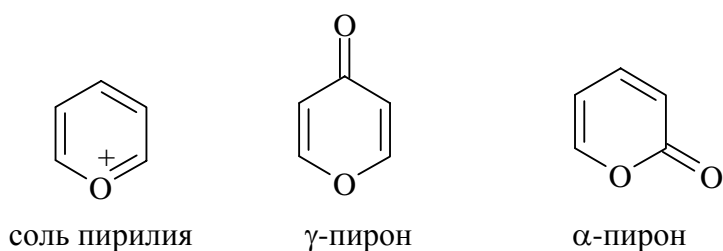
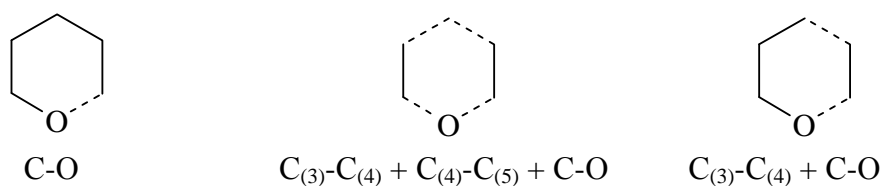


2.2. Соли пирилия и пироны



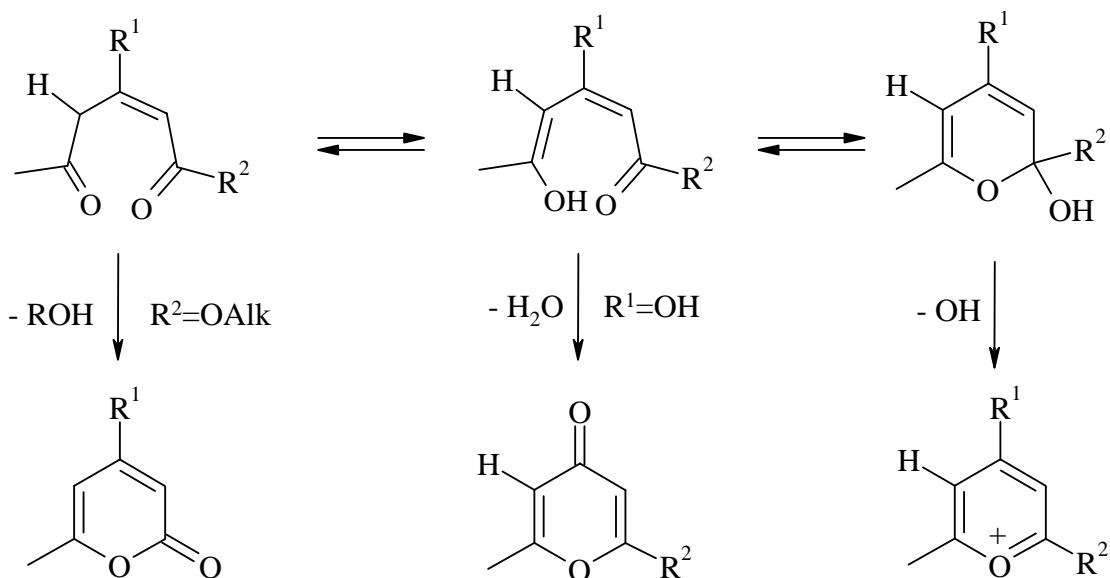
Типы образующихся связей:



2.2.1. Образование связи C-O

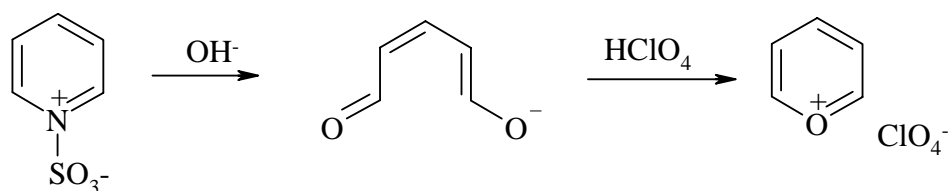
Синтез из 1,5-дикарбонильных соединений: получение солей пирилия, α- и γ-пиранов в зависимости от строения исходных соединений

В зависимости от строения исходных 1,5-дикарбонильных соединений из них можно получать как соли пирилия, так и α- и γ-пираны:



В кислой среде возможно отщепление воды или спирта. Отщепление воды от циклического интермедиата приводит к образованию пирилиевой соли.

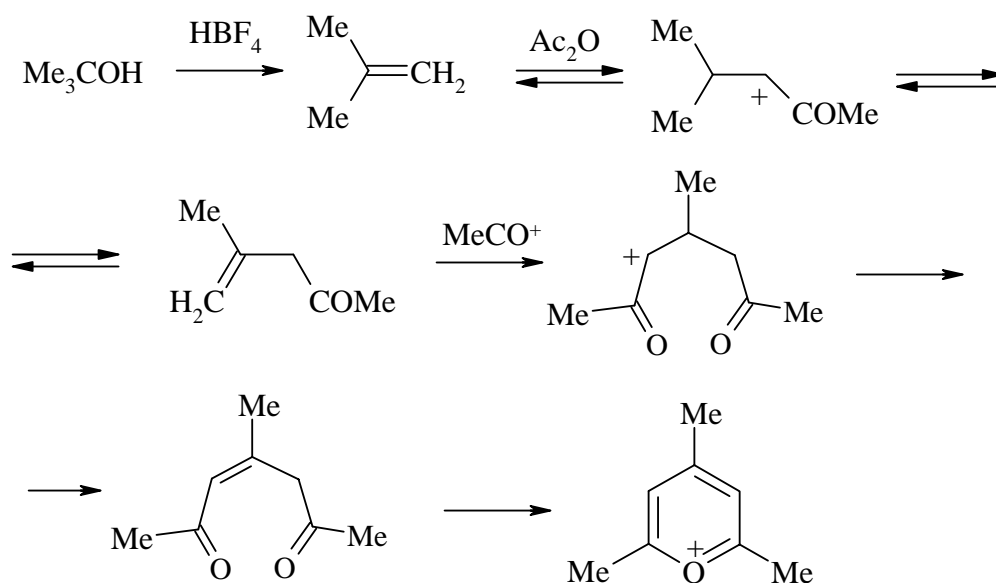
Соли незамещенного пирилия получают из натриевой соли енола глутаконового диальдегида при действии хлорной кислоты. Исходную соль получают щелочным гидролизом пиридинсульфотриоксида (Джоуль и Смит, стр. 180-181).



2.2.2. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)} + C_{(4)}-C_{(5)} + C-O$

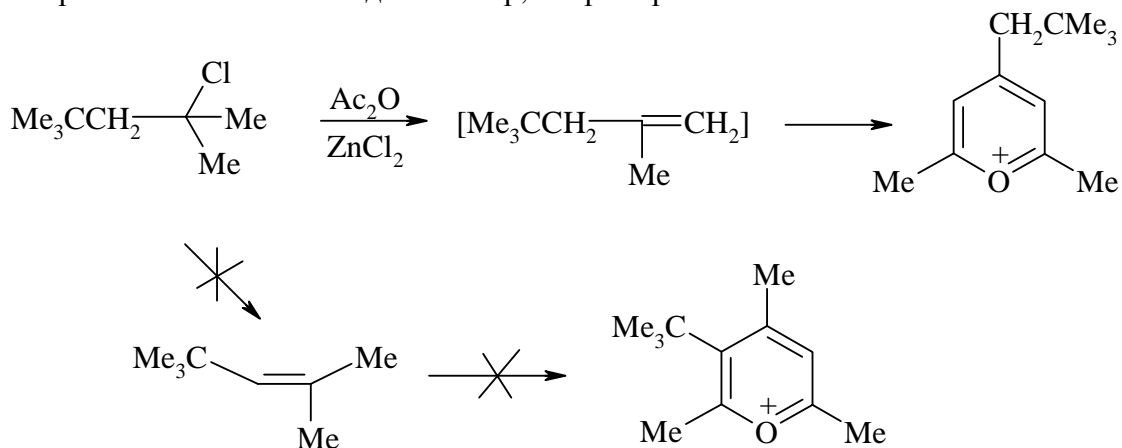
Бисацилирование олефинов и их предшественников в сильноокислых средах

Бисацилирование олефинов или их предшественников (спиртов, хлоридов) солями ацилия, генерируемыми в сильноокислых средах, приводит к промежуточному образованию 1,5-дикарбонильных соединений, циклизирующих в соли пирилия. Например, из *трет*-бутанола в HBF_4 образуется борфторид *симм*-триметилпирилия.



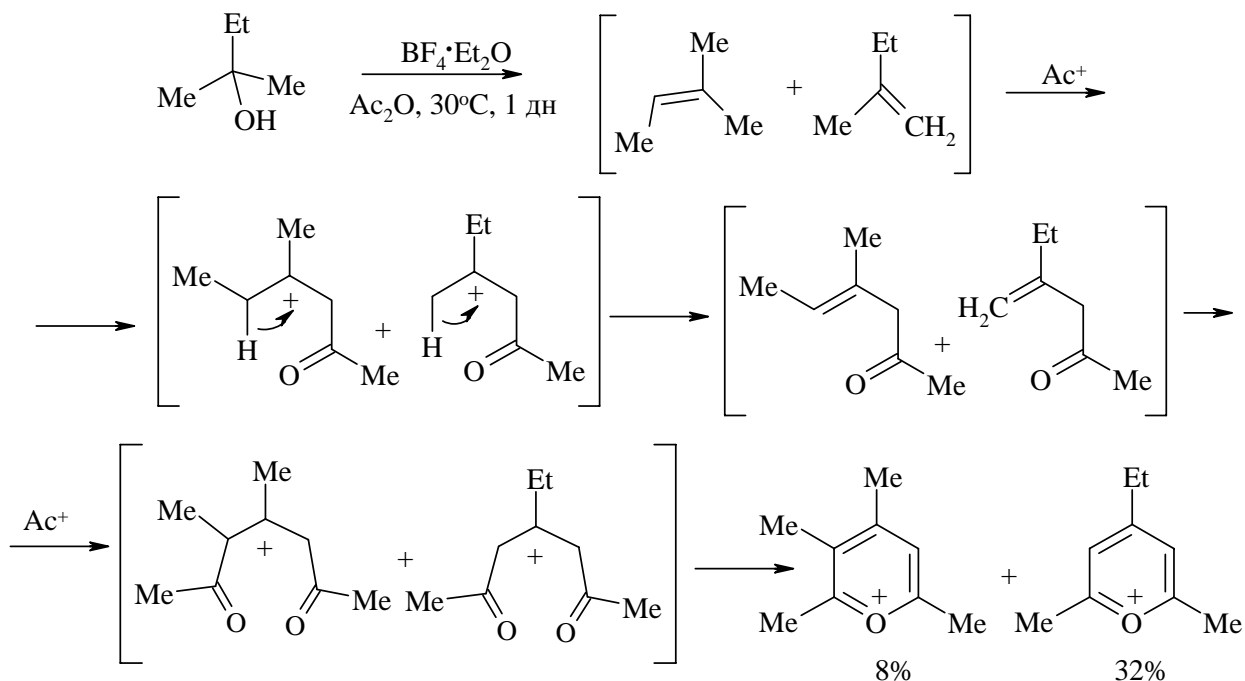
Г. Н. Дорофеевко, Е. И. Садеков, Е. В. Кузнецов, *Препаративная химия пирилевых солей*. Ростов-на-Дону, 1972; *J. Chem. Soc.*, N 9, 3533 (1961)

При возможности различного направления элиминирования могут образовываться различные соли пирилия. Однако можно подобрать условия, когда преимущественно будет образовываться только один изомер, например:

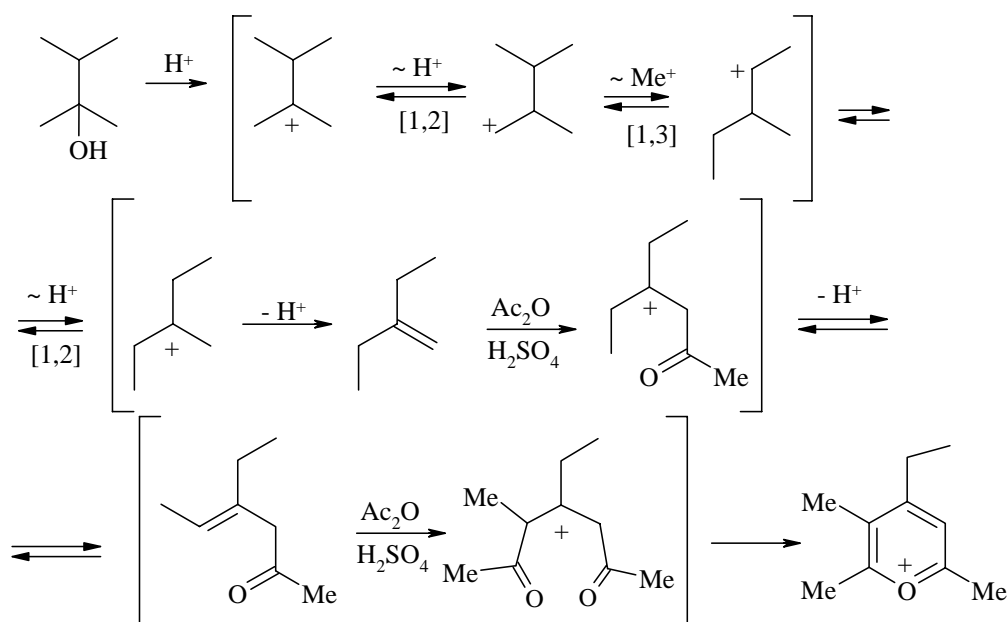


XTC, №6, 805 (1989)

Направление процесса в значительной степени зависит от используемого кислотного катализатора. Так. Если при реакции диметилэтилкарбинола в присутствии эфира трехфтористого бора образуется соль 2,6-диметил-4-этилпирилия, то применение ацетилсерной кислоты приводит к изомерной соли 2,3,4,6-тетраметилпирилия [Pat. 69641 Eur., *Chem. Abstr.*, **101**, 23334 (1984)].

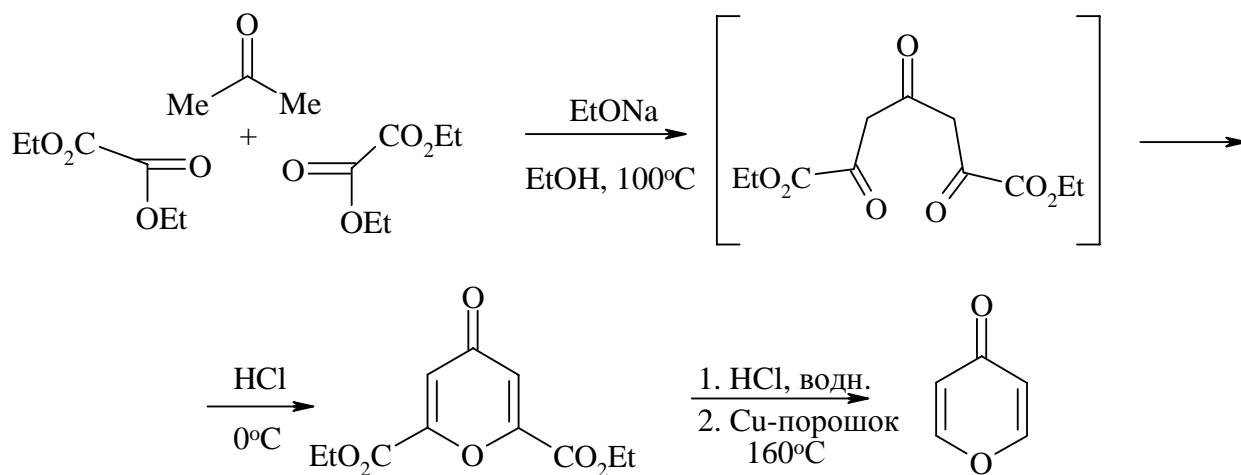


Поскольку синтез солей пирилия идет через катионные интермедиаты, то в процессе реакции возможны скелетные перегруппировки. Это наглядно демонстрирует использование в качестве исходного соединения диметилизопропилкарбинола. В этом случае, вместо ожидаемой соли 2,6-диметил-4-изопропилпирилия, была получена 2,3,6-триметил-4-этилпирилиевая соль. Вероятно процесс идет по следующей схеме:



Бисацилирование кетонов – синтез γ -пиранов

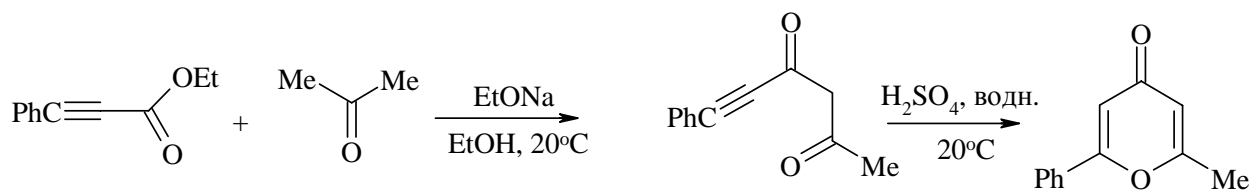
Бисацилирование ацетона в основной среде диэтилоксалатом приводит к образованию 1,3,5-трикетона, который под действием кислот циклизуется в 2,6-диэтоксикарбонил- γ -пирон, гидролиз и декарбоксилирование которого позволяет получить незамещенный γ -пирон.



