

www.mientayvn.com

Dịch tiếng anh chuyên ngành khoa học tự nhiên và kỹ thuật.

Dịch các bài giảng trong chương trình học liệu mở của học viện MIT, Yale.

Tìm và dịch tài liệu phục vụ cho sinh viên làm seminar, luận văn.

Tại sao mọi thứ đều miễn phí và chuyên nghiệp ???

Trao i tr c tuy n t i:

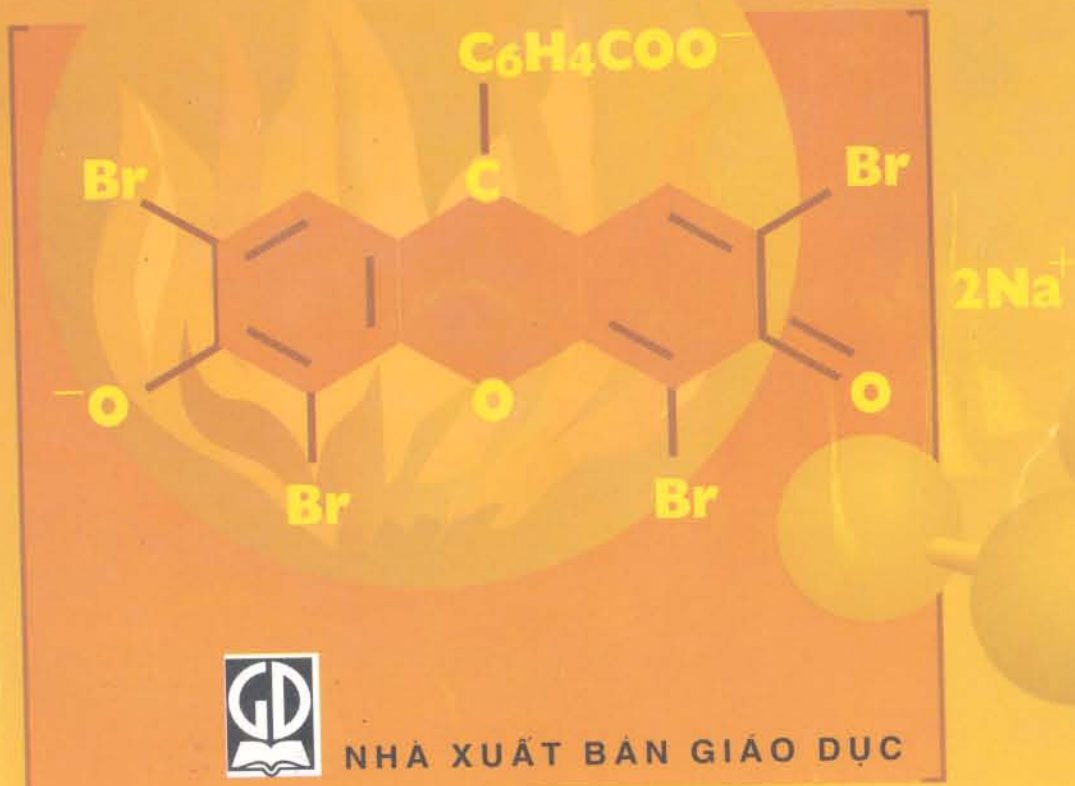
www.mientayvn.com/chat_box_hoa.html

GS.TSKH. NGUYỄN MINH THẢO

HÓA HỌC

các hợp chất dị vòng

(Dùng cho Sinh viên và Nghiên cứu sinh ngành Hóa học)



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC

GS. TSKH. NGUYỄN MINH THẢO

HÓA HỌC CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG

*(Dùng cho Sinh viên, Học viên cao học
và Nghiên cứu sinh ngành Hoá học)*

(Tái bản lần thứ nhất)

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC

MỞ ĐẦU

Cùng với sự phát triển của hóa học hữu cơ nói chung, từ lâu hóa học các hợp chất dị vòng đã được nghiên cứu và ứng dụng trong nhiều ngành khoa học, kĩ thuật, cũng như trong đời sống. Nhưng chỉ trong khoảng vài chục năm trở lại đây nó mới được phát triển một cách mạnh mẽ và được nghiên cứu một cách hệ thống, đầy đủ và chi tiết trên cơ sở tri thức khoa học hiện đại. Ngày nay, số các hợp chất dị vòng được tổng hợp và nghiên cứu đã vượt quá xa số các hợp chất không vòng và vòng cacbon. Thực tế hàng năm số công trình về các hợp chất dị vòng đã chiếm hơn nửa tổng số các công trình về hóa hữu cơ nói chung được công bố trong các tạp chí chính thức trên thế giới. Chính vì vậy mà "*Hóa học các hợp chất dị vòng*" đã trở thành một môn học quan trọng, không thể thiếu được đối với các nhà hóa học hữu cơ, đặc biệt đối với những người làm việc trong các lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, hóa dược, sản xuất phẩm nhuộm, hóa thực vật, hóa sinh và nghiên cứu các hợp chất có hoạt tính sinh học.

Để giúp cho nghiên cứu sinh, sinh viên thuộc chuyên ngành hóa học hữu cơ, cũng như tất cả những ai quan tâm có tài liệu học tập, nghiên cứu và tham khảo, chúng tôi biên soạn và cho xuất bản cuốn giáo trình "*Hóa học các hợp chất dị vòng*" này. Trong quá trình biên soạn chúng tôi đã tham khảo chương trình và giáo trình của nhiều nước và nhiều tác giả, cố gắng đưa các thành tựu mới và những hiểu biết mới vào giáo trình nhằm đảm bảo tính khoa học, hiện đại và sát với mục tiêu đào tạo hiện nay. Tuy nhiên, trong lần xuất bản đầu chắc chắn không tránh được các thiếu sót. Tác giả mong nhận được nhiều ý kiến nhận xét, phê bình và đóng góp của các bạn đồng nghiệp và bạn đọc nói chung để lần xuất bản sau hoàn thiện hơn.

TÁC GIẢ

Chương một

ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG

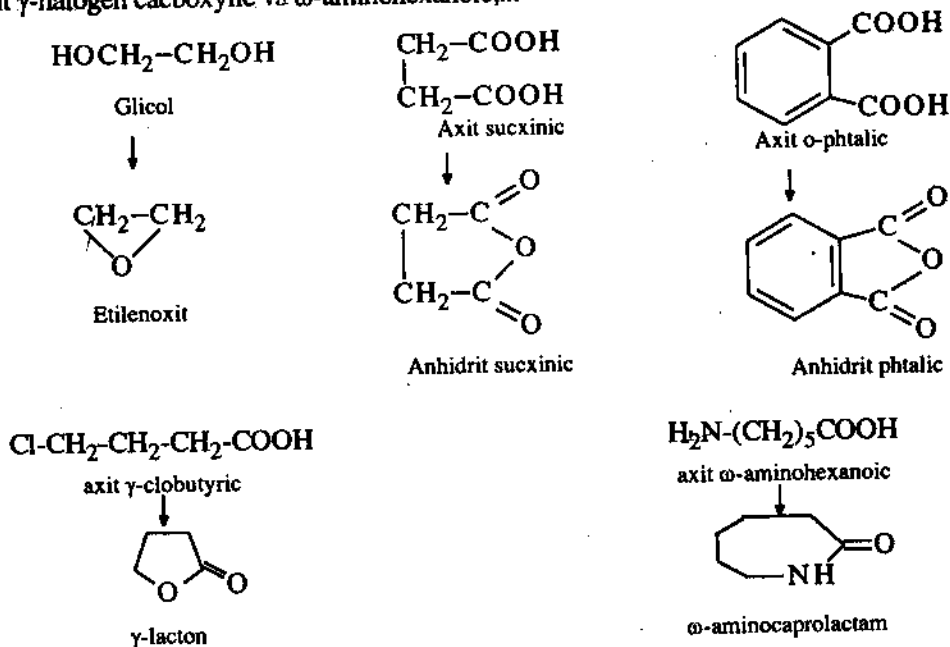
I - ĐỊNH NGHĨA, CÁCH GỌI TÊN VÀ ĐÁNH SỐ

1.1. Định nghĩa

Như chúng ta đã biết, các nguyên tố không phải là cacbon có các nguyên tử trong bộ khung phân tử chất hữu cơ được gọi chung là *dị tố*. Thí dụ: oxi, lưu huỳnh hay nitơ,...

Thông thường người ta gọi các *hợp chất dị vòng* là các *hợp chất hữu cơ mà phân tử của chúng có cấu tạo vòng kín và trong vòng có chứa một hay nhiều dị tố*.

Trong thực tế, có một số hợp chất hữu cơ mặc dù cũng thoả mãn định nghĩa trên nhưng lại không được xếp vào đây các hợp chất dị vòng. Thí dụ: etilen oxit, anhidrit succinic, anhidrit phtalic, phtalimit, γ -lacton, các lactam vòng kín,... Các hợp chất này dễ bị vỡ vòng, không bền vững dưới tác dụng của nhiệt hay tác nhân oxi hóa và hoàn toàn không biểu lộ tính thơm. Vì vậy, một cách tương ứng chúng chỉ được coi như dẫn xuất của etilen glicol, axit succinic, axit orthophtalic, các axit γ -halogen cacboxylic và ω -aminohexanoic,...

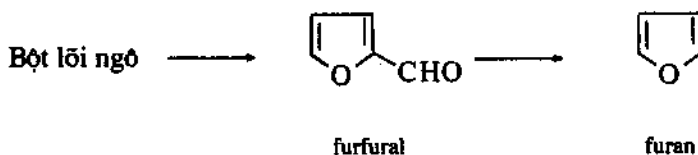


Vậy các hợp chất dị vòng mà chúng ta nghiên cứu ở đây là các hợp chất hữu cơ mà phân tử của chúng có cấu tạo vòng kín, có chứa một hay nhiều dị tố trong vòng, có tính bền tương đối dưới tác dụng của nhiệt hay tác nhân oxi hóa và có tính thơm ở mức độ nhất định. Ngoài ra, các dẫn xuất polihidro hay các chất vòng no tương ứng của chúng cũng được xếp vào dãy các hợp chất dị vòng.

1.2. Cách gọi tên

1.2.1. Cách gọi tên thông thường

Cũng như các hợp chất hữu cơ nói chung, tên thông thường của các hợp chất dị vòng được hình thành dựa trên tính chất đặc thù, phương pháp chế tạo, nguồn gốc thiên nhiên hay xuất sứ lịch sử của chúng. Chẳng hạn, "furan" là tên dị vòng thơm 5 cạnh chứa một dị tố oxi. Tên gọi này được xuất phát từ tiếng Hy-Lạp "furfur" nghĩa là "cám". Sở dĩ như vậy vì furan có thể nhận được từ furfural mà furfural lại được điều chế từ sự thủy phân "cám" lõi ngô, vỏ trấu, vỏ hạt hay thân cây lau sậy khác.



Trong thực tế, rất nhiều các hợp chất dị vòng đơn giản khác đều được gọi bằng tên thông thường như: Pirol, Thiophen, Indol, cacbazol, Imidazol, Piridin, Piridazin, Quinolin, Acridin,...

1.2.2. Cách gọi tên hệ thống

Cách gọi tên hệ thống cho ta quy tắc chung để gọi tên một cách chính xác và dễ hiểu tất cả các kiểu dị vòng. Tên gọi theo hệ thống được xây dựng bằng cách ghép một từ cơ bản nói lên số cạnh của vòng với một hay nhiều tiếp đầu ngữ để chỉ số lượng và tên các dị tố trong vòng và một tiếp vĩ ngữ nói lên mức độ bão hòa của vòng.

Bảng dưới đây hệ thống cho ta những từ cơ bản và các tiếp vĩ ngữ trong tên gọi của các dị vòng từ ba đến mười cạnh.

Những tiếp đầu ngữ ghép vào các từ trên để chỉ tên các dị tố là: *oxa* - chỉ oxi, *thia* - chỉ lưu huỳnh, *aza* - chỉ nitơ, *selen* - chỉ selen,... Ngoài ra để nói lên số lượng các dị tố cùng tên trong vòng người ta còn ghép thêm vào tiếp đầu ngữ trên các từ chỉ số lượng như *di-*, *tri-*, *tetra-*,... để chỉ 2, 3, 4,... dị tố. Khi dị vòng chứa hai hay nhiều dị tố khác nhau thì tiếp đầu ngữ phải bắt đầu từ dị tố ở nhóm cao nhất trong bảng tuần hoàn các nguyên tố và có số nguyên tố nhỏ nhất trong nhóm ấy. Như vậy thứ tự gọi tên phải là O, S, Se, Te, N, P, As, Sb, Si, Sn, Pb, Hg,...

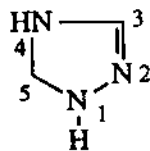
Số cạnh vòng	Từ cơ bản	Từ cơ bản và tiếp vĩ ngữ			
		Vòng chứa nitơ		Vòng không chứa nitơ	
		chưa bão hòa *	bão hòa	chưa bão hòa *	Bão hòa
3	-ir-	-irin	-iridin	-iren	-iran
4	-et-	-et	-etidin	-et	-etan
5	-ol-	-ol	-olidin	-ol	-olan
6	-in-	-in	**	-in	-an
7	-ep-	-epin	**	-epin	-epan
8	-ok-	-okin	**	-okin	-okan
9	-on-	-onin	**	-onin	onan
10	-ek-	-ekin	**	-ekin	-ekan

* Chưa bão hòa nghĩa là ứng với số nối đôi lớn nhất có thể có trong vòng.

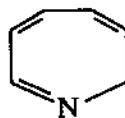
** Thêm "pehidro" vào từ cơ bản và tiếp vĩ ngữ của các hợp chất chưa bão hòa tương ứng.

Tiếp vĩ ngữ thay đổi để chỉ mức độ bão hòa của vòng. Chẳng hạn, vòng 5 cạnh *chứa nitơ* chưa bão hòa có đuôi -ol, nhưng bão hòa lại có đuôi olidin. Vòng 5 cạnh *không chứa nitơ* nếu chưa bão hòa có đuôi -ol, nhưng bão hòa lại có đuôi -olan. Vòng 6 cạnh *không chứa nitơ*, nếu chưa bão hòa có đuôi -in, nhưng nếu bão hòa lại có đuôi -an,... Đôi khi cũng dùng các tiếp đầu ngữ dihidro, tetrahidro,... để nói lên mức độ bão hòa của vòng.

Ngoài ra, trong các tài liệu chuyên môn chúng ta cũng thường gặp cách kí hiệu các vị trí trong vòng có nối đôi hoặc đã bão hòa hidro như sau: Thí dụ:

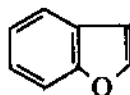


$\triangle^2 = 1, 2, 4$ -Triazolin
(nghĩa là ở vị trí 2 có nối đôi).

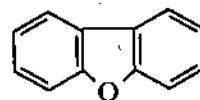


2H-azepin (nghĩa là ở vị trí 2 bão hòa hidro)

Đối với các hệ ngưng tụ của một hay hai vòng benzen với một dị vòng thì gọi tên bằng cách ghép chữ "benzo" hay "dibenzo" với tên của dị vòng. Thí dụ:



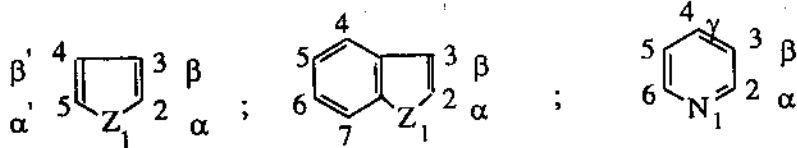
Benzo furan



Dibenzofuran

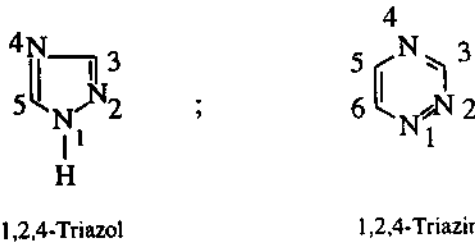
1.3. Cách đánh số

Nếu dị vòng chỉ chứa *một dị tố* thì số 1 dành cho dị tố và tiếp tục đánh số ngược chiều kim đồng hồ. Quy tắc này cũng được áp dụng đối với hệ vòng kiểu benzo gồm một vòng benzen ghép với một dị vòng chứa một dị tố. Đôi khi người ta còn dùng các chữ cái Ả-rập như α , β , γ , để chỉ các vị trí trong vòng. Thí dụ:

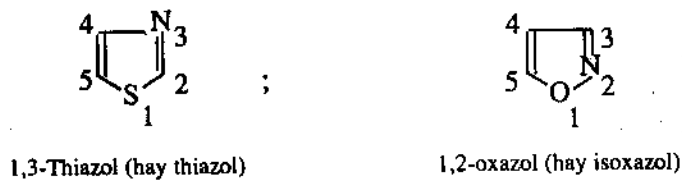


ở đây $Z = O, S, NH$.

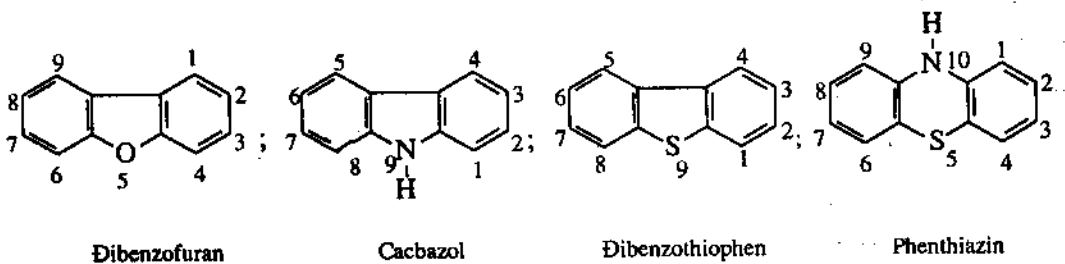
Nếu một vòng chứa *nhiều dị tố giống nhau* thì phải đánh số như thế nào để các dị tố có chỉ số nhỏ nhất có thể được và tổng các chỉ số mà dị tố chiếm là một số nhỏ nhất. Thí dụ:



Nếu vòng chứa *các dị tố khác nhau* thì số 1 dành cho dị tố đứng trước trong cách gọi tên theo hệ thống và phải đánh số theo chiều nào để sao cho tổng các chỉ số mà dị tố chiếm là một số nhỏ nhất. Thí dụ:



Đối với các hệ ngưng tụ kiểu *đibenzo* thì cách đánh số không bắt đầu từ dị tố mà bắt đầu từ đỉnh trên của vòng bên phải rồi tiến theo chiều kim đồng hồ quanh hệ đa vòng. Nhưng cũng có người đánh số bắt đầu từ đỉnh dưới của vòng bên phải và tiến ngược chiều kim đồng hồ quanh hệ đa vòng (như đối với cacbazol và đibenzothiophen). Thí dụ:

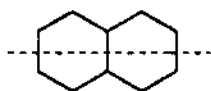


1.4. Cách gọi tên và đánh số các hệ đa dị vòng ngưng tụ phức tạp

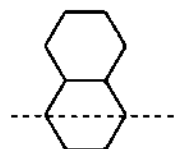
Đối với các hệ đa dị vòng ngưng tụ phức tạp người ta thường phải đề ra một số quy định chung sau đây:

Để đánh số đường vòng quanh bên ngoài của các hợp chất đa dị vòng cần biểu diễn cấu trúc của chúng với quy tắc định hướng như sau:

- Số lớn nhất của các vòng cần được đặt theo đường nằm ngang. Thí dụ:

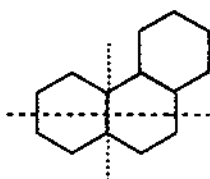


Định hướng đúng

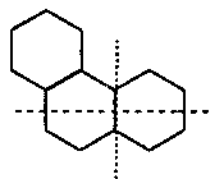


Định hướng không đúng

- Khi có mặt một vài vòng, số lớn nhất của chúng cần được phân bố sao cho vòng cao hơn bên phải nằm phía trên trục hoành. Thí dụ:

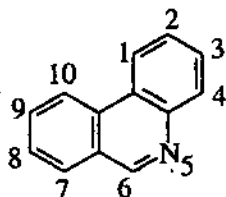


Đúng

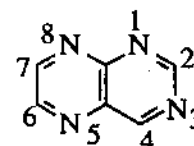


Không đúng

Sự đánh số bắt đầu từ vòng được phân bố xa nhất, ở phía trên, bên phải rồi theo chiều kim đồng hồ, bỏ qua các điểm nối. Thí dụ:



Phenantrođin



Pteridin

Để gọi tên các hệ dị vòng đa ngưng tụ cần theo quy tắc sau:

- Chọn vòng cơ sở :

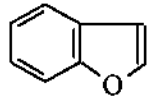
+ Cùng cỡ vòng thì vòng nào chứa dị tố đứng trước trong hệ thống cách gọi tên sẽ được chọn làm cơ sở.

+ Vòng lớn hơn được chọn làm cơ sở.

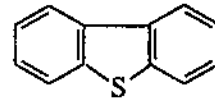
+ Vòng nhiều dị tố hơn được chọn làm cơ sở.

- Kí hiệu chữ theo cạnh của vòng cơ sở ; còn kí hiệu số theo vị trí của vòng ghép vào với nguyên tắc đánh theo chiều nào để các chỉ số có giá trị nhỏ nhất và chữ cái gắn với "a" nhất trong dãy a, b, c,...

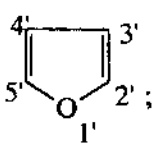
- Trong tên gọi chung thì tên của vòng cơ sở được giữ nguyên, còn tên vòng ghép vào được đổi đuôi thành đuôi "o". Thí dụ:



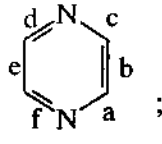
Benzofuran



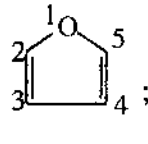
Dibenzothiophen



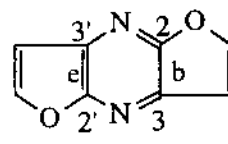
Furan



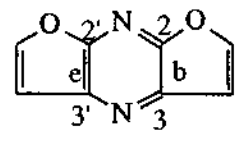
Pirazin



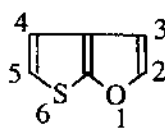
Furan



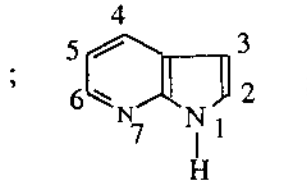
Đifuro[2,3-b:2',3'-e]-pirazin



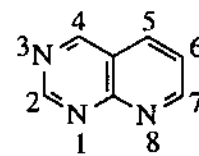
Đifuro[2,3-b:3',2'-e]-pirazin



Thieno[2,3-b]furan;
(Không phải furo[2,3-b]thiophen)



Pirol-[2,3-b]piridin;



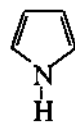
Prido[2,3-d]pirimidin
(Không phải Pirimido[5,6-e]piridin)

II - PHÂN LOẠI CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG

- Có ba hợp chất dị vòng thơm 5 cạnh chứa một dị tố, đó là furan, pirol và thiophen.



Furan



Pirol



Thiophen

Nếu trong các dị vòng trên đây, một cách hình thức, ta thay thế một nhóm $-CH=$ bằng một dị tố nitơ thì sẽ có các dị vòng thơm 5 cạnh chứa hai dị tố, được gọi một cách tương ứng là oxazol và isoxazol, thiazol và isothiazol, pirazol và imidazol:



Oxazol



imidazol



Thiazol



isoxazol

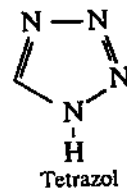
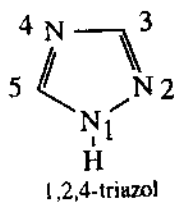
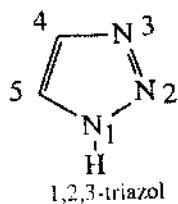


Pirazol

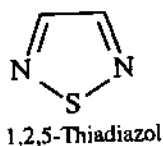
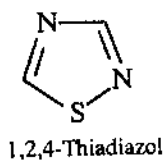
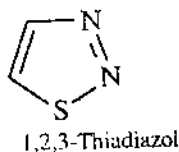
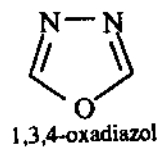
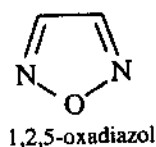
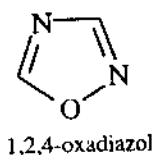
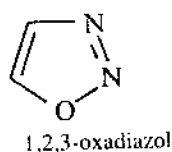


isothiazol

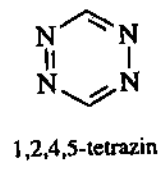
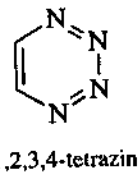
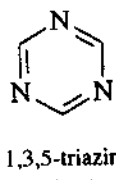
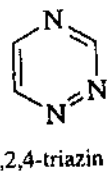
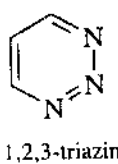
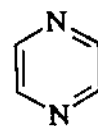
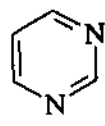
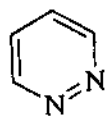
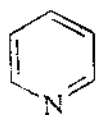
- Từ pirazol nếu thay thế tiếp các nhóm -CH = bằng dị tố nitơ thì sẽ có các triazol và tetrazol.



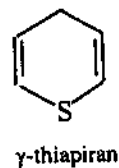
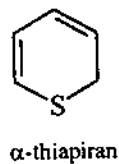
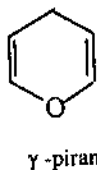
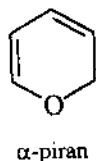
- Các dị vòng thơm 5 cạnh chứa một dị tố oxi (hay lưu huỳnh) với hai dị tố nitơ được gọi là các oxadiazol (hay thiadiazol).



- Dị vòng 6 cạnh thơm chứa một dị tố nitơ được gọi là *piridin*. Nếu một, hai hoặc ba nhóm -CH = trong vòng piridin được thay thế bằng các dị tố nitơ thì sẽ có các dị vòng diazin, triazin hoặc tetrazin.

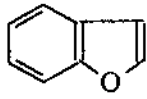


- Người ta cũng đã biết một số dẫn xuất của dị vòng 6 cạnh chứa một dị tố oxi hoặc lưu huỳnh, được gọi là các piran hoặc thiapiran tương ứng.

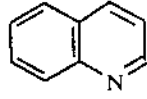


Đây là những hợp chất không có cấu trúc thơm.

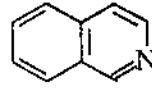
- Khi một dị vòng ghép với một hoặc hai vòng benzen ta có các hệ đa vòng kiểu benzo- hoặc dibenzo-. Thí dụ:



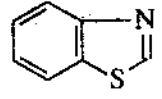
Benzofuran



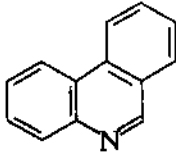
Benzopiridin
(Quinolin)



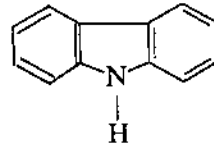
Benzo[c]piridin
(isoquinolin)



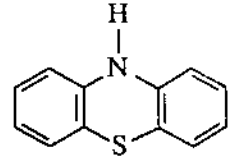
Benzothiazol



Benzo [c] quinolin
(Phenanthrolin)

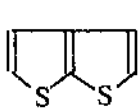


Dibenzopirol
(Cacbazol)



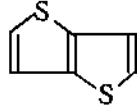
Dibenzo[b:e]thiazin
(Phenthiazin)

- Hai dị vòng cũng có thể ghép với nhau thành các hệ đa dị vòng ngưng tụ:

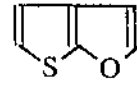


Dithiophen

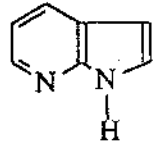
và



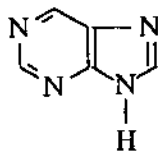
hay Thiophenothiophen



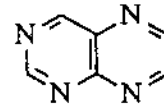
Thieno[2,3-b]furan



Pirol[2,3-b]piridin



Purin

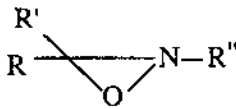


Pteridin

- Ngoài các dị vòng thơm 5 và 6 cạnh ở trên ra, cũng còn có các dị vòng không thơm loại 3 và 4 cạnh hoặc 7 và 8 cạnh chứa một hay nhiều dị tố. Thí dụ:



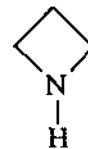
Aziridin
(etilenimin)



Oxaziridin



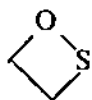
Oxetan



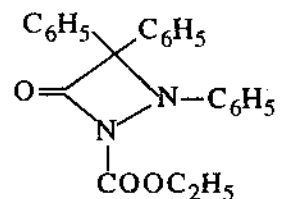
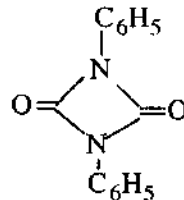
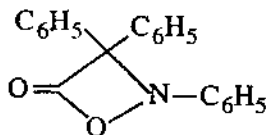
Azetidin



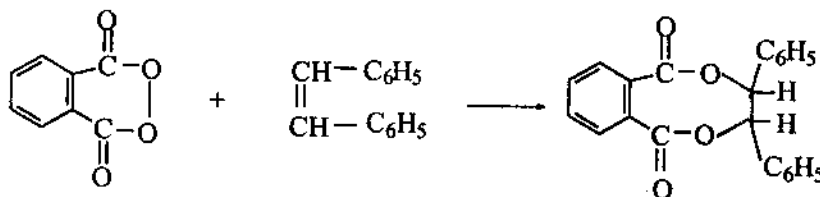
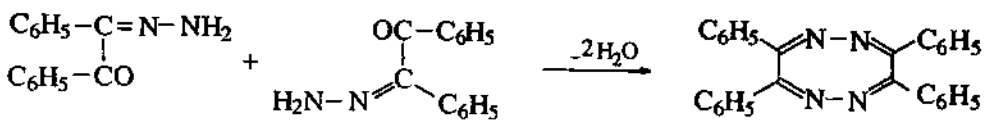
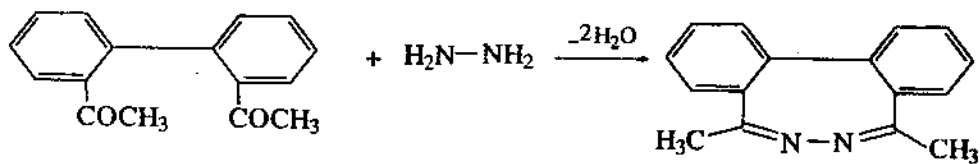
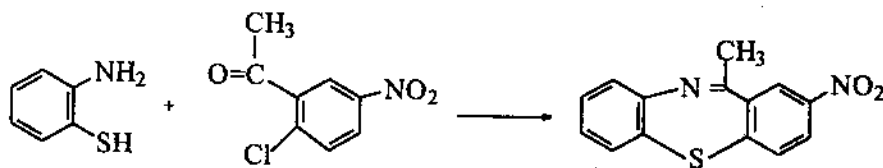
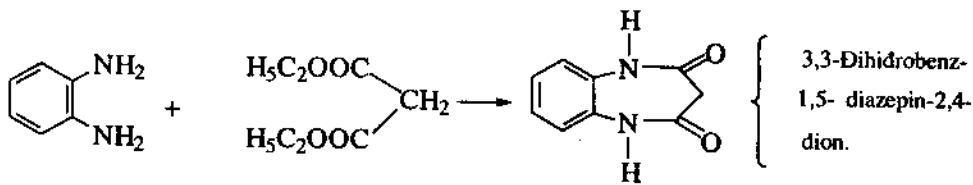
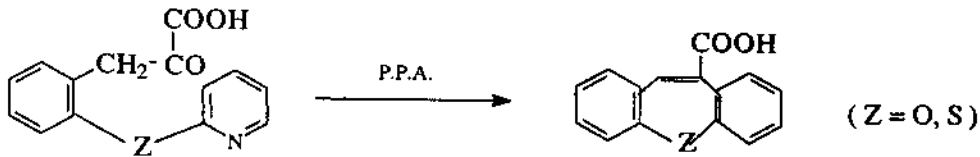
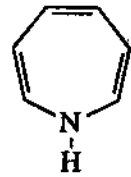
Trimetylen-
sulfua



1,2-oxathietan



Azepin là một dị vòng 7 cạnh chứa một dị tố nitơ. Các dị vòng 7 cạnh hoặc 8 cạnh khác chứa một dị tố oxi hay lưu huỳnh hoặc hai dị tố giống hay khác nhau cũng đã được tổng hợp.



Phthaloylperoxit

Stiben

Thực tế các hệ dị vòng 7 và 8 cạnh này bền vững hơn nhiều so với vòng cacbon tương ứng.

Ngoài ra cũng còn có các hệ dị vòng chứa các dị tố khác như Si, Ge, Sn, Pb, P, As, Sb, Bi, Se, Te,... mà trong đó đặc biệt được nghiên cứu nhiều là các dẫn xuất của selenophen.

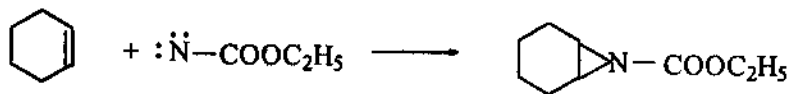
III - PHƯƠNG PHÁP CHUNG TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG

Trong vài chục năm trở lại đây, nhiều phương pháp chung tổng hợp các hợp chất dị vòng đã được đề xuất và nghiên cứu khá chi tiết. Chính các phương pháp này đã cho phép mở rộng đáng kể phạm vi điều chế các hợp chất dị vòng khác nhau. Có thể xếp chúng thuộc vào ba loại: *Phương pháp cộng hợp vòng, phương pháp vòng hóa vòng electron* (tức đồng phân hóa liên kết hóa trị) và *phương pháp ngưng tụ của các enamin*. Sau đây chúng ta sẽ khảo sát một số thí dụ cụ thể.

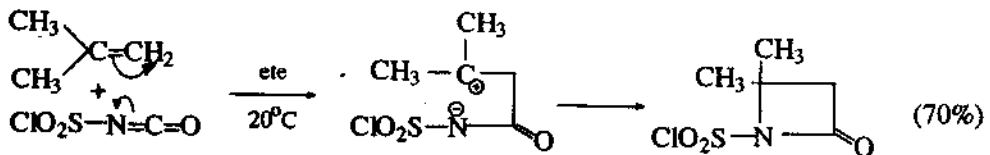
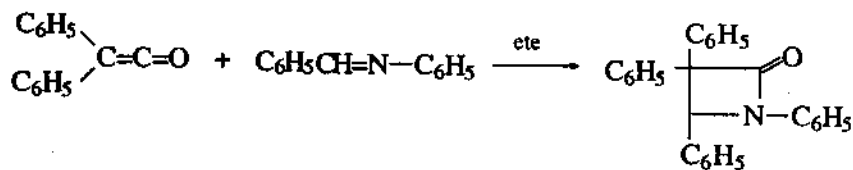
3.1. Các phản ứng cộng hợp vòng

Phản ứng cộng hợp vòng là quá trình mà trong đó xảy ra sự cộng hợp của hai tác nhân với nhau để tạo ra một phân tử mới bền vững. Trong quá trình này không xảy ra tách loại bất kì một phần nào của phân tử chất phản ứng cũng như các liên kết σ chỉ được hình thành chứ không bị đứt vỡ. Trong đa số các trường hợp thường hình thành hai liên kết σ mới. Cơ chế của quá trình này là sự tạo ra trạng thái vòng electron trung gian. Dựa theo số nguyên tử của mỗi phân tử tham gia trực tiếp vào sự tạo vòng và kích thước của vòng mới được tạo thành người ta có thể phân loại các phản ứng cộng hợp vòng như sau:

- *Cộng hợp vòng kiểu 2 + 1 \rightarrow 3.* Thí dụ, phản ứng của cacbetoxinitren với xiclohexen:

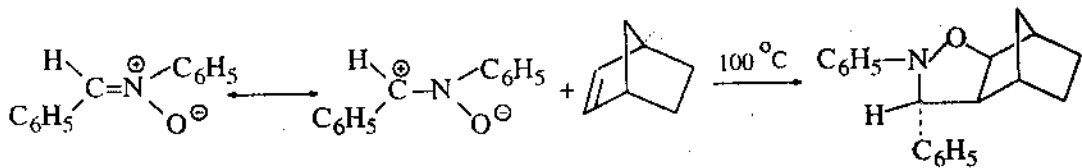


- *Cộng hợp vòng kiểu 2 + 2 \rightarrow 4:* Nhóm các phản ứng cộng hợp vòng kiểu này là chiều hướng phát triển rất nhanh chóng trong những năm gần đây. Thí dụ, phản ứng cộng hợp của các xeten vào các imin dẫn tới sự tạo thành vòng β -lactam.

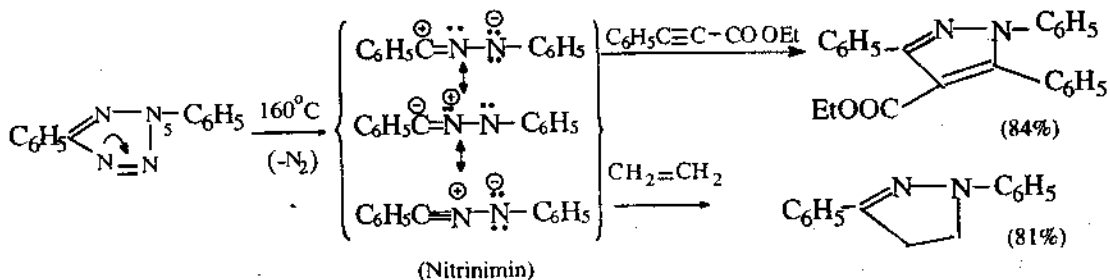
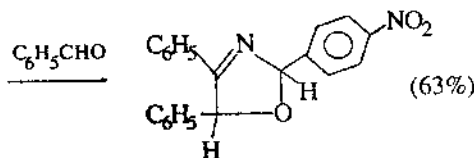
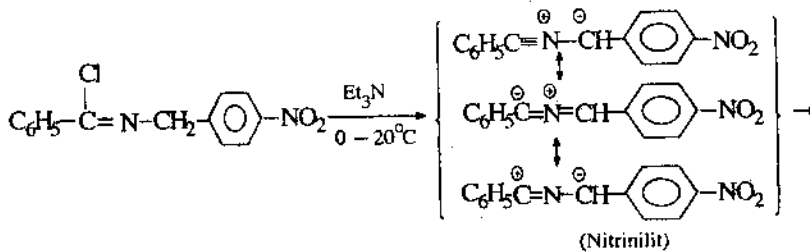
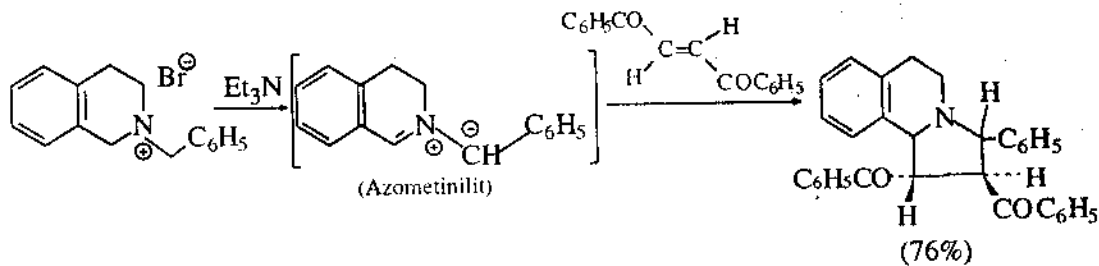
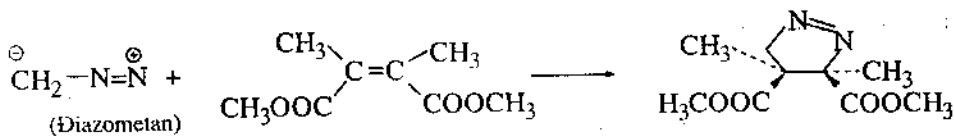


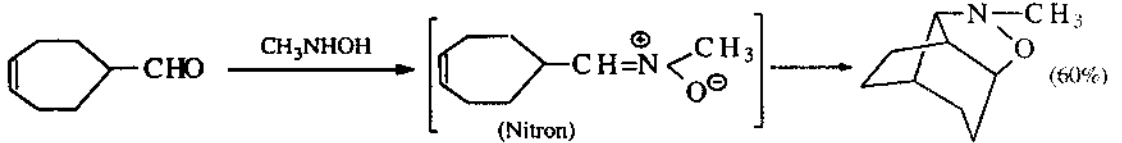
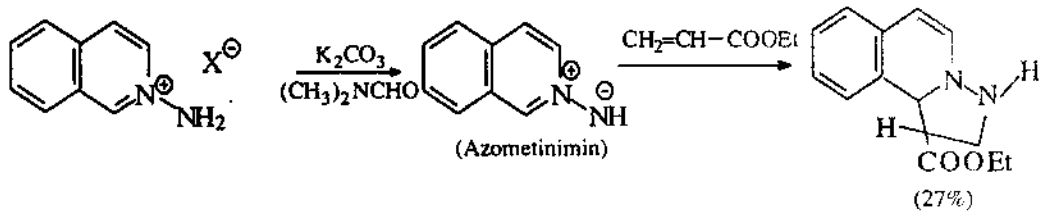
- *Cộng hợp vòng kiểu 3 + 1 \rightarrow 4:* Cho đến nay chưa thấy xuất hiện một thí dụ nào về kiểu cộng hợp này.

- *Cộng hợp vòng kiểu 3 + 2 \rightarrow 5:* Nhóm phản ứng cộng hợp vòng kiểu này rất phổ biến và mở ra khả năng rộng lớn tổng hợp các dị vòng 5 cạnh. Quá trình ở đây được xem như phản ứng của các 1,3-lưỡng cực (trong đó 4 electron được phân bố trên 3 nguyên tử) với các tác nhân "ái lưỡng cực" không bão hòa (trong đó chứa hệ 2 electron) và kết quả vòng 5 cạnh được tạo thành. Thí dụ:

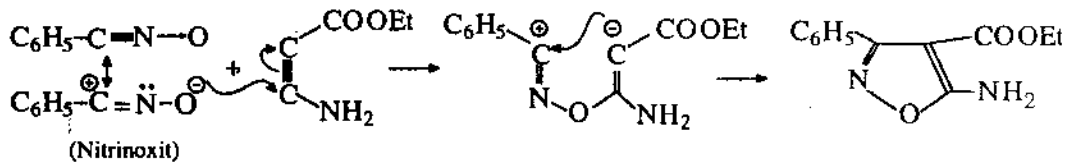


Các nitrinilit, nitrinimin, nitrinoxit, diazoankan, azit, azometinilit, azometinimin và các nitron đều là các 1,3-lưỡng cực.

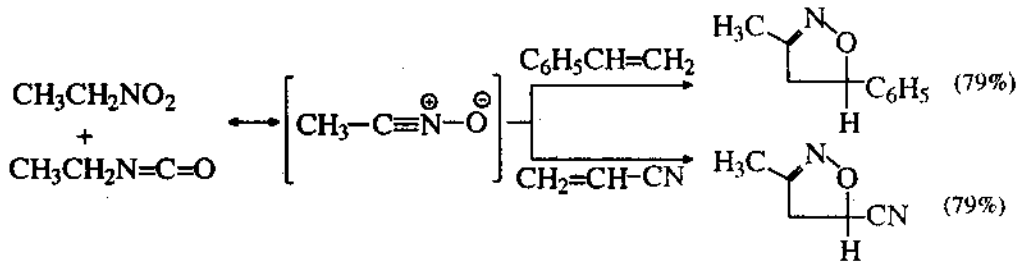




(Đây là một trường hợp cộng hợp vòng nội phân tử)

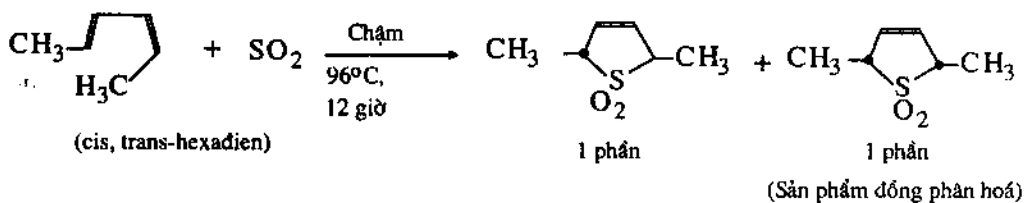
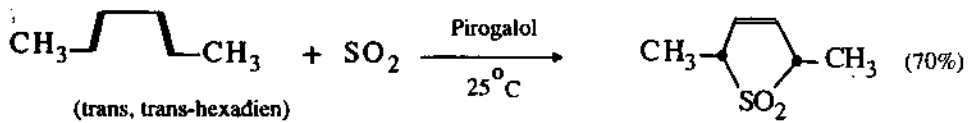


Yếu tố không gian đóng vai trò rất quan trọng trong loại phản ứng này. Các olephin không đối xứng có thể cộng hợp với 1,3-lưỡng cực theo một trong hai chiều hướng khác nhau tùy thuộc vào bản chất của nhóm ở bên cạnh nối đôi:



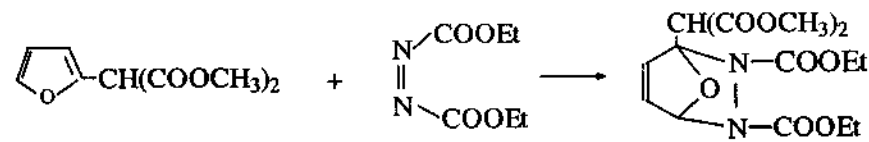
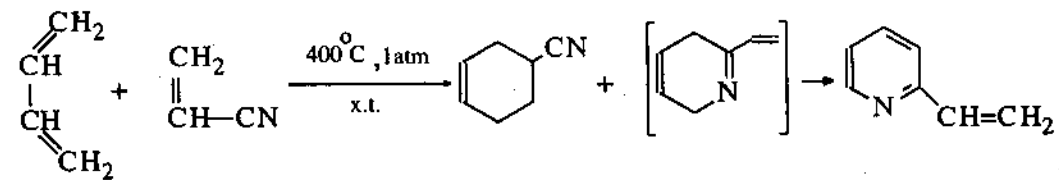
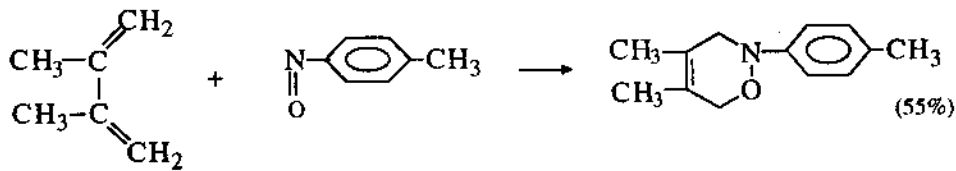
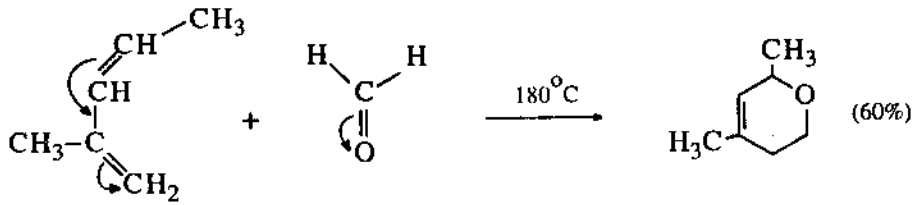
- Cộng hợp kiểu 4 + 1 = 5:

Thí dụ điển hình cho loại này là sự cộng hợp 1,4 của anhidrit sunfuro vào các 1,3-dien:



Phản ứng loại này cũng phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố không gian.

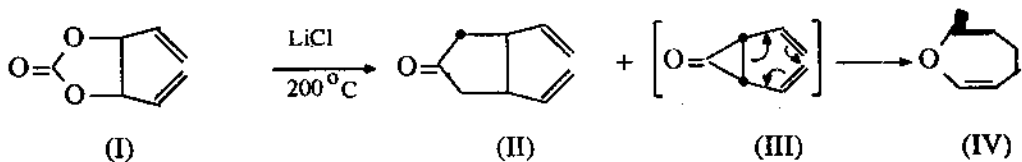
- *Cộng hợp vòng kiểu 4 + 2 → 6* : Đây thực chất là phản ứng cộng hợp kiểu Diels-Alder, nghĩa là sự cộng hợp của một dienophin ("ái dien") có liên kết kép vào một dien liên hợp và dẫn tới sự tạo thành vòng 6 cạnh:



Cho tới nay phương pháp cộng hợp vòng không cho phép tổng hợp được dị vòng nhiều cạnh hơn 6.

3.2. Phương pháp đồng phân hóa các liên kết hóa trị

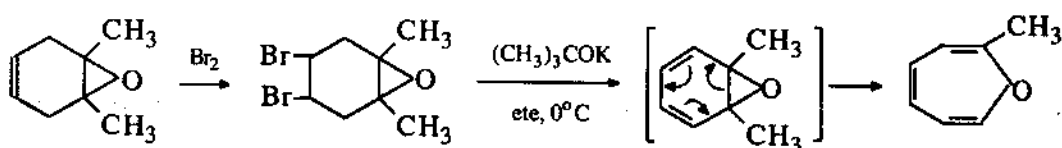
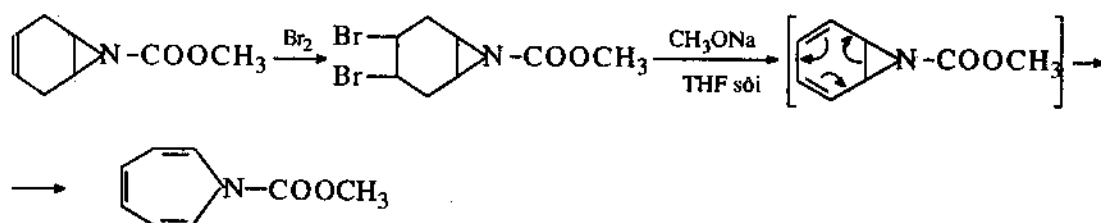
Về bản chất, cơ chế của phương pháp này cũng giống như phương pháp cộng hợp vòng ở trên, nhưng chỉ khác là sự hình thành trạng thái vòng electron trung gian là do sự sắp xếp lại hệ thống electron trong cùng một phân tử. Chính vì vậy mà loại phản ứng này được gọi là đồng phân hóa liên kết hóa trị. Ở đây không xảy ra sự chuyển dời của bất kì nguyên tử hay nhóm nguyên tử nào, mà thực chất chỉ có sự phân bố lại các electron π và σ trong cấu trúc của bản thân phân tử và do đó có sự thay đổi kèm theo góc hóa trị và độ dài liên kết giữa các nguyên tử trong phân tử. Thí dụ:



Ở đây sự nhiệt phân hợp chất (I) trong sự có mặt xúc tác LiCl dẫn tới sự tạo thành hỗn hợp trans-(II) và cis-divinyletenoxit (III). Nhưng chỉ có đồng phân cis không bền nên được chuyển vị

thành đồng phân hóa trị tương ứng (IV), nghĩa là đã xảy ra sự đồng phân hóa các liên kết hóa trị để tạo thành vòng oxepin (IV). Hợp chất trans-(II) bền vững hơn vì các nhóm vinyl nằm trong hai mặt phẳng khác nhau và không song song với nhau. Vì vậy một trong các điều kiện quan trọng để xảy ra đồng phân hóa liên kết hóa trị là phân bố các nguyên tử tham gia vào sự đồng phân hóa liên kết hóa trị phải ở trong các mặt phẳng song song với nhau. Điều này cần thiết để tạo ra sự phân bố có lợi nhất về các góc và các đại lượng liên kết, cũng như về sự phân bố có lợi nhất mật độ electron trên các nguyên tử đó.

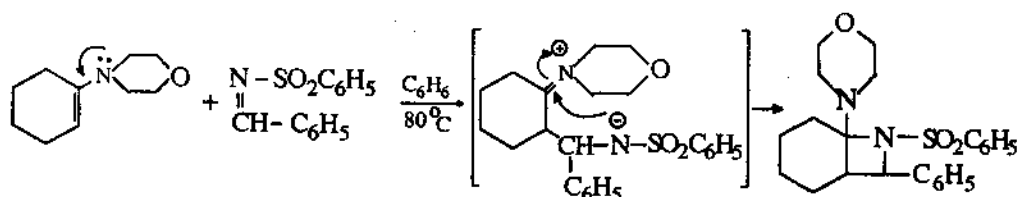
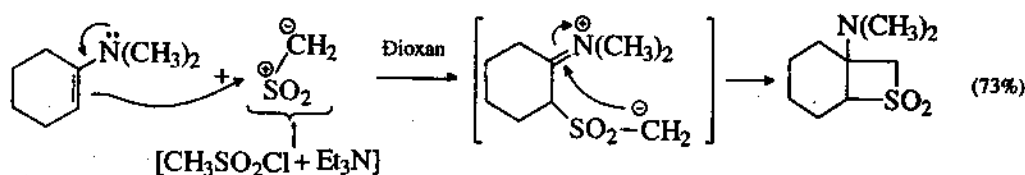
Phương pháp đồng phân hóa liên kết hóa trị chủ yếu được ứng dụng để tổng hợp các dị vòng 7 cạnh chứa nitơ hoặc oxi (các azepin hoặc oxepin) và có thể cả các vòng lớn hơn. Thí dụ :

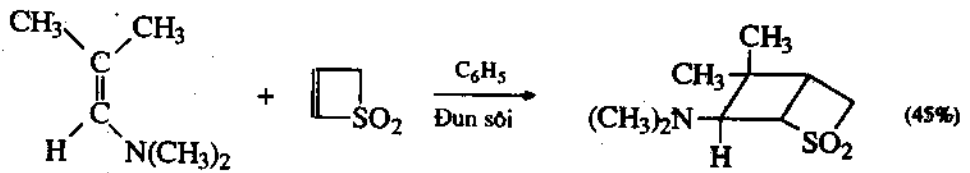


3.3. Phương pháp ngưng tụ enamin

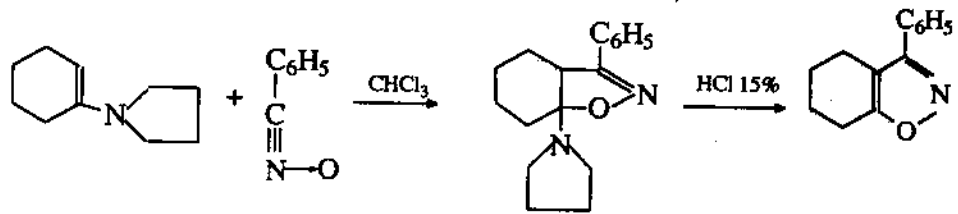
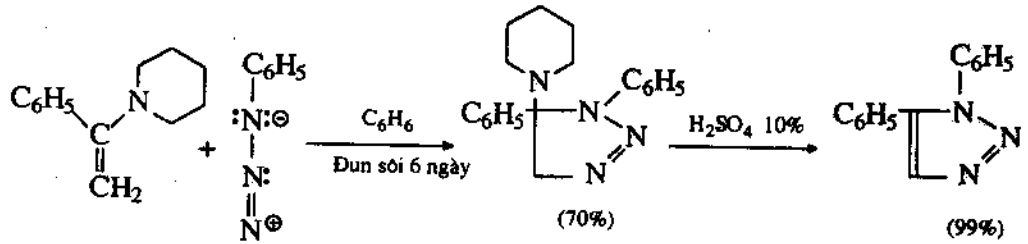
Enamin là các amin có chứa liên kết đôi ở vị trí α , β . Trong những năm gần đây các enamin được sử dụng rất rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ nói chung và tổng hợp các dị vòng nói riêng. Loại chung nhất của các phản ứng ngưng tụ enamin là sự cộng hợp vòng của các enamin với những hợp phần có khả năng phản ứng cao để dẫn tới sự tạo thành các dị vòng 4,5 hoặc 6 cạnh.

- Các dị vòng 4 cạnh nhận được bằng sự tương tác của các enamin với các gốc 2 nguyên tử.
Thí dụ :



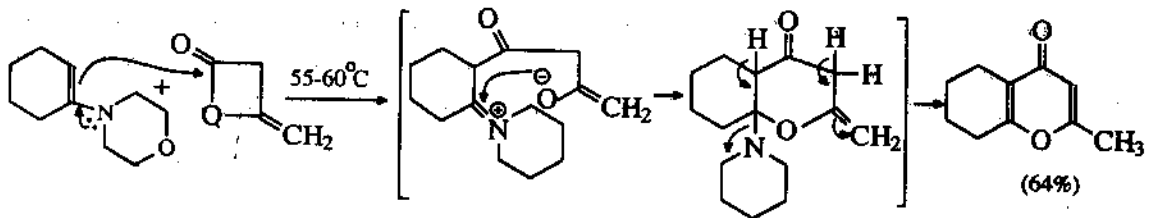


- Các dị vòng 5 cạnh được tạo thành do tương tác của các enamin với các hợp phần 1,3-lưỡng cực (như đã trình bày ở trên).

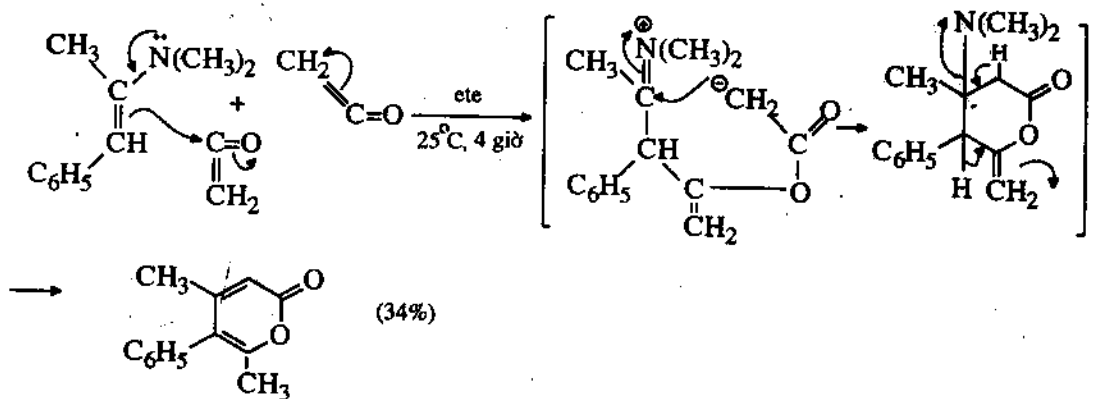


Các thí dụ trên cho ta thấy nếu chế luyện sản phẩm cộng trung gian với axit thì có thể dễ dàng loại bỏ khỏi sản phẩm phân gốc chứa nitơ của hợp phần enamin. Điều này cho phép mở rộng đáng kể phạm vi ứng dụng các enamin trong tổng hợp dị vòng.

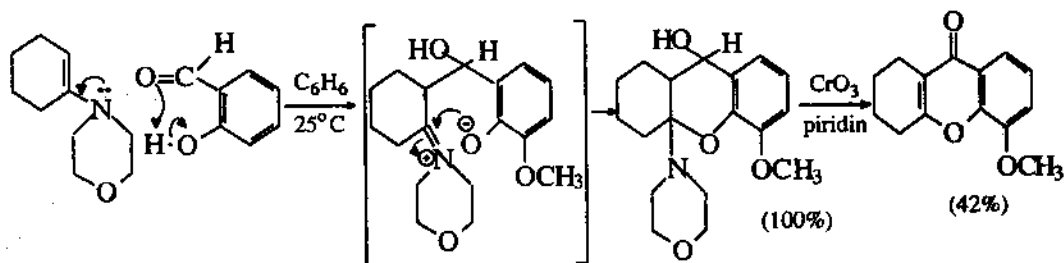
- Các dị vòng 6 cạnh chứa oxi được tổng hợp bằng phản ứng của enamin với một vài hợp chất cacbonyl, thí dụ phản ứng của enamin với đixeten chẳng hạn:



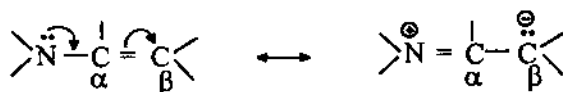
Nếu dư xeten thì có thể nhận được các α-piron :



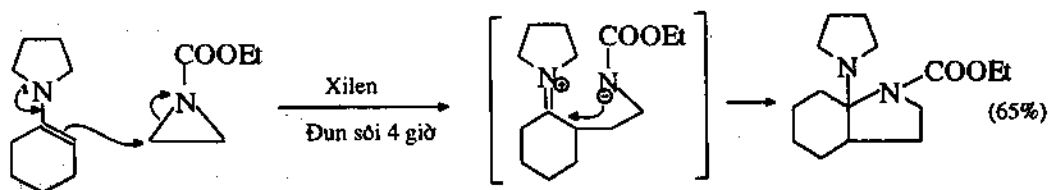
Sự ngưng tụ của enamin với các anđehit salixylic trong dung môi trơ (benzen, hexan,...) dẫn tới sự tạo thành các O, N-xetal với hiệu suất cao. Các xetal này có thể bị oxi hóa với sự tách loại các gốc chứa nitơ và cuối cùng chuyển thành hợp chất loại tetrahydrooxanton. Vì vậy, đây cũng là con đường chung tổng hợp các dị vòng chứa oxi.



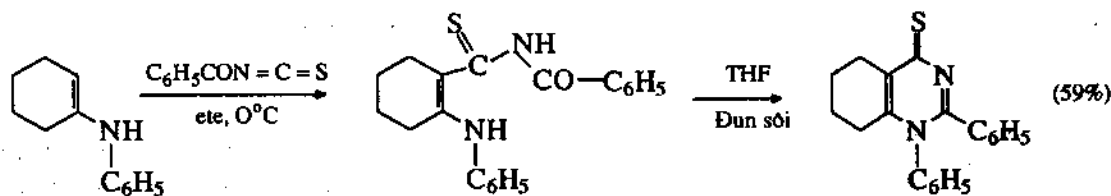
Ở đây cần lưu ý rằng tính nucleophin cao của nguyên tử C β trong enamin làm cho quá trình C-ankyl hóa trở thành ưu thế hơn so với các phản ứng khác:



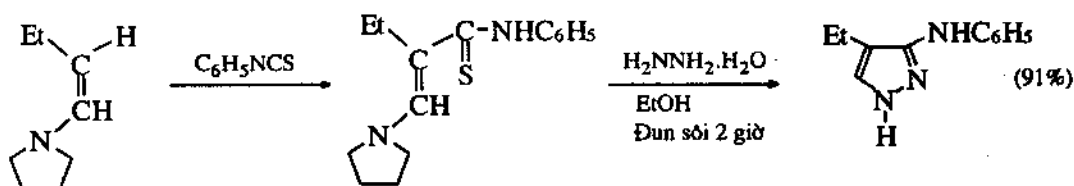
Tính chất này được ứng dụng để mở rộng các hệ dị vòng với sức căng lớn hơn như N-cacbankoxiaziridin chẳng hạn:

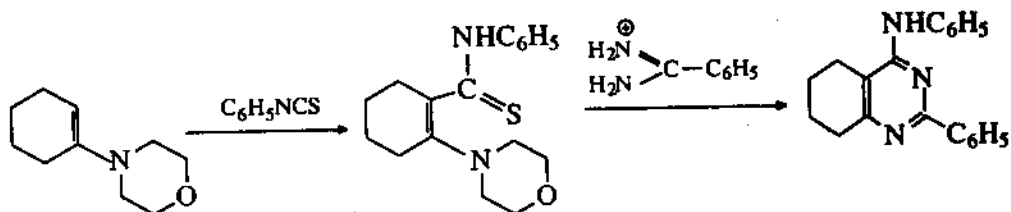


Các enamin cũng được dùng làm chất đầu để tổng hợp qua hai giai đoạn một loạt các hợp chất dị vòng. Thí dụ: Tương tác của enamin với benzoylthioisoxianat dẫn tới sự tạo thành trung gian dẫn xuất benzoylthiocacbonyl, mà sau đó nó dễ dàng được đóng vòng trong tetrahydrofuran thành dẫn xuất của pirimidin:

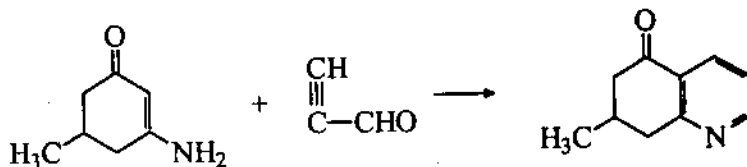
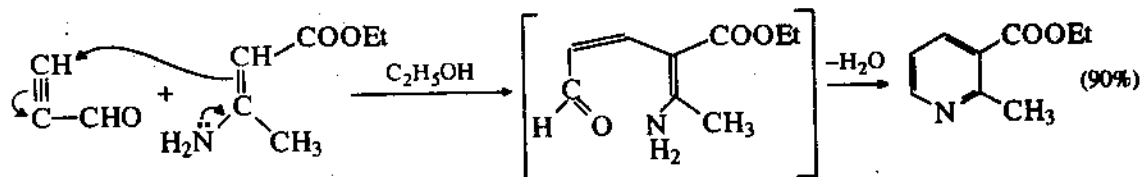


Tương tự, sản phẩm ngưng tụ của enamin với phenylisothioisoxianat khi tương tác với hidrazin hay amidin sẽ chuyển thành các aminopirazol hay aminopirimidin tương ứng:

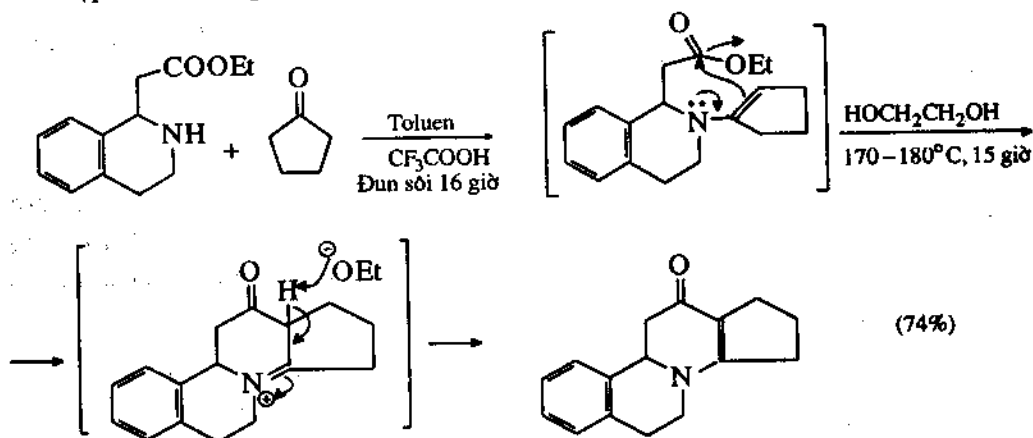




Sự tương tác của các enamin bậc nhất với các anđehit hay xeton của dãy axetilen tạo ra các dẫn xuất của piridin:



Đặc tính nucleophin cao của nguyên tử C β trong các enamin cũng được ứng dụng trong tổng hợp các hợp chất đa vòng chứa nitơ bằng cách axyl hóa nội phân tử các enamin đó. Thí dụ:

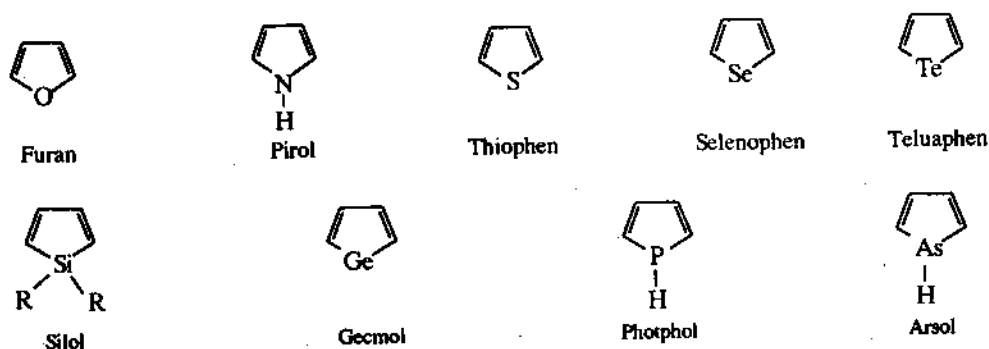


Trên đây là các phương pháp chung nhất, có thể vận dụng để tổng hợp nhiều loại dị vòng khác nhau. Nhưng trong thực tế mỗi loại dị vòng lại có rất nhiều phương pháp tổng hợp cụ thể, mà khi nghiên cứu mỗi loại dị vòng đó chúng ta sẽ xem xét đầy đủ và chi tiết hơn.

Chương hai

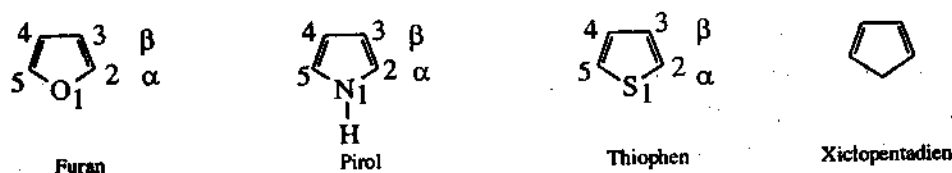
NHÓM DỊ VÒNG 5 CẠNH 1 DỊ TỐ

Nhóm dị vòng 5 cạnh 1 dị tố bao gồm các hợp chất vòng sau đây:



Tuy nhiên được nghiên cứu nhiều và phổ biến chỉ là ba dị vòng đầu tiên. Vì vậy trong chương này chúng ta cũng chỉ tập trung nghiên cứu các dị vòng furan, pirol và thiophen mà thôi.

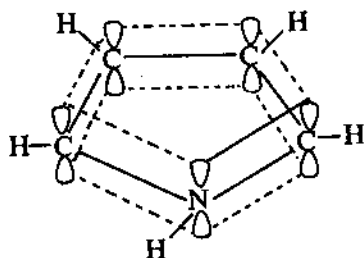
I- CẤU TẠO VÀ ĐẶC TÍNH THƠM



Các dị vòng 5 cạnh chứa một dị tố oxi (Furan), nitơ (Pirol) và lưu huỳnh (Thiophen) mặc dù về mặt hình thức cũng chứa phần cis-diện như phân tử xiclopentadien, nhưng về bản chất cấu trúc và đặc tính hóa học lại khác hẳn nhau. Chẳng hạn, xiclopentadien là hệ dien liên hợp nhưng không có cấu tạo thơm, trong khi đó các dị vòng furan, pirol và thiophen ở mức độ đáng kể đều thể hiện tính thơm, mặc dù ngay giữa chúng cũng có sự khác nhau khá lớn.

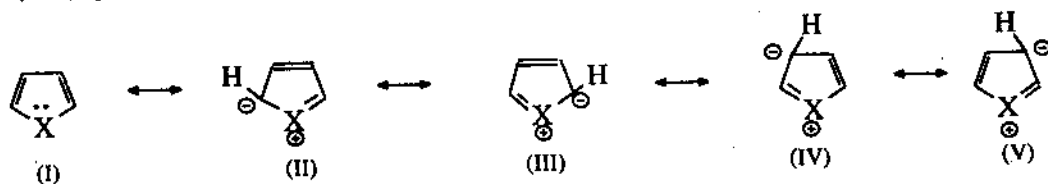
Theo quan điểm của thuyết obitan phân tử thì các phân tử furan, pirol và thiophen được mô tả như các hệ thống cấu tạo phẳng với 4 nguyên tử cacbon ở trạng thái lai tạo sp^2 và một dị tố oxi, nitơ hay lưu huỳnh.

Mỗi nguyên tử cacbon sử dụng ba orbital lai tạo sp^2 để tạo liên kết σ với hai nguyên tử cacbon bên cạnh (hoặc với một nguyên tử cacbon và một nguyên tử dị tố) và với nguyên tử hydro. Dị tố nitơ cũng sử dụng 3 orbital lai tạo kiểu sp^2 để tạo liên kết với hai nguyên tử cacbon bên cạnh và với nguyên tử hydro. Như vậy mỗi nguyên tử cacbon còn 1 electron p nằm ở orbital vuông góc với mặt phẳng vòng; đồng thời trên dị tố nitơ còn một cặp electron tự do. Tất cả 6 electron này hợp thành một mạch điện kín, bao trùm lên toàn bộ phân tử (xem hình vẽ). Tình hình cũng tương tự đối với furan và thiophen. Chính hệ thống 6 electron π này được giải toả trong phân tử nên làm cho vòng ổn định và thoả mãn công thức tính thơm của Hucken ($\sum e_{\pi} = 4n + 2$).



Cần lưu ý rằng ở các nguyên tử oxy (trong furan) và lưu huỳnh (trong thiophen) ngoài cặp electron tham gia vào hệ thơm còn có một cặp electron nữa không tham gia vào hệ electron thơm mà nằm ở orbital lai tạo sp^2 , nghĩa là nằm trong mặt phẳng của vòng.

Còn theo quan điểm của phương pháp sơ đồ hóa trị thì các phân tử này được xem như các dạng lai tạo cộng hưởng của một dãy các cấu trúc giới hạn:



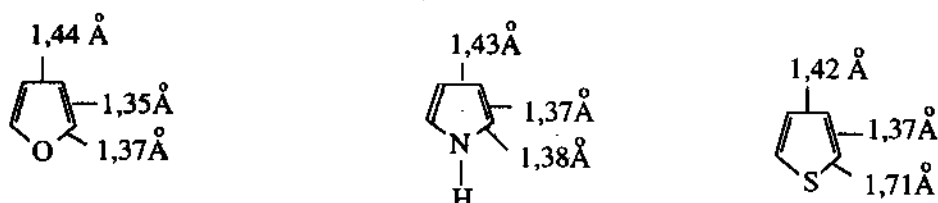
Quan niệm này mô tả rõ ràng kết quả làm mất định xứ của cặp electron không chia sẻ ở dị tố và gắn liền với sự xuất hiện điện tích âm phần trên nguyên tử cacbon của vòng (bằng điện tích dương phần xuất hiện trên dị tố). Ở đây cấu trúc (I) mang sự đóng góp cơ bản, vì nó không có sự phân bố điện tích. Cấu trúc (II) và (III) quan trọng hơn các cấu trúc (IV) và (V) vì chúng có sự phân bố điện tích nhỏ hơn. Nói cách khác, ba dạng cấu trúc cộng hưởng này phải có các mức năng lượng khác nhau và tất nhiên sự đóng góp của mỗi một trong chúng vào cấu trúc lai tạo phải tỉ lệ với độ ổn định tương đối của chúng, mà một cách tin tưởng được phân bố theo thứ tự sau: $I > II, III > IV, V$.

Như vậy, với cấu trúc electron đặc biệt, các dị vòng furan, pirol và thiophen đều có tính thơm, tuy rằng về mức độ chúng đều nhỏ hơn so với benzen (phân tử benzen có thể được biểu diễn bằng hai công thức mà trong đó không có sự phân bố điện tích). Nhưng độ thơm giữa ba dị vòng này cũng khác nhau, mà thứ tự có thể xếp như sau: Furan < Pirol < Thiophen. Điều này chẳng những được chứng minh bởi đặc tính hóa học mà còn được thể hiện qua giá trị năng lượng ổn định hóa của chúng :

Hợp chất	Furan	Pirol	Thiophen
Năng lượng ổn định (kJ/mol)	92,4	109,2	130,2

Ở đây ta thấy độ âm điện của các dị tố thay đổi theo dãy sau: $O > N > S$, bởi thế cho nên furan đóng góp vào sự tồn tại của các cấu trúc cộng hưởng (II) - (V) nhỏ hơn pirol và của pirol nhỏ hơn thiophen. Nói cách khác oxi trong furan cho đôi electron của mình tham gia vào liên hợp hóa với các electron π nhỏ hơn so với nitơ và lưu huỳnh, do đó độ thơm của furan nhỏ hơn của pirol và độ thơm của pirol nhỏ hơn của thiophen.

Mặt khác độ dài liên kết trong các phân tử furan, pirol và thiophen cũng có giá trị trung gian giữa các liên kết đơn và đôi thông thường.



Điều này cũng chứng tỏ sự mất định xứ của cặp electron không chia sẻ trên dị tố và sự đóng góp đáng kể của các cấu trúc cộng hưởng phân cực vào sự tồn tại của chúng.

Như vậy rõ ràng rằng độ thơm của các dị vòng này phụ thuộc vào cặp electron không chia sẻ mà dị tố đóng góp vào hệ electron π của vòng.

II - CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

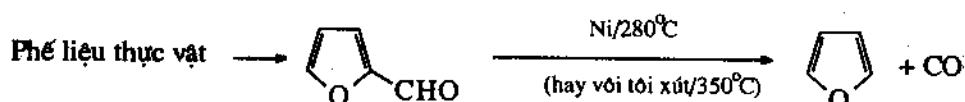
2.1. Điều chế trong công nghiệp

2.1.1. Furan

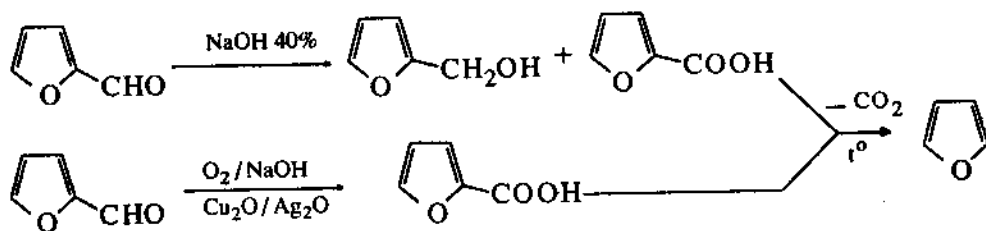
Furan có thể nhận được một cách tương đối đơn giản từ furfural, mà furfural lại được điều chế dễ dàng bằng sự thủy phân trong môi trường axit các polisacarit (chứa trong vỏ trấu, lõi ngô, bã mía, thân lau sậy,...) hay các chất thiên nhiên khác có chứa đường pentozơ.

Sự thủy phân được tiến hành bằng cách đun sôi bột các phế liệu thực vật đó trong dung dịch axit clohidric hay axit sunfuric 12%. Trong điều kiện bình thường từ các nguyên liệu trên có thể nhận được khoảng 10-13% furfural.

Từ furfural có thể nhận được furan bằng sự nhiệt phân ở tương hơi với xúc tác Ni (ở 180°C) hay với tới xút (ở 350°C):

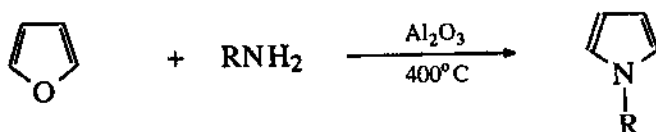


Từ furfural cũng có thể qua phản ứng Cannizzaro, hoặc tốt hơn, qua sự oxi hóa bởi oxi không khí trong dung dịch kiềm với đồng (I) oxit hay bạc oxit sẽ nhận được axit furoic, mà sau đó decarboxyl hóa axit này sẽ được furan:

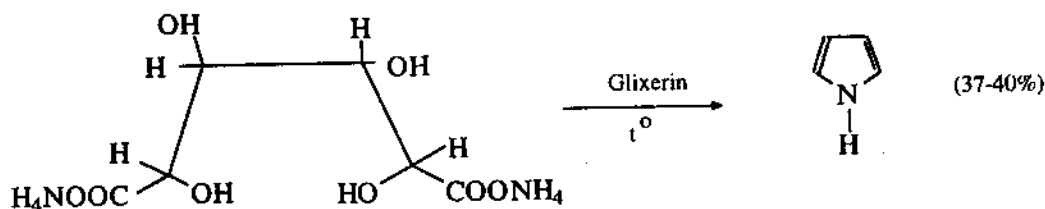


2.1.2. Pirol

Có thể nhận được pirol khi cất nhựa than đá hay nhựa xương hoặc bởi tác dụng của furan với amoniác trên nhôm oxit ở 400-450°C (phản ứng Iurev):



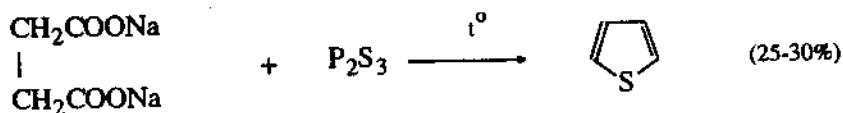
Pirol cũng có thể nhận được một cách thuận tiện khi nhiệt phân muối amoni mucat hay phân huỷ nhiệt đường galactozơ:



2.1.3. Thiophen

Trong công nghiệp thiophen được tổng hợp dựa trên sự đóng vòng hóa butan, butadien hay buten với lưu huỳnh. Các hợp phần được đun nóng sơ bộ đến 600°C rồi nhanh chóng được chạy qua lò phản ứng. Sản phẩm phản ứng đi ra khỏi lò được làm lạnh đột ngột. Khi đó thiophen được ngưng lại thành chất lỏng, còn hỗn hợp khí chưa phản ứng lại được đưa vào đóng vòng tiếp theo. Cuối cùng sau khi cất có thể nhận được thiophen có độ tinh khiết tới 99%.

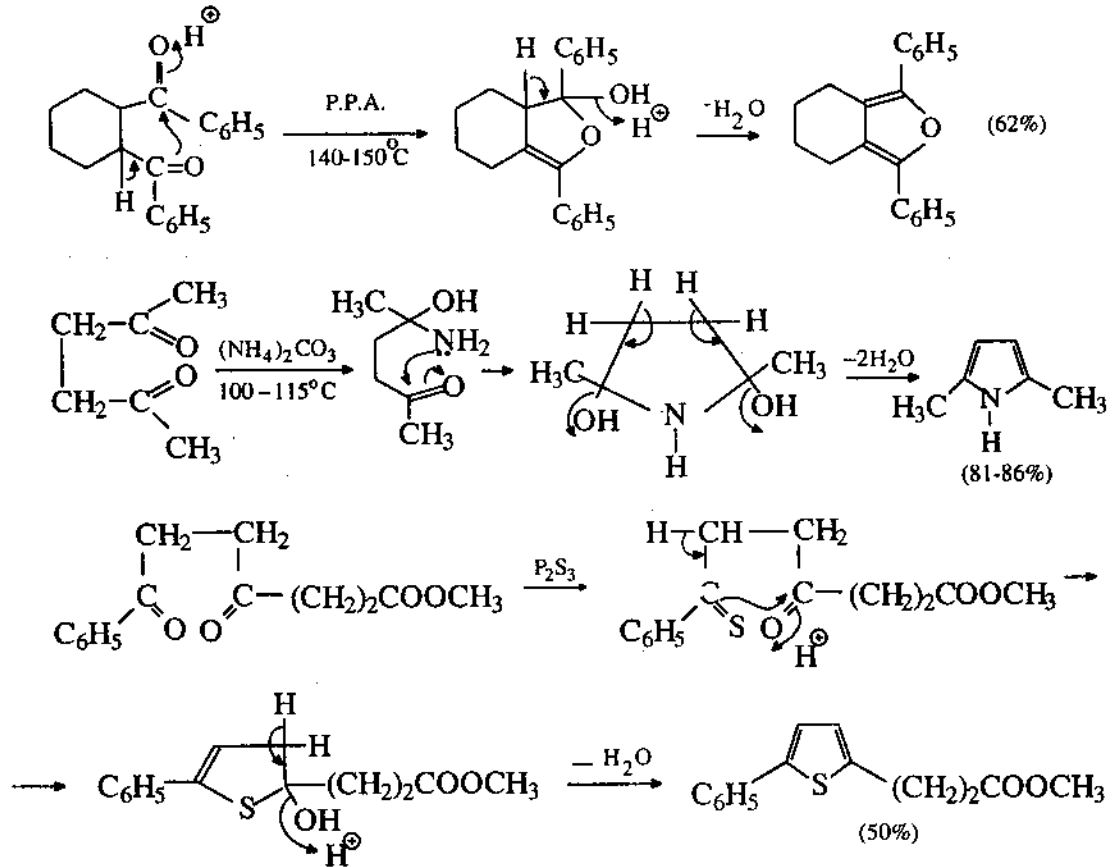
Thiophen cũng có thể được điều chế bằng cách đun nóng hỗn hợp muối natri của axit succinic với photphotrisulfua:



Phương pháp này có thể cho ta các thiophen với nhóm thế ở vị trí xác định nếu như đi từ các axit succinic thế tương ứng.

2.2. Tổng hợp Paal-Knorr

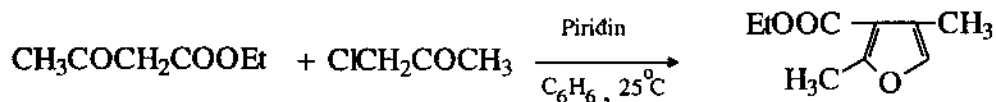
Một trong những phương pháp chung nhất để tổng hợp vòng furan, pirol hay thiophen là tổng hợp Paal-Knorr. Bản chất của phương pháp này là tác dụng của các hợp chất 1,4-dicarbonyl có khả năng enol hóa với các tác nhân dehidrat hóa có tính axit (H_2SO_4 , P_2O_5 , P.P.A., $ZnCl_2$...) hoặc với amoniac hay amin bậc một, hoặc với các sunfua vô cơ. Thí dụ:



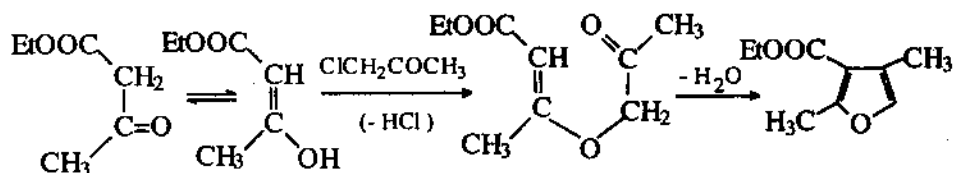
Sự ổn định của các hợp chất trung gian do xu hướng tạo thành dị vòng thơm là yếu tố quyết định các phản ứng này.

2.3. Tổng hợp furan theo Feist-Benari và tổng hợp pirol theo Hantzsch

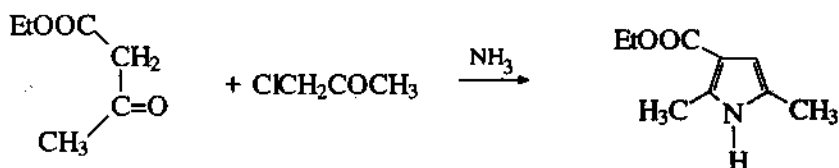
Phản ứng của α -halogen xeton hay α -halogen andehit với β -xeto este hay β -dixeton trong sự có mặt của các bazơ như natri hidroxit hay piridin dẫn tới sự tạo thành vòng furan. Phản ứng này mang tên Feist-Benari:



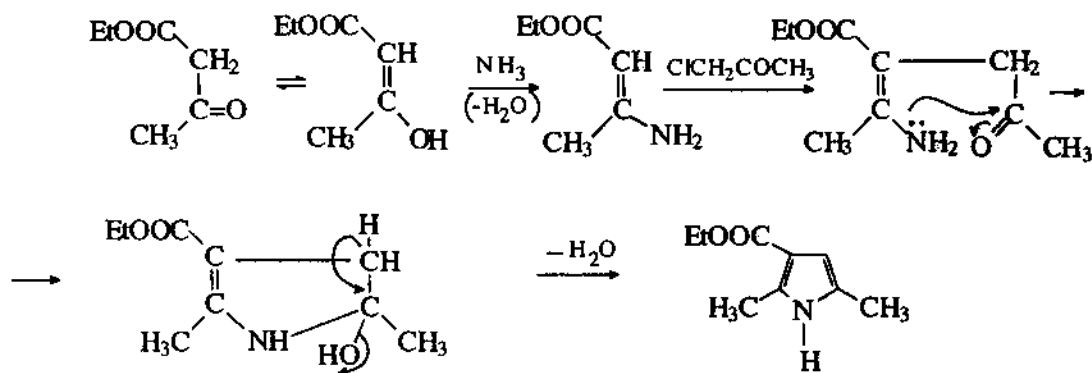
Về cơ chế có lẽ ở đây xảy ra quá trình O-alkyl hóa trước rồi mới xảy ra sự đóng vòng hóa $C_3 - C_4$ tiếp theo :



Nếu đưa vào phản ứng loại này các bazơ nitơ như amoniac hay amin bậc một chẳng hạn thì lúc đó sẽ nhận được các pirol tương ứng và phản ứng mang tên Hantzsch.



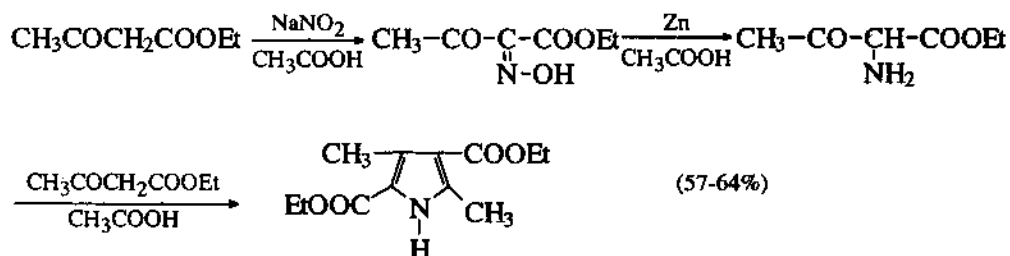
Ở đây phản ứng của bazơ nitơ với xetoeste thông thường xảy ra trước rồi mới đến phản ứng của enamin trung gian với hợp phần halogen cacbonyl và lúc đó, enamin bị C-alkyl hóa. Cuối cùng mới xảy ra sự tạo liên kết N-C₂ để đóng vòng thành pirol:

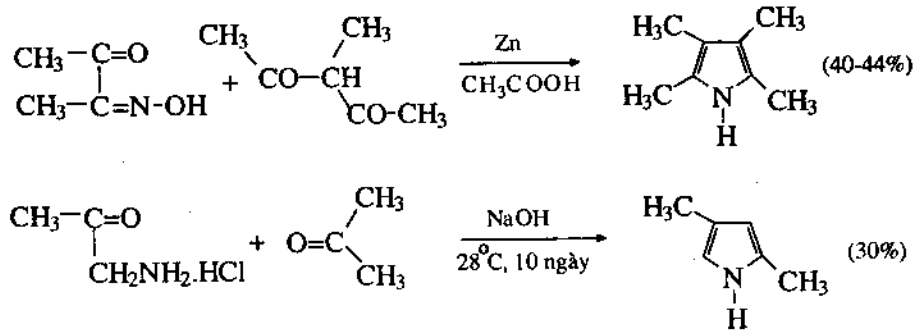


2.4. Tổng hợp vòng pirol theo Knorr

Phản ứng bao gồm sự ngưng tụ của các α-aminoxeton (hay α-amino-β-xetoeste) với các xeton (hay xeto este) trong sự có mặt của axit axetic (thông thường hơn) hay kiềm (thường ít hơn). Kết quả các pirol được tạo thành với hiệu suất cao.

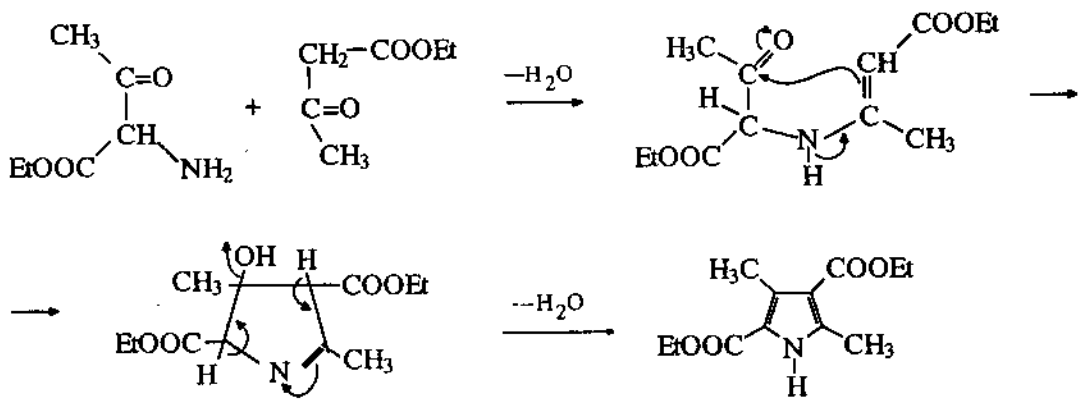
Ở đây các α-aminoxeton thường lại có thể nhận được từ các β-xetoeste hay β-dixeton qua giai đoạn nitro hóa với sự tạo thành oxim tương ứng và sau đó được khử hóa tiếp theo bởi kẽm trong axit axetic:





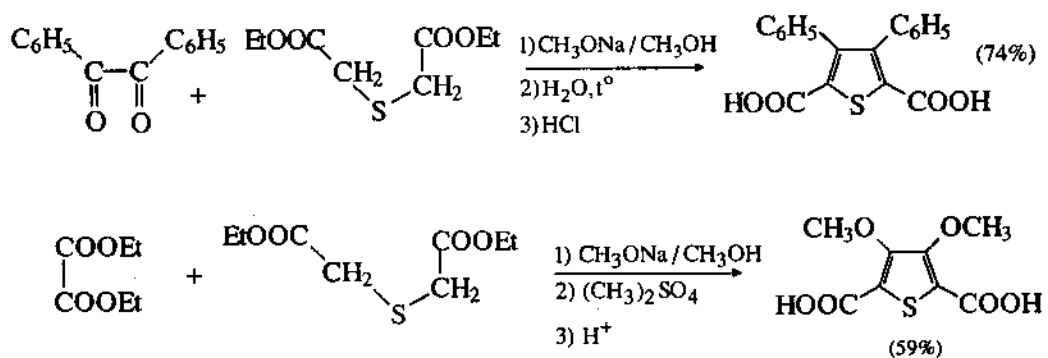
Tổng hợp này được thực hiện trong một giai đoạn mà không cần tách ra α -amino xeton trung gian, bởi vì các điều kiện khử hóa của quá trình không ảnh hưởng gì đến tác nhân thứ hai, do đó rất thuận tiện.

Cơ chế của tổng hợp Knorr chưa được nghiên cứu chi tiết, nhưng có thể giới thiệu một cách khá tin tưởng bằng sơ đồ sau đây:



2.5. Tổng hợp các thiophen theo Hinsberg

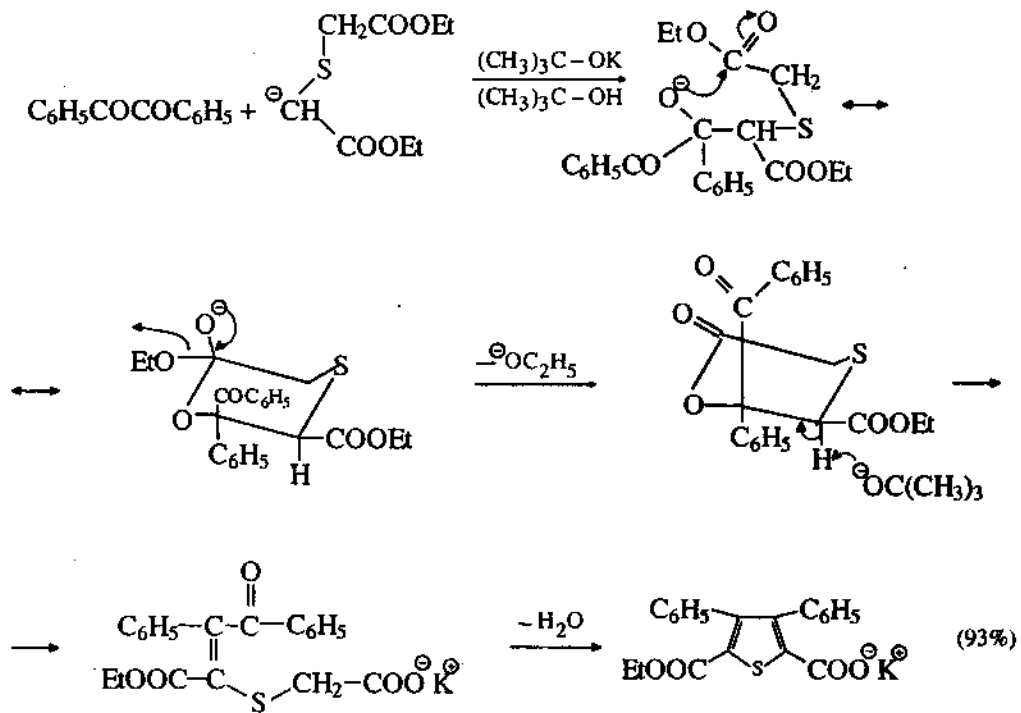
Tổng hợp thiophen theo Hinsberg dựa trên phản ứng của α -dixeton, α -halogen este hoặc các este của axit oxalic với diethylene của axit thiodiacetic trong điều kiện của ngưng tụ Claisen (thông thường trong sự có mặt của ancolat natri trong ancol). Đây là phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của thiophen với hiệu suất cao:



Phương pháp này cho phép tổng hợp dễ dàng các thiophen có hai nhóm thế khác nhau ở vị trí 3 và 4, bởi vì các axit dicarboxylic nhận được dễ dàng bị decarboxyl hóa khi đun nóng.

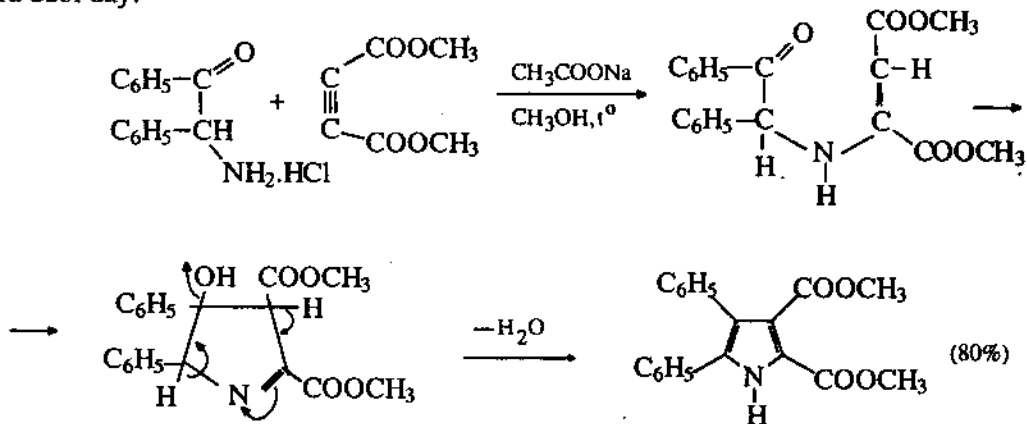
Mặt khác, nếu thay thế lưu huỳnh trong phân tử của hợp phần este bằng oxy, selen hay nhóm NH thì có thể nhận được các dẫn xuất của furan, selenophen hay pirol tương ứng.

Ngày nay người ta đã xác định rằng monoeste của axit dicarboxylic là sản phẩm trung gian đầu tiên, mà cơ chế tạo thành nó tương tự cơ chế ngưng tụ Stobbe.

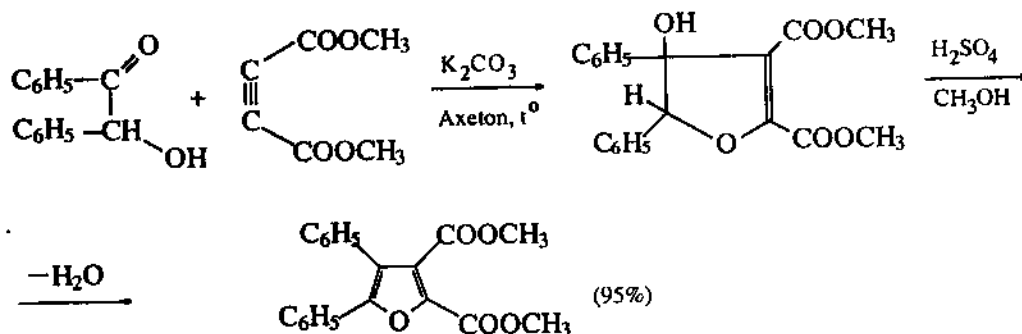


2.6. Tổng hợp từ este của axit axetilen dicarboxylic

Các este của axit axetilendicarboxylic khi phản ứng với tác nhân nucleophin có thể tạo thành các dẫn xuất của furan, pirol và thiophen. Giai đoạn đầu tiên của phản ứng là sự cộng hợp theo kiểu Michael và tiếp theo là sự đóng vòng sản phẩm trung gian thành sản phẩm cuối cùng như được chỉ ra dưới đây:


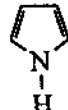



Để chứng minh cho cơ chế này, người ta đã tách ra được các sản phẩm hydroxidihidro trung gian và sau đó tiếp tục "thơm hóa" nó một cách độc lập thành các dị vòng tương ứng. Giai đoạn sau cùng này nhắc ta nhớ tới cơ chế của phản ứng tổng hợp pirol theo Knorr ở trên:



III - TÍNH CHẤT

Cả ba dị vòng furan, pirol và thiophen đều tồn tại ở trạng thái lỏng trong các điều kiện bình thường:

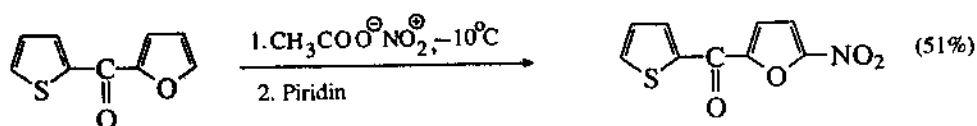
		
t_s° 32°C	t_s° 131°C	t_s° 84°C
d_4^{20} 0,9366	d_4^{20} 0,948	d_4^{20} 1,0644
n_D^{20} 1,4216	n_D^{20} 1,5035	n_D^{20} 1,5287

3.1. Phản ứng thế electrophin (S_E)

Furan, pirol và thiophen có khả năng phản ứng khá cao đối với các tác nhân electrophin, tới mức tương đương với phenol và anilin.

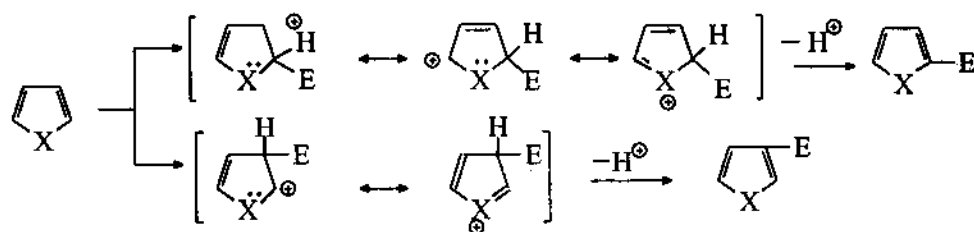
Như đã biết, trong các dị vòng này có sự phân bố bất đối xứng điện tích, làm cho trên các nguyên tử cacbon của vòng tích điện âm lớn hơn trên nguyên tử cacbon của vòng benzen. Đây chính là nguyên nhân gây ra tính nhạy cảm cao của các dị vòng furan, pirol và thiophen đối với sự thế electrophin.

