

Лекция: Гетероциклические соединения

1. Общие сведения, распространение и значимость.
2. Классификация и номенклатура. Типы гетероатомов.
3. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.
4. Шестичленные гетероциклы – азины и их аналоги. Азолы.
5. Химические свойства. Пиррол.
6. Индол.
7. Фуран.
8. Тиофен.
9. Пиридин.

1. Общие сведения, распространение и значимость .

Гетероциклические соединения (гетероциклы) - органические соединения, содержащие циклы, в состав которых наряду с углеродом входят и атомы других элементов. Гетероциклическими называют соединения циклического строения, содержащие в цикле не только атомы углерода, но и атомы других элементов (гетероатомы).

Могут рассматриваться как карбоциклические соединения с гетерозаместителями в цикле. Предельные случаи гетероциклических соединений — соединения, не содержащие атомов углерода в цикле, например, пентазол.

Гетероциклические соединения – самая распространенная группа органических соединений. Они входят в состав многих веществ природного происхождения, таких как нуклеиновые кислоты, хлорофилл, гем крови, алкалоиды, пенициллины, многие витамины.

Гетероциклические соединения играют важную роль в процессах метаболизма, обладают высокой биологической активностью.

Значительная часть современных лекарственных веществ содержит в своей структуре гетероциклы.

Классификация и номенклатура. Типы гетероатомов.

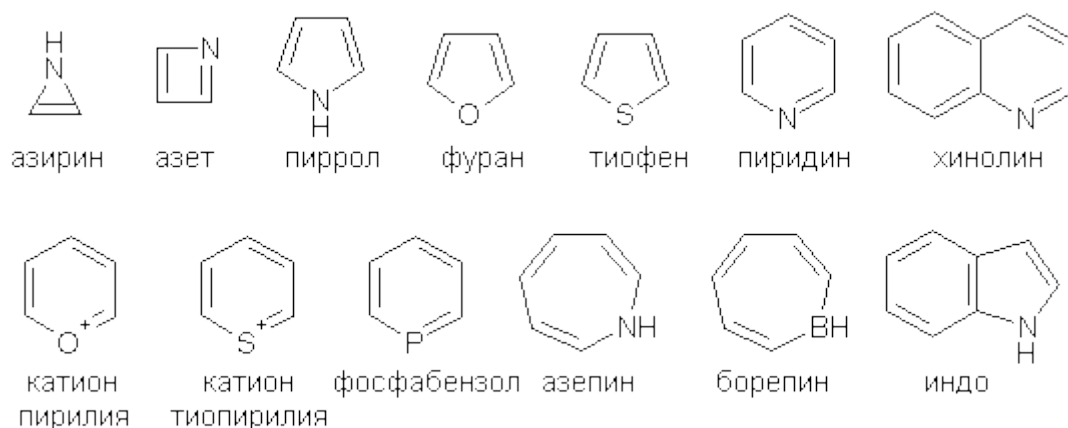
Для классификации гетероциклических соединений используют следующие признаки.

- по размеру цикла;
- по типу элемента, входящего в состав цикла;
- по числу гетероатомов, входящих в цикл;
- по природе и взаимному расположению нескольких гетероатомов;
- по степени насыщенности;

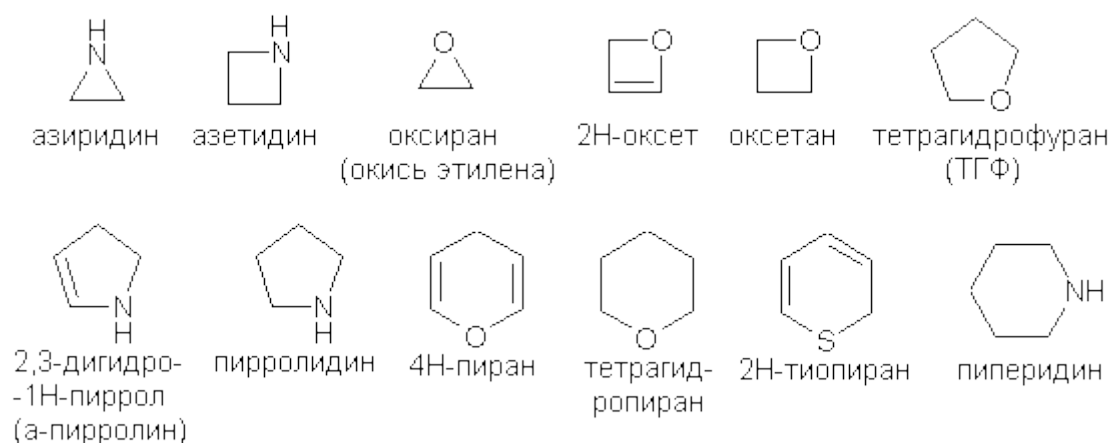
по числу циклов.

Классификация и номенклатура

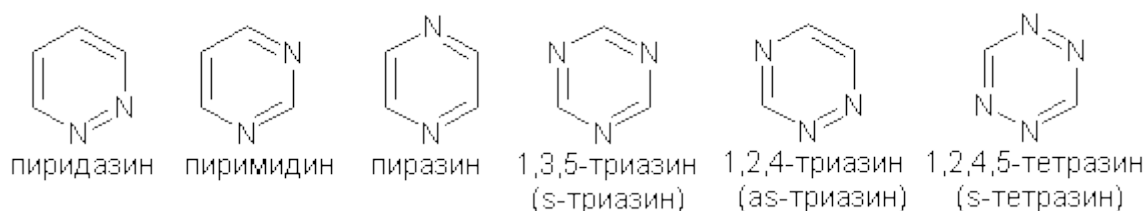
Гетероциклические соединения классифицируют по размеру кольца, по типу гетероатомов и их количеству. Наиболее распространенные ненасыщенные гетероциклы имеют тривиальные названия, которые используются в качестве основы для названия их производных и конденсированных гетеросистем.



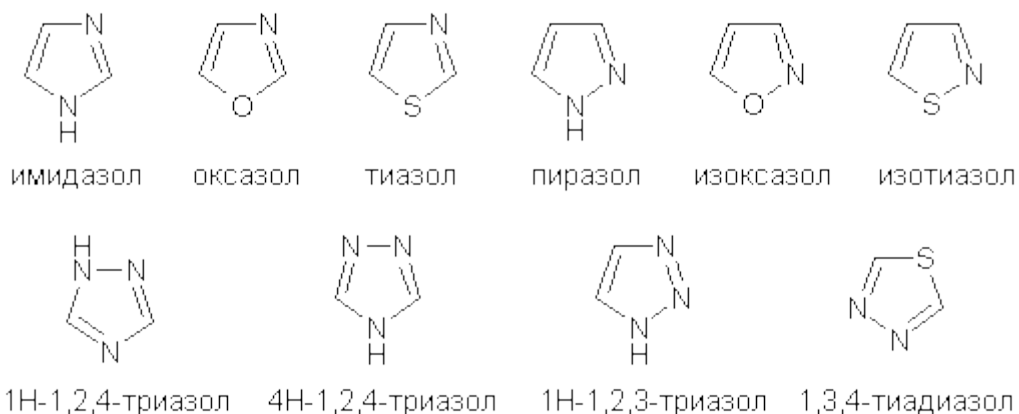
Многие полностью или частично гидрированные гетероциклы тоже имеют свои тривиальные названия, например:



Ароматические шестичленные гетероциклы, содержащие хотя бы один атом азота, объединяют под общим названием «азины»; в соответствии с количеством гетероатомов различают моно-, ди-, триазины и т.д.



Пятичленные азотистые гетероциклы с более чем одним гетероатомом называют азолами. К ним относятся соединения следующих типов:



Нумерация атомов в ядре гетероциклов проводится от гетероатома так, чтобы сумма номеров гетероатомов была наименьшей. В тех случаях, когда есть варианты, наименьший номер должен быть присвоен наиболее старшему гетероатому.

Правила старшинства самых распространенных гетероатомов:

1. Азот > Кислород > Сера.
2. Гетероатом «пиррольного» типа старше атома того же элемента «пиридинового» типа.

Типы гетероатомов

Тип любого гетероатома, находящегося в sp^2 -гибридном состоянии можно определить, основываясь на распределении его связывающих электронов на внешних орбиталях.

В том случае, когда sp^2 -гибридный атом образует максимально возможное количество σ -связей, в связывании задействованы все имеющиеся гибридные орбитали. При этом неподеленные пары электронов остаются на негибридных р-орбиталях, что позволяет им взаимодействовать с р-орбиталями соседних атомов и участвовать в сопряжении при наличии кратных связей. Такие гетероатомы называются пиррольными по той причине, что их свойства наиболее ярко выражены именно в молекулах пиррола, фурана и их производных (см. строение пиррола).

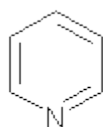


пиррол

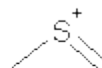
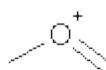
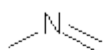


гетероатомы пиррольного типа

Напротив, если гетероатом, находящийся в sp^2 -гибридном состоянии, соединен с соседними атомами не только σ -, но и π -связью, его относят к «пиридиновому» типу. Неподеленная пара электронов такого атома, которым может быть азот, кислород, сера либо фосфор, располагается не на p -, а на гибридной sp^2 -орбитале, геометрия которой делает сопряжение невозможным. Важнейшим представителем гетероциклов такого класса является собственно пиридин (см. строение пиридина).

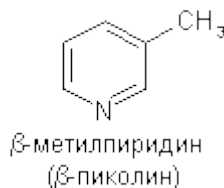
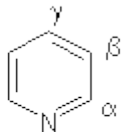
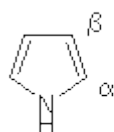


пиридин



гетероатомы пиридинового типа

На практике, параллельно с «Женевской», широко применяется также более старая номенклатура гетероциклов. Атомы ядра обозначают буквами греческого алфавита, начиная от соседнего с гетероатомом. Такой способ нумерации чаще всего используется для гетероциклов с одним гетероатомом и одним заместителем, например, положения 3 и 5 в молекуле пиридина удобно называть β -положениями



Систематическая номенклатура, наиболее широко используемая для моноциклических гетероциклов, основана на системе, введенной Ганчем и Видеманом еще в XIX веке. По этой системе название гетероцикла строится путем объединения стандартного префикса или префиксов (так называемых «а»-термов, т.к. все они происходят от названия элементов добавлением окончания «а», обозначающих гетероатомы и стандартной основы, указывающей на размер цикла и на то, насыщенный он или нет.

В русскоязычной химической литературе эту часть названия гетеромоноцикла (т.е. основу) часто называют корнем, а иногда - даже суффиксом. В дальнейшем при ее обозначении мы будем придерживаться хотя и не точного, но устоявшегося в русскоязычной литературе термина

«корень», за исключением пояснений к табл. 2, 3, где использована терминология IUPAC.

Первый слог большинства основ (т.е. истинный корень названия) образован удалением нескольких букв от соответствующего греческого числительного («ир», «ет», «еп».). Основы «ол» для пятичленного и «ин» для шестичленного ненасыщенных циклов происходят от окончаний тривиальных названий наиболее распространенных азотистых гетероциклов соответствующего размера.

Таблица 1. Происхождение первого слога (корня) основ в системе Ганча-Видемана

Число звеньев	Слог (корень)	Его происхождение
3	ир (ir)	три (tri)
4	ет (et)	тетра (tetra)
5	ол (ole)	пиррол (pyrrole)
6	ин (ine)	пиридин (pyridine)
7	еп (ep)	гепта (hepta)

Список наиболее употребляемых префиксов в порядке падающего старшинства приведен в табл. 2, а основы названий (корни с суффиксами) перечислены в табл. 3.

Таблица 2. Система Ганча-Видемана: префиксы («а»-термы) в порядке падающего старшинства

Элемент	Валентность	Префикс*
Кислород	II	Окса
Сера	II	Тиа
Азот	III	Аза
Фосфор	III	Фосфа
Кремний	IV	Сила
Бор	III	Бора

*Последняя буква «а» опускается, если за префиксом следует гласная буква

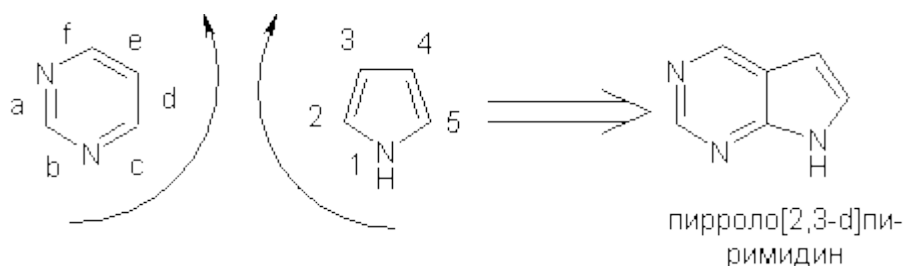
Гетероциклическая молекула может состоять из двух и более колец, карбоциклических и гетероциклических. Для правильного названия полиядерных гетероциклов используются следующие правила:

1. За основу названия принимают название старшего гетероцикла, название младшего прибавляют как приставку с окончанием буквой «о».

2. Правила старшинства:

- а) любой гетероцикл старше бензола;
- б) чем больше гетероатомов, тем гетероцикл старше
- в) при одинаковом количестве гетероатомов старшим является гетероцикл большего размера;
- г) если гетероатомы одинаковые, то цикл тем старше, чем ближе они находятся (например, пиридазин старше пиримидина);
- д) при одинаковом количестве гетероатомов старшинство определяется старшинством гетероатомов.

3. а) Положение общей связи, по которой конденсированы кольца, указывается в квадратных скобках после названия младшего и перед названием старшего из циклов. При этом связь старшего цикла обозначают буквой латинского алфавита, связь младшего – номерами атомов (с разделением запятой), соответствующим нумерации для изолированных ядер.
- б) Последовательность номеров выбирают таким образом, чтобы направление отсчета атомов и связей в обоих ядрах совпадало:

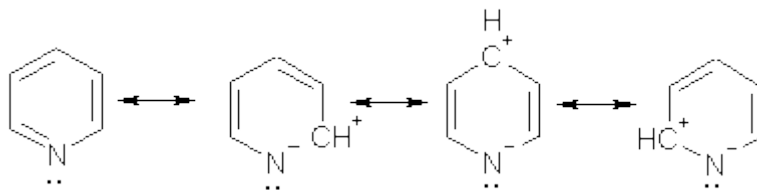


4. Нумерация атомов аннелированного гетероцикла производится так, чтобы сумма номеров гетероатомов была наименьшей, причем при наличии вариантов наименьшие номера должны принадлежать более старшим гетероатомам.

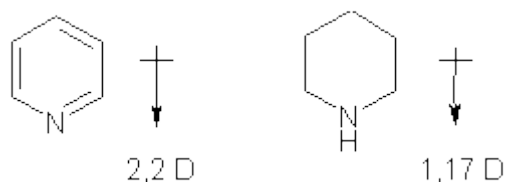
Шестичленные гетероциклы – азины и их аналоги

Пиридин представляет собой электронный аналог бензола, в котором одна группа СН заменена атомом азота. В отличие от пиррола, атом азота в нейтральной молекуле пиридина образует две σ - и одну π -связь, т.е. вносит в ароматический секстет один электрон. Неподделенная пара электронов атома азота в сопряжение вступать не может, потому что ось ее орбитали ориентирована в пространстве перпендикулярно осям орбиталей p -электронов атомов углерода. Находясь в составе кольца, атом азота пиридинового типа не может быть донором, но является акцептором π -

электронов, по причине высокой электроотрицательности. В связи с этим резонансная схема молекулы пиридина выглядит следующим образом:



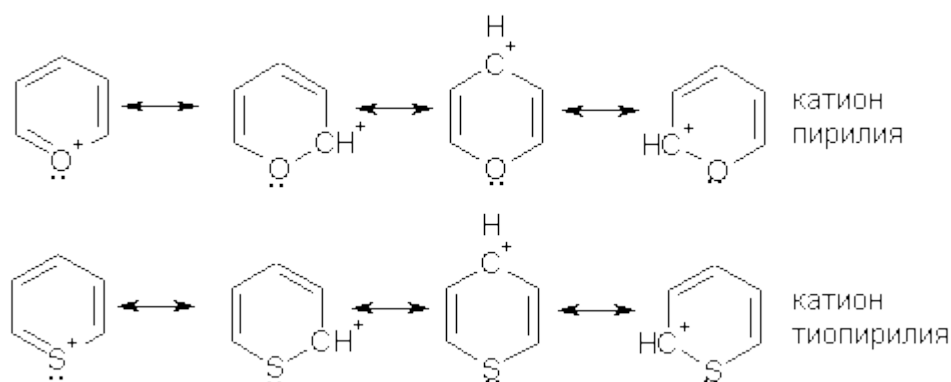
Индуктивный и мезомерный эффекты атома азота в пиридине действуют в одном направлении ($-I$ - и $-M$), смещая электронную плотность к атому азота. Это является причиной того, что на атомах углерода индуцирован весьма серьезный положительный заряд, и общая электронная плотность в ядре понижена. Поэтому пиридин и его производные относят к типу π -дефицитных гетероциклов. Наибольший положительный заряд сосредоточен в α - и γ -положениях ядра. Здесь просматривается аналогия с электронным строением нитробензола, имеющего частичные положительные заряды в *орто*- и *пара*-положениях (см. главу Нитросоединения). Хорошей иллюстрацией смещения π -электронной плотности в молекуле пиридина может стать сравнение его дипольного момента с дипольным моментом гидрированного аналога:



Кроме азота, атомами «пиридинового» типа могут быть также кислород и сера. Наличие такого атома в цикле обуславливает существование катионных изоэлектронных аналогов бензола – солей пирилия и тиопирилия.

