

А.С. Бунев, В.Е. Стацюк



ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Лабораторный практикум



Министерство образования и науки Российской Федерации
Тольяттинский государственный университет
Институт химии и инженерной экологии
Кафедра «Химия и химические технологии»

А.С. Бунев, В.Е. Стацюк

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Лабораторный практикум

Тольятти
Издательство ТГУ
2013

УДК 547.7:578.8(075ю8)

ББК 24.236

Б91

Рецензенты:

д-р хим. наук, профессор Самарского государственного
университета *П.П. Пурыгин*;

заслуженный деятель науки, д-р хим. наук, профессор Самарского
государственного технического университета *И.К. Моисеев*;

д-р хим. наук, профессор Тольяттинского государственного университета
Г.И. Остапенко.

Б91 Бунев, А.С. Химия гетероциклических соединений : лабораторный практикум /
А.С. Бунев, В.Е. Стацюк. – Тольятти : Изд-во ТГУ, 2013. – 71 с. : обл.

Лабораторный практикум представляет собой руководство к лабораторным занятиям по дисциплине «Химия гетероциклических соединений». В нем приведены теоретические материалы, лабораторные работы и порядок их выполнения.

Предназначен для студентов направлений подготовки 020100.62 «Химия» – профили «Органическая и биоорганическая химия», «Медицинская и фармацевтическая химия»; 020101.65 «Химия» – профиль «Органическая химия».

УДК 547.7:578.8(075ю8)

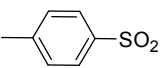
ББК 24.236

Рекомендовано к изданию научно-методическим советом Тольяттинского государственного университета.

ISBN 978-5-8259-0747-5

© ФГБОУ ВПО «Тольяттинский
государственный университет», 2013

Список аббревиатур и сокращений

- Ac – ацетил
Ac₂O – уксусный ангидрид
AcOH – уксусная кислота
Ar – арил
DBU – 1,4-дiazобикакло[2.2.2]октан
DDQ – 2,3-дихло-5,6-дициано-*para*-бензохинон
dioxane – 1,4-диоксан
DMAc – *N,N*-диметилацетамид
DMF – *N,N*-диметилформамид
DMFDMA – диметилацеталь *N,N*-диметилформамида
DMSO – диметилсульфоксид
EDG – электронодонорная группа
EWG – электроноакцепторная группа
Et – этил
EtOAc – этиловый эфир уксусной кислоты
Hal – галоген
LA – кислота Льюиса
LG – уходящая группа
LR – реагент Лоуссона
Me – метил
NMP – *N*-метилпирролидон
p-Chloranil – 2,3,5,6-тетрахлор-*para*-бензохинон
PhH – бензол
PhMe – толуол
PhNMe₂ – *N,N*-диметиланилин
PhNO₂ – нитробензол
PPA – полифосфорная кислота
Py – пиридин
reflux – кипячение с обратным холодильником
n-Bu – *n*-бутил
t-Bu – трет-бутил
tetraline – тетралин
TFA – трифторуксусная кислота
TFAA – ангидрид трифторуксусной кислоты
THF – тетрагидрофуран
Tos – 
TsOH – *p*-толуолсульфокислота

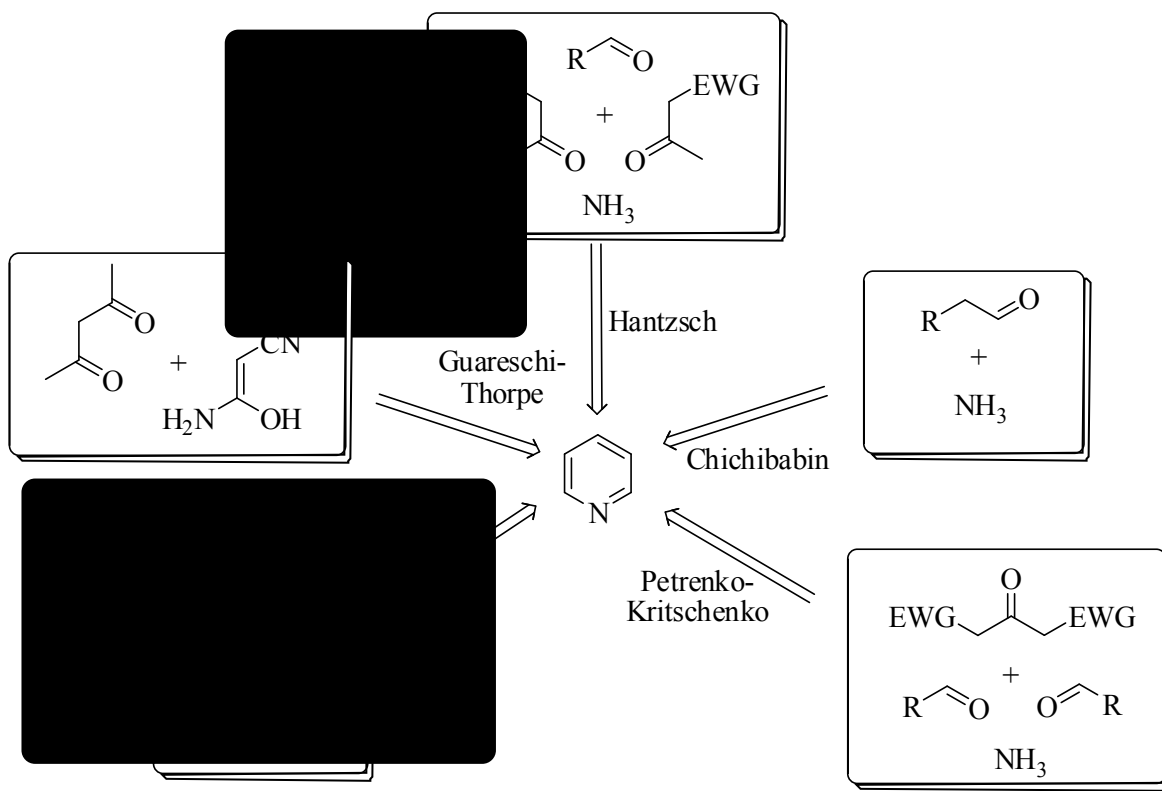
Раздел I СИНТЕЗ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 1. СИНТЕЗ ПИРИДИНОВ

На данный момент существует множество способов построения пиридинового цикла. Выделяют три наиболее многочисленных вида химических реакций, которые приводят к пиридинам: реакции конденсации, циклоприсоединения и перегруппировки. Кратко рассмотрим основные из них.

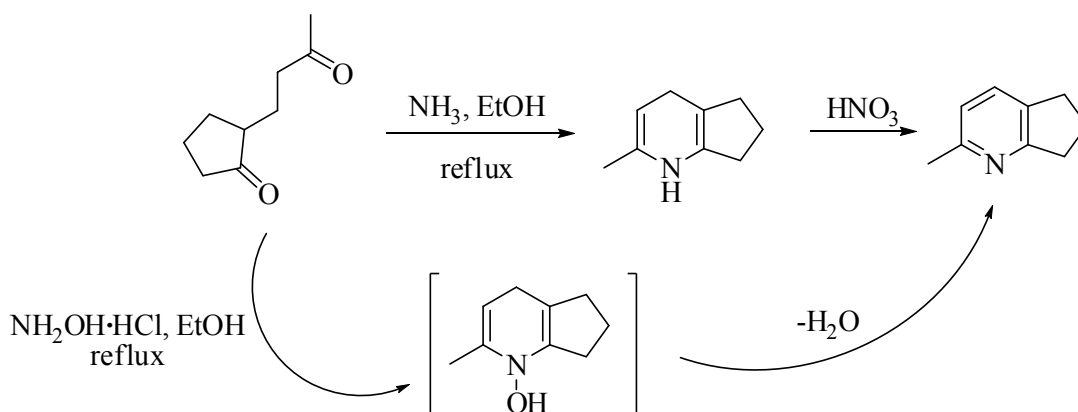
1.1. Реакции конденсации

Реакции конденсации представляют самую многочисленную группу методов синтеза пиридинов. Ниже приведены основные реакции из этой группы.

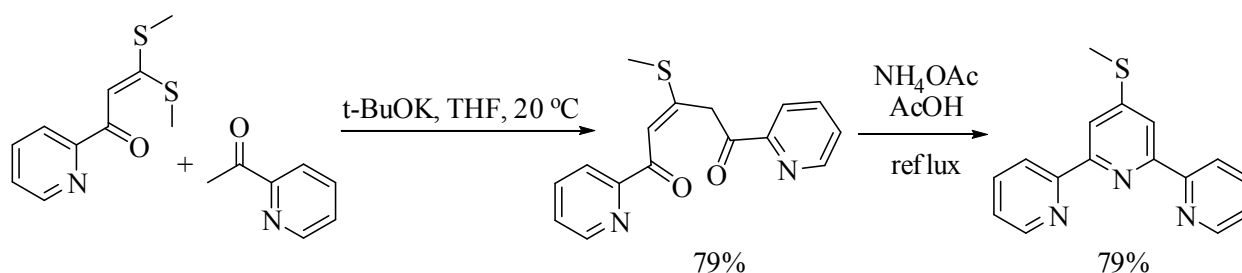


Синтез Крэнке

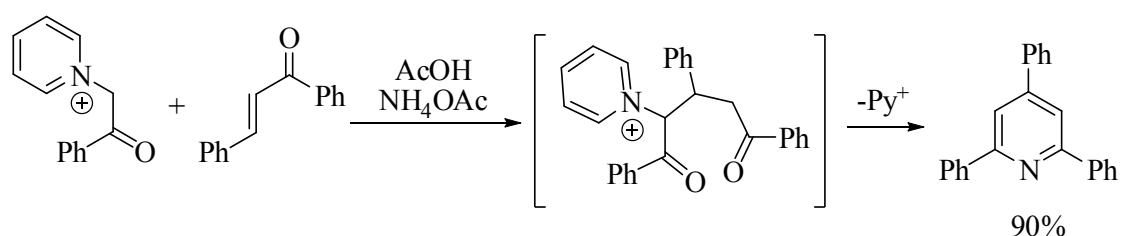
В ходе взаимодействия 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком с легкостью образуются 1,4-дигидропиридины, которые без труда окисляются в соответствующие пиридины. Необходимость в окислении на заключительной стадии синтеза отпадает при использовании вместо аммиака гидросиламина, так как в этом случае 1,4-элиминирование молекул воды приводит к образованию производного пиридина.



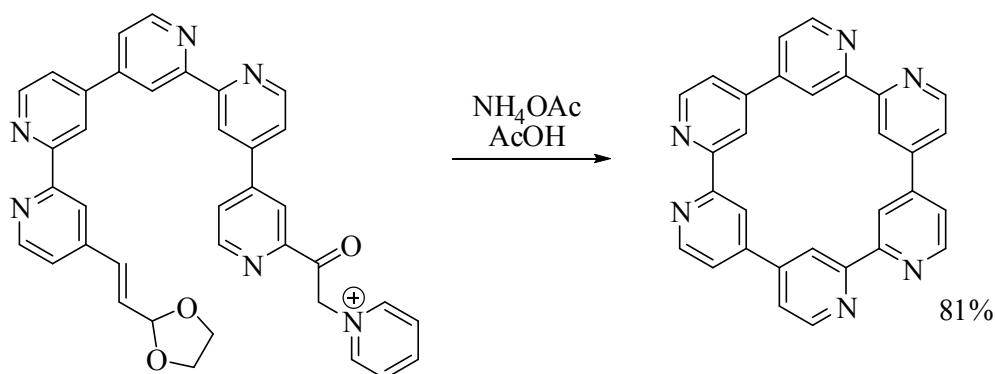
Следует отметить, что к полностью ароматизированной системе может приводить конденсация уже частично ненасыщенного дикарбонильного соединения с аммиаком или ацетатом аммония.



Еще одним способом, непосредственно предложенным Крэнке, является взаимодействие N-фенацелиевых солей пиридиния с α,β -ненасыщенными кетонами и ацетатом аммония в уксусной кислоте. В ходе этой реакции *in situ* образуется 1,5-дикарбонильное соединение, которое и вступает в конденсацию с ацетатом аммония, а ароматизация интермедиата достигается за счет последующего отщепления катиона пиридиния.

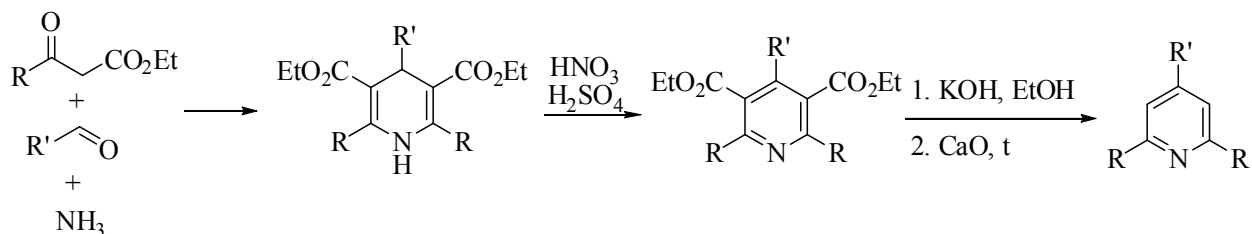


Вместо α,β -ненасыщенных кетонов можно использовать альдегиды или ацетали на их основе.

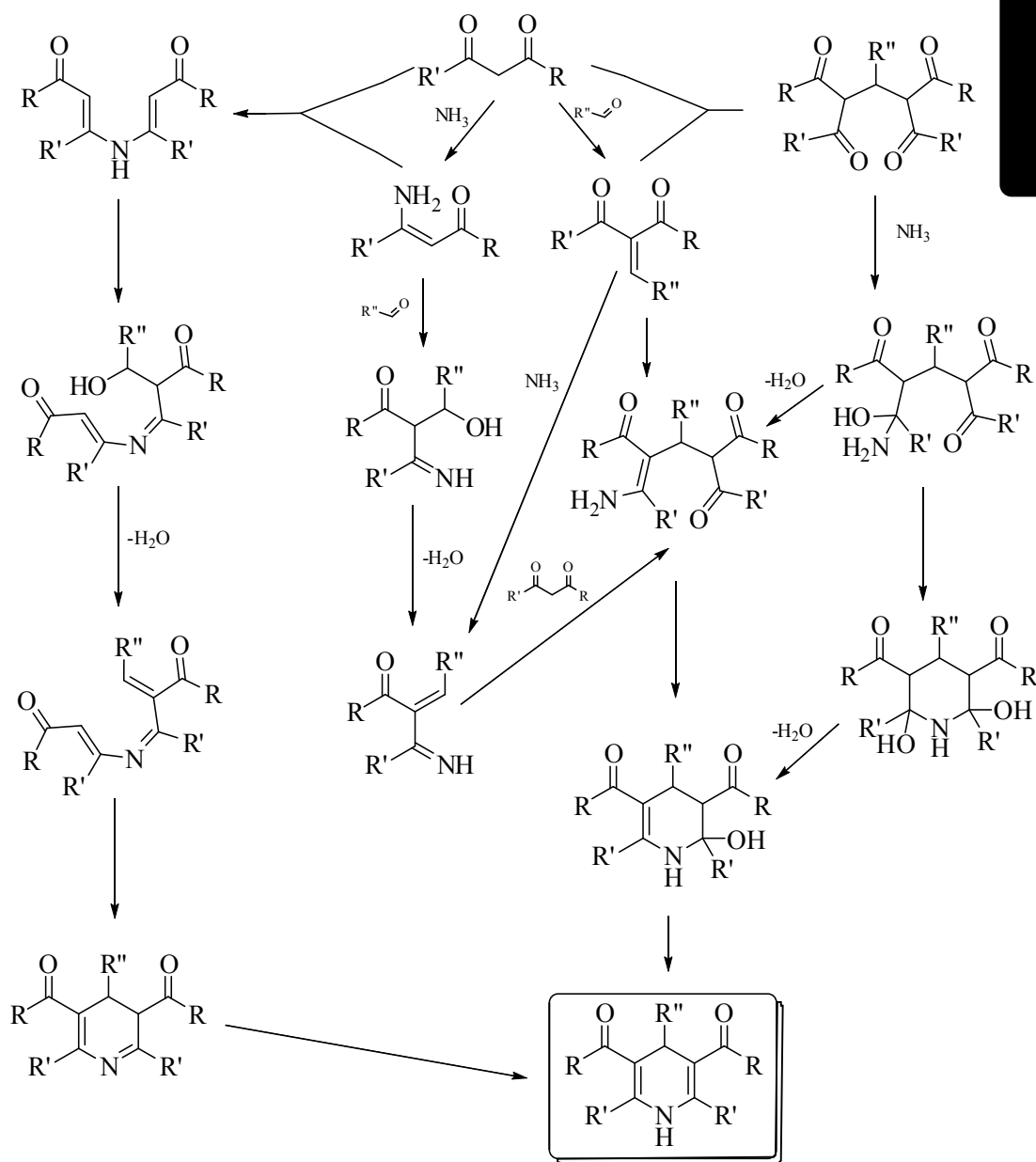


Синтез Ганча

Синтез Ганча представляет собой конденсацию двух эквивалентов 1,3-дикарбонильного соединения, эквивалента альдегида и аммиака. С помощью синтеза Ганча в классическом варианте его исполнения можно получать симметричные 2,3,4,5,6-замещенные 1,4-дигидропиридины. Последующее окисление приводит к полизамещенному пиридину. Поскольку, как правило, в качестве 1,3-дикарбонильного соединения выступает ацетоуксусный эфир или его производное, этот метод может быть использован для получения 2,4,6-замещенных пиридинов по следующей синтетической схеме.



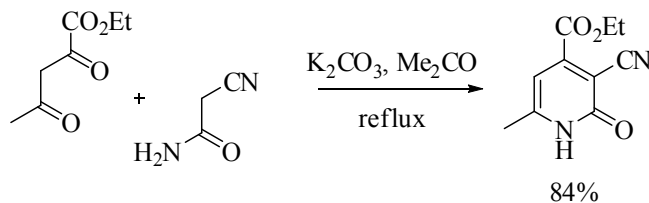
Достаточно интересен механизм реакции Ганча. На нижеприведенной схеме представлены возможные пути образования и взаимопревращения интермедиатов.



Представленная схема была составлена по данным ЯМР ^1H и ^{13}C , и обилие зарегистрированных интермедиатов говорит о сложности протекания конденсации Ганча.

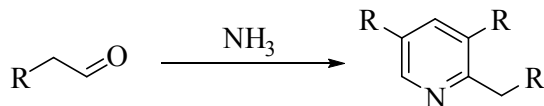
Синтез Гуарески – Торпе

Синтез Гуарески – Торпе является модификацией синтеза Ганча, где вместо двух эквивалентов дикарбонильного соединения используют один, а в качестве второго компонента – сложные эфиры или амиды цианоксусной кислоты. Реакцию проводят, как правило, в присутствии основного катализатора.

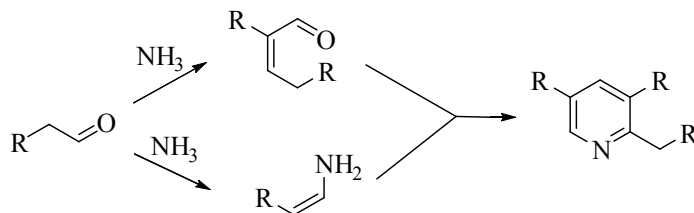


Синтез Чичибабина

В 1905 году Чичибабиным была открыта реакция конденсации альдегидов с аммиаком, которая приводит к 2,3,5-замещенным пиридинам.



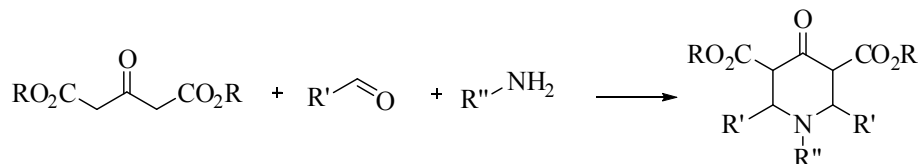
Считается, что реакция протекает через параллельное образование кротоновой структуры и енамина с последующей их конденсацией.



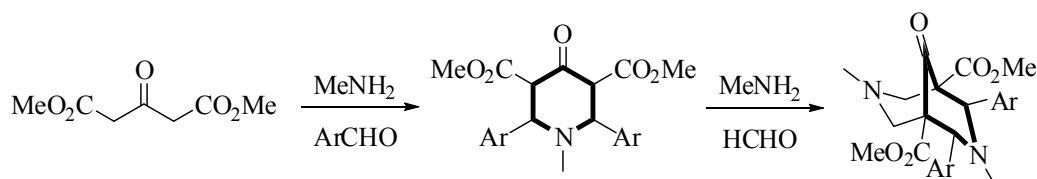
На данный момент практического применения реакция не имеет.

Синтез Петренко – Критченко

Представленная модификация позволяет синтезировать полностью насыщенные пиперидины (пиперидины) по реакции конденсации сложных эфиров ацетондикарбоновой кислоты, альдегида и первичного амина.



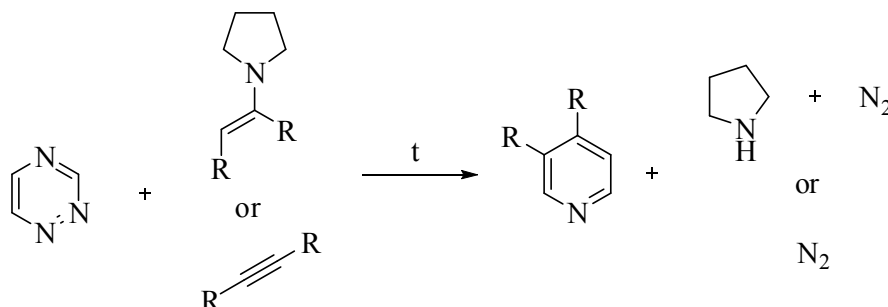
Примечателен тот факт, что полученные пиперидоны могут повторно вступать в конденсацию с новой порцией альдегида и амина, что позволяет синтезировать сложные бициклические производные.



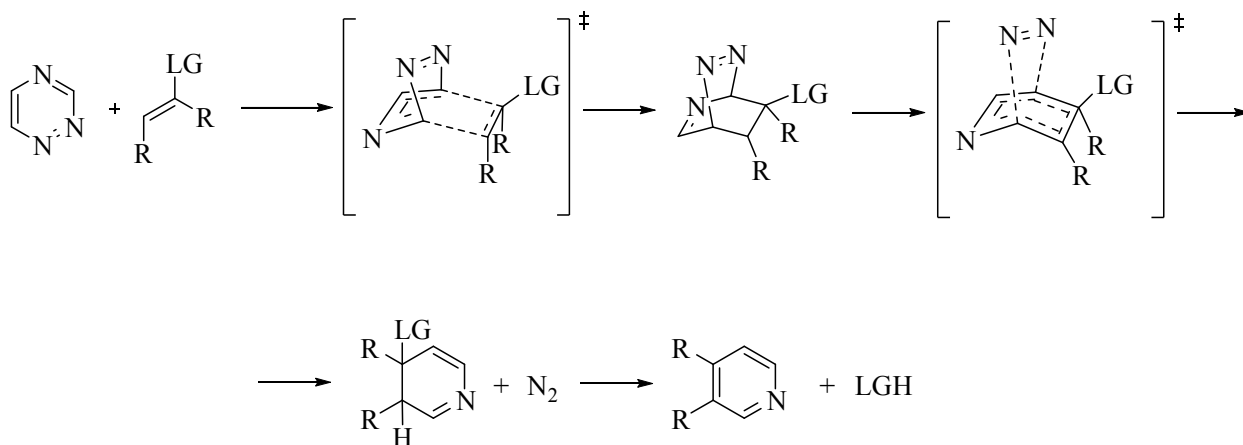
1.2. Реакции циклоприсоединения

Реакция Боджера

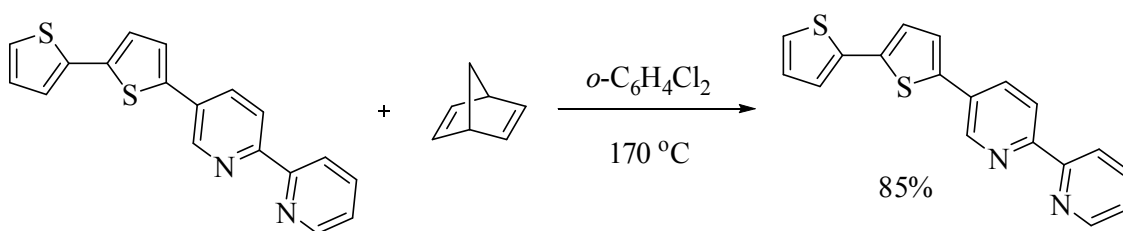
Реакция Боджера, по сути, является реакцией *aza*-Дильса – Альдера, где в качестве диеновой компоненты выступает 1,2,4-триазин, а диенофилом служат енамины или ацетилены. Полученные аддукты являются нестабильными и подвергаются ретрораспаду с образованием молекулы пиридина.



Механизм данной реакции может быть представлен следующей схемой.

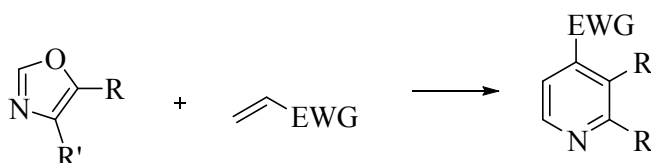


Вместо енаминов может с успехом использоваться норборнадиен, так как образующийся аддукт также легко подвергается ретрораспаду с образованием пиридина и циклопентадиена.

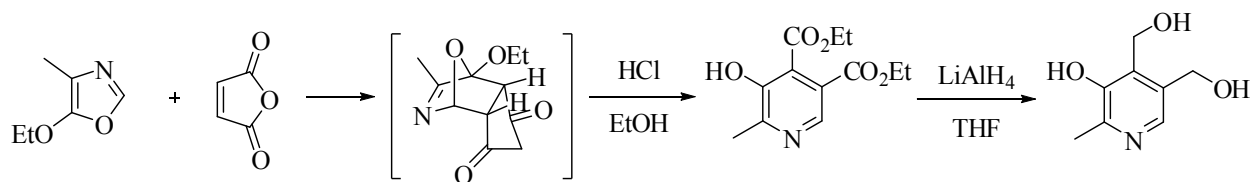


Реакция циклоприсоединения к оксазолам

Синтез основан на реакции циклоприсоединения диенофилов к оксазолам. Как правило, в качестве диенофилов используют электронодефицитные алкены.

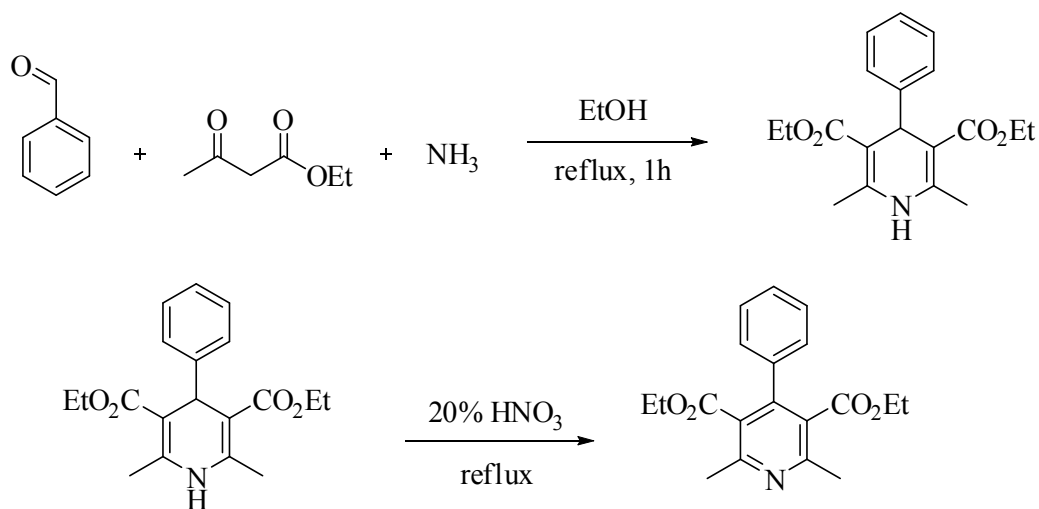


Данный подход был использован для синтеза витамина B₆ – пиридоксина.



Лабораторная работа 1

Синтез диэтилового эфира 2,6-диметил-4-фенилпиридин-2,6-дикарбоновой кислоты



Стадия 1

В колбу последовательно помещают 25 мл этилового спирта, 2.12 г бензальдегида, 5.21 г этилового эфира ацетоксусной кислоты и при легком ручном перемешивании прикапывают 1.7 мл 25 %-го раствора аммиака. Колбу закрывают обратным холодильником и кипятят в течение 1 часа. Затем содержимое колбы охлаждают и переносят в стакан со 100 мл ледяной воды. Полученную суспензию оставляют в холодильнике на 30 минут, после чего выпавший осадок отфильтровывают и сушат в сушильном шкафу при 35 °С в течение ночи. Высушенный продукт взвешивают и рассчитывают выход.

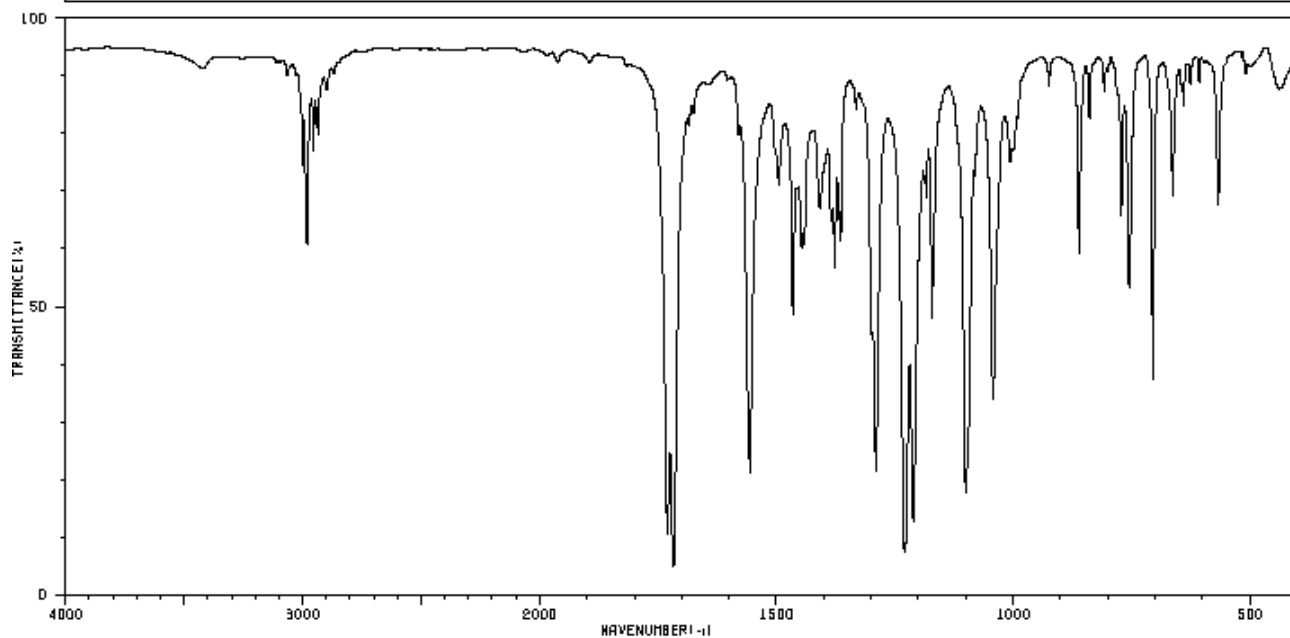
Стадия 2

ВНИМАНИЕ: ДАННЫЙ СИНТЕЗ ПРОВОДЯТ ПОД ТЯГОЙ! ВЫДЕЛЯЮТСЯ НИТРОЗНЫЕ ГАЗЫ!

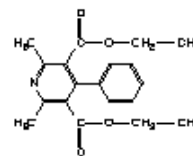
Полученный дигидропиридин переносят в колбу, содержащую 40 мл 20 %-го раствора азотной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Затем раствор охлаждают и нейтрализуют добавлением твердого карбоната натрия до прекращения выделения углекислого газа. Продукт трижды экстрагируют диэтиловым эфиром по 20 мл. Объединенные фракции сушат сульфатом натрия (5 г) и испаряют на воздухе. Остаток растворяют в 5 мл спирта, после чего высаживают 5 мл воды и отфильтровывают. Продукт сушат в сушильном шкафу при 35 °С в течение ночи и определяют выход.

