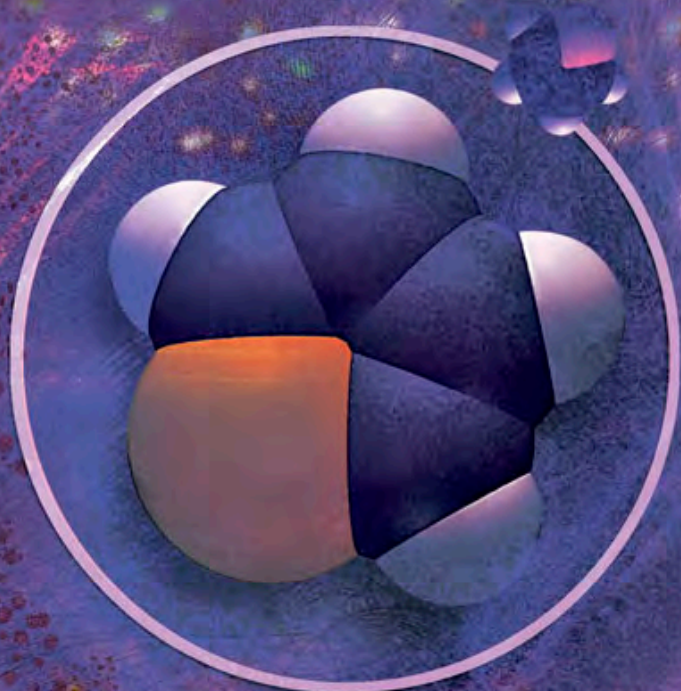


УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

М. А. Юровская

# ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ



ИЗДАТЕЛЬСТВО

**БИНОМ**

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

М. А. Юровская

**ХИМИЯ**  
**АРОМАТИЧЕСКИХ**  
**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ**  
**СОЕДИНЕНИЙ**



Москва  
БИНОМ. Лаборатория знаний

УДК 547  
ББК 24.236я73  
Ю78

*Серия основана в 2009 г.*

**Юровская М. А.**

**Ю78** Химия ароматических гетероциклических соединений / М. А. Юровская. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 208 с. : ил. — (Учебник для высшей школы).

ISBN 978-5-9963-0537-7

В учебном пособии, написанном профессором химического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, приведены сведения о методах получения и химических свойствах основных классов ароматических гетероциклических соединений. Рассмотрены классические и специальные методы, которые включают последние достижения в области металлокомплексного катализа, реакций циклоприсоединения, фотохимических, многокомпонентных и каскадных процессов и др.

Для студентов и преподавателей химических специальностей.

УДК 547  
ББК 24.236я73

---

*Учебное издание*

Серия: «Учебник для высшей школы»

**Юровская Марина Абрамовна**

## **ХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Научный редактор канд. хим. наук *Т. И. Почкаева*

Ведущий редактор *Л. Н. Коробкова*

Художник *Н. А. Новак*

Технический редактор *Е. В. Денюкова*. Корректор *Е. Н. Клитина*

Компьютерная верстка: *В. А. Носенко*

Подписано в печать 09.09.14. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 16,9. Тираж 500 экз. Заказ

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272, e-mail: binom@Lbz.ru, <http://www.Lbz.ru>

---

# Содержание

<b>Предисловие</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом</b> .....	<b>5</b>
1.1. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом .....	6
1.1.1. Общие методы синтеза с образованием связи C–X .....	7
1.1.2. Специфические методы синтеза с образованием связи C–X. ....	10
1.1.3. Синтезы с образованием связи C <sub>(3)</sub> –C <sub>(4)</sub> .....	17
1.1.4. Образование связи C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> .....	25
1.1.5. Образование связей C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> и C <sub>(4)</sub> –C <sub>(5)</sub> .....	27
1.2. Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом .....	29
1.2.1. Химические свойства пирролов .....	29
1.2.2. Химические свойства фуранов .....	33
1.2.3. Химические свойства тиафенов .....	36
Литература .....	38
<b>2. Конденсированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом</b> .....	<b>40</b>
2.1. Индолы .....	40
2.1.1. Синтезы индолов .....	40
2.1.1.1. Аннелирование пиррольного кольца. ....	40
2.1.1.1.1. Образование связи C <sub>(2)</sub> –N .....	40
2.1.1.1.2. Образование связи C <sub>(3)</sub> –C <sub>(3a)</sub> .....	50
2.1.1.1.3. Образование связи C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> .....	63
2.1.1.1.4. Образование связи C <sub>(7a)</sub> –N .....	68
2.1.1.1.5. Образование связей C <sub>(3)</sub> –C <sub>(3a)</sub> и C <sub>(2)</sub> –N .....	70
2.1.1.2. Аннелирование бензольного кольца к пиррольному ....	70
2.1.1.3. Одновременное образование бензольного и пиррольного колец .....	77
2.1.2. Химические свойства индолов .....	81
2.2. Бензофураны и бензотиафены .....	85
2.2.1. Общие методы синтеза. ....	85
2.2.1.1. Образование связи C <sub>(3)</sub> –C <sub>(3a)</sub> .....	85
2.2.1.2. Образование связи C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> .....	85
2.2.2. Специфические методы синтеза .....	86
2.3. Изоиндолы. ....	87
2.3.1. Построение пиррольного кольца. ....	87

