

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова"

Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

« ___ » _____ 20__ г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

«Химия гетероциклов»

НАПРАВЛЕНИЕ ПОДГОТОВКИ 020100 «ХИМИЯ»

Специальность

«Химия»

Квалификация (степень) выпускника:

специалист

Форма обучения очная

Москва

2014

Курс "Химия гетероциклов"

Составитель: д.х.н., в.н.с. Е.В.БАБАЕВ

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ДИСЦИПЛИНЫ

Учебная программа дисциплины «Химия гетероциклов» составлена для специальности 020100 «Химия» с учетом рекомендаций Методической секции Ученого совета. Программа рассчитана на один семестр и адресована студентам 4-5 курсов.

Основной целью учебной дисциплины «Химия гетероциклов» является ознакомление с современными представлениями о специфике синтеза и реакционной способности гетероциклических систем, дополняющее базовый курс органической химии.

Основными задачами дисциплины являются:

-ознакомление с фундаментальной классификацией гетероароматических пи-систем на три типа (см. содержание курса) и использование этой классификации как для объяснения известных фактов их реакционной способности, так и для самостоятельного планирования реакций с участием гетероциклов;

-ознакомление с базовой концепцией ретросинтеза гетероциклов на основе типа полярности использованных реагентов (консонантные-диссонантные) для классификации гигантского массива уже известных (в том числе именных) методов синтеза гетероциклов и самостоятельного планирования синтеза сложных структур.

2. ТРЕБОВАНИЯ К УРОВНЮ ОСВОЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ. (КОМПЕТЕНЦИИ СПЕЦИАЛИСТА)

В результате изучения дисциплины «Химия гетероциклов» студент должен:

- Сделать вывод о типе реакционной способности гетероцикла исходя из его структурной формулы,
- Сделать вывод о способе синтеза целевой структуры во-первых, путем введения и модификации функций в различные положения гетероцикла (на основе изученных паттернов реакционной способности) и во-вторых, на основе базовых принципов создания гетероциклического ядра путем циклизаций или рециклизаций.

Освоение дисциплины базируется на знаниях, полученных при изучении предшествующих курсов, в частности «Теоретические основы химии», «Органическая химия», «Физическая химия».

Дисциплина преподается в 8 семестре. Текущий контроль знаний ведется по принятой в университете рейтинговой системе. Итоговый контроль – дифференцируемый зачет и экзамен.

3. ОБЪЕМ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

Вид учебной работы	Всего часов
Общая трудоемкость дисциплины	49
Аудиторные занятия:	34
Лекции и семинары	34
Лабораторные работы (ЛР)	-
и (или) другие виды аудиторных занятий	-
Самостоятельная работа	15

4. СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

4.1. Разделы дисциплины и виды занятий

№ п/п	Раздел дисциплины	Часов			
		Всего	Лекции	Практ. (семина.) занятия	Самост. работа
1.	Введение. Базовые концепции химии гетероциклов и их классификация	12	6	-	6
2.	π-Дефицитные системы: шестичленные гетарены	13	10	-	3
3.	π-Избыточные системы: пятичленные гетарены	13	10	-	3
4.	Азолы и конденсированные азолоазины	11	8	-	3
Итого		49	34	-	15

4.2. Содержание разделов дисциплины

По своему содержанию курс представляет собой сжатое изложение общих вопросов строения, синтеза и реакционной способности гетероциклических соединений, в первую очередь пяти- и шестичленных гетероароматических систем. В основу классификации материала положена концепция π-избыточности и π-дефицитности гетероароматических систем; эта исходная посылка и явилась главным фактором, определяющим общую структуру курса.

По своей структуре курс состоит из введения и трех разделов: 1) введение; 2) π-дефицитные шестичленные гетероциклы (пиридин, азины, бензазины, катионы азиниев, пириллия и т.д.); 3) π-избыточные пятичленные гетероциклы (пиррол, фуран, тиофен и их бензпроизводные) и 4) азолы и их бензпроизводные ("π-амфотерные" системы). Вопросы синтеза гетероциклов рассматриваются главным образом с ретросинтетической точки зрения в максимально общем виде в конце второго и четвертого разделов (соответственно, как общие синтетические приемы для шести- и пятичленных циклов). Расположение и объем обсуждаемого материала внутри каждого раздела диктовались, в первую очередь, значимостью того или иного типа реакционной способности для данного класса гетероциклов. (Так, при обсуждении химии π-дефицитных гетероциклов доминируют вопросы, посвященные реакциям нуклеофильного присоединения и замещения, а также ANRORC-процессам, тогда как в случае π-избыточных систем на передний план выступает обсуждение проблематики реакций с электрофилами.)

