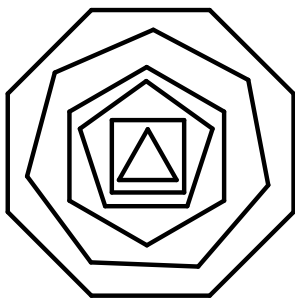


*Ол.Швайка,
М.Короткіх*

О С Н О В И
Х И М І Ї
ТЕПЕРОЦИКЛІЧНИХ
СПОЛУК



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії
ім. Л.М.Литвиненка НАН України

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ УКРАЇНИ
Донецький Національний Університет
МОН України

Ол. Швайка, М. Короткіх

ОСНОВИ
ХІМІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ
СПОЛУК

Київ
Видавництво "Наука"
2016 р

УДК 615.2/.3(035)+547.1:547.7/8

ББК Г220я 73

Ш 331

Автори:

Ол. Швайка, *д-р хім. наук, проф.*,

М. Короткіх, *д-р хім. наук, проф.*

Електронна версія книги розглянута й одобрена на засіданні
Вченої ради Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії
ім. Л. М. Литвиненка НАН України,
протокол № 5 від 25.11.2015р.

Швайка Ол., Короткіх М.

Основи хімії гетероциклоїчних сполук: навчальний підручник /

Ол. Швайка, М. Короткіх. – Київ: Наука, 2016.– 240 с.

ISBN 978-966-02-7906-3 (електронне видання)

У підручнику викладені основи хімії гетероциклічних сполук. Розглянуті найважливіші їх класи, методи синтезу, фізико-хімічні властивості та хімічні реакції. Вперше в підручнику з хімії гетероциклічних сполук окреслюється проблема циклічного стану хімічної речовини, окремі розділи присвячені йонним, радикальним та карбеновим формам гетероциклічних сполук. Це вперше в Україні створений підручник з хімії гетероциклічних сполук.

Для студентів хімічних спеціальностей університетів, аспірантів та викладачів.

© Ол. Швайка, М. Короткіх, 2016

© ІнФОВ НАН України, 2016

ISBN 978-966-02-7906-3 (електронне видання)

*Пам'яті першого ректора Донецького
національного університету
й засновника Інституту фізико-
органічної хімії і вуглехімії НАН України
академіка, проф. Л.М. Литвиненка
присвячується*

ПЕРЕДМОВА

Пропоноване видання створене як підручник за курсом лекцій в Донецькому національному університеті, налаштоване дати студентам розуміння (при наявності відповідної підготовки з органічної хімії) основ хімії гетероциклічних сполук. Гетероциклічні сполуки у хімічній літературі, за визнанням фахівців, займають чи не найбільший обсяг. Як за багатством структур, вишуканістю методів синтезу, унікальністю властивостей та широтою застосування їм важко знайти конкурентів. Тож концепція підручника полягала в тому, аби зосередити увагу саме на основах хімії гетероциклічних сполук, синтетичних методів і реактивності, оскільки, звісно, годі вичерпати все багатство цієї плідотворної гілки хімії в одному підручнику. Але можна подати студентам ту ниточку Аріадни, яка допомогла би надалі орієнуватися самостійно в цій розлогій царині хімії.

Отже, підручник складається з 11 глав, що мають забезпечити достатній рівень розуміння основ хімії гетероциклів. Вони охоплюють номенклатуру, принципи побудови основних класів гетероциклічних сполук, характерні хімічні реакції. Зосереджена увага на особливостях циклічного стану речовини, а ця проблема чомусь обійдена досі у підручниках з органічної та гетероциклічної хімії. Окремі розділи присвячені йонним, радикальним та карбеновим формам гетероциклічних сполук, даються уявлення про новітні тенденції в цій області хімії.

Остання глава – задачі, котрі тісно пов'язані з матеріалом навчального посібника, рішення яких, можна надіятись, розбудуватиме у студентів задоволення від випробування своїх знань.

Приклади і задачі підібрані переважно з царини тонкого органічного синтезу, як найбільш вибагливого та непересічного, і є реальними, "живими", взятими з арсеналів нині діючих фармацевтичних засобів.

Це вперше в Україні створений підручник з хімії гетероциклічних сполук.

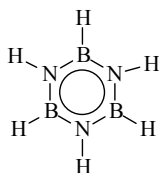
Передмова

Підручник розрахований на студентів хімічних спеціальностей університетів, аспірантів та викладачів.

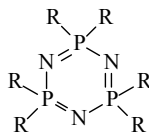
Вважаємо за свій приємний обов'язок виявити глибоку вдячність директорові ІнФОВ НАН України акад. А.Ф.Попову, а також ректорові ДонНУ проф. Р. Ф. Гринюку, та зав.кафедри органічної хімії проф. О.М. Швед за підтримку викладацької діяльності співпрацівників НАН України в ДонНУ, як важливу ланку академічної та університетської співпраці. Окрема вдячність студентам хімічного факультету ДонНУ, які, навчаючись, виконували контрольні завдання за підручником та розв'язували запропоновані в ньому задачі протягом семестру, тим самим багато працювали з відповідним матеріалом, тож ступінь його засвоюваності на екзаменах став певним чином мірилом довершеності викладу, спонукаючи до внесення необхідних коректив. Це той ланцюжок сприяння справі, в якому відсутність будь-якої з ланок не дозволила би завершити працю.

1. ВСТУП

Хімія гетероциклічних сполук – розкішна й плодотворна гілка розлогого древа Хімії. Гетероциклічними сполуками називаються хімічні речовини, в яких атоми різних елементів Періодичної системи зв'язуються в кільце, себто створюють замкнену систему. Відомі як органічні так і неорганічні гетероциклічні сполуки. Прикладом останніх можуть бути боразоли (I) (інакше – боразини) – неорганічного аналога бензену, фосфазени (II) й ін., де в циклі знаходяться зв'язаними елементи, відмінні від карбону (C):



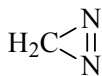
I



II

Проте нашою метою буде вивчення саме органічних гетероциклічних сполук – тобто циклічних речовин, які в кільці містять хоча би один або більше атомів карбону (C), зв'язаних хоча би з одним або більше будь-якими іншими елементами Періодичної системи в циклічній молекулі. Наприклад, діазирин (I), оксиран (II), селенетан (III), індол (IV), уротропін (V), аза[18]анулен (VI) та їх похідні:

1. Вступ



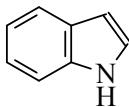
I



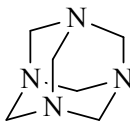
II



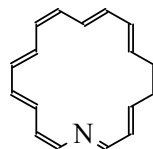
III



IV



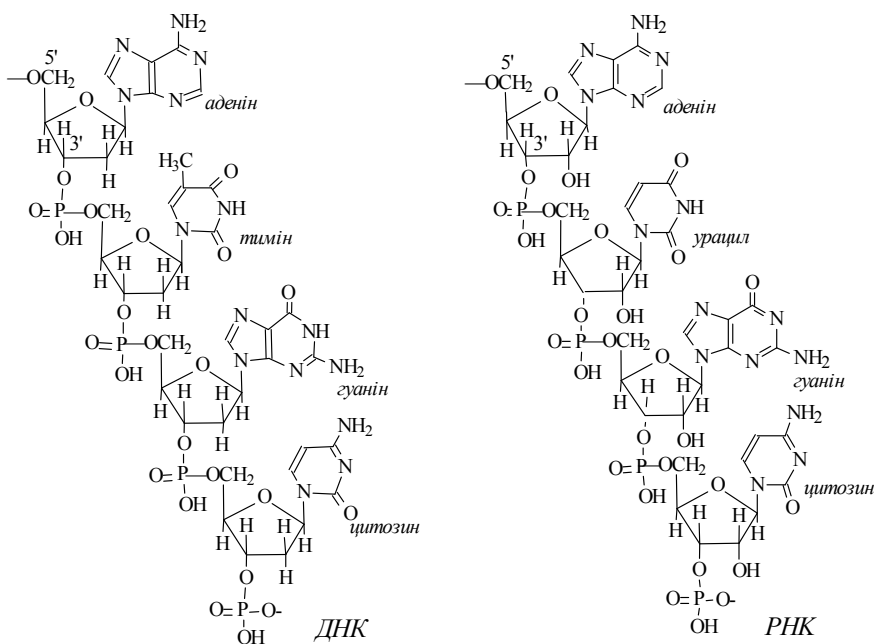
V



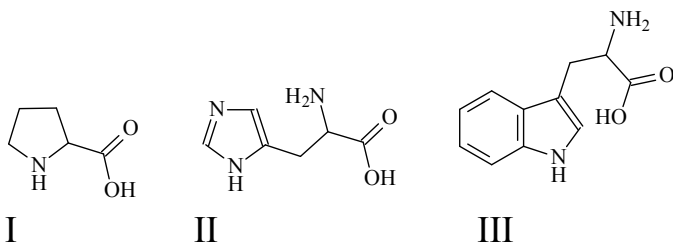
VI

Гетероциклічні сполуки, за признанням багатьох відомих хіміків світу, займають чи не провідне місце в усій органічній хімії принаймні за своєю чисельністю. Але, очевидно, не тільки. За даними А. Пакетта, автора одного з чудових підручників з цього предмету, в середньому 65% наукових публікацій з органічної хімії припадає на гетероциклічні сполуки. Проте це лише, так би мовити, відбиток наукового зацікавлення гетероциклами. В дійсності ж сама Природа обрала своїми фаворитами саме гетероциклічні речовини. Рибонуклеїнові кислоти, і ДНК і РНК, – хранителі спадковості всього живого, буквально заповнені гетероциклами, як моноциклами, так і конденсованими циклічними системами:

1. Вступ



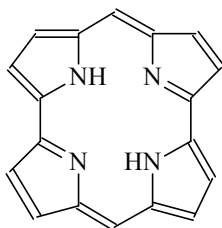
Серед амінокислот – цих цеглинок життя – (I) пролін можна розглядати похідним піролідину, гістидин (II) – імідазолу, а триптофан (III) – індолу.



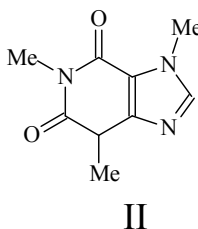
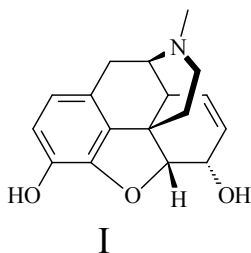
Порфірин – елегантний хрестовидний кон'югований макроцикл, складений з 4-ох пірольних циклів, є

1. Вступ

базисною структурою гема крові та хлорофілу, де утворюються внутріциклічні комплекси з Fe^{2+} чи Mg^{2+} .



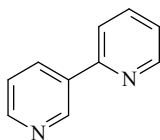
Далі згадаємо, що весь рослинний світ насичений алкалоїдами – азотовмісними гетероциклічними речовинами найхімернішої будови, наприклад знаменитий морфін (I), що знаходиться в макові і викликає сон або порівняно з ним досить простенький кофеїн (II), компонент кави та чаю:



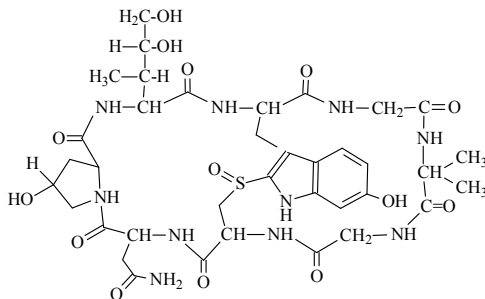
Отрути плазунів, грибів, як і цілющі зілля та смаковиті ягоди – всі вони містять гетероциклічні компоненти в різноманітних структурних комбінаціях, від чого й залежить їхня дія, як наприклад складові отрути морських черв'яків 2,3'-дипіридил (I) чи блідої поганки макрогетероциклічний пептид α -аманітин (II) з одного боку, а з другого життєдайні складники –

1. Вступ

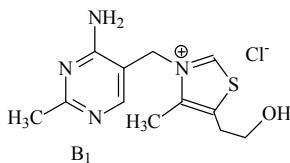
вітаміни тіамін (B₁), рибофлавін (B₂), нікотинамід (B₃), піридоксин (B₆), біотин (B₇), ціанокобаламін (B₁₂):



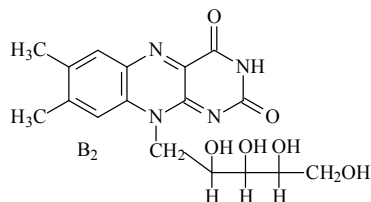
I



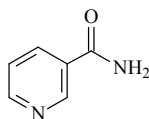
II



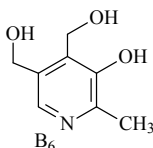
B₁



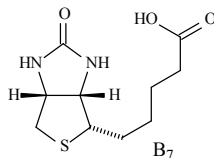
B₂



B₃



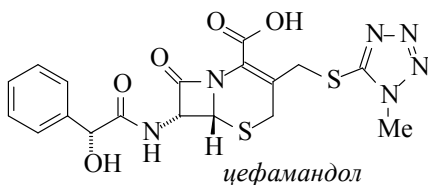
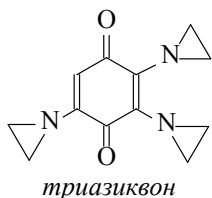
B₆



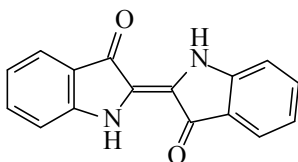
B₇

А вже лікарські субстанції охоплюють чи не всю гетероциклічну хімію від малих циклів (три- й чотиричленних) до макроциклів. Лиш пару прикладів – протираковий препарат триазиквон (I), синтетичний антибіотик цефамандол (II), де в одній молекулі можна знайти й малий азетидиновий цикл (лактаміний), конденсований з 6-членним, і п'ятичлений тетразол:

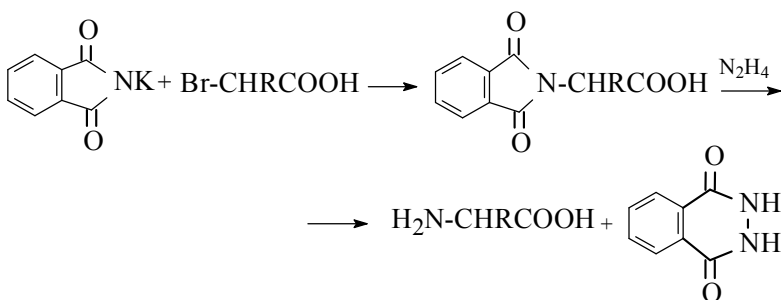
1. Вступ



Гетероцикли є складовими багатьох продуктів важкої індустрії – барвників та пігментів, інсектицидів та фунгицидів і ін. Наприклад, класичне індиго:



Важливим є також використання гетероциклічного стану на проміжних стадіях органічного синтезу. Наприклад, в синтезі амінокислот за Габрієлем-Манске:



Отже, сфера утвердження гетероциклічних сполук як у природі, так і в суспільній життєдіяльності вельми розлога. То ж одне тільки те могло би слугувати поводом вирізнення хімії гетероциклічних сполук як

своєрідної царини органічної хімії. Проте є для цього й глибинні, внутрішні причини. Циклічний стан речовини тут зазвичай виявляє характерні особливості, які менш очевидні в карбоциклах.

Але про все це й багато іншого йтиметься докладно в наступнім розділі. Тут важливо лише акцентувати об'єктивну зумовленість виокремлення цієї області органічної хімії.

Далі розглянемо хімію окремих класів гетероциклічних сполук за схемою, в основу якої покладено на початку розмір циклу, а далі кількість та природа гетероатомів, їх взаєморозташування в циклі, зічленування з іншими циклами (конденсовані системи). Насиченість-ненасиченість циклів розглядатиметься в рамках кожного гетероцикла.

З розлогого різноманіття гетероциклічних систем обрано найактуальніші, які повинні надати можливість збагнути креативний дух хімії гетероциклічних сполук. Власне йдеться не про максимальне охоплення рясности гетероциклічної хімії, що в обмеженому курсі лекцій малодосяжне, а передовім про стислий усистематизований виклад ключових позицій, осягнення яких дозволило би відтак самостійно орієнтуватися в її звабливих просторах.

У висліді схему охоплення матеріалу з хімії гетероциклічних сполук можна представити таким чином:

ЦИКЛІЧНИЙ СТАН ХІМІЧНОЇ РЕЧОВИНИ І ОСОБЛИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

МАЛІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

3-і 4-членні, насичені і ненасичені з одним (N, O або S) і двома (N,N або N,O) гетероатомами. Синтез, властивості, реакції.

СЕРЕДНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

5-членні

насичені і ненасичені з одним (N, O або S), двома (N,N, або N,O, або N,S), трьома (N,N,N, або N,N,O, або N,N,S, або N,N,Se) та чотирма (N,N,N,N) гетероатомами. Синтез, властивості, реакції.

6-членні

насичені і ненасичені з одним (N, O або S), двома (N,N), трьома (N,N,N) та чотирма (N,N,N,N) гетероатомами. Синтез, властивості, реакції.

7-членні

насичені і ненасичені з одним (N, O або S) та двома (N,N), гетероатомами. Синтез, властивості, реакції.

ЗАГАЛЬНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИ ТА КАРКАСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

ОСОБЛИВІ СТАНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

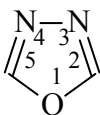
2. НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Номенклатура гетероциклічних сполук відповідає всім правилам номенклатури в органічній хімії, але має і свої ознаки.

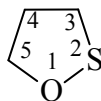
В найменуваннях гетероциклів >N- позначається як *аза-* (aza-), -O-, -S-, -Se- – відповідно *окса-* (оха-), *тіа-* (thia-), *селена-* (selena-), при чому буква *а* перед голосними опускається.

При наявності більше одного однойменного гетероатома в циклі додається ще приставка *ди-* (di-), *трі-* (tri-), *тетра-* (tetra-), *пента-* (penta-).

При наявності в циклі різних гетероатомів при найменуванні гетероцикла пріоритетним є елемент з вищої групи в Періодичній системі, а в межах однієї групи – з меншим атомним номером. В цьому ж порядку здійснюється нумерація атомів в гетероциклі. Приклади:



1,3,4-Оксадіазол



1,2-Оксатіолан

Насиченість/ненасиченість гетероциклів відбивається в закінченнях назв, як показано нижче (крім спеціальних ситуацій).

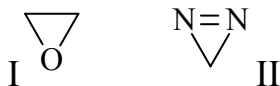
МАЛІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

(з одним і двома гетероатомами, однаковими або різними)

3-членні гетероцикли

насичені: -иридин(N, -iridine), -иран(O і ін., -irane)
ненасичені: -ирин(N, -irine), -ирен(O і ін., irene)

Приклади: оксиран (I), діазирин (II)

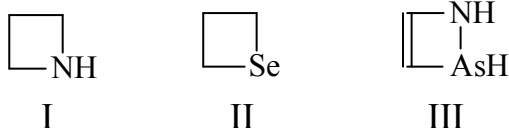


4-членні гетероцикли

насичені: -етидин(N, -etidine), -етан(O і ін., -etane)
ненасичені: -ет(N, -ete), -ет(O і ін., -ete)
-етин(N, -etine)*, етен(O і ін., -etene)*

*) Для випадків, коли є лиш один подвійний зв'язок в циклі, якщо можливі два некумулятивних.

Приклади: азетидин (I), селенетан (II),
1,2-азарсет-3-ін (III)



СЕРЕДНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

(з одним і більше гетероатомами, однаковими або різними)

5-членні гетероцикли

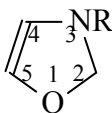
насичені: -олідин(N,-olidine), -олан(O і ін.,-olane)

ненасичені: -ол(N,-ole), -ол(O і ін.,-ole)

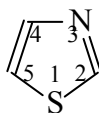
 -олін(N,-oline)*, -олен(O і ін.,-olene)*

*) Для випадків, коли є лиш один подвійний зв'язок в циклі, якщо можливі два некумуляованих.

Приклади: 2H-3-R-1,3-оксазолін (I), тіазол (II)



I



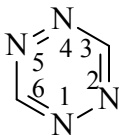
II

6-членні гетероцикли

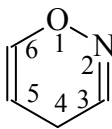
насичені: пергідро-(N,), -ан(O і ін.,-ane)

ненасичені: -ин(N,- ine), -ин(O і ін., -in)

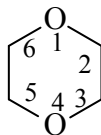
Приклади: *сим*-тетразин (I), 4H-1,2-оксазин (II, жоден з 8 найпростіших ізомерних оксазинів не синтезовані, але їх похідні відомі), 1,4-діоксан (III)



I



II



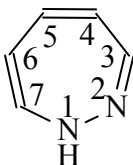
III

7-членні гетероцикли

насичені: пергідро- (N,-), -епан(O і ін.,-epane)

ненасичені: -епін(N,-epine), -епін(O і ін.,-erin)

Приклади: 1,2-діазепін (I, відомі похідні), оксепан (II)



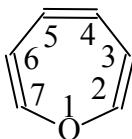
I



II

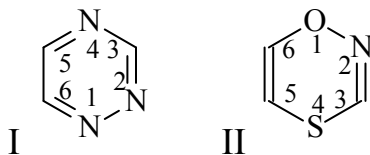
Деякі інші номенклатурні правила для гетероциклічних сполук:

В гетероциклах нумерацію завжди починають з гетероатома. Наприклад: оксепін (відомі його похідні):



Нумерацію гетероатомів в циклі починають з елемента вищої групи Періодичної системи, а в межах однієї групи – з меншим атомним номером в такій послідовності, аби гетероатоми набували при цьому найменші числа – принцип мінімалізації суми номерів гетероатомів в циклі, якого завжди слід дотримуватися при номінації гетероциклічних сполук.

Наприклад: 1,2,4-триазин, а не 1,3,5-триазин чи 1,2,5-триазин (I); 1,4,2-оксагіазин (II):

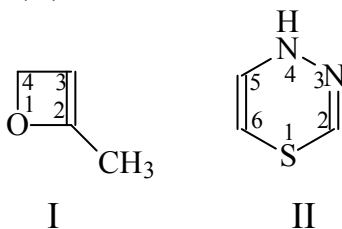


При наявності кількох однакових гетероатомів в циклі пріоритетним при нумерації є той, який містить Н або замісник. Наприклад:



Місце подвійного зв'язку в циклі можна вказувати двома способами:

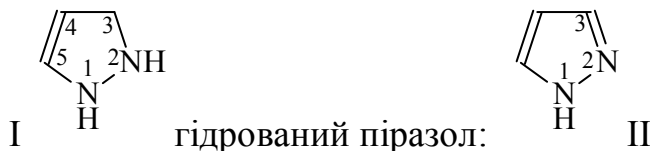
а) Гетероатом або атом вуглецю, який не зв'язаний подвійним зв'язком і несе т.зв. *екстра*-атом гідрогену, зазначається на початку назви гетероцикла локантом *1H*, *2H* тощо (тб. відповідно до його місця розташування в циклі, шрифтом *italic*). Наприклад: *4H*-2-метилоксет (I), *4H*-1,3,4-тіадіазин (II).



б) В іншому способі частково ненасичений гетероцикл номінується через зазначення гідрованого подвійного зв'язку.

2. Номенклатура гетероциклічних сполук

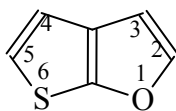
Наприклад, 2,3-дигідропіразол (I), тб. гідрований піразол (II) по 2,3-зв'язку:



В номінації конденсованих гетероциклів важливим є визначення головного цикла (що дає свій суфікс загальній назві) в системі та тих атомів, по яких відбувається конденсація циклів.

Поруч з карбоциклами, зокрема бензеновим, головним є гетероцикл (пр. бензоазирин). Якщо є кілька гетероциклів, то головним є азотовмісний, далі – цикл з електронегативнішим гетероатомом.

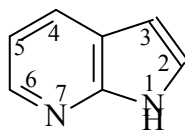
Наприклад, тієно[2,3-*b*]фуран, але не фуро[2,3-*b*]тіофен.

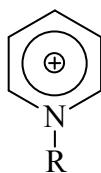


Головним вибирають більший за розміром цикл.

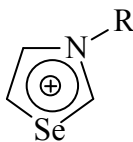
Наприклад, піроло[2,3-*b*]піридин,

а не піrido[2,3-*b*]пірол.

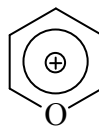




I



II



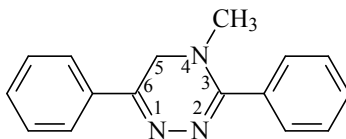
III

Для неароматичних азотовмісних гетероциклічних катіонів використовують суфікс **-оній**.

Кілька пояснень деяких термінів та використання позначень в найменуваннях органічних гетероциклічних сполук.

Локант – це в назві сполуки цифрове або літерне позначення положення атома, зв'язку або групи в структурі молекули.

Наприклад, 3,6-дифеніл-4-алкіл-5*H*-1,2,4-триазин – тут локантами є цифри, які вказують положення гетероатомів N в циклі (1,2,4), замісника CH₃ (4) та екстра-атома гідрогену (5H).



Локанти розташовуються в порядку зростання цифр, який може ніби порушуватися, якщо вказується кілька однакових замісників приставками ди-, три- тощо – в даному разі 3,6-ди-, але далі іде в порядку зростання.

У вищенаведеній формулі конденсованого гетероцикла 6*H*-піроло[2,3-*d*]оксазолу (I) локантами є цифра 6, що вказує на положення *H* (зазначається шрифтом *italic*!) у цій конденсованій гетероциклічній системі, локанти ж у квадратних дужках [] стосуються вихідних при її дизайні атомів 2,3 у пірольному циклі (II) та зв'язку *d* (*italic*!) в оксазольному циклі (III), які беруть участь і творять сконденсованість кілець у новій гетероциклічній системі (I).

Функціональна група (часто вслід за французьким перекладом тексту правил IUPAC в англійській і ін. номенклатурах називають "*функція*") – атом або група атомів в сполуці, що в основному чи в значній мірі визначають її властивості, передовсім реактивність.

Головний цикл і головна група – цикл чи група, назва якої при найменуванні складної сполуки попадає у суфікс.

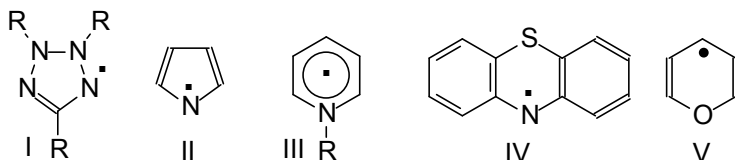
Наприклад, у вищезгаданому прикладі таким циклом є оксазол (III), бо назва його є суфіксовою (-ол) в остаточній назві сполуки (I)

В назвах сполук перед і після квадратних дужок [] пробілів не робиться.

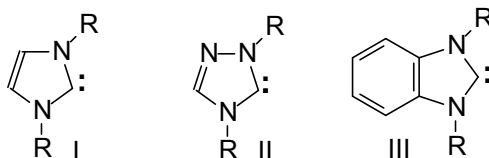
Наприклад, тієно[2,3-*b*]фуран, але не тієно [2,3-*b*] фуран.

2. Номенклатура гетероциклічних сполук

Гетероциклічні радикали іменуються додаванням суфіксу –ил/іл, пр. тетразоліл (I), піроліл / піррил (II) (pyrrolyl/ pyrlyl), піридил (III), фенотіазиніл (IV), піраніл/пірил (V) (pyranyl / pyrlyl).



Карбенові цикли іменуються додаванням суфіксу -іліден, пр. імідазол-2-іліден (I), триазол-5-іліден (II), бензімідазол-2-іліден (III).



3. ЦИКЛІЧНИЙ СТАН ХІМІЧНОЇ РЕЧОВИНИ Й ОСОБЛИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

Два структурних стани істотно різняться між собою – циклічний і нециклічний стани речовини.

Циклічний стан хімічної речовини. Атоми в молекулах можуть зв'язуватися між собою в лінійні або циклічні системи. У реакціях лінійні системи здатні переходити в циклічні, а останні можуть зазнавати дециклізації, розкриваючи цикл внаслідок циклоланцюгової таутомерії або гідролізу, амінолізу, гідрогенолізу, електроциклічної реакції, або розпадаючись на декілька лінійних складових.

Вирізняються гомоциклічні (які утворені з однакових атомів) та гетероциклічні сполуки (які містять в циклі різні атоми, тобто гетероатоми).

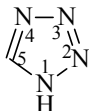
Гомоцикли, що складаються тільки з атомів карбону, називаються карбоцикли (напр. бензен, I). Гетероцикли, які містять хоч би один атом С, зазвичай відносяться до органічних гетероциклічних систем (напр. тетразол, II). Цикли, які містять тільки інші, крім С, елементи Періодичної системи відносяться до неорганічних гомо- (напр. моноциклічна сірка, що містить кільця S₈, III) чи гетероциклічних (напр. оксид фосфору, IV) сполук. Як прийнято в органічній хімії,

3. Циклічний стан хімічної речовини

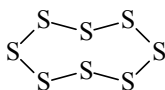
атоми С в циклах, на відміну від гетероатомів, можуть не позначатися.



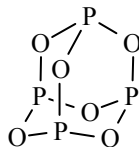
I



II



III



IV

Прості цикли розрізняються за розмірами, з якими пов'язані істотні зміни хімічних і певних фізичних властивостей: малі цикли (3- і 4-членні), середні (5–8-членні), великі і макроцикли (9-членні і вищі).

Треба зазначити, що на відміну від карбоциклічних сполук, де на природу цикла можуть впливати розмір, насиченість-ненасиченість цикла, конформаційні фактори, в гетероциклах додається ще вплив самої природи гетероатома, його електронний стан, положення, зокрема в конденсованих циклах та конформерах, кількість гетероатомів в циклі, їх природа та взаєморозташування. Вплив гетероатома в циклі на С-атоми робить їх (характеристики), а відтак і зв'язки між ними, нерівноцінними.

Гетероцикли можуть виступати як самостійні одиниці електронодонорної чи електроноакцепторної природи в складних молекулах, як фактори мостикового ефекту (підсилення передачі електронного впливу через гетероциклічний місток) в складних молекулах, їм притаманні свої значення констант типу σ -Гаммета.

Сучасній хімії відомі як прості цикли, тобто моноцикли та конденсовані (анельовані), як піридин, індол, так і вельми складні тривимірні циклічні системи, хоча й вони складені з простіших – наприклад, п'яти чи шестичленних циклів.

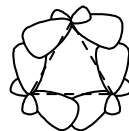
Нижче зазначимо прикметні особливості циклічного стану.

1. Басрівські напруги – не властиві розташуванню атомів у лінійних молекулах, але можливі в циклічних.

2. Трансанелярні напруги – напруги в середніх за величиною циклах, викликані відштовхувальними взаємодіями через простір між замісниками чи атомами гідрогену, приєднаними до несусідніх атомів в заміщених циклічних сполуках. Відштовхувальні взаємодії змушують замісники приймати певні вигідні конформації, в яких ці напруги стають мінімальними.

3. Трансанелярні ефекти – взаємодія атомів або груп, які знаходяться у віддалених положеннях кільця (найчастіше в 1,5- або 1,6-положеннях 8–12-членного кільця), що проявляється у певних властивостях фізичних сталих відповідних зв'язків і часто сприяє специфічним хімічним реакціям.

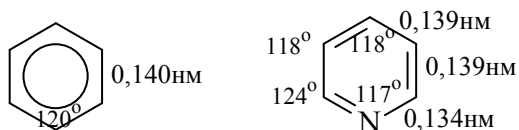
4. Бананові зв'язки в малих циклах (3- і 4-членних), які за хімічними властивостями дещо нагадують подвійні (характерні реакції приєднання, але з розкриттям циклу).



5. У місткових циклічних системах невеликих циклів у головах містка не є характерні кратні зв'язки (правило Бредта).

6. Утворення стабільних ароматичних систем (зі замкненою кон'югованою $4n+2$ π -електронною оболонкою в циклі) і нестабільних антиароматичних систем (зі замкненою кон'югованою $4n$ π -електронною оболонкою в циклі), де всі атоми цикла перебувають в одній площині. Повна вирівнюваність у карбоциклічних ароматичних системах зв'язків і зарядів на атомах, півторакратний C–C зв'язок в ароматичних карбоциклах, вираш у енергії ароматичних систем порівняно з аналогічними розкритими формами. В гетероциклічних сполуках ця ідеальна картина порушується, що виражається у зміні їх ступіня ароматичності, так що навіть піридин менш ароматичний, ніж бензен, що відбивається на властивостях, зокрема реактивності.

Наприклад, у бензені всі атоми C цикла рівноцінні, як і зв'язки між ними, а вже в піридині довжина зв'язків, відтак порядки зв'язків, заряди на атомах, їх реактивність різні, завдяки впливу атома азота в циклі, хоча відповідно до симетрії молекули попарно однакові.

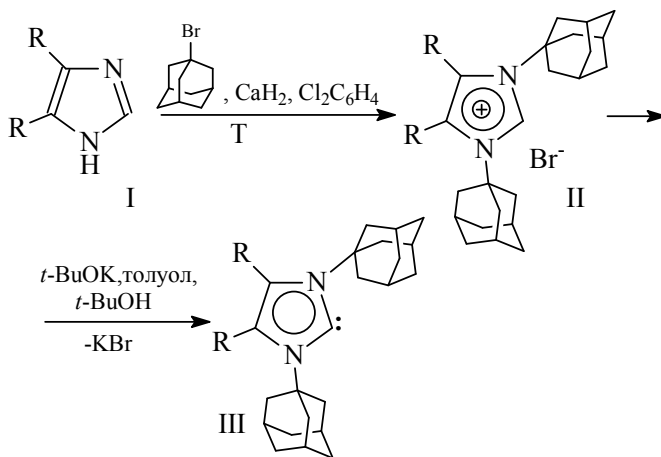


7. Утворення циклічних ароматичних аніонів, катіонів, радикалів, де цілочисловий заряд або спін у випадку ізоциклічних систем рівномірно розосеред-

3. Циклічний стан хімічної речовини

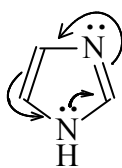
жений по атомах циклу; у гетероциклах ця делокалізація також існує, хоч не така рівномірна. Треба зазначити, що гетероцикли особливо схильні до варіацій циклічного стану завдяки впливові гетероатомів. Циклічні гетероатоми дозволяють тонко варіювати властивостями циклів, впливати на конформації, легко міняти циклічний стан від нейтрального (I) до зарядженого (II, катіонідного) та карбенового (III).

Наприклад:

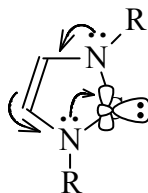


Наявність вільних електронних пар на гетероатомах в циклі зумовлює основність гетероциклічних сполук, і відповідно нуклеофільність. Вона найбільша в азотовмісних сполуках, якщо тільки атом азота не віддає свою електронну пару до ароматичного секстету, як це спостерігається в піролах. До речі, найосновнішим серед гетероциклів є імідазол (I, $pK_a \sim 7$, у воді). Основність гетероциклів у карбеновому стані (II,

$pK_a > 20$, в бензені) стає надзвичайно високою, але вона зумовлюється карбеновим атомом C:, який є носієм вільної електронної пари в циклі.



I

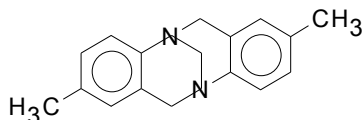


II

8. При переході від ланцюгових систем до циклічних і далі до ароматичних зростає кількість елементів симетрії в молекулі, і вони відносяться до груп з вищою симетрією.

9. Зменшення кількості ступенів свободи рухомості атомів у циклічних молекулах порівняно з аналогічними ациклічними.

10. Нові стереохімічні явища, що стосуються конформацій молекул: рівноваги крісло-твіст-човник у шестичленних циклах, конформація конверту в п'ятичленних, складена – в чотиричленних, виражені та характерні екваторіальні й аксіальні розташування замісників у циклічних конформаціях і т. ін. В циклі можуть стабілізуватися енантіомери зокрема нітрогену, які зазвичай лабільні у нециклічному стані внаслідок низького енергетичного бар'єру ативації інверсії піраміди.

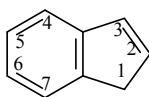


Класичним прикладом є основа Трегера – оптично

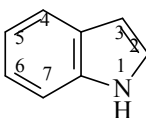
активна діазинова місткова сполука, хіральність якої зберігається за рахунок стерично забороненої пірамідальної інверсії в містковій циклічній ланці $>N-CH_2-N<$.

11. Циклоізомерія – стереоізомерія, пов'язана зі циклоутворенням. Циклізація будь-якої відкритої ланцюгової структури супроводиться збільшенням симетрії системи внаслідок виключення кінцевих груп, що спричиняє зменшення кількості можливих стереоізомерів порівняно з вихідним ланцюгом.

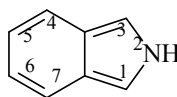
У гетероциклах кількість можливих циклоізомерів порівняно з гомоциклами завжди буде більшою. Наприклад, 1*H*-інден (I) та індол (II) і ізоіндол (III):



I



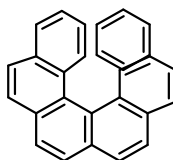
II



III

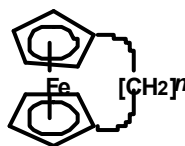
12. Атропоізомерія – вид стереоізомерії, що зустрічається передовсім в циклічних системах. Виникає внаслідок значного обмеження свободи обертання навколо одинарного зв'язку. Високий бар'єр внутрішнього обертання через стеричні перешкоди (80 — 130 кДж моль⁻¹) викликає появу енантіомерних атропоізомерів, які можуть бути виділені як окремі хімічні сполуки, напр., *орто*-заміщені біфеніли. Явище відоме й в гетероциклічному ряду.

13. Геліценова спіральність і оптична активність з цим пов'язана. Геліцени – орто-конденсовані поліциклічні або ароматичні сполуки, в яких усі кільця (мінімум 5) ангулярно розташовані, так що утворюють молекули, які через те є хіральними.



спіралеподібні

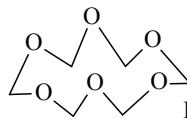
14. Утворення сендвічевих сполук з вирівняними метал-циклічними зв'язками. Участь у циклі перехідного металу робить їх фактично гетероциклічними. Наприклад, фероценофани.



15. Утворення макроциклів.

Приклади гетероциклічних форм:

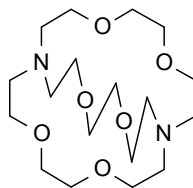
Краунетери (I) – конформація насиченого циклу молекулярних



частинок, що містять парне число (>8) атомів у кільці, в якому ці атоми лежать по чергово в кожній з двох паралельних площин і є симетрично еквівалентними (аналогічною до конформації човника в циклогексані).

Пр., циклододекан та його гетероаналогі.

Криптанди (II) – макробіциклічні, макротрициклічні і т.д. місткові сполуки, з атомами N в голові містків. Мають відповідний простір всередині своєї клітинної структури для

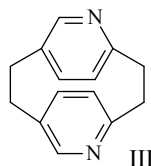


3. Циклічний стан хімічної речовини

полідентантного зв'язування йонів металу або інших катіонних частинок, даючи комплекси – криптати.

Гетероциклофани (III) – сполуки, які:

а) містять манкудні кільцеві системи (ті, що мають формально максимальне число некумуляованих подвійних зв'язків, пр. бензен) або їх ансамблі;

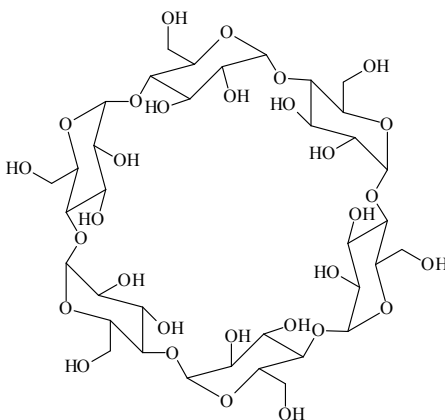


б) містять атоми й/або ненасичені ланцюжки як альтернативні компоненти великого циклу.

Часто в цей клас включають будь-яку місткову ароматичну систему, незалежно від положень приєднання містка у ній. Пр., [2,2](1,4)(1,4) дибензенациклофан і його гетероциклічний (піридиновий) аналог.

Циклодекстрини (IV) – циклічні олігоглюкозиди, які містять 5 – 10 глюкозних залишків. На зовнішній стороні кільця розташовані гідрофільні групи, а в центрі кільця є відносно

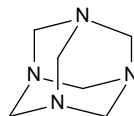
неполярна порожнина, де можуть розміститись невеликі молекули, тобто вона дозволяє прийняти молекули гостя з утворенням клатрату.



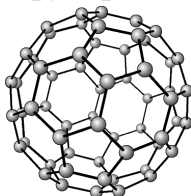
16. Анелювання кілець – утворення конденсованих і поліконденсованих циклів.

17. Утворення каркасних систем.

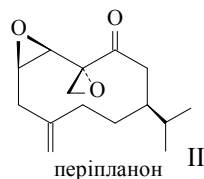
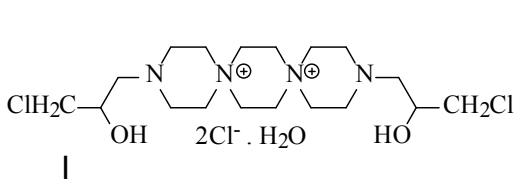
Простим гетероциклічним аналогом адамантану – структурної клітини алмазу, є уротропін (гексаметилентетрамін).



18. Утворення фулеренових систем і нанотрубок.



19. Утворення спіросполук – це бі- або олігоциклічні системи, де сусідні цикли мають лиш один спільний атом (С, N, Р), а цикли розташовані взаємоперпендикулярно, отже відсутній центр симетрії, відтак термодинамічна стабільність нижча, ніж у відповідної конденсованої сполуки, пр., протираковий препарат проспідин, що містить N',N'' -диспіротрипіперазинієву систему (I).

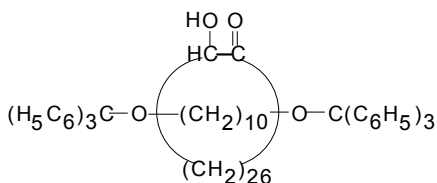


Статевий атрактант (II) самки таракана періпланон є цікаво скомбінованою Природою гетероциклічною системою – це конденсований спіромакроцикл, де малий цикл (оксирановий) анелюваний з макроциклом

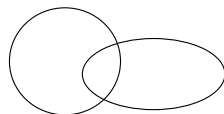
(циклодеканом), що знаходиться в спіроз'єднанні зі ще одним оксирановим кільцем.

20. Утворення сполук з топологічним зв'язком:

Ротаксани (I) – сполуки з топологічним зв'язком, де через отвір цикла проходить відкритий ланцюг, котрий через просторові перешкоди на його кінцях не може бути витягненим з цикла без розриву хімічного зв'язку, отже обидві складові – цикл і ланцюг – зв'язані між собою без ковалентного зв'язку.



I



II

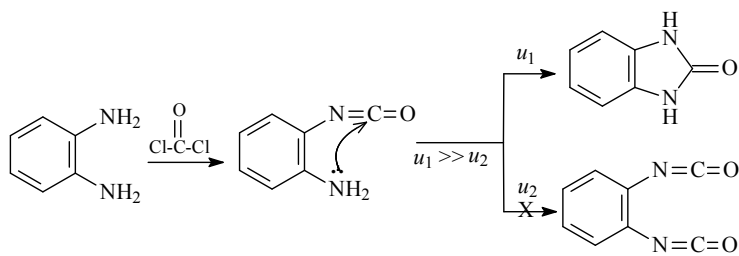
Катенани (II) – сполуки, молекули яких складаються з двох або більше циклів, зв'язаних між собою як в ланцюгові, тобто за допомогою топологічного зв'язку. Сюди відносять вуглеводні, їх гетероаналоги. Утворюються, якщо цикли мають не менше ніж 25 атомів. За хімічними властивостями нагадують цикли, що їх утворюють.

21. Фізичні властивості лінійних і циклічних молекул також істотно відрізняються (температури плавлення для циклічних вищі, ніж для нециклічних відповідників, а точки кипіння для циклічних нижчі, є різниця в дипольних моментах і ін.).

22. Із двох можливих однотипних реакцій за однакових умов, як правило, зі значно більшою

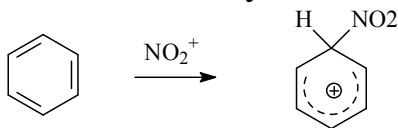
3. Циклічний стан хімічної речовини

швидкістю відбувається внутрімолекулярна реакція циклоутворення, ніж аналогічна структуроподібна міжмолекулярна реакція, завдяки високому значенню преекспонентного множника в рівнянні Арреніуса (правило Є. Шилова). Наприклад, при кип'ятінні *o*-фенілендіаміну з мурашиною кислотою утворюється бензімідазол, а не *o*-фенілендіформамід, як і з фосгеном бензімідазолон, а не *o*-фенілендіізоціанат.



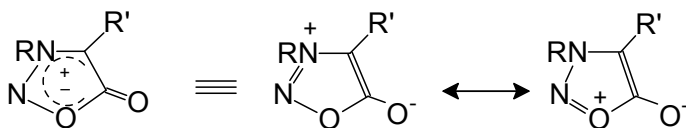
23. Висока від'ємна ентропія активації внутрімолекулярних реакцій циклізації (Є. Шилів, Київ).

24. Утворення більш чи менш стабільних аддуктів типу комплексів Мейзенгаймера (σ -комплексів) або Віланда в електрофільних, нуклеофільних і радикальних реакціях ароматичних сполук.



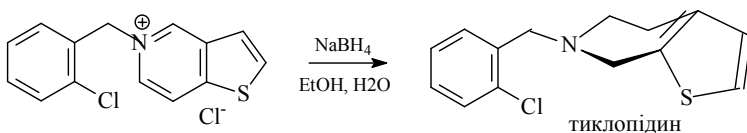
25. Утворення мезойонних сполук – дипольних гетероциклічних сполук з двома й більше

гетероатомами в п'яти- або шестичленному кільці та екзоциклічними гетероатомами, що з'єднані з кільцем, в яких і позитивний і негативний заряди делокалізовані, і для якої не можна написати класичну ковалентну структуру, як і не можливо представити задовільно якою-небудь одною полярною структурою без введення цілочислових зарядів на атомах. Формальний позитивний заряд пов'язують з атомами кільця, а формальний негативний заряд – з атомами кільця або екзоциклічним атомом N чи халькогену. Такі сполуки є підкласом бетаїнів. Пр., сиднони, мінхнони.



