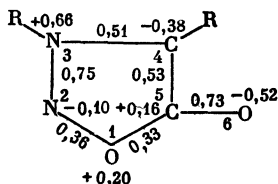


Стабилизация копланарного положения обоих колец в этом случае, возможно, связана с сильным электростатическим взаимодействием отрицательно заряженного кислорода карбонильной группы одного кольца и положительно заряженного азота другого кольца.

Данные рентгеноструктурного анализа свидетельствуют о копланарном расположении фенильного кольца и гетероцикла в 3-арилсидноне и о том, что экзотрициклическая связь $\text{C}=\text{O}$ по длине почти равна связи $\text{C}=\text{O}$ в карбонильной группе. Последний факт говорит о наличии лактонной структуры.

Спектры ЯМР также подтверждают ароматический характер сиднона.

Рассчитанные для сиднона с помощью метода МО ЛКАО электронные индексы и другие величины в большинстве случаев явились дополнительными аргументами в пользу его мезоионной ароматической структуры. Ниже приводится молекулярная диаграмма сиднона:



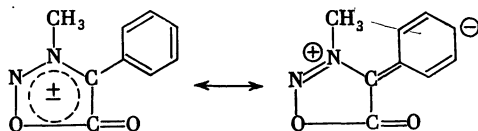
Межатомные расстояния в сидноне, вычисленные на основании величин порядков связи и определенные экспериментально, удовлетворительно совпадают между собой.

Межатомные расстояния в сидноне, Å

Связь	Экспериментальные	Расчетные
1—2	1,34	1,34
2—3	1,31	1,29
3—4	1,33	1,35
4—5	1,38	1,43
5—6	1,20	1,26
1—5	1,41	1,35

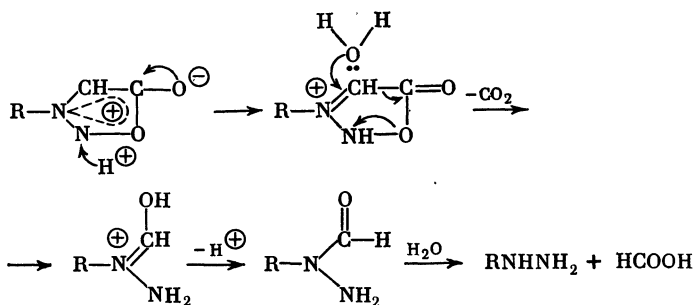
Электронные заряды на атомах N² и C⁴ соответствуют химическому поведению сиднона. Так, электрофильное замещение в ряду сиднонов легче всего осуществляется при атоме C⁴.

Реакции электрофильного замещения изучены в основном для 3-фенилсиднона. Водород в положении 4 в этом соединении под действием наиболее распространенных электрофильных реагентов довольно легко замещается на Br, Cl, NO₂. Однако в 3-метил-4-фенилсиднонах замещение часто происходит в *para*-положении бензольного ядра в результате разделения зарядов при сопряжении бензольного и сиднонового колец:

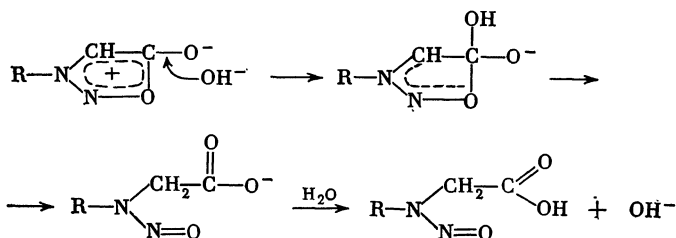


Положение 5 в кольце сиднона, по-видимому, наиболее выгодно для нуклеофильной атаки, что связано с локализацией электронной пары при экзоциклическом кислороде.

Важным моментом в обзоре реакционной способности сиднонов является установление в молекуле центра первичного протонирования. Таким центром оказался атом азота в положении 2. Этот факт подтверждается и при кислотном гидролизе сиднона. На основании кинетических данных предполагается, что иницирующая стадия гидролиза — протонирование N² и сам кислотный гидролиз сиднонов протекает по следующему механизму:



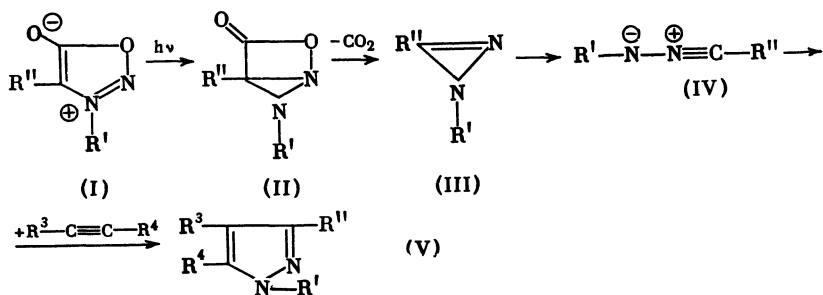
Причем константа скорости кислотного гидролиза уменьшается в следующем ряду исследованных 3R-сиднонов: *трет*-бутил \gg изо-пропил \gg пропил \gg метил. Иначе протекает основной гидролиз сиднонов. Начальная стадия — нуклеофильная атака по C⁵. Механизм основного гидролиза изображается следующей схемой:



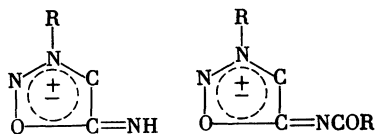
Константа скорости основного гидролиза уменьшается в ряду 3-алкил-заместителей: метил $>$ пропил $>$ изопропил $>$ *трет*-бутил.

Раскрытие кольца сиднона происходит весьма часто при действии различных реагентов — окислителей, кислот, щелочей. В зависимости от наличия электронодонорного или электроноакцепторного заместителя стабильность сиднонового цикла либо ослабляется, либо усиливается.

К интересным результатам привело изучение фотолиза некоторых сиднонов. Выяснено, что в них вначале происходит фотохимически разрешенное дисротаторное замыкание кольца внутри цикла сиднона (I) с образованием бициклической системы (II):



Соединение (II) превращается в антиароматический 4π -1H-диазирин с выделением CO_2 . Раскрытие кольца последнего протекает с образованием стабилизированного мезомерным эффектом нитрилимину (IV), который, соединяясь с соответствующим алкином (термически разрешенное 1,3-диполярное циклоприсоединение), дает производное пиразола (V). В некоторых работах были попытки заменить кислород карбонильной группы в сиднонах на иминную группу, т. е. получить сиднонимины. Стабильность этих производных сиднониминных объясняется дополнительным сопряжением сиднониминного цикла с карбонильной группой ацила:

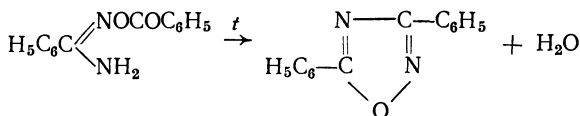


сидонимин ацилированный сидонимин

Об этом свидетельствуют величины энергии делокализации, вычисленные для сиднона, сидонимина и ацилированного сидонимина: 7,644β, 5,834β, 10,526β соответственно.

1, 2, 4-Оксадиазолы

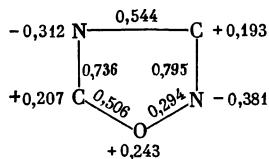
Первый 3,5-замещенный 1,2,4-оксадиазол был получен в 1884 г.:



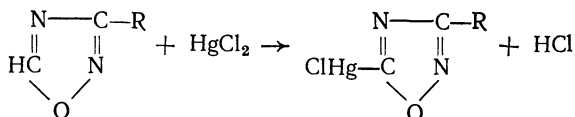
С тех пор метод получения 1,2,4-оксадиазолов, который заключается в пиролизе амидоксимов или их сложных эфиров, остается наиболее распространенным.

Ароматические свойства в этих веществах выражены слабо.

Согласно молекулярной диаграмме 1,2,4-оксадиазол не должен вступать в реакции электрофильного замещения по атомам углерода:



Действительно, 3-фенил-1,2,4-оксадиазол нитруется только по фенольному ядру. Но известен случай, когда водород в положении 5 может быть замещен на группу HgCl:



Нуклеофильное замещение в 1,2,4-оксадиазоле, согласно той же молекулярной диаграмме, легче всего должно протекать в положении 5. Связь N—O имеет низкий порядок, сильно поляризована и легко размыкается под действием кислых или щелочных реагентов, а при некоторых условиях и самопроизвольно.

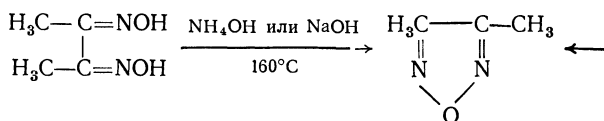
Большое влияние на реакционную способность 1,2,4-оксадиазолов оказывают число и природа заместителей. 3-Метил-1,2,4-оксадиазол устойчив только при 0°; 5-фенил-1,2,4-оксадиазол стабилен при комнатной температуре, но в щелочной среде оксадиазольное кольцо раскрывается. Зато диалкилзамещенные 1,2,4-оксадиазола устойчивы к нагреву (до 300° С), инертны по отношению к концентрированной серной кислоте, дымящей азотной кислоте, бром, хромовой кислоте.

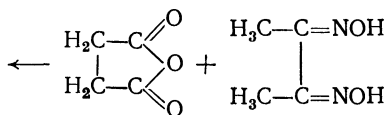
1,2,4-Оксадиазол и его производные образуют продукты присоединения с солями металлов I и II групп, а также с солями платины и палладия. Образование таких продуктов стабилизирует незамещенные оксадиазолы, которые таким образом могут быть выделены в чистом виде.

В настоящее время широко исследуется способность 1,2,4-оксадиазолов к полимеризации. Так, оказалось, что 3-винил- и 3-фенил-5-винил-1,2,4-оксадиазолы дают полимеры с большой молекулярной массой. Из этих полимеров некоторые представляют собой легкоокрашиваемые волокна. Недавно стали известны и химиотерапевтические свойства отдельных представителей ряда 1,2,4-оксадиазолов.

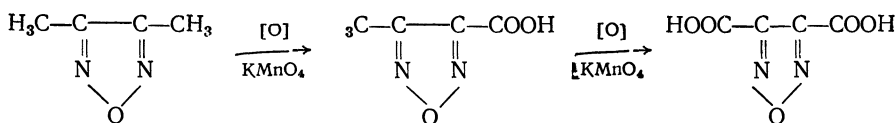
1, 2, 5-Оксадиазолы (фуразаны)

1,2,5-Оксадиазолы можно получить при нагревании глиоксимов с водным раствором аммиака и едкого натра, уксусным или янтарным ангидридом:

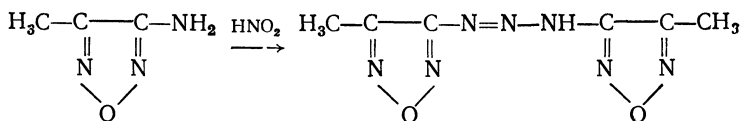




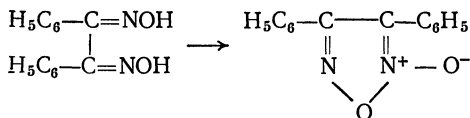
Замещенные 1,2,5-оксадиазолы — вполне устойчивые соединения. Дифенилфуразан устойчив к действию соляной кислоты при 200° С и нитруется в фенильное кольцо без заметных признаков разложения. В щелочной среде 1,2,5-оксадиазолы менее устойчивы. Дифенилфуразан не изменяется под действием горячей щелочи, но под действием спиртового раствора едкого кали оксадиазольное кольцо раскрывается. Функциональные группы в 1,2,5-оксадиазолах в положениях 3 и 4 ведут себя как соответствующие заместители в ароматических соединениях. Например, диметилфуразан с помощью перманганата калия может быть постадийно превращен в метилфуразанкарбоную и фуразандикарбоную кислоты:



Диазотирование 3-амино-4-метилфуразана приводит к образованию продукта азосочетания — замещенного триазена:



Наиболее интересными производными 1,2,5-оксадиазолов являются фуроксаны — N-окиси фуразанов. Они обычно получают при взаимодействии глиоксимов со щелочными растворами феррицианидов, оксидами азота, галогенов, щелочными растворами гипогалогенов. Так, диоксим бензила при действии щелочного раствора феррицианида, хлора в этаноле или бензоле, щелочного раствора гипохлорида превращается в дифенилфуроксан:



До сих пор не удалось получить фуроксаны путем непосредственного окисления фуразанов.

Дизамещенные фуроксаны получают также при обработке α -дiazосульфонов, α -дiazокетонных или этилдиазоацетата оксидами азота.

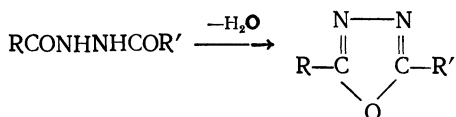
Пиролиз замещенных метил-N-(*o*-нитрофенил)-карбаматов — *орто*-O₂NC₆H₄NHCOOCH₃ является удобным методом получения бензофуразанов.

Фуроксаны являются прочными соединениями. Ни фенил-, ни дифенилфуроксан не изменяются при действии горячей концентрированной соляной кислоты. Другие фенильные производные фуроксана гладко нитруются в фенильное ядро. Нуклеофильное замещение электроноакцепторных заместителей у атомов углерода фуроксана происходит также без разрыва кольца. Размыкание фуроксана происходит под действием восстановительных реагентов и в щелочной среде.

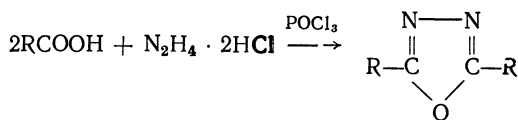
1, 3, 4-Оксадиазолы

Интерес к химии 1,3,4-оксадиазола возрос за последнее время в связи с лекарственными свойствами некоторых его производных, а также расширением производства сцинтилляционных материалов и красящих веществ.

Наиболее удобным методом получения 1,3,4-оксадиазолов является циклизация производных гидразинов с отщеплением молекулы воды, спирта, H_2S и т. д. в присутствии дегидратирующих добавок. Так, при взаимодействии диацилированного гидразина с $POCl_3$, или $SOCl_2$, или H_2SO_4 при сильном нагреве образуется 1,3,4-оксадиазольное кольцо:



Недавно разработана методика получения труднодоступных 2,5-диалкил-1,3,4-оксадиазолов в одну стадию путем нагревания карбоновых кислот и солянокислого гидразина в среде кипящей хлорокиси фосфора с последующей фракционированной разгонкой смеси:

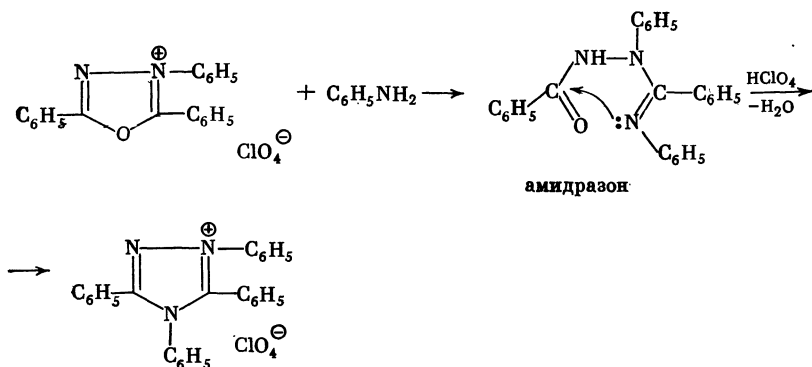


Процесс, вероятно, протекает через стадию образования хлорангирида карбоновой кислоты, который ацилирует солянокислый гидразин до диацилгидразина. Последний под действием хлорокиси фосфора циклизуется с отщеплением молекулы воды и образованием диалкил-1,3,4-оксадиазола.

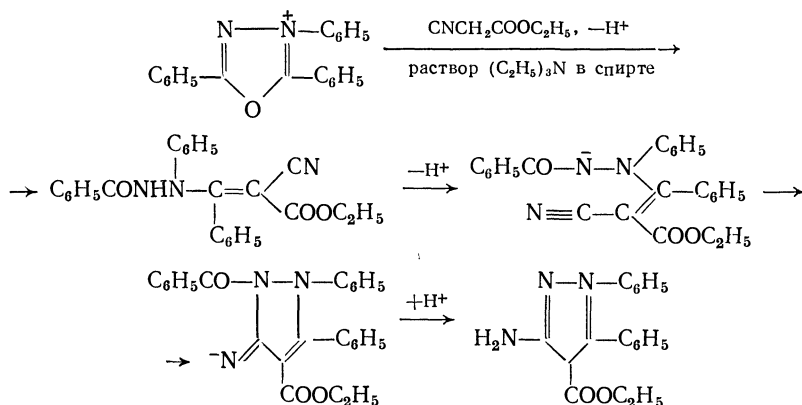
Ультрафиолетовые спектры показали наличие π -сопряженной системы в оксадиазолах, аналогичной ароматической системе бензола. Но прямые реакции электрофильного замещения по атомам углерода для 1,3,4-оксадиазола неизвестны вследствие протонирования последнего в кислой среде и последующего раскрытия кольца.

Действие нуклеофильных реагентов на 1,3,4-оксадиазолы обычно приводит либо к полному расщеплению кольца, либо к рециклизации с образованием другого гетероцикла.

Известна перегруппировка 1,3,4-оксадиазолов с замещением кислорода кольца либо на атом азота, либо на атом углерода. В первом случае происходит включение атома азота нуклеофила в разомкнутое кольцо 1,3,4-оксадиазола, а затем рециклизация при нуклеофильной атаке по углероду карбонила амидной группы с образованием соли *s*-триазолия:



Во втором случае в новое кольцо включаются два атома реагента, но циклизация происходит также при атаке нуклеофилом углерода с избытком положительного заряда:



Бензоильная группа удаляется при алкоголизе.

Многие производные 1,3,4-оксадиазола обладают чрезвычайной термической стабильностью. Известно, что 2,5-диперфторалкил-1,3,4-оксадиазолы остаются неизменными даже при нагревании в течение 15 ч при 350° С и одного часа — при 400° С. Подобные производные 1,3,4-оксадиазола нашли применение в приготовлении материалов для фотопленок с повышенной термической стабильностью, в производстве растворителей для фторированных полимеров.

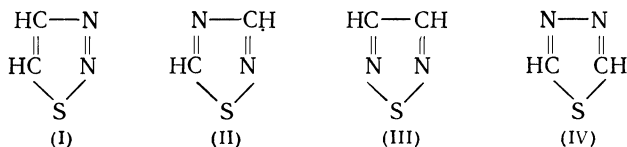
Другие производные 1,3,4-оксадиазолов применяются при приготовлении лекарственных препаратов. Производные 1,3,4-оксадиазолинона-5 и 1,3,4-оксадиазолинтiona-5 обладают противотубер-

кулезным действием. 2-[5'-Нитрофурил-2']-1,3,4-оксадиазолидон-5 входит в состав веществ, обладающих фунгицидными и бактерицидными свойствами.

Особенно интересны сцинтилляционные свойства 1,3,4-оксадиазола и его производных. Жидкие и пластические сцинтилляторы на его основе применяются для фиксирования β -излучения из космоса, γ -лучей и быстрых нейтронов. Лучшими сцинтилляторами признаны 2-фенил-5-бифенилил-1,3,4-оксадиазол (PBD) и 2-(4-бифенилил)-5-(1-нафтил)-1,3,4-оксадиазол (LNBD). Сцинтилляционные свойства 1,3,4-оксадиазола, видимо, связаны с его электронодонорными свойствами и степенью сопряжения в упомянутых соединениях.

3. Тиadiaзолы

В зависимости от расположения атомов азота и атома серы в пятичленном кольце можно предположить существование следующих тиadiaзолов: 1,2,3-тиadiaзол (I), 1,2,4-тиadiaзол (II), 1,2,5-тиadiaзол (III) и 1,3,4-тиadiaзол (IV):

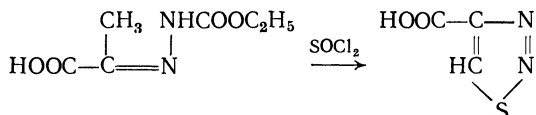


Все эти соединения (или их производные) синтезированы в лабораториях. Природные вещества, содержащие тиadiaзольные кольца, неизвестны.

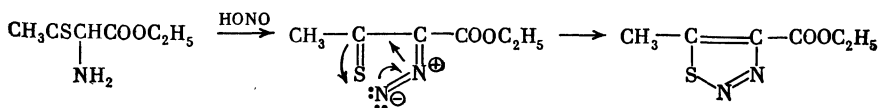
Класс тиadiaзолов представляет значительный теоретический интерес, поскольку они обладают π -изоэлектронной структурой с тиофеном, тиазолом и другими пятичленными циклами моно- и диазолов. В то же время по физическим и химическим свойствам они близки к тем шестичленным циклам диазинов, которые содержат этиленовую группировку вместо атома серы.

1, 2, 3-Тиadiaзолы

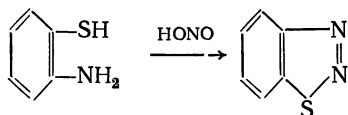
1,2,3-Тиadiaзолы могут быть получены при взаимодействии гидразонов и хлористого тионила:



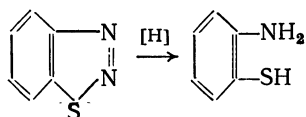
Другой способ получения 1,2,3-тиadiaзолов заключается в диазотировании этилового эфира α -тиоацетилглицина с промежуточным образованием нитрена и последующей циклизацией:



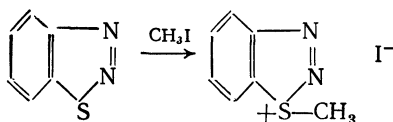
Сам 1,2,3-тиадиазол сравнительно устойчив к действию кислот, но разлагается основаниями с выделением азота. Наиболее изучено его производное — бензо-1,2,3-тиадиазол, который получают диазотированием *o*-аминотиофенолов:



Бензо-1,2,3-тиадиазол — ароматическое соединение. Он вступает в реакции электрофильного замещения и нитруется, галогенируется, сульфуруется чаще всего в положениях 4 и 7 бензольного кольца. Бензо-1,2,3-тиадиазол устойчив и по отношению к кислотам, и по отношению к щелочам: попытки окислить его перманганатом калия, хромовой кислотой или разбавленной азотной кислотой оказались безуспешными. Но тиадиазольное кольцо разрушается при действии различных восстановителей:



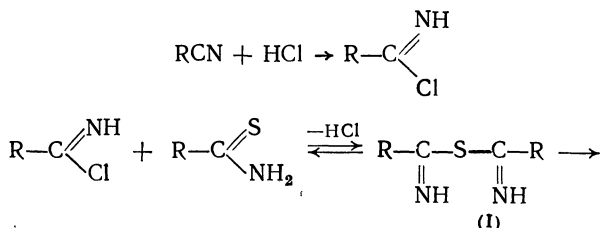
Бензо-1,2,3-тиадиазол алкилируется с образованием сульфониевых солей:

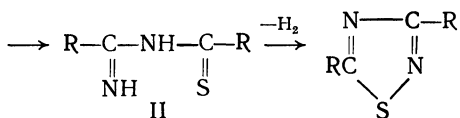


1, 2, 4-Тиадиазолы

Число исследований 1,2,4-тиадиазолов довольно быстро увеличивается. Особенно интенсивно идет изучение 1,2,4-тиадиазолов в свете сравнения их с относительно близкими к ним гетероциклами: тиазолом, оксазолом, пиримидином и т. д.

1,2,4-Тиадиазолы удобнее всего получать конденсацией нитрила и тиоамида в эфирном растворе в присутствии соляной кислоты. С помощью мягких окислителей (Br_2 , I_2 , разбавленной азотной кислоты) продукт конденсации *N*-тиоациламида превращается в 3,5-дизамещенный 1,2,4-тиадиазол:





Определяющей стадией этого синтеза является атака первоначально образующегося имидохлорида $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{Cl} \end{array}$ или $[\text{R}-\text{C} \equiv \text{N}^{\dagger}][\text{Cl}^-]$

(при взаимодействии нитрила и HCl) на атом серы тиамида. При этом возникает промежуточное соединение (I), которое превращается в более стабильный продукт (II). 1,2,4-Тиадiazол — слабое основание, образует с минеральными кислотами легко гидролизующиеся соли.

Некоторые химические реакции свидетельствуют об ароматическом характере 1,2,4-тиадiazола. Атом галогена в положении 3 ведет себя как заместитель в ароматическом ядре: он инертен, не вступает в реакцию нуклеофильного замещения, не гидролизуется даже в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании. Легко протекает нуклеофильное замещение галогена в положении 5, а при действии концентрированной серной кислоты последний гидролизуется с образованием оксигруппы. Оксипроизводные 1,2,4-тиадiazолов подобно фенолам обладают кислотными свойствами, дают красную окраску с FeCl_3 , а при ацилировании — монозамещенные продукты типа фенольных сложных эфиров. Карбонильная форма оксипроизводных 1,2,4-тиадiazолов не обнаружена.

Поведение 3-амино- и 5-аминопроизводных 1,2,4-тиадiazола напоминает поведение ароматических аминов. Это слабые основания (3-аминопроизводное — pK_a 0,1, 5-аминопроизводное — pK_a 1,4), дающие соли при взаимодействии с кислотами.

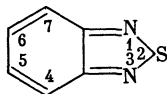
Как и большинство пятичленных гетероциклов с тремя различными гетероатомами, тиадiazольный цикл хотя и обладает термической стабильностью, но расщепляется под действием кислот и щелочей (за исключением 3,5-дифенильных производных), сильных окислителей и восстановителей. Конечными продуктами гидролизного расщепления тиадiazольного кольца обычно являются NH_3 , H_2S и S. 5-Амино-1,2,4-тиадiazол и его 3-алкокси-, 3-алкилмеркапто- и 3-диалкиламинопроизводные используются в качестве промежуточных продуктов в производстве красителей и фармацевтических препаратов, обладающих сильными бактерицидными свойствами. Азокрасители, полученные из диазотированного 5-амино-1,2,4-тиадiazола в сочетании с компонентами бензольного ряда, особенно пригодны для окрашивания синтетических тканей. Голубые, красные и желтые тиадiazольные красители обладают светостойкостью в высокой степени. 3,5-Ди(галогеналкенилтио)-1,2,4-тиадiazол и его производные используются в качестве дефолиантов, гербицидов, инсектицидов.

В аналитических операциях применяются 3-фенил-5-нитрозоамино-1,2,4-тиадiazол для определения фенолов, ароматических аминов, альдегидов и их фенилгидразонов; 5-имино-4-фенил-3-фенилимино-1,2,4-тиадiazол («основание Гектора») используется как реактив на присутствие CS_2 .

1, 2, 5-Тиадиазолы

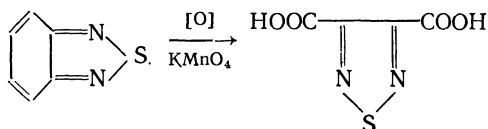
Из четырех изомеров тиадиазолов 1,2,5-изомер изучался позднее всех. И хотя системы, содержащие этот гетероцикл, были известны еще в прошлом веке, моноциклические соединения были получены лишь в 1957 г.

Некоторые отклонения от принятой среди тиадиазолов нумерации имеются в номенклатуре бензо-1,2,5-тиадиазолов. Это положение связано с тем, что при аннелировании бензольного цикла с 1,2,5-тиадиазольным кольцом не представлялось возможным начать нумерацию с атома серы, как этого требует номенклатура пятичленных гетероциклических соединений. Поэтому был предложен порядок нумерации бензо-2,1,3-тиадиазола, приведенный ниже:



Здесь роль атома серы оттенена тем, что индекс 2 выдвинут на первое место. За последнее время некоторые исследователи стали употреблять такой же порядок нумерации и для моноциклических 1,2,5-тиадиазолов, обозначая последние как 2,1,3-тиадиазолы.

Наиболее распространенным методом получения 1,2,5-тиадиазолов является окисление бензо-2,1,3-тиадиазолов, полученных в свою очередь из *o*-фенилендиаминa и SOCl_2 :



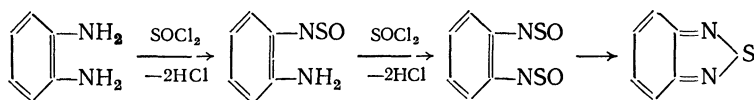
Электронная дифракция и микроволновая спектроскопия указывают на плоскую структуру молекулы 1,2,5-тиадиазола, по геометрическим параметрам почти не отличающуюся от тиафена (отклонения в пределах пяти процентов). Связи C^1-C^2 в тиафене и $\text{C}-\text{N}$ в тиадиазоле обладают высокой степенью насыщенности (70%) в противоположность связям $\text{S}-\text{C}$ и $\text{S}-\text{N}$ (30%). Это указывает на то, что введение двух атомов азота в тиафеновый цикл почти не изменяет ароматическую систему тиафена. Микроволновая спектроскопия относительно сходных гетероциклов позволяет расположить их в следующий ряд по уменьшению «ароматичности» в зависимости от природы гетероатомов и их числа: 1,2,5-тиадиазол > тиафен > 1,3,4-тиадиазол > 1,2,5-оксадиазол.

Как ароматическое соединение 1,2,5-тиадиазол устойчив к действию окислителей, но не вступает в реакции электрофильного замещения из-за дефицита электронов в кольце.

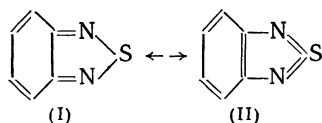
Сам 1,2,5-тиадиазол отличается высокой термостабильностью (не разлагается при нагревании до 360°C), устойчив к действию кислот, щелочей, окислителей, но разрушается под действием восстановите-

лей. Он является крайне слабым основанием, а его соли легко гидролизуются водой.

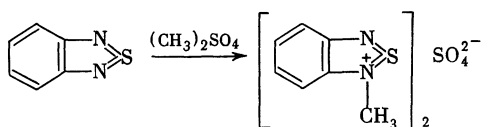
Бензо-2,1,3-тиадиазол образуется при циклизации ароматических диаминов:



Некоторая неопределенность в вопросе о строении бензо-2,1,3-тиадиазолов связана с дискуссией об участии в сопряжении *d*-орбиталей атома серы. Если предположить, что в кольцевом сопряжении участвуют лишь *p*-орбитали атома серы, то тогда структура этого гетероцикла выразится формулой (I); если предположить, что в кольцевом сопряжении участвуют гибридные *pd*-орбитали, то структура бензо-2,1,3-тиадиазола будет изображаться формулой (II):



В пользу последней структуры свидетельствуют: а) сходство в химических свойствах с нафталином; б) ароматический характер бензо-2,1,3-тиадиазола согласно данным ИК- и УФ-спектров; в) сходство ЯМР спектров бензо-2,1,3-тиадиазола и нафталина. О реальности структуры (II) говорят и результаты алкилирования этого гетероцикла. При взаимодействии бензо-2,1,3-тиадиазолов с диалкилсульфатами с высоким выходом образуются не сульфониевые, а аммониевые соли:

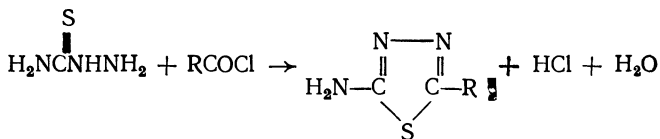


Реакции электрофильного замещения протекают только в бензольном кольце бензо-2,1,3-тиадиазола (обычно в положении 4 и 7).

1,3,4-Тиадиазолы

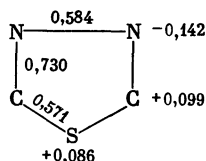
1,3,4-Тиадиазолы были открыты в 1882 г. Э. Фишером. За последние годы интерес к этим соединениям повысился благодаря лекарственному действию некоторых производных 1,3,4-тиадиазола.

Известно много методов синтеза 1,3,4-тиадиазолов, в которых исходным веществом служат производные тиосемикарбазида:



Вместо хлорангидрида могут быть использованы фосфорная кислота, муравьиная кислота, сероуглерод, ортомуравьиный эфир и другие реагенты. Незамещенный 1,3,4-тиадиазол был получен лишь в 1956 г. Различные спектроскопические и химические исследования показали, что 1,3,4-тиадиазолы являются ароматическими соединениями. Однако по величине энергии делокализации электронов они уступают 1,2,5-изомеру.

Распределение электронной плотности в молекуле 1,3,4-тиадиазола соответствует направлению диполя:

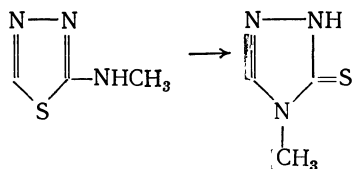


Диполь направлен от атома серы к центру N—N-связи. Вычисленный дипольный момент равен 3,0 D, найденный 3,28 D (без учета σ -электронной плотности).

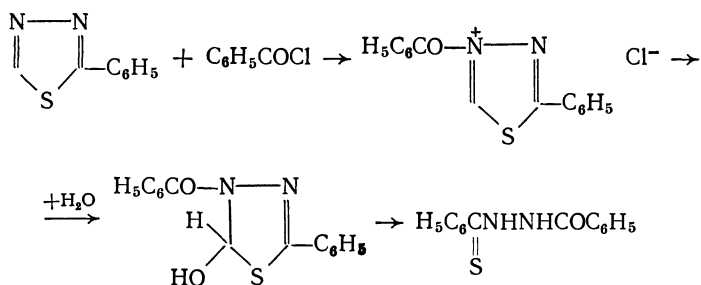
Реакции электрофильного замещения для 1,3,4-тиадиазола почти неизвестны.

В литературе упоминается один случай, когда при бромировании 2-амино-1,3,4-тиадиазола 40%-ной бромистоводородной кислотой был получен 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол. Конечный продукт выделен не был, но при его диазотировании образовывался 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазол с известным строением.

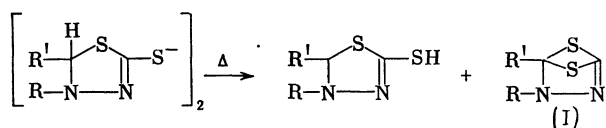
1,3,4-Тиадиазольное кольцо довольно чувствительно к действию нуклеофилов. Сильные нуклеофилы вызывают расщепление тиадиазольного кольца, в случае 1,3,4-тиадиазола часто сопровождающееся интересными перегруппировками. Так, 2-амино- и 2-метиламино-1,3,4-тиадиазолы перегруппировываются при действии метиламина в метаноле при 150 °C в изомерные триазолинтионы:



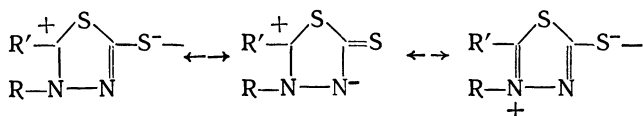
Такая перегруппировка, очевидно, протекает с раскрытием кольца и последующей рециклизацией, которая, однако, может и не происходить, и тогда расщепление кольца становится необратимым:



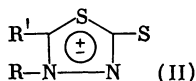
Значительное место в химии 1,3,4-тиадиазолов занимает изучение мезионных производных этих гетероциклов. Еще в конце прошлого века Буш, нагревая бис-(-2'-1,3,4-тиадиазолин) дисульфиды, получил соединение, содержащее на два атома водорода меньше, чем исходное соединение, и не имеющее тиокарбонильной группы. Буш приписал этому соединению структуру (I):



Однако в структуре (I) нарушено правило Бредта, т. е. она должна быть крайне неустойчивой. Между тем соединения Буша обладают высокой термической и химической прочностью. В настоящее время ученые пришли к выводу, что истинное строение этих веществ лучше всего выражается рядом мезомерных структур



или структурой (II), являющейся адекватным графическим изображением мезомерного гибрида:



Мезионные соединения класса 1,3,4-тиадиазолов весьма реакционноспособны. В 1,3,4-тиадиазолтионе-2 циклическая сера легко замещается на азот при реакции с анилином. При этом образуется тоже мезионное соединение 1,3,4-триазолтион-2. Под действием щелочей цикл в 1,3,4-тиадиазолтионе-2 раскрывается.

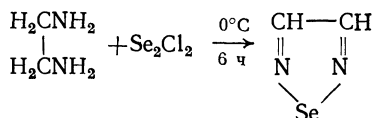
Изучение мезионных 1,3,4-тиадиазолов стало более интенсивным, когда появились сведения, что некоторые из них обладают бактерицидной способностью, близкой к действию пенициллина.

4. Селендиазолы

Химия селендиазолов мало чем отличается от химии триадиазолов. Но систематическое изучение селендиазолов началось только с середины пятидесятих годов XX в.

1,2,5-Селендиазолы

Получение 1,2,5-селендиазолов осуществляется в основном теми же методами, которые применяются для синтеза 1,2,5-триадиазолов. Незамещенный 1,2,5-селендиазол был получен лишь в 1967 г. при взаимодействии этилендиамина с однохлористым селеном Se_2Cl_2



Интересна сравнительная характеристика физико-химических свойств 1,2,5-оксадиазола, 1,2,5-триадиазола, 1,2,5-селендиазола:

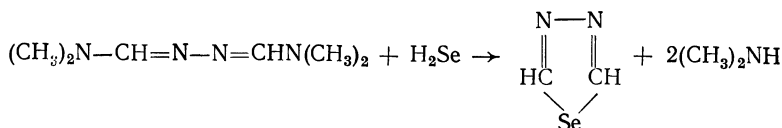
	1, 2, 5-Оксадиазол	1, 2, 5-Триадиазол	1, 2, 5-Селендиазол
$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	98	94	138
$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	-28	-50,1	20,5—21
d_4^{20}	1,168(20°C)	1,268(25°C)	2,10 (24°C)
n_D^{20}	1,4077(20°C)	1,5150(25°C)	1,6158(24°C)

1,2,5-Селендиазолы — более сильные основания, чем соответствующие триадиазолы. Они сравнительно легко образуют соли по атому азота, довольно устойчивые к гидролизу.

1,2,5-Селендиазолы обладают ароматическими свойствами в большей степени, чем соответствующие триадиазолы. Это можно видеть на примере отношения к реакциям электрофильного замещения и присоединения бензо-2,1,3-триадиазола и бензо-2,1,3-селендиазола (нумерацию для этих соединений см. с. 218). При хлорировании бензо-2,1,3-триадиазола без катализатора наряду с продуктами замещения в положениях 4 и 7 образуются и продукты присоединения. При хлорировании бензо-2,1,3-селендиазола образуются только продукты замещения.

1,3,4-Селендиазолы

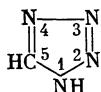
1,3,4-Селендиазолы изучены еще мало. Незамещенный 1,3,4-селендиазол получен лишь в 1970 г. по уравнению реакции



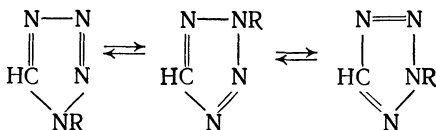
Современные исследования 1,3,4-селендиазолов связаны с изучением роли *d*-орбитали атома селена в селенсодержащих гетероциклах. Увеличение дипольного момента в ряду 1,3,4-оксадиазол (3,04 *D*)-1,3,4-тиадиазол (3,28 *D*)-1,3,4-селендиазол (3,40 *D*) указывает на понижение электроноакцепторной способности *d*-орбиталей селена в 1,3,4-селендиазоле и повышение ароматичности этой циклической системы.

5. Тетразолы

Тетразолы — ароматические соединения, энергия делокализации которых колеблется в пределах 231,8 и 265 кДж/моль и значительно превышает энергию делокализации других пятичленных гетероциклов. Тетразол является типичным амфотерным соединением, а атомы азота легко вступают в различные реакции за счет своих неподеленных электронных пар. Циклическая система с одним углеродным атомом и четырьмя атомами азота оказалась весьма устойчивой по отношению к нагреванию, кислотам, щелочам, окислителям и восстановителям. Нумерация атомов тетразольного кольца соответствует общим правилам, принятым для пятичленных гетероциклов:



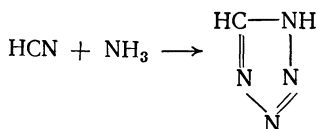
Для тетразола характерны таутомерные превращения, однако выделить таутомерные формы можно лишь в случае замещенных тетразолов:



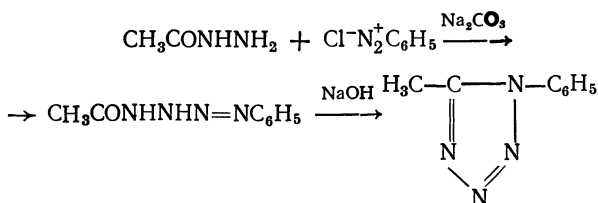
Частично гидрированные тетразолы — 1,3-дизамещенные тетразолины — являются мезоионными соединениями.

Общие методы получения

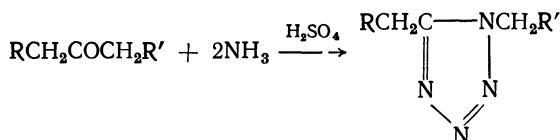
Известно много методов получения тетразолов. Сам тетразол образуется при взаимодействии в спиртовом растворе цианистого водорода с азотистоводородной кислотой с 80%-ным выходом:



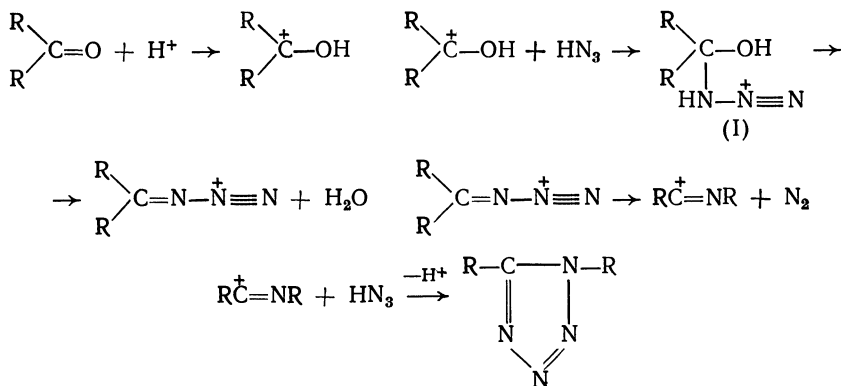
Ряд методов основан на взаимодействии производных гидразина с диазониевыми солями. В качестве примера можно привести получение 1,5-дизамещенных тетразолов в реакции ацетилгидразина с хлористым фенилдиазонием:



Одним из важнейших методов получения 1,5-дизамещенных тетразолов служит также открытая Шмидтом реакция кетонов с азотистоводородной кислотой в присутствии минеральных кислот:



Механизм реакции Шмидта связан с представлениями о кислотном катализе:



Первой стадией реакции является присоединение протона к карбонильной группе и образование карбониевого иона, который взаимодействует с азотистоводородной кислотой, давая промежуточный продукт (I). Соединение (I) подвергается дегидратации, после чего следует перегруппировка в иминокарбониевый ион. Вторая молекула азотистоводородной кислоты реагирует с ионом иминокарбония с отщеплением протона и образованием тетразола.

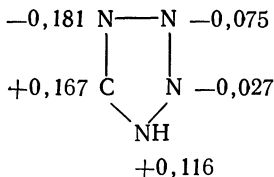
Электронная структура тетразола

Как и в случае триазолов, наиболее важной проблемой в изучении электронного строения тетразолов является взаимное влияние сопряженной π -электронной системы и неподеленных электронных пар гетероатомов. Дипольный момент тетразола значительно больше дипольных моментов других азотсодержащих пятичленных гетеро-

циклов. Так, например, сравним дипольные моменты (экспериментальные) (в D):

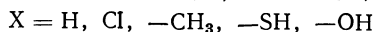
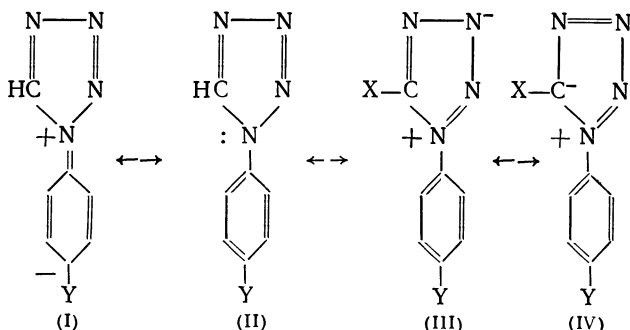
Пиррол	1,80	1, 2, 3-Триазол	1,77
Пиразол	1,57	1, 2, 4-Триазол	3,17
Имидазол	3,84	Тетразол	5,11

Большая величина дипольного момента тетразола, по-видимому, непосредственно связана с проявлением поляризационного эффекта неподеленных электронных пар. Согласно молекулярной диаграмме распределение электронной плотности (с учетом вклада σ -электронов) в тетразоле очень неравномерно:



Сравнительно небольшой положительный заряд группы NH в положении 1 объясняется частичной компенсацией дефицита электронов, возникшего в результате участия этой группы в образовании ароматической системы, σ -электронами связи N—H.

Значительный положительный заряд у атома углерода в положении 5 объясняется сильным индуктивным эффектом N⁴, направленным вдоль поляризованной связи C—N. Наконец, малые значения электронной плотности при N² и N³ говорят о влиянии ароматической системы, уменьшающем подвижность неподеленных электронных пар этих атомов. Электрофильная атака в ряду тетразолов осуществляется лишь по атомам азота. Вместе с тем следует признать, что с введением четвертого гетероатома в пятичленный цикл общая нуклеофильность ядра повышается. Как и следовало ожидать, реакционная способность тетразола сильно зависит от наличия заместителей. В этом отношении определенный интерес представляет поведение в различных реакциях фенилтетразолов. В 1-фенилтетразоле фенильный заместитель как электроноакцептор понижает электронную плотность у атома N¹. Перераспределение электронной плотности в этом случае отражается в резонансной структуре (I):

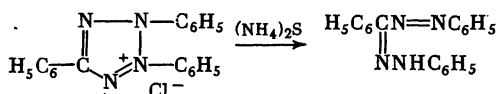


Передача электронов в фенильное ядро происходит в результате эффекта π -сопряжения. Структура (I) приобретает дополнительную стабильность, если Y — сильная электроноакцепторная группа (например, группа NO_2). Однако «стекание» электронной плотности в фенильное ядро — не единственное электронное перемещение в системе 1-фенилтетразола. Благодаря наличию в тетразольном кольце четырех электроотрицательных атомов возможно обратное движение электронов — из фенильного кольца в тетразольное — под действием индуктивного эффекта атомов азота — структура (II). Сама по себе неустойчивая структура (II) стабилизируется в присутствии заместителей в положении 5 тетразольного кольца [структуры (III) и (II)]. Таким образом, в 1-фенилтетразоле конкурируют два «электронных потока», противоположных по направлению. Один из них обусловлен эффектом сопряжения всей системы фенилтетразола в целом, другой — индуктивным эффектом тетразольного ядра.

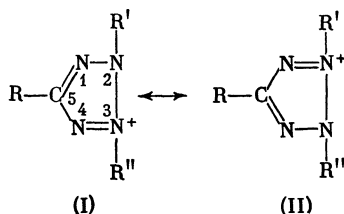
В 5-фенилтетразоле повторяется та же картина, но с меньшей четкостью.

Реакции и свойства тетразолов

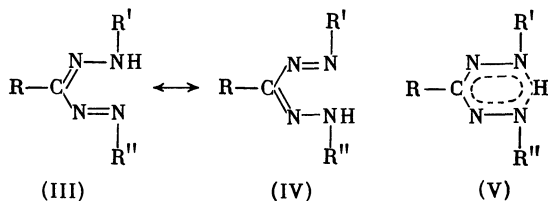
Тетразолы — слабые кислоты (pK_a 4,76), которые образуют соли с щелочными металлами. Вместе с тем основные свойства тетразолов (pK_a 2,8) дают возможность получать соли и с некоторыми кислотами. Изучение солей тетразолия неожиданно привело ученых к проблеме квазиароматичности, интересующей в настоящее время всех химиков-органиков. Было выяснено, что при восстановлении 2,3-дизамещенных солей тетразолия с помощью сульфида натрия или гидразингидрата образуются формазаны — вещества, как сначала предполагали, исключительно с открытой цепью:



Однако при тщательном исследовании этого превращения все оказалось значительно сложнее. Прежде всего большие трудности встретились при установлении строения самих тетразолиевых солей. На основании данных ИК-спектров (наличие частот $\text{C}=\text{N}^1$ -сопряжения и валентных колебаний $\text{N}^1\text{---}\text{N}^2$), а также зависимости электрохимического разложения тетразолиевых солей от природы заместителя в цикле наиболее вероятной признана циклическая структура (I):

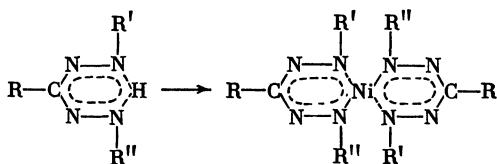


Продукты восстановления тетразолиевых солей — формазаны — также могут быть изображены в виде двух резонансных структур (III) и (IV):



Но в отличие от тетразолиевых солей здесь нельзя отдать предпочтение одной из структур. Больше того, ИК-спектры формазанов зафиксировали наличие мостикового водорода, что прямо указывает на возможность существования структуры (V).

Структура (V) соответствует квазиароматическому характеру формазанов и подтверждается образованием никелевого комплекса формазанов:



Установлено, что в трифенилформазане радикал R находится в одной плоскости с кольцом, а радикалы R', R'' и мостиковый водород выходят из плоскости кольца (рис. 10). Характер заместителей R' и R'' и величина угла их отклонения от плоскости кольца, возможно, определяют глубину окраски формазанов («желтые» и «красные» формазаны).

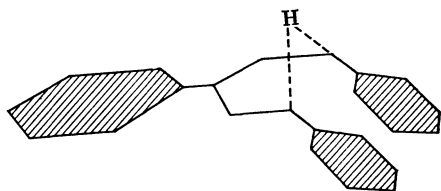


Рис. 10

Согласно современным теоретическим воззрениям квазиароматический характер соединения выражается в наличии энергии делокализации и протекании большинства реакций, свойственных обычным ароматическим соединениям. Достоверные экспериментальные данные для формазанов в этом плане еще не получены.

Все реакции тетразола можно разделить на три группы. Реакции атома углерода и связанных с ним функциональных групп, реакции атомов азота и реакции, в которых участвует вся молекула тетразола.

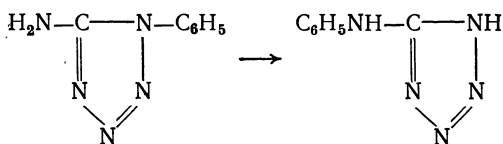
Известен только один случай электрофильного замещения по атому углерода, когда при бромировании 1-фенилтетразола был довольно легко получен 1-фенил-5-бромтетразол. В то же время нитрование

1-фенилтетразола однозначно приводит к 1-(*p*-нитрофенил)-тетразолу. Хлор вообще не реагирует с 1-фенилтетразолом. Зато известно большое число реакций нуклеофильного замещения функциональных групп при атоме углерода тетразола. Атомы галогенов в положении 5 могут быть замещены действием щелочи на оксигруппу. В свою очередь оксигруппа в присутствии хлорокиси фосфора может быть замещена на хлор. 5-Амино-1-фенилтетразол под действием смеси азотистой и соляной кислот дает 5-хлор-1-фенилтетразол. Некоторые свойства заместителей, находящихся в положении 5, иллюстрируют ароматичность тетразольного кольца: способность к диазотированию аминогруппы с образованием диазотетразолов, активность метильной группы.

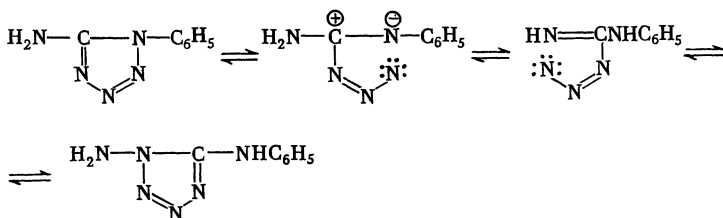
К реакциям по атомам азота тетразола относятся, главным образом, алкилирование и ацилирование. Алкилирование тетразола протекает по атомам азота в положениях 1 и 2. Сам тетразол легко алкилируется диазометаном. В реакцию с алкилгалогенидами или диалкилсульфатами легче всего вступают соли тетразолия.

К третьему типу реакций тетразола относятся некоторые перегруппировки и термические превращения.

Так, 5-аминотетразолы, имеющие фенильный радикал в положении 1, при нагревании изомеризируются в 5-фениламинотетразолы:



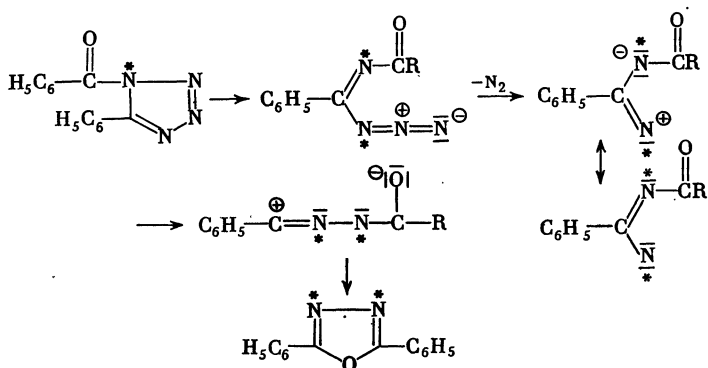
По-видимому, процесс перегруппировки носит равновесный характер, причем сдвиг равновесия в сторону изомера с замещенной аминогруппой легко происходит при наличии электроноакцепторных заместителей. Предполагается, что перегруппировка осуществляется по следующему механизму:



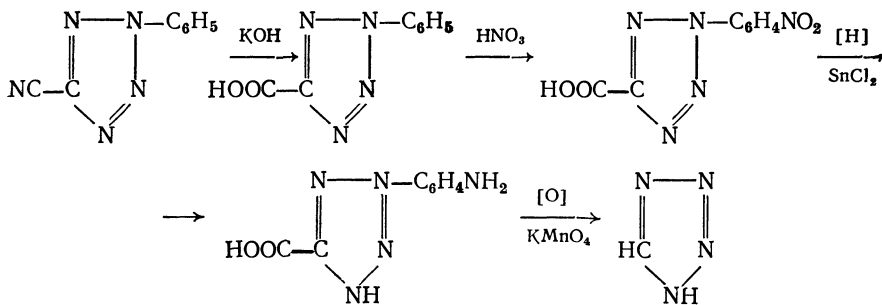
Осуществляется раскрытие тетразольного кольца с образованием активированного гуанилизида, затем поворот по оси C—N и, наконец, рециклизация в соответствующий изомер.

Описанная перегруппировка является частным случаем более общей реакции, известной в ряду гетероциклических соединений под названием перегруппировки Димрота. К более детальному обсуждению перегруппировки Димрота мы еще вернемся при рассмотрении шестичленных гетероциклов — пиримидинов.

В результате термоллиза (или фотолиза) 5-арил-2-ацилтетразол перегруппировывается в 1,3,4-оксадиазол. Механизм перегруппировки был установлен с помощью меченых атомов. В реакцию вводился 4-бензоил-5-фенилтетразол, меченный ^{15}N по N^1 и N^4 . Поскольку зафиксировано, что в 1,3,4-оксадиазоле лишь половина вещества содержит два меченых атома азота, ясно, что промежуточным соединением является N-ацилнитрилимин:

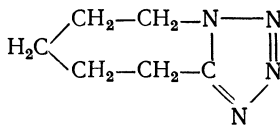


Яркий пример устойчивости тетразольного кольца с различными заместителями к действию кислот, щелочей, окислителей и восстановителей представляют собой превращения цианфенилтетразола, изученные Бладиным еще в 1893 г.:



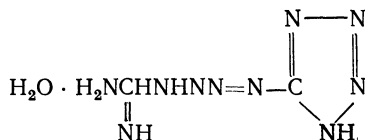
Практическое применение тетразолов

Производные тетразола получили значительное распространение в медицинской практике. Среди них одно из первых мест занимает кордазол (коразол) — пентаметилентетразол:



Кордиазол является эффективным стимулятором центральной нервной системы и сердечной деятельности.

Практическое применение соединений тетразола не ограничивается областью фармакологии. Имеются сообщения о том, что 5-аминотетразол и его ацильные производные защищают поливинилхлоридные краски от обесцвечивания действием солнечного света, нагревания или выветривания. 1-Фенилтетразолинтинион используется для предохранения меди от коррозии. Как инициатор во взрывчатых смесях приобрел известность тетрацен-4-гуанил-1-(5-тетразолил) тетразен:



Производные тетразола нашли применение и в фотографии.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЗОЛОВ

Сравнивая химические свойства азолов, которые, как известно определяются их электронной структурой, очень важно знать не только распределение π -электронной плотности в цикле, но и распределение σ -зарядов по атомам. Ароматическая природа азолов зависит от наличия в них сопряженной π -электронной системы, но вступление в пятичленный цикл каждого нового гетероатома со своей неподеленной электронной парой усиливает роль индуктивного эффекта, т. е. электростатическое действие σ -зарядов.

Расчеты π -электронных энергий азолов показали, что с увеличением числа гетероатомов в кольце величина этой энергии увеличивается.

	E , эВ		E , эВ
Оксазол	172,51	Имидазол	—163,57
Изоксазол	172,64	Пиразол	—163,64
1, 2, 3-Оксадиазол	175,09	1, 2, 3-Триазол	—166,28
1, 2, 4-Оксадиазол	175,49	1, 2, 4-Триазол	—166,61
1, 2, 5-Оксадиазол	175,23	1, 2, 5-Триазол	—166,33
1, 3, 4-Оксадиазол	175,22	1, 3, 4-Триазол	—166,36

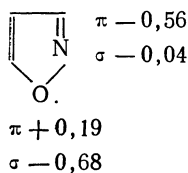
Вместе с тем полярность σ -связей уменьшается в ряду $\text{C}-\text{X}-\text{C}$, $\text{C}-\text{X}-\text{N}$, $\text{N}-\text{X}-\text{N}$, где $\text{X} = \text{C}, \text{N}, \text{NH}, \text{O}$ (табл. 6).

Из табл. 6 следует, что σ -заряд на пиррольном азоте более отрицателен, чем на пиридиновом азоте.

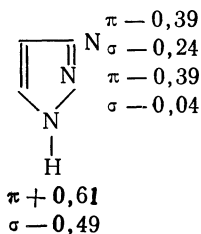
Учитывая соответствующий вклад π - и σ -электронов в электронную структуру азота, можно сделать ряд практических выводов. Так, становится ясным, почему при почти одинаковой π -электронной энергии оксазола и изоксазола связь $\text{N}-\text{O}$ в последнем очень чувств-

Фрагмент молекулы	Заряд центрального атома			
	X=C	X=N	X=NH	X=O
C—X—C	-0,10	-0,50	-0,76	-0,92
C—X—NH	+0,13	-0,28	—	—
C—X—N	+0,14	-0,23	-0,49	-0,68
C—X—O	+0,34	-0,04	—	—
NH—X—N	+0,37	-0,04	—	—
N—X—N	+0,40	—	—	-0,46
N—X—O	+0,57	+0,19	—	—

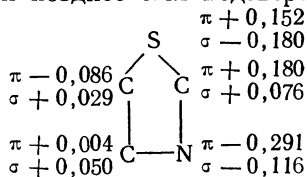
вительна к гидролитическим реагентам. Здесь, несмотря на ароматическое сопряжение, велики силы электростатического отталкивания:



Величины π - и σ -электронных зарядов в 1,2,3-триазоле определяют преимущественную протонизацию атома азота в положении 3

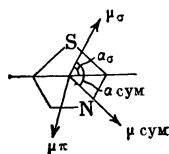


На основании правильно рассчитанных π - и σ -электронных зарядов в триазоле сделан вывод о величине и направлении дипольного момента, который позднее был подтвержден экспериментально:



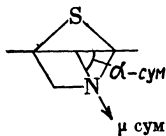
Рассчитано

σ -электронная система	π -электронная система
$\mu_{\sigma} = 1,05D$	$\alpha_{\sigma} = +63^{\circ}$
$\mu_{\pi} = 2,36D$	$\alpha_{\pi} = -93^{\circ}$



$\mu_{\text{сум}} = 1,41D,$
 $\alpha_{\text{сум}} = -76^{\circ}$

Найдено экспериментально:



$$\mu_{\text{сум}} = 1,61 D,$$

$$\alpha_{\text{сум}} = -53^\circ$$

Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения по атомам углерода в ряду карбоциклических соединений протекают через промежуточное образование σ -комплексов. Этот механизм реакции, ставший уже классическим, по-видимому, не очевиден в подобных замещениях, происходящих в гетероциклическом ряду, поскольку при этом надо учитывать, например, и взаимодействие электрофильного реагента с неподеленной электронной парой гетероатома.

Более подробное изучение этого вопроса показало, что такое усложнение реакции имеет место, если гетероатомом является атом азота пиридинового типа. Что касается кислород- и серусодержащих гетероциклов, то значительный s -характер орбиталей с неподеленной электронной парой у атомов кислорода и серы затрудняет их взаимодействие с электрофильными реагентами. Так, кватернизация в тиазоле происходит по атому азоту, а не по атому серы.

Несмотря на сделанные оговорки, важнейшим параметром, определяющим реакционную способность гетероциклов, и в частности азолов, в реакции электрофильного и нуклеофильного замещения остается величина энергии локализации — мера энергетической устойчивости промежуточного иона.

Таблица 7

Гетероцикл	Позиция	Энергия локализации, кДж	
		при электрофильном замещении	при нуклеофильном замещении
Пиррол	2	140,2	187,5
	3	191,2	203
Пиразол	3	212	180,7
	4	192	204
	5	154	175,5
Имидазол	2	192,7	174
	4	193,5	199
	5	141	188
1,2,3-Триазол	4	196,5	201
		154,5	174,7
1,2,4-Триазол	3	217	178,5
	5	169,5	164,2

Из табл. 7 видно, что по мере увеличения числа атомов в кольце электрофильное замещение по атомам углерода протекает все труднее, а нуклеофильное замещение требует все меньших затрат энергии.

- Очерки по химии азолов. Изд. Рост. н/Д ун-та, 1965.
- Пожарский А. Ф., Гарновский А. Д., Симонов А. М. Успехи химии имидазола. — Усп. хим., **35**, № 2, 261, 1966.
- Кост А. Н., Грандберг И. И. Прогресс в химии пиразола. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **6**, N. Y.— L., 1966.
- Кочетков Н. К., Соколов С. Д. Современное развитие химии изоксазола. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2**, N. Y.— L., 1963.
- Вулка Е. Современное положение в химии селеназолов. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2**, N. Y.— L., 1963.
- Stewart F. H. C. Химия сиднонов. — *Chem. Revs.*, **64**, N 2, 129, 1964.
- Slack B., Wooldridge K. R. Н. Изотиазол. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **4**, N. Y.— L., 1965.
- Kuzger F. 1,2,4-Тиадиазол. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **5**, N. Y.— L., 1965.
- Минкин В. И., Пожарский А. Ф., Остроумов Ю. А. Приложение метода молекулярных орбит к исследованию эффектов сопряжения между фенильными и пятичленными N-гетероароматическими ядрами. — Химия гетероцикл. соед., № 4, 551—560, 1966.
- Hetzheim A., Möckel K. Современные успехи в химии 1,3,4-оксадиазолов. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **7**, N. Y.— L., 1966.
- Huisgen R. Термическая стабильность и ароматический характер: раскрытие кольца азолов. — *Angew. chem.*, **72**, N 11, 359—372, 1960.
- Грандберг И. И., Кост А. Н. Строение, физическая природа и синтез пиразольных колец. — Изв. Тимирязев. с.-х. акад., № 5, 210—236, 1966.
- Weinstock L. M., Pollax P. J. 1,2,5-Тиадиазолы. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **9**, N. Y.— L., 107—163, 1968.
- Sandström J. Современные успехи в химии 1,3,4-тиадиазолов. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **9**, N. Y.— L., 165—209, 1968.
- Песин В. Г. Успехи химии 2,1,3-тиа- и селендиазолов. — Усп. химии, **39**, № 11, 1950—1988, 1970.
- Elaу F. Обзор по химии 1,2,4-оксадиазолов. — *Fortschr. chem. Forsch.*, **4**, № 4, 807—876, 1965.
- Бочвар Д. А., Багатурьянец А. А. Электронное строение сиднона и некоторых его азотистых аналогов. — ЖФХ, **39**, № 7, 1631—1635, 1965.
- Гиллер С. А., Мажейка И. Б., Грандберг И. И., Горбачева Л. И. Распределение электронной плотности в гетероциклических системах с двумя соседними атомами азота. — Химия гетероцикл. соед., № 1, 130—134, 1967.
- Vincent E., Metzger J. Электронная структура тиазола. — *Bull. soc. chim. France*, 2039, 1962.
- Adam W., Grimison A. Расчет по усовершенствованному методу Хюккеля в применении к электрофильному замещению в имидазоле. — *Tetrahedron*, **22**, N 3, 835—839, 1966.
- Кронгауз Е. С., Бочвар Д. А., Станкевич И. В., Коршак В. В. Влияние природы и количества гетероатомов на ароматичность пятичленных гетероциклов. — ДАН СССР, **179**, N 1, 94—97, 1968.
- Roloni L., Signitti M. Электронная структура и химические свойства 1,2,4-оксадиазола и его производных. — *Tetrahedron*, **24**, N 1, 485—489, 1968.
- Beuer H. Новые синтезы имидазолов. — *Z. Chem.*, **10**, N 8, 289, 1970.
- Phап-Tап—Lи R., Bouscasse L., Vincent E. J., Metzger J. Структурные электронные данные о тиазоле, тиофене, тиадиазолах, оксадиазолах, фуране и их производных. — *Bull. soc. chim. France*, **9**, 3283—3293, 1967.
- Wooldridge K. R. H. Современные успехи в химии изотиазола. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **14**, 1972.
- Гарновский А. Д., Осипов О. А., Кузнецов Л. И., Боглашев Н. Н. Успехи координационной химии азолов. — Усп. химии, **42**, № 2, 177—215, 1973.

Гарновский А. Д., Симонов А. М., Минкин В. И. Теоретическая интерпретация реакционной способности имидазольного кольца в преобразованиях по мезоуглеродному атому.—Химия гетероцикл. соед., № 1, 99—106 1973.

Grimett M. R. Успехи в химии имидазола. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V.12, 1970.

Фитц Дж. А. Оксазолины. Их свойства, реакции и применение. — Chem Revs. 71, N 5, 483—506, 1971.

Кост А. Н., Ершов В. В. Синтез и свойства пиразолинов. — Успехим., 27, № 4, 431, 1958.

Глава V

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Необычайно бурное развитие химии шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом в кольце связано прежде всего с теоретическим и практическим интересом к пиридину и его производным.

Некоторые исследователи, и в первую очередь крупный специалист в области гетероциклических соединений А. Катрицкий, считают, что изучение химии гетероциклов следует начинать с шестичленных ароматических гетероциклов, поскольку именно они являются ближайшими аналогами прародителя ароматических соединений — бензола. С этой концепцией, безусловно, можно согласиться, хотя данная книга построена по принципу постепенного усложнения структуры; это отнюдь не означает отрицательного отношения к такой концепции. Более того, рассматривая химию пиридина и других шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом, мы много внимания уделили как раз сравнению во всех возможных аспектах этих соединений с соединениями ряда бензола. Однако принятая здесь последовательность изложения материала заставляет нас рассматривать шестичленные гетероциклы и с иной точки зрения — сравнивая строение и реакционную способность шестичленных гетероциклов со свойствами пятичленных гетероциклов. Если сравнение шестичленных гетероциклов с бензолом позволяет установить новые закономерности в структуре вещества, связанные с внесением гетероатома в циклическую систему сопряжения, то сравнение шестичленных гетероциклов с пятичленными позволяет установить новые закономерности, связанные с изменением роли самого гетероатома в системе сопряжения. Ярким примером такого изменения полигетероатома является существенная разница в функциях атома азота пиридина и пиррола, атома кислорода фурана и солей пирилия. Электроакцепторный характер атома азота пиридина и атома кислорода солей пирилия означает не только изменение в электронной структуре самих гетероатомов по сравнению с электронодонорным характером атома азота пиррола и атома кислорода фурана, но и последующее важное изменение электронной структуры всего цикла. Если в кольце пиррола преобладают тенденции к электрофильному замещению по атомам углерода, то в пиридине эти тенденции резко ослабляются и появляются признаки, благоприятствующие нуклеофильному замещению.

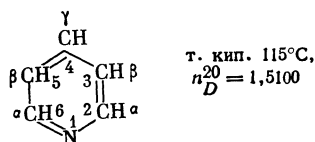
Изучая структуры и свойства шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом, мы встретимся с некоторыми новыми понятиями, но-

выми реакциями, интересными особенностями этих гетероциклов. Однако, детально знакомясь с химическим поведением шестичленных гетероциклов, не следует забывать от общих фундаментальных закономерностях, пронизывающих всю органическую химию, в том числе и химию гетероциклических соединений. Автономное, локальное рассмотрение электронной структуры и химических свойств какого-либо класса соединений приводит к одностороннему, неполному суждению о качествах этих соединений и зачастую к ошибочным выводам.

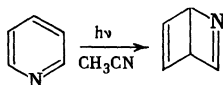
ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ АЗОТА В КОЛЬЦЕ

1. Пиридин

Пиридин был открыт еще в 1849 г. Андерсоном. Установление валентной структуры пиридина претерпело те же трудности, которые были связаны и с установлением структуры бензола. Однако наиболее удобной формулой (как и в случае бензола) для пиридина оказалась формула Кернера—Дьюара, и до сих пор во всех химических превращениях она принята в качестве канонической (классической) формулы пиридина:

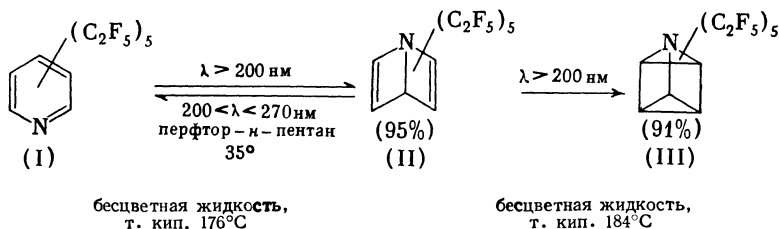


О валентной изомерии пиридина известно немного. В последнее время сообщалось, что «дьюаровский» пиридин получен во время облучения пиридина ультрафиолетовым светом в ацетонитрил:



Однако в течение 5 мин при 25°C он вновь превращался в исходный изомер (период полураспада 2,5 мин).

Пентакис (пентаперфторэтилпиридин) претерпевает следующие фотохимические превращения в гексане:



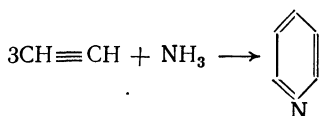
Превращение изомеров (II) и (III) в исходный (I) происходит при вы-

сокой температуре (170° С). Нумерация атомов в цикле начинается с атома азота. Кроме того, положения атомов углерода в кольце пиридина обозначают иногда с помощью греческих букв α , β , γ .

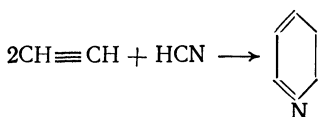
Общие методы получения

Важным природным источником пиридина является каменноугольная смола. Хотя в ней содержится менее 0,1% пиридина, этого оказалось достаточно, чтобы организовать его крупнотоннажное производство на базе каменноугольной промышленности.

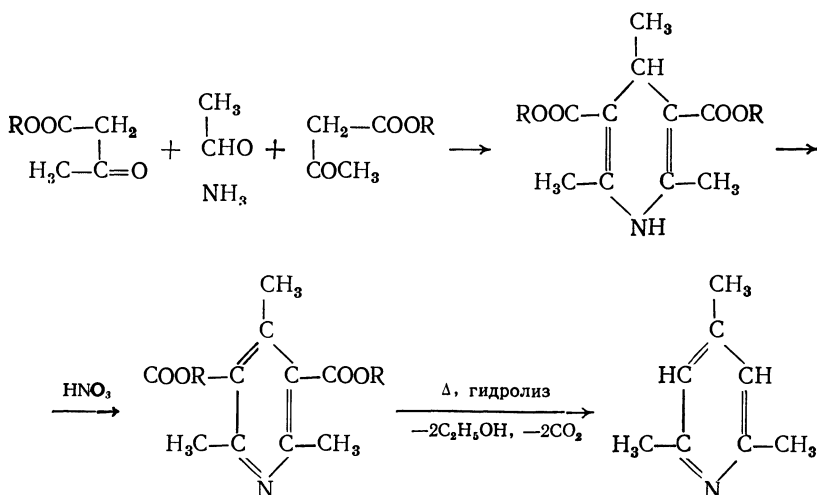
В настоящее время синтетические методы получения пиридина и его гомологов применяются довольно широко, особенно если эти методы основаны на использовании сравнительно дешевого сырья. К таким методам относится каталитическая конденсация ацетилена с аммиаком:



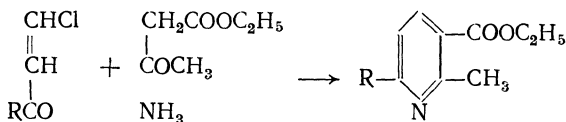
конденсация ацетилена с синильной кислотой:



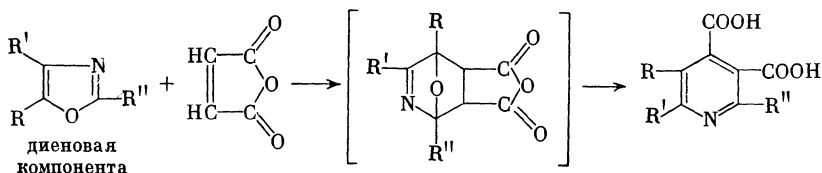
Другие методы синтеза самого пиридина имеют либо узкое препаративное значение, либо представляют лишь исторический интерес. Гомологи пиридина получают при взаимодействии ацетоуксусного эфира с альдегидаммиаками (синтез Ганча):



Обычно конечными продуктами в синтезе Ганча являются дигидропиридины, которые могут быть окислены в пиридины. Пиридиновые основания могут быть получены при взаимодействии β -хлорвинилкетонов с ацетоуксусным эфиром в присутствии аммиака (Н. К. Кочетков, А. Н. Несмеянов):



К образованию пиридинового цикла приводит диеновая конденсация гомологов оксазола с малеиновой кислотой или ее ангидридом (Г. В. Кондратьева):



Электронная структура пиридина

Высокое значение энергии делокализации пиридинового цикла — 134,4 кДж/моль — говорит о его сильных ароматических свойствах и близко к величине энергии делокализации бензола. Как и молекула последнего, молекула пиридина имеет плоскостное строение. Однако в отличие от бензола длины связей в пиридине не все одинаковые: межатомные расстояния С—С равняются 1,394 Å, а межатомные расстояния С—N 1,340 Å. Поэтому молекула пиридина не является правильным шестиугольником, т. е. вполне симметричной структурой, что влечет за собой неравномерное распределение электрических зарядов и возникновение дипольного момента в молекуле. С неравномерным распределением электронной плотности мы уже встречались при изучении пятичленного азотсодержащего гетероцикла — пиррола. Однако между пирролом и пиридином в этом отношении существуют принципиальные различия, связанные с различной ролью азота в этих соединениях. Как уже упоминалось, атом азота в пиридине обладает электроноакцепторными свойствами и «стягивает» на себя всю электронную плотность цикла, в то время как атом азота в пирроле обладает электронодонорными свойствами и отдает избыток электронного заряда в сопряженную π -электронную систему цикла. И в том, и в другом случае атом азота находится в sp^2 -гибризованном состоянии, однако в построении кольца участвуют разные орбитали атома азота. В случае пиридина образование двух σ -связей и одной π -связи между α -атомами углерода и атомом азота кольца приводит к тому, что оставшаяся несвязанной неподеленная пара электронов азота оказывается снаружи кольца. p -Орбиталь, на которой размеща-

ется неподеленная пара электронов, незначительно отклонена от плоскости кольца.

На рис. 11 изображен фрагмент электронной структуры пиридина. Наиболее выгодное расположение валентных углов между орбиталями азота в системе пиридина требует именно такого вида включения атома азота в цикл, приводящего к наименьшим энергетическим затратам и обеспечивающего высокую стабильность кольца.

При рассмотрении электронного строения пиридина следует отметить, что не только внесение атома азота в цикл означает изменение свойств углеводородного скелета этого гетероцикла, но и, в свою очередь, π -электронное сопряжение в цикле влияет на поведение атома азота. Дополнительное взаимодействие внешней неподеленной электронной пары атома азота с циклической π -электронной системой приводит к уменьшению основности пиридина (pK_a 5,2). Тем не менее, благодаря наличию неподеленной электронной пары у азота, пиридин легко образует комплексы с кислотами Льюиса, с многими металлами. Стабильность многих таких комплексов зависит от степени сопряжения с ароматическим ядром пиридина.

Электронные индексы пиридина подтверждают и дополняют сказанное об электронной структуре пиридина.

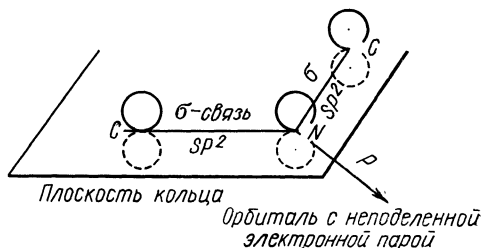
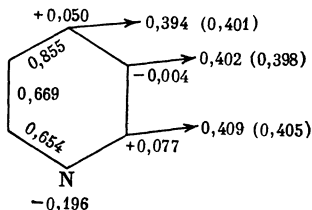


Рис. 11



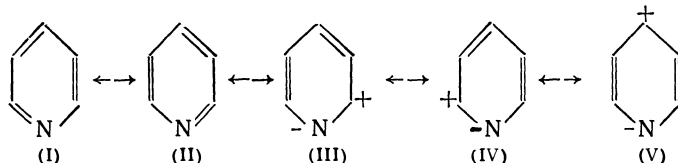
Величины индексов свободной валентности приводятся в двух значениях: величины, рассчитанные по расширенному методу Хюккеля, и величины, рассчитанные по методу самосогласованного поля

Таблица 8

Позиция атома азота	При электрофильном замещении	При нуклеофильном замещении	При радикальном замещении
2	198,7	179	189
3	190,5	190,5	190,5
4	199	180,7	190,2

Хартри—Фока (SCF). Эти величины не совпадают в положениях 3 и 4 пиридина, и вопрос о том, какая из величин более правильна, может быть решен с привлечением данных по энергии локализации. Величины энергии локализации для пиридина приведены в табл. 8 (в кДж). Все представленные электронные индексы и величины энергии локализации характеризуют лишь нейтральную молекулу пиридина.

Распределение электронной плотности на молекулярной диаграмме пиридина соответствует уже сделанному нами выводу об электрофильном характере цикла и нуклеофильности гетероатома. Как и любое ароматическое соединение, молекулу пиридина можно формально представить в виде ряда резонансных структур с разделенными зарядами:



В формальных структурах (III), (IV), (V) электрофильное замещение по атомам углерода маловероятно из-за положительного заряда в положениях 2,4,6. В структурах (I) и (II) электрофильное замещение возможно лишь в положениях 3 и 5. Атом азота в этих случаях выполняет роль заместителя второго рода вследствие его электроноакцепторных свойств. Здесь поведение пиридина напоминает поведение нитробензола.

Эксперимент показал, что наибольший вклад в резонансный гибрид молекулы пиридина вносят, очевидно, структуры (I) и (II). Распределение электронной плотности согласуется с этим предположением. В положениях 2 и 6 величины положительного электронного заряда несколько превышают величину заряда в положении 4. Это обстоятельство связано с индуктивным эффектом атома азота.

Проведенные расчеты электронной плотности в пиридине по методу MO—LCAO—SCF (Ohho) с учетом формальных зарядов σ -электронов показали, что индуктивный эффект атома азота зависит от распределения именно этих электронов (табл. 9).

Таблица 9

Атом	σ -Электрон	π -Электрон	Общий заряд
N ¹	-0,143	-0,257	-0,400
C ² , C ⁶	0,027	0,140	0,167
C ³ , C ⁵	-0,024	-0,049	-0,073
C ⁴	-0,029	0,075	0,046

Те же расчеты показали, что влияние σ -заряда атома азота на подвижность неподеленной электронной пары в сильной степени

ослаблено действием π -электронной сопряженной системы. Небольшая деформация угла C—N—C (117 вместо 120° C при sp^2 -гибридизации) и лишь некоторое усугубление s -характера неподеленной электронной пары по сравнению с тем, как это следует из состояния sp^2 -гибридизации азота, свидетельствуют о хорошо выраженной ароматичности пиридина.

Близкие между собой величины порядков связи в пиридине говорят о том, что структуры (I) и (II) приблизительно равноценны. Сравнение величин распределения электронной плотности с величинами энергии локализации для пиридина позволяет сделать следующие выводы. Электрофильное замещение возможно лишь в положениях 3 и 5, причем в жестких условиях. В положениях 2 и 6 также в жестких условиях может протекать нуклеофильное замещение. В положении 4 нуклеофильное замещение, согласно значению энергии локализации, должно происходить с еще большим трудом.

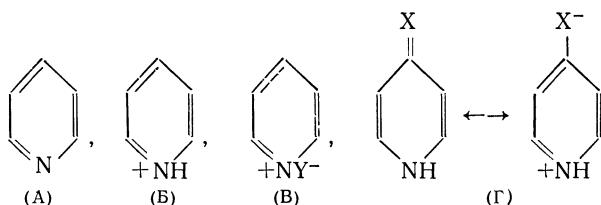
Реакции и свойства пиридина

Реакции и свойства пиридина и его производных настолько многообразны, что для лучшего усвоения материала этого раздела необходима его дополнительная систематизация при сохранении порядка изложения, принятого в предыдущих главах. В качестве дополнительной систематизации реакций, свойственных пиридину (и всем шестичленным гетероциклам, содержащим один гетероатом в кольце), может служить классификация реакций шестичленных гетероциклов, предложенная А. Катрицким:

I т.п. Реакции нейтральной молекулы пиридина (А) и катиона пиридиния (Б).

II т.п. Реакции производных катиона пиридиния (В), где $Y = O$ — окись пиридина (ия); $Y = NH$ — имид пиридина (ия).

III т.п. Реакции производных пиридина, описываемых структурами (Г):



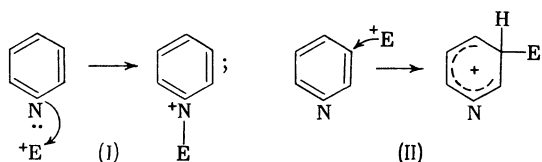
К этим структурам относятся: пиридон ($X = O$), пиридинтион ($X = S$), пиридинимин ($X = NH$).

Реакции нейтральной молекулы пиридина и катиона пиридиния.
 Электрофильное замещение и присоединение. Как уже было сказано, в нейтральной молекуле пиридина легче всего во взаимодействие с электрофильными реагентами вступает атом азота. Причем такое взаимодействие протекает по-разному в зависимости от рН среды, от силы электрофильного реагента и от наличия заместителей в кольце. Непосредственная электрофильная атака на атомы

углерода пиридина сильно затруднена. Замена в шестичленном цикле группы $=\text{CH}-$ на $=\text{N}-$ приводит к уменьшению способности атомов углерода к электрофильному замещению в 10^6 раз. Но поскольку реакция электрофильного замещения для ароматических соединений обычно протекает в кислой среде, т. е. с первичным образованием катионов этих соединений, то замена $=\text{CH}-$ группы на

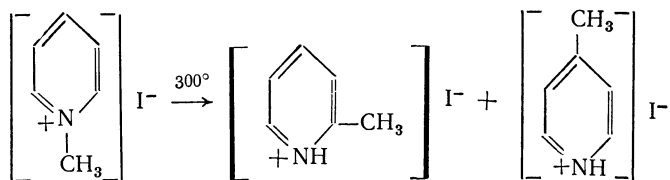
$>\text{NH}^+$ —группы замедляет эту реакцию в 10^{12} — 10^{18} раз.

А. Катрицкий так подразделяет реакции пиридина с электрофильными реагентами: I — реакция протекает легко и обратимо:



(протоны, кислоты Льюиса, ионы металлов, некоторые галогеналкилы, галогены, надкислоты); II — реакция проходит трудно и необратимо (протоны, NO_2^+ , SO_3 , Cl^+ , RCO^+ , R^+).

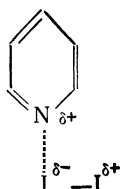
С атомом азота пиридина взаимодействуют большей частью малодиссоциированные или совсем недиссоциированные электрофильные реагенты. Атомы углерода пиридина атакуются электрофильными реагентами ионного характера. Однако некоторые электрофильные реагенты в зависимости от условий реакции могут взаимодействовать либо с атомом азота, либо с атомом углерода пиридина. Например, иодистый метил в недиссоциированном состоянии взаимодействует с азотом пиридина с образованием соли пиридина — иодистого N-метилпиридиния. Реакция идет чрезвычайно легко при охлаждении, в инертном растворителе — бензоле, сохраняющем недиссоциированное состояние CH_3I . Галогениды пиридиния имеют отчетливые температуры плавления. Непрочность связи $\text{N}-\text{CH}_3$ в иодистом N-метилпиридинии и подобных ему соединениях обнаруживается при нагревании их в запаянной трубке выше 300°C . Происходит перегруппировка Ладенбурга:



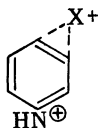
Предполагается, что при нагревании иодистого N-метилпиридиния происходит его диссоциация с образованием электрофильной частицы CH_3^+ , которая и взаимодействует с пиридином в положениях 2 и 4. Это, однако, противоречит эксперименту и квантовохимическим данным (электронная плотность, энергия локализации), по которым наи-

лучшей позицией для атаки электрофилом CH_3^+ должен являться атом углерода C^3 . В связи с этим заслуживает внимания предположение о радикальном характере этой перегруппировки.

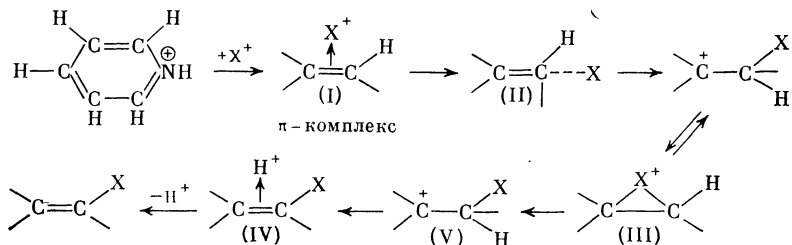
Другой пример. При действии иода в инертном растворителе — гексане или четыреххлористом углероде — на пиридин образуется комплекс с переносом заряда вида



Строение комплекса установлено с помощью рентгеноструктурного анализа. Это непрочное соединение, которое легко разлагается с выделением свободного иода. Подобный комплекс образуется и при взаимодействии пиридина с раствором брома в CCl_4 . В сильноокислых растворителях становится возможным образование катиона, например Cl^+ или Br^+ , т. е. сильного электрофила. В этих условиях, видимо, может происходить и возникновение только что описанных молекулярных комплексов по азоту пиридина и образование π -комплексов по двойной связи пиридина:



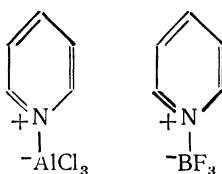
При температуре около 300°C все N-галогенидные комплексы пиридина либо разлагаются, либо перегруппировываются в C-галогенпроизводные. π -Комплексы, претерпевая целый ряд преобразований, также служат источником C-галогенпроизводных пиридина, главным образом 3- и 5-галогенпиридинов:



Эти преобразования включают образование богатых энергией промежуточных соединений (II) с возможной перегруппировкой в неклассическую (III) или классический ион карбония (d). Ион карбония (V) превращается в более устойчивый π -комплекс с низкой энергией

(IV), который после отрыва протона превращается в С-галогенное производное пиридина.

Кислоты Льюиса типа AlCl_3 или BF_3 легко дают в инертном растворителе при 0°C устойчивые комплексы с пиридином:



Легкость образования этих соединений, похожих на комплексы с переносом заряда, объясняется наличием выгодных условий для перестройки электронных оболочек обеих взаимодействующих молекул: вакантные орбитали бора или алюминия и свободная пара электронов азота пиридина. Но о возможности образования кислотами Льюиса π -комплекса с пиридиновым кольцом пока ничего не известно.

Направленность и в особенности легкость протекания реакций электрофильного замещения и присоединения для пиридина и его катионной формы в значительной степени регулируется присутствием заместителя в пиридиновом кольце.

Влияние заместителя на реакцию электрофильного присоединения по атому азота пиридина связано с уменьшением или увеличением основности этого атома.

Электронодонорные заместители, например метильная группа, в положениях 2 и 4 повышают основность азота, поскольку в этих положениях они сопряжены с атомом азота. С увеличением электронной плотности на азоте неподделенная электронная пара становится более лабильной. При наличии метильной группы в положении 3 основность атома азота изменяется мало — сопряжение между заместителем в этом положении и атомом азота нарушено. Другой электронодонорный заместитель — аминогруппа — в положении 4 сильно увеличивает основность пиридина, но в положении 2 действие аминогруппы проявляется менее заметно из-за противоположного индуктивного эффекта аминогруппы. В положении 3 аминогруппа почти не увеличивает основность.

В табл. 10 изменение основности (pK_a) пиридина связывается с природой и положением заместителя в кольце.

Т а б л и ц а 10

Пиридин $\text{pK}_a = 5,2$;
 NH_3 $\text{pK}_a = 9,5$

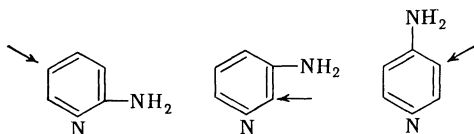
Положение заместителя	C_6H_5	CH_3	OCH_3	NH_2	CN	Cl
2	5,3	6,0	3,3	6,9	-0,3	0,7
3	4,8	5,7	4,9	6,1	+1,4	2,8
4	5,5	6,0	6,6	9,2	1,9	—

Особенно сильно влияние заместителей на электрофильное замещение сказывается в реакциях нитрования, сульфирования и галогенирования пиридина. Здесь эффект заместителя проявляется совершенно так же, как в бензольном ряду. При нитровании увеличение числа метильных групп в кольце облегчает протекание реакции, что видно из табл. 11.

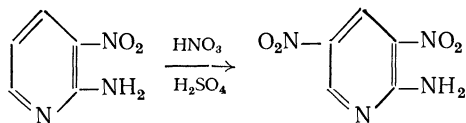
Таблица 11

Исходное соединени е	Продукт	Температура, °С	Выход, %
2-Метилпиридин (2-пиколин)	3- и 5-Нитро-2-пико- лины	160	3,6
2,6-Диметилпиридин (2,6-лутидин)	3-Нитро-2,6-лутидин	100	66—80
2,4,6-Триметилпири- дин (симм-коллидин)	3-Нитро-2,4,6-колли- дин	100	90

Моноаминопиридин вступает в реакцию с сильными электрофильными реагентами подобно бензолу, поскольку аминогруппа «гасит» противоположный эффект азота пиридина, а диаминопиридин — подобно анилину:



При этом расположение аминогруппы в кольце имеет немаловажное значение. Установлено, что при нитровании и галогенировании аминогруппа в положении 2 направляет атаку электрофильного реагента преимущественно в положение 5, даже при наличии электроноакцепторного заместителя (согласованная ориентация):

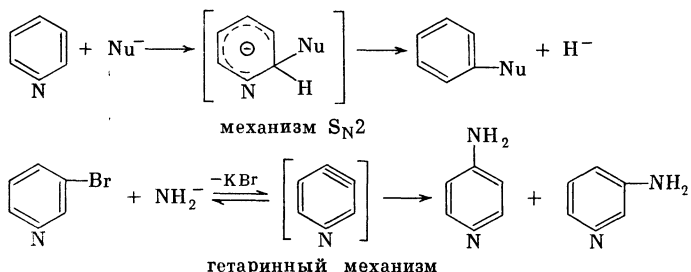


Аминогруппа в положении 3 направляет электрофильную атаку прежде всего в положение 2. Так, хлорирование 3-аминопиридина при 80° С с HCl и H₂O₂ дает 3-амино-2-хлорпиридин с выходом 88% и лишь небольшие количества 3-амино-2,6-дихлорпиридина.

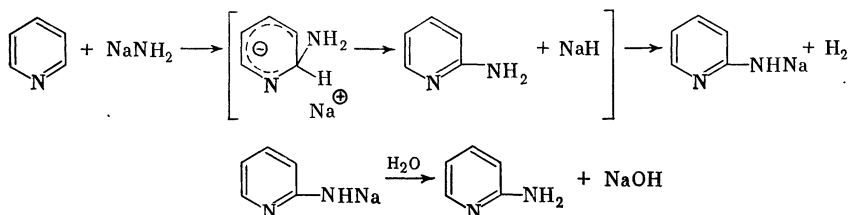
Нуклеофильное замещение и присоединение. Способность к взаимодействию с нуклеофильными реагентами является одним из тех свойств пиридина, которые принципиально отличают его от бензола. Рассмотрим следующие реакции нуклеофильного замещения и присоединения: аминирование пиридина (реакция Чичибабина), гидроксילирование пиридина, взаимодействие пиридина с литий- и магнийорганическими соединениями, взаимодействие

пиридина с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу, гомолитическое восстановление пиридина.

В настоящее время приняты два механизма реакции нуклеофильного замещения: а) механизм присоединения — отщепления (S_N2); б) механизм отщепления — присоединения (гетаринный механизм). Второй механизм характерен для замещенных пиридиновых соединений. Схемы этих механизмов в общей форме просты:



Легкость нуклеофильного замещения (особенно по механизму S_N2) зависит от условий реакции и природы реагентов, участвующих в ней. К важнейшим условиям реакции следует отнести: а) свойства растворителя, его способность содействовать кватернизации атома азота в пиридине и образованию водородных связей с нуклеофилом; б) применение кислотного катализатора; в) величины энергии активации и энтропии активации, определяющие легкость образования промежуточного комплекса. Ход реакций также существенно зависит от заряда, природы и расположения заместителя в пиридиновом ядре. Реакция аминирования пиридина по Чичибабину, распространенная впоследствии и на другие гетероциклические соединения, обычно протекает по S_N2 типу, т. е. по механизму присоединения—отщепления. В качестве источника нуклеофильного реагента применяются обычно $NaNH_2$ или KNH_2 :



В результате многочисленных экспериментов было показано, что нуклеофильное замещение в пиридине происходит в положениях 2 и 4. Этот вывод подтверждают величины электронной плотности и энергии локализации, вычисленные по методу молекулярных орбиталей. Однако вопрос о преимущественном нуклеофильном замещении в положении

2 или в положении 4 весьма сложен и решается отдельно в каждом конкретном случае. Механизм реакции связывается с существованием двух переходных состояний и промежуточного σ -комплекса. Его можно иллюстрировать энергетической схемой, представленной на рис. 12, которая отображает в целом энергетический смысл любой химической реакции. Максимум первого переходного состояния соответствует энергии активации, необходимой для присоединения нуклеофила к пиридину. Максимум второго переходного состояния соответствует энергии активации, необходимой для отщепления отрицательной частицы.

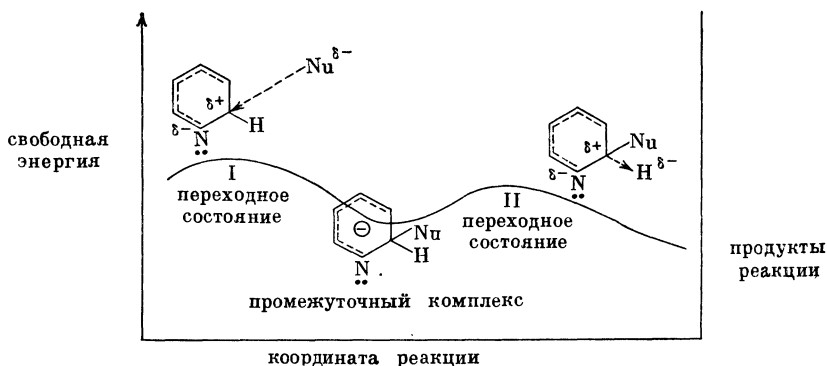
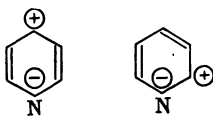


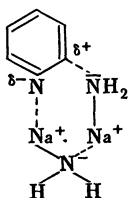
Рис. 12

В дальнейшем мы увидим, что в образовании промежуточных комплексов важно учитывать и еще один термодинамический фактор — энтропию активации. Глубина минимума энергетической кривой между двумя энергетическими барьерами определяет легкость образования σ -комплекса. Энергетическая схема реакции в представленном рис. 11 не дает ответа о преимущественном замещении в α - или γ -положении. Это можно сделать лишь тогда, когда станут очевидными источники энергии, необходимой для преодоления энергетических барьеров. Теоретические расчеты указывают на большую способность к нуклеофильному замещению атома водорода или заместителя в γ -положении пиридина по сравнению с α -положением. Это заключение вытекает из того, что в формальном резонансном гибриде для молекулы пиридина наиболее вероятной резонансной структурой оказывается пентадиеновая структура с атомом азота в центре. Распределение зарядов в структуре: плюс в γ -положении, минус — в пентадиеновом фрагменте. При нуклеофильном замещении в α -положении пиридинового цикла аналогичные рассуждения приводят к тому, то образующаяся также пентадиеновая структура будет иметь атом азота не в центре, а на краю структуры:



Образование такой несимметричной системы требует большей энергии локализации, а нуклеофил, атакующий атом углерода в α -положении, будет отталкиваться электронами азота.

Однако тщательные эксперименты показали, что при аминировании пиридина по Чичибабину получают, главным образом, изомеры с аминогруппой в α -положении, а при недостатке амида образование изомеров с аминогруппой в γ -положении не наблюдается вовсе. Дело в том, что успешно началу этой реакции способствует не только наличие источника энергии для преодоления первого энергетического барьера, но и условия, понижающие высоту этого барьера, т. е. облегчающие образование σ -комплекса. В реакции Чичибабина амид натрия или калия взаимодействует не только с углеродами кольца пиридина, но, по-видимому, и с гетероатомом, образуя еще один промежуточный циклический комплекс. Образование шестичленного кольца этого комплекса и связи N—Na



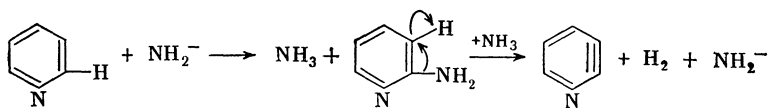
требует небольших энергетических затрат. Кроме того, образование такого промежуточного комплекса ослабляет электронное отталкивание между нуклеофильной группой и электронами пиридинового азота.

В итоге оказывается, что энергетические убытки при аминировании пиридина в γ -положение значительно больше, чем при аминировании в α -положение.

В 1963 г. был предложен другой механизм реакции аминирования с промежуточным образованием гетарина. Гетарин — гипотетическое соединение, принадлежащее к так называемым «неуловимым соединениям» и являющееся аналогом дегидробензола:

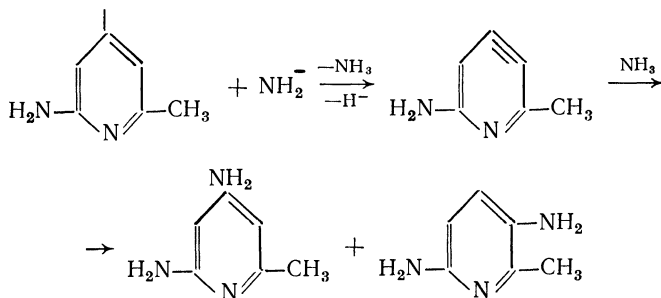


Образование гетарина при реакции аминирования пиридина трактовалось следующим образом:

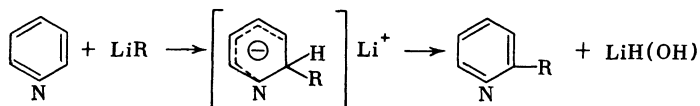


В последующие годы этот механизм именно для реакции аминирования по Чичибабину подвергся сильной критике и в настоящее время почти оставлен.

Возможно, что гетаринный механизм в реакции аминирования имеет место, когда в положении 2 находится алкил и атака нуклеофильной частицы направляется в положение 4:

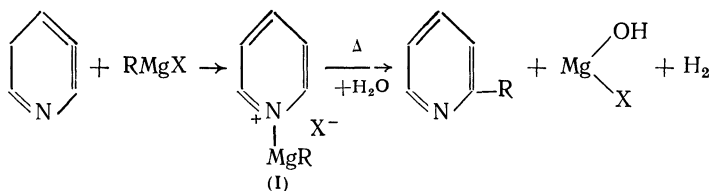


Другая реакция нуклеофильного замещения — взаимодействие пиридина с литийорганическими соединениями. Она обычно протекает с образованием дигидропроизводного промежуточного соединения по уравнению



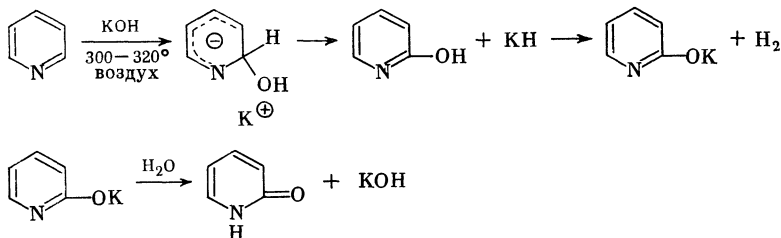
В реакциях пиридина с литийорганическими соединениями очень удобно проследить влияние заместителей в пиридиновом цикле. Если заместители в пиридиновом кольце находятся в положениях 2,4,6, т. е. в «неароматических» положениях, то они обычно сами легко подвергаются нуклеофильному замещению. Заместители в положениях 3 и 5, т. е. в «ароматических» положениях, обычно малоактивны и только влияют на протекание реакции в другой позиции пиридинового кольца.

Металлорганическое соединение реактив Гриньяра также вступает в реакцию нуклеофильного замещения с пиридином. Сначала на холоду образуется комплекс (I), который при нагревании до 150—160°C перегруппировывается в алкил- или арилпиридин:



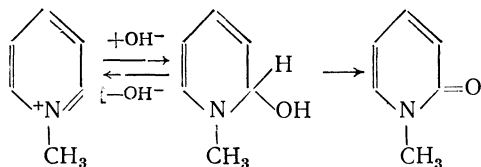
Так, $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ и $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ дают соответственно 2-этил и 2-фенилпиридин. Алкилирование может происходить и в положении 4. Известно, что при действии магнийалкилхлоридов на пиридин при нагревании до 120°C получается 4-алкилпиридин.

При очень жестких условиях удается провести еще одну реакцию нуклеофильного замещения в ряду пиридина. При пропускании паров пиридина над твердой КОН при 300—320°C с небольшим выходом образуется 2-пиридон:



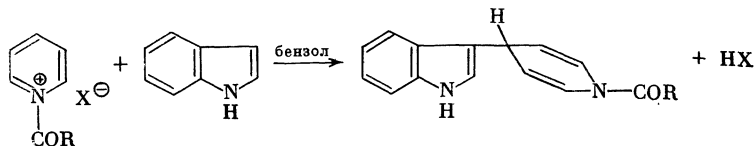
Реакции нуклеофильного замещения для солей пиридиния должны протекать успешнее, чем в случае свободного основания, поскольку ядро приобретает дополнительный заряд. Соли пиридиния вступают в реакции нуклеофильного замещения и присоединения, иногда не свойственные свободному пиридину.

При этом особое место занимает взаимодействие четвертичных солей с сильно щелочными растворами. Например, ионы 1-метилпиридиния обратимо реагируют с гидроксильными ионами с образованием небольшого количества соответствующих псевдооснований:



С подобной реакцией нуклеофильного присоединения мы встречались при изучении пятичленных гетероциклов. Однако в отличие от последних образование псевдооснований пиридиниевых солей не ведет обязательно к раскрытию цикла, поскольку в сильно щелочном растворе псевдооснование окисляется до пиридона, устойчивого к действию щелочей.

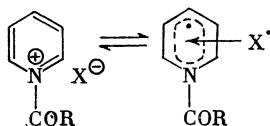
В присутствии сильных нуклеофилов или π-электрононасыщенных гетероциклических систем, например пиррола или индола, N-ацильные соли пиридина вступают в реакцию нуклеофильного замещения с образованием криптосолей:



1-ацил-4-(индолил-3)-1,4-дигидропиридин

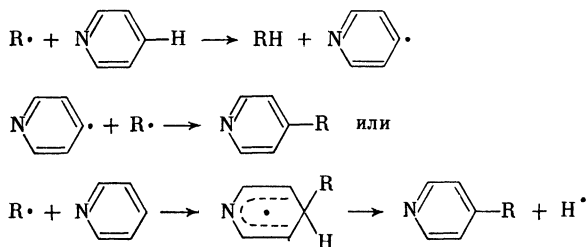
В неполярных растворителях, где диссоциация N-ацилпиридиниевых солей не происходит, сначала образуется комплекс с переносом

заряда (КПЗ) за счет внутримолекулярного перехода электрона аниона на низшую вакантную π -орбиталь катиона:



В полярных растворителях механизм реакции связан с переносом гидрид-иона от промежуточно образующегося дигидропроизводного N-ацилпиридина к катиону N-ацилпиридиния в присутствии нуклеофила. Катализаторы типа кислот Льюиса ускоряют реакцию нуклеофильного замещения на стадии дигидропиридина.

Р а д и к а л ь н о е з а м е щ е н и е. Кроме электрофильных и нуклеофильных реакций для пиридина и солей пиридиния известны и радикальные реакции: алкилирование, арилирование, галогенирование, гидроксילирование. Источниками радикалов в этих реакциях служат чаще всего соли диазония, диацилпероксиды или тетраацетат свинца в уксусной кислоте (термолиз), карбоновые кислоты (электролиз). Механизм радикальных замещений в пиридине аналогичен механизму подобных замещений в бензоле, но большинство реакций радикального замещения для пиридина протекает более интенсивно:



Радикальное замещение в пиридине в зависимости от условий реакции и природы радикала может происходить как в положения 2 и 4, так и в положение 3. Ниже приводятся данные о распределении изомеров в результате фенилирования в зависимости от вида источника радикалов (табл. 12).

Т а б л и ц а 12

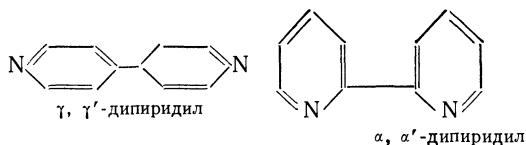
Источник радикалов	Распределение изомеров, %		
	положение 2	положение 3	положение 4
Перекись дибензоила	54	32	14
Тетрабензоат свинца	52	32,5	15,5
Фенилиодозобензоат	58	28	14
Фенилазотрифенилметан	53	31	16

При радикальном фенилировании пиридина большое значение имеет наличие различных заместителей в фенильном радикале, придающих последнему либо электрофильный (например, *o*-нитрофенил), либо нуклеофильный (например, *n*-толил) характер. В первом случае фенилирование происходит в основном в положении 3, во втором случае — в положении 2.

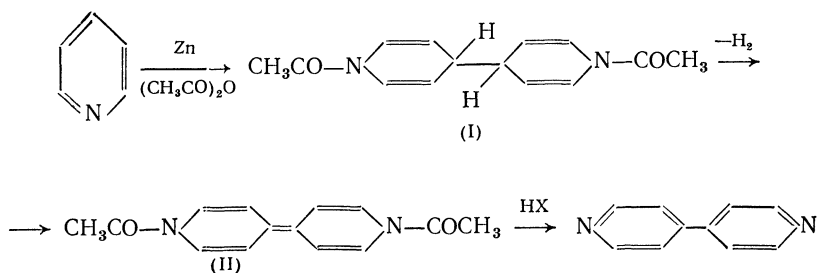
Радикальное галогенирование пиридина протекает в температурном интервале 200—500° С, в присутствии пемзы или графита. Степень галогенирования увеличивается по мере повышения температуры.

Радикальное гидрокселирование пиридина протекает обычно с очень низкими выходами. Источником радикалов в этой реакции служит реактив Фентона ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2$). Природа гидроксильного радикала электрофильна, поэтому гидрокселирование проходит аналогично реакции электрофильного замещения: быстрое присоединение гидроксильного радикала к пиридину и медленное отщепление H^+ .

К о н д е н с а ц и я п и р и д и н а. Конденсация двух молекул пиридина в присутствии, например, калия (или натрия), а также двух молекул бромпиридина в присутствии медного порошка (реакция Ульмана) приводит к образованию γ, γ' -дипиридила и α, α' -дипиридила соответственно:

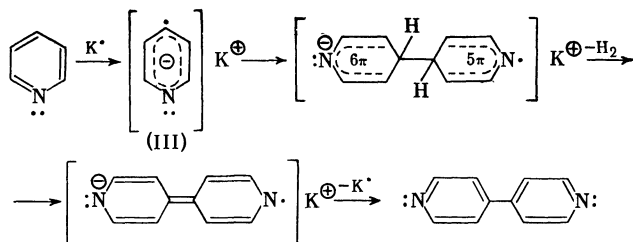


Механизм такой конденсации сложен. Известно, что реакция пиридина с цинком и уксусным ангидридом приводит к диацетильному производному тетрагидро-4,4'-дипиридила (I), который в результате окисления превращается в соединение (II). После отщепления ацетильных групп в кислой среде образуется 4,4'-дипиридил:



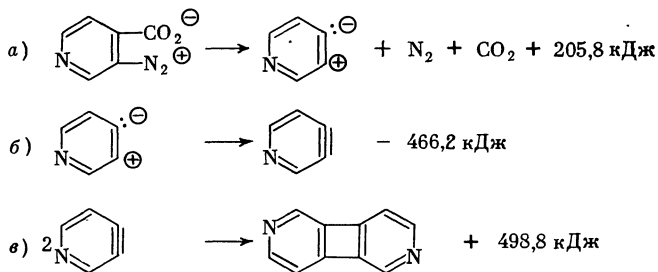
Для реакции пиридина с калием предложен радикальный механизм, частично подтвержденный спектрами электронного парамаг-

нитного резонанса:



По-видимому, сначала образуется анион-радикал с 7 π -электронами (III), который затем входит в состав калиевой соли тетрагидро-4,4'-дипиридила, и далее как в предыдущем примере.

Другой вид конденсации двух молекул пиридина в 2,6-диазадифенилен наблюдается при фотолизе пиридин-3-диазония-4-карбоксилата:

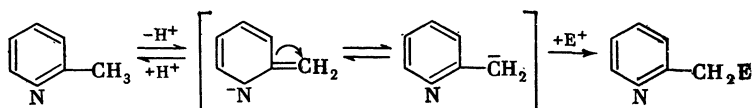


Гетаринный механизм этой конденсации нельзя считать бесспорным. Но поскольку имеет место аналогичное превращение дигидробензола с образованием дифенилена, а процесс разложения 3,4-гетарина и последующей димеризации в 2,6-диазадифенилен энергетически еще более выгоден (разница в 163,8 кДж/моль), этот механизм следует признать наиболее вероятным.