2.3.1.1. Образование связи C–N	87
2.3.1.2. Образование связи $C_{(1)}-C_{(1a)}$	88
2.3.1.3. Образование связей $C_{(1)}-C_{(1a)}$ и $C_{(3)}-C_{(3a)}$	89
2.3.2. Построение бензольного кольца	90
2.4. Индолизины	90
2.4.1. Образование связи $C_{(1)}-C_{(2)}$	91
2.4.2. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	93
2.4.3. Конкурентное образование связей $C_{(1)}-C_{(2)}$ или $C_{(2)}-C_{(3)}$ при обработке солей N-β-оксоалкил-2-алкилпиридиния ангидридами кислот в присутствии оснований	94
2.4.4. Образование связи $C_{(3)}-N$	95
2.4.5. Образование связи $C_{(1)}-C_{(8a)}$	97
2.4.6. Образование связей $C_{(1)}-C_{(8a)}$ и $C_{(2)}-C_{(3)}$	97
2.5. Химические свойства конденсированных пятичленных гетероциклов	98
2.5.1. Химические свойства бензофуранов	98
2.5.2. Химические свойства бензотиофенов	99
2.5.3. Химические свойства изоиндолов	101
2.5.4. Химические свойства индолизинов	101
Литература	102
<b>3. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами</b>	<b>105</b>
3.1. 1,2-Азолы	105
3.1.1. Образование связей $C_{(3)}-N$ и $X-C_{(5)}$	105
3.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(5)}-X$	108
3.1.3. Образование связи N–X	110
3.1.4. Рециклизации других гетероциклов	112
3.1.5. Образование связей C–N или C–X	113
3.2. 1,3-Азолы	116
3.2.1. Методы синтеза	116
3.2.1.1. Образование связей C–N и C–X	116
3.2.1.2. Синтез 1,3-азолов из фрагментов $C_{(4)}-C_{(5)}-N_{(1)}$ и $C_{(2)}-N$	117
3.2.1.3. Образование связи $C_{(4)}-N$	119
3.3. Химические свойства азолов	120
3.3.1. Химические свойства 1,2-азолов	120
3.3.2. Химические свойства 1,3-азолов	122
Литература	126
<b>4. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом</b>	<b>128</b>
4.1. Пиридины	128
4.1.1. Методы синтеза	128
4.1.1.1. Образование связи C–N	128
4.1.1.2. Образование связи $C_{(2)}-C_{(3)}$	133
4.1.1.3. Образование связи $C_{(3)}-C_{(4)}$	135

4.1.1.4. Одновременное образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(3)}-C_{(4)}$ .....	139
4.1.1.5. Одновременное образование связей $C_{(2)}-C_{(3)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$ .....	140
4.1.1.6. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ + $C_{(4)}-C_{(5)}$ + C-N .....	142
4.1.2. Химические свойства пиридина .....	144
4.2. Азаиндолы .....	151
4.2.1. Синтезы азаиндолов .....	151
4.2.2. Химические свойства азаиндолов .....	153
4.3. Соли пирилия и пироны .....	155
4.3.1. Методы синтеза .....	156
4.3.1.1. Образование связи C-O .....	156
4.3.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C_{(4)}-C_{(5)}$ и C-O .....	156
4.3.1.3. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и C-O .....	159
4.3.1.4. Образование связей $C_{(4)}-C_{(5)}$ и C-O .....	159
Литература .....	160
<b>5. Конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом .....</b>	<b>162</b>
5.1. Хинолины .....	162
5.1.1. Методы синтеза .....	162
5.1.1.1. Образование связи N-C <sub>(2)</sub> .....	162
5.1.1.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ .....	163
5.1.1.3. Образование связей $C_{(4)}-C_{(4a)}$ .....	164
5.2. Изохинолины .....	169
5.2.1. Методы синтеза .....	170
5.2.1.1. Образование связей C-N .....	170
5.2.1.2. Образование связей $C_{(1)}-C_{(1a)}$ .....	170
5.2.1.3. Образование связей $C_{(4)}-C_{(4a)}$ .....	172
5.3. Химические свойства хинолинов и изохинолинов .....	174
Литература .....	178
<b>6. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами .....</b>	<b>180</b>
6.1. Пиримидины .....	180
6.1.1. Методы синтеза .....	180
6.1.2. Химические свойства производных пиримидина .....	185
6.2. Пиридазины .....	189
6.2.1. Методы синтеза .....	190
6.2.2. Химические свойства пиридазинов .....	193
6.3. Пиразины .....	195
6.3.1. Методы синтеза .....	195
6.3.2. Химические свойства пиразинов .....	197
6.4. Пурины .....	198
6.4.1. Методы синтеза .....	199
6.4.2. Химические свойства пуринов .....	201
Литература .....	204

## Предисловие

Химия гетероциклических соединений — очень важное направление органической химии. Достаточно сказать, что из широко применяемых лекарственных препаратов более 60% — гетероциклические соединения.

Наличие гетероатома в цикле приносит совершенно новые химические свойства и определяет специфику методов синтеза.