26. Циклічні системи, особливо з ненасиченими зв'язками, здатні до циклоперетворень – реакцій, які супроводяться зміною природи цикла (ароматизація циклу, деароматизація внаслідок відновлення, реакції приєднання до кратних зв'язків, які змінюють геометрію циклу, але не змінюють його остову). Наприклад, при відновленні пірідинієвого ядра в тіено[3.2-с]піридинієвій системі гетероядро зазнає циклоперетворення, змінюючи свій стан: заряджений (катіоноїдний) гетероароматичний піридиновий цикл втрачає заряд, стає неароматичним, відбувається зміна конформації від плоскої до човника (тут одержується протитромбозна субстанція тиклопідин).

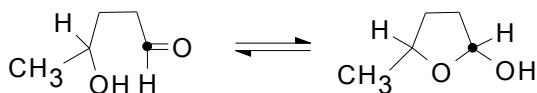
3. Циклічний стан хімічної речовини



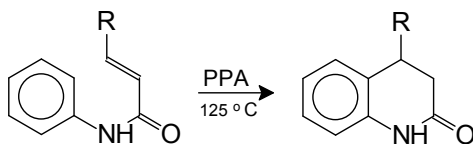
Глибшими циклоперетвореннями є реакції рециклізації.

27. Явища цикло-ланцюгової таутомерії і циклоізомеризації.

Цикло-ланцюгова таутомерія – динамічна рівновага між ациклічним і циклічним ізомерами, що відбувається за схемою:



Циклоізомеризація (синонім – цикломеризація) – реакція, яка в результаті міграції атомів, груп або зміни кратності зв'язків, електроциклічних реакцій супроводиться замиканням циклу.

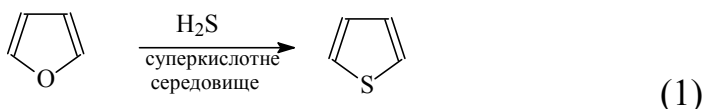


28. Схильність до реакцій рециклізації, зокрема ненасичених та ароматичних гетероциклів, і особливо в катіонному стані – для гетероциклів такі циклоперетворення є характерною хімічною особливістю завдяки підвищеній реактивності поляризованих гетероатомних

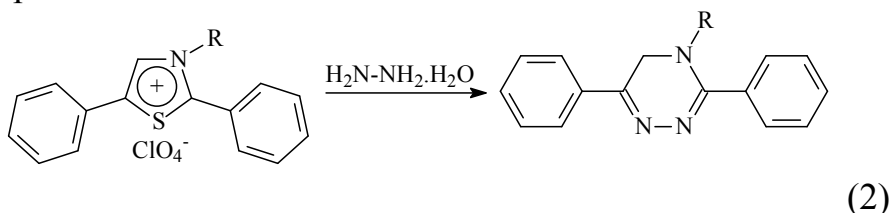
3. Циклічний стан хімічної речовини

(особливо кратних) зв'язків. Реакції рециклізації супроводяться заміною циклічного гетероатома або певної ланки в циклі зі збереженням (1) розміру цикла, зі звуженням або розширенням (2) цикла, зміною (2) або збереженням зарядженого або незарядженого (1) стану гетероцикла. Можуть відбуватися внаслідок міжмолекулярні взаємодії (1,2) реагентів і як перегрупування (3).

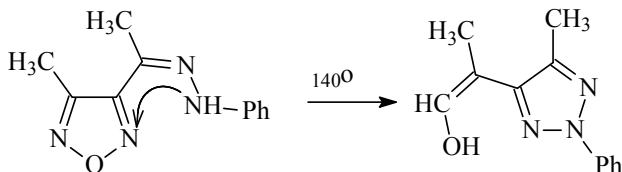
Реакція рециклізації фурану в тіазол:



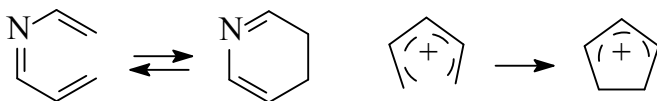
Реакція рециклізації тіазолієвих солей в 1,2,4-5*H*-триазини:



Перегрупування, де центром нуклеофільної атаки аміногрупою є гетероатом (=N-) з утворенням зв'язку N-N (перегрупування Боултона-Катрицького):

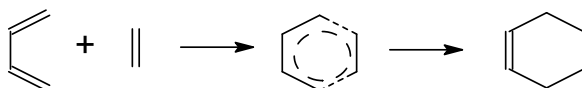


29. Електроциклічні реакції утворення і розкриття циклів – є внутрімолекулярним циклоприєднанням, що йде з утворенням σ -зв'язку між кінцями кон'югованої лінійної π -системи, супроводжуючися зменшенням у ній на одиницю кількості π -зв'язків, а також обернений процес (ретро-циклоприєднання).



Може бути як термічною, так і фотохімічною реакцією, яка звичайно відбувається стереоспецифічно.

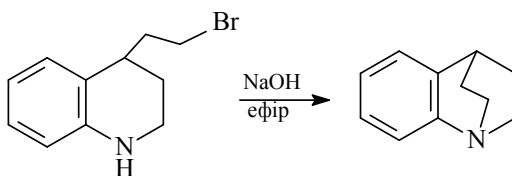
30. Перициклічні реакції – протікають через повністю кон'югований перехідний стан, тобто відбувається узгоджена перебудова зв'язків між атомами при циклічній організації останніх (циклоприєднання, хелетропні, електроциклічні реакції, сигматропні перегрупування та ін.). Термічні перициклічні реакції перебігають через гюккелівські ароматичні перехідні стани.



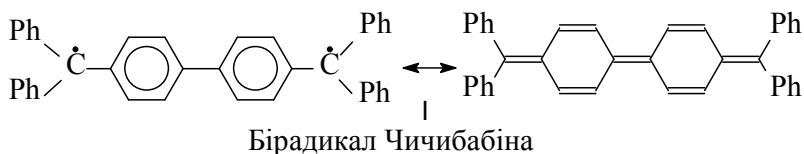
31. Трансанелярні міграції – перегрупування через цикл, характерні для аlicyclic сполук, особливо макроциклічних (8 і більше атомів); полягають у перенесенні через простір цикла атома гідрогену або іншої групи до атома карбона, що віддалений на 3–4

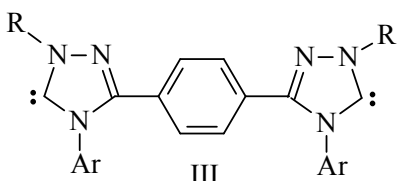
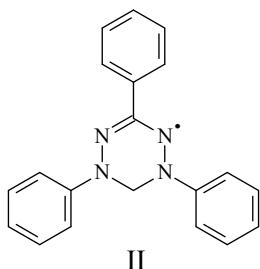
атоми в циклі, але знаходиться поруч у циклічному просторі.

32. Трансанелярні реакції – реакції, що перебігають у циклічних сполуках між зближеними атомами через простір циклу, є вельми стереоспецифічними. Наприклад, *реакція Прелога* – утворення азабіциклів через внутрімолекулярне алкілювання.



33. Характерною властивістю гетероциклів, особливо ароматичних, є можливість в цих системах здійснити стабілізацію нестабільних станів: карбенового стану молекули, радикального, бірадикального. Класичний приклад – бірадикал Чичибабіна (I), стабільні вердазильні радикали (ряд тетразину) (II), останнім часом одержано низку стабільних гетероциклічних карбенових і дикарбенових сполук, зокрема карбени ІнФОВ НАНУ (III) ряду азолу.

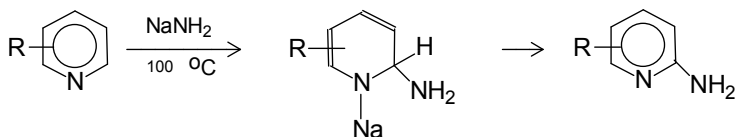




Карбени ІнФОВ НАН України

34. Ряд реакцій з циклічними сполуками, особливо в гетероциклічному ряду, часто перебігають своєрідно. Гетероциклам також характерні реакції, які майже не спостерігаються поза гетероциклами, зокрема:

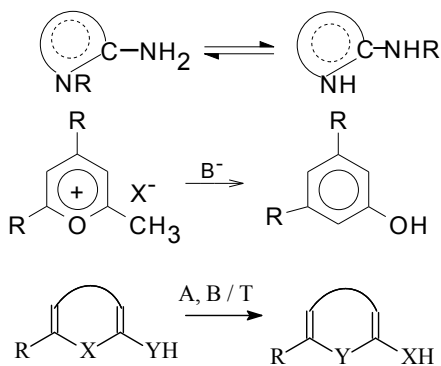
Реакція Чичибабіна – α -амінування (у відношенні до піридинового атома N) азаароматичних сполук (піридин, бензімідазол, ізохінолін та ін.) дією амідів лужних металів у рідкому амоніаку або в ароматичних діалкіламінах. Це нуклеофільна реакція прямого амінування (введення аміногрупи) в гетероароматичному ядрі.



Перегрупування Дімрота – переміна місцями екзоциклічного гетероатома Y з циклічним X, що приєднані до одного й того ж sp^2 -атома C гетероядра в циклічній послідовності атомів $=CR-X-(C=)YH \rightarrow =CR-Y-(C=)XH$. Має універсальне значення в хімії гетероциклічних сполук, оскільки перегрупування

3. Циклічний стан хімічної речовини

такого типу відомі як для ароматичних, так і для неароматичних п'яти- й шестичленних гетероциклів (також конденсованих систем), у т.ч. циклокатионів, де обмінюватись здатні циклічний гетероатом та екзоциклічний метиленовий атом С, приєднаний в α -положенні циклокатиона. Відбувається під дією кислот (А), основ (В), термічно (Т).



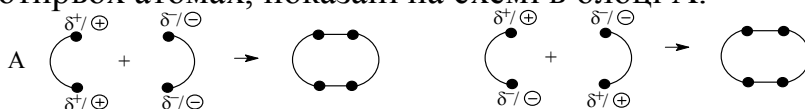
Отже, циклічний стан речовини не просто особлива інтерпретація молекул, а хімія циклічних і гетероциклічних сполук – не графічний відросток органічної хімії, – в цьому стані з'являються нові істотні якості хімічної речовини. Власне, в циклах радше можемо зустріти будь-яку властивість лінійної молекули, ніж навпаки.

4. УТВОРЕННЯ ЦИКЛІЧНИХ СТРУКТУР

У циклотворенні звичайно беруть участь функціональні групи, внаслідок трансформацій яких замикається кільцева структура з виникненням С–Х, С–С або Х–У зв'язків (Х, Y – гетероатоми). Принаймні на кінцевому етапі реакції циклоутворення завжди є внутрімолекулярними реакціями функціональних груп, крім низки перциклічних циклізацій. Поза перциклічними реакціями побудова циклів – це здебільше гра з реактивністю функціональних груп між циклотворними компонентами. І синтез циклічних та передовсім гетероциклічних речовин фактично є варіаціями на теми реагування функціональних груп у циклотворенні, зокрема в інтрамолекулярному виразі. Проте особливості хімії циклічного стану, накладають свій відбиток на утворення і властивості карбоциклічних і гетероциклічних систем.

Для циклотворення потрібна наявність принаймні двох різнополярних пар активних центрів у субстраті з дробовими або цілочисловими зарядами ($\delta^+ / +$, $\delta^- / -$), котрих звичайно репрезентують або зумовлюють функціональні групи.

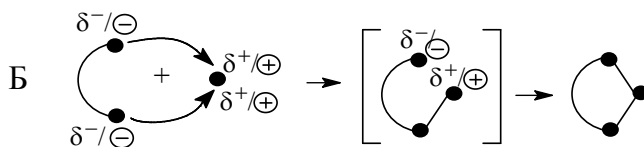
Міжмолекулярні циклізації двох різнополярних пар активних центрів, коли вони знаходяться на різних чотирьох атомах, показані на схемі в блоці А.



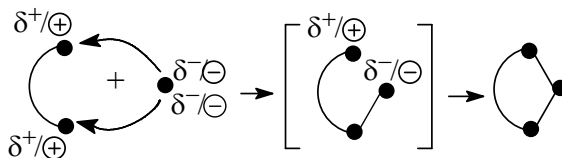
4. Утворення циклічних структур

Одна з пар активних центрів може перебувати навіть на одному атомі, якщо він двічі спроможний реагувати (напр. при утворенні спіроциклів, чи бензімідазолів з *o*-фенілєндіаміну й кислоти). Спрощено цю взаємодію можна уподібнити до хелатної (кleshньової) атаки двох атомів, спрямованої на один біфільний центр (блок Б), хоча вона, як і у випадку парних центрів, здійснюється переважно послідовно. Такий центр повинен бути здатним:

1) двічі реагувати як електрофільний (напр. в карбонільній групі чи в її гетероаналогах $C=X$);

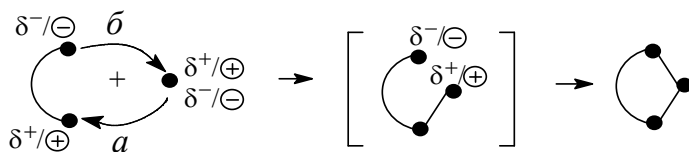


2) або як двічі нуклеофільний (в активованих метиленових групах $-CH_2-$, здатних виступати двічі в ролі *SH*-кислоти, тому така група мусить мати принаймні два активних атоми гідрогену);

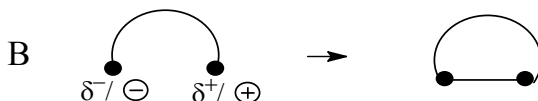


3) або як біфільний (у структурах типу $RCHX-E$, де спершу реалізуються електрофільні властивості атома карбону в реакції заміщення X (*a*), а вдруге, під впливом електроноакцептора E , постає його нуклеофільна здатність як *SH*-кислоти (*b*)).

4. Утворення циклічних структур

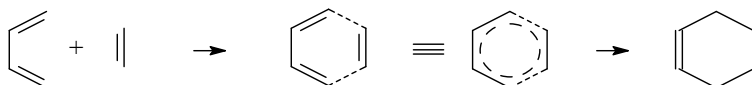


Якщо процес циклізації внутрімолекулярний, то бере участь лиш одна різнополярна пара (блок В).



Регіоселективність утворення циклів відповідає правилам Болдуїна, що базуються на заданні найімовірніших кутів атаки при циклізаціях.

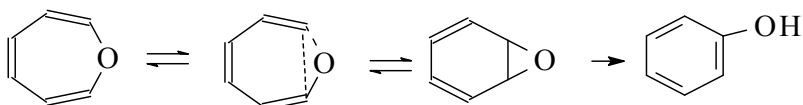
Циклізації відбуваються також як перициклічні чи електроциклічні реакції (згідно з правилами збереження орбітальної симетрії Гофмана – Вудворда), що перебігають синхронно через ароматичний проміжний стан, як реакція Дільса – Альдера.



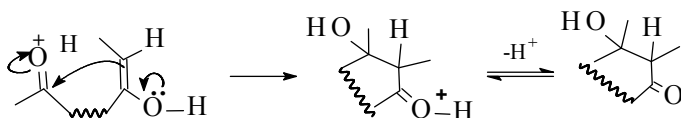
Електроциклічними реакціями є внутрімолекулярні перициклічні реакції в циклах або ациклічних системах, наприклад взаємоперетворення оксепіну й оксиду бензену, як пари валентних таутомерів (*ізомеризація циклів*). Оксид бензену й інші оксиди аренів є інтермедіатами оксидативного метаболізму

4. Утворення циклічних структур

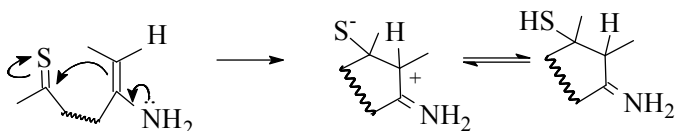
ароматичних субстратів у фенольні сполуки в біологічних системах.



Реакції, які найчастіше застосовуються для побудови циклічних, в тому числі гетероциклічних сполук, це приєднання нуклеofilів до карбонільного атома карбону, часто активованого протонуванням оксоатама карбонільної групи завдяки каталізу.



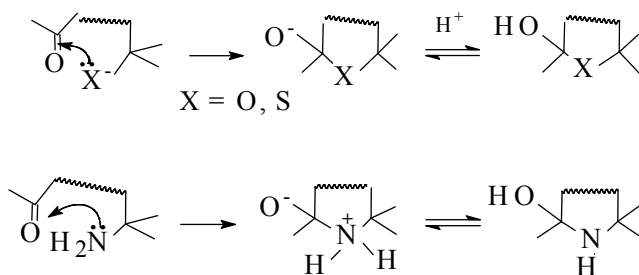
Замість карбонільної компоненти може бути й інший гетероатомний аналог (напр. імінний, тійонний).



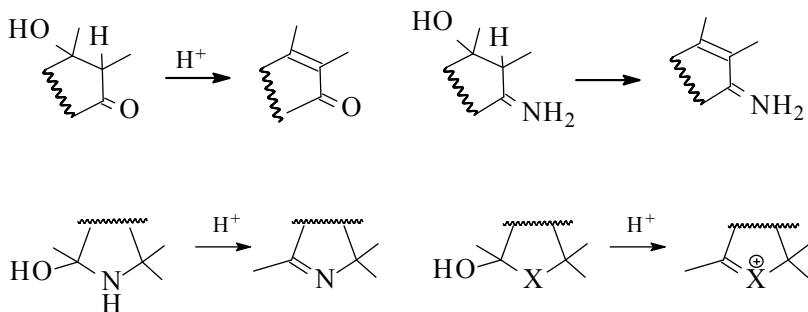
Такими є внутрімолекулярні версії реакцій альдольного типу (де нуклеофілом слугує β -карбонівий атом енолу, енолізованого аніона або енаміну), внутрімолекулярні реакції заміщення, циклоприєднання, конденсації, циклізації, що відбуваються через внутрімолекулярні перетворення функціональних груп.

4. Утворення циклічних структур

Якщо в циклоутворенні повинна виникати гетерозв'язкова ланка, нуклеофілом мусить бути гетероатом, який несе негативний заряд або вільну електронну пару (O, S, N, P).



У всіх випадках подальше відщеплення води спричиняє утворення подвійного зв'язку.

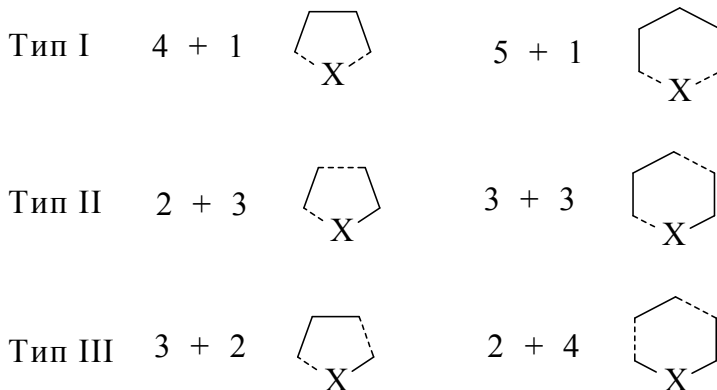


Отже, циклотворення може відбуватися як на міжмолекулярному рівні, так і на внутрімолекулярному, здійснюючися за різними схемами. Реакції типу Дільса – Альдера, інші перициклічні реакції, зокрема електроциклічні, перебіг яких зумовлюється ароматичним

4. Утворення циклічних структур

перехідним станом, це велика група перетворень, що ведуть до циклічних сполук.

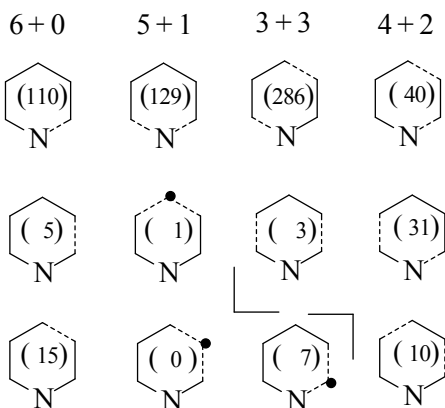
Підходи до синтезу циклічних систем засновуються на *схемах розбірки* (disconnection scheme), що дозволяють уявити ті реагенти й шляхи синтезу, за допомогою яких може бути зібраний той чи інший цикл. Це принципові схеми уявного розчленування складних молекул на фрагменти, з яких далі плануються шляхи синтезу (*ретросинтез*). Притому скелетні зв'язки, які мають виникнути в ході реакції, позначають пунктиром. Можна виділити три головних типи таких розбірок для п'яти- й шестичленних циклів, за якими зручно планувати синтези різних гетероциклів, підбираючи до них відповідні реагенти.



Взагалі варіантів складання скелетів 5 і 6-членних гетероциклів з нециклічних структурних елементів, які відповідають одно- й двокомпонентним синтезам, допускається більше.

4. Утворення циклічних структур

Як приклад, набір різних варіантів складання цикла подано для піридинового кільця схемою розбірки:



У наведеній схемі розбірок піридинового циклу цифрами в дужках зазначене число відомих у літературі прикладів з кожної окремої розбірки [Е.Бабаев, Н.Зефиров, ХГС, 1992].

У схемі розбірки закладена ідея синтонного підходу до синтезу органічної речовини, що полягає в ретросинтезі цільової сполуки на віртуальні частинки (*синтони*), до яких повинні далі бути підібрані реальні синтетичні еквіваленти для здійснення синтезу. Отже, цей підхід налаштований на машинне вирішення проблеми шляхів одержання хімічних сполук.

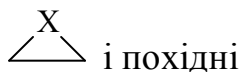
5. ТРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

В тричленний гетероцикл можуть входити один або два – однакових або різних гетероатомів. Ці цикли можуть бути насиченими й ненасиченими, але одногетероатомні не можуть бути ароматичними (на відміну від циклопропенілю).

5.1. Основні класи сполук з тричленими гетероциклами

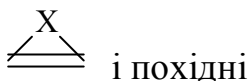
Одногетероатомні 3-членні гетероцикли

Насичені: азириди (I), оксирани (II), тіїрани (III), селенірани (IV), фосфірани (V).



X: NH (I), O (II), S (III), Se (IV), PH (V).

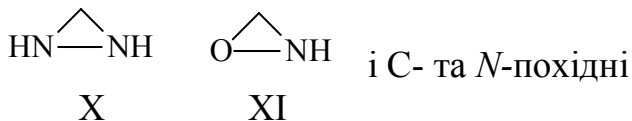
Ненасичені: азири (VII), оксирени (VIII), тіїрени (IX).



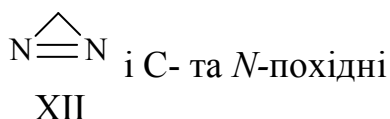
X: NH (VII), O (VIII), S (IX).

Двогетероатомні 3-членні гетероцикли

Насичені: діазиридини (X), оксазиридини (XI)

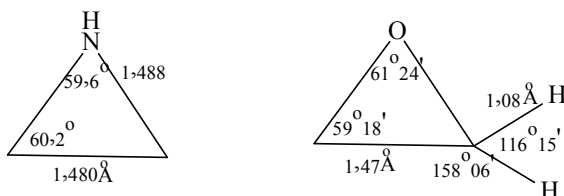


Ненасичені: діазирини (XII)



5.2. Про будову тричленних гетероциклів

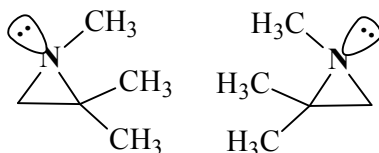
Тричленні цикли, звісно, плоскі. Але малі цикли є дуже напруженими циклами внаслідок сильного викривлення валентних кутів, напр. в азіридині, як і в оксирані вони становлять $\sim 60^\circ$. Енергія напруження азіридинового циклу 58,8 кДж/моль, оксиранового лиш дещо менша – 54,6 кДж/моль.



Зв'язки між атомами в малих циклах називаються "банановими", де у формально одинарні циклічні зв'язки у гібридизацію вносять значно більший вклад

p-орбіталі, ніж у звичайний sp^3 -зв'язок, а зовнішні зв'язки (C-H, N-H) мають в основному *s*-характер. Відтак атоми C та N в азиридині знаходяться в близькій до sp^2 -гібридизації (напр. для зв'язків азиридину стан гібридизованих орбіталей $sp^{2,28}$). Електронна пара на атомі нітрогену, за різними даними, локалізована лише ~75%, тобто вона досить помітно кон'югована в циклі.

При низьких температурах (порядка -50°) можуть бути розділені енантіомери заміщених азиридинів, але вже при кімнатній відбувається дуже швидке обернення (інверсія) конфігурації при атомі нітрогену, хоча не настільки, щоби не можна спостерігати енантіомери в ЯМР-спектроскопії.

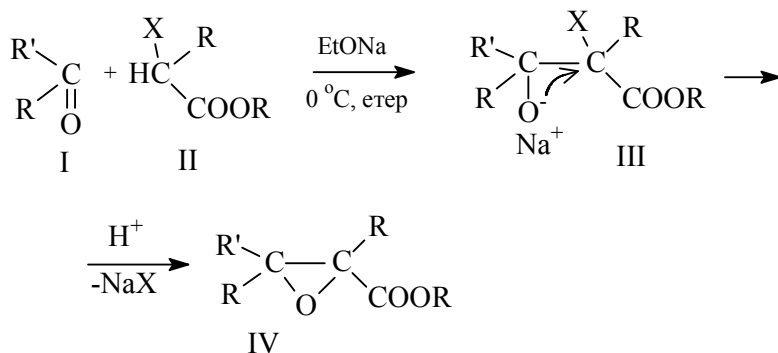


5.3. Синтез тричленних гетероциклів

Синтез оксиранив (етиленоксидів, диметиленоксидів, епоксисполук, епоксидів). Основні методи синтезу:

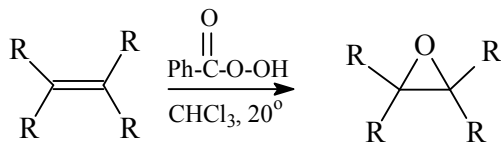
1. За допомогою реакції Дарзенса (Darzens, в іншій транскрипції – Дарзан) – утворення оксиранив дією лугів на β -гідроксигалогеніди (III, X = Cl, Br, I), β -гідрокситозилати (III, X= Ts), або відповідні четвертинні солі амонію (III, X = NMe₃⁺):

5. Тричленні гетероцикли

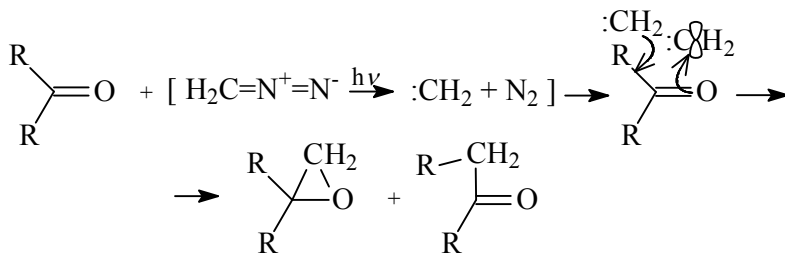


Вихідними сполуками (I) в реакції можуть бути альдегіди або кетони, а реагентами (II) також і інші *CH*-кислоти, під дією яких генеруються відповідні β -оксигалогеніди чи інші субстрати (III), згадані вище, що зазнають дегідрогалогенування.

2. Каталітична оксидація олефінів або оксидація пероксидами.

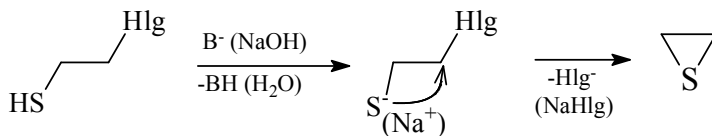


3. Синтез через реакцію вклинення (insertion) карбенів ($>\text{C}:$) в карбонільну групу (тб. в π -зв'язок $>\text{C}=\text{O}$). Поруч з оксираном одержується аналог вихідного кетону, в якого одначе алкільний замісник збільшений на одну ланку CH_2 (тб. стає $\text{R}+\text{CH}_2$) внаслідок вклинення карбена також і в активований σ -зв'язок $\text{R}-\text{C}$. Реакції в певних випадках сприяє УФ-опромінення.

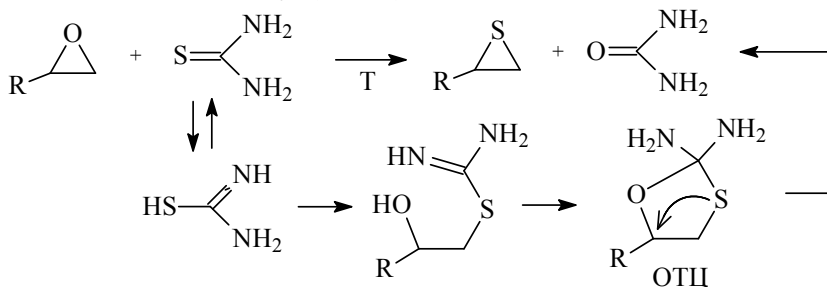


Синтез тїранів (етиленсульфідів). Основні методи:

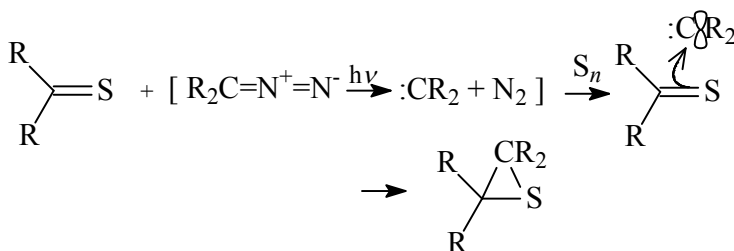
1. За допомогою реакції Дарзенса, виходячи з відповідних тіолів. Так, дегідрогалогенуванням отримують тїран:



2. За допомогою реакції рециклізації оксиранив в тїрани при взаємодії з карбодимідом (сечовиною) або тіоціанатом калію (KS-C≡N). Механізм реакції за К. Кальвенором включає проміжне утворення оксатіюланового циклу (ОТЦ):

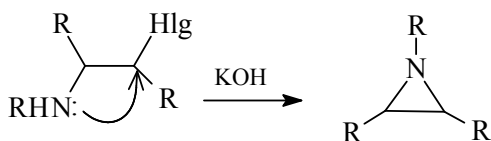


3. Синтез через реакцію вклинення (insertion) карбена ($>C:$) в тіокарбонільну групу (тб. в π -зв'язок $>C=S$). Відбувається при взаємодії тіокетонів з діазосолуками в присутності сірки при УФ-опроміненні.

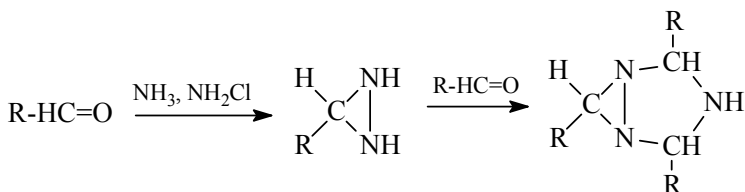


Синтез азиридинів (етиленімінів). Основні методи:

1. За допомогою реакції, аналогічної до реакції Дарзенса, але виходячи з відповідних амінів. Так, дегідрогалогенуванням 2-галогенетиленамінів отримують азиридин (реакція Габрієля-Марквальда):

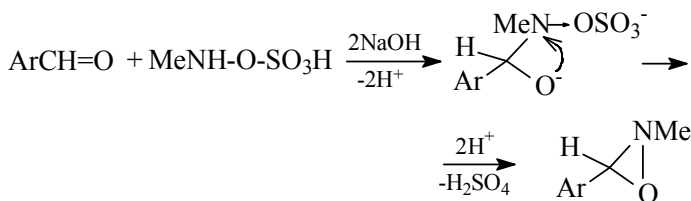


2. Синтез через реакції вклинення карбенів ($>C:$) в іміногрупу (тб. в π -зв'язок $>C=N$) (1) або нітренив ($-N:$) (2) в етиленову групу (тб. в π -зв'язок $>C=C<$). Карбени генерують з діазосполук, нітрени – з азидів. В останньому випадку реакція може перебігати й через проміжне утворення триазолінового циклу (ТЦ).

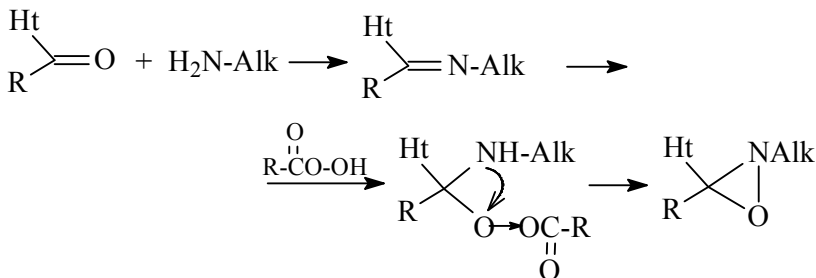


Синтез оксазиридинів (оксазирани). Основні методи:

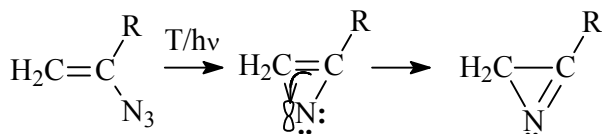
1. Один з методів добування оксазиридинів нагадує попередній спосіб синтезу діазиридинів. Амінною компонентою виступає хлорамін або R-гідроксил-аміноссульфо кислота, проте R не повинен бути об'ємним замісником. Реакцію ведуть у лужному середовищі.



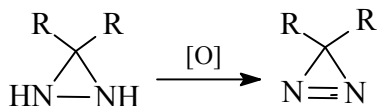
2. Оксидатійний метод – при взаємодії основ Шиффа з надкислотами. Вихідними субстратами можуть бути альдегіди й кетони, в т.ч. гетероциклічні, амінною компонентою – аліфатичний первинний амін.



Синтез азиринів. Сам незаміщений азирин не синтезований. Похідні азирину можуть бути одержані нагріванням або у фотореакції УФ-опроміненням вінілазидів, де при тому генерований з азиду нітрен (-N:) вклинюється в подвійний зв'язок.



Синтез діазиринів (циклодіазометани). Діазирини добувають з добрими виходами оксидацією діазиридинів, методи одержання яких описані вище. Оксидація відбувається легко при дії перманганатом, калій бихроматом в кислому середовищі або оксидом ртуті.

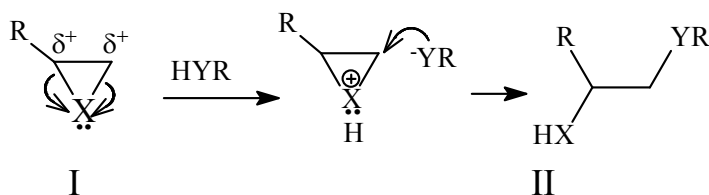


5.4. Хімічні властивості тричленних гетероциклічних сполук.

Незаміщені тричленні гетероцикли, згадані вище, є рідинами при нормальних умовах, крім оксирану (т.кип. 10,7 °С) та азирину (т.кип. -14 °С), з неприємним запахом, особливо селеновий, відносяться до токсичних. Їх похідні є рідинами або кристалічними речовинами, залежно від замісників у циклі. Термодинамічна

стабільність зокрема азиридинового цикла зростає при наявності в ньому електроноакцепторного замісника.

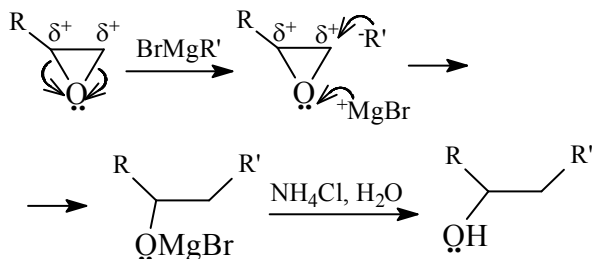
Будучи напруженими циклами, вони чутливі до гідролітичного розкриття циклу, але азирини досить стабільні, якщо тільки в циклі не присутні ненасичені замісники. Кислоти сильно каталізують процес циклорозмикання: циклічний гетероатом, несучи вільну електронну пару, є центром більшої чи меншої основності, відтак електрофільної атаки, є зокрема акцептором протона з утворенням *in situ* онієвої структури, а у випадку азациклів – четвертинних солей. Навіть в незаміщених циклах, а в онієвих особливо, під впливом циклічного гетероатома (що завжди електроноакцепторний) на атомах карбону виникає додатній заряд і вони стають центрами нуклеофільної атаки нуклеофілами, в т.ч. води (тб. процесу гідролізу). При тому нуклеофіли атакують зазвичай незаміщений або менш заміщений атом С в тричленному гетероциклі (правило Красуського). Узагальнений перебіг таких нуклеофільних реакцій в тричленних циклах може бути представлено схемою:



Так, при гідролізі ($YR = OH$) оксиранів (I, $X = O$) одержуються гліколі (II, $X = O$, $YR = OH$), з алкоксидами ($YR = ^-OAlk$) – оксистерми, з амінами ($YR = NH_2$) – аміноспирти, з гідрогенгалогенідами ($YR =$

Hlg) – галогенгідрини, а з реактивами Гриньяра – спирти.

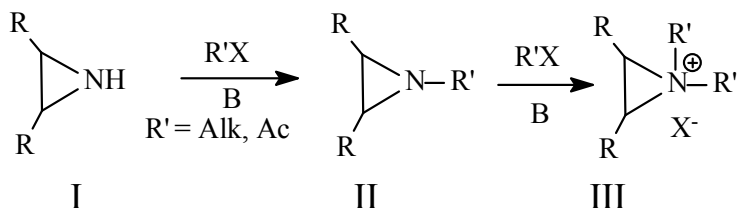
Звісно, при наявності різних замісників у тричленному циклі його зв'язки X-C стають нерівноцінними і розрив їх в процесі реакції диктується впливом замісника, його електронною природою.



Продукти дециклізації аналогічної будови отримуються і з іншими тричленними гетероциклами.

Проте азагетероциклічні тричленні цикли можуть утворювати й солі (напр. III) без розкриття циклу.

Азириди та **азетидини** здатні *N*-алкілюватись та *N*-ацилюватись. Реакцію провадять зазвичай алкіл галогенідами чи хлорангідридами в присутності основних добавок ($\text{B} = \text{Na}_2\text{CO}_3, \text{NAlk}_3$) для нейтралізації виділяючогося при реакції гідрогалогеніду.

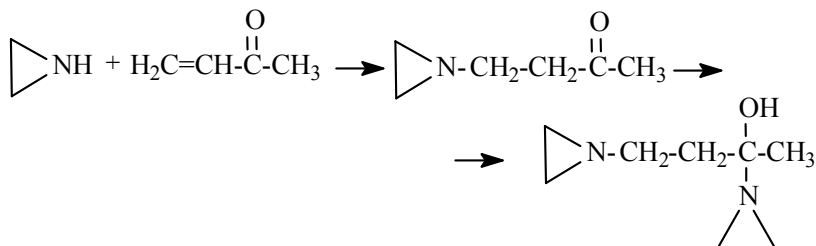


I

II

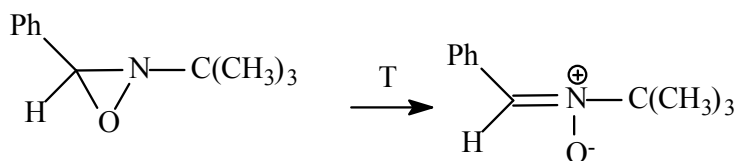
III

Азиридины й діазиридины здатні до реакцій приєднання як по поляризованих карбонових π -зв'язках, так і гетерозв'язках ненасичених сполук. При тому приєднання до α,β -ненасичених карбонільних сполук напочатку йде за правилом вінілогії, а далі по карбонільній групі.

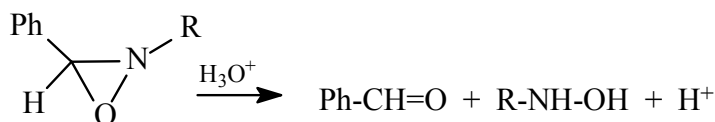


Реакції оксазиридинів супроводяться розривом цикла зі збереженням або розривом гетероциклічного зв'язку N-O.

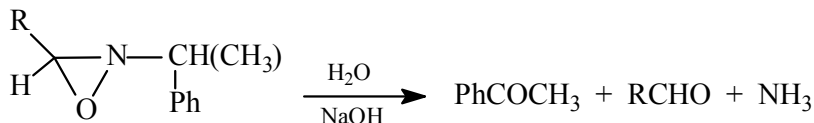
Арил- і особливо діарилоксазиридины при нагріванні ізомеризуються в нітрони:



Зв'язок N-O зберігається і при кислотному гідролізі:

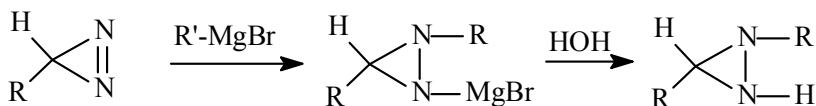


До лугів оксазиридины чутливі, якщо в α -положенні в N -замісника є принаймні один атом гідрогену.



Розщеплення циклу з розривом зв'язку N -O відбувається при відновленні та оксидації (навіть такими слабкими оксидантами, як FeCl_3).

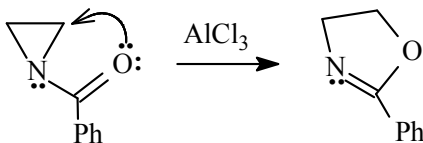
Діазириновий цикл порівняно з іншими досить пасивний як до низки електрофілів (понижена основність), так і нуклеофілів. Проте жорсткі нуклеофіли, такі як металорганічні реагенти, зокрема реактиви Гриньяра, здатні приєднуватись по кратному $-N=N-$ зв'язку гетероцикла. Відтак таким шляхом одержуються N -заміщені діазиридины.



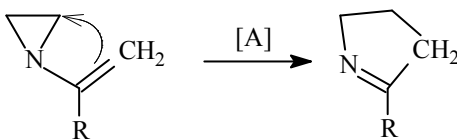
Рециклізаційні перегрупування у п'ятичленні гетероцикли – такі перетворення є досить характерними для заміщених тричленних гетероциклів з прилеглим π -зв'язком (вінільні, ацильні похідні), що відбуваються при нагріванні (оскільки бананові зв'язки в тричленних циклах наближаються до π -зв'язків, реакція електроциклічна) або в присутності кислот Льюїса, як каталізаторів. Взірцеві рециклізації цього типу такі:

5. Тричленні гетероцикли

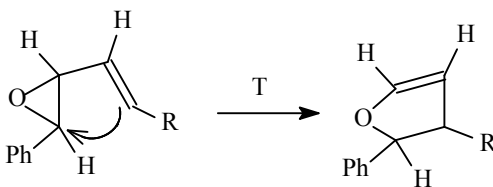
Рециклізаційне перегрупування *N*-бензоїлазиридину в 2-фенілоксазолін:



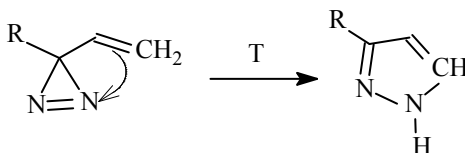
Рециклізаційне перегрупування *N*-вінілазиридинів у піроліни:



Рециклізаційне перегрупування вінілоксиранів в дигідрофурани:

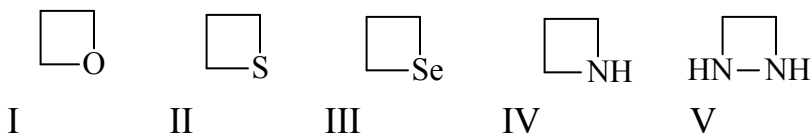


В ряду діазирину рециклізаційне перегрупування вінілпохідних здійснюється в дуже лагідних термічних умовах з хорошим виходом.

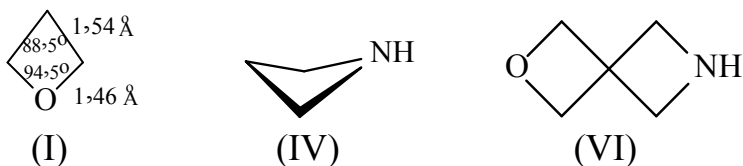


6. ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

З можливих теоретично чотиричленних гетероциклів найбільш важливі оксетани (I), тіетани (II), селенетани (III), азетидини (IV), діазетидини (V).



Чотиричленні гетероцикли стабільніші за відповідні тричленні, їм властиві менші напруги, ніж тричленним (пр. (I)). Проте вони не прямокутні, як їх умовно зображують, лиш майже плоскі (I – III), на відміну від чітко зігнутого циклобутану й нітрогенних аналогів (IV). У оксазаспірані (VI) азетидинове (імінне) кільце стійкіше за оксетанове (оксидне).



Згадані тут незаміщені чотиричленні гетероцикли є рідинами при нормальних умовах.

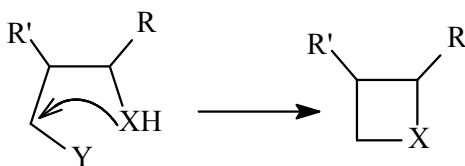
Чотиричленні гетероцикли в кислих розчинах здатні протонуватися, а азетидини є достатньо сильними

основами (для азетидину $pK_a = 11,29$ при $25\text{ }^\circ\text{C}$) і дають солі.

Проте досі в літературі не описано жодного незаміщеного простого ненасиченого чотиричленного гетероцикла.

6.1. Синтез чотиричленних гетероциклічних сполук

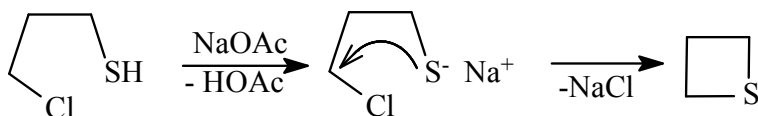
Загальна, хоча й не універсальна, реакція синтезу чотиричленних гетероциклічних сполук полягає в заміщувальній нуклеофільній циклізації γ -галогензаміщених амінів ($X = \text{NR}$), галогенгідринів ($X = \text{O}$) чи сульфідів ($X = \text{S}$), в присутності основ (триалкіламінів, соди або лугу), і може бути представлена такою схемою:



Оксетани (триметиленоксиди) одержуються шляхом вищеописаної заміщувальної циклізації ($X = \text{OH}$, $Y = \text{Hlg}$). Кращі виходи досягаються з *O*-ацильованих галогенгідринів ($X = \text{OAc}$, $Y = \text{Hlg}$). Реакція утворення оксетанів утруднюється наявністю α -замісників R , але сприяють β -замісники R' . Слід зазначити, що швидкість утворення за аналогічною схемою оксиранів набагато більша ніж оксетанів

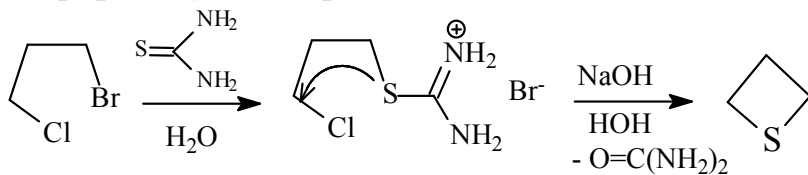
(константи швидкості першого порядку різняться майже на 2 порядки).