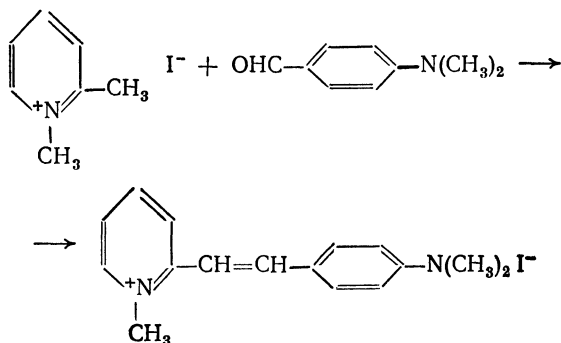
Реакции замещенных пиридинов. *Алкил- и арилпиридины.* Алкилпиридины по физическим свойствам напоминают пиридин. Алкильная группа является электронодонорной группой, но воздействие ее на реакционную способность пиридинового ядра зависит от места, которое она занимает в цикле по отношению к гетероатому. Наличие алкильной группы в пиридине благоприятствует, хотя и в слабой степени, электрофильной атаке на атомы углерода цикла, причем сильнее, когда группа находится в положениях 2 и 4, и слабее, когда группа находится в положении 3.

Обратное воздействие пиридиновой ароматической системы на свойства алкильной группы проявляется гораздо резче. Алкильные группы (и в частности метильная группа в цикле пиридина), находящиеся в положениях 2 и 4, обладают способностью к депротонированию. Этого следовало ожидать, учитывая распределение электронной плотности в пиридиновом кольце. Отщепление протона от алкильной (метильной) группы в алкилпиридинах обычно протекает под действием

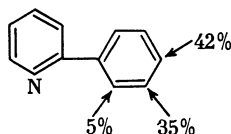
сильных нуклеофильных реагентов (амид натрия или фениллитий и т. д.). Алкилпиридин в анионной форме довольно легко взаимодействует с электрофильным реагентом:



Алкильные заместители в катионе пиридиния теряют протон еще легче и, следовательно, взаимодействуют с электрофильными реагентами в совсем мягких условиях. В то время как конденсация алкилпиридина с альдегидами обычно требует нагревания, иногда до 180°C, и применения катализаторов типа хлорида цинка, иодид 1,2-диметилпиридиния вступает в реакцию с альдегидами уже при кипячении в спиртовом растворе в присутствии пиперидина:

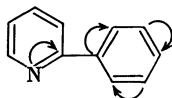


Алкильные группы в положениях 2 и 4 пиридина сравнительно легко, в положении 3 труднее окисляются до карбоксильной группы. Эта реакция характерна и для алкилбензолов. При введении арильной (фенильной) группы в пиридиновый цикл происходит смещение электронной плотности в фенильное кольцо. Именно поэтому в реакциях электрофильного замещения в α - или γ -фенилпиридинах атака электрофильного реагента обычно направляется в *орто*-, *пара*- и *мета*-положения бензольного ядра. Например, при нитровании α -фенилпиридина процент полученных нитроизомеров распределяется следующим образом:

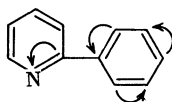


Однако утверждение о таком характере смещения электронной плотности в фенильное кольцо можно принять лишь в первом приближении. Несомненно, что обе кольцевые системы находятся между собой в сопряжении, но в какой степени электроноакцепторный эффект фе-

нильного заместителя преобладает над таким же эффектом азота пиридина определить далеко не просто. Правильнее всего принять предположение о непрерывном изменении электронной плотности по цепи сопряжения, связывающей пиридиновое и бензольное ядра и зависящей от характера заместителей в циклах. В α - или γ -фенилпиридинах такая цепь сопряжения включает и гетероатом, т. е. в случае пиридина атом азота непосредственно влияет на направление сдвига электронной плотности в системе пиридин—бензол. Если в цепи сопряжения преобладает влияние π -электронной системы бензольного ядра, то согласно наблюдаемому сдвигу электронной плотности электрофильная атака происходит в *орто*- и *пара*-положения фенильного заместителя:



Если в цепи сопряжения преобладает электроноакцепторное влияние атома азота, то сдвиг электронной плотности происходит в противоположном направлении, а электрофильная атака следует в *мета*-положение фенильного заместителя:

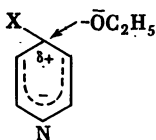


Влияние и того и другого фактора может быть иногда достаточно сильным. Но в обоих случаях электрофильное замещение происходит только в бензольном ядре. Отсюда можно сделать вывод: электрофильное замещение в бензоле происходит значительно легче, чем в пиридиновом цикле, дезактивированном атомом азота (недостаток электронной плотности в кольце).

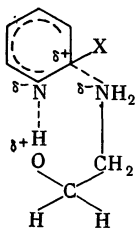
В β -фенилпиридине цепь сопряжения между пиридиновым и бензольным ядрами не включает атом азота. В этом соединении превалирует эффект фенильного заместителя, и электрофильное замещение обычно происходит в *орто*- и *пара*-положения бензольного кольца.

Галогенпроизводные пиридина. Атом галогена в β -положении пиридинового цикла в химическом поведении подобен галогену в бензольном ядре. Атомы галогена в α - и γ -положениях пиридина значительно более реакционноспособны, и возможность нуклеофильного замещения связывается именно с этими галогенпроизводными пиридина. Согласно кинетическим данным для замещения β -галогена требуется значительно бóльшая энергия активации, чем для замещения α - или γ -галогена. Такое различие в величинах энергии активации для нуклеофильного замещения галогенов в разных позициях пиридинового цикла объясняется степенью влияния на протекание этой реакции атома азота. Активирование α - и γ -галогенов в пиридине происходит за счет мезомерного эффекта электроотрицательного азота, в то время как β -галоген,

не сопряженный с атомом азота пиридина, может быть активирован лишь за счет индуктивного эффекта, который в данном случае невелик. По сравнению с α -галогенпиридинами γ -галогенпиридины вступают в реакцию нуклеофильного замещения с большей легкостью. Например, 4-хлорпиридин реагирует с этоксильным ионом в 40 раз быстрее, чем 2-хлорпиридин, что обусловлено более низкой энергией активации (87,8 и 112,5 кДж/моль соответственно). Однако в зависимости от природы нуклеофила и растворителя замещение галогена может происходить в первую очередь и в α -положении пиридина. Галоген будет замещаться главным образом в позиции 4, если нуклеофил — сильный анион, например этоксильный ион, поскольку атака такого иона по позиции 2 будет затруднена одноименным зарядом на атоме азота пиридина:

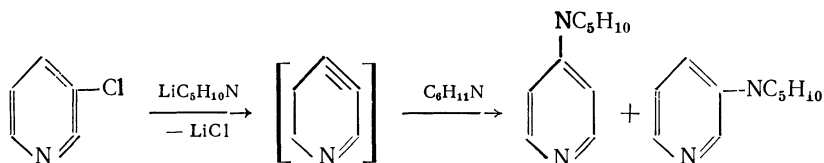


Отталкивание нуклеофила от пиридинового азота вызывает увеличение энтропии активации и тем самым препятствует развитию реакции замещения в положении 2. Однако если нуклеофильный реагент представляет собой биполярную структуру типа этаноламина, то очень вероятно образование промежуточного циклического комплекса. Образование такого комплекса сильно снижает энергию активации и облегчает замещение галогена в α -положении:



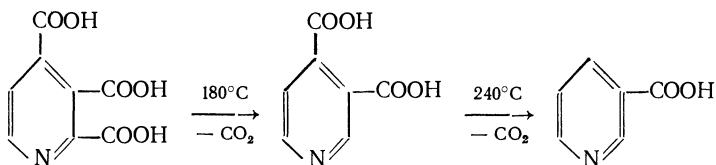
Протонирование азота пиридина также облегчает нуклеофильное замещение галогенов.

Реакция нуклеофильного замещения галогена в пиридине считается реакцией второго порядка ($S_N 2$). Однако, как уже упоминалось, в ряде работ обсуждается и возможность гетаринного механизма в этой реакции. Этот механизм реакции чаще всего предполагается при замещении галогена в положении 3 пиридина. Большинство экспериментов, связанных с исследованием гетаринного механизма, свидетельствует о том, что если исходным веществом служит 3-галогенпиридин, то при дегидрогалогенировании в первую очередь возникает 3,4-дегидропиридин, а не 2,3-дегидропиридин, т. е. водород отщепляется исключительно в положении 4:

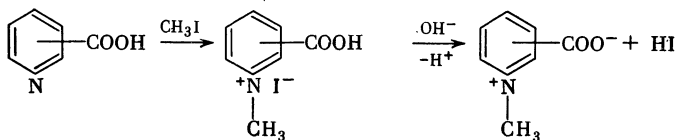


Константы скорости дейтерообмена, полученные с помощью ЯМР-спектроскопии, показали, что H^4 в 3-хлорпиридине обменивается в 53 раза быстрее, чем H^2 (при $110^\circ C$). Предполагается, что промежуточное отщепление протона в положении 4 вызывается электростатическим отталкиванием между неподделенной электронной парой азота и парой электронов аниона, если бы последняя находилась преимущественно в положении 2 (после удаления протона). Поскольку положение 3 в силу некоторого избытка отрицательной электронной плотности мало склонно к присоединению нуклеофила, здесь более приемлем механизм реакции, который предусматривает в качестве первой стадии реакции не присоединение нуклеофила, а отщепление галогена.

Пиридинкарбоновые кислоты. Пиридинкарбоновые кислоты являются ароматическими кислотами, но и здесь можно проследить повышенную или пониженную «ароматичность» отдельных позиций в пиридиновом ядре. В этом легко убедиться на примере декарбоксилирования этих кислот. Известно, что ароматические кислоты декарбоксилируются в жестких условиях, поэтому порядок декарбоксилирования в 2,3,4-пиридинтрикарбоновой кислоте будет указывать на степень «ароматичности» позиций, в которых находятся карбоксильные группы в этой кислоте:

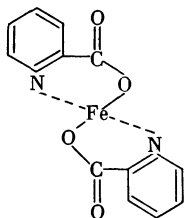


Как видно из приведенной схемы, наибольшей стабильностью обладает 3-пиридинкарбоновая кислота и, следовательно, повышенной электронной плотностью отличается позиция 3. Образование бетаинов является характерным свойством пиридинкарбоновых кислот, приближающим их к аминокислотам. Особенно легко оно проявляется при взаимодействии этих кислот с галогеналкилами в щелочных растворах:



α -Пиридинкарбоновые кислоты отличаются от β - и γ -изомеров способностью образовывать окрашенные комплексы с ионом железа

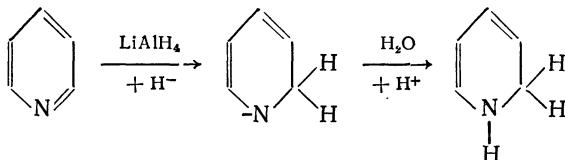
(II) или меди (II). Эти комплексы, вероятно, имеют следующую структуру:



Такое пространственное расположение атомов и их связей в комплексе возможно только для α -изомеров.

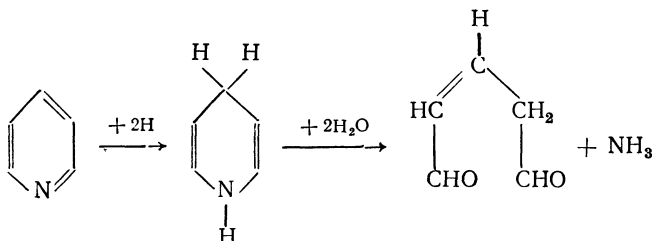
Восстановленные формы пиридина. Восстановление пиридина в зависимости от условий реакции может протекать в различных направлениях.

При восстановлении пиридина литийалюмогидридом обычно образуется 1,2-дигидропиридин:

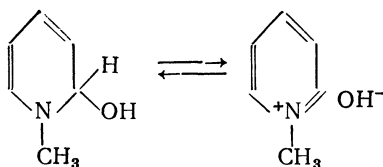


Следует отметить, что N-замещенные пиридины восстанавливаются значительно легче, чем незамещенные.

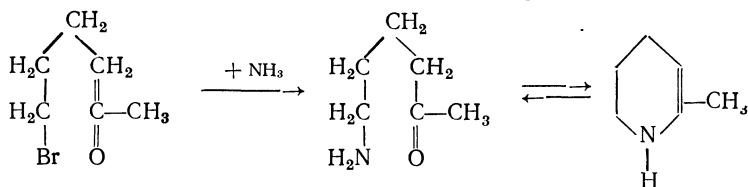
1,4-Дигидропиридин может быть получен действием на пиридин металлического натрия в 96%-ном растворе спирта или в жидком аммиаке. Однако выделить при этом 1,4-дигидропиридин в чистом виде не удастся, так как он сразу же гидролизуется с раскрытием цикла до глутаконового альдегида:



N-Замещенные дигидропиридины — довольно неустойчивые соединения, обладающие отчетливо выраженной тенденцией к рearоматизации, которая может происходить даже при окислении кислородом воздуха. Одним из примеров лабильности дигидропроизводных пиридина может служить упомянутое выше (с. 250) равновесие между гидратом пиридиния и псевдооснованием:

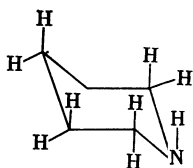


Тетрагидропроизводные пиридина гораздо удобнее получать циклизацией соответствующих соединений, чем прямым восстановлением пиридина. Эти соединения уже менее способны к реароматизации, хотя также неустойчивы, быстро гидролизуются и легко раскрывают цикл. Синтез 2-метил-2-тетрагидропиридина из δ -бромбутилметилкетона и аммиака можно изобразить следующей схемой:



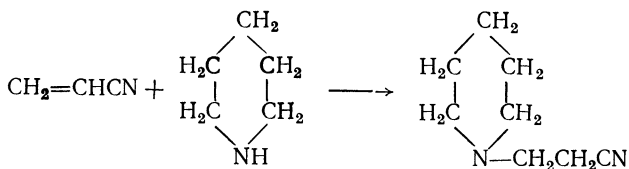
В водных растворах 2-метил-2-тетрагидропиридин легко гидролизуется и существует преимущественно в виде метил- δ -аминобутилкетона. Последний в чистом виде легко стщепляет воду, образуя вновь 2-метил-2-тетрагидропиридин.

Первое место по важности и известности среди восстановленных форм пиридина



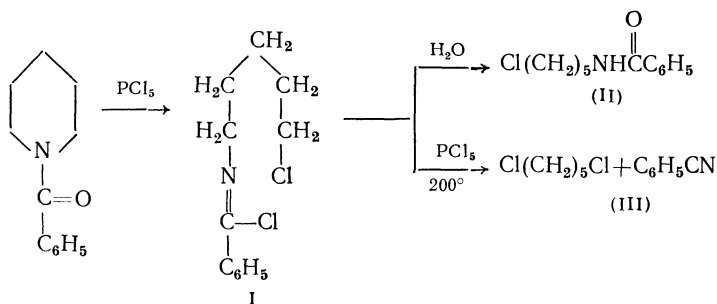
безусловно, занимает гексагидропиридин или пиперидин. Это соединение может быть получено непосредственно восстановлением пиридина при действии натрия в абсолютном спирте или водорода в присутствии никелевого катализатора или платины на асбесте (Н. Д. Зелинский). Пиперидин — очень сильное основание (pK_a 11,22).

Большинство реакций пиперидина имеет характер реакций вторичного амина. Если молекула пиридина как ароматическая молекула имеет плоскую структуру, то молекула пиперидина приобретает конформацию «кресло», и атом водорода, связанный с атомом азота, является аксиальным. Поэтому стерические эффекты в реакциях пиперидина не столь значительны, и доступ, например, электрофильных реагентов к молекуле пиперидина менее затруднен, чем в случае, например, диэтиламина. Одна из распространенных реакций пиперидина — алкилирование по атому азота. Пиперидин вступает и в другие реакции, свойственные вторичным аминам (и часто с большей легкостью); например, присоединения по двойной связи:

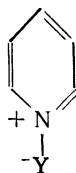


Некоторые реакции пиперидина связаны с расщеплением кольца. Так, *N*-бензоилпиперидин под действием PCl_5 раскрывает кольцо с

образованием сначала иминохлорида (I), который затем легко гидролизуется до ϵ -бензоилхлорамилана (II). Избыток PCl_5 и повышение температуры приводят к образованию 1,5-дихлорпентана (III) и бензонитрила:

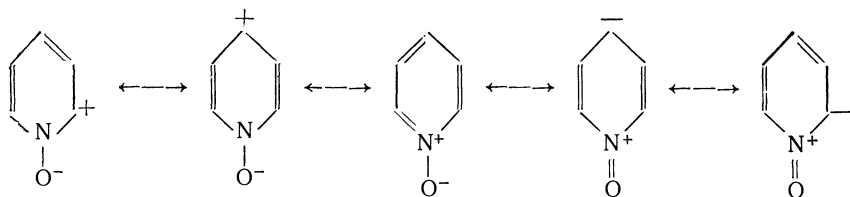


Реакции N-окиси пиридина и ее аналогов. Особая роль N-окиси пиридина и ее аналогов в ряду гетероциклических соединений заставляет нас описать отдельно биполярные структуры N-замещенных пиридинов типа N-окиси пиридина

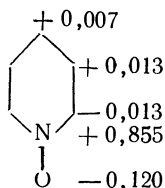


где $\text{Y} = \text{O}^-$, CH_2^- , NH^- и т. д.

N-Окись пиридина образуется при взаимодействии пиридина с надкислотами ($\text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O}_2$ при 100° , $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} - \text{CHCl}_3$ при 0°) и относится к мезоинным соединениям; ее структура может быть изображена с помощью ряда резонансных формул:



Распределение электронной плотности в основном состоянии N-окиси пиридина, рассчитанное по методу МО, отражено в следующей молекулярной диаграмме:



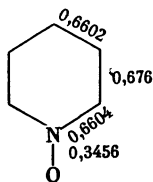
Такое распределение электронной плотности свидетельствует о том, что все изображенные выше резонансные формы N-окиси пиридина являются в равной степени вероятными. Однако оно отличается от распределения электронной плотности в пиридине. Появление положительного заряда на азоте в целом увеличивает электрофильность ядра и его способность к восприятию нуклеофильной атаки. Вместе с тем N-окись пиридина может вступать в реакцию электрофильного замещения. Причем замещение происходит легче в положениях 2 и 4, труднее — в положении 3. Такое изменение реакционной способности подтверждается и рассчитанными величинами энергии локализации для N-окиси пиридина. (A_e — энергия локализации при электрофильном замещении; A_r — энергия локализации при радикальном замещении; A_n — энергия локализации при нуклеофильном замещении).

Т а б л и ц а 13

Положение	Энергия локализации, кДж		
	при электрофильном замещении	при радикальном замещении	при нуклеофильном замещении
2	177	181	186
3	193	189	187,5
4	183	185	184,5

Практически это дает возможность проводить электрофильное замещение в положениях 2 и 4 в сравнительно мягких условиях. Последующее восстановление 2,4-дизамещенных N-окисей пиридина является удобным методом получения труднодоступных 2,4-дигалогено-, динитро-, дисульфопроизводных пиридина.

При внимательном рассмотрении строения молекулы N-окиси пиридина обращает на себя внимание подвижность в ней реакционных центров. Например, N-оксидная группа может быть и донором и акцептором электронов в зависимости от природы заместителя в кольце и в определенных условиях направлять как электрофильную, так и нуклеофильную атаку в одни и те же положения пиридинового ядра. О подвижности связей в молекуле N-окиси пиридина (что обеспечивает лабильность реакционных центров) в молекуле свидетельствуют и близкие величины порядков связей:



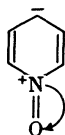
Такая зависимость реакционной способности N-окиси пиридина от условий реакции и природы атакующего реагента лучше всего объ-

ясняется легкой поляризуемостью связи $\text{>}\ddot{\text{N}}-\text{O}^-$ и вследствие этого своеобразными «приливами» и «отливами» электронной плотности в кольцо и из кольца.

N-Окись пиридина является гораздо более слабым основанием, чем сам пиридин (pK_a N-окиси пиридина 0,79, pK_a пиридина 5,23).

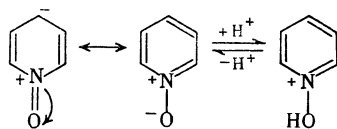
К действию электрофильных агентов N-окись пиридина более чувствительна, чем сам пиридин. Нитрование дымящей азотной кислотой в серной кислоте при 90°C дает 90%-ный выход 1-окись-4-нитропиридина и небольшое количество 1-окись-2-нитропиридина. Хлорирование при нагревании с $\text{HCl} + \text{PCl}_5$ при 140°C дает 1-окись-4-хлорпиридин; при действии на N-окись пиридина хлористым сульфурилом получается 43%-ный выход 1-окись-4-хлорпиридина и 57%-ный выход 1-окись-2-хлорпиридина. Наблюдаемое преимущественное нитрование по C^4 , возможно, также объясняется легкой поляризуемостью связи

$\text{>}\ddot{\text{N}}-\text{O}^-$ и, кроме того, значительным вкладом мезомерной структуры



в резонансный гибрид N-окиси пиридина. Кроме того, имеет значение стерическое препятствие, создаваемое группой $\text{>}\ddot{\text{N}}-\text{O}^-$ при атаке элект-

рофилом положения 2 пиридинового ядра. В противоположность нитрованию и галогенированию сульфирование N-окиси пиридина обычно происходит по C^3 . Как показали кинетические исследования реакции нитрования и сульфирования N-окиси пиридина, вопрос о том, почему нитрование происходит в положения 2 и 4 ядра, а сульфирование в положение 3, может быть разрешен на основе следующих рассуждений. И в том, и в другом случаях реакция электрофильного замещения, поскольку она протекает в кислой среде, начинается с протонирования кислорода N-оксидной группы с образованием сопряженной кислоты:

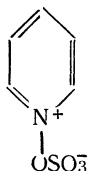


свободное основание

сопряженная кислота

При этом возникает уже известный катион пиридиния, который при наличии электронодонорных заместителей подвергается электрофильной атаке в положение 3. Если равновесие свободное основание — со-

пряженная кислота сильно смещено влево, т. е. связь O—N оказывается неустойчивой, то свободное основание N-окиси пиридина согласно индексам реакционной способности подвергается электрофильной атаке в положениях 2 и 4. Различие в направлении электрофильного замещения в реакциях нитрования и сульфирования N-окиси пиридина зависит не только от кислотности среды, но и от возможности образования на первой стадии солей N-окиси пиридина. Так, при взаимодействии N-окиси пиридина и концентрированной серной кислоты возникает продукт сульфирования N-окиси пиридина:



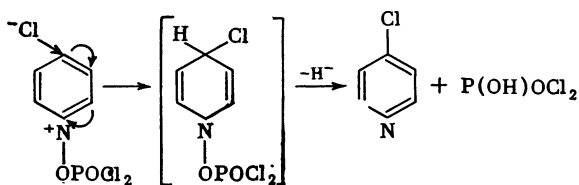
Дальнейшее сульфирование такой соли приводит к 3-сульфозамещенной N-окиси пиридина. Образование аналогичной соли N-окиси пиридина с катионом нитрония; видимо, не происходит или она является чрезвычайно неустойчивой. Поэтому при нитровании без избытка серной кислоты образование 3-нитроизомера не наблюдается.

Следовательно, при образовании сравнительно устойчивых соединений N-окиси пиридина с различными реагентами по атому кислорода электрофильное замещение происходит в положение C³ пиридинового ядра. Это подтверждается вычисленными величинами энергии локализации для солей N-окиси пиридина. N-Окись пиридина взаимодействует даже со слабыми нуклеофильными реагентами, но в целом реакции нуклеофильного замещения для N-окиси пиридина изучены мало. Как правило, нуклеофильное замещение в этом соединении происходит только после связывания атома кислорода $\gg \overset{\oplus}{\text{N}}-\text{O}^-$ группы электрофильными реагентами. После этого o-замещенная N-окись пиридина подвергается нуклеофильному замещению как катион пиридиния,

Таблица 14

Положение	Энергия локализации, кДж		
	при электрофильном замещении	при радикальном замещении	при нуклеофильном замещении
2	202	192	179
3	193,5	190,5	187,5
4	200,2	188,2	177

т. е. в положениях 2 и 4. Так, при взаимодействии N-окиси пиридина с POCl_3 сначала фосфорный остаток POCl_2^+ соединяется с атомом кислорода, а затем уж Cl^- как слабый нуклеофильный реагент замещает водород в положении 4:

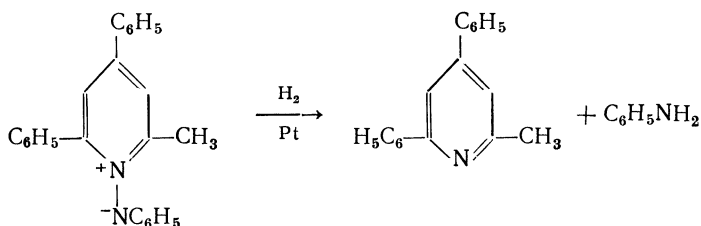


Отщепление гидрид-иона при этом часто сопровождается и отщеплением оксидной группы. Интересно, что в этих же условиях хлорирование самого пиридина в присутствии POCl_3 не происходит.

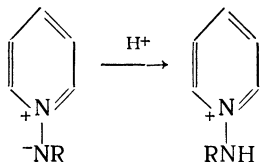
Мы уже упоминали об аналогах N-окси пиридина, в которых место кислорода занимают либо имиды, либо карбанионы (илиды):



При восстановлении N-имидов пиридина водородом над платиной образуются соответствующий пиридин и амин:

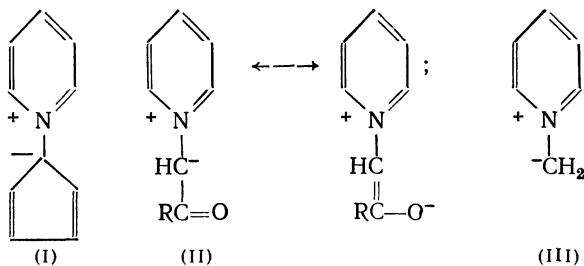


При действии протонных кислот на N-имиды пиридина образуются соли:

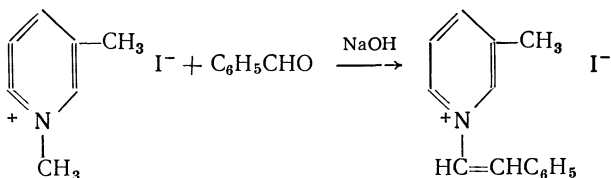


Если к азоту аминогруппы присоединена электроотрицательная группа, например $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, COR , $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, то имидная биполярная структура оказывается вполне устойчивой.

Илидные ионы могут быть выделены лишь в редких случаях при сильной делокализации отрицательного заряда. Так, оказалось возможным выделить продукт реакции между пиридином и анионом циклопентадиенилия (I), продукт реакции между пиридином и анионами карбонильных соединений (II); в качестве промежуточных соединений могут образовываться ионы типа (III):



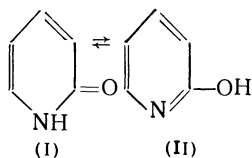
С протонными кислотами такие илидные ионы дают соли, которые могут конденсироваться с альдегидами



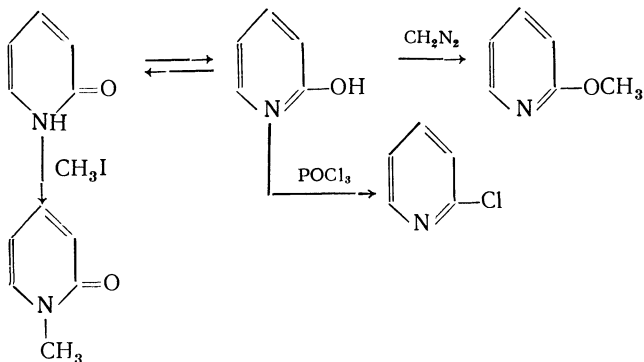
алкилироваться и галогенироваться.

Кроме N-имидов и N-иллидов пиридина в качестве комплексов с переносом заряда большой интерес представляют собой N-галогениды пиридина, в особенности N-йодид пиридина.

Реакции пиридонов и их аналогов. Пиридоны отличаются лабильностью связей и являются таутомерной оксоформой соответствующих оксипиридинов. Реакции 2-оксипиридина показали, что этому соединению соответствует либо структура (I), либо структура (II):



При взаимодействии 2-оксипиридина с пятихлористым фосфором или хлорокисью фосфора получается с хорошим выходом 2-хлорпиридин. Реакция 2-оксипиридина с диазометаном дает только 2-метоксипиридин:

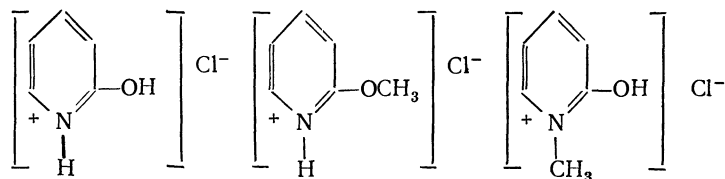


С другой стороны, при взаимодействии 2-оксипиридина с иодистым метилом получается N-метил-2-пиридон. Эти схемы свидетельствуют о том, что в зависимости от типа реакций в них участвует то оксиформа, то оксоформа.

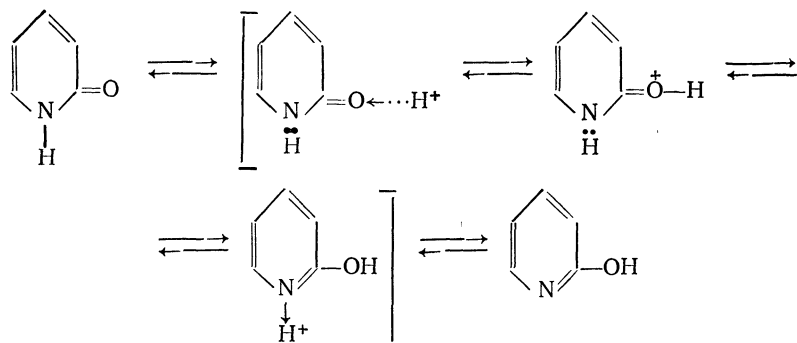
Много полезных данных было получено при изучении УФ- и ИК-спектров таутомерного равновесия при метилировании хлористым метилом. Кривые УФ-спектров для предполагаемого 2-оксипиридина и N-метил-2-пиридона в нейтральных средах оказались почти идентичны. Так как для N-метил-2-пиридона таутомерия невозможна, то, следовательно, в нейтральных растворах 2-оксипиридин существует главным образом в форме α -пиридона. Спектр поглощения 2-этоксипиридина в нейтральной среде значительно отличается от спектра 2-оксипиридина или 2-пиридона.

В щелочной среде спектр поглощения 4-оксипиридина сильно отличается от спектра N-метил-4-пиридона и имеет тот же вид, что и спектр 4-метоксипиридина, хотя и сдвинут в сторону более длинных волн. Таким образом, можно предположить, что в щелочной среде 4-оксипиридин существует преимущественно в оксиформе.

Наконец, в кислой среде спектры 4-оксипиридина, 4-метокси пиридина и N-метил-4-пиридона похожи друг на друга, поскольку все эти соединения дают соли, структура которых может быть выражена следующими формулами:



Переход пиридона в оксипиридин и обратно не заключается в простом перемещении водорода от атома азота к атому кислорода; этот переход осуществляется при атаке протона растворителя атома кислорода и одновременном удалении протона от атома азота:



Протон во время этих превращений не существует в свободном состоянии: он или сольватируется, или связывается тем же основанием. Следует отметить, что и 2-оксипиридин, и 2-пиридон согласно данным

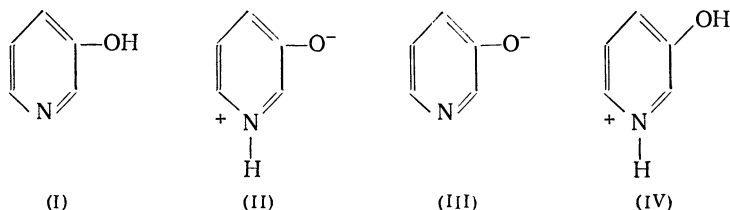
спектров и расчетам по методу МО являются ароматическими структурами.

2-Оксипиридин проявляет свойства, напоминающие поведение фенола; 2-пиридон ведет себя как N-замещенный амид. 3-Оксипиридин в большинстве реакций также отчетливо обнаруживает фенольные свойства. Однако после того как для α -, β - и γ -пиридонов были рассчитаны полная энергия π -электронов, распределение электронных зарядов и величины π -дипольных моментов, оказалось, что значения этих параметров для β -пиридона почти не отличаются, по крайней мере, от тех же параметров для γ -пиридона.

Т а б л и ц а 15

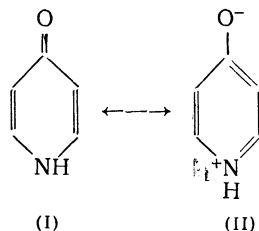
Параметры	Оксипиридины			Пиридоны		
	2	3	4	2	3	4
E_{π} в кДж	-1247	-1243	-1239	-1268	-1255	-1255
q_e	0,83	0,98	0,89	0,76	0,76	0,71
ρ_{π} в D	1,68	2,59	3,26	7,07	10,27	10,85

В дальнейшем было установлено, что в нейтральной среде β -окси-пиридин существует в двух формах: нейтральной (I) и биполярной (II):



В зависимости от pH среды, по-видимому, возможны еще две формы: анионная (III) и катионная (IV).

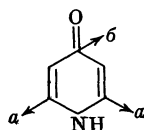
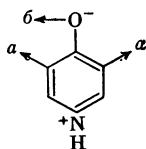
В последние годы были развиты новые представления о структуре пиридонов, объясняющие особенности реакций этих соединений. Согласно этим представлениям пиридон может быть изображен в виде биполярного иона:



Структура (II) изображает пиридон как производное катиона пиридиния и более точна в случае электрофильной атаки.

Электрофильная атака:

Нуклеофильная атака:



a — электрофильная атака по β -углеродному атому (протекает трудно и необратимо — нитрование, сульфирование);

б — электрофильная атака по экзотрициклическому кислороду (протекает легко и обратимо при действии, например, диазометана).

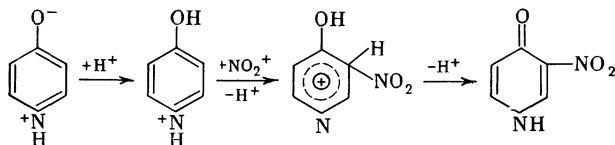
Структура (I) более точна в случае нуклеофильной атаки:

a — нуклеофильная атака по α (или γ)-углеродным атомам (протекает легко и необратимо);

б — нуклеофильная атака по атому углерода карбонильной группы с полным удалением атома кислорода этой группы и сильной ароматизацией цикла.

Разберем несколько конкретных примеров реакций электрофильного и нуклеофильного замещения в пиридолах.

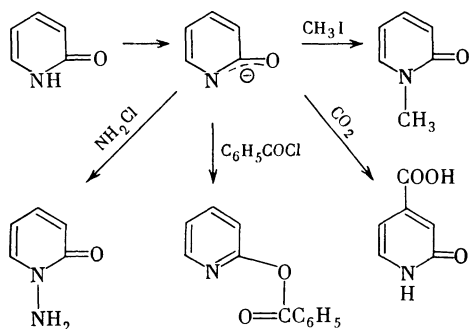
Кинетические исследования показали, что при низких значениях рН реакция электрофильного замещения начинается с атаки кислорода карбонильной группы. Так, реакция нитрования α - и γ -пиридонов азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты при 30°C дает 3-нитропроизводное по следующему механизму:



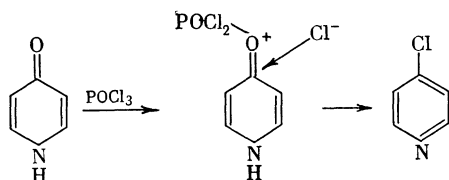
Поясним этот механизм. На первой стадии образуется сопряженная кислота пиридола, в которой сочетаются свойства катиона пиридиния со свойствами фенола. Как производное катиона пиридиния эта сопряженная кислота должна вступать в реакцию электрофильного замещения с большим трудом или вовсе не вступать. Как производное фенола она должна способствовать легкому протеканию электрофильного замещения. В результате, как показал эксперимент, нитрование γ -пиридола происходит в более мягких условиях, чем нитрование бензола. Сопряженная кислота пиридола — довольно сильная кислота: протон от атома азота в ней легко отщепляется. Это вторая стадия данной реакции. Далее идет образование σ -комплекса и реароматизация, т. е. все как следует по классическому механизму электрофильного замещения.

Сульфирование пиридонов изучено мало. Галогенирование пиридонов приводит к тем же результатам, что и нитрование.

Сами пиридоны являются амфотерными соединениями — они могут реагировать как слабые основания (pK_a α - и γ -пиридонов соответственно равны 3,3 и 0,8) и как слабые кислоты [pK_a (отщепления протона) для обоих пиридонов примерно равно 11]. В последнем случае в нейтральной или щелочной среде возможно образование анионов пиридола, которые затем могут реагировать с электрофильными реагентами по атомам азота, кислорода и углерода. Анион α -пиридола может алкилироваться и аминироваться по атому азота, ацилироваться по кислороду и реагировать по углеродному атому кольца в реакции Кольбе:

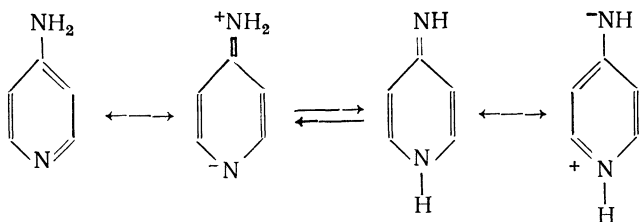


С пиридонами обычно реагируют только сильные нуклеофильные реагенты, и в этом отношении они напоминают амиды и сложные эфиры алифатического ряда. Нуклеофильное замещение по углеродному атому кольца происходит при действии, например, амида натрия в положение 2 или 4 по обычной схеме:



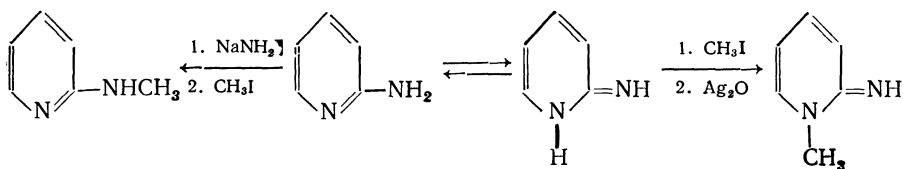
Чаще подвергается нуклеофильной атаке атом углерода карбонильной группы. При этом происходит сначала атака электрофильным реагентом кислорода карбонильной группы. Оксониевая группа разрушается при действии нуклеофила и образуются соответствующие замещенные пиридины.

Ближайшим аналогом пиридина является пиридонимин. Установлено, что 2- и 4-аминопиридины находятся в таутомерном равновесии с 2- и 4-пиридониминами:

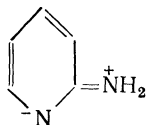


В противоположность пиридонам пиридонимины занимают в таутомерном равновесии такое же место по отношению к аминопиридинам, которое занимают оксипиридины по отношению к пиридонам, и во многих реакциях 2- и 4-аминопиридины участвуют в аминотоме. В щелочных растворах в зависимости от условий реакций, правда, удалось получить как производные аминопиридина, так и производные пиридонимина. При взаимодействии 2-аминопиридина сначала с ами-

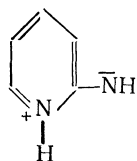
дом натрия, а затем с иодистым метилом образуется 2-метиламинопиридин, но при взаимодействии 2-аминопиридина сразу с иодистым метилом в присутствии окиси серебра получается 1-метил-2-пиридонимин:



Образование 1-метил-2-пиридонимина, видимо, связано с существованием в нейтральных и щелочных растворах биполярной структуры:

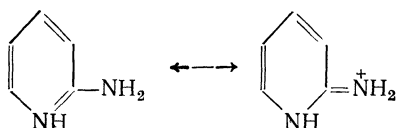


В этой структуре циклический азот достаточно легко подвергается электрофильной атаке (в нашем примере — CH_3^+), в то время как группа $^+\text{NH}_2$ склонна к отщеплению протона. Однако наличие в тех же растворах структуры

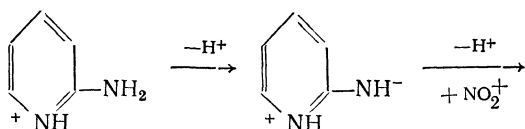


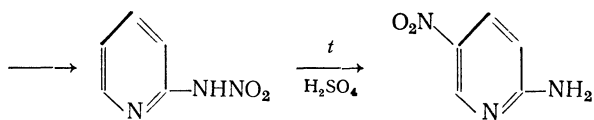
позволяет электрофильному реагенту атаковать и экзоциклический азот с одновременным отщеплением протона от циклического азота. В этом случае происходит образование 2-метиламинопиридина.

В слабых растворах 2- и 4-аминопиридина находятся преимущественно в нейтральной форме, в сильнокислых растворах — в катионной форме:

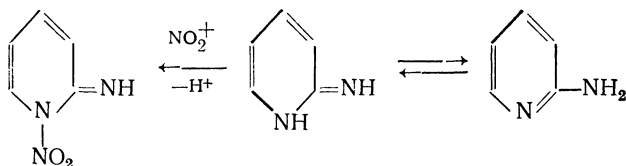


Аминогруппа в катионной форме способна к отщеплению протона, и, следовательно, может являться реакционным центром для электрофильной атаки. Поэтому, например, реакция нитрования 2- и 4-аминопиридинов протекает несколько сложнее, чем это можно было бы ожидать. Как электронодонорный заместитель аминогруппа способствует электрофильному замещению по атомам углерода пиридинового цикла, но в связи с описанным выше свойством аминогруппы и наличием катионной формы пиридина атака 2- и 4-аминопиридинов электрофильным реагентом приводит часто к получению нитроаминопроизводных пиридина. Такие соединения способны к перегруппировке с образованием 5-нитро-2-аминопиридина или 5-нитро-4-аминопиридина:





Если атака электрофильного реагента направлена на нейтральную форму 2- или 4-аминопиридина, то возможно образование нестойкого продукта реакции, например, такого вида:

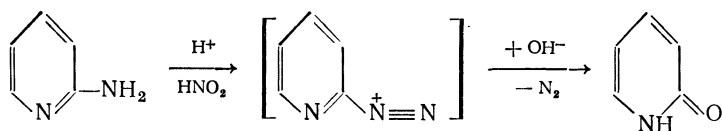


т. е. сначала атакуется атом азота в кольце. В дальнейшем первоначальный продукт нитрования перегруппировывается уже в более стабильный нитроаминопиридин и затем в 5-нитро-2-аминопиридин.

Сильные электрофильные реагенты атакуют 2- и 4-аминопиридин по углеродным атомам аналогично тому, как это происходит в случае анилина, не менее легко вследствие дезактивирующего действия циклического азота и катионной формы аминопиридина.

Таким образом, протекание электрофильных реакций для 2- и 4-аминопиридинов зависит от pH среды и, следовательно, от структуры этих соединений в момент реакции.

Реакция аминогруппы в положении 3 соответствует поведению аминогруппы в анилине. 3-Аминопиридин диазотируется с образованием довольно устойчивых солей диазония, в то время как продуктом диазотирования 2- и 4-аминопиридина чаще всего являются соответствующие пиридоны:

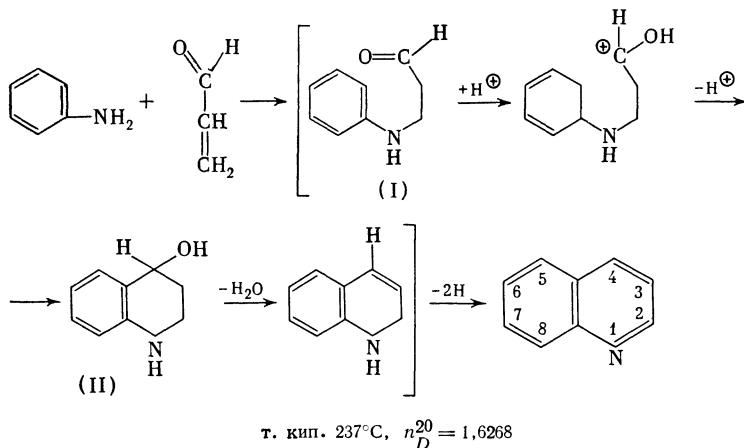


Неустойчивость солей диазония в последнем случае, по-видимому, связана с дестабилизирующим действием на них азота кольца.

2. Хинолин и изохинолин

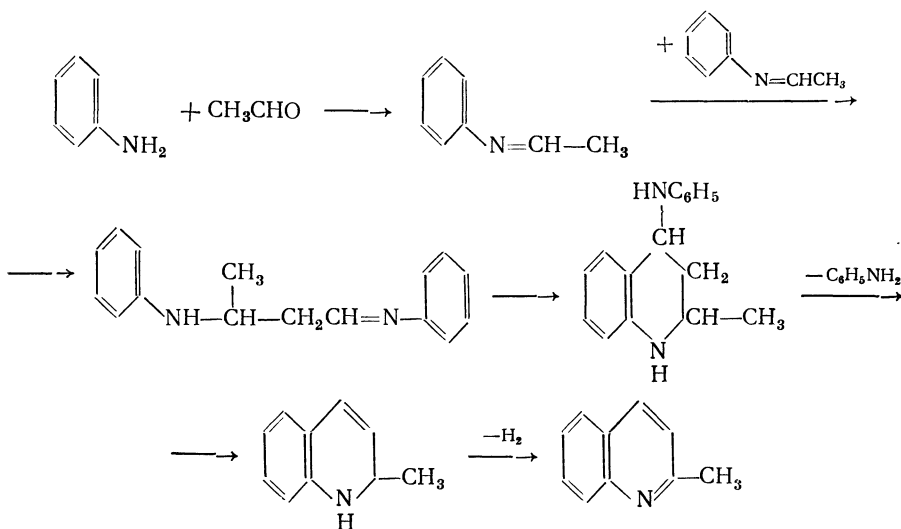
Хинолин и его производные представляют собой практически самостоятельный класс соединений, хорошо изученных в теоретическом отношении. Однако в большинстве химических проявлений хинолин сильно напоминает пиридин. К наиболее известным методам получения хинолина относятся синтезы Скраупа и Дёбнера—Миллера. Оба синтеза включают стадию образования дигидрохинолинового производного. В качестве исходных веществ в синтезе Скраупа употребляются анилин и глицерин. При добавлении к реакционной смеси сульфата железа в концентрированной серной кислоте сначала про-

исходит дегидратация глицерина в акролеин, который затем присоединяется к молекуле анилина с образованием промежуточного продукта (I):

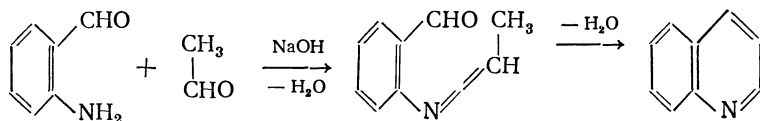


Образующийся в кислой среде карбокатион вступает в реакцию электрофильного замещения и после дегидратации продукта замещения (II) получается дигидрохиолин. Последняя стадия синтеза заключается в дегидрировании дигидрохиолина в хиолин при помощи нитробензола как дегидрирующего реагента.

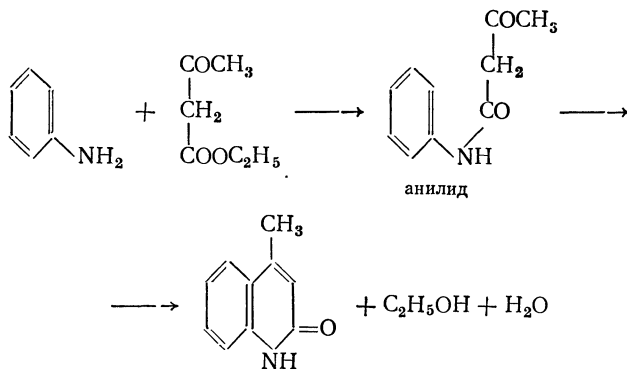
Синтез Дюбнера—Миллера в принципе не отличается от синтеза Скраупа и особенно часто применяется для получения хинальдина-2-метилхинолина. В качестве исходных веществ в этом случае берутся анилин и ацетальдегид, а также концентрированная серная кислота:



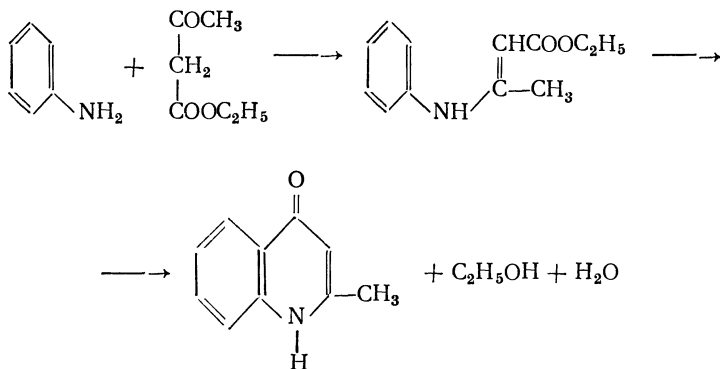
Из других методов получения хинолина и его производных следует упомянуть синтез Фридлиндера и синтез Кнорра и Конрада—Лимпаха. По первому методу хинолин получается конденсацией *o*-аминобензальдегида с ацетальдегидом в присутствии NaOH с последующей циклизацией образовавшегося продукта:



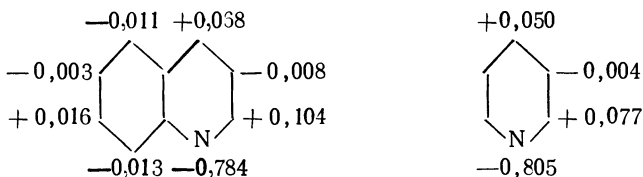
Второй метод включает конденсацию анилина с ацетоуксусным эфиром в сильноокислой среде (конц. H_2SO_4) при $80\text{--}100^\circ\text{C}$:



Синтез Кнорра, таким образом, осуществляется в результате нуклеофильной атаки по сложноэфирной группе эфира β -кетокислоты. При атаке нуклеофила по кетонной группе (синтез Конрада—Лимпаха) получается также производное хинолина, но через образование промежуточного енамина (масло, $240\text{--}250^\circ\text{C}$):



В хинолине электронная плотность смещается в сторону бензольного кольца. Это видно из сравнения молекулярных диаграмм хинолина и пиридина:



Некоторое представление об изменении реакционной способности отдельных атомов в пиридиновом кольце хинолина по сравнению с теми же атомами в самом пиридине дают величины энергии локализации, рассчитанные для каждого из этих гетероциклов (табл. 16).

Таблица 16

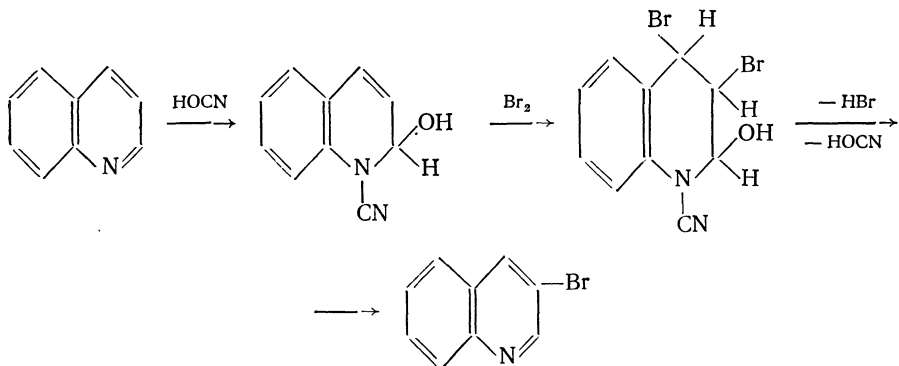
Гетероцикл	Положение	Энергия локализации, кДж		
		при электрофильном замещении	при радикальном замещении	при нуклеофильном замещении
Пиридин	1	—	—	—
	2	200,2	188,2	176
	3	190,5	190,5	190,5
	4	202,5	190,1	177,7
Хинолин	1	—	—	—
	2	202,8	183	167,2
	3	186	186	186
	4	185,6	172,5	159,7
	5	175	171,8	168,7
	6	186	186	186
	7	189,3	185,5	180,7
	8	172	172	172

Приведенные в табл. 16 величины соответствуют экспериментально полученным результатам, которые показывают, что если электрофильное и радикальное замещение происходят преимущественно в бензольном цикле хинолина и гораздо легче, чем в пиридине, то реакция нуклеофильного замещения обычно протекает в пиридиновом кольце, причем более энергично, чем в самом пиридине.

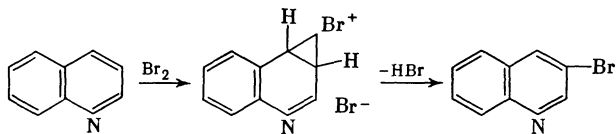
Как и пиридин, хинолин может вступать в реакцию либо в виде нейтральной молекулы, либо в виде сопряженной кислоты. В реакциях электрофильного замещения, протекающих обычно в кислой среде, молекула хинолина участвует в виде сопряженной кислоты. Это обстоятельство в еще большей степени влияет на усиление нуклеофильных свойств пиридинового цикла в хинолине. В реакции нитрования хинолина при 0° С получается 52,3% 5-нитро- и 47,7% 8-нитропроизводного, в реакции бромирования — 51% 5-бром и 49% 8-бромпроизводного. Бромирование в сильноокислой среде приводит в конце концов к 5,6,8-трибромхинолину. И в этом, и в другом случае замещение происходит только в бензольном ядре. Но известны примеры, когда в результате бромирования хинолина в слабоокислой среде (уксусная кис-

лота) образуются 3-бромхинолин, 3,6-дибромхинолин и 3,6,8-трибромхинолин.

Существует два объяснения образования 3-галогенпроизводных хинолина. Одно из них предполагает не только первоначальное присоединение электрофильной части реагента по атому азота хинолина, но и одновременное присоединение нуклеофильной части реагента в положение 2 этого гетероцикла. Образуется 1,2-дигидропроизводное хинолина. Нарушение ароматичности пиридинового кольца в хинолине при этом позволяет в дальнейшем осуществляться реакции присоединения электрофильного реагента по двойной связи. И, наконец, отщепления галогеноводорода и молекулы растворителя или иного вещества приводит к образованию 3-бромхинолина. Ниже это объяснение иллюстрируется следующей схемой бромирования N-хинолина в слабокислой среде:

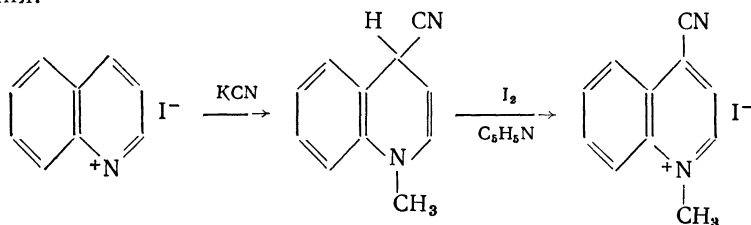


Другое объяснение образования 3-галогенпроизводных хинолина допускает промежуточное образование катиона бромония:

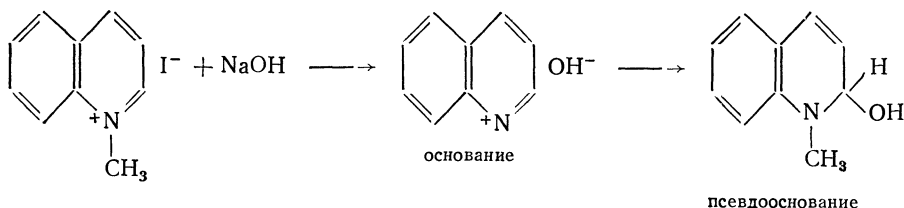


Реакции нуклеофильного замещения, как и следовало ожидать, более характерны для хинолина, чем реакции электрофильного замещения. Нуклеофильное замещение происходит обычно в пиридиновом кольце в положениях 2 и 4. Взаимодействие хинолина со щелочью при температуре около 300°C приводит к образованию 2-хинолина. Другая реакция нуклеофильного замещения, ведущая к получению 2-аминохинолина, протекает при действии на хинолин амидов щелочных металлов в среде жидкого аммиака. Благодаря тому, что энергия локализации при нуклеофильном замещении в хинолине значительно ниже, чем в случае пиридина (см. табл. 16), уменьшение ароматичности в системе хинолина при осуществлении первой стадии реакции нуклеофильного замещения — нуклеофильного присоединения — незначительно. Вследствие этого и тенденция к реароматизации, т.е. переход

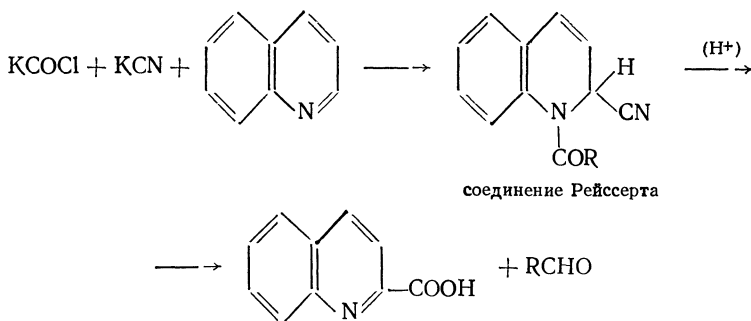
В стадию отщепления гидрид-иона (особенно в отсутствие сильных акцепторов гидрид-иона), ослабевает. В конечном счете при наличии сильнополяризованной связи реакция нуклеофильного замещения может быть заторможена на стадии присоединения, например, при наличии катиона хинолиния, где имеется поляризованная связь N^1-C^2 . Хинолиниевые соли с цианидом калия образуют 1,4-продукты присоединения:



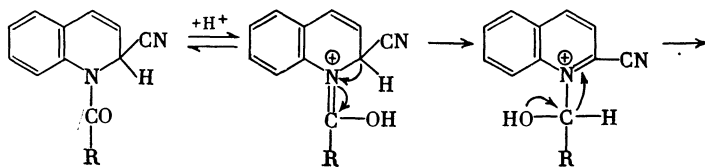
Щелочной гидролиз соли хинолиния иногда останавливается на стадии образования псевдооснования:

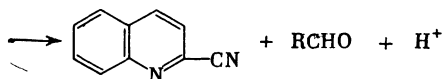


Одна из важных реакций хинолина — реакция Рейссера:

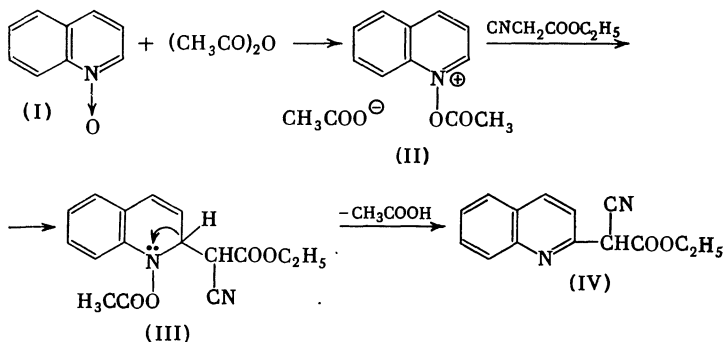


Соединения Рейссера обычно используются для превращения хлорангидридов жирных и ароматических кислот в соответствующие альдегиды. Предложен следующий механизм образования альдегидов из соединений Рейссера в присутствии кислотных катализаторов:



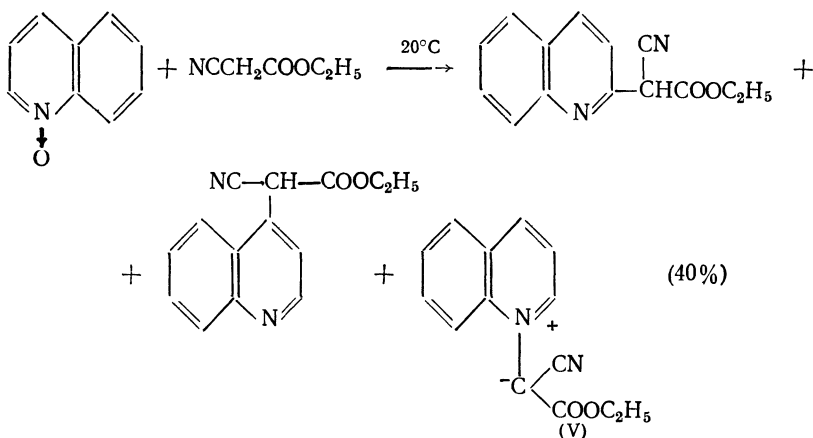


Особенно легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения N-окиси хинолина. Реакция N-окиси хинолина с циануксусным эфиром протекает при низкой температуре в среде уксусного ангидрида с образованием этилового эфира α -циан-2-хинолинуксусной кислоты (IV):

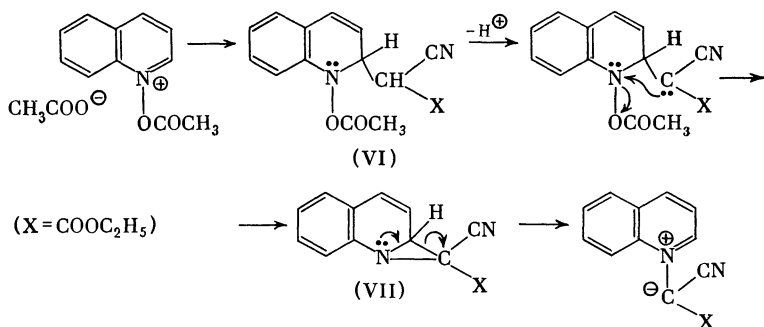


По-видимому, сначала молекула уксусного ангидрида присоединяется к N-окиси хинолина с образованием ацетата N-ацетоксихинолиния (II). Затем образовавшийся ацетат-анион действует как основание, отщепляет протон от метиленовой группы циануксусного эфира, и возникший карбоанион атакует «обедненное» электронами положение 2 хинолинового кольца с образованием производного 1,2-дигидрохинолина (III). Последующее элиминирование уксусной кислоты приводит к конечному продукту реакции (IV). Легкая поляризуемость связи N—O в промежуточном соединении (III) способствует ее разрыву.

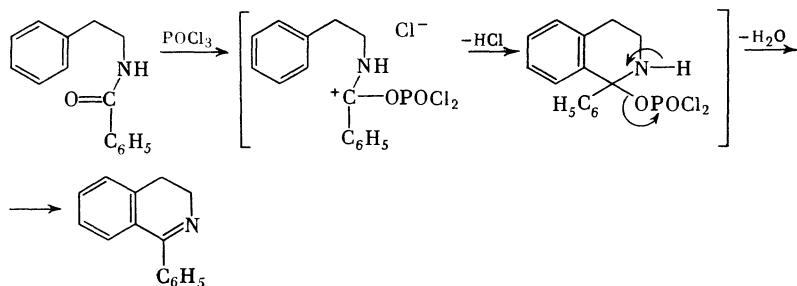
Интересно, что при разбавлении уксусного ангидрида полярным растворителем (диметилформамид, диметилсульфоксид или пиридин) в той же реакции образуются значительные количества ильда хинолиния (V):



Возможный механизм реакции связан с образованием промежуточного 1,2-дигидрохинолина (VI), который после отщепления протона перегруппировывается в трициклическую систему с азиридиновым кольцом (VII). Последняя изомеризуется в конечный продукт реакции:

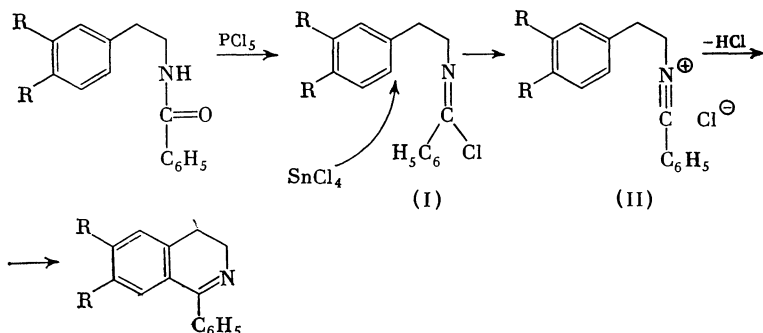


Методы получения, свойства и реакции изохинолина мало отличаются от синтеза и свойств хинолина. Один из самых распространенных методов получения изохинолина — реакция Бишлера—Напиральского. В основе этой реакции лежит циклодегидратация ацилпроизводных β-фенилэтиламина с образованием 3,4-дигидроизохинолинов:



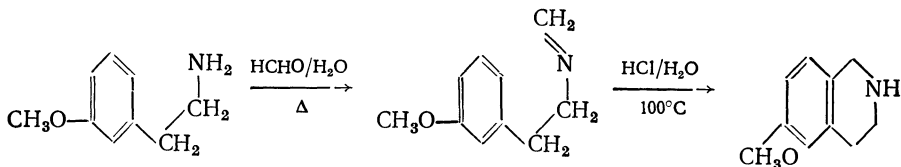
Реакция начинается с атаки дегидратирующего агента по атому кислорода карбонильной группы.

В зависимости от условий механизм реакции Бишлера—Напиральского может быть различным. Так, в присутствии кислот Льюиса циклизация промежуточного продукта (I) ускоряется в результате активации *орто*-положения в ароматическом кольце и одновременного связывания кислотой Льюиса отщепляющегося хлорид-иона:

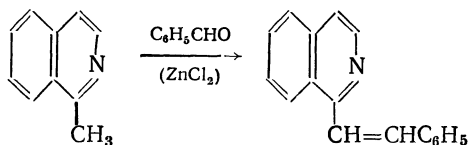


Установлено, что реакция может протекать и в две стадии с образованием промежуточного иона нитрилия (II). Наличие электроноакцепторных заместителей в бензольном ядре благоприятствует образованию производных изохинолина.

В синтезе алкалоидов группы изохинолина большую роль играет получение тетрагидроизохинолинов методом Пикте—Шпенглера. По этому методу β -арилэтиламы конденсируются с карбонильными соединениями в кислой среде. Реакция в целом, и в особенности стадия циклизации, протекает в довольно легких условиях:

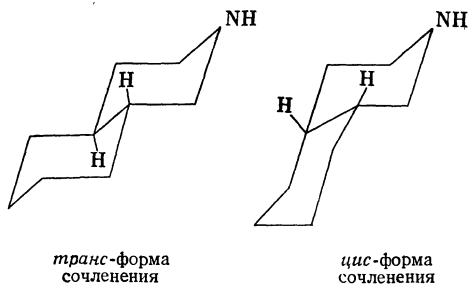


Как и в случае хинолина, все реакции электрофильного замещения, кроме реакции галогенирования, протекают в положениях 5 и 8 бензольного кольца. Поскольку в изохинолине атом азота находится не в положении 1, а в положении 2, распределение электронной плотности в его цикле несколько иное по сравнению с циклом хинолина. Вследствие такого изменения распределения электронной плотности, например, бромирование изохинолина происходит в положении 4, а не в положении 3, как в хинолине. Реакция нуклеофильного замещения в изохинолине легче всего протекает в положение 1, а не в положение 3, причем значительно легче, чем аналогичное замещение в положении 2 хинолина. Последнее обстоятельство объясняется двойным электроноакцепторным действием бензольного ядра и атома азота на C^1 . Поэтому галоген в положении 1 легко подвергается нуклеофильному замещению, а метильная группа в этом же положении вступает в конденсацию с альдегидами:



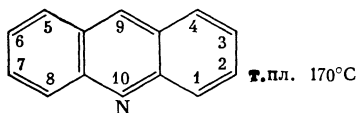
Как уже известно, в молекулах восстановленных форм пиридина не все атомы находятся в одной плоскости. Частично и полностью гидрированные шестичленные циклы не обладают ароматическими свойствами. То же самое относится и к бензопиридиновым гетероциклам, с той только разницей, что в этом случае молекулам для выхода из одной плоскости требуется большая степень гидрирования, а пространственные конфигурации этих молекул, кроме *цис*- и *транс*-изомерных форм, могут различаться и типом сочленения колец. Последнее поло-

жение удобно проиллюстрировать на примере декагидроизохинолина:

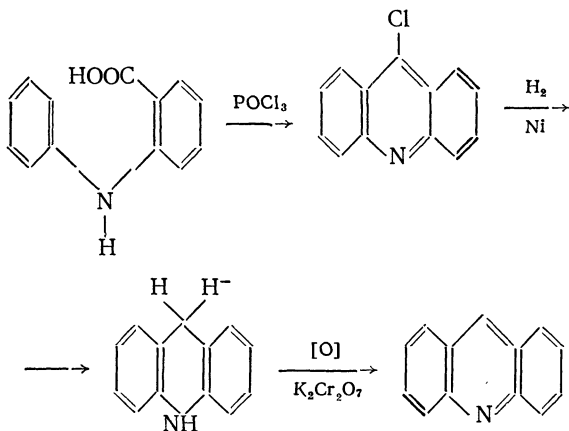


3. Акридин

Конденсированная система, состоящая из двух бензольных и одного пиридинового колец, носит название акридин:

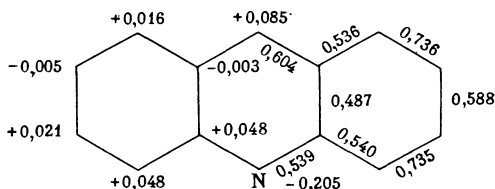


Акридин лучше всего получать восстановлением 9-хлоракридина над скелетным никелевым катализатором при атмосферном давлении и комнатной температуре с последующим окислением образующегося акридина бихроматом калия. 9-Хлоракридин можно получить при взаимодействии дифениламино-2-карбоновой кислоты с POCl_3 :

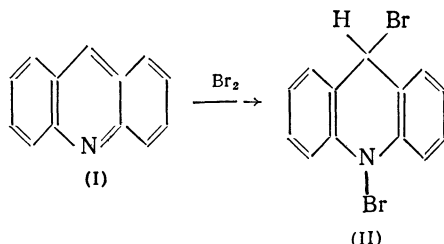


Акридин — гетероциклическое соединение с ясно выраженными ароматическими свойствами (энергия делокализации 399, 1 кДж).

Согласно молекулярной диаграмме акридина



реакции электрофильного замещения должны протекать с большим трудом и преимущественно в положение 3, что подтверждено экспериментом. Например, реакция нитрования акридина дает смесь 1-, 2-, 3- и 4-нитроакридинов в соотношении 25:1:130:5. Реакцию Фриделя—Крафтса для акридина осуществить не удалось. Нуклеофильное замещение в акридине, согласно распределению электронной плотности, успешнее всего должно протекать по С⁹. Исследования нуклеофильных реакций в ряду акридина подтвердили правильность такого предположения. 9-Аминоакридин был получен из акридина действием на него амида натрия. Для акридина легко протекает с различными реагентами реакция присоединения в центральном кольце по положениям 9 и 10, которая в значительной степени обратима. По схеме такого присоединения идет образование 9,10-дибромакридана:



Аналогично проходит образование 9-цианакридина при действии на акридин цианистым водородом, 9-бутилакридана — при действии бутиллития. Механизм подобных реакций присоединения не выяснен. По-видимому, образование структуры (II) энергетически более выгодно.

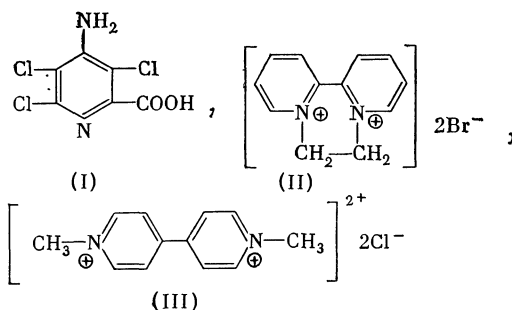
Многие реакции акридина напоминают реакции пиридина и хинолина — образование N-окиси при действии надкислот, образование и таутомерия акридонов, образование четвертичных солей и т. д.

4. Практическое применение пиридина, хинолина, изохинолина, акридина и их производных

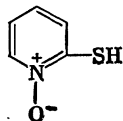
Крупнотоннажное производство пиридиновых и хинолиновых оснований обеспечивается в основном коксохимической промышленностью. В настоящее время в СССР производится примерно 60 000 т этих продуктов ежегодно. При коксовании угля выделяются пиридин, хинолин и их алкильные производные. В дальнейшем эти соединения используются в производстве пестицидов, поверхностно-активных веществ, специального каучука, ионообменных смол, медицинских препаратов, витаминов и т. д.

Пиридин является прекрасным органическим растворителем. В некоторых органических реакциях он выступает как основной катализатор или как водоотнимающий реагент, поскольку образует с водой гидратную структуру $C_5H_5N \cdot 3H_2O$. Безводный пиридин является хорошим растворителем и для многих неорганических солей, в частности бромида серебра, хлоридов меди (I) и (II), сулемы, нитрата свинца.

Ряд производных пиридина играет исключительную роль в производстве пестицидов. Синтезированные гербициды тордон-4-амино-3,5,6-трихлорпиридиновая кислота (I), диквот (1,1'-этилен-2,2'-дипиридилбромид) (II), параквот (1,1'-диметил-4,4'-дипиридилхлорид) (III) уничтожают почти все сорняки, не причиняя большого вреда почве, семенам и птицам:

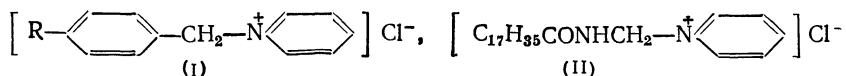


Некоторые N-окси пиридинов используются в качестве активных фунгицидов, и среди них придинтиол-2-оксид-1:



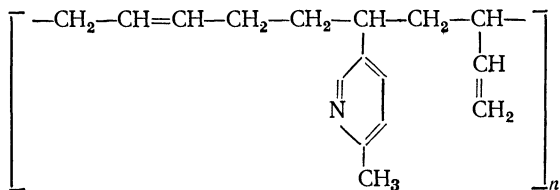
С другой стороны, N-окись 2,6-лутидина оказалась хорошим стимулятором роста овощных культур.

Полученные при коксовании углей пиридин, хинолин и их производные используются для синтеза поверхностно-активных веществ основного характера. Такие вещества обладают эмульгирующими, гидрофобизирующими, ингибирующими и другими свойствами. Среди них следует отметить катапин (I), зелан (II), метилвинилпиридин:

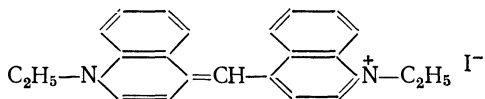


Для промышленного производства шин и других каучуковых изделий с повышенной прочностью и устойчивостью к истиранию используются винилпиридиновые каучуки, в качестве сырья при получении которых применяются алкилзамещенные пиридины, получаемые на коксохимических заводах.

При совместной полимеризации бутадиена и 2-метил-5-винилпиридина эмульсионным методом получен бутадиенметилвинилпиридиновый каучук, обладающий удовлетворительной морозостойкостью, хорошей бензостойкостью, инертным отношением к органическим растворителям:



Метилвинилпиридиновый каучук применяется для изготовления резиновых технических изделий, работающих в интервале температур $-65 \div +200^\circ\text{C}$. За последнее время появились данные об использовании 2-метил-5-винилпиридина в качестве полупродукта при изготовлении ионнообменных смол и искусственных волокон. Красители, объединяемые под общим названием цианиновые, содержат в своем составе чаще всего хинолиновые структуры и употребляются в цветной фотографии. Типичным представителем таких красителей является цианиновый синий:

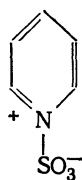


Цианиновый синий усиливает чувствительность эмульсионного слоя к оранжево-красной области спектра. Известны и другие хинолиновые красители с аналогичными или несколько измененными свойствами. Соединения акридина также послужили исходными веществами для создания нового типа красителей — акридиновых красителей. Акридиновые красители — основные красители и используются для окраски хлопка и кожи. Наиболее важными представителями этого класса красителей являются хризанилин (желто-коричневый цвет) и акридиновый желтый (желтый цвет). Оба красителя применяются главным образом для окраски кожи:

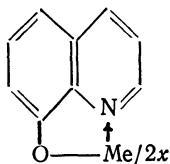


Производные пиридина, хинолина и акридина нашли применение в препаративной органической химии и аналитической химии. В качестве примеров в этом отношении можно привести пиридинсульфотриоксид (I), применяемый в органической химии для мягкого сульфирования, и

8-оксихинолин (II), применяемый в аналитической химии для осаждения и определения ионов металлов:



(I)



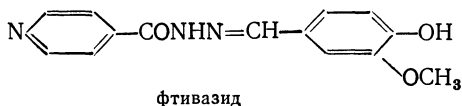
(II)

В последнем случае образуются хелатные (клетнеобразные) комплексы вследствие близкого расположения гидроксильной группы и атома азота в 8-оксихинолине.

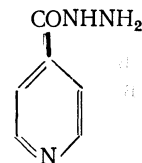
Особое место занимает производство никотиновой кислоты, которая в качестве главной составной части витаминов PP и B₆ добавляется к кормам для повышения продуктивности в животноводстве.

При парофазном окислении коксохимического хинолина над ванадиевым катализатором озоном никотиновая кислота получается с выходом 98—99%.

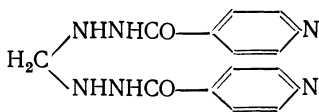
Многие искусственные производные пиридина применяются в качестве лекарственных препаратов. Среди них следует в первую очередь отметить группу препаратов, обладающих сильным противотуберкулезным действием. Основными представителями этой группы являются фтивазид, тубазид и метазид:



фтивазид

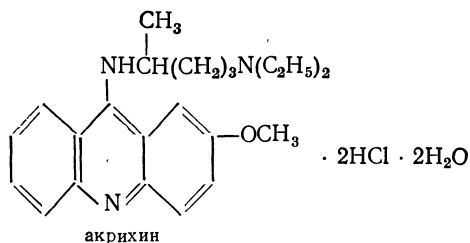


тубазид

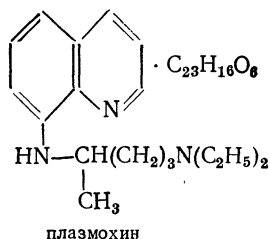


метазид

Другая группа лекарственных веществ, синтезированных из производных акридина, — активные противомаларийные препараты. К ним относятся акрихин и плазмохин:

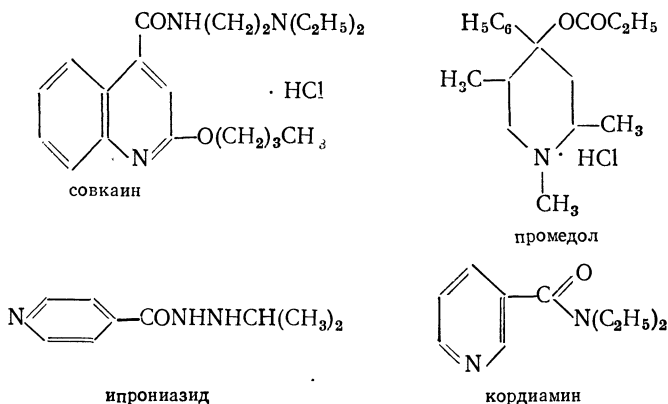


акрихин



плазмохин

Некоторые лекарственные препараты, содержащие пиридиновый цикл, завоевали широкую известность и при лечении других заболеваний: совкаин и промедол — сильнейшие анестезирующие средства, ипрониазид — эффективный стимулятор нервной системы, кордиамин — средство, применяемое при сердечных заболеваниях:



Пожалуй, ни одно гетероциклическое соединение не приобрело такого теоретического и практического значения в органической химии, как пиридин. При изучении химизма других гетероциклов еще неоднократно будут проводиться аналогии и сравнения с пиридином, представляющим собой в этом отношении своеобразный эталон.

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ ФОСФОРА В КОЛЬЦЕ. ФОСФОРИН (ФОСФОБЕНЗОЛ)

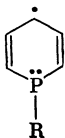
Фосфорин получен совсем недавно, лишь в 1971 г. Однако в последние годы наблюдается бурное развитие химии производных этого соединения, аналогичное стремительному прогрессу в химии этиленмина. Участие атома фосфора со всеми его особенностями в сопряженной циклической системе представляет огромный теоретический интерес.

Структура атома фосфора сильно отличается от структуры азота. Ковалентный радиус фосфора больше ковалентного радиуса азота на 0,4 Å; длина связи P—C в третичных фосфинах (1,83—1,94 Å) больше, чем связь N—C в третичных аминах (1,47 Å); валентный угол C—P—C в третичных фосфинах равен 98,9—99,1°, и атом фосфора находится в вершине тригональной бипирамиды; валентный угол C—N—C в третичных аминах равен 107—108°, что приблизительно соответствует углу тетраэдра.

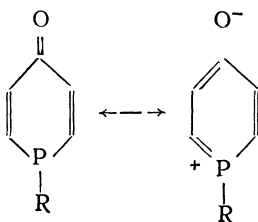
В соединениях атом фосфора может находиться либо в трехвалентном, либо пятивалентном состояниях. Поэтому первая проблема, возникшая перед исследователями фосфобензола, состояла в установлении в нем валентного состояния фосфора.

Если в фосфобензоле фосфор находится в трехвалентном состоянии, то он должен проявлять электронные свойства пиррольного азота.

Участие Р-атома пиррольного типа в шестичленных циклах — явление необычное. Простейшая мыслимая шестичленная система с Р-атомом в этом случае должна быть неустойчивой из-за своей радикальной природы (7π -электронов):



Можно ли стабилизировать эту систему? По-видимому, да. Во-первых, можно укрепить хиноидную структуру гетероцикла путем введения сильного электроноакцептора, который принял бы «лишний» электрон из шестичленной пиррольной системы. Так, соединение типа фосфоринона должно быть достаточно устойчивым:



Во-вторых, стабилизация шестичленного фосфорсодержащего гетероцикла может быть произведена за счет введения его в сложные циклические системы типа:

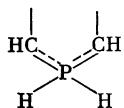


Известно, что такие системы легко окисляются с образованием катионной структуры. В форме солей эти соединения должны быть весьма устойчивыми, но при этом нарушится копланарность системы, т. е. сильно ослабнут их ароматические свойства*.

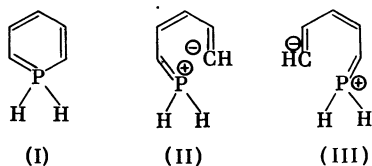
Если в фосфобензоле фосфор находится в пятивалентном состоянии, то он должен проявлять свойства пиридинового азота. Основная трудность при создании модели таких систем заключается в том, что нужно решить вопрос: за счет d -орбитали или за счет p -орбитали образуется двойная связь $C=P$ в фосфобензоле. При этом нельзя забывать, что в отличие от атома азота атом фосфора представляет собой бипирамиду, т. е. нужно учитывать ограниченность числа вариантов вклю-

* Все эти рассуждения приводятся без учета влияния d -орбиталей атома фосфора при образовании шестичленного цикла и поэтому могут быть приняты лишь в самом грубом приближении.

чения С—Р-связей в цикл из-за пространственных затруднений. В настоящее время известно три модели молекулы фосфобензола с пятивалентным фосфором. Первую модель предложил в 1960 г. Дьюар. В ней предполагается существование $p_\pi - d_\pi$ -связей между атомом фосфора и соседними атомами углерода. В связях участвуют две ортогональные $3d_\pi$ -орбитали ($3d_{yz}$ - и $3d_{xz}$ -гибриды) фосфора. Это обстоятельство с теоретической точки зрения может привести к образованию локальной трехцентровой π -системы, состоящей из атома фосфора и двух атомов углерода:



Участие двух ортогональных $3d_\pi$ -орбиталей в связях Р—С может быть выражено и с помощью следующих резонансных структур:



В этом случае циклическое сопряжение нарушается при атоме фосфора, и гетероцикл становится эквивалентным открытой системе (структура (I) эквивалентна (II) \leftrightarrow (III))¹.

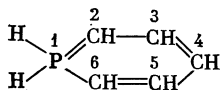
Другая модель молекулы фосфобензола была предложена Фукуи в 1961 г. Она также предполагает существование связи $p_\pi - d_\pi$ между фосфором и углеродом. Однако в отличие от модели Дьюара здесь в связи участвует лишь одна d_π -орбиталь, и структура фосфобензола максимально приближается к структуре бензола.

Наконец, третья модель фосфобензола предложена Месоном в 1965 г. Она принадлежит к моделям, изображающим «антихюккелевские» соединения, т.е. циклические сопряженные системы, не подчиняющиеся правилу Хюккеля ($4n + 2$). В модели рассматривается участие в связи Р—С d_{xz} - и d_{xy} -орбиталей. d_{xy} -Орбиталь направлена под острым углом к плоскости гетероцикла и делокализована лишь в незначительной степени. Она слабо взаимодействует с p -орбиталями атомов углерода.

Таким образом, во всех трех моделях молекулы фосфобензола речь идет о $p_\pi - d_\pi$ -связи между углеродом и фосфором. Энергетически эта связь менее выгодна по сравнению со связью $p_\pi - p_\pi$. В последние годы с помощью метода ССП МО ЛКАО показано, что π -связи атома фосфора в фосфобензоле осуществляются главным образом за счет $3p_z$ -, $3d_{xz}$ - и $3d_{yz}$ -орбиталей. σ -Связи фосфора с углеродом осуществляются за счет гибридной орбитали $s^{0,10}, p^{0,70}, d^{0,20}$.

Таблица 17

Модель	Энергия делокализации, кДж	Электронные заряды				Энергия высшей занятой молекулярной орбитали, кДж	Энергия нижней свободной молекулярной орбитали, кДж	Энергия локализации, кДж	
		q_1	$q_2=q_6$	$q_3=q_5$	q_4			при нуклеофильном замещении в положении 2	при электрофильном замещении в положении 4
Дьюара Фукуи Месона	131,2	0,892	1,168	0,843	1,070	-24	149,2	153,7	
	144	0,687	1,074	1,016	1,142	-75	162	171	
	82,5	0,410	1,384	0,748	1,333	-16,5	100,5	110	



фосфобензол

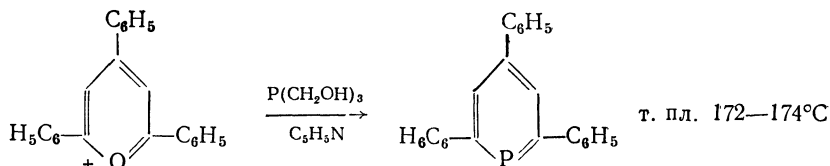
Как и следовало ожидать, наибольшее значение энергии делокализации получено для модели Фукуи. По-видимому, и ароматические свойства молекулы фосфобензола в этой модели выражены очень сильно. Положительный заряд на фосфоре во всех трех моделях свидетельствует в пользу модели Дьюара. Вместе с тем во всех случаях значительный отрицательный заряд сосредоточивается на С4. Вследствие этого молекула фосфобензола должна быть сильно поляризована и иметь довольно большой дипольный момент. Электрофильная атака на атом углерода в положении 4 также должна развиваться успешно. Нуклеофильное замещение в фосфобензоле согласно распределению электронной плотности и величинам энергии локализации легче всего должно происходить в положении 2. Следует заметить, что как электрофильное, так и нуклеофильное замещение характерно лишь для модели фосфобензола Фукуи. Величины граничной орбитальной энергии свидетельствуют о прочности этой модели и неустойчивости молекулы фосфобензола по типу Месона.

Наконец, в последние годы расчеты, произведенные по методу CNDO/2, показали, что вклад $3p_z$ -орбитали фосфора в образование π -связи кольца больше, чем его d -орбитали. В отличие от пиридина, где высшей заполненной молекулярной орбиталью является орбиталь с неподеленной электронной парой, в фосфобензоле высшей заполнен-

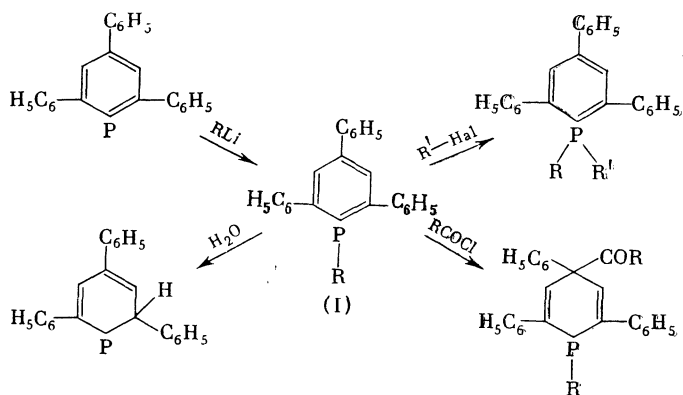
ной орбиталью является π -орбиталь, а неподеленная электронная пара имеет более выраженный s -характер, чем в пиридине.

Таковы теоретические прогнозы относительно строения и реакционной способности фосфобензола. Что же показывает эксперимент?

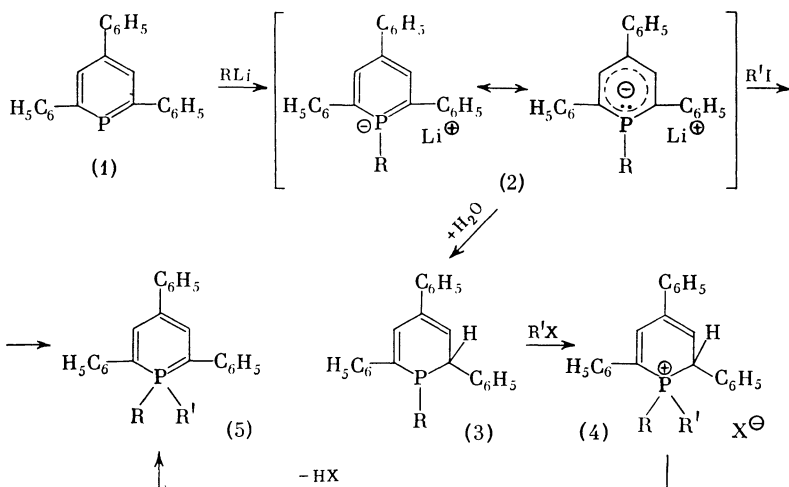
В 1966 г. из фторбората 2,4,6-трифенилпирилия и триметиллолфосфина в пиридине был получен 2,4,6-трифенилфосфобензол, содержащий фосфор в трехвалентном состоянии:



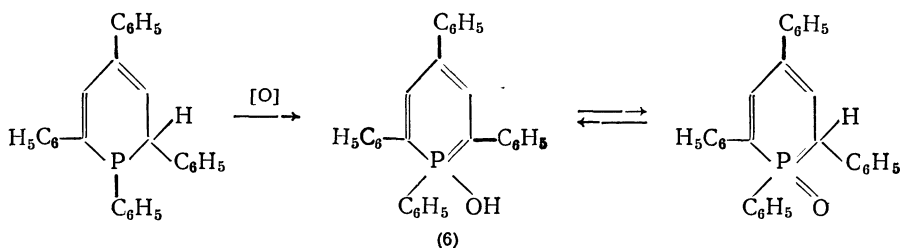
2,4,6-Трифенилфосфобензол (2,4,6-трифенилфосфорин) представляет собой кристаллическое вещество. УФ-спектр этого соединения ($\lambda_{\max} = 278$ нм) обладает сильным bathochromным сдвигом по сравнению с УФ-спектром 2,4,6-трифенилбензола ($\lambda_{\max} = 245$ нм) и УФ-спектром пиридина ($\lambda_{\max} = 254$ нм). Это явление косвенно указывает на ослабление ароматических свойств в фосфобензоле. Попытки заместить фосфорины по атому фосфора с помощью галогеналкилов и даже фторбората триэтилоксония закончились неудачей. Но алкилирование удается провести, если при комнатной температуре предварительно подействовать на фосфорин бутил- или фениллитием. При этом в качестве промежуточного продукта образуется анион (I), который, вступая дальше в реакцию с алкилгалогенидами, дает 1,1-дизамещенный фосфорин. Анион (I) может вступать в реакцию с хлорангидридами кислот, гидролизаться в водно-щелочных растворах с образованием 1,2-дигидрофосфобензола:



В настоящее время предложен следующий механизм алкилирования фосфобензола с помощью литийорганических соединений:

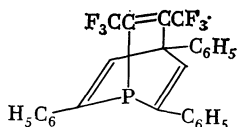


В противоположность нуклеофильному замещению в пиридине, здесь отрицательная частица взаимодействует прямо с атомом фосфора с расширением электронной оболочки последнего до децета электронов (2). Затем при гидролизе (2) образуются 1-алкил- или 1-арил-1,2-дигидрофосфобензолы, которые могут быть выделены. Так, при $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ выделен 1,2-дигидрофосфобензол (т. пл. $144\text{--}145^\circ\text{C}$). При окислении (3) ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) с помощью перекиси водорода при 0°C в ацетоне был получен оксид фосфорина (6) — кристаллическое вещество:

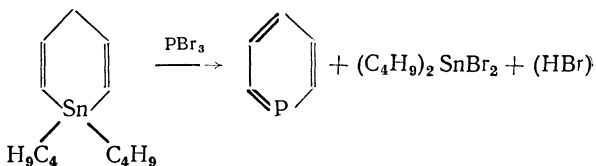


Наличие таутомерного равновесия в оксиде фосфорина установлено с помощью УФ-спектроскопии.

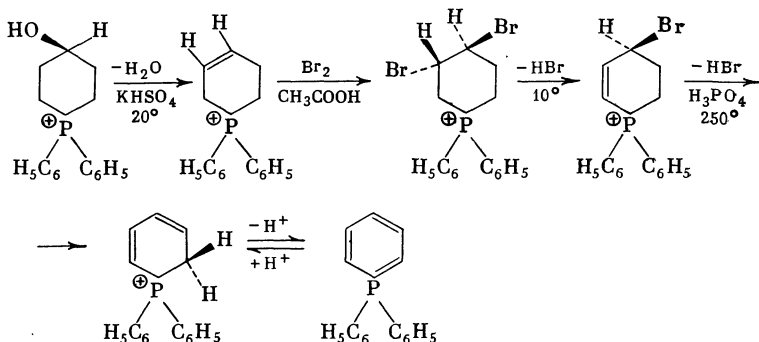
С сильным диенофилом гексафтор-2-буеном 2,4,6-трифенилфосфобензол дает аддукт:



В 1971 г. Эше получил фосфобензол (II) при взаимодействии 1,4-дигидро-1,1-дибутилстаннобензола (I) с трехбромистым фосфором:



1,1-Дифенилфосфобензол является наиболее изученным производным фосфобензола, в котором фосфор находится в пятивалентном состоянии. Он был получен по реакции

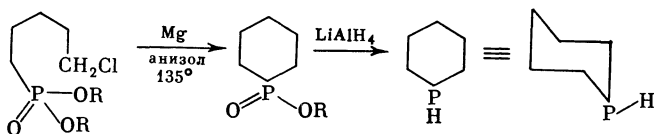


Последняя стадия проводится в разбавленном щелочном растворе. Объем экспериментальных исследований фосфобензола еще велик. Пока нет данных о реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду фосфобензола, не выявлены в достаточной степени ароматические свойства этого соединения. Однако и полученные результаты свидетельствуют о достаточной стабильности фосфоринového цикла, что согласуется с моделью Фукуи. Основные свойства фосфобензола и электронодонорная способность фосфора согласуются и с моделью Фукуи, и с моделью Дьюара. Хотя пример 1,1-дифенилфосфобензола в этом отношении не очень удачен. Две фенильные группы у атома фосфора создают значительные стерические препятствия вокруг него и «маскируют» его истинный характер. Максимум в УФ-спектре 1,1-дифенилфосфобензола равен 409 нм. Эта величина находится в соответствии с рассчитанным максимумом УФ-спектра для модели Дьюара 349—432 нм (для модели Фукуи 290 нм). Наоборот, расчеты электронных зарядов и энергии делокализации, приведенные для 1,1-дифенилфосфобензола, лучше всего согласуются с моделью Фукуи:

q_1	q_2	q_3	q_4	q_5	q_6	$E_{\text{делокал}}$, кДж
1,062	0,996	1,086	0,772	1,006	0,998	164,2

Эти же расчеты показали, что степень перекрытия $2p_\pi$ — $3d_\pi$ -орбиталей между углеродом фенильного радикала и фосфором ниже, чем между фосфором и соседним углеродом в кольце.

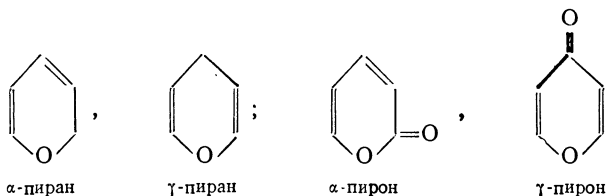
В литературе имеются сведения о получении фосфоринанов — восстановленной формы фосфорина — по следующей реакции:



Фосфоринан — легко окисляющаяся жидкость, кипящая при 110°C .

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ КИСЛОРОДА В КОЛЬЦЕ

С точки зрения обычных валентных представлений шестичленный цикл, содержащий атом кислорода, может быть представлен в виде пирановых структур или их производных — пиранов:



Многочисленные попытки получить сам α -пиран до сих пор оканчивались неудачей. γ -Пиран был получен совсем недавно, но является также очень неустойчивым соединением. α - и γ -Пираны изучены лучше.

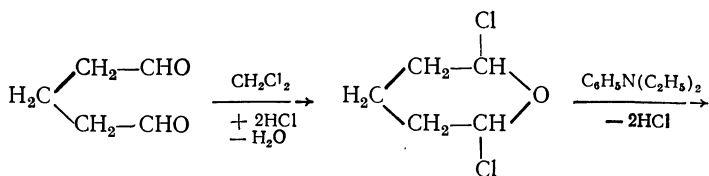
Кроме упомянутых структур известна катионная форма шестичленного гетероцикла с одним атомом кислорода — катион пирилия

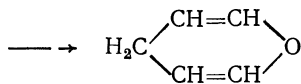


который входит в состав пирилиевых солей. Вывод о существовании таких солей сделали Колли и Тикле еще в 1899 г. Однако синтез незамещенного катиона пирилия был осуществлен лишь в 1953 г.

Пираны

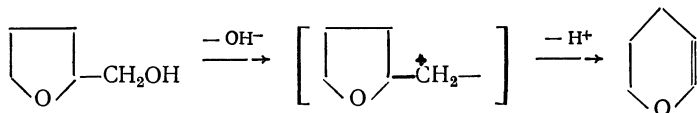
α -Пиран известен только в виде производных. γ -Пиран был синтезирован в 1962 г. из глутарового диальдегида:



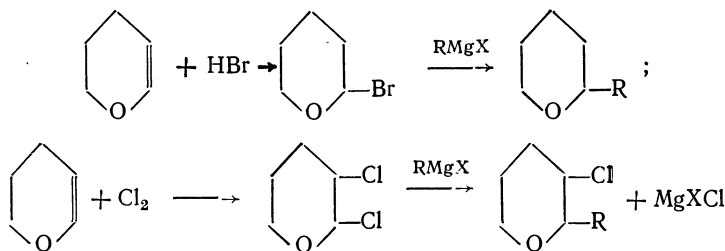


Он представляет собой нестабильное соединение, разлагающееся на воздухе. Разложение γ -пирана продолжается даже при температуре -80°C .

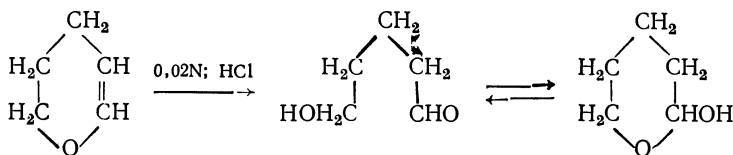
По сравнению с самими пиранами их восстановленные формы более известны в органической химии. Неполный продукт гидрирования пиранов 2,3-дигидропиран может быть получен каталитическим путем — пропусканием паров тетрагидрофурурилового спирта над окисью алюминия при температуре 350°C :



Дигидропиран является циклическим виниловым эфиром, т. е. очень реакционноспособным соединением. Он легко дает продукты присоединения по двойной связи:



Следует отметить тот факт, что атом галогена в α -положении образующегося при этом тетрагидропирана более реакционноспособен, чем атом галогена в β -положении. 2,3-Дигидропиран претерпевает расщепление кольца под действием кислот. Однако при этом имеет место таутомерное равновесие между карбонильной и полуацетальной формами, смещенное на 95% в сторону последней:



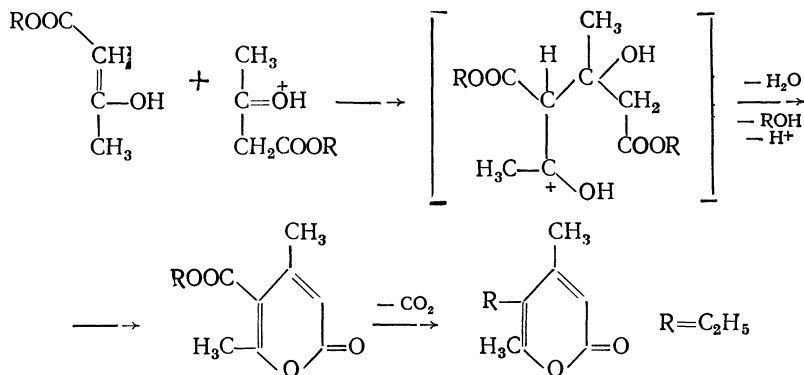
Полное расщепление дигидропиранового кольца может происходить, например, под действием бромистого водорода в инертном растворителе с образованием дибромидов.

Дигидропиран и его производные имеют важное значение в синтетической химии в качестве исходных веществ для получения труднодоступных алифатических соединений с функциональными группами в положениях 1,5.

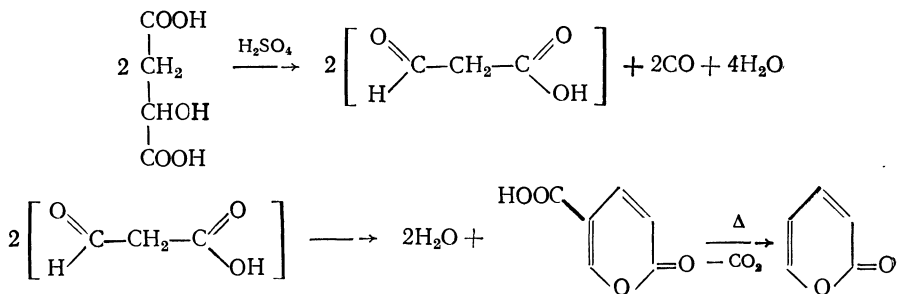
Тетрагидропираны представляют собой циклические простые эфиры. В кислой среде тетрагидропиран довольно легко раскрывает цикл.

α- и γ-Пироны

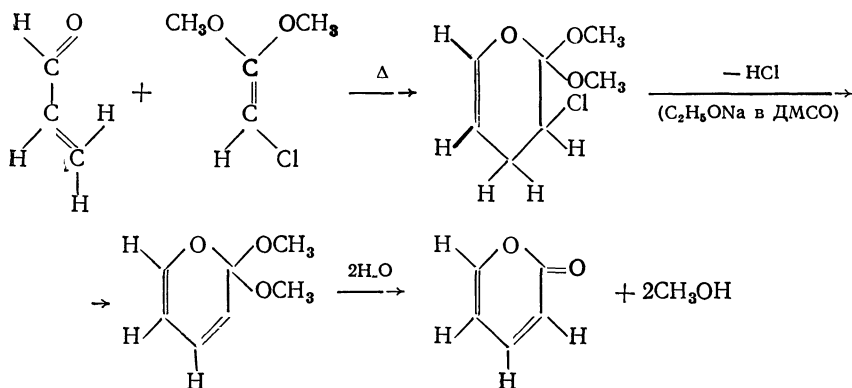
Известные методы синтеза α-пиранов можно разделить на два типа — синтез из алифатических соединений и синтез из соединений, уже содержащих шестичленный лактонный цикл. Одна из реакций первого типа — конденсация β-кетокислот, β-альдегидокислот или их эфиров под действием концентрированных кислот. Так, две молекулы ацетоуксусного эфира в этих условиях (одна молекула в енольной форме, другая — в кетонной) дают изодегидрацетовую кислоту. При нагревании этой кислоты при 160—170°C с концентрированной H₂SO₄ происходит декарбоксилирование с образованием 4,6-диметил-2-пирона:



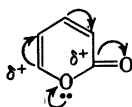
Примером реакции второго типа служит реакция декарбоксилирования кумалиновой кислоты, которая, в свою очередь, может быть получена при действии серной кислоты на яблочную кислоту:



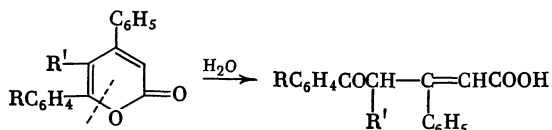
Недавно предложен новый метод получения α-пирана. Исходными веществами в этом синтезе служат ацеталь кетена и α, β-ненасыщенные карбонильные соединения. На первой стадии синтеза образуется дигидропиран, который после обработки этилатом натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре превращается в α-пирон. При этом образуются и пирильные соли:



α -Пироны как непредельные лактоны легко вступают в реакции с нуклеофильными реагентами. Обычно действие этих реагентов на α -пироны сопровождается раскрытием цикла последних, хотя и при более жестких условиях по сравнению с аналогичным расщеплением ненасыщенных γ - и δ -лактонов, содержащих одну двойную связь. Здесь, видимо, сказывается некоторая ароматичность молекулы α -пирона, возникающая за счет делокализации электронов в системе сопряженных связей цикла. Нуклеофильные реагенты обычно атакуют α -пироны в положения 2 или 6, что согласуется с представлением о распределении электронной плотности в α -пироновом кольце:



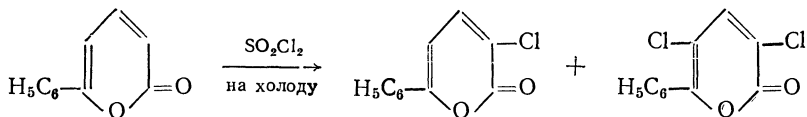
Одной из характерных реакций α -пиронов с нуклеофильными реагентами является реакция гидролиза α -пиронов в щелочной среде. Получение непредельных δ -кетокислот в этом случае можно рассматривать как нуклеофильное присоединение воды к α -пироновому циклу по 1,2- или 1,6-связям:



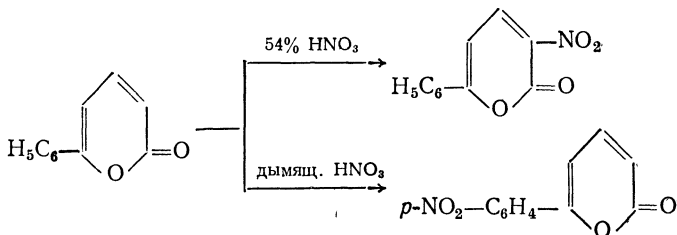
При подкислении реакционной смеси образовавшиеся непредельные δ -кетокислоты (или их соли) вновь легко циклизуются в исходные α -пироны. В другой реакции нуклеофильного присоединения — реакции α -пиронов с аммиаком или первичными аминами — наряду с образованием непредельных аминокислот получают 2-пиридоны.

Слабые ароматические свойства α -пиронов, о которых уже упоминалось, тем не менее дают возможность осуществить для этих соединений и реакции электрофильного замещения. При этом атаки элек-

трофильных реагентов будут направляться к третьему или пятому углеродному атому кольца:

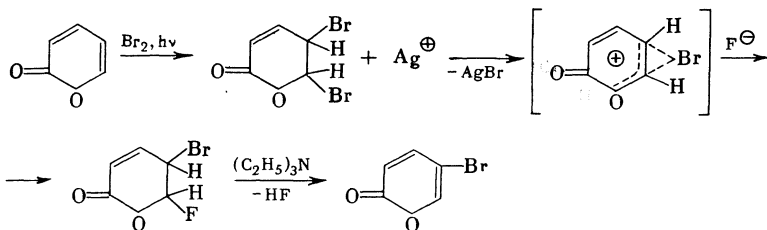


При нитровании 6-фенил-2-пирона в зависимости от концентрации азотной кислоты электрофильное замещение может происходить либо в положении 3 пиронového кольца, либо в *пара*-положении фенильного заместителя:

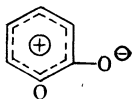


До недавнего времени ионный механизм реакций электрофильного замещения, и в частности реакций галогенирования и нитрования α -пиронов, подвергался сомнению. Многие исследователи считали, что реакции замещения протекают только по радикальному механизму и отрицали, таким образом, ароматический характер α -пиронов.

Такому взгляду способствовали многочисленные работы по фотолизу α -пиронов в присутствии Br_2 , AgBF_4 , AgF :



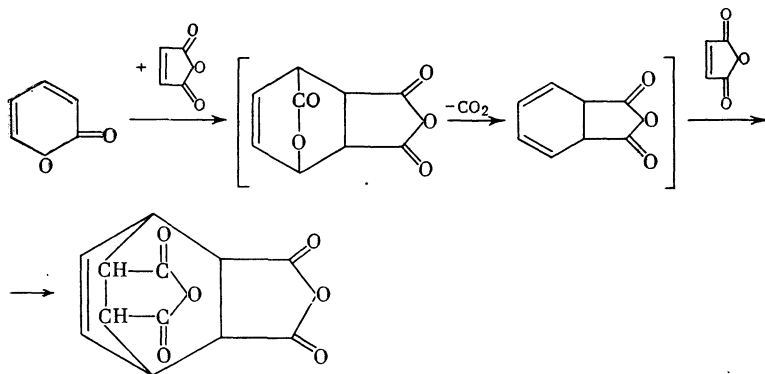
Эта реакция действительно протекает по смешанному радикально-нуклеофильному механизму. Сначала происходит радикальное присоединение Br_2 по двойной связи α -пирона. В присутствии иона Ag^+ образуется промежуточный катион бромония, который взаимодействует с нуклеофилом. После отщепления HF получается 5-бром-2-пирон. Предположение об ароматичности α -пиронов было высказано Майером лишь в 1957 г. на том основании, что α -пирон можно представить в виде изoeлектронного аналога тропона:



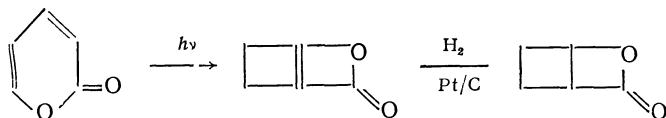
— небензойдного ароматического соединения. Осуществление реакции электрофильного замещения подтверждает, видимо, это предположение и, действительно, позволяет причислить α -пироны к небензоидным ароматическим системам.

Наличие некоторых ароматических свойств у α -пиронов не исключает, в целом, диеновый характер этих соединений. Этот характер α -пиронов особенно ярко проявляется в реакции гидрирования и диеновом синтезе. α -Пироны легко присоединяют водород по двойным связям с образованием лактонов — тетрагидро-2-пиронов в присутствии катализаторов — палладия на угле или палладиевой черни. При этом наблюдается частичный гидрогенолиз по 1,6-связи.

