

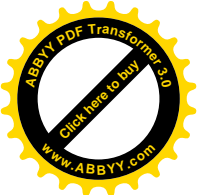
Введение

Хиноны и хиноидные соединения исследуются уже более 150 лет. Хотя и до проявления интереса к веществам этих классов ученых, хиноны выполняли и выполняют важную роль в живых системах. Первые работы были посвящены синтезу хиноидных красителей [1], благодаря которым, начиная с середины XIX века, произошел переворот в красильной промышленности.

В настоящее время особый интерес вызывают хиноны и их производные, обладающие лекарственными свойствами. Среди хиноидных соединений известны противоопухолевые, противовирусные, противовоспалительные препараты, витамины [2-3]. Нередко биологическая активность хинонов усиливается, если в их молекулах присутствуют гетероциклические фрагменты, поэтому актуальным является поиск путей синтеза хинонов, в молекулах которых имеется конденсированный гетероцикл.

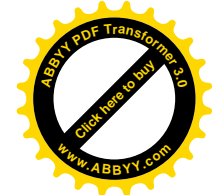
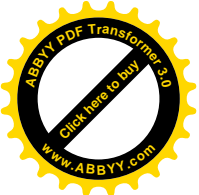
В ряде работ показано, что хиноидные соединения, содержащие в своем составе фурановый, пирановый, имидазольный, пиримидиновый, триазольный, триазолоксидные фрагменты обладают различными видами биологической активности [4, 5-7]. Подобные и другие конденсированные хиноны получают или общими методами органического синтеза, или оригинальными методами.

Другими интересными представителями конденсированных азотсодержащих гетероциклов являются бензоксадиазолы (бензофуразаны). Интерес к данному классу соединений вызван тем, что с одной стороны некоторые из них обладают различными видами биологической активности, а с другой стороны представители этого класса могут использоваться как люминесцентные аналитические реагенты для определения различных фармакологически активных веществ в лекарственных препаратах и биологических жидкостях [6-8]. В связи с этим разработка путей синтеза соединений, содержащих в молекулах триазолоксидный фрагмент и



бензофуразановый цикл, позволит найти подход к соединениям, обладающими как люминесцентными свойствами, так и противораковой активностью.

Целью данной работы является разработка удобных путей синтеза производных 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов с 2,6-дибром-4-фторнитрозобензолом на основе доступных хиноидных соединений с высоким выходом продуктов реакций.



Глава 1. Литературный обзор

1.1. Синтез пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклов на основе внутримолекулярных циклизаций нитренов и их предшественников

1.1.1. «Карбазольные циклизации»

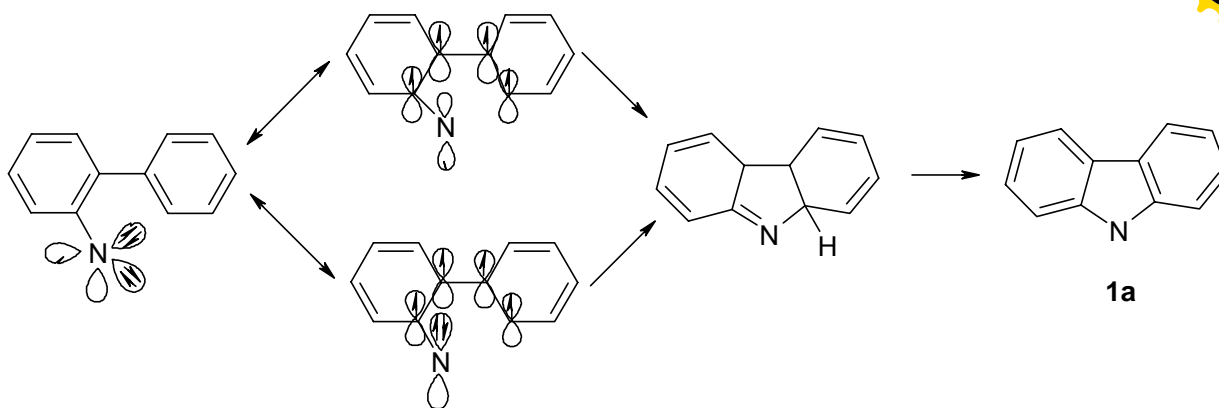
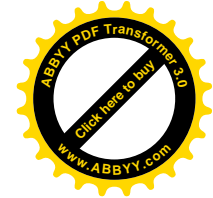
Внутримолекулярное внедрение нитрена или его предшественника в ароматическую связь С-Н протекает с гораздо более высокими выходами, в результате реакции образуются карбазолы [8]. В большинстве случаев источником нитрена служат азидопроизводные *орто*-бифенилов. Образование нитренов из ароматических азидов может происходить термическим или фотолитическим путем.

Реакция образования карбазолов – это реакция, которая практически не зависит от природы или положения заместителей, однако *о*-нитро- и *о*-цианогруппы направляют реакцию по «ненитреновому» пути. Кроме того, на проведение реакции влияют следующие факторы: 1) температура (при термолизе или фотолизе) [9-10], 2) растворитель (особенно при фотолизе) и 3) длина волны возбуждающего света [11].

Ранее предполагалось [12-13], что карбазолы получают из триплетных нитренов, позднее было доказано, что эта реакция является характерной для синглетных нитренов [9, 14-15].

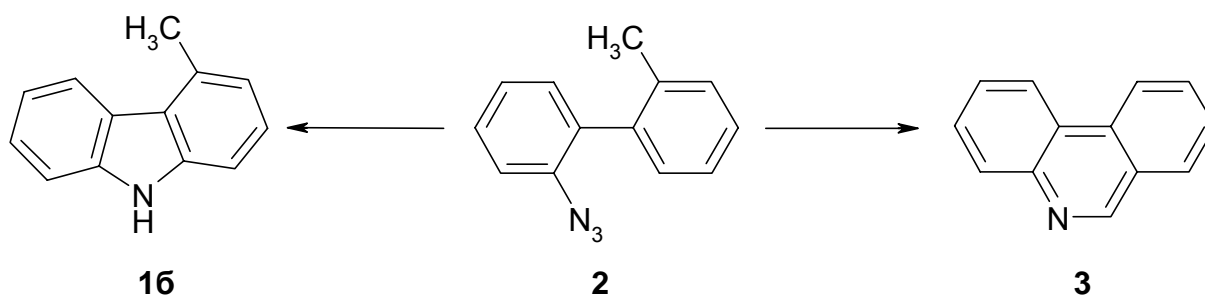
Термическое разложение ароматических азидов приводит сначала к синглетным нитренам. Обычно температура пиролиза составляет 100-180°C. В случае присутствия в *орто*-положении к азидогруппе ненасыщенных заместителей (нитро-, фенилазо-, или карбонильная группы) скорость пиролиза повышается, однако при этом образуются другие, отличные от карбазолов продукты [16-17].

Что касается «карбазольной» циклизации, в то в данном случае предлагается несколько механизмов, в том числе включающих участие синглетного нитрена, причем «нитреновый» атом азота может реагировать в качестве электроноизбыточной или электронодефицитной частицы:

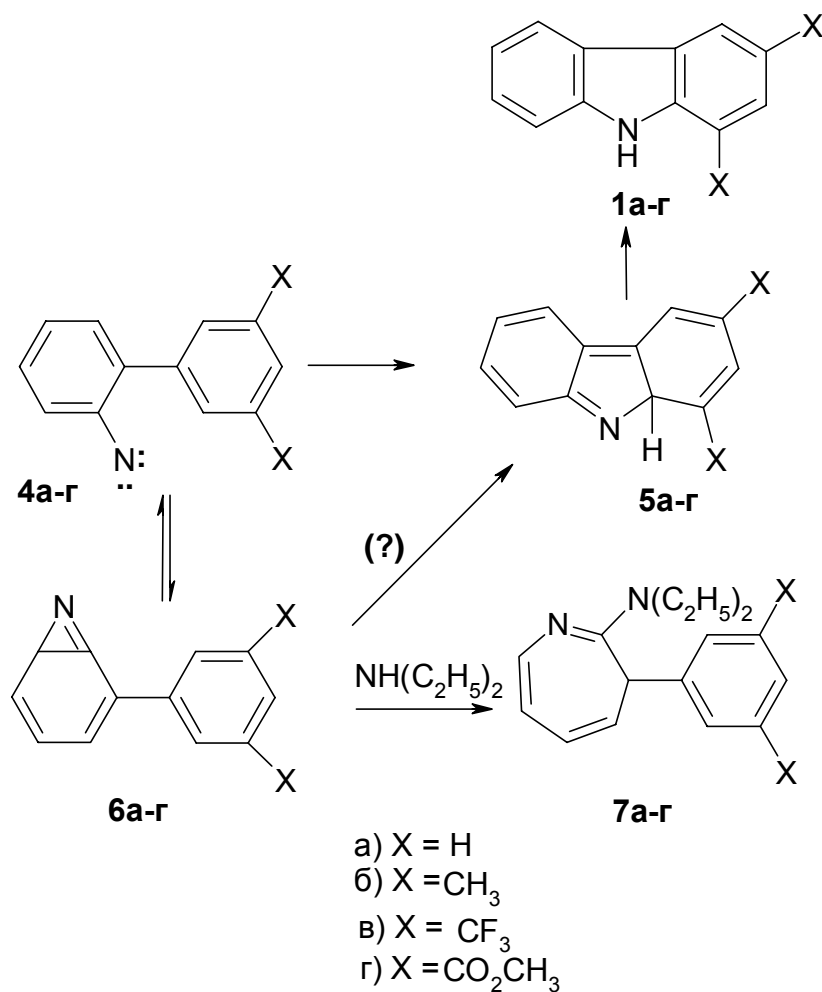


Наблюдается два вида эффектов растворителя: 1) Эффект «тяжелого атома» при термоллизе и фотоллизе [9] ведет к незначительному увеличению выходов продуктов, которые получаются из триплетного нитрена (например, амины или азосоединения). 2) Аналогично влияет и триплетная сенсбилизация кетонами, такими как ацетофенон.

2-Азидо-2'-метилбифенил в различных условиях, при которых может образоваться синглетный или триплетный нитрен, превращается в метилкарбазол или фенантридин соответственно. Это подтверждает, что карбазол практически не образуется из триплетного нитрена [9-10].

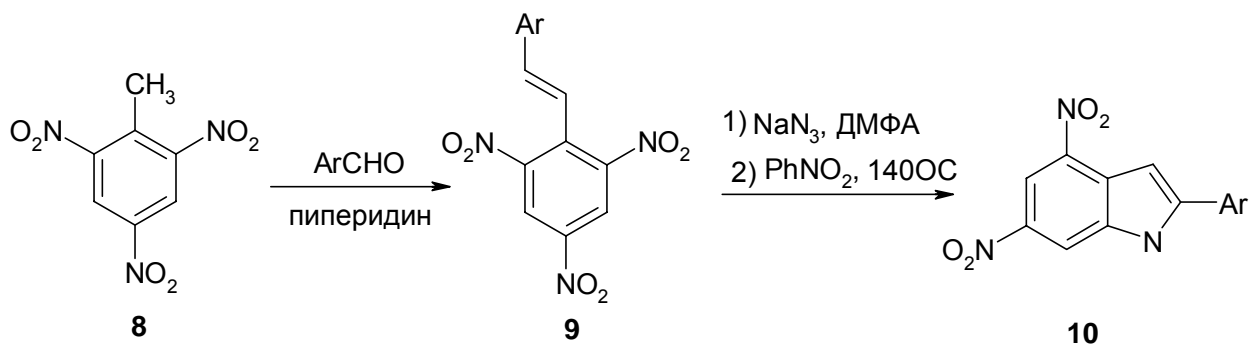


В работах [14-15] также постулируется участие азиринов **ба-г** при циклизации *o*-азидодиариллов в карбазолы:

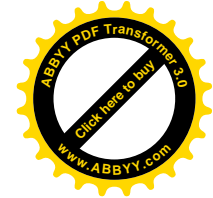


1.1.2. Гетероциклизации 1-алкенил-2-азидоаренов в производные индола

В последнее время появился целый цикл работ, посвященный использованию 2,4,6-тринитротолуола и подобных веществ в тонком органическом синтезе. Так, в работах [18-19] описан путь к функционализированным индолам, включающий на одной из стадий «карбазольную» циклизацию:



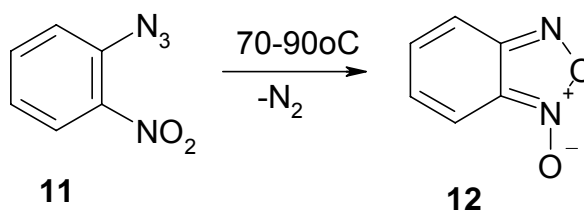
В последующих сообщениях полученные производные индола подвергали дальнейшей функционализации [20].



Таким образом «карбазольные» и родственные гетероциклизации завоевывают все новые области практического использования.

1.3. Циклизация ароматических *o*-нитро- и *o*-нитрозоарилазидов

В конце XIX века было установлено, что при нагревании *o*-нитроазидопроизводных бензола (**11**) образуются бензоксофуразаны (**12**) [21-22], например:

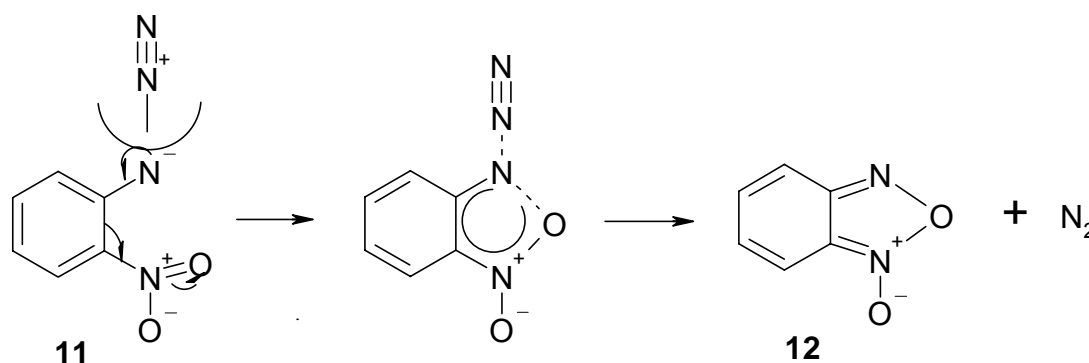


Сначала реакция проводилась без растворителя, в расплаве. Такому превращению подвергались 4-азидо-3-нитротолуол, 2-азидо-3-нитротолуол, 4-азидо-5-нитро-1,3-ксилол [22], 1,2- и 2,1-нитроазидонафталины [21]. В последствие было установлено, что данную реакцию можно проводить и в растворителях. В настоящее время этот способ является основным для получения различных бензофуроксанов, обладающих практически важными свойствами.

Фуроксановые соединения проявляют разного рода биологическую активность. У бензофуроксанов обнаружена антибактериальная и антигрибковая активность [23-25]. Замещенные бензофуроксаны проявляют сосудорасширяющее средство [26]. 4,6-Динитрофуроксан используется как взрывчатое вещество в составе основных зарядов детонаторов [27-30]. Некоторые производные бензофуроксана исследовались и предлагались в качестве деполяризаторов в сухих электрических батареях [31-34]. Бензофуроксан и ряд его алкильных производных запатентованных в качестве ингибиторов фотополимеризации [35-37], предложены для вулканизации каучуков [38-39].

Практическая значимость бензофуроксанов обусловила интерес к изучению механизмов их образования из *орто*-нитроарилазидов.

Данная циклизация интерпретируется как процесс, включающий взаимодействие атомов кислорода нитрогруппы и атома азота азидогруппы через циклическое переходное состояние [40-42]:



Орто-нитрогруппа оказывает в данном случае анхимерное содействие термолитическому отщеплению молекулы азота от азидогруппы [16,43-45]. Анхимерное содействие (от греческих слов *анхи* – близкий и *мерос* – часть) – участие соседней группы в процессе отщепления понижает энергию переходного состояния и увеличивает скорость реакции [46]. Анхимерное содействие могут проявлять заместители, обладающие не поделенными парами электронов. Эффективность содействия зависит от величины образующегося цикла и максимальна для пяти- и шестичленных циклов [47].

Наибольший вклад в выяснение механизма термоллиза *орто*-нитроарилазидов внесли кинетические исследования. Природа растворителя мало влияет на скорость термоллиза [48-51], что подтверждает синхронный перенос электронов.

Вместе с тем установлено [48], что присутствие электроноакцепторного заместителя в *пара*-положении к азидогруппе, как и наличие электронодонорного заместителя по отношению к нитрогруппе повышает скорость циклизации.

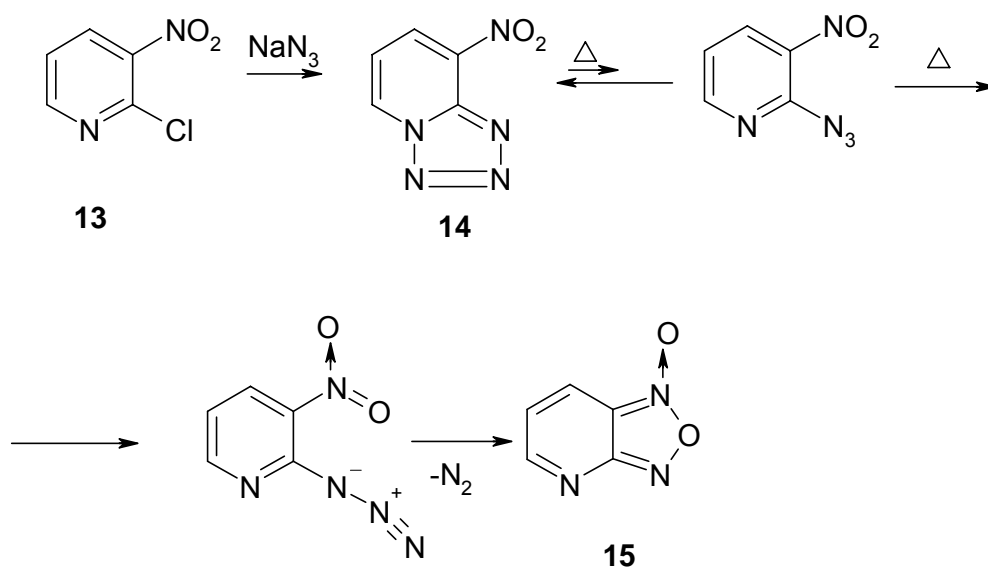
Влияние *орто*-заместителей было показано с помощью кинетических исследований [16,17,48,52]. Дайал Л.К. и Кемп Дж.Е. [15-17] показали, что при введении в *о*-нитроазидобензол метильной группы или атома хлора в *орто*-положение как и к нитро-, так и к азидогруппе снижает скорость



термолиза, что, очевидно, объясняется выведением реагирующих групп из копланарного положения. О протекании реакции через образование циклического переходного состояния свидетельствует и высокое значение энергии активации (E_a) и отрицательное значение энтропии активации (ΔS_a).

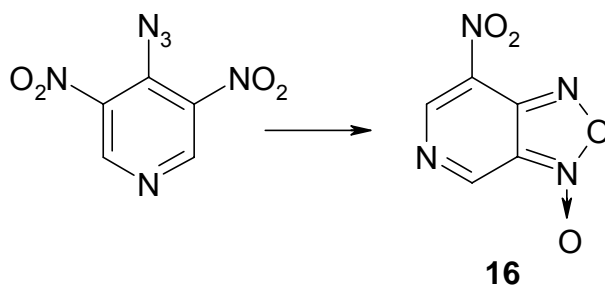
Несмотря на близкое пространственное расположение нитро- и азидогрупп в *o*-нитроазидобензолах и их предрасположенность к замыканию фуроксанового цикла, валентные углы и межатомные расстояния в них достаточно сильно отличаются от соответствующих величин в цикле [53]. По-видимому, для циклизации требуется достаточно высокая энергия активации.

В дальнейшем реакцию циклизации *o*-нитроазидопроизводных распространили и на другие тетраолопиридина, в котором азидогруппа находится в скрытом виде, приводит фуроксанопиридину [54].

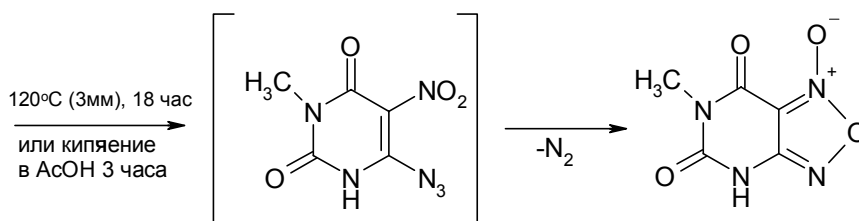
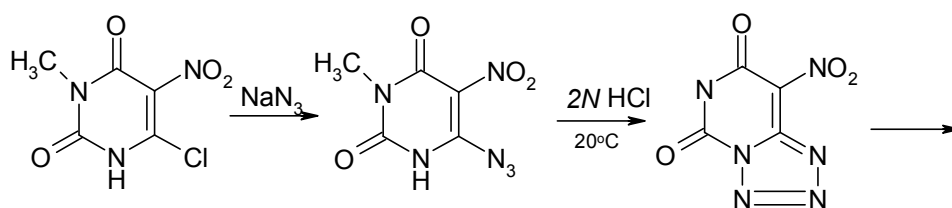
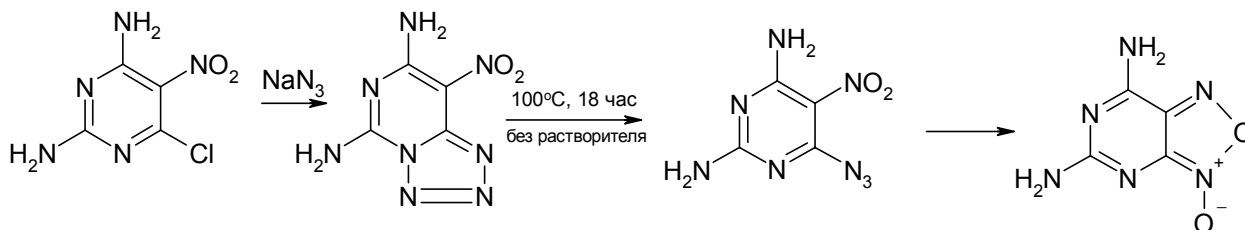


Эта реакция носит общий характер [55-60]. Наличие любых заместителей в нитротетразолопиридинах, особенно электроноакцепторных, облегчает их превращение в 2-азидо-3-нитропиридины и благоприятствует образованию фуроксанового цикла.