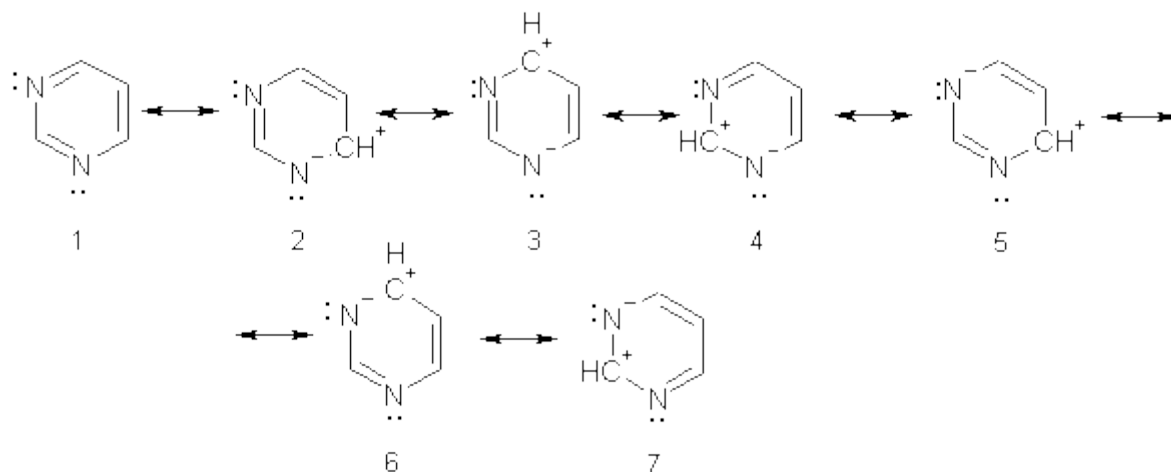
Положительно заряженные атомы кислорода и серы, как и пиридиновый атом азота, вносят в π -систему гетерокольца один электрон и обладают неподеленными электронными парами, которые в сопряжении с π -электронной системой кольца участия не принимают.

Ввиду того, что электроноакцепторные свойства атома с полным положительным зарядом больше, чем нейтрального, соли пирилия и тиопирилия значительно более π -дефицитны, нежели производные пиридина.



Это является причиной повышенной активности данных соединений по отношению к нуклеофилам: многие пирилиевые соли самопроизвольно разлагаются на воздухе и могут быть сохранены только в инертной среде.

Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами также более π -дефицитны, чем пиридин. Особенно заметно это ощущается тогда, когда атомы азота расположены в β -положении друг к другу, например, в пиримидине и *симм*-триазине. Причина заключается в том, что в этих случаях каждый гетероатом независимо от другого наводит положительный заряд на одних и тех же атомах углерода, как в случае согласованной ориентации, например, в *мета*-динитробензоле (см. главу [Свойства аренов](#)).

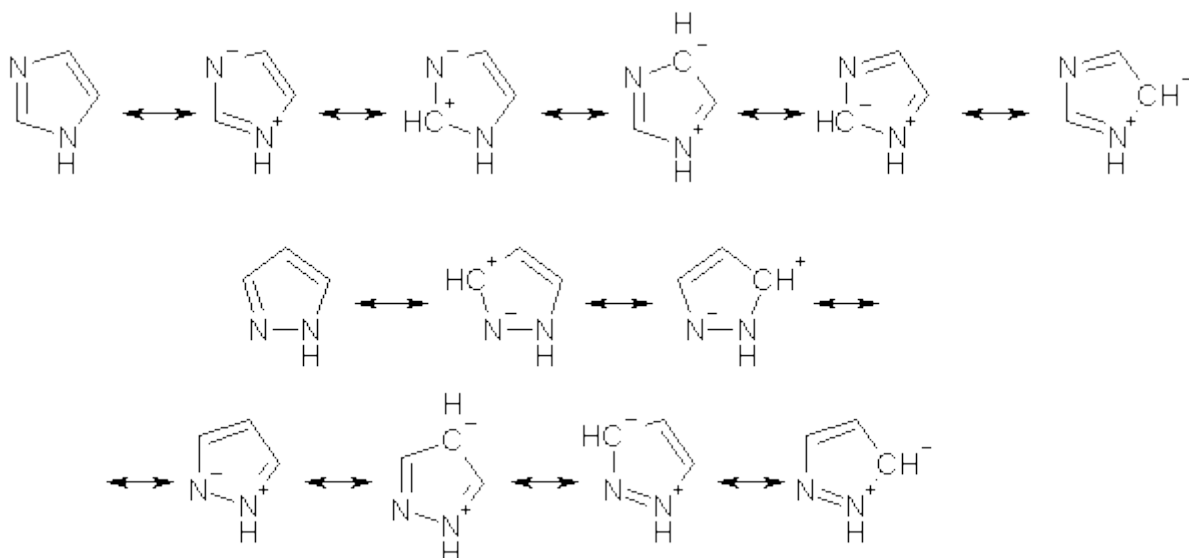


Из вышеизложенного очевидно, что пиридин, ди- и триазины и, особенно соли пирилия, должны легко вступать в реакции с нуклеофильными реагентами и быть пассивными по отношению к электрофилам.

Азолы

В молекулах диазолов (пиразола и имидазола) имеются гетероатомы как «пиррольного», так и «пиридинового» типов, в связи с чем соединения такого типа в рамках концепции π -избыточных (пиррол) и π -дефицитных (пиридин) гетероциклов называют π -амфотерными. Среди полярных граничных структур, описывающих состояние молекул имидазола и

пиразола, имеются структуры как с положительными, так и с отрицательными зарядами на атомах углерода.

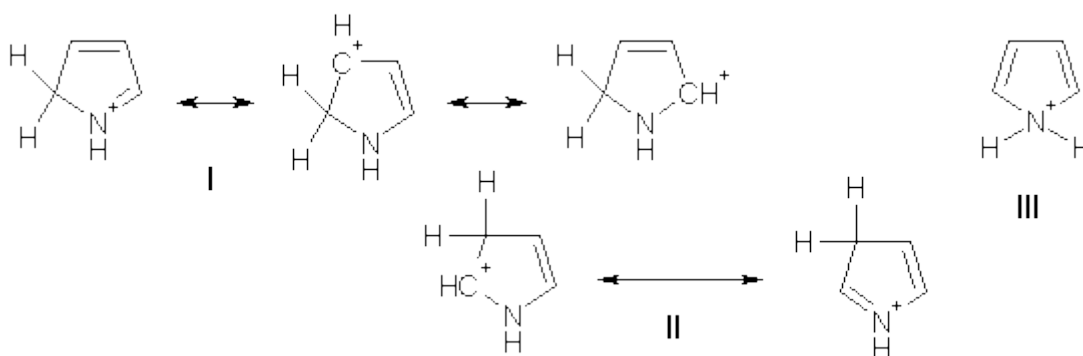


В действительности, химическое поведение азолов иллюстрирует их амфотерность – они способны к реакциям как с электрофилами, так и с нуклеофилами.

Химические свойства. Пиррол

Основность

Неподеленная пара электронов пиррольного азота в значительной степени вовлечена в циклическое π -сопряжение, она малодоступна, и поэтому пиррол проявляет весьма низкую основность (pK_a сопряженной кислоты = $-3,8$). Расчеты показывают, что среди возможных катионов пиррола термодинамически наиболее выгоден резонансно-стабилизированный катион I – результат протонирования атома углерода в α -положениях. N-катион III наименее стабилен, т.к. во-первых, заряд в нем сосредоточен на одном атоме, и, во-вторых, нарушена ароматическая система сопряжения: это – фактически диен. Катион II занимает промежуточное положение.

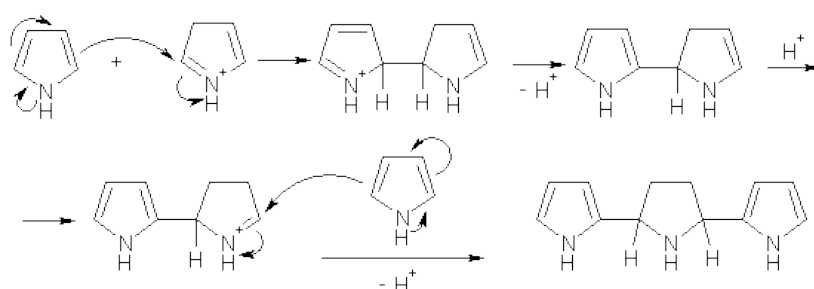


Кристаллические соли, соответствующие катионам типа I, могут быть выделены при пропускании сухого HCl через растворы полиалкилпирролов в инертных растворителях. Нужно отметить, что несмотря на энергетическую невыгодность катиона III он образуется быстрее всех прочих.

Доказательством этого является более легкий дейтерообмен протона при пиррольном атоме азота по сравнению с углеродом в кислой среде. Такое явление называется кинетической основностью. Кинетическая основность азота всегда выше, чем углерода.

C-катион II отвечает за процесс полимеризации пиррола в кислой среде, когда образуется полимер переменного строения «пиррол-красный».

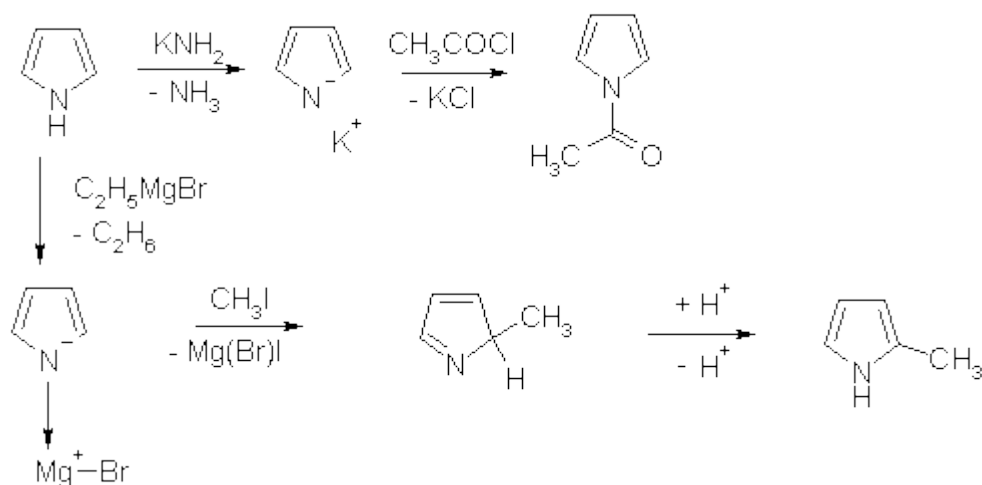
Механизм первых стадий этой реакции подтвержден строением выделенного тримера.



Склонность пирролов к полимеризации под действием кислот накладывает серьезные ограничения на участие пирролов в реакциях с электрофилами, т.к. многие превращения такого типа требуют наличие кислой среды.

Реакции по атому азота

Кислотность пиррола (pK_a 17,0) близка к кислотности этанола (pK_a 15,9), и сильные основания способны превратить его в пиррил-анион, который представляет собой высоко π -избыточный гетероаналог цикlopентадиенила. Получаемые действием амидов металлов или щелочных металлов натриевые и калиевые соли пиррола легко взаимодействуют с электрофилами – алкилируются и ацилируются по атому азота, – тогда как смешанные N-пиррилмагнийгалогениды (связь N–Mg менее ионная, чем N–Na) реагируют преимущественно по α -положению ядра.

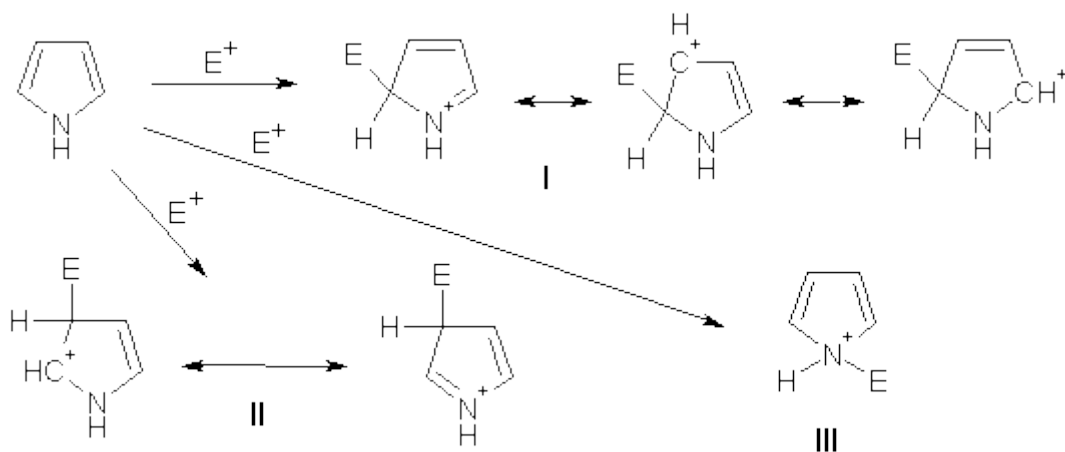


Кинетический продукт ацилирования – N-ацилпиррол – в отсутствии катализатора при нагревании перегруппировывается в более термодинамически устойчивый продукт – 2-ацетилпиррол.



Реакции по атомам углерода

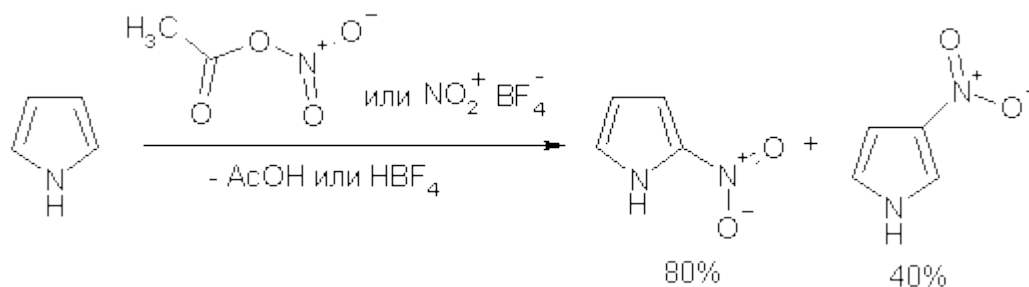
В нейтральной и кислой среде пирролы почти никогда не реагируют с электрофилами по атому азота. Электрофильная атака направляется, главным образом, в α -положения ядра. Это объясняется тем, что образующиеся при этом σ -комплексы типа I, как и в случае протонирования, наиболее стабильны среди всех возможных.



Нитрование

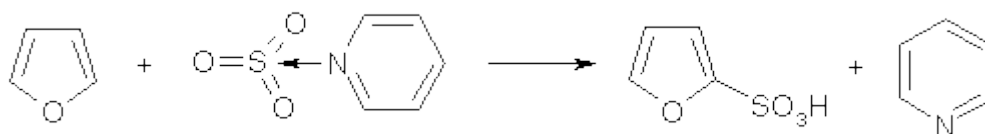
Нитрующая смесь вызывает быстрое разложение пиррола, поэтому для нитрования используют специальные реагенты: ацетилнитрат,готавливаемый заранее из 70%-ной HNO_3 и уксусного ангидрида, либо

кристаллический тетрафторборат нитрония в неводных растворителях. Во втором случае (более мягкий реагент) выходы выше. Соотношение α - и β -изомеров составляет примерно 4 : 1.