Реакция α -пирона с малеиновым ангидридом (диеновый синтез) приводит к образованию аддукта по схеме

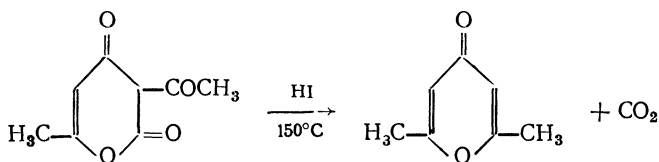


В заключение обзора реакций α -пиронов следут остановиться на реакции фотоизомеризации этих соединений, приобретшей за последнее время большое значение для синтеза важных органических веществ рядов циклобутана и циклооктатетраена. Было показано, что α -пирон под действием УФ-излучения изомеризуется в ненасыщенный β -лактон, сконденсированный с циклобутеновым кольцом (выход почти количественный). Строение такого непредельного β -лактона было подтверждено образованием аддукта с изобензофураном, а также гидрированием до насыщенного β -лактона:

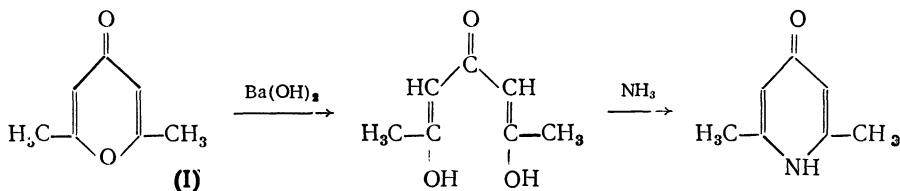


Образование в процессе фотоизомеризации α -пиронов производных циклооктатетраена представляется довольно сложной схемой, которая не может быть объяснена в рамках учебника.

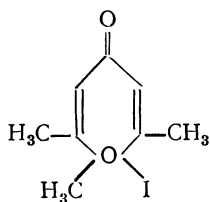
γ -Пирон и его производные изучены лучше, чем соединения α -пирона. Большинство работ по изучению структуры и свойств γ -пиронов проводились с гомологом γ -пирона — 2,6-диметил-4-пироном. Первоначально это соединение было получено из дегидрацетовой кислоты действием на нее горячей иодистоводородной кислоты:



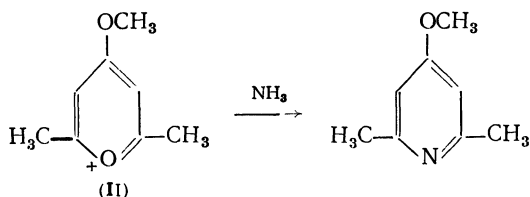
Установление строения γ -пирона оказалось делом нелегким. В 1890 г. Фейст, получив 2,6-диметил-4-пирон, предложил для него структуру (I), главным образом на основании его превращения через стадию образования кристаллического диацетилаcetона в 2,6-диметил-4-пиридон:



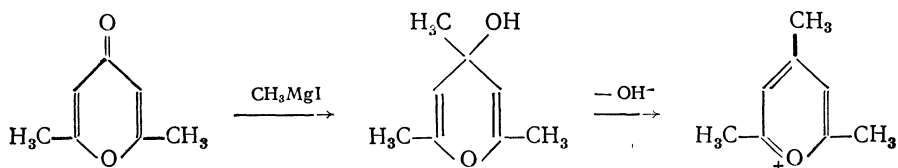
В дальнейшем было отмечено, что 2,6-диметил-4-пирон не дает соответствующих производных с фенилгидразином, гидроксиламином, как обычные карбонильные соединения. В 1899 г. обнаружилась способность 2,6-диметил-4-пирона образовывать кристаллические продукты присоединения типа солей с многими неорганическими и органическими кислотами. Но тогда надо было признать наличие у γ -пирона основных свойств, видимо, за счет неподеленной пары электронов кольцевого атома кислорода. В 1906 г. при действии иодистого метила на 2,6-диметил-4-пирон был получен кристаллический иодметилат 2,6-диметил-4-пирона. В то время ничего более не оставалось сделать, как допустить в этом случае существование четырехвалентного кислорода в кольце:



Однако в 1910 г. Байер показал, что при действии $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ на кристаллический перхлорат 2,6-диметил-4-метоксипирилия может быть получен и выделен 2,6-диметил-4-метоксипиридин:

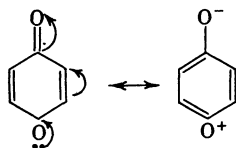


Байер впервые предложил бензоидную структуру (II) для пирилевых солей. Наличие бензоидной структуры в этом случае было подтверждено в дальнейшем и данными ультрафиолетовой спектроскопии. Вместе с тем при действии Mg-органического реактива на 2,6-диметил-4-пирон последний проявляет свойства кетона и дает ожидаемый спирт:



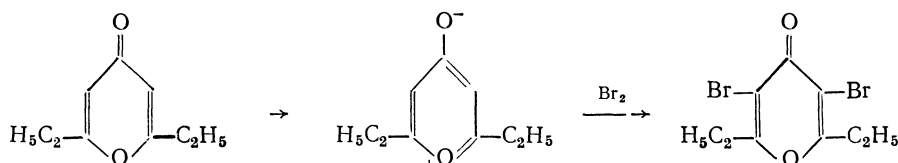
Видимо, ни бензоидная, ни кетонная структура γ -пиронов не объясняют в отдельности все особенности их химического поведения.

В 1930 г. Арндт с сотрудниками предложили считать пониженную реакционную способность карбонильной группы и двойных связей в γ -пиронах следствием взаимодействия между неподеленными электронами кислорода цикла и электронами карбонильной группы через две двойные связи цикла. Сдвиг электронной плотности происходит по направлению к кислороду карбонильной группы с образованием биполярного иона:



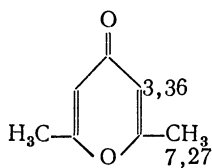
Согласно Арндту, смещение электронной плотности происходит частично, и степень его зависит от характера присутствующих в ядре заместителей. Например, 2,6-диметил-4-пирон обладает дипольным моментом, равным $4,05 D$, который ближе к величине, рассчитанной для структуры ненасыщенного кетона ($1,75 D$), чем к величине, рассчитанной для бензоидной, биполярной структуры ($22 D$). Таким образом, γ -пироны соответствуют двум резонансным структурам. Удельный вес каждой из них в значительной степени определяется условиями реакции.

Ароматические свойства γ -пиронов проявляются в ряде реакций. Так, при бромировании 2,6-диэтил-4-пирона в присутствии FeCl_3 или иода протекает реакция электрофильного замещения с образованием 3,5-дибромпроизводных γ -пиронов вместе с небольшими количествами монобромпиронов:

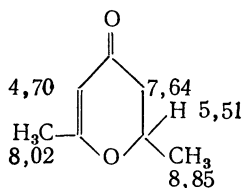


В этих соединениях атом брома малоподвижен и не может быть замещен на гидроксильную группу при кипячении с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ и на аминогруппу даже при взаимодействии с амидом натрия.

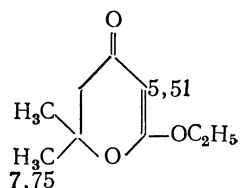
Реакция электрофильного замещения в ряду γ -пиранов не является единственным доказательством их ароматичности. γ -Пирон не дает шиффовых оснований как истинное карбонильное соединение. Он устойчив к действию окислителей и восстановителей. Расчеты по методу МО ЛКАО показали, что энергия делокализации для γ -пирана равна 217,5 кДж. Наконец, спектры ЯМР также подтвердили наличие кольцевого электронного тока в γ -пиранах. Химические сдвиги протонов при C^3 и C^5 в соединениях (I) и (IV) значительно меньше, чем химические сдвиги при тех же углеродах в соединениях (II) и (III) с одной двойной связью:



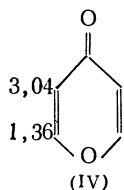
(I)



(II)

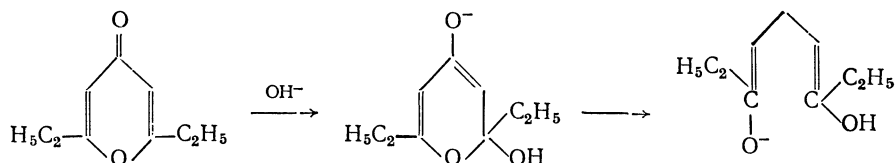


(III)



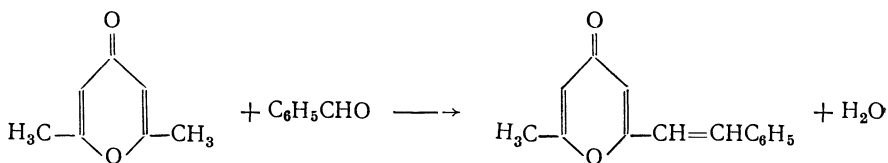
(IV)

Сильные нуклеофильные реагенты атакуют γ -пираны в α -положение с образованием сначала псевдооснований, а затем продукта раскрытия кольца:

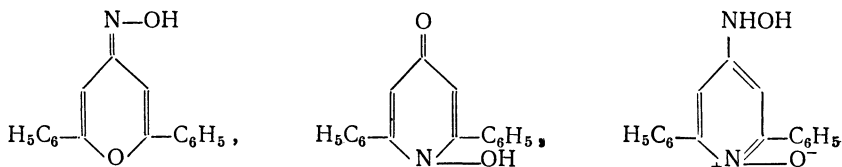


Как видно, эта реакция, характерная для большинства ароматических гетероциклических соединений, не исключается и в ряду γ -пиранов.

Большинство производных γ -пиранов являются реакционноспособными органическими соединениями. Метильные группы в 2,6-диметил-4-пиране содержат подвижные атомы водорода за счет влияния индуктивного эффекта атома кислорода кольца. Поэтому 2,6-диметил-4-пирон легко вступает в конденсацию с ароматическими альдегидами:

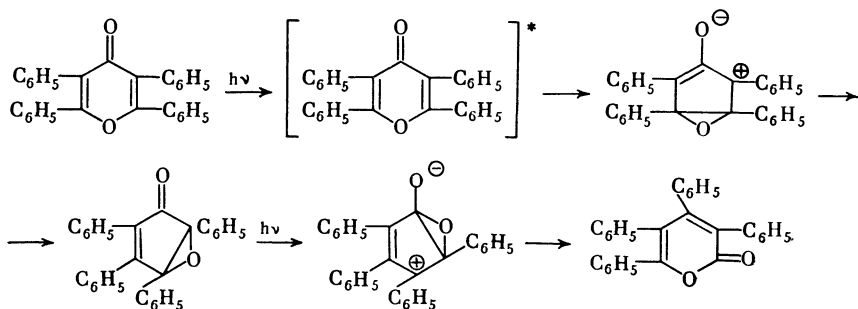


Наличие в положениях 2 и 6 фенильных групп в качестве электроноакцепторов препятствует сдвигу электронной плотности в кольцо γ -пирона в направлении карбонильной группы. Вследствие этого ослабляется тенденция к переходу кетонной структуры 2,6-дифенил-4-пирона в бензидную структуру. Поэтому 2,6-дифенил-4-пирон ведет себя в значительной степени как непредельный кетон в реакции, например, с гидросиламином, давая смесь следующих веществ:



Присоединение водорода по двойным связям γ -пирона при действии обычных восстановителей протекает с большим трудом. Однако можно довольно легко восстановить пириновый цикл водородом в условиях гетерогенного катализа. При гидрировании производных γ -пирона в присутствии катализатора — палладия на различных носителях — получают продукты полного восстановления γ -пиринов — тетрагидро- γ -пиранолы. Если остановить гидрирование после присоединения одного и двух молей водорода, то удастся получить с меньшими выходами дигидро- и тетрагидропираны.

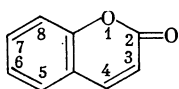
При фотолизе незамещенных γ -пиринов происходит обычно димеризация. Однако при наличии нескольких заместителей возможно превращение γ -пиринов в α -пироны по следующему гипотетическому механизму:



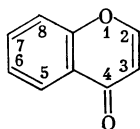
Экспериментально механизм реакции не подтвержден.

Кумарины и хромоны

α - и γ -Пироны, сконденсированные соответственно с бензольными кольцами, носят названия кумаринов и хромонов:



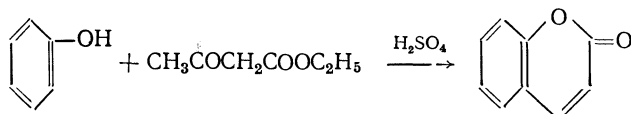
кумарин



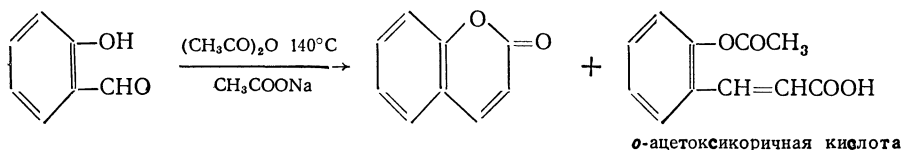
хромон

Кумарин и его производные, а также производные хромона широко распространены в природе, и это объясняет большой интерес к изучению этих соединений.

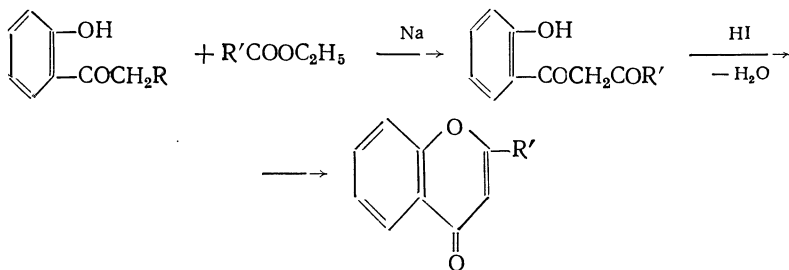
Наиболее известным методом синтеза кумаринов является метод Пехмана. Исходными веществами для этого синтеза служат фенол, ацетоуксусный эфир и серная кислота в качестве конденсирующего средства:



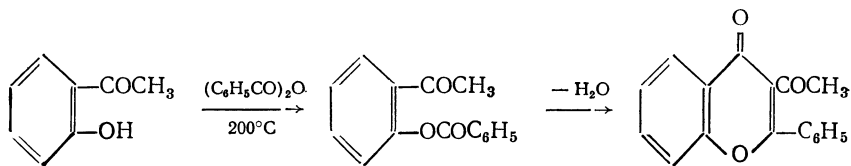
Кумарин может быть получен по способу Перкина из салицилового альдегида.



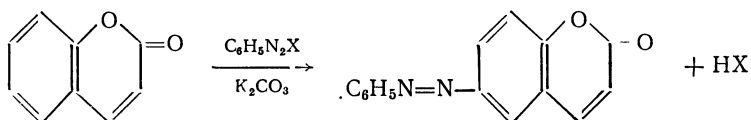
Хромоны могут быть синтезированы из *o*-оксифенилалкилкетонов по типу клайзеновской конденсации



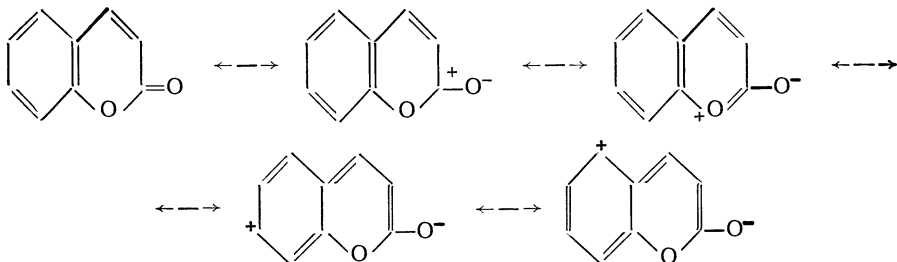
с последующей циклизацией образующихся при этом *o*-оксифенилалкилметанов. Другой метод (метод Костанецкого—Робинсона) получения хромонов (флавонов) заключается в нагревании *o*-оксифенилалкилкетонов с ангидридами ароматических кислот и солями этих же кислот до 200° С:



Производные кумарина обладают химическими свойствами, обусловленными наличием лактонной структуры, двойной связи α -пирона и ароматического кольца. По-видимому, кумарины в некоторых реакциях ведут себя как ароматические соединения. Они вступают в реакции электрофильного замещения — нитрования, сульфирования, азосочетания, устойчивы к действию окислителей. Однако электрофильные реагенты направляются в бензольное кольцо, а не в лактонное. При нитровании кумарина образуется 6-нитрокумарин с высоким выходом. Соли диазония сочетаются с кумарином также в положении 6:

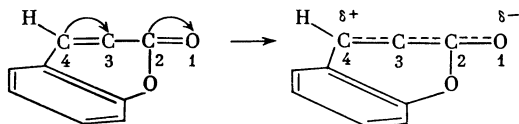


Направление этих реакций электрофильного замещения может быть объяснено с помощью резонансных структур, отражающих возможное распределение электронной плотности в кумаринах:



Как видно из набора этих структур, электрофильное замещение, действительно, успешно всего должно протекать в позициях 6 и 8 бензольного кольца. Этот вывод нашел подтверждение при изучении спектра ЯМР незамещенного кумарина.

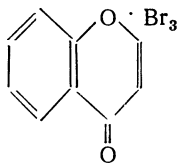
Двойная связь 3—4 пиронного кольца сопряжена с двойной связью карбонильной группы. Электроноакцепторный характер карбонильной группы приводит к тому, что через систему сопряжения электронная плотность атома С4 сдвигается по направлению к карбонильной группе:



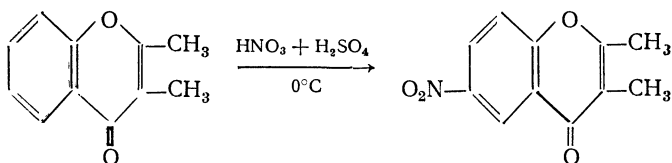
Ясно, что атом С4 в этом случае становится электрофильным центром пиронного кольца. Но если выделить только фрагмент описываемой цепи сопряжения, а

именно двойную связь С4 — С3, можно считать, что в то время как атом С4 будет нести избыток положительного заряда, атом С3 будет нести избыток отрицательного заряда. Поэтому нитрование кумарина при нагревании приводит к образованию небольших количеств 3,6-динитрокумарина.

Реакционная способность бензольного кольца у хромонов в реакциях электрофильного замещения, так же как и у кумаринов, понижена по сравнению с самим бензолом в тех же реакциях. Провести же электрофильное замещение в пириновом цикле вообще не удастся. Следует отметить, что и в бензольной части хромона реакция электрофильного замещения протекает лишь при наличии в молекуле электронодонорных заместителей. Незамещенные хромоны реагируют с бромом в хлороформе или в уксусной кислоте, образуя нерастворимые пербромиды типа



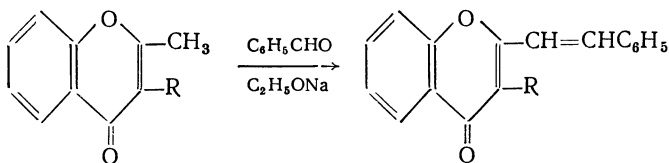
2,3-Диметилхромон нитруется смесью азотной и серной кислот с образованием 2,3-диметил-6-нитрохромона:



Для хромонов, имеющих гидроксильные группы в ароматическом ядре, характерны типичные реакции фенолов. Нитрогруппа в 6-нитрохромене ведет себя так же, как нитрогруппа в бензоле, т. е. восстанавливается до амина без раскрытия колец. Наряду с реакциями, в которых проявляется ароматический характер хромона, известно много реакций, где хромоны участвуют как типичные α -, β -ненасыщенные кетоны.

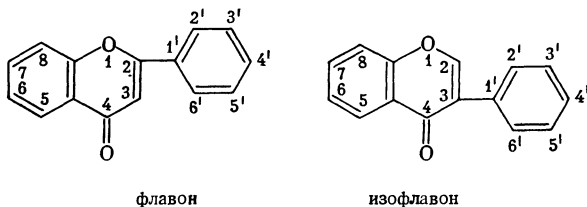
Двойная связь в пириновом цикле легко гидрируется в присутствии катализаторов: платины, палладия, хромита меди.

Влияние карбонильной группы хромона сказывается на активности атомов водорода метильной группы в положении 2:



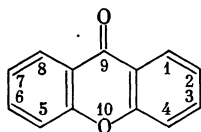
Как и кумарины, хромоны раскрывают пириновый цикл под действием щелочей.

Говоря о свойствах и реакциях хромона, нельзя не упомянуть о важнейших производных этого соединения — флавоне и изофлаване, имеющих исключительное значение в химии растений и живых организмов:

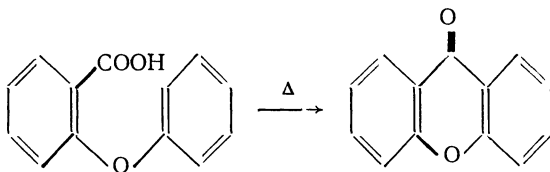


Химическое поведение флавонов и изофлавонов мало отличается от химического поведения хромонов.

Цикл γ -пирона, сконденсированный с двумя бензольными кольцами, носит название ксантона:

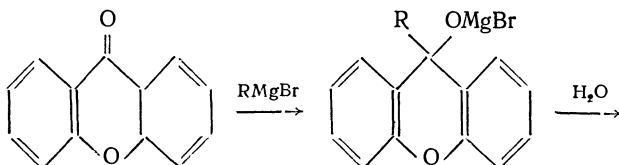


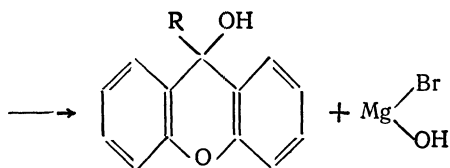
Ксантон легче всего получается при перегонке фенилового эфира салициловой кислоты (салола):



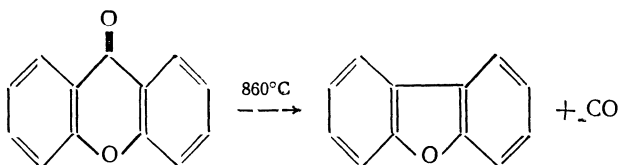
Реакции ксантона в большой степени напоминают реакции хромонов. Ксантон, с одной стороны, способен вступать в реакции электрофильного замещения (нитрование, галогенирование), с другой — аминироваться с образованием 2-аминоксантона. Все заместители в системе ксантона ведут себя подобно соответствующим заместителям в бензольном ядре.

Ксантоны присоединяют магнийорганические соединения, образуя замещенные в положении 9 ксантгидролы, которые можно выделить:



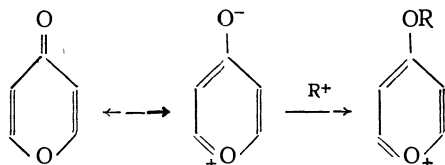


Другие реакции присоединения для ксантона изучены сравнительно мало. Ксантон не реагирует ни с гидроксиламином, ни с фенилгидразином, ни с семикарбазидом. Однако с гидразином ксантон вступает в реакцию как обычный кетон. При действии P_2S_5 кислород карбонильной группы ксантона замещается на серу. Ксантон вполне устойчив к нагреванию и разлагается выше $860^\circ C$, образуя с небольшим выходом дибензофуран:



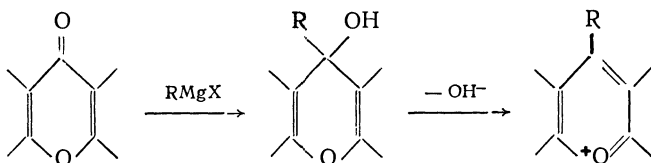
Пирилевые соли

Пирилевые соли могут быть получены при присоединении электрофильного реагента R^+ к γ -пирону в канонической или мезомерной форме:

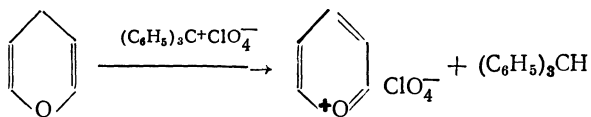


Протонирование γ -пирона (с минеральными или органическими кислотами) дает соль 4-оксипирилия. Алкилирование γ -пирона приводит к образованию 4-алкоксипирилевых солей.

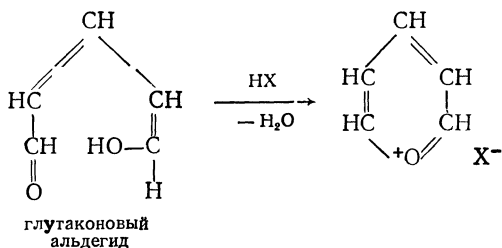
Как уже упоминалось, пирилевые соли могут быть получены и при действии нуклеофильных реагентов на γ -пирон (реактив Гриньяра, дианизилэтилен, диалканилин):



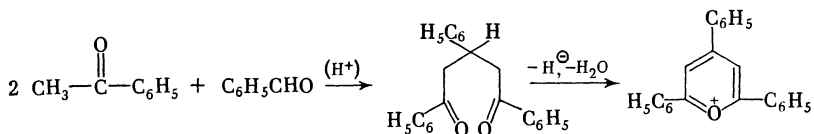
Пирилевые соли из незамещенного γ -пирана получают при действии на него трифенилметилперхлората с отщеплением гидрид-иона. Таким же путем получены соли бензопирилия и ксантилия:



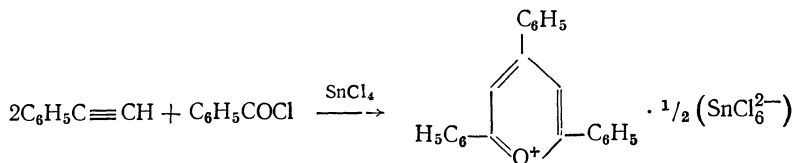
Известны синтезы пирилевых солей, связанные с замыканием в кольцо ненасыщенных 1,5-диальдегидов и 1,5-дикетонов в присутствии сильных кислот и отщеплением молекулы воды:



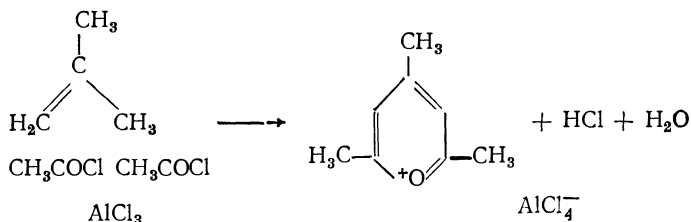
В 1924 г. Дильтей синтезировал пирилевые соли конденсацией смешанных ароматических кетонов с ароматическими альдегидами в присутствии FeCl_3 :



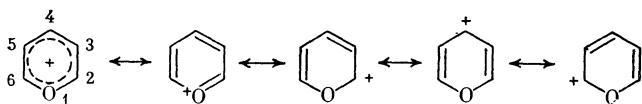
В 1964 г. был проведен следующий синтез трифенилпирилевой соли:



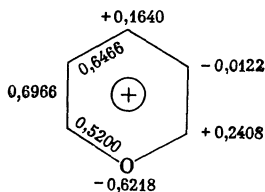
При этом растворителем служил сам хлорангидрид. Наконец, пирилевые соли могут быть получены конденсацией разветвленных олефинов с хлорангидридами в присутствии AlCl_3 :



В современной интерпретации катион пирилия может быть описан как резонансный гибрид одной оксониевой структуры и трех карбоновых структур:



Эти граничные формулы отражают два основных свойства этого соединения: ароматичность и тенденцию к взаимодействию с нуклеофильными реагентами. Ароматический характер катиона пирилия подтверждается не только стремлением последнего к реароматизации в ходе химических превращений, но и данными ИК-спектров, которые изоэлогичны спектрам пиридина. Энергия сопряжения π -электронов незамещенного катиона пирилия, вычисленная по методу молекулярных орбиталей в хюккелевском приближении, равна 802,5 кДж. Реакции электрофильного замещения протекают в пирилиевых солях с большими трудностями. Эти трудности связаны с положительным зарядом самого катиона пирилия и медленным образованием σ -комплекса в силу большой энергии сопряжения π -связей в кольце. О реакционных возможностях пирилиевого катиона некоторое представление может дать его молекулярная диаграмма:

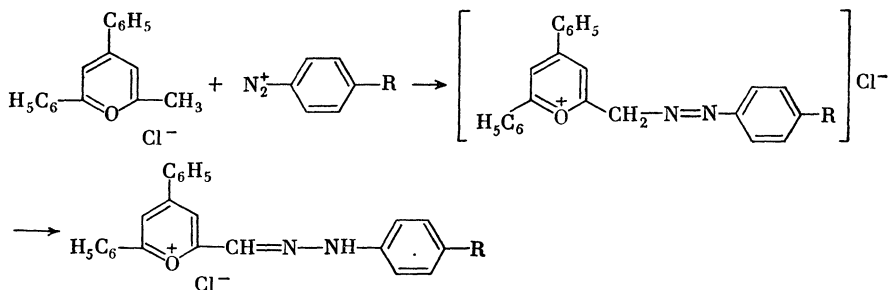


Из диаграммы видно, что электронная плотность в катионе пирилия увеличивается в ряду α -, γ -, β -положения. Величины порядков связи указывают на бензольное строение катиона пирилия.

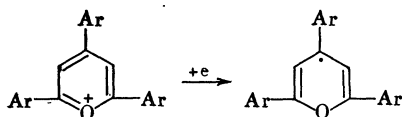
Экспериментальные примеры электрофильной атаки на углеродные атомы, входящие в кольцо пирилиевого катиона, неизвестны, по-видимому, вследствие упомянутых выше препятствий. Но распределение электронной плотности в пирилиевом кольце отражается, например, на результатах нитрования катиона 2,4,6-трифенилпирилия. Как и следовало ожидать, нитрованию подвергаются только фенильные заместители. Однако в зависимости от того, при каком атоме углерода пирилиевого кольца находится фенильный заместитель, в самом фенильном ядре нитрогруппа становится либо в *мета*-, либо в *пара*-положение. Положение 4 в пирилиевом кольце обладает большей электронной плотностью по сравнению с положениями 2 и 6, и гетероцикл имеет возможность передать фенильному заместителю в положении 4 дополнительный электронный заряд. В этом смысле гетероцикл становится электронодонорным заместителем для бензольного кольца и, естественно, направляет нитрогруппу в *пара*-положение.

Положения 2 и 6 в пирилеином кольце обладают большим дефицитом электронной плотности, и гетероцикл не имеет возможности передать фенильным заместителям в положениях 2 и 6 дополнительный электронный заряд. Поэтому и нитрогруппа будет направляться в *мета*-положение. Разумеется, оба эти случая нельзя резко разграничивать.

Н. В. Хромов-Борисов с сотрудниками показали, что в спиртовом растворе в присутствии хлористого водорода пирилеиновые соли способны вступать в реакцию азосочетания по метильной группе в положении 2:

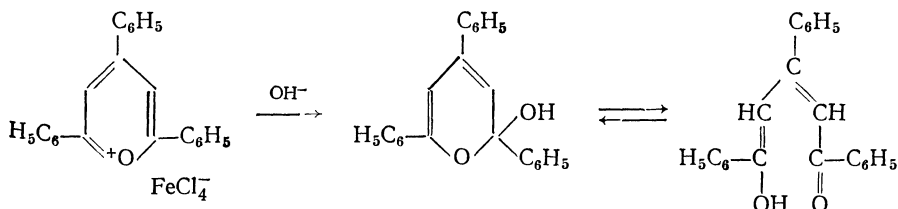


В работах Г. Н. Дорофеенко и Ю. А. Жданова с сотрудниками обнаружено, что при нагревании арилзамещенных пирилеиновых солей с порошками металлов (Mg, Cu, Zn, Al) в спирте или ацетонитриле в результате одноэлектронного восстановления происходит образование стабильных интенсивно окрашенных радикалов:

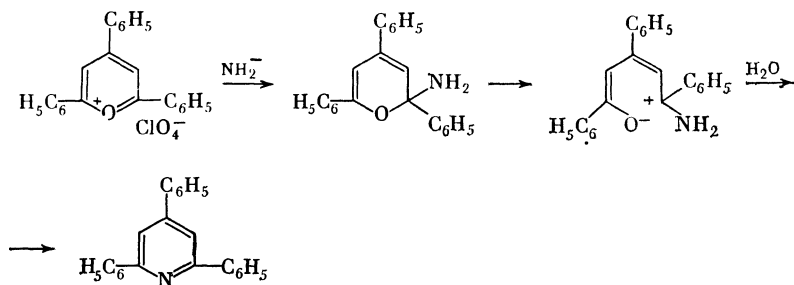


Радикальный характер полученных соединений доказан с помощью ЭПР-спектров.

Для пирилеиновых солей характерны реакции, связанные с нуклеофильной атакой ядра пирилеия. Основываясь, опять-таки на рассчитанном распределении электронной плотности в кольце, можно предположить, что нуклеофильная атака прежде всего будет происходить в положения 2 и 6. Особенно легко пирилеиновые соли взаимодействуют с гидроксильной группой. В щелочных растворах соли пирилеия образуют псевдооснования, существующие в виде таутомерной смеси циклической и открытой форм:

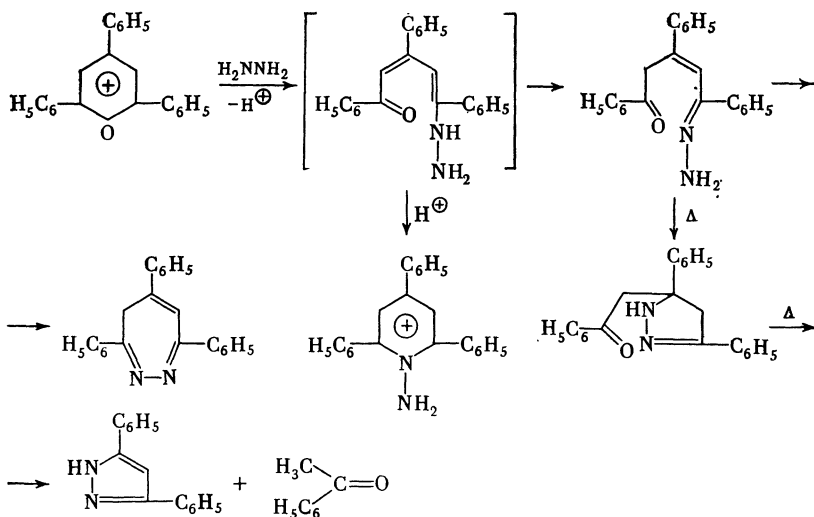


При действии других нуклеофильных реагентов реакция получает дальнейшее развитие и приводит к замене атома кислорода другим гетероатомом с последующей рециклизацией, например, в азот- или серусодержащие шестичленные гетероциклы. Так, при обработке солей пирилия аммиаком

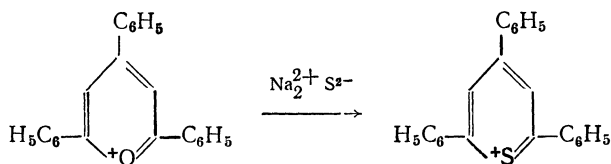


сначала образуется псевдооснование, затем следует разрыв кольца и поворот по оси С2—С3, что приводит к сближению атома кислорода и аминогруппы. После отщепления молекулы воды получается 2,4,6-трифенилпиридин. По тому же механизму соли пирилия при взаимодействии с первичными аминами дают соли пиридиныя.

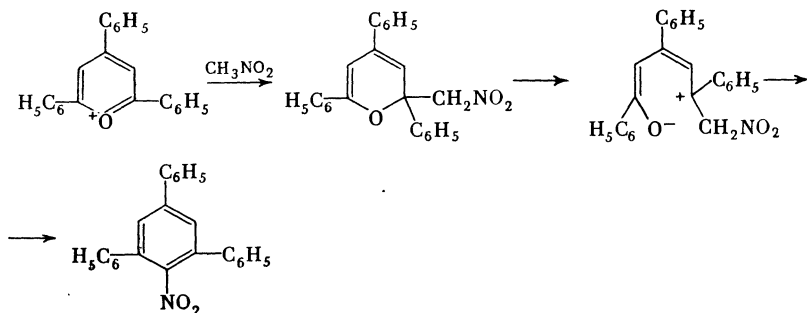
Пирилиевые соли чрезвычайно легко вступают в реакцию с гидразинами и после соответствующей рециклизации в зависимости от условий реакции образуют либо диазепины (в результате расширения цикла), либо пиразолы (в результате сужения цикла), либо N-аминопиридиновые соли:



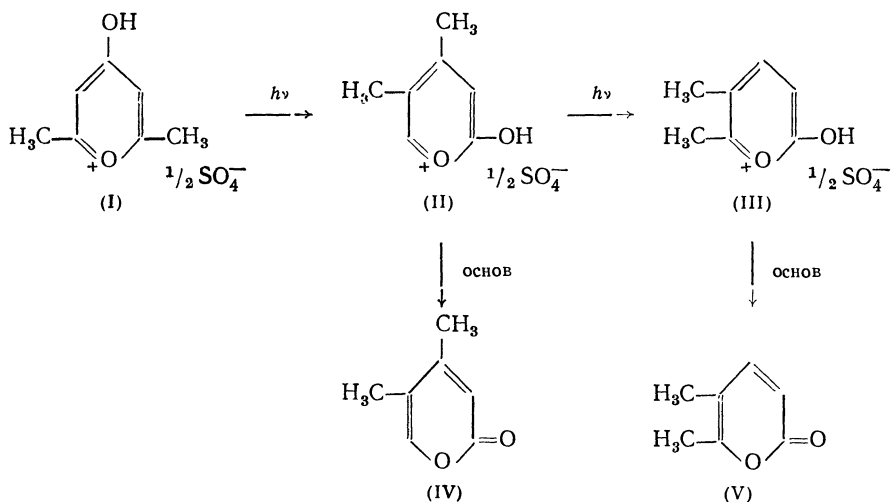
При взаимодействии с сульфидами щелочных металлов соли пирилия превращаются в соли трипирилия:



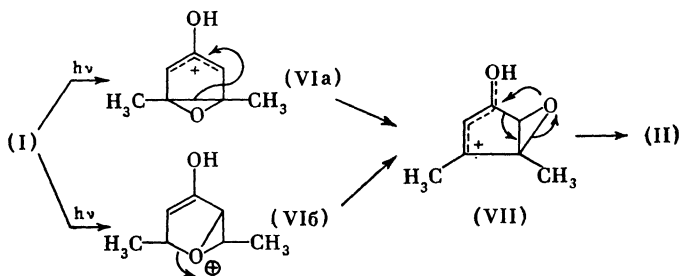
Соединения с активной метильной группой также реагируют с солями пирилия, что приводит к замене гетероатома на метиловую группу. Например, катион 2,4,6-трифенилпирилия с нитрометаном дает 2,4,6-трифенилнитробензол:



При фотолизе 2,6-диметил-4-оксипирилия (I) образуется смесь 4,5-диметил-2-оксипирилия (II) и 5,6-диметил-2-оксипирилия (III), которые после нейтрализации превращаются соответственно в 4,5-диметил-2Н-пиран-2-он (IV) и 5,6-диметил-2Н-пиран-2-он (V):

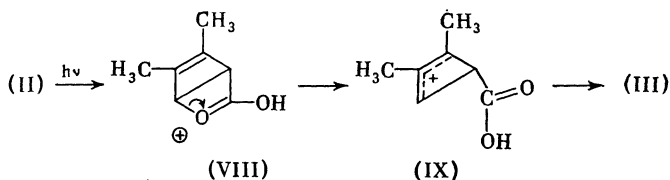


Экспериментально показано, что соединение (II) образуется как промежуточное вещество при фотоизомеризации (I) в (III). Предложен механизм, по которому (I) преобразуется в (II):



Перегруппировку (I) в (II) можно представить с промежуточным образованием оксациклогексенилкатиона (VII) по аналогии с катализируемой кислотами перегруппировкой 4,5-эпокси-2-циклопентенона в 2-пирон. Промежуточное соединение типа бензвалена встречается и при фотохимическом превращении катиона пиридиния.

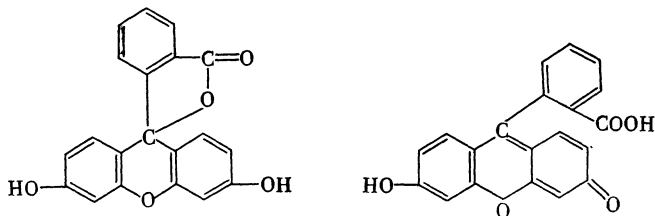
Образование (III) из (II) связывается с возникновением протонизированного бицикло- β -лактона (VIII) и катиона карбоксиклобутенила (IX):



Практическое применение пиранов, пиранов, пирилиевых солей и их производных

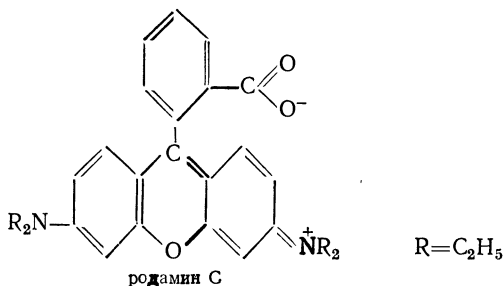
О роли гетероциклов типа α - и γ -пиранов и соответствующих пиранов, а также систем кумарина и хромона в природе подробно см. гл. VIII. Из производных ксантона нашли практическое применение флуоресцеины и родамины.

Флуоресцеин является родоначальником так называемых ксантовых красителей и обычно изображается в двух формах — лактонной и хиноидной:



Раствор натриевой соли флуоресцеина обладает исключительно сильной зеленой флуоресценцией и используется, например, геологами при установлении направления течения подземных вод. К красителям ряда флуоресцеина относятся эозин (тетрабромфлуоресцеин — краситель красного цвета), бенгальская роза (гексаиодфлуоресцеин —

краситель пурпурного цвета). Шерсть и шелк хорошо окрашиваются этими красителями, к сожалению, не обладающими достаточно сильной светостойчивостью. Флуоресцеиновые красители используются как адсорбционные индикаторы при аргентометрическом титровании хлоридов, бромидов и иодидов, как в видимом, так и в ультрафиолетовом свете. Ртутные производные флуоресцеина часто проявляют свойства антисептиков. В основе структуры родаминов также лежит скелет флуоресцеина, в котором оксигруппы заменены на аминогруппы:



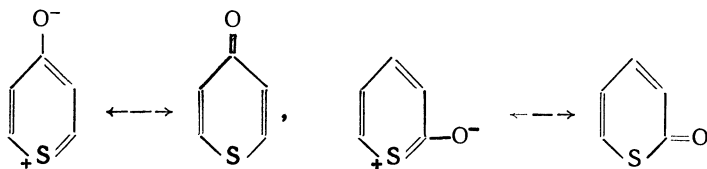
Родаминовые красители (красители в основном синего цвета) применяются для окрашивания текстильных материалов, кожи, бумаги, мыла, а также для получения лаков.

Протравные красители группы флуоресцеина и родамина отличаются большей прочностью к действию света. Так, галлеин—диоксифлуоресцеин — окрашивает шерсть по хромовой протраве в красивый прочный фиолетовый цвет.

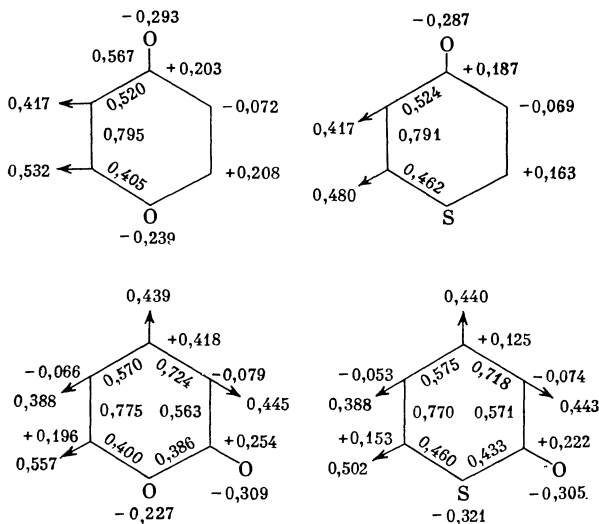
ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ АТОМОМ СЕРЫ В КОЛЬЦЕ

Тиapiраны, тиapiроны и тиapiрилиевые соли по своим свойствам и реакциям мало чем отличаются от кислородсодержащих аналогов, но изучены в значительно меньшей степени.

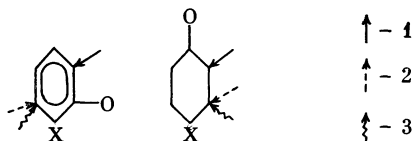
Как и пироны, тиapiроны можно рассматривать в виде биполярных ионов, резонирующих с карбонильной формой:



Такое рассмотрение структуры тиapiронов удовлетворительно объясняет их химическое поведение. С одной стороны, тиapiроны вступают в реакции, характерные для непредельных кетонов, с другой — проявляют некоторые ароматические свойства. Квантовомеханические расчеты, произведенные для молекул тиapiронов, позволяют сравнить данные этих расчетов с индексами реакционной способности α - и γ -пиронов:

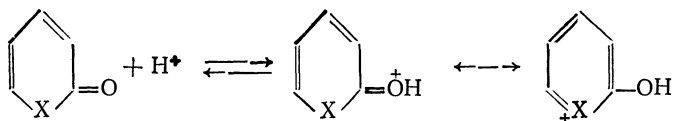


В целом эти данные соответственно достаточно близки между собой. Аналогия химических свойств пиринов и тиapiринов дает возможность установить единое схематичное расположение реакционных центров в этих молекулах в зависимости от величин электронных индексов:

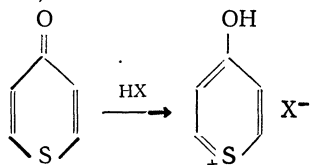


X=O или S, стрелки 1,2,3 означают соответственно электрофильную, нуклеофильную и радикальную реакционную способность. Но надежных экспериментальных данных для подтверждения этих схем и большинства теоретических расчетов существует пока мало. Если говорить о реакциях тиapiринов как о непредельных кетонах, то активность карбонильной группы у γ -тиapiринов выше, чем у γ -пиринов. Так, γ -тиapiрионы в отличие от γ -пиринов дают семикарбазоны, 2,4-динитрофенилгидразоны. Карбонильная группа в пирионах и тиapiрионах — наиболее активный реакционный центр в этих молекулах. В известных условиях эта карбонильная группа может подвергаться атаке как нуклеофильного, так и электрофильного реагентов. Нуклеофильная атака по углероду карбонильной группы, как упоминалось выше, приводит к образованию семикарбазонов и 2,4-динитрофенилгидразонов тиapiринов. На электрофильной атаке по кислороду карбонильной группы основана реакция кватернизации пиринов и тиapiринов. Интенсивность атаки определяется степенью основности карбонильной группы, которая, в свою очередь, зависит от электронной плотности вокруг этой группы.

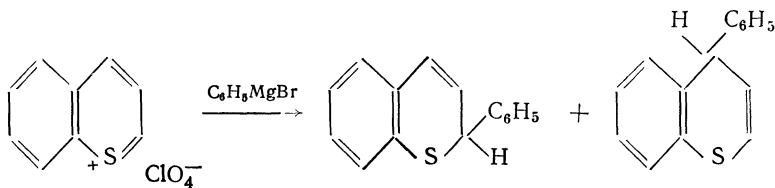
Основность карбонильной группы в γ -пиронах несколько ниже, чем в γ -тиапиронах. Поэтому γ -тиапироны кватернизируются несколько быстрее, чем γ -пироны. Следует отметить, что γ -пироны и γ -тиапироны обладают большей основностью по сравнению с их α -аналогами. Кватернизация карбонильной группы в пиронах и тиапиронах способствует образованию устойчивых ароматических структур пирилевых и тиапирилевых солей:



Попытки заместить в γ -тиапиране атомы водорода на бром не увенчались успехом, в то время как в случае γ -пирана образуются 3- или 3,5-дибромзамещенные γ -пирана (при нитровании γ -тиапирана образуется тиапирилевая соль):



Соли тиапирилия проще всего получать из солей пирилия при действии на них сульфида натрия. Катион тиапирилия впервые был определен в 1959 г. Были синтезированы также катионы бензотиапирилия и дибензотиапирилия. Все эти катионы не склонны к реакциям электрофильного замещения и очень реакционноспособны по отношению к нуклеофильным реагентам. Так, реакция катиона бензотиапирилия с C_6H_5MgBr изучена количественно и найдено, что выход 2- и 4-фенилтиохромена соответствует распределению электронной плотности, вычисленному по методу МО:



Сравнительно небольшой экспериментальный материал, накопленный при изучении солей тиапирилия, к сожалению, не дает возможности провести сравнение их с уже описанными солями пирилия.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЯТИЧЛЕННЫХ И ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Атом азота в ароматических шестичленных и пятичленных гетероциклах выполняет различные функции. В пиридине атом азота, участвуя в ароматическом сопряжении, проявляет электроакцеп-

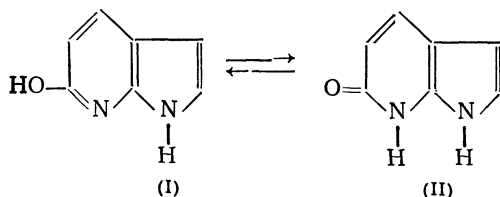
торные свойства. В пирроле он также участвует в ароматическом сопряжении, но за счет своих электронодонорных свойств. Энергия π -электронов в пиридине равна 8,5493 эВ, а в пирроле 8,2528 эВ. Приведенные величины близки по значению, но направления дипольных моментов, определяемые π -составляющими диполей, противоположны. Этот факт свидетельствует о более сильной поляризации электронной плотности в пиридине, вызванной индуктивным эффектом σ -заряда на атоме азота. Поэтому неравномерное распределение электронной плотности в пиридине выражено сильнее, чем в пирроле, и способствует возникновению дополнительных реакционных центров.

Для сравнения химических свойств пиридина и пиррола интересно рассмотреть взаимное влияние этих гетероциклов в единой системе азаиндола. В настоящее время это соединение хорошо изучено.

Электронодонорная способность пиррольного кольца приводит к увеличению основности пиридинового азота.

	pK_a		pK_a
Индол	1	6-Азаиндол	7,95
4-Азаиндол	6,94	7-Азаиндол	4,59
5-Азаиндол	8,26	Пиридин	5,17

Уменьшение основности 7-азаиндола, по-видимому, связано с индуктивным влиянием N^1 . Влияние пиррольного кольца неожиданно проявляется в повышении устойчивости α -оксиформы пиридинового кольца 7-азаиндола. В кристаллических производных 6-окси-7-азаиндола в большинстве случаев обнаружена только α -оксиформа (I):



Реакции нуклеофильного замещения в пиридиновом кольце 7-азаиндола протекают значительно труднее, чем в самом пиридине, а реакцию аминирования по Чичибабину вообще не удалось осуществить.

С другой стороны, введение в систему азаиндола пиридинового кольца увеличивает π -электронную энергию системы: индол 13,339 эВ; 7-азаиндол 13,847 эВ.

Реакции электрофильного замещения в пиррольном кольце в положении 3 протекают медленно, а для 6-азаиндолов они до сих пор неизвестны.

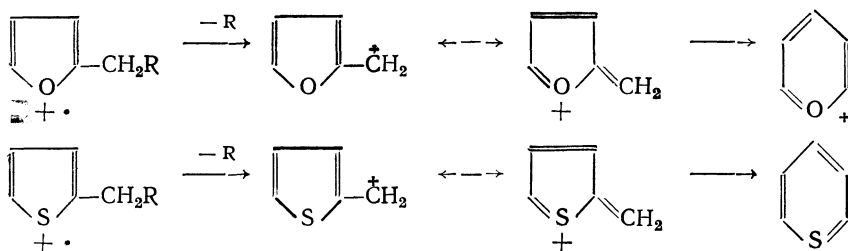
Более резко выступают различия между шестичленными и пятичленными гетероциклами, когда гетероатомом является атом кислорода или серы. Энергия π -электронов (эВ):

Фуран	9,4659	Тиофен	7,0754
Катион пирилия	10,6982	Катион тиапирилия	8,0876

Разница между соответствующими π -электронными энергиями значительна. Но если у фурана и тиофена дипольные моменты, в которых преобладает σ -составляющая, направлены из кольца к гетероатому, то направление диполей в катионах пирилия и тиапирилия еще однозначно не определено. Для этого нужно знать не только распределение в них π -электронных зарядов, но и σ -зарядов.

Химические свойства фурана и тиофена также сильно отличаются от химических свойств солей пирилия и тиапирилия. Если первые легко вступают в реакцию электрофильного замещения по атому углерода, то для вторых известны главным образом реакции нуклеофильного замещения. Атака протона по кислороду фурана обычно заканчивается раскрытием кольца, в то время как пирилиевые соли устойчивы в кислых растворах. Для фурана характерна реакция Дильса—Альдера, свидетельствующая о диеновых свойствах этого гетероцикла. Для пирилиевых солей характерна реакция рециклизации с заменой гетероатома, свидетельствующая о более сильных ароматических свойствах этих соединений.

Здесь уместно отметить, что при изучении масс-спектров фурана и тиофена (а также и пиррола) с алкильным заместителем в α -положении обнаружена перегруппировка пятичленного гетероцикла в более устойчивый катион пирилия или тиапирилия:



Литература к главе V

Katritzky A. R. Преподавание химии гетероциклов. — J. Chem., Educ., 42, N 12, 636—646, 1965.

Shepherd R. G., Fedrick J. L. Реакционная способность азинов, бензоазинов, азиноазинов по отношению к простым нуклеофилам. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 4, 1965.

Den Hertog H. J., van der Plas H. C. Гетарины. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 4, 1965.

Кауффман Т. Гетарины. — Анев. Chem., 77, N 13, 557—571, 1965.

Пилугин Г. Т., Гуцуляк Б. М. Успехи в области исследования и применения хинолиниевых соединений. — Усп. хим., 32, № 4, 299, 1963.

Шумерина Н. П., Дмитриева Н. Д., Лукьянец Е. А., Левина Р. Я. Успехи химии пиранов-2. — Усп. хим., 36, № 3, 437—474, 1967.

Zahradnik R., Kautecky J. Теоретическое изучение физико-химических свойств и реакционной способности азинов. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 5, 1965.

Абрамович Р. А., Сана J. G. Замещение в ряду пиридина: эффект заместителей. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 6, 1966.

- Katritzky A. R., Johnson C. D. К электрофильному замещению в шестичленных ароматических гетероциклах. — *Angew. Chem.*, 79, N 14, 629—696, 1967.
- Dimroth K. Образование ароматических соединений из солей пирилия. — *Angew. Chem.*, 72, N 10, 331—342, 1960.
- Schroth W., Fischer G. Синтез солей пирилия. — *Z. Chem.*, 4, N 8, 281—292, 1964.
- Никонов Г. К. Природные кумарины. — *Аптечное дело*, 14, N 3, 62—70, 1965.
- Maeyer R., Brooy W., Zahradnik R. Моноциклические серусодержащие пироны. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 8, 1967.
- Vilseap R., Balint A., Simon Z. Расчеты фосфорсодержащих соединений по методу МО Хюккеля. I. Тетракоординированный пятивалентный фосфор. Фосфобензол. — *Rev. roumaine chim.*, 13, N 5, 533—539, 1968.
- Ridd J. H. Электрофильное замещение в ароматических гетероциклах. — *Z. Chem.*, 8, N 6, 201—206, 1968.
- Ralon L., Tosato M. L., Cignitti M. Электронное строение изомерных гетероароматических систем III. Оксипиридина и пиридоны. — *Theoret. chim. asta*, 14, N 3, 221—231, 1969.
- Reptia C. C., Balaban A. T., Simon Z. Расчеты по методу НМО основного состояния пирилевых солей и корреляции с экспериментальными данными по их реакционной способности и данными ЯМР-спектров. — *Rev. roumaine chim.*, 11, N 10, 1193—1203, 1966.
- Smitherman H. C., Ferguson L. N. Ароматический характер пирана-4. — *Tetrahedron*, 24, N 2, 923—932, 1968.
- Дорофеев Г. Н., Наркевич А. Н., Жданов Ю. А. О превращении пирилевых солей в производные 1-аминопиридиния и пиразола. — *Химия гетероцикл. соединений*, № 6, 1130, 1967.
- Märgl G., Liebf., Merz A. Электрофильные реакции 2,4,6-трифенилфосфобензола. — *Angew. Chem.*, 79, N 1, 59, 1967.
- Дрозд В. Н., Минкин В. И., Остроумов Ю. А. Нуклеофильное замещение у β -производных пиридина: расчет ориентирующего влияния по методу ЛКАО МО. — *ЖОрХ*, № 9, 1501—1504, 1968.
- Зволинский В. П., Перельсон М. Е., Шейнкер Ю. Р. Электронное строение и свойства 2- и 4-оксипиридинон. Реакции ароматического замещения. — *Теорет. и эксперимент. химия*, 5, № 2, 160—166, 1969.
- Agam W., Grimison A., Hoffmann R. Промежуточные гетарины. — *J. Am. Chem. Soc.*, 91, N 10, 2590—2599, 1969.
- Vilseap R., Balint A., Untergeweger G., Simon Z., Reptia C. Ароматические гетероциклы с пятивалентным тетракоординированным фосфором как гетероатомом. — *Rev. roumaine chim.*, 13, N 12, 1623—1633, 1968.
- Харченко В. Г., Клейменова В. И., Якорева А. Р. Синтез тиопиранов и солей тиопирилия на основе 1,5-дикетонов. — *Химия гетероцикл. соединений*, № 7, 900—907, 1970.
- Петренко Д. С. Пиридиновые и хинолиновые основания. М., Металлургия, 1973.
- Дорофеев Г. Н., Садекова Е. И., Кузнецов Е. В. Препаративная химия пирилевых солей. Изд. Рост. ун-та, 1972.
- Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Колодяжный Ю. В., Симонов А. М. Об относительной реакционной способности пиридиновой и бензимидазольной систем в реакции Чичибабина. — *Химия гетероцикл. соед.*, № 9, 1252—1263, 1972.
- Пожарский А. Ф., Кузьменко В. В., Азимов В. А., Хонтов Л. Н. Реакция Чичибабина в ряду аминопиридинон, азиандолов и азиандолинов. — *Химия гетероцикл. соед.*, № 9, 1232—1239, 1973.
- Пожарский А. Ф., Симонов А. М. Аминирование гетероциклов по Чичибабину. Изд. Ростовск. ун-та, 1973.
- «Пиперазин», АН Латв. ССР, Рига, Зинатне, 1965.
- Козлов Н. С. 5,6-Бензохинолины. Минск, 1970.

Klingsberg E. Pyridine and its derivatives N. Y., 1960.

Масатомото Хамана. Успехи в изучении реакций ароматических N-окисей. — Химия гетероцикл. соед., № 9, 1155—1171, 1973.

Шейнкман А. К. Гетарилирование органических соединений. — Химия гетероцикл. соед., № 1,3—18, 1974.

Карпейский М. Я., Флорентьев В. Л. Конденсация оксазолов с диенофилами — новый метод синтеза пиридиновых оснований. — Усп. хим., 38, № 7, 1969.

Аксельрод Ж. Н., Березовский В. М. Электрофильное замещение в ряду шестичленных азотсодержащих гетероароматических соединений и их N-окисей. — Усп. хим., 39, № 8, 1970.

Глава VI

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

С введением второго и последующих гетероатомов в шестичленный гетероцикл его электрофильные свойства усиливаются. Реакция электрофильного замещения для этих соединений становится невозможной в отсутствие электронодонорных заместителей.

Индуктивный эффект гетероатомов в них обычно преобладает над мезомерным эффектом. Увеличение асимметричности в распределении электронной плотности в гетероцикле сопровождается все большей специфичностью химического поведения каждого атома цикла.

При этом возникает дополнительная локализация неподеленных электронных пар у гетероатомов, которая, однако, испытывает противодействие ароматической кольцевой системы, способствующей делокализации электронов. Следует добавить, что в зависимости от расположения в кольце гетероатомы могут дезактивировать или не дезактивировать друг друга, способствовать или препятствовать возникновению реакционного центра в молекуле. Например, вследствие взаимной дезактивации атомов азота в пиразине основность этого гетероцикла ниже ожидаемой.

Из шестичленных циклов с несколькими гетероатомами наиболее изучены азотсодержащие гетероциклы. Шестичленные циклы с несколькими атомами кислорода, серы и их аналогов известны гораздо меньше. Отмечено, что с увеличением числа атомов азота в шестичленном кольце усиливается их взаимная дезактивация и происходит связанное с этим постепенное уменьшение реакционной способности гетероцикла.

У шестичленных гетероциклов с тремя и более атомами азота остаются сильно выраженные ароматические свойства. Это прочные соединения со склонностью к таутомерным превращениям, но существующие в виде устойчивых изомеров. В этом также проявляется известная пассивность структуры гетероциклов с несколькими гетероатомами.

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ АТОМАМИ АЗОТА (ДИАЗИНЫ)

1. Пиримидин и его производные

Пиримидин был известен еще в прошлом веке вначале как продукт расщепления мочевой кислоты. В дальнейшем он приобрел самостоятельное значение, и его роль во многих биологических процессах, в создании лекарственных препаратов сильно возросла за последние

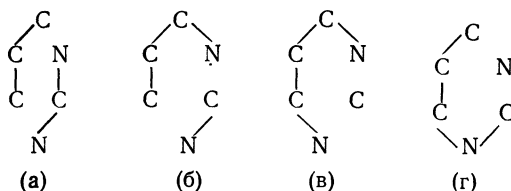
десятилетия. Пиримидин представляет собой шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в кольце, в 1,3-положении по отношению друг к другу.



т. пл. 21°C.
т. кип. 124°C

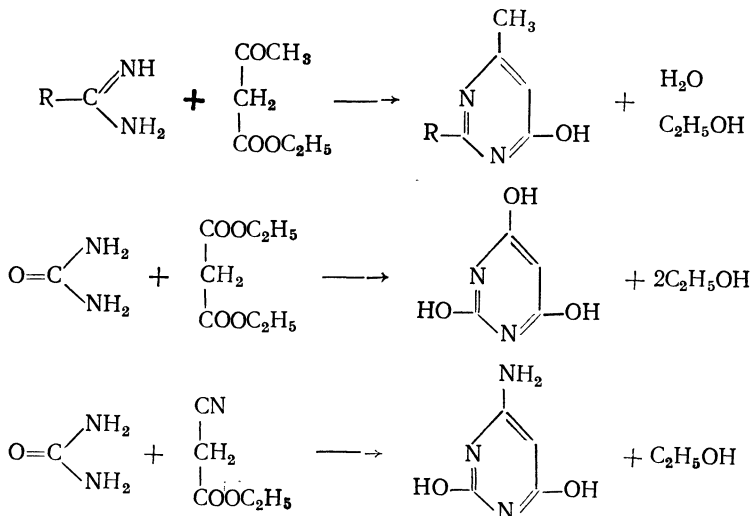
Общие методы получения

Для получения производных пиримидина обычно используются фрагментарные методы, т. е. методы, основанные на составлении гетероциклического кольца из отдельных фрагментов, содержащих атомы углерода и атомы азота. Можно изобразить четыре схемы такого циклообразования:



Циклизация с образованием новых углерод-углеродных связей для синтеза пиримидиновых соединений малохарактерна.

Большинство пиримидинов можно синтезировать по схеме (а). В качестве одного компонента обычно берется амидинное соединение или мочевина. В качестве другого компонента чаще всего употребляется 1,3-дикарбонильное соединение или соединение, содержащее вместо карбонильной нитрильную группу:



В этих реакциях применяется основной катализатор типа этилата натрия. Общим для этих реакций является нуклеофильная атака атомом азота электрофильного углерода карбонильной или замещающей ее группы. На основании большого экспериментального материала установлено, что конденсация амидинов со сложноэфирной группой всегда катализируется щелочью, а конденсации с нитрильной группой иногда благоприятствует кислая среда.

Другие схемы синтеза пиридина и его производных представляют меньший препаративный интерес.

По схеме (б) пиридиновое кольцо образуется обычно путем циклизации продукта конденсации амидинов, амидов или амидоэфиров с соединениями, содержащими активную метиленовую группу:

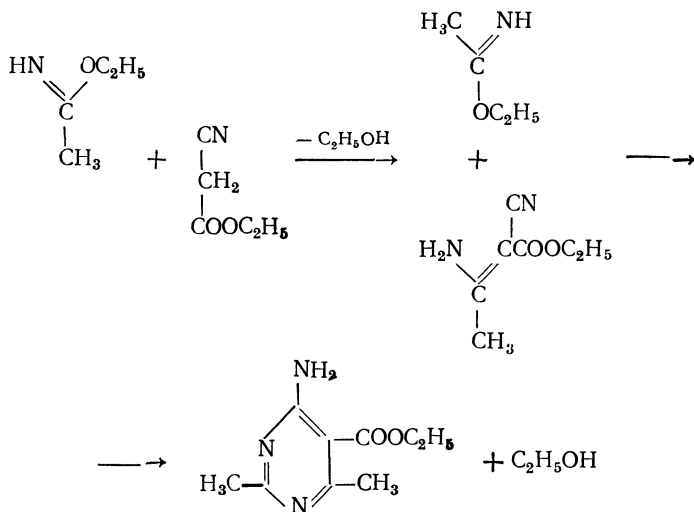
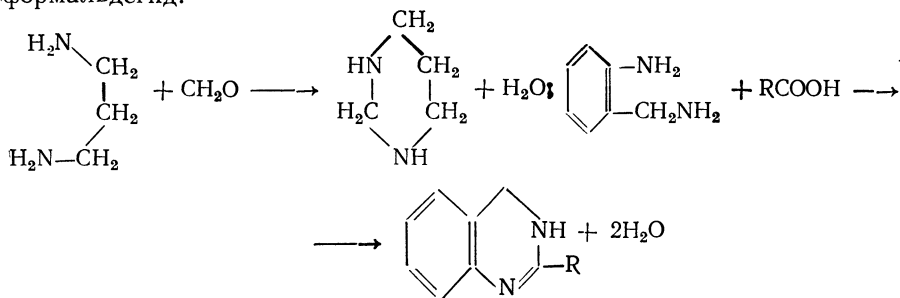
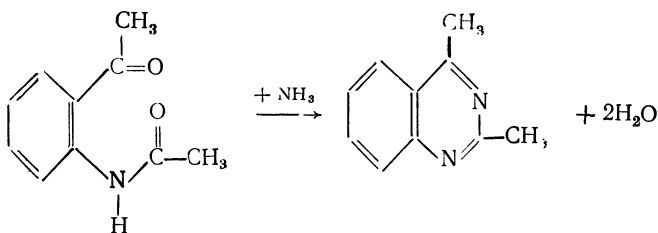


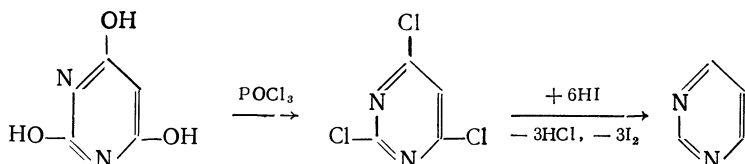
Схема (в) может быть осуществлена при получении гидрированных форм пиридина. В качестве исходных веществ берутся 1,3-диамины и активные соединения, содержащие один атом углерода — фосген, формальдегид:



Наконец, в качестве примера синтеза по схеме (г) можно привести реакцию получения производных пиридина — хиназолинов по уравнению



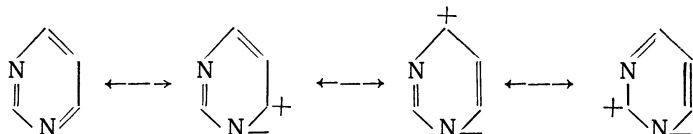
Сам пириимидин может быть получен из лактимной формы барбитуровой кислоты:



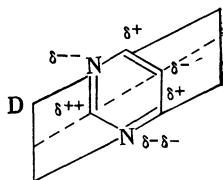
Эта реакция имеет теоретическое значение, и к ней мы еще вернемся.

Электронная структура пириимидина

Пириимидиновое кольцо образуют четыре атома углерода и два атома азота — все в состоянии sp^2 -гибридизации. Поскольку sp^2 -гибридизация для каждого из этих атомов характеризуется расположением трех валентных связей атома в одной плоскости, можно заключить, что молекула пириимидина имеет плоское строение. Сопряженная кольцевая система из шести π -электронов (4 электрона от атомов углерода, 2 электрона от двух атомов азота) при плоском строении молекулы обеспечивает высокую ароматичность пириимидина. Энергия делокализации пириимидина равняется 109,2 кДж/моль. Наличие двух электроотрицательных атомов азота в кольце как сильных электрооакцепторов придает жесткость структуре пириимидина. Распределение электронной плотности в пириимидине, как и следовало ожидать, еще более неравномерно, чем в пиридине. Здесь наблюдается сильное наложение мезомерного и индуктивного эффектов. Введение второго атома азота в цикл обуславливает вовлечение в сферу влияния индуктивного эффекта большего числа атомов углерода. Однако при этом действуют факторы, усиливающие влияние и мезомерного эффекта. Таким фактором, например, является то, что атомы азота в молекуле пириимидина расположены в 1,3-положении, что ведет к увеличению степени вероятности резонансных структур с определенным распределением электронных зарядов в силу согласованной ориентации, и оба атома азота



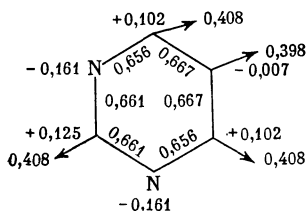
способствуют стабилизации положительного заряда в положениях 2,4 и 6. Мезомерный и индуктивный эффект обоих атомов азота, налагаясь друг на друга, действуют в молекуле пиримидина суммарно в одном направлении. Действительно, индуктивный эффект, быстро убывая с увеличением расстояния между атомами, почти не достигает положения 5, где поэтому сохраняется избыток отрицательной σ -электронной плотности. Наоборот, в положениях 2,4 и 6 пиримидина, где влияние индуктивного эффекта проявляется особенно сильно, закрепляется положительный σ -электронный заряд, причем этому благоприятствует и мезомерный эффект ($\sigma + \pi$ -заряд). Итак, в самом общем плане в основном состоянии молекулы пиримидина электронные заряды можно распределить следующим образом:



Если вспомнить распределение электронных зарядов в имидазоле, то нельзя не увидеть здесь аналогию в симметричности расположения в кольце положительных и отрицательных зарядов по отношению к воображаемой плоскости D . Нахождение атомов 2 и 5 в самой плоскости D , так же как и в имидазоле, является причиной возможности миграции протона от этих атомов углерода к соседним атомам.

Взаимодействие неподеленных электронных пар атомов азота с π -электронами в ароматической системе приводит к уменьшению основности атомов азота пиримидина, а также сказывается и на других реакциях, происходящих с участием неподеленных пар электронов азота. Так, если для пятичленного аналога пиримидина — имидазола pK_a равно 7,0, то для самого пиримидина pK_a равно 1,3, а для пиридина 5,2. Сопоставляя приведенные величины pK_a , можно сделать вывод о понижении основности гетероциклов при переходе от пятичленных к шестичленным азотсодержащим циклам и увеличении числа атомов азота пиридинового типа в кольце.

Некоторые предположения о характере реакционной способности пиримидина и направленности его реакций могут быть высказаны при рассмотрении его молекулярной диаграммы:



Индексы π -электронной плотности показывают, что положение 2 в пиримидиновом цикле наиболее чувствительно к нуклеофильной атаке. Более слабыми электрофильными реакционными центрами являются C^4 и C^6 . C^5 характеризуется очень слабыми нуклеофильными свойствами. В молекулярной диаграмме пиримидина индексы свободной валентности почти одинаковы и не дают возможности для какого-нибудь прямого суждения о его реакционной способности. Бóльший интерес в этом отношении представляют величины энергии локализации для молекулы пиримидина (см. табл. 20).

Реакции и свойства пиримидина

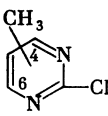
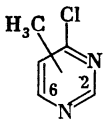
При изучении реакций пиримидина бросаются в глаза две его особенности при взаимодействии с различными реагентами. Во-первых, по сравнению с азолами и пиридином реакционная способность атомов азота в пиримидине пониженная. Во-вторых, поведение заместителей в положениях 2,4 и 6 аналогично их поведению в алифатических соединениях, а поведение заместителей в положении 5 аналогично их поведению в ароматических соединениях.

Роль заместителей в пиримидиновом кольце чрезвычайно велика.

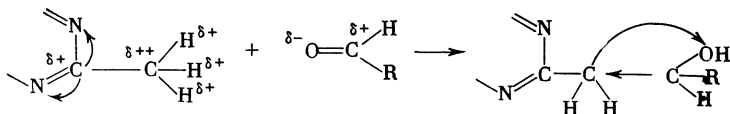
Сам пиримидин инертен по отношению к электрофильной атаке. Простейшая электрофильная атака — протонирование по атомам азота пиримидина — протекает лишь в очень сильных кислотах и заканчивается образованием соли только по одному атому азота. При введении в кольцо одного электронодонорного заместителя пиримидин вступает в реакцию электрофильного замещения с большим трудом, но пиримидин с двумя электронодонорными заместителями реагирует как бензол, а с тремя электронодонорными заместителями в кольце вступает в реакцию электрофильного замещения легко, подобно фенолу. Эта закономерность, хотя и с известной осторожностью, может быть распространена и на другие диазины. Впрочем, слабые электрофильные реагенты, такие, как алкилы, почти не взаимодействуют с пиримидиновыми соединениями даже в присутствии электронодонорных заместителей. При наличии электронодонорных заместителей в пиримидиновом цикле галогенирование бромом и хлором в различных растворителях проходит довольно легко в положение 5. Аналогично протекает и реакция нитрования пиримидина. Введение двух амино- или оксигрупп повышает нуклеофильность положения 5 до такой степени, что становится возможно осуществить взаимодействие производных пиримидина с довольно слабыми электрофильными реагентами — провести реакцию нитрозирования и сочетания с солями диазония.

Значительно больше распространены в ряду пиримидина реакции нуклеофильного замещения. При этом речь идет обычно о нуклеофильном замещении различных групп, находящихся в положениях 2,4 и 6. Поэтому прежде чем разобрать закономерности реакций этого типа для пиримидина, целесообразно познакомиться с функциями заместителей в пиримидиновом кольце в положениях 2,4 и 6. Поведение и роль заместителей в положении 5 рассмотрим отдельно

Алкильная группа. Алкильные группы в 2, 4 и 6 положениях пиримидина обладают повышенной активностью: легко вступают в конденсацию с альдегидами и в реакцию азосочетания. Реакционная способность алкильной группы в положениях 2 и 4 различна. Причем мнения исследователей по этому поводу расходятся: одни констатируют ббльшую активность, например, метильной группы в положении 2, другие — ббльшую активность той же метильной группы в положении 4. 2,4,6-Триметилпиримидин при нагревании с хлоридом цинка и небольшими количествами бензальдегида дает главным образом 2-стирил-4,6-диметилпиримидин. С другой стороны, 4-метилпиримидин вступает в реакцию сочетания с солями диазония, а 2-метилпиримидин с последними не взаимодействует. Вопрос о причинах, вызывающих столь различные направления упомянутых реакций, весьма сложен. Если атомы азота в пиримидине за счет своего индуктивного эффекта активируют метильные группы в положениях 2,4,6 по системе σ -связей кольца, то сами эти группы за счет электронодонорных свойств дезактивируют центры нуклеофильного замещения в цикле пиримидина. Ниже приводятся данные по скорости гидролиза 2-хлор- и 4-хлорпиримидина в зависимости от местонахождения и числа метильных заместителей:

			
	H 4CH_3 $4,6-(\text{CH}_3)_2$ $10^4\text{K}(30^\circ)$ 6,70 2,80 1,13		2CH_3 6CH_3 $6-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 30,0 21,4 8,33

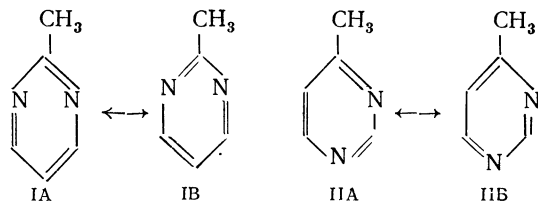
Как видно из этих схем, наличие метильной группы в положении 4 2-хлорпиримидина даже через атом азота дезактивирует нуклеофильный центр в положении 2, но метильная группа в положении 2, находясь между двумя атомами азота, практически утрачивает свое дезактивирующее действие на нуклеофильный центр в положении 4. В этих случаях мезомерный эффект CH_3 -групп, находящихся в *мета*-положении по отношению к атому хлора, во внимание не принимается. Благодаря индуктивному эффекту обоих атомов азота и электронодонорным свойствам метильная группа в положении 2 должна обладать большей активностью в реакции с альдегидами, чем в положении 4



поскольку в нем сказывается индуктивный эффект, по существу, лишь одного атома азота. Компактная, поляризованная, но нейтральная молекула альдегида легче проникает в сферу действия молекулы пири-

мидина, в то время как ионизированная молекула соли диазония в реакциях азосочетания из-за отталкивания аниона соли электроотрицательными атомами азота не может вступить во взаимодействие с протоном метильной группы в положении 2. Мезомерный эффект ни в первом, ни во втором случаях не проявляется. Однако некоторые исследователи полагают, что сравнительная активность метильной группы в 2- и 4-метилпиримидинах определяется σ , π -сопряжением между метилом и гетероатомами. Чем больше σ , π -сопряжение, тем больше реакционнспособна метильная группа.

Для объяснения различной степени σ , π -сопряжения метильной группы с гетероатомами приводятся следующие доводы. 2-Метил- и 4-метилпиримидины могут быть представлены в виде резонансных структур:



Если структуры IA и IB отражают симметричное распределение электронной плотности в 2-метилпиримидине, то структуры IIA и IIB свидетельствуют о неравномерности распределения электронной плотности в 4-метилпиримидине.

Рассматривая дальше структуры IA и IB, можно предположить, что в них σ , π -сопряжение подавляется сильным индуктивным эффектом. В то же время в структурах IIA и IIB индуктивный эффект по отношению к метильной группе выражен слабее и мало влияет на σ , π -сопряжение. Значительную роль при распределении π -электронной плотности в цикле, описываемом структурами IIA и IIB, играет мезомерный эффект. Причем в структуре IIB этот эффект и σ , π -сопряжение кольца с метильной группой взаимно усиливают друг друга, так как метильная группа в этом случае сопряжена с атомом углерода, а не азота. Известно, что при участии атома азота в σ , π -сопряжении электронный заряд, передаваемый метильной группой, локализуется у азота, а не распределяется по циклу.

Таким образом, активность 4-метильной группы связывается с усиленным мезомерным эффектом в пиримидиновой системе, который оказывается более существенным, чем индуктивный эффект для 2-метильной группы.

2, 4, 6-Галогенпиримидины. Среди пиримидинов, замещенных в положениях 2,4 или 6 атомом галогена, наиболее изученными являются хлорпроизводные. Они почти всегда получают действием хлорокиси фосфора на соответствующие оксипиримидины.

Атомы хлора в положениях 2,4 и 6 пиримидина подобно атомам хлора алифатических соединений легко вступают в реакции нуклеофильного замещения.

Пользуясь понятием «элемент—эффект», В. П. Мамаев с сотрудниками сопоставили константы скоростей реакций замещенных пиримидинов с константами скоростей реакций их хлорпроизводных при нуклеофильном замещении. При этом константа скорости реакции замещения для хлорпроизводных пиримидина принята за единицу.

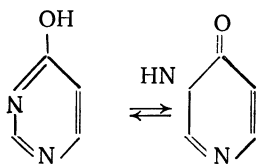
Установлено, что при 20° С хлорид пиридил-2-триметиламмония реагирует в 700 раз быстрее, чем 2-хлорпиридин. В результате сравнения скоростей замещения при действии мегилата натрия в метаноле на пиридины с различными функциональными группами были найдены следующие соотношения: для 2-замещенных пиридинов (50° С) $\text{NO}_2:\text{SO}_2\text{CH}_3:\text{Cl} = 5060:65:1$; для 4-замещенных пиридинов (50° С) $\text{NO}_2:\text{SO}_2\text{CH}_3:\text{Cl} + 7080:154:1$.

Эти и другие результаты позволили составить эмпирический ряд по скорости нуклеофильного замещения различных функциональных групп в азинах: $\text{NO}_2; -\overset{\dagger}{\text{N}}(\text{CH}_3)_2; >\text{SO}_2\text{R}; \text{F} > \text{Br} \gg \text{Cl} > \text{OR} > >\text{SR} > \text{NR}_2$.

Важной реакцией нуклеофильного замещения для хлорпиридинов является их превращение в аминопиридины. Обычно реакция состоит в нагревании хлорпиридинов со спиртовым раствором аммиака. В случае 2,4,6-трихлорпиридина могут быть получены продукты частичного и полного замещения атомов хлора на аминогруппы. При нагревании до 100° С образуется смесь 2-амино-4,6-дихлорпиридина и 6-амино-2,4-дихлорпиридина, при 160° С образуется 2,6-диамино-4-хлорпиридин, при нагревании выше 200° С происходит полное замещение и образуется 2,4,6-триаминопиримидин.

Атомы галогенов в пиридине могут быть также замещены на замещенную аминогруппу (амины), гидроксильную группу, алкоксильную группу.

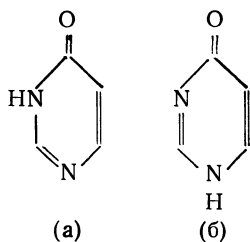
2-, 4- и 6-Оксипиридин. Таутомерные превращения у производных гетероциклических соединений, как уже неоднократно упоминалось, широко распространены. Это особенно заметно в производных гетероциклов с двумя и более гетероатомами в кольце. Оксипиридины в большей степени склонны к таутомерным превращениям, чем аналогичные производные пиридина:



Положение равновесия между изображенными таутомерными формами определяется следующими факторами: а) энергетическим выигрышем при образовании локальных с повышенной электронной плотностью участков молекулы; б) энергетическим выигрышем при сохранении ароматической структуры, т. е. при делокализации электронов по всей системе.

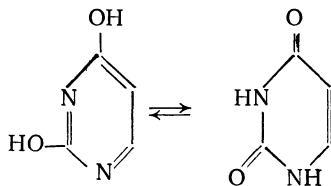
Экспериментальные данные показывают, что монооксипиридины существуют, как правило, в оксоформе. Причем тщательное изучение УФ-спектров нейтральных молекул оксипиридина показало, что

орто-хиноидный изомер (а) энергетически выгоднее *пара*-хиноидного (б):



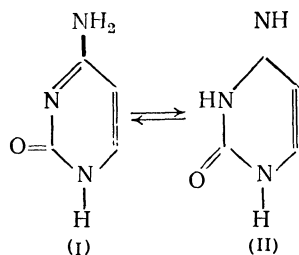
Однако в большинстве превращений монохлорпиримидинов полученные продукты свидетельствуют об участии в момент реакции и оксиформы этих соединений. Так оксигруппа замещается на галоген, алкилируется с образованием алкоксисоединений и т. д.

В таутомерных превращениях диоксипроизводных пириимидина в свободном состоянии преобладает оксоформа. Но с повышением числа оксигрупп кислотность оксипириидинов заметно повышается. Так урацил—2,4-диоксипириимидин — представляет собой уже слабую кислоту, а барбитуровая кислота —2,4,6-триоксипириимидин — является более сильной кислотой, чем уксусная. Некоторые расчеты энергии делокализации для лактимной и лактамной форм урацила, сделанные Б. и А. Пюльманами, позволяют установить следующее: энергия делокализации урацила в лактамной форме 130,2 кДж/моль, в лактимной форме 172,2 кДж/моль, энергия стабилизации урацила в лактамной форме в результате образования локальных участков —NH—CO— составляет 58,8 кДж/моль:

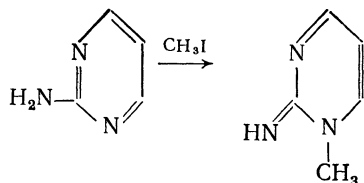


Разница в величинах энергии делокализации урацила в лактимной и лактамной формах составляет ≈ 42 кДж/моль. Но этот результат не перекрывает энергии локализованной лактамной формы урацила. Поэтому урацил в свободном виде существует, главным образом, в оксоформе. Тем не менее в урациле и барбитуровой кислоте в процессе реакции гидроксильные группы довольно легко подвергаются нуклеофильному замещению, например замещению на хлор.

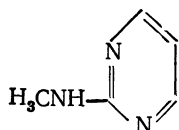
2, 4 и 6-Аминопиримидины. Эти производные пириимидина широко известны. Для них характерен еще один вид таутомерии в структуре пириимидина, а именно, амино-иминная таутомерия. Последняя особенно четко выражена в практически важном аминопроизводном пириимидина — цитозине—6-амино-2-оксипириимидине:



В случае amino-иминного типа таутомерии стабильность локализованной формы обеих приведенных структур примерно одинакова и, следовательно, положение равновесия определится главным образом относительными величинами энергии делокализации этих форм. Величина этой энергии больше для аминотомы. Для структур I и II она равна соответственно 155,4 и 147 кДж/моль, т. е. имеется разница 8,4 кДж/моль в пользу аминотомы. Отсюда следует, что это соединение существует в основном в аминотоме. Вместе с тем для лактам-лактимной таутомерии цитозина приводятся следующие энергетические характеристики: энергия делокализации цитозина в лактамной форме 155,4 кДж/моль, в лактимной форме 180,6 кДж/моль, энергия стабилизации цитозина в лактамной форме 58,8 кДж/моль. Очевидно, структура (I) более устойчива и с точки зрения лактам-лактимной таутомерии. 2-, 4- и 6-Аминопиримидины обладают многими свойствами, характерными для алифатических аминов: относительно слабая способность к конденсации с альдегидами, замещение аминотомы на гидроксильную группу при действии азотистой кислоты или других минеральных кислот, значительная инертность при действии ацилирующих агентов и т. д. Вместе с тем аминотомы в этих положениях пиримидина как электронодонорные заместители облегчают электрофильную атаку на атомы углерода пиримидинового цикла. Довольно сложная картина создается при алкилировании 2-, 4- и 6-аминопиримидинов. Если, например, при алкилировании оксипиримидинов диазометаном в достаточных количествах образуются алкоксипроизводные пиримидина, т. е. происходит алкилирование по заместителю, то в случае аминопиримидинов алкилирование протекает главным образом по атомам азота кольца. Так, 2-аминопиримидин при алкилировании иодистым метилом дает всегда иминопроизводное N-метилпиримидина:

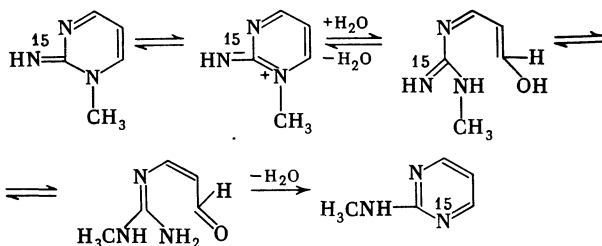


Однако при стоянии в спиртовом или водном растворе щелочи через короткое время происходит изомеризация с образованием слабого основания — 2-метиламинопиримидина:



Такое перемещение метильной группы из кольца в боковую аминогруппу получило название перегруппировки Димрота, общей для аминопроводных азотсодержащих гетероциклов. 4-Аминопириимидины также реагируют с CH_3I и дают соответствующий имин, но в дальнейшем перегруппировки Димрота не происходит.

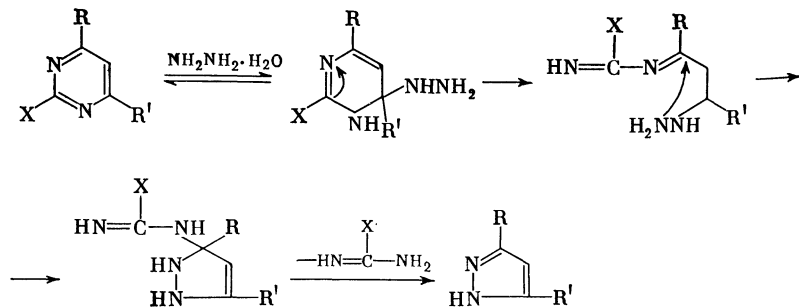
На основании данных УФ-спектроскопии и после применения метода меченых атомов был предложен следующий механизм перегруппировки Димрота:



При этом предполагается, что превращение происходит через стадии раскрытия и рециклизации кольца с образованием промежуточного соединения, которое иногда удается изолировать.

Наличие электронодонорных заместителей стабилизирует иминоформу и замедляет перегруппировку, наличие электроноакцепторных заместителей ускоряет перегруппировку. Так, при наличии NO_2 -группы в кольце перегруппировка происходит за доли минуты, в то время как при наличии 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -группы она завершается лишь через 30 суток.

Изменение самой структуры пириимидина через стадии раскрытия кольца и рециклизации под действием нуклеофильных реагентов иногда происходит даже без дополнительной активации. Например, в реакции пириимидинов с гидразином образуется пятичленный гетероцикл пиразол:

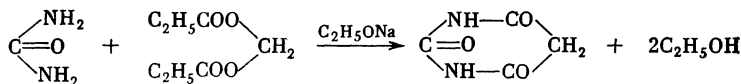


Электронодонорные заместители в положении 2 (X=H, HO, NHR, NH₂ и т. д.) стабилизируют цикл после присоединения гидразина и происходит раскрытие кольца. Затем следует новая нуклеофильная атака аминогруппы на С⁶, имеющий избыток положительного заряда. Легкость рециклизации связывается с образованием новой энергетически выгодной ароматической системы.

Поведение 5-замещенных пиримидинов в химических реакциях сильно отличается от поведения 2,4,6-замещенных пиримидинов. Причина этого различия, как уже упоминалось, кроется в повышенной «ароматичности» положения 5 в пиримидиновом кольце. Нуклеофильное замещение по атому С⁵ удается осуществить лишь с большим трудом. Атом галогена в 5-галогенпиримидинах пассивен, и в этом отношении эти соединения напоминают галогенбензолы (например, бромбензол). 5-Нитропиримидины, обычно получаемые прямым нитрованием, являются исходными соединениями для получения 5-аминопиримидинов, т. е. нитрогруппа, как и в бензольном ряду, может быть легко восстановлена до аминогруппы. Нитрогруппа в положении 5 пиримидина проявляет орто-эффект, свойственный производным нитробензола. Так, в то время как 2,4-дихлорпиримидин не взаимодействует при комнатной температуре со спиртовым раствором аммиака, 2,4-дихлор-5-нитропиримидин в тех же условиях дает 4-амино-2-хлор-5-нитропиримидин. 5-Аминопиримидины ведут себя как слабые ароматические амины: ацилирование по аминогруппе протекает легко, эта же группа диазотируется при действии азотистой кислоты и чувствительна к действию окислителей.

Заканчивая обзор реакций 2, 4, 6, 5 и N-замещенных пиримидинов, следует упомянуть о некоторых карбонильных производных пиримидина, получивших широкую известность как с практической, так и с теоретической стороны, и прежде всего о барбитуровой кислоте и об аллоксане.

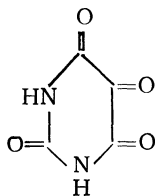
Барбитуровую кислоту обычно синтезируют из мочевины и малонового эфира в присутствии алкоголята натрия:



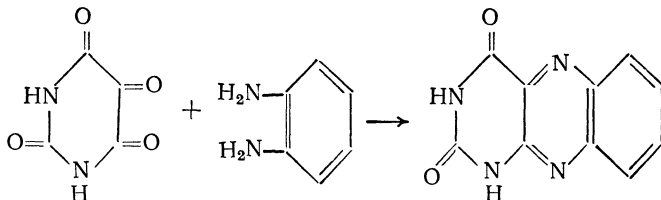
т. пл. 245°C

Являясь двухосновной кислотой, барбитуровая кислота образует лишь мононатриевую соль. Барбитуровая кислота вступает в реакции, свойственные оксипиримидинам. Кроме того, атомы водорода метиленовой группы, находящейся между двумя карбонильными группами, естественно, обладают повышенной активностью. Это обстоятельство способствовало синтезу многочисленных 5,5-замещенных барбитуратов, многие из которых имеют спотворные и анестезирующие свойства.

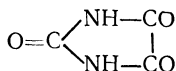
Аллоксан представляет собой 2,4,5,6-тетраоксогексагидропиримидин (5-оксобарбитуровая кислота):



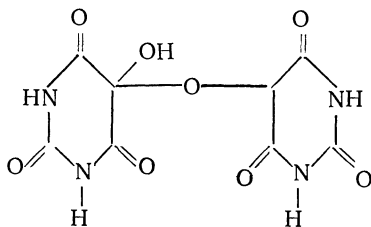
Он получается в результате окисления мочевой кислоты с помощью HNO_3 или PbO_2 . Хотя аллоксан обладает кислотными свойствами, карбонильная группа в положении 5 дает оксим (виолуровая кислота) как циклический кетон и подобно дикетону конденсируется с незамещенными о-диаминами с образованием аллоказина - бициклической системы с четырьмя гетероатомами:



Аллоксан очень чувствителен к гидролизу, окислению и восстановлению. При окислении его разбавленной HNO_3 выделяется CO_2 и образуется парабановая кислота:



В результате восстановления аллоксана сероводородом можно получить аллоксантин:



Все три последних вещества образуются в результате метаболизма пуриновых оснований в живых организмах. Более подробно об этом см. в гл. VIII.

Практическое применение производных пиримидина

5-Бромурацил является сильным химическим мутагеном и применяется при точечных мутациях, заменяя при этом какое-либо азотистое основание в матричной нуклеиновой кислоте и тем самым изменяя наследственные признаки, передаваемые данной кислотой. Значение этих химических превращений трудно переоценить.

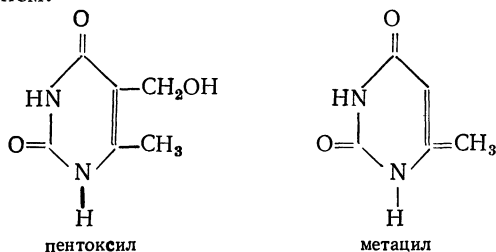
5-Фторурацил применяется как противоопухолевое средство. Поскольку считается, что сам урацил используется при опухолевых образованиях для биосинтеза нуклеиновых кислот в значительно большей степени, чем в случае нормальных тканей, то, видимо, замена урацила на близкий аналог должна была отразиться на росте опухоли. Так как атомные радиусы водорода (1,20 Å) и фтора (1,35 Å) отличаются

мало друг от друга, 5-фторурацил включается в цепь синтеза нуклеиновых кислот опухолевых клеток и прерывает его. Интересно отметить, что 5-фторцитозин подобным камуфляжным действием не обладает.

5-фторурацил употребляется и в качестве радиосенсибилизатора одновременно с облучением раковых опухолей.

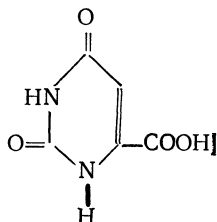
Механизм сенсibilизации сводится к следующему: 5-фторурацил уменьшает количество сульфгидрильных групп, связанных с белками, и увеличивает число дисульфидных групп; в связи с этим, по-видимому, снижается физиологическая защита клеток SH-группами, и они становятся более чувствительными к действию ионизирующей радиации. Среди естественных пиримидинов подобным радиосенсибилизирующим действием обладает лишь сам урацил.

Производные пиримидина 5-оксиметил-4-метилурацил (пентоксил) и 4-метилурацил (метацил) обладают сильным противовоспалительным действием:



Эти же вещества, а также урацил и цитозин известны своими белковоанаболическими свойствами. Например, при острой кровопотере они усиливают синтез нуклеиновых кислот, которые в свою очередь воссоздают белковые тела крови.

Производное пирамидина — оротовая кислота (2,6-диоксипиримидин-4-карбоновая кислота) — одно из исходных соединений, необходимых для биосинтеза нуклеиновых кислот:

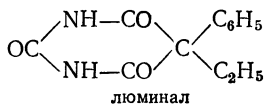
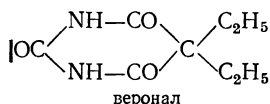


Кроме того, оротовая кислота (витамин В₁₃) стимулирует рост клеток и нормализует деятельность печени в животном организме. В небольших количествах содержится в молоке.

Советские химики М. А. Прокофьев и Ю. П. Швачкин провели целый ряд работ, связанных с получением и изучением свойств пиримидиламинокислот. Эти соединения представляют интерес в качестве искусственных потенциальных антиметаболитов веществ, участвующих в нуклеиново-белковом обмене организма.

Пиримидиновое кольцо содержит и антибиотик амецетин, выделенный из культур *Streptomyces vinaceus drappus*.

Наконец, широко известны в качестве снотворных веществ производные барбитуровой кислоты — веронал и люминал:



В настоящее время эти довольно токсичные снотворные средства вытеснены более эффективными и безвредными препаратами такого же действия.

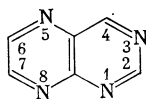
2. Пиразин и его производные

Пиразин является представителем моноциклических 1,4-диазинов:



т. пл. 57°C.
т. кип. 118°C

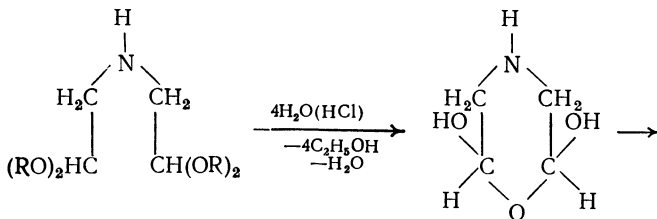
Сам пиразин в природе не встречается. Зато пиразиновый цикл часто входит в сложные би- и трициклические системы (например, системе птеридина), которые широко распространены в природе:

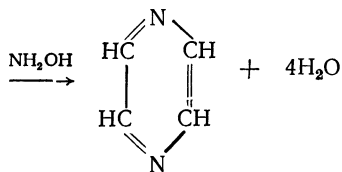


птеридин

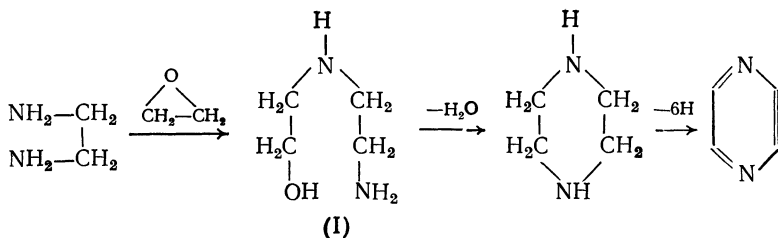
Общие методы получения

В препаративной практике до сих пор нет удовлетворительного метода получения самого пиразина. Так, например, метод Вольфа и Марбурга, по которому пиразин получается из полного ацетала имино-диацетальдегида с хорошим выходом, может быть использован редко, так как исходное вещество — чрезвычайно труднодоступное соединение:

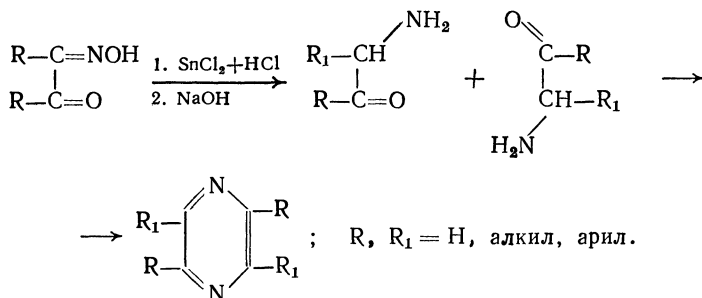




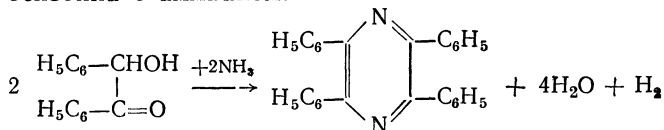
Пиразин получают пропуская паров N-(β-оксиэтилэтиленди-амина I) над катализатором никель—окись алюминия при 400°C:



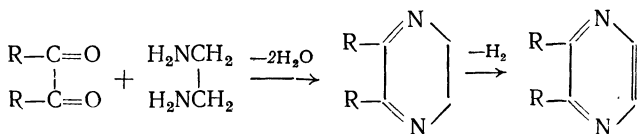
Наиболее распространенным методом синтеза 2,5- и 2,3,5,6-алкил-и арилпиразинов является классический метод, основанный на самоконденсации α-аминоальдегидов или α-аминокетонов при нагревании:



Хорошие выходы тетрафенилпиразина были получены при нагревании бензоина с аммиаком:

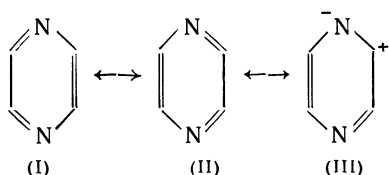


2,3-Замещенные пиразины могут быть получены реакцией 1,2-диаминов с 1,2-дикетонами с последующей дегидрогенизацией дигидропроизводных, образовавшихся при нагревании:

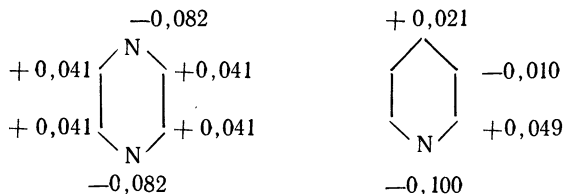


Электронная структура пиазина

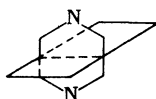
Пиразин является ароматическим соединением. Электронное строение пиразина отражает следующие резонансные формулы:



Первые две структуры соответствуют бензольным структурам Кекуле с тенденцией к выравниванию π -электронной плотности по всему кольцу. Третья структура фиксирует склонность к разделению зарядов в кольце пиразина. Видимо, можно говорить о значительном вкладе структуры (III) в общее формальное состояние молекулы пиразина. Об этом свидетельствует сравнение величин электронных зарядов в молекулярных диаграммах пиридина и пиразина:



Очевидно, что положительный заряд на C^2, C^3, C^5 и C^6 пиразина в целом больше, чем на атомах углерода пиридина. Неравномерное распределение электронной плотности в пиразиновом цикле можно объяснить наличием сильного индуктивного эффекта двух симметрично расположенных атомов азота:



Вместе с тем, для того чтобы в молекуле пиразина проявился эффект ароматического сопряжения, нужна сила, способная нарушить устойчивую конфигурацию симметричных зарядов в пиразине. Возможность описания возбужденного состояния молекулы пиразина с помощью мезомерных структур делает вероятным проявление эффекта сопряжения в известной степени, но практически это сказывается лишь на устойчивости цикла молекулы к действию большинства реагентов. Эффект сопряжения проявляется сильно и отчетливо при наличии в пиразине соответствующих заместителей. Исходя из сказанного можно утверждать, что электрофильная атака по атомам углерода пиразина в обычных условиях не происходит.

Одновременно следует предположить, что нуклеофильная атака по этим же атомам углерода возможна. Рассчитанные величины энергии локализации для реакций электрофильного, нуклеофильного и радикального замещения в пиразине также согласуются с этими выводами. Сравнительная диаграмма величин энергии локализации для пиридина и пиразина приведена на рис. 13.

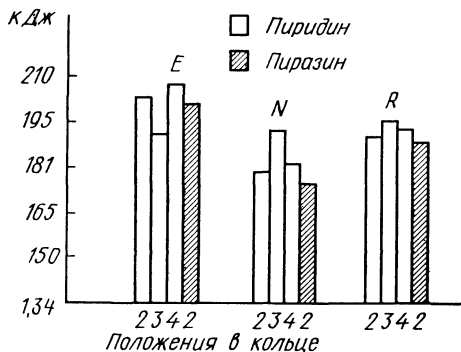


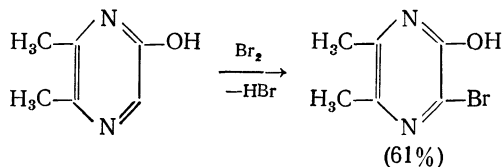
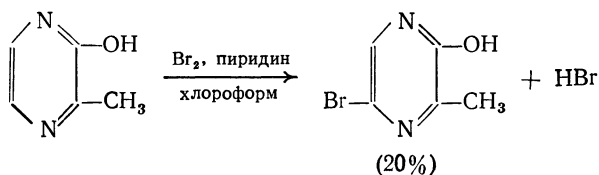
Рис. 13

Из этой диаграммы видно, что способность к электрофильному замещению для пиридина и пиразина примерно одинакова, а способность к нуклеофильному замещению для пиразина больше, чем для пиридина.

Реакции и свойства пиразина

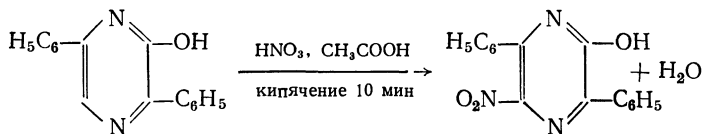
Реакции пиразина удобно разделить на две группы: реакции по атомам углерода кольца и реакции по атомам азота.

Как уже упоминалось, реакции прямого электрофильного замещения по атомам углерода для самого пиразина осуществить не удалось. Введение галогена в пиразинное кольцо оказалось возможным либо при наличии в цикле электронодонорных заместителей, либо в условиях радикального замещения:

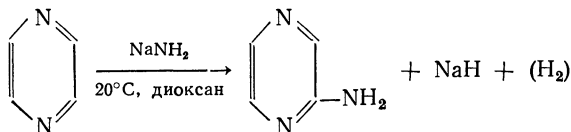


2-Хлорпиразин может быть получен пропусканием смеси пиразина, хлора и водяных паров через стальную трубку при 400°C или при более низких температурах в присутствии катализаторов — активированного угля или CuCl . Причем при увеличении содержания в смеси хлора увеличивается и степень замещения атомов водорода

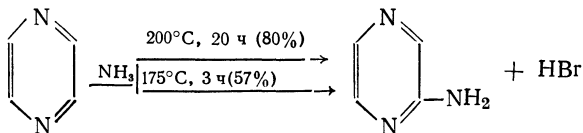
в кольце пиразина на хлор вплоть до образования тетрахлорпиразина. Здесь хлорирование пиразина, очевидно, происходит по механизму радикального замещения. Прямое введение нитрогруппы в незамещенное пиразиновое ядро также не удалось осуществить. Однако при наличии электронодонорных заместителей реакция нитрования пиразина протекает довольно легко:



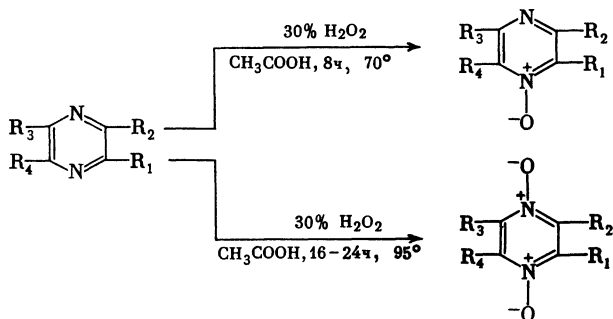
Реакции нуклеофильного замещения по атомам углерода пиразина связаны либо с прямым введением нуклеофила в кольцо, либо с замещением функциональной группы в цикле на нуклеофил. К реакциям первого типа относится реакция аминирования пиразина по Чичи-бабину:



К реакциям второго типа относится значительно большее число реакций. Так, при действии на 2-оксипиразин хлорокиси фосфора или ее смеси с PCl_5 гидроксильная группа замещается на хлор с образованием 2-хлорпиразина. В свою очередь оксипиразины могут быть получены из галогенпиразинов при нагревании последних с концентрированной щелочью. Наконец, при взаимодействии бромпиразинов с аммиаком при довольно высоких температурах образуются аминопиразины:

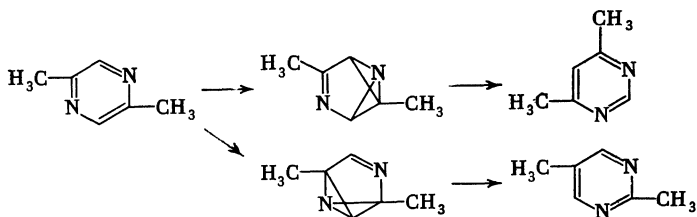


Атомы азота вступают во взаимодействие с различными реагентами, но преимущественно с электрофильными. В водных растворах кислот пиразины образуют соли лишь по одному азоту. В безводных растворах могут образовываться соли по обоим атомам азота. Соли пиразина обычно неустойчивые продукты и легко гидролизуются. N-Метильная группа в солях пиразиния при нагревании мигрирует к атомам углерода кольца. Характерным свойством атомов азота пиразина является образование ими N-оксидов при действии перекисей:

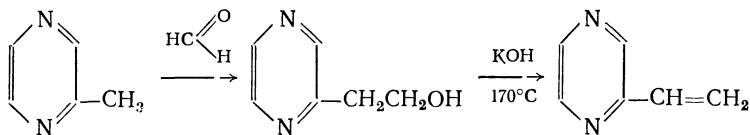


В отличие от N-окиси пиридина моноокись пиразина не облегчает протекание реакций электрофильного замещения, но значительно сильнее активирует нуклеофильное замещение. Электрофильные реагенты способствуют деоксигенированию 1,4-диоксидов до монооксида. Заместители в моноокиси пиразина обладают повышенной реакционной способностью, причем в α -положении (по отношению к оксидной группе) больше, чем в β -положении. Так, хлор в положении 2 легко замещается в мягких щелочных условиях на гидроксильную группу, но заместить хлор на гидроксильную группу в положении 3 не удалось.

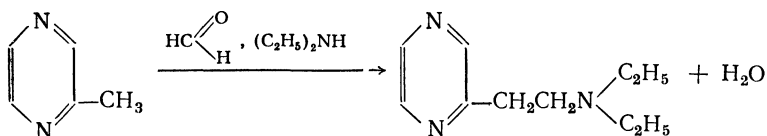
Интересна изомеризация пиразина в пиримидин в условиях фотолиза или пиролиза. При этом предполагается промежуточное образование типа диазабензвалена:



Алкилпиразины. Метильные группы в пиразине обладают высокой реакционной способностью. Они легко вступают в конденсацию с альдегидами, особенно с формальдегидом:

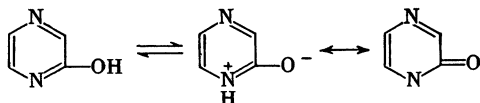


Проведение реакции Манниха в ряду пиразина оказалось возможным. Так, 2-метилпиразин с диэтиламиноом дает 2- (N,N-диэтил) аминоэтилпиразин

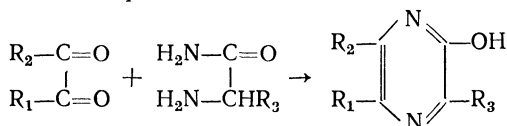


правда, с низким выходом. Известны также реакции алкилпиразин-2-ола с карбонилсодержащими соединениями в жидком аммиаке в присутствии амида натрия. При этом в боковую цепь пиразина вводятся карбонильные, гидроксильные и алкильные группы.