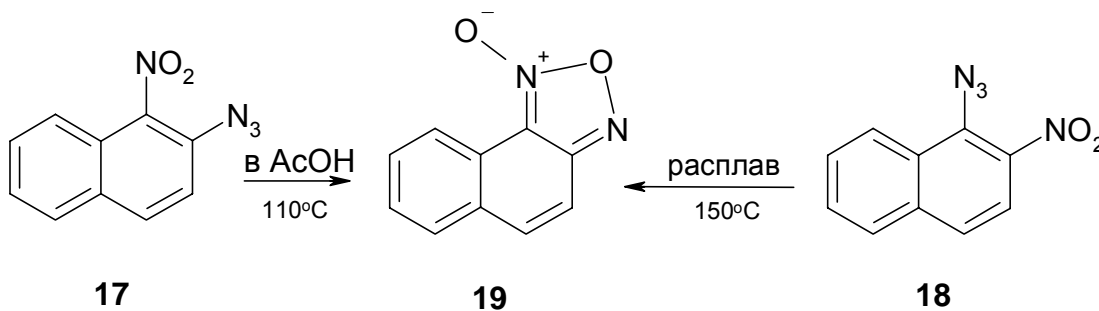
Термолизом 4-азидо-3,5-динитропиридина был получен 4-нитропиридо[3,4-*c*]фуроксан [61]:



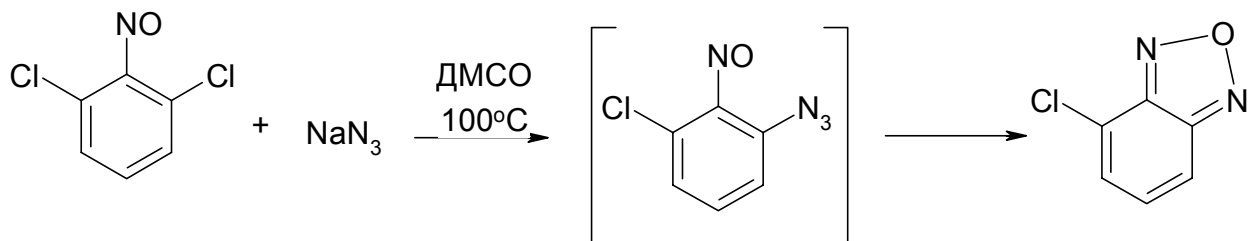
Позже реакция стала применяться и для аналогов пиридина [62-63]:



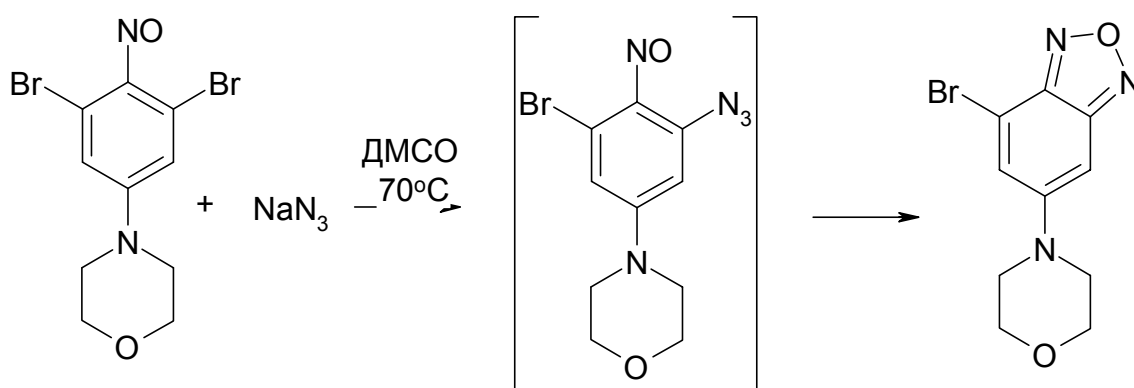
Аналогично протекает реакция и для производных нитроазидонафталина. Так 1-нитро-2-азидонафталин гладко реагирует в среде уксусной кислоты при 110°C, а 2-нитро-1-азидонафталин при нагревании до 150°C в расплаве превращаются в 1,2-нафтофуоксан [21].



О циклизации 1-азидо-2-нитрозоаренов в соответствующие 2,1-бензоксодиазолы в литературе имеется гораздо меньше информации. Обычно *o*-азидонитрозосоединения получают в качестве интермедиатов при нуклеофильном замещении атомов галогенов, находящихся в *орто*-положении к нитрозогруппе [64]:



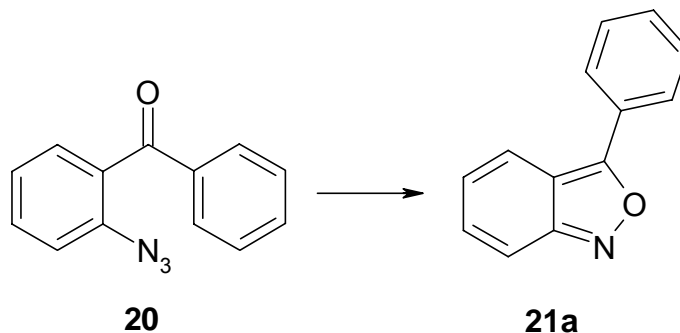
Недавно показано [65], что при использовании в качестве исходных веществ 2,6-дибром-4-*R*-аминонитрозоаренов замещение и циклизация протекает в еще более мягких условиях:



По-видимому, диалкиламиногруппа, находящаяся в *пара*-положении к нитрозогруппе повышает активность последней и ускоряет циклизацию азида в бензофуразан. Данные цитируемых работ [64-65] позволяют заключить, что в целом циклизации *o*-азидонитрозосоединений в соответствующие бензофуразаны протекают легче, чем циклизации *o*-нитроазидосоединений в бензоксофуросаны.

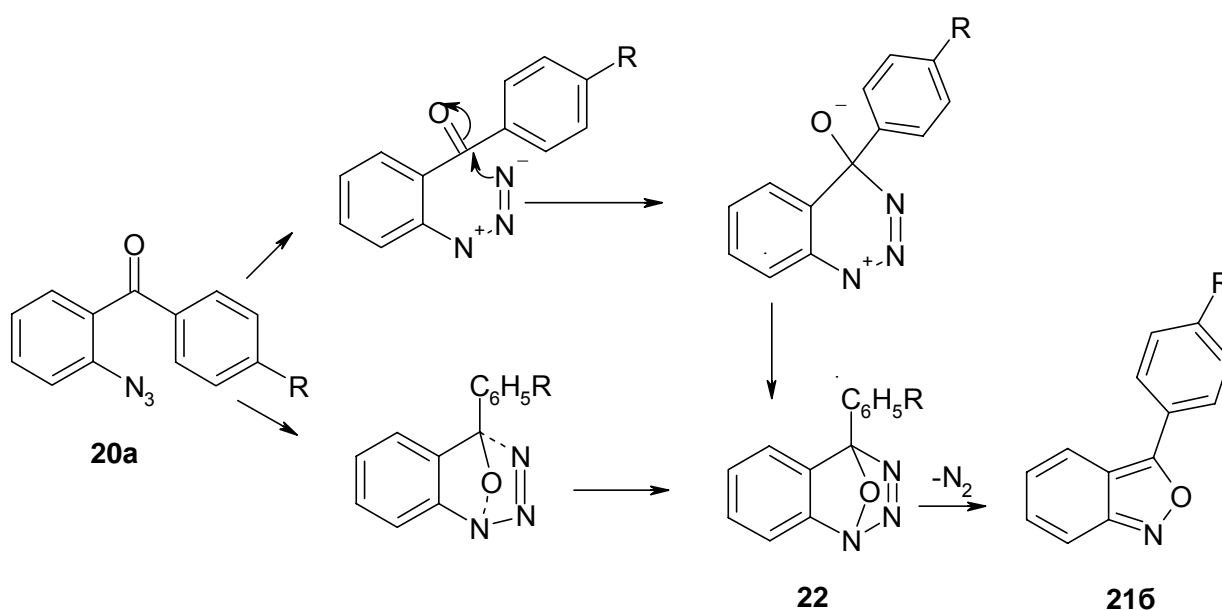
1.4. Синтез бензизоксазолов из *o*-азидокарбонильных соединений

Органические азиды, содержащие в вицинальном или *орто*-положении ацильный заместитель при нагревании или облучении также подвергаются циклизации с образованием соответствующих изоксазолов [66-67]:



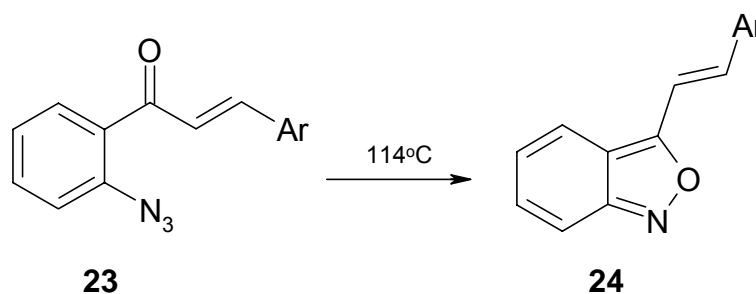
Особое значение такой способ имеет для синтеза конденсированных бензизоксазолов (антранилов).

В ряде работ на основе экспериментальных данных были предложены различные механизмы образования 2,1-бензизоксазолов из 2-азидоациларенов. Сначала на основании кинетических исследований авторами работы [45] был предложен механизм, включающий внутримолекулярное 1,3-дипольное циклоприсоединение. Главным аргументом, по мнению авторов работы, в пользу такого механизма является невысокая энергия активации (E_a) и высокая отрицательная энтропия активации (ΔS_a):

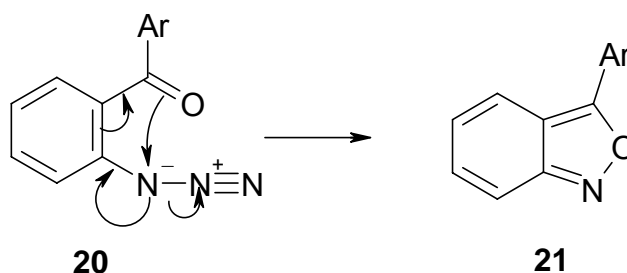




Аналогично интерпретировали реакцию циклизации *o*-азидохалконов в 2,1-бензизоксазолы авторы работы [68].



Однако, в работе [17] указывается, что предложенный механизм вряд ли возможен, потому что образование промежуточного трициклического соединения (**22**) было бы особенно неблагоприятным в случае объемных заместителей, связанных с карбонильной группой в исходных ацилазидах. Авторы данной работы вполне обоснованно полагают, что согласованный путь циклизации является более эффективным, взаимодействующие π -орбитали в данном случае находятся в одной плоскости.



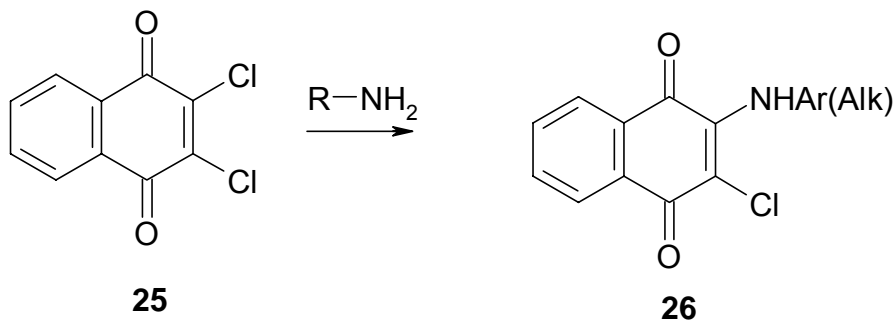
Такое копланарное расположение ароматического кольца, азидогруппы и *орто*-расположенного заместителя подтверждается данными относительных скоростей реакции пиролиза различных *o*-ацилазидопроизводных [17].

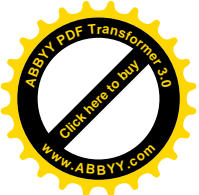
1.5. Синтез триазолов

1.5.1. Синтез 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов и *N,N'*-ди-3(2-хлор-1,4-нафтохинонил)арилендиаминов

Известно, что [69] 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон (**25**) легко реагирует с жирными и ароматическими аминами, давая 2-алкил- и 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны (**26**). Второй атом хлора в соединении (**25**) теряет свою

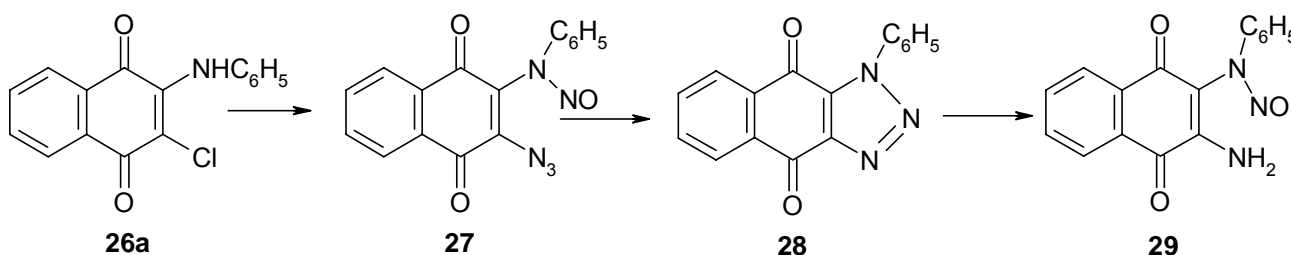
нуклеофугную подвижность и не замещается даже при использовании избытка амина. Чтобы он получил достаточно высокую для замещения подвижность, монозамещенное производное необходимо пронитрозировать или проацетилировать. При взаимодействии соединения (25) с такими ароматическими аминами, как *o*-хлоранилин, *o*-толуидин и 2,4-дихлоранилин, выходы 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (26) вследствие пространственных затруднений очень низки. Повышение основности аминов уменьшает роль стерических факторов; так, введение в реакцию продукта (25) с *o*-анизидином или *o*-аминофенолом [70] увеличивает выход 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (26):





1.5.2. Синтез нафто[2,3-d]триазол-4,9-дионов

В работе [71,72] показано, что нитрозирование 2-фениламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**26a**) и последующее аминирование продукта (**27**) приводит к образованию 2-амино-3-*N*-нитрозофениламино-1,4-нафтохинона (**28**), который при нагревании в уксусной кислоте легко циклизуется с образованием 1-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**29**):

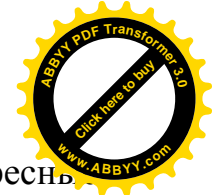
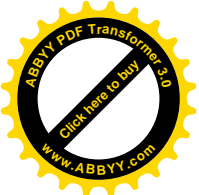


Нафтотриазолдионы, содержащие в первом положении метильную-, этильную- или бутильную группы могут быть использованы в качестве промежуточных продуктов для получения ценных кубовых красителей.

1.6. Синтез 2-*R*-нафтоимидазолов

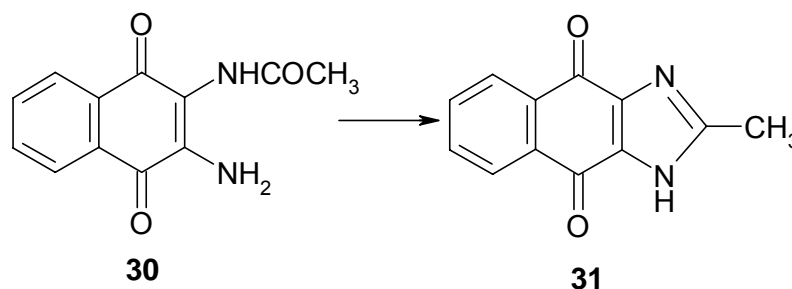
1.6.1 Синтез 2-алкил(арил)нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов и биснафтоксазолдионов

Давно известно, что имидазольное ядро, содержащееся в различных органических молекулах придает таким веществам различные виды биологической активности, что привлекает внимание к этим соединениям уже более века [73]. Например, производные бензимидазола проявляют цитотоксическую активность в отношении лейкозов человека, противогрибковую активность. Кроме этого имидазолы являются субъединицами биомолекул, входит в состав незаменимых аминокислот

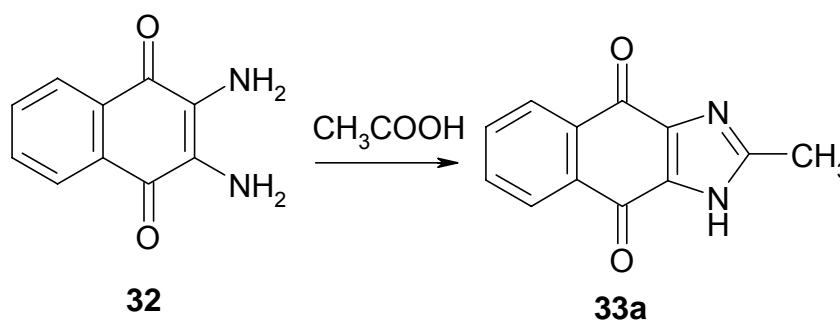


(гистидин, гистамин), алкалоидов которые проявляют интересные биологические свойства, такие как антимикробные и цитотоксические [74].

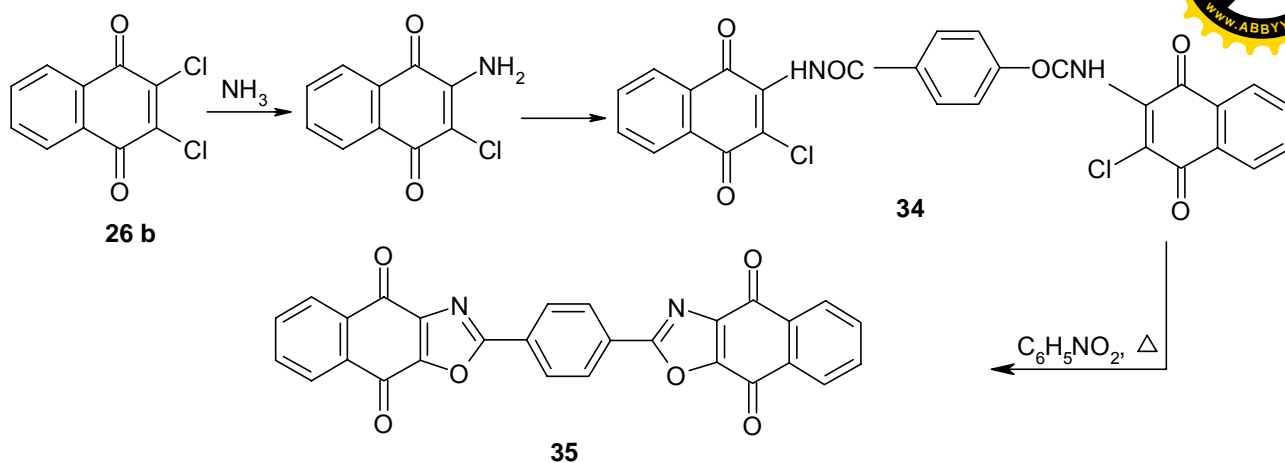
Нагревание 2-ацетиламино-3-амино-1,4-нафтохинона (**30**) и этилформиата в серной кислоте приводит к циклизации первого и образованию 2-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**31**) [75]:



2-Метил-1*H*-нафто-[2,3-*d*] имидазол-4,9-дион (**33a**) также может быть получен нагреванием соединения (**32**) в уксусной кислоте:

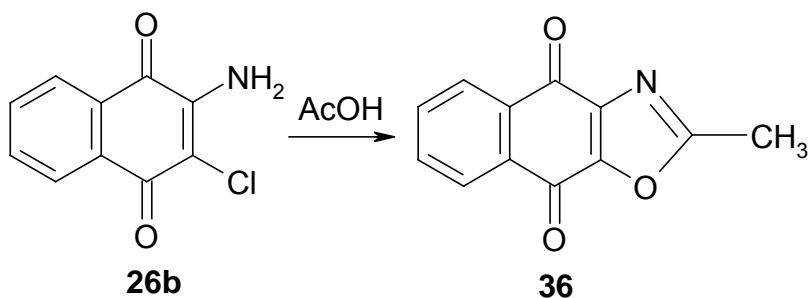


В работе [74] показано, что ацилирование продукта (**26b**), который может быть получен при взаимодействии 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**25**) с водным аммиаком, и его конденсации с терефталойлхлоридом, хлорангидридом 4,4'-дифенилдикарбоновой кислоты или хлорангидридом 1,4-нафталиндикарбоновой кислоты, приводит к образованию соединения (**34**). Дальнейшее нагревание промежуточных продуктов (**34**) в нитробензоле протекает с образованием биснафтимидазолдиона (**35**) [76]:



При использовании в этой реакции хлорангирида может быть получен биснафтоимидазолдионы с двумя нафтимидазолдионовыми звеньями, связанными нафталиновым мостиком.

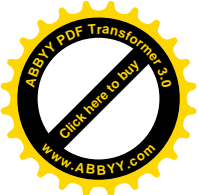
Взаимодействие 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**26b**) с уксусной кислотой в присутствии серной кислоты приводит к образованию 2-метилнафто[2,3-d][1,3]оксазол-4,9-диона (**36**) [77]:



Нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионы (**39**) представляют интерес как бактериостатические вещества, а также некоторые замещенные имидазолдионы возможно использовать, как красители.

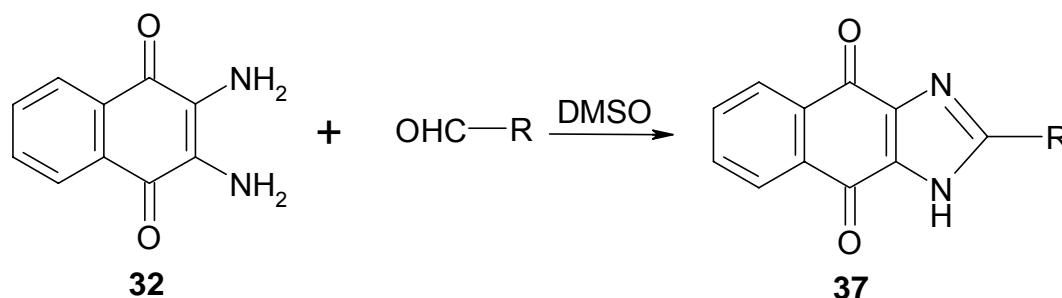
Одним из наиболее удобных способов получения 1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов является циклизация 2-амино-3-ациламино-1,4-нафтохинонов (**38**), проводимая обычно в щелочной, иногда в кислой средах [78].

Формально эту реакцию можно рассматривать, как результат взаимодействия аминогруппы с карбонилем ациламиногруппы. Авторы работы [78] стремились выяснить влияние природы ацильного остатка и

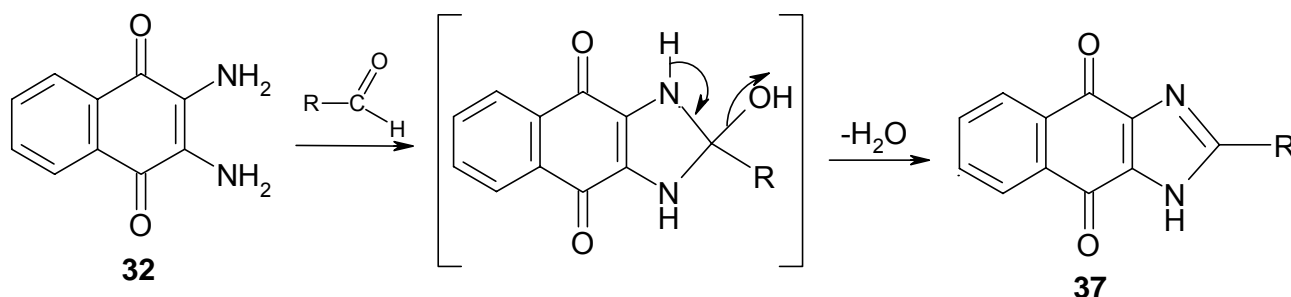


заместителей при атомах азота на легкость замыкания имидазольного кольца в соединениях (38).