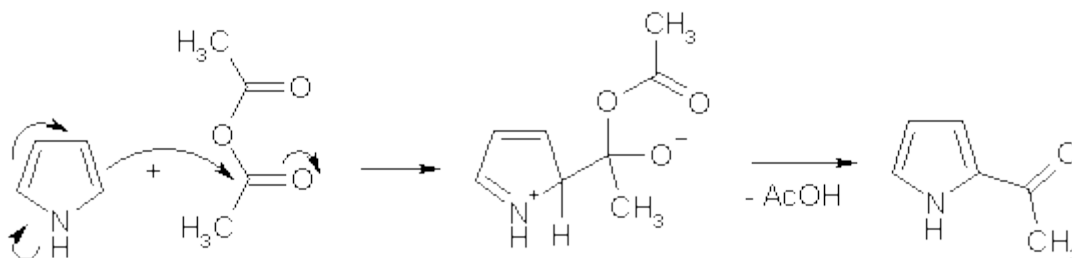
Сульфирование

Сульфирование пиррола по причине его ацидофобности олеумом невозможно; однако, пиррол-2-сульфокислота образуется с хорошим выходом при использовании комплекса SO_3 с пиридином, который называется пиридинсульфотриоксидом.



Ацилирование

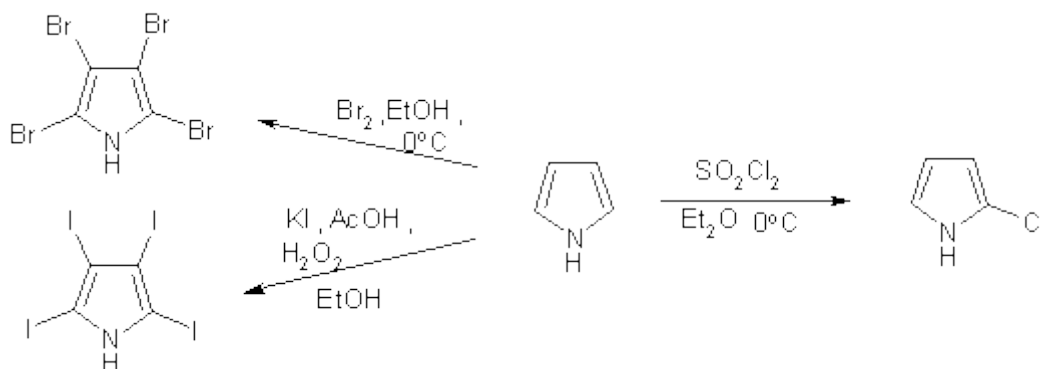
Ацилирование пирролов по атомам углерода, в отличие от бензола, не требует применения катализаторов, используемых обычно в реакции Фриделя-Крафтса. Пиррол настолько активен, что реагирует при нагревании с уксусным ангидридом, при этом легко могут быть получены как 2-ацил-, так и 2,5-диацилпирролы.



Алкилирование пиррола по Фриделю-Крафтсу редко применяется в синтетических целях, т.к. при этом быстро образуются полиалкилпроизводные.

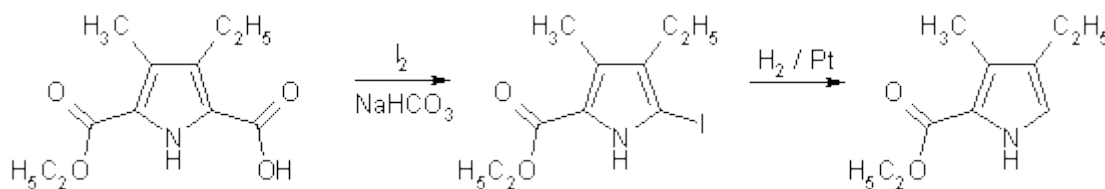
Галогенирование

Взаимодействие пирролов с молекулярными галогенами приводит, как правило, к замещению всех свободных атомов водорода; в то же время сульфурилхлорид при охлаждении монохлорирует пиррол в α -положение.



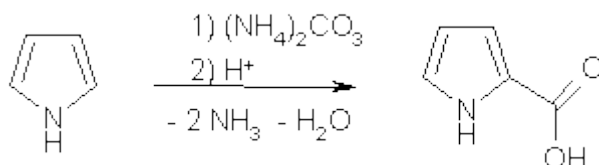
Моногалогенпирролы, в отличие от полизамещенных соединений, неустойчивы.

Галогенирование пирролов протекает столь активно, что зачастую сопровождается отщеплением заместителей, например, карбоксильной группы, в свою очередь атом галогена, чаще всего иода, легко удаляется при гидрировании. Это позволяет получить незамещенное положение в ядре в том случае, когда более доступным в качестве исходного соединения оказывается замещенный пиррол, например:

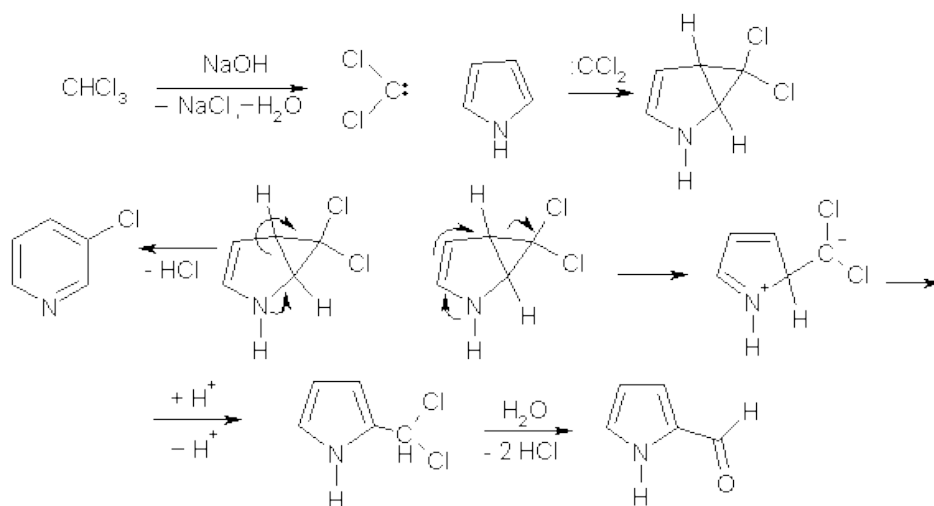


Реакции пиррола со слабыми электрофилами

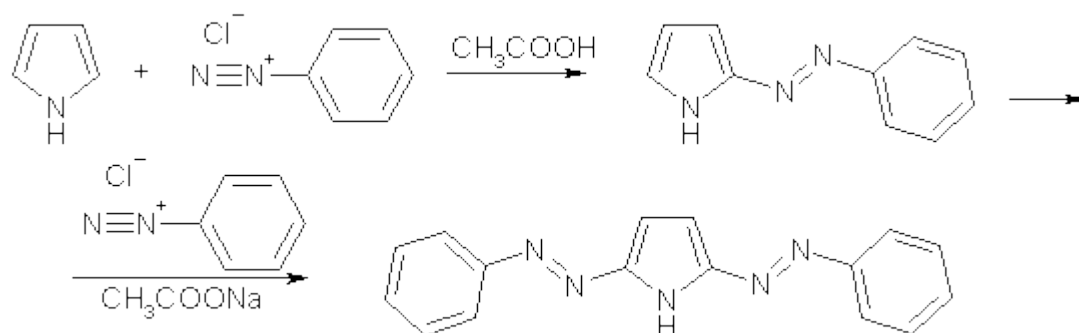
Пиррол, обладающий высокой нуклеофильностью, легко вступает в реакции с такими слабыми электрофилами, с которыми бензол не реагирует даже в жестких условиях. Например, пиррол намного легче, чем даже фенолы, вступает в реакцию карбоксилирования (см. главу [Фенолы](#)) по [Кольбе](#) – достаточно нагревания с карбонатом аммония.



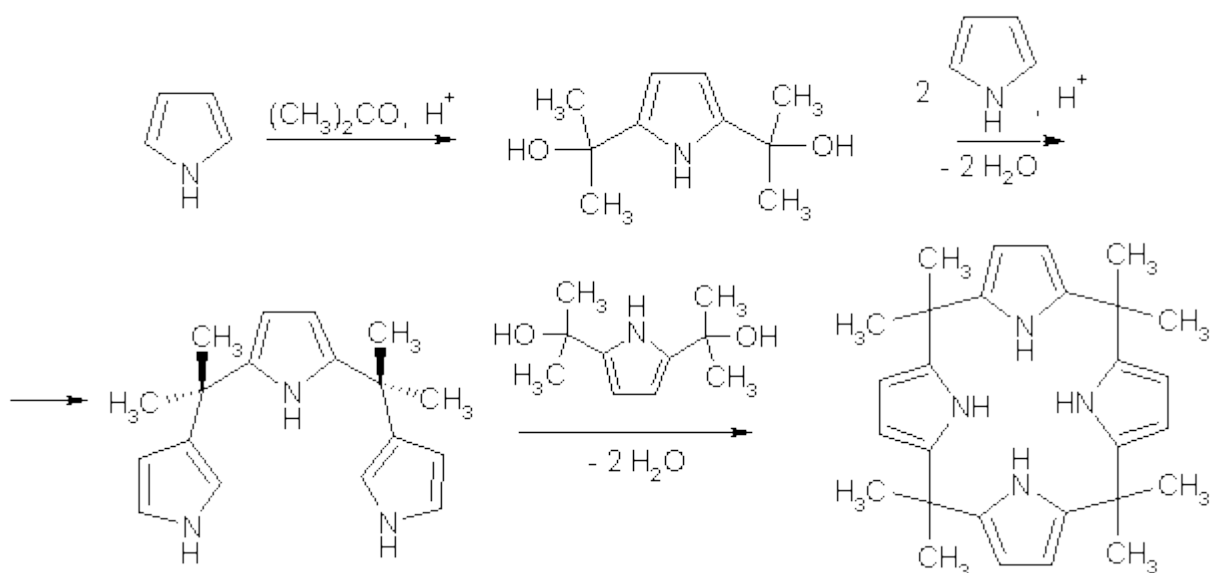
Пиррол, как и фенол, формилируется в условиях реакции Реймера-Тимана, когда в качестве активного реагента выступает дихлоркарбен. Однако данное взаимодействие осложняется параллельным процессом: происходит расширение цикла в результате внедрения дихлоркарбена в одну из π -связей пиррольного ядра, что приводит к 3-хлорпирдину. Объяснение этого состоит в том, что промежуточно образуется производное циклопропана, которое стабилизируется двумя альтернативными путями. Соотношение продуктов зависит от условий проведения реакции.



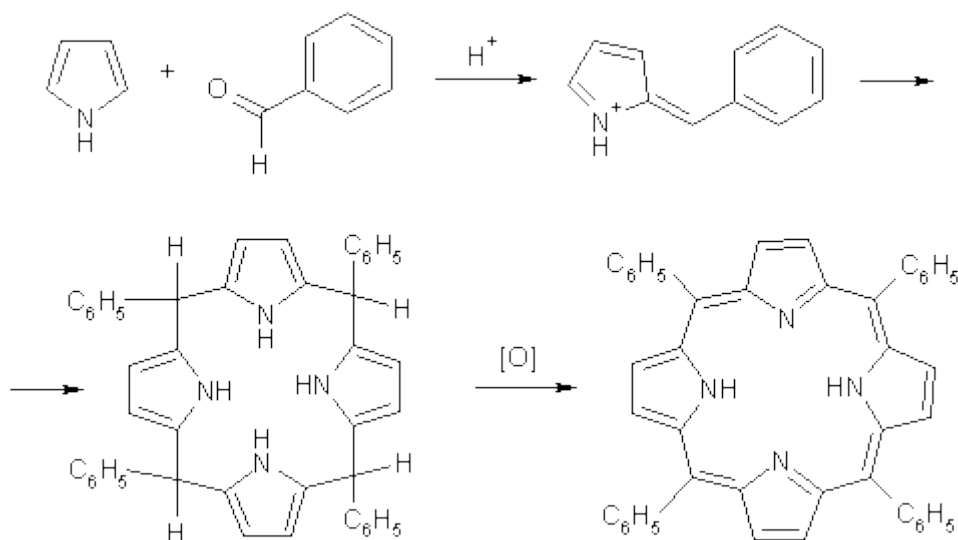
В слабокислой среде пиррол сравнительно устойчив, что позволяет ввести его, например, в реакцию азосочетания, которая еще раз подтверждает его высокую π -избыточность. Если пиррол вводить во взаимодействие с солью диазония в слабощелочной среде (реагирует пиррил-анион), то можно осуществить его превращение в 2,5-бис(фенилазо)пиррол.



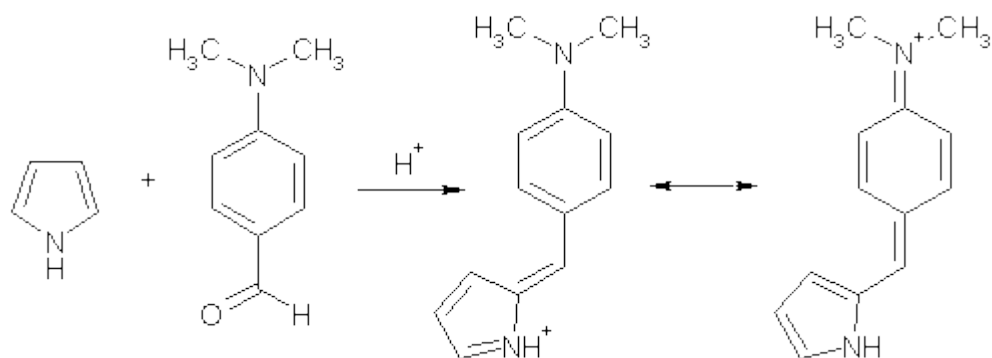
Пиррол способен к конденсации с карбонильными соединениями по своим α -положениям, причем результат реакции зависит от природы альдегида или кетона. Если реакция с формальдегидом и алифатическими альдегидами в кислой среде дает в основном полимеры, то при конденсации с ацетоном основным продуктом оказывается метилированный порфириноген. Взаимное отталкивание в пространстве метильных групп способствует планаризации интермедиата – тримера, поэтому в ходе следующей стадии легче образуется циклический тетрамер, чем линейный.



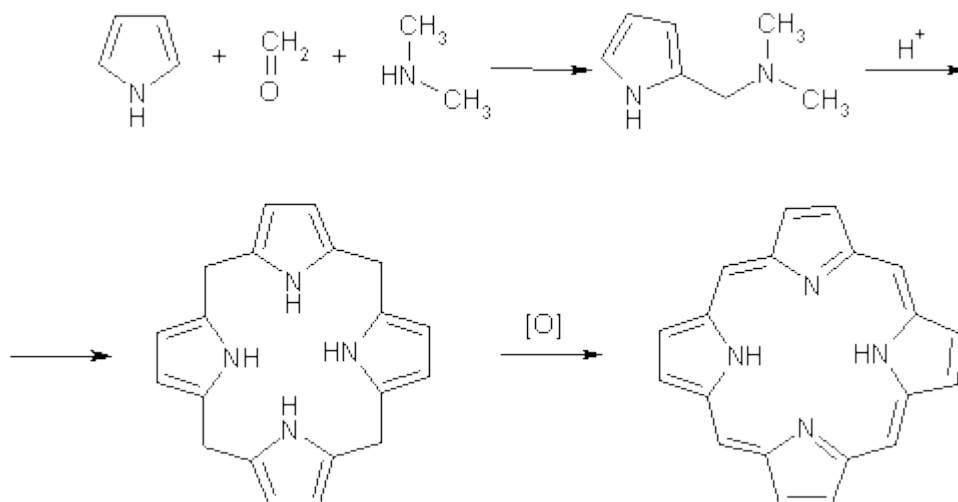
При взаимодействии пирролов с ароматическими альдегидами по аналогичному механизму образуются порфириногены, которые, однако, самопроизвольно окисляются кислородом воздуха в ароматические *мезо*-тетраарилпорфирины.