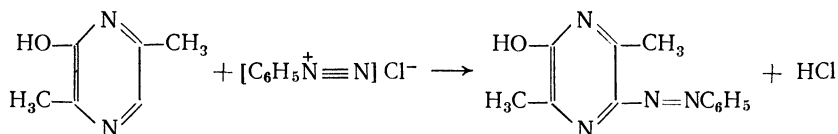
Оксипиразины. Гидроксильные производные пиразина существуют в двух таутомерных формах:



При сравнении УФ-спектров 2-оксипиразина, 2-метоксипиразина и 1-метил-2-пиразона оказалось, что УФ-спектр 2-оксипиразина в водном (рН 4,5) и спиртовом растворах аналогичен спектру 1-метил-2-пиразона и не похож на спектр 2-метоксипиразина. Отсюда был сделан вывод о том, что 2-оксипиразин в кислых и нейтральных растворах находится преимущественно в оксоформе. Инфракрасный спектр подтвердил наличие карбонильной группы. Однако если лишить атом водорода возможности мигрировать, то можно получить настоящие оксипиразины. Так, по следующему уравнению реакции оксипиразин получается с хорошим выходом:

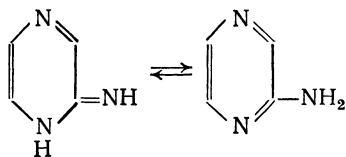


И далее 3,6-диметил-2-оксипиразин сочетается в щелочном растворе с солями диазония:



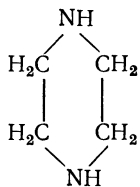
Здесь оксипиразин выступает как аналог фенола. Подобные оксипиразины растворимы в щелочи, реагируют с уксусным ангидридом и хлористым бензоилом, давая соответствующие сложные эфиры.

Аминопиразины. Аминопроизводные пиразина проявляют все свойства ароматических аминов. В частности, они гладко диазотируются в водном растворе сильной кислоты. При гидролизе диазониевые соли дают оксипиразины. Аминопиразины также могут существовать в двух таутомерных формах, но практически равновесие сминуто нацело в сторону аминной формы:



Наиболее важными производными пиразина являются пиперазин, 2,5-дикетопиперазин, хиноксалин и феназин.

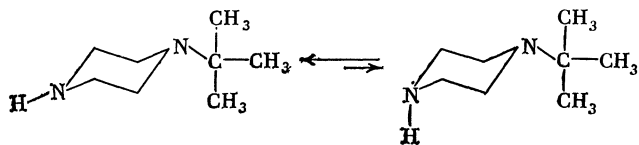
Пиперазин. Пиперазин представляет собой полностью гидрированный пиразин:



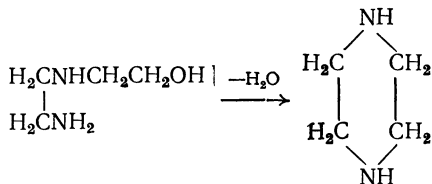
т. пл. 104°C,

т. кип. 145°C

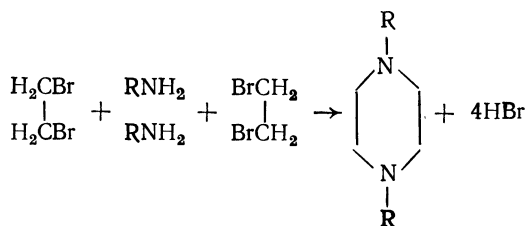
Для кольца пиперазина характерна конформация «кресло». На основании вычисленных и определенных экспериментально дипольных моментов показано, что равновесие двух конформеров *N-tert*-бутилпиразина смещено в сторону NH-экваториального конформера:



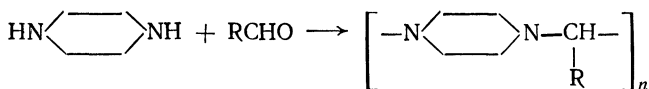
Энергетический выигрыш при этом составляет 1,34 кДж/моль. Для пиразина известны и продукты его частичного гидрирования — дигидропиразины и тетрагидропиразины. Пиперазин получается при восстановлении пиразина натрием в спирте, оловом в соляной кислоте и в результате каталитического гидрирования. Синтетически пиперазин может быть получен различными путями. Мы упомянем из них лишь два. Каталитический метод заключается в пропускании паров аминок спиртов над никелем Ренея, окисью алюминия, силикагелем при нагревании:



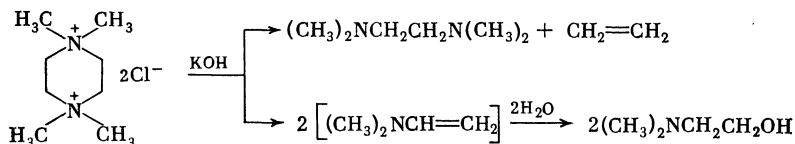
Второй метод — метод Гофмана — взаимодействие бромистого этилена с аминами в присутствии основания для связывания выделяющегося HBr (Бишоф). Этот метод обычно применяется для получения производных пиперазина:



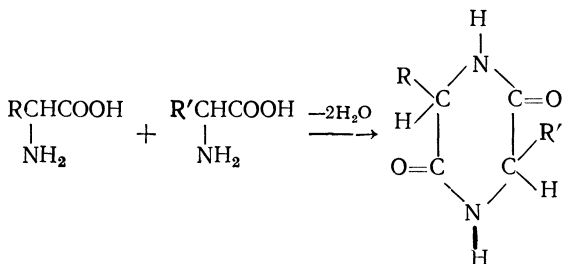
Пиперазин проявляет свойства диамина алифатического ряда. Это довольно сильное основание (pK_a 9,8), хотя и слабее, чем пиперидин (pK_a 11,2). Пиперазин легко кристаллизуется в виде низкоплавкого гексагидрата. Как обычный алифатический диамин, он образует соли с кислотами, галогенируется и алкилируется по аминогруппе. Пиперазин реагирует с альдегидами, давая при конденсации одной молекулы альдегида с двумя аминогруппами полимеры следующего типа:



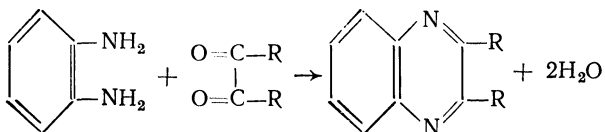
Соли пиперазина расщепляются концентрированной щелочью, причем гидролиз протекает обычно в двух направлениях. Так из галогенидов тетраметилпиперазиния получают приблизительно в равных количествах тетраметилэтилендиамин и диметилэтаноламин:



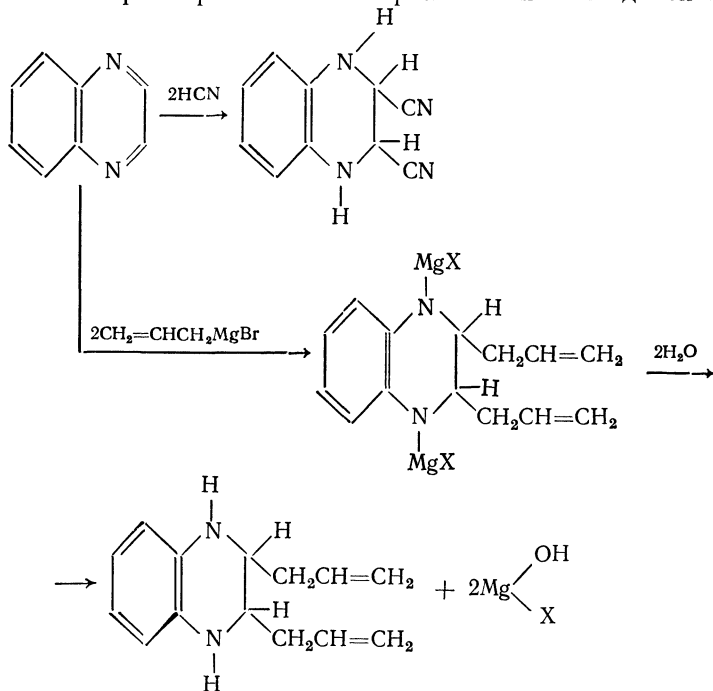
2,5-Дикетопиперазины. Интерес к этим производным пиперазина возник как к продуктам превращений аминокислот. 2,5-Дикетопиперазины обычно получают нагреванием аминокислот или их сложных эфиров в глицерине или этиленгликоле и, по существу, являются циклическими ангидридами этих аминокислот:



Результаты реакций алкилирования и ацилирования для 2,5-дикетопиперазинов свидетельствуют о том, что в зависимости от условий этих реакций могут быть получены N-производные (кетоформа) и



и часто используются при этом для характеристик, как ароматических *o*-диаминов, так и α -дикетонов. Они так же, как и сами пиразины, обладают ароматическими свойствами. Наличие аннелированного бензольного кольца в хиноксалинах еще больше уменьшает электронную плотность у атомов углерода пиразинового цикла. Реакция электрофильного замещения протекает только в бензольном ядре. Однако радикальное замещение (фенилирование) хиноксалина происходит довольно легко сначала в положение 2, а затем в положения 5 и 6. Выходы этих изомеров относятся соответственно как 40:10:1. Лучшие фенилирующие реагенты — перекись бензоила и *N*-нитрозоацетанилд. Следует также отметить, что реакции нуклеофильного замещения, и в особенности присоединения, более распространены в ряду хиноксалина, чем у пиразина. α -Хлорхиноксалин, например, легко обменивает хлор на нуклеофильные реагенты: алкокси-амино-, меркаптогруппы. Присоединение нуклеофильных реагентов по связи C=N в хиноксалинах происходит при взаимодействии последнего с HCN, реактивом Гриньяра или литийорганическими соединениями:



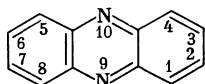
По склонности к реакциям с нуклеофильными реагентами хиноксалин превосходит многие азотсодержащие гетероциклы, что видно из сле-

дующего эмпирического ряда: пиридин < хинолин \approx изохинолин < фенантридин < акридин < хиноксалин.

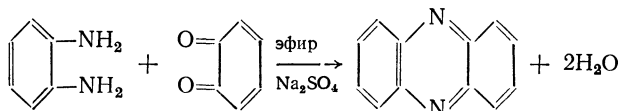
Хиноксалиновое ядро инертно к окислительному действию азотной кислоты и бихромата калия, но легко разрушается щелочным раствором перманганата калия с образованием пиазин-2,3-дикарбоновой кислоты.

Феназин

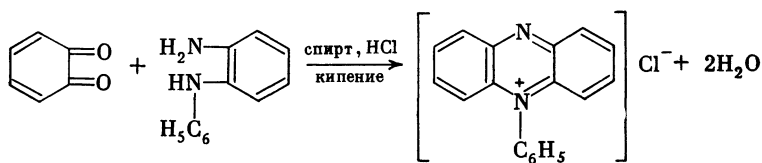
Феназин является трициклической системой, в которой пиразиновое ядро сконденсировано с двумя бензольными кольцами:



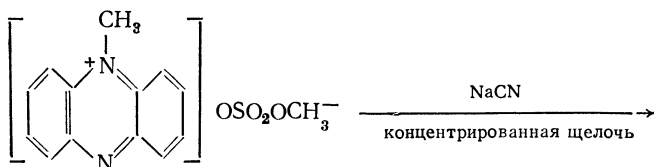
Легче всего феназин получается при конденсации *o*-хинонов с *o*-фенилендиамином:

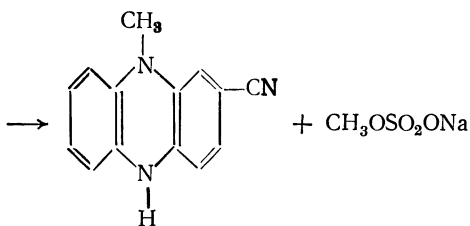


N-Замещенный фенилендиамин конденсируется с *o*-хиноном быстрее, чем первичный диамин:

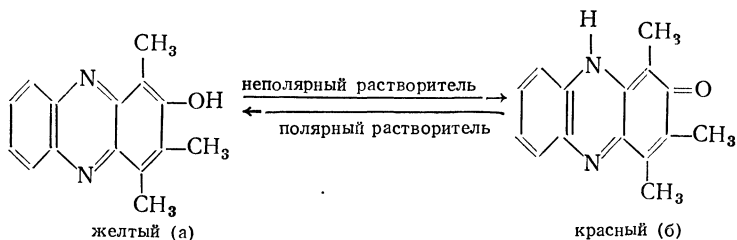


Феназин представляет собой жесткую ароматическую систему, где свойства и реакции атомов азота очень напоминают поведение атома азота в пиридине или хинолине. Феназин — слабое основание, с трудом подвергается электрофильному замещению, но склонен (особенно его соли) к нуклеофильному замещению даже при действии слабых нуклеофилов:





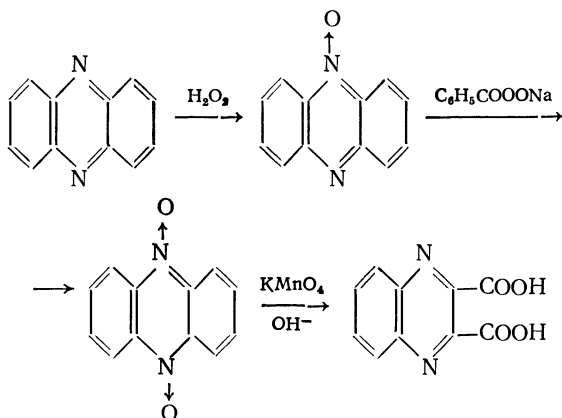
Оксифеназины и аминифеназины могут испытывать таутомерные превращения. Так, 2-окси-1,3,4-триметилфеназин существует в двух таутомерных формах, каждая из которых может быть выделена в соответствующих условиях:



Структура (а) содержит *o*-хиноидную форму, структура (б) — *p*-хиноидную форму.

Феназин сравнительно легко подвергается реакциям окисления и восстановления.

В присутствии перекиси водорода феназин образует моно-*N*-окись, которая затем при действии натриевой соли надбензойной кислоты превращается в ди-*N*-окись феназина и, наконец, в щелочном растворе перманганата калия последняя дает хиноксалиндикарбоновую кислоту:

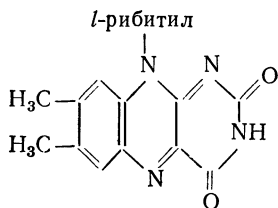


Наиболее легко феназин восстанавливается до 9,10-дигидрофеназина, причем система феназин — дигидрофеназин аналогична системе хинон-гидрохинон. Как известно, для системы хинон-гидрохинон характерна легкая обратимость ее восстановленных и окисленных форм при незна-

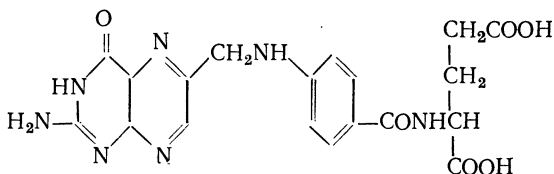
чительном изменении внешних условий. Как в случае перехода хинон \rightleftharpoons гидрохинон, для системы феназин—дигидрофеназин, видимо, имеет место образование промежуточного комплекса с переносом заряда.

Практическое применение производных пиразина

Пиразиновая структура входит в состав некоторых природных веществ. В составе сложного гетероциклического соединения — птеридина — пиразиновый цикл является фрагментом витамина В₂ — рибофлавина и фолиевой кислоты (витамин В₉):



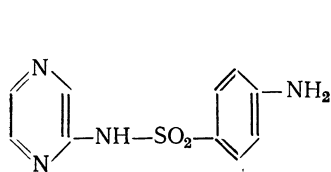
витамин В₂



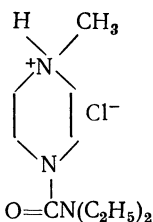
фолиевая кислота

Более подробно о физиологическом действии этих витаминов см. гл. VIII.

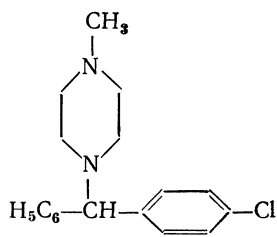
Производные пиразина, пиперазина, хиноксалина и феназина нашли применение в качестве синтетических лекарственных средств. Среди них бактериостатический препарат сульфapiазин, антигельминтное лекарство — дитразин, антигистаминный препарат — хлорциклизин:



сульфапиразин



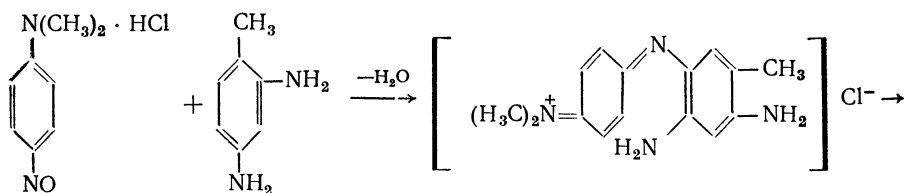
дитразин

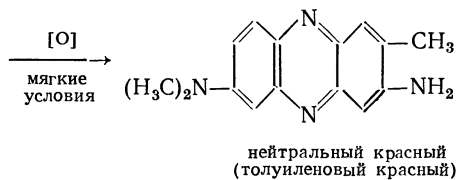


хлорциклизин

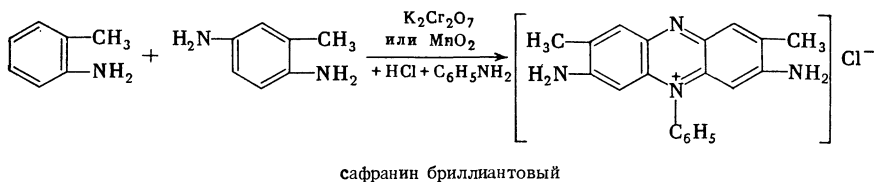
Некоторые соли феназона также обладают хорошими бактерицидными свойствами.

Некоторые производные феназина приобрели известность как синтетические красители. Обычно их получают конденсацией ароматических нитрозосоединений или аминоазосоединений, например

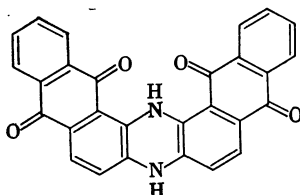




а также в процессе окисления фенилендиаминов:

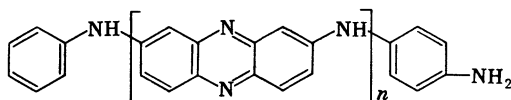


Наиболее важными красителями феназинового ряда являются следующие. И н д а т р е н — кубовый краситель синего цвета с металлическим отливом:

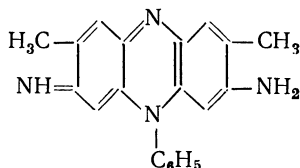


Применяется для крашения хлопковых тканей.

А н и л и н о в ы й ч е р н ы й — один из самых прочных и красивых черных красителей для хлопка:



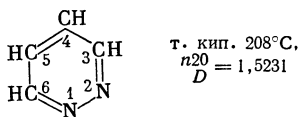
С а ф р а н и н к р а с н ы й — широко используемый биологический краситель:



В последнее время красители ряда феназина применяются сравнительно редко и только как биологические красители или в качестве кислотно-основных индикаторов.

3. Пиридазин

Пиридазин является третьим циклическим изомером шестичленного цикла с двумя атомами азота:

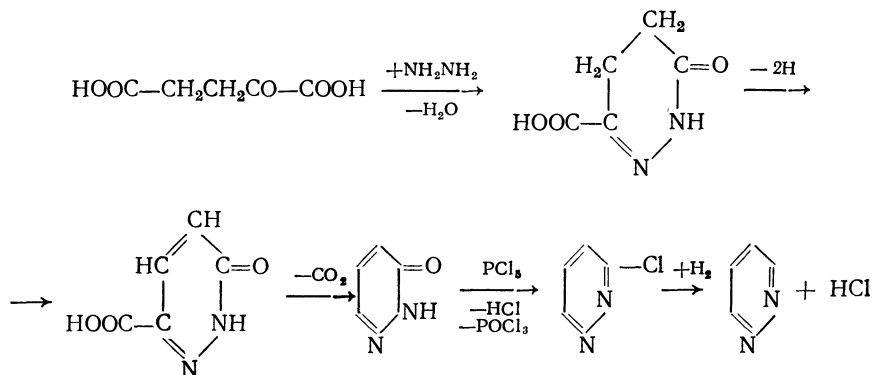


Этот гетероцикл был сравнительно мало изучен до пятидесятих годов, но в последнее время в исследовании пиридазина и его производных сделан значительный шаг вперед. Это связано с расширением области его практического применения.

Пиридазин является устойчивым, ароматическим соединением со свойствами, напоминающими другие диазины.

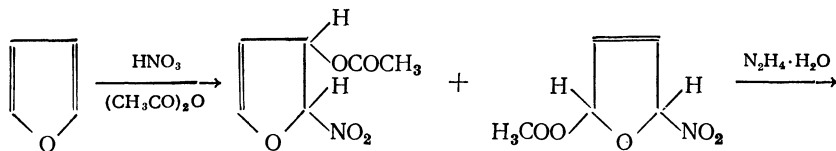
Общие методы получения

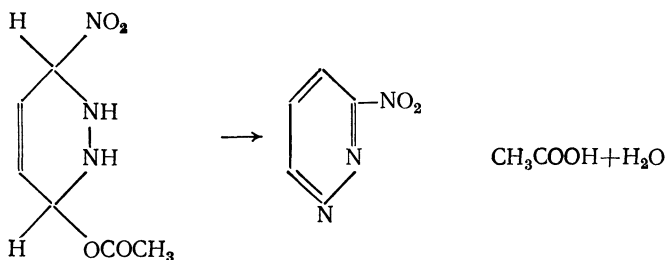
Наиболее часто применяются два метода получения пиридазина и его производных. В первом методе в качестве исходных веществ используются α -кетоглутаровая кислота и гидразин:



По второму методу пиридазин получается из диацетала малеинового диальдегида и гидразина.

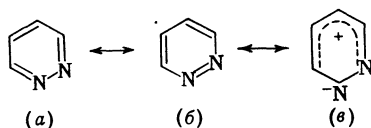
Нитропроизводное пиридазина может быть синтезировано из фурана. В этом случае фуран нитруется смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида и затем продукт нитрования подвергается действию гидразингидрата:





Электронная структура пиридазина

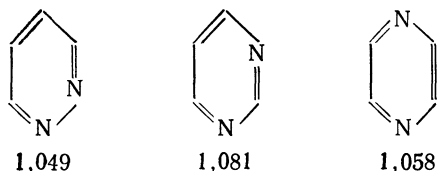
Молекула пиридазина имеет плоскостную структуру и представляет собой циклическую сопряженную систему из четырех π -электронов атомов углерода и 2 π - (p)-электронов атомов азота. Длина связи N—N в пиридазине приближается к длине простой связи N—N. Поэтому при написании резонансных структур (кекулевских) наиболее вероятной будет структура (а):



Энергия делокализации для этой структуры равняется 92,4 кДж/моль (пиразин—138,6 кДж/моль, пиридин—155,4 кДж/моль).

Как и следовало ожидать, влияние индуктивного эффекта атомов азота в пиридазине достаточно велико и сильно уменьшает возможность электрофильной атаки по углеродным атомам кольца. Вместе с тем, по-видимому, взаимное влияние атомов азота приводит и к ослаблению основности пиридазина.

Молекула пиридазина сильно поляризована. Дипольный момент в пиридазине равен 3,94 D (пиримидин — 2,10 D). Атомы азота в пиридазине проявляют в реакциях пониженную нуклеофильность, что согласуется с величинами формальных электронных зарядов на этих атомах:



Распределение электронной плотности по атомам углерода 3 и 6 и 4 и 5 различно и характеризуется величинами для C^3 и C^4 0,997 и 1,038 соответственно (по методу МО в хюккелевском приближении). Реакционная способность различных атомов углерода пиридазина может быть также оценена на основании величин энергии локализации (см. табл. 20).

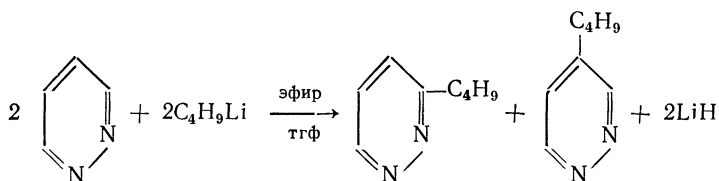
Из табл. сделаны выводы о склонности пиридазина к реакциям нуклеофильного замещения по атомам углерода и о большей активности атомов углерода в положении 4.

Свойства и реакции пиридазина

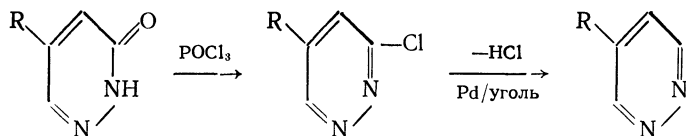
Пиридазин является слабым однокислотным основанием. Он образует соль, например, с CH_3I . Попытки получить двойные соли для пиридазина до сих пор заканчивались неудачей.

Пиридазин инертен по отношению к реакциям электрофильного замещения. Сильные нитрующие агенты либо вовсе не действуют на пиридазин, либо обугливают его. Получение галогенпроизводных пиридазина путем прямой электрофильной атаки также происходит с большим трудом. Так, при хлорировании 3,6-дихлорпиридазина с помощью PCl_5 можно получить 3,4,5,6-тетрахлорпиридазин, но с малым выходом. Электрофильная атака по атомам азота осуществляется в реакциях алкилирования и ацилирования пиридазина.

Реакции прямого нуклеофильного замещения для пиридазина тоже мало известны. К ним можно отнести реакцию алкилирования пиридазина с помощью литийорганических соединений:



Алkil- и арилпиридазины получают или из соединений с открытой цепью, или из соответствующих алкилпиридазинов. Последние превращаются в 3-галогено- или 3,6-дигалогеноалкилпиридазины (например, при действии POCl_3), а затем дегалогенируются в присутствии палладия на угле, образуя алкилпиридазины с удовлетворительным выходом:



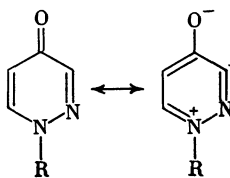
Пиридазин может также алкилироваться или арилироваться реактивами Гриньяра при низких температурах, причем если при действии литийорганических соединений алкил направляется в положение 3, то при действии магнийорганических соединений алкил направляется в положение 4. В последнем случае считается, что реактив Гриньяра присоединяется к сопряженной системе $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ с образованием 4(5)-алкилпроизводных пиридазина. Для 3-метилпиридазина, 4-метилпиридазина и 6-фенилпиридазина характерна конденсация с бензальдегидом, хлоралем и фталевым ангидридом.

Галогенпроизводные пиридазина получают обычно двумя способами: 4- и 5-галогенпиридазины — путем циклизации соединений с открытой цепью, 3- и 6-галогенпиридазины — путем галогенирова-

ния с помощью POCl_3 , PCl_5 или PBr_3 соответствующих замещенных пиридазинов. Перфторпиридазины, получаемые из других галогенпроизводных пиридазина действием KF при 340°C , быстро полимеризуются, а иодпроизводные пиридазина нестабильны и при стоянии выделяют иод. Реакционная способность галогенов в кольце пиридазина по отношению к нуклеофильной атаке сильно зависит от вида и позиции галогена, нуклеофила, влияния других групп, условий реакции. Эксперимент показывает, что наиболее способным к нуклеофильному замещению является галоген в положении 4. Это же обстоятельство подтверждается и некоторыми квантовохимическими расчетами. Так, в 3,4,6-трихлорпиридазине рассчитанные величины энергии локализации указывают, что легче всего должен замещаться хлор в положении 4. Практически подтверждено, что в этом соединении действительно хлор в положении 4 легче всего замещается на алкоксидную, гидразильную, аминную или гидроксильную группы.

Довольно полно по сравнению с другими производными пиридазина описаны пиридазиноны; они получают из соединений с открытой цепью или замещением атома хлора алкоксильной группой с последующим кислотным гидролизом последней до гидроксильной группы.

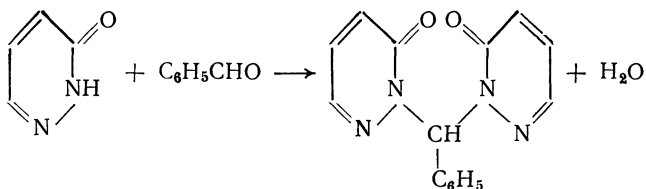
Для пиридазинов характерны таутомерные превращения. Согласно данным УФ- и ИК-спектроскопии пиридазиноны существуют в основном в оксоформе, но в полярных растворителях могут находиться и в цвиттерионной форме:



3 (2Н)-Пиридазиноны с незамещенными азотами являются слабыми кислотами, образующими соли с сильными основаниями и иногда даже с аммиаком и аминами.

Вместе с тем 3(2Н)-пиридазиноны, обладая также очень слабыми основными свойствами, могут образовывать соли с кислотами типа бромистоводородной или соляной. В водных растворах эти соли обычно гидролизуются.

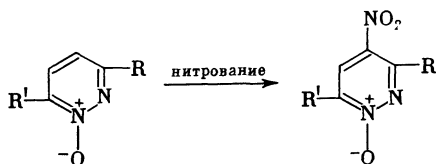
Ароматические свойства пиридазинонов проявляются в немногих реакциях. Хлорирование 2-фенил-6-метил-3-пиридазона пятихлористым фосфором дает продукт электрофильного замещения 2-фенил-4-хлор-6-метил-3-пиридазон. Однако 3 (2Н)-пиридазон не изменяется при действии сильной нитрующей смеси. Наиболее характерными реакциями для пиридазинонов являются реакции алкилирования и ацилирования по атомам кислорода и азота. До сих пор не вполне ясна природа карбонильной группы в пиридазинонах. Она не вступает в альдольную конденсацию, хотя в то же время происходит конденсация по атому азота 3 (2Н)-пиридазона, например, с бензальдегидом (в присутствии уксусного ангидрида):



Гидразины в обычных условиях также не взаимодействуют с карбонильной группой в этих гетероциклах. Вместе с тем известен факт существования оксимов 4(1H)-пиридазинов. Видимо, объяснение такому поведению карбонильной группы в пиридазине надо искать в степени сопряжения неподеленных электронных пар атома кислорода карбонильной группы с системой сопряженных связей пиридазинового ядра.

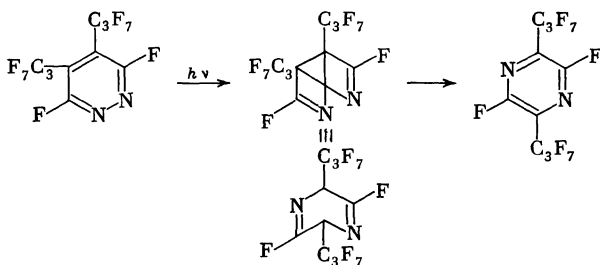
Следующими заслуживающими внимания производными пиридазина являются аминопиридазины. Эти соединения получают в результате нуклеофильного замещения галогена на аминогруппу при действии аммиака или аминов. Используются и другие аминирующие реагенты, например мочевины. Аминопиридазины существуют преимущественно в аминформе. Аминогруппа в пиридазине хорошо ацилируется и нитруется с образованием нитраминопиридазинов. При повышении температуры нитрогруппа может переходить с аминогруппы на соседний незамещенный углерод кольца. 3-Аминопиридазины диазотируются с образованием диазониевых солей различной степени устойчивости. Аминогруппа в положении 5 легче подвергается реакции Зандмейера после диазотирования.

Многие реакции, в которые сам пиридазин вступает с трудом, легко происходит с его N-оксидом. При электрофильном замещении в пиридазиновом кольце, как и в случае других азотсодержащих гетероциклов, N-оксидная группа активирует α- и γ-положения кольца. При нитровании пиридазин-1-оксида и многих его производных смесью дымящей азотной и концентрированной серной кислоты, за редким исключением, образуется соответствующее 4-нитропиридазин-1-оксидное производное:

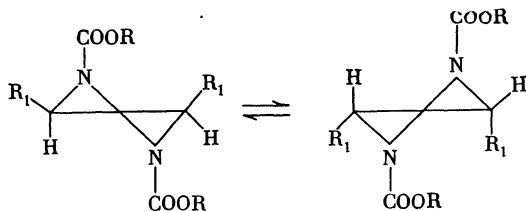


При нуклеофильном замещении атома хлора в хлорпиридазин-1-оксиде пиперидином реакционная способность позиций кольца убывает в следующем порядке: 5 > 3 > 6 > 4 — и константы скорости реакции уменьшаются соответственно 41:18:5,6:1 (при 50° С).

Значительный теоретический интерес представляет собой фотохимическая перегруппировка полифторпроизводного пиридазина в полифторпроизводное пиразина через промежуточное образование диазапризмана:



Восстановленные формы пиридазина изучены слабо. Известны дигидропиридазины, тетрагидропиридазины и гексагидропиридазины. Дигидропиридазины могут быть получены восстановлением соответствующих производных пиридазина на натрий в кипящем спирте. Тетрагидропроизводные получают обычно циклизацией линейных компонентов. Среди них наиболее интересны два изомера: 1, 2, 3, 6- и 1, 4, 5, 6-тетрагидропиридазины. Конформационные превращения 1,2,3,6-тетрагидропиридазина происходят в результате инверсии кольца. Существование конформеров установлено с помощью ЯМР-спектров. Необычно высокий энергетический барьер (79—89 кДж/моль) при инверсии кольца

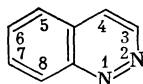


объясняется сильным взаимодействием между соседними N-ацильными заместителями.

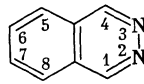
1,4,5,6-Тетрагидропиридазин с незамещенной NH-группой ведет себя как вторичный амин; двойная связь гидрогенизуется с помощью LiAlH_4 .

Гексагидропиридазин получается гидрированием двойной связи в 1,2,3,6-тетрагидропиридазине. Данные ЯМР-спектра свидетельствуют о том, что для этого соединения наиболее характерна конформация типа «кресла». В последнее время исследуется возможность существования и других конформаций, хотя энергетический барьер при вращении очень велик.

Пиридазиновое кольцо может быть сконденсировано с бензольным ядром. Главными представителями таких соединений являются циннолин и фталазин:



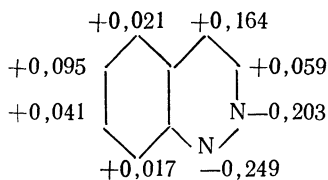
циннолин



фталазин

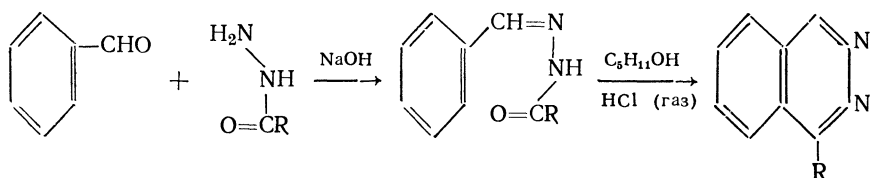
Для них характерны многие реакции, свойственные пиридазину.

Распределение электронной плотности внутри циннолина может быть представлено следующей диаграммой:

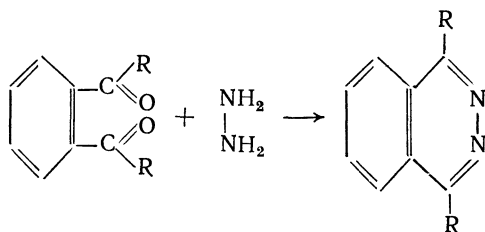


Такое распределение электронной плотности позволяет объяснить направление электрофильной атаки при нитровании циннолина. В результате нитрования циннолина дымящей азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты при температурах от -5 до $+20^{\circ}\text{C}$ получается смесь нитропроизводных: 28% 8-нитроциннолина и 33% 5-нитроциннолина. Распределение электронной плотности между бензольным и пиридазиновым циклами более равномерно, чем в случае хинолина. Здесь сказывается наличие второго электроотрицательного атома в гетероцикле. Стабилизирующее влияние бензольного ядра все же проявляется в некоторых превращениях пиридазинового цикла. Ароматическая стабилизация, например, в оксидинолинах оказывается настолько сильной, что в спиртовых растворах они могут находиться в устойчивой оксиформе и проявлять хорошо выраженные кислотные свойства (подобно фенолу!).

Фталазины могут быть получены либо при циклизации ацилгидразона ароматического альдегида:

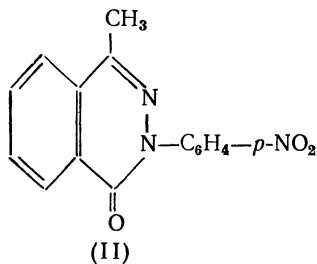
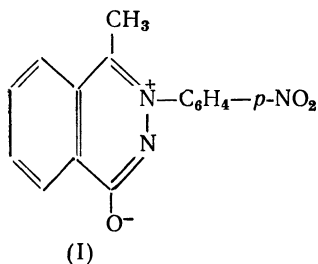


либо конденсацией *орто*-дикарбонильных производных бензола с гидразином:

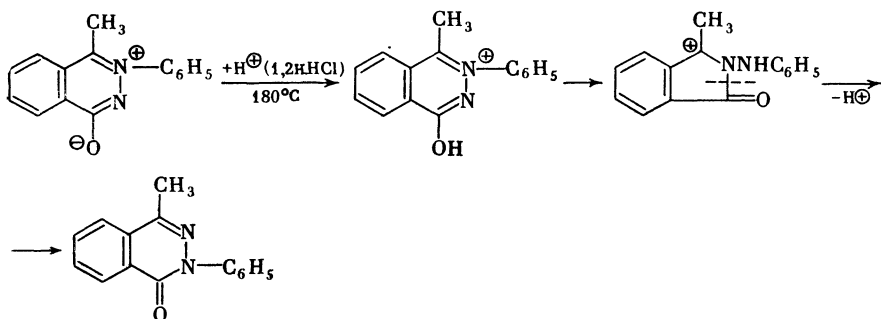


Незамещенный фталазин может быть получен при конденсации фталевого альдегида с гидразином.

О получении самого фталазина сведений пока нет. Лучше всего изучены псевдофталазоны — внутренние соли гидроокисей оксифталазины:

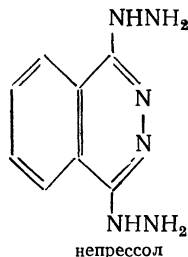
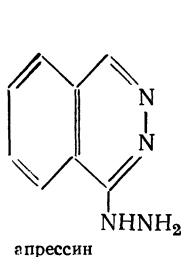


Формула (I) изображает молекулу псевдофталазона как цвиттерионную форму 2-арилфталазона (II) с одним существенным различием — арильный радикал находится не в положении 2, а в положении 3. Но известно, что псевдофталазон (I) при нагревании с разбавленной кислотой в запаянной ампуле перегруппировывается в 2-арилфталазон. Карбонильный механизм этой перегруппировки был подтвержден с помощью меченых атомов:



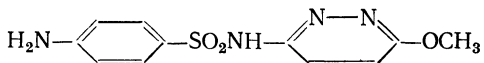
Практическое применение производных пиридазина

Практическое применение производных пиридазина ограничивается пока областью, связанной с приготовлением лекарственных препаратов. Среди таких препаратов прежде всего следует отметить апрессин и непрессол, обладающие сильными гипотензивными свойствами:



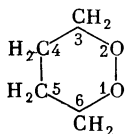
Производные гидразинилфталазина наряду с влиянием на центральную нервную систему (с последующим проявлением гипотензивного эффекта) обладают также адренолитическими свойствами и преду-

преждают повышение кровяного давления под действием таких биогенных веществ, как вазопрессин. Несмотря на то что механизм действия производных гидразинилфталазина еще окончательно не раскрыт, некоторые данные указывают на связь их гипотензивного эффекта со способностью этих веществ энергично взаимодействовать с карбонильными группами, блокировать активность веществ, содержащих сульфгидрильные группы, и образовывать комплексные соединения с металлами. Поскольку за 8—10 лет интерес к сульфамидным соединениям вновь возрос в связи с синтезом препаратов, обладающих длительным действием, так называемых депосульфаниламидов, можно упомянуть с сульфапиридазине (кинекс):

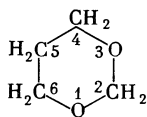


ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ АТОМАМИ КИСЛОРОДА (ДИОКСАНЫ)

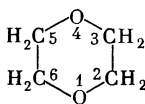
Диоксаны — предельные шестичленные гетероциклические соединения с двумя атомами кислорода. Они не обладают ароматическими свойствами. При рассмотрении этих соединений и их производных мы сочли целесообразным придерживаться такого же порядка изложения материала, который был нами принят при рассмотрении предельных трехчленных гетероциклических соединений. При этом учитывалась историческая последовательность открытия и объем исследований каждого представителя этого класса соединений. К самим диоксанам относятся 1,2-диоксан (I), 1,3-диоксан (II) и 1,4-диоксан (III):



(I)

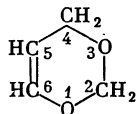


(II)

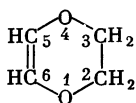


(III)

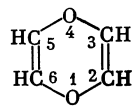
Затем следуют их неопределенные аналоги — 1,3-диоксен (IV) и 1,4-диоксен (V) и, наконец, диеновое производное 1,4-диоксана — 1,4-диоксадиен (VI):



(IV)



(V)

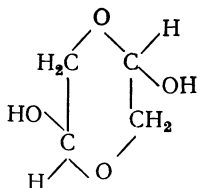


(VI)

Среди всех этих соединений по масштабам исследований и по объему уже имеющихся экспериментальных данных первое место, безусловно, занимает 1,4-диоксан. К сожалению, теоретические обоснования химического поведения диоксанов развиты еще слабо.

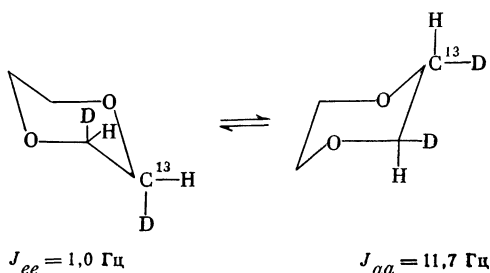
1. 1,4-Диоксан

1,4-Диоксан является циклическим диэфиром. Он может быть синтезирован специально или образовываться при димеризации некоторых карбонильных соединений. Так, например, было установлено, что димер гликолевого альдегида представляет собой следующую структуру:

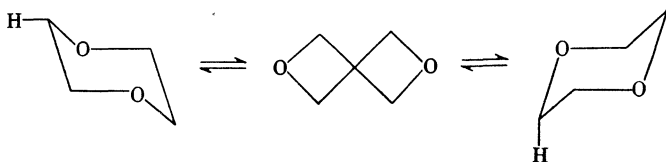


К основным методам получения диоксана и его производных относятся получение 1,4-диоксана перегонкой этиленгликоля с 4%-ной серной кислотой (метод Фаворского) или из этиленгликоля при нагревании с безводным сульфатом железа (II).

Молекула 1,4-диоксана неплоская и существует преимущественно в виде конформации «кресла». Вопрос о существовании кольцевой инверсии 1,4-диоксана был решен с помощью меченого углерода C^{13} и дейтерообмена:



Дейтерированный 2,3,5,6-диоксан d_4 при низких температурах (-103°C) дает два нецентрированных дублета J_{ee} и J_{aa} в спектре ЯМР. Смещение центра происходит из-за аксиального и экваториального протонов при углеродах, несущих дейтерий, и не имеет места при недетерированном 1,4-диоксане. При комнатной температуре дейтерированный 1,4-диоксан- d_4 дает в спектре ЯМР один неразделенный дублет. Рассчитанная энергия барьера кольцевой инверсии 1,4-диоксана равна 40,7 кДж/моль при $-93,6^\circ\text{C}$. Этот энергетический барьер согласуется с образованием промежуточной «твистовой» конформации и соответствует переходу «кресло-твистовая конформация»:

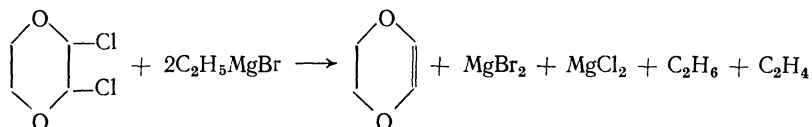


По свойствам 1,4-диоксан в некоторых отношениях напоминает простые эфиры. Он устойчив к действию многих окислителей, подвергается галогенированию по атомам углерода. Монохлор-1,4-диоксан получается присоединением хлористого водорода к двойной связи 1,4-диоксена при 0°C. Это очень активное соединение, которое при стоянии с выделением хлористого водорода постепенно превращается в смолу. Атом хлора в монохлор-1,4-диоксане при кипячении с цианидом серебра в толуоле может быть замещен на циан-группу.

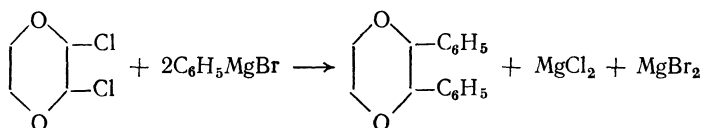
Хлористый сульфурил в присутствии перекиси бензоила хлорирует 1,4-диоксан и дает исключительно 2,3-хлор-1,4-диоксан.

Предполагается, что реакция идет следующим путем: сначала образуется монохлор-1,4-диоксан, затем происходит отщепление молекулы хлористого водорода, присоединение хлора по образовавшейся двойной связи и получение 2,3-дихлор-1,4-диоксана.

В химии 1,4-диоксана широко известны его алкильные и арильные производные. Моноалкильные 1,4-диоксаны лучше всего получать либо действием алкилмагнилгалогенидов на монохлор-1,4-диоксан, либо циклизацией монозамещенных β , β' -дигалогендиэтиловых эфиров под действием щелочи. Следует заметить, что при действии алкилмагнилгалогенов на 2,3-дихлор-1,4-диоксан главным продуктом реакции является не алкилированный диоксан, а 1,4-диоксен:



Арилпроизводные 1,4-диоксанов чаще всего получают действием арилмагнилгалогенов на галогенпроизводные 1,4-диоксана:



Кроме продуктов замещения атомов водорода при углероде 1,4-диоксаны способны к присоединению некоторых реагентов по атомам кислорода. В этом отношении 1,4-диоксан как циклический диэфир довольно сильно отличается от алифатических эфиров. Известно, что продукты присоединения по кислороду простых алифатических эфиров неустойчивы и могут быть выделены с большим трудом. Продукты присоединения по кислороду 1,4-диоксана, напротив, довольно устойчивы. Ниже приводятся температуры плавления некоторых продуктов присоединения по кислороду простых эфиров и 1,4-диоксана, позволяющие в какой-то степени судить об их устойчивости:

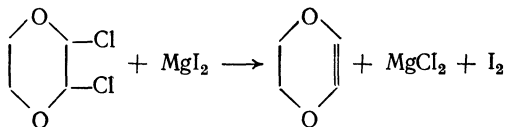
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot \text{Br}_2$	-40°C	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$	-65°C
$(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2) \text{Br}_2$	+65°C	$(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2) \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$	+101°C

Прочность продуктов присоединения к кислороду в случае 1,4-диоксанов, по-видимому, связана со значительно большей поляризацией $\text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}$ -связей в диоксане по сравнению с простым эфиром. Увеличение поляризации связи $\text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{C}$ в циклическом эфире можно объ-

яснить усилением σ , π -поляризации между σ -электронами углерода и неподеленной парой электронов кислорода, чему содействует циклическое построение молекулы. Некоторые продукты присоединения диоксана по кислороду — «диоксинаты» нашли важное практическое применение, о чем будет сказано несколько ниже.

2. 1,4-Диоксен

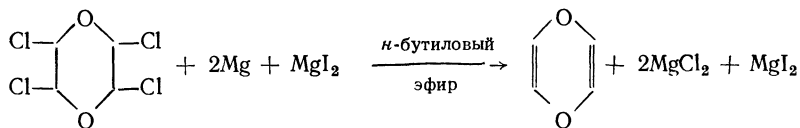
Выше указывался один из способов получения 1,4-диоксена с участием алифатических магниорганических соединений. Более эффективный способ получения 1,4-диоксена состоит во взаимодействии 2,3-дихлор-1,4-диоксана с магниийодидом:



1,4-диоксен легко присоединяет различные электрофильные реагенты по двойной связи и поляризуется под влиянием металлов.

3. 1,4-Диоксадиен

Это соединение до 1938 г. оставалось неизвестным. Для получения 1,4-диоксадиена симметричный тетрахлор-1,4-диоксан вводят в реакцию с магнием и магниийодидом в среде *n*-бутилового эфира:



Во избежание полимеризации образующегося 1,4-диоксадиена его немедленно удаляют из сферы реакции. В табл. 18 сравниваются физические свойства 1,4-диоксана, 1,4-диоксена и 1,4-диоксадиена.

Т а б л и ц а 18

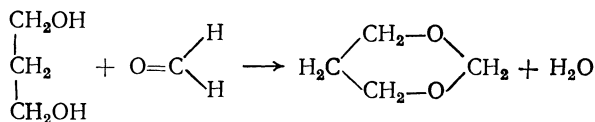
Соединение	Т. кип., °С	d_4^{20}	n_D^{20}
1,4-Диоксан	101	1,033	1,4232
1,4-Диоксен	94	1,085	1,4380
1,4-Диоксадиен	75	1,115	1,4350

По химическим свойствам 1,4-диоксадиен похож на непредельные алифатические эфиры. Присоединяет по двойным связям хлор и хлористый водород с образованием соответственно симметричного тетрахлор-1,4-диоксана и 2,5-дихлор-1,4-диоксана. Интересно, что бром и

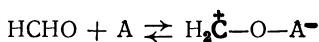
водород обычно присоединяются лишь по одной из двух двойных связей 1,4-диоксиана с образованием соответствующих производных 1,4-диоксена.

4. 1,3-Диоксан

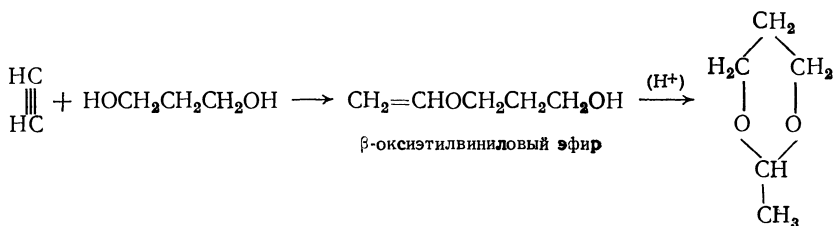
1,3-Диоксан известен с 1902 г. Это жидкость, во многом напоминающая 1,4-диоксан, однако с несколько иными свойствами. По структуре 1,3-диоксан представляет собой циклический ацеталь формальдегида. Один из методов получения 1,3-диоксана заключается во взаимодействии формальдегида с триметиленгликолем в присутствии *p*-толуолсульфокислоты:



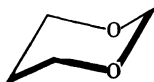
Вместо оксисоединений могут быть использованы и непредельные соединения. При этом предполагается, что вначале образуется поляризованный комплекс формальдегида с катализатором (*A*), который затем присоединяется к олефину по правилу Марковникова:



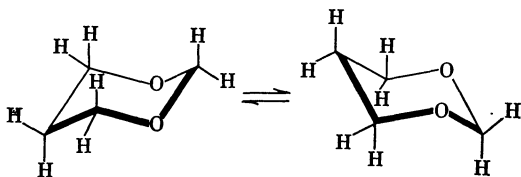
По другому методу ацетилен, реагируя с триметиленгликолем в присутствии сульфата ртути, дает 1,3-диоксан:



Стереохимия 1,3-диоксанов сыграла значительную роль в развитии конформационного анализа. Благодаря наличию атомов кислорода конформация 1,3-диоксана отлична от конформации циклогексана. В настоящее время самому 1,3-диоксану приписывается энергетически наиболее выгодная конформация — конформация «кресла»:

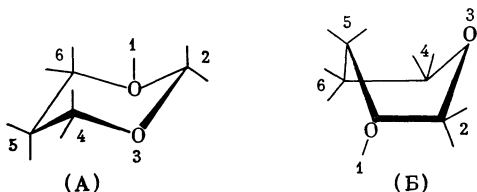


Причем существует постоянная инверсия кольца:



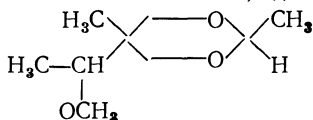
Хотя здесь очевидны быстрые многократные переходы одной формы «кресла» в другую, синглетность пика аксиальных и экваториальных протонов в спектре ЯМР 1,3-диоксана указывает на эквивалентность во времени протонов всех метиленовых групп кольца. Следует сказать, что для некоторых производных 1,3-диоксана как наиболее энергетически выгодную предсказывали конформацию «ванны».

Важное место в стереохимии 1,3-диоксанов занимает установление конфигурации их геометрических изомеров. С помощью хроматографического анализа удалось разделить стереоизомеры некоторых производных 1,3-диоксана и доказать их структуру на основании спектров ЯМР. Было установлено, что низкокипящие изомеры (А) являются *транс*-изомерами, существующими преимущественно в конформации «кресло»:



Высококипящие изомеры (В) оказались *цис*-изомерами, существующими преимущественно в конформации «несимметричная ванна». В этом случае, согласно спектрам ЯМР, инверсия кольца отсутствует. Вывод о том, что *транс*-изомерам соответствует конформация «кресло», а *цис*-изомерам конформация «несимметричная ванна» подтверждается вычисленными и найденными величинами дипольных моментов для этих изомеров.

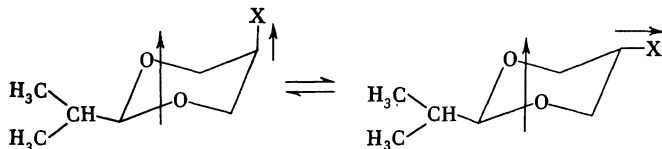
Соединение: 2,5-диметил-5- α -метоксиэтил-1,3-диоксан



Вычисленный дипольный момент для конформации «кресло» $\mu = 1,16 D$.
 Найденный дипольный момент для *транс*-изомера $\mu = 1,15 D$.
 Вычисленный дипольный момент для конформации «несимметричная ванна» $\mu = 2,56 D$.
 Найденный дипольный момент для *цис*-изомера $\mu = 1,60 D$.

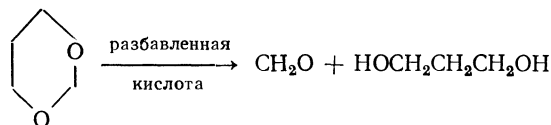
На примере производных 1,3-диоксана было показано, что введение в шестичленное кольцо гетероатомов, обладающих неподеленными электронными парами, довольно сильно изменяет конформа-

ционную энергию ($-\Delta G$). При сравнении равновесия между конформерами 5-алкил-1,3-диоксана

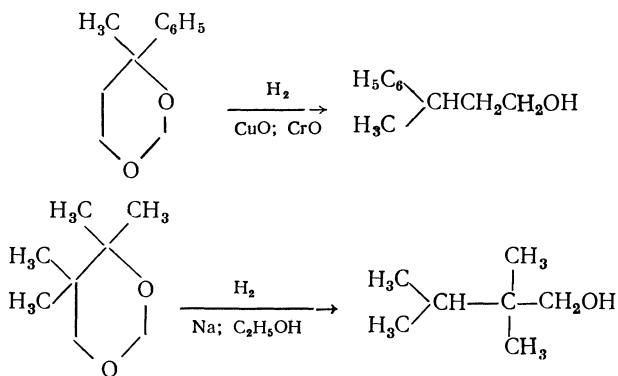


($X = \textit{tert}$ -бутил) с равновесием между конформерами 5-алкилциклогексана оказалось, что $-\Delta G$ для первого равно 5,9 кДж/моль, для второго 21 кДж/моль. Таким образом, хотя в обоих случаях равновесие сминуто в сторону экваториального конформера, взаимное отталкивание аксиальных неподеленных электронных пар кислорода и заместителя в положении 5 меньше, чем отталкивание того же заместителя и аксиальных водородов метиленовой группы. Разница в величинах конформационной энергии может быть объяснена некоторым взаимодействием неподеленных электронных пар кислорода и заместителя в положении 5 в аксиальном конформере и, в частности, образованием соответствующей водородной связи.

1,3-Диоксаны проявляют многие свойства, характерные для ацеталей и кеталей. Они устойчивы к действию холодных растворов щелочей, но гидролизуются в кислой среде с образованием формальдегида и полиоксисоединений:



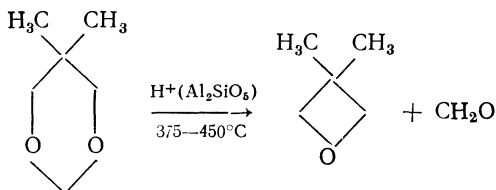
Реакция обратима и протекает лишь на 10—20%. Гидрогенолиз 1,3-диоксанов, проводимый как каталитически, так и при действии натрия в кипящем спирте, часто является удобной реакцией для получения труднодоступных спиртов:



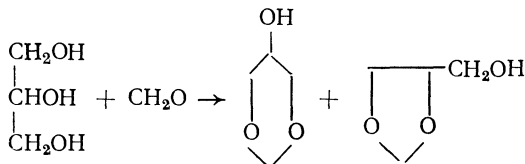
В присутствии дегидратирующих катализаторов: фосфорной кислоты, каолина, бентонита, хлорида цинка — происходит пиролиз заме-

щенных 1,3-диоксанов с образованием сопряженных диенов с хорошим выходом.

Сужение цикла 1,3-диоксанов до четырехчленного оксетана имеет место при 370—450° С в присутствии алюмосиликатного катализатора:

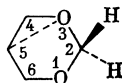


Известны реакции получения 5-хлор-, 5-нитро-, 5-окси- и 5-аминопроизводных 1,3-диоксанов. Обращает на себя внимание тот факт, что в литературе чаще всего описываются именно 5-производные 1,3-диоксана. Видимо, в этом случае скрыта еще невыясненная закономерность. Из упомянутых реакций наиболее интересна реакция получения 5-окси-1,3-диоксана:



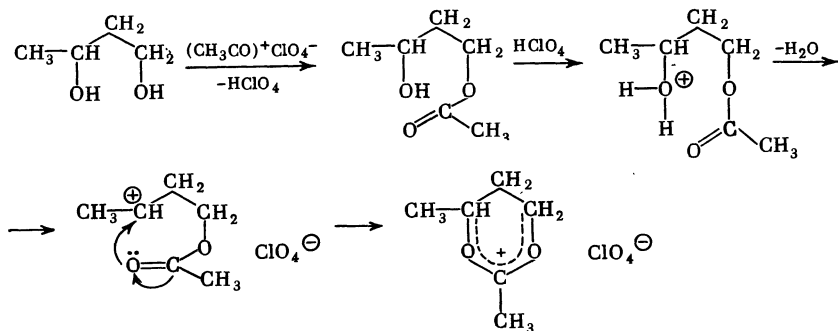
Соотношение продуктов в полученной смеси зависит от температуры. При температурах ниже 0°С образуется преимущественно производное 5-окси-1,3-диоксана, при 0°С и выше 0° — преимущественно 4-метилол-1,3-диоксолан. При 180°С шестичленные циклы в реакционной смеси совершенно отсутствуют. Предполагается, что в процессе реакции происходит перегруппировка: при низких температурах — пятичленных циклов в шестичленные, при высоких температурах — шестичленных циклов в пятичленные.

Очевидно, при высоких температурах конформация «кресло», характерная для 5-замещенных 1,3-диоксанов, может превращаться в конформацию «ванна». В последней атомы кислорода могут образовывать промежуточный бицикл при взаимодействии с заместителем в положении 5:



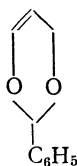
Раскрытие бицикла приводит к возникновению 1,3-диоксоланов. 1,3-Диоксан, так же как и 1,4-диоксан, может образовывать продукты присоединения по кислороду, например, с хлоридом ртути, пикриновой кислотой. Но свойства 1,3-диоксанов в этом отношении выражены значительно слабее, чем у 1,4-диоксана.

В 1972 г. впервые получены соли 1,3-диоксания при взаимодействии уксусного ангидрида с 1,3-диолами в присутствии хлорной кислоты:

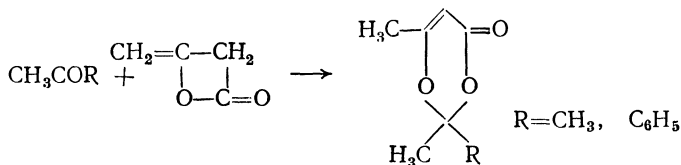


5. 1,3-Диоксен

Сам 1,3-диоксен еще не получен. Описано его производное 2-фенил-1,3-диоксен, которое образуется при нагревании 5-*p*-толуолсульфоната 2-фенил-5-окси-1,3-диоксана со щелочью:



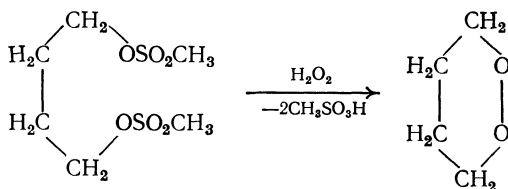
О свойствах этого соединения известно немного. Оно количественно присоединяет бром по двойной связи, восстанавливается в присутствии палладиевого катализатора в спиртовом растворе до 2-фенил-1,3-диоксана. При взаимодействии diketена с кетонами образуются замещенные 6-оксо-1,3-диоксены:



Реакции этих соединений сходны с реакциями кетенов. Они неустойчивы в водных растворах щелочей и кислот и не взаимодействуют с реактивами на карбонильную группу.

6. 1,2-Диоксан

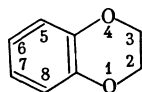
В 1956 г. сообщалось о синтезе 1,2-диоксана с 30%-ным выходом из бутандиол-1,4-бисметансульфоната и перекиси водорода:



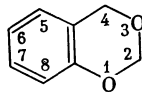
Гидрирование 1,2-диоксана дает бутандиол-1,4, разложение кислотой или щелочью дает γ -оксибутиральдегид.

7. Бензодиоксаны

Бензодиоксаны могут быть изображены в виде следующих структур:

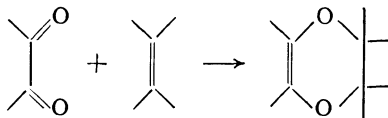


1,4-бензодиоксан



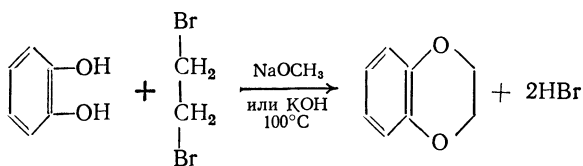
1,3-бензодиоксан

Общим методом получения 1,4-бензодиоксанов является 1,4-циклоприсоединение олефиновых соединений к *o*-хинонам:



Большинство 1,4-бензодиоксанов — кристаллические бесцветные вещества — довольно устойчивые к нагреванию в инертных растворителях, к действию ультрафиолетовых лучей, но быстро расщепляются при нагревании с HBr и HI в уксусной кислоте.

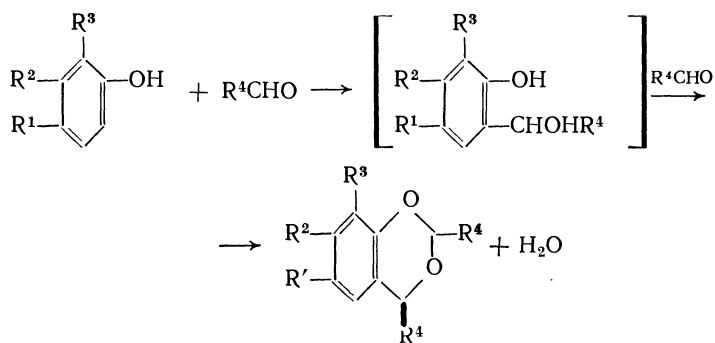
Сам 1,4-бензодиоксан впервые был получен путем нагревания пирокатехина и бромистого этилена в присутствии метилата натрия или KOH при 100°C:



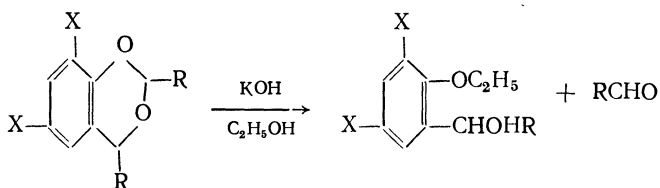
Подавляющее большинство реакций 1,4-бензодиоксана связано с бензольным ядром. По всей вероятности, бензольное ядро играет роль электроноакцептора, а диоксановое кольцо — электронодонора. Об этом можно судить по легкости протекания реакции нитрования. Так, при нитровании 1,4-бензодиоксана смесью уксусной, азотной и серной кислот получается 6, 7, 8-тринитро-1,4-бензодиоксан с хорошим выходом. 1,4-Бензодиоксан бромруется по положению 6, а также легко вступает в реакцию Фриделя—Крафтса. При всех этих реакциях диоксановое кольцо сохраняется.

1,3-Бензодиоксан был синтезирован через 6-нитро-1,3-бензодиоксан. Последний получается конденсацией *m*-нитрофенола с формальдегидом, а затем нитрогруппа удаляется по обычной схеме амин-диазогруппа-элиминирование диазогруппы.

Производные 1,3-бензодиоксана получают по методу Борше и Беркуту — конденсация фенолов с альдегидами в кислой среде:



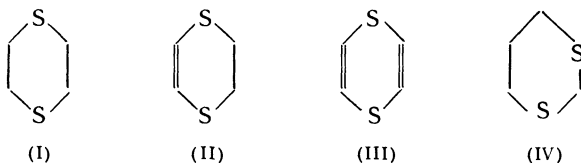
Для 1,3-бензодиоксана свойственны те же реакции, что и для 1,4-бензодиоксанов. 1,3-Бензодиоксаны, содержащие электроакцепторные группы в положениях 6 или 8 под воздействием щелочей претерпевают расщепление кольца. Предполагается, что разрушение диоксанового кольца здесь связано с усилением электрофильности атома С⁹, облегчающим нуклеофильную атаку гидроксила на этот атом:



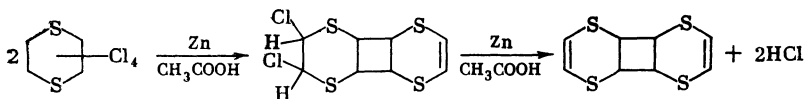
Наоборот, присутствие электронодонорных групп в бензольном кольце уменьшает электрофильность атома С⁹, усиливает его инертность к нуклеофильной атаке и увеличивает прочность диоксанового кольца.

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ АТОМАМИ СЕРЫ (СЕРНИСТЫЕ АНАЛОГИ ДИОКСАНОВ)

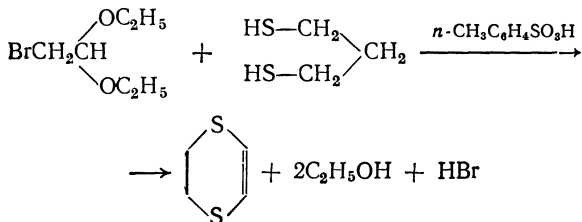
К сернистым аналогам диоксана относятся 1,4-дитиан (I), 1,4-дитиен (II), 1,4-дитиадиен (1,4-дитиин) (III) и 1,3-дитиан (IV);



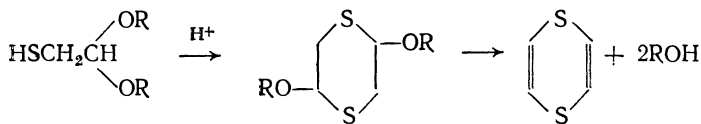
1,4-Дитиан получается с количественным выходом при пропускании тирана над окисью алюминия при 225°C (1955, Ю. К. Юрьев с сотр.). При прямом хлорировании 1,4-дитиан осмоляется, но при хлорировании его в четыреххлористом углероде легко образуется тетрахлорпроизводное 1,4-дитиана с неустановленным расположением атомов хлора. При попытке дехлорирования цинком в уксусной кислоте вместо ожидаемого 1,4-дитиадиена были получены следующие продукты конденсации:



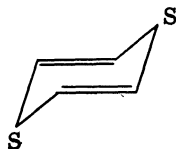
1,4-Дитиен был получен при взаимодействии пропиленгликоля с ацеталем бромуксусного альдегида в присутствии *n*-толуолсульфокислоты:



1,4-Дитиадиен более известен в химической литературе под названием 1,4-дитиина. Его синтез был осуществлен в 1953 г. по схеме

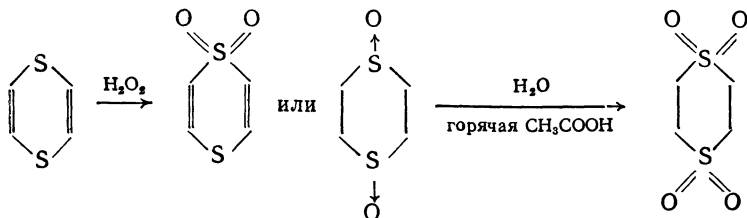


По данным рентгеноструктурного анализа 1,4-дитиин имеет конформацию типа «кресла»:

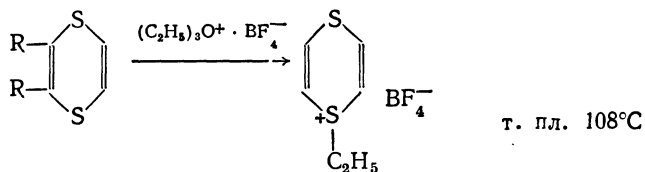


При нитровании 2,5-дифенил-1,4-дитиина нитрогруппа вступает в положение 3 гетероциклического кольца, а не в бензольное ядро, т. е. 1,4-дитиин может претерпевать реакцию электрофильного замещения.

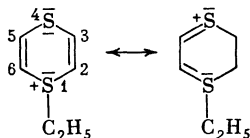
При проведении некоторых квантовомеханических расчетов, касающихся электронного строения 1,4-дитиина, оказалось, что он должен обладать электроноакцепторными свойствами. Но эксперимент показывает, что для 1,4-дитиина, наоборот, характерны электронодонорные свойства. Так, при окислении его перекисью водорода при комнатной температуре образуется моносульфон или дисульфоксид, а при дальнейшем окислении — дисульфон:



Такая противоречивая природа 1,4-дитиина становится более понятной благодаря реакции получения фторбората 1-этил-1,4-дитииния, осуществленной в 1970 г. По существу, эта реакция алкилирования 1,4-дитиина по атому серы:



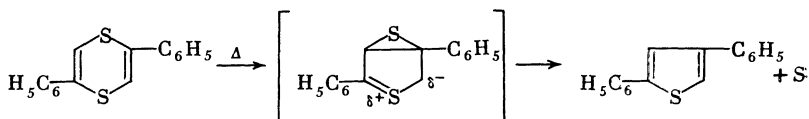
Выделить из реакционной смеси продукты бис-алкилирования не удалось. Катион 1-этил-1,4-дитииния в целом проявляет электроноакцепторные свойства за счет особенностей *d*-орбиталей трехвалентного атома серы (по σ -связям). Другой (сульфидный) атом серы при этом играет роль электронодонора. Поэтому возможно следующее перемещение электронной плотности и перераспределение связей:



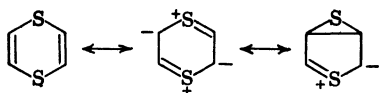
Уменьшение заряда в положении 4 согласуется с трудностями бис-алкилирования и данными ЯМР-спектра. Впрочем, электронодонорный вклад атома двухвалентной серы в положении 4 небольшой вследствие незначительного перекрывания орбиталей $3p\pi$ - $2p\pi$ -связи $C = S$.

Таким образом, проявление 1,4-дитином и электроноакцепторных и электронодонорных свойств связано с легкостью перехода серы из одного валентного состояния в другое под влиянием внешних факторов.

Отчетливо выраженная способность к поляризации связей 1,4-дитиина проявляется и в реакциях, идущих с сужением цикла. Так, при нагревании 2,5-дифенил-1,4-дитиина до 190°C получается 2,4-дифенилтиофен:



Механизм реакции может быть объяснен исходя из существования поляризованных резонансных структур 1,4-дитиина, причем одна из поляризованных связей в процессе постепенной стабилизации структуры образует трехчленный цикл. Окончательная стабилизация гетероцикла наступает после десульфирования:

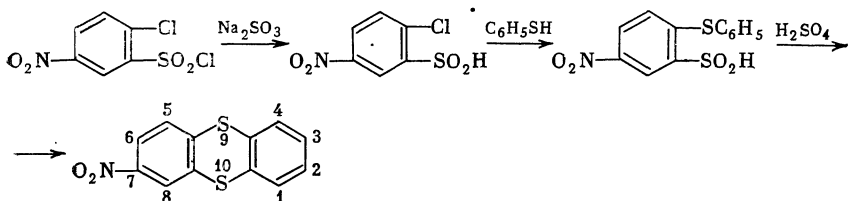


Наличие электроноакцепторных групп в 1,4-дитиине усиливает поляризацию двойной связи в цикле и способствует сужению кольца уже при невысокой температуре.

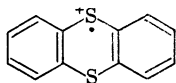
Производные 1,4-дитиина являются активными диенофилами и, например, дисульфон 1,4-дитиина реагирует с бутадиеном, давая соответствующий аддукт.

Бензо-1,4-дитинн вступает также в некоторые реакции электрофильного замещения. При нитровании и ацилировании бензо-1,4-дитиина образуются соответственно 2-нитро- и 2-ацетильное производные. При действии перекиси водорода он образует дисульфон, а при восстановлении водородом в присутствии палладия дает бензо-1,4- дитиен.

Дибензо-1,4-дитинн, или тиантрен, был получен при взаимодействии 1-хлор-2-нитробензолсульфохлорида сначала с сульфитом натрия, затем с тиофенолом и, наконец, с серной кислотой:



Тиантрен является ароматическим соединением. Об этом свидетельствует устойчивость катиона тиантрена в уксусном ангидриде, содержащем 1% хлорной кислоты, или в 96—97%-ной серной кислоте. Наличие катиона тиантрена в этих условиях подтверждается данными УФ-, ИК- и ЭПР-спектров:



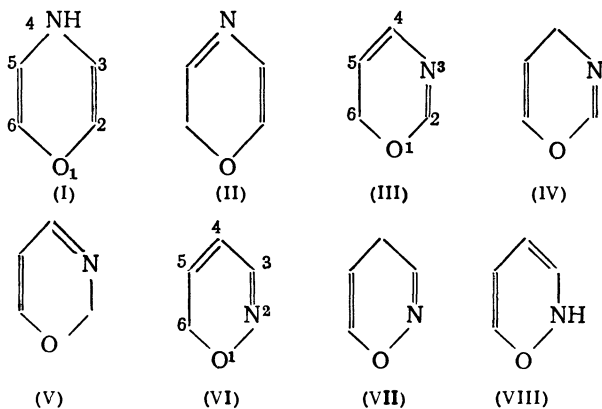
В реакциях электрофильного замещения атомы серы в тиантрене действуют как электронодонорные заместители с несогласованным влиянием на направление электрофильной атаки. При бромировании тиантрена бром вступает в положение 2, либо дает смесь 2,6- и 2,7-дибромтиантронов. Атомы серы в тиантрене окисляются до образования дисульфоксидов. Сульфоны тиантрена, как и следовало ожидать, замедляют реакцию электрофильного замещения. Например, 9,9-диоксид не способен к бромированию.

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ РАЗЛИЧНЫМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

1. Оксазины

Оксазиновое кольцо входит в состав многих органических веществ, имеющих большое практическое значение. Среди последних — широко распространенные красители, лекарственные вещества, инсектициды и т. д. Однако моноциклические оксазины практического интереса пока не представляют и изучены относительно мало.

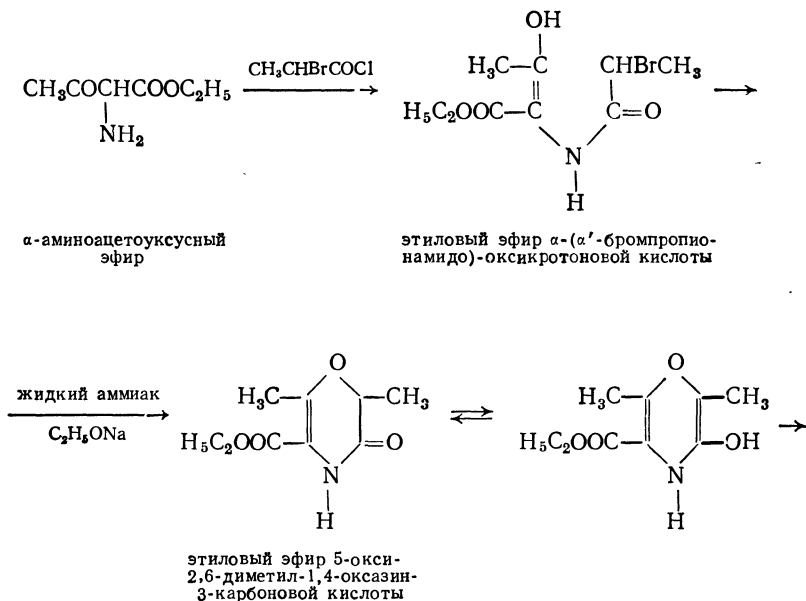
Можно вывести восемь изомерных структур оксазина — I₁ и II —

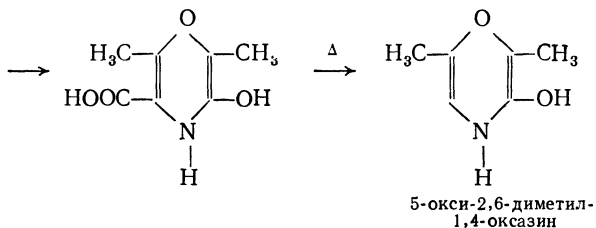


1,4-оксазины, III—V — 1,3-оксазины и VI—VIII — 1,2-оксазины. До сих пор ни один из простейших представителей оксазинов не получен.

1,4-Оксазины

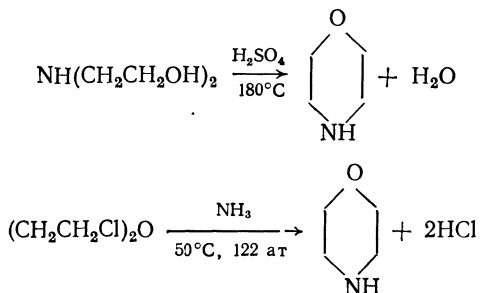
Известны лишь производные 5-окси-1,4-оксазинов. Одно из них было получено следующим путем:



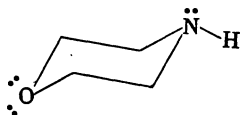


В литературе описаны также синтезы некоторых производных 2,3-дигидро-1,4-оксазина.

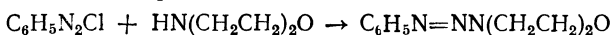
Тетрагидро-1,4-оксазины (морфолины) изучены значительно лучше, чем остальные соединения оксазинового ряда, и за последние годы нашли практическое применение. Они могут быть получены циклизацией этаноламинов или циклизацией ди-β-галогенэтилового эфира:



Морфолин является основанием средней силы. При сравнении измеренного дипольного момента с вычисленными для конформаций «кресло» и «ванна» было показано, что для морфолина характерна конформация «кресло»:

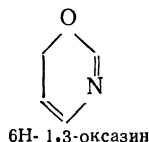
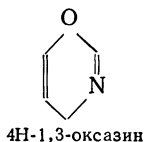
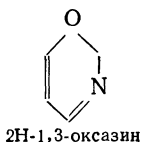


В реакциях морфолин ведет себя как вторичный амин: дает твердые производные при взаимодействии с активными галогенсодержащими соединениями; при действии перекиси водорода образует гигроскопичную окись амина; реагирует с солями диазония, давая устойчивые аминоазопроизводные:

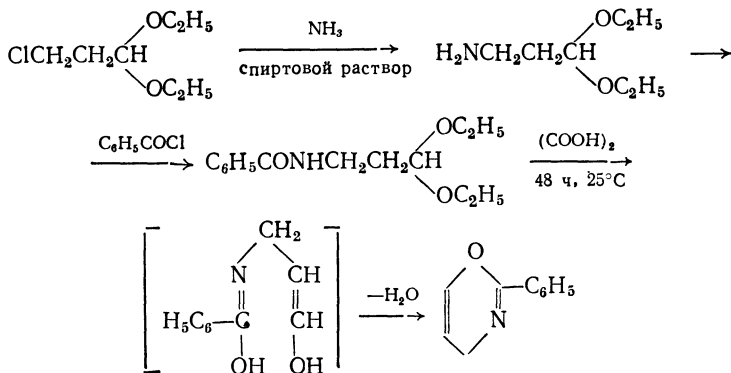


1,3-Оксазины

Из трех возможных типов циклических структур 1,3-оксазинов

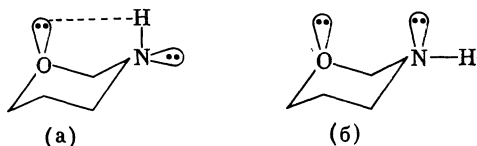


до сих пор были получены соединения только типа 4Н-1,3-оксазина по следующей схеме:



4Н-1,3-оксазины являются шестичленными аналогами оксазолов, причем значительно менее устойчивыми, чем последние. 4Н-1,3-Оксазины легко гидролизуются разбавленной соляной кислотой с раскрытием кольца.

Изучение конформационного равновесия для тетрагидро-1,3-оксазинов привело к важному результату. Оказалось, что стабилизация атома водорода при азоте в аксиальной (а) или экваториальной (б) конформации зависит от характера взаимодействия между неподеленной электронной парой кислорода и NH-группой:

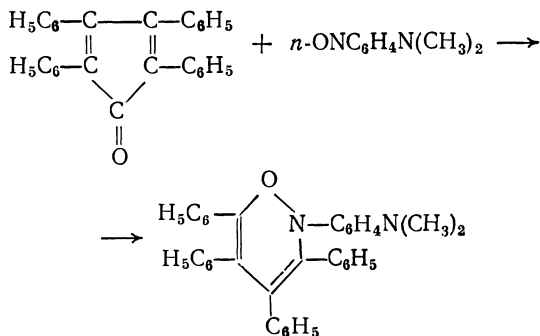


Аксиальная конформация (а) стабилизируется образованием водородной связи, экваториальная конформация (б) — отталкиванием неподеленных электронных пар кислорода и азота.

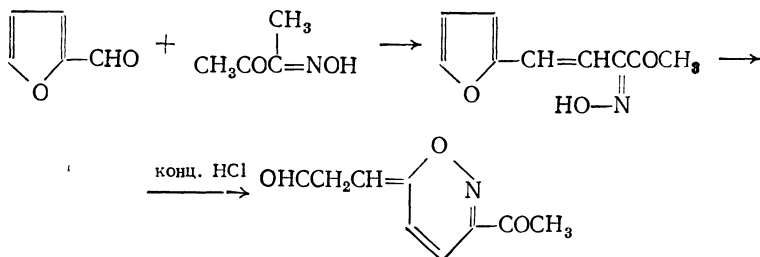
Очевидно, сдвиг конформационного равновесия для данных соединений определяется и дополнительными внешними факторами.

1,2-Оксазины

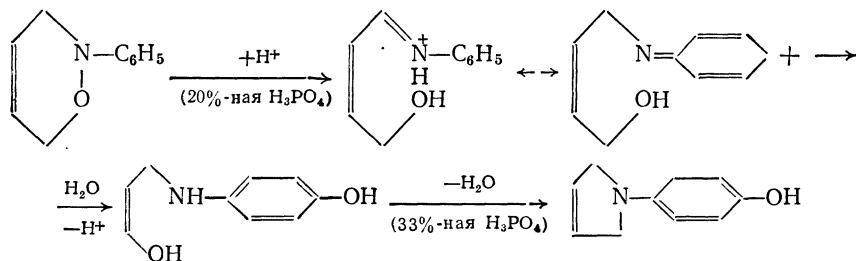
1,2-Оксазины могут быть изображены также тремя циклическими изомерами: 1,2-оксазин, 4Н-1,2-оксазин и 6Н-1,2-оксазин. Производное 1,2-оксазина было получено при взаимодействии тетрациклона с *n*-нитрозо-*N,N*-диметиланилином в пиридине с хорошим выходом:



По-видимому, полученный 2-(*n*-диметиламинофенил)-3,4,5,6-тетрафенил-1,2-оксазин стабилен вследствие наличия пяти электроноакцепторных фенольных ядер. 6Н-1,2-Оксазины изучены больше, чем другие 1,2-оксазины. Интересен метод получения 6-(β-формилэтилиден)-3-ацетил-1,2,6-оксазина из фурфуrolа, связанный с раскрытием фуранового цикла и, возможно, одновременным образованием оксазинового кольца:

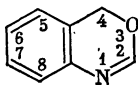


При расщеплении связи N—O в 1,2-оксазинах с помощью 20—33%-ной H₃PO₄ возможно образование пирролинового кольца по следующему механизму:

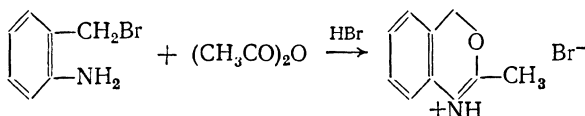


Бензоксазины

Бензоксазины изучены примерно в такой же степени, как и моноциклические азины. Лучше всего изучены 3,1,4-бензоксазин, изатовый ангидрид и 2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (феноморфолин). Номенклатура бензоксазинов несколько отличается от номенклатуры моноциклических оксазинов. Начало отсчета определяется не атомом кислорода, а гетероатомом, находящимся в нижнем положении оксазинового кольца. Так 3,1,4-бензоксазин изображается следующим образом:

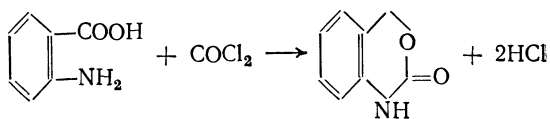


Сам 3,1,4-бензоксазин еще не получен. Из его производных следует отметить гидробромид 2-метил-3,1,4-бензоксазина. Это соединение образуется при кипячении бромистого *o*-аминобензила с раствором бромистого водорода в уксусном ангидриде:

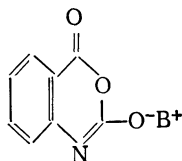


Свободное основание, соответствующее этой соли, чрезвычайно нестойкое вещество (впрочем, и сама соль разлагается до *o*-аминобензоилата при стоянии в водном растворе в течение нескольких минут).

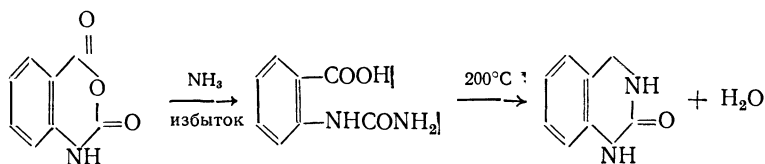
Самый удобный метод получения изатового ангидрида — 1,2-дигидро-3,1,4-бензоксазиндиона-2,4- заключается в пропускании фосгена через раствор антралиновой кислоты в разбавленной соляной кислоте:



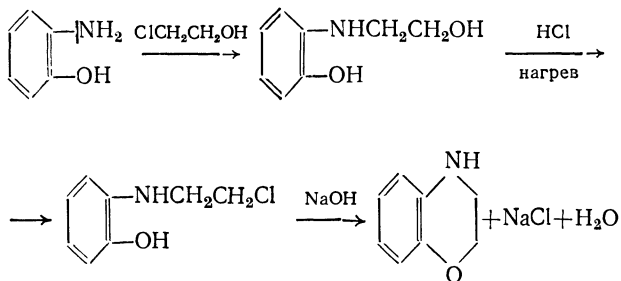
Как и следовало ожидать, при такой структуре изатовый ангидрид является слабой кислотой. В оксиформе он способен образовывать соли общей формулы



Эти соли непрочны и разлагаются даже двуокисью углерода. В изатовом ангидриде можно заменить атом кислорода в оксазиновом кольце на атом азота:



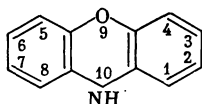
2,3-Дигидро-1,4-бензоксазин или феноморфолин может быть получен из *o*-аминофенола:



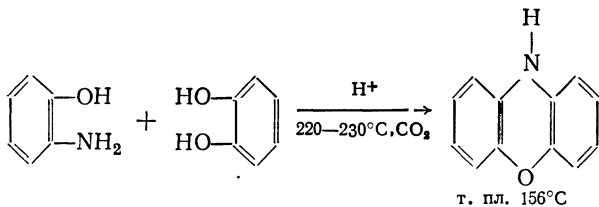
В большинстве реакций феноморфолин ведет себя как типичный вторичный амин. Феноморфолин вступает в реакцию сочетания с диазосоединениями, образует четвертичные основания.

Дибензоксазины или феноксазины

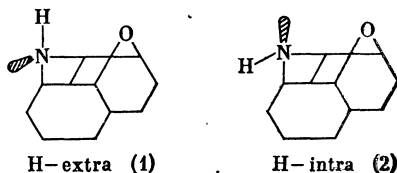
Феноксазин является кислородсодержащим аналогом феназина:



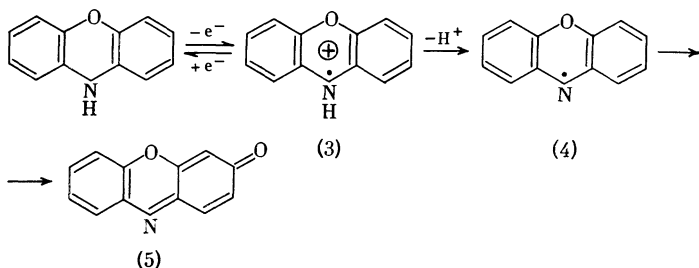
Феноксазин был впервые синтезирован в 1887 г. конденсацией *o*-аминофенола с пирокатехином. Этот способ получения феноксазина используется и в настоящее время и претерпел лишь незначительные изменения:



Для получения производных феноксазина разработан ряд других синтетических методов. Дипольный момент (1,93 D) феноксазина согласуется с предположением о непланарности молекулы феноксазина. Считается также, что водород или какой-либо заместитель при азоте может находиться либо между плоскостями, либо над плоскостями двух боковых колец. Условно эти две геометрические конфигурации носят названия «H-intra»- и «H-extra»-конфигурации:



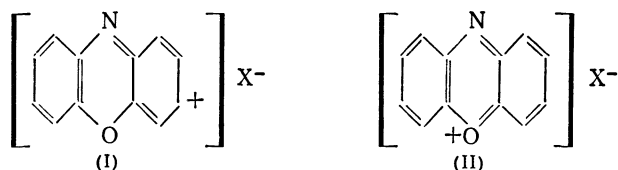
Феноксазин является хорошим донором электронов. Это подтверждается его легкой окисляемостью. Согласно Мюссо, первая стадия окисления феноксазина заключается в образовании фиолетово-красного катиона феноксазильного радикала (3):



Окислителями могут являться хлорид железа, бром, перманганат калия и другие агенты. Радикальный катион (3) в нейтральной или щелочной среде отщепляет протон, превращаясь в азотсодержащий радикал (4), который либо стабилизируется в 3Н-феноксазин-3-он (5), либо полимеризуется. С уменьшением рН выход феноксазона увеличивается, а выход полифеноксазина падает.

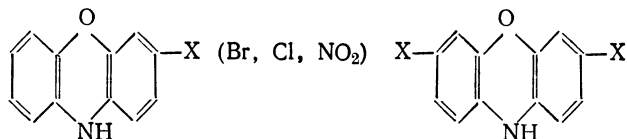
Вышеприведенная схема окисления феноксазина и, в частности радикальный характер промежуточных продуктов подтверждены экспериментально, однако выделение катиона феноксазона в составе феноксазониевых солей связано с большими трудностями.

Структура феноксазониевых солей изучается с тех пор, как они нашли широкое применение в качестве разнообразных красителей. В настоящее время уточнение структуры феноксазониевых солей продолжается. Установлено, что феноксазониевые соли представляют собой либо *n*-хиноидную (I), либо *o*-хиноидную систему (II):



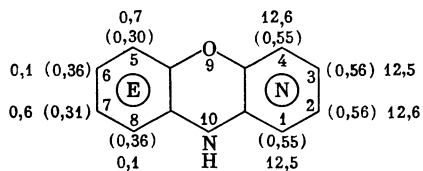
Обе системы укладываются в рамки мезомерных представлений. С точки зрения этих представлений устойчивость той или другой структуры зависит от величины вклада каждой из них в общее состояние молекулы.

n-Хиноидная система, как показали расчеты, обладает большей ароматичностью и устойчивыми связями гетероатомов в молекуле. *o*-Хиноидная форма — значительно более неустойчивая система вследствие наличия оксониевого кислорода и меньшей ароматичности системы. В целом следует сказать, что замена в молекуле феназина одного из атомов азота на атом кислорода, как это уже было отмечено в аналогичных ситуациях для других гетероциклов, уменьшает стабильность молекулы. Ароматические свойства у самого феноксазина выражены также слабее, чем у феназина. Бромирование феноксазина бромом в бензоле происходит с большим осмолением. Мюссо удалось выделить из смолистого остатка монобром- и дибромпроизводные феноксазина:

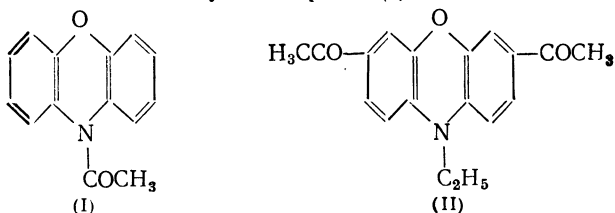


Гетероатомом, направляющим электрофильную атаку, здесь является атом азота, действующий как электронодонор. Поэтому замещение происходит прежде всего в *пара*-положении по отношению к атому азота, т. е. в положения 3 и 7. Хлорирование феноксазина протекает более энергично (обычно с применением SOCl_2) и дает 1,3,7,9-тетра-

хлорфеноксазин. Нитрование даже с разбавленной HNO_3 ведет к образованию сразу 1,3,7,9-тетранитропроизводного, причем выделить моно- и динитропроизводные в этом случае не удалось. Хорошо выраженная способность к электрофильному замещению позволяет, наконец, довольно легко осуществить в ряду феноксазина и реакцию Фриделя—Крафтса. Эти экспериментальные результаты хорошо согласуются с рассчитанными величинами энергии локализации и сверхделокализуемости для феноксазина:



Е и N обозначают электрофильное и нуклеофильное замещение. Цифры в скобках показывают величины энергии локализации для соответствующего замещения. Цифры без скобок показывают величины сверхделокализуемости, выраженные в эВ. Чем больше значение той и другой величины, тем легче протекает реакция замещения. Поскольку феноксазин имеет два активных гетероатома, то в случае самого феноксазина ацилирование по Фриделю—Крафтсу сначала дает N-ацильное производное, и атом азота утрачивает функции «стрелочника». В дальнейшем обнаруживается направляющее действие уже атома кислорода, и следующая ацильная группа атакует атом углерода в *para*-положении по отношению к атому кислорода (I):



В случае если ацилирование азота невозможно (наличие, например, N-алкильной группы в феноксазине), то ацилирование по Фриделю—Крафтсу происходит в *para*-положение по отношению к атому азота (II). Таким образом реакция электрофильного замещения, неосуществимая в моноциклических оксазинах, трудно протекающая в бензоксазинах и в азотсодержащем аналоге феноксазина — феназине, для самого феноксазина и его производных проходит легко. Эта закономерность становится очевидной, если отнести оксазины к псевдоароматическим соединениям. В таких соединениях отсутствует замкнутая циклическая система сопряженных связей, нет симметрии в распределении электронной плотности. Они не обладают резонансной стабильностью и не способны к реакциям электрофильного замещения, хотя в них и имеются фрагменты π -электронного сопряжения. В описанных выше гетероциклах аннелирование с бензольным кольцом чаще всего

усиливает ароматические свойства гетероцикла и повышает его стабильность, в то время как у бензоксазинов при этом хотя несколько и возрастает стабильность оксазинового кольца, оно все же распадается под действием электрофильных реагентов. Роль электронодонорного заместителя, которую играют некоторые гетероциклы в этих бициклических системах, выполняется и в бензоксазинах. Поэтому в незначительной степени облегчается электрофильное замещение в бензольном кольце в *para*-положении по отношению к атому азота в оксазиновом цикле. Ароматическая стабильность бензоксазиновой системы обеспечивается только π -электронной сопряженной системой бензольного ядра, что недостаточно для системы в целом, и попытки получить устойчивые незамещенные бензоксазины пока закончились неудачей.

В феноксазиновых соединениях оксазиновое кольцо сконденсировано с двумя бензольными ядрами. Создается общая ароматическая система — два бензольных кольца, сопряженные через неподеленные пары электронов азота и кислорода. Повышенная стабильность феноксазиновых соединений проявляется, например, в образовании ониевых солей. Гетероатомы, и в первую очередь атом азота, играют роль электронодонорных заместителей для бензольных колец. Таким образом, наличие многоядерной ароматической системы и электронодонорные качества гетероатомов обеспечивают гладкое протекание реакции электрофильного замещения у феноксазина и его производных. Следует добавить, что протекание этой реакции облегчается и наличием в феноксазине атома кислорода (в феназине электрофильное замещение проходит в более жестких условиях). Ароматические свойства молекулы сильнее всего проявляются при осуществлении второй стадии реакции электрофильного замещения — отщепления водорода или группы атомов и реароматизации системы. Однако, если система очень жестко сопряжена, молекула обладает такой высокой ароматичностью, что скорость реакции электрофильного замещения замедляется из-за слишком большой энергии локализации, требующейся на осуществление первой стадии этой реакции — создание нуклеофильного центра в молекуле для «приема» электрофильной частицы. Здесь и проявляется действие атома кислорода в феноксазине, «расшатывающее» ароматическую систему. С одной стороны, атом кислорода может отдавать свои электроны в ароматическую систему, внося в нее некоторый беспорядок и уменьшая энергию локализации для «приема» электрофильного реагента; с другой стороны, в силу своей электроотрицательности он «вытягивает» электроны из феноксазиновой структуры, усиливая ее ароматические свойства. С таким «разрыхляющим» действием кислорода на ароматическую структуру мы уже встречались.

Реакции нуклеофильного замещения для феноксазина не характерны.

Практическое применение оксазинов и их производных

Как известно, практическое применение производных моноциклических оксазинов ограничено. Возможно, причиной этого является их малая доступность и неустойчивость, а также недостаточная изу-

ценность их свойств. Известны попытки использовать восстановленные формы некоторых моноциклических азинов в качестве противотуберкулезных препаратов, эмульгаторов, ускорителей вулканизации каучука. Однако широкую известность приобрел только морфолин и его производные. Морфолин является отличным растворителем (морфолин > диоксан > пиридин > бензол) и применяется как мягкое основание в красильном производстве в качестве эффективного средства для удаления органически связанной серы (CS₂ и COS) из производственных горючих газов. *n*-Нитробензоаты и *n*-аминобензоаты морфолиноспиртов применяют как препараты для местной анестезии (обладают низкой токсичностью). Малотоксичными средствами местной анестезии являются и некоторые другие производные морфолина. Продукты реакции Манниха с морфолином, формальдегидом и фенолами используются при изготовлении мыла, смачивающих агентов, эмульгаторов, бактерицидных препаратов и инсектицидов.

N- (*n*-Оксифенил) морфолин используется в качестве антиоксиданта при изготовлении резины, как проявитель в фотографии, и как ингибитор коррозии металлов в кислых растворах, употребляющихся для удаления накипи. Применение бензоксазинов еще более ограничено, чем моноциклических оксазинов. Имеются сведения, что некоторые 1,4,2-бензоксазины используются как препараты для лечения трипанозомных заболеваний.

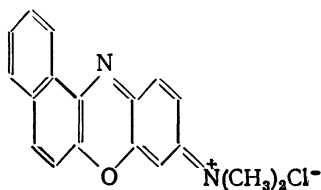
Из всех производных оксазина самое большее практическое применение имеет феноксазин. Уже давно известен целый ряд ценных красителей феноксазинового ряда. Рассмотрим некоторые из них.

Б р и л л и а н т о в ы й к р е з и л о в ы й г о л у б о й. Существует в двух формах: *n*-хиноидная структура (фиолетовая окраска) — устойчивое соединение и *o*-хиноидная структура (синяя окраска) — неустойчивое соединение:



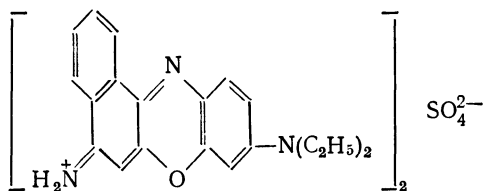
Б р и л л и а н т о в ы й г о л у б о й — биологический краситель. Используется для окраски ретикулярных клеток и тромбоцитов.

Г о л у б о й М е л д о л ы. Существует преимущественно в *n*-хиноидной форме:



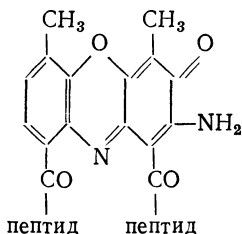
Голубой Мелдолы дает сине-фиолетовое окрашивание и применяется для крашения хлопка, обработанного таннином.

Нильский голубой — биологический краситель. Существует также в *n*-хиноидной форме:



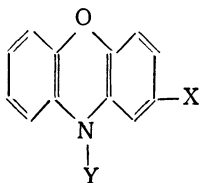
Образующееся в результате гидролиза нильского голубого 2-оксопроизводное красного цвета растворимо в маслах в противоположность самому нильскому голубому, имеющему ионный характер. Поэтому иногда гидролизованный раствор этого красителя используется для разноцветного окрашивания клеток животных тканей. Свободные жирные кислоты или вещества ионной природы окрашиваются в синий цвет, а липидные вещества — в красный цвет.

Помимо использования феноксазиновых производных в качестве красителей в настоящее время доказана и биологическая активность этих соединений. Некоторые соединения феноксазина встречаются в природе, главным образом, в виде производных 2-амино-3Н-феноксазин-3-она и входят в состав антибиотиков — актиномицинов. Актиномицины представляют собой группу относительно близких между собой очень токсичных антибиотиков, вырабатываемых некоторыми штаммами *Streptomyces*. Недавно было предложено изобразить основную структуру этих антибиотиков в виде хромопептидной структуры:



Получены некоторые аналоги этих антибиотиков с сильными бактерицидными свойствами, но с меньшей токсичностью.

Соединения общей формулы



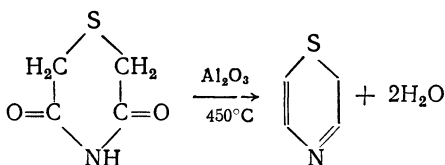
где X = H, галоген, метил, метоксил, ацил, циан- и CF₃-группы, а Y — диалкиламинозамещенный радикал в боковой цепи, употребляются как лекарства для лечения нервных заболеваний в качестве депрессантов, обладающих седативными, антиэпилептическими и транквилизирующими свойствами. Спазмолитическую активность показывают феноксазин-10-карбоновые кислоты или алкиламиноэфиры феноксазин-10-дитиокарбоновой кислоты. Антитуберкулезной активностью обладают некоторые 2,7-диалкиламино-3H-феноксазин-3-имины.

2. Тиазины

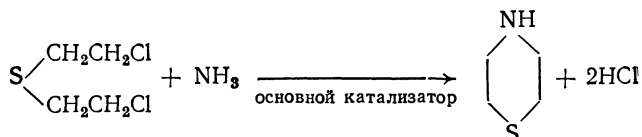
Реакции и свойства тиазинов во многом напоминают реакции и свойства оксазинов. Литературные данные по химии моноциклических и бициклических тиазинов немногочисленны, и, в частности, теоретических, обобщающих работ в этой области гетероциклов не имеется.

1,4-Тиазин и его производные

1,4-Тиазин был получен впервые в 1948 г. при пропускании имида тиодигликолевой кислоты над окисью алюминия на пемзе при 450° С:



Структура 2H- предпочтительна, так как полученный тиазин не дает сульфамидных соединений. Производные 1,4-тиазина весьма немногочисленны. Значительно большую группу соединений представляют собой тетрагидро-1,4-тиазины — тиаморфолины. В качестве исходного вещества для получения тиаморфолинов часто используют иприт или его производные:

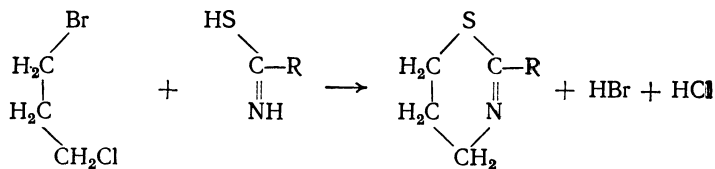


Тиаморфолины ведут себя как вторичные амины.

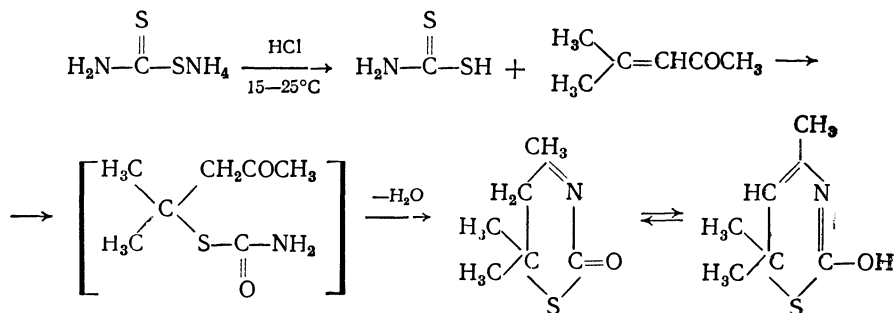
1,3-Тиазины

Незамещенные 1,3-тиазины до сих пор не получены. Один из методов получения алкилзамещенных 4H-1,3-тиазинов сводится к следующему: на 3-хлор-1-бромпропан действуют тиоамидом и получа-

ют 5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин почти с количественным выходом:



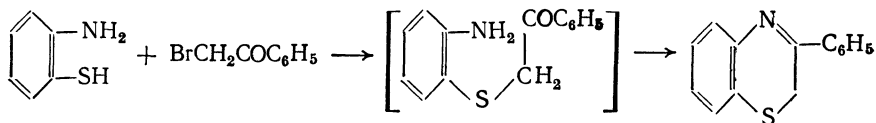
В литературе описан и синтез производного 6Н-1,3-тиазина:



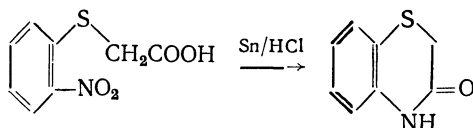
О свойствах производных 1,3-тиазинов данных нет.

Бензотиазины

Из 1,4-бензотиазинов следует указать на 3-фенил-2Н-1,4-бензотиазин, который был получен при взаимодействии *o*-аминотиофенола с ω -бромацетофеноном:

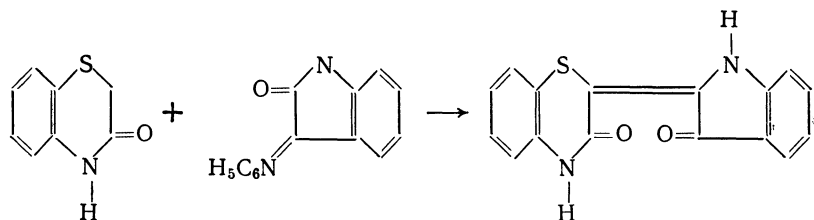


3-фенил-2Н-1,4-бензотиазин описывается как очень инертное вещество. При восстановительной циклизации *o*-нитрофенилтиогликолевой кислоты получается бензотиаморфол-3-он:

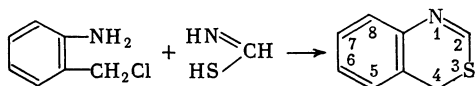


Этому соединению свойственны реакции, характерные для лактамов. При действии оснований на бензотиаморфол-3-он происходит раскрытие цикла с образованием исходной кислоты; при действии кислот вновь происходит описанная циклизация. Хлор или бром замещает один из α -водородов в положении 2 в бензотиа-

морфол-3-оне, а в более жестких условиях можно ввести и второй атом галогена. В полученных таким образом галогенпроизводных бензотиаморфол-3-она атомы галогена проявляют большую реакционную способность. Активность α -водородных атомов обнаруживается и при образовании фиолетового красителя индигоидного типа:



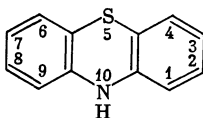
Из методов получения 1,3-бензотиазинов можно упомянуть синтез 5,6-дигидро-1,3-бензотиазина из *o*-аминобензилхлорида и тиоамида в эфире:



5,6-Дигидро-1,3-бензотиазины являются довольно сильными основаниями. Метильная группа в положении 2 активна и конденсируется, например, с бензальдегидом. Это свойство метильной группы в 5,6-дигидро-1,3-бензотиазинах используется для синтеза цианиновых красителей.

Фенотиазины

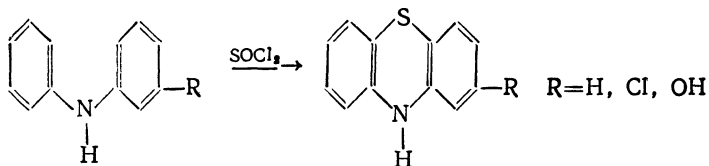
Из гетероциклических соединений, содержащих атом серы, самое большое практическое применение нашли фенотиазин и его производные. Синтез некоторых из них уже освоен промышленностью. В последние годы при изучении химии фенотиазинов сделано много теоретических обобщений и расчетов и в этом отношении среди серусодержащих соединений они уступают только тиофену и тиазолу. Фенотиазин изображается формулой, аналогичной формулам для феназина и феноксазина:



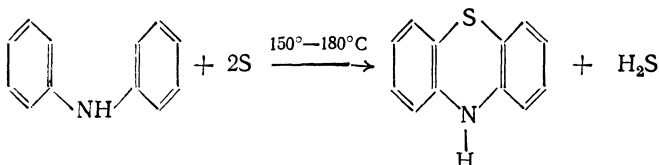
т. пл. 182°C

По структуре и свойствам фенотиазин ближе к феноксазину, чем к феназину.

Общие методы получения. В препаративной химии известны два основных метода получения фенотиазинов — тионизация дифениламинов и циклизация некоторых замещенных дифенилсульфидов. Новым вариантом получения производных фенотиазина по методу тионизации дифениламинов является реакция дифениламина с хлористым тиониллом:

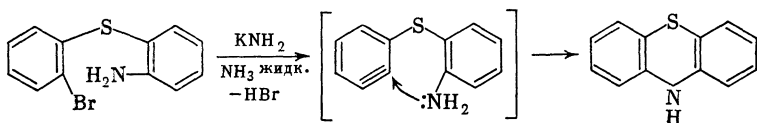


На основе метода тионизации дифениламина разработан и промышленный способ получения фенотиазина:



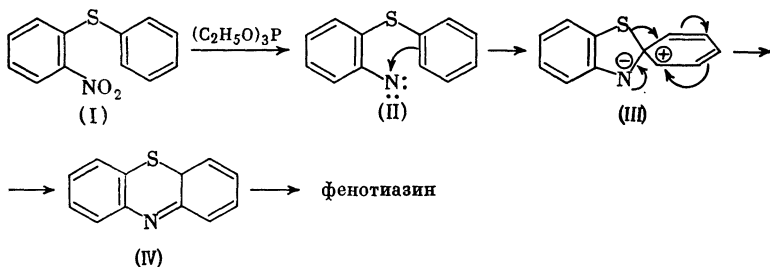
Выход фенотиазина — почти количественный.

Второй метод получения фенотиозинов — циклизация замещенных дифенилсульфидов — имеет пока препаративное значение. Один из современных вариантов этого метода выглядит так:



Предполагается, что при взаимодействии *o*-амино-*o'*-бромдифенилсульфида с амидом калия в жидком аммиаке в качестве промежуточного продукта образуется производное дегидробензола.