ИК-спектр соединения

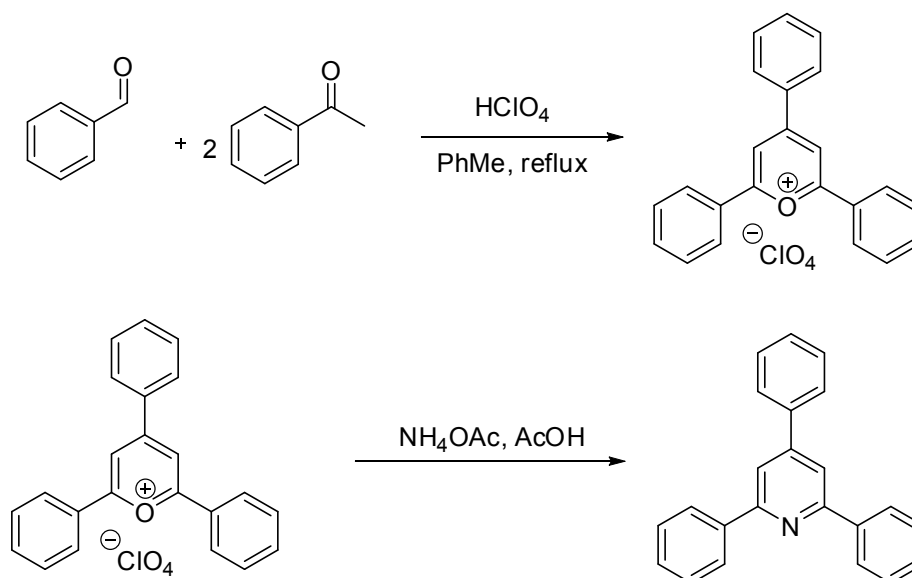
HIT-NO=19431	SCORE= ()	SDBS-NO=34077	IR-NIDA-52751 : KBR DISC
DIETHYL 2,6-DIMETHYL-4-PHENYL-3,5-PYRIDINEDICARBOXYLATE			
C ₁₉ H ₂₁ NO ₄			



3000	72	1657	20	1409	64	1211	12	1000	74
2981	58	1502	74	1385	62	1184	66	861	57
2954	74	1495	68	1377	55	1172	46	772	64
2934	77	1466	46	1366	68	1100	17	766	60
1730	10	1457	68	1299	43	1081	70	705	35
1717	4	1447	58	1290	20	1043	32	663	66
1680	77	1441	68	1230	7	1006	72	667	64



Лабораторная работа 2 Синтез 2,4,6-трифенилпиридина

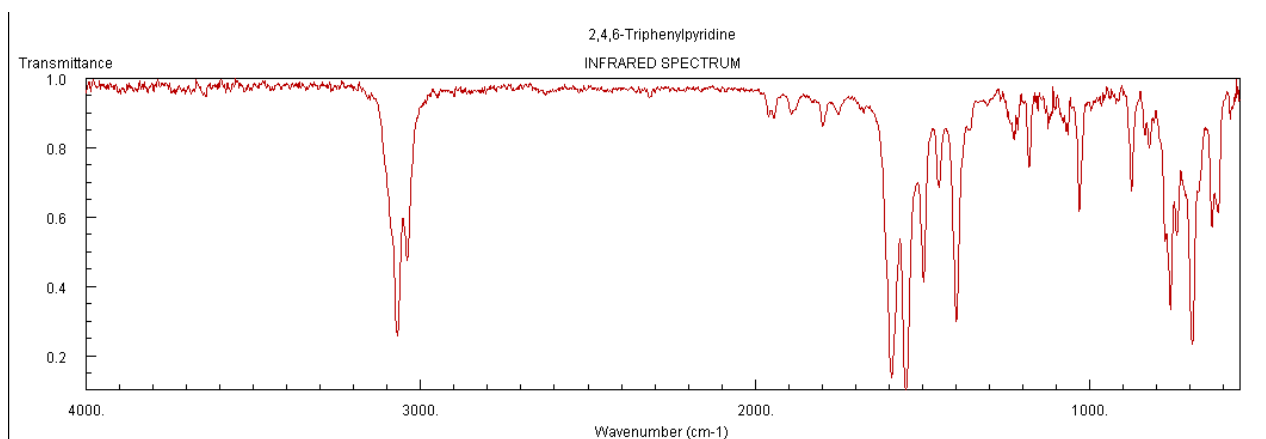


Стадия 1

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 4.7 мл ацетофенона, 2.1 мл бензальдегида, 6 мл толуола и 2 мл 70 %-й хлорной кислоты. Смесь кипятят 3 часа, после чего охлаждают и разбавляют 150 мл эфира. Выпавший желтый осадок пирилеевой соли через 3 часа отфильтровывают, промывают эфиром (2 раза по 10 мл) и высушивают на воздухе.

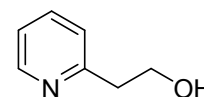
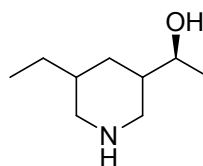
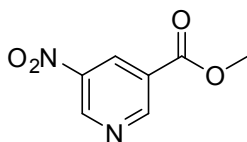
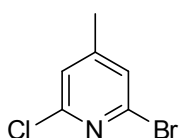
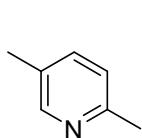
Стадия 2

В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, кипятят смесь 4 г 2,4,6-трифенилпирилия перхлората, 8 г ацетата аммония и 30 мл ледяной уксусной кислоты в течение 30 минут. По охлаждении смесь выливают в 150 мл воды, выпавший при стоянии 2,4,6-трифенилпиридин через некоторое время (1 час) отфильтровывают, промывают водой (2 раза по 30 мл) и высушивают на воздухе. У полученного продукта определяют температуру плавления.

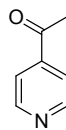
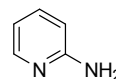


Вопросы и задания

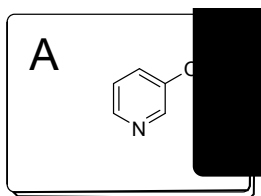
1. Дайте название нижеприведенным соединениям по номенклатуре ИЮПАК.



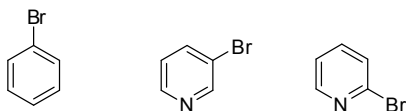
2. Расположите нижеприведенные пиридины в порядке увеличения основности. Свой ответ аргументируйте.



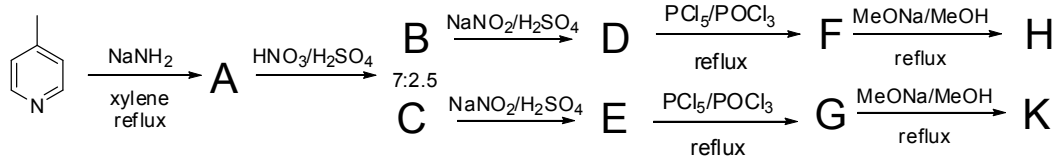
3. Каким образом пиридин А взаимодействует с электрофильными реагентами, такими как кислоты (на примере соляной кислоты), и алкилгалогенидами (на примере бензилйодида). Дайте подробное теоретическое обоснование и приведите уравнения реакций.



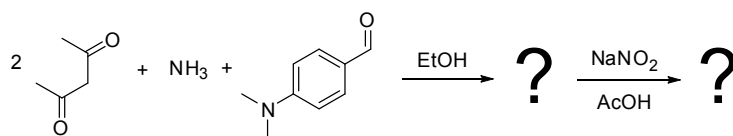
4. Сравните реакционную способность трех нижеприведенных соединений в реакциях нуклеофильного замещения галогена на этокси группу при взаимодействии с этилатом натрия.



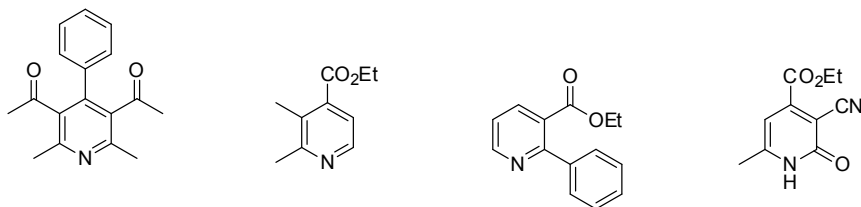
5. Расшифруйте синтетическую схему.



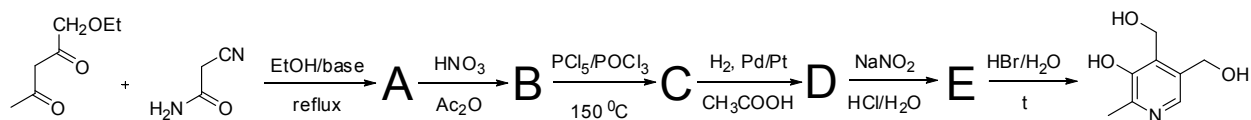
6. Изобразите продукты.



7. Предложите способы получения нижеприведенных пиридинов.

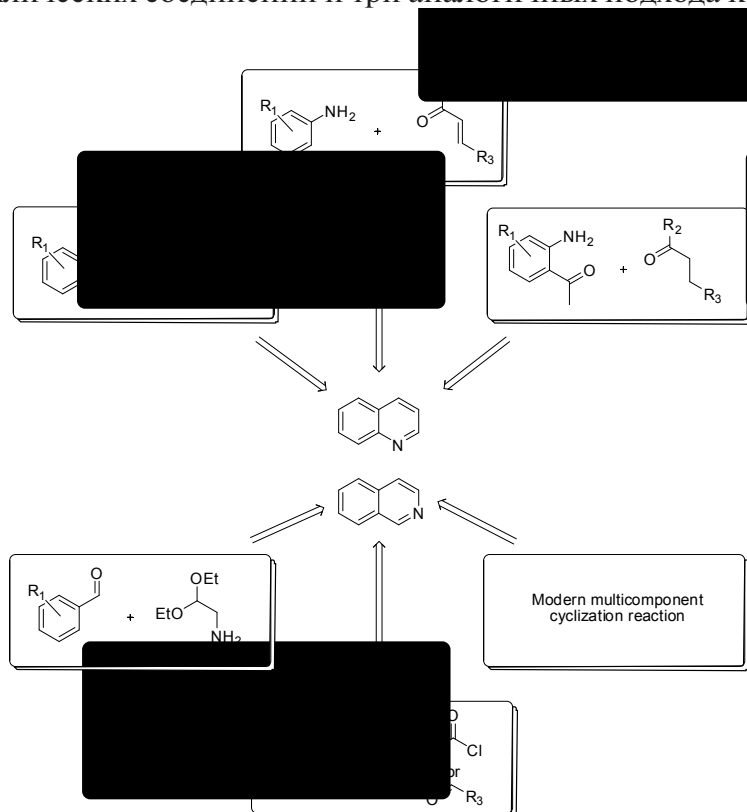


8. Расшифруйте полную схему синтеза витамина B₆.



Глава 2. СИНТЕЗ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ

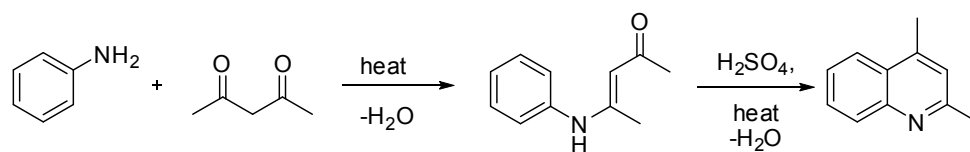
В данной главе рассмотрены три наиболее общих подхода к синтезу хинолиновой структуры из ациклических соединений и три аналогичных подхода к изохинолинам.



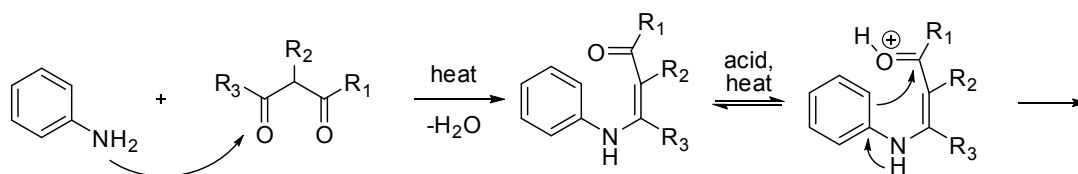
2.1. Синтез хинолинов на основе ариламинов и 1,3-дикарбонильных соединений

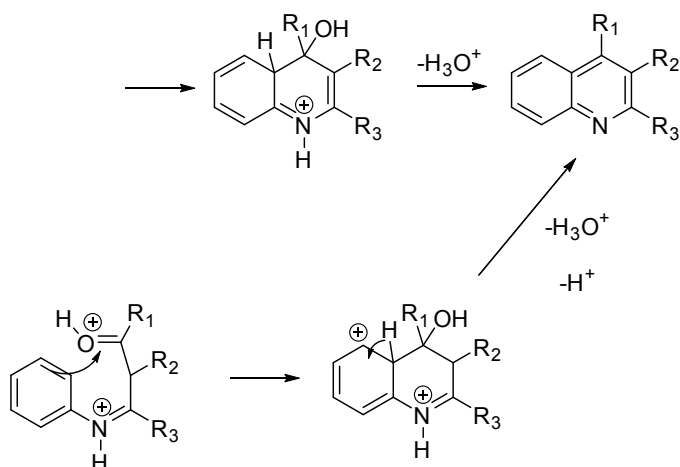
Реакция Комба

Анилины при нагревании с 1,3-дикетонами, кето-альдегидами или диальдегидами дают соответствующие енамины, которые при кислотном катализе гладко циклизируются в соответствующие хинолины.

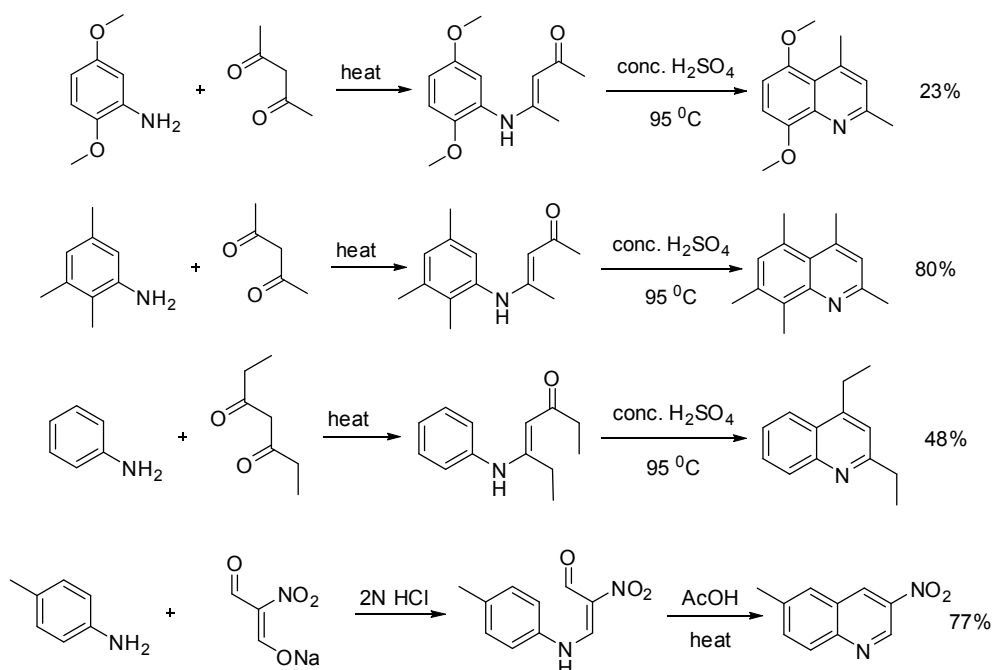


Механизм реакции можно изобразить совокупностью следующих стадий.



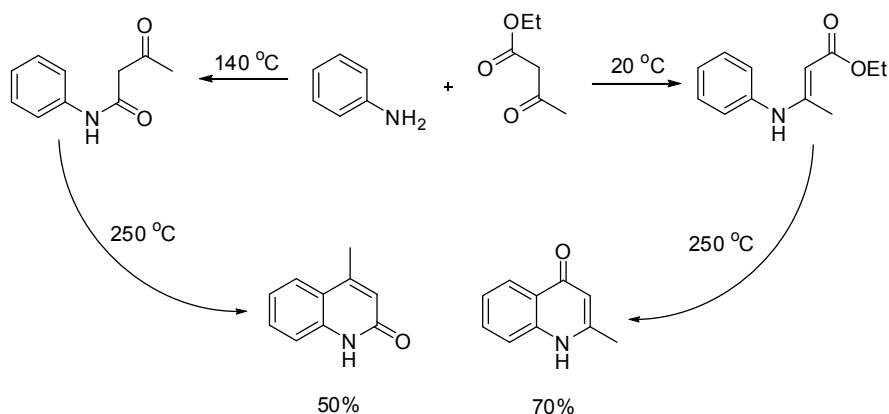


Протекание реакции заметно облегчается при наличии в молекуле исходного анилина электронодонорного заместителя.



Синтез Конрада – Лимпах – Кнорра

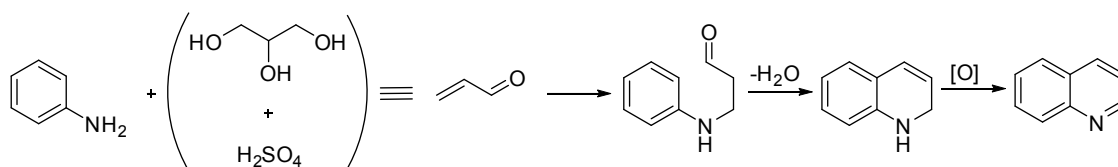
При применении этого метода получения хинолинов, во многом родственного синтезу Комба, в качестве 1,3-дикарбонильной компоненты используют β -кетоефиры и продуктом реакции являются хинолоны. В зависимости от условий проведения реакции анилина с эфирами β -кетокислот могут получаться как енамины, так и амиды, следует ожидать два возможных продукта при их дальнейшей циклизации: либо 4-хинолон, либо 2-хинолон. При комнатной температуре образуется продукт кинетического контроля – енамин, при более высоких температурах наблюдается образование амида.



2.2. Синтез хинолинов на основе ариламинов и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений

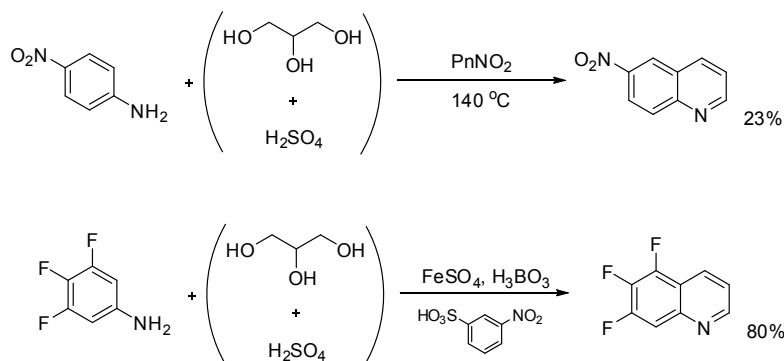
Синтез Скраупа

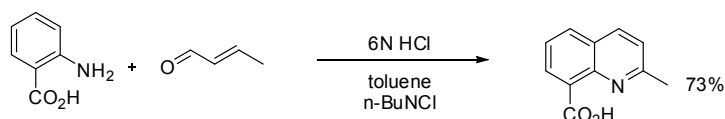
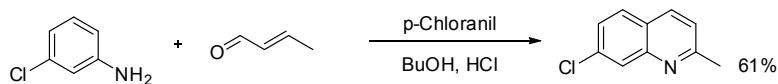
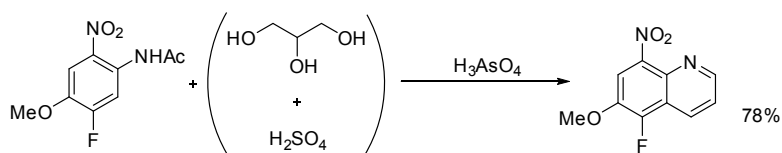
В 1880 году Скрауп продемонстрировал, что нагревание смеси ариламина, концентрированной серной кислоты, глицерина и мягкого окисляющего агента приводит в результате необычной циклизации к образованию хинолина. При более детальном изучении реакции выяснилось, что под действием концентрированной серной кислоты в ходе дегидратации из глицерина образуется акролеин. В дальнейшем происходит кислотно-катализируемая циклизация α,β -ненасыщенного альдегида с анилином в 1,2-дигидрохинолин, который ароматизуется под действием окисляющего агента в хинолин.



В классическом варианте исполнения синтеза Скраупа в качестве окислителя используется нитробензол или мышьяковая кислота. При введении в реакционную смесь небольшого количества йодида щелочного металла серная кислота сама выступает в качестве окислителя.

При использовании в реакции Скраупа *мета*-замещенных анилинов возможно образование двух изомерных хинолинов, содержащих заместители в положении 5 или 7. При наличии в *мета*-положении электронодонных заместителей циклизация преимущественно приводит к образованию 7-замещенных хинолинов, наличие же электроноакцепторных заместителей позволяет получать 5-замещенные хинолины.

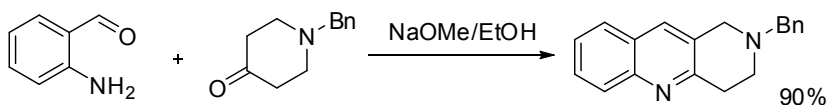
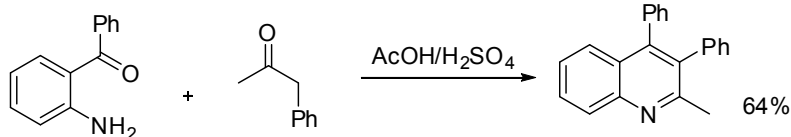
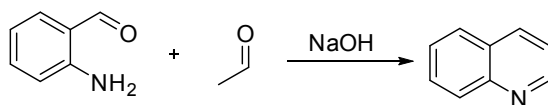




2.3. Синтез хинолинов на основе *орто*-ацилариламинов и карбонильных соединений

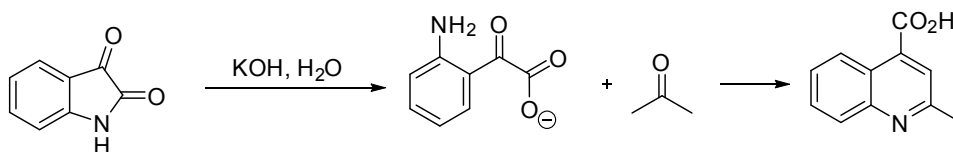
Реакция Фридлендера

Конденсация *орто*-ацилариламинов с кетонами и альдегидами, в состав которых обязательно входит α -метиленовая группа, катализируемая как основаниями, так и кислотами, приводит к образованию хинолинов. Ниже представлены некоторые примеры этой реакции.

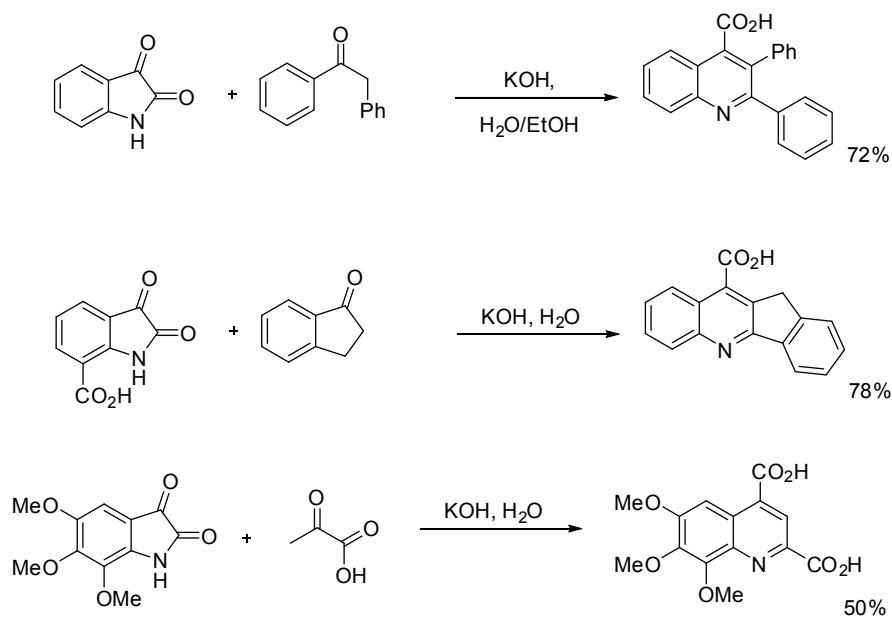


Синтез Пфицингера

Орто-аминоарилальдегиды являются лабильными и труднодоступными соединениями, поэтому в синтезе Пфицингера в качестве их доступных предшественников используют изатины. При щелочном расщеплении изатинов образуется *орто*-аминоарилглиоксилат-анион, который очень легко конденсируется с подходящими кетонами, образуя хинолин-4-карбоновые кислоты.



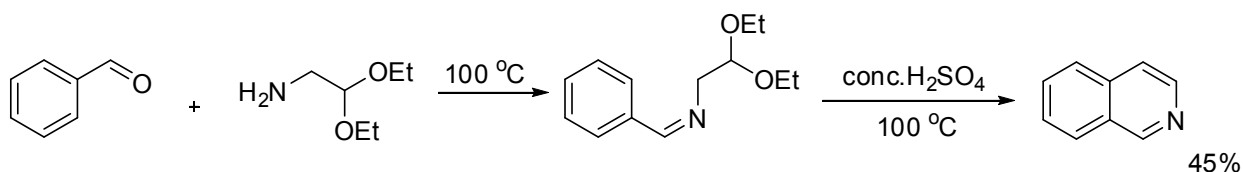
Так как исходные изатины являются легкодоступными соединениями, реакция Пфицингера открывает возможности для получения широкого спектра замещенных хинолинов.



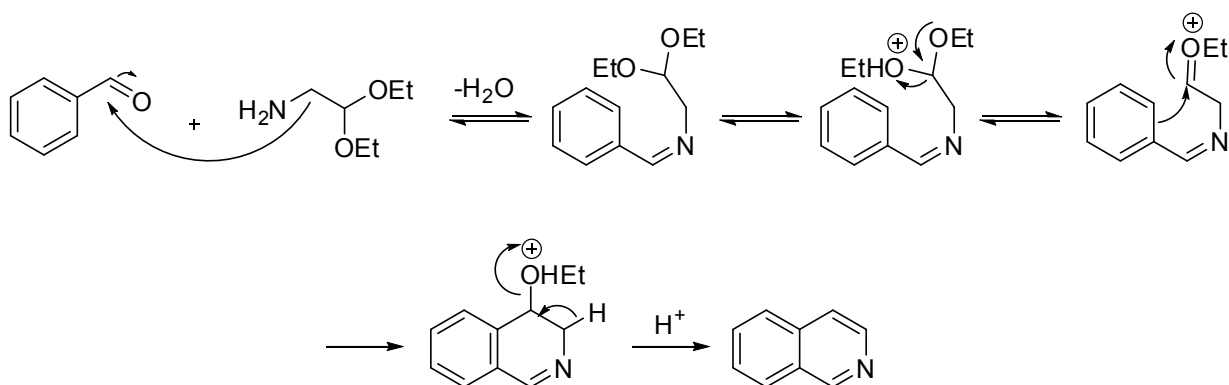
2.4. Синтез изохинолинов из арилальдегидов и 2,2-диэтоксииланина

Синтез Померанца – Фрича

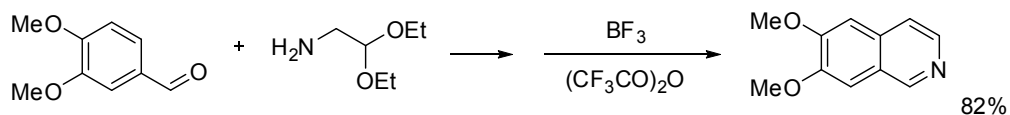
Взаимодействие ароматических альдегидов с диэтилацеталем альдегида аминокислоты приводит к образованию иминов, которые в ходе кислотно-катализируемой циклизации превращаются в изохинолины.

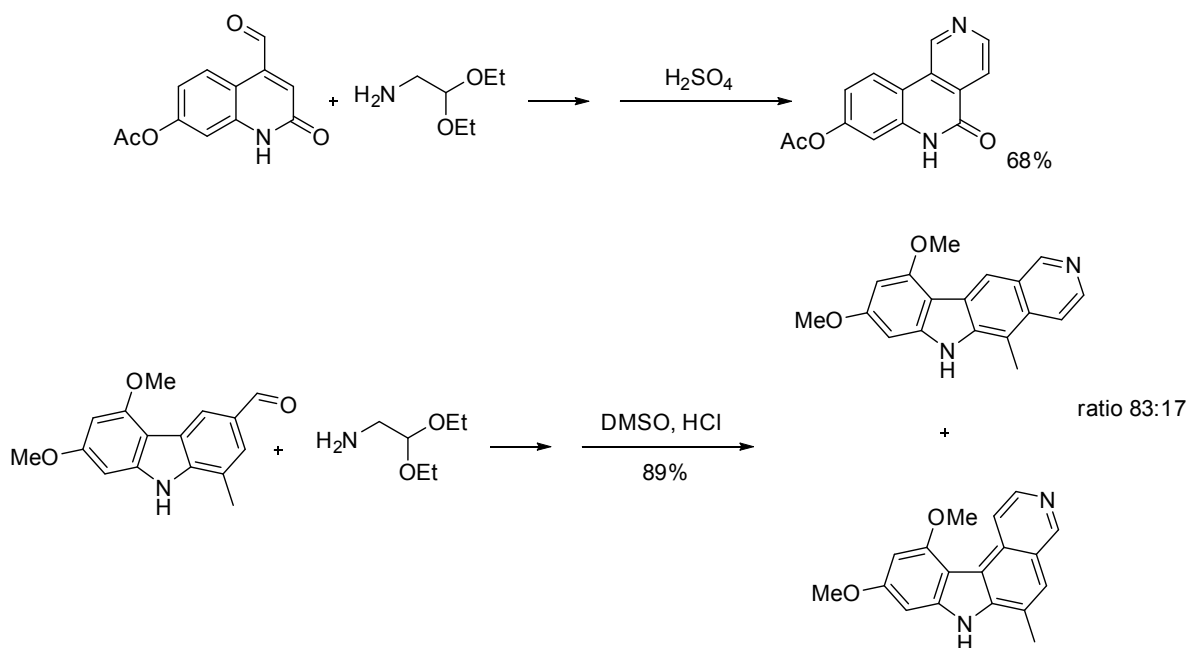


Механизм данной реакции можно изобразить следующим образом.



Применение реакции Померанца – Фрича возможно для широкого круга замещенных альдегидов.

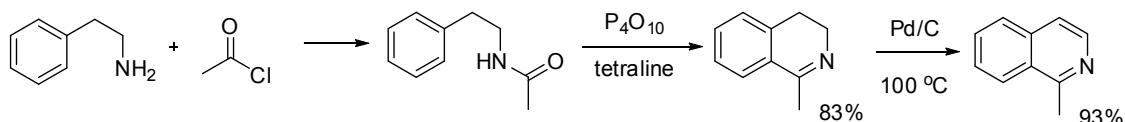




2.5. Синтез изохинолинов из арилэтиламидов

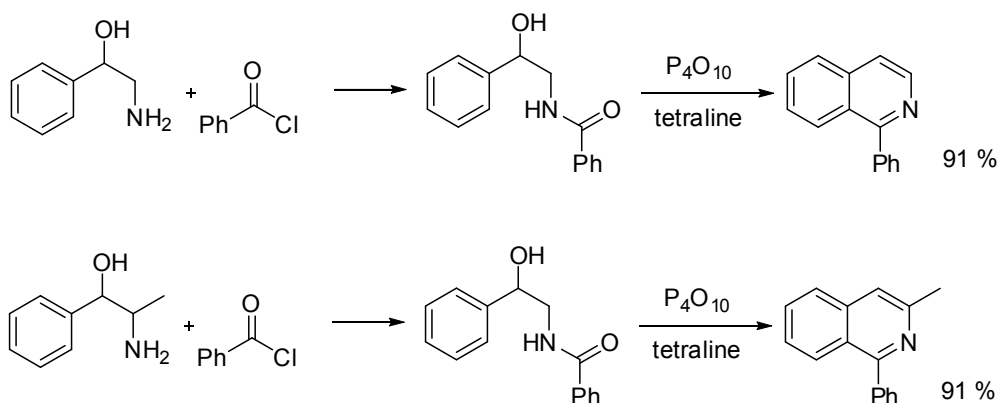
Синтез Бишлера – Напиральского

В классическом исполнении этого синтеза амид, полученный реакцией 2-арилэтиламина с хлорангидридом или ангидридом карбоновой кислоты, циклизуется с потерей молекулы воды под действием оксида фосфора или хлорокиси фосфора с образованием 3,4-дигидроизохинолинов, которые легко дегидрируются в ароматические гетероциклы под действием палладиевой черни, серы или дифенилдисульфида.



Модификация Пикте – Гамса

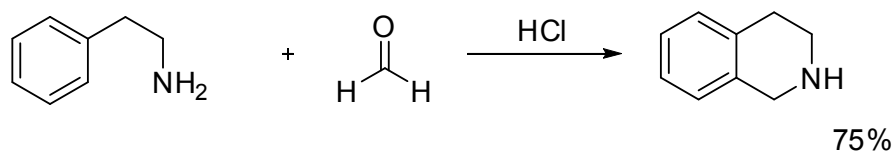
Измененный вариант синтеза Бишлера – Напиральского, в котором используются арилэтиламины, способные превращаться в условиях реакции в ненасыщенные соединения, давая в качестве продукта сразу ароматичный изохинолин, называется модификацией Пикте – Гамса.



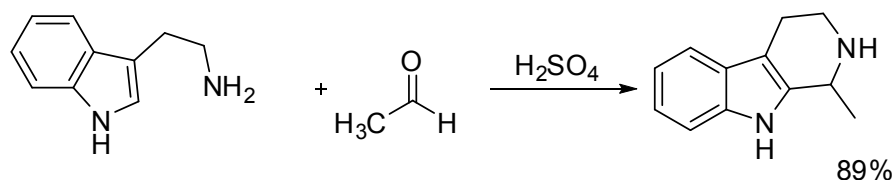
2.6. Синтез изохинолинов на основе активированных 2-арилэтиламинов и альдегидов

Реакция Пикте – Шпенглера

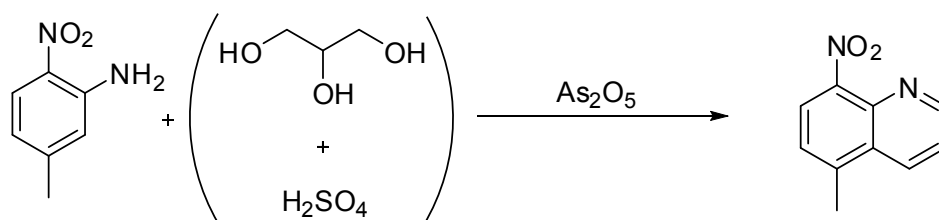
Арилэтиламины легко взаимодействуют с альдегидами с образованием иминов с высокими выходами. Циклизация таких иминов под действием кислотных катализаторов приводит к 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам. Следует отметить, что в отличие от синтеза Бишлера – Напиральского данный метод приводит к изохинолинам с полностью ненасыщенным фрагментом пиридина.



Важно подчеркнуть, что использование в этой реакции в качестве арилэтиламина – триптамина открывает путь к производным тетрагидро-β-карболина – структурному элементу многих алкалоидов и биологически активных соединений.