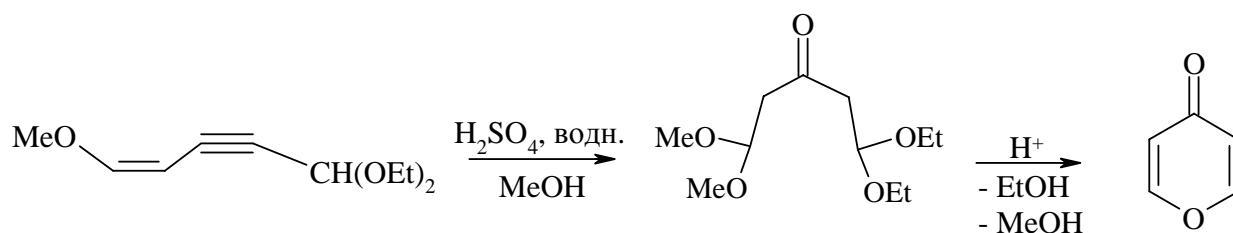
2.2.3. Образование связей $C_{(3)}-C_{(4)}$ и $C-O$

Синтез γ -пиранов конденсацией Кляйзена этилового эфира пропиоловой кислоты с ацетоном

В условиях конденсации Кляйзена реакция этилового эфира пропиоловой кислоты с ацетоном приводит к ацетиленовому β -дикетону, замыкание которого в γ -пирон можно представить себе как гидратацию активированного ацетилена водной серной кислотой в карбонильное соединение и последующую циклизацию 1,3,5-трикетона, как описано выше.

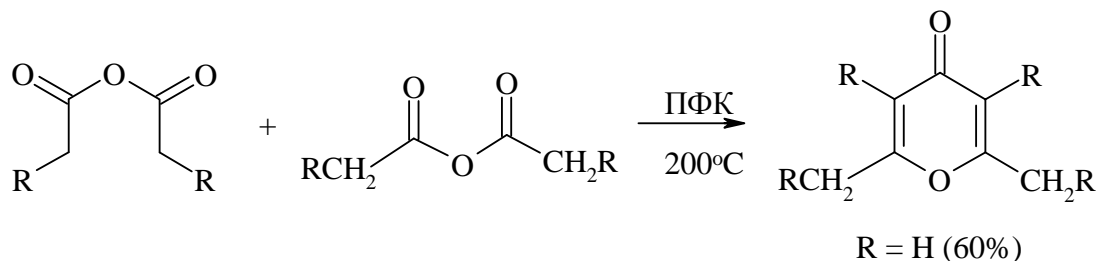


Сходный метод получения незамещенного γ -пирана включает в себя образование в качестве интермедиата ацетала 3-кето-1,5-диальдегида, получаемого из соответствующего ацетилена:



Синтез 2,6-диметил- γ -пирона из уксусного ангидрида в ПФК

Удобный способ получения алкилзамещенных γ -пиранов состоит в самоконденсации алифатических карбоновых кислот и их ангидридов в ПФК (Джоуль и Смит, стр. 183).

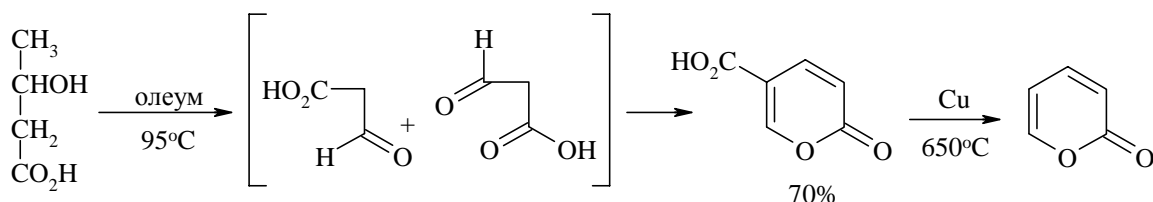


При использовании в качестве исходного соединения уксусного ангидрида ($R = H$) образуется 2,2-диметил- γ -пирон. По-видимому, происходит пиролиз одной из молекул ангидрида с образованием кетона RCH_2COCH_2R , который выступает в роли метиленовой компоненты при конденсации со второй молекулой ангидрида.

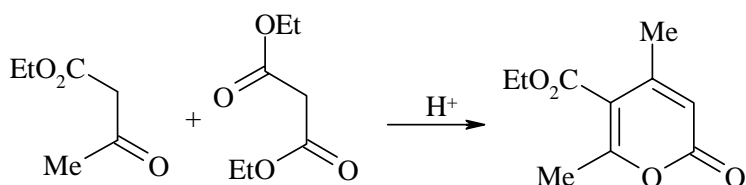
2.2.4. Образование связей $C_{(4)}-C_{(5)}$ и $C-O$

Синтез кумалиновой кислоты (5-карбокси- α -пирона) самоконденсацией формилуксусной кислоты

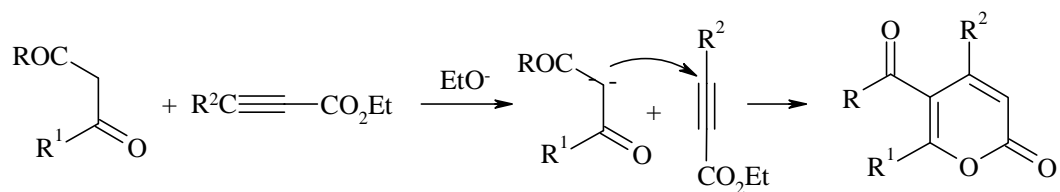
Указанный метод является простым примером общего способа получения α -пиранов из β -оксокислот. Первый представитель ряда – формилуксусная кислота – образуется в процессе реакции при действии олеума на яблочную кислоту:



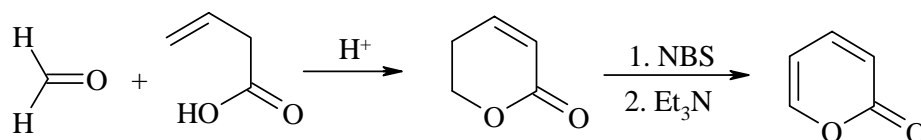
Аналогичную конденсацию претерпевают в кислой среде и β -кетозэфиры:



Конденсация β -дикарбонильных соединений с эфиром ацетиленкарбоновой кислоты требует применения основных катализаторов, так как процесс, по-видимому, идет через нуклеофильное присоединение стабилизированного карбаниона 1,3-дикарбонильного соединения к активированному ацетилену:

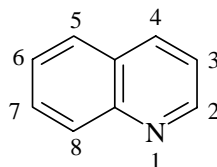


Конденсация β,γ -непредельных кислот с формальдегидом в кислой среде приводит к 5,6-дигидроструктуре, которую окисляют аллильным бромированием с последующим дегидробромированием триэтиламином.

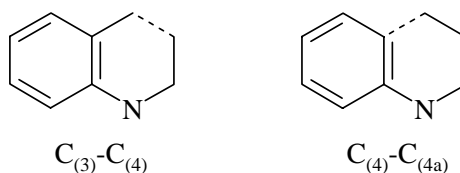


3. Конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

3.1. Хинолины

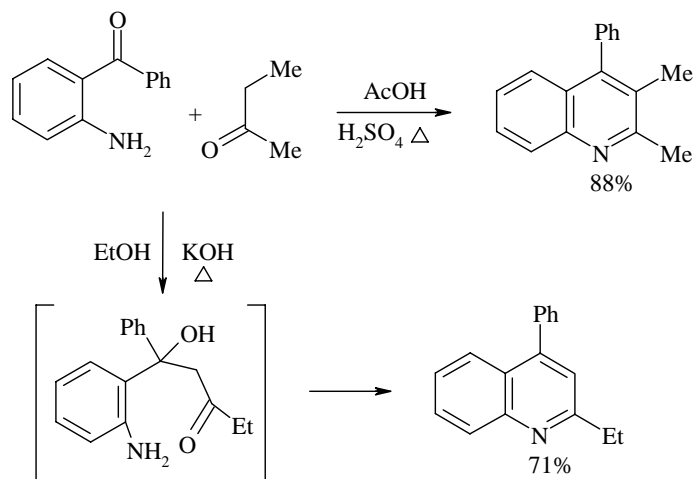


Основным в синтезе хинолинов является аннелирование пиридинового ядра к бензольному, поэтому мы рассмотрим два основных варианта образования связей:



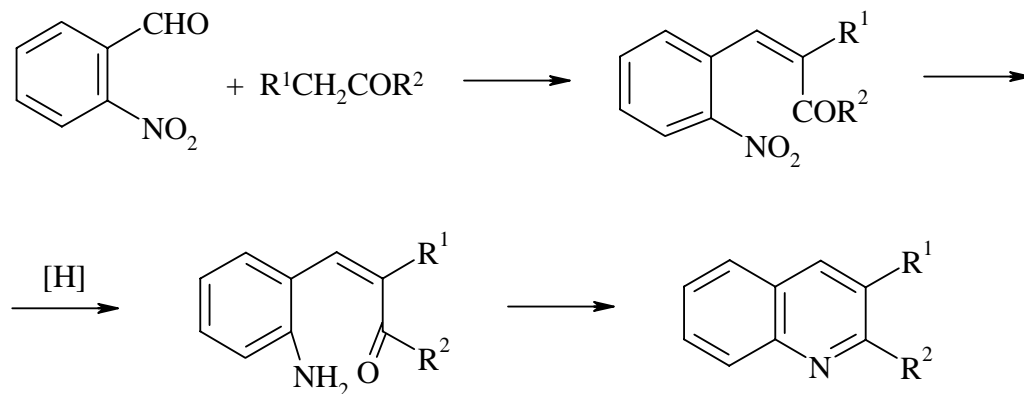
3.1.1. Образование связи $C_{(3)}-C_{(4)}$

Синтез из *o*-ациланилидов и карбонильных соединений, содержащих метиленовую группу (синтез Фридлендера)



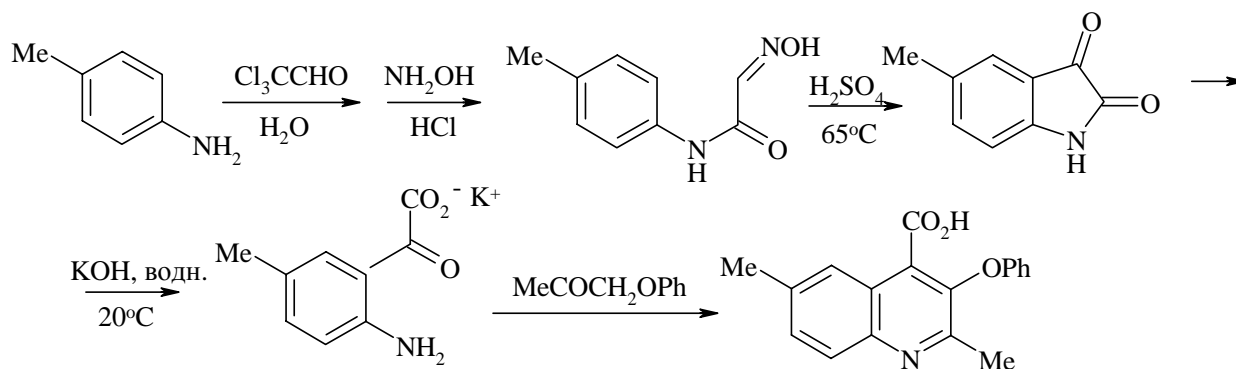
Направление циклизации зависит от условий реакции. В кислой среде карбонильное соединение реагирует в виде нейтрального $C_{(3)}$ -енола, в щелочной – в виде $C_{(1)}$ -енолят аниона. Аналогичные закономерности наблюдаются и при альдольной конденсации метилэтилкетона в средах различной кислотности и основности.

Поскольку *o*-ациланилины труднодоступны, используют конденсацию *o*-нитрокарбонильных предшественников с активными метиленовыми компонентами с последующей восстановительной циклизацией.



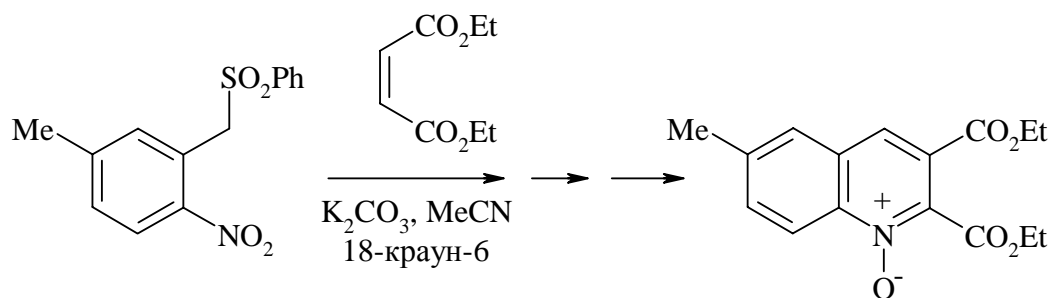
Синтез Пфитцингера

Синтез Пфитцингера заключается в щелочном гидролитическом раскрытии пятичленного кольца изатина и последующей конденсации образующегося аниона *o*-аминофенилглиоксильной кислоты с кетонами. Такая конденсация идет аналогично синтезу Фридлендера. Исходный изатин легко и высокими выходами на всех стадиях можно получать из доступных реагентов (Джоуль и Смит, стр. 123).



*Конденсация *o*-нитроарилбензилсульфонов с эфирами малеиновой или фумаровой кислот*

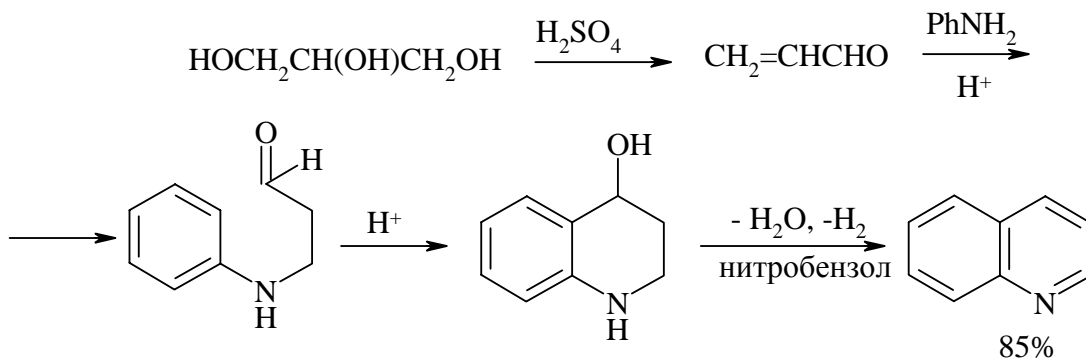
Исходные *o*-нитробензиларилсульфоны очень удобно получать по реакции викариозного нуклеофильного замещения. Наличие в исходных структурах сульфонильной группы, обладающей способностью легко элиминироваться в виде арилсульфоновой кислоты, позволяет сразу получать ароматические структуры, не прибегая к дополнительному окислению. Процесс идет через несколько стадий и завершается образованием N-оксида 2,3-диэтоксикарбонилхинолина.