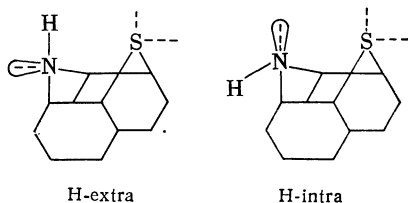
Большой теоретический интерес представляет собой циклизация 2-нитрофенилсульфида (I) в фенотиазин в присутствии триэтилфосфита как деоксигенирующего реагента:



Активное начало этой реакции — образование нитрена (II) под действием триэтилфосфита $(C_2H_5O)_3P$. Получающийся при циклизации спиридиен (III) стремится перейти в энергетически более выгод-

ную ароматическую систему. В результате 1,2-сигматропного сдвига спироидиен (III) сначала превращается в гидроароматическое промежуточное соединение (IV), которое в свою очередь после прототропных изменений переходит в фенотиазин.

Структурные особенности фенотиазина. По кристаллографическим данным молекула фенотиазина представляется плоской, по расчету же ее дипольного момента одна из плоскостей бензольных колец повернута по оси, проходящей через два гетероатома, к плоскости другого бензольного кольца под углом $145 \pm 5^\circ$. В такой непланарной конфигурации атомы азота и серы находятся в состоянии sp^3 -гибридизации, причем атом водорода, соединенный с атомом азота, может занимать две позиции: H — intra (атом водорода внутри сбоку) и H-extra (атом водорода снаружи сверху)

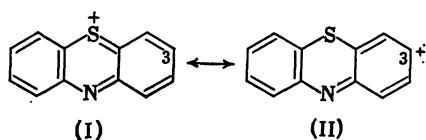


аналогично соответствующим конфигурациям, предложенным для феназина и феноксазина. В конфигурации H-intra неподеленная пара электронов атома азота больше связана с π -сопряженными системами бензольных ядер, чем в конфигурации H-extra. Незамещенный фенотиазин имеет преимущественно конфигурацию H-intra. Наличие заместителя у атома азота делает невозможной конфигурацию H-intra из-за стерических затруднений. При этом уменьшается участие азота в делокализованной электронной системе молекулы и понижается энергия высшей заполненной молекулярной орбитали. Такое толкование особенности структуры фенотиазина объясняет парадоксальный факт, что в N-метилфенотиазине понижена реакционная способность по отношению к электрофильным реагентам, в то время как в фенотиазине, имеющем метильную группу в других положениях, эта реакционная способность несколько повышена. Хотя все вышесказанное относительно непланарной конфигурации фенотиазина подтверждается экспериментальными фактами, не следует абсолютизировать эти выводы.

Гутман и Нетшоу, изучая полупроводниковые свойства производного фенотиазина — хлорпромазина, на основании термического анализа, измерения диэлектрической постоянной и инфракрасных спектров сделали заключение, что при температуре ниже 32°C N-боковая цепь загнута вверх над молекулой, но при температуре выше 32°C молекула приобретает плоскую структуру. Вследствие этого изменения в конфигурации хлорпромазина и возникают электрические явления, характерные для полупроводников.

Реакции и свойства фенотиозинов. Фенотиозины являются ароматическими соединениями. Они вступают в реакции электрофильного

замещения. Циклическая система фенотиазина устойчива к окислению. Оба гетероатома также участвуют во многих реакциях и оказывают в большинстве случаев решающее влияние на протекание реакций и в цикле. Как и в большинстве других азотсодержащих гетероциклов, электрофильная атака легче проходит по атому азота. При этом протекают главным образом реакции N-замещения — алкилирование, ацилирование. Наличие окисленного атома серы в форме сульфоксида фенотиазина сильно замедляет N-замещение. Так, бромистый этил в присутствии амида натрия в жидком аммиаке, реагируя с фенотиазин-5-оксидом, дает 10-этилфенотиазин-5-оксид с 7%-ным выходом, а реагируя с фенотиразином, — то же вещество с 98—99%-ным выходом. N-Ацилирование фенотиазина ацилхлоридами протекает гладко обычным путем, и даже предложено использовать эту реакцию для идентификации хлорангидридов жирных кислот. Однако при наличии заместителей в положениях 1 и 9 фенотиазина действует стерический эффект, и реакция N-ацилирования становится почти невозможной. В реакциях электрофильного замещения по атомам углерода фенотиазина, так же как и в феноксазине, направляющее действие в первую очередь оказывает группа NH. Как электронодонорный заместитель она «направляет» электрофильный реагент в *para*-положение, а затем в *ortho*-положения. При замещенной NH-группе на направление электрофильного реагента оказывает большое влияние атом серы и тоже как электронодонорный заместитель. При галогенировании незамещенного фенотиазина электрофильный реагент Cl^+ атакует прежде всего позицию 3, обладающую избытком электронной плотности, и кроме того, оказывает на молекулу фенотиазина окисляющее действие. В результате окисления электрон переносится от фенотиазина к Cl^+ , нейтрализует его, а образовавшийся стабильный катион феназиония подвергается атаке аниона Cl^- . При сравнении возможных резонансных структур этого катиона *para*-хиноидная форма (II) оказывается энергетически более выгодной, чем *ortho*-хиноидная форма (I):

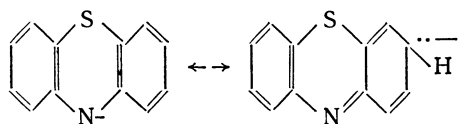


Поэтому Cl^- атакует новый возникший электрофильный центр опять-таки в положении 3.

При нитровании незамещенного фенотиазина азотной кислотой всегда происходит и окисление атома серы до 5-оксидной или 5,5-диоксидной группы в зависимости от концентрации кислоты и природы заместителей. Атом серы не окисляется, если нитрование фенотиазина проводить с помощью нитритов в кислой среде. Благодаря ориентирующему действию атома азота нитрогруппа вступает прежде всего в положения 3 и 7. В те же положения проходит и сульфирование фенотиазина с помощью серной и хлорсульфоновой кислот.

При ацилировании N-алкилзамещенных фенотиазина по Фриделю — Крафтсу (уксусный ангидрид + $AlCl_3$) получается только 3,7-диацетилпроизводные, но не моноацетильные. При ацилировании N-ацилзамещенных фенотиазинов ацетильные группы направляются в положения 2 и 8.

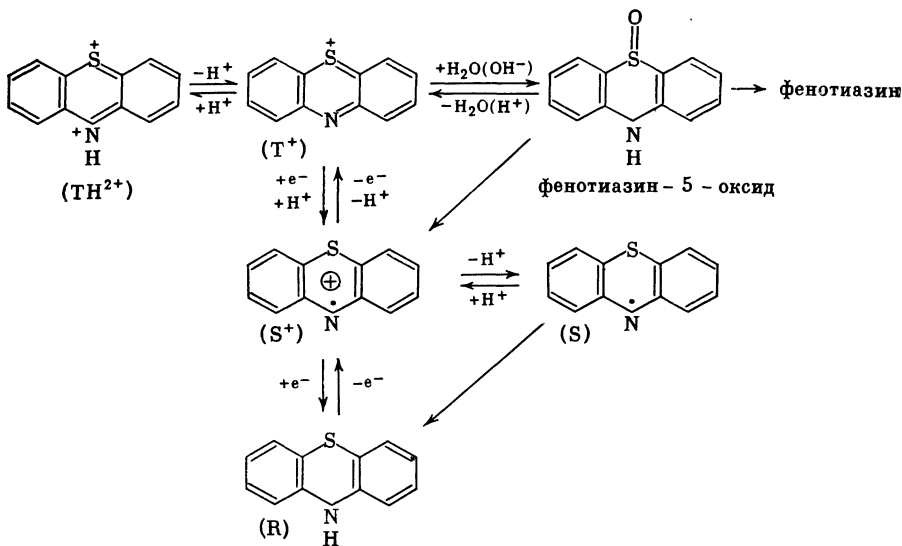
Наконец, алкилирование N-замещенных фенотиазинов в положения 3 и 7 может осуществляться с помощью алкенов в присутствии катализаторов BF_3 и *p*-толуолсульфо кислоты. Однако легче всего алкилирование проходит в щелочной среде, в которой под действием амидов или гидридов щелочных металлов образуется промежуточный анион феназтиония радикального характера:



На протекание реакций электрофильного замещения большое влияние оказывают заместители у атома азота фенотиазина. Мы уже указывали на ингибирующее влияние N-алкильного заместителя на реакции электрофильного замещения и объясняли его причины. Добавим, что при наличии такого заместителя электрофильное замещение происходит только в положение 3 или положения 3 и 7. Замещение же в положения 1 и 9 осуществляется только с одновременным удалением N-заместителя. Особенно сильная дезактивация фенотиазина по отношению к электрофильной атаке возникает при наличии N-ацильного заместителя.

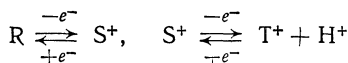
Реакции прямого нуклеофильного замещения не характерны для фенотиазина. Исключением является металлизирование фенотиазина.

Из всех реакций фенотиазина реакции окисления посвящено наибольшее число работ, в которых тесно переплетаются электрохимические, спектральные, химические и биохимические методы исследования. Такое внимание к реакции окисления фенотиазина объясняется не только богатством материалом, который дает эта реакция для подтверждения некоторых теоретических положений в химии гетероциклов, но, главным образом, попытками найти ключ к раскрытию проблемы взаимодействия лекарства и живого организма. Окислительный процесс начинается с отдачи фенотиозином окислителю одного электрона. На последующих стадиях окисления фенотиазин постепенно теряет еще три электрона, и процесс заканчивается (без разрушения системы!) образованием конечного продукта окисления — фенотиазона. Наиболее важны первые две стадии окисления, связанные с потерей фенотиозином двух электронов. Как установлено экспериментом, в результате окисления незамещенного фенотиазина образуются свободные радикалы, ион-радикалы, окисленный и неокисленный катион феназтиония и неионные окисленные формы, подобные 5-оксиду фенотиазина, 3-оксифенотиазину и фенотиазону. Их взаимные переходы лучше всего могут быть изображены следующей схемой:



где R — фенотиазин, S⁺—ион-радикал, T⁺— первая полная окисленная форма.

Существование изображенных окисленных форм фенотиазина особенно убедительно было показано при его электрохимическом окислении, которое проводилось в акрилонитриле на платиновом электроде и графически выражено на рис. 14. Два перегиба на кривой рис. 14 характеризуются двумя уравнениями:



Существование радикала S⁺ доказывается с помощью спектра ЭПР. Переход от S⁺ к T⁺ сопровождается изменением окраски раствора от оранжевого до красного. Раствор, содержащий T⁺, не дает сигнал ЭПР. S⁺ и T⁺ могут быть количественно восстановлены до R. T⁺ — наиболее устойчивая окисленная форма, которая в разбавленной нейтральной среде дает свободный радикал S⁺.

Результаты, полученные при электрохимическом окислении фенотиазина, подтверждаются данными, полученными при окислении его серной кислотой. При растворении незамещенного фенотиазина в серной кислоте раствор приобретает золотистую окраску — признак наличия S⁺. Одновременно ЭПР фиксирует наличие радикала. Затем S⁺ медленно превращается в протонированный фенотиазониевый катион S⁺, придающий раствору зеленую окраску. Этот катион существует только в сильно кислой среде, потому что TH²⁺ сам является сильной кислотой. При разбавлении раствора водой возникает коричнево-красная окраска, что свидетельствует о появлении T⁺-формы, а затем при дальнейшем разбавлении снова появляется золотистая окраска, фиксирующая наличие катиона S⁺.

Степень окисления фенотиазина зависит от природы и положения заместителей в кольце. Например, введение ацильного заместителя в положение 2 увеличивает сопротивление молекулы к действию окислителей — факт важный в приготовлении лекарств с повышенной стабильностью. Напротив, 3,7-диметилфенотиазин окисляется серной кислотой прямо до 3,7-диметил-Т⁺.

Почти все N-замещенные фенотиазины обладают лекарственными свойствами. В некоторых биохимических работах показано, что в живом организме лекарства фенотиазинового ряда окисляются до катиона S⁺ радикального характера, что зафиксировано спектрами ЭПР. При обработке хлорпромазина -5-оксида 70%-ной HClO₄ получен даже твердый перхлорат хлорпромазина радикального типа:

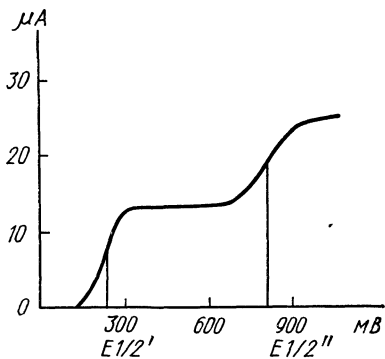
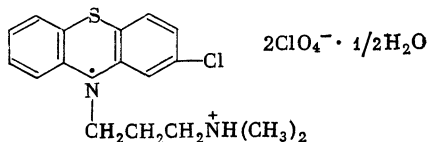
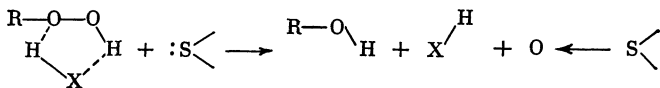


Рис. 14



Более глубокое окисление затрагивает и атом серы фенотиазина. Окисление атома серы до 5-оксида и 5,5-диоксида легче всего происходит под действием перекисей и гидроперекисей. Образование сульфоксида в этих условиях происходит путем электрофильной атаки кислорода перекиси на атом серы, а не по нуклеофильному механизму, включающему образование катиона феназтиония

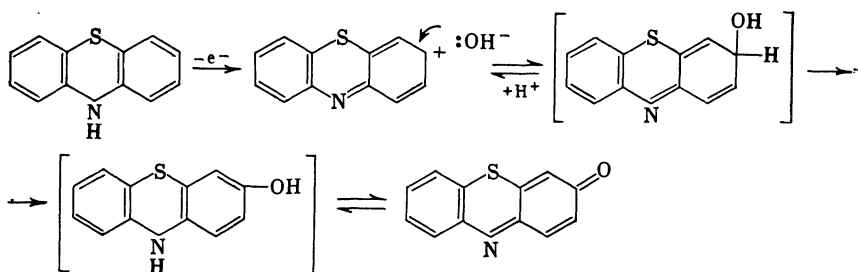


(X — кольцо тетрагидрофурана или диоксана).

N-Замещенные фенотиазины окисляются до сульфоксидов атмосферным кислородом. Это позволяет использовать их в качестве антиоксидантов. Сам же фенотиазин может употребляться как реактив для очистки веществ от содержащихся в них перекисей.

5,5-Диоксиды получают при действии на фенотиазин перманганата калия или гипохлорита натрия.

С биологической точки зрения большой интерес представляет окисление фенотиазина под действием сильно разбавленных водных растворов кислот. В этом случае происходит гидроксильное окисление фенотиазина в положение 3 согласно изображенной ниже схеме:

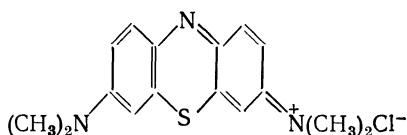


Равновесие между оксиформой 3-оксифенотиазина и его оксоформой практически нацело сдвинуто в сторону оксоформы, т. е. в сторону феноптиазона-3.

Фенотиазин — отличный донор электронов и может передавать их даже слабому электроноакцептору под действием света. Однако образующийся при этом катион фенаптиония радикального характера S^+ сам будет являться довольно сильным электроноакцептором. Таким образом фенотиазин будет как бы «генерировать» движение электронов между собой и вторым компонентом комплекса. При низких температурах фенотиазин образует неустойчивые КПЗ (комплекс с переносом заряда) с SO_2 и BF_3 . Очень стабильные КПЗ получаются при взаимодействии фенотиазина с I_2 и S . Эти комплексы с переносом заряда могут быть подвергнуты даже перекристаллизации. Между прочим считается, что ингибирующее действие лекарственного препарата — хлорпромазина на некоторые ферментативные процессы в живых организмах связано с образованием КПЗ между ним и окисленными флавинами и ксантинами. Донорная способность N-замещенных фенотиозинов уменьшается, а следовательно, уменьшается и их способность к образованию комплексов с переносом заряда.

Практическое применение тиозинов и их производных

Ни моноциклические тиозины, ни бензотиозины до сих пор практического применения не нашли. Согласно патентным данным 2-меркапто-1,3,6-тиозины могут быть использованы как ускорители вулканизации каучука. Но это, по-видимому, исключение в ряду упомянутых соединений. Зато практическое значение фенотиазина и его производных трудно переоценить. Сам фенотиазин является прекрасным инсектицидом. Он уничтожает личинки вредителей плодовых деревьев и при этом не портит качества плодов и не поражает листву. Инсектицидные свойства фенотиазина с успехом используются в борьбе с москитами. Некоторые производные фенотиазина оказались ценными красителями. Среди них первое место, безусловно, занимает метиленовый голубой:



Метиленовый голубой является важным биологическим красителем. При физиологических и медицинских исследованиях он обычно применяется в виде хлористоводородной соли — блестящего кристаллического порошка темно-зеленого цвета. Особенность химических свойств этого красителя заключается в том, что он легко восстанавливается до лейкоформы под действием таких восстановителей, как фенилгидразин, цинковая пыль, уксусная и иодистоводородная кислота, и так же легко окисляется кислородом воздуха в присутствии катализатора, например ионов меди. Метиленовый голубой избирательно окрашивает в синий цвет клетки дифтеритных бактерий и отдельные участки нервной ткани. В виде двойной соли с хлоридом цинка метиленовый голубой применяется и для крашения. Хлопчатобумажные ткани, предварительно обработанные таннином, он окрашивает в чистый голубой цвет, прочный по отношению к хлору, свету и стирке. В настоящее время известно много модифицированных форм метиленового голубого, используемых как красители для конкретных целей.

Бурное развитие химии фенотиазина, однако, связано с открытием ценных лекарственных качеств отдельных его производных, особенно по отношению к заболеваниям нервной системы. Открытие хлорпромазина и его аналогов явилось фактом огромной важности в развитии современной психофармакологии. По действию на психические центры активные химические вещества разделяются на две большие группы: вещества с седативным, успокаивающим действием — нейролептики или транквилизаторы — и вещества с антидепрессивным, импульсным действием — тимолептики. Производные фенотиазина относятся к первой группе веществ. Наиболее важные из них следующие:

	R ₁	R ₂
аминазин (хлорпромазин)	—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	—Cl
трифтазин (трифторперазин)	—(CH ₂) ₃ —NN—CH ₃	—CF ₃
этаперазин	—(CH ₂) ₃ —NN—(CH ₂) ₂ OH	—Cl
тиоридазин	—(CH ₂) ₂ —	—SCH ₃

Психотропное действие фенотиазина связано с заместителем в положении 2 и N-боковой цепью, включающей, как правило, три промежуточных углеродных атома. Нейролептики фенотиазинового ряда в маленьких дозах уничтожают чувство страха, беспокойства и чрезмерного возбуждения у психически здоровых людей. В этой дозировке они действуют как транквилизаторы. Тяжелые психические нарушения, шизофрения требуют большей дозировки. Транквилизаторы помимо успокаивающего действия способствуют также мышечной релаксации,

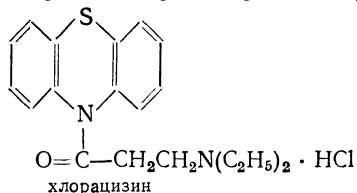
снижают напряжение, ~~повышают мыслительные~~ способности, сосредоточенность.

Лечебное действие фенотиазиновых производных связывается с их исключительными электронодонорными свойствами, которые проявляются уже в живом организме в образовании комплексов с переносом заряда. Некоторые квантовохимические расчеты позволили определить энергии высшей заполненной молекулярной орбитали и низшей свободной молекулярной орбитали для многих соединений фенотиазинового ряда. На основании этих и других квантовохимических характеристик фенотиазина и его производных построена гипотеза о принципах их лекарственного воздействия на живые организмы. Суть этой гипотезы проста: фенотиазиновые вещества, будучи чрезвычайно активными донорами электронов, в организме а) повышают интенсивность процессов передачи электронов, т. е. способствуют усилению окислительно-восстановительных процессов; б) подавляют чрезмерный рост радикальных процессов; в) нейтрализуют вещества с сильным электрооакцепторным действием, которые, по-видимому, в некоторых случаях нарушают нормальные метаболические процессы.

Фенотиазиновые лекарства применяются не только для лечения психических заболеваний и нормализации психического состояния у здоровых людей, но также как лекарства, обладающие антигистаминным и терапевтическим действием.

Например, аминазин кроме седативного действия снижает кровяное давление, стимулирует работу желудка и т. д.

Хлорацизин является хорошим сосудорасширяющим и болеутоляющим средством при коронарном атеросклерозе и грудной жабе:



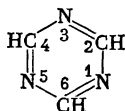
ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ТРЕМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ В КОЛЬЦЕ

Введение третьего гетероатома в шестичленный гетероцикл не нарушает ароматичности системы, однако индуктивный эффект трех электроотрицательных атомов в любом сочетании почти полностью перекрывает их мезомерный эффект. Шестичленные гетероциклы с тремя гетероатомами — это богатые электронами соединения, которые могут быть описаны большим набором резонансных структур. Каждое из таких соединений существует в виде нескольких изомеров, причем наиболее устойчивые из них — симметричные гетероциклы. В литературе накоплено достаточно материала по s-триазиину, но мало сведений о его двух других изомерах. О подобных гетероциклах, содержащих атомы кислорода или серы, имеются лишь отрывочные сведения.

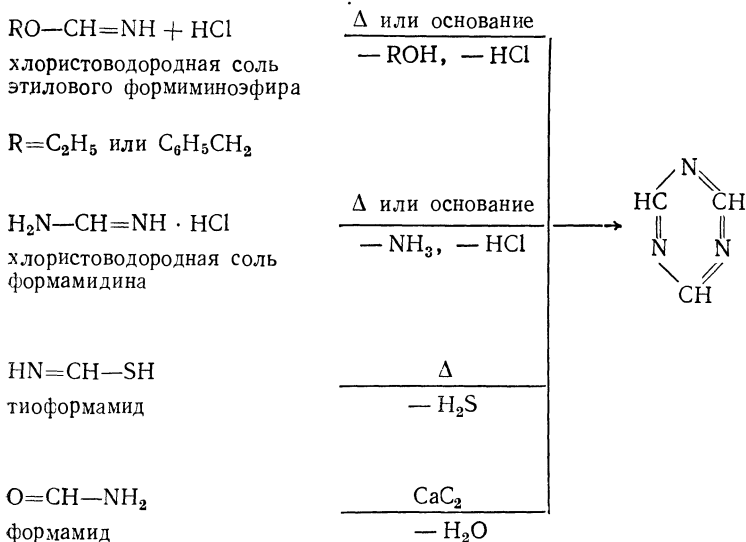
Шестиленные гетероциклы с тремя атомами азота в кольце (триазины)

s-Триазин

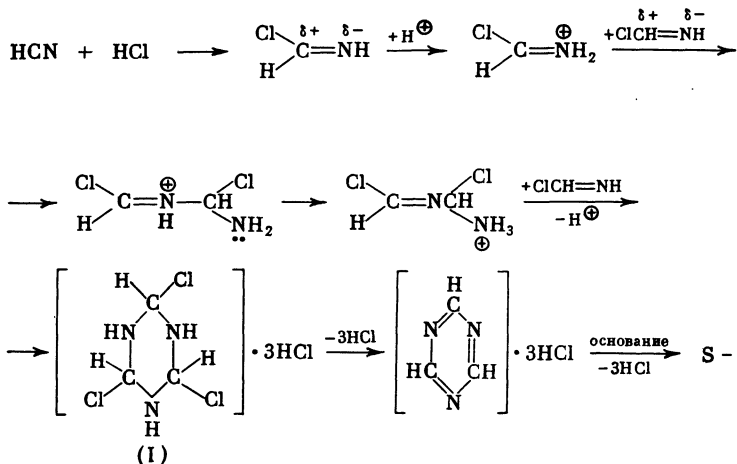
Триазин был получен в 1895 г. Нефом, но точное строение этого вещества было установлено лишь много лет спустя, в 1953 г.



Общие методы получения. Наиболее старый метод получения s-триазина заключается в обработке этилового формиминоэфира твердым NaOH, суспензированным в эфире, или более слабым основанием — лучше всего трибутиламинол. Открытые в дальнейшем методы получения s-триазины являются тем или иным видоизменением этого старого метода и их можно представить следующей схемой:



Методы получения s-триазины из формамида и его производных хорошо изучены и предложены соответствующие механизмы реакций. Кроме этих методов существует еще один метод получения s-триазины, основанный на взаимодействии синильной и соляной кислот. Сначала предполагали, что при этом активная, полярная форма синильной кислоты $H-\overset{+}{C}=N^-$, как короткоживущий промежуточный продукт в этой реакции, просто тримеризуется в s-триазин. Однако позднее было показано, что на самом деле процесс получения s-триазины из HCN и HCl достаточно сложен, и был предложен следующий механизм реакции:

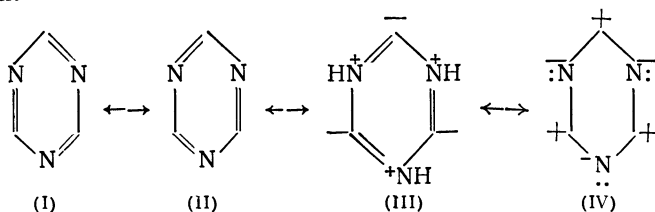


Первая стадия реакции заключается в протонизации образующегося хлорида формамида. Затем идет постепенное наращивание цепи путем последовательного присоединения свободного основания хлорида формамида к образующимся продуктам. Соединение (I) — сесквигидрохлорид синильной кислоты — получается обычно с количественным выходом и может быть выделено, легко теряет три молекулы хлористого водорода при ароматизации в сесквигидрохлорид s-триазина, например при стоянии над щелочью в вакуум-эксикаторе или при сублимации в вакууме. В дальнейшем сесквигидрохлорид триазина при нагревании с третичными аминами дает с хорошим выходом s-триазин.

Электронное строение s-триазина. Ароматическая структура s-триазина образуется за счет трех π -электронов атомов углерода и трех π -электронов атомов азота. Степень делокализации этих электронов достаточно велика и обеспечивает энергетический выигрыш при образовании s-триазинового кольца при конденсации формамида или синильной кислоты. Наличие трех орбиталей с неподеленными электронными парами у атомов азота, выходящих за пределы кольца, придает специфический характер электронной структуре s-триазина и отличает ее от электронных структур рассмотренных нами выше гетероциклов. Неподеленные пары электронов, испытывая сильное влияние ароматического кольца, в свою очередь ослабляют циклическую π -сопряженную систему. Поэтому s-триазиновое кольцо легко раскрывается под действием нуклеофильных реагентов.

Рассчитано, что угол C—N—C в s-триазине составляет не 120° , как этого требует состояние sp^2 -гибридизации атома азота, а лишь 113° . Отсюда следует, что неподеленная пара электронов имеет более s-характер, чем при чистой sp^2 -гибридизации, т. е. в меньшей степени сопряжена с кольцевой ароматической системой s-триазина. Более активный характер неподеленной электронной пары атома азота в s-триазине был бы совершенно очевиден, если бы была зафиксирована бо́льшая, чем в других азотсодержащих гетероциклах, основность

атома азота. Но величина основности в данном случае не может служить критерием активности электронной пары. Дело в том, что *s*-триазин обладает как основными, так и кислотными свойствами. Проявление *s*-триазином тех или иных свойств зависит не только от природы взаимодействующего с ним реагента, но и от величины вклада соответствующей резонансной структуры в формальное изображение состояния молекулы:

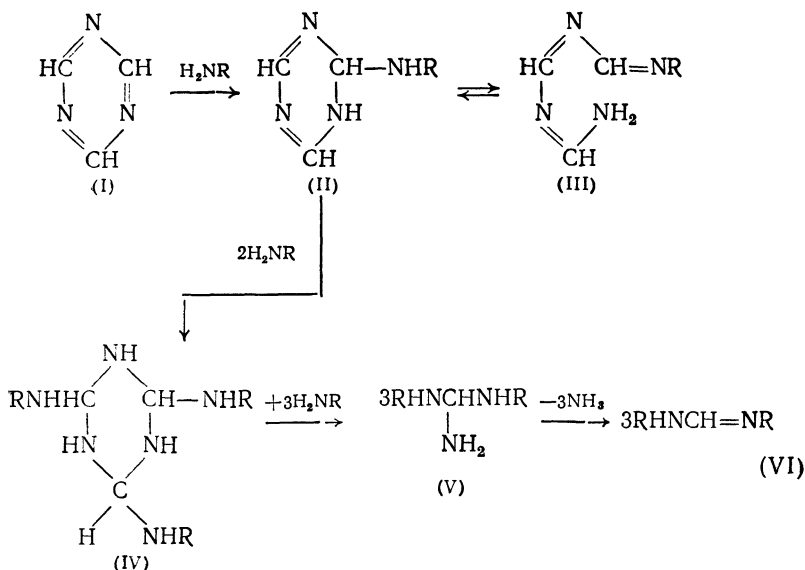


В резонансных структурах I и II атом водорода при атомах углерода достаточно подвижен, поскольку каждый из последних находится между двумя электроотрицательными атомами азота. В результате этого *s*-триазин проявляет кислотные свойства. В резонансных структурах III и IV *s*-триазин выступает как основание. С помощью изображенных резонансных структур можно найти и объяснение тому факту, что *s*-триазин не имеет дипольного момента. Наконец, те же резонансные структуры означают, что электрофильное замещение по атомам углерода кольца *s*-триазина сильно затруднено, поскольку это действие связано с нарушением ароматичности кольца.

При рассмотрении особенностей в химическом поведении ароматической молекулы многое зависит от того, насколько система, выведенная из ароматического состояния, способна к реароматизации при соответствующих условиях реакции. Признаки ароматичности соединения в его основном состоянии здесь уже не играют определенной роли. Так, *s*-триазин плохо реагирует с электрофильными агентами, часто раскрывает цикл под действием нуклеофильных реагентов, и только высокая термическая стабильность напоминает об ароматической природе *s*-триазина. (Пары *s*-триазина даже при нагревании до 600°C не разлагаются с выделением синильной кислоты.)

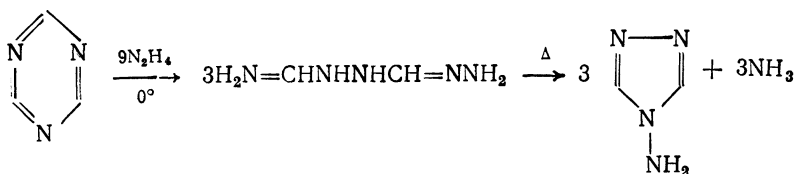
Свойства и реакции *s*-триазина. Реакции электрофильного замещения — сульфирование и нитрование — с *s*-триазином провести не удалось. При действии хлора на *s*-триазин при 140 — 200°C с небольшим выходом получается 2,4-дихлор-*s*-триазин и 2,4,6-трихлор-*s*-триазин (25%). При взаимодействии *s*-триазина с бромом при 115 — 120°C образуется очень реакционноспособный 2,4-дибром-*s*-триазингидробромид с отличным выходом. Реакции прямого нуклеофильного замещения в ряду *s*-триазина, подобно реакции Чичибабина для пиридина и пиримидина, еще не наблюдались. Однако в целом реакции взаимодействия *s*-триазина со многими нуклеофильными реагентами известны и хорошо изучены. Различные основания обычно вызывают расщепление триазинового кольца. Лучше всего исследованы реакции, где в качестве оснований употреблялись аммиак, гидроксид-амин, гидразин и их органические гомологи. Общая схема взаимо-

действия s-триазина с азотсодержащими основаниями представляется следующим образом:



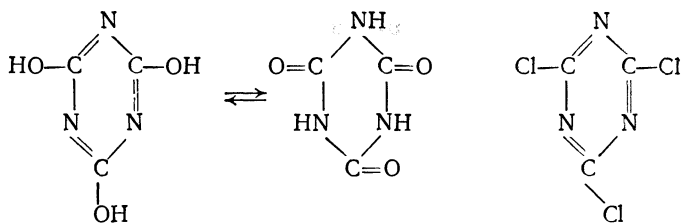
Из этой схемы видно, что первая стадия реакции состоит в атаке нуклеофила (основания) на обедненный электронами атом углерода s-триазина (I). Промежуточный продукт (II) выделен не был, но предполагается, что он находится в таутомерном равновесии с изомером с открытой цепью (III). При дальнейшем присоединении двух молекул нуклеофильного реагента к кольцу s-триазина образуется нестойкое соединение (IV), полностью лишенное ароматических свойств. Наконец, после взаимодействия (IV) с еще тремя молекулами H_2NR кольцо распадается на три азотсодержащих осколка (V), которые, теряя аммиак, дают конечный стабильный продукт реакции — дизамещенный формамидин (VI).

Незамещенный *симм*-триазин в безводном гидразине уже при 0°C претерпевает перегруппировку в *симм*-триазол:



Механизм этой перегруппировки еще не вполне ясен.

Свойства и реакции некоторых важнейших производных s-триазина могут быть рассмотрены на примере циануровой кислоты, меламина и хлористого цианура. В строении циануровой кислоты обращает на себя внимание возможность существования кислоты в двух таутомерных формах:

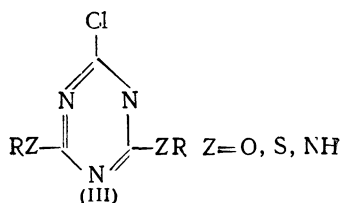
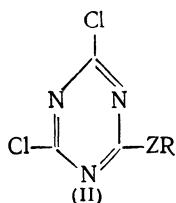
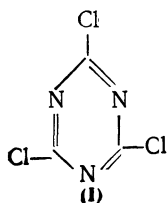


В свободном состоянии циануровая кислота находится, по видимому, в оксоформе. Об этом свидетельствует кислый характер соединения, его инфракрасный спектр, показывающий наличие карбонильной группы и отсутствие сопряженных связей. По всей вероятности, бензоидная структура циануровой кислоты с $\pi - \pi$ -сопряжением оказывается менее выгодной, чем структура с карбонильными связями. Но при образовании солей циануровой кислоты происходит перераспределение электронной плотности и их строение соответствует иону оксиформы циануровой кислоты: в спектре ее тринатриевой соли исчезает карбонильная полоса и появляются полосы поглощения, характерные для симметричного триазинового кольца.

В молекуле хлористого цианура расстояние С—Сl почти равно расстоянию С—Сl в хлорбензоле ($1,69 \pm 0,03 \text{ \AA}$).

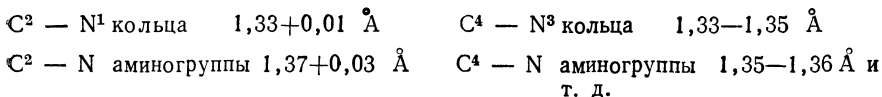
Расстояние С—Сl в хлористом циануре значительно меньше, чем в хлоралкилах вследствие изменения валентного состояния атома углерода при переходе от sp^3 - к sp^2 -гибридизации. Дополнительное сокращение расстояния С—Сl в хлористом циануре следует отнести за счет взаимодействия *симм*-триазинового кольца с неподеленными электронными парами атома хлора. Как и в других ароматических гетероциклах, атомы хлора в хлористом циануре могут быть подвергнуты нуклеофильному замещению. Эта реакция явилась предметом многих кинетических и каталитических исследований. На примере хлористого цианура можно сделать вывод о каталитическом характере реакции нуклеофильного замещения. Катализ кислотами при нуклеофильном замещении в азотсодержащих гетероциклах связан с возможностью образования из $=\overset{+}{N}H=$ (вследствии основных свойств азота) группы $-\overset{+}{N}H=$. При этом имеет важное значение сродство субстрата и нуклеофила к протону, растворимость их во взятом растворителе, природа и концентрация обоих веществ.

Сам хлористый цианур (I) является настолько слабым основанием вследствие дезактивации неподеленных электронных пар азота хлором, что он не чувствителен к действию кислотного катализатора и не способен к автокатализу:



Производное хлористого цианура (II) имеет большую основность, поскольку ZR, имея неподеленную пару электронов как электронодонор, увеличивает электронную плотность в кольце и способствует большой подвижности неподеленной электронной пары азота. Наконец, соединение (III) реагирует с анилином в ацетоне, показывая отчетливый автокаталитический эффект.

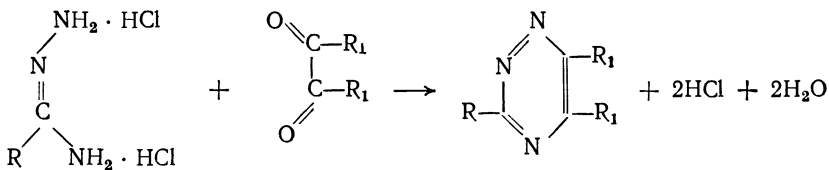
При замене атомов хлора на аминогруппы в хлористом циануре получается важное вещество триазинового ряда — меламина — 2,4,6-триамино- s-триазин. В меламина взаимодействие π -электронов триазинового кольца с неподеленными парами электронов атомов азота в аминогруппах настолько сильно, что все связи C—N в молекуле становятся почти одинаковыми:



Вместе с тем ИК-спектры меламина показали, что в кристаллическом состоянии он существует в аминформе. При солеобразовании в меламина происходит перераспределение электронной плотности и тригидрохлорид меламина можно рассматривать как соль иминоформы меламина.

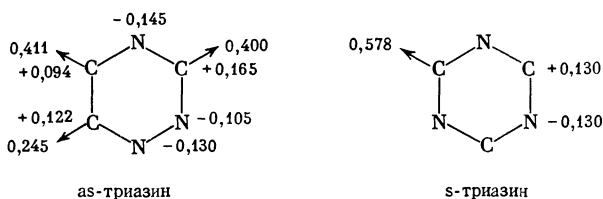
as-Триазин

as-Триазины или 1,2,4-триазины могут быть синтезированы из гидрохлоридов амидразонов и 1,2-дикарбонильных соединений:



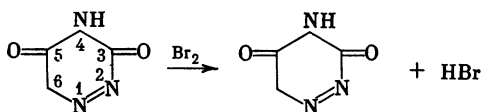
Сам as-триазин был получен в 1966 г. из формамидразона и глиоксаля.

Электронная структура as-триазина характеризуется неравномерностью в распределении электронной плотности. Вот как выглядит молекулярная диаграмма as-триазина в сравнении с молекулярной диаграммой s-триазина:



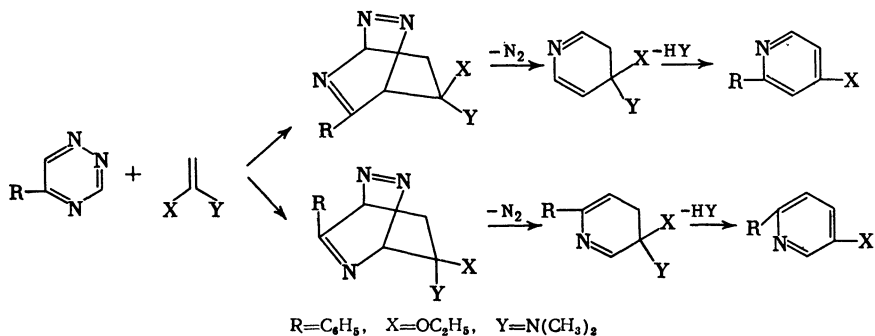
Как и следовало ожидать, *ас*-триазин имеет большой дипольный момент 3,24 *D* (пиридин, 2,20*D*). *ас*-Триазин — соединение неустойчивое, кольцо которого легко подвергается расщеплению.

Но 3,5-диоксипроизводные *ас*-триазина (в оксоформе) могут подвергаться бромированию, т. е. вступать в реакцию электрофильного замещения без раскрытия кольца:



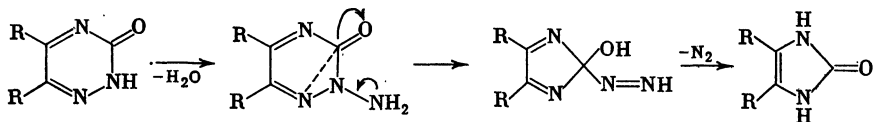
Хлор-*ас*-триазины могут легко обменивать атомы галогена на алкоксидные группы при действии соответствующих алкоголятов натрия или калия. Показано, что подобное нуклеофильное замещение в зависимости от реакционной способности атомов хлора при действии метоксида проходит в порядке $5\text{Cl} > 6\text{Cl} > 3\text{Cl}$.

Одной из интересных реакций производных *ас*-триазина является взаимодействие их с олефинами по типу реакции Дильса-Альдера. При этом во всех случаях от первично образующегося азабицикло-[2.2.2]-октадиена-2,5 отщепляется азот. Затем получается пиридин или его дигидропроизводное:

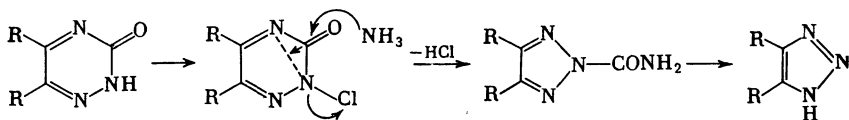


Пока неизвестно, каким образом π -электронный гетероцикл реагирует с подвижными электронами олефинов и ацетиленов.

При обработке 1,2,4-триазин-3-она гидросиламин-*O*-сульфокислотой в водно-щелочной среде при 60°C с хорошим выходом получается имидазолин-2-он:



При действии на 1,2,4-триазин-3-он хлорамина в качестве основного продукта неожиданно получается производное *симм*-триазола:



По-видимому, в последнем случае хлорамин действует не только как аминирующий реагент, но и как мягкий окислитель. Производное *симм*-триазола получается и при действии на бензотриазинон более сильного окислителя — тетраацетата свинца.

Практическое применение триазинов

В настоящее время производные триазинов (главным образом *s*-триазина) нашли применение в качестве гербицидов и в производстве пластических масс. Особенно эффективны гербициды атразин (2-хлор-4-этиламино-6-изопропиламино-*s*-триазин), симазин [2-хлор-4,6-бис-(этиламино)-*s*-триазин], пропазин [2-хлор-4,6-бис-(изопропиламино)-*s*-триазин], прометрин [2-метилтио-4,6-бис-(изопропиламино)-*s*-триазин]. Атразин и симазин используются для борьбы с сорняками в посевах кукурузы, пропазин и прометрин — в посевах моркови, проса и других злаков с той же целью. В повышенных дозах триазиновые гербициды могут использоваться и в качестве ядов против грызунов, например крыс.

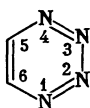
Способность производных *s*-триазинов к полимеризации привела к промышленному производству хрупких, прозрачных и стекловидных смол. Аллилтриазиновые и винилтриазиновые смолы можно использовать в производстве стеклопластиков, формованных и литьевых изделий и покрытий. Но особенно полезными с практической точки зрения оказались меламиноформальдегидные смолы. Они инертны, неплавки и полупрозрачны; их можно формовать, использовать для получения стеклопластиков, для электроизоляционной пропитки бумаги и древесины. Эти смолы обладают рядом преимуществ по сравнению с мочевиноформальдегидными смолами: более тверды, водо- и теплоустойки и т. д.

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЧЕТЫРЕ ГЕТЕРОАТОМА В КОЛЬЦЕ

Введение четвертого гетероатома в ненасыщенный шестичленный гетероцикл значительно снижает ароматичность системы. Как и следовало ожидать, таким соединениям свойственны реакции нуклеофильного замещения по атомам углерода, но реакции электрофильного замещения с участием последних протекают с большим трудом. Вследствие еще большей обогащенности электронами таких систем по сравнению с триазинами они гораздо легче раскрывают цикл под воздействием, главным образом, нуклеофильных реагентов. Четыре гетероатома в цикле сужают диапазон структурных изменений в подобных гетероциклах и приводят к сравнительной инертности всей системы в целом.

Тетразины

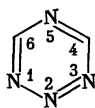
Тетразины могут быть представлены следующими структурными изомерами:



1,2,3,4- или
виц-тетразин

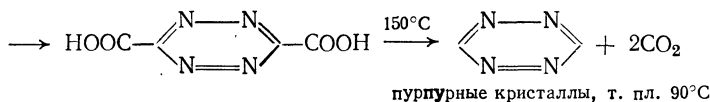
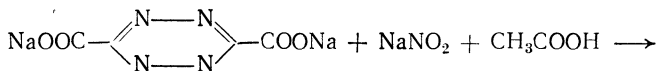
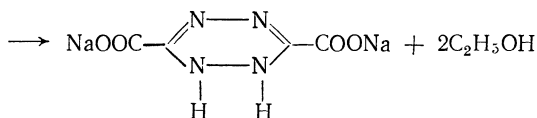
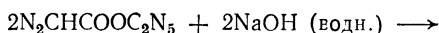


1,2,4,5- или
симм-тетразин



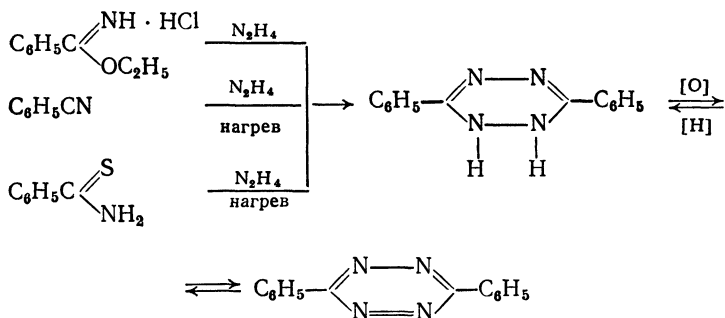
1,2,3,5- или
асимм-тетразин

Наиболее изучены *симм*-тетразины, имеются некоторые сведения о *виц*-тетразинах и пока ничего не известно о *асимм*-тетразинах. При установлении строения тетразинов и некоторых их производных в начале нашего столетия было сделано немало ошибок. Поэтому в последнее время особое внимание обращалось на изучение молекулярной структуры тетразинов и реакций, связанных с ее изменением. Следует сказать, что несмотря на ароматическую природу тетразинов, даже *симм*-тетразины не отличаются устойчивостью в обычных условиях без наличия соответствующих стабилизирующих заместителей. Сам *симм*-тетразин впервые был синтезирован в 1900 г. Исходным веществом при этом явилась *симм*-тетразиндикарбоновая-3,6-кислота, полученная димеризацией диазоуксусного эфира:

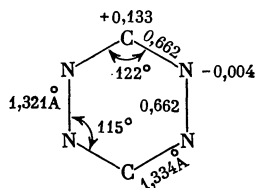


Симм-тетразины, как стало известно в дальнейшем, оказались неустойчивыми на воздухе и могут сохраняться лишь в запаянных ампулах в атмосфере инертного газа и в темноте.

подавляющее большинство тетразиновых соединений составляют 3,6-замещенные *симм*-тетразина. Самый общий метод получения последних заключается во взаимодействии гидразина с нитрилами. Впоследствии этот метод был несколько видоизменен и в качестве исходных веществ стали применять иминоэфиры или тиоамиды:

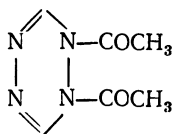


Молекула тетразина представляет собой несколько искаженный шестиугольник и, по-видимому, существует в двух конформациях: плоской и типа «ванны». Энергия делокализации тетразина равна 168 кДж/моль. Геометрические и электронные параметры *симм*-тетразина свидетельствуют о сложном взаимодействии сил в молекуле:

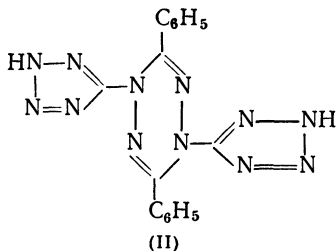


Атомы азота индуцируют на атомах углерода положительный заряд, в результате деформируются, искажаются длины связей и углы между связями, что ведет к геометрической асимметрии молекулы, уменьшению числа возможных резонансных структур и в целом — к уменьшению ее стабильности. Мезомерный эффект в *симм*-тетразине проявляется слабо. Но при неравномерности в распределении электронной плотности в тетразине по сравнению, например, с бензолом некоторую роль в реакционной способности *s*-тетразина играет симметричное расположение атомов азота в кольце. И хотя реакции электрофильного замещения в положениях 3 и 6 практически неосуществимы, теоретические расчеты (электронный заряд, энергия локализации при электрофильном замещении) показывают, что нуклеофильность этих позиций выше, чем в *s*-триазине. Аналогичные расчеты говорят о несколько меньших возможностях *s*-тетразина как электрофильного реагента в соответствующих реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с тем же *s*-триазином. К сожалению, эти расчеты не подтверждены даже косвенными экспериментальными данными. Неподделенные электронные пары у атомов азота *s*-тетразина испытывают сильное влияние π -сопряженной кольцевой системы и дезактивируют друг друга. Неудивительно поэтому, что *s*-тетразин является слабым основанием, а реакции электрофильного присоединения к атомам азота изучены мало. В литературе имеются сведения о некоторых N-замещенных *s*-дигидро- и тетрагидро-*s*-тетразина:

1,2-диацетил-1,2-дигидро-*s*-тетразине (I), 3,6-дифенил-1,4-бис-(тетразолил-5')-1,4-дигидро-*s*-тетразине (II) и других соединениях:



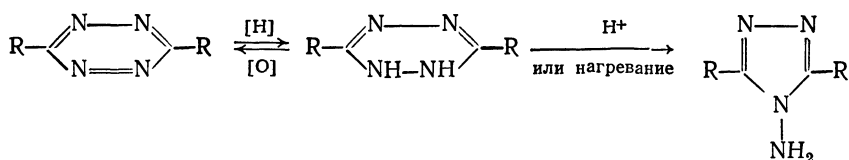
(I)



(II)

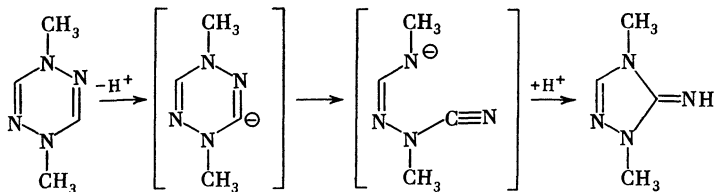
Но эти вещества получены не в результате электрофильной атаки по атомам азота, а косвенным путем. Однако, когда в кольце *s*-тетразина нарушается π -сопряжение (восстановленные формы *s*-тетразина), реакции по азоту осуществляются довольно легко. Большинство реакций *s*-тетразина связано либо с сужением цикла, либо с замещением атомов азота на другие атомы при сохранении шестичленного кольца.

Важнейшей реакцией *s*-тетразина с уменьшением цикла является изомеризация 1,2-дигидро-*s*-тетразинов в 4-амино-1-2,4-триазолы под действием кислот или высокой температуры:

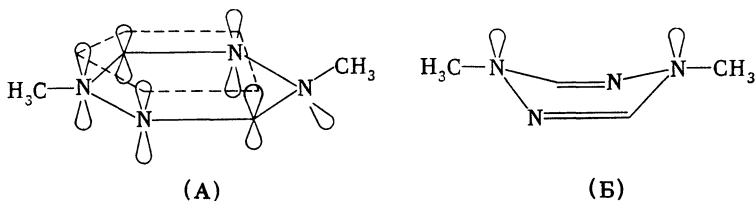


Легкость изомеризации в кислой среде в значительной степени определяется природой заместителей в положениях 3 и 6: электронодонорные заместители способствуют изомеризации, а электроноакцепторные — препятствуют ей.

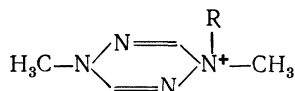
При действии водного раствора щелочи на 1,4-диметил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин наблюдается образование 5-имино-1,4-диметил-1,2,4-триазилина-2:



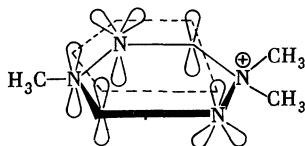
Реакции с сужением тетразинового цикла подтверждают существование наряду с плоскими конформациями тетразина (А) конформаций типа «ванна» (Б), облегчающих E2-элиминирование:



Следует сказать, что при алкилировании 1,4-диметил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразина с помощью $R_3O^+BF_4^-$ присоединение алкила происходит не к тем атомам азота, которые находятся у двойных связей, а к атомам азота, уже несущим метильную группу. Иными словами, алкил присоединяется не к тем атомам азота, у которых более «независима» неподеленная электронная пара, а к тем, неподеленная электронная пара которых, возможно, участвует в кольцевой сопряженной системе тетразина:



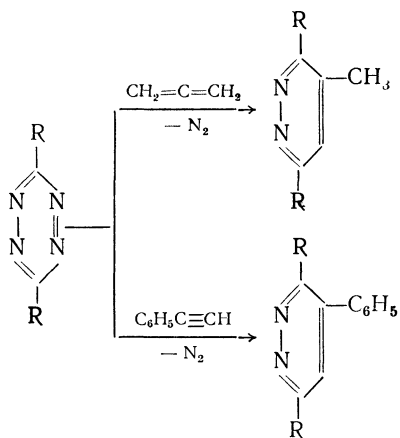
Спектр ЯМР изображенного катиона показал неожиданное смещение сигнала протона метильной группы в сторону более сильных полей по сравнению с сигналом метильной группы нейтральной молекулы, хотя возникновение положительного заряда на азоте должно сильно дезэкранировать метильную группу и вызвать сдвиг, наоборот, в сторону слабых полей. Объяснение этого явления, по-видимому, можно связать с существованием в упомянутом катионе тетразиния шести- π -электронной хюккелевской системы с соответствующими магнитными свойствами (типа аниона циклопентадиениля):



В системах, подобных бензолным, протоны метила, находящиеся в плоскости кольца, сильно дезэкранированы, в то время как протоны метилов, расположенных выше и ниже плоскости кольца, дезэкранированы значительно меньше. Вывод метильной группы из плоскости кольца происходит при алкировании 1,4-диметил-1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразина.

Таким образом, несмотря на дестабилизирующее действие положительного заряда, устойчивость цикла определяется ароматическим сопряжением и отсутствием увеличения углового напряжения при достижении максимума перекрывания орбиталей.

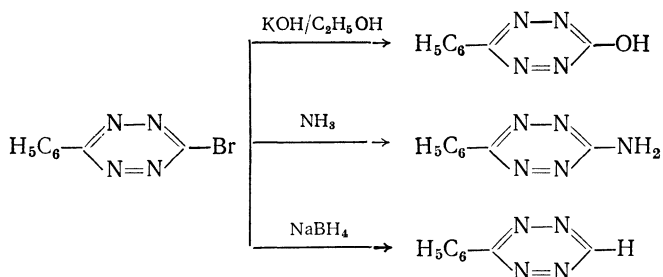
Из реакций, связанных с замещением атомов азота в s-тетразинах на атомы углерода, следует упомянуть реакции 3,6-дизамещенных s-тетразинов с алленом и фенилацетиленом



заканчивающиеся образованием соответствующих 3,6-дизамещенных пиридазинов. Предполагается, что механизм реакции состоит в нуклеофильной атаке непредельных соединений по положениям 3 и 6 s-тетразинового кольца с последующим отщеплением молекулы азота и рециклизацией. По-видимому, в данном случае фрагмент s-тетразинового кольца ведет себя подобно диеновой сопряженной системе —C=N—N=C— в реакции 1,4-присоединения. Эксперимент показал, что образование пиридазинов протекает гладко лишь при наличии в исходном соединении в положениях 3 и 6 электроноакцепторных заместителей. Реакция носит общий характер, и в качестве непредельного компонента могут быть использованы замещенные олефины (не слишком большого объема), циклоолефины, простые и сложные эфиры енолов, енамины и ацетали кетена.

Кроме этих реакций s-тетразин может претерпевать обычное нуклеофильное замещение в положениях 3 и 6.

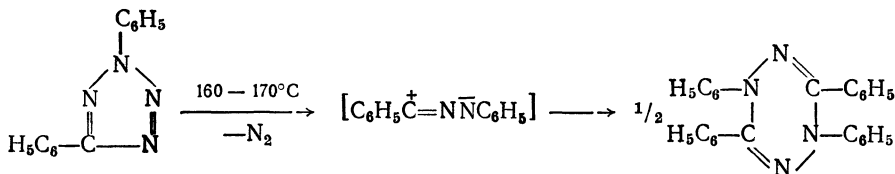
Типичной реакцией нуклеофильного замещения в ряду s-тетразина является замещение атома брома в положении 3 и 6 на окси- или аминогруппу, или на гидрид-ион:



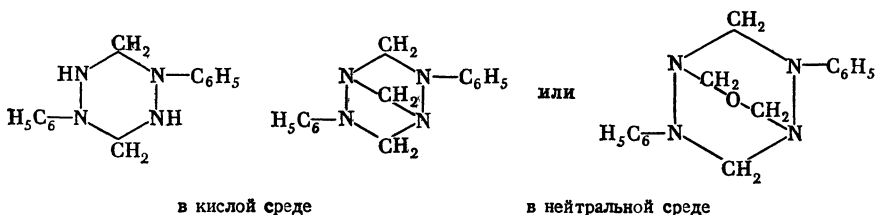
Прямое нуклеофильное замещение (аминирование, гидроксирование) в ядре s-тетразина осуществить не удалось.

Среди производных s-тетразина заслуживают внимания 1,4-дигидро-s-тетразины, гексагидро-s-тетразины и конденсированные s-тетразиновые системы.

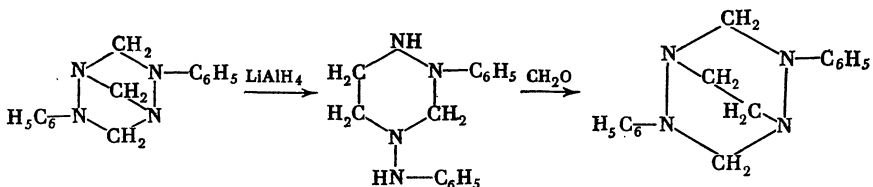
Получение 1,4-дигидро-s-тетразинов из тетразолов можно представить как реакцию, обратную уже упомянутой реакции сужения тетразинового кольца. Но механизм образования 1,4-дигидро-s-тетразинов в этом случае иной: предполагается, что при нагревании 2,5-дизамещенных тетразолов до 160—220° С выделяется азот и в качестве промежуточного вещества образуется нитрилимин. Последний димеризуется по типу «голова к хвосту» и дает соответствующий 1,4-дигидро-s-тетразин:



1,4-Дигидро-s-тетразины изучены мало. Наиболее интересными реакциями гексагидро-s-тетразинов являются реакции с образованием трансаннулярных мостиков в тетразиновом кольце. Исследованиям в этой области посвящены многие работы Шмитца и Оме. Выяснилось, что если 1,4-дифенилгексагидро-s-тетразин, полученный из формальдегида и фенолгидразина, обработать избытком формальдегида в водной уксусной кислоте, то образуется эндометиленовое производное 1,4-дифенилгексагидро-s-тетразина:

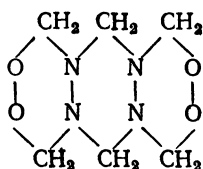


а при обработке избытком формальдегида в нейтральной среде — эндоксидиметиленовое производное. При восстановлении 1,4-дифенил-2,5-эндометиленгексагидро-s-тетразина с помощью LiAlH₄ образуется 2-фенил-4-анилиногексагидро-1,2,4-триазин, который с избытком формальдегида дает 1,4-дифенил-2,5-эндоксидиметиленгексагидро-s-тетразин:



Такое же соединение получено Шмитцем и Оме путем обработки формальдегидом продукта восстановления озаона глиоксаля алюмогидридом лития.

Полициклические системы стабилизируют тетразиновое кольцо, поскольку электронная «перегрузка» последнего распределяется по всей системе. В этом и причина более быстрого развития синтеза подобных систем по сравнению с моноциклическими тетразинами. По-видимому, с увеличением массы молекулы, подобно эффекту аггравации в катализе, происходит выравнивание электронных зарядов, а резкое увеличение числа связей влечет за собой повышение степени делокализации электронов. Молекула как бы приобретает «металлические» свойства. Поэтому неудивительно, что удалось получить такую гетероциклическую систему, которая здесь изображена:



Это стабильное кристаллическое вещество.

О практическом применении s-тетразинов по существу сказать пока ничего нельзя. Те патентные данные, которые указывают на возможность применения этих соединений в качестве десенсибилизаторов фотографических эмульсий, антиоксидантов, стабилизаторов и гербицидов, не означают их широкого использования в этих направлениях.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЗИНОВ

Используя расчетные и экспериментальные данные, попытаемся выявить взаимосвязь между числом и расположением гетероатомов в азинах, с одной стороны, и активностью или пассивностью реакционных центров в молекулах этих гетероциклов — с другой.

С увеличением числа атомов азота в цикле изменяются некоторые параметры молекул азинов. Из приведенных в табл. 19 данных можно сделать следующие предварительные выводы:

1) с возрастанием числа атомов азота в цикле увеличивается π -электронная энергия и уменьшается энергия σ -связей в цикле;

2) рассчитанные и экспериментальные величины дипольных моментов, приведенные в таблице, являются векторной суммой π - и σ -диполей. Максимум суммарного дипольного момента приходится на азины с тремя гетероатомами и, по-видимому, может означать зависимость критериев реакционной способности в равной степени от распределения σ - и π -электронной плотности в молекулах этих азинов;

3) увеличение потенциала ионизации с возрастанием числа атомов азота в цикле может быть связано или с повышением энергии орбитали неподеленной электронной пары, или с повышением энергии высшей π -орбитали. Приведенные ионизационные потенциалы еще не-

Молекула	π -Электронная энергия, эВ	Теплота атомизации (σ -энергия), эВ	Потенциал ионизации, эВ		Дипольный момент D		pK_a
			π -орбиталь	орбиталь неподеленной электронной пары	расчетный	экспериментальный	
Бензол			9,24	—	0	0	
Пиридин	8,5493	51,87	9,31	9,59(9,76)*	2,20	2,25	5,17
Пиразин	9,0738	46,27	9,36	9,63(10,01)*	0	0	0,6
Пиримидин	9,1007	46,86	9,42	9,73(9,91)*	2,32	2,42	1,3
Придазин	9,0610	45,74	8,90	9,31(9,86)*	4,29	3,97	2,3
s-Триазин	9,6542			(10,07)*	0	0	
as-Триазин					3,24	3,24	
s-Тетразин					0	0	
as-Тетразин					2,94	—	
Пентазин					2,21		

* В скобках — экспериментальные данные.

достаточно для решения вопроса о преимуществе электронодонорной способности одной или другой из упомянутых орбиталей в ряду азинов.

Ароматические свойства азинов с увеличением числа атомов азота усиливаются или ослабляются в зависимости от симметричности возникающих электронных структур и сохранения сильного мезомерного эффекта в системе. Например, в s-триазине в силу симметричного расположения атомов азота и углерода ароматические свойства выражены весьма сильно. В пиримидине отчетливо проявляется мезомерный эффект за счет *мета*-расположения двух электроноакцепторных атомов азота; это обстоятельство способствует усилению ароматической стабильности этого соединения.

Реакционная способность атомов азота в различных азинах зависит от многих факторов, и прежде всего от их расположения в кольце. Механизм взаимной дезактивации атомов азота в азинах еще не ясен. Предполагается, что влияние неподеленных электронных пар друг на друга осуществляется либо через пространство, окружающее молекулу, либо по связям молекулы. В первом случае имеется в виду непосредственное взаимодействие орбиталей, на которых находятся неподеленные электронные пары. Во втором случае взаимная дезактивация атомов азота связана с наличием мезомерного эффекта в азиновых циклах. По-видимому, в большинстве диазинов мезомерный эффект, т. е. влияние ароматической системы на неподеленные электронные пары атомов азота, проявляется сильнее, чем непосредственное взаимодействие орбиталей с неподеленными электронными парами между собой. Но в триазилах и тетразинах такое соотношение, видимо, меняется.

Следует отметить, что дезактивация одного атома азота другим через систему сопряженных связей возможна при условии, что один из них является электронодонором, а второй — электроноакцептором. Пространственный эффект при взаимодействии неподеленных электронных пар атомов азота значителен в пиридазине и несиммет-

ричных триазилах и тетразине, но почти не заметен в пиридине и пиразине.

Расположение атомов азота в кольце оказывает сильное влияние на распределение электронной плотности в молекуле азина в целом. Установлено, что наибольшее изменение в электронной плотности наблюдается при *мета*-расположении атомов азота и гораздо меньшее — при их *орто*- или *пара*-положениях.

Общая для азинов закономерность — пониженная π -электронная плотность при атомах углерода, расположенных между атомами азота:

Пиридин	+0,0591	Пиразин	+0,0561
Пиримидин	+0,1188	s-Триазин	+0,1560

Сравнительная реакционная способность атомов углерода в азинах в зависимости от числа атомов азота и их расположения в цикле наглядно иллюстрируется данными по энергии локализации этих соединений в соответствующих реакциях замещения (табл. 20).

Таблица 20

Молекула	Позиция	Энергия локализации (в кДж) при замещении		
		электрофильном	нуклеофильном	радикальном
Бензол	1	190,5	190,5	190,5
Пиридин	2	198,7	180	189
	3	191	191	191
	4	199,5	180,7	190,7
	5	199,5	180,7	190,7
Пиримидин	2	209,2	171	190,7
	4	208,5	171,7	190,7
	5	190,9	190,9	190,9
Пиразин	2	198	179,2	188
Пиридазин	3	200,2	180,5	190,7
	4	199,5	180	187
s-Триазин	2	222	164	192,7
s-Тетразин	2	210	172,5	191

Из приведенных в табл. величин энергии локализации можно составить следующие ряды по уменьшающейся реакционной способности перечисленных молекул:

для электрофильной атаки:

бензол > пиридин > пиримидин > пиразин > пиридазин > триазин > тетразин;

для нуклеофильной атаки:

триазин > пиримидин > тетразин > пиразин > пиридин > пиридазин > бензол;

для радикальной атаки:

пиразин > пиридин > пиридазин > бензол > пиримидин > тетразин > триазин.

Литература к главе VI

- Nováček L., Palat K., Čeladník M. Химия пиразина. — Chem. Listy, 57, № 3, 298—328, 1963.
- Brown D. J. Некоторые аспекты гетероциклической природы пиримидина. — Proc. Roy. Austral. chem. Inst., 33, № 3, 57—62, 1966.
- Tišler M., Stanovnik B. Пиридазины. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 9, 211—320, 1968.
- Финкельштейн А. И., Бойцов Е. Н. Молекулярное строение *сис*-триазина и его производных. — Усп. хим., 31, № 12, 1496, 1962.
- Grundmann C. Синтез s-триазина. — Angew. Chem., 75, № 9, 393—407, 1963.
- Jonescu M., Mantsch H. Феноксазины. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 8, 1967.
- Bodea C., Silberg J. Современные успехи в химии фенотиазина. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 9, 1968, 321—460.
- Богатский А. В., Гарковик Н. Л. Успехи химии 1,3-диоксанов. — Усп. хим., 37, № 4, 581—607, 1968.
- Beuer H. Новые данные об 1,3,4-триазаине. — Z. Chem., 9, № 10, 361—369, 1969.
- Neunhoffer H. и др. К синтезу 1,2,4-триазина. — Tetrahedron Letters, № 37, 3147—3150, 1969.
- Cheeseman G. W. H. Современные успехи в химии хиноксалина. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 2, 1963.
- Eckstein Z., Urbaniński T. Производные 1,3-оксазина. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 2, 1963.
- Lindner P., Manne R., Martensson O. Полуэмпирические расчеты, включающие π - и σ -электроны некоторых азотсодержащих гетероциклов. — Theoret. chim. acta, 5, № 5, 406—412, 1966.
- Хромов-Борисов Н. В. Электронные эффекты заместителей в 2- и 4-замещенных пиримидинах. — ДАН СССР, 180, № 5, 1129—1131, 1968.
- Mantsch H., Dehler J. π -электронная структура и реакционная способность феноксазина (I), фенотиазина (II) и фенокситинна (III). — Canad. J. Chem., 47, № 17, 3173—3178, 1969.
- Карлинская Р. С., Хромов-Борисов Н. В. Производные пиримидина и их биологическое действие. — В кн.: «Неспецифичность лекарственной профилактики и терапия рака». Л., Медицина, 1966.
- Schroth W., Haßfeld M., Zschupke. Система связей в 1,4-дифенине. — Z. Chem., 10, № 8, 296—297, 1970.
- Grow W. D., Wentrup C. Термическое разложение пиразина. — Tetrahedron Letters, № 27, 3115—3118, 1968.
- Elie E. L. Конформационный анализ гетероциклических систем: новые результаты и применение. — Angew. Chem., 84, № 17, 779—791, 1972.
- Cheeseman G. W. H. Современные успехи в химии пиразина. — Advances in Heterocyclic Chemistry, V. 14, 1972.
- Мамаев В. П., Загуляева О. А., Шейн С. М. Нуклеофильное замещение в ряду азинов. — Химия гетероцикл. соед., № 6, 723, 1973.
- Зефиоров Н. С., Казимирчик И. В. Конформационный анализ серосодержащих шестичленных гетероциклов. — Усп. хим., 43, № 2, 252, 1974.
- Серебряный С. В. Успехи химии феназина. — Усп. хим., 24, № 3, 313, 1955.
- Домбровский А. В. Химия 1,4-диоксана и его молекулярных соединений. — Усп. хим., 30, № 12, 1961.

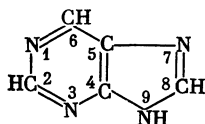
Глава VII

СЛОЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

1. Пурин

Пурин и его производные занимают совершенно особое место среди гетероциклических соединений как по их практическому значению, так и в качестве органических веществ, представляющих огромный интерес с теоретической точки зрения. Честь открытия пурина (1884 г.) принадлежит знаменитому немецкому химику Э. Фишеру. Бициклическая система пурина состоит из двух гетероциклов — пиримидина и имидазола, сконденсированных между собой:



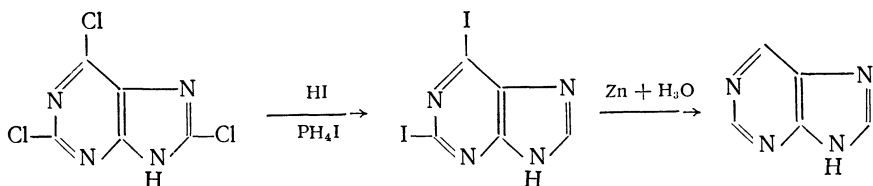
т. пл. 216°C

Изображенная формула пурина отвечает наиболее вероятной из всех его таутомерных форм. В настоящей книге мы ставили целью привести наиболее важные сведения о пурине и родственных ему соединениях в таком объеме, чтобы сложилось полное представление о пурине как о соединении, в котором сфокусировались многие особенности, закономерности органической химии, физики и биологии.

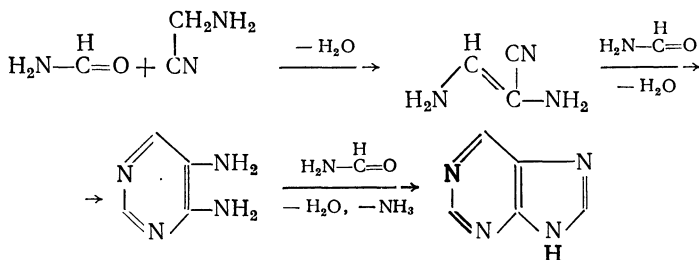
Общие методы получения пурина

Синтез пурина не являлся предметом специальных исследований, поскольку в чистом виде это вещество не имеет прикладного значения. Здесь будут описаны лишь два способа синтеза пурина.

В 1898 г. Э. Фишер получил пурин из мочево́й кислоты. Для этого калиевая соль мочево́й кислоты нагревалась с POCl_3 в запаянной ампуле при $160\text{--}170^\circ\text{C}$. При действии на образовавшийся 2,6,8-трихлорпурин иодистоводородной кислотой и иодистым фосфонием получался 2,6-диодпурин. И, наконец, 2,6-диодпурин с помощью цинковой пыли с водой был восстановлен до пурина:



В 1962 г. был предложен простой метод синтеза пурина из аминокетонитрила и формамида. При нагревании сульфата аминокетонитрила с формамидом до 205°C пурин получается с 35%-ным выходом:



В отличие от синтеза пурина синтез его многочисленных¹ производных все время совершенствовался и развивался. За несколько десятилетий накопилось огромное число методов получения этих соединений. Описывать даже важнейшие из этих методов ради простого знакомства с ними вряд ли целесообразно. Но при обзоре главных производных пурина мы приведем некоторые схемы их получения.

Электронная структура пурина

На примере многих гетероциклических соединений мы показали, что наличие двух гетероатомов в пяти- и шестичленных циклах приводит к возникновению двух тенденций в электронных процессах, совершающихся в молекулах этих веществ. Одна тенденция сводится к сохранению π -электронной сопряженной системы — системы делокализованных электронов, обладающей ароматическими свойствами. Другая тенденция связана с локализацией s - и p -электронов вокруг электроотрицательных атомов и возникновением сильного индуктивного эффекта. В пуриновых соединениях обе тенденции находят наиболее яркое выражение.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа молекула пурина имеет плоское строение. Вместе с тем было показано, что заместители в пуриновой системе всегда выходят за пределы ее плоскости. Пиримидиновое кольцо в пурине в целом имеет дефицит электронов, а имидазольное кольцо — избыток электронов. В связи с этим в пурине существуют два диполя, направленных вдоль длинной оси (в пиримидиновом ядре) и вдоль короткой оси (в имидазольном ядре). Установлено, что введение электроноакцепторных заместителей существенно меняет направление диполей. Пурин является ароматической системой с энергией делокализации, равной 243,6 кДж/моль. Поскольку в пурине имеет место перекрывание π -электронных облаков двух моноциклических систем, следует ожидать, что подлинная электронная плотность каждого цикла может в определенной степени изменяться в результате перехода электронов из имидазольного кольца в пиримидиновое. Наличие электронодонорных групп в пиримидиновой части молекулы будет способствовать восстановлению электронной плотности в имидазольном цикле. Присутствие же электроноакцепторных групп в пиримидиновом кольце в еще большей степени понизит электронную плотность в имидазольном цикле. Если еще учитывать таутомерные превращения пурина за счет перемещения протона между атомами азота в имидазольном кольце (без нарушения ароматичности всей системы), то трудно однозначно рассчитать распределение электронной плотности в его молекуле. Б. и А. Пюльманы приводят для нее три молекулярные диаграммы с величинами электронной плотности на каждом из атомов системы

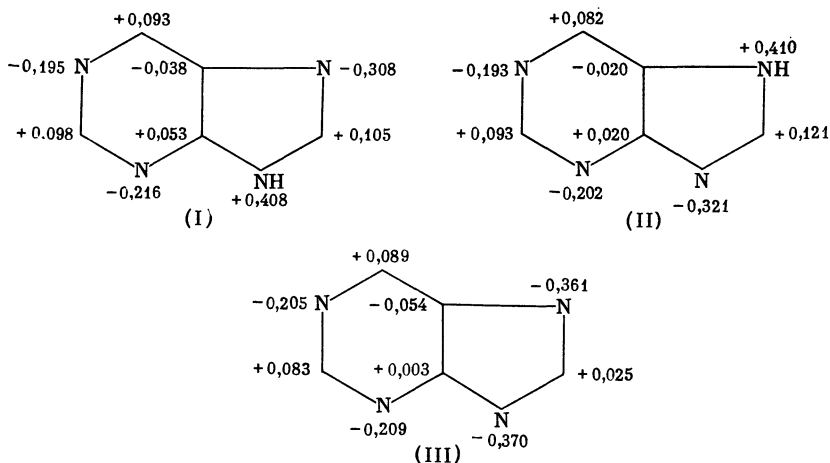
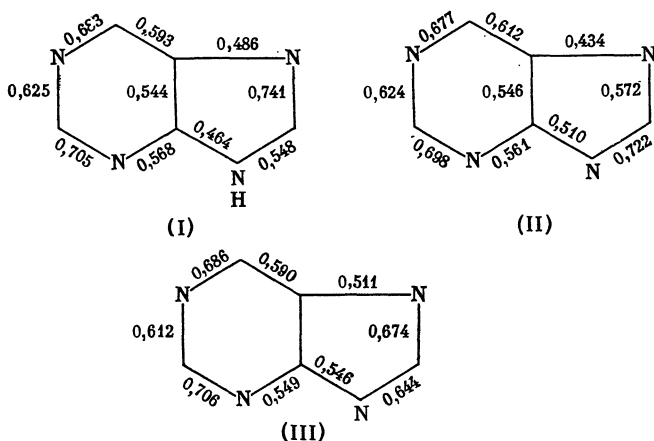


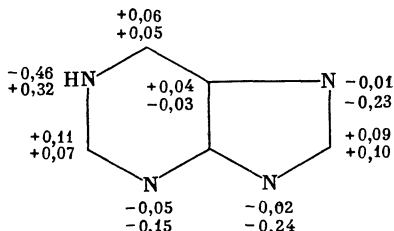
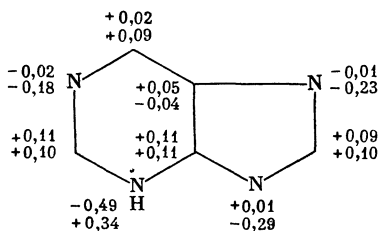
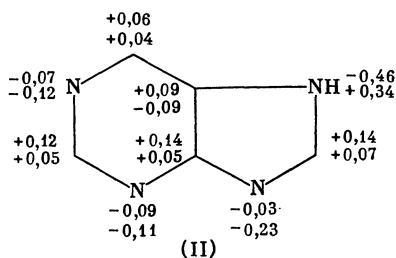
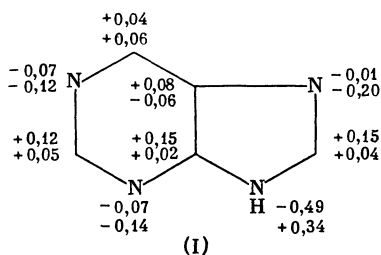
Диаграмма (I) является результатом расчетов распределения электронной плотности исходя из того, что протон в имидазольном кольце находится при N9. Диаграмма (II) характеризует распределение электронной плотности при нахождении протона при атоме N7.

И, наконец, диаграмма (III) относится к молекуле пурина с эквивалентными азотами N7 и N9. Энергия делокализации электронов также соответственно изменится: для (I) 243,6 кДж/моль, для (II) 242,7 кДж/моль, для (III) 288 кДж/моль. Учитывая и порядки связей в таутомерных формах пурина



можно сделать заключение, что вероятность нахождения протона у атомов N7 и N9 почти одинакова, и такое состояние для молекулы пурина энергетически выгодно. Однако это заключение основано на применении для расчета метода МО в приближении Хюккеля. Более точные методы расчета учитывают не только взаимодействие π -электронов в кольцевой системе, но и взаимодействие π -электронов с σ -электронами гетероатомов. Тогда положительный заряд на азоте пиррольного типа обусловлен не втягиванием p -электронов азота в кольцевую сопряженную систему, а отталкиванием этих электронов σ -электронами этого же атома азота. С другой стороны, образование максимальной σ -электронной плотности на атоме азота группы NH может быть результатом взаимного отталкивания между π -электронами системы и σ -электронами азота. Первые, таким образом, получают импульс к дальнейшей делокализации, вторые концентрируются в едином центре.

Важным следствием отталкивания π -электронов от NH-группы является σ -разряжение (discharge) атомов углерода цикла, которые, обладая σ -положительными зарядами, наоборот, притягивают π -электроны. (При всех этих рассуждениях надо учитывать электроотрицательный характер атома азота по сравнению с атомом углерода.) В итоге создается такая картина распределения π -электронов, когда все атомы системы несут некоторую долю π -электронной плотности вследствие высокой делокализации электронной пары пиррольного азота, но некоторые атомы углерода обогащаются π -электронной плотностью в большей степени, чем пиридиновые азоты. Вот как изображается распределение σ -зарядов, π -зарядов и суммарных зарядов для молекулы пурина в свете приведенных высказываний:



Заряды рассчитаны по методу CNDO/2 (верхние цифры — σ -заряды; нижние — π -заряды). Как видно, утверждение о равноценности атомов азота в имидазольном кольце еще нельзя считать окончательным. Речь идет не только о симметрии в распределении π -электронной плотности, но и σ -электронной плотности. И лишь в случае совпадения симметричного рисунка распределения π -электронной и σ -электронной плотностей можно говорить о тождестве положения протона у N^7 и N^9 . В курсе органической химии и биохимии просто принимается, что протон находится в основном у N^9 .

В дальнейшем было установлено, что общая энергия молекулы в таутомерах N^9H и N^7H меньше, чем в таутомерах N^3H и N^1H , т. е. первые более стабильны. Вычисленный дипольный момент в таутомерах N^1H и N^7H относительно больше (5—7D), чем в N^9H и N^3H (3—4D).

Таким образом протонная таутомерия в пурине, несмотря на то, что она касается лишь определенных атомов, является функцией всей пуриновой системы.

Другим проявлением свойств пуриновой системы в целом является электронодонорная способность этого соединения.

По всей вероятности, электронодонорные свойства характерны для большинства бициклических и трициклических гетероциклов. В пуриновых соединениях они проявляются очень четко. Мы располагаем данными относительно энергии высших заполненных орбиталей производных пурина, характеризующими степень их электронодонорной способности.

Интересно сравнить приведенные в табл. величины с аналогичными величинами для фенотиазина. Из табл. 21 видно, что N-метилирование несколько повышает электронодонорную способность пуриновых оснований. Электронодонорная способность пуриновых соединений играет большую роль в образовании различных молекулярных

Таблица 21

Соединение		Энергия высшей занятой молекулярной орбитали, кДж	Энергия низшей свободной молекулярной орбитали, кДж
Аденин		37,5	65,2
Гуанин		22,5	78,7
Мочевая кислота		12,7	89,2
1-Метил-}	мочевая кислота	12,7	90
3-Метил-}		11,2	90
7-Метил-}		9,7	90
9-Метил-}		10,5	90

комплексов, в их физиологическом действии и химическом поведении в различных реакциях.

Теперь мы можем составить общее представление о пурине как единой электронной структуре. Это ароматическая система сильно делокализованных π -электронов, обладающая лабильной «переливающейся» электронной плотностью, в результате чего возможны таутомерные превращения. Кроме того, эта система является прекрасным донором элект-

ронов вследствие низкой энергии высшей заполненной молекулярной орбитали.

На эти фундаментальные свойства электронной структуры пурина в целом, усиливая их или уменьшая, накладываются свойства отдельных атомов пурина. Атом N9 отдает свою неподеленную электронную пару в циклическую систему, атомы азота N1, N3 и N7 сохраняют свои неподеленные электронные пары вне цикла, все атомы углерода обеспечены электронной плотностью, главным образом за счет индуктивного эффекта атомов азота (C2 и C8 больше, C4, C5 и C6 меньше). И хотя атомы N1 и N3 всегда остаются атомами с избытком электронной плотности, а атомы C2 и C6 всегда несут на себе положительный заряд, расхождение в абсолютных величинах электронной плотности при каждом из этих атомов уже имеет большое значение для определения поведения пурина в тех или иных условиях реакции. О трудностях, связанных с установлением принадлежности протона одному из атомов азота пиррольного типа, уже говорилось. Осложнения возникли и при определении степени подвижности неподеленных электронных пар у атомов N1, N3 и N7 пиридинового типа, т. е. основности этих атомов. Ранее обращалось внимание на то, что реакции, проходящие с участием неподеленных электронных пар гетероатомов, зависят не только от электронного заряда, например атома азота, но и от кулоновского взаимодействия с другими неподеленными электронными парами, а также взаимодействия с π -электронами системы. Накаяма и Пюльман предложили следующее выражение для расчета основности атомов азота в гетероциклах с учетом вышесказанного:

$$pK_a \approx B + \sum_{l \neq p} Q_p \left(\frac{ll}{pp} \right),$$

где B — константа, характеризующая ряд родственных соединений,

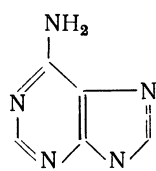
Q_p — суммарный заряд атома p , $\left(\frac{ll}{pp}\right)$ — кулоновский интеграл, описывающий взаимодействие между электроном l неподеленной пары атома азота и π -электроном атома p , причем суммирование распространяется на все p -атомы кольца.

Чем больше абсолютное значение суммы в приведенном уравнении, тем больше основность атома. В результате расчетов, произведенных по этой формуле, получены примерные данные для пурина и его важнейших производных, приведенные в табл. 22.

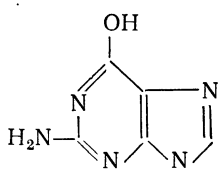
Таблица 22

Соединение	$\sum_{l \neq p} Q_p \left(\frac{ll}{pp}\right)$, эВ			pK _a экспериментальное
	N ¹	N ³	N ⁷	
Пурин	-1,52	-0,97	-0,32	2,4
Аденин	-1,91	-1,72	-0,42	4,2
Гуанин	.	-1,11	-1,67	3,3
Гипоксантин		-0,49	-1,19	2,0
Ксантин			-0,82	0,8

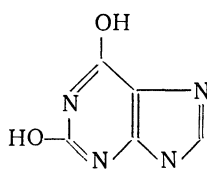
Из данных этой таблицы следует, что в пурине и аденине наибольшей основностью должен обладать атом N1, а в гуанине и гипоксантине N7:



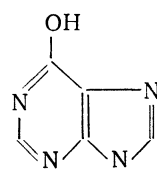
аденин



гуанин



ксантин



гипоксантин

Однако практически все обстоит значительно сложнее. И если для самого пурина наибольшая основность атома N1 подтверждается реакцией кватернизации, то для других производных пурина дать однозначный ответ о преимущественной основности того или иного атома азота значительно труднее. В этих соединениях приходится учитывать и прямое влияние заместителей, и связанные с последними различные таутомерные превращения, и возможные стерические препятствия. Но результаты, полученные с помощью рентгеноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии, показывают, что в аденине протон локализуется действительно в основном на N1, а в гуанине — на N7.

Обратимся теперь к атомам углерода пуриновой системы, главным образом к вторичным C², C⁶ и C⁸. Все эти атомы несут на себе положительный электронный заряд, вызванный как индуктивным, так и мезомерным эффектом. Недостаток электронного заряда на атомах

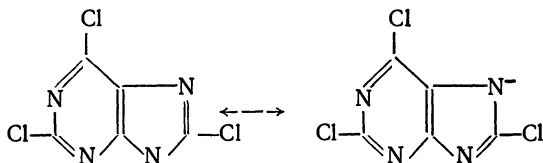
углерода указывает на то, что они должны быть особенно восприимчивы к воздействию нуклеофильных реагентов. В соответствии с распределением электронной плотности в пуриновой системе наибольшей электрофильностью должен обладать атом С⁸. Однако по экспериментальным данным нуклеофильное замещение происходит не всегда в положении 8. В этом отношении величины энергии локализации для реакций замещения оказываются более достоверными.

Таблица 23

Порядковый номер атома углерода	Энергия локализации, кДж		
	при нуклеофильном замещении	при электрофильном замещении	при радикальном замещении
2	174	192,7	183,7
6	163,5	186	174,7
8	163,5	180	172,5

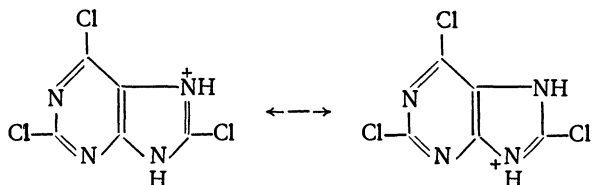
Из данных, приведенных в табл. 23, можно сделать вывод, что электрофильное и радикальное замещение легче всего должно происходить по атому С⁸, а нуклеофильное замещение — с одинаковой возможностью в положениях 6 и 8. Последняя часть этого вывода более обстоятельно

раскрывается на следующем экспериментальном примере. Сильные основания реагируют с атомами галогена 2,6,8-трихлорпурина в таком порядке: сначала в положении 6, затем в положении 2 и, наконец, в положении 8. Однако если в качестве исходных веществ взять 7- или 9-метилпроизводное 2,6,8-трихлорпурина, то нуклеофильное замещение в присутствии сильных оснований происходит сначала в положении 8, затем в положении 6. Такое направление реакции, казалось бы, противоречит +I индуктивному эффекту метильной группы, вызывающему увеличение электронной плотности в имидазольном кольце. Но это кажущееся противоречие разрешается, если точнее учитывать условия реакции. В сильно щелочной среде из неметилированного 2,6,8-трихлорпурина легко образуется анион с увеличением электронной плотности в имидазольном цикле. Анион стабилизируется за счет резонансных структур:



Понятно, что в этом случае положение 8 для нуклеофильного замещения дезактивируется, и нуклеофил ориентируется в положение 6. При наличии метильных групп в 2,6,8-трихлорпурина образование аниона становится невозможным и замещение происходит в положении 8. Если нуклеофил — слабое основание, то анион также не образуется, и замещение может происходить как в положении 8, так и в положении 6. Так, при взаимодействии 2,6,8-трихлорпурина и тио-мочевины получают 2-хлорпурин-6,8-дитионы.

Если нуклеофильное замещение происходит в кислой среде, то первоначальное протонирование атома N7 (или N9) имидазольного кольца стабилизируется резонансными структурами:



Положительный заряд в имидазольном кольце на азоте понижает электронную плотность и на атоме углерода в положении 8. Поэтому горячая кислота гидролизует 2,6,8-трихлорпурин до 8-оксо-2,6-дихлорпурина. Но если в пиримидиновом кольце имеются электронодонорные заместители и протон локализуется в положении 1, то это вызовет уменьшение электронной плотности в положении 2. Тогда нуклеофильное замещение будет происходить не в положении 8, а в положении 2.

Реакции электрофильного замещения, как и следовало ожидать, имеют для пуринов значительно меньшее значение, чем реакции нуклеофильного замещения. Из пяти углеродных атомов в пурине лишь C⁸ может подвергнуться электрофильной атаке. Но сам пурин не реагирует с электрофильным реагентом по C⁸, если нет хотя бы одной электронодонорной группы, способной нейтрализовать электроакцепторное влияние пиримидинового цикла на π-электроны имидазольного кольца. Так, пурины, содержащие метильные группы в положениях 7 и 9, гладко галогенируются по углероду C⁸. Использование метода ядерного магнитного резонанса позволило определить величину электронной плотности у атомов углерода в пурине по величине химических сдвигов протонов, связанных с этими атомами. Протон, экранированный в наибольшей степени, должен быть связан с атомом углерода, имеющим наибольшую электронную плотность. Данные ЯМР-спектроскопии свидетельствуют о том, что для атома C⁶ в пурине характерен несколько больший электронный заряд, чем для C² и C⁸; атом C⁸ в аденине и гипоксантине имеет больший электронный заряд по сравнению с C². Как можно заметить, здесь имеются некоторые расхождения с рассчитанными по методу МО величинами распределения электронной плотности. В препаративной практике еще не удалось ввести электрофильную группу в пиримидиновый цикл.

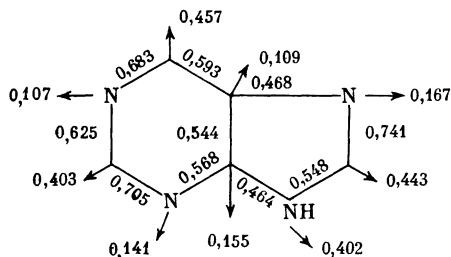
Радикальные реакции присоединения в ряду пурина изучены лучше, чем для других гетероциклов, и представляют большой практический интерес. Известно, что ароматические соединения проявляют сравнительно высокую устойчивость к действию ионизирующего излучения, что, видимо, связано с прочностью системы делокализованных π-электронов. Поскольку различные пуриновые соединения имеют разное число π-электронов, то мерой стабилизации этих соединений по отношению к действию радикалов или ионизирующего облучения может служить энергия делокализации, приходящаяся на один π-электрон.

Таблица 24

Соединение	Энергия делокализации, кДж/моль	Число π -электронов	Энергия делокализации на один π -электрон
Пурин	260,2	10	26,2
Аденин	292,5	12	24
Гуанин	288	14	20,2
Гипоксантин	255	12	21
Ксантин	261	14	18,7
Мочевая кислота	252,7	16	15,7

На основании данных табл. 24 можно констатировать, что сам пурин наиболее устойчив к действию ионизирующего облучения.

По-видимому, кроме стабилизирующего фактора для радикальных реакций присоединения имеют значение порядок связи и индексы свободной валентности пурина и его производных, определяющие наиболее реакционноспособную двойную связь, по которой может произойти присоединение пары свободных радикалов. Напомним значения этих электронных индексов для пурина:



Из рассмотрения этой молекулярной диаграммы следует, что наиболее активной связью (наибольшая вероятность образования двойной связи или наибольшая степень двоевязанности) в пурине является связь N7 — C8. Такой вывод подтверждается и величинами индекса свободной валентности (величины, характеризующие наибольшую степень поляризации связи) атомов, между которыми находится эта связь.

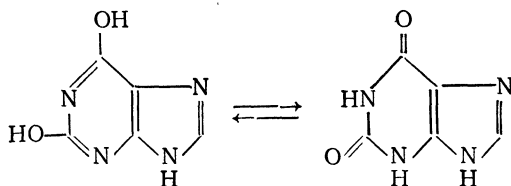
Подведем некоторые итоги. Молекула пурина сочетает в себе свойства ароматической системы как таковой и особенности отдельных атомов, входящих в ее состав. Установление определенных закономерностей и тенденций в электронной структуре пурина и его производных позволяет сделать наиболее вероятные заключения о реакционной способности этих веществ (участие в реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения, радикального присоединения и замещения) и о некоторых их свойствах (основности, способности к таутомерным превращениям).

Ошибки при расчете электронных параметров системы и отдельных атомов, ведущие иногда к расхождению между теоретическими и экспериментальными данными, являются не только следствием несовершенства примененных методов, но в первую очередь и сложности самой системы гетероцикла.

Реакции и свойства пуриновых соединений

Все реакции пуриновых соединений, как и других азотсодержащих гетероциклов, можно разделить на две большие группы: реакции по атомам азота и реакции по атомам углерода кольца. Хотя пуриновые основания являются сравнительно слабыми, электрофильная атака по атому азота весьма распространена. Выше (с. 418) было указано, что выбор атома азота при электрофильной атаке определяется степенью основности того или иного атома азота. В незамещенном пурине таким атомом является N1, в замещенных пуринах все зависит от положения и природы заместителя. Но принимая во внимание π -электроотрицательный характер имидазольного кольца и учитывая накопившийся экспериментальный материал, приходится констатировать, что электрофильная атака происходит прежде всего по атомам азота этого цикла. Затем атака может происходить и по атомам азота пиримидинового цикла. Аденин в этом плане является исключением.

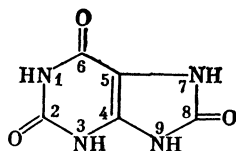
Следует помнить, что N9 принято считать атомом азота пиррольного типа, у которого электрофильное замещение определяется уже не его основностью, а его кислотными свойствами. Действительно, хотя у самого пурина наибольшей основностью обладает N1, он метилируется (диметилсульфат в метанольном растворе) только по N9. Естественно, что такое метилирование происходит в щелочной или нейтральной среде. Большинство электрофильных замещений по атому азота протекает по механизму S_N2 с помощью различных галогеналкилов, галогенангидридов, карбониевых ионов, ненасыщенных циклических углеродов, ангидридов кислот, диазоалканов и т. д. Помимо природы атакующего атома азота направление алкилирования определяется видом алкилирующего реагента и условиями реакции. В щелочной среде замещенные пурины алкилируются либо в положение 7 либо в положение 9. В этом случае основность остальных атомов азота в замещенном пурине не имеет решающего значения, поскольку реакция протекает через промежуточное образование аниона за счет пиррольного азота в имидазольном кольце. Иначе происходит алкилирование в щелочной среде производного пурина ксантина:



Таутомерное равновесие в ксанине почти целиком сдвинуто в сторону

оксоформы, т. е. в реакции алкилирования участвуют три пиррольных атома азота. Тогда преимущественное направление реакции зависит уже от степени депротонирования этих атомов азота, которая в свою очередь определяется основностью атомов азота. Эксперимент показал, что в ксантине в первую очередь алкилирование происходит по N³, затем по N⁷ и, наконец, по N¹.

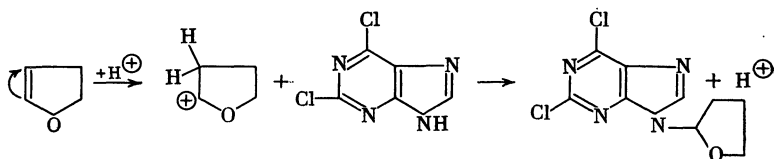
В мочевой кислоте последовательность в уменьшении способности к депротонированию иная



мочевая кислота

и алкилированию сначала подвергается N⁹, затем N³ и N¹

В кислой среде алкилирование замещенных пуринов происходит в основном в положении 9. Интересна реакция алкилирования этих соединений в кислой среде с помощью ненасыщенных циклических эфиров:

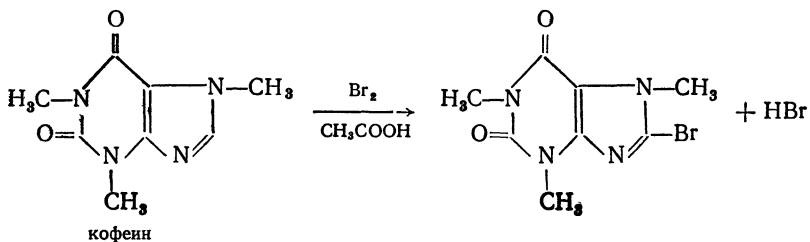


Эта реакция, которая используется для получения 9-замещенных 2,6-дихлор- и 2,6,8-трихлорпуринов, не происходит, если в молекуле присутствуют электронодонорные группы типа аминогруппы. Вследствие сильного основного эффекта этих групп, вероятно, понижается концентрация пуринов в виде свободных оснований, необходимая для протекания реакции. Роль акцепторов протона здесь выполняет дигидрофуран. Алкилирование ксантина в кислой среде происходит, главным образом, либо в положении 7, либо в положении 9. Это понятно, так как в кислой среде группы NH в положениях 1 и 3 не депротонируются и действительно алкилирующего агента может подвергаться только основной азот с неподеленной парой электронов N⁷ или N⁹.

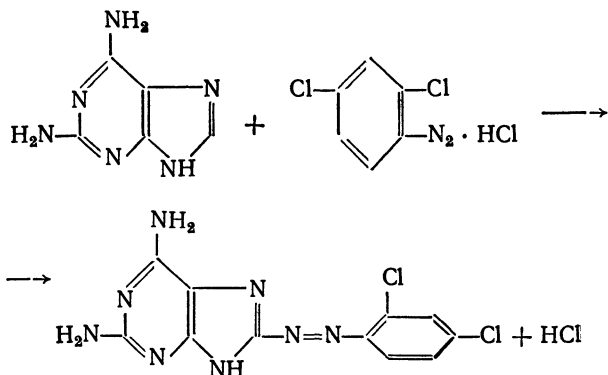
Аденин, единственный из всех пуринов, показывает наибольшую реакционную способность в положении 3 при наличии незамещенного N¹. При действии, например, этилметансульфоната ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OC}_2\text{H}_5$) на аденин в нейтральной или щелочной среде получается смесь 3-, 9- и 1-этиладенинов в соотношении 3:1:1.

Ацилирование пуринов происходит, как правило, в имидазольном кольце. Сам пурин дает почти одинаковые количества 7- и 9-ацетилпуринов. 6-Метилпурин дает только 9-ацетилпурин из-за стерических препятствий для положения 7. Аденин дает диацильное производное — по азоту имидазольного кольца и по аминогруппе.

Электрофильное замещение по атомам углерода пуриновых соединений имеет гораздо меньшее значение, чем электрофильное присоединение (замещение) по атомам азота. Согласно современным литературным данным, электрофильное замещение у атомов углерода пуринового ядра происходит только в положении 8. Прямым бромированием получены 8-бромаденин, 8-бромгипоксантин, 8-бромкофеин:



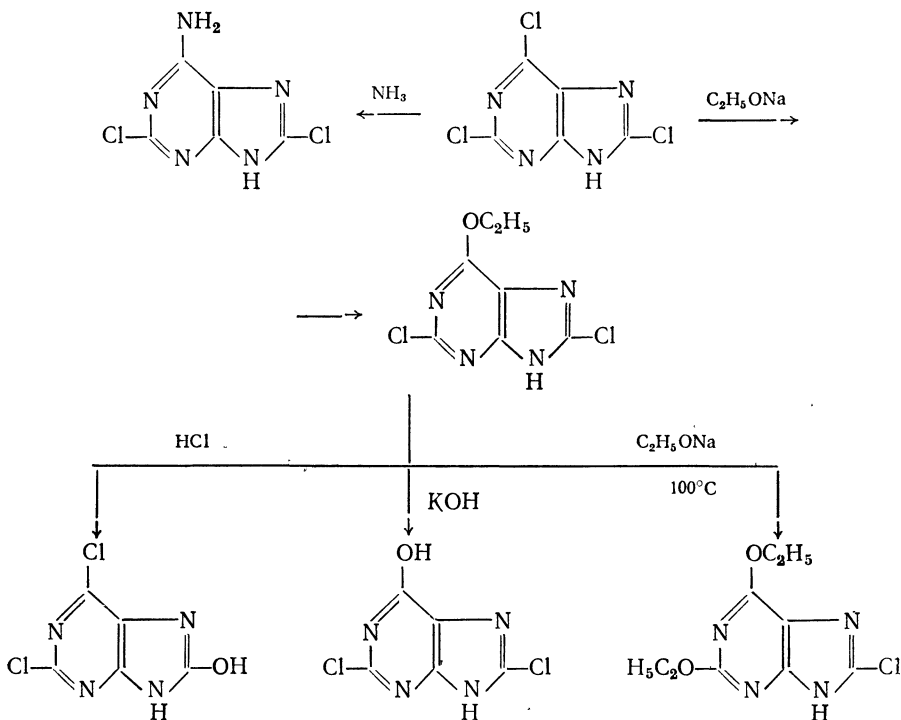
Хлорирование также возможно в положении 8 в диоксопуринах и N-алкилированных пуринах. Прямое нитрование кофеина описано в литературе. Реакция проводилась в присутствии азотной кислоты или смеси нитрита натрия и азотной кислоты при кипячении с образованием 8-нитропроизводных этих продуктов. Реакцию сочетания с солями диазония (реакция электрофильного замещения) с самим пурином провести не удалось. Однако если в положениях 2 и 6 пиримидинового кольца находятся электронодонорные заместители, а атомы азота в имидазольном цикле не замещены, то пуриновое соединение может вступить в реакцию сочетания с солями диазония. Например, 2,6-диаминопурин сочетается с хлористым 2,4-дихлорфенилдиазонием, давая после восстановления 2,6,8-триаминопурин:



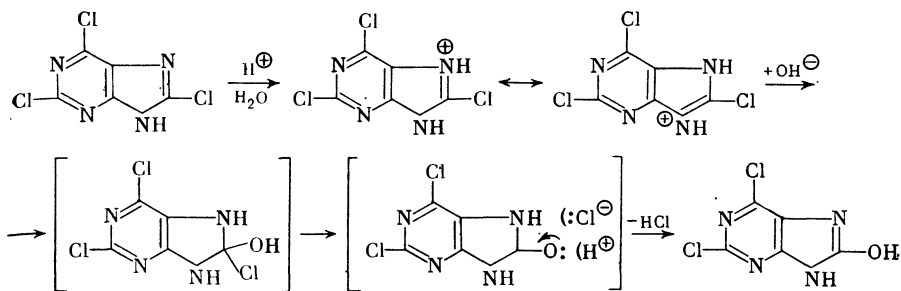
Необходимость наличия электронодонорных заместителей в пиримидиновом кольце связана с компенсацией электроакцепторного действия пиримидинового кольца на имидазольный цикл. Поскольку реакция азосочетания с пуриновыми соединениями протекает в водно-щелочных средах, то можно предполагать, что она связана с образованием промежуточного аниона. Вот почему в отличие от реакции галогенирования, где метильные группы в положении 7 или 9 усили-

вают нуклеофильные свойства атома углерода в положении 8, в реакции сочетания такие метильные группы должны отсутствовать. В противном случае промежуточный анион образоваться не может.

Перейдем к реакциям нуклеофильного замещения — наиболее важным реакциям в пуриновом ряду. Некоторые особенности эти реакций уже описаны ранее (с. 420). Экспериментальный материал по реакциям нуклеофильного замещения в пуриновых соединениях настолько большой, что охватить его весь даже в самых общих чертах не представляется возможным в рамках настоящей книги. Поэтому целесообразно показать лишь некоторые направления этой реакции и в примере нескольких замещенных пуринов и дать современное толкование ее механизма в отдельных конкретных случаях. Из всех замещенных пуринов 2,6,8-трихлорпуридин является наиболее удобной моделью для изучения реакции нуклеофильного замещения. Для этого соединения могут быть подобраны такие условия реакции, при которых возможно выборочное замещение:

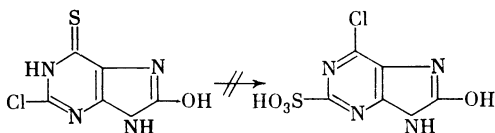


Обращает на себя внимание инертность, хлора в положении 8 в большинстве приведенных реакций. Только в присутствии кислоты происходит гидролиз в этом положении, поскольку в сильноокислой среде имидазольный цикл протонируется по обоим атомам азота, в результате чего у атома углерода в положении 8 еще больше понижается электронная плотность и он легче вступает в реакцию с нуклеофилом:



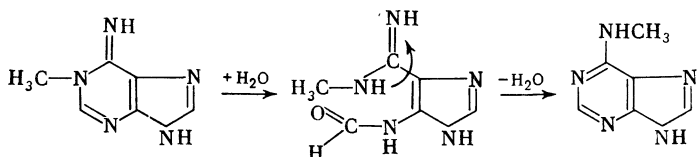
Обычные нуклеофильные реагенты — едкое кали, этилат натрия, аммиак — атакуют прежде всего положение 6, а не положение 8, вероятно, потому, что эта атака обычно происходит в щелочной среде с образованием промежуточного аниона, наличие которого препятствует взаимодействию C^8 с нуклеофильным агентом.

Сильное влияние на направление и интенсивность реакции нуклеофильного замещения оказывают заместители в циклах. Наличие электронодонорных групп в пуриновой системе, как и следовало ожидать, затрудняет нуклеофильное замещение. В 2-хлор-8-оксипуристине-6-тионе гидролиз по хлору не происходит вследствие повышенной электронной плотности при атоме углерода 2, инициируемой оксигруппой:



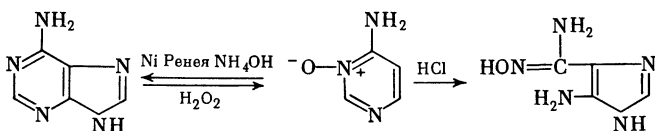
Заместители при азотах тоже могут сильно влиять на нуклеофильное замещение в ядре. Метильные заместители при атомах N^7 и N^9 облегчают нуклеофильное замещение в положении 8, препятствуя возникновению промежуточного аниона, несмотря на некоторую дезактивацию положения 8 по отношению к нуклеофилу из-за индуктивного эффекта метильных групп. Известно, также, что метильная группа при атоме N^3 повышает реакционную способность других заместителей в положениях 2 и 6 по отношению к действию нуклеофилов.

Нуклеофильное замещение может приводить к перегруппировкам в молекуле пурина. Одна из таких перегруппировок происходит в 1-алкиладенине, где алкильная группа от N^1 может мигрировать к азоту аминогруппы в положении 6. Это уже известная читателю перегруппировка Димрота. При обработке 1-метиладенина горячим NH_4OH получается 6-метиламинопурин:



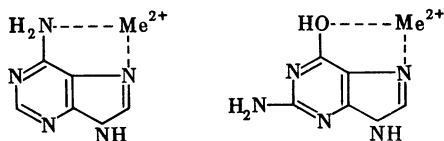
На реакции нуклеофильного замещения основан и процесс энзиматического окисления пуринов. По существу, этот процесс сводится к замещению атома водорода гидроксильной группой. Примером такого замещения может служить образование 6,8-диоксопурина из гипоксантина при действии ксантиндегидрогеназы. Предполагается, что во время окисления гипоксантин в енольной форме присоединяется к энзиму. Согласно расчетам энергии локализации в этом случае наиболее электрофильным углеродом является С8.

Кроме реакций электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду пурина известны еще две представляющие интерес реакции. Одна из них связана с получением N-оксидов производных пурина. Об этих соединениях стало известно лишь после 1957 г., когда было показано, что при действии 30%-ной H_2O_2 в присутствии уксусной кислоты с хорошим выходом образуется аденин-1-оксид. Под действием HCl это соединение раскрывает пиримидиновый цикл, а в присутствии никеля Ренея при реакции с NH_4OH снова восстанавливается до аденина:

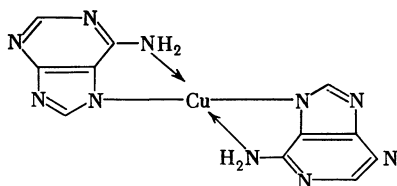


Получены также гуанин-7-оксид и ксантин-3-оксид. Сам пурин N-оксида не дает. N-Оксиды пуриновых соединений, в результате изменения в распределении электронной плотности в системе пурина, способствуют протеканию таких реакций для этой системы, которые не идут или почти не идут с неокисленными по азоту пуринами.

Вторая важная реакция в пуриновом ряду — реакция комплексообразования пуриновых соединений с металлами. Среди производных пурина наиболее подходящими соединениями для комплексообразования являются аденин и гуанин, так как оба этих соединения имеют структуру, необходимую для образования хелатов: N7 в молекулах аденина и гуанина, а также гетероатом, находящийся вне кольца и связанный с С6. С помощью этих атомов возможно образование пятичленного хелатного цикла, соответствующего наиболее устойчивому комплексу:



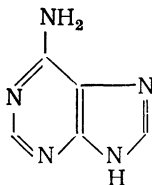
Среди металлов, входящих в такие комплексы, в первую очередь следует отметить медь. С аденином медь может образовывать и так называемый перекрестный комплекс, обусловленный таутомерными превращениями в имидазольном кольце. В водном растворе комплекс аденина с ионом меди имеет следующую структуру:



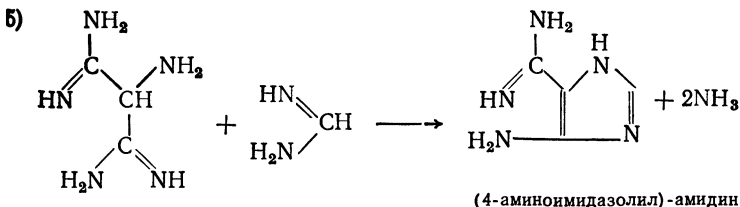
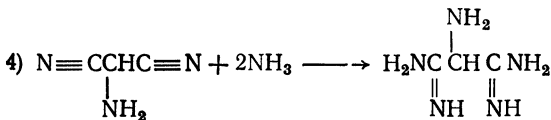
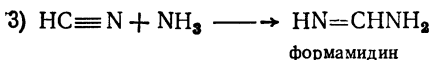
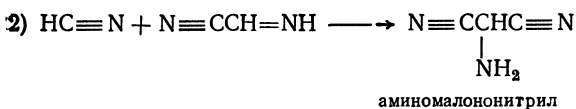
Сравнение способностей N-атома аминогруппы аденина и O-атома гуанина образовывать связь с металлами приводит к заключению, что связь металл—азот более характерна для соединений с биологической активностью.