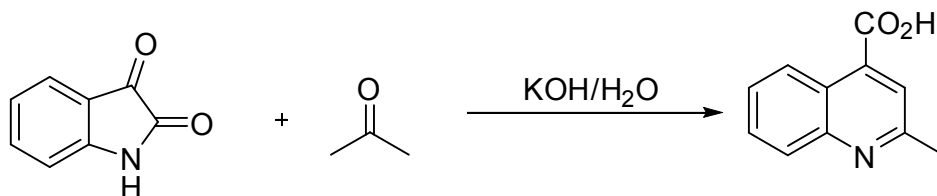
Лабораторная работа 3 Синтез 6-метил-8-нитрохинолина



К смеси 6.05 г 2-нитро-*мета*-толуидина, 7.0 г оксида мышьяка (V) и 15.3 г глицерина прикапывают при энергичном перемешивании в течение 15 минут 18 г концентрированной серной кислоты; при этом смесь становится почти гомогенной. Кроме того, прежде вязкая смесь становится жидкой и её температура возрастает до 65 °С. Далее смесь нагревают до 130–140 °С и перемешивают в течение 6 часов, при этом она окрашивается в темно-коричневый цвет и происходит пенообразование. После охлаждения до комнатной температуры смесь вносят в 200 мл ледяной воды и добавляют при охлаждении (ледяная баня) концентрированный раствор аммиака до щелочной реакции. Мелкокристаллический коричневый осадок отфильтровывают, несколько раз промывают ледяной водой и высушивают в течение ночи в сушильном шкафу при 45 °С. Неочищенный продукт растирают в мелкий порошок и кипятят со 100 мл горячего метилена хлорида при энергичном перемешивании в течение 1 часа. Затем раствор фильтруют от нерастворившихся примесей, растворитель отгоняют в вакууме, а остаток, содержащий

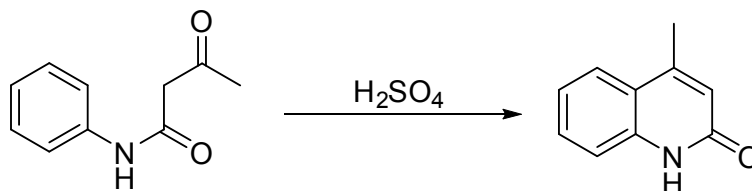
6-метил-8-нитрохинолин с температурой плавления 114–117 °С, дважды перекристаллизовывают из этилового спирта, получая продукт в виде светло-коричневых иголок с температурой плавления. 119–120 °С.

Лабораторная работа 4 Синтез 2-метилхинолинкарбоновой-4 кислоты



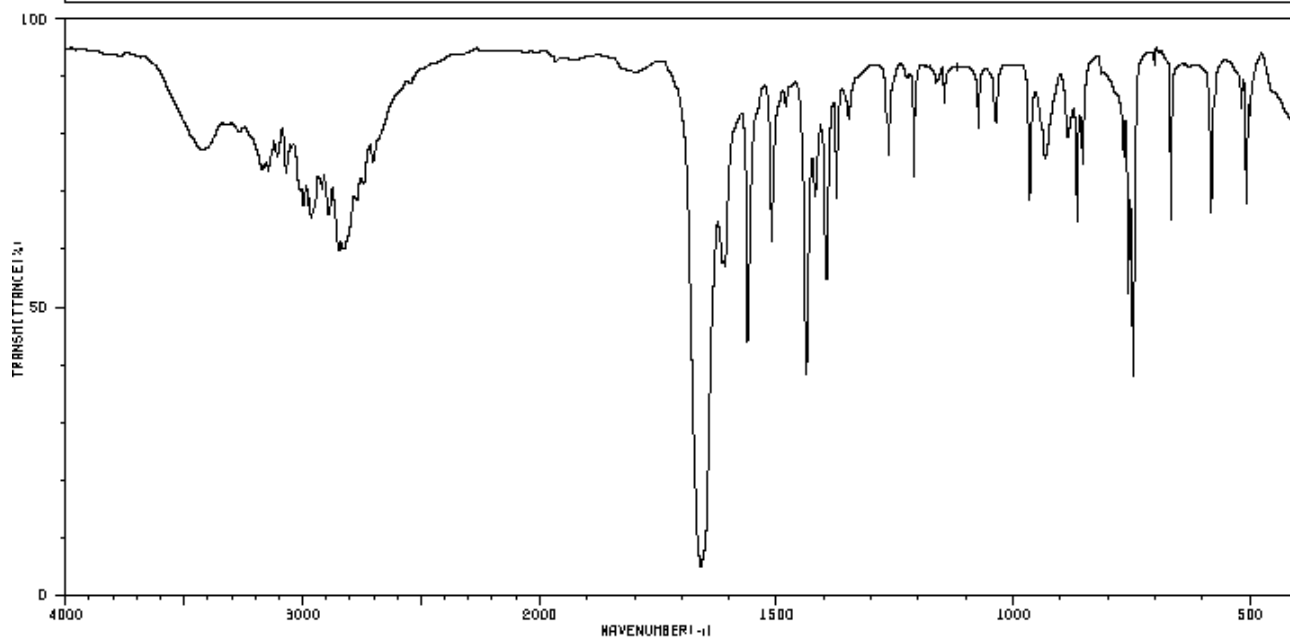
Смесь 5 г изатина, 31 г ацетона и 30 г 33 %-го раствора гидроксида калия кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов. По охлаждении смесь выливают на 100 г льда и нерастворившийся осадок экстрагируют путем встряхивания со 100 мл диэтилового эфира. Отделенную водную фазу подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 6–7. Выпавшую хинолинкарбоновую кислоту отфильтровывают, промывают ледяной водой и перекристаллизовывают из воды. У полученного продукта определяют температуру плавления (т. пл. лит. 238–240 °С).

Лабораторная работа 5 Синтез 4-метил-2-хинолона



В стакан, содержащий 15 мл концентрированной серной кислоты, предварительно нагретой до 75 °С, вносят маленькими порциями 8.85 г ацетоацетанилида. Добавление ацетоацетанилида необходимо вести таким образом, чтобы температура не превышала 75 °С, поэтому смесь периодически охлаждают. После добавления всего ацетоацетанилида температуру смеси повышают до 95 °С и при этой температуре выдерживают еще 15 минут. Затем, после того как раствор остынет до 65 °С, содержимое стакана выливают в 250 мл воды при интенсивном перемешивании. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой (2 раза по 25 мл) и холодным этанолом (2 раза по 10 мл). Хинолон сушат на воздухе.

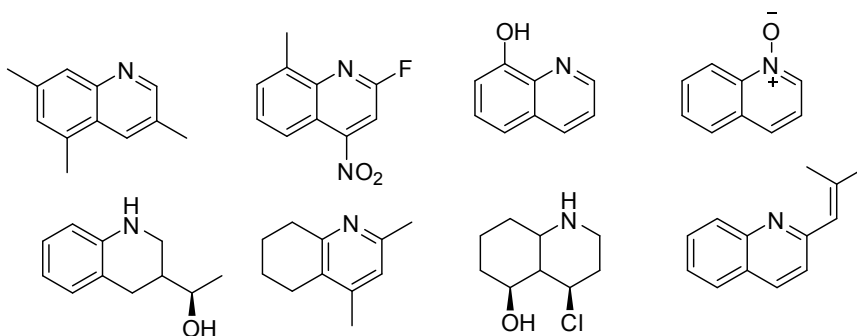
HIT-NO=4181	SCORE= ()	SDBS-NO=6639	IR-NIDA-47745 : KBR DISC
4-METHYL-2(1H)-QUINOLINONE			
C ₁₀ H ₉ NO			



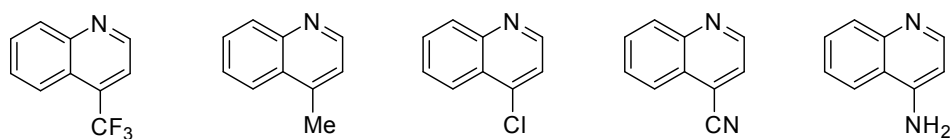
3172	70	2976	64	1659	4	1394	62	853	72	
3161	72	2964	62	1615	55	1373	66	767	72	
3145	70	2918	66	1809	55	1263	72	757	50	
3104	72	2890	64	1661	42	1210	70	747	36	
3070	70	2843	57	1511	58	965	66	867	62	
3006	68	2624	57	1436	36	932	72	583	64	
2996	64	2703	72	1419	66	866	62	508	66	

Вопросы и задания

1. Дайте название нижеприведенным соединениям по номенклатуре ИЮПАК.



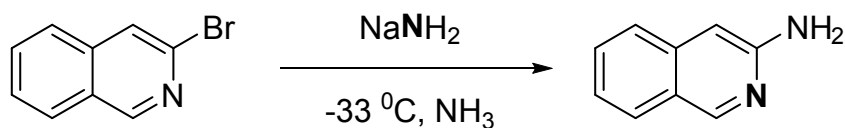
2. Расположите нижеприведенные соединения в порядке убывания их основных свойств.



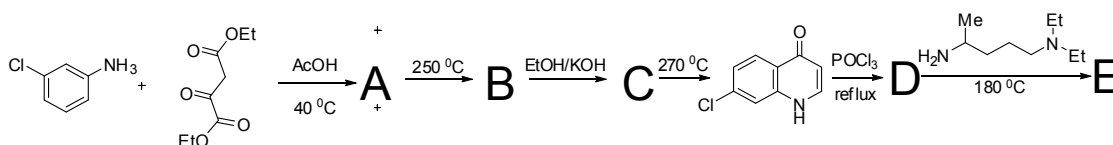
3. В чем заключается суть метода Комба? Приведите несколько примеров.

4. В чем заключается суть метода Скраупа? Приведите несколько примеров.

- В чем заключается суть метода Конрада – Лимпах – Кнорра? Приведите несколько примеров.
- В чем заключается суть метода Фридендера? Приведите несколько примеров.
- В чем заключается суть метода Пфицингера? Приведите несколько примеров.
- В чем заключается суть метода Померанца – Фрича? Приведите несколько примеров.
- В чем заключается суть метода Бишлера – Напиральского? Приведите несколько примеров.
- В чем заключается суть метода Пикте – Шпенглера? Приведите несколько примеров.
- По каким положениям и почему идет нитрование хинолина и изохинолина? Дайте максимально подробное объяснение.
- Какое положение в хинолине и изохинолине наиболее склонно к реакциям с нуклеофильными реагентами и почему? Дайте максимально подробное объяснение.
- Изобразите механизм, по которому протекает нижеприведенное химическое превращение.

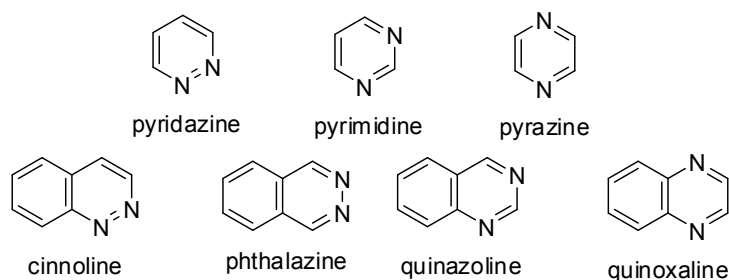


- Расшифруйте синтетическую схему получения противомаларийного препарата Хлорохин.



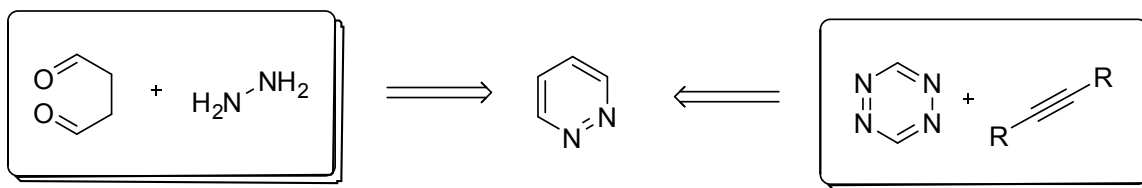
Глава 3. СИНТЕЗ ДИАЗИНОВ

Диазины (пиридазин, пиримидин, пиазин, циннолин, фталазин, хиназолин, хиноксалин) – достаточно объёмный класс гетероциклических соединений.



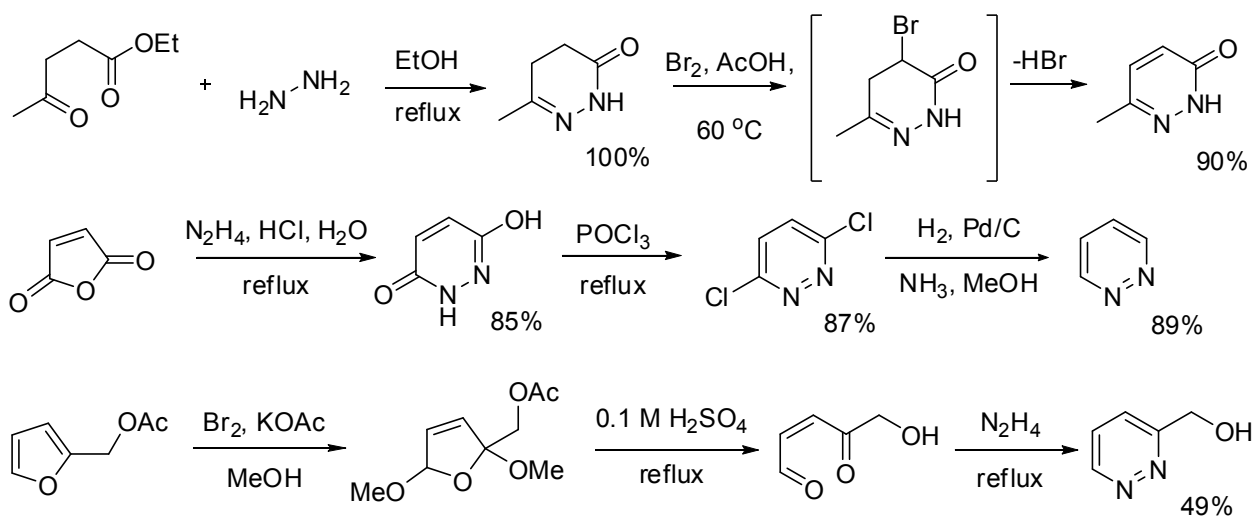
Подходы к синтезу различных изомеров диазинов крайне разнообразны, поэтому кратко рассмотрим методы синтеза основных представителей.

3.1. Синтез пиридазинов



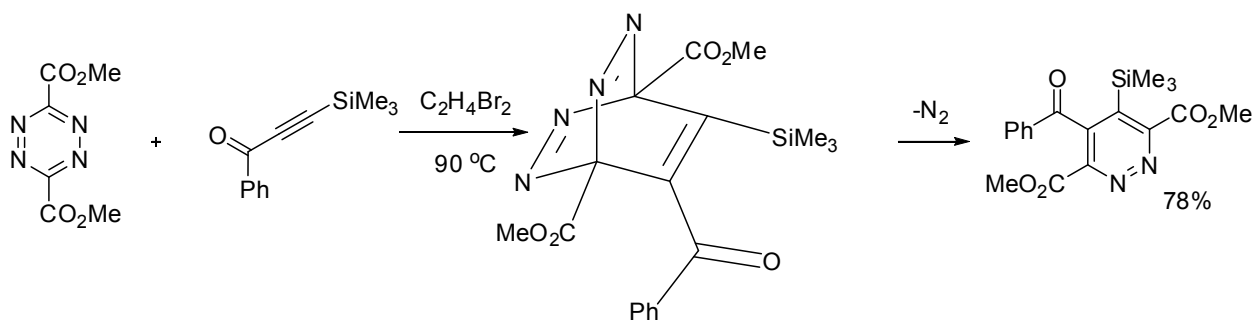
Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений и гидразина

Данный подход включает множество примеров синтеза пиридазинов. На первом этапе обработка 1,4-дикарбонильного соединения гидразином приводит к циклическому гидразону, который в дальнейшем можно легко превратить в соответствующий ароматический гетероцикл.

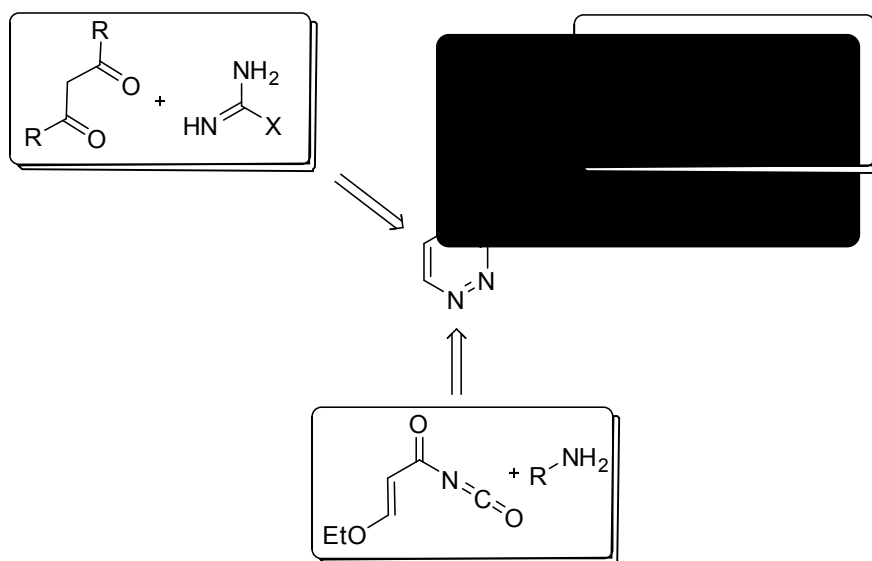


Синтез на основе циклоприсоединения 1,2,4,5-тетразинов к ацетиленам

Реакция циклоприсоединения 1,2,4,5-тетразина к производным ацетилена (или эквивалентным соединениям) приводит к пиридазинам в результате элиминирования молекулы азота из образующегося аддукта.

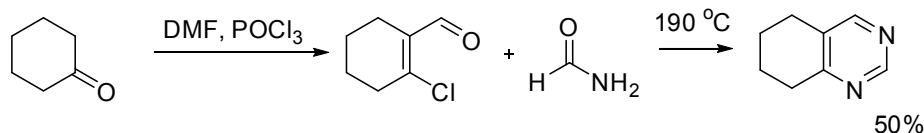
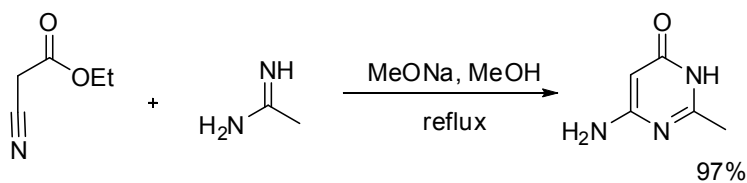
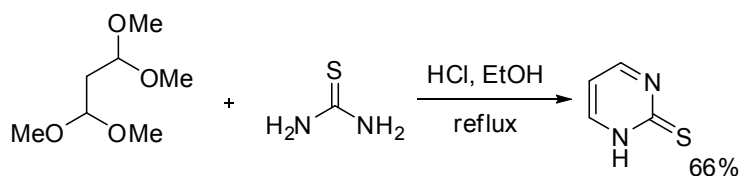


3.2. Синтез пиримидинов



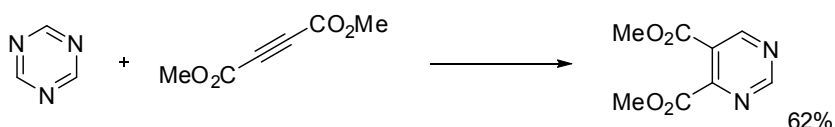
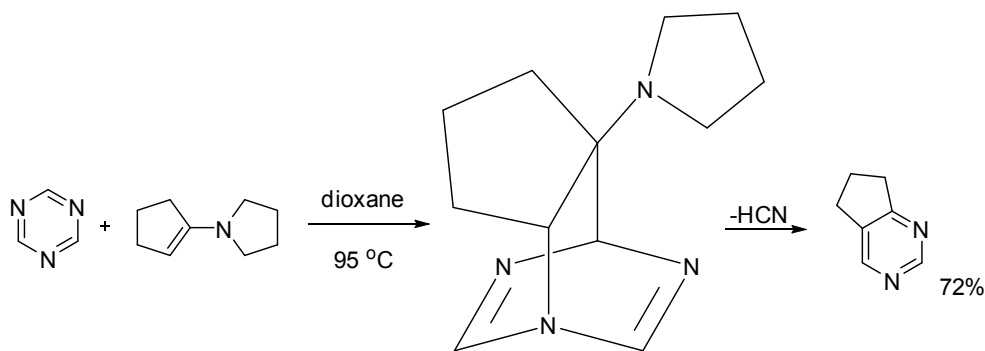
Синтез на основе реакции 1,3-дикарбонильных соединений и соединений, содержащих фрагмент N-C-N

Этот синтез является наиболее общим подходом к получению различных производных пиримидина. Как правило, в качестве фрагмента N-C-N выбирают гуанидин, амидин или мочевину. Карбонильной компонентой выступают 1,3-дикарбонильные соединения либо их синтетические эквиваленты, например, эфиры цианоуксусной кислоты, β -хлорвинилальдегиды, ацетоуксусный эфир, 1,3-дикарбоновые кислоты и амиды 1,3-дикарбоновых кислот.



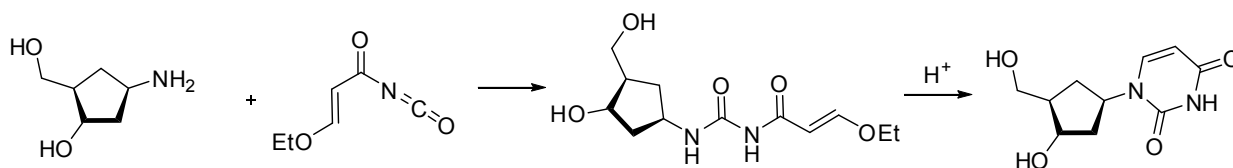
Синтез на основе реакции циклоприсоединения 1,3,5-диазинов к производным ацетилена

Аза-реакция Дильса – Альдера, приводящая к пиримидинам, аналогична получению пиридазинов из тетразинов.

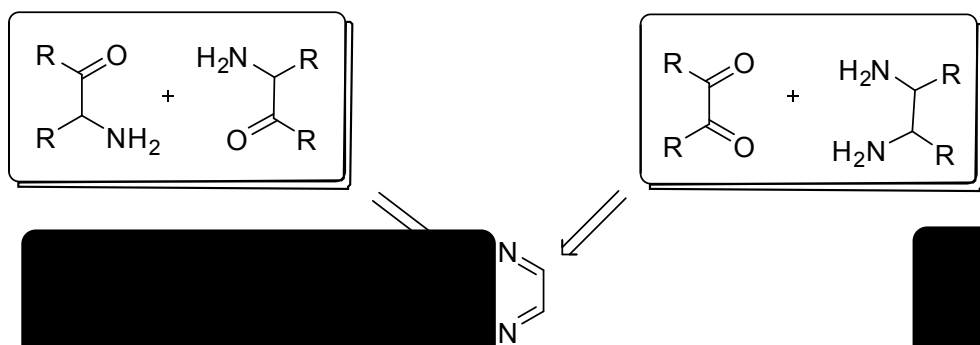


Синтез на основе 3-этоксикарбоилоизоцианата и первичных аминов

Нуклеофильное присоединение первичных аминов к изоцианатной группе 3-этоксикарбоилоизоцианата с последующим замыканием цикла в результате внутримолекулярного замещения этоксигруппы приводит к образованию пиридинового цикла.

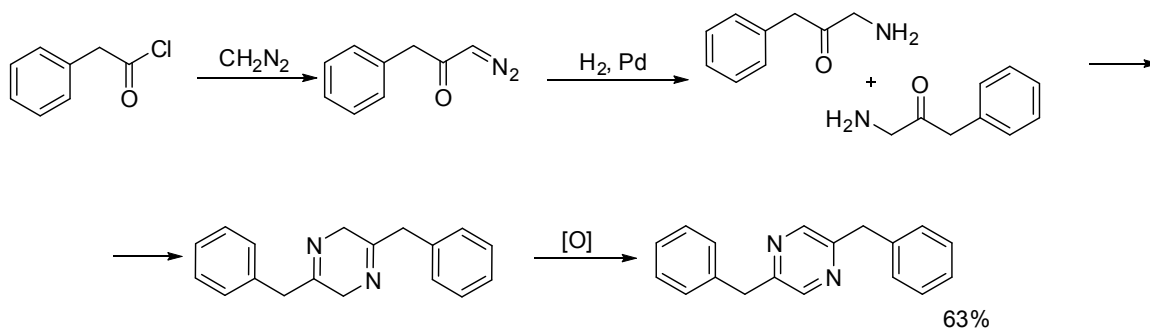


3.3. Синтез пиразинов

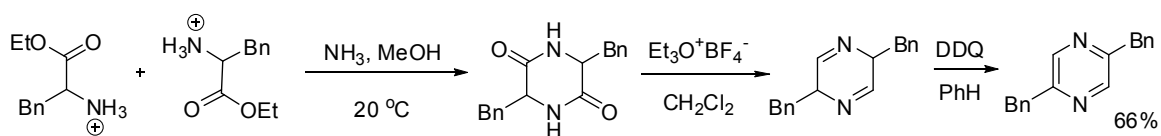


Синтез на основе реакции самоконденсации 2-аминокетонов

Симметрично замещенные пиразины можно получить в результате самопроизвольно происходящей самоконденсации 2-аминокетонов и 2-аминоальдегидов с последующим окислением продукта. В связи с тем что 2-аминокарбонильные соединения лабильны, они стабильны только в виде солей. Поэтому их обычно получают *in situ* при восстановлении 2-диазо-, 2-оксимино- или 2-азидокетонов.

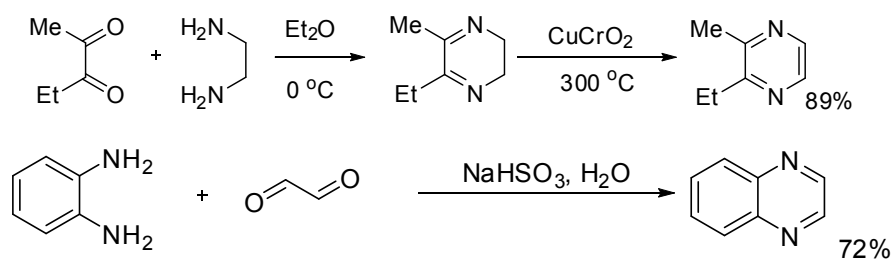


Вместо 2-аминокетонов удобны в синтетическом плане гидрохлориды эфиров α -аминокислот, которые под действием основания конденсируются в соответствующие пиазин-2,5-дионы.

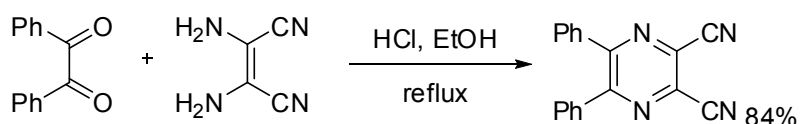


Синтез на основе 1,3-дикарбонильных соединений и 1,2-диаминов

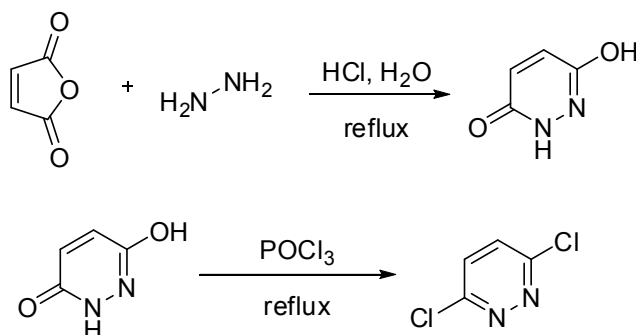
1,2-Дикарбонильные соединения вступают в реакцию конденсации с 1,2-диаминами с образованием цикла. При необходимости полученные частично ненасыщенные продукты конденсации могут быть окислены в соответствующие ароматические структуры.



Использование 1,2-этилендиаминов позволяет сразу получать полностью ароматические пиазины.



Лабораторная работа 6 Синтез 3,6-дихлорпиридазина

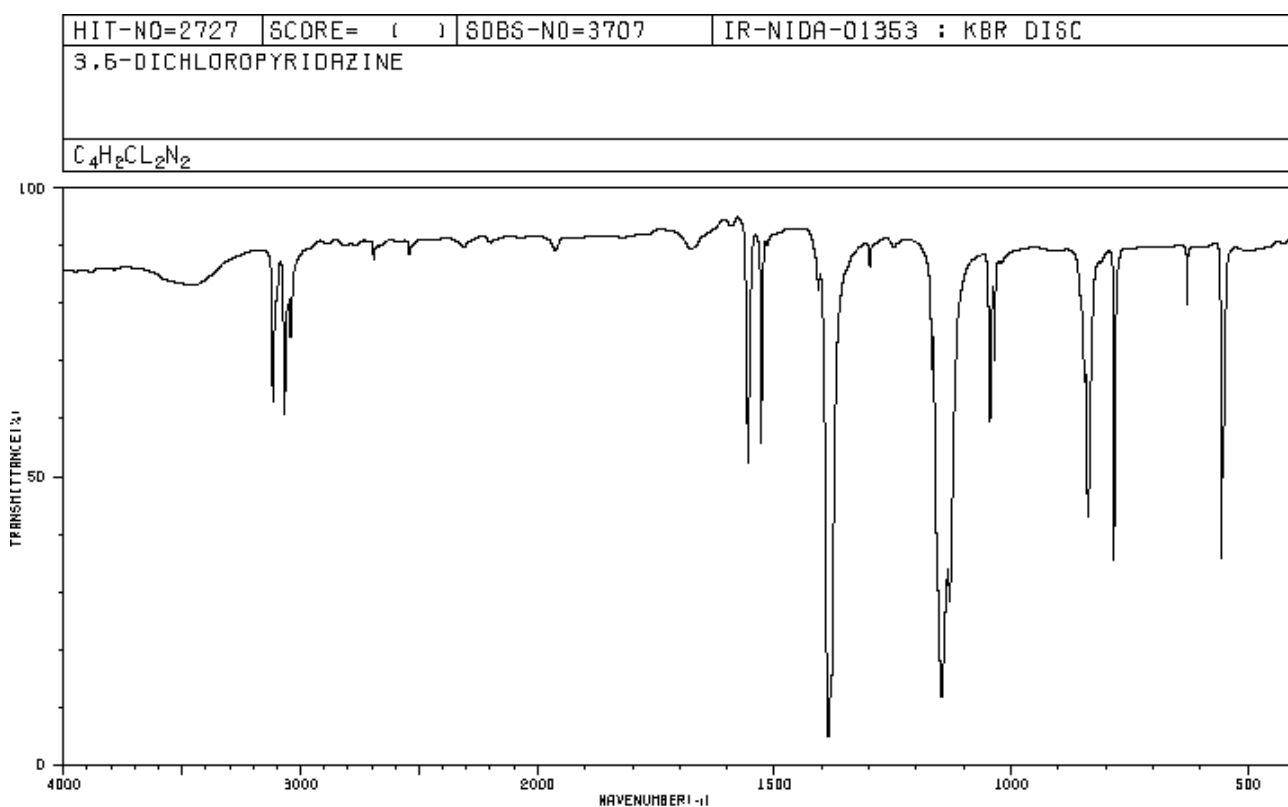


Стадия 1

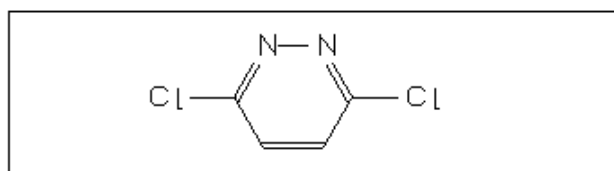
К кипящему раствору 15.1 г дигидрохлорида гидразина в 100 мл воды в один приём добавляют 13.7 г малеинового ангидрида. Полученный раствор кипятят в течение 3 часов. Затем раствор упаривают вдвое и охлаждают. Выпавший продукт отфильтровывают и сушат в течение 12 часов при 60 °С.

Стадия 2

Смесь 5 г гидразида малеинового ангидрида и 40 мл хлорокси фосфора кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем остывшую смесь выливают на 250 г измельченного льда и нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до слабощелочной реакции. Выпавшее светло-коричневое вещество отфильтровывают и сушат на воздухе до следующего занятия. После полученное соединение кипятят в течение 20 минут с 80 мл хлороформа и фильтруют в холодном виде. Хлороформ испаряют. Получают твердый кристаллический продукт.

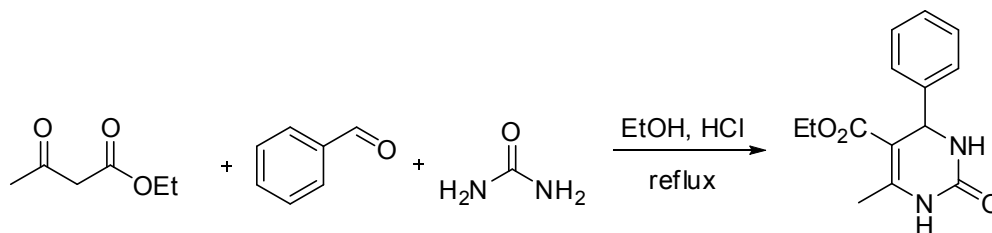


3117	60	2310	86	1387	4	1036	68
3102	77	1968	86	1299	84	846	64
3068	56	1952	86	1249	86	837	42
3052	77	1677	86	1168	86	783	34
3042	72	1556	50	1148	11	628	77
2892	84	1528	59	1130	27	556	35
2641	84	1408	78	1046	67		



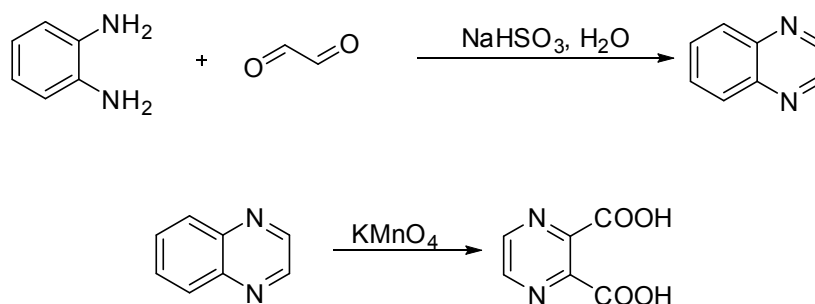
Лабораторная работа 7 Синтез этилового эфира

6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты



Раствор, содержащий 2.6 г ацетоуксусного эфира, 2.12 г бензойного альдегида, 1.8 г мочевины и 2 мл концентрированной кислоты в 40 мл спирта кипятят в течение 3 часов. После горячую смесь выливают на 100 г измельченного льда и перемешивают в течение 20 минут. Затем осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Лабораторная работа 8 Синтез пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты



Стадия 1

18 мл глиоксали прибавляют к раствору 20.9 г гидросульфита натрия в 100 мл воды. Смесь нагревают до 70 °С, после чего её приливают к раствору 10.8 г *орто*-фенилендиамина в 150 мл горячей воды, выдерживают 15 минут, охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают раствором карбоната натрия (45 г в 100 мл воды). Продукт реакции экстрагируют диэтиловым эфиром (3 раза по 50 мл). Объединенные эфирные вытяжки сушат сульфатом магния и после отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Хиноксалин перегоняется в виде почти бесцветной жидкости с температурой кипения 109–111 °С (12 мм рт. ст.), которая затвердевает при охлаждении с образованием напоминающих лёд кристаллов.

