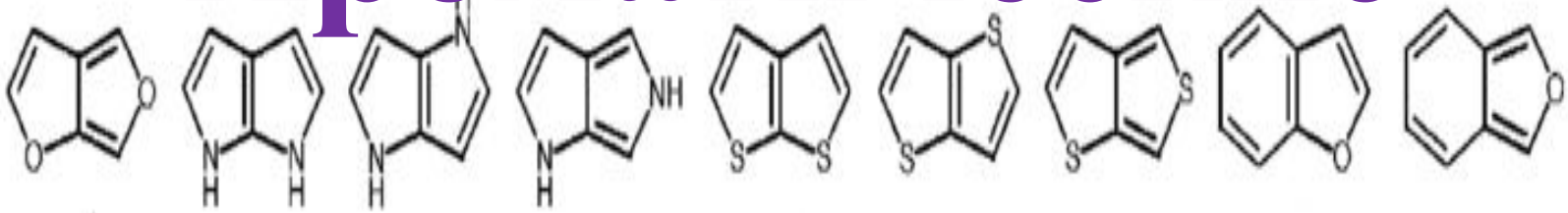
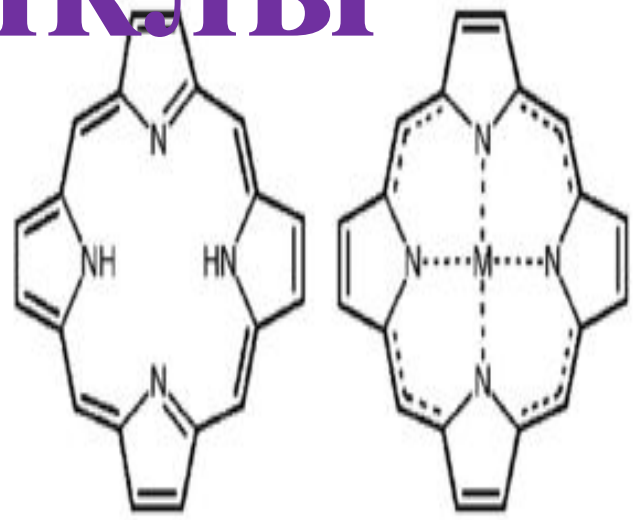
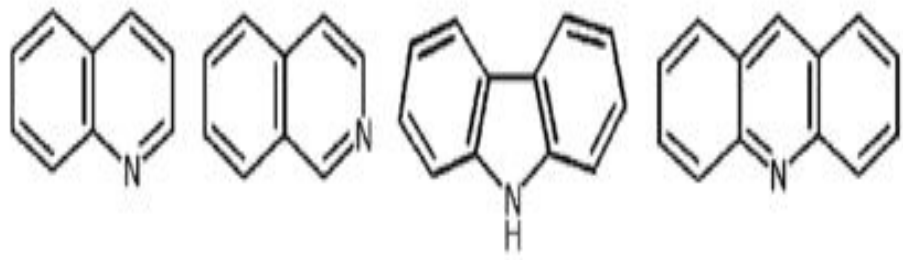
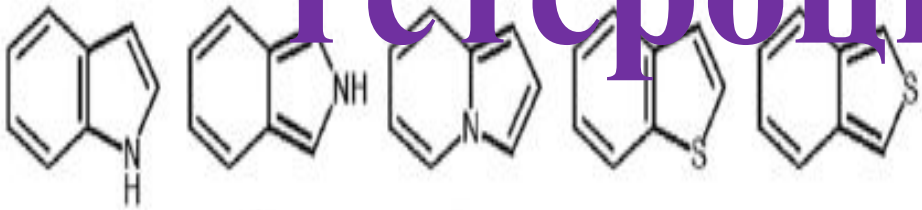


Ароматические



гетероциклы

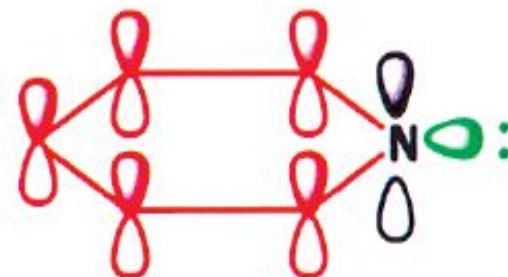
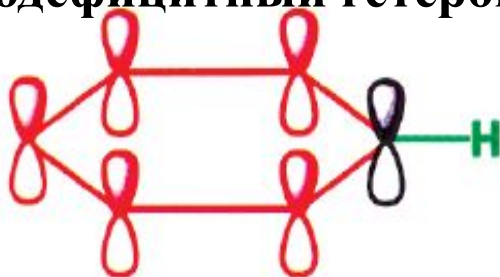
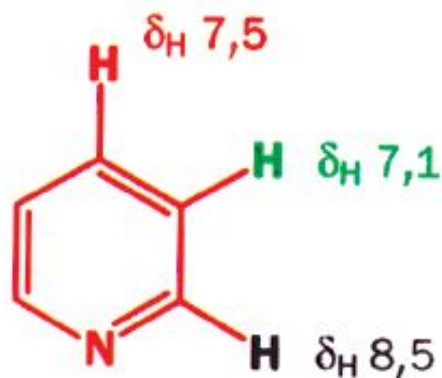


Гетероциклы

При замене части бензольного кольца на атомы азота ароматичность сохраняется

- Пиридин – аналогичен бензолу с одной группой СН замененной на азот. Вместо связи С-Н у азота расположена неподделенная пара электронов. Одним из основных методов доказательства ароматичности служит ^1H ЯМР. Шесть протонов бензола дают сигнал при 7.3 м.д., примерно на 2 м.д. в более слабом поле, чем сигналы алкенов, что служит доказательством кольцевого тока.

нодефицитный гетероцикл.

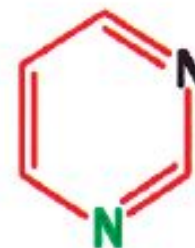


спектр ЯМР ^1H пиридина

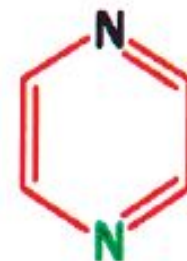
- При замене ещё одной СН-группы на атом азота получаются три новых ароматических гетероцикла – пиридазин, пиримидин и пиразин



пиридазин



пиримидин



пиразин

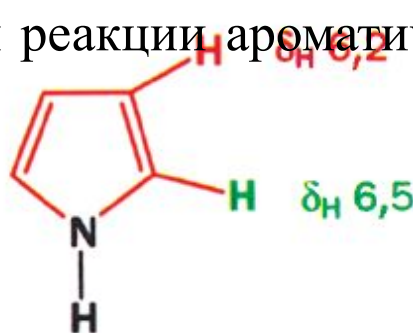
Гетероциклы

При замене части бензольного кольца на атомы азота ароматичность сохраняется

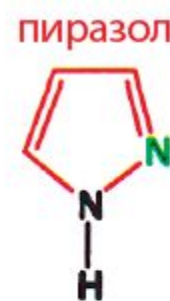
- Другой вариант превращения бензола в гетероцикл: заменить фрагмент $\text{CH}=\text{CH}$ на азот при условии, что сможем использовать эту пару в делокализованной системе. Она должна располагаться на p-орбитали. Сигналы двух типов протонов располагаются в более сильном поле (6,5 и 6,2 м.д.), чем сигналы бензола или пиридина, но все-таки ближе к ароматической области, чем к области алкенов. Пиррол электроноизбыточный гетероцикл, более активен в отношении электрофилов, чем бензол или пирилин. но все-таки для него в большей степени характерны реакции ароматиче реакции присоединения.



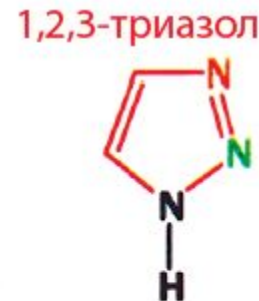
пиррол



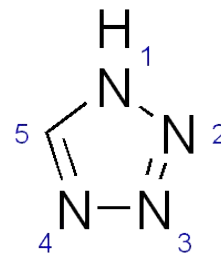
$\delta_{\text{H}} \sim 10$



пирразол



1,2,3-триазол



тетразол



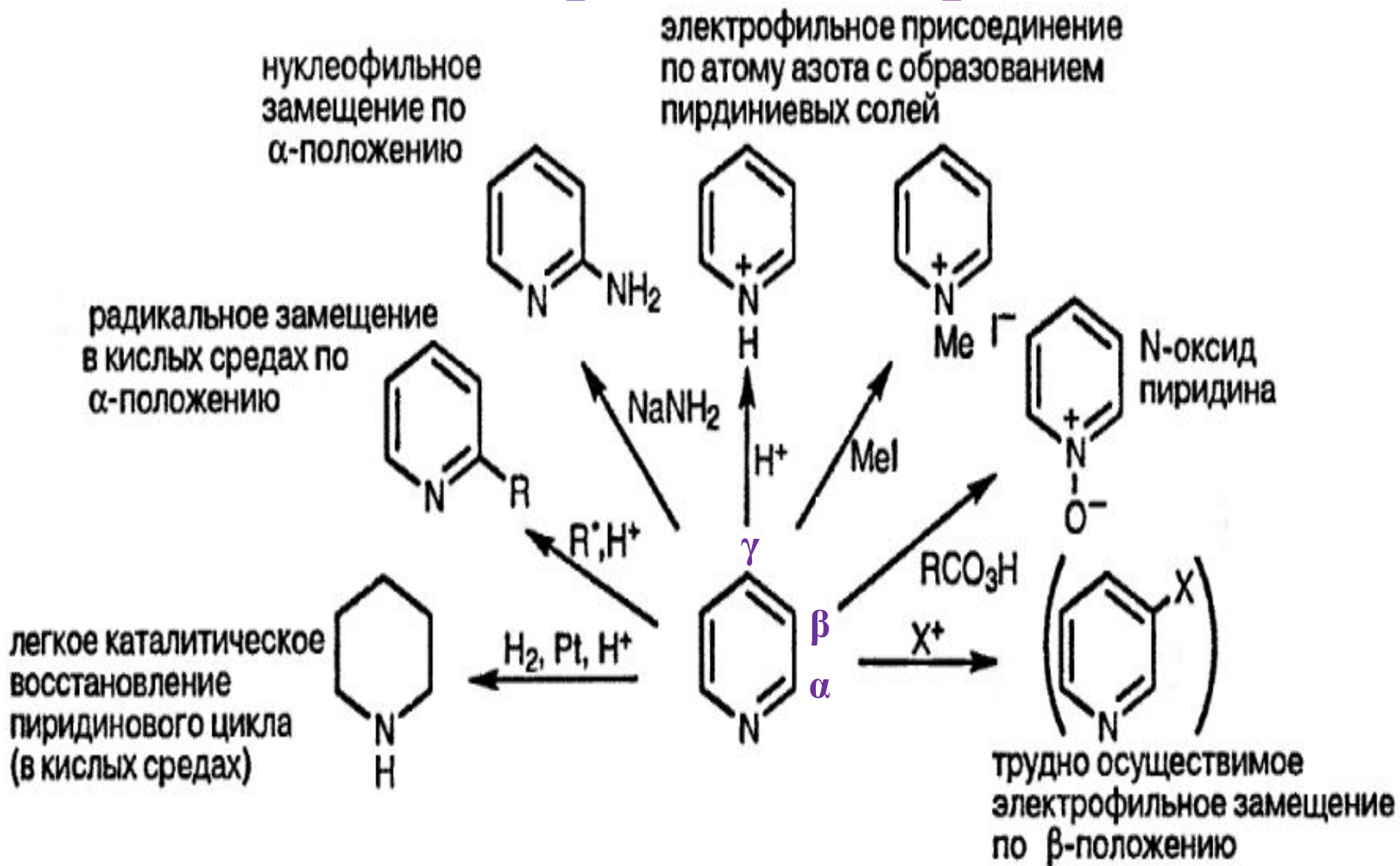
имидазол



1,2,4-триазол

- Путем дальнейшей замены групп CH в пирроле на азот получают ещё 2 ароматических соединения (пирразол и имидазол), ещё 2 после двух замещений (триазолы), и тетразол

Типичные реакции пиридина



Пиридин – очень неактивный ароматический имин

• Пиридин можно отнести к имидам. Большинство из них нестабильные интермедиаты в реакциях карбонильных соединений, но пиридин – стабильный, поскольку он ароматичен. Все имины – более слабые основания, чем насыщенные амины, а пиридин – еще более слабое основание с pK_a 5.5. Это означает, что ион пиридиния такая же сильная кислота, как карбоновые кислоты.