1. Введение

1.1. Введение. Краткая история химии гетероциклов. Условность выделения в отдельную главу. Преимущественное значение азота, кислорода и серы как гетероатомов. Классификация гетероциклов: по размеру цикла, по гетероатомам, их числу и взаимному расположению в цикле.

1.2. Номенклатура гетероциклов: тривиальные названия; система Ганча-Вильдмана и номенклатура IUPAC; заместительная номенклатура. Номенклатура аннелированных циклов. Поиск необходимого гетероцикла в реферативных журналах (РЖХим, СА), справочнике Beilstein; литература по химии гетероциклов.

1.3. Краткие сведения о насыщенных гетероциклах (малые циклы, макроциклические соединения); нахождение в природе; использование в органическом синтезе.

1.4. Ароматичность и правило Хюккеля; метод МОХ и его применение для анализа ароматичности пи-систем.

1.4.1. Гетероароматичность. Гетероатомы пиррольного и пиридинового типа; исключения, показывающие условность такого деления. Ароматичность систем с конденсированными и периконденсированными циклами (индолизин, хинолизиний, перимидин, циклазины). Ароматичность гетероаннуленов и сиднонов. Антиароматические системы.

1.4.2. Качественные и количественные критерии ароматичности: структурные, магнитные, энергетические и химические критерии. Шкалы ароматичности гетаренов.

1.5. Концепция пи-избыточности и пи-дефицитности гетаренов (Альберти). Достоинства и недостатки концепции; общая и локальная пи-избыточность и дефицитность; пи-амфотерность (Пожарский); примеры соответствующих гетероароматических систем.

1.6. Таутомерия гетероциклов.

2. пи-Дефицитные системы: шестичленные гетарены.

2.1. Общая характеристика электронного строения, ароматичности и реакционной способности шестичленных гетаренов. Пиридин, азины и бензазины. Катионы пиридиния, азиниев, пириллия и тиапириллия и их бензпроизводные. Пиридоны, пироны и их аналоги. N-Окиси пиридина и его аналогов; илиды и мезоионные системы, 1,3- и 1,4-диполи; ангидрооснования. Антиароматические шестичленные гетероциклы.

2.2. Общие закономерности передачи влияния заместителей в ядре пиридина; различие в свойствах заместителей в альфа-, бета- и гамма-положениях пиридина. Таутомерия замещенных пиридинов: влияние природы альфа-, бета- и гамма-заместителя (ОН-, SH-, NH₂-, CH₃-групп) на положение таутомерного равновесия. Эффект бензаннелирования (различное влияние на примере изомерных изохинолонов). Эффект аза-замещения (на примере природных оксипиридинов).

2.3. Реакции с нуклеофилами.

2.3.1. Присоединение нуклеофилов к нейтральным гетероциклам: образование анионных сигма-комплексов (динитропиридины), ковалентная гидратация (птеридины). Присоединение нуклеофилов к гетероциклическим катионам: образование псевдооснований; соединения Рейссерта. Гетарилирование. Проблема альфа/гамма-селективности.

2.3.2.. Типы механизмов нуклеофильного замещения в ряду пиридина и его аналогов: SN₂Ag и SNH, EA и AE, кине- и теле-замещение, SN-ANRORC. Примеры реакций нуклеофильного замещения галогена, нитро- и гидроксильной групп.

Традиционный механизм SN₂Ag. Сравнительная активность хлорпроизводных (в ряду пиридин, пиридиний, бензол, нитробензол). Кислотный катализ. Влияние заместителей (в т.ч. аза-замещение и бензаннелирование).

Замещение с отщеплением заместителя у соседнего и более отдаленных атомов (кине- и теле-замещение); элиминирование группы у атома азота.

Реакция Чичибабина. Селективность и легкость протекания реакции в ряду азинов. Использование внешних окислителей.

Ариновый механизм. Азины как СН-кислоты. Конкуренция AE и EA процессов. Доказательства образования гетариновых интермедиатов.

2.3.3. Реакции раскрытия цикла и рециклизации.

Гидролитическая нестабильность азинов. Расщепление пиридиниевого цикла под действием щелочи и аминов. Гидролиз солей пириллия и тиапириллия.