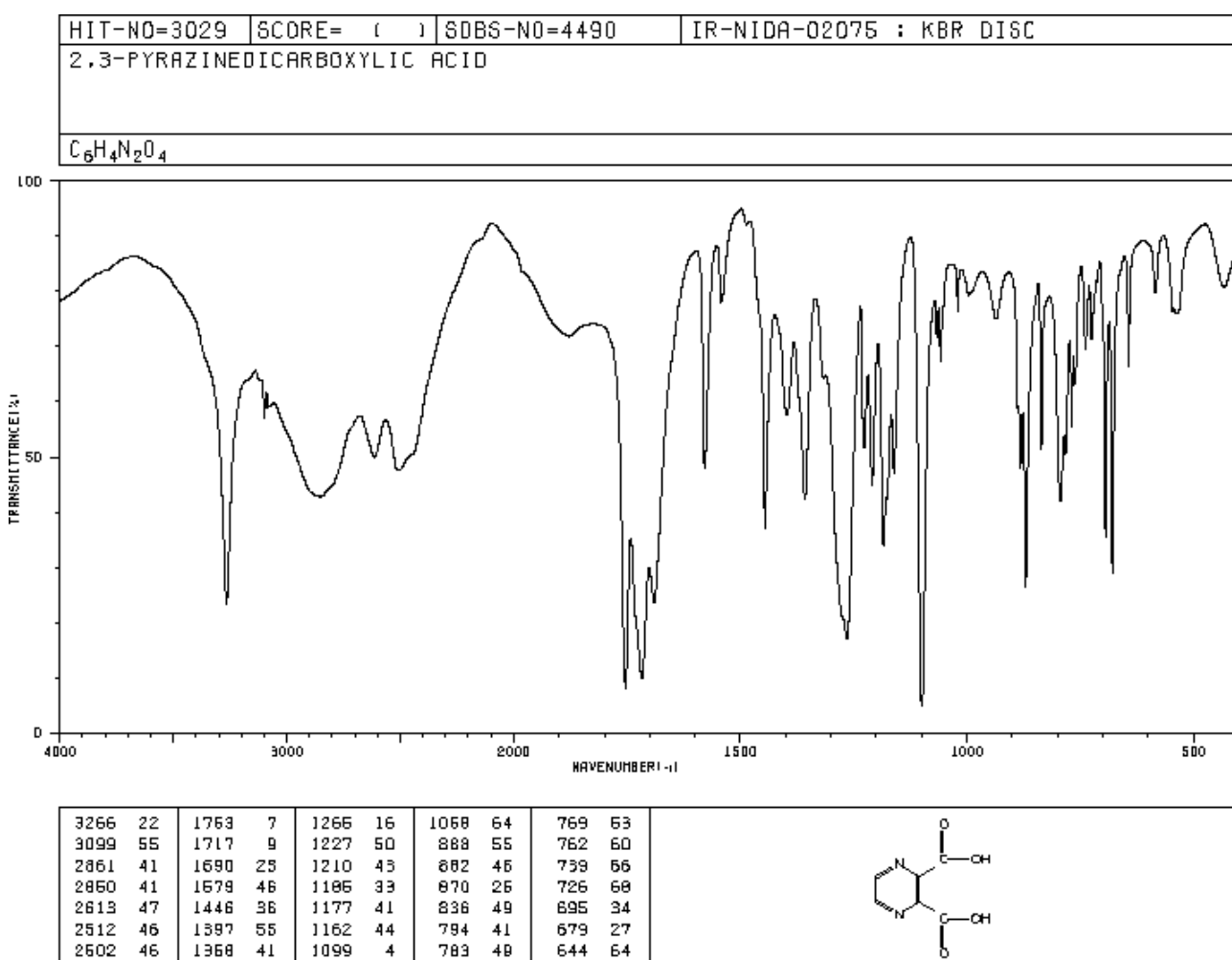
Стадия 2

В трёхгорлой круглодонной литровой колбе, снабженной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, суспендируют 7.25 г хиноксалина в 200 мл воды. Суспензию нагревают до 90 °С и при хорошем перемешивании прикапывают тёплый раствор 52.5 г перманганата калия в 450 мл воды. Скорость добавления перманганата регулируют таким образом, чтобы смесь все время кипела. После прибавления всего количества окислителя, на что требуется около 45 минут, смесь перемешивают еще 15 минут, затем слегка охлаждают и фильтруют через воронку Бюхнера. Диоксид марганца тщательно

промывают на фильтре кипящей дистиллированной водой (100 мл), объединенные водные фильтраты упаривают до объема примерно 150 мл. Раствор аккуратно подкисляют концентрированной соляной кислотой (приблизительно 27.5 мл) и упаривают досуха. Остаток растирают и оставляют сушиться на воздухе.

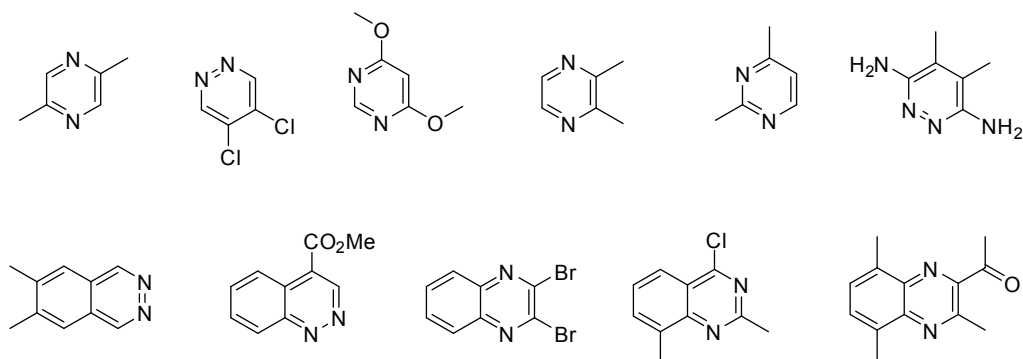
Для отделения неорганических примесей полученный продукт кипятят 15 минут в колбе с обратным холодильником со 100 мл ацетона и 8 мл воды. Охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, осадок на фильтре промывают холодным ацетоном (25 мл). Объединенные фильтраты досуха выпаривают, получают сырой продукт в виде коричневой массы.

Пиразин-2,3-дикарбоновую кислоту очищают перекристаллизацией из воды (1,5 мл на 1 г сырого продукта) с применением активированного угля (1 г). Получают светло-коричневые кристаллы, которые сушат в сушильном шкафу 3 часа при 105 °С.

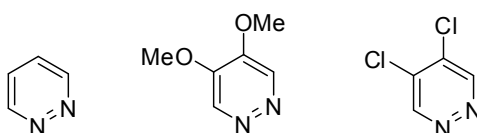


Вопросы и задания

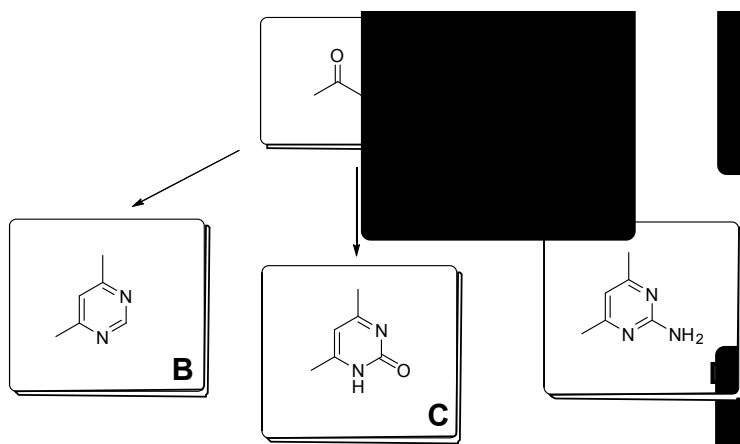
1. Дайте название нижеприведенным соединениям в соответствии с правилами ИЮПАК.



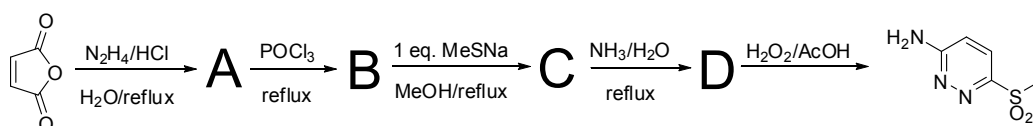
2. Расположите нижеприведенные соединения в порядке увеличения их основности.



3. Сравните пиридазин и пиридин в реакциях электрофильного замещения.
 4. Сравните пиримидин и пиридин в реакциях электрофильного замещения.
 5. Сравните пиразин и пиридин в реакциях электрофильного замещения.
 6. Как исходя из соединения А можно получить соединения В, С и D? Изобразите уравнения реакций.



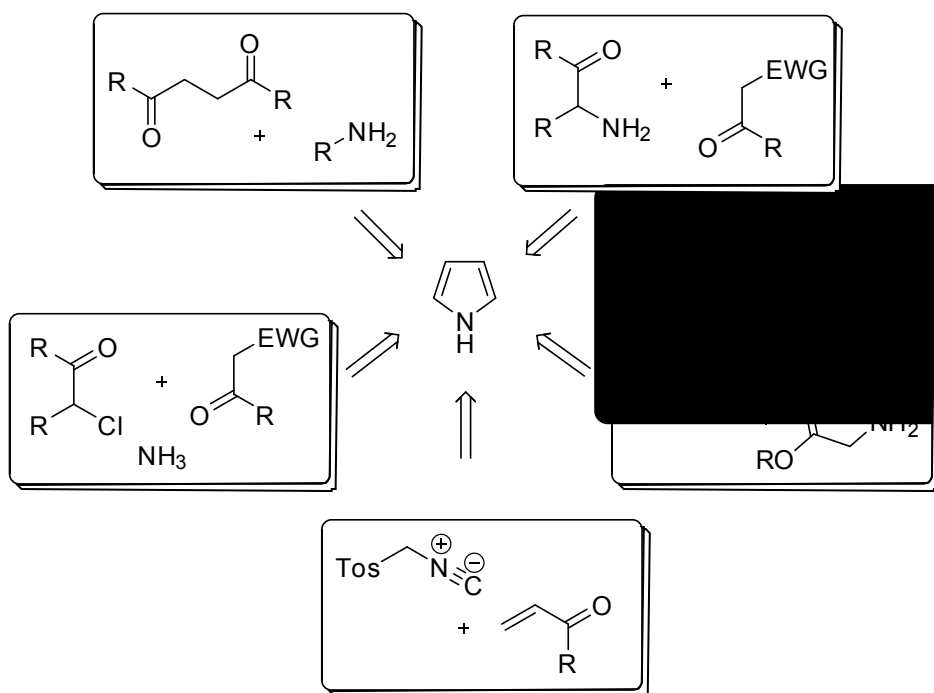
7. Опишите неизвестные элементы в схеме превращений.



Раздел II СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Глава 4. СИНТЕЗ ПИРРОЛОВ

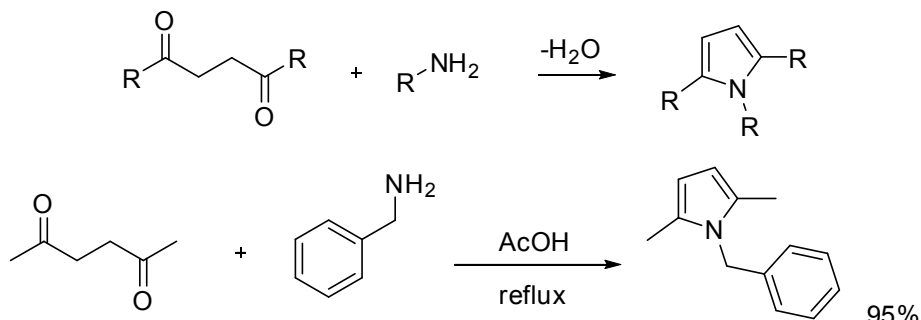
На данный момент среди наиболее популярных подходов к построению пиррольного цикла можно выделить подход, базирующийся на конденсации 1,4-дикарбонильных соединений с аммиаком или аминами, синтез пирролов на основе α -аминокарбонильных соединений и активированных кетонов, синтез на основе α -галогенкарбонильных соединений и активированных кетонов, синтез на основе конденсации 1,3-дикарбонильных эфиров с эфирами глицина.

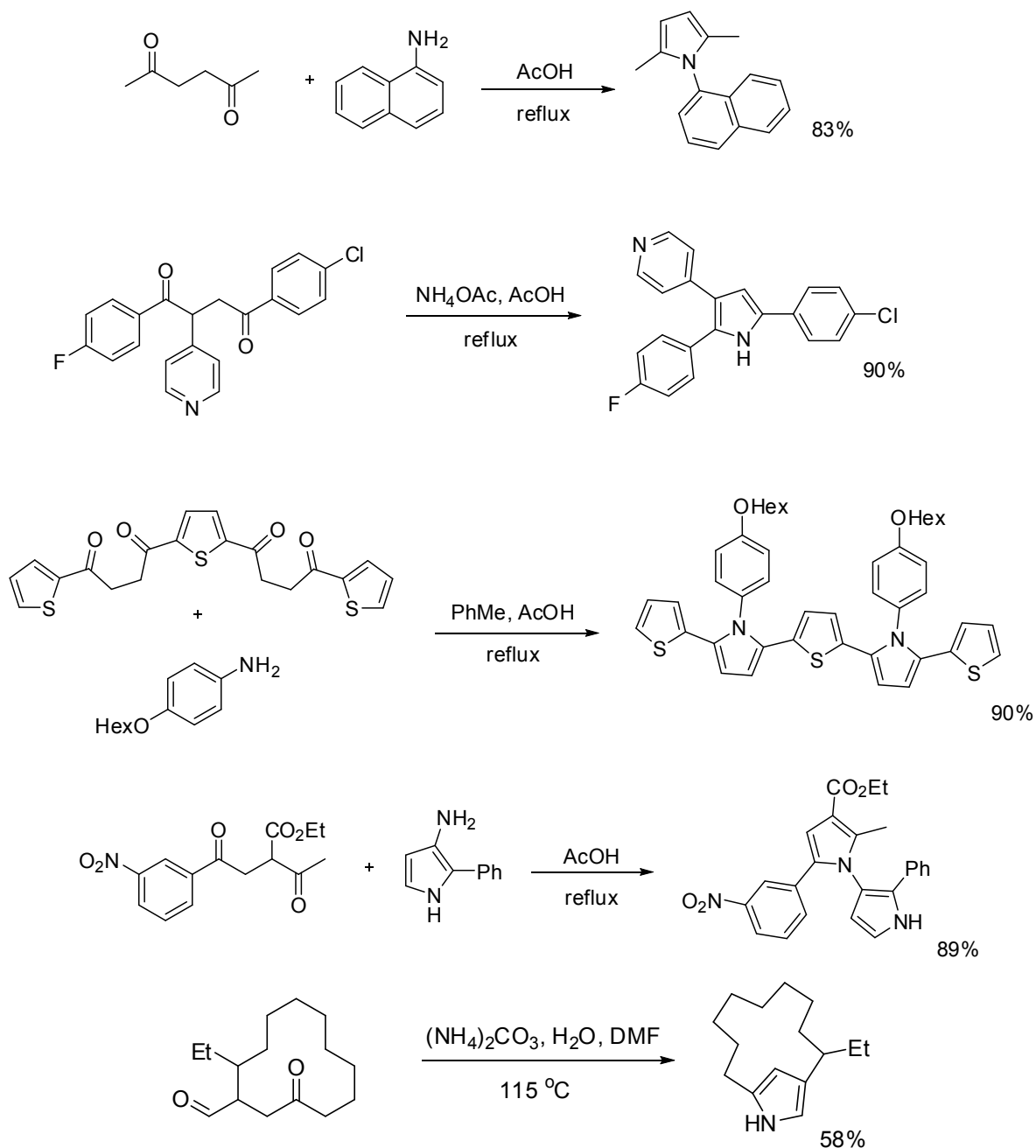


4.1. Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений и аммиака или первичных аминов

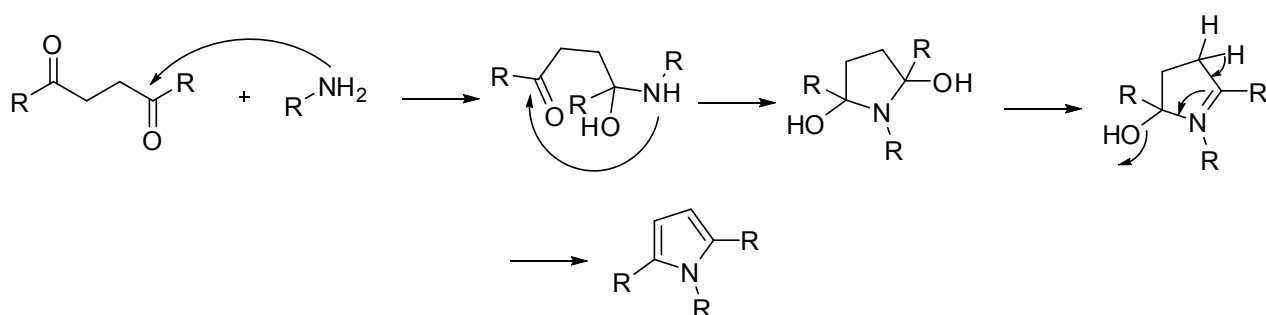
Синтез Пааля – Кнорра

Конденсация 1,4-дикарбонильных соединений с аммиаком или первичными аминами приводит к пиррольному циклу.

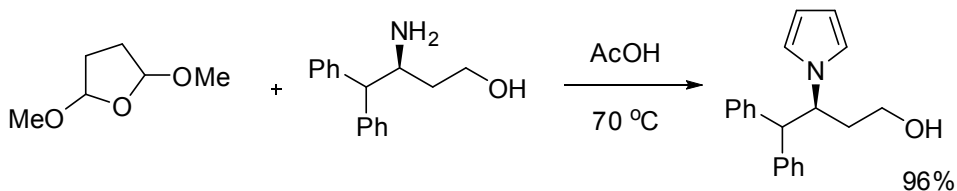
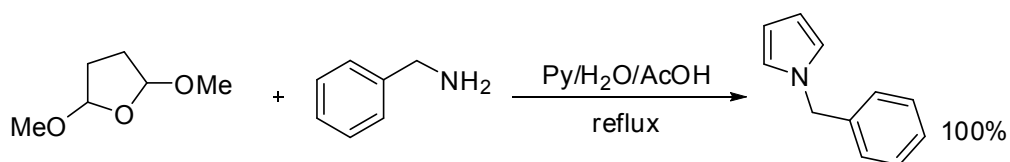




Реакция протекает по следующему механизму.



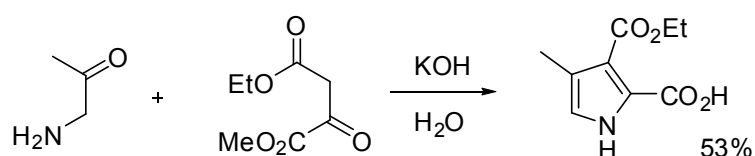
При необходимости получения пирролов, не содержащих заместителей при атомах углерода, используется циклический ацеталь янтарного диальдегида – 2,5-диметокситетрагидрофуран.



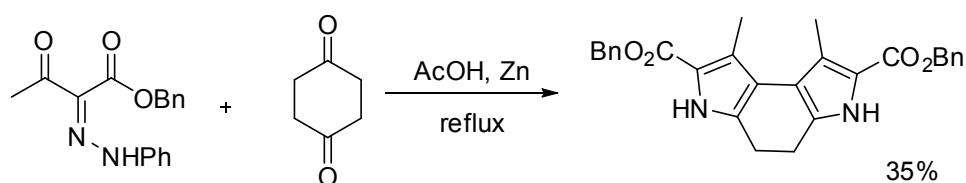
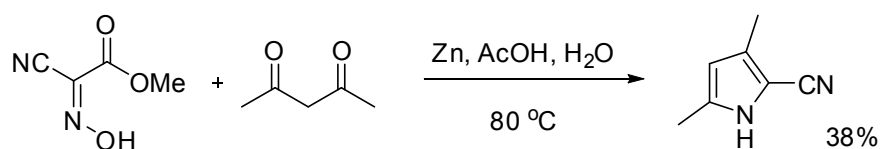
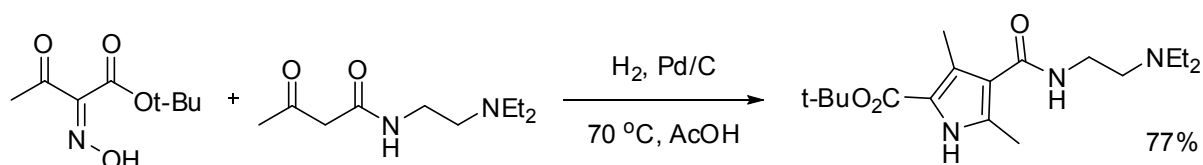
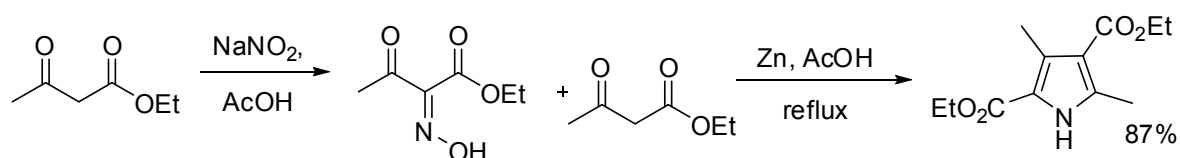
4.2. Синтез на основе α -аминокарбонильных соединений и активированных кетонов

Синтез Кнорра

Синтез Кнорра – широко используемый общий подход к синтезу различных производных пиррола – связан с применением двух компонентов: 1) α -аминокарбонильное соединение, которое поставляет в образующийся пиррольный цикл атом азота и атомы углерода C(2) и C(3); 2) кетон, содержащий в β -положении электрооакцепторную активирующую группу, поставляющий атомы C(4) и C(5).



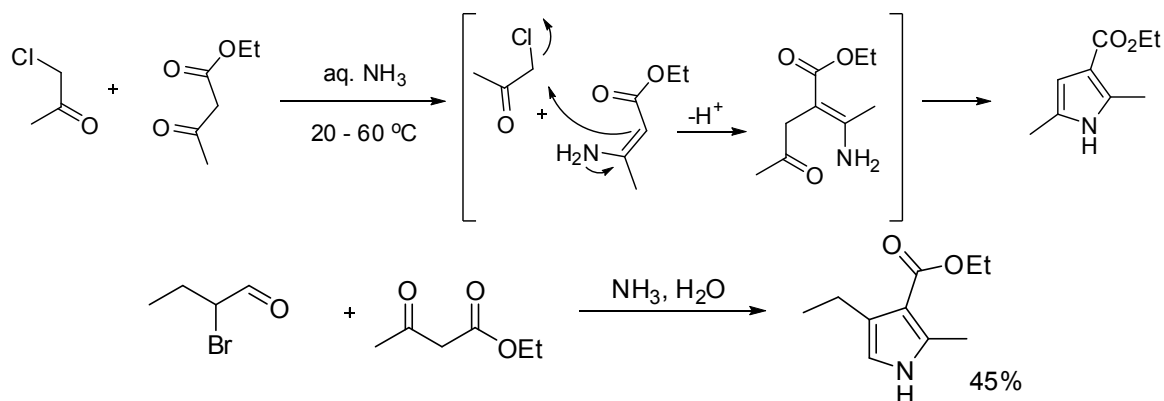
В классическом варианте синтеза Кнорра в качестве α -аминокарбонильной компоненты используется аминопроизводное другой карбонильной компоненты, которое получается восстановлением оксиминопроизводного *in situ*.



4.3. Синтез на основе α -галогенкарбонильных соединений и активированных кетонов

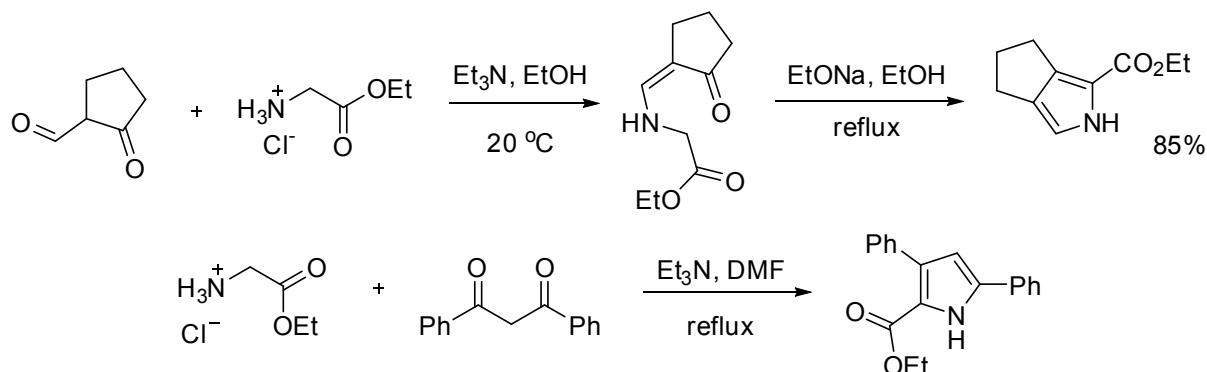
Синтез Ганча

Этот метод синтеза пирролов основан на взаимодействии α -галогенкарбонильных соединений и активированных кетонов. На первой стадии из соответствующего кетона, содержащего электроноакцепторный заместитель, и амина получается енамин, который в дальнейшем алкилируется α -галогенкарбонильным соединением.



4.4. Синтез на основе 1,3-дикарбонильных соединений и эфиров глицина

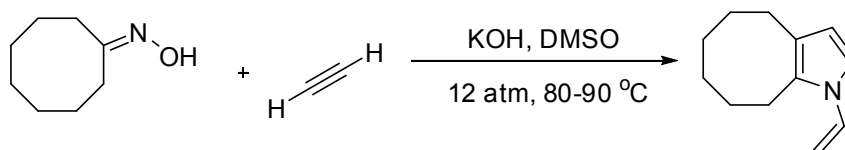
1,3-Дикарбонильные соединения и их синтетические эквиваленты при взаимодействии с эфирами глицина образуют соответствующие производные пиррола.



4.5. Синтез на основе оксимов и ацетилена

Реакция Трофимова

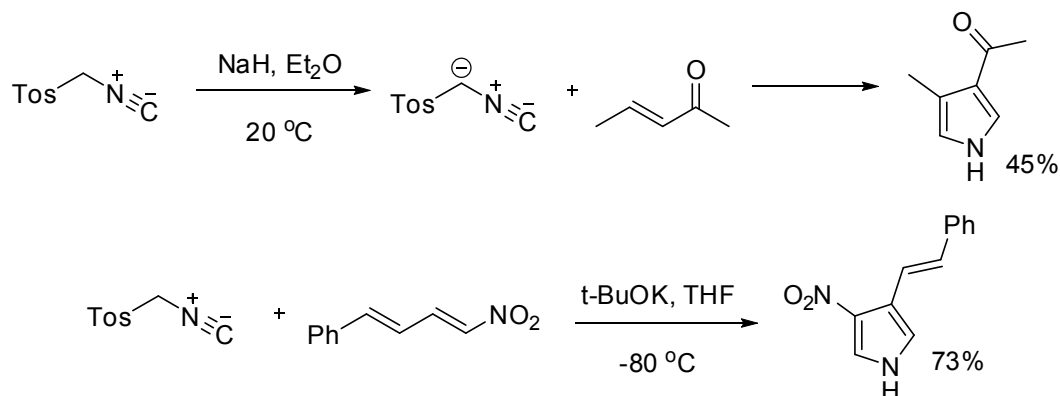
При взаимодействии оксимов кетонов с ацетиленом в суперщелочной среде (раствор гидроксида калия в диметилсульфоксиде) образуются *N*-винилпирролы.



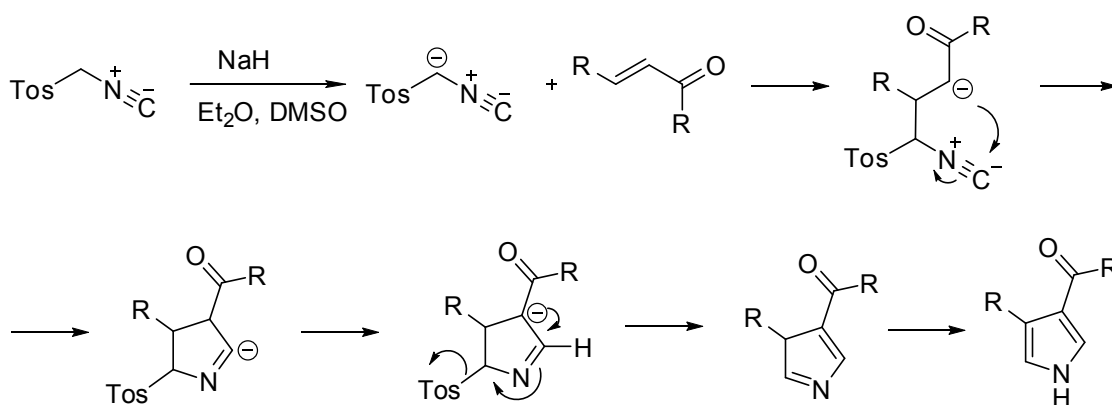
4.6. Синтез на основе тозилметилизотиоцианида и α,β -непредельных эфиров или кетонов и из изотиоцианоацетатов и α,β -непредельных нитросоединений

Синтез Ван Лейзена

Обработка тозилметилизотиоцианида основанием (гидрид натрия) приводит к образованию аниона, стабилизированного тозилатной группой. Полученный анион способен присоединяться по типу реакции Михаэля к α,β -ненасыщенным кетонам и эфирам непредельных кислот с образованием пиррольного цикла.

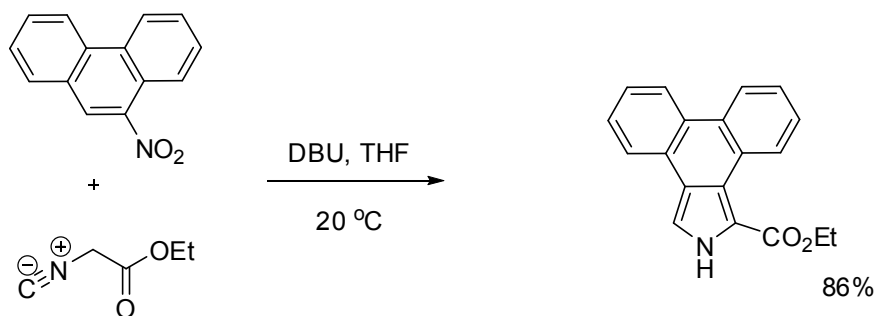


Механизм реакции выглядит следующим образом.



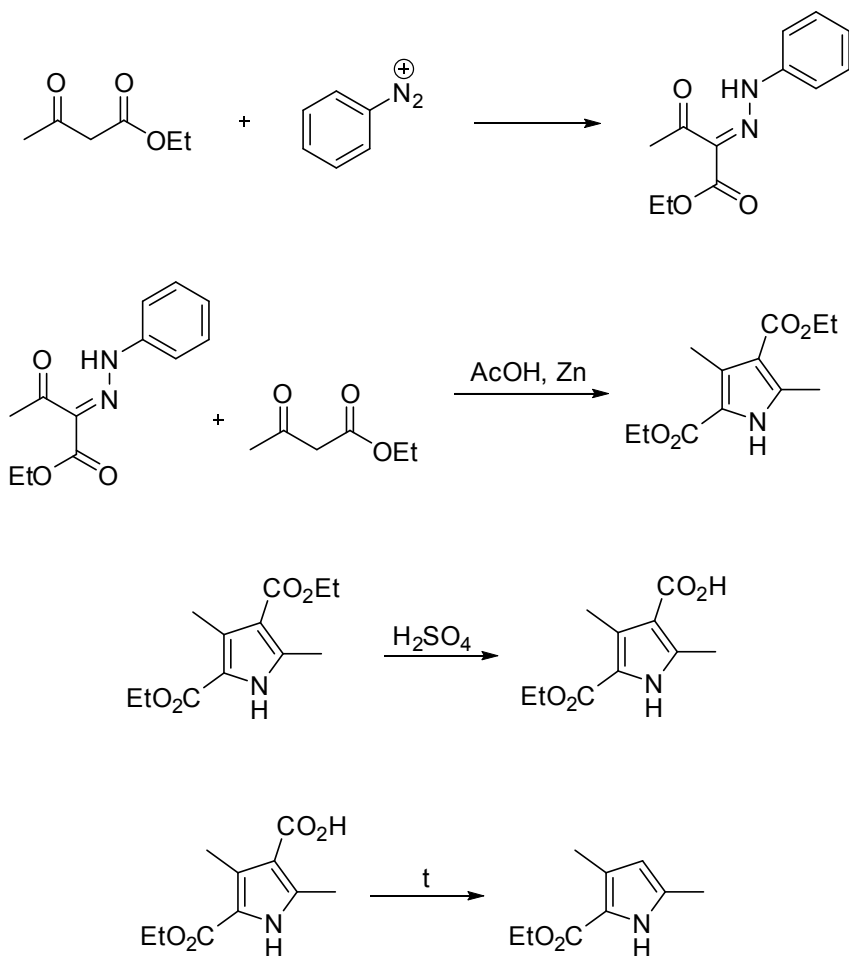
Синтез Бартона – Зарда

Этот метод основан на сопряженном присоединении аниона этилового эфира изотиоцианоксусной кислоты к α,β -непредельным нитросоединениям.