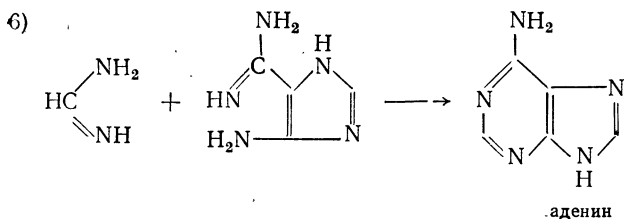
На этом мы закончим разбор реакций пуриновых соединений и теперь познакомим читателя с важнейшими производными пурина. К ним относятся: аденин, гуанин, ксантин, гипоксантин, мочевиная кислота, кофеин, теобромин и теофиллин.

Аденин. Это соединение представляет собой 6-аминопурин:



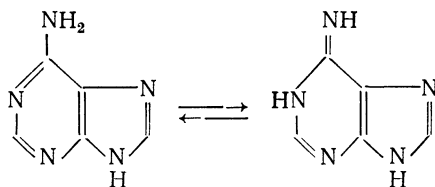
Аденин является важнейшей составной частью нуклеиновых кислот, аденозинтрифосфорной кислоты, некоторых ферментов, поэтому в последние годы ученые пытались искусственно воспроизвести пути его синтеза в эпоху, предшествующую возникновению жизни на Земле. Как известно, атмосфера в то время могла содержать синильную кислоту, аммиак и воду. Поэтому и была предпринята попытка осуществить синтез аденина исходя из синильной кислоты. В результате ряда работ этот синтез в основных чертах удалось осуществить по следующей обобщенной схеме:





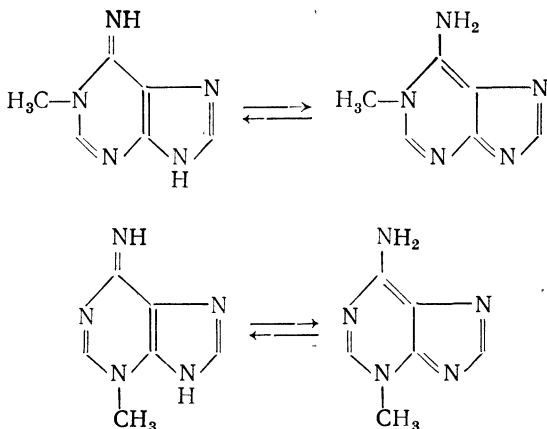
Разумеется, эта схема лишь предположительно воспроизводит синтез аденина в начале возникновения жизни на Земле.

Аденин может быть представлен двумя таутомерными формами, находящимися в равновесии между собой:



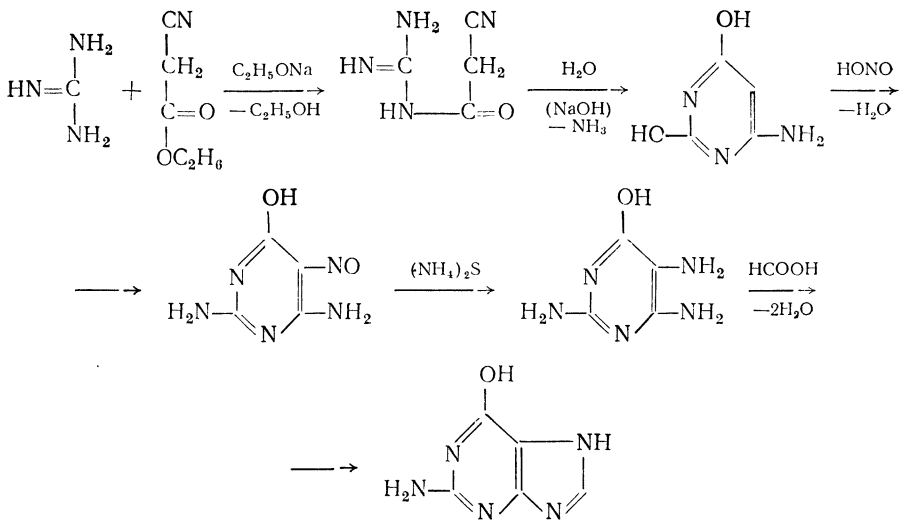
Это второй вид таутомерии в молекуле пуринового основания. Первый вид таутомерии связан с миграцией атома водорода между положениями 7 и 9 имидазольного кольца.

Мы уже говорили, что сдвиг в равновесии между аминной и иминной формами, имеющими одинаковую структурную энергию, определяется величинами энергии делокализации, присущей той или иной форме. Обычно энергия делокализации для аминной формы оказывается большей. Аденин не составляет исключения и поэтому (как это было доказано с помощью спектрального анализа) существует практически только в аминной форме. Но алкилирование пиримидинового кольца по атомам азота в аденине дает соответственно 1- и 3-N-алкиладенины, которые могут быть либо в аминной, либо в иминной форме:

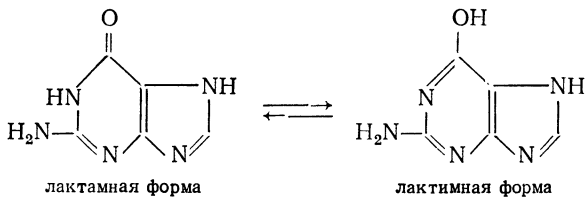


Как видно из табл. 24, аденин обладает наибольшей величиной энергии делокализации и является наиболее устойчивым в термодинамическом отношении соединением среди природных пуринов и пиримидинов. Аденин вступает в реакцию электрофильного замещения с бромом, образуя 8-бромаденин, но не вступает в реакцию сочетания с солями диазония. Наличие аминогруппы несколько ослабляет активность аденина в реакциях нуклеофильного замещения.

Гуанин. Это соединение является 2-амино-6-оксипурином. Оно может быть получено по способу Траубе:



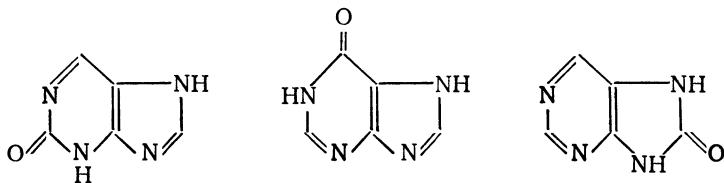
Из пуриновых соединений (за исключением мочевой кислоты) гуанин является лучшим донором электронов. Ему свойственны уже три вида таутомерии: амино-иминная, лактам-лактимная (кето-енольная)



и имидо-иминная. Наиболее устойчивая структура гуанина характеризуется наличием амино- и оксоформы.

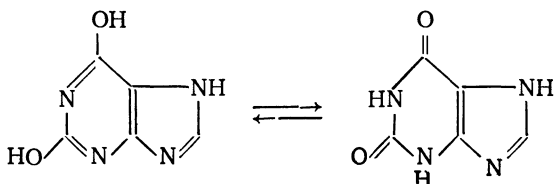
В последние годы этот вывод подвергается сомнению. Дело в том, что согласно данным УФ-спектроскопии устойчива лактимная форма, по крайней мере для 6- и 8-оксипуринов. С другой стороны, данные ИК-спектров, вычисленные дипольные моменты, величины энергии высшей заполненной молекулярной орбитали и низшей вакантной молекулярной орбитали для ряда оксипуринов показывают, что в 2-, 6- и 8-оксипуринах наиболее устойчива лактамная форма, что свя-

зано прежде всего с протонированием азота в положении 7 (π-электронная стабилизация в пиримидиновом кольце):

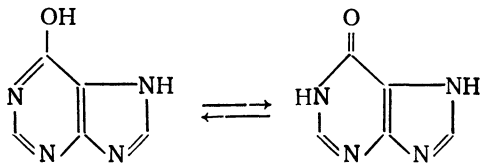


Кроме того, в 2-оксипуринах стабилизация лактамной формы усиливается при протонировании азота в положении 3, в 6-оксипуринах — при протонировании азота в положении 1.

Ксантин. Ксантин представляет собой 2,6-диоксипурин. Существует главным образом в оксоформе:

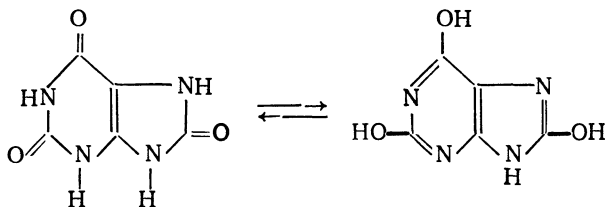


Химическое поведение ксантина соответствует общим тенденциям в реакционной способности пуринов. Гипоксантин содержит в молекуле лишь одну гидроксильную группу. Он существует также в оксоформе, т. е. равновесие

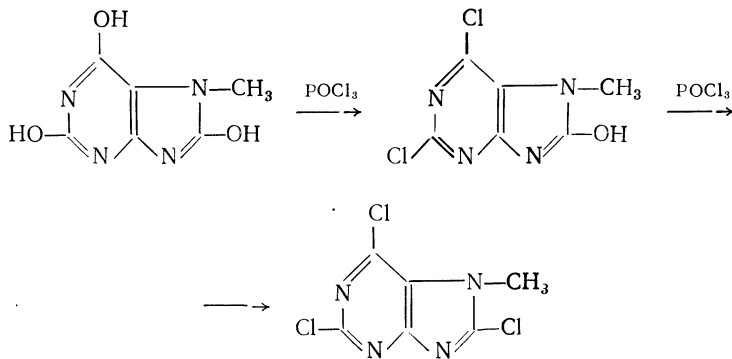


сдвинуто практически нацело вправо.

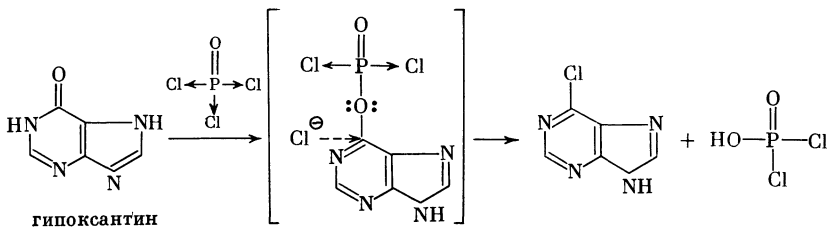
Мочевая кислота. Мочевая кислота является первым соединением пуринового ряда, открытым Шееле еще в 1776 г. Однако прошло более ста лет, пока строение ее было точно установлено. В настоящее время принято считать, что мочевая кислота существует в оксоформе при наличии следующего таутомерного равновесия:



Алкилирование по тому или иному азоту мочевой кислоты зависит от степени депротонирования, характерной для каждого из этих азотов. Наибольшая степень депротонирования определена в данном случае у N⁹, затем у N³ и, наконец, у N¹. Отмечается, что депротонирование или введение метильной группы увеличивает электронную плотность на соответствующем атоме азота. Это приводит к одинаковому виду УФ-спектров депротонированных и метилированных структур мочевой кислоты. С другой стороны, известны реакции, в которых мочевая кислота выступает в оксиформе. К таким реакциям относится нуклеофильное замещение гидроксильных групп в мочевой кислоте на галогены при действии на нее POCl₃:

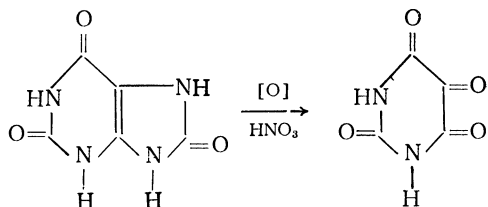


Правда, в настоящее время высказываются сомнения относительно участия в подобных реакциях гидроксильной группы и предлагается механизм, по которому оксипурин и в данном случае реагирует в оксоформе:

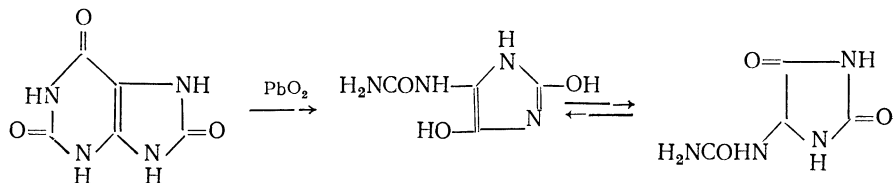


Как видно из уравнения реакции, сначала образуется связь фосфор—кислород, а затем следует атака иона галогена на обедненный электронами углерод, соединенный с кислородом.

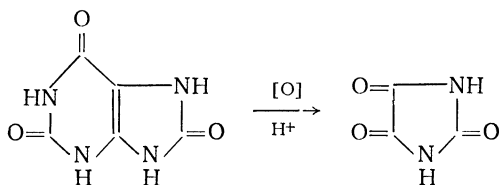
Довольно основательно исследованы процесс окисления мочевой кислоты и состав продуктов окисления, поскольку это один из важнейших видов распада метаболитов, происходящих в живом организме. Вместе с тем изучение продуктов окисления мочевой кислоты помогло установить истинную структуру этого вещества. При окислении мочевой кислоты азотной кислотой образуется кристаллическое вещество аллоксан:



Иначе протекает окисление мочевой кислоты под действием PbO_2 : разрушается не имидазольное кольцо, а пиримидиновое и образуется аллантоин:

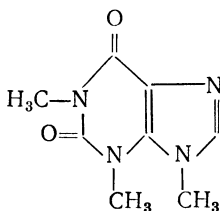


Наконец, мочевая кислота при длительном нахождении в кислой среде может окисляться до парабановой кислоты:

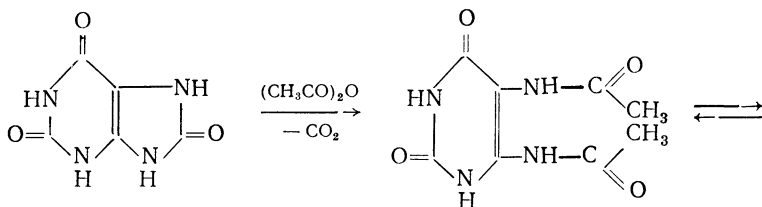


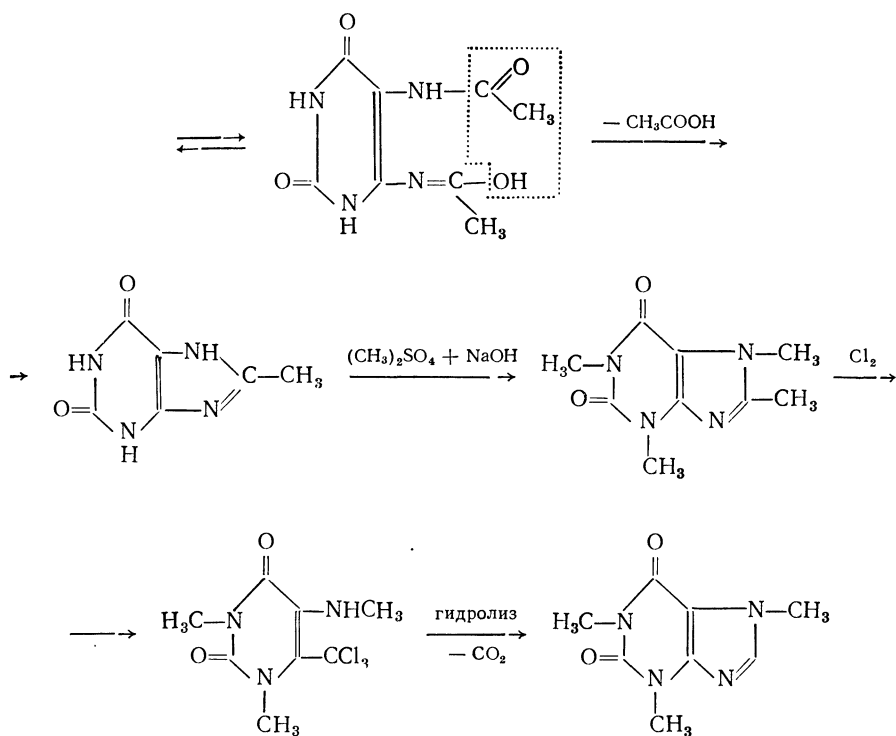
Сопоставляя все эти результаты окисления мочевой кислоты и синтезировав ее из изодиазуриновой кислоты и мочевины, исследователи установили современную структуру мочевой кислоты.

Кофеин. Химическое строение молекулы кофеина выражается формулой

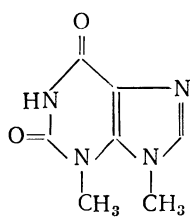


Кофеин — 1,3,9-триметил-2,6-диоксипурин в настоящее время синтезируется в промышленном масштабе:

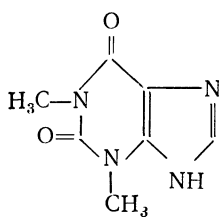




Кофеин вступает во все реакции, свойственные пуриновым соединениям. Известны два структурных аналога кофеина — теобромин и теофиллин, имеющие также важное биологическое значение:



теобромин



теофиллин

Главное направление в практическом использовании синтетических и природных пуринов — применение их в медицине (см. также гл. VIII).

Особый интерес вызвали пуриновые соединения в связи с их возможной противоопухолевой активностью после того, как была выявлена первостепенная важность нуклеиновых кислот в процессе воспроизведения и роста клеток организма.

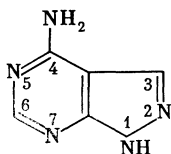
Если раковая опухоль есть результат патологического, ^г ненормального роста «искаженных» клеток какой-либо биологической ткани, то естественно сделать вывод, что «главный конструктор» новых клеток — нуклеиновая кислота — сама претерпела в своей конфигурации какие-то микроизменения, отразившиеся потом в белковом синтезе. Изменения в структуре нуклеиновой кислоты — одна из основных причин возникновения злокачественных опухолей. Какие это изменения, чем они вызваны и почему именно эти изменения благоприятствуют чудовищным темпам роста опухолевых клеток — на все эти вопросы объединенным силам врачей, биологов, химиков, физиков и инженеров еще предстоит дать полный ответ. А пока биохимики справедливо предположили, что если измененная структура нуклеиновой кислоты вызывает нарушения в белковом синтезе, ведущие к росту необычных, возможно упрощенных клеток, то другое направленное изменение в структуре нуклеиновой кислоты может вызвать прекращение воспроизводства таких клеток. Эта мысль и привела к исследованию на противоопухолевую активность так называемых ^д пуриновых антиметаболитов.

Пуриновые антиметаболиты — соединения со структурой, очень похожей на структуру природных пуриновых оснований в нуклеиновых кислотах. Они могут конкурировать с последними по своей функциональной направленности и в участии в белковом синтезе. Различия в структуре природных пуринов и антиметаболитов должны быть незначительными.

Как показали тщательные исследования, степень противоопухолевой активности сильно зависит от некоторых определенных структурных узлов в молекуле антиметаболитов. Найдено, что наиболее активные антиметаболиты имеют высокую основность N^1 и N^7 , а не N^3 , проявлению противоопухолевой активности способствует метильная группа в положении 9. По-видимому, это связано с тем, что N^1 участвует в образовании водородных связей в нуклеиновых кислотах, а N^7 — в образовании различных комплексов с активными центрами ферментов или ионами металлов. Известно также, что адениновая структура антиметаболитов придает им особо активные свойства. Люстиг и Вахтель обнаружили, что различные пурины, содержащие метильную группу в положении 7, обладают способностью продлевать жизнь подопытных животных, пораженных раковой опухолью.

Наибольшее число работ посвящено изучению противоопухолевой активности 6-меркаптопурина. Предполагается, что это соединение взаимодействует с никотинамидадениннуклеотидной коферментной системой и контролирует нормальный биосинтез пуринов. Однако более конкретные сведения о механизме действия 6-меркаптопурина на раковые опухоли пока отсутствуют. К антиметаболитам, обладающим противоопухолевой активностью, следует также отнести 6-хлор-9-метилпурин, 2-амино-6-меркаптопурин, 2-амино-6-меркапто-9-*n*-пропилпурин, 9-(2'-тетрагидрофурурил)-6-меркаптопурин. В этих же целях были использованы и несколько иные анало-

ги природных пуриновых соединений, а именно 4-аминопиразоло- [3,4-*d*]пиримидин, который



4-аминопиразоло [3,4-*d*] пиримидин («4-APP»)

был испытан в клиниках на больных раком и показал противоопухолевую активность. Другие производные этого соединения применялись для лечения лейкемии.

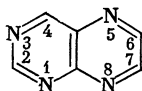
Пуриновые соединения, такие, как кофеин, теofilлин, 1,7-диметилгуанин, 1,3,7-триметилмочевая кислота, нашли применение в медицине и как диуретики. Кофеин, теofilлин и теобромин, кроме того, оказывают тонизирующее действие на нервную систему. Общеизвестно также стимулирующее действие кофеина на сердечную деятельность.

Некоторые пурины обладают хорошо выраженным противовирусным действием. 2,6-Диаминопурин препятствует размножению вируса оспы и вируса полиомиелита. 2,6,8-Трихлорпурин и 2,6-дихлор-7-метилпурин также подавляют активность вируса оспы.

Сильным мутагенным действием обладают 8-азапурин и 2-аминопурин.

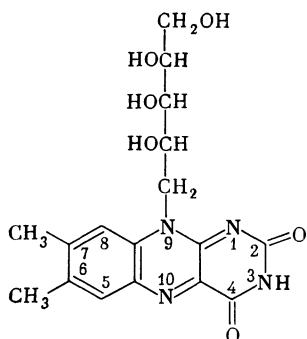
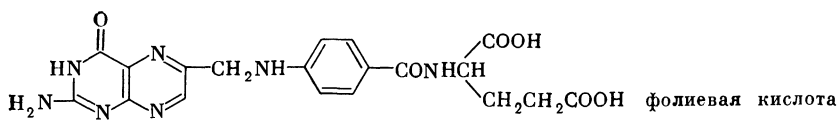
2. Птеридины

Птеридины — вторая после пуриновой по практическому значению и объему произведенных исследований сложная бициклическая система с четырьмя гетероатомами. Она представляет собой систему сконденсированных ядер пиримидина и пиазаина:



Некоторые свойства и параметры птеридина напоминают свойства и параметры пурина. Однако в целом это соединение качественно отличается от соединений пурина.

Сам птеридин имеет только теоретическое значение, но его некоторые производные изучены довольно подробно, поскольку они играют важную роль в биохимических процессах. Большинство производных птеридина можно разбить на две крупные группы: группа фолиевой кислоты и группа рибсфлавина:

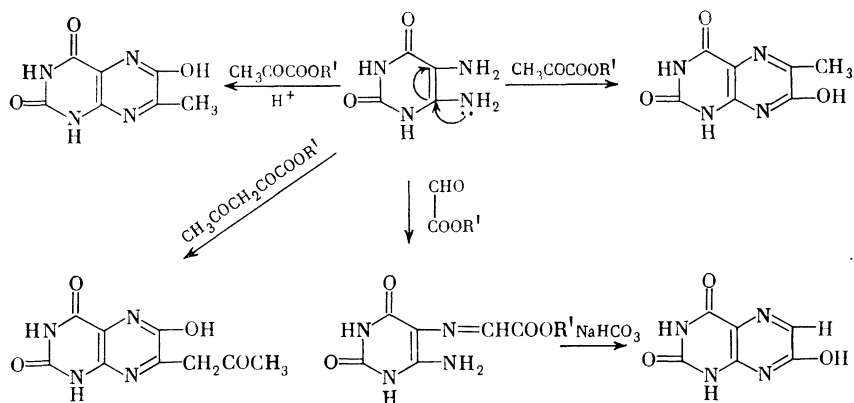


рибофлавин (6,7-диметил-9-[1'-D-рибитил]-изоаллоксазин)

Структура многих птеридинов впервые установлена лишь в последние годы.

Общие методы получения птеридинов

Обычно птеридин и его производные получают при взаимодействии бифункциональных производных пиримидина с другими бифункциональными соединениями негетероциклического характера с образованием пиразинового цикла:

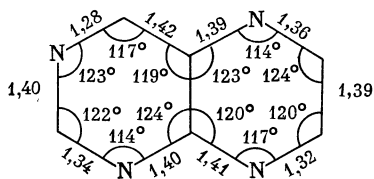


Электронная структура птеридина

Птеридин является своеобразным аналогом нафталина, в котором четыре СН-группы замещены на атомы азота. Однако в результате взаимодействия неподеленных электронных пар атомов азота с π-

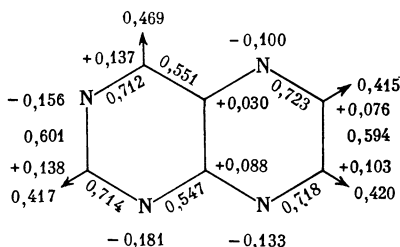
электронами нафталиновой системы ароматические свойства птеридина оказываются более слабыми, уменьшается стабильность его структуры, а π -электроны частично локализируются при атомах азота.

Рентгеноструктурный анализ показал, что молекула птеридина имеет плоскостной характер. Валентные углы и длины связей неодинаковы, что видно из диаграммы:



Энергия делокализации π -электронов в птеридине 259,5 кДж/моль. Энергия делокализации на один π -электрон для птеридина больше, чем для пурина. Возможно, этот факт связан с тем, что пурины служат промежуточными соединениями в биосинтезе птеридинов и являются предпосылкой для образования из пуринов более стабильных соединений. Энергия высшей заполненной молекулярной орбитали равна 65,9 кДж, а энергия низшей свободной молекулярной орбитали равна — 30 кДж. Таким образом, птеридин в отличие от пурина обладает скорее электроноакцепторными свойствами, чем электронодонорными. Действительно, экспериментально было показано, что, например, фолиевая кислота может образовывать комплексы с переносом заряда с аминокислотой — триптофаном, где последний служит донором электронов, а фолиевая кислота — акцептором.

Электронная плотность в молекуле птеридина распределяется таким образом, что все атомы углерода оказываются положительно заряженными, причем C^2 и C^4 в большей степени, чем C^6 и C^7 . Хотя электронные заряды на C^2 и C^4 практически одинаковы, индекс свободной валентности для C^4 выше, чем для всех других углеродов:



Из табл. 25 также видно, что C^4 является наиболее реакционноспособным центром в молекуле птеридина.

Все атомы азота в молекуле птеридина отрицательно заряжены, причем заряд атома азота пиримидинового цикла больше, чем атома азота пиразинового цикла. Они проявляют сильный индуктивный эффект, а внешние неподеленные электронные пары у атомов азота

Положение атома углерода птеридина	Энергия локализации, кДж/моль		
	при нуклеофильном замещении	при электрофильном замещении	при радикальном замещении
2	165	210	187,5
4	150	197,2	172
6	168,7	199	184,5
7	164	207	185,2

в значительной степени вовлекаются в сферу влияния π -сопряженной кольцевой системы. Последнее замечание подтверждается слабой основностью птеридина в целом. Наибольшую основность в птеридиновом скелете согласно квантовомеханическим расчетам имеет N¹, затем N³ и N⁸.

Введение электронодонорных заместителей в большей степени поляризует пиразиновое кольцо, чем пиримидиновое.

Конденсация птеридиновой системы с бензольным ядром (что имеет место в рибофлавине) не укрепляет птеридиновую систему, но приводит к уменьшению энергии низшей свободной молекулярной орбитали. Поэтому рибофлавин является хорошим акцептором электронов.

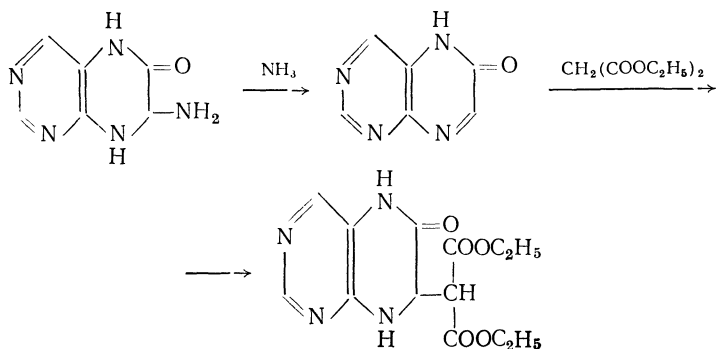
Свойства и реакции птеридинов

Как уже сказано выше, большое число гетероатомов азота и их взаимодействие с π -электронной сопряженной системой уменьшают ароматический характер птеридина и стабильность его циклов. Кольца птеридина склонны к расщеплению под действием как щелочей, так и кислот, причем легче расщепляется пиримидиновый цикл, по-видимому, вследствие большей несимметричности в распределении электронной плотности.

Реакции электрофильного замещения по атомам углерода для птеридина неизвестны. Напротив, для него характерны реакции нуклеофильного замещения. Наиболее реакционноспособным атомом углерода по расчетным данным должен являться C4. Имеются факты, подтверждающие большую подвижность заместителей у C4 по сравнению с углеродом в положении 2. 2,4-Диамино-6-метилптеридин под воздействием NaOH превращается в 2-амино-4-окси-6-метилптеридин. При обработке 2,4-дихлор-6,7-диметилптеридина спиртовым раствором аммиака образуется 4-амино-2-хлор-6,7-диметилптеридин. При окислении птеридина надфталевой кислотой образуется 4-оксиптеридин.

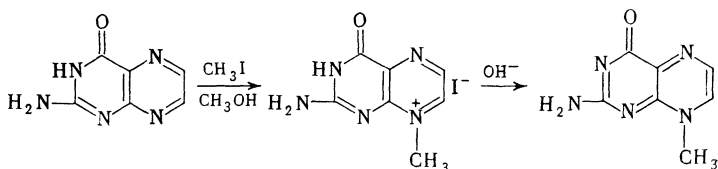
Все реакции нуклеофильного замещения протекают по нормальному механизму S_N2, хотя не исключается промежуточный разрыв кольца с последующей рециклизацией.

Для птеридина известны и реакции нуклеофильного присоединения, например, по сильно поляризованной двойной связи 7—8 в 6-оксиптеридине. По этой связи может присоединяться вода, аммиак, гидроксилламин, а в щелочной среде — малоновый эфир, циануксусный эфир и ацетон за счет своей активной метиленовой или метильной группы:

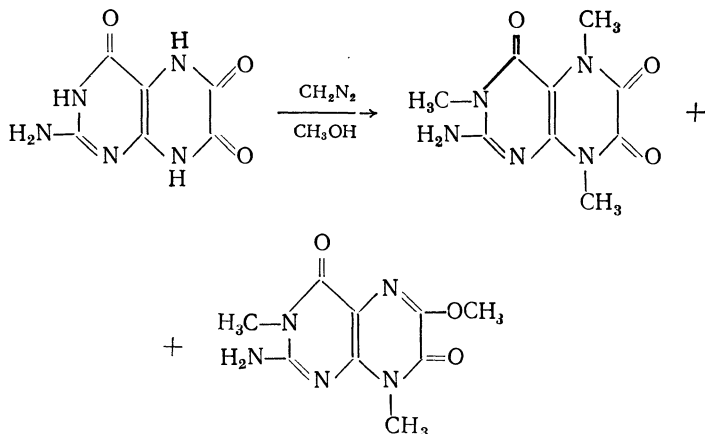


Возможность нуклеофильного присоединения по поляризованным двойным связям замещенных птеридинов возникает в результате пониженной ароматичности птеридинов и увеличения поляризующей способности циклических атомов азота и заместителей. Можно даже мысленно прочертить функциональную кривую зависимости свойств гетероциклической системы от соотношения процессов делокализации и локализации электронов. Как помнит читатель, тиофен — типичная ароматическая система с сильно выраженной делокализацией электронов; пиридин — также типичная ароматическая система с сильно делокализованными электронами, но испытывающая локализирующее воздействие атома азота на всю систему; имидазол — ароматическая система с сильным локализирующим действием двух атомов азота, мезомерный и индуктивный эффекты проявляются в равной мере; пурин — ароматическая система с промежуточным локализирующим эффектом четырех атомов азота, резкое возрастание поляризирующего влияния заместителей и уменьшение их роли в мезомерных превращениях; и, наконец, птеридин — ароматическая система, в которой в известных условиях проявляются уже признаки диеновых структур.

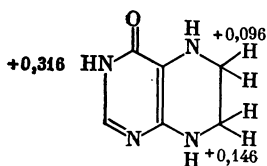
Для птеридиновой системы характерны реакции алкилирования по атомам азота. По существу, они являются реакциями электрофильного присоединения по атомам азота. Особенно легко протекает метилирование птеридинов при помощи диметилсульфата в водной щелочи или в метаноле в присутствии алкоголятов, поскольку образующийся в этих условиях мезомерный анион птеридина действует как нуклеофильный реагент, способствующий диссоциации $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$. Реакция протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ и чаще всего образуется смесь N-замещенных птеридинов. При действии метилиодида в метаноле или $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ в ДМФА/ CH_3COOH на свободные птеридины могут образовываться аммониевые соли этих соединений. Обработка солей щелочью приводит к обычным продуктам алкилирования:



Для оксипроизводных птеридина реакция алкилирования может протекать по двум направлениям: N-алкилирование и O-алкилирование. Так, алкилирование птеридинов диазометаном ведет к получению смеси O-алкилированных и N-алкилированных производных птеридина, например лейкоптеридина:



Реакция восстановления и восстановленные формы имеют большое значение в биохимии птеридиновых соединений. Образование восстановленных форм птеридинов связано с электронной перестройкой молекулы. Так, атом азота пиридинового типа, присоединяя протон, становится атомом пиррольного типа, энергия делокализации системы уменьшается, но увеличивается электронодонорная способность молекулы. Хотя пиррольные азоты и отдают в π -сопряженную систему неподеленные пары электронов, ароматичность птеридинов понижается, поскольку нарушаются непрерывный цикл сопряжения и симметричность в распределении электронной плотности:



Восстановленные птеридины вновь легко окисляются, так как при этом выигрыш в энергии делокализации составляет приблизительно 67,2 кДж/моль. Восстановленные формы птеридинов в лаборатории обычно получают с помощью LiAlH_4 или KBH_4 .

Литература к главе VII

Гетероциклические соединения, т. 8, под ред. Р. Эльдерфильда, М., Мир, 1969.

П ю л ь м а н Б., П ю л ь м а н А. Квантовая биохимия. М., Мир, 1965.

Березовский В. М., Еременко Т. В. Химия алло- и изоаллоказинов. — Усп. хим. **32**, № 6, 671, 1963.

Pfleiderer W. — Новые достижения в химии птеридина. — *Angew. Chem.* — **75**, № 21, 993 — 1011, 1963.

Lister J. H. Физико-химические аспекты химии пурина. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 6, 1966.

Pullman A., Kochanski E., Gilbert M., Denis A. Валентно-электронные расчеты пуринов и пиримидинов. — *Theoret. chim. acta*, **10**, № 3, 231—239, 1968.

Lister J. H. Синтез пуринов из имидазолов. — *Revs. Pure and Appl. Chem.*, **13**, March, 30—47, 1963.

Hutzelaub W., Barling G. B., Pfeiderer W. Новое превращение птеридина в пурин. — *Angew. Chem.*, **81**, № 16, 624—625, 1969.

Pullman B., Berthod H. Электронная структура таутомеров пурина. — *Tetrahedron*, 1970, **26**, № 6, 1483—1491.

Pullman B., Berthod H., Caillet J. О кристаллической структуре пурина. — *Theoret. chim. acta*, 1968, **10**, № 1, 43—46.

Глава VIII

ГЕТЕРОЦИКЛЫ В ПРИРОДЕ

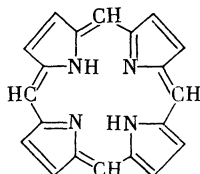
Гетероциклические соединения широко распространены в природе как в животном, так и в растительном мире. Их значение в важнейших процессах жизнедеятельности трудно переоценить. Одни из них участвуют в этих процессах как индивидуальные соединения, другие — как активные фрагменты сложных природных веществ.

Материал этой главы тесно связан с биохимией. Естественно, что в рамках такого учебника даже важные биохимические процессы можно было описать лишь в общих чертах, однако читатели, желающие получить более широкие представления по этому разделу химии гетероциклических соединений, могут обратиться к дополнительной литературе (см. список в конце главы).

1. Пиррольное, фурановое или тиофеновое кольцо в природных веществах

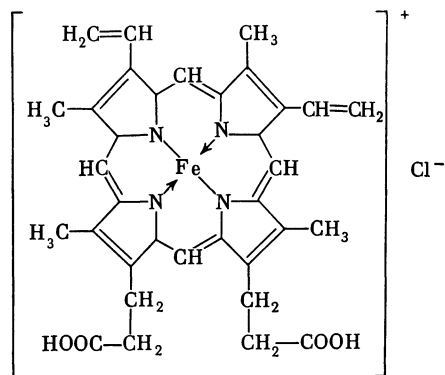
Изучая молекулярную структуру растений и животных организмов, ученые пришли к выводу, что природные вещества состоят в основном из небольшого набора типовых молекул, находящихся между собой в различных подвижных сочетаниях и испытывающих разнообразные превращения. Такими соединениями, например, являются молекулы (вернее молекулярные комплексы) с порфириновой структурой, состоящие из четырех пиррольных колец, соединенных между собой мегниновыми мостиками. Трудно переоценить значение этих структур в живой природе. Если бы даже производные пиррола были представлены только этими соединениями, то и тогда группа пиррола была бы наиболее важной в биохимическом отношении среди пятичленных гетероциклов.

В основе порфириновой структуры лежит скелет порфина:

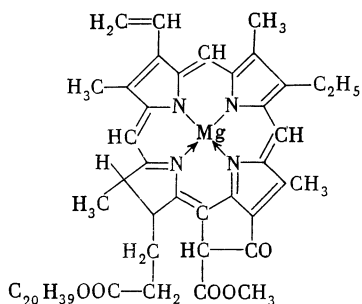


Замещенные порфины носят название порфиринов. Их биологическое значение определяется природой ионов металлов, которые образуют сложный комплекс с порфириновыми структурами. Если ком-

плекс образован с помощью иона железа, то при определенных заместителях в порфирине мы получаем гемин—красное вещество крови (основная часть гемоглобина):



Если комплекс образован с помощью иона магния, то при наличии нескольких иных заместителей в порфирине мы получаем хлорофилл — зеленое вещество — основную часть фотохимического преобразователя энергии в растительном мире:



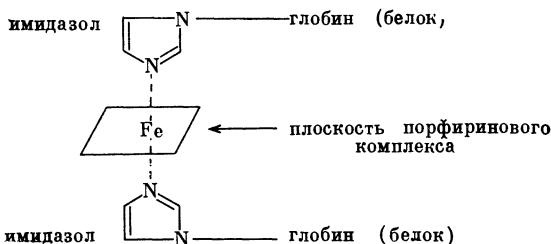
Значительно более сложная порфириновая структура, включающая в себя ион кобальта и соединенная с гетероциклическим соединением замещенным бензимидазолом, лежит в основе витамина В₁₂. Молекулы с порфириновым скелетом являются ароматическими соединениями, обладающими высокими значениями энергии делокализации (672 кДж/моль). Они способны к реакциям электрофильного замещения, причем могут сульфироваться олеумом, нитроваться дымящей азотной кислотой. Восстановление порфиринов протекает в очень жестких условиях. Особенность этих соединений заключается в сочетании прочности порфиринового скелета с лабильностью, подвижностью связей, обусловленной взаимодействием π-электронов порфина с d-электронами неорганического иона. В порфириновых комплексах обнаруживаются различные виды химических связей. Когда порфирины принимают участие в определенных биологических процессах, то возникают связи, обусловленные участием сил межмолекулярного взаи-

модействия. Таким образом, порфириновый комплекс представляет собой своеобразный узел различных связей. Рассмотрим конкретно природу этих связей на примере фрагмента молекулы гемоглобина.

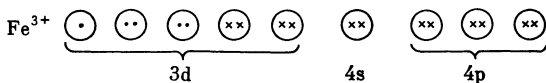
Сам порфириновый скелет состоит из сопряженных π -связей. Взаимодействие π -связей и p -электронов атомов азота находит свое отражение в таутомерных превращениях порфиринов. В атоме железа, входящем в порфириновую структуру, на пяти d -орбиталях находятся 6 электронов (еще 2 электрона находятся на 4 s -орбитали). В ионе железа (III), как это имеет место в гемине, на d -орбиталях находится 5 d -электронов:



Распределение электронов по d -орбиталям в ионе Fe^{3+} меняется при взаимодействии иона с электронами атомов азота пиррольных колец и имидазолов:

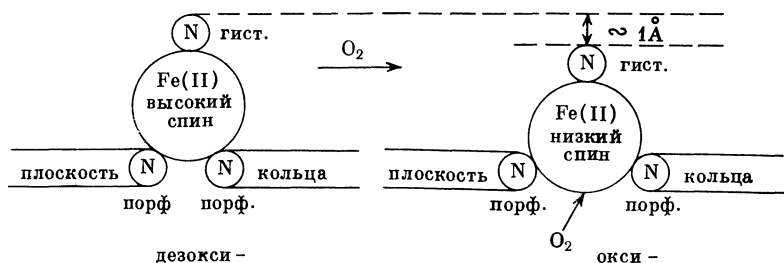


Какие же связи образует ион железа с четырьмя атомами азота порфирина и двумя атомами азота имидазольных колец? Как видно из формулы гемина, две связи атома железа с двумя атомами азота пиррольных колец должны носить ковалентный, но сильно полярный характер: атом железа отдает два электрона в сферу атомов азота и сам приобретает избыток положительного заряда. Кроме этих двух связей образуется еще 6 координационных связей между ионом железа и шестью атомами азота (в том числе и уже упомянутыми) за счет шести неподеленных пар электронов этих атомов. Из них четыре координационные связи в порфириновом комплексе и две между ионом железа с двумя имидазольными кольцами глобина. Возможность образования таких связей возникает благодаря d^2sp^3 -гибридизации в ионе железа. В результате такой гибридызации d -электроны «сгущаются», а на двух вакантных



$3d$ -орбиталях, одной $4s$ -орбитали и трех $4p$ -орбиталях размещаются шесть неподеленных пар электронов атомов азота. Итак, в первом

случае связь азот—железо осуществляется по типу дативной связи (гетероциклическая система заряжается отрицательно, железо положительно), во втором случае связь азот—железо осуществляется по типу донорно-акцепторной связи (гетероциклическая система заряжается положительно, железо — отрицательно). Учитывая, что все эти связи существуют одновременно, можно было бы предположить, что суммарно атом железа будет обладать значительным избытком электронной плотности. В действительности этого не происходит. Несмотря на то что экспериментально с помощью спектров ЭПР доказано существование одиночного электрона на d -орбиталях иона железа, т. е. подтверждена возможность d^2sp^3 -гибридизации, после тщательных квантовохимических расчетов было показано, что во взятом нами фрагменте молекулы гемоглобина все отрицательные и положительные заряды распределены равномерно. Но речь идет не о статическом, застывшем распределении зарядов, а о непрерывном динамическом процессе выравнивания концентрации электронной плотности на всех участках геминового комплекса. Подвижность связей, по-существу «колебание» электронной плотности в системе порфиринового комплекса, приближение к ритмическому характеру биологических процессов, вероятно, и явились причинами широкого распространения порфириновой структуры в живых организмах и растениях. Значительную ясность в решение проблемы переноса кислорода с помощью гемоглобина красных кровяных клеток в живых организмах внесли работы М.Перутца (Perutz). Когда одна из четырех геминных групп в молекуле гемоглобина принимает кислород, то действует «кооперативный» эффект, благодаря которому участие трех других геминных групп в этом процессе ослабевает по экспоненциальному закону. Связь кислорода с ионом железа (II), обладающим высокоспиновой электронной конфигурацией, «побуждает» последний к переходу в низкоспиновую электронную конфигурацию с сжатием атомного радиуса железа на 13%. Такое преобразование позволяет иону железа «скользнуть» в плоскость порфиринового кольца, увлекая за собой координированное имидазольное кольцо гистидинового фрагмента гемоглобина, который соответственно приближается к плоскости порфиринового кольца приблизительно на 1 Å:

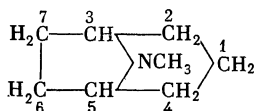


Относительно слабое энергетическое изменение при переходе от высокоспинового к низкоспиновому состоянию иона железа (II) усиливается гемом, что приводит к перестройке молекулы гемоглобина,

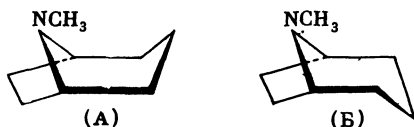
включая разрыв солевого мостика между полипептидными цепями соседних субъединиц. Сжатие внутри молекулы облегчает протекание последней фазы процесса — самопроизвольный переход от высокоспинового к низкоспиновому состоянию ионов железа в оставшихся единицах гема, увеличивая их сродство к кислороду, с последующим возвращением в высокоспиновое состояние всех геминных групп под воздействием вновь образующихся солевых мостиков. При этом молекула гемоглобина освобождается от кислорода. Порфириновые структуры типа гемина имеют еще одну особенность: порфириновый скелет во много раз усиливает каталитическое действие железа в реакциях окисления и разложения. Поэтому неудивительно, что такие структуры играют огромную роль в окислительно-восстановительных реакциях в живых организмах. Порфириновые структуры типа гемина входят в состав ферментов каталазы, пероксидазы и цитохромов — веществ, участвующих в переносе электронов при окислительных процессах в клетках.

Порфириновые структуры не исчерпывают всего многообразия природных соединений, в состав которых входят производные пиррола и индола. Последние входят в состав биологически активных веществ растительного происхождения — алкалоидов. К ним относятся никотин, атропин, кокаин, резерпин, эзерин, стрихнин, бруцин и др.

Известные наркотические вещества кокаин, атропин являются производными тропана — бициклического основания, состоящего из сконденсированных пирролидинового и пиперидинового колец:

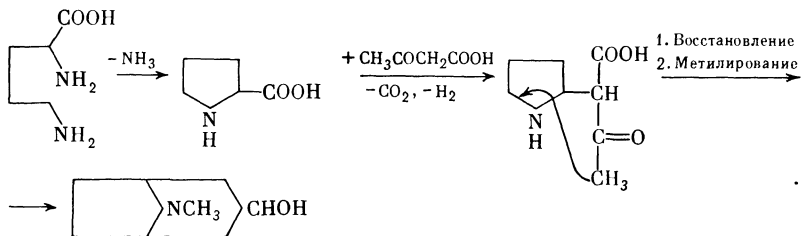


Сам тропан оптически недеятелен, легко восстанавливается и окисляется, главным образом, за счет группы CH₂(I). Эта группа может быть окислена до вторичной спиртовой группы — СНОН, а затем и до карбонильной группы. И, наоборот, карбонильная группа в этом положении легко восстанавливается до спиртовой и метиленовой. Установлено, что система тропана проявляет наибольшую устойчивость в конформациях, в которых циклогептановое кольцо имеет форму «кресла», а пиперидиновое — форму «ванны» (А) или циклогептановое кольцо имеет форму «ванны», а пиперидиновое — форму «кресла» (В):



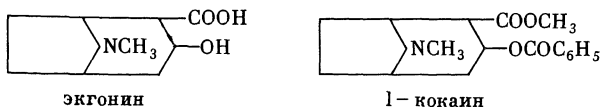
Преобладание той или иной конформации зависит от характера и положения заместителей в молекуле тропана. Например, для тропина — гидроксильного производного тропана — и его стереоизоме-

ра преобладающей является конформация (Б). Биосинтез тропановой структуры в растениях по современным воззрениям протекает следующим путем:

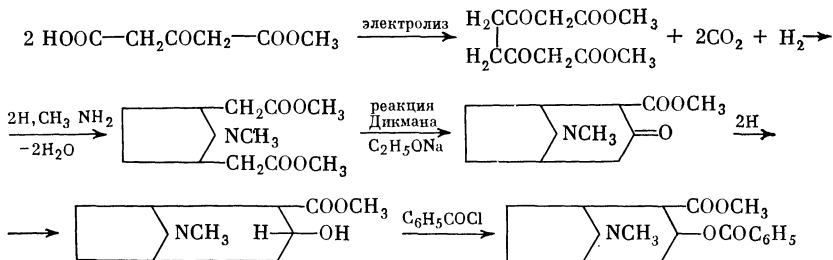


Сначала из орнитина образуется пирролидин-2-карбоновая кислота, которая при одновременном отщеплении карбоксильной группы конденсируется с ацетоуксусной кислотой. При окислении продукта конденсации происходит замыкание пиперидинового кольца. После восстановления карбонильной группы и метилирования по азоту с помощью метионина образуется тропин.

Важнейшее производное тропана — кокаин представляет собой метиловый эфир бензоилэргонина:



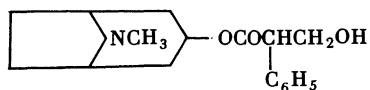
Кокаин был выделен в 1860 г. Ниemanом (Niemann) из листьев кустарника *Erythroxylon Coca*, произрастающего в Южной Америке. Кокаин является оптически деятельным веществом. При кипячении с водой омыляется с выделением метилового спирта и бензоилэргонина, при омылении щелочами образуются метиловый спирт, бензойная кислота и *l*-эргонин. Интересно, что различные оптические изомеры метилового эфира эргонина обладают различной степенью токсичности. Полный синтез кокаина был осуществлен Вильштеттером:



Кокаин применяется в медицине в качестве анестезирующего средства. Он обладает парализующим действием на периферийную нервную систему и вызывает состояние своеобразного приятного опья-

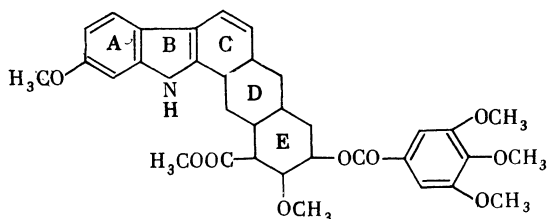
нения. В больших дозах кокаин токсичен и действует уже на центральную нервную систему, расстраивая ее целенаправленную деятельность.

Алкалоид атропин также входит в группу тропана:



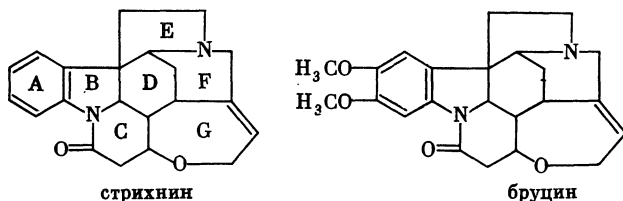
Атропин — яд, возбуждает нервную систему до галлюцинаций. В медицине применяется как анестезирующее вещество и как средство для расширения зрачка.

Важный алкалоид резерпин имеет следующее строение:



В медицине резерпин применяется как эффективное средство для снижения кровяного давления и лечения некоторых психических заболеваний.

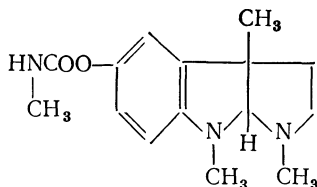
Отнесение стрихнина и бруцина к группе алкалоидов индольного строения более чем условно, и иногда стрихнин и бруцин рассматривают как особые, отдельные соединения. Стрихнин и бруцин — кристаллические вещества, обладающие оптической активностью:



При перегонке с цинковой пылью оба алкалоида дают индол и хинолин, при сплавлении с сильными щелочами — β -пиколин и β -коллидин, при перегонке с известью — карбазол. Бруцин применяется как реактив для разделения рацемических смесей.

Стрихнин — одно из самых ядовитых веществ в мире. В медицине стрихнин применяется как стимулирующее средство при общей слабости и ослаблении сердечной деятельности. Антагонистами стрихнина и бруцина и противоядием для них могут служить алкалоиды группы кураре. В 1954 г. Вудвардом был осуществлен полный синтез стрихнина, включающий свыше 25 стадий.

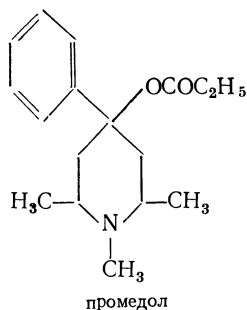
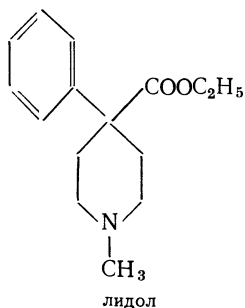
Индольная структура содержится в африканском яде — эзерине (физостигмине):



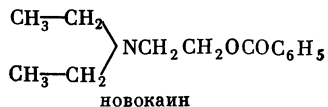
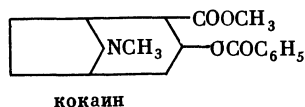
Эзерин очень токсичен и относится к нервнопаралитическим ядам. Однако в отличие от тубокурарина он не нарушает передачу нервного импульса на мышечный белок. Действие эзерина сводится к подавлению фермента ацетилхолинэстеразы, который ограничивает выработку ацетилхолина и прерывает возбуждение после сокращения мышцы. В отсутствие этого фермента мышцы остаются постоянно сжатыми и не могут расслабиться. Весь организм судорожно напряжен и исход, как правило, смертельный.

Следует подчеркнуть, что самые страшные яды в микроколичествах обладают рядом полезных свойств, используемых в медицинских целях. Кроме того, на основе структуры природных алкалоидов ученые пытаются создавать новые вещества, содержащие аналогичные центры полезной физиологической активности, не слишком токсичные и более простые по строению.

Так заменители морфина, сохраняя его молекулярные центры физиологического воздействия, обладают менее сложным строением и ослабленной токсичностью. К таким веществам относятся болеутоляющие средства лидол, промедол:

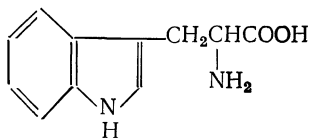


Известный препарат для местного обезболивания — новокаин создан по аналогии с кокаином:

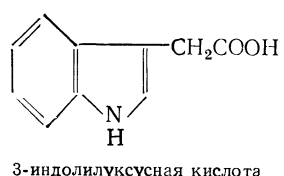
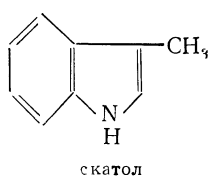
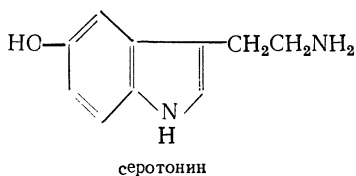


Наконец, заменители хинина — акрихин, плазмоцид и плазмохин — во много раз превосходят лекарственный эффект хинина при лечении малярии.

Пиррольные и индольные циклы входят в некоторые аминокислоты. Среди них пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота), оксипролин и триптофан. Особенно интересна последняя аминокислота:



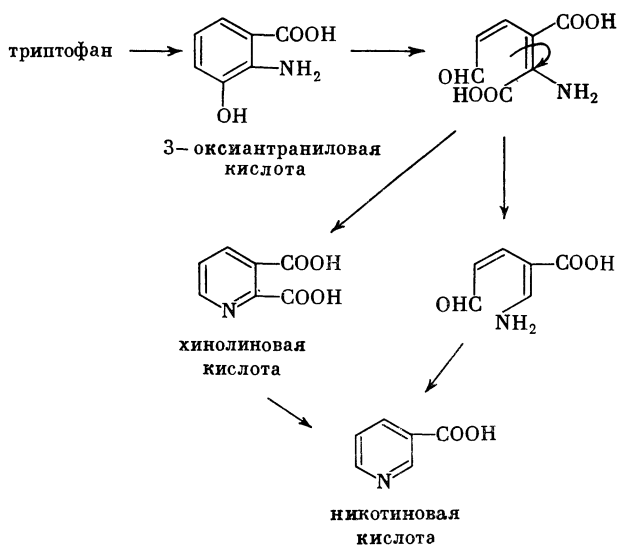
Метаболические превращения триптофана в организме приводят к образованию важных в биологическом отношении продуктов. К ним относится серотонин (5-окситриптамин) — вещество, от концентрации которого в головном мозгу зависит психическая уравновешенность человека, скатол, 3-индолилуксусная кислота:



Скатол — удивительно неприятно пахнущее вещество, тем не менее в небольших концентрациях придает устойчивый характер приятному запаху некоторых цветов, например жасмина.

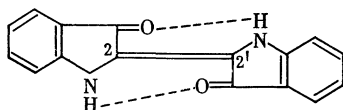
3-Индолилуксусная кислота способна ускорять рост некоторых растений.

Триптофан является исходным веществом при биосинтезе никотиновой кислоты в живом организме:



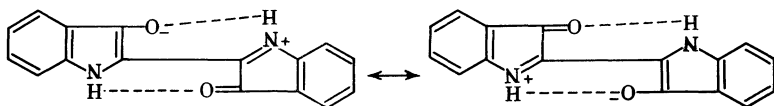
Никотиновая кислота обладает высокой витаминной активностью, и ее недостаток в организме приводит к нарушению в нем важнейших окислительно-восстановительных процессов. О промышленном производстве никотиновой кислоты см. с. 284.

Среди природных производных индола значительное место принадлежит красителю индиго, который еще в древности получали из некоторых растений, произрастающих в Индии. С прошлого века индиго получают синтетическим путем. Это кубовый краситель яркого синего цвета, нерастворимый в воде, спирте, эфире и бензоле. В настоящее время индиго приписывается следующая структурная формула с двумя водородными связями:



Судя по этой формуле, при наличии двойной связи 2—2' возможны *цис*- и *транс*-формы индиго. При исследовании красителя было установлено наличие только *транс*-формы.

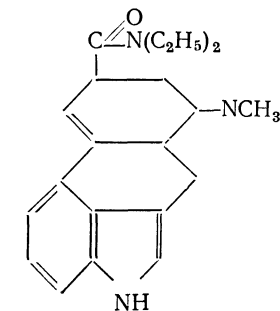
Неустойчивость *цис*-формы индиго, вероятно, связана с существованием свободного вращения вокруг центральной связи 2—2'. По-видимому, эта связь в известных условиях может принимать характер простой связи. Согласно электронным представлениям о мезомерии молекула индиго может описываться следующими структурами с разделением зарядов:



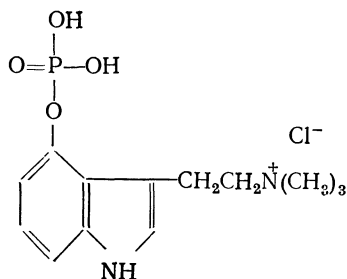
Возникновение в этом случае простой связи 2—2' разрешает свободное вращение и переход из *цис*- в *транс*-форму. Поскольку образование *транс*-формы энергетически более выгодно, то на практике и обнаруживается только *транс*-форма. Так, с помощью мезомерных представлений было внесено уточнение в структуру молекулы индиго. Известно очень много методов синтеза индиго, и важнейшие из них описаны в учебниках общей органической химии, как и процессы, происходящие при крашении тканей этим красителем. В настоящее время семейство красителей типа индиго сильно разрослось, и они получили общее название индигоиды. К ним, например, относятся 6,6'-дибром-индиго (древний пурпур), индиго красный, индиго-5,5'-дисульфокислота (индиго-кармин) и др.

Некоторые производные индола привлекают пристальное внимание психиатров. Одним из немногих биологически активных веществ, играющих большую роль в психических процессах, является серотонин, об индольной структуре которого говорилось выше. Серотонин принимает участие в передаче нервных импульсов по центральной нервной системе. Изменение концентрации серотонина в нервных тканях связано с изменением соотношения процессов возбуждения и торможения в нервной системе. Установлено, что существуют вещества, также индольного строения, которые подобно серотонину могут вы-

полнять функции переносчика нервного возбуждения, — так называемые антагонисты серотонина. Отличие в деталях строения этих веществ от серотонина приводит к тому, что при введении их в организм наблюдаются резкие нарушения в психической деятельности. Антагонистами серотонина, вызывающими патологические изменения в психике, являются алкалоид, выделенный из спорыньи, диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК), псилоцибин

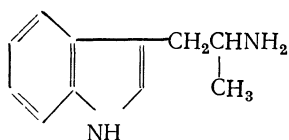


диэтиламид лизергиновой кислоты



псилоцибин

и некоторые другие вещества. При действии этих веществ человек испытывает галлюцинации, обычно приятного, реже устрашающего характера, устанавливается чувство полной внутренней гармонии, появляются болтливость, беспричинный смех. Однако при значительных концентрациях этих соединений (относящихся к классу веществ, называемых психотомиметиками) наблюдаются тяжелые нарушения не только психической деятельности, но и отравление всего организма, приводящее иногда к смертельному исходу. В настоящее время готовятся лекарственные препараты индольного строения, определенным образом влияющие на психическое состояние человека, обладающие стимулирующим и антидепрессивным действием. Так, был синтезирован индопан — лекарственный препарат, который используется при лечении некоторых заболеваний нервной системы:

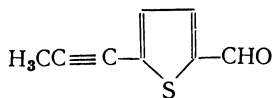


Фурановые соединения также встречаются в природных веществах: 2-метилфуран присутствует в скипидаре, 5-метилфурфурол, фурфуриловый спирт — в жареном кофе, 4,5-диметилфуран-3-альдегид — в гвоздичном масле.

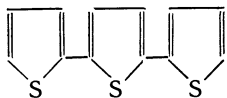
Особенно часто в природе встречаются производные фурана в виде лактонов. Более сложные соединения, содержащие фурановый цикл, находятся в плодах цитрусовых, в семенах цветов — гортензии, герани, хризантемы, — а также входят в состав некоторых алкалоидов. Сложное фурановое производное — кантаридин — содержится в дей-

ствующем начале шпанской мушки, обладающем кожноарывным действием.

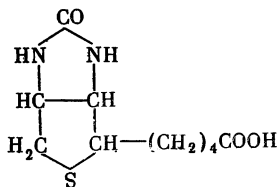
Тиофен, тионафтен, дибензотиофен содержатся в каменноугольной смоле и нефти. В растительном и животном мире производные тиофена встречаются редко. В растениях найдено вещество с сильно благоухающим компонентом, названным исследователями jupiral (джунипел):



В цветах Indian marigold вырабатывается α, α -трифенил:



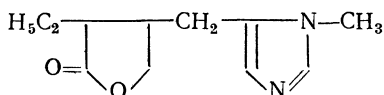
Цикл тетрагидропроизводного тиофена — тиофана содержится в витамине Н—биотине. Биотин способствует нормальному росту организмов, начиная с дрожжей и некоторых бактерий и кончая высшими животными. Для человека проблема дополнительного получения витамина Н не является острой, поскольку сам организм человека вырабатывает биотин в десять раз больше, чем это необходимо:



Витамин Н, видимо, играет большую роль в пуриновом синтезе в качестве фиксатора двуокиси углерода. Поскольку пуриновые основания входят в состав нуклеиновых кислот и некоторых ферментов, можно оценить важность участия витамина Н в процессах жизнедеятельности.

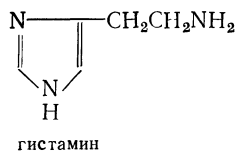
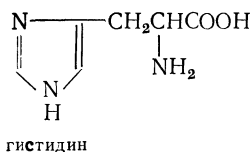
2. Имидазольное, пиразольное или тиазольное кольцо в природных веществах

Производные имидазола широко распространены в животном мире. В продуктах растительного происхождения имидазольные циклы встречаются в составе некоторых алкалоидов. Наиболее важным представителем таких алкалоидов является пилокарпин:



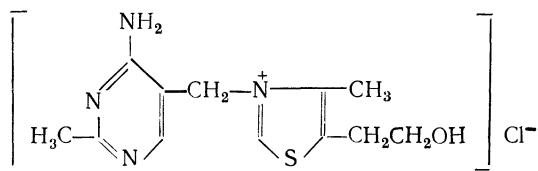
Пилокарпин возбуждающе действует на периферическую нервную систему, слюнные и потовыделяющие железы, понижает внутриглазное давление и сужает зрачок. Он применяется при лечении глаукомы и других заболеваний глаз.

Важными природными веществами являются производные имидазола — гистидин и гистамин:

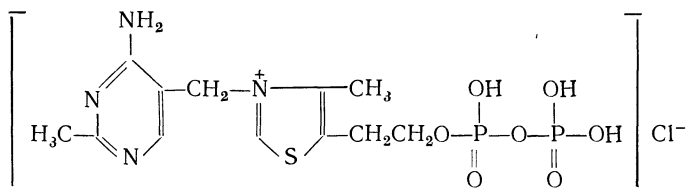


Гистидин является связывающим звеном между белком — глобином и геминим — порфириновой структурой в гемоглобине. Гистидин входит в состав мышечных белков. При декарбоксилировании гистидина микроорганизмами, а также некоторыми ферментами образуется гистамин. Он в небольших количествах имеется в легких, печени, слизистой оболочке желудка, понижает кровяное давление, стимулирует деятельность желудка и желудочной секреции. Избыток гистамина в организме чрезвычайно вреден и часто ведет к серьезному нарушению процесса обмена веществ (например, различные виды аллергии). В настоящее время гистамин в больших количествах получают синтетически. Производные бензимидазолов также встречаются в природных веществах. Бензимидазольная система входит в состав витамина B_{12} .

Тиазол и его производные принадлежат к тем гетероциклам, которые играют значительную роль во многих процессах жизнедеятельности, главным образом в животном мире. Именно этим объясняется повышенный интерес к соединениям тиазола за последние десятилетия. Тиазольное кольцо входит в состав витамина B_1 , фермента карбоксилазы, антибиотика пенициллина и некоторых фармакологических препаратов. В настоящее время структура витамина B_1 изображается следующим образом:

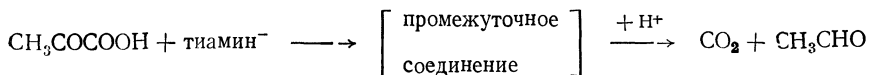


Как видно, витамин B_1 состоит из двух гетероциклических соединений — пиримидина и тиазола. Наличие серы и аминогруппы в молекуле витамина B_1 дало основание называть его тиамином. В организме витамин B_1 обычно находится в виде тиаминпирофосфата. Фосфорилирование свободного витамина B_1 происходит в животных тканях после его усвоения извне:

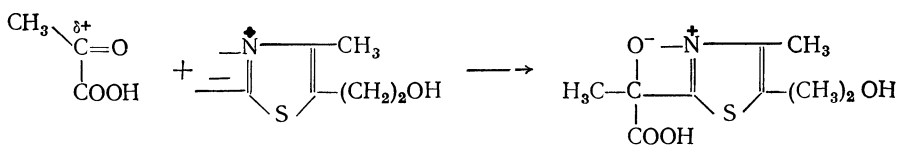


Тиаминпирофосфат иногда называют кокарбоксылазой. Кокарбоксылаза — основная активная группа фермента карбоксылазы — белкового соединения, обладающего каталитическим действием. Чтобы уяснить значение этого фермента в процессах обмена в живом организме и соответственно роль в них тиаминпирофосфата, нам придется сделать небольшой экскурс в область биохимии. Энергия, необходимая для поддержания существования живого организма, получается главным образом при «сгорании» глюкозы, поступающей в организм вместе с пищей. «Сгорание» глюкозы происходит постепенно, так как условия протекания этого процесса очень мягкие и точные. Температура «живой печки» очень стабильна и не может быть изменена даже на один градус.

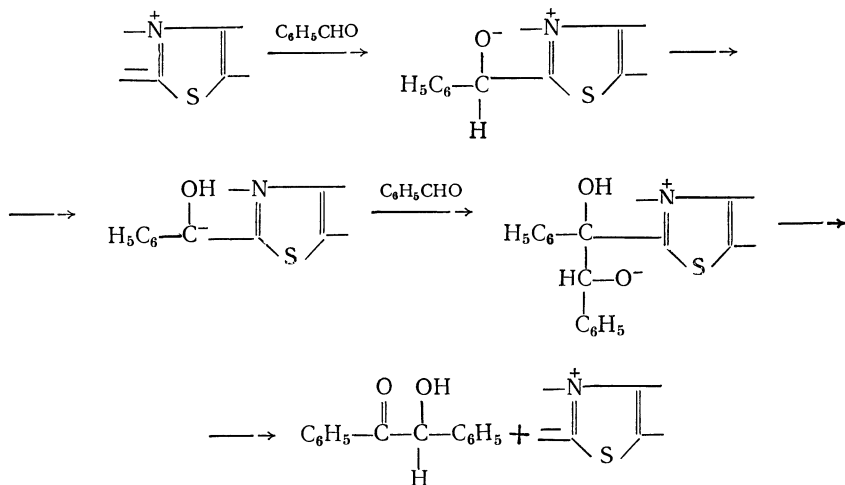
На одной из последних стадий «сгорания» глюкозы образуется пировиноградная кислота. Это важное промежуточное вещество в обмене, обеспечивающем энергией функциональную деятельность нервной системы. Пировиноградная кислота получается также и при распаде (дезаминировании) аминокислот. Образующаяся и в том, и в другом случае пировиноградная кислота подвергается дальнейшему «сгоранию». В противном случае нарушаются углеводный обмен в мозгу и передача нервных импульсов. «Сгорание» пировиноградной кислоты начинается с ее декарбоксылирования, которое осуществляется с помощью тиаминпирофосфата в составе фермента карбоксылазы. В настоящее время процесс каталитического декарбоксылирования изучен достаточно хорошо и упрощенно изображается следующим уравнением:



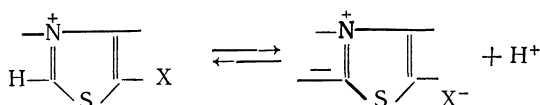
Каталитическое действие тиамина определяется подвижностью атома водорода в положении 2 тиазольного кольца. Действительно, этот атом необычайно подвижен за счет уже упомянутых нами особенностей распределения электронной плотности в цикле тиазола. Подвижность атома водорода в положении 2 усиливается положительным зарядом тиазольного кольца и электроноакцепторным действием другого гетероцикла — пиримидина. Каталитический акт состоит в присоединении молекулы пировиноградной кислоты к атому углерода тиазольного кольца, потерявшему подвижный протон и, следовательно, несущему отрицательный заряд:



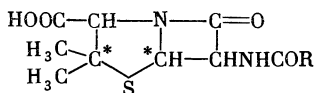
Присоединенная молекула пировиноградной кислоты активизируется тиамином, происходит перераспределение электронной плотности, в результате чего карбоксильная группа пировиноградной кислоты легко разрушается с выделением молекулы CO_2 . За последнее время каталитические свойства тиамин используются в органической химии, например, при проведении бензоиновой конденсации двух молекул бензальдегида:



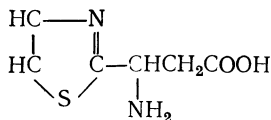
Не так давно были получены новые данные, свидетельствующие о лабильности атома водорода в положении 2 тиазольного кольца в тиамине. С помощью изотопного обмена с дейтерием было показано, что существует своеобразное равновесие между тиазолиевой и цвиттер-ионной формами тиамин:



Мировое производство тиамин в настоящее время составляет сотни тонн. Развитие химии антибиотиков в годы второй мировой войны привело к открытию тиазолидиновых циклов в составе пенициллина и родственных ему соединений:



Шесть известных форм пенициллина отличаются друг от друга только различными значениями R. Фрагмент тиазольного кольца в виде β -[тиазолил-2]- β -аланина

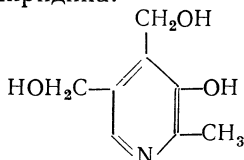


входит в антибиотик боттромицин, который был выделен из культуры *Streptomyces bottropensis*.

3. Пиридиновое или пирилевое кольцо в природных веществах

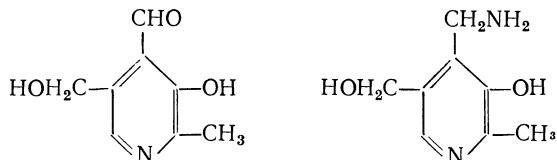
Значительное число производных пиридина обладают свойствами, позволяющими применить эти соединения в качестве лекарственных препаратов. Причем часть из них встречается в готовом виде в природе, часть же удалось получить искусственным путем. Из природных соединений пиридина, хинолина и изохинолина, обладающих хорошо выраженным физиологическим действием, следует упомянуть следующие вещества: алкалоиды — никотин, лобелин, анабазин, хинин, цинхонин, папаверин, морфин, кодеин, витамины — пиридоксин (витамин В₆), амид никотиновой кислоты (витамины РР).

Витамины — вещества, играющие в организме роль биорегуляторов жизненных процессов. Как правило, их действие в отличие, например, от действия алкалоидов растянуто во времени и совершается иногда незаметно для самих живых организмов. Однако недостаток того или иного витамина в организме в конце концов может привести к тяжелым последствиям. Витамину В₆ соответствует структура 2-метил-3-окси-4,5-диметилпиридина:



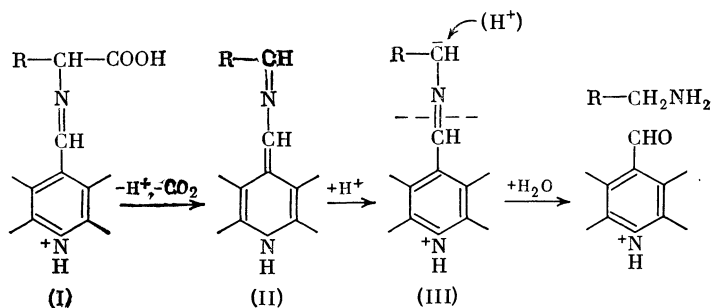
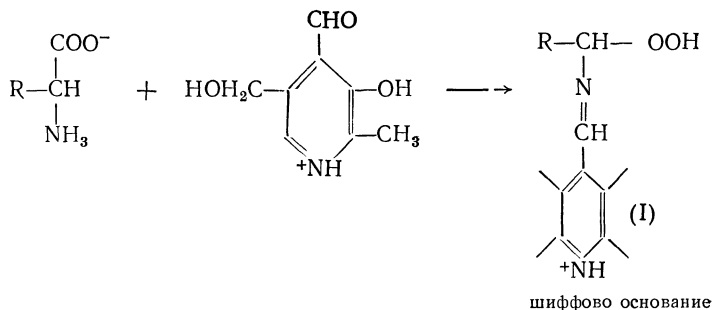
Особенно богаты витамином В₆ рисовые отруби, зародыши пшеницы, бобы, дрожжи. Витамин В₆ (пиридоксальфосфат*) является основным

* Попадая в организм, витамин В₆ — пиридоксин сразу превращается либо в пиридоксаль, либо в пиридоксамин:



Действие витамина В₆ чаще всего рассматривается как дальнейшие превращения пиридоксала.

коферментом во многих реакциях, связанных с белковым обменом в организме. Он участвует в реакциях переаминирования, декарбоксилирования аминокислот, в процессе рацемизации аминокислот и в некоторых других превращениях последних. Каталитическое действие пиридоксальфосфата особенно отчетливо проявляется в реакции декарбоксилирования аминокислот. Искусственное моделирование этого действия привело к следующей схеме реакции декарбоксилирования аминокислот с помощью пиридоксальфосфата:



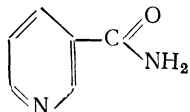
По этой схеме ароматическая сопряженная система пиридоксаль «втягивает» в себя электронное окружение α -углеродного атома аминокислоты через связи $\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-\langle \text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+\rangle$. В результате уменьшения

электронной плотности вокруг этого углеродного атома ослабевают его связи с R и группой COOH, т.е. облегчается декарбоксилирование. Квантовомеханические расчеты для химических превращений при катализе пиридоксалем показали следующее. Переход формы (I) шиффова основания к форме (II) обеспечивается увеличением энергии делокализации системы амин—пиридоксаль по сравнению с системой аминокислота — пиридоксаль на 6,75 кДж/моль. Но, видимо, нарушение пиридиновой структуры в самом пиридоксале порождает в свою очередь тенденцию к реароматизации этой структуры. С этим и связан переход от системы (II) к системе (III), причем наиболее реакционноспособным углеродом при дальнейшем протонировании, как показали те же квантовомеханические расчеты, оказывается α -углеродный атом амина, оставшийся после декарбоксилирования аминокислоты.

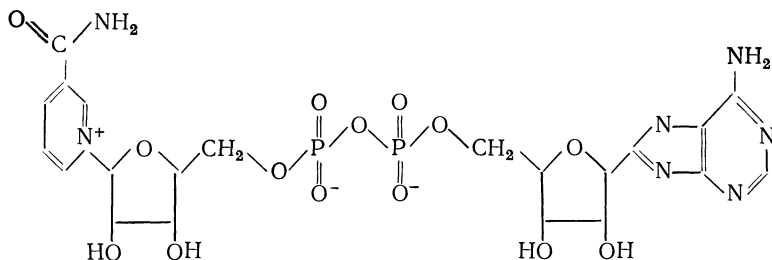
Заключительная стадия пиридоксалявого катализа (гидролиз системы амин-пиридоксаль) не требует особых пояснений.

Приведенный механизм позволяет сделать некоторые выводы о природе физиологического воздействия витамина В₆ на организм (недостаток витамина В₆ приводит к появлению кожных заболеваний, поражению нервной системы, нарушению процесса кроветворения). Установлено, что и структура витамина РР, являясь важным фрагментом некоторых нуклеотидов, оказывает каталитическое действие на протекание многих окислительно-восстановительных процессов, в которых участвуют эти нуклеотиды.

Строение витамина РР изображается формулой амида никотиновой кислоты:

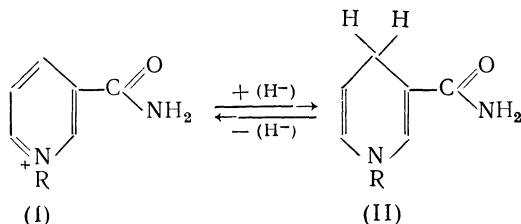


Витамин РР содержится в рисовых отрубях, в печени рогатого скота. Недостаток витамина РР в организме приводит к заболеванию пеллагрой, к нарушению нормальной деятельности кровеносных сосудов, к нарушению синтеза ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции, и т. д. Наибольшую химическую активность витамин РР проявляет в составе дифосфопиридиннуклеотида (ДПН) и трифосфопиридиннуклеотида (ТПН):



дифосфопиридиннуклеотид (ДПН)

Каталитическая природа ДПН обнаруживается главным образом в окислительно-восстановительных реакциях и связана с особыми свойствами пиридинового цикла. Как было показано во многих исследованиях, окисленная и восстановленная формы пиридинового кольца в составе упомянутых нуклеотидов отличаются большой лабильностью и легко переходят друг в друга:

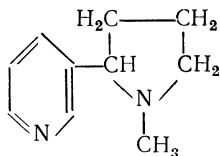


Следует подчеркнуть, что здесь, как и в предыдущем случае, действует не привычный нам локальный каталитический центр, а целая лабильная система, обладающая каталитическими свойствами. Каталитический акт является результатом целого ряда специфических изменений в состоянии этой системы при взаимодействии ее с реагентами. Такие молекулярные системы с каталитическими свойствами особенно часто встречаются в живой природе.

Способность ДПН к присоединению гидрид-иона связана с существованием электрофильного центра в положении 4 пиридинового кольца. Положение 4 характеризуется наименьшей величиной энергии локализации при нуклеофильной атаке, наименьшей электронной плотностью в цикле и наибольшей величиной индекса свободной валентности. При присоединении H^- -иона к ДПН⁺ образуется восстановленная форма ДПН-H. В процессе такого восстановления в биохимии предполагается участие не прямо гидрид-иона, а двух отдельных электронов (по механизму радикального присоединения) и затем протона. Обратная реакция окисления ДПН-H вызывается стремлением системы (II) с частично нарушенным ароматическим сопряжением перейти в первоначальную ароматическую структуру (I) и связана с изменением величин энергии делокализации: для системы (I) она равна 187,5 кДж/моль, для системы (II) 127,5 кДж/моль.

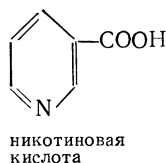
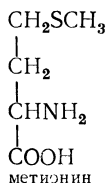
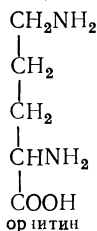
Значение структур ДПН⁺ и ДПН-H в деятельности живого организма трудно переоценить. Перенос электронов и протонов — это трата и восстановление энергии, обеспечивающей существование живого организма. Поэтому изучению таких пиридиновых структур посвящено огромное количество исследовательских работ.

Важнейшим алкалоидом группы пиридина является никотин:

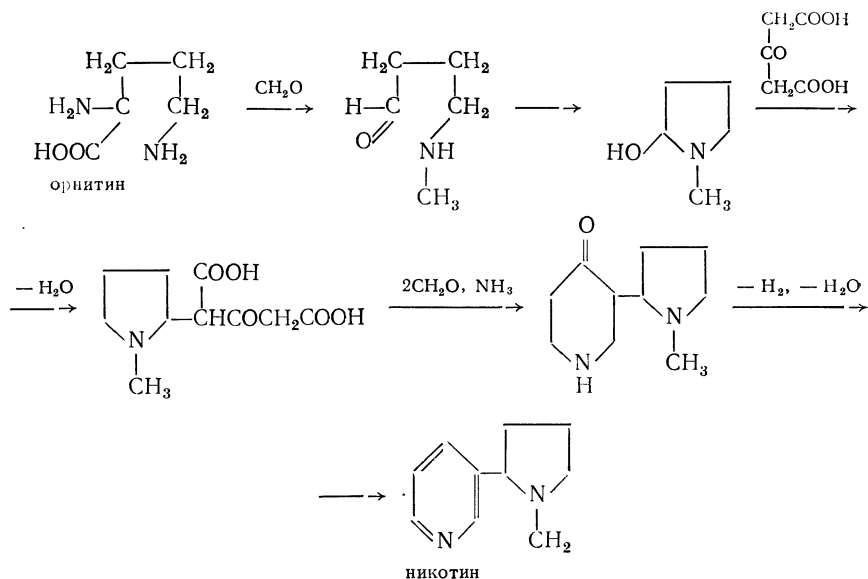


N-метил-α-(β пиридил)-пирролидин

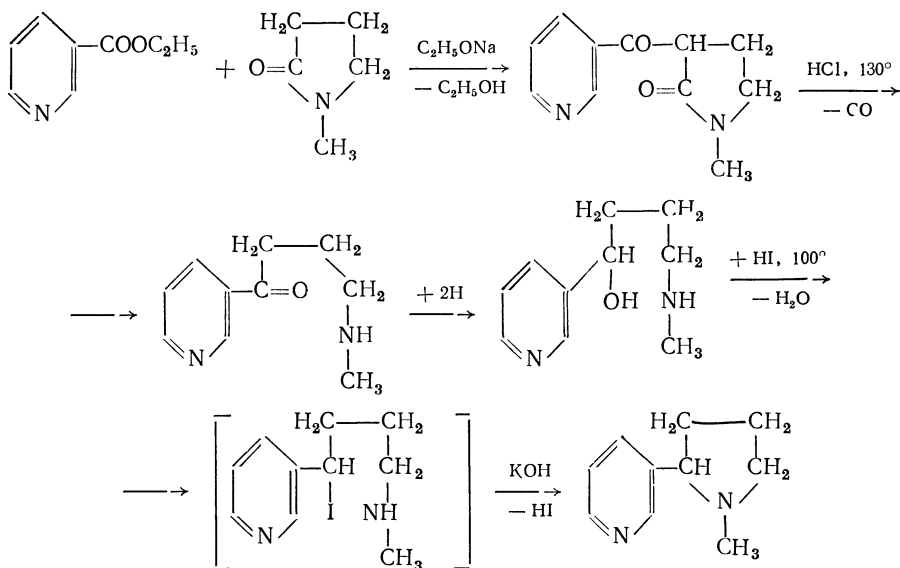
Природный никотин — бесцветное масло, обладающее оптической активностью (—). Он содержится во многих растениях, но больше всего в листьях табака (до 8%). С помощью метода «меченых» атомов было показано, что биосинтез никотина происходит с использованием некоторых аминокислот и никотиновой кислоты. При этом пирролидиновое кольцо может образовываться из орнитина, пиридиновое кольцо — из никотиновой кислоты, N-метильная группа в пирролидиновом кольце — из метионина:



Предложена и другая схема биосинтеза никотина:



По химическим свойствам никотин напоминает пиридин и пиррол, что согласуется с его структурой. Синтез рацемата никотина проводится по схеме (Шпет, Бретшнайдер, 1928).

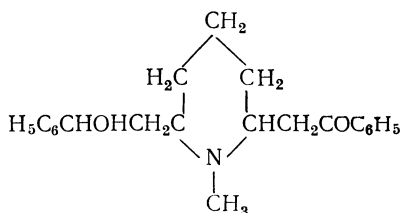


В небольших количествах никотин возбуждает периферическую и центральную нервную систему, вызывает повышенную секрецию некоторых желез. При увеличении доз никотина наблюдается повышение

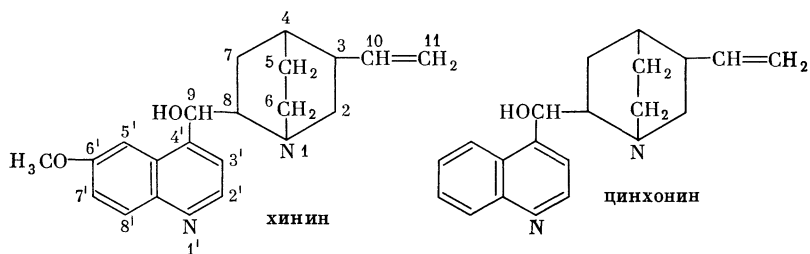
кровенного давления, тахикардия. Смертельная доза никотина для человека при одновременном введении в организм составляет примерно 40 мг.

Никотин является сильным ядом для насекомых и поэтому применяется как инсектицид в садоводстве.

Другим представителем группы пиридина является алкалоид лобелин:



Он возбуждает дыхательные центры и применяется как сильное лекарственное средство при отравлении газами, удушьи. К группе хинолина относятся хинин и цинхонин. Цинхонин отличается от хинина только тем, что в его хинолиновом фрагменте отсутствует метоксильная группа в положении 6':

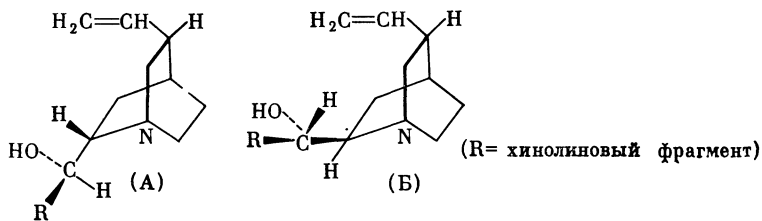


Хинин принадлежит к тем химическим веществам, употребление которых непосредственно связано с той или иной исторической эпохой. В XVI—XVIII вв., когда европейские страны расширяли свои колониальные завоевания, тропическая лихорадка и малярия наряду с сопротивлением местных народов стали серьезным препятствием на пути колонизаторов. Поэтому целебный эффект хинина при лечении этих заболеваний послужил толчком для резкого усиления его добычи из коры хинных деревьев. Хинин стал цениться буквально дороже золота. В настоящее время появились более сильные лекарственные препараты для борьбы с малярией и тропической лихорадкой, но хининовые вещества продолжают оставаться в арсенале медицины.

Хинин — кристаллическое вещество, которое плохо растворяется в воде, бензоле, лигроине, легко в спирте и проявляет оптическую активность. Предполагается, что в биосинтезе хининовых соединений важную роль играет аминокислота триптофан.

Строение хинина и цинхонина было определено методами окислительного расщепления. Наличие хинолиновой системы в хинине доказывается отщеплением хинолина при омылении хинина щелочами.

Доказательства наличия и строения хинуклидинового ядра в хинине были получены сложным путем, который разбирать здесь не будет. Наличие винильной группы следует из присоединения галогенов по двойной связи, восстановления винильной группы до этильной и, наконец, окисления винильной группы с отщеплением HCOOH . Положение гидроксильной группы в хинине доказывается получением соответствующего кетона при окислении ее хромовой кислотой. В последние десятилетия были проведены исследования по установлению стереохимической формулы хинина, которые сводились, главным образом, к выяснению пространственной структуры хинуклидинового ядра и расположения связи с хинолиновым фрагментом хинина. В результате исследований для хинина была предложена стереоформула (А):



Сtereoформула (Б) соответствует пространственному строению цинхинона. Следует отметить, что изображенная таким образом стереическая структура хинуклидинового ядра объясняет активность атома азота в реакциях присоединения, поскольку при таком строении ядра неподеленная электронная пара атома азота имеет наибольшее реакционное пространство.

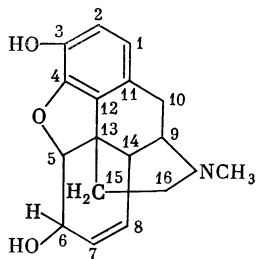
Полный синтез хинина был проведен Вудвардом в 1944 г.

Из многочисленных алкалоидов группы изохинолина наибольшего внимания заслуживают также морфин, кодеин, папаверин. Немногие из химических веществ снискали одновременно и благодарность людей, и такую печальную славу, как морфин.

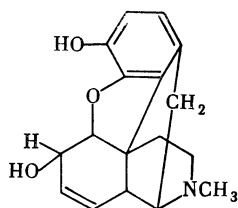
Впервые морфин был выделен в 1806 г. Сертюрнером, который дал ему название «морфий». Особенно много морфина содержится в незрелых плодах различных сортов мака и некоторых других опиумных культурах (10—20%). Наркотическое действие опиума было известно задолго до открытия морфина. Выделение морфина в чистом виде вызвало новую волну наркомании, главным образом в Европе и Америке, хотя физиологическое действие морфина не идентично действию опиума. Большие дозы морфина приводят в расстройство центральную нервную систему, вызывая причудливые, изнурительные сны, расслабление организма и даже потерю сознания (30 мг). Дозы морфина свыше 60 мг оказываются смертельными. Известно, что организм человека привыкает к действию морфина, чувствительность к этому яду притупляется и возникает неодолимая потребность новых порций морфина (морфинизм). Систематическое употребление морфина приводит к истощению нервной системы, ослаблению умственных способ-

ностей и постепенному разрушению всего организма. С другой стороны, морфин в небольших дозах (10 мг) обладает сильнейшим болеутоляющим действием и снимает даже самые острые болевые ощущения, когда другие анальгетики оказываются бессильными.

На протяжении почти полутора веков делались многочисленные попытки установить структуру морфина. Отдельные удачи чередовались с ошибками и лишь в 1925 г. Робинсон установил правильную формулу морфина, которая окончательно была подтверждена в пятидесятых годах в результате полного синтеза морфина (Гетс и Тшуди, 1951—1956). Окончательное строение морфина в настоящее время может быть изображено двумя формулами — типа фенантрена и типа изохинолина:



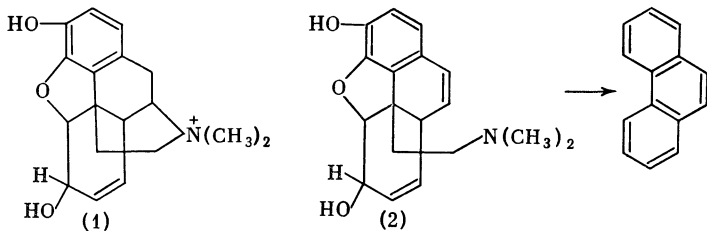
тип фенантрена



тип изохинолина

Фенантреновая формула морфина подтверждается тем фактом, что при перегонке морфина с цинковой пылью образуется фенантрен.

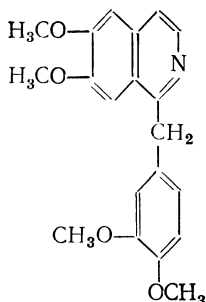
Этот же результат получается при гофмановском расщеплении морфина. Кстати говоря, метод расщепления алкалоидов по Гофману является чрезвычайно полезным при изучении строения этих веществ, и им широко пользуются все химики. При взаимодействии морфина с CH_3I вначале образуется аммониевая соль (1). Последующий разрыв одной связи $\text{C}-\text{N}$ с помощью щелочи ведет к образованию α -метилморфиметина (2). При повторном гофмановском расщеплении этого соединения образуется триметиламин, а оставшаяся углеродная структура при перегонке с цинковой пылью дает фенантрен:



Кодеин (3-метоксипроизводное морфина) применяется в медицине как успокаивающее средство. Другое производное морфина — апоморфин — употребляется как анальгетик. При действии уксусного

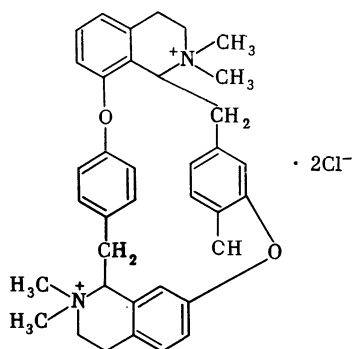
ангидрида на морфин водородные атомы обеих гидроксильных групп замещаются на ацетильные группы и получается диацетилморфин, известный под названием героина.

Папаверин в отличие от других опиумных алкалоидов обладает слабым анальгетическим действием, но для него характерна способность расслаблять гладкие мышцы и тем самым действовать антиспазматически при кишечных и почечных коликах, при грудной жабе и гипертонии:



Поскольку содержание папаверина в опиуме незначительно, то в настоящее время разработан промышленный синтез папаверина.

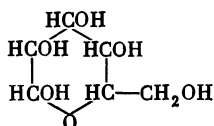
Наконец, еще одна группа веществ, в основе которых лежит структура бензилизохинолина, давно уже привлекла внимание специалистов по алкалоидам. Речь идет о некоторых алкалоидах, входящих в состав знаменитого индийского яда — кураре. Эти алкалоиды почти не обнаруживают ядовитого действия при приеме внутрь, но при введении под кожу вызывают полное расслабление поперечно-полосатых мускулов, парализуя все виды движения и дыхательный центр, в результате чего наступает смерть. Особенно характерен в этом отношении алкалоид тубокурарин, выделенный в виде соли из яда кураре в 1935 г.:



В последнее время было выяснено, что тубокурарин, по существу, яд нервно-паралитического действия. Нервный импульс передается по нервным волокнам к двигательным мышцам через химические вещества — медиаторы. К ним прежде всего относится ацетилхолин.

Через медиаторы импульс передается на мышечный белок миозин, и мышца сокращается. Тубокурарин разрывает контакт между ацетилхолином и миозином — мышца остается расслабленной, что ведет к параличу дыхания и гибели организма.

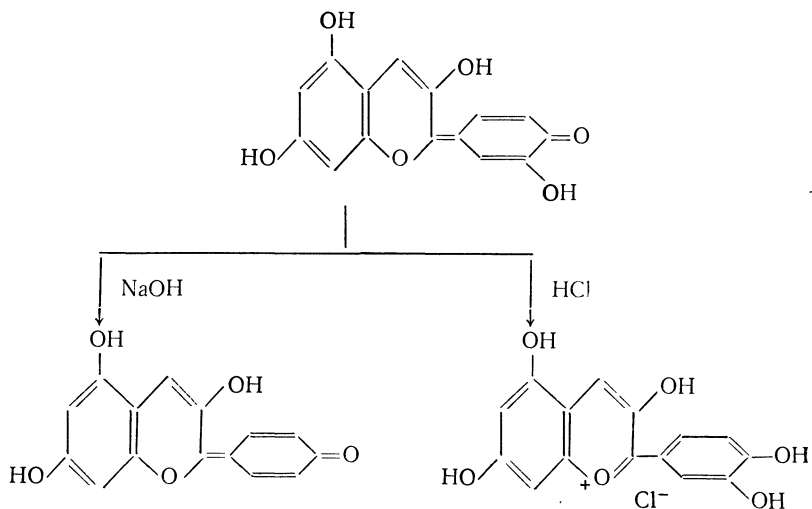
Шестичленные гетероциклы с одним атомом кислорода в кольце также широко распространены в природе. Кольцо γ -пирана в форме тетрагидропирана входит в состав сахаров. Моносахариды, содержащие такое кольцо, получили название пираноз:



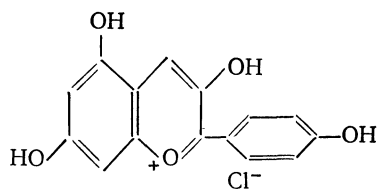
Ядро α -пирана содержится в яде жаб, а производные γ -пирана выделены из мака, из коры лиственницы, из хвои пихты. Сам кумарин придает своеобразный аромат белому клеверу, желтому доннику и некоторым другим растениям. Производные кумарина также входят в состав многих растений в основном в форме гликозидов.

Система хромона встречается в природе в виде флавонов или изофлавонов, обычно в соке растений.

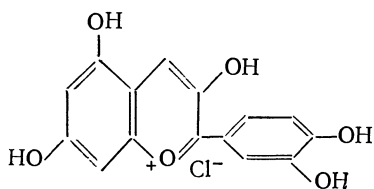
По строению очень близки к флавонам антоцианидины, относящиеся к классу бензопирилиевых солей. Антоцианидины получают при кислотном гидролизе глюкозидных производных — антоцианов. Сами антоцианы являются красными и синими красителями цветов и плодов. Превращаясь при гидролизе в антоцианидины, они могут менять окраску. Например, синий цвет василька зависит от щелочной соли антоциана (фенолята по гидроксильным группам), в то время как его бензопирилиевая соль является причиной красной окраски розы и герани. Взаимный переход антоцианов и антоцианидинов друг в друга представляется следующей схемой:



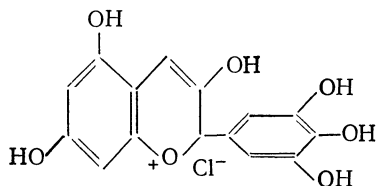
Вся окраска цветочного ковра зависит в основном лишь от производных трех антоцианидинов: пеларгонидина, цианидина и дельфинидина:



пеларгонидин



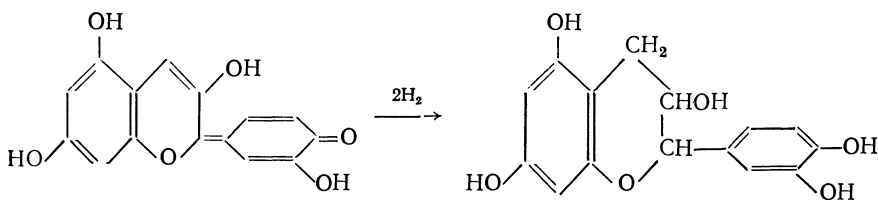
цианидин



дельфинидин

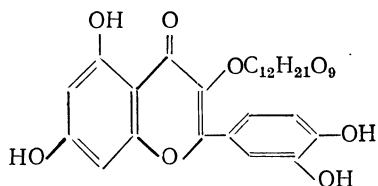
Производные этих антоцианидинов, вступая в комбинации с различными кислотами и основаниями, в зависимости от расположения и числа свободных или метилированных оксигрупп обеспечивают великолепный спектр нежнейших оттенков и глубоких красок в цветах. Кстати говоря, количество антоцианов в цветах, фруктах и ягодах достаточно велико и колеблется в пределах 0,4—24% от веса сухого вещества.

К флавонам близко примыкают по своей структуре катехины — соединения, входящие в состав дубильных веществ. Так, при восстановлении антоциана водородом в присутствии платины можно получить эпикатехин:

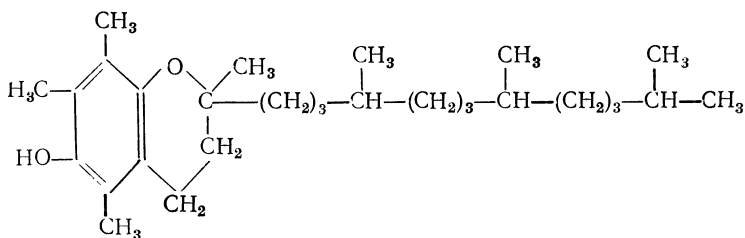


Катехины представляют собой вещества фенольного характера.

Структура флавона лежит в основе и витамина Р (витамин проницаемости, цитрин). Витамин Р находится обычно в растительных продуктах, содержащих аскорбиновую кислоту. При отсутствии витамина Р в пище у человека повышается проницаемость кровеносных сосудов, увеличивается их хрупкость. В состав витамина Р входят несколько веществ с флавоновой структурой, среди которых наиболее эффективное в физиологическом отношении рутин:



Система хромана лежит в основе другого витамина — витамина Е. В настоящее время известны α -, β - и γ -токоферолы, входящие в состав витамина Е. α -Токоферол представляет собой маслянистую жидкость, нерастворимую в воде и обладающую следующим строением:



β - и γ -Токоферолы отличаются от α -токоферола лишь иным расположением метильных групп в бензольном ядре.

Недостаток витамина Е у животных приводит к патологическим изменениям: у самцов — к нарушению деятельности и способности к оплодотворению, у самок — к потере способности нормального вынашивания плода. Однако витамины группы Е настолько широко распространены в природе, что возникновение авитаминоза Е в естественных условиях питания крайне редко.

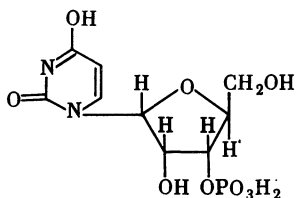
Благодаря *орто*-расположению гидроксильных групп в боковой фенильной группе природных флавонов последние могут образовывать хелатные соединения главным образом с трехвалентными металлами — алюминием, галлием и сурьмой. Это обстоятельство было использовано для применения природных флавонов в качестве протравных красителей и аналитических реагентов. Такие флавоны — физетин (3, 7, 3', 4'-тетраоксифлавоны), лутеолин (5, 7, 3', 4'-тетраоксифлавоны), морин (3, 5, 7, 2', 4'-пентаоксифлавоны).

4. Пиримидиновое кольцо в природных веществах

Кольцо пиримидина содержит многие природные вещества. Особенно часто оно входит в состав бициклических систем типа пурина и птеридина или трициклических систем типа изоаллоксазина. Среди соединений, содержащих неконденсированные пиримидиновые ядра и встречающихся в природе в свободном состоянии, можно назвать оротовую кислоту — витамин В₁₂, витамин В₁, антибиотик амицетин.

Однако наибольшее внимание в последние годы привлекают производные пиримидина, входящие в состав нуклеиновых кислот, — урацил, цитозин и тимин.

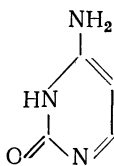
Дезоксирибо- и рибонуклеиновые кислоты являются носителями наследственных признаков в живых организмах и непосредственно участвуют в синтезе белковых тел. И та и другая кислота являются высокомолекулярными соединениями, состоящими из мономеров — нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из трех частей: азотистого гетероциклического основания, углевода — рибозы или дезоксирибозы и остатка фосфорной кислоты. В качестве примера, иллюстрирующего структуру нуклеотидов, можно привести структуру уридиловой кислоты, входящей в состав рибонуклеиновой кислоты:



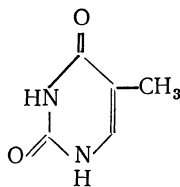
уридин-3'-фосфат

Дезоксирибонуклеиновая кислота включает в себя четыре различных нуклеотида: гуанозиновый, аденозиновый, тимидиновый и цитидиновый. Два первых в качестве азотистых оснований содержат производные пурина, два последних — производные пиримидина.

Закономерности в последовательности сочетаний четырех нуклеотидов в дезоксирибонуклеиновой кислоте и составляют суть кода наследственности. В состав ДНК входят пиримидиновые основания — цитозин и тимин:



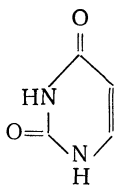
цитозин



тимин

В живых организмах цитозин и тимин были найдены как продукты гидролиза, распада нуклеиновых кислот. Строение этих веществ было доказано встречным синтезом. При дальнейших исследованиях оказалось, что введенные в организм цитозин и тимин стимулируют рост и размножение клеток. Интересно, что введение в организм цитозина, несущего на себе электроноакцепторную группу, например 5-нитроцитозина или 5-сульфоцитозина, вызывает, наоборот, задержку в росте и размножении клеток, оказывает цитологическое действие на опухолевые клетки. Этот факт и ему подобные привели к созданию гипотезы об электронном механизме действия биологически активных веществ на живой организм. Эта гипотеза оказалась весьма плодотворной при обсуждении лечебного эффекта многих фармакологических препаратов.

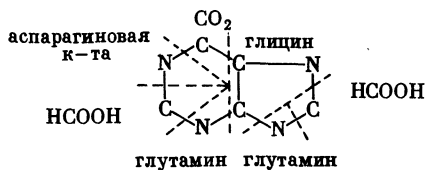
В состав рибонуклеиновой кислоты входят также четыре различных нуклеотида: гуанизиновый, аденозиновый, тимидиновый и уридиновый. Последний включает в себя пиримидиновое основание — урацил:



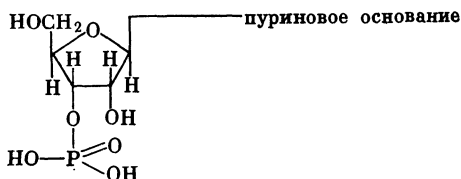
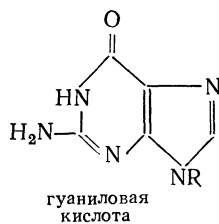
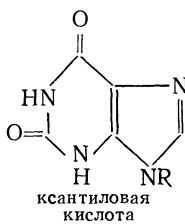
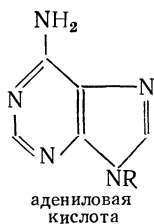
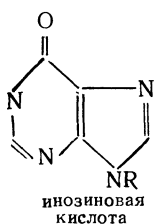
Различные рибонуклеиновые кислоты выполняют роль переносчика «отпечатка» с матрицы дезоксирибонуклеиновой кислоты к центрам синтеза белков — рибосомам. Таким образом, пиримидиновые основания продолжают участвовать в процессе создания новой клетки. Из трех пиримидиновых оснований — цитозина, тимина и урацила — последний оказался наиболее интересным при изучении химических и физиологических свойств этих веществ.

5. Пуриновая и птеридиновая структуры в природных веществах

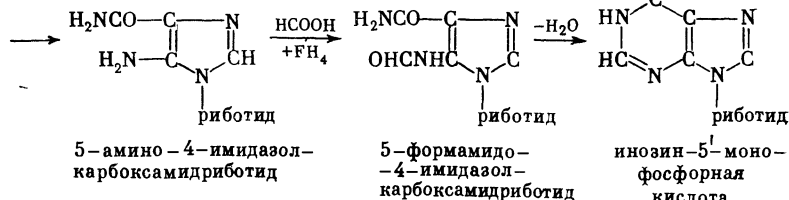
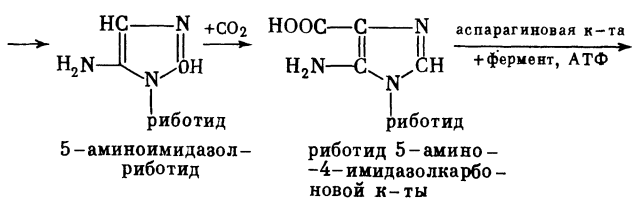
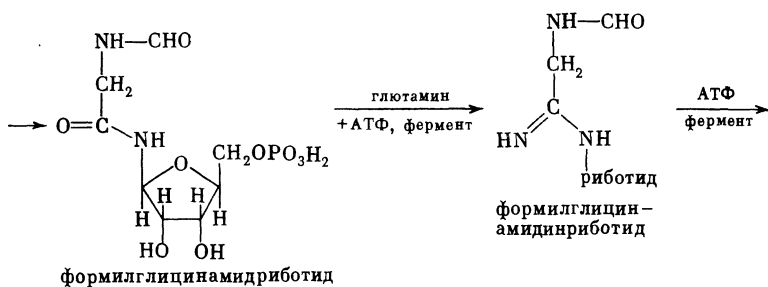
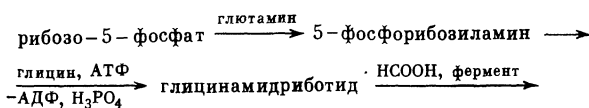
Пуриновые соединения широко распространены в природе. Поэтому вопрос о том, какими путями образуются природные пурины в растениях и живых организмах, занимал многих биохимиков. В настоящее время проблема биосинтеза этих соединений в основном решена. Предшественники пуринового основания имеют очень простую структуру, и проходит множество последовательных превращений этих веществ прежде чем они образуют пуриновый скелет. Все превращения носят ферментативный характер. Вот как представляется возникновение пуринового скелета из простых веществ после длительного и сложного биосинтеза:



При изучении биосинтеза пурина было показано, что в нем обязательно участвуют углеводы (рибоза) и фосфорная кислота, образующие так называемые риботиды. На основе риботидов, как на фундаменте, и создаются кольца пурина. На первых этапах синтеза образуются ацилированные риботиды, далее происходит замыкание ацильных остатков в имидазольное кольцо, а затем и возникновение пиримидинового кольца. В процессе биосинтеза, как правило, образуется не сам пурин, а его производные — инозиновая кислота, адениловая, ксантиловая и гуаниловая кислоты ($R=5$ -фосфорибозил):



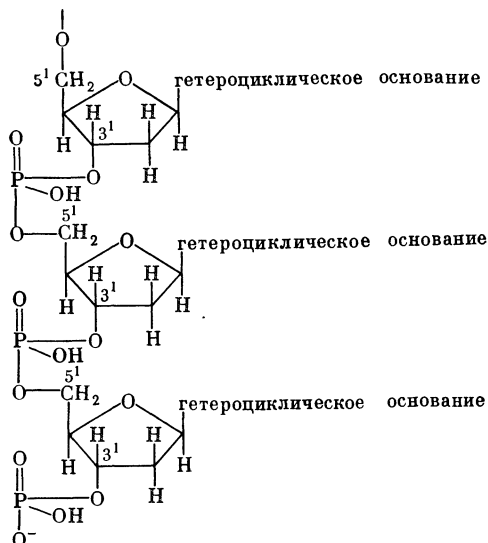
Биосинтез пурина



гипоксантин

мочевая кислота

Возникновение эфирной связи между фосфорной кислотой и нуклеозидами приводит к образованию соответствующих полинуклеотидов. Через фосфорную кислоту нуклеотиды связываются между собой, образуя полимерную цепочку, причем в нуклеотидах, содержащих дезоксирибозу, этерификация осуществляется по атомам углерода 3' и 5', в нуклеотидах же, содержащих рибозу, — по атомам углерода 2', 3', 5':



Для монофосфатов аденозина, гуанозина, цитидина, уридина и тимидина в биохимии применяют обозначения АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ и ТМФ. Когда из биологических тканей были выделены нуклеиновые кислоты и проведены работы по изучению состава и строения нуклеиновых кислот, то помимо того, о чем здесь уже было сказано, обнаружили следующие особенности в структуре нуклеиновых кислот:

а) молярное содержание аденина равно молярному содержанию тимина;

б) молярное содержание гуанина равно молярному содержанию цитозина;

в) суммарное содержание пуриновых нуклеотидов равно суммарному содержанию пиримидиновых нуклеотидов;

г) суммарное молярное содержание нуклеотидов, имеющих 6- или 4-аминогруппу, равно суммарному молярному содержанию нуклеотидов, имеющих в положениях 6 и 4 карбонильную группу.