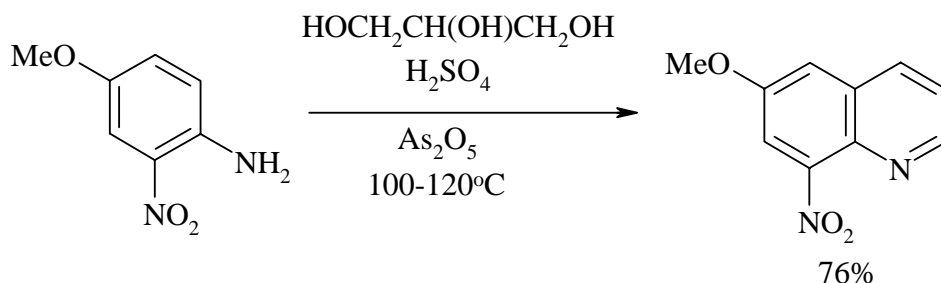
3.1.2. Образование связи C₍₄₎-C_(4a)

Синтез Скраупа – конденсация ариламинов с α,β-непредельными карбонильными соединениями

Синтез Скраупа заключается в нагревании анилина с глицерином и серной кислотой, которая действует как дегидратирующий агент и кислотный катализатор. Дегидратация глицерина приводит к образованию α,β-непредельного альдегида – акролеина. В дальнейшем, по-видимому, происходит присоединение анилина по Михаэлю к активированной двойной связи акролеина. Последующее электрофильное замыкание цикла требует кислотного катализа. Для окисления образующейся гидрированной структуры используют нитробензол того же строения, что и исходный анилин. Реакция сильно экзотермична, поэтому обычно добавляют замедлитель процесса – сульфат железа(II).



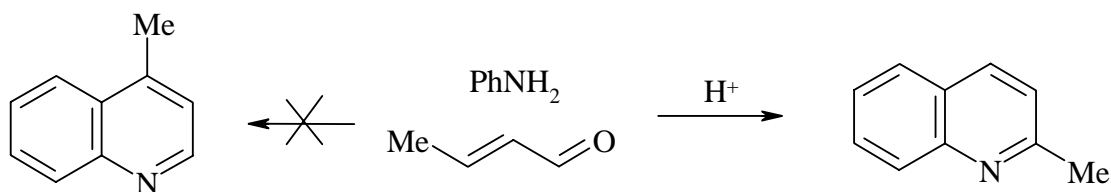
Единственным ограничением метода служит наличие в ароматическом субстрате ацидофобных групп. В качестве дегидрирующих агентов можно использовать не только нитробензолы, но и другие окислители.



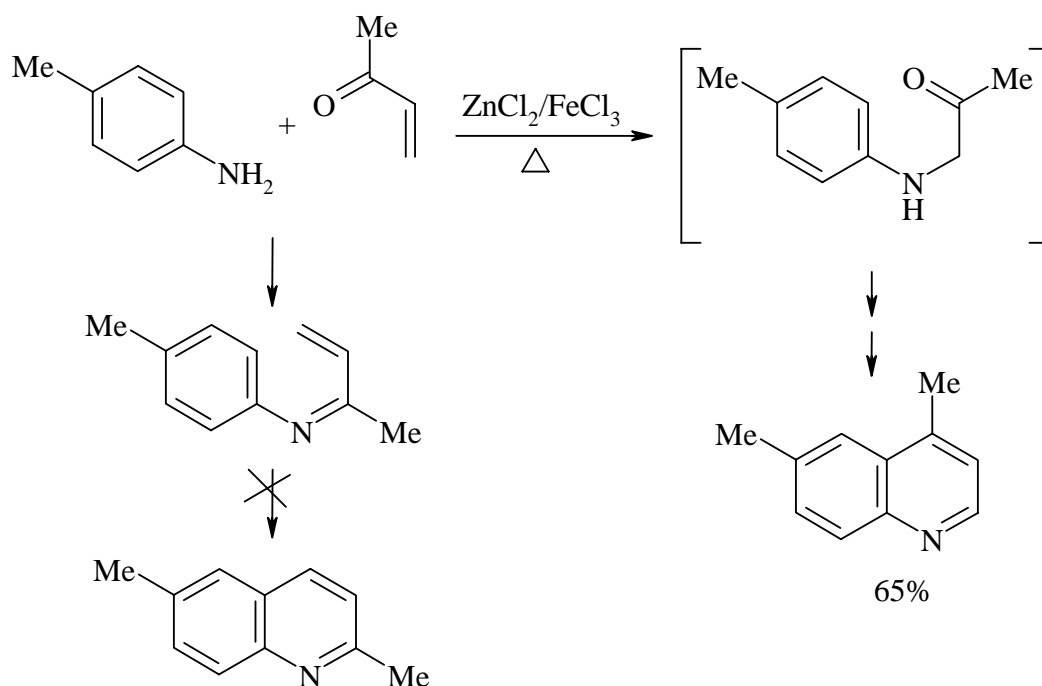
Модификация Дебнера-Миллера

В модификации Дебнера-Миллера вместо акролеина используются α,β-непредельные альдегиды и кетоны, что вызывает большее число вариаций реакционных путей. В качестве катализатора используют HCl и ZnCl₂. В этом варианте синтеза также

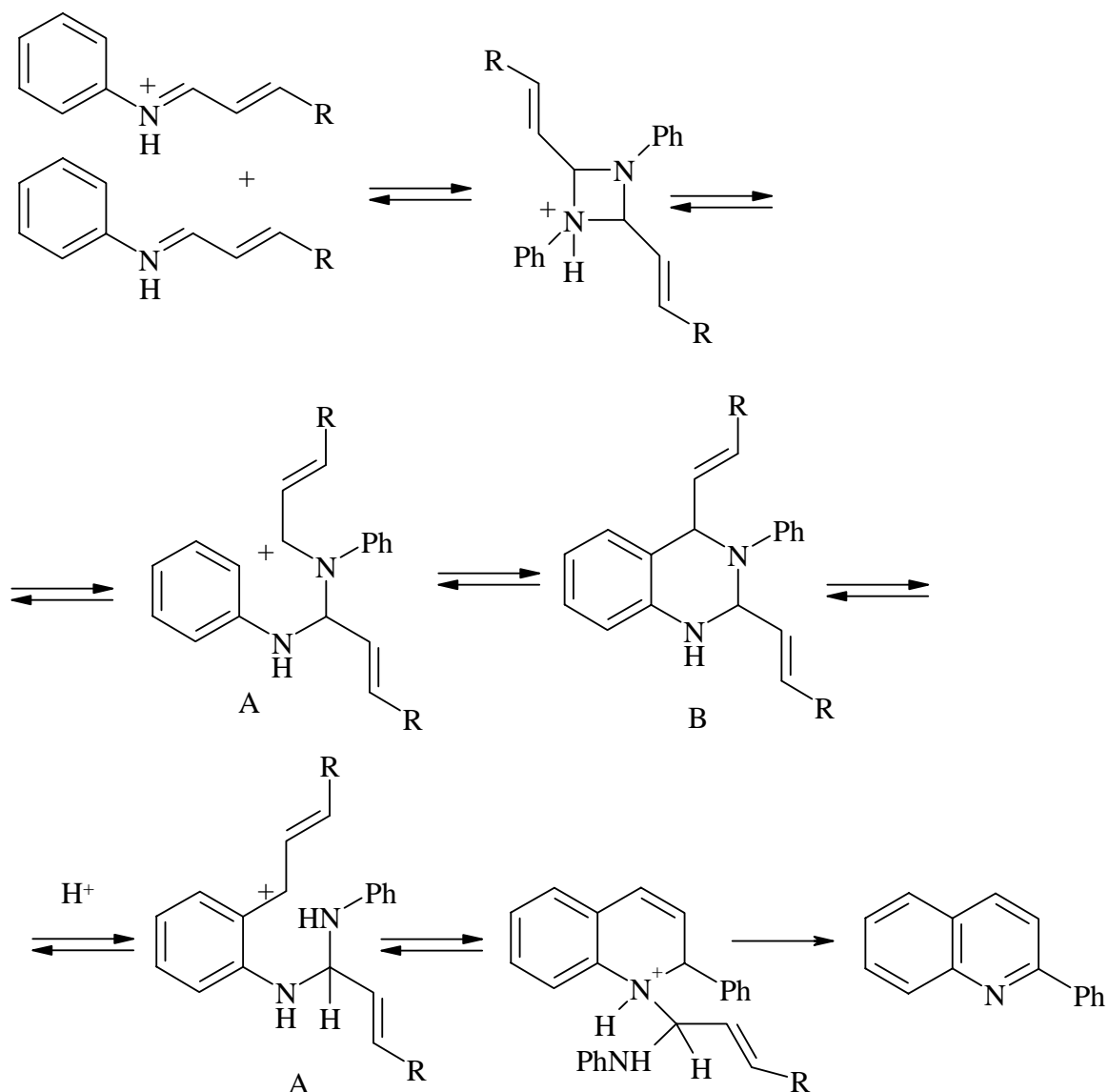
необходима стадия окисления: дегидрирование происходит за счет переноса водорода к основанию Шиффа, присутствующему в реакционной среде. Реакция идет региоспецифично. Так, например, при использовании кротонового альдегида образуется исключительно 2-, а не 4-метилизохинолин.



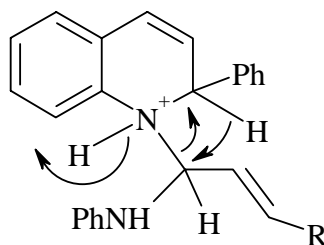
Аналогично из *m*-толуидина и метлвинилкетона с высоким выходом удается получить лишь 4,6-диметилхинолин, в то время как не обнаруживается присутствия изомерного 2,6-диметилхинолина:



На основании этих данных было высказано предположение, что первоначальным актом процесса является присоединение по Михаэлю анилина по двойной связи непредельного карбонильного соединения, как это было постулировано в синтезе Скраупа. Однако было показано, что основание Шиффа анилина и коричного альдегида в кислой среде при нагревании в отсутствие воды все равно образует 2-фенилхинолин, а не его 4-изомер. Эти экспериментальные данные легли в основу альтернативного механизма как для синтеза Скраупа, так и Дебнера-Миллера [*J. Org. Chem.*, **54**, 1269 (1989)]. Этот механизм предполагает первоначальное образование из двух молекул оснований Шиффа (одна из них может быть протонирована) 1,3-дiazetidинового иона:



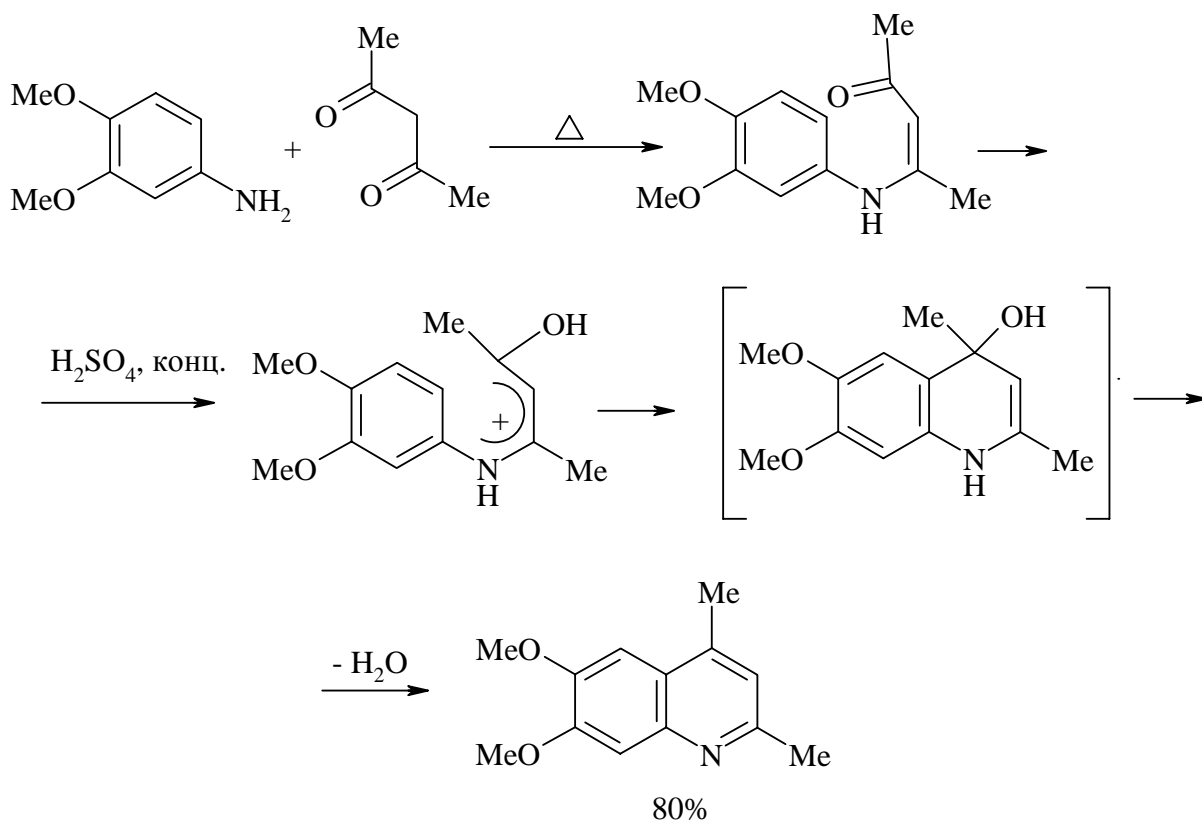
Раскрытие этого иона создает новый катионный интермедиат А, который за счет электрофильной циклизации по *орто*-положению бензольного кольца образует 1,3-диазиновый цикл (соединение В). Рециклизация этого интермедиата приводит к образованию 1,2-дигидрохинолинииевого иона, который ароматизуется за счет отщепления H^+ и аллиланилина:



Синтез Комба – конденсация ариламинов с 1,3-дикарбонильными соединениями

На первом этапе конструирования пиридинового цикла молекулы хинолина в этом синтезе происходит образование основания Шиффа, дальнейшая электрофильная циклизация которого идет, вероятно, через дипротонированный интермедиат.

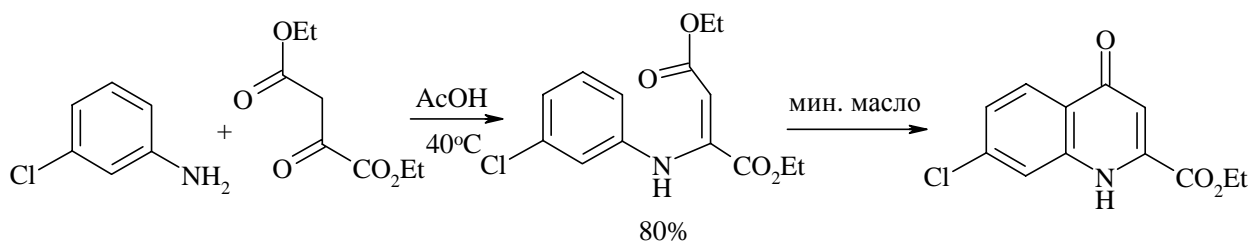
Дегидратация промежуточной 4-гидрокси-1,4-дигидроструктуры приводит к ароматизации.