Лабораторная работа 9

Синтез этилового эфира 3,5-диметилпиррол-2-карбоновой кислоты



Часть 1

К раствору 18.6 г анилина в разбавленной соляной кислоте (67 мл концентрированной соляной кислоты, растворенной в 210 мл воды) прикапывают при 0 °С и энергичном перемешивании раствор 14.0 г нитрита натрия в 60 мл воды. Одновременно в стакане на 2 л смешивают растворы 91 г ацетата натрия в 160 мл воды и 26 г ацетоуксусного эфира в 320 мл этанола. Часть ацетата натрия при этом выпадает в осадок. К полученной суспензии медленно прикапывают при 10 °С раствор соли диазония; в конце добавления соли начинают выпадать желтые кристаллы гидразона. Для полноты осаждения добавляют к смеси 2 мл воды.

Реакционную смесь оставляют на 20 часов при комнатной температуре, затем отфильтровывают осадок, промывают его раствором этанола в воде (1:1) (2 раза по 35 мл) и высушивают на воздухе в течение ночи.

Часть 2

Смешивают 6.5 г ацетоуксусного эфира и 20 мл уксусной кислоты с 3 г цинковой пыли и нагревают до 80 °С. К реакционной смеси медленно прикапывают при перемешивании раствор 11.5 г фенилацетоуксусного эфира в 15 мл уксусной кислоты, что вызывает экзотермическую реакцию. Затем примерно в течение 20 минут добавляют маленькими порциями еще 10 г цинковой пыли. В конце добавления дают смеси нагреться до 90 °С, перемешивают 1 час при 90 °С и 30 минут – при 100 °С.

По охлаждении к реакционной смеси добавляют 50 мл воды и осадок тщательно отсасывают. Пиррольное производное извлекают из остатка на фильтре многократной экстракцией кипящим этанолом (промывают 6 раз по 30 мл). Экстракт упаривают на водяной бане досуха, а остаток перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (3:2).

Часть 3

Тщательно растирают 9.57 г диэфира, полученного в предыдущем опыте, и вносят маленькими порциями при перемешивании в 30 мл концентрированной серной кислоты. Температура в процессе прибавления поднимается до 40 °С, затем перемешивают еще 20 минут при 40 °С.

По охлаждении реакционную смесь осторожно выливают на 200 г колотого льда, выпавшую кислоту отфильтровывают и промывают ледяной водой до нейтральной реакции. Сырой продукт суспендируют в 100 мл воды и при перемешивании добавляют 20 %-ный гидроксид натрия до отчетливой щелочной реакции. При этом большая часть его переходит в раствор. Перемешивают еще 30 минут, фильтруют и из фильтрата осаждают пирролкарбоновую кислоту добавлением 1М серной кислоты. Осадок отфильтровывают, многократно промывают ледяной водой (4 раза по 30 мл), перекристаллизовывают из этанола и после высушивают в сушильном шкафу в течение 12 часов при 45 °С.

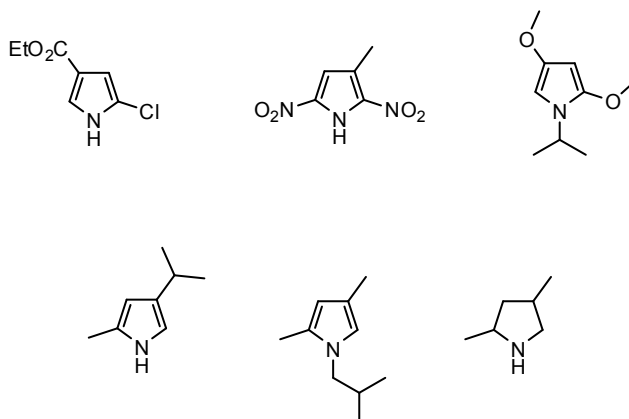
Часть 4

В круглодонной колбе емкостью 250 мл нагревают на песчаной бане примерно до 270 °С 4.22 г пирролкарбоновой кислоты, полученной в предыдущем опыте. В ходе нагревания выделяется диоксид углерода, а продукт декарбоксилирования «отгоняется», конденсируясь на стенках колбы в виде бесцветных капель. По достижении 280 °С (примерно через 10 минут) реакционную смесь можно охладить, причем «дистиллят» затвердевает в виде бесцветных игл.

Содержимое колбы растворяют в хлористом метиле и хроматографируют на силикагеле (150 г).

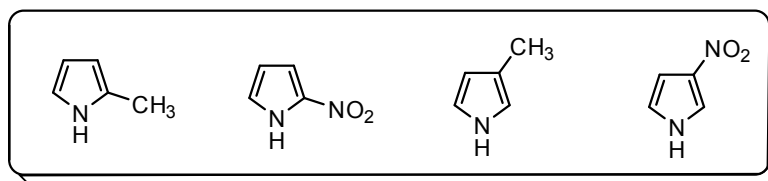
Вопросы и задания

1. Дайте названия нижеприведенным соединениям по систематической номенклатуре ИЮПАК.

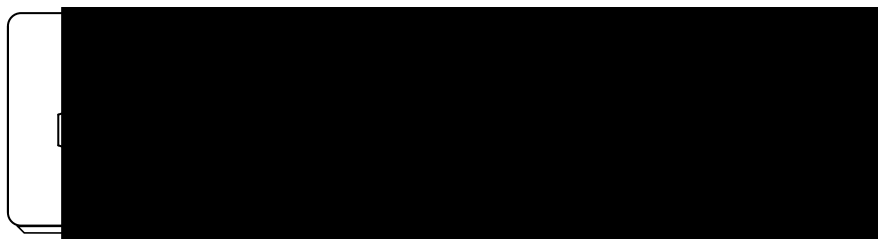


2. Что можно сказать о реакционной способности пиррола в реакциях с электрофильными и нуклеофильными частицами?

3. На нижеприведенной схеме обозначьте положения(е) кольца буквой М, куда будет реализоваться мажорная атака, и буквой m – минорная электрофильной частицей.

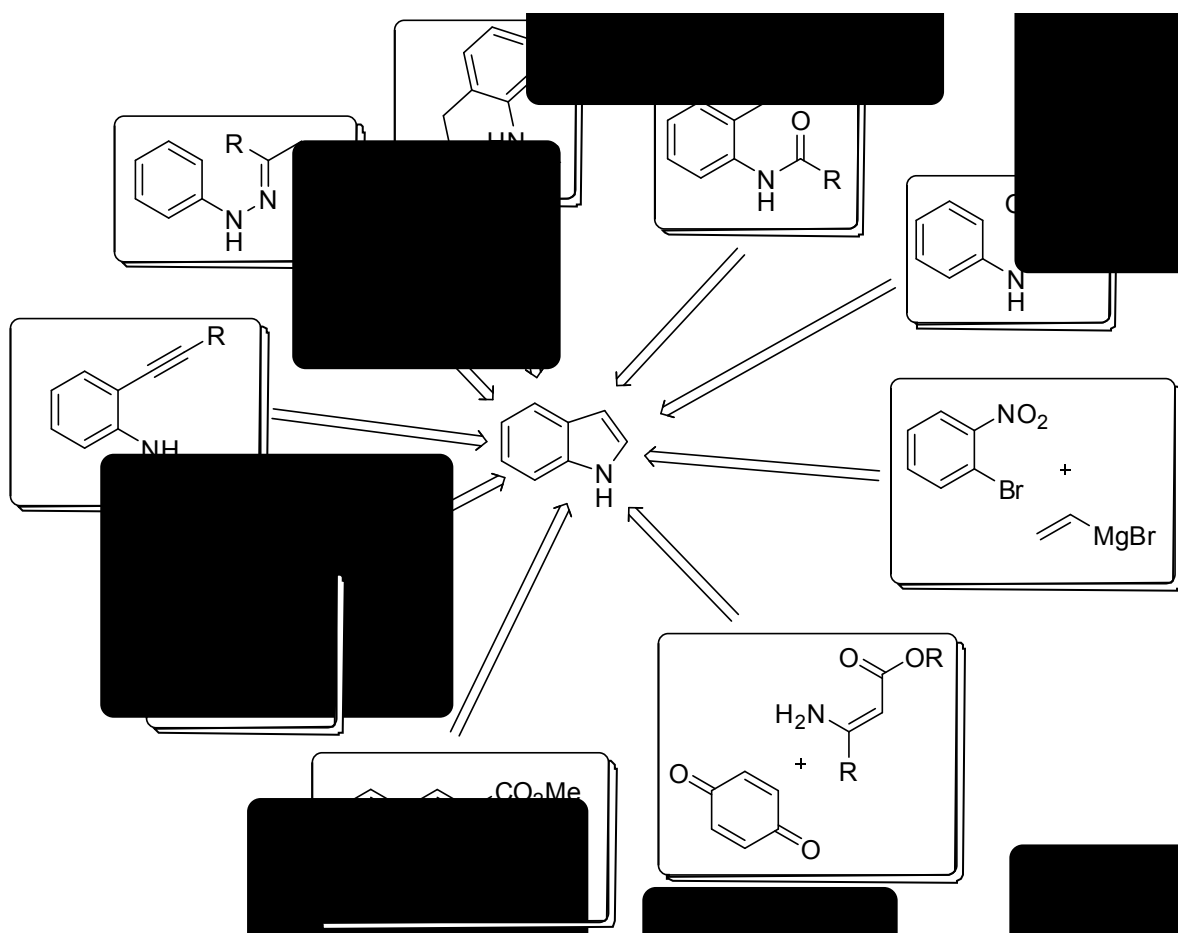


4. Каким образом нитруются пирролы? Каковы условия реакции? Приведите примеры.
5. Каким образом галогенируются пирролы? Каковы условия реакции? Приведите примеры.
6. Каким образом ацилируются пирролы? Каковы условия реакции? Приведите примеры.
7. Каким образом алкилируются пирролы? Каковы условия реакции?
8. Каким образом реагируют пирролы с альдегидами и кетонами? Каковы условия реакции? Приведите примеры.
9. Каким образом реагируют пирролы с солями диазония? Каковы условия реакции? Приведите примеры.
10. В чем заключается способ получения пирролов по методу Пааля – Кнорра? Приведите пример.
11. В чем заключается способ получения пирролов по методу Кнорра? Приведите пример.
12. В чем заключается способ получения пирролов по методу Ганча? Приведите пример.
13. В чем заключается способ получения пирролов по методу Ван Лёйзена? Приведите пример.
14. В чем заключается способ получения пирролов по методу Трофимова? Приведите пример.
15. Изобразите продукты реакций на нижеприведенной схеме превращений.



Глава 5. СИНТЕЗ ИНДОЛОВ

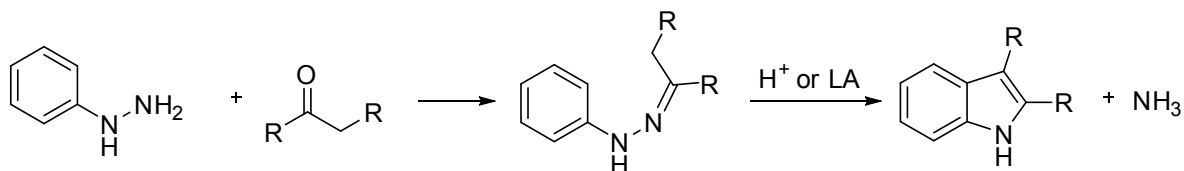
Индол как структурный элемент является наиболее распространенной гетероциклической системой в природе, поэтому на данный момент существует множество методов построения индольной системы. В этой главе мы остановимся на классических и хорошо зарекомендовавших себя методах.



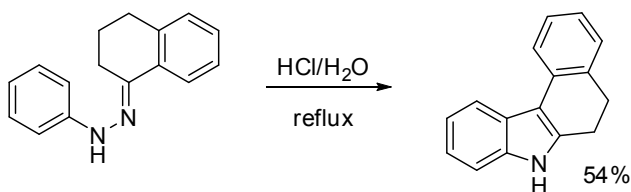
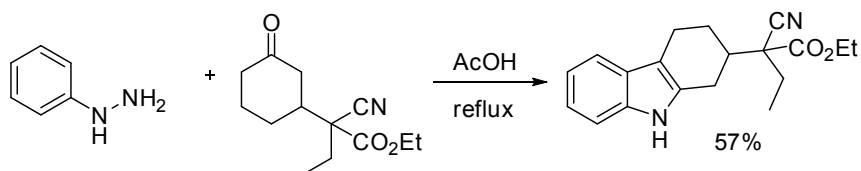
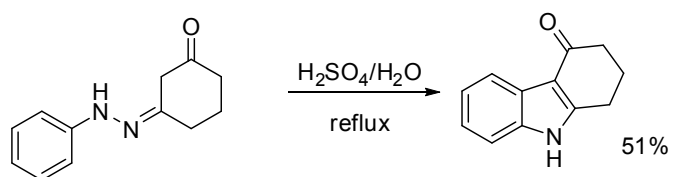
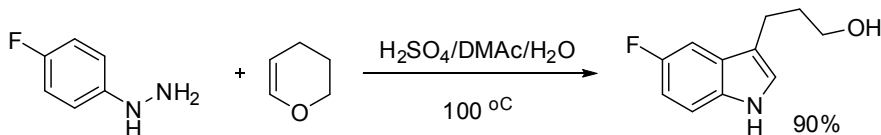
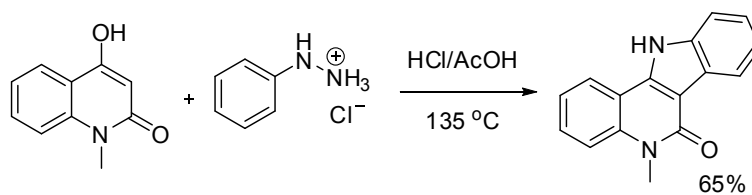
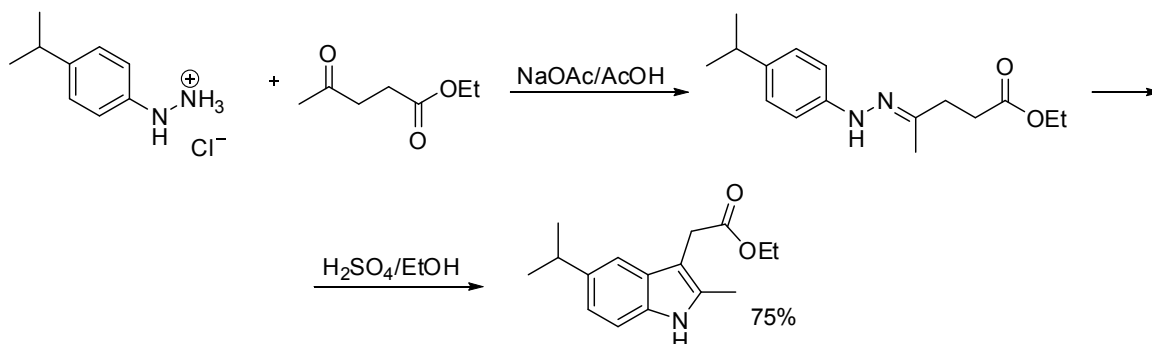
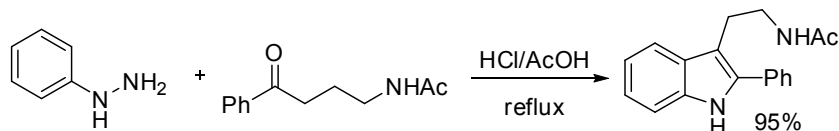
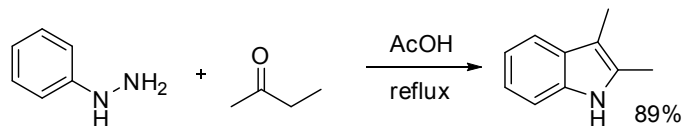
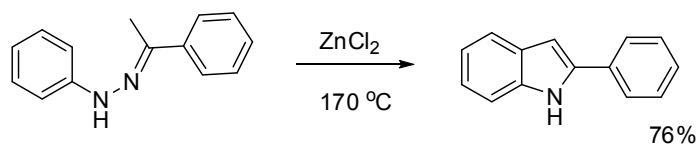
5.1. Синтез на основе фенилгидразонов альдегидов и кетонов

Синтез Фишера

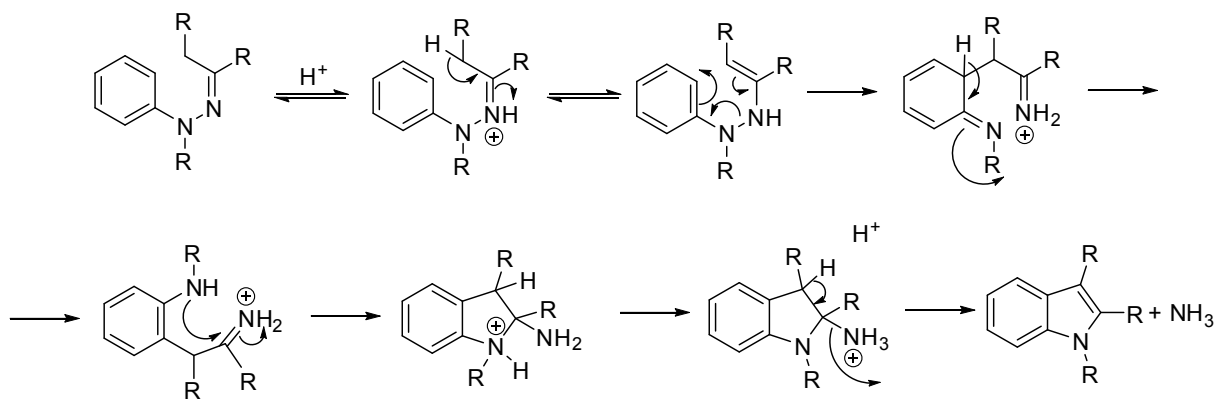
Синтез Фишера, впервые описанный в 1883 году, является одним из старейших и хорошо зарекомендовавших себя методов получения индолов. Суть метода заключается в катализируемой кислотой (протонная кислота или кислота Льюиса) перегруппировке фенилгидразонов, сопровождающейся отщеплением аммиака. Очень часто реакцию Фишера можно осуществить путём непосредственного нагревания фенилгидразина и карбонильного соединения в уксусной кислоте.



Под влиянием электронодонных заместителей в бензольном кольце гидразона скорость реакции увеличивается, тогда как электроноакцепторные заместители замедляют процесс. При наличии электроноакцепторных заместителей в мета-положении к атому азота образуются примерно в равном соотношении 4- и 6-замещенные индолы. Наличие электронодонных заместителей, ориентированных подобным образом, позволяет получать главным образом 6-замещенные индолы.

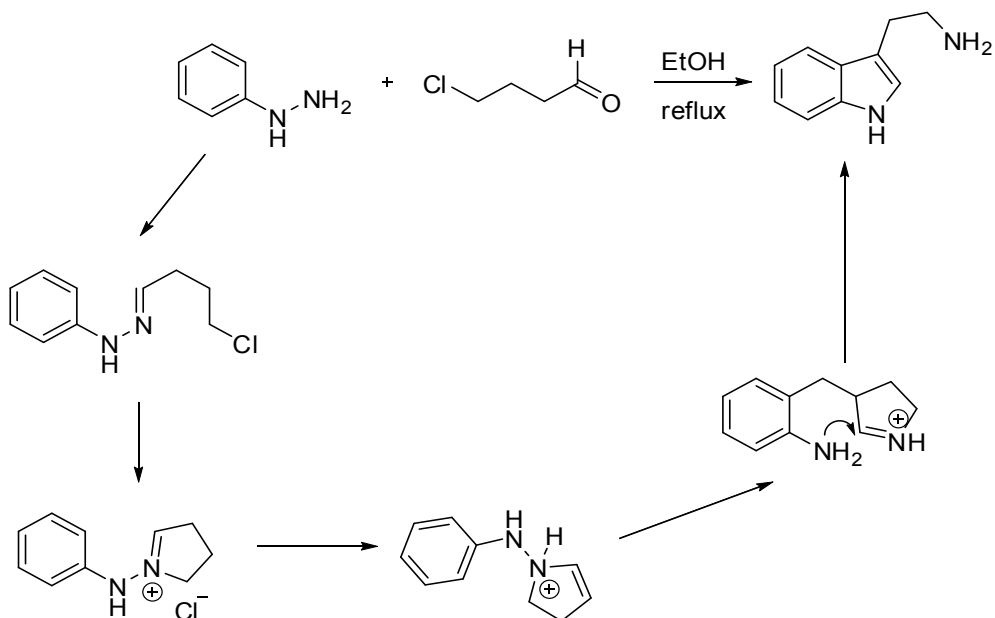


Реакция Фишера протекает по следующему механизму.



Синтез Грандберга

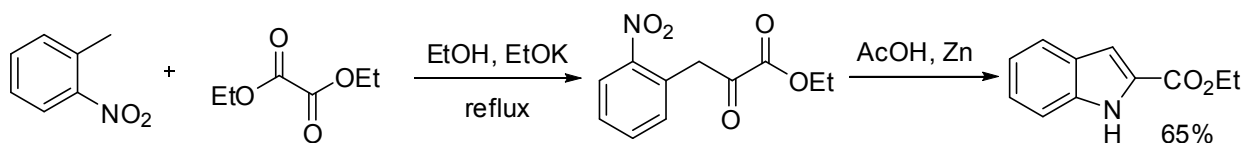
По сути, синтез Грандберга можно считать вариацией синтеза Фишера. Метод заключается в обработке соответствующего фенилгидразина 4-хлорбутаналем, что позволяет получать триптамины.

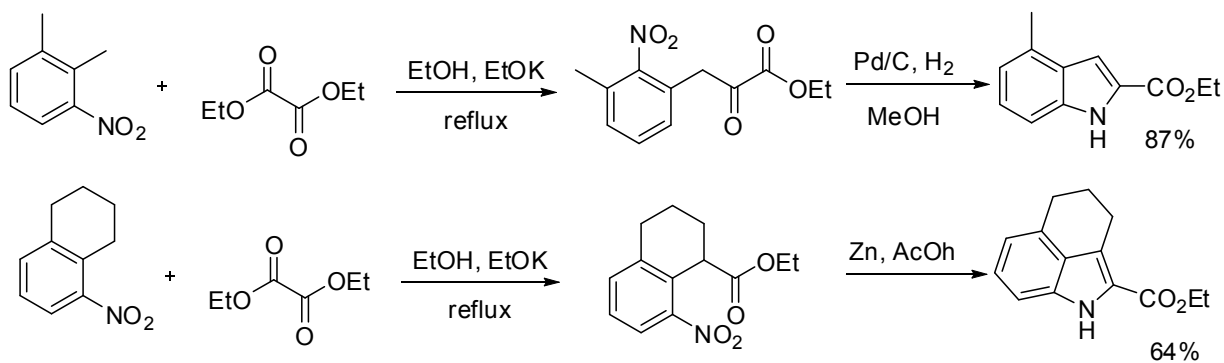


5.2. Синтез на основе *орто*-(2-оксоалкил)анилинов

Синтез Рейсера

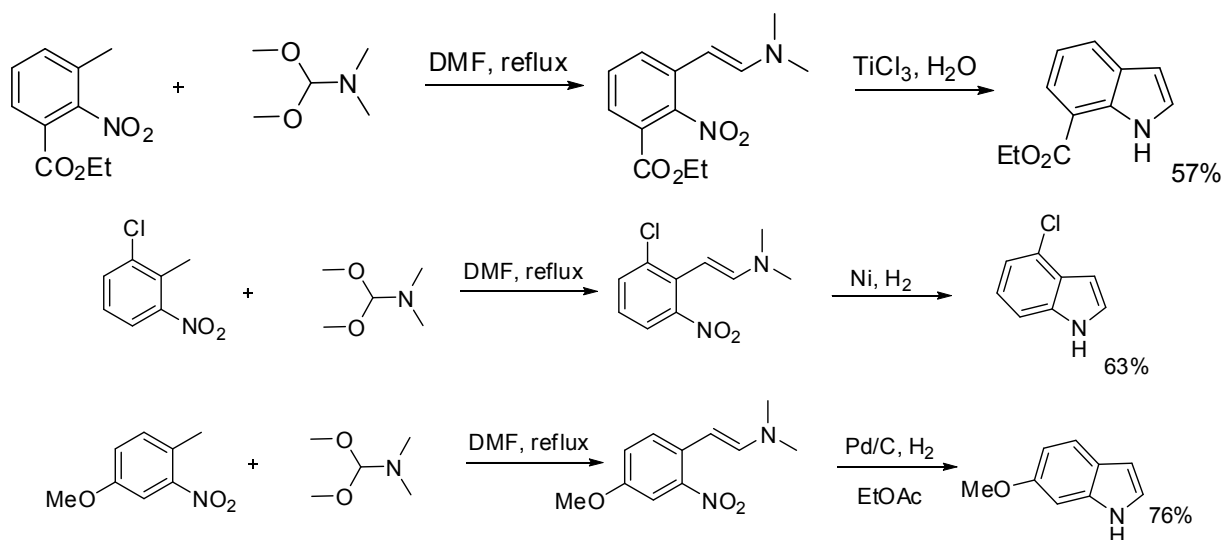
В 1897 году Рейсерт показал, что конденсация *орто*-нитротолуола с диэтиловым эфиром шавелевой кислоты приводит к этиловому эфиру 3-(*орто*-нитрофенил)пировиноградной кислоты, который при обработке цинком в уксусной кислоте дает соответствующий индол.





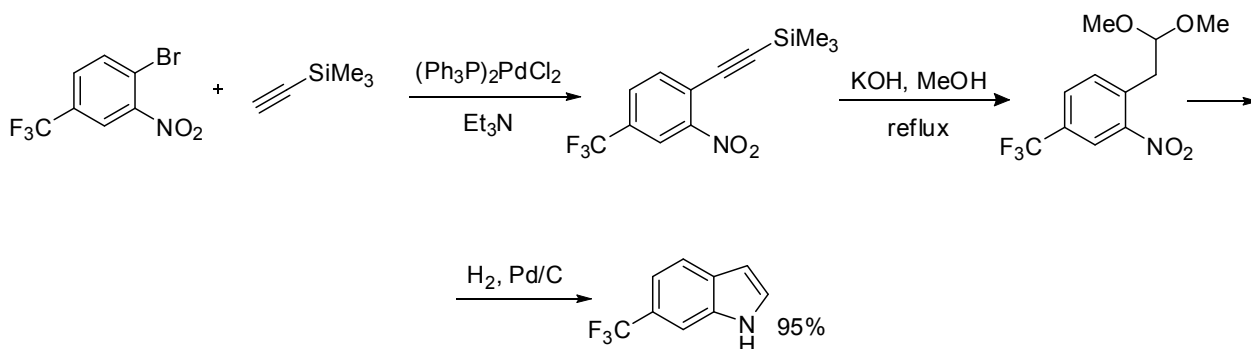
Синтез Леймгрубера – Бачо

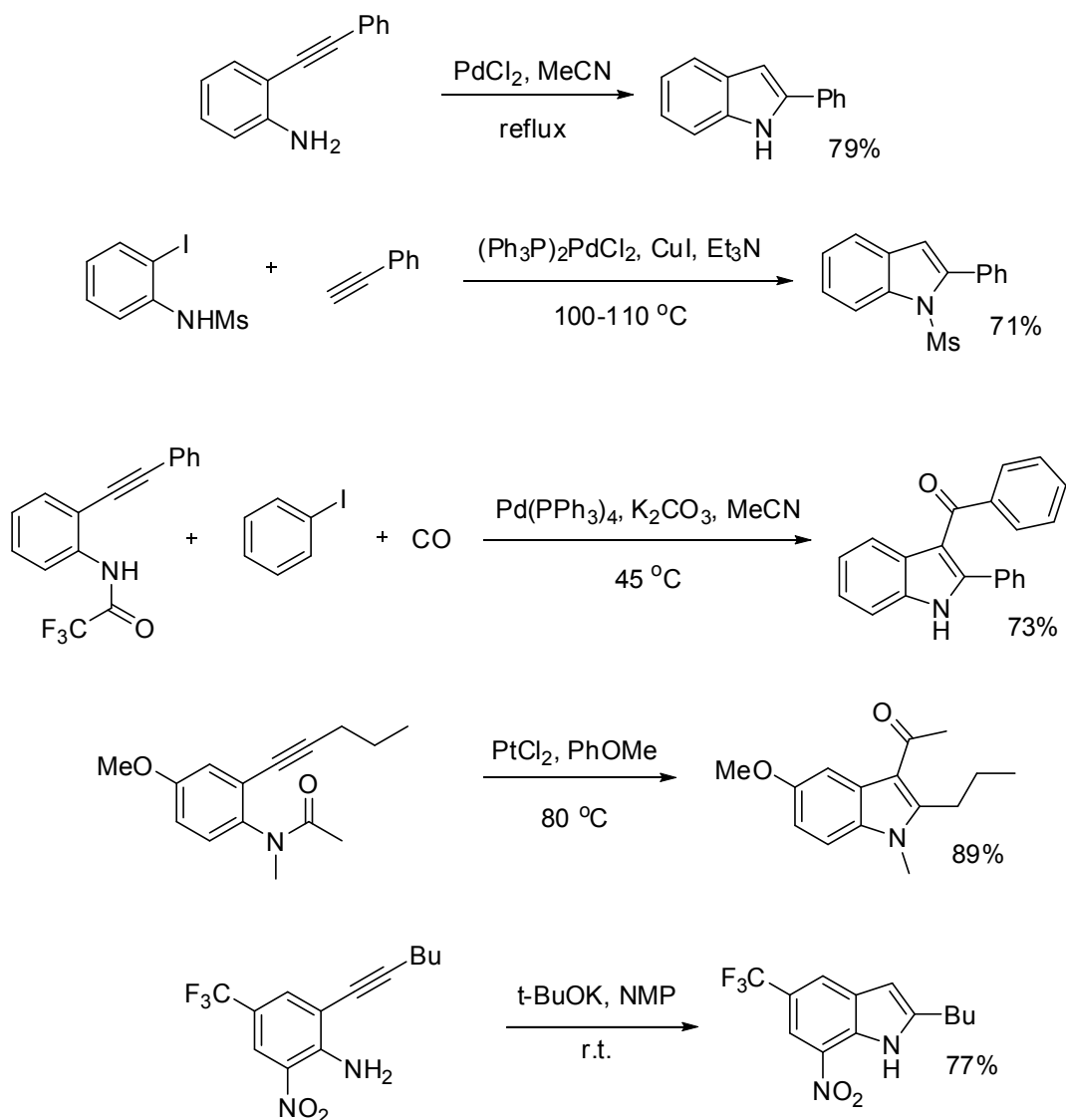
На данный момент этот метод является наиболее широко используемым из современных методов получения индолов. Синтез Леймгрубера – Бачо аналогично синтезу Рейсера основан на кислотности метильных групп в орто-положении по отношению к ароматической нитрогруппе. Соответствующее нитро-производное конденсируется с горячим диметилацеталем диметилформаида (DMFDMA), что приводит к енамину, а последующее восстановление нитрогруппы, обычно проводимое в кислых средах, позволяет напрямую получать индолы, незамещенные в пятичленном цикле.



5.3. Синтез на основе орто-алкинилариламинов

Циклизацию орто-алкинилариламинов можно осуществить различными методами; исходные алкинилариламины получают палладий-катализируемыми реакциями сочетания (чаще всего по реакции Соногаширы).

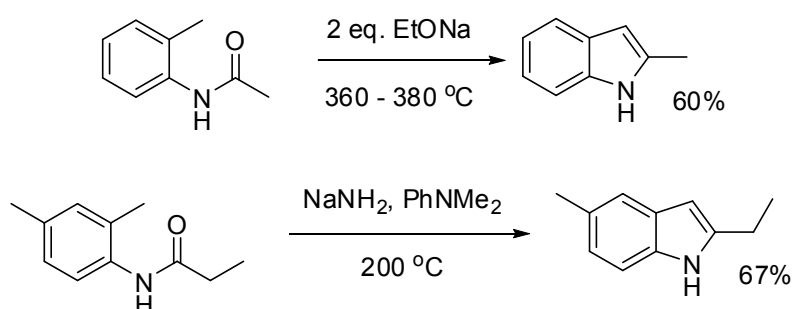


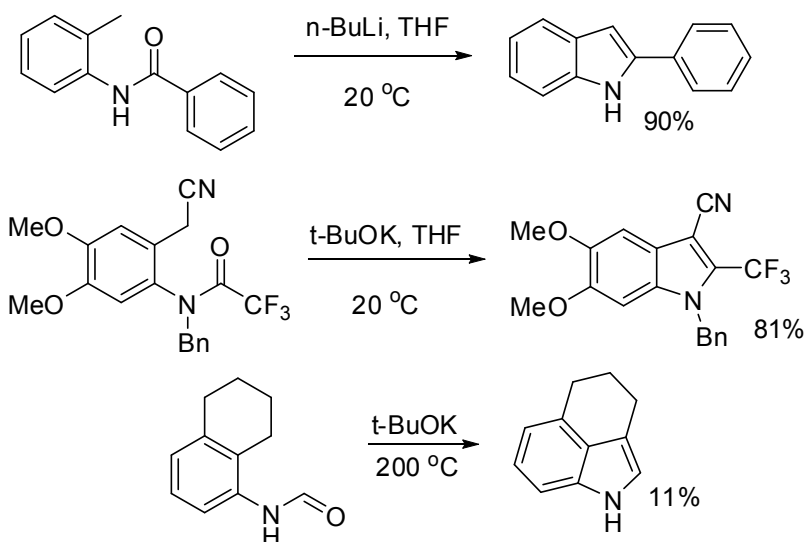


5.4. Синтез на основе *орто*-толуидинов

Синтез Маделунга

В 1912 году Маделунг сообщил, что нагревание *орто*-ацетотолуидина, а также *орто*-бензотолуидина с двумя эквивалентами этилата натрия при температуре 360–380 °C приводит к 2-метил- или 2-фенилиндолу. Но, несмотря на «жесткость» условий классического синтеза Маделунга, на данный момент этот метод имеет важное практическое значение, так как использование вместо алкоксидов алкиллитиевых производных позволяет проводить эту реакцию в очень мягких условиях.