Тітани (триметиленсульфіди) можуть бути одержані за вищенаведеною схемою заміщувальної циклізації дегідрогалогенуванням 3-галогенпропантіолів зі застосуванням лужних дегідрогалогенуючих реагентів, як борат натрію ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$), бікарбонат натрію чи ацетат натрію.



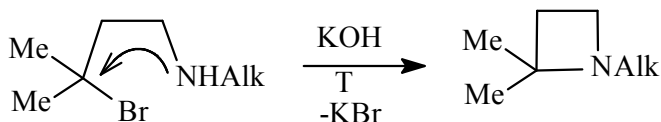
Такий же результат отримується при взаємодії 1,3-дигалогенпропанів з сульфідом натрію в спиртовому середовищі (виходи помірні: 20–30%).

Кращі результати досягаються при циклізації уронієвих солей, які добре одержуються з 1-бром-3-хлорпропану з тіокарбамідом.

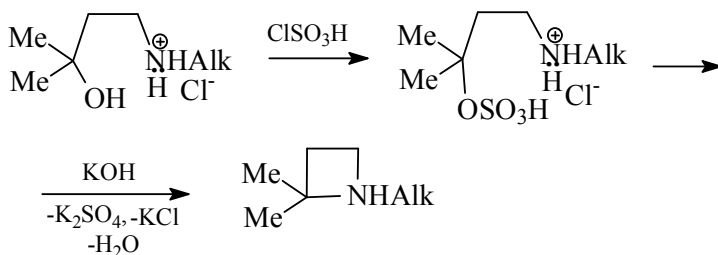


Азетидини, їх похідні по циклічному атомові нітрогену добувають шляхом заміщувальної циклізації *N*-алкільованих ($\text{X} = \text{NHAlk}$) 3-бромпропіламінів ($\text{Y} = \text{Br}$).

6. Чотиричленні гетероцикли

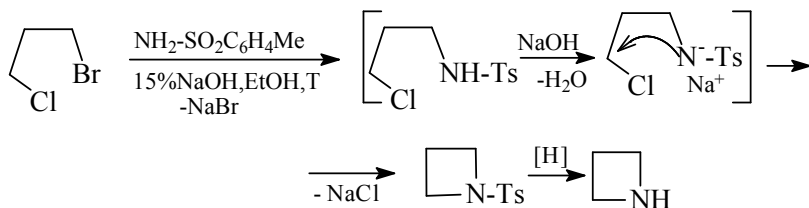


Можна виходити і аміноспиртів ($X = \text{NHAlk}$, $Y = \text{OH}$), які вводять у реакцію у вигляді амонієвих солей, використовуючи в ролі активатора хлорсульфонову кислоту ClSO_3H . Вона активує центр нуклеофільної атаки на зв'язку $-\text{C}-\text{O}-$, сульфуючи гідроксильну функцію, а аміногрупа, по якій утворена амонієва сіль, тим самим заблокована до сульфування, проте далі при нейтралізації лугом вивільнюється для циклотворення.

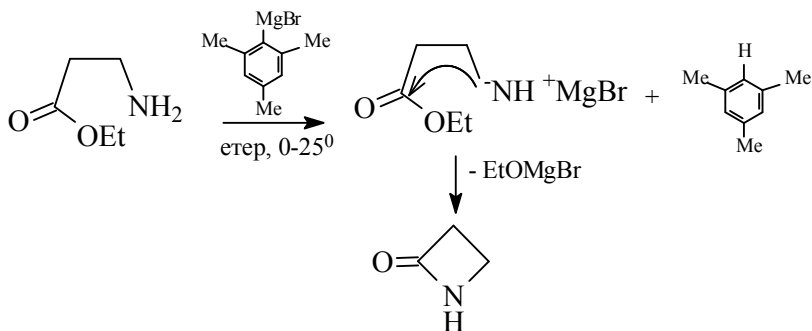


Азетидин добре одержується з триметиленхлорброміду, де $Y = \text{Cl}$, а аміногрупа (X) привноситься шляхом взаємодії з *n*-толуолсульфамідом, активуючись у циклізації лужним середовищем (далі тозилатна група $-\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ вже в циклі знімається відновленням).

6. Чотиричленні гетероцикли

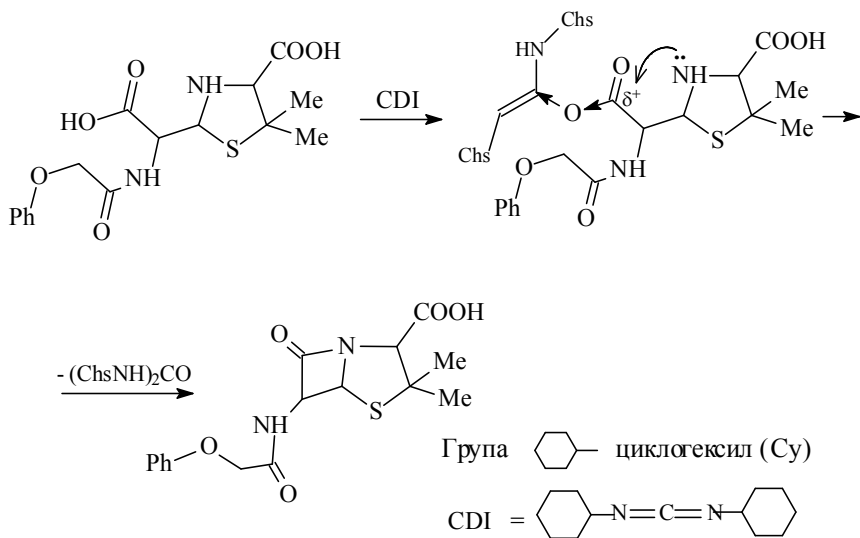


β-Лактами – 2-оксоазетидини – часто одержують з естерів *β*-амінокислот дією реактивом Гриньяра (зокрема просторово затрудненим, як мезитилмагній бромід (MesMgBr), для запобігання взаємодії з карбонільною групою), який активує аміногрупу солеутворенням, перетворюючи її таким чином у від'ємно заряджену амідну ($\text{-NH}^- \text{ } ^+\text{MgBr}$) Таким чином вдається отримати й незаміщений *β*-лактам.

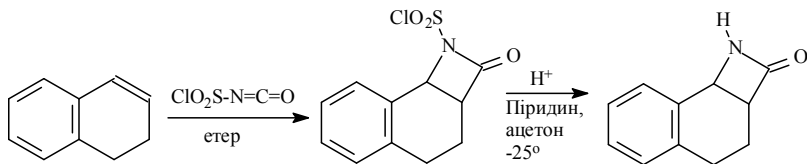


У синтезі пеніцилінів утворення конденсованого *β*-лактамного цикла вимагає лагідних умовах, тому застосовують карбодіімідну активацію карбоксильної групи у реакції з іміногрупою тiazолінового цикла.

6. Чотиричленні гетероцикли



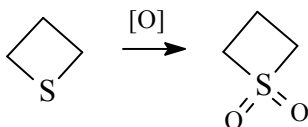
Інший тип реакцій, що дозволяють створити β -лактамний цикл, в т.ч. анельований з другим кільцем, це циклопрієднання полярних кумульованих сполук до ненасичених зв'язків, зокрема хлорсульфоізоціанату до етиленової ланки в субстраті.



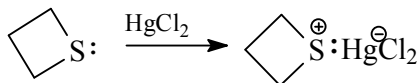
6.2. Хімічні властивості чотиричленних гетероциклічних сполук

Насичені чотиричленні гетероцикли, як менш напружені, значно стійкіші за своїх тричленних аналогів у фотохімічних та хімічних реакціях і не зазнають руйнування циклу, досить стабільні в електрофільних реакціях по циклічному *N*-атомові. Але ненасичені, крім 2,3-дигідрозету, нестійкі, легко зазнають електроциклічного розкриття.

Тіетани можна оксидувати в сульфони:

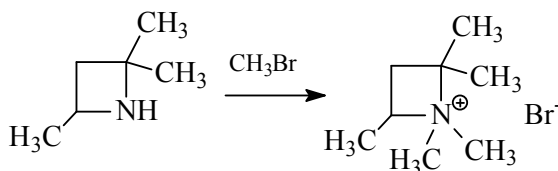


З деякими солями металів тіетани утворюють комплекси по циклічному атомов і сірки. Комплексування з HgCl_2 використовується для визначення тіетанів.

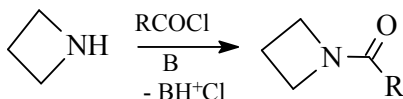


Азетидиновий цикл оснóвний, то ж азетидини утворюють четвертинні солі при дії алкілгалогенідів (схильні до полімеризації).

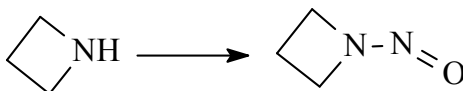
6. Чотиричленні гетероцикли



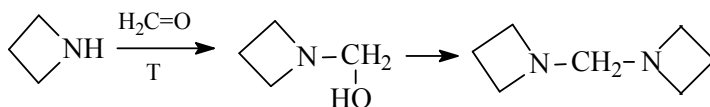
Азетидиновий цикл піддається також *N*-ацилюванню:



N-Незаміщені азетидини здатні нітрозуватися:



Як бачимо, амінна функція атома нітрогену в азетидиновому циклі, не дивлячись на участь в бананових зв'язках, зберігається досить чітко. Так, азетидиновий цикл може приєднуватися по карбонільній групі формальдегіду.



Чотиричленним гетероциклам, проте, в різній мірі притаманні нулеофільні реакції з розмиканням кільця (називають ще дециклізація, циклорозмикання, циклорозкриття), але вони без каталітичного впливу кислоти на багато повільніші, ніж з 3-членними гетероциклами.

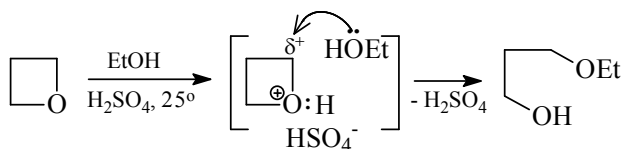
В *катионіідному стані* дуже зростає чутливість гетероциклів до нуклеофільних реакцій. Стан цей в циклі виникає внаслідок приєднання до гетероатома, що несе вільну електронну пару, електрофільної хімічної частинки (H^+ , $\geq C^+$, і т. ін.), яка привносить додатний заряд, тим самим збільшує реактивність щодо нуклеофілів α -атомів карбону (тб. сусідніх з гетероатомом). Через те в кислому середовищі такі гетероцикли стають не стійкими до нуклеофільних реагентів, зазнають циклорозмикання по зв'язку C–Гетероатом, хоч і в різній мірі, залежно від природи атакуючого нуклеофіла, циклічного гетероатома та середовища. Катионіідний стан гетероцикла може бути стабільним, як у вже згадуваних раніше четвертинних солях азитидину, або виникати *in situ*, зокрема в кислотних середовищах завдяки протонуванню циклічного гетероатома, або дії іншого електрофіла, де утворювана сіль може зазнавати дальших швидких перетворень.

Поза кінетичними дослідженнями реакцій розмикання циклів під дією нуклеофілів важко оцінити значення стадії солеутворення (його вага залежатиме від константи дисоціації солі), проте катионіідний стан стає достатньо очевидним в сильному кислотному середовищі, як і в кватернізованих системах.

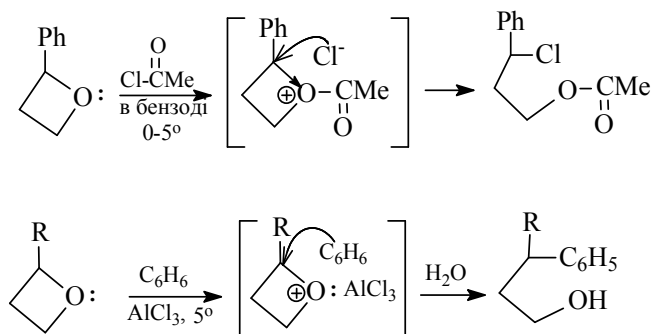
Оксетани здатні до нуклеофільних реакцій по α -положенню гетероцикла. Вони гідролізуються, однак константа швидкості реакції оксетану з гідроксидним

6. Чотиричленні гетероцикли

йоном (HO^-) на три порядки менша, ніж для оксирану, а алкохоліз в присутності алкоголята натрія з циклорозмиканням відбувається лише при тривалому нагріванні. В присутності ж кислот алкохоліз оксетану відбувається легко через проміжний оксонієвий йон.

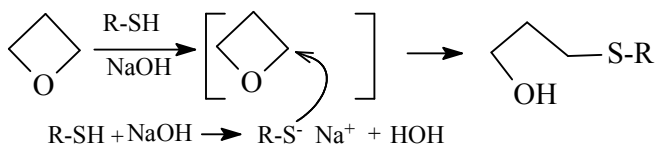


З високими виходами (з розкриттям циклу) перебігає ацилювання 2-заміщених оксетанів, як і реакція Фріделя-Крафтса, що здійснюються через оксонієві солі.

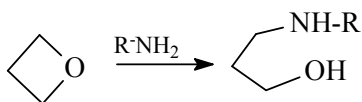


Реакція оксетану з тіолами (з розкриттям циклу) перебігає дуже повільно, пришвидшуючись лише в лужному середовищі завдяки генерації сульфід йонів R-S^- , де при тривалому кип'ятінні в результаті тіолізу одержується з добрим виходом 3-оксипропілсульфід:

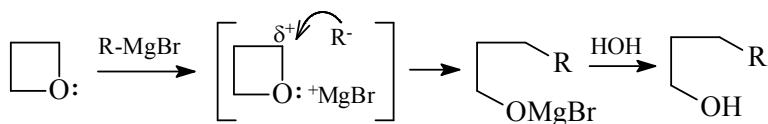
6. Чотиричленні гетероцикли



Аміноліз первинними й вторинними амінами приводить до 3-гідроксипропіламіну, але йде важко навіть при нагріванні:

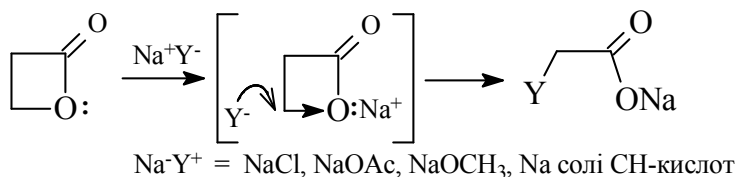


Оксетани взаємодіють з реактивами Гриньяра по α -положенню гетероцикла (з розкриттям циклу) як поляризовані квазіненасичені сполуки (з банановими зв'язками і sp^2 -гібридизацією циклічних атомів карбону), даючи відповідні спирти.



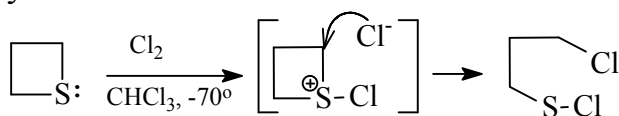
β -Лактони ж легко піддаються дії нуклеофілів, які атакують цикл по положенню 4 з розривом етерного – O–CH₂– зв'язку. Вони легко гідролізуються. Так пропіолактон з NaCl, NaOAc у водному розчині, з метилатом натрію в метанолі дає відповідні продукти нуклеофільного β -розкриття циклу.

6. Чотиричленні гетероцикли

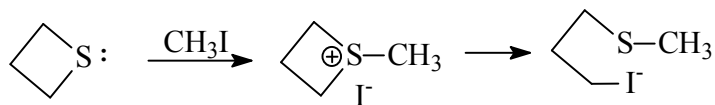


β -Лактони легко гідролізуються, даючи β -оксикислоти, але механізм гідратації змінюється залежно від кислотності середовища: в сильнокислому середовищі йде ацил- O -гетероліз (як у звичайних естерах), а в нейтральному і слабкокислих середовищах – алкіл- O -гетероліз (доведено за допомогою міченої води H_2^{18}O).

Тіетани стабільніші за оксетани. Тіетановий цикл при хлоруванні (при температурі сухого льоду, -70°C) веде себе як поляризована етиленова система, приєднуючи хлор, при тому відбувається розкриття циклу.

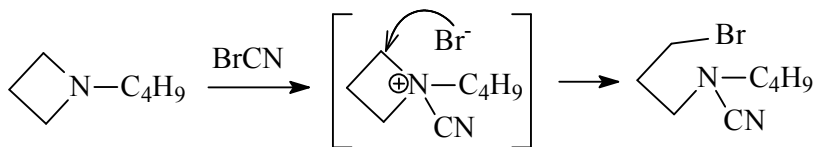
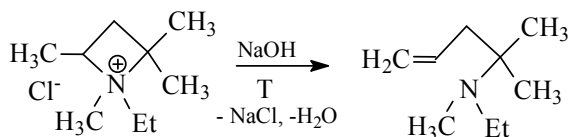


При алкілюванні метилйодидом тіетан утворює на початку тіетаній йодид, що легко переходить у розкрити форму, даючи метилмеркаптопропіл йодид.



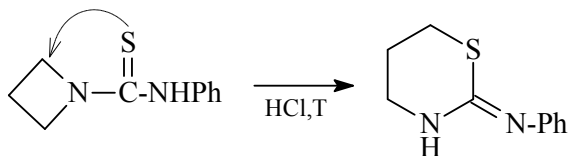
Азетидини, очевидно, найстабільніші серед чотиричленних гетероциклів. В кислому середовищі утворюють солі (*in situ*), які, однак, далі гідролізуються.

Азетидинієві солі зазнають розщеплення за Гофманом (при нагріванні в лужному середовищі) або за Брауном (з ціанід бромідом).



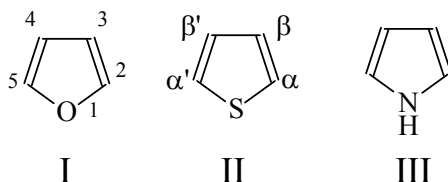
Реакції рециклізації азетидинів – характерні цим гетероциклам і їх заміщенням, зокрема фоторециклізації.

Реакція гетеролітичної рециклізації *N*-фенілтіокарбамоїльної похідної азетидину при нагріванні з концентрованою хлоридною кислотою веде до циклорозширення з утворенням 2-фенілімінотетрагідротіазину.



7. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Основними представниками п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (O, N, S) є фуран (I), тіофен (II) та піролі (III) та їх гідровані аналоги.



Радикали цих гетероциклів називаються відповідно фурил-, тієніл- та піроліл-.

Нумерація циклів показана на прикладі фуранового. Положення в кільцях часто позначають ще грецькими буквами, як видно на прикладі тіофену.

В незаміщеному виді – це рідини, не відзначаються стабільністю, зокрема в кислих середовищах, крім тіофену.

Багато похідних цих гетероциклів відіграють істотну роль як промислові продукти, ліки та складники численних природних речовин.

Згадані гетероцикли є плоскими ароматичними системами за Гюккелем ($4 \cdot 1 + 2 = 6\pi$ -електронів): 4π -електрони від кратних зв'язків – по одному електрону від кожного з атомів карбону й вільна пара електронів циклічного гетероатома. Остання знаходиться на

ортогональній p -орбіталі та входить у π -електронну оболонку цикла, що нагадує бензенову 6π -електронну систему, котра однак не настільки однорідна, оскільки деформується впливом гетероатома.

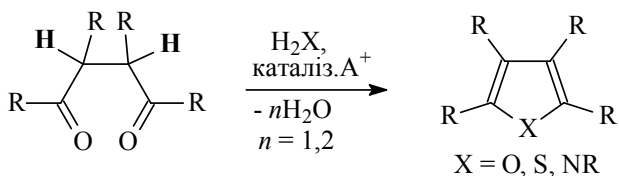


Тому α - і β -положення в гетероциклі не є рівноцінними, але всі С-положення в кільці є електронозбагаченими (за рахунок віддачі в цикл N -електронів гетероатомом) й відзначаються нуклеофільністю, хоч і в різній мірі ($\alpha > \beta$).

Циклічному гетероатомові властивий також і електроноакцепторний індуктивний $-I$ ефект, який може навіть помітно конкурувати з мезомерним $+M$ ефектом (віддачею через кон'югацію електронної пари в цикл), що проявляється в певних властивостях цикла, особливо в фурані, наприклад, дипольний момент якого спрямований від цикла до атома кисню, на відміну від піролу. П'ятичленні цикли не напружені. Насичені – не плоскі, мають конформацію конверта.

7.1. Синтез п'ятичленних гетероциклів

Загальний спосіб синтезу фуранів, тіофенів і піролів. Синтез Пааля-Кнорра – полягає в циклізації 1,4-дикарбонільних сполук, здатних до енолізації (тобто, які містять поруч у 2,3-положеннях принаймні по одному рухомому атому гідрогену), зазвичай під каталітичним впливом кислотних агентів (A^+), і здійснюється за загальною схемою:

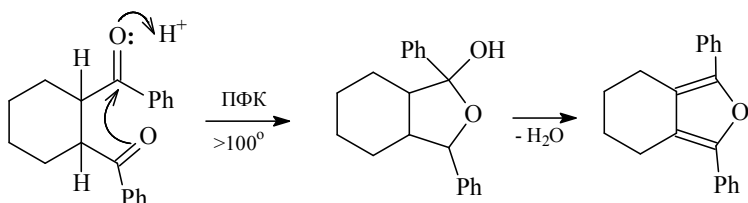


Завдяки доступності дикарбонільних сполук реакція має велике значення. Відомі також варіації на тему цієї загальної реакції, що дозволяють з різним успіхом добувати ті чи інші похідні згаданих гетероциклів.

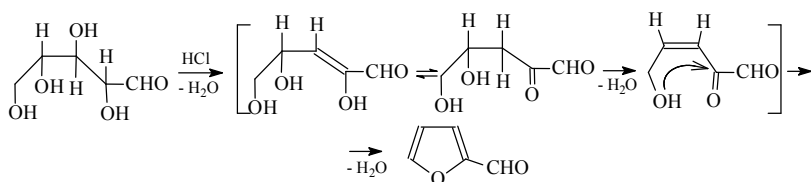
Залежно від циклізуючого агента, може бути одержаний кожен з вищеназваних гетероциклів.

Фурани – одержуються при дії на дикарбонільні сполуки дегідратуючих агентів, як наприклад H_2SO_4 , P_2O_5 , POCl_3 , SOCl_2 , ZnCl_2 , поліфосфорна кислота (ПФК) і ін., зазвичай при нагріванні в інертних розчинниках або в надвишку циклізуючого реагенту. Наприклад:

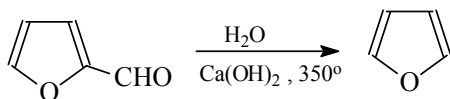
7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



Фуран одержують ще з фурфуролу, якого в достатку отримують з рослинних продуктів кислотним гідролізом полісахаридів:

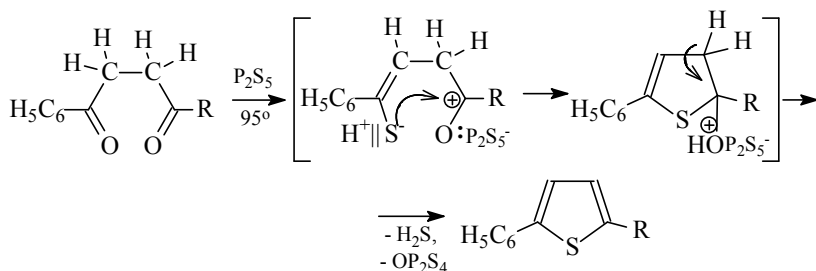


Відтак в індустрії незаміщений фуран добувають нагріванням фурфуролу в паровій фазі над вапном або нікелевим каталізатором, де виходи фурану майже кількісні.

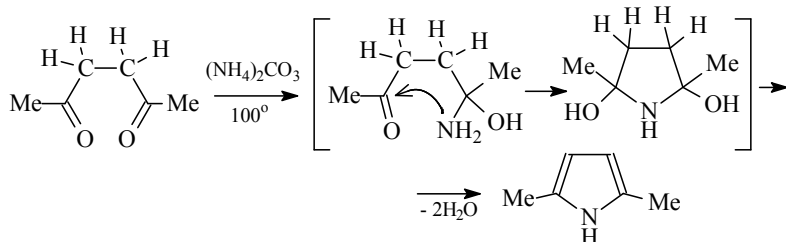


Тіофени – добувають за тією ж схемою Пааля-Кнорра при дії сульфідних реагентів (P_2S_5 , P_2S_5 , P_4S_7) на дикетони. Наприклад:

7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



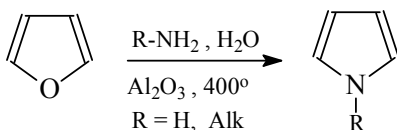
Піроли – отримують за реакцією Пааля-Кнорра з дикетонів під дією амоніяку, амінів або солей, що при нагріванні легко виділяють амоніак, як $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.
Приклад:



Видозміною цього методу є спосіб одержання піролу нагріванням амонійної солі слизевої кислоти, під час чого відбувається розклад солі з виділенням амоніяку й циклізація з дегідратацією та декарбоксілюванням до незаміщеного піролу.

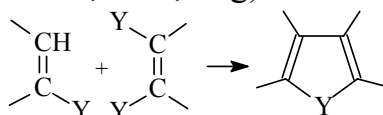
Пірол і *N*-заміщені піроли в індустрії добувають за допомогою реакції рециклізації фурану під дією амоніяку чи алкіламінів нагріванням у паровій фазі над алюмінійоксидним каталізатором.

7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



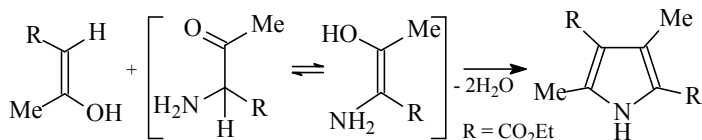
Розглянуті реакції одержання п'ятичленних гетероциклів відносяться до таких, де циклоутворення відбувається внаслідок виникнення зв'язку Гетероатом–C² (X–C²).

В інших варіаціях циклоутворення може відбуватися внаслідок виникнення зв'язків C²–C³ та C³–C⁴. Алан Катрицький дає таку загальну схему цих синтезів (Y = OH, NH₂, Hlg):



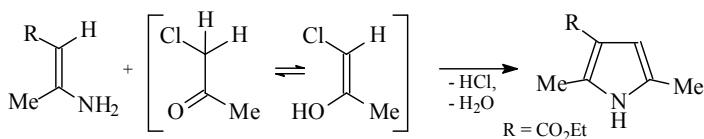
Відтак розглянемо окремі важливі випадки.

Синтез піролів за Кнорром включає конденсацію β-кетоестерів або β-дикетонів з α-амінокетонами:

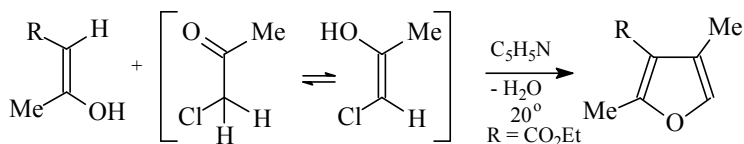


Синтез піролів за Ганчем – включає інші компоненти Y у схемі Катрицького – β-аміноестери й α-хлоркетони:

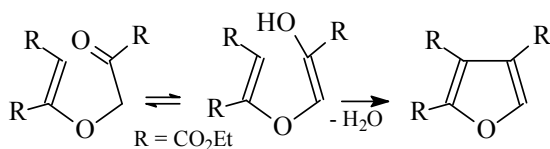
7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



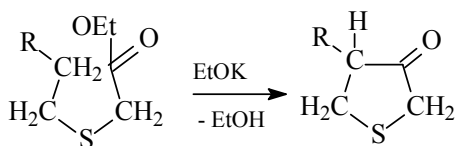
Синтез фуранів за Фейстом також вкладається в цю схему, але напрямок реагування β -кетоестеру з α -хлоркетонном інший у творенні фуранового циклу:



Циклоутворення внаслідок тільки C^3-C^4 -зв'язування успішно здійснюється за допомогою електроциклічної реакції, що взагалі теж відповідає схемі Катрицького.



Циклоутворення C^3-C^4 можна провести й за допомогою реакції Дікмана (це фактично внутрімолекулярна реакція Кляйзена), наприклад одержання заміщеного тетрагідротіофенового кільця, хоча це шлях і до інших гетероциклів:



7.2. Хімічні властивості п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом

Насичені 5-членні гетероцикли в хімічному аспекті нагадують нециклічні аналоги (тетрагідрофуран – діетиловий етер, тетрагідротіофен – діетилсульфід, піролідин – діетиламін), хоча гетероциклічний стан певним чином проявляється і на хімічних і на фізичних властивостях.

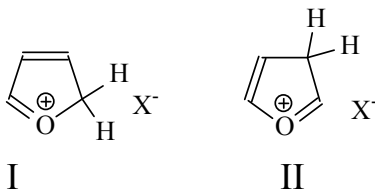
Перехід у ароматичний стан істотно міняє картину. Основність по гетероатому сильно знижується. Нуклеофільні властивості переносяться переважно в цикл на атоми карбону внаслідок віддачі циклічним гетероатомом електронної пари у кон'юговану π -електронну систему, при чому нуклеофільність α -С > β -С. Тому ці гетероцикли відносять до т.зв. електронозбагачених, вислідом чого є їх підвищена схильність до електрофільних реакцій.

Завдяки індуктивному ефектові електровід'ємних за природою циклічних гетероатомів, за певних умов вони також можуть ставати центрами електрофільної атаки. Та доки не настає деароматизації кільця внаслідок приєднання по карбонових атомах,

гетероатоми (N, S) лише в окремих випадках виступають як нуклеофіли.

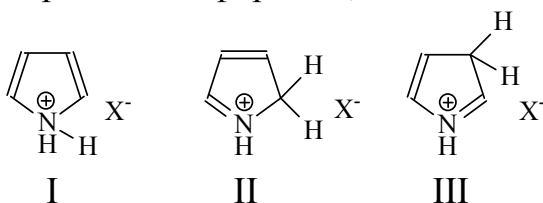
Ароматичність фурану, тіофену й піролу за різними параметрами ароматичності менша, ніж бензену, міняється в ряду тіофен > пірол > фуран. Фурани й піроли здатні навіть до реакцій циклоприєднання, проявляючи властивості дієнів, що не повинно бути притаманним ароматичним сполукам. Вони схильні також до реакцій приєднання по кратних карбонових зв'язках. Тіофени, будучи серед цих класів сполук найбільш ароматичними, лиш дещо поступаючись бензену, і є найстабільнішими.

Взаємодія з кислотами й лугами – тіофен мало чутливий до кислот та лугів. Фуран досить стабільний до лугів, але в кислому середовищі відбувається протонізація передовсім по С-2 (I), значно менше по С-3 (II), атомах кільця з утворенням йонів оксонію і подальшим циклорозмиканням, а звільнений лінійний дієн, як це й властиво дієнам, далі легко полімеризується, у висліді утворюється нерозчинний смоловидний продукт.

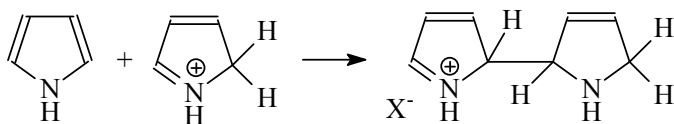


Подібно веде себе й пірол, але він стабільніший і залежно від рН розчину *in situ* виникають різні протоновані форми. Через дейтерообмін показано, що в

розведених кислотах (до 0,1 н) переважає форма I, а в більш концентрованих – форми II, III.



Виникнення додатнього заряду в циклі різко збільшує його електрофільність і тому далі відбувається електрофільна димеризація з непротонованою формою циклу (а оскільки протонування рівноважний процес, то остання завжди існуватиме в розчині).

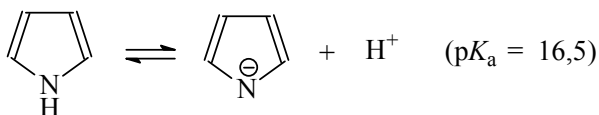


Далі процес продовжується з утворенням тримерів і ін., що супроводиться циклорозкриттям і полімеризацією. Наявність в циклі електроноакцепторних замісників гальмує або й унеможливорює полімеризаційні процеси.

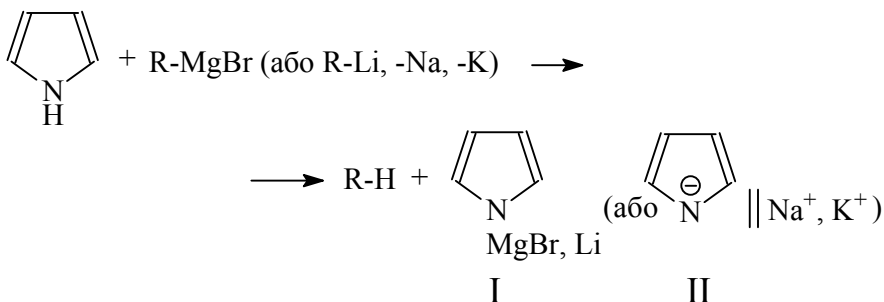
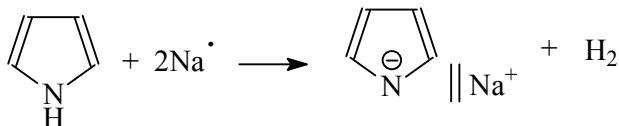
Взаємодія з металами й металорганічними сполуками та властивості метал піролідів (за IUPAC загальна назва будь-якої СН-вмісної групи (Alk, Ar, Ht, тощо) – *органільна група*). Пірол (PyrH) – дуже слабка основа $\{pK_a(\text{PyrH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{PyrHNH}^+) = -3,8\}$, і як кислота

7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

також $\{pK_a (\text{PyrH} \rightleftharpoons \text{Pyr}^- + \text{H}^+) = 16,5\}$. Приєднання кислоти (чи протона) до піролу показано вище. Дисоціація піролу як кислоти дається схемою:



Тим не менше, таких кислотних властивостей достатньо для реакцій з металами, амідом натрію (NaNH_2) і металорганічними реагентами (R-MgBr , R-Li , R-Na , R-K), навіть з KOH (при нагріванні при 130° , але вже не з NaOH).



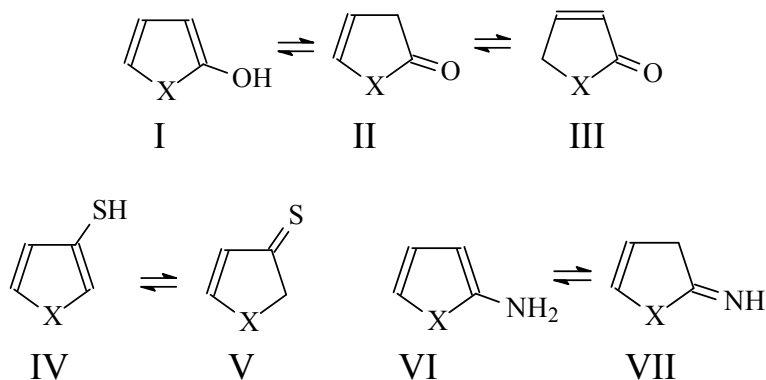
Існує, проте, досить відчутна різниця між магній- і літій- (I) та натрій- і калій- (II) піролідними (інакше - піролатними) солями. Перші з них мають дещо

ковалентний характер, особливо магнієві, а другі – йонний (якщо з піролідним аніоном катіон металу знаходиться в йонній парі – позначається знаком ||), при чому йонний характер зв'язку слабне в ряду піролідів металів: $K > Na > Li \gg Mg$. Йонним характером солей зумовлюється електрофільне заміщення при атомі нітрогену, зокрема реакцій *N*-алкілювання та *N*-ацилювання, чому сприяє згадана вище природа катіона металу й висока полярність апротонного розчинника (пр. гексаметилфосфамід – ГМФА – $O=P(NMe_2)_3$). Фактори, які не сприяють гетеродисоціації (тобто йонній дисоціації), такі як неполярні розчинники, підвищення температури, спрямовують ці реакції в кільце, переважно в α -положення. Тому з Na- і K-солями при алкілюванні та ацилюванні (пр. бензоїл хлоридом C_6H_5COCl) одержуються переважно *N*-заміщені, а з Mg-та частково з Li-солями спостерігається тенденція до заміщення по α -положенню цикла (зазвичай утворюються суміші з *N*-заміщеними).

2-Заміщені фурану й тіофену металюються літійалкільними реагентами (при -15°) в 5-положення. В α -положення металюються і 3-заміщені, а 2,5-дизаміщені – в положення 3 або не реагують.

Таутомерія. Наявність гідрокси-, сульфгідрильної та аміногрупи зумовлює явище таутомерії циклів. При тому, з ароматичними формами (I, IV, VI) (окси-, меркапто-, аміно-заміщених фурану, тіофену, піролу) знаходяться в динамічній рівновазі неароматичні онові-

тіонові- чи іміно-таутомери (II, III, V, VII). Усталення рівноваги між таутомерними формами (а значить і кількісне співвідношення таутомерів) залежить передовсім від середовища і природи циклічного гетероатома (X).



Виходячи зі структури таутомерів можна передбачати, що ароматичним таутомерам, що містять такі сильні електродонорні замісники, як OH, SH, NH₂, буде притаманна дуже підвищена активність у електрофільних реакціях, а неароматичним – у нуклеофільних реакціях, зумовлених електронозбідненими карбонільними, тіокарбонільними (>C^{δ+}=O, >C^{δ+}=S) чи імінними (>C^{δ+}=NH) зв'язками в циклах. Через те HO-, HS-, H₂N-заміщені фурану, тіофену й піролу нестійкі і навіть маловивчені, на відміну від їх деяких похідних, зокрема конденсованих.

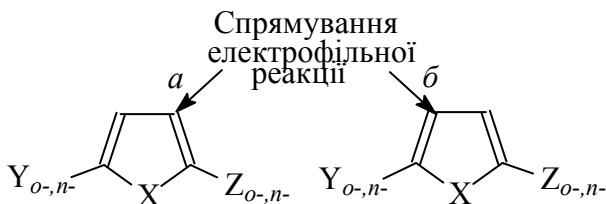
С-Електрофільні реакції у фурановому, тіофеновому, пірольному циклах – ідуть набагато швидше (оскільки вони електронозбагачені), ніж у бензені (в тіофені приблизно в 10^3 разів), при тому переважно або виключно в α -положення. Як і в бензені, електроноакцептори уповільнюють ці реакції.

Але орієнтація в цих гетероциклах своєрідна. Незалежно від природи замісника і його положення в циклі, реакція спрямовується (принаймні переважно) у вільне α -положення. За Аланом Катрицьким схематично це виражається ($X = O, S, NH$) так:



Аналогічно, коли замісник знаходиться в α -положенні, реакція спрямовується в α' -положення, при тому в фуранах основну роль відіграє α' -спрямовуючий ефект циклічного гетероатома, у тіофенах і піролах цей ефект слабкіший, що проявляється в утворенні домішки іншого ізомеру, зумовленої електронним впливом замісника.

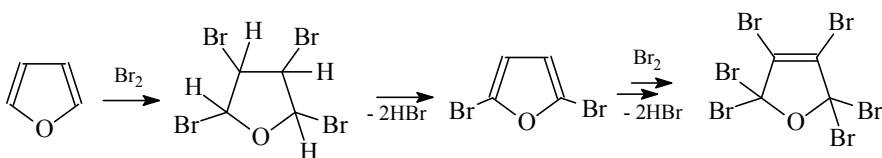
Якщо ж обидва α -положення заміщені, реакція йде по одному з вільних β -положень, котре визначається сильнішим за електронним впливом орієнтантом.



Відтак розглянемо деякі основні реакції.

Галогенування. Хлорування фурану перебігає бурхливо й веде до циклорозмикання та полімеризації.

Бромовання фурану йде досить глибоко, ніби з ненасиченою сполукою, що є відображенням низької ароматичності фурану.



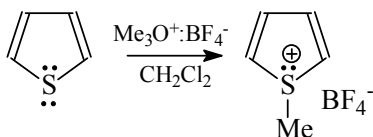
Але бромовання лагідним бромуючим реагентом діоксандибромідом при 0 °С дає з добрим виходом 2-бромфуран.

Тіофен реагує з хлором і бромом швидко, так що отримати чисті монозаміщені продукти важко. Йодування ж перебігає поволі, даючи з хорошим виходом 2-йодтіофен (в присутності HgO або HNO₃ як нейтралізаторів HI).

Пірол теж легко реагує з галогенуючими реагентами, часто з утворенням пергалоїдних похідних.

Галогенпіроли розкладаються, але тетраїодпірол стійкий.

Алкілювання. На відміну від фуранів та піролів, тіофен може алкілюватися по гетероатомові під дією таких дуже активних алкілюючих агентів, як реагенти Меєрвайна, що є етератними комплексами борфлуориду типу $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+:\text{BF}_4^-$, в котрих дуже поляризовані зв'язки $\text{C}^{\delta+}\text{---}\text{O}$. При цьому одержуються стійкі солі без втрати ароматичності (містять замкнену π -електронну оболонку).

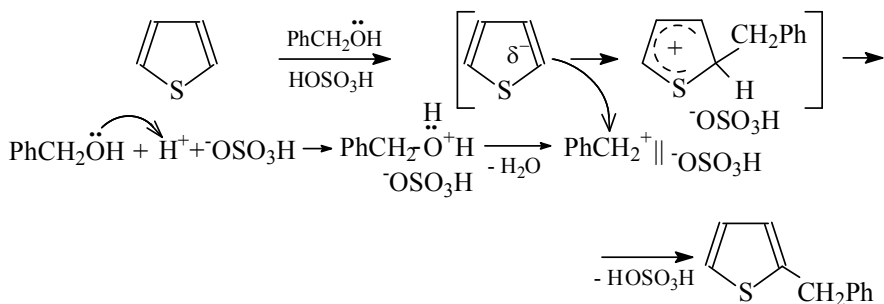


Фурановий цикл, не стабілізований електроноакцепторними замісниками, в умовах реакції Фріделя-Крафтса не стійкий внаслідок взаємодії з хлоридом алюмінію по циклічному О-атомові з утворенням нестабільної онієвої солі. Але заміщені електроноакцепторними групами похідні піддаються алкілюванню і етиловий естер 2-фуранкарбонової кислоти в присутності каталізатора AlCl_3 алкілюється в положення 5 (див. схему орієнтацій).

Тіофени алкілюються за Фріделем-Крафтсом з досить великою швидкістю, що є очевидно причиною низької регіовибірковості, хоча переважає α -спрямування реакції (α -: β - \approx 3:1).

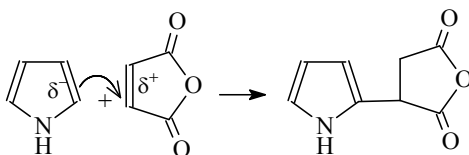
7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

За подібним гетеролітичним механізмом тіофени реагують зі спиртами в присутності кислотних каталізаторів (H_2SO_4 , BF_3), за допомогою яких генеруються реактивні алкілюючі частинки (як і у випадку алкілгалогенідів) – карбенієві катіони (пр. на схемі бензилієвий катіон Ph-CH_2^+).

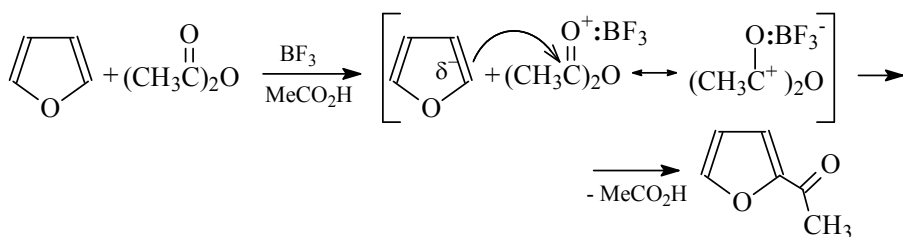


Тіофени здатні алкілюватися при взаємодії з етиленами в присутності гетерогенного алюмосилікатного каталізатора.

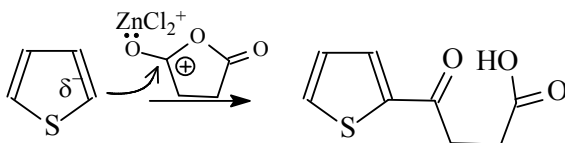
Пірол також вступає в реакцію алкілювання по π -зв'язку, наприклад при нагріванні з малеїновим ангідридом, де цей зв'язок заздалегідь електронозбіднений внаслідок електроноакцепторного ефекту карбонільних груп.



Ацилювання. Фуран ацилюється за Фріделем-Крафтсом, коли вдається мінімізувати взаємодію каталізатора з кільцем вибором лагідної кислоти Льюїса (напр. борофторидний каталізатор), так щоб її взаємодія спрямовувалася передовсім на активацію ацилюючого реагенту, і тоді можна добитися навіть високого виходу 2-ацильованого фурану (>90%):



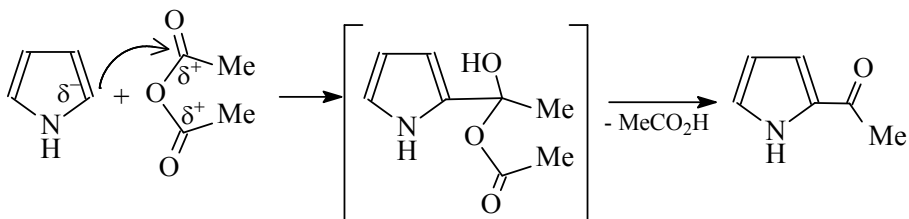
Тіофен легко ацилюється в реакції Фріделя-Крафтса хлорангідридами R-COCl ($\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$) та ангідридами, зокрема бурштиновим при застосуванні лагідних каталізаторів ($\text{SnCl}_2, \text{ZnCl}_2, \text{BF}_3$), утворюючи α -ацильовані тіофени.



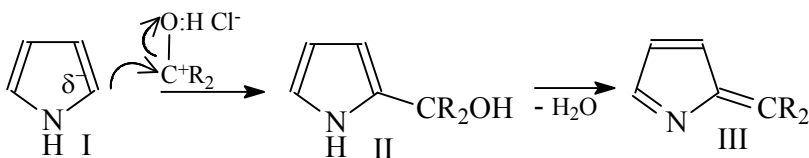
Але з похідними тіофену, заміщеними електроноакцепторними замісниками, виходи ацилювання дуже низькі (< 10%).

7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

Пірол легко ацилюється, навіть без застосування каталізатора, наприклад при нагріванні з ацетангідридом одержується з добрим виходом 2-ацетилпірол.