Многообразие гетероциклических соединений обусловлено возможностями вариаций:

- числа и природы гетероатомов в молекуле,
- размера цикла,
- степени ненасыщенности, которая определяет наличие или отсутствие ароматичности.

Поскольку краткое учебное пособие не может охватить все многообразие гетероциклических систем, ограничимся здесь рассмотрением только основных классов ароматических гетероциклов.

За основу классификации методов синтеза был выбран тип связи, образующейся при замыкании цикла. Такой подход теснее всего примыкает к современной ретросинтетической концепции, что должно способствовать умению студентов выбирать ациклические фрагменты, из которых может быть построен гетероцикл, необходимые функциональные группы, способные образовывать новую связь. Он также позволит студентам повторить общую органическую химию, специфику функциональных групп и типов химических превращений.

Следует отметить, что наряду с классическими методами синтеза гетероциклов в пособие включены последние достижения органической химии: реакции циклоприсоединения, фотохимические процессы, металлокомплексный катализ, современные рециклизации и трансформации. Химические свойства различных классов гетероциклических соединений рассмотрены хотя и кратко, но в том объеме, который необходим и достаточен для проведения синтеза общеизвестных лекарственных препаратов.

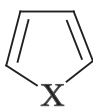
Настоящее издание создано на основе методических пособий в рамках общего курса органической химии и спецкурсов (Издательство МГУ, 1999, 2005 гг.). Материал был существенно расширен и дополнен, включены

некоторые новые сведения о методах синтеза и химических свойствах гетероциклических соединений.

Хочется пожелать студентам, изучающим органическую химию, и особенно тем, которые намерены связать свою профессию с этой наукой, успехов в расширении знаний.

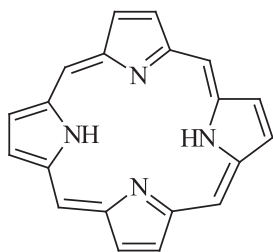


# 1 Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

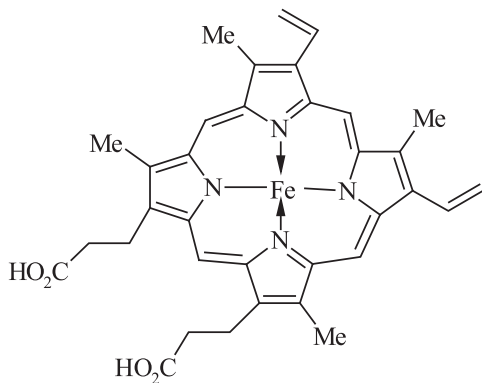


фуран ( $X = O$ ), пиррол ( $X = NH$ ) или тиофен ( $X = S$ )

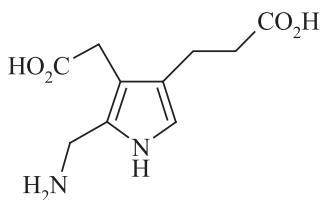
Производные пятичленных гетероциклов (особенно пиррола) входят в состав многих природных соединений, часто играющих ключевую роль в процессах жизнедеятельности:



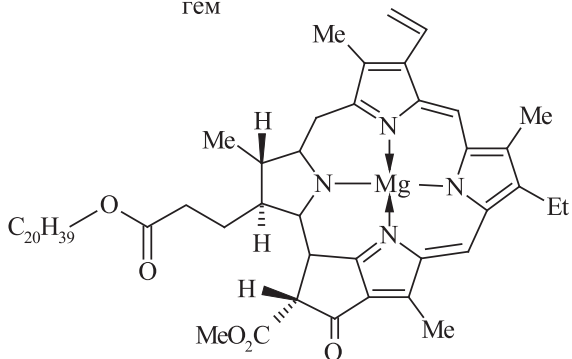
порфирин



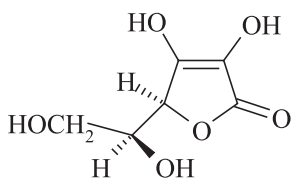
гем



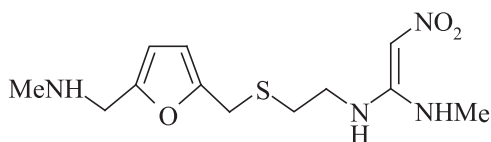
порфобилиноген



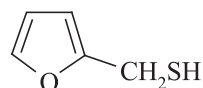
хлорофилл- $\alpha$



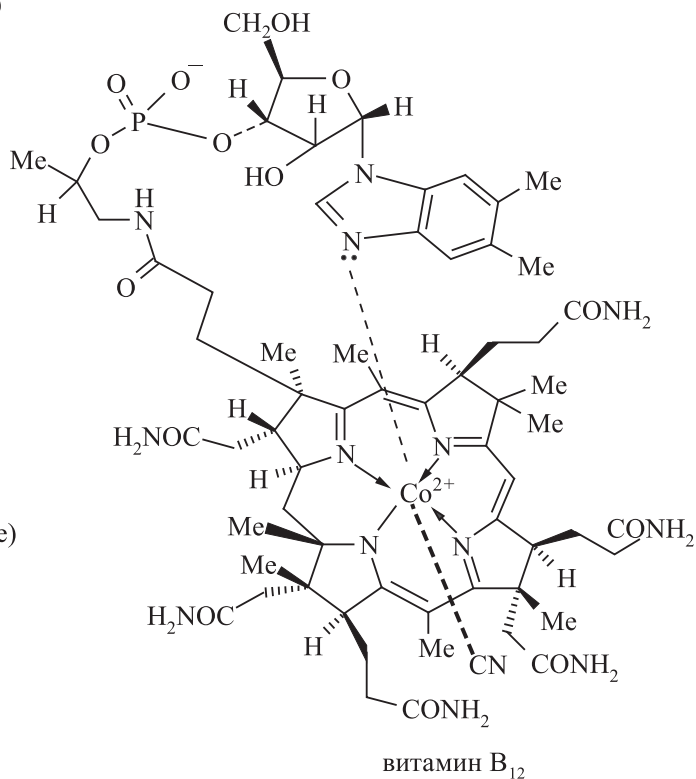
аскорбиновая кислота  
(витамин С)



ранитидин  
(лечение язвы желудка)



фурфурилтиол  
(запах жареного кофе)



витамин B<sub>12</sub>

## 1.1. Методы синтеза пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом

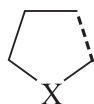
Типы образующихся связей:



C-X



C<sub>(3)</sub>-C<sub>(4)</sub>



C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>

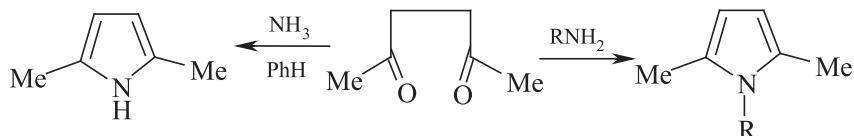


C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>+C<sub>(4)</sub>-C<sub>(5)</sub>

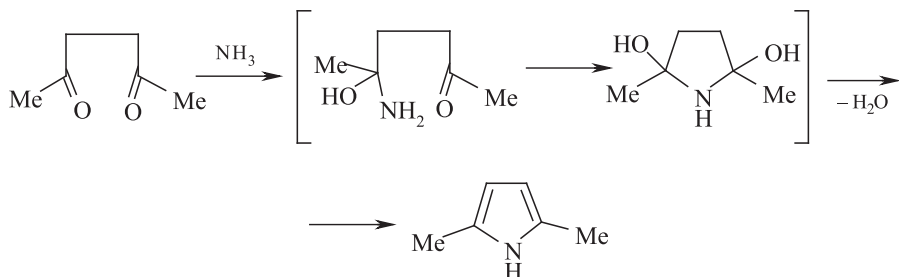
### 1.1.1. Общие методы синтеза с образованием связи C–X

#### Взаимодействие 1,4-дикарбонильных соединений с $\text{NH}_3$ , $\text{RNH}_2$ , $\text{H}_3\text{O}^+$ , $\text{P}_2\text{S}_5$ (синтез Паалы–Кнорра)

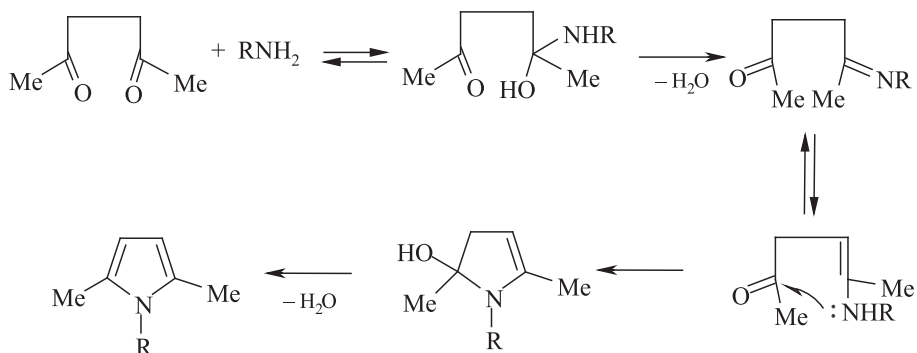
Использование в реакциях с 1,4-дикарбонильными соединениями аммиака или первичных аминов позволяет получать N-незамещенные или N-алкилпирролы с хорошими выходами.



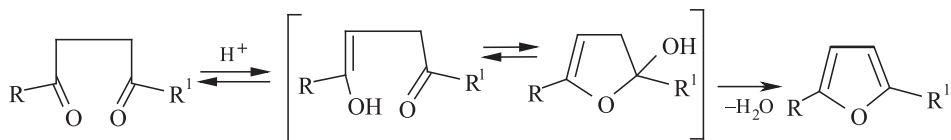
На основе общепринятых положений предполагалось, что реакция протекает по следующей схеме [1]:



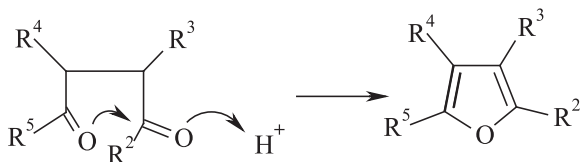
Однако по данным более поздних спектральных (в том числе ЯМР) и кинетических исследований реакций, в схему синтеза были внесены изменения [2]:



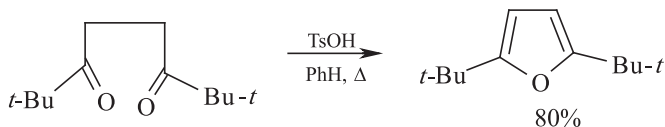
Аналогично из 1,4-дикарбонильных соединений в кислой среде происходит образование фуранов ( $\text{X}=\text{O}$ ):



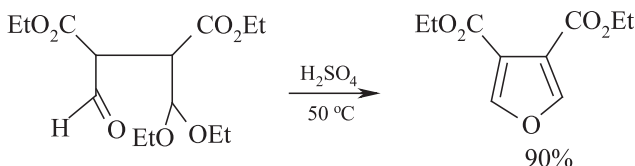
Наглядно роль кислотного катализа можно продемонстрировать следующей схемой:



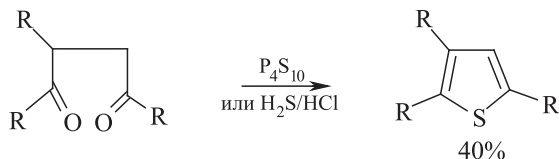
Ограничения метода связаны лишь с доступностью 1,4-дикарбонильных соединений. Если они доступны, циклоконденсация идет с очень высокими выходами, например [3]:



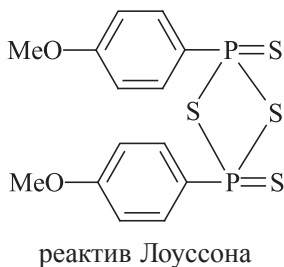
Очевидно, что использование 1,4-диальдегидов (или их скрытых форм, например ацеталей) дает возможность получать 2,5-незамещенные фураны:



Аналогично происходит и образование тиофенов по методу Паалы–Кнорра [4].

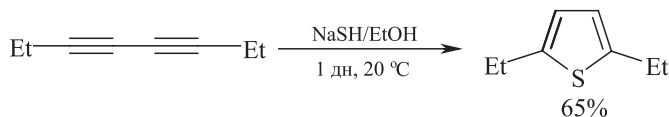


Выходы значительно увеличиваются при использовании в качестве осерняющего агента реактива Лоуссона [5].

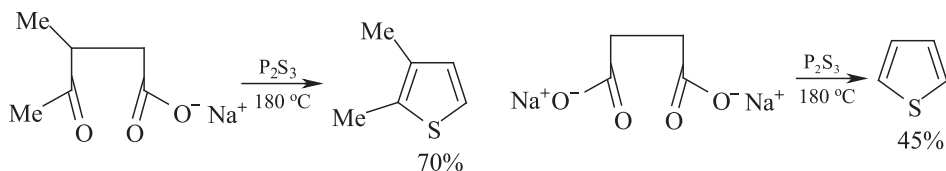


Для синтеза тиофенов могут быть использованы не только сами 1,4-дикарбонильные соединения, но и их эквиваленты по степени окисления. Так, известен путь синтеза через ацетилены, которые взаимодействуют с анионами  $\text{SH}^-$  — в мягких условиях [4].

Видимо, биосинтез тиофенов в растениях связан с этой реакцией, так как тиофены образуются в тех органах растений, где сконцентрированы полиацетилены.

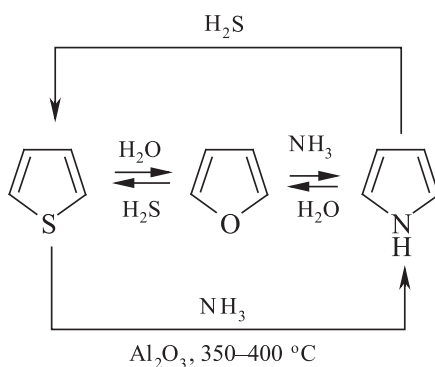


Использование  $\text{P}_2\text{S}_3$ , обладающего восстановительными свойствами, позволяет восстанавливать карбоксильную группу и применять в качестве исходных производные карбоновых кислот:

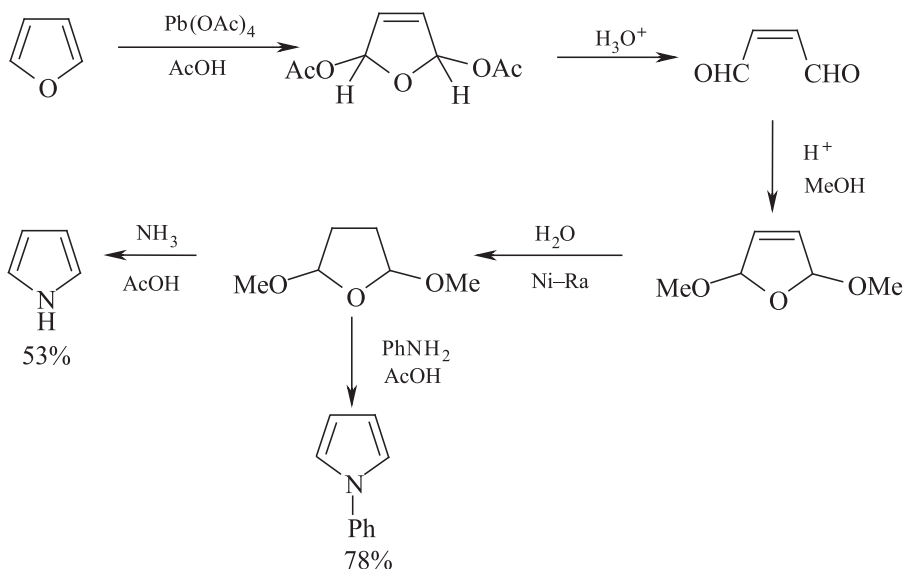


### Взаимные превращения гетероциклов друг в друга (реакция Юрьева)

В 1936 г. профессор кафедры органической химии МГУ им. М. В. Ломоносова Юрий Константинович Юрьев обнаружил взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга (типичные реакции с образованием связи C–X) в каталитических условиях при высоких температурах. Наилучшие результаты получены при превращениях фурана.



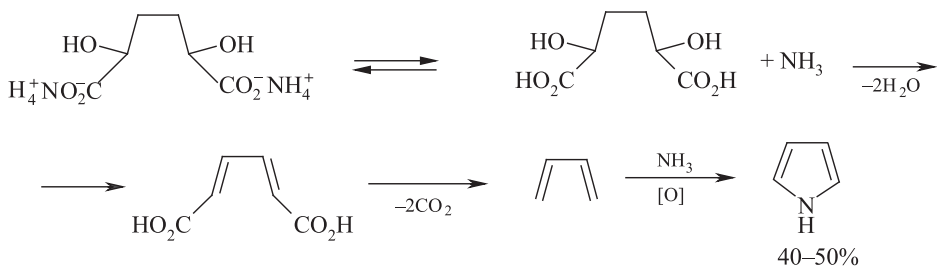
Для более эффективного течения процесса превращения фуранов в пирролы иногда в качестве промежуточных веществ получают 2,5-диалкоксидигидрофураны, которые легко и с хорошими выходами образуются по схеме:



### 1.1.2. Специфические методы синтеза с образованием связи С–Х

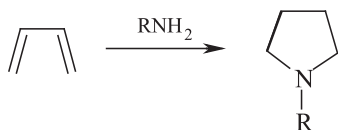
#### Получение пиррола из аммонийной соли слизиной кислоты

Превращение в пиррол при нагревании аммонийной соли слизиной кислоты в глицерине, видимо, проходит через следующие стадии: 1) диссоциация до свободной кислоты; 2) дегидратация; 3) декарбоксилирование; 4) окислительная циклизация с участием аммиака. В результате с умеренным выходом образуется незамещенный пиррол [6].

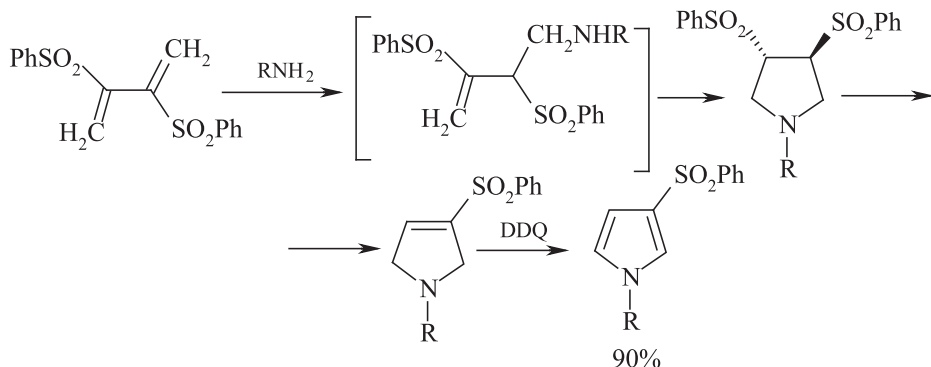


#### Получение пирролов по реакции [4+1]-циклоприсоединения аминов к активированным бутадиенам

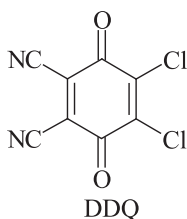
[4 + 1]-Циклоприсоединение аминов к бутадиенам (реакция Падва) приводит к образованию тетрагидропроизводных (пирролидинов) [7]:



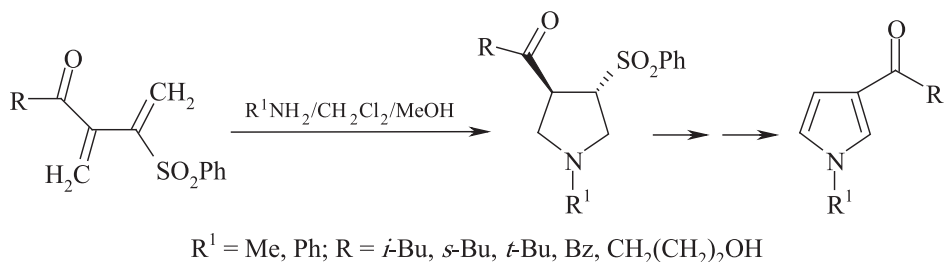
Для осуществления превращения необходима активация диена к нуклеофильному присоединению, которая достигается введением электроноакцепторных дифенилсульфонильных групп в положения 2 и 3 диена, что существенно снижает энергию HСМО по сравнению с бутадиеном.