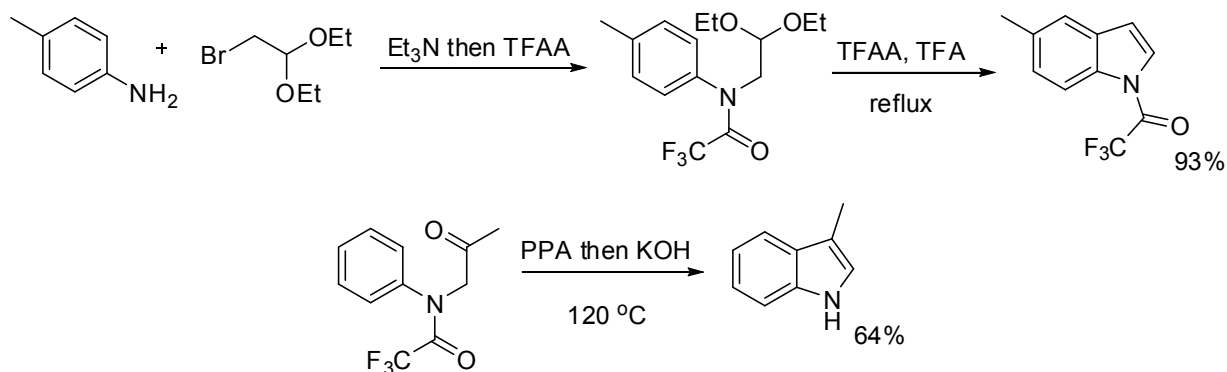




5.5. Синтез на основе α -ариламинокарбонильных соединений

Синтез Бишлера

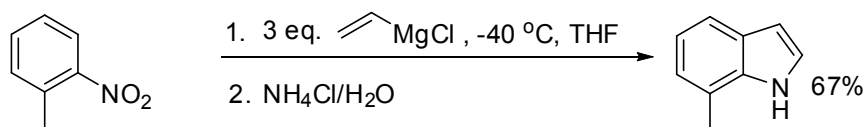
Первоначально этот метод представлял собой обработку кислотой в жестких условиях α -ариламинокетонов (получаемых из 2-галогенкетонов и ариламина) для осуществления электрофильной атаки по ароматическому кольцу, но в этих условиях часто получалась смесь продуктов. В настоящее время известно, что N-ацилированные α -ариламинокетоны могут циклизироваться в гораздо более мягких условиях и в противоположность более ранним работам таким методом можно получать даже незамещенные в пятичленном цикле индолы.

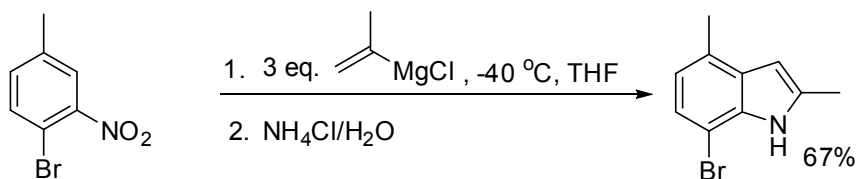
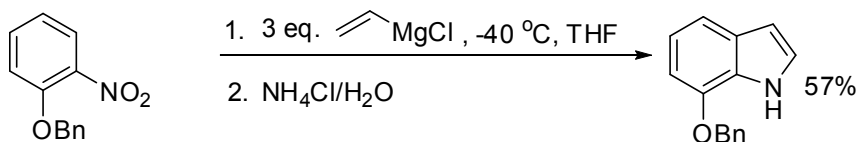


5.6. Синтез на основе *орто*-замещенных нитроаренов

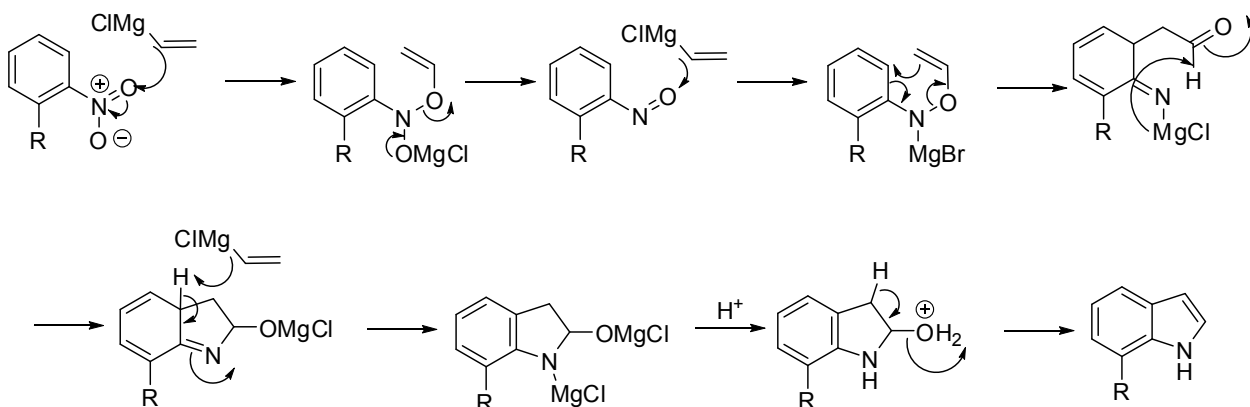
Синтез Бартоли

Достаточно необычный на первый взгляд, но очень интересный синтез индолы, описанный Бартоли в 1989 году, заключается в обработке *орто*-замещенного нитроарена 3 эквивалентами винилмагнийхлорида при пониженной температуре в среде тетрагидрофурана.





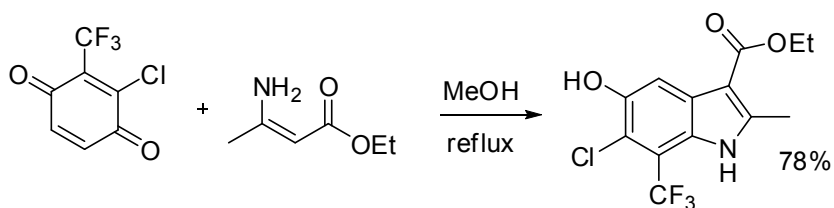
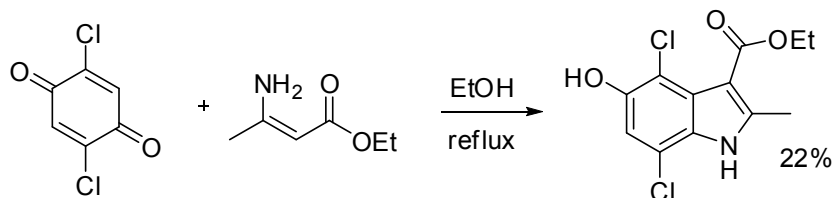
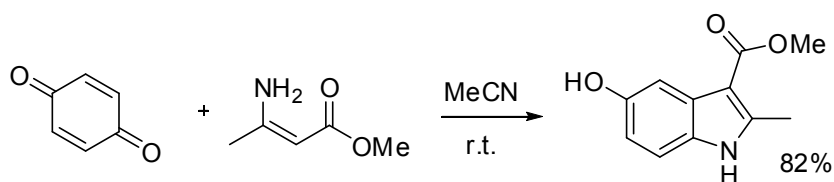
Предположительно реакция идет по следующему механизму.



5.7. Синтез на основе енаминов и *пара*-хинонов

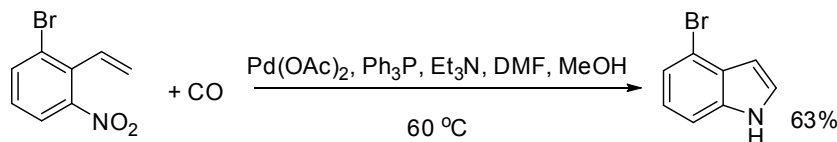
Синтез Неницеску

Получение индолов по Неницеску заключается в кипячении енамина и бензохинона в подходящем растворителе (Me₂CO, MeOH, AcOH, MeCN). Примечательная особенность данной реакции заключается в том, что она используется для получения производных 4-гидроксииндола.

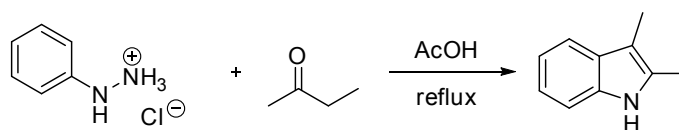


5.8. Синтез на основе орто-нитростиролов

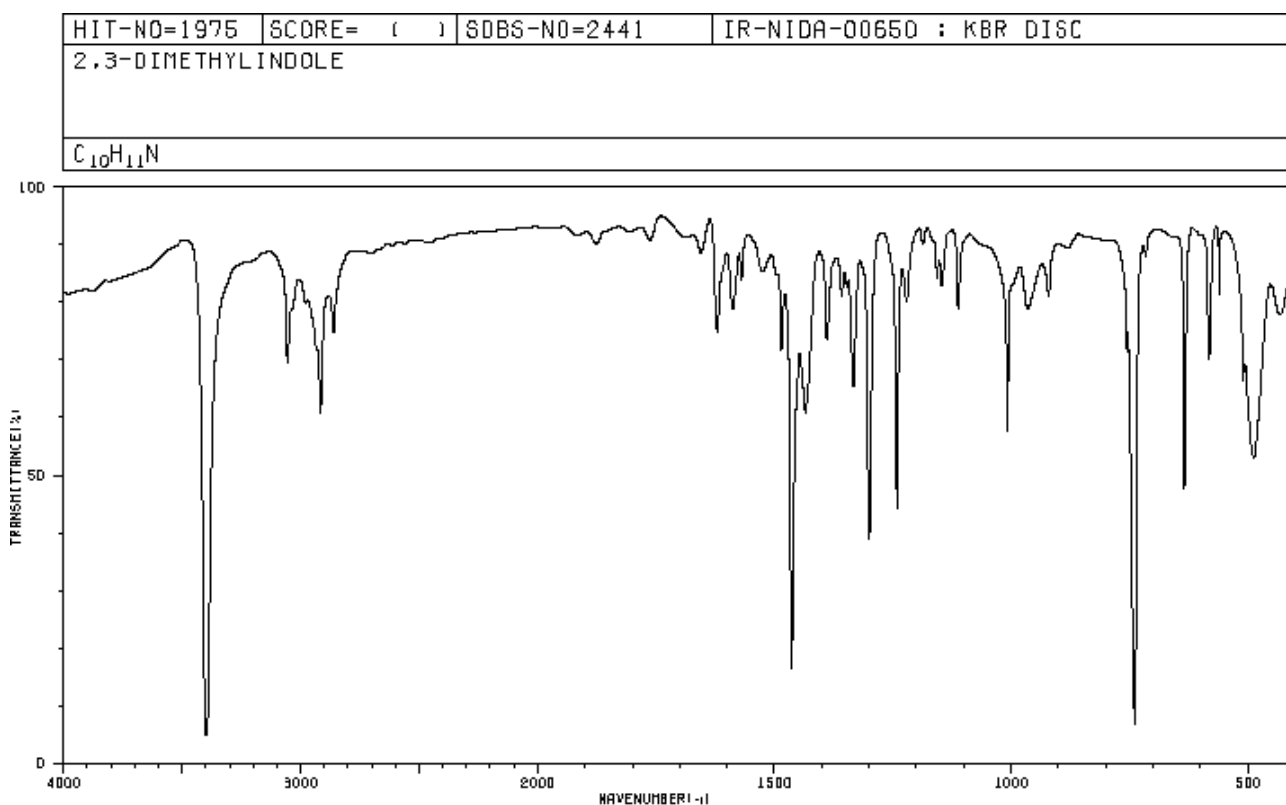
Орто-нитростиролы являются достаточно доступным классом соединений. В катализируемом палладием процессе, механизм которого до сих пор остается до конца невыясненным, очень эффективная циклизация с образованием индолов происходит в одной колбе, но не в одну стадию.



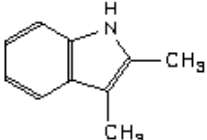
Лабораторная работа 10 Синтез 2,3-диметилиндола



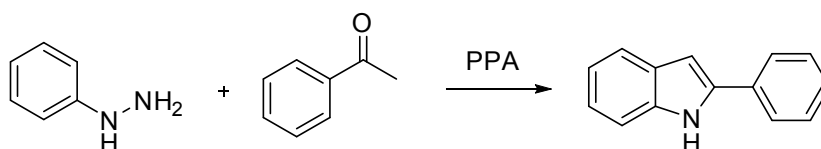
В трехгорлую колбу с обратным холодильником и термометром помещают 4.5 г метилэтилкетона, 25 мл ледяной уксусной кислоты и 7.5 г солянокислого фенилгидразина и нагревают до 90 °С. Через 15–20 минут смесь саморазогревается и вскипает. После того как самопроизвольное вскипание прекращается, нагревают еще 30 минут при 90 °С. Смесь охлаждают, выливают на лед (75 г), отфильтровывают, осадок промывают на фильтре 125 мл воды, растворяют в 75 мл эфира. Эфирный раствор промывают 20 мл 10 %-ной соляной кислоты, двумя порциями по 20 мл 5 %-ного гидроксида натрия и двумя порциями воды по 20 мл. Эфирный экстракт высушивают безводным сульфатом натрия, эфир отгоняют на роторном испарителе.



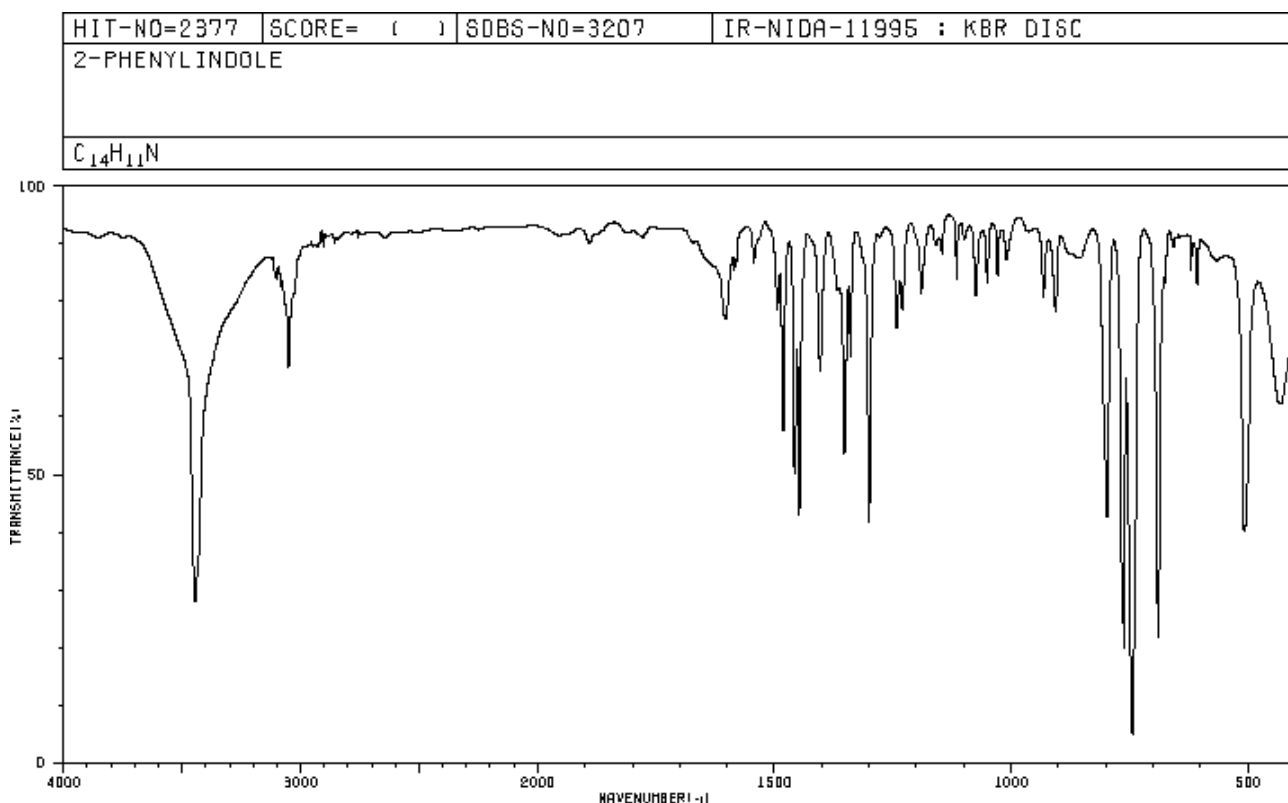
3398	4	1621	72	1390	70	1157	81	739	6
3055	66	1589	77	1358	77	1148	79	635	47
3038	77	1570	81	1348	79	1112	77	583	68
2932	70	1526	81	1334	82	1008	66	661	79
2916	58	1485	68	1300	37	965	77	510	64
2861	72	1454	16	1241	42	921	79	488	52
1655	84	1435	68	1221	77	766	68	432	74



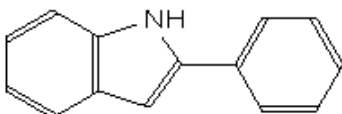
Лабораторная работа 11 Синтез 2-фенилиндола



В маленькую широкогорлую колбу Эрленмейера к смеси 6 г ацетофенона и 6 г фенилгидразина прибавляют 20 г полифосфорной кислоты. Перемешивая термометром, смесь медленно нагревают, пока не заметят резкого повышения температуры, вызванного началом реакции. Теперь температуру поддерживают в пределах 175–190 °С, охлаждая колбу при необходимости на кипящей водяной бане. После окончания реакции дают смеси охладиться и разбавляют 50 мл холодной воды. Экстрагируют эфиром раствор, высушивают безводным сульфатом натрия и растворитель отгоняют. Остаток очищают перекристаллизацией из этанола.

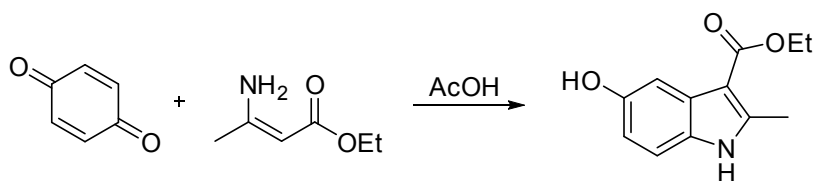


3446	26	1482	66	1243	72	932	77	744	4
3101	81	1456	49	1231	77	906	74	690	21
3050	86	1448	42	1190	79	857	84	676	79
3028	79	1404	66	1116	81	861	84	621	81
1604	74	1353	52	1075	79	856	84	608	79
1585	81	1339	68	1050	79	798	41	507	38
1494	77	1301	38	1029	81	763	18	432	60

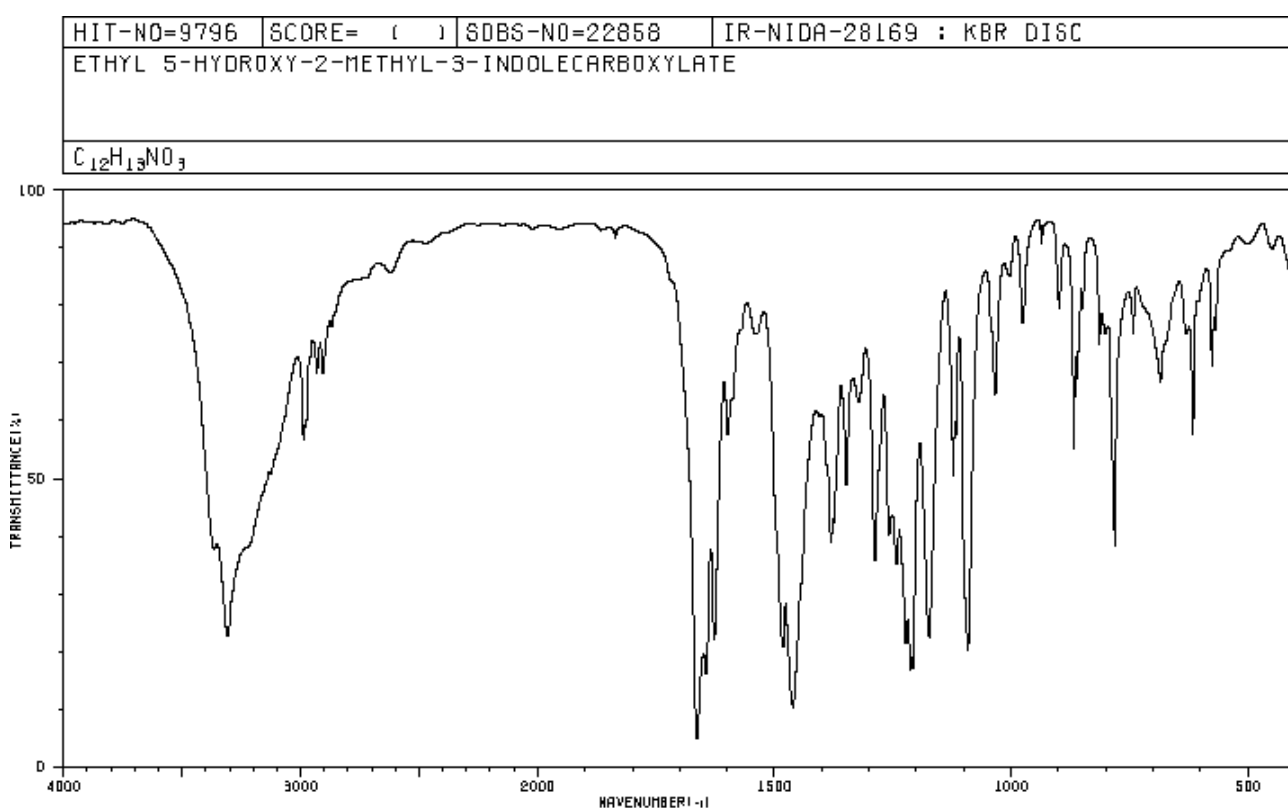


Лабораторная работа 12

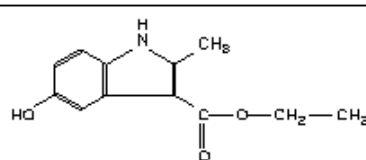
Синтез 2-метил-5-карбэтокси-5-оксииндола



К раствору 15 г *пара*-бензохинона в 70 мл ледяной уксусной кислоты при 40–50 °С в течение 30 минут приливают 21 г β-аминократонового эфира и перемешивают 1 час. Вначале выпадает небольшое количество хингидрона, а впоследствии реакционная среда темнеет и начинает выпадать кристаллическое индолпроизводное. Через 12 часов осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, уксусной кислотой (2 раза по 10 мл) и сушат на воздухе.

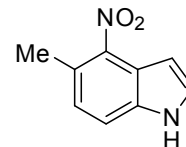
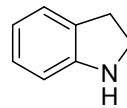
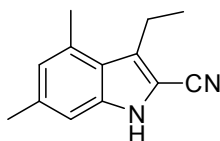
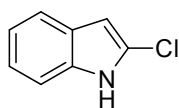
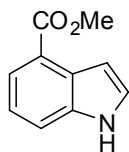


3308	21	1627	21	1349	47	1208	16	862	64
2988	55	1599	55	1323	60	1174	21	814	70
2974	58	1590	60	1266	34	1123	49	761	37
2930	66	1482	20	1256	38	1117	66	742	72
2905	66	1461	9	1243	34	1091	19	685	64
1864	4	1381	37	1224	20	1034	62	616	55
1644	16	1374	41	1213	16	867	63	677	66



Вопросы и задания

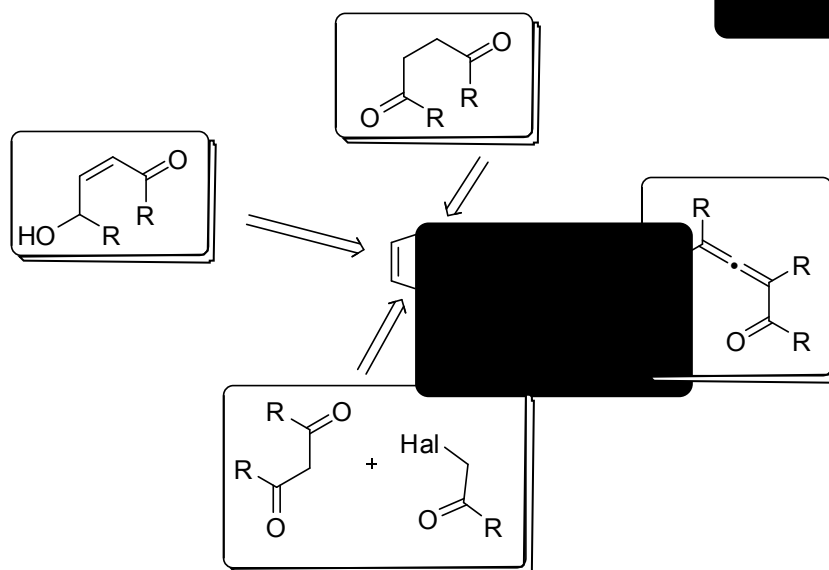
1. Дайте нижеприведенным индолам названия в соответствии с правилами номенклатуры ИЮПАК.



2. По какому положению индола электрофильное замещение идет быстрее всего? Приведите три примера.
3. В чем заключается метод синтеза индолов по Рейсерту?
4. В чем заключается метод синтеза индолов по Леймгруберу – Бачо?
5. В чем заключается метод синтеза индолов по Фишеру?
6. В чем заключается метод синтеза индолов по Грандбергу?
7. В чем заключается метод синтеза индолов по Неницеску?
8. В чем заключается метод синтеза индолов по Маделунгу?
9. В чем заключается метод синтеза индолов по Бартоли?
10. В чем заключается метод синтеза индолов по Бишлеру?
11. В чем заключается метод синтеза индолов с применением орто-алкинилариламинов?

Глава 6. СИНТЕЗ ФУРАНОВ

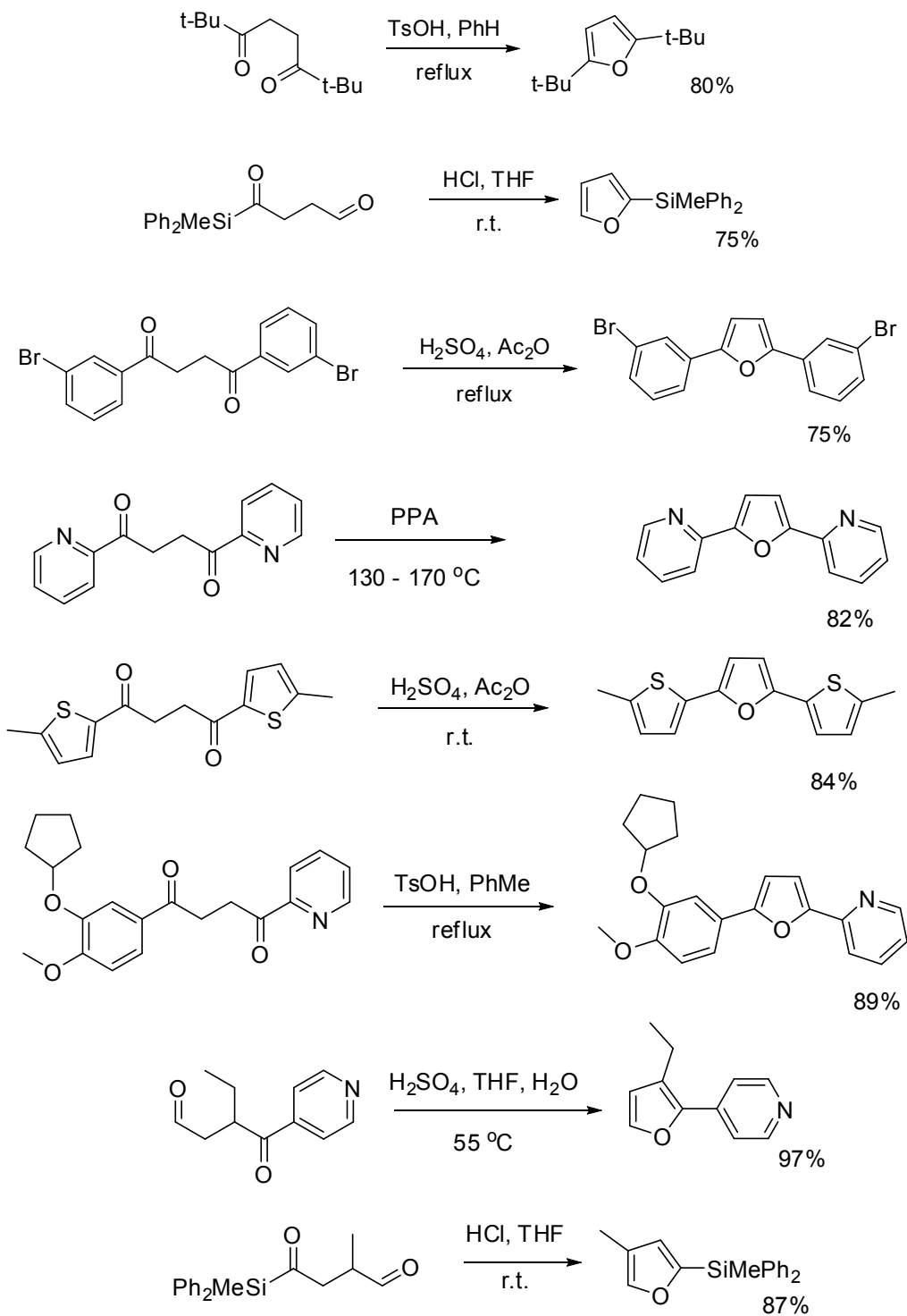
Существует множество методов синтеза фуранов, но большинство из них базируются на различных вариантах основного метода – кислотно-катализируемой циклизации 1,4-дикарбонильных соединений.

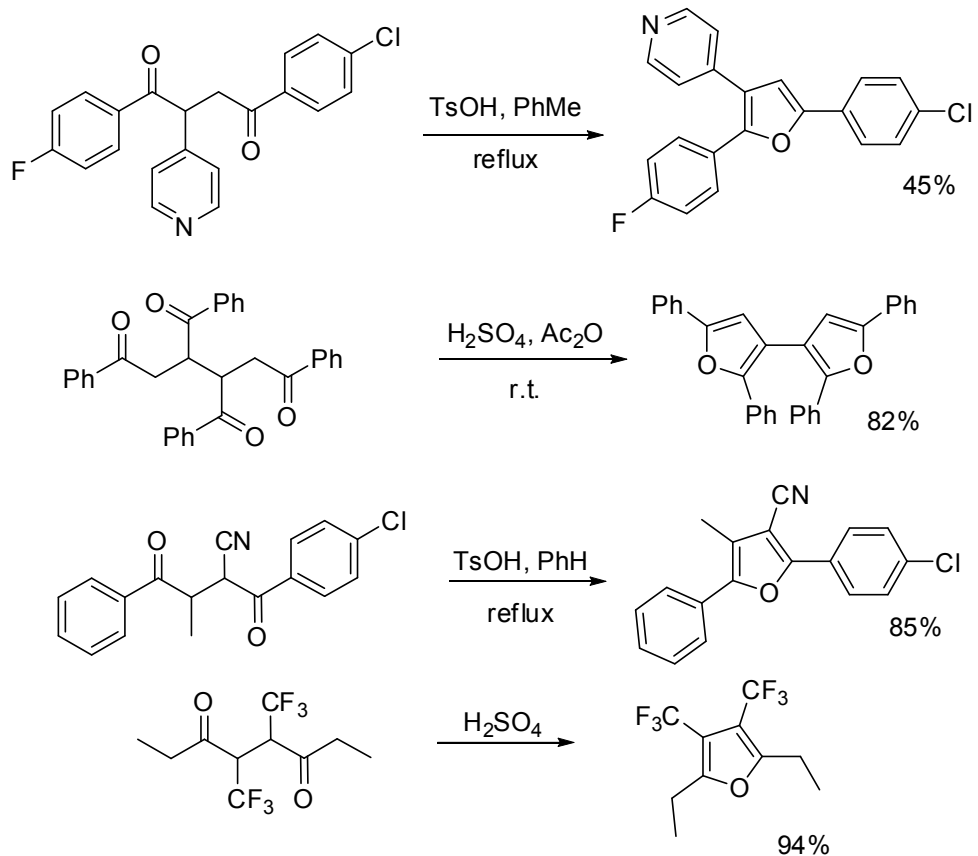


6.1. Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений

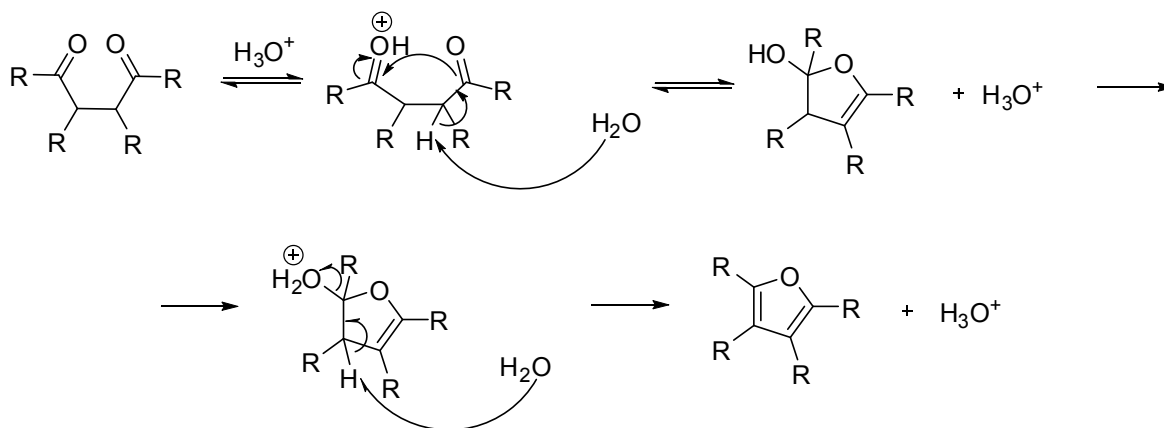
Синтез Пааля – Кнорра

Одним из наиболее широко используемых методов синтеза фуранового цикла служит внутримолекулярная циклизация 1,4-дикарбонильных соединений. Традиционно синтез проводят в неводных средах в присутствии кислотного катализатора (TsOH, H₂SO₄, HCl, Amberlyst, P₂O₅) в условиях азеотропной отгонки воды или без неё.