В случае конденсации пиррола с *para*-диметиламинобензальдегидом в слабокислой среде могут быть выделены первичные продукты конденсации – красно-фиолетовые соли арилиденпирроления (цветная реакция Эрлиха).



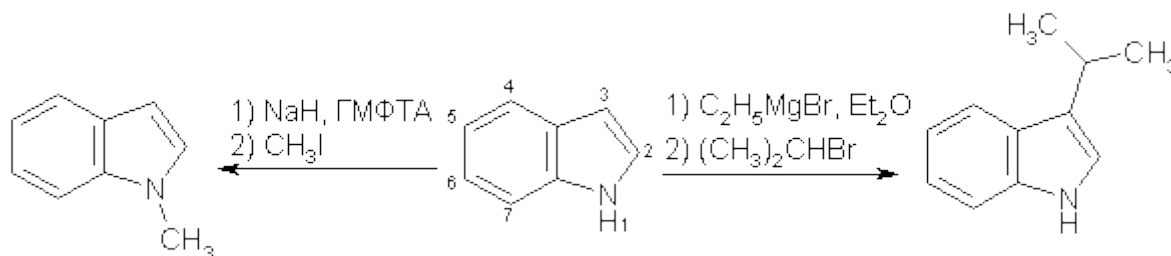
Для получения незамещенных порфириногена и порфирина пиррол предварительно превращают в свободное основание Манниха, а уже затем проводят конденсацию. Незамещенный порфириноген под действием мягких окислителей, например, при нагревании в хлороформе с хлоранилом, превращается в незамещенный порфирин – порфин.



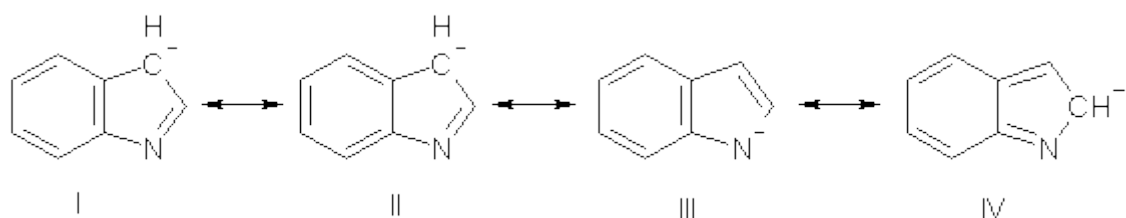
Индол

Индол представляет собой конденсированную биядерную систему, состоящую из ядра пиррола и бензола. Систематическое название индола – бензо[*b*]пиррол. Химические свойства пиррола и индола во многом схожи, но имеются и различия.

Как и пиррол, индол обладает NH-кислотностью ($\text{pK}_a \gg 17$), его N-анион, генерируемый сильными основаниями (EtONa , $t\text{-BuOK}$, и т.д.), проявляет схожую с пиррил-анионом активность: натриевые и калиевые соли алкилируются и ацилируются по азоту, тогда как смешанные магнийгалогенидные N-производные – по атому C(3), т.е. по β -положению, но не по α -углеродному атому, как это происходит в пирроле.

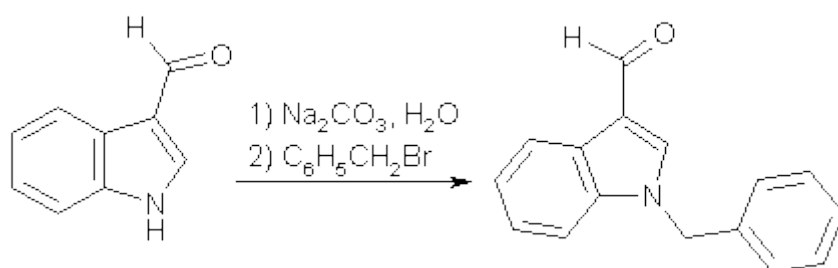


Последнее обстоятельство объясняется тем, что в анионе, как и в нейтральной молекуле индола, отрицательный заряд сосредоточен в большей степени на углеродном атоме в положении 3, чем на C(2)-атоме. Это легко видеть в наборе резонансных структур, описывающих N-анион индола:

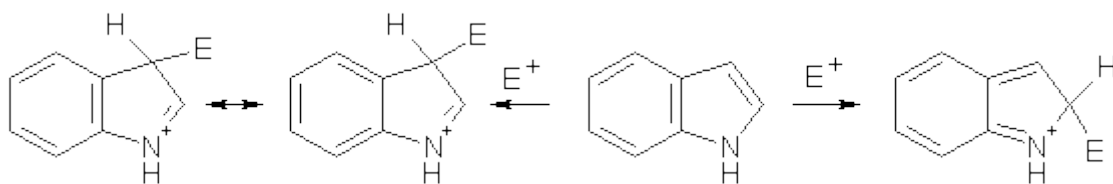


Очевидно, что перенос заряда на атом 2 невыгоден (структура IV), потому что при этом нарушается ароматичность бензольного ядра, тогда как структуры I и II содержат ароматическое бензольное кольцо.

Наличие электроноакцепторных заместителей в положении 3 сильно повышает кислотность, и алкилирование можно проводить в присутствии значительно более слабых оснований.

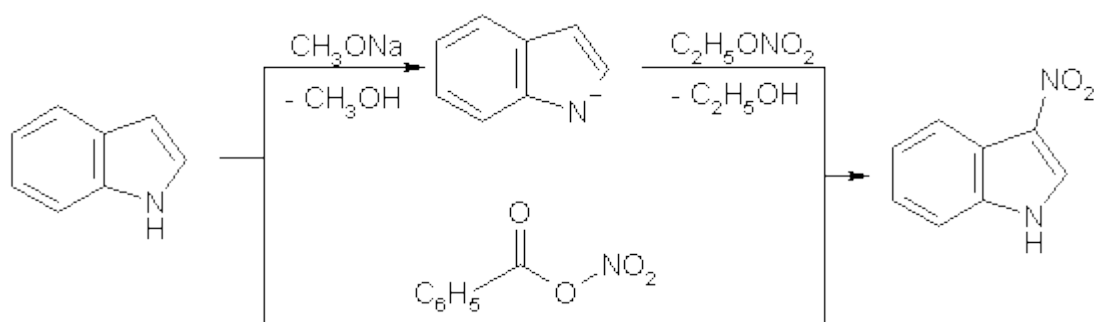


Индол проявляет высокую активность в реакциях с разнообразными электрофилами, причем замещение ориентируется также в положение 3, но не в 2, как в пирроле. Резонансные структуры для σ -комплексов индола с участием α - и β -углеродных атомов приводят к тем же выводам, что вышеприведенная схема для N-анионов: σ -комплекс, образующийся в результате присоединения электрофила к атому 3, наиболее выгоден.

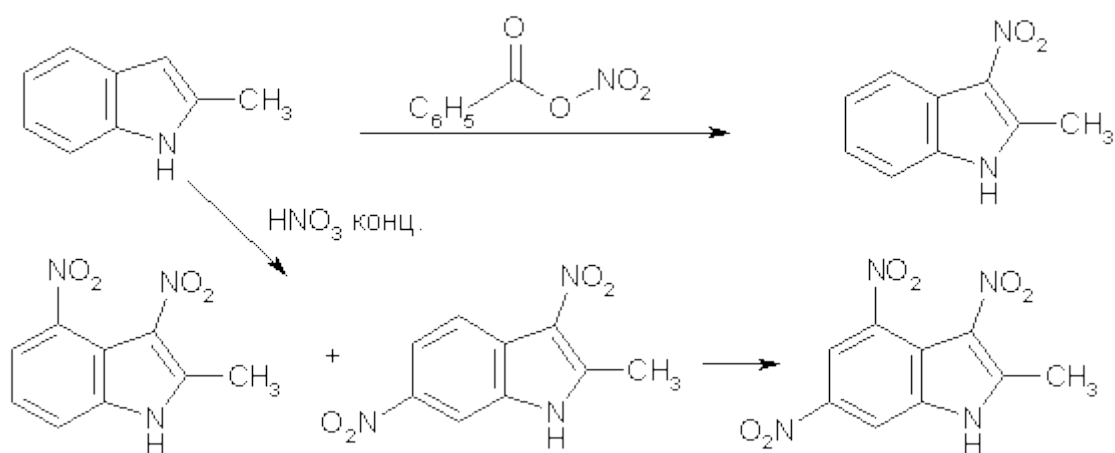


Нитрование

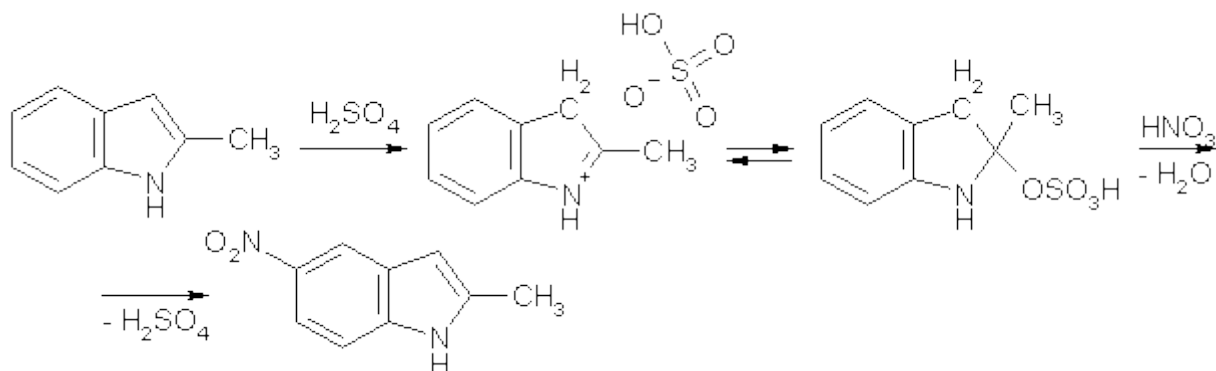
Индолы, не имеющие заместителей в положениях 2 и 3, полимеризуются аналогично пирролу под действием сильных кислот, поэтому нитрование таких соединений проводят слабыми нитрующими реагентами – этилнитратом в присутствии метилата натрия (реагирует анион индола) или бензоилнитратом в нейтральной среде



2-Метилиндо́л более устойчив в кислой среде, чем индо́л, поэтому он успешно нитруется в жестких условиях – действием азотной кислоты. В молекулу можно ввести до трех нитрогрупп, однако для синтеза чистого мононитропроизводного следует использовать ацилнитраты.

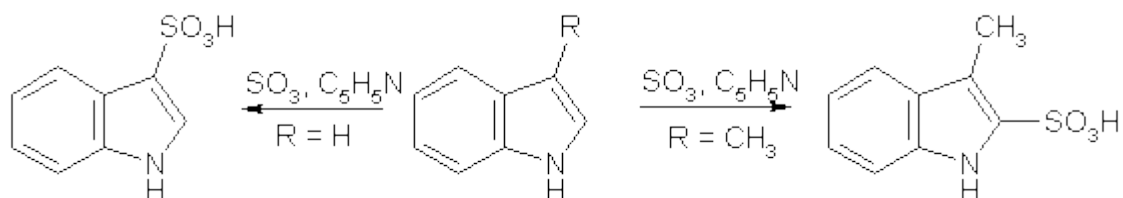


Интересно протекает реакция 2-метилиндола с нитрующей смесью: ввиду того, что соединение нацело протонировано, реакция по гетероциклическому ядру не идет вовсе, а промежуточный ковалентный аддукт с серной кислотой реагирует в сопряженное с атомом азота положение 5.



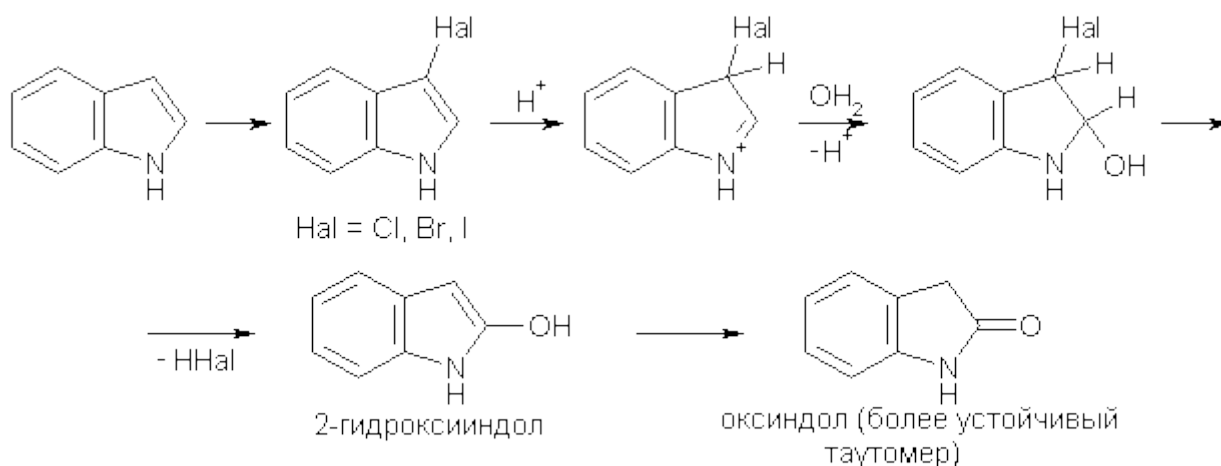
Сульфирование

Сульфирование индола, как и пиррола, проводят действием не кислотного реагента пиридинсульфотриоксида. Если в положении 3 присутствует заместитель, например, метильная группа, то реакция ориентируется в положение 2.

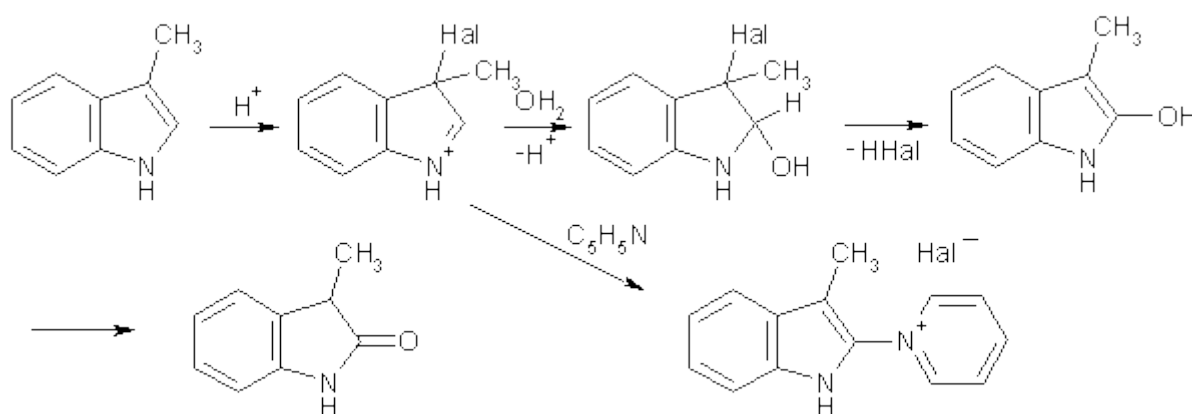


Галогенирование

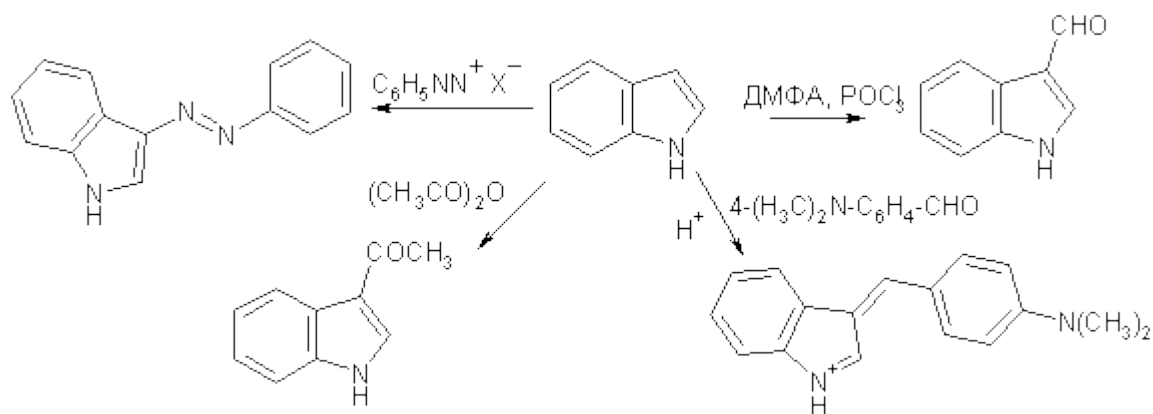
Галогенирование индолов протекает очень легко в положение 3, однако получаемые галогениндолы не устойчивы к действию кислот, поэтому для успешного галогенирования используют реагенты, в ходе реакции с которыми HHal по возможности не выделяется: N-бромсукцинимид (NBS), SO_2Cl_2 , KI_3 , пербромид пиридиния.