Первоначально происходит присоединение амина по положению 1 бутадиена, последующая циклизация с участием двойной связи идет стереоспецифично с образованием *транс*-3,4-ди(фенилсульфонил)пирролидина, который самопроизвольно теряет молекулу PhSO<sub>3</sub>H. Дальнейшая окислительная ароматизация происходит под действием DDQ (2,3-дихлор-5,6-дicyанбензохинон).

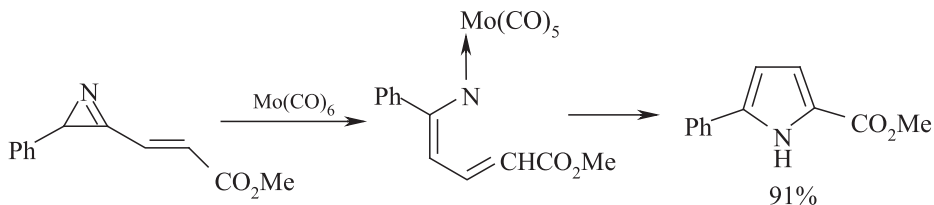


Если в качестве одной из электроноакцепторных групп использовать ацильную, 3-ацилпирролы можно получить в мягких условиях. Как мы увидим в дальнейшем (см. раздел «Химические свойства пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом»), такие производные пирролов трудно получить методом прямой функционализации.



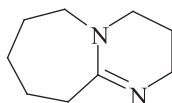
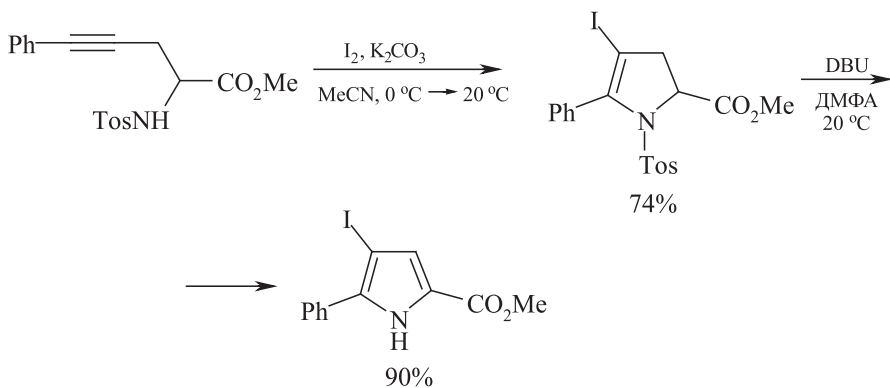
### Расширение азиринового цикла, катализируемое карбонилами металлов

Гексакарбонил молибдена способствует раскрытию азиринового цикла, возникающий нитрен стабилизируется, образуя комплекс с карбонилем молибдена, где он выступает в качестве лиганда, вытесняя одну из групп CO из молекулы катализатора. Дальнейшее замыкание пиррольного цикла происходит с очень высоким выходом [8].



### Синтез пирролов из 4-аминоацетиленов и фуранов из алк-3-ин-1,2-диолов

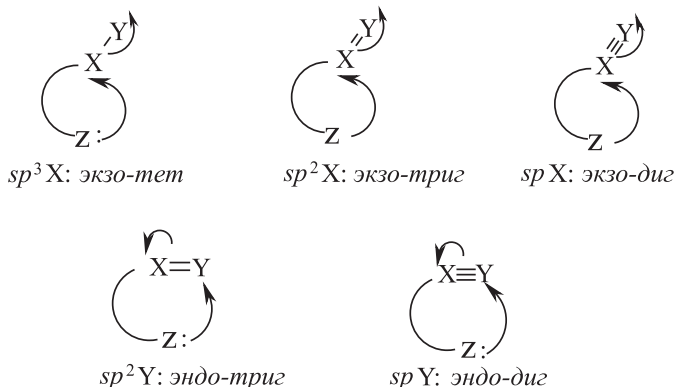
Замыкание цикла по типу 5-эндо-диг в 4-тозиламиноацетиленов приводит к образованию дигидропирролов, элиминирование толуолсульфината из которых под действием сильных оснований сопровождается ароматизацией системы [9].



DBU — 1,8-дiazабисцикло[5.4.0]ундецен-7, сильное ненуклеофильное основание

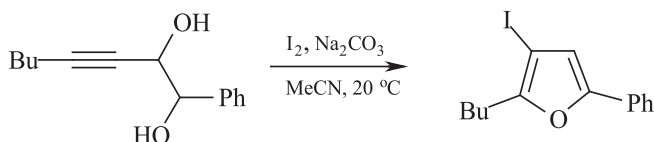
Здесь следует кратко остановиться на современной номенклатуре реакций циклизации, которую иллюстрирует следующая схема:





Номенклатура реакций циклизации основана на характере гибридизации атома, атакуемого нуклеофилом, при этом учитывается, происходит ли сдвиг электронов от нуклеофильного центра к эндоциклическому (*эндо*) или экзоциклическому (*экзо*) атому. Например, внутримолекулярное замещение при насыщенном атоме углерода — это *экзо-тет*-реакция, а нуклеофильное присоединение к карбонильной группе и реакции присоединения — элиминирования с участием карбонильной группы относится к *экзо-триг*-типу. В соответствии с этой номенклатурой реакция циклизации 4-тозиламиноацетиленов относится к *5-эндо-диг*-типу, а цифра 5 показывает взаимное расположение реакционных центров.