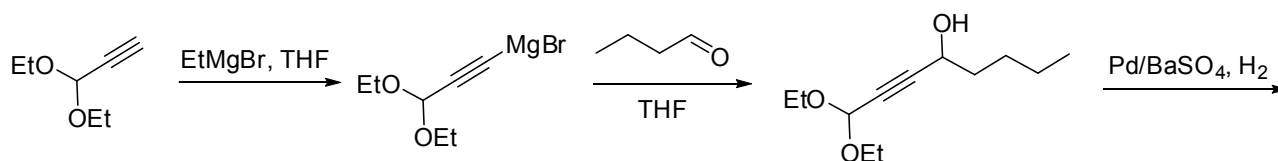


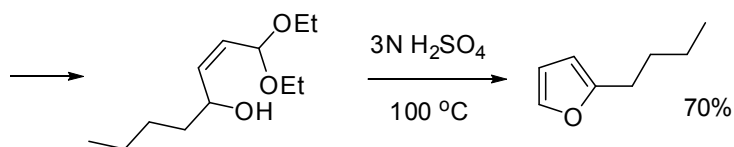
Реакция циклизации осуществляется по следующему механизму.



6.2. Синтез на основе γ -гидрокси- α,β -ненасыщенных карбонильных соединений

γ -Гидрокси- α,β -ненасыщенные карбонильные соединения аналогично 1,4-дикарбонильным соединениям способны под действием минеральных кислот или кислот Льюиса циклизоваться в фураны.

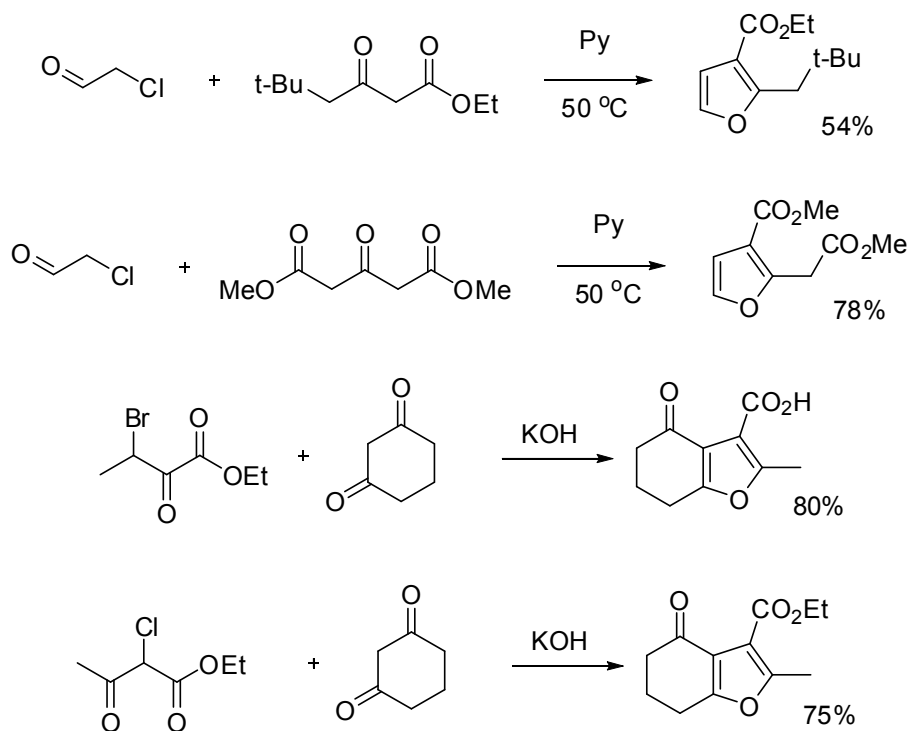




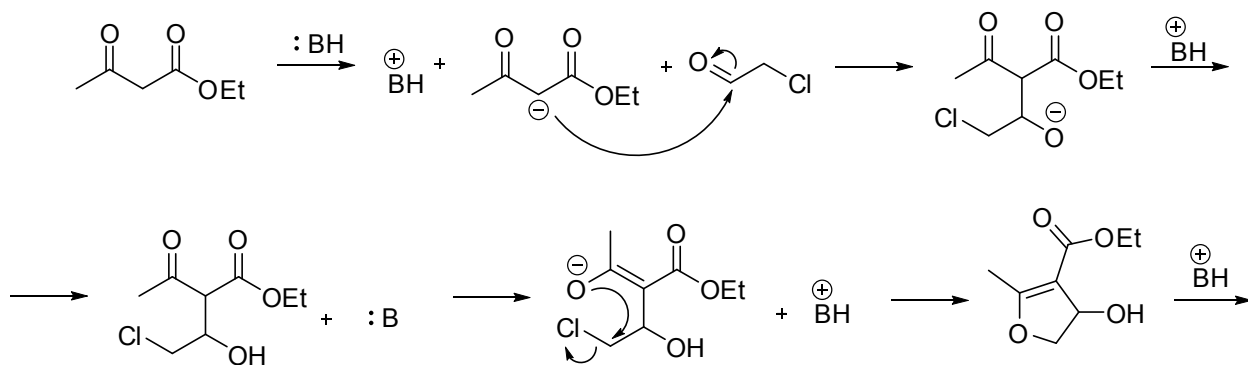
6.3. Синтез на основе α -галогенкарбонильных соединений и 1,3-дикарбонильных соединений

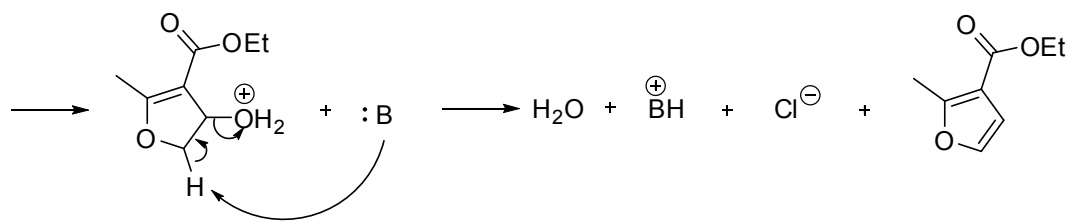
Синтез Фейста – Бенари

Аналогично синтезу Пааля – Кнорра синтез Фейста – Бенари является классическим методом получения фуранов. Синтез основывается на первоначальной альдольной конденсации по атому углерода карбонильной группы 2-галогенкарбонильной компоненты. Дальнейшая циклизация в фуран происходит путем внутримолекулярного замещения галогена енольным атомом кислорода.



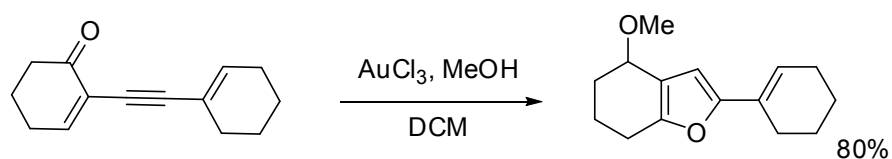
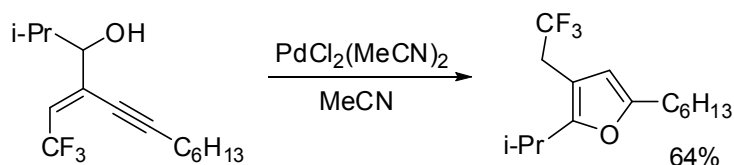
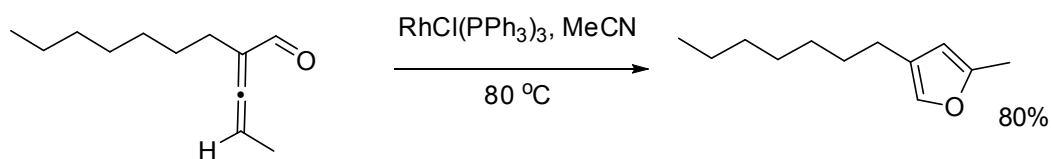
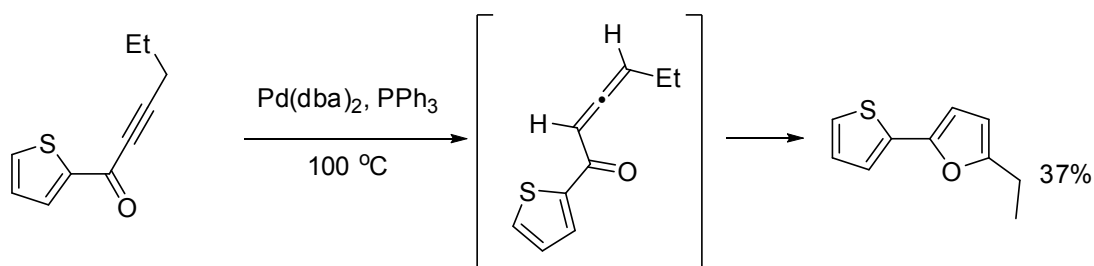
Образование фуранового кольца осуществляется по следующему механизму.





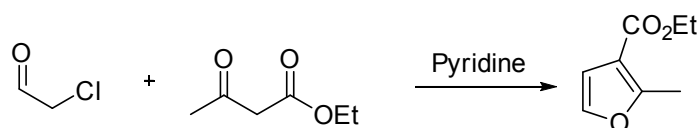
6.4. Синтез на основе алленилкетонов

Алленилкетоны, которые легко могут быть получены из соответствующих алкинов, циклизируются в фураны под действием ионов переходных металлов либо в условиях катализа нульвалентным переходным металлом.



Лабораторная работа 13

Синтез этилового эфира 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты

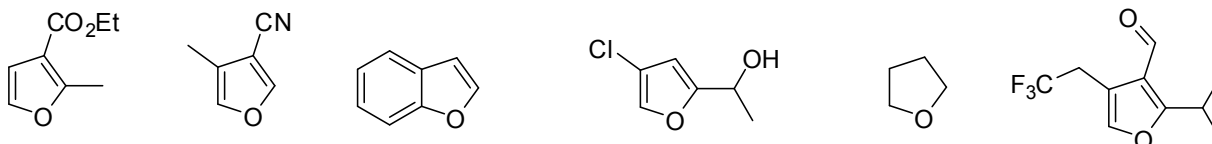


В однокорной колбе на 250 мл в 75 мл пиридина растворяют 35.1 г этилового эфира ацетоуксусной кислоты и к полученному раствору при интенсивном перемешивании по каплям в течение 15 минут прикапывают 50 г 45 %-го водного раствора альдегида хлоруксусной кислоты (реакционная смесь разогревается до 50 °C). После этого реакцион-

ную смесь перемешивают в течение ночи. Далее реакционную смесь выливают в 200 мл холодной воды, экстрагируют трижды диэтиловым эфиром (3 раза по 70 мл), эфирный слой трижды промывают 10 %-ным раствором соляной кислоты (по 50 мл) для удаления пиридина. Эфирный слой сушат над безводным сульфатом магния и отгоняют.

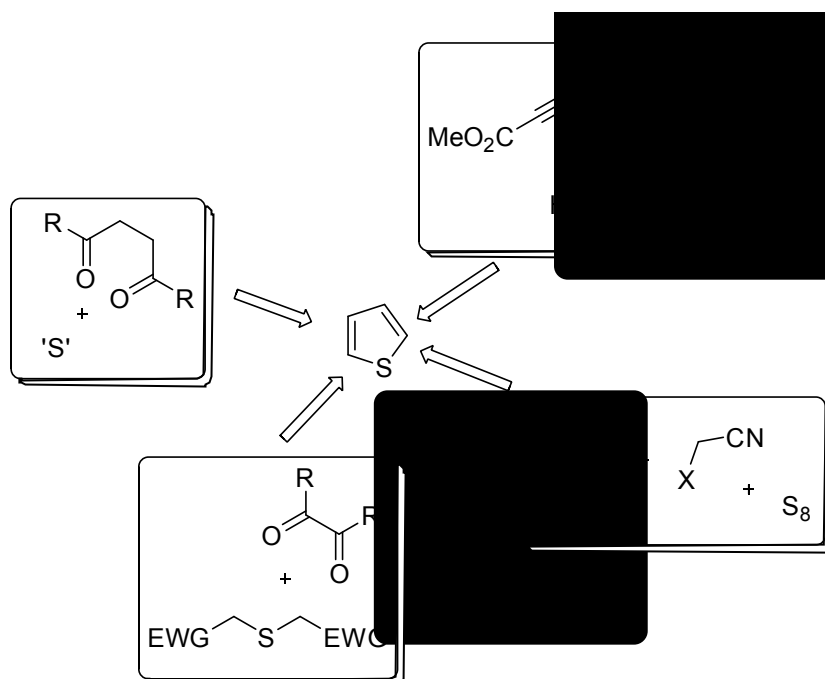
Вопросы и задания

1. Дайте нижеприведенным индолам названия в соответствии с правилами номенклатуры ИЮПАК.



- Приведите три различные реакции с участием фуранов, подтверждающие относительно более низкую энергию резонанса фурана по сравнению с тиофеном и пирролом.
- По какому положению происходит литиирование фурана? Как можно получить альтернативный литиированный изомер?
- С каким типом диенофилов фураны вступают в реакцию наиболее быстро?
- Существуют ли 2-гидроксифураны?
- Каким образом фураны галогенируются? Приведите пример.
- Каким образом фураны нитруются? Приведите пример.
- Каким образом фураны сульфурются? Приведите пример.
- Каким образом фураны ацилируются? Приведите пример.
- Каким образом фураны алкилируются? Приведите пример.
- Вступают ли фураны в реакцию Манниха? Приведите пример.
- Какой наиболее общий метод используют для синтеза кольца фуранов? Приведите механизм и примеры процесса замыкания цикла.

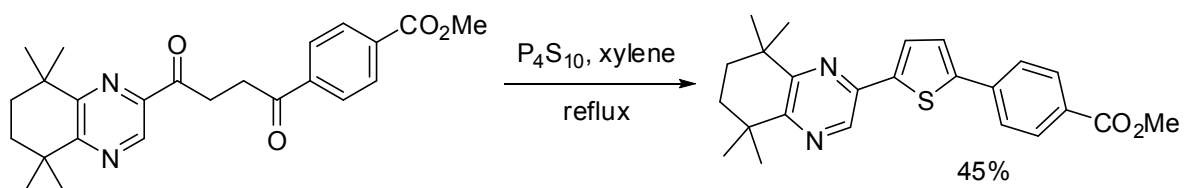
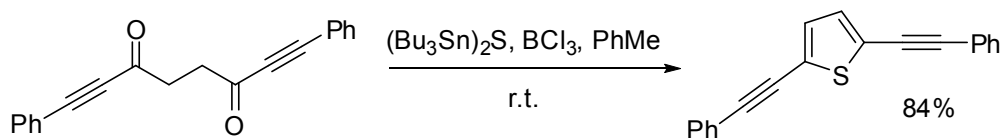
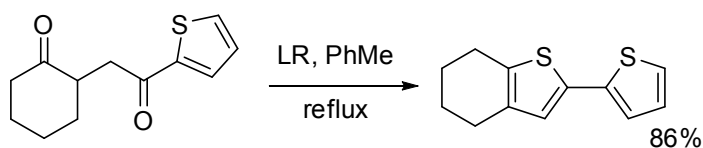
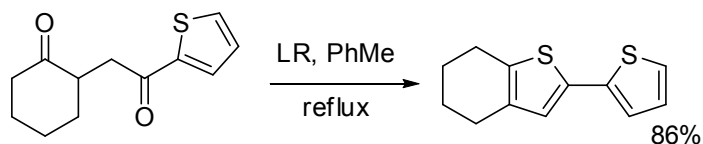
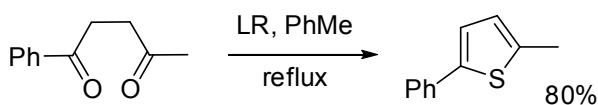
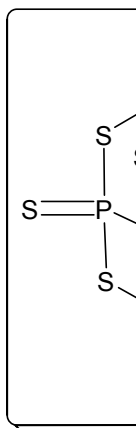
Глава 7. СИНТЕЗ ТИОФЕНОВ

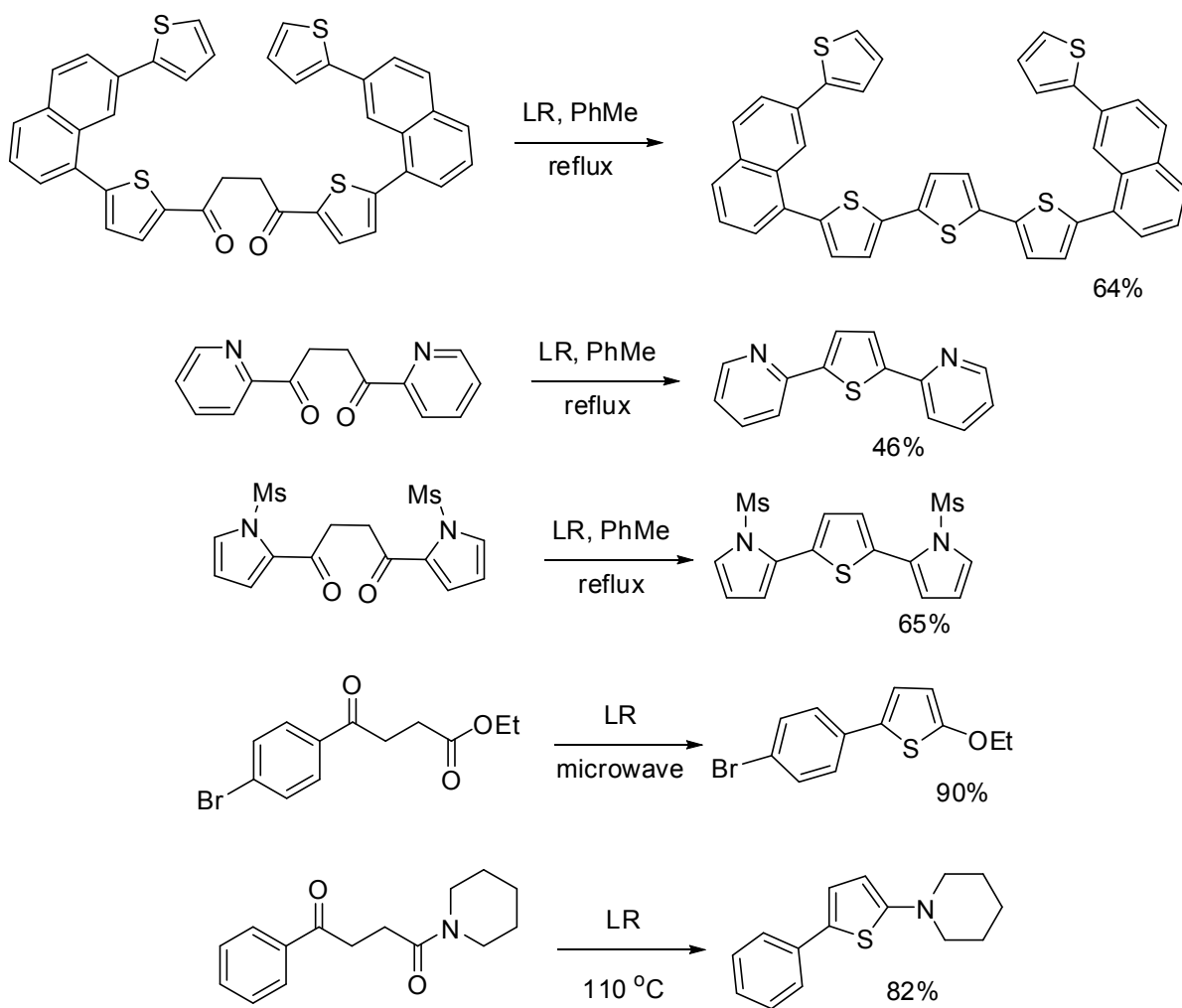


7.1. Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений и источника серы

Синтез Пааля

1,4-Дикарбонильные соединения реагируют с источниками серы с образованием тиофенов. В качестве веществ, являющихся источниками серы, традиционно используют сульфиды фосфора и реагент Лоуссона (LR), бис(триметилсилил)сульфид или бис(трибутилстанил)сульфид.

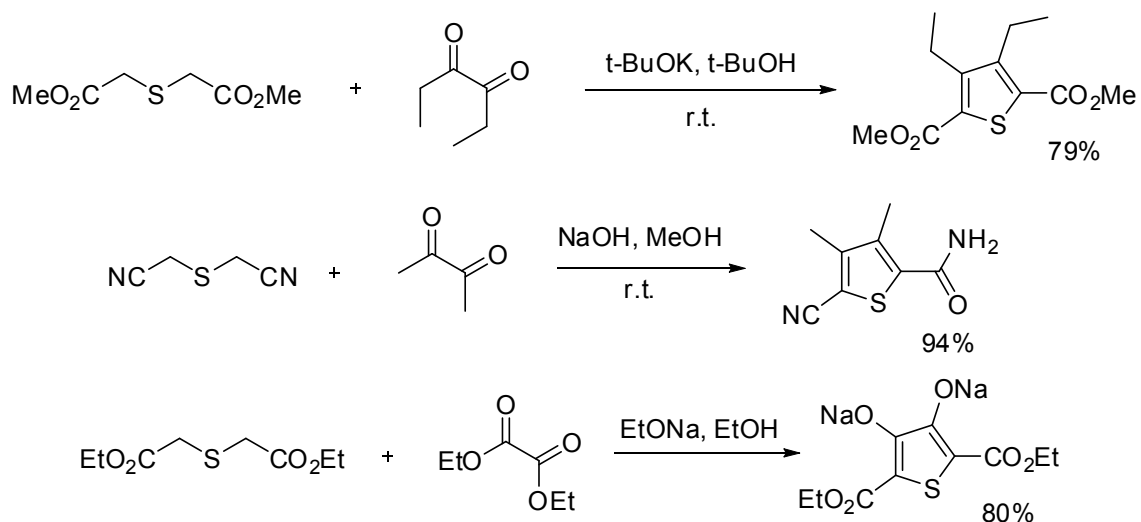


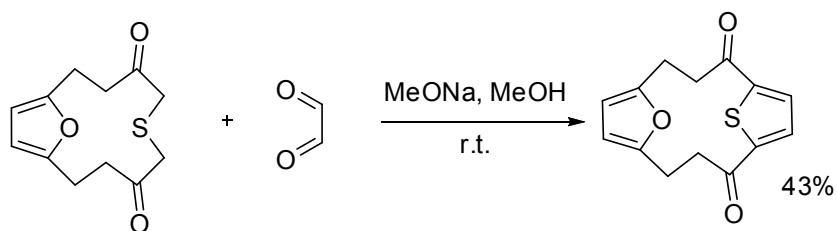


7.2. Синтез на основе тиодиацетатов и 1,2-дикарбонильных соединений

Синтез Хинсберга

В 1910 году Хинсбергом была описана реакция, в ходе которой при обработке диэтил-тиодиацетата бензилом в спиртовой среде в присутствии этилата натрия образуется диэтиловый эфир тиофен-2,5-дикарбоновой кислоты. Реакция является общей для широкого набора 1,2-дикарбонильных соединений и приводит к тиофенам с хорошими выходами.

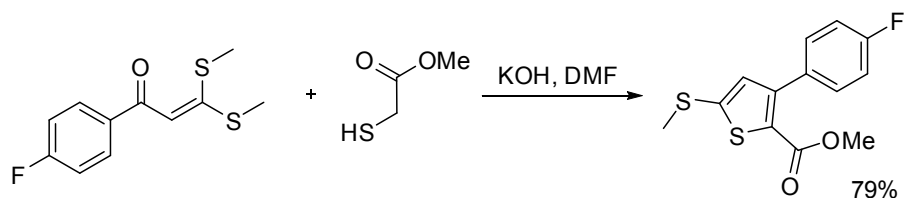
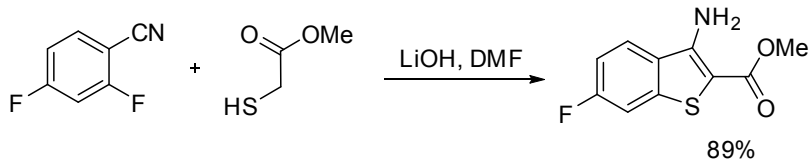
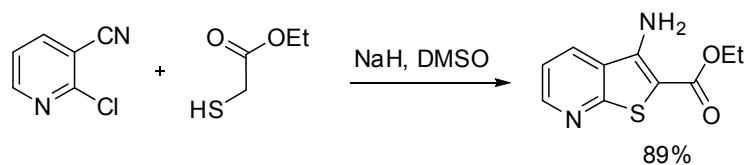
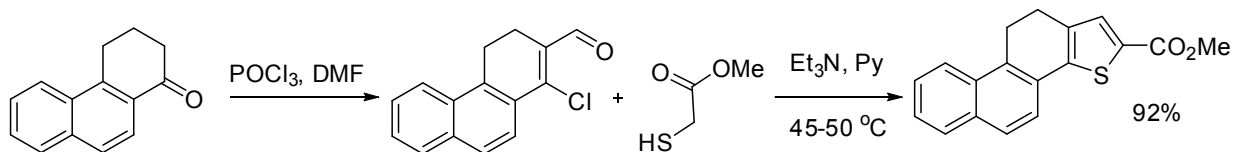
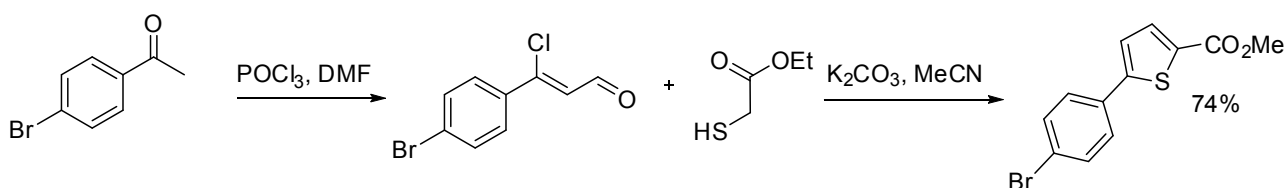
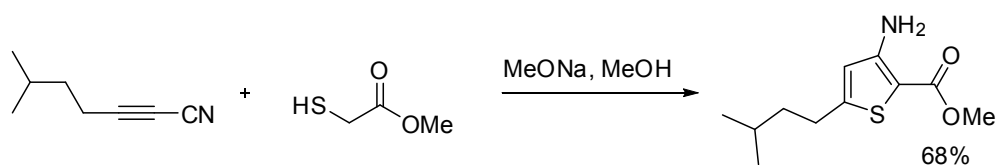
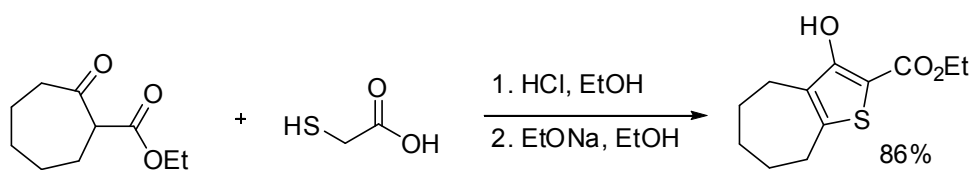




7.3. Синтез на основе непрелельных карбонильных соединений и эфиров тиоуксусной кислоты

Синтез Фиссельмана

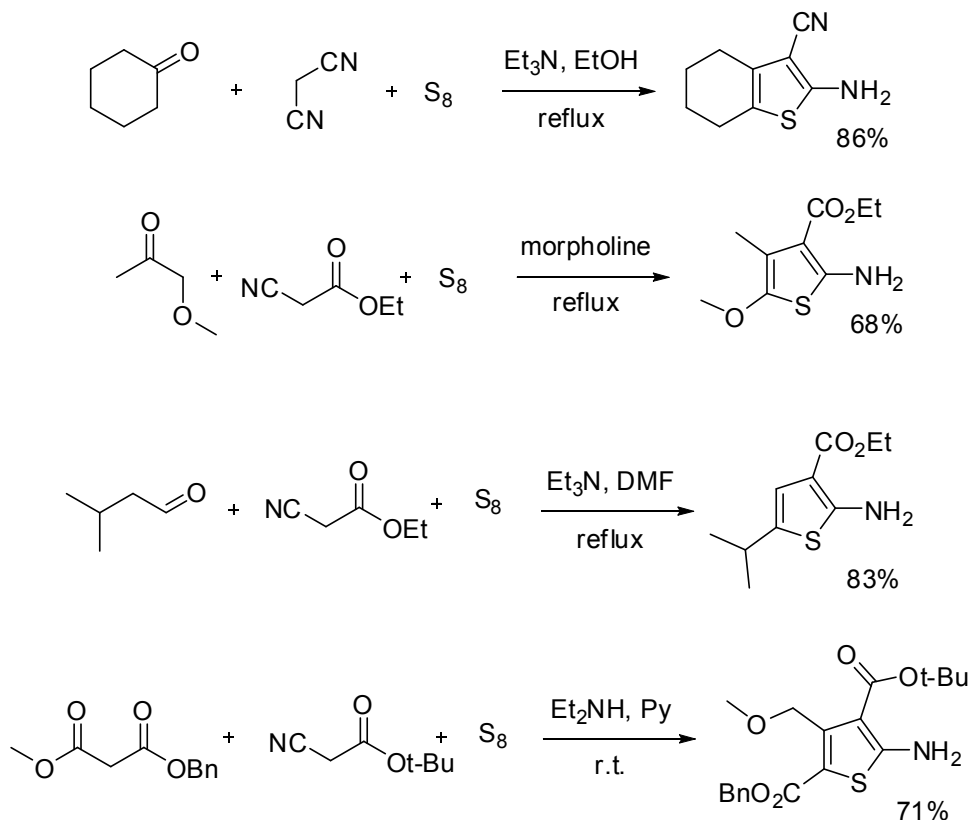
1,3-Дикарбонильные соединения или их синтетические эквиваленты реагируют с эфирами тиоуксусной кислоты с образованием эфиров тиофен-2-карбоновой кислоты.



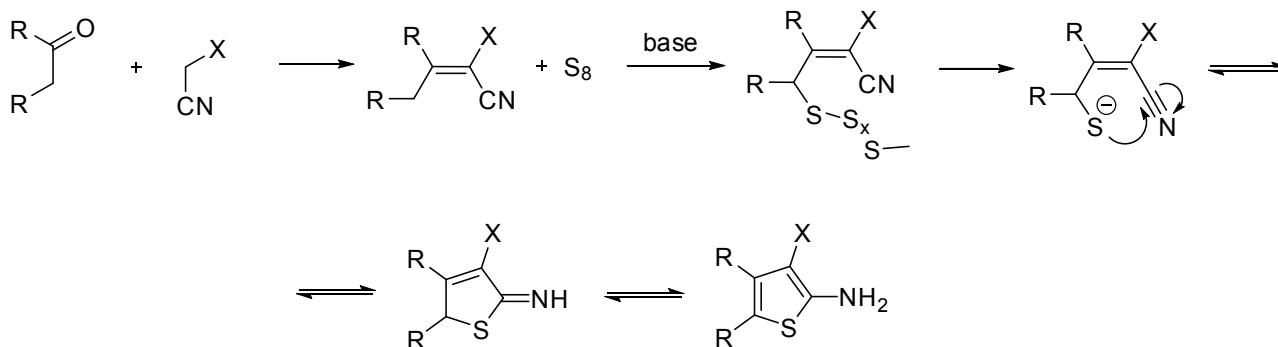
7.4. Синтез на основе кетонов, замещенных нитрилов и серы

Синтез Гевальда

Мультикомпонентная реакция между кетоном, обязательно имеющим в своем составе свободную метиленовую группу, замещенным ацетонитрилом и серой в присутствии алифатического амина в качестве основания позволяет получать различные производные аминотиофена. Реакция впервые была описана Карлом Гевальдом в 1966 году на примере реакции циклогексанона с малондинитрилом и серой в присутствии триэтиламина.

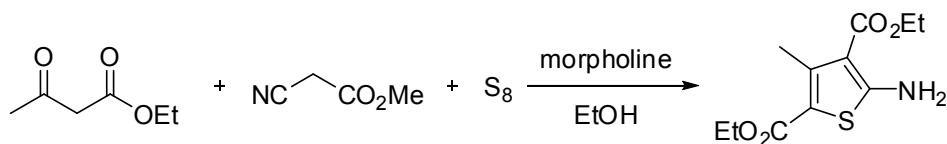


Механизм этой мультикомпонентной реакции следующий.



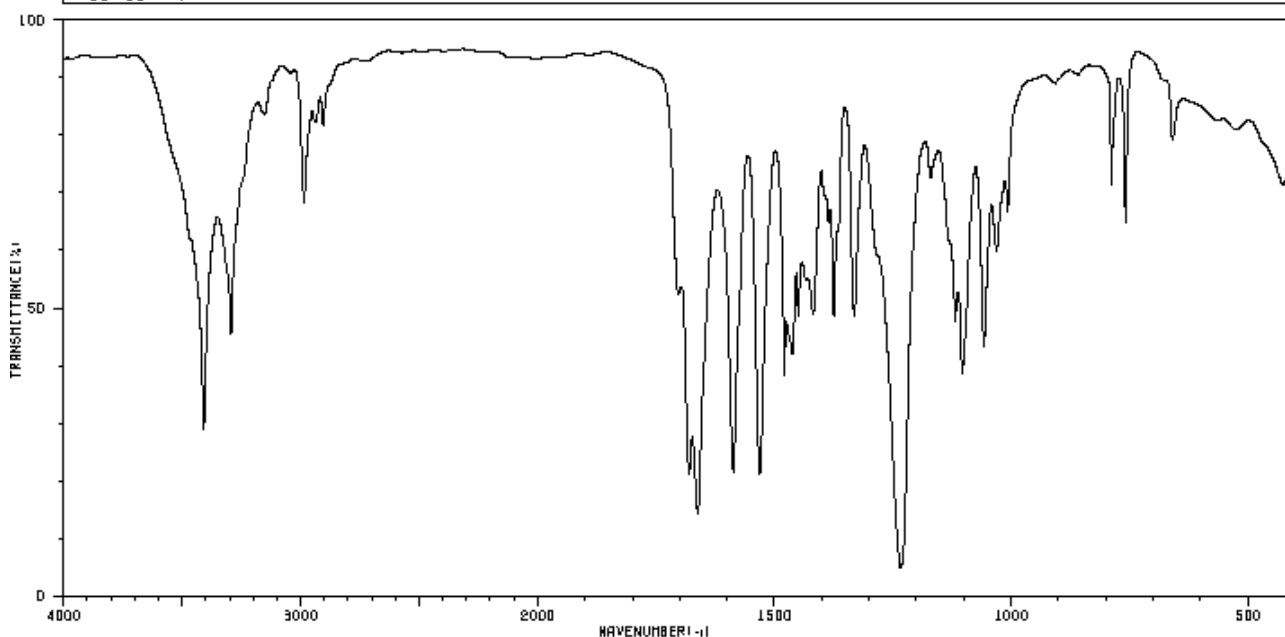
Лабораторная работа 14

Синтез диэтилового эфира 5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбоновой кислоты

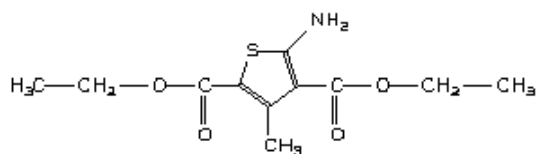


В однокорную колбу на 100 мл помещают 13 г ацетоуксусного эфира, 11.3 г этилового эфира цианоуксусной кислоты, 3.5 г мелко измельченной серы (предварительно измельчить в ступке) и 25 мл спирта. Затем реакционную смесь нагревают на водяной бане до 45 °С и в течение 15 минут прикапывают 10 г морфолина. Далее смесь нагревают при 60 °С в течение 5 часов, после чего смесь фильтруют еще горячей. Фильтрат растворяют в 50 мл воды и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и дважды промывают холодным 30 %-ным водным раствором этанола (по 15 мл), затем перекристаллизовывают из спирта.