Реакції з альдегідами й кетонами – хоча ці реакції, що є загальними для фуранів, тіофенів та піролів (зокрема заміщених), ідуть по карбонільній групі під каталітичною дією кислот, та вони, звісно, не можуть приводити до ацильованих, а лише до 2-окси- або 2-хлоралкільованих фуранів, тіофенів, піролів. Карбінольні похідні не завжди виділяють, оскільки вони легко дегідратуються (відщеплюють воду). Так *N*-незаміщені піроли утворюють пірометени (III):

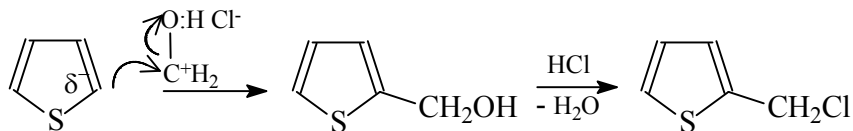


Проте стабільні карбіноли (II) одержуються легко з реактивом Ерліха (*n*-диметиламінобензальдегідом) – з наступною дією FeCl_3 це кольорова реакція на піроли.

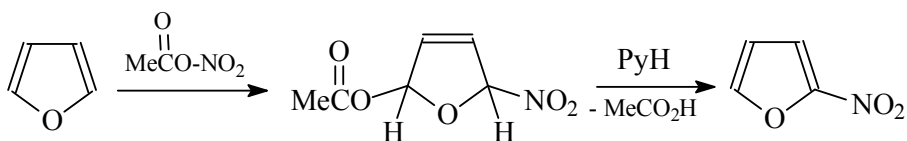
Хлоралкільні похідні добувають з формальдегіду в середовищі хлоридної кислоти. Сам фуран в цьому

7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

середовищі руйнується, його ж похідні, як і тіофени дають відповідно до орієнтації хлорметильні заміщені, що утворюються через карбіноли.

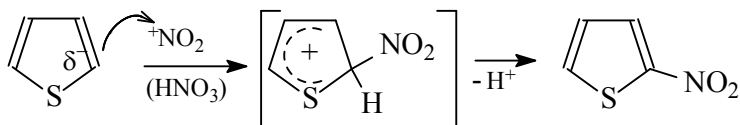


Нітрування. Фуран може нітруватися тільки в лагідних умовах, оскільки звичайних умов нітрування (а це сильні кислотні середовища) він не витримує. А при дії ацетилнітрату утворюється на початку продукт приєднання по 2,5-положеннях, який у піридині (PyH) відщеплює ацетатну кислоту й дає 2-нітрофуран. Нітрування заміщених фурану відбувається згідно з правилами орієнтації. Наприклад, друга нітрогрупа входить майже всуціль у 5-положення, утворюється лише незначна домішка 4-ізомеру.



Тіофен нітрується нітратною кислотою в ацетатній кислоті, даючи з високим виходом 2-нітротіофен з дуже незначною домішкою 3-ізомеру. Другу нітрогрупу можна ввести дією нітруючої суміші ($HNO_3+H_2SO_4$), де за правилами орієнтації одержується в основному 2,5-динітротіофен (з мізерною домішкою 2,4-ізомеру).

Хімізм цієї електрофільної реакції нагадує нітрування бензену, де нітруючою частинкою є нітролій йон (${}^+\text{NO}_2$), що утворюється внаслідок рівноважної дегідратації в середовищі нітратної кислоти чи нітруючої суміші:



Пірол при нітруванні ацетилнітратом $\{ (\text{MeCO})_2\text{O} + \text{HNO}_3 \rightarrow \text{MeCOONO}_2 \}$ перетворюється в 2-нітропірол з низьким виходом. При звичайному нітруванні пірол осмолується, виходи нітропродукту дуже малі. Стабілізовані електроноакцепторами піроли дають суміші 4- і 5-нітрозаміщених піролів.

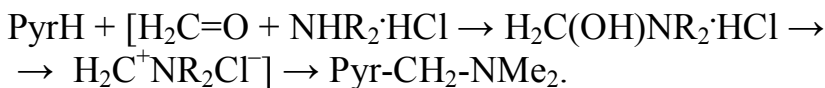
Сульфування. Фуран і пірол під дією сульфатної кислоти осмолуються. Але з лагідним сульфуючим реагентом піридинсульфотриоксидом ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+\text{-SO}_3^-$) дають відповідно 2-фуран- і 2-піролсульфоїкислоти, причому фуран можна просульфувати й до 2,5-дисулфоїкислоти.

Тіофен легко реагує з сульфатною кислотою, відбувається реакція і з піридинсульфотриоксидом, з утворенням 2-сульфоїкислоти – то ж навіть бензен

очищають від домішок тіофену встряхуванням з сульфатною кислотою. Одною з активних діючих частинок при сульфуванні є йон $^+\text{SO}_3\text{H}$, що утворюється аналогічно йону нітролію.

Інші реакції. У реакціях азопоєднання (азокопуляції) з солями діазонію ($\text{X}^-[\text{N}\equiv\text{N}^+-\text{Ar}]$) в кислому середовищі пірол, тіофен, як електронозбагачені цикли, виступають в ролі азоскладових, утворюючи азосполуки $2\text{-Pyr-N}=\text{N-C}_6\text{H}_5$.

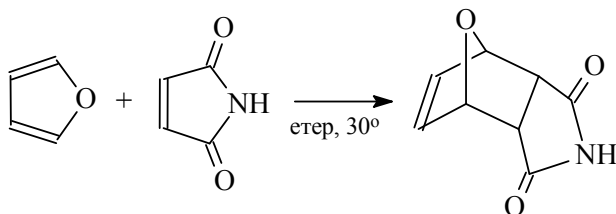
У реакції Манніха (з формальдегідом і солями втор-амінів) з піролу отримуються основи Манніха:



Фурани каталітично відновлюються до тетрагідрофуранів. Піроли й тіофени відновлюються важче.

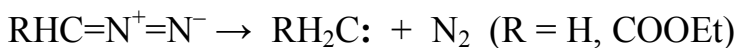
Фурани, піроли, оксидуються з розкладанням цикла, тіофени стійкіші.

Фурани, тіофени, піроли здатні виявляти в різній мірі властивості дієнів та кратних (π -) зв'язків, вступати в реакції циклоприєднання. Фуран і його похідні ведуть себе в реакції Дільса-Альдера як дієни. Для піролів ця реакція не характерна. Тіофен не вступає в цю реакцію.

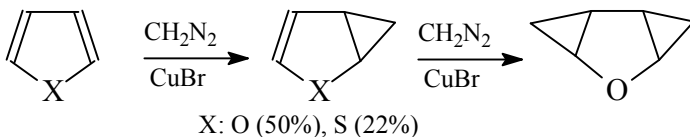


Реакції з карбенами. Ці реакції йдуть переважно шляхом вклинення (insertion) карбена по π -зв'язку гетероцикла, а в деяких інших випадках по поляризованому α -C–H зв'язку.

Карбени генеруються термічно з аліфатичних діазосполук в присутності каталізатора броміду міді(I) (CuBr, напр. з діазометану, діазоестерів) або їх фотолітичним розкладом.

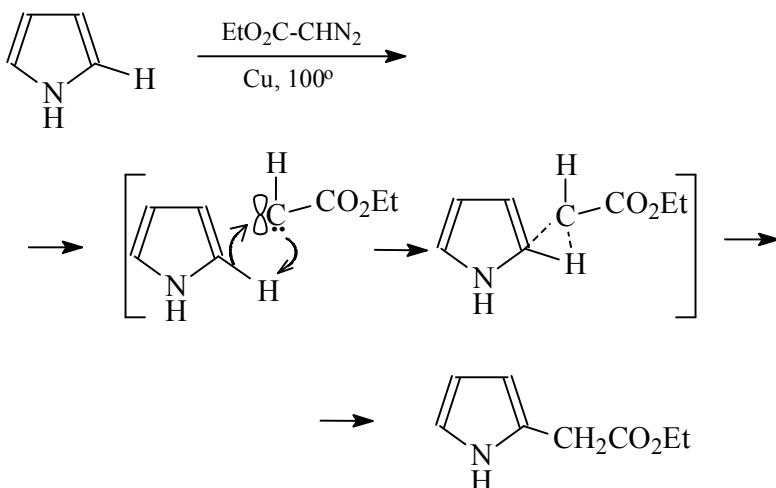


В цих умовах через вклинення карбена в π -зв'язок фурану або тіофену одержуються відповідні конденсовані біцикли, при чому з фурану набагато кращі виходи, ніж з тіофену ($\sim 2 : 1$), а при надлишку діазометану реагує і другий подвійний зв'язок у циклі.



7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

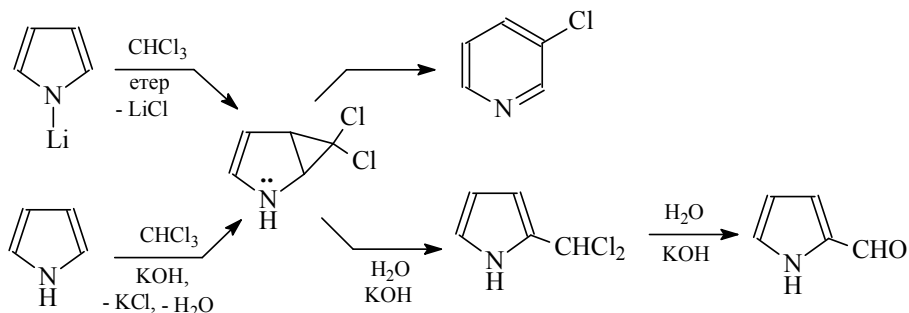
Однак з піролом карбен, генерований з діазоацетатного естеру при нагріванні з мідним каталізатором, вклинюється в поляризований зв'язок α -C–H, а якщо обидва α -положення зайняті, то в β -C–H, імітуючи звичайну реакцію заміщення при цих атомах карбону.



В реакції Реймера-Тімана дихлоркарбен генерується з хлороформу при дії луку.



Відтак реакція піролу, залежно від умов, супроводиться вклиненням карбена в π -зв'язок циклу з подальшою рециклізацією в піридинове кільце або з альдегідоутворенням (в полярному середовищі: $\text{H}_2\text{O} + \text{KOH}$).



Висновки

1. Фурани, тіофени, піроли – ароматичні, електронозбагачені п'ятичленні гетероцикли, схильні до електрофільних реакцій, де найактивнішими є їх 2,5-положення. Коли ці положення зайняті, реакції спрямовуються в 3,4-положення згідно з правилами орієнтації.

2. Незаміщені фуран і пірол малостабільні, легко оксидуються і розкладаються в кислому середовищі, але найбільш ароматичний серед них тіофен є стабільною сполукою. Замісники, зокрема електроноакцепторні, стабілізують ці гетероцикли.

3. Піроли можуть давати солі по атомові нітрогену й утворювати *N*-алкільовані або *N*-ацильовані сполуки.

4. Фурани, тіофени, піроли виявляють в різній мірі властивості дієнів (реакція Дільса-Альдера) та кратних зв'язків (реакції з карбенами, приєднання галогенів).

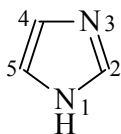
5. Фурани, тіофени, піроли одержуються за реакцією Пааля-Кнорра (з 1,4-дикарбонільних сполук) та її варіаціями. Слід мати на оці особливості побудови цих циклів з утворенням зв'язків $\text{N}-\text{C}^2$, C^2-C^3 , C^3-C^4 .

8. АЗОЛИ

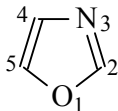
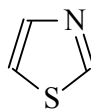
До азолів (та їх гідрованих аналогів – азолінів і азолідинів) відносяться п'ятичленні гетероцикли з не менш ніж двома гетероатомами, де принаймні один з них – атом нітрогену. Азולי можуть містити й до чотирьох атомів нітрогену (навіть 5, що є вже цариною неорганічної хімії). Це можуть бути моноцикли, а теж конденсовані системи з іншими циклами, можливе число котрих в різних комбінаціях дуже велике. Відтак зупинимось на ключових моноциклічних азольних системах, пізнання основ синтезу яких й хімічних властивостей дозволили би наблизитись до розуміння сучасних проблем цієї розлогої гілки хімії гетероциклів.

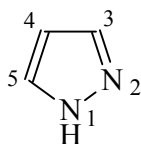
Азולי – ароматичні системи, в котрих атоми нітрогену, як і інші, знаходяться в sp^2 -гібридизації. Далі розглядатимуться азולי з різним вмістом і взаєморозташуванням гетероатомів в циклі (назви й нумерація циклів вказані нижче).

1) Азולי з двома гетероатомами (N,N; O,N; S,N) в різних положеннях:

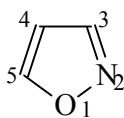


імідазол

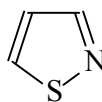
оксазол
(1,3-оксазол)тіазол
(1,3-тіазол)



піразол

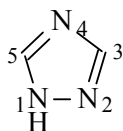


ізоксазол
(1,2-оксазол)

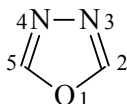


ізотіазол
(1,2-тіазол)

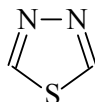
2) Азоли з трьома гетероатомами (N,N,N; O,N,N; S,N,N) в різних положеннях:



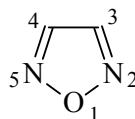
1,2,4-триазол



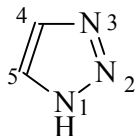
1,3,4-
оксадіазол



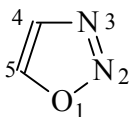
1,3,4-тіадіазол



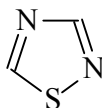
1,2,5-
оксадіазол
(фуразан)



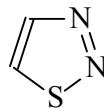
1,2,3-
триазол;



1,2,3-оксадіазол;

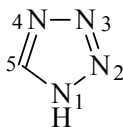


1,2,4-тіадіазол;



1,2,3-
тіадіазол

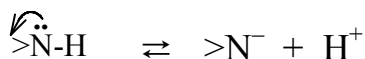
3) Азоли з чотирма гетероатомами (N,N,N,N):



тетразол

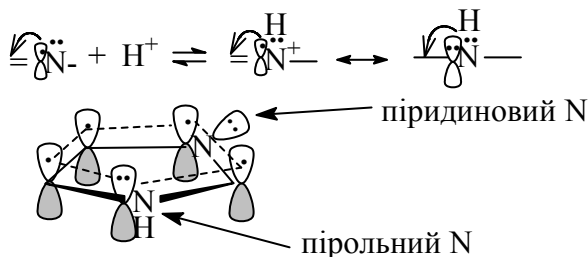
Всі циклічні гетероатоми (N, O, S) в азолах, ароматичних за Гюккелем (містять в кільці замкнену 6 π -електронну оболонку), знаходяться в sp^2 -гібридизації. Проте, як видно з наведених структур, атоми нітрогену в циклі можуть знаходитися в двох формах: у протонованій ($>N-H$) і в непротонованій ($=N-$).

Протонована форма циклічного атома нітрогену ($>N-H$) в sp^2 -гібридизації є в піролі – це т.зв. пірольний атом нітрогену. Він в ароматичному циклі зазвичай надзвичайно малоосновний, (оскільки його вільна електронна пара, яка визначає основність, знаходиться на ортогональній до площини кільця p -орбіталі, що залучена в ароматичний електронний секстет), зате проявляє слабкі NH-кислотні властивості (у лужних середовищах):

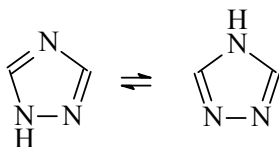


Непротонована форма нітрогену ($=N-$) також перебуває в sp^2 -гібридизації, але електронна структура дещо інша. На ортогональній до площини кільця p -орбіталі, що бере участь у створенні єдиної замкненої π -оболонки циклу, знаходиться один електрон, як і на атомах sp^2 -C. Вільна ж електронна пара міститься на sp^2 -орбіталі, яка лежить у площині кільця, в кон'югації практично участі не бере й визначає основність цикла. В такому електронному стані атом нітрогену в ароматичному циклі називається піридиновим атомом нітрогену.

Між іншим, у протонованій формі піридиновий атом нітрогену в ароматичному циклі стає адекватним пірольному атомові нітрогену, як його резонансна форма.



Азולי, які містять в циклі функцію NH, здатні до таутомерії. Наприклад:



Проте незаміщені в циклі таутомери, на відміну від заміщених, виділити не вдається внаслідок великої швидкості перетворень.

8.1. Синтез азолів

Основні синтетичні підходи до синтезу циклів далі розглядатимемо в рамках розбіркових схем (disconnection scheme) (див. с. 46-47). Це часто, але не завжди, однооператорні синтези, де утворюються зв'язки C-X, рідше – X-N (X = NH, O, S).

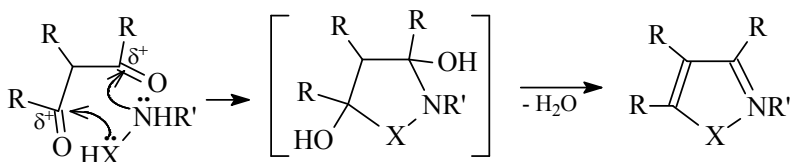
8.1.1. Синтези азолів з двома гетероатомами

Піразоли, ізоксазоли – містять в циклі гетероатомну ланку в якій гетероатоми з'єднані між собою (X–N, X = O, N).

Методи циклотворення ґрунтуються переважно на схемах, в яких ця ланка становить діаду або всуціль входить в інший компонент схеми, і значно рідше таку ланку створюють у процесі синтезу (зазвичай оксидаційними прийомами).

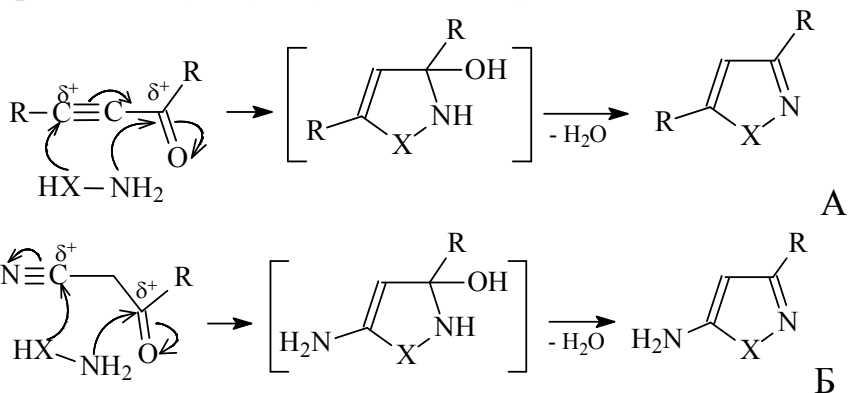
Циклотворення піразолів та ізоксазолів часто здійснюється за схемою 3+2 з виникненням зв'язків 1–5 і 2–3 цикла, де тріада містить атоми карбона, а діада – гетероатоми (N–N чи O–N).

Так піразоли добувають у реакції дикарбонільних сполук (R= H, Alk, Ar, CN, CO₂Et і ін.) з гідразинами (X = NHR'', R'' = H, Alk, Ar), а ізоксазоли – з гідроксиламіном (X = OH). Реакція зазвичай перебігає легко, в лагідних умовах, з добрими виходами:

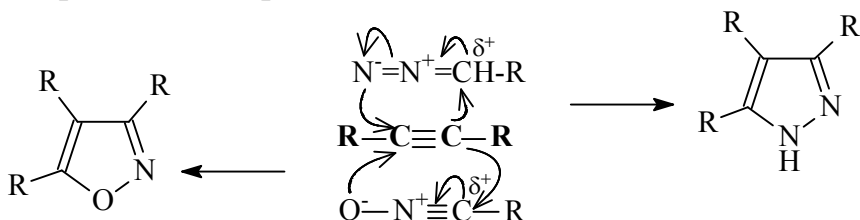


Вихідними в ролі тріад за цією схемою можуть бути й інші карбонільні сполуки, які в 1,3-положеннях тріади містять поляризовані ненасичені центри з виникненням додатнього заряду. Це зокрема ацетиленіл-кетони (схема А), ціаніди β -кетокислот (схема Б, одержання 5-аміносполук,), естери β -кетокислот

(EtO₂C-CH₂-RC=O, дають піразолони й ізоксазолони), етери енолів {RC(OEt)=CH-RC=O} і ін.



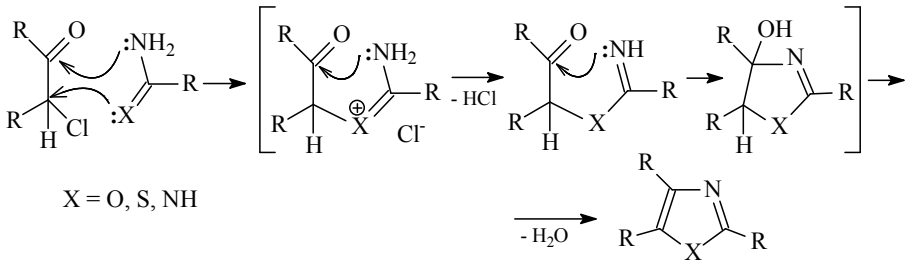
Якщо циклотворення відбувається внаслідок виникнення зв'язків 1–5 та 3–4 кільця за схемою 2+3, то діаду становить ланка С–С, а тріаду – Х–N–С. Такою діадовою компонентою в синтезі виступають похідні ацетилену (R–C≡C–R), а в ролі тріади – діазоалкани (N⁻=N⁺=C–R, одержуються піразоли) або нітрилоксиди (O⁻–N⁺≡C–R, утворення ізоксазолів). Найкращі результати виходять, коли в тріаді замісник R є електроноакцепторним.



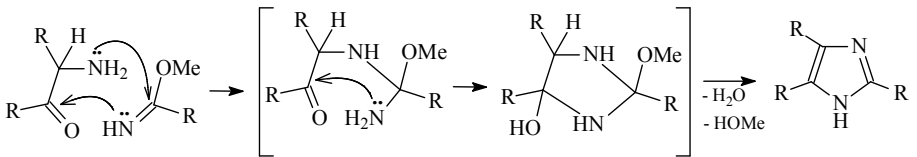
Коли тріада не ацетиленова, а олефінова – звісно, утворюватимуться відповідні неароматичні аналоги.

Імідазоли, оксазоли, тіазоли – у цих циклах гетероатоми роз'єднані атомом карбону й можуть відноситись до різних складових схеми. Отже основні шляхи їх синтезу передбачають:

1) Утворення зв'язків 1–5 та 3–4 за схемою 2+3, де діада включає атоми карбону C–C, а тріада X–C–N. Так, α -галогенкетони (діадна компонента) при нагріванні з амідями (тріадна компонента) дають оксазоли (X = O), з тіоамідами – тіазоли (X = S), а з амідинами – імідазоли (X = NH).

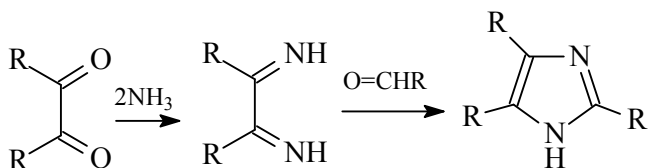


2) Утворення зв'язків 1–5 і 2–3 в циклі за схемою 3+2, де тріада включає C–C–N, а діада – N–C, зазвичай застосовується для добування імідазолів, які утворюються з добрими виходами при нагріванні α -амінокетонів (тріада) з іміноестерами (діада).

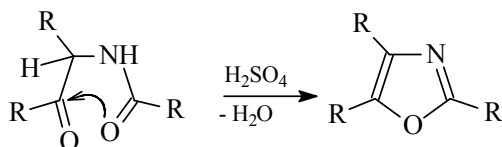


Аналогічно з організоціанатами ($R-N=C=O$) та ізотіоціанатами ($R-N=C=S$) отримують гідровані цикли – відповідно 3*H*-імідазол-2-они та 3*H*-імідазол-2-тіони.

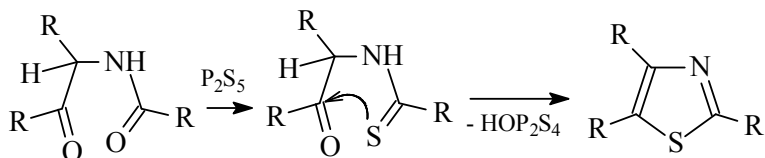
3) Утворення зв'язків 1–2 і 2–3 в циклі за схемою циклотворення 4+1, де тетрада включає N–C–C–N, а монада – атом карбона. Так α -дикетони з амоніаком дають на початку відповідний діімін (тетраду), який, конденсуючись з альдегідом (монада), утворює імідазол.



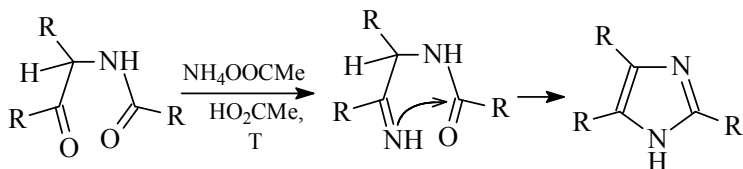
4) Утворення зв'язків 1–2 за схемою 5+0, де пентада включає всі 5 атомів у їх майбутній послідовності в циклі. Цикл утворюється внаслідок відщеплення в модифікованій на проміжній стадії пентаді гетероатомних фрагментів (зокрема води, гідроген сульфід, амоніаку під каталітичною дією кислот чи водовіднімаючих чинників). Ця схема має особливе значення для одержання оксазолів, які одержують циклізацією α -ациламінокетонів під дією сульфатної кислоти як каталізатора й водночас водовіднімаючого реагенту. Як показали ізотопні дослідження, в цикл вступає атом оксигену (^{18}O) з боку амідної групи.



За аналогічною схемою добувають тіазоли дією сульфідів фосфору (зокрема P_2S_5). В цьому випадку попередньо відбувається *in situ* заміна в амідокетоні одного атома кисню (очевидно, амідного) на сульфурний з подальшою циклізацією та дегідратацією.



Імідазоли одержуються при кип'ятінні амоній ацетату (при нагріванні матимемо: $NH_4OOCMe \rightleftharpoons NH_3 + HOOCMe$) з амідокетонами в ацетатній кислоті, де під дією амоніяку та каталітичним впливом НОАс формується пентада С-С-Н-С-Н, в рамках якої відбувається циклоутворення. Процес можна трактувати й за схемою 4+1, тобто: С-С-Н-С + N.

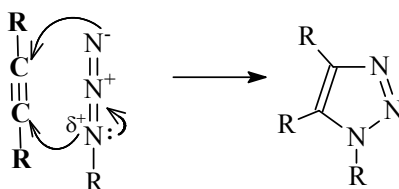


8.1.2. Синтези азолів з трьома гетероатомами

Як вже зазначалося вище, синтези циклів, коли гетероатоми з'єднані між собою, або коли розмежовані, опираються на відповідний вибір реагентів, носіїв гетероатомних ланок. В триазолах можливі два випадки

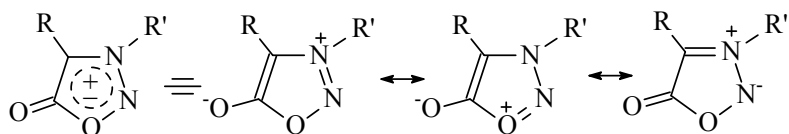
розташування гетероатомів; N–N–N і N–C–N–N, але в окса- й тіадіазолах є більше варіацій: X–N–N, N–X–N, X–C–N–N, N–C–X–N.

1,2,3-Триазоли, 1,2,3-оксадіазоли й 1,2,3-тіадіазоли. 1,2,3-Триазольний цикл може бути побудований за схемою 2+3, де діада складається з двох атомів карбона, а тріада – з трьох атомів нітрогену. Так ацетилени (діадна компонента), приєднуючи при нагріванні азидну кислоту (*in situ*: $\text{NaN}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{HN}_3 + \text{NaCl}$) або алкіл- чи арилазиди (тріадні компоненти), утворюють 1,2,3-триазоли.

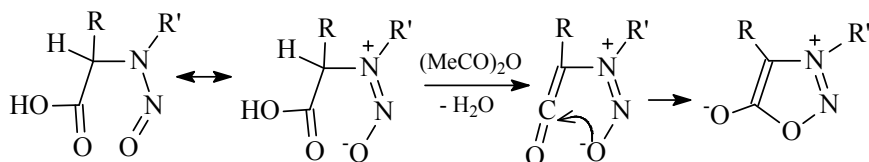


Подібно до ацетиленів, олефіни, активовані електроноакцепторними замісниками, з азидами дають гідровані аналоги – 1,2,3-триазоліни.

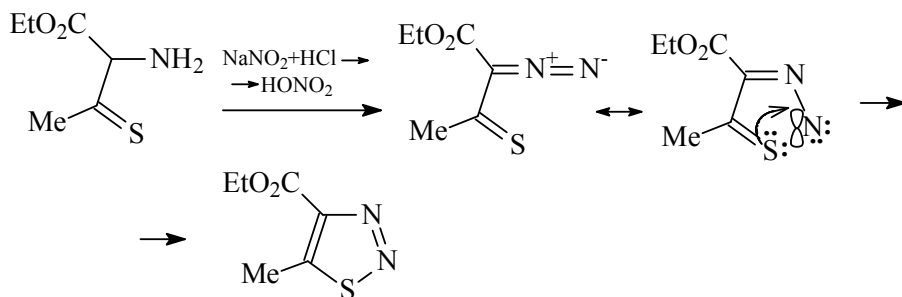
Між 1,2,3-оксадіазолами важливе значення мають сіднони (назва від міста Сідней, Австралія, де вони у 1935р. були відкриті Д.Ерлом і А.Макні). Це мезойонні (тб. з кон'югованими зарядами) 1,2,3-оксадіазол-5-они, які не можуть бути виражені класичною структурною формулою без внутрішніх \pm зарядів ($\text{R} = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}$; $\text{H} \neq \text{R}' = \text{Alk}, \text{Ar}$).



Замісники в сіднонах допускаються різні, але R'' не може бути H. Синтез їх здійснюють за схемою 5+0, де пентада містить атоми в тій послідовності, що й в циклі. Зазвичай виходять з *N*-нітрозованих *N*-алкіл- або *N*-арил- α -амінокислот (становлять пентаду), в яких при нагріванні в ацетангідриді, як дегідратуючому засобі, замикається 1,2,3-оксадіазольне кільце.



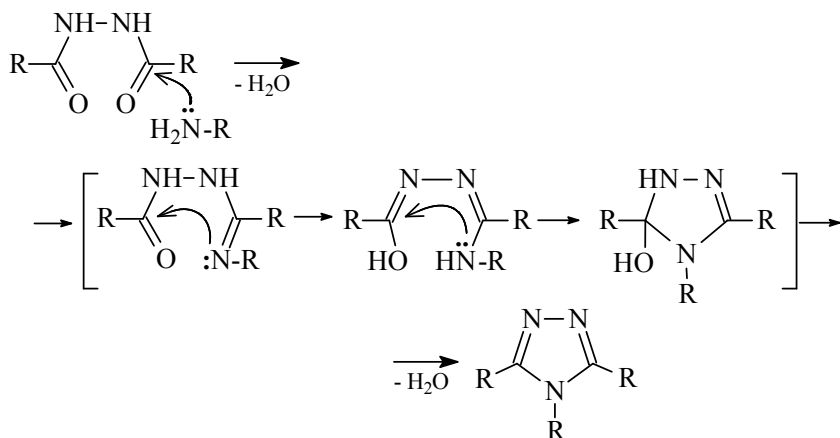
1,2,3-тіадіазоли теж одержуються за схемою 5+0, виходячи з естеру α -тіоацетил гліцину. Його попередньо діазотують, отримують діазосполуку (становить пентаду), резонансна структура якої представляє азанітренову частинку, що вклинюється в сульфурний зв'язок (або захоплює одну з вільних пар сульфуру), замикаючи кільце.



1,2,4-Триазоли, 1,3,4-оксадіазоли й 1,3,4-тіадіазоли. Цю групу азолів об'єднує не тільки схожість чи певна послідовність у хімічних властивостях, але й те, що вихідними у синтезі є похідні гідразину, відтак у своїй структурі ці азולי містять гідразинову ланку N–N.

В 1,2,4-триазолах (яких ще часто називають *сим-триазолами*), як і у всіх інших N-незаміщених поліаза-циклах, допускається прототропна таутомерія, хоча виділити таутомери не вдається, на відміну від заміщених таутомерних сполук. Про це вже йшлося вище (див. с. 34, 85, 101).

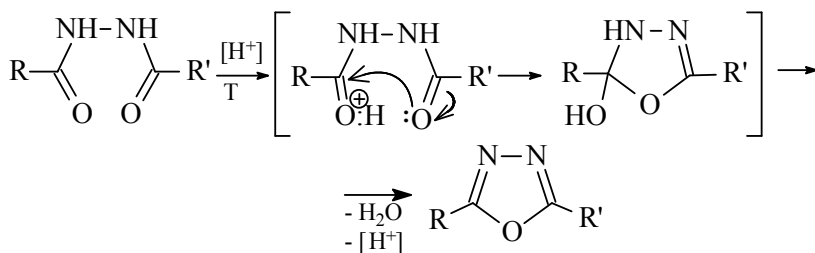
1,2,4-Триазоли одержуються за схемою 4+1 при нагріванні в автоклаві ($\sim 200\text{ }^\circ\text{C}$) діацилгідразинів з амоніаком або первинними амінами. Це реакція приєднання (аміну) – відщеплення (води) в діацилгідразині з подальшою термічною дегідратаційною циклізацією. Аналогічна реакція зустрічалась у синтезі імідазолів.



Реакція здійснюється в присутності аміну, значить в основному середовищі. За таких умов з двох можливих напрямків циклізації – входженням у цикл атома кисню або нітрогену – кільце замикає більш основний атом, себто нітрогеновий. В кислотному середовищі напрямок циклізації міг би змінитися внаслідок його протонування.

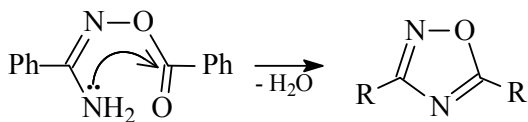
Аналогічно циклізуються *N*-ацильовані семикарбазиди $\{RC(=O)-NHNH-C(=O)NH_2\}$, тіосемикарбазиди $\{RC(=O)-NHNH-C(=S)NH_2\}$, а також і ацильовані аміногуанідини $\{RC(=O)-NHNH-C(=NH)NH_2\}$, даючи в лужному середовищі відповідно 1,2,4-триазол-3-они, 1,2,4-триазол-3-тіони та 1,2,4-триазол-3-іміни (\rightleftharpoons 3-аміно-1,2,4-триазоли). В кислому середовищі *N*-ацильовані семикарбазиди й тіосемикарбазиди утворюють відповідно 2-аміно-1,3,4-оксадіазоли й 2-аміно-1,3,4-гіадіазоли, оскільки аміногрупа в циклізації блокується протонуванням.

1,3,4-Оксадіазоли з високими виходами одержуються з діацилгідразинів за схемою 5+0 шляхом їх циклодегідратації кислотними агентами (кип'ятінням у POCl_3 або SOCl_2 (з каталітичними добавками триалкіламіну, хлоридів лужних металів або води) або нагріванням з концентрованою H_2SO_4 , поліфосфорною кислотою або її алкільними естерами чи іншими дегідратуючими реагентами. Якщо молекула діацилгідразину несиметрична, тобто різнозаміщена при ацильних групах, їх оксоатоми стають нерівноцінними в циклізації і в різній мірі входять у цикл – але переважно той, що знаходиться з більш електродонорного боку молекули (R'), тобто більш основний (доведено ізотопним методом – міченням одного з оксоатомів (^{18}O) ацильної групи).

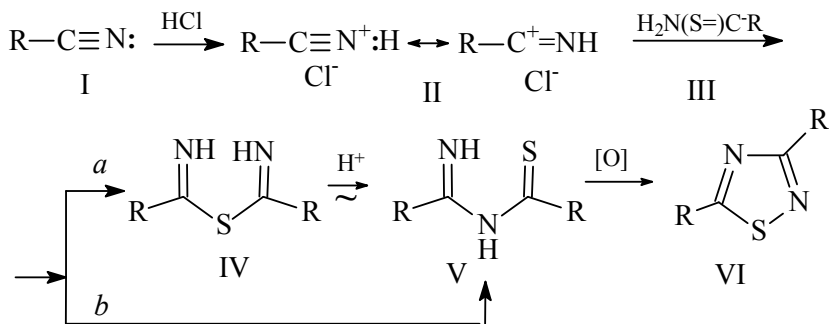


При нагріванні діацилгідразинів зі сульфідами фосфору (зокрема P_2S_5 у зволоженому діоксані) одержуються 1,3,4-тіадіазоли (аналогічно до тіазолів).

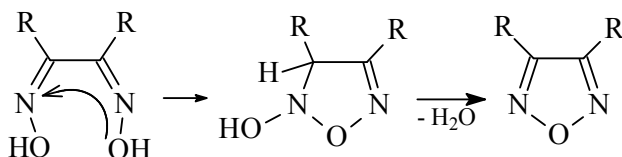
1,2,4-Оксадіазоли й 1,2,4-тіадіазоли. 1,2,4-Оксадіазоли одержуються за схемою 5+0 при нагріванні естерів амідоксимів, де пентада містить зв'язок N–O, а циклізація відбувається внаслідок утворення зв'язку N–C.



1,2,4-Тіадіазоли (VI) синтезують за схемою 5+0, де в пентаді N-C-N-C-S замикавання циклу здійснюється внаслідок утворення зв'язку S–N. Пентадний остов отримують шляхом перетворення нітрилів (I) в присутності HCl з тіоамідами (III) в тетрагідрофурані. Можливі два потоки (*a*, *b*) цієї реакції, залежно від напрямку приєднання тіоаміду (III) до активованого нітрилу (II). В потоці *a* первинний продукт приєднання (IV) тіоацетаміду (атомом S) до активованого нітрилу (II) далі зазнає під дією кислоти перегрупування (в схемах позначається знаком \sim) в тіоациламідин (V), а в потоці *b* останній одержується безпосередньо завдяки приєднанню тіоацетаміду своїм атомом нітрогену до нітрилу. Далі при оксидації тіоациламідину (V) лагідними оксидантами (Br₂, I₂) утворюється зв'язок S–N і замикається кільце:



1,2,5-Оксадіазоли (фуразани) – одержуються внаслідок утворення O–N зв'язку в пентаді O–N–C–C–N глюксимів, що супроводиться замиканням кільця при нагріванні (160 °C) в лужному середовищі (NH₄OH, NaOH) або з ацетангідридом, як водовіднімаючим засобом.



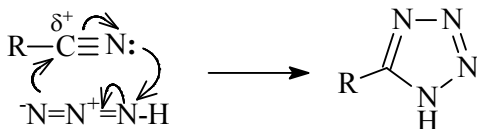
В цій реакції вибір в організації цикла – або напружений чотиричленний оксазетидин, до того ж нестабільний в заданих реакційних умовах, чи ненапружений п'ятичленник – хімічна необхідність робить, звісно, на користь останнього.

8.1.3. Синтези азолів з чотирма гетероатомами

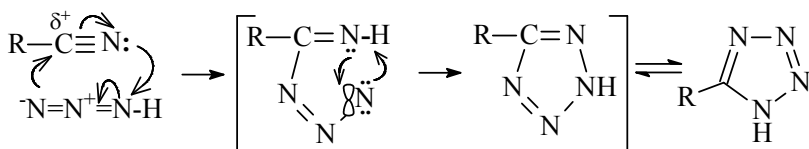
Тетразоли. Незаміщений тетразол вперше був синтезований при взаємодії ціанідної кислоти з азидною в спиртовому розчині.

Ціанідні сполуки або нітрили у взаємодії з азидами лужних металів використовуються в синтезі 5-заміщених тетразолів за схемою 3+2. Реакція найкраще перебігає в бутанолі або в диметилформаміді (ДМФА). Вона може відбуватися за двома основними механізмами, залежно від природи замісників:

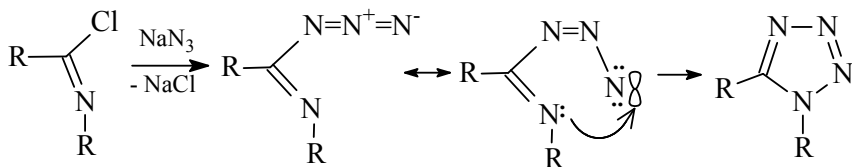
а) За механізмом 1,3-диполярного циклоприєднання, де діадна компонента слугує диполярофілом, а триадна – 1,3-диполем.



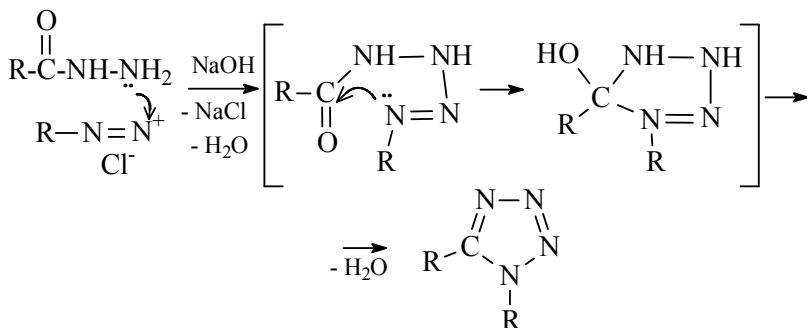
б) За двоетапним механізмом послідовного приєднання азидної компоненти до ціанідної, де на другому етапі взаємодії відіграє роль нітренова структура.



В інших методах виходять з імідохлоридів, і тоді в реакції з азидами можна одержати 1,5-заміщені тетразоли.



Метод синтезу 1,5-заміщених тетразолу за схемою 3+2 в реакції гідразидів зі солями діазонію дозволяє варіювати замісниками в обох компонентах.



8.2. Хімічні властивості азолів

Азоли можна розглядати як π -ізоелектронні аналоги бензену – цього ідеального зразка ароматичності, де етиленовій ланці $-\text{C}=\text{C}-$ бензену відповідає в азолах ізоелектронна одноатомна ланка пірольного атома нітрогену $-\text{N}:\text{N}:-$ або оксигену $-\text{O}:-$ чи сульфур у $-\text{S}:-$, що вільною електронною парою на ортогональній p -орбіталі замикають π -електронну ароматичну оболонку цикла (друга електронна пара – вільна, як у O чи S, або зв'язана, як у N:H, знаходиться в площині цикла) (див. також с. 104, 105).

Ще одному з бензенових атомів карбону ланки $=\text{C}:\text{N}-$ відповідає в азолах ізоелектронний піридиновий атом нітрогену $=\text{N}:-$, який, несе незв'язану електронну пару, розташовану в площині азольного цикла, подібно до σ -зв'язку C:N у площині бензенового кільця.

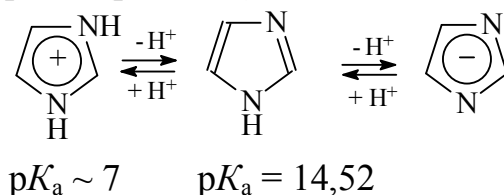
Неподілена електронна пара відповідальна за основність цикла. Проте, ті, що при O: чи S: є малоактивні і їх солетворна здатність низька. Іноді лише зі сильними електрофілами, як реагент Меєрвайна

($\text{Alk}_3\text{O}^+:\text{BF}_4^-$), S-вмісні цикли дають онієві солі, котрі вдається виділити. Електронна ж пара піридинового атома нітрогену визначає основність азолів, яка виявляється достатньою не лише для утворення малостійких H-солей азолів, але й досить стабільних четвертинних азолієвих солей та комплексних сполук з бромом, йодом, солями перехідних металів.

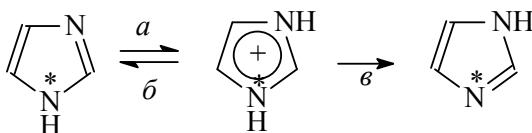
Імінна група пірольного атома нітрогену зумовлює NH-кислотність азолів, яка, до речі, значно вища за SH-кислотність бензену ($\text{p}K_a = 37$), а в тетразолі, наприклад, зрівнюється з ацетатною кислотою ($\text{p}K_a = 4,76$).

Серед азолів найвищою основністю у воді відзначається імідазол (різні дані: в середньому $\text{p}K_a \sim 7$) – це найосновніший зі всіх ароматичних моноциклів. Інші різко, на порядки, відрізняються, і найнижче значення для оксазолу ($\text{p}K_a = 0,8$) – зі збільшенням числа атомів нітрогену в циклі, при наявності халькогенів (O, S, що відзначаються високою електронегативністю порівняно з N), основність вельми знижується.

NH-кислотність серед ароматичних моноциклів найвища в тетразолі ($\text{p}K_a = 4,76$), що гармонізує з найвищим дипольним моментом (5,11 D), Інші азольні цикли різко відрізняються, найменш кислі імідазол ($\text{p}K_a = 14,52$) і піразол ($\text{p}K_a \approx 14$).



При тому, внаслідок протонобміну можлива своєрідна ізомеризація азолів (потік β і ϵ), очевидна при міченні (*) одного з атомів нітрогену, хоча внаслідок великої швидкості протонобміну виділити чи спотерігати ізомери проблематично.



N-Імідазолієві солі вдається виділити, інші є менш стійкими, відповідно до основності циклів. Солі лужних металів по NH також доступні, зокрема в тетразолі, й менш стабільні в слабкокислих азолах.

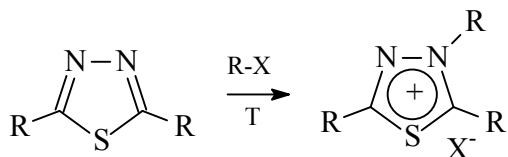
Завдяки NH-кислотності азолів, вони утворюють *H*-зв'язкові асоціати, що відбивається на їх хімічних та фізичних властивостях. Наприклад, імідазол кипить при 256 °С, а 1-метилімідазол, не дивлячись на більшу молекулярну масу, лише при 198 °С.

Азоли, які містять піридиновий і незаміщений пірольний атоми нітрогену, є амфотерними – вони можуть проявляти як основні властивості (за рахунок піридинового атома нітрогену), так і кислотні (за рахунок NH). Азоли, які містять піридинові атоми нітрогену й халькогени (O, S) здатні проявляти лише основні властивості, зазвичай слабкі.

N-Електрофільні реакції в азолах можуть відбуватися по одному з атомів нітрогену, а не лише по атому

карбона, при чому перші з них перебігають набагато легше ніж другі завдяки незв'язаній електронній парі.

При тому, якщо наявні кілька піридинових атомів в циклі (напр. як в оксадіазолах, триазолах, тетразолах), то реагувати в електрофільній реакції (алкілювання, ацилювання) здатен лише один піридиновий атом з утворенням *N*-заміщеної четвертинної азолієвої солі.