Ngay trong dãy dị vòng này người ta cũng thấy khả năng phản ứng thế electrophin giảm dần từ furan đến pirol rồi thiophen. Thí dụ sau đây chứng minh điều đó:



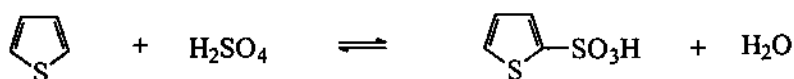
Dưới tác dụng của axit, thiophen tỏ ra bền vững hơn furan và pirol. Điều này cho phép sử dụng rộng rãi các tác nhân axit khi lựa chọn điều kiện thực hiện phản ứng thế electrophin ở vòng thiophen. Trong khi đó đối với furan và pirol lại phải hết sức tránh các tác nhân axit mạnh, bởi vì trong điều kiện như thế chúng dễ dàng bị polime hóa.

Các tác nhân thế electrophin chủ yếu tấn công vào vị trí 2 của vòng furan, pirol và thiophen, bởi vì trạng thái chuyển tiếp xuất hiện trong trường hợp này có năng lượng thấp hơn (nhờ sự ổn định hóa do cộng hưởng lớn hơn) so với trạng thái chuyển tiếp dẫn tới sự thế ở vị trí 3:



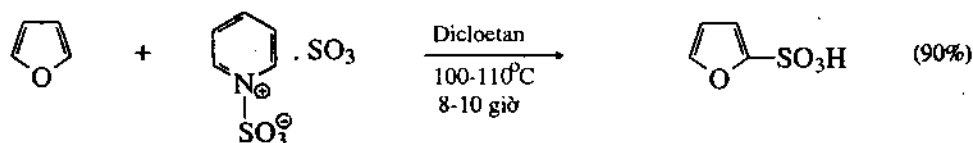
3.1.1. Sunfonic hóa

Thiophen dễ dàng được sunfonic hóa bởi axit sunfuric 95% ở nhiệt độ phòng với sự tạo thành axit thiophen-2-sunfonic (hiệu suất 69 - 76%):



Phản ứng này xảy ra dễ dàng hơn nhiều so với benzen. Dựa trên tính chất đó người ta có thể loại thiophen ra khỏi benzen cất từ nhựa than đá.

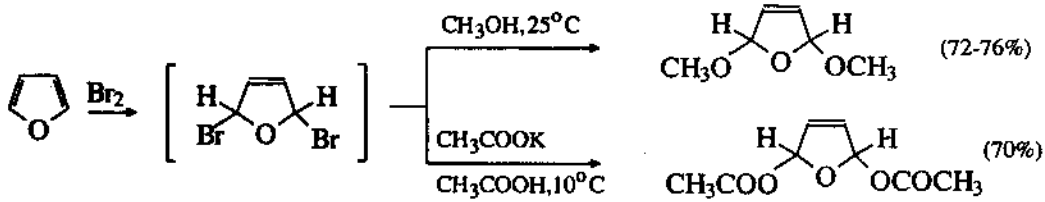
Đối với furan và pirol không thể sunfonic hóa trực tiếp bằng axit sunfuric được. Trong trường hợp này người ta thường sử dụng piridinsunfotrioxit làm tác nhân sunfonic hóa và khi đó cũng nhận được các dẫn xuất 2-sunfoaxit tương ứng với hiệu suất cao. Thí dụ:



(Piridinsunfotrioxit không sunfonic hóa được benzen, nhưng có thể tác dụng được với anisol và thiophen để cho dẫn xuất sunfonic tương ứng với hiệu suất cao).

3.1.2. Halogen hóa

Halogen hóa trực tiếp furan bằng halogen phân tử thường diễn ra với tốc độ rất cao, đồng thời hidrohalogenua thoát ra lại gây nên sự polime hóa nhanh chóng toàn bộ sản phẩm, bởi thế cho nên không thể tách chúng ra được. Nhưng trong các điều kiện nhẹ nhàng hơn brom có thể cộng hợp vào vòng furan để tạo thành hợp chất trung gian kém bền vững nên dễ bị phân hủy bởi dung môi thành các sản phẩm khác nhau.



Nhưng tốt hơn cả có thể brom hóa furan bằng phức đioxandibromua

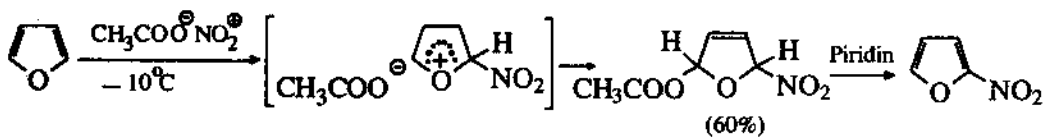
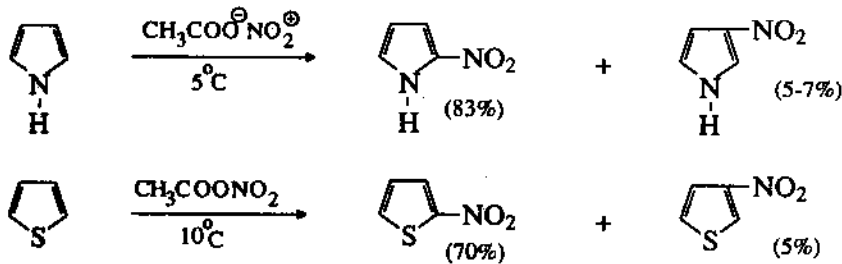
$(\text{Br.O} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{O.Br})$, ở 0°C và khi đó nhận được 2-bromfuran với hiệu suất cao.

Pirol cũng dễ dàng phản ứng với các tác nhân halogen hóa, nhưng thường cho các sản phẩm polihalogenua.

Thiophen phản ứng với clo và brom rất nhanh chóng và sản phẩm thường là hỗn hợp monohalogenua cùng với polihalogenua, mà rất khó tách thành từng hợp chất riêng biệt. Nhưng iot hóa thiophen lại diễn ra rất chậm. Tuy nhiên có thể nhận được 2-iotthiophen với hiệu suất cao nếu thêm vào phản ứng iot hóa một lượng oxit thủy ngân trong benzen (hiệu suất 75%) hay trong nước (70%).

3.1.3. Nitro hóa

Không thể nitro hóa furan, pirol hay thiophen bằng tác nhân và điều kiện thông thường như đối với benzen, bởi vì độ axit cao của môi trường sẽ gây ra sự phá vỡ phân tử và tạo thành nhựa. Tác nhân thích hợp để nitro hóa các dị vòng này là axetylnitrat - một loại anhidrit hỗn hợp, nhận được từ axit nitric khói và anhidrit axetic. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp và cho kết quả tốt.



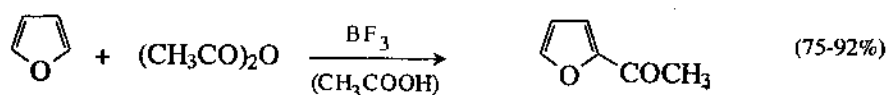
Qua các thí dụ này chúng ta cũng có thể thấy sự khác nhau khá rõ rệt về xu hướng và khả năng phản ứng của các dị vòng furan, pirol và thiophen. Trong khi sự thế electrophin ở pirol và thiophen diễn ra bình thường và gần giống với benzen thì ở furan thực chất diễn ra phản ứng cộng và kết quả tạo thành các dẫn xuất 2,5-dihydrofuran.

3.1.4. Phản ứng Friedel - Crafts

Đối với furan và pirol không thể thực hiện được phản ứng anky hóa theo Friedel - Crafts vì xúc tác axit dùng trong phản ứng này đồng thời cũng xúc tác cho cả quá trình polime hóa các dị vòng đó.

Thiophen do bền vững hơn với tác dụng của axit nên có thể ankyli hóa theo Friedel - Crafts được và kết quả nhận được hỗn hợp các đồng phân 2- và 3-ankylthiophen với tỉ lệ mol thay đổi từ 1 : 1 đến 3 : 1 tùy thuộc vào tác nhân và xúc tác được sử dụng. Nguyên nhân của tính chọn lọc yếu như vậy là do khả năng phản ứng cao của cation ankyli khi tấn công vào dị vòng.

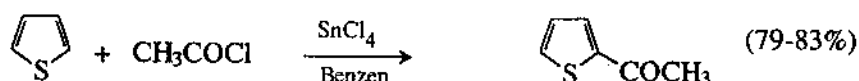
Khác với phản ứng ankyli hóa, furan rất dễ dàng được axyl hóa theo Friedel - Crafts trong sự có mặt của các axit Li-uyt. Thí dụ:



2-Axetylpirol có thể nhận được khi đun nóng trực tiếp pirol với anhidrit axetic ngay cả khi vắng mặt xúc tác



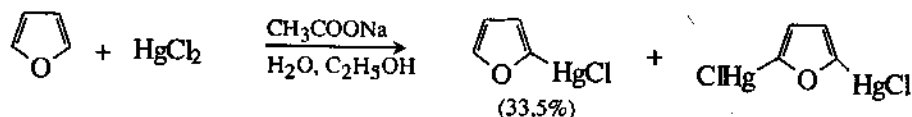
Thiophen do bền vững hơn trong môi trường axit nên có thể được axyl hóa theo Friedel-Crafts với hiệu suất cao khi sử dụng các xúc tác khác nhau:



3.1.5. Các phản ứng thế electrophin khác

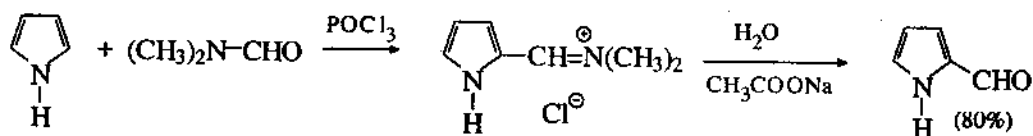
Furan, pirol và thiophen còn có thể tham gia các phản ứng thế electrophin khác được dẫn ra qua các thí dụ dưới đây:

* Phản ứng thủy ngân hóa :



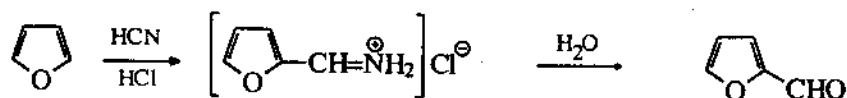
Phản ứng này cũng xảy ra dễ dàng với thiophen.

* Phản ứng axyl hóa theo Winsmeier :



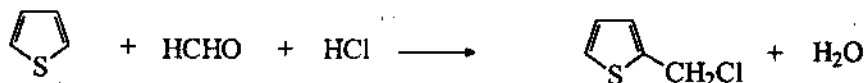
Furan và thiophen cho phản ứng tương tự.

* Phản ứng fomyl hóa theo Gatterman (đối với furan và pirol):

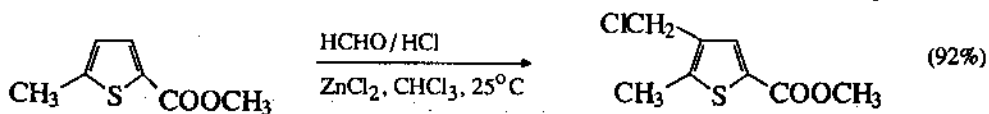


* Phản ứng clometyl hóa:

Phản ứng này đặc biệt được thực hiện với thiophen:

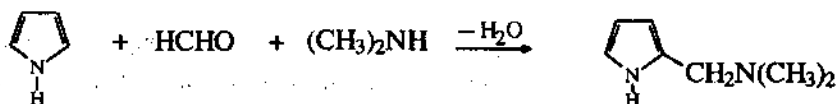


Nếu trên các vị trí α đã có nhóm thế thì tác nhân electrophin vẫn có thể tấn công vào vị trí β :



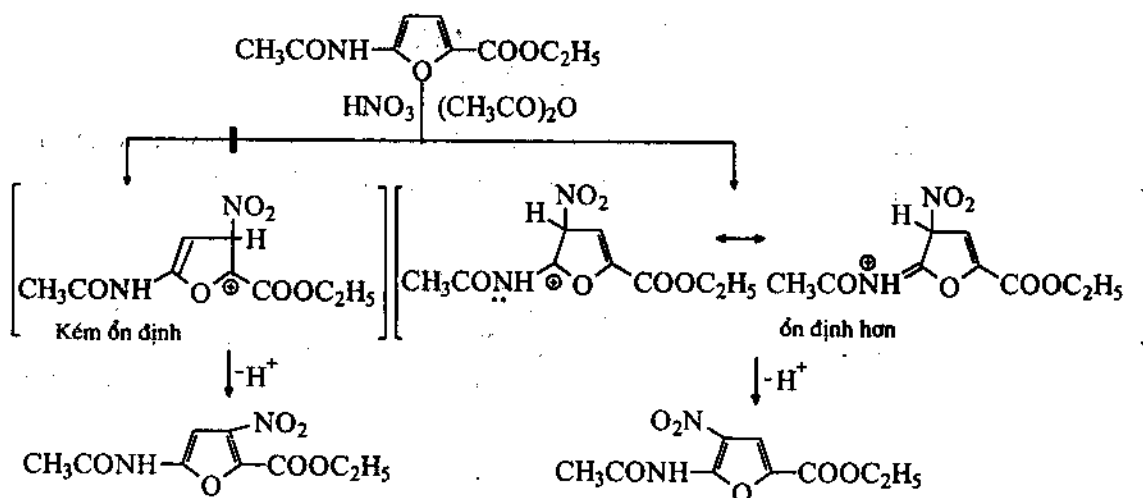
* Phản ứng Mannich:

Phản ứng này chung cho cả furan, pirol và thiophen.

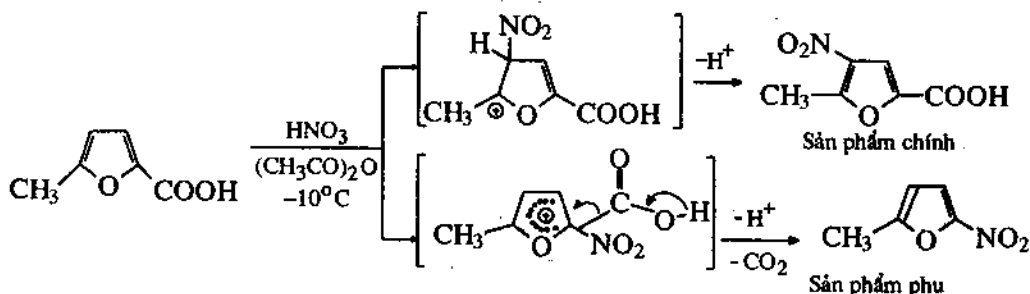


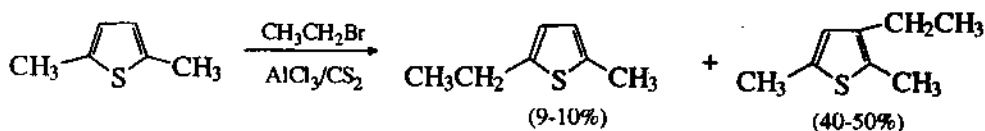
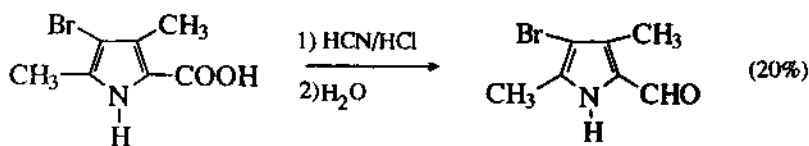
3.1.6. Quy luật thế

Như quy luật chung, chiều hướng của sự thế electrophin phụ thuộc vào các yếu tố điện tử nghĩa là được quyết định bởi sự tạo thành trạng thái chuyển tiếp với mức năng lượng nhỏ nhất. Thí dụ :



Đối với các dẫn xuất chứa nhóm thế ở cả 2 vị trí α thì trong sự thế electrophin có thể xảy ra cả sự thay thế nhóm sẵn có bằng tác nhân electrophin.

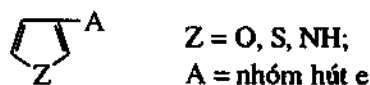




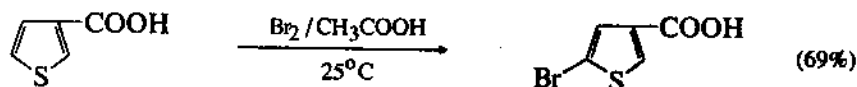
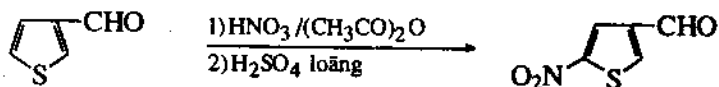
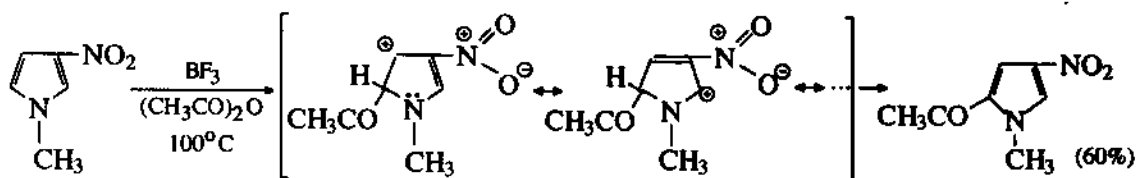
Điều này có thể giải thích bằng hai nguyên nhân: Một mặt do khả năng phản ứng cao của các vị trí α trong các hệ dị vòng này dưới ảnh hưởng ổn định hóa của dị tố ở các hợp chất trung gian. Mặt khác do sự ổn định hóa năng lượng của trạng thái chuyển tiếp dẫn tới sự thế trên các vị trí β dưới ảnh hưởng của nhóm thế có sẵn trong nhân dị vòng.

Đối với các dị vòng furan, pirol và thiophen, nhóm thế đã có mặt trong vòng đóng vai trò quyết định quá trình thế tiếp tục; nhưng dị tố cũng gây ra ảnh hưởng đáng kể đến sự định hướng của nhóm thế được đưa vào tiếp theo. Tuy nhiên, ảnh hưởng định hướng α của các dị tố oxy, lưu huỳnh và nitơ cũng khác nhau khá rõ rệt.

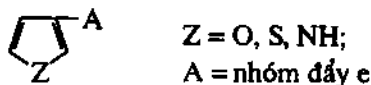
* Nhóm thế hút electron ở vị trí 3



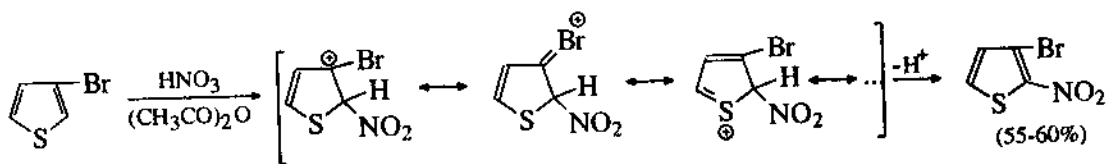
Trường hợp này ảnh hưởng định hướng α của dị tố và ảnh hưởng định hướng meta của nhóm A là cùng chiều và cùng quyết định cho nhóm thế mới tấn công vào vị trí 5. Thí dụ:



* Nhóm thế đẩy electron ở vị trí 3.

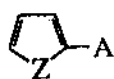


Trường hợp này ảnh hưởng định hướng α của dị tố quy định nhóm thế mới vào vị trí 2 và 5. Còn ảnh hưởng định hướng ortho của nhóm A quyết định cho nhóm thế mới tấn công vào vị trí 2 và 4. Vì vậy tổng hợp cả hai ảnh hưởng dẫn tới sự thế tiếp theo ưu tiên hơn vào vị trí 2 của vòng. Chỉ trong trường hợp này hợp chất trung gian mới có năng lượng nhỏ nhất so với các hợp chất trung gian khác có thể được tạo thành trong sự tấn công electrophin ở các vị trí khác.



Nhưng trong trường hợp khi ở vị trí 3 có nhóm ankyl thì sự khác nhau trong khả năng phản ứng giữa vị trí 2 và 5 không đáng kể. Khi đó tỉ lệ các đồng phân phụ thuộc một cách quyết định vào sự án ngữ không gian do thể tích lớn của nhóm ankyl ở vị trí 3 và vào bản chất của tác nhân electrophin.

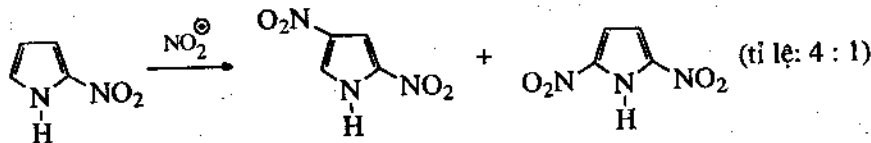
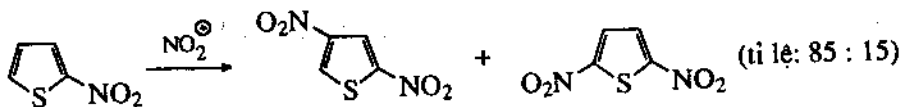
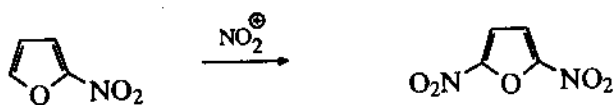
* Nhóm thế hút electron ở vị trí 2



Z = O, S, NH;
A = nhóm hút e

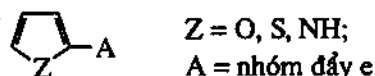
Nhóm A ở vị trí 2 có ảnh hưởng định hướng sự thế electrophin vào vị trí 4; còn ảnh hưởng định hướng của dị tố quy định nhóm thế tiếp theo vào vị trí 5. Trong trường hợp này xảy ra sự cạnh tranh giữa hai chiều hướng và do đó, có thể tạo ra hỗn hợp hai đồng phân, mà tỉ lệ giữa chúng phụ thuộc vào tương quan của hai ảnh hưởng cạnh tranh đó và vào tính chọn lựa của tác nhân electrophin.

Thí dụ :

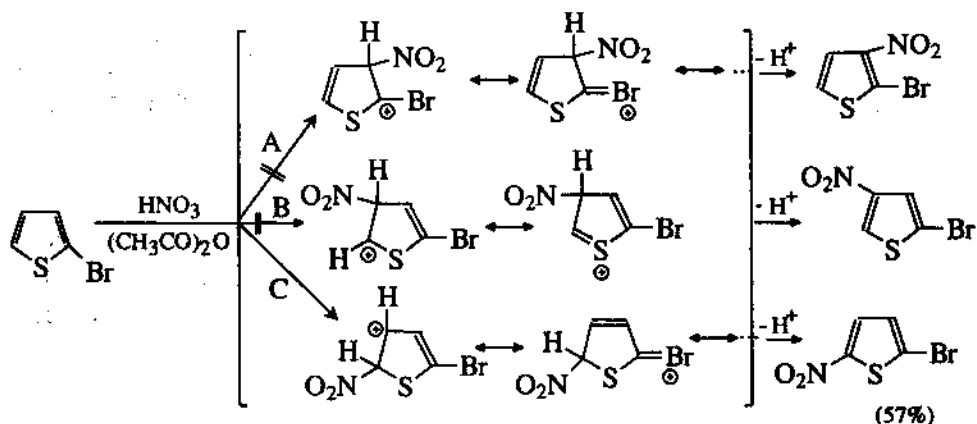


Qua các thí dụ trên có thể thấy rõ ràng ở các dẫn xuất của furan thì ảnh hưởng định hướng α của dị tố đóng vai trò quyết định sự định hướng của tác nhân electrophin. Nhưng đối với pirol và thiophen thì ảnh hưởng của nhóm thế chiếm ưu thế trong sự định hướng tấn công của tác nhân electrophin.

* Nhóm thế đẩy electron ở vị trí 2



Để xem xét trường hợp này có thể dẫn ra sơ đồ phân tích năng lượng ở dưới đây:



Từ sự phân tích đặc tính năng lượng ở trên có thể kết luận rằng sự thế electrophin diễn ra theo chiều hướng A và C có lợi hơn về mặt năng lượng do sự ổn định hơn của hợp chất trung gian. Nhưng cũng như trường hợp của các nhóm thế ankyl (nhóm A là ankyl), hiệu ứng định hướng của halogen ở vị trí 2 yếu hơn nhiều so với ảnh hưởng định hướng α của dị tố. Bởi thế cho nên, trong thí dụ nêu ra ở trên thì thực tế chiều hướng C là chủ yếu và kết quả dẫn xuất 5-nitro được tạo thành.

Tuy nhiên, nếu ở vị trí 2 nhóm thế A có ảnh hưởng mạnh hơn (thí dụ A là các nhóm $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-NHCOCH_3$,... chẳng hạn) thì sự thế electrophin chủ yếu xảy ra ở vị trí 3, nghĩa là chiều hướng A chiếm ưu thế.

Ngoài ra bản chất của tác nhân electrophin tấn công cũng gây ra ảnh hưởng đáng kể đến tỉ lệ các đồng phân tạo thành.

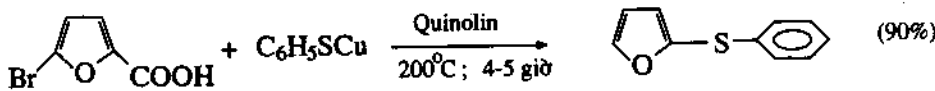
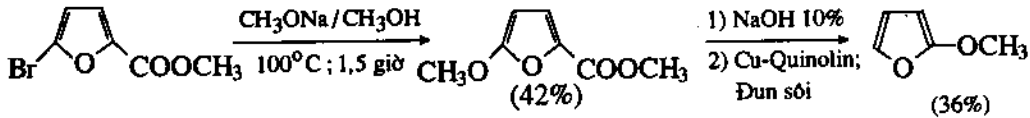
3.2. Phản ứng thế nucleophin (S_N) và thế gốc (S_R)

Các phản ứng thế nucleophin và thế gốc ở dãy dị vòng này rất ít được nghiên cứu, đặc biệt đối với pirol.

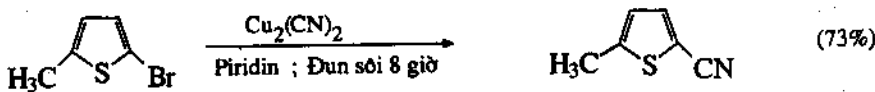
Mặc dù các dẫn xuất halogen của furan và thiophen tương đối trơ đối với sự thế nucleophin (thí dụ: 2-brom- và 2-iodofuran không phản ứng với CH_3ONa ở $100^\circ C$) nhưng khả năng thế nucleophin ở chúng vẫn cao hơn các dẫn xuất halogen tương ứng ở benzen. Điều này được giải thích rằng hiệu ứng cảm ứng âm của dị tố trong các dị vòng này đã gây ra sự tăng thêm điện tích dương phần trên nguyên tử cacbon gắn với halogen. Do vậy nguyên tử halogen trong các trường hợp này dễ bị thay thế nucleophin hơn so với ở dãy benzen.

Tuy nhiên ảnh hưởng này cũng không đáng kể lắm vì bên cạnh đó còn có hiệu ứng liên hợp ngược lại của halogen với dị vòng thơm (cũng như ở dãy benzen) và có thể xảy ra sự va chạm của tác nhân tấn công nucleophin mang điện tích âm với các electron p trên dị tố oxi hay lưu huỳnh.

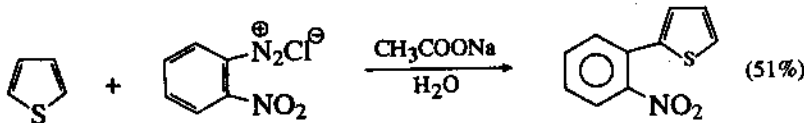
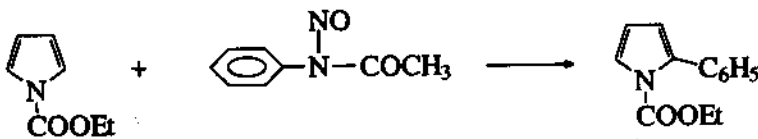
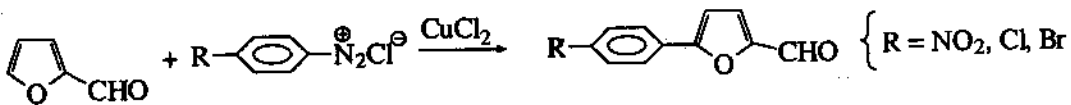
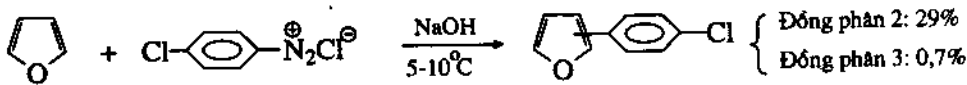
Cũng như trong dãy benzen, khi đưa nhóm thế hút electron mạnh (như nhóm $-NO_2$ chẳng hạn) vào phân tử các dị vòng này sẽ làm dễ dàng hơn cho sự thế nucleophin. Thường các dẫn xuất halogen của dị vòng thơm 5 cạnh được hoạt hóa bởi nhóm hút electron như vậy sẽ có khả năng phản ứng thế nucleophin lớn hơn rất nhiều so với các dẫn xuất benzen tương ứng. Với tính chất nhóm hoạt hóa người ta hay đưa vào dị vòng nhóm cacboxyl hay nhóm este, vì sau đó lại loại chúng đi một cách dễ dàng bằng cách thủy phân và decarboxyl hóa. Dưới đây dẫn ra một vài ví dụ :



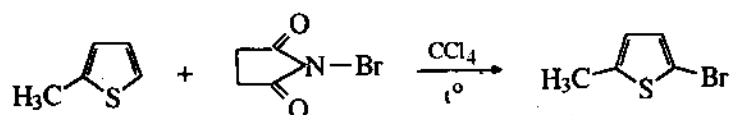
Trong các điều kiện nặng nề hơn thì ngay cả các dẫn xuất halogen của furan và thiophen không chứa nhóm thế hút electron (nghĩa là không có nhóm hoạt hóa) vẫn có thể tham gia vào phản ứng thế nucleophin được:



Các phản ứng thế gốc thường xảy ra ở vị trí 2 của các dị vòng này. Có thể nêu ra một số thí dụ sau đây:

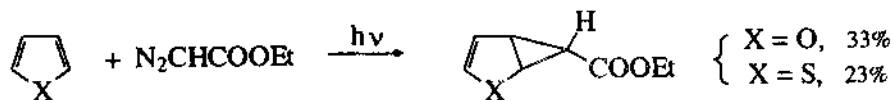


Như đã biết, phản ứng của thiophen với N-Bromsuccinimit trong điều kiện nhiệt độ cao hoặc chiếu sáng là quá trình thế gốc. Nhưng brom hóa 2-methylthiophen bằng tác nhân này trong điều kiện như halogen hóa mạch nhánh của toluen lại dẫn đến sự tạo thành 5-brom-2-methylthiophen, nghĩa là chủ yếu xảy ra quá trình thế gốc ở vòng thiophen (2-brommethylthiophen được tạo thành với lượng không đáng kể) :

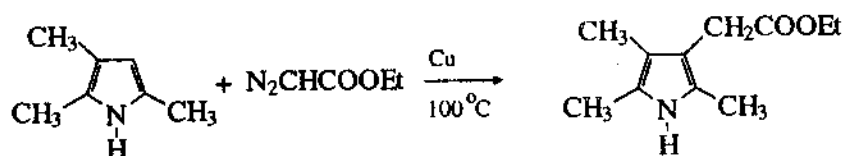
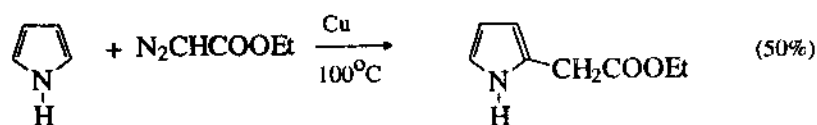


Quá trình như vậy phản ánh khả năng phản ứng lớn (so với benzen) của vòng thiophen trong sự thế gốc đồng li.

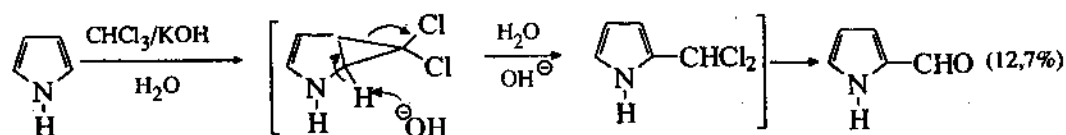
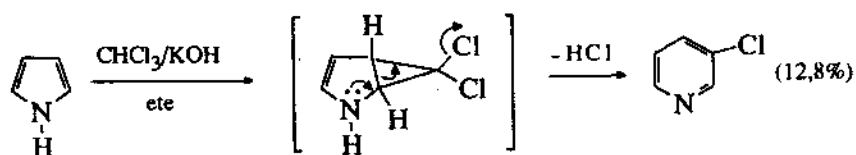
Sự tương tác của furan và thiophen với cacben cũng diễn ra thông thường theo kiểu phản ứng cộng hợp:



Trong khi đó sự tương tác của pirol với các este của axit diazoaxetic với sự có mặt của xúc tác đồng dẫn tới sự tạo thành sản phẩm bình thường của sự thế electrophin. Ở đây sự thế có thể xảy ra ở vị trí α và cả ở vị trí β :

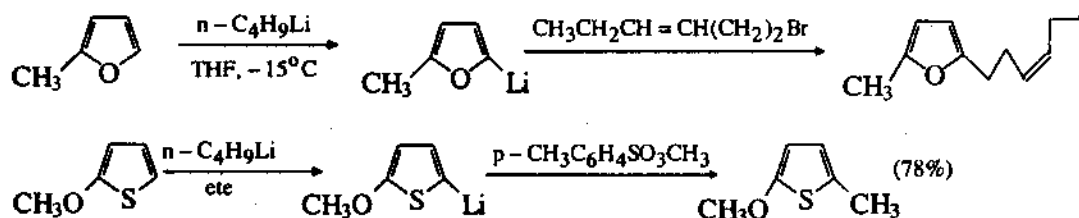


Pirol cũng tham gia vào phản ứng Reimer-Tikmann (phản ứng với CHCl_3 trong kiềm mạnh và khi đó tạo ra diclocacben) để tạo thành 3-clopiridin, hoặc pirol-2-andehit, hoặc hỗn hợp cả hai sản phẩm đó tùy thuộc vào tác nhân và điều kiện sử dụng. Nhưng trong cả hai trường hợp pirol đều phản ứng với diclocacben và tạo thành hợp chất hai vòng trung gian.



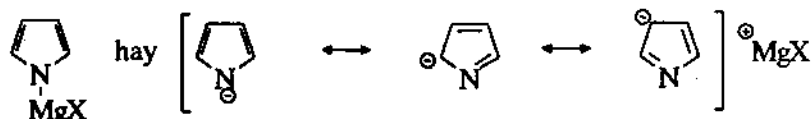
3.3. Phản ứng kim loại hóa

Furan và thiophen dễ dàng tác dụng với n-butyllithi để cho các dẫn xuất 2-furyllithi và 2-thienyllithi với hiệu suất cao. Khi vị trí 2 của vòng thiophen đã bị chiếm thì sự kim loại hóa sẽ xảy ra ở vị trí 5. Điều này chứng tỏ tính chọn lọc cao của sự tấn công vào vị trí α của kim loại:



Khi cả hai vị trí α đã bị chiếm thì tính chọn lọc hiển nhiên không còn được tuyệt đối hóa, và lúc đó, sự kim loại hóa sẽ phụ thuộc vào bản chất của các nhóm thế đã có sẵn ở các vị trí α . Chẳng hạn: 2-metoxi-5-metylthiophen được metyl hóa ở vị trí 3 (thông qua kim loại hóa trung gian), trong khi đó 2,5 đime-tylthiophen không tham gia vào phản ứng này. Kết quả nghiên cứu phản ứng kim loại hóa các dẫn xuất thế ở vị trí 3 của thiophen cũng chỉ ra rằng các nhóm thế có sẵn có thể gây ra ảnh hưởng định hướng trong quá trình này. Thí dụ: Trong khi 3-metylthiophen được kim loại hóa dễ dàng ở vị trí 5 thì phản ứng kim loại hóa như thế đối với 3-metoxi-, 3-methylthio- và 3-bromothiophen lại xảy ra ở vị trí 2. Các dữ kiện có thể được giải thích trên cơ sở ảnh hưởng cảm ứng của các nhóm thế đến độ axit của các nguyên tử hydro ở vị trí 2 và 5. Rõ ràng rằng do ảnh hưởng đẩy electron của nhóm metyl ở vị trí 3 mà hydro ở vị trí 2 có độ axit nhỏ hơn của hydro ở vị trí 5, và như vậy sự kim loại hóa tất nhiên xảy ra ở vị trí 5. Hơn nữa thể tích lớn của nhóm metyl ở vị trí 3 cũng làm hạn chế sự tấn công của tác nhân kim loại vào vị trí 2. Còn trong trường hợp ở vị trí 3 có nhóm thế với hiệu ứng cảm ứng âm (hút electron) thì tình hình được thấy ngược lại, nghĩa là khi đó sự kim loại hóa xảy ra ở vị trí 2.

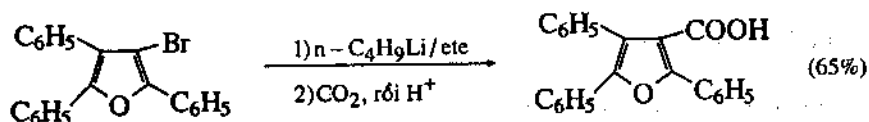
Pirol cũng dễ dàng phản ứng với tác nhân Grignard để tạo thành các hợp chất cơ kim. Cấu trúc của các hợp chất cơ kim này được xác định dưới dạng ion



Các peryl magiê halogenua khi tác dụng với các tác nhân ankyl hóa như ankylhalogenua chẳng hạn sẽ tạo ra hỗn hợp 2- và 3-ankylpirol (trong đó đồng phân 3 là chủ yếu) cùng với một ít poliankylpirol. Nhưng axyl hóa peryl magiê halogenua bằng các axylhalogenua hay các este lại chỉ tạo thành các dẫn xuất 2-axylpirol.

Pirol cũng có khả năng tạo muối kim loại trên dị tố nitơ. Ankyl hóa các muối magiê hay lithi của pirol chủ yếu nhận được N-ankylpirol. Nhưng ankyl hóa muối natri hay kali của pirol thì hoàn toàn tạo thành dẫn xuất N-ankylpirol.

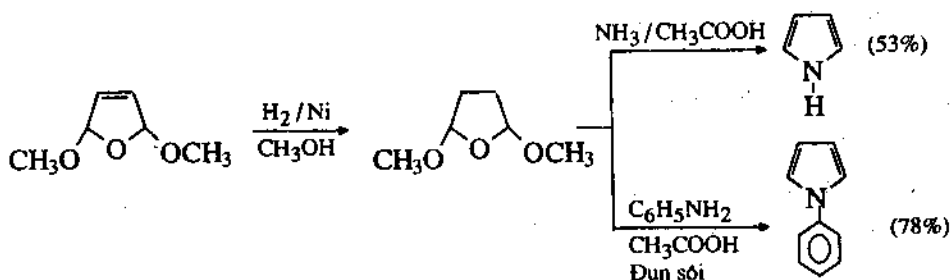
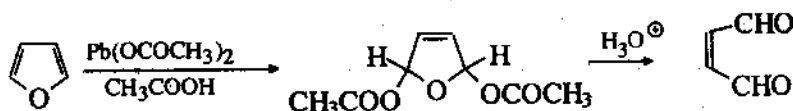
Sự tương tác của dẫn xuất brom hay iốt của furan và thiophen với n-butyllithi hay phenyllithi sẽ cho các dẫn xuất lithi tương ứng của furan hay thiophen.



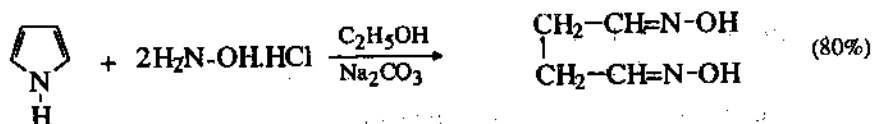
Những chuyển hóa này có ý nghĩa quan trọng, đặc biệt đối với sự tổng hợp các dẫn xuất với nhóm thế ở vị trí 3 từ các dẫn xuất 3-halogen tương ứng, bởi vì các dẫn xuất 3-halogen của furan và thiophen không thể tạo ra các tác nhân Grignard.

3.4. Các phản ứng mở vòng và cộng hợp

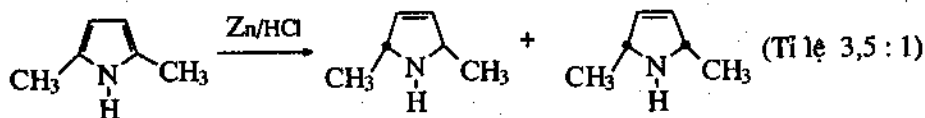
Furan, pirol và thiophen rất khác nhau về khả năng bị mở vòng. Sự mở vòng furan đạt được bằng cách sử dụng các tác nhân khác nhau như axit vô cơ chẳng hạn. Trong nhiều mục đích tổng hợp khác nhau người ta đã sử dụng 2,5-điankoxi- và 2,5-điaxyloxiđihydrofuran, vì các dẫn xuất này được tạo ra dễ dàng với hiệu suất cao trong các phản ứng cộng hợp kiểu 1-4 vào vòng furan:



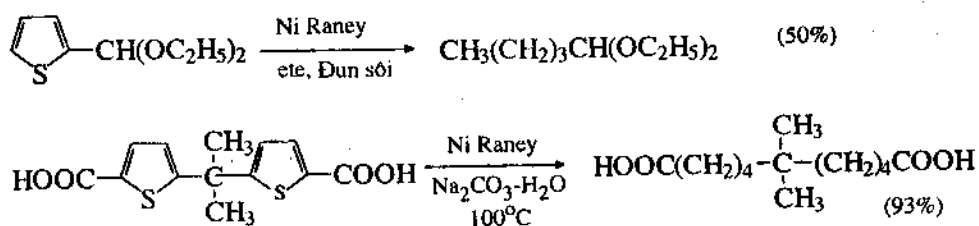
Pirol dưới tác dụng của axit hay bazơ khó bị vỡ vòng hơn. Nhưng khi đun sôi với dung dịch rượu của hydroxylamin clohidrat thì pirol được chuyển thành succindianđoxim:



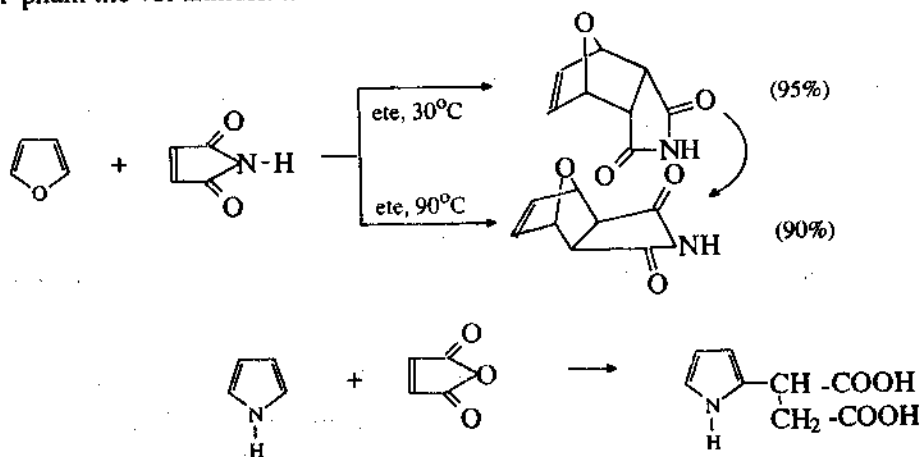
Còn sự khử hóa các dẫn xuất của pirol bởi kẽm trong môi trường axit dẫn tới sự tạo thành Δ^3 -pirolin:



Thiophen bền vững hơn pirol và furan trong các phản ứng mở vòng. Một trường hợp quan trọng và duy nhất đối với thiophen là mở vòng desulfua hóa dưới tác dụng của Ni-Raney. Thí dụ:

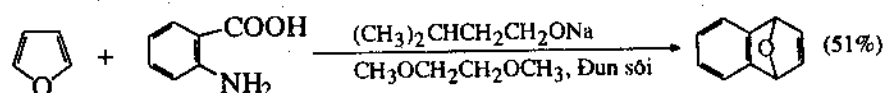


Khả năng phản ứng khác nhau của furan, pirol và thiophen cũng được quan sát thấy qua phản ứng cộng hợp. Khi đó furan và các dẫn xuất của nó được coi như phân tử dien trong tổng hợp Diels-Alder; còn các dẫn xuất của pirol tham gia vào phản ứng này hết sức khó khăn và thực tế lại tạo ra sản phẩm thế với anhidrit maleic:

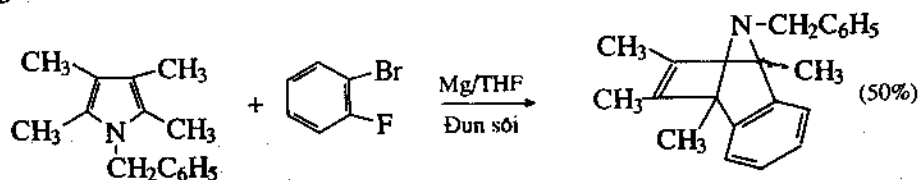


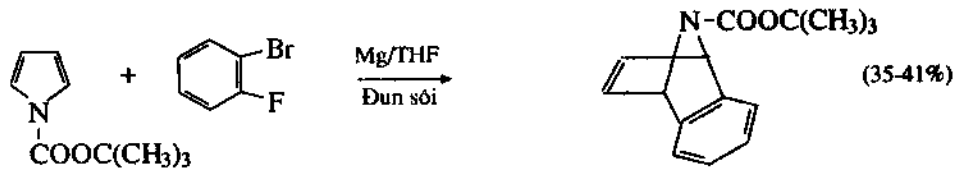
Thiophen không tham gia vào phản ứng cộng hợp với các tác nhân "dienophin" như trên.

Furan cũng cộng hợp dễ dàng với dehidrobenzen để cho sản phẩm cộng bền vững với hiệu suất cao.



Nhưng sự cộng hợp tương tự của pirol thế lại dẫn tới sự tạo thành các dẫn xuất N-thế của α - và β -naphtylamin, mà không phải 1,4-imin tương ứng. Có lẽ ở đây phản ứng cộng kiểu Diels-Alder lúc đầu đã diễn ra và tạo thành các imin, nhưng ngay sau đó các imin được chuyển vị nhanh chóng thành dẫn xuất của naphtylamin. Điều này hoàn toàn được xác định vì thực tế đã tách ra được các imin trung gian :



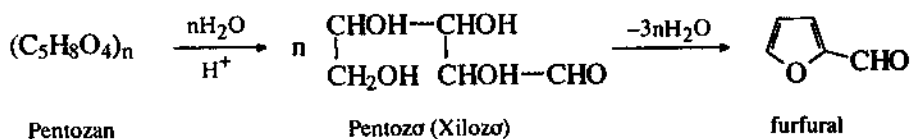


IV - GIỚI THIỆU MỘT VÀI LOẠI HỢP CHẤT RIÊNG BIỆT

4.1. Một số dẫn xuất của furan, pirol và thiophen

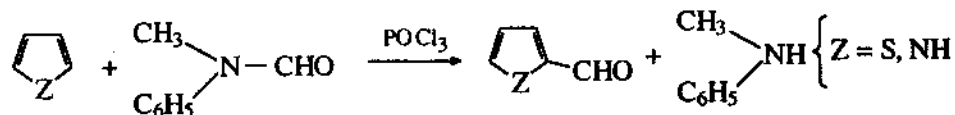
4.1.1. Các andehit

* Furfural, còn được gọi là furfural hay furfuraldehit, chính là furan-2-andehit. Nó được điều chế bằng cách thủy phân trong môi trường axit các phế liệu thực vật chứa đường pentozan như bã mía, lõi ngô, vỏ trấu, thân lau sậy,...

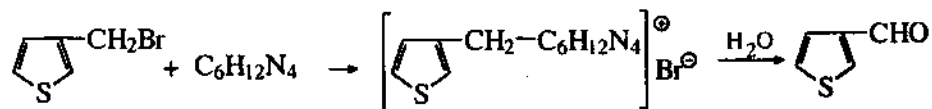


Thông thường thủy phân trong dung dịch HCl hay H₂SO₄ 12%. Trong công nghiệp có thể thủy phân bằng hơi nước ở áp suất cao, và tùy theo thiết bị mà cùng với furfural còn có thể nhận được cả metanol, axit axetic và axeton,...

* Pirol-2-andehit và thiophen-2-andehit (2-thenaldehyt) đều có thể nhận được bằng phản ứng fomyl hóa theo Vinsmeier (tức phản ứng với POCl₃ và dimetylformamit hay N-metylformanilit):



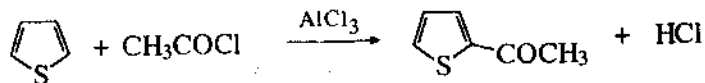
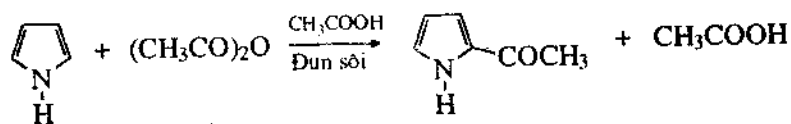
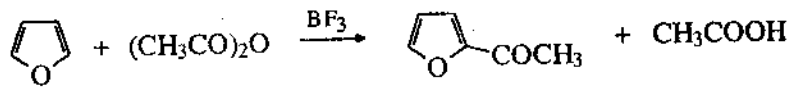
* Riêng 3-thenaldehyt (tức thiophen-3-andehit) được điều chế bằng phản ứng của 3-bromometylthiophen với urotropin (tức hexametylentetramin):



Các andehit này mang đầy đủ tính chất của một andehit thơm, nghĩa là tất cả các phản ứng đặc trưng cho benzandehit. Riêng các pirol andehit không tham gia vào phản ứng ngưng tụ Perkin và phản ứng Cannizaro. Các andehit của các dị vòng này được sử dụng rộng rãi làm chất đầu trong nhiều tổng hợp hữu cơ.

4.1.2. Các dẫn xuất axyl

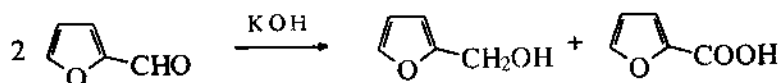
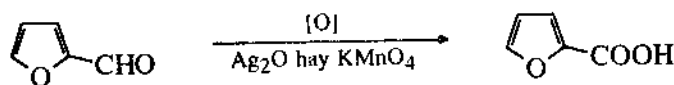
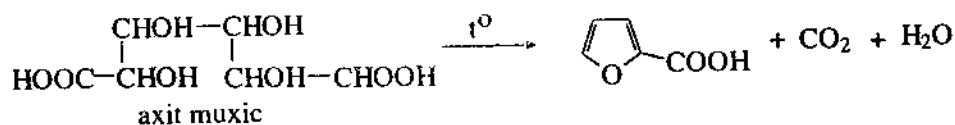
Các dẫn xuất axyl của furan, pirol và thiophen đều nhận được bằng phản ứng axyl hóa thông thường theo Friedel-Crafts với các tác nhân và điều kiện khác nhau. Thí dụ:



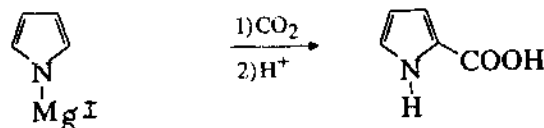
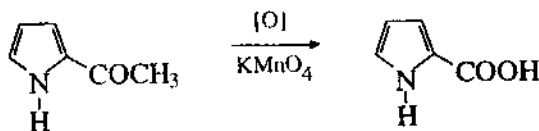
Các dẫn xuất axyl của furan, pirol và thiophen là những hợp chất bền vững, không bị polime hóa và không tự oxi hóa. Chúng có thể dễ dàng được khử hóa đến ankyt tương ứng và bị oxi hóa thành axit cacboxylic. Ngoài ra chúng còn có đầy đủ tính chất của các xeton béo thơm hay xeton thơm.

4.1.3. Các axit cacboxylic

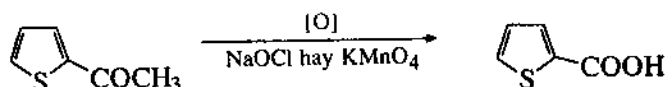
* Axit furoic, tức là axit furan-2-cacboxylic, có thể nhận được bằng cách nhiệt phân axit muxic, hoặc đi từ furfural qua sự oxi hóa hay qua phản ứng cannizaro.

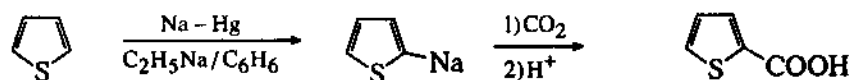


* Các axit pirol cacboxylic có thể nhận được bằng sự oxi hóa các dẫn xuất axyl tương ứng hoặc qua con đường cơ kim.

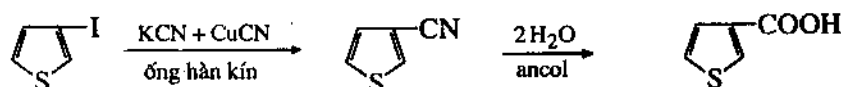


* Axit thiophen-2-cacboxylic được điều chế từ các dẫn xuất axyl tương ứng qua con đường oxi hóa hoặc đi từ các hợp chất cơ - kim của thiophen :





*Riêng axit thiophen-3-cacboxylic có thể nhận được từ 3-iodothiophen qua phản ứng thế nucleophin với xianua rồi thủy phân tiếp theo:

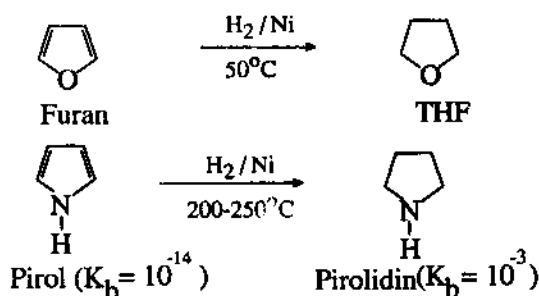


Các axit loại này mang đầy đủ tính chất của một axit thơm. Chúng có thể dễ dàng được este hóa, decacboxyl hóa và tạo muối với các ion kim loại.

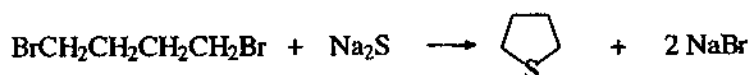
Một điều đáng chú ý là trong các phản ứng thế electrophin nhóm cacboxyl thường được thay thế bởi chính tác nhân electrophin như nhóm nitro hay brom chẳng hạn.

4.2. Một vài dị vòng no 5 cạnh 1 dị tố tương ứng

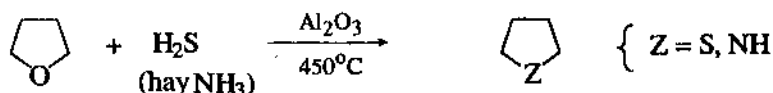
- Khi hidro hóa xúc tác furan và pirol dễ dàng nhận được tetrahydrofuran (THF) và pirolidin tương ứng:



Vì thiophen đầu độc đa số các loại xúc tác nên không thể khử hóa thiophen như trên thành tetrahydrothiophen được. Muốn tổng hợp nó phải đóng vòng từ các hợp chất mạch thẳng, thí dụ :



Ngoài ra cũng có thể thực hiện sự chuyển hóa theo Iurep:



- Các hợp chất dị vòng no này không còn tính thơm và về mặt hóa học chúng tương tự như ete, amin béo bậc hai và dialkylsunfua. Chính vì vậy mà pirolidin có độ bazơ lớn hơn nhiều so với pirol.

- Tetrahydrofuran được sử dụng rộng rãi làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt dung môi phản ứng Grignard và trong phản ứng khử hóa nhóm cacboxyl bằng LiAlH_4 . Tetrahydrofuran còn được dùng trong công nghiệp lọc dầu và làm nguyên liệu sản xuất sợi tổng hợp như nylon-66 chẳng hạn :

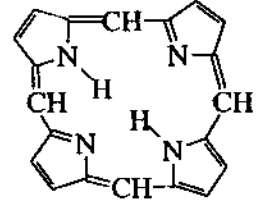
Tetrametylen sunfon (còn gọi là sunfolan) - Sản phẩm oxi hóa Tetrahydrothiophen - cũng được sử dụng làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ.

4.3. Các dị vòng 5 cạnh 1 dị tố trong thiên nhiên

4.3.1. Các hợp chất chứa bộ khung porphin

Như đã biết porphin là hệ phân tử bao gồm 4 vòng pirol được liên kết với nhau bởi các cầu nối metin. Nó có cấu tạo phẳng và có tính thơm

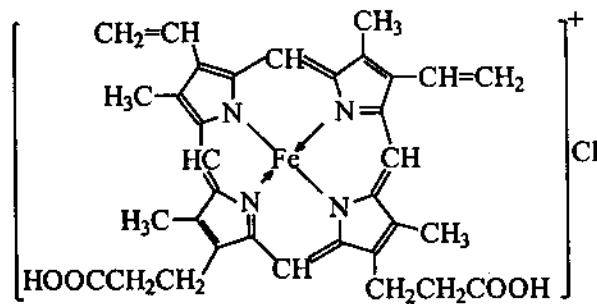
Porphin có chứa các nhóm thế khác nhau thì được gọi là các porphirin. Chính porphirin là bộ khung cơ bản của nhiều phân tử hợp chất thiên nhiên dưới dạng phức với các ion kim loại khác nhau. Nhưng trong các hợp chất này, chính bản thân kim loại quyết định ý nghĩa hoạt tính sinh học của chúng. Dưới đây chúng ta xem xét một số hợp chất đó.



Porphin

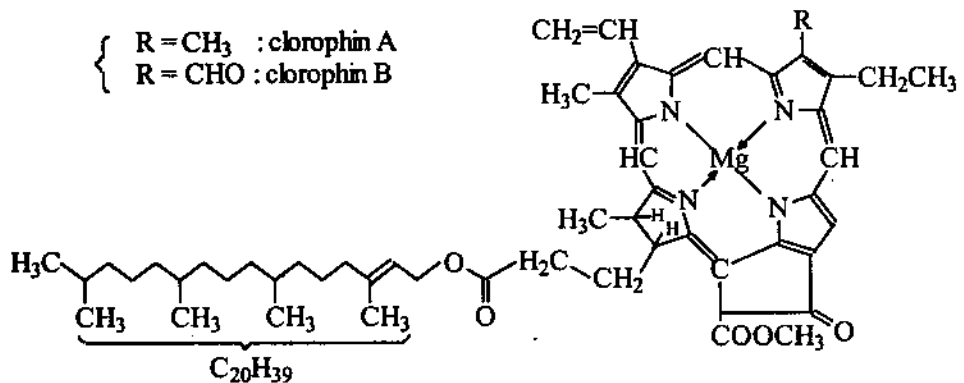
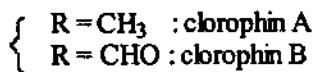
* HEMOGLOBIN

Hemoglobin là một muối phức của porphirin với ion sắt. Nó chính là thành phần cơ bản tạo nên hồng cầu trong máu và làm nhiệm vụ chuyên chở oxi từ phổi đến các tế bào. Cấu tạo của hemin (tức là porphirin tạo ra hemoglobin với ion sắt) được xác định chính xác bằng con đường tổng hợp toàn phần nó vào năm 1929.



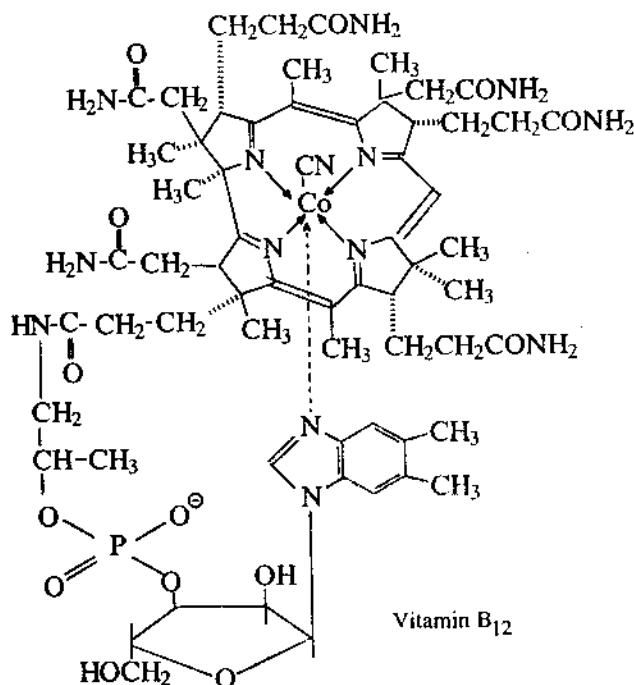
Hemoglobin

* CLOROPHIN



Clorophin chính là hợp chất phức của một loại porphirin với ion magie. Nó là chất tạo ra màu xanh trong lá cây (diệp lục tố), đóng vai trò quan trọng trong quá trình quang hóa, nghĩa là chuyển năng lượng ánh sáng mặt trời thành dạng hóa năng (tổng hợp tinh bột hoặc xenlulozơ từ nước và khí cacbonic dưới tác dụng của ánh sáng mặt trời). Tổng hợp toàn phần clorophin A và B được thực hiện vào năm 1960.

* VITAMIN B₁₂



Phân tử vitamin B₁₂ gồm hai phần cơ bản:

Phần nucleotit và phần mang màu. Chính phần mang màu này được xây dựng từ một vòng porphirin đã được khử hóa một phần và trong đó thiếu một cấu metin. Các nguyên tử nitơ của các vòng pirol trong porphirin liên kết phức với ion coban, đồng thời ion coban lại liên kết với một nhóm xianua. Do đó vitamin B₁₂ còn được gọi là xiancobanamin.

Cấu tạo của phân tử vitamin B₁₂ được xác định vào năm 1955 dựa trên cơ sở nghiên cứu các sản phẩm phân huỷ nó và các dữ kiện nghiên cứu tinh thể học. Sau đó vitamin B₁₂ đã được Woudwood tổng hợp toàn phần, và chính nhờ thành công này cùng với các thành tích vĩ đại khác trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ mà năm 1965 Woudwood đã được nhận giải thưởng Noben về hóa học.

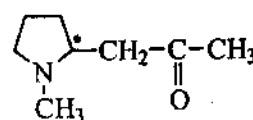
Vitamin B₁₂ đóng vai trò quan trọng trong quá trình trao đổi chất trong cơ thể con người, đặc biệt trong quá trình sinh tổng hợp axit nucleic trong cơ thể.

4.3.2. Các hợp chất chứa vòng pirolidin và bộ khung tropan.

Nhóm các hợp chất này phần lớn là các ancaloit có trong thực vật. Một số chất điển hình được giới thiệu dưới đây:

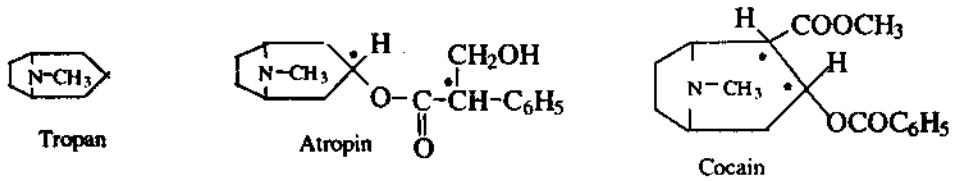
* GIGRIN

Đây là một trong những ancaloit đơn giản nhất. Nó được tách ra từ lá cây "Coca" ở Nam Mỹ. Gigrin là một dẫn xuất của vòng pirolidin. Ở liều cao nó rất độc, nhưng với liều nhỏ thích hợp nó có tác dụng kích thích hoạt động của toàn cơ thể nói chung.



Ngoài ra cũng có thể xếp nicotin vào nhóm này (sẽ giới thiệu ở chương piridin).

Tropan là một hợp chất vòng cầu mà chính nguyên tử nitơ giữ vị trí cầu nối giữa hai vòng: piroliđin và piperidin. Những chất điển hình của nhóm này là atropin và cocain.



* ATROPIN

Nó là dẫn xuất của tropan, có độc tính cao, nhưng vẫn được sử dụng trong y học làm thuốc giảm đau (gây tê cục bộ), và đặc biệt được dùng trong khoa mắt vì nó có tác dụng làm mở rộng con ngươi mắt.

* COCAIN

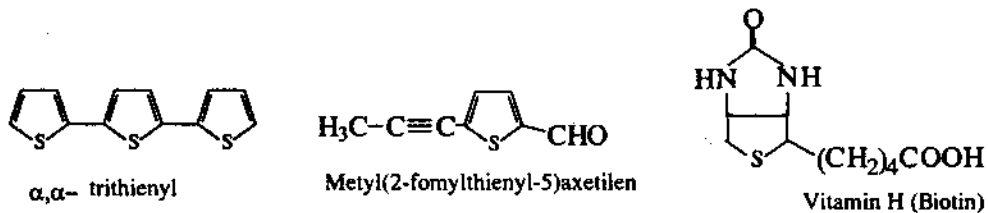
Cocain là một ancaloit chủ yếu có trong cây "côca" và cũng là một dẫn xuất của tropan. Nó được Niemann tách ra lần đầu tiên vào năm 1860 từ lá cây "côca" ở Nam Mỹ. Nó được sử dụng trong y học làm thuốc ngủ, thuốc gây mê và gây tê cục bộ. Nhược điểm của cocain là gây nghiện và do đó nó là một trong những chất ma túy mạnh. Ở liều cao nó độc và gây tác dụng mạnh đến hệ thần kinh trung ương.

4.3.3. Các hợp chất thiên nhiên có chứa vòng furan

Vòng furan cũng thường gặp trong phân tử của một số chất thiên nhiên, chẳng hạn 2-metylfuran có trong dầu thông, 5-metylfurfural và ancol furylic có trong cà phê rang,... Đặc biệt các dẫn xuất của furan trong thiên nhiên thường tồn tại ở dạng lacton. Các hợp chất phức tạp hơn chứa vòng furan cũng được tìm thấy trong một số loại quả, hạt và hoa.

4.3.4. Các hợp chất thiên nhiên có chứa vòng thiophen

Các dẫn xuất của thiophen thường ít gặp trong thiên nhiên. Tuy nhiên người ta cũng tìm thấy trong một số loại hoa các chất α,α -trithienyl và metyl (2-fomylthienyl-5) axetilen.

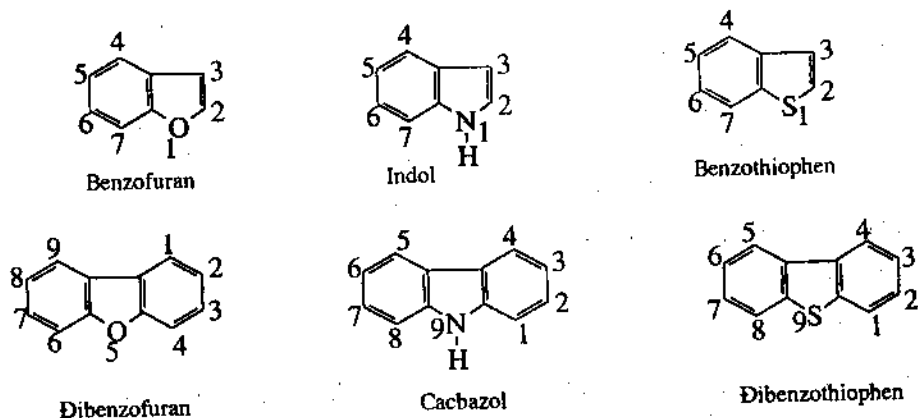


Vitamin H (hay còn gọi là biotin) là một hợp chất thiên nhiên có chứa vòng tetrahydrothiophen. Vitamin H được tạo ra ngay trong cơ thể con người và nó giữ vai trò lớn trong quá trình tổng hợp purin. Vì vậy nó có ý nghĩa lớn trong quá trình hoạt động sống.

Chương ba

HỆ NGỪNG TỤ CỦA CÁC DỊ VÒNG THƠM 5 CẠNH 1 DỊ TỐ

Hệ ngưng tụ của các dị vòng thơm 5 cạnh 1 dị tố bao gồm: Benzofuran, indol, benzothiophen và các dibenzo tương ứng:



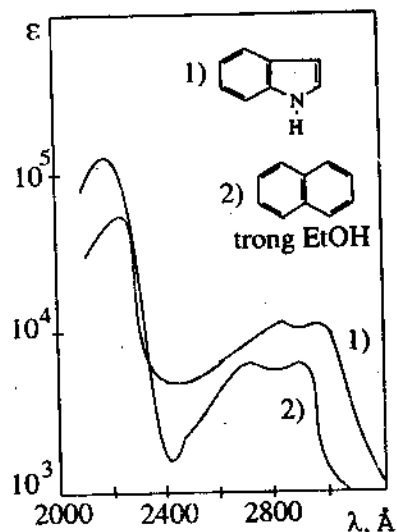
I - VÀI NÉT VỀ CẤU TẠO CỦA BENZOFURAN, INDOL VÀ BENZOTHIOPHEN

Về mặt hình thức nếu ở các vị trí 2 và 3 của vòng furan, pirol và thiophen được ghép liền với một vòng benzen thì ta sẽ có các hệ dị vòng kiểu benzo của các dị vòng thơm 5 cạnh 1 dị tố: Benzofuran, indol và benzothiophen.

Về mặt tính chất hóa học các hợp chất kiểu benzo này cũng có một vài điểm khác với các đơn dị vòng tương ứng. Điều này do cấu trúc của chúng quyết định.

Theo thuyết obitan phân tử (MO) thì cấu tạo của benzofuran, indol và benzothiophen rất giống với các cấu tạo của đơn dị vòng tương ứng và cũng rất giống với naphtalen. Trong các hệ ngưng tụ kiểu benzo này có 10 π , nghĩa là thoả mãn công thức Hucken về tính thơm.

Hình vẽ dưới đây cũng cho thấy dạng phổ tử ngoại của indol và naphtalen rất giống nhau. Điều đó phản ánh sự giống nhau về cấu trúc electron giữa chúng.



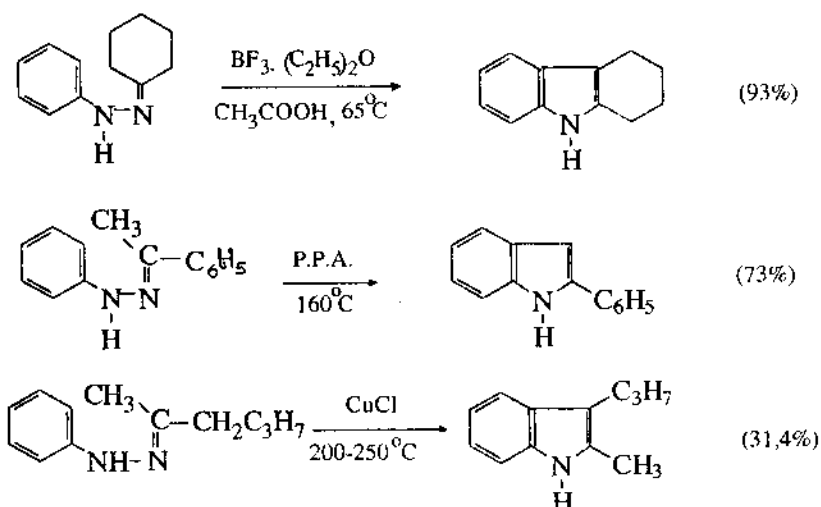
ở trên đã không được xác nhận bằng con đường thực nghiệm. Nhưng dù sao nó cũng cho thấy sự phù hợp với thực tế là các tác nhân electrophin chủ yếu tấn công vào vị trí 3 của indol.

II - CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP BENZOFURAN, INDOL VÀ BENZOTHIOPHEN

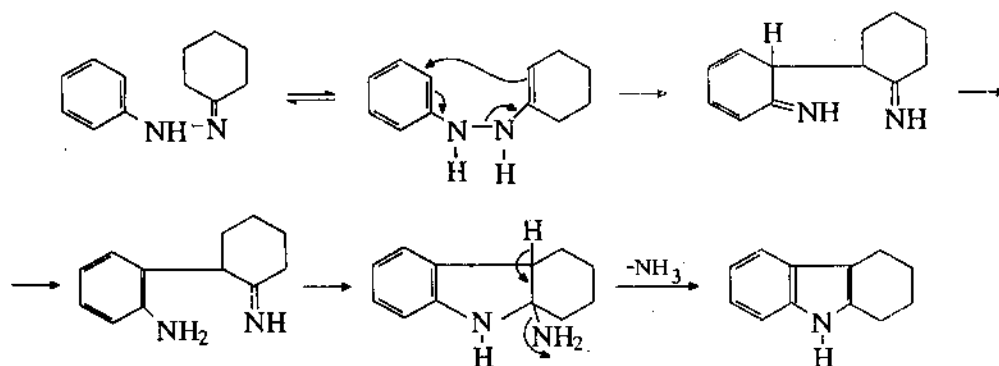
Nhờ ta có thể lấy benzofuran, indol và benzothiophen từ nhựa than đá. Trong số các dị vòng này thì indol được nghiên cứu nhiều hơn cả vì sự phổ biến của nó và dẫn xuất trong thiên nhiên, cũng như sự có mặt của nó trong nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học. Chính vì vậy trong phần này chủ yếu chúng ta khảo sát các phương pháp tổng hợp vòng indol.

2.1. Tổng hợp indol theo Fischer

Một trong những phương pháp tổng hợp indol quan trọng và phổ biến nhất là sự chuyển hóa arylhydrazon của các andehit hay xeton thành dẫn xuất của indol bằng cách đun nóng các arylhydrazon này trong sự có mặt các xúc tác axit như $ZnCl_2$, $BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O$, axit poliphosphoric (PPA),... Phương pháp này mang tên Fischer. Về mặt hình thức tổng hợp indol theo Fischer bao gồm sự chuyển vị phenylhydrazon kèm theo sự đóng vòng và tách loại phân tử amoniác. Thí dụ:

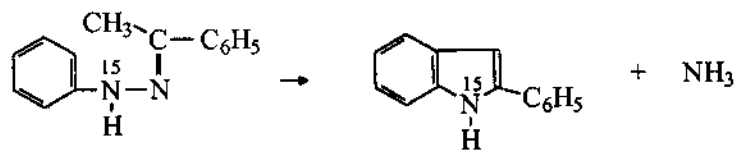


Cơ chế của phản ứng này đã được nghiên cứu nhiều. Nhưng trước đây đa số ý kiến nghiêng về cơ chế theo kiểu chuyển vị o-benzidin:

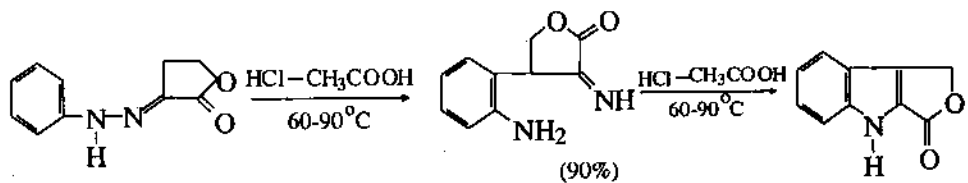


Cơ chế này được xác nhận bởi các lí do sau đây:

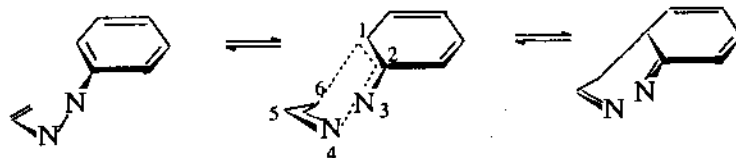
- Phản ứng được xúc tác bởi các tác nhân axit (nghĩa là tương tự xúc tác chuyển vị benzidin).
- Phản ứng diễn ra bình thường khi thêm các amin thơm khác vào hỗn hợp phản ứng.
- Xeton càng dễ dàng enol hóa thì sự chuyển hóa phenylhydrazon của nó thành indol cũng càng dễ dàng.
- Trong quá trình phản ứng nguyên tử nitơ xa vòng thơm hơn trong arylhydrazon bị tách ra ở dạng amoniắc.



- Trong một vài trường hợp người ta tách ra được hợp chất trung gian trong quá trình chuyển hóa theo cơ chế trên.



Ngày nay với phương tiện hiện đại người ta chứng minh rằng sự tạo vòng pirol trong indol theo phương pháp Fischer gắn liền với sự chuyển dịch σ của liên kết σ và sự xuất hiện cấu trúc trung gian bốn trung tâm dạng ghế:



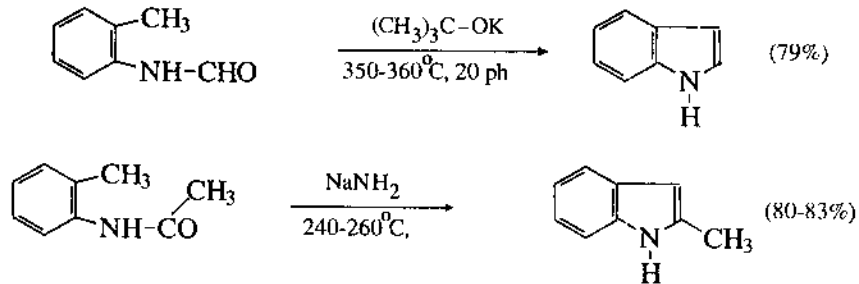
Chuyển dịch σ [3,3] trong trường hợp này bao gồm sự đứt vỡ đồng thời liên kết σ 3,4 và sự tạo thành liên kết σ ở vị trí 1,6 kèm theo cả sự chuyển dịch liên kết π .



Với cách giải thích sự tạo vòng như vậy thì sự phân bố mật độ electron trong hệ thống không có ý nghĩa mà giá trị cơ bản của cơ chế phản ứng bao gồm ở sự bảo vệ tính đối xứng orbital.

2.2. Tổng hợp indol theo Madelung

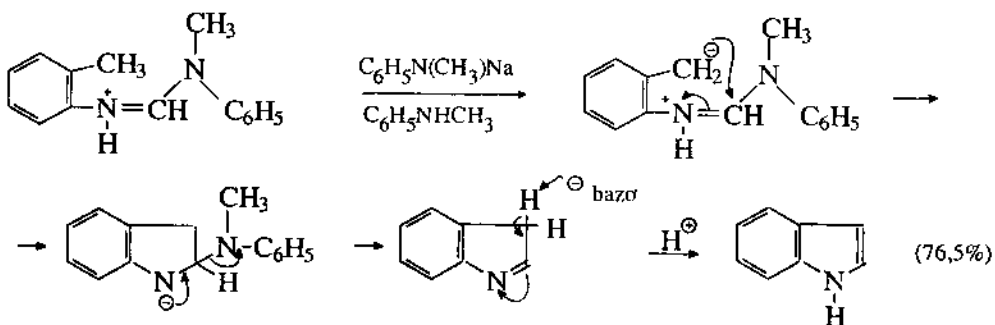
Phương pháp này bao gồm sự đóng vòng loại nước các N-axyl-o-toluidin bằng tác dụng của các bazơ mạnh ở nhiệt độ cao. Phương pháp này quý giá ở chỗ dễ dàng có được các chất đầu.



Cơ chế của phản ứng này vẫn còn nhiều vấn đề cần nghiên cứu. Mặc dù có thể hiểu vai trò của bazơ ở đây là để tách proton ra khỏi nhóm methyl và chuyển nó thành cacbanion để đi vào ngưng tụ với nhóm carbonyl theo kiểu Claisen. Nhưng thực tế các giai đoạn trước và sau khi tách proton diễn ra phức tạp hơn nhiều. Điều này được xác nhận bởi các sự thật sau đây:

- Một nửa số N-axyl-o-toluidin thường được tách ra ở dạng o-toluidin (nghĩa là xảy ra deaxyl hóa hay thủy phân nhóm anilit).
- Trong quá trình phản ứng có tách ra oxit cacbon (CO). Nhưng nếu thêm vào hỗn hợp phản ứng muối kali fomiat (HCOOK) thì sự tách oxit cacbon giảm đi đáng kể.
- Nếu như N-axyl-o-toluidin khởi đầu có nhóm thế ở nguyên tử N (thí dụ nhóm ankyt chẳng hạn) thì hiệu suất của indol tạo thành rất thấp.

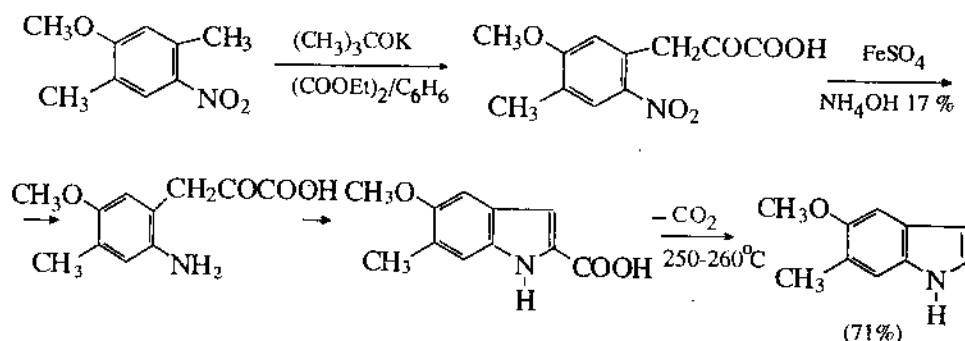
Gần đây có thông báo về sự cải tiến phương pháp tổng hợp indol theo Madelung bằng cách đóng vòng các fomamidin trong N-metylanilin đun sôi với sự có mặt của natrimetylanilin. Phản ứng có thể được giới thiệu bằng sơ đồ sau đây:



2.3. Tổng hợp indol theo Reiser

Bản chất của phương pháp là sự khử hóa đóng vòng axit o-nitro phenylpyruvic và các dẫn xuất của nó bằng các tác nhân như kẽm trong axit axetic chẳng hạn, hoặc sắt sunfat trong dung dịch amoniắc hay natrihidrosunfit. Ở đây quá trình khử hóa kèm theo sự loại nước đóng vòng axit

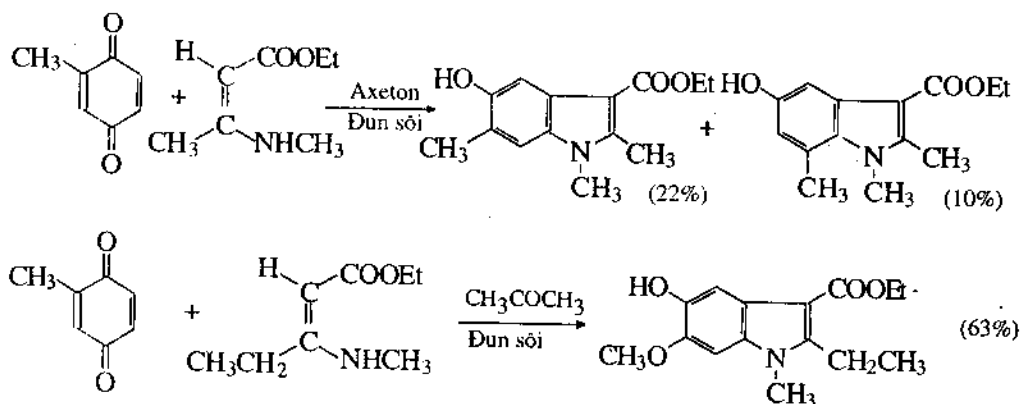
o-aminophenylpiruvic trung gian thành các axit indol-2-cacboxylic, mà sau đó dễ dàng decarboxyl hóa để cho indol :



Phương pháp này đặc biệt thuận tiện đối với sự điều chế các indol có nhóm thế ở vòng benzen, bởi vì các axit phenylpiruvic tương ứng dễ dàng nhận được khi ngưng tụ các o-nitrotoluen với dietyloxalat trong sự có mặt của xúc tác bazơ.

2.4. Tổng hợp indol theo Nenihixescu

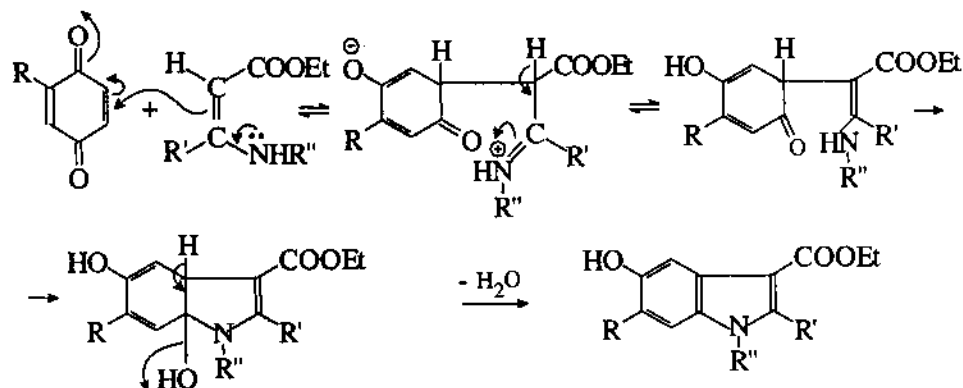
Phương pháp này dựa trên sự ngưng tụ enamin của 1,4-benzoquinon với các este của axit β -aminocrotonic. Phản ứng được thực hiện bằng cách đun sôi hỗn hợp các chất đầu trong các dung môi như axeton chẳng hạn. Các este tạo thành có thể dễ dàng được thủy phân và decarboxyl hóa khi đun sôi trong axit clohidric 20%.



Trong trường hợp các 1,4-benzoquinon có chứa nhóm thế ở vị trí 2 (như ở các thí dụ trên) thì về mặt lý thuyết phản ứng có thể cho 3 đồng phân (tương ứng với nhóm thế ở vị trí 4,6 và 7 của vòng indol tạo thành). Nhưng thực tế phản ứng diễn ra một cách đặc biệt, tạo thành chủ yếu đồng phân với nhóm thế ở vị trí 6, và có thể với một lượng nhỏ đồng phân có nhóm thế ở vị trí 7. Tỷ lệ giữa hai đồng phân này phụ thuộc thể tích nhóm thế trong vòng benzoquinon. Riêng đồng phân với nhóm thế ở vị trí 4 thực tế không được tạo thành.

Sự quan sát này cũng như các dữ kiện thực nghiệm khác xác nhận một cơ chế cho rằng trong giai đoạn đầu của phản ứng xảy ra sự cộng hợp của nguyên tử C_{β} có tính nucleophin cao trong hợp phân enamin vào benzoquinon theo kiểu cộng hợp Michael. Ở đây do ảnh hưởng đẩy electron của

nhóm thế trong benzoquinon (nhóm CH₃ hay CH₃O- ở trên chẳng hạn) nên sự cộng hợp trực tiếp của hợp phần enamin một cách thích hợp hơn sẽ xảy ra ở phía đối diện với nhóm thế trong phân tử benzoquinon. Vì vậy có thể biểu diễn như sau:



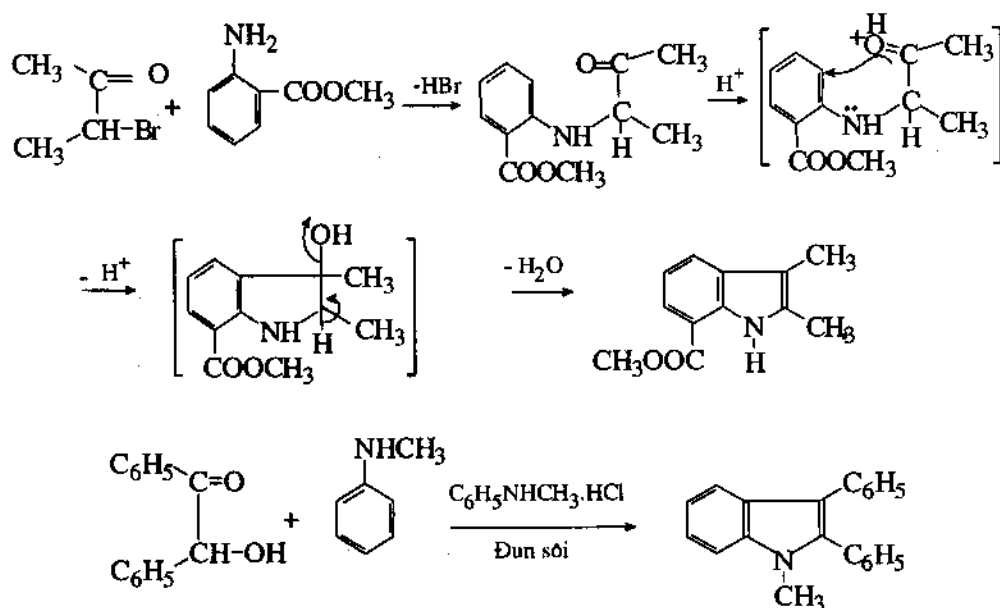
Cơ chế tương tự đối với sự tạo thành đồng phân với nhóm thế ở vị trí 7 của vòng indol.

Một cách tin tưởng tỉ lệ giữa các đồng phân với nhóm thế R ở vị trí 6 và 7 được quyết định bởi yếu tố không gian trong giai đoạn cuối cùng của sự tạo thành vòng indol.

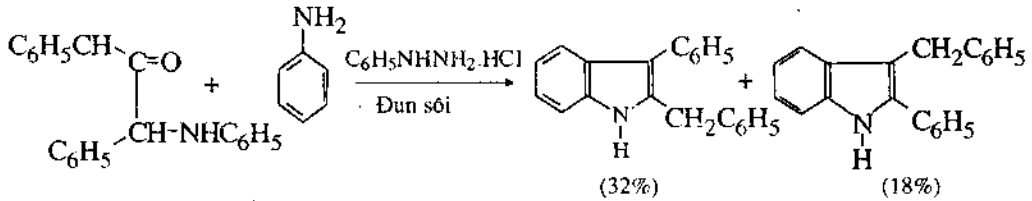
Phương pháp này có ưu điểm ở chỗ cho ta các vòng indol có nhóm hidroxi ở vị trí 5 (để nghiên cứu các hợp chất indol có hoạt tính sinh học) nhưng có nhược điểm là cho sản phẩm với hiệu suất thấp.

2.5. Tổng hợp indol theo Bisler

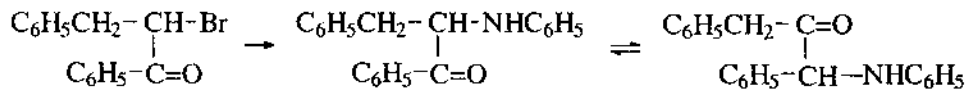
Phương pháp tổng hợp indol theo Bisler dựa trên sự tương tác của các arylamin với các α -halogen- hay α -hidroxicacbonyl trong điều kiện của xúc tác axit.



Trong trường hợp của các xeton không đối xứng phản ứng có thể tạo ra hỗn hợp hai đồng phân:



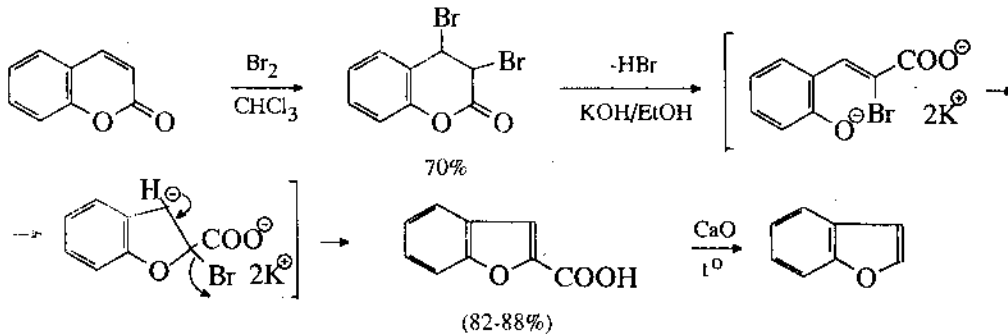
Sản phẩm trung gian đầu tiên của phản ứng này mà có thể tách ra được ở nhiệt độ thấp là α -xetoamin. Nhưng do sự chuyển hóa tương hỗ nhanh chóng của các xetoamin dưới tác dụng của axit hay nhiệt nên thực tế đã tạo thành hỗn hợp các xetoamin. Người ta cũng thấy tốc độ của những chuyển vị như thế phụ thuộc rất đáng kể vào cấu tạo của các chất tham gia phản ứng. Chính vì vậy mà cấu tạo thực của các anilinxeton không thể xác định chính xác được:



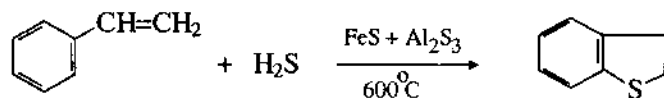
Sự chuyển hóa tương hỗ nhanh chóng này là nguyên nhân dẫn tới sự tạo thành hỗn hợp hai đồng phân.

2.6. Tổng hợp benzofuran và benzothiophen

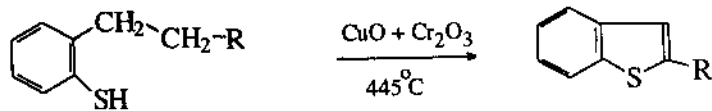
* Phương pháp tổng hợp benzofuran kinh điển nhưng rất thuận tiện và được ứng dụng rộng rãi là đi từ cumarin. Theo phương pháp này người ta brom hóa cumarin rồi chế biến tiếp theo sản phẩm đibrom cumarin bằng kiềm và cuối cùng decacboxyl hóa axit cumaric tạo thành:



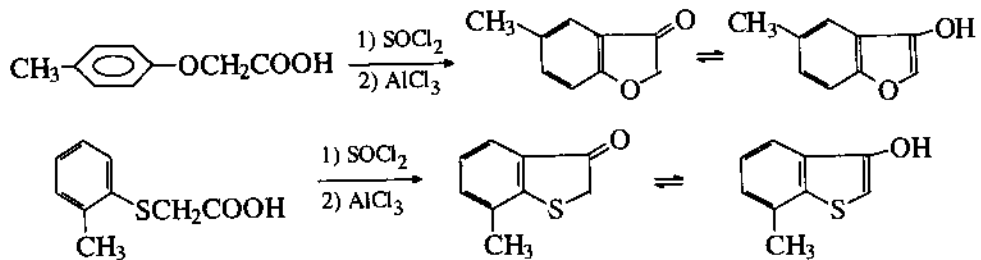
* Phương pháp tổng hợp benzothiophen trong công nghiệp rất đơn giản, dựa trên sự phóng hỗn hợp của Stiren và hidrosulfua qua xúc tác ($\text{FeS} + \text{Al}_2\text{S}_3$) ở 600°C .



Tuy nhiên phương pháp đóng vòng dehidro hóa các o-alkylthiophenol ở 445°C trên xúc tác oxit đồng và oxit crom là con đường chung nhất của sự tổng hợp các benzothiophen:

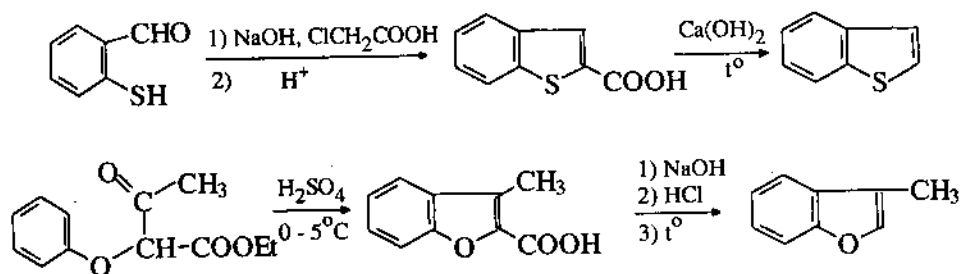


* Ngoài ra cũng còn nhiều phương pháp khác được sử dụng để tổng hợp benzofuran và benzothiophen. Thí dụ: đóng vòng các hợp chất α -phenoxy- hay α -thiophenoxicacbonyl trong các điều kiện nhẹ nhàng của phản ứng Friedel-Crafts:

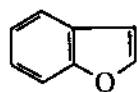


Tổng hợp benzothiophen bao gồm sự tạo thành liên kết 2-3 được coi như các thí dụ của phản ứng ngưng tụ Claisen hay andol nội phân tử của các xeton hay andehit thế.

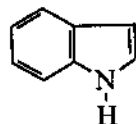
Phương pháp này tìm thấy sự ứng dụng rộng rãi đối với sự tổng hợp benzofuran và benzothiophen. Nhưng nhược điểm duy nhất của nó là phải đi từ các chất đầu rất khó kiếm.



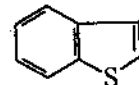
III - TÍNH CHẤT



$$t_s^\circ = 174^\circ\text{C}$$



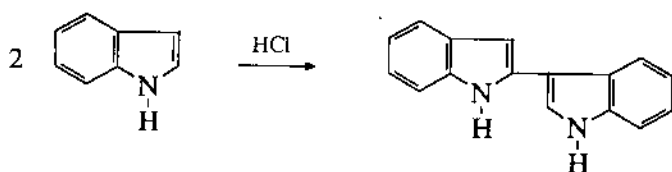
$$t_{nc}^\circ = 53^\circ\text{C}$$



$$t_s^\circ = 221^\circ\text{C}; t_{nc}^\circ = 32^\circ\text{C}$$

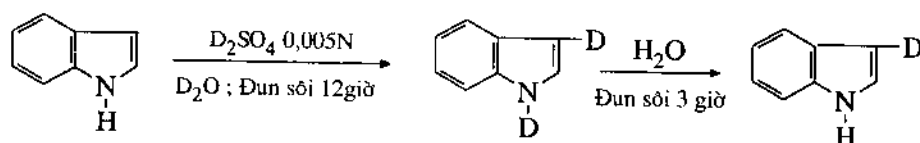
Như đã nói ở trên, các dị vòng ngưng tụ benzofuran, indol và benzothiophen có khả năng phản ứng thấp hơn các đơn dị vòng tương ứng. Mặt khác trong cùng một điều kiện, bản thân các dị vòng ngưng tụ kiểu benzo này cũng biểu lộ tính chất hóa học rất khác nhau. Chẳng hạn, benzofuran tuy về mức độ phản ứng có kém hơn furan, nhưng vẫn thể hiện những tính chất đặc trưng đối với một vinylete, trong khi đó indol không có tính chất này và còn rất dễ tham gia vào phản ứng thế electrophin; còn benzothiophen, trong sự khác với thiophen, đã không được fomy hóa theo Winsmeier và cũng không tiếp nhận phản ứng Mannich.

