

Химия гетероциклических соединений

ЛЕКЦИЯ 3

Производные фурана,
пиррола, тиафена



Ароматические пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиррол



фуран



тиофен

План лекции 3

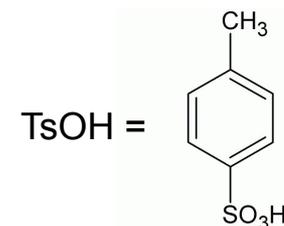
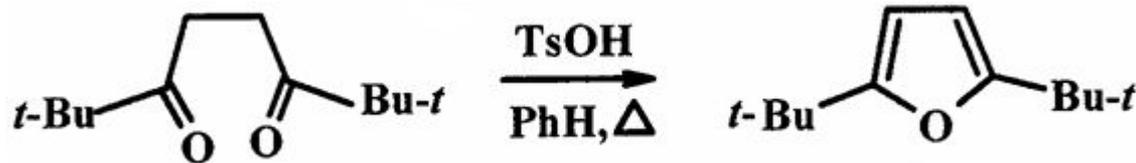
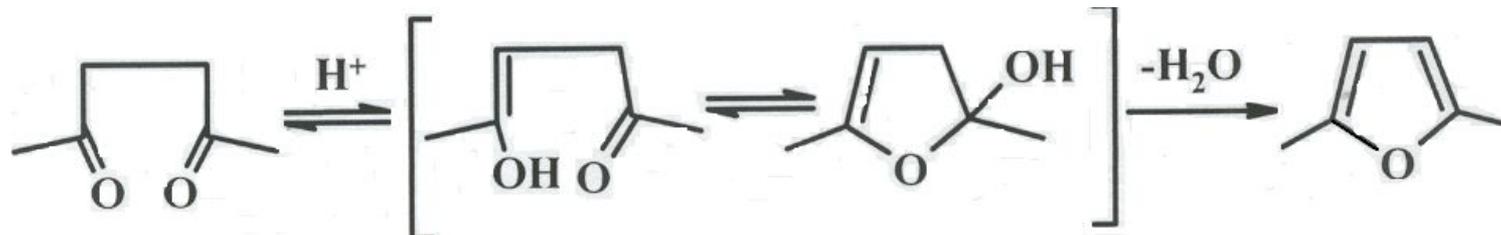
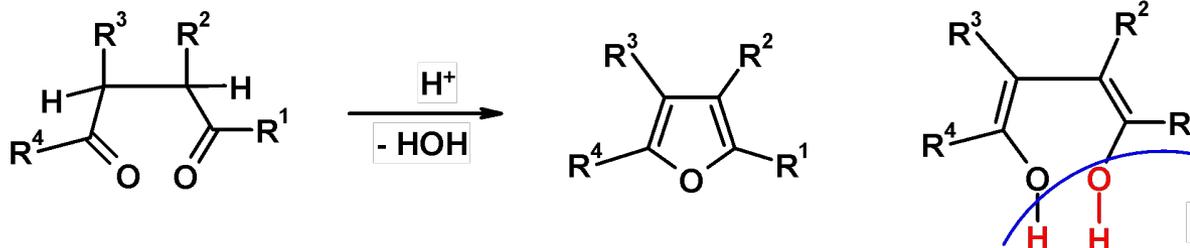
1. Методы синтеза фурана, пиррола и тиофена
2. Реакции электрофильного замещения в пирроле, фуране и тиофене
3. Другие химические свойства
4. Области применения производных пятичленных гетероароматических соединений