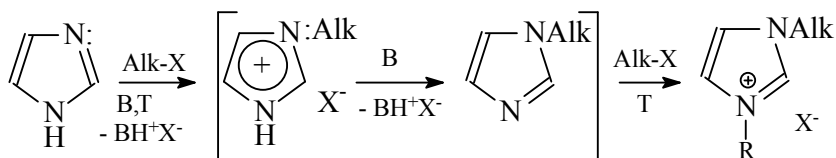
В зв'язку з виникненням при солеутворенні додатнього заряду в циклі інший атом нітрогену вже не здатний вступати в електрофільні реакції.

Доцільно звернути увагу, що при солеутворенні ароматичність азолів не порушується, оскільки в солеутворенні бере участь електронна пара, яка не задіяна в ароматичному секстеті. Цим істотно відрізняється, зокрема, протонування азолів від ряду ароматичних моногетероатомних 5-членних циклів, де протонування супроводиться деароматизацією цикла внаслідок приєднання по π -зв'язку кільця (див. теж с. 82, 83).

По електронній парі піридинового атома нітрогену одержуються комплекси з бромом та йодом (коричневі кристали), з аргентум нітратом (білі кристали), які отримані з кількісними виходами навіть для таких слабких основ, як 1,3,4-оксадіазоли.

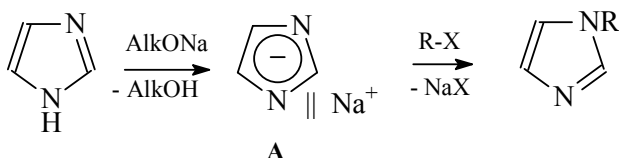
Оскільки реактивність піридинових атомів нітрогену набагато перевищує слабкі карбонові центри електрофільної атаки в циклі, то С-алкілювання та С-ацилювання для деяких азолів відоме лише за реакцією Фріделя-Крафтса в досить жорстких умовах (при $> 100\text{ }^\circ\text{C}$), оскільки комплексування азолу хлоридом алюмінію значно (хоча й не повністю завдяки рівновазі) дезактивує його в цій реакції. Треба зазначити, що кожна заміна ланки $=\text{CH}-$ на піридиновий атом нітрогену в циклі пасивує цикл у електрофільних реакціях особливо по циклічних С-атомах.

Алкілювання / ацилювання азолів, які містять і піридиновий і незаміщений пірольний атоми нітрогену, як наприклад імідазолу, може відбутися по обох цих атомах, проте реакція по NH іде не безпосередньо, а обхідним шляхом, внаслідок чого ці атоми у висліді ніби міняються ролями: піридиновий атом стає пірольним, а пірольний – піридиновим, а відтак онієвим (зарядженим піридиновим, себто піридинієвим):



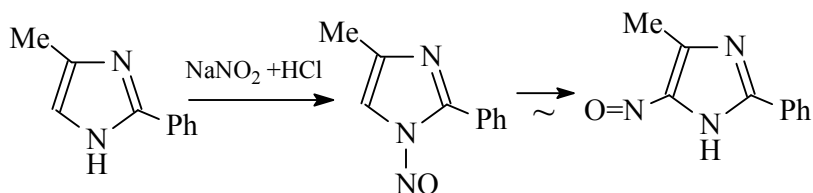
Реакція перебігає в присутності основ, необхідних для нейтралізації виділеної кислоти.

По пірольному атомові нітрогену також можуть іти електрофільні реакції, але такі, що пов'язані з NH-кислотними властивостями: утворення солей з лужними металами, відтак алкілювання чи ацилювання в достатньо лужному середовищі.

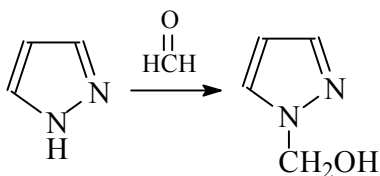


Як видно зі схеми (структура А), в аніонах обидва атоми нітрогену урівнюються, однаковіють.

Нітрозування NH-вмісних азолів, зокрема імідазолів, дає нітрозосполуки. Очевидно, на початку відбувається N-нітрозування, відтак в кислому середовищі здійснюється перегрупування Фішера-Хеппа в термодинамічно стійкіший С-ізомер.



Альдольні конденсації азолів в ролі NH-кислот відомі з альдегідами: піразол з формальдегідом дає N-оксиметильну похідну.



C-Електрофільні реакції (по атомах карбону) в азолах повинні би йти легше, ніж в бензені, оскільки заміна етиленової ланки на двокоординований гетероатом $-X-$ у циклі активує його внаслідок електронозбагачення шляхом N - π -кон'югації, що й спостерігається, коли $Z = O$ або NH , і в меншій мірі, коли $Z = S$. З іншого боку, при кожній заміні $=CH-$ на піридиновий атом $=N:-$ настає дезактивація цикла особливо відчутна в кислих середовищах, де утворюються онієві структури азолів, пасивні в електрофільних реакціях.

На основі синтетичних даних висновувано, що в 1,2-азолах легкість електрофільного C-заміщення зменшується в ряду: піразол > ізотіазол > ізоксазол.

Галогенування азолів може відбуватися в нейтральному або в кислому середовищах (в органічних розчинниках, у воді, напр. $Cl_2 + CHCl_3$; $Cl_2 + H_2O$; PCl_5 , SO_2Cl_2 , 20 °C) або в лужному середовищі (підлужнена вода, напр. $KOBr + H_2O$, $I_2 + NaOH$). В останньому випадку 1-незаміщені азоли (NH-азоли: імідазоли, піразоли), вступають в реакцію галогенування в аніонній формі, при тому на початку утворюються N -галогенований інтермедіат, наприклад N -галогенімідазол або ж

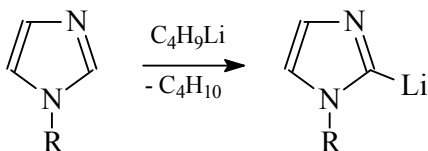
N-галогенопіразол, які далі перегруповуються в термодинамічно стабільніші 2-галогенімідазол чи 4-галогенопіразол, відповідно.

В інших середовищах галогенування йде в положення 4 згаданих гетероциклів. Наявність аміно- або оксигрупи сильно полегшує реакцію – аміноазоли, азолони легко й з великими виходами дають галогенопохідні.

S-Нітрування та *S*-сульфування імідазолу та піразолу відбувається в сильноокислих середовищах, де азоли протонуються, утворюючи онієві форми, які пасивні в електрофільних реакціях. Відтак процеси провадять при високих температурах: сульфування при 100–200 °С, нітрування при 70 – >100 °С, реакції, особливо сульфування, перебігають поволі і в цих умовах очевидно здійснюються за рахунок наявності рівноваги між онієвою і не протонованою формами. Реакції спрямовуються в піразольному, тіазольному, оксазольному циклах в положення 4, в імідазольному – в 5. Реакції перебігають через відповідні σ -комплекси (подібно як в бензені).

Азокопуляція з солями діазонію в лужному середовищі в імідазолі спрямовується в положення 2. І тільки при наявності таких сильних донорів у циклі, як аміно- або оксигрупа, здійснено азокопуляцію в піразолах, яка йде в 4-положення.

C-Металювання азолів є важливою реакцією, але вона дійсна тільки в ряду *N*-заміщених та в халькоген-азолах. Так, в *N*-заміщених імідазолах в обмінній реакції з бутиллітієм одержуються 2-літійімідазоли. Тут *N*-заміщені імідазоли (1-*R*-Im-2-*H*) виступають як *SH*-кислоти, а тому заміщення спрямовується в 2-положення, що визначається *SH*-кислотністю цикла, оскільки в *мезо*-положенні гетероциклів протон найбільш рухомий (найбільш кислий). Умова для реакції: $pK_a \text{ C}_4\text{H}_{10} > pK_a \text{ 1-R-Im-2-H}$, тобто утворюваний внаслідок обміну продукт (C_4H_{10}) мусить бути менш кислим, ніж субстрат (1-*R*-Im-2-*H*) (це за загальним принципом – сильніша кислота (1-*R*-Im-2-*H*) витісняє з солей слабшу (C_4H_{10})).



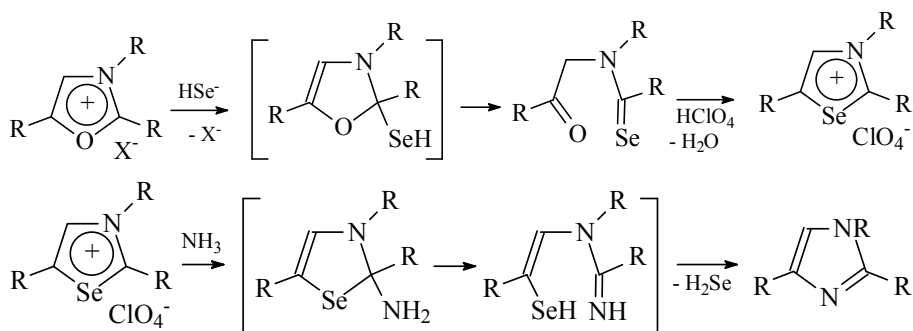
Дія нуклеофілів – азольні цикли чутливі до нуклеофільних атак, зокрема гідроксид йонів, алкоксидів, амінів, сульфідів, хоча й в різній мірі. Оксазоли стабільніші до дії основ, але в кислому середовищі зазнають гідролітичного розмикання цикла. Стабільність азольних циклів до нуклеофільних атак сильно залежить від наявності замісників. Фенільні замісники стабілізують азольні цикли. Так, алкіл-1,3,4-оксадіазоли легко гідролізуються з розкриттям цикла, 2-феніл-1,3,4-оксадіазол лиш дещо стабільніший, а 2,5-

дифеніл1,3,4-оксадіазол навіть дуже стабільний і гідролітично важко розмикається лише при тривалому кип'ятінні в кислому або лужному середовищах. Найчутливішими до нуклеофільної атаки є вільні мезо-положення в тих гетероциклах, які їх мають. Наприклад в оксазолах це положення 2 в циклі.

Чутливість до нуклеофілів різко підвищується в онієвих формах, то ж у азолієвих солях, катіони легко піддаються нуклеофільним атакам. При тому:

a) Якщо нуклеофіл має один активний атом гідрогену (пр. *втор*-аміни R_2NH) або несе цілочислений від'ємний заряд (пр. алкоголяти $R-O^-||Na^+$), то при взаємодії з азолієвою сіллю утворюється продукт приєднання, настає деароматизація циклу, одержується азолін, який вдається навіть виділити.

б) При наявності в нуклеофілі принаймні двох активних атомів гідрогену (напр. RNH_2 , NH_3 , H_2S) або атома гідрогену й цілочисленого від'ємного заряду (напр. $NaOH$), на початку утворюється продукт приєднання, як і у випадку (*a*), наприклад з HO^- т.зв. псевдооснова, але на наступному етапі внаслідок переносу протона цикл зазнає розкриття і завершальним етапом стає перетворення в інший цикл, як, наприклад, при взаємодії з гідразинами (реакції рециклізації). Тут ми бігло знайомимось ще з одні класом азолів – селеназолами, й зокрема їх солями.



В и с н о в к и

1. Основні методи синтезу азолів виходять з дикарбонільних сполук або їх модифікацій.

2. Всі азоли є слабкими основами.

3. Азолам, які містять в циклі піридиновий та незаміщений пірольний атоми нітрогену, притаманні амфотерні властивості: вони є основами по піридиновому атомові нітрогену й NH -кислотами – по пірольному.

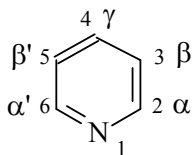
4. Електрофільні реакції в нейтральному середовищі легко йдуть по піридиновому атомові нітрогену, а по пірольному – в лужному.

5. Електрофільні реакції по С-атомах цикла легко йдуть тільки ті, котрі можуть перебігати в нейтральному або лужному середовищах (напр. галогенування). Ті, котрі здійснюються в кислих середовищах (як нітрування, сульфування), вимагають жорстких умов.

9. АЗИНИ

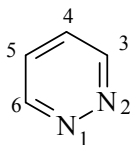
Азини – шестичленні гетероциклічні сполуки, що містять атоми нітрогену. Ароматичні азини містять тільки піридинові атоми нітрогену. Це основні сполуки, основність яких послаблюється зі збільшенням числа атомів нітрогену в циклі (pK_a від $\sim 5,2$ в піридині до < 0 в *сим*-тетразині).

Найпростіший з азинів – піридин містить один атом нітрогену в циклі. Для піридину допускається, крім звичайних цифрових позначень (нумерації) атомів у циклі, також позначення грецькими буквами положень 2 – α , 3 – β , 4 – γ , 5 – β' , 6 – α' .

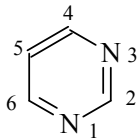


Тривіальна назва метилпіридинів піколіни, а диметилпіридинів – лутидини (зі збереженням нумерації).

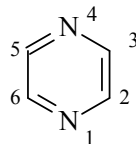
Для діазинів описані всі три можливі ізомери, залежно від розташування в циклі атомів нітрогену.



піридазин

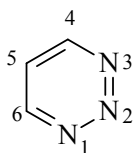


піримідин

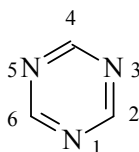


піразин

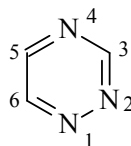
Для триазинів відомі теж всі три можливі ізомери.



1,2,3-триазин
(*віц*-триазин)

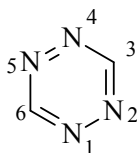


1,3,5-триазин
(*сим*-триазин)

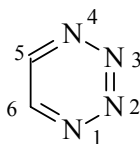


1,2,4-триазин
(*асим*-триазин)

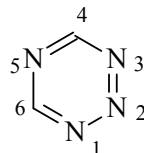
Для тетразинів можливі три ізомери, але синтезовано тільки два перших.



1,2,4,5-тетразин
(*сим*-тетразин)



1,2,3,4-тетразин
(*віц*-тетразин)



1,2,3,5-тетразин
(*асим*-тетразин)

При наявності в азині атома халькогена ароматичність зберігається тільки в катіонному стані в солях, як і в монохалькогеновмісних гетероциклах (напр. солях пірилію).

Азини за нормальних умов, крім піридину й піридазину, що є рідинами, – низькоплавкі кристалічні безбарвні речовини (крім червоного коліру тетразину, т.пл. якого 99 °С, проте ці кристали дуже легкі), по різному стійкі до гідролітичних процесів, піридин серед них є досить стабільним і до гідролізу й до оксидації.

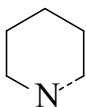
Далі будуть розглянуті основні методи синтезу азинів і їх похідних, а також хімічні властивості.

9.1. Синтез азинів

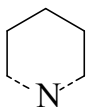
Піридини можуть бути синтезовані за різними розбірковими схемами (disconnection scheme, див. с. 49), найважливішими серед яких для моноциклів є очевидно ті, де циклозамикання відбувається внаслідок утворення зв'язків N–C (це 6+1, 5+1, 3+3, пунктиром позначені скелетні зв'язки, що мають виникнути в ході реакції).

Від ступеня ненасиченості компонентів схеми залежатиме утворення ароматичних або в тій чи іншій мірі гідрованих азинових систем.

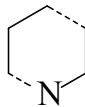
6 + 0



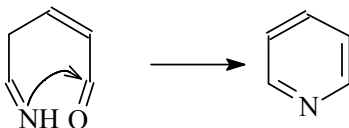
5 + 1



3 + 3

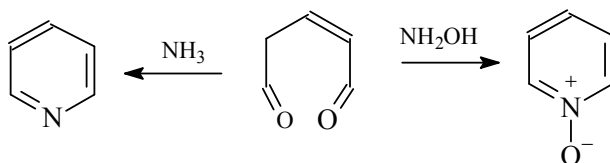


Моноімін глутаконового альдегіду, становлячи секстадну складову в схемі 6+0 при циклізації дає піридин.

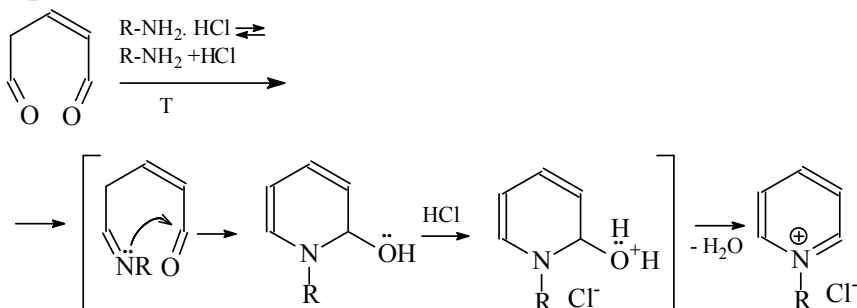


Глутаконовий альдегід (пентадна складова) при дії амоніяку чи гідроксиламіну (монадні компоненти) за

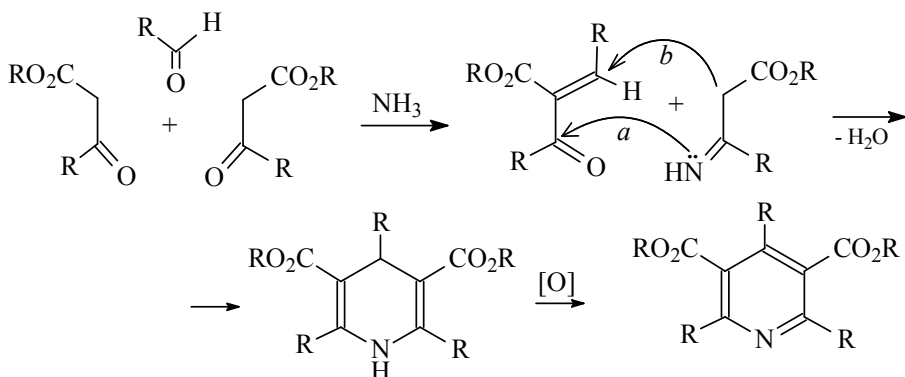
схемою 5+1 утворюють відповідно піридин і піридин оксид.



При нагріванні з солями первинних амінів за цією ж схемою з виділенням води утворюються солі піридинію.



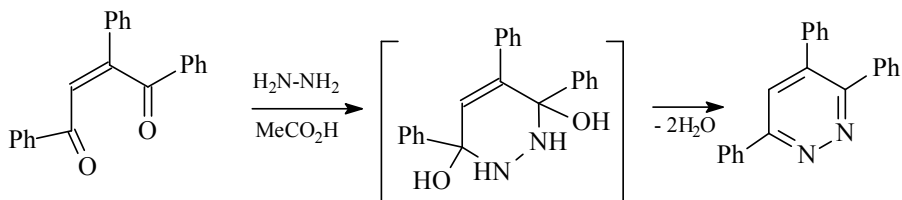
Синтез похідних піридину за Ганчем у висліді може інтерпретуватися схемою 3+3. Виходять з естерів β -кетокислот, які конденсуються і з альдегідами, і з амоніаком, внаслідок чого утворюються дві тріади, що відтак складають кільце: з одного боку (*a*) утворюючи зв'язок N–C шляхом приєднання амінокомпоненти по карбонільній ланці, а з іншого (*b*) – зв'язок C₃–C₄ приєднанням за Міхаелем. Безпосередньо отримують гідровані піридини, які, одначе, дуже легко ароматизуються, під дією лагідних оксидантів, як FeCl₃, одержуються заміщені піридини.



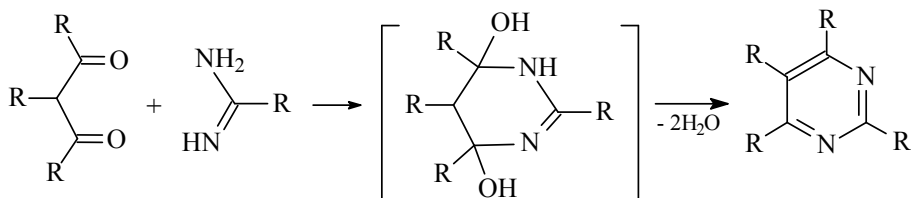
Карбоксильні групи тут легко декарбоксилуються, отже таким чином добувають також три- або дво-заміщені (якщо 4-R = H) заміщені піридини.

Відомо багато різновидів цього класичного синтезу.

Піридазини. Піридазинове кільце може бути побудоване за декількома розбірковими схемами, але чи не найпродуктивнішою є схема 4+2, де тетрадна компонента містить у віцинальних положеннях ненасиченого карбонового ланцюжка карбонільні групи або їх синтетичні еквіваленти – модифікації типу ціанідної групи тощо, а діаду предсавляє гідразин або його алкілпохідна – тільки в останньому випадку слід чекати гідрованої сполуки, як і у випадку насиченого ланцюжка пентади, або ж утворення піридазинієвої солі за участю кислоти.

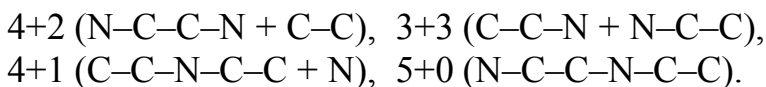


Піримідини – піримідиновий цикл, як і імідазольний та пірольний – можна вважати любимчиками Природи, бо саме ці гетероцикли вона виплекала в хімічних структурах нуклеїнових кислот (ДНК, РНК), в низці білків та інших фундаментальних "молекулах життя" на Землі. А хіміки піримідиновий цикл будують принаймні за п'ятьма різними розбірковими схемами: 3+3, 4+2, 5+1 (де монадна компонента нітрогенна), 5+1 (де монадна компонента карбонова). Але жодна з цих схем не включає утворення С–С зв'язків, а лише С–N. Кожна з них дозволяє з різним успіхом добувати певні похідні піримідину. Важливою залишається схема 3+3 (С–С–С + N–С–N), за допомогою якої синтезовано більшість піримідинів, де одна тріада становить 1,3-дикарбонільну сполуку (або її модифікацію, як то етери енолів або ацеталі), а друга – амідинова похідна.

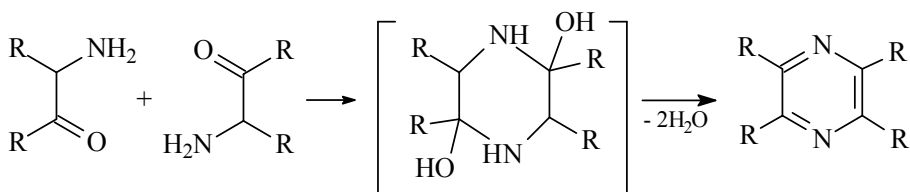


Звісно, якщо амідинову компоненту замінити на карбамідну або тіокарбамідну, то утворяться відповідно піримідин-2-они чи піримідин-2-тіони, відповідно.

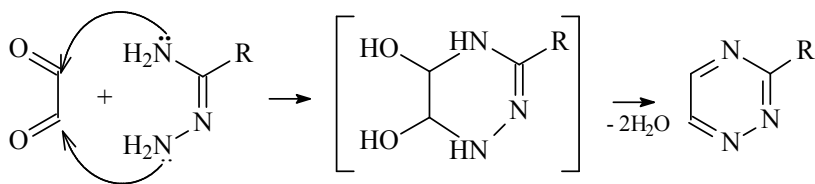
Піразини – дизайн піразинового кільця у різних структурних ситуаціях може ґрунтуватись на таких основних розбіркових схемах:



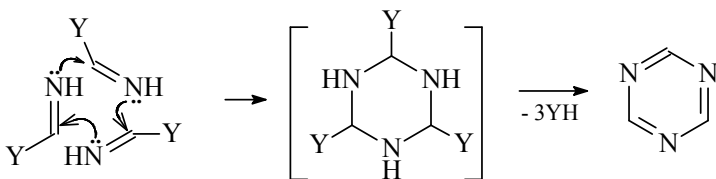
Як і у випадку піримідинів, жодна з цих схем не передбачає замикання цикла внаслідок утворення C–C зв'язків, а лише C–N. Для синтезу моноциклів характерною є класична схема 3+3, що ґрунтується на самоконденсації при нагріванні α -аміноальдегідів або α -амінокетонів, за якою синтезують 2,5- та 2,3,5,6-алкіл та арилпіразини.



1,2,4-Триазини – 1,2,4-триазинове кільце може бути побудоване за схемою 4+2, де тетрадну компоненту становить амідразоновий ланцюг, а діаду – гліоксалева або α -дикетонна сполука.



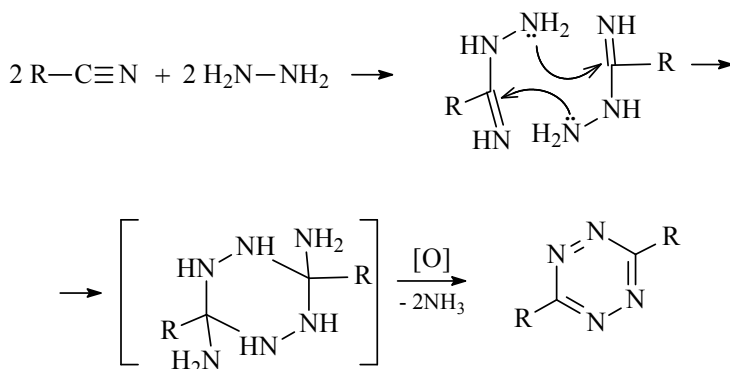
1,3,5-Триазини – 1,3,5-триазинове кільце може бути створене внаслідок тримеризації продуктів часткового перетворення нітрilів – відповідних похідних імінів загальної формули $Y-C=NH$ {де Y : $OAlk$ (форміміноетер або його гідрохлорид), NH_2 (формамідин або його гідрохлорид), SH (тіоформамід), OH (формамід)}. Процес зазвичай провадять при легкому нагріванні. Реакція перебігає внаслідок послідовного циклоприєднання молекул іміну, що завершується тримеризацією в цикл. Інтермедіатом реакції виступає пергідрований *сим*-триазин. Він ароматизується внаслідок легкої дефункціоналізації під впливом температури або каталітичної дії протонів (пр. від HCl).



Заміщені триазини одержуються тримеризацією нітрilів типу $R-C\equiv N$ в досить лагідних умовах: при витримці за кімнатної температури ($R = OH$, утворюються триазинони), при легкому нагріванні ($R = NH_2$,

отримуються триазиніміни), або під впливом каталізаторів.

Тетразини – це найбільш нітрогенні азини серед описаних азинів, оскільки пентазини ще не синтезовані. Найзагальніший спосіб добування тетразинів полягає в гідразинуванні нітрilів при нагріванні, де інтермедіатами виступають амідразони. Виходи в цій реакції 3,6-дизаміщених тетразинів високі.



Аналогічно тетразини одержуються з продуктів часткового перетворення нітрilів – гідрохлоридів іміноєтерів ($\text{R}-\text{C}(=\text{NH})\text{OAlk}$) або тіоамідів ($\text{R}-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$).

9.2. Хімічні властивості азинів

На хімічні властивості азинів великий вплив мають кількість піридинових атомів в циклі та порядок їх розташування. Цим передовсім визначається і їх

реактивність у електрофільних та нуклеофільних реакціях, їх основність, електроноакцепторність та стабільність і інші властивості.

Основність азинів зумовлюється вільними електронними парами піридинових атомів нітрогену.

Треба мати на увазі, що вільна електронна пара піридинового атома нітрогену знаходиться на sp^2 -орбіталі, яка лежить у площині циклу (на відміну від вільної електронної пари амінів, що відповідає sp^3 -гібридизції). То ж хоча вільна пара і не бере участі в кон'югації з циклічною електронною системою, проте не позбавлена впливу зарядового стану нітрогенних атомів у циклі. Тому ароматичні азини є в різній мірі слабкими основами.

Зі збільшенням числа піридинових атомів нітрогену в кільці основність азинів зменшується. Так, pK_a піридину (у воді) 5,2; діазинів – піридазину 2,3; піримідину 1,3; піразину 0,6, а для тетразину > 0 . Електроноакцепторні замісники ще більше знижують основність азинових циклів.

Конденсація піридинового ядра з бензеновим приводить до незначних відхилень основності: pK_a хіноліну 4,85; ізохіноліну 5,14; але для акридину спостерігається деяке підсилення основності ($pK_a = 5,6$), хоча ці зміни внаслідок бензоконденсації піридину знаходяться майже в межах даних різних методів визначень основності (для піридину, наприклад, серед

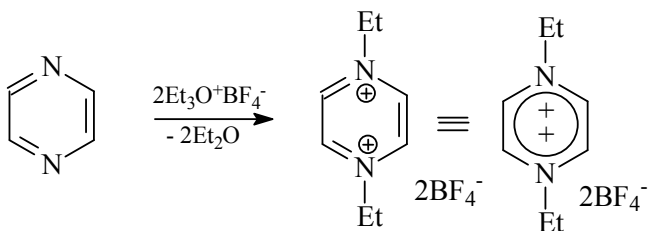
більше десятка різних даних, значення pK_a коливається в межах 5,11–5,44).

Проте для діазинів чітко видно тенденцію до підсилення основності внаслідок бензоконденсації, крім піразинової системи (pK_a циноліну 2,64 і фталазину 3,45; хіназоліну 3,32; хіноксаліну 0,6, як і піразину).

Основність пов'язана з протонуванням і є термодинамічною характеристикою цього процесу (на відміну від нуклеофільності, що є кінетичною характеристикою (частіше хоч не обов'язково, симбатною з основністю).

Зазвичай, чим вища основність, тим легше по центру основності, тобто по атомові нітрогену в циклі, йдуть електрофільні реакції приєднання такі як алкілювання, ацилювання і деякі інші. При тому на атомові нітрогену виникає додатній заряд і утворюється азинієва сіль. Це сильно знижує основність інших атомів нітрогену в циклі і вони відтак важко або зовсім не вступають в подальші електрофільні реакції.

Двозарядні цикли вдається одержати рідко (в азинах тільки з піразинами під дією сильних кислот в безводному середовищі або жорстких електрофільних реагентів, таких як, наприклад, реагент Меервайна $\text{Alk}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$).



Комплексоутворення, як і протонування, лиш по одному атомові нітрогену, зокрема з солями перехідних металів, та й іншими комплексуючими реагентами, також є характерним для азинів.

***N*-Алкілювання азинів** алкіл галогенідами, діалкіл сульфатами, як і ацилювання, зокрема хлорангідридами – це *N*-електрофільні реакції (по атомові нітрогену) перебігають добре з більш основними азинами й важче зі слабоосновними. *N*-Ацильні солі азинів, на відміну від *N*-алкільних (азинієві солі) малостійкі, їх стабільність залежить не тільки від основності азину, але ще й від природи аніона – азиній перхлорати, борофлуориди стабільніші за галогенідні або сульфатні солі.

Виникнення позитивного заряду в гетероциклі, як це є в азинах, пасивує не тільки інші атоми нітрогену в електрофільних реакціях, але й циклічні атоми карбону (що краще, ніж класична кекулівська структура, відображає вищеподана формула Б), хоч у різній мірі, але зовсім достатній, аби електрофільні реакції не відбувалися або відбувалися в надзвичайно жорстких температурних умовах (порядка 300 – 400 °С) з протоно-

ваними солями, а *N*-алкільованим та *N*-ацильованим солям електрофільні реакції не притаманні.

Але саме в катіонному стані азиновий цикл набагато легше, ніж незаряджений, відновлюється до дигідро- й навіть пергідроазинового.

***C*-Електрофільні реакції** в азинах уповільнюються зі зростанням числа піридинових атомів нітрогену в циклах в ряду, де за нульовий відлік можна взяти бензен:

бензен >> піридин > діазини >> триазини

Вже діазини вступають в *C*-електрофільні реакції лише при наявності активуючих електронодонорних замісників.

Реакції, котрі відбуваються в сильноокислих середовищах, як нітрування, сульфкування, навіть з мононітрогенним піридином перебігають у дуже жорстких температурних (350 °С) умовах або в присутності ртутних каталізаторів (при 230 °С), а вже з діазинами й іншими полінітрогенними азинами зовсім не йдуть.

Це ж стосується і *C*-алкілювання за Фріделем-Крафтсом, яке вимагає каталітичного втручання кислоти Льюїса, що в першу чергу комплексує циклічний атом нітрогену з наведенням у циклі позитивного заряду й інгібуванням процесу.

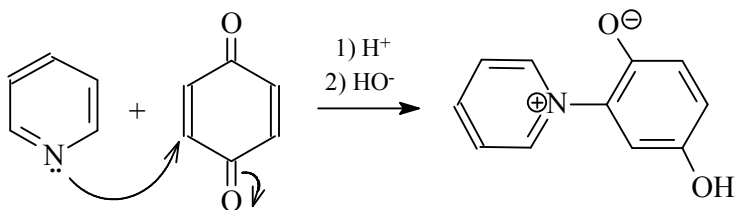
Те, що в жорстких температурних умовах вдаються, хай з невеликими виходами, деякі електрофільні реакції азинів у кислотних середовищах,

може бути зумовлене наявністю рівноваги між протонованою і непротонованою формами азини, де непротонована встигає до певної міри прореагувати.

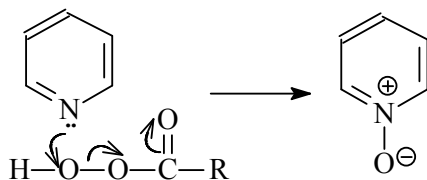
Треба зазначити, що наявність електронодонорних замісників помітно сприяє електрофільним реакціям в азинах. Легко нітруються аміно-, алкіламіно-, алкокси, гідроксипіридини. Теж стосується і сульфування та галогенування. Зазвичай замісники зберігають орієнтацію як у бензені.

Галогенування азинів – галогени в першу чергу реагують по одному з атомів нітрогену, даючи коричневі галогенідні комплекси $AzN^+ : Hlg^-_2$, які можуть бути виділені і з інтергалоїдними сполуками (пр. з ICl) навіть використані для лагідного галогенування інших речовин. Звісно, комплексоутворення пасивує цикл в електрофільних реакціях. Але при підвищених температурах (парофазне галогенування піридину: з Cl_2 при 200 °C, з Br_2 – при 300 °C) в нейтральних середовищах електрофільне C-галогенування відбувається, хоч і сповільнено, радше завдяки дисоціації комплексу, себто з некомплексованими частинками.

Реакція типу Манніха – відома для піридинів з хінонами, що приводить до фенолбетаїнів.



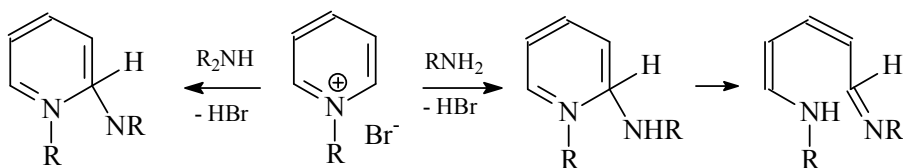
Оксидація: *N*-оксиди азинів – в ряду піридинів одержуються при взаємодії з надкислотами (в ацетатній кислоті з гідроген пероксидом при 100 °С, з надбензойними кислотами в хлороформі при 0 °С), оскільки атом нітрогену атакується пероксидами набагато швидше за ароматичні зв'язки C=C.



Нуклеофільні реакції в ряду піридина та інших азинів – реактивність у нуклеофільних реакціях є істотною особливістю піридину та інших азинів, що відрізняє їх від бензену, хоча всі вони за Гюккелем є ароматичними, зі замкненою π -електронною оболонкою в циклах.

Взаємодія з нуклеофілами особливо характерна в *мезо*-положеннях гетероциклів, тобто в положеннях між двома піридиновими атомами нітрогену в циклах. Тим не менше, і інші положення можуть сприймати нуклеофільні атаки. Електроноакцепторні замісники сприяють нуклеофільним реакціям в азинах.

Особливо легко іде нуклеофільне приєднання в азинієвих солях. Якщо до азинієвого катіона приєднується протогетероатомна група (RNH^- , OH^- , SH^- і т.п.), переважно відбувається розкриття циклу або рециклізація. Якщо нуклеофіл апротонний (пр. R_2N^- , RO^- , RS^-), то утворюється аддукт (продукт приєднання), який може бути виділений.

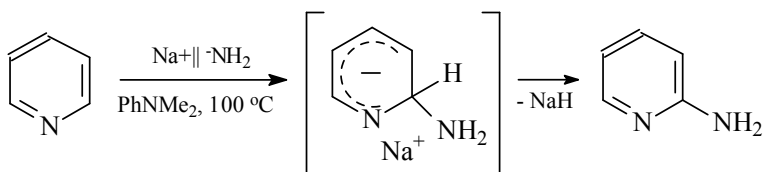


Гідроксилювання піридину здійснюється в жорстких умовах – дією KOH при $300\text{ }^\circ\text{C}$, одержується 2-піридон (таутомер 2-гідроксипіридину).

Псевдооснови піридину – це продукти приєднання гідроксидної групи до піридинієвої солі, зазвичай в α -положення до піридинового атома нітрогену. Це нестабільні сполуки. Формально нагадують *ОН*-основи, проте нейтралізація їх кислотами відбувається не миттєво, як з істинними основами, а з вимірною швидкістю.

С-Алкилювання і С-арилування здійснюється при дії на піридин *Li*-алкілами та *Li*-арилами (зазвичай в ксилолі при $100\text{ }^\circ\text{C}$), одержуються 2-алкіл / арил піридини.

Реакція Чичибабіна – унікальна нуклеофільна реакція прямого введення аміногрупи в азини, зокрема в α - і γ -положення піридинового ядра. При дії амідних іонів від NaNH_2 на азин, наприклад на піридин, в *N*-диметиланіліні при $100\text{ }^\circ\text{C}$ одержується α -амінопіридин. При підвищених температурах можуть увійти дві аміногрупи (в 2,6-положення, $170\text{ }^\circ\text{C}$) і навіть три (в 2,4,6-положення, $200\text{ }^\circ\text{C}$, тут, однак, виходи низькі).

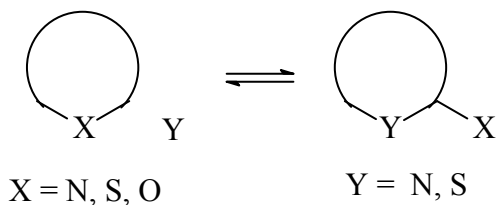


Відновлення азинів до дигідро- й навіть до пергідроазинів полегшується зі збільшенням числа піридинових атомів в циклі, і дуже полегшується, коли азиновий цикл в катіонному стані, а також при наявності в циклі електроноакцепторних замісників.

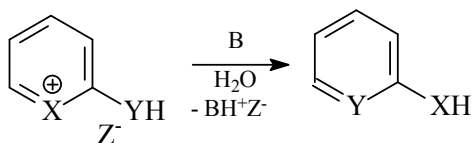
Перегрупування Дімота у розширеному трактуванні є рециклізаційним перегрупуванням в ряду 5- і 6-членних гетероциклів (зазвичай дигідроароматичних та ароматичних) і їх солей, заміщених у α -положенні протогетероатомними або активованими метильними групами (RNH , OH , SH , RCH_2). Полягає у взаємообміні місцями циклічного і екзоциклічного гетероатомів (чи груп), що прилягають до одного й того ж атома карбону в циклі. Здійснюється

при нагріванні субстрату в присутності кислот або основ, як каталізаторів. Перегрупування перебігає очевидно через розкриття циклу і повторну циклізацію.

В найзагальнішому вигляді перегрупування Дімота може бути представлене схемою, де під кільцем слід підрозумівати дигідроароматичну чи ароматичну системи:



В ряду азинів зустрічаються такі варіанти Перегрупування Дімота:



В и с н о в к и

1. Вихідними в синтезі азинів є переважно карбонільні сполуки, нітрили та їх модифікації (іміни, ацеталі, іміноестери, амідини, тіоаміди тощо) з одного боку, а з іншого аміни (в синтезі піридинів і азинів з

несуміжними гетероатомами), гідразин, гідроксиламін (в синтезі азинів з суміжними гетероатомами).

2. Азини є слабкими основами, основність їх зменшується зі збільшенням числа атомів нітрогену в циклі.

3. Електрофільні реакції (протонування, алкілювання, ацилювання, комплексоутворення) в азинах спрямовуються в першу чергу по піридиновому атомові нітрогену з утворенням солей.

4. С-електрофільні реакції в азинах затруднені, відомі для піридину в жорстких умовах, в інших азинах відбуваються тільки при наявності в циклі електронодонорних замісників.

5. С-нуклеофільні реакції в азинах ідуть легше, ніж в бензені.

6. Реакція Чичибабіна – нуклеофільна реакція прямого введення аміногрупи в α -положення в азинах.

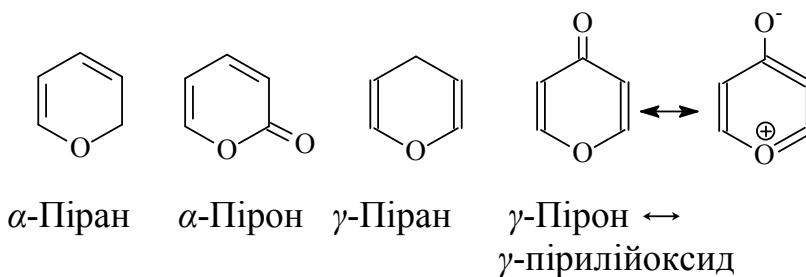
7. Азинієві солі не вступають в електрофільні реакції, але легко піддаються дії нуклеофілів. Якщо нуклеофіл містить рухомі атоми гідрогену, то зазвичай нуклеофільна атака супроводиться розкриттям азинового цикла.

8. Азинієвим солям, що містять в α -положенні групу з рухомими атомами гідрогену, властиве перегруповування Діброта.

9. Відновлення азинових циклів відбувається тим легше, чим більше число атомів нітрогену в циклі. Легше також відновлюються азини в катіонному стані.

10. ПІРАНИ ТА ПІРИЛІЄВІ СОЛІ

Пірани – шестичленні оксигендієнові цикли. Пірани – це гранично ненасичені гетероцикли, що містять атом оксигену. Залежно від розташування кратних зв'язків щодо оксигену в циклі, розрізняють α -пірани й γ -пірани.



α -Піран (незаміщений) не відомий, але відомі його похідні, де особливе значення мають α -пірони.

γ -Піран був синтезований лише в другій половині минулого століття (1962 р., нестабільна рідина, т. к. 84 °С), хоч його похідні стійкі, відомі були й раніше.

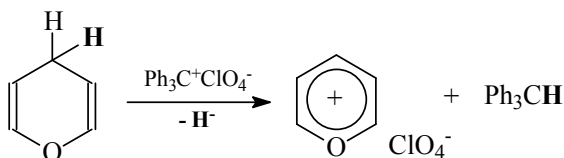
Відомі сульфурні аналоги піранів – тіопірани.

Шестичленні гетероцикли, що містять хоча би один атом халькогена (атоми 16 групи Періодичної системи елементів – O, S, Se), можуть бути ароматичними, себто відповідати правилу Г'юккеля ($4n+2$), тільки в катіонному стані, в солях. Це їх істотно відрізняє від нітрогеновмісних аналогів, які можуть бути ароматичними в незарядженому й в зарядженому (катіонному) станах.

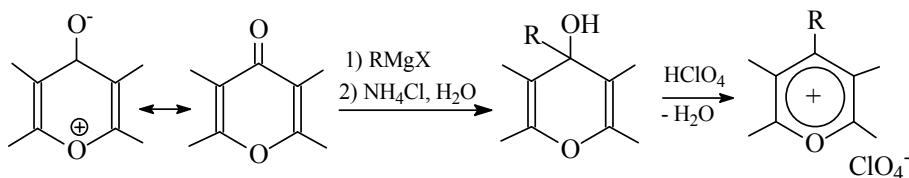
10. Пірани та пірилієві солі

Серед халькогеновмісних гетероциклів велике значення для синтетичної хімії мають пірилієві солі – ароматичні похідні піранів, зокрема γ -піранів.

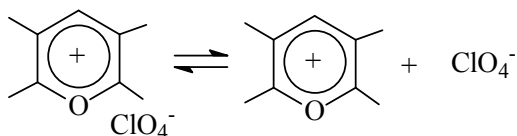
Пірилієві солі можна розглядати як продукти відщеплення гідрид йона H^- від піранів.



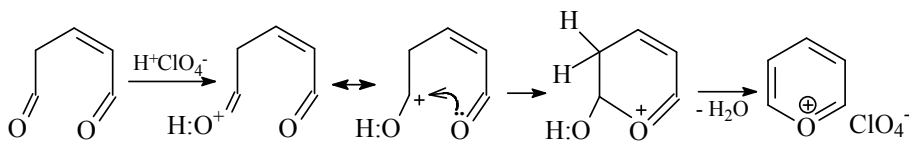
Так само, резонансні форми піранів – це формально оксид-заміщені внутрішні пірилієві солі, мезойонні сполуки, де заряди кон'юговано зв'язані між собою. Якщо ці заряди виокремити в катіон та аніон, то виникне пірилієва сіль.



Отже, пірилієві солі – це хімічні речовини, які здатні до гетеролітичної дисоціації на пірилієвий катіон та, зазвичай неорганічний (хоча й не обов'язково неорганічний) аніон, хоча в органічних розчинниках, зокрема в ацетонітрилі чи в спирті, вони є середніми електролітами (K_a в межах 10^2 – 10^3 л.моль $^{-1}$).



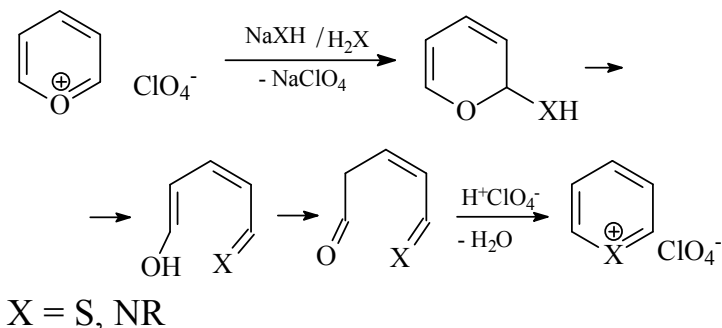
Незаміщена в катіоні пірилієва сіль, як і похідні, можуть бути синтезовані за схемою 6+0, де гексадну компоненту становлять ненасичені 1,5-діальдегіди або 1,5-дикетони (або їх синтетичні складові), що зазнають циклодегідратацію під каталітичною дією сильних кислот. Взагалі, вони зазвичай з добрими виходами добуваються (найчастіше у вигляді перхлоратів) з доступних карбонільних сполук або їх модифікацій.



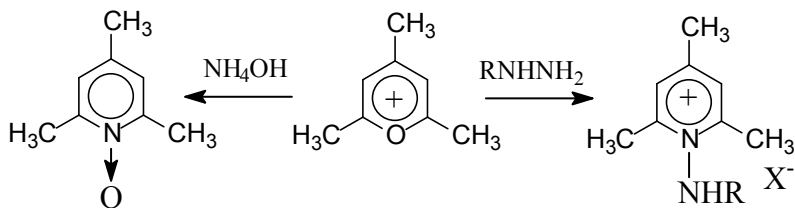
Пірилієві солі не мають особливого утилітарного застосування, але вони надзвичайно важливі в хімії гетероциклічних сполук не тільки в теоретичному аспекті, але передовсім в синтетичному.