Нуклеофильное замещение, сопровождаемое рециклизацией; конкуренция процессов SNANRORC и SN2Ar.

Молекулярные перегруппировки, протекающие по механизму ANRORC. Перегруппировка Димрота и ее аналоги (Кост, Сагитуллин); перегруппировки в аннелированных системах.

Реакции рециклизации с включением фрагмента нуклеофила: трансформация пириллиевых солей в производные пиридина и бензола. Рециклизация пиридинов, пиримидинов, триазинов и их солей. Рециклизации с расширением и сужением цикла. Индолы из солей нитропиридиния.

2.4. Реакции с электрофилами.

2.4.1. Основность пиридинов, азинов и их бензпроизводных; влияние заместителей.

2.4.2. Азины как основания Льюиса. Электрофильная атака по атому азота: типы электрофилов, влияние заместителей, стерические факторы; селективность атаки в несимметричных бензазинах. Комплексы пиридина с электрофилами как мягкие электрофильные агенты.

2.4.3. Электрофильное замещение в пиридиновом ядре: ориентация; примеры реакций, протекающих по механизму SNAr. Факторы, затрудняющие протекание реакций (пидефицитность, протонирование субстрата, координация с электрофилом) и их нивелирование (введение активирующих легко удаляемых групп, катализ солями металлов).

Влияние заместителей: ориентация, легкость протекания, стерические эффекты. Основность субстрата как фактор, определяющий структуру интермедиата и глубину протекания процесса (на примере нитрования метоксипиридинов). Влияние аза-замещения и бензаннелирования.

N-Окись пиридина в реакциях с электрофилами; проблема селективности.

2.4.4. Электрофильная атака по функциональной группе. Проблема селективности в реакциях пиридонов и аминопиридинов. Амино-, окси- и алкилпиридины: кислотность, конденсация с карбонильными соединениями, амбидентные свойства анионов. Электрофильное замещение в бензольном ядре бензазинов и трифенилпириллия.

2.4.5. Аномальные механизмы электрофильного замещения: илидный механизм (дейтерообмен, реакция Гаммика); замещение в ковалентных гидратах; замещение через присоединение.

2.5. Шестичленные гетарены в реакциях циклоприсоединения как аналоги диенов (пироны, тиапироны, пиридоны, 1,2,4,5-тетразины), как 1,3-диполи (N-окиси, илиды и бетаины азинов).

2.6. Окисление и восстановление шестичленных гетероциклов. Реакции в гетероароматическом ядре и заместителях.

2.7. Общая стратегия синтеза шестичленных гетаренов.

3. пи-Избыточные системы: пятичленные гетарены.

3.1. Общая характеристика электронного строения, ароматичности и реакционной способности пятичленных гетаренов; сравнение с винильными аналогами и насыщенными циклами. Пиррол и его бензпроизводные: индол, изоиндол, индолизин, карбазол. Фуран, тиофен, селенофен и их бензпроизводные. Порфирин и фталоцианин. пи-Комплексы.

3.2. Реакции с электрофилами.

3.2.1. Протонирование. Стабильные катионные сигма-комплексы в ряду индола, индолизина, тиофена, алкилпирролов. Сравнительная основность гетероатома, альфа- и бета-положений; закономерности кислотного дейтерообмена, корреляция с основностью. Ацидофобность фурана и

пиррола. Влияние заместителей на направление протонирования; ипсо- комплексы, протодефункционализация.

3.2.2. Электрофильное присоединение; аналогия с енаминами и виниловыми эфирами. Аномальное алкилирование по гетероатому (тиофен, карбазол). Образование сигма-комплексов Уэланда при алкилировании (пиррол, индол, индолизин, тиофен); альфа/бета-селективность. Перегруппировки в сигма-комплексах тиофена и индола.

3.2.3. Электрофильное замещение. Общие закономерности. Проблема альфа/бета-селективности: индексы реакционной способности, влияние природы гетероатома, бензаннелирования (примеры инверсии селективности). Нетрадиционные механизмы.

C-электрофилы: алкилирование, ацилирование, реакция Михаэля. Конденсация с карбонильными соединениями; олиго- и полимеризация пиррола и фурана. Аномальное алкилирование пирролов алкоголями.

Другие типы электрофилов. Нитрование, нитрозирование, азосочетание, сульфирование, галогенирование, меркурирование. Требования к подбору условий и реагентов. Реакции ипсо-замещения. Общие закономерности передачи влияния заместителей в пятичленных гетаренах. Ориентирующий эффект одного и нескольких заместителей.