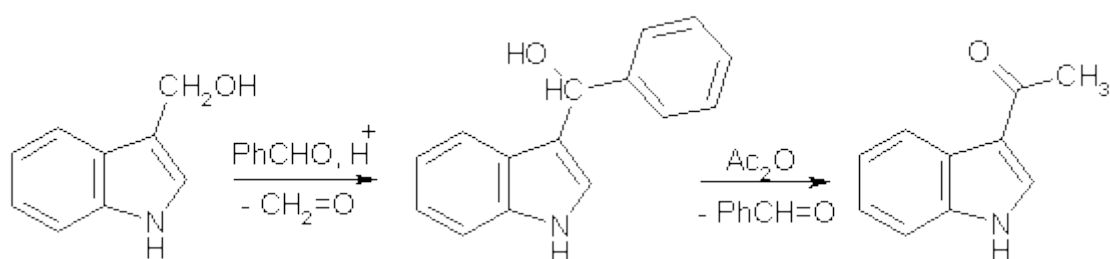
Если при С-атоме в положении 3 стоит заместитель, то первоначально по этому атому образуется катионный аддукт с галогеном, который затем трансформируется в результате нуклеофильной атаки растворителем, что приводит к 2-оксииндолам либо их производным.



Кроме перечисленных выше превращений, индолы способны вступать в реакции электрофильного ацилирования, формилирования по Вильсмайеру, азосочетания и конденсации с карбонильными соединениями. Все реакции идут в мягких условиях и ориентируются преимущественно в положение 3, например:



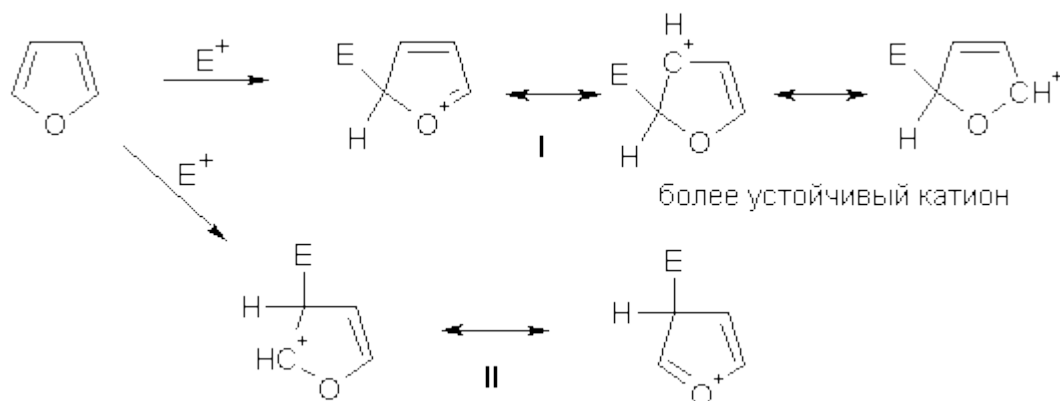
Замещающая группа в положении 3, как правило, не препятствует электрофильной атаке в это положение, и превращение завершается ее замещением (*ipso*-замещение), либо протекает перегруппировка. Например, легко удаляется гидроксильная группа.



Фуран

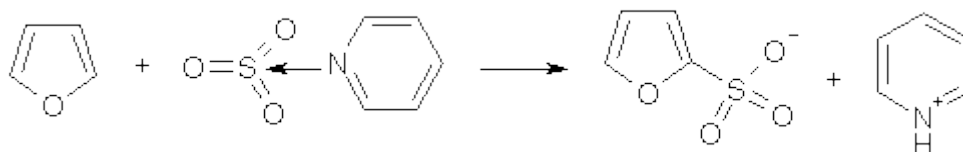
Из трех рассмотренных пятичленных гетероциклов фуран является наименее ароматичным и во многих реакциях заметно проявляет диеновый характер.

Реакции электрофильного ароматического замещения для фурана известны, однако они требуют специальных реагентов, т. к. под действием протонных кислот фурановое кольцо разрушается намного легче, чем пиррол и тем более индол. А в общих чертах, фуран в этих реакциях значительно похож на пиррол – весьма активен и реагирует преимущественно по α -положениям.



Сульфирование

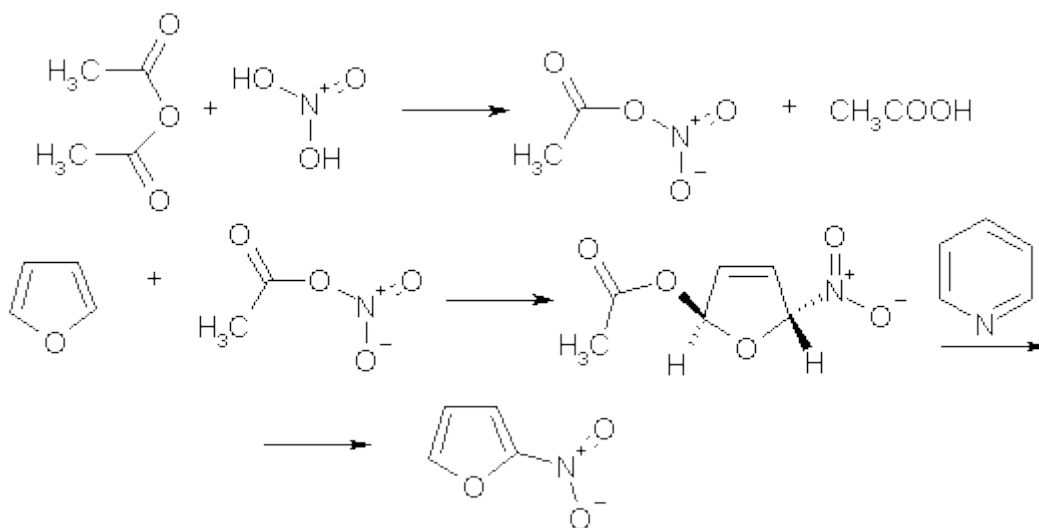
Сульфирование фурана, как и пиррола, можно провести с помощью пиридинсульфотриоксида в органическом растворителе. В реакции образуется небольшая примесь фуран-2,5-дисульфокислоты.



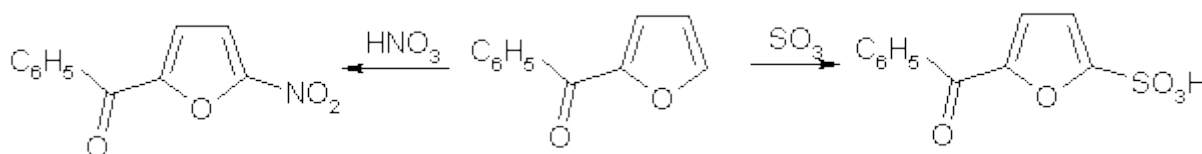
Выделение фуран-2-сульфокислоты осуществляют, разрушая образующийся 2-фурилсульфонат пиридиния карбонатом бария, и получают нерастворимую бариевую соль.

Нитрование

Как и пиррол, фуран нельзя подвергать действию нитрующей смеси, однако можно использовать ацетилнитрат в пиридине. Реакция идет медленнее, чем в случае пиррола, причем промежуточно образуется ковалентный продукт присоединения реагента в положения 2 и 5.



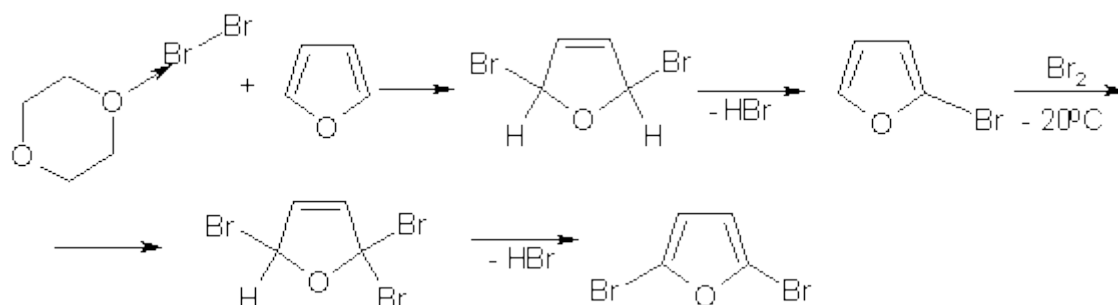
Фураны, имеющие электроноакцепторные заместители, не столь ацидофобны, поэтому они нитруются и сульфироваются обычными реагентами.



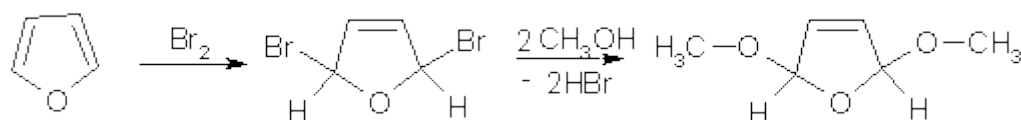
Галогенирование

Взаимодействие фурана с галогенами (бромом и, особенно, с хлором) протекает бурно и приводит к образованию полигалогенпроизводных.

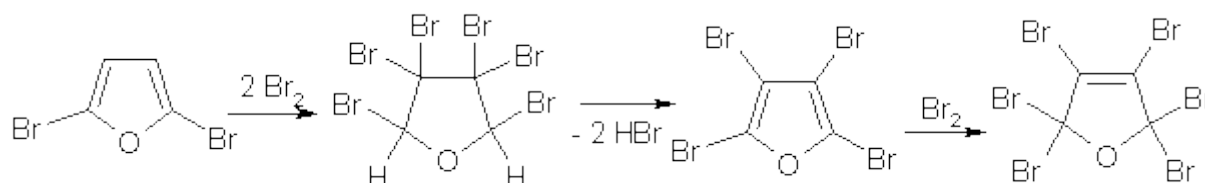
Моногалогенфураны могут быть получены лишь в мягких условиях, например, действием диоксандибромида. Существуют разногласия по поводу механизма реакций галогенирования фурана: не исключено, что они протекают как присоединение молекулы галогена к положениям 2 и 5 и последующее отщепление молекулы галогеноводорода.



В качестве подтверждения механизма присоединения-отщепления рассматривается действие брома на фуран в растворе метанола, в результате которого образуется 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран.

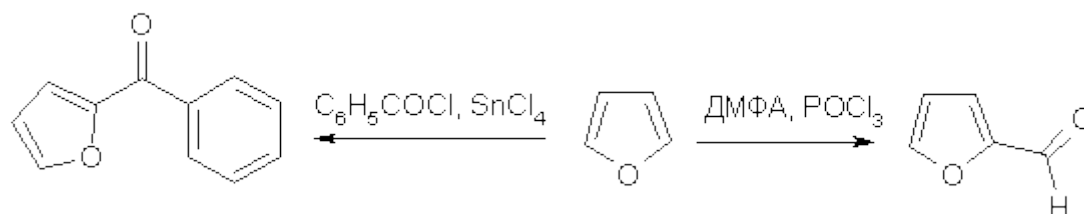


Промежуточное образование аддуктов доказывается также на примере реакции бромирования 2,5-дибромфурана.



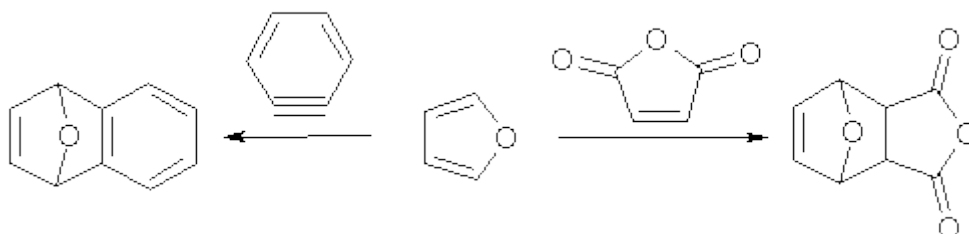
Формилирование и ацилирование

Формилирование фурана по Вильсмайеру протекает так же гладко, как и в случае пиррола, тогда как ацилирование требует обязательного прибавления катализатора Фриделя-Крафтса.



Реакция Дильса-Альдера

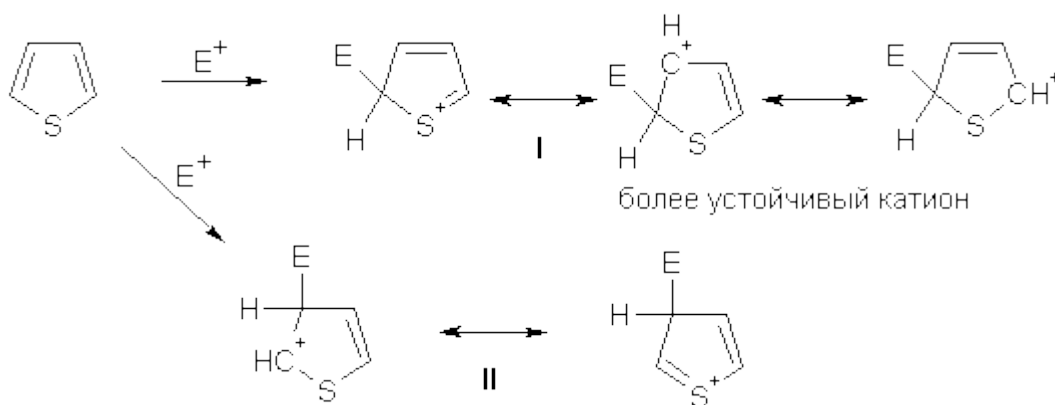
В связи с низкой степенью ароматичности фурана его молекула зачастую проявляет свойства сопряженного диена. Наиболее характерным превращением такого типа является реакция диенового синтеза Дильса-Альдера, т.е. [4+2]-циклоприсоединение. Собственно фуран, и многие его производные легко реагируют, например, с малеиновым ангидридом и дегидробензолом.



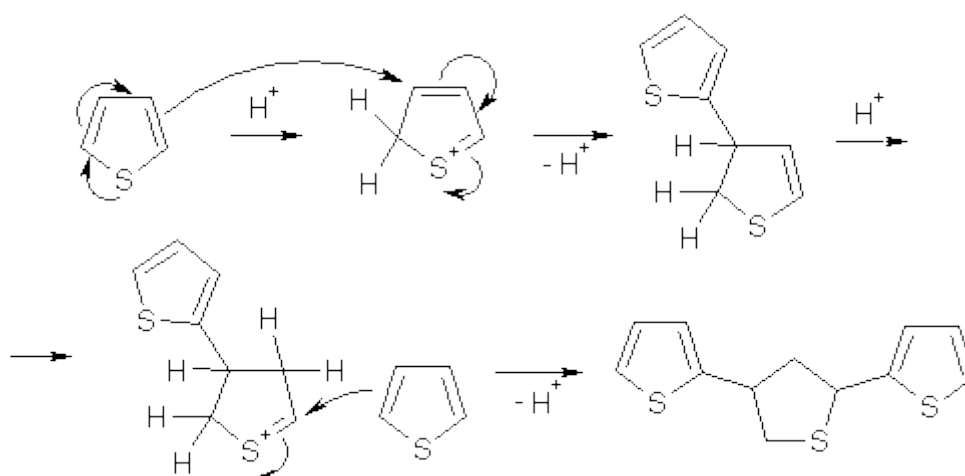
Тиофен

Среди рассматриваемых гетероциклов тиофен является наиболее ароматичным и по своим свойствам во многом напоминает бензол. Производные тиофена сопутствуют производным бензола в продуктах каменноугольной смолы и весьма на них похожи, зачастую имеют даже сходный запах.

К действию кислот тиофен намного устойчивее пиррола и фурана, поэтому он может быть введен в разнообразные реакции электрофильного замещения, которые ориентируются в α -положение.