Ngoài ra các dị vòng này cũng kém bền vững trong môi trường axit mạnh. Thí dụ, dưới tác dụng của hidro clorua trong dung môi không proton hóa indol dễ dàng được chuyển thành dạng dime:

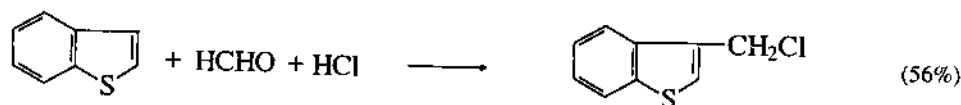
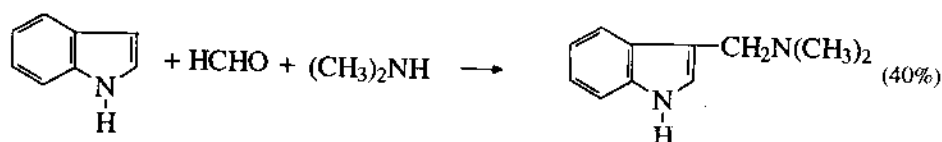
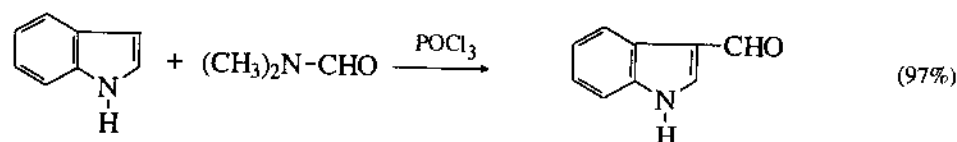
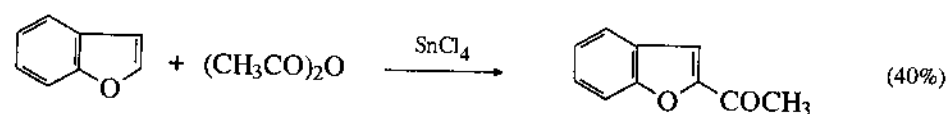


3.1. Phản ứng thế electrophin (S_E)

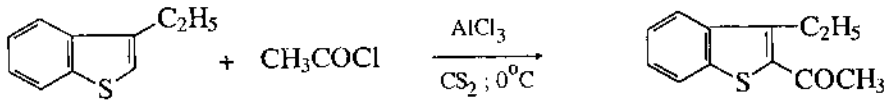
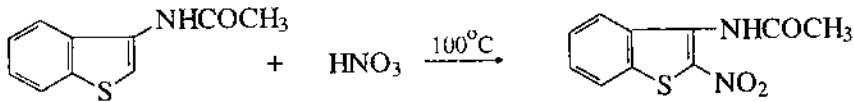
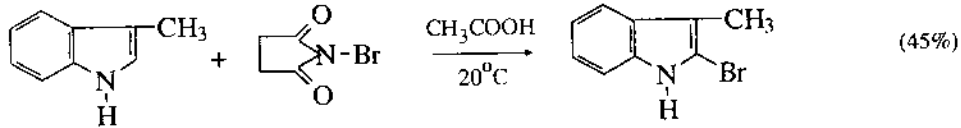
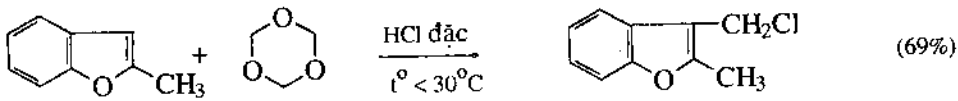
Bằng phương pháp phổ tử ngoại và phổ cộng hưởng từ nhân, cũng như bằng sự trao đổi deuteri người ta đã xác nhận rằng sự liên kết của axit được quyết định bởi sự proton hóa chủ yếu ở vị trí 3 của vòng indol:



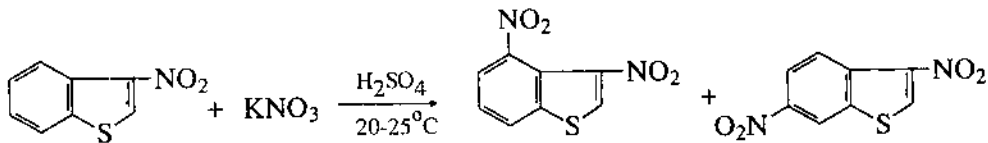
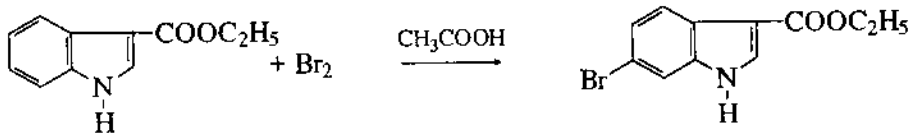
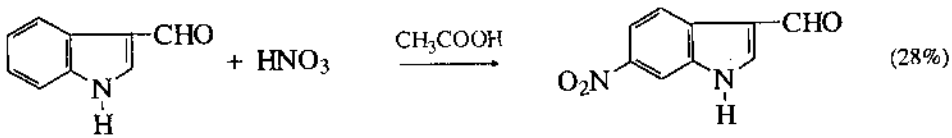
Từ đó cần thấy rằng sự thế electrophin ở indol xảy ra trên vị trí 3 như điều này đã được tiên đoán một cách lí thuyết. Benzothiophen trong các điều kiện này cũng biểu lộ tính chất tương tự indol, nghĩa là cũng cho các dẫn xuất thế ở vị trí 3 là chủ yếu; đồng thời có tạo thành một lượng nhỏ đồng phân thế ở vị trí 2. Riêng đối với benzofuran sự thế electrophin xảy ra một cách đặc biệt ở vị trí 2. Có lẽ yếu tố chủ yếu quyết định sự định hướng khác nhau trong các phản ứng thế electrophin của các dị vòng này chính là mức độ âm điện khác nhau giữa O, S và N. Một số thí dụ về phản ứng thế electrophin được dẫn ra dưới đây:



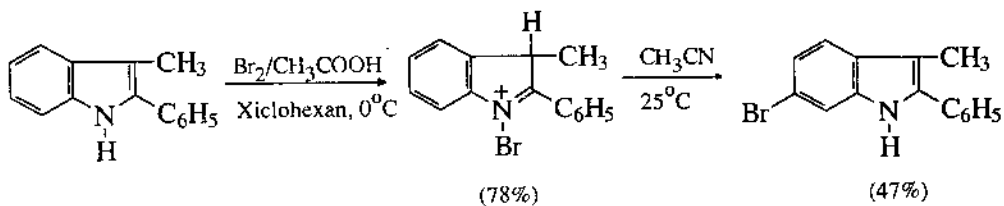
Nếu như vị trí có khả năng phản ứng cao nhất trong các quá trình thế electrophin của các dị vòng này đã bị chiếm bởi một nhóm đẩy electron thì phản ứng vẫn có thể xảy ra ở vị trí khác :



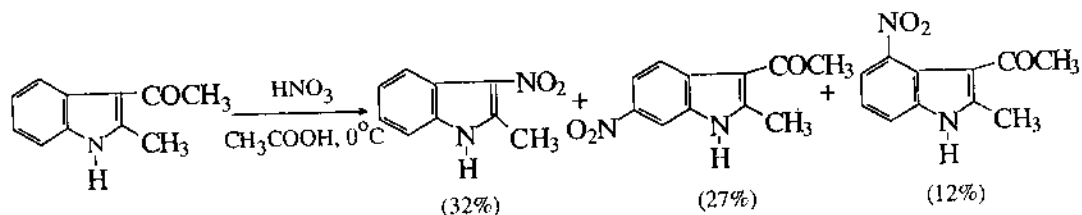
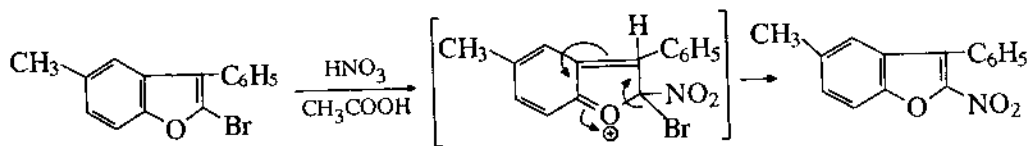
Sự có mặt nhóm thế hút electron trong phân dị vòng sẽ làm mất hoạt tính ở nhân dị vòng và khi đó sự thế electrophin sẽ xảy ra ở bên vòng benzen của phân tử:



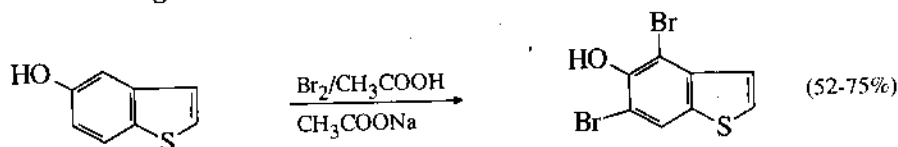
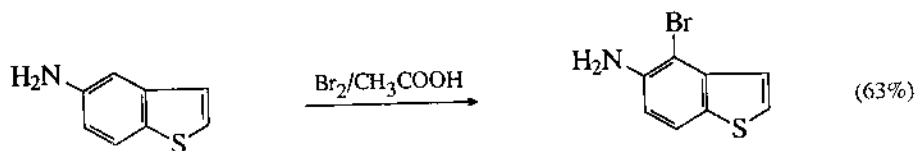
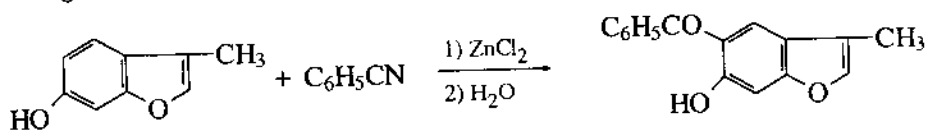
Nếu như bên vòng dị vòng có 2 vị trí bị chiếm bởi các nhóm thế thì sự thế electrophin tiếp tục cũng chỉ xảy ra ở bên vòng benzen mà thôi:



Cũng như ở furan, pirol và thiophen, trong một vài trường hợp của sự thế electrophin (đặc biệt nitro hóa) đã xảy ra sự thay thế nhóm thế có sẵn trong các dị vòng này bằng tác nhân electrophin. Thí dụ :



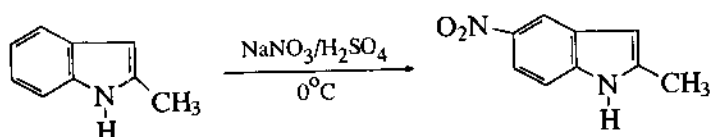
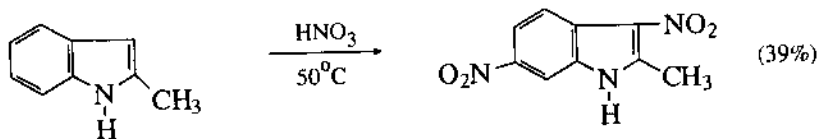
Khi có mặt nhóm amino hay hidroxi bên vòng benzen của phân tử thì sự thế electrophin cũng chỉ xảy ra ở bên vòng benzen, ngay cả trong trường hợp bên vòng dị vòng còn có các trung tâm phản ứng cao khác được tự do:



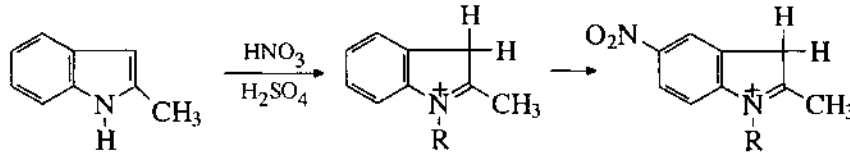
Sau đây ta nghiên cứu chi tiết hơn hai phản ứng thế electrophin: Nitro hóa và halogen hóa indol, benzofuran và benzothiophen.

* Nitro hóa

Nitro hóa benzofuran bằng axit nitric đặc trong axit axetic dẫn tới sự tạo thành 2-nitro, trong khi đó từ benzothiophen ta lại nhận được đồng phân 3-nitro-. Đối với indol, chiều hướng của quá trình nitro hóa phụ thuộc nhiều vào môi trường phản ứng. Chẳng hạn, khi nitro hóa trong axit nitric đậm đặc hay trong axit axetic kết tinh thì sự thế xảy ra ở vị trí 3 và 6, nhưng khi nitro hóa trong axit sunfuric thì hầu như chỉ tạo thành dẫn xuất 5-nitroindol:



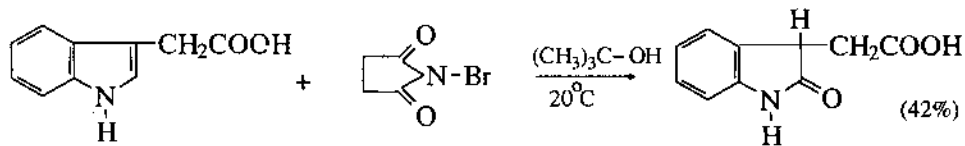
Người ta giả thiết rằng ở giai đoạn đầu xảy ra sự cộng hợp của axit (tức proton hóa) vào vị trí 3 và trong hợp chất tạo thành trung gian này sự thế electrophin có thể xảy ra ở vị trí 5 mặc dù rất khó khăn. Nhưng điều không thể hiểu được là tại sao ở giai đoạn cuối sự tấn công của ion nitro lại xảy ra ở vị trí para- đối với nguyên tử nitơ bậc bốn mang điện tích dương?



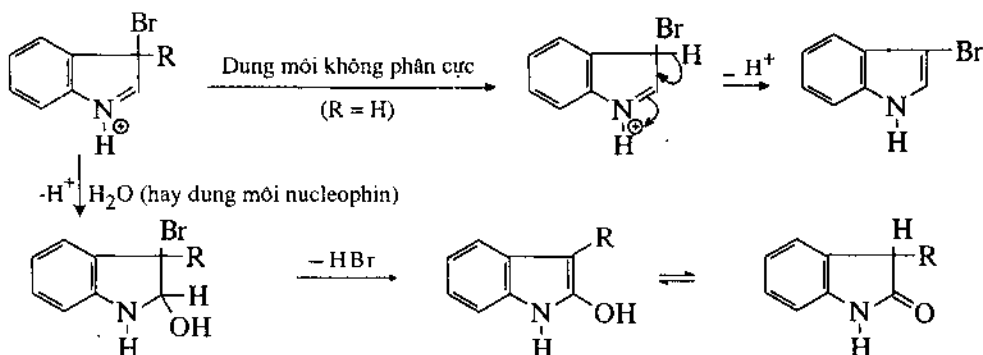
* Halogen hóa

Halogen hóa trực tiếp benzofuran bằng clo hay brom thường dẫn tới sự cộng hợp chúng vào liên kết C₂-C₃ và sau đó dưới tác dụng của bazơ hay nhiệt, sản phẩm được tạo thành trung gian này có thể tách loại hidrohalegenua để chuyển thành hỗn hợp 2- và 3-halogen benzofuran. Nhưng khi brom hóa hay iốt hóa benzothiophen thì chỉ có dẫn xuất 3-halogen được tạo thành.

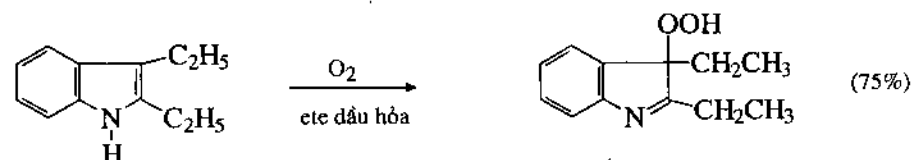
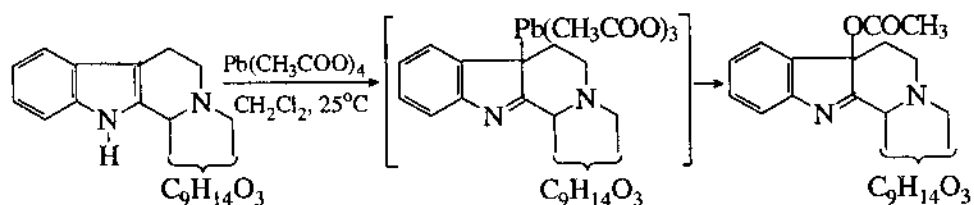
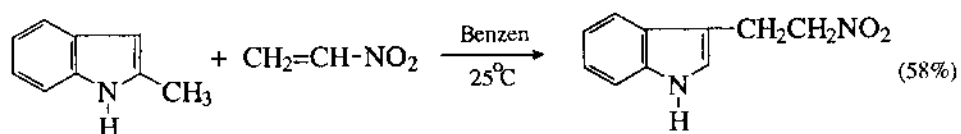
Đối với indol quá trình brom hóa phụ thuộc nhiều vào bản chất dung môi. Chẳng hạn, khi sử dụng axit axetic kết tinh hay đioxan làm dung môi có thể xảy ra sự thế thông thường; nhưng trong các phản ứng halogen hóa indol với dung môi có tính nucleophin cao như nước hay tert-butylancol thì lại diễn ra cả quá trình oxi hóa và kết quả oxindol được tạo thành. Thí dụ:



Người ta giả thiết rằng trong tất cả các trường hợp sản phẩm trung gian đều là dẫn xuất 3-bromindolenin. Nhưng khi có mặt nước hay các tác nhân nucleophin thì chính 3-brom indolenin có thể chuyển thành dẫn xuất oxindol:

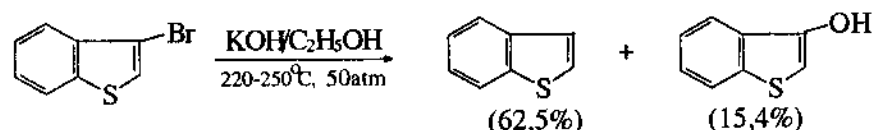
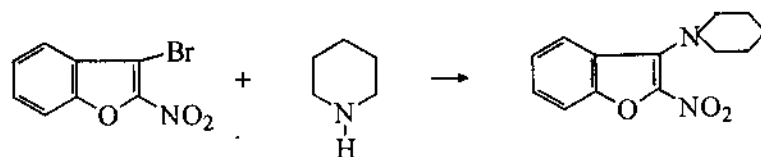
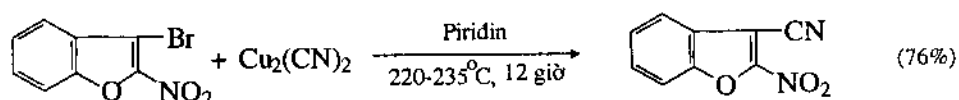


Ngoài các phản ứng thế electrophin đã được nêu ở trên, indol có khả năng phản ứng cao, còn có thể tác dụng với các tác nhân electrophin yếu như nitroetilen, chì tetraaxetat,... và cũng như dễ dàng bị oxi hóa:

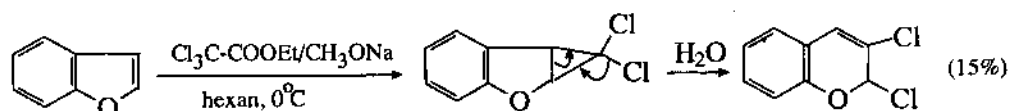


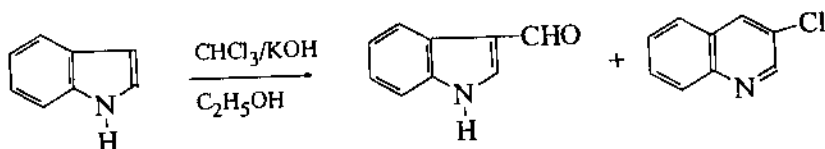
3.2. Phản ứng thế nucleophin (S_N) và thế gốc (S_R)

Cũng như ở các đơn vị vòng tương ứng, các phản ứng thế nucleophin và thế gốc ở benzofuran, indol và benzothiophen rất ít được nghiên cứu. Người ta biết rằng nếu ở trong nhân của các dị vòng benzo này không có nhóm hút electron làm hoạt hóa thì sự thế nucleophin trực tiếp các nguyên tử halogen diễn ra rất khó khăn. Đôi khi ngoài phản ứng thế nucleophin còn kèm theo cả những chuyển hóa phức tạp.



Benzofuran có thể phản ứng với diclôcacben trong hexan, nhưng benzothiophen lại không tham gia phản ứng này. Cũng trong điều kiện của phản ứng Reimer-Timan (tức phản ứng với diclôcacben hình thành từ clorofom trong kiềm mạnh) indol có thể cho các sản phẩm indol-3-andehit hoặc 3-cloquinolin (tương tự như phản ứng của pirol với clorofom trong kiềm).

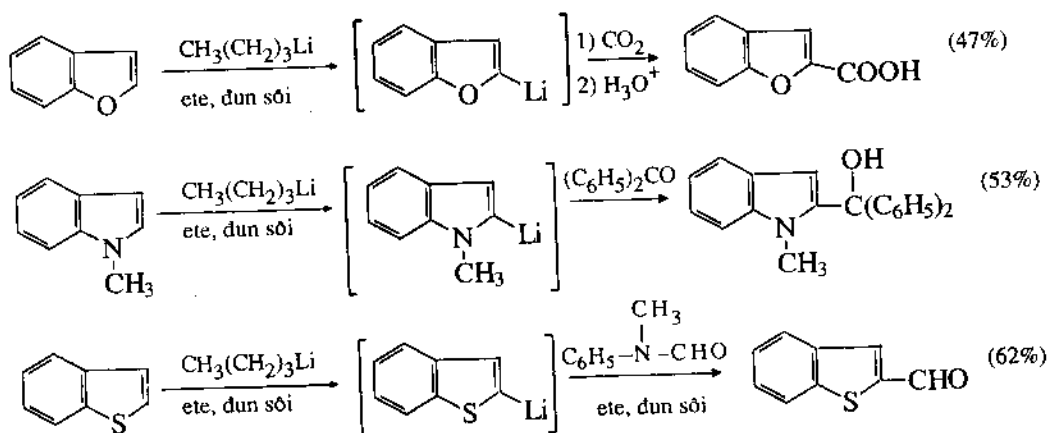




Mặc dù phản ứng của benzofuran, indol và benzothiophen với este của axit diazoaxetic ($\text{N}_2\text{CHCOOEt}$) đã được thực hiện, nhưng cơ chế của nó chưa rõ ràng nên đòi hỏi phải có sự nghiên cứu tiếp tục và chi tiết hơn.

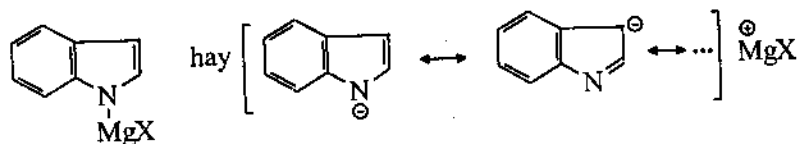
3.3. Phản ứng kim loại hóa

Phản ứng kim loại hóa benzofuran, N-alkylindol và benzothiophen diễn ra rất dễ dàng. Chẳng hạn, khi tác dụng với n-butyllithi, chúng tạo ra các dẫn xuất 2-lithi tương ứng, mà từ đó có thể chuyển hóa tiếp tục thành nhiều loại dẫn xuất khác nhau:



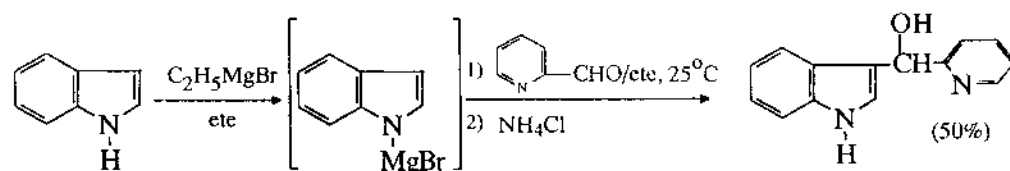
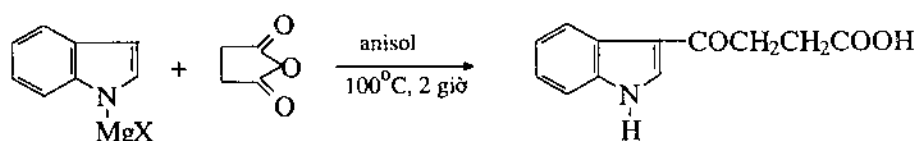
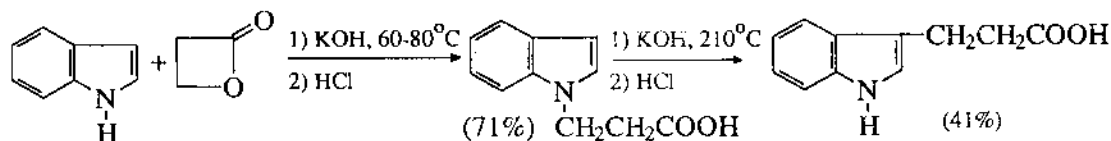
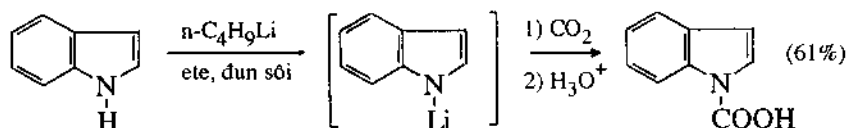
Bằng phản ứng này có thể dễ dàng đưa các nhóm thế khác nhau vào vị trí 2 của vòng indol hay benzothiophen, mà ở đó nếu dùng phản ứng thế electrophin thì thông thường chỉ có thể nhận được sản phẩm với nhóm thế ở vị trí 3.

Độ linh động khá cao (tính axit) của hidro trong nhóm NH trong vòng indol cho phép dễ dàng thay thế nó bằng kim loại kiềm (khi tác dụng ở nhiệt độ cao với Na hay K hoặc khi phản ứng với NaOH hay KOH) cũng như khi phản ứng với $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ hay tạo thành thuốc thử Grignard. Chiều hướng của các phản ứng này phụ thuộc nhiều vào bản chất kim loại, cũng như điều kiện phản ứng và đặc tính của các tác nhân. Nhưng thực ra cho đến nay ý nghĩa và ảnh hưởng của các yếu tố này vẫn chưa được giải thích rõ ràng. Tuy nhiên với sự giúp đỡ của phương pháp phổ cộng hưởng từ nhân người ta đã xác định hợp chất cơ-magiê của indol tồn tại dưới dạng cấu trúc ion;

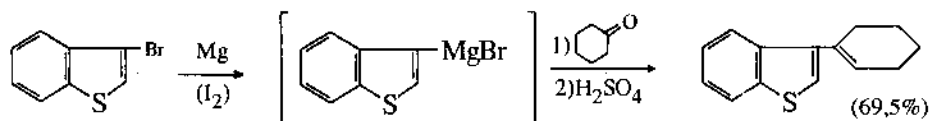
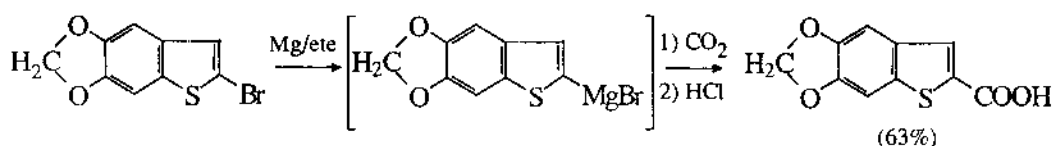


Chính vì vậy mà khác với pirol, phản ứng của hợp chất cơ-magiê của indol thường dẫn tới sự tạo thành các dẫn xuất ở vị trí 1 và 3. Từ các dữ kiện thực nghiệm có thể kết luận rằng các muối natri,

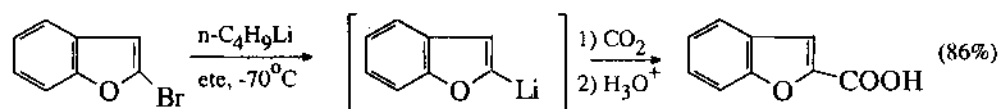
kali hay lithi của indol khi ankyli hóa sẽ cho sản phẩm N-ankylindol, trong khi đó muối magie lại tạo ra dẫn xuất 3-ankylindol. Tuy nhiên trong thực tế vẫn tồn tại một loạt những trường hợp ngoại lệ :

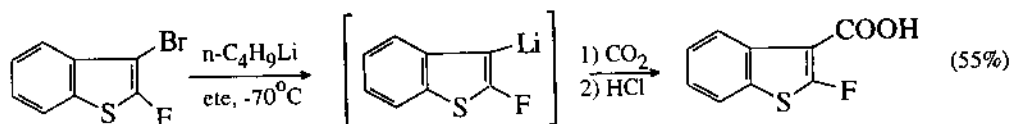


Trong khi các dẫn xuất halogen của benzothiophen dễ dàng tạo ra thuốc thử Grignard thì các dẫn xuất 2- và 3-brombenzofuran lại không tham gia vào loại phản ứng này. Riêng các dẫn xuất 2- và 3-halogenindol vì rất không bền nên cũng không được sử dụng làm tác nhân tạo ra thuốc thử Grignard.

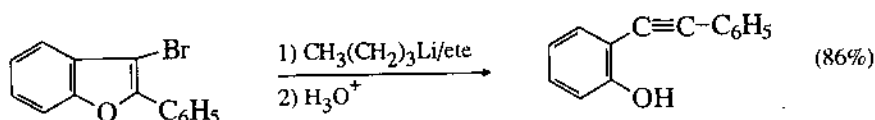
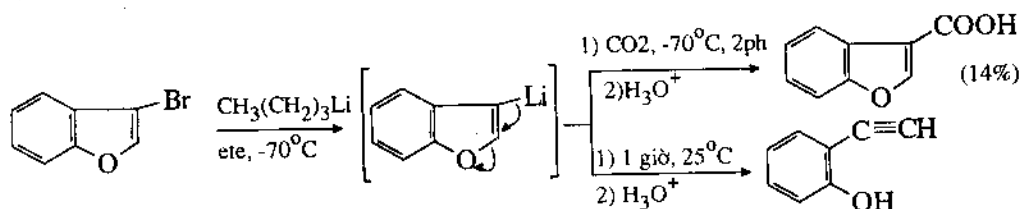


Nói chung các dẫn xuất halogen của các hệ dị vòng ngưng tụ này phản ứng dễ dàng với các hợp chất cơ-kim, và sự chuyển hóa tiếp theo các hợp chất trung gian diễn ra rất tốt, đồng thời có thể cho nhiều loại hợp chất hữu cơ khác nhau với hiệu suất cao.





3-Benzofuryllithi (nhận được từ phản ứng của 3-brombenzofuran với n-butyllithi) trong điều kiện nhiệt độ thấp và thời gian rất ngắn có thể chuyển thành các dẫn xuất thế ở vị trí 3 của benzofuran. Nếu không thực hiện nghiêm ngặt điều kiện như vậy thì sẽ xảy ra sự mở vòng dị vòng và tạo thành các phenol axetilen :

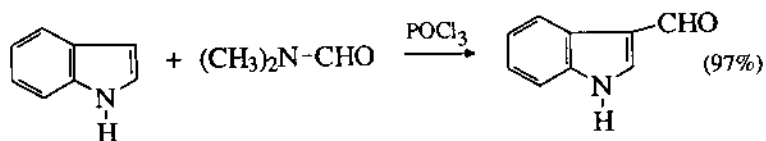


IV - GIỚI THIỆU MỘT SỐ HỢP CHẤT RIÊNG BIỆT CỦA INDOL

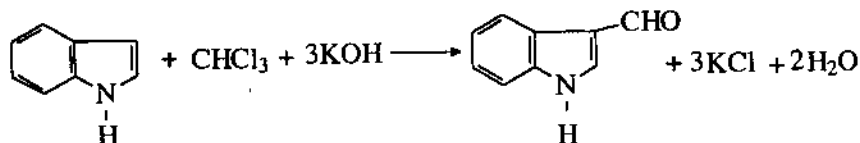
4.1. Một số dẫn xuất của indol

* Indol-3-andehit

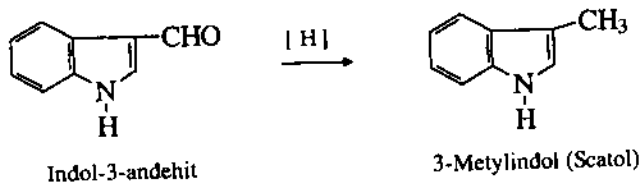
Indol-3-andehit được tổng hợp chủ yếu bằng phản ứng Winsmeier, nghĩa là tác dụng trực tiếp của indol với dimetylfomamit và photpho oxiclora.



Ngoài ra cũng có thể đi từ indol qua phản ứng Reimer-Timan, nghĩa là phản ứng của indol với clorofom trong môi trường kiềm mạnh (tạo ra điclocacben). Nhưng phương pháp này cho hiệu suất thấp hơn (31%).



Nhóm fomyl trong indol-3-andehit mang khá đầy đủ tính chất của một andehit thơm, có thể được khử hóa thành nhóm metyl hoặc oxi hóa thành nhóm axit cacboxylic.

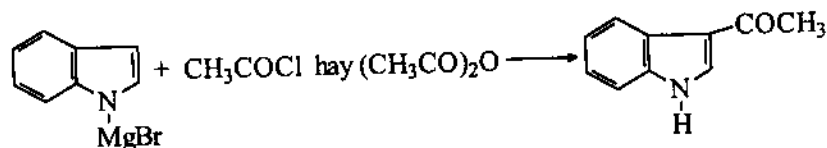


Nhưng indol-3-andehit không tham gia phản ứng ngưng tụ Perkin và phản ứng Cannizaro.

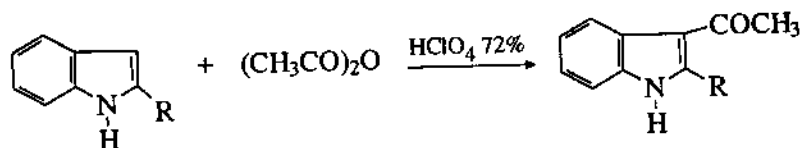
*** Các axylindol**

Các axylindol được tổng hợp bằng nhiều con đường khác nhau:

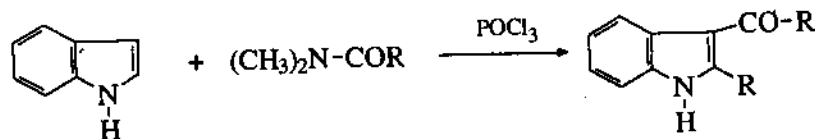
+) Qua hợp chất cơ-magie của indol:



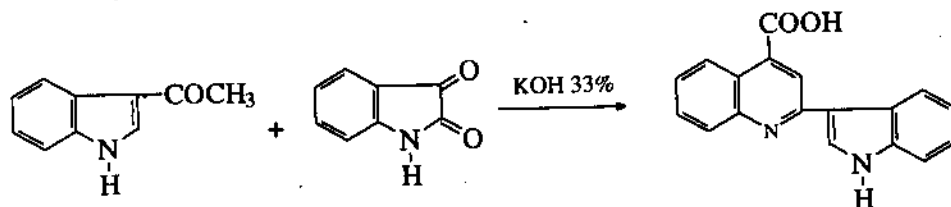
+) Axyl hóa bằng anhidrit axit với sự có mặt của axit pecloric:



+) Bằng phản ứng Winsmeier:

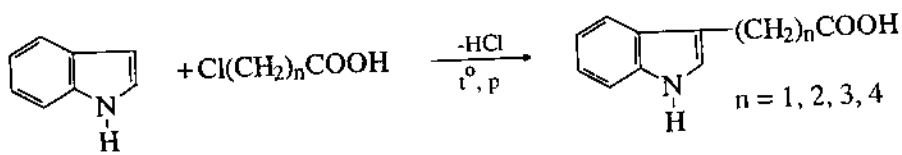


3-axylindol phần nào mang đặc tính amit do sự liên hợp của đôi electron tự do trên dị tố nitơ với nhóm cacbonyl ở vị trí 3 nên khả năng phản ứng kém hơn ở các axylbenzen tương ứng. Tuy nhiên chúng vẫn tham gia được vào các phản ứng đặc trưng cho các xeton thơm hay béo thơm. Thí dụ : 3-axetylindol có thể phản ứng bình thường với isatin trong môi trường kiềm mạnh để cho axit quinolin-4-cacboxylic (Phản ứng Pfitzinger):

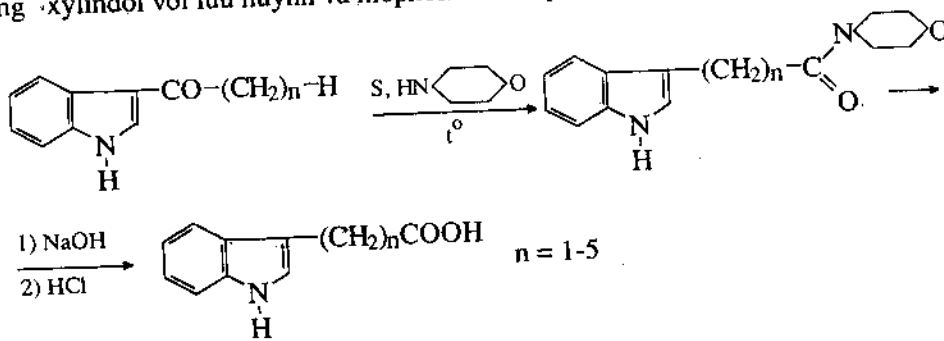


*** Các axit indolyankan cacboxylic**

Phương pháp đơn giản để điều chế các axit indoly-3-ankancacboxylic là phản ứng trực tiếp của indol với axit ω-halogenankancacboxylic ở nhiệt độ và áp suất cao :

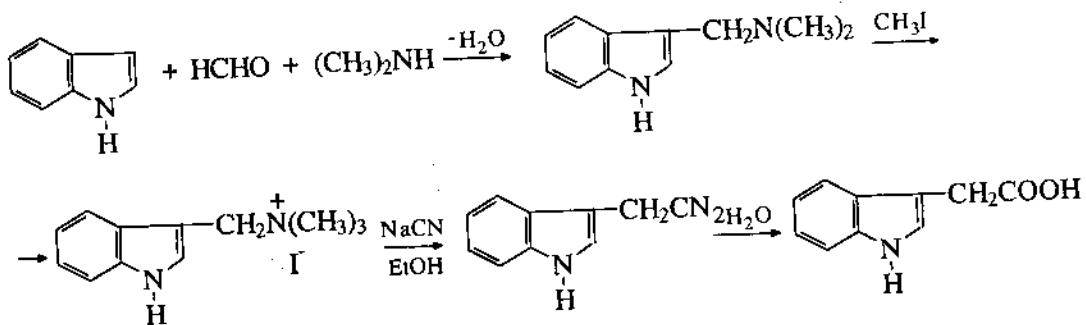


Các axit này cũng có thể nhận được bằng phản ứng Wil'gerodt-Kindler, nghĩa là bằng sự đun nóng indol với lưu huỳnh và mopholin rồi tiếp theo thủy phân thiomopholit trung gian:



Phương pháp này có nhược điểm thường cho hiệu suất thấp và khi mạch ankan càng dài (tức là n càng lớn) thì phản ứng thực hiện càng khó khăn và hiệu suất sản phẩm càng thấp.

Riêng axit indolyl-3-axetic (tức là Heteroauxin) có thể nhận được dễ dàng bằng con đường kinh điển qua sự tạo thành trung gian gramin (tức dimetylaminometylindol) :

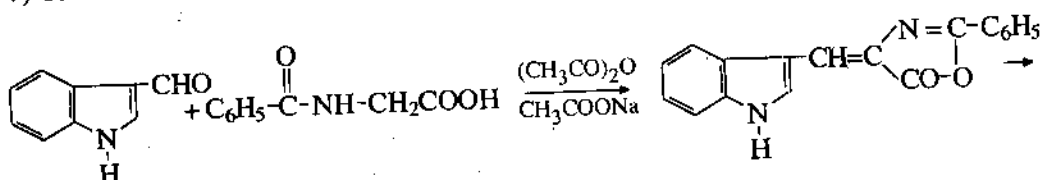


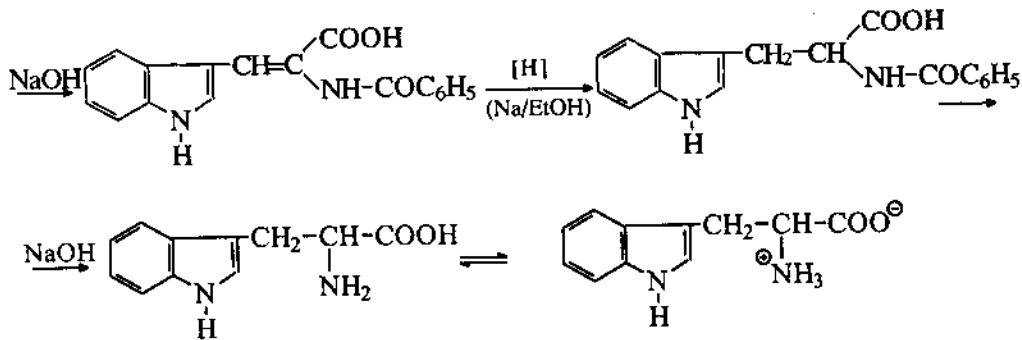
Các axit indolyl-3-ankancacboxylic (đặc biệt axit indolyl-3-axetic và axit indolyl-3-butyric tức IAA và IBA) là những chất kích thích sự phát triển của thực vật, đặc biệt kích thích quá trình ra rễ nên có ứng dụng nhiều trong lĩnh vực cây trồng.

* Tryptophan

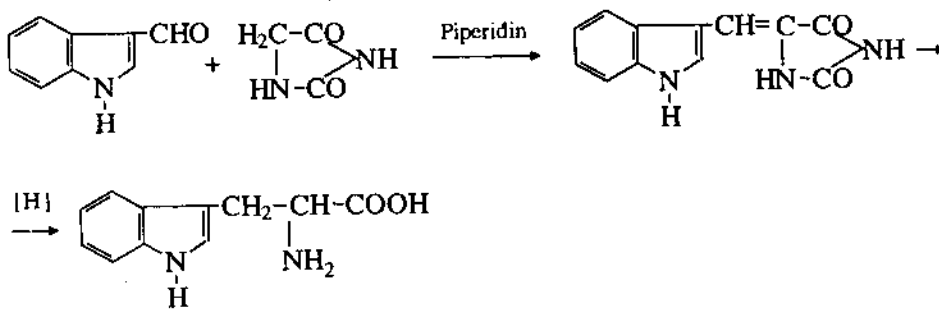
Tryptophan hay axit α -amino- β -(indolyl-3)propionic là một axit amin không thay thế. Nó không thể được tạo ra trong cơ thể con người và động vật nhưng lại là một phần quan trọng xây dựng protein. Có thể tổng hợp tryptophan từ indol-3-andehit theo các phương pháp sau:

+) Từ indol-3-andehit với axit hipuric:





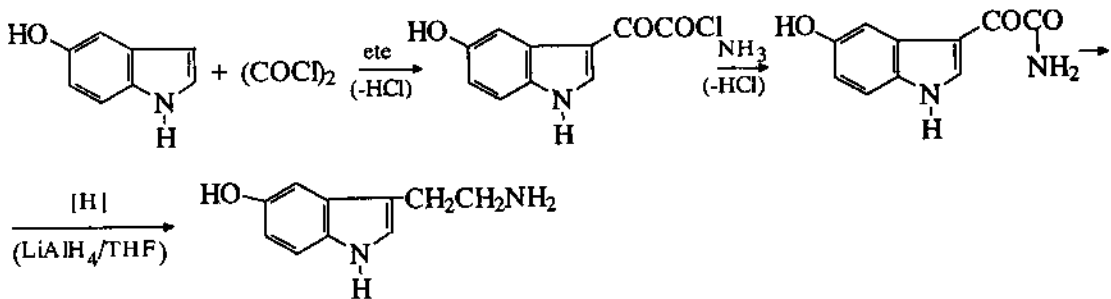
+) Từ indol-3-andehit với hidantoin:



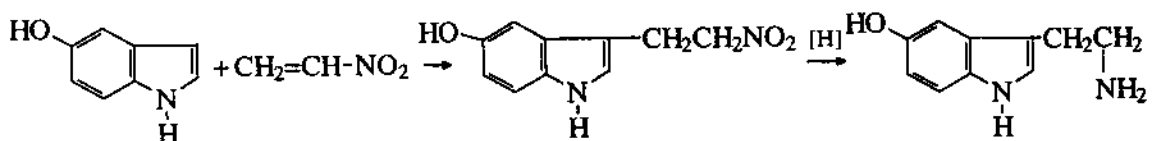
* Serotorin và các triptamin

Serotonin chính là β -(5-Hydroxiindolyl-3)etylamin. Còn khi thay các nguyên tử hydro trong nhóm -NH_2 của Serotonin sẽ được các triptamin.

Serotonin nói riêng và các triptamin nói chung được tổng hợp dễ dàng bằng sự ngưng tụ của indol tương ứng với oxalyl clorua rồi sau đó cho tác dụng của hợp chất trung gian này với amoniác hoặc amin bậc một hay bậc hai và cuối cùng khử hóa tiếp theo bởi lithi nhôm hidrua trong tetrahydrofuran (THF):



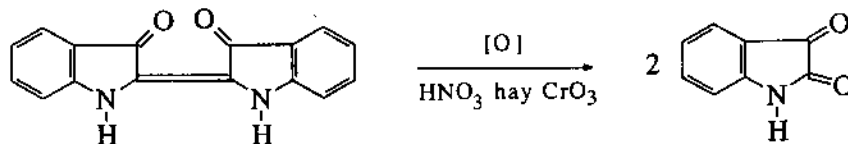
Cũng có thể nhận được Serotonin từ phản ứng của 5-hydroxi indol với nitroetilen rồi tiếp theo khử hóa nhóm nitro thành nhóm amino:



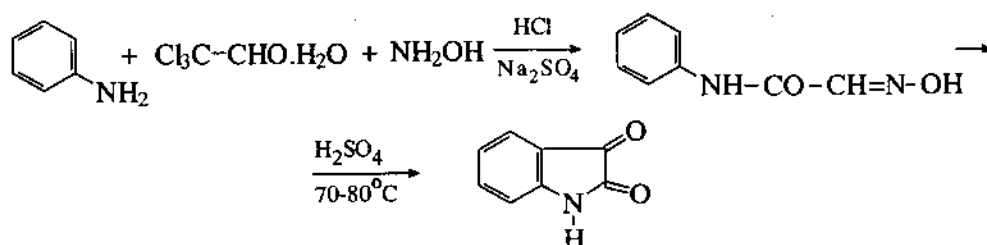
Serotonin đóng vai trò quan trọng trong quá trình hoạt động tâm lí và thần kinh của con người. Nếu thay đổi đáng kể nồng độ Serotonin trong vỏ não thì lập tức xảy ra sự rối loạn tâm thần.

*** Isatin**

Có thể nhận được isatin bằng phản ứng oxi hóa indigo :



Nhưng phương pháp tốt nhất tổng hợp isatin là đun nóng hỗn hợp anilin, axit clohidric đặc, hydroxylamin, cloralhidrat và natrisunfat khan rồi sau đó đóng vòng sản phẩm isonitrosoaxetanilit trung gian dưới tác dụng của axit sunfuric đặc (Phương pháp Săng-may-e):



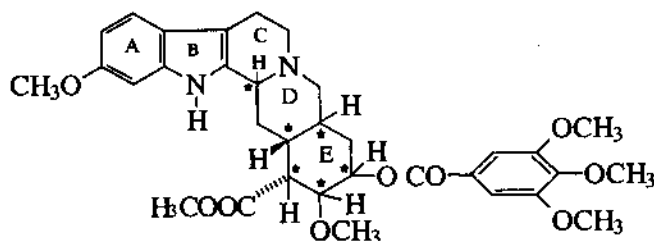
Isatin có thể được axyl hóa trên dị tố nitơ và tham gia các phản ứng ngưng tụ trên nhóm cacbonyl, được sử dụng làm thuốc thử trong phân tích hữu cơ và tác nhân trong nhiều tổng hợp hữu cơ, đặc biệt trong phản ứng Pfitzinger (Một trong các phương pháp tổng hợp vòng quinolin).

4.2. Một số hợp chất thiên nhiên chứa vòng indol có hoạt tính sinh học

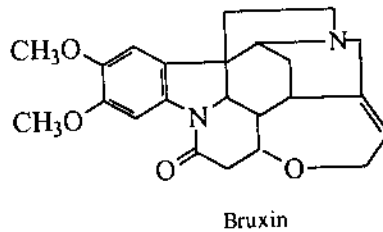
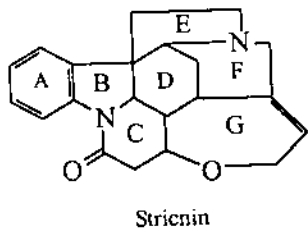
Ngoài các hợp chất chứa vòng indol có trong thế giới động vật như triptophan, Serotonin, bufotonin và các triptamin khác,... còn có nhiều ancaloit chứa vòng indol ở trong thế giới thực vật. Điển hình là các chất dưới đây:

*** Rezepin**

Rezepin là một ancaloit chứa vòng indol và rất phức tạp. Cấu tạo của nó được Slitter xác định; còn tổng hợp định hướng lập thể toàn phần được Woodward thực hiện vào năm 1960. Phân tử rezepin có chứa 6 nguyên tử cacbon bất đối, do đó có tới 64 đồng phân quang học. Nhưng trong số đó chỉ có một đồng phân có dược tính và được dùng làm thuốc chữa bệnh cao huyết áp, cũng như chữa một số dạng bệnh tâm thần. Về điều này, có lẽ, do nó làm tăng nồng độ Serotonin trong não bộ qua con đường chuyển hóa sinh học trong cơ thể con người.



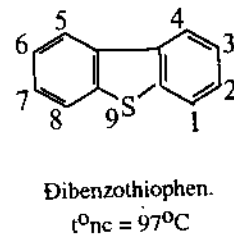
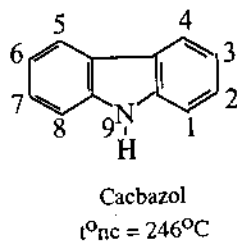
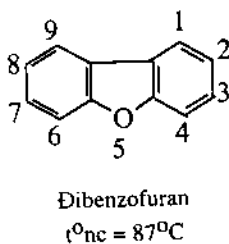
*** Stricnin và Bruxin**



Stricnin và bruxin cũng là những ancaloit chứa vòng indol. Chúng là những chất kết tinh và có hoạt tính quang học. Riêng bruxin được sử dụng như một thuốc thử để phân tách hỗn hợp raxemic. Stricnin là một trong những thuốc về độ độc được xếp bảng B, nhưng trong y dược nó được dùng làm thuốc trợ tim và kích thích toàn cơ thể hoạt động. Tổng hợp toàn phần stricnin gồm 25 giai đoạn cũng được Woodward thực hiện vào năm 1954.

**V - CÁC HỆ NGUNG TỤ KIỂU ĐIBENZO CỦA CÁC DỊ VÒNG THƠM
5 CẠNH 1 DỊ TỐ : ĐIBENZOFURAN, CACBAZOL VÀ ĐIBENZOTHIOPHEN**

Các hệ ngưng tụ kiểu đibenzo của các dị vòng thơm 5 cạnh 1 dị tố phổ biến là dibenzofuran, cacbazol và dibenzothiophen.



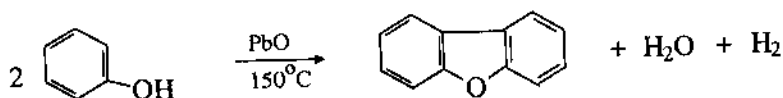
Cũng như các hợp chất hệ ngưng tụ kiểu benzo tương ứng, nói chung các hệ dị vòng kiểu đibenzo này rất ít được nghiên cứu. Riêng cacbazol vì có một số dẫn xuất được ứng dụng trong dược phẩm và phẩm nhuộm nên được nghiên cứu nhiều hơn.

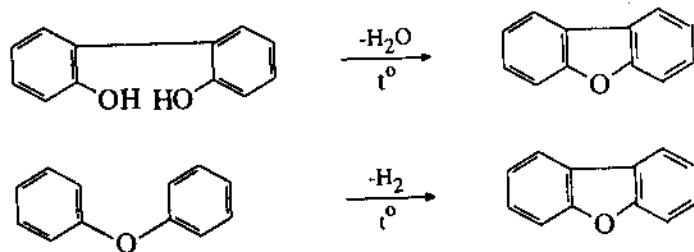
5.1. Các phương pháp tổng hợp

Cả ba hợp chất đibenzo, cacbazol và đibenzothiophen đều có thể tách ra từ nhựa than đá. Tuy nhiên các hệ dị vòng này cũng có thể được tổng hợp bằng các phương pháp khác nhau.

5.1.1. Đibenzofuran

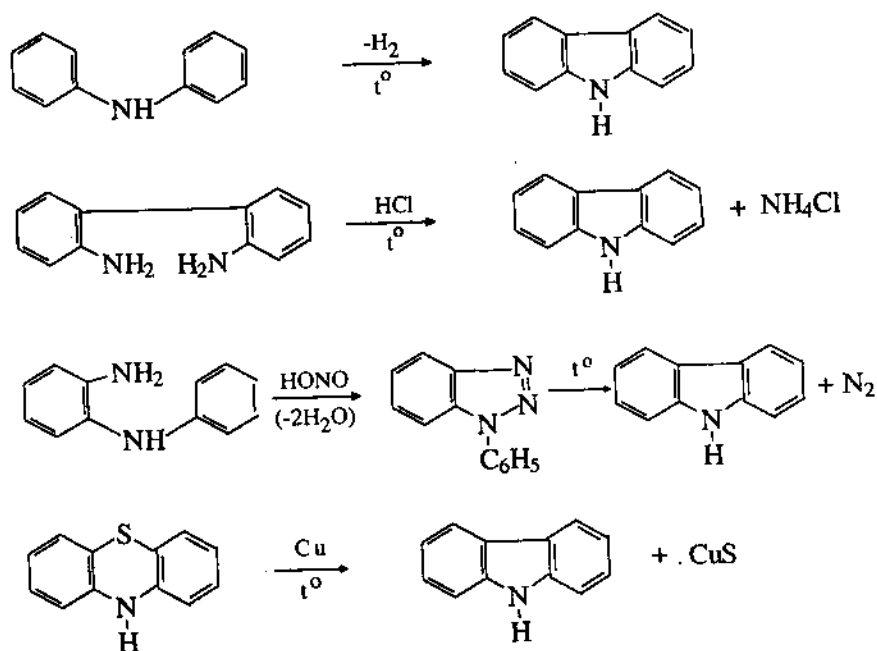
Đibenzofuran có thể nhận được bằng cách nhiệt phân với xúc tác thích hợp các phenol, dihydroxydiphenyl hay diphenyl etc:





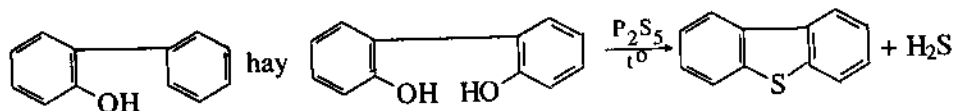
5.1.2. Cacbazol

Cacbazol được tổng hợp tương tự từ diphenylamin, 2, 2'-điamino di-phenyl hay o-aminodiphenylamin hoặc bằng sự nhiệt phân phenthiazin khi có mặt đồng kim loại.



5.1.3. Dibenzothiophen

Dibenzothiophen được tổng hợp bằng cách đun nóng các hợp chất hidroxi của diphenyl với P_2S_5 , hoặc đun nóng diphenyl với lưu huỳnh trong sự có mặt của $AlCl_3$ khan, hoặc từ benzen với thionylclorua hay từ muối diazoni của 2-aminodiphenylthioete :

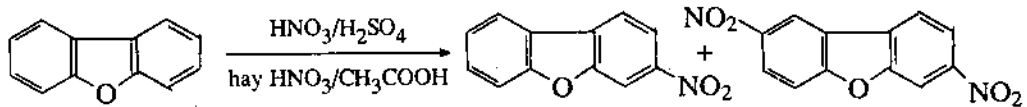


5.2. Tính chất

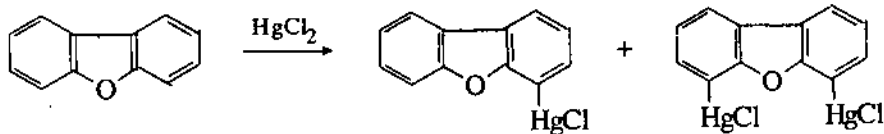
5.2.1. Phản ứng thế electrophin (S_E)

So với các đơn dị vòng tương ứng thì các hợp chất dị vòng ngưng tụ kiểu dibenzo này có khả năng phản ứng kém hơn, nhưng bền vững hơn trong môi trường axit. Trong ba dị vòng này thì

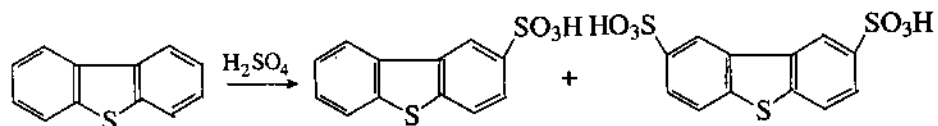
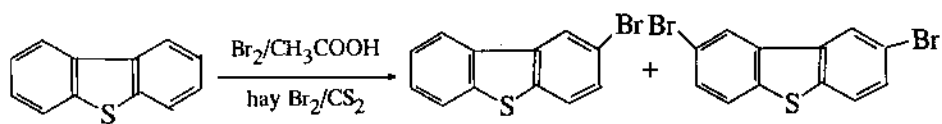
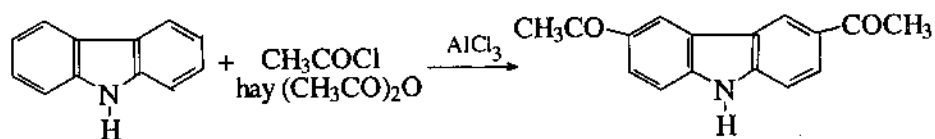
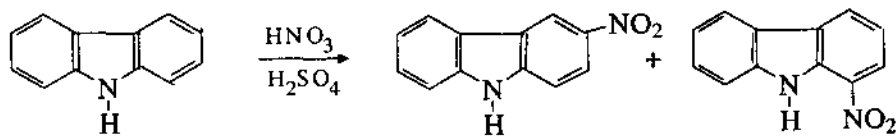
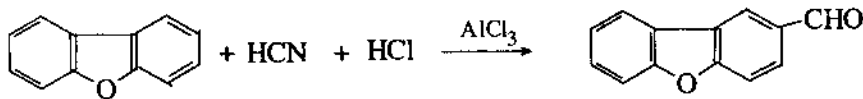
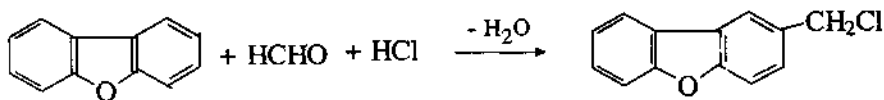
đibenzofuran tham gia các phản ứng thế electrophin với sự tạo ra các sản phẩm rất thất thường tùy thuộc vào tác nhân tấn công và điều kiện phản ứng. Chẳng hạn: nitro hóa đibenzofuran đã nhận được 3-nitro- và 3,8-dinitrođibenzofuran:



Nhưng khi thủy ngân clorua hóa thì lại nhận được các sản phẩm thế ở vị trí 4 và 4, 6:

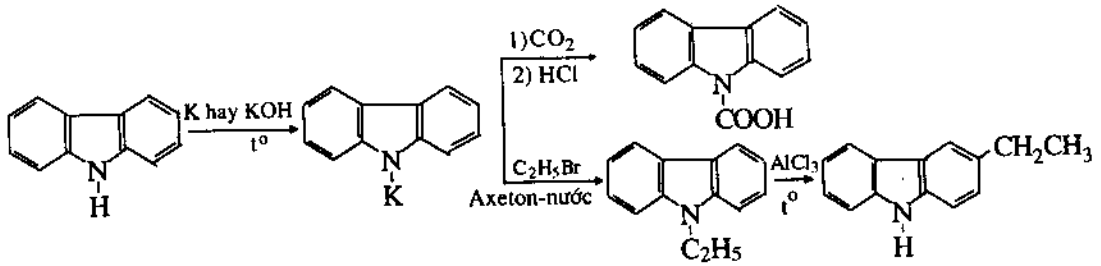


Các phản ứng thế electrophin khác như halogen hóa, sunfonic hóa, axyl hóa, clometyl hóa hay fomyl hóa nói chung đều cho các dẫn xuất thế ở vị trí 2 và 2, 8 nghĩa là ở các vị trí para đối với dị tố. Một vài thí dụ được dẫn ra dưới đây:

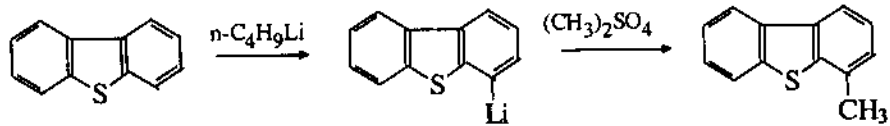


5.2.2. Phản ứng kim loại hóa

Cacbazol có thể phản ứng với kali kim loại hay kalihiđroxit nóng chảy để cho muối trên dị tố nitơ, mà từ đó có thể chuyển tiếp thành các dẫn xuất ankyl hoặc axit cacboxylic :

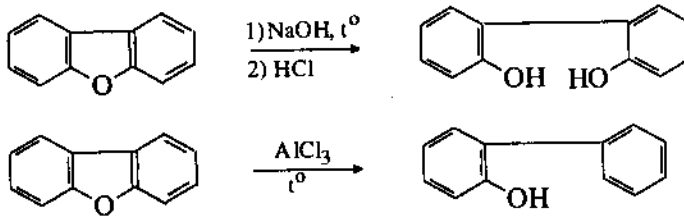


Đibenzothiophen cũng có thể tác dụng với n-butyllithi để cho các dẫn xuất thế ở vị trí 4. Các sản phẩm trung gian này dễ dàng được chuyển thành dẫn xuất ankyl hóa :

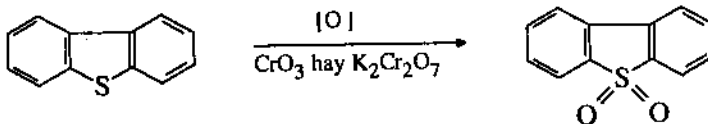


5.2.3. Phản ứng oxi hóa và vỡ vòng

Khi đun nóng với kiềm hay AlCl_3 đibenzofuran sẽ bị vỡ vòng furan ở giữa để tạo thành dẫn xuất hidroxiđiphenyl:



Đibenzothiophen khi bị oxi hóa sẽ chuyển thành sunfon:



Cacbazol tương đối bền vững đối với tác nhân oxi hóa cũng như tác dụng của nhiệt nên không bị vỡ vòng.

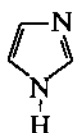
Chương bốn

CÁC DỊ VÒNG 5 CẠNH CHỨA 2 HAY NHIỀU DỊ TỔ (CÁC AZOL)

Azol là tên gọi chung các dị vòng thơm 5 cạnh chứa 2 hay nhiều dị tố, trong đó ít nhất có một dị tố nitơ. Như vậy, các azol chính có thể được giới thiệu dưới đây :



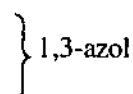
oxazol
 t_s^o 69°C



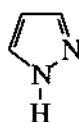
imidazol
 t_{nc}^o 96°C
 t_s^o 256°C



thiazol
 t_s^o 116°C



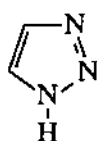
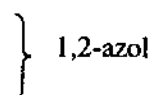
isoxazol
 t_s^o 95°C



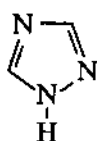
pirazol
 t_{nc}^o 69°C
 t_s^o 187°C



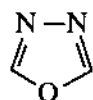
isothiazol
 t_s^o 114°C



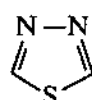
1,2,3-triazol
 t_{nc}^o 23°C
 t_s^o 204°C



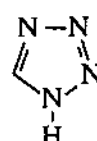
1,2,4-triazol
 t_{nc}^o 121°C
 t_s^o 260°C



1,3,4-oxadiazol



1,3,4-thiadiazol



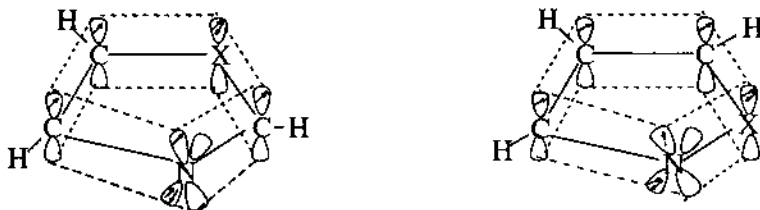
Tetrazol

Sau đây chúng ta chỉ xét một số hợp chất chính mà chủ yếu là các 1,3- và 1,2-azol.

Nếu so sánh với các đơn dị vòng tương ứng chứa một dị tố thì các azol này bền vững hơn nhưng khả năng phản ứng lại kém hơn. Mặt khác nhiều tính chất ở các dị vòng này cũng rất khác nhau. Thí dụ, trong khi thiazol kém bền đối với tác dụng oxi hoá của $KMnO_4$ thì isothiazol lại bền vững hơn nhiều, trong khi oxazol bền vững đối với tác dụng của kiềm thì isoxazol lại rất dễ bị vỡ vòng bởi tác dụng của bazơ hay tác nhân nucleophin khác.

I - VÀI NÉT VỀ CẤU TẠO

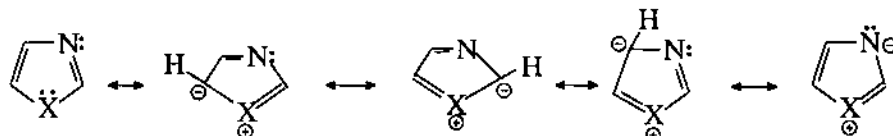
Theo thuyết orbital phân tử thì các phân tử dị vòng này đều có cấu tạo phẳng và trong vòng chứa hệ thống 6 electron π do mỗi nguyên tử cacbon và dị tố nitơ thứ hai đóng góp 1 e_{π} , còn dị tố thứ nhất đóng góp 2 e_{π} . Trong trường hợp vòng chứa 3 hay 4 dị tố thì hệ thống 6 e_{π} cũng được xây dựng như vậy (xem hình vẽ) :



ở đây X = O, S hay NH

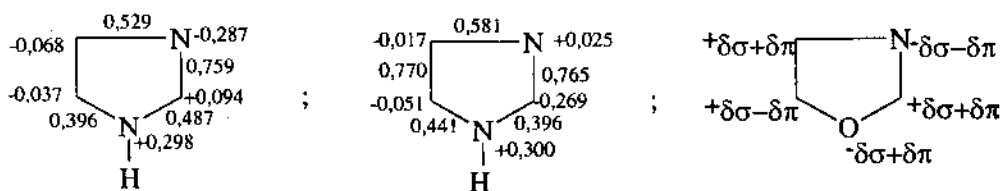
Tính bền vững của các azol này được quyết định chính bởi sự có mặt hệ $6e_{\pi}$ giải tỏa trong toàn phân tử. Từ sự mô tả trên ta cũng thấy rõ ràng nguyên tử nitơ của vòng còn có cặp electron tự do được phân bố trên mặt phẳng orbital vuông góc với mặt phẳng của hệ orbital π của vòng. Chính cặp electron tự do này làm cho các azol có tính bazơ và quyết định đặc tính nucleophilin của chúng.

Với quan điểm của phương pháp cặp hoá trị, cấu trúc của các azol này phải được xem như sự lai tạo cộng hưởng của một dãy các cấu trúc giới hạn. Thí dụ:

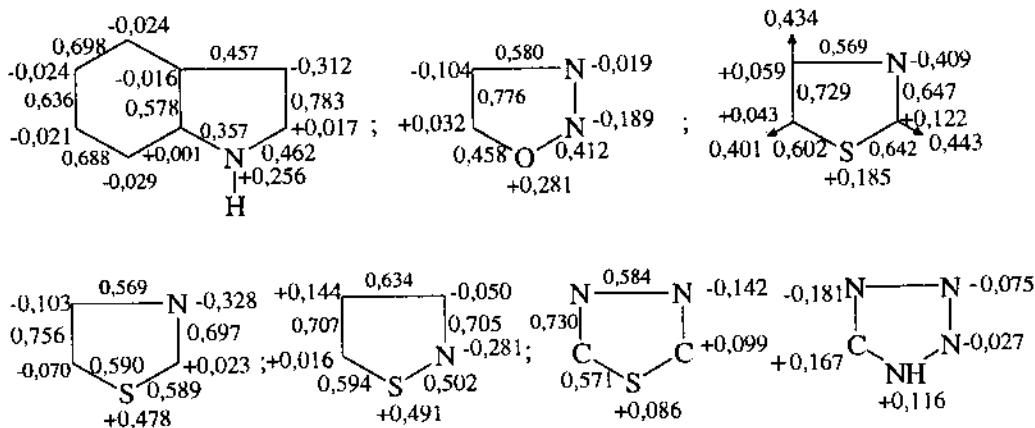


Quan điểm này cho thấy rõ ràng ý nghĩa của cặp electron tự do trên dị tố nitơ trong các phản ứng hoá học khác nhau. Mặt khác cũng cho thấy sự đóng góp không đồng đều của mỗi cấu trúc giới hạn vào sự lai tạo cộng hưởng của azol, và bởi thế cho nên sự phân bố mật độ electron trên các nguyên tử vòng azol cũng không đồng đều. Điều này còn được phản ánh qua tính chất hoá học của chúng.

Dưới đây đưa ra các dữ kiện về sự phân bố mật độ electron và độ dài liên kết trong các phân tử azol :



(Theo Braun-1955)

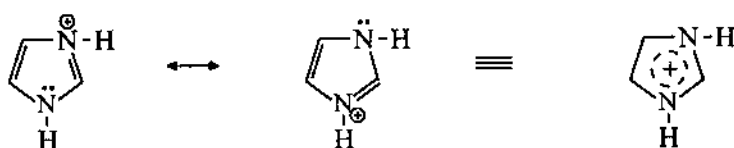


Từ các cấu trúc được giới thiệu ta thấy trên dị tố nitơ của vòng (ở vị trí 3 hoặc 2 trong các 1,3-azol hay 1,2-azol) còn có cặp electron tự do không tham gia vào sự ổn định hoá vòng thơm, nhưng có khả năng thể hiện tính bazơ và tạo ra các liên kết mới. Tuy nhiên tính bazơ của các azol này rất khác nhau. Thí dụ :

Chất	Imidazol	Thiazol	Pirazol	Isoxazol	Amoniac	Piridin
pKa	7	2,5	2,5	1,3	9,2	5,2

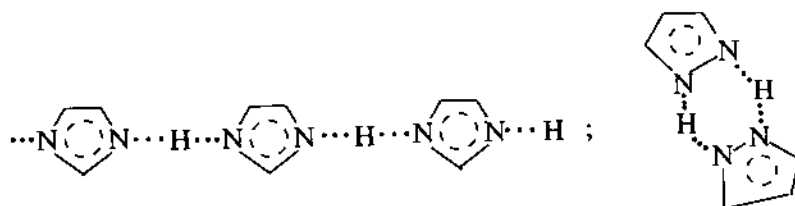
Vì vậy mà trong khi imidazol có thể tạo muối kết tinh bền vững với nhiều axit khác nhau thì các azol khác có tính bazơ yếu hơn, mặc dù cũng có thể được proton hoá nhưng muối của chúng thường bị phân li mạnh, nghĩa là kém bền vững.

Mặt khác cũng cần thấy rằng khi tác dụng với các tác nhân ankyl hoá tất cả các azol này đều có thể chuyển thành muối bazơ nitơ bậc bốn. Riêng cation imidazol có tính bền vững đặc biệt so với cation của các azol khác. Điều này được giải thích rằng cation imidazol có tính đối xứng cao mà ở cation của các azol khác không có :

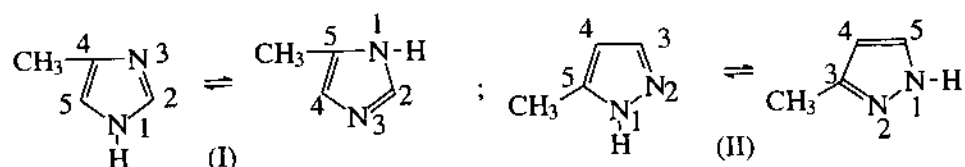


Bên cạnh tính bazơ, ở imidazol và pirazol còn có proton axit, và cũng tương tự pirol, chúng dễ dàng tạo muối với các ion kim loại. Tuy nhiên tính axit của imidazol và pirazol lớn hơn pirol một chút do ảnh hưởng hút electron của dị tố nitơ thứ hai trong vòng.

Sự nghiên cứu tính chất vật lí chỉ ra rằng imidazol và pirazol còn có khả năng tạo liên kết hidro giữa các phân tử. Vì vậy mà chúng có nhiệt độ sôi khá cao (256°C và 187°C tương ứng) so với các hợp chất cùng cỡ khối lượng phân tử. Trong khi đó các dẫn xuất N-ankyl hoá, mà ở đây khả năng tạo liên kết hidro đã bị loại trừ, thực tế có nhiệt độ sôi thấp hơn nhiều. Điều này được giải thích rằng ở trạng thái lỏng imidazol tồn tại ở dạng tập hợp khoảng 20 đơn phân tử với nhau thông qua liên kết hidro, còn pirazol thường ở dạng dime :



Từ những điều mô tả ở trên có thể hiểu rằng các imidazol và pirazol nếu không có nhóm thế ở vị trí nitơ số 1 (nghĩa là còn H axit) có thể tạo thành hỗn hợp hai dạng tautome. Các dạng tautome này dễ dàng đồng phân hoá lẫn nhau một cách nhanh chóng do sự có mặt của các liên kết hidro. Ví dụ:

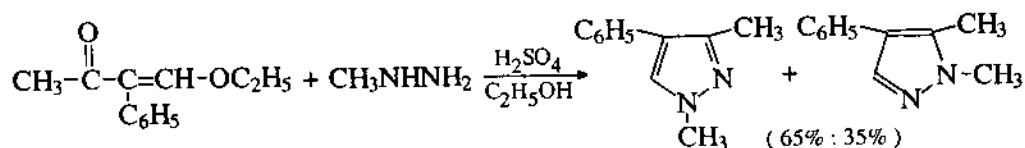
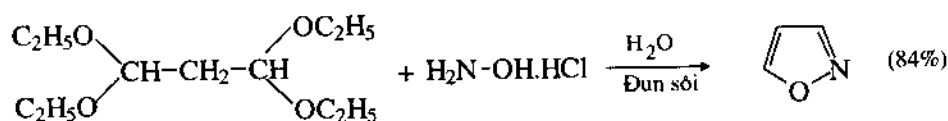
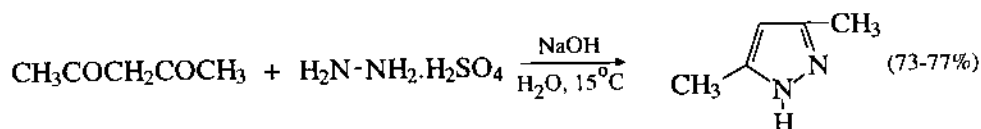


Như vậy các nguyên tử nitơ trong imidazol và pirazol thực tế có thể đóng vai trò như nhau và trong sự thế không đối xứng có khả năng tồn tại hai cấu trúc tautome hoá. Chính vì thế trong các phản ứng hoá học các hợp chất (I) và (II) được xem như là hỗn hợp của hai đồng phân; đồng thời có thể coi 4-methylimidazol và 5-methylimidazol chỉ là một, và tương tự, 5-methylpirazol cũng hoàn toàn giống với 3-methylpirazol. Do đó, đối với các trường hợp như vậy, người ta phải dùng cách đánh số kép trong tên gọi của chúng. Chẳng hạn: hợp chất (I) được gọi là 4(5)-methylimidazol và hợp chất (II) là 3(5)-methylpirazol.

II - CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

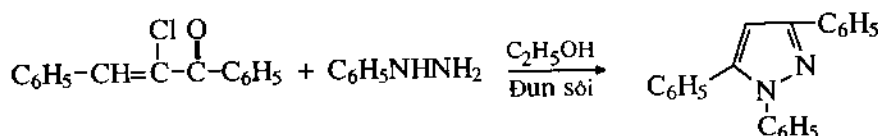
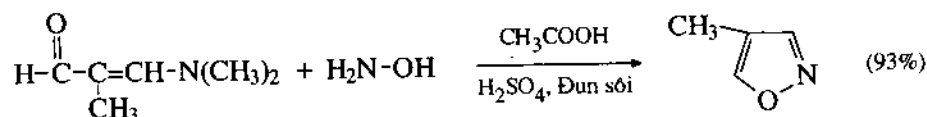
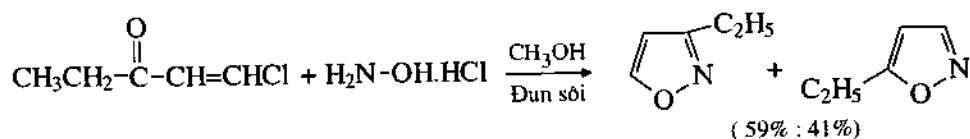
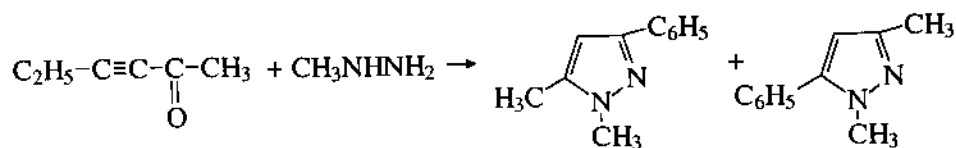
2.1. Tổng hợp các 1,2-azol

- Phương pháp chung nhất và được sử dụng rộng rãi nhất để tổng hợp vòng isoxazol và pirazol là sự cộng hợp của hydroxylamin hay hidrazin vào hợp chất 1,3-dicacbonyl. Phản ứng tạo thành trung gian các oxim hay hidrazon và sau đó được đóng vòng tiếp theo:



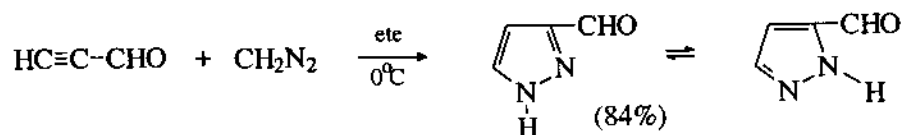
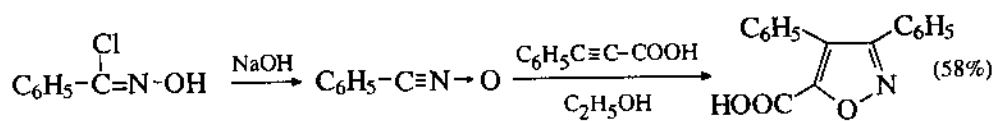
Nhược điểm của phương pháp này là khi sử dụng hợp chất dicarbonyl không đối xứng và hydroxylamin hay hidrazin một lần thế thì thường nhận được hỗn hợp hai sản phẩm. Tuy nhiên phương pháp này vẫn được ứng dụng rộng rãi để tổng hợp 1,2-azol.

- Isoxazol và pirazol cũng có thể nhận được bằng sự ngưng tụ của hydroxylamin hay hidrazin với các hợp chất cacbonyl α,β -không no (chứa nối đôi hay nối ba).

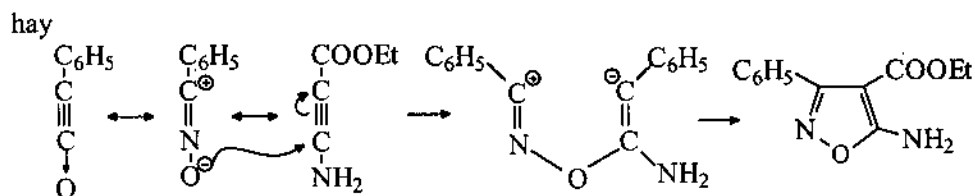


Nhược điểm của phương pháp này cũng là trong một vài trường hợp tạo thành hỗn hợp các đồng phân. Sở dĩ như vậy vì phản ứng diễn ra có thể theo hai chiều hướng: Hoặc xảy ra sự ngưng tụ để tạo thành oxim hay hidrazon trước rồi mới đóng vòng tiếp theo; hoặc ngược lại, xảy ra sự cộng hợp của hydroxylamin hay hidrazin vào liên kết kép trước rồi mới đóng vòng tiếp theo với sự tham gia của nhóm cacbonyl. Tất nhiên tùy thuộc vào bản chất tác nhân, dung môi và nhiệt độ phản ứng mà chiều hướng nào sẽ chiếm ưu thế.

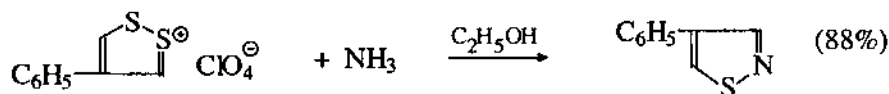
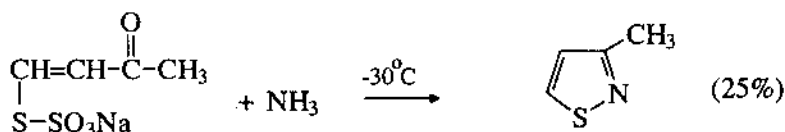
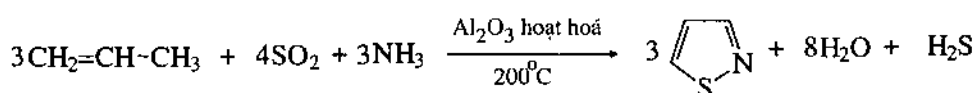
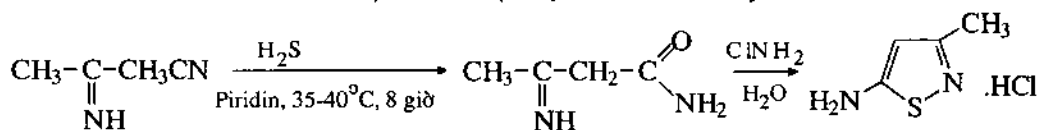
- Sự cộng hợp vòng kiểu 1,3-lưỡng cực của các nitrin-oxit hay diazo-ankan vào axetilen mà liên kết ba của nó được hoạt hoá bởi sự có mặt nhóm hút electron bên cạnh cũng dẫn tới sự tạo thành các dẫn xuất của isoxazol và pirazol:



Về cơ chế có thể xem phản ứng này như là sự cộng hợp theo kiểu Michael dẫn tới hợp chất lưỡng cực rồi sau đó sản phẩm trung gian này được phân huỷ và đóng vòng thành dẫn xuất của isoxazol:



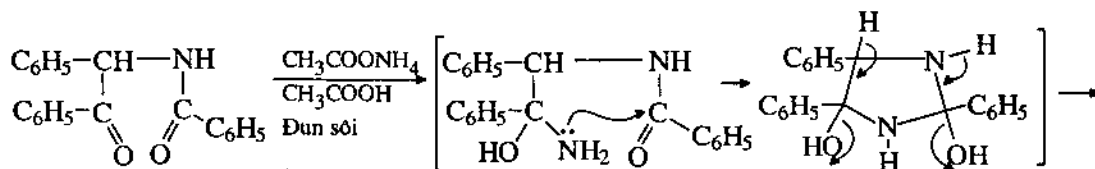
- Về nguyên tắc các phương pháp được nêu ra ở trên cũng có thể vận dụng để tổng hợp isothiazol nếu đi từ thiohidroxylamin (H_2N-SH) hay nitrin sunfit ($C_6H_5C\equiv N \rightarrow S$). Nhưng trong thực tế thiohidroxylamin rất không bền còn nitrin sunfit cho đến nay vẫn chưa được biết. Vì vậy việc tổng hợp isothiazol phải đi bằng con đường khác, chẳng hạn, phải sử dụng các chất đầu mà trong phân tử đã có sẵn liên kết S-N. Một vài thí dụ được dẫn ra dưới đây:

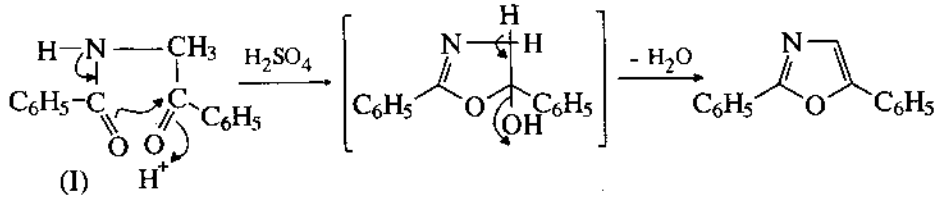
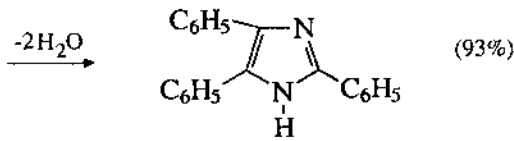


2.2. Tổng hợp các 1,3-azol

Đối với các 1,3-azol thường không có một phương pháp chung và tổng quát nào để tổng hợp như trong trường hợp của 1,2-azol. Tuy nhiên cũng có thể dẫn ra một số phương pháp chung sau đây:

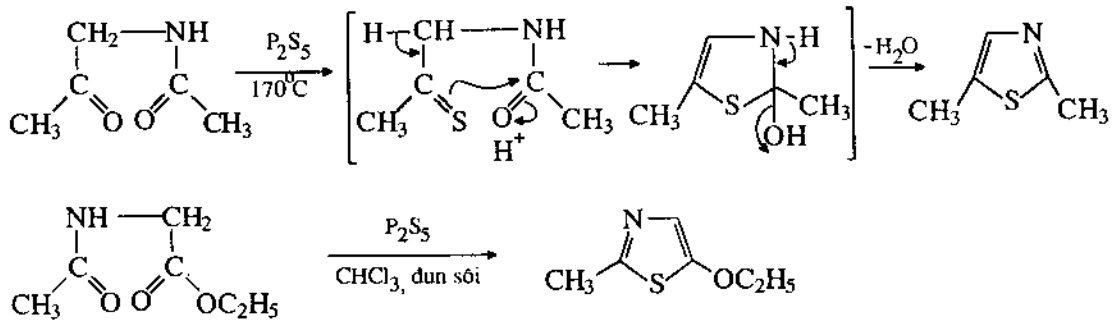
- Đóng vòng hoá các hợp chất 1,4-dicarbonyl, mà giữa hai nhóm carbonyl đó có một dị tố, nghĩa là về mặt nguyên tắc phương pháp này tương tự tổng hợp các đơn dị vòng 5 cạnh 1 dị tố theo Paal-Knorr.



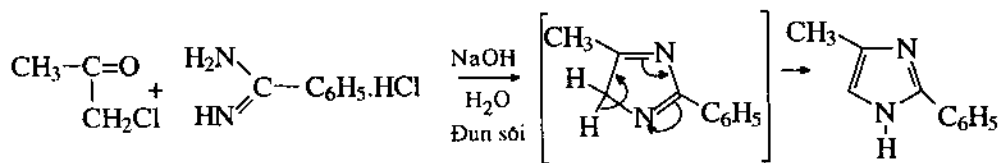


Sự đóng vòng dehidrat hoá các α -axylaminoxeton (I) là một trong những phương pháp hi vọng để tổng hợp vòng oxazol. Nhưng phương pháp này có nhược điểm là chỉ tạo ra các oxazol có chứa hai nhóm thế ở các vị trí 2 và 5.

Tuy nhiên phương pháp này cũng được sử dụng để tổng hợp cả vòng thiazol. Thí dụ:

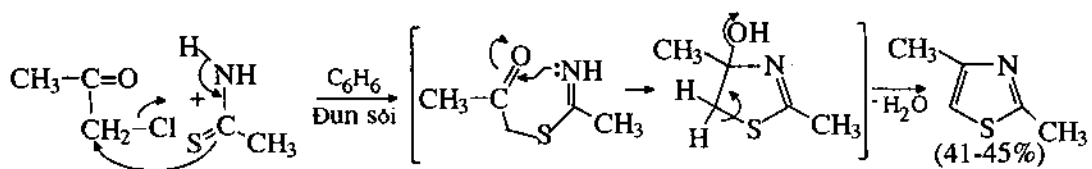


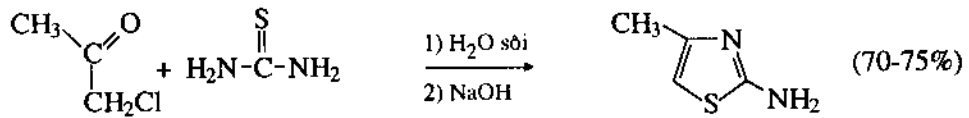
- Sự tương tác của các α -halogen carbonyl với amidin và các thioamid có thể dùng làm phương pháp tổng hợp các imidazol và thiazol tương ứng:



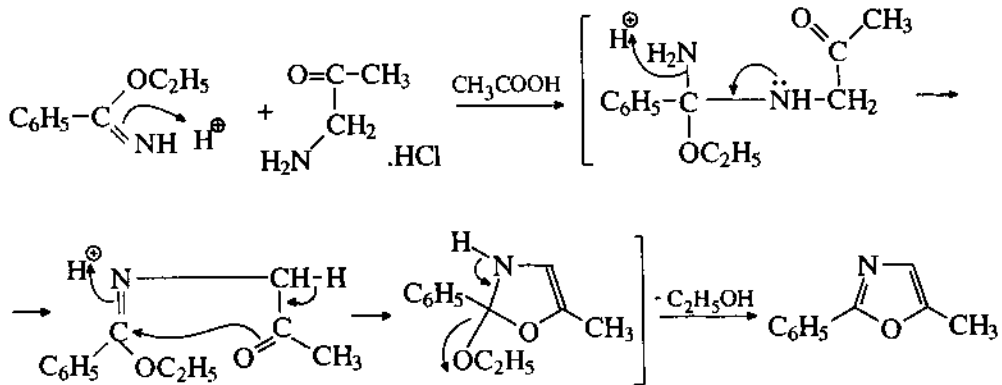
Với phản ứng này có thể nhận được các thiazol khác nhau. Tuy nhiên phương pháp này thường không được ứng dụng rộng rãi để tổng hợp vòng thiazol, vì cùng với phản ứng này còn diễn ra nhiều chiều hướng phụ khác, và do đó, rất khó tách sản phẩm tinh khiết.

- Trong một vài trường hợp để tổng hợp các oxazol và thiazol cũng có thể sử dụng phản ứng ngưng tụ của các imino ete với hợp chất α -aminocarbonyl:

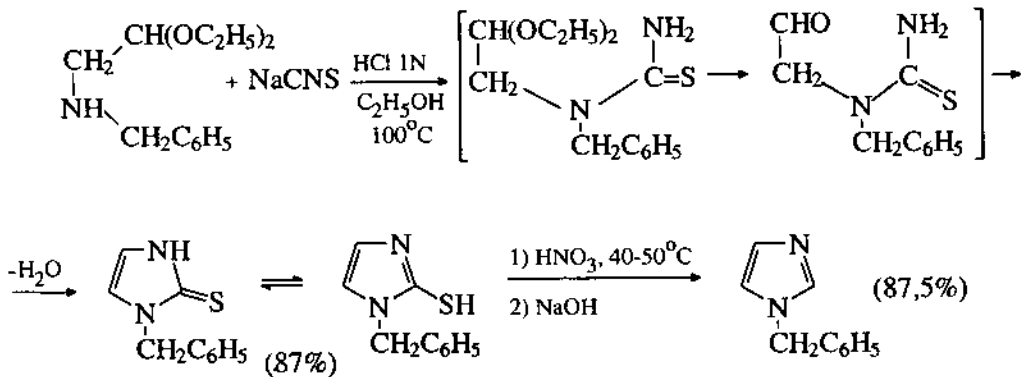




Cơ chế của quá trình này được giới thiệu dưới đây. Nó dựa trên cơ sở tách ra được các hợp chất trung gian :

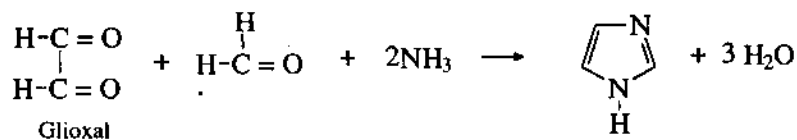


- Các hợp chất α -aminocarbonyl hay các dẫn xuất của nó với nhóm carbonyl "ẩn" có thể phản ứng với natri isoxianat hay ankyliisothioxianat để tạo ra các dẫn xuất 2-mecaptoimidazol rồi sau đó nhóm mecapto bị loại đi dễ dàng bởi tác dụng của chất oxi hoá:



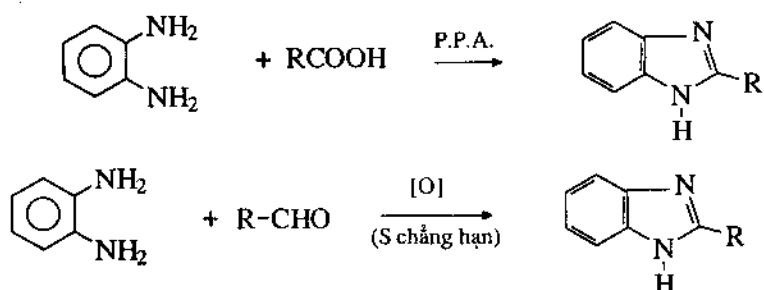
- Riêng đối với vòng imidazol cũng còn một số phương pháp khác được giới thiệu dưới đây:

+ Tương tác của 1,2-dicarbonyl với andehit và amoniac (hay amin)

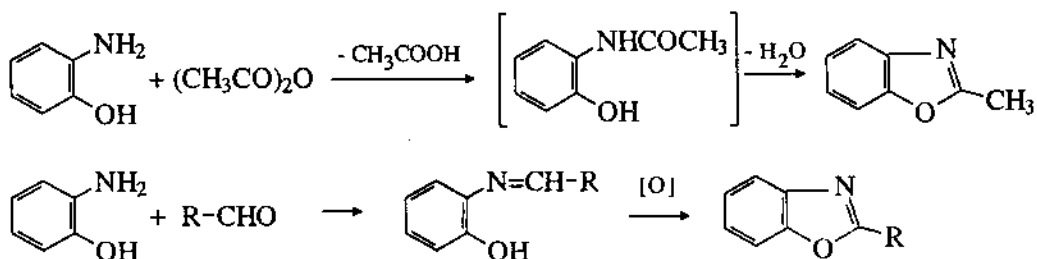


Phản ứng này mang tên Debü. Nếu bổ xung fomandehit vào hỗn hợp phản ứng thì hiệu suất imidazol tăng lên nhiều.

+ Phản ứng của α -oxixeton với fomandehit ở nhiệt độ 150-180°C trong thời gian 2-4 giờ.



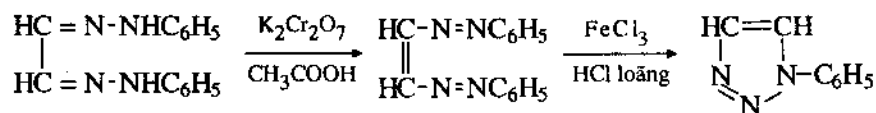
- Benzoxazol được tổng hợp tương tự khi đi từ o-aminophenol:



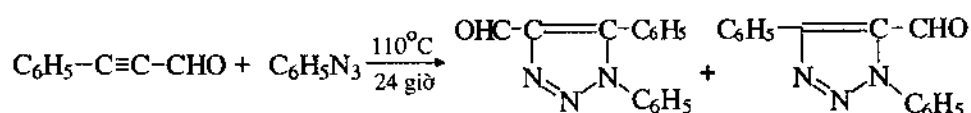
2.4. Tổng hợp các triazol

2.4.1. Tổng hợp 1,2,3-triazol

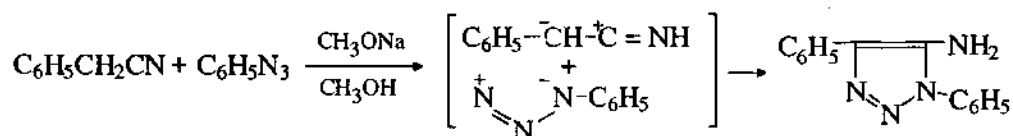
- 1,2,3-triazol nhận được khá dễ dàng bằng sự oxi hoá ozon bởi axit axetic và kali bicromat:



- 1,2,3-triazol cũng được tổng hợp bằng phản ứng của azit với các dẫn xuất của axetilen. Thí dụ:

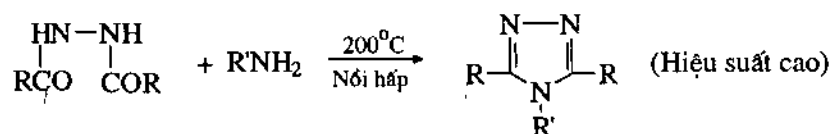


- Dẫn xuất của 1,2,3-triazol được tạo ra cả trong sự tương tác của phenylazit với benzyl nitrin:

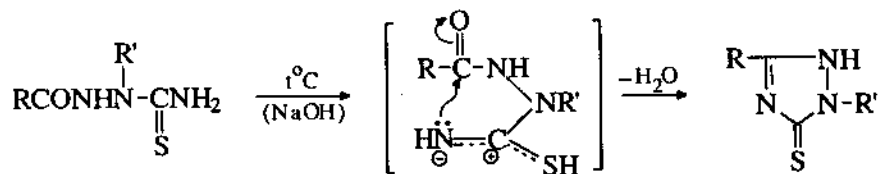


2.4.2. Tổng hợp 1,2,4-triazol.

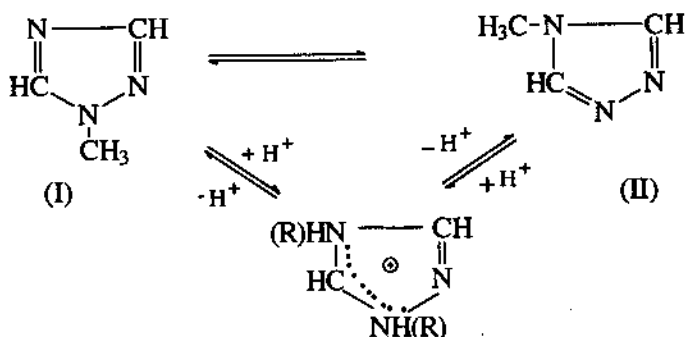
- Phương pháp đơn giản tổng hợp 1,2,4-triazol là ngưng tụ diaxyldiazin với amoniac hay amin:



- Một phương pháp khác tổng hợp 1,2,4-triazol là đóng vòng hoá dẫn xuất axyl của semicacbazit, thiosemicacbazit hay aminoguanidin trong môi trường kiềm hay axit:



Ở đây cần nhớ rằng đối với 1,2,4-triazol hay dẫn xuất 1,2,4-triazol chứa 2 nhóm thế như nhau ở vị trí 3 và 5 luôn tồn tại ở hai dạng tautome: Dạng 1-H (I) và dạng 4-H (II).

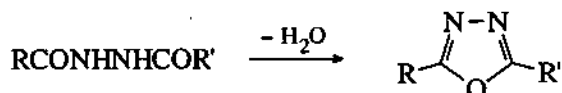


Vì vậy các cấu trúc sản phẩm ở các phản ứng trên thực chất là của 1,2,4-triazol.

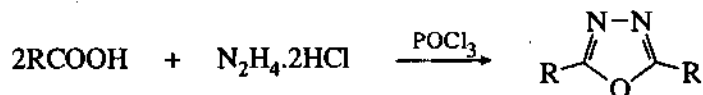
2.5. Tổng hợp 1,3,4-oxadiazol và 1,3,4-thiadiazol

2.5.1. Tổng hợp 1,3,4-oxadiazol

- Phương pháp tổng hợp 1,3,4-oxadiazol thuận tiện nhất là đóng vòng hoá các dẫn xuất hidrazin với sự tách loại phân tử nước, H₂S,... trong sự có mặt tác nhân dehidrat hoá. Chẳng hạn: Tương tác của hidrazin điaxyl hoá với POCl₃ hay SOCl₂ hoặc H₂SO₄ khi đun nóng mạnh dẫn tới sự tạo thành vòng 1,3,4-oxadiazol.



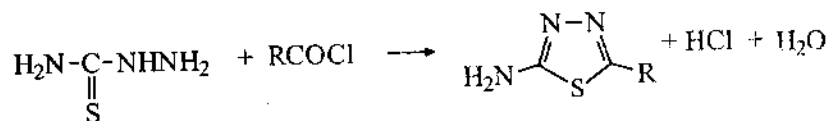
- Gần đây xuất hiện phương pháp tổng hợp một giai đoạn các 2,5-diankyl-1,3,4-oxadiazol (rất khó đạt được) bằng sự đun nóng axit cacboxylic và hidrazin clohidrat trong môi trường POCl₃ sôi, rồi tiếp theo cất phân đoạn hỗn hợp:



Quá trình có lẽ diễn ra qua giai đoạn tạo thành clo anhidrit của axit cacboxylic, rồi nó axyl hoá hidrazin clohidrat đến dẫn xuất điaxylhidrazin. Sau đó phản ứng trở lại như được mô tả ở phương pháp trên.

2.5.2. Tổng hợp 1,3,4-thiadiazol

- Nhiều phương pháp tổng hợp 1,3,4-thiadiazol được biết đến đi từ chất đầu là dẫn xuất của thiosemicacbazit:



Trong những phản ứng này có thể thay cloanhidrit bằng H_3PO_4 , HCOOH , CS_2 , este o-fomic và nhiều tác nhân khác. Mặc dù dẫn xuất của 1,3,4-thiadiazol được tìm ra đầu tiên từ năm 1882 bởi E.Fischer, nhưng phân tử 1,3,4-thiadiazol không có nhóm thế mãi đến năm 1956 mới nhận được.

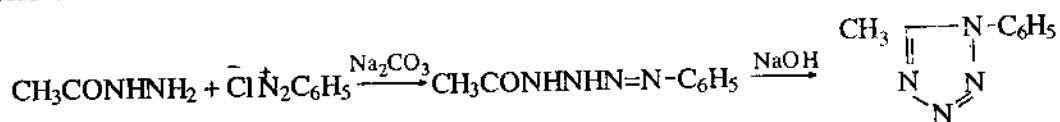
2.6. Tổng hợp tetrazol

Có nhiều phương pháp tổng hợp vòng tetrazol.

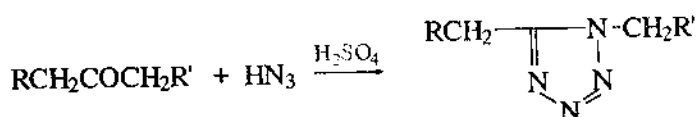
- Bản thân tetrazol được tạo ra khi tương tác trong dung dịch rượu của xianhidric với axit hidroazotic.



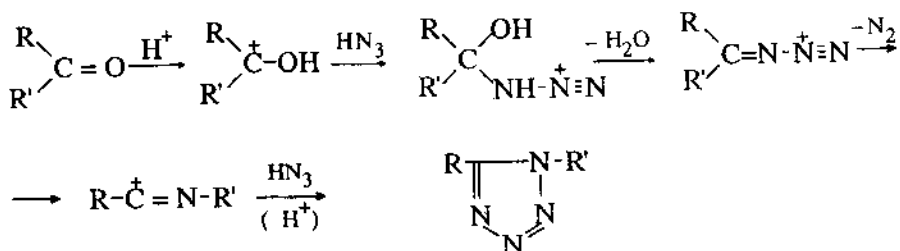
Một loạt các phương pháp dựa trên sự tương tác của các dẫn xuất hidrazin với muối diazoni. Để làm thí dụ có thể dẫn ra phản ứng tổng hợp tetrazol-1,5-hai lần thế từ axetylhidrazin với phenyldiazoni clorua:



- Một trong những phương pháp quan trọng nhất của sự tổng hợp các tetrazol-1,5-hai lần thế là phản ứng của xeton với axit hidroazotic trong sự có mặt của axit vô cơ (do Smith tìm ra):



Cơ chế phản ứng Smith này gắn liền với các khái niệm về xúc tác axit:

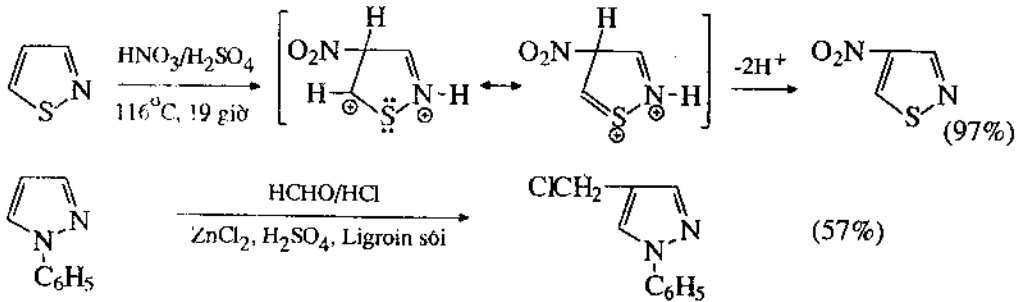


III - TÍNH CHẤT

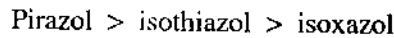
3.1. Tính chất của 1,2- và 1,3-azol

3.1.1 Phản ứng thế electrophin (S_E)

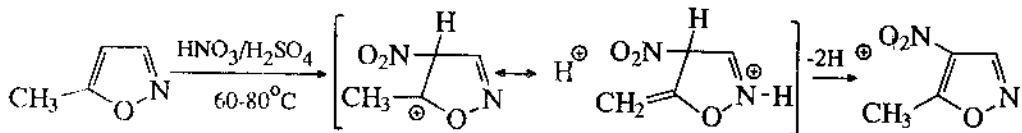
* Về khả năng phản ứng với các tác nhân electrophin thì các 1,2- và 1,3-azol chiếm vị trí trung gian giữa các dị vòng thơm 5 cạnh 1 dị tố và piridin. Điều này được quyết định trước hết bởi tác dụng hút electron của dị tố trong vòng, và bởi một điều rằng, nhiều phản ứng thế electrophin diễn ra trong môi trường axit mạnh, mà như vậy vòng azol bị proton hoá và khi đó cation azol, tất nhiên, bền vững hơn đối với sự tấn công của các tác nhân electrophin cũng mang điện tích dương. Chẳng hạn: halogen hoá các azol do vắng mặt axit mạnh nên xảy ra dễ dàng hơn nhiều so với phản ứng nitro hoá hay sunfonic hoá.