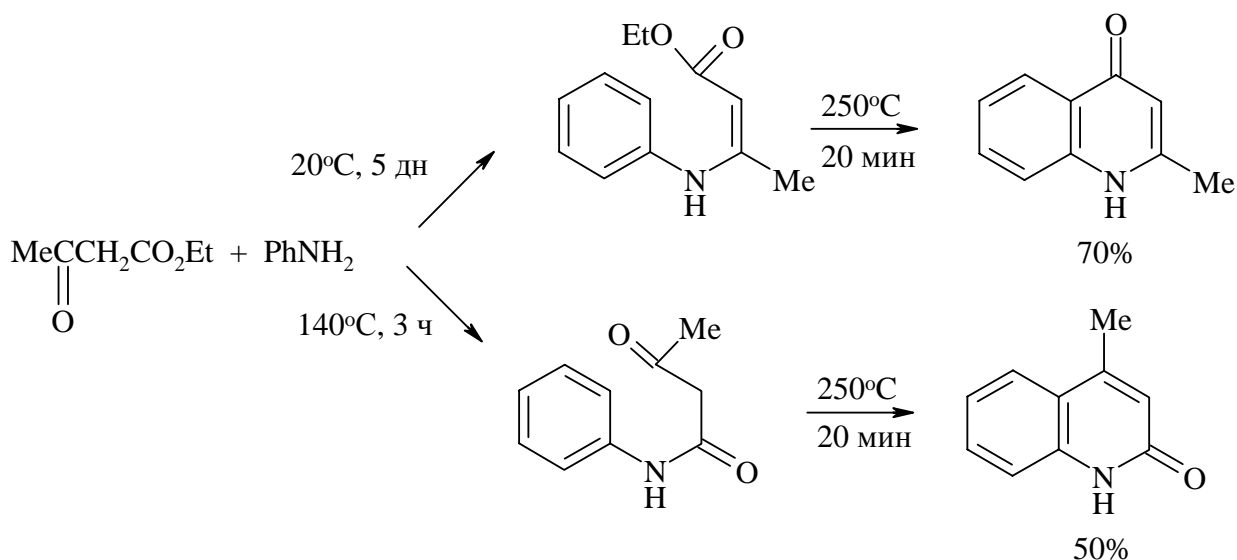
Джоуль и Смит, стр. 119-120

Синтез Конрада-Лимпах-Кнорра – конденсация ариламинов с β-кетозэфирами

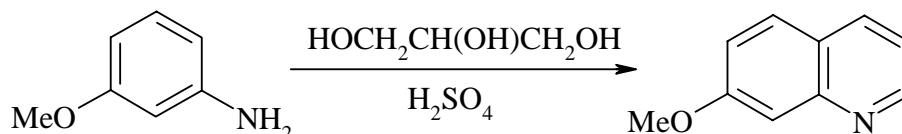
В данной модификации синтеза хинолинов в качестве 1,3-дикарбонильного соединения используют β-кетозэфиры, что приводит в конечном итоге к образованию хинолонов, например:



Интересно отметить, что при использовании ацетоуксусного эфира в зависимости от условий реакции могут образовываться 2-метилхинолоны-4 или 4-метилхинолоны-2. Атака аминогруппы по кетонному карбонилу (образование 2-метилхинолонов-4) кинетически контролируемый процесс, который протекает при низких температурах (~20°C). Атака по сложноэфирной группе предпочтительна термодинамически и происходит, когда реакцию ведут при 110-140°C (образование 4-метилхинолона-2).

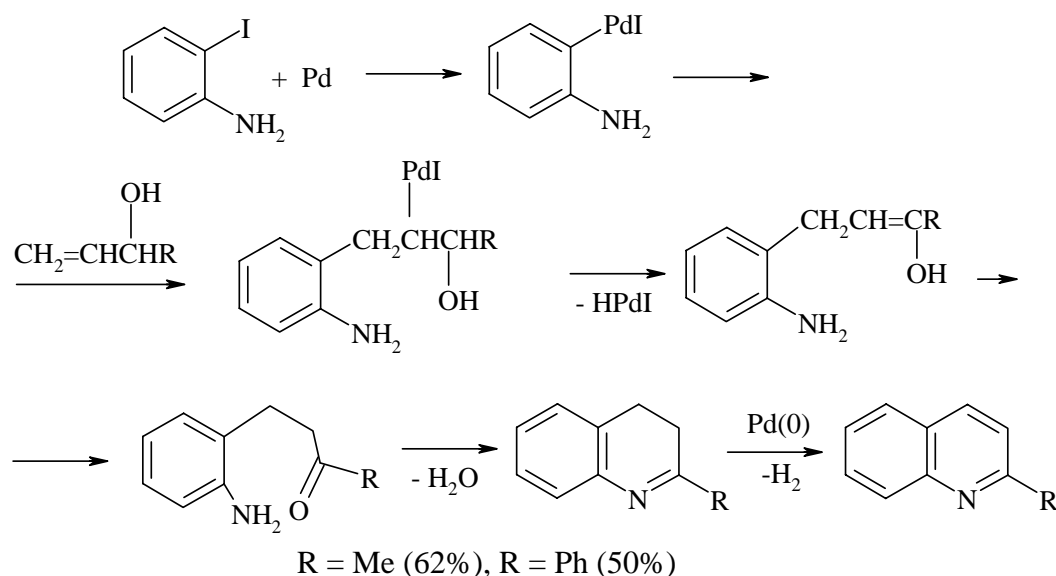


Во всех перечисленных выше методах синтеза хинолинов (Скраупа, Дебнера-Миллера, Конрада-Липмаха-Кнорра) для *мета*-замещенных анилинов существуют две *орто*-позиции, способные подвергаться электрофильной атаке при циклизации, поэтому возможно образование как 5-, так и 7-замещенных хинолинов. В некоторых случаях среди продуктов реакции преобладает один изомер, например, из *m*-анилидина (3-метоксианилина) по Скраупу образуется 7-метоксихинолин.

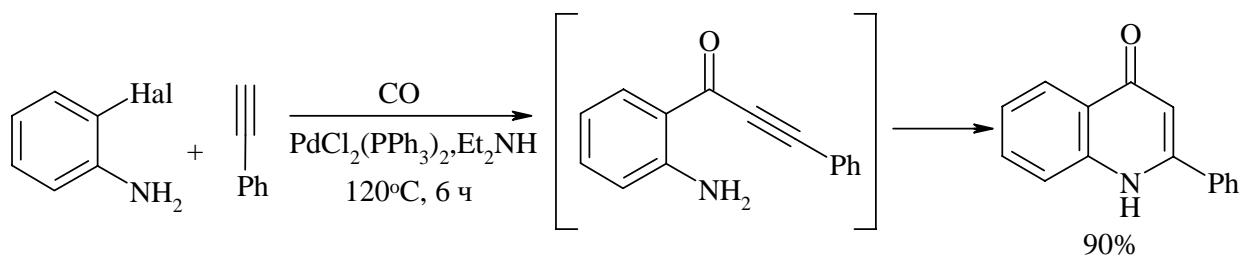


Катализируемая палладием конденсация *о*-галогенанилинов с алиловыми спиртами. Синтез хинолонов-4 из *о*-галогенанилинов, ацетилена и CO

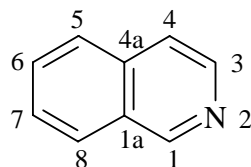
В качестве исходных соединений для синтеза хинолинов могут служить *о*-галогензамещенные анилины. Для образования связи C₍₄₎-C_(4a) в этом случае требуется применение палладиевых катализаторов [*Tetrahedron Lett.*, **32**, 569 (1991)]. Например, *о*-иоданилины конденсируются с замещенными алиловыми спиртами, образуя 2-замещенные хинолины. Процесс идет по схеме:



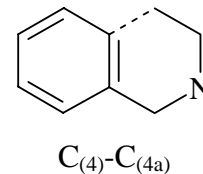
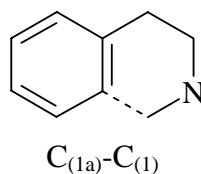
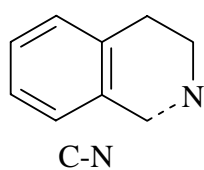
Другой путь построения пиридинового кольца хинолинов из *o*-галогенанилинов заключается в палладий-катализируемом карбонилировании в присутствии терминальных ацетиленов. Оптимальные условия процесса – 20 атм. СО и 120°C. В результате реакции с хорошими выходами образуются 1,4-дигидро-4-оксахинолины (хинолоны-4) [*Tetrahedron Lett.*, **32**, 237 (1991)].



3.2. Изохинолины



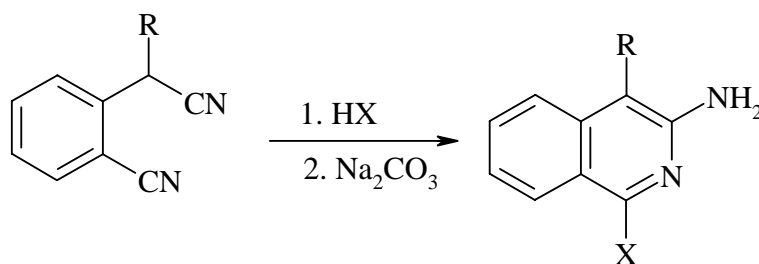
Типы образования связей:



3.2.1. Образование связи C-N

Циклизация 2-цианобензилцианидов под действием галогенводородных кислот

Этот региоселективный синтез изохинолинов идет по механизму динитрильной конденсации под действием HBr или HI (применение HCl неэффективно).



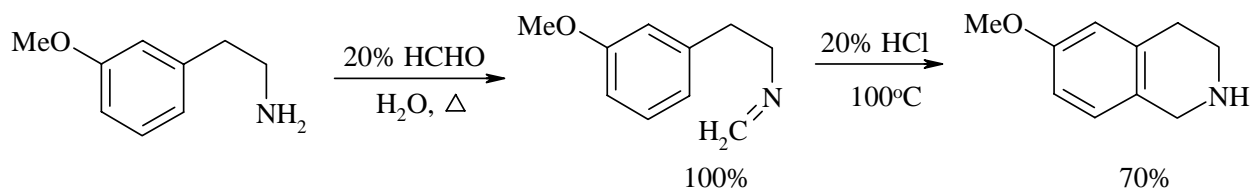
J. Org. Chem., **27**, 3953 (1962)

3.2.2. Образование связи C₍₁₎-C_(1a)

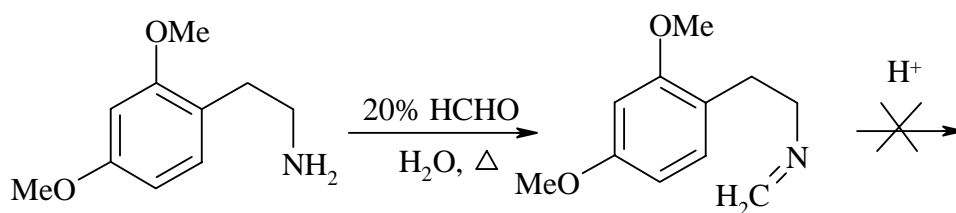
Синтез из активированных фенилэтиламинами с формальдегидом (синтез Пикте-Шпенглера)

Образующиеся при взаимодействии фенилэтиламинами с альдегидами альдимины в кислой среде электрофильно циклизуются по бензольному кольцу с образованием 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Для успешного осуществления циклизации бензольное кольцо

должно быть активировано к электрофильной атаке наличием электронодонорных заместителей, поскольку образующиеся при действии кислоты на имины иминиевые соли – достаточно слабые электрофилы.



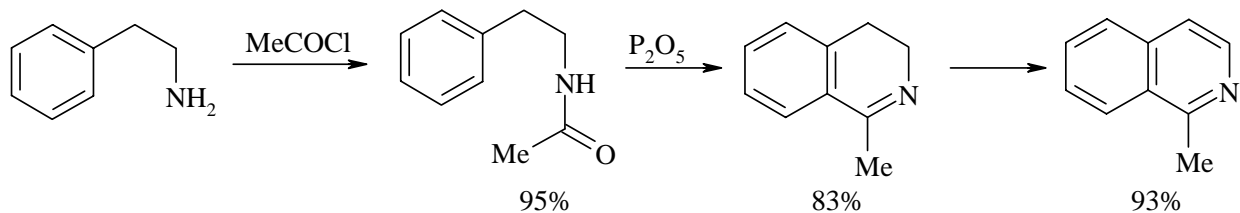
Циклизация успешно идет при наличии донорных заместителей в *para*-положении к месту атаки, если такие заместители расположены в других положениях бензольного кольца реакция не идет.



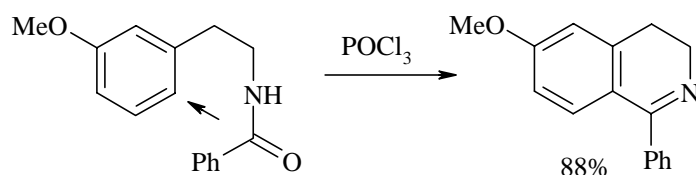
Джоуль и Смит, стр. 136

Циклизация ацилированных фенилэтиламинов (синтез Бишлера-Напиральского)

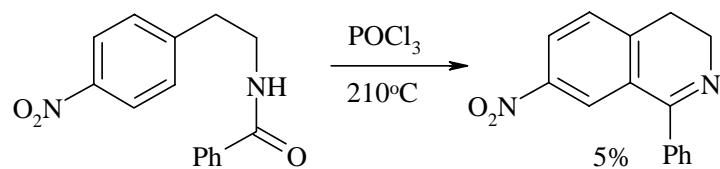
Ацилирование фенилэтиламинов с последующей циклизацией под действием кислот Льюиса (P_2O_5 , PCl_3 , PCl_5) приводит к 3,4-дигидроизохинолинам, легко дегидрирующимся в ароматические структуры. Циклизация в этом случае – обычный электрофильный процесс, поэтому она плохо идет при наличии в бензольном кольце электроноакцепторных заместителей.



Из *meta*-замещенных фенилэтиламинов образуются только *6*-изомеры, то есть циклизация идет исключительно в *para*-положение по отношению к заместителю (Джоуль и Смит, стр. 135).

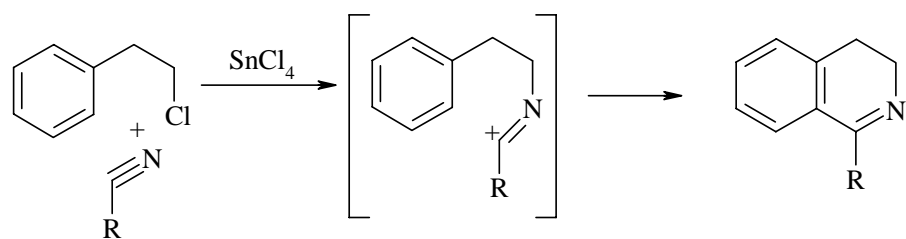


При наличии электроноакцепторных заместителей в ядре даже в очень жестких условиях образуются лишь следы продукта циклизации:



Получение 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов из β-галогеналкилбензолов и нитрилов (циклизация нитрилиевых солей)

Конденсация β-галогеналкилбензолов с нитрилами идет в присутствии кислот Льюиса. Первоначально происходит образование нитрилиевых солей, которые спонтанно циклизируются в 3,4-дигидроизохинолины с высокими выходами.