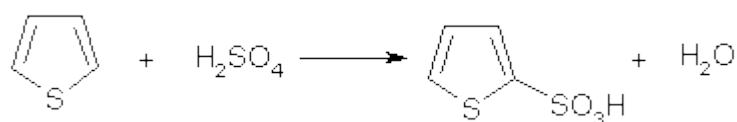


При нагревании со 100%-ной H_3PO_4 тиофен тримеризуется, реакция начинается с образования α -протонированного катиона, который подвергается атаке нейтральной молекулой тиофена.



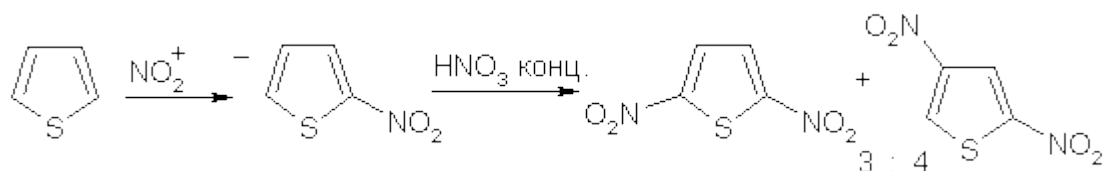
Сульфирование

С электрофилами тиофен реагирует по механизму обычного ароматического электрофильного замещения. Его можно сульфировать серной кислотой при комнатной температуре, что используется в промышленности для выделения тиофена из каменноугольного бензола.



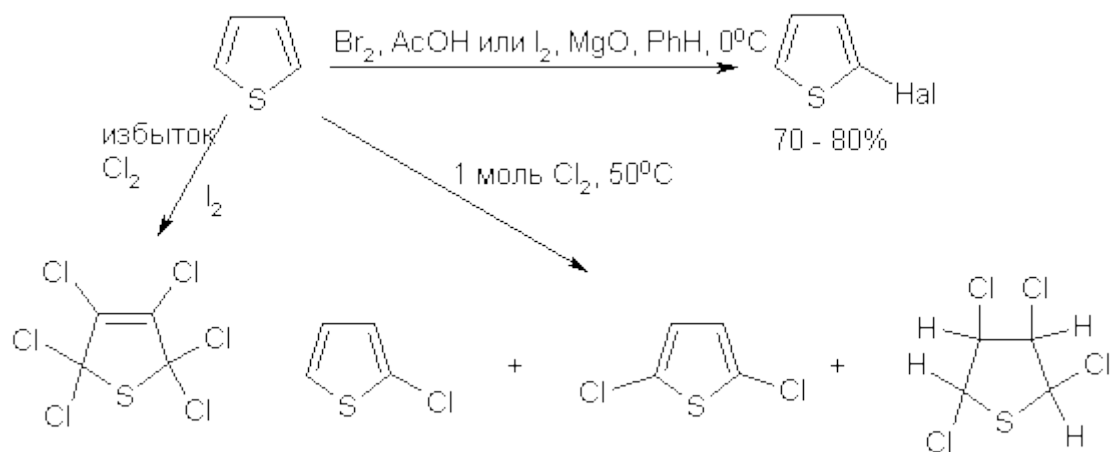
Нитрование

Для мононитрования тиофена в α -положение лучше всего применять борфторид нитрония: ацетилнитрат дает до 20% примеси 3-нитротиофена, тогда как азотная кислота реагирует слишком бурно, иногда со взрывом. После появления в ядре одной нитрогруппы активность понижается настолько, что дальнейшее нитрование требует применения дымящей HNO_3 .



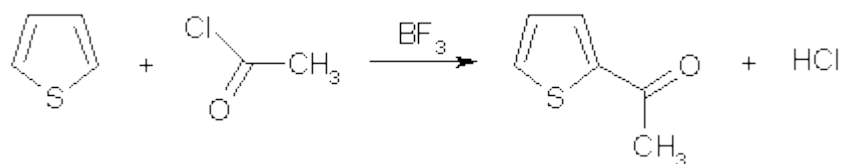
Галогенирование

Тиофен легко бромруется и иодируется (в отличие от фурана) в α -положение. Действие хлора приводит к смеси продуктов.

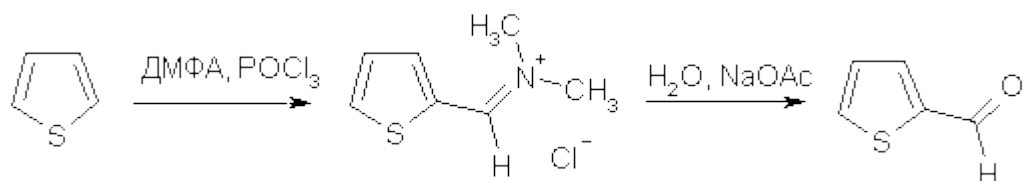


Ацилирование

Тиофен ацилируется по Фриделю-Крафтсу только в присутствии кислот Льюиса, причем реакция сопровождается частичным осмолением из-за самоконденсации образующихся кетонов.

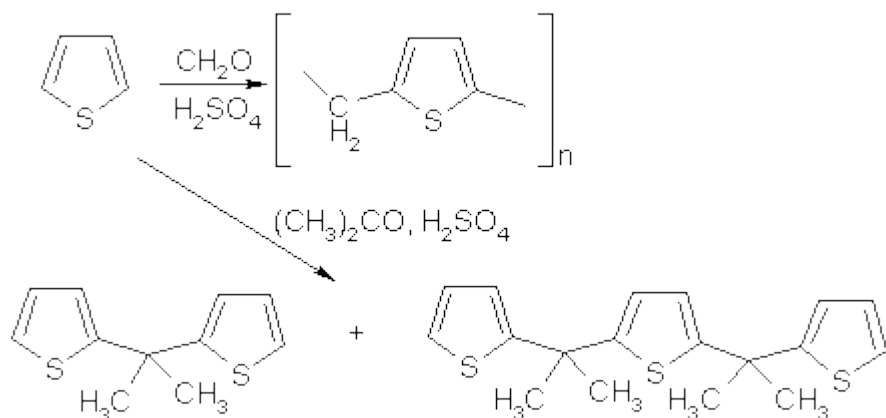


Реакция Вильсмайера протекает с хорошим выходом, но при высокой температуре. Промежуточную соль иминия можно выделить.

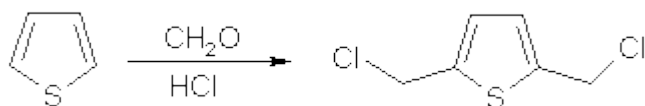


Конденсация с карбонильными соединениями

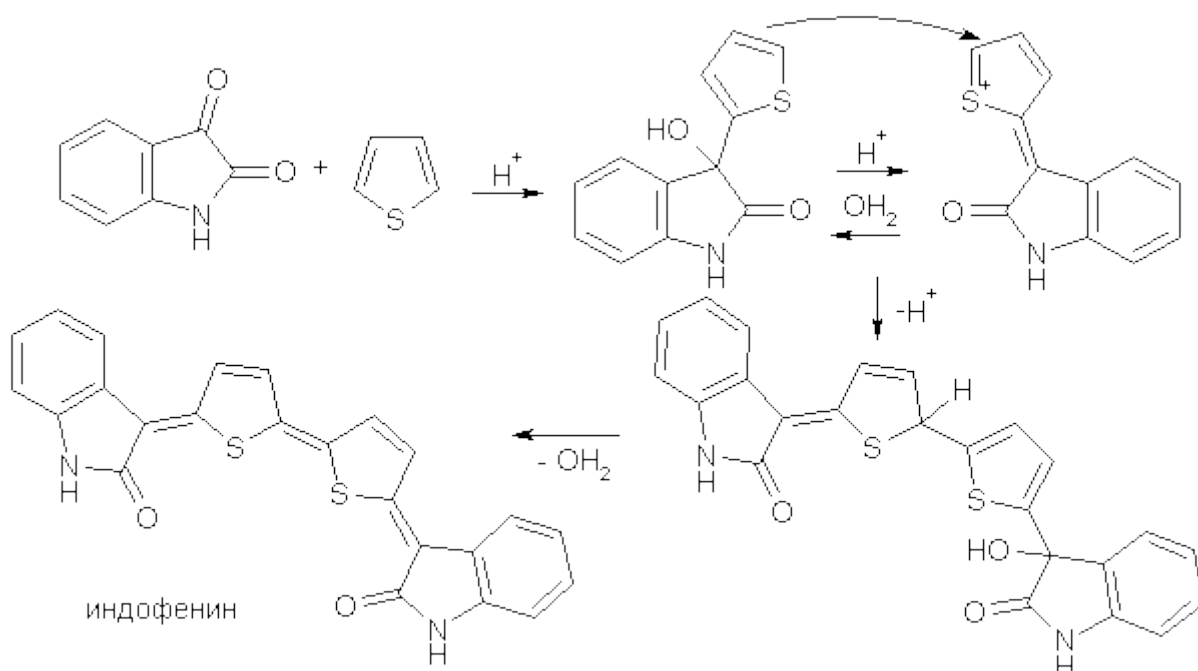
Аналогично пирролу и фурану, тиофен активно конденсируется с карбонильными соединениями, однако реакцию редко удается остановить на стадии первичного карбинола, зачастую получают ди-, три- и полимеры.



В отличие от фурана, разлагающегося в этих условиях, тиофен может быть с неплохим выходом превращен в *бис*-хлорметильное производное действием большого избытка формалина и HCl.



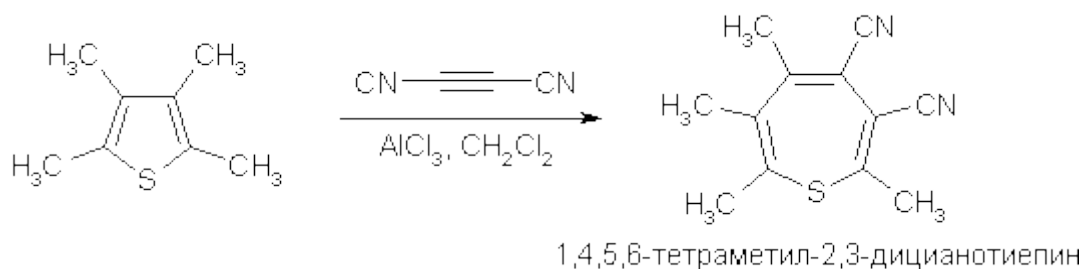
Заслуживает внимания важная с исторической точки зрения цветная «индофениновая реакция» тиофена с изатином в присутствии серной кислоты.



Интенсивно-синий индофенин стал причиной открытия тиофена. До 1882 г. считалось, что это – цветная реакция ароматических углеводов, т.к. использовавшийся бензол всегда содержал примесь тиофена. Однако однажды этот красивый опыт не получился на лекции [В. Мейера](#), т.к. он использовал синтетический, а не каменноугольный, бензол. Стало ясно, что цветную реакцию давала примесь, которая позднее была выделена и идентифицирована как новое соединение – тиофен.

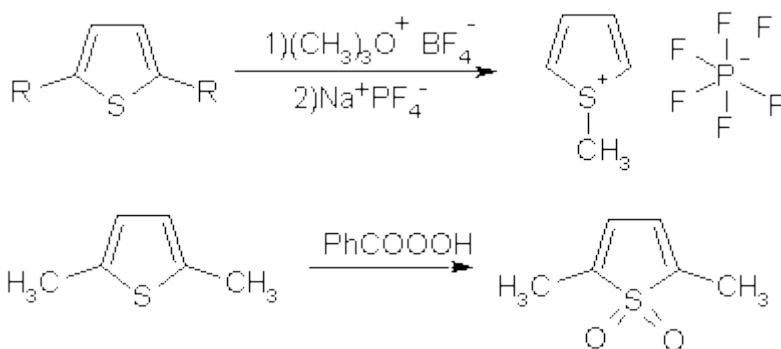
Расширение цикла

Для замещенных тиофенов известна реакция расширения цикла, не характерная для пиррола и фурана; механизм этого превращения не известен. Любопытно, что в результате наблюдается довольно редкое явление – превращение ароматического соединения в антиароматическое.

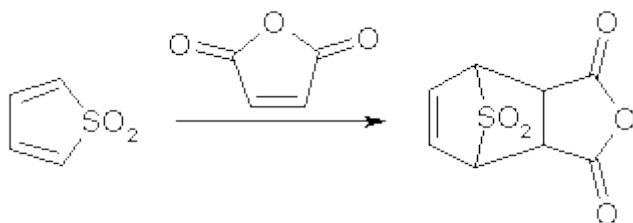


Реакции по атому серы

Наконец, тиофен вступает в своеобразные реакции по атому серы: алкилирование и окисление надкислотами.

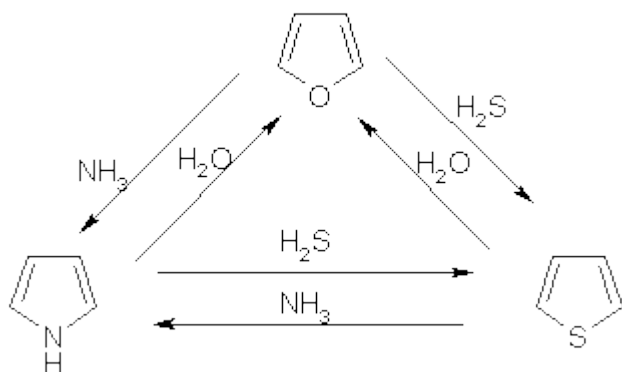


Если соли S-алкилтиофения являются устойчивыми и, судя по спектральным и химическим свойствам, ароматическими соединениями, то S,S-диоксиды тиофена не ароматичны, и могут быть получены только α,α -дизамещенных субстратов. Эти соединения реагируют с диенофилами.



Взаимопревращение пятичленных гетероциклов

В жестких условиях пиррол, фуран и тиофен способны к раскрытию кольца под действием нуклеофилов, поэтому при наличии подходящего реагента они способны переходить друг в друга, что можно объединить на схеме:

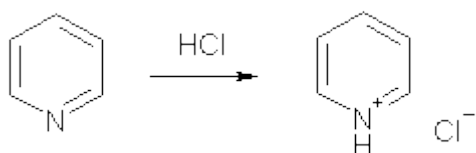


Эта реакция носит имя Юрьева, она протекает при 350 °С в присутствии катализатора Al_2O_3 .

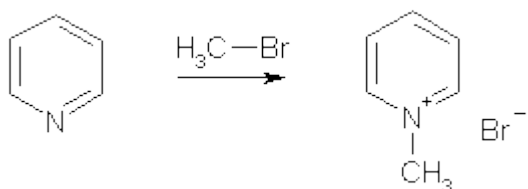
Пиридин

Превращения по атому азота

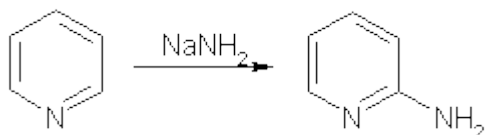
Пиридин – основание средней силы с величиной $\text{pK}_a = 5,2$, измеренной в воде (основность алифатических аминов 9-11). Нужно отметить, что в газовой фазе пиридин как основание на 4 порядка сильнее аминов. Пиридин образует кристаллические соли с большинством протонных кислот и часто применяется как основной катализатор или растворитель, способствующий связыванию выделяющихся в ходе той или иной химической реакции кислот.



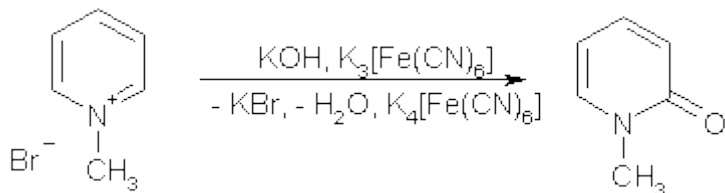
Как нуклеофил, пиридин реагирует с алкилгалогенидами и другими алкилирующими реагентами по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ или $\text{S}_{\text{N}}1$ в зависимости от природы субстрата.