Trên cơ sở các dữ kiện thực nghiệm có thể xếp khả năng phản ứng đối với các tác nhân electrophin trong dãy 1,2-azol theo thứ tự giảm dần như sau:

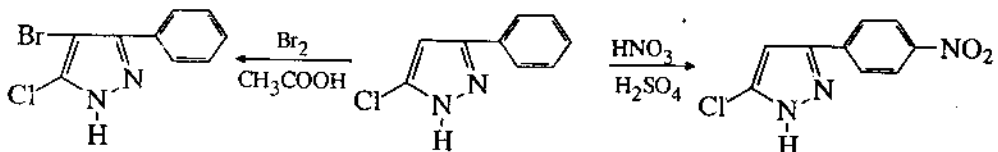


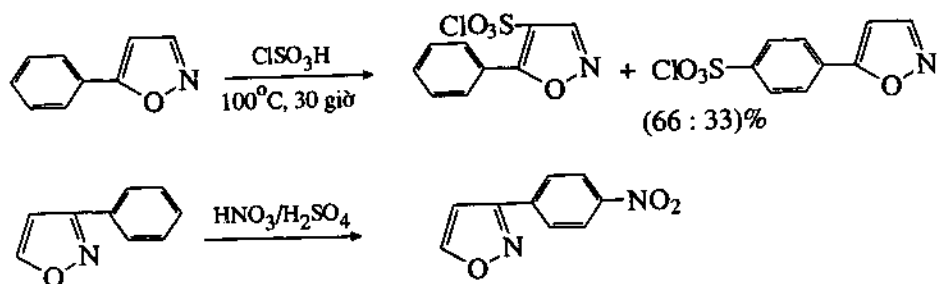
Về mặt định hướng trong dãy 1,2-azol thì sự tấn công của các tác nhân electrophin xảy ra ở vị trí 4, bởi vì trạng thái chuyển tiếp dẫn tới sự thế ở vị trí này tương đối bền vững hơn cả. Thí dụ:



Phù hợp với cơ chế trên đây người ta thấy một sự thật rằng 5-metylisoxazol được nitro hoá và sunfonic hoá dễ dàng hơn nhiều 3-metylisoxazol, vì khi đó có ảnh hưởng của hiệu ứng siêu liên hợp do nhóm metyl ở vị trí 5 gây ra (mà nhóm thế metyl ở vị trí 3 không có) làm ổn định trạng thái chuyển tiếp.

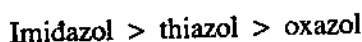
Trong trường hợp của các phenylpirazol thì sự thế electrophin có thể xảy ra ở vòng pirazol hay vòng benzen tùy thuộc vào độ axit của môi trường.





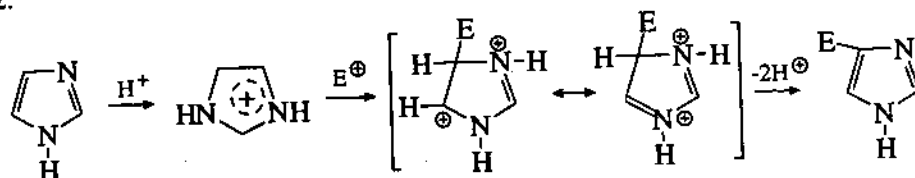
Ngoài ra các 1,2-azol cũng có thể tham gia một cách yếu ớt vào các phản ứng Friedel-Crafts, Winsmeier hay ghép đôi với muối diazoni.

* Đối với các 1,3-azol có thể sắp xếp khả năng phản ứng trong sự thế electrophin theo thứ tự giảm dần như sau:

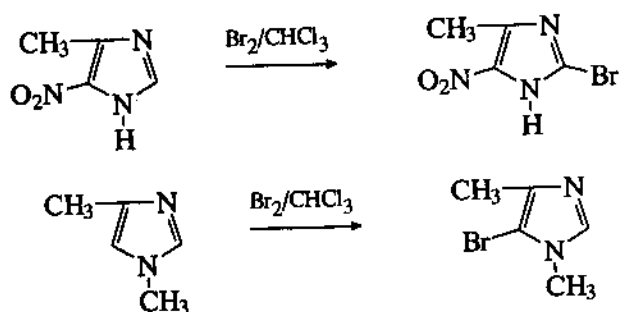


Chẳng hạn: Imidazol được halogen hoá ngay cả khi vắng mặt xúc tác. Nhưng brom hoá thiazol trong các điều kiện thông thường có kèm theo sự tạo thành sản phẩm polibrom hoá. Còn oxazol nói chung không tham gia vào các phản ứng thế electrophin.

Brom hoá imidazol trong dung môi hữu cơ (ở đây chắc chắn xảy ra tác dụng của ion brom với phân tử imidazol trung tính) dẫn tới sự tạo thành 4(5)-brom imidazol. Ngược lại các phản ứng ghép đôi với muối diazoni và trao đổi đơteri trong môi trường kiềm lại dẫn tới sự tạo thành các dẫn xuất thế ở vị trí 2:



Nếu vị trí 4 của vòng imidazol chứa nhóm thế đẩy electron thì sự thế sẽ diễn ra ở vị trí 5; còn nếu cả hai vị trí 4 và 5 đều đã bị chiếm thì cơ bản tác nhân electrophin tấn công vào vị trí 2:

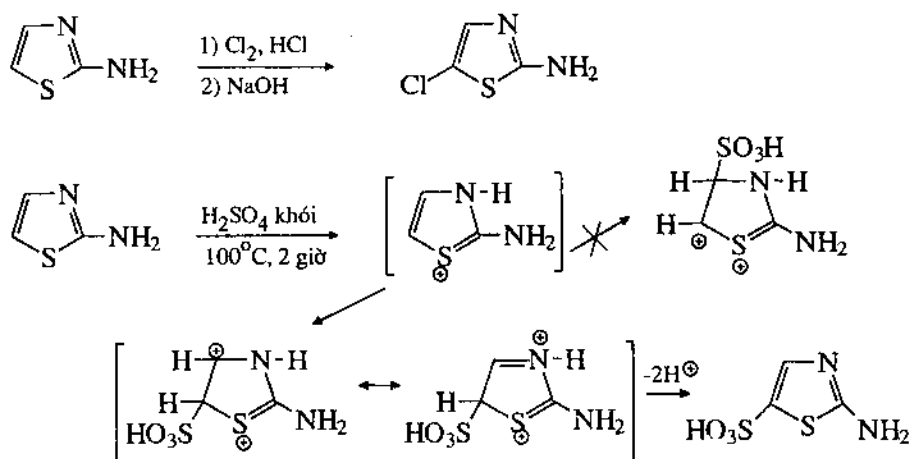


Các thiazol N-ankyl hoá tham gia vào phản ứng thế electrophin với sự tạo thành các sản phẩm thế ở vị trí 5 chứ không phải vị trí 4. Điều này được giải thích rằng:

Thực chất ion thiazol tồn tại ở dạng (B), nghĩa là điện tích dương được định xứ trên lưu huỳnh chứ không phải trên dị tố nitơ.



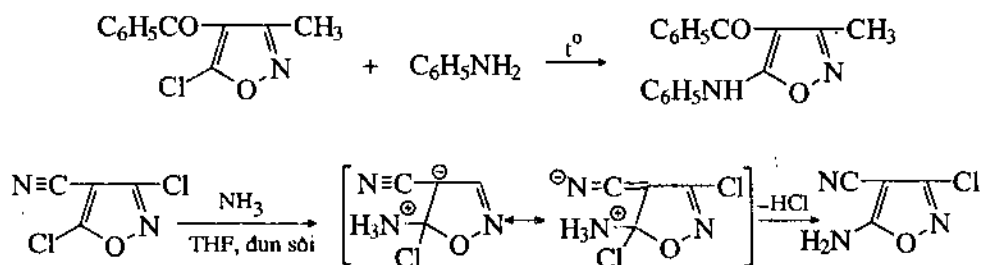
Từ đó ta thấy rằng trạng thái chuyển tiếp dẫn tới sự thế ở vị trí 5 có lợi hơn về mặt năng lượng so với thế ở vị trí 4.



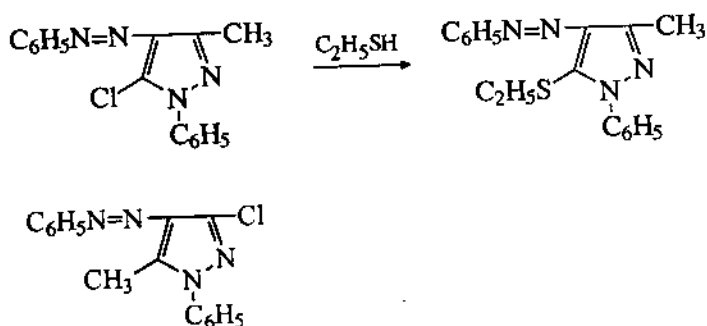
Cũng như pirazol, các imidazol, thiazol và oxazol có chứa nhóm thế phenyl thì thường được nitro hoá ở vòng benzen. Ngoài ra các 1,3-azol cũng tham gia ít kết quả vào các phản ứng Winsmeier, Friedel-Crafts.

3.1.2. Phản ứng thế nucleophin (S_N) và thế gốc (S_R)

* Các phân tử trung tính của dãy 1,2-azol có mật độ electron cao nhất ở vị trí 4, vì vậy nguyên tử halogen liên kết với cacbon ở vị trí này cũng tỏ ra có khả năng kém nhất trong các phản ứng thế nucleophin lưỡng phân tử (S_N2). Tuy nhiên, các phản ứng này diễn ra nhanh hơn ở các dẫn xuất halogen tương ứng trong dãy benzen. Ngoài ra khả năng phản ứng còn phụ thuộc nhiều vào tính đặc biệt của dị vòng và vào bản chất nhóm thế có sẵn trong vòng cũng như vào vị trí của nhóm thế. Thí dụ:

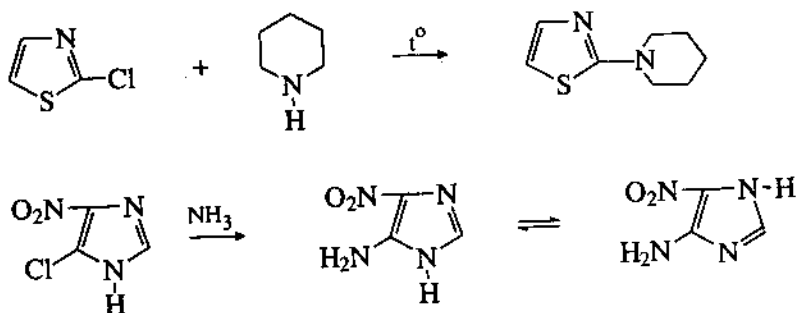


Trong hợp chất trên chỉ có nhóm clo ở vị trí 5 được thay thế. Chiều hướng như vậy của sự thế nucleophin có thể được giải thích rằng điện tích âm xuất hiện trong trạng thái chuyển tiếp dễ dàng được giải toả bởi ảnh hưởng của nhóm nitrin. Cũng tương tự như vậy đối với các thí dụ sau đây:



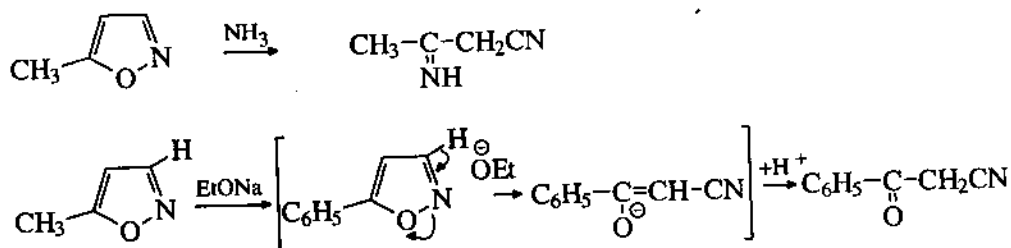
Trong khi đó hợp chất tương tự nhưng nguyên tử clo ở vị trí 3 thì lại không tham gia vào phản ứng này vì không có ảnh hưởng ủng hộ của nhóm phenyldiazo ở vị trí 4.

* Ngược lại với các 1,2-azol, các dẫn xuất halogen của imidazol, thiazol và oxazol đều không tham gia vào sự thế nucleophin. Nhưng nếu trong phân tử của các 1,3-azol có chứa nhóm thế hoạt hoá mạnh và đặc biệt với trường hợp 2-halogen-thiazol có khả năng phản ứng cao, thì đều có thể tham gia với mức độ đáng kể vào các quá trình thế nucleophin các halogen. Thí dụ:

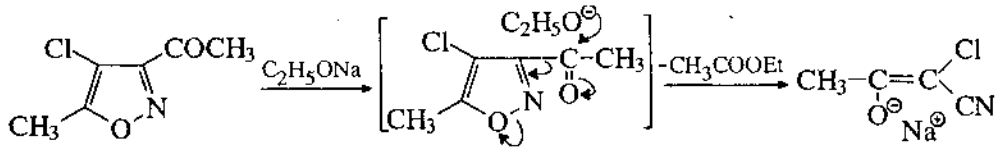
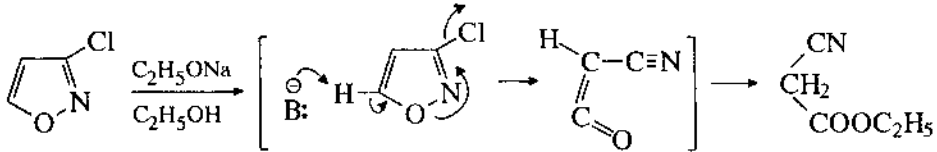
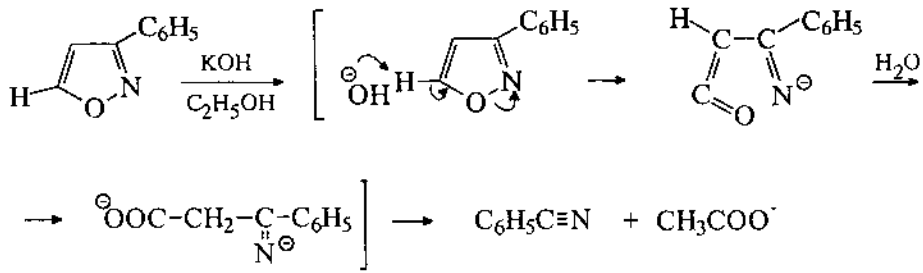


* Một trong những tính chất đặc biệt của vòng isoxazol, mà qua đó có thể phân biệt nó với các azol khác, là tính rất không bền dưới tác dụng của các tác nhân nucleophin. Mặc dù trong tất cả các trường hợp đều xảy ra sự đứt vỡ liên kết 1-2 (O-N) nhưng sản phẩm tạo thành các dạng khác nhau và cấu tạo của chúng phụ thuộc nhiều vào vị trí cũng như bản chất nhóm thế trong vòng.

Nếu ở vị trí 3 không có nhóm thế thì dưới ảnh hưởng của tác nhân nucleophin xảy ra sự tách proton ở vị trí 3 kèm theo sự mở vòng và phân bố lại mật độ electron.

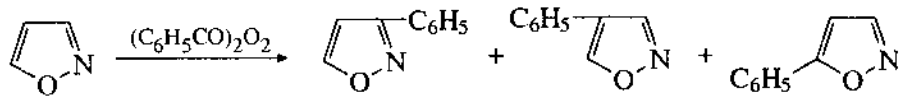


Nếu ở vị trí 3 có nhóm thế thì sự mở vòng isoxazol có thể xảy ra theo các chiều hướng khác nhau tùy thuộc vào đặc tính của các nhóm thế. Thí dụ :



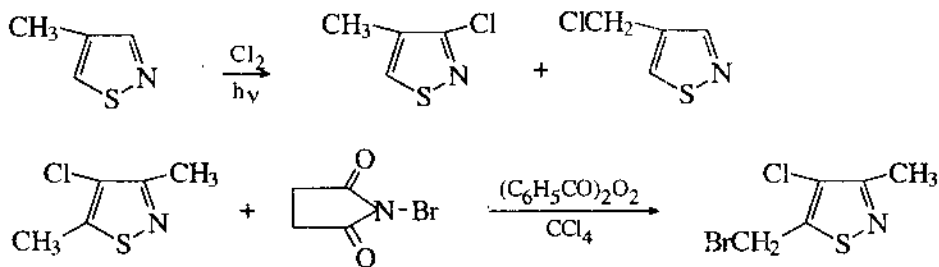
Trong tất cả các thí dụ trên (trừ trường hợp cuối cùng của 3-axetylisoxazol) giai đoạn đầu tiên của sự vỡ vòng là sự tách proton ở vị trí 5 của vòng isoxazol.

* Các quá trình thế gốc trong dãy azol nói chung rất ít được nghiên cứu. Người ta biết rằng brom hoá thiazol ở 250°C - 400°C chủ yếu dẫn tới sự tạo thành 2-bromthiazol. Còn sự phân hủy benzoyl peoxit trong sự có mặt isoxazol sẽ tạo ra hỗn hợp của cả ba đồng phân:



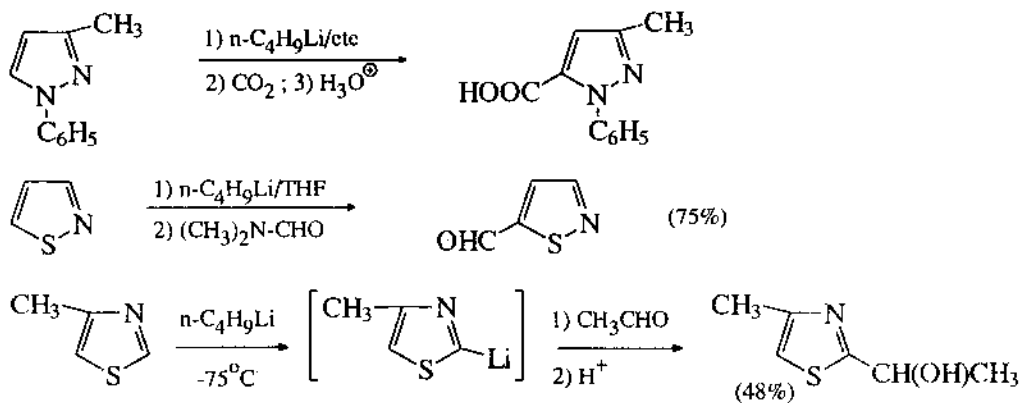
Đối với các azol khác không có thí dụ tương tự nào về sự tấn công của các gốc đồng li vào nguyên tử cacbon của vòng.

Trong quá trình thế gốc tự do ở mạch nhánh ankyl có thể dẫn ra thí dụ về sự halogen hoá sau đây :



3.1.3. Phản ứng kim loại hoá ở 1,2- và 1,3-azol

Cũng được biết một vài thí dụ về sự kim loại hoá các 1,2-azol. Phản ứng này với mức độ chọn lọc cao diễn ra ở vị trí 5. Đối với các 1,3-azol thì sự kim loại hoá xảy ra đặc biệt ở vị trí 2.



Các imidazol và pirazol không có nhóm thế ở dị tố nitơ trong vòng có thể phản ứng với các kim loại hoạt động tương tự như pirol tương ứng nhưng khác ở chỗ là chỉ tạo thành dẫn xuất thế trên nitơ. Vì vậy ứng dụng của phản ứng này bị hạn chế nhiều.

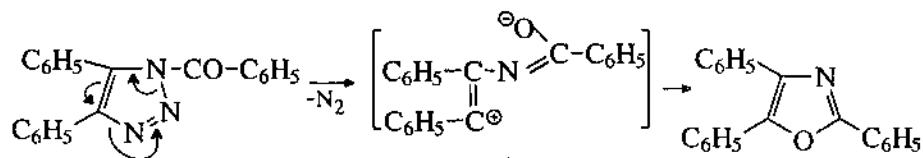
Như phân trên đã nói, các isoxazol rất kém bền dưới tác dụng của các tác nhân nucleophin. Bởi thế cho nên khi tương tác với thuốc thử Grignard hay trong các điều kiện của phản ứng chuyển kim loại thì vòng isoxazol bị phá vỡ. Cũng vì vậy trong dãy azol các phản ứng có định trước sự thay thế halogen bằng kim loại nói chung ít được ứng dụng vào thực tế.

3.2. Tính chất của các triazol

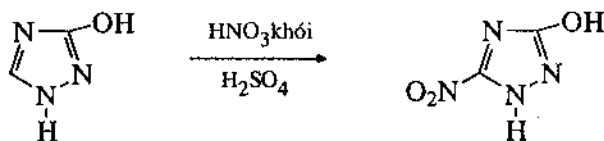
* Từ dữ kiện về sự phân bố mật độ electron trong vòng 1,2,3-triazol đã cho thấy rõ tính "trơ" trên các nguyên tử cacbon của nó đối với các tác nhân electrophin và về tính bazơ yếu của nó ($pK_a = 1,17$). Kết luận này cũng được khẳng định bởi các kết quả thực nghiệm.

Bên cạnh tính bazơ yếu, các 1,2,3-triazol cũng biểu hiện tính axit yếu.

Tuy nhiên vòng 1,2,3-triazol rất bền vững. Nhiều dẫn xuất của nó có thể được cất ở áp suất thường và nhiệt độ cao mà không bị phân hủy. Khi đun nóng tới 250°C thì 1-benzoyl-4,5-điphenyl-1,2,3-triazol được chuyển thành 2,4,5-triphenyl oxazol.



* 1,2,4-triazol là một hợp chất có độ thơm cao. Các dữ kiện thực nghiệm chỉ ra rằng 1,2,4-triazol tương đối trơ với tác dụng của tác nhân mạnh như lithinhôm hidrua, KMnO_4 , peôxít, ... Các phản ứng thế electrophin trên nguyên tử cacbon của vòng 1,2,4-triazol diễn ra rất khó. Cho đến nay các phản ứng sunfonic hoá, Friedel-Crafts (cả alkyl hoá và axyl hoá) 1,2,4-triazol đều chưa được biết; còn nitro hoá 1,2,4-triazol chỉ xảy ra khi có mặt nhóm thế đẩy electron trong vòng. Thí dụ:



Nhưng các phản ứng gắn liền với sự tấn công electrophin trên dị tố nitơ được nghiên cứu nhiều hơn đáng kể, thí dụ các phản ứng N-alkyl hoá, N-acyl hoá và xian hoá.

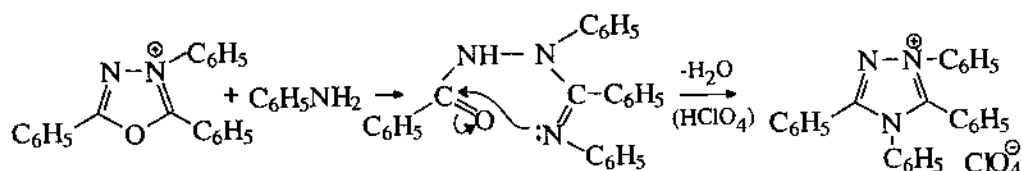
3.3. Tính chất của 1,3,4-oxadiazol và 1,3,4-thiadiazol.

* Phổ tử ngoại đã chỉ ra cấu tạo thơm của vòng 1,3,4-oxadiazol tương tự như trong benzen. Nhưng các phản ứng thế electrophin trực tiếp trên nguyên tử cacbon của vòng 1,3,4-oxadiazol đã không được biết do nó bị proton hoá trong môi trường axit và bị mở vòng tiếp theo.

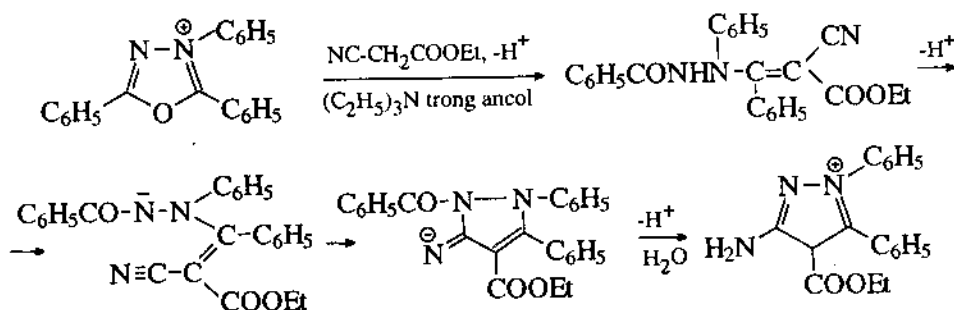
Tác dụng của các tác nhân nucleophin với 1,3,4-oxadiazol thường dẫn tới; hoặc sự vỡ vòng hoàn toàn, hoặc sự vòng hoá lại thành một dị vòng khác.

Cũng được biết sự chuyển vị của 1,3,4-oxadiazol với sự thay thế oxi trong vòng hoặc bằng nitơ hoặc bằng cacbon. Cơ chế của hai quá trình này có thể như sau:

- Trường hợp thứ nhất:



- Trường hợp thứ hai:



Nhiều dẫn xuất của 1,3,4-oxadiazol rất bền vững đối với tác dụng của nhiệt.

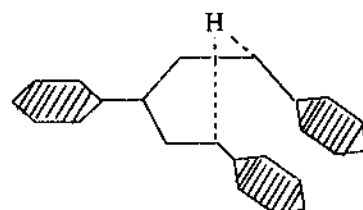
* Đối với vòng 1,3,4-thiadiazol cho đến nay hầu như chưa được biết các phản ứng thế electrophin.

Nhưng vòng 1,3,4-thiadiazol khá nhạy cảm với các tác nhân nucleophin. Các nucleophin mạnh có thể gây ra sự phân hủy vòng 1,3,4-thiadiazol, và đôi khi, còn kèm theo sự chuyển vị. Chẳng hạn, 2-amino- và 2-metyl-amino-1,3,4-thiadiazol được chuyển vị khi tác động của metylamin trong metanol ở 150°C thành đồng phân triazolinthion:



Sự chuyển vị như thế, hiển nhiên, diễn ra với sự mở vòng và vòng hoá lại tiếp theo.

Người ta cũng xác định rằng trong triphenylfomazin thì gốc R nằm trong cùng mặt phẳng của vòng, còn các gốc R', R'' và cầu hidro đi ra khỏi mặt phẳng của vòng (hình vẽ bên). Chính đặc trưng của các nhóm thế R' và R'' và đại lượng góc không đồng phẳng có thể đã xác định sắc thái sự nhuộm màu của fomazan (các fomazan "vàng" và "đỏ").



Phù hợp với các quan điểm lí thuyết hiện đại đặc tính "giả thơm" của hợp chất phải được biểu hiện ở sự có mặt năng lượng ổn định hoá và sự diễn ra đa số các phản ứng đặc trưng cho hợp chất thơm thông thường. Nhưng các dữ kiện thực nghiệm cho tới nay đã không cho thấy các điều này đối với fomazan.

Thực tế tất cả các phản ứng của tetrazol có thể xếp vào ba nhóm: Các phản ứng của nguyên tử cacbon và gắn liền với nhóm chức của chúng, các phản ứng của nguyên tử nitơ, và các phản ứng mà trong đó toàn phân tử tham gia.

Cho đến nay chỉ được biết một trường hợp thế electrophin trên nguyên tử cacbon của vòng tetrazol. Đó là khi brom hoá 1-phenyltetrazol đã nhận được khá dễ dàng 1-phenyl-5-bromtetrazol. Nhưng khi nitro hoá cũng 1-phenyltetrazol lại nhận được 1-(p-nitrophenyl)-tetrazol. Clo nói chung không phản ứng với 1-phenyltetrazol.

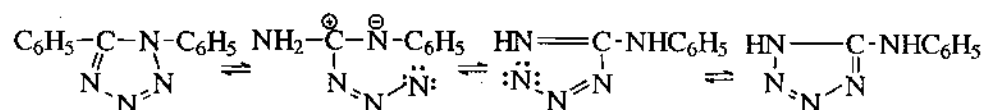
Ngược lại, người ta lại biết khá nhiều các phản ứng thế nucleophin các nhóm chức trên nguyên tử cacbon của tetrazol. Thí dụ : Các nguyên tử halogen ở vị trí 5 của vòng tetrazol có thể được chuyển thành nhóm hidroxi bởi tác dụng của kiềm. Và rồi chính nhóm hidroxi lại được thay thế thành clo bởi tác dụng của photpho oxiclơua (POCl₃). 5-Amino-1-phenyltetrazol dưới tác dụng của hỗn hợp axit nitơ và clohidric đã cho 5-clo-1-phenyltetrazol. Ngoài ra một vài tính chất của nhóm thế ở vị trí 5 đã chứng minh cho tính thơm của vòng tetrazol, chẳng hạn như diazo hoá nhóm amino với sự tạo thành diazotetrazol hay tính hoạt động của nhóm metyl.

Thuộc về phản ứng trên nguyên tử nitơ của vòng tetrazol chủ yếu là ankyl hoá và axyl hoá. Ankyl hoá tetrazol diễn ra trên nguyên tử nitơ ở các vị trí 1 và 2. Bản thân tetrazol được ankyl hoá dễ dàng bởi diazometan. Trong phản ứng với các ankyl halogenua hay diankylsunfat thì các muối tetrazoli tham gia tốt hơn cả.

Thuộc về loại phản ứng thứ ba của tetrazol là một vài phản ứng chuyển vị và chuyển hoá nhiệt. Thí dụ : 5-aminotetrazol có gốc phenyl ở vị trí 1 khi đun nóng được đồng phân hoá thành 5-phenylaminotetrazol:



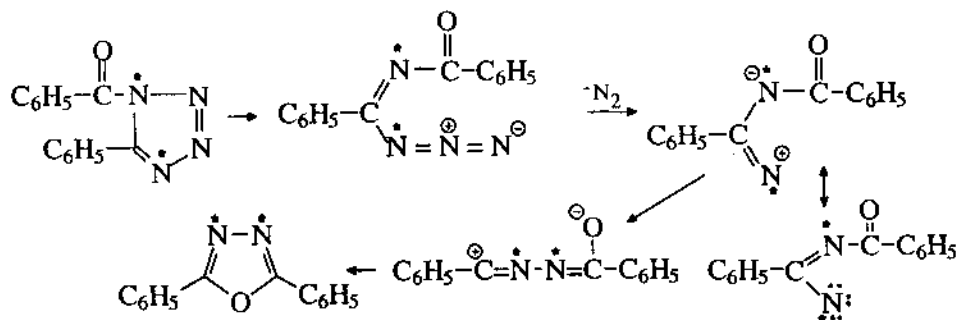
Rõ ràng quá trình chuyển vị mang đặc tính cân bằng, hơn nữa sự chuyển dịch cân bằng về phía đồng phân với nhóm amino được thay thế dễ dàng xảy ra khi có mặt nhóm thế hút electron. Người ta giả thiết rằng sự chuyển vị được thực hiện theo cơ chế sau đây:



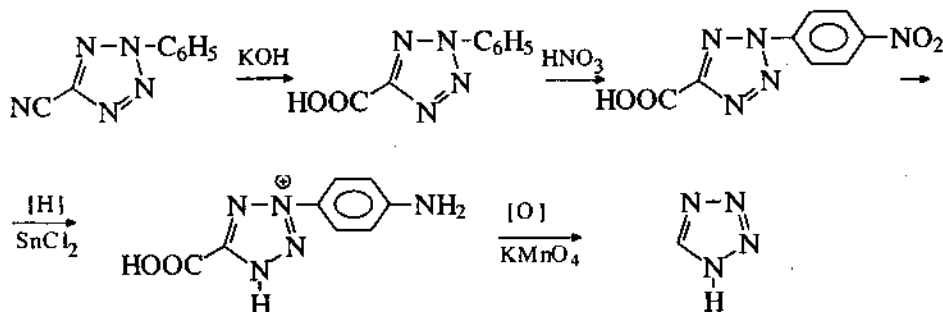
Như vậy, ban đầu xảy ra sự mở vòng tetrazol với sự tạo thành guanylazit hoạt động rồi sau đó quay ngược lại theo trục C-N, và cuối cùng vòng hoá lại thành đồng phân tương ứng.

Chuyển vị được nêu trên chỉ là trường hợp riêng của phản ứng tổng quát hơn trong dãy dị vòng với tên gọi là chuyển vị Dimrot.

Trong sự nhiệt phân (hay quang phân), 5-aryl-4-axyl tetrazol được chuyển vị thành vòng 1,3,4-oxadiazol. Cơ chế của chuyển vị này được xác nhận nhờ sử dụng các nguyên tử đánh dấu (N^1 và N^4 trong 4-benzoyl-5-phenyltetrazol là ^{15}N):

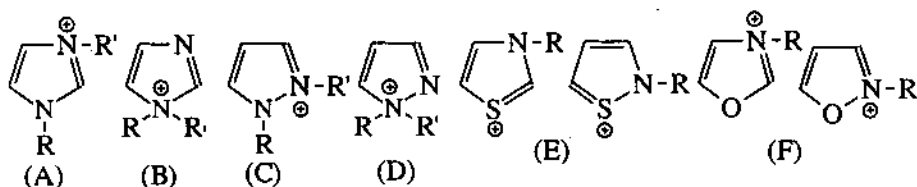


Ngoài ra vòng tetrazol với các nhóm thế khác nhau cũng thể hiện tính khá bền vững đối với tác dụng của axit, kiềm, chất oxi hoá và tác nhân khử hoá. Điều này được chứng minh qua thí dụ chuyển hoá xianphenyltetrazol dưới đây:



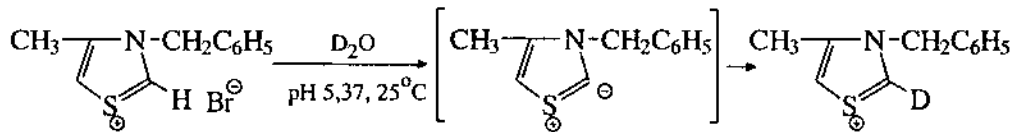
IV - CÁC MUỐI BAZƠ NITƠ BẬC BỐN CỦA 1,2- VÀ 1,3-AZOL

Phản ứng của các tác nhân ankyli hoá với các imidazol và pirazol có chứa nhóm thế ở vị trí 1 dẫn tới sự tạo thành các muối bazơ nitơ bậc bốn của chúng. Cấu tạo của các muối này được biểu diễn bằng công thức A và C, chứ không phải B và D.

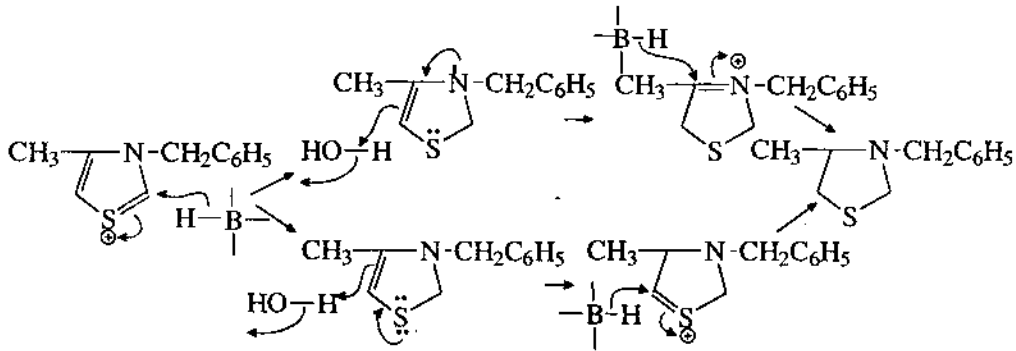


Các azol khác khi tương tác với tác nhân ankyl hoá cũng tạo thành các muối bazơ bậc bốn tương tự. Nhưng với thiazol và isothiazol thì cấu trúc của chúng ở dạng E, nghĩa là điện tích dương được định xứ trên lưu huỳnh chứ không phải trên nitơ. Trong khi đó với oxazol và isoxazol lại có cấu tạo bình thường theo kiểu F với sự định xứ điện tích dương trên nitơ.

Nguyên tử hydro ở vị trí 2 trong các muối bazơ bậc bốn của 1,3-azol rất linh động nên có thể được trao đổi đơteri một cách nhanh chóng qua cấu trúc ilit di vòng trung gian. Thí dụ:



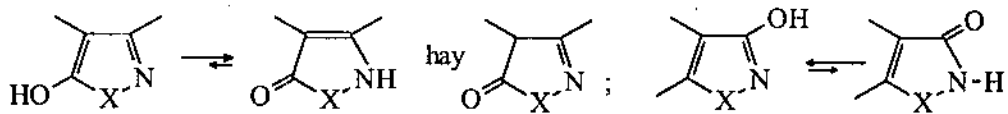
Một trong những tính chất quan trọng của các muối bazơ bậc bốn của các azol này là khả năng một số trong chúng dễ bị khử hoá bởi natri bohđrua (NaBH₄):



V - GIỚI THIỆU MỘT SỐ LOẠI DẪN XUẤT CỦA 1,2- VÀ 1,3-AZOL

5.1. Các dẫn xuất hidroxi

Các dẫn xuất hidroxi của 1,2-azol nằm trong sự cân bằng với dạng xeto tương ứng. Nhưng tùy thuộc vào vị trí của nhóm hidroxi mà một trong hai dạng đó chiếm ưu thế.

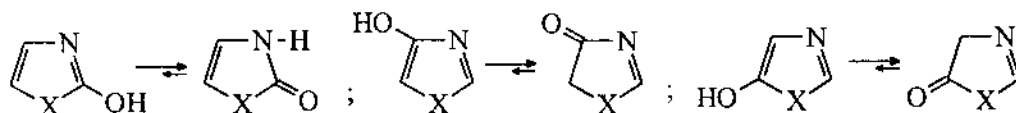


ở đây X = O, S hay NH.

Dẫn xuất 4-hidroxi của các 1,2-azol ít được nghiên cứu, nhưng đã biết 4-hidroxi-pirazol nằm trong trạng thái cân bằng tautome của nó với dạng xeto:



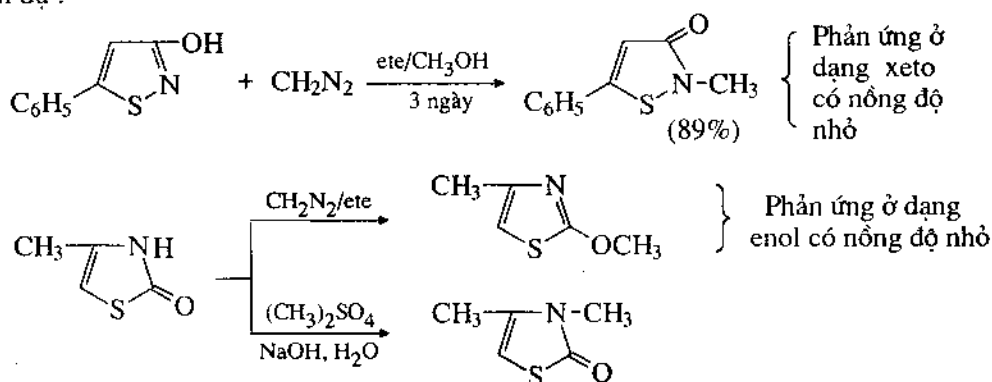
Các dẫn xuất 2-hidroxi của các 1,3-azol tồn tại chủ yếu ở dạng xeto. Tương tự các dẫn xuất 4- và 5-hidroxi của 1,3-azol cũng như vậy:



X = O, S, NH.

Khi khảo sát tính chất của các dẫn xuất hidroxi trong dãy azol cần nhấn mạnh rằng tốc độ sự chuyển hoá tương hỗ của các đồng phân tautome thông thường cao hơn nhiều tốc độ phản ứng của chúng. Bởi thế cho nên có thể xảy ra phản ứng với ngay cả đồng phân nằm ở dạng nồng độ nhỏ.

Thí dụ :



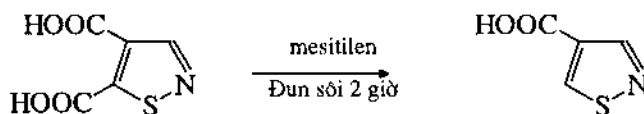
5.2. Các dẫn xuất amino

Các aminoazol tuy cũng nằm trong sự chuyển hoá tautome hoá, nhưng ở mức độ thấp hơn nhiều so với các hidroxiazol. Thường chúng không tồn tại ở dạng imino, mà thực tế chỉ ở dạng amino. Vì vậy mà nhiều aminoazol mang tính chất tương tự amin thơm. Thí dụ: chúng có thể được diazoni hoá để cho các muối diazoni bền vững.

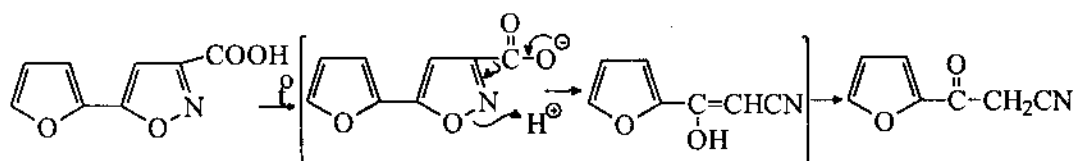
5.3. Các axit cacboxylic

Các axit cacboxylic của dãy azol được xem như các axit cacboxylic thơm. Chúng được decarboxyl hoá ở $t^{\circ} \geq 200^{\circ}\text{C}$, trong đó nhóm cacboxyl nào càng gần dị tố thì càng dễ bị decarboxyl hoá.

Thí dụ :

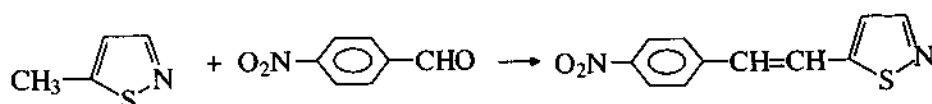
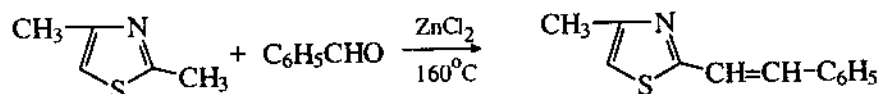


Decarboxyl hoá axit isoxazol-3-cacboxylic diễn ra không bình thường và kèm theo sự vỡ vòng. Thí dụ:

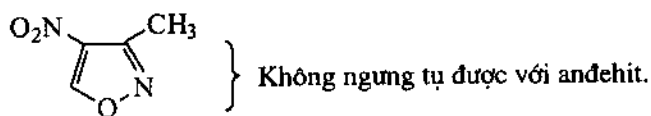
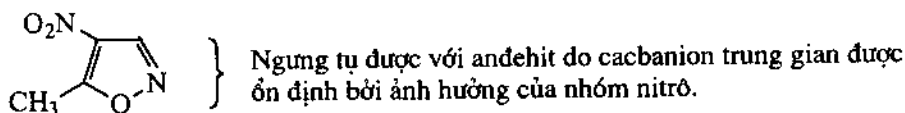
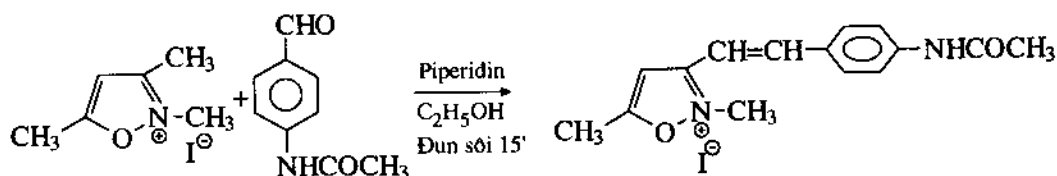


5.4. Các dẫn xuất ankyl của azol

Nhóm ankyl và đặc biệt nhóm methyl ở vị trí 2 của vòng thiazol hay vị trí 5 của vòng isothiazol tham gia dễ dàng vào phản ứng ngưng tụ với các andehit.



Các dẫn xuất methyl của các azol khác nếu được hoạt hoá bởi sự chuyển thành muối bazơ nitơ bậc bốn hay bởi sự có mặt nhóm nitro trong vòng azol thì đặc biệt dễ dàng tham gia vào sự ngưng tụ Claisen. Lúc đó vị trí nhóm nitro hoạt hoá có ý nghĩa quyết định. Thí dụ:



5.5. Các dẫn xuất axyl của azol

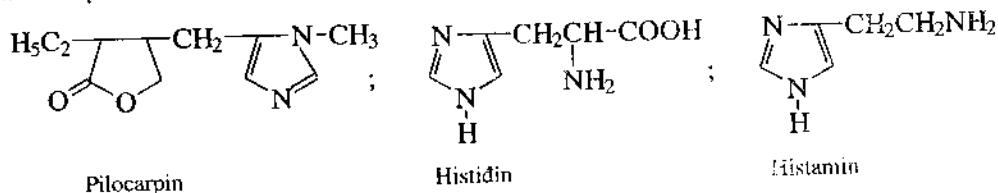
Các dẫn xuất N-axyl của các azol rất dễ thủy phân ngay trong môi trường trung tính với sự tách loại nhóm axyl.

Điều này được quyết định bởi khuynh hướng thơm hoá với mức độ lớn lao của các hệ dị vòng này, cũng như bởi tác dụng hút electron của nguyên tử nitơ trong vòng. Khi đó, mật độ electron trên nguyên tử nitơ liên kết với nhóm axyl bị giảm đáng kể làm cho liên kết C-N trong nhóm N-CO-CH₃ bị yếu đi. Do vậy, các dẫn xuất N-axyl azol được ứng dụng rộng rãi trong các tổng hợp hữu cơ khác nhau.

VI - CÁC HỢP CHẤT CHỨA VÒNG AZOL TRONG THIÊN NHIÊN VÀ ĐƯỢC ỨNG DỤNG TRONG THỰC TẾ

6.1. Các hợp chất chứa vòng imidazol và pirazol

* Các hợp chất chứa vòng imidazol có rất nhiều trong thế giới động vật, cũng như trong thành phần một số ancaloit ở thực vật. Quan trọng nhất trong số ancaloit đó là pilocarpin. Nó có tác dụng kích thích hệ thần kinh ngoại biên, tuyến nước bọt, tuyến mồ hôi, làm giảm nội nhãn áp và làm thu nhỏ con ngươi của mắt. Vì vậy pilocarpin được làm thuốc chữa bệnh glaucome (bệnh thiên đầu thống) và các bệnh khác của mắt.

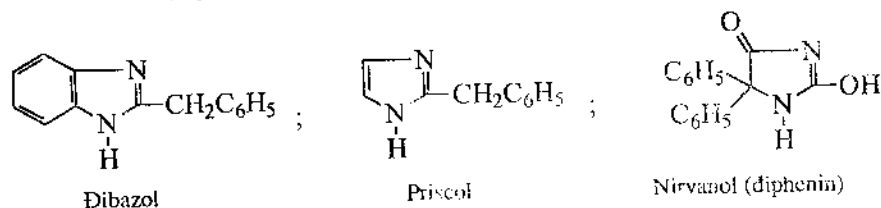


Histidin là một axit amin chứa vòng imidazol. Nó là một mắt xích nối liền phần berca (globin và hemin) với cấu trúc porphirin trong hemoglobin.

Dưới tác dụng của các vi khuẩn hay một vài loại men, histidin bị decarboxyl hoá thành histamin.

Trong thế giới động vật, histamin có lượng nhỏ trong phổi, gan và màng nhày của dạ dày. Nó có tác dụng làm giảm huyết áp, kích thích hoạt động và sự tiết dịch của dạ dày. Nhưng sự dư histamin trong cơ thể là cực kỳ nguy hiểm vì nó dẫn đến sự phá huỷ nghiêm trọng quá trình trao đổi chất.

Ngoài ra nhiều dẫn xuất của vòng imidazol còn được sử dụng làm thuốc chữa bệnh như: dibazol, priscol và nirvanol (diphenin):



Dibazol là chất thuốc làm giảm huyết áp.

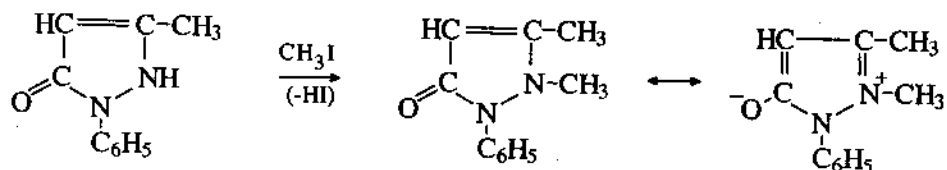
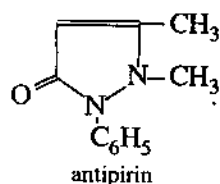
Priscol là chất hoạt động làm giãn mạch máu và có thể được sử dụng làm thuốc chữa một số bệnh đường ruột.

Nirvanol là chất chống co giật có hiệu quả.

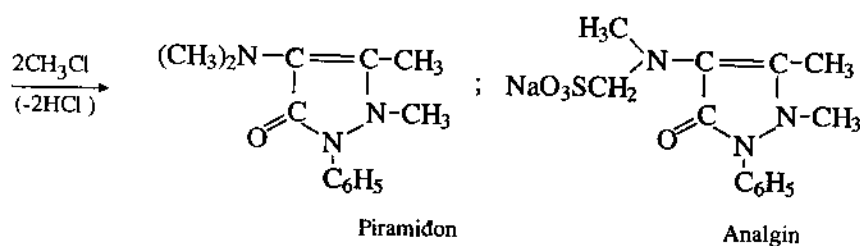
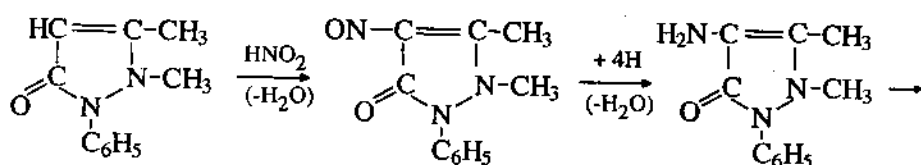
* Vòng pirazol tuy không có nhiều trong các hợp chất thiên nhiên, nhưng dẫn xuất của nó được ứng dụng thực tế, đặc biệt trong các lĩnh vực y, dược, phẩm nhuộm, chất phát xạ và huỳnh quang,...

Trong số các chất thuốc thì dẫn xuất của antipirin (tức là 1-phenyl-2,3-dimetyl-5-pirazolon) có giá trị đặc biệt.

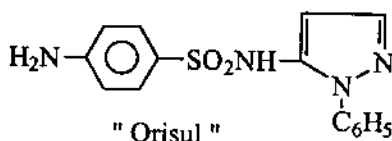
Bản thân antipirin cũng là một chất thuốc giảm sốt mạnh. Trong thực tế nó được điều chế bằng tác dụng của các tác nhân metyl hoá với 1-phenyl-3-metyl-5-pirazolon.



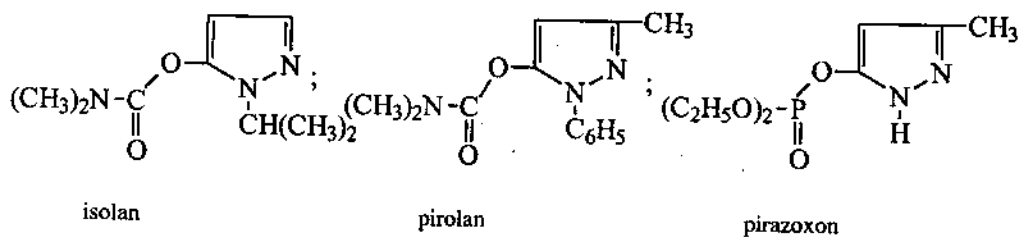
Piramidon và analgin - các thuốc giảm sốt - cũng là các dẫn xuất của antipyrin.



Danh sách các chất thuốc mà trong thành phần phân tử có vòng pirazol đã không ngừng tăng lên. Đã có những thông báo về tác dụng seda (an thần) của một vài dẫn xuất ankyl và aryl của pirazol hay chất sunfamid "Orisul" có tác dụng chống vi trùng lâu dài:



Ngoài ra, nhiều dẫn xuất của pirazol còn được dùng làm chất diệt côn trùng (isolan, pirolan, pirazoxon) hay làm phẩm nhuộm hoặc dùng trong phim ảnh.



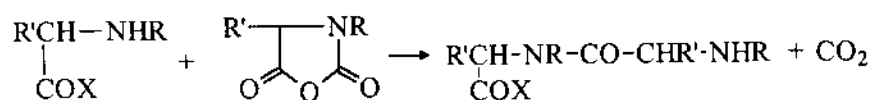
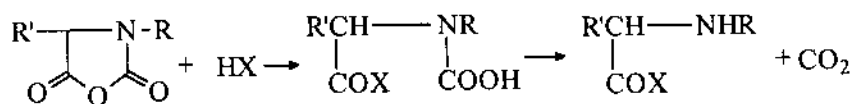
6.2. Các hợp chất chứa vòng thiazol và isothiazol

* Thiazol và các dẫn xuất của nó thuộc vào loại các hợp chất dị vòng có vai trò rất đáng kể trong nhiều quá trình hoạt động sống, chủ yếu trong thế giới động vật.

6.3. Các hợp chất chứa vòng oxazol và isoxazol

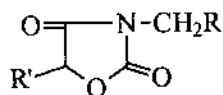
* Các oxazol và dẫn xuất của chúng có ứng dụng thực tế không nhiều. Đã được biết một vài dẫn xuất của oxazol được dùng làm thuốc chữa dị ứng hay phương tiện gây tê cục bộ.

Một vấn đề rất lí thú là phản ứng polime hoá 2,5-oxazolidindion, mà có thể dẫn tới sự tổng hợp các polipeptit:



ở đây X = OH, NH₂, OR".

Trên cơ sở phản ứng này đã nhận được các polime sinh học khác nhau như: polilizin, poliornitin, axit poliglutamic.



Một vài hợp chất kiểu 2,4-oxazolidindion, có cấu trúc tương tự các dẫn xuất của axit babituric, đã là những thuốc ngủ và chống động kinh (co giật)

* Bản thân isoxazol và các dẫn xuất của nó hầu như không có ứng dụng trong thực tế. Nhưng cũng được biết trong một số các dẫn xuất của isoxazol, đó là xicloserin. Nó được lấy ra từ *Streptomyces orchidaceus* và là d-4-amino-3-isoxazolidon, được dùng như chất kháng sinh chống vi trùng lao.



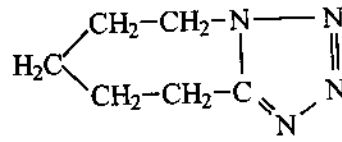
6.4. Các hợp chất chứa vòng 1,3,4-oxadiazol và 1,3,4-thiadiazol

* Một số dẫn xuất của 1,3,4-oxadiazol, tuy không có trong tự nhiên, nhưng đã được sử dụng làm thuốc chữa bệnh. Được biết các dẫn xuất của 1,3,4-oxadiazolinon-5 và 1,3,4-oxadiazolinthion-5 có tác dụng chống lao. 2-[5'-Nitrofuryl-2']-1,3,4-oxadiazolidon-5 tham gia vào thành phần của các chất có tác dụng chống nấm và kháng khuẩn.

* Vòng 1,3,4-thiadiazol cũng không có trong thiên nhiên, nhưng những năm sau này sự nghiên cứu chúng đã không ngừng tăng lên nhờ tác dụng dược lí của chúng. Đã có những thông báo rằng một vài dẫn xuất của vòng 1,3,4-thiadiazol có khả năng kháng khuẩn gần với tác dụng của penixilin.

6.5. Các hợp chất chứa vòng tetrazol

Một trong những dẫn xuất của tetrazol được ứng dụng rộng rãi trong thực tế y học là Kordiazol (hay Korazol), tức là pentametylen tetrazol. Nó là chất kích thích có hiệu quả hệ thần kinh trung ương và hoạt động của tim.



pentametylen tetrazol

Ngoài ra nhiều dẫn xuất của tetrazol còn được ứng dụng trong các lĩnh vực khác như chất bảo vệ màu của polivinylclorua, chất chống ăn mòn trên bề mặt kim loại đồng hay chất khơi mào trong hỗn hợp nổ,...

Chương năm

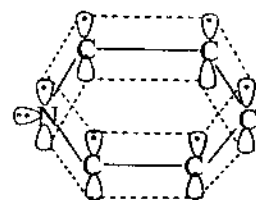
PIRIDIN VÀ DẪN XUẤT

Piridin là dị vòng 6 cạnh chứa một dị tố nitơ. Nó và nhiều dẫn xuất của nó có trong nhựa than đá cũng như trong thành phần phân tử của nhiều hợp chất thiên nhiên, đặc biệt trong các ancaloit.

Về nhiều mặt nó rất giống với benzen. Nhưng mặt khác nó cũng giống dị vòng thơm 5 cạnh 1 dị tố nitơ như pirol chẳng hạn. Tuy nhiên, giữa piridin và pirol cũng có nhiều điểm khác nhau, đặc biệt về bản chất và vai trò của dị tố nitơ đối với toàn hệ vòng, mà từ đó dẫn tới những khác nhau về cả tính chất hóa học.

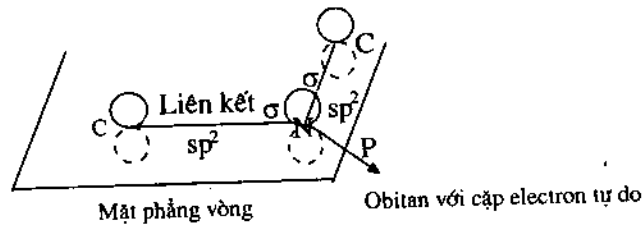
I - VÀI NÉT VỀ CẤU TẠO VÀ KHẢ NĂNG PHẢN ỨNG

Theo thuyết obitan phân tử thì piridin có cấu tạo vòng phẳng, trong vòng chứa 5 nguyên tử cacbon và 1 dị tố nitơ. Giá trị năng lượng ổn định của vòng piridin khá cao, đạt tới 134,4 kJ/mol, nói về đặc tính thơm mạnh của nó và gần với đại lượng năng lượng ổn định hóa của benzen. Nhưng khác với benzen, các độ dài liên kết trong vòng piridin không đồng đều. Ở piridin khoảng cách C-C bằng 1,394Å và khoảng cách C-N bằng 1,340Å. Bởi thế cho nên phân tử piridin không phải là vòng lục giác đều (hay vòng 6 góc bằng nhau) như benzen, nghĩa là cấu trúc không hoàn toàn đối xứng. Như vậy cũng có nghĩa là ở vòng piridin có sự phân bố điện tích không đều, và do đó, xuất hiện momen lưỡng cực (μ : 2,26 D). Chúng ta cũng đã gặp sự phân bố mật độ electron không đồng đều ở vòng pirol. Nhưng giữa pirol và piridin về vấn đề này có sự khác nhau về nguyên lí, gắn liền với vai trò khác nhau của dị tố nitơ trong các hợp chất này. Như mô tả ở hình vẽ trên, trong piridin các nguyên tử liên kết với nhau bằng các liên kết σ của các obitan lai tạo kiểu sp^2 . Ngoài ra mỗi nguyên tử đóng góp 1 electron p không lai tạo vào hệ thống 6 π giải toả trên toàn phân tử. Nhưng, trong khi dị tố nitơ ở pirol thể hiện tính chất cho electron và đóng góp cả cặp electron dư thừa của mình vào hệ thống electron π của vòng, thì ở piridin, dị tố nitơ lại có tính hút electron và "hút" về phía mình tất cả mật độ electron của vòng. Mặc dù dị tố nitơ của cả hai trường hợp này đều nằm ở trạng thái lai tạo sp^2 , nhưng các obitan khác nhau của chúng tham gia vào sự xây dựng vòng. Trong trường hợp của piridin sự tạo thành 2 liên kết σ và một liên kết π giữa các nguyên tử C_α với dị tố nitơ dẫn tới một điều rằng cặp electron còn lại không liên kết của nitơ thì ra ở ngoài vòng. Obitan p của cặp này cũng nghiêng đi không đáng kể khỏi mặt phẳng của vòng.



Hình dưới đây mô tả một phân đoạn C-N-C của cấu trúc piridin. Sự phân bố có lợi nhất các góc hóa trị giữa các obitan của dị tố nitơ trong hệ vòng piridin đòi hỏi sự sắp xếp nguyên tử nitơ vào

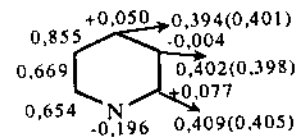
vòng ở dạng cụ thể như thế nào đó để sao cho tiêu tốn năng lượng ở mức nhỏ nhất và bảo đảm độ ổn định cao của vòng.



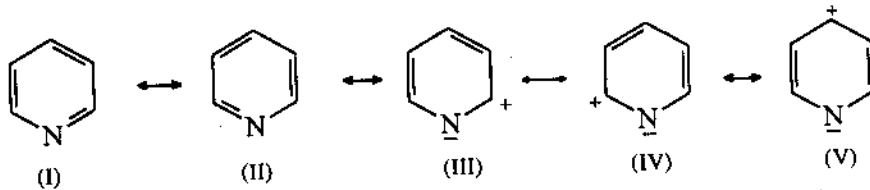
Cần nhấn mạnh rằng khi đưa nguyên tử nitơ vào vòng không chỉ làm thay đổi các tính chất bộ khung carbon của vòng, mà sự liên hợp của các electron π trong vòng cũng ảnh hưởng đến bản chất dị tố nitơ. Sự tương tác bổ xung của cặp electron tự do bên ngoài với hệ electron π vòng dẫn tới làm giảm một chút tính bazơ của piridin (pK_a 5,2). Tuy nhiên, nhờ có cặp electron tự do này mà piridin chẳng những có tính bazơ, mà còn dễ dàng tạo phức với các axit Liuyt và với nhiều ion kim loại. Độ ổn định của nhiều phức như thế phụ thuộc vào mức độ liên hợp với nhân thơm piridin.

Ngoài ra chỉ số electron (như chỉ ra ở bên) cũng xác nhận và bổ xung cho những điều đã nói ở trên về cấu trúc của vòng piridin.

Tuy nhiên, tất cả những điều đã trình bày (sự phân bố mật độ electron và các đại lượng năng lượng ổn định,...) chỉ đặc trưng cho phân tử piridin trung hoà về điện.



Sự phân bố mật độ electron trong vòng piridin tương ứng với kết luận về đặc tính electrophin của vòng và tính nucleophin của dị tố nitơ. Mặt khác theo thuyết sơ đồ hóa trị, phân tử piridin có thể được giới thiệu một cách hình thức ở dạng một dãy các cấu trúc cộng hưởng giới hạn với sự phân chia điện tích trong vòng :



Từ sự so sánh đại lượng momen lưỡng cực của piridin (2,26D) thấy lớn hơn nhiều momen lưỡng cực của piperidin (1,16D), có thể kết luận rằng trong trường hợp của piridin sự đóng góp vào lai tạo cộng hưởng của các dạng có phân bố điện tích (III \rightarrow V) cũng rất đáng kể. Cũng từ đây ta thấy sự thể electrophin trên các nguyên tử cacbon, đặc biệt ở vị trí 2, 4, 6 rất ít tin tưởng vì ở đó tích điện dương. Trong các cấu trúc (I) và (II) sự thể electrophin chỉ có thể xảy ra ở các vị trí 3 và 5. Dị tố nitơ của piridin trong các trường hợp này thể hiện vai trò như một nhóm thế loại hai do tính chất hút electron của nó. Nói một cách khác, trong phản ứng thế electrophin có thể so sánh bản chất của piridin với bản chất của nitrobenzen.

Các dữ kiện thực nghiệm cũng chỉ ra rằng, tương tự như benzen, các cấu trúc (I) và (II) hiển nhiên mang sự đóng góp lớn nhất vào sự lai tạo cộng hưởng của piridin. Sự phân bố mật độ electron cũng phù hợp với các giả thiết này. Ta cũng thấy ở các vị trí 2 và 6 điện tích dương lớn hơn một chút đại lượng điện tích ở vị trí 4. Điều này chắc chắn gắn liền với hiệu ứng cảm ứng âm của dị tố nitơ.

Sự tính toán mật độ electron ở piridin với sự tính đến cả điện tích hình thức của các electron σ (được dẫn ra dưới đây) đã chỉ ra rằng hiệu ứng cảm ứng của dị tố nitơ phụ thuộc vào sự phân bố cụ thể của các electron này.

Nguyên tử	electron σ	electron π	Điện tích chung
N ¹	-0,143	-0,257	-0,400
C ² , C ⁶	0,027	0,140	0,167
C ³ , C ⁵	-0,024	-0,049	-0,073
C ⁴	-0,029	0,075	0,046

Sự tính toán như vậy cũng chỉ ra ảnh hưởng của điện tích σ của dị tố nitơ đến độ linh động của cặp electron tự do ở mức độ mạnh đã bị làm yếu đi một chút do tác dụng của hệ thống electron π liên hợp. Sự biến dạng không lớn của góc C-N-C (117° mà lẽ ra là 120° trong trạng thái lai tạo sp^2) và sự gia tăng một chút đặc tính s của cặp electron tự do so với điều này cần có ở trạng thái lai tạo sp^2 của nitơ đã chứng minh cho đặc tính thơm rõ rệt của piridin.

Các đại lượng bậc liên kết trong piridin rất gần với nhau cũng chứng minh cho tính chất như nhau của các cấu trúc (I) và (II).

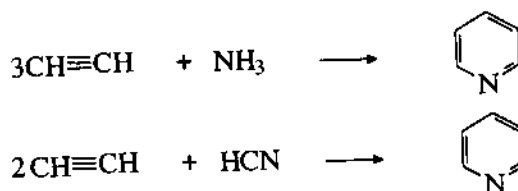
Sự so sánh các đại lượng phân bố mật độ electron với các đại lượng của năng lượng ổn định hóa của piridin cho phép kết luận rằng: Sự thế electrophin chỉ có khả năng xảy ra ở vị trí 3 và 5 trong các điều kiện rất nặng nề. Ở các vị trí 2 và 6 cũng trong điều kiện nặng nề có thể diễn ra sự thế nucleophin. Còn ở vị trí 4 phản ứng thế nucleophin cũng có thể xảy ra nhưng khó khăn hơn ở các vị trí 2 và 6. Dị tố nitơ thể hiện tính bazơ, có thể tạo muối với proton cũng như tiếp nhận sự tấn công của các tác nhân electrophin như tác nhân ankyl hóa chẳng hạn.

II - CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

Piridin được Anderson tìm ra lần đầu tiên vào năm 1849. Nguồn thiên nhiên quan trọng của nó chính là nhựa than đá. Mặc dù trong nhựa than đá chỉ có ít hơn 0,1% piridin, nhưng như vậy cũng đủ để tổ chức sản xuất nó với lượng lớn nếu như công nghiệp than đá phát triển.

Ngày nay các phương pháp tổng hợp vòng piridin cũng được phát triển khá rộng rãi, đặc biệt các phương pháp đi từ nguồn nguyên liệu dễ kiếm và rẻ tiền. Dưới đây dẫn ra một số phương pháp chính.

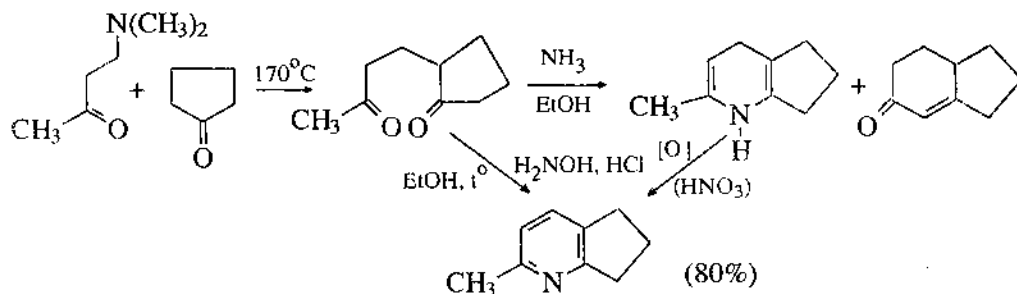
2.1. Ngưng tụ đóng vòng axetilen với amoniac hay axit xianhidric



Nhưng, cũng như tổng hợp benzen từ axetilen, phương pháp này chỉ có giá trị về mặt lí thuyết.

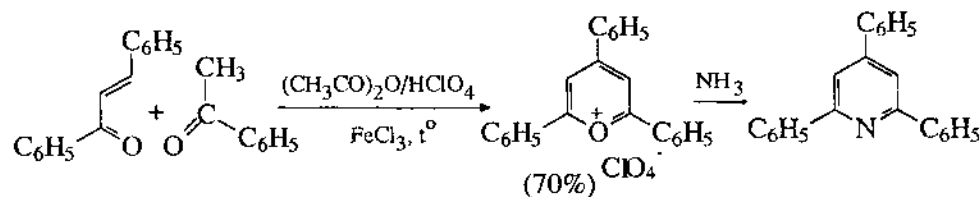
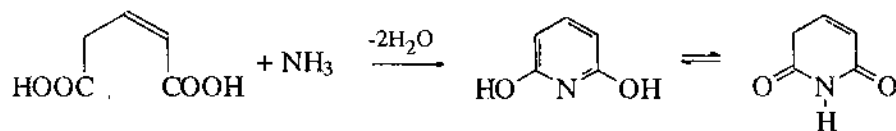
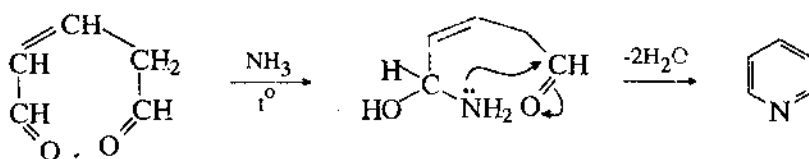
2.2. Đóng vòng hợp chất 1,5-dicarbonyl với amoniac

Phản ứng của 1,5-dicarbonyl với amoniac dẫn tới sự tạo thành các dihidropiridin không bền vững, mà sau đó dễ dàng được dehidro hóa (hay oxi hóa) thành vòng piridin thơm tương ứng:



Phương pháp tổng hợp này thường bị phức tạp hóa bởi sự tạo thành sản phẩm phụ ở dạng vòng cacbon do xảy ra sự ngưng tụ andol nội phân tử của 1,5-dixeton. Nếu trong phản ứng trên ta thay thế amoniac bằng hydroxylamin thì không những loại trừ được sản phẩm phụ ở trên, mà còn không cần thực hiện quá trình oxi hóa bổ xung sản phẩm dihidropiridin trung gian.

Theo phương pháp này cũng có thể tổng hợp vòng piridin khi đi từ hợp chất 1,5-dicarbonyl không no (thí dụ: diandehit của axit glutaconic hay chính axit đó), hoặc từ các muối pirili.

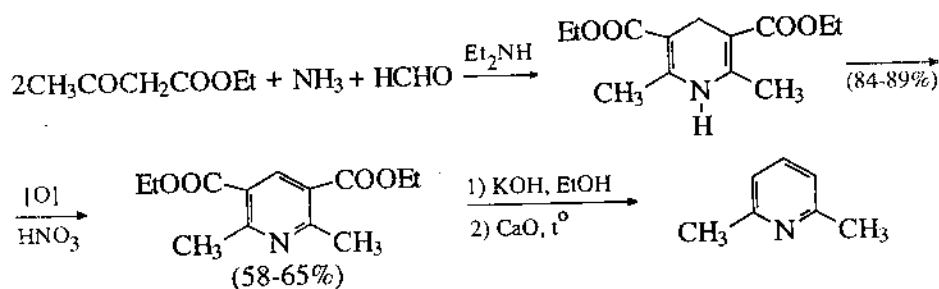


Phương pháp này chỉ có giá trị thực tế nếu đi từ các hợp chất 1,5-dicarbonyl dễ kiếm hoặc từ các muối pirili được tổng hợp dễ dàng.

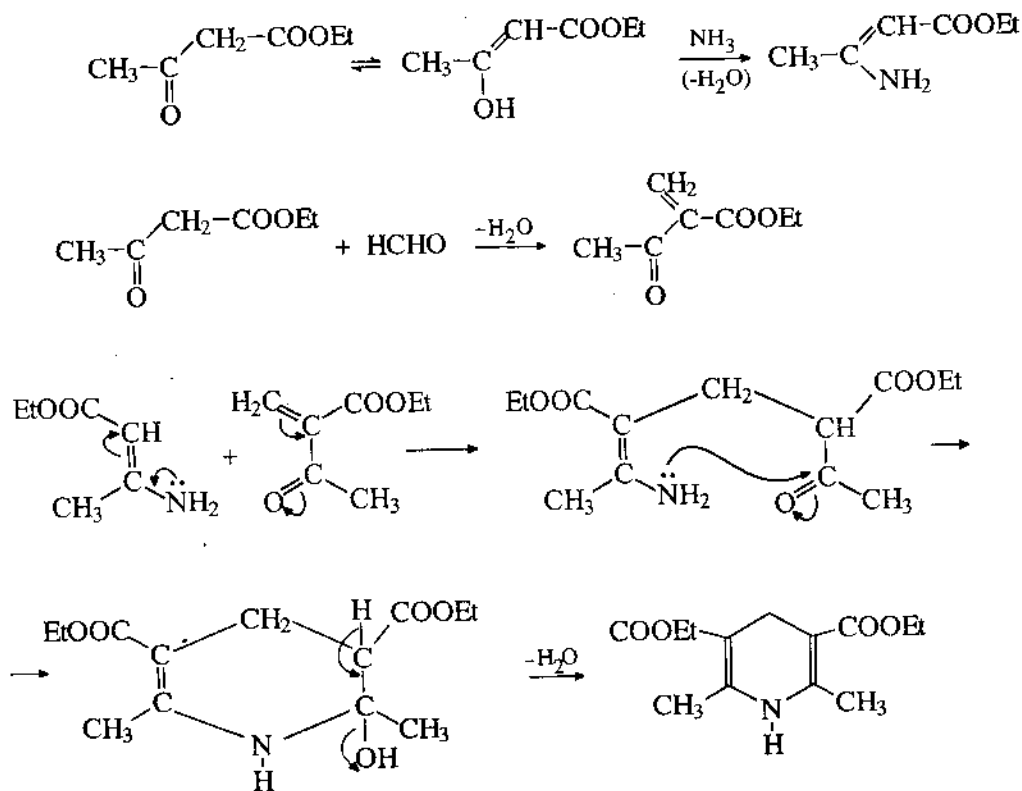
2.3. Tổng hợp từ etylaxetoaxetat, andehit và amoniac (Tổng hợp Hantzsch)

Bản chất của tổng hợp này là sự ngưng tụ của một phân tử andehit với hai phân tử hợp chất β -dicarbonyl và một phân tử amoniac. Sản phẩm trung gian của quá trình là dẫn xuất dihidropiridin mà sau đó dễ dàng được oxi hóa thành dẫn xuất piridin thơm tương ứng. Quá trình

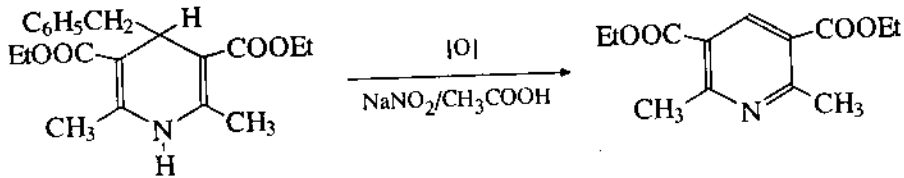
này luôn dẫn tới sự tạo thành piridin có chứa nhóm thế đối xứng và trong đó nguyên tử cacbon của nhóm andehit luôn trở thành cacbon ở vị trí 4 của vòng piridin tạo thành.



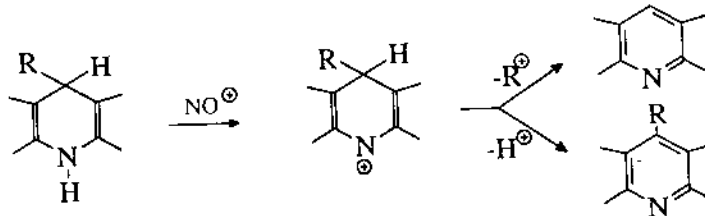
Rõ ràng sự tổng hợp các dẫn xuất dihidropiridin diễn ra qua sự tạo thành trung gian các hợp phần cacbonyl β -amino- α,β -không no và các hợp chất kiểu ankyliđen- hay aryliden-1,3-dicarbonyl. Sự tương tác tiếp theo của các hợp phần này với nhau xảy ra theo kiểu cộng hợp Michael với sự tham gia trong tính chất tác nhân nucleophin của nguyên tử cacbon β trong hợp phần enamin mang điện tích âm phần:



Tác nhân oxi hóa trong quá trình chuyển từ dẫn xuất dihidropiridin thành piridin thơm có thể là axit nitric trong axit sunfuric, cloranin hoặc natri nitrit trong axit sunfuric,... Cơ chế quá trình oxi hóa chỉ mới được giải thích trong những năm gần đây. Người ta thấy rằng nếu như ở vị trí 4 của dihidropiridin có nhóm thế đẩy electron ở mức trung bình hay yếu thì trong quá trình oxi hóa chúng sẽ bị tách loại. Thí dụ:

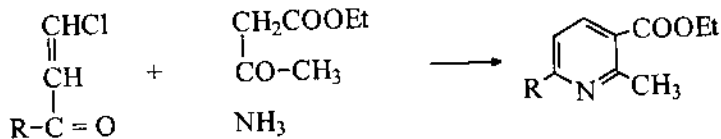


Quá trình diễn ra theo sơ đồ sau:



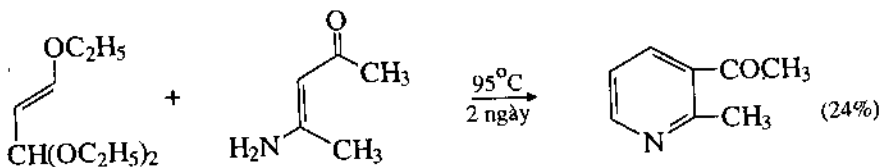
Tùy thuộc vào độ ổn định tương đối của các cacbanion trung gian và thể tích của các nhóm thế ở vị trí 3,4 hay 5 mà xảy ra sự tách nhóm R hay deproton hóa.

Tương tự với tổng hợp Hantzsch, piridin cũng có thể được tổng hợp bằng tương tác của β -clovinylxeton với etylaxeto axetat và amoniac (theo N.K. Kotretkov và A.N. Niesmieianov):



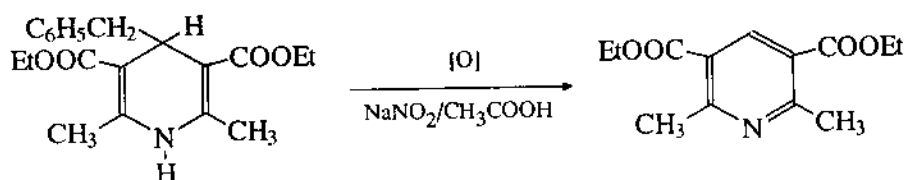
2.4. Tổng hợp từ hợp chất β -dicarbonyl và β -enamincarbonyl hay nitrin

Sự tương tác của các hợp chất β -dicarbonyl với hợp chất β -enamin-carbonyl hay nitrin dẫn tới sự tạo thành các piridin có chứa nhóm thế không đối xứng. Thí dụ:

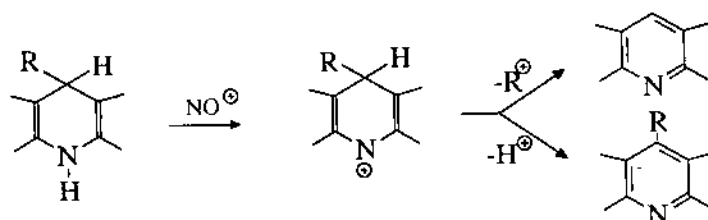


Phương pháp này có thể đi từ nguyên liệu đầu khá đơn giản. Nhưng hợp chất β -dicarbonyl đơn giản nhất là diandehit maleic lại không dùng được trong phản ứng này vì tính rất không bền của nó. Song, như thí dụ trên đã chỉ ra, có thể thay nó bằng ete của bán axetal của andehit này. Còn các enamin xeton khởi đầu có thể dễ dàng nhận được bởi tác dụng của amoniac với hợp chất dicarbonyl tương ứng.

Nếu như hợp chất β -dicarbonyl khởi đầu không đối xứng thì khả năng tạo ra hỗn hợp hai đồng phân của dẫn xuất piridin là hiện thực. Tuy nhiên điều này không phải là nhất thiết, đặc biệt trong trường hợp hai nhóm carbonyl khác nhau nhiều về khả năng phản ứng. Thí dụ :

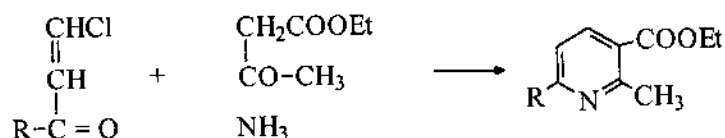


Quá trình diễn ra theo sơ đồ sau:



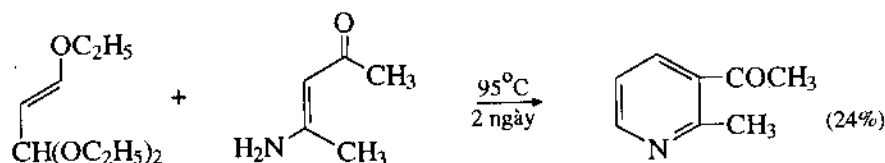
Tuỳ thuộc vào độ ổn định tương đối của các cacbanion trung gian và thể tích của các nhóm thế ở vị trí 3,4 hay 5 mà xảy ra sự tách nhóm R hay deproton hóa.

Tương tự với tổng hợp Hantzsch, piridin cũng có thể được tổng hợp bằng tương tác của β -clovinylxeton với etylaxeto axetat và amoniac (theo N.K. Kotretkov và A.N. Niesmieianov):



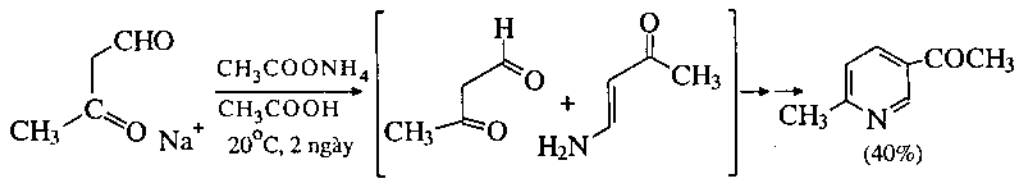
2.4. Tổng hợp từ hợp chất β -dicacbonyl và β -enamincacbonyl hay nitrin

Sự tương tác của các hợp chất β -dicacbonyl với hợp chất β -enamin-cacbonyl hay nitrin dẫn tới sự tạo thành các piridin có chứa nhóm thế không đối xứng. Thí dụ:

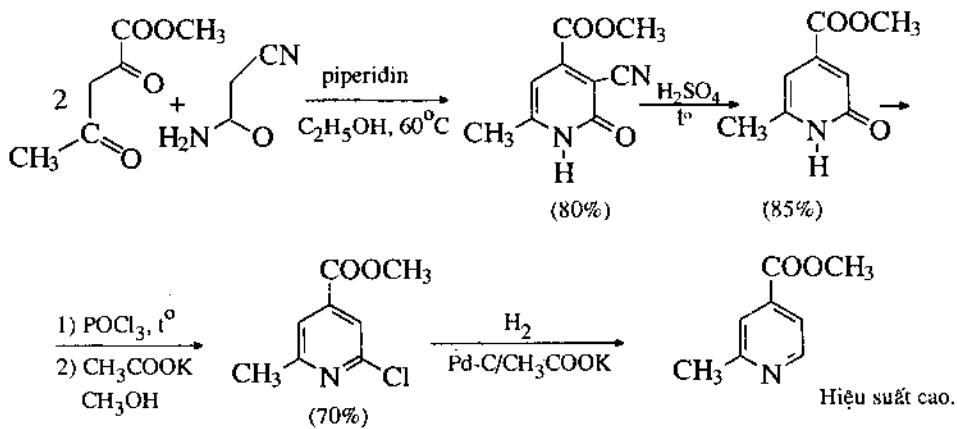


Phương pháp này có thể đi từ nguyên liệu đầu khá đơn giản. Nhưng hợp chất β -dicacbonyl đơn giản nhất là đianđehit maleic lại không dùng được trong phản ứng này vì tính rất không bền của nó. Song, như thí dụ trên đã chỉ ra, có thể thay nó bằng ete của bán axetal của andehit này. Còn các enamín xeton khởi đầu có thể dễ dàng nhận được bởi tác dụng của amoniac với hợp chất β -dicacbonyl tương ứng.

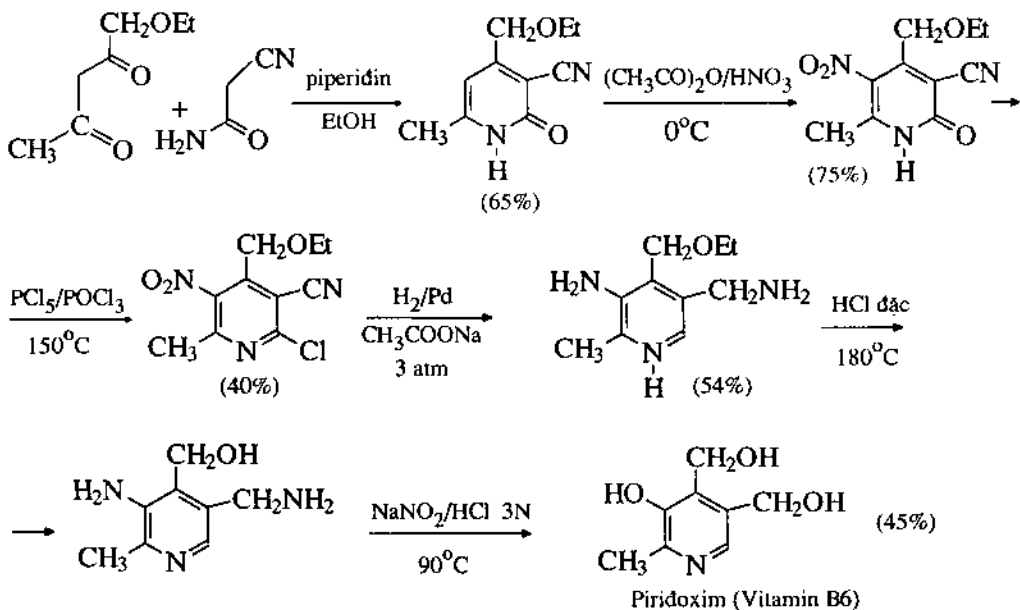
Nếu như hợp chất β -dicacbonyl khởi đầu không đối xứng thì khả năng tạo ra hỗn hợp hai đồng phân của dẫn xuất piridin là hiện thực. Tuy nhiên điều này không phải là nhất thiết, đặc biệt trong trường hợp hai nhóm cacbonyl khác nhau nhiều về khả năng phản ứng. Thí dụ :



Nếu trong phản ứng này ta thay hợp phần β -enamin cacbonyl bằng xianamit thì cũng nhận được vòng piridin và khi đó phản ứng mang tên Guares. Phản ứng thường được thực hiện trong môi trường kiềm và trong những điều kiện nhẹ nhàng để ban đầu tạo ra dẫn xuất 3-xianpiridon-2 với hiệu suất cao, rồi sau đó nhóm chức nitrin và oxi của nó có thể được nhiệt phân hoặc chuyển hóa thành các nhóm khác của dẫn xuất piridin.

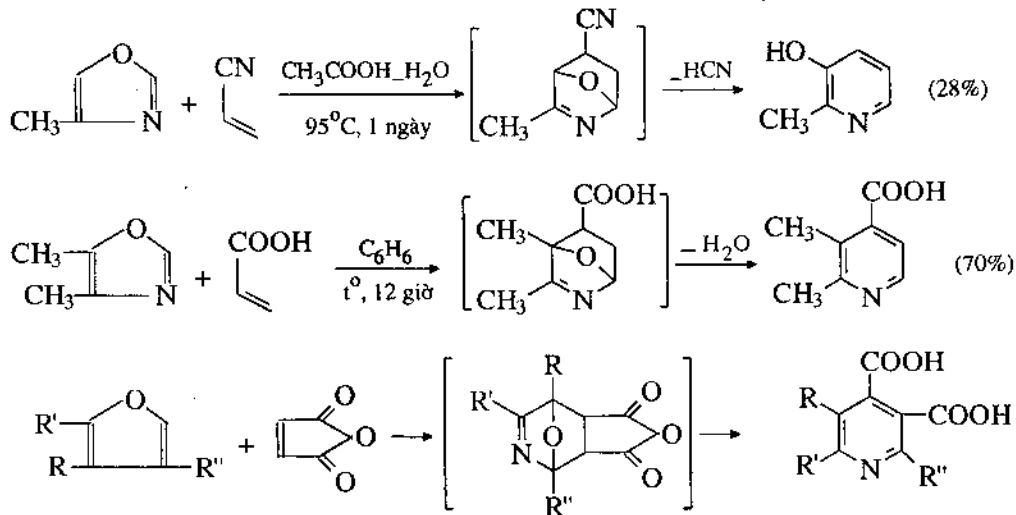


Nếu tham gia phản ứng này là hợp chất β -dicarbonyl với hai nhóm cacbonyl có khả năng phản ứng khác nhau thì kết quả vẫn chỉ nhận được một đồng phân duy nhất (lẽ ra phải là hỗn hợp 2 đồng phân). Chính vì vậy phản ứng này được ứng dụng rộng rãi trong thực tế, đặc biệt được sử dụng để tổng hợp vitamin B₆ trong công nghiệp trước đây.



2.5. Tổng hợp từ oxazol và các dienophin

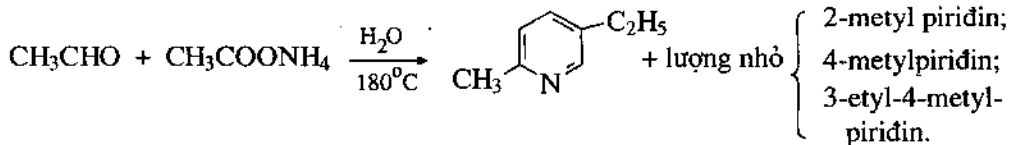
Trong những năm gần đây tổng hợp Diels-Alder với sự tham gia của các oxazol và các dienophin là một phương pháp hiện đại và độc đáo của sự tổng hợp vòng piridin. Nó cũng là một trong những loại cộng hợp vòng. Ở đây các sản phẩm cộng không bền vững được tạo thành sẽ dễ dàng tách loại nước hay xianhidric (nếu dienophin là dinitrin của axit maleic hay acrylonitrin) rồi được thơm hóa thành piridin tương ứng. Thí dụ:



Phương pháp này mau chóng phát triển và được ứng dụng rộng rãi, đặc biệt cũng được sử dụng để tổng hợp vitamin B₆ trong công nghiệp.

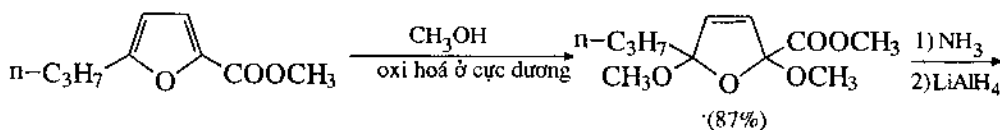
2.6. Một số phương pháp khác tổng hợp vòng piridin

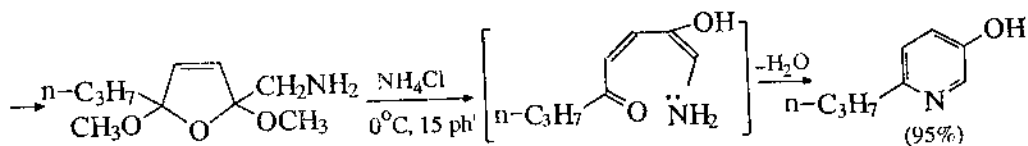
* Phản ứng Chichibabin dựa trên sự đun nóng axetanđehit với amoniaxetat là thí dụ điển hình về tổng hợp công nghiệp các ankylpiridin. Phản ứng thường diễn ra phức tạp và dẫn tới sự nhận được hỗn hợp nhiều ankylpiridin:



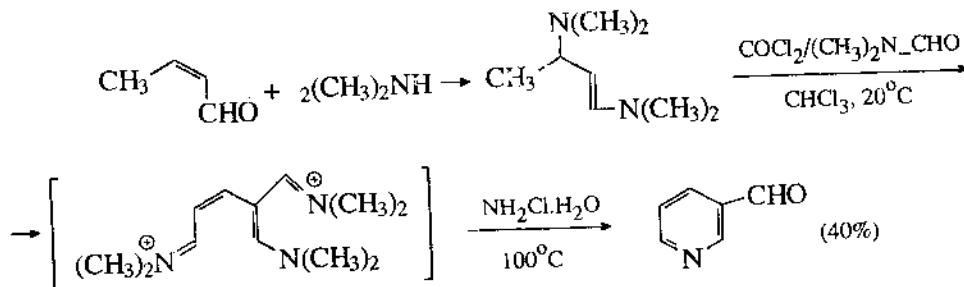
Về bản chất phản ứng này có nhiều điểm giống với phương pháp tổng hợp đi từ β-dicacbonyl ở trên (2.4).

* Sự chuyển hóa các dẫn xuất của furan qua con đường oxi hóa thành dẫn xuất 2,5-dioxi-2,5-dihydrofuran rồi tương tác tiếp theo với amoniac cũng là một phương pháp tổng hợp vòng piridin đáng chú ý. Điều chế 6-n-propyl-3-hydroxipiridin là thí dụ điển hình cho phương pháp này:





* Sự tổng hợp piridin-3-đềhit, cũng như nhiều dẫn xuất khác của piridin, đi từ đềhit crotonic và thuốc thử Winsmeier cũng là một phương pháp được sử dụng tốt:



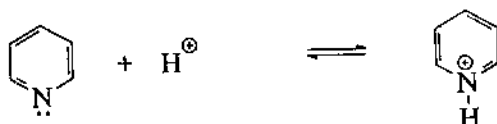
III - TÍNH CHẤT

Piridin là chất lỏng, không màu, có mùi đặc trưng và khó chịu, rất độc, tan dễ dàng trong ancol, ete và nhiều dung môi hữu cơ khác. t_s° : 115°C ;

n_D^{21} : 1,5092 và khối lượng riêng là 0,9826.

3.1. Tính bazơ và các phản ứng trên dị tố nitơ

Như đã nói ở phần trên, dị tố nitơ của vòng piridin do còn đôi electron tự do nên thể hiện tính bazơ cũng như có thể tiếp nhận sự tấn công của các tác nhân electrophin. Chẳng hạn, piridin có thể tạo muối kết tinh bền vững với đa số các axit protonic:



Do đó piridin thường được dùng để trung hoà các axit sinh ra trong phản ứng, hoặc dùng với tính chất một dung môi mang đặc tính bazơ, đôi khi được dùng làm môi trường ổn định các anion kém bền vững như BCl_4^- hay HCl_2^- , ...

Người ta cũng xác định được độ bazơ của piridin ($\text{pK}_a = 5,2$) nhỏ hơn của amoniac hay của các amin béo (pK_a của NH_3 là 9,5). Điều này được giải thích một cách đáng tin tưởng rằng giữa amoniac (và amin béo) và piridin có sự khác nhau về trạng thái lai tạo của nguyên tử nitơ. Cụ thể ở amoniac hay amin béo nitơ ở trạng thái lai tạo sp^3 , còn ở piridin là sp^2 . Như chúng ta đã biết, khi trạng thái lai tạo của nguyên tử, mà nguyên tử ấy quyết định tính bazơ của phân tử, thay đổi từ sp^3 qua sp^2 đến sp thì độ bazơ của phân tử cũng giảm đi đáng kể theo thứ tự trên. Thí dụ: giá trị pK_a

của dãy cacbanion $\text{HC} \equiv \text{C}^{(-)}$, $\text{H}_2\text{C} = \text{CH}^{(-)}$ và $\text{CH}_3\text{-CH}_2^{(-)}$: tương ứng là 25; 36,5 và 42. Vậy thì trong trường hợp của amoniac, amin béo và piridin cũng như vậy.

Cũng có thể giải thích hiện tượng trên bằng những khái niệm đơn giản sau đây: các electron của obitan s ở gần hạt nhân nên được “bó chặt” hơn, trong khi đó các electron p được phân bố xa hạt nhân hơn nên có phần “linh động” hơn. Bởi vậy sự đóng góp của các electron s vào obitan lai tạo càng lớn thì độ linh động của các electron trong obitan này càng nhỏ.

Ngoài ra bản chất và vị trí của các nhóm thế có mặt trong nhân piridin cũng ảnh hưởng khá lớn tới tính bazơ của nó. Tất nhiên các nhóm hút electron mạnh như $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}$, $-\text{Cl}$,... chủ yếu bằng hiệu ứng cảm ứng âm, có tác dụng làm giảm mật độ electron trên dị tố nitơ, do đó làm giảm độ bazơ của piridin và gây khó khăn cho phản ứng ở nitơ, đặc biệt khi các nhóm đó ở vị trí α .

Hợp chất	pKa
Piridin	5,17
2-clopiridin	0,70
3-clopiridin	2,80
2-aminopiridin	6,90
3-aminopiridin	6,10
4-aminopiridin	9,20
2-Metylpiridin	5,97
3-Metylpiridin	5,68
4-Metylpiridin	6,02

Ngược lại, các nhóm thế đẩy electron mạnh như $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, ... chủ yếu bằng hiệu ứng liên hợp, làm tăng mật độ electron trên dị tố nitơ, và do đó, làm tăng độ bazơ của piridin hay làm dễ dàng cho các phản ứng trên nitơ, đặc biệt khi các nhóm thế ở vị trí α hay γ .

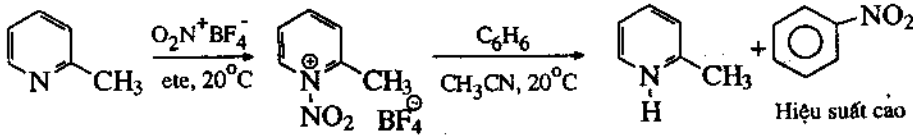
Nhóm methyl và phenyl gây ảnh hưởng không đáng kể đến độ bazơ của piridin.

Bảng trên cũng cho thấy độ bazơ của 2-metylpiridin nhỏ hơn độ bazơ của 4-metylpiridin. Điều này được giải thích rằng nhóm methyl ở vị trí 2 gây ra hiệu ứng cản trở không gian lớn hơn nên làm khó khăn cho sự tấn công của proton hay tác nhân electrophin khác vào dị tố nitơ, tức là làm giảm tính bazơ so với 4-metylpiridin.

Sau đây, chúng ta xem xét một số phản ứng cụ thể:

* Nitro hóa

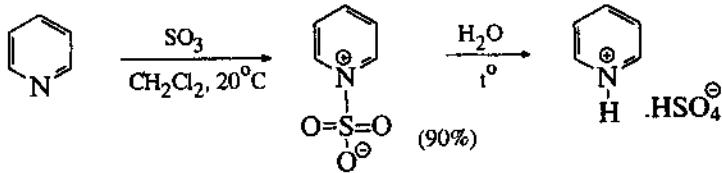
Phản ứng này được thực hiện rất dễ dàng bằng sự tương tác của piridin với các muối nitro như $\text{O}_2\text{N}^{(+)}\text{BF}_4^{(-)}$ chẳng hạn :



1-Nitro-2-metyl piridin bo florua được sử dụng như một tác nhân nitro hóa không mang đặc tính axit.

*** Sunfonic hóa**

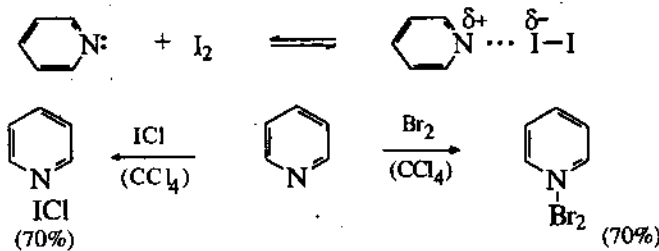
Piridin phản ứng dễ dàng với anhidrit sunfuric (SO_3) để tạo ra hợp chất piridin-1-sunfonat ở dạng tinh thể (thường được gọi là piridin sunfotrioxit):



Piridin sunfotrioxit có khả năng phản ứng cao, thường bị thủy phân bởi nước nóng và cũng được dùng làm tác nhân sunfonic hóa trong các điều kiện nhẹ nhàng.

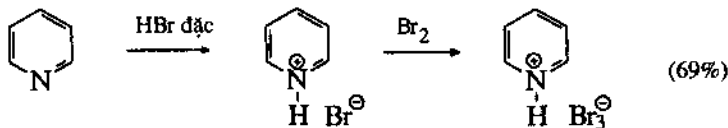
*** Halogen hóa**

Piridin dễ dàng phản ứng với halogen và các hợp chất của halogen với nhau để cho các hợp chất kém bền vững, nhưng là các hợp chất có liên kết thực sự. Thí dụ:



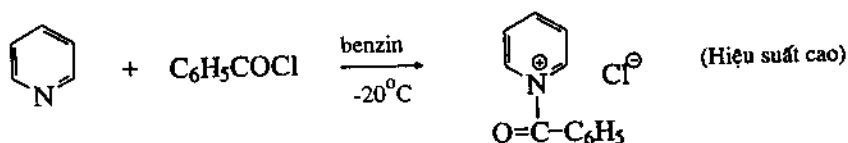
Các hợp chất nhận được tồn tại dưới dạng tinh thể và về mặt cấu tạo rất giống với các anion tribromua.

Ngoài ra chúng còn được ứng dụng làm nguồn cung cấp brom phân tử, đặc biệt trong trường hợp khí mà brom hóa cần thực hiện với một lượng nhỏ, chính xác, được tính toán sẵn. Thí dụ:



*** Axyl hóa**

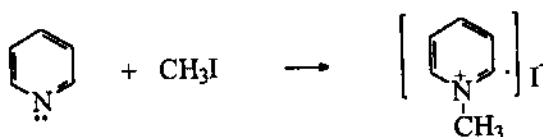
Phản ứng của piridin với các axylhalogenua xảy ra rất nhanh và dẫn tới sự tạo thành muối 1-axylpiridin :



Các muối axylpiridin cũng rất có khả năng phản ứng nên được sử dụng rộng rãi làm tác nhân axyl hóa, đặc biệt trong trường hợp cần axyl hóa các hợp chất không bền trong môi trường axit mạnh.

* Anky hóa

Các anky halogenua hay anky sunfat dễ dàng phản ứng với piridin để tạo thành muối N-ankylpiridin bậc bốn:

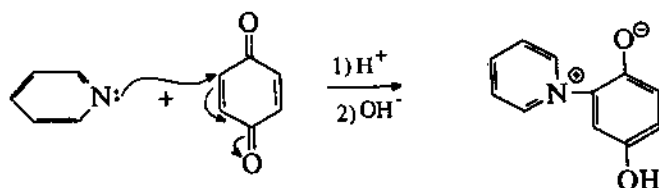


Ở đây có thể coi piridin như là tác nhân nucleophin và phản ứng trên xảy ra theo cơ chế nucleophin lưỡng phân tử ($\text{S}_{\text{N}}2$). Tất nhiên khả năng và mức độ phản ứng cụ thể phụ thuộc vào bản chất tác nhân anky hóa. Với metyl iodua và dimetylsunfat phản ứng xảy ra dễ dàng và toả nhiệt. Với piridin có chứa nhóm thế ở vị trí 2 và với các anky halogenua khác thì phản ứng diễn ra chậm hơn và đôi khi phải đun nóng. Các aryl halogenua nói chung không phản ứng với piridin, nhưng nếu được hoạt hóa mạnh bởi sự có mặt các nhóm thế hút electron mạnh như trong trường hợp của 2,4-dinitroclobenzen thì phản ứng vẫn có thể xảy ra ở ngay 100°C .