I. Методы синтеза фурана, пиррола и тиофена

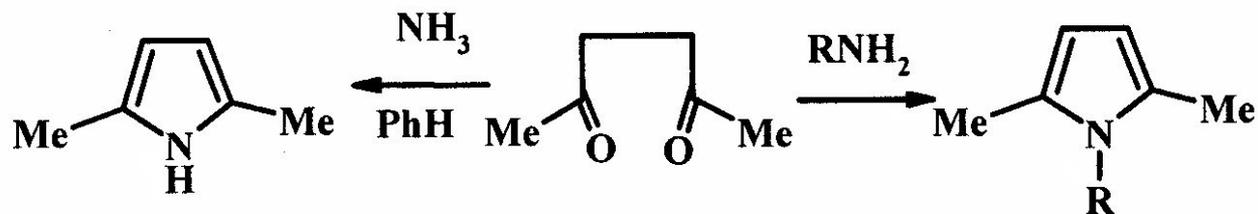
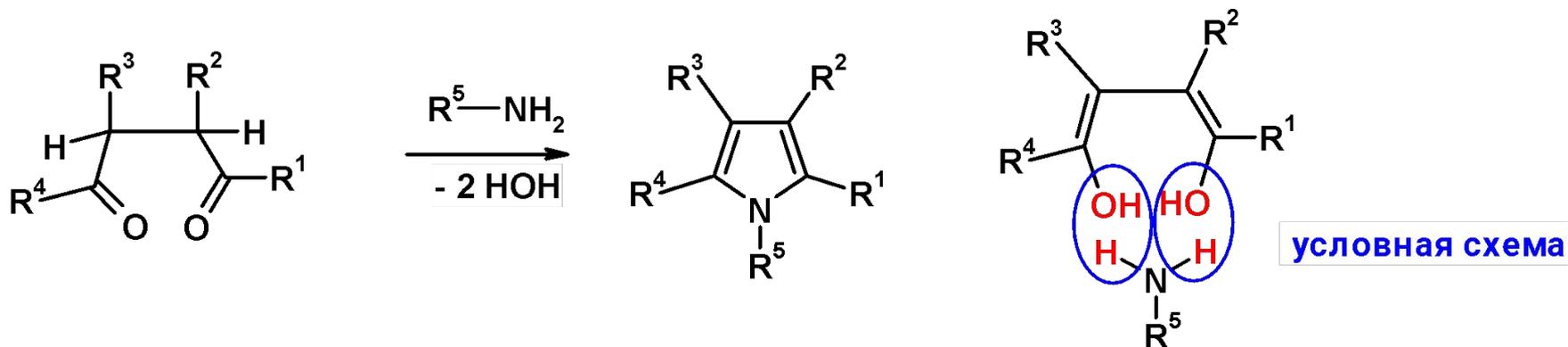
Синтез из 1,4-дикетонов

Синтез фурана внутримолекулярной циклизацией дикетона

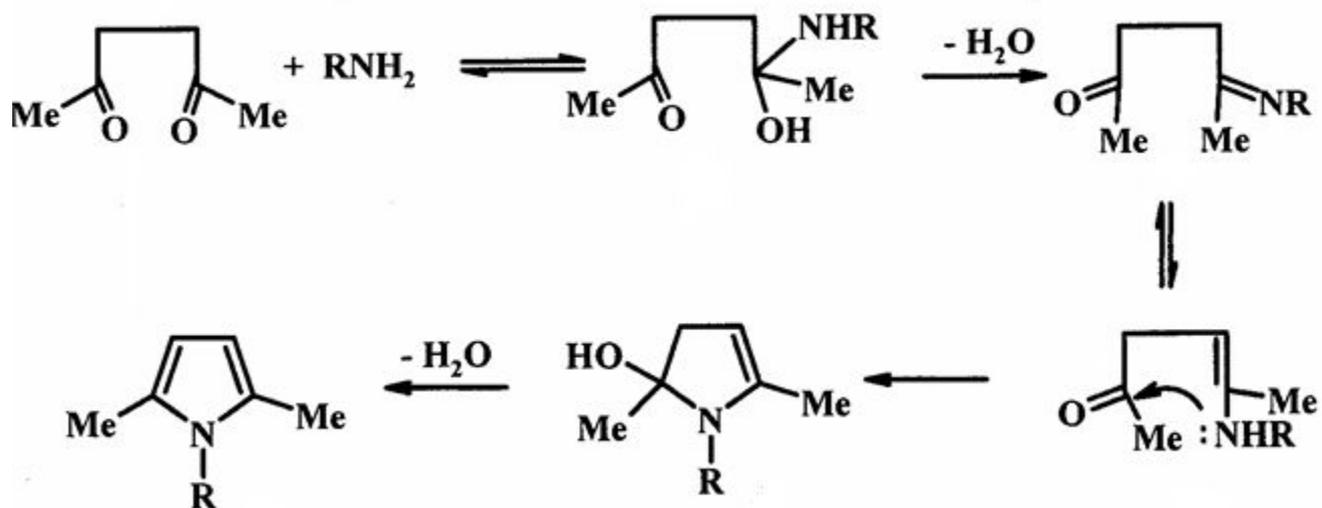
Вспомните,
что такое
«кето-енольная
таутомерия»