Пиррол и индол как NH-кислоты; селективность электрофильной атаки в анионах; роль координации катиона. альфа-Металлирование пятичленных гетаренов; использование карбанионов в реакциях с электрофилами.

Электрофильное замещение с участием заместителей. Атака в безольное ядро в ряду бензпроизводных. Электрофильное замещение в боковой цепи. Таутомерия окси- и аминсоединений, направление электрофильной атаки.

3.3. Реакции с нуклеофилами. Нуклеофильное замещение в ядре, боковой цепи и аннелированных циклах.

3.4. Раскрытие пятичленного цикла под действием нуклеофильных агентов. Реакции рециклизации с включением нуклеофила: реакция типа Юрьева. ANRORC-процессы: молекулярные перегруппировки в ряду фурана, пиррола, индола и тиофена.

3.5. Реакции циклоприсоединения: пятичленные гетарены как диены; роль ароматичности и влияние природы гетероатома; конкуренция циклоприсоединения и нуклеофильного присоединения. Присоединение карбенов: реакции расширения цикла.

3.6. Реакции окисления и восстановления пятичленных гетероциклов. Десульфуризация производных тиофена.

4. Азолы и конденсированные азолазины.

4.1. Общая характеристика: электронное строение и реакционная способность; азолы как пи-амфотерные системы. 1,3-Азолы (имидазол, оксазол, тиазол); 1,2-азолы (пиразол, изоксазол, изотиазол) и их бензпроизводные. Триазолы и тетразол. Конденсированные азолазины.

4.2. Кислотно-основные свойства. Таутомерия 4(5)-замещенных имидазолов, пиразолов; влияние природы заместителя на положение таутомерного равновесия. Таутомерия амино-, окси- и тио-производных азолов.

4.2. Реакции с нуклеофилами. Сравнение с азинами.

4.2.1. Реакция с основаниями. Кислотные свойства имидазола (сравнение с пирролом). Влияние аза-замещения (число и положение аза-групп) и бензаннелирования. Азолы как СН-кислоты.

4.2.2. Присоединение нуклеофилов к солям азолиев. Примеры нуклеофильного замещения в ряду 1,2- и 1,3-азолов и их катионов. Реакция Чичибабина.

4.2.3. Легкость раскрытия цикла в катионах азолиев и СН-депротонированных анионах. Реакция Юрьева; перегруппировка Димрота. Другие перегруппировки с раскрытием азольного цикла (перегруппировка Корнфорта; перегруппировки Боултона-Катрицкого; трансформации фуроксанов).

4.3. Реакции с электрофилами. Сравнение с азинами и пятичленными пи-избыточными системами.

4.3.1. Основность азолов: влияние природы гетероатома пиррольного типа, числа и положения аза-групп, бензаннелирования. Направление протонирования. Электрофильная атака по атому азота в азолах и азоллил-анионах.

4.3.2. Электрофильное замещение в азолах, катионах азолия. Селективность реакций. Роль илидных интермедиатов.

4.3.3. Электрофильная атака по функциональной группе. Реакции таутомерных соединений. Кислотность альфа-алкильных групп.

4.4. Азолы в реакциях циклоприсоединения.

4.5. Окисление и восстановление азолов.

5. Общие закономерности синтеза 5- и 6-членных гетероциклов.

5. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

5.1. Рекомендуемая литература.

1. Джоуль Д., Миллс К. Химия гетероциклических соединений - 2-е изд., перераб. - ("Лучший зарубежный учебник") Издательство Мир, год издания 2009, 728 с.
2. Handbook of Heterocyclic Chemistry By Alan R Katritzky , Alexander F Pozharskii [Hardbound 2000, 2nd Edition] Русский прототип издания: А.Ф.Пожарский "Теоретические основы химии гетероциклов", М., 1985
3. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. Издательство Мир 1996, 464 с.
4. Pozharskii, A.F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R. Heterocycles in Life and Society. 1997, 302 с., Русский прототип издания: Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т. Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993. 257 с.

6. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

- (1) Студентам раздается лист-распечатка базовых структур гетероциклов с их тривиальными названиями.
- (2) В конце курса проводится компьютерная демонстрация разработанной лектором анимационной версии базовых примеров циклизаций и рециклизаций гетероциклов (программа Фанта-вижн)
- (3) Ряд электронных книг по химии гетероциклов в формате djvu размещается на сервере автора курса и предлагаются студентам для бесплатного скачивания.