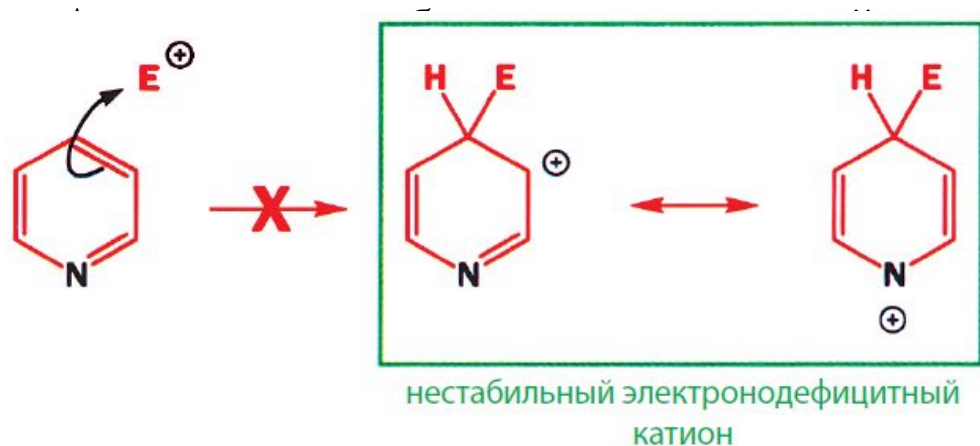
• Пиридин относится к числу азотсодержащих нуклеофилов, поскольку неподеленная пара электронов атома азота не делокализуется по кольцу.



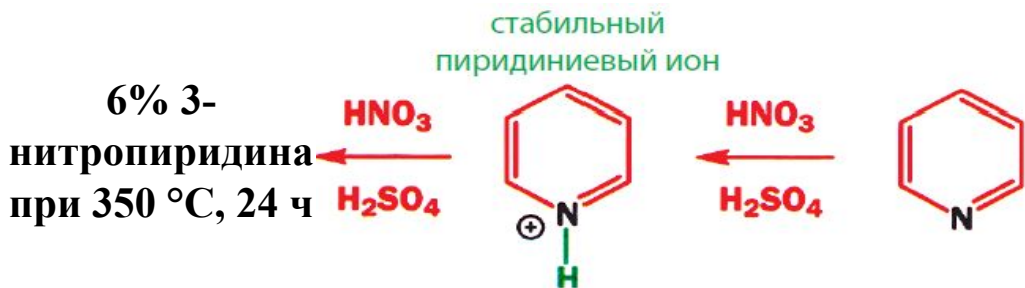
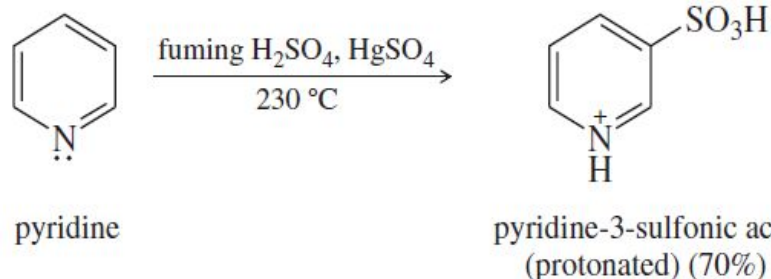
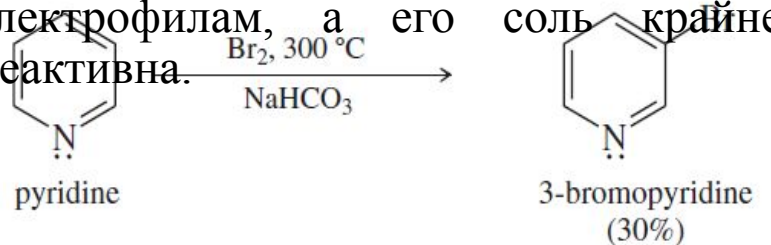
• Пиридин токсичен и обладает неприятным запахом. Несмотря на это, он широко используется из-за его низкой стоимости.

Пиридин плохо вступает в реакции S_EAr

- Электроотрицательный атом азота понижает энергии всех орбиталей. Заполненные орбитали с низкой энергией обуславливают понижение нуклеофильности кольца, а понижение энергии НСМО приводит к повышению его электрофильности. Пиридин менее активен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол, зато более активен в реакциях нуклеофильного замещения.

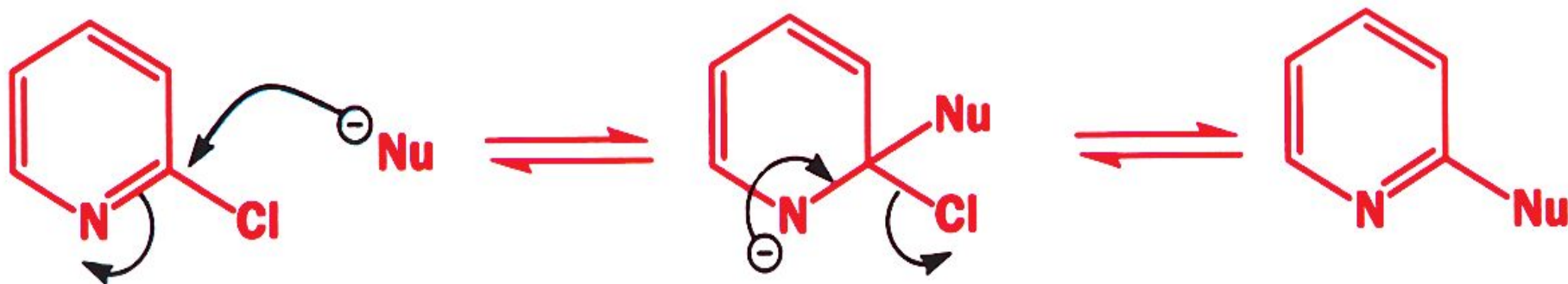


• Обычно, особенно в положениях 2 и 4, обычные реагенты, применяемые в реакциях электрофильного замещения, например нитрования, обладают кислотными свойствами. Обработка пиридина смесью HNO_3 и H_2SO_4 протонирует атом азота. Пиридин и так не очень активен по отношению к электрофилам, а его соль крайне неактивна.

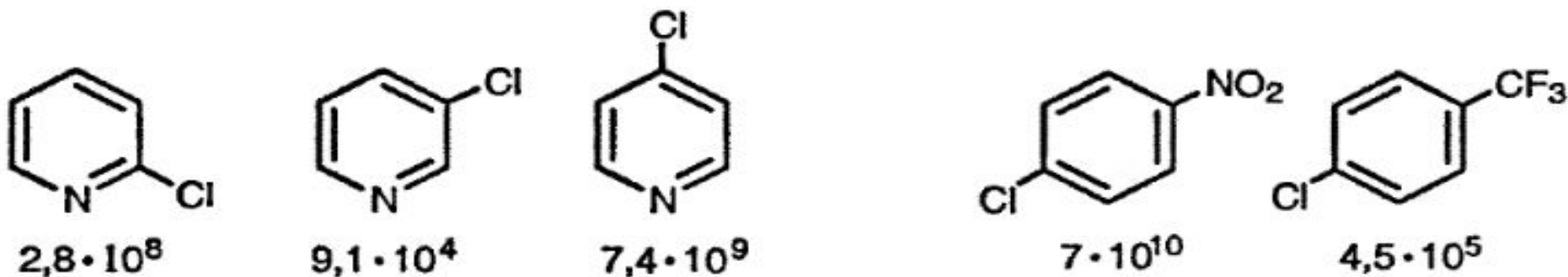


Нуклеофильное замещение в пиридинах происходит легко

- Атом азота за счет понижения НСМО делает пиридины более активными в реакциях нуклеофильного замещения, особенно в положениях 2 и 4 кольца. Вследствие этого легко протекает замещение нуклеофилами галогенов в этих положениях. Промежуточный анион стабилизирован электроотрицательным атомом азота и делокализацией заряда по кольцу.
- Такие нуклеофилы, как амины или тиоляты, прекрасно вступают в эти реакции.

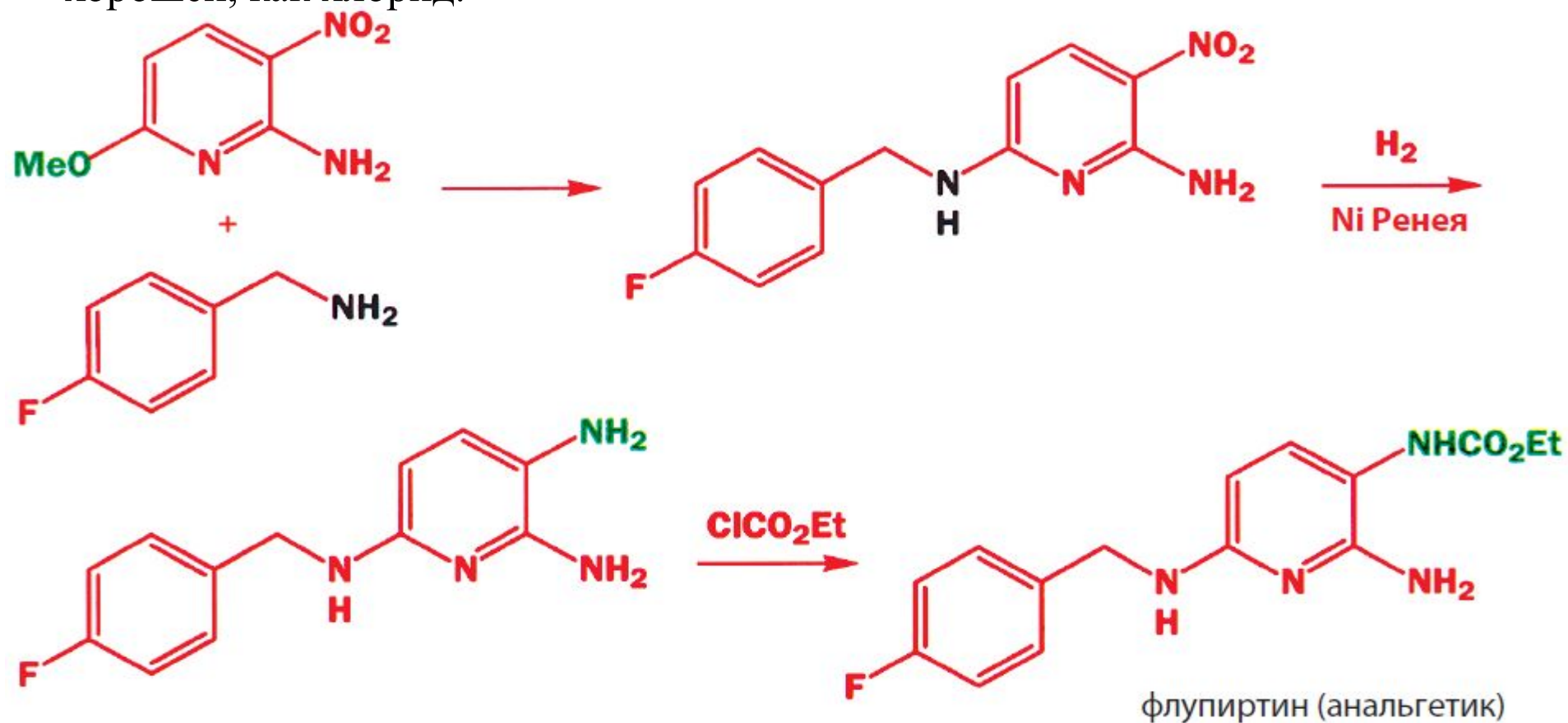


- Скорости S_NAr атома хлора метоксидом при 50 °С относительно хлорбензола:



Нуклеофильное замещение в пиридинах происходит легко

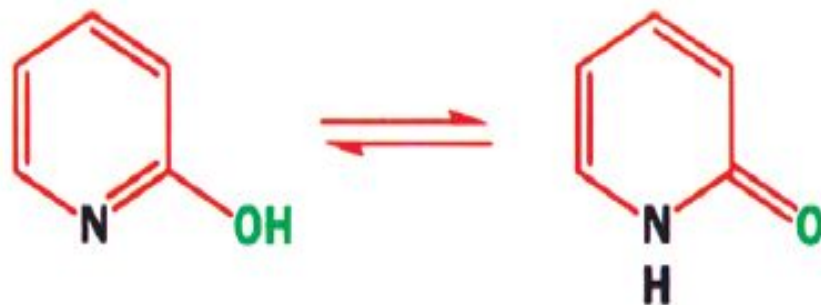
- В этих реакциях уходящая группа не должна обязательно быть такой же хорошей, как хлорид.