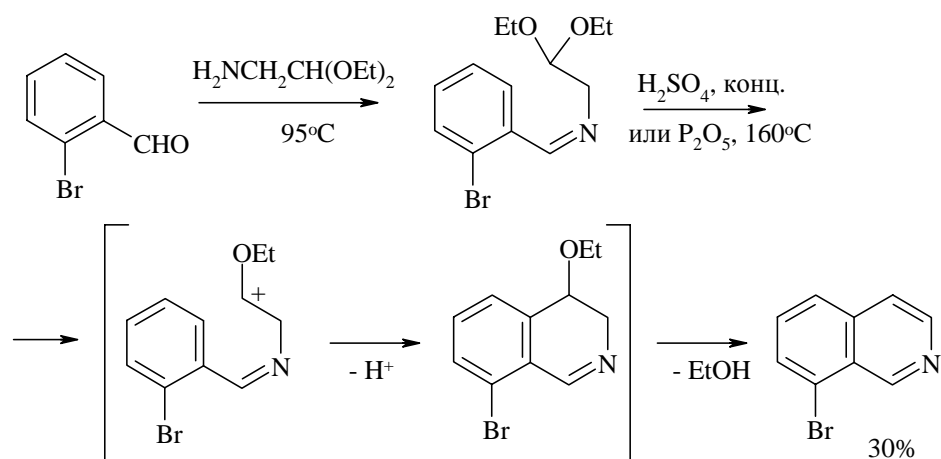
R = Me (91%), Et (100%), Ph (65%), CH₂Ph (50%)

3.2.3. Образование связи C₍₄₎-C_(4a)

Синтез Померанца-Фрича – получение изохинолинов из бензальдегидов и аминоацеталей

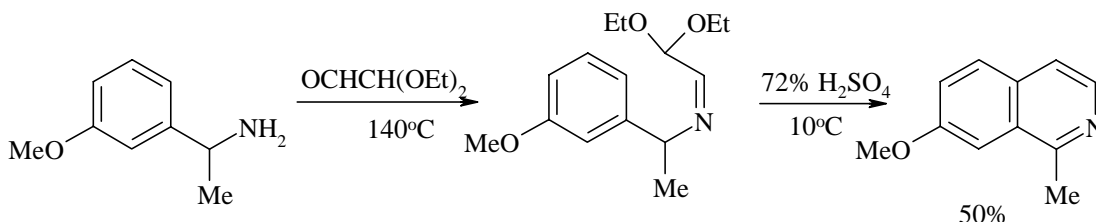
Синтез проводят в две стадии:

1. получение альдиминов за счет конденсации аминогруппы по карбонильной функции бензальдегида (в мягких условиях альдимины получают с высокими выходами);
2. циклизация альдиминов под действием сильных кислот (Джоуль и Смит, стр. 134).



Получение 1-замещенных изохинолинов из α -алкилбензиламинов и полуацетала глиоксаля

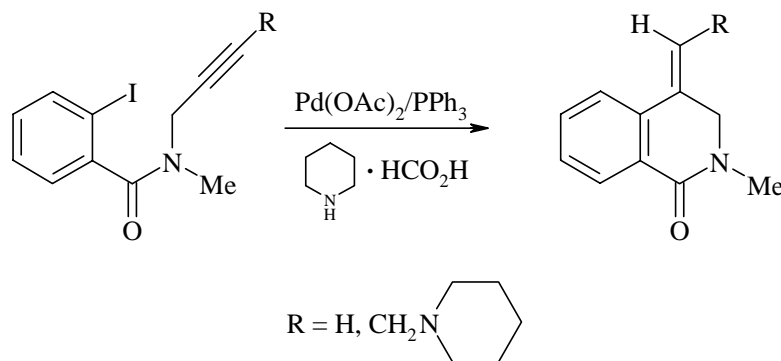
Изохинолины, замещенные по положению 1, трудно синтезировать по методу Померанца-Фрича, так как первая стадия – образование кетимина из aminoацетала и кетона – идет не так гладко, как конденсация с бензальдегидом. Поэтому используют другой метод проведения реакции: замещенный бензиламин конденсируют с полуацеталем глиоксаля, образующийся имин циклизуют обычным способом.



В данном случае циклизация идет по *para*-положению по отношению к активирующему заместителю, видимо, в силу его большей стерической доступности (Джоуль и Смит, стр. 134).

Внутримолекулярная циклизация алкилэтиламинов *o*-галогенфенилкарбоновых кислот с использованием металлокомплексного катализа

Как и в ряде других случаев, соответствующим образом замещенные галогенбензолы удается использовать для циклизации с образованием новой связи С-С с применением металлокомплексного катализа. Так, циклизации алкилпропаргиламинов *o*-галогенбензойных кислот в этих условия приводят к 4-метиленизохинолонам-1.



Tetrahedron, **46**(5), 1385-1489 (1990) (обзор)

Химические свойства хинолинов и изохинолинов

Химические свойства хинолинов и изохинолинов имеют много общего со свойствами пиридинов, однако существуют некоторые особенности, обусловленные наличием аннелированного бензольного кольца.

Атомы азота в хинолине ($pK_a=4.94$) и изохинолине ($pK_a=5.40$) обладают основными свойствами. Аналогично пиридину, они легко протонируются, кватернизируются, образуют комплексы с кислотами Льюиса (BF_3 , SO_3 и т.п.).

Электрофильное замещение в хинолинах и изохинолинах идет только по бензольному кольцу в положения 5 и 8, все реакции идут в катионах хинолиния и изохинолиния.

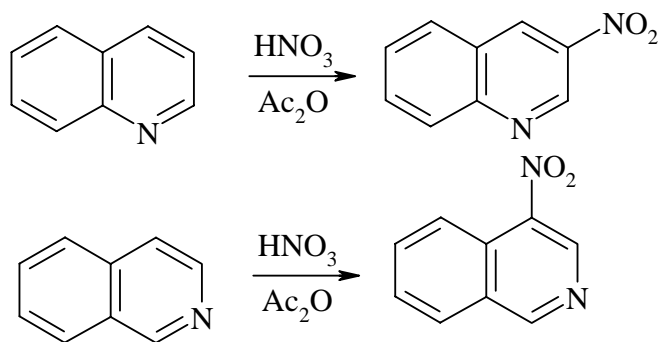
Электрофил	Реагенты и условия	Основные продукты
Хинолин		
D ⁺	D ₂ SO ₄ (70%), 150°C	8-
NO ₂ ⁺	HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , 0°C	5- и 8- (1:1)
Br ⁺	Br ₂ , AlCl ₃ , 80°C	5-*
SO ₃	H ₂ SO ₄ , SO ₃ , 90°C	8-**
Изохинолин		
D ⁺	D ₂ SO ₄ (90%), 180°C	5-
NO ₂ ⁺	HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , 0°C	5- и 8- (9:1)
Br ⁺	Br ₂ , AlCl ₃ , 75°C	5-*** (78%)

* образуется некоторое количество 8-бромхинолина; при избытке брома получают 86% 5,8-дибромхинолина

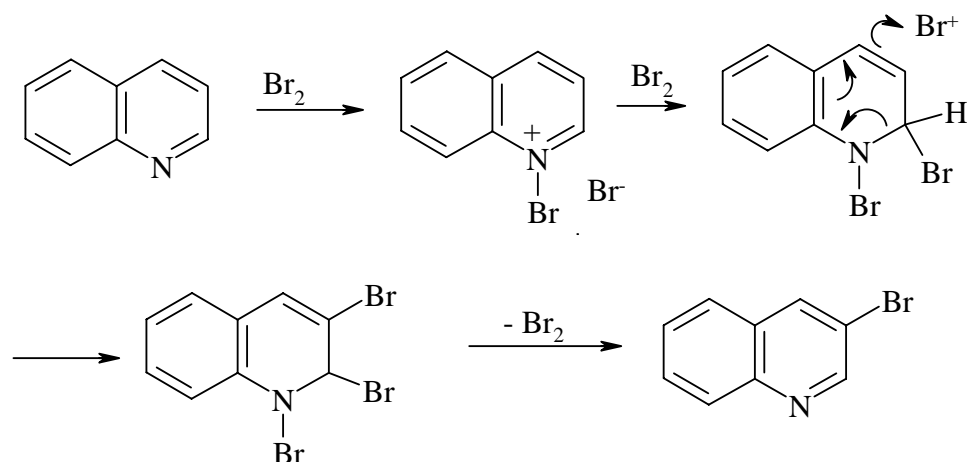
** при 220°C образуется 5-хинолинсульфо кислота, при 300°C 5- и 8-сульфо производные перегруппировываются в термодинамически более стабильный 6-изомер

*** при использовании 2 моль брома образуется 5,8-дибромизохинолин.

Есть несколько исключений, когда электрофильные заместители вступают в пиридиновое кольцо хинолина и изохинолина, однако эти реакции идут с очень низкими выходами:

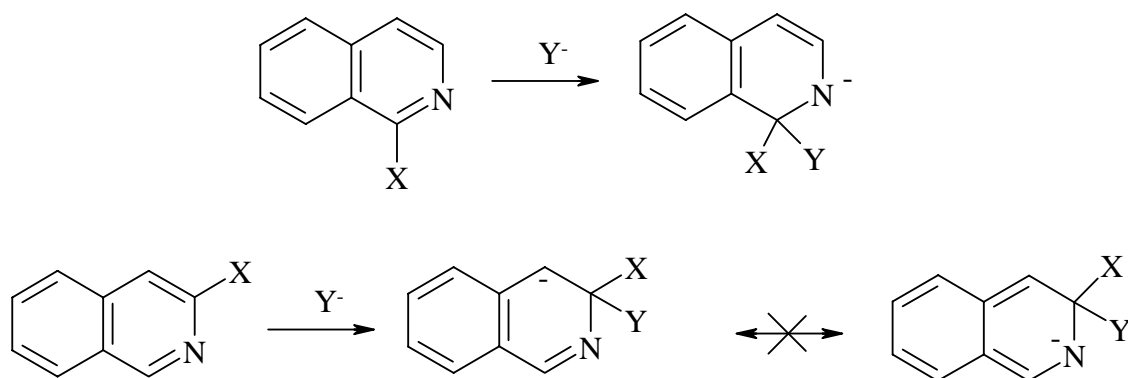


При нагревании гидрохлоридов хинолина и изохинолина с бромом в нитробензоле также образуются продукты замещения по пиридиновому фрагменту – 3-бромхинолин и 4-бромизохинолин соответственно:

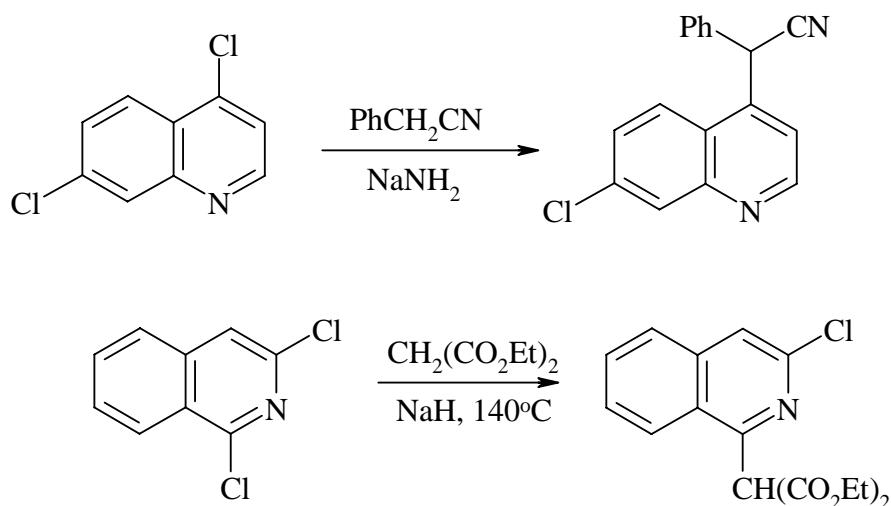


Атомы азота в пиридиновом фрагменте молекул этих гетероциклов активируют их к нуклеофильному замещению, которое для хинолина идет в положения 2 и 4, а для изохинолина – в положение 1. Нуклеофильное замещение в положение 3 изохинолина

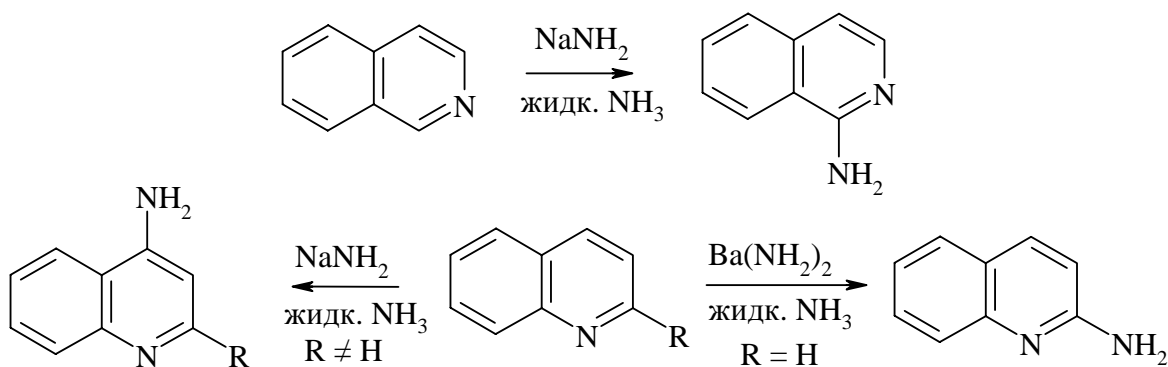
невыгодно, так как делокализация отрицательного заряда с участием гетероатома приводит к нарушению ароматичности системы.



Нуклеофильное замещение для хинолина и изохинолина идет по механизму присоединения-элиминирования. Замещение атома хлора на алкокси-, фенилсульфо-, амино- и другие группы (в том числе карбанионы) можно проводить селективно с учетом различной способности атомов хлора к нуклеофильному замещению в различных положениях бицикла:



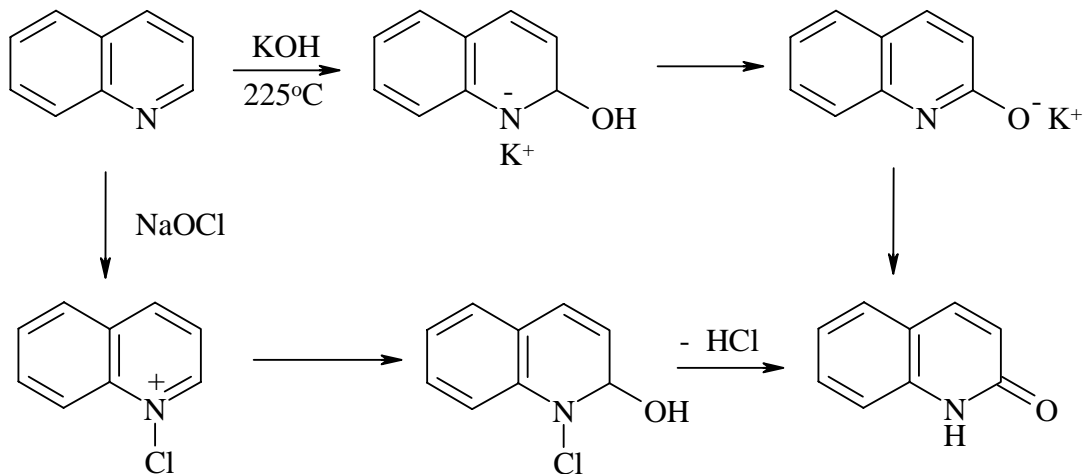
Замещение гидрид-иона идет аналогично реакции Чичибабина в пиридиновом ряду.



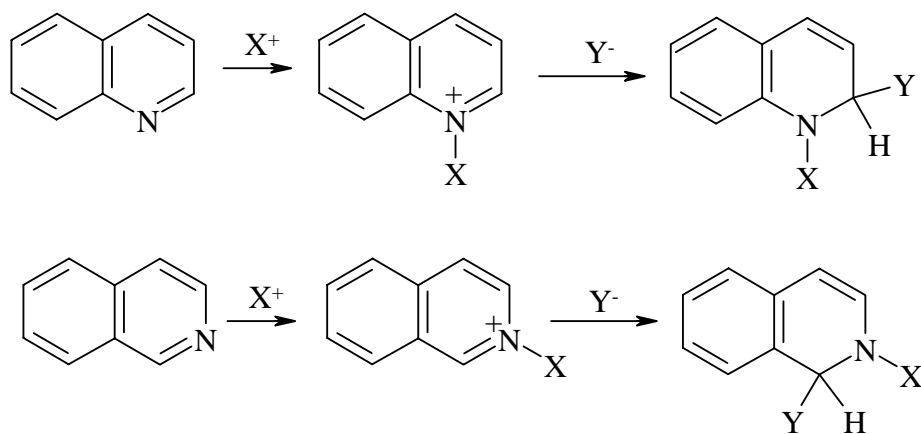
Аминирование 2-незамещенных изохинолинов амидом натрия в диметиланилине идет с низкими выходами, существенно лучшие результаты дает использование амида

бария в жидком аммиаке. Аминирование 2-замещенных хинолинов идет по положению 4 существенно легче, чем в пиридине.