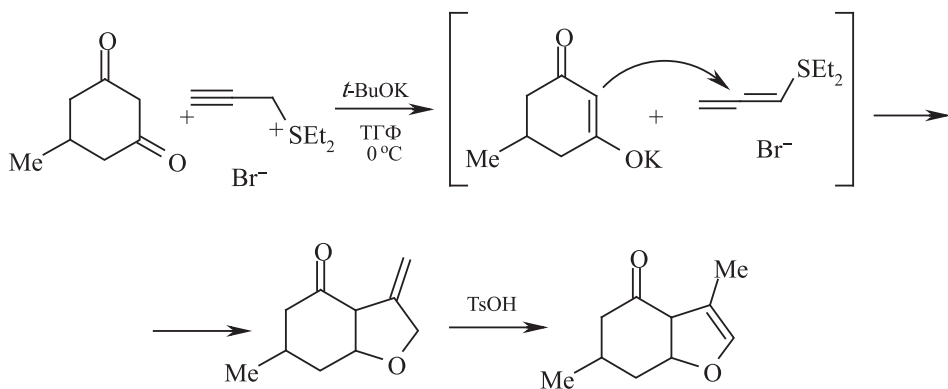
К этому же типу относится циклизация алк-3-ин-1,2-диолов в 3-иодфураны под действием иода [10].



Благодаря наличию в исходном соединении второй гидроксильной группы удается избежать стадии окислительной ароматизации промежуточной дигидроструктуры, которая ароматизуется в результате элиминирования воды.

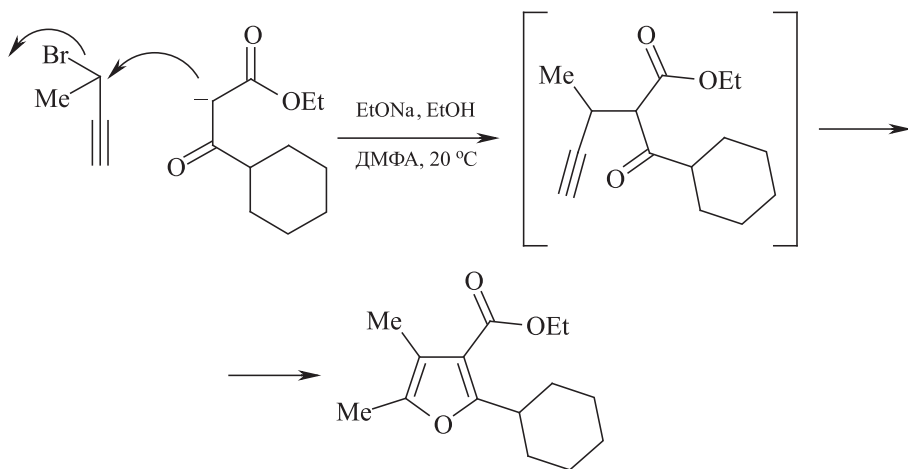
### Синтез фуранов из алкенилсульфониевых солей и 1,3-дикарбонильных соединений

В результате присоединения аниона 1,3-дикарбонильного соединения к алкенилсульфониевой соли, генерируемой *in situ* в условиях реакции, с последующим замещением диметилсульфида енолятом и после перемещения двойной связи в цикл образуется дигидрофуран [11]:

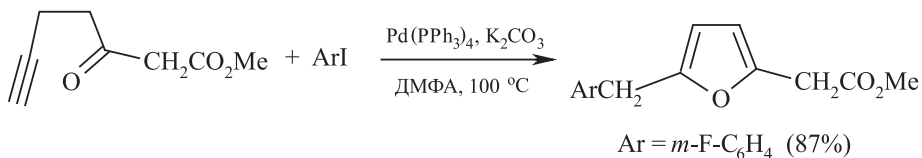


### Синтез фуранов из пентинонов

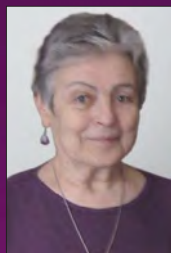
В синтезе фуранов можно использовать и пентиноны, причем в различных синтетических вариациях. Так, катализируемое основаниями 2-алкилирование 1,3-дикарбонильных соединений пропаргилгалогенидами с последующей циклизацией образующихся пентинонов по 5-экзо-*dig*-типу приводит к образованию фуранового ядра [12]:



В качестве другого примера приведем катализируемое палладием арилирование 4-пентинонов, что приводит *in situ* к циклизации с образованием 2,5-дизамещенных фуранов [10].



[ . . . ]



**Марина Абрамовна Юровская**, профессор, доктор химических наук. Читает учебные курсы «Химия гетероциклических соединений» и «Основы органической химии» для студентов МГУ имени М. В. Ломоносова. Член редколлегии международного журнала «Химия гетероциклических соединений». Научные интересы: химия гетероциклических соединений, химия органических производных фуллерена, химия биологически активных органических соединений. Автор четырех книг.