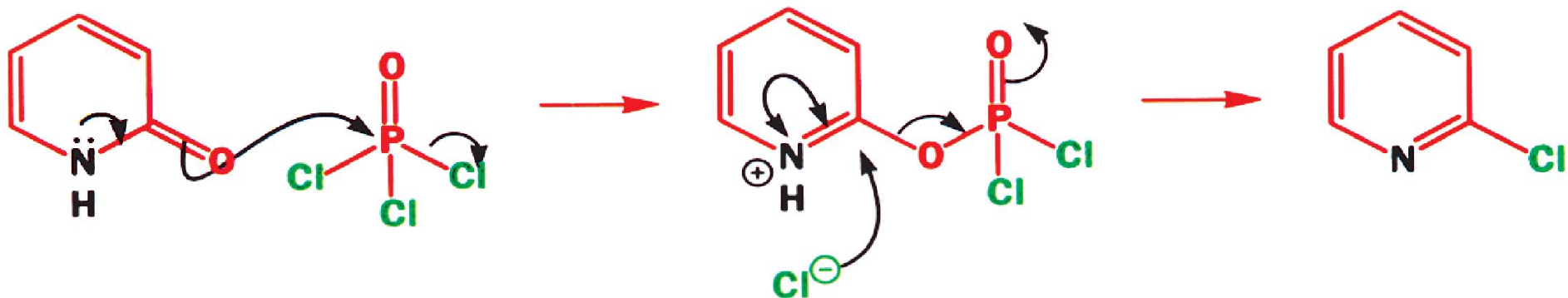
- В конце синтеза аминогруппу в положении ацилируют в присутствии двух других.

Пиридоны – хорошие субстраты для нуклеофильного замещения

- Это гидроксипиридины. Фактически 2-гидроксипиридин предпочитает находиться в «амидной» форме, поскольку в ней существует сильная связь C=O и сохраняется ароматичность.

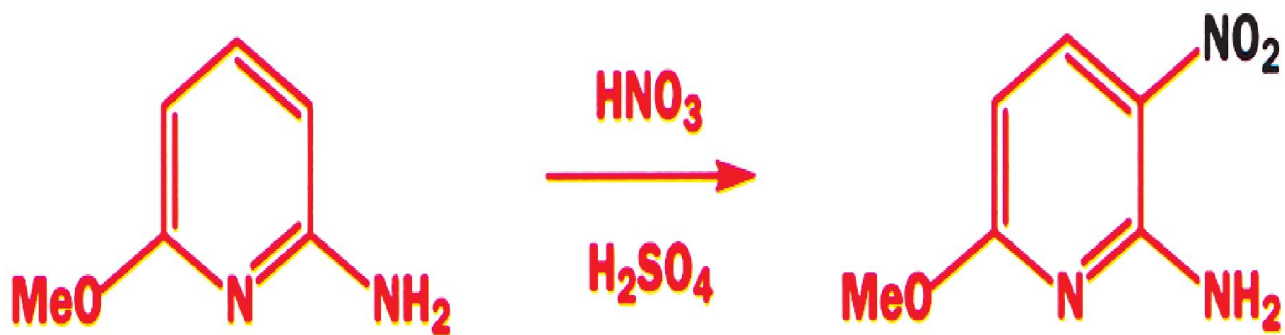
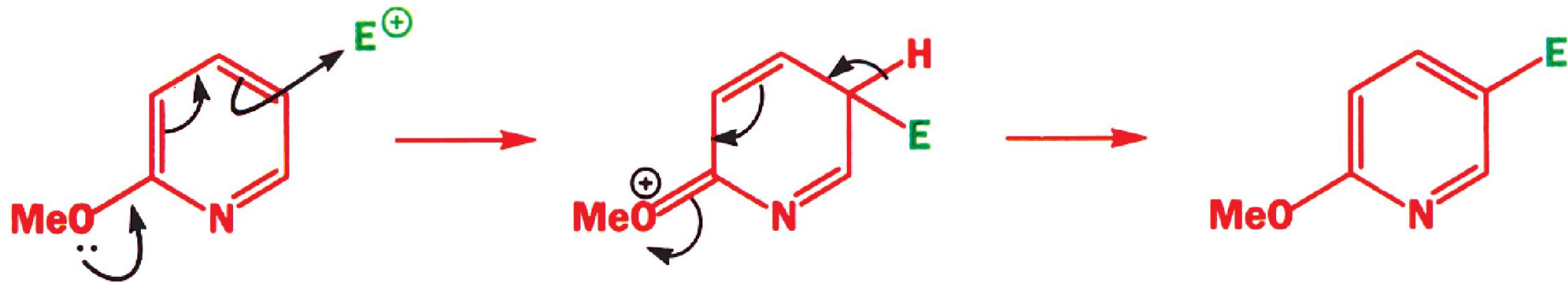


- Пиридоны легко алкилируются по атому кислорода. Более важной реакцией является превращение в хлорпиридины действием POCl_3 .



Активированные пиридины вступают в реакции электрофильного замещения

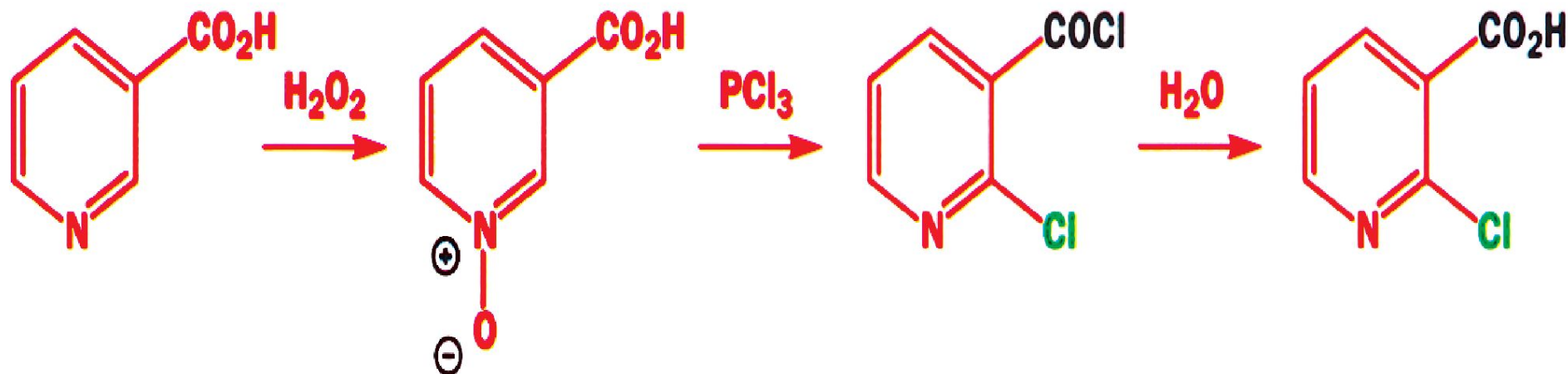
- Реакции электрофильного замещения происходят только в пиридинах с электронодонорными заместителями, такими, как NH или OMe в *орто*- или *пара*-положениях



Пиридин-N-оксид активен по отношению

к электрофильному и нуклеофильному замещению

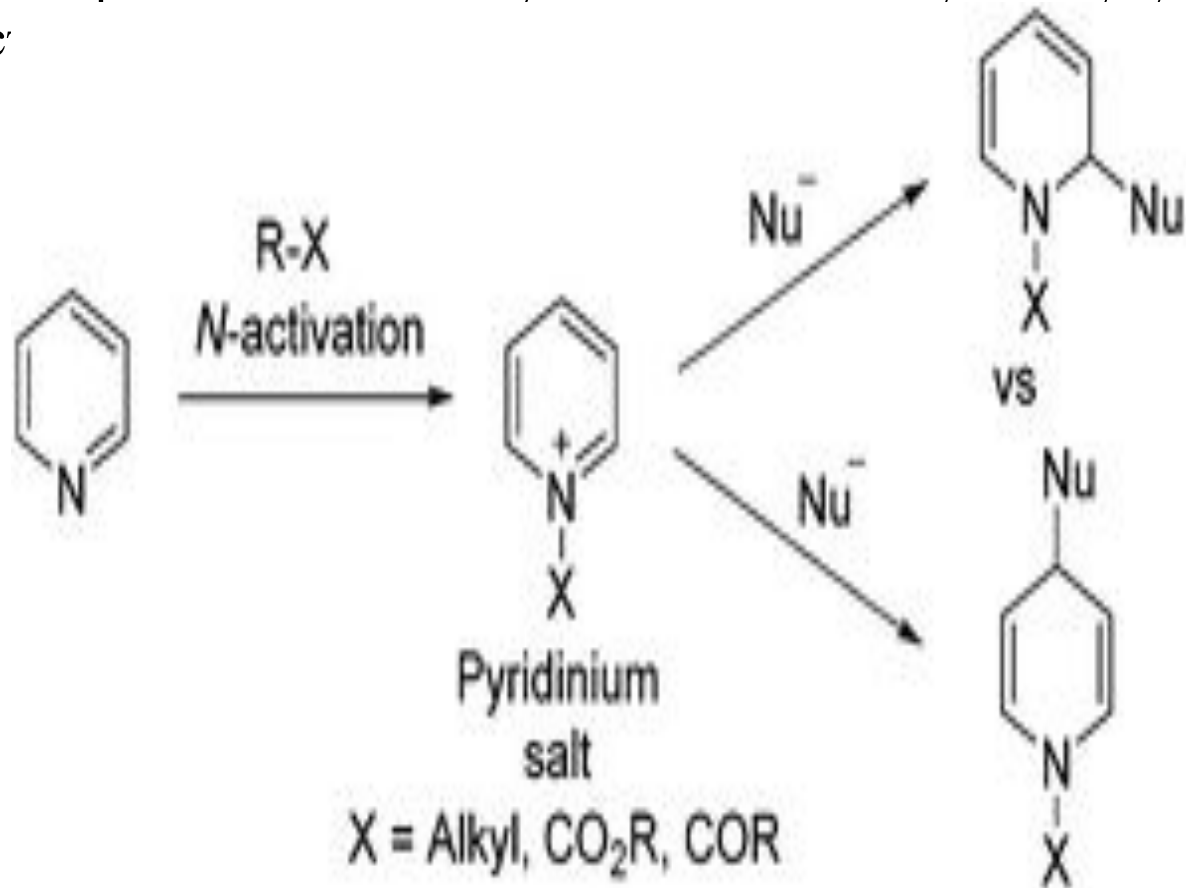
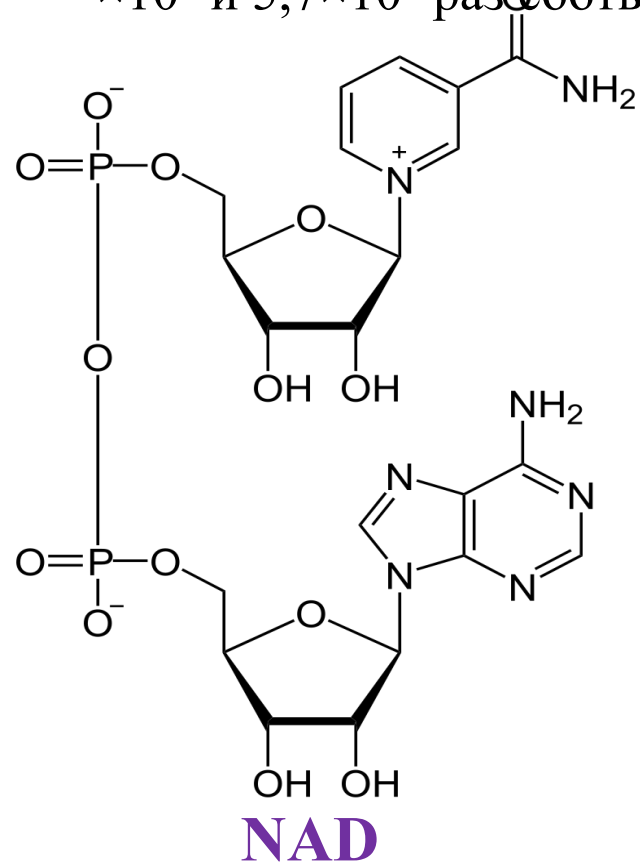
- Положительно заряженный атом азота облегчает нуклеофильную атаку, а атом кислорода превращается в хорошую уходящую группу под действием PCl_3 .



- Нуклеофильное замещение атома хлора метилат-ионом в N-оксидах 2-, 3- и 4-хлорпиридинов проходит соответственно в $1,9 \times 10^4$, $1,1 \times 10^5$ и $1,1 \times 10^3$ раз быстрее, чем в соответствующих хлорпиридинах.
- Пиридин-N-оксиды активированы для нуклеофильного и электрофильного ароматического замещения при одних и тех же атомах (2, 4 или 6) в кольце.