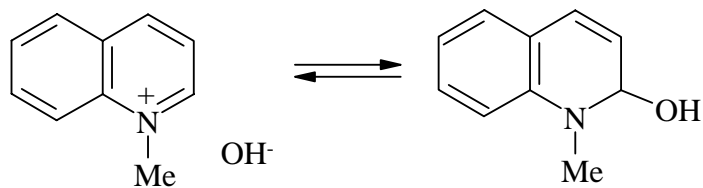
Гидроксилирование хинолина сухим KOH в жестких условиях приводит к получению хинолона-2, при использовании для этих целей гипохлорита натрия реакция протекает существенно легче, так как в промежуточно образующемся катионе N-хлорхинолиния облегчается нуклеофильное замещение.



Основным отличием хинолинов и изохинолинов от пиридинов является их склонность к реакциям присоединения по кольцу, содержащему гетероатом. Координация электрофила по атому азота ведет к присоединению нуклеофила по соседнему положению:

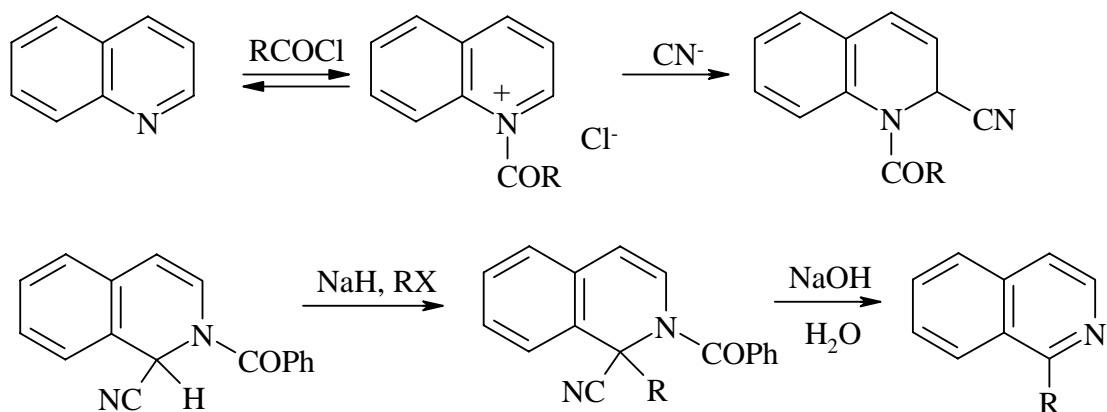


Так, гидроксид N-метилхинолиния существует в равновесии с продуктом 1,2-присоединения – псевдооснованием:



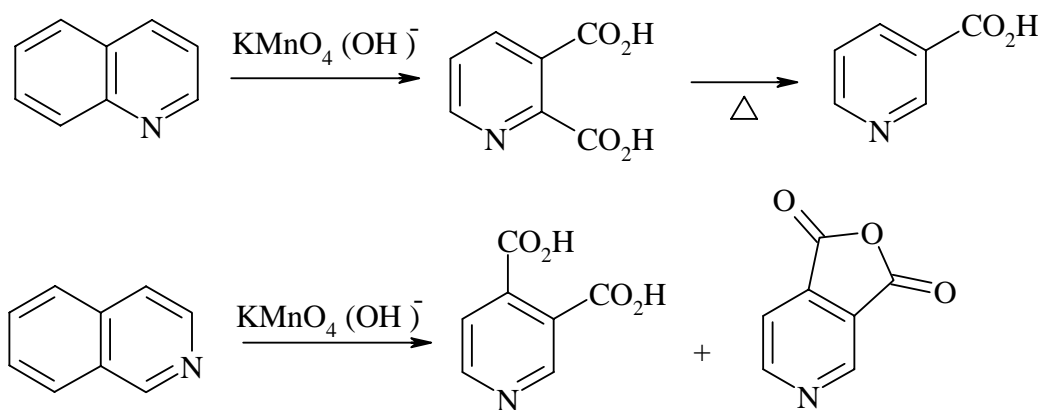
Для хинолинов и изохинолинов известно образование ковалентных аддуктов – продуктов присоединения цианид-иона к N-ацилпиридиновым солям – соединений

Рейссерта, которые можно использовать в синтетических целях, например, для введения заместителей в положение 1 изохинолина.

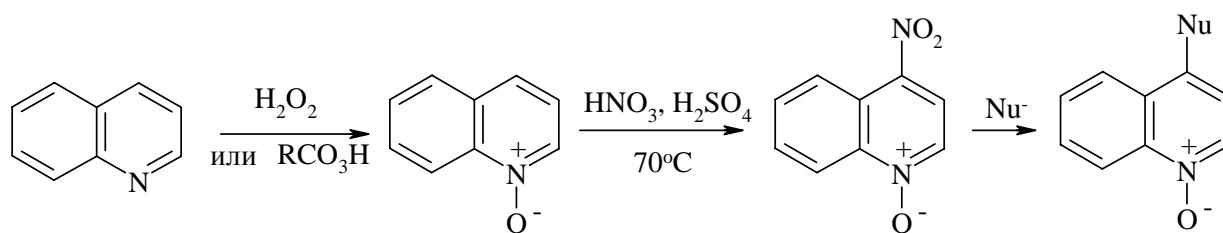


Восстановление хинолинов и изохинолинов алюмогидридом лития приводит к нестойким 1,2-дигидроструктурам, которые легко диспропорционируются. При использовании в качестве восстановителя олова в соляной кислоте или при каталитическом гидрировании образуются устойчивые 1,2,3,4-итетрагидрохинолины и изохинолины.

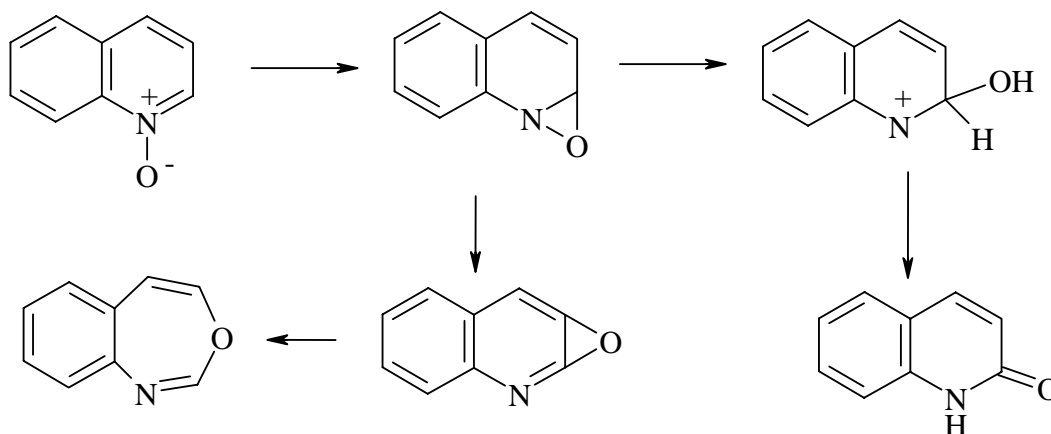
Окисление хинолинов и изохинолинов перманганатом калия в щелочной среде приводит, как правило, к разрушению бензольного кольца и образованию пиридинкарбоновых кислот. Однако, в зависимости от строения соединения, может быть окислено и пиридиновое кольцо. Образующаяся при окислении хинолина дикарбоновая кислота декарбоксилируется с образованием никотиновой кислоты. При окислении изохинолина в тех же условиях соответствующая дикарбоновая кислота образуется в смеси с ее ангидридом.



Окисление хинолинов пероксидом водорода или надкислотами приводит к образованию N-оксидов, в которых, также как и в ряду пиридина, облегчается электрофильное замещение и меняется его ориентация. Так, N-оксид хинолина легко нитруется в положение 4. Как известно, N-оксидная группировка способствует и нуклеофильному замещению, что дает возможность легко замещать, например, введенную электрофильно нитрогруппу на различные нуклеофилы:

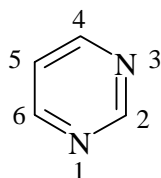


Интересным свойством N-оксида хинолина является его способность при облучении УФ светом претерпевать различные перегруппировки. Одним из направлений процесс при этом служит образование хинолона-2, которое идет через промежуточное образование трехчленного цикла, его электроциклическое раскрытие и миграцию протона. Другим вариантом превращения трициклического интермедиата является [1,5]-сигматропная перегруппировка в изомерный трицикл, электроциклическое раскрытие которого ведет расширению пиридинового кольца в термодинамически более стабильный семичленный цикл.

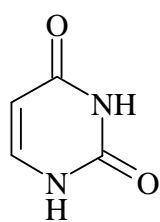


4. Шестичленные гетероциклы с несколькими атомами азота

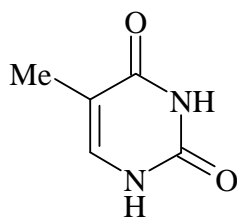
4.1. Пиримидины



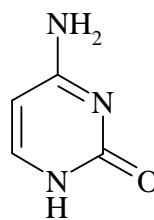
Производные пиримидина являются компонентами нуклеиновых кислот и важнейшими лекарственными препаратами (производные барбитуровой кислоты).



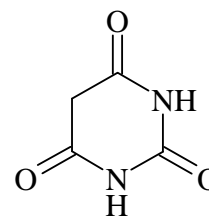
урацил



тимин



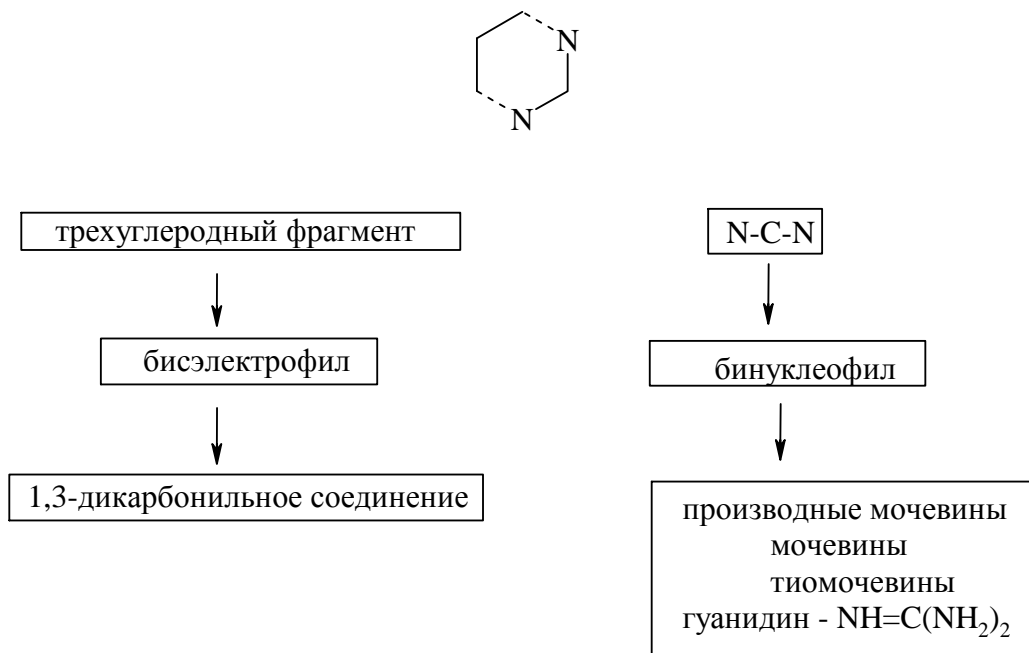
цитозин



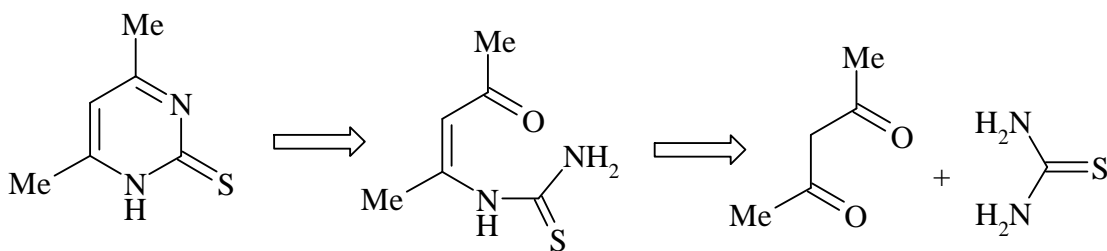
барбитуровая кислота

4.1.1. Методы синтеза пиримидинов

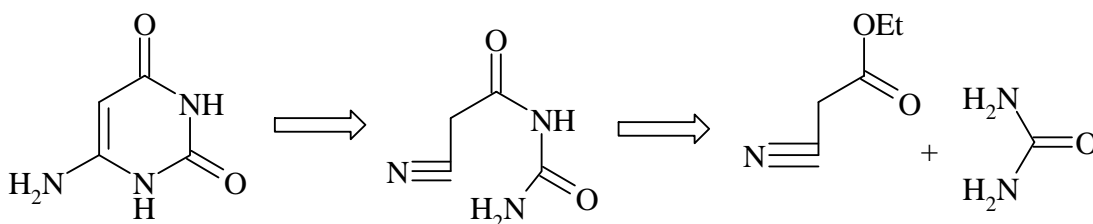
Одним из возможных методов синтеза пиримидинового ядра является образование связей $N_{(1)}-C_{(6)}$ + $N_{(3)}-C_{(4)}$, что предполагает использование трехуглеродного бисэлектрофильного фрагмента в сочетании с биснуклеофильным фрагментом N-C-N.



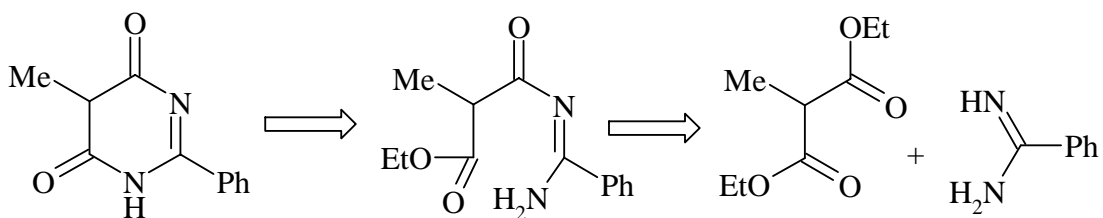
Выбор реагентов осуществляется на основе ретросинтетического анализа конкретных моделей. Например, синтез 4,5-диметилтиопиримидона предполагает использование трехуглеродного фрагмента ацетилацетона, а бинуклеофила – тиомочевина.