Ngoài ra các sunfonat, như p-toluensunfonat chẳng hạn, cũng có thể anky hóa được piridin ở vị trí 1 để tạo thành muối bazơ piridin bậc bốn.

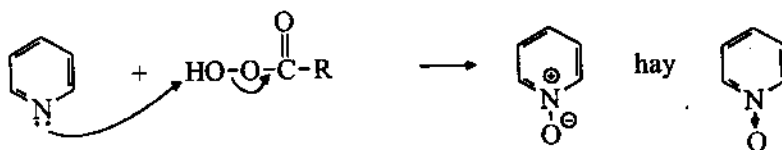
* Phản ứng cộng nucleophin kiểu Michael

Piridin có thể cộng hợp vào hệ thống quinon và tạo ra các hợp chất kiểu phenolbetain:



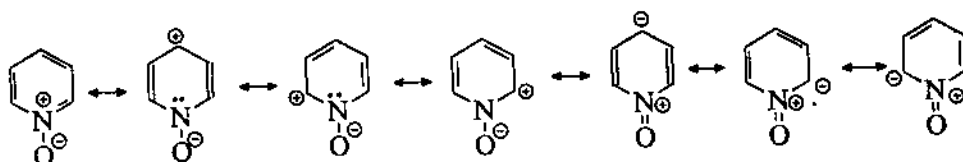
* Phản ứng oxi hóa bởi peoxit

Dưới tác dụng oxi hóa bởi peoxit, piridin dễ dàng chuyển thành dạng N-oxitpiridin:



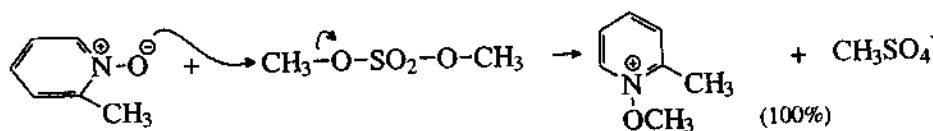
Tác nhân oxi hóa ở đây có thể dùng là H_2O_2 trong axit axetic ở $100^\circ C$ hay peaxit benzoic ($C_6H_5CO-O-OH$) trong clorofom ở $0^\circ C$.

Cấu tạo của N-oxit piridin có thể được mô tả bởi sơ đồ các dạng lai tạo cộng hưởng sau đây:



Từ đại lượng momen lưỡng cực ($\mu = 4,42 D$) và giá trị pKa (0,79) của N-oxit piridin cho phép ta kết luận rằng sự đóng góp của các cấu trúc lưỡng cực đóng vai trò rất quan trọng. Mặt khác, cấu trúc trên cũng cho thấy tùy thuộc vào tác nhân tấn công, mà có thể, một mặt, mật độ electron ở các vị trí khác nhau của vòng được tăng lên, và mặt khác, mật độ electron lại giảm đi ở chính các vị trí này. Do đó, thế electrophin và thế nucleophin ở N-oxit piridin tùy thuộc vào tác nhân mà có thể xảy ra ở trên cùng một vị trí (xem sơ đồ trên).

Cũng từ cấu trúc giới hạn này có thể thấy nguyên tử oxi trong nhóm N-oxit của piridin có thể tham gia vào phản ứng như một tác nhân nucleophin:



3.2. Các phản ứng thế electrophin trên nguyên tử cacbon của vòng piridin (SE)

Piridin có thể tham gia một số phản ứng thế electrophin trên các nguyên tử cacbon của vòng trong các điều kiện khó khăn hơn nhiều so với benzen. Điều này do hai nguyên nhân:

Một mặt dị tố nitơ có độ âm điện lớn hơn cacbon nên hút electron về phía mình làm cho cacbon trở nên dương điện hơn so với các nguyên tử cacbon trong vòng benzen. Người ta cho rằng khi thay một nhóm $-CH=$ của vòng benzen bằng nguyên tử nitơ, tức là chuyển từ benzen sang piridin (tất nhiên một cách hình thức) thì cũng như gắn một nhóm nitro vào vòng benzen, mà như vậy, rõ ràng làm giảm khả năng phản ứng rất nhiều. Nói một cách khác, khả năng phản ứng thế electrophin của piridin trong điều kiện bình thường (chưa kể nguyên nhân proton hóa trên nitơ) cũng tương tự như ở nitro benzen.

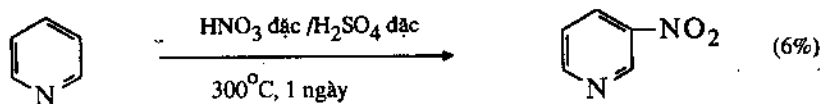
Mặt khác, như chúng ta đã biết, đa số các phản ứng thế electrophin thường diễn ra trong môi trường axit mạnh. Lúc đó piridin đi vào phản ứng không phải ở dạng bazơ tự do mà thực tế ở dạng cation piridin . Hoạt tính của cation này đối với các tác nhân electrophin, như người ta tính được, giảm đi $10^{12} \div 10^{18}$ lần so với benzen.

Vì vậy, trên thực tế piridin không tham gia phản ứng anky hóa và axyl hóa theo Friedel - Crafts, phản ứng Hoes (tức phản ứng của nhân thơm hoạt động với nitrin và HCl trong sự có mặt của $ZnCl_2$ rồi sau đó thủy phân tiếp theo imin trung gian để tạo thành xeton), phản ứng Mannich, phản ứng ghép đôi với muối diazoni thơm và không được nitro hóa.

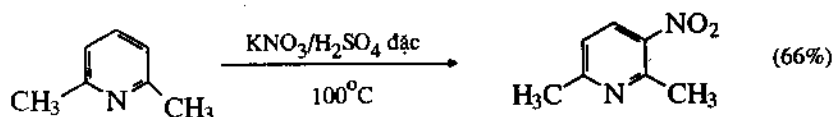
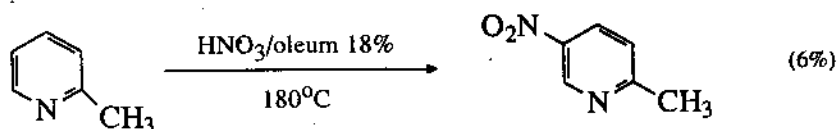
Bản chất và vị trí của các nhóm thế có sẵn trong vòng piridin cũng gây ra ảnh hưởng đáng kể tới khả năng phản ứng của nó trong sự thế electrophin, đúng như quy luật thế trong dãy vòng thơm đã chỉ ra. Dưới đây ta xét một số phản ứng cụ thể:

* Nitro hóa

Piridin được nitro hóa ở vị trí β trong điều kiện hết sức khó khăn và cho sản phẩm với hiệu suất thấp.

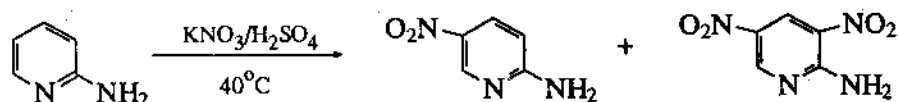


Sự có mặt các nhóm anky, đặc biệt ở vị trí 2,6 làm dễ dàng rất nhiều cho phản ứng nitro hóa. Thí dụ:



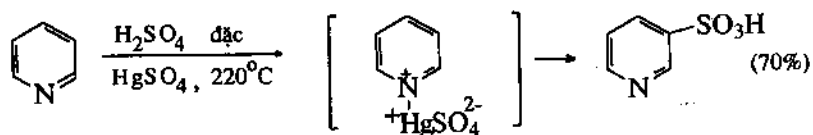
Sở dĩ vậy là do thể tích của các nhóm anky lớn ngăn cản sự kết hợp với proton và thực tế piridin đi vào phản ứng ở dạng bazơ tự do.

Đặc biệt dẫn xuất aminopiridin rất dễ được nitro hóa. Phản ứng có thể được thực hiện bởi hỗn hợp axit nitric và sunfuric đặc ở nhiệt độ 40°C và cho không những sản phẩm mono- mà còn cả đinitroaminopiridin tương ứng.



* Sunfonic hóa

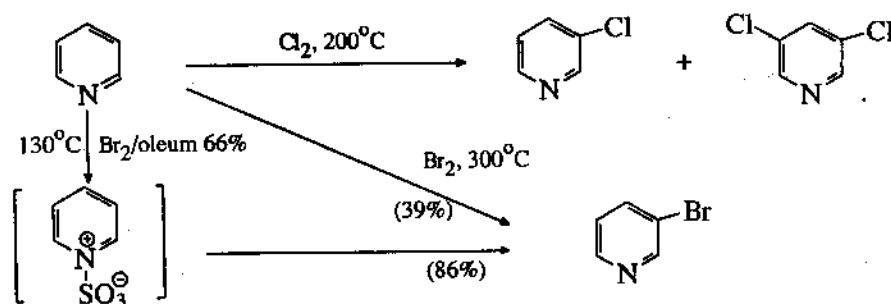
Piridin rất bền vững đối với tác dụng của axit sunfuric đặc hay oleum. Nếu đun nóng lâu dài ở 320°C hỗn hợp piridin với axit sunfuric đặc cũng chỉ nhận được axit piridin-3-sunfonic với hiệu suất rất thấp. Nhưng nếu cho thêm vào phản ứng này một lượng nhỏ muối thủy nhân sunfat làm xúc tác thì phản ứng xảy ra dễ dàng hơn nhiều.



Vai trò xúc tác của HgSO_4 trong phản ứng này vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Nhưng có thể giả thiết một cách tin tưởng rằng trong quá trình phản ứng hợp chất piridin thủy ngân sunfat trung gian được tạo thành, mà hợp chất này làm ổn định hóa trạng thái chuyển tiếp bằng con đường chuyển các electron khỏi liên kết N-Hg.

* Halogen hóa

Piridin có thể tác dụng với clo ở 200°C hay brom ở 300°C để cho các dẫn xuất 3-halogenpiridin tương ứng và một chút 3,5-dihalogenpiridin. Nếu trong phản ứng brom hóa có bổ xung oleum thì nhận được 3-brom piridin với hiệu suất cao. Nhưng brom hóa piridin trong axit sunfuric 95% với cùng điều kiện như vậy lại không xảy ra. Vì vậy có thể giả thiết rằng sự thế brom trong trường hợp có oleum có thể qua giai đoạn tạo thành piridin-1-sunfotrioxit trung gian:



3-Clopiridin cũng có thể nhận được khi clo hóa piridin ở 100°C với sự có mặt của AlCl_3 khan.

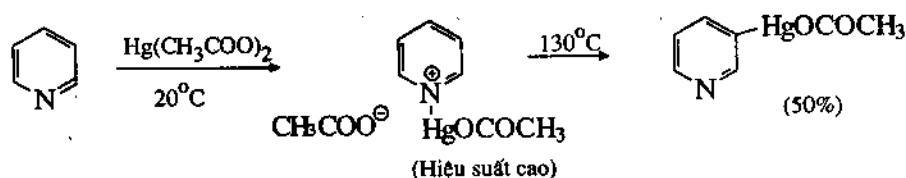
Nếu halogen hóa piridin ở nhiệt độ cao hơn (brom hóa ở $400-500^\circ\text{C}$ hay clo hóa ở $300-350^\circ\text{C}$) thì lại nhận được các dẫn xuất 2- và 6-halogenpiridin, vì lúc đó phản ứng xảy ra theo cơ chế thế gốc, chứ không phải thế electrophin. Cũng cần chú ý rằng trong các điều kiện như vậy các anklpiridin cho sự thế halogen ở mạch nhánh, tương tự như ở toluen.

Các dẫn xuất hidroxi và aminopiridin được halogen hóa trong điều kiện nhẹ nhàng hơn nhiều.

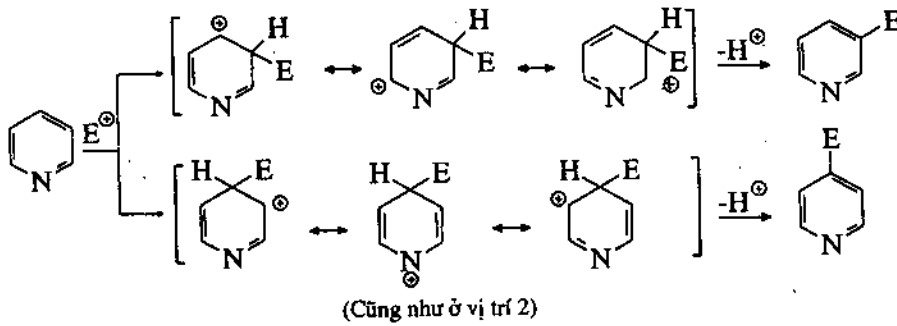
Thí dụ: có thể dùng clo, brom hay iot trong etanol hay nước ở nhiệt độ $20-100^\circ\text{C}$ là đủ để xảy ra sự halogen hóa ở vòng piridin nếu trong vòng có chứa nhóm hidroxi hay amino.

* Phản ứng thủy ngân hóa

Sự tương tác của piridin với thủy ngân axetat ở ngay nhiệt độ phòng có thể nhận được muối 1-piridin thủy ngân axetat, mà khi đun nóng tiếp theo muối này dễ dàng chuyển thành 3-piridin thủy ngân axetat :

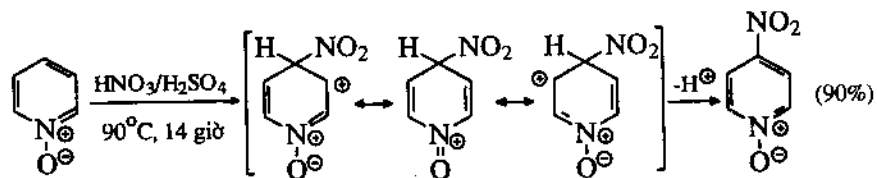


Về mặt định hướng, như đã nói ở trên, việc thay thế một nhóm $-CH=$ trong benzen bằng dị tố nitơ cũng tương đương như đưa một nhóm nitro vào vòng benzen. Nói cách khác về khả năng và định hướng thế electrophin ở vòng piridin cũng tương tự như nitrobenzen, và như vậy, tác nhân electrophin sẽ tấn công vào vị trí β - của vòng piridin. Đứng về mặt năng lượng của trạng thái chuyển tiếp mà xét cũng thấy sự thế electrophin xảy ra ở vị trí 3 của piridin là thuận lợi hơn cả:

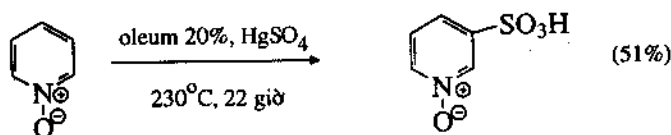


Qua sơ đồ trên ta thấy sự định xứ điện tích dương trên nguyên tử nitơ âm điện (trạng thái chuyển tiếp sự thế ở vị trí 4 và 2) có thể chỉ dẫn tới sự nâng cao năng lượng của trạng thái chuyển tiếp đã cho so với trạng thái chuyển tiếp xuất hiện trong sự thế ở vị trí 3, mà ở đây không có hiện tượng này.

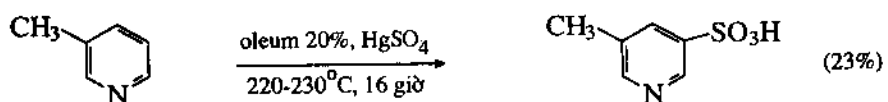
Đối với N-oxit piridin, sự tấn công electrophin có thể xảy ra ở vị trí 3 hay 4 tùy thuộc vào chỗ axit liên hợp hay bazơ tự do có tham gia vào phản ứng hay không. Thí dụ, khi nitro hóa N-oxit piridin thì bazơ tự do tham gia vào phản ứng, và kết quả, dẫn xuất 4-nitro được tạo thành:



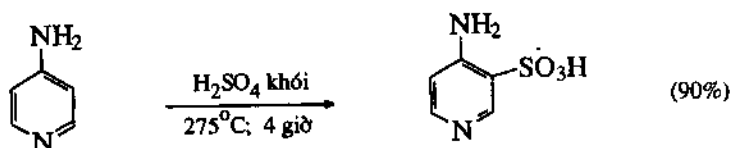
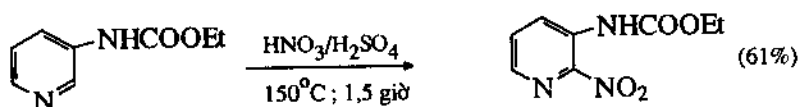
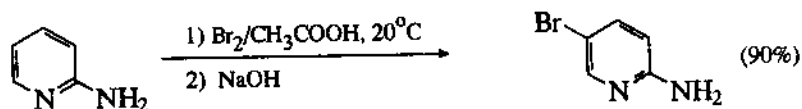
Nếu ở vị trí 4 đã có nhóm thế thì phản ứng nitro hóa sẽ không xảy ra. Nhưng sunfonic hóa N-oxit piridin lại diễn ra rất khó khăn và tạo thành dẫn xuất thế ở vị trí 3:



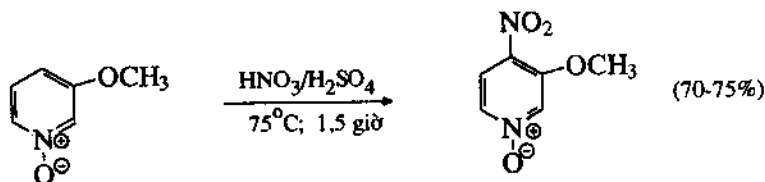
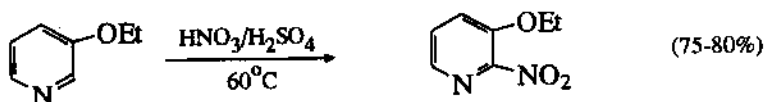
Nhóm ankyl có tác dụng làm hoạt hóa nhân piridin trong phản ứng thế electrophin, nhưng quyết định sự định hướng trong trường hợp này là dị tố nitơ. Thí dụ:



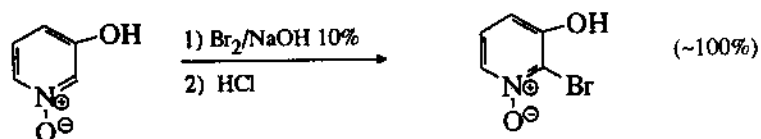
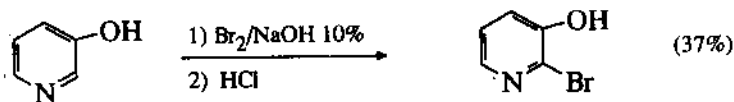
Kết quả cũng tương tự đối với các dẫn xuất halogen của piridin. Nhưng trong trường hợp của các dẫn xuất amino piridin thì chính nhóm amino giữ vai trò chủ yếu trong sự định hướng của nhóm thế tiếp theo. Thí dụ:



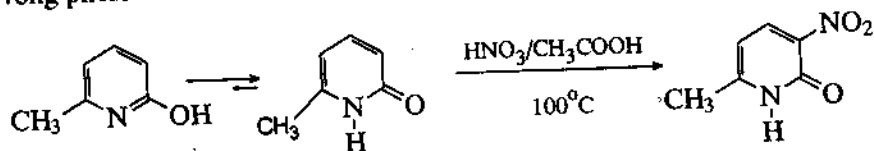
Đối với các dẫn xuất ankoxi piridin sự thay thế electrophin cũng xảy ra tương tự. Nhưng trong trường hợp của N-oxit ankoxi piridin thì ảnh hưởng định hướng của nhóm N-oxit chiếm ưu thế hơn so với nhóm ankoxi. Thí dụ :



Ảnh hưởng định hướng của nhóm hidroxi ở vị trí 3 trong vòng piridin mạnh đến nỗi nó giữ vai trò quyết định cả trường hợp N-oxit piridin và cả trường hợp vòng piridin không bị N-oxi hóa.

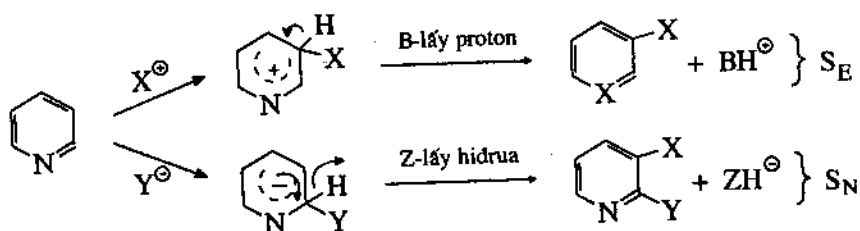


Các dẫn xuất 2- và 4-hidroxi piridin, cũng như N-oxit của chúng, tuy tồn tại trong trạng thái cân bằng tautome, nhưng chủ yếu tồn tại ở dạng oxo (dạng xeto). Lúc đó sự thế electrophin xảy ra ở vị trí 3 và 5 của vòng piridin :



3.3. Phản ứng thế nucleophin (S_N)

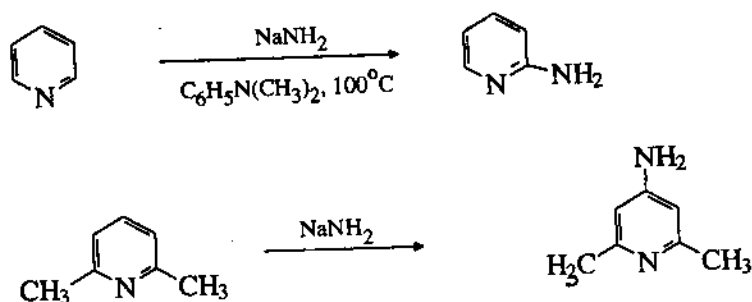
Nếu như phản ứng thế electrophin đặc trưng cho dãy benzen hay đa số các vòng carbon thơm thì đối với piridin các phản ứng thế nucleophin lại đặc trưng hơn. Nhưng phản ứng thế nucleophin ở đây là sự thay thế hydro trong vòng piridin bằng tác nhân nucleophin với sự tách ra ion hidrua. Vì vậy cần làm sáng rõ sự khác nhau về bản chất giữa thế electrophin và nucleophin. Như đã biết, giai đoạn cuối cùng của sự thế electrophin được thực hiện dễ dàng bởi sự tách proton, trong khi đó giai đoạn cuối cùng của thế nucleophin hydro lại là sự chuyển rời ion hidrua. Quá trình chuyển rời này phức tạp hơn nhiều so với sự tách proton trong phản ứng thế electrophin và thường đòi hỏi phải có chất oxi hóa đóng vai trò tác nhân lấy hidrua.



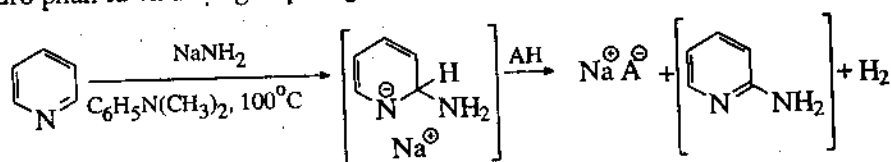
Trong trường hợp thế nucleophin các nguyên tử hay nhóm nguyên tử khác, mà chúng được tách ra với sự tạo thành anion, thì hầu như được thực hiện rất dễ dàng và đơn giản.

* Amin hóa theo Chichibabin

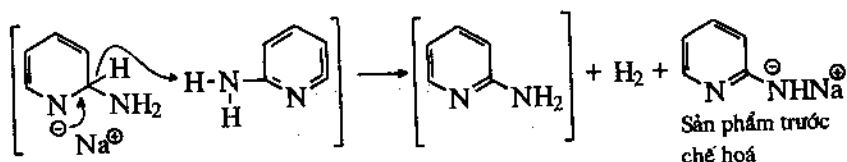
Phản ứng của piridin với natri amidua dẫn tới sự tạo thành amino piridin được Chichibabin tìm ra vào năm 1914, và do đó, phản ứng mang tên ông. Trong trường hợp đơn giản phản ứng giải phóng hidro phân tử và cho ta α -amino piridin, hoặc có thể 2,6-điamino piridin. Nếu như cả hai vị trí α của vòng piridin đều đã có nhóm thế thì phản ứng có thể xảy ra ở vị trí 4 và tạo thành 4-amino piridin, nhưng với hiệu suất thấp hơn và điều kiện phản ứng nặng nề hơn.



Cơ chế phản ứng này chưa biết chính xác và chưa được nghiên cứu đến cùng. Tuy nhiên có thể biết chắc chắn nó gắn liền với quá trình chuyển rời ion hidrua tới tác nhân cho proton để cuối cùng hợp thành hidro phân tử và được giải phóng ra.



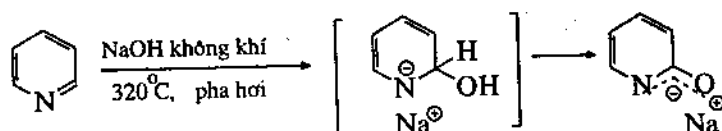
Phản ứng chỉ xảy ra nhanh chóng khi bắt đầu có một lượng nhỏ 2-amino piridin được tạo thành. Bởi vì khi đó chính 2-amino piridin trở thành tác nhân cho proton. Sản phẩm cuối cùng của phản ứng chính là dẫn xuất natri của 2-aminopiridin:



2-Aminopiridin cũng có thể chuyển thành 2,6-diaminopiridin nếu đun nóng tiếp tục với natri amidua trong dimetylanilin ở 170°C .

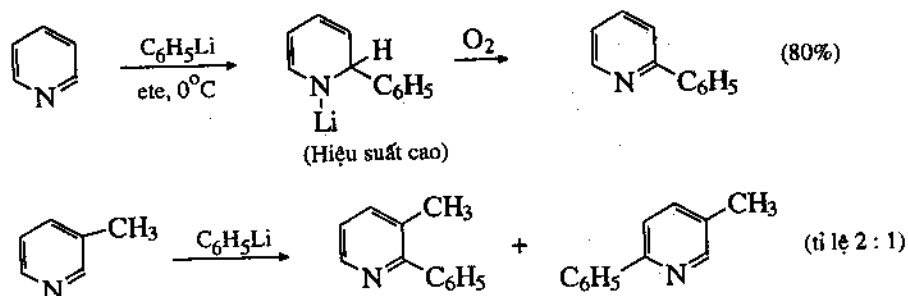
* Hidroxyl hóa

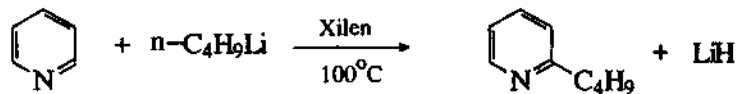
Hidroxyl hóa piridin đòi hỏi nhiệt độ phản ứng rất cao, bởi vì ion hidroxyl là một tác nhân nucleophin tương đối yếu. Ngoài ra trong phản ứng này còn đòi hỏi có tác nhân oxi hóa. Kết quả tạo thành muối natri của α -piridon với hiệu suất thấp.



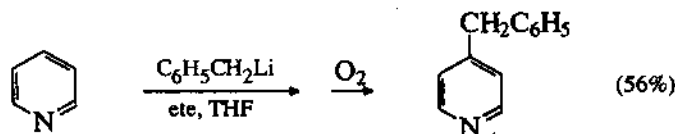
* Ankyli hóa và aryl hóa

Phản ứng của piridin với ankyli lithi hoặc aryl lithi bao gồm hai giai đoạn riêng biệt. Trước hết là sự cộng hợp của cơ-lithi vào piridin với sự tạo thành muối lithi của dihydro piridin. Giai đoạn này xảy ra rất dễ dàng và đôi khi có thể tách được muối này ở trạng thái tự do. Giai đoạn sau là quá trình chuyển muối lithi thành dẫn xuất piridin thơm, nó cần phải có sự oxi hóa kèm theo, hoặc bằng sự tách loại lithi hidrua dưới tác dụng của nhiệt:



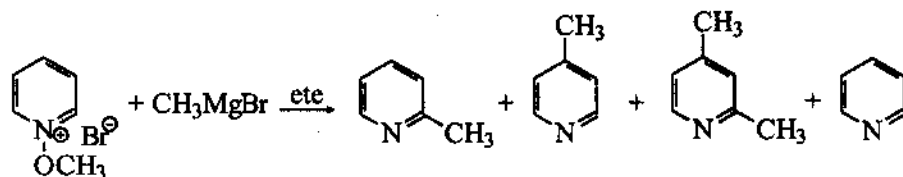
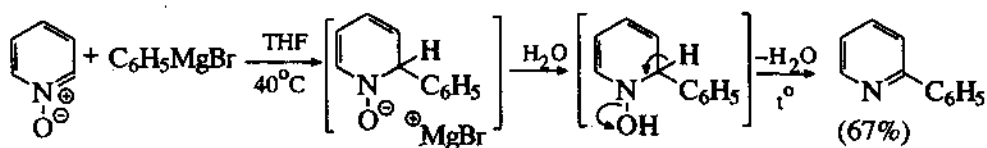


Phản ứng loại này luôn luôn dẫn tới sự thế ở vị trí α , nhưng riêng với benzyl lithi lại chỉ cho đồng phân với nhóm thế tấn công vào vị trí 4 của vòng.



Sự khác nhau này khó giải thích, nhưng có lẽ nó phản ánh độ ổn định cao và tính chọn lọc cao của anion benzyl.

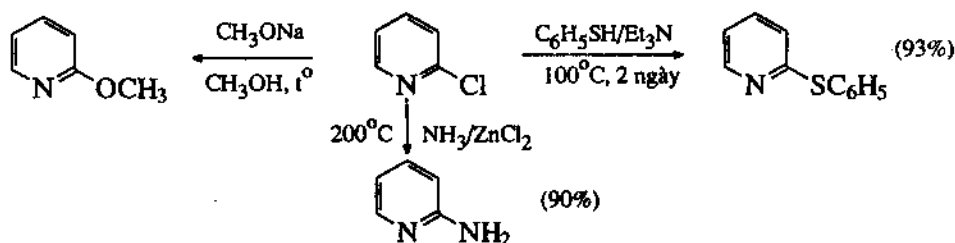
Phản ứng của thuốc thử Grignard với các dẫn xuất của piridin cũng xảy ra một cách tương tự. Đặc biệt tương tác của N-oxit piridin và các muối ankoxi piridin với các hợp chất cơ kim cũng dẫn tới các piridin thế.

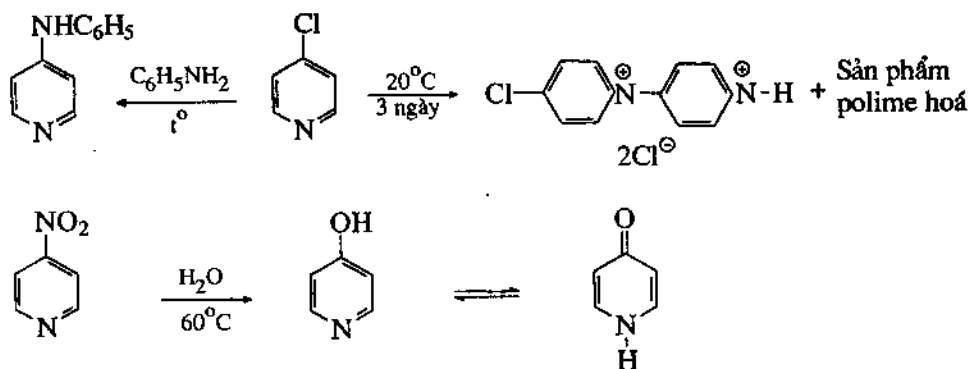


(Tỉ lệ: 63% : 12% : 3% : 22%)

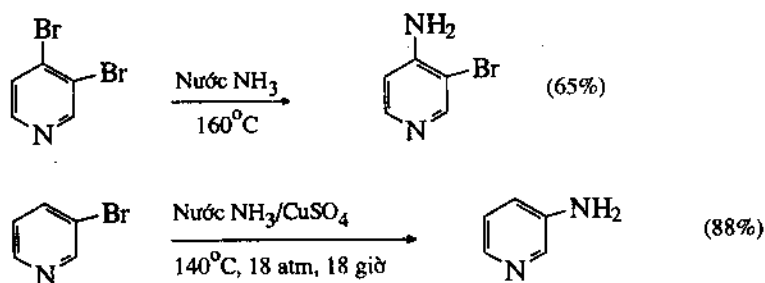
* Thế nucleophin halogen hay nhóm nitro trong vòng piridin

Halogen và nhóm nitro nằm ở các vị trí α và γ của vòng piridin dễ dàng được thay thế bởi các tác nhân nucleophin khác nhau. Trong phản ứng này các γ halogen piridin hoạt động hơn các đồng phân α - tương ứng. Riêng các β halogen piridin rất bền vững với sự tấn công của tác nhân nucleophin (tương tự halogen benzen).

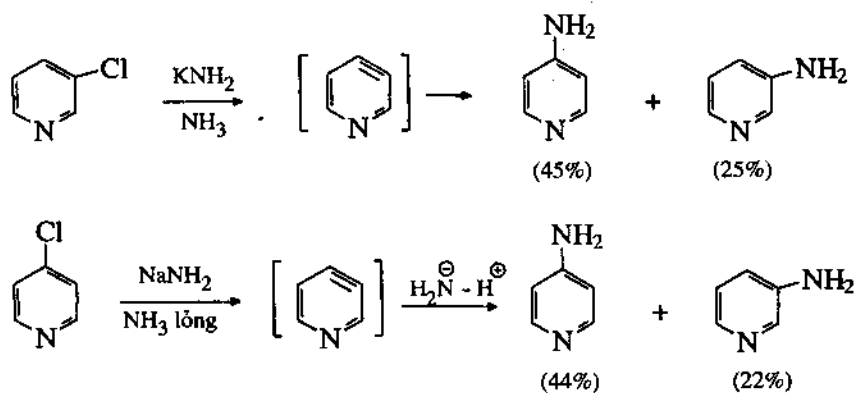




Khả năng phản ứng kém của 3-halogen piridin được thể hiện qua thí dụ của phản ứng thế brom trong 3-brom piridin bởi amoniac. Ở đây sự amin hóa được thực hiện khi có mặt muối đồng, nghĩa là tương tự phản ứng của clobenzen.



Cần chú ý rằng sự thế nucleophin các halogen piridin không dẫn tới bất kì sự chuyển vị nào, và diễn ra chắc chắn theo cơ chế cộng hợp - tách loại. Quá trình này hoàn toàn khác về bản chất với sự tương tác của một vài dẫn xuất 3- và 4-halogen piridin với tác nhân nucleophin mạnh, mà trong đó, thường tạo ra sản phẩm “chuyển vị”, và về mặt hình thức, tương chừng chúng cũng là sản phẩm của sự thế nucleophin halogen.



Ở đây dưới tác dụng của bazơ mạnh (NaNH_2, \dots) dẫn xuất 3- hoặc 4- halogen piridin được tách loại hidro halogenua ở liên kết C_3-C_4 và trở thành 3,4-dehidro piridin (tương tự dehidrobenzen). Sau đó chính $(^-)\text{NH}_2$ và H^+ (từ amoniac) cộng hợp vào dehidro piridin để cho hỗn hợp hai đồng

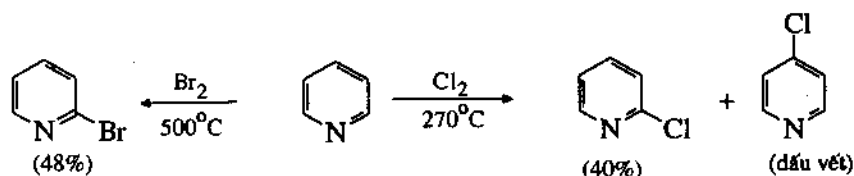
phân 3- và 4-amoni piridin. Cần nhớ rằng trong các điều kiện cũng như vậy sự tạo thành 2,3-dehidropiridin từ 3-halogen piridin hay 2-halogen piridin đã không xảy ra. Sự thật người ta không tìm thấy đồng phân 2-amino piridin trong hỗn hợp sản phẩm phản ứng của 3-clo piridin trong các điều kiện đã nói ở trên.

3.4. Phản ứng thế gốc (S_R)

Các gốc halogen chủ yếu tấn công vị trí α của vòng piridin. Các gốc anky chủ yếu thay thế hydro ở vị trí α và γ . Riêng gốc aryl do tính chọn lọc kém nên có thể gây ra phản ứng ở tất cả các vị trí α , β và γ .

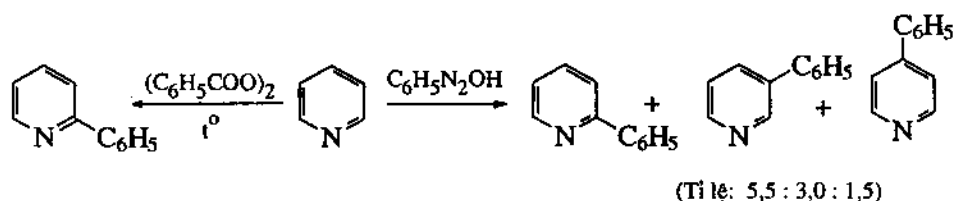
* Halogen hóa theo cơ chế gốc

Nếu thực hiện phản ứng halogen hóa ở nhiệt độ cao, mà ở đây xảy ra sự phân li theo kiểu đồng li phân tử halogen thành 2 gốc halogen, thì sản phẩm nhận được trong trường hợp của piridin là 2-halogen - và 2,6-dihalogen piridin. Phản ứng trong điều kiện này xảy ra theo cơ chế gốc:



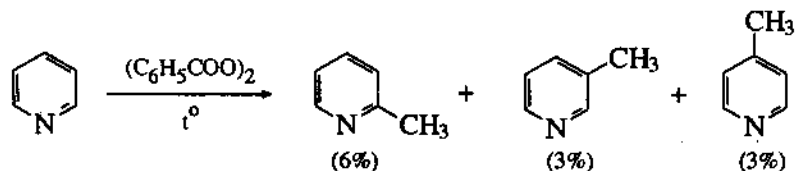
* Phenyl hóa

Piridin dễ dàng tham gia phản ứng với gốc phenyl để tạo thành các phenyl piridin. Các gốc tạo ra từ sự phân hủy nhiệt benzoylpeoxit có tính chọn lọc cao hơn nên chỉ thay thế hydro ở vị trí α của vòng piridin. Trong khi đó gốc phenyl nhận được do phân hủy nhiệt muối phenyl diazoni hidroxit thì lại có tính chọn lọc kém hơn, và do đó, phản ứng tạo ra hỗn hợp cả ba đồng phân phenyl piridin:



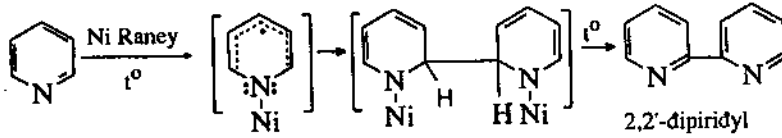
* Metyl hóa

Trong môi trường trung tính, gốc metyl, nhận được từ peoxit của diaxetyl hay từ các nguồn khác, có thể metyl hóa piridin ở tất cả các vị trí của vòng. Trong axit axetic xảy ra sự metyl hóa ở vị trí 2.

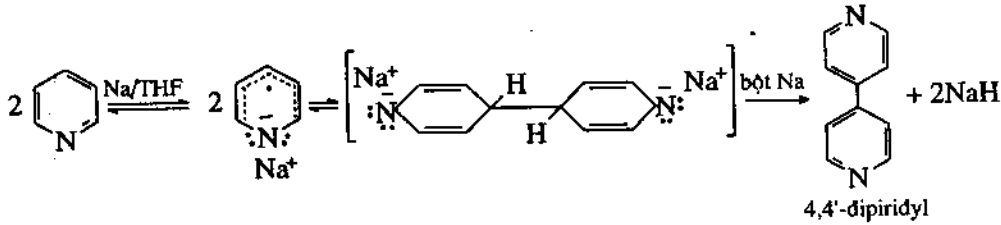


*** Đime hóa**

Niken Raney xúc tác quá trình đime hóa piridin với sự tạo thành các dẫn xuất 2,2'-đipiridyl. Có lẽ, ở giai đoạn đầu của phản ứng, piridin liên kết với niken tạo ra một gốc cộng hưởng. Gốc này được đime hóa thành hợp chất trung gian rồi sau đó tiếp tục bị phân hủy với sự tách ra hidro, niken và 2,2'-đipiridyl:



Trong phản ứng tương tự của piridin với natri kim loại trong tetrahydrofuran hay hexametylphosphorit, có thể nhận được hỗn hợp cả ba đồng phân dipiridyl:



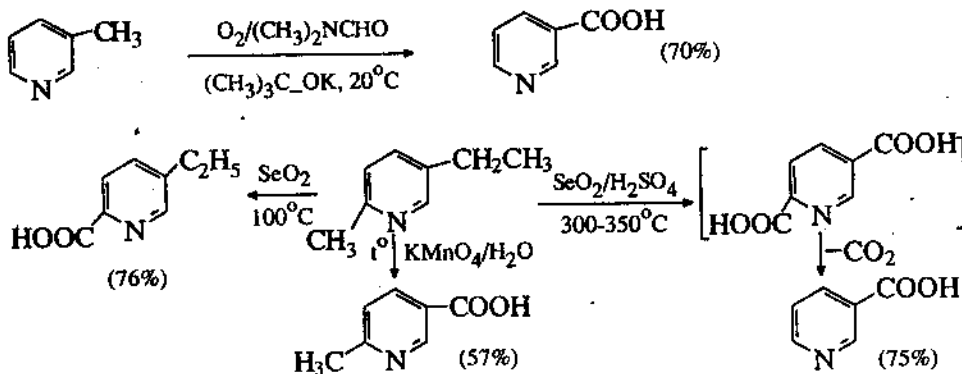
(Và các đồng phân 2,2'-đipiridyl; 2,4'-đipiridyl)

Trong những năm gần đây các dipiridyl có ứng dụng lớn trong lĩnh vực trừ cỏ dại. Trong số này được sử dụng rộng rãi hơn cả là 1,1'-dimetyl-4,4'-đipiridyl điclorua (tên thương mại là parakvot).

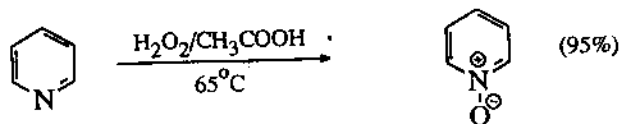
3.5. Phản ứng oxi hóa

Vòng piridin rất bền vững đối với tác dụng của các chất oxi hóa. Dung dịch $KMnO_4$ trong môi trường trung tính ở $100^\circ C$ (trong ống hàn kín) có thể oxi hóa piridin không thể với tốc độ chậm, tương tự như oxi hóa benzen trong cùng điều kiện, và có thể tạo thành CO_2 . Trong môi trường axit thì $KMnO_4$ oxi hóa piridin với tốc độ còn chậm hơn, nhưng trong môi trường kiềm tốc độ oxi hóa piridin bằng $KMnO_4$ còn nhanh hơn nhiều so với benzen. Điều này chứng minh về sự tạo thành trung gian sản phẩm của sự cộng hợp anion hidroxy (OH^-) vào vòng piridin.

Cũng được biết nhiều phản ứng oxi hóa chỉ xảy ra ở mạch nhánh của vòng piridin trong khi bản thân vòng piridin được giữ nguyên. Thí dụ:



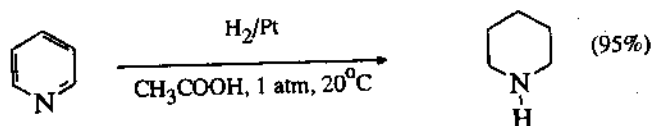
Trong sự tương tác của peaxit, piridin, cũng giống như các amin bậc ba, dễ dàng chuyển thành dạng N-oxit:



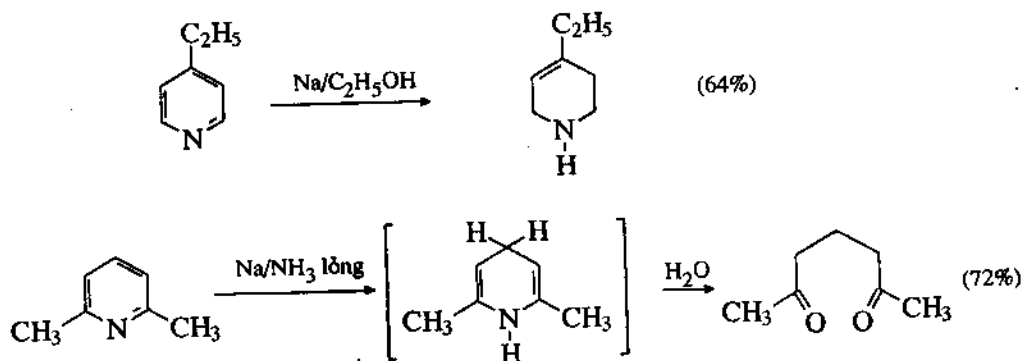
Các N-oxit piridin có nhiều tính chất thú vị và được sử dụng làm bán sản phẩm trong nhiều tổng hợp hữu cơ khác nhau.

3.6. Phản ứng khử hóa

Piridin được khử hóa dễ dàng hơn benzen. Hidro hóa xúc tác piridin thành piperidin được thực hiện ở áp suất và nhiệt độ thường.



Nếu dùng $\text{Na}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ làm tác nhân khử hóa piridin thì thường tạo ra hỗn hợp nhiều sản phẩm, trong đó chủ yếu là 1,2,5,6-tetrahydro piridin. Còn Na/NH_3 lỏng thường khử piridin đến 1,4-dihydro-piridin, nhưng sản phẩm này có khả năng phản ứng rất cao nên không thể tách nó ra khỏi môi trường phản ứng được :



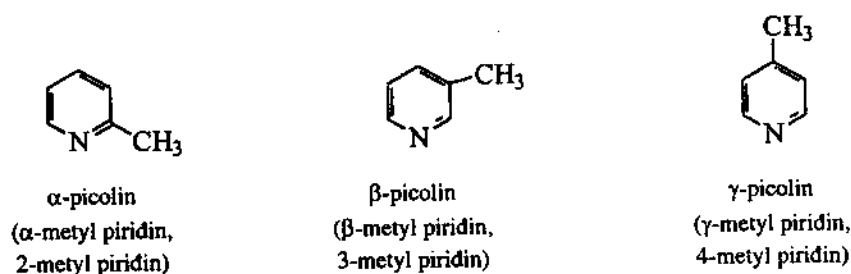
Piridin không bị khử hóa bởi NaBH_4 nhưng muối piridin có thể bị khử hóa bởi tác nhân này. LiAlH_4 là tác nhân khử hóa mạnh hơn, nên có thể cộng hợp vào liên kết 1-2 của vòng piridin. Nhưng sản phẩm được tạo thành khi đó có khả năng phản ứng rất cao nên không thể tách nó ra khỏi hỗn hợp ở dạng độc lập được.

Cần chú ý rằng piperidin - Sản phẩm khử hóa hoàn toàn piridin - là một bazơ mạnh hơn piridin nhiều. Ở nó, dị tố nitơ còn đôi electron hoàn toàn tự do nên dễ tạo phức với xúc tác. Nếu khử hóa piridin dưới dạng muối clorhidrat thì có thể thực hiện rất dễ dàng bằng hidro trên xúc tác ở ngay 20°C .

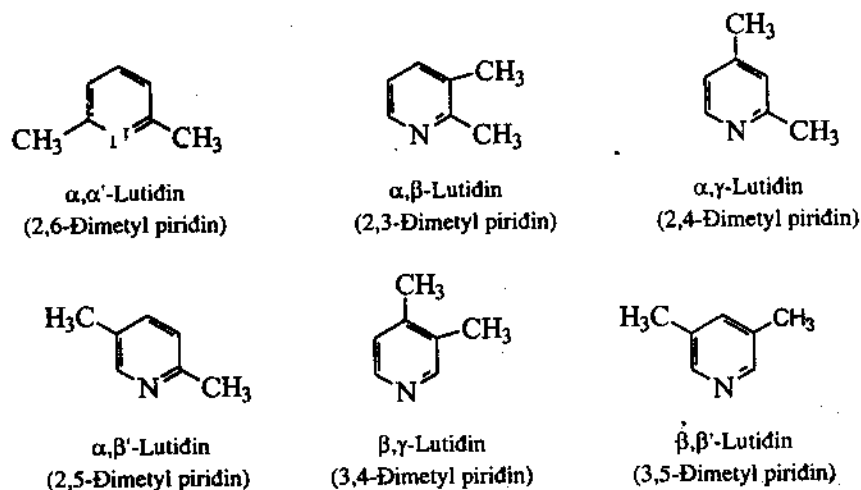
IV - GIỚI THIỆU MỘT SỐ LOẠI DẪN XUẤT CỦA PIRIDIN

4.1. Các ankyr piridin

Có ba đồng phân monometyl piridin, được gọi chung là các picolin.



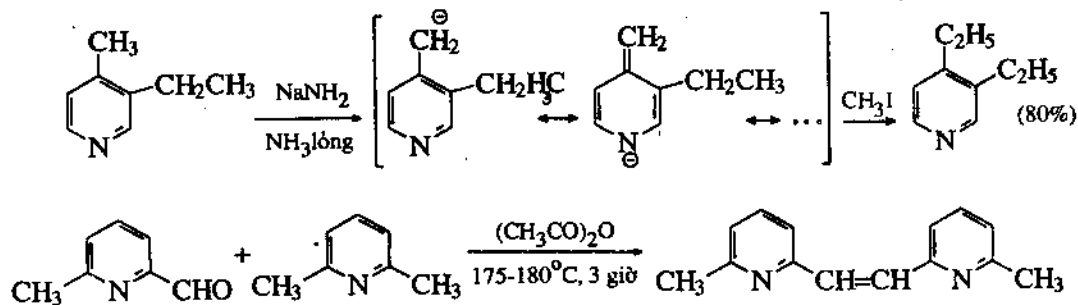
Đối với các dimetyl piridin thì tất cả có 6 đồng phân, và được gọi bằng tên chung là các lutidin:

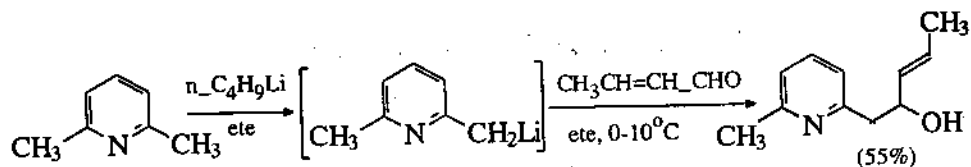


Các ankyrpiridin nói chung đều được tách ra từ nhựa than đá. Chúng tham gia vào phản ứng thế electrophin dễ dàng hơn piridin không thế, nhưng tham gia phản ứng thế nucleophin và thế gốc lại kém hơn bản thân piridin.

Các ankyr piridin dễ dàng được oxi hóa ở mạch nhánh thành axit piridin cacboxylic bởi các chất oxi hóa khác nhau.

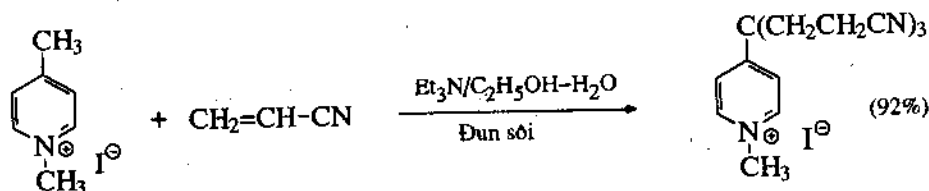
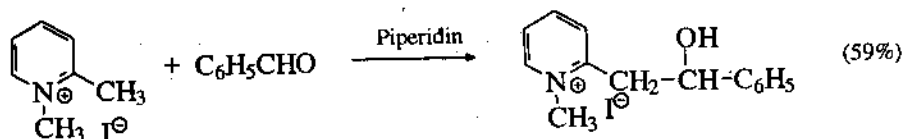
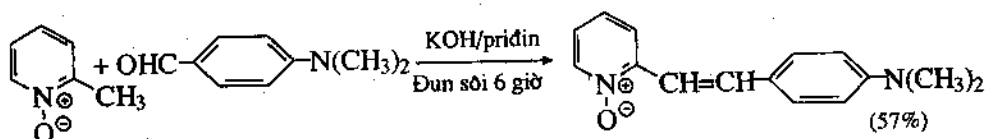
Do ảnh hưởng hút electron của dị tố nitơ mà các nguyên tử hydro ở cacbon α của 2- và 4- ankyrpiridin dễ dàng được tách loại dưới tác dụng của bazơ mạnh. Thí dụ:





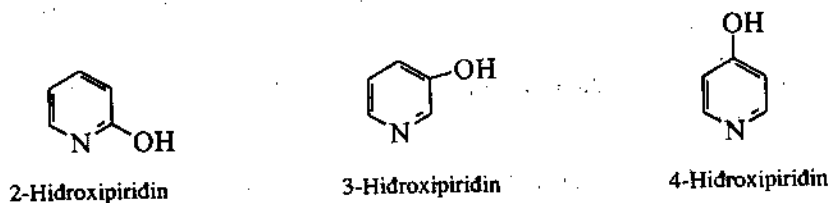
Đối với 3-alkylpiridin, mặc dù không được ổn định hóa cacbanion tạo thành do không có sự cộng hưởng, nhưng hiệu ứng cảm ứng âm của dị tố nitơ gây ra cũng đủ để thực hiện phản ứng kim loại hóa nhóm alkyl ở vị trí 3 đó.

Khả năng phản ứng của 2- và 4-alkylpiridin có thể được tăng cao khi chuyển chúng thành dạng muối trên nitơ hay thành N-oxit tương ứng.

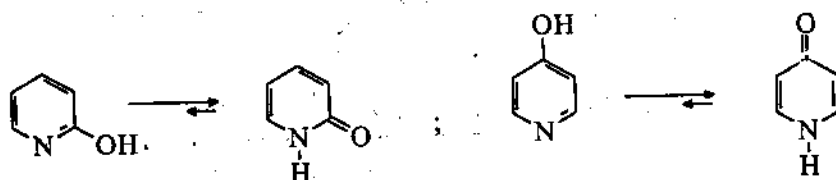


4.2. Hidroxipiridin

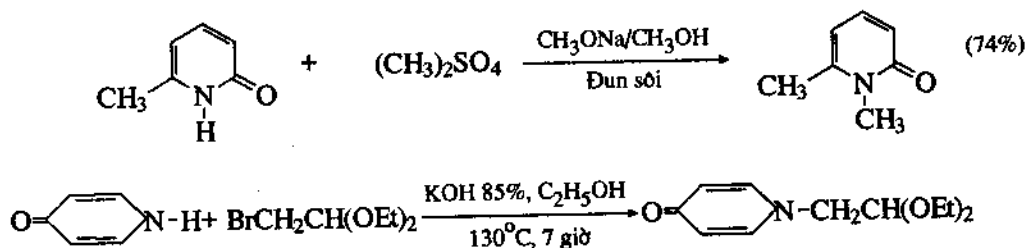
Có 3 đồng phân monohidroxipiridin :



Trong khi 3-hidroxipiridin tồn tại ở dạng enol và rất giống phenol về bản chất hóa học thì các đồng phân 2- và 4-hidroxipiridin luôn tồn tại ở dạng cân bằng tautome, trong đó chủ yếu ở dạng piridon (dạng xeto).



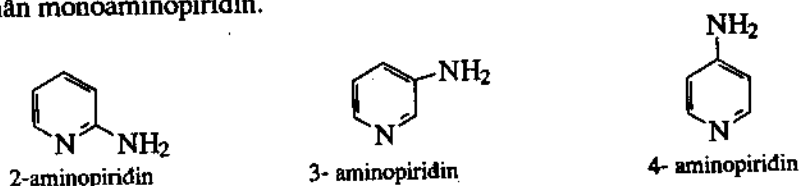
Sự tautome hóa của các hợp chất này gây nhiều ảnh hưởng đến bản chất hóa học của chúng. Chẳng hạn: Khi ankyt hóa các muối của 3-hydroxipiridin sẽ nhận được ete tương ứng, nhưng ankyt hóa các muối kiềm của 2- và 4-hydroxipiridin lại nhận được chủ yếu dẫn xuất N-ankytl tương ứng. Nếu trong phản ứng này sử dụng muối bạc thay cho muối kim loại kiềm thì sản phẩm tạo thành lại là ete (tức là sản phẩm O-ankytl hóa) :



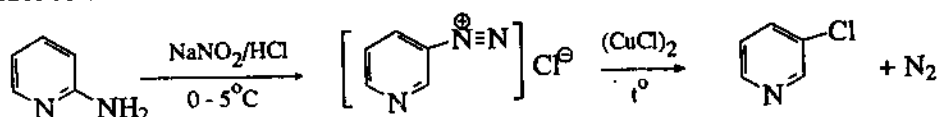
Như vậy các piridon thuộc loại anion có hai trung tâm nucleophilin. Khả năng diễn ra phản ứng theo chiều hướng nào có thể được giải thích bằng cách xem xét trạng thái chuyển tiếp của chúng. Ở đây, trong trường hợp sử dụng muối kim loại kiềm, phản ứng diễn ra theo cơ chế thế nucleophilin lưỡng phân tử ($\text{S}_{\text{N}}2$) và sự ankytl hóa xảy ra ở trung tâm N nucleophilin hơn; ngược lại, trong trường hợp sử dụng muối bạc thì đặc tính thế nucleophilin đơn phân tử ($\text{S}_{\text{N}}1$) tăng lên, và bởi tác nhân ankytl hóa có đặc tính ion cacboni, lúc đó sự tấn công nucleophilin xảy ra ở trung tâm oxi âm điện hơn.

4.3. Aminopiridin

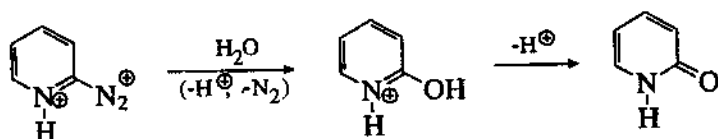
Có ba đồng phân monoaminopiridin.



Mặc dù 2- và 4-aminopiridin có thể tồn tại trong cân bằng tautome, nhưng chủ yếu chúng vẫn ở dạng amino, tương tự như các amino dẫy azol. 3-Aminopiridin rất giống anilin về mặt tính chất hóa học. Chẳng hạn, nó dễ dàng được diazoni hóa và từ đó có thể thực hiện các phản ứng đặc trưng của các muối diazoni thơm :

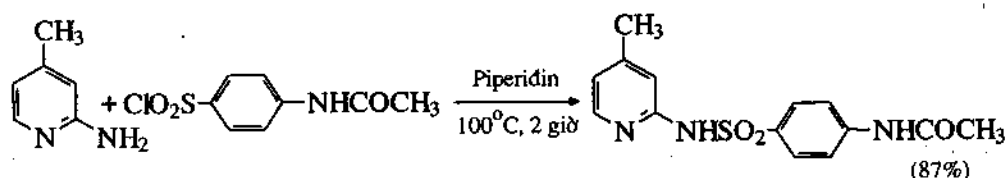
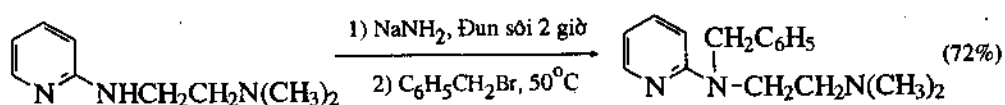


Nhưng diazoni hóa các đồng phân 2- và 4-aminopiridin thường nhận được các piridon tương ứng. Như vậy, các muối diazoni của 2- và 4-aminopiridin trong điều kiện thông thường không được tách ra mà dễ dàng rơi vào sự thay thế nucleophilin nitơ bởi nước hay các tác nhân nucleophilin khác, nghĩa là về mặt hóa học chúng giống các muối diazoni của amin béo. Thí dụ:



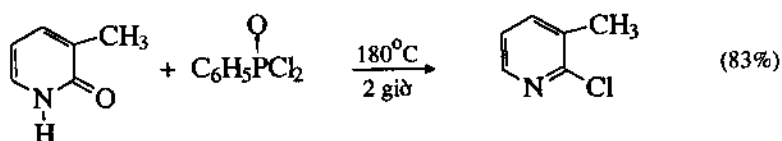
N-oxit của 2- và 4-aminopiridin cũng tồn tại chủ yếu ở dạng amino và được diazoni hóa dễ dàng, cũng như có thể tham gia vào các phản ứng ngưng tụ. Tính bền vững cao hơn của các muối diazoni này có thể được giải thích bởi khả năng của nhóm N-oxit làm tăng mật độ electron ở các vị trí α và γ , mà điều này lại gây ra sự ổn định cation và làm giảm đáng kể tốc độ phản ứng với nước hay các tác nhân nucleophin khác.

Các aminopiridin còn có thể tham gia vào các phản ứng trên cả hai nguyên tử nitơ. Trong trường hợp chung khi mà aminopiridin được chuyển hóa sơ bộ thành anion dưới tác dụng của bazơ mạnh thì sự ankyl hóa xảy ra ở nitơ ngoài vòng. Sự ankyl hóa thông thường dẫn tới sự tạo ra các sản phẩm tương tự, nhưng sự ankyl hóa các bazơ tự do thường tạo ra hỗn hợp các dẫn xuất ankyl của chúng.



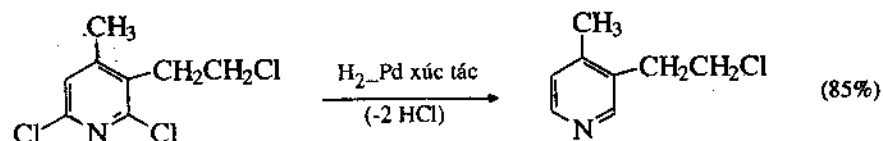
4.4. Dẫn xuất halogen của piridin

Trong đa số các trường hợp 2- và 4-halogenpiridin có thể nhận được dễ dàng bằng phản ứng của piridin tương ứng với hợp chất halogen của photpho hay lưu huỳnh (PCl_5 , PCl_3 , POCl_3 , SOCl_2 ,...) hoặc bởi photgen (COCl_2):

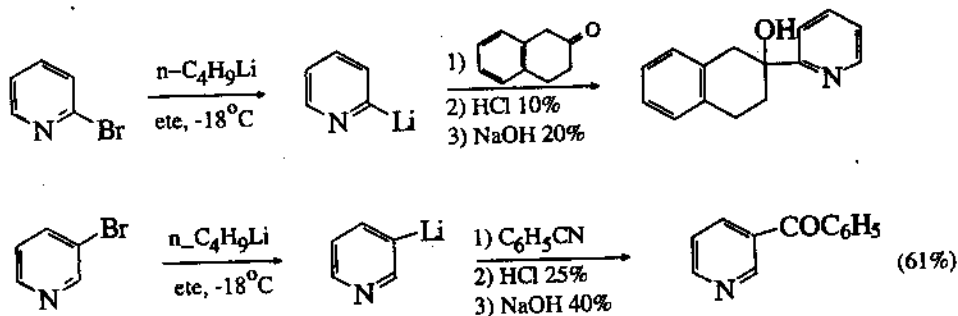


Trong điều kiện tương tự không thể nhận được 3-halogenpiridin từ dẫn xuất 3-hidroxi tương ứng. Vì vậy, chỉ có thể tổng hợp trực tiếp dẫn xuất 3-halogenpiridin bằng sự halogen hóa trực tiếp piridin theo cơ chế thế electrophin.

Các nguyên tử halogen ở vị trí 2- và 4- của vòng piridin dễ dàng được hidro hóa bởi hidro và xúc tác. Thí dụ:

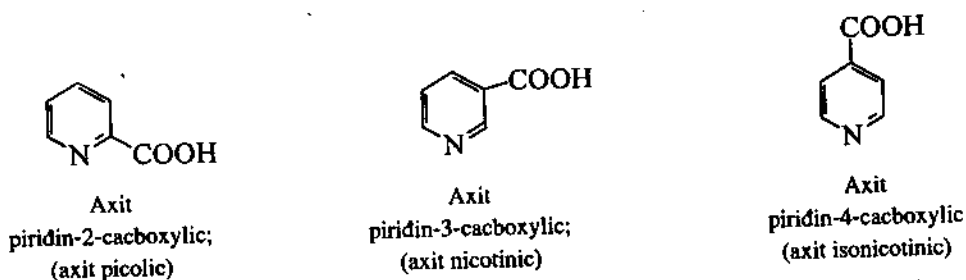


Sự tổng hợp thuốc thử Grignard từ halogenpiridin diễn ra rất phức tạp, bởi thế cho nên sự chuyển hóa halogen piridin qua dẫn xuất cơ-Lithi được ứng dụng rộng rãi và có hiệu quả hơn.

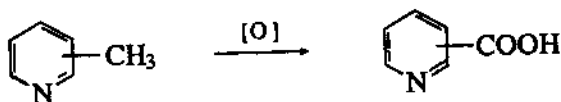


4.5. Các axit piridin cacboxylic và dẫn xuất

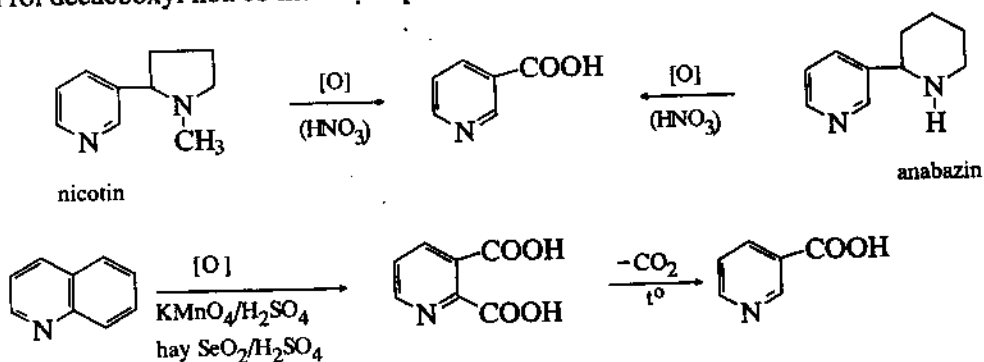
Có 3 đồng phân của axit piridin monocacboxylic.



Phương pháp chung tổng hợp chúng là oxi hóa các picolin tương ứng bằng KMnO_4 hay $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ trong môi trường của axit sunfuric:



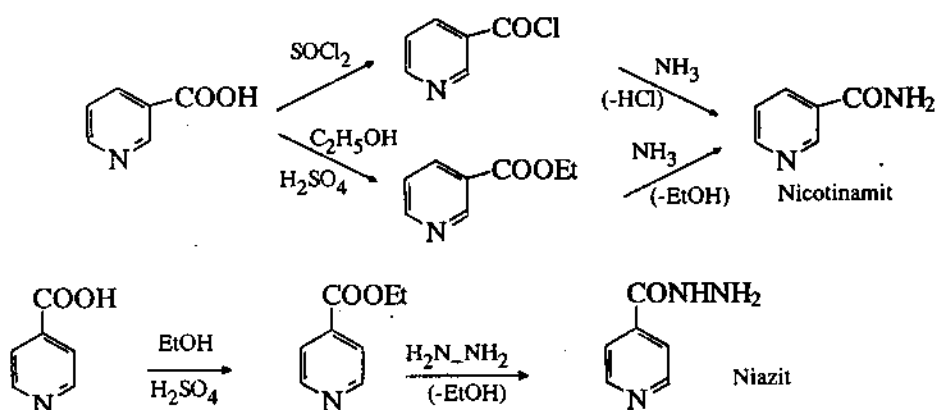
Riêng axit nicotinic có thể nhận được bằng cách oxi hóa nicotin hay anabazin, hoặc oxi hóa quinolin rồi decacboxyl hóa có mức độ tiếp theo:



Các axit piridin cacboxylic được decacboxyl hóa dễ dàng hơn axit benzoic, trong đó nhóm cacboxyl nào càng gần dị tố càng dễ dàng decacboxyl hóa.

Về mặt độ axit, các axit piridin cacboxylic do có ảnh hưởng hút electron của dị tố nitơ nên có độ axit mạnh hơn axit benzoic một chút. Thực tế các axit này mang đầy đủ tính chất của một axit thơm.

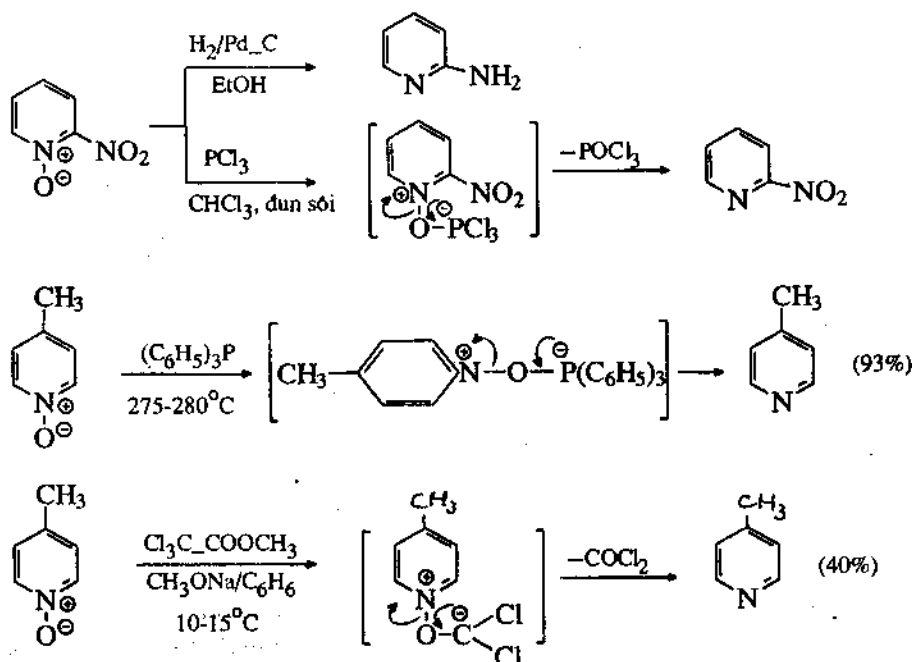
Các dẫn xuất quan trọng nhất của các axit này là nicotinamid (tức vitamin PP) và hidrazit của axit isonicotinic. Chúng được tổng hợp theo các sơ đồ sau đây:



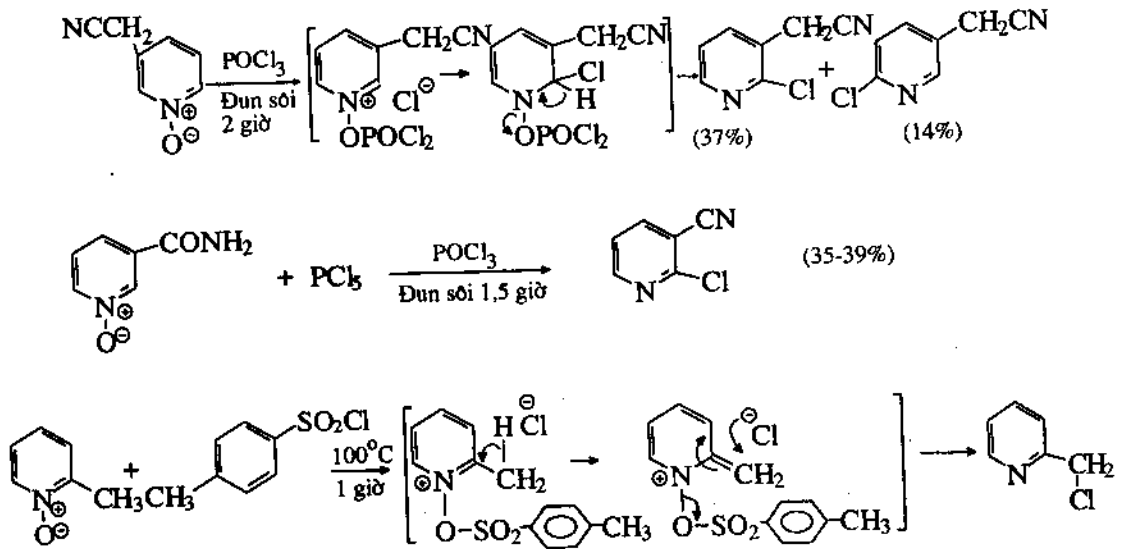
4.6. Các N-oxit piridin

N-oxit piridin có nhiều tính chất hóa học thú vị và có thể tham gia vào nhiều phản ứng khác nhau. Liên kết $\text{N} \rightarrow \text{O}$ trong chúng được ổn định, và do đó, tương đối bền vững trong quá trình khử hóa. Thực tế nhiều nhóm thế trong vòng piridin bị khử hóa trong khi nhóm N-oxit vẫn được giữ nguyên. Tuy nhiên, liên kết $\text{N} \rightarrow \text{O}$ bị phá vỡ khi khử hóa bằng hydro với xúc tác Pd 5% trên than trong etanol, hoặc bằng Ni Raney với anhidrit axetic hay metanol.

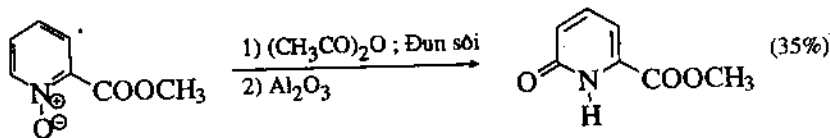
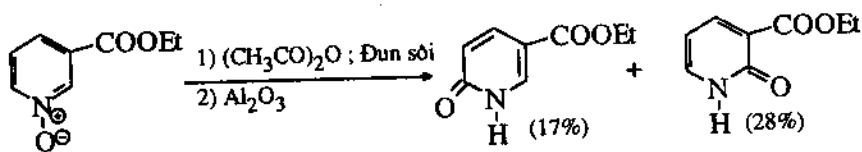
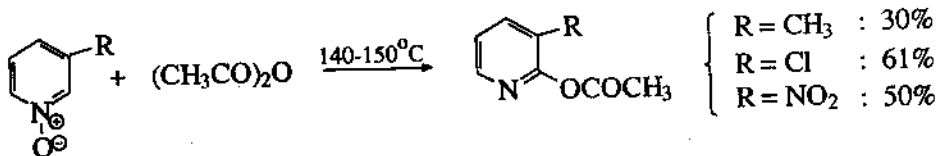
Sự deoxi hóa cũng có thể đạt được bởi sự chế hóa N-oxit piridin với PCl_3 trong dung môi trơ, hay bởi sự tương tác của photphin chứa ba nhóm thế. Đôi khi diclocacben cũng được sử dụng làm tác nhân deoxi hóa các N-oxit piridin.



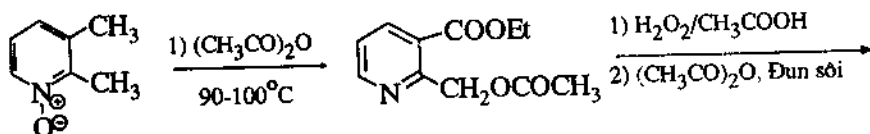
Trong sự tương tác của các N-oxit piridin với PCl_5 , POCl_3 hay các tác nhân halogen hóa hoạt động khác, bên cạnh sản phẩm với nhóm thế trong nhân còn xảy ra cả sự deoxi hóa. Nếu ở vị trí 2 của N-oxit piridin còn có nhóm ankyl thì quá trình clo hóa xảy ra ở mạch nhánh.

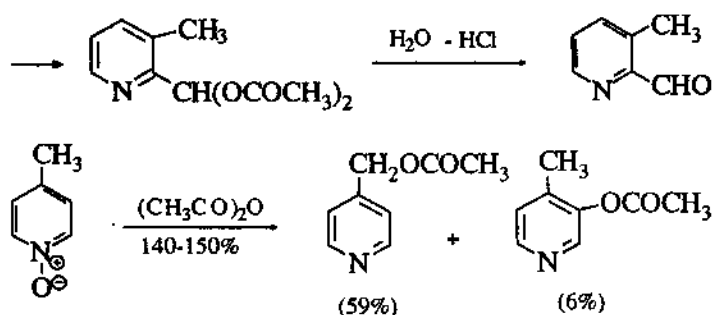


Sự tương tác của N-oxit piridin với anhidrit axit, bên cạnh sự thế ở vòng piridin, cũng cho kèm theo cả sự deoxi hóa.



Nhưng nếu ở vị trí 2 hay 4 của vòng piridin có chứa nhóm ankyl thì phản ứng axetyl hóa chủ yếu xảy ra ở mạch nhánh của N-oxit piridin. Thí dụ :



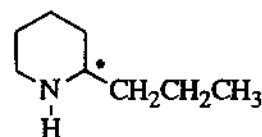


V - CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN CHỨA VÒNG PIRIDIN VÀ CÁC HỢP CHẤT CỦA PIRIDIN CÓ ỨNG DỤNG TRONG THỰC TẾ

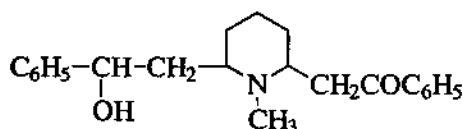
Trong thiên nhiên một số khá lớn các ancaloit và vitamin có chứa vòng piridin. Dưới đây giới thiệu một số chất điển hình:

* Coniin

Nó chính là 2-propylpiperidin. Rất độc. Vì vậy không được sử dụng làm thuốc chữa bệnh.



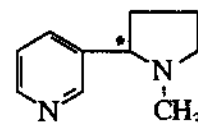
* Lobelin



Lobelin cũng là một hợp chất chứa vòng piperidin. Nó có tác dụng kích thích các trung tâm hô hấp và được sử dụng làm thuốc cho những người bị ngạt thở hay bị đầu độc bởi các khí độc.

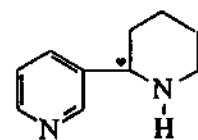
* Nicotin

Đây là một ancaloit chứa vòng piridin và vòng piperidin. Nó có trong thuốc lá và thuốc Lào. Nicotin sôi ở 240°C, là chất quang hoạt với góc quay phân cực $[\alpha]_D -169^{\circ}3$. Nicotin có tác dụng gây độc thần kinh khá mạnh. Vì vậy bản thân nó và dạng muối sunfat của nó được dùng làm thuốc trừ sâu.



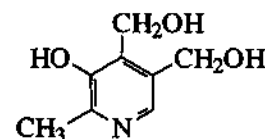
* Anabazin

Anabazin cũng là một ancaloit có trong thuốc lá và thuốc Lào cùng với nicotin. Phân tử của nó gồm một vòng piperidin liên kết với vòng piridin. Nó cũng rất độc, và cũng được dùng làm thuốc trừ sâu như nicotin.



* Piridoxim

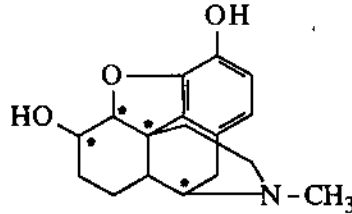
Piridoxim hay là vitamin B6 cũng là một hợp chất thiên nhiên có chứa vòng piridin trong phân tử. Nhiệt độ sôi của nó là 160°C. Lần đầu tiên vào



năm 1938 nó được tách ra từ vỏ trấu và một số loại men. Ngày nay nó được tổng hợp trong công nghiệp bằng nhiều con đường khác nhau và được dùng chủ yếu để chữa bệnh đau hệ thần kinh.

***Morphin**

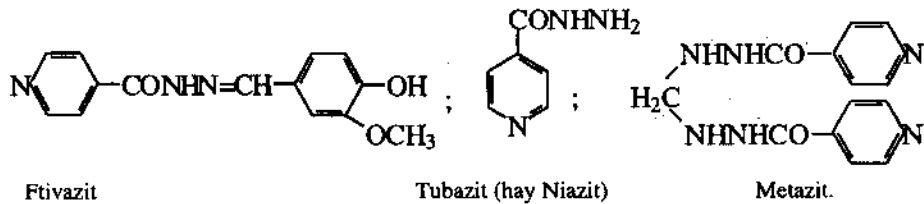
Morphin là một ancaloit có trong nhựa quả xanh của cây thuốc phiện. Phân tử của nó có chứa một vòng piperidin và có tới 4 nguyên tử cacbon bất đối.



Cũng như cocain, morphin thuộc loại thuốc có tác dụng gây mê cực mạnh nhưng cũng gây ra tính nghiện, vì vậy, nó thuộc vào hàng các chất ma túy. Nó được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1806, nhưng cho mãi tới năm 1925 Robinson mới xác định được công thức cấu tạo đúng đắn của nó, và phải đến những năm 1951-1956 kết luận cuối cùng về công thức cấu tạo của morphin mới được xác nhận bởi tổng hợp toàn phần do Gets và Tschudi thực hiện.

Morphin khi được metyl hóa sẽ trở thành hoạt chất chính của thuốc ho côdein. Còn dẫn xuất diacetyl của morphin ở dạng muối clohidrat có tên "heroin" (thuốc phiện trắng) cũng là chất ma túy cực mạnh và cũng được sử dụng làm thuốc gây mê.

Ngoài các hợp chất thiên nhiên chứa vòng piridin đã nói ở trên ra còn nhiều hợp chất của piridin được dùng làm thuốc trong thực tế. Trong số này, đầu tiên phải kể đến nhóm chất có tác dụng chống lao như ftivazit, tubazit và metazit.



Một vài chất khác có chứa vòng piridin cũng được dùng làm thuốc chữa bệnh khác nhau: Promedol là phương tiện gây mê mạnh ; iproniazit là chất kích thích hoạt động của hệ thần kinh; Kordiamin được dùng để chữa bệnh tim mạch,...

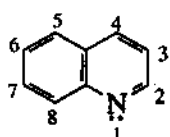


Có thể nói không một hợp chất dị vòng nào có ý nghĩa lớn lao về cả lí thuyết và thực tiễn trong lĩnh vực hóa hữu cơ như vòng piridin.

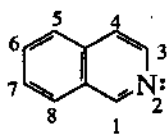
Chương sáu

HỆ VÒNG NGỪNG TỰ KIỂU BENZO CỦA PIRIDIN : QUINOLIN, ISOQUINOLIN VÀ ACRIDIN

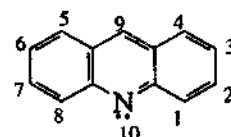
Về mặt hình thức sự đúc ghép một vòng piridin với một vòng benzen ở các vị trí 2,3 hay 3,4 dẫn tới sự tạo ra các hợp chất kiểu benzopiridin và được gọi theo tên thông thường là quinolin và isoquinolin một cách tương ứng. Còn sự đúc ghép một vòng piridin với hai vòng benzen ở hai bên (ở vị trí 2,3 và 5,6) cho ta hệ đibenzo piridin với tên gọi thông thường là acridin :



Quinolin



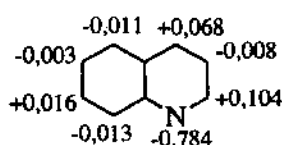
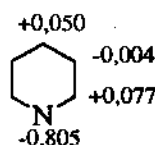
isoquinolin



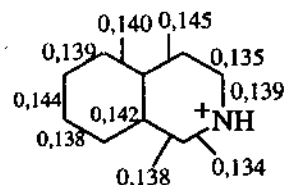
Acridin

I - VÀI NÉT VỀ CẤU TẠO CỦA QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

Cũng như piridin, quinolin và isoquinolin là những hợp chất thơm điển hình, mà về cấu tạo, một mặt chúng tương tự như piridin và benzen, và mặt khác chúng cũng tương tự như naphtalen. Tuy nhiên, do sự đúc ghép giữa hai vòng piridin và benzen với nhau nên sự phân bố mật độ electron ở các vị trí trong vòng không đều. Chẳng hạn, khi so sánh với piridin ta thấy ở quinolin mật độ electron chuyển dịch về phía vòng benzen.



Sự phân bố mật độ electron



Độ dài liên kết (nm)

Mặc dù có thể xem quinolin và isoquinolin như các hệ thơm có chứa 10 π không định xứ nhưng vẫn có thể xem chúng giống như naphtalen về mặt cấu tạo, nghĩa là ở các liên kết 1-2, 3-4, 5-6 và 7-8 mang tính chất liên kết đôi nhiều hơn so với ở các liên kết 2-3 hay 6-7: Sự tăng mật độ electron ở các vị trí này và sự phân bố mật độ electron như vậy làm ảnh hưởng mạnh không những đến chiều hướng các phản ứng trên vòng quinolin và isoquinolin mà còn cả đến khả năng phản ứng của các nhóm thế nằm ở các vị trí khác nhau trong vòng.

Tính đặc biệt về cấu tạo như vậy còn được thể hiện trong phản ứng oxi hóa quinolin và isoquinolin bởi KMnO_4 . Khi đó, với quinolin vòng benzen bị phá vỡ và hầu như chỉ tạo ra sản phẩm duy nhất là axit piridin-2,3-điacetylic; nhưng với isoquinolin thì lại cho hai sản phẩm với lượng tương đương là axit piridin-3,4-điacetylic và axit o-phthalic (nghĩa là mức độ vỡ vòng benzen và vòng piridin gần như nhau).

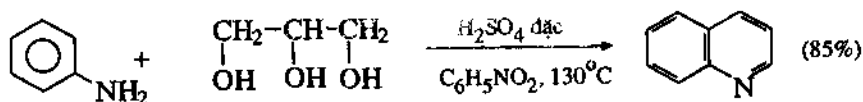
Ngoài ra, cũng như piridin, trên dị tố nitơ của quinolin và isoquinolin còn một cặp electron được phân bố trên mặt phẳng vuông góc với đám mây π của phân tử và không tham gia vào sự thơm hóa. Chính do có cặp electron này mà quinolin và isoquinolin có tính bazơ, dễ dàng tạo ra các muối bazơ amoni bậc bốn và được oxi hóa thành N-oxit tương ứng.

II - CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

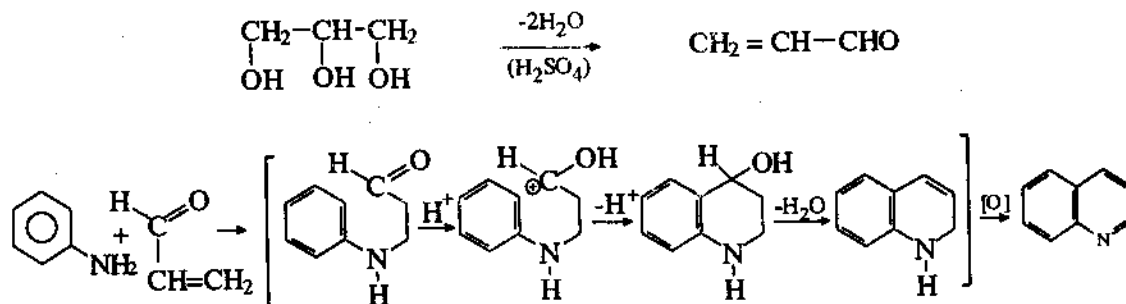
Cũng như piridin và nhiều đồng đẳng của nó, quinolin và isoquinolin đều có thể được lấy ra từ nhựa than đá. Nhưng khác với piridin ở chỗ các phương pháp tổng hợp vòng quinolin và isoquinolin phong phú hơn nhiều cho dù phần lớn đều đi từ dẫn xuất của benzen. Sau đây là một số phương pháp chủ yếu.

2.1. Tổng hợp quinolin theo Scaup

Tổng hợp Scaup là phương pháp phổ biến và chung nhất để điều chế quinolin và các dẫn xuất của nó. Bản chất của phương pháp này là dựa trên phản ứng không bình thường khi đun nóng amin thơm bậc một (với ít nhất 1 vị trí ortho còn tự do) với glycerin trong sự có mặt của axit sunfuric và chất oxi hóa nhẹ nhàng. Thí dụ:



Ở đây dưới tác dụng của axit sunfuric đặc khi đun nóng, glycerin bị dễ hydrat hóa thành acrolein. Sau đó là sự cộng hợp của amin thơm bậc một vào acrolein rồi tiếp theo là sự loại nước đóng vòng nội phân tử và cuối cùng là sự oxi hóa dẫn xuất 1,2-đihydroquinolin trung gian thành hệ vòng thơm quinolin.



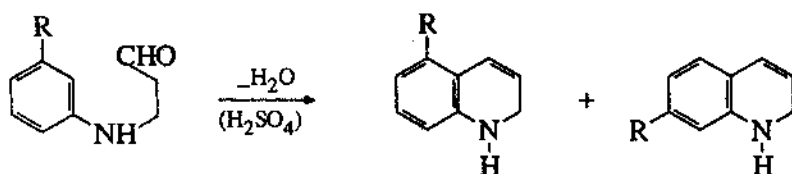
Như vậy trong phản ứng này axit sunfuric đặc vừa là tác nhân lấy nước của glycerin để tạo thành acrolein (hợp chất cacbonyl α,β - không no) vừa đóng vai trò xúc tác axit trong quá trình ngưng tụ

và loại nước đóng vòng nội phân tử. Vì vậy, đôi khi có thể thay thế nó bằng axit photphoric. Tác nhân oxi hóa ở đây có thể là oxi, thiếc tetraclorea (SnCl_4), anhidrit asenic (As_2O_5), nitrobenzen,... Nhưng tốt nhất thường dùng các hợp chất nitro tương ứng với amin thơm được sử dụng trong phản ứng. Mặt khác, phản ứng này thường diễn ra rất mãnh liệt, cho nên để kìm hãm bớt sự mãnh liệt ấy và để kiểm tra phản ứng, người ta thường bổ xung FeSO_4 hay axit boric (H_3BO_3) vào hỗn hợp phản ứng, đặc biệt khi tiến hành với amin thơm có chứa các nhóm thế nhạy cảm với axit. Tuy nhiên cơ chế tác dụng của hai tác nhân này cho đến nay vẫn chưa được làm sáng rõ.

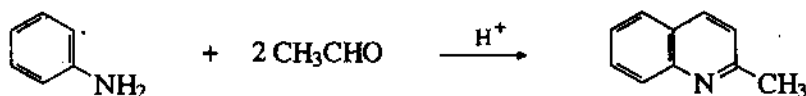
Tóm lại, tổng hợp quinolin theo Scaup về hình thức phải trải qua 4 giai đoạn kế tiếp nhau:

- Dehidrat hóa glixerin thành acrolein (không sử dụng trực tiếp acrolein có sẵn để tránh sự polime hóa chính bản thân acrolein).
- Cộng hợp theo loại phản ứng Michael của amin thơm bậc một vào hợp phần cacbonyl- α,β -không no.
- Sự thế electrophin nội phân tử với sự loại nước đóng vòng.
- Sự dehidro hóa (hay oxi hóa) dẫn xuất 1,2-dihidro trung gian thành quinolin dưới tác dụng của các tác nhân oxi hóa.

Cần chú ý rằng giai đoạn ngưng tụ loại nước đóng vòng mang bản chất phản ứng thế electrophin nội phân tử, do đó phụ thuộc vào bản chất và vị trí của các nhóm thế có sẵn trong vòng thơm của amin khởi đầu. Nếu amin thơm có chứa nhóm thế ở vị trí meta (đối với nhóm $-\text{NH}_2$) thì phản ứng thường cho hỗn hợp đồng phân quinolin với nhóm thế ở vị trí 5 và 7. Điều kiện và xúc tác có thể gây ra ảnh hưởng quyết định đến tỉ lệ các sản phẩm. Thông thường trong đa số các trường hợp nhóm thế đẩy electron hướng sự đóng vòng vào vị trí para (đối với nhóm thế R) và sự tạo thành chủ yếu đồng phân với nhóm thế ở vị trí 7. Ngược lại nhóm thế hút electron chủ yếu hướng tới sự tạo thành đồng phân quinolin chứa nhóm thế ở vị trí 5. Nhóm halogen gây ra ảnh hưởng không rõ rệt và kết quả thường tạo ra hỗn hợp hai đồng phân với lượng tương đương nhau.

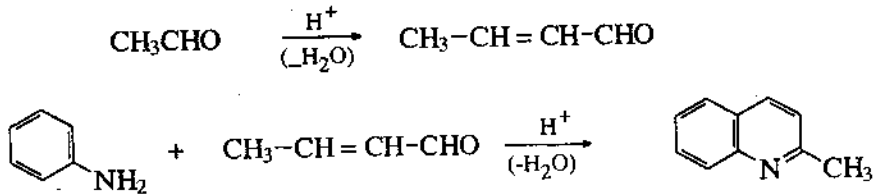


Cũng tồn tại một vài dạng cải tiến của tổng hợp Scaup, nhưng quan trọng nhất là tổng hợp vòng quinolin theo Dobner-Miller. Bản chất phản ứng này là sự đun nóng amin thơm bậc một với andehit trong sự có mặt của axit clohidric hay axit sunfuric đặc, và kết quả dẫn tới sự tạo thành vòng quinolin chứa nhóm thế ở vị trí 2. Thí dụ:

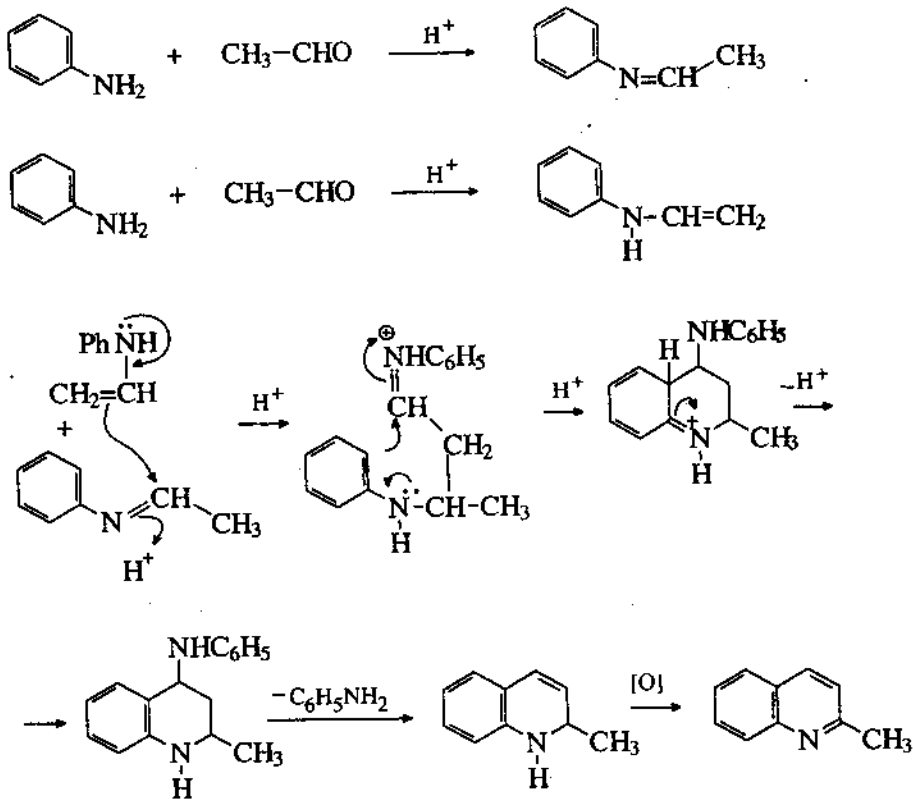


Trong phản ứng này mặc dù có thể dùng ngay oxi không khí làm tác nhân oxi hóa, nhưng tốt hơn cả thường sử dụng axit m-nitrobenzen sunfonic. Trước đây người ta cho rằng cơ chế của phản

ứng này ở giai đoạn đầu là sự tự ngưng tụ của hai phân tử andehit để tạo ra hợp chất cacbonyl α,β -không no, rồi sau đó là sự cộng hợp của amin thơm bậc một vào hợp chất cacbonyl α,β -không no như sơ đồ phản ứng với acrolein ở trên:

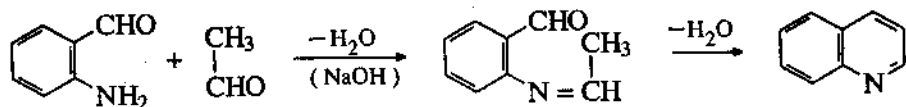


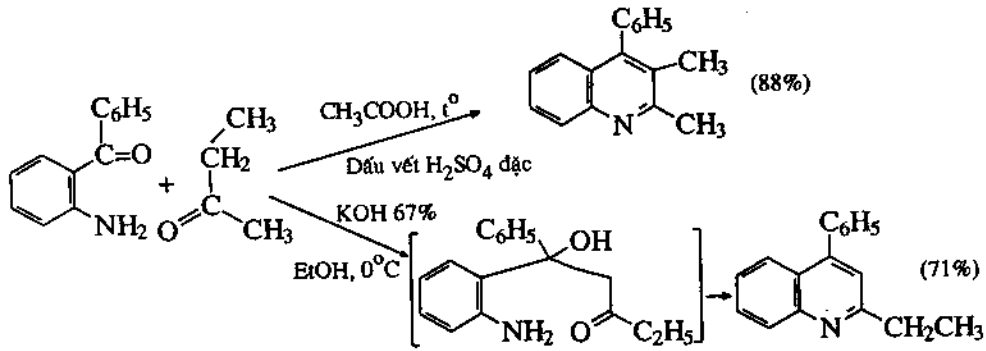
Nhưng khi nghiên cứu kĩ phản ứng này, đặc biệt khi đơteri hóa andehit rồi mà vẫn không tìm thấy D ở vị trí 3 của vòng quinolin sản phẩm. Do đó cơ chế phản ứng Dobner-Miller có lẽ không xảy ra theo kiểu phản ứng Scaup, mà có thể như sau :



2.2. Tổng hợp quinolin theo Fridlender và Pfizinger

Tổng hợp Fridlender dựa trên sự ngưng tụ của các o-axylanilin với hợp chất cacbonyl có chứa nhóm metylen α trong sự có mặt của xúc tác axit hay kiềm. Thí dụ:



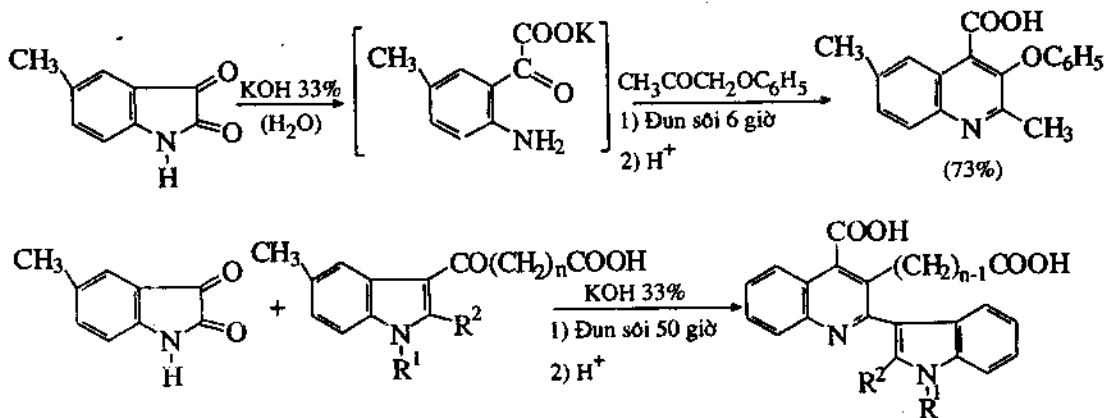


Từ thí dụ trên rõ ràng sự định hướng ngưng tụ, và do đó, cả sự đóng vòng phụ thuộc vào điều kiện phản ứng. Trong sự có mặt của axit, hợp chất cacbonyl phản ứng ở dạng C₃-enol trung tính [CH₃-C(OH)=CH-CH₃]. Trong khi đó, nếu dùng xúc tác kiềm thì anion C₁-enolat (CH₃CH₂COCH₂⁻) tham gia vào phản ứng.

Như vậy, trong trường hợp của xeton không đối xứng với hai nhóm metylen α khác nhau thì tùy thuộc vào đặc tính của xúc tác mà sự ngưng tụ có thể xảy ra ở nguyên tử C_α này hay khác.

Tổng hợp Fridlender gặp một khó khăn lớn là phải đi từ các nguyên liệu đầu (các o-axylanilin) khó kiếm và tương đối kém bền vững, đặc biệt trong trường hợp muốn điều chế các quinolin có chứa nhóm thế bên vòng benzen.

Khó khăn của phương pháp Fridlender được khắc phục bằng cách sử dụng các dẫn xuất của isatin làm nguyên liệu đầu theo phương pháp tổng hợp vòng quinolin của Pfitzinger. Như đã biết các dẫn xuất của isatin rất dễ đạt được và bởi thế cho nên, sự ngưng tụ của chúng với hợp chất cacbonyl (có chứa nhóm metylen α) có thể dùng làm phương pháp chung để tổng hợp vòng quinolin:



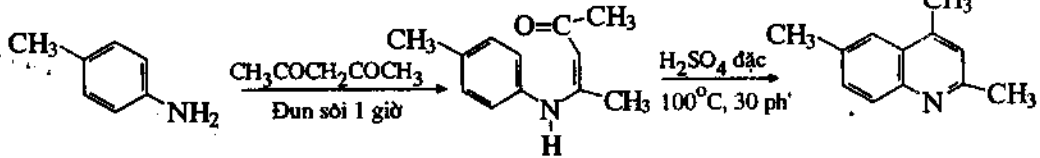
Ở đây : $n = 2, 3, 4$; $R^1 = H, CH_3, C_6H_5CH_2$; $R^2 = H, CH_3, C_6H_5$.

Dựa theo phương pháp này nhiều dẫn xuất của axit quinolin-4-cacboxylic đã được tổng hợp với mục đích chuyển hóa tiếp theo thành các hợp chất giống với kinin về mặt cấu tạo và với mục đích nghiên cứu dược học và hóa dược.

Các axit này cũng có thể được đecarboxyl hóa khi đun nóng với oxit canxi ở 250-300°C để thành quinolin tương ứng.

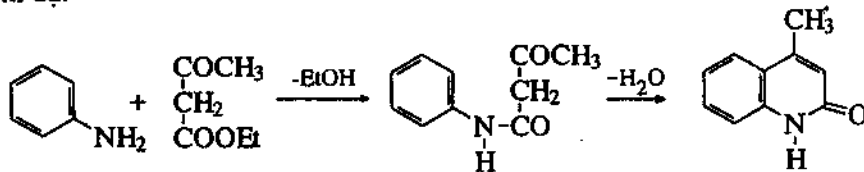
2.3. Tổng hợp quinolin theo Combes

Bản chất của phương pháp này là sự ngưng tụ của các hợp chất 1,3-dicarbonyl với các amin thơm bậc một để tạo ra bước đầu các β -aminoenon, và tiếp theo, dưới tác dụng của axit sunfuric đặc, phản ứng đóng vòng dehidrat hóa xảy ra, dẫn tới sự tạo thành vòng thơm quinolin. Thí dụ:



2.4. Tổng hợp quinolin theo Conrad-Limpach và Knorr

Tổng hợp Knorr dựa trên sự ngưng tụ của amin thơm bậc một với β -xetoeste (như etyl axetoacetat chẳng hạn) trong môi trường axit (như H₂SO₄ đặc) ở 80-100°C và dẫn tới sự tạo thành quinolon-2. Thí dụ:



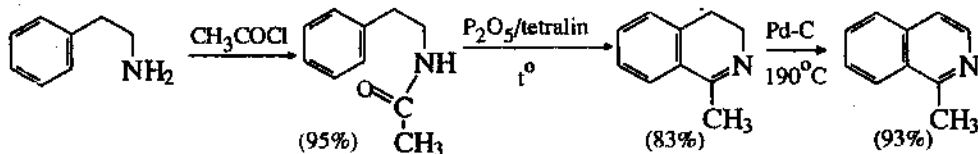
Phản ứng này được thực hiện do kết quả tấn công nucleophin vào nhóm este của etyl axetoacetat.