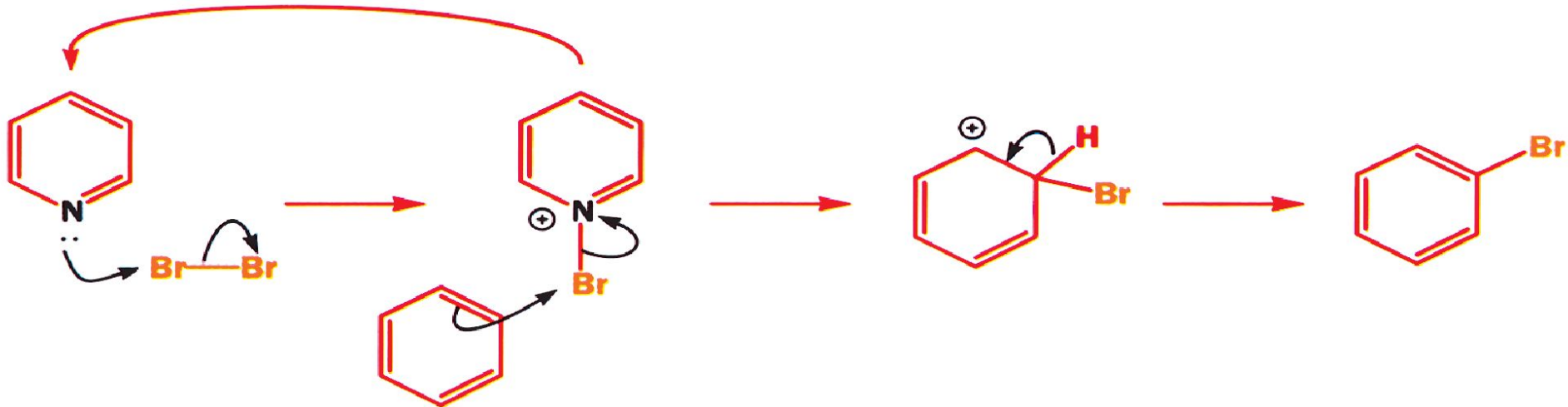
Четвертичные соли пиридиния

- Присутствие полного формального положительного заряда на атоме азота в четвертичных солей пиридина чрезвычайно увеличивает скорость нуклеофильного замещения и присоединения.
- При переходе к от хлорпиридинам к соответствующим 1-метилпиридиниевым солям скорости замещения хлора метилат-ионом увеличиваются в $4,6 \times 10^{12}$, $2,9 \times 10^8$ и $5,7 \times 10^9$ раз соответственно.

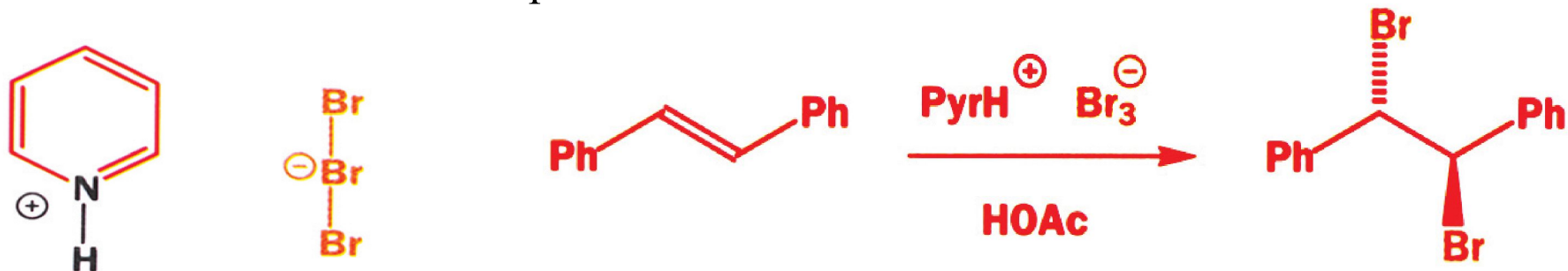


Использование пиридинов в органических реакциях

- Вместо кислот Льюиса для бромирования аренов можно использовать добавки пиридина. Для реакции требуется не более 1 мол. % пиридина, и даже при этом необходимо охлаждение, чтобы процесс не вышел из-под контроля. Это пример нуклеофильного катализа

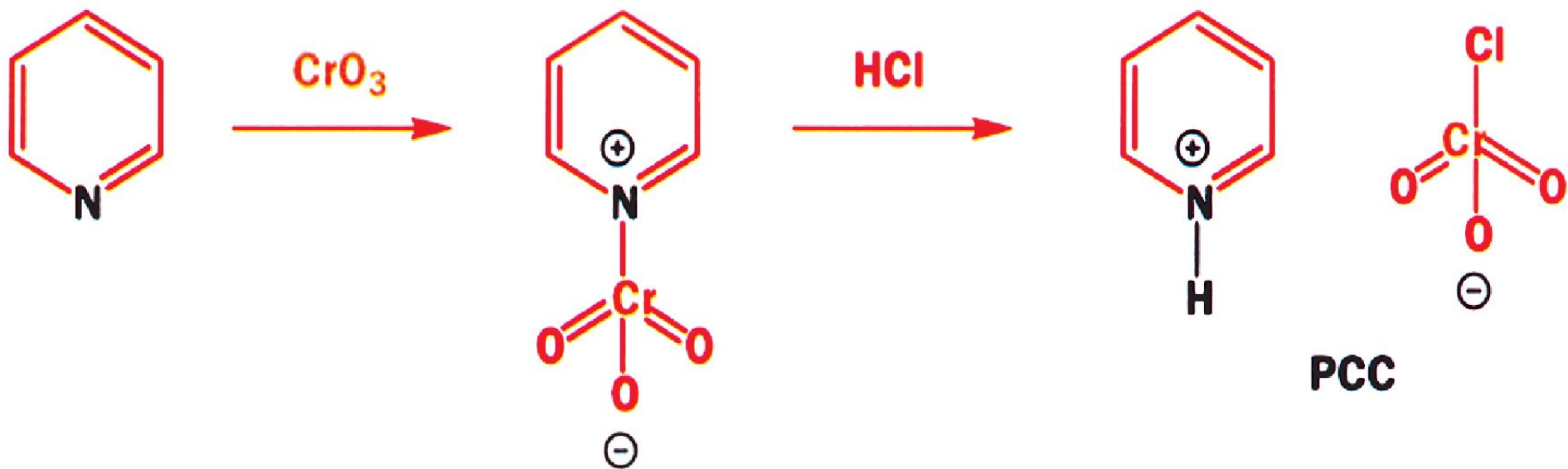


- Трибромид пиридиния, представляет собой соль пиридина с Br_3^- -анионом. Его можно использовать для бромирования активных субстратов типа алкенов.



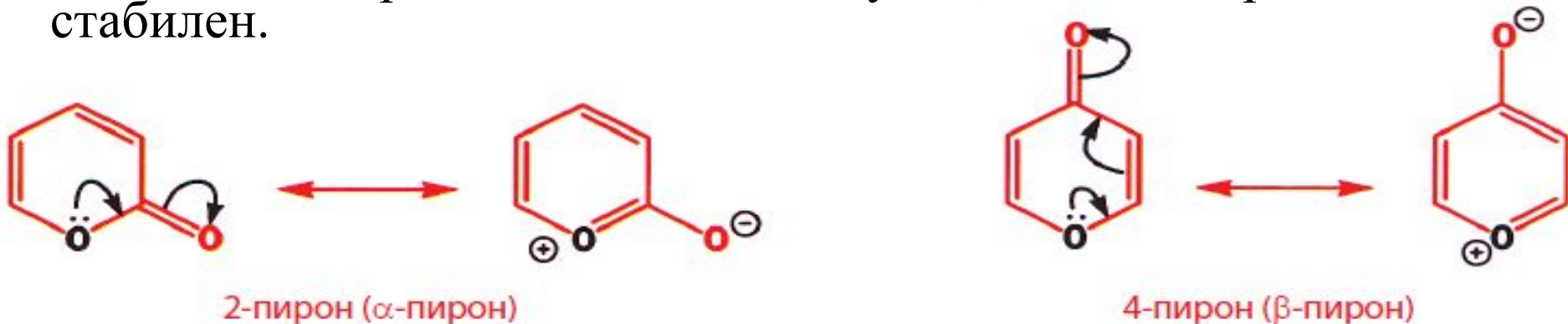
Использование пиридинов в органических реакциях

- **РСС** (Pyridinium-ChloroChromate) – хлорохромат пиридиния. Пиридин образует комплекс с CrO_3 , но он склонен к самовозгоранию. Обработка HCl приводит к РСС, который гораздо менее опасен. РСС особенно удобен при окислении первичных спиртов в альдегиды, так как слабокислая среда предохраняет продукт от переокисления.

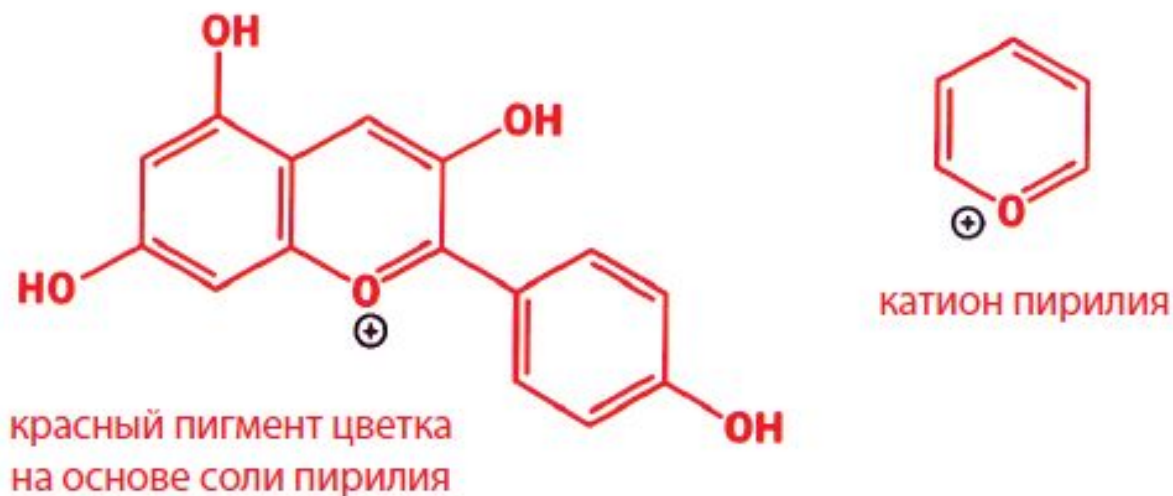


Шестичленные ароматические кислородсодержащие гетероциклы

- **Пироны** – напоминают по свойствам пиридоны. Пироны относятся к ароматическим молекулам, хотя α -пирон не очень стабилен.

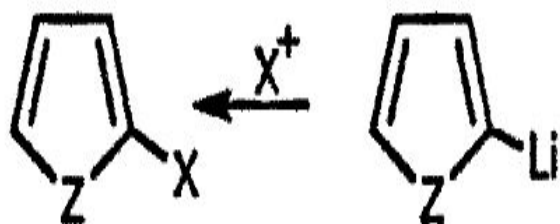


- Соли пирилия – стабильные ароматические катионы. Их комплексы с металлами придают окраску некоторым цветам.

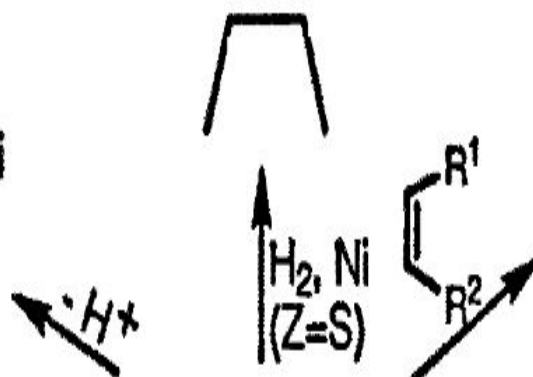


Реакции пиррола, фурана, тиафена

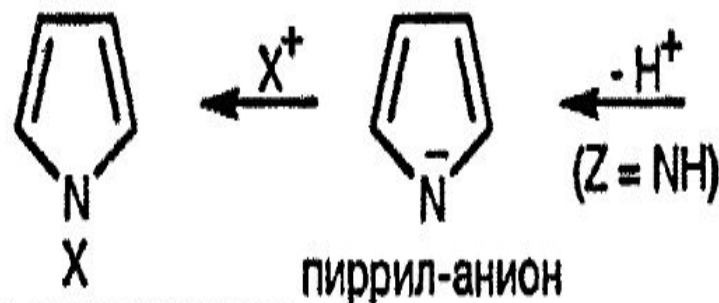
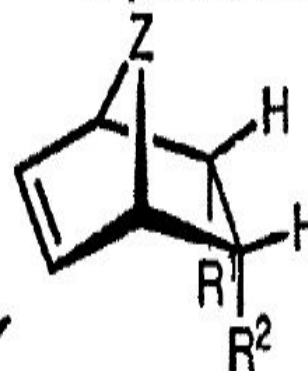
введение заместителя в α -положение с использованием α -литиевого производного



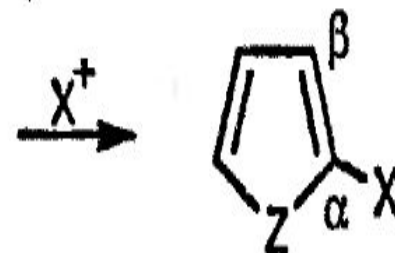
восстановительное удаление атома серы (для тиафенов)