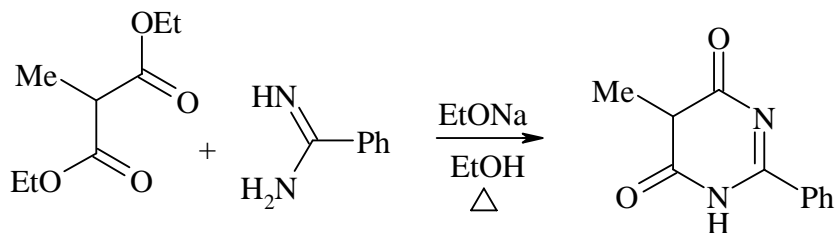
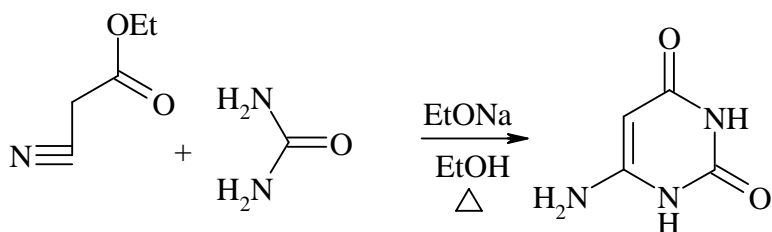
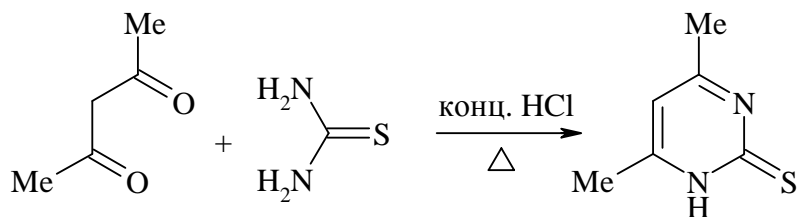
Аналогичный ретросинтетический анализ молекулы 6-аминоурацила позволяет выбрать в качестве исходных соединений циануксусный эфир и мочевины:



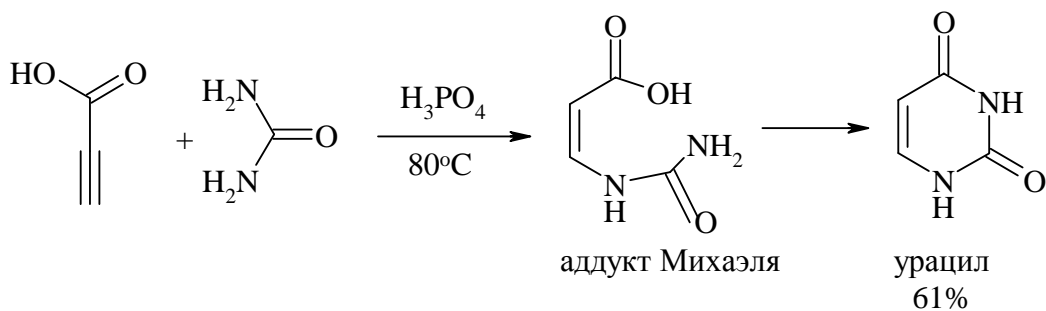
синтез 5-метил-2-фенилпиримидин-4,6-диона на основании такого же подхода осуществляют из метилмалонового эфира и бензамидина:



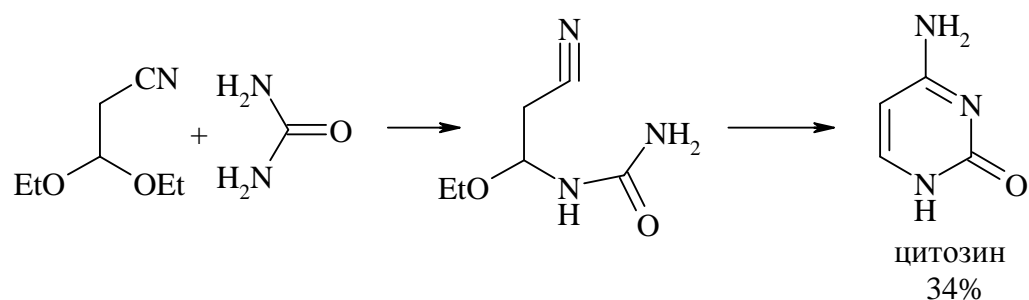
Каждый из этих предложенных на основании ретросинтетического анализа вариантов осуществлен на практике:



Эквиваленты и скрытые формы 1,3-дикарбонильных соединений также используются в качестве бисэлектрофильных фрагментов. Так, взаимодействие пропиоловой кислоты с мочевиной приводит к получению урацила:

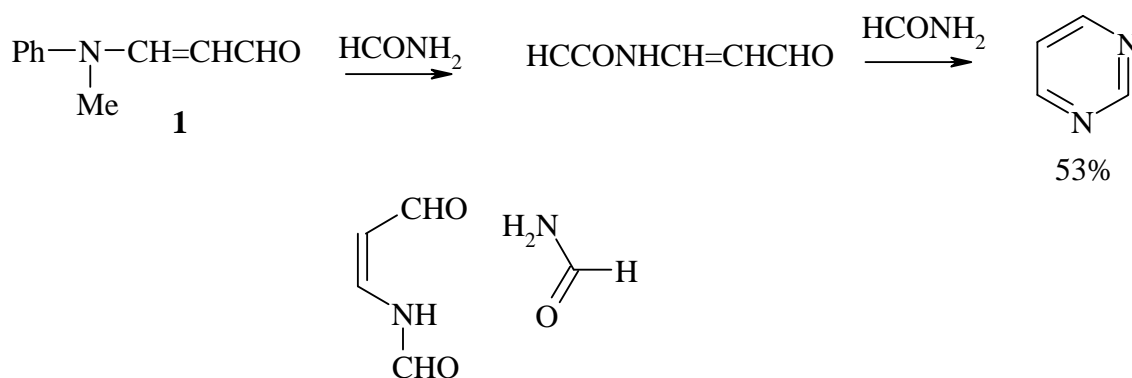


Для синтеза цитозина используют диэтилацеталь циануксусного альдегида и мочевины:

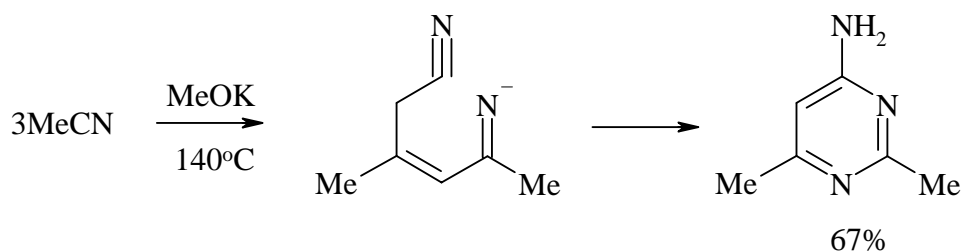


Остальные методы получения носят более частный характер.

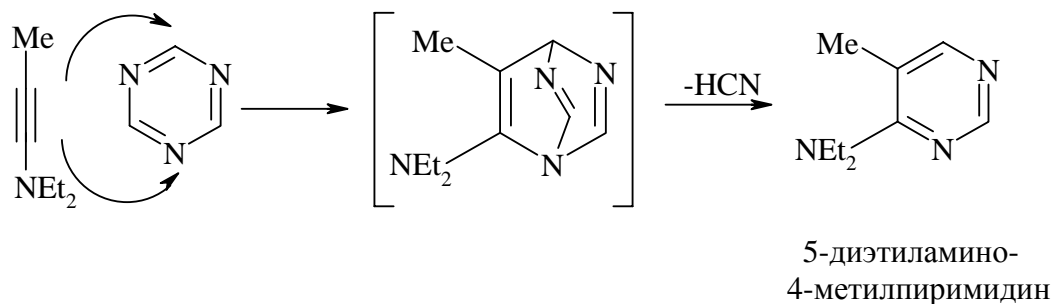
Для синтеза незамещенного пиримидина в качестве источника атома углерода C₍₂₎ используют формамид, который переаминирует енаминоальдегид **1**. Процесс идет по следующей схеме (замыкание цикла сопровождается отщеплением формильной группы):



Тримеризация ацетонитрила в присутствии оснований приводит к образованию 2,4-диметил-6-аминопиримидина:

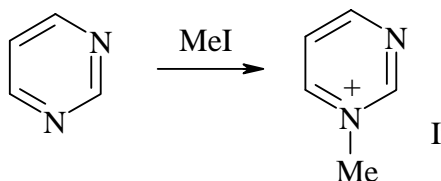


К формированию пиримидинового ядра приводит реакция Дильса-Альдера гетеродиеновой системы 1,3,5-триазина с инаминами (диеновый синтез с обратными электронными требованиями).

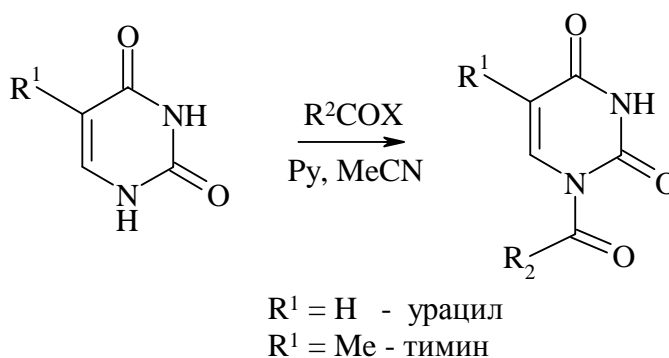


4.1.2. Химические свойства производных пиридина

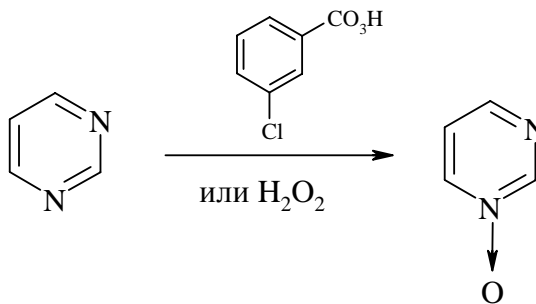
Атомы азота в молекуле пиридина обладают основными свойствами. Алкилирование приводит к образованию четвертичных солей.



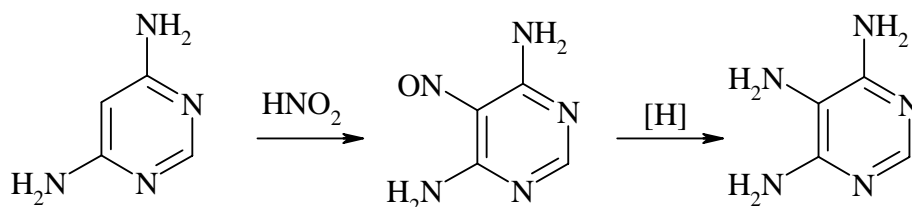
Для урацила и тимина характерно ацилирование атомов азота в присутствии оснований, что обусловлено значительной NH-кислотностью этих производных пиридина.



N-Оксиды пиридина получают окислением пероксидом водорода или *m*-хлорпербензойной кислотой:



Электрофильное замещение в самом пиридине затруднено еще в большей степени, чем в пиридине. При введении донорных заместителей процесс электрофильного замещения становится возможным. В качестве примера производных пиридина, активированных к электрофильному замещению можно привести пиримидоны и аминопиримидины. При одном донорном заместителе успешно идет нитрование и галогенирование в основном по положению 5. Для реакций со слабыми электрофилами (реакция Манниха, азосочетание, нитрозирование) необходимо наличие в молекуле двух донорных заместителей.



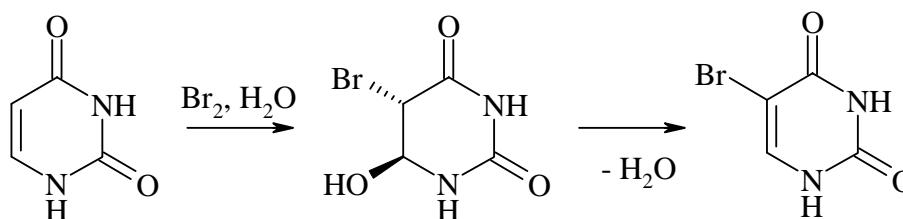
Так, 4,6-диаминопиримидин легко нитрозируется по положению 5, а восстановление нитрозосоединения дает 4,5,6-триаминопиримидин – исходное соединение для синтеза производных пурина.

Очень удобной моделью для осуществления реакций электрофильного замещения является урацил. Замещение идет по положению 5.

Электрофильное замещение в молекуле урацила

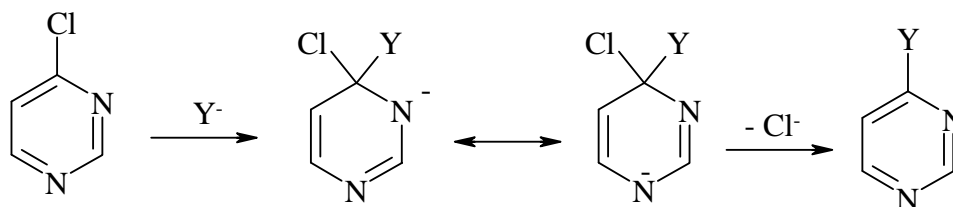
Электрофил	Условия реакции	Выход, %
NO_2^+	HNO_3 ($d=1.5$), 75°C	90
Br^+	Br_2 , H_2O , 100°C	90
Cl^+	N-хлорсукцинимид, AcOH , 50°C	52
F^+	F_2 , AcOH , 10°C	92
$\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2$	$(\text{CH}_2\text{O})_n$, Me_2N , 78°C	76
$^+\text{CH}_2\text{Cl}$	$(\text{CH}_2\text{O})_n$, HCl , 80°C	57

Бромирование урацила в водном растворе идет по механизму присоединения-отщепления:



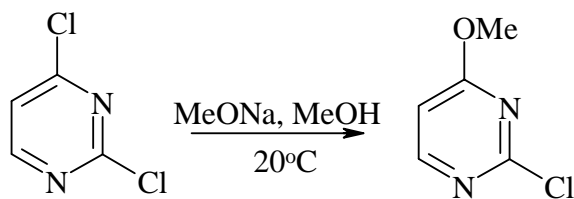
Нуклеофильное замещение

Хорошо уходящие группы в положениях 2, 4 и 6 легко замещаются нуклеофилами.

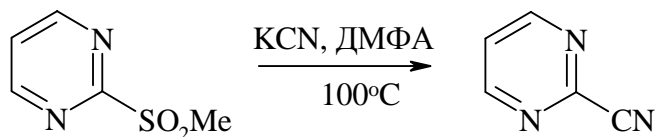


На примере 4-хлорпиримидина показано, что в промежуточно образующемся анионном σ -комплексе отрицательный заряд эффективно делокализуется с участием обоих атомов азота. Аналогичное явление происходит и при замещении атомов галогена в положениях 2 и 6. Замещение в положении 4, как правило, происходит легче, чем в положении 2, что создает предпосылки для проведения селективных реакций. Например, в

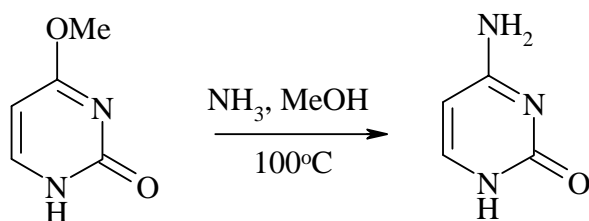
2,4-дихлорпиримидине селективно замещается на метокси группу атом хлора в положении 4.



Помимо атома галогена замещаться способны и другие уходящие группы:

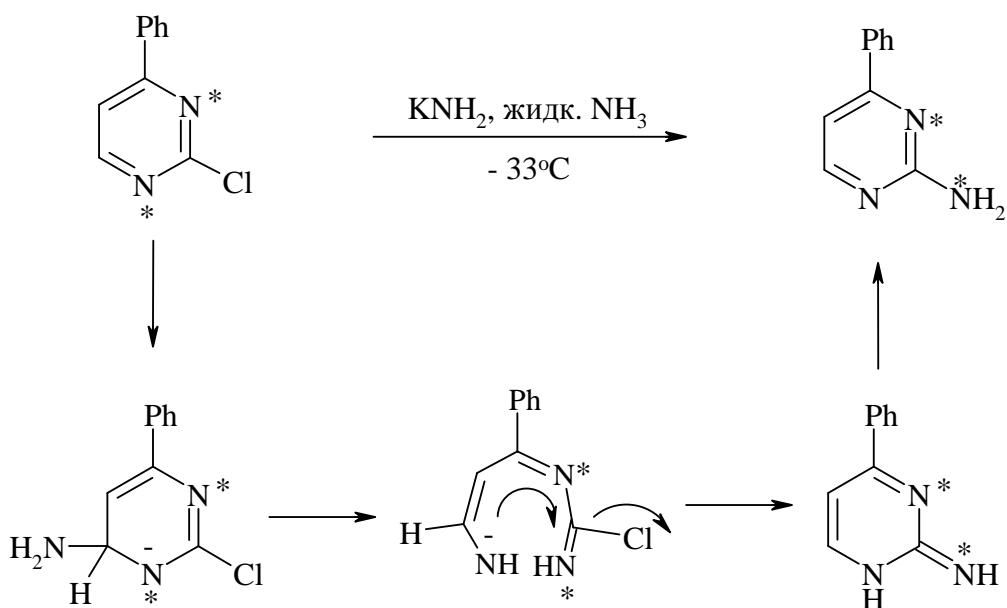


Даже метоксигруппа может быть вытеснена более сильными нуклеофилами:

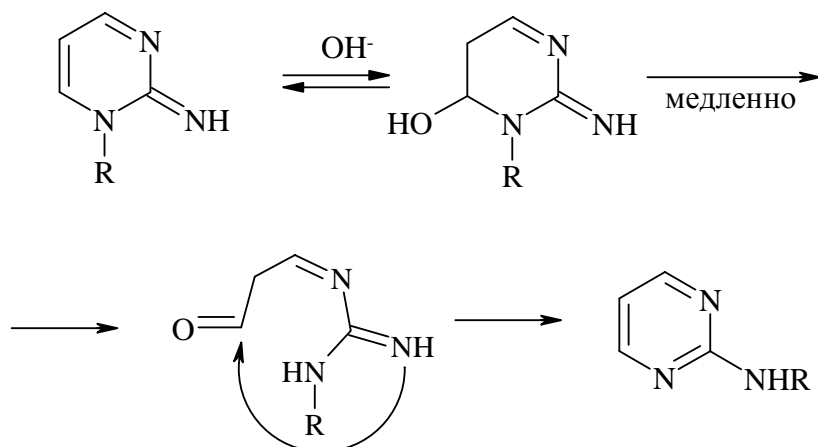


Реакции замещения, идущие по ANRORC-механизму

Примером реакции замещения, идущей через стадию присоединения нуклеофила, раскрытия цикла и повторной циклизации, может служить замещение атома хлора в молекуле 2-хлор-4-фенилпиримидина. Механизм процесса был установлен на основании эксперимента с изотопными метками.