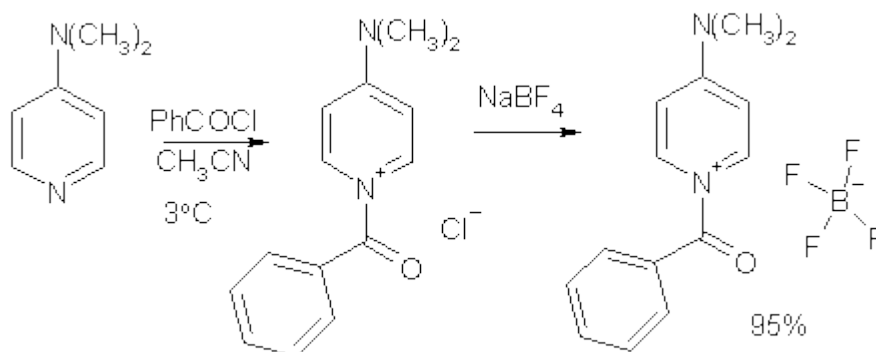
Соли N-алкилпиридиния являются ароматическими соединениями, т.к. неподеленная электронная пара, используемая для образования новой связи, не участвует в ароматическом сопряжении. Эти устойчивые вещества проявляют склонность к реакциям с нуклеофилами из-за высокой π -дефицитности, например, аминирование действием амида натрия (реакция Чичибабина) направляется в α -положение



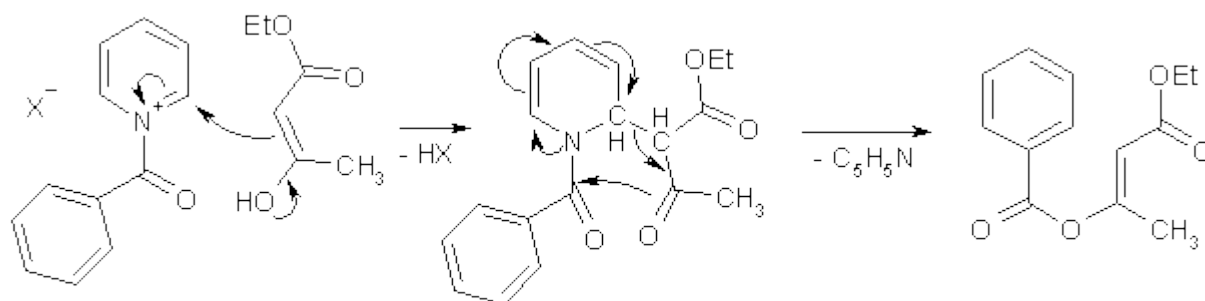
Нуклеофильное гидроксирование дает α -пиридоны.



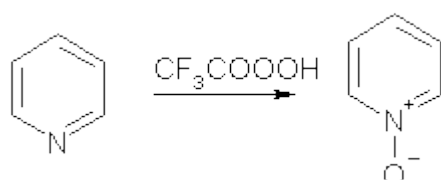
При взаимодействии пиридинов с ацилгалогенидами образуются N-ацилиевые соли. Эти соединения мало устойчивы и легко гидролизуются обратно.



Именно по причине низкой устойчивости ацилпиридиниевые соли имеют важное значение для синтетической химии как мягкие ацилирующие реагенты. Например, отметим O-ацилирование кетоенолов – реакция, протекающая по необычному механизму с промежуточным образованием аддукта по α -положению гетероцикла.



При обработке пиридина и его производных надкислотами образуются N-оксиды пиридинов, о свойствах которых будет сказано отдельно.

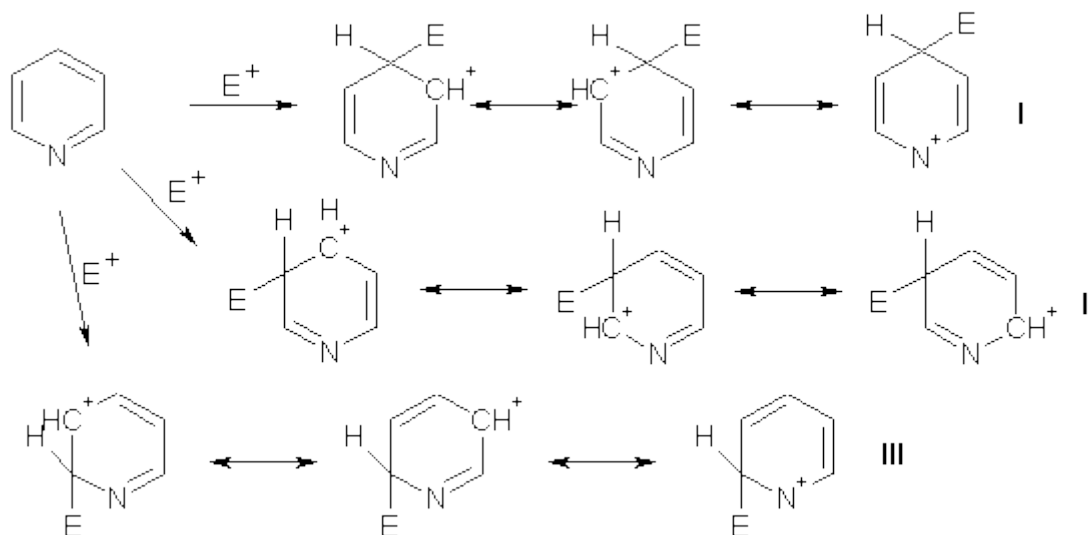


Реакции по атомам углерода

Взаимодействие с электрофилами

Как было показано выше, пиридин представляет собой π -дефицитное соединение, поэтому взаимодействие с электрофилами для него не характерно, тем более что электрофильные реакции протекают в кислой среде, где во взаимодействие с электрофилом вступает пиридиниевый ион, обладающий еще большей π -дефицитностью. Эти реакции протекают

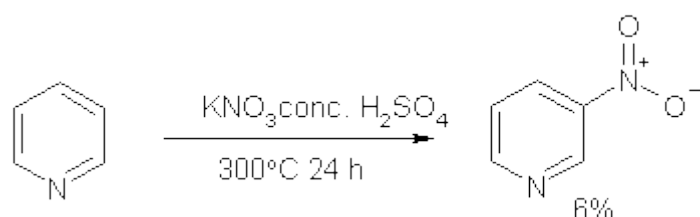
значительно труднее, чем в бензоле. Пиридин атакуется только сильнейшими электрофилами, причем в весьма жестких условиях. Электрофильное замещение при этом ориентируется в положение 3, что напоминает ориентацию S_E2 -реакций в нитробензоле (см. главу [Нитросоединения](#)). Такая ориентация легко объясняется сравнительной устойчивостью граничных структур, описывающих катионные σ -комплексы, возникающие в результате присоединения электрофила к γ -, β -, и α -положениям пиридинового кольца. Очевидно, что только σ -комплекс II не имеет вклада структуры с положительно заряженным атомом азота.



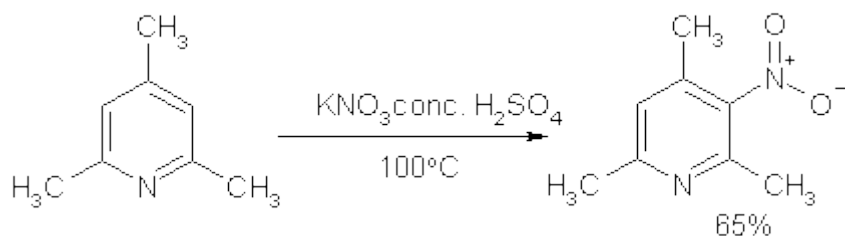
Как уже было сказано, сначала происходит атака электрофила (или протона) по азоту, что дополнительно пассивирует субстрат, переводя его в катион. Если предотвратить комплексообразование по гетероатому, то реакция атомов ядра с электрофилами протекает более легко.

Нитрование

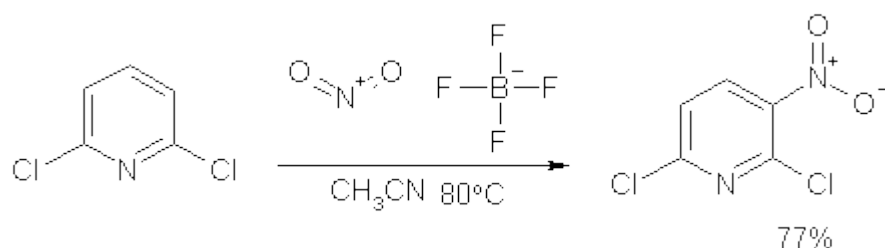
Нитрование собственно пиридина, особенно нитрующей смесью, когда гетероцикл нацело протонирован, протекает чрезвычайно трудно и практического значения не имеет.



2,6-Диметил- и 2,4,6-триметилпиридины, аминопиридины и пиридоны намного активнее нитруются в форме катионов.

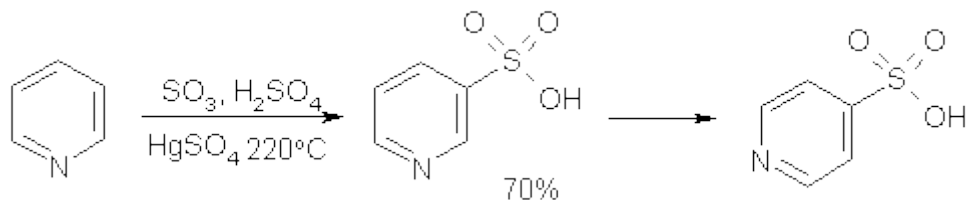


2,6-Дигалогенпроизводные пиридина реагируют легче, т. к. пиридиновый атом азота протонирован в меньшей степени и концентрация свободного основания больше. Нитрование протекает легче в случае использования апротонного нитрующего реагента, например тетрафторбората нитрония:

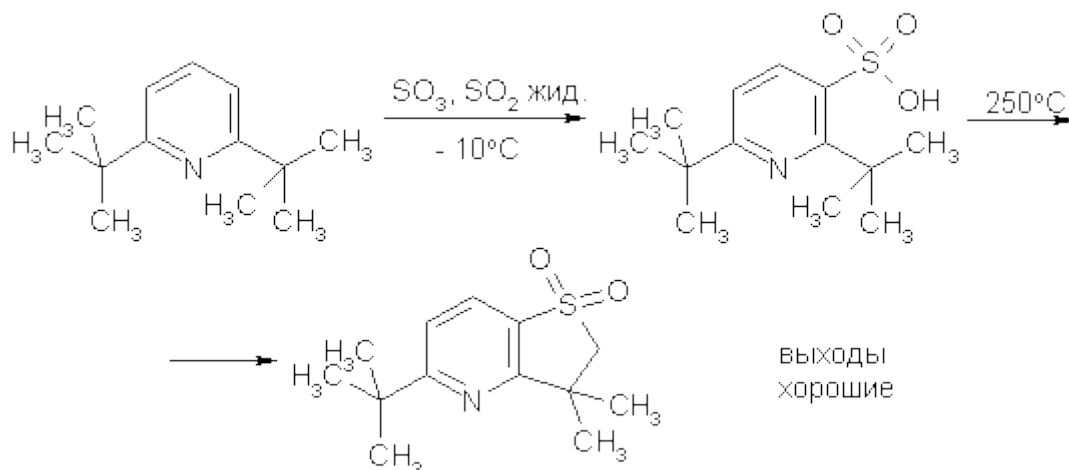


Сульфирование

Сульфирование пиридина серной кислотой протекает несколько легче, чем нитрование, но тоже возможно лишь в жестких условиях. При еще более высоких температурах возможна перегруппировка в 4-сульфокислоту.

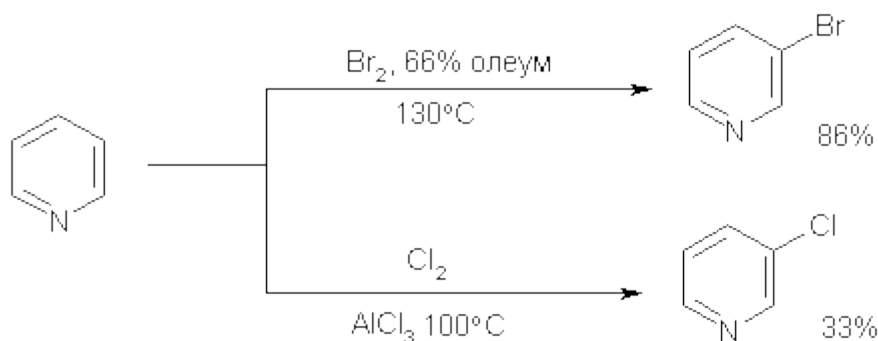


Любопытный продукт может быть получен при сульфировании 2,6-ди-*tert*-бутилпиридина. Само сульфирование протекает особенно легко, т. к. объемные заместители препятствуют комплексообразованию SO_3 по атому азота; при нагревании образуется циклический сульфон.

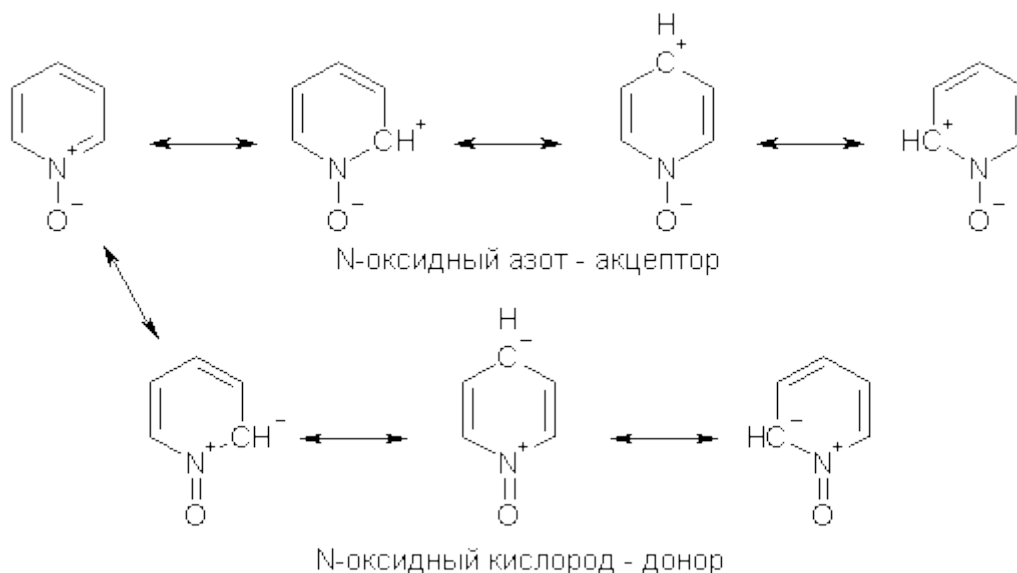


Галогенирование

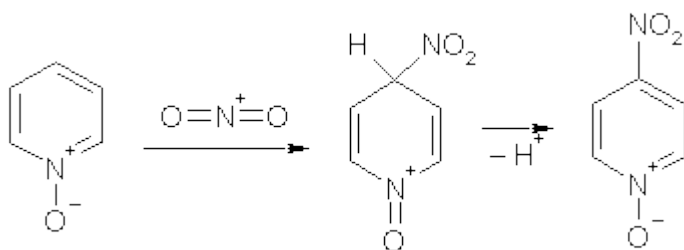
Пиридины могут быть прогалогенированы. Ввести иод в кольцо пиридина с удовлетворительным выходом не удастся, однако бром- и хлорпиридины синтезируются весьма просто.