образование циклоаддуктов в реакции с диенофилами



введение заместителя к атому азота пиррола с использованием пиррил-аниона

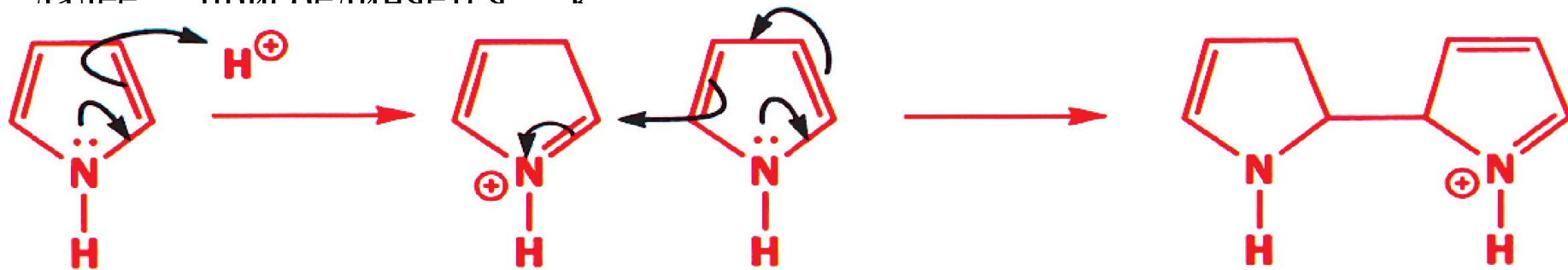
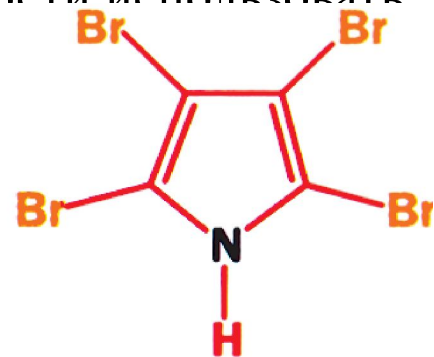
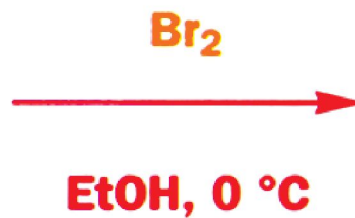


легкое электрофильное замещение преимущественно по α -положению, также легко протекающее и по β -положению

Пятичленные гетероциклы – хорошие нуклеофилы

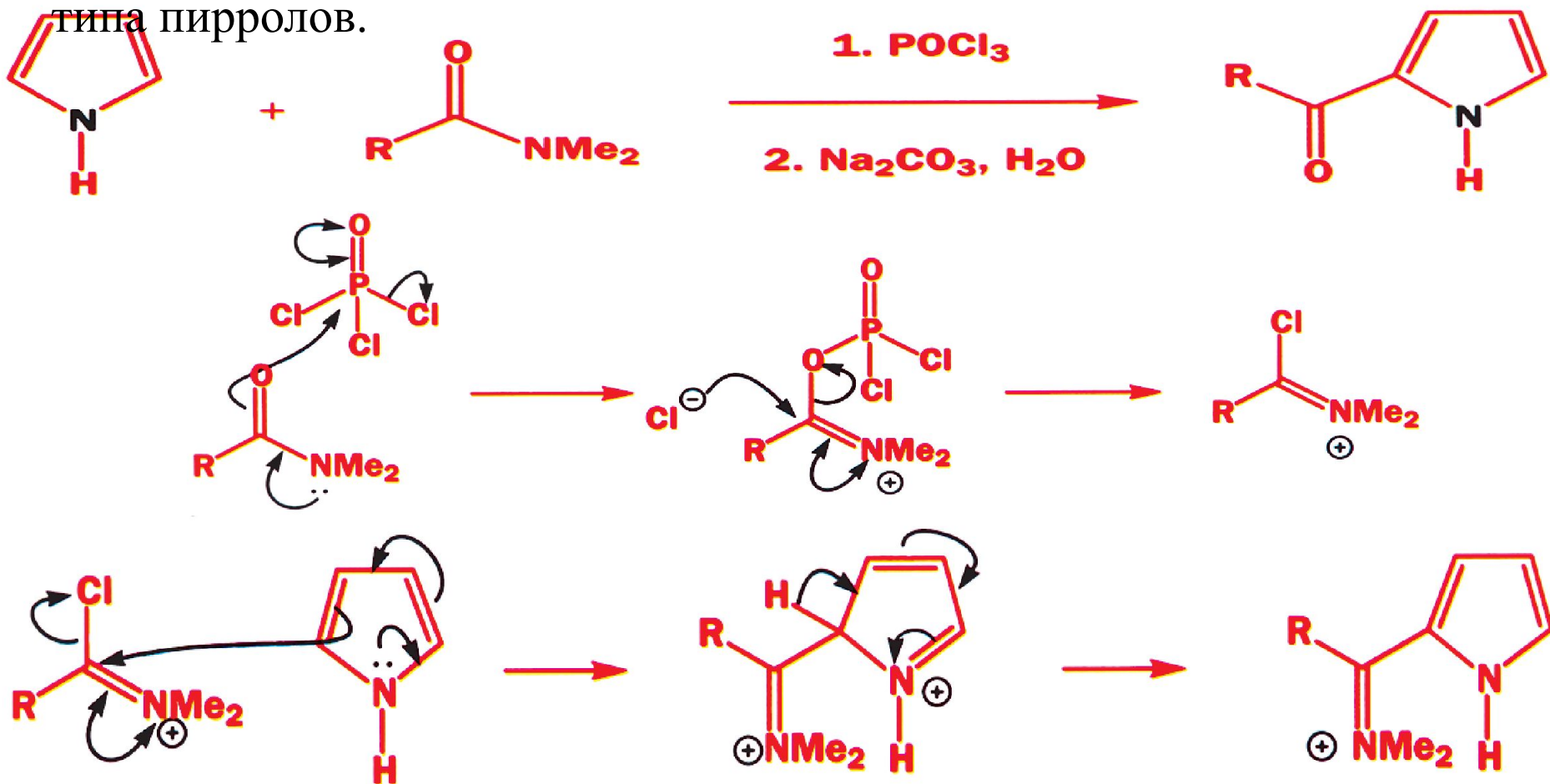
- Основное отличие пиррола от пиридина в том, что неподеленная пара электронов атома азота в пирроле делокализована по кольцу, делая его электроноизбыточным. Спектр ЯМР ^1H показывает, что атомы С обладают повышенной электронной плотностью, поскольку химические сдвиги атомов водорода при атомах углерода примерно на 1 м. д. меньше, чем в спектре бензола.
- Следствием делокализации пары азота является понижение основности атома азота и повышение кислотности NH-группы.

- Нуклеофильная природа пиррольного кольца приводит к легкости протекания реакций с электрофилами. Для бромирования нет необходимости использовать кислоты Льюиса, процесс идет
- При действии сильных кислот пиррол полимеризуется! Так как протонирование происходит не по атому азота, а по атому углерода, протонированный пиррол далее присоединяется к



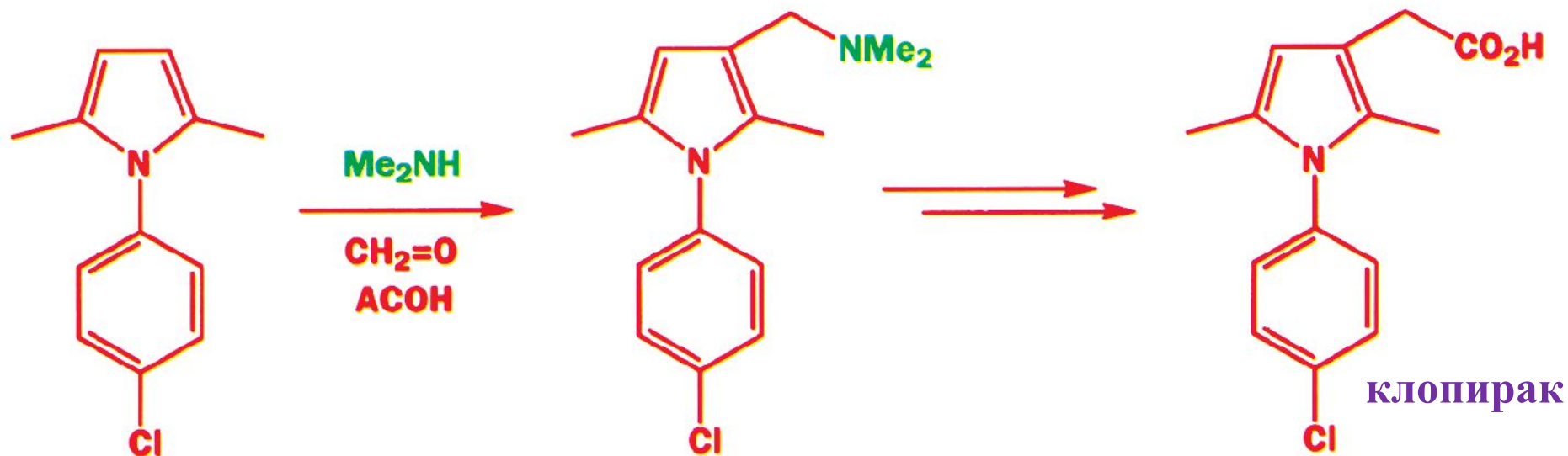
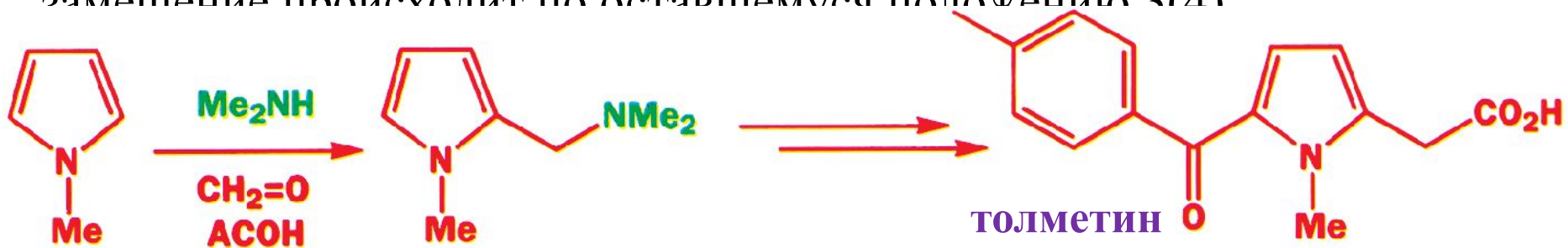
Пятичленные гетероциклы – хорошие нуклеофилы

- Некоторые реакции пиррола можно контролировать с целью получения монозамещенных производных. Например, реакция Вильсмейера, в которой для получения углеродного электрофила используется не сильная кислота, а смесь ДМФА и хлорокиси фосфора. Этот метод ацилирования подходит для очень активных ароматических соединений типа пирролов.



Пятичленные гетероциклы – хорошие нуклеофилы

- Хотя сильные электрофилы, такие как бром, реагируют по всем положениям, с более селективными реагентами реакции происходят по положению 2(5). Если же эти положения заняты заместителями, то замещение происходит по оставшемуся положению 3(4)



- Противовоспалительные препараты толметин и клопирак.

Фуран и тиофен – кислород- и серосодержащие аналоги пиррола

пиррол



фуран



тиофен

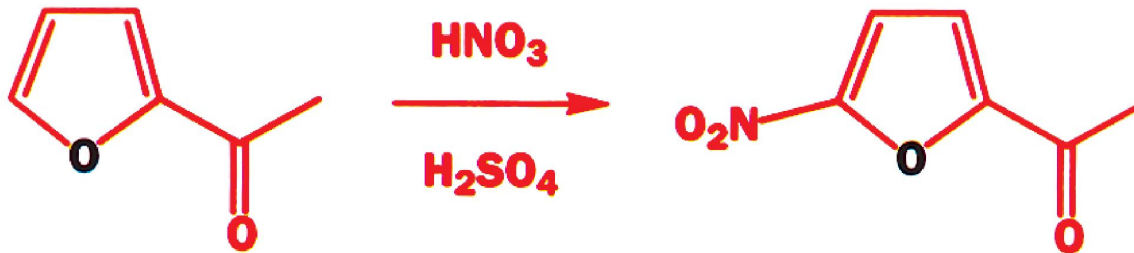


- Фуран и тиофен также вступают в реакции электрофильного ароматического замещения, хотя и не столь легко, как пиррол. Азот является наиболее сильным донором электронов среди этих трех гетероатомов, затем следует кислород и худший – сера. Тиофен по свойствам очень напоминает бензол (тиофен наименее активен, потому что неподеленная пара электронов находится на 3p орбитали).
- Фуран и тиофен вступают в реакции Фриделя–Крафтса, но при этом вместо хлорангидридов используются менее активные ангидриды, а также менее сильные, чем AlCl_3 , кислоты Льюиса.