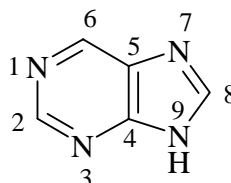
По аналогичному механизму идет и перегруппировка Димрота 1-алкил-2-иминопиримидинов под действием оснований в соответствующие 2-алкиламинопиримидины:



Маршрут процесса был подтвержден выделением оксима альдегида, образующегося при раскрытии цикла.

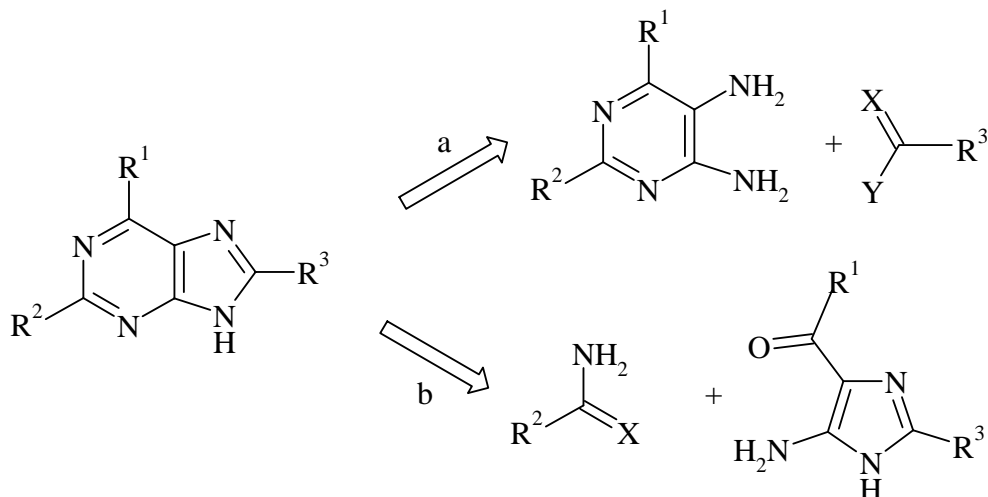
4.2. Пурины

Пурины представляют собой конденсированную систему пириимидина с имидазолом.

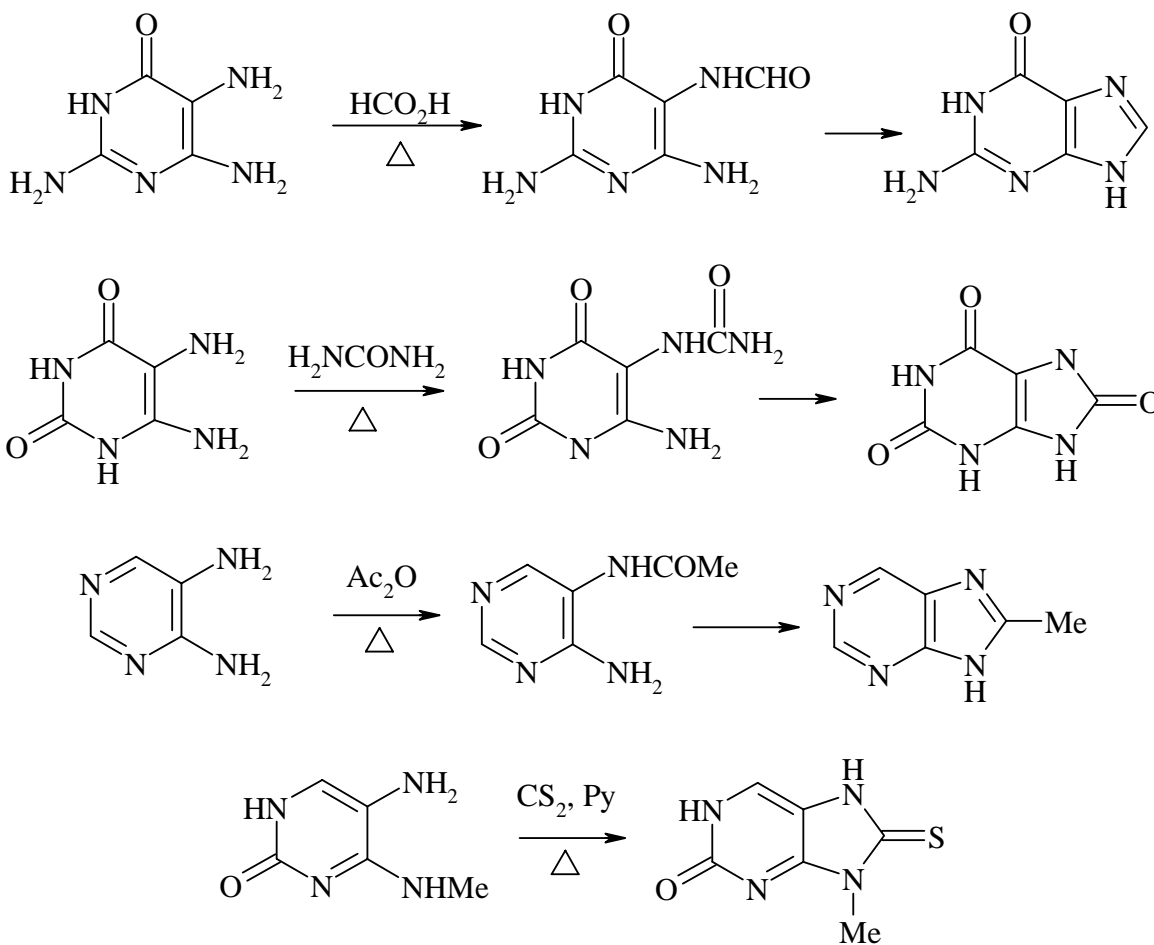


4.2.1. Методы получения пуринов

Ретросинтетический анализ предполагает два основных варианта построения пуринового бицикла – 1. синтеза на основе пириимидина (синтез Траубе) и 2. аннелирование пириимидинового цикла к имидазольному:



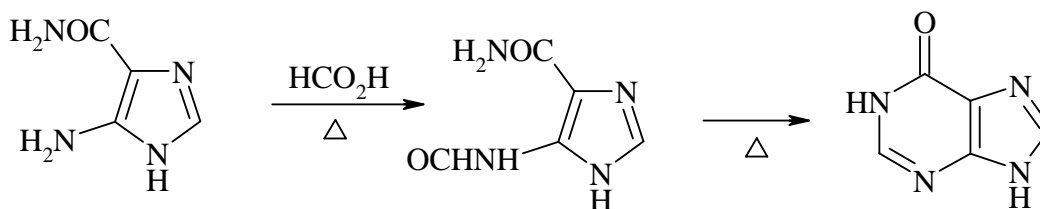
При реализации синтеза Траубе (путь а), наиболее распространенного в химии пуринов. В качестве фрагмента R^3CXY чаще всего используют муравьиную кислоту, уксусный ангидрид, мочевины, сероуглерод и др.



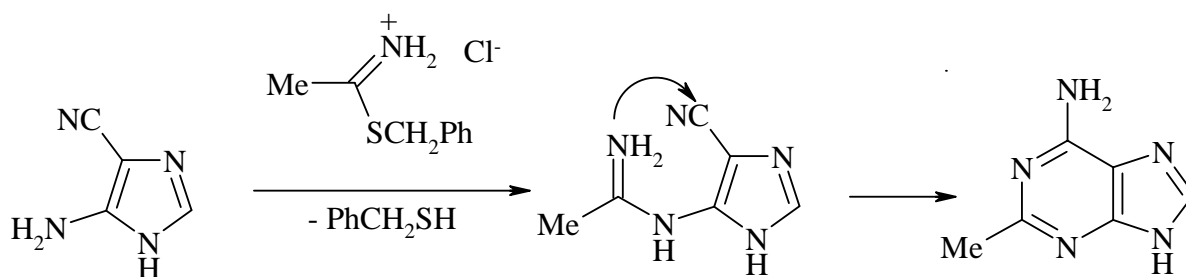
Практически все синтезы идут с промежуточным ацилированием одной из аминогрупп диаминопиримидина.

В качестве примеров синтезов на основе имидазола (путь б) можно привести следующие:

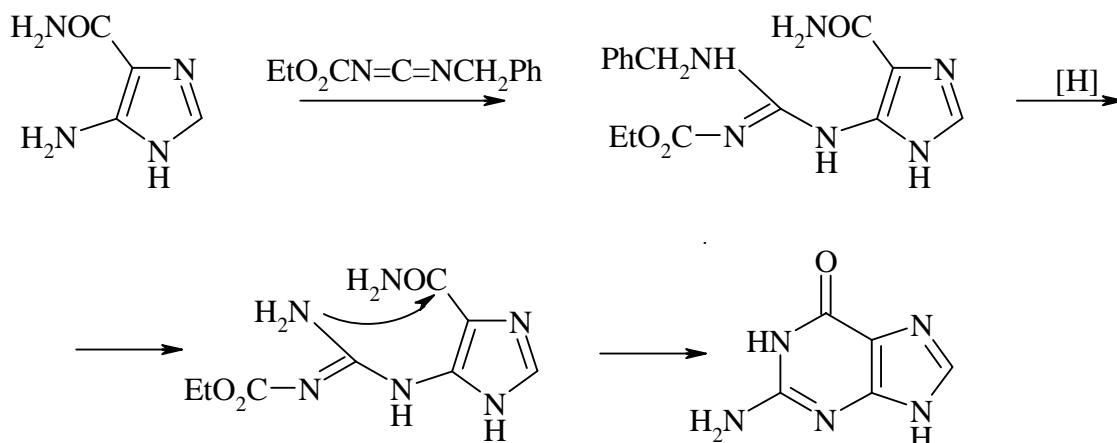
1. Нагревание 5-аминоимидазол-4-карбоксамиды с муравьиной кислотой



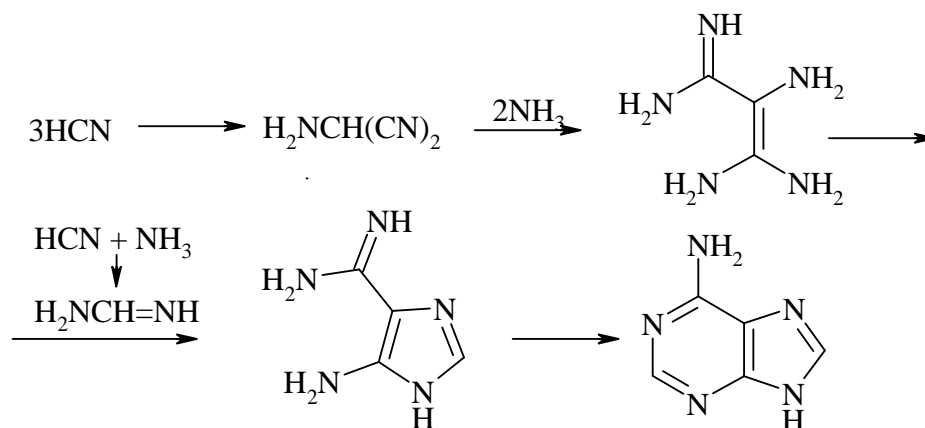
2. Циклизация 4-амино-5-цианоимидазола с тиоимидами идет с отщеплением бензильсульфида и образованием на первой стадии амидина, который циклизуется затем в 2-метил-6-аминопурин:



3. Использование в качестве циклизующего агента карбодиимида открывает возможности синтеза производных гуанозина. Образование цикла происходит при восстановительном элиминировании бензильной группы и элиминировании аммиака, этоксикарбонильная группа легко удаляется щелочным гидролизом.

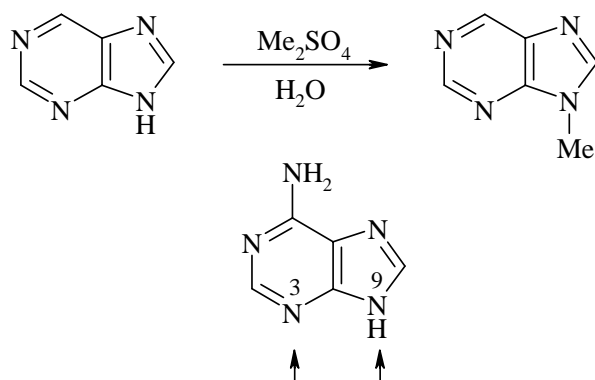


4. Синтез аденина можно осуществить пентамеризацией HCN в замороженном водно-аммиачном растворе:

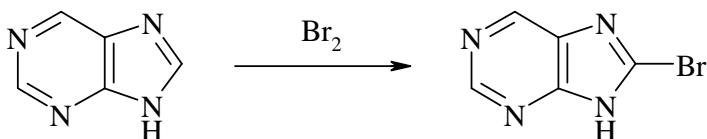


Химические свойства пуринов

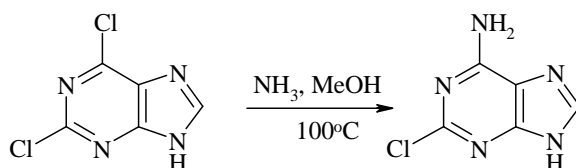
Нуклеофильные свойства атомов азота проявляется в способности к алкилированию и ацилированию. Алкилирование пурина диметилсульфатом в водном растворе идет по атому азота N₍₁₎, а алкилирование и ацилирование аденина в зависимости от условий может идти как по атому азота N₍₃₎, так и N₍₉₎.



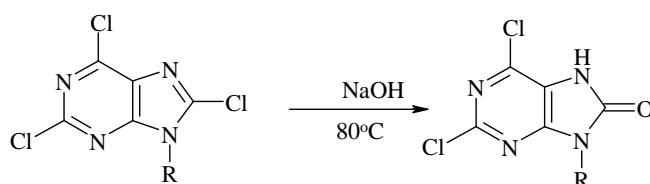
Реакции электрофильного замещения находят лишь ограниченное применение в связи с малой активностью гетероцикла к электрофильной атаке. Практически единственным примером служит бромирование пурина по положению 8.



В гораздо большей степени для пуринов характерны реакции нуклеофильного замещения. Атомы галогена в различных положениях бицикла обладают разной способностью к нуклеофильному замещению, что, также как и в пиримидинах, создает возможность для проведения селективных процессов. Так, атом хлора легче замещается в положении 6, чем 2.



В 2,6,8-трихлорпуристине при реакции с гидроксид-ионом атом хлора в положении 8 наименее подвижен, что связано с образованием N-аниона в щелочной среде. В случае 7- и 9-алкилпроизводных образование аниона в этих условиях становится невозможным и нуклеофильная атака идет по положению 8:



Пиримидиновое ядро пуринового бицикла, также как и сам пиримидин, способно участвовать в процессах, идущих по ANRORC-механизму, например, подвергаться перегруппировке Димрота.