Nhưng trong phân tử xeto este có hai loại nhóm carbonyl. Nếu sự tấn công nucleophin vào nhóm xeto hoạt động hơn thì lúc đó dẫn xuất quinolon-4 được tạo thành qua enamin trung gian. Trường hợp này phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn (240-250°C) và mang tên tổng hợp Conrad-Limpach.

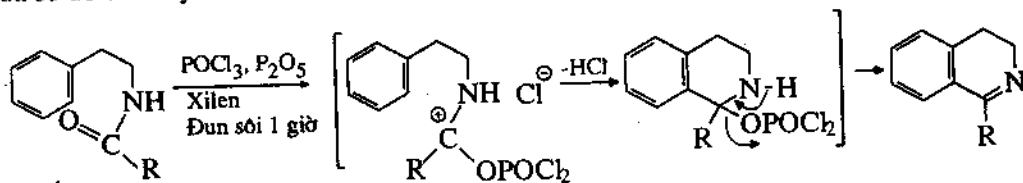


2.5. Tổng hợp isoquinolin theo Bischler-Napieralski

Tổng hợp Bischler-Napieralski dựa trên sự đóng vòng dehidrat hóa các dẫn xuất axyl của β -phenyletylamin thành 3,4-dihidroisoquinolin khi đun nóng trong dung môi trơ, và sau đó sản phẩm dihidro trung gian này được dehidro hóa tiếp tục thành vòng isoquinolin.

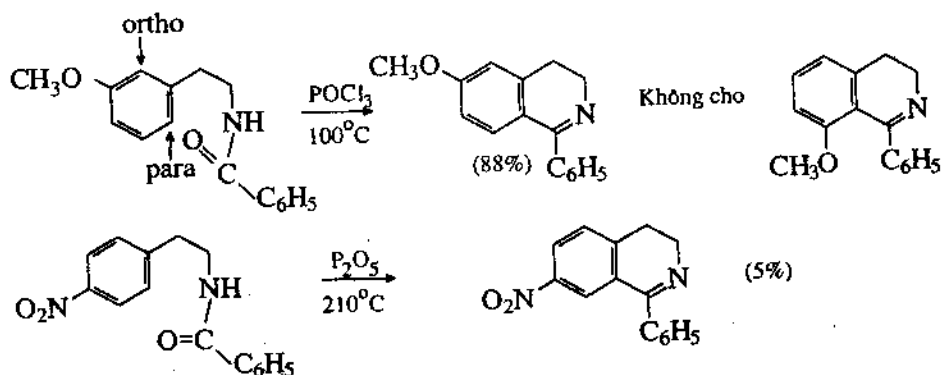


Tác nhân ngưng tụ đóng vòng ở đây thường là P_2O_5 , $POCl_3$ hay PCl_5 . Quá trình đóng vòng mang bản chất của phản ứng thế electrophin nội phân tử, bắt đầu bằng sự tấn công của tác nhân dehidrat hóa vào nguyên tử oxi của nhóm cacbonyl amit. Cơ chế của phản ứng này có thể được giới thiệu qua sơ đồ sau đây:

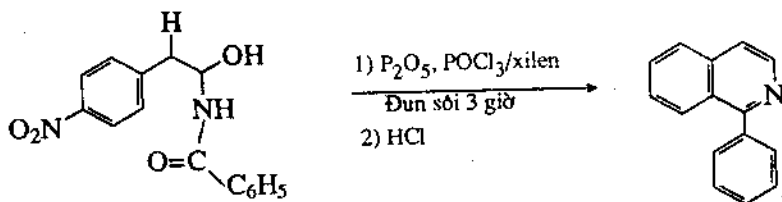


Vì đây là phản ứng thế electrophin nên tốc độ phản ứng cũng như hiệu suất sản phẩm phụ thuộc vào số lượng, bản chất và vị trí các nhóm thế đã có sẵn trong vòng thơm: Nếu trong vòng thơm có nhóm đẩy electron, phản ứng sẽ xảy ra tốt hơn, và ngược lại, nhóm thế hút electron có mặt trong vòng thơm sẽ giảm hiệu suất sản phẩm, mặc dù không ngăn cản hoàn toàn phản ứng.

Cũng cần chú ý rằng các phenyletylamin có chứa nhóm thế ở vị trí meta thì chỉ tạo ra đồng phân với nhóm thế ấy ở vị trí 6 của vòng isoquinolin, bởi sự đóng vòng chỉ xảy ra ở vị trí para, chứ không phải ở vị trí ortho đối với nhóm hoạt hóa. Thí dụ:

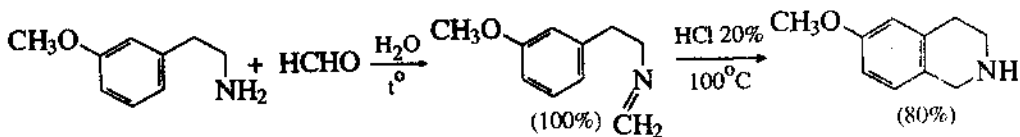


Picter và Gams cải tiến phản ứng này bằng cách sử dụng α -hidroxi- β -phenyletylamin thay thế cho β -phenyletylamin. Khi đó, trong các điều kiện của phản ứng, tác nhân này nhanh chóng được dehidrat hóa và styrylamin tạo thành trung gian tiếp tục được đóng vòng một cách trực tiếp thành isoquinolin. Thí dụ:

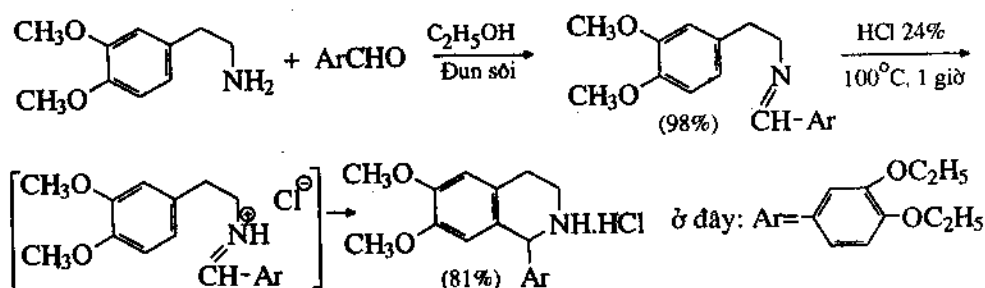


2.6. Tổng hợp isoquinolin theo Picter-Spengler

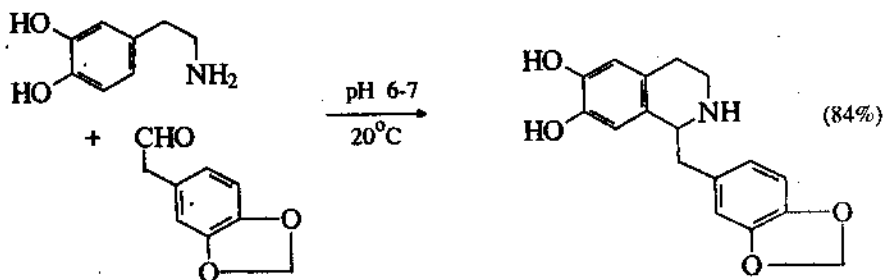
Bản chất của phương pháp này là sự ngưng tụ của các β -aryletylamin với hợp chất cacbonyl trong môi trường axit để tạo ra các imin (hoặc enamin) trung gian mà sự đóng vòng tiếp theo dẫn tới sản phẩm tetrahydroisoquinolin.



Ở đây có thể xem sự tổng hợp tetrahydro isoquinolin theo Pictet-Spengler như là một trường hợp riêng biệt của phản ứng Mannich. Trong điều kiện của phản ứng các imin (hoặc enamin) tạo thành ban đầu dễ dàng bị proton hóa dưới ảnh hưởng của tác nhân axit, và khi đó, hợp chất trung gian tích điện dương xuất hiện tiếp tục tham gia vào sự thế electrophin nội phân tử để cuối cùng thành dẫn xuất tetrahydro isoquinolin.

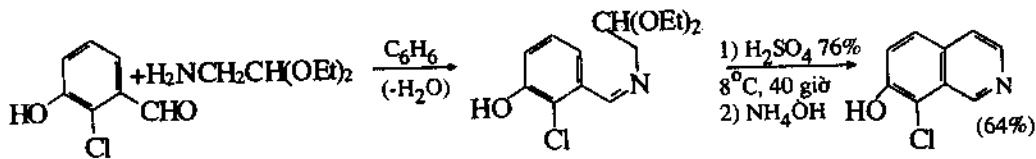


Như vậy cơ chế của quá trình này rất giống cơ chế phản ứng Bischler-Napieralski. Chỉ khác một điều là ở đây tác nhân ngưng tụ không đóng vai trò gì ở giai đoạn sau. Mặt khác, vì giai đoạn đóng vòng mang bản chất sự thế electrophin (hơn nữa tác nhân electrophin ở đây tương đối yếu) nên để đạt kết quả tốt cần thiết phải có các nhóm hoạt hóa mạnh trong vòng thơm. Nhóm metoxi tỏ ra có ảnh hưởng đủ mạnh khi nó nằm ở vị trí para đối với vị trí xảy ra sự đóng vòng, và khi đó sự đóng vòng không xảy ra ở vị trí khác. Nếu trong vòng thơm có nhóm hoạt hóa mạnh như hydroxi chẳng hạn thì cần phải thực hiện phản ứng trong điều kiện nhẹ nhàng về độ pH của môi trường, nhiệt độ phản ứng và nồng độ các tác nhân. Nói cách khác phải thực hiện phản ứng trong điều kiện tương tự như trong quá trình sinh tổng hợp các ancaloit trong tế bào thực vật. Điều này cũng cho thấy phương pháp tổng hợp tetrahydroisoquinolin theo Pictet-Spengler đặc biệt có ý nghĩa trong sự tổng hợp các ancaloit.

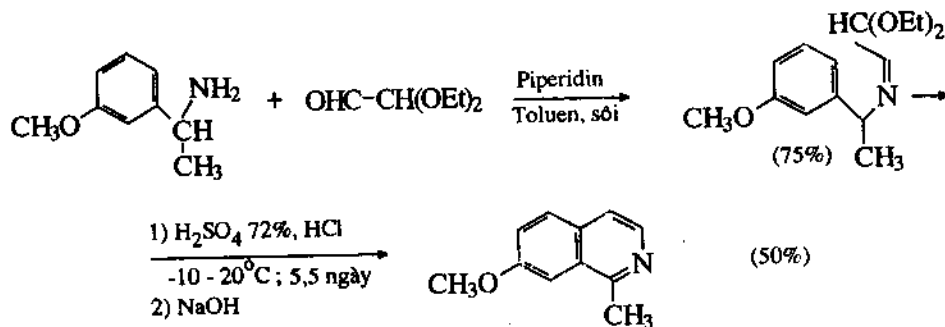


2.7. Tổng hợp isoquinolin theo Pomerants-Frich

Phản ứng Pomerants-Frich là phương pháp tổng hợp trực tiếp vòng isoquinolin, nó bao gồm sự ngưng tụ của andehit thơm với các aminoaxetal và đóng vòng tiếp theo bazơ Schiff tạo thành dưới ảnh hưởng của xúc tác axit :



Phương pháp này bổ xung rất tốt cho hai phương pháp tổng hợp isoquinolin ở trên, bởi vì phương pháp này có thể cho ta tổng hợp các isoquinolin có chứa các nhóm thế mà với các phương pháp khác không có thể tổng hợp được.



Với các xeton phản ứng xảy ra kém hơn nhiều.

Cơ chế của phản ứng này chưa được nghiên cứu một cách chi tiết, nhưng chắc chắn rằng giai đoạn đóng vòng cũng mang đặc tính của sự thế electrophin.

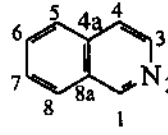
III - TÍNH CHẤT CỦA QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

3.1. Vài nét về tính chất phổ

So sánh phổ tử ngoại của quinolin và naphthalen thấy có sự giống nhau nhiều của các cực đại hấp thụ được quyết định bởi bước chuyển $\pi-\pi^*$. Điều này chứng minh cho sự giống nhau về cấu trúc giữa chúng. Tín hiệu được quyết định bởi bước chuyển $n-\pi^*$ trong phổ của quinolin bị che phủ bởi các tín hiệu mạnh hơn của các bước chuyển $\pi-\pi^*$, do đó thường không thể tách ra thành các cực đại riêng biệt như trong phổ của piridin. Phổ tử ngoại của isoquinolin có dạng tương tự như phổ của quinolin. Bảng dưới đây dẫn ra các dữ liệu phổ tử ngoại của quinolin, isoquinolin, naphthalen và piridin.

	Dung môi	λ_{\max} (lge), nm
Quinolin	Nước (pH 6,3)	226(4,36), 275(3,51), 299(3,46), 312(3,52)
Isoquinolin	Hexan	216(4,91), 266(3,61), 306(3,35), 318(3,56)
Naphtalen	Hexan	221(5,07), 275(3,75), 297(2,47), 311(2,40)
Piridin	Hexan	198(3,78), 256(3,28), 276(2,20), vai

Dữ kiện phổ cộng hưởng từ proton và ^{13}C được dẫn ra ở các bảng sau:



Quinolin				Isoquinolin			
Vị trí	δ , ppm	(chuẩn : TMS)		Vị trí	δ , ppm	(chuẩn : TMS)	
	$^1\text{H-NMR}$ (màng mỏng)	$^1\text{H-NMR}$ (trong CCl_4)	$^{13}\text{C-NMR}$ (Trong CCl_4)		$^1\text{H-NMR}$ (màng mỏng)	$^1\text{H-NMR}$ (trong CCl_4)	$^{13}\text{C-NMR}$ (Trong CCl_4)
1	-	-	-	1	9,45	9,13	153,3
2	9,52	8,81	150,9	2	-	-	-
3	7,09	7,26	121,7	3	8,77	8,45	144,0
4	7,83	8,00	136,1	4	7,48	7,50	121,0
4a	-	-	128,9	4a	-	-	136,2
5	7,58	7,68	128,5	5	7,57	7,71	127,0
6	7,35	7,43	127,0	6	7,26	7,67	130,7
7	7,60	7,61	129,9	7	7,37	7,49	127,7
8	9,43	8,05	130,5	8	7,74	7,86	128,1
8a	-	-	149,3	8a	-	-	129,3

Hằng số tương tác spin-spin ^1H , ^1H trong phổ $^1\text{H-NMR}$ của quinolin và isoquinolin (H_2).

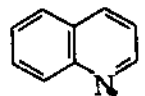
Quinolin			isoquinolin		
Tương tác ortho (qua 3 liên kết)	Tương tác meta (qua 4 liên kết)	Tương tác xa hơn	Tương tác ortho (qua 3 liên kết)	Tương tác meta (qua 4 liên kết)	Tương tác xa hơn
$J_{2,3}$ 4,3	$J_{2,4}$ 1,8	$J_{4,8}$ 0,9	$J_{3,4}$ 5,8	$J_{1,3}$ 0,0	$J_{1,5}$ 0,5
$J_{3,4}$ 8,3	$J_{5,7}$ 1,6	$J_{5,8}$ 0,3	$J_{5,6}$ 8,6	$J_{5,7}$ 0,9	$J_{4,8}$ 0,8
$J_{5,6}$ 8,2	$J_{6,8}$ 1,1	$J_{4,5}$ 0,4	$J_{6,7}$ 7,0	$J_{6,8}$ 1,1	$J_{5,8}$ 0,8
$J_{6,7}$ 6,8			$J_{7,8}$ 8,4		
$J_{7,8}$ 8,3					

Như vậy các chuyển dịch hóa học trong phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của quinolin và isoquinolin đã tương ứng với mật độ electron của các cấu trúc được đề nghị. Chẳng hạn, các proton của vị trí 2, 4 và 8 của vòng quinolin cũng như ^{13}C ở 2, 8a, 4, 8 do làm mất sự chắn bởi nguyên tử nitơ nên cộng hưởng ở trường yếu hơn.

Hidro ở C_3 và cacbon C_3 của vòng quinolin cộng hưởng trong vùng trường rất mạnh do mật độ electron ở vị trí này lớn nhất. Tương tự như vậy, các proton và cacbon ở các vị trí 1 và 3 ở vòng isoquinolin do ở gần nitơ hơn nên cộng hưởng trong vùng trường yếu hơn so với ở các vị trí khác. Proton ở vị trí 8 của vòng isoquinolin cho tín hiệu nằm ở vùng trường không yếu như proton tương ứng của vòng quinolin do nó bị đẩy xa đi tố nitơ hơn.

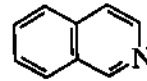
3.2. Tính chất vật lí

Quinolin và isoquinolin đều là những chất lỏng, có nhiệt độ sôi khá cao và đều thể hiện tính bazơ.



t_s° 257°C

pK_a 4,72



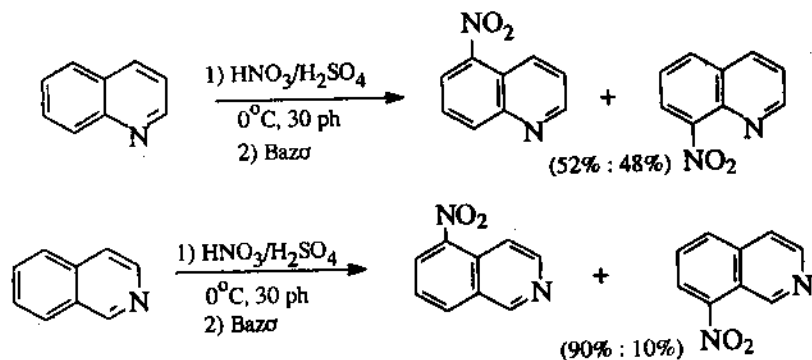
t_s° 240°C

pK_a 5,14

3.3. Phản ứng thế electrophin (S_E)

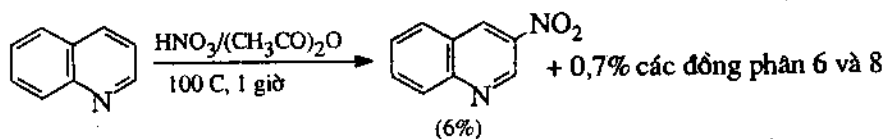
Phản ứng thế electrophin ở quinolin và isoquinolin cũng như các dẫn xuất của chúng thường xảy ra trong các điều kiện nhẹ nhàng hơn so với các phản ứng tương tự trong dãy piridin. Vì quinolin và isoquinolin có tính bazơ nên, cũng như piridin, chúng có thể đi vào phản ứng ở dạng muối với axit hoặc ở dạng bazơ tự do tùy thuộc vào độ axit của môi trường.

Trong môi trường axit mạnh, quinolin và isoquinolin đi vào phản ứng thế electrophin ở dạng muối và khi đó sự thế xảy ra ở vị trí 5 và 8, nghĩa là chỉ xảy ra ở bên vòng benzen.



Nguyên nhân sự định hướng như thế là do khi proton hóa thì vòng piridin bị mất hoạt hóa.

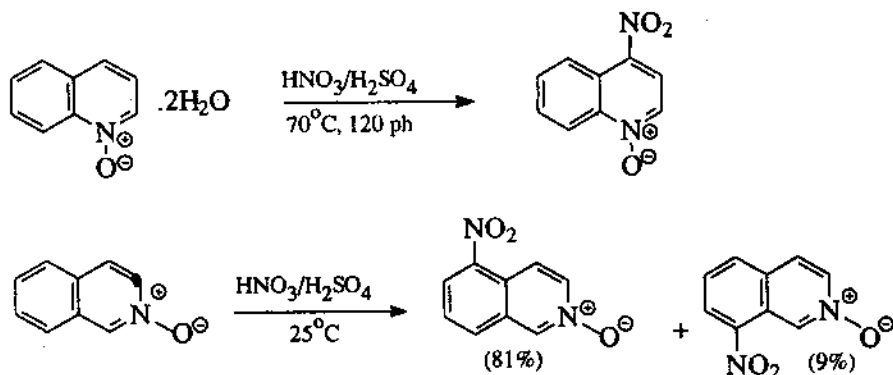
Trong môi trường axit yếu hơn thì sự thế electrophin lúc đầu xảy ra ở vị trí 3 rồi sau đó ở các vị trí 6 và 8 của vòng quinolin :



Điều này được giải thích rằng lúc đầu quinolin được chuyển thành ion quinolin N- thế. Ion này phản ứng với các tác nhân nucleophin ở vị trí 2 để tạo thành dẫn xuất 1,2-dihydroquinolin. Chính sản phẩm trung gian này lại rơi vào sự thế electrophin lúc đầu trên liên kết 3, 4 rồi sau đó ở các vị trí 6, 8 và cuối cùng được thơm hóa trở lại thành vòng quinolin.

Kết quả cũng xảy ra tương tự đối với isoquinolin.

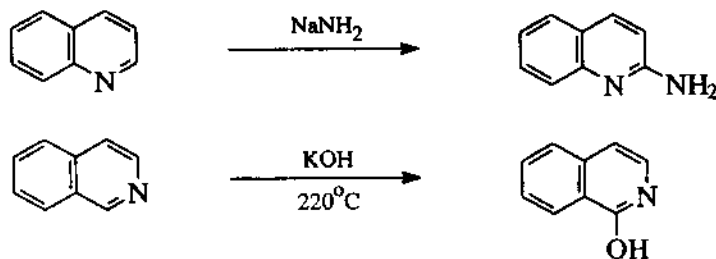
Nhưng N-oxit quinolin tham gia vào phản ứng nitro hóa ở dạng bazơ tự do và cho sự thế xảy ra ở vị trí 4. Ngược lại N-oxit isoquinolin đi vào phản ứng nitro hóa ở dạng muối và cho sản phẩm thế ở các vị trí 5 và 8.



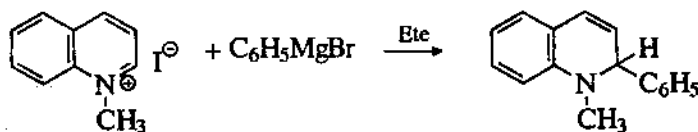
3.4. Phản ứng thế nucleophin (S_N)

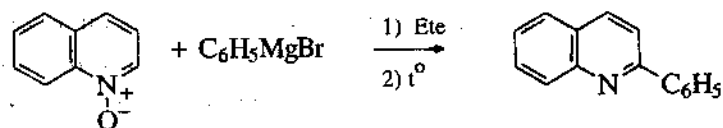
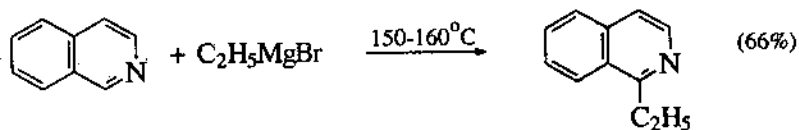
Quinolin và isoquinolin có thể tương tác với các tác nhân nucleophin mạnh và có tính chọn lọc cao tương tự như piridin. Trong các phản ứng này tác nhân nucleophin tấn công ưu tiên vào vị trí 2 của vòng quinolin và vị trí 1 của vòng isoquinolin.

Thí dụ :

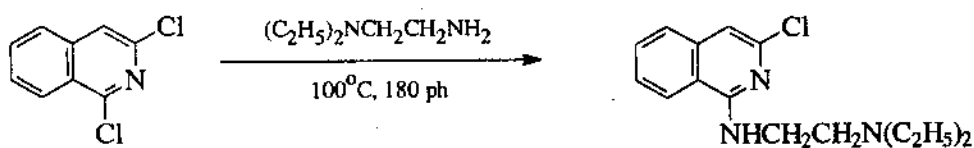


Các hợp chất cơ-kim cũng phản ứng với quinolin và isoquinolin theo cách tương tự.





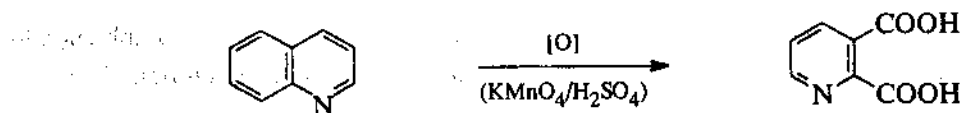
Do mật độ electron thấp hơn ở các vị trí 2 và 4 của vòng quinolin cũng như ở vị trí 1 và phần nào ở vị trí 3 của vòng isoquinolin nên các nguyên tử halogen ở các vị trí này có thể được thay thế bằng các tác nhân nucleophilic khác nhau. Thí dụ :



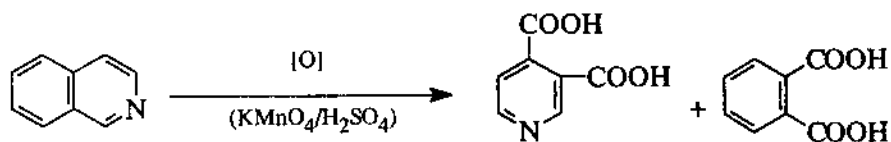
Quinolin cũng có thể được phenyl hóa bởi các gốc tự do benzoylperoxit ở tất cả các vị trí theo thứ tự như sau: $8 > 4 > 3 > 5 > 2 > 6 > 7$.

3.5. Phản ứng oxi hóa

Quinolin và isoquinolin tương đối bền vững đối với các tác nhân oxi hóa thông thường. Nhưng nếu dùng tác nhân oxi hóa mạnh như $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ chẳng hạn thì quinolin được chuyển hóa thành axit piridin-2,3-điacboxylic (nghĩa là vòng benzen bị vỡ còn vòng piridin được giữ nguyên):



Trong khi đó isoquinolin lại được oxi hóa thành hỗn hợp các axit piridin-3,4-điacboxylic và o-phtalic với tỉ lệ hầu như tương đương. Như vậy khả năng vỡ vòng benzen và vòng piridin trong isoquinolin là như nhau:



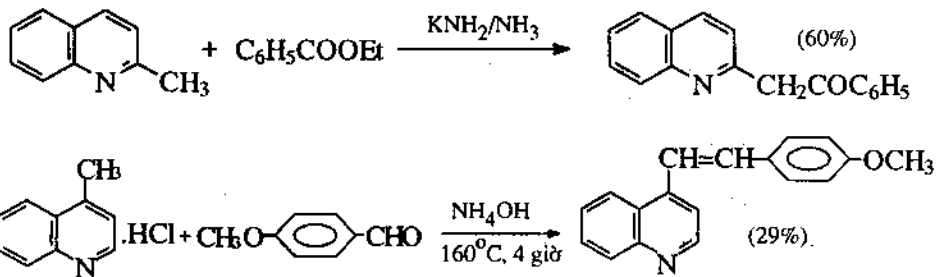
3.6. Phản ứng khử hóa

Quinolin và isoquinolin tương đối bền đối với tác nhân khử hóa yếu, nhưng các chất khử mạnh như Sn/HCl , Zn/HCl , H_2/Pd , H_2/Ni ,... thì có thể chuyển hóa chúng thành các dẫn xuất 1,2,3,4-tetrahydro tương ứng, nghĩa là trong phản ứng khử hóa thì vòng benzen bền hơn vòng piridin.

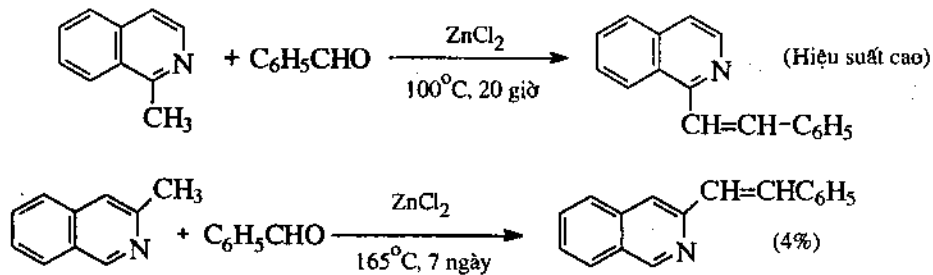
IV - GIỚI THIỆU MỘT VÀI DẪN XUẤT CỦA QUINOLIN VÀ ISOQUINOLIN

4.1. Các ankyloquinolin và ankyloisoquinolin

Trong số các ankyloquinolin và ankyloisoquinolin chỉ có các hợp chất nào mà nhóm ankylo nằm ở vị trí ortho hay para đối với dị tố nitơ mới có khả năng phản ứng cao. Những dẫn xuất ankylo đó dễ dàng được de proton hóa và tham gia vào các phản ứng ngưng tụ. Chẳng hạn quinaldin (tức 2-metylquinolin) và lepidin (tức 4-metylquinolin) có khả năng phản ứng tương tự 2- và 4-metylpiridin. Thí dụ :



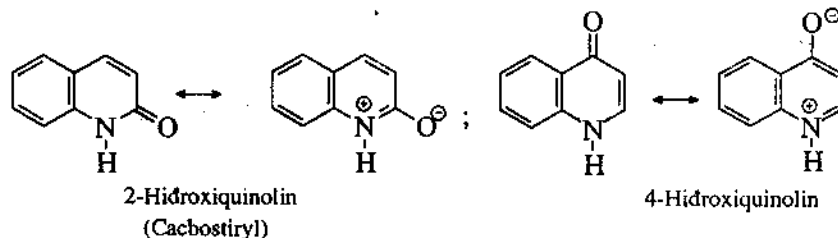
Các dẫn xuất 1- và 3-metyl isoquinolin cũng có tính chất tương tự. Tuy nhiên, do sự định xứ phần nào của các electron π (vị trí của các liên kết đôi) nên 1-metyl isoquinolin có khả năng phản ứng lớn hơn nhiều so với đồng phân 3-tương ứng. Thí dụ:



Các ankyloquinolin và ankyloisoquinolin còn lại mà trong đó nhóm ankylo ở các vị trí khác của vòng, về tính chất, có khả năng phản ứng kém hơn nhiều, nghĩa là tương tự ankylo benzen bình thường.

4.2. Các dẫn xuất hidroxi

Tương tự 2- và 4-piridon, các dẫn xuất 2- và 4-hidroxiquinolin tồn tại chủ yếu ở dạng xeton và là những hợp chất cộng hưởng phân cực mạnh :



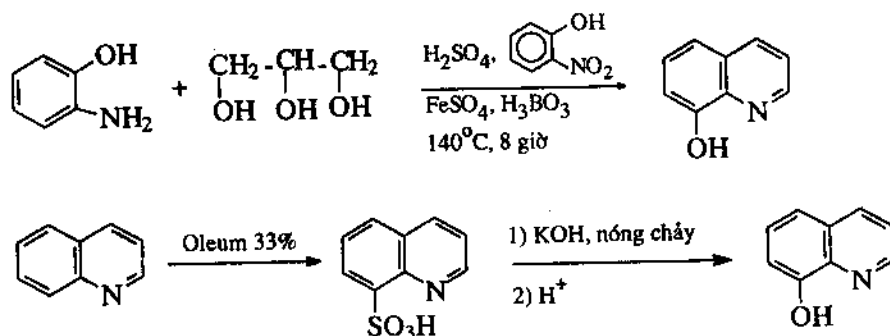
Các đồng phân hidroxi quinolin còn lại chủ yếu tồn tại ở dạng hidroxi và cũng nằm trong sự tautome hóa với dạng cộng hưởng phân cực tương ứng, thí dụ:



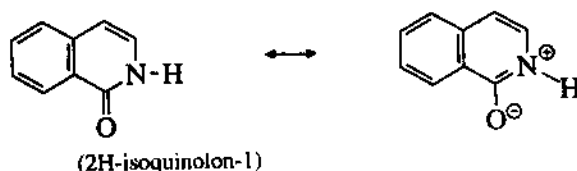
Nhưng độ phân cực của các dẫn xuất hidroxi này ít hơn và chúng thực thụ là các phenol, đặc biệt khi nhóm hidroxi nằm ở bên vòng benzen.

Trong số các hidroxi quinolin thì đồng phân 8 được sử dụng rộng rãi nhất trong lĩnh vực hóa phân tích. Sở dĩ vậy vì nó có khả năng tạo phức với hơn 40 cation kim loại (Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , ...) do đó có thể dùng để tách và xác định các kim loại ấy. Ngoài ra nó còn được dùng làm thuốc chống vi trùng, chống nấm và trong thú y.

8-Hidroxiquinolin thường được tổng hợp bằng hai cách: Bằng phản ứng Scaup khi đi từ o-aminophenol và bằng con đường kiềm chảy axit quinolin-8-sunfonic.

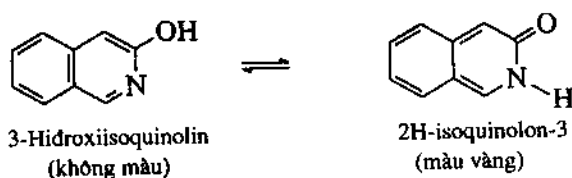


1-Hidroxi isoquinolin tồn tại ở dạng xeton trong mọi điều kiện (nghĩa là ở dạng 1-isoquinolon):



Các dẫn xuất 4-, 5-, 6- 7- và 8-hidroxi isoquinolin còn lại tồn tại chủ yếu ở dạng hidroxi và mang tính chất như các phenol.

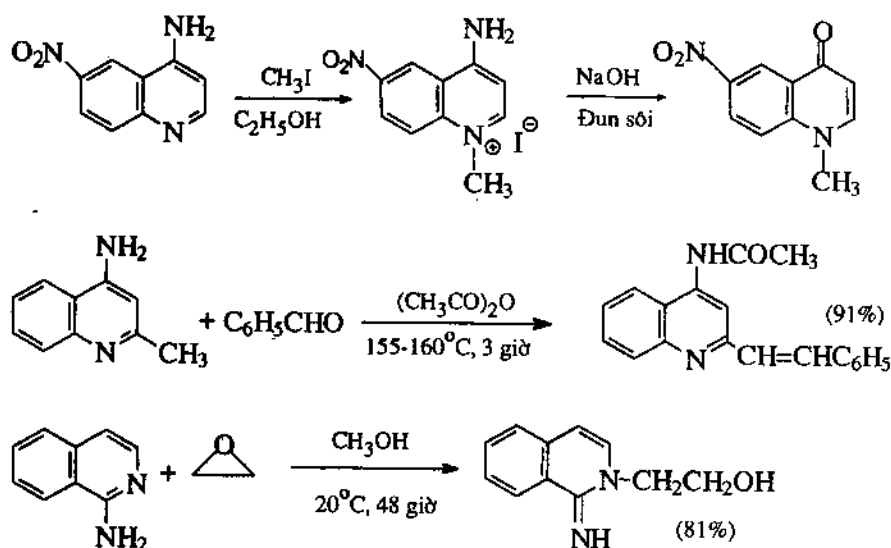
Riêng đồng phân 3-hidroxi isoquinolin có những tính chất đặc biệt thú vị. Trong dung dịch ete nó tồn tại ở dạng hidroxi. Nhưng trong dung dịch nước thì nó lại chủ yếu ở dạng xeton có màu vàng.



Tuy nhiên về mặt độ bền cả hai đồng phân tautome này đều như nhau. Điều này được giải thích bằng ảnh hưởng như nhau của hai yếu tố đối ngược nhau. Ở 3-isoquinolon cấu trúc amit của vòng benzen khi đó ở dạng quinon kém bền. Còn trong 3-hidroxi isoquinolin thì sự có mặt hệ thống benzenoit bền vững lại dẫn tới sự xuất hiện cấu trúc lactim kém bền vững bên vòng dị vòng.

4.3. Các dẫn xuất amino

Các dẫn xuất monoamino của quinolin và isoquinolin tồn tại chủ yếu ở dạng amino. Nhưng sự có mặt hiện tượng tautome ở chúng lại cho phép thực hiện các phản ứng ở cả nitơ trong vòng và nitơ ngoài vòng. Thí dụ :



Độ bazơ của các dẫn xuất amino này phụ thuộc vào chỗ có sự liên hợp hay không giữa dị tố nitơ trong vòng với nhóm amino ngoài vòng. Trong số các amino quinolin thì đồng phân 2- và 4- có độ bazơ lớn nhất

Vị trí nhóm NH ₂	2	4	3	5	6	7	8
pKa	7,3	9,2	4,9	5,5	5,6	6,6	4,0

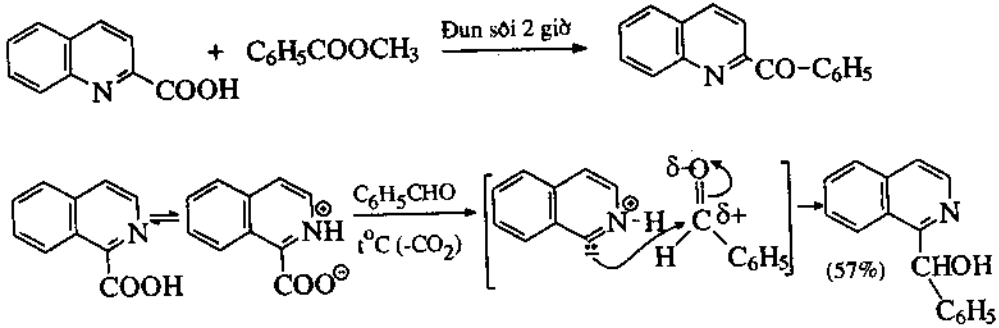
Còn đối với dãy aminoisoquinolin thì nói chung độ bazơ đều tương đối lớn. Riêng đồng phân 3 lại có độ bazơ nhỏ hơn cả :

Vị trí nhóm NH ₂	1	6	3
pKa	7,6	7,2	5,0

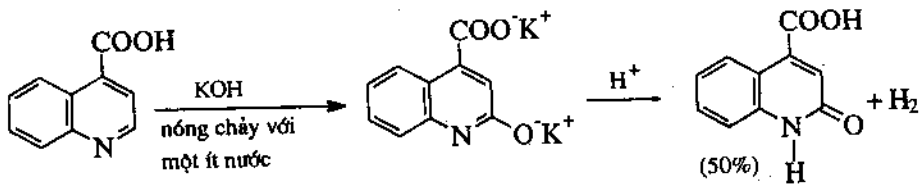
Các dẫn xuất amino của quinolin và isoquinolin mà nhóm amino nằm ở bên vòng benzen (các đồng phân 5-, 6-, 7- và 8-) được diazoni hóa bình thường như các amin thơm bậc một nói chung.

4.4. Các axit quinolin cacboxylic và isoquinolin cacboxylic

Trong các axit cacboxylic của quinolin và isoquinolin thì axit quinolin-2-cacboxylic và axit isoquinolin-1-cacboxylic là dễ dàng được decacboxyl hóa hơn cả khi đun nóng. Phản ứng thường diễn ra qua dạng ilit trung gian, và nếu như trong quá trình decacboxyl có mặt hợp chất carbonyl hoạt động thì có thể xảy ra sự ngưng tụ kèm theo. Thí dụ:



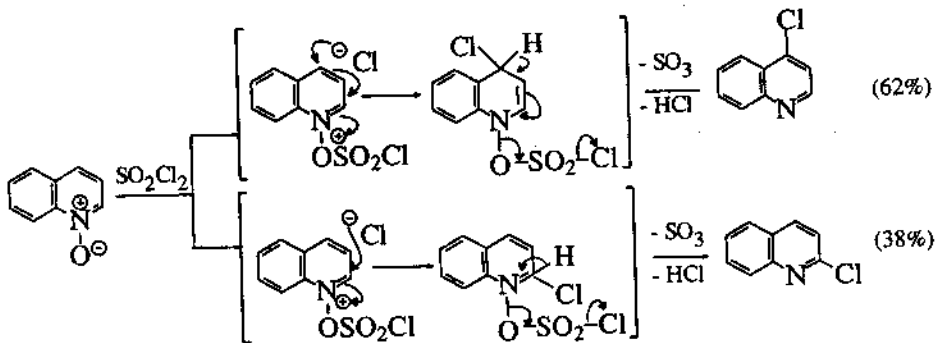
Axit quinolin-4-cacboxylic rất bền vững và khó bị decacboxyl hóa ngay cả trong phản ứng kiểm cháy:



4.5. N-oxit của quinolin và isoquinolin

N-oxit của quinolin và isoquinolin có thể tham gia vào một loạt các phản ứng chuyển vị khác nhau.

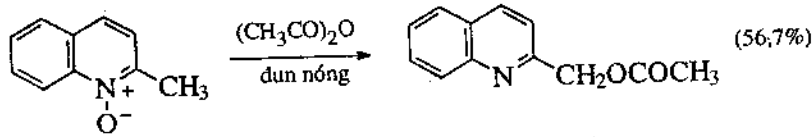
Trong sự tương tác của N-oxit quinolin với sunfurylclorua có thể nhận được 2- và 4-cloquinolin với tỉ lệ 1 : 1,7.



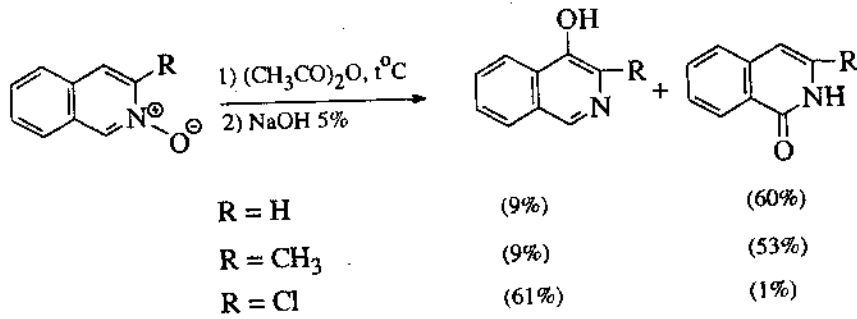
Tỉ lệ các đồng phân 2- và 4- này phụ thuộc vào bản chất của nhóm thế ở vị trí 6. Thí dụ: Nếu ở vị trí 6 có nhóm metoxi (CH_3O-) thì tỉ lệ đó là 1 : 0,6 ; Nếu ở vị trí 6 có nhóm nitro ($-NO_2$) thì tỉ lệ

đó là 1 : 3,5 ; còn nếu ở vị trí 6 có nhóm clo (Cl) thì tỉ lệ là 1 : 1,38. Nhưng sự thay đổi điều kiện phản ứng lại không làm thay đổi tỉ lệ của các đồng phân.

Khi đun nóng N-oxit của quinolin và isoquinolin với anhidrit axetic đã xảy ra sự deoxi hóa kèm theo sự đưa nhóm axetoxi vào phân tử .

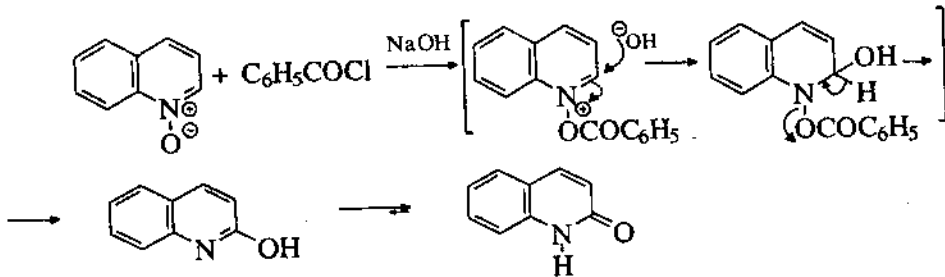


Vị trí mà nhóm axetoxi gắn vào phụ thuộc nhiều vào đặc tính của nhóm thế, nhưng thường là các vị trí α và γ đối với dị tố nitơ của vòng. Do có sự định xứ phân nào các liên kết đôi trong phân tử nên sự chuyển vị như thế của N-oxit isoquinolin thường không xảy ra ở vị trí 3.

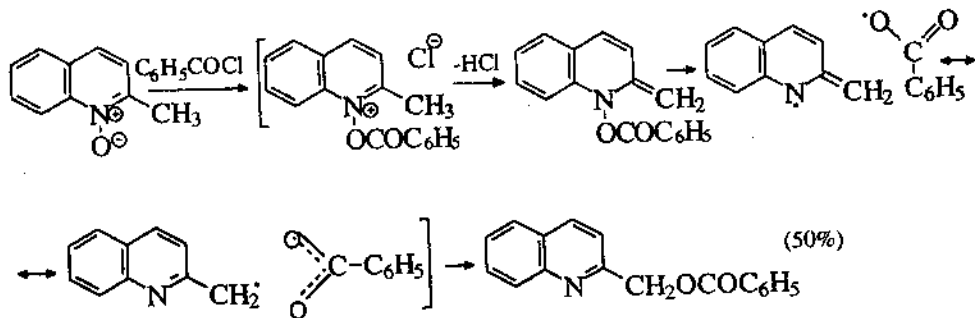


Trên cơ sở các dữ kiện thực nghiệm người ta đề nghị hai cơ chế chuyển vị của N-oxit quinolin và N-oxit isoquinolin (tương tự cơ chế chuyển vị như thế của N-oxit piridin):

- Cơ chế chuyển vị cặp ion :

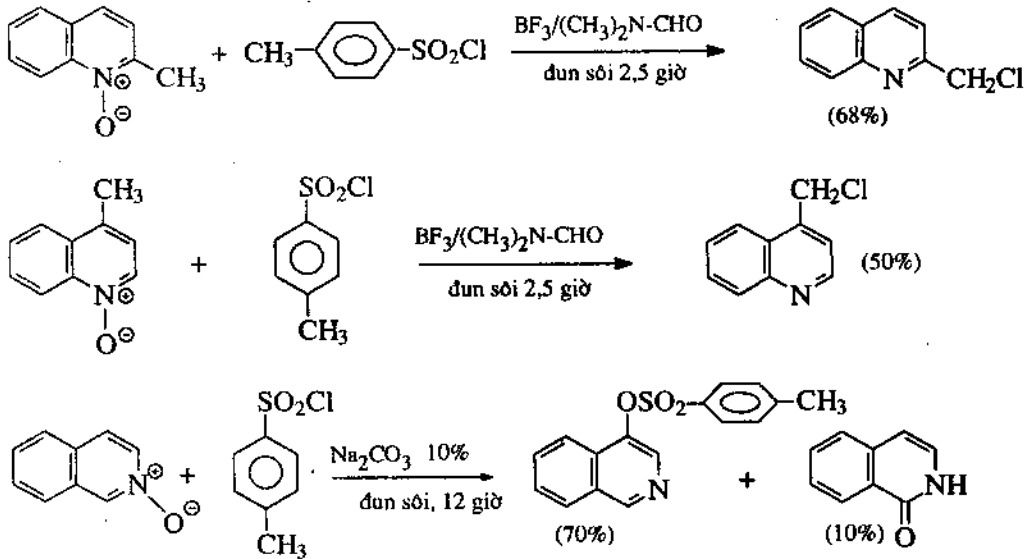


- Cơ chế chuyển vị gốc tự do:

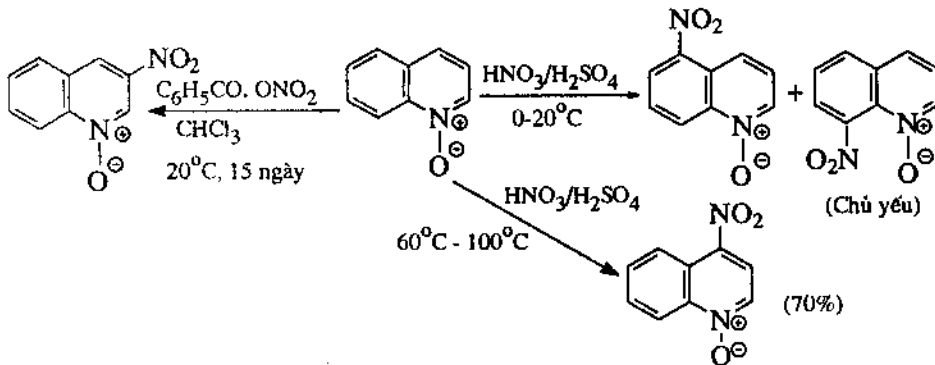


Như vậy rõ ràng rằng khi vắng mặt nhóm thế phản ứng diễn ra theo cơ chế ion; còn khi có mặt nhóm thế thì cơ chế ion nội phân tử bị loại trừ và lúc đó chắc chắn phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do.

Người ta cũng được biết sự chuyển vị của N-oxit quinolin và N-oxit isoquinolin dưới ảnh hưởng của các axit closunfonic thơm mà cơ chế của chúng cũng tương tự cơ chế đã nêu ở trên. Thí dụ:

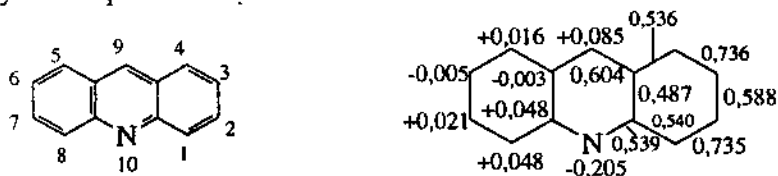


Khác với N-oxit piridin, ở N-oxit của quinolin và isoquinolin, vòng benzen trong phân tử của chúng cũng có thể tiếp nhận sự thế electrophin. Nhưng sự tấn công của tác nhân electrophin vào vị trí nào của vòng còn phụ thuộc khá nhiều vào điều kiện phản ứng :



V - ACRIDIN

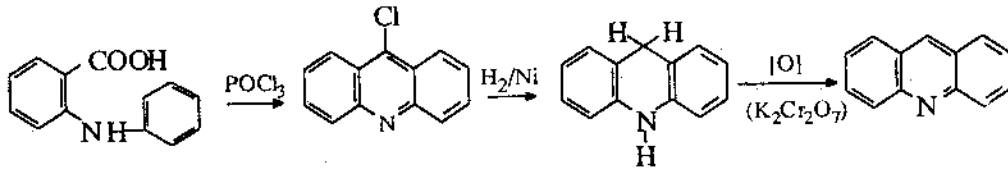
Acridin là hệ dị vòng ngưng tụ kiểu dibenzo của piridin, vì vậy nó có thể được gọi là dibenzopiridin hay benzo quinolin hoặc azaantraxen.



Acridin là hợp chất thể hiện tính thơm rõ rệt với sự phân bố mật độ electron cũng như độ dài liên kết được thể hiện ở sơ đồ trên. Năng lượng thơm hóa của nó là 399,1 kJ/mol.

5.1. Phương pháp tổng hợp

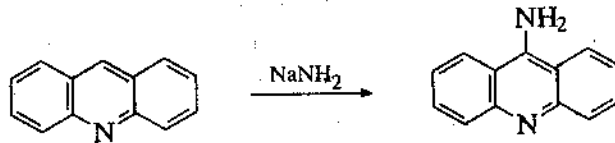
Có thể nhận được acridin từ nhựa than đá và từ nhiều phương pháp tổng hợp khác, trong đó phương pháp tốt nhất được giới thiệu bằng sơ đồ phản ứng dưới đây :



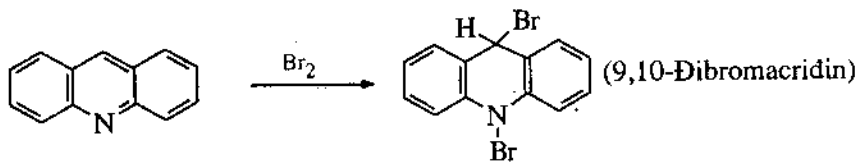
5.2. Tính chất

Các phản ứng thế electrophin ở vòng acridin xảy ra rất khó khăn và chủ yếu ở vị trí 3 của vòng. Thí dụ: Nitro hóa acridin có thể tạo ra hỗn hợp các đồng phân 1-, 2-, 3- và 4-nitroacridin với tỉ lệ tương ứng là 25 : 1 : 130 : 5. Acridin không tiếp nhận phản ứng Friedel - Crafts.

Phù hợp với sự phân bố mật độ electron trong vòng acridin, sự thế nucleophin thường xảy ra ở vị trí 9, và chính trên cơ sở đó, người ta dễ dàng nhận được 9-aminoacridin theo phản ứng Chichibabin.

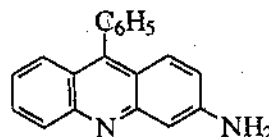


Acridin cũng dễ dàng tham gia phản ứng cộng hợp với các tác nhân khác nhau. Khi đó sự cộng hợp xảy ra ở vòng giữa tại các vị trí 9, 10. Thí dụ:



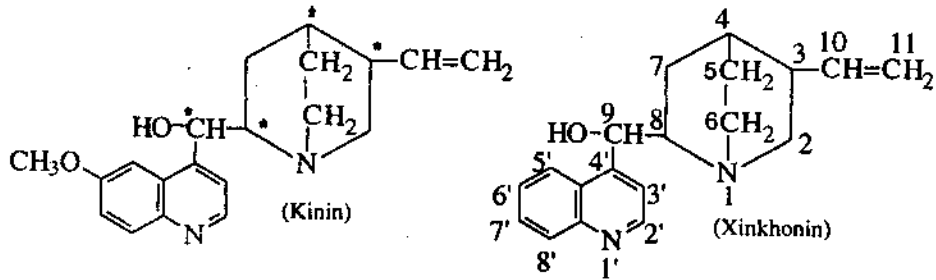
Ngoài ra cũng giống như piridin và quinolin, acridin có thể được oxi hóa thành N-oxit, tạo ra muối bazơ bậc bốn trên dị tố nitơ và cũng tạo ra sự tautome hóa của các acridon,...

Các hợp chất của acridin chủ yếu được ứng dụng trong lĩnh vực phẩm nhuộm, chẳng hạn hợp chất 2-amino-9-phenylacridin (vàng acridin) được dùng làm phẩm nhuộm da.



VI - CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN VÀ CÁC CHẤT CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC CHỨA VÒNG QUINOLIN, ISOQUINOLIN VÀ ACRIDIN

Kinin và Xinkhonin là hai ancaloit điển hình của dãy quinolin.

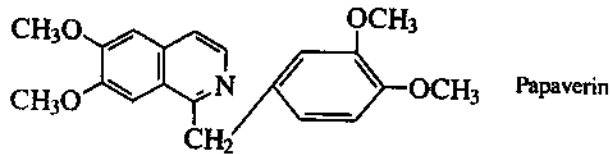


Kinin được tách ra từ vỏ cây kinin lần đầu tiên vào năm 1820. Cấu tạo của nó được chứng minh bằng phương pháp phân hủy oxi hóa. Tổng hợp toàn phần kinin được Woodward thực hiện thành công vào năm 1944.

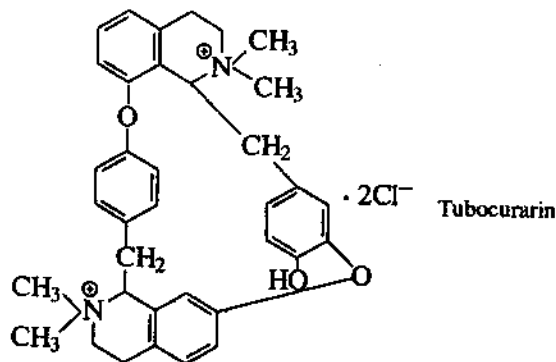
Cho đến nay kinin vẫn là một trong những loại thuốc chống sốt rét tốt nhất.

Các hợp chất thiên nhiên chứa vòng isoquinolin được giới thiệu ở đây là papaverin và tubocurarin.

Papaverin là một ancaloit cũng có trong thành phần dịch ép của quả cây thuốc phiện, nhưng với lượng không đáng kể. Nó có tác dụng gây ngủ yếu nhưng có ảnh hưởng làm mềm bắp thịt, làm co mạch máu, co thắt hệ cơ bắp thịt và khoang bụng, do đó được dùng làm thuốc trong các trường hợp đau đầu, đau bụng, đau cơ bắp và mạch máu bị dẫn nở.

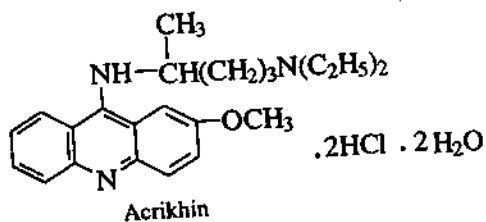
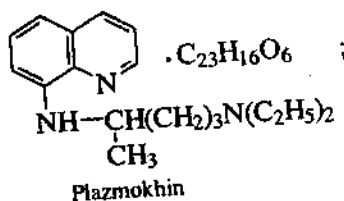
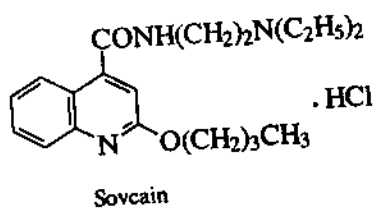


Tubocurarin là chất chủ yếu trong một nhóm chất mà phân tử của chúng có chứa hợp phần benzyloisoquinolin.



Từ lâu nhóm ancaloit này đã lôi cuốn sự chú ý của nhiều chuyên gia. Một vài ancaloit này có trong thành phần một loại chất độc nổi tiếng của Ấn Độ được gọi là Curare. Người ta không tìm thấy tác dụng gây độc của các ancaloit nhóm này khi đưa vào bên trong cơ thể, nhưng nếu đưa vào dưới da thì chúng sẽ gây ra sự suy yếu hoàn toàn các cơ bắp, làm tê liệt mọi dạng chuyển động cũng như các trung tâm hô hấp, và cuối cùng dẫn tới cái chết. Bản thân tubocurarin được tách ra ở dạng muối từ chất độc Curare lần đầu tiên vào năm 1935.

Ngoài ra một số chất tổng hợp khác cũng được dùng làm thuốc chữa bệnh. Chẳng hạn, Sovcain là chất gây mê thuộc loại mạnh nhất; Plazmokhin và acrikhin đều là những chất chống sốt rét có hiệu quả.



Chương bảy

ĐIAZIN, TRIAZIN, TETRAZIN VÀ CÁC DỊ VÒNG CHỨA NHIỀU NITƠ

I - ĐIAZIN

1.1. Giới thiệu sơ lược

Điazin là các dị vòng 6 cạnh chứa hai dị tố nitơ trong vòng. Cả ba đồng phân điazin- piridazin, pirimidin và pirazin - đều là những chất không màu, bền vững và tan được trong nước.



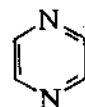
Piridazin

(1,2-điazin)



Pirimidin

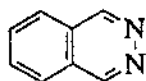
(1,3-điazin)



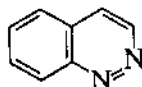
Pirazin

(1,4-điazin)

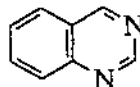
Các hệ ngưng tụ kiểu benzo của chúng là ftalazin, xinnolin, quinazolin và quinoxalin:



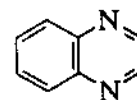
Ftalazin



Xinnolin



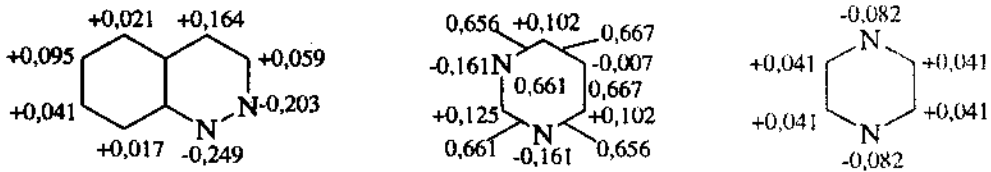
Quinazolin



Quinoxalin

Nhiều dẫn xuất của pirazin và pirimidin có mặt trong các hợp chất thiên nhiên quan trọng. Đặc biệt vòng pirimidin tham gia vào các hợp chất giữ vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa sinh học. Nó cũng là bộ khung của các phân tử uraxin, thimin và xitozin, tức là những phân tử nằm trong thành phần các nucleotit và axit nucleic. Riêng các dẫn xuất của piridazin cho đến nay vẫn không tìm thấy trong thiên nhiên.

Về mặt cấu tạo, phân tử các điazin này đều chứa hệ thống 6 electron π trong vòng, nhưng được phân bố không đồng đều trên các đỉnh. Độ dài liên kết giữa các nguyên tử cacbon- cacbon và cacbon- nitơ trong vòng cũng có giá trị trung gian giữa các liên kết đơn và liên kết đôi thông thường. Ngoài ra các điazin cũng bền vững đối với tác dụng của các chất oxi hóa. Vì vậy có thể xếp các điazin này vào loại dị vòng thơm điển hình.



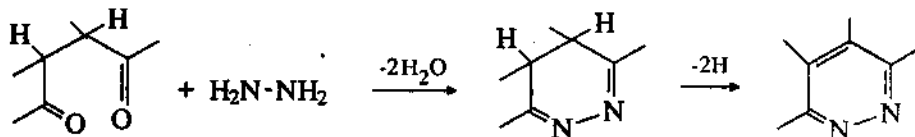
Bảng dưới đây cho biết một số dữ kiện về tính chất vật lí của các diazin:

Đặc tính	Piridazin	Pyrimidin	Pirazin
$t_{nc}^{\circ}, ^{\circ}C$	-6,4	22,5	54
$t_{s}^{\circ}, ^{\circ}C$	207	124	121
pKa	2,33	1,30	0,65
Momen lưỡng cực, D	3,94	2,10	0,00
λ_{max}, nm	246; 340	243; 298	260; 328

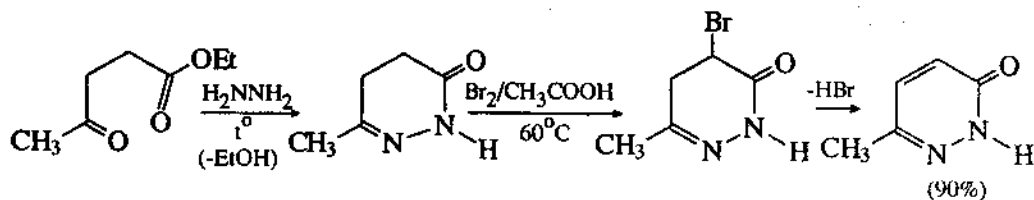
1.2. Các phương pháp tổng hợp

1.2.1. Tổng hợp vòng piridazin

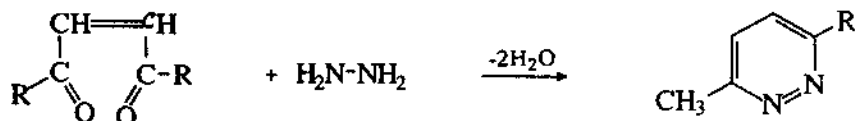
- Phương pháp quan trọng để tổng hợp vòng piridazin là sự tương tác của các hợp chất 1,4-đicarbonyl với hidrazin. Phản ứng thường qua giai đoạn trung gian tạo thành dẫn xuất dihydro rồi sau đó mới chuyển thành hệ thơm piridazin qua sự dehidro hóa:

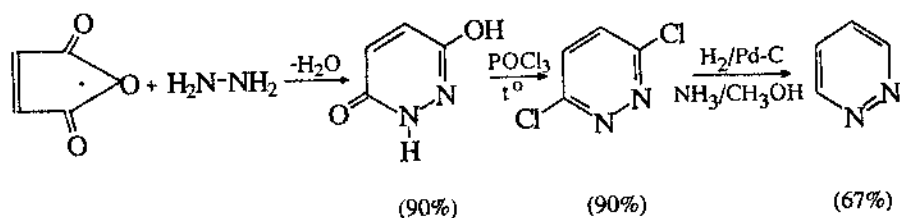


Thông thường người ta hay sử dụng các hợp chất 4-xeto este vì khi đó dẫn xuất dihydro piridazinon trung gian dễ được chuyển thành dị vòng thơm tương ứng bằng sự oxi hóa. Trong trường hợp này ảnh hưởng hoạt hóa của nhóm cacbonyl còn cho phép thực hiện dễ dàng các phản ứng brom hóa và dehidrobrom hóa tiếp theo để nhận được vòng thơm piridazin:

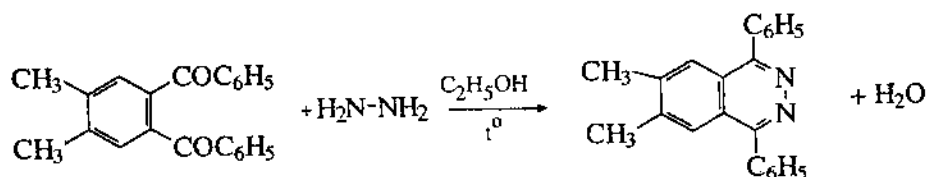


Nếu đi từ các hợp chất 1,4-đicarbonyl không no hay trong trường hợp của các anhidrit maleic thì không cần phải tiến hành giai đoạn oxi hóa bổ sung:





- Phương pháp trên đây cũng được dùng để tổng hợp các ftalazin và xinnolin (tức là các benzopiridazin) khi đi từ các dẫn xuất tương ứng của vòng benzen. Thí dụ:



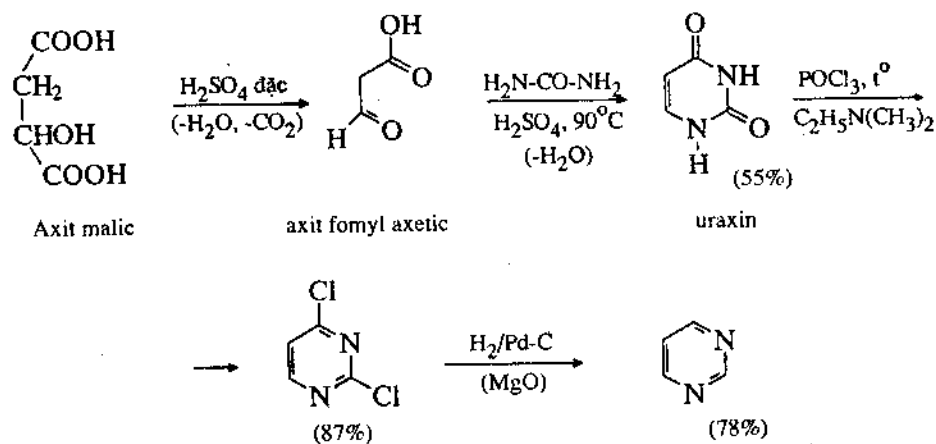
Ở đây có thể thay o-diaroyl benzen bằng các axit o-axylbenzoic, axit phtalic hay anhidrit của nó.

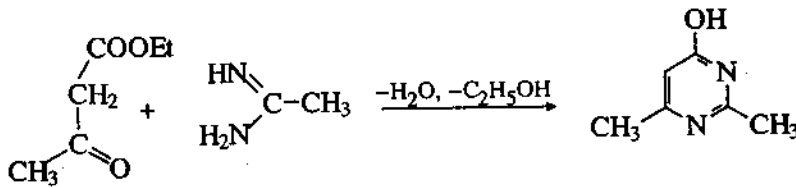
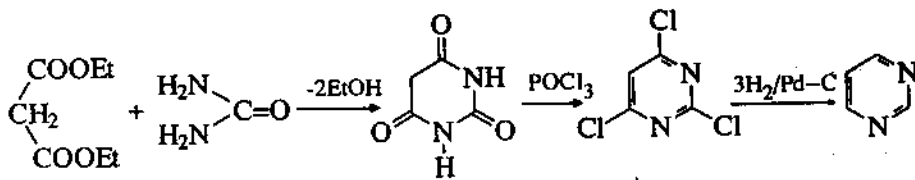
Nhược điểm của phương pháp này, trong trường hợp sử dụng 1,4-dixeton bão hòa, là phản ứng có thể xảy ra theo hai chiều hướng khác nhau với sự tạo thành hỗn hợp sản phẩm gồm dẫn xuất dihidropiridazin (sản phẩm mong muốn và dễ chuyển thành piridazin) và N-aminopirol (sản phẩm phụ).

1.2.2. Tổng hợp vòng pirimidin

- Phương pháp được ứng dụng thông thường và phổ biến hơn cả của sự tổng hợp vòng pirimidin là cho nóng chảy hỗn hợp của hai cấu phần như sau: Một hợp phần chứa bộ khung ba nguyên tử cacbon (C-C-C), thường là hợp chất 1,3-dicarbonyl như β -điandehit, β -xeto andehit, β -xeto este, β -xeto nitrin hay este của axit malonic,...

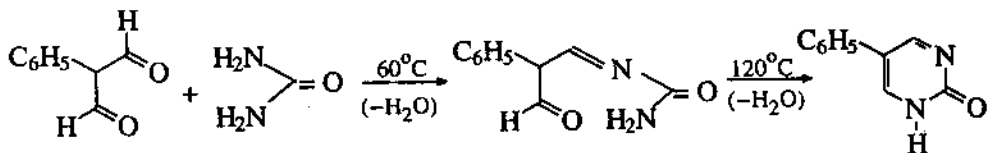
Còn hợp phần thứ hai là các hợp chất kiểu điamin (chứa đựng nhóm -N-C-N) như ure, thioure, amidin hay guanidin chẳng hạn.



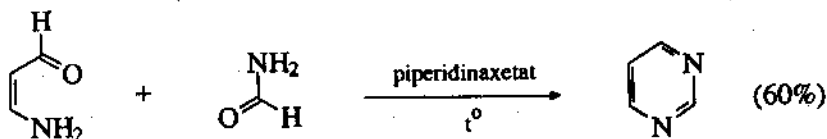


Etylaxetoaxetat

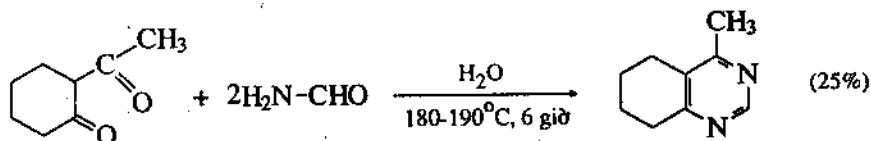
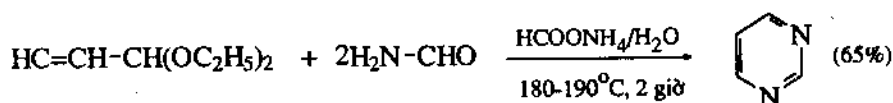
Nói chung phản ứng tạo vòng pirimidin theo phương pháp này bao gồm hai giai đoạn: Cộng hợp nucleophin và tách loại nước (hay ancol). Trong đa số các trường hợp tính kế tiếp của các giai đoạn này không được xác định một cách chính xác. Riêng trường hợp sự tương tác của diandehit với ure là ngoại lệ: Ở đây có thể tách ra được hợp chất trung gian tạo thành do kết quả của chỉ một (chứ không phải hai) phản ứng ngưng tụ:



Gần đây dựa trên phương pháp này người ta đề nghị một cách tổng hợp pirimidin không chứa nhóm thế rất đơn giản và thuận tiện theo sơ đồ dưới đây :

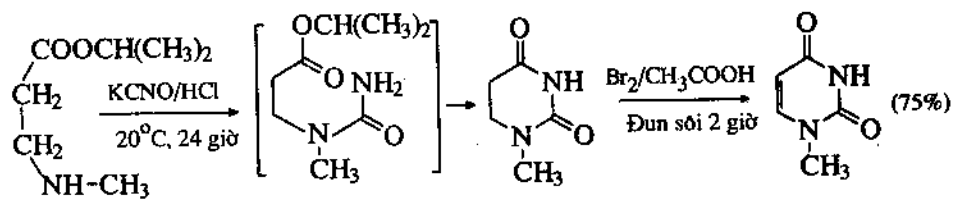


- Phương pháp thứ hai tổng hợp pirimidin là sự tương tác của hợp chất β -dicarbonyl với fomamit ở nhiệt độ cao :



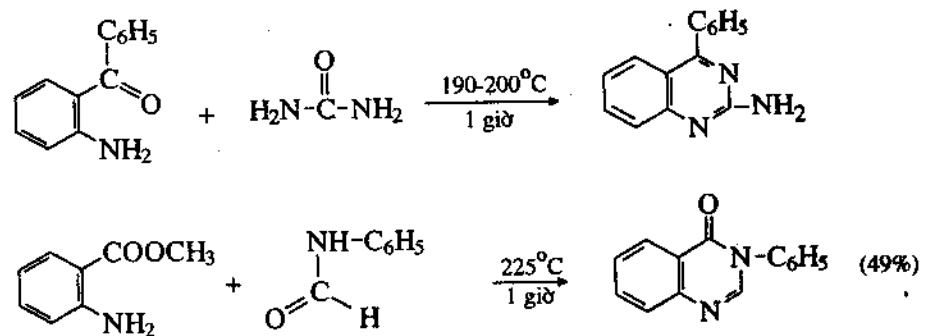
Phương pháp này cho phép nhận được vòng pirimidin không chứa nhóm thế ở vị trí 2. Nhưng cơ chế của phản ứng này hoàn toàn không rõ ràng.

- Vòng pirimidin cũng có thể được xây dựng bằng cách cộng hợp phân đoạn C-N của một phân tử này với phân đoạn C-C-C-N của một phân tử khác. Thí dụ:



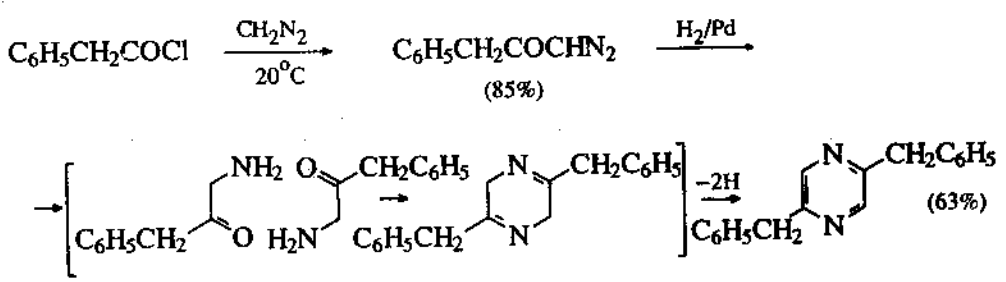
Phương pháp này cũng được ứng dụng rộng rãi vì nó đi từ các chất đầu rất phong phú và dễ kiếm.

- Nhiều phương pháp tổng hợp vòng pirimidin cũng được sử dụng để tổng hợp dị vòng benzo của nó là quinazolin. Nhưng quan trọng nhất là phản ứng của các o-axylaminobenzandehit hay các phenylxeton tương ứng với amoniac hoặc bằng phản ứng ngưng tụ của axit antranilic (hay dẫn xuất của nó) với các amit khác nhau:



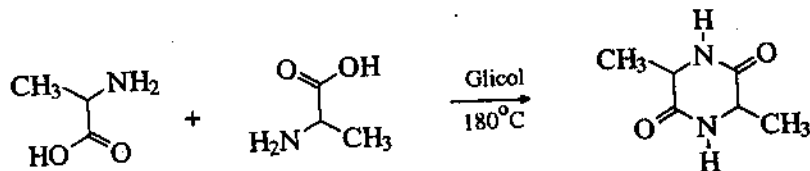
1.2.3. Tổng hợp vòng pirazin

- Phương pháp thứ nhất tổng hợp vòng pirazin là đi từ hợp chất α -ami nocacbonyl. Phản ứng xảy ra do sự ngưng tụ hai phân tử α -aminocacbonyl với nhau để tạo thành dẫn xuất dihidro rồi sau đó tiếp tục được oxi hóa thành hệ thơm pirazin.

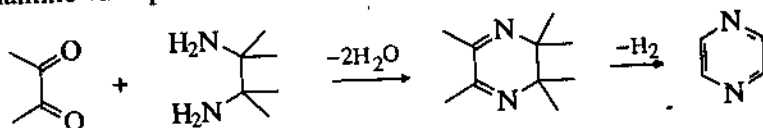


Về nguyên tắc phản ứng này xảy ra trong dung dịch với sự tạo thành dẫn xuất dihidropirazin. Dẫn xuất dihidro này không tách ra được, nhưng được oxi hóa bởi oxi không khí (hay các chất oxi hóa nhẹ nhàng như H₂O₂ 3%) ngay lập tức thành pirazin. Sản phẩm thường là các pirazin chứa nhóm thế đối xứng. Riêng este của axit α -aminocacboxylic dễ dàng được dime hóa thành dẫn xuất

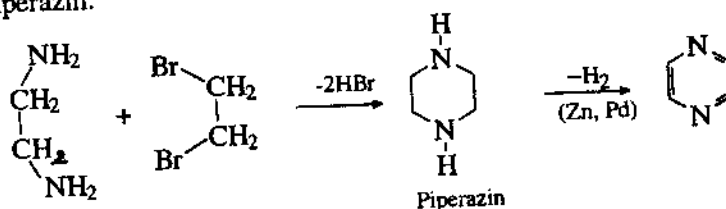
2,5-dioxetopirazin. Chúng là những hợp chất bền vững và không có xu hướng chuyển thành hệ thơm pirazin :



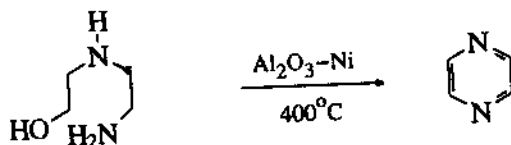
- Phương pháp thứ hai tổng hợp vòng pirazin là đi từ các hợp chất 1,2-dicarbonyl và 1,2-diamino. Theo phương pháp này vòng pirazin được tổng hợp bởi sự ngưng tụ của hợp chất 1,2-dicarbonyl với các hợp chất 1,2-diamino và tiếp theo bởi sự dehidro hóa sản phẩm ngưng tụ ấy:



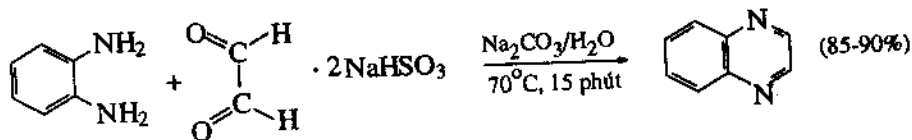
Tương tự, có thể tổng hợp pirazin từ etilendiamin và dibrom etan qua giai đoạn trung gian của sự tạo thành vòng piperazin:



Chính sự tổng hợp pirazin trong mức độ lớn cũng dựa theo phương pháp này, nghĩa là bằng sự dehidrat hóa đóng vòng và dehidro hóa tiếp theo N-hydroxyetyl etilendiamin:



- Tương tự, quinoxalin (benzopirazin) được tổng hợp bằng cách ngưng tụ o-phenylendiamin với các hợp chất 1,2-dicarbonyl. Thí dụ:



1.3. Tính chất của các diazin

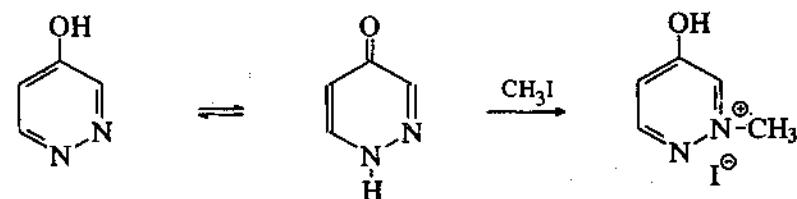
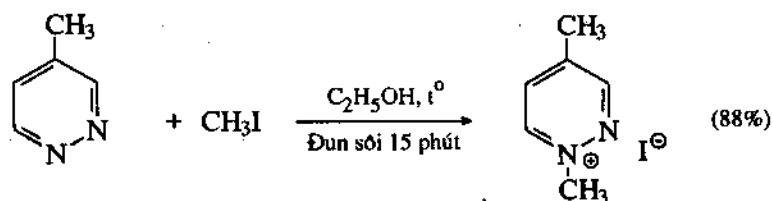
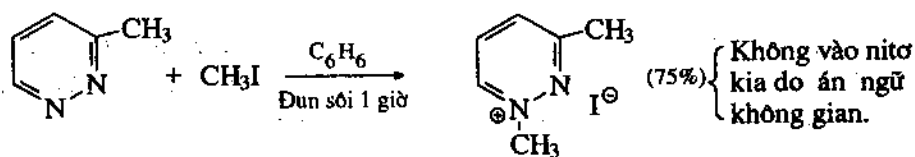
1.3.1. Tính bazơ

Điazin là các bazơ yếu, trong đó pirazin có độ bazơ nhỏ hơn cả. Bảng dưới đây cho thấy rõ điều đó :

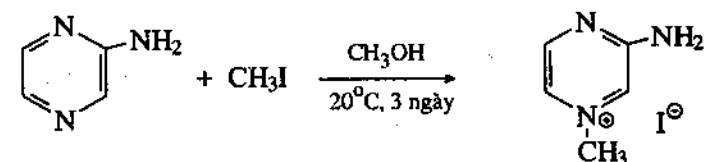
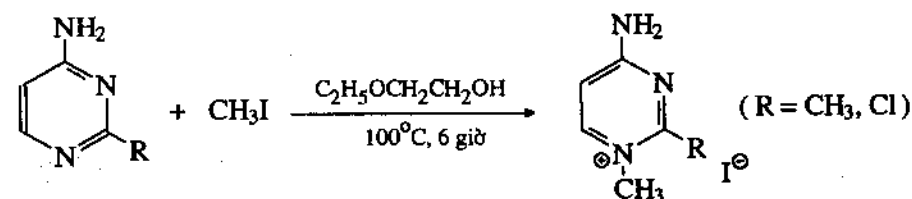
Điazin	Piridazin	Pirimidin	Pirazin	Ftalazin	Quinazolin	Quinoxalin
pKa	2,3	1,3	0,6	3,5	3,5	0,7

Nguyên nhân của tính bazơ thấp là do ảnh hưởng hút electron của dị tố nitơ thứ hai trong vòng.

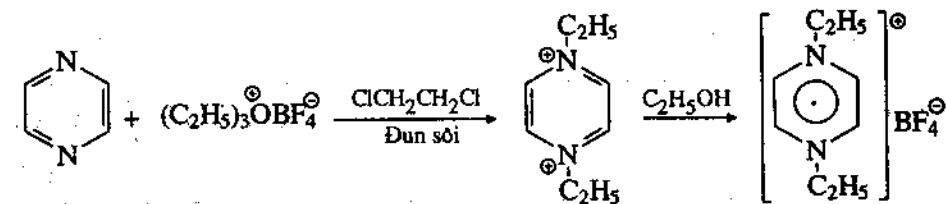
Các diazin có thể tác dụng với tác nhân ankyl hóa để tạo ra muối bazơ nitơ bậc bốn. Đối với piridazin, phản ứng với tác nhân ankyl hóa diễn ra một cách dễ dàng, nhưng nhóm ankyl tấn công vào dị tố nitơ nào còn phụ thuộc vào đặc tính và vị trí của các nhóm thế có sẵn trong vòng piridazin, thí dụ :



Trong khi đó các phản ứng tạo muối nitơ bậc bốn trên vòng pirazin và pirimidin lại phụ thuộc khá nhiều vào hiệu ứng electron của các nhóm thế trong vòng dị vòng của phân tử. Các thí dụ dưới đây chứng minh điều đó.

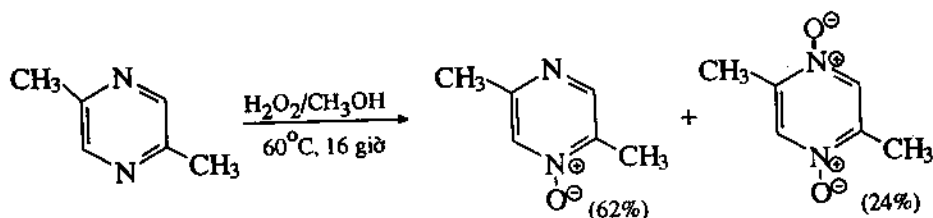


Gần đây người ta đã nhận được các muối bazơ nitơ bậc bốn ở trên cả hai nitơ của vòng pirimidin và pirazin. Trong dung dịch rượu các muối này tồn tại ở dạng ion- gốc. Thí dụ :



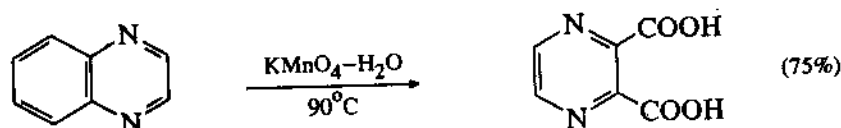
1.3.2. Phản ứng oxi hóa

Các diazin rất bền vững đối với tác dụng của các chất oxi hóa. Nhưng với các chất oxi hóa mạnh chúng có thể được chuyển thành các mono- hoặc di-N-oxit:



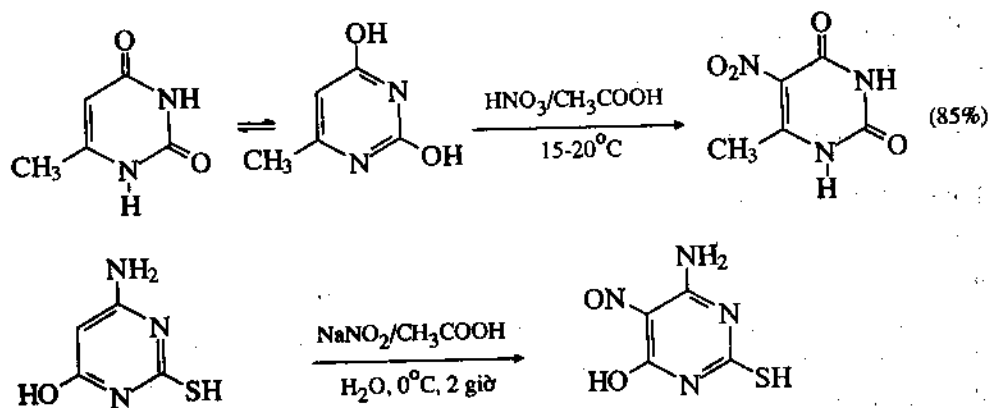
Phản ứng của các N-oxit diazin rất giống với các phản ứng của N-oxit piridin hay N-oxit quinolin.

Các benzodiazin khi bị oxi hóa bởi dung dịch nước của kali pemanganat (KMnO_4) sẽ bị vỡ vòng benzen và dẫn tới sự tạo thành các axit diazin dicarboxylic tương ứng, với hiệu suất cao:

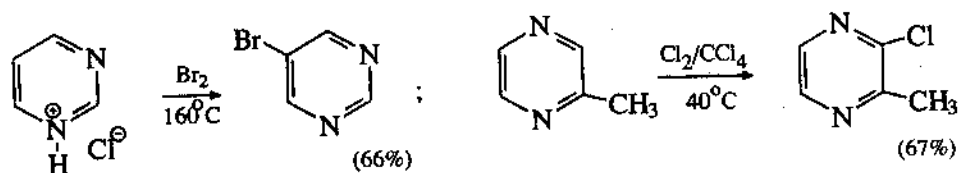


1.3.3. Phản ứng thế electrophin (S_E)

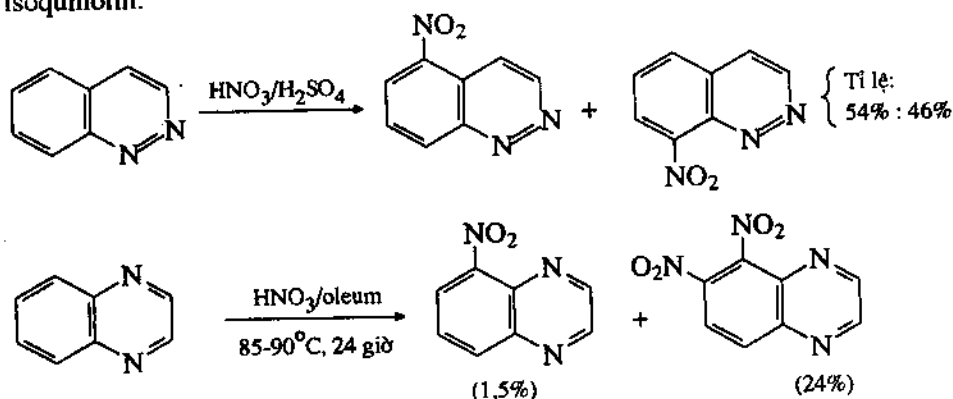
Sự có mặt dị tố nitơ thứ hai trong vòng làm cho các diazin tham gia phản ứng thế electrophin khó khăn hơn nhiều so với piridin. Bản thân các diazin không tiếp nhận phản ứng nitro hóa và sunfonic hóa. Nhưng nếu đưa vào vòng diazin các nhóm hoạt hóa mạnh như các nhóm hidroxi hay amino chẳng hạn thì lúc đó có thể thực hiện sự thế electrophin. Trong trường hợp như vậy vòng pirimidin bị tấn công ở vị trí 5, là vị trí ít bị mất hoạt hóa hơn cả:



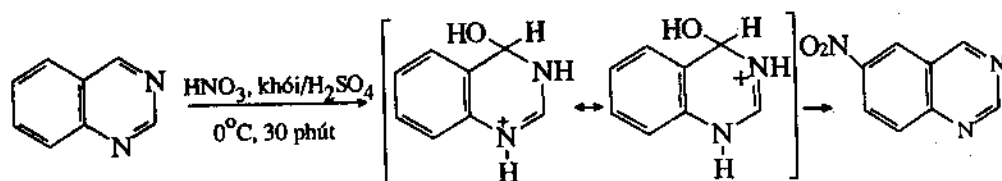
Riêng phản ứng brom hóa pirimidin ở vị trí 5 lại được thực hiện dễ dàng hơn so với piridin. Nhưng cho đến nay vẫn chưa có thông báo nào về sự brom hóa piridazin và pirazin. Sự có mặt các nhóm ankyt trong vòng diazin gây ra ảnh hưởng đáng kể đến các phản ứng này. Thí dụ: Clo hóa 2-methylpirazin ở nguyên tử cacbon thứ ba diễn ra trong điều kiện hết sức nhẹ nhàng:



Các dẫn xuất benzo của các diazin có khả năng phản ứng cao hơn các đơn dị vòng diazin tương ứng. Thông thường chúng cho sự tấn công electrophin vào các vị trí 5 và 8, tương tự như ở quinolin và isoquinolin.



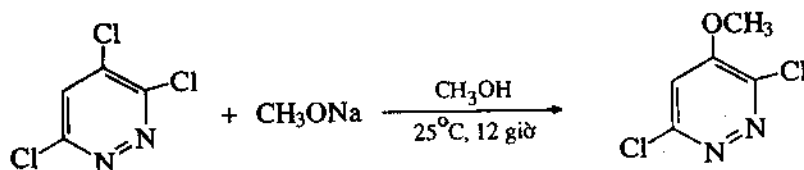
Trong các phản ứng thế electrophin của các diazin khác cũng xảy ra sự tạo muối ở giai đoạn trung gian. Chính vì vậy mà sự thế electrophin của quinazolin diễn ra một cách không bình thường. Thí dụ:



Ở đây khi quinazolin liên kết với axit thì muối được tạo thành nhanh chóng bị hydrat hóa chuyển thành dạng cation. Khi đó tất nhiên cation này bị tấn công vào vị trí para đối với nhóm NH, nghĩa là vào vị trí 6 của vòng quinazolin.

1.3.4. Phản ứng thế nucleophin (S_N)

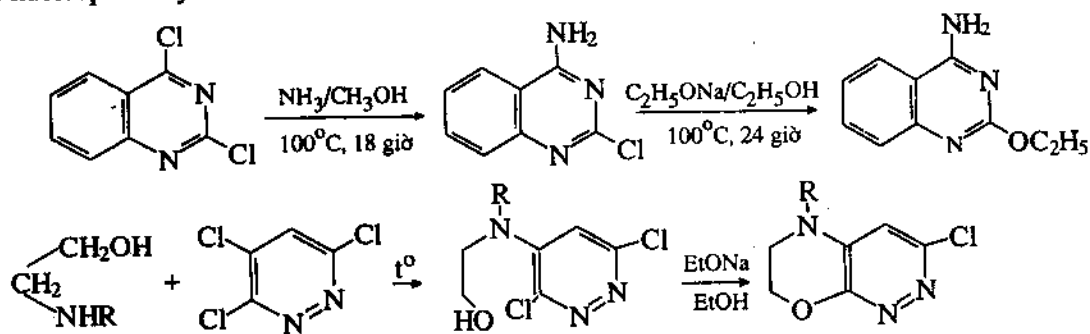
Cũng như trong dãy piridin, phản ứng thế nucleophin trong dãy diazin có thể xảy ra ở các vị trí α - và γ - (tức là các vị trí o- hay p-) đối với dị tố nitơ trong vòng. Nhưng các dữ kiện thực nghiệm đã chỉ ra rằng sự thế nucleophin các nguyên tử halogen liên kết trực tiếp với vòng diazin ở vị trí γ dễ dàng hơn ở vị trí α . Kết luận này cũng phù hợp với sự xác định năng lượng của trạng thái chuyển tiếp dẫn tới sản phẩm của sự thế. Thí dụ, trong sự tương tác của 3,4,6-triclopipridazin với một đương lượng natri metylat trong metanol đã nhận được dẫn xuất 4-metoxi với hiệu suất cao.



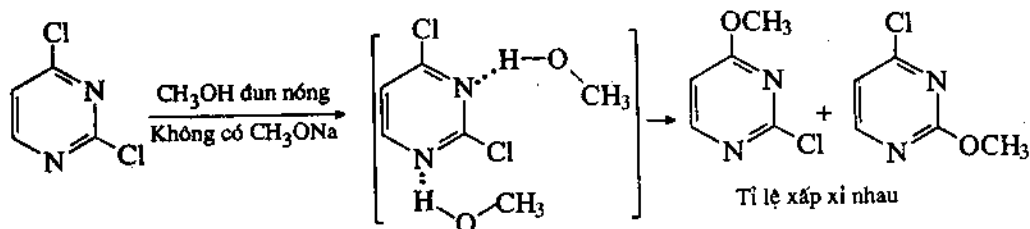
Ở đây nếu có sự tấn công nucleophin của anion metoxi (CH_3O^-) vào vị trí α thì dễ xảy ra sự va chạm với dị tố nitơ mang đôi electron tự do, và như vậy sẽ không thuận lợi về mặt năng lượng so với trường hợp anion metoxi tấn công vào vị trí γ (xa dị tố nitơ hơn). Sơ đồ dưới đây minh họa điều đó:



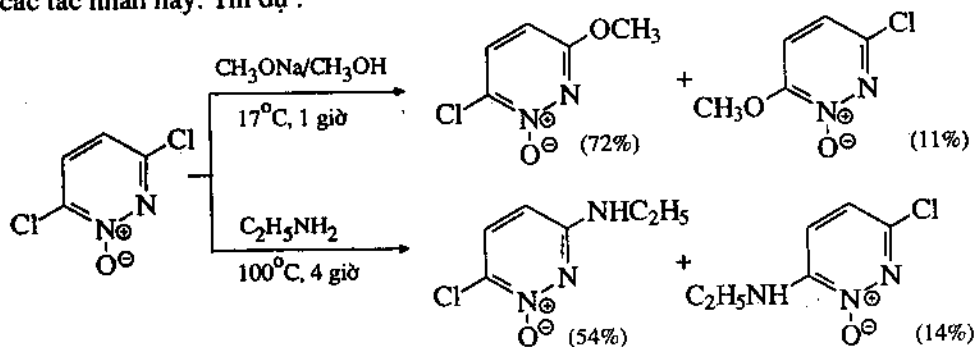
Chính dựa trên sự khác nhau về khả năng phản ứng như vậy người ta có thể vận dụng phản ứng thế nucleophin này để điều chế các dẫn xuất khác nhau của dãy diazin. Thí dụ:



Trong một vài trường hợp sự có mặt của các liên kết hydro (do dị vòng và dung môi tạo ra) đã gây ra ảnh hưởng lớn đến chiều hướng và đặc tính sản phẩm của sự thế. Thí dụ:

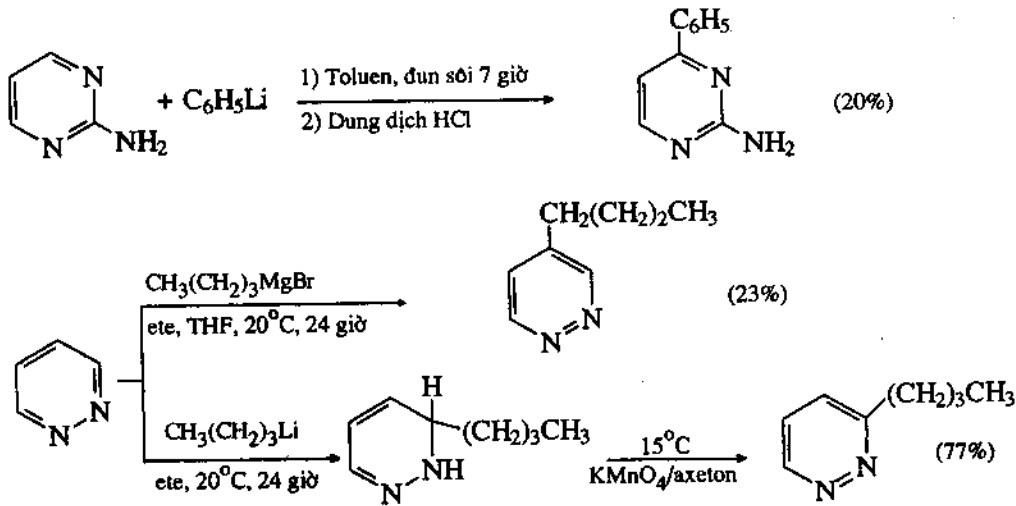


Một điều cần chú ý là khi đưa các nhóm N-oxit vào các dẫn xuất halogen của piridazin sẽ nâng cao rất nhiều khả năng phản ứng ở các vị trí 3 và 5 của vòng piridazin đối với các tác nhân nucleophin loại anion, nhưng đồng thời lại làm giảm đáng kể khả năng phản ứng ở các vị trí 4 và 6 đối với các tác nhân này. Thí dụ :



Tính chất này của N-oxit piridazin hoàn toàn khác với N-oxit của piridin và quinolin, mà ở đó vị trí para (tức vị trí 4 hay γ) đối với nhóm N-oxit có khả năng phản ứng cao nhất đối với các tác nhân nucleophin. Điều này được giải thích rằng ảnh hưởng hút electron của dị tố nitơ thứ hai trong vòng piridazin chỉ gây ra sự hoạt hóa ở các vị trí 3 và 5 (tức là vị trí o- và p- đối với nó) mà không gây ra ở vị trí 4 và 6 (tức vị trí meta).

Các diazin cũng có thể tham gia vào các phản ứng của sự cộng hợp nucleophin. Sự thiếu hụt mật độ electron trên các nguyên tử carbon trong vòng diazin cho phép trong một vài trường hợp có thể thực hiện được phản ứng với các hợp chất như natri bisulfite (NaHSO_3), hay axit xianhidric, cũng như các hợp chất cơ kim.



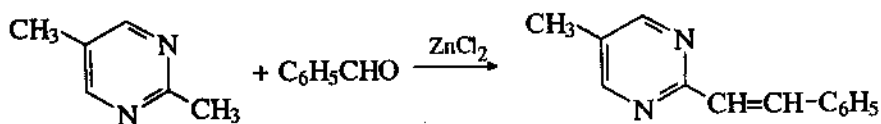
3-N-oxit của quinazolin biểu hiện khả năng phản ứng tương tự đối với các tác nhân nucleophin, nhưng các sản phẩm tạo thành của sự cộng hợp thường tách loại nước và chuyển thành dẫn xuất của quinazolin.

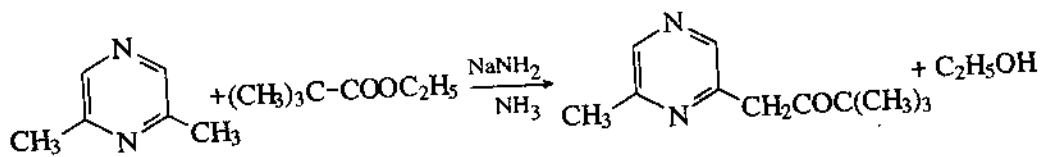
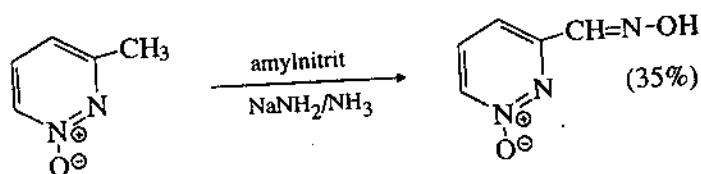


1.4. Phản ứng của các nhóm chức trong diazin

1.4.1. Các ankyldiazin

Cũng như trong dãy piridin, nhóm ankyt nằm ở các vị trí α và γ đối với dị tố nitơ của vòng diazin có chứa hidro linh động và chúng có thể tham gia vào các phản ứng ngưng tụ trong sự có mặt của bazơ hay axit:





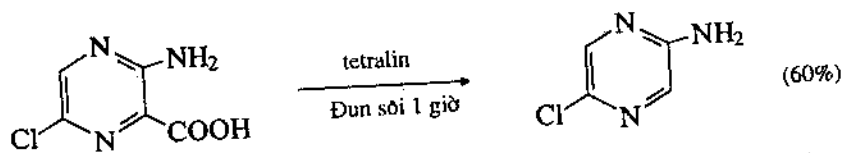
1.4.2. Các dẫn xuất hidroxi- và amino của diazin

* Các dẫn xuất hidroxi của diazin tồn tại chủ yếu ở dạng xeto, nhưng tỉ lệ giữa các dạng tautome ở trạng thái cân bằng này khó có thể xác định được.

* Các aminodiazin tồn tại hầu như hoàn toàn ở dạng amino chứ không ở dạng imino.

1.4.3. Các axit diazincacboxylic

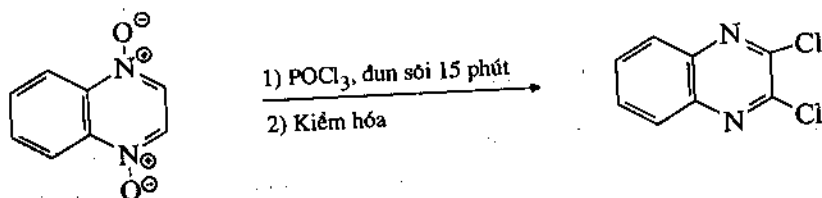
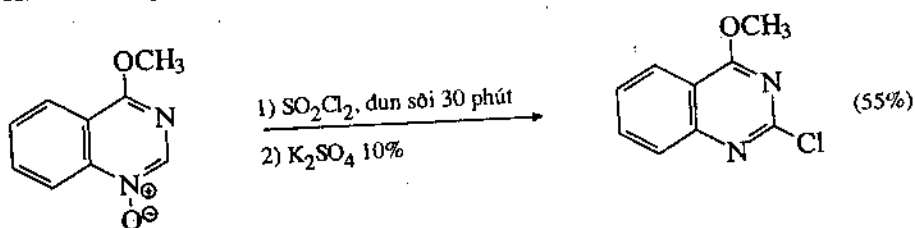
Nhóm cacboxyl ở vị trí α và γ đối với dị tố nitơ trong các diazin tương đối dễ dàng được decacboxyl hóa ở nhiệt độ cao.