Пірилієві солі дуже легко реагують з нуклеофілами, утворюючи продукти приєднання, розкриття цклу або рециклізації.

Вони активно вступають, за лагідних умов, в реакції рециклізації під дією нуклеофілів $\{(Na/H)XH, X = S, Se, NR, PR\}$, даючи можливість безпосередньо перейти до інших, часто вельми важкодоступних гетероциклів. Наприклад:



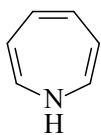
При взаємодії з дицентровими нулеофілами (гідроксиламіном, гідразинами) утворюються відповідно піридин *N*-оксидні та *N*-амінопіридинійові сполуки. Наприклад:



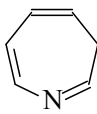
Високою СН-кислотністю відзначаються метильні групи в α - і γ -положеннях пірилієвого цикла. Вони легко конденсуються з альдегідами, утворюючи стирильні похідні і копулюються зі солями діазонію по метильній групі з утворенням діазосполук.

11. СЕМИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

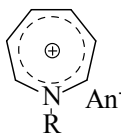
Серед моногетероатомних семичленних гетероциклічних сполук найбільш відомі похідні полієнових (тобто з чергуючимися подвійними зв'язками) – азепінів I, II, III та діазепінів IV–VI, оксепіну VII та тієпіну VIII, а ще заміщені різного ступеня гідрованих аналогів (наприклад, пергідрованих IX) та їх бензоконденсованих похідних.



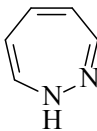
I



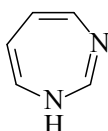
II



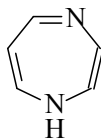
III



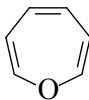
IV



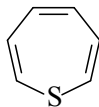
V



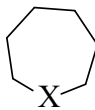
VI



VII



VIII

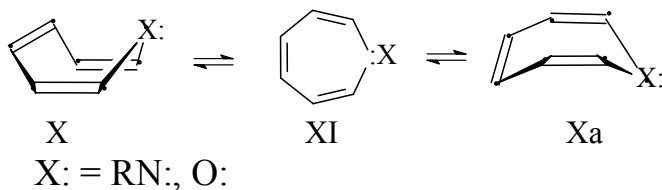


IX

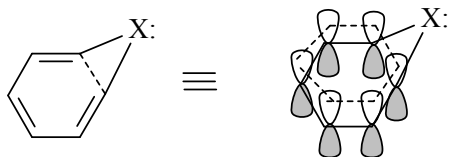
X = NR, O, S

Ці триєнові гетероцикли є не плоскими й не ароматичними, за винятком 6π-азепінієвого катіона (III).

Зазвичай їм властива човникова конформація, і такі конформери перебувають у динамічній рівновазі $X \rightleftharpoons X_a$, де лише в перехідному стані вбачається плоска 8π-електронна антиароматична система XIII.



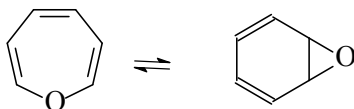
В гетероциклотрієнових системах може проявлятися гомоароматичність завдяки перекриванню сусідніх π-орбіталей не зв'язаних σ-зв'язком атомів циклу C₂-C₇, внаслідок чого створюється місцева (тобто на певній ділянці молекули) замкнена 6π-електронна система, як у бензені:



При тому гетероатом X: не знаходиться в єдиній площині (ступінь відхилення від площини залежить від природи гетероатома X, найменше у тієпінах), і його вільна пара електронів не бере участі в кон'югації.

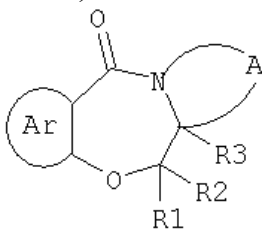
Ще одною важливою властивістю семичленних триєнових циклів є схильність до валентної ізомерії. Валентна ізомерія — особливий вид структурної ізомерії, коли взаємоперехід ізомерів здійснюється лише внаслідок перерозподілу валентних зв'язків у молекулі. При цьому, звісно, змінюватимуться валентні кути та довжини зв'язків, але зв'язування між атомами в молекулі лишається незмінним. Така ізомерія властива ненасиченим циклічним сполукам.

Семичленним ненасиченим гетероциклам в різній мірі, залежно від природи циклічних гетероатомів, притаманна валентна ізомерія/таутомерія. У випадку валентної ізомерії цей процес повністю зісунутий у бік одного зі стійкіших ізомерів, процес стає практично необоротним внаслідок великої різниці вільних енергій між ними. Якщо ці енергії урівнюються, то при значних швидкостях взаємоперетворення настає динамічна рівновага між валентними формами, це вже радше таутомерія, хоча різкої грані між ними очевидно нема. Таке взаємоперетворення, що є електроциклічним процесом, між гетероциклотриєнною та гетероноркарадієнною структурами найхарактерніше для оксепінів, менше — для азепінів, в тієпінах при цьому звичайно відбувається сульфурна екструзія.

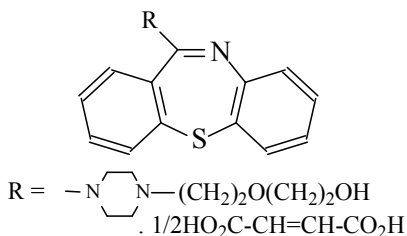


Взагалі, семичленні цикли менш стабільні, ніж 5- і 6-членні. Електроноакцепторні замісники їх стабілізують. В стереохімії семичленних циклів, в їх конформаційних реорганізаціях велику роль відіграє трансанелярний ефект вільної електронної пари циклічних гетероатомів.

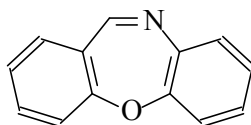
Відомі також похідні триазепінів, оксазепінів та тіазепінів, як переважно неврологічні засоби – від перспективних лікувальних, як наприклад похідні (піридо/тієно)[f]оксазепін-5-ону, (XI), дибензотіазепіну (антипсихотик кветіапін фумарат XII), до бойових тяжкоотруйних речовин, як дибензоксазепін (XIII) (лиходіє навіть в дуже малих кількостях, викликає сильні болі і страждання, в дещо більших кількостях – летальна дія):



XI



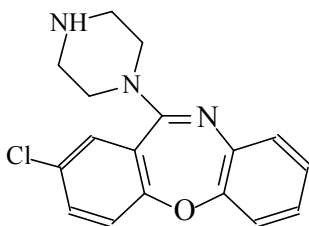
XII



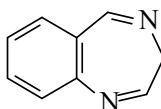
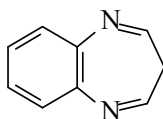
XIII

В той же час деякі похідні цього страшного знадобу є лікарськими субстанціями, як наприклад антидепресант амоксалін:

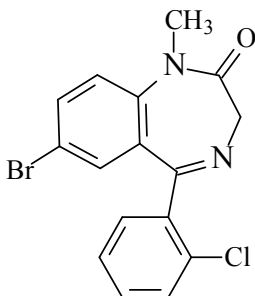
11. Семичленні гетероциклічні сполуки



Багато лікарських засобів психотропної дії було знайдено серед бензодіазепінів, (особливо бензоконденсованих похідних 1,4-діазепіну)



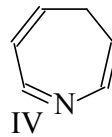
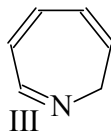
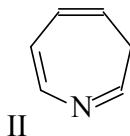
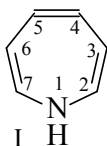
Наприклад знаменитий феназепам (синтезований хіміками Фізико-хімічного інституту ім. О.Богатського НАН України в Одесі під керівництвом проф. С. Андронаті).



Далі стисло розглянемо окремі класи згаданих семичленних гетероциклів.

11.1. Азепіни

Азепін або азациклогептатриєн, хоча містить в циклі лише один атом нітрогену, проте може існувати в декількох прототаутомерних формах (1*H*-азепін I, 2*H*-азепін II, 3*H*-азепін III, 4*H*-азепін IV), зумовлених різним розташуванням *екстра*-атома гідрогену в циклі (термін див. Номенклатура гетероциклічних сполук). У висліді в цих ізомеру (таутомерах) атом нітрогену знаходимо в різних місцях щодо подвійних зв'язків у циклі. Найстабільнішим серед них є 3*H*-ізомер.



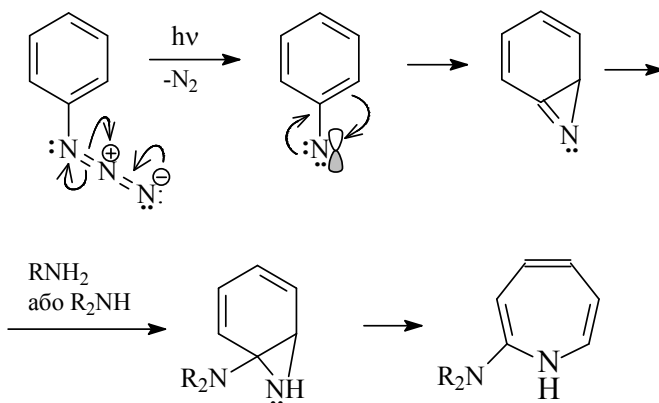
11.1.1. Синтез азепінів

Вельми важливими реакціями, які приводять до 1*H*- та 3*H*-азепінів, є реакції, що ґрунтуються на вклиненні (insertion) *in situ* синглетних нітренив в ароматичне кільце або навіть в 1,4-циклогексادیєнове (з наступними трансформаціями). Нітреногенними реагентами можуть бути азидні похідні (пр. ціаногеназид N_3-CN , етилазидоформіат $N_3-COOEt$, сульфонилазиди N_3-SO_2OR), *N,O*-біс(триметилсиліл) фенілгідроксиламін $Ph-N(SiMe_3)O-SiMe_3$ і ін. Також можна заздалегідь виходити з азидних бензенових субстратів (пр. $Ph-N_3$).

Генерування синглетних нітренив відбувається при нагріванні або УФ-опроміненні реакційної маси.

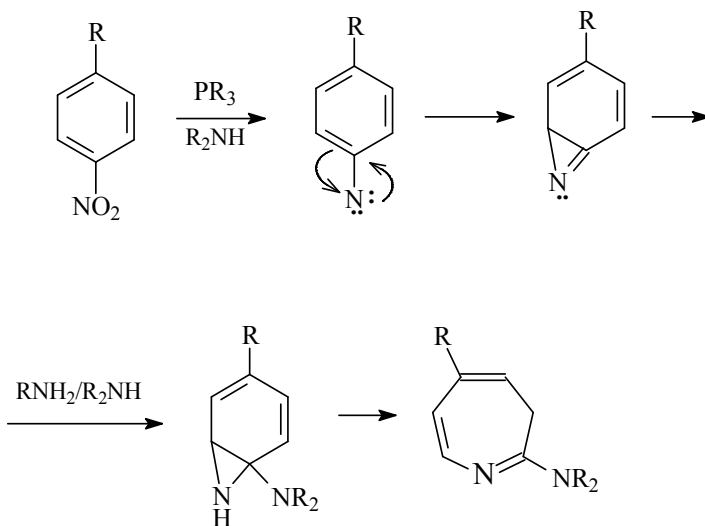
Розглянемо окремі синтези цього типу.

Один з найпростіших синтезів цього типу – при Уф-опроміненні фенілазиду в присутності первинних або вторинних амінів утворюється 2-заміщений 1*H*-аміноазепін. Реакція внутрімолекулярна, розпочинається фотогенеруванням із азидної групи нітрена та його вклиненням у бензеновий цикл – власне в π -зв'язок кільця. В присутності аміну відбувається його приєднання до азиринового циклу й проміжний бензенімін далі зазнає валентної ізомеризації в 1*H*-азепін.



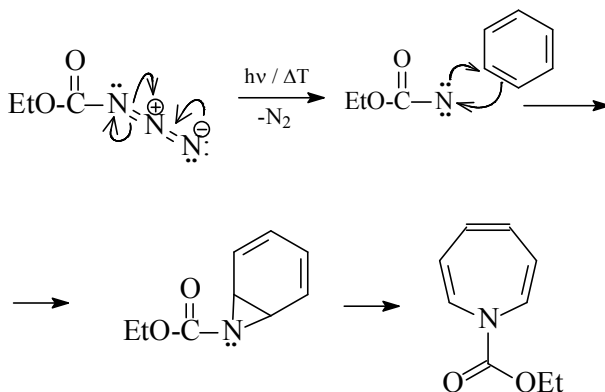
Внутрімолекулярний механізм реакції генерування-вклинення нітренив може здійснюватися і в рамках інших процесів навколо нітрогенового атома в молекулі, наприклад при відновленні фосфінами (пр. трифеніл- або трибутилфосфінами) *n*-нітрозаміщених

бензену в присутності діетиламіну, де отримують похідні 3*H*-азепіну.

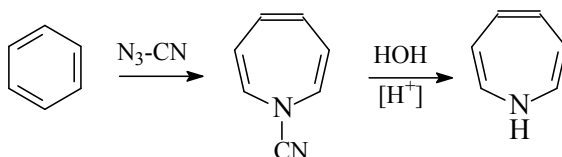


Нітреновий синтез азепінів, тобто через реакцію вклинення нітрена в π -зв'язок цикла, може бути здійснений і на міжмолекулярному рівні при застосуванні нітреногенних реагентів, згаданих вище. Це реагенти, здатні при їх нагріванні або УФ-опромінюванні генерувати нітренові частинки, які *in situ* взаємодіють зі субстратом шляхом вклинення у його етиленові зв'язки, що далі супроводиться циклорозширенням.

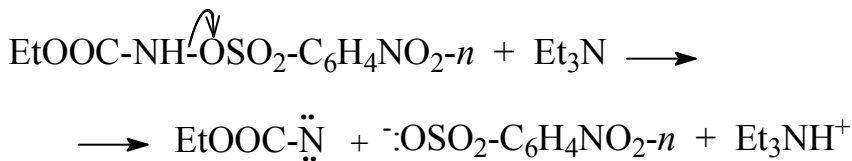
Так при фотолізі або термолізі етилазидоформіату в бензені утворюється 1-карбетоксиазепін унаслідок приєднання генерованого синглетного нітрена до бензену з розширенням циклу до азепінового.



З ціаногеназидом або сульфонілазидами при нагріванні або УФ-опроміненні за аналогічним механізмом одержується 1*H*-азепін.



Іншим джерелом нітренив можуть бути аміновмісні сполуки, як наприклад *N*-(*n*-нітробензенсульфоксиуретан, що містять при вторинному атомі нітрогену сильну електроноакцепторну групу (в даному випадку *n*-нітробензенсульфоксидну $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -*n*). Вона здатна при депротонуванні аміногрупи (пр. при дії сильних основ) відщеплюватися, захоплюючи зі зв'язку з нітрогеном ($>\text{N}:\text{O}-$) зв'язуючу електронну пару, генеруючи таким чином нітрену хімічну частинку.



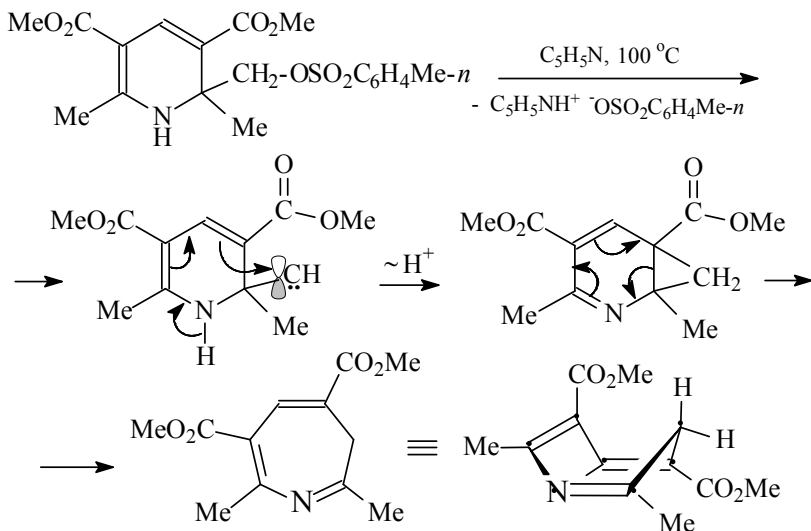
Далі *in situ* настає вклинення нітрена в бензенове кільце, аналогічно тому як представлено на одній з попередніх схем, з утворенням в результаті 1-карбетоксиазепіну.

Не тільки нітрени здатні вклинюватися в циклічні кратні зв'язки з розширення циклу, але також і карбени, що є їх ізоелектронними аналогами.

Але тоді для одержання азепінового циклу носієм атома нітрогену мусить стати нітрогеновмісний ароматичний цикл, тому у синтезі за такою схемою виходять із піридинової системи.

Наприклад, як видно з нижчеподаної схеми, при внутрімолекулярному генеруванні карбена нагріванням в піридині похідної 2-тозилосиметил-1,2-дигідропіридину одержується відповідна похідна 3*H*-азепіну. При тому електроноакцепторна тозилосидна функція стягує на себе електронну пару метиленової групи, з якою вона зв'язана, і одночасно депротонує метиленову групу, акцептуючи її протон – в результаті утворюється карбенова –NC: функція, яка далі вклинюється в піридинове кільце з проміжним утворенням циклопропандигідропіридинової системи, що відтак зазнає валентну ізомеризацію, внаслідок чого й одержується азепіновий цикл.

11. Семичленні гетероциклічні сполуки

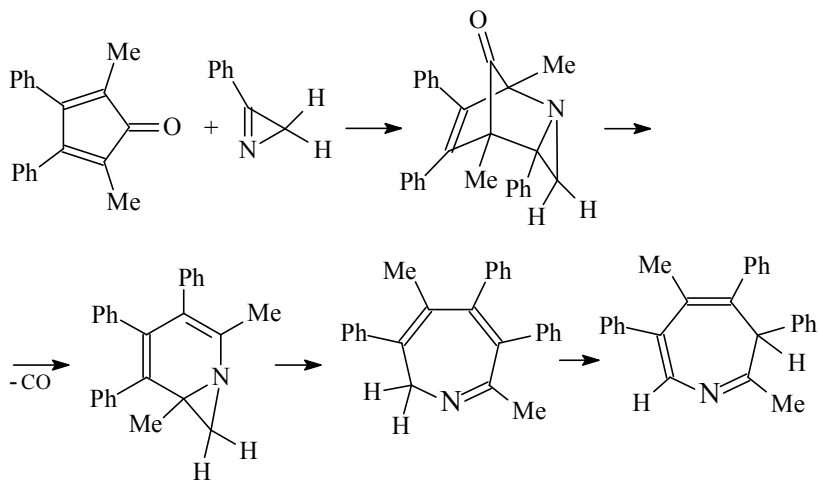


(Знак \sim над стрілкою означає перегрупування або міграцію атома, в даному випадку маємо міграцію протона $\sim\text{H}^+$ від циклічного атома нітрогену до карбенового атома, себто $\text{N}\rightarrow\text{C}/\text{H}$ -міграція (у позначенні IUPAC), й валентну ізомеризацію, що є скелетним перегрупуванням, біциклічної структури в азепінову).

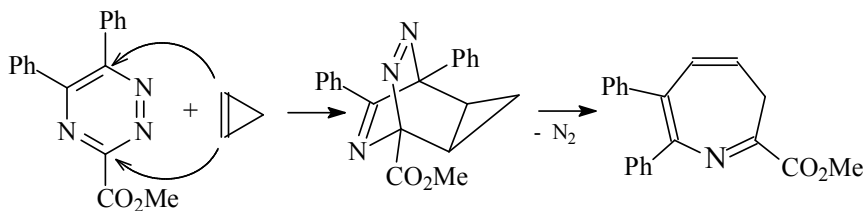
Крім реакцій вклинення в ароматичні цикли азепіновий цикл можна одержати і іншими способами, створюючи 6+3(азирінову) анельовану біциклічну систему, яка відтак здатна шляхом валентної ізомеризації перейти в азепінову. В цьому аспекті корисними є реакції 4+2 циклоприєднання, де один з компонентів повинен бути нітрогеновмісним.

Так, як показано на наведеній схемі, внаслідок взаємодії 2,5-диметил-3,4-дифенілциклопентадієнону з 3*H*-2-фенілазирином одержується відповідний заміщений 3*H*-азепін.

11. Семичленні гетероциклічні сполуки

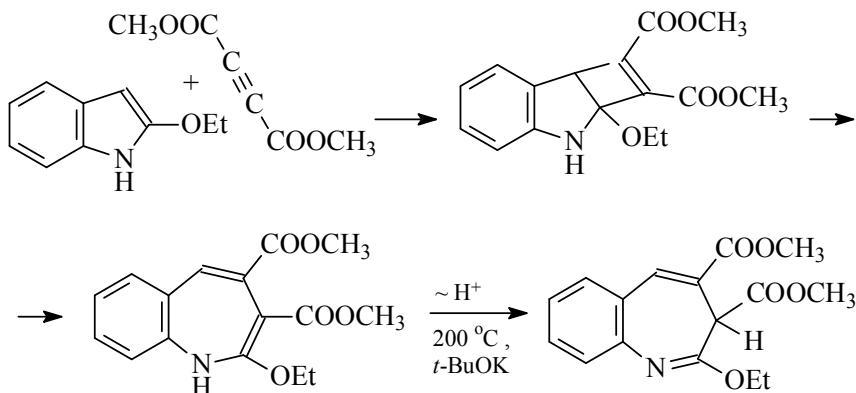


Продуктивною в цьому плані є також реакція Боджера, що становить 4+2 циклоприєднання етиленів до 1,2,4-триазинів (або сим-тетразинів) з виділенням азоту й можливістю утворення біциклу, якщо етиленова сполука циклічна. Наступна валентна ізомеризація, як і в попередніх випадках, приводить до азепінової системи.



Через реакції циклоприєднання дизаміщених ацетилену до конденсованих азіциклів можуть бути добуті також анельовані похідні азепіну. Наприклад в реакції 2-етоксиіндолу з диметиліовим естером

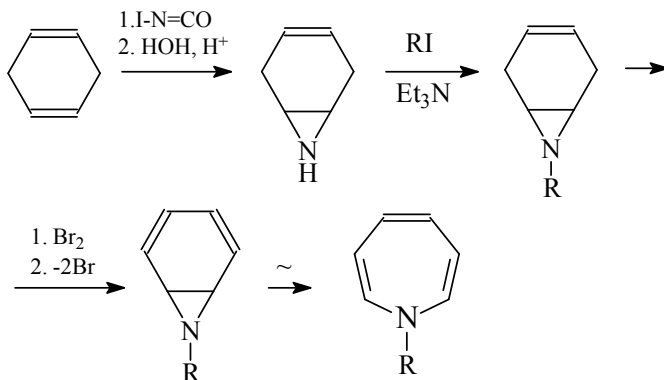
ацетилендикарбонової кислоти утворюється 2-етокси-3,4-діацетокси-3H-бенз[*f*]азепін.



В даному випадку маємо валентну ізомеризацію за участю анельованого чотиричленного циклу у трициклічній системі. Але прототопна міграція $1H \rightarrow 3C$ в бензоазепіновій системі, на відміну від $1H$ -моноциклічної, відбувається при нагріванні ($200\text{ }^\circ\text{C}$) або при дії *трет*-бутоксиду калію.

Створити анельований азириновий біцикл, як основу для валентної ізомеризації в азепін можна й іншими методами, наприклад виходячи з реакції Узікера з використанням подальших операцій, які приведуть до азепінової системи. В даному випадку виходять з циклогексادیєну, якого вводять в реакцію Узікера діючи йодізоціанатом. Гідролізуючи продукт реакції одержують аміноїодидну похідну, циклізація якої приводить до анельованого азиринового біцикла. Після

N-алкілювання, бромовання-дебромовання та валентної ізомеризації одержують 1*H*-*N*-алкілазепін.

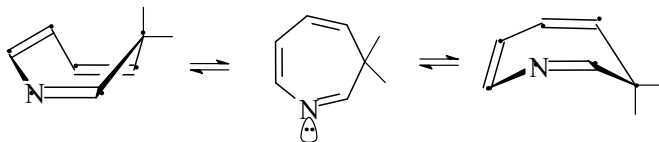


11.1.2. Хімічні властивості азепінів

Як зазначалося вже вище, серед азепінових таутомерів найстабільнішим є 3*H*-азепін, у який легко переходить незаміщений 1*H*-азепін. Електроноакцепторні замісники стабілізують азепінову систему, в тому числі при атомові нітрогену: 1*H*-*N*-заміщені можуть бути виділені в індивідуальному виді. Незаміщений 3*H*-азепін теж не одержується, лише його заміщені, зокрема в 2-положенні.

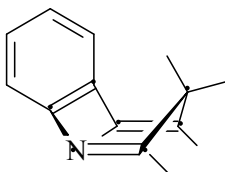
Азепіни існують у динамічній рівновазі човникових конформацій. Але при тому для для 3-ох інших таутомерів, крім 1*H*-азепіну, перехідна форма не буде антиароматичною, оскільки атом нітрогену в них є в sp^2 -гібридизації (себто, піридиновий, а не пірольний). Відтак його вільна електронна пара, що перебуває на

sp^2 -орбіталі, яка лежить у площині цикла, виводиться з кон'югації. Зокрема для найстабільнішого $3H$ -ізомеру це можна представити таким чином:



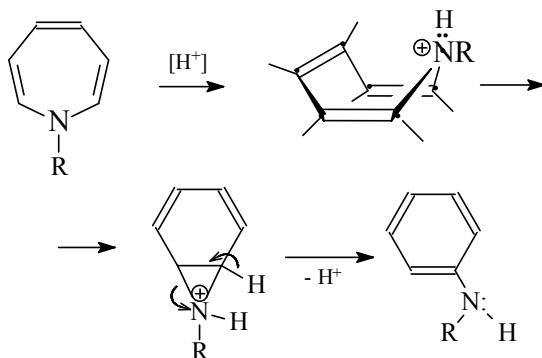
При низькій температурі ($-75\text{ }^{\circ}\text{C}$, сухий лід в ацетоні) в спектрах ПМР зазвичай вдається зафіксувати обидві конформації 2-заміщених $3H$ -азепіну.

Така конформація властива також бензоконденсованим азепінам.

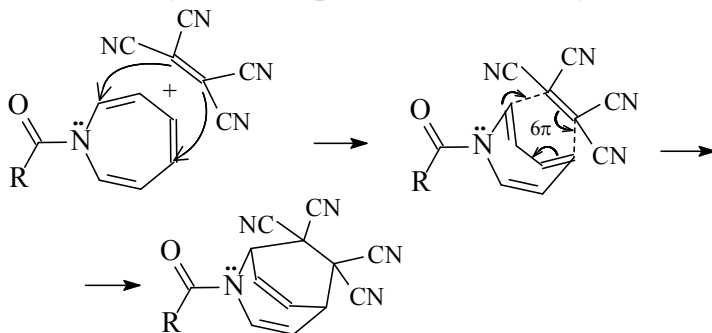


Валентна ізомеризація азепінам менш характерна, ніж оксепінам. Але $1H$ -ізомери під каталітичною дією кислот, де утворюється протонувана форма, здатні ізомеризуватися, відтак трансформуватись навіть у відповідні похідні бензену. Перетворення в цьому випадку, очевидно, перебігає завдяки валентній ізомеризації через азаноркардієновий інтермедіат.

11. Семичленні гетероциклічні сполуки

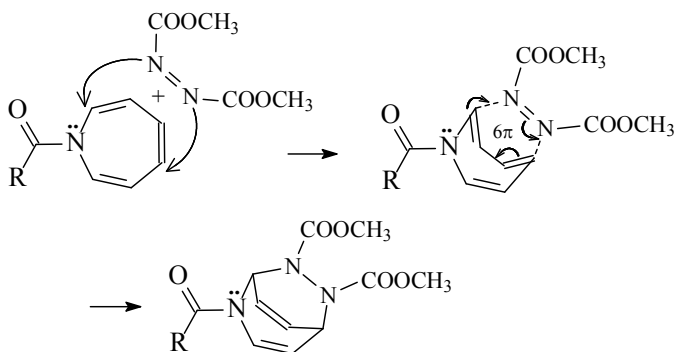


Азепінам, як єновим системам, властиві реакції 2,4-циклопрієднання по положеннях C_2 - C_5 гетероцикла з активованими дієнофілами, як наприклад приєднання тетраціанетилену до *N*-карбоетоксиазепіну.



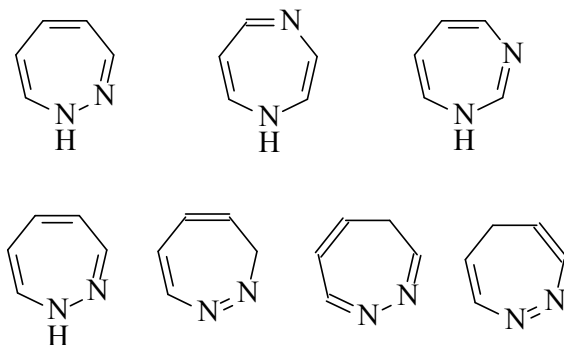
Реакції циклопрієднання перебігають через ароматичний перехідний стан (в даному випадку через утворення 6π -електронної системи).

Аналогічно одержується аддукт з азодикарбонним естером.



11.2. Діазепіни

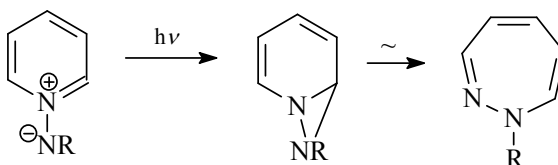
Серед діазепінів можливі три "ізомери місця", а ще більше прототропних таутомерів, наприклад:



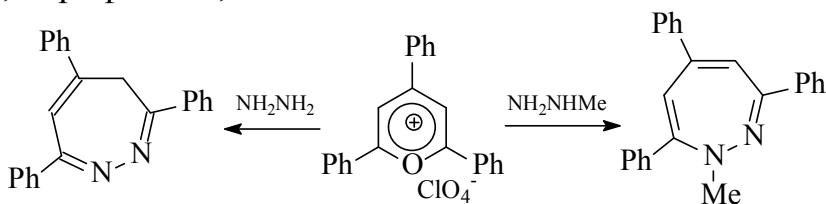
Більшість з них синтезовано як бензодіазепіни. Серед моноциклічних діазепінів синтезовані заміщені електроноакцепторними групами 1*H*-, 3*H*-, 4*H*-, і 5*H*-1,2-діазепіни. З 1,4-діазепінів відомі заміщені 2,3-дигідро-1,4-діазепіни, особливо важливі їх бензопохідні.

11.2.1. Синтез діазепінів

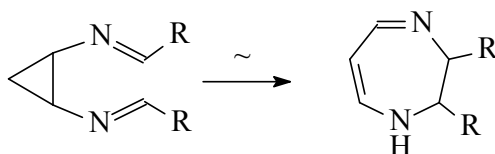
Заміщені 1,2-діазепіну легко одержуються в результаті фотоперегрупування іміду 1-імінопіридинію:



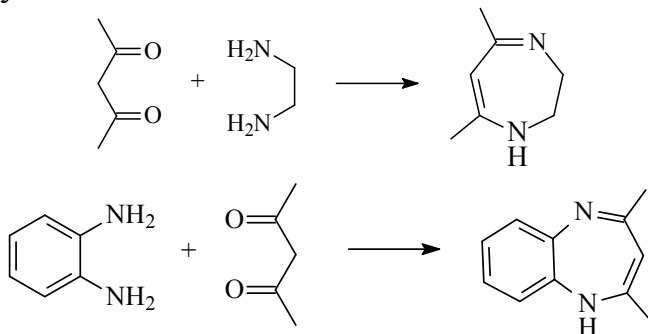
Заміщені 1,2-діазепіни можуть бути синтезовані в реакції рециклізації солей пірилію з гідразином та його моноалкілпохідними. Так, при дії на 2,4,6-трифеніл-пірилієву сіль гідразином одержується 4*H*-3,5,7-трифеніл-1,2-діазепін, а з метилгідразином – 1-метил-3,5,7-трифеніл-1,2-діазепін.



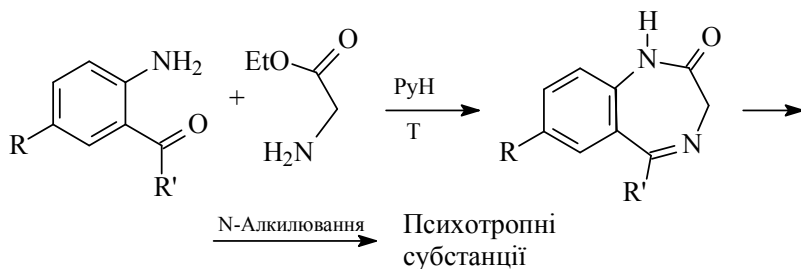
Заміщені 1,4-діазепіни добувають ізомеризацією шиффових основ циклопропанового ряду.



Досить загальним методом синтезу похідних дигідро-1,4-діазепінів є реакції конденсації β -дикетонів з етилендіаміном. Аналогічні реакції використані і для синтезу бензодіазепінів.



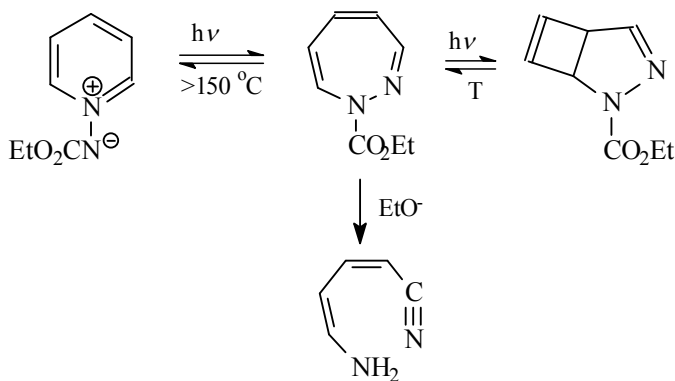
Можуть використовуватися і інші комбінації компонентів в побудові азепінового циклу за схемою 4+3, зокрема з використанням відповідних амінооксосполук у цій схемі. Це стало шляхом досягнення цілої низки психотропних субстанцій.



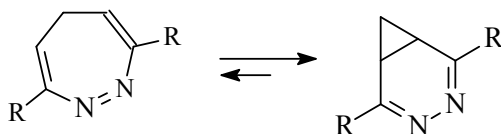
11.2.1. Хімічні властивості діазепінів

Діазепіни існують в конформації човника і мають поліолефіновий характер. При нагріванні вище $150\text{ }^\circ\text{C}$

1*H*-1,2-діазепіни ізомеризуються у вихідні *N*-іміди піридинію. В достатньо сильному основному середовищі ведуть себе як С-Н кислоти, але при тому розкривається цикл. Джилкріст дає наступну схему взаємоперетворень 1*H*-1,2-діазепінів:

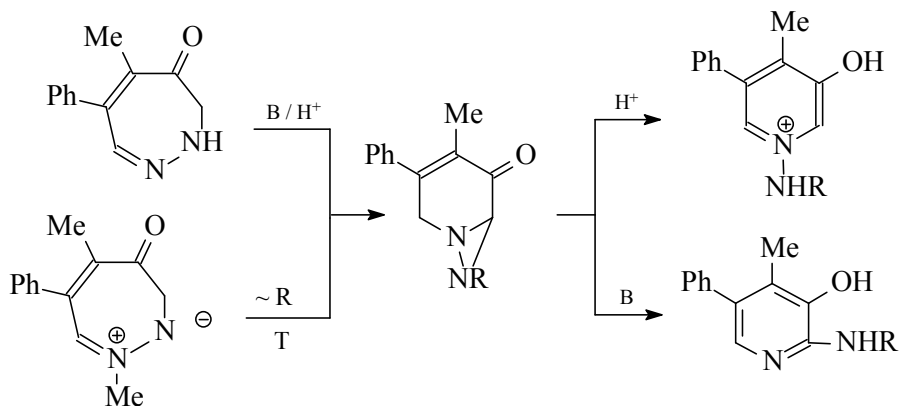


5*H*-1,2-Діазепіни існують як рівноважна суміш валентних таутомерів зі значною перевагою біциклічної циклопропанодіазинової структури.



1,2-Діазепіни та їх похідні при дії кислот та при нагріванні рециклізуються зі звуженням циклу до *N*-амінопіридинієвих солей. Це їх характерна властивість. Реакція рециклізації може йти і в лужному середовищі, але до С₂-амінопіридинової системи.

Вважають, що рециклізація відбувається через валентну ізомеризацію азепіну – проміжним є піридинімін. Такі ж перетворення властиві і 1,2-бензодіазепінам. Наприклад:

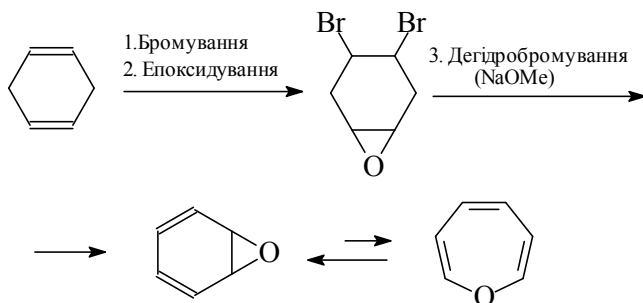


11.3. Оксепіни

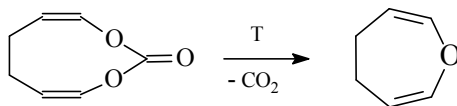
Оксепіни – ізоелектронні аналоги 1*H*-азепіна. Відомі заміщені оксепіна. Оксепіни, зокрема незаміщений, одержуються в нероздільній суміші з бензоксидними валентними таутомерами. Тому результати синтезу оксепінів часто доводиться супроводжувати рівноважними стрілками з бензоксидною формою речовини. А що бензоксиди виявилися інтермедіатами в ферментативній окисації ароматичних сполук в біологічних процесах, то ця обставина дала значний поштовх дослідженням з хімії оксепінів.

11.3.1. Синтез оксепінів

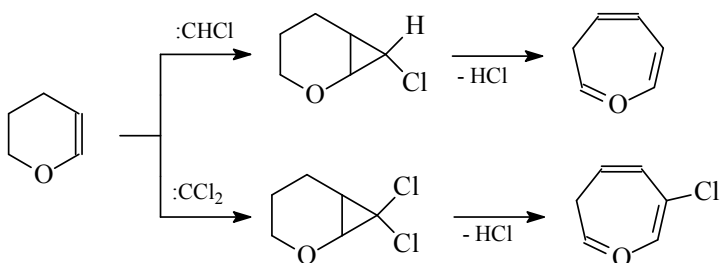
З добрими загальними виходами оксепіни синтезують за схемою, ідеологічно близькою до синтезу 1*H*-азепінів, викладеною вище. Себто, 1,4-циклогексادیєновий цикл бромують, епоксидують, дегідробромують і одержують суміш оксепіну–бензеноксида або похідних.



4,5-Дигідрооксепін синтезовано піролізом *сим*-дивінілетиленкарбонату:



Дигідрооксепіни одержуються в карбенових реакціях з дигідропіранами. Дигідропіран *in situ* з хлор- та дихлоркарбенами, що утворюються в лужному середовищі з дихлорметану (CH₂Cl₂) чи хлороформу (CHCl₃), з добрими виходами дає відповідно 2,3-дигідрооксепін та 6-хлор-2,3-дигідрооксепін.



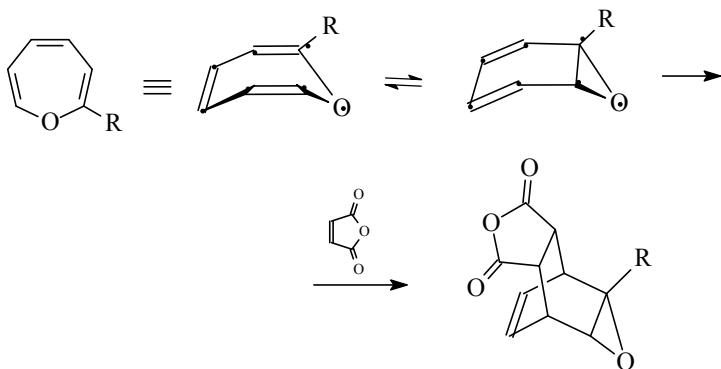
11.3.2. Хімічні властивості оксепінів

В оксепінів значно більше порівняно з азепінами виражена тенденція до валентної таутомерії. Її рівновага зміщується в бік бензеноксидної форми при низьких температурах та в полярних розчинниках. При кімнатній температурі може виникати деяка перевага оксепінової структури. Її особливо стабілізують електроноакцепторні замісники в 2-положенні, тоді як в 3-положенні сприяють бензеноксидній формі. Електронодонорні замісники зменшують стійкість оксепінового валентного таутомера, стабілізуючи бензеноксидний.

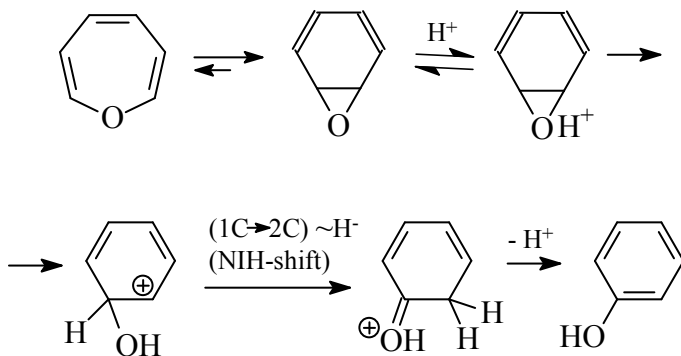
Оксепіни існують в човниковій конформації, отже це неароматичні сполуки, з властивостями полієнів. Існує динамічна рівновага човникових конформацій оксепінів, зміна яких перебігає через плоский антиароматичний 8π -електронний перехідний стан, як і в 1*H*-азепінах, з якими вони ізоелектронні.

11. Семичленні гетероциклічні сполуки

Оксепіни, як і полієни, здатні до реакцій циклоприєднання, зокрема Дільса-Альдера, виступаючи дієном частіше у виді біциклічного таутомеру. Наприклад, при взаємодії з малеїновим ангідридом:



В кислому середовищі оксепіни легко перегрупувуються аж до фенолів.

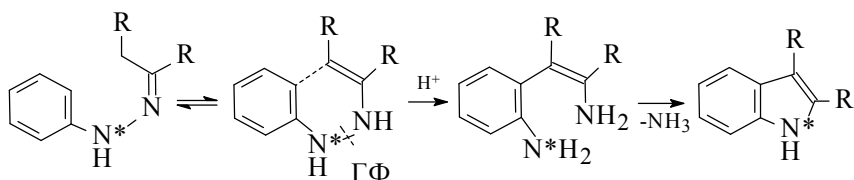


12. КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ

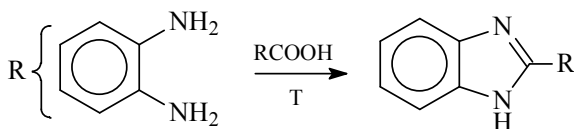
Конденсовані гетероциклічні сполуки – неозоре поле гетероциклічної хімії, оскільки незчисленними є комбінації зічленування (тобто анелювання) різних простих гетероциклів з іншими циклічними системами. Але цеглинами, з яких будується хімія конденсованих гетероциклів є моноцикли, найголовніші з яких ми розглянули. З огляду на величезний обсяг хімії конденсованих циклів зупинимось ілюстративно лише на деяких фундаментальних методах їх побудови, які зазвичай пов'язані з іменними реакціями, що мають універсальне значення в органічній хімії. Вони передовсім стосуються царини бензогетероциклічних систем, хоча часто в них може за аналогією замінитись бензенова частина на гетероциклічну.

Реакція Фішера. Низка елегантних способів синтезу важливих похідних індолу – бензоконденсованого піролу – засновується на знаменитій реакції Фішера. Вона полягає в циклотворному перегрупованні арилгідразонів альдегідів або кетонів у кислому середовищі, що завершується виділенням амоніаку з утворенням індольного ядра. Це вельми незвичайне перетворення, хоча нині багато відомо про цю реакцію та різноманітні її варіації. За Робінсоном, фенілгідразони перегруповуються внутрімолекулярно в таутомерній гідразиновій формі (ГФ), подібно до

бензидинового перегрупування. Виникаюча анілінова аміногрупа атакує вініламінну ланку з відщепленням амоніаку. Методом мічених атомів (^{15}N) доведено, що циклотворним є саме аніліновий атом нітрогену.



Реакція Філліса-Ладенбурга – синтез похідних бензімідазолу при кип'ятінні *o*-фенілендіаміну з кислотами за схемою 4+1.

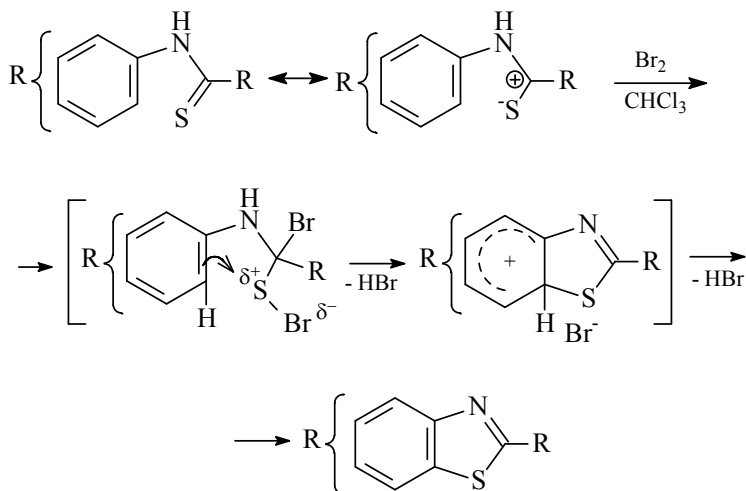


R – замісник в бензеновому кільці.

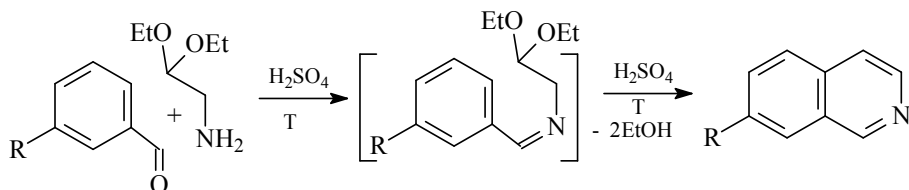
З фосгеном, хлорестерами одержуються бензімідазолони.