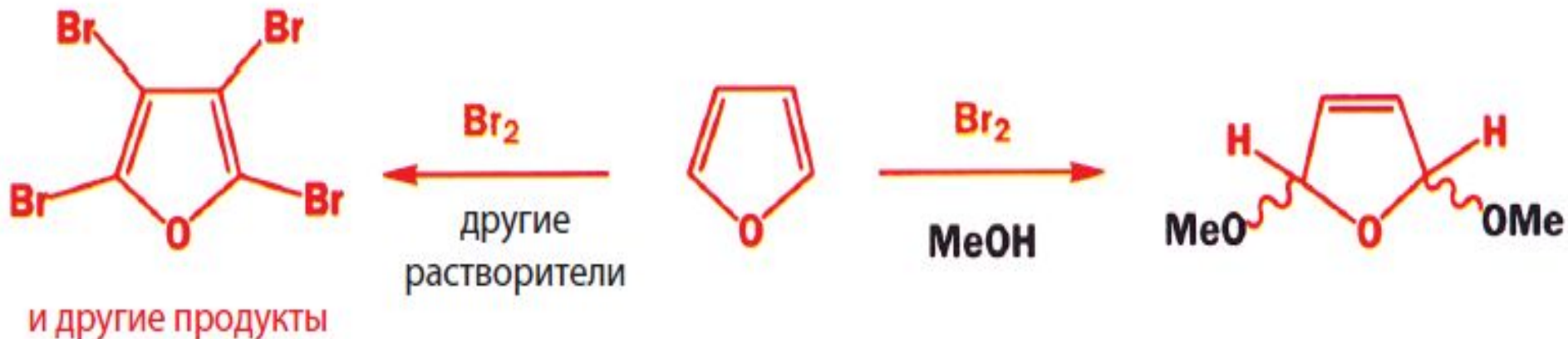


Фуран и тиофен – кислород- и серосодержащие аналоги пиррола

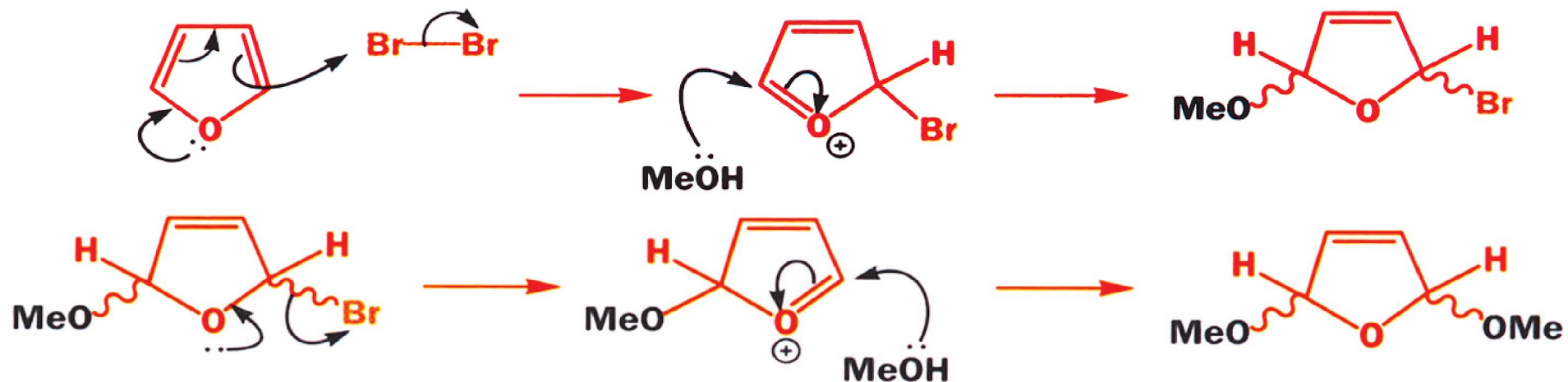
- Региоселективность такая же, как и в случае пиррола – положение 2 и 5 более активно в обоих соединениях. Образующийся ацилированный фуран еще можно нитровать и реакция протекает по положению 5 несмотря на наличие кетона.



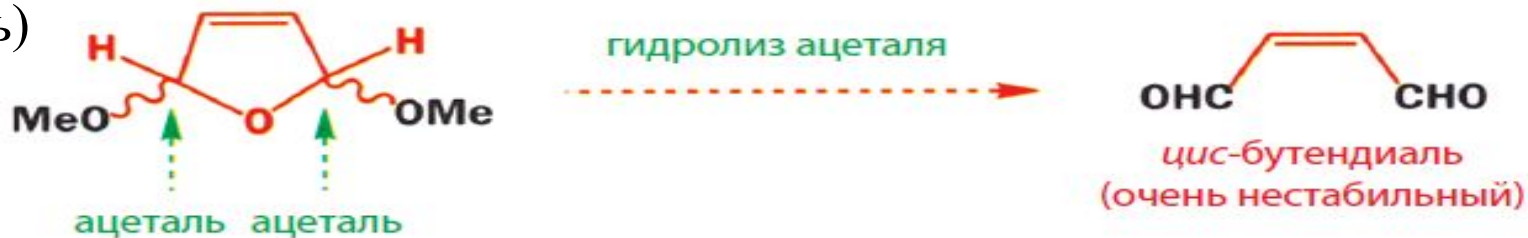
- Существуют многочисленные реакции, в которых фуран и тиофен ведут себя не как пиррол, а по-другому.
- Ароматический характер фурана выражен не столь ярко, как у бензола, и если в реакции может образоваться устойчивая связь С–О, то присоединение может стать предпочтительнее замещения.



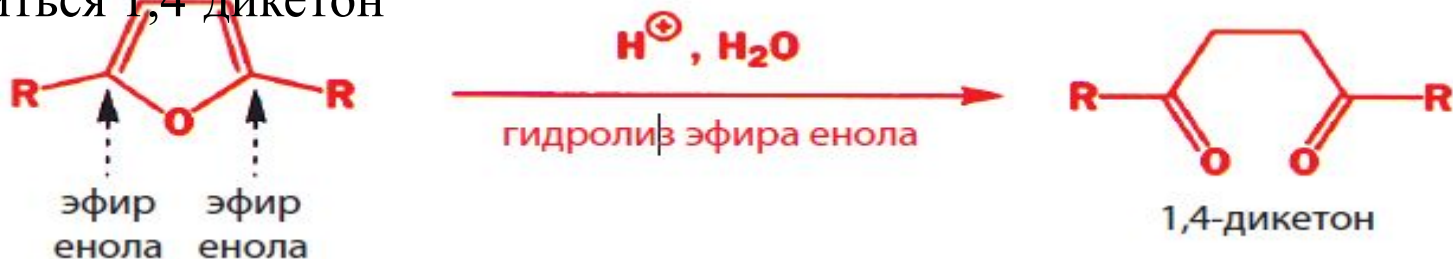
Фуран и тиофен – кислород- и серосодержащие аналоги пиррола



- Продукт этой реакции можно гидролизовать до «малеинового альдегида» (бутендиаль)

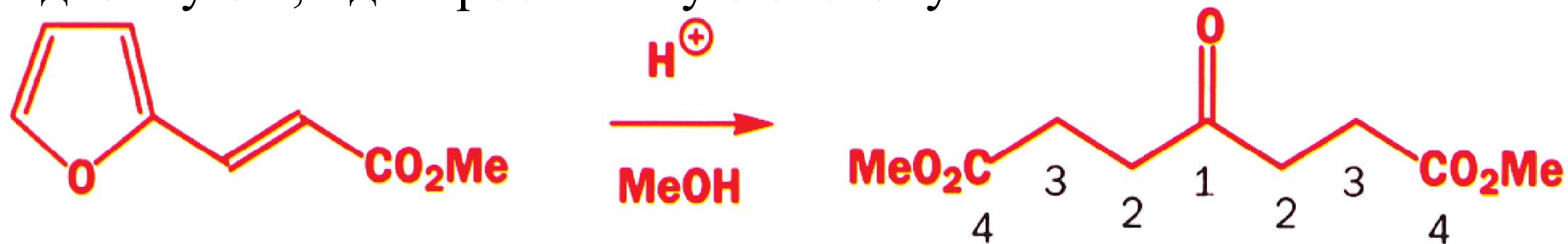


- Круг реакций, в которых фуран используется как источник 1,4-дикарбонильных соединений, можно расширить, если рассматривать этот гетероцикл как циклический эфир двух енолов. При гидролизе этих эфиров должен получиться 1,4-дикетон

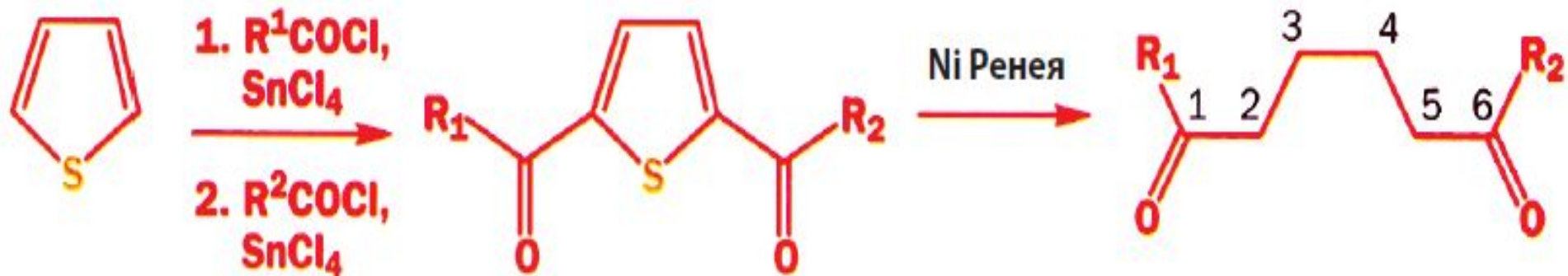


Фуран и тиофен – кислород- и серосодержащие аналоги пиррола

- Обработка этого фурана подкисленным метанолом приводит к образованию белого кристаллического вещества, которое имеет двойную 1,4-дикарбонильную систему.

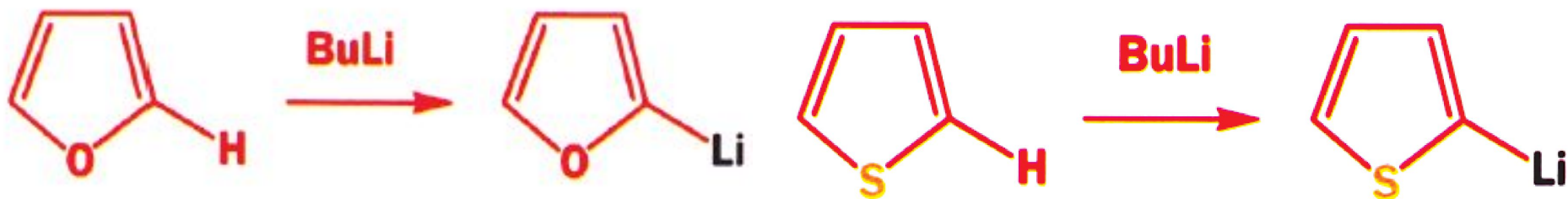


- Тиофеновое кольцо также можно раскрывать, но совершенно другими путями. Восстановительное удаление атома серы с помощью никеля Ренея приводит к восстановлению связи C-S и двойных связей, в результате чего образуется алкильная цепь.