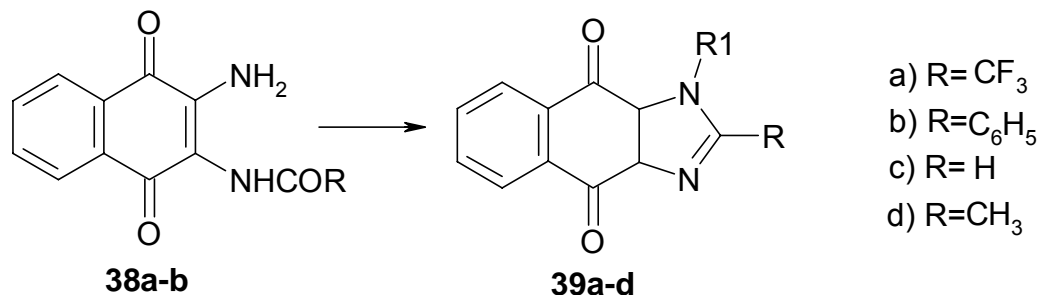
Другим способом получения имидазолов является реакция взаимодействия 2,3-диамино-1,4-нафтохинона (32) и стехиометрического количества, соответствующего альдегида:



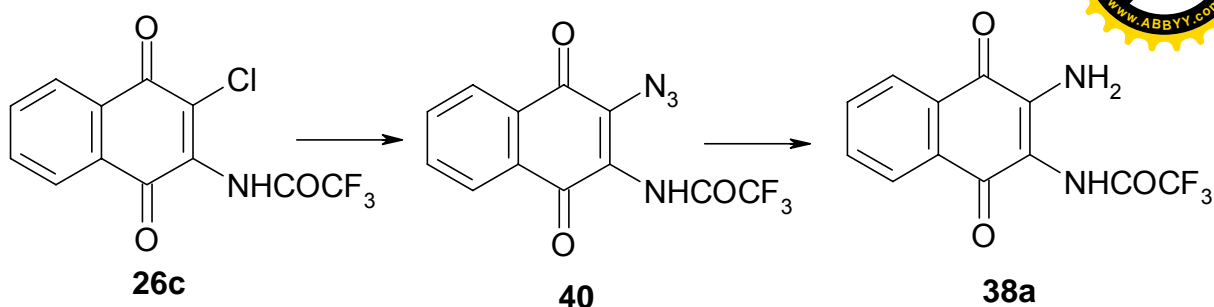
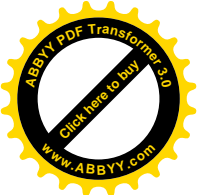
Реакция альдегидов с 2,3-диамино-1,4-нафтохиноном (32) в диметилсульфоксиде (ДМСО) представляет собой общий метод синтеза имидазолов нафтохинонового ряда. Предполагается, что такая реакция протекает по следующей схеме:



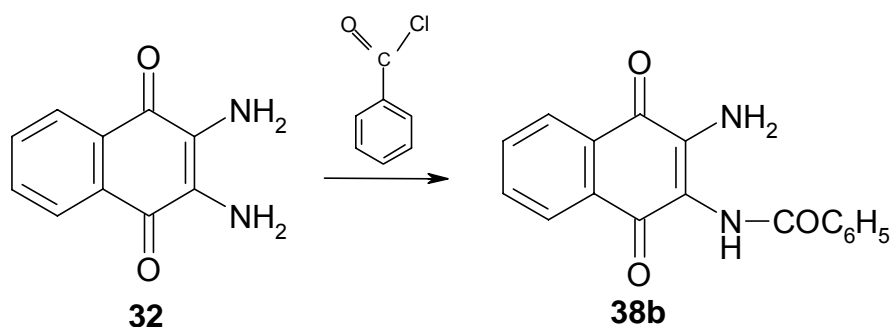
Авторами работы [79] было показано, что соединение (38d) при обработке HCl в метаноле деацилируется, в результате циклизации в соединениях (38a) и (38b) остаток R имеет более акцепторный характер:



Соединение (18a) было получено через промежуточное азидопроизводное (40), так как при действии аммиака соединение (26c) деацилируется:



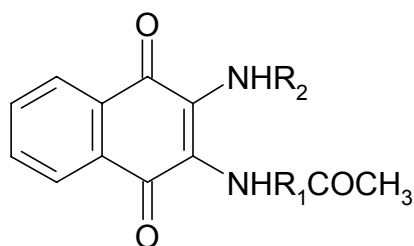
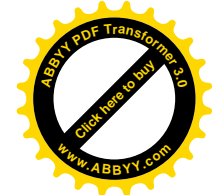
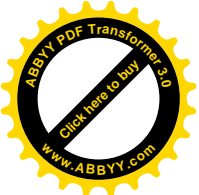
Бензольное производное (**38b**) может быть получено при взаимодействии 2,3-диамино-1,4-нафтохинона (**41**) с хлористым бензоилом в пиридине:



В этой же работе показано, что в щелочной среде трифторацетильные (**38a**) и бензоильные (**38b**) производные легко циклизируются с образованием имидазолов (**39a,b**). В кислой среде циклизация не проходит. Таким образом, замена в 2-амино-3-ациламино-1,4-нафтохинонах (**38**) алкильного остатка R на фенильный или трифторметильный качественно не влияют на склонность этих соединений к циклизации в кислой и щелочной средах.

В то время как незамещенные при атомах азота 2-амино-3-ациламино-1,4-нафтохиноны (**38**) в кислой среде не циклизируются, а изомерные 2-амино-3-ацетилфениламино (**41d**) и 2-ацетиламино-3-фениламино-1,4-нафтохиноны (**42d**) способны к циклизации в кислой среде.

Авторами работы [78] обычными способами был синтезирован ряд N-замещенных соединений трех типов (**41-43**) (см. таблицу 1). Соединения первого типа (**41**) содержат заместитель в ацетиламиногруппе, производные второго типа (**42**) – в аминогруппе, в третий тип включены соединения (**43**), содержащие по одному заместителю при каждой группе:

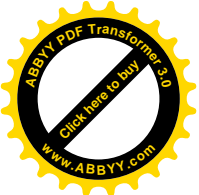


41-43

Таблица 1. Заместители, находящиеся при атомах азота в соединениях 41-43.

| Номер соединения | R ₁ | R ₂ |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 41a | CH ₃ | H |
| 41b | C ₂ H ₅ | H |
| 41c | изо-C ₃ H ₇ | H |
| 41d | C ₆ H ₅ | H |
| 42a | H | CH ₃ |
| 42b | H | C ₆ H ₁₁ |
| 42c | H | трет.-C ₄ H ₉ |
| 43a | CH ₃ | CH ₃ |
| 43b | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ |
| 43c | изо-C ₃ H ₇ | изо-C ₃ H ₇ |
| 43d | C ₆ H ₅ | CH ₃ |
| 43e | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ |
| 43f | CH ₃ | трет.-C ₄ H ₉ |

Авторы этой же работы была проведена циклизация производных (41-43) в кислой среде (чаще всего спиртовой раствор HCl), а для некоторых из них и в щелочной среде (обычно водно-спиртовые или водные NaOH или KOH). Оказалось, что, за исключением *трет*-бутильного производного (42b), все изученные *N*-замещенные 2-амино-3-ацетиламино-1,4-нафтохиноны (41-43) с большей или меньшей легкостью циклизуются в кислой среде. Только в случае соединения (42b) происходило

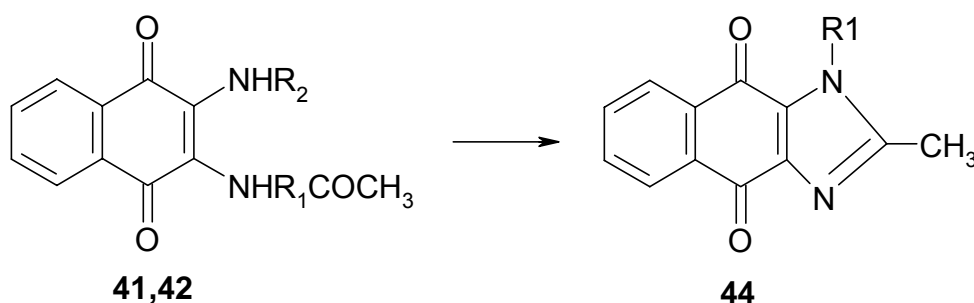


деацилирование одновременно с деалкилированием: главным продуктом являлся 2,3-диамино-1,4-нафтохинон (**32**).

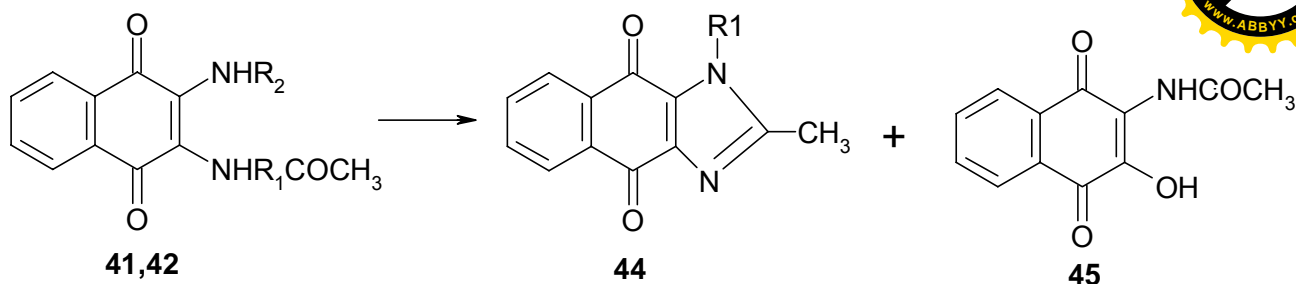
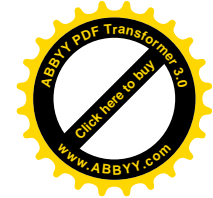
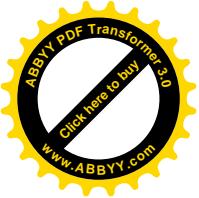
Соединения (**42a,b**) и (**43a-e**), содержащие заместители в аминогруппе, циклизуются в кислой среде значительно легче производных (**41a-d**), незамещенных при азоте аминогруппы. Кажущееся одинаковым влияние алкильных и фенильных остатков трудно объяснить только электронными факторами, если считать механизм циклизации одинаковым для различных замещенных производных. Рассмотрение механизма реакции невозможно без дополнительных экспериментальных данных.

Соединения (**41**), содержащие заместители в ацетиламиногруппе, хотя медленнее других, все же циклизуются в спиртовом растворе в отличие от незамещенного производного (**38d**), которое в этих условиях деацилируется. Можно предположить, что введение заместителя в ацетиламиногруппе создает пространственные препятствия для деацилирования, поэтому становится заметной реакция циклизации. Продукт (**41d**), содержащий в ацетиламиногруппе фенильный остаток, циклизуются в кислой среде легче алкильных производных (**41a-c**); возможно, это объясняется реакционной способностью карбонила в соединении (**41d**), вследствие понижения электронной плотности на атоме азота ацетиламинногруппы.

В щелочной среде соединения (**41**) и (**42**), содержащие заместитель только в amino- или ацетиламиногруппе, дают соответствующие имидазолы (**44**) (см. таблицу 2):



В случае соединений (**41b,c**) и (**42c**) одновременно можно наблюдать образование 2-ацетиламино-3-окси-1,4-нафтохинонов (**45**) (см. таблицу 2):



Такое же превращение претерпевает и 2-ацетиламино-3-метиламино-1,4-нафтохинон (**43a**), не способный в щелочной среде давать имидазольное производное. Реакция замены amino-или алкиламиногруппы на оксигруппы может осложняться окислительными процессами и приводить к трудно разделяемой смеси продуктов; чтобы избежать этого, следует работать в инертной атмосфере.

При действии на соединения (**43a,c**) избытка амина наблюдается образование четвертичных солей (**46a,c**). При действии аммиака или соды на водные растворы таких солей (**46a-e**) последние превращаются в разомкнутые соединения (**42a-e**).

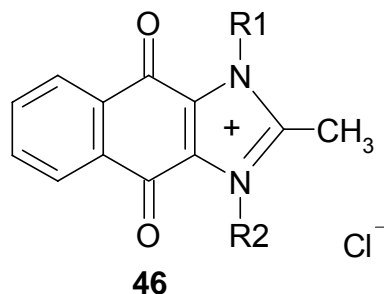
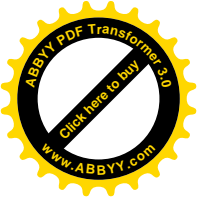


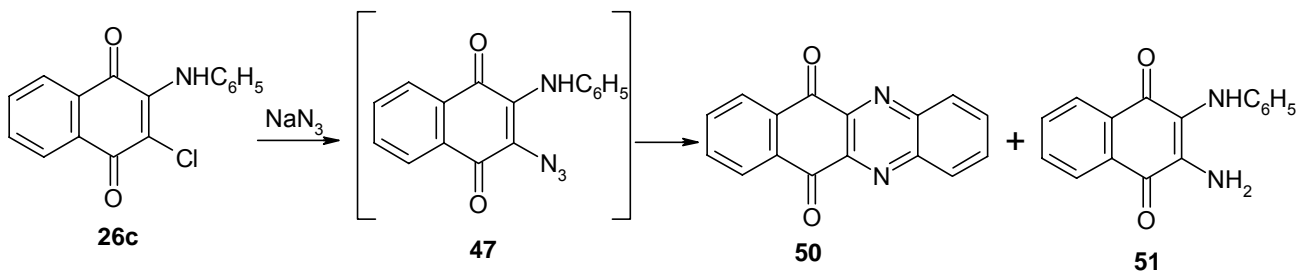
Таблица 2. Заместители, находящиеся при атоме азота в соединениях 44,46.

| Номер соединения | R ₁ |
|------------------|-----------------------------------|
| 44a/46a | CH ₃ |
| 44b/46b | C ₂ H ₅ |
| 44c/46c | изо-C ₃ H ₇ |
| 44d/46d | C ₆ H ₅ |
| 44e/46e | C ₆ H ₁₁ |

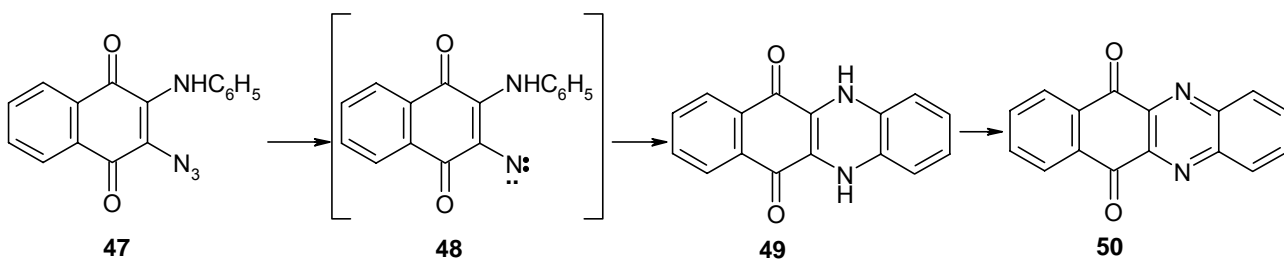
1.7. Синтез бензо[b]феназин-6,11-дионов



Известно [80], что при взаимодействии 2-фениламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**26c**) с азидом натрия в диметилформамиде при 90-100°C образуются бензо[b]феназин-6,11-дионы (**50**). Промежуточный 2-фениламино-3-азидо-1,4-нафтохинон (**47**) выделить не удастся, поскольку одновременно с замещением атома хлора происходит циклизация с выделением молекулы азота. В качестве побочного продукта образуется 2-амино-3-фениламино-1,4-нафтохинон (**51**):



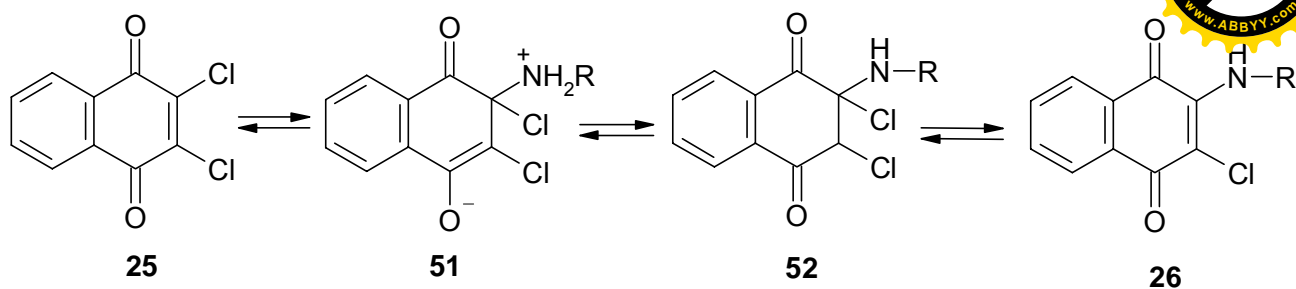
Циклизация промежуточного азидо (**47**) предположительно протекает через нитрен (**48**). Дальнейшее взаимодействие нитрена (**48**) с бензойным кольцом приводит к 5,12-дигидробензо[b]феназин-6,11-диону (**49**), дальнейшее окисление которого приводит к образованию бензо[b]феназин-6,11-диона (**50**):



Подтверждением рассмотренного механизма является тот факт, что выход соединения (**50**) не превышает 50%.

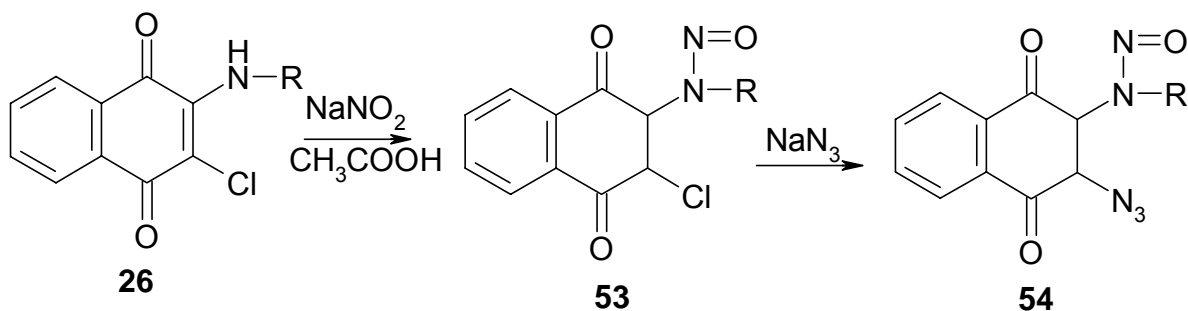
1.8. Синтез 2-R-алкил(арил)амино-1,4-нафтохинонов и 2-азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов

Аминирование 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**25**) интерпретируется как реакция Михаэля [81] и скорее всего, протекает по следующей схеме:



По-видимому, превращение интермедиата (**51**) в конечный продукт (**26**) может протекать и не в одну стадию, а включать первоначально депротонирование цвиттериона (**51**), либо его переход в незаряженный продукт (**52**).

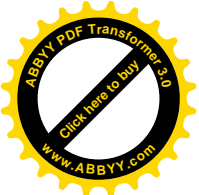
2-Азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохиноны могут быть получены по следующей схеме:



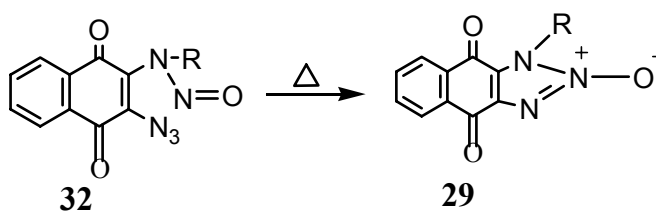
Реакцию нитрозирования проводят в уксусной кислоте при действии на раствор 2-алкил(арил)амино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**26**) водным раствором нитрита натрия [82].

1.9. Особенности гетероциклизации 2-азидо-3-(R-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3,]триазол-2-оксиды

Впервые информация об образовании триазолоксидов (**55**) была представлена сотрудниками кафедры химии Красноярского государственного педагогического университета на 14^{ом} Международном конгрессе по гетероциклической химии (Taipei, 1995) [81].

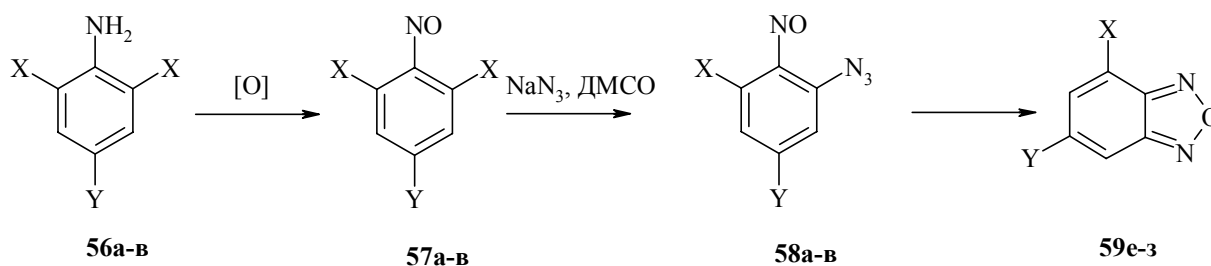


Оказалось, что при нагревании или облучении видимой частью спектра 3-азидо-2-(R-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохиноны (**54**) превращаются в высокоплавкие продукты желтого цвета. Экспериментально установлено, что более селективно циклизация **54**→**55** протекает в неполярных обезвоженных растворителях. На основании данных элементного анализа, а также физико-химических методов показано, что продуктами термоллиза 3-азидо-2-(R-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов (**54**) являются 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3,]триазол-2-оксиды (**55**):



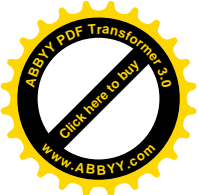
1.10. Синтез 2,1,3-бензоксадиазолов из 2-(нитро)нитрозогалогенаренов

2-(Нитро)нитрозогалогенарены являются удобными предшественниками для получения бензофуразанов и бензофуроксанов [83]. В работе [84] предложен удобный способ получения 4-галоген-2,1,3-бензоксадиазолов (**58e-з**) путем нагревания 1,3-дигалоген-2-нитрозобензолов (**57a-в**) с азидом натрия в ДМСО. Авторы работы предполагают, что реакция протекает через стадию образования 2-азидо-6-галогеннитрозобензолов (**58a-в**), которые быстро циклизируются в бензофуразаны.

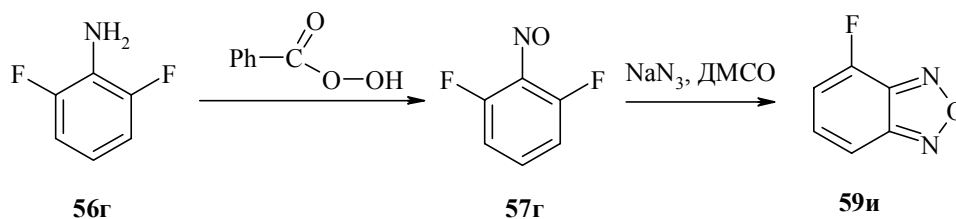


X = Cl: Y = H (e), Y = Cl (ж); X = Br: Y = Me (з)

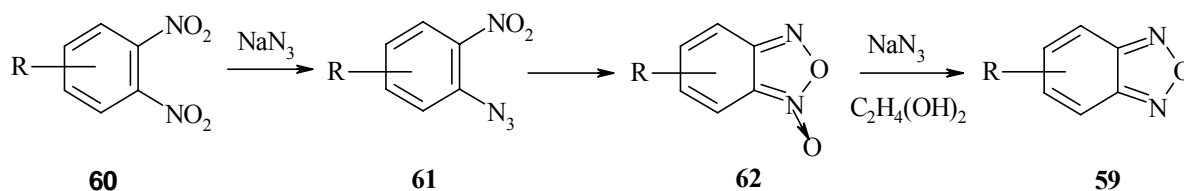
Субстраты (**57a-в**) получают окислением 2,6-дихлор(бром)анилинов (**56a-в**) смесью ледяной уксусной кислоты и 30%-ного раствора в перекиси



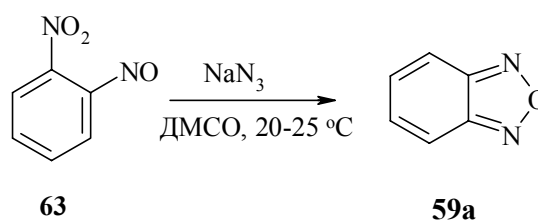
водорода [26]. Фторзамещенные нитрозоарены таким способом синтезировать не удастся. Окисление 2,6-дифторанилина (**56г**) надуксусной кислотой протекает с образованием только 2,2',6,6'-тетрафторазобензола. Для получения 2,6-дифторнитрозобензола авторы работы [86] использовали вместо надуксусной кислоты надбензойную кислоту. Применение такого окислителя позволяет получить целевой продукт с выходом 85%, который в дальнейшем применяют для синтеза 4-фтор-2,1,3-бензоксадиазола (**59и**).