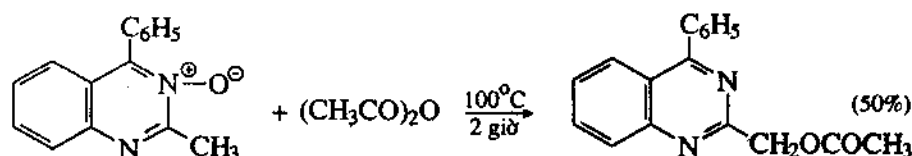
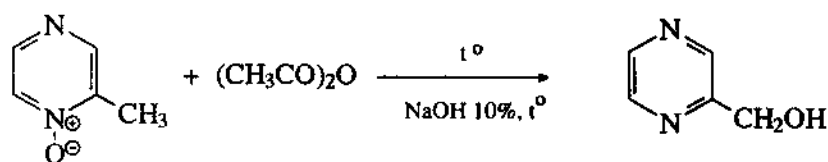
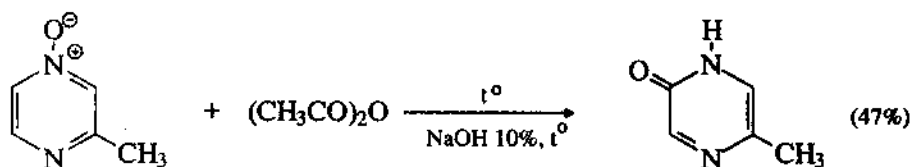
Tính chất này có thể được ứng dụng để xác định vị trí của nhóm cacboxi trong vòng diazin.

1.4.5. Các N-oxit diazin

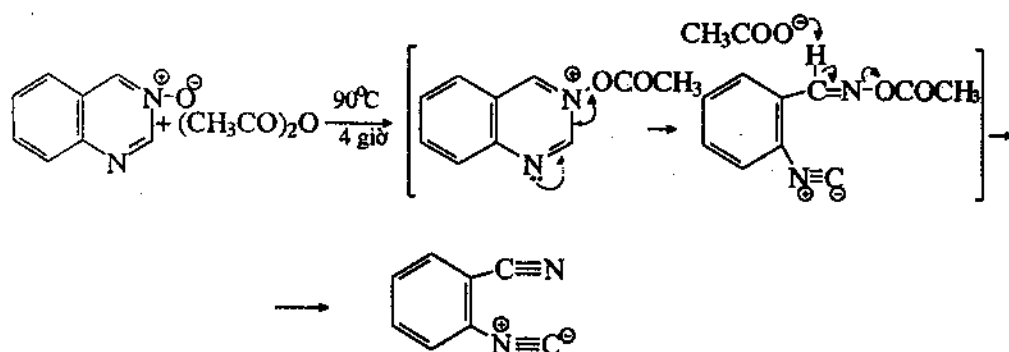
Hầu hết các phản ứng của N-oxit diazin tương tự các phản ứng như thế của dãy piridin. Thí dụ:



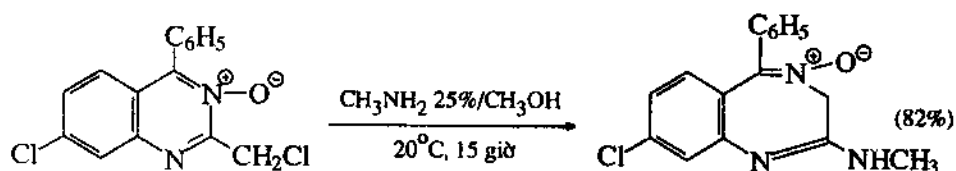
Khi đun nóng N-oxit diazin trong anhidrit axetic đã xảy ra sự chuyển vị. Cấu tạo sản phẩm tạo thành khi đó phụ thuộc vào đặc tính của nhóm thế ở nguyên tử C_α trong vòng diazin.



Cơ chế của sự chuyển vị này cũng tương tự như ở N-oxit piridin hay N-oxitquinolin. Thí dụ:

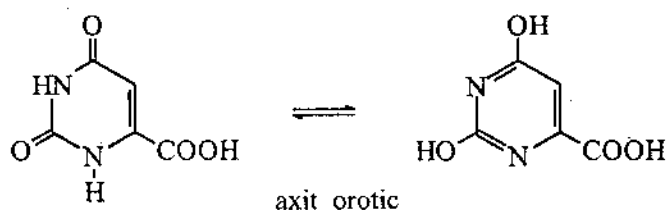


Ngoại lệ là trường hợp của 3-N-oxit quinazolin, mà phản ứng của nó thường kèm theo sự mở vòng, và đôi khi cả sự mở rộng vòng pirimidin.

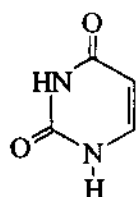


1.5. Các diazin trong thiên nhiên và có hoạt tính sinh học

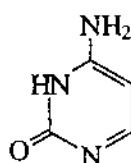
Vòng pirimidin có trong thành phần của nhiều hợp chất thiên nhiên, đặc biệt nó thường tham gia vào thành phần các hệ thống hai vòng loại purin và pteridin. Cũng thường gặp trong thiên nhiên các hợp chất chứa vòng pirimidin không ngưng tụ như axit orotic (tức là vitamin B₁₃), thiamin (tức vitamin B₁), hay một vài chất kháng sinh,...



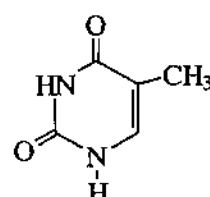
Nhưng đáng chú ý hơn là các dẫn xuất của pirimidin tham gia vào thành phần các axit nucleic: Uraxin, Thimin và Xitozin.



Uraxin



Xitozin



Thimin

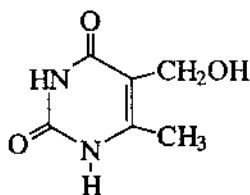
Trong cơ thể động vật Xitozin và Thimin được tìm thấy như là sản phẩm thủy phân và phân hủy các axit nucleic (các axit đêzoxiribonucleic). Các nhà nghiên cứu đã chỉ ra rằng Xitozin và Thimin được đưa vào cơ thể sẽ kích thích sự sinh sản và phát triển tế bào. Nhưng các Xitozin có chứa nhóm hút electron (như 5-nitroxitozin hay 5-sunfoxitozin), ngược lại, gây ra sự kìm hãm sự trưởng thành và sản sinh tế bào. Điều này dẫn tới giả thuyết về cơ chế electron của sự tác dụng của các chất hoạt tính sinh học trong cơ thể sống, mà giả thuyết này lại là cơ sở khoa học trong sự thảo luận hiệu quả điều trị của nhiều chất thuốc.

Uraxin cũng là một trong bốn bazơ nitơ (cùng với guanin, adenin và thimin) tham gia vào thành phần axit ribonucleic. Nó là chất đáng được chú ý nhất trong sự nghiên cứu các tính chất hóa học và sinh học của các hợp chất loại này.

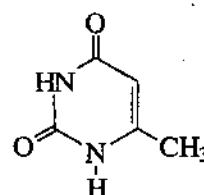
5-Brom uraxin là một tác nhân hóa học gây đột biến mạnh và được sử dụng trong lĩnh vực đột biến tế bào. Chẳng hạn khi dùng nó để thay thế một bazơ nitơ nào đó trong axit nucleic mẫu thì sẽ gây ra sự thay đổi các tính chất di truyền. Giá trị của những chuyển hóa hóa học này khó mà đánh giá hết được.

5-Flo uraxin lại được dùng làm chất chống ung thư mà không gây ra phản ứng phụ. Ngoài ra nó cũng được dùng đồng thời với sự chiếu xạ các khối u trong cơ thể.

Các dẫn xuất 5-hidroxi-metyl-4-metyluraxin (tức là pentoxyl) và 4-metyluraxin (còn gọi là metaxyl) có tác dụng chống sốt mạnh.

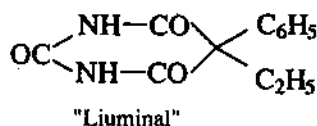
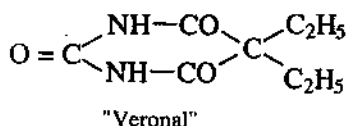


"Pentoxyl"

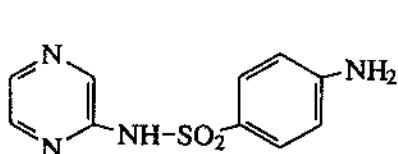


"Metaxyl"

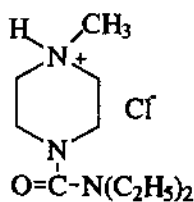
Ngoài ra cũng được biết các thuốc gây ngủ mà về mặt cấu tạo chúng là dẫn xuất của axit baturic (tức cũng là dẫn xuất của pirimidin), đó là "Veronal" và "Liuminal".



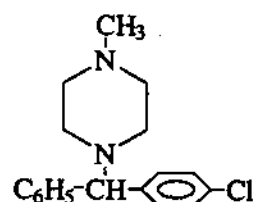
Các dẫn xuất của pirazin, piperazin và quinoxalin cũng tìm thấy sự ứng dụng trong các chất thuốc tổng hợp, đặc biệt các chất chống vi trùng như sunfapirazin, chất chống giun sán- Đitrazin hay chất chống dị ứng- Cloxiklizin:



"Sunfapirazin"

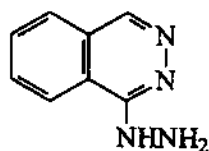


"Đitrazin"

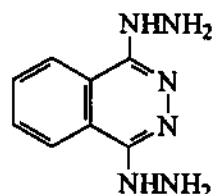


"Cloxiklizin"

Một số dẫn xuất của piridazin cũng được sử dụng làm thuốc như apresin và nepresol (có các tính chất giảm huyết áp mạnh).

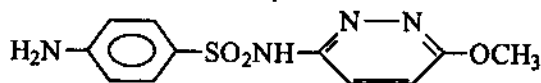


"Apresin"



"Nepresol"

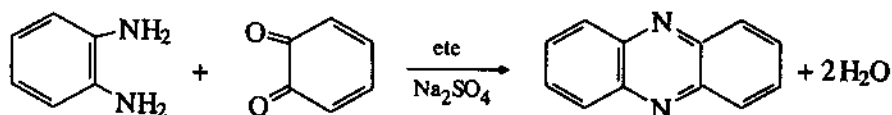
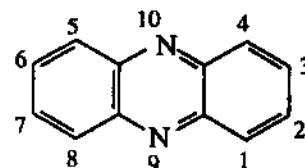
Các dẫn xuất hidrazinyl ftalazin bên cạnh sự gây ra ảnh hưởng tới hệ thần kinh trung ương còn biểu hiện các tính chất của hormone thượng thận và phòng ngừa sự tăng huyết áp. Ngoài ra deposunfanylamit cũng có hoạt tính amit tương tự sunfapiridazin:



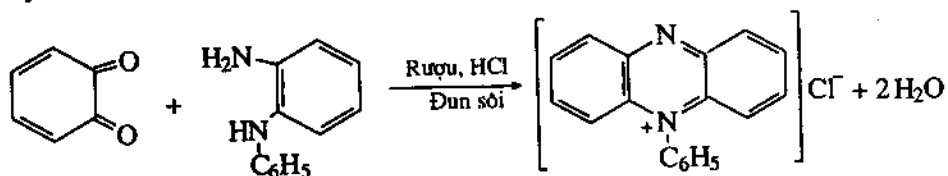
1.6. Phenazin

Phenazin là hệ vòng ngưng tụ kiểu đibenzo của pirazin.

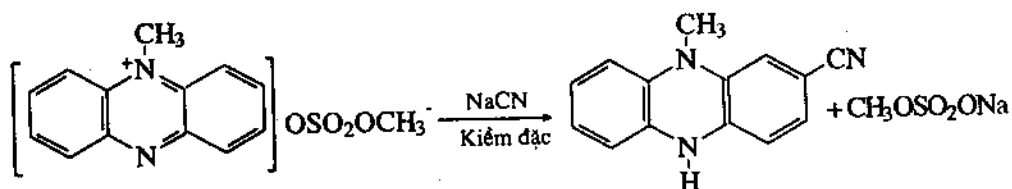
Nó nhận được một cách dễ dàng bằng sự ngưng tụ của o-quinon với o-phenylendiamin:



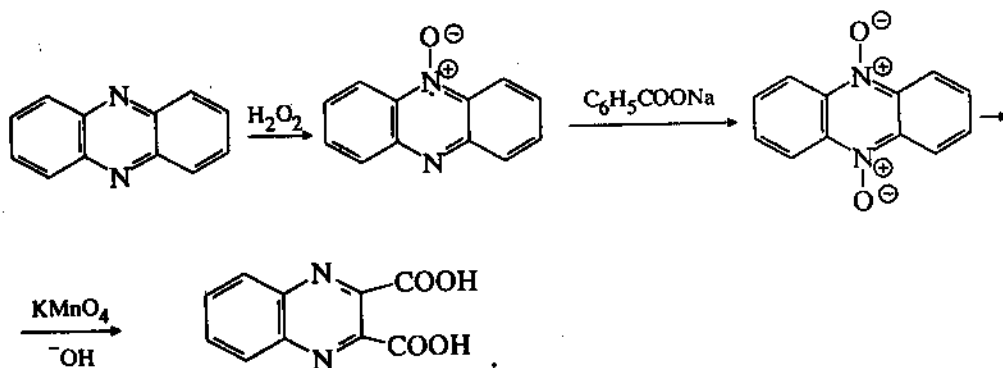
Các phenylendiamin N - thế tham gia phản ứng này còn dễ dàng hơn nhiều diamin bậc một :



Phenazin là hệ thơm, mà ở đó các tính chất và phản ứng của dị tố nitơ rất giống với nitơ ở piridin và quinolin. Nó tiếp nhận sự thế electrophin rất khó khăn nhưng lại dễ tham gia phản ứng thế nucleophin ngay cả dưới sự tấn công của tác nhân nucleophin yếu. Thí dụ:



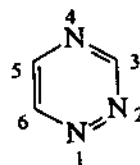
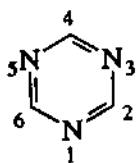
Phenazin cũng tương đối dễ dàng bị oxi hóa và khử hóa. Chẳng hạn:



Các phenazin đặc biệt được ứng dụng nhiều trong lĩnh vực phẩm nhuộm.

II - TRIAZIN

Triazin là các dị vòng 6 cạnh chứa 3 dị tố nitơ trong vòng. Về mặt cấu tạo chúng là các hệ thơm điển hình và là những hợp chất giàu electron. Có hai đồng phân triazin: Triazin đối xứng (hay 1,3,5-triazin) và triazin không đối xứng (tức là 1,2,4-triazin). Nhưng cho tới nay chỉ có triazin đối xứng được nghiên cứu nhiều hơn cả và có nhiều ứng dụng trong thực tế.

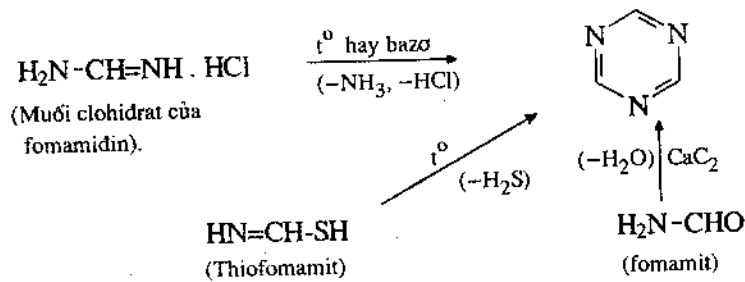
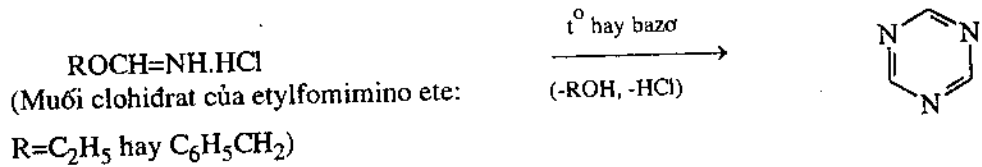


2.1. Triazin đối xứng

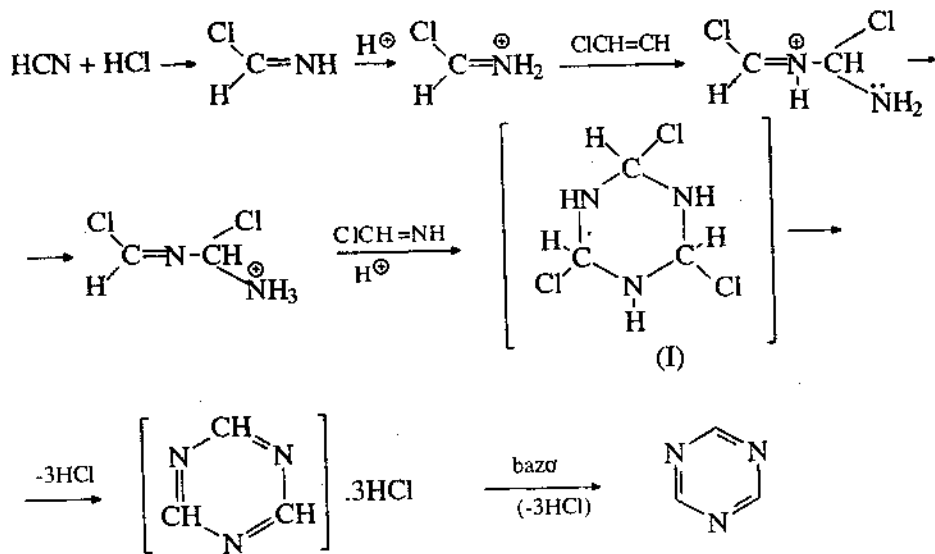
* Triazin đối xứng được điều chế lần đầu vào năm 1895, nhưng cấu tạo chính xác của nó mãi đến năm 1953 mới được xác định.

Có hai phương pháp chính để tổng hợp triazin đối xứng:

- Phương pháp kinh điển nhất tổng hợp triazin đối xứng là chế luyện etylfomimino ete bằng natri hidroxít rắn huyền phù trong ete, (cũng có thể bằng bazơ yếu hơn như tributylamin chẳng hạn). Nhiều phương pháp khác được tìm ra sau này cũng chỉ là sự cải tiến của phương pháp trên mà thôi. Có thể giới thiệu chúng bằng các sơ đồ phản ứng dưới đây:

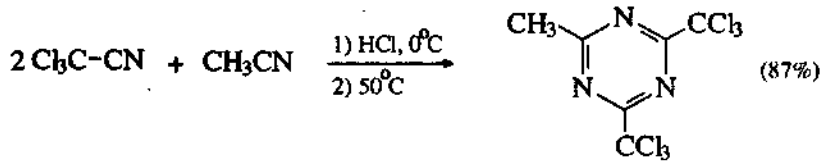
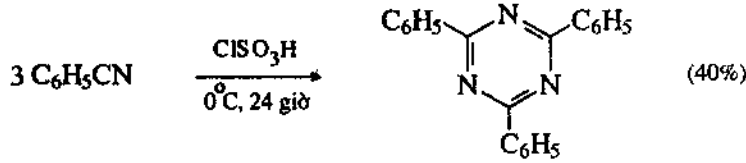


- Phương pháp thứ hai tổng hợp triazin đối xứng là sự tương tác của axit xianhidric với axit clohidric. Cơ chế của phản ứng này được giới thiệu như sau :

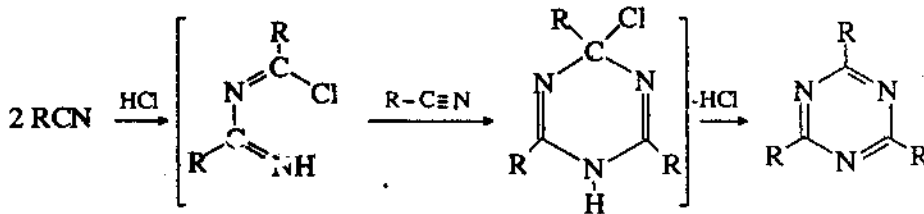


Hợp chất trung gian (I) thông thường có thể nhận được với hiệu suất toàn lượng và có thể được tách ra. Nó dễ dàng mất ba phân tử hidroclorua để thành hệ thơm bằng cách để yên trên kiềm trong chân không hoặc bằng cách thăng hoa trong chân không để thành phân tử triazin đối xứng.

Phương pháp này chủ yếu được sử dụng để tổng hợp các dẫn xuất của triazin đối xứng bằng con đường trime hóa các nitrin dưới tác dụng của xúc tác axit. Thí dụ:

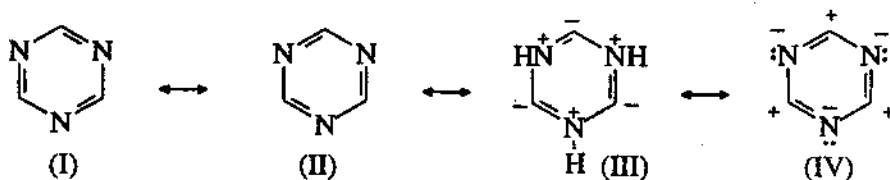


Trong những trường hợp này có thể viết cơ chế phản ứng một cách ngắn gọn như sau:



* Cấu trúc thơm của triazin đối xứng được tạo ra bởi sự đóng góp $3e_\pi$ của các nguyên tử cacbon và $3e_\pi$ của các nguyên tử nitơ. Mức độ ổn định hóa của hệ electron này khá lớn và bảo đảm sự có lợi về mặt năng lượng khi tạo thành vòng triazin đối xứng từ fomamit hay axit xianhidric. Sự có mặt của ba obitan với các cặp electron tự do trên dị tố nitơ đã làm cho triazin đối xứng có những tính chất đặc biệt về cấu trúc electron và phân biệt nó với các hệ dị vòng khác. Các cặp electron tự do này một mặt chịu ảnh hưởng mạnh của hệ electron π trong vòng thơm, và mặt khác, chúng cũng làm yếu hệ liên hợp π của vòng. Bởi vậy vòng triazin đối xứng dễ bị vỡ vòng dưới tác dụng của các tác nhân nucleophin.

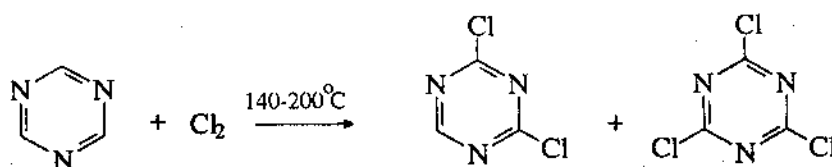
Người ta đã tính được rằng góc C-N-C trong triazin đối xứng không phải là 120° , như trạng thái lai tạo sp^2 của nguyên tử nitơ đòi hỏi, mà chỉ là 113° . Từ đó cần thấy rằng cặp electron tự do trên nitơ có đặc trưng S lớn hơn so với ở trạng thái lai tạo sp^2 thuần túy, nghĩa là được liên hợp trong mức độ nhỏ hơn với hệ electron π trong vòng của triazin đối xứng. Lẽ ra các cặp electron tự do này làm cho độ bazơ của nitơ trong triazin đối xứng lớn hơn ở dị tố nitơ trong các dị vòng khác. Nhưng thực tế triazin đối xứng vừa có tính chất bazơ vừa có tính chất axit, mà biểu hiện của nó tùy thuộc không chỉ vào bản chất các tác nhân tương tác với nó mà còn cả vào sự đóng góp của cấu trúc cộng hưởng tương ứng trong sự mô tả hình thức trạng thái phân tử:



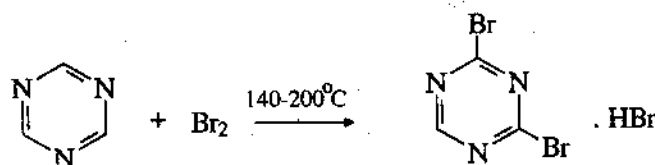
Ở cấu trúc (I) và (II) nguyên tử hidro liên kết với cacbon khá linh động, bởi vì mỗi cacbon nằm giữa hai nguyên tử nitơ âm điện hơn. Do vậy, trong trường hợp này triazin đối xứng biểu hiện tính chất axit. Còn trong các cấu trúc (III) và (IV) thì triazin đối xứng biểu hiện như một bazơ. Với sự biểu diễn các công thức cấu trúc như vậy dễ dàng nhận thấy rằng triazin đối xứng không có momen lưỡng cực ($\mu = 0$). Cuối cùng, bằng các cấu trúc cộng hưởng cũng cho thấy sự thể electrophin trên các nguyên tử cacbon của vòng triazin đối xứng cực kì khó khăn, vì tác dụng này gắn liền với sự phá hủy vòng thơm. Tất cả những điều vừa trình bày sẽ chi phối các tính chất hóa học của triazin đối xứng mà chúng ta sẽ xem xét ở dưới đây.

* Hóa học của triazin đối xứng thường gắn liền với các phản ứng của nhóm thế mà trong đó bản thân vòng triazin không tham gia, mặc dù có gây ra ảnh hưởng đến sự phân bố mật độ electron. Tuy nhiên một số phản ứng trên vòng triazin đối xứng cũng đã được nghiên cứu.

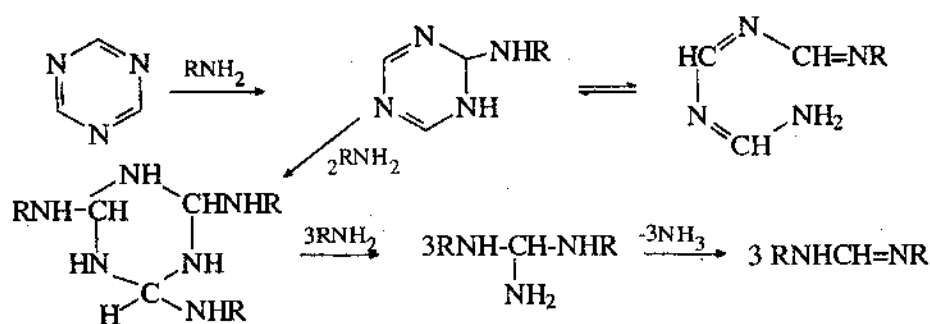
- Với triazin đối xứng người ta không thực hiện được các phản ứng sunfonic hóa và nitro hóa theo cơ chế thể electrophin. Nhưng ở 140-200°C triazin đối xứng bị clo hóa thành dẫn xuất 2,4-điclo với hiệu suất không lớn và 2,4,6-triclotriazin đối xứng (25%):



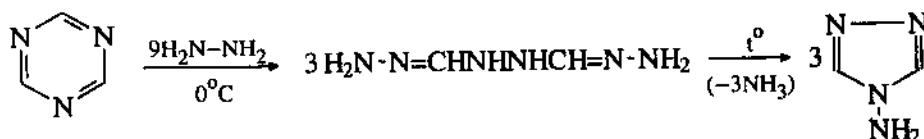
Ở 115 - 120°C triazin đối xứng được brom hóa thành dẫn xuất 2,4-đibrom ngậm một phân tử hidrobromua với hiệu suất cao.



- Mặc dù người ta chưa thực hiện được phản ứng amin hóa theo Chichibabin đối với vòng triazin đối xứng, nhưng phản ứng của nó với các tác nhân nucleophin đã được nghiên cứu khá nhiều. Các bazơ khác nhau, trong đó kể cả các bazơ nitơ như amoniắc, hidroxylamin hay hidrazin, thông thường gây ra sự phân hủy vòng triazin đối xứng. Có thể giới thiệu một số sơ đồ dưới đây:

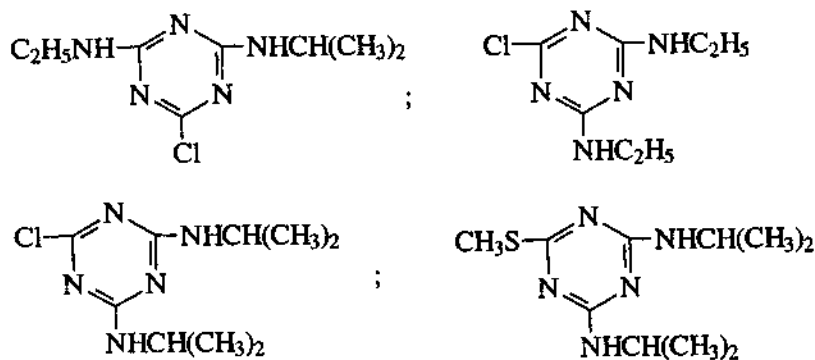


Trong hidrazin khan nước ở 0°C triazin đối xứng không chứa nhóm thế có thể bị chuyển vị thành triazol đối xứng :



Cơ chế phản ứng này hoàn toàn không rõ ràng.

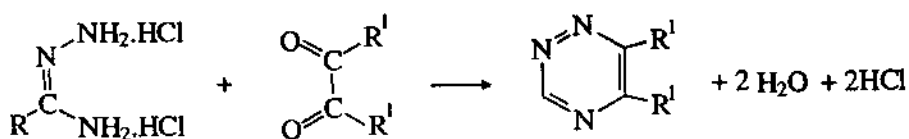
* Nhiều dẫn xuất của triazin đối xứng với các nhóm thế khác nhau (halogen, amoni, amit, ankyhalogenua,...) được sử dụng rộng rãi làm thuốc trừ sâu và diệt cỏ dại như atrazin, ximazin, propazin và prometrin mà công thức phân tử của chúng được giới thiệu một cách tương ứng dưới đây :



Ngoài ra nhiều hợp chất chứa vòng triazin đối xứng còn được sử dụng trong lĩnh vực phẩm nhuộm.

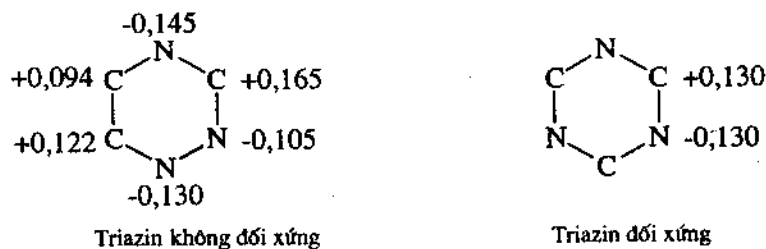
2.2. Triazin không đối xứng

* Triazin không đối xứng hay 1,2,4-triazin có thể được tổng hợp từ hidroclorua của các amitrazon và các hợp chất 1,2-dicabonyl:

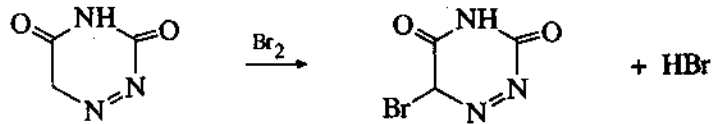


Bản thân triazin không đối xứng cũng nhận được theo phương pháp này vào năm 1966 khi đi từ fomamitrazon và glioxal.

* Vòng triazin không đối xứng có sự phân bố mật độ electron không đồng đều trên các đỉnh.

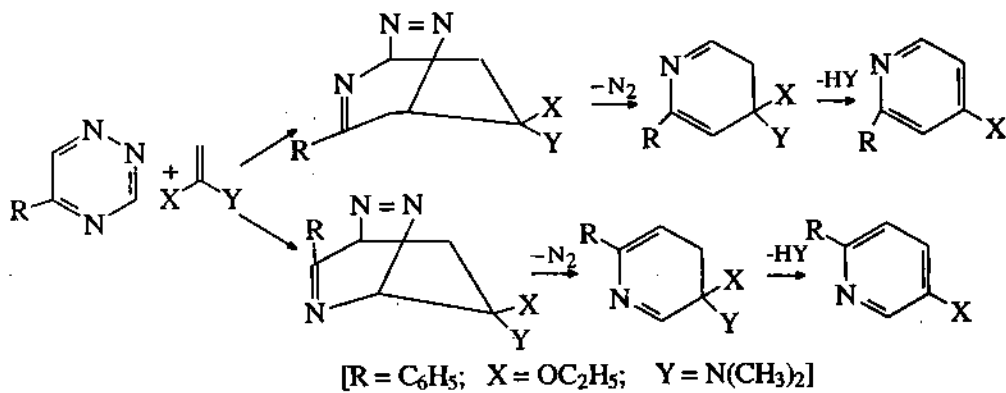


Momen lưỡng cực của nó khá lớn ($\mu = 3,24D$) và nó không bền vững (rất dễ bị vỡ vòng). Riêng dẫn xuất 3,5-dihydroxitriazin không đối xứng có thể bị brom hóa, nghĩa là có thể tham gia phản ứng thế electrophin mà không bị vỡ vòng (dạng oxo):

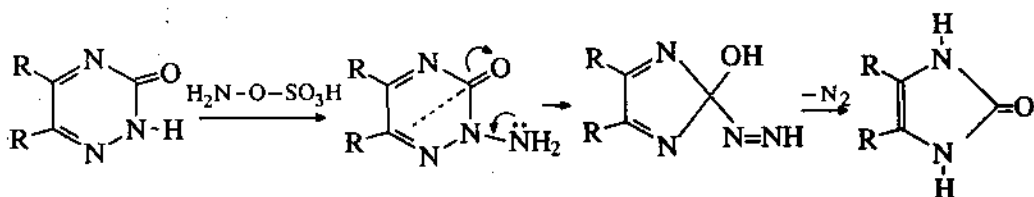


Các dẫn xuất clotriazin không đối xứng dễ dàng tham gia vào sự trao đổi nguyên tử halogen của mình bằng nhóm ankoxi khi cho nó tác dụng với ancolat natri hay kali tương ứng (phản ứng thế nucleophin: S_N). Độ dễ dàng của sự thế nucleophin này giảm dần theo thứ tự: 5-Cl > 6-Cl > 3-Cl.

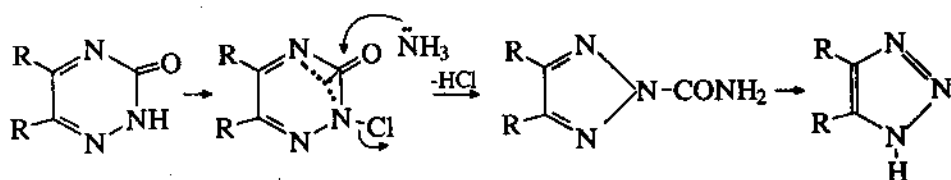
Một trong những phản ứng thú vị của các triazin không đối xứng là sự tương tác của chúng với các olephin theo kiểu phản ứng Diels-Alder. Ở đây sản phẩm cộng hợp bậc nhất: azabixiclo[2.2.2]-octadien-2,5 được tách loại nitơ và trở thành piridin hay dẫn xuất dihidropiridin:



Khi chế luyện 1,2,4-triazin-3-on với axit hydroxylamin-O-sunfonic trong môi trường kiềm nước ở 60°C người ta có thể nhận được imidazolín-2-on:



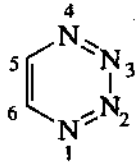
Nhưng khi tương tác của 1,2,4-triazin-3-on với cloramin người ta lại nhận được dẫn xuất triazol như là một sản phẩm cơ bản:



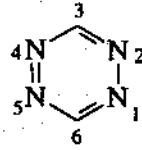
Ở đây cloramin tác động không chỉ như một tác nhân amin hóa, mà còn như một chất oxi hóa nhẹ nhàng.

III - TETRAZIN

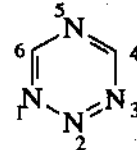
Tetrazin là các dị vòng 6 cạnh chứa 4 dị tố nitơ. Có ba đồng phân cấu trúc của tetrazin:



1,2,3,4-tetrazin
(hay Vic-tetrazin)



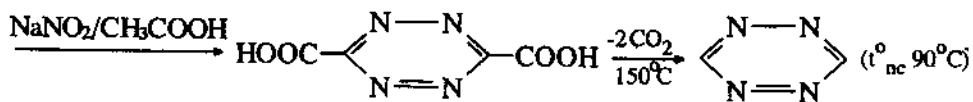
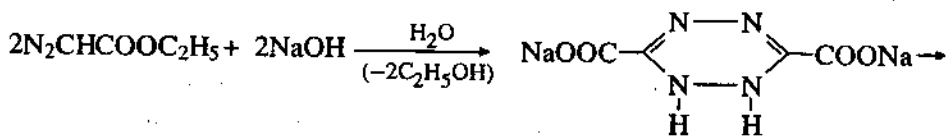
1,2,4,5-tetrazin
(hay tetrazin đối xứng)



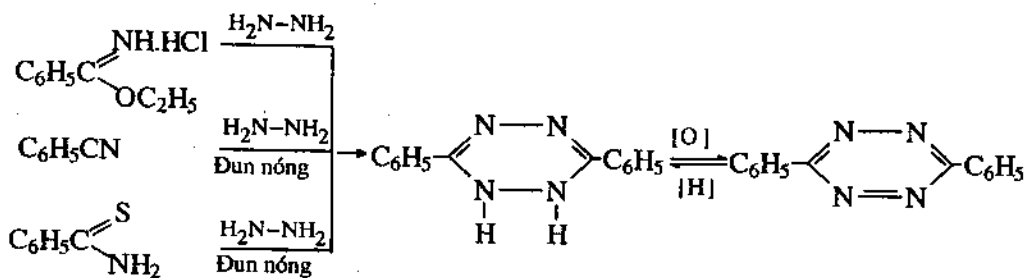
1,2,3,5-tetrazin
(hay tetrazin không đối xứng)

Nhưng trong số này chỉ có tetrazin đối xứng là được nghiên cứu nhiều hơn cả.

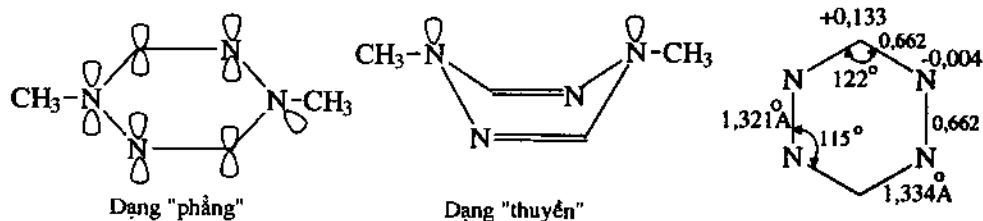
Bản thân tetrazin đối xứng được tổng hợp lần đầu tiên vào năm 1900. Khi đó chất đầu được sử dụng là axit tetrazin-3,6-dicacboxylic, mà axit này có thể nhận được bằng cách dime hóa etyldiazoacetat:



Tetrazin đối xứng là chất không bền trong không khí và chỉ có thể được giữ lại trong ampun hàn kín chứa khí trơ và để ở chỗ tối. Các hợp chất tetrazin đối xứng chứa hai nhóm thế ở các vị trí 3,6. Phương pháp chung của sự điều chế chúng là tương tác của hidrazin với các nitrin. Về sau có một vài cải tiến phương pháp này bằng cách đi từ chất đầu là iminoete hay các thioamit. Có thể giới thiệu bằng sơ đồ dưới đây:



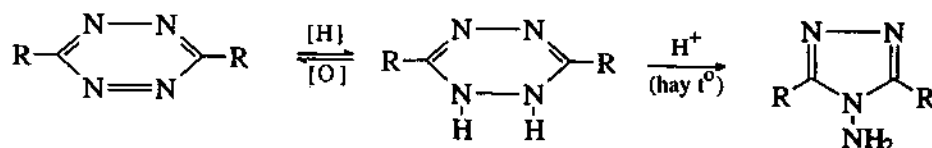
Phân tử tetrazin đối xứng tồn tại ở hai dạng cấu hình: Dạng phẳng và dạng "thuyền".



Các cặp electron tự do ở các dị tố nitơ trong vòng tetrazin đối xứng chịu ảnh hưởng mạnh mẽ của hệ thống liên hợp π của vòng và do đó các dị tố nitơ gây ra sự làm mất hoạt tính đối với nhau. Bởi thế cho nên ta không ngạc nhiên rằng tetrazin đối xứng là một bazơ yếu.

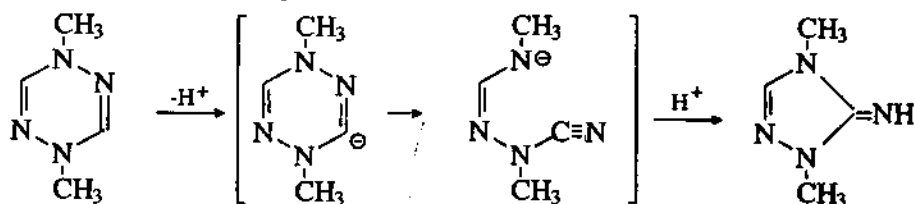
Các phản ứng thế electrophin trên nguyên tử cacbon của vòng tetrazin đối xứng diễn ra hết sức khó khăn; trong khi đó các phản ứng thế nucleophin lại đặc trưng hơn cho tetrazin đối xứng. Nhưng mặt khác tetrazin đối xứng lại rất dễ bị mở vòng dưới tác dụng của các tác nhân nucleophin. Đa số các phản ứng của tetrazin đối xứng hoặc gắn liền với sự thu hẹp vòng hoặc xảy ra với sự thay thế dị tố nitơ trong khi vẫn bảo toàn vòng 6 cạnh.

Một trong những phản ứng thu hẹp vòng quan trọng của tetrazin đối xứng là sự đồng phân hóa 1,2-đihidrotetrazin đối xứng thành 4-amino-1,2,4-triazol dưới tác dụng của axit hay nhiệt :



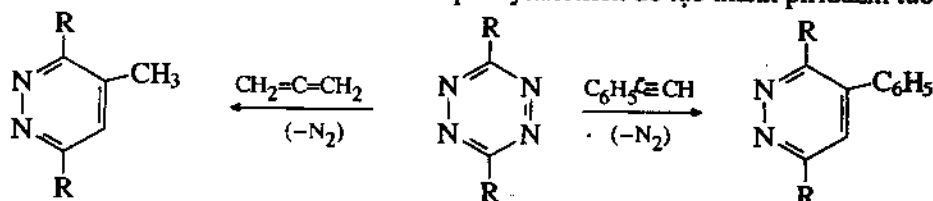
Độ dễ dàng của sự đồng phân hóa trong môi trường axit ở mức độ đáng kể phụ thuộc vào bản chất các nhóm thế ở vị trí 3 và 6: Các nhóm thế đẩy electron làm tăng khả năng đồng phân hóa; còn các nhóm thế hút electron lại ngăn cản sự đồng phân hóa.

Trong sự tương tác của dung dịch kiềm nước với 1,4-đimetyl-1,4-dihidrotetrazin đối xứng đã nhận thấy sự tạo thành 5-imino-1,4-đimetyl-1,2,4-triazolin-2.



Chính các phản ứng thu hẹp vòng tetrazin này đã xác nhận sự tồn tại bên cạnh cấu hình phẳng của tetrazin còn có cả cấu hình dạng "thuyền", mà chính cấu hình "thuyền" làm dễ dàng sự tách loại theo cơ chế E_2 .

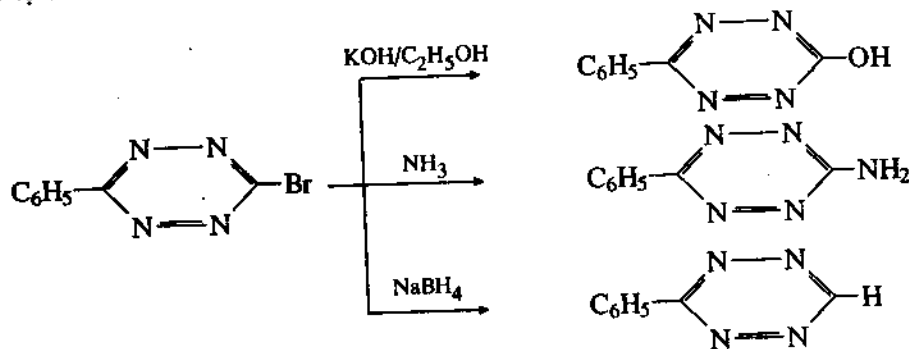
Trong số các phản ứng xảy ra với sự thay thế dị tố nitơ bằng nguyên tử cacbon cần nhắc tới phản ứng của tetrazin-3,6- hai lần thế với alen và phenylaxetilen để tạo thành piridazin tương ứng:



Ở đây hợp chất không no tấn công nucleophin vào các vị trí 3 và 6 của vòng tetrazin đối xứng rồi sau đó xảy ra sự tách loại phân tử nitơ và vòng hóa lại. Rõ ràng trong trường hợp này một phân đoạn của vòng tetrazin đối xứng ($-C=N-N=C-$) được xem như hệ dien liên hợp trong phản ứng cộng hợp kiểu 1,4 theo Diels-Alder. Những dữ kiện thí nghiệm cũng chỉ ra rằng sự tạo thành vòng piridazin trong phản ứng này chỉ diễn ra thuận lợi khi có mặt các nhóm thế hút electron ở các vị trí 3 và 6 trong tetrazin đối xứng khởi đầu.

Với tính chất hợp phân không no (dienophin) có thể sử dụng cả các olephin thế, olephin vòng, các ete và este của enol, các enamín và các axetal của xeten.

Ngoài ra tetrazin đối xứng còn có thể tham gia vào các phản ứng thế nucleophin thông thường ở các vị trí 3 và 6. Thí dụ :

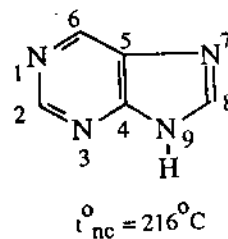


Tuy nhiên sự thế nucleophin trực tiếp (thay thế nucleophin hiđro bằng nhóm amino hay hiđroxyl chẳng hạn) theo kiểu phản ứng Chichibabin vào nhân tetrazin đối xứng cho đến nay vẫn chưa thực hiện được.

IV - PURIN VÀ PTERIDIN

4.1. Purin

* Purin và các dẫn xuất của nó chiếm vị trí đặc biệt quan trọng về cả ý nghĩa thực tế và về cả mặt lí thuyết. Chúng tham gia vào thành phần của nhiều hợp chất thiên nhiên, đặc biệt tham gia vào thành phần một số bazơ nitơ xây dựng nên các tế bào di truyền và các axit nucleic khác.

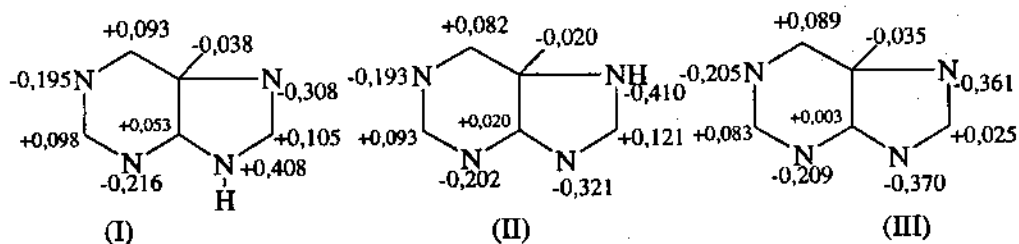


Bản thân purin được nhà hóa học nổi tiếng người Đức là E. Fischer phát hiện vào năm 1884.

* Phân tử purin là một hệ ngưng tụ gồm hai vòng - pirimidin và imidazol - đúc giáp với nhau.

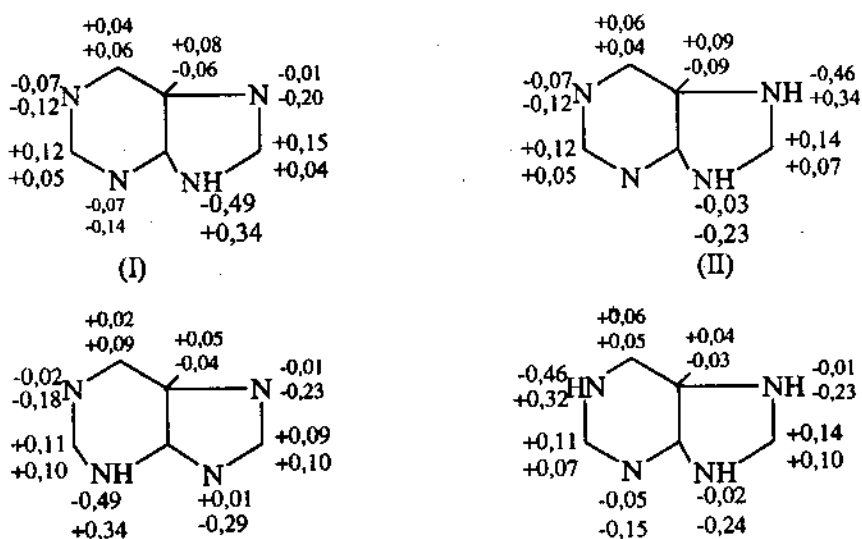
Sự có mặt hai dị tố nitơ trong vòng 5 cạnh và hai dị tố nitơ trong vòng 6 cạnh của phân tử purin dẫn tới sự xuất hiện hai khuynh hướng electron: Một khuynh hướng bảo vệ hệ liên hợp electron π , tức là hệ các electron không định xứ và có tính chất thơm. Khuynh hướng thứ hai gắn liền với sự định xứ của các electron s- và p-quay quanh nguyên tử âm điện và với sự xuất hiện hiệu ứng cảm ứng mạnh. Các dữ kiện của sự phân tích cấu trúc bằng Ronghen xác nhận cấu tạo phẳng của vòng purin, nhưng các nhóm thế gắn với vòng purin lại luôn có xu hướng đi ra khỏi giới hạn mặt phẳng

của vòng. Về mặt phân bố mật độ electron trong vòng purin được mô tả bằng các sơ đồ dưới đây dựa trên sự tính toán gần đúng theo phương pháp "MO-Hucken" và phương pháp CNDO/2 (tính đến cả mật độ electron π và σ):



Sơ đồ (I) ứng với đồng phân N^9-H ; sơ đồ (II) ứng với N^7-H ; còn sơ đồ (III) ứng với mức độ tương đương của hai đồng phân trên.

Nhưng nếu tính đến cả các electron σ (theo phương pháp CNDO/2) thì sơ đồ phân bố mật độ electron được dẫn ra như sau:



Ở đây số trên là điện tích σ , còn số dưới là điện tích π .

Như vậy có thể coi purin tồn tại dưới dạng như nhau giữa các đồng phân tautome N^9-H và N^7-H . Hơn nữa các đồng phân tautome này bền vững hơn các đồng phân tautome N^3-H và N^1-H . Ngoài ra cũng có thể nhận xét rằng trong phân tử purin thì vòng pirimidin "thiếu hụt" electron; còn vòng imidazol lại "dư thừa" electron. Vì vậy trong phân tử purin hình thành các lưỡng cực hướng dọc theo trục của nhân pirimidin và trục của nhân imidazol. Trong toàn bộ purin là một hệ thơm và có khả năng cho electron. Chính khả năng cho electron này của hợp chất purin đóng vai trò quan trọng trong sự tạo thành các phức chất phân tử khác nhau; trong sự tác động sinh học của chúng cũng như trong bản tính hóa học của chúng ở các phản ứng khác nhau.

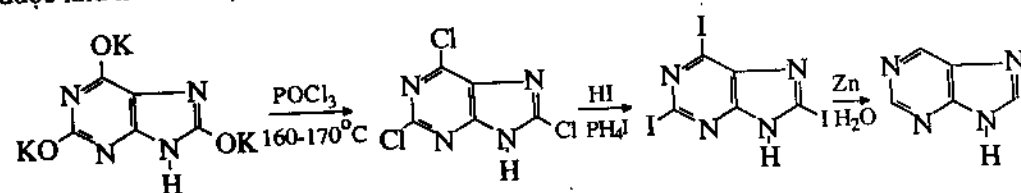
Về năng lượng ổn định cũng được thay đổi tương ứng. Đối với (I) là 243,6 kJ/mol; đối với (II) là 242,7 kJ/mol và đối với (III) là 288 kJ/mol. Khi tính đến cả bậc liên kết trong các dạng tautome

của purin có thể kết luận một cách tin tưởng rằng mức độ proton nằm ở N⁷ và N⁹ là như nhau và trạng thái như thế đối với phân tử purin có lợi nhất về mặt năng lượng.

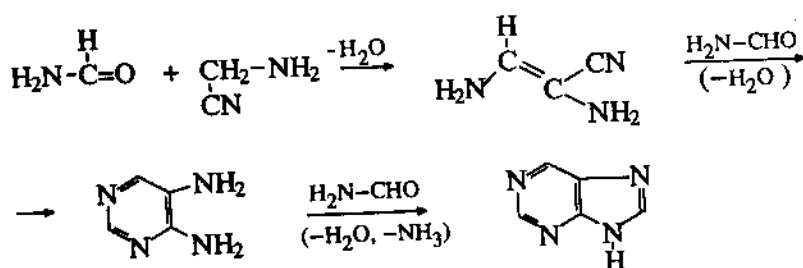
4.1.1. Các phương pháp tổng hợp

Tổng hợp bản thân vòng purin không phải là đối tượng của những sự nghiên cứu đặc biệt, bởi vì ở dạng thuần túy nó không có giá trị thực tiễn. Tuy nhiên có thể nêu ra hai phương pháp chính dưới đây :

– Phương pháp cổ điển được E.Fischer thực hiện từ năm 1898, dựa trên sự đun nóng muối kali của axit uric với photphooclorua (POCl₃) trong ampun hàn kín ở 160-170°C. Hợp chất 2,6,8-triclopurin tạo thành được chế hóa với axit iotidric và photphiniđua để thành 2,6-diđiotpurin mà sau đó được khử hóa bởi bột kẽm trong nước thành purin :



– Vào năm 1962 người ta đề nghị một phương pháp tổng hợp purin đơn giản hơn khi đi từ fomamit và aminoaxetonitrin. Phản ứng được thực hiện ở 205°C và cho purin với hiệu suất 35%.



Thực ra việc tổng hợp các dẫn xuất của purin mới đáng quan tâm hơn, vì vậy nó luôn được hoàn thiện và phát triển. Các phương pháp tổng hợp một số dẫn xuất quan trọng của purin sẽ được giới thiệu ở phần sau này.

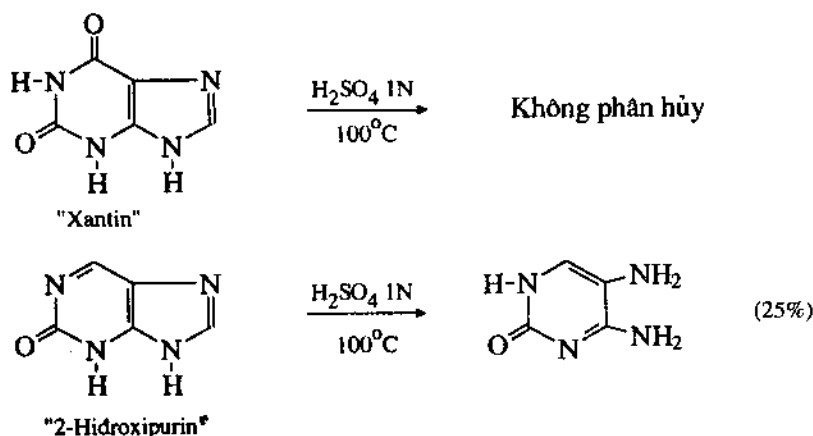
4.1.2. Các tính chất

Bản thân purin là một chất rắn, nóng chảy ở 216°C. Về mặt tính chất hóa học của hợp chất purin có thể chia thành hai loại phản ứng chính : Các phản ứng trên dị tố nitơ và các phản ứng trên nguyên tử cacbon của vòng.

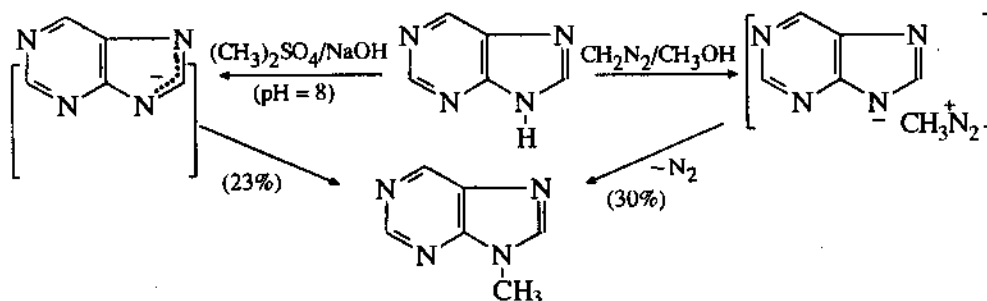
– Phản ứng với các tác nhân electrophin

Purin là một bazơ yếu (pKa 2,5). Cho đến nay người ta vẫn chưa xác định chính xác được dị tố nào trong phân tử purin được proton hóa trước hết bởi axit. Một số tác giả cho rằng đối với purin không thế thì proton hóa đầu tiên xảy ra ở N¹ ; còn với các purin thế thì quá trình proton hóa phụ thuộc vào vị trí và bản chất nhóm thế. Nhưng khi chú ý tới đặc tính âm điện của vòng imidazol và

theo các dữ kiện thực nghiệm có được thì phải thừa nhận rằng sự tấn công electrophin xảy ra trước hết ở các dị tố của vòng imidazol rồi sau đó mới xảy ra ở dị tố nitơ của vòng pirimidin. Riêng trường hợp của adenin là ngoại lệ. Sự có mặt nhóm chức chứa oxi trong vòng purin hầu như không làm thay đổi độ bazơ của chúng. Nhóm amino làm tăng tính bazơ của purin. Nhưng nhóm hidroxi làm giảm tính bazơ của các aminopurin. Các hidroxi- và các aminopurin khác nhau về mức độ bền vững đối với tác dụng của các dung dịch axit, và, như thường lệ, độ bền vững này tăng lên theo sự tăng số nhóm thế. Thí dụ: sự đun nóng trong dung dịch axit sunfuric 1N ở 100°C không làm thay đổi xantin, nhưng trong điều kiện cũng như thế thì 2-hidroxiipurin bị phá hủy hoàn toàn sau 2 giờ.



Sự tạo thành các muối bazơ nitơ bậc bốn bởi sự tương tác của 9- và 7-metylpurin với CH_3I hay dimethylsunfat cho đến nay vẫn chưa được mô tả. Nhưng purin không thể được ankyli hóa ở N^9 , có lẽ với sự tạo thành trung gian anion purin:

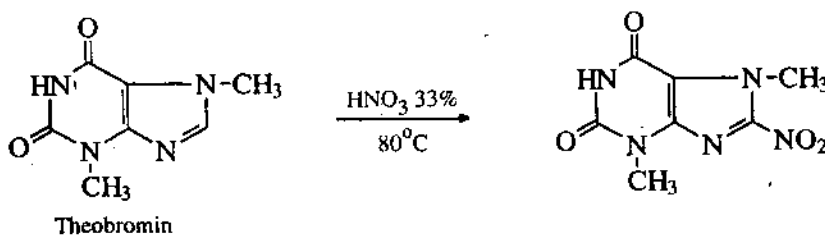
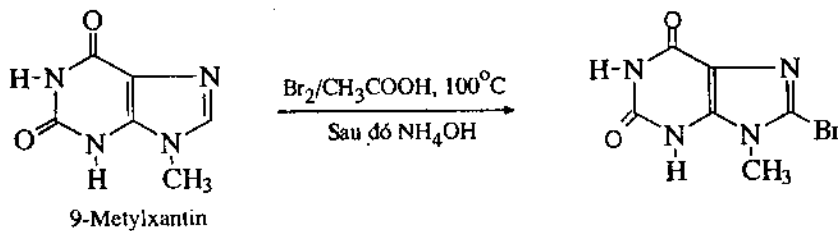
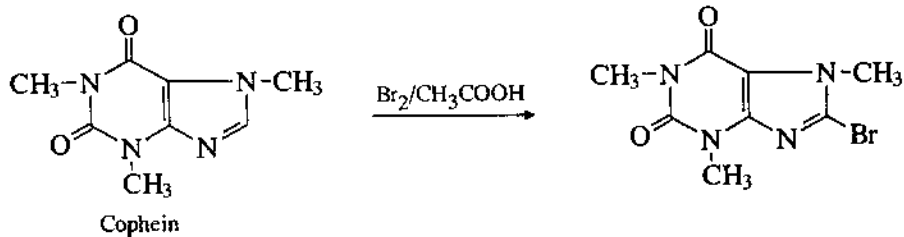


Các hidroxi- và aminopurin được ankyli hóa dễ dàng hơn nhiều so với bản thân purin. Lúc đó sự định hướng nhóm thế tùy thuộc vào trạng thái đi vào phản ứng của hợp chất purin khởi đầu, nghĩa là tùy thuộc vào hợp chất purin đi vào phản ứng ở dạng phân tử trung tính hay ở dạng anion. Thí dụ: Phân tử xantin trung tính được ankyli hóa ở N^7 và N^9 của vòng imidazol, nhưng anion xantin lại cho phản ứng ở nguyên tử N^3 , nghĩa là trên dị tố nitơ của vòng pirimidin.

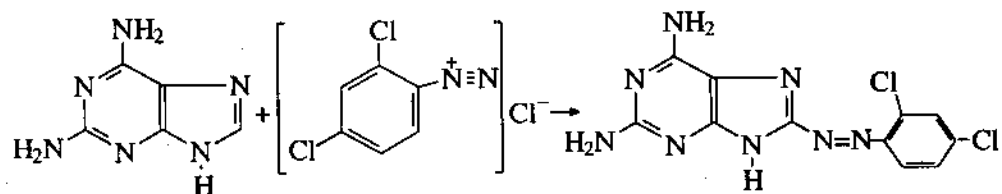
Phản ứng axyl hóa purin hầu như chỉ xảy ra trên dị tố nitơ của vòng imidazol. Thí dụ: purin khi được axyl hóa cho lượng hầu như bằng nhau các đồng phân 7- và 9-axetylpurin. Còn axetyl hóa 6-metylpurin chỉ dẫn tới sự tạo thành duy nhất đồng phân 9-axetyl tương ứng. (Vì sự án ngữ không gian của nhóm methyl ngăn cản sự tạo thành đồng phân 7-axetylpurin tương ứng).

Các phản ứng thế electrophin như nitro hóa, halogen hóa,... trên các nguyên tử cacbon của vòng purin hầu như không được mô tả. Cho đến nay chỉ được biết các phản ứng nitro hóa và halogen hóa ở một vài dẫn xuất của purin. Trong các trường hợp ấy sự thế đều xảy ra ở vị trí 8 của vòng purin.

Thí dụ:

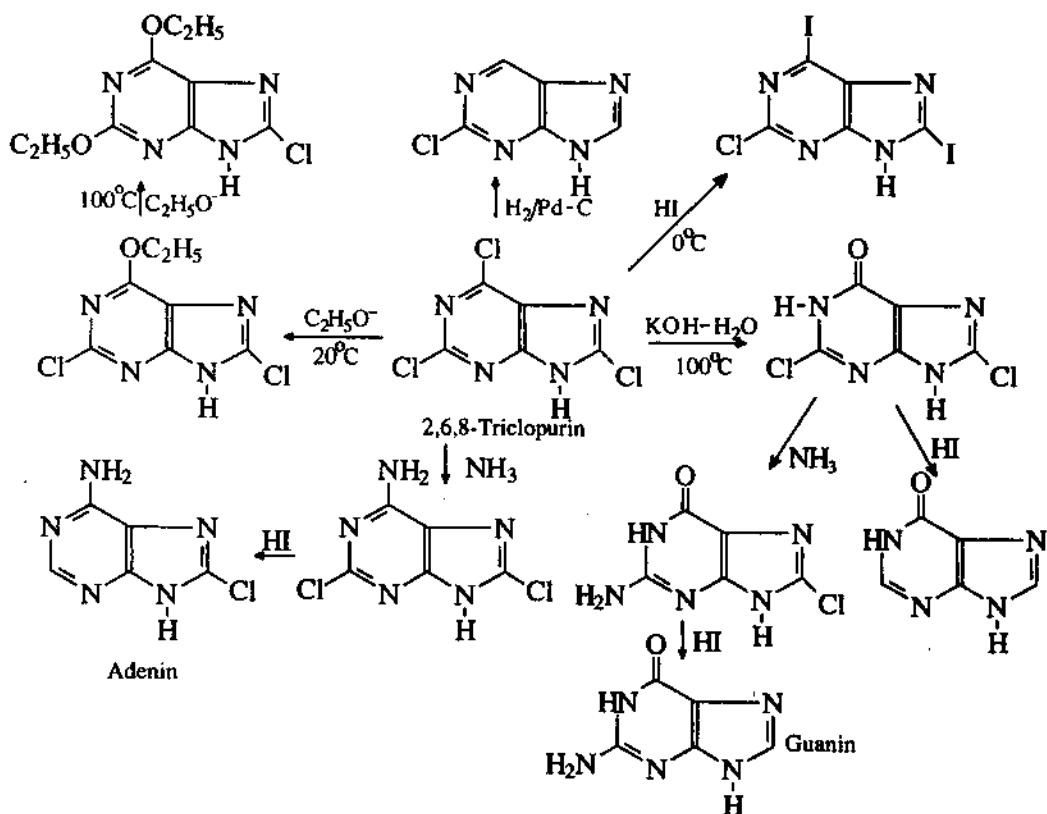


Nếu ở vị trí 2 và 6 của vòng pirimidin có chứa nhóm thế đẩy electron và đồng thời ở các vị trí nito bên vòng imidazol không chứa nhóm thế thì purin đó có thể tham gia vào phản ứng ghép đôi với các muối diazoni cũng tại vị trí 8 của vòng purin, thí dụ:

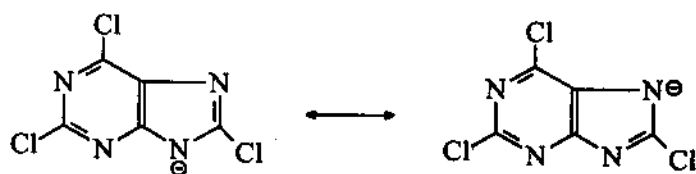


- Phản ứng với các tác nhân nucleophin

Phản ứng thế nucleophin là phản ứng quan trọng nhất trong dãy purin. Từ các dẫn xuất của purin thì 2,6,8-triclopurin được coi như chất mẫu thuận tiện nhất đối với sự nghiên cứu phản ứng thế nucleophin trong dãy purin. Sơ đồ dưới đây giới thiệu các phản ứng của nó, mà trong đó thể hiện sự thế chọn lọc các nguyên tử halogen ở các điều kiện khác nhau.

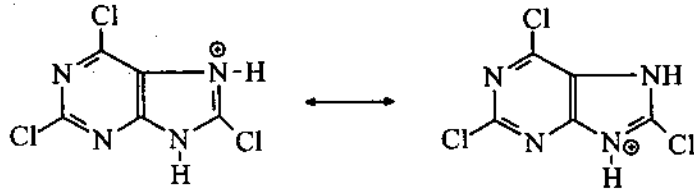


Từ các dữ kiện thực nghiệm có thể thấy rằng đối với các hợp chất purin sự thế nucleophin xảy ra với khả năng ưu tiên như nhau ở các vị trí 6 và 8. Các bazơ mạnh phản ứng với các nguyên tử halogen trong phân tử 2,6,8-tricloropurin theo thứ tự sau: Lúc đầu ở vị trí 6, sau đó ở vị trí 2 và cuối cùng ở vị trí 8. Nhưng nếu đi từ dẫn xuất 7- hoặc 9-metyl của 2,6,8-tricloropurin thì sự thế nucleophin trong sự có mặt của bazơ mạnh lại xảy ra lúc đầu ở vị trí 8 và sau đó ở vị trí 6. Điều này có thể hiểu được nếu chúng ta tính đến điều kiện phản ứng. Trong môi trường kiềm mạnh từ 2,6,8-tricloropurin không methyl hóa dễ dàng tạo ra anion với sự tăng mật độ electron trong vòng imidazol. Anion này được ổn định do sự tồn tại ở dạng các cấu trúc cộng hưởng với nhau:

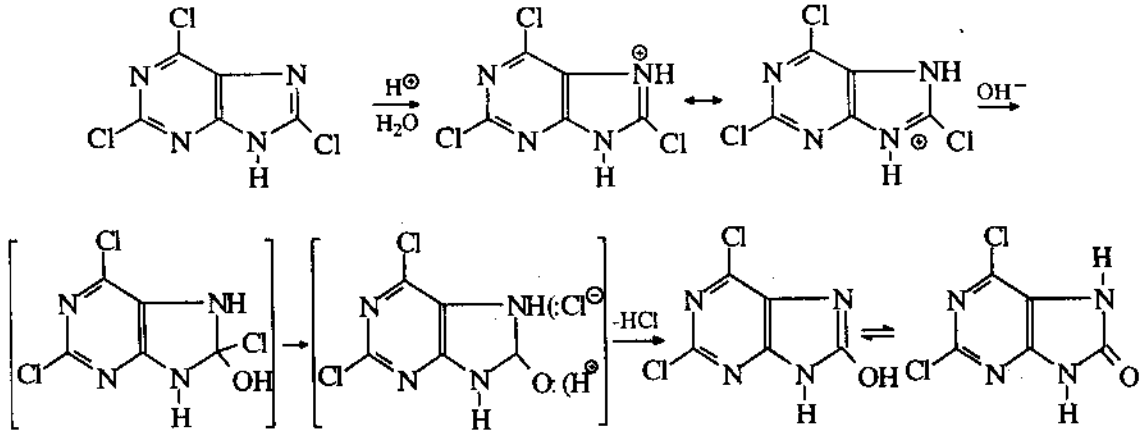


Trong trường hợp này vị trí 8 rõ ràng bị mất hoạt hóa đối với sự thế nucleophin, và do đó, tác nhân nucleophin được định hướng vào vị trí 6. Khi có mặt nhóm methyl ở vị trí 7 và 9 thì sự tạo thành anion trở thành không thể và lúc đó sự thế nucleophin xảy ra ở vị trí 8. Còn trong môi trường bazơ yếu anion cũng không được tạo thành và sự thế nucleophin lúc đó có thể xảy ra ở vị trí 8 cũng như ở vị trí 6.

Nếu sự thế nucleophin xảy ra trong môi trường axit thì sự proton hóa đầu tiên của nguyên tử N⁷ hay N⁹ trong vòng imidazol được ổn định bởi các cấu trúc cộng hưởng.



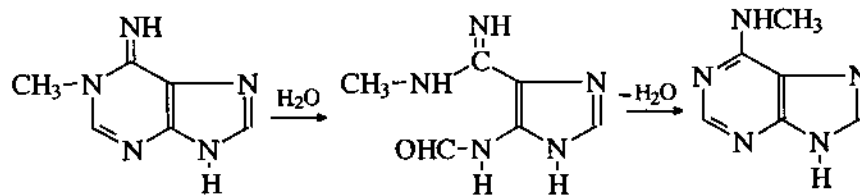
Điện tích dương trên nitơ của vòng imidazol làm giảm mật độ electron cả trên nguyên tử carbon ở vị trí 8. Bởi thế cho nên axit nóng có thể thủy phân 2,6,8-triclopurin thành 8-oxo-2,6-diclopurin:



Nhưng nếu trong vòng pirimidin có các nhóm thế đẩy electron và proton được định xứ ở vị trí 1 thì điều này sẽ gây ra sự làm giảm mật độ electron ở vị trí 2. Khi đó sự thế nucleophin sẽ xảy ra ở vị trí 2 chứ không phải vị trí 8.

Như vậy rõ ràng rằng các nhóm thế có mặt trong vòng purin đã gây ra ảnh hưởng mạnh mẽ đến chiều hướng và khả năng sự thế nucleophin trong chúng.

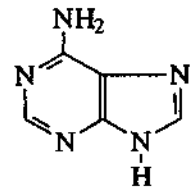
Ngoài ra sự thế nucleophin còn có thể dẫn tới sự chuyển vị trong phân tử purin. Một trong những chuyển vị như thế xảy ra trong phân tử 1-ankyladenin, mà ở đây nhóm ankyl từ N¹ có thể chuyển dời tới nguyên tử nitơ của nhóm amino ở vị trí 6.



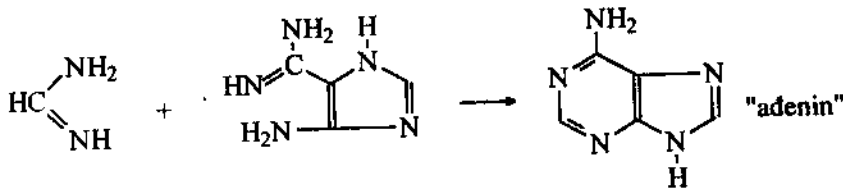
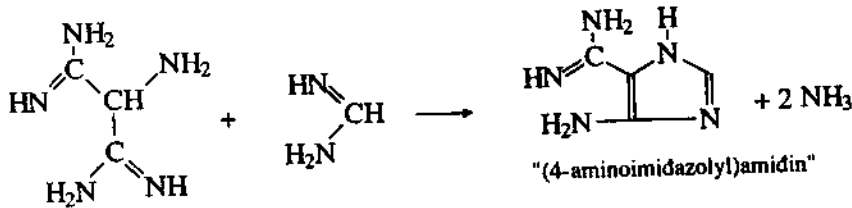
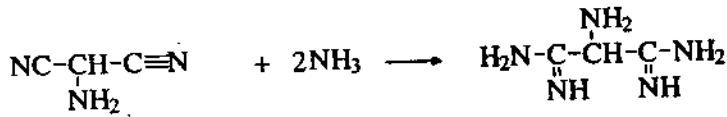
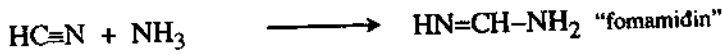
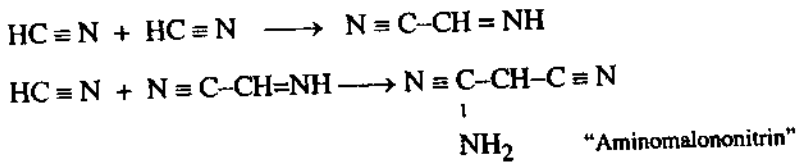
4.1.3. Giới thiệu một số dẫn xuất quan trọng của purin

* Adenin

Adenin là tên gọi của 6-aminopurin. Nó là phần thành phần quan trọng của các axit nucleic, axit adenosin triphosphoric và một vài loại men. Chính vì vậy mà những năm gần đây nhiều nhà bác học đã cố gắng thực hiện con đường nhân tạo tổng hợp nó trong các điều kiện của thời kì trước khi xuất hiện đời



sống trên Trái Đất. Như chúng ta đã biết, khí quyển trên Trái Đất vào thời kì đó có thể chứa axit xianhidric, amoniác và nước. Dựa trên kết quả nghiên cứu của một loạt công trình có thể giới thiệu sự thực hiện tổng hợp adenin trên những nét chính bằng sơ đồ tổng quát sau đây:



Tất nhiên sơ đồ này chỉ có ý nghĩa chứng minh sự hình thành adenin vào thuở ban đầu xuất hiện sự sống trên trái đất.

Adenin có thể được giới thiệu bởi hai dạng tautome nằm trong sự cân bằng với nhau:

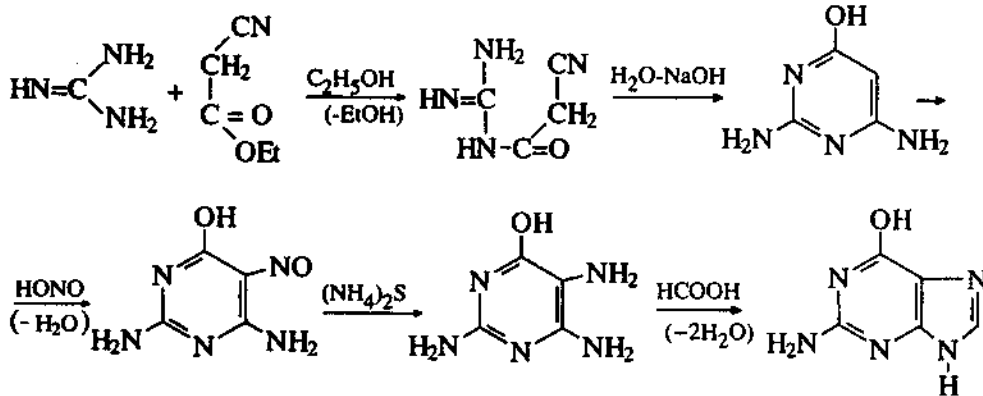
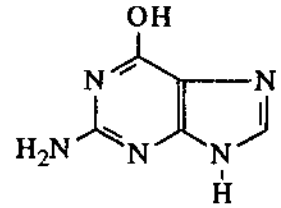


Ngoài hiện tượng tautome hóa kiểu này, ở adenin còn tồn tại loại tautome hóa khác mà ở đấy có sự chuyển rời nguyên tử hidro giữa các dị tố nitơ N⁷ và N⁹ của vòng imidazol.

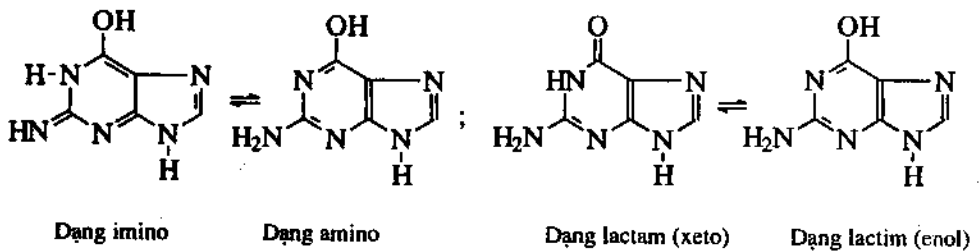
Adenin có thể tham gia vào phản ứng thế nucleophin với brom để tạo ra hợp chất 8-brom adenin, nhưng không tham gia vào phản ứng ghép đôi với các muối diazoni. Sự có mặt nhóm amino làm giảm hoạt tính của adenin trong các phản ứng thế nucleophin.

*** Guanin**

Guanin là tên gọi thông thường của 2-amino-6-hydroxipurin. Nó có thể được điều chế theo phương pháp Traube:

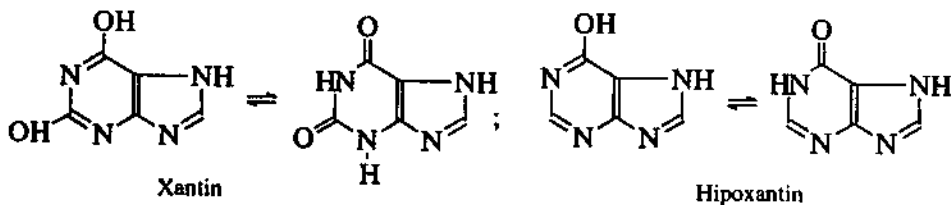
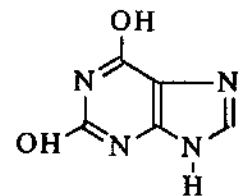


Trong số các hợp chất dãy purin, trừ axit uric, còn lại thì guanin là chất cho electron tốt nhất. Guanin có thể tồn tại ở ba loại tautome hóa: amino-imino, lactam-lactim (xeto-enol) và imit-imin:



*** Xantin**

Xantin chính là 2,6-dihydroxipurin. Nhưng nó tồn tại chủ yếu ở dạng oxo (dạng xeto):



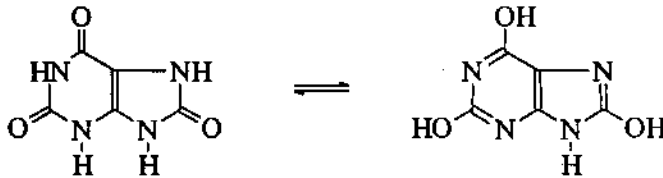
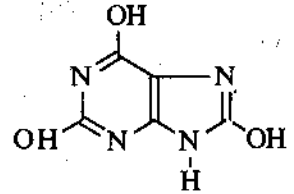
Hipoxantin có cấu tạo tương tự, nhưng phân tử của nó chỉ chứa một nhóm hidroxi ở vị trí 6, và nó cũng tồn tại chủ yếu ở dạng oxo như xantin.

Về mặt bản chất hóa học chúng cũng thể hiện các khuynh hướng chung trong các phản ứng tương tự như ở purin.

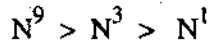
Xantin và hipoxantin được tìm thấy chủ yếu trong lá chè.

*** Axit uric**

Axit uric chính là 2,6,8-trihidroxi-purin. Nó là hợp chất đầu tiên của dãy purin được Seele tìm ra ngay từ năm 1776. Mặc dù nó nằm trong trạng thái cân bằng tautome, nhưng thực tế tồn tại chủ yếu ở dạng oxo (xeto):

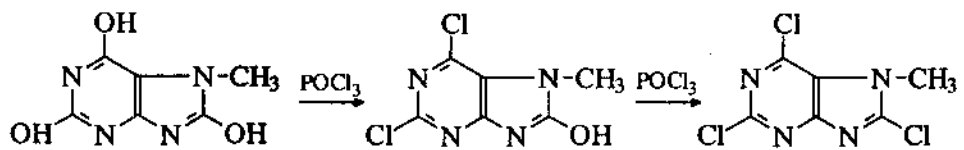


Sự ankyl hóa xảy ra trên dị tố nitơ nào của axit uric còn tùy thuộc vào mức độ deproton hóa đặc trưng đối với mỗi một dị tố nitơ đó. Mức độ đó giảm dần theo thứ tự sau đây:

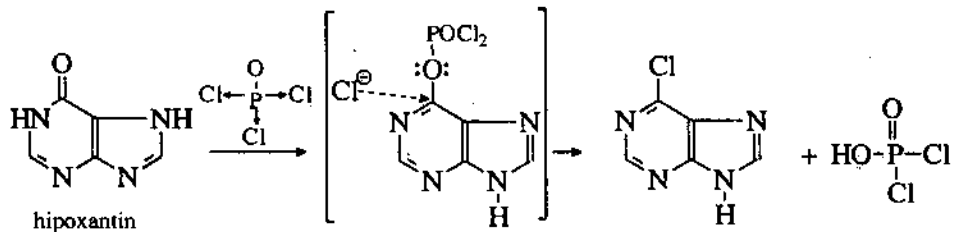


Khi nhóm metyl gắn vào dị tố nitơ nào thì sẽ làm tăng mật độ electron trên dị tố nitơ đó.

Mặt khác, phân tử axit uric có thể tham gia vào các phản ứng ở dạng hidroxi, thí dụ phản ứng thế nucleophin nhóm hidroxi trong axit uric bằng halogen khi tác dụng của nó với photphooclorua :

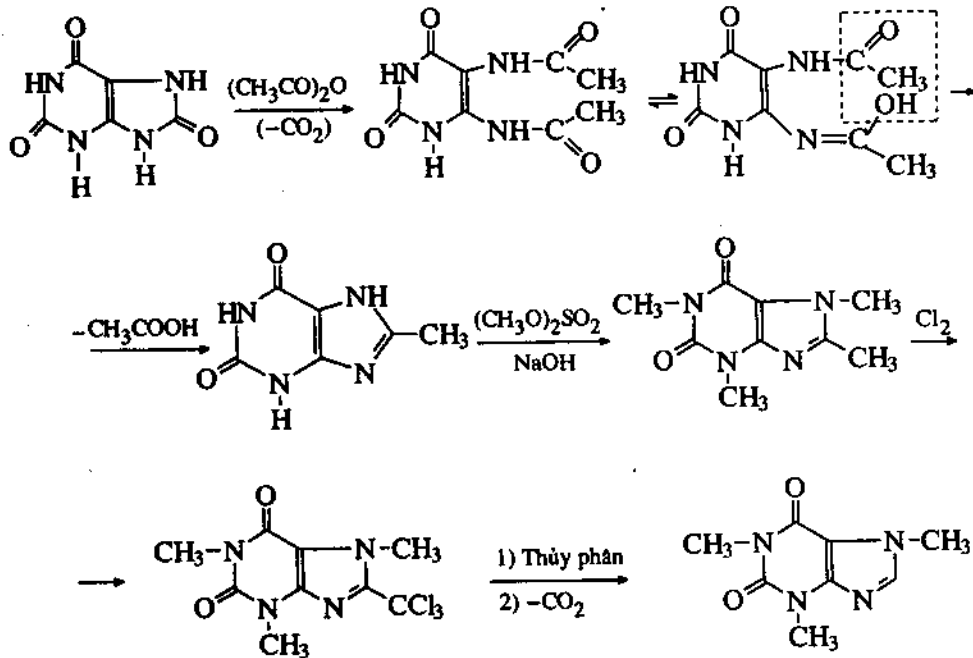
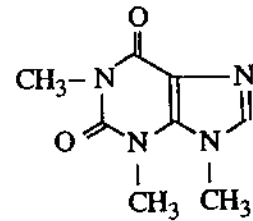


Ngày nay người ta nghi ngờ phản ứng này và đề nghị một cơ chế khác mà trong đó hidroxi-purin phản ứng ở dạng oxo với $POCl_3$.



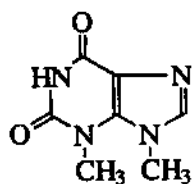
*** Cophein**

Cophein chính là 1,3,9-trimetyl-2,6-dioxopurin. Ngày nay nó được tổng hợp trong phạm vi công nghiệp theo sơ đồ dưới đây:

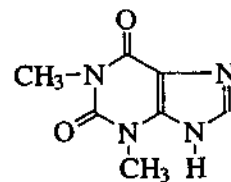


Cophein có thể tham gia vào hầu hết các phản ứng đặc trưng đối với các hợp chất dãy purin.

Người ta cũng biết hai hợp chất khác có cấu trúc tương tự cophein, đó là teobromin và teophilin:



Teobromin

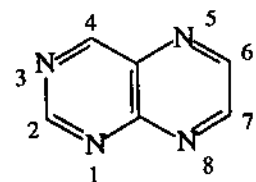


Teophilin

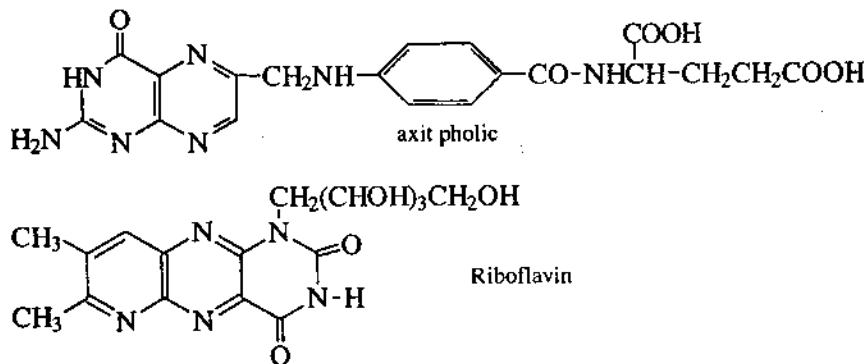
Cả ba hợp chất này đều có trong lá chè, cà phê, cacao và là những chất có hoạt tính sinh học quan trọng như làm lợi tiểu, tác động hệ thần kinh, kích thích hoạt động hệ tim mạch cũng như tăng sức cho toàn cơ thể.

4.2. Pteridin

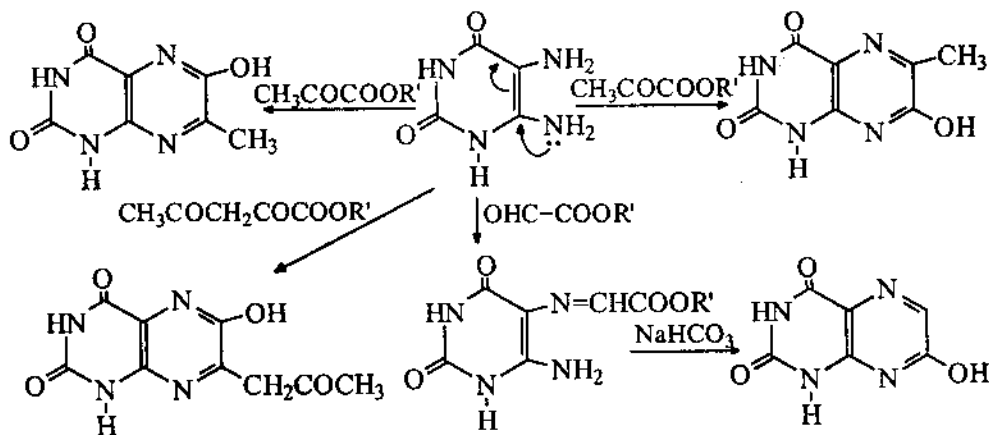
Pteridin là hệ ngưng tụ gồm hai dị vòng pirimidin và pirazin đúc giáp với nhau. Đây là loại đa dị vòng phức tạp, chứa 4 dị tố nitơ trong phân tử và đứng vào hàng thứ hai sau các hợp chất dãy purin về mặt ý nghĩa thực tế cũng như về khối lượng nghiên cứu đã được thực hiện.



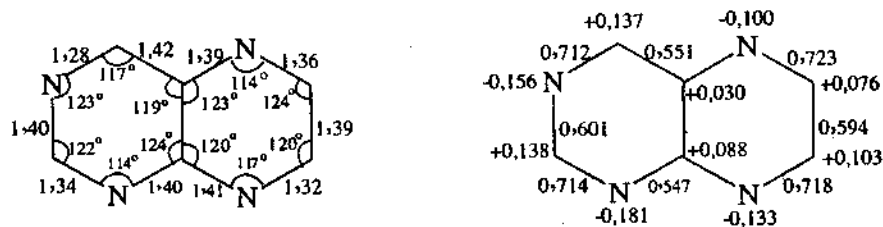
Bản thân pteridin chỉ có giá trị về mặt lí thuyết, nhưng nhiều dẫn xuất của nó được nghiên cứu khá chi tiết, bởi vì chúng đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh hóa. Hầu hết các dẫn xuất của pteridin có thể được sắp xếp vào hai nhóm lớn: Nhóm của axit pholic (vitamin B₁₀ hay B_c) và nhóm của riboflavin (vitamin B₂):



* Pteridin và các dẫn xuất của nó thông thường được tổng hợp từ các diaminopirimidin với các hợp phần gồm 2 nguyên tử cacbon không mang đặc tính dị vòng, thí dụ:



* Pteridin có thể được coi như một chất có cấu trúc tương tự naphthalen mà trong đó bốn nhóm -CH= được thay thế bằng dị tố nitơ. Nhưng do sự tương tác của các cặp electron tự do trên các dị tố nitơ với hệ thống electron π của nhân thơm nên tính thơm của pteridin tỏ ra yếu hơn của naphthalen, độ ổn định của nó cũng bị giảm đi và các electron π một phần bị định xứ trên các nguyên tử nitơ.

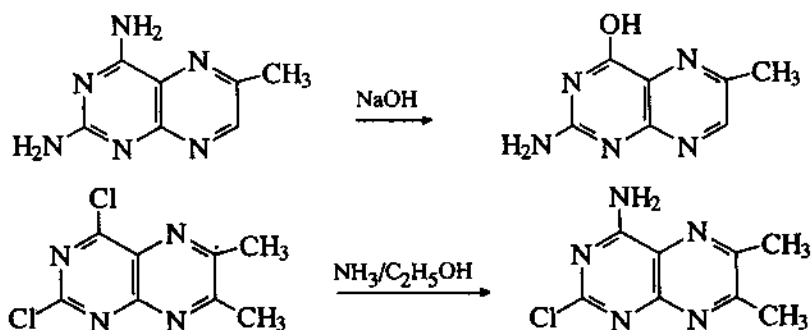


Sự phân tích cấu trúc bằng Ronghen chỉ ra rằng phân tử pteridin có đặc tính phẳng nhưng các góc hóa trị và các độ dài liên kết trong nó không như nhau. Sự phân bố mật độ electron trong vòng cũng không đồng đều. Các nguyên tử cacbon trong vòng tỏ ra tích điện dương, trong đó C² và C⁴ ở mức độ lớn hơn C⁶ và C⁷. Thực tế mật độ electron ở C² và C⁴ cao hơn so với tất cả các nguyên tử cacbon khác, và vì vậy C⁴ là trung tâm có khả năng phản ứng lớn nhất trong phân tử pteridin. Ngược lại các dị tố nitơ trong phân tử pteridin tích điện âm, thêm vào đó, điện tích ở các dị tố nitơ của vòng pirimidin lớn hơn ở các dị tố nitơ của vòng pirazin. Nhìn toàn bộ, trong sự khác với purin, hệ thống pteridin có những tính chất cho electron. Thí dụ : axit pholic có thể tạo ra phức chuyển điện tích với các axit amin như triptophan chẳng hạn, mà trong đó axit pholic là chất cho electron.

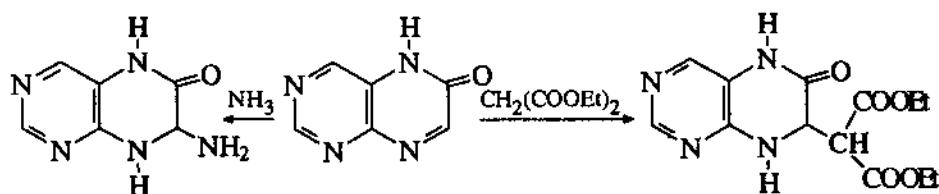
Ngoài ra năng lượng làm mất định xứ của các electron π trong pteridin cũng được biết là 259,5 kJ/mol.

* Do đặc tính cấu tạo như vậy, vòng pteridin có xu hướng bị phân hủy dưới tác dụng của kiềm cũng như của axit, trong đó vòng pirimidin dễ bị phân hủy hơn vòng pirazin.

Cho đến nay vẫn chưa được biết các phản ứng thế electrophin trên các nguyên tử cacbon của vòng pteridin. Ngược lại, đặc biệt hơn đối với pteridin là sự thế nucleophin mà trung tâm là nguyên tử cacbon thứ 4. Thí dụ :

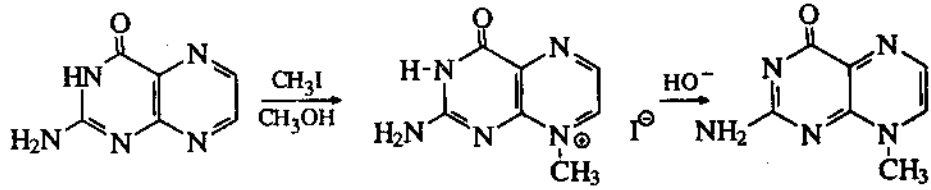


Ngoài ra, đối với pteridin được biết cả các phản ứng cộng hợp nucleophin, thí dụ, vào các liên kết đôi phân cực mạnh ở các vị trí 7-8 trong 6-hydroxipteridin. Có thể cộng hợp vào liên kết này các phân tử nước, amoniắc, hidroxyamin, còn trong môi trường kiềm có thể cộng hợp cả este của axit malonic, este của axit xianaxetic và axeton do chúng có các nhóm methyl hay metylen hoạt động.

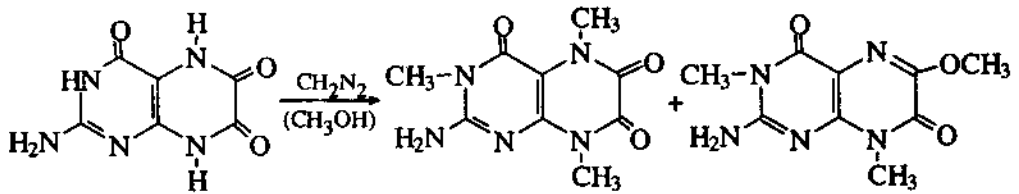


Khả năng cộng hợp nucleophin vào các liên kết đôi phân cực của pteridin có mang nhóm thế được thể hiện là do độ thơm thấp của chúng và sự tăng lên khả năng phân cực hóa của các dị tố nitơ trong vòng và của các nhóm thế.

Phản ứng ankyli hóa trên dị tố nitơ cũng đặc trưng cho hệ pteridin. Về bản chất, đây là phản ứng cộng hợp electrophin vào dị tố nitơ. Chúng diễn ra đặc biệt dễ dàng khi methyl hóa bằng dimetylsunfat trong dung dịch kiềm nước hay trong metanol với sự có mặt ancolat.



Đối với các dẫn xuất hidropteridin thì phản ứng ankyl hóa có thể diễn ra theo hai chiều hướng: N-ankyl và O-ankyl hóa. Thí dụ:

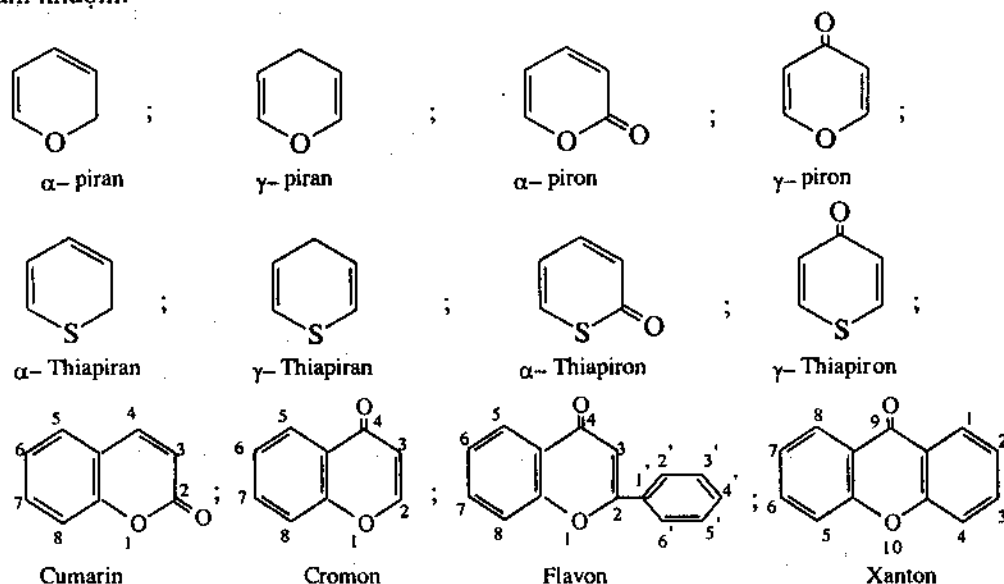


Như đã nói ở trên, nhiều dẫn xuất của pteridin đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh hóa. Thường chúng có trong thành phần của nhiều loại tế bào và đặc biệt nhiều chất trong chúng là các sắc tố, thí dụ riboflavin (tức là vitamin B_2) chính là sắc tố màu vàng của lòng đỏ trứng gà.

Chương tám

CÁC DỊ VÒNG 6 CẠNH CHỨA DỊ TỐ OXI HOẶC LƯU HUỖNH

Các dị vòng 6 cạnh chứa một dị tố oxi hoặc lưu huỳnh là các piran, thiapiran và các dẫn xuất dạng xeton của chúng (piron, thiapiron). Bản thân chúng là các dị vòng không có tính thơm và không gặp hoặc ít gặp trong thiên nhiên. Nhưng nhiều dẫn xuất của chúng, đặc biệt các hợp chất hệ benzo (cumarin, cromon, flavon,...) lại rất phổ biến trong thiên nhiên, nhất là trong thành phần của chất màu thực vật. Nhiều chất trong chúng còn được sử dụng làm thuốc chữa bệnh hoặc được dùng làm phẩm nhuộm.



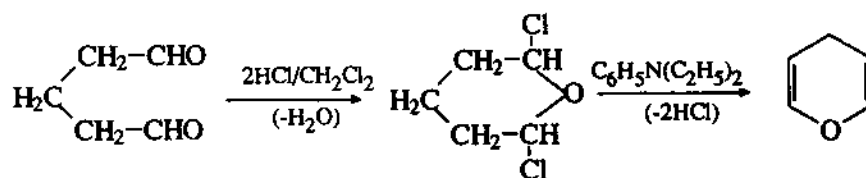
Các dị vòng 6 cạnh cũng có thể chứa hai dị tố oxi (được gọi là đioxan) hoặc hai dị tố lưu huỳnh (được gọi là dithian).

Ngoài ra còn có các dị vòng 6 cạnh chứa đồng thời dị tố oxi và nitơ-oxazin-cũng như chứa đồng thời dị tố lưu huỳnh và nitơ - các thiazin.

I - PIRAN VÀ PIRON

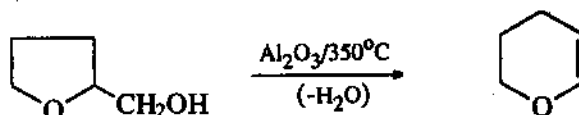
1.1. Các piran

Cho đến nay người ta vẫn chưa nhận được bản thân α -piran, mà chỉ biết được các dẫn xuất của nó. Còn γ -piran cũng chỉ mới được tổng hợp vào năm 1962 từ điandehit glutaric :

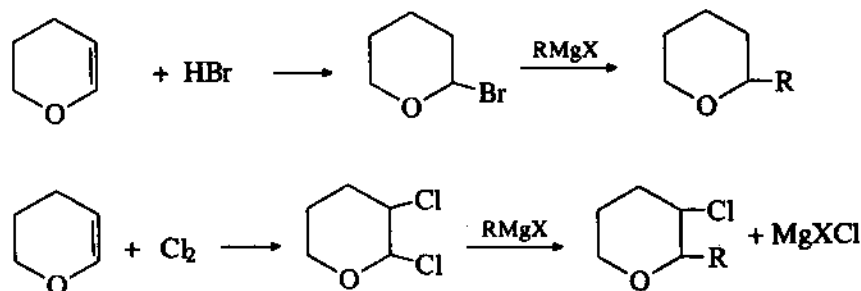


γ -piran là hợp chất cực kì không bền. Nó dễ bị phân hủy trong không khí ngay cả ở nhiệt độ -80°C .

So với bản thân các piran thì dạng khử hóa của chúng được biết nhiều hơn. Chẳng hạn, 2,3-dihidropiran có thể nhận được bằng cách cho hơi của ancol tetrahidrofurylic đi qua nhôm oxit ở 350°C :

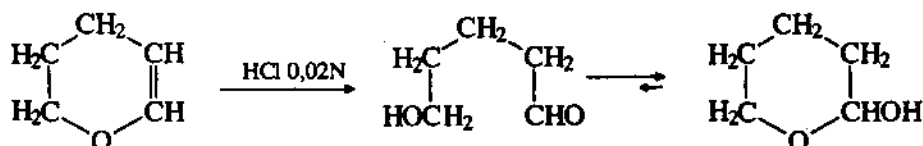


Dihidropiran là một vinylete vòng rất có khả năng phản ứng. Nó dễ dàng cho sản phẩm cộng hợp vào nối đôi của phân tử. Thí dụ:



Trong thí dụ thứ hai này, nguyên tử clo ở vị trí α có khả năng phản ứng cao hơn nguyên tử clo ở vị trí β .