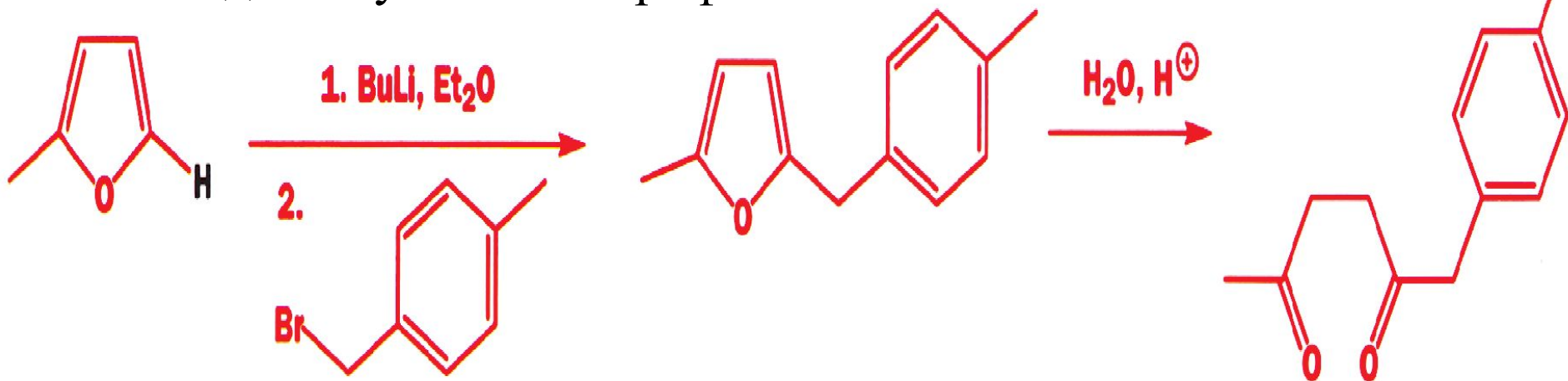


Литиирование тиофенов и фуранов

- Фураны и тиофены хорошо вступают в реакции металлирования, в первую очередь литиирования, по соседней с гетероатомом связи C–H

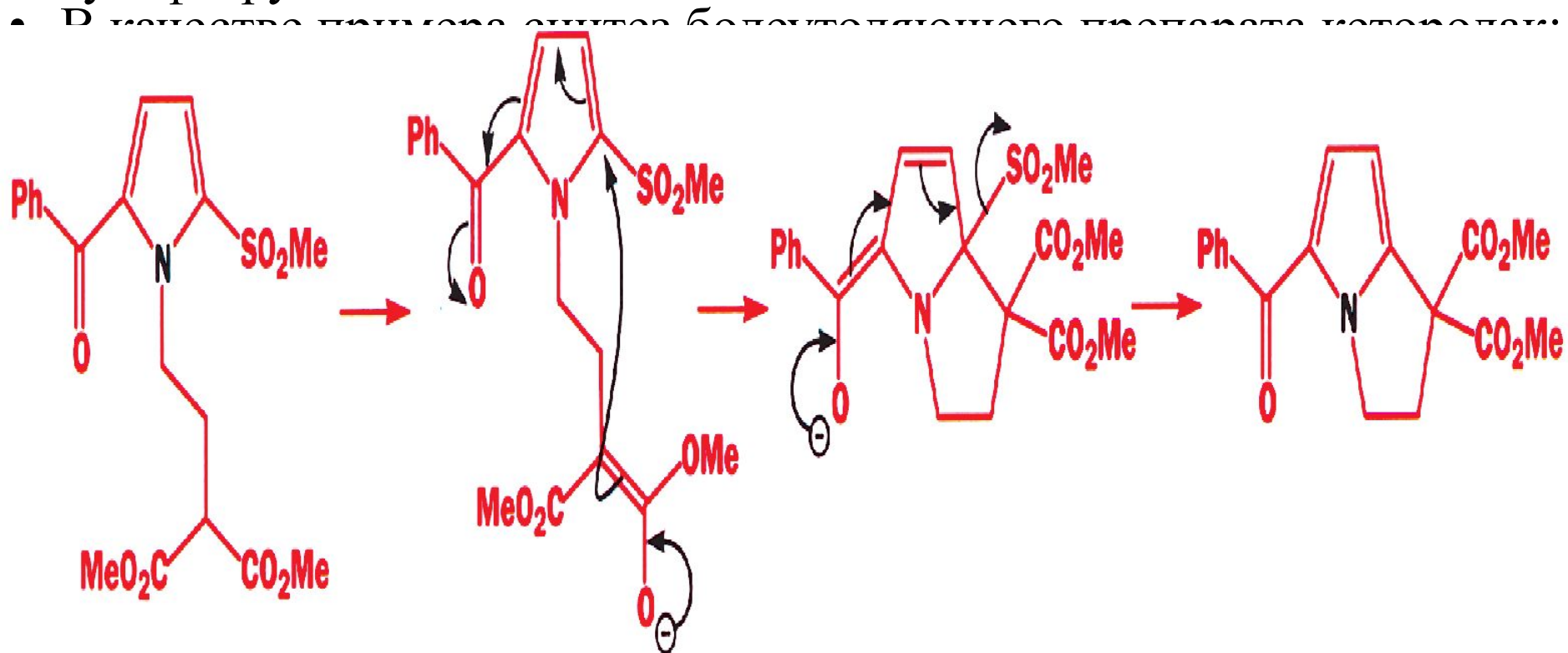


- Активация происходит за счет координации Li по O или S с последующим удалением протона бутильной группой.
- Литиевые соединения высокореакционноспособны и легко взаимодействуют с электрофилами



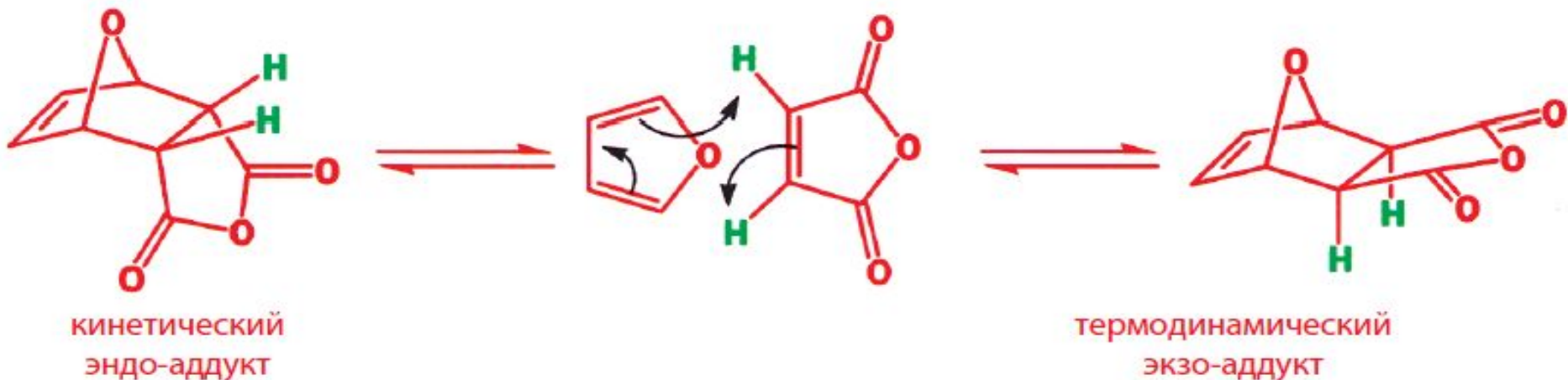
Некоторые другие реакции пятичленных гетероциклов

- Реакции нуклеофильного замещения – редкость в химии пиррола, тиофена или фурана. Для их осуществления необходимо наличие активирующей группы – нитрогруппы, карбонильной или сульфогруппы.

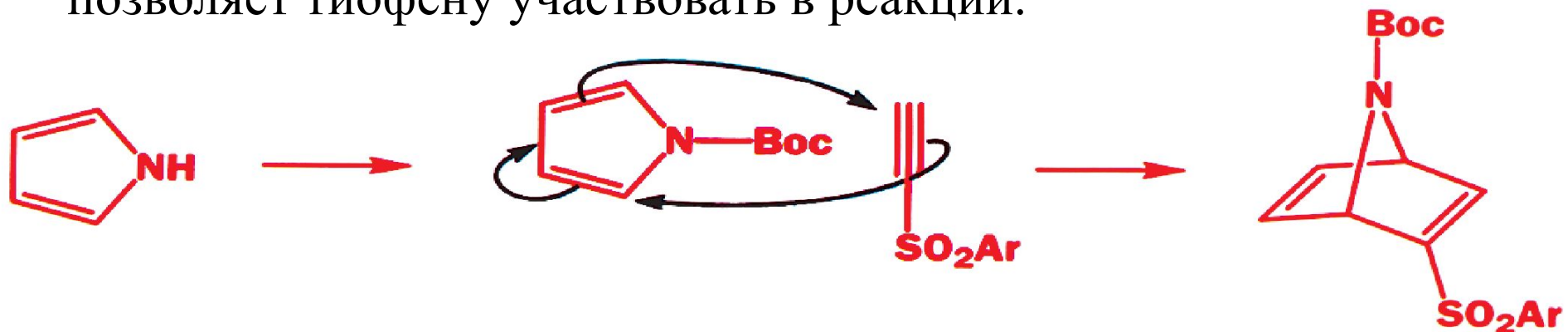


Пятичленные гетероциклы как диены в реакциях Дильса–Альдера

- Фуран особенно хорошо вступает в реакцию Дильса–Альдера, образуя термодинамически контролируемый экзо-аддукт. Для этого ароматического диена реакция обратима.

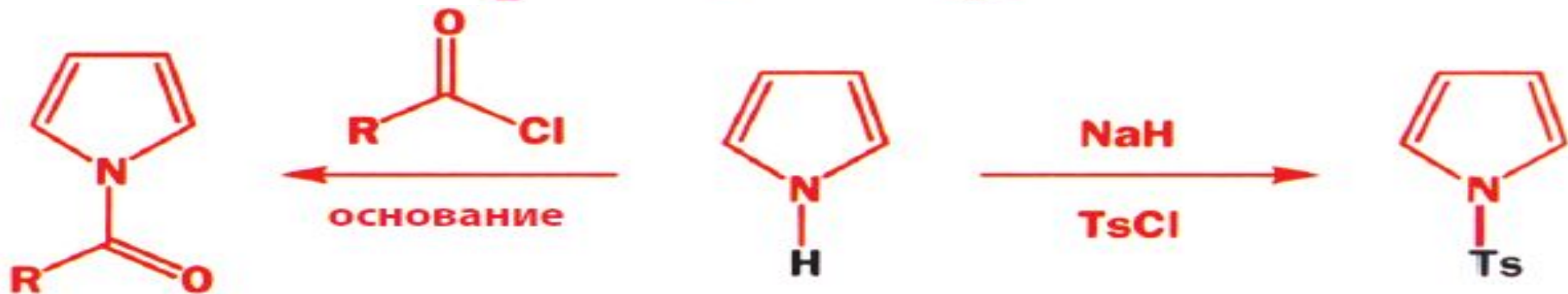
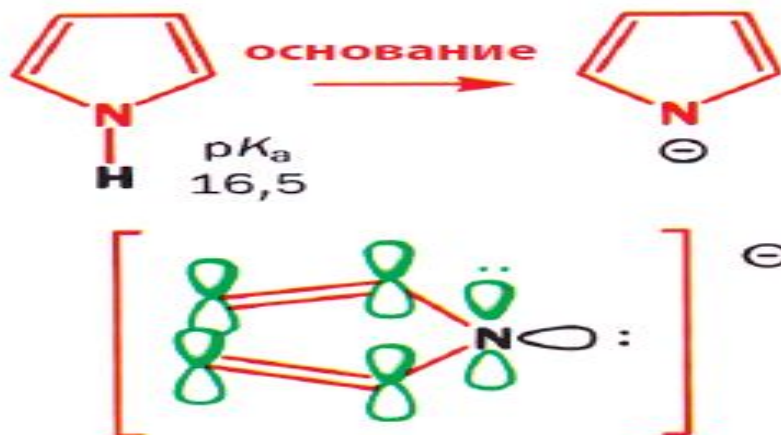


- Пиррол вступает в реакцию, но хуже. Ароматичность не позволяет тиофену участвовать в реакции.



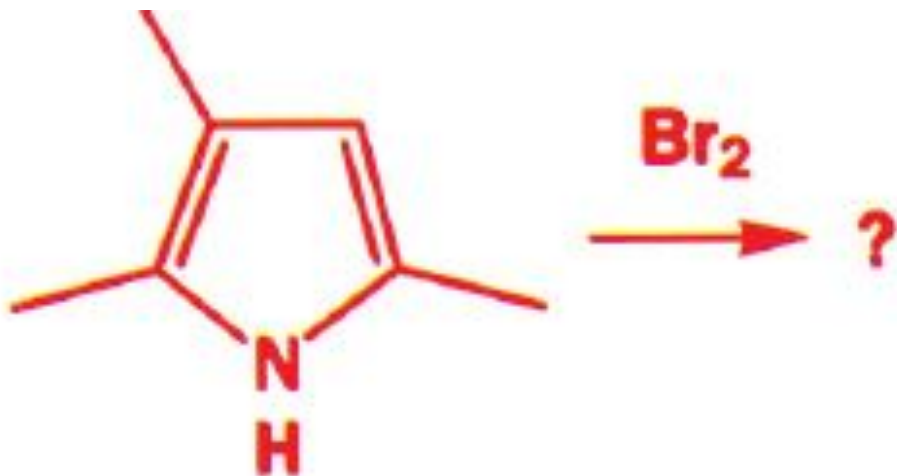
Из пиррола легко получить его анион, реагирующий с электрофилами

- Анион пиррола важен тем, что позволяет ввести заместитель к атому азота.
- Таким способом получают N-ацилпирролы. Обычно в качестве основания используют NaH, но иногда бывает достаточно и более слабых оснований, которые способны генерировать анион в небольшой кон.