С учетом этих особенностей и на основании данных рентгеноструктурного и спектральных методов анализа Уотсон и Крик создали модель пространственной конфигурации ДНК. Эта модель совмещает простоту и удивительную стройность и до сих пор довольно точно

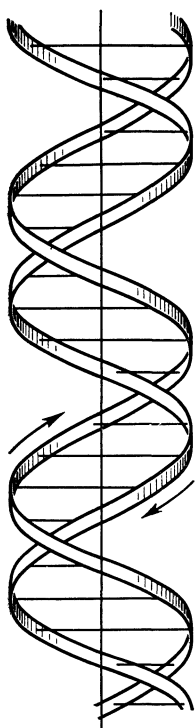
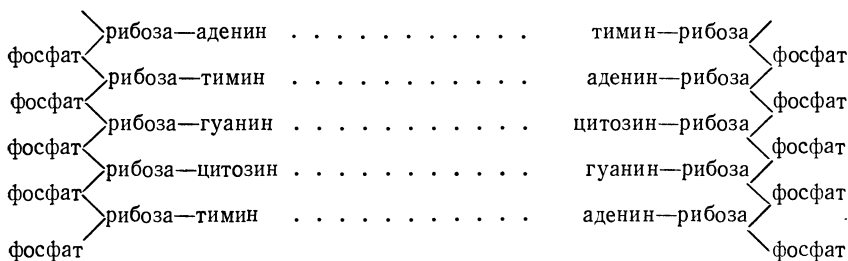


Рис. 15

гласуется с непрерывно обновляющимися экспериментальными данными. Согласно этой модели молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, имеющих описанное выше строение. Эти цепи обвиваются одна вокруг другой, одновременно создавая спираль, в которой пентозофосфатные фрагменты молекулы находятся снаружи, а гетероциклические основания — внутри. При каждом витке одной цепи основание, имеющееся в ней, оказывается прямо над другим основанием, находящимся в параллельном витке второй цепи. Оба эти основания в таком положении дополнительно связываются водородной связью. Получается компактная объемная упаковка (рис. 15). Направление полинуклеотидных цепей в молекуле ДНК антипараллельно. Изображенная объемная модель ДНК оказывается возможной лишь при выполнении следующих условий. Водородная связь может образовываться только между пуриновым и пиримидиновым основаниями. В такую связь вступает не любое пуриновое и пиримидиновое основание. Жесткость объемного построения молекулы ДНК требует специфического сочетания определенных пуриновых и пиримидиновых соединений.

Фрагмент ДНК можно развернуть следующим образом:



Образование пар аденин—тимин и гуанин—цитозин является установленным экспериментальным фактом, причем варьировать составляющими этих пар оказывается невозможным. Зато последовательность этих пар по ходу спирали может быть изменена, конечно, в пределах комплементарности составляющих спираль цепей. Иными словами, последовательность оснований одной цепи должна соответствовать последовательности оснований другой цепи так, чтобы соблюдалось образование только пар аденин—тимин и гуанин—цитозин. Определен-

ная последовательность этих пар на протяжении всей спирали ДНК составляет код наследственности.

Строение другой нуклеиновой кислоты — рибонуклеиновой (РНК) изучено несколько меньше. Молекула РНК состоит из одной полинуклеотидной цепи, в которой последовательно соединяются различные нуклеозиды (вместо дезоксирибозы — рибоза!) через эфирную связь фосфорной кислоты. По-видимому, нить РНК может изгибаться таким образом, что возникает большое число внутримолекулярных контактов между основаниями за счет водородных связей. Такие вдвойне сложенные участки РНК могут образовывать небольшие спирали, и тогда молекула РНК очень напоминает молекулу ДНК. Спаривание оснований в РНК происходит по той же схеме, что и в ДНК (аденин — тимин, гуанин — цитозин).

Некоторые квантовомеханические расчеты, сделанные для гетероциклов, входящих в состав нуклеиновых кислот в виде пар аденин — тимин и гуанин — цитозин, дали интересные результаты. Если предположить, что каждая пара благодаря наличию водородной связи между гетероциклами является единой системой делокализованных электронов, то рассчитанная энергия делокализации такой системы превышает простую сумму энергий делокализации каждого гетероцикла. Превышение составляет для пары аденин — тимин 10,9 кДж/моль, для пары гуанин — цитозин 14,3 кДж/моль. Эти величины наводят на мысль, что возникновение упомянутых пар является не следствием просто вероятностно-статистического закона, а результатом длительного отбора наиболее устойчивых соединений, причем критерием в этом отборе, видимо, послужили величины энергии делокализации. Известны попытки получить искусственно комбинации других близких к структуре естественных оснований нуклеиновых кислот. Однако все новые сочетания уступали в стабильности естественным. Интересные результаты получаются и при исследовании электронодонорных и электроноакцепторных свойств комплементарных пуриново-пиримидиновых пар в ДНК.

Т а б л и ц а 26

Орбитали	Энергия молекулярных орбиталей, кДж					
	аденина	пары: аденин—тимин	тимина	гуанина	пары: гуа- нин—цитозин	цитозин
Низшие свободные	—65,2	—71,2 —65,2	—72	—78,7	—80,2 —58,5	—60
Высшие занятые	37,5	32,2 39,7	38,2	—23,2	—23,2 45,7	45

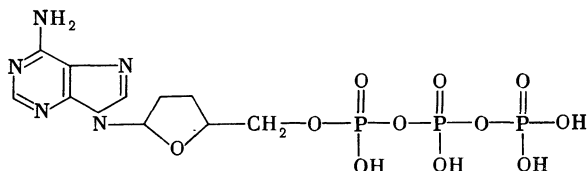
Из табл. 26 видно, что высшая занятая молекулярная орбиталь аденин-тиминового комплекса лежит выше аналогичной орбитали аденина. Это означает, что электронодонорная способность этой пары выше, чем у каждого из составляющих ее компонентов, энергия же высшей занятой молекулярной орбитали пары гуанин—цитозин практически равна энергии такой же орбитали гуанина. Таким образом, электронодонорные свойства этой пары не усиливаются по сравнению с каждым из ее компонентов, но благодаря более высокой электронодонорной способности гуанина по сравнению с аденином гуанин-цитозинная пара должна быть лучшим донором электронов, чем аденин-тимिनная пара. Из этой же таблицы видно, что и наиболее сильными электроноакцепторными свойствами также обладает гуанин-цитозинная пара. Преимущественно электронодонорные свойства оснований нуклеиновых кислот оказываются важным фактором при объяснении биохимического поведения последних.

Участие нуклеиновых кислот в процессах жизнедеятельности является неотъемлемым свойством всякого живого существа, гарантирующим его воспроизведение. Долгий и трудный спор о том, имеет ли наследственность материализованную основу в виде определенного химического вещества или она (наследственность) целиком формируется лишь под действием определенных внешних факторов, наконец был решен в пользу первого постулата. Это событие эпохального значения, все последствия которого столь же трудно учесть, как и последствия расщепления атома.

Участие ДНК и РНК в биологических процессах — явление многоплановое и относится в основном к области биохимии. Мы лишь вкратце расскажем о биологической роли нуклеиновых кислот. Дезоксирибонуклеиновая кислота сосредоточена главным образом в клеточном ядре, составляет главную часть хромосом и является веществом, передающим генетическую информацию от живущей клетки к рождаемой. Химическая специфика данной ДНК обуславливает точную передачу наследственных признаков материнской клетки к дочерним. Сам процесс этой передачи прост и нагляден. Молекула материнской ДНК в определенных условиях «раскручивает» свою спираль, образуя две отдельные цепи. Затем каждая цепь вновь регенерирует утраченную половину молекулы. Так, из одной молекулы ДНК получается две молекулы ДНК и происходит ее самовоспроизводство. Однако ДНК задает и определенную программу белкового синтеза в организме. Осуществление этой программы происходит так. На матрице ДНК сначала синтезируется информационная РНК. Химический состав этой РНК соответствует химическому составу ДНК, а последовательность нуклеотидов в РНК будет определять последовательность аминокислотных остатков в белковых цепях. Информационная РНК является переносной матрицей. Синтезируясь в ядре, она воспроизводит код, которым записана наследственная информация в ДНК. От хромосом, где находится ДНК, информационная РНК следует к другим клеточным образованиям — рибосомам. Здесь сосредоточено большое количество другого вида РНК — рибосомной РНК. Рибосомная РНК прочно связана с белком. Отпечаток кода, зафиксированный в

виде информационной РНК, теперь переносится на стабильную рибосомную РНК. Показано, что удаление из клетки рибосом нарушает синтез белка. Наконец, третий вид РНК — транспортная РНК, имеющая сравнительно низкую молекулярную массу и легко растворимая в цитоплазме клетки, уносит часть матричного отпечатка от рибосомной РНК в клетку. В клетке транспортная РНК набирает активированные аминокислоты в последовательности, «диктуемой» матрицей. В том же порядке транспортная РНК передает набранные аминокислоты на определенные участки рибосомной РНК. Здесь происходит полная «сборка» аминокислотных фрагментов по генеральной матрице ДНК, и готовая белковая цепь отходит от рибосомы. Даже в таком чрезвычайно сжатом виде синтез белка в клетке предстает перед нами как чрезвычайно сложный, синхронизированный процесс. А между тем, как стало известно в последнее время, в синтезе белков участвует еще система регуляции и контроля, описание которой относится целиком к области биохимии. Нельзя все-таки не восхищаться взлетом научной мысли и тонкостью современного эксперимента, позволившими в 10—15 лет развернуть стройную картину синтеза белка в живом организме, — процесса, который еще недавно был совершенно неясен.

Активация аминокислот при синтезе белков состоит в энергетическом обогащении за счет превращений аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). АТФ — своеобразный аккумулятор энергии в организме. Большая часть энергии, освобождающаяся в процессах метаболизма, собирается в фосфорных связях АТФ, которая затем расходуется во многих жизненных проявлениях. В состав АТФ входит гетероциклическое основание аденин:

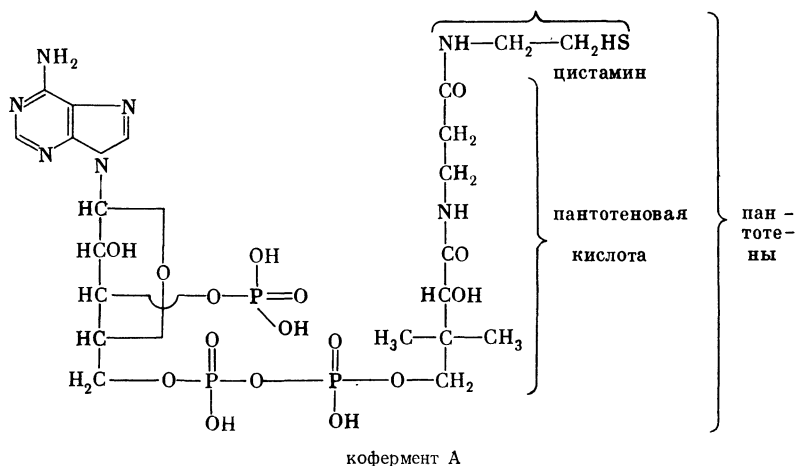


«Зарядка» АТФ происходит при подаче аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в район окислительного процесса. Такие окислительные процессы с выделением большого количества энергии совершаются при «сжигании» глюкозы (цикл трикарбонных кислот), переносе электронов и протонов по цепи ферментов окислительно-восстановительного характера, дегидрировании веществ и т. д. В ходе окислительного фосфорилирования АДФ происходит присоединение к ней третьей молекулы фосфорной кислоты с образованием богатой энергией фосфорной связи, или, как ее называют в биохимии, макроэргической связи.

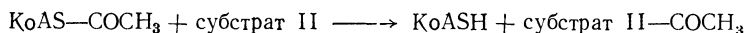
Запас энергии чрезвычайно велик — 50,4 кДж на грамм-молекулу присоединенного фосфора. Образовавшуюся АТФ ферменты разносят по всем клеткам организма. Клетки рационально и много-

образно используют энергию АТФ. По мере образования АДФ снова начинается синтез АТФ при окислительных процессах.

Пуриновые основания входят также в состав важнейших коферментных групп (коферментная группа представляет собой активную часть фермента с определенным химическим строением, которая способствует успешному и селективному протеканию ферментативной реакции). Они могут играть роль акцепторов атомов и молекулярных фрагментов, отщепляемых от субстрата с помощью фермента, и переносить их в зону другой ферментативной реакции. Таким образом, коферментные группы могут соединять различные типы химических реакций в сложную систему, лежащую в основе какой-либо жизненной функции организма. К важнейшим коферментам следует отнести кофермент А (КоА), никотинамидадениндинуклеотид (НАД), никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ). Кофермент А — кофермент ацилирования. Он обеспечивает перенос ацетильной группы от одного субстрата к другому:

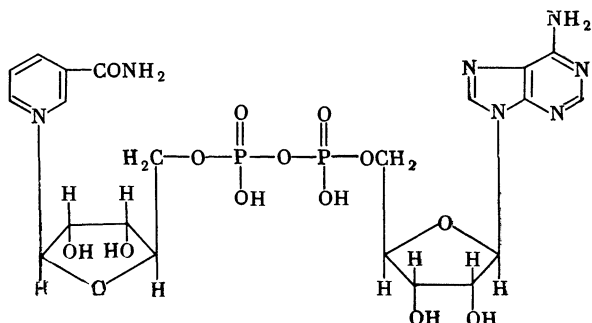


Действующим началом КоА является группа SH. Перенос ацетильной группы можно изобразить следующими уравнениями:



Основным источником ацетильной группы для КоА служит пировиноградная кислота — продукт «сгорания» глюкозы в организме. Связь между ацетилом и КоА богата энергией, т. е. представляет собой высокоэнергетическую связь (~94,4 кДж/моль). Важная функция кофермента А заключается в ацетилировании холина до ацетилхолина.

Коферменты НАД и НАДФ входят в состав дегидрогеназ — ферментов, способствующих переносу атомов водорода от одного субстрата к другому:



Действующим началом здесь является никотинамидное кольцо, легко присоединяющее и теряющее два атома водорода.

Итак, пуриновые основания, в особенности аденин, являются основными компонентами вещества наследственности и регуляторов белкового обмена — нуклеиновых кислот, «аккумулятора жизненной энергии» — аденозинтрифосфорной кислоты, ферментов окислительно-восстановительной системы живого организма. Этого вполне достаточно, чтобы оценить всю биологическую важность пуриновых соединений. Однако значение последних далеко не исчерпывается даже участием их в упомянутых фундаментальных жизненных процессах. Пуриновые соединения широко распространены в природе. Мочевая кислота является продуктом распада азотистых соединений в живых организмах и содержится в моче человека и животных. Соли мочевой кислоты составляют основное вещество мочевых камней. Особенно много мочевой кислоты содержится в птичьем помете, а экскременты удава боа состоят на 90% из аммониевых или калиевых солей мочевой кислоты. Мочевая кислота присутствует и в крови человека.

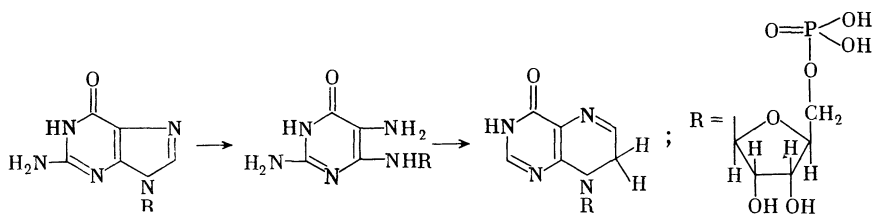
Также часто встречается в природе другое вещество пуринового ряда — гуанин. Так, оно придает чешуе рыб серебристую окраску. Найдено, что содержание гуанина в чешуе меняется в зависимости от окружающей среды, что является причиной меняющейся «камуфляжной» окраски рыб.

Продукты распада азотистых органических соединений ксантин и гипоксантин содержатся в различных биологических тканях.

Алкалоид кофеин содержится во многих растениях, но более всего в чайных листьях и кофейных зернах (от 1 до 5%). Алкалоид теобромин содержится главным образом в бобах какао, алкалоид теofilлин — в чайных листьях.

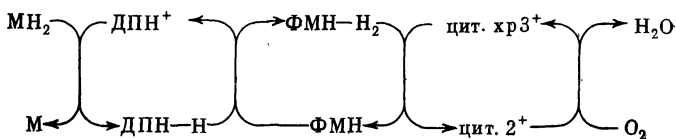
Известно также большое количество природных веществ, содержащих различные соединения метилированных пуринов, замещенных аминопуринов.

Как уже говорилось, птеридиновые соединения также широко распространены в природе. Исходными веществами для биосинтеза птеридинов обычно служат пуриновые соединения:



Отличительными физическими и химическими свойствами природных птеридинов являются чувствительность к свету и способность к флуоресценции, хотя не эти свойства определяют роль птеридиновых веществ в биологических процессах. Птеридиновая система в свободном состоянии является довольно сильным электроакцептором, а в восстановленных формах — хорошим электронодонором. Благодаря легкости перехода из восстановленного в окисленное состояние и наоборот соединения, содержащие птеридиновую систему, подобно пиридиннуклеотидам, осуществляют перенос электронов и протонов в окислительно-восстановительных процессах в живых организмах. Такими веществами являются прежде всего рибофлавины. Они представляют собой коферментную группу так называемых флавопротеидов — белковых ферментов. Эта коферментная группа может быть описана либо как 6,7-диметил-9-(*D*-1-риботил)-изоаллоксазин-5-фосфат (ФМН), либо как соединение, состоящее из двух частей 6,7-диметил-9-(*D*-1-риботил)-изоаллоксазина-5-фосфата и адениннуклеотида, соединенных между собой фосфорноэфирной связью (ФАД). Поскольку нас интересует главным образом птеридиновая структура, можно учитывать коферментную группу только в виде фрагмента ФМН.

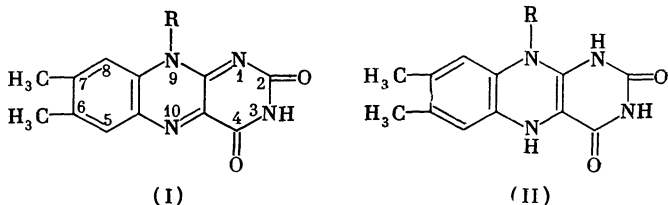
Если представить себе процесс жизни как потребление и отдачу солнечной энергии живым организмом, то именно его окислительно-восстановительная ферментная система позволяет экономно распределить поступающую энергию между всеми клетками, использовать ее с необычайно высоким коэффициентом полезного действия и соразмерить масштабы потребления энергии в зависимости от конкретных условий. Основной вид деятельности такой окислительно-восстановительной системы — передача по цепи специальных ферментов протонов, электронов и некоторых других заряженных частиц. Основными группами окислительно-восстановительных ферментов в этой цепи являются: 1) пиридинпротеиды, 2) флавопротеиды и 3) цитохромы. (Сведения о пиридинпротеидах см. гл. VI настоящей книги. Что касается цитохромов, то они целиком относятся к области биохимии и не могут быть детально рассмотрены в рамках химии гетероциклических соединений.) Цепь окислительно-восстановительных ферментов в живом организме составлена с учетом повышающегося окислительно-восстановительного потенциала по мере продвижения заряженных частиц по цепи:



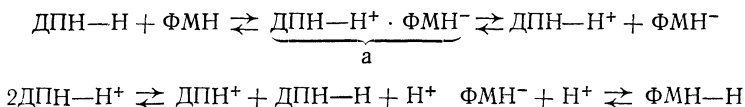
Окислительно-восстановительные потенциалы для основных групп ферментов приведены ниже:

Система	E'_0 , В
Активированный МН_2	-0,45
Пиридиннуклеотиды	-0,32
Флавопротеиды	-0,12
Цитохромы С	+0,26
O_2	+0,82

Флавопротеиды следуют за пиридинпротеидами, и если окисленные пиридинпротеиды легко восстанавливаются субстратом, то окисленные флавопротеиды (I) еще легче восстанавливаются пиридинпротеидами до структуры (II). Обратная реакция, т. е. восстановление пиридинпротеидов восстановленными флавопротеидами, не должна происходить вследствие большого окислительно-восстановительного потенциала последних:



Иными словами птеридиновая система обладает более сильными электроноакцепторными свойствами, чем пиридиновая. Вот как выглядит перенос электрона и протона от пиридинпротеидов к флавопротеидам:



В то время как $\text{ФМН}-\text{Н}$ обладает способностью к автоокислению в силу малой энергии высшей заполненной молекулярной орбитали (разрыхляющая орбиталь!), $\text{ДПН}-\text{Н}$ такой способностью не обладает. Следовательно, флавопротеиды могут играть роль «внутреннего двигателя» в цепи переноса электронов и протонов.

Величины энергий молекулярных орбиталей для этих соединений приведены в табл. 27.

Нужно сказать, что окислительно-восстановительные процессы, происходящие в организме с участием рибофлавиновых коферментов, сопровождаются перераспределением энергии молекулярных орбиталей: окислительной форме кофермента соответствует наиболее низкое значение энергии высшей свободной орбитали, а восстановленной форме — наиболее высокое значение энергии высшей занятой орбитали. Таким образом, коферменты в окисленной форме должны легко принимать электроны, а коферменты в восстановленной форме — легко отдавать

Т а б л и ц а 27

Соединение	Энергия высшей занятой молекулярной орбитали, кДж	Энергия высшей свободной молекулярной орбитали, кДж
ДПН ⁺	77,8	—26,2
ДПН—Н	22,5	—68,2
ФМН	37,5	—25,5
ФМН—Н	—7,5	—71,2

электроны. Следует также отметить, что захват электрона окисленной формой флавопротеида ведет к увеличению энергии делокализации изоаллоксазинового кольца на 37,8 кДж/моль. Окислительно-восстановительный потенциал, энергия высшей и высшей молекулярных орбиталей, изменение энергии делокализации — все это нашло выражение в той важной роли, которую играет птеридиновая структура в деятельности живого организма. Вместе с тем положение рибофлавинов в сложной системе окислительно-восстановительных процессов в организме строго определено и является, по-видимому, наиболее целесообразным. ФМН без фосфорного остатка получил название витамина В₂.

Обратимся теперь к ферментам, в состав которых входит тетрагидрофолиевая кислота. Она не входит в цепь переноса электронов и протонов подобно флавопротеидам, но является коферментной группой у ферментов, катализирующих перенос одноуглеродных групп.

К реакциям, катализируемым коферментом тетрагидрофолиевой кислотой, относятся: а) введение одноуглеродных фрагментов С² и С⁸ в скелет пурина при биосинтезе пурина; б) синтез тимина, включающий метилирование урацилнуклеозида (нуклеиновые кислоты); в) перенос окислительной группы между серином и глицином; г) превращение гистидина в глутаминовую кислоту; д) синтез холина и метионина (метилирование).

К одноуглеродным группам, которые могут переноситься в процессе метаболизма с помощью ФН₄, относятся: формильная группа —СН=О, формиминогруппа —СН=NH, группа —СН₂ОН и метильная группа.

Предполагается, что процесс переноса таких групп состоит из трех стадий: а) присоединение группы к ФН₄ и образование комплекса [группа —ФН₄]; б) активация полученного комплекса, в) отдача группы соответствующему акцептору.

В настоящее время фолиевую кислоту относят к веществам с витаминной активностью, улучшающим белковый и углеводный обмен в организме.

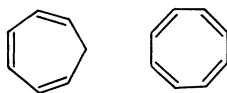
Литература к главе VIII

- Збарский . И., Иванов И. И., Мардашев С. Р. Биологическая химия. М., Медгиз, 1960.
- Штрауб Ф. Б. Биохимия. Будапешт, 1963.
- Фердман Д. Л. Биохимия. М., Высшая школа, 1966.
- Косовер Э. Молекулярная биохимия. М., Мир, 1964.
- Волькенштейн М. В. Молекулы и жизнь. М., Наука, 1965.
- Грин Д., Гольдбергер Р. Молекулярные аспекты жизни. М., Мир, 1968.
- Роуз С. Химия жизни. М., Мир, 1969.
- Асатиани В. С. Химия нашего организма. М., Наука, 1969.
- Орехов А. П. Химия алкалоидов. М., Изд. АН СССР, 1955.
- Дörke W. Введение в химию алкалоидов. Berlin. Akad. Verlag, 1968.
- Генри Т. А. Химия растительных алкалоидов. М., Госхимиздат, 1956.
- Садыков А. С. Химия алкалоидов *Anabasis aphylla*. Ташкент, 1956.
- Садыков А. С. Успехи и задачи в области химии алкалоидов. — Научные труды. Ташкентск. ун-та, вып. 341, 3—14, 1968.
- Березовский В. М. Химия витаминов. М., Пищепромиздат, 1959.
- «Витамины и витаминные препараты». М., Медицина, 1973.
- Жунгиетуг Г. И., Дорофеев Г. Н. Успехи в области химии стероидных гетероциклов. — Усп. хим., 36, № 1, 4876, 1967.
- Яхонтов Л. Н. Химия хинуклидина. — Усп. хим., 38, № 6, 1038—1071, 1969.
- Агбалян С. Г. Синтетические аналоги алкалоида резерпина. — Усп. хим., 30, № 9, 1175, 1961.

Глава IX

СЕМИЧЛЕННЫЕ И ВОСЬМИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

Первые сведения о семичленных и восьмичленных гетероциклах появились давно. Однако интенсивное изучение этих соединений характерно лишь для последних лет. Поэтому в подавляющем большинстве монографий, посвященных гетероциклическим соединениям, нет раздела, описывающего семи- и восьмичленные гетероциклы. Можно назвать две причины повышенного интереса исследователей к этим гетероциклам в настоящее время. Во-первых, некоторые производные семи- и восьмичленных гетероциклов оказались ценными лекарственными веществами, во-вторых, эти гетероциклы представляют собой удобные объекты для дальнейшего толкования проблемы ароматичности и антиароматичности. Семи- и восьмичленные циклические углеводороды с сопряженными двойными связями



нельзя отнести к ароматическим соединениям.

Но если семичленные циклы могут приобрести ароматические свойства после превращения их в соединения типа катиона тропилия, то восьмичленные циклы так и остаются циклическими полиенами и представляют собой исключительно удобные соединения для построения гипотез о переходном состоянии между системой ароматического сопряжения и системой полиенового сопряжения. Это особенно важно, поскольку количественная оценка понятий ароматичности и антиароматичности зависит от величины электронной стабилизации или дестабилизации в циклической сопряженной системе по сравнению с величиной энергии сопряжения в соответствующем линейном аналоге.

В стереохимии семи- и восьмичленных гетероциклов большое место занимает изучение трансаннулярного эффекта неподеленной электронной пары гетероатома, а также образование внутримолекулярных водородных связей.

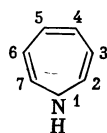
Как известно, в результате деформации валентных углов семичленные циклы менее устойчивы, чем пяти- и шестичленные циклы. В восьмичленных циклах устойчивость кольца продолжает понижаться, причем выход отдельных атомов из плоскости кольца в определенных конформациях такой молекулы существенно влияет на прочность и реакционную способность цикла. Введение гетероатома в семи- и восьмичленные циклы изменяет в них распределение элект-

тронной плотности. Одновременно меняются и пространственные характеристики этих молекул, поскольку между электронным состоянием молекулы и ее геометрической структурой существует прямая связь. С другой стороны, геометрическая структура молекулы определяет реакционную способность неподеленной электронной пары гетероатома. Для семи- и восьмичленных гетероциклов возможно возникновение квазиароматических фрагментов в молекуле. В связи с этим расширяется диапазон свойств этих гетероциклов, но появляются затруднения в их классификации.

1. Семичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Азепины

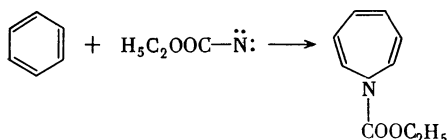
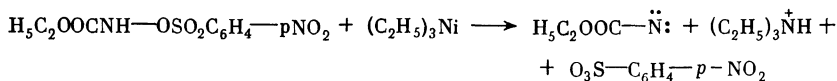
Азепин представляет собой семичленный гетероцикл с одним атомом азота. В зависимости от расположения атома азота по отношению к двойным связям азепин может быть изображен в виде пяти изомеров. Нумерация начинается с атома азота:



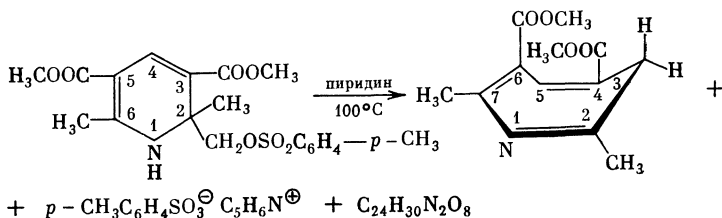
1H - азепин

Положение двойных связей обозначается с помощью «экстра»-атомов водорода 1H, 2H и т. д., что соответствует насыщенным атомам углерода или азота.

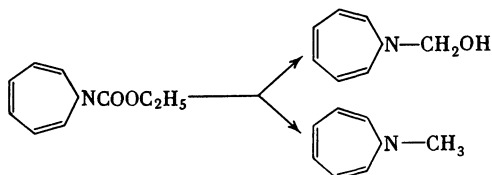
Азепин и его многие N-замещенные производные — малоустойчивые соединения, чувствительные к действию кислорода воздуха. Наличие электроноакцепторных заместителей во всех случаях ведет к стабилизации азепинового цикла. Среди реакций получения азепинов наиболее интересными являются реакция нитрена с бензолом (реакция α -элиминирования) и расширение дигидропиридинового кольца до азепинового. В первом синтезе сначала получается синглетный нитрен путем щелочного разложения, например, N-(*p*-нитробензолсульфокси)уретана, который затем реагирует с бензолом, давая N-карбоэтоксиазепин:



Получение азепинового цикла при расширении дигидропиридинового кольца описано на примере 3,5-дикарбометокси-2,6-диметил-2-тозилосиметил-1,2-дигидропиридина:

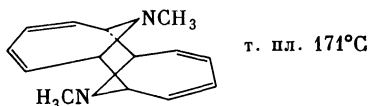


При восстановлении N-карбоэтоксазепина с помощью LiAlH_4 при -15°C был получен N-метилолазепин:



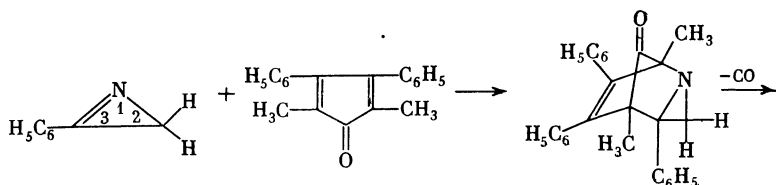
т. кип. 20°C (0,01 мм рт. ст.)

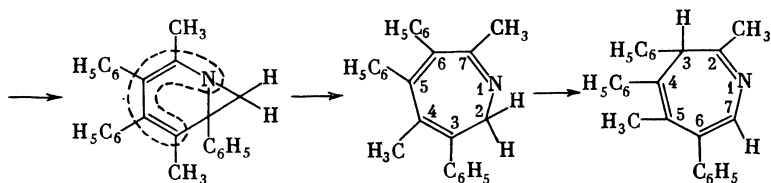
N-Метилолазепин и N-метилазепин — термически неустойчивые светло-желтые масла, выделенные при помощи пикратов. N-Метилазепин гидрируется в присутствии никеля Ренея (20°C) до N-метилгексаметиленimina. Получен димер N-метилазепина — бесцветное кристаллическое вещество:



Структура этого соединения доказана УФ- и ЯМР-спектрами, расчетом дипольного момента (0,5 D) и данными количественного гидрирования. Димер N-метилазепина образует моно соль с иодистым метилом, которая может быть подвергнута гофмановскому расщеплению. При этом получается производное циклодекапентаена.

Интересно также образование азепинового кольца в результате взаимодействия 2-фенил-1-азирина с 2,5-диметил-3,4-дифенилциклопентадиеноном.

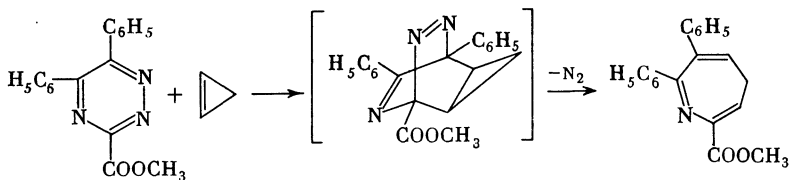




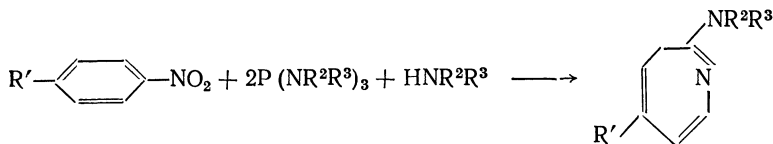
Возможный механизм этой реакции предполагает нормальное циклоприсоединение по Дильсу—Альдеру с образованием напряженного аддукта, который затем подвергается хелетропной фрагментации с переходом в азаноркарадиен.

После разрешенной по симметрии электроциклической перегруппировки азаноркарадиена в его валентный таутомер азациклопептаиен (или 2Н-азепин) следует 1,5-супраповерхностный сигматропный сдвиг водорода от положения 2, что приводит к возникновению термодинамически более стабильного 3Н-азепина.

Другим примером циклоприсоединения по Дильсу—Альдеру с образованием азепинового кольца является реакция 1,3,4-триазина с циклопропеном:

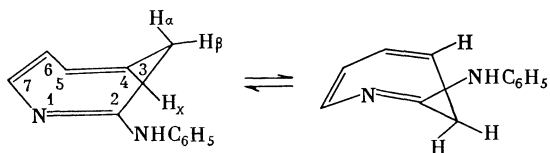


Значительный препаративный интерес представляет синтез азепинов из *para*-производных нитробензола и диэтиламина в присутствии трифенил- или трибутилфосфина:



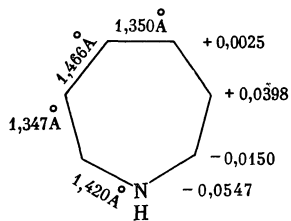
Азепины изоэлектронны аниону циклопептатриена и не обладают ароматическими свойствами. Согласно квантовомеханическим расчетам они носят отчетливо выраженный полиеновый характер: сильная локализация π -электронов при азоте и двойных связях с небольшой тенденцией к делокализации. Твердо установлено, что молекула азепина существует в виде конформации «ванна», т. е. она непланарна. Рентгеноструктурный анализ показал, что в производных 1Н-азепина атомы С², С³, С⁶ и С⁷ лежат в одной плоскости (с отклонением не более 0,02 Å), а N¹, С⁴ и С⁵ отстоят от этой плоскости соответственно на 0,60, 0,58 и 0,54 Å.

Лабильность азепинового цикла проявляется в медленно происходящих без особого влияния внешних факторов стереохимических изменениях. При этом конформационные изменения протекают в трех направлениях. Первое из них связано с переходом одной конформации «ванна» азепинового цикла в другую:

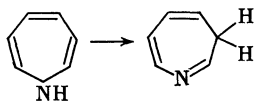


Фиксирование существования обеих конформаций возможно лишь при низкой температуре -75°C с помощью ЯМР-спектра (появление двух дублетов 1,74 м. д. и 3,64 м. д.). При обычной температуре такое фиксирование становится невозможным, поскольку возникает своеобразный «рацемат» обеих конформаций (появление одного дублета 2,80 м. д.). Второй вид изменений происходит одновременно с первым и связан с инверсией атома азота кольца. Последняя особенно заметна при наличии заместителя при атоме азота. Третье изменение является следствием первого: асимметричность семичленного кольца при низких температурах приводит к неравноценности атомов H^{α} и H^{β} . При повышении температуры неравноценность этих атомов становится все менее заметной.

Как полиеновая система азепиновый цикл должен довольно легко вступать в реакцию электрофильного присоединения. Однако квантово-механические расчеты распределения электронной плотности показали, что двойные связи в азепине, по-видимому, обладают малой реакционной способностью в этом отношении:

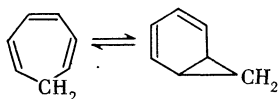


Здесь, несомненно, сказывается индуктивный эффект атома азота, вызывающий сдвиг электронной плотности в кольце и дезактивирующий двойные связи. Получение экспериментальных доказательств инертности двойных связей в 1Н-азепине затруднено, поскольку незамещенный по азоту 1Н-изомер очень нестабилен и быстро перегруппировывается в 3Н-изомер за счет небольшого выигрыша в энергии делокализации π -электронов кольца (0,96 кДж/моль):

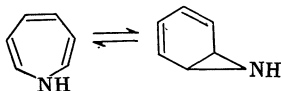


Большая стабильность 3Н-азепинов подтверждена опытным путем. Все известные 3Н-азепины имеют заместители в положении 2. Попытки получить незамещенные 3Н-азепины пока не увенчались успехом. В 3Н-азепинах двойная связь N1—C2 чувствительна к присоединению. Об этом свидетельствует замещение 2-этоксигруппы в 3Н-азепине на аминогруппу, протекающее, по-видимому, по механизму присоединения—отщепления.

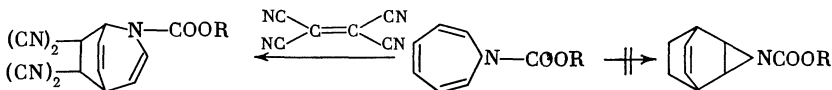
Одна из интересных проблем в химии азепинов — валентная таутомерия этих соединений. Она, по-видимому, охватывает подобные явления во всех семичленных циклах, начиная с циклогептатриена:



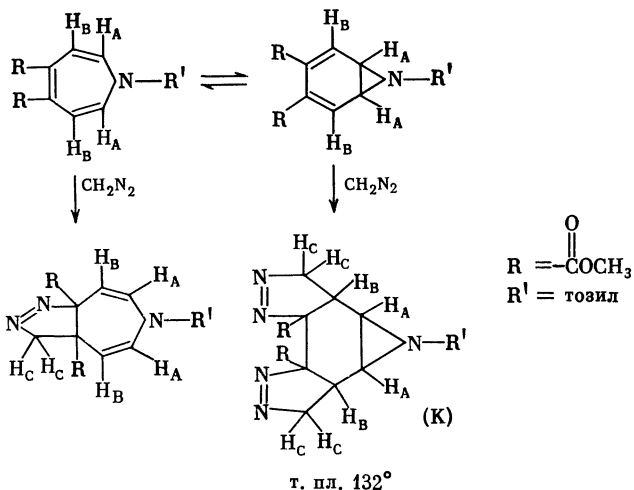
Но если для углеводородов и их некоторых гетероциклических аналогов наличие валентной таутомерии моноцикл \rightleftharpoons бицикл установлено, то в случае азепинов до сих пор ведется дискуссия, существует ли в равновесии с азепиновой N-норкарбадиеновая структура:



Например, результат 1,4-циклоприсоединения тетрацианэтилена к N-карбоалкоксиазепину свидетельствует о том, что оно происходит только при наличии азепиновой структуры, а не N-норкарбадиеновой:

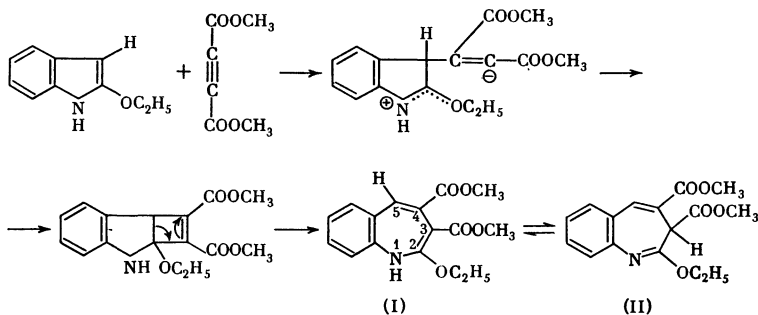


Промежуточное образование N-норкарбадиеновой структуры при расширении дигидропиридинового цикла до азепинового ряд исследователей также отвергают. Вместе с тем в последнее время появились работы, где наличие равновесия азепин \rightleftharpoons бензолимин доказывается с помощью спектров ЯМР. В одной из таких работ приводится ряд превращений N-тозил-4,5-бис (метоксикарбонил)азепина, в которых фиксируются продукты, указывающие на существование N-норкарбадиеновой структуры:

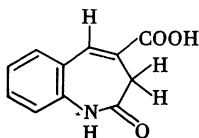


Продукт (К) был выделен в виде кристаллического вещества. Константы $J_{H_A H_B}$, которые при этом были определены из спектров ЯМР, для изображенных соединений равны примерно 5 Гц и свидетельствуют о *цис*-конфигурациях пиразолиновых и азиридинового колец.

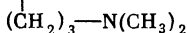
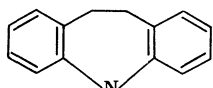
Производное азепина — 2-этоксi-3,4-диацетоксi-3*H*-бенз[*f*]-азепин может быть получено действием диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты на 2-этоксиндол:



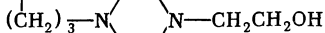
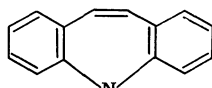
Изображенный механизм подтверждается исследованиями, связанными с реакциями эфира ацетиленкарбоновой кислоты с циклическими енаминами. Диенамины, которые получают при этом, проходят промежуточную стадию образования циклобутановых производных. Последние даже можно выделить из сферы реакции. Структура (II) термодинамически более стабильна и прототропное превращение в (I) происходит либо при нагревании до 200°C, либо при действии *трет*-бутилата калия. Строение бензазепина (II) доказано с помощью ИК- и ЯМР-спектров. При щелочном омылении бензазепина (II) и последующем подкислении происходит декарбоксилирование, гидролиз простой эфирной связи и образование следующего продукта 3*H*-бенз[*f*]-азепин-2-он-4-карбоновой кислоты:



Производные азепина в последнее время нашли широкое применение в фармакологии, особенно частично или полностью гидрированные азепины, бензазепины и дибензазепины. В основном эти вещества оказывают антидепрессивное, импульсное действие на психику человека (имипрамин, инсидон):



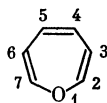
имипрамин (имизин)



инсидон

Оксепины

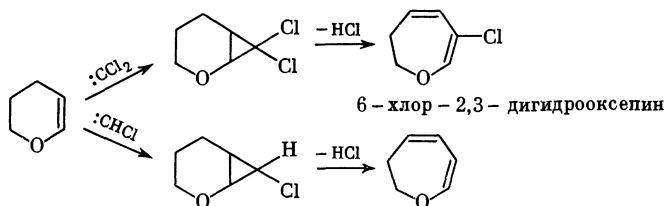
Оксепин является кислородным аналогом азепина:



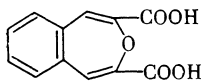
Сам оксепин еще не получен, видимо, из-за его неустойчивости, но некоторые бензоксепины и дибензоксепины оказались достаточно стабильными. В 1963 г. был синтезирован 4,5-дигидрооксепин путем пиролиза симметричного дивинилэтиленкарбоната:



Дигидрооксепины могут быть также получены при реакции дигалокарбена с дигидропираном:

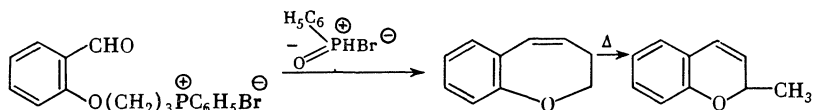


Особенно стабильными оказались те бензоксепины, которые имели электроакцепторные заместители:



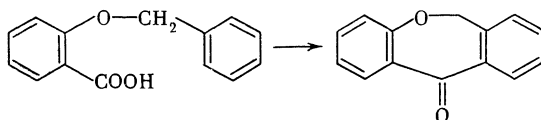
Напротив, электронодонорные заместители или сокращение числа двойных связей уменьшали стабильность бензоксепинов.

По интрамолекулярной реакции Виттига был получен 2,3-дигидробензоксепин:



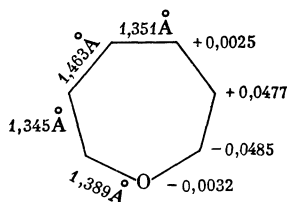
В ходе эксперимента было показано, что 2,3-дигидробензоксепин при кипячении в спиртовом растворе натрия превращается в 2-метил-3-хромен. Это исключительный случай, когда семичленный кислородсодержащий гетероцикл превращается в новый гетероцикл с сохранением атома кислорода в кольце. Механизм реакции еще не известен.

Из *o*-феноксиметилбензойной кислоты при замыкании кольца с помощью эфира полифосфорной кислоты был получен 4,7-дигидробенз[*b*, *e*]оксепин-4-он:

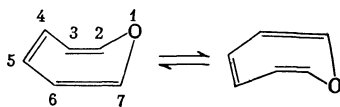


Это соединение вступает в реакцию Гриньяра по карбонильной группе и образует соответствующий карбинол.

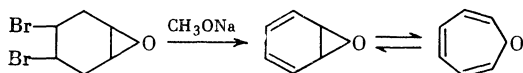
Оксепин не является ароматическим соединением, но более стабилен, чем азепин, по-видимому, за счет небольшой положительной энергии делокализации (0,5 кДж/моль). Распределение электронной плотности в оксепине напоминает азепин:



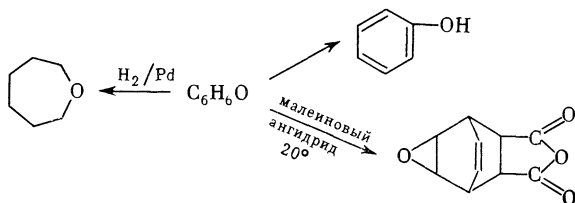
Оксепин — полиеновая система с относительно реакционноспособными двойными связями. Спектр ЯМР показывает, что оксепин существует в двух равновесных конформациях «ванна»:



Проблема валентной таутомерии оксепина в отличие от азепина изучена более широко. Получены данные, доказывающие существование оксепин-бензолксидной таутомерии. В этом отношении весьма поучительны исследования, проведенные Е. Фогелем с сотрудниками в 1967 г. При действии метилата натрия на 4,5-дибром-1,2-эпоксидциклогексан был получен продукт состава C_6H_6O с 80%-ным выходом, быстро изомеризующийся в фенол. Авторы предположили, что выделенный продукт представляет собой таутомерную смесь оксепина и бензолксида:

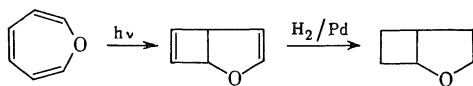


При взаимодействии с кислотами, малеиновым ангидридом и при восстановлении его в условиях гетерогенного катализа были получены соответственно фенол, аддукт с малеиновым ангидридом и оксепан:



Образование последнего свидетельствует о наличии в таутомерной смеси оксепина, а образование аддукта — о наличии бензолксида.

При облучении вещества C_6H_6O был получен 2-оксобцикло [3.2.0] гептадиен-3,6, который при каталитическом восстановлении дал термически стабильный 2-оксобцикло [3.2.0] гептан:



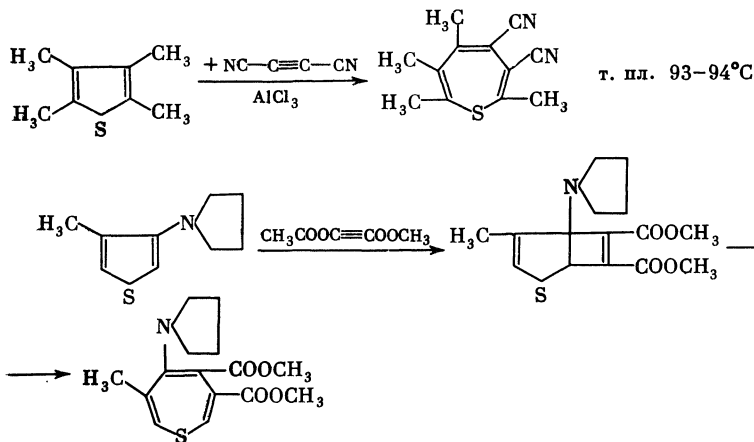
Результат этих превращений свидетельствует в пользу оксепиновой природы исходного продукта.

Проблема валентной таутомерии оксепина продолжает оставаться актуальной. Выяснение условий таутомерного равновесия и его сдвига необходимо для синтеза чистого оксепина и его производных.

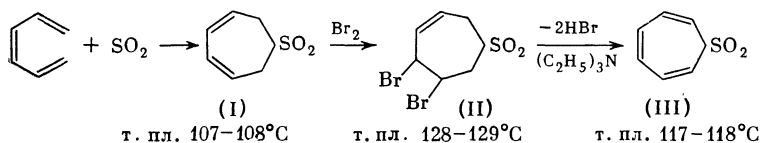
Тиепины

Серусодержащий аналог азепина — тиепин — по своей электронной структуре также не может быть отнесен к ароматическим соединениям. Вместе с тем для него известны специфические химические реакции, обусловленные электронной природой атома серы.

В 1972 г. появились сообщения о синтезе моноциклического тиепина из тиофена и производных ацетилена:



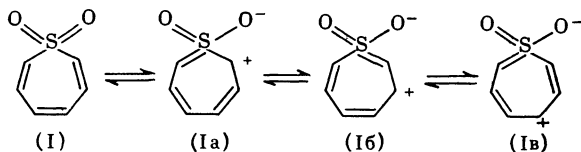
Относительно высокая стабильность полученных тиепинов объясняется наличием электроноакцепторных заместителей, которые, снижая электронную плотность в 8 π-электронной циклической системе, способствуют уменьшению формальной антиароматичности тиепина. В препаративной практике наиболее распространены методы получения не самого тиепина, а его 1,1-диоксида — стабильного соединения, довольно легко вступающего во взаимодействие с другими веществами. В литературе описан несложный синтез тиепин-1,1-диоксида:



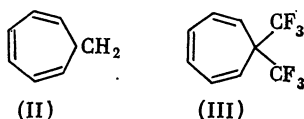
При 1,6-присоединении SO_2 к *цис*-гексатриену сначала получается 2,7-дигидротиепин-1,1-диоксид (I). Бромирование соединения (I) приводит к образованию *цис*- или *транс*-3,4-дибром-2,3,4,7-тетрагидротиепин-1,1-диоксида (II), который при взаимодействии с триэтиламином дает сам тиепин-1,1-диоксид (III). При 100°C последний разлагается на бензол и SO_2 .

Согласно некоторым квантовомеханическим расчетам тиепин-1,1-диоксид представляет собой локализованную триеновую структуру, хотя рентгеноструктурный анализ и предполагает наличие резонанс-

ного гибрида при описании кристаллической структуры тиепин-1,1-диоксида (Ia—Ib):



Теоретические исследования структуры тиепина-1,1-диоксида направлены в настоящее время на выявление степени делокализации электронов в цикле при непланарности молекулы этого соединения. Тиепин-1,1-диоксид существует, главным образом, в виде конформации «ванна». Однако его молекула, по-видимому, более плоская по сравнению с молекулой циклогептатриена (II) или 7,7-бис-(трифторметил) циклогептатриена:



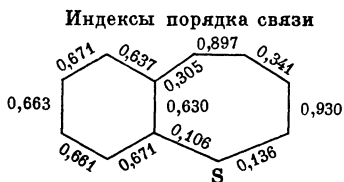
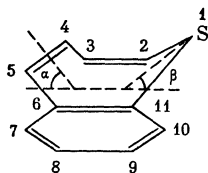
Анализ ЯМР-спектров этих трех соединений показал следующее. Константа взаимодействия $J(3, 4)$, которая увеличивается при уменьшении двугранного угла между $\text{H}^3\text{C}^3\text{C}^4$ и $\text{C}^3\text{C}^4\text{H}^4$, в (I) равна 6,96 Гц, в (II) — 5,58 Гц, в (III) — 6,86 Гц. Известно, что структура (II) сильно непланарна, а структура (III) — более планарна. Отсюда структура тиепин-1,1-диоксида (I) должна быть еще более планарной. Константа $J(4,5)$ в (I), равная 11,98 Гц, больше, чем в (II) (10,67 Гц) и в (III) (10,37 Гц), и приближается к значению константы J в этилене (11,5 Гц). Поскольку межатомные расстояния для связи 4—5 всех вышеуказанных соединений и этилена равны (1,333 Å), то изменение констант J свидетельствует об уменьшении угла $\text{H}^4\text{C}^4\text{C}^5$ — $\text{H}^5\text{C}^5\text{C}^4$ в (I) и наличии более плоской структуры углеводородного фрагмента тиепин-1,1-диоксида. На увеличение планарности последнего указывает и изменение константы $J(2,3)$: для (I) — 10,70 Гц, для (II) — 8,58 Гц. Константа $J(2,7)$ в (I) — 2,29 Гц может быть сравнена с соответствующими константами J тиофена (2,85 Гц), фурана (1,60 Гц), пиррола (2,1 Гц) и циклопентадиена (1,94 Гц). Химический сдвиг протонов в тиепин-1,1-диоксиде (в м. д.): 3,323, 3,006, 2,875 для α -, β - и γ -протонов соответственно лежит ближе к области ароматических протонов (для бензола 2,734 м.д.), чем к области циклоолефинов (4,300 м.д.).

Хотя и в растворе, и в кристаллическом состоянии для тиепина-1,1-диоксида определена конформация «ванна», барьер для инверсии кольца оказывается довольно низким (имеется в виду более или менее плоская конформация в том или ином агрегатном состоянии). Возможно, что более плоское строение углеводородного фрагмента тиепин-1,1-диоксида является результатом π -электронной делокализации в цикле, величина которой, впрочем, незначительна.

Донорно-акцепторная роль d -орбиталей в тиепин-1,1-диоксиде неясна, но, по-видимому, образование $d\pi$ — $p\pi$ -связей исключать полностью нельзя.

Стабильные 3-бензотиепины известны уже с 1953 г. Однако стабильный 1-бензотиепин был получен лишь в 1969 г. (преимущественная

конформация — плоская «ванна», двугранный угол $\alpha = 45^\circ$, двугранный угол $\beta = 60^\circ$):



Показано, что 1-бензотиепин содержит почти недеформированное бензольное кольцо, поскольку аннелированное гетероциклическое кольцо состоит из локализованных, недостаточно сопряженных двойных связей (см. диаграмму индексов порядка связи), а неподеленная электронная пара также почти исключительно локализована около атома серы.

Связи C—S очень длинные: 1,742 и 1,763 Å соответственно и приближаются по величине к простой связи C—S. 1-Бензотиепины имеют сильную тенденцию к десульфуризации.

Работы в области химии тиепина и его производных представляют собой не только теоретический интерес, но и практическую ценность. Например, замещенные бензотиепины нашли применение в фармакологии, как лекарственные вещества с анестезирующими, антигистаминными и гипотензивными свойствами.

2. Семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

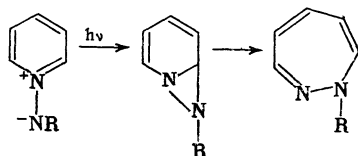
Диазепины

Диазепины представляют собой семичленные циклы, содержащие в кольце два атома азота. В зависимости от расположения атомов в цикле могут быть 1,2-дiazепины, 1,3-дiazепины и 1,4-дiazепины:

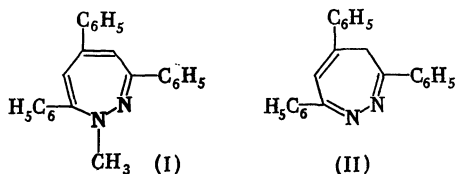


1,2-дiazепин 1,3-дiazепин 1,4-дiazепин

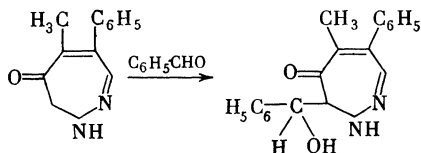
1,2-Дiazепины. Незамещенный 1,2-дiazепин еще не получен, но некоторые его производные удалось синтезировать довольно легко. 1Н-1,2-Дiazепины впервые были синтезированы в 1968 г. через фотохимическую перегруппировку имида 1-иминопиридиния:



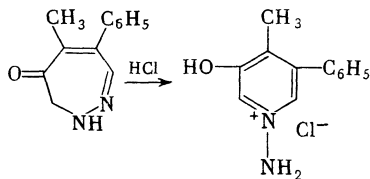
При взаимодействии 2,4,6-трифенилтриапирилеевой соли с метил-гидразином с хорошим выходом образуется 1-метил-3,5,7-трифенил-1,2-дiazецин (I). Та же соль с гидразином дает 3,5,7-трифенил-4Н-1,2-дiazецин (II):



Лучше всего изучено производное 1,2-diazецина — 1,2-diazецин-6-он. В целом 1,2-diazецин-6-он ведет себя как обычный кетон: реагирует с семикарбазидом, гидроксилмином, вступает в альдольную конденсацию:



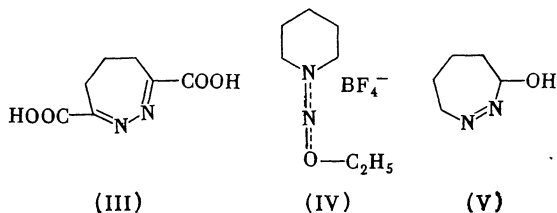
Он легко претерпевает сужение цикла с вытеснением из цикла либо N1, либо



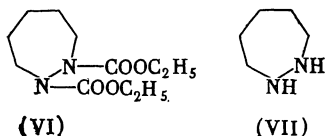
C⁶ и восстанавливается с помощью NaBH₄ до соответствующего diaзепина.

Кроме 1,2-diazецинов, содержащих три сопряженные двойные связи, известны их частично или полностью восстановленные формы. При этом необходимо сделать следующее замечание. В некоторых зарубежных работах 1,2-diazецинами называются полностью гидрированные формы этих соединений, что вносит известную путаницу в номенклатуру гетероциклов. Не вдаваясь в дискуссию по этому вопросу, мы будем называть наиболее ненасыщенные семичленные гетероциклы с двумя атомами азота diaзепинами, а восстановленные формы обозначать большим Н. Полностью восстановленную форму diaзепинов, по-видимому, правильно называть пергидродiazепинами. В процессе исследования 1,2-diazецинов были получены их производные с двумя двойными связями, с одной двойной связью и пергидродiazепины. Так, при взаимодействии α, α'-диоксопимелиновой кислоты с гидра-

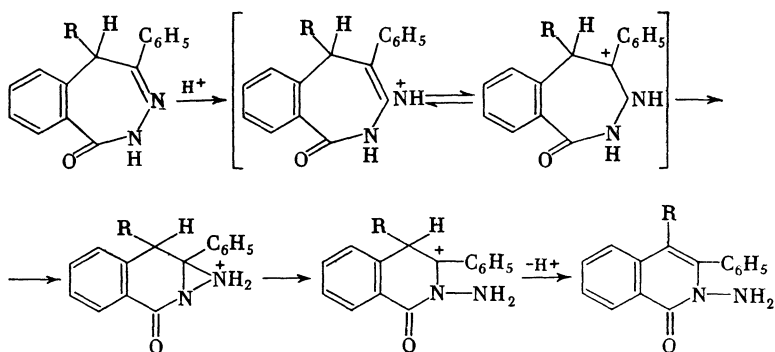
зингидратом была получена 4,6-дигидро-5Н-1,2-дiazепиндикарбоновая 3,7-кислота (III):



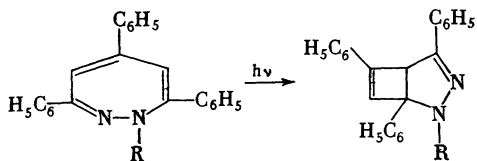
При обработке фторбората *o*-этилнитрозо-N-пиперидиния (IV) раствором карбоната натрия был получен 3,4,5,6-тетрагидро-7Н-1,2-дiazепин-3-ол (V). Структура этих соединений была подтверждена спектральными данными. Наконец, пергидро-1,2-дiazепин (VII) образуется при гидролизе продукта конденсации (VI) 1,2-дикарбэтоксигидразина и 1,5-дибромпентана в диметилформамиде в присутствии K_2CO_3 :



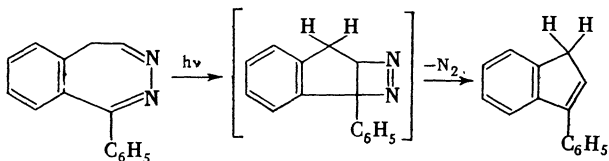
1,2-Дiazепины легко претерпевают сужение цикла или его преобразование. Механизм перегруппировки в diaзепиновом кольце, ведущей к сужению цикла, обычно включает внутрициклическое взаимодействие атома азота гидразинового фрагмента и карбониевого центра с образованием промежуточного трехчленного цикла, после раскрытия которого возникает экзоциклическая аминогруппа:



Фотолиз производных 1,2-дiazепинов при низких температурах также приводит к сужению гетероцикла без выделения азота:

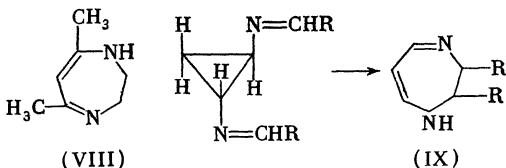


Лишь при повышении температуры происходит образование инденовой структуры:



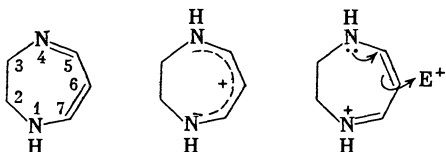
Легкость превращения 1,2-дiazепинов в бидециклические соединения согласуется с теоретическим положением о том, что $4n\pi$ -антихюккелевские системы (в том числе и 8π -электронные системы) в силу электронной дестабилизации склонны к валентной изомерии с образованием бициклов.

1,4-Диазепины. Сам 1,4-дiazепин еще не получен. Зато частично и полностью гидрированные 1,4-дiazепины получают довольно легко различными способами. Дигидро-1,4-дiazепины могут быть синтезированы при взаимодействии β -дикетона с этилендиамином (VIII):



Новым методом получения дигидро-1,4-дiazепинов является изомеризация некоторых шиффовых оснований циклопропанового ряда (IX).

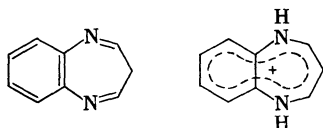
2,3-Дигидро-1,4-дiazепины, как основания, образуют в кислой среде симметричные мезомерные катионы:



Резонансная энергия катионов такова (приблизительно 75,6 кДж/моль), что они частично теряют свойства непредельных соединений, вступают в реакцию электрофильного замещения (в положение 6) подобно бензойным соединениям. Их можно отнести к так называемым квази-ароматическим соединениям (ср. металлические производные ацетилацетонатов). Для них известны следующие реакции

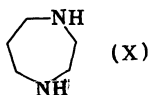
замещения: нитрование, галогенирование, азосочетание, восстановление нитропроизводных до аминов, реакция Зандмейера.

Напротив, 2,3-дигидро-2,3-бензо-1,4-дiazепины не показывают ароматических свойств, являются слабыми, нестабильными соединениями:

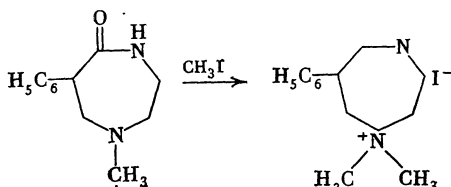


Красные кристаллы катионов — 12 π-электронные системы, не вступают в реакцию электрофильного замещения, хотя и устойчивы в кислых растворах.

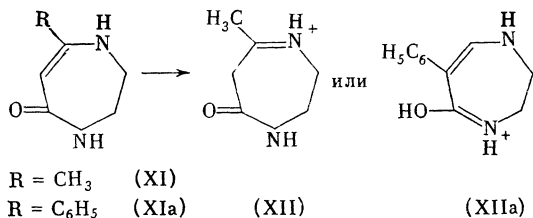
Пергидро-1,4-дiazепины (X) синтезируются из 1,3-дигалогенных соединений и этилендиамина или при расширении пиридинового гетероцикла:



Реакции 1,4-дiazепинов похожи на реакции пиперазина. Пергидро-1,4-дiazепины являются сильными основаниями и легко образуют соли, обычно в положении N¹:

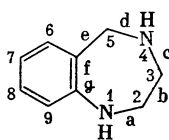


В неполностью восстановленных 1,4-дiazепинах наблюдается, в известных условиях, перемещение двойных связей. Например, при протонизации соединения (XI) возникает катион (XII), а при протонизации (XIa) — катион (XIIa):

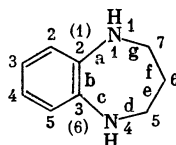


Бензо-1,4-дiazепины изучены довольно хорошо, возможно, вследствие перспективы их практического использования в качестве ле-

карствённых веществ. Наибольшее число работ в последнее время выполнено по двум изомерам бензо-1,4-диазепина — бензо(f)-1,4-диазепинам и бензо(b)-1,4-диазепинам. Второй изомер называют иногда бензо-1,5-диазепином. Различие между этими изомерами заключается в положении аннелированного бензольного кольца по отношению к гетероатомам в диазепиновом цикле. Положение бензольного ядра относительно гетероатомов в бензо-1,4-диазепинах удобнее всего отметить с помощью латинских прописных букв в соответствии с порядком нумерации:

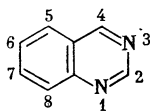


бензо(f)-1,4-диазепин
(1,4-бензодиазепин)



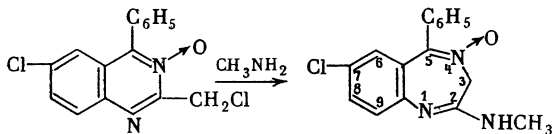
бензо(b)-1,4-диазепин
(1,5-бензодиазепин)

Полностью ненасыщенные бензо(f)-1,4-диазепины были получены в 1959 г. Исходными веществами в их синтезах с тех пор служат, главным образом, производные хиназолина:



хиназолин

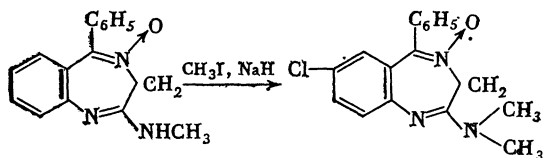
Так, при действии метиламина на 2-хлорметил-6-хлор-3-окись хиназолина была получена 4-окись-7-хлор-5-фенил-2-метиламино-3Н-бензо(f)-1,4-диазепина (хлордiazепоксид):



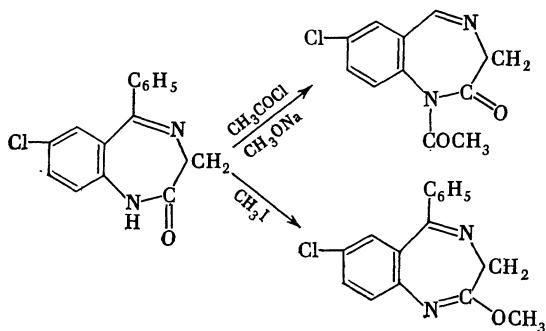
Хлорид хлордiazепоксида известен в фармакологии под названием либриума или элениума. Механизм этой реакции, по-видимому, сводится к следующему. Первая стадия включает в себя атаку нуклеофильного метиламина на положительный атом углерода в положении 2 хинозолинового цикла. На второй стадии происходит разрыв связи C^2-N^3 , причем главную роль при этом играет сильный индуктивный эффект оксидного азота. Третья стадия — образование новой $C-N$ связи и семичленного кольца.

Бензо(f)-1,4-диазепины — весьма реакционноспособные соединения, однако не за счет двойных связей в диазепиновом кольце. Больше того, наблюдается повышение общей реакционной способности бензо(f)-1,4-диазепинов по мере уменьшения их ненасыщенности. Наиболее активными реакционными центрами в этих веществах являются атомы

азота. Причем их активность также повышается с уменьшением ненасыщенности атома азота. Например, алкилирование в самых бензо(f)-1,4-дiazепинах при наличии заместителей — амино- или оксигруппы — протекает, главным образом, по этим группам:

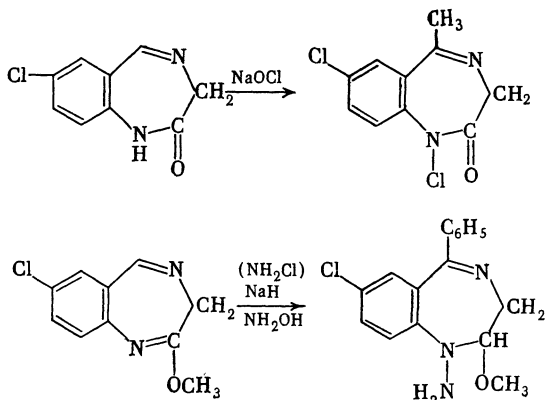


1,2-Дигидро-3Н-бензо(f)-1,4-дiazепиноны ацилируются уже по азоту diaзепинового цикла, хотя алкилирование обычно происходит по енолизированной карбонильной группе:



Алкилирование и ацилирование 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-бензо(f)-1,4-дiazепинов протекает гладко по атомам азота кольца. Кинетические исследования этих реакций позволили установить большую основность N⁴ по сравнению с N¹.

Вместе с тем атомы азота в бензо(f)-1,4-дiazепинах могут образовывать лабильные соединения с атомом хлора в положении 1 при галогенировании и аминогруппой в положении 1 при аминировании:

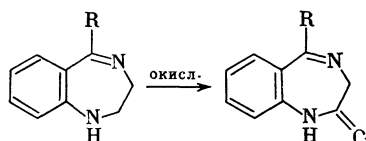


Отсюда можно сделать заключение, что хотя большинство реакций бензо(f)-1,4-дiazепинов связано с участием атомов азота diaзепинового кольца, сама структура этих соединений оказывает на эти атомы определенное дезактивирующее действие. Причину дезактивирующего влияния многие ученые хотели бы увидеть в наличии значительной делокализации π -электронов в diaзепиновом цикле вопреки правилу Хюккеля. Вот почему публикуется большое количество работ, посвященных проблеме ароматичности в семичленных гетероциклах. Разумеется, дезактивация атомов азота — не единственная причина подобных исследований.

Семичленный цикл в бензо(f)-1,4-diazепинах достаточно прочен и устойчив к действию окислителей и восстановителей. 2,3-Дигидро-1H-бензо(f)-1,4-diazепин может быть восстановлен без раскрытия кольца с помощью LiAlH_4 или водорода в присутствии палладия или платины. Продукт восстановления — 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо(f)-1,4-diazепин:

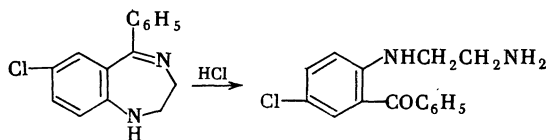


Тот же 2,3-дигидро-1H-бензо(f)-1,4-diazепин окисляется под действием CrO_3 до 2,3-дигидро-1H-бензо(f)-1,4-diazепин-2-она без раскрытия кольца:

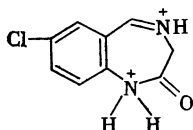


Следует также отметить устойчивость diaзепинового цикла и в реакции нитрования. В этой реакции нитрогруппа занимает либо положение 7 в аннелированном бензольном кольце, либо *мета*-положение в фенильном заместителе. Следовательно, бензо(f)-1,4-diazепиновая структура играет роль электроноакцепторного заместителя.

Раскрытие семичленного кольца происходит при кислотном гидролизе:

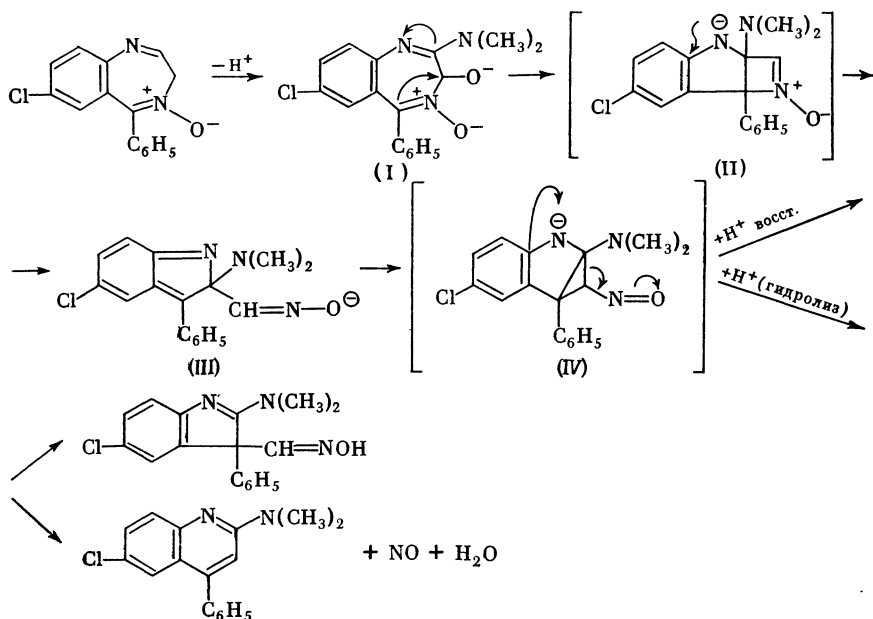


Этой реакции, видимо, предшествует образование двойного катиона:



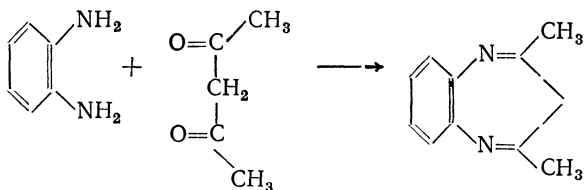
Поскольку в нейтральной и щелочной среде неподеленные электронные пары у атомов азота находятся в сопряжении с бензольными кольцами, то в этих условиях бензо(ф)-1,4-дiazепины более устойчивы. Протонирование атомов азота снимает это сопряжение и ослабляет прочность семичленного кольца.

Как и 1,2-diazепины, 1,4-diazепины легко претерпевают перегруппировки, ведущие к сужению цикла, с образованием уже не инденовых углеводородов, а производных индола или хинолина. Один из механизмов перегруппировки в присутствии оснований приводится ниже:

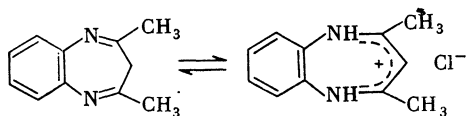


Отрыв протона от C^3 приводит к возникновению аниона (I). Трициклическая система (II) образуется в результате нуклеофильной атаки на более электрофильную двойную амидинную связь (по сравнению с двойной имино-оксидной связью). Соединение (III) получается при раскрытии четырехчленного гетероцикла. Образование промежуточного циклопропанового производного (IV) происходит после перемещения боковой азотиновой связи в направлении C^2 и C^3 с последующей циклизацией. Трициклическое соединение (IV) при восстановлении дает производное индола (индолининовая форма), а при гидролизе — производное хинолина (с выделением окиси азота).

Перейдем теперь к рассмотрению другого изомера — бензо (b)-1,4-дiazепина или бензо-1,5-diazепина. Он может быть получен в результате конденсации *o*-фенилендиамина с ацетилацетоном:

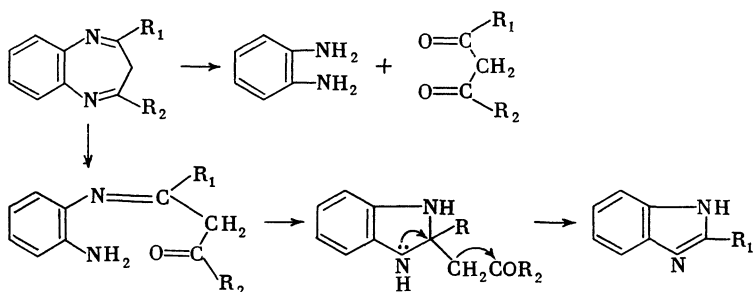


Конденсация идет в слабoкислой среде, поэтому в растворе существует равновесие соль — свободное основание, согласно ИК- и ЯМР-спектром сдвинутое вправо:

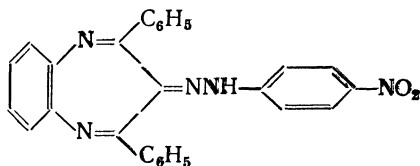


Частично или полностью гидрированные бензо-1,5-diazепины образуются при восстановлении бензо-1,5-diazепинов с помощью LiAlH_4 .

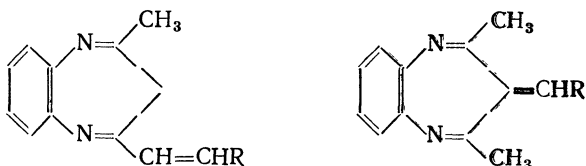
Реакции бензо-1,5-diazепинов разнообразны. Семичленный цикл в этих соединениях оказался устойчивым в условиях восстановления и окисления, но в некоторых реакциях проявляется тенденция к сужению цикла через временное раскрытие кольца и последующую рециклизацию. Так происходит в результате гидролиза производного 3H-бензо-1,5-diazепина в нейтральной среде, где одним из продуктов оказывается производное бензимидазола. Гидролиз протекает по следующей схеме:



Обращает на себя внимание повышенная активность атома углерода в положении 3 diaзепинового кольца. При действии на 2,4-диметил-3H-бензо-1,5-diazепин бромом в растворе нитрометана получается гидробромид 3-бром-2,4-диметилбензо-1,5-diazепина, а при сочетании с гидрохлоридом *p*-нитрофенилдиазония — продукт следующего строения:



Известно также, что при взаимодействии 2,4-диметил-3Н-бензо-1,5-дiazепина с альдегидами образуются не только продукты конденсации по метильным группам, но и по метиленовой группе в положении 3:



По-видимому, здесь сказывается одновременное проявление индуктивного эффекта и эффекта сопряжения в diaзепиновом кольце, симметрия которого в данном случае еще больше усиливает действие этих факторов и облегчает сдвиг электронной плотности в сторону атомов азота и бензольного кольца.

Ранее было указано, что бензодиазепины, и в особенности бензо-1,4-дiazепины, нашли широкое применение в качестве эффективных лекарственных средств в лечении эпилепсии, алкоголизма, психических заболеваний и столбняка. Наибольшую известность приобрел препарат элениум, обладающий мощным транквилизирующим (успокаивающим) эффектом. Кроме того, элениум расслабляет мышцы и оказывает антиконвульсивное действие.

Из других производных бензо-1,4-дiazепина, также проявляющих транквилизирующие свойства, следует отметить препарат diaзепам:

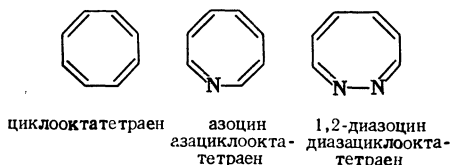


Последний часто используется при лечении различных психических заболеваний.

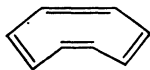
3. Восьмичленные гетероциклы

Азоцины

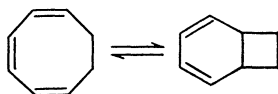
Изучение восьмичленных гетероциклов, по существу, только еще начинается. Основное направление в исследованиях этих соединений определялось в результате сравнения их свойств и реакций со свойствами и реакциями их углеводородного предшественника — циклотетраена:



Циклооктатетраен, как известно, не обладает ароматическими свойствами. Молекула циклооктатетраена неплоская и имеет конформацию «ванна»:



Квантовомеханические расчеты показали, что неплоский характер молекулы циклооктатетраена является следствием нестабильности циклической сопряженной системы из восьми π -электронов, а не результатом стерического напряжения структуры. Согласно теории МО, если бы молекула циклооктатетраена была плоской и ароматической, то ее энергия делокализации равнялась бы 136 кДж/моль. С другой стороны, энергия стерического напряжения такой плоскости молекулы составила бы 98,3 кДж/моль. Таким образом, если бы циклооктатетраен обладал ароматическими свойствами, то энергия делокализации с избытком компенсировала бы затрату энергии на расширение внутренних углов в конформации «ванна» циклооктатетраена при переходе ее в плоскую структуру. Реакции циклооктатетраена также свидетельствуют об отсутствии признаков ароматичности в этом соединении и подтверждают его полиеновый характер. В частности, он легко подвергается каталитическому гидрированию. При восстановлении циклооктатетраена щелочными металлами образуется циклоокта-триен-1,3,5, который находится в таутомерном равновесии с бицикло-[4,2,0]-октадиеном-2,4:

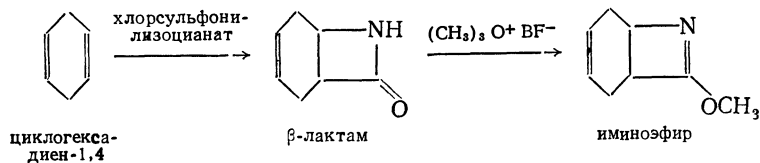


Склонность к подобным таутомерным превращениям, характерным для 8 π -электронных систем, проявляют большинство восьмичленных гетероциклов.

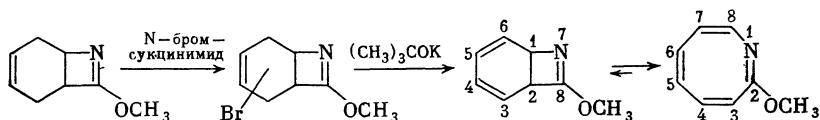
Интерес к своеобразным свойствам циклооктатетраена — его стабильности и псевдоароматической природе — способствовал дальнейшим исследованиям в этой области и энергичным поискам его азотсодержащих аналогов — азоцинов и diaзоцинов.

Один из современных методов получения производных азоцина заключается в следующем. На циклогексадиен-1,4 действуют хлорсульфонилизоцианатом, и полученный продукт подвергают щелочному гидролизу. В результате гидролиза образуется β -лактам, который,

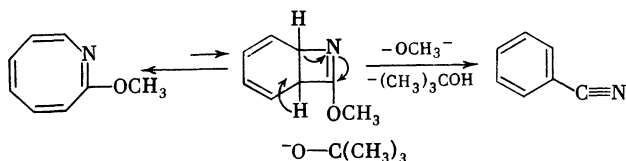
взаимодействуя с фторборатом триметиллоксония, дает соответствующий иминоэфир:



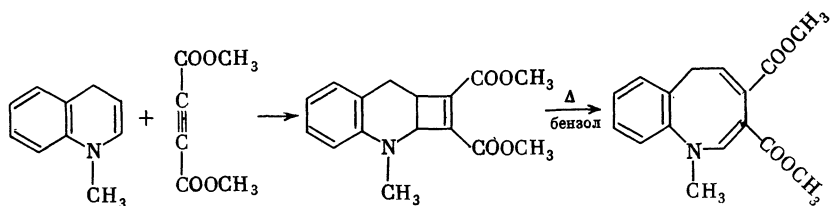
Следующая стадия синтеза состоит в бромировании иминоэфира с помощью N-бромсукцинимид:



При последующем дегидрогалогенировании *трет*-бутилатом калия получается 62% 2-метокси-1-азоцина, 26% бензонитрила и 12% других продуктов. Появление бензонитрила рассматривается как результат расщепления таутомерного изомера 2-метокси-1-азоцина, 8-метокси-7-азабицикло[4.2.0]октатриена-3,5,7, которое растет по мере повышения температуры и увеличения избытка *трет*-бутилата калия:



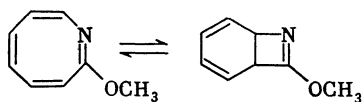
Дигидробензоазоцин может быть получен в результате взаимодействия 1-метил-1,4-дигидрохинолина с диметилацетилендикарбоксилатом по типу реакции циклических енаминов с электрофильными алкинами:



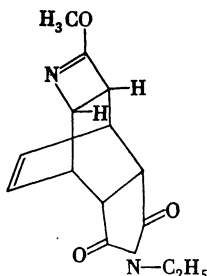
И квантовомеханические расчеты, и экспериментальные данные, полученные в реакции азоцинов, показывают отсутствие ароматических свойств в этих соединениях.

Пространственная структура азоцинов идентична пространственной структуре циклооктатетраена, т. е. представляет собой конформацию «ванна». Этот вывод был сделан при сравнении ИК-, УФ- и ЯМР-

спектров этих веществ. Вместе с тем обнаружить с помощью ЯМР-спектра азоцин-азетиновую таутомерию не удалось:

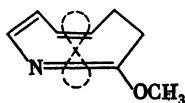


Существование такой таутомерии, однако, согласуется с результатами реакции Дильса—Альдера для 2-метоксиазоцина и N-фенилмалеинимида при кипячении их в толуоле:

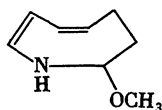


Полученный кристаллический аддукт, по-видимому, образуется при присоединении N-фенилмалеинимида по двойной связи в шестичленном кольце азетинового таутомера.

Интересные исследования в области таутомерных превращений производных азоцина были проведены Л. Пакеттом с сотрудниками. Они установили, что по мере уменьшения числа двойных связей в азоциновом цикле в таутомерной смеси растет содержание азетинового таутомера. Если в равновесной смеси 3,4-дигидроазоцин \rightleftharpoons бицикл содержание последнего составляет лишь 0,01%, то в равновесной смеси тетрагидроазоцин \rightleftharpoons бицикл содержание последнего значительно превышает количество тетрагидроазоцина. Авторы полагают, что в случае 2-метокси-3,4-дигидроазоцина восьмичленный цикл стабилизируется за счет перекрывания несмежных π -орбиталей, чему способствует конформация «ванна»:



В тетрагидроазоцине такое перекрывание отсутствует:

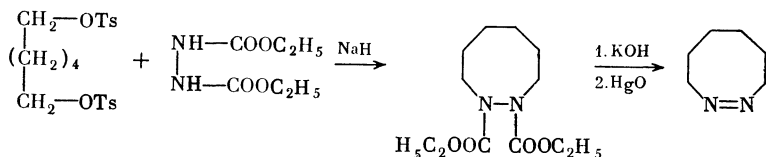


Другое направление в работах Пакетта связано с изучением свойств дианиона азоциния. В отличие от молекулы 2-метоксиазоцина его

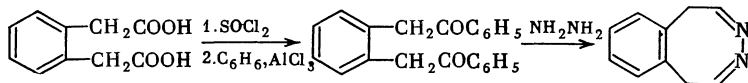
дианион имеет плоскостное строение и обладает заметной энергией делокализации порядка 385,5 кДж/моль. (Для сравнения: рассчитанная энергия делокализации дианиона циклооктатетраена 279,7 кДж/моль.) Дианион азоциния получается при действии на производные азочина металлическим калием в жидком аммиаке. Реакция проводится в атмосфере азота. Спектры ЯМР дианиона азоциния отличаются от ЯМР-спектра нейтральной молекулы азочина сдвигом сигналов винильных и метильных протонов в более слабые поля. Такое явление, видимо, связано с дезэкранированием этих групп за счет возникновения кольцевого тока, т. е. за счет появления ароматического сопряжения. В настоящее время ароматическая природа дианиона азоциния не вызывает сомнений ни с теоретической, ни с экспериментальной точки зрения.

Из класса диазацинов лучше всего изучены 1,2-диазацины и 1,5-диазацины.

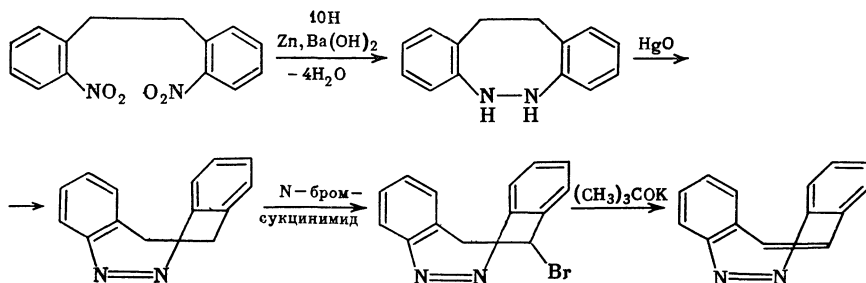
3,8-Дифенилгексагидро [3Н,5Н,7Н,8Н]-1,2-диазацин или 3,8-дифенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1,2-диазацин был получен конденсацией 1,6-дифенилдикетонов с гидразинами с последующим гидрированием промежуточного циклического азина. Несколько видоизмененный синтез такого же типа был использован для получения пергидро-1,2-диазацина и гексагидро-1,2-диазацина:



4,5,6,7-Тетрагидробензо[e]-1,2-диазацин был синтезирован по схеме

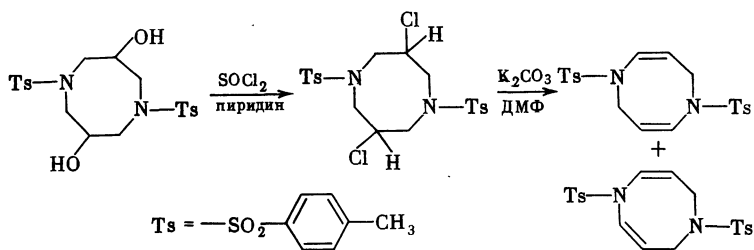


Наконец, дибензо [b, f]-1,2-диазацин удалось получить в несколько стадий, взяв в качестве исходного вещества *o,o'*-динитродибензол:

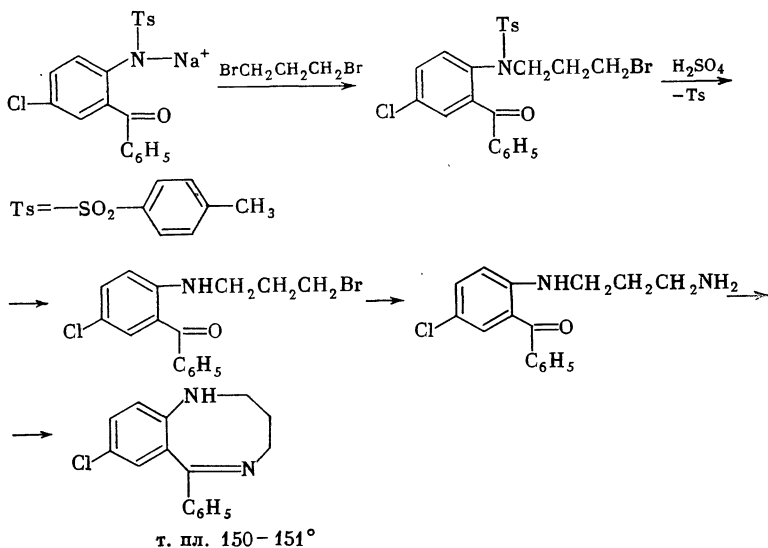


Синтезы 1,5-диазацинов обычно многоступенчаты. Причем первые стадии синтезов, как правило, связаны с получением пергидро-1,5-

дiazоцинов, которые впоследствии путем окисления или дегидрогалогенирования превращаются в 1,5-дiazоцины с различной степенью ненасыщенности. Вот как протекает, например, синтез тетрагидро-1,5-дiazоцинов:

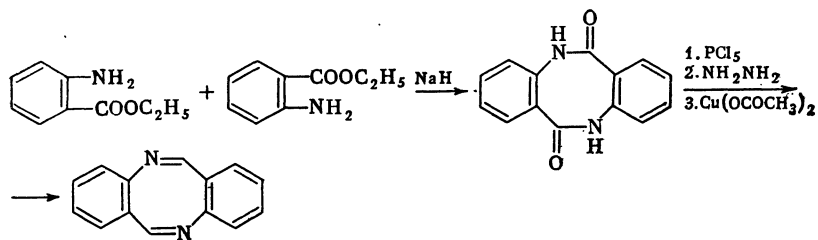


Один из простых синтезов производных бензо-1,5-дiazоцина был описан в литературе в 1969 г. Исходным веществом в этом синтезе послужила натриевая соль 5-хлор-2 [N-(*n*-толуолсульфонил)амино-бензофенона:

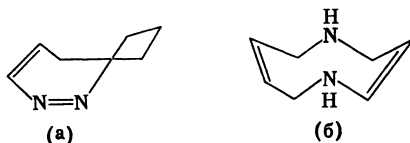


Полученный 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-6-фенилбензо [g]-1,5-дiazоцин является кристаллическим веществом.

Паудлер с сотрудниками разработали удобный метод получения дибензо-1,5-дiazоцина. В качестве исходного вещества был применен этиловый эфир антраниловой кислоты, две молекулы которого в присутствии гидроксида натрия конденсируются с образованием диамида азотинового ряда. Последний в результате последовательных реакций с пятихлористым фосфором, гидразином и ацетатом меди дает с хорошим выходом дибензо (b, f)-1,5-дiazоцин:

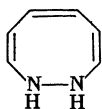


Молекулы 1,2-дiazоцинов имеют обычно конформацию «ванна» (а), а молекулы 1,5-diazоцинов — конформацию «корона» (б):

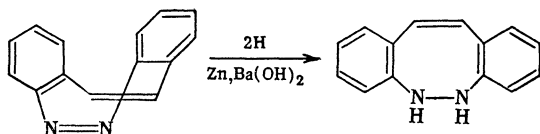


Однако интенсивные исследования пространственных структур diaзoцинов показали их значительную лабильность. Вид конформации diaзoцинов часто зависит от степени их ненасыщенности, температуры и типа заместителей. Многочисленные данные, относящиеся к химическому поведению diaзoцинов, свидетельствуют о том, что ароматические свойства для них не характерны. Но в литературе продолжают появляться сведения о попытках обнаружить в них ароматические признаки. Особенно это относится к 1,2-diazоцинам.

Некоторые работы такого рода весьма оригинальны и, несомненно, заслуживают внимания. Так, известно, что циклическая сопряженная система, содержащая 10 π -электронов и имеющая плоскую структуру, в соответствии с правилом Хюккеля должна проявлять ароматические свойства. В этом смысле особый интерес представляет 1,2-dигидро-1,2-diazоцин:



Если бы структура 1,2-dигидро-1,2-diazоцина была плоской, то, принимая во внимание пиррольный тип атомов азота, можно говорить о 10 π -электронной ароматической системе этого гетероцикла. Поскольку сам 1,2-dигидро-1,2-diazоцин еще не получен, Паудлер и Зейлер попытались проверить это предположение на примере 5,6-dигидродибензо [b,f]-1,2-diazоцина — продукта восстановления дибензо [b,f]-1,2-diazоцина:



Сравнение УФ-спектров этих соединений (рис. 16) показало, что дегидропроизводное дибензоазоцина 5,6-дигидродибензо [b,f]-1,2-диазоцин (кривая 2) обладает более сильной сопряженной системой, что может быть связано с большой планомерностью последнего по сравнению с конформацией «ванна», характерной для дибензо [b,f]-1,2-диазоцина (кривая 1). Известно, что алкилирование по атому азота в пирроле ведет к уменьшению его электроотрицательности. Это происходит за счет большего сопряжения 2*p*-орбитали пиррольного азота с циклической π-электронной системой. Например, ультрафиолетовое поглощение в N-алкилпирроле в 10 раз интенсивнее, чем в самом пирроле. УФ-спектр монометилпроизводного 5,6-дигидробензо [b,f]-1,2-диазоцина (кривая 3), хотя и в значительно меньших размерах, показывает ту же закономерность. Введение второй метильной группы — диметилпроизводное 5,6-дигидродибензо [b,f]-1,2-диазоцина — затруднено в связи с возникновением небольшого стерического эффекта, который и является причиной уменьшения интенсивности длинноволновой полосы поглощения (кривая 4):

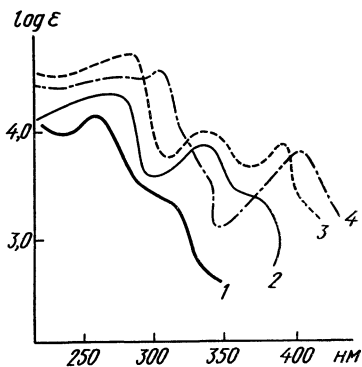
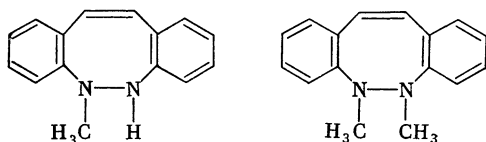


Рис. 16



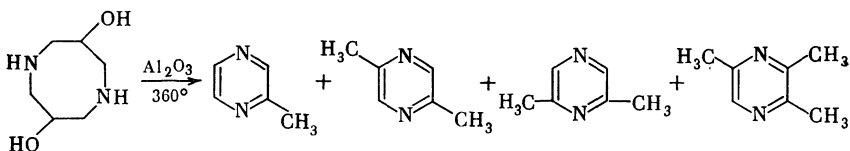
Увеличение сопряжения 2*p*-орбитали второго метилированного атома азота с циклической π-электронной системой отражается в bathochромном сдвиге наиболее длинноволновой полосы. Этот спектральный анализ указывает, по крайней мере, на существенное отклонение в 5,6-дигидродибензо [b,f]-1,2-диазоцине от конформации «ванна» в сторону плоскостной структуры.

Спектр ЯМР 5,6-дигидродибензо [b,f]-1,2-диазоцина (рис. 16, кривая 2) трактуется следующим образом. Восстановление диазоцина до его дегидропроизводного приводит к небольшому диамагнитному сдвигу олефиновых протонов на 0,2 м. д. Последующее метилирование не влияет на величину сдвига. По-видимому, дезкранирование протонов у двойной связи маскирует сдвиг по мере увеличения сопряжения в системе. Нужно учитывать, что при восстановлении диазоцина в систему вводится два электрона. Если предположить, что они подвергаются некоторой делокализации, то благодаря эффекту перекрывания на каждом углеороде и атомах азота в 5,6-дигидродибензо [b,f]-1,2-диазоцине произойдет увеличение отрицательного заряда. В этом

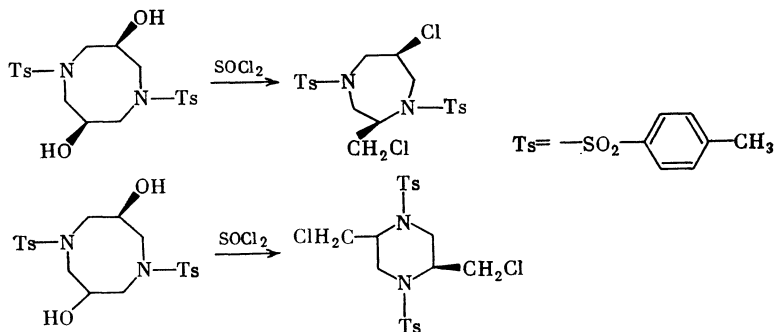
случае связи протонов с углеродами становятся прочнее. С другой стороны, если 5,6-дигидродибензо [b,f]-1,2-диазацин обладает некоторыми ароматическими признаками, то закономерно возникновение кольцевого электронного тока в системе. Наличие кольцевого тока должно, наоборот, ослаблять связь углерод—протон. Соотношение упомянутых факторов и оказывает решающее воздействие на изменение химического сдвига в ЯМР-спектре. Химический сдвиг сигнала протона, связанного с азотом, зависит от электроотрицательности атома азота. Например, в амине протон более крепко связан с азотом, чем в пирроле. Сравнение сигналов протона в аминопроизводном дибензо-[b,f]-1,2-диазацина и протона группы NH < в 5,6-дигидродибензо-[b,f]-1,2-диазацине привело к выводу о более «кислом» характере протона при атоме азота в последнем случае.

Среди реакций предельных диазацинов значительное место занимает реакции сужения цикла.

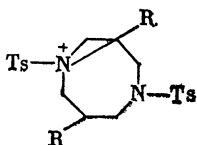
Так, при нагревании 3,7-диоксипергидро-1,5-диазацина до температур выше 360° С в присутствии окиси алюминия образуется смесь 2-метил-, 2,5-диметил-, 2,6-диметил- и 2,3,5-триметилпиазинов:



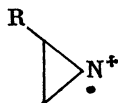
Обработка чистого *цис*-3,7-диокси-1,5-дитозилпергидро-1,5-диазацина хлористым тионилем приводит к образованию пергидро-1,4-дизаепина, а чистого *транс*-3,7-диокси-1,5-дитозилпергидро-1,5-диазацина — к образованию *транс*-2,5-ди(хлорметил)пиперазина:



Предполагается, что подобное сужение цикла может протекать через образование промежуточного иона азиридиния:



В пользу такого предположения говорит тот факт, что в масс-спектре продуктов реакции обнаружен осколок следующего строения



О практическом применении производных азоцинов и диазоцинов в литературе пока не имеется точных сведений. Тем не менее во многих научных центрах эти вещества испытываются на биологическую активность.

Литература к IX главе

Р о р р F. D., C a t a l a N o b l e A. Химия диазепинов. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 8, 1967.

Мушкало Л. К. Достижения в ряду семичленных гетероциклов. — *Вестн. Киевск. ун-та, сер. хим.*, № 8, 35—55, 1967.

V o g e l E., G ü n t h e r H. Бензолксид-оксепиновая валентная таутомерия. — *Angew. Chem.*, 79, № 10, 429—446, 1967.

P r i n z b a c h H., S t u s c h e D., K i t z i n g R. Равновесие «азепин \rightleftharpoons бензолимин». *Angew. Chem.*, 82, № 10, 393—394, 1970.

R a q u e t t e L. A., K a k i N e a n a T., K e l l y J. F., M a l p a s s J. R. Относительно таутомерного равновесия в ряду азоцинов. — *Tetrahedron Letters*, № 19, 1455—1458, 1969.

D e w a r M. J. S., T r i n a j s t i c N. Основные состояния сопряженных молекул-азепинов и оксепинов. — *Tetrahedron*, 26, № 18, 4269—4276, 1970.

B e r g e n T. J., K e l l o g g R. M. Расширение 1,2-дигидропиридина до азепина. — *J. org. chem.*, 36, № 7, 1971.

P l i e n i n g e r H., W i l d D. Производные бензазепина из 2-этоксиндола. — *Chem. Ber.*, 99, № 10, 3070—3075, 1966.

L l o y d D. M. G., M a r s h a l l D. R. Квази-ароматические соединения — определение. *Chem. and Ind.*, № 42, 1760—1761, 1974.

L w o w s k i W., J o h n s o n R. L. Образование азепина из бензола и карбэтоксинитрена. — *Tetrahedron Letters*, № 10, 891, 1967.

M a i e r G. Проблема норкарадиена. — *Angew. Chem.*, 79, № 10, 1967.

P a u d l e r W. W., Z e i l e r A. G. Химия диазоцина. VI. Об ароматичности 5,6-дигидродибензо (b, f) (1, 2) диазоцина. — *J. org. chem.*, 34, № 11, 3237—3239, 1969.

P r i n z b a c h H. Новый способ получения оксепиновой системы. — *Angew. Chem.*, 78, № 23, 1057, 1966.

J e M o r i n i s R. M. Реакция оксепин-бензолксид с нуклеофилами. — *J. Am. Chem. Soc.*, 91, № 23, 6525, 1969.

B e r g m a n n D., S h a h a k I., A i z e n s h t a t Z. Новые синтезы дибензо (b, f) азепина и дибензо (b, f) оксепина. — *Tetrahedron Letters*, № 31, 3469—3470, 1968.

M a i e r G. К валентной таутомерии гетероциклов. — *Angew. Chem.*, 79, № 17—18, 827, 1967.

P a r m a n W. E., W e e t m a n D. G. Бензо (b) тиепин-12- π -электронная система. — *J. org. chem.*, 34, № 1, 56—61, 1969.

D e r i e g M. E., S c h w e i n i n g e r R. M., F r y e r R. I. 1,5-Бензодиазацин. — *J. org. chem.*, 34, № 1, 179—187, 1969.

M ä r k l G., S c h u b e r t H. Фосфепин — новый класс соединений. — *Tetrahedron Letters*, № 15, 1273—1276, 1970.

O v e r b e r g e r C. G., S t o d d a r d I. W. Синтез и фотохимия азотсодержащих восьмичленных гетероциклов. *J. Am. Chem. Soc.*, 92, № 16, 4922—4927, 1970.

Hoffman J. M., Schlessinger R. H. Синтез стабильного 8 π -электронного тиепина. — *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, № 17, 5263—5265, 1970.

Williamson M. P., Mosk W. L. Анализ ПМР-спектра тиепин-1,1-диоксида. — *J. Magnet. Resonance*, **2**, № 1, 50—60, 1970.

Raquette L. A., Kakihana T., Hansen J. F., Philips J. C. π -Эквивалентные гетероциклические аналоги циклооктатетраена. — *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, № 1, 152—161, 1971.

Paudler W. W., Leiler A. G., Gapski G. R. Химия диазоциана. IV. Сужение цикла до diaзепинов и пиперидинов. — *J. org. chem.*, **34**, № 4, 1001—1004, 1969.

Ian Fryer R. Перегруппировки производных 1,4-бензодиазепинов. — *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, № 4, 747—758, 1972.

Pietra F. Семичленные сопряженные карбо- и гетероциклические соединения и их гомосопряженные аналоги и комплексы с металлами. Синтез, биосинтез, структура и реакционная способность. — *Chem. Revs.*, **73**, № 4, 293—364, 1973.

Иоффе Б. В., Семенов В. П., Оглоблин К. А., Нитрены и их роль в химических реакциях. — *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **19**, № 3, 314—324, 1974.

Глава X

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ГОМО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Элементорганическая химия, возникшая на границе органической и неорганической химии, получила особенно бурное развитие в последние десятилетия XX в. Одно из направлений элементорганической химии изучает введение в органические соединения различных химических элементов и исследование свойств и структуры полученных при этом веществ. Другое направление элементорганической химии занимается созданием неорганических аналогов органических соединений. Последнее направление оказалось перспективным, и, в частности, получены так называемые неорганические гетероциклы, не содержащие в кольце атомы углерода.

Название «неорганические гетероциклы» неточно, но оно уже распространилось в химической литературе, и удовлетворительной замены ему пока нет. Конечно, атомы не каждого элемента можно использовать для синтеза неорганического гетероцикла. Основное затруднение при этом заключается в том, что создание циклической системы из сложных валентных структур атомов, представляющих собой пирамиду, тетраэдр, октаэдр, требует очень жестких условий. Напряжение цикла и деформация валентных связей в трех- и четырехчленных неорганических циклах настолько велики, что в большинстве случаев приходится отказываться от синтеза подобных соединений (речь не идет о хелатных полимерах). Гораздо легче осуществить синтез шести-, семи- и восьмичленных гетероциклов. Но и при этом надо учитывать, что наличие неподеленных электронных пар и экранирующее действие электронной оболочки атомов, входящих в цикл, значительно уменьшают прочность этого цикла. Произведенные квантово-механические расчеты позволили составить некоторые прогнозы об устойчивости того или иного неорганического гетероцикла. Электронное взаимодействие атомов в таких циклах включает не только образование σ - и π -связей, но и связей с участием d -орбиталей. Теория и практика синтеза неорганических гетероциклов свидетельствуют о том, что наиболее успешно протекает совместная циклизация элементов с сильными электронодонорными свойствами и элементов с сильными электроноакцепторными свойствами. Другими словами, элементы с заполненными электронными орбиталями легче образуют цикл с элементами с вакантными электронными орбиталями. Прочность связей в неорганических гетероциклах с точки зрения современных электронных представлений зависит по крайней мере от трех факторов: электростатического взаимодействия между атомами, степени перекры-

вания электронных орбиталей и обменной энергии электронов, участвующих в связи. Все эти факторы взаимосвязаны, и в каждом конкретном случае один из них может быть преобладающим.

Вопрос об ароматичности многих неорганических гетероциклов до сих пор вызывает острейшую дискуссию среди химиков всего мира. Поскольку в построении неорганических гетероциклов участвуют *p*- и *d*-орбитали, есть основание предполагать возможность существования ароматических свойств у этих соединений. Большинство последних относится к многоэлектронным системам. Усложнение структуры в неорганических гетероциклах приводит к появлению в них новых гибридованных связей. В табл. 28 указаны стереохимические конфигурации атомов некоторых элементов и соответствующие гибридованные орбитали, необходимые для построения молекулы.

Таблица 28

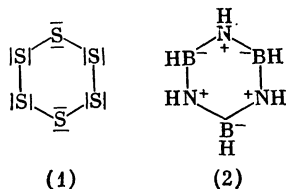
Элемент	Стереохимическая конфигурация атома	Гибридованные орбитали, необходимые для построения молекулы
Be	Линейная	sp
B	Плоский треугольник	sp^2
C	Тетраэдр	sp^3
N	Тригональная пирамида	sp^3
P	Тригональная бипирамида	sp^3d
S	Октаэдр	sp^3d^2

Приведенные в табл. 28 гибридованные орбитали соответствуют валентной структуре данного атома, и образование молекулы не вызывает напряжения связи между атомами. Неподеленные электронные пары атомов в образовании молекулярных связей в этих случаях не участвуют. К молекулам, в которых связи гибридованы «нормально», т. е. без изменения конфигурации атома, можно отнести молекулу метана, молекулу аммиака. Здесь атомы водорода лишь в незначительной степени вызывают деформацию валентных углов. Положение изменяется, когда взаимодействуют многоэлектронные атомы. Несмотря на разнообразную гибридизацию атомных орбиталей, способствующая более полному их перекрыванию при образовании молекулы, деформация валентных углов оказывается настолько сильной, а отталкивающий электростатический эффект взаимодействующих электронных оболочек настолько большим, что получение неорганических гетероциклов во многих случаях является сложной проблемой.

Образование связей в неорганических гетероциклах отличается от образования связей в органических гетероциклах вследствие естественного усложнения электронного строения атомов некоторых элементов, а также и благодаря некоторым дополнительным факторам: степени поляризации межатомной связи, наличию признаков ароматической системы или степени делокализации электронов в цикле; участие *d*-орбиталей в образовании связей в большинстве неоргани-

ческих гетероциклов; тормозящему действию неподеленных электронных пар в процессе циклизации, приводящему к возникновению чрезвычайно нестойких гетероциклов.

Степень поляризации межатомных связей в неорганическом гетероцикле изменяется в довольно широких пределах. В цикле, синтезированном из одинаковых атомов, поляризация совсем незначительна; в цикле, синтезированном из атомов с избытком электронов и атомов с дефицитом электронов, поляризация сильная. Например, в шестичленном цикле из атомов серы (1) можно предполагать почти полное отсутствие поляризации связей между атомами, тогда как, например, в боразоле (2) — гетероцикле, состоящем из чередующихся атомов азота и бора, поляризация связей проявляется очень сильно.

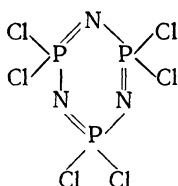


По-видимому, нельзя говорить о том, что достаточная поляризация связей в цикле — обязательное условие стабильности цикла во всех случаях. Однако эксперимент показывает, что в целом синтез неорганических гетероциклов протекает гораздо успешнее, когда в нем участвуют атомы с различной степенью электроотрицательности.

В органических соединениях ароматичность, как принципиальное свойство некоторых из них, носит дискретный характер, т. е. она проявляется не во всех циклических π -сопряженных системах, а лишь в системах, отвечающих правилу Хюккеля $4n + 2$. Правило Хюккеля вытекает из постулата о связывающих и разрыхляющих орбиталях и энергетических характеристик π -молекулярных орбиталей вообще. В неорганических соединениях в образовании π -молекулярной связи кроме p -орбиталей могут участвовать и d -орбитали. Это обстоятельство существенным образом меняет всю картину проявления ароматических свойств у неорганических гетероциклов. Большая степень перекрытия p -орбиталей с d -орбиталями не только компенсирует энергетические затраты при переходе электрона, например в случае фосфора с $3s$ -орбитали на $3d$ -орбиталь, но и делает связь $2p_\pi - 3d_\pi$ весьма прочной.