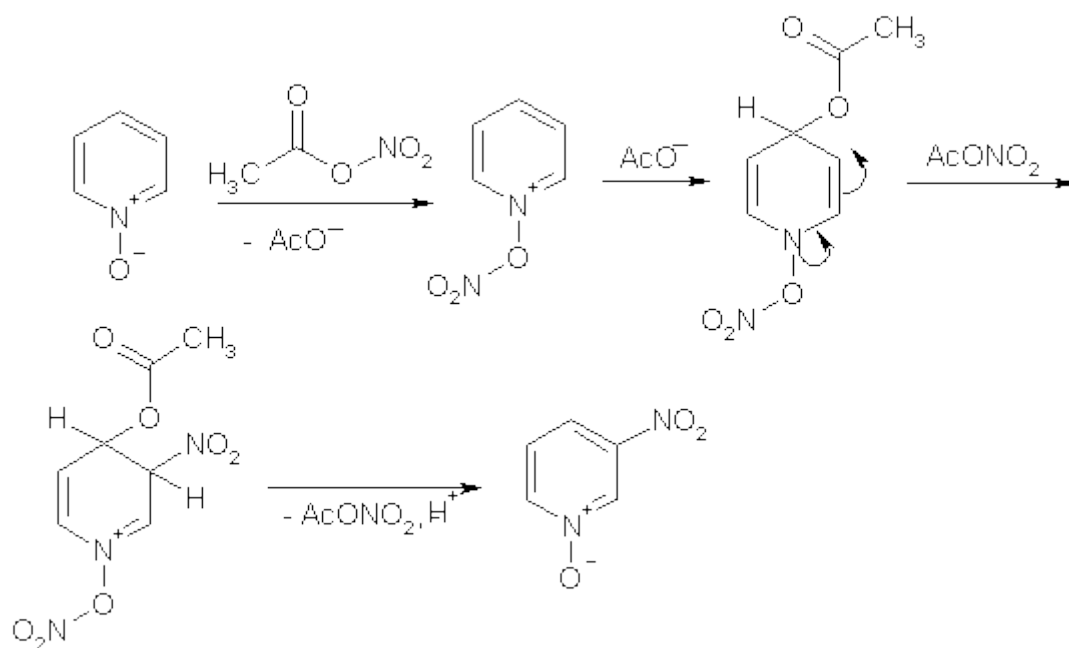
N-Окисды пиридина проявляют большую активность в реакциях с электрофилами, чем сам пиридин. Существуют два типа электрофильного замещения в N-оксидах: первый вариант (без добавления нуклеофила) приводит, в основном, к N-оксидам 4-замещенных пиридинов. Это на первый взгляд странное обстоятельство связано с замечательной электронной природой N-оксидной функции, которая может быть одновременно не только акцептором, но и донором электронов. Это может быть видно на следующей схеме:



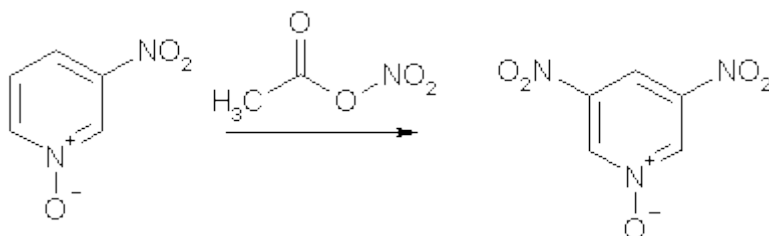
Поэтому N-оксид любого замещенного пиридина, имеющего свободным положение 4, можно прониитровать дымящей HNO_3 с хорошим выходом.



Другой подход к использованию N-оксидов – проведение реакции в присутствии слабых нуклеофилов, которые могут входить в состав реагента, например, ацетилнитрата. При этом N-оксид превращается в неароматический аддукт, который и атакуется электрофилом. Можно сказать, что пиридиновый атом азота на время становится донором электронов. Реакция позволяет получить хорошие выходы 3-нитро- и 3,5-динитропиридинов.



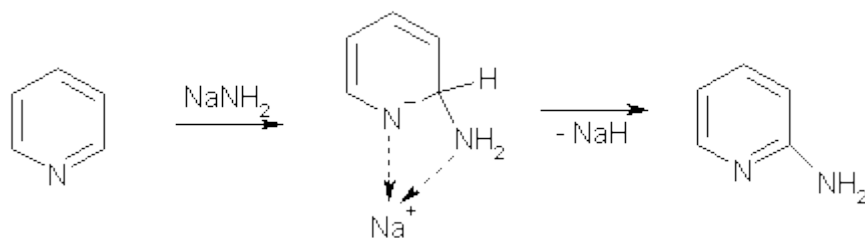
Аналогично происходит вступление в положение 5 еще одной нитрогруппы



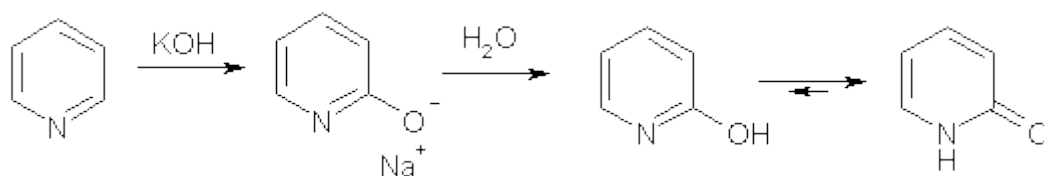
Нуклеофильное замещение

Более характерными превращениями пиридина являются реакции нуклеофильного замещения. Замещение атома водорода на аминогруппу протекает под действием амида натрия при нагревании и всегда ориентируется в положение 2. Превращение имеет сложный механизм: в ходе реакции выделяются водород, гидрид натрия, аммиак и другие

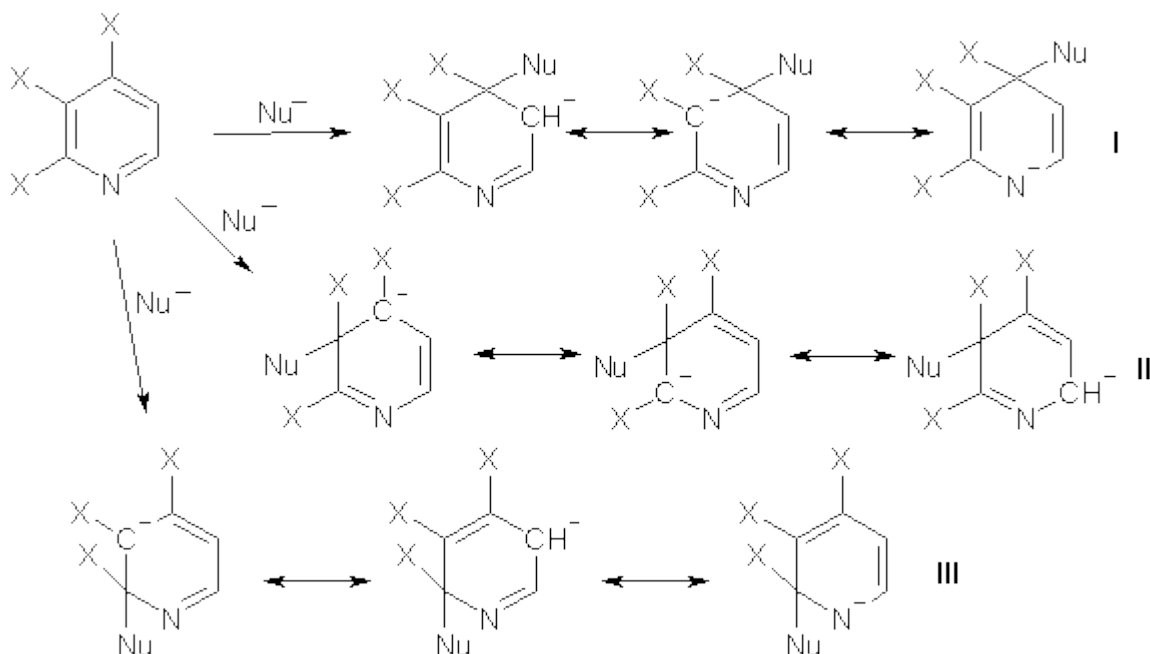
продукты. Тот факт, что водород в положении 4 не замещается, объясняют предварительной координацией атома натрия с пиридиновым азотом.



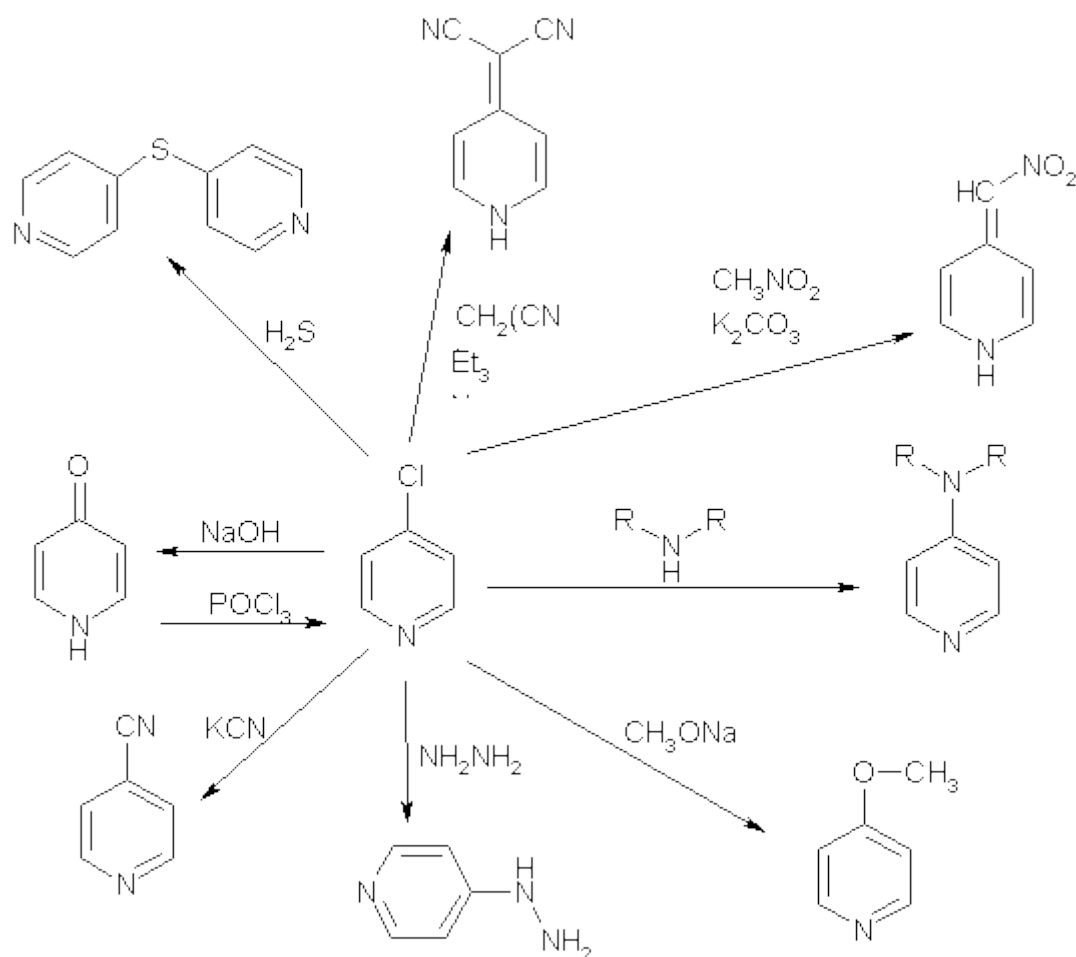
Обработка пиридинов свежеплавленным едким кали приводит к гидроксилированию до α -пиридонов (α - и γ -гидроксипиридоны существуют в более устойчивой оксо-форме).



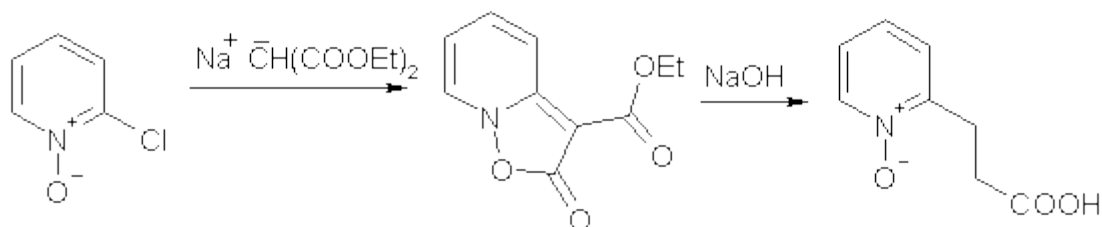
Реакции нуклеофильного замещения галогена в пиридине протекают по таким же двум альтернативным механизмам, как и в галогенаренах (см. главу [Нуклеофильное замещение в ароматическом кольце](#)) – присоединение-отщепление (АЕ) и отщепление-присоединение (ЕА). Реакция АЕ (присоединение нуклеофила с образованием анионного σ -комплекса и отщепление уходящей группы) протекают преимущественно по атомам 2, 4 и 6, в которых локализован больший положительный заряд. Кроме того, атом азота участвует в делокализации отрицательного заряда соответствующих σ -комплексов, как нитрогруппа в случае нитрохлорбензолов. Наиболее стабильными являются анионные σ -комплексы I и III.



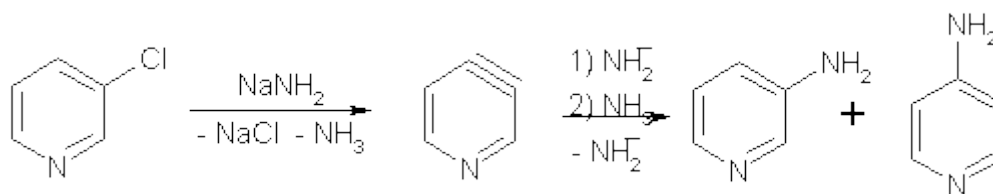
С помощью реакции типа нуклеофильного АЕ в молекулу пиридина можно ввести самые разнообразные заместители. Вот несколько примеров:



N-оксиды пиридина и N-алкилпиридиниевые соли вступают в те же реакции легче самого пиридина. Особенно интересны N-оксиды α -галогенпиридинов, которые при действии некоторых нуклеофилов сразу превращаются в конденсированные биядерные гетероциклы, в образовании которых участвует N-оксидная группа.

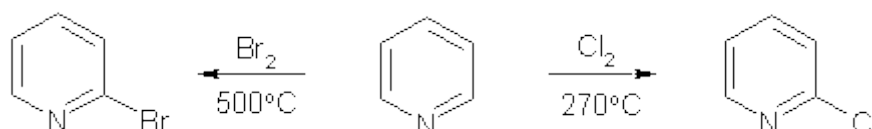


Если галоген находится в положении 3, то реакция пиридинов с нуклеофилами чаще идет по механизму ЕА через промежуточное образование гетероаналога дегидробензола – так называемого гетарина.

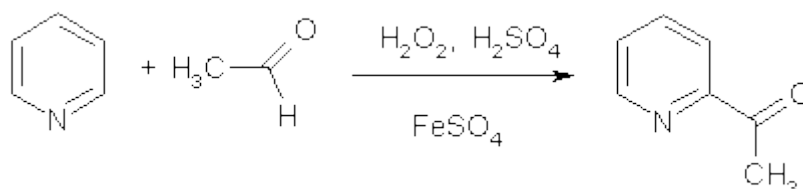


Свободнорадикальные реакции

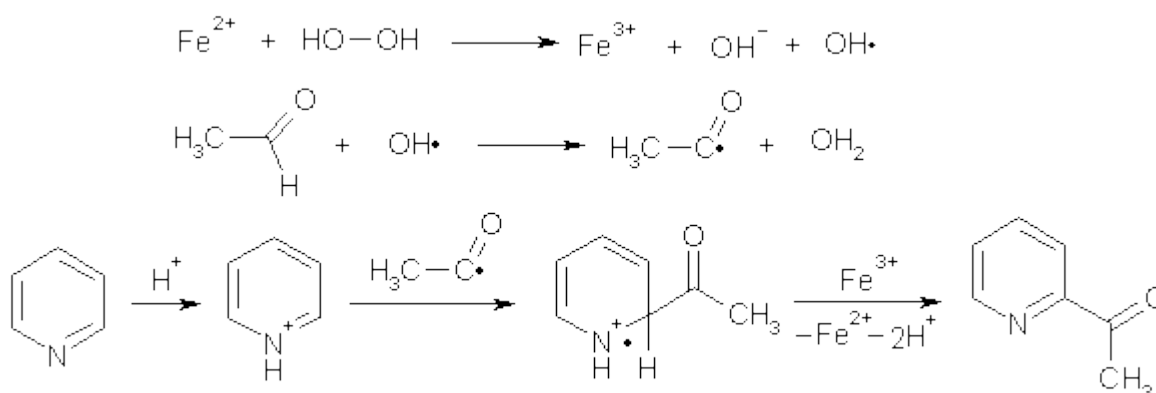
При действии атомарных хлора и (при более высоких температурах) брома на пиридин происходит свободнорадикальное галогенирование, которое, в отличие от электрофильного, ориентируется в положения 2 и 6.



Для препаративных целей имеют значение реакции пиридина с нуклеофильными радикалами (реакция Миниши). Источниками радикалов служат различные органические соединения в присутствии перекисей и солей железа(II), катион которого служит в качестве переносчика электронов.



Механизм реакции включает стадии гомолитического разложения перекиси, превращения реагента в свободный радикал, его присоединение к пиридину и последующую ароматизацию.



Таким путем в положение 2 пиридина можно ввести гидроксиметильную группу, диалкиламидную и многие другие функциональные группы.