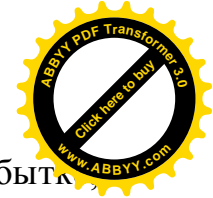
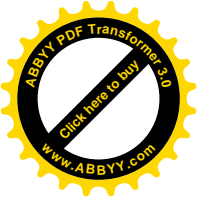


Нагревание 1,2-динитробензолов (**60**) с избытком азидата натрия в ДМСО или этиленгликоле при 120-150°C также приводит к образованию соответствующих бензофуразанов [87]. При проведении реакции в более мягких условиях авторам удалось выделить 2-нитрофенилазиды (**61**) и N-оксиды 2,1,3-бензоксадиазолов (**62**), таким образом, превращение протекает через образование 2-азидонитробензолов (**61**) и бензофуроксанов (**62**).



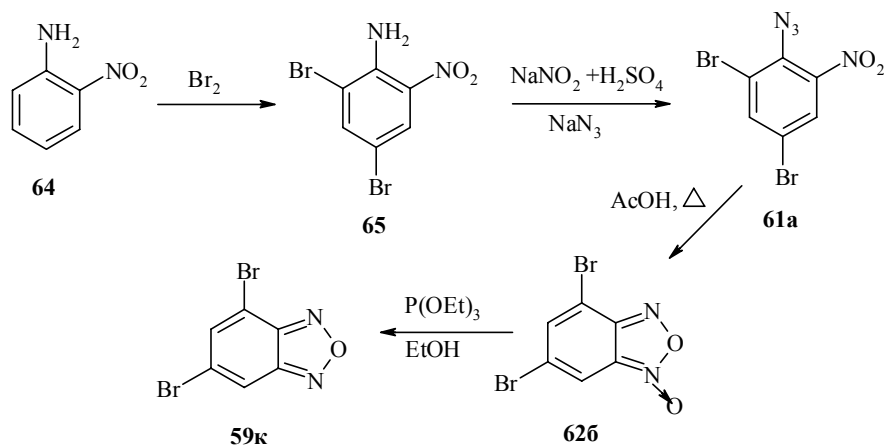
В работе [88] показано, что использование в качестве исходного вещества 2-нитронитрозобензола (**63**) позволяет увеличить выход простейшего бензофуразана (**59а**) и упростить технологию процесса за счет снижения температуры.



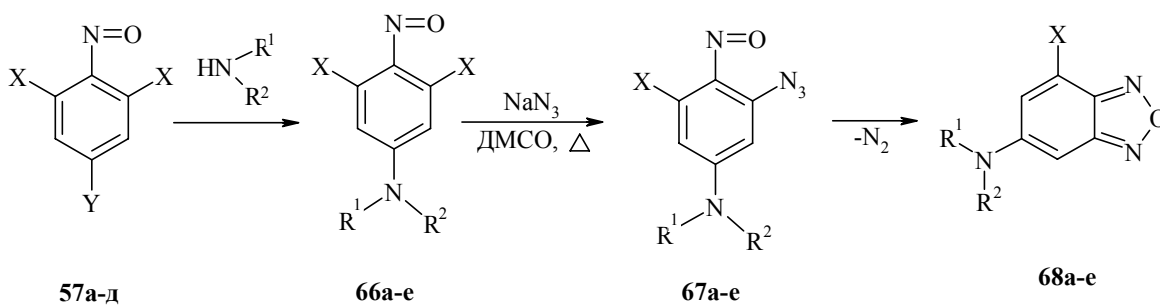


По мнению авторов работы [89], азид натрия, находящийся в избытке, приводит к дезоксигенированию бензофуроксанов и образованию бензофуранов.

Отметим, что 4-бром-2-азидонитробензол (**61a**) можно получить с высоким выходом из соответствующего 2-нитроанилина (**64**) [90].



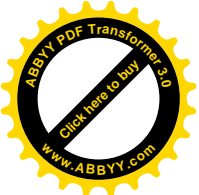
В работе [91] приведен метод получения флуоресцентных производных 2,1,3-бензоксадиазолов (**68a-e**), содержащих в карбоцикле аминогруппу и атом галогена. Исходные 4-амино-2,6-дигалогеннитрозобензолы (**66a-e**) были синтезированы согласно методике описанной в работе [92].



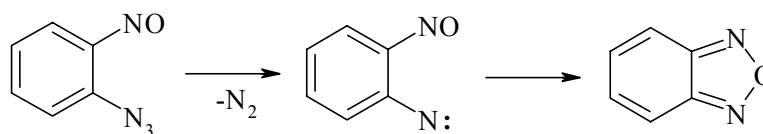
57, X = H, Y = Cl (a); X = Br, Y = F (д);

66,68, X = Br: $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (a), $(\text{CH}_2)_4$ (б), $(\text{CH}_2)_5$ (в), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (г);
X = Cl: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (д), $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (е).

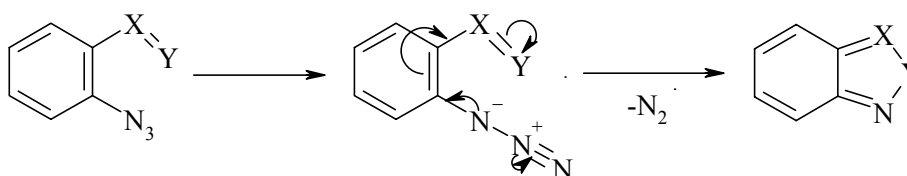
В работах [84,91] отмечается, что нитрозоазидоарены (**67a-e**) выделить или зафиксировать хроматографически не удалось, что может быть связано с быстрой циклизацией веществ (**67**) в 2,1,3-бензоксадиазолы (**68**).



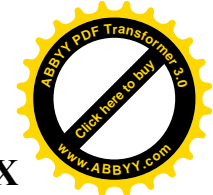
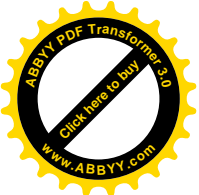
Авторы работы [89] предполагают, что механизм внутримолекулярного замыкания фуразанового цикла включает стадию образования нитрена и его последующего взаимодействия с нитрозогруппой.



В общем, для внутримолекулярных гетероциклизаций, с участием азидогруппы и расположенной в *орто*-положении ненасыщенной группы (нитро-, карбонильной, винильной, нитрозо-) предложен согласованный механизм, не включающий образование нитренов.



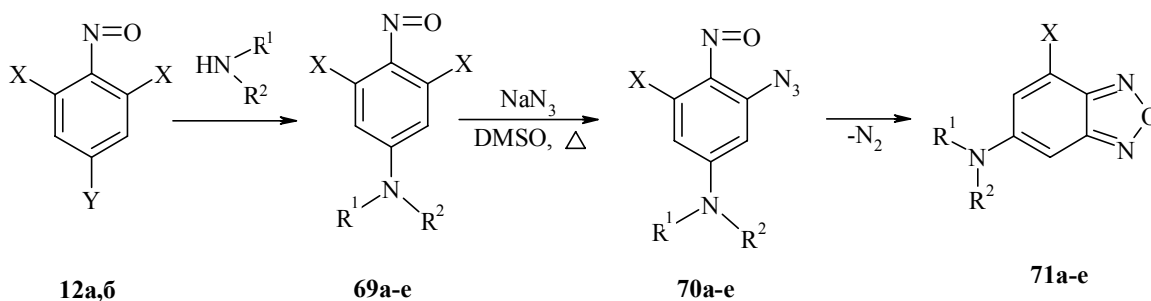
Как видно, циклизация 2-азидонитрозоаренов является удобным способом получения соответствующих 2,1,3-бензоксадиазолов, однако такой метод не является универсальным и ограничен доступностью соответствующих 2-галогеннитрозоаренов.



Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

2,1,3-Бензоксадиазолы обладают рядом полезных свойств, обуславливающих возможность их использования в медицине, сельском хозяйстве и некоторых областях техники. Так, некоторые бензофуразаны обладают иммуносупрессивным, антилейкемическим, противоревматическим действием. Другие представители этого класса могут использоваться как люминесцентные аналитические реагенты для определения различных фармакологически активных веществ в лекарственных препаратах и биологических жидкостях. Актуальным также является использование производных бензофуразана в качестве люминесцентных меток в биохимических исследованиях.

Известно [93], что производные нитрозобензолов являются хорошими субстратами для получения 2,1,3-бензоксадиазолов. Ранее на нашей кафедре [94] был разработан способ получения люминесцентных бензофуразанов, содержащих в положении 6 аминогруппу, а в положении 4 атом галогена.

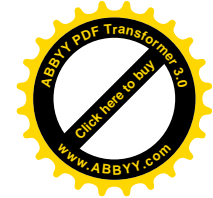
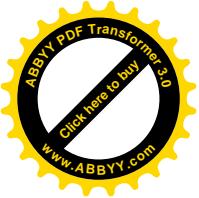


12, X = H, Y = Cl (a); X = Br, Y = F (б);

69,72, X = Br: R¹, R² = (CH₂CH₂)₂O (a), (CH₂)₄ (б), (CH₂)₅ (в), R¹ = R² = Me (г);

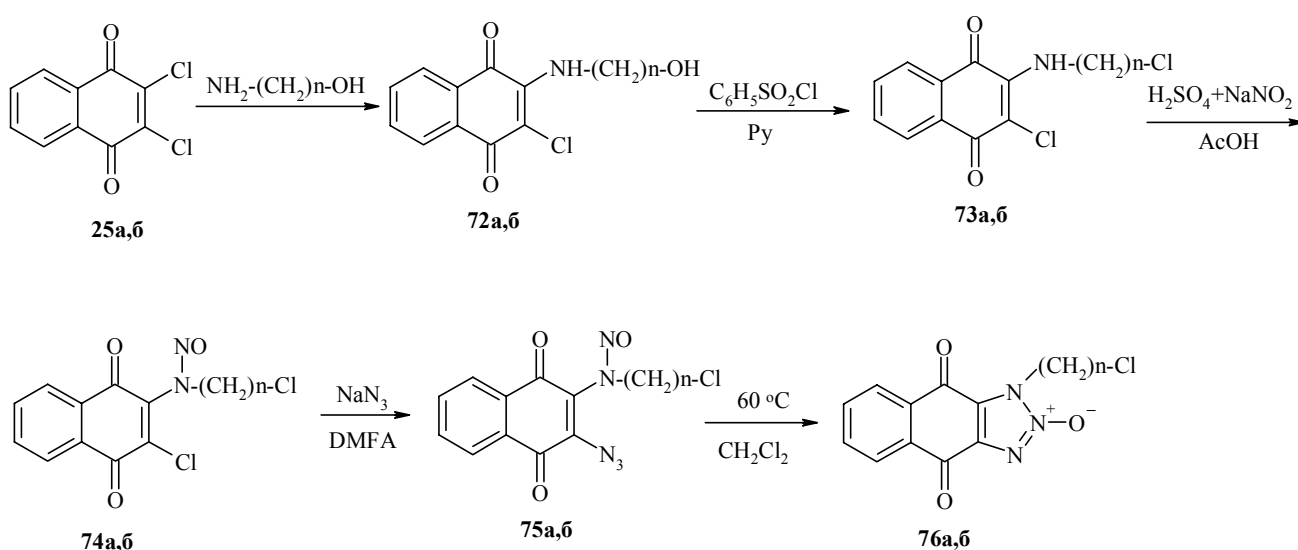
X = Cl: R¹ = R² = Me (д), R¹, R² = (CH₂CH₂)₂O (е).

Максимум эмиссии, соединений **71a-e** находится в длинноволновой области, где большинство биохимических объектов не поглощают электронное излучение. В связи с этим они перспективны для использования в качестве флуоресцентных меток различных биомолекул [95].



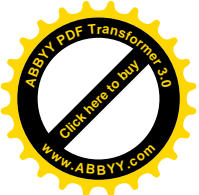
2.1. Синтез производных 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов с первичными аминами

Из литературных источников известно, что некоторые нафтоотриазолоксиды обладают цитотоксической активностью [96]. В связи с этим особый интерес представляют нафтоотриазолоксиды, содержащие в молекулах люминесцентные фрагменты. Ранее сотрудниками нашей кафедры был разработан способ получения 1-(ω-хлоралкил)-4,9-диоксонафто[2,3-d]триазол-2-оксидов (**58a,б**) по следующей схеме:

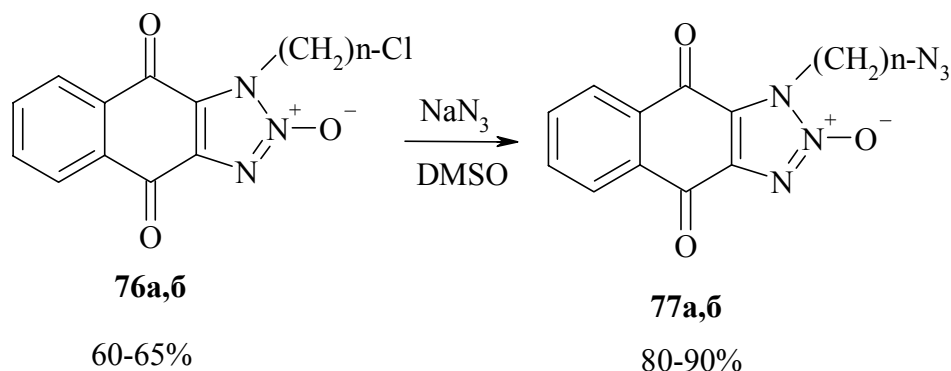


2,3-Дихлор-1,4-нафтохинон вводили в реакцию с пропаноламином или бутаноламином. Дальнейшая функционализация веществ (**72a,б**) проводилась с использованием бензолсульфохлорида (БСХ) в пиридине при 50-60 °С. В полученных веществах гидроксильная группа замещается атомом хлора. Затем соединения **73a,б** обрабатывали нитритом натрия в уксусной кислоте. В нитрозосоединениях **74a,б** при взаимодействии с азидом натрия второй атом хлора замещается азидогруппой. Далее соединения **75a,б** нагревали, что приводило к замыканию триазолоксидного цикла.

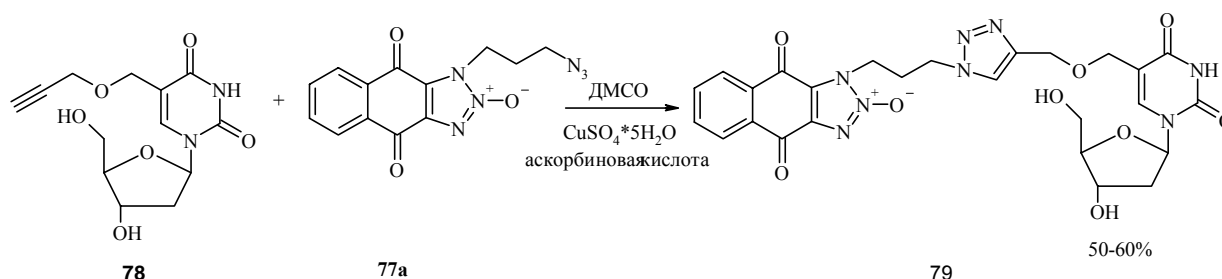
Авторами этой же работы было показано, что триазолоксиды **76a,б** содержат подвижный атом хлора, который может замещаться под действием различных нуклеофилов. В связи с этим соединения **76a,б** были введены в



реакцию с избытком азидом натрия, в результате чего были получены азидопроизводные **77a,б**.

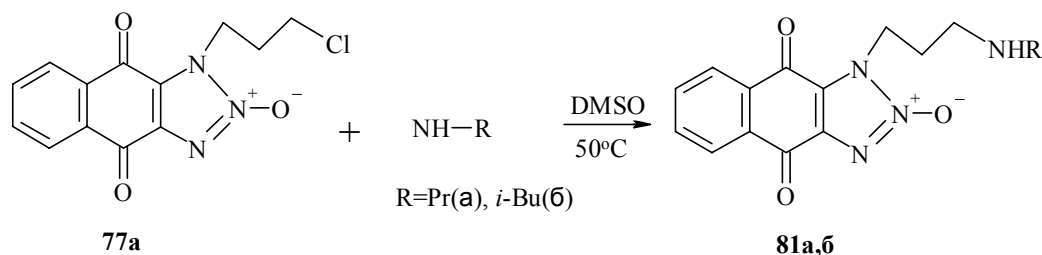


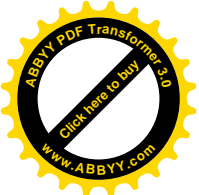
Соединение **77a,б** было введено в 5-пропаргиллоксиметилдезоксисуридин (**78**) с помощью «клик»-реакции.



Для исходного соединения **77a** и полученного на его основе нуклеозида **79** были записаны спектры флуоресценции, максимумы эмиссии соединений **77a** и **79** совпадают и составляют 500 нм.

Так как соединения **77 a,б** содержат подвижный атом хлора, в связи с этим, данные соединения подвергались замещению различными нуклеофилами. В связи с этим представлялось интересным изучить взаимодействие субстрата **77a**, с первичными аминами. Строение продуктов подтверждено физико-химическими методами.





На рис.1 представлен ЯМР¹H-спектр 1-[3-(изобутиламино)пропил]-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион2-оксида (81б). В сильном поле, в области 0,78 м.д. наблюдаются дублетные сигналы протонов двух метильных групп, в области 1.54 м.д. и 1.94 м.д. наблюдаются мультиплетные сигналы протонов характерные для пропильной группы, в области 2.2 м.д. наблюдается дублетный сигнал протонов *изо*-бутильной группы., в области 4,6 м.д. триплетный сигнал протона аминогруппы. В слабом поле, в области 7.93 м.д. и 8.13 м.д. наблюдаются мультиплетные сигналы ароматических протонов.

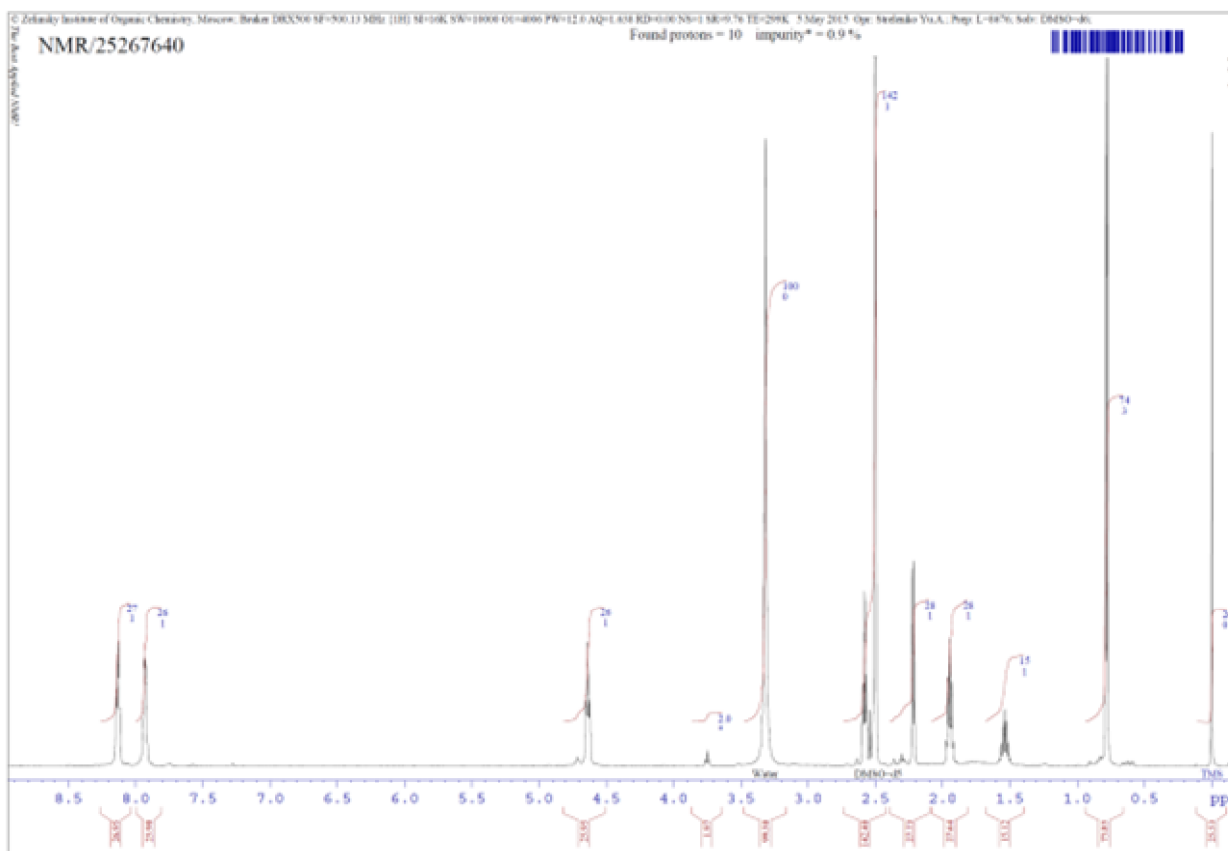
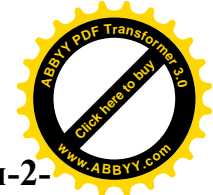
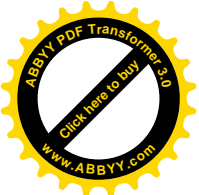


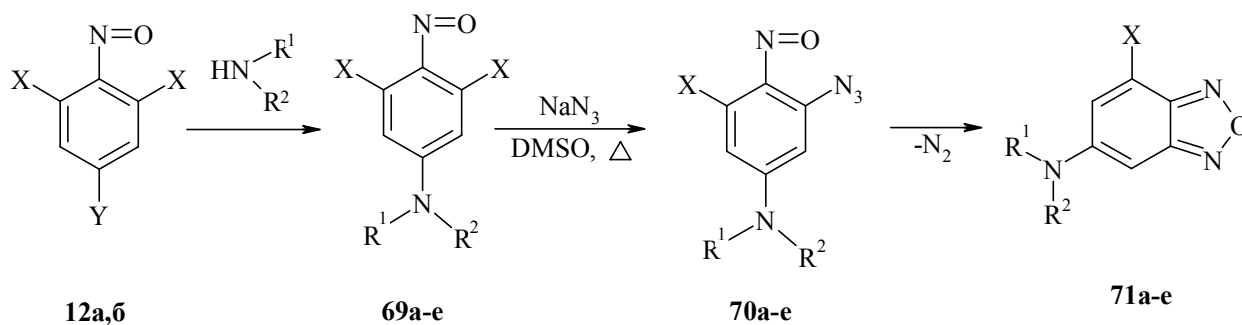
Рис.1. ЯМР¹H-спектр 1-[3-(изобутиламино)пропил]-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион2-оксида (81б)

Таким образом, в результате выполнения данной части работы были синтезированы триазлоксиды, содержащие в молекулах вторичную аминогруппу и пригодные для дальнейших модификаций.