Синтез бензотіазолів за Гугенсгофером – полягає в бромциклізації арилтіоамідів або арилкарбамідів за схемою 5+0. Реакції галогенциклізації (зокрема бромциклізації) – циклоутворення при галогенуванні кратного зв'язку у відповідній ациклічній системі. Циклізація є результатом внутрімолекулярної взаємодії в ациклічній системі з атомом, на якому індукується

заряд внаслідок приєднання галогена до суміжного атома карбона.

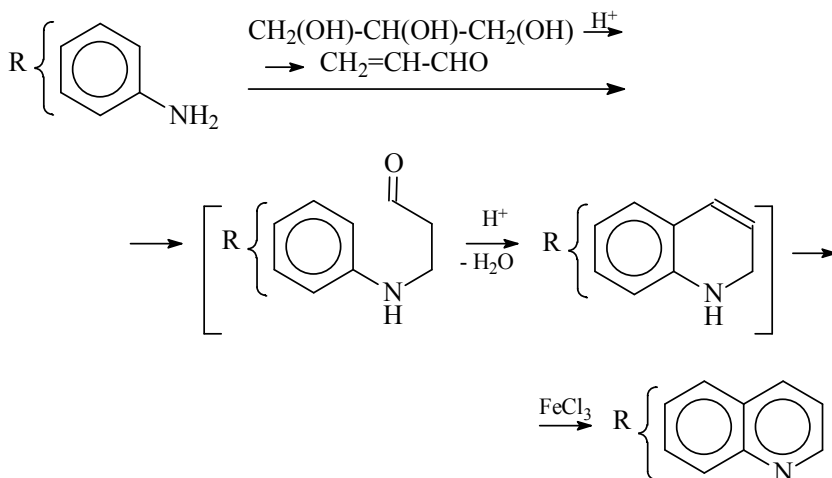


Синтез ізохінолінів за Померанцем-Фрічем – здійснюють за схемою 3+3 конденсацією ароматичних альдегідів з аміноацеталем та кислотною циклізацією проміжної основи Шиффа.

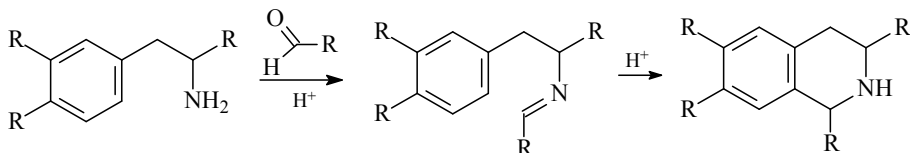


Аналогічно реагують альдегіди ряду піролу й тіофену.

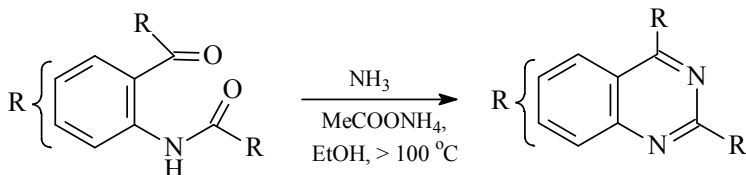
Синтез хінолінів за Скраупом – за схемою 3+3 полягає в нагріванні ароматичного аміну з гліцерином в присутності дегідратуючого агента (пр. сульфатної кислоти, що дегідратує гліцерин в акролеїн) та оксиданта, стійкого в сильноокислому середовищі (пр. FeCl_3).



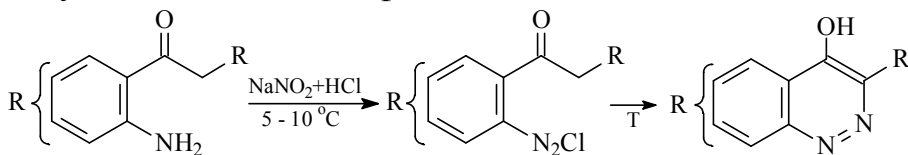
Синтез тетрагідроізохінолінів за Пікте-Шпенглером – за сземою 5+1 конденсацією альдегідів з β -арилетиламінами під дією хлоридної кислоти. Реакція особлива тим, що циклотворною є азометинова група.



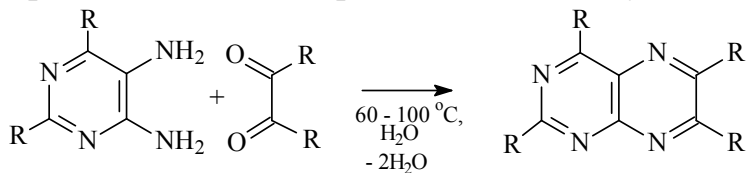
Синтез хіназолінів за Бішлером – за схемою 5+1 конденсацією *орто*-анлідів аліфатичних карбонових кислот з амоніаком. Виходи майже кількісні.



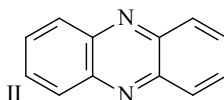
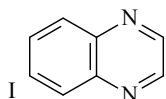
Синтез цинолінів за Борше-Кельшом – здійснюється шляхом циклізації солей діазонію *in situ* добутих з *о*-аміноацетофенонів.



Синтез птеридинів за Ісеєм (Isay) – провадиться за схемою 4+2 за допомогою циклоконденсації 4,5-діамінопіримідинів з α -дикарбонільними сполуками.



Аналогічно можна синтезувати й бензоаналоги – похідні хіноксаліну (I), феназину (II).



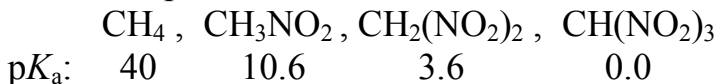
13. ОСОБЛИВІ СТАНИ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Розглянемо у підсумку ще деякі особливі стани гетероциклічних сполук, що можуть стосуватися вищеописаних гетероциклічних структур і за певних умов визначати їх хімічні властивості.

Звісно, хімічна речовина, залежно від умов, може перебувати в різних станах.

Тривіальним, чи звичайним станом для органічних сполук є ковалентний. Але якщо якийсь ковалентний зв'язок у сполуці сильно поляризується, сполука чи то з внутрішніх (структурних) причин, чи з зовнішніх (зокрема під впливом розчинника) може стати йонною, тобто сольотворною.

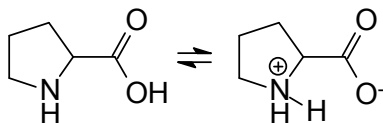
Наприклад:



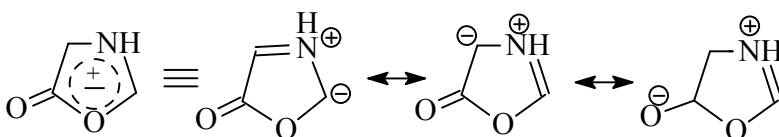
Отже, якщо про кислотність метану годі й говорити у побутовому розумінні, то вже динітрометан сильніша кислота, ніж оцтова, а тринітрометан – це вже досить сильна кислота.

Крім істинних солей, відомі т.зв. внутрішні солі – цвітеріони (в котрих протилежні заряди не зв'язані кон'югацією) або мезойони (в котрих протилежні заряди зв'язані кон'югацією, див. теж с. 107, 108, 144),

частковий випадок – іліди (структури типу $>C^-X^+$). В обох випадках протилежні заряди розділені в одній молекулі, проте вони дисоціювати не здатні, солями їх можна вважати лише умовно, наприклад:

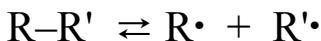


Цвітерйон



Мезойон мюнхнон

В інших умовах, наприклад під дією квантів світла або температури чи радикальних ініціаторів, дисоціація ковалентного зв'язку може відбуватися внаслідок гомолізу з утворенням нейтральних радикалів, зокрема стабільних, які за певних умов здатні існувати навіть як стійкі індивідуальні хімічні речовини, і це часто гетероцикли.



При тому, валентність радикального атома зменшується на 1.

Ще один важливий стан, в якому може перебувати хімічна частинка, в т.ч. гетероциклічна, є карбеновий стан, під час формування якого атом карбону міняє свою

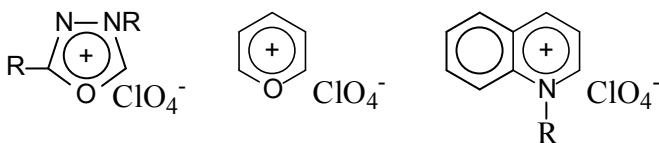
валентність від 4 до 2 . Отже це сполуки двовалентного (інакше ще – двокоординованого) атома карбону – карбени. Вони особливо стабільні серед ароматичних гетероциклів.

Зауваги про стабільність хімічних сполук. Слід розрізняти термодинамічну й кінетичну стабільності хімічних сполук. Сполука може бути стабільною термодинамічно, але нестабільною кінетично. Але навпаки не притаманно. Термодинамічна стабільність сполуки залежить від структурних умов (тобто більше зумовлюється внутрішніми факторами), а з зовнішніх факторів – від температури й тиску. Кінетична стабільність сполуки залежить від реактивності можливих за даних умов реакційних центрів у молекулі (що може визначатися зарядовим або орбітальним контролем), їх стереодоступності, що спряжене також з реактивністю партнера та з середовищем. Сполука може бути надто чутливою до якогось одного компонента середовища, себто бути нестабільною за даних умов, й бути зовсім пасивною, себто стабільною, щодо іншого. Отже стабільні сполуки це ті, які за певних вибраних умов (зазвичай нормальних стандартних) можуть бути виділені як індивідуальні і зрештою представлені в виді хімічно чистого препарату. Відтак ми передовсім зупинемося на стабільних формах сполук у вищезазначених станах.

13.1. Йонні гетероциклічні сполуки

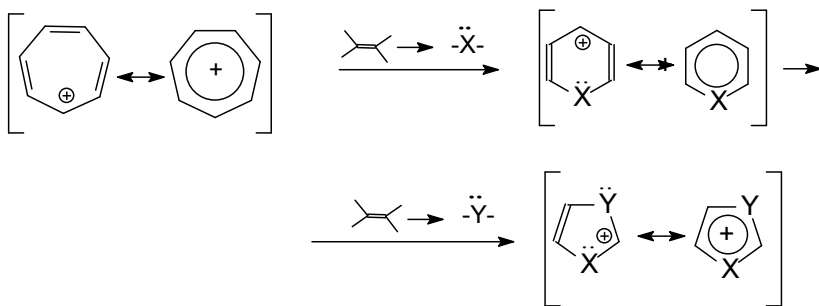
Серед стабільних гетероциклічних йонних сполук, йонний центр яких знаходиться в самому циклі, чи не найбільше застосування знаходять сольові форми. Вони, серед гетероциклів, як і інші йонні форми, можуть бути трьох типів:

1. Гетероциклічні солі, в яких катіон гетероциклічний, а аніон – кислотний залишок Бренстедової кислоти, між якими йонний зв'язок, зумовлюється кулонівською взаємодією, тобто вони зв'язуються між собою електростатичними силами. Ці солі зазвичай досить стабільні, виділяються і зберігаються в індивідуальному виді. Приклади типових гетарилкатионоідних солей різних класів:



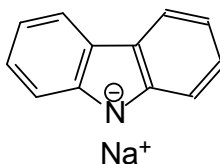
Солі цього типу – слабкі електроліти, тобто вони досить сильно асоційовані. Їх константи дисоціації, зокрема в полярних органічних розчинниках таких як етанол, ацетонітрил, вельми низькі (порядку 10^{-2} – 10^{-3} моль/л). В б π -ізоелектронному ряду, як показано на нижчеподаній схемі, константи дисоціації різко зменшуються при заміні в катіоні циклічної етиленової ланки на ізоелектронний гетероатом (як показано на схемі – над стрілками) і значно менш чутливі до інших

структурних змін у циклі, що не порушують бл-ізоелектронний лад.

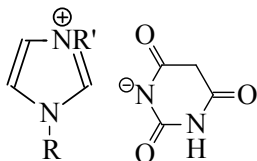


Протийоном в таких солях може бути й аніон дуже слабкої органічної кислоти. В цих випадках він може навіть зв'язуватися з гетарильним катіоном сильно поляризованим ковалентним зв'язком і дисоціювати лише в сильно полярних розчинниках.

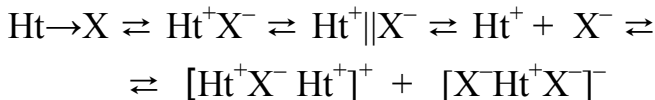
2. Гетероциклічні солі, в яких аніон гетероциклічний, коли найчастіше аніонним центром в гетероциклі виступає атом нітрогену, а катіон – зазвичай лужний, рідше лужно-земельний метал, іноді амоній. Ці солі можуть бути виділені, але легко гідролізуються на повітрі, і частіше застосовуються в синтезі *in situ*, здебільше в добуванні *N*-алкільних та *N*-ацильних похідних низькоосновних гетероциклів. Наприклад, карбазолід натрію:



3. Гетероциклічні солі, катіон і аніон яких гетероциклічні. Наприклад, 1-R-3-R'-імідазолій барбітурат:



Відтак можливі у свою чергу також різні стани йонної сполуки: у розчинах у виді йонних пар – тісної або ж сипкої (ще називають сольваторозділеної, позначається знаком || між йонами), що далі здатна дисоціювати в розчинах на вільні йони (їх ще називають іноді зарядженими хімічними частинками), а ці можуть далі асоціюватися у трійникові йони (при високих концентраціях):

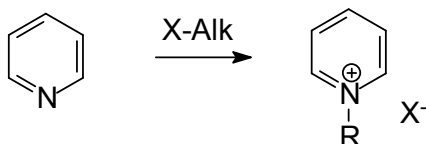


Звісно, йонні частинки самі окремішно існувати не здатні у вигляді індивідуальних заряджених сполук, а лише в парі з протийоном, утворюючи нейтральні йонні сполуки, зокрема солі, в розчинах чи в кристалах.

Велике значення в хімії гетероциклічних сполук відіграють гетерилкатіоноїдні солі. Їх хімія в сучасні надзвичайно розвинена завдяки великим синтетичним можливостям, що вони надають завдяки високій активності в нуклеофільних реакціях.

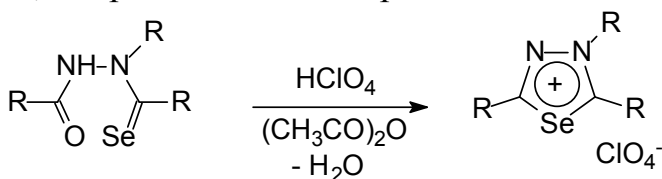
Гетарилкатіоноїдні солі одержуються двома основними шляхами.

1) В ряду нітрогеновмісних гетероциклів – шляхом кватернізації циклічного атома нітрогену, зазвичай алкілюванням, рідше – ацилюванням, оскільки ацильні похідні часто кінетично нестабільні, надто легко гідролізуються.



Успіх синтезу залежить передовсім від основності гетероатома основи – кращі виходи з більш основними гетероциклами.

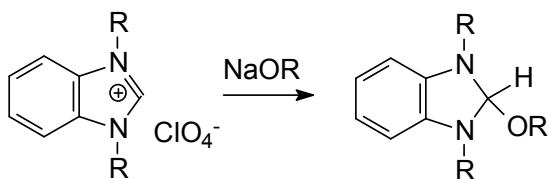
2) Загальним способом є циклізація відповідних ациклічних попередників за допомогою каталітичної дегідратації / детіюлізації сильними протонними кислотами, наприклад перхлоратною, у водозв'язуючому середовищі, наприклад ацетангідриді:



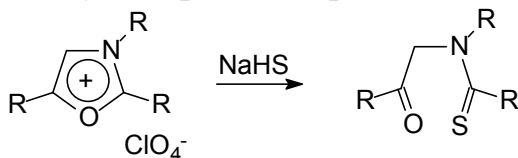
Інші приклади див. с. 122,123, 135.

Основні реакції, які притаманні гетарил-катионоїдним солям:

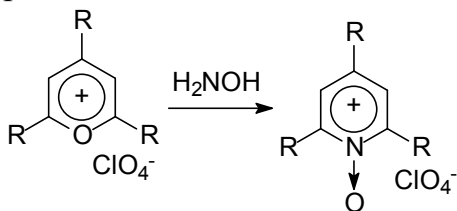
1) Реакції приєднання нуклеофілів, які мають один рухомий атом водню або є металозаміщеними таких реагентів. Наприклад:



2) Реакції розкриття циклів під дією протоактивних нуклеofilів, наприклад:



3) Реакції рециклізації (перетворення одних циклів в інші) під дією нулеofilів, що містять принаймні два рухомі атоми гідрогену. Це чи ненайрозлогіша просторінь різноманітних перетворень гетероциклічних сполук. Наприклад:

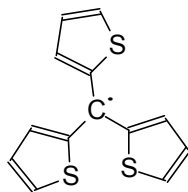


Слід зазначити, що реакції рециклізації є характерною реактивною рисою гетероциклічних сполук взагалі завдяки наявності в гетероциклах поляризованих зв'язків, що є реакційними центрами цих перетворень.

13.2. Радикальні гетероциклічні сполуки

В радикальних сполуках гетероцикли можуть виступати як замісники при радикальному центрі (де радикальний атом є екзоциклічним) або як носії радикальних центрів, на яких зосереджується основна спінова густина. Проте в обох випадках, коли йдеться про кон'юговані системи, спінова густина розподіляється в тій чи іншій мірі по всій молекулі. При тому іноді на сам радикальний атом припадає ледь не сумірна частина спінової густини з рештою молекули.

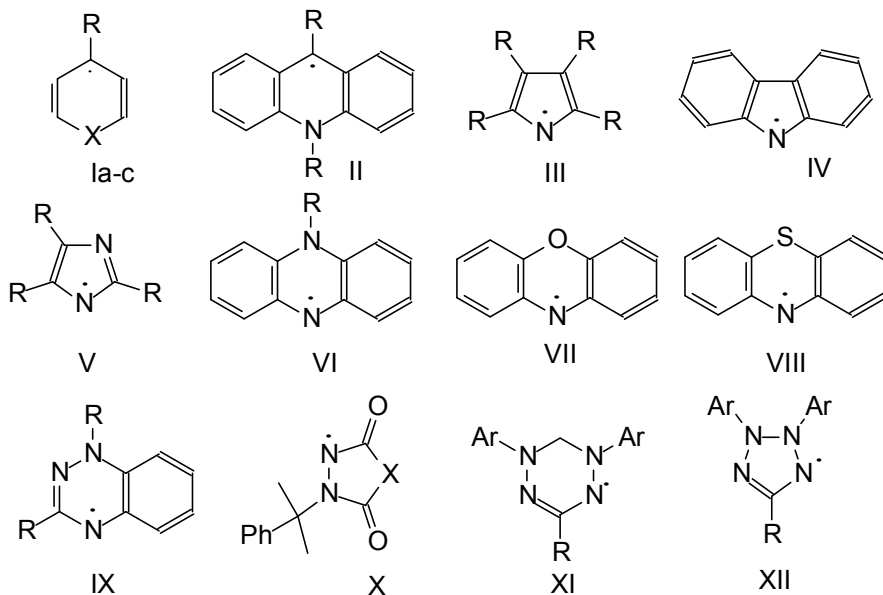
Наприклад, в триарилметильних радикалах, де замісниками при радикальному центрі є тієніли або інші ароматичні цикли, на радикальному центрі С зосереджується лише біля 40-60% спінової густини, решта – на Ar-замісниках.



Значний інтерес становлять ті випадки, коли радикальний центр входить у гетероядро й може бути гетероатомом (зі зниженою на 1 валентністю) або тривалентним атомом карбону (як у піридилах).

Це, наприклад піридили (Ia), піраніли (пірили, pyrlyls) (Ib), тіапіраніли (Ic), акридили (II), піроліли (піррили, pyrlyls) (III), 9-карбазили (IV), імідазоліли (imidazyls, імідазили) (V), феноазиніли (VI), фенооксазиніли (VII), фенотіазиніли (VIII), 1,2,4-бензотриазиніли (IX), гідразили (X), гідразидили – вердазили (XI), тетразоліли (XII), вони становлять ряд

стабільних гетерильних радикалів, особливо різні похідні радикалів II, VI – IX, XI, які виділяються у кристалічному стані (глибоко забарвлені).



13.2.1. *Синтез вільних гетерилрадикалів*

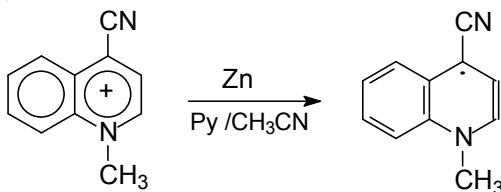
Синтез вільних гетерилрадикалів може здійснюватися двома основними шляхами:

- 1) Виходячи з радикалотворних структурно-спражених гетероциклів;
- 2) Виходячи з прекурсорів, де радикальний гетероцикл будується в процесі циклізації / рециклізації прекурсора.

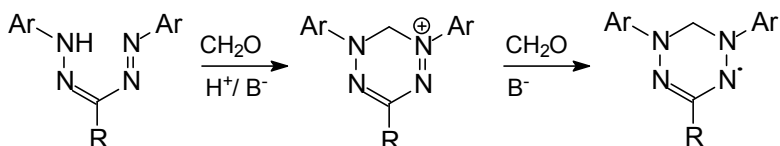
Розглянемо докладніше відповідні методи одержання стабільних гетерилрадикалів. Про стабільність хімічних частинок ішлося вже вище. Тут лише зазначимо, що в стабільності радикалів крім термодинамічних факторів, пов'язаних з їх структурою (передовсім розвиненою системою кон'югації в молекулі), велику роль відіграють кінетичні фактори, пов'язані зі стеричним захистом радикального центра – це зазвичай розгалужені алкільні або об'ємні арильні замісники при радикальному центрі або при атомах з підвищеною спіновою густиною в кон'югованій молекулі.

Синтез гетерилрадикалів із структурно спряжених прекурсорів. Такий синтез із відповідних, однакових з радикалом гетероциклів (еквіциклічних) досягається трьома основними способами:

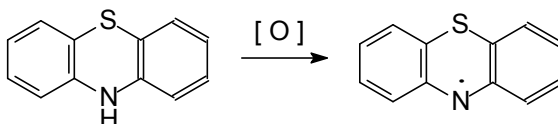
1) *Одержання радикалів відновленням відповідних спряжених за структурою гетероциклічних солей.* Так, електрохімічним відновленням піридинієвих солей вперше були отримані піридили. Стабільніші, добре виділяються в кристалічному стані, деякі хінолінієві, акридинієві солі. Як відновники також використовують Zn, Mg, Na (і амальгами) в середовищі піридину або ацетонітрилу:



В процесі синтезу вердазилів із формазанів утворювана напочатку тетразинієва сіль відновлюється до радикала вердазилу формальдегідом в лужному середовищі:



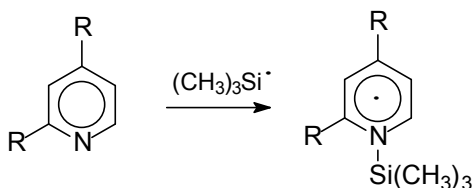
2) *Одержання радикалів оксидацією (внаслідок дегідрування) радикальних лейкоформ, тобто відновлених прототипів радикалів, зазвичай, безбарвних, на відміну від самих радикалів. Наприклад в ряду фенотіазинів:*



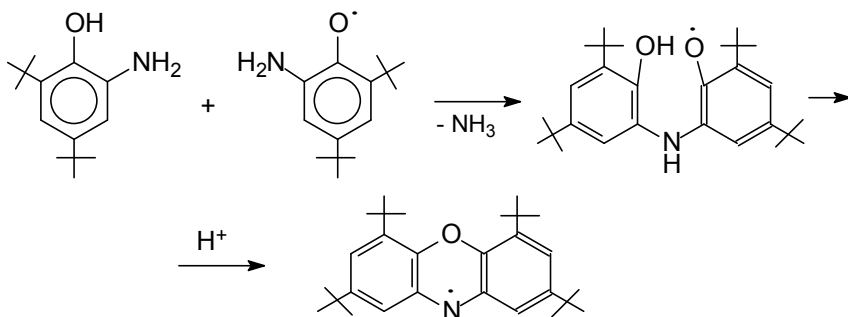
Оксидантами в таких випадках слугують Ag_2O , PbO_2 , HgO , KMnO_4 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ в $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. З *N*-Li солі карбазолу отримують карбазоліл (карбазил, carbazyl) при дії йоду. П'ятичленні гетерилрадикали, де радикальним центром виступає двовалентний атом нітрогену в циклі, такі як імідазоліли (імідазили, imidazyls), піроліли одержуються оксидацією відповідних основ, що містять пірольний атом нітрогену, дією плюмбум діоксидом або фериціанідом.

В оксидаційних методах одержання радикалів оксиданти повинні підбиратись так, аби вони каскадно, і при тому руйнівно, не взаємодіяли ще й з утворюваним радикалом, – це особливо дається взнаки при оксидації до радикального стану дигідропіридинів.

3) *Одержання радикалів трансрадикалізацією гетероцикла* – в результаті переносу електрона при взаємодії гетероцикла-основи з радикальним реагентом. Наприклад:

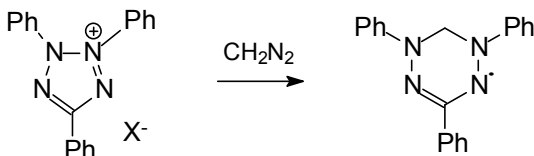


Синтез гетерилрадикалів із ациклічних або іншоциклічних прекурсорів. Прикладом синтезу стабільних радикалів із ациклічних прекурсорів, де в процесі реакції виступає радикальний реагент і відтак радикальний спін переноситься аж на кінцевий продукт, може бути добування феноксазинілу. Це є одночасно прикладом реакції радикалів без заторкання радикального центра.



(У структурних формулах "хрестом Х" прийнято позначати *трет*-бутильний замісник, який часто використовується як стеричний захист реактивноактивних центрів, в даному випадку центрів зосередження спінової густини).

Прикладом синтезу стабільних радикалів із іншоциклічних прекурсорів, ніж кінцевий гетерилрадикал, може бути одержання 2,4,6-трифенілвердазилу реакцією рециклізації солі 2,3,5-трифеніл тетразолію під дією діазометану.

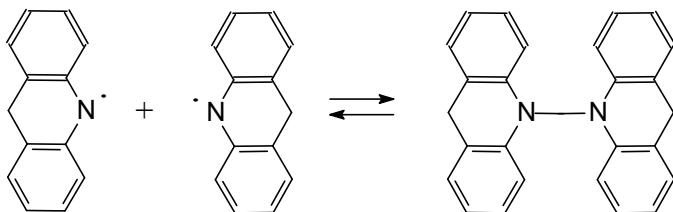


13.2.2. Хімічні властивості гетерилрадикалів

Хімічні властивості гетерилрадикалів визначаються передовсім спіновою густиною на радикальному центрі та її розподілом в циклі чи навіть в кон'югованій системі молекули. Радикальними центрами в

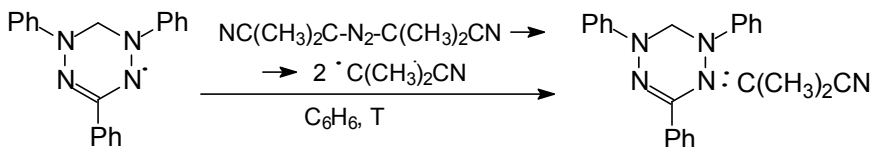
гетероциклах найчастіше виступають атоми нітрогену та карбона. При тому їх валентність при радикалоутворенні зменшується на одиницю (нітроген у радикалах двовалентний, а карбон – тривалентний). Основні характерні реакції гетерилрадикалів:

1) *Реакції рекомбінації гетерилрадикалів* – полягають у їх димеризації з утворенням ковалентного зв'язку між ними за рахунок спарювання їх електронних спінів. Це міжспінова взаємодія двох хімічних частинок. Звісно, що ці молекули втрачають парамагнітні властивості, стають діамагнітними.

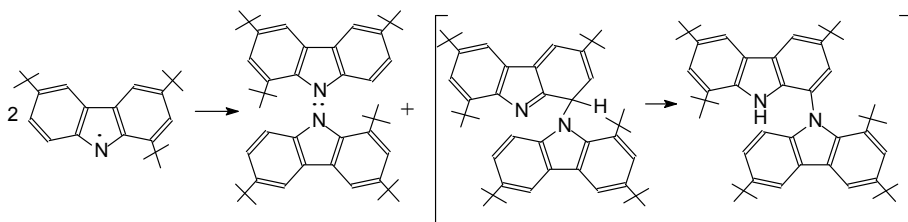


Зазвичай реакція оборотна. Зокрема, імідазоліли та піраніли легко оборотно димеризуються в розчинах.

Рекомбінація може відбуватися і між неодинаковими молекулами радикалів, якщо в середовищі присутні активніші радикальні частинки. Наприклад:



У випадку сильної делокалізації неспареного електрона в молекулі гетерилрадикалу рекомбінація може відбуватися не тільки по ключовому радикальному атомові, зокрема нітрогену, але й супроодитися переносом реактивного центра на інші атоми, зокрема карбона, на яких найбільше розосереджується спінова густина, з утворенням не тільки N–N, але й N–C зв'язків. Наприклад:

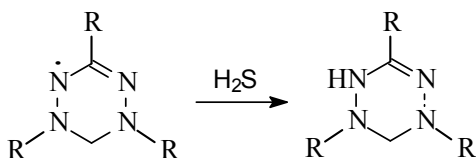


2) *Реакції гідрування (відновлення)* – амінільні радикали (тобто, які містять нітрогенний радикальний атом) досить легко відривають рухомий атом гідрогену в органічних сполуках, тобто діють дегідрогенізуюче. Це акцептування (відриву) електрона (разом з його носієм, наприклад H·) від реактанта-донора, самі ж амініли при цьому перетворюються в аміни, а органічний радикальний залишок зазвичай рекомбінує:

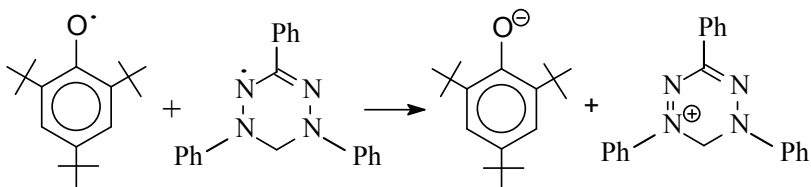


Сильними дегідруючими властивостями відзначаються піраніли та імідазоліли. Але вердазили важче відновлюються та легше оксидуються, порівняно з

феноксилами, тобто в них ліпше виражені електронодонорні властивості. Тим не менше гідроген сульфід, цинк в ацетатній кислоті, аскорбінова кислота відновлюють їх до лейкооснов, відривати протон вони здатні теж від дигідропіридинів.

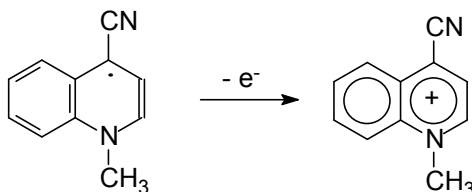


3) Реакції переносу електрона з радикального центра гетерилрадикалу до реактанта-акцептора (оксидаційні реакції) – зазвичай приводять до структурноспряжених катіоїдних солей. Наприклад:



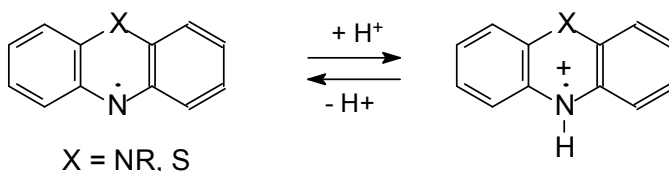
Спрямування електронного переносу залежить від величини відносного оксидаційно-відновного (редокс) потенціалу радикалів.

Реакції оксидації гетерилрадикалів можуть відбуватися і під дією таких оксидантів, як O_2 , I_2 , Ag^+ і ін. Наприклад:



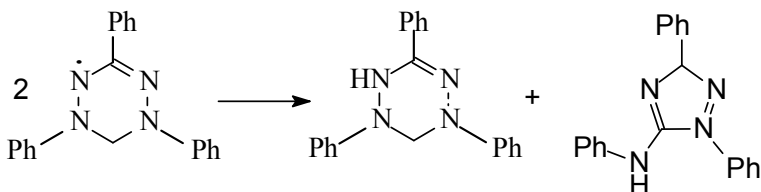
Залежно від структурної індивідуальності гетерилрадикалів, вони по різному чутливі до оксидації. передовсім до дії кисню, що має значення в їх зберіганні. Так, триарилімідазоліли стійкі до кисню, на відміну від піролільних аналогів, що легко дають пероксиди, а акридили стійкіші до кисню, ніж хіноліли. Дуже чутливі до кисню піридили, але заміщені в ядрі *N*-силільні похідні піридилів високостабільні.

4) *Реакції протонування* – в цих реакціях утворюються катіонрадикали, вони оборотні.

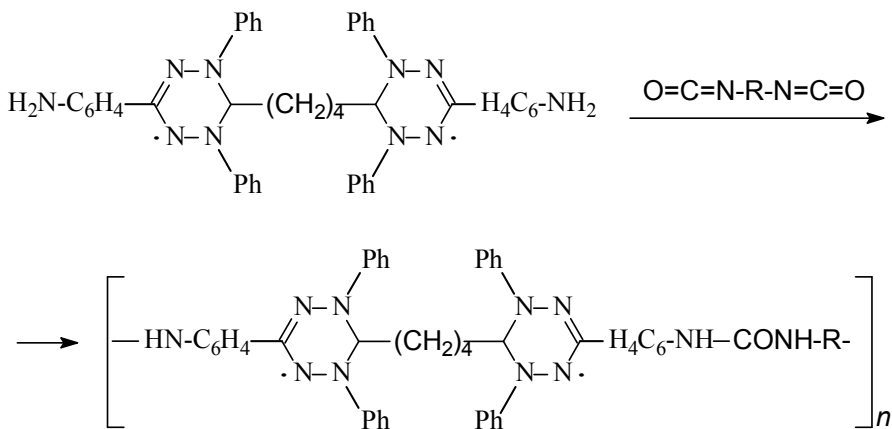


Реакції ці можуть супроводитись і диспропорціонуванням.

5) *Реакції диспропорціонування* – це оксидційно-відновний процес між двома однаковими молекулами, де одна відновлюється / оксидується за рахунок другої. Наприклад:



б) *Нерадикальні реакції гетерилрадикалів* – вони здійснюються зазвичай по функціональних групах стабільних гетерилрадикалів, проте не торкаючися ключового радикального атома в молекулі, ні інших атомів з вираженою спіновою густиною. Наприклад, взаємодія діізоціанатів $R(N=C=O)_2$ з вердазильним бірадикалом, що містить аміногрупи, дає стабільний парамагнітний полімер відповідної структури по цих аміногрупах.



13.3. Карбенові гетероциклічні сполуки

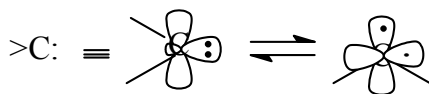
Карбени – двокоординовані хімічні частинки $>C:$, які в одному атомі карбону суміщають властивості карбенієвого йона, карбаніона (тобто вони амбіфільні) та бірадикалу завдяки особливій електронній будові:

а) вільної пари електронів на sp^2 -орбіталі (що нагадує карбаніон і визначає нуклеофільні властивості карбенів);

б) наявності вільної ортогональної p -орбіталі (що нагадує карбокатион і визначає електрофільні властивості карбенів);

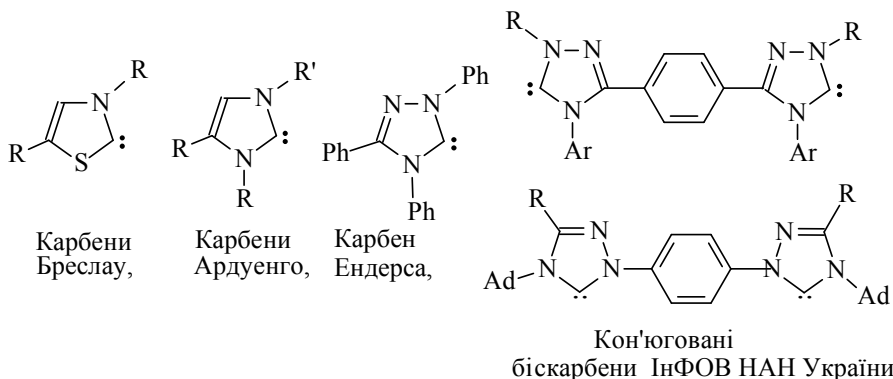
в) можливості рівноважного мультиплетного переходу з синглетного в триплетний стан внаслідок переносу одного електрона з sp^2 на вільну p -орбіталь (утворення своєрідного бірадикального стану на одному атомі).

Ці електронні особливості карбенів можна представити такою схемою:



Найпростіші карбени зафіксовані лише в заморожених матрицях, за звичайних умов нестійкі, але виступають як активні інтермедіати. Проте в кінці минулого століття хімікам вдалося отримати стабільні, зокрема гетероциклічні, карбени, зокрема коли

карбеновий атом карбону знаходиться між двома гетероатомами в ароматичному гетероциклі – в мезоположенні гетероцикла. Наприклад:

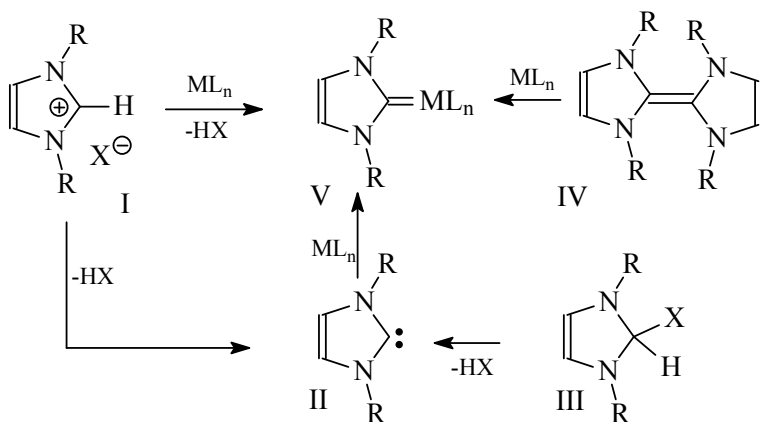


Цього вдалося досягти завдяки передовсім кінетичній стабілізації реакційного центра за допомогою стеричного захисту, а також за рахунок термодинамічних факторів – впливу замісників, кон'югації та ароматизації за участю карбенового центра в циклічних системах.

Карбени завдяки своїй амбіфільності легко утворюють комплексні сполуки, які використовуються в сучасні як ефективні каталізатори багатьох хімічних реакцій.

13.3.1. Синтез стабільних гетерилкарбенів

На наступній схемі показані деякі важливі шляхи утворення карбенів та карбенокомплексів металів.



Наприклад, імідазолієва сіль I під дією лужного агента ($NaNH$, $NaOR$) відповідно в толуені або в тетрагідрофурані утворює карбен II. Такий же карбен можна добути й з імідазоліну III ($X = OR$) при нагріванні. При дії на карбен II зневоднених солей металів в органічних розчинниках утворюються комплекси V. Їх також можна отримати з продуктів димеризації карбенів – діімідазолініліденів IV, як і безпосередньо з карбеноїдних солей I, де карбен виникає *in situ*.

13.3.2. Хімічні властивості карбенів

Унікальність гетероциклічних карбенів як фундаментальних хімічних частинок серед інших – карбаніонів, карбокатионів, органільних радикалів – полягає в тому, що в них поєднуються властивості як карбаніонів (нуклеофільність), так і карбокатионів

(електрофільність). Вони здатні виступати як амбіфільні реагенти, де амбіфільність зосереджена на одному (карбеновому) атомові.

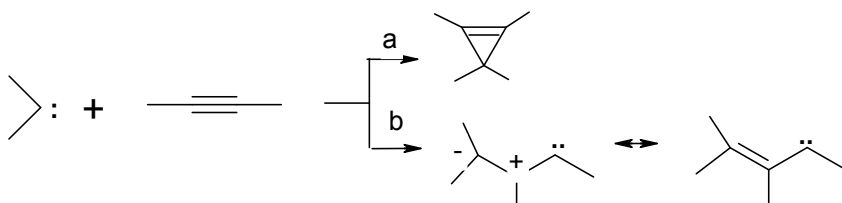
Крім того, при певних обставинах, гетероциклічні карбени можуть проявляти й властивості бірадикалів (триплетні карбени, звичайно електрофільні), парамагнітні властивості яких стосуються переважно одного карбенового атома. Карбени утворюються звичайно як синглетні частинки, але синглетний стан не обов'язково є основним (він здебільше характерний гетерозаміщеним карбенам, зокрема гетероциклічним). Важливою характеристикою гетероциклічних карбенів є величина енергетичної щілини між синглетним і триплетним станами, чим у значній мірі визначається напрямок реагування карбена як синглетної чи триплетної частинки.

Амбіфільність визначає особливості хімічної поведінки гетероциклічних карбенів, надаючи своєрідності зокрема перебігу класичних реакцій за їх участю та формуванню кінцевих продуктів перетворень. За даних умов, залежно від структури, на першому етапі перетворення превалює нуклеофільний або електрофільний характер карбена. Але карбенова взаємодія з π -зв'язком / π -системою може відбуватися й синхронно як циклоприєднання.

Слід зазначити, що багато формально карбенових реакцій можуть бути інтерпретовані як такі, що перебігають не з кінетично незалежною частинкою карбена, а з її координаційним комплексом з

розчинником або ж з карбеноїдним прекурсором – прекарбеном (precarbene) (наприклад гетероаренієвою сіллю чи діазосполукою).

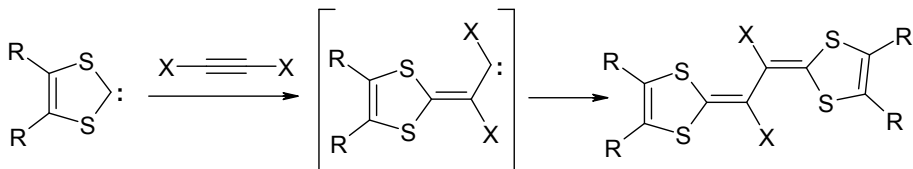
Найбільш характерною особливістю реагування карбенів (як синглетних, так і триплетних, хоча за різними механізмами) у порівнянні зі звичайними електрофільними й нуклеофільними реагентами, або навіть із амбіфільними дицентровими, є реакції вклинення по одинарних зв'язках C–H, X–H, C–X (наприклад $>\text{C}: + \text{R}_3\text{C}-\text{H} \rightarrow \text{R}_3\text{C}-(>\text{C}-\text{H})$) та реакції $[1+n]$ циклоприєднання по кратних зв'язках (зазвичай $n = 2, 4$, наприклад шлях *a*). Для триплетних карбенів таке циклоприєднання нестереоспецифічне, в той час як для синглетних – *цис*-приєднання).



Подвійні зв'язки в даній молекулі з карбенами реагують швидше, ніж потрійні.

Слід відзначити характерну для алкинів реакцію транскарбенавання (схема, шлях *b*) з термінальним переносом карбенового центра в інтермедіаті й наступною його стабілізацією шляхом внутрімолекулярної циклізації або ж вторинного приєднання до відповідного (звичайно електрофільного) реагенту в реакційному середовищі.

Типовий приклад реакції, супроводжуваної транскарбонуванням:

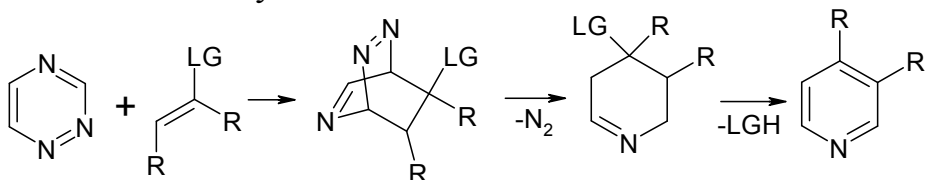


Механізми реакцій вклинення карбенів і циклоприєднань до кратних (π -) зв'язків, як і реакцій прямого приєднання до гетероатомів з вільною електронною парою (n -) з утворенням ілідів ($>C: + >C=X / R-XR \rightarrow >C=X^+-C^- < / R-X^+-C^- <$) зводяться до участі у π - чи n -взаємодії вільної p -орбіталі карбена й подальшою формою зв'язування вільної електронної пари карбена з π - чи n -реагентами.

Викладені вище хімічні особливості карбенів можна результативно прослідкувати на карбенових версіях принаймні кількох класичних реакцій, як характерних репрезентаторів цих трансформацій. Такі реакції відомі як у випадках, коли карбени є стехіометричною складовою, так і у випадках, коли вони виступають каталітичною складовою.

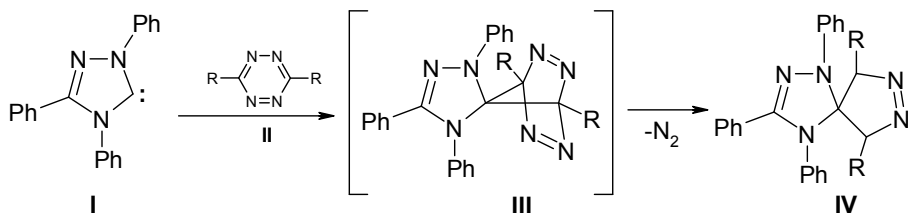
Карбени ж нині можуть практично використовуватися в індивідуальному виді (є вже комерційні пропозиції), або генеруватися *in situ* з доступних прекарбенів (із четвертинних солей, тіонів, діазосполук і ін.). В сучасні карбенові методи синтезу вже набули актуальності в синтезі фармацевтичних субстанцій.

Карбенова версія реакції Боджера. Реакція полягає у взаємодії етиленів із три- і тетразинами й приводить до утворення відповідних азинів з виділенням азоту.



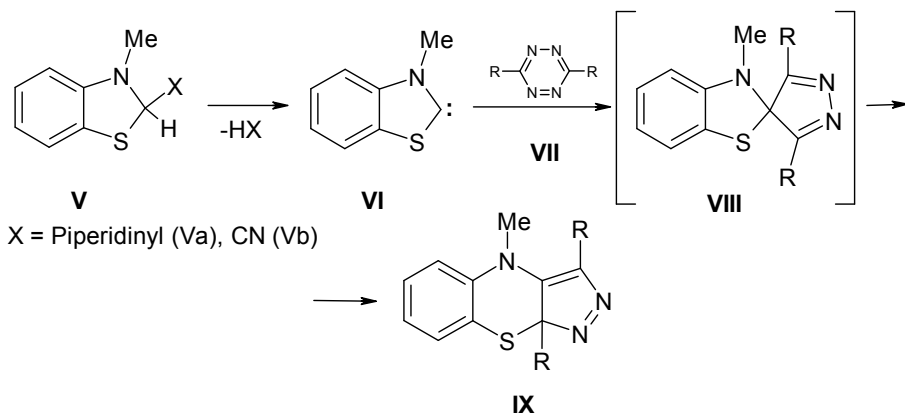
Але на відміну від класичної реакції Боджера, що представляє собою [2+4] циклоприєднання етиленів до тетразинів і триазинів, з карбенами, внаслідок їх амбифільної природи, здійснюється [1+4] циклоприєднання з утворенням спіросполук або продуктів їх подальших перетворень, зазвичай перегрупувального типу.