Dưới tác dụng của axit 2,3-dihidropiran có thể bị vỡ vòng. Khi đó cân bằng tautome hóa giữa các dạng cacbonyl và bán axetal được thiết lập với sự làm chủ của dạng bán axetal (chiếm tới 95%):



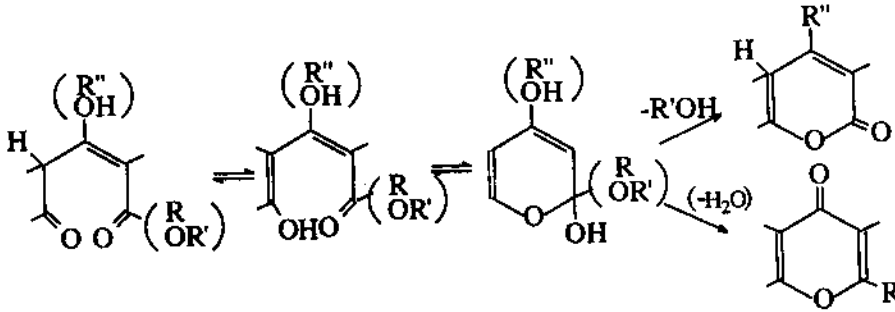
Sự phân hủy hoàn toàn vòng dihidropiran có thể xảy ra dưới tác dụng của hidrobromua trong dung môi trơ với sự tạo thành dẫn xuất dibromua.

Các dẫn xuất tetrahidropiran thực chất là các ete vòng. Chúng cũng dễ dàng bị mở vòng trong môi trường axit.

1.2. Các piron

1.2.1. Phương pháp tổng hợp

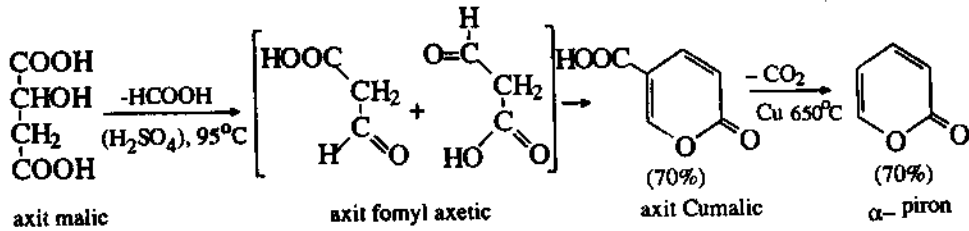
Phương pháp chung tổng hợp các piron là đóng vòng hợp chất 1,5-dicarbonyl không no :



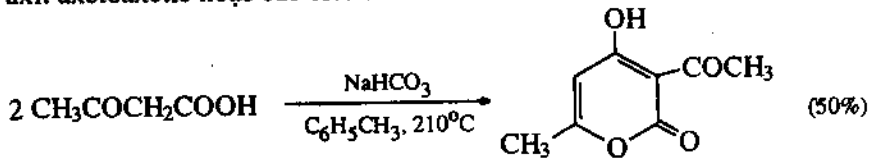
Ở giai đoạn đóng vòng xảy ra sự tạo thành đơn giản hợp chất bán axetal, và cuối cùng phản ứng được hoàn thành bởi tách loại ancol hoặc nước.

* α -piron

α -piron có thể nhận được một cách đơn giản bởi sự decarboxyl hóa axit cumalic, mà axit này lại được tổng hợp bằng sự tự ngưng tụ của axit fomylaxetic (do axit malic chuyển thành dưới tác dụng của axit sunfuric) :

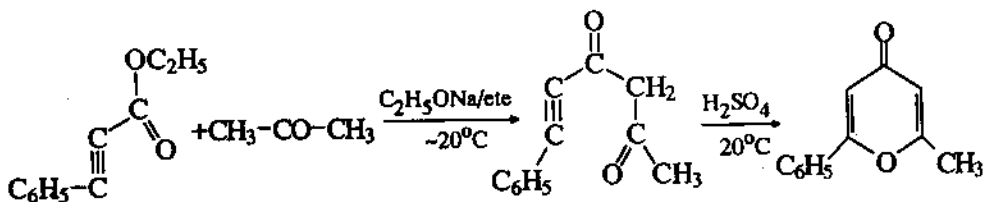


Một dẫn xuất của α -piron là axit dehydroaxetic cũng được tổng hợp bằng sự ngưng tụ của hai phân tử axit axetoaxetic hoặc các este của nó :

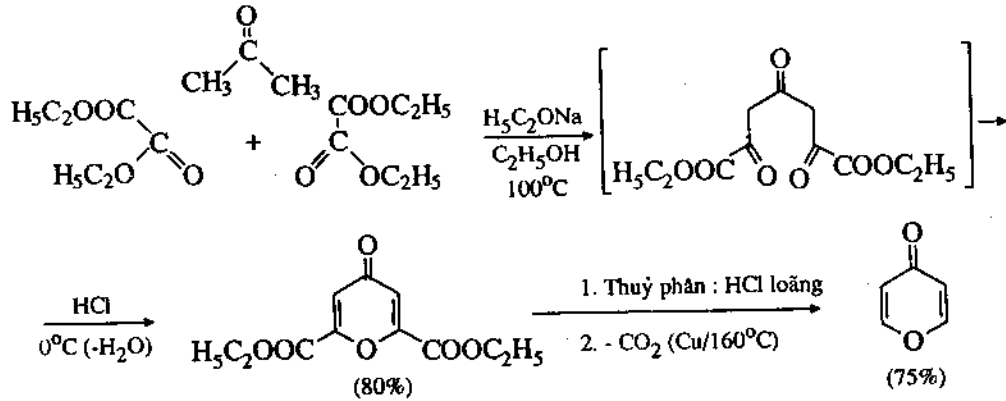


* γ -piron

Con đường chung tổng hợp γ -piron là ngưng tụ Claisen giữa etyleste của axit phenylpropionic với axeton theo sơ đồ dưới đây :



Một phương pháp khác tổng hợp γ -piron là đóng vòng các sản phẩm 1,3-điaxyl hóa. Thí dụ :



Gần đây có một thông báo về sự tổng hợp rất đơn giản hợp chất 2,6-đimetyl- γ -piron từ anhidrit axetic dưới tác dụng của axit poliphosphoric (PPA) :

1.2.2. Phản ứng của các piron

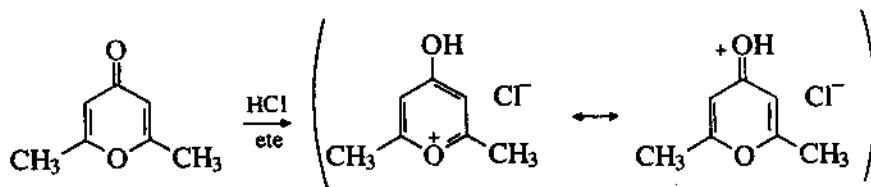
Về nhiều mặt có thể coi piron như là các lacton liên hợp của enol và este của β -xetoenol.

Về khả năng phản ứng, các piron cũng khác với piridon, nghĩa là α -piron khác với α -piridon, tương tự như este khác với amit; γ -piron khác với γ -piridon, tương tự este của β -xetoenol khác với β -xetoenamit. Nhưng các piron bị tấn công bởi các tác nhân nucleophin dễ dàng hơn các piridon. Ngoài ra tính bazơ và mức độ thơm hóa giữa các piron và các piridon tương ứng cũng khác nhau.

* PHẢN ỨNG VỚI CÁC TÁC NHÂN ELECTROPHIN

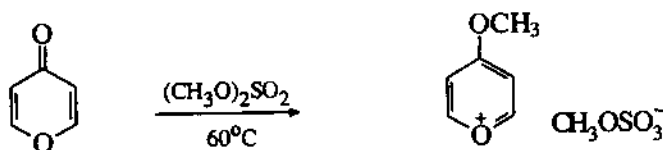
a) Phản ứng trên nguyên tử oxi cacbonyl

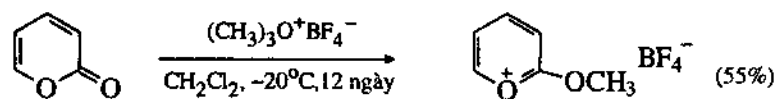
γ -piron là bazơ yếu (pK_a 0,3), có thể được proton hóa trên nguyên tử oxi cacbonyl. Vì vậy để điều chế các muối kết tinh của chúng cần sử dụng dung môi không chứa nhóm hydroxyl:



α -piron là bazơ còn yếu hơn nhiều. Chúng cũng được proton hóa trên oxi cacbonyl khi tác dụng với axit mạnh, nhưng khi đó không tách được muối tạo thành.

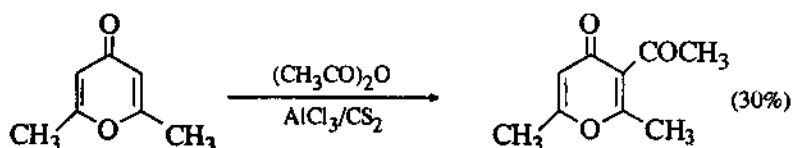
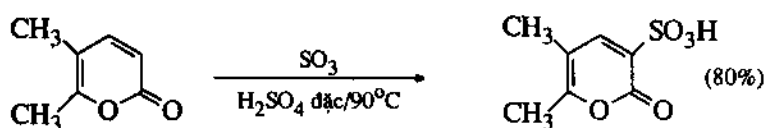
Với dimetylsunfat chỉ có các γ -piron, do có mức độ phân cực cao hơn, mới được metyl hóa ở oxi cacbonyl. Còn với các tác nhân ankyl hóa mạnh hơn là trimetyloxoniboflorua (thuốc thử Merwein) thì cả γ -piron và α -piron đều bị ankyl hóa ở nguyên tử oxi cacbonyl :



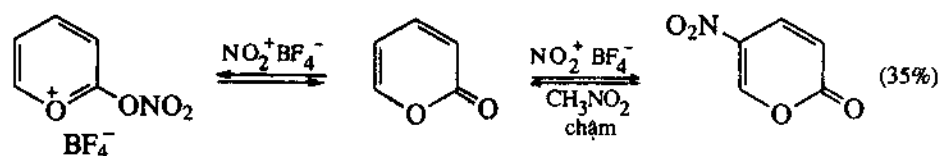


b) Phản ứng trên nguyên tử cacbon của vòng

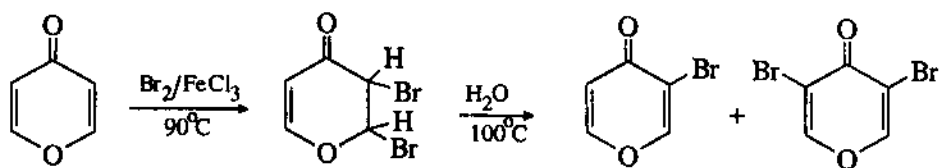
Mặc dù không có đặc tính cấu tạo thơm nhưng ở mức độ nhất định các piron có thể tham gia một số phản ứng đặc trưng cho các hệ thơm. Do vậy α -piron và γ -piron đều tham gia phản ứng thế electrophin với sự tấn công vào nguyên tử C_3 và C_5 ở vị trí ortho hay para đối với nhóm CO cacbonyl. Thí dụ :



Riêng với nitroniboflorua ($\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$) thì α -piron phản ứng theo hai cách: Phản ứng nhanh và thuận nghịch dẫn tới sự tạo thành muối O-nitro; còn phản ứng chậm thì 5-nitro- α -piron được tạo thành :



Với các halogen đôi khi phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng hợp-tách loại:



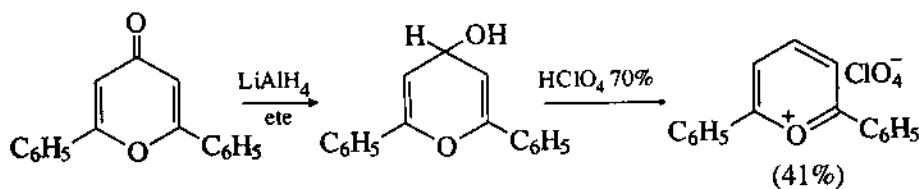
* PHẢN ỨNG VỚI CÁC TÁC NHÂN NUCLEOPHIN

α -Piron cộng hợp với các tác nhân nucleophin lúc đầu vào nguyên tử C_6 , và đôi khi như trong trường hợp với thuốc thử Grignard, vào nguyên tử cacbon cacbonyl. Trong các phản ứng này sự ankyli hóa tiếp tục xảy ra ở các nguyên tử C_6 hay C_2 của anion cộng hưởng trung gian được tạo thành do sự mở vòng.

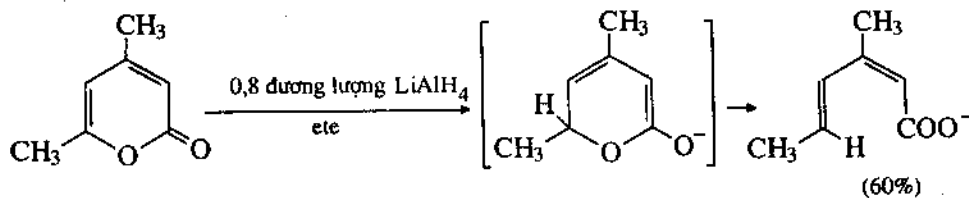
Đây là phương pháp đơn giản và thuận tiện để tổng hợp các muối pirili mà bằng các phương pháp khác khó đạt được.

*** PHẢN ỨNG VỚI CÁC TÁC NHÂN KHỬ HÓA**

Khử hóa xúc tác α - và γ -piron xảy ra lúc đầu ở liên kết đôi cacbon-cacbon. Trong các α -piron do sự hidro hóa cả ở liên kết C_6-O nên các δ -lacton no hoặc các axit pentanoic được tạo thành. Một vài γ -piron được khử hóa bởi $LiAlH_4$ thành 4-hidroxi-(4H)-piran mà các hợp chất loại này lại có thể được chuyển hóa thành muối pirili dưới tác dụng của axit:



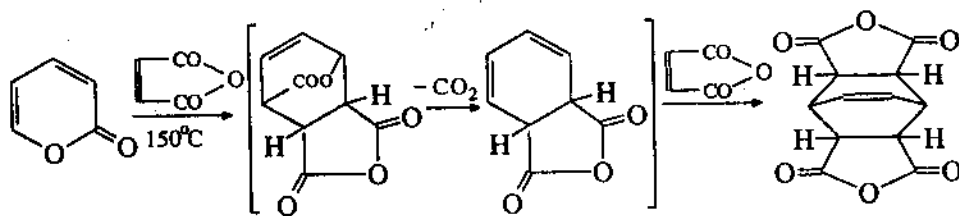
Các α -piron phản ứng với $LiAlH_4$ theo một cách khác: Chúng bị tấn công ở nguyên tử C_6 và tạo ra các hợp chất với sự mở vòng:



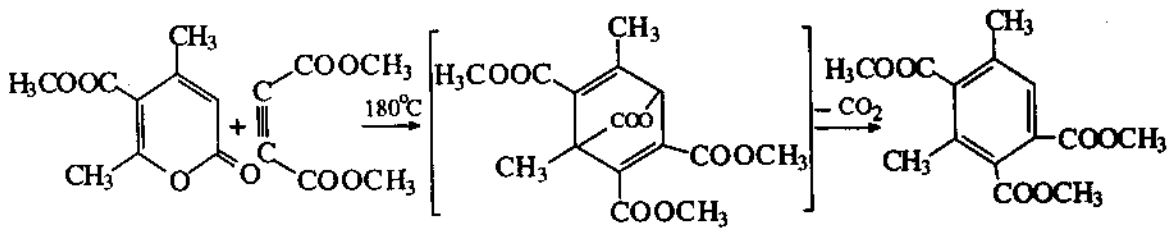
Natribohđrua ($NaBH_4$) không phản ứng với các piron.

*** PHẢN ỨNG VỚI TÁC NHÂN ĐIENNOPHIN (ÁI ĐIỆN)**

Các α -piron, do mức độ "thơm hóa" thấp nên được coi như một dien liên hợp trong phản ứng cộng hợp Diels-Alder. Thí dụ: ở nhiệt độ đủ cao và thích hợp α -piron cộng hợp với anhidrit maleic để tạo ra sản phẩm cộng bậc nhất mà sau đó tiếp tục tách loại CO_2 và chuyển thành một Dien mới. Dien này lại phản ứng với phân tử anhidrit maleic thứ hai để cho sản phẩm cuối cùng:



Tương tự các α -piron cũng cộng với dimetyl este của axit axetilendicacboxylic để tạo thành sản phẩm cộng mà sự tách loại CO_2 tiếp theo dẫn tới các dẫn xuất kiểu dimetyl phthalat. Thí dụ:

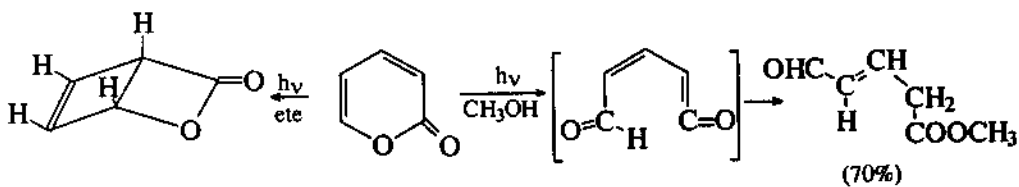


Phản ứng này được dùng để nghiên cứu cấu tạo các dẫn xuất của α -piron.

Khác với α -piron, cho tới nay vẫn không có dữ kiện nào về sự tham gia của các γ -piron vào phản ứng Diels-Alder với tính chất là một Dienophin (ái dien).

* PHẢN ỨNG QUANG HÓA

Các α -piron trong ete khi được chiếu sáng sẽ tạo ra hợp chất hai vòng; còn trong metanol thì xảy ra hiện tượng ancol phân với sự mở vòng và tạo ra hợp chất mạch không vòng:

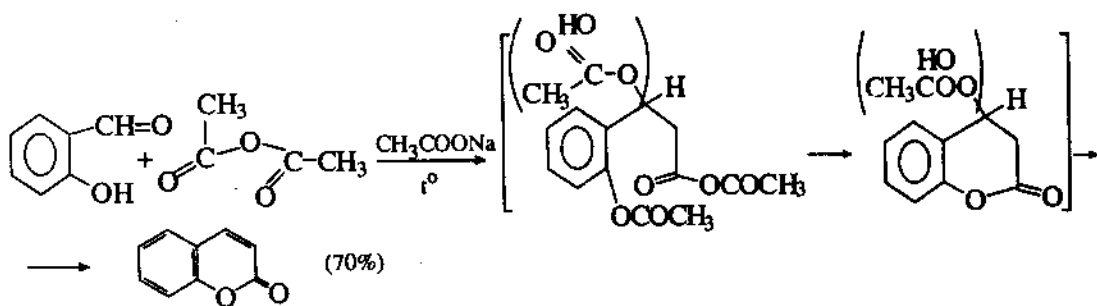


II - CUMARIN, CROMON VÀ XANTON

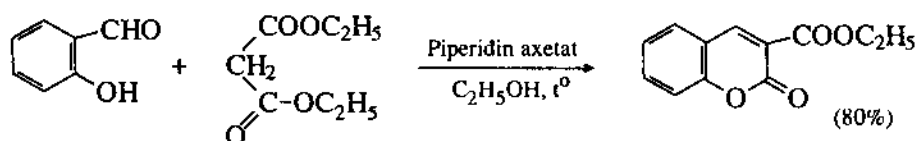
2.1. Các phương pháp tổng hợp Cumarin và Cromon

2.1.1. Tổng hợp cumarin từ anđehit salixylic và este hay anhidrit của axit cacboxylic (Phương pháp PERKIN)

Tổng hợp Perkin, nghĩa là tác dụng của anđehit salixylic với anhidrit axetic và xúc tác natriacetat, được sử dụng như là phương pháp đơn giản và thuận tiện nhất để tổng hợp Cumarin:

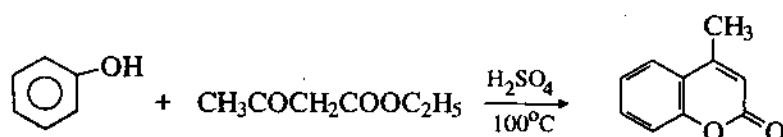


Sự tương tác của anđehit salixylic (tức là o-hydroxibenzandehit) với este malonat cũng dẫn tới sự tạo thành các cumarin :



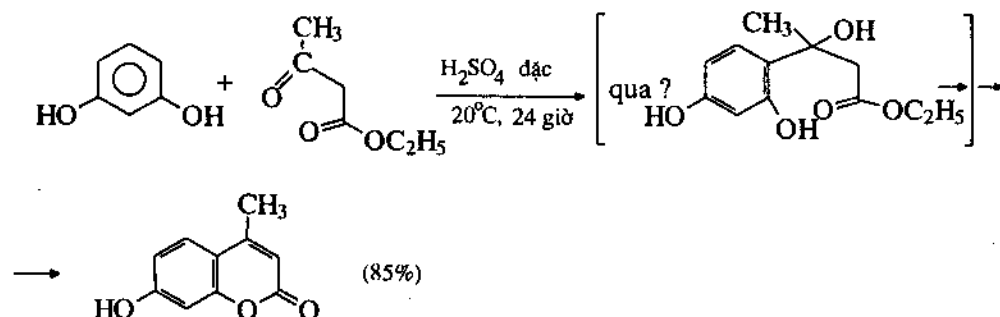
2.1.2. Tổng hợp cumarin từ phenol và 1,3-xetoeste (phương pháp Pesman):

Một cách đơn giản cũng có thể tổng hợp cumarin từ phenol và etyl axetoaxetat dưới tác dụng của axit sunfuric:



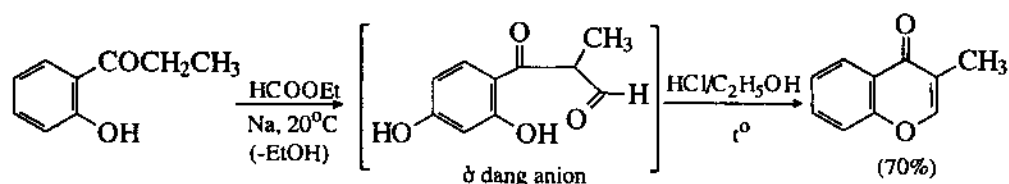
Phản ứng loại này xảy ra trong các điều kiện rất khác nhau, nhưng tốt hơn cả là thực hiện phản ứng với một trong các phenol có khả năng phản ứng lớn nhất, đó là resoxinol.

Về mặt nguyên lí phản ứng này có thể dẫn tới cả sự tạo thành Cromon, nhưng trong thực tế điều đó không xảy ra. Bởi vì để tạo ra Cromon phải có những điều kiện đặc biệt. Ở đây, một cách đáng tin tưởng, giai đoạn đầu của quá trình là sự tấn công electrophin của nhóm carbonyl xeto được proton hóa vào vòng benzen. Chính khả năng phản ứng cao hơn của nhóm carbonyl xeto so với nhóm carbonyl este là điều kiện đảm bảo cho sự tạo thành cuối cùng vòng cumarin chứ không phải vòng Cromon.

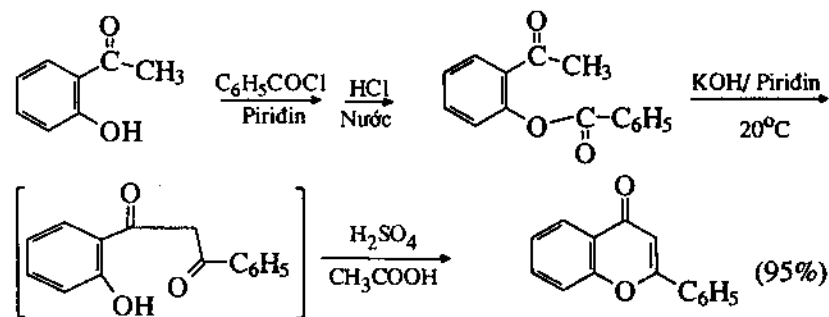


2.1.3. Tổng hợp cromon từ o-hidroxiaxylbenzen và các este

Tổng hợp này chính là sự ngưng tụ Claisen của este với nhóm metylen hoạt động trong axylbenzen:

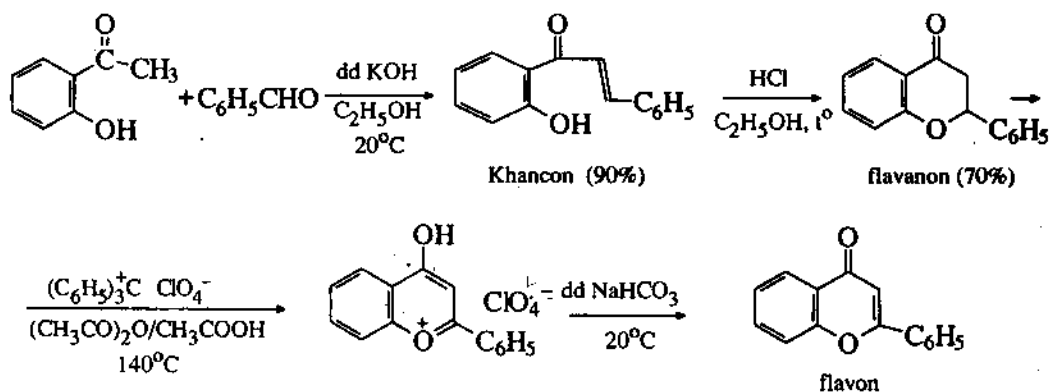


Phản ứng thường được thực hiện qua hai giai đoạn: Axyl hóa nhóm hidroxi phenol và ngưng tụ Claisen nội phân tử với xúc tác bazơ:

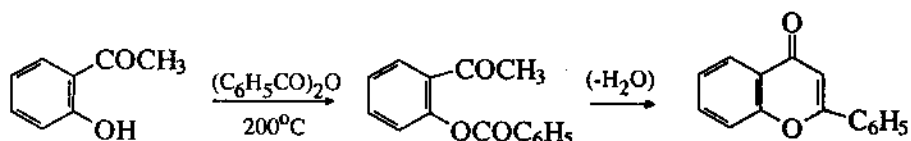


2.1.4. Tổng hợp cromon từ o-hidroxiacetylbenzen và andehit thơm

Cromon có thể được điều chế từ o-hidroxiacetylbenzen và andehit thơm. Ở giai đoạn đầu phản ứng xảy ra trong điều kiện của sự ngưng tụ andol được xúc tác bởi bazơ để tạo thành khancon mà sau đó được đóng vòng tiếp theo thành flavanon, rồi flavanon lại được dehidro hóa thành flavon (tức là 2-phenylcromon). Tác nhân dehidro hóa ở đây có thể sử dụng triphenylmetyl peclorat như là một chất lấy ion hidrua hoặc sử dụng lưu huỳnh như tác nhân oxi hóa:



Tương tự có thể nhận được flavon theo phương pháp Kostanheski-Robinson, nghĩa là bằng sự đun nóng o-hidroxiacetylbenzen với anhidrit của axit thơm và muối của nó tới 200°C:



2.2. Tính chất của cumarin và cromon

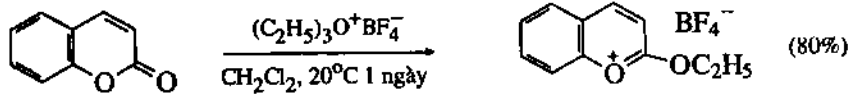
Cumarin và cromon đều dễ dàng tham gia vào các phản ứng thế electrophin (S_E) cũng như thế nucleophin (S_N). Ngoài ra còn có một số phản ứng mà chỉ riêng cumarin mới tham gia được.

2.2.1. Phản ứng với các tác nhân electrophin

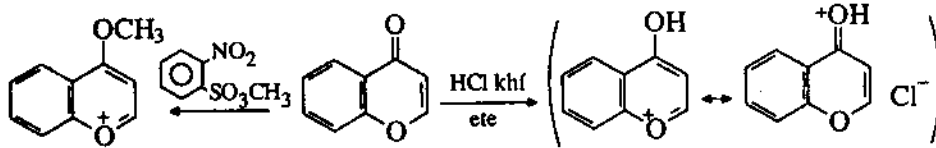
* PHẢN ỨNG CỘNG HỢP VÀO NGUYÊN TỬ OXI CACBONYL

Trong môi trường nước của axit mạnh các cumarin không bị proton hóa và do đó giá trị pKa của chúng không được biết.

Tuy nhiên cumarin có thể tương tác với thuốc thử Mec-vây để tạo ra muối pirili (cụ thể là Boflorua của 2-etoxi-1-benzopirili) :

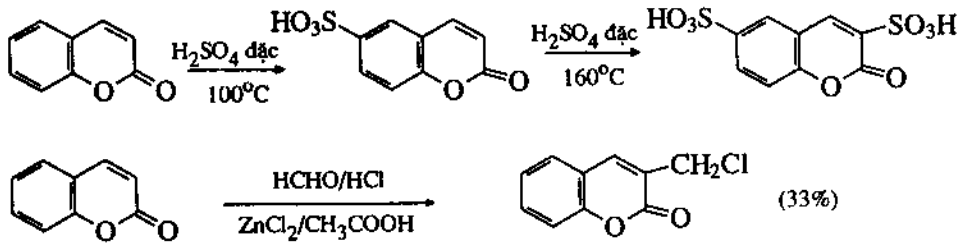


Cromon là bazơ mạnh hơn cumarin. Giá trị pKa của bản thân Cromon là 2,0 và của flavon là 1,3. Oxi cacbonyl trong Cromon có thể được metyl hóa bởi các tác nhân mạnh như este metyl của axit o-nitrobenzen sunfonic chẳng hạn:

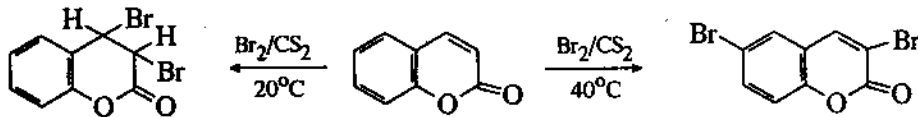


*** PHẢN ỨNG THỂ TRÊN NGUYÊN TỬ CACBON CỦA VÒNG**

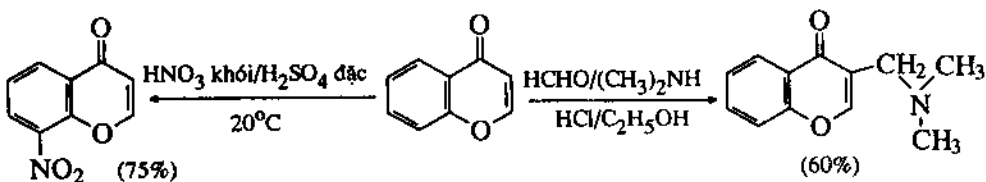
Đối với cumarin khi nitro hóa và sunfonic hóa chủ yếu nhận được các dẫn xuất 6-mono thể. Trong các điều kiện này, ngược lại có thể xảy ra sự thế tiếp tục ở vị trí 3. Phản ứng axyl hóa theo Friedel-Crafts cũng xảy ra ở vị trí 6 của vòng cumarin. Nhưng phản ứng clometyl hóa lại xảy ra ở vị trí 3.



Brom hóa cumarin có thể xảy ra theo chiều hướng thế electrophin ở các vị trí 3 và 6, nhưng trong điều kiện nhẹ nhàng cũng có thể xảy ra sự cộng hợp vào liên kết đôi 3-4 :



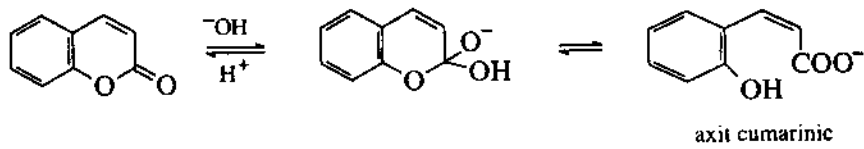
Đối với cromon trong môi trường axit mạnh sự thế electrophin chỉ xảy ra ở vị trí 6 hoặc 8 (chỉ ở bên vòng benzen); còn trong môi trường axit yếu hơn, thì cũng như ở cumarin, phản ứng xảy ra ở vị trí 3. Nhưng nếu brom hóa trong điều kiện nhẹ nhàng cũng lại nhận được sản phẩm của phản ứng cộng hợp vào liên kết đôi 2-3 :



2.2.2. Phản ứng với các tác nhân nucleophin

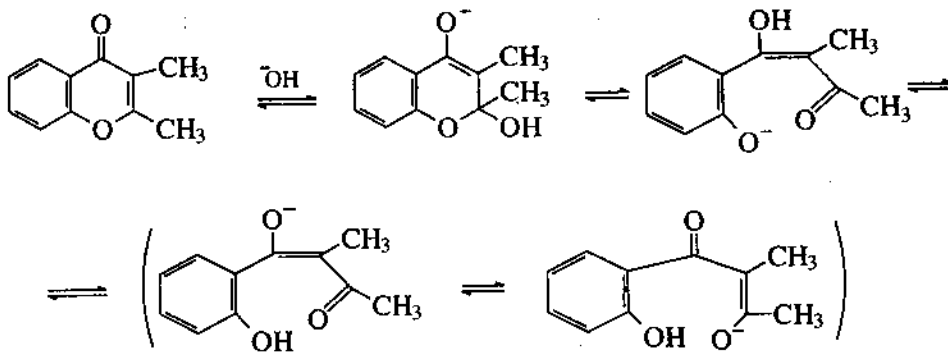
* ION HIĐROXYL VÀ ANKOXYL

Cumarin khi bị thủy phân bởi kiềm chuyển thành muối của axit cumarinic. Nhưng các axit này không thể tách ra được ở dạng tự do, bởi vì khi bảo vệ cấu hình cis của liên kết đôi thì trong điều kiện đó chúng lại bị đóng vòng một cách tự diễn biến.

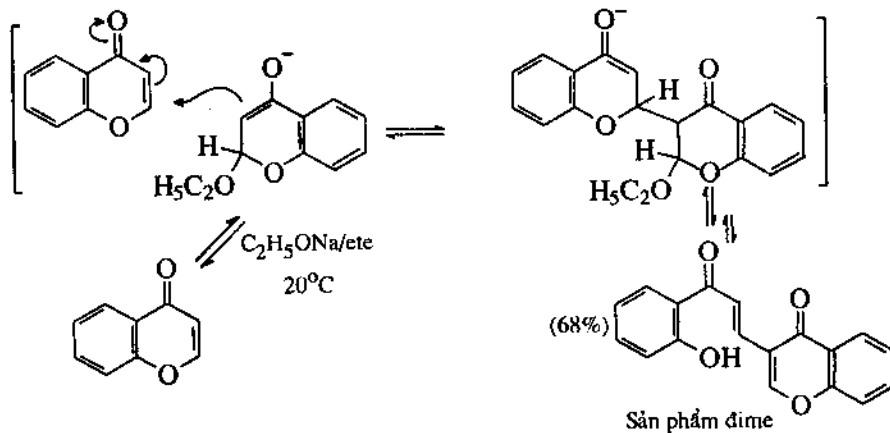


Nếu chế luyện coumarin với kiềm trong thời gian lâu dài hơn sẽ xảy ra sự đồng phân hóa thành đồng phân trans, nghĩa là thành axit cumaric mà axit này có thể tách ra ở dạng tự do được.

Cromon dưới tác dụng của kiềm nước ở lạnh sẽ bị mở vòng một cách thuận nghịch với sự chuyển hóa thành muối của các phenol tương ứng.



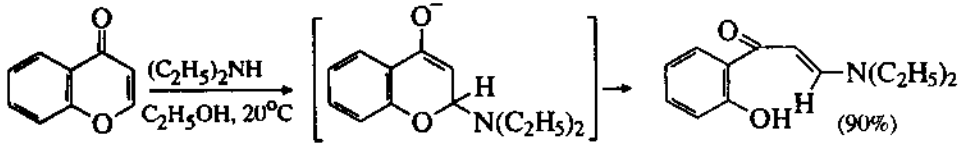
Trong các điều kiện nặng nề hơn xảy ra sự phân hủy 1,3-diceton nằm ở mạch nhánh. Còn trong các điều kiện khác, các bazơ xúc tác sự tạo thành sản phẩm dime. Ở đây giai đoạn quyết định của phản ứng này là sự cộng hợp nucleophin vào cromon khởi đầu ở vị trí 2 bởi anion enolat được tạo ra trong quá trình cộng hợp đó:



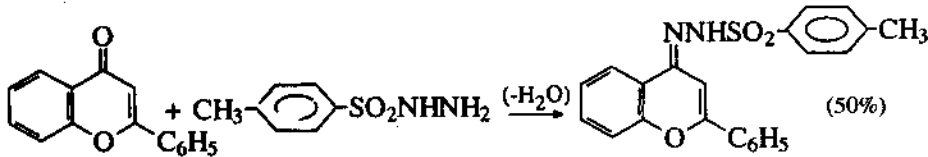
***AMONIAC VÀ CÁC AMIN**

Cumarin không phản ứng với amoniac hay các amin để chuyển thành dẫn xuất 2-quinolon ngay cả trong những điều kiện nặng nề nhất.

Nhưng amoniac và các amin có thể cộng hợp vào C₂ của vòng cromon với sự mở vòng kèm theo:

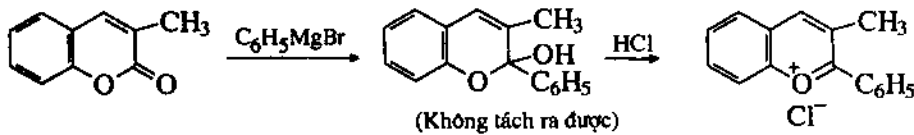


Chỉ trong một vài trường hợp các cromon có thể tạo ra dẫn xuất bình thường trên nhóm cacbonyl. Thí dụ: flavon có thể phản ứng trên nhóm cacbonyl với tozylhidrazin (Nhưng không phản ứng với phenylhidrazin):

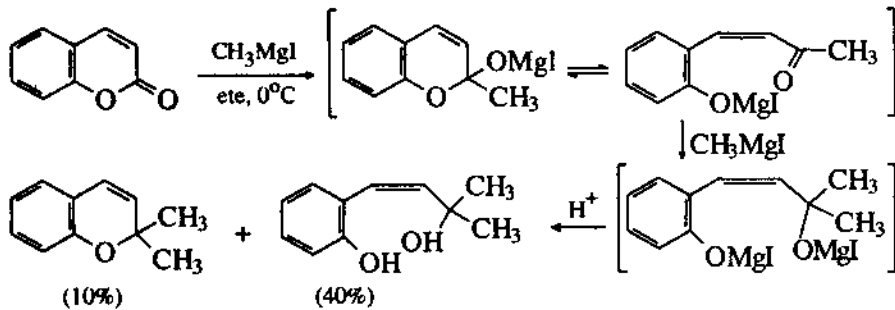


*** PHẢN ỨNG TRÊN NGUYÊN TỬ CACBON**

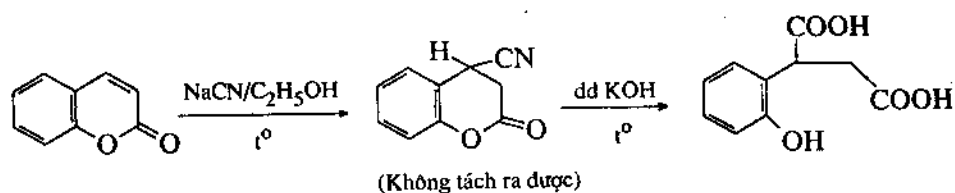
Sự tương tác của coumarin với các tác nhân Grignard xảy ra không đơn giản. Lúc đầu có thể diễn ra sự cộng hợp vào nguyên tử cacbon cacbonyl. Chỉ trong trường hợp các coumarin chứa nhóm thế ở vị trí 3 thì phản ứng mới mang đặc tính một giai đoạn.



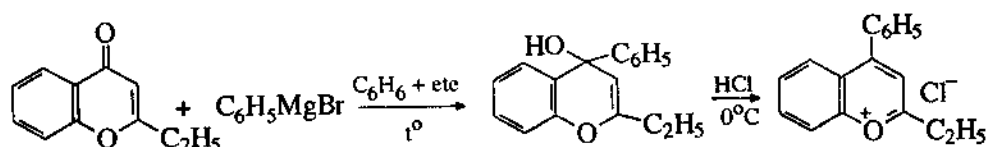
Cumarin không chứa nhóm thế sẽ phản ứng với phân tử thứ hai của tác nhân ở các vị trí 2 hoặc 4 và có thể kèm theo sự mở vòng.



Các tác nhân nucleophin yếu hơn như ion xianua hay anion malononitrin chẳng hạn mà trong đa số các trường hợp cộng hợp được vào nguyên tử cacbon β của hợp chất cacbonyl α, β- không no, thì có thể phản ứng với coumarin ở vị trí 4 :



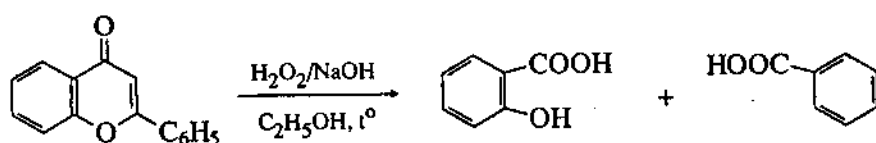
Cromon phản ứng với thuốc thử Grignard trên nguyên tử cacbon cacbonyl để tạo ra các cromenol, mà các cromenol này dưới tác dụng của axit được chuyển thành các muối tương ứng của 1-benzopirili:



2.2.3. Phản ứng với các chất oxy hóa

Cumarin được xem như hợp chất không chứa nhóm chức phenol nên tương đối bền đối với tác dụng của các chất oxy hóa. Nhưng trong trường hợp khi mà sự oxy hóa xảy ra thì chúng sẽ bị phân hủy hoàn toàn.

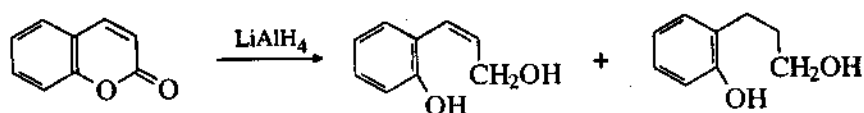
Flavon cũng thường bị phân hủy dưới tác dụng oxy hóa của ozon hay hidropeoxit. Phản ứng này thường được ứng dụng để nghiên cứu cấu tạo của flavon nếu như thực hiện trong các điều kiện bảo vệ được các nhóm hydroxyl phenol :



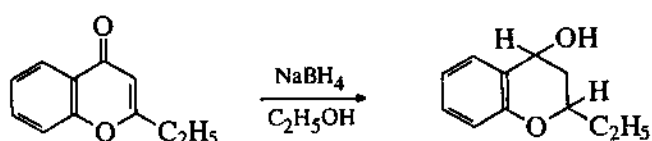
2.2.4. Phản ứng với các chất khử hóa

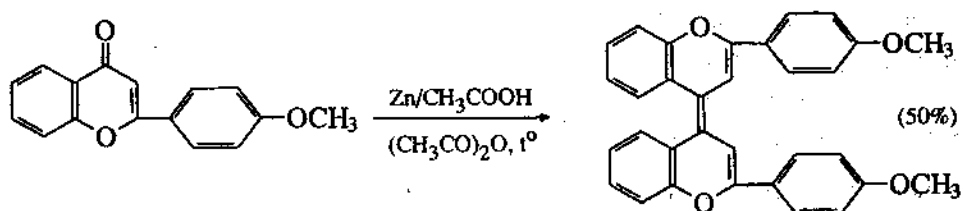
Hidro hóa xúc tác cumarin và khử hóa cumarin bằng LiAlH_4 diễn ra hoàn toàn bình thường.

Thí dụ :



Cromon cũng có thể được khử hóa bằng các tác nhân khác nhau, và kết quả thường tạo ra các sản phẩm cũng rất khác nhau. Thí dụ:

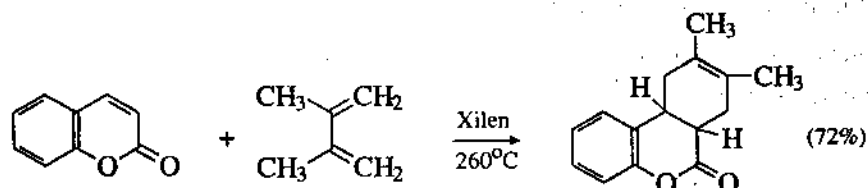




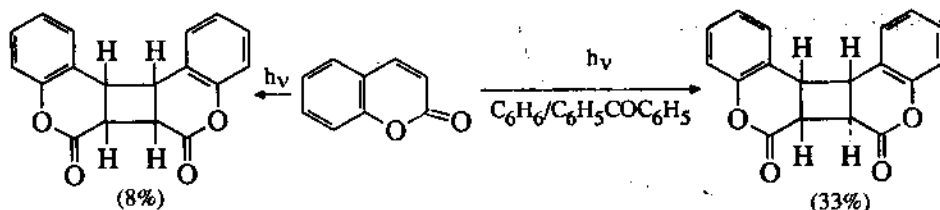
Thực chất phản ứng xảy ra với sự tạo thành gốc tự do ở giai đoạn trung gian rồi sau đó chuyển thành dime ngay cả trong trường hợp chỉ dùng kẽm làm tác nhân khử hóa.

2.2.5. Một số phản ứng khác

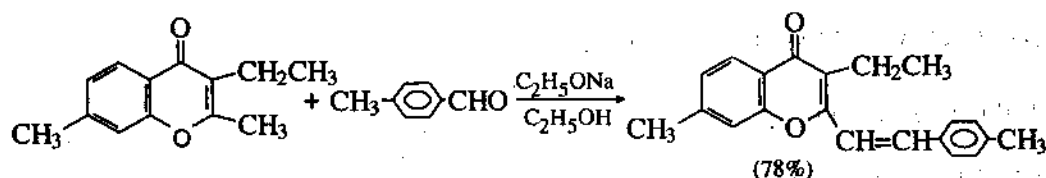
Cũng như α -piron, coumarin có thể phản ứng như một dienophin ("ái dien") trong phản ứng cộng hợp Diels-Alder :



Các coumarin, cũng như các lacton và lactam vòng không no, trong sự chiếu sáng được chuyển thành các sản phẩm dime hóa:

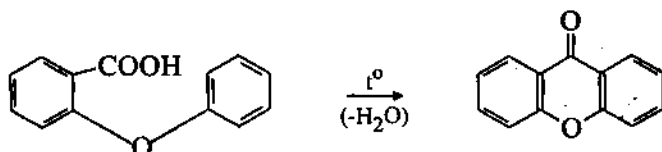


Nhóm methyl nằm ở C_2 của vòng cromon khá hoạt động và có khả năng được oxi hóa bởi SeO_2 hoặc có thể ngưng tụ được với các hợp chất cacbonyl. Thí dụ :



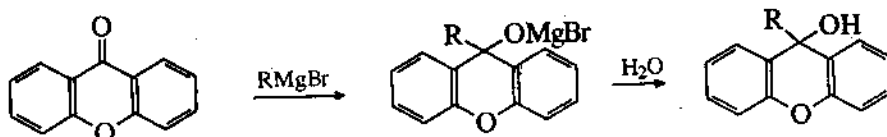
2.3. Xanton

Xanton là hệ ngưng tụ kiểu dibenzo của γ -piron. Nó dễ dàng nhận được khi cất phenylete của axit salixylic :

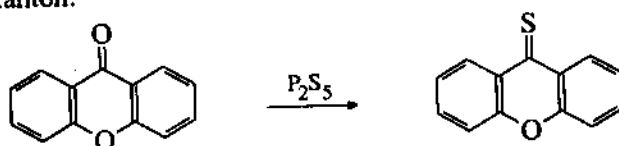


Các phản ứng của Xanton nói chung rất giống các phản ứng của cromon. Một mặt xanton có khả năng tham gia vào các phản ứng thế electrophin (nitro hóa, halogen hóa,...); mặt khác xanton được amin hóa với sự tạo thành của 2-aminoxanton. Tất cả các nhóm thế trong phân tử xanton được coi như tương tự các nhóm thế ấy trong vòng benzen.

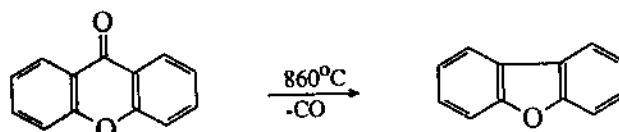
Khi cộng hợp với hợp chất cơ-magie xanton tạo ra các xanhydrol chứa nhóm thế ở vị trí 9 và sản phẩm có thể tách ra được:



Các phản ứng cộng hợp ở xanton rất ít được nghiên cứu. Xanton không phản ứng với hydroxylamin nhưng có thể phản ứng với hidrazin như một xeton thông thường. Khi tác dụng với photphopentaxunfua (P_2S_5) oxi của nhóm cacbonyl trong xanton được thay thế bằng lưu huỳnh và do đó ta nhận được thioxanton:



Xanton rất bền vững khi đun nóng và chỉ bị phân hủy ở nhiệt độ cao hơn 860°C với sự tạo thành một lượng nhỏ dibenzofuran :



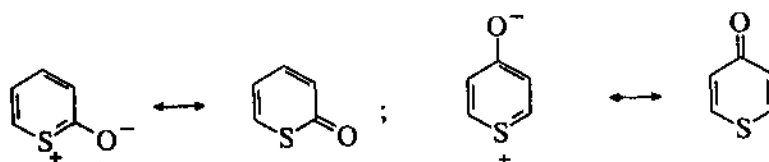
Nhiều dẫn xuất của xanton có ý nghĩa thực tế quan trọng, đặc biệt trong lĩnh vực phẩm nhuộm và chỉ thị màu thuộc dãy fluorexêin và rodamin.

III - CÁC DẪY DỊ VÒNG 6 CẠNH CHỨA MỘT DỊ TỐ LƯU HUỖNH

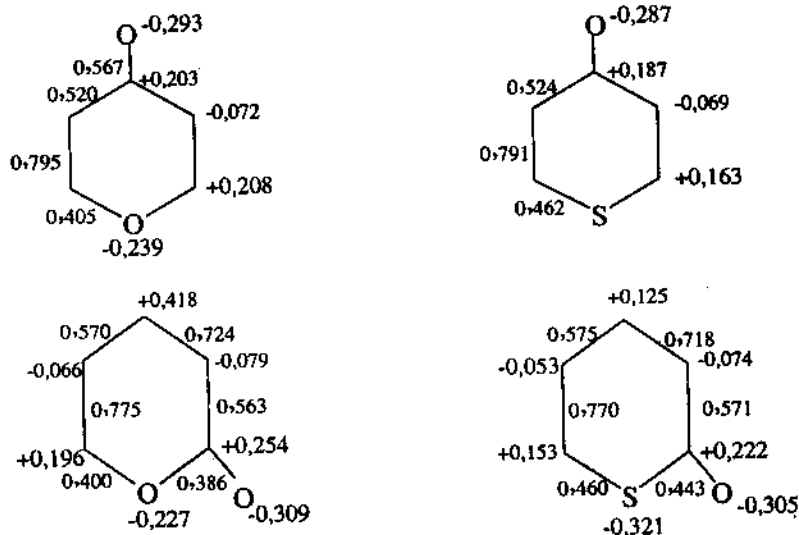
3.1. Vài nét về cấu tạo

Về mặt tính chất và phản ứng cũng như cấu tạo các thiapiran và thiapiron ít khác với các piron và piron tương ứng, nhưng được nghiên cứu ở mức độ thấp hơn nhiều.

Cũng như các piron, thiapiron có thể được xem như các ion lưỡng cực nằm trong sự cộng hưởng với dạng cacbonyl.



Các kết quả tính toán độ dài liên kết và sự phân bố mật độ electron trong sự so sánh giữa các thiapiron và các piron cũng được dẫn ra dưới đây :

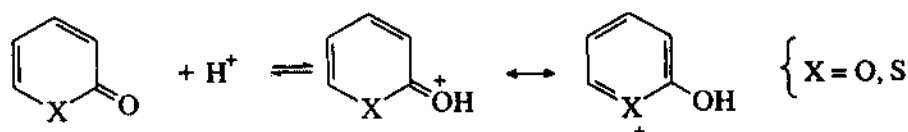


Cấu trúc như vậy giải thích được đặc tính : Một mặt thể hiện tính chất của một xeton không no; mặt khác lại thể hiện một vài tính chất của hợp chất thơm.

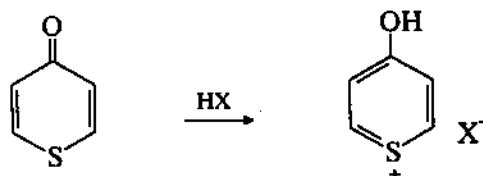
3.2. Một vài tính chất và phản ứng

Nếu so sánh với các piron người ta thấy hoạt tính của nhóm cacbonyl trong các γ -thiapiron cao hơn so với γ -piron. Chẳng hạn, khác với γ -piron, các γ -thiapiron có thể cho các dẫn xuất semicacbazon và 2,4-dinitrophenylhidrazon. Sự tạo ra các dẫn xuất này chứng minh khả năng tiếp nhận sự tấn công nucleophin trên nguyên tử cacbon cacbonyl của các γ -thiapiron. Các thiapiron cũng tiếp nhận sự tấn công electrophin trên nguyên tử oxi của nhóm cacbonyl. Sự tấn công này phụ thuộc vào độ bazơ của nhóm cacbonyl, cũng có nghĩa là phụ thuộc vào mật độ electron ở xung quanh nhóm này. Vì độ bazơ của nhóm cacbonyl trong γ -piron thấp hơn một chút so với ở trong γ -thiapiron nên phản ứng electrophin trên nguyên tử oxi cacbonyl trong γ -thiapiron lớn hơn trong γ -piron tương ứng.

Cũng như các piron, các thiapiron có khả năng qua phản ứng của nhóm cacbonyl tạo ra các cấu trúc thơm bền vững của muối thiapirili :

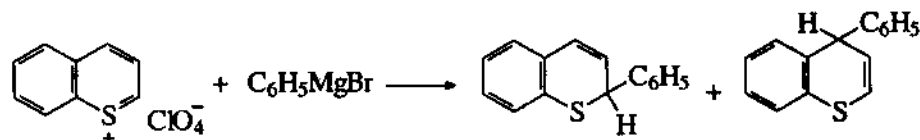


Những ý định thay thế các nguyên tử hidro trong γ -thiapiron bằng brom đã không đạt kết quả. Chẳng hạn, khi nitro hóa γ -thiapiron chỉ nhận được muối thiapirili mà thôi.



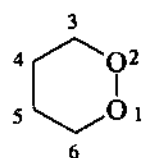
Có thể nhận được các muối thiapirili một cách đơn giản hơn ngay cả khi cho tác dụng các muối pirili với natrisunfua (Na_2S).

Như đã biết cation thiapirili được tách ra lần đầu tiên vào năm 1959. Các cation benzothiapirili và dibenzothiapirili cũng đã được tổng hợp. Tất cả các cation loại này đều không tham gia vào sự thế electrophin nhưng có khả năng phản ứng rất cao đối với các tác nhân nucleophin. Thí dụ:

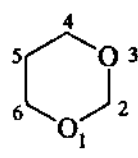


IV - ĐIOXAN VÀ ĐITHIAN

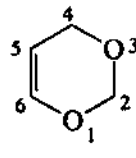
Đioxan và đithian là các dị vòng 6 cạnh chứa 2 dị tố oxi hoặc lưu huỳnh. Chúng là những dị vòng no và không có đặc tính thơm. Về mặt tính chất, chúng giống như các diete hoặc dithioete của dãy béo. Nói chung chúng ít được nghiên cứu. Những hợp chất chủ yếu được giới thiệu dưới đây :



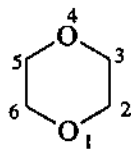
1,2-Đioxan



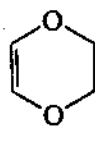
1,3-Đioxan



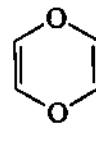
1,3-Đioxen



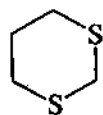
1,4-Đioxan



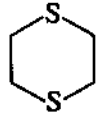
1,4-Đioxen



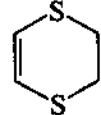
1,4-Đioxadien



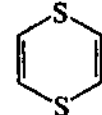
1,3-Đithian



1,4-Đithian



1,4-Đithien

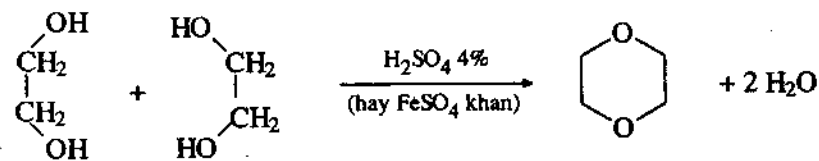


1,4-Đithiadien

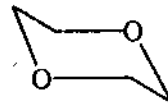
4.1. 1,4-Đioxan

1,4-dioxan và các dẫn xuất của nó có thể được tổng hợp một cách đặc biệt hoặc có thể được tạo ra do sự dime hóa một vài hợp chất cacbonyl.

Phương pháp cơ bản điều chế 1,4-dioxan là cất etilenglicol với axit sunfuric 4% (phương pháp Favorski) hay đun nóng etilenglicol với sunfat sắt (II) khan :

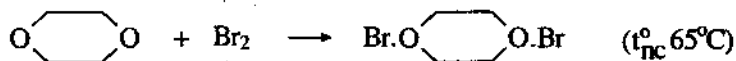


Phân tử 1,4-đioxan không có cấu tạo phẳng và chủ yếu tồn tại ở dạng cấu hình "ghè".



Về nhiều mặt 1,4-đioxan giống với ete. Nó bền vững đối với tác dụng của nhiều chất oxi hóa, như có thể tiếp nhận sự halogen hóa trên các nguyên tử cacbon.

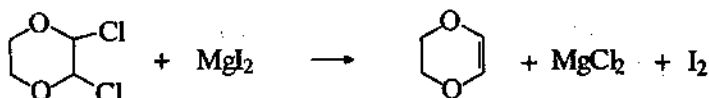
Ngoài ra 1,4-đioxan còn có khả năng cộng hợp một vài tác nhân vào các dị tố oxi và tạo ra sản phẩm cộng bền vững. Thí dụ :



Sản phẩm cộng brom với đioxan được dùng làm tác nhân brom hóa nhẹ nhàng (như trong trường hợp brom hóa axetophenon thành phenaxylbromua chẳng hạn).

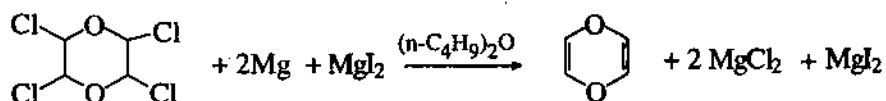
4.2. 1,4-Đioxen và 1,4-đioxadien

1,4-Đioxen có thể nhận được bằng tác dụng của 2,3-điclo-1,4-đioxan với magie iodua:



1,4-đioxen dễ dàng cộng hợp tác nhân electrophin vào liên kết đôi và bị phân cực hóa dưới ảnh hưởng của các kim loại.

Hợp chất 1,4-đioxadien cho mãi tới năm 1938 vẫn chưa được biết. Ngày nay để điều chế nó người ta cho tác dụng của magie iodua với tetraclo-1,4-đioxan trong dung môi đibutylete :



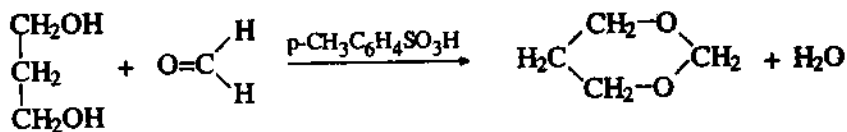
Nhưng để tránh sự polime hóa của 1,4-đioxadien tạo thành người ta phải nhanh chóng tách nó ra khỏi môi trường phản ứng.

Về mặt tính chất 1,4-đioxadien rất giống các ete không no của dãy béo. Nó có thể cộng hợp clo và hidroclorua vào các liên kết đôi để tạo thành tetraclo-1,4-đioxan đối xứng và 2,5-điclo-1,4-đioxan. Nhưng brom và hidrobromua thường chỉ được cộng hợp vào một trong hai liên kết đôi với sự tạo thành các dẫn xuất tương ứng của 1,4-đioxan.

4.3. 1,3-Đioxan và 1,3-đioxen

1,3-Đioxan được biết từ năm 1902. Nó cũng là chất lỏng và về nhiều mặt rất giống 1,4-đioxan, tuy có một vài tính chất khác. Về mặt cấu trúc có thể coi 1,3-đioxan như một xetal vòng của fomandehit.

Một trong những phương pháp chính của sự điều chế 1,3-đioxan là sự tương tác của fomandehit với trimetilenglicol trong sự có mặt của axit p-toluensunfonic :

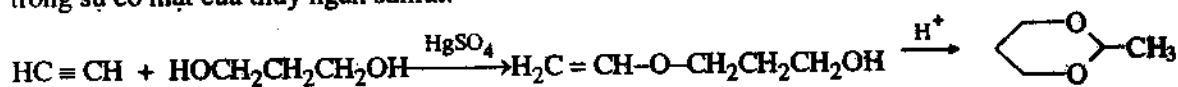


Trong phản ứng này có thể thay hợp chất hidroxi bằng các hợp chất không no. Khi đó hợp chất phức phân cực được tạo thành từ fomandehit với xúc tác A chẳng hạn :

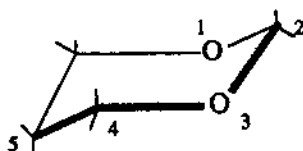
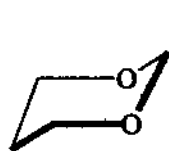


Chính hợp chất phức trung gian này lại cộng hợp vào olephin theo quy tắc Maconicop và dẫn tới sản phẩm.

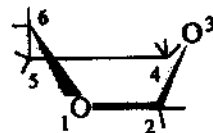
Một phương pháp khác của sự tổng hợp 1,3-đioxan là phản ứng của axetilen với trimetilenglicol trong sự có mặt của thủy ngân sunfat:



Đã được xác định rằng bản thân 1,3-đioxan tồn tại ở dạng cấu hình "ghế". Đây là dạng cấu hình có lợi nhất về mặt năng lượng. Nhưng một vài dẫn xuất của 1,3-đioxan có thể tồn tại dưới dạng các đồng phân hình học và dưới dạng các cấu hình khác nhau: Đồng phân trans chủ yếu ở dạng "ghế" và đồng phân cis chủ yếu ở dạng "thuyền".



Đồng phân trans-dạng "ghế"



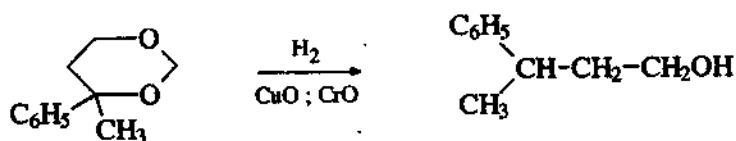
Đồng phân cis-dạng "Thuyền"

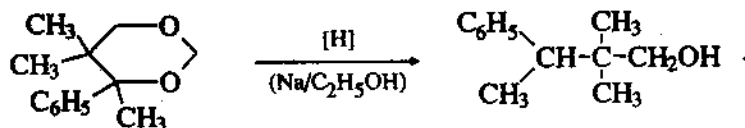
1,3-Đioxan biểu hiện nhiều tính chất giống với axetal và xetal. Chúng bền vững với tác dụng của dung dịch kiềm lạnh, nhưng dễ bị phân hủy trong môi trường axit mạnh thành các hợp chất polihidroxi và fomandehit:



Phản ứng này thuận nghịch và chỉ diễn ra tới mức 10 - 20%

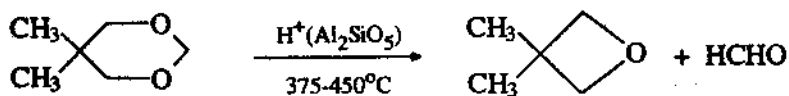
Hiđro hóa 1,3-đioxan được thực hiện bằng hiđro phân tử với xúc tác hoặc bằng natri trong ancol sôi thường dẫn tới sự tạo thành ancol (khó đạt được bằng các phương pháp khác):





Khi có mặt xúc tác dehidrat hóa (H_3PO_4 , cao lanh, ZnCl_2 ,...) 1,3-dioxan có thể bị nhiệt phân và tạo thành các dien liên hợp với hiệu suất cao.

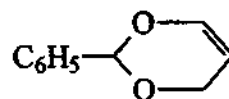
Ở $370 - 450^\circ\text{C}$ trong sự có mặt của xúc tác nhôm silicat xảy ra sự thu hẹp vòng 1,3-dioxan thành vòng oxetan 4 cạnh:



Cũng như 1,4-dioxan, hợp chất 1,3-dioxan có thể tạo ra sản phẩm cộng hợp ở dị tố oxi. Thí dụ: với thủy ngân clorua hay axit picric. Nhưng khả năng này của 1,3-dioxan yếu hơn nhiều so với 1,4-dioxan.

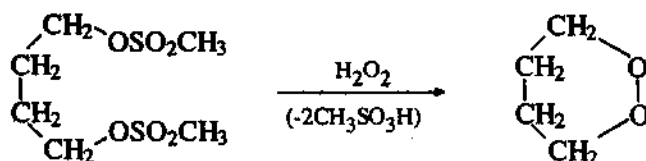
Cho đến nay bản thân 1,3-dioxen vẫn chưa nhận được, nhưng dẫn xuất của nó là 2-phenyl-1,3-dioxen lại có thể được tạo ra khi đun nóng 5-p-toluensunfonat của 2-phenyl-5-hidroxi-1,3-dioxan với kiềm.

Các tính chất của hợp chất này được nghiên cứu chưa nhiều. Nhưng nó có thể cho cộng hợp một cách toàn lượng với brom vào liên kết đôi và được khử hóa với sự có mặt xúc tác paladi trong dung dịch ancol thành 2-phenyl-1,3-dioxan.

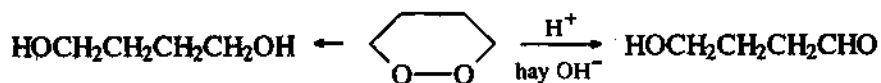


4.4. 1,2-Dioxan

Vào năm 1956 đã có thông báo về sự tổng hợp của 1,2-dioxan với hiệu suất 30% từ hidropeoxit và butandioli-1,4-bismetansunfonat :

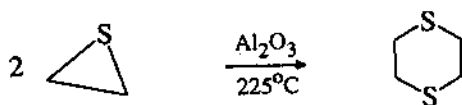


1,2-dioxan khi được hidro hóa sẽ cho butadioli-1,4 và bị phân hủy bởi axit hay kiềm thành γ -hidroxibutyrandehit :

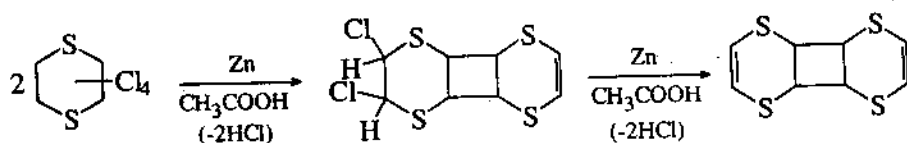


4.5. Các đithian

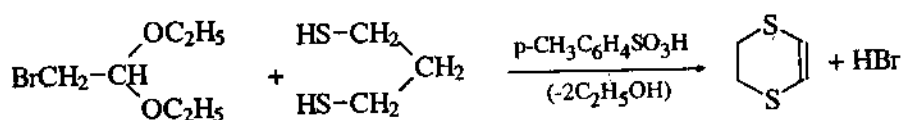
Năm 1955 Iurev đã nhận được 1,4-dithian với hiệu suất toàn lượng khi cho thiiran đi qua nhôm oxit nung nóng ở 225°C :



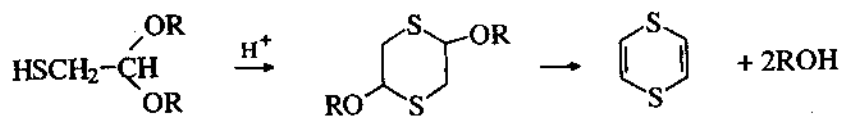
1,4-Đithian dễ dàng bị hóa nhựa khi clo hóa trực tiếp, nhưng nếu clo hóa trong dung môi cacbon tetraclorea thì nó lại có thể tạo thành dẫn suất 1,4-đithiantetraclorea và sự phân bố các nguyên tử clo trong phân tử này không được xác định. Từ dẫn suất tetraclo của 1,4-đithian nếu declo hóa bằng kẽm trong axit axetic thì người ta không nhận được sản phẩm mong muốn là 1,4-đithiadien mà lại nhận được sản phẩm của sự ngưng tụ :



1,4-Đithien nhận được trong sự tương tác của propilentioglicol với axetal của andehit bromaxetic trong sự có mặt của axit p-toluensunfonic :

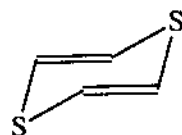


1,4-Đithiadien được biết nhiều hơn trong hóa học bằng cái tên 1,4-đithiin. Nó được tổng hợp từ năm 1953 theo sơ đồ dưới đây:

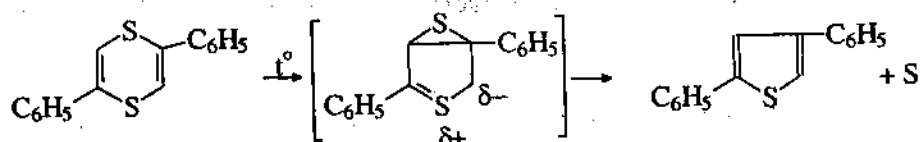


Những dữ kiện phân tích cấu trúc bằng Ronghen cho biết 1,4-đithiin có cấu hình loại "ghế".

Khi nitro hóa dẫn suất 2,5-diphenyl-1,4-đithiin người ta thấy nhóm nitro tấn công vào vị trí 3 của vòng dị vòng chứ không vào vòng benzen, nghĩa là 1,4-đithiin có xu hướng tiếp nhận sự thế electrophin, và như vậy, phần nào nó có đặc tính thơm.



1,4-Đithiin còn có khả năng tham gia vào phản ứng với sự thu hẹp vòng, thí dụ :

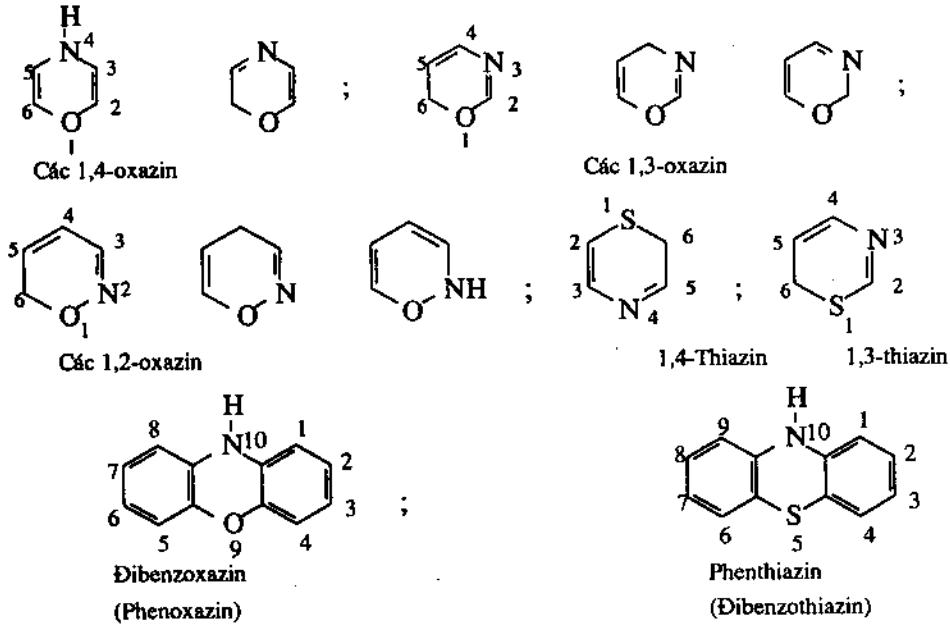


Sự có mặt các nhóm thế hút electron trong 1,4-đithiin làm tăng sự phân cực của liên kết đôi trong vòng và có khả năng thu hẹp vòng ngay cả khi ở nhiệt độ không cao. Ngoài ra các dẫn suất của 1,4-đithiin còn là các ái điện (dienophin) hoạt động. Thí dụ : Đisunfon của 1,4-đithiin phản ứng với butadien cho sản phẩm cộng tương ứng.

V - OXAZIN VÀ THIAZIN

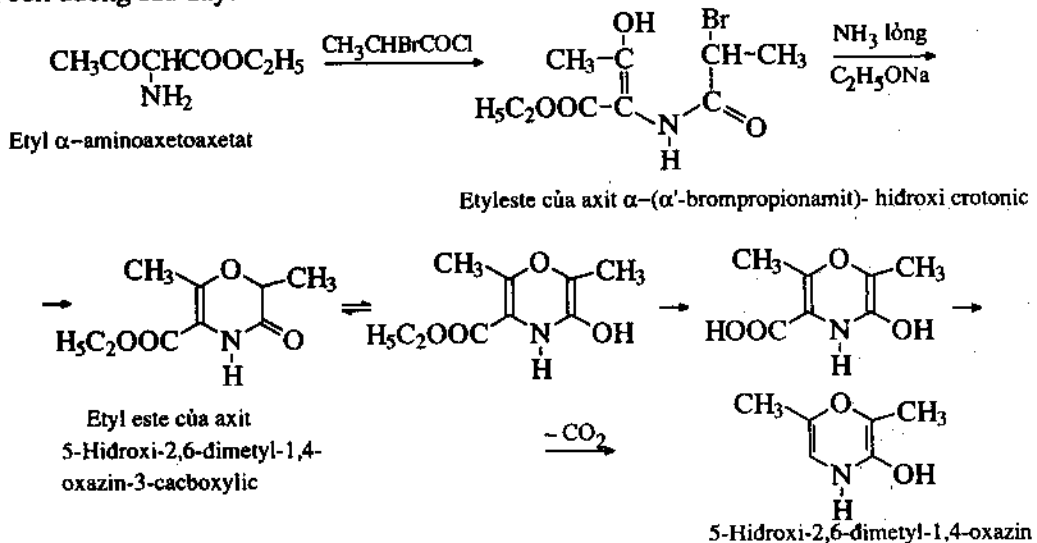
Oxazin và thiazin là các dị vòng 6 cạnh chứa hai dị tố, trong đó có một dị tố nitơ, còn dị tố kia là oxi hoặc lưu huỳnh. Các đơn dị vòng oxazin và thiazin nói chung còn ít được nghiên cứu, nhưng các hệ đa dị vòng kiểu đibenzo của chúng lại được nghiên cứu khá nhiều vì chúng tham gia vào nhiều thành phần của hợp chất hữu cơ có ứng dụng thực tế, đặc biệt trong lĩnh vực phẩm nhuộm, dược phẩm và các chất diệt côn trùng.

Dưới đây là những hợp chất chủ yếu trong dãy này:

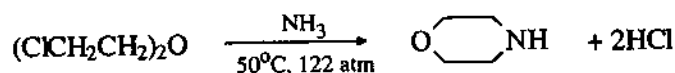
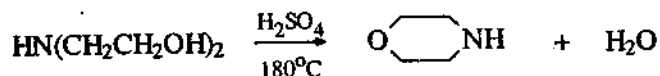


5.1. 1,4-Oxazin

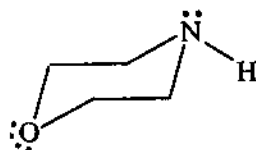
Hiện nay chỉ được biết các dẫn suất 5-hidroxi-1,4-oxazin. Một trong chúng đã được tổng hợp bằng con đường sau đây:



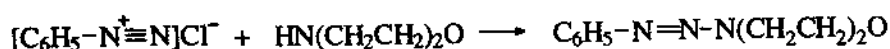
Cũng đã có thông báo về sự tổng hợp một vài dẫn suất của 2,3-dihidro-1,4-oxazin. Nhưng tetrahydro-1,4-oxazin (tức là các mopholin) được nghiên cứu nhiều hơn. Chúng có thể được tổng hợp bằng cách đóng vòng hóa các etanolamin hay di-β-halogenetyl ete:



Mopholin là một bazơ loại trung bình. Nó tồn tại chủ yếu ở dạng cấu hình "ghế".

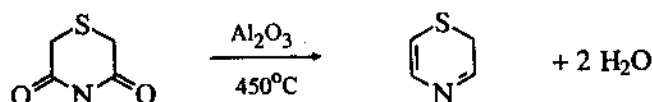


Trong các phản ứng mopholin được xem như một amin bậc hai. Nó có thể phản ứng với các muối diazoni để cho dẫn xuất aminoazo bền vững:

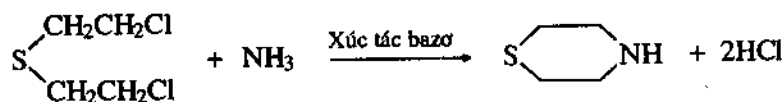


5.2. 1,4-Thiazin và 1,3-Thiazin

1,4-Thiazin được điều chế lần đầu tiên vào năm 1948 khi cho imit của axit thiodiglicolic đi qua nhôm oxit ở 450°C:

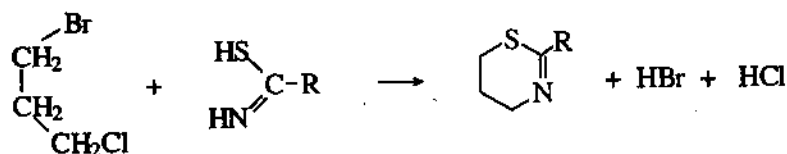


Các dẫn xuất sunfat của 1,4-thiazin được nghiên cứu không nhiều, nhưng các dẫn xuất loại tetrahydro-1,4-thiazin (tức là các thiamopholin) lại được nghiên cứu nhiều hơn. Chúng có thể được tổng hợp bằng cách sau:

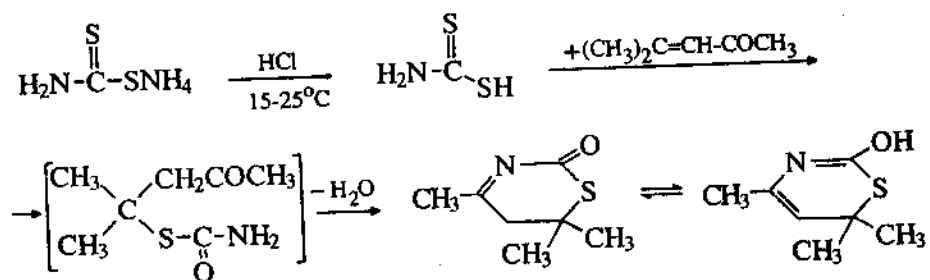


Về mặt tính chất các thiamopholin được xem như các amin bậc hai.

Cho đến nay các hợp chất 1,3-thiazin không chứa nhóm thế vẫn chưa được điều chế. Nhưng các dẫn xuất của 4H-1,3-thiazin ankyll thế có thể được tổng hợp bằng tác động của thioamit với 3-clo-1-brompropan. Sản phẩm của phản ứng là 5,6-dihidro-4H-1,3-thiazin:



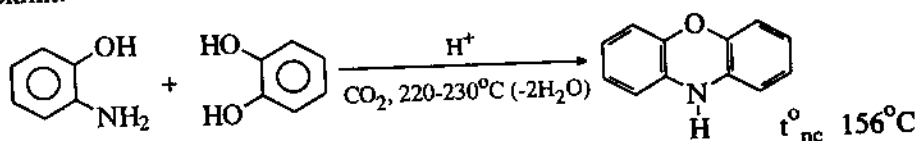
Cũng đã có thông báo về sự tổng hợp dẫn xuất 6H-1,3-thiazin theo sơ đồ dưới đây:



Đã không có dữ kiện nào về tính chất của các dẫn xuất 1,3-thiazin.

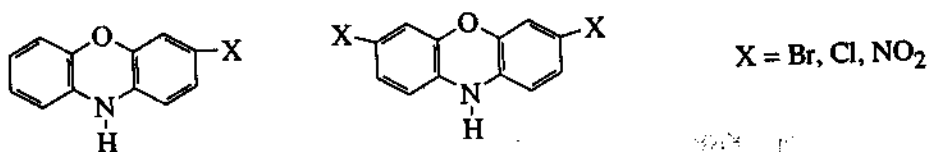
5.3. Dibenzoxazin hay phenoxazin

Phenoxazin được tổng hợp lần đầu tiên vào năm 1887 bằng sự ngưng tụ của o-aminophenol với pirocatekhin:

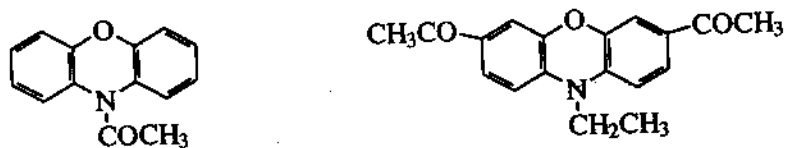


Hiện nay phương pháp này vẫn được ứng dụng và được coi là phương pháp chính.

Phenoxazin là hệ phân tử có tính thơm yếu. Brom hóa nó bằng brom phân tử trong benzen xảy ra với sự hóa nhựa mạnh, nhưng từ sản phẩm nhựa này có thể tách ra được các dẫn xuất mono- và dibrom của phenoxazin. Kết quả cũng tương tự với phản ứng clo hóa và nitro hóa.



Ở đây dị tố nitơ tác động như một nhóm thế đẩy electron, vì vậy, sự thế electrophin trước hết xảy ra ở vị trí para đối với dị tố nitơ, nghĩa là ở vị trí 3 và 7 của vòng phenoxazin. Clo hóa phenoxazin xảy ra thường mạnh mẽ hơn và có thể cho dẫn xuất 1,3,7,9-tetraclophenoxazin. Nitro hóa ngay cả bằng axit nitric loãng cũng dẫn tới sự tạo thành ngay lập tức dẫn xuất 1,3,7,9-tetranitro, nhưng trong trường hợp này thường không tách ra được các dẫn xuất mono- và đinitro-phenoxazin. Ngay cả phản ứng Friedel-Crafts cũng được thực hiện khá dễ dàng đối với phenoxazin. Nhưng ở đây sự axyl hóa lúc đầu thường xảy ra ở dị tố nitơ, và chỉ sau đó, hoặc trong trường hợp dị tố nitơ đã bị ankyll hóa, nhóm axyl mới tấn công vào vị trí para đối với dị tố nitơ.



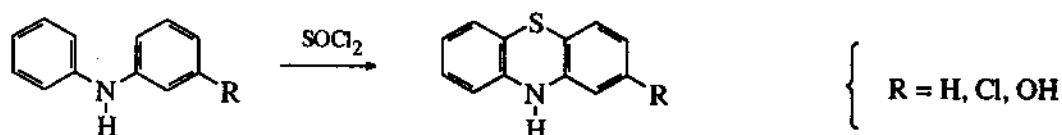
Như vậy, phản ứng thế electrophin không thể thực hiện được trong dãy oxazin đơn vòng và diễn ra rất khó khăn ở benzoxazin thì lại xảy ra rất dễ dàng ở vòng phenoxazin cũng như ở các dẫn xuất

của nó. Điều này có thể hiểu được nếu coi phân tử phenoxazin như là một hệ "giả thơm", nghĩa là nó không có cấu trúc thơm nhưng ở mức độ nhất định nó thể hiện tính thơm và độ ổn định do có sự liên hợp của hai vòng benzen với nhau qua các cặp electron tự do của cả nitơ và oxi của vòng oxazin ở giữa.

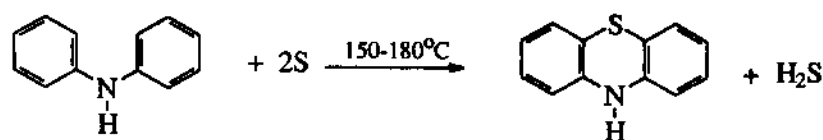
5.4. Phenothiazin

Phenothiazin là một trong những loại dị vòng chứa lưu huỳnh có nhiều ứng dụng trong thực tế. Bản thân nó và một vài dẫn xuất của nó đã được điều chế trong phạm vi công nghiệp. Nói chung có hai phương pháp tổng hợp chính sau đây:

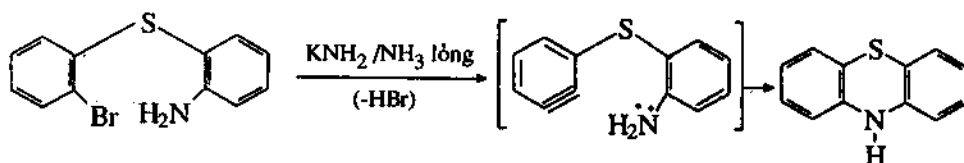
- *Thio hóa diphenylamin*: Phản ứng giữa diphenylamin với thionylclorua là một con đường mới điều chế phenothiazin thuộc phương pháp này:



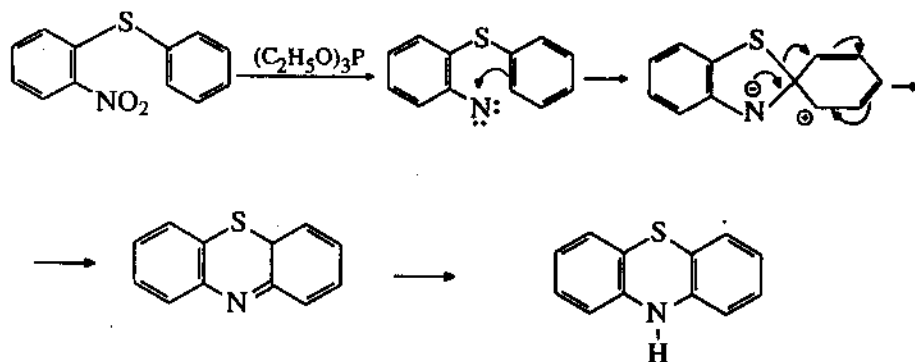
Nhưng trong công nghiệp thường đi trực tiếp từ diphenylamin với lưu huỳnh theo sơ đồ sau đây:



- *Đóng vòng hóa diphenylsulfua thế*: Đây cũng là một phương pháp có ý nghĩa trong việc sản xuất phenothiazin. Thí dụ:



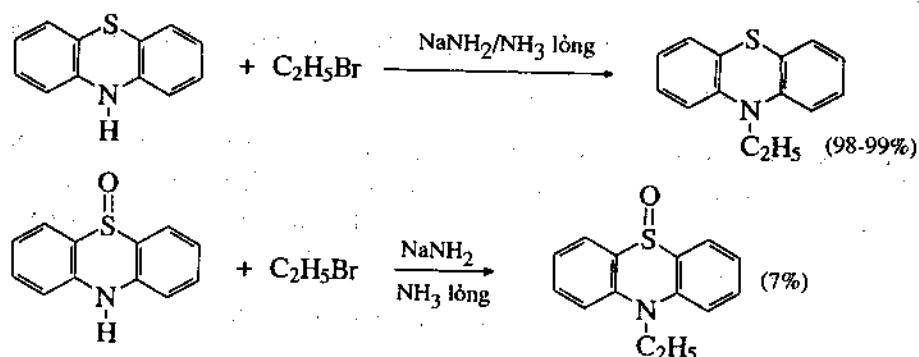
Thú vị hơn cả về mặt lí thuyết là đóng vòng hóa 2-nitrophenylsulfua thành phenothiazin trong sự có mặt của triethylphosphit (như là một tác nhân deoxi hóa):



Ở đây dưới tác dụng deoxi hóa của triethylphosphit, nitren được tạo thành. Nhưng trong điều kiện đóng vòng hóa nitren lại chuyển thành spirodien mà spirodien luôn có khuynh hướng chuyển về hệ thơm có lợi hơn về mặt năng lượng.

Các phân tử phenothiazin có cấu tạo phẳng và là hợp chất thơm. Chúng tham gia vào các phản ứng thế electrophin và tương đối bền vững đối với tác dụng của các chất oxy hóa. Cả hai dị tố lưu huỳnh và nitơ trong vòng phenothiazin đều tham gia vào nhiều phản ứng và gây ra ảnh hưởng đáng kể đến sự diễn ra của phản ứng.

Cũng như đa số các dị vòng chứa nitơ khác, sự thế electrophin, mà chủ yếu là ankyl hóa và axyl hóa, có thể xảy ra ngay ở dị tố nitơ của vòng phenothiazin. Trong trường hợp này nếu dị tố lưu huỳnh được oxy hóa ở dạng sunfoxit thì sẽ làm chậm lại rất nhiều quá trình N-thế. Thí dụ:



N-Axyl hóa phenothiazin bằng axyl clorua diễn ra dễ dàng, và vì vậy, chính phản ứng này đã được đề nghị dùng để nhận ra clorua axit (tức là cloanhidrit) của các axit béo. Nhưng trong trường hợp ở các vị trí 1 và 9 có các nhóm thế thì lúc đó sự cản trở không gian của các nhóm thế này làm cho phản ứng N-axyl hóa hầu như không xảy ra.

Cũng như trong phenoxazin, nhóm NH trong phenothiazin gây ra ảnh hưởng định hướng đáng kể đối với sự tấn công electrophin. Ở đây nó được coi như nhóm thế đẩy electron nên trước hết hướng tác nhân electrophin tấn công vào vị trí para (tức các vị trí 3 và 7) đối với nó, và sau đó, mới vào các vị trí ortho (tức các vị trí 1 và 9). Ngoài ra khi nhóm NH được thay thế thì lúc đó dị tố lưu huỳnh được coi như nhóm đẩy electron và cũng gây ra ảnh hưởng định hướng đáng kể đối với các tác nhân electrophin.

Trong phản ứng halogen hóa phenothiazin không chứa nhóm thế, tác nhân electrophin X[⊕] trước hết tấn công vào vị trí 3, là nơi có mật độ electron cao hơn. Nhưng ngoài ra, halogen còn gây ra tác dụng oxy hóa phân tử phenothiazin. Khi đó electron được chuyển từ phenothiazin sang X[⊕], trung hòa nó, và cation phenazthioni ổn định được tạo thành sẽ bị tấn công của anion X⁽⁻⁾. Nhưng trong hai dạng cấu trúc cộng hưởng có thể của cation này thì dạng para quinoit (II) tỏ ra có lợi hơn về mặt năng lượng so với dạng ortho-quinoit (I).



Vì vậy X⁽⁻⁾ cũng tấn công vào vị trí 3 của vòng phenothiazin.

Khi nitro hóa phenothiazin không thể bằng axit nitric luôn xảy ra cả sự oxi hóa dị tố lưu huỳnh thành nhóm sunfoxit (monoxit) hay sunfon (dioxit) tùy thuộc vào nồng độ axit. Nhưng nếu nitro hóa phenothiazin bằng các muối nitrit trong môi trường axit thì dị tố lưu huỳnh sẽ không bị oxi hóa. Nói chung do ảnh hưởng định hướng của dị tố nitơ mà nhóm nitro luôn tấn công vào các vị trí 3 và 7. Sunfonic hóa phenothiazin bằng axit sunfuric hay axit closunfonic cũng xảy ra ở các vị trí này.

Axyl hóa dẫn suất N-ankylphenothiazin theo Friedel-Crafts chỉ dẫn tới sự tạo thành dẫn suất 3,7-điaxyl của phenothiazin. Nhưng khi axyl hóa phenothiazin N-axyl hóa nhóm axyl mới lại tấn công vào các vị trí 2,8 (tức là các vị trí meta đối với dị tố nitơ).

Cũng có thể thực hiện sự ankyl hóa các phenothiazin N-thế bằng tác dụng của anken với xúc tác BF₃ và axit p-toluensunfonic. Khi đó sẽ tạo ra các nhóm ankyl ở vị trí 3 và 7.

Cần chú ý rằng các nhóm thế ở dị tố nitơ của vòng phenothiazin gây ra ảnh hưởng lớn đến sự diễn ra của phản ứng thế electrophin. Nhóm N-ankyl làm cho sự thế electrophin chỉ xảy ra ở các vị trí 3 và 7 (mà không thể ở các vị trí 1 và 9). Còn nhóm N-axyl thì làm mất hoạt hóa mạnh của vòng phenothiazin trong phản ứng thế electrophin.

Các phản ứng thế nucleophin trực tiếp không đặc trưng cho dãy phenothiazin trừ phản ứng kim loại hóa.

Khác với các thiazin, bản thân phenothiazin và các dẫn xuất của nó có rất nhiều ứng dụng trong thực tế, đặc biệt được dùng trong lĩnh vực diệt côn trùng, phẩm nhuộm, thuốc gây ngủ và thuốc chữa bệnh tâm thần,...

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. L.A.Paquette, "Principles of modern Heterocyclic Chemistry", New York - 1968 (Bản dịch sang tiếng Nga của R.G.Gluscov và V.G.Granhik - Nhà xuất bản "MIR" - Moskva - 1971)
2. J.A. Joule, G.F.Smith, "Heterocyclic Chemistry", New York - 1972 (E.S.Golovchinskaia dịch sang tiếng Nga và nhà xuất bản "MIR" - 1975).
3. V.I.Ivanskii, "Khim. Geterocyck. Soedin." (tiếng Nga), Nhà xuất bản "Vus. Skola", M.1978.
4. A.Katritskii, Dz. Lagovskaia "Khim. Geterocyck. Soedin." (Bản dịch sang tiếng Nga), M. 1963.
5. "Heterocyclic Compounds" (9 tập). M.1963. Dưới sự hiệu đính của R.C.Elderfield.
6. Các bài tổng quan trong tạp chí "Khim. Geterocyck. Soedin." (tiếng Nga) của Liên Xô (cũ).
7. David T. Davies "Aromatic heterocyclic chemistry". Oxford Science publications - 1994.
8. "Comprehensive organic Chemistry" (Bản dịch sang tiếng Nga. "Obsaia organicheskaia Khimiiia" T. 8, Nxb "Khimiiia", M. 1985.
9. A. F. Pozharskii, A. T. Soldartenkov, A. R. Katritizky, "Heterocycles in Life and Society: An-Introduction to Heterocyclic Chemistry:. New York - 1997.

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
Mở đầu	2
Chương một. ĐẠI CƯƠNG VỀ CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG	
I. Định nghĩa, cách gọi tên và đánh số	4
1.1. Định nghĩa	4
1.2. Cách gọi tên	5
1.3. Cách đánh số	7
1.4. Cách gọi tên và đánh số các hệ đa dị vòng ngưng tụ phức tạp	8
II. Phân loại các hợp chất dị vòng	9
III. Phương pháp chung tổng hợp các hợp chất dị vòng	13
3.1. Các phản ứng cộng hợp vòng	13
3.2. Phương pháp đồng phân hóa các liên kết hóa trị	16
3.3. Phương pháp ngưng tụ enamin	17
Chương hai. NHÓM DỊ VÒNG 5 CẠNH 1 DỊ TỐ	21
I. Cấu tạo và đặc tính thơm	21
II. Các phương pháp tổng hợp	23
2.1. Điều chế trong công nghiệp	23
2.2. Tổng hợp Paal- Knorr	25
2.3. Tổng hợp furan theo Feist-Benari và tổng hợp pirol theo Hantzsch	25
2.4. Tổng hợp vòng pirol theo Knorr	26
2.5. Tổng hợp thiophen theo Hinsberg	27
2.6. Tổng hợp từ este của axit axetilen đicacboxylic	28
III. Tính chất	29
3.1. Phản ứng thế electrophin	29
3.2. Phản ứng thế nucleophin và thế gốc	36
3.3. Phản ứng kim loại hóa	39
3.4. Các phản ứng mở vòng và cộng hợp	40
IV. Giới thiệu một vài loại hợp chất riêng biệt	42
4.1. Một số dẫn suất của furan, Pirol, và Thiophen	42
4.2. Một vài dị vòng no 5 cạnh một dị tố tương ứng	44
4.3. Các dị vòng 5 cạnh một dị tố trong thiên nhiên	45
Chương ba. HỆ NGỪNG TỤ CỦA CÁC DỊ VÒNG THƠM 5 CẠNH 1 DỊ TỐ	48
I. Một vài nét về cấu tạo	48
II. Các phương pháp tổng hợp Benzofuran, indol và benzothiophen	50
2.1. Tổng hợp indol theo Fischer	50
2.2. Tổng hợp indol theo Madelung	52
2.3. Tổng hợp indol theo Reisert	52

2.4. Tổng hợp indol theo Nhenhixescu	53
2.5. Tổng hợp indol theo Bisler	54
2.6. Tổng hợp benzofuran và benzothiophen	55
III. Tính chất	56
3.1. Phản ứng thế electrophin	57
3.2. Phản ứng thế nucleophin (S_N) và thế gốc (S_R)	61
3.3. Phản ứng kim loại hóa	62
IV. Giới thiệu một số hợp chất riêng biệt của indol	64
4.1. Một số dẫn xuất của indol	64
4.2. Một số hợp chất thiên nhiên chứa vòng indol có hoạt tính sinh học	68
V. Dibenzofuran, cacbazol và Dibenzothiophen	69
5.1. Các phương pháp tổng hợp	69
5.2. Tính chất	70
Chương bốn. CÁC DỊ VÒNG 5 CẠNH CHỨA 2 HAY NHIỀU DỊ TỐ (CÁC AZOL)	73
I. Vài nét về cấu tạo	74
II. Các phương pháp tổng hợp	76
2.1. Tổng hợp các 1,2-azol	76
2.2. Tổng hợp các 1,3-azol	78
2.3. Tổng hợp benzimidazol và benzoxazol	81
2.4. Tổng hợp các triazol	82
2.5. Tổng hợp 1,3,4-oxadiazol và 1,3,4-thiadiazol	83
2.6. Tổng hợp tetrazol	84
III. Tính chất	85
3.1. Tính chất của 1,2- và 1,3-azol	85
3.2. Tính chất của các triazol	90
3.3. Tính chất của các oxadiazol và thiadiazol	91
3.4. Tính chất của tetrazol	92
IV. Các muối bazơ nitơ bậc bốn của 1,2- và 1,3-azol	94
V. Giới thiệu một số loại dẫn xuất của 1,2- và 1,3-azol	95
VI. Các hợp chất chứa vòng azol trong thiên nhiên và được ứng dụng trong thực tế.	98
Chương năm. PIRIDIN VÀ DẪN XUẤT	103
I. Vài nét về cấu tạo và khả năng phản ứng	103
II. Các phương pháp tổng hợp	105
2.1. Ngưng tụ đóng vòng axetilen với NH_3 hay HCN	105
2.2. Đóng vòng hợp chất 1,5-dicarbonyl với amoniac	106
2.3. Tổng hợp từ etylaxetoaxetat, amoniac và andehit (Tổng hợp Hantzsch)	106
2.4. Tổng hợp từ hợp chất β -dicarbonyl và β -enamincarbonyl hay nitrin	108
	225

2.5. Tổng hợp từ oxazol và dienophin	110
2.6. Một số phương pháp khác	110
III. Tính chất	111
3.1. Tính bazơ và các phản ứng trên dị tố nitơ	111
3.2. Các phản ứng thế electrophin trên nguyên tử cacbon và vòng piridin (S_E)	115
3.3. Phản ứng thế nucleophin (S_N)	120
3.4. Phản ứng thế gốc (S_R)	124
3.5. Phản ứng oxi hóa	125
3.6. Phản ứng khử hóa	126
IV. Giới thiệu một số loại dẫn xuất của piridin	127
4.1. Các ankylopiridin	127
4.2. Hidroxipiridin	128
4.3. Aminopiridin	129
4.4. Dẫn xuất halogen của piridin	130
4.5. Các axit piridin cacboxylic và dẫn xuất	131
4.6. Các N-oxit piridin	132
V. Các hợp chất thiên nhiên chứa vòng piridin và các hợp chất của piridin có ứng dụng trong thực tế.	134
Chương sáu. HỆ VÒNG NGUNG TỤ KIỂU BENZO CỦA PIRIDIN : QUINOLIN, ISOQUINOLIN VÀ ACRIDIN	136
I. Vài nét về cấu tạo của quinolin và isoquinolin	136
II. Các phương pháp tổng hợp quinolin và isoquinolin	137
2.1. Tổng hợp quinolin theo Scaup	137
2.2. Tổng hợp quinolin theo Friedlander và Pfitzinger	139
2.3. Tổng hợp quinolin theo Combes	141
2.4. Tổng hợp quinolin theo Conrad-Limpach và Knorr	141
2.5. Tổng hợp Isoquinolin theo Bischler-Napieralski	142
2.6. Tổng hợp Isoquinolin theo Pictet-Spengler	143
2.7. Tổng hợp Isoquinolin theo Pomerants-Frich	144
III. Tính chất của Quinolin và Isoquinolin	144
3.1. Vài nét về tính chất phổ	144
3.2. Tính chất vật lí	146
3.3. Phản ứng thế electrophin (S_E)	146
3.4. Phản ứng thế nucleophin (S_N)	147
3.5. Phản ứng oxi hóa	148
3.6. Phản ứng khử hóa	148
IV. Giới thiệu một vài dẫn xuất của Quinolin và Isoquinolin	149
V. Acridin	154
VI. Các hợp chất thiên nhiên và các chất có hoạt tính sinh học chứa vòng quinolin, Isoquinolin và acridin	156

Chương bảy. DIAZIN, TRIAZIN, TETRAZIN, VÀ CÁC DỊ VÒNG CHỨA NHIỀU NITƠ

I. Diazin	158
1.1. Giới thiệu sơ lược	158
1.2. Các phương pháp tổng hợp	159
1.3. Tính chất của các diazin	163
1.4. Phản ứng của các nhóm chức trong diazin	168
1.5. Các diazin trong thiên nhiên và có hoạt tính sinh học	170
1.6. Phenazin	172
II. Triazin	173
2.1. Triazin đối xứng	174
2.2. Triazin không đối xứng	177
III. Tetrazin	179
IV. Purin và Pteridin	181
Chương tám. CÁC DỊ VÒNG 6 CẠNH CHỨA DỊ TỔ OXI HOẶC LƯU HUỖNH	
I. Piran và Piron	196
II. Cumarin, Cromon và Xanton	202
2.1. Các phương pháp tổng hợp.	202
2.2. Tính chất của Cumarin và Cromon	204
2.3. Xanton	209
III. Các dị vòng 6 cạnh chứa 1 dị tố lưu huỳnh	210
IV. Dioxan và Đithian	212
V. Oxazin và thiazin	217
5.1. 1,4-Oxazin	217
5.2. 1,4-Thiazin và 1,3-Thiazin	218
5.3. Đibenzoxazin	219
5.4. Phenothiazin	220
Tài liệu tham khảo	233

Chịu trách nhiệm xuất bản :

Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI
Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập VŨ DƯƠNG THỤY

Biên tập lần đầu :

NGUYỄN VĂN THOẠI

Biên tập tái bản :

VƯƠNG MINH CHÂU

Trình bày bìa :

TẠ THANH TÙNG

Sửa bản in :

PHÒNG SỬA BÀI (NXB GIÁO DỤC)

Chế bản :

PHÒNG CHẾ BẢN (NXB GIÁO DỤC)

HÓA HỌC CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG

Mã số : 7K510T4-DAI

In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27 cm, tại Công ty Cổ phần in Phúc Yên

Số xuất bản: 1053/98 - 04

In xong và nộp lưu chiểu tháng 10 năm 2004.