2.2. Взаимодействие 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов с 2,6-дибром-4-фторнитрозобензолом

Как было показано выше, нитрозобензолы являются хорошими предшественниками для получения бензофуразанов.



12, X = H, Y = Cl (a); X = Br, Y = F (б);

69,72, X = Br: R¹, R² = (CH₂CH₂)₂O (a), (CH₂)₄ (б), (CH₂)₅ (в), R¹ = R² = Me (г);

X = Cl: R¹ = R² = Me (д), R¹, R² = (CH₂CH₂)₂O (е).

Известно, что 2,1,3-бензоксадиазолы, содержащие в молекулах аминогруппу и атом галогена обладают хорошими люминесцентными свойствами. В работе [97] показано, что λ_{em} для 4-хлор-6-диметиламино-2,1,3-бензоксадиазола составляет 503 нм в циклогексане или 561 нм в ацетонитриле. Флуоресцентные свойства 2,1,3-бензоксадиазолов открывают перспективы использования их в качестве биолюминесцентных меток.

Соединения **81a,b** содержат в своих молекулах вторичную аминогруппу, в связи с этим нам представлялось интересным изучить их взаимодействие с 2,6-дибром-4-фторнитрозобензолом, для получения исходных соединений, которые в дальнейшем могут быть использованы для синтеза 2,1,3-бензоксадиазолы.

Реакции проводили в ДМСО при температуре 30-35°C, при этих условиях образовывались продукты замещения **82a,b**. Их структура была доказана ЯМР¹H-, УФ-спектроскопией, масс-спектрометрией.

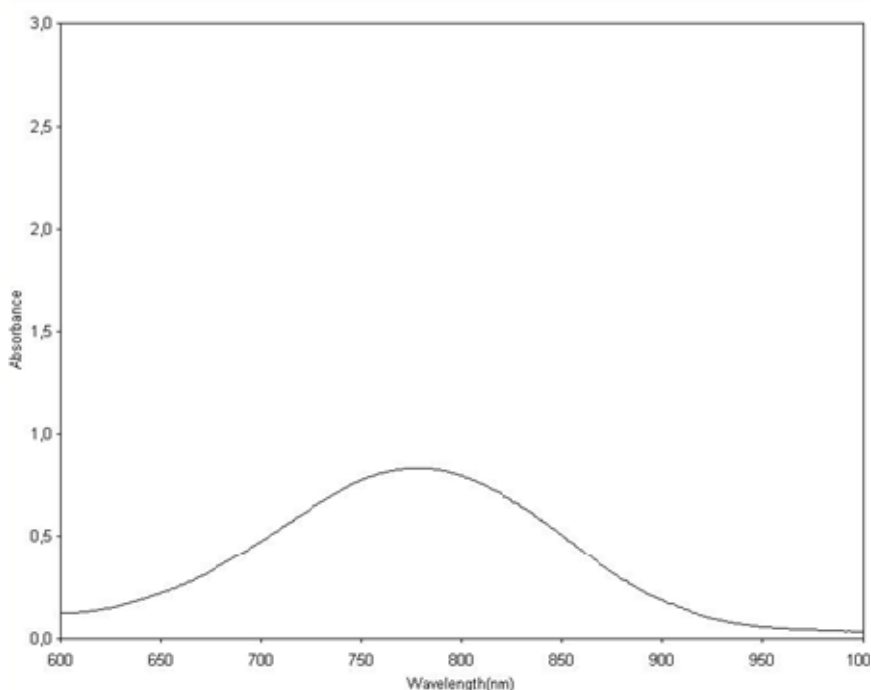
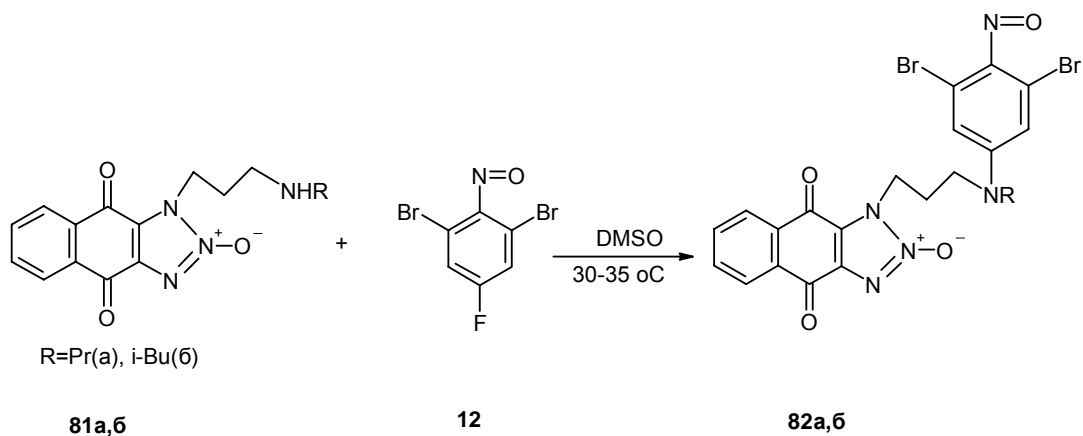
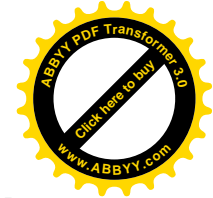
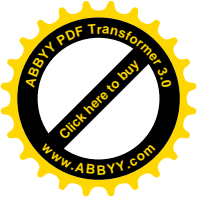
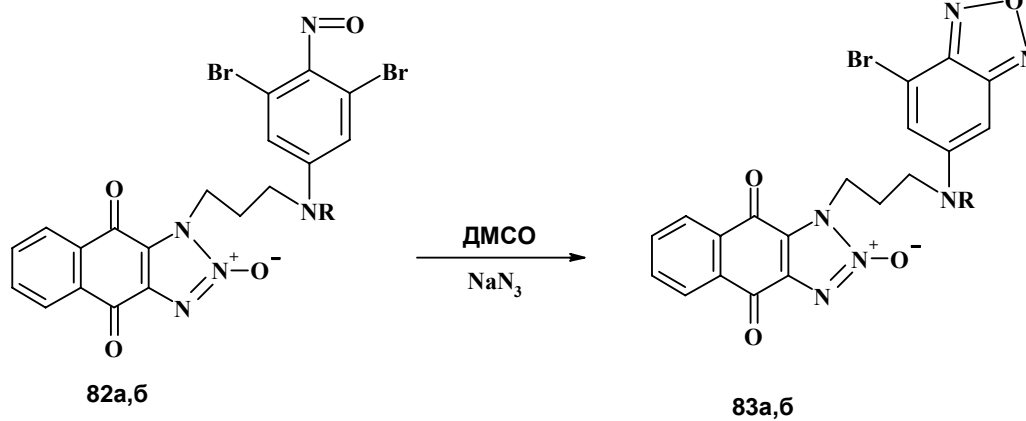
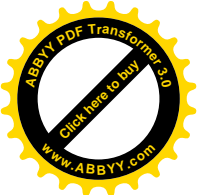


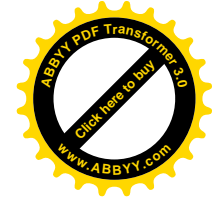
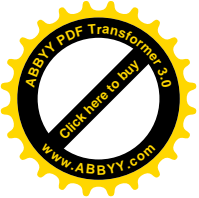
Рис. 2. УФ-спектр 3-{3-[(3,5-дибромо-4-нитрозофенил)(изобутил)амино]-пропил}- 4,9-диоксо-4,9-дигидро-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксида(82а)

На рис. 2 в представленном спектре, в видимой области при 600-800нм присутствуем максимум поглощения характерный для нитрозогруппы.

Вещества **82а,б** в дальнейшем могут быть использованы в качестве предшественников 2,1,3-бензоксадиазолов:



Таким образом, замещение атома брома азидогруппой и последующая циклизация позволят получить соединения, обладающие цитотоксической активностью и люминесцентными свойствами.



Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker DRX (500 мГц), растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС, протекание реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ в толуоле на пластинах Silufol UV-254. Температуру плавления измеряли на микронагревательном столике Voetius. Масс-спектры получены на спектрометре Finnigan MAT-8200. Электронные спектры поглощения зарегистрированы на спектрофотометре Evolution 300 в ДМФА при толщине слоя 1 см и концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

3.1.1 Синтез 1-R-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксидов

был проведен по известной методике [].

3.1.2 Синтез 1-R-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксидов

К раствору, 0,0034 моль 1-(3-хлоропропил)-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксида в 16 мл ДМСО и 4 мл этилового спирта, прибавили 0,034 моль амина. Реакционную массу нагревали до 50°C с водным холодильником, в течение 24 часов. После этого реакционную массу охладили и вылили в 150 г льда. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и водным спиртом. Перекристаллизовывали из смеси гептан:толуол (1:1).

1-[3-(пропиламино)пропил]-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксид (81a)

Осадок оранжевого цвета.

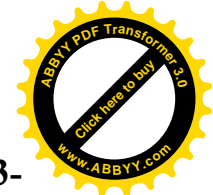
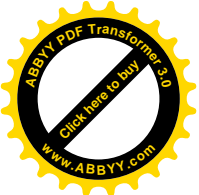
$R_f = 0,11$

1-[3-(изобутиламино)пропил]-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксид (81b)

Осадок желто-зеленого цвета.

$T_{\text{пл.}} = 154-156^\circ\text{C}$

$R_f = 0,088$



3.1.3 Взаимодействие производных 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов с 2,6-дибром-4-фторнитрозобензолом

К производным 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов (86а,б), массой 0,3г (0,0009 моль), в 6 мл ДМСО, добавили 2,6-дибром-4-фторнитрозобензол, массой 0, 25г (0,0009 моль), перемешивали без нагревания с воздушным холодильником в течение 40 мин. Выпавший осадок отфильтровывали. промывали водой высушивали. Выход 0,34г (88,23%).

3-{3-[(3,5-дибромо-4-нитрозофенил)(пропил)амино]пропил}-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксид (82а)

Спектр ЯМР¹H, (DMSO-d₆, δ, м.д.):

Масс-спектр, *m/z* (I отн., %): 158 (92.59), 104 (37.34), 102 (51.85), 87 (46.75), 76 (52.55), 44 (40.44), 43 (50.95), 41 (100.00), 39 (49.15), 31 (67.27), 30 (52.15), 29 (77.48), 27 (86.19).

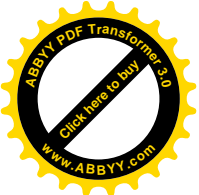
3-{3-[(3,5-дибромо-4-нитрозофенил)(изобутил)амино]пропил}-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксид (82б)

T пл. = 204-205°C

УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε):

Спектр ЯМР¹H, (DMSO-d₆, δ, м.д.):

Масс-спектр, *m/z* (I отн., %): 285 (38.24), 158 (42.74), 112 (49.65), 102 (38.74), 76 (37.54), 70 (57.26), 57 (44.54), 44 (39.74), 43 (100.00), 42 (50.25), 41 (74.57), 30 (74.47).

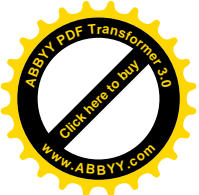


Глава IV. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Разработка элективного курса по химии

для учащихся 11 классов

«Азотсодержащие гетероциклические соединения»



Глава IV. Элективный курс «Азотсодержащие гетероциклические соединения»

Общие сведения об элективных курсах

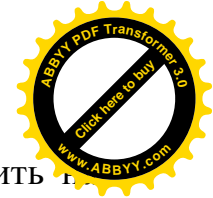
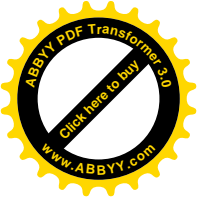
Модернизация образования предусматривает профильное обучение старшеклассников. Огромную роль в подготовке учащихся играют элективные курсы (от лат. *electus* — избранный) - обязательные курсы по выбору учащихся, входящие в состав профиля обучения на старшей ступени школы, что позволяет удовлетворять разнообразные познавательные интересы школьников.

Элективные курсы это новейший механизм актуализации и индивидуализации процесса обучения. Сегодня многие педагоги, методисты и учителя-практики занимаются созданием различных элективных курсов для подготовки учащихся.

Классификация элективных курсов, как и любая классификация, является относительной, но большинство авторов выделяют ориентационные, предметные и межпредметные элективные курсы.

Ориентационные элективные курсы призваны проинформировать ученика о различных профилях обучения в старшей школе, познакомить его с миром профессий и помочь выбрать профиль обучения с учетом своих индивидуальных особенностей.

Предметные элективные курсы направлены на осуществление предпрофильной подготовки по определенному учебному предмету. Учителя стремятся создать такой элективный курс, который вызовет интерес у ученика, привлечет его к дальнейшему изучению предмета в классе данного профиля. В результате ученик выбирает профиль для продолжения своего дальнейшего образования. Другой особенностью имеющихся сегодня предметные элективных курсов является стремление к углублению знаний учащихся. Такие элективные курсы предполагают углубленное изучение отдельных тем или разделов учебных курсов основной школы, выходящее за пределы школьной программы.



В свою очередь, предметные элективные курсы можно разделить на несколько групп.

1) Элективные курсы повышенного уровня, направленные на углубление того или иного учебного предмета, имеющие как тематическое, так и временное согласование с этим учебным предметом. Выбор такого элективного курса позволит изучить выбранный предмет не на профильном, а на углубленном уровне. В этом случае все разделы углубляются курса более или менее равномерно.

2) Элективные спецкурсы, в которых углубленно изучаются отдельные разделы основного курса, входящие в обязательную программу данного предмета.

3) Элективные спецкурсы, в которых углубленно изучаются отдельные разделы основного курса, не входящие в обязательную программу данного предмета.

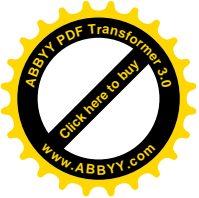
4) Прикладные элективные курсы, цель которых - знакомство учащихся с важнейшими путями и методами применения знаний на практике, развитие интереса учащихся к современной технике и производству.

5) Элективные курсы, посвященные истории предмета, как входящего в учебный план школы, так и не входящего в него.

6) Элективные курсы, посвященные изучению методов решения задач.

Межпредметные элективные курсы в системе предпрофильной подготовки не только ориентируют учеников на изучение конкретного учебного предмета на профильном уровне, но и раскрывают специфику изучения этого предмета во взаимосвязи с другими профильными предметами. Такие элективные курсы следует называть профильно-ориентационными, поскольку именно они в полной мере реализуют саму идею предпрофильной подготовки. Они могут быть либо компенсирующими, либо обобщающими знания.

Для всех элективных курсов можно сказать, что они выполняют три основные функции:



1) Являются «надстройкой» профильного курса, и такой дополненный профильный курс становится в полной мере углубленным.

2) Развивают содержание базового курса, что позволяет поддерживать изучение смежных учебных предметов на профильном уровне или получить дополнительную подготовку для сдачи выпускного экзамена по предмету.

3) Способствуют удовлетворению познавательных интересов в различных областях деятельности человека.

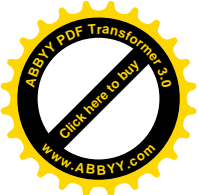
Чтобы успешно выполнять названные выше функции, отобранное содержание должно соответствовать познавательным возможностям старшеклассников, предоставлять им возможность учения на уровне повышенных требований и развивать учебную мотивацию.

Целью элективных курсов является расширение и углубление знаний, развитие познавательного интереса и раскрытие потенциала у каждого учащегося, а также их профессиональное самоопределение.

Задачи элективных курсов:

1. Способствовать удовлетворению индивидуальных интересов учащихся;
2. Способствовать профессиональной ориентации ученика;
3. Создать положительную мотивацию для изучения данного курса;
4. Активизировать познавательную деятельность учащихся;
5. Способствовать повышению информационной и коммуникативной компетентности учащихся.

Профильное обучение в целом и элективные курсы в частности – это два ключевых нововведения на старшем этапе средней общеобразовательной школы, очень своевременные и необходимые именно в свете актуальных процессов, происходящих в системе образования. Актуализация элективных курсов заключается в том, что они помогают учащимся осознанно выбрать профиль обучения, т.е. совершить профессиональное первичное самоопределение. От этого зависят и успешное обучение в старших классах и подготовка учащихся к следующей ступени образования.



Пояснительная записка

Данный элективный курс «Азотсодержащие гетероциклические соединения» предназначен для учащихся 11 класса, с целью углубления знаний по органической химии и знакомства с органическим синтезом.

Курс направлен на развитие универсальных способностей и формирование ключевых компетентностей и основан на объединении нескольких видов познавательной деятельности - знакомство с новым материалом, эксперимент, обсуждение и самостоятельная работа.

Программа элективного курса позволяет познакомить учащихся с азотсодержащими гетероциклическими соединениями, их строением, физическими и химическими свойствами,

Целью преподавания данного элективного курса является:

- ✓ ознакомление с важнейшим разделом органической химии;
- ✓ углубление знаний о гетероциклических соединениях;
- ✓ стимулирование интереса к изучению органической химии;

Основные задачи данного курса:

Образовательные:

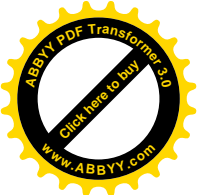
- ✓ расширить, углубить и обобщить знания о гетероциклических соединениях, а в частности азотсодержащих гетероциклах;
- ✓ сформировать умения логически мыслить, использовать приемы анализа и синтеза, находить взаимосвязь между объектами и явлениями;

Развивающие:

- ✓ развивать познавательный интерес к органической химии через сложившуюся у учащихся систему химических знаний;
- ✓ развивать общие приемы интеллектуальной и практической деятельности;

Воспитательные:

- ✓ расширить кругозор учащихся и дать химическую картину мира;
- ✓ способствовать воспитанию чувства коллективизма;

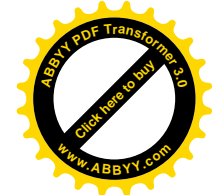
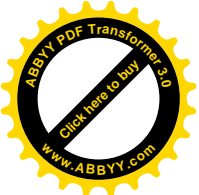


- ✓ способствовать воспитанию культуры общения, поведения.

Программа элективного курса «Азотсодержащие гетероциклические соединения» рассчитана на 17 часов, из них теоретических 10 часов. Элективный курс начинается с общих сведений о гетероциклических соединениях в органической химии. В ходе данного курса учащиеся знакомятся с представителями трех-, четырех-, пяти- и шестичленных азотсодержащими гетероциклическими соединениями, а также с методами синтеза, физическими и химическими свойствами, методами синтеза и областью применения. Главное место в курсе должны занять лабораторные работы, на которых учащиеся смогут научиться синтезировать продукты органических реакций различными способами. Полезной поддержкой курса служит проведение игр, интересных тестов на усвоение полученных знаний в результате изучения курса, химических вечеров.

Занятия курса целесообразно начинать с краткого обзора материала, рассмотренного на предыдущих занятиях. Затем решаются основные задачи занятия, предусмотренные планом в соответствии с программой. Этот этап работы должен выполняться с максимальным использованием наглядности (эксперимента) и самостоятельности учащихся.

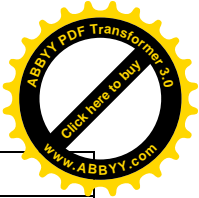
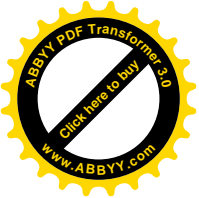
Программа курса включает ряд лекционных и практических занятий. Лекционные занятия представляют собой лекции-объяснения, лекции - беседы, лекции-рассказы. На практических занятиях учащимся предлагается выполнение заданий по данной теме.



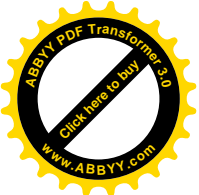
Тематическое планирование и содержание курса

Распределение учебного материала:

| № п/п | Тема | Количество часов | Из них | |
|-------|--|------------------|---------|----------|
| | | | теорет. | практич. |
| 1 | Общие сведения о гетероциклических соединениях. Номенклатура. Гетероциклизация. | 2 | 2 | |
| 2 | Малые циклы. Способы получения азиридина. Химические свойства. Применение. | 1 | 1 | |
| 3 | Представитель пятичленных гетероциклов с одним атомами азота (пиррол). Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение. | 2 | 1 | 1 |
| 4 | Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота. Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение. | 3 | 2 | 1 |
| 5 | Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение. | 2 | 1 | 1 |
| 6 | Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами. Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение. | 3 | 2 | 1 |
| 7 | Лабораторная работа «Извлечение и исследование химических свойств гетероциклических соединений на примере кофеина и никотина» | 1 | | 1 |
| 8 | Игра «Синквейн» | 2 | 1 | 1 |



| | | | | |
|---|----------------------|----|----|---|
| 9 | Итоговая конференция | 1 | | 1 |
| | ИТОГО: | 17 | 10 | 7 |



Содержание занятий

ЗАНЯТИЕ № 1-2

Тема: Общие сведения о гетероциклических соединениях.
Номенклатура. Гетероциклизация.

Цель: ознакомление с термином «гетероциклические соединения», а также с правилами номенклатуры и со схемами образования гетероцикла.

Задачи:

Обучающие - познакомить учащихся с общими положениями химии гетероциклов, а так же с особенностями при названии соединений и со схемами циклообразования.

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии

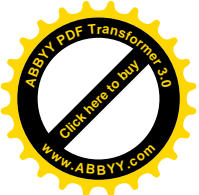
Тип урока: урок-лекция

Методы: словесный (лекция, рассказ, объяснение), наглядный (демонстрация презентации)

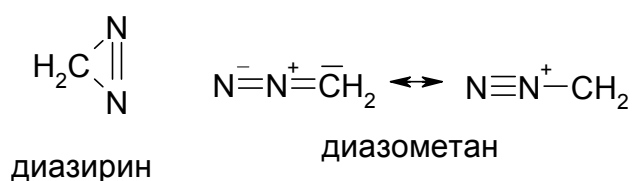
Ход занятия:

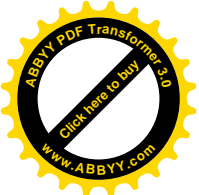
- Организационный этап
- Лекция с показом презентации [1]

Химия гетероциклических соединений является одним из важнейших разделов органической химии. Гетероциклическими соединениями, согласно классическому определению, следует называть молекулы, в цикл которых кроме атомов углерода входят один или несколько гетероатомов. Чаще всего в качестве гетероатомов выступают атомы азота, кислорода, серы, а также фосфора, селена, кремния. По мере развития химии гетероциклических соединений этот список гетероатомов быстро увеличивается.