HIT-NO=6733	SCORE= ()	SDBS-NO=13025	IR-NIDA-49896 : KBR DISC
DIETHYL 5-AMINO-3-METHYL-2,4-THIOPHENEDICARBOXYLATE			
C ₁₁ H ₁₅ NO ₄ S			

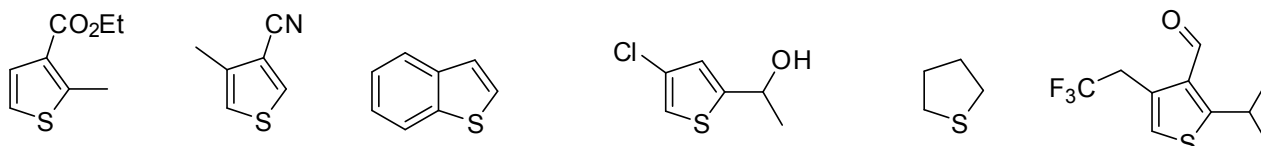


3409	27	1680	20	1433	52	1170	70	789	58
3294	43	1662	13	1419	47	1118	46	759	52
3153	81	1587	20	1386	82	1103	37	660	77
2986	66	1531	20	1375	46	1068	42	625	77
2936	79	1479	36	1366	60	1031	57	426	58
2904	79	1462	39	1332	46	1007	64		
1703	50	1460	46	1234	4	907	86		



Вопросы и задания

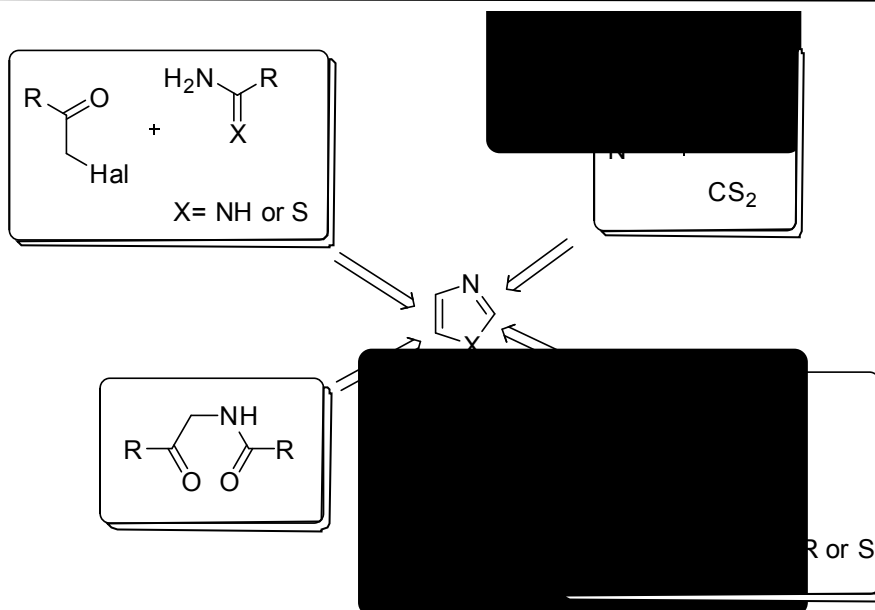
1. Дайте нижеприведенным тиофенам названия в соответствии с правилами номенклатуры ИЮПАК.

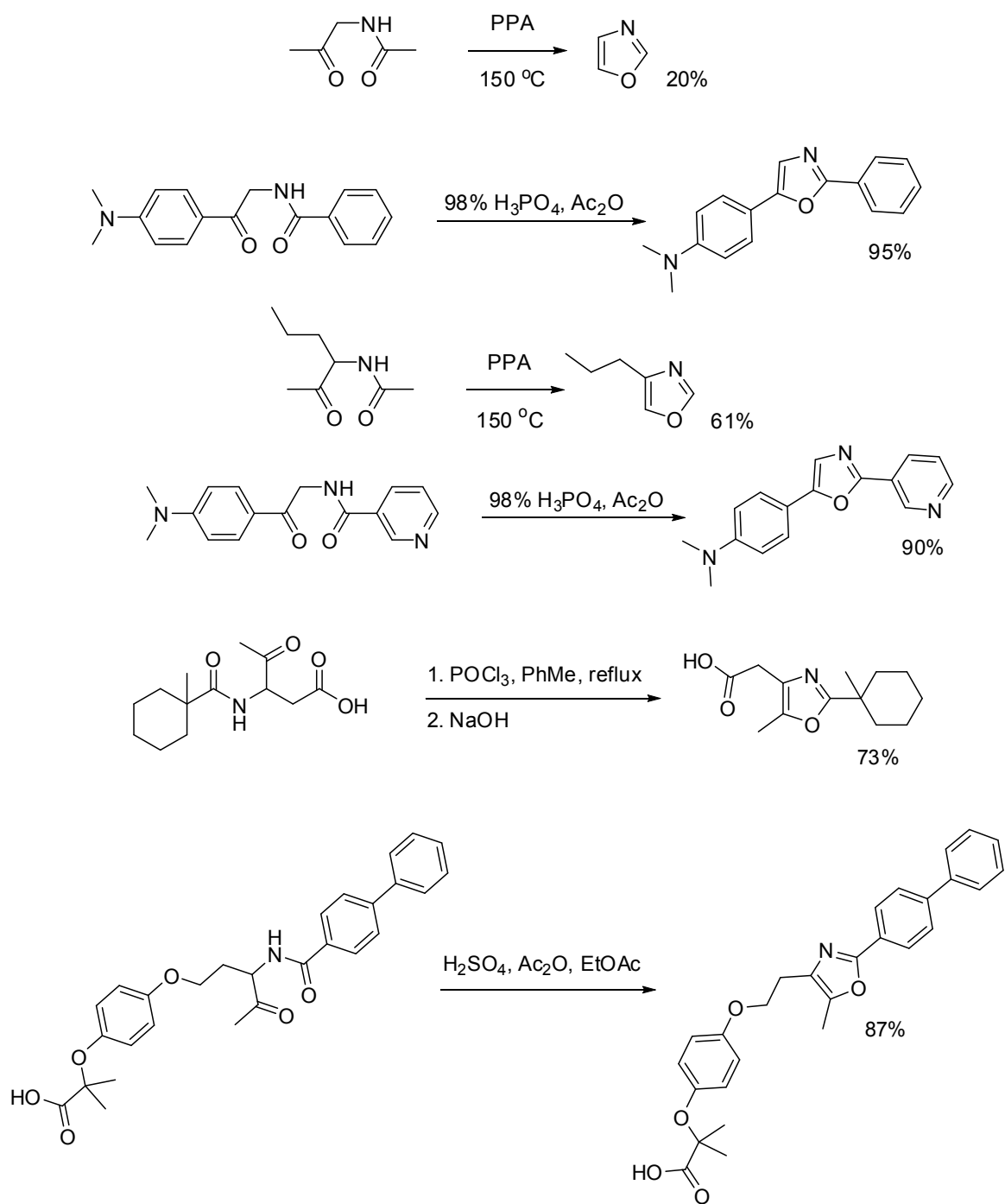


2. С каким типом диенофилов тиофены вступают в реакцию наиболее быстро?
3. Существуют ли 2-гидрокситиофены?
4. Каким образом тиофены галогенируются? Приведите пример.
5. Каким образом тиофены нитруются? Приведите пример.
6. Каким образом тиофены сульфируются? Приведите пример.
7. Каким образом тиофены ацилируются? Приведите пример.
8. Каким образом тиофены алкилируются? Приведите пример.
9. Вступают ли тиофены в реакцию Манниха? Приведите пример.
10. Какие наиболее общие методы используют для синтеза тиофенов? Приведите примеры.

Глава 8. СИНТЕЗ 1,3-АЗОЛОВ

Основные подходы, применяемые к построению имидазольного, оксазольного, тиазольного циклов, имеют между собой много общего. В этой главе будут рассмотрены методы получения всех этих гетероциклов.

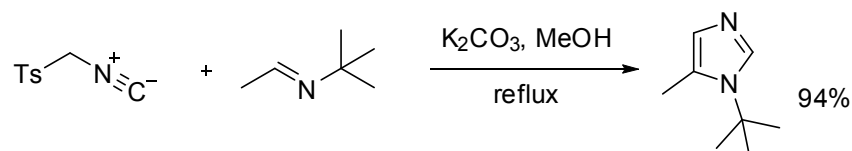


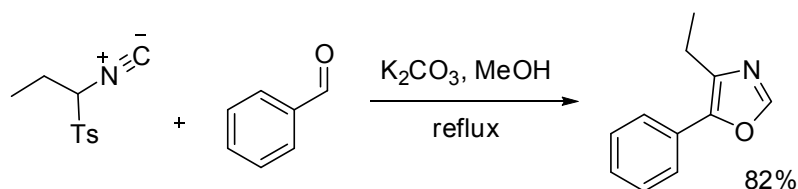
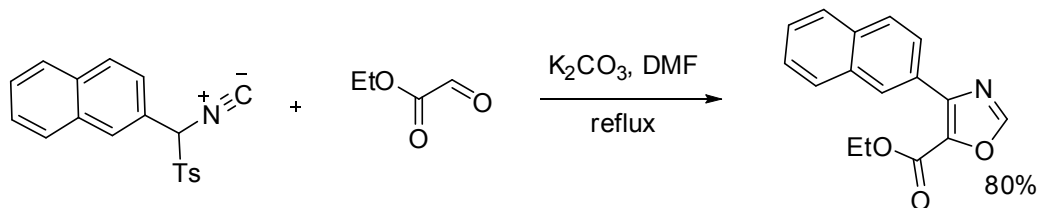
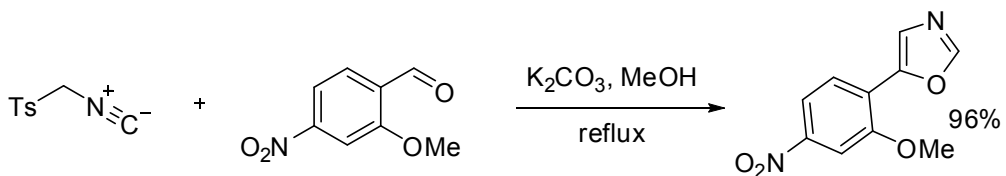
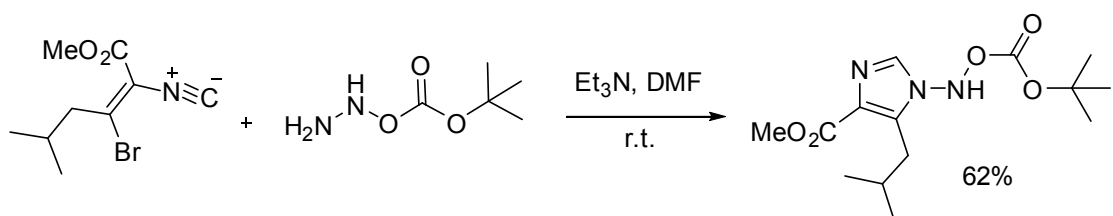


8.3. Синтез на основе изонитрилов

Тозилметилизонитрил может быть использован для синтеза всех трех типов 1,3-азолов.

Тозилметилизонитрил реагирует с альдегидами в присутствии основания с образованием аддуктов, которые при нагревании отщепляют толуолсульфонат, давая оксазолы. При замене альдегида на сероуглерод (с последующим алкилированием аддукта) или тиоаналог альдегида продуктом реакции является соответствующий тиазол. N-Алкиламины или N-диметиламиносульфанилимины в ходе реакции образуют имидазолы.

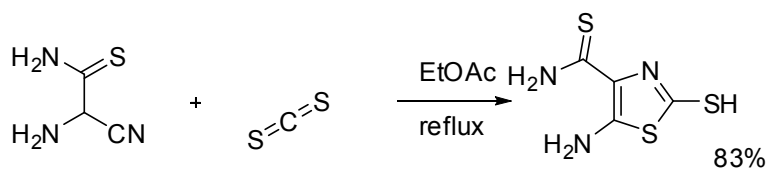
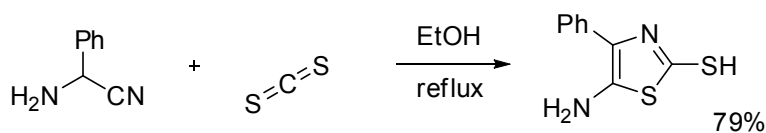
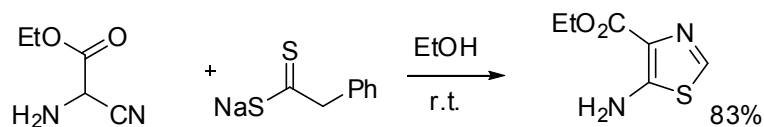
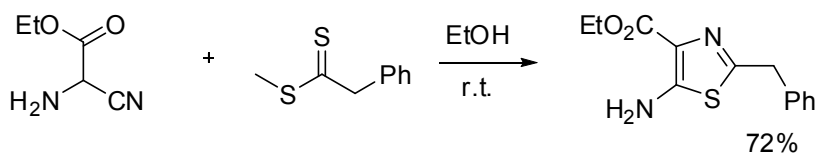


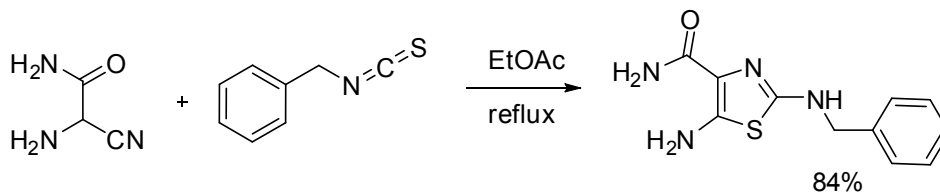
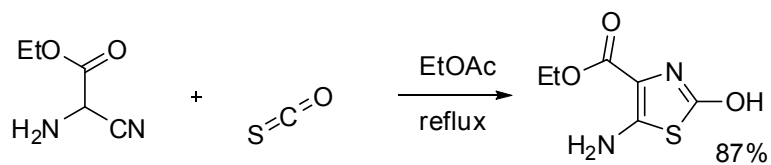


8.4. Синтез на основе α -аминонитрилов

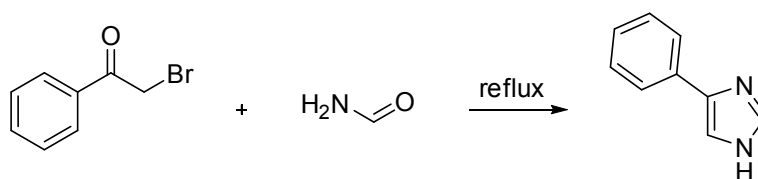
Синтез Кука – Хейльброна

Реакция между α -аминонитрилами и серосодержащими соединениями (сероуглерод, изотиоцианат, дитионовые кислоты) приводит к различным производным 5-аминотиазола.



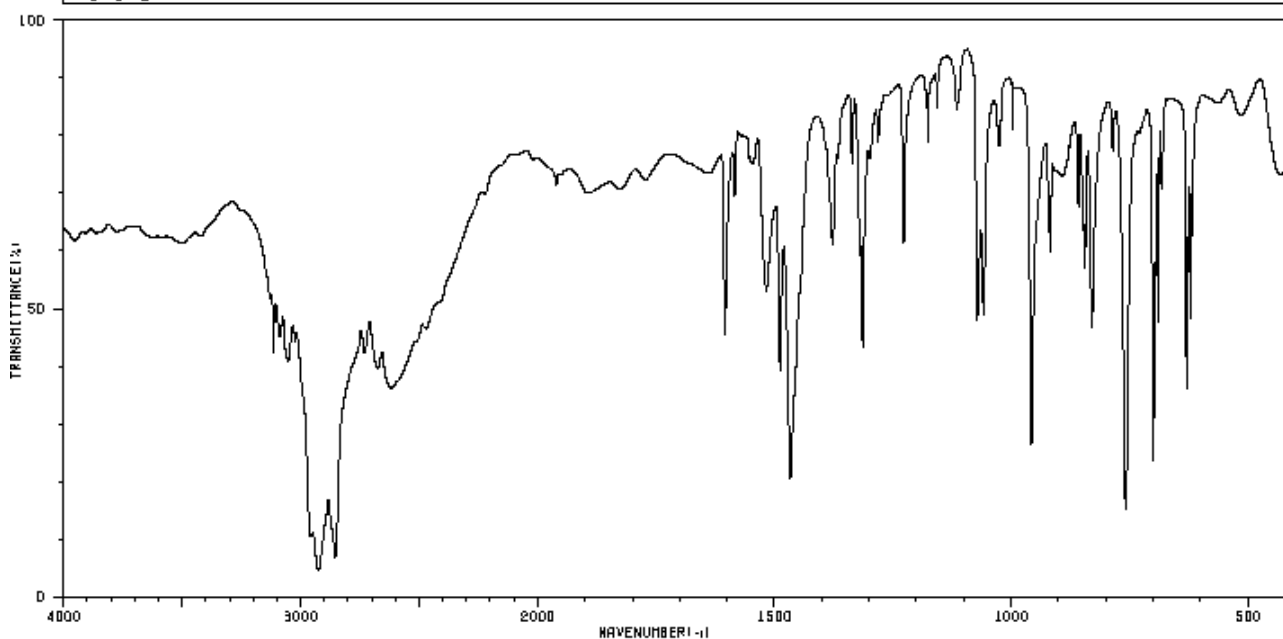


Лабораторная работа 15 Синтез 4(5)-фенилимидазола

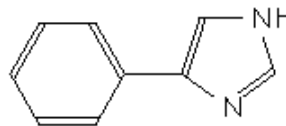


Смесь 8 г фенацилбромида и 50 мл формамида кипятят в колбе объемом 100 мл с обратным холодильником в течение 2 часов; при этом сначала образуется ярко-красный раствор, который через 10–15 минут светлеет и до конца реакции остается светло-оранжевым. По охлаждению смесь обрабатывают 200 мл раствора горячей 15 %-ной соляной кислоты, кипятят в течение 10 минут с 5 г активированного угля, фильтруют, а фильтрат подщелачивают раствором аммиака до pH = 7–8. Выпавший 4(5)-фенилимидазол отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

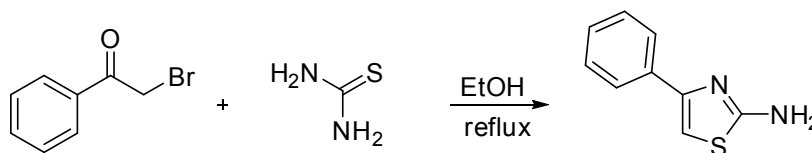
HIT-NO=3194	SCORE= ()	SDBS-NO=6299	IR-NIDA-30083 ; NUJOL MULL
4-PHENYLIMIDAZOLE			
C ₉ H ₈ N ₂			



3960	60	2731	42	1617	62	1072	46	769	16
3114	41	2675	38	1489	38	1058	47	700	23
3088	44	2618	35	1467	20	957	26	695	53
3052	39	1891	68	1378	68	918	68	690	46
3024	43	1886	68	1320	57	858	66	684	68
2925	4	1624	68	1314	42	845	55	630	35
2854	7	1604	44	1228	60	829	46	622	47

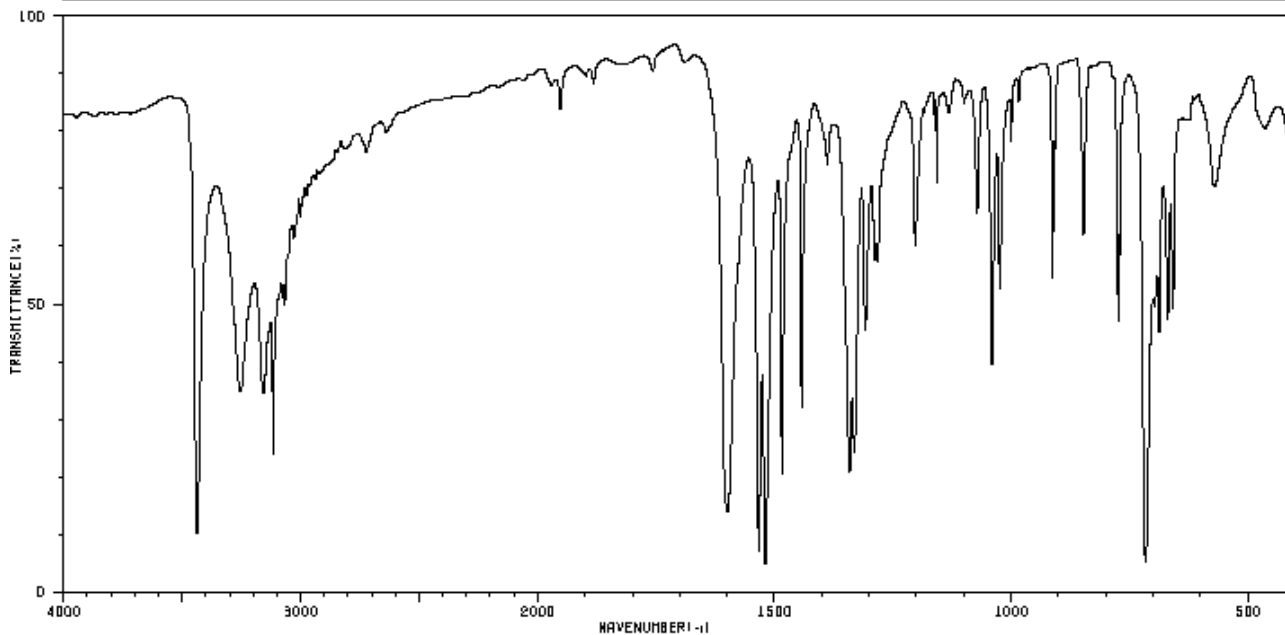


Лабораторная работа 16 Синтез 2-амино-фенилтиазола

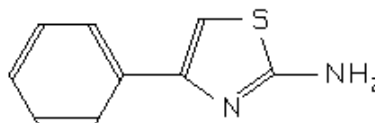


Смесь 10 г фенилбромид и 7.7 г тиомочевины в 50 мл спирта кипятят в колбе объемом 100 мл с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем реакционную смесь выливают в стакан, содержащий 100 мл 10 %-го раствора аммиака. Выпавший желтый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70 %-го раствора спирта в воде.

HIT-NO=17573	SCORE= ()	SDBS-NO=32079	IR-NIDA-48644 : KBR DISC
4-PHENYL-2-THIAZOLAMINE			
C ₉ H ₈ N ₂ S			

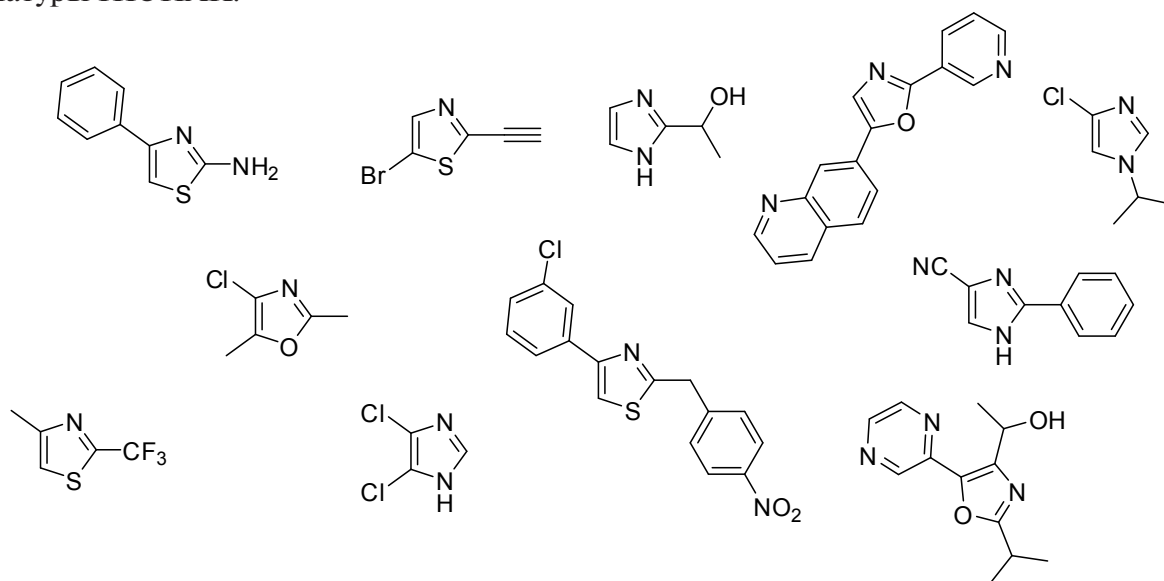


3437	9	3031	68	1443	31	1203	68	773	46
3254	33	3001	62	1388	72	1157	68	717	5
3157	33	2974	66	1342	20	1072	64	697	47
3137	42	1698	19	1332	23	1040	38	688	43
3116	23	1533	7	1308	43	1024	50	670	46
3077	49	1519	4	1266	55	913	52	659	47
3067	49	1484	20	1281	66	847	60	671	68



Вопросы и задания

1. Дайте нижеприведенным соединениям названия в соответствии с правилами номенклатуры ИЮПАК.



2. Расположите 1,3-азолы в порядке их основности и объясните этот порядок.
3. Какие факторы следует рассматривать при обсуждении электрофильного замещения в 1,3-азолах?
4. Каким образом 1,3-азолы галогенируются? Приведите пример.
5. Каким образом 1,3-азолы нитруются? Приведите пример.
6. Каким образом 1,3-азолы сульфурются? Приведите пример.
7. Каким образом 1,3-азолы ацилируются? Приведите пример.
8. Каким образом 1,3-азолы алкилируются? Приведите пример.
9. Вступают ли 1,3-азолы в реакцию с альдегидами? Приведите пример.
10. Какие наиболее общие методы используют для синтеза 1,3-азолов? Приведите примеры.

Библиографический список

1. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс. — М. : Мир, 2004. — 728 с.
2. Джилкрист, Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. — М. : Мир, 1996. — 464 с.
3. Юровская, М.А. Методы синтеза и химические свойства ароматических гетероциклических соединений / М.А. Юровская. — М. : Изд-во Моск. ун-та, 2005. — 112 с.
4. Юровская, М.А. Химия ароматических гетероциклических соединений / М.А. Юровская. — М. : Изд-во Моск. ун-та, 2007. — 51 с.
5. Handbook of heterocyclic chemistry / R.Z. Katritzky [e. a.]. — USA : Elsevier Ltd., 2010. — P. 1005.
6. Joule, A.J. Heterocyclic chemistry, 5th Edition / A.J. Joule, K. Mills. — USA : Wiley-Blackwell, 2010. — P. 640.
7. Alvarez-Builla, J. Modern heterocyclic chemistry / J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, J. Barluenga. — USA : Wiley-Blackwell, 2011. — P. 2530.

СОДЕРЖАНИЕ

Список аббревиатур и сокращений.....	3
Раздел I. СИНТЕЗ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	4
Глава 1. СИНТЕЗ ПИРИДИНОВ.....	4
1.1. Реакции конденсации.....	4
1.2. Реакции циклоприсоединения.....	8
Лабораторная работа 1. Синтез диэтилового эфира 2,6-диметил-4-фенилпиридин-2,6-дикарбоновой кислоты.....	9
Лабораторная работа 2. Синтез 2,4,6-трифенилпиридина.....	10
Глава 2. СИНТЕЗ ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ.....	13
2.1. Синтез хинолинов на основе ариламинов и 1,3-дикарбонильных соединений.....	13
2.2. Синтез хинолинов на основе ариламинов и α,β -ненасыщенных карбонильных соединений.....	15
2.3. Синтез хинолинов на основе <i>орто</i> -ацилариламинов и карбонильных соединений.....	16
2.4. Синтез изохинолинов из арилальдегидов и 2,2-диэтоксиэтиламина.....	17
2.5. Синтез изохинолинов из арилэтиламидов.....	18
2.6. Синтез изохинолинов на основе активированных 2-арилэтиламинов и альдегидов.....	19
Лабораторная работа 3. Синтез 6-метил-8-нитрохинолина.....	19
Лабораторная работа 4. Синтез 2-метилхинолинкарбоновой-4 кислоты.....	20
Лабораторная работа 5. Синтез 4-метил-2-хинолона.....	20
Глава 3. СИНТЕЗ ДИАЗИНОВ.....	22
3.1. Синтез пиридазинов.....	23
3.2. Синтез пиримидинов.....	24
3.3. Синтез пиразинов.....	25
Лабораторная работа 6. Синтез 3,6-дихлорпиридазина.....	26
Лабораторная работа 7. Синтез этилового эфира 6-метил-2-оксо- 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты.....	28
Лабораторная работа 8. Синтез пиразин-2,3-дикарбоновой кислоты.....	28
Раздел II. СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ....	31
Глава 4. СИНТЕЗ ПИРРОЛОВ.....	31
4.1. Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений и аммиака или первичных аминов.....	31
4.2. Синтез на основе α -аминокарбонильных соединений и активированных кетонов.....	33

4.3. Синтез на основе α -галогенкарбонильных соединений и активированных кетонов.....	34
4.4. Синтез на основе 1,3-дикарбонильных соединений и эфиров глицина.....	34
4.5. Синтез на основе оксимов и ацетилена.....	34
4.6. Синтез на основе тозилметилизоцианида и α,β -непредельных эфиров или кетонов и из изоцианоацетатов и α,β -непредельных нитросоединений.....	35
Лабораторная работа 9. Синтез этилового эфира 3,5-диметилпиррол-2-карбоновой кислоты.....	36
Глава 5. СИНТЕЗ ИНДОЛОВ.....	38
5.1. Синтез на основе фенилгидразонов альдегидов и кетонов.....	39
5.2. Синтез на основе <i>орто</i> -(2-оксоалкил)анилинов.....	41
5.3. Синтез на основе <i>орто</i> -алкинилариламинов.....	42
5.4. Синтез на основе <i>орто</i> -толуидинов.....	43
5.5. Синтез на основе α -ариламинокарбонильных соединений.....	44
5.6. Синтез на основе <i>орто</i> -замещенных нитроаренов.....	44
5.7. Синтез на основе енаминов и <i>пара</i> -хинонов.....	45
5.8. Синтез на основе <i>орто</i> -нитростиролов.....	46
Лабораторная работа 10. Синтез 2,3-диметилиндола.....	46
Лабораторная работа 11. Синтез 2-фенилиндола.....	47
Лабораторная работа 12. Синтез 2-метил-5-карбэтокси-5-оксииндола.....	48
Глава 6. СИНТЕЗ ФУРАНОВ.....	49
6.1. Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений.....	50
6.2. Синтез на основе γ -гидрокси- α,β -ненасыщенных карбонильных соединений.....	51
6.3. Синтез на основе α -галогенкарбонильных соединений и 1,3-дикарбонильных соединений.....	52
6.4. Синтез на основе алленилкетонов.....	53
Лабораторная работа 13. Синтез этилового эфира 2-метилфуран-3-карбоновой кислоты.....	53
Глава 7. СИНТЕЗ ТИОФЕНОВ.....	54
7.1. Синтез на основе 1,4-дикарбонильных соединений и источника серы.....	55
7.2. Синтез на основе тиодиацетатов и 1,2-дикарбонильных соединений.....	56
7.3. Синтез на основе непредельных карбонильных соединений и эфиров тиоуксусной кислоты.....	57
7.4. Синтез на основе кетонов, замещенных нитрилов и серы.....	58
Лабораторная работа 14. Синтез диэтилового эфира 5-амино-3-метилтиофен-2,4-дикарбонической кислоты.....	59

Глава 8. СИНТЕЗ 1,3-АЗОЛОВ.....	60
8.1. Синтез на основе α -галогенкарбонильных соединений или их эквивалентов и трехатомного фрагмента, поставляющего два гетероатома и атом С(2) кольца.....	61
8.2. Синтез на основе α -ациламинокарбонильных соединений.....	61
8.3. Синтез на основе изонитрилов.....	62
8.4. Синтез на основе α -аминонитрилов.....	63
Лабораторная работа 15. Синтез 4(5)-фенилимидазола.....	64
Лабораторная работа 16. Синтез 2-амино-фенилтиазола.....	65
Библиографический список.....	67

Учебное издание

*Бунев Александр Сиясатович
Стацюк Владимир Емельянович*

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Лабораторный практикум

Редактор *Г.В. Данилова*
Технический редактор *З.М. Малявина*
Вёрстка: *Л.В. Сызганцева*
Дизайн обложки: *Г.В. Карасева*

Подписано в печать 10.10.2013. Формат 84×108/16.

Печать оперативная. Усл. п. л. 7,46.

Тираж 70 экз. Заказ № 1-33-13.

Издательство Тольяттинского государственного университета
445667, г. Тольятти, ул. Белорусская, 14