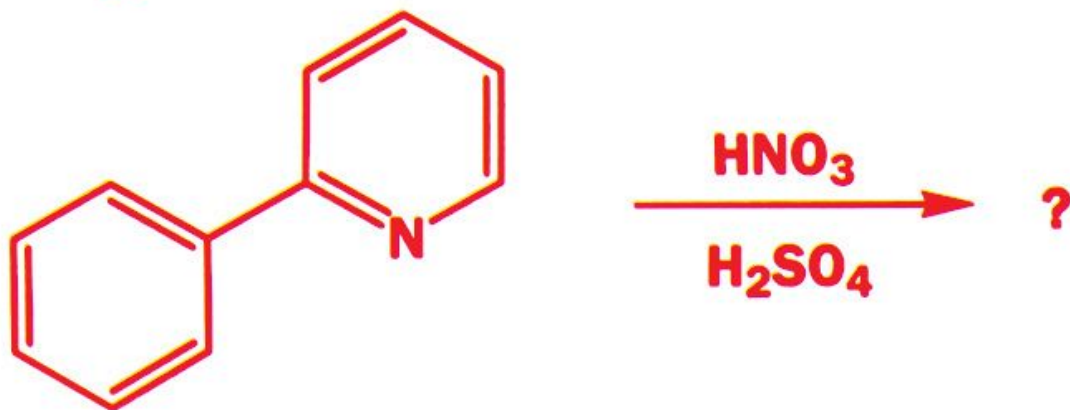
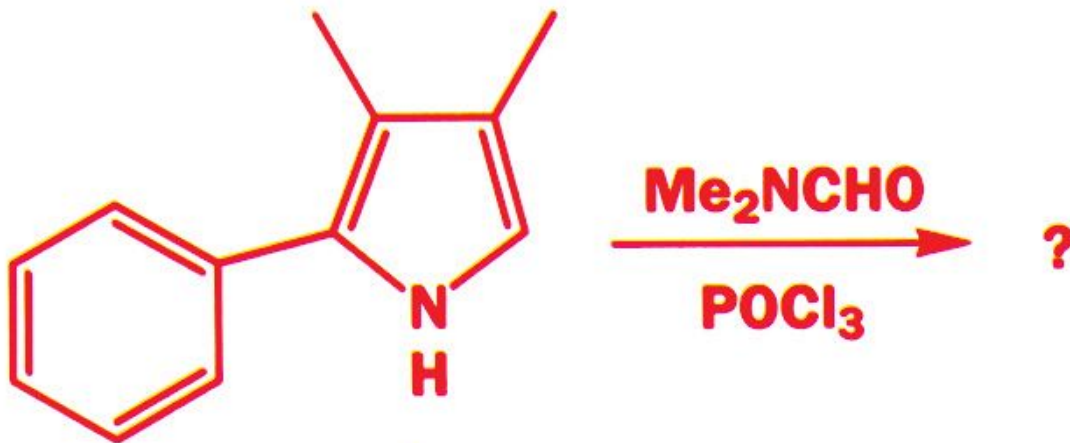
Задания

- Нарисуйте структуры продуктов:



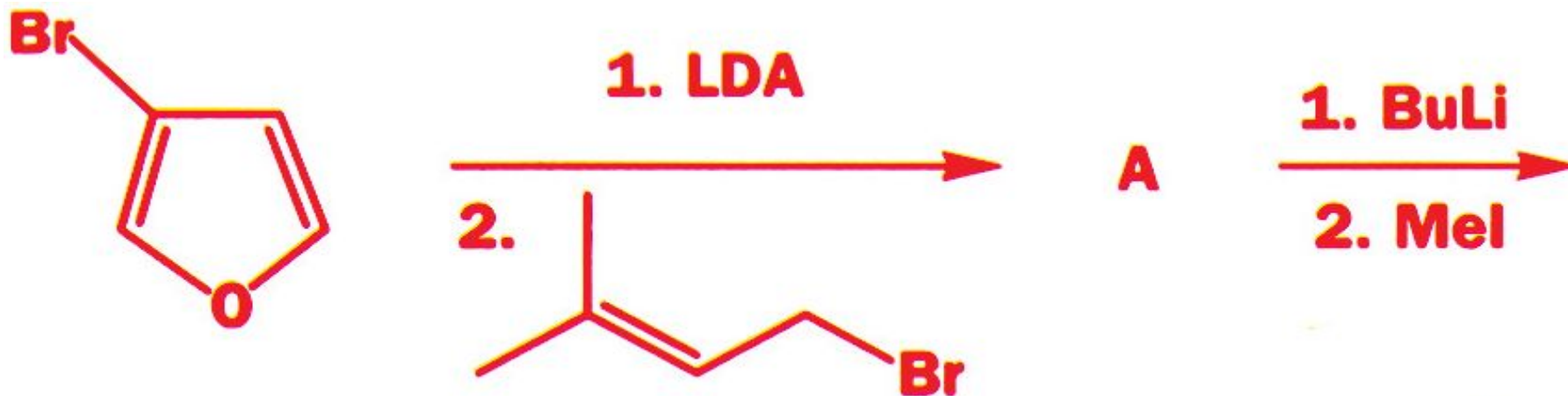
Задания

- Нарисуйте структуры продуктов:



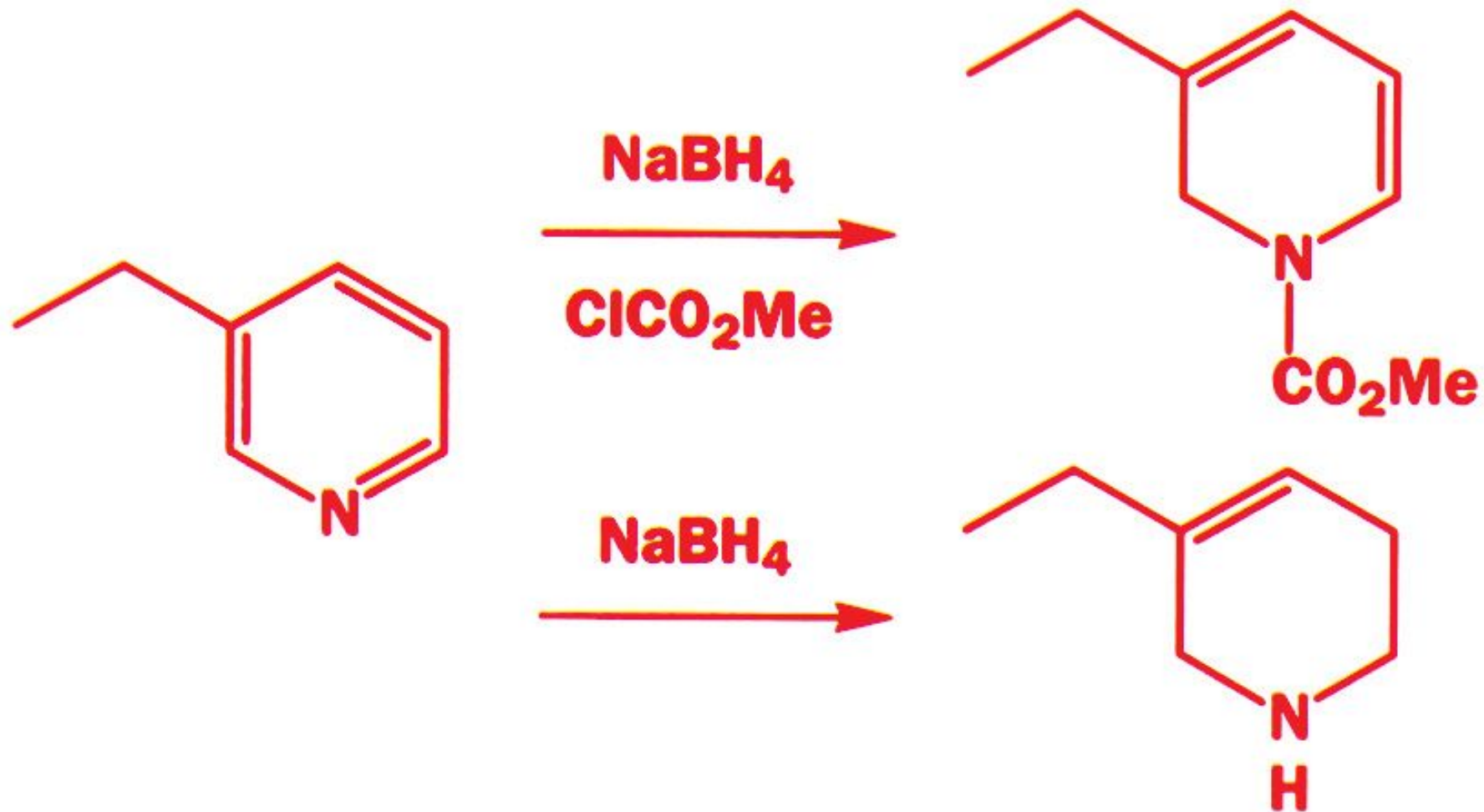
Задания

- Нарисуйте структуры продуктов и объясните выбор оснований:



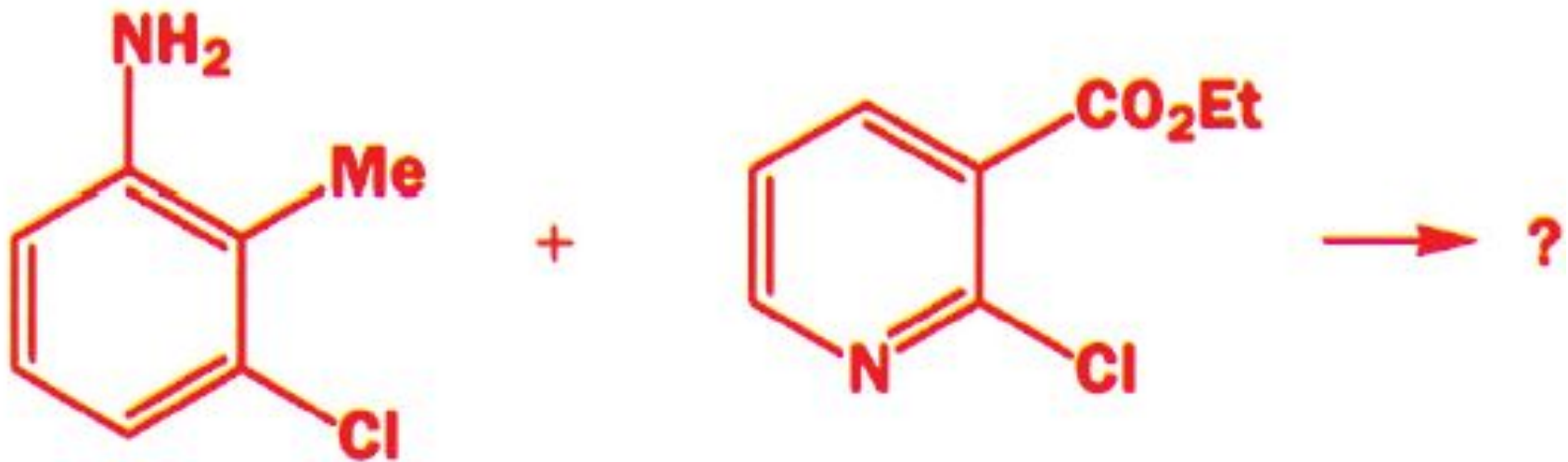
Задания

- Объясните разницу в структурах продуктов:



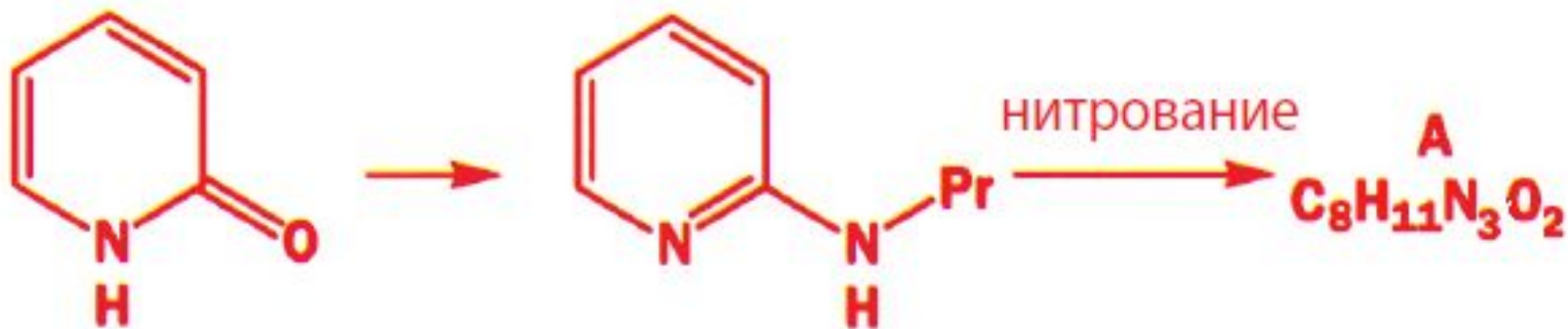
Задания

- Нарисуйте продукт реакции нуклеофильного замещения:



Задания

- Нарисуйте способ превращения пиридона в амин. Амин пронитровали, получив соединение **A**. Его ^1H ЯМР спектр:
- 1,0 (3H, t, J 7 Гц), 1,7 (2H, секстет, J 7 Гц), 3,3 (2H, t, J 7 Гц), 5,9 (1H, ушир. s.), 6,4 (1H, d, J 8 Гц), 8,1 (1H, dd, J 8, 2 Гц) и 8,9 (1H, d, J 2 Гц).



Задания

- Нарисуйте механизм синтеза вещества:



Задания

- Предложите механизм реакции, объяснив почему фуран реагирует по этому положению.