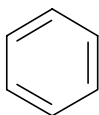
Термин «гетероциклические соединения» исторически очень часто отождествлялся с понятием о достаточно сложных органических соединениях, органических веществах, входящих в состав растений и животных, веществах, являющихся основой различных лекарственных препаратов. Незнание причин особенностей в поведении гетероциклических соединений, отсутствие аргументированных теоретических воззрений в органической химии вообще приводили к тому, что исследования в области химии гетероциклических соединений в конце XIX и начале XX вв. носили главным образом эмпирический характер. Но начиная с тридцатых годов нашего столетия все больше внимания уделяется теоретическим обобщениям относительно того или иного механизма реакции и объяснению химических и физиологических свойств гетероциклических соединений. В то же время началась кропотливая работа (которая продолжается и поныне) по установлению их истинной химической структуры. Быстрые темпы развития инструментальных физических методов анализа в химии за последние десятилетия позволили более точно определять действительное строение того или иного органического соединения. После тщательной аналитической проверки пришлось совершенно изменить написание формул сравнительно большого числа гетероциклических соединений, которые давно были и «открыты» химиками. Среди подобных гетероциклов особенно часто встречаются трехчленные и четырехчленные гетероциклические соединения, циклы с несколькими гетероатомами. При проверке иногда оказывалось, что эти соединения имеют не только иную структуру, но и вообще не принадлежат к классу гетероциклических соединений. Ярким примером такого рода явилось установление структуры циклодiazометана-дiazирина Э. Шмитцем в 1960 г.:



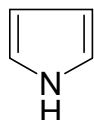


В свое время Пехман (1894) приписал diazometanu циклическое строение. Однако, в 1935 г. с помощью физических методов исследования, была установлена линейная структура diazometana, и долгое время он изображался и в виде цикла, и в виде линейных мезоионных структур. Теперь доказано, что линейный diazometan и циклический diazometan (diazirin) — вещества с совершенно различными химическими свойствами и относятся к разным классам органических соединений: линейный diazometan — к алифатическим diazosоединениям, циклический diazometan — к гетероциклическим соединениям.

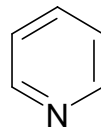
Большинство гетероциклических соединений на основании их химического поведения и установленных структур было отнесено к ароматическим гетероциклическим соединениям. Для каждого такого гетероцикла имеется аналог среди ароматических углеводородов, где две (или одна) группы СН при двойной связи соответствуют гетероатому, например атому азота с неподеленной парой электронов. Это легко увидеть при сравнении бензола с пирролом и пиридином:



бензол

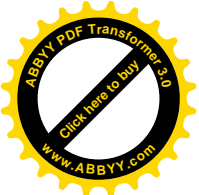


пиррол



пиридин

При образовании циклической молекулы с сопряженными связями гетероатом может отдавать в систему либо целиком неподеленную пару электронов, заменяя таким образом группировку $=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ (пиррольный тип образования ароматической системы), либо один p -электрон, заменяя атом углерода в sp^2 -состоянии $-\text{CH}=\text{}$ (пиридиновый тип образования ароматической системы). Так, например, у бензола циклическая структура сочетается с наибольшей среди всех органических соединений степенью делокализации электронов. Однако такая делокализация обусловлена не только циклической природой бензола. В бензоле все атомы углерода расположены в одной плоскости, поскольку их валентные углы в результате



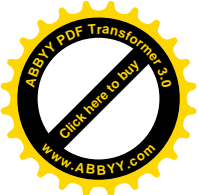
sp^2 -гибридизации почти не испытывают при этом напряжения. Благодаря плоскостному строению молекулы бензола с одинаковыми валентными углами межатомные расстояния в бензоле также все одинаковы.

Симметрия молекулы бензола благоприятствует делокализации электронов, а нарушение этой симметрии влечет за собой уменьшение степени делокализации электронов в молекуле. Такое нарушение происходит при замене атома углерода на гетероатом. Это понятно, потому что размеры валентных углов гетероатомов не соответствуют валентным углам углерода, а межатомное расстояние между гетероатомом и атомом углерода не равно межатомному расстоянию между атомами углерода в бензоле. И хотя при sp^2 -гибридизации, например, атома азота, входящего в гетероцикл, плоскостное строение молекулы сохраняется, распределение электронной плотности в ней оказывается неравномерным, что и ведет к уменьшению делокализации электронов в кольце.

Таким образом, ароматические гетероциклические соединения в силу своей циклической природы и участия одного или двух электронов гетероатома в системе сопряженных связей являются соединениями с достаточно высокой степенью делокализации электронов. Но в результате некоторой потери симметричности как в распределении электронной плотности в молекуле, так и в геометрическом строении молекулы ароматические гетероциклические соединения уступают в этом отношении соответствующим углеводородам.

Уменьшение величины энергии делокализации и неравномерное распределение электронной плотности в гетероциклических аналогах порождают важные следствия, которые ставят эти аналоги в особое положение по отношению к ароматическим углеводородам при сравнении их химических свойств.

Первое следствие, Если для карбоциклических ароматических соединений характерна главным образом реакция электрофильного замещения, то для гетероциклических ароматических соединений (в



зависимости от распределения электронной плотности) совсем не исключает наличие в кольце и электрофильных и нуклеофильных центров реакции, т. е. для них возможно протекание реакций и электрофильного и нуклеофильного замещения.

Второе следствие. Если в реакциях карбоциклических ароматических соединений, не несущих сильно полярных заместителей, преимущественное значение имеет мезомерный эффект, то в реакциях незамещенных гетероциклических соединений могут проявиться в одинаковой силе и мезомерный, и индуктивный эффект, причем последний — как результат непосредственного влияния гетероатома на его окружение.

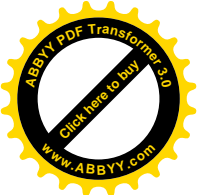
Третье следствие. Уменьшение энергии делокализации, неравномерное распределение электронной плотности в отличие от карбоциклических соединений приводит к уменьшению прочности цикла, в особенности при действии нуклеофильных реагентов. Размыкание и названия гетероциклических соединений основаны, как правило, на рециклизации кольца в определенных условиях реакции часто встречается в ряду гетероциклических соединений.

Номенклатура гетероциклических соединений

Тривиальные обстоятельства обнаружения этих веществ (источник, характерные свойства и др.). Например, метилпиридины имеют тривиальное название «пиколины» (от лат. *picatus* — покрытый дёгтем), поскольку они были выделены из каменноугольной смолы. Название «фурфурол» происходит от лат. *furfur* — отруби, что также указывает на источник данного соединения. Пиррол получил своё название как характеристику красного цвета, который приобретает сосновая щепка при погружении в соляную кислоту (др.-греч. *pyr* — огонь).

Номенклатура Ганча — Видмана

В 1887 и 1888 годах Ганчем и Видманом независимо были предложены правила именования азотсодержащих пяти- и шестичленных моноциклических гетероциклов. Несмотря на разницу в деталях (порядок



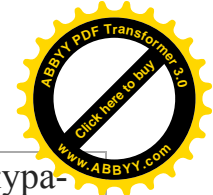
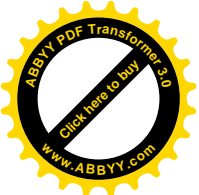
старшинства гетероатомов и указания позиций в цикле), обе номенклатуры основывались на одном и том же принципе: сочетание префиксов, указывающих на гетероатом, с основой, обозначающей размер цикла. Эти принципы, дополненные указанием степени ненасыщенности циклов, легли в основу современного варианта номенклатуры Ганча — Видмана, принятой ИЮПАК в 1940 году и с тех пор претерпевшей несколько редакций.

В настоящее время разработаны приставки для обозначения различных гетероатомов, в том числе, металлов. Они образуются от названий элементов оканчиваются на *-а* (по этой причине их иногда называют *а*-приставками).

Например, азот, кислород и сера обозначаются приставками *аза-*, *окса-* и *тия-* соответственно. Если в цикле присутствует два одинаковых гетероатома, то это отражается в названии при помощи приставок *ди-*, *три-*, *тетра-* и т. д.

Список приставок в номенклатуре Ганча — Видмана

| Гетероатом | Валентность | Приставка | Гетероатом | Валентность | Приставка |
|--------------|-------------|-----------|---------------|-------------|-----------|
| | ь | а | | ь | а |
| Фтор (F) | 1 | фтора- | Мышьяк (As) | 3 | арса- |
| Хлор (Cl) | 1 | хлора- | Сурьма (Sb) | 3 | стиба- |
| Бром (Br) | 1 | брома- | Висмут (Bi) | 3 | висма- |
| Иод (I) | 1 | иода- | Кремний (Si) | 4 | сила- |
| Кислород (O) | 2 | окса- | Германий (Ge) | 4 | герма- |
| Серa (S) | 2 | тия- | Олово (Sn) | 4 | станна- |
| Селен (Se) | 2 | селена- | Свинец (Pb) | 4 | плюмба- |
| Теллур (Te) | 2 | теллура- | Бор (B) | 3 | бора- |



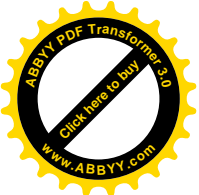
| | | | | | |
|------------|---|--------|------------|---|----------|
| Азот (N) | 3 | аза- | Ртуть (Hg) | 2 | меркура- |
| Фосфор (P) | 3 | фосфа- | | | |

Основа названия присваивается гетероциклу в зависимости от размера цикла, а также от содержащихся в нём гетероатомов: для азотсодержащих гетероциклов часто применяют отдельный набор основ. Для насыщенных и максимально ненасыщенных гетероциклов также применяют различные наборы основ. Также иногда применяются специальные основы для указания на частичную ненасыщенность гетероцикла. Например, насыщенные гетероциклы, не содержащие азота, получают основы:

- *-иран* (для трёхчленного цикла),
- *-етан* (для четырёхчленного цикла),
- *-олан* (для пятичленного цикла),
- *-ан* (для шестичленного цикла) и т. д.

Примером использования различных основ при построении названий гетероциклических соединений могут служить насыщенные кислородсодержащие гетероциклы.

Заменительная номенклатура (*a*-номенклатура) рассматривает гетероциклическое соединение как соответствующее карбоциклическое, в котором один или несколько атомов углерода замещены на гетероатомы. При таком рассмотрении гетероцикл получает название данного карбоцикла с приставками, называющими гетероатомы, и локантами (номераами), обозначающими их положение. Например, пиридин по данной номенклатуре называется азабензолом. Существует множество приставок для обозначения гетероатомов, некоторые из них употребляются также в номенклатуре Ганча — Видмана. В отличие от номенклатуры Ганча — Видмана, локанты по заменительной номенклатуре указываются перед каждой приставкой по отдельности, а не все вместе в начале названия.



Заменительная номенклатура более удобна для соединений содержащих гетероциклы различных типов и, особенно, для сложных систем. Кроме того, она представляет собой более систематический подход к составлению названий, поскольку необходима лишь минимальная переработка уже существующих номенклатурных правил, применяемых к карбоциклам.

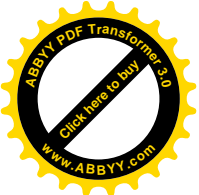
Данный тип номенклатуры также используется для составления названий гетероциклов с положительно заряженными гетероатомами. Отличие состоит в том, что приставки типа *окса-*, *аза-*, *тиа-* заменяются на *оксониа-*, *азониа-*, *тиониа-* и т. д. В названии эти приставки следуют непосредственно за приставками, обозначающими незаряженные гетероатомы (*оксониа-* после *окса-*, *тиониа-* после *тиа-* и т. д.).

Номенклатура конденсированных гетероциклов

Многие гетероциклические соединения содержат два и более конденсированных циклических фрагментов, поэтому часто возникает необходимость в присвоении названия гетероциклам, для которых не принято тривиальное название. Для этих целей разработана номенклатура конденсированных гетероциклов, входящая в общую номенклатуру конденсированных циклических систем. Согласно рекомендациям этой номенклатуры, конденсированная гетероциклическая система разбивается на два или более составляющих гетероциклов и карбоциклов, каждая из частей получает отдельное название, после чего эти названия объединяются в название конденсированного гетероцикла с указанием мест сочленения циклов с указанием, в случае наличия, мостиковых атомов и групп.

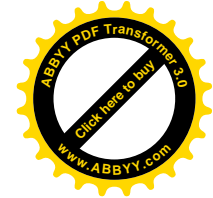
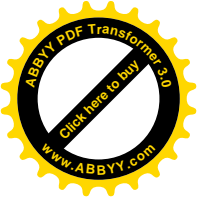
Выбор основного цикла

Если конденсированное гетероциклическое соединение нельзя назвать принятым ИЮПАК тривиальным названием (например, индол), то его необходимо разбить на более мелкие составляющие и каждый компонент назвать по отдельности. При этом необходимо определить, какой из них является основным, а какой побочным: основной компонент обозначается в



виде корня названия, а побочный — в виде приставки. Для определения основного цикла пользуются набором правил, которые последовательно, одно за другим, применяют к соединению, пока какое-либо не позволит различить основной и побочный цикл

| Правила определения основного гетероцикла | | |
|---|--|-------------|
| Номер | Правило | Иллюстрация |
| 1 | Если в соединении есть только один цикл, содержащий атом азота , то этот цикл является основным. | |
| 2 | Если в обоих циклах отсутствует атом азота, то основным является цикл, гетероатом которого старше (согласно таблице приставок из номенклатуры Ганча — Видмана). | |
| 3 | Если молекула состоит более чем из двух циклов, то основным считается компонент содержащий большее число циклов . | |
| 4 | Если два цикла имеют разный размер, то основным считается цикл большого размера . | |
| 5 | Если циклы имеют разное число гетероатомов , то основным считается цикл, для которого это число больше. | |
| 6 | Если циклы содержат одинаковое количество гетероатомов, то основным считается цикл с большим их разнообразием . | |
| 7 | Если циклы имеют разные гетероатомы, то цикл с большим порядковым номером гетероатомов является основным. | |
| 8 | Основным считается цикл, у которого гетероатомы имеют наименьшие локанты (до объединения). | |

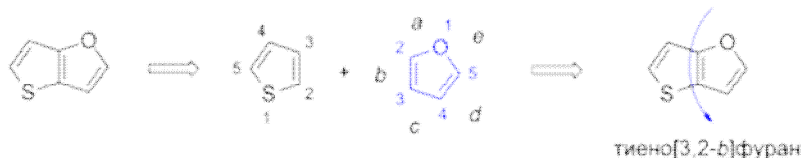


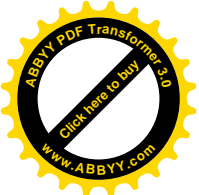
Составление названия

Название цикла, который выбран основным, становится корнем нового названия, а название побочного цикла — приставкой. Приставка образуется путём добавления гласной *-о* к названию побочного гетероцикла, например, *пиразин* становится *пиразино-*. Существуют исключения, для которых приставка образуется с сокращением названия:

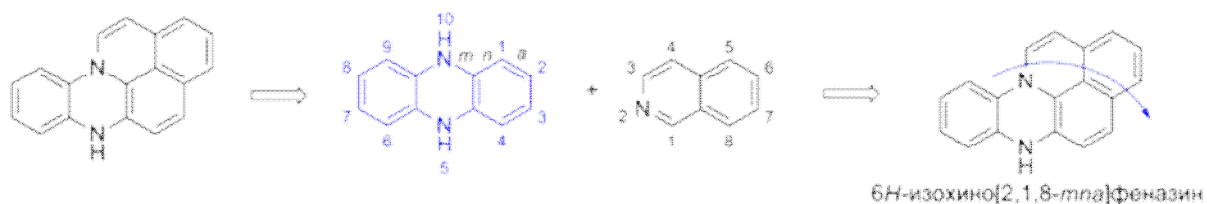
- *изохинолин* → *изохино-*;
- *имидазол* → *имидазо-*;
- *пиридин* → *пиридо-*;
- *тиофен* → *тиено-*;
- *фуран* → *фуро-*;
- *хинолин* → *хино-*.

Между приставкой и корнем записываются стороны, которыми соединены два цикла. Для этого стороны основного гетероцикла обозначаются латинскими буквами *a, b, c, d* и т. д. (начиная со стороны, обычно нумеруемой как 1,2-), а стороны второго компонента нумеруются обычным способом — локантами образующих атомов (например, 1,2-, 2,3- и т. д.). Соединённые стороны записываются в квадратных скобках через дефис, причём нумерация стороны побочного гетероцикла записывается именно в том порядке, в котором её атомы встречаются в основном гетероцикле. Так, в приведённом примере нумерация указывается записью 3,2-, а не 2,3-, поскольку при движении по атомам основного гетероцикла (фурана) от первого к пятому сначала встречается третий атом тиофенового цикла, а лишь потом второй.





Аналогичным образом составляются и названия *peri*-конденсированных гетероциклических систем (в отличие от *ortho*-конденсированных гетероциклов, циклы в *peri*-конденсированном гетероциклическом соединении имеют более чем одну общую сторону). В данном случае необходимо перечисление всех атомов и сторон сочленения в том порядке, в котором они встречаются при обходе основного цикла.



Гетероциклизация

Подавляющее большинство методов синтеза гетероциклических соединений связано с реакциями циклоприсоединения и электроциклическими реакциями. В этом плане оба типа реакций могут быть объединены под общим названием «гетероциклизация» и соответствуют логически возможным схемам образования гетероцикла: замыкание в кольцо двух молекул или одной. В практике синтеза гетероциклов встречается образование цикла из трех и более молекул, однако в значительно меньшей степени, и соответствует реакции тримеризации.

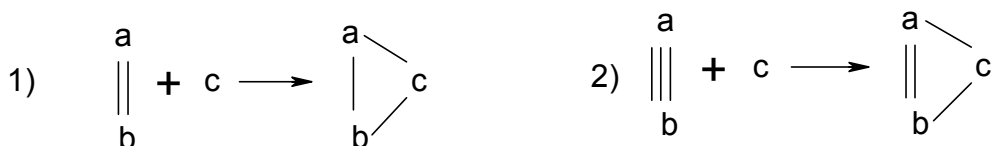
В настоящее время разработана подробная классификация реакций циклоприсоединения по различным признакам. Самая общая классификация основана на числе атомов углерода и гетероатомов в реагирующих молекулах. Например, обозначение [4+2]-циклоприсоединение говорит о том, что в реакции участвует молекула с четырьмя атомами углерода (или гетероатомами) и молекула с двумя атомами углерода (или гетероатомами). В органической химии известны [1+2]-, [1+3]-, [2+4]- и т.д. циклоприсоединения.

При такой классификации число атомов углерода (и гетероатомов) в циклическом продукте равно сумме атомов в исходных молекулах.

Например, [4 + 2]-циклоприсоединение приводит к образованию шестичленного кольца.

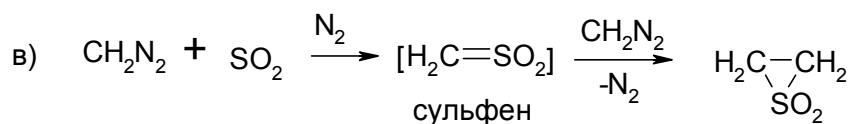
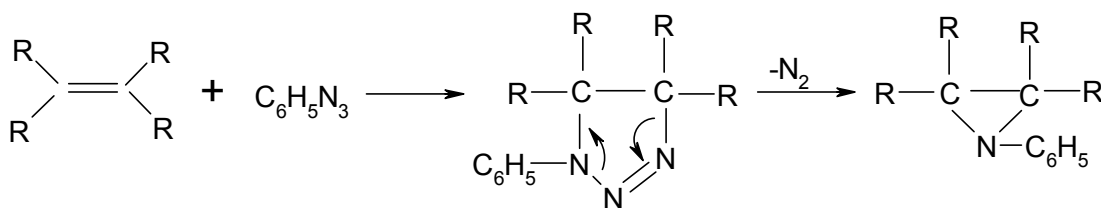
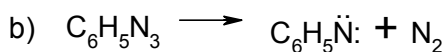
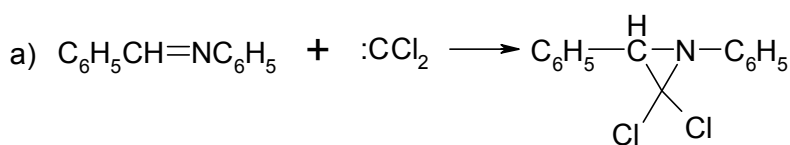
Все реакции циклоприсоединения можно разделить на реакции с участием полярных и диполярных молекул и реакции с участием неполярных молекул. К первому типу относятся реакции полярного и диполярного циклоприсоединения, которые используются, главным образом, для получения различных гетероциклов. Лучше всего в этом отношении изучены [2 + 1]-, [3+2]- и [4 + 2]-циклоприсоединения.

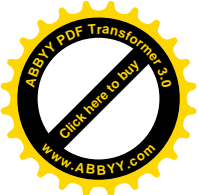
[2+1]-Циклоприсоединение. [2+1]- Циклоприсоединение используется в первую очередь для синтеза трехчленных гетероциклов по формальной схеме:



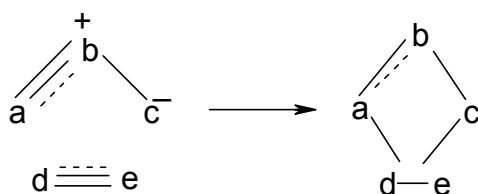
где с — электронодефицитная частица — карбен или нитрен.

В качестве непредельных соединений, к которым присоединяются эти частицы, используются имины, азосоединения, шиффовы основания, карбонильные и тиокарбонильные соединения, сульфены, алкены и алкины (нитрен), например:



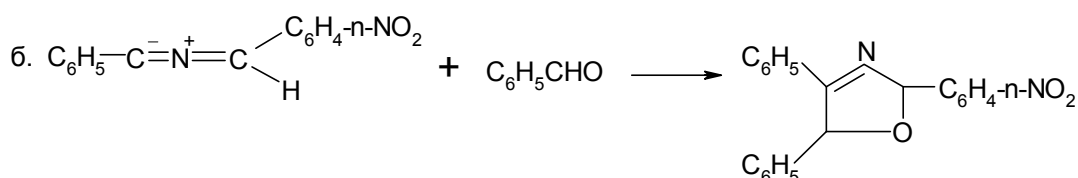
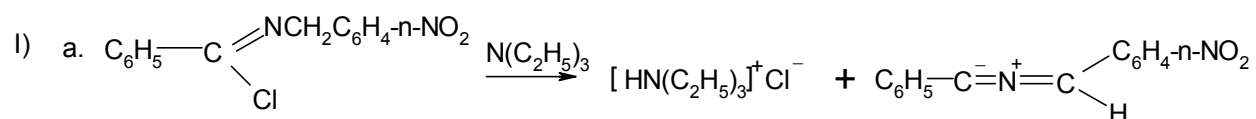


[3+2]-Диполярное циклоприсоединение. Эта реакция известна больше под названием 1,3-диполярное циклоприсоединение и имеет такое же значение в ряду гетероциклов, как реакция Дильса-Альдера для карбоциклических соединений. Особенно часто [3+2]-циклоприсоединение используется для синтеза пятичленных гетероциклов по общей схеме:

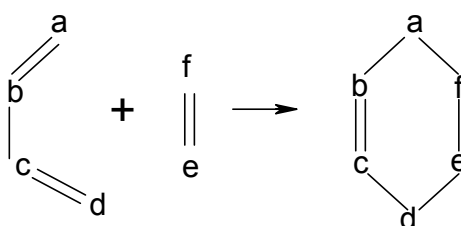


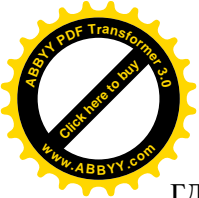
где формально диполярная молекула a-b-c (1,3-диполь) присоединяется к алкену, алкину, шиффовым основаниям, азотосоединениям, нитрилам, карбонильной группе d=e (диполярофилу).