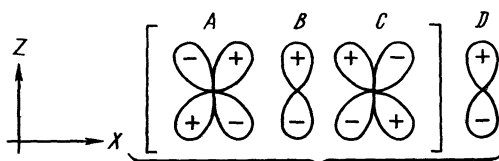
Подобные изменения в энергетике связей в цикле настолько влияют на распределение «связывающих» и «разрыхляющих» орбиталей в общей системе молекулярных орбиталей, что при наличии чередующихся $2p_\pi - 3d_\pi$ -связей в цикле правило Хюккеля становится неприменимым. Если учесть, что плоскостное строение для молекул многих гетероциклических неорганических соединений оказывается невозможным, то возникает вопрос, какой критерий следует применить для определения ароматичности этих соединений. Кажется бы, остается один общий признак ароматичности, который хотя и не определяет специфику явления ароматичности в органических соединениях, но неот-

делим от этого понятия. Речь идет о делокализации электронов в системе сопряженных связей. Например, циклический тример фосфонитрилхлорида представляет собой сопряженную систему, аналогичную по виду бензолевой:



Однако, по существу, это не совсем так, и тороидальное однородное распределение электронной плотности в тримере (если оно возникает) является результатом сложного перераспределения связей. В этом гетероцикле каждый атом фосфора, будучи в состоянии sp^3d -гибридизации, образует четыре гибридизованные σ -связи с атомами азота и атомами хлора, а для образования π -связи используется его d -орбиталь.

Если в образовании π -связи участвуют d_{xz} -орбитали фосфора, то их взаимодействие с p -орбиталями азота осуществляется по следующей схеме:



Все изображенные здесь p - и d -орбитали могут перекрываться. Но лишь перекрывание орбиталей с одинаковыми знаками дает «связывающую» молекулярную орбиталь. Орбитали с разными знаками при перекрывании дают «разрыхляющую» молекулярную орбиталь. Иными словами, сопряжение связей в тримере фосфонитрилхлорида должно дважды прерываться с образованием трехцентрковой сопряженной системы А—В—С. Учитывая резонансное смещение связей в данном цикле, можно считать, что электронное состояние тримера фосфонитрилхлорида описывается тремя трехцентрковыми орбиталями. Каждая из этих трехцентрковых орбиталей (P—N—P) занята двумя электронами (один p -электрон азота и один d -электрон фосфора), третий электрон — d -электрон второго атома фосфора образует π -связь со следующим атомом азота уже в другой трехцентрковой орбитали. Непрерывное мезомерное совмещение всех трехцентрковых орбиталей приводит в конечном счете к равномерному распределению электронной плотности по циклу. Так, делокализация электронов происходит в системе с сопряженными $2p_\pi - 3d_\pi$ -связями.

Если в образовании π -связи участвует d_{yz} -орбиталь фосфора, то ее взаимодействие с p -орбиталями азота может быть изображено другой схемой (рис. 17). При этом перекрывание p - и d -орбиталей происходит

по типу $p_\pi - p_\pi$ -связей в органических ароматических соединениях, и делокализация электронов в цикле проявляется сильнее, чем в первом случае.

Участие в образовании π -связей d -орбиталей увеличивает энергию делокализации. Но при этом следует учитывать, что наличие d -орбиталей расширяет объем электронной оболочки атома, что, естественно, вызывает увеличение соответствующих межатомных расстояний. И тогда, несмотря на значительную делокализацию электронов, в связи с уменьшением перекрывания электронных облаков циклические связи ослабевают и стабильность неорганического гетероцикла падает. Некоторое представление о совместном влиянии степени делокализации электронов (обменный интеграл) и перекрывания электронных орбиталей (интеграл перекрывания) на прочность связей дает табл. 29. Необычно большое перекрывание электронных орбиталей в связи В—Р происходит вследствие донорно-акцепторного характера этой связи, благоприятных стерических условий для ее образования — соответствие валентных структур гибридных атомов бора (плоский треугольник) и атомов фосфора (бипирамида). Не исключено, что связи В—Р в соответствии с энергетическими возможностями не лежат в одной плоскости кольца.

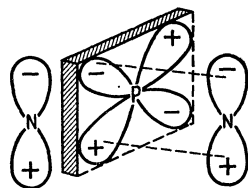


Рис. 17

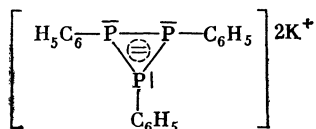
Таблица 29

Элементы	Межатомное расстояние, Å	Интеграл перекрывания $S(p_\pi p_\pi)$	Обменный интеграл $\beta_{xy}(pp)$	Интеграл перекрывания $S(p_\pi d_\pi)$	Обменный интеграл $\beta_{xy}(pd)$
C—C	1,39	0,250	1	—	—
B—N	1,44	0,222	0,893	—	—
Al—N	1,75	0,176	0,648	0,081	0,208
B—P	1,80	0,254	0,909	0,173	0,302

Как известно, у гетероциклических соединений органического ряда уменьшается устойчивость цикла к действию большинства химических реагентов по мере увеличения числа гетероатомов в цикле, несущих на себе свободную электронную пару. Эта тенденция свойственна и неорганическим гетероциклам. Трудности синтеза этих соединений связаны именно с этим обстоятельством. С другой стороны, подвижность неподделенных электронных пар у синтезированных неорганических гетероциклов весьма ограничена. Так, фосфонитрилхлориды обладают сильно пониженной основностью: они не присоединяют даже такой сильный акцептор электронов, как BF_3 , и растворяются только в концентрированной серной кислоте.

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОСТОЯЩИЕ ИЗ ОДИНАКОВЫХ АТОМОВ

По-видимому, трудно говорить о возможности существования трехчленных неорганических гетероциклов, состоящих из одинаковых атомов. Главная причина этого заключается в очень большой деформации валентных углов при циклизации элементов 2-го и 3-го периодов. Степень деформации возрастает с появлением более сложных *d*-орбиталей в электронной структуре этих элементов и увеличением атомного объема. Но в литературе имеются данные о получении неорганического трехчленного гетероцикла типа катиона циклопропенилия. Сообщается о синтезе калиевого производного трифенилциклотрифосфина

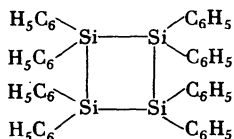


из фосфобензола ($\text{C}_6\text{H}_5\text{P}$)₃ и металлического калия в тетрагидрофуранине.

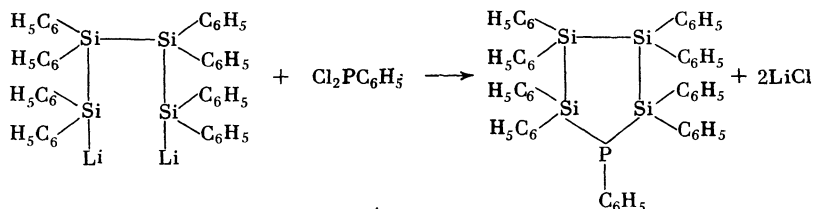
Трифенилциклотрифосфин получается по этой реакции с хорошим выходом и представляет собой гигроскопичные кристаллы оранжево-красного цвета. Электронная структура этого дианиона напоминает электронную структуру катиона циклопропенилия. В обоих случаях на трехцентровой молекулярной орбитали находятся 2π-электрона. Различие электронных структур катиона циклопропенилия и дианиона циклотрифосфина заключается в том, что в первом соединении связывающая молекулярная орбиталь образуется из трех атомных *p*-орбиталей, а во втором соединении связывающая молекулярная орбиталь образуется из трех атомных *d*-орбиталей. Спектр ЯМР дианиона трифенилциклотрифосфина с поочередным замещением атомов фосфора на радиоактивный изотоп ³¹P показывает единственный сильный сигнал. Этот факт доказывает эквивалентность всех атомов фосфора в дианионе и их циклическую структуру. Дианиону трифенилциклотрифосфина, очевидно, можно приписать некоторые ароматические свойства, о чем свидетельствует и его достаточно высокая стабильность в нормальных условиях. Но наличие неподеленных электронных пар у атомов фосфора в значительной мере ослабляет ароматический характер дианиона, раскрытие кольца с образованием фосфинов с открытой цепью происходит при действии металлоорганических соединений или воды.

В последнее время в химической литературе появились работы о четырехчленных неорганических гетероциклах, состоящих из одинаковых атомов. В основном эти работы касаются кремний- и фосфорорганических соединений. Обязательным условием существования циклов, состоящих из атомов кремния, является наличие электронодонорных заместителей. Подвижные электроны этих заместителей могут быть размещены на вакантных *d*-орбиталях, способных к циклообразованию. Так возникает циклическая система делокализованных электронов,

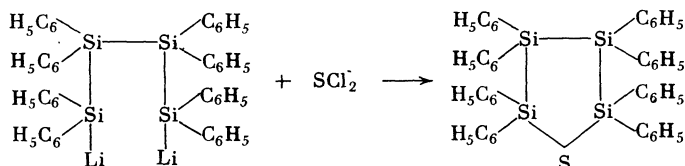
обладающая достаточной стабильностью. Октафенилциклотетрасилан



легко раскрывает кольцо под действием галогенов и литийорганических соединений. Причем в последнем случае при действии в дальнейшем сильных нуклеофильных реагентов происходит образование новых циклов:



т. пл. 203–206°C

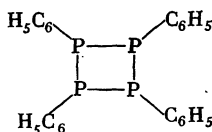
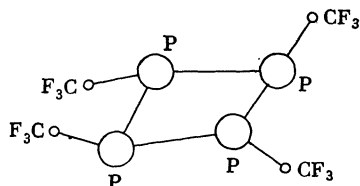


т. пл. 151–153°C

Это обстоятельство успешно используется для синтеза других кремнийсодержащих гетероциклов.

Длина связи Si—Si в цикле почти не изменяется по сравнению с длиной связи Si—Si в линейных молекулах. Поэтому трудно определить преобладающее действие неподеленных пар электронов (дециклизирующее действие) или системы делокализованных электронов (циклизирующее действие). Вместе с тем УФ-спектр молекул со связью Si—Si указывает на наличие 3d-взаимодействия хотя бы в возбужденном состоянии этих молекул.

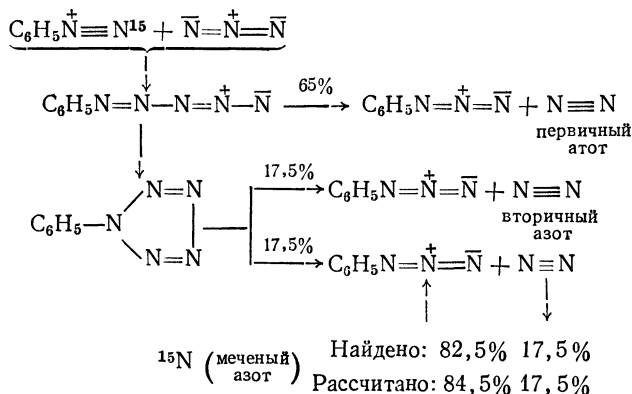
Существование циклов, состоящих из четырех атомов фосфора, показано с помощью рентгеноструктурного анализа. К ним, в первую очередь, относятся тетра(трифторметил)циклотетрафосфин и тетрафенилциклотетрафосфин:



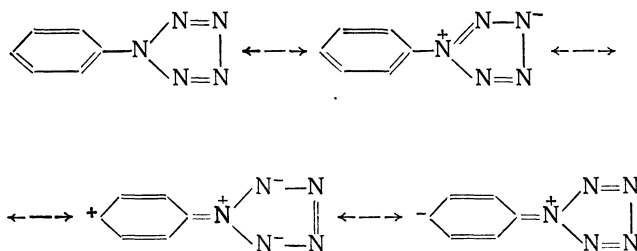
Эти циклы имеют неплоскостное строение. Наличие неподеленной электронной пары у атома фосфора позволяет циклотетрафосфинам легко образовывать координационные соединения, в которых неорганический гетероцикл является электронодонором по отношению, например, к кислотам Льюиса. Координационные соединения с циклофосфинами дают и металлы, но только те, которые могут образовывать π -связи с лигандами с помощью d -орбиталей. Именно так обстоит дело при образовании координационных соединений между циклофосфинами и карбонилами хрома, молибдена, вольфрама. Такие соединения выделены в виде мономеров, хотя их склонность к полимеризации велика. Кроме того, при нагревании наблюдается тенденция к расширению четырехчленного гетероцикла до пятичленного. Например, $(PCF_3)_4$ при нагревании с $N(CH_3)_3$ или $P(CH_3)_3$ образует циклический пентомер $(PCF_3)_5$.

Тетрафенилциклотетрафосфин является термически стабильным веществом, по всей вероятности, за счет удовлетворительного перекрывания d -орбиталей. Об этом свидетельствуют сильная ультрафиолетовая абсорбция и слабая основность этого соединения. Эти свойства отличаются от свойств обычных третичных фосфинов. С другой стороны, нет ясных данных относительно наличия ароматической дополнительной π -связи в цикле: длина связи $P-P$ в цикле не отличается от длины связи $P-P$ в нециклических соединениях. Впрочем, определение длины даже простой стандартной связи $P-P$ представляет большие трудности. Из пятичленных неорганических гетероциклов с одинаковыми атомами пентазол, циклопентасилан и циклопентафосфин могут быть получены лишь при наличии электронодонорных заместителей у всех или некоторых гетероатомов, стабилизирующих эти циклические системы.

Фенилпентазол был получен еще в 1893 г. из соли фенилдиазония и азиды натрия. В дальнейшем условия этой реакции были несколько изменены — арилпентазолы получались при взаимодействии водного раствора азиды со смесью хлорида арилдиазония, водного метанола и петролейного эфира при температуре $-40^\circ C$. При повышении температуры фенилпентазол начинает разлагаться и при $0^\circ C$ происходит полное разложение фенилпентазола. Общая схема реакции:

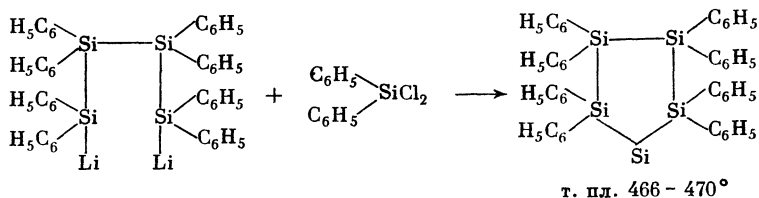


Интересно, что образование *d*-этоксифенилазида и азота при аналогичном разложении *p*-этоксифенилпентазола сопровождается экзотермическим эффектом 22,7 кДж/моль. Теплота образования молекулы азота составляет 949 кДж/моль и, видимо, вся эта огромная энергия тратится на преодоление действия мезомерного эффекта в пентазольном кольце, приводящего к стабилизации последнего. Резонансный эффект в фенилпентазоле может быть выражен следующими структурами:

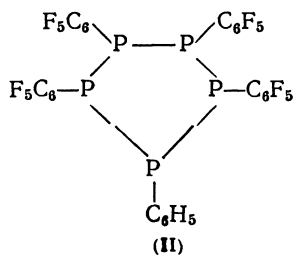
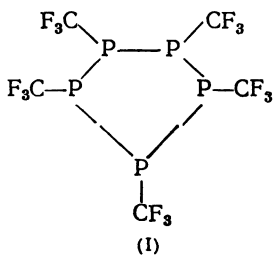


Эти структуры, за исключением последней, свидетельствуют об электроноакцепторном характере пентазольного кольца. В циклических структурах подвижность неподеленных электронных пар ограничена влиянием ароматического π -сопряжения. В линейных структурах это влияние снижается, и неподеленные электронные пары получают возможность непосредственно участвовать в резонансных превращениях этих структур. Таким образом, легкость расщепления пентазольного кольца зависит и от соотношения энергий резонансных превращений кольца и продуктов распада.

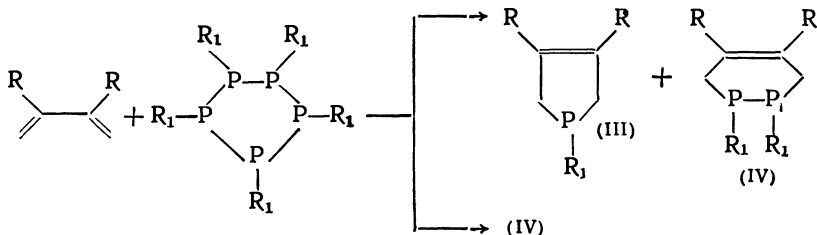
Циклопентасилан может быть получен из циклотетрасилана с помощью литийорганических соединений:



В химической литературе имеются данные и о пятичленном кольце, состоящем из атомов фосфора. Стабильность такого кольца обусловлена наличием при кольце сильных электроноакцепторных заместителей. Поэтому наибольшую известность получили фторпроизводные циклопентафосфина:

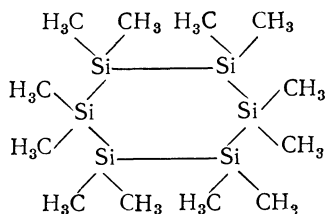


Циклофосфин (II) после нагревания в течение 20 ч с диеном превращается в смесь фосфолена (I) и тетрагидро-1,2-дифосфорина (II):

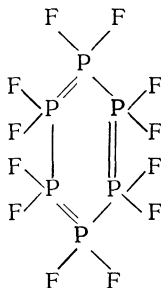


При рассмотрении производных циклопентафосфина следует обратить внимание на противоречие в истолковании причины стабильности пентазола и циклопентафосфина. В самом деле, повышению стабильности пентазола способствуют электронодонорные заместители, а стабильность циклопентафосфина зависит от наличия электроноакцепторных групп. На наш взгляд, источник противоречия заключен в различных электронных структурах этих циклов. В пентазоле ароматическая связь осуществляется за счет взаимодействия p_π — p_π орбиталей азота. При этом степень перекрывания орбиталей значительно уменьшена вследствие поляризующего действия неподеленных электронных пар при атомах азота. Введение электронодонорных заместителей ослабляет это действие. Именно в этом отношении, а не в смысле прямого влияния на повышение прочности циклической системы важна роль электронодонорного заместителя в пентазольном цикле. В циклопентафосфине ароматическая связь осуществляется за счет взаимодействия d_π — d_π орбиталей. В этом случае неподеленные электронные пары у атомов фосфора, расположенные на p -орбиталях, не могут оказывать отрицательное влияние на прочность ароматической связи в кольце. Наоборот, введение электроноакцепторного заместителя ведет к направленной, упорядоченной делокализации электронов ароматической системы, т. е. электроноакцепторный заместитель непосредственно способствует повышению стабильности кольца. В плане приведенного сравнения особенностей пентазола и циклопентафосфина можно также констатировать, что ароматическая природа в последнем более четко выражена, чем в пентазоле. Так, согласно данным ИК- и ЯМР-спектров в циклопентафторфенилфосфине отчетливо фиксируются *орто*-, *мета*- и *пара*-положения, возникшие вследствие наличия в кольце значительного мезомерного эффекта.

К образованию шестичленных неорганических гетероциклов, состоящих из одинаковых атомов, оказались способны кремний, фосфор, сера.

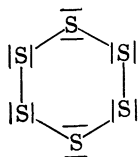


оказалось устойчивым соединением. УФ-спектр такой молекулы со связью Si—Si указывает на наличие $3d$ -взаимодействия хотя бы в возбужденном состоянии. Имеются данные и о синтезе полифторпроизводного циклогексафосфина:



Природа этого соединения не выяснена.

Атомы серы, благодаря легкому переходу валентных электронов с p -на d -орбиталь и наоборот, склонны к образованию циклических систем с сильной делокализацией электронов:



Однако сведений о шестичленной циклической системе, состоящей из атомов серы, имеется очень мало. По-видимому, это кольцо неустойчиво по отношению к действию тиофильных реагентов.

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОСТОЯЩИЕ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ АТОМОВ

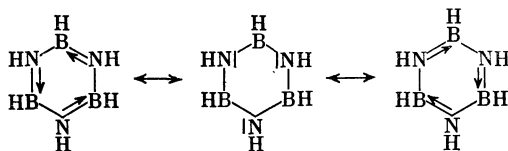
Наиболее изучены циклические системы азот—бор, азот—алюминий, азот—кремний, азот—фосфор, азот—сера, фосфор—бор, фосфор—алюминий, фосфор—кремний, фосфор—сера, т. е. азотсодержащие и фосфорсодержащие неорганические гетероциклы. Известны также и смешанные гетероциклы, содержащие в цикле атомы галлия, германия, олова, мышьяка, сурьмы, селена, теллура.

1. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и бор

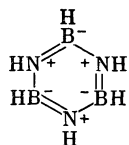
Из подобных гетероциклов следует особо выделить цикл, состоящий из бора и азота, — боразол. Молекула боразола представляет собой почти плоский шестиугольник, образованный чередующимися атомами бора и азота, каждый из которых связан с одним атомом водорода. Боразол, впервые полученный в 1926 г., по физическим свойствам оказался очень похожим на бензол, что показано ниже:

	Боразол	Бензол
Молекулярная масса	80,5	78,1
Т. кип., °С	55	80
Т. пл., °С	—57	6
Плотность жидкости при т. кип, г/см ³	0,81	0,81

Поэтому боразол часто называют неорганическим бензолом. При сравнении электронного строения этих соединений обнаруживается также большое сходство. Система боразола обладает ароматическими свойствами. Об этом, например, говорит тот факт, что все связи В—N равноценны, а длина их 1,44 Å близка к длине связи С—С в бензоле, т. е. можно предположить наличие определенной делокализации электронов в кольце боразола. Делокализация электронов, по-видимому, происходит в тот момент, когда три неподеленные электронные пары, «втягиваемые» атомами бора на его вакантные орбитали, еще не заняли их, но уже «ушли» из-под непосредственного влияния атома азота. В этом состоянии поляризованность связей В—N почти исчезает, и молекула боразола может быть описана следующими резонансными структурами:

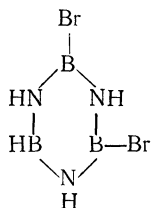


Такое изображение боразола тем не менее не исключает обозначения полярных связей В—N в молекуле как конечного результата электронного взаимодействия между атомами бора и азота:

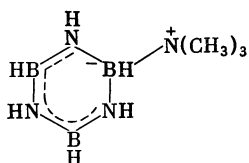


Квантовомеханические расчеты показали, что поляризация связи В—N может быть выражена в следующем распределении электронной плотности в кольце боразола: на атоме азота +0,478, на атоме бора — 0,522. Таким образом, в электронном строении боразола прослеживаются две особенности: возникновение делокализации электронов,

связанное с наличием благоприятных для этого явления условий (плоская молекула, наличие шести *p*-электронов, потенциально способных к делокализации в циклической системе), и другая особенность — локализация электронов, вызванная донорными и акцепторными свойствами электронных оболочек азота и бора соответственно. Об этом свидетельствуют и реакции боразола. Боразол не реагирует с кислородом при комнатной температуре, но довольно легко гидролизуется водой и спиртом по связи B—N. При 0°C боразол взаимодействует с 2 молями брома. Продукт бромирования был выделен и идентифицирован как 2,4-дибромборазин:

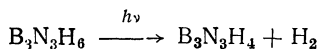


Следовательно, происходит не присоединение брома по воображаемой двойной связи, а замещение водорода на бром. Галогены при боре могут быть замещены на водород в присутствии боргидрида натрия. Галогенированные по бору боразолы являются хорошо изученными соединениями, и для них известно большое число реакций, многие из которых можно рассматривать как реакции нуклеофильного замещения при атомах бора. Это понятно, поскольку атомы бора характеризуются дефицитом электронов. В некоторых случаях наблюдается образование аддуктов боразола с отдельными ароматическими соединениями, аминами, иодом. Детально изучен аддукт 1:1 триметилamina и боразола:

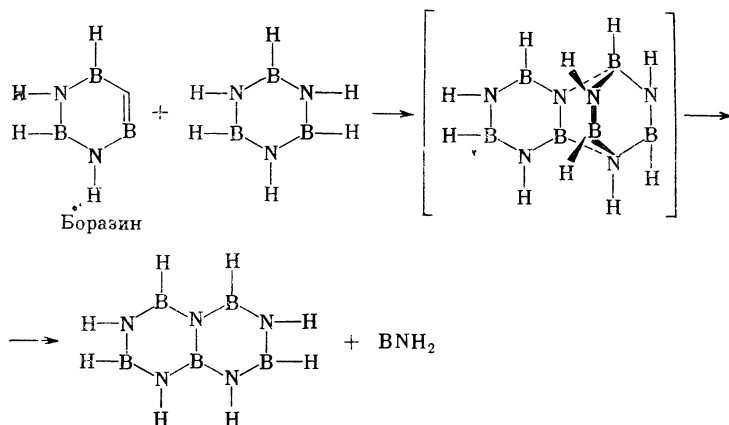


Предполагается, что образование такого аддукта является следствием возникновения донорно-акцепторной связи между атомом бора в кольце и азотом триметилamina. Пиролиз этого аддукта при 60—100°C вновь приводит к получению исходных соединений — боразола и триметилamina. Некоторые метилированные боразолы при взаимодействии с рядом молекул, обладающих электроноакцепторными свойствами, например иода, пикриновой кислоты, *p*-бензохинона, дают комплексы с переносом заряда. Примечательно, что в литературе нет данных об алкилировании боразола по атомам азота, что, видимо, является результатом «втягивания» неподеленных электронных пар атомов азота в кольцевую сопряженную систему.

Фотолиз боразола сопровождается выделением водорода и образованием боразина:

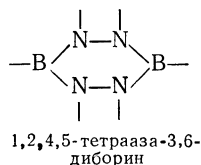
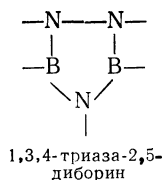
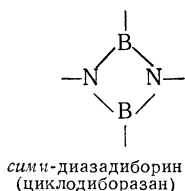


Следует отметить, что выделение водорода происходит при сравнительно высокой энергии активации; затем при более низкой энергии активации протекает обменная реакция:

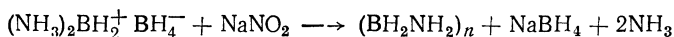


Получение боразаннафталина в данном случае напоминает циклоприсоединение по Дильсу—Альдеру, где боразин — аналог дегидробензола — выступает как диенофил, а боразол — как диеновая структура.

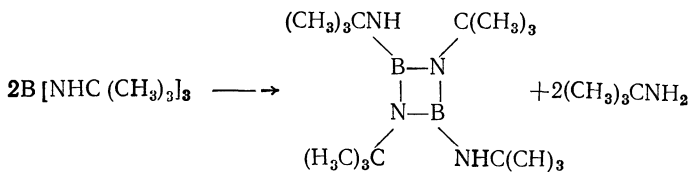
В последние несколько лет были открыты другие циклические системы, содержащие в цикле бор и азот. Известны производные следующих трех циклов:



Диазадиборин и его гомологи могут быть получены по общей реакции в жидком аммиаке:

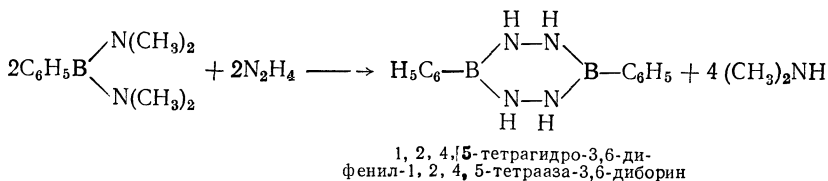


Но производные самого диазадиборина (циклодиборазан) в этом случае образуются в очень малых количествах. В литературе описана и другая реакция получения циклодиборазана:

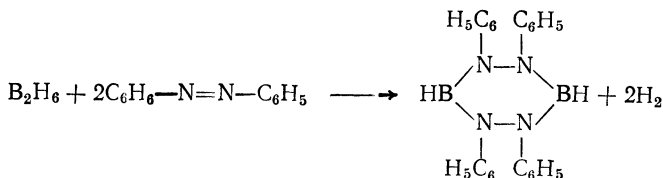


Сам циклодидборазан, по-видимому, является неустойчивым соединением и легко тримеризуется. Очистка его чрезвычайно затруднена.

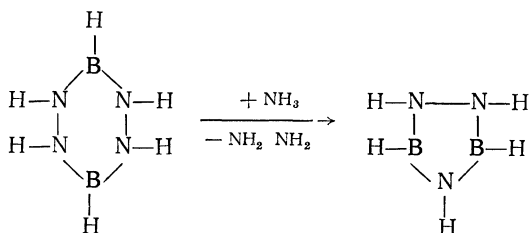
Синтез шестичленных боразольных гетероциклов изучен больше и протекает гораздо легче:



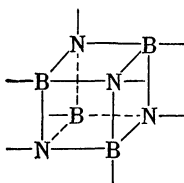
Наиболее перспективным методом синтеза подобных соединений является восстановление азобензола дидбораном:



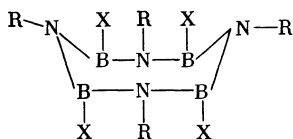
При аминолитическом разложении производного 1,2,4,5-тетрааза-3,6-дидборина была получена другая неорганическая циклическая система — 1,3,4-триаза-2,5-дидборин:



Большой интерес вызывают еще неподтвержденные данные о существовании соединения $\text{B}_4\text{X}_4\text{N}_4\text{R}_4$, имеющего структуру кубана:



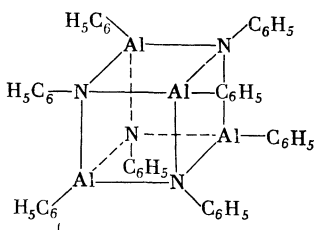
Эквивалентность атомов бора в такой структуре была доказана методом ЯМР на ^{11}B . Как и следовало ожидать, дипольный момент этого соединения почти равен нулю. Однако результаты рентгеноструктурного анализа свидетельствуют в пользу восьмичленной циклической структуры, которая существует, вероятно, в форме «ванны» с сильно локализованными чередующимися π -связями:



Тетраазатетраборины термически стабильны, устойчивы к химическому воздействию (в частности, к действию воды) в отличие от других циклических соединений бора.

2. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и алюминий

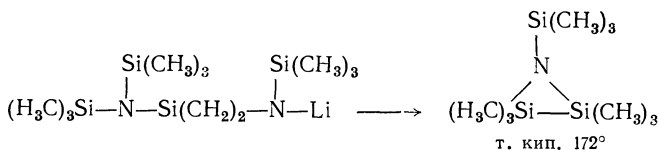
Такие соединения пока получены в виде полимеров. В качестве исходных веществ в этом случае берутся галогениды алюминия и амины. Возможно, что полимерные гетероциклы, содержащие азот и алюминий, образуются из мономеров с кубановой структурой:



По всей вероятности такая структура ароматическими свойствами не обладает.

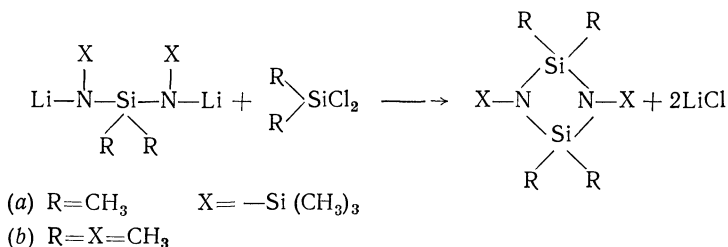
3. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и кремний

Циклические соединения, содержащие азот и кремний, изучены довольно подробно. При пиролизе Li-силазанов при $180\text{--}195^\circ\text{C}$ и давлении $100\text{--}110$ ат наряду с различными продуктами пиролиза был получен 1-триметилсилилил-2,2,3,3-тетраметил-1-азадисилациклопропан:



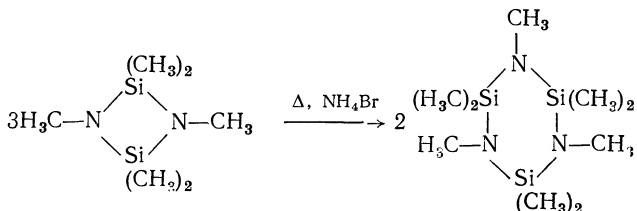
Он термически стабилен, но легко раскрывает кольцо под действием брома.

Четырехчленные циклы, содержащие азот и кремний (циклодиси-лазаны), также известны. Чаще всего они получают при взаимодействии литиевых производных линейных силанов и алкилхлорсиланов:

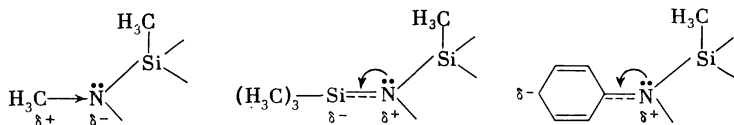


Молекула гексаметилциклодисилазана плоская. Валентные углы, особенно у атома азота, сильно деформированы ($\angle \text{SiNSi} = 91,7^\circ$), и можно говорить лишь о σ -перекрывании p -орбиталей в кольце. Прочность цикла в таком случае не может быть обеспечена за счет делокализации электронов, возникающей при наличии π -связей, и зависит от стабилизирующего действия заместителей. Например, эксперимент показал, что N—Si-кольцевая связь ослабевает при переходе от (a) к (b).

Как и малые органические гетероциклы, циклодисилазаны в известных условиях могут претерпевать расширение цикла:



Устойчивость циклодисилазанов по отношению к действию электрофильных реагентов зависит во многом от типа заместителя при азоте. В результате деформации валентных углов SiNSi электронная плотность в большей степени локализуется на атомах азота. Заместители при азотах, благодаря индуктивному эффекту этих атомов, могут еще больше ее увеличивать или, наоборот, уменьшать:

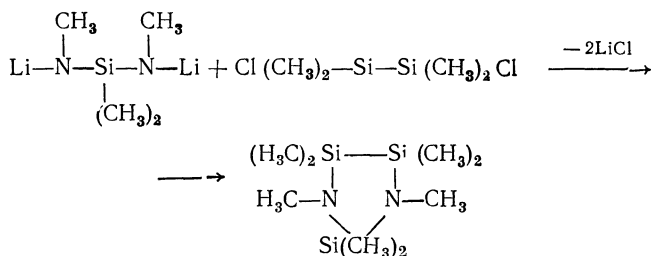


Известно, что степень кислотного гидролиза соединения зависит от легкости протонирования нуклеофильного центра в нем. В свою оче-

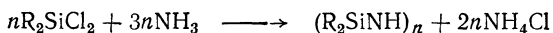
редь легкость протонирования нуклеофильного центра сильно зависит от величины электронной плотности на атоме, играющем роль такого центра. Чем меньше эта величина, тем больше затруднено протонирование нуклеофильного центра, в данном случае атома азота. На основе экспериментального материала было установлено, что стабильность по отношению к кислотам увеличивается соответственно ряду заместителей алкил—триметилсилил—арил.

Продолжая обсуждение причин устойчивости циклодисилазанов в ряде реакций, следует заметить, что, по-видимому, большую роль в стабилизации цикла играют *d*-орбитали кремния. $p_{\pi}-d_{\pi}$ -Связи возникают в том случае, если у атомов азота имеются заместители, обладающие *p*- или *d*-орбиталями, например фенильная или триметилсилильная группа. На основе этих связей вокруг самого гетероцикла образуется второе внешнее электронное кольцо, настолько стабилизирующее многие циклодисилазаны, что даже при температуре 450°C они могут сохранить свою структуру.

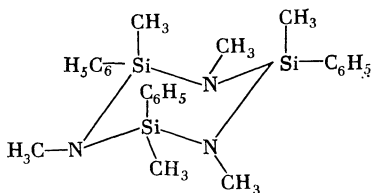
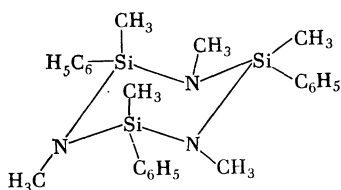
При взаимодействии двукратно металлизированного диметиламинодиметилсилана с 1,2-дихлортетраметилдисиланом можно получить пятичленный неорганический гетероцикл, содержащий кремний и азот:



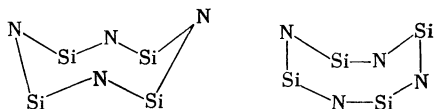
Эти соединения изучены гораздо меньше, чем шестичленные и восьми-членные гетероциклы такого же типа. Классическим путем для получения последних служит реакция



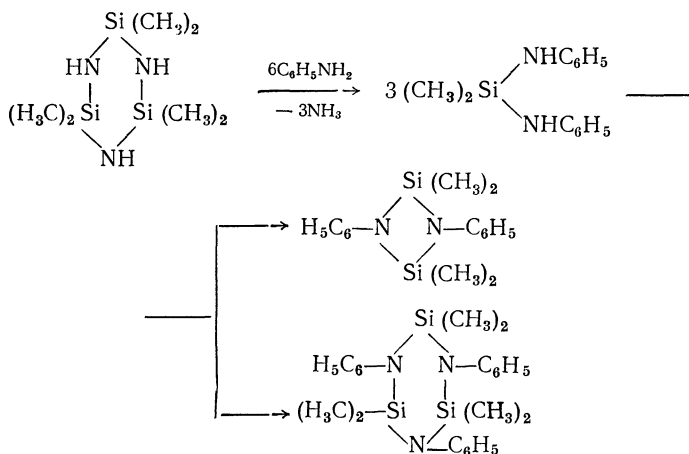
где $n=3$ или 4. Измерение углов и длин связей в циклотрисилазанах и циклотетрасилазанах, а также их ИК-спектры дают основание утверждать, что молекулы этих соединений не являются плоскими. Было установлено, например, что гексаметилтрифенилциклотрисилазан существует в следующих двух конформациях:



Октаметилциклотетрасилазан может быть описан в конформациях «корона» и «ванна»:



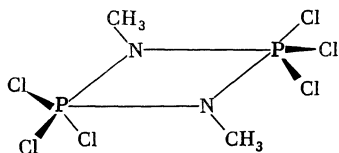
Большинство исследований циклотрисилазана и циклотетрасилазана свидетельствует о том, что в этих циклах ароматичность отсутствует, хотя электроны азота частично делокализованы, возможно, за счет образования $p_\pi - d_\pi$ -связей между атомами кремния и азота. Не исключено, что электронная структура этих соединений состоит из локализованных трехцентровых π -связей в цикле. Из свойств циклотрисилазанов и циклотетрасилазанов следует отметить их термическую стабильность (300°C). Замещение водорода у кремния на алкил или триалкилсилил повышает еще больше их стабильность. Эти циклосилазаны устойчивы к действию воды, щелочи, но чувствительны к кислотам, даже очень слабым. Для них известна реакция переаминирования:



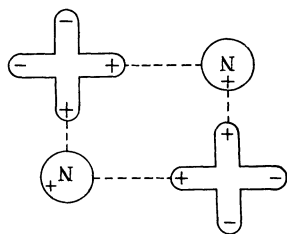
Она состоит из стадии раскрытия кольца и стадии рециклизации, сопровождающейся перемещением радикалов у гетероатомов. Реакция переаминирования может протекать и с одновременным уменьшением цикла. Реакции расширения и сужения цикла характерны для упомянутых циклосилазанов. Так, под действием небольших количеств концентрированной H_2SO_4 и NH_4Cl (или других электрофилов) наблюдается превращение гексаметилциклотрисилазана в гексаметилциклотетрасилазан, правда, с плохим выходом. При $350\text{--}400^\circ\text{C}$ с помощью AlCl_3 из последнего с большим трудом можно получить вновь небольшие количества исходного вещества. Замещенные циклотрисилазаны при нагревании до 450°C могут давать сетчатые полимеры, устойчивые при 500°C и инертные к действию кислот.

4. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и фосфор (фосфазены)

К таким гетероциклам относятся циклические системы, построенные из фрагментов (NPRX_2) , где X — сильный электроноакцепторный заместитель. Образование четырехчленного кольца с P—N-связью ($n = 2$) оказывается возможным за счет электроноакцепторных свойств d -орбиталей фосфора и повышенной основности азота. Кроме того, структура каждого атома фосфора в $(\text{Cl}_3\text{PNCH}_3)_2$ приближается к энергетически выгодной тригонально-бипиримидальной структуре, связанной с одним аксиальным и одним экваториальным атомом азота и с одним аксиальным и двумя экваториальными атомами хлора. В этом случае связи P—N располагаются в одной плоскости:



Три σ -связи при каждом атоме азота также планарны, и можно предположить, что неподеленная электронная пара азота, находящаяся на p_z -орбитали, вступает в π -связь с d -орбиталями — так называемую дополнительную или координационную π -связь:



Однако степень наложения координационной π -связи на σ -связи кольца еще не установлена.

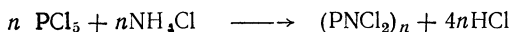
Наиболее устойчивыми фосфазенами являются шестичленные $(\text{NPRX}_2)_3$. На основании рентгенографического анализа установлено; что молекула с $n = 3$ планарна, а все связи P—N меньше, чем одианарная связь P—N (1,78 Å), и равны примерно 1,60 Å, и, наконец, углы при атомах фосфора равны 120° .

Предполагается, что в молекуле фосфазена ($n = 3$) фосфор находится в состоянии $sp^3 d$ -гибридизации исходя из его тригонально-бипиримидальной структуры, а азот — в состоянии sp^2 -гибридизации исходя из его тригональной структуры. При этом в молекуле образуется несколько видов межатомной связи. Кроме циклических σ -связей при перекрывании d_{xz} - или d_{yz} -орбиталей фосфора и p -орбиталей азота возникает «скелетная» π -связь. В ее создании участвуют два электрона: один от атома фосфора, один от атома азота. При взаи-

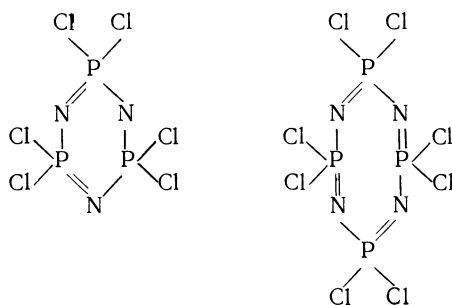
модействии вакантных d_{xy} - и $d_{x^2-y^2}$ -орбиталей фосфора и sp^2 -гибридизованных орбиталей азота, на которых находятся неподеленные электронные пары, возникает «координационная» π -связь. Наконец, возможно образование «лигандной» π -связи за счет d_{z^2} -орбитали фосфора и неподеленной электронной пары заместителя при атоме фосфора.

Выяснено, что энергия связи P—N в хлорфосфазене ($n = 3$) только на 25,2 — 42 кДж/моль превышает энергию простой связи P—N. Объяснение небольшого π -взаимодействия в цикле может быть двояким. Первая причина заключается в том, что по мере увеличения электронной оболочки (или числа электронов на внешней орбитали) в фосфазене увеличивается и межэлектронное отталкивание. При этом уменьшается атомное взаимодействие и ослабляется π -связь. Вторая причина заключается в проявлении энергии сжатия в простых σ -связях. В фосфазене ($n = 3$) связь P—N при этом уменьшается на 0,20 Å, в то время как связь C—C в бензоле — на 0,15 Å. Уменьшение длины σ -связи между атомами затрудняет образование π -связи между ними. Более подробное толкование электронной структуры $([PNX_2]_n)$ ($n = 3$) дано в начале этой главы. При исследовании тетрамера фосфонитрилхлорида рентгеноструктурным методом был показан неплоский характер этой молекулы, хотя все межатомные расстояния P—N оказались одинаковыми (1,66—1,69 Å).

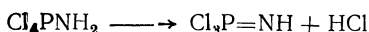
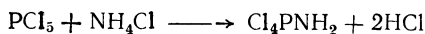
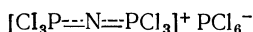
Оба фосфазена с $n = 3$ и $n = 4$ являются устойчивыми соединениями и до 200°C не полимеризуются. Обычно их получают взаимодействием пятихлористого фосфора и хлорида аммония при температуре 130 — 140°C в среде тетрахлорэтана:

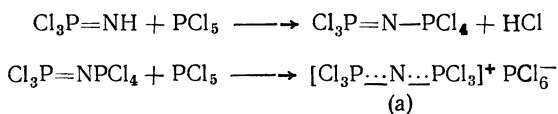


Смесь получаемых при этом фосфазенов состоит из циклического тримера $(\text{PNCI}_2)_3$, циклического тетрамера $(\text{PNCI}_2)_4$ и высших циклических гомологов:



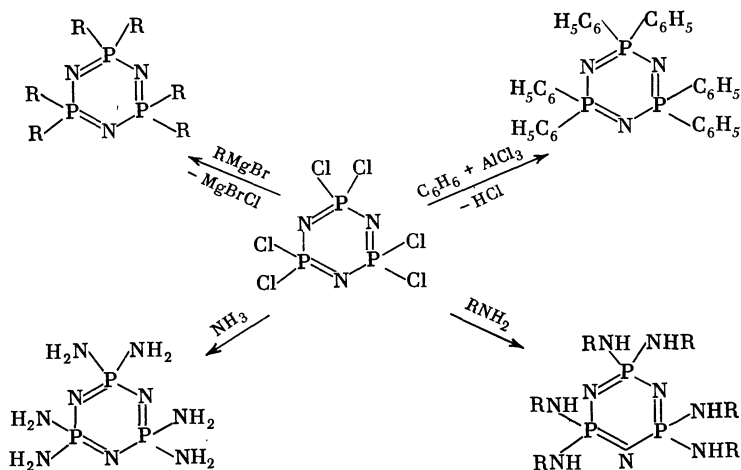
Механизм реакции включает промежуточное образование линейного фосфазена, обладающего структурой (а):



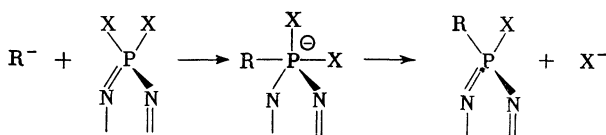


Затем происходят удлинение цепи и циклизация, причем в ходе реакции конкуренция между этими процессами возрастает.

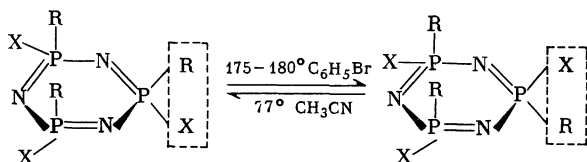
Циклические фосфазены можно синтезировать и другими путями. В большинстве случаев они являются кристаллическими веществами, растворимыми в органических растворителях. Тример фосфонитрилхлорида не гидролизует водой, но атомы хлора довольно подвижны и вступают во взаимодействие с многими химическими агентами:



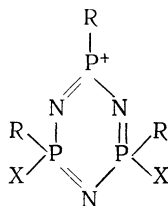
Большинство этих реакций протекает по типу нуклеофильного замещения $\text{S}_{\text{N}}2$. Их механизм связан с промежуточным образованием пятикоординационного фосфора:



С образованием промежуточного катиона квазифосфония связана обратимая *цис* — *транс*-изомеризация фосфазенов:

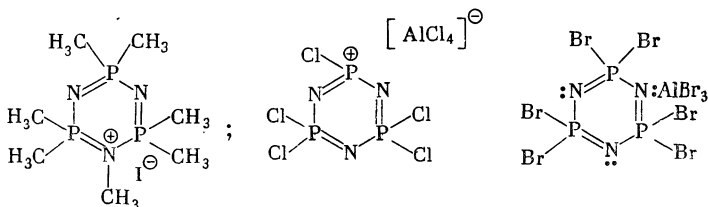


После ионизации фосфазенов в присутствии каталитических количеств HCl — акцептора ионов хлора последние могут атаковать плоский катион



с любой стороны.

Вследствие наличия неподеленных электронных пар у атомов азота фосфазены способны к образованию солей:



Легкость кватернизации по атому азота зависит от наличия электронодонорных или электроноакцепторных заместителей: первые способствуют кватернизации, увеличивая активность неподеленных электронных пар, вторые — препятствуют ей.

Многие соли фосфазенов имеют устойчивые температуры плавления.

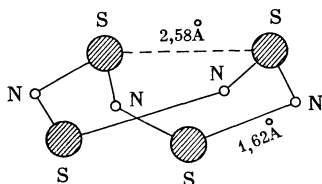
Известны также и комплексы фосфазенов с кислотами Льюиса. Стабильность и структура таких комплексов тоже зависят от наличия электронодонорных или электроноакцепторных заместителей.

По данным электронных спектров фосфазены могут образовывать с иодом комплексы с переносом заряда.

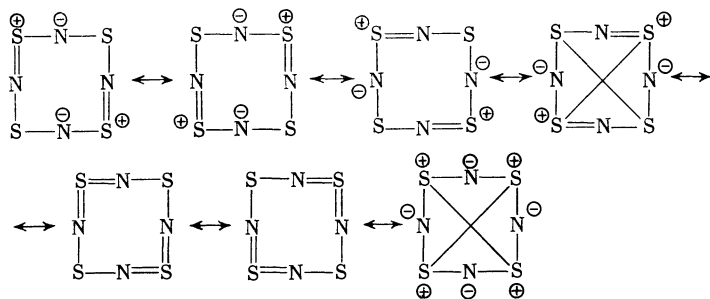
Весьма важной способностью циклических фосфонитрильных производных оказалась их склонность к полимеризации. Многие такие полимеры обладают каучукоподобными свойствами. В дальнейшем их стали называть «неорганическим» каучуком. Его механические свойства близки к свойствам натурального, а основной его недостаток — разрушение полимера под действием воды. Производные фосфазенов употребляют в качестве пластификаторов, придающих огнестойкость органическим полимерам и улучшающим их механические характеристики.

5. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и серу

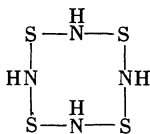
В настоящее время известны шестичленные и восьмичленные гетероциклы, содержащие азот и серу. В 1959 г. при взаимодействии S_2Cl_2 и NH_3 был получен нитрид состава S_4N_4 . Электронографическим и рентгеноструктурным анализом доказано, что нитрид S_4N_4 имеет восьмичленную циклическую структуру:



Таким образом, молекула нитрида не плоская, а имеет конформацию «ванна». Длина связи S—N равна 1,62 Å, т. е. средней величине между длиной одинарной (1,77 Å) и двойной (1,54 Å) связями. Предполагается, что все связи в S₄N₄ делокализованы, а сам нитрид может быть изображен как типичное мезоионное соединение только с помощью резонансных структур:

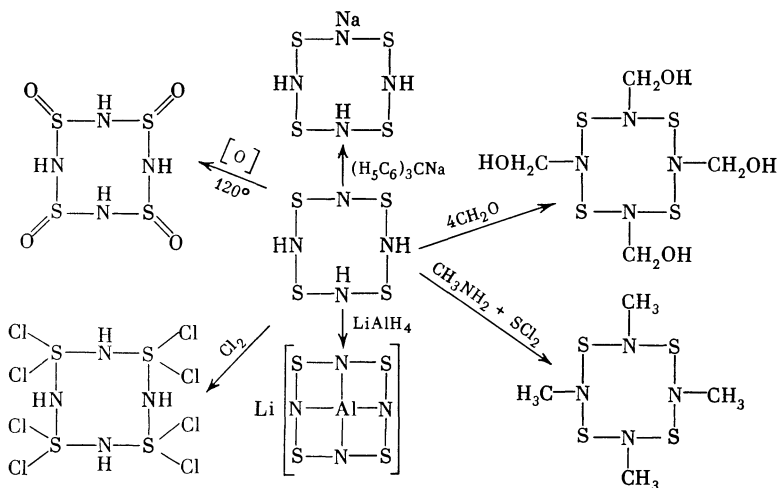


Эти структуры могут быть еще дополнены. Циклический нитрид S₄N₄ является стабильным соединением и представляет собой желтые кристаллы, которые легко восстанавливаются до тетраамида серы



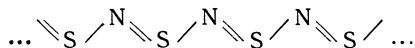
т. пл. 178°

— очень реакционноспособного вещества. Вместе с тем это соединение вследствие делокализации связей весьма стабильно, и нитридсульфидный цикл сохраняется в подавляющем большинстве реакций. Ниже приводится схема характерных реакций для циклического тетраамида серы:

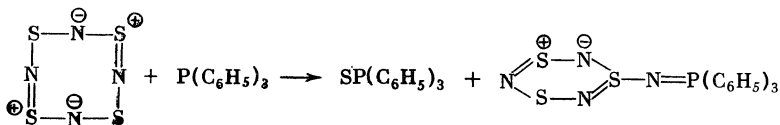


Известно, что N—S-связи способны к циклоприсоединению. Например, $C_6H_5-N=S=O$ реагирует с бутадиеном как диенофил, а с норборненом — как диен. Циклический нитрид S_4N_4 не реагирует с бутадиеном, но с мономерным циклопентадиеном в кипящем эфире дает кристаллический аддукт состава $S_4N_4 \cdot 4C_5H_5$. Циклический S_4N_4 в реакции с норборненом в кипящем бензоле дает белые блестящие кристаллы состава $S_4N_4 \cdot 2C_7H_5$. Обращает на себя внимание при этом временное окрашивание раствором некоторых аддуктов при стоянии. На основании УФ- и ЯМР-спектров предполагается, что это явление связано с временным образованием комплексов с переносом заряда.

Нагревание нитрида серы S_4N_4 до $300^\circ C$ в вакууме приводит к разрыву цикла с образованием димеров $S=N-\overset{+}{S}=\overset{-}{N}$, которые медленно полимеризуются в желтый волокнистый кристаллический полимер с полупроводниковыми свойствами:



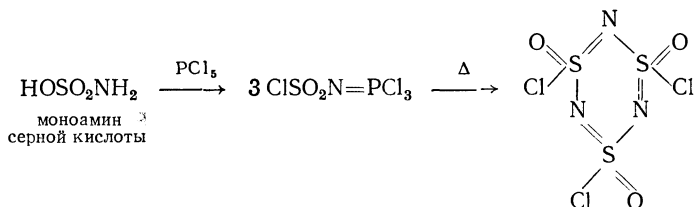
При действии трифенилфосфина на S_4N_4 в среде диметилформамида получается твердое красное вещество состава $(C_6H_5)_3PN_4S_3^-$:



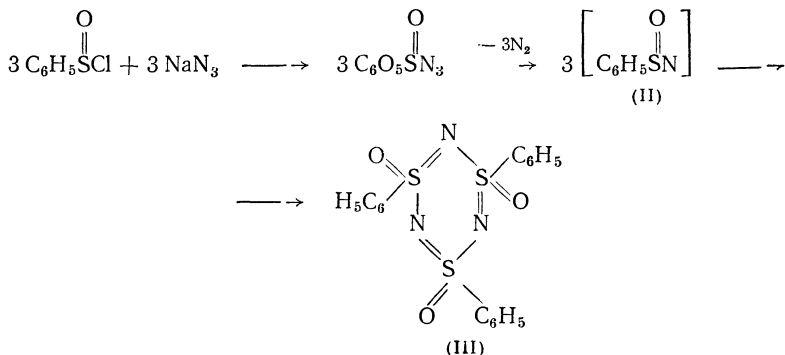
— шестичленный гетероцикл, содержащий азот и серу.

Если в циклическом нитриде S_4N_4 сера находится обычно в двухвалентном состоянии, то в шестичленных гетероциклах S_3N_3 сера ока-

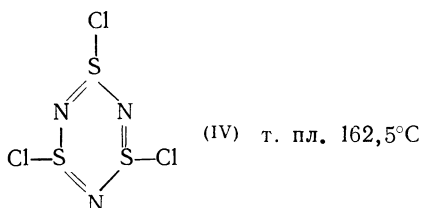
зывается либо шестивалентной, либо четырехвалентной. В 1950 г. А. В. Кирсанов впервые синтезировал хлористый сульфанур:



Аналогичный гетероцикл был получен в другой реакции:



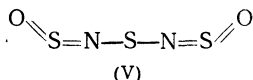
В этих гетероциклах сера шестивалентна и ее основное состояние характеризуется sp^3d^2 -гибридизацией. При этом циклические связи образуются за счет sp^3 -гибридизованных орбиталей, а d -орбитали серы используются лишь для образования π -связи с кислородом. При хлорировании циклического нитрида S_4N_4 образуется хлористый нитрид $\text{Cl}_3\text{S}_3\text{N}_3$ (IV):



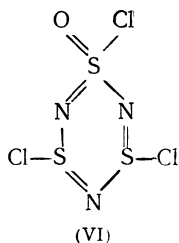
Подобные гетероциклы, где сера находится уже в четырехвалентном состоянии, носят общее название циклические тиазилы. Это довольно устойчивые соединения. Чередование в их структуре простых и двойных связей напоминает структуру бензола. Они, несомненно, обладают резонансной стабильностью. Однако наличие неподеленных электронных пар азота и серы препятствует кольцевой делокализации электронов, а пространственное расположение некоторых d -орбиталей неблагоприятно для образования циклических $2 p_\pi - 3d_{xz}$ -связей. Поэтому в соединении (IV) — тиазилхло-

риде — циклические связи образуются с помощью σ -электронов и неподеленных электронных пар, т. е. при участии s - и p -орбиталей. d -Орбитали, по-видимому, принимают незначительное участие в создании этой кольцевой системы.

Решить вопрос о соотношении p — p -связей (S^{IV}) и p — d -связей (S^{VI}) возможно с помощью системы, в которой одновременно находились бы атомы серы в четырех- и шестивалентном состоянии. И такая система была получена следующим образом: тионилхлорид вводили в реакцию с аммиаком и получили сначала линейный динитротрисульфодioxid (V):



Соединение (V) циклизуется в жидком хлоре с образованием продукта (VI):

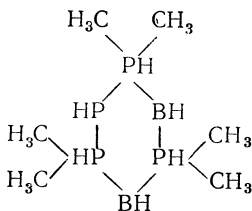


Однако исследование такого смешанного гетероцикла еще только начинается. Наличие четырехвалентной серы в нем уже доказано с помощью ЯМР-спектра.

По сравнению с циклическим нитридом S_4N_4 шестичленные аналоги менее стабильны. Некоторые исследователи предполагают, что стабильность таких соединений зависит от степени взаимного отталкивания неподеленных электронных пар атомов серы и азота. Возможно, что в циклических нитридах S_4N_4 стерические условия способствуют меньшему отталкиванию неподеленных электронных пар.

6. Неорганические гетероциклы, содержащие фосфор и бор

Циклическое соединение $[(\text{CH}_3)_2\text{PBH}_2]_3$ вполне устойчиво:



В цикле преобладает дативная связь — передача электронов от фосфора к бору. По-видимому, двойные связи в цикле отсутствуют. Электронодонорные группы у атома фосфора увеличивают стабиль-

ность кольца, а электроноакцепторные группы у атомов фосфора или бора дестабилизируют циклическую систему. В первом случае уменьшается способность фосфора к отдаче электронов, во втором случае уменьшается прочность связи Р—В вследствие очень сильной ее поляризации. Кроме прямой дативной связи между Р и В предполагается существование обратной дативной связи между группой В—Н и вакантными *d*-орбиталями фосфора (от бора к фосфору).

Литература к X главе

- Ugi J. Пентазол. — *Advances in Heterocyclic Chemistry*, V. 3, 1964.
- Brown D. A., McCormack C. G. Стабильность ароматических гетероциклов. — *J. Chem. Soc.*, 5385—5390, 1964.
- Бекке-Гоехринг М., Бауер К., Манн П. О новых шестивалентных циклических системах, содержащих серу, фосфор и азот. — *Zeitschrift für anorg. und allgem. Chemie.*, **346**, № 3—4, 143—149, 1966.
- Раупе Д. А., Эадс Е. А. Бор- и азотсодержащие гетероциклы. — *J. Chem. Educ.*, **41**, № 6, 334—336, 1964.
- Mitchell K. A. R. Использование внешних *d*-орбиталей для связи. — *Chem. Revs.*, **69**, № 2, 157—178, 1969.
- Хенгге С., Брухсу У. Циклические гетеросиланы. — *Monatsh. Chem.*, **97**, № 5, 1309—1317, 1966.
- Бөддекер К. В., Шорге С. Г., Вунтинг Р. К. Химия бор — азота. I. Синтез и свойства новых циклоборазонов. — *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, № 19, 4396—4401, 1966.
- Schmidt U., Воие I. Термическое и фотохимическое образование фосфорсодержащих гетероциклов из циклофосфина и диена. — *Angew. Chem.*, **78**, № 23, 1061—1062, 1966.
- Бекке-Гоехринг М., Шляфер Д. Тетрасульфидтетранитрид, неорганический диен. — *Z. anorgan. und allgem. chem.*, **356**, № 3—4, 234—238, 1968.
- Schumann H., Венда Н. Циклические органостаннилфосфины. — *Angew. Chem.*, **80**, № 20, 845—846, 1968.
- Бекке-Гоехринг М. Гетероциклы, содержащие азот и серу. — *Inorg. Macromolec. Revs.*, **1**, № 1, 17—32, 1970.
- West V. O. Координационная химия циклических фосфинов и арсинов. — *Rec. chem. Progr.*, **30**, № 4, 249—259, 1969.
- García-Fernández H. Гетероциклы в неорганической химии. — *Bull. Soc. Chim., France.*, № 2, 416—424, 1963.
- Allcock H. R. Современные успехи в химии фосфазена. — *Chem. Revs.*, **72**, № 4, 315—356, 1972.
- Neiss M. A., Porter R. F. Фотохимия боразина. — *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, № 5, 1438, 1972.
- Хайкин Л. С., Вилков Л. В. Молекулярные структуры циклических фосфорорганических соединений. — *Усп. хим.*, **41**, № 12, 2224, 1972.
- Михайлов Б. М. Боразол и его производные. — *Усп. хим.*, **29**, № 8, 972, 1960.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Адениловая кислота 472, 473
Аденин (6-аминопурин) 418, 419, 421—424, 428—431, 436, 474—479, 481
Аденин-1-оксид 428
8-бромаденин 425, 431
1-этиладенин 424
3-этиладенин 424
9-этиладенин 424
Аденозиндифосфорная кислота (АДФ) 479
Аденозин монофосфат (АМФ) 475
Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ) 429, 479, 481
Азаиндол 316
4-азаиндол 316
5-азаиндол 316
6-азаиндол 316
7-азаиндол 316
6-окси-7-азаиндол 316
Азаноркарадин 49, 489
Азепин 48, 49, 487—496
N-карбозтоксиазепин 487, 488
N-метилазепин 488
N-метилолазепин 488
1H-азепин 489, 490
2H-азепин (азациклогептатриен) 49, 489
3H-азепин 489—491
6H-азепин 49
Азетидин (триметиленимин) 31—34, 36—39, 41, 43—45
Азетидинон 34
Азетин 511
1-азетин 31
Азиридин (этиленимин) 24, 31—42, 44, 45, 46, 55, 57, 66, 75, 80, 95, 285
N-ацетилазиридин 42
1-бензоилазиридин 41
N-бензоилазиридин 42
винилэтиленимин 41, 58
полиэтиленимин 46
Азиридиния катион 40, 42, 516
Азиридиния соли 37, 42
1-азирин 31, 46—50
алкилазиридин 47
2-фенил-1-азирин 49, 488
2-азирин 50
Азиридия катион 23, 24
Азоцин (азациклооктатриен) 509—512
2-метокси-1-азоцин 510
2-метоксиазоцин 511
Азоциния дианион 511, 512
Акридин 280, 281, 284, 346
9-амиоакридин 281
9-бутилакридин 281
9,10-дибромакридин 281
9-хлоракридин 280
9-цианакридин 281
Акридин N-окись 280
Акридиновые красители 283
Акридиновый желтый 283
Акрихин 284, 451
Актиномицин 382
Аллантоин 434
Аллоксазин 333
Аллоксан (5-оксобарбитуровая кислота, или 2,4,5,6-тетраоксогидромидин) 332, 333, 433
Аллоксантин 333
Амецитин 335, 470
Амид никотиновой кислоты см. витамин PP
Амизол 205
Аминозин см. хлорпромазин
Анабазин 459
Анальгин (производное антипирина) 175, 176
Антипирин см. 1-фенил-2, 3-диметил-5-пиразолон
Антоциан 468, 469
Антоцианидин 468, 469
Апоморфин 466
Апрессин 357
Арсол 139, 141, 142
1,2,5-трифениларсол 141
Аспарагиновая кислота 473
Атразин (2-хлор-4-этиламино-6-изопропиламино-s-триазин) 402
Атропин 448, 450
Барбитуровая кислота 8, 185, 323, 329, 332
5,5-замещенная барбитуровая кислота 332
Бензазепин 492, 493
Бензвален 312
Бензимидазол 160, 161, 174, 456, 507
Бензодиазепин 508
Бензо-1, 4-дiazепин 502, 503, 508
2,3-дигидро-1H-бензо(f)-1,4-дiazепин 505
2,3-дигидро-2,3-бензо-1,4-дiazепин 502
2,3-дигидро-1H-бензо(f)-1,4-дiazепин-2-он 505
1,2-дигидро-3H-бензо-1,4-дiazепин 504
2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо(f)-1,4-дiazепин 505
1,2,3,4-тетрагидро-5H-бензо(f)-1,4-дiazепин 504
Бензо-1,5-дiazепин 507
Бензо-1,2-дiazоцин 512
Бензо-1,5-дiazоцин 513

- 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-6-фенилбензо (g)-1,5-дазоцин 513
- Бензодиоксан 367
- 1,3-бензодиоксан 367, 368
- 1,4-бензодиоксан 367, 368
- Бензо-1, 4-дитиен 371
- Бензо-1, 4-дитиин
- Бензоксазин 375, 379—381
- 3,1,4-бензоксазин 375
- 1,4,2-бензоксазин 381
- Бензоксазол 183—185
- 2-метилбензоксазол 183—185
- 5-нитро-2-метилбензоксазол 184
- 6-нитро-2-метилбензоксазол 184
- Бензоксепин 493, 494
- Бензол оксид 495
- Бензопиридин см. хинолин
- Бензопирилия соль 306, 468
- Бензо-2, 1,3-селендиазол 222
- Бензо-1, 2,3-тиадиазол 216, 222
- Бензо-1,2,5-тиадиазол 218
- Бензо-2,1,3-тиадиазол 218, 219
- 1,3-бензотиазин 385
- 5,6-дигидро-1,3-бензотиазин 385
- 1,4-бензотиазин 384
- бензотиаморфол-3-он 384
- 3-фенил-2Н-1,4-бензотиазин 384
- Бензотиазол 196
- Бензотиазолиевые красители 196
- 1-бензотиелпин 497, 498
- 3-бензотиелпин 497
- Бензотиофен (см. тионафтен)
- Бензофуран 106, 113, 126—130, 144
- 2,3-бензофуран (кумарон) 126, 127
- 3,4-бензофуран (изобензофуран) 126, 127, 128
- Бензофуразан 212
- Билирубин 97
- Биотин 455
- Бишлер-Напиральского реакции 278
- Бишофа метод 342
- Боразаннафталин 532
- Боразин 532
- Боразол 5, 521, 530—532
- 2,4-дибромборазол 531
- Борша и Беркута метод 367
- Боттромицин 459
- Бриллиантовый голубой 381
- Бриллиантовый крезиловый голубой 381
- Бруцин 448, 450
- Венкера синтез 32
- Веронал (производное барбитуровой кислоты) 335
- Вильямсона реакция 52
- Виолуровая кислота 333
- Витамин В₁ (тиамин) 195, 456, 458, 470
- Витамин В₂ (рибофлавин) 348, 484
- Витамин В₆ (пиридоксин) 284, 459, 461
- Витамин В₁₂ 445, 456
- Витамин В₁₃ (оротовая кислота) 334, 470
- Витамин В_с (фолиевая кислота) 348
- Витамин Е 470
- Витамин Р (цитрин) 469
- Витамин РР (амид никотиновой кислоты) 284, 459, 461
- Виттга реакция 494
- Вольфа и Марбурга метод 335
- Вудварда—Гоффмана правило 18, 19, 27
- Габриэля реакция 32
- Ганча синтез 87, 191, 237, 238
- Гаттермана реакция 94
- Гексагидропиридазин 355
- Гексагидропиридин см. пиперидин
- Гем 447, 448
- Гемин 445—448, 456
- Гемоглобин 156, 445—448, 456
- Гермол 137, 138
- Героин (диацетилморфин) 467
- Гетарин 248
- Гетаринный механизм 253, 256
- Гидроновый синий (краситель) 110
- Гилоксантин 419, 421, 422, 429, 432, 433, 481
- Гистамин 456
- Гистидин 447, 456, 484
- Голубой Мелдоло 381, 382
- Гуаниловая кислота 472, 473
- Гуанин (2-амино-6-оксипурин) 418, 419, 422, 428, 429, 431, 474—478, 481
- Гуанозин монофосфат (ГМФ) 475
- Дёбнера—Миллера синтез 271, 272
- Дебу метод 148
- Дельфинидин 469
- Диазабензвален 340
- Диазадиборин (циклодиборазан) 532
- Диазапризан 354
- Диазепам 508
- Диазепин 310, 498—500
- 1,2-дiazепин 498—501, 506
- 4,6-дигидро-5Н-1,2-дiazепин карбоновая-3,7 кислота 500
- 1-метил-3,5,7-трифенил-1,2-дiazепин 499
- пергидро-1,2-дiazепин 500
- 3,5,7-трифенил-4Н-1,2-дiazепин 499
- 1Н-1,2-дiazепин 498
- 1,2-дiazепин-6-он 499
- 1,3-дiazепин 498
- 1,4-дiazепины 498, 501, 502, 506
- 2,3-дигидро-1, 4-дiazепин 501

- пергидро-1, 4- диазепин 502, 516
 Диазетидин 73
 1,2-дiazетидин 68, 69, 70
 1,3-дiazетидин 68, 70
 Диазетидинон 80
 3-дiazетин 80
 1,2-дiazетин-1,2-дикарбоновая ки-
 слота 80
 Диазиридин 68—74, 77
 3-алкилдiazиридин 71
 3,3-диметилдiazиридин 68
 Диазирин (циклодiazометан) 5, 68,
 73—80
 метилдiazирин 77, 78
 метилэтилдiazирин 78
 оксипроизводные дiazирина 76
 пентаметилендiazирин 77, 79
 1Н-дiazирин 210
 Диазацин 509, 512, 514—516
 1,2-дiazоцин (дiazоциклоокта-
 триен) 512, 514
 гексагидро-1, 2-дiazоцин 512
 1,2-дигидро-1, 2-дiazоцин 514
 3,8-дифенил-3,4,5,6,7,8-гексагид-
 ро-1,2-дiazоцин 512
 1,5-дiazоцин 512—514
 пергидро-1, 5-дiazоцин 512
 тетрагидро-1, 5-дiazоцин 513
 Дибазол 162
 Диарсол 142
 Дибензазепин 493
 Дибензо (b, f)-1,2-дiazоцин 512, 514,
 515
 аминопроизводные 516
 5,6- дигидродибензо (b,f)-1,2-диа-
 зацин 514—516
 диметилдибензо(b,f)-1,2-дiazоцин
 515
 метилдибензо-1,2-дiazоцин 515
 Дибензо(b,f)-1,5-дiazоцин 513
 Дибензоксазин см. феноксазин
 Дибензокселин 493
 Дибензогиофен (дибензонафтен) 130,
 136, 137, 455
 Дибензофуран 113, 126, 128—130,
 137, 306
 Диборан 533
 Дигидробензоазоцин 510
 2,3-дигидро-1,4-бензоксазин (фено-
 морфоллин) 375, 376
 2,3-дигидробензокселин 494
 4,7-дигидробенз(b, e)- окселин-4-он
 494
 Дигидроимидазол см. имидазолин
 3,4-дигидроизохинолин 278
 Дигидроокселин 493
 4,5-дигидроокселин 493
 2,3-дигидропиразол см. пиразолин
 Дигидропиран 4, 125, 293, 294, 301,
 493
 2,3-дигидропиран 293
 5,6-дигидро-4Н-пиран 125
 Дигидропиридин 251
 1,2-дигидропиридин 258
 1,4-дигидропиридин 258
 Дигидропиррол см. пирролин
 9,10-дигидрофеназин 347
 Дигидрофуран 4, 58, 125, 126, 424
 2,3-дигидрофуран 125
 2,5-дигидрофуран 125
 Дигидрохинолин 272
 Диквот (1,1'-этилен-2,2'- дипиридил-
 бромид) 282
 Дикмана реакция * 449
 Дильса—Альдера реакция 14—16,
 28, 49, 120, 317, 401, 489, 511, 532
 Димрота перегруппировка 228, 331,
 427
 1,4-диоксадиен 358, 361, 362
 Диоксан 57, 339, 358, 359, 381
 1,2-диоксан 358, 366, 367
 1,3-диоксан 358, 362—365
 1,4-диоксан 358, 359—362, 365
 1,3-диоксания соль 366
 1,3-диоксен 358, 366
 6-окси-1,3-диоксен 366
 2-фенил-1,3-диоксен 366
 1,4-диоксен 358, 359, 361, 362
 Диоксинаты 361
 1,3-диоксолан 365
 4-метил-1,3-диоксолан 365
 Дипиррилметан 95—97
 Дипиррилметен 96—98
 Дипиррилэтилен несимм. 97
 1,4-дитиадиеи (1,4-дитиин) 368—371
 1,3-дитиан 368
 1,4-дитиан 62, 368
 1,4-дитиен 368, 369
 1,2-дитиолан 64
 Дитразин 348
 Дифенин см. нирванол
 Дифосфопиридиннуклеотид (ДПН)
 461, 462
 Зандмейера реакция 108, 354, 502
 Зелян 282
 Изатин 107, 108, 135
 Изатовый ангидрид (1,2-дигидро-
 3,1,4-бензоксазиндион- 2,4) 375,
 376
 Изоаллоксазин 470, 484
 Изобензофуран 297
 Изоиндол 109—111, 136
 Изоксазол 185—190, 230
 алкилизоксазол 189
 4-галогенизоксазол 189
 4-сульфоизоксазол 189
 фенилизоксазол 189
 Изоксазолидин 186, 190
 Изоксазолин 186, 190

- Изолан 177
 Изотиазол 196—198
 3-аминоизотиазол 197
 4-аминоизотиазол 197
 5-аминоизотиазол 197
 N-метилпроизводные 198
 4-нитроизотиазол 197
 3-оксизотиазол 197
 5-оксизотиазол 197
 3-фенилзотиазол 195
 Изотионафтен 136
 Изофлавон 305, 468
 Изохинолин 278, 279, 281, 282, 346, 459, 465, 466
 декагидроизохинолин 280
 Имидазол 8, 10, 12, 147—163, 165—167, 169, 179, 182, 204, 225, 230, 324, 441
 2-аминоимидазол 159
 4-аминоимидазол 159
 N-ацилпроизводные 154
 N-галогенимидазол 154, 161
 2-галогенимидазол 154
 4-галогенимидазол 154
 5-галогенимидазол 154
 4,5-диметилимидазол 154
 имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты 161
 1-метилимидазол 154
 4-нитроимидазол 159
 2-оксимидазол 158
 4(5)-оксимидазол 158
 фенилимидазол 157
 Имидазола соли (четвертичные) 152, 153
 1,3-диалкилимидазолия соль 155
 Имидазолидин (тетрагидроимидазол) 159, 160
 Имидазолин (дигидроимидазол) 159, 160
 2-имидазолин 159, 160
 Имидазолия анион 150, 153, 154
 Имидазолия катион 24, 150, 151, 154, 155
 Имидазольный катализ 162
 Имид 1-иминопиридиния 498
 Имипрамин (имизин) 493
 Индазол 172, 174, 175
 N(2)-алкилированный индазол 174
 Индатрен (краситель) 349
 Индиго 108, 138, 453
 Индиго-5, 5'-дисульфокислота (индиго-кармин) 453
 Индиго красный 453
 Индиго-6, 6'-дибром (древний пурпур) 453
 Индоксил 107, 108
 Индол 100—103, 104—111, 135, 136, 144, 145, 175, 250, 316, 448, 450, 453
 3-алкилиндол 106
 2,3-диметилиндол 104, 106
 2-замещенные 106
 3-замещенные 106
 N-калий 103
 2-метилиндол 107
 3-метилиндол 104, 107
 5-метилиндол 102
 N-натрий 103
 2-фенилиндол 50
 5-хлориндол 102
 Индоленин 104
 Индолезин 111
 Индолин 109
 3-индолилуксусная кислота 452
 Индолия катион 103, 104
 Индопан 454
 Индофенин 135
 Инозиновая кислота 472, 473
 Инсидон 493
 Ипрониазид 285
 Кантаридин 454
 Карбазол 110, 111, 145, 450
 Катапин 282
 Кижнера реакция 33, 123
 Кнорре метод 87, 273
 Коденин (3-метоксипроизводное морфина) 459, 465, 466
 Кокаин (метилловый эфир бензоилэргонина) 448—451
 Кольбе реакция 268
 Конрада—Лимпах синтез 273
 Костанецкого—Робинсона метод 302
 Коулсона модель 35, 54, 75
 Кофеин (1,3,9-триметил-2,6-диоксипурин) 425, 429, 434, 435, 437, 481
 Кофермент А (КоА) 480, 483, 484
 Ксантеновые красители 312
 Ксантиловая кислота 472, 473
 Ксантин (2,6-диоксипурин) 392, 419, 422—424, 429, 432, 481
 Ксантин-3-оксид 428
 Ксантон 305, 306
 Кумалиновая кислота 294
 Кумарин 302—304, 312, 468
 Ладенбурга метод 183, 242
 Либриум (соль хлордиазопексида, или элениум) 503, 508
 Лидол 451
 Лизергиновой кислоты диэтиламид (ДЛК) 454
 Лобелин 459, 464
 Лонге—Хиггинса модель 132
 Люминал 335
 Манниха реакция 71, 136, 259, 340, 381
 Меламин (2,4,6-триамино-S-триазин) 398, 400
 тригидрохлорид меламина 400
 Метазид 284

- Метиленовый голубой 392, 393
 Метиллазиридин 37, 38
 Морин (3,5,7,2',4'-пентаоксифла-
 вон) 470
 Морфин 451, 459, 465—467
 диацетилморфин (героин) 467
 Морфий 465
 Морфолин (тетрагидро-1,4-оксазин)
 373, 381
 Мочевая кислота 320, 414, 418, 422,
 424, 429, 431—434, 481
 1-метилмочевая кислота 418
 3-метилмочевая кислота 418
 7-метилмочевая кислота 418
 9-метилмочевая кислота 418
 1,3,7-триметилмочевая кислота 437

 Непрессол 357
 Никотин 448, 459, 462—464
 Никотинамидадениндинуклеотид
 (НАД) 480
 Никотинамидадениндинуклеотид-
 фосфат (НАДФ) 480
 Никотиновая кислота 284, 452, 453,
 462
 Нильский голубой 382
 Нирванол 162
 Норсульфазол см. сульфатиазол
 1,2,3-оксадиазол см. сидноны
 1,2,4-оксадиазол 205, 210, 211, 230
 3-винил-1,2,4-оксадиазол 211
 диалкилзамещенные 211
 3-метил-1,2,4-оксадиазол 211
 3-фенил-1,2,4-оксадиазол 211
 5-фенил-1,2,4-оксадиазол 211
 1,3,4-оксадиазол 205, 213, 223, 229,
 230
 диалкилзамещенные 213
 2,5-диалкил-1,3,4-оксадиазол 213
 2,5-диалкил-1,3,4-оксади-
 азол 214
 1,2,5-оксадиазол (фуразан) 205, 211,
 212, 218, 222, 230
 диметилфуразан 212
 дифенилфуразан 212
 метилфуразанкарбоновая кислота
 212
 фуразандикарбоновая кислота 212
 Оксазин 371, 372, 375, 379—381, 383
 1,2-оксазин 372, 374, 375
 4Н-1,2-оксазин 374
 6Н-1,2-оксазин 374, 375
 1,3-оксазин 372, 373
 2Н-1,3-оксазин 373
 4Н-1,3-оксазин 373, 374
 6Н-1,3-оксазин 373
 1,4-оксазин 372, 373
 2,3-дигидро-1,4-оксазин 373
 5-окси-1,4-оксазин 372
 Оксазиран см. оксазиридин
 Оксазиридин 80—84
 2-алкилоксазиридин 81—83
 2-бутил-оксазиридин 82
 2-трет-бутил-3-фенилоксазиридин
 84
 N-метилоксазиридин 81
 Оксазол 8, 10, 149, 177—184, 186,
 216, 230, 374
 4-аминопроизводные 181
 5-аминооксазол 181
 4,5-дизамещенные оксазолы 149
 2,5-дифенилоксазол 180
 4-оксоксазол 181
 5-оксоксазол 181
 2,4,5-трифенилоксазол 180, 202
 Оксазолин 182, 183
 Оксазолидин 183
 Оксазолидинон 183
 2,4-оксазолидиндион 185
 Оксепан 495
 Оксепин 493—495
 Оксетан (триметиленоксид) 31, 51—
 56, 59, 365
 3,3-диэтилоксетан 59
 2-метилоксетан 55
 2-фенилоксетан 55
 Оксидол 107
 Оксипиридин 265—267, 269
 2-оксипиридин 265—267
 3-оксипиридин 267
 4-оксипиридин 266
 Оксипиррол 98, 99, 181
 Оксиран (окись этилена) 31, 51—59,
 60—63, 75, 80, 82
 Оксифуран 181
 8-оксихинолин 284
 Октагидроиндол 109
 Октафенилциклотетрасилан 525
 Опий 465, 467
 Оротовая кислота (2,6-диоксипири-
 мидин-4-карбоновая кислота) см.
 витамин В₁₃

 Пантотеновая кислота 480
 Папаверин 459, 465, 467
 Парабановая кислота 333, 434
 Параквот (1,1'-диметил-4,4-дипири-
 дилхлорид) 282
 Патерно—Бючи реакция 53
 Пеларгонидин 469
 Пенициллин 195, 221, 456, 458, 459
 Пентазин 410
 Пентазол 5, 526—528
 арилпентазол 526
 фенилпентазол 526, 527
 p-этоксифенилпентазол 527
 Пентакис (пентаперфторэтилпири-
 дин) 236
 Перкина метод 123, 302, 344
 Пехмана метод 302
 Пикте—Шенгlera метод 270

- Пилокарпин 455, 456
 Пиперазин 342, 343, 502
 2,5-дикетопиперазин 342—344
 тетраметилпиперазиния 343
 Пиперидин 36, 254, 259 (гексагидро-
 пиридин)
 N-бензоилпиперидин 259
 Пиразин 320, 335—342, 345, 351,
 410, 411
 2,5-алкилпиразин 336
 аминопиразин 339, 341
 2,5-арилпиразин 336
 бромпиразин 339
 пиразин-2,3-дикарбоновая кисло-
 та 346
 2,5-диметилпиразин 516
 2,6-диметилпиразин 516
 галогенпиразин 339
 2-метилпиразин 340, 516
 2-оксипиразин 339, 341
 тетрафенилпиразин 50, 336
 тетрахлорпиразин 339
 2,3,5-триметилпиразин 516
 2-хлорпиразин 338, 339
 Пиразиния соль 339
 Пиразина N-окись 339
 Пиразоксон 177
 Пиразол 80, 163, 165—170, 172—175,
 185, 187, 210, 225, 230, 232, 310,
 331
 алкилпиразол 170, 176
 3-аминопиразол 172
 4-аминопиразол 172
 5-аминопиразол 172
 N-алкилпиразол 170
 арилпроизводные 176
 1-галогенпроизводные 169
 5-галогензамещенные 172
 диметилзамещенные 173
 3,5-диметилпиразол 163
 3-метилпиразол 168
 4-оксипиразол 170
 5-оксипиразол 170
 пиразолсульфокислота 168
 1-фенил-3-метилпиразол 168
 1-фенил-3-карбоновая кислота 168
 1-фенилпиразол 168
 3(5)-фенилпиразол 164
 4-фенилпиразол 164
 Пиразолидин 172
 Пиразолидон 164
 Пиразолин 4, 33, 164, 172, 173
 1,3-диметилпиразолин 173
 1,5-диметилпиразолин 173
 3,4,5-трифенилпиразолин 173
 3-фенилпиразолин 173
 5-фенилпиразолин 173
 3-фенил-3-пиразолин 173
 Пиразолия анион 167, 169
 Пиразолия катион 167, 168
 Пиразолон-5 164, 171
 1-фенил-3-метил-5-пиразолон 171,
 175—177
 1-фенил-2,3-диметил-5-пиразо-
 лон 172, 175
 Пиразолоновые красители 176, 177
 Пирамидон 175, 176
 Пиран 12, 293
 α -Пиран 292, 312
 γ -Пиран 292, 293, 312, 468
 Придазин 350—355, 410, 411
 алкилпридазин 352
 4(5)-алкилпридазин 352
 аминопридазин 354
 3-аминопридазин 354
 арилзамещенные 352
 3-галогенпридазин 352
 4-галогенпридазин 352
 5-галогенпридазин 352
 3,6-дихлорпридазин 352
 3-метилпридазин 352
 4-метилпридазин 352
 нитропридазин 350
 перфторпридазин 353
 сульфапридазин (кинекс) 358
 3,4,5,6-тетрахлорпридазин 352
 3,4,6-трихлорпридазин 353
 6-фенилпридазин 352
 хлорпридазин-1-оксид 354
 Придазин-1-оксид 354
 3(2H)-придазион 353
 3(2H)-придазон 353
 Пиридин 5, 37, 57, 118, 149, 166,
 185, 186, 189, 192, 194, 197, 235—
 256, 258—262, 264, 269—271, 273—
 275, 277, 279, 281, 282, 285, 288—
 290, 308, 315, 316, 324, 325, 328,
 337, 338, 346, 351, 381, 397, 401,
 410, 411, 441, 459, 463
 алкилпиридин 249, 253, 254, 281,
 282
 4-алкилпиридин 249
 2-аминопиридин 269, 270, 271
 3-аминопиридин 245, 271
 3-амино-2-хлорпиридин 245
 3-амино-2,6-дихлорпиридин 245
 4-аминопиридин 269—271
 аминопиридин 269, 271
 арилпиридин 249, 253
 бромпиридин 252
 3-галогенпиридин 243, 256
 2,3-дегидропиридин 256
 3,4-дегидропиридин 256
 дигидропиридин 238, 401
 2,6-диметилпиридин (2,6-лутидин)
 245
 2,4-дигалогенопиридин 261
 динитропиридин 261
 дисульфопиридин 261
 2-метиламинопиридин 270
 метилвинилпиридин 282
 2-метилпиридин (2-пиколин) 245

- 2-метил-5-винилпиридин 283
 5-нитро-2-аминопиридин 270, 271
 5-нитро-4-аминопиридин 270
 3-оксипиридин 122
 2,4,6-триметилпиридин (сумм-
 коллидин) 245
 2,4,6-трифенилпиридин 310
 2-фенилпиридин 249
 2-хлорпиридин 256
 3-хлорпиридин 257
 4-хлорпиридин 256
 2-этилпиридин 249
 Пиридина соли 250, 251, 310
 иодистый N-метил- 242
 N-ацильные — 250, 251
 1,2-диметилпиридиния иодид 254
 Пиридинимин 241
 Пиридинкарбоновые кислоты 257
 Пиридин N-окись 194, 260—263,
 282, 340
 2,4-дизамещенные 261
 1-окись-4-нитропиридина 262
 1-окись-2-нитропиридина 262
 1-окись-2-хлорпиридина 262
 1-окись-4-хлорпиридина 262
 3-сульфозамещенные 263
 Пиридин N-окиси соли 263
 Пиридин N-имид 264, 265
 Пиридин N-илид (карбанион) 264,
 265
 Пиридин N-иодид 265
 Пиридин имид 241
 Пиридиния катион 241, 254, 263, 267,
 268, 312
 Пиридиния соль 250, 251
 Пиридинсульфотриоксид 93, 106,
 118, 133, 283
 Пиридоксаль 459, 460, 461
 Пиридоксальфосфат 459, 460
 Пиридоксамин 459
 Пиридоксин см. витамин В₆
 Пиридон 241, 250, 265—269, 271
 2,6-диметил-4-пиридон 298
 N-метил-2-пиридон 266
 N-метил-4-пиридон 266
 3-нитропиридон 268
 2-пиридон 250, 266, 267, 295, 268
 Пиридонимин 269
 Пирилия соли 235, 292, 294, 299,
 306—311, 315
 арилзамещенные 309
 4-алкоксипирилия 306
 4-оксипирилия 306
 трифенилпирилия 307
 2,4,6-трифенилпирилия катион
 308, 311
 Пирилия катион 292, 308, 316, 317
 Пиримидин 12, 216, 228, 320—335,
 340, 351, 397, 410, 511
 2-аминопиримидин 329, 330
 4-аминопиримидин 329, 330, 331
 5-аминопиримидин 332
 6-аминопиримидин 329, 330
 аллоксан 332
 2,4,6-галогенпиримидин 326
 5-галогенпиримидин 332
 диоксипиримидин 329
 2,4-дихлорпиримидин 332
 N-метилпиримидин 330
 2-метилпиримидин 326, 327
 4-метилпиримидин 326, 327
 5-нитропиримидин 332
 5-оксиметил-4-метилурацил (пен-
 токсит) 334
 2-оксипиримидин 328
 4-оксипиримидин 328
 6-оксипиримидин 328
 тетрафенилпиримидин 50
 2,4,6-триаминопиримидин 438
 2,4,6-триметилпиримидин 326
 2,4,6-трихлорпиримидин 328
 2,4,6-триоксипиримидин (барби-
 туровая кислота) 329
 2-хлорпиримидин 326
 4-хлорпиримидин 326
 хлорпиримидин 327, 328
 Пиролан 177
 Пирон 292, 313—315
 2-пирон 123, 292, 294—297, 301—303,
 312, 313, 468
 5-бром-2-пирон 296
 4,5-диметил-2-пирон 311
 4,6-диметил-2-пирон 294
 5,6-диметил-2-пирон 311
 4-пирон 292, 297—302, 305, 306, 312—
 315, 468
 3-бромзамещенный 315
 3,5-дибром-4-пирон 299, 315
 2,6-диметил-4-пирон 297—300
 2,6-диметил-4-пирон иодметилат
 298
 2,6-дифенил-4-пирон 301
 2,6-диэтил-4-пирон 299
 Пирослизевая кислота (фуран-2-кар-
 боновая кислота) 118
 Пиррол 5, 9, 49, 86—100, 102, 103,
 106, 107, 111, 120, 121, 131, 133,
 134, 140—145, 147, 149, 152, 166,
 177, 179, 225, 232, 235, 238 250,
 316, 317, 448, 463, 497, 515, 516
 1-алкилпиррол 91
 N-алкилпиррол 515
 2,3-диметилпиррол 90
 2,4-дифенилпиррол 49
 2-изопропилпиррол 90
 N-карбометоксипиррол 95
 пиррол-2-карбоновая кислота 98
 2-метилпиррол 90
 3-метил-2-этилпиррол 90
 2-метил-3-этилпиррол 90
 моносulьфоkислоты пиррола 93
 нитропиррол 93

- тетраидпиррол 93, 98
 2-пирролкарбоновая кислота 144
 3-пирролкарбоновая кислота 144
 Пирролальдегиды 93, 94, 96, 97
 Пирролидин 9, 36, 94, 95, 99, 100, 143
 винилпирролидон (перистон) 100
 Пирролидин-2-карбоновая кислота 449
 Пиррилон 100
 Пирролин 4, 9, 41, 58, 94, 99, 100
 1-пирролин 100
 2-пирролин 95, 100
 3-пирролин 94
 Пирролия катион 89, 90
 Пирролат калия 90—92
 Пирролат натрия 90—92
 Планше перегруппировка 104, 105
 Плазмохин 284, 451
 Плазмоцид 451
 Полибензимидазол 160
 Полиэтиленсульфид 61, 65
 Порфин 444, 445
 Порфирин 444—446
 Порфириновая структура 112, 444—448, 456
 Прискол 162
 Пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота) 452
 Промедол 285, 451
 Прометрин [2-метилтион-4,6-бис(изопропиламино)-s-триазин] 402
 Пропазин [2-хлор-4,6-бис(изопропиламино)-s-триазол] 402
 Пропиленсульфид 60, 65
 Псилоцибин 454
 Психотомиметики 454
 Птеридин 348, 437—442, 470, 482, 484
 О-алкилированные птеридины 442
 N-алкилированные птеридины 442
 лейкоптеридин 442
 4-оксиптеридин 440
 6-оксиптеридин 440
 Пурин 12, 413—419, 421—425, 427—432, 435—437, 439, 441, 455, 470, 472, 481, 484
 2-амино-6-меркаптопурины 436
 2-аминопурин 437
 8-азапурин 437
 N-алкилированные пурины 425
 2,6-диаминопурин 425, 437
 6,8-диоксипурин 428
 2,6-дихлор-7-метилпурин 437
 6-метилпурин 424
 6-меркаптопурин 436
 6-оксипурин 431, 432
 8-оксипурин 431
 2-оксипурин 431, 432
 2,6,8-трихлорпурин 414, 420, 421, 426, 437
 2,6,8-триаминопурин 425
 2-хлорпурин-6,8-дитион 420
 2-хлор-8-оксипурин-6-тион 427
 Пуриновые основания 333, 417, 430, 436, 455, 472—474, 480, 481
 Райссерта реакция 276
 Реймера—Тимана реакция 93, 94, 96
 Резерпин 448, 450
 Робинсона—Габриэля синтез 177
 Родамин 312, 313
 Родаминовый краситель 313
 Рутин 469
 Сафранин бриллиантовый (краситель) 349
 Сафранин красный (краситель) 349
 Селеназол 199, 200
 Селендиазолы 222
 1,3,4-селендиазол 222, 223
 1,2,5-селендиазол 222
 Селенофен 143, 144
 Серин 484
 Серотонин (5-окситриптамин) 452—454
 Сиднон (1,2 3-оксадиазол) 9, 205—210, 230
 алкилсиднон 207
 3-арилсиднон 207
 3-фенилсиднон 207, 208
 4-фенилсиднон 207
 Сиднонимины 210
 Силол 137, 138
 2,3,4,5-тетрафенилметилхлорсилол 138
 Симазин [2-хлор-4,6-бис(этиламин)-s-триазин] 402
 Сильван (α -метилфуран) 129
 Скато 452
 Скраупа синтез 201, 272
 Смолы аллилтриазиновые 402
 винилтриазиновые 402
 меламиноформальдегидные 402
 Совкаин 285
 Спиродиен 386
 Стрихнин 448, 450
 Тартразин желтый 176
 Теобромин 429, 435, 437, 481
 Теофиллин 429, 435, 437, 481
 Тетраазатетраборин 534
 Тетраамид серы циклический 542
 Тетрагидроазоцин 511
 Тетрагидро-1,2-дифосфорин 528
 Тетрагидроизохинолин 279
 Тетрагидропиран 293, 294, 301, 468
 Тетрагидропиразин 342
 Тетрагидро- γ -пиранол 301
 1,2,3,6-тетрагидропиридазин 355
 1,4,5,6-тетрагидропиридазин 355
 Тетрагидропиридин 259

- Тетрагидро-2-пирон 297
 Тетрагидрофуран 125, 126, 129, 143, 524
 2,3,4,5- тетрагидрофуран 125
 Тетрагидрофурфуриловый спирт 125, 293
 Тетразин 403, 404—406, 409, 410, 411
 s-Тетразин 404, 410, 411
 1,4-дигидро-s-тетразин 408
 1,4-дифенилгексагидро-S-тетразин 408
 гексагидро-s-тетразин 408
 1,2-дигидро-s-тетразин 405
 as-Тетразин 410
 Тетразол 223—230, 408
 5-аминотетразол 228, 230
 4-бензоил-5-фенилтетразол 229
 диазотетразол 228
 1-фенилтетразол 225, 228
 5-фенилтетразол 226
 Тетразолия соли 226—228
 Тетрацен 230
 4Н-1,3,4-тиадиазол 10
 Тиадиазол 215, 218, 222
 1,2,3-тиадиазол 215, 216
 1,2,4-тиадиазол 215, 217
 3-алкокси-1,2,4-тиадиазол 217
 3-амино-1,2,4-тиадиазол 217
 5-амино-1,2,4-тиадиазол 217
 3-диалкиламино- 1,2,4-тиадиазол 217
 3,5-дифенил-1,2,4-тиадиазол 21
 оксипроизводные 217
 1,2,5-тиадиазол 215, 218, 220, 222
 1,3,4-тиадиазол 215, 218—221, 223
 2-аминопроизводные 220
 2,5-дибром-1,3,4-тиадиазол 220
 2-метиламинопроизводные 220
 2,1,3-тиадиазол 218
 Тиадиазольные красители 217
 Тиазин 383, 392
 1,3-тиазин 383
 4Н-1,3-тиазин 385
 5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин 384
 6Н-1,3-тиазин 384
 1,4-тиазин 383
 тетрагидро-1,4-тиазин (тиаморфолин) 383
 Тиазол 191—195, 197, 199, 215, 216, 231, 232, 385, 456, 457
 2-аминотиазол 194
 4-аминотиазол 194
 5-аминотиазол 194
 4-метилтиазол 194
 Тиазол N-окись 194
 Тиазолидин 192, 195
 2-тиазолин 192, 195
 Тиазолиевые соли 193, 194
 Тиамин см. витамин В₁
 Тиаминпирофосфат 456, 457
 Тиантрена катион 371
 Тиапираны 313
 Тиапирилиевые соли 310, 313, 315
 2,4,6-трифенилпроизводные 499
 Тиапирилия катион 316, 317
 Тиапирон 313—315
 4-тиапирон 314, 315
 Тиепин 496, 498
 тиепин-1,1-диоксид 496, 497
 2,7-дигидротиепин-1,1- диоксид 496
 Тиеган 31, 60, 61, 63, 64
 2-метилтиеган 64
 2-тиет 31
 Тииран 31, 60, 61—65, 368
 фенилтииран 62
 фторпроизводные 65
 Тиурен 31
 Тимидин монофосфат (ТМФ) 475
 Тимин 470—472, 474, 477, 484
 Тиюиндиго 136, 137
 2-тиолен 135
 3-тиолен 135
 Тионафен 106, 130, 135—137, 144, 455
 Тиофан 63, 65, 135, 455
 Тиофен 12, 63, 64, 98, 121, 130—135, 137, 143, 144, 177, 192, 198, 215, 218, 316, 317, 385, 441, 455, 496, 497
 2-алкилтиофен 134
 2-арилтиофен 134
 2,5-диметилтиофен 140
 2,4-дифенилтиофен 370
 тетраметилпроизводные 134
 Тиофендиоксид 131
 2-тиофенкарбоновая кислота 144
 3-тиофенкарбоновая кислота 144
 α-Токоферол 470
 β-Токоферол 470
 γ-Токоферол 470
 Толиленовый краситель (красный) 349
 Тордон (4-амино-3,5,6- трихлорпиколиновая кислота) 282
 Траубе синтез 431
 1,3,4-триаза-2,5-диборин 533
 Триазин 395, 402, 410, 411
 s-Триазин 394—398, 400, 402, 404, 410, 411
 2,4-дихлор-s-триазин 397
 2,4-дибром-s-триазин гидробромид 397
 2,4,6-трихлор-s-триазин 397
 as-Триазин (1,2,4-триазин) 400, 401, 410
 1,2,4-триазин-3-он 401
 3,5-диоксипроизводные 401
 хлор-as-триазин 401
 симм-Триазин 398
 1,3,4-триазин 489
 Триазол 79, 224

- 1,2,3-триазол (*виц*-триазол) 182, 200—202, 225, 230—232
- 1,2,4-триазол (*симм*-триазол) 200, 202—204, 225, 230, 232, 398, 401
- 1-аминопроизводные 204
- 3-аминопроизводные 204
- 4-амино-1,2,4-триазол 405
- 5(3)-амино-1,2,4-триазол 204
- 1-метил-1,2,4-триазол 203
- 4-метил-1,2,4-триазол 203
- 3-окси-1,2,4-триазол 204
- 1-фенил-1,2,4-триазол 203
- 4-фенил-1,2,4-триазол 20
- 1,2,5-триазол 230
- 1,3,4-триазол 230
- N-триазолия соли 214
- Триазолидин 71
- 1,2,3-триазолин 22, 33
- Триметиленимин см. азетидин
- Триметиленсульфид см. тиетан
- Трипиррилметан 97
- Трипиррилэтилен 97
- Триптофан 439, 452, 464
- Трифосфопиридиннуклеотид (ГПН) 461
- Трифенилформазан 227
- Трифтазин (трифторперазин) 393
- Тропан 448—450
- Тропин 448, 449
- Тубазид 284
- Тубокурарин 451, 467, 468
- Ульмана реакция** 252
- Уолша модель 54
- Урацил (2,4-диоксипиридин) 329, 333, 334, 470, 472, 474
- 5-бром урацил 333
- 4-метилурацил (метацил) 334
- 5-фторурацил 333, 334
- Уридиловая кислота 471
- Фаворского метод** 359
- Феназин 342, 346—349, 377—380, 385, 387
- амиофеназин 347
- оксифеназин 347
- Феназин моно-N-окись 347
- Феназин ди-N-окись 347
- Феназиния соли 348
- Феназтиония анион 389
- Феназтиония катион 388—392
- Фенантридин 346
- Фенилпентазол 526
- Феноксазин (дибензоксазин) 377—381, 385, 387, 388
- 2-амино-3Н-феноксазин-3-он 382
- N-ацилфеноксазин 379
- дибромпроизводные 378
- монобромпроизводные 378
- полифеноксазин 378
- феноксазин-10-карбоновая кислота 383
- феноксазин-10-дитиокарбоновая кислота 383
- 3Н-феноксазин-3-он 378
- Феноксазония катион 378
- Феноксазониевые соли 378
- Феноксазинового ряда красители 381
- Феноксазон 378
- Феноморфолин см. 2,3-дигидро-1,4-бензоксазин
- Фенотиазин 385—394, 417
- N-алкилфенотиазин 389
- N-ацилфенотиазин 388
- 5,5-диоксифенотиазин 391
- N-замещенные 388, 391, 392
- N-метилфенотиазин 387
- 3-оксифенотиазин 389, 392
- 5-оксифенотиазин 389, 391
- Фенатиазина сульфоксид 391
- Фенатиазон 389
- Физетин (3,7,3',4'-тетраоксифлавоноид) 470
- Фишера метод 101, 178
- Флавин 392
- Флавоин 302, 305, 468—470
- Флавопротенды 482—484
- Флуоресцеин 312
- Фолиевая кислота (витамин В₉) 348, 437—439, 484
- Формазаны 226, 227
- Фосфазен 5, 538, 539, 540, 541
- Фосфетан 31, 66
- Фосфиран 31, 65, 66
- Фосфобензол (2,4,6-трифенилфосфобензол) 285—292, 524
- Фосфол 139—142
- 1 галогенфосфол 141
- 3,4-диметил-1-фенилфосфол 140
- 2,5-диметил-1-фенилфосфол 140
- 1,2,3,4,5-пентафенилфосфол 140
- трибромфосфол 141
- трихлорфосфол 141
- Фосфолен 528
- Фосфолия соли 139
- Фосфонитрилхлорид 522, 523, 540
- Фосфорин см. фосфобензол
- Фосфорина оксид 290
- Фосфоринан 292
- Фридлендера синтез 273
- Фталазин 355, 356
- Фталазон 357
- Фталоцианиновые красители 112
- Фтивазид 284
- Фукуи теория 18, 20, 287, 288, 291
- Фуразаны см. 1,5-оксадиазол
- Фуран 10, 12, 94, 95, 98, 112—127, 129, 131—134, 143, 144, 177, 185, 186, 189, 235, 316, 317, 350, 497
- 2-аминофуран 125

- 3-аминофуран 125
2,5-диметилфуран 116, 140
2,5-дибромфуран 119
2,5-дифенилфуран 121
2-метилфуран 120, 454
5-втор-бутил-2-карбозтоксифуран 120
5-трет-бутил-2-карбозтоксифуран 120
3-оксифуран 124, 125
2-оксифуран 124
фурадонин 129
фуразолидол 129
фурациллин 129
Фуран-2- карбоновая кислота (пирозлиезовая кислота) 114, 118
Фуран-3-карбоновая кислота 118
Фуруксан (N-окись фуразана) 212, 213
дифенилфуруксан 212, 213
фенилфуруксан 213
Фурфурол 113, 114, 123, 129, 375
Фурфуриловый спирт 454
- Хиназолин 322, 503
Хинальдин 272
Хинин 451, 459, 464, 465
Хиноксалин (бензопиразин) 342, 344—346, 348
Хиноксалиндикарбоновая кислота 347
Хинолин 271—276, 278, 279, 281, 282, 346, 356, 450, 459, 464
алкилхинолин 281
2-аминохинолин 275
5-бромпроизводные 274
3-бромпроизводные 275
8-бромпроизводные 274
1,2-дигидрохинолин 275, 277
3,6-дибромхинолин 275
2-метилхинолин 272
5-нитропроизводное 274
8-нитропроизводные 274
3,6,8-трибромхинолин 275
5,6,8-трибромхинолин 274
- N-Хинолиний 275
Хинолиния катион 276
Хинолиния илид 277
Хинолиа N-окись 277
Хинолиновая кислота 452
Хинуклидин 465
Хлорацзин 394
Хлорофилл 445
- Хлорпромазин (аминазин) 387, 392—394
Хлорциклизин 348
Хризанилин 283
Хроман 470
Хромен 494
Хромон 302, 304, 305, 312, 468
2,3-диметилхромон 304
6-нитрохромон 304
пербромиды хромона 304
- Цианидин 469
Цианиновые красители 185, 196, 199, 283
Цианиновый синий 283
Циануровая кислота 398, 399
Цианур хлористый 398—400
Циклодиазометан см. диазириин
Циклодисилазан 535, 536
гексаметилциклодисилазан 535
Циклопентасилазан 526, 527
Циклопентафосфин 526—528
фторциклопентафосфин 527
Циклопентафторфенилфосфин 528
Циклосерин 190
Циклосилазан 537
Циклотетрасилазан 527
Циклотетрасилазан 536, 537
Циклотетрафосфин 526
Циклотрисилазан 536, 537
Циклотрифосфин 524
Циклофосфин 528
Циннолин 355, 356
Цинхонин 459, 464, 465
Цистамин 480
Цитозин (6-амино-2-оксипиримидин) 329, 330, 334, 470, 471, 472, 474—478
5-нитроцитозин 471
5-сульфоцитозин 471
5-фторцитозин 334
- Чичибабина реакция 161, 245, 246, 248, 249, 316, 339, 397
- Эзерин (физостигмин) 448, 450, 451
Экгонин 449
l-Экгонин 449
Элениум (соль хлордиазепоксида) см. либриум
Эозин (тетрабромфлуоресцеин) 312
Эпикатехин 469
Этиленсульфид см. тиран

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Глава I. Общие положения	4
1. Номенклатура гетероциклических соединений.	9
2. Гетероциклизация	12
Глава II. Трехчленные и четырехчленные гетероциклы	31
Трех- и четырехчленные гетероциклы с одним гетероатомом.	31
1. Азиридин (этиленимин) и азетидин (триметиленимин)	31
2. Оксиран (окись этилена) и оксетан (триметиленоксид).	51
3. Тиран (этиленсульфид) и тиетан (триметиленсульфид)	59
4. Фосфиран и фосфетан	65
Трех- и четырехчленные гетероциклы с двумя гетероатомами	67
1. Диазиридины и диазетидины	68
2. Диазирины	73
3. 1,2-Диазетины.	80
4. Оксазиридины	80
Глава III. Пятичленные гетероциклические соединения.	86
1. Пиррол и его производные	86
2. Фуран и его производные.	112
3. Тиофен и его производные.	130
4. Пятичленные гетероциклы, содержащие атомы кремния, германия, фосфора, мышьяка и селена.	137
5. Сравнительная характеристика пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом	143
Глава IV. Пятичленные гетероциклические соединения с двумя и большим числом гетероатомов ζ (азолы)	147
Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота в кольце	148
1. Имидазол	148
2. Пиразол	163
Пятичленные гетероциклы с двумя разными гетероатомами	177
1. Оксазол	177
2. Изоксазол	185
3. Тиазол	191
4. Изотиазол	196
5. Селеназол	199
Пятичленные гетероциклы с тремя и четырьмя гетероатомами	200
1. Триазолы	200
2. Оксадиазолы	205
3. Тиadiaзолы	215
4. Селендиазолы	222
5. Тетразолы	223
Сравнительная характеристика азолов	230
Глава V. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	235
Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота в кольце.	236
1. Пиридин	236
2. Хинолин и изохинолин	271
3. Акридин	280
4. Практическое применение пиридина, хинолина, изохинолина, акридина и их производных	281
Шестичленные гетероциклы с одним атомом фосфора в кольце. Фосфорин (фосфобензол).	285
Шестичленные гетероциклы с одним атомом кислорода в кольце.	292
Шестичленные гетероциклы с одним атомом серы в кольце.	313
Сравнительная характеристика пятичленных и шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом	315

Глава VI. Шестиленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами	320
Шестиленные гетероциклы с двумя атомами азота (диазины)	320
1. Пиримидин и его производные	335
2. Пиразин и его производные	350
3. Пиридазин	358
Шестиленные гетероциклы с двумя атомами кислорода (диоксаны)	359
1. 1,4-Диоксан	361
2. 1,4-Диоксен	361
3. 1,4-Диоксадиен	362
4. 1,3-Диоксан	366
5. 1,3-Диоксен	366
6. 1,2-Диоксан	366
7. Бензодиоксаны	367
Шестиленные гетероциклы с двумя атомами серы (сернистые аналоги диоксанов)	368
Шестиленные гетероциклы с двумя различными гетероатомами	371
1. Оксазины	371
2. Тиазины	383
Шестиленные гетероциклы с тремя гетероатомами в кольце	394
Шестиленные гетероциклы с тремя атомами азота в кольце (триазины)	395
Шестиленные гетероциклы, содержащие четыре гетероатома в кольце	402
Тетразины	403
Сравнительная характеристика азидов	409
Глава VII. Сложные гетероциклы	413
Бициклические гетероциклы	413
1. Пурин	413
2. Птеридины	437
Глава VIII. Гетероциклы в природе	444
1. Пиррольное, фурановое или тиофеновое кольцо в природных веществах	444
2. Имидазольное, пиразольное или тиазольное кольцо в природных веществах	455
3. Пиридиновое или пирилиевое кольцо в природных веществах	459
4. Пиримидиновое кольцо в природных веществах	470
5. Пуриновая и птеридиновая структура в природных веществах	472
Глава IX. Семичленные и восьмичленные гетероциклы	486
1. Семичленные гетероциклы с одним гетероатомом	487
2. Семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	498
3. Восьмичленные гетероциклы	508
Глава X. Неорганические гомо- и гетероциклические соединения	519
Неорганические гетероциклы, состоящие из одинаковых атомов	524
Неорганические гетероциклы, состоящие из различных атомов	529
1. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и бор	530
2. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и алюминий	534
3. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и кремний	534
4. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и фосфор (фосфазены)	538
5. Неорганические гетероциклы, содержащие азот и серу	541
6. Неорганические гетероциклы, содержащие фосфор и бор	545
Предметный указатель	547

Владислав Иванович Иванский

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Редактор Г. С. Гольденберг
Художник В. И. Сидоренко
Технический редактор Н. А. Битюкова
Художественный редактор Т. М. Скворцова
Корректор С. К. Марченко

ИБ 1040

Изд. № Хим-524. Сдано в набор 16.09.77. Подп. в печать 20.06.78. Форма 60×90^{1/16}. Бум. офс. № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Объем 3 усл. печ. л. 37,13 уч.-изд. л. Тираж 8000 экз. Зак. 744. Цена 1 р. 60 к.

Издательство «Высшая школа», Москва, К-51, Неглинная ул., д. 29/14

Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97.