Так взаємодія триазолілідену **I** з азадієною системою 3,6-діарил-1,2,4,5-тетразинів **II** дає продукт [1+4] циклоприєднання **III**, що розпадається з виділенням азоту до триазолоспіропіразолу **IV**.

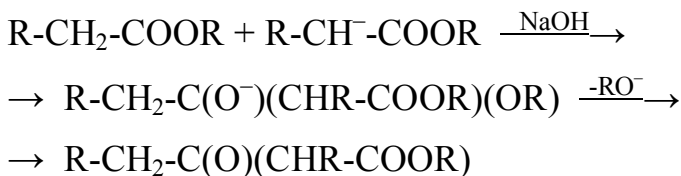


Реакція циклоприєднання бензтіазол-2-ілідену **VI** (генерованого *in situ* з 2-піперидино- **Va** або 2-ціано-бензотіазолинів **Vb**) до тетразинів **VII** також протікає

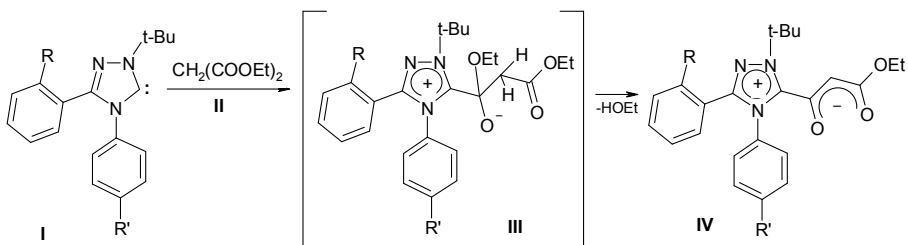
через спіросполуки **VIII**, що зазнають 1,5-сигматропне перегрупування в піразолобензотіазини **IX** ($R = CF_3$).



Карбенова версія конденсації Кляйзена. Класична реакція Кляйзена, одна з ряду альдольних конденсацій, здійснюється між двома молекулами естерів (одна з яких виступає метиленою (С-нуклеофільною) компонентою, а інша – карбонільною) під дією лужних агентів при нагріванні (звичайно $>100\text{ }^\circ\text{C}$) і завершується відщепленням алкогальної частини з утворенням кетоестерів



Її карбенова варіація приводить до одержання цвіттеріонних (мезойонних) сполук.

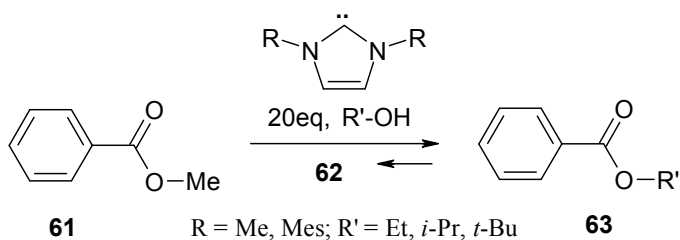


Вона вивчена на прикладі взаємодії 1-*трет*-бутил-3,4-дифеніл-1,2,4-триазол-5-іліденів **I** (що виступають в якості С-нуклеофільної компоненти) з малоновим естером **II** як карбонільною компонентою. Напочатку утворюється аддукт **III**, який зазнає деалкоголізацію з утворенням цвіттеріонної сполуки **IV**.

Реакція перебігає при нагріванні в толуені в умовах поступового видалення етанолу (наприклад, продувкою струмом азоту).

Реакції трансестерифікації. Це реакція переалкоксидування естерів, здійснюється при їх нагріванні в надлишку спирту в присутності лугів (KOH, NaOH, алкоголятів лужних металів), іноді кислот як каталізаторів. Набула промислового значення в виробництві деяких фармпрепаратів (наприклад анестетика прокаїну), але насамперед для одержання біопалив з рослинних олій.

Гетероциклічні карбени здатні ефективно каталізувати реакцію трансестерифікації:



Як показано американськими та українськими хіміками, ефективність карбенового каталізу в трансестерифікаціях зі застосуванням гетероциклічних карбенів ряду імідазолу й бензімідазолу набагато перевищує ефективність лужного каталізу й перебігає в лагідніших умовах. У лабораторному режимі з майже 90% виходом здійснені перетворення соняшникової олії в відповідні метилові естери (в основному лінолевої і олеїнової кислот), які становлять біопаливо.

Якщо ефективність каталізаторів оцінювати за показниками їх активності TON (число циклів каталітичного перетворення як відношення кількості молей продукту реакції на моль каталізатора) і продуктивності каталізатора TOF (число циклів каталітичного перетворення в одиницю часу, звичайно на годину), що часто приймається в літературі, то й метоксид натрію (TON = 7–17, TOF = 8–22 год⁻¹), і сильніші основи – амонієві й фосфонієві алкокси, генеровані з відповідних солей (показники TON 1150, 1575 і TOF = 288, 394 год⁻¹, відповідно), суттєво уступають гетероциклічним монокарбенам і полікарбенам, зокрема імідазольного й бензімідазольного рядів (TON 1600–2300 і TOF 400–

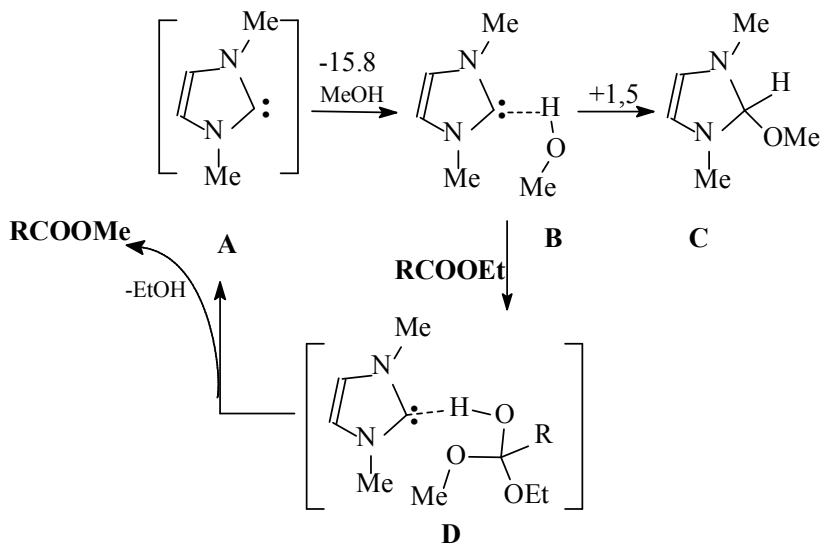
600), хоча карбени триазольного ряду помітно слабкіші за останні.

Механізм каталізу трансестерифікації карбенами достатньо ще не вивчений. Вони можуть діяти за механізмом нуклеофільного каталізу через перехідний тетраедричний комплекс $\text{Crb}^+(\text{RC-O}^-)\text{-OR}$ або ж за механізмом загального основного каталізу через утворення йонізованого Н-комплексу зі спиртом $\text{Crb}^+ \dots \text{H} \dots \text{OR}^-$ – для ряду імідазол-2-іліденів є дані про виділення й РСА таких стабільних Н-комплексів, хоча нема цілковитої впевненості, що такими вони перебувають і в розчинах.

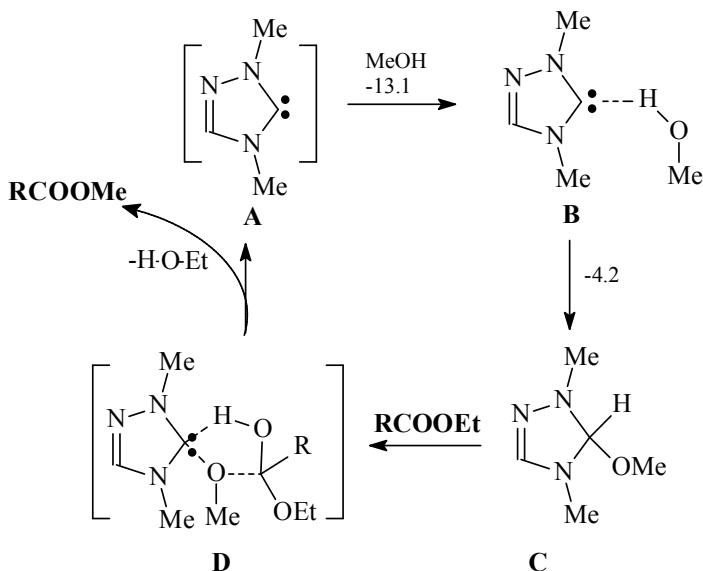
Карбенокаталізовані трансестерифікації чутливі до стеричних ефектів. Первинні спирти досить активні в реакції, тоді як вторинні пасивніші, а третинні діють лише дуже повільно. У першому випадку алкоксидний обмін тим успішніший, чим більша різниця в pK_a спиртів – заміщувального й відхідного.

Низька ефективність метоксиду натрію в реакції вказує на те, що роль карбенового каталізатора не зводиться до генерації алкоксид йонів, що діють на естер. Значне зростання ефективності гетероциклічних карбенових каталізаторів у порівнянні з онієвими вказує на важливу роль у каталізі карбенових центрів, які можуть виконувати функцію переносників протонів у формуванні проміжної моногідроксильованої форми ортоестеру **D**, що легко розпадається з утворенням метилового естеру кислоти й переважно етанолу, як менш дисоційованого ніж метанол. При тому

вивільнений карбен у клітці зв'язується з етанолом або метанолом, що знаходиться в великому надлишку, й включається в подальший каталітичний цикл. Залежно від природи гетероциклічного карбена, енергетично вигіднішим може виявлятися перенос протона через Н-зв'язаний карбено-спиртовий асоціат **B**, як у випадку імідазоліденів.



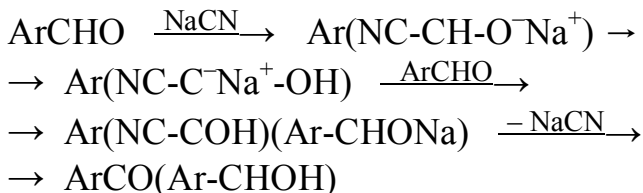
У випадку каталізу трансестерифікації триазоліденами енергетично вигідніший шлях може бути через азолін **C**:



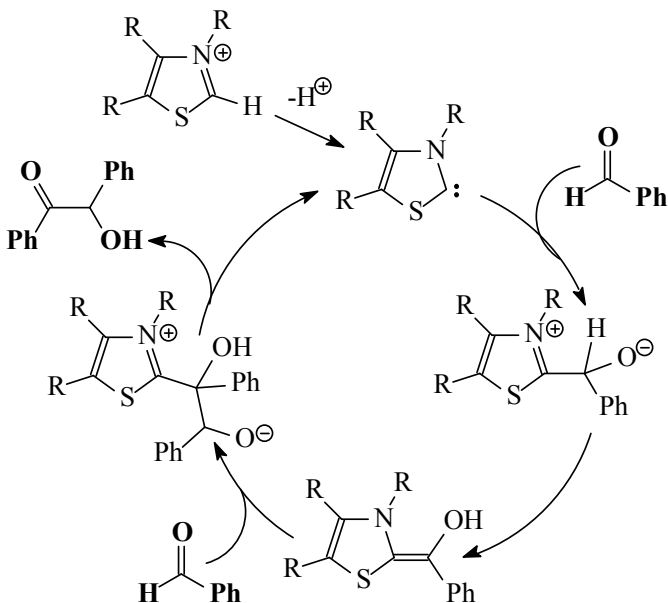
Аналогічно здійснюється карбеновий каталіз амідоутворення з естерів, при тому кількісно, оскільки реакція необоротна.

Бензоїнова конденсація. Карбени каталізують також інші реакції, зокрема бензоїнову конденсацію, внутрімолекулярні циклізації, наприклад, за участю СН-кислот і естерів, зазвичай каталізовані основами (типу реакції Дікмана, використовуваної у фармацевтичній хімії, зокрема в виробництві таких лікарських субстанцій як антиастматик і антиалерген азеластин, анестетик і протизапальний локсопрофен і ін.). Перші роботи Бреслау з карбенового каталізу бензоїнової конденсації солями тіазолію (у вигляді карбеноїдів) дали згодом потужний поштовх хімії гетероциклічних карбенів.

Ароматичні альдегіди при каталізі ціанід-йоном, завдяки виникненню активного інтермедіата ($\text{CN}(\text{ArC}^- \text{Na}^+ \text{-OH})$), зазнають димеризації з утворенням продуктів бензоїнової конденсації – α -гідроксикетонів:



Аналогічно ціанідам каталізують бензоїнову конденсацію карбени, як високоосновні реагенти. Каталітичний цикл карбенової бензоїнової конденсації за Бреслау виражається схемою:



Приєднуючись до альдегіду, карбени здатні генерувати, завдяки умполонгу (переполаризації альдегіду, внаслідок $1/C \rightarrow 2/O$ Н-зсуву) ацильований аніон-еквівалент (інтермедіат Бреслау $Crb^+(Ar-C^--OH)$), який взаємодіючи з другою молекулою альдегіду й далі звільняючи карбен, дає бензоїн. Як і в класичному варіанті, реакція рівноважна й, звісно, може бути оборотною.

У бензоїнових конденсаціях використовувалися індивідуальні карбени, а також карбеноїди (сполуки, що здатні реагувати як карбени, наприклад азолієві солі і зазвичай є попередниками в синтезі карбенів), які здатні генерувати карбени *in situ*. Виявлені теж внутрімолекулярні карбенові бензоїнові конденсації.

Карбенові каталізатори можуть бути хіральними, що дозволяють добитися високих значень енантіомерного надлишку бензоїнів (значення величини *ee* (enantiomeric excess) досягає 90–99%), особливо з 1,2,4-триазоліліденами, що є особливістю таких конденсацій у порівнянні з класичними. Досягнуті показники ефективності TON і TOF карбенових каталізаторів у бензоїнових конденсаціях коливаються в межах 10–120 і $<1-150 \text{ год}^{-1}$, для індивідуальних карбенів вони зазвичай перебувають у вищих межах.

14. З А Д А Ч І

До теми 2, 5, 6

1. Написати структурні формули:

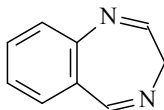
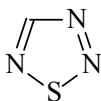
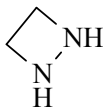
1,2,3-оксадіазолу;

6*H*-1,3,4-селенадіазину;

тетрагідрофурану;

1,4-діоксану.

2. Написати назви гетероциклів:



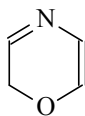
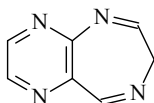
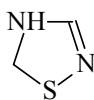
3. Написати структурні формули:

1,2,5-тіадіазолу;

2*H*-1,3,4-оксадіазину;

тетрагідрофурану.

4. Дати назву гетероциклам:

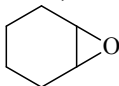


5. Написати структурні формули:

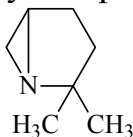
1*H*,4*H*-1,2,4-триазину; 1,4-дитіїну;

дітилового естеру 1,2-діазетин-1,2-дикарбонової кислоти (визначити, чи ароматичний цей гетероцикл).

6. Дати назву конденсованому гетероциклові та написати реакцію його перетворення в тіоаналог (по тричленному циклові), назвати цей тіоаналог:

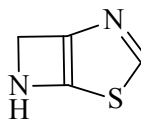
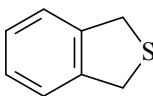
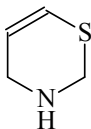


7. Дати назву гетероциклічній сполуці:



8. Написати формули: бензо[*b*]селенофену;
3*H*-піролу;
1,3-дитіану;
піроло[2,3-*d*]піримідину.

9. Дати назву гетероциклам:



10. Написати і пояснити докладно схеми синтезів оксетанів.

11. Які дві необхідні функції оснóвних добавок при циклізації 3-галогенпропантіолів в тіетани і 2-галогенетантіолів в тіїрани. Дати докладні пояснення.

12). Написати і пояснити докладно схему реакції утворення тіетану з 1,3-дигалогенпропанів і сульфїду натрію.

13. Що таке кумульовані зв'язки і яка їх електронна будова (зобразити схематично)? Навести приклад кумульованого вуглеводню. (див. Курс органічної хімії).

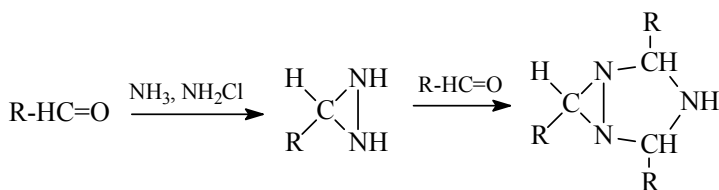
14. З якими ще іншими *CN*-кислотами, крім вказаних на схемі (див. с. 51) Ви могли би одержати похідні оксирану при дії цих *CN*-кислот на альдегіди. Напишіть і поясніть докладно схему реакції.

15. Написати схему реакції циклогексанону під дією метиламіну й гідроксиламіносульфо кислоти та назвати основний продукт реакції.

16). Написати докладно оборотну схему (механізм) реакції за Кальвенором взаємодії тіїрану з карбодіїмідом. Що при цьому повинно одержатися?

17. Котрі з малих гетероциклів могли би стати ароматичними й при яких умовах, а які ні, – дати докладні пояснення з написанням відповідних структурних формул. А антиароматичними могли би стати (теоретично)?

18. При одержанні діазиридинів за нижчеподаною схемою (реакцією альдегідів з хлораміном в присутності амоніяку) реакція не зупиняється на утворенні діазиридину, оскільки він далі реагує з альдегідом з утворенням конденсованого гетероцикла. Напишіть схему реакції на другій стадії (передбачуваний Вами механізм цієї стадії, себто т.зв. механізм у першому наближенні) та дайте назву утворюваної конденсованої гетероциклічної сполуки, якщо $R = \text{CH}_3$.



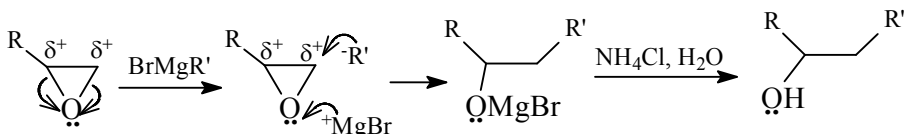
19. Азетидин добре одержується з триметиленхлорброміду та *n*-толуолсульфаміду, де стадія циклізації активується лужним середовищем. В чому полягає активація інтермедіату при циклізації? Поясніть, будь ласка, і напишіть у вигляді докладної схеми реакції.

20) Описати основні реакції чотиричленних гетероциклів зі збереженням кільця. Які фактори сприяють циклорозмиканню малих циклів, пояснити причини сприяння.

21. Пояснити чому карбоксильна група активується карбодіїмідом в нуклеофільних реакціях,

зокрема в синтезі пеніциліну, і виразити свою думку докладно у схемі реакції.

22. В реакції алкілювання/ арилювання оксиранів за Гриньяром–Барб'є на прикінцевій стадії гідролізу додають амоній хлорид.



Поясніть, з якою метою його додають, яких хімічних перетворень він зазнає в цих умовах, у вигляді якої сполуки відщеплюється залишок магній хлориду на останній стадії реакції, висловіть свої міркування у вигляді відповідних хімічних рівнянь цих перетворень.

23. Напишіть аналогічні до Задачі 22 реакції з іншими малими гетероциклами (на власний вибір).

24. Написати розгорнуті схеми реакції гідролізу β-лактонів:

- А) в сильнокислому середовищі;
- Б) та в нейтральному середовищі під дією міченої води H₂¹⁸O.

25. Написати схему реакції і назвати основний продукт взаємодії пікрил хлориду з азетидином.

26. Пояснити й виразити в схемі перебіг (можливий механізм) реакції рециклізації *N*-фенілтіокарбамоіл азетидину в 2-фенілімінотетрагідротіазин.

До теми 7

1. Написати і пояснити схему тримеризації піролу в кислому середовищі (за аналогією димеризації, див. с. 82). Що викликає тримеризацію, чому вона відбувається. Чому, на Вашу думку, електроноакцепторні замісники в пірольному кільці гальмують цей процес?

2. Написати і пояснити реакцію (можливий на Вашу думку механізм) бромовання бромом в НОАс 3-тіофенкарбонової кислоти (див. с. 86, 87).

3. Опишіть в структурному вигляді і поясніть реакцію металювання фуранів і тіофенів (див. с. 83, 84).

4. Піроли можна одержати за Паалем-Кнорром дією на кетони амоній карбонатом при нагріванні. Напишіть структурну формулу амоній карбонату і його перетворення в реакції, дайте пояснення. (див.с. 77, 78).

5. Представте й поясніть докладно можливий механізм алкілювання за Фріделем-Крафтсом тіофену (аналогія – алкілювання спиртами, с. 88, 89).

6. Написати повністю реакцію піролу з гідроксидом натрію (див. с. 81-84) і докладно пояснити її та будову продуктів реакції. Також з'ясувати, чим вони відрізняються від магнієвих аналогів?

7. Написати і пояснити реакцію (можливий на Вашу думку механізм) нітрування нітратною кислотою в оцтовому ангідриді 2-бромтіофену (див. с. 86, 92, 93).

8. Написати повністю схему реакції піролу з алкіл натрієм та калієм (див. с. 83-84) та будову продуктів реакції і докладно їх пояснити. Також з'ясувати, чим вони відрізняються від магнієвих аналогів?

9. Напишіть структуру σ -комплексів – інтермедіатів реакції ацилювання за Фріделем-Крафтсом фурану й тіофену та ацилювання піролу ацетангідридом і поясніть їх дальше перетворення (див. уважно с. 89–91).

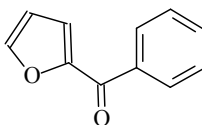
10. Написати і пояснити реакцію (можливий на Вашу думку механізм) нітрування нітратною кислотою в оцтовому ангідриді 3-бромтіофену (див. с. 86, 92, 93).

11. Напишіть структуру σ -комплексів – інтермедіатів реакції піролу з альдегідами й кетонами в присутності кислотного каталізатора (вибрати каталізатор) і поясніть їх дальше перетворення (див. уважно с. 91, 92).

12. Напишіть утворення діючої частинки $^+\text{SO}_3\text{H}$ при сульфуванні тіофену концентрованою сульфатною кислотою (див. с. 93).

13. Напишіть можливий механізм перетворення амонійної солі слизевої кислоти в пірол при нагріванні (див. с. 75, 77,78).

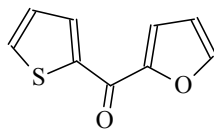
14. Напишіть і докладно поясніть механізм реакції нітрування фенілфуранілкетону ацетилнітратом (при -10°) (див. с. 92, 93).



15. Напишіть можливі таутомерні структури для 2,5-дигідроксифурану. Електрофільні чи нуклеофільні реакції будуть характерними для кожної з таутомерних структур? (див. с. 85, 86)

16. Написати схему реакції утворення основи Манніха з піролу (див. с. 94).

17. Напишіть і докладно поясніть механізм реакції нітрування тієнілфуранілкетону ацетилнітратом (при -10°) (див. 86, 92, 93).



с.

18. Напишіть можливі таутомерні структури для 2,5-дигідроксипіролу. Електрофільні чи нуклеофільні реакції будуть характерними для кожної з таутомерних структур? (див. с. 85, 86)

19. Написати повну схему реакції піролу з амідом натрію (див. с. 83, 84) і докладно пояснити її та будову продуктів реакції. Також з'ясувати, чим вони відрізняються від магнієвих аналогів?

20. Напишіть можливі таутомерні структури для 2,5-діамінопіролу. Електрофільні чи нуклеофільні реакції будуть характерними для кожної з таутомерних структур? (див. с. 85, 86)

21. Написати і пояснити реакцію (можливий на Вашу думку механізм) нітрування ацетилнітратом 3-фуранальдегіду (див. с. 86, 92, 93).

До теми 8

1. Пояснити на структурних формулах, чому 1,3,4-оксадіазоли, тетразоли й імідазоли є ароматичними системами, які властивості атомів нітрогенів у цих циклах.

2. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм циклізації *N*-ацильованих семикарбазидів



у лужному середовищі в 1,2,4-триазол-3-они (див. с. 109, 110).

3. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм утворення піразолонів з естерів β -кетокислот ($\text{EtOOC-CH}_2\text{-RC=O}$), (див. с. 101–103),

4. На структурній формулі пояснити утворення ароматичної замкненої π -електронної системи в тетразолі, виділити піридинові і пірольний атоми нітрогену, з'ясувати їх відмінності та хімічні особливості.

5. За допомогою структурних формул ізоксазолу, тіазолу, 1,2,3-оксадіазолу, піразолу пояснити, як утворюється їх ароматичні π -електронні системи, чим відрізняються атоми нітрогену в піразолі, чи однакові за електронною природою атоми нітрогену в 1,2,3-оксадіазолі.

6. Подібно до ацетиленів, олефіни, активовані електроноакцепторними замісниками, з азидами дають гідровані аналоги 1,2,3-триазолів – 1,2,3-триазоліни. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм реакції (див. с. 107).

7. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм циклізації тіосемикарбазидів $\{\text{RC(=O-NHNH-C(=S)NH}_2\}$ у луж-

ному середовищі в 1,2,4-триазол-3-тіони (див. с. 109, 110).

8. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм утворення ізоксазолонів з естерів β -кетокислот
($\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{RC}=\text{O}$), (див. с. 101– 103),

9. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм циклізації ацильованих аміногуанідинів
{ $\text{RC}(=\text{O})-\text{NHNH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ }
у лужному середовищі в 1,2,4-триазол-3-іміні
(див. с. 107).

10. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм утворення імідазолу при взаємодії α -дикетонів з амоніаком і формальдегідом, виходячи зі загальної схеми на с. 105.

11. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм утворення ізоксазолу з 2,4-пентандіону та гідроксиламіну (див. с. 101, 102).

12. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм циклізації в кислому середовищі *N*-ацильованих семикарбазидів у 2-аміно-1,3,4-оксадіазоли (див. с. 109, 110).

13. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм циклізації в кислому середовищі тіосемикарбазидів в 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли (див. с. 109–111).

14. Написати (у виді схеми) і докладно пояснити можливий, на Вашу думку, механізм утворення піразолів з етерів енолів $\{RC(OEt)=CH-RC=O\}$ (див. с. 101, 102).

До теми 9

1. Одержати 2,6-дифенілпіридин за Ганчем, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції.

2. Одержати за схемою на с. 103 1,4-диметил-2,6-дифенілпіразиній диборофлуорид, написати й докладно пояснити реакцію (див. с. 130, 135).

3. Одержати 2-амінопіколін, написати й докладно охарактеризувати реакцію (див. с. 140).

4. Одержати 2,6-диметил-4-фенілпіридин за Ганчем, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції.

5. Одержати піридазинієву сіль з 2,4-дифенілбутен-1,4-діону та метилгідазину, назвати цю

сіть, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 129).

6. Одержати 3,5,6-триметил-1,2,4-триазин, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 131).

7. Одержати 2,6-диметил-4-фенілпіримідин, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 129, 130).

8. Одержати 3,6-дибензил-сим-тетразин із відповідного тіоаміду ($R-C(=S)NH_2$) та гідразину, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 132, 133).

9. Одержати 2-пропіл-6-фенілпіримідин, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 129, 130).

10. Одержати 6-фенілпіримідин-2-он, написати й пояснити можливий механізм реакції (див. с. 129, 130).

11. Одержати 6-фенілпіримідин-2-тіон, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 129, 130).

12. Одержати цетилпіридиній хлорид, написати й докладно охарактеризувати реакцію (див. с. 135).

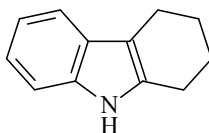
13. Одержати 3,6-дибутил-*сим*-тетразин із відповідного гідрохлориду іміноєтеру ($R-C(=NH)OAlk$) та гідразину, написати й докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 132, 133).

14. Одержати 2,5-дифеніл піразин, написати й пояснити можливий механізм реакції (див. с. 130, 131).

До теми 10 і 12

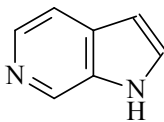
1. Одержати 2,5-дифенілтіопірилії перхлорат, написати й пояснити можливий механізм утворення (див. с. 145).

2. Одержати за реакцією **Фішера** тетрагідрокарбазол і пояснити хімізм реакції (див. с. 169).

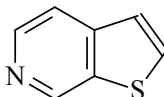


3. За реакцією **Філіпса-Ладенбурга** одержати бензімідазолон і написати і докладно пояснити можливий механізм реакції (див. с. 169).

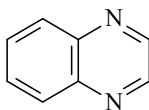
4. Синтезувати за **Померанцем-Фрічем** піроло[2,3-с]піридин, написати схему реакції і пояснити її хімізм (див. с. 171).



5. Синтезувати за *Померанцем-Фрічем* тієно[2,3-с]піридин, написати схему реакції і пояснити її хімізм (див. с. 171).

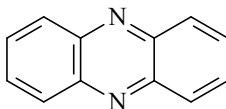


6. Синтезувати хіноксалін за *Ісеєм (Isay)* (див. с. 172). Написати й докладно пояснити можливий механізм реакції.



Хіноксалін

7. Синтезувати феназин за *Ісеєм (Isay)* (див. с. 172). Написати й докладно пояснити можливий механізм реакції.



феназин

БІБЛІОГРАФІЧНИЙ СПИСОК

1. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів. – Донецьк: "Норд комп'ютер", 2004. – 551 с. (*Електронна версія книжки в Інтернеті*)
2. Опейда Й., Швайка О. Глосарій термінів з хімії. – Донецьк: Видавництво "Вебер", Донецька філія, 2008. – 738с. (*Електронна версія книжки в ДонНУ*)
3. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. – Москва: Высшая школа, 1978. – 559 с.
4. Ли Дж. Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. – Москва: Бином, 2009. – 456 с.
5. Черних В. П., Зіменковський Б. С., Гриценко І. С. Органічна хімія. – Харків: Вид. НФАУ "Оригінал", 2008. – 751 с.
6. Катрицкий А., Лаговская Дж. Химия гетероциклических соединений.. – Москва: Изд. иностр.лит., 1963. – 288 с.
7. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. – Москва: Изд. "Мир", 1971. – 352 с.
8. Розанцев Є.Г., Шолле В.Д. Органическая химия свободных радикалов.– Москва:"Химия", 1979. – 344 с.
9. Короткіх М.І., Швайка О.П. Карбеновий та карбенокомплексний каталіз органічних реакцій.–Донецьк: ДонНУ. – 2013. – 372 с. (*Електронна версія книжки в ДонНУ*)
10. Larock R. C. Comprehensive Organic Transformation. A Guide to Functional Group Preparation, 2 Ed. – New-York: Wiley-VCH, 1999. – 2583 p.
11. Ковтуненко В. Загальна стереохімія. – Київ: ЗАТ"Невтес", 2001. – 340 с.
12. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений.. – Москва: Изд. "Мир", 1996. – 464 с.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

в т.ч. – в тому числі

год. – година

див. – дивитись

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

н (після цифри) – нормальний

ПМР – протонний магнітний резонанс

пр. – приклад, приміром (залежно від контексту)

РНК – рибонуклеїнова кислота

с. – сторінка

тб. – тобто

т.зв. – так званий

т.пл. – температура плавлення

т.кип. – температура кипіння

УФ – ультрафіолет/овий

ХГС – журнал "Химия гетероциклических соединений"

A – (acid) кислота

Ac – ацил

Alk – алкіл

Ar – арил

B – (base) основа

BH⁺ – спряжена кислота

Crb – карбен

Ct – каталізатор

ee – (enantiomeric excess) енантіомерний надлишок

Ht – гетерил

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

M – метал

Me – метил

pK_a – від'ємний логарифм константи асоціації

TOF – turnover frequency [hr⁻¹], характеризує продуктивність каталізатора

TON – turnover number, характеризує активність каталізатора

T – температура (під дією температури)

– синтез 136, 137 – синтез 137

Предметний ПОКАЗЧИК

азепіни 153

– будова 154, 166

– валентна ізомеризація 167

– конформації 166, 167

– прототаутомерні форми 158

– реакції циклоприсєднання 168, 169

– синтез 158-166

азетидини 64, 76

– азитидинієві солі 70, 71

– розщєплення за Гофманом 76

– реакції рециклізації 76

– ацилювання 71

– властивості 70, 71, 76

– нітרוзування 71

– реакції рециклізації 76, 77

– синтез 66-69

азини 130

– N-алкілювання 141

– галогенування 143

– двозарядні цикли 140, 141

– C-електрофільні реакції 142, 143

– комплексоутворення 141

– основність 139, 140

– N-алкілювання 141

– галогенування 143

– двозарядні цикли 140, 141

– C-електрофільні реакції 142, 143

– комплексоутворення 141

– основність 139, 140

азиридини (етиленіміни) 50, 55, 56,
60, 62

– синтез 55, 56

– властивості 60, 62

азиридини 50

– синтез 55

– властивості 60, 61

азирини (етиленіміни) 50

азоли 102–126

– алкілювання / ацилювання 123

– альдольні конденсації 124, 125

– галогенування 125, 126

– дія нуклеофілів 127, 128

– C-електрофільні реакції 125

– N-електрофільні реакції 121–123

– NH-кислотність 120, 121

– нітרוзування 124

– синтез 105

акридили 190

алкілювання 75

анєлювання кілець 33

ароматичні аніони 27

ароматичні катіони 27

ароматичні радикали 27

ароматичність циклів 27

атом нітрогену в циклах 104

– пірольний 104, 105

– піридиновим 104, 105

атропоізомерія 30

Баєрівські напруги 26

бананові зв'язки 26, 51

1,2,4-бензотриазиніли 190

бєтаїни 36

бірадикал Чічібабина 40

бірадикальний стан 40

біфільний центр 44

боразоли (боразини) 6

валентна ізомеризація 162, 164

великі цикли 25

вердазильні радикали 40

гєлицєнова спіральність 31

гєтарилкатіонієдні солі 185, 187

– константи дисоціації 185, 186

- реакції рециклізації 189
- синтез 187, 188
- циклоперетворення 188
- гетероциклічні солі 185–189
- гетероциклічні сполуки 24
- гетероциклофани 32
- гідразидили 190
- вердазили 190
- гідразили 190
- гомоциклічні сполуки 24
- гомоцикли 24
- двогетероатомні 3-членні
 - гетероцикли 51, 56–58, 62
- діазепіни 153
- валентна таутомерія 172
- ізомери місця 169
- прототропні таутомери 169
- реакції рециклізації 172, 173
- синтез 170, 171
- діазетидини 64
- діазини 130
- діазиридини 51, 56, 57
- синтез 56, 57
- властивості 53
- діазирини (циклодіазометани) 51, 58
- діазирини 51
- електроциклічні реакції 39
- електроциклічні реакції 45, 47
- енергія напруження цикла 51
- енергія напруження цикла 51
- ізоксазол 103
- синтез 106, 107
- ізотіазол 103
- імідазол 102
- *N*-імідазолієві солі 121
- *S*-металювання 127
- синтез 108–110
- *S*-сульфування 126
- S*-нітрування 126
- імідазили (imidazyls) 190
- імідазоліли 190
- інверсія цикла 52
- інверсія цикла 52
- карбени 201
- будова 201
- Ардуенго 202
- Бреслау 202
- Ендерса 202
- ІнФОВ НАНУ 202
- генерування 162
- реакції вклинення 205
- синглетні 205
- синтез 202, 203
- транскарбенування 205, 206
- триплетні 204, 205
- карбеновий стан молекули 40
- карбенові версії класичних реакцій 207–215
- реакції Боджера 207, 208
- конденсації Кляйзена 208, 209
- трансестерифікації 209–213
- бензоїнової конденсації 213–215
- 9-карбазили 190
- карбоцикли 24
- каркасні системи 33
- катенани 34
- катіоніодний стан
 - в гетероциклах 72
- комплекси Мейзенгаймера
 - (σ -комплекси) 35
- комплексування з HgCl_2 70
- конденсовані (анельовані) цикли 26
- конформаційні явища в циклах 29
- крауни 31
- криптанди 31
- β -лактами (2-оксоазетидини) 68

- β -лактони 74
- дія нуклеофілів 74
- гідроліз 75
- макроцикли 25
- макроцикли 31
- малі цикли 25
- манкудні кільцеві системи 32
- мезойонні сполуки 35, 36
- моноцикли 26
- нанотрубки 33
- неорганічні гетероциклічні сполуки 24
- неорганічні гомоцикли 24
- нітрени 159
- генерування синглетних 159, 161
- номенклатура гетероциклічних сполук 14
- гетероцикли 14
- гетероциклічні радикали 23
- головна група 22
- головний цикл 22
- екстра-атом гідрогену 18
- карбенові цикли 23
- катіони солей ар-гетероциклів 20
- конденсовані гетероцикли 19, 20
- локант 21
- малі гетероцикли 15
- насиченість/ненасиченість
- середні гетероцикли 16
- функціональна група(функція) 22
- 3-членні цикли 15
- 4-членні цикли 15
- 5-членні цикли 16
- 6-членні цикли 16
- 7-членні цикли 17
- нуклеофільність гетероциклічних сполук 28
- 1,2,3-оксадіазол 103
- 1,2,5-оксадіазол (фуразан) 103
 - синтез 117
- 1,3,4-оксадіазол 103
 - синтез 115
- оксазепіни 156
- оксазиридины (оксазираны) 51, 57, 60, 61
 - реакції 60, 61
 - синтез 57
- оксазиридины 51
- оксазол 102
 - синтез 108, 109
- оксепіни 153, 173
 - будова 154
- валентна ізомерія/таутомерія 155, 167, 175
 - конформації 175
 - перегрупування 176
 - синтез 174, 175
 - циклоприєднання 176
- оксетани (триметиленоксиди) 64, 72-75
 - аміноліз 74
 - ацилювання 73
 - взаємодія з реактивами Гриньяра 74
 - властивості 72–75
- гідроліз 72
- нуклеофільні реакції 72
- реакція з тіолами 73
- реакція Фріделя-Крафтса 73
- синтез 65, 66
- оксираны (етиленоксиди, диметиленоксиди, епоксиди, епоксисполуки) 52-54, 59, 60
 - властивості 59, 60
 - синтез 52-54
- оксирени 50

- органічні гетероциклічні
 сполуки 24 – взаємодія з лужними металами 86, 87
- основа Трегера 29 – з металорганічними сполуками 86, 87
- основність гетероциклічних сполук 28 – реакція з реактивом Ерліха 95
- перегрупування Альберті-Боултона-Катрицького 38 – синтез 81-84
- перегрупування Дімрота 41, 42, 146, 147 – за Кнорром 82
- за Ганчем 82, 83
- синтез Пааля-Кнорра 79
- перидициклічні реакції 32, 45 піроліли (піррили, pyrrolis) 190
- перидициклічні реакції 39 правила Болдуїна 45
- піразин 130 правила збереження орбітальної симетрії Гофмана – Вудворда 45
- синтез 136 піразол 103
- синтез 106 пірани 149
- піраніли (пірили, pyruls) 190 правило Бредта 26
- піридазин 130 гетероатоом 71
- синтез 134, 135 – алкілювання 92
- піридили 190 – алкілювання 92
- піридини 130 – ароматичність 85
- *C-алкілювання* 145 – ацилювання 94
- *C-арилування* 145, 146 – ацилювання 94
- гідроксилювання 145 – нітрування 96, 97
- нуклеофільні реакції 144, 145 – орієнтація в електрофільних реакціях 90, 91
- оксидація 144 – реакції з альдегідами й кетонами 95, 96
- псевдооснови 145 – реакції з альдегідами й кетонами 95, 96
- реакція типу Манніха 143 – сульфування 97, 98
- синтез 132–134 – таутомерія 88, 89
- пірилієві солі 149–152 радикальний стан 40
- синтез 151 реагент Меервайна 140
- рециклізації 152 реакції з карбенами 99, 100
- піримідин 130 реакції рециклізації 37, 38, 62, 63, 170, 189
- синтез 135, 136 піроли 77
- алкілювання 93, 94 реакція Боджера 164
- взаємодія з кислотами й лугами 85, 86 реакція вклинення (insertion) карбенів 53-55

- реакція Габрієля-Марквальда 55
реакція Дарзенса 52, 53
реакція Дільса-Альдера 45, 47, 98, 176
реакція Кальвенора 54
реакція Манніха 98, 143
реакція Прелога 40
реакція Реймера-Тімана 100
реакція Філіпса-Ладенбурга 178
реакція Фішера 177
реакція Фріделя-Крафтса 92, 123, 142
– алкілювання 92, 142
– ацилювання 94
реакція Чичибабіна 41, 146
регіоселективність 45
ретросинтез 48
рециклізаційні перегрупування 62, 63
рівноваги крісло-твіст-човник у 6-членних циклах 29
розбіркова схема (disconnection scheme) 48, 49
ротаксани 34
селенетани 64
селенирани 50
сендвічеві сполуки 31
середні цикли 25
синтез хіназолінів за Бішлером 181
синтез амінокислот за Габрієлем-Манске 11
синтез бензотіазолів за Гугенсгофером 178
синтез ізохінолінів за Померанцем-Фрічем 179
синтез птеридинів за Ісеєм (Isay) 181
синтез тетрагідроізохінолінів за Пікте-Шпенглером 180
синтез хінолінів за Скраупом 180
синтез цинолінів за Борше-Кельшом 181
синтони 49
скелетні зв'язки 48
складена конформація в 4-членних циклах 29
спіросполуки 33
сполуки з топологічним зв'язком 34
стабільні гетерильні радикали 190
– гідрування 197
– диспропорціонування 199, 200
– оксидація 198, 199
– протонування 199
– реакції з переносом електрона 198, 199
– рекомбінації 196, 197
– синтез 191, 192–195
1,2,4,5-тетразини (сим-тетразини) 138
– синтез 138
тетразоли 103
– синтез 117, 118
тетразоліли 190
1,2,3-тіадіазоли 103
1,2,4-тіадіазоли 103
– синтез 116
1,3,4-тіадіазоли 103
– синтез 114
тіазепіни 156
тіазоли 102
– синтез 108
тіапіраніли 190
тіетани (триметиленсульфіди) 64,
– властивості 75

- оксидація в сульфони 70
- синтез 66
- тієпіни 153
- тіїрани (етиленсульфіди) 50, 54, 55
- тіопірани 149
- тіофени 77
 - алкілювання 92, 93
 - ацилювання 94
 - нітрування 97
 - синтез 80, 81
 - сульфування 97
 - хлоралкілювання 96
- топологічний зв'язок 34
- трансanelярні ефекти 26
- трансanelярні напруги 26
- трансanelярні реакції 40
- триазепіни 156
- 1,2,3-триазини (*віц*-триазини) 131
- 1,2,4-триазини (*асим*-триазини) 131
- 1,3,5-триазини (*сим*-триазини) 131
- 1,2,3-триазоли 103
 - синтез 111
- 1,2,4-триазоли 103
 - синтез 113, 114
- тривимірні циклічні системи, 26
- тричленні гетероциклічні сполуки 50–63
 - будова 51, 52
 - властивості 58-63
- феноазиніли 190
- фенооксазиніли 190
- фенотіазиніли 190
- фосфазени 6
- фосфирани 50
- фулерени 33
- фурани 77
 - за Фейстом 83
 - нітрування 96
- реакція Фріделя-Крафтса 92
- синтез 79, 80
- хелатна (клевашньова) атака 44
- хлорування 75
- карбеновий стан 28
- циклічний стан хімічної речовини 24
 - циклодекстрини 32
 - циклоізомеризація (цикломеризація) 37
 - циклоізомерія 30
 - цикло-ланцюгова таутомерія 37
 - циклоперетворення 36
 - циклотворення 43
 - циклотворні компоненти. 43
 - чотиричленні гетероцикли 64-76
 - нулеофільні реакції 71
 - катіоноідний стан 72
 - синтез 65–69
 - хімічні властивості 70–76

ЗМІСТ

Передмова	4
1. Вступ	6
2. Номенклатура гетероциклічних сполук	14
3. Циклічний стан хімічної речовини й особливості гетероциклічних систем	24
4. Утворення циклічних структур	43
5. Тричленні гетероцикли	50
5.1. <i>Основні класи сполук з тричленними гетероциклами</i>	50
5.2. <i>Про будову тричленних гетероциклів</i>	51
5.3. <i>Синтез тричленних гетероциклів</i>	52
5.4. <i>Хімічні властивості тричленних гетероциклічних сполук.</i>	58
6. Чотиричленні гетероцикли	64
6.1. <i>Синтез чотиричленних гетероциклічних сполук</i>	65
6.2. <i>Хімічні властивості чотиричленних гетероциклічних сполук</i>	70
7. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом	77
7.1. <i>Синтез п'ятичленних гетероциклів</i>	79
7.2. <i>Хімічні властивості п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом</i>	84
8. Азоли	102
8.1. <i>Синтез азолів</i>	105
8.1.1. <i>Синтези азолів з двома гетероатомами</i>	106
8.1.2. <i>Синтези азолів з трьома гетероатомами</i>	110
8.1.3. <i>Синтези азолів з чотирма гетероатомами</i>	117
8.1.4. <i>Хімічні властивості азолів</i>	119

9. Азини	130
9.1. Синтез азинів	132
9.2. Хімічні властивості азинів	138
10. Пірани та пірилієві солі	149
11. Семичленні гетероциклічні сполуки	153
11.1. Азепіни	158
11.1.1. Синтез азепаінів	158
11.1.2. Хімічні властивості азепаінів	166
11.2. Діазепіни	169
11.2.1. Синтез діазепінів	170
11.2.1. Хімічні властивості діазепінів	171
11.3. Оксепіни	173
11.3.1. Синтез оксепінів	174
11.3.2. Хімічні властивості оксепінів	175
12. Конденсовані гетероцикли	177
13. Особливі стани гетероциклічних сполук	182
13.1. Йонні гетероциклічні сполуки	185
13.2. Радикальні гетероциклічні сполуки	190
13.2.1. Синтез вільних гетерилрадикалів	191
13.2.2. Хімічні властивості гетерилрадикалів	195
13.3. Карбенові гетероциклічні сполуки	201
13.3.1. Синтез стабільних гетерилкарбенів	202
13.3.2. Хімічні властивості карбенів	203
14. З а д а ч і	216
Бібліографічний список	231
Список скорочень	232
Предметний показчик	233
Зміст	239

З м і с т

Навчальне видання

**Швайка Олесь Павлович,
Короткіх Микола Іванович**

ОСНОВИ ХІМІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Підручник