Комбинируя число различных гетероатомов в молекуле a-b-c можно получить теоретически любой пятичленный гетероцикл с разными или одинаковыми гетероатомами:

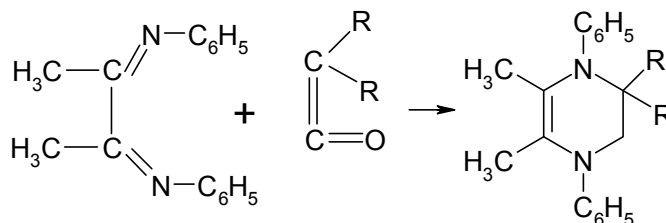


[4+2]-Циклоприсоединение. По аналогии с реакцией Дильса-Альдера циклоприсоединение этого типа происходит по схеме:

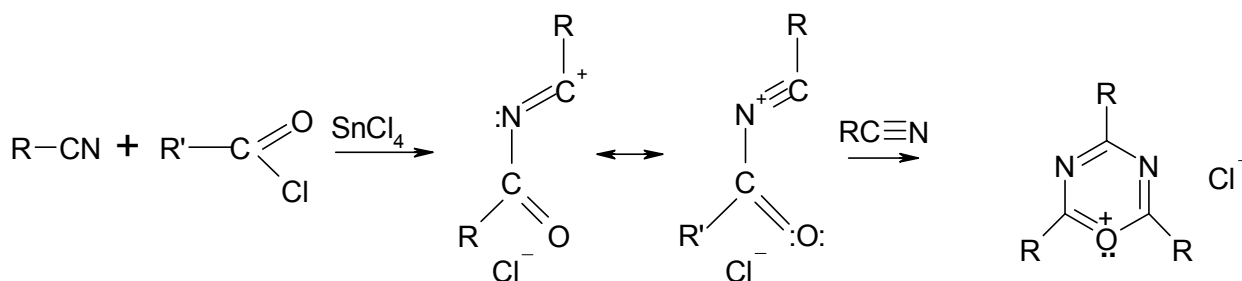




где диполярная, полярная или неполярная молекула $a=b-c=d$, содержащая гетероатомы, присоединяется к молекуле $f=e$ непредельного соединения. Обычно реакции протекают в мягких условиях и с хорошим выходом шестичленных гетероциклов:



Многие реакции 1,4-полярного циклоприсоединения особенно легко протекают в присутствии кислот Льюиса:



ЗАНЯТИЕ № 3

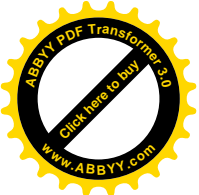
Тема: Малые циклы. Способы получения азиридина. Химические свойства. Применение.

Цель: ознакомление с трехчленным гетероциклом - азиридином, со способами получения и химическими свойствами, а так же с областями применения.

Задачи:

Обучающие - познакомить учащихся с трехчленным гетероциклом - азиридином, со способами получения и химическими свойствами, а также с областями применения.

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;



Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии

Тип урока: комбинированный

Методы: словесный (лекция, беседа, объяснение), наглядный (демонстрация презентации), практический (выполнение заданий)

Ход занятия:

- Организационный этап
- Лекция с показом презентации
- Практическое выполнение заданий

Азиридин (азациклопропан, этиленимин) — азотсодержащее гетероциклическое соединение. Относится к циклическим аминам.

Физические свойства

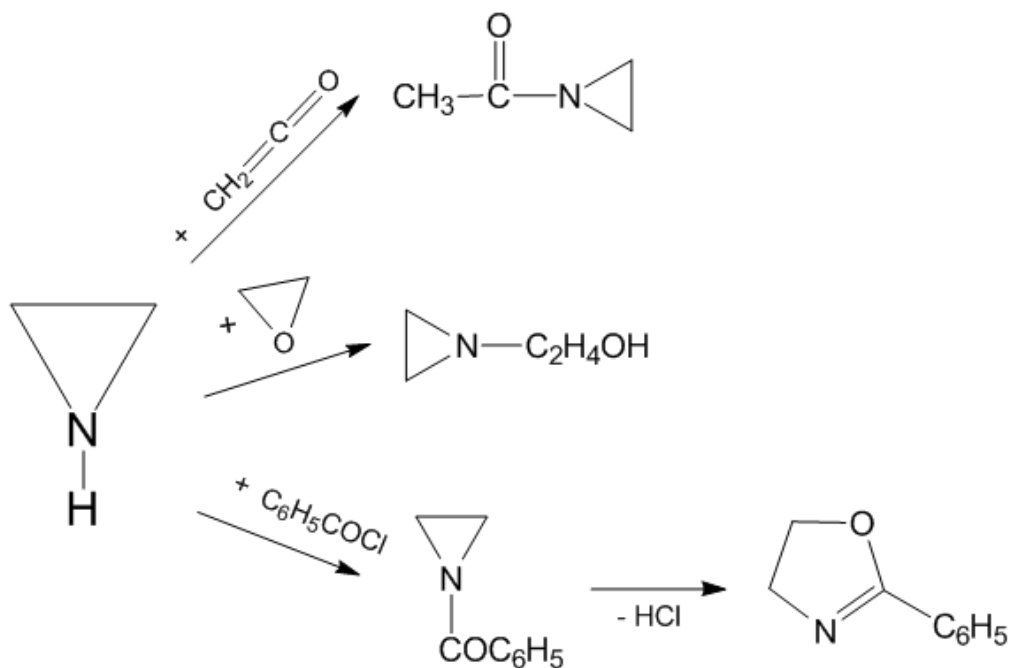
Азиридин — бесцветная жидкость с характерным запахом аминов. Легко растворим в воде и большинстве органических растворителей.

Химические свойства

Азиридин является высокорекреационноспособным соединением. Он вступает в реакции как с раскрытием, так и с сохранением цикла.

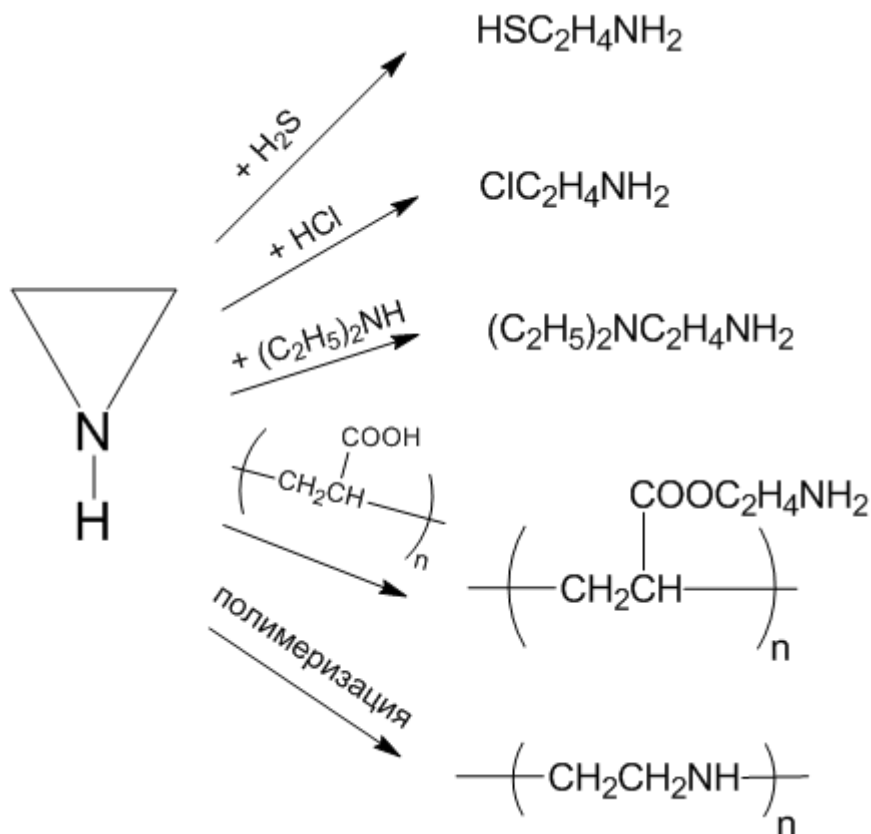
Реакции с сохранением цикла

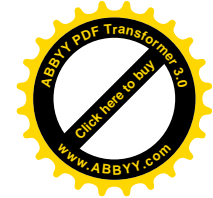
К этим реакциям относятся в основном реакции образования координационных соединений с ионами металлов, а также реакции замещения водорода в N-H связи:



Реакции с раскрытием цикла

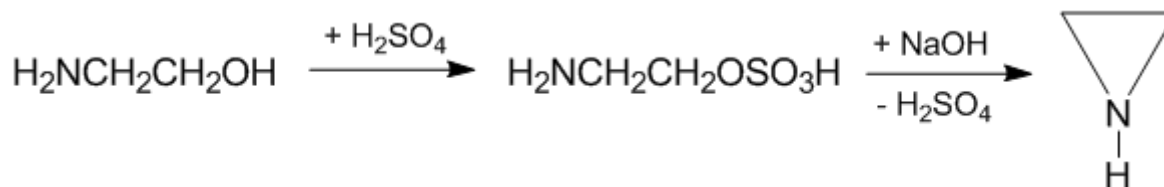
Реакции азиридина с рядом веществ, имеющих активный атом водорода, протекают по механизму протонирования атома азота молекулы азиридина и последующей нуклеофильной атаки на один из атомов углерода. При этом происходит реакция присоединения с раскрытием цикла. Реакция полимеризации азиридина до полиэтиленимина протекает по аналогичной схеме:



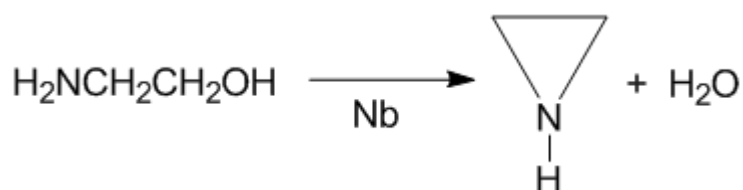


Получение

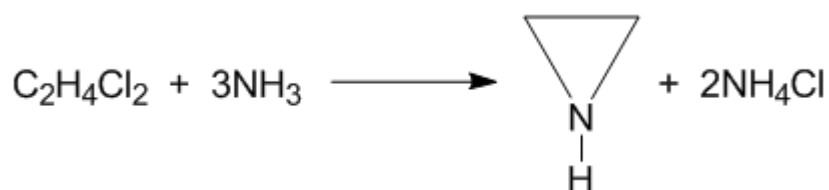
Азиридин в промышленных количествах получают по реакции циклизации этаноламина. Промежуточным продуктом является 2-аминоэтилсульфат:



Прямая конверсия этаноламина в присутствии ниобиевых катализаторов при 380°C также даёт азиридин:



Кроме того, для получения азиридина исходным сырьём служит 1,2-дихлорэтан:



Применение

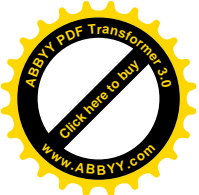
Азиридин используется при получении полиэтиленимина, аминэтировании полимеров. Производные азиридина используются как сшивающие агенты в производстве полимеров.

Меры безопасности при работе с азиридином

Азиридин токсичен, легко проникает сквозь кожу, вызывает тяжёлые отравления, проявляет тератогенную и мутагенную активность.

Ввиду токсичности, летучести и коррозионной активности азиридина должны быть приняты меры по его улавливанию (в промышленности — это скрубберы, орошаемые водным раствором тиосульфата аммония.)

В конце занятия учащимся предлагается выполнить задания.



ЗАНЯТИЕ № 4 – 5

Тема: Представитель пятичленных гетероциклов с одним атомами азота (пиррол). Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение.

Цель: ознакомление учащихся с пирролом – представителем пятичленных гетероциклов содержащего один атом азота; рассмотреть строение, способы получения, а также его химические свойства и область применения.

Задачи:

Обучающие - познакомить учащихся с пирролом – представителем пятичленных гетероциклов содержащего один атом азота; рассмотреть строение, способы получения, а также его химические свойства и область применения;

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии.

Тип урока: комбинированный

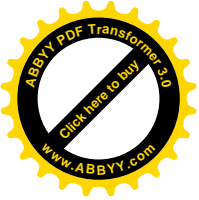
Методы: словесный (лекция, объяснение), наглядный (демонстрация презентации), практический (выполнение заданий)

Ход занятия:

- Организационный этап
- Лекция с демонстрацией презентации
- Практическое выполнение заданий

Примерные вопросы и задания [3]:

1. Составьте структурные формулы веществ:
 - a. 3-этилпирролла;
 - b. 2,3-диметилпиррола.
2. Почему пиррол не проявляет основных свойств, а продукт его восстановления (гидрирования) – достаточно сильное основание?



Составьте уравнение реакции продукта восстановления пиррола с соляной кислотой.

3. При взаимодействии 115 г бензольного раствора пиррола с калием выделилось 1,12л газа (н.у.). Вычислите массовые доли веществ в исходном растворе.

ЗАНЯТИЕ № 6 – 8

Тема: Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота. Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение.

Цель: ознакомление учащихся с пятичленными гетероциклическими соединениями содержащих два атома азота, рассмотреть строение, а также способы получения, химические свойства и применение.

Задачи:

Обучающие - познакомить учащихся с пятичленными гетероциклическими соединениями содержащих два атома азота, рассмотреть строение, а также способы получения, химические свойства и применение;

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии

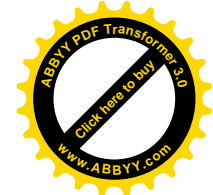
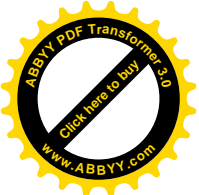
Тип урока: комбинированный

Методы: словесный (рассказ, беседа, объяснение), наглядный (демонстрация презентации), практический (выполнение заданий).

Ход занятия:

- Организационный этап
- Лекция с демонстрацией презентации
- Практический (выполнение заданий)

ЗАНЯТИЕ № 9 – 10



Тема: Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение.

Цель: ознакомление с представителями шестичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом, рассмотрение их строения, способов получения, а также их химические свойства и область применения.

Задачи:

Обучающие - ознакомить с представителями шестичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом, рассмотрение их строения, способов получения, а также их химические свойства и область применения;

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии.

Тип урока: комбинированный

Методы: словесный (лекция, объяснение), наглядный (демонстрация презентации), практический (выполнение заданий).

Ход занятия:

- Организационный этап
- Лекция с демонстрацией презентации
- Практический (выполнение заданий)

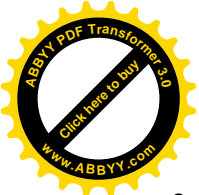
Примерные вопросы и задания [3]:

1. Число изомерных метилпиридинов равно:

- а) 5; б) 2; в) 1; г) 3.

2. Напишите структурные формулы пиридина и пиррола и объясните:

- а) почему неподеленную пару электронов атома азота в этих формулах обозначают по-разному;
- б) почему пиридин хорошо растворяется в воде, а пиррол – плохо.



3. Укажите, в чем сходство и различие химических свойств:

- а) аммиака и пиридина;
- б) пиридина и бензола;
- в) пиридина и пиррола.

Ответ подтвердите уравнениями химических реакций.

4. Какое вещество – пиррол, пиридин или бензол – легко окисляется раствором перманганата калия?

5. Смесь анилина, фенола и пиридина может полностью прореагировать:

- а) с 0,09 моль брома в растворе тетрахлоруглерода;
- б) с 0,04 моль бромоводорода;
- в) с 0,02 моль гидроксида калия.

Вычислите массовые доли веществ в исходной смеси.

ЗАНЯТИЕ № 11 – 13

Тема: Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами. Строение. Способы получения. Химические свойства. Применение.

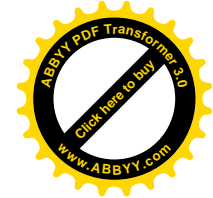
Цель: ознакомление учащихся с представителями шестичленных гетероциклических соединений с двумя гетероатомами, рассмотрение их строения, способов получения, а также их химические свойства и область применения.

Задачи:

Обучающие - познакомить учащихся с представителями шестичленных гетероциклических соединений с двумя гетероатомами, рассмотрение их строения, способов получения, а также их химические свойства и область применения.

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии



Тип урока: комбинированный

Методы: словесный (беседа, объяснение), практический (выполнение заданий).

Ход занятия:

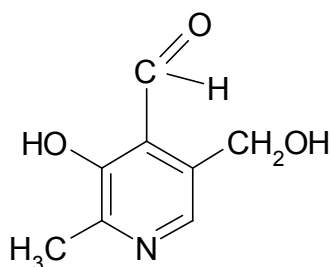
- Организационный этап
- Лекция с демонстрацией презентации
- Практический (выполнение заданий)

Примерные вопросы и задания [3]:

1. Способность присоединять протон H^+ уменьшается в ряду:

- а) пиррол, анилин, пиридин, пиримидин;
- б) анилин, пиридин, пиримидин, пиррол;
- в) пиррол, пиримидин, пиридин, анилин;
- г) пиридин, анилин, пиррол, пиримидин.

2. Молекула витамина B_6 (предотвращает заболевания кожи) имеет строение:



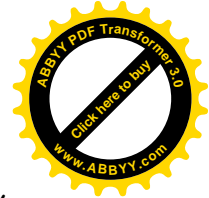
Опишите физические свойства этого вещества и укажите, в какие химические реакции оно может вступать.

ЗАНЯТИЕ № 14

Тема: Лабораторная работа «Извлечение и исследование химических свойств гетероциклических соединений на примере кофеина и никотина»

Цель: извлечь кофеин и никотин, исследовать химические свойства и сравнить содержание кофеина в разных сортах чая и кофе, а также пронаблюдать и объяснять химические явления.

Задачи:



Обучающие - способствовать углублению знаний о строении и свойствах гетероциклических соединений на примере кофеина и никотина; получить кофеин и никотин; показать взаимосвязь строения и свойств.

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии

Тип урока: лабораторное занятие

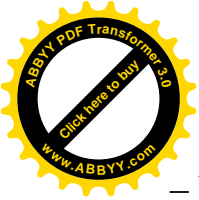
Методы: практический (выполнение лабораторной работы)

Химическая посуда и оборудование: чай, листья, дистиллированная вода, табак или махорка, гашеная известь, фенолфталеин, 1% - спиртовой раствор, фарфоровые чашки, асбестовые сетки, пипетки 2мл, фарфоровая ступка, аналитические весы, фарфоровый пестик, пробирки, воронки, фильтровальная бумага, вата, мерный цилиндр 50мл, прибор для отгонки.

Ход урока

(Перед уроком в перемену все пьют чай или кофе)

1. Организационный момент.
2. Повторение ранее изученного материала.
3. Организация эксперимента (правила ТБ, алгоритм действий).
4. Эксперимент.
5. Оформление результатов эксперимента (ответы на вопросы, написание и объяснение схем уравнений реакций)
6. Обсуждение результатов и формулировка выводов урока студентами (по лабораториям).
7. Подведение итогов урока.
8. Творческое домашнее задание.



- Что общего между двумя этими напитками? (Жидкости, тонизируют, вкусные, вредные для эмали зубов, содержат кофеин).
- И чем они отличаются друг от друга? (цветом, запахом, содержанием кофеина) На доске фиксируются ответы учащихся.
- Как вы думаете, чем можно это объяснить? (физическими свойствами кофеина как гетероциклического вещества)
- А еще, с какими гетероциклическими соединениями мы встречаемся ежедневно, а некоторые их и ощущают на вкус? (Правильно, никотин.)
- Что же он представляет, напомните мне?
- Сегодня у нас будет проведение не опытов, а проведение исследовательского эксперимента.
- Чем на ваш взгляд различаются опыт и эксперимент?
- Я вам напомню, что такое опыт. (Или вы правильно сказали):

Опыт называется воспроизведение какого-нибудь явления экспериментальным путем, создание чего-нибудь нового в определенных условиях с целью исследования, испытания.

Эксперимент предполагает выдвижение гипотезы, затем ее проверку с помощью опыта и, наконец, вывод, подтверждающий или опровергающий данную гипотезу. (Гипотеза – предположение, требующее подтверждения).

Так вот сегодня на уроке наша гипотеза заключается в следующем.

ПРОБЛЕМА: Предположим, что представленные для дегустации сорта чая и кофе не содержат кофеина, а табак из сигарет – экологически чистый, т. е. без никотина. Может такое быть? Я не знаю?

Чтобы это опровергнуть или подтвердить,

1. Мы и будем исследовать разные сорта чая, кофе, которые извлечем возгонкой.
2. Также получим никотин из табака и исследуем его свойства.



3. И еще мы должны определить количественно содержание кофеина и никотина, если таковые все-таки имеются в образцах, чтобы сделать вывод о природе вещества.

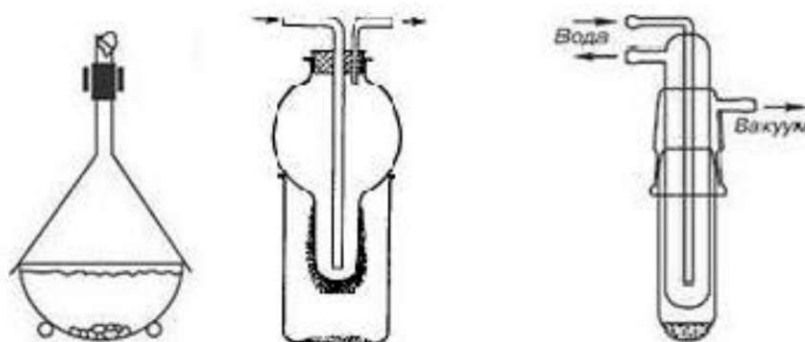
Давайте договоримся, что будем понимать под природой вещества. (Говорят - Состав, строение, свойства – карточки с данными словами закрепляем на доске)

– Чтобы грамотно провести эксперимент, мы вместе с вами вспомнили теоретические вопросы, на которые мы будем опираться в ходе эксперимента.

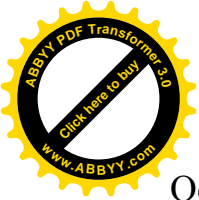
Организация и проведение эксперимента

– Помните, что проведение эксперимента требует точности, аккуратности, внимательности.

Сегодня вам предстоит провести сложный массообменный процесс – возгонку. *Возгонка (сублимация)* - это процесс перехода кристаллического вещества в парообразное, минуя жидкую стадию. Возгонку можно проводить в фарфоровой чашке, покрытой конической воронкой. Вещества нагревать следует осторожно, так как даже небольшое перегревание может привести к их быстрому термическому разложению. Не все вещества способны возгоняться, поэтому возгонка не может служить универсальным методом очистки вещества.



Тщательно измельчите образцы чая и кофе, они будут разными у каждой микролаборатории, и тонким слоем выложите на дно фарфоровой чашечки. Сверху положите продырявленный фильтр, накройте стеклянной воронкой.



Осторожно нагревайте на водяной бане. Образовавшиеся кристаллики кофеина и никотина соберите и взвесьте на аналитических весах. Не забудьте результат внести в лабораторную тетрадь!

Вспомним правила работы в ХИМИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ.

Учащиеся знакомятся с инструкцией по проведению лабораторной работы, проводят опыты, и результаты работы оформляют в тетрадь для лабораторных работ.

Контроль. Проверка знаний учащихся фактического материала проводится по результатам собеседования по ходу выполнения работы и заполнения лабораторной тетради (индивидуально и дифференцировано).

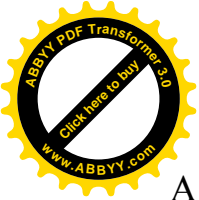
Учащиеся совместно с преподавателем подводят итоги лабораторной работы и делают выводы:

1. представленные для дегустации сорта чая и кофе содержат кофеин;
2. сигареты – не экологически чистый предмет, т. к. содержат никотин;
3. строение кофеина оправдывает его химические свойства;
4. строение никотина подтвердило его предполагаемые химические и физические свойства.

Вначале выдвинули гипотезу, затем ее экспериментально проверили с помощью химического исследования и, наконец, сделав вывод, опровергли наши предположения.

Ведь прав был М.В.Ломоносов, однажды заметив, что: «Химик не такой должен быть, который дальше дыму и пеплу ничего не видит, а такой, который на основании опытных данных может делать теоретические выводы». И я вас поздравляю, вы – настоящие химики!

Только настоящие химики услышав, забудут, увидев, запомнят, а с увлечением проделав, научатся делать правильные выводы и заключения!



А поэтому, всем спасибо, что помогли мне и себе разобраться в истинности утверждений!

Домашнее задание

Подготовить мульти презентацию - сообщение о полезности и вредности кофеина и никотина, основываясь на их строении и свойствах, для участия в конкурсе на лучшую электронную шпаргалку.

Рефлексия

Ответьте на вопросы:

- Вспомните, какая задача была поставлена перед вами в начале урока?
- Какой результат вы получили?
- Есть ли среди вас такие учащиеся, кто сделал сегодня на уроке для себя маленькое открытие?

ЗАНЯТИЕ № 15 – 16

Тема: Разработка игры «Синквейн» по представителям гетероциклических соединений рассмотренных в данном курсе.

Цель: выявление качества усвоения пройденного материала об азотсодержащих гетероциклических соединениях и самостоятельной работы учащегося.

Задачи:

Обучающие - проверить качество усвоения пройденного материала и самостоятельной работы;

Развивающие - продолжить развитие у учащихся познавательных способностей, формирование самостоятельности мышления, умения логически рассуждать, обобщать и делать выводы из полученных знаний;

Воспитательные - продолжить формирование навыков коллективной работы в сочетании с индивидуальной; повысить познавательный интерес к химии



Тип урока: урок-игра

Методы: практический (создание заданий игры).

Ход занятия:

-Организационный этап

*Знание — не инертный, пассивный посетитель,
приходящий к нам, хотим мы этого или нет; его
нужно искать, прежде чем оно будет нашим; оно
— результат большой работы и потому —
большой жертвы.*

Бокль Г

Занятие проводится по следующим правилам совместной работы:

- Нет «актеров» и «зрителей», все-участники;
- Говорить так, чтоб тебя все слышали и понимали;
- Будь активным, стремись к успеху;
- Критикуются идеи, а не личности;
- Цель деятельности не в «победе» какой-либо точки зрения, а в возможности найти лучшее решение, узнав разные мнения о проблеме;
- Уважай участника.

Схема «СИНКВЕЙНА»

Первая строка – тема синквейна, состоит из одного слова (обычно существительное или местоимение) и обозначает объект, о котором пойдет речь.

Вторая строка – два слова (чаще всего прилагательные или причастия) они описывают свойства выбранного объекта.

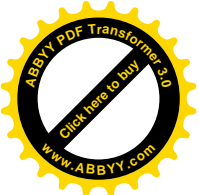
Третья строка – образована тремя глаголами или деепричастиями, характеризующими действия объекта.

Четвертая строка – фраза из четырех слов, выражающая личное отношение к описываемому объекту.

Пятая строка – одно слово-резюме, характеризующее суть объекта.

Участники, соблюдая данную схему, используя конспекты лекций и полученные знания, приступают к составлению заданий к игре.

ЗАНЯТИЕ № 17



Тема: Итоговая конференция

Цель: подведение итогов, обобщение пройденного материала

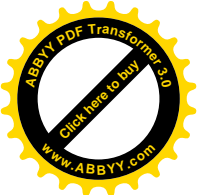
Методы: словесный (доклад, беседа, дискуссия), наглядный
(демонстрация презентации)

Ход занятия:

- Организационный этап
- Выступление учащихся с докладами и презентациями

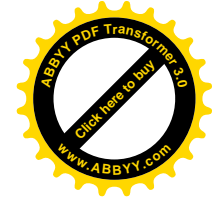
На конференции учащиеся представляют свои доклады, темы которых были выбраны ранее. Участникам конференции выдаются дипломы.

- Подведение итогов.



ВЫВОДЫ

1. Изучено взаимодействие 1-(ω -хлоралкил)-4,9-диоксонафто[2,3-*d*]триазол-2-оксидов с первичными аминами;
2. Изучено взаимодействие производных 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов, содержащих вторичную аминогруппу, с 2,6-дибром-4-фторнитрозобензолом. Полученные соединения могут являться предшественниками 2,1,3-бензоксидиазолов;
3. Строение полученных продуктов доказано физико-химическими методами анализа;
4. Разработан в рамках методической главы элективный курс для 11 классов по теме: «Азотсодержащие гетероциклические соединения».

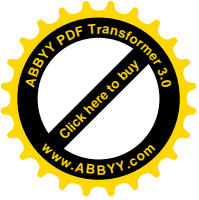


Список литературы

1. Венкатараман К. Химия синтетических красителей. Т.2.: Химия, 1957. – 860 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч.1. М.: Медицина, 1993. – 736 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч.2. М.: Медицина, 1993. – 668 с.
4. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных. М.: Химия, 1983. – 360 с.
5. Oliva A., Ellis M., Flocchi L., Menta E., Karpcho A.P. N-tret-Butoxycarbonyl-N-substituted hydrazines in S_NAr Displacements. Synthetic Pathways to N-1-substituted antrapyrazoles, aza-antrapyrazoles and azabenzothiopyranoindazoles // J. Heterocyclic Chem. – 2000. – 37. – P. 47-55.
6. Zee-Cheng R.K.Y., Cheng CC Antineoplastic agents, structure-activity relationship. Study of Bis (substituted aminoalkilamino)antraquinones. // J. Med. Chem. 1978/ Vol. 21. P. 291-294.
7. Пат. 2005033048 (WO) Wnt pathway antagonists / Beachy P.A., Chen J.K., Mann R.K. // Chem. Abstrs., 2005, 152, 386022.
8. Lwowski W. Nitrenes. Wiley, New York, 1970, 457 p.
9. Lindley J.M., McRobbie I.M., meth-Cohn O., Suschitzky H. Competitive cyclisations of singlet and triplet nitrenes. Part 5. Mechanism of cyclisation of 2-nitrenobiphenyls and related system. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, 2194-2204
10. Lindley J.M., McRobbie I.M., meth-Cohn O., Suschitzky H. Competitive cyclisations of singlet and triplet nitrenes. Part 3. The Effects of Temperature on the Reactivity of Thermally and Photochemically Derived Arylnitrenes // Tetrahedron Lett. – 1976. – P. 4513-4516.
11. Boyer J.H., Lai C.-C. Fragmentation of 2-(2-azidophenyl)pyridine and isomerisation of 5λ5σ3-pyrido[1,2-b]indazole // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, 74.



12. Reiser A., Wagner H.H., Bowes G. The nitrene intermediate in the photoformation of carbazole from 2-azidobiphenyl // *Tetrahedron Lett.*, 1966, 2635-2641.
13. Lehmann P.A., Berry R.S. Flash photolytic decomposition of aryl azides. Measurement of an intramolecular closure rate. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 8614-20.
14. Sundberg R.J., Brenner M., Suter S.R., Das B.P. Reactions of alkyl nitrenes. Bond reorganizations in o-biphenylnitrene and phenylnitrene // *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2715-2718.
15. Sundberg R.J., Gillespie D.W., DeGraff B.A. Mechanism of photolytic conversion of 2-azidobiphenyl to carbazole. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 6193-6.
16. Dyll L.K. Pyrolysis of aryl azides. III. Steric and electronic effects upon reaction rate // *Aust. J. Chem.*, 1975, 28, 2147-2159;
17. Dyll L.K., Kemp J.E. Neighbouring-group participation in pyrolysis of aryl azides // *J. Chem. Soc. B*, 1968, 9, 976-979.
18. Rozhkov V.V., Kuvshinov A.M., Gulevkaya V.I., Chervin I.I., Shevelev S.A. Synthesis of 2-Aryl- and 2-Hetaryl-4,6-dinitroindoles from 2,4,6-Trinitrotoluene // *Synthesis*, 1999, 2065.
19. Бастратов М.А., Старосотников А.М., Шахнес А.Х., Шевелев С.А. Функционализация 4,6-динитро-2-фенилиндола по положению 7 // *Известия академии наук. Серия химическая*, 2008, №7, С. 1508-1511.
20. Bastrakov M.A., Starosotnikov A.M., Leontieva M.A., Shakhnes A.Kh., Shevelev S.A. Synthesis of polycyclic indole derivatives from 2,4,6-trinitrotoluene // *Mendeleev Communications*, 2009, 19, 47-48.
21. Noeltig E, Kohn A. // *Chem. Ztg.*, 1894, 18, 1095-1096.
22. Zincke T., Sckwarz P. // *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1899, 307, 28-49.
23. Tappi G., Forni P.V. The bacterial activity of heterocyclic derivatives of o-quinone // *Ann. Chim.*, 1948, 38, p. 602-613; *Chem. Abstr.*, 1951, 45, 9804f.



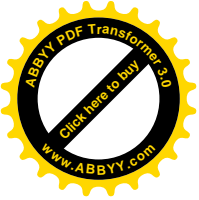
24. Tappi G., Forni P.V. Fungistatic and fungicidal action of heterocyclic derivatives of o-benzoquinone. // *Farm. Sci. e tec. (Pavia)*, 1950, 5, p. 241-250; *Chem. Abstr.*, 1950, 44, 9103i.
25. Tappi G., Forni P.V. Action of heterocyclic o-quinone derivatives against fungi. // *Chem. e ind (Ital.)*, 1951, 33, p. 135-137; *Chem. Abstr.*, 1951, 45, 9804c.
26. Ghosh P.B., Everitt B.J. *J. Med. Chem.*, 1974, 17, p. 203-206.
27. Rathsburg H. Uber die Bestimmung der Reibungsempfindlichkeit von Zundstoffen // *Anngew. Chem*, 1928, 41, S. 1284.
28. Piechowicz T. New priming explosives and their space applications. // In: *Util. Elem. Pyrotechniques Explos. Syst. Spatiaux, Colloq. Intern. (1968)*. 1969, p. 85-98; *Chem. Abstr.*, 1970, 73, 100617g.
29. Mc Girr R. US3135636 (A) - Publ. 1964-06-02 Priority Date: 1962-01-02 Ignition composition containing an alkali metal salt of dinitrobenzofuroxan and a lacquer binder. *Chem. Abstr.*, 1964, 61, 5446c.
30. Piechowicz T. Precede de preparation d'un explosif d'amorçage. FR1519799 (A) - Publ. 1968-04-05 Priority Date: 1967-02-22; *Chem. Abstr.*, 1969, 71, 31970m.
31. Hardy W.B., Parent R.A. Nouveaux agents depolarisants pour piles seches. Pat. 1395886 (France), appl. 1964, publ. 1965; *Chem. Abstr.*, 1965, 63, 14875h.
32. Shaw J.T., Voorhies J.D., Davies S.M. Nouveau compose de benzofuroxane sulfone et ses applications dans des cellules electriques perfectionnees. FR1374790 (A) - Publ. 1964-10-09 Priority Date: 1963-11-15; *Chem. Abstr.*, 1965, 62, 7769b.
33. Foley R.T., Bogar F.D. *Sci. Techn. Aerosp. Repts*, 1968, 6, № 14, p. 2212; *Chem. Abstr.*, 1969, 71, 76647c.
34. Foley R.T., Bomkamp D.H., Thompson CD. - *Govt Repts Announc*, 1972, 72, №H, p. 102; *Chem. Abstr.*, 1971, 77, 96228u.
35. Nebe W.J. Method of producing positive polymer images. US4029505 (A) - Publ. 1977-06-14 Priority Date: 1976-05-20; *Chem. Abstr.*, 1977, 87, 203180e.

36. Nacci G.R., Pazos J.F. Dimere nitrosoverbindungen enthaltende photopolymerisierbare massen. DE2533073 (A1) - Publ. 1976-07-22 Priority Date: 1975-07-24; Chem. Abstr., 1977, 86, 180729b.
37. Pazos J.F., Nacci G.R. Photo polymerisable compositions. GB 1481397 (A) - Publ. 1977-07-27 Priority Date: 1975-04-14; Chem. Abstr., 1978, 88, 43761h.
38. Grosby J., Milner J.A. Polymers. GB 1586861 (A) - Publ. 1981-03-25 Priority Date: 1977-09-16; Chem. Abstr., 1981, 95, 63540h.
39. Hausch W.R., Graves D.F. Uncured rubber compositions containing aromatic furazan oxides. WO8304031 (A1) - Publ. 1983-11-24 Priority Date: 1982-05-20; Chem. Abstr., 1984, 100, 104918e.
40. Birkhimer E.A., Norup B., Bak T.A. An Apparatus for Following Reactions Evolving Gas. // Acta chem. scand., 1960, 14, 1894-1898.
41. Andersen E., Birkhimer E.A., Bak T.A. An Extension of Hammett's sigma-rho Relation. // Acta chem. scand., 1960, 14, 1899-1904.
42. Boulton A.J., Gripper Gray A.C., Katritzky A.R. Furoxano- and furozано-benzofuroxan // J. Chem. Soc, 1965, 11, 5958-5964.
43. Abramovich R.A., Davis B.A. Preparation and Properties of Imido Intermediates (Imidogens). // Chem. Rev., 1964, 64, 149-185.
44. L'Abbe G. Decomposition and addition reactions of organic azides. // Chem. Revs., 1969, 69, 345-363.
45. Hall J.H., Behr F.E., Reed R.L. Cyclization of 2-azidobenzophenones to 3-phenylanthranils. Examples of an intramolecular 1,3-dipolar addition. // J. Am. Chem. Soc, 1972, 94, 4952-4958.
46. Боровлев И.В. Органическая химия: термины и основные реакции. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2010. - 359 с.
47. Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии, 1991, 558 с.
48. Шарнин Г.Л., Головин В.В., Муарлямов Р.И., Сайфуллин И.Ш. Отчет, депонированный во ВНИЦЕНТР'е. Гос. регистрац. № 77076586. Инв. №Б628736ю1977г. 53 с.

49. Fagley T.F., Sutter J.R., Oglukian R.L. Kinetics of Thermal Decomposition of *o*-Nitrophenyl Azide. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5567-5570.
50. Patai S., Gotshal Y. // *J. Chem. Soc. B*, 1966, 489-492.
51. Boshev G., Dyllal L.K., Sadler P.R. Pyrolysis of aryl azides. II. Naphthyl azides // *Austral. J. Chem.*, 1972, 25, 599-606.
52. Andersen E., Birkhimer E.A., Bak T.A. An Extension of Hammett's sigma-rho Relation. // *Acta chem. scand.*, 1960, 14, p. 1899-1904.
53. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И. Химия фуроксанов: Строение и синтез. - М: Наука, 1996.-383 с.
54. Boyer J.H., McCane D.I., McCarville W.J., Tweedie A.T. Pyrido-2,3-furoxane I // *J. Am. Chem. Soc.*, 1953 - 75. - P. 5298-5300
55. Lowe-Ma C.K., Nissan R.A., Wilson W.S. Tetrazolo[1,5-a]pyridines and furazano[4,5-b]pyridine 1-oxides // *J. Org. Chem.*, 1990. - 55. - P. 3755-3761.
56. Stanovnik B., Tisler M. // *Chimia*, 1971. - 25. - P. 272.
57. Boyer J.H., Schoen W. 2,3-Dinitrosopyridines I // *J. Am. Chem. Soc.*, 1956 - 78.-P. 423-425.
58. Центовский В.М., Евгеньев М.И., Фаляхов И.Ф., Евгеньева И.И., Шулаева И.В., Князев А.В. // *ЖОХ*, 1987. - 57. - С. 660.
59. Licht H.H., Ritter H. / Proceedings of the 24th International Annual Conference ICT. Energetic Materials - Insensitivity and Environmental Awareness. Karlsruhe, 1993. - P.6/1-8.
60. Ritter H., Licht H.H. Synthesis and Reactions of Dinitrated Amino and Diaminopyridines // *J. Heterocycl. Chem.*, 1995. - 32. - P.585-590.
61. Boulton A J., Ghosh P.B. In: *Advances in heterocyclic Chemistry*/ Ed. A.R. Katritzky. New York London: Acad. Press, 1969, vol. 10, P. 1-41. 348 p.
62. Temple C, Kussner C.L., Montgomery J.A. Reaction of some 4-chloro-5-nitropyrimidines with sodium azide. Oxadiazolo[3,4-d]pyrimidine 1-oxides. *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2086-2089.

63. Nutin R., Boulton A. J. J. Furazans and furazan oxides. Part VI. New mrazano[3,4-d]pyrimidine N-oxides: preparation and structure // Chem. Soc, Perkin Trans., I, 1976, 12, 1327-1331.
64. Katritzky A.R., Rees C.W., Comprehensive heterocyclic chemistry. Vol. 5. Elsevier Science Ltd. 1997
65. Горностаев Л.М., Бочарова Е.А., Долгушина Л.В., Багрянская И.Ю., Гатилов Ю.В. Синтез 4(6)-амино-6(4)-галоген-2,1,3-бензоксадиазолов // ЖОрХ, 2010, т.46. вып. 5. С. 702-706.
66. Dyall L.K., Kemp J.E. Oxidative cyclisations. I. The mechanism of the oxidation of ortho-substituted anilines with phenyliodoso acetate // Austral. J. Chem., 1967, 20, 1625-1633.
67. Boulton A.J., Ghosh P.B., Katritzky A.R. Heterocyclic rearrangements. Part VI. Rearrangements of 4-acyl- and 4-iminoalkyl-benzofuroxans: new syntheses of the anthranil and indazole ring systems // J. Chem. Soc., B, 1966, 12, 1011-1015.
68. Smalley R.K., Smith R.H., Suschizky H. Thermal rearrangement of 3-(β -styryl)-2,1-benzisoxazoles. A new synthesis of 3-aryl-4-quinolones and 2-arylideneindoxyls // Tetrahedron Letters, 1978, 23092312.
69. Ю. С. Цизин, Химия гетероциклических соединений, 9, 1155 (1978).
70. J.A. Van Allan, G.A. Reynolds, R.E. Adel, J. Org. Chem., 28, 2683 (1963).
71. N.P. Vuu Hoi, Bull. Soc. Chim. France, 11, 578 (1944).
72. B.D. Tilar, R. V. Acharya, J. Sci. Ind. Res. (India), 14B, 219 (1954).
73. СССР, пат. США 2879274.
74. СССР, пат. США 2967863.
75. J.R.E. Hoover, A.R. Day, J. Am. Chem. Soc., 76, 4148 (1954).
76. IG, герм. пат. 651432.
77. K. Fries, P. Ochwat, Ber. Deut. Chem. Ges., 56, 1291 (1923).
78. Кузнецов В.С., Эфрос Л.С., ЖОрХ – 1964. Т.1. – Вып. 8. – С. 1458-1461.
79. R. Neef, O. Bayer, Ber., 90, 1137 (1957).

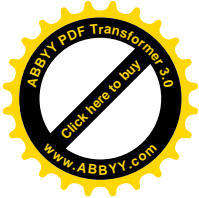
80. Ashraf A. Aly, Alaa A. Hassan, Alan B. Brown, Kamal M. Shaied, Tarek M. I. Bedair, J. Heterocyclic Chem., 48, 787-789 (2011).
81. Grimmet, M.R. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II; Katrisky, A. R.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 3, pp 77-220.
82. J.A. Van Allan, G. A. Reymolds, R.E. Adel, J. Org. Chem., 28, 524 (1963).
83. Рубашко С.В., Михалина Т.В., Фокин Е.П. Синтез.
84. Gornostaev L. V., Timoshkova N. A., Sakilidi V. T., After we had begun this study, the thermal reaction of 2(N-nitroso-N-alkilamino)-3-azido-1,4-naphthoquinones yielding 1-alkil-1,2,3-triazole 2-oxide derivatives was published // The Fifteenth international congress of heterocyclic chemistry, Taipei. – 1995. – PO2-169.
85. Paton, R. M. 1,2,5-Oxadiazoles / R. M. Paton // Science of Synthesis. – 2009. – Vol. 13. – Ch. 8. – P. 185-218.
86. Boulton, A.J. A new benzofurazan synthesis / A.J. Boulton, P.B. Gosh, A.R. Katritzky // Tetrahedron Lett. – 1966. – № 25. – P. 2887 – 2888.
87. Holmes, R.R. A simple method for the direct oxidation of aromatic amines to nitroso compounds / R.R. Holmes, R.P. Bayer // J. Amer. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82. – P. 3454-3456.
88. Di Nunno, L. Oxidation of substituted anilines to nitroso compounds / L. Di Nunno, S. Florio, P. E. Todesco // J. Chem. Soc. C. – 1970. – V. 10. – P. 1433-1434.
89. Di Nunno, L. Reaction of benzofurazan oxides with sodium azide; a new synthesis of benzofurazans / L. Di Nunno, S. Florio, P. E. Todesco // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 1973. – P. 1954-1955.
90. А.с. 576316 СССР, М.кл.2 C07D271/12. Способ получения бензофуразана / Г.П. Шарнин, Ф.С. Левинсон, С.А. Акимова (СССР). - № 236815/04; заявл. 01.06.76; опубл. 15.10.77, Бюл. №38. – 2с.
91. Хмельницкий, Л.И. Химия фуроксанов (реакции и применение) / Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. – М.:Наука, 1983. – 312 с.



92. Gosh, P.B. Furazanobenzofuroxan, furazanobenzothiadiazole, and their N-oxides. A new class of vasodilator drugs / J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17. - №2. – P. 203-206.
93. Горностаев, Л.М. Синтез 4(6)-амино-6(4)-галоген-2,1,3-бензоксадиазолов / Л.М. Горностаев, Е.А. Бочарова, Л.В. Долгушина, И.Ю. Багрянская, Ю.В. Гатилов // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. №5. – С. 702-706.
94. Горностаев, Л.М. Аминирование 2,6-дигалогеннитрозобензолов / Л.М. Горностаев, Е.А. Бочарова, Н.В. Геец // Журн. орган. химии. – 2006. – Т. 42. – Вып. №9. – С. 1310-1313.
95. Okiyama N., Uchiyama S., Onoda M. et.al. Synthesis and fluorescence properties of 4,5-, 4,6- and 5,6-disubstituted benzofurazan (2,1,3-benzoxadiazole) compounds // Heterocycles. – 2002. – Vol. 58. – P. 165-173.
96. Пат. 2545091 Российская Федерация. 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью/ Штиль А. А., Глазунова В. А., и др. заявитель и патентообладатель. КГПУ им. В.П. Астафьева, Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина. № 2014110207/04; заявл. 18.03.2014; опубл. 27.03.2015, Бюл. № 9-2с.
97. Okiyama, N. Synthesis and fluorescence properties of 4,5-, 4,6- and 5,6-disubstituted benzofurazan (2,1,3-benzoxadiazole) compounds / N. Okiyama, S. Uchiyama, M. Onoda, K. Imai, T. Santa // Heterocycles. – 2002. – Vol. 58. – P. 165-173.

Список литературы к элективному курсу:

1. Иванский, В.И. Химия гетероциклических соединений / А.Н. Кост. – М.: Высш. Школа, 1978. – 559с.
2. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений: Пер. с англ. – М.: Мир, 1996. – 464с.



ПРИЛОЖЕНИЯ