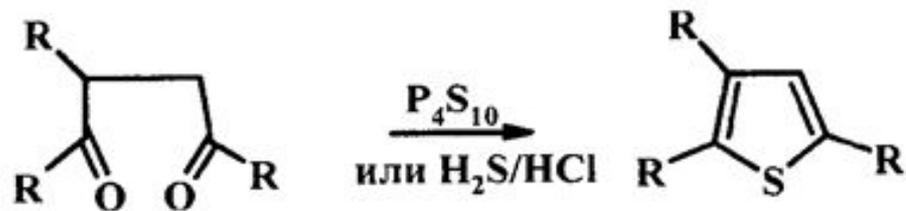
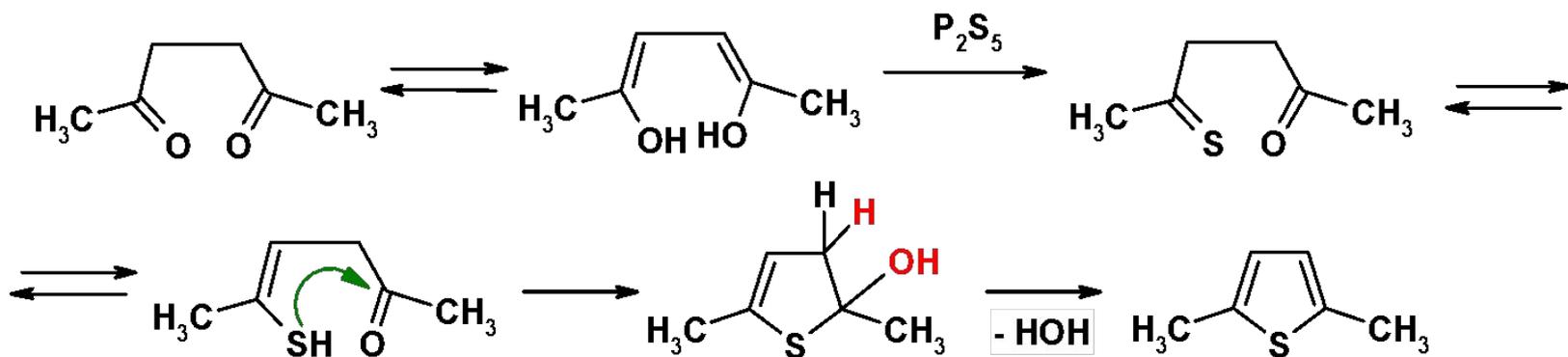
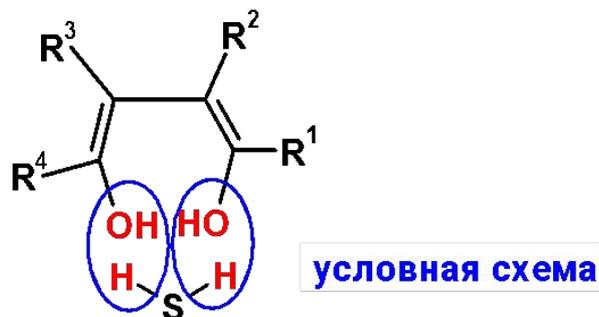
Синтез пирролов из 1,4-дикетонов и аммиака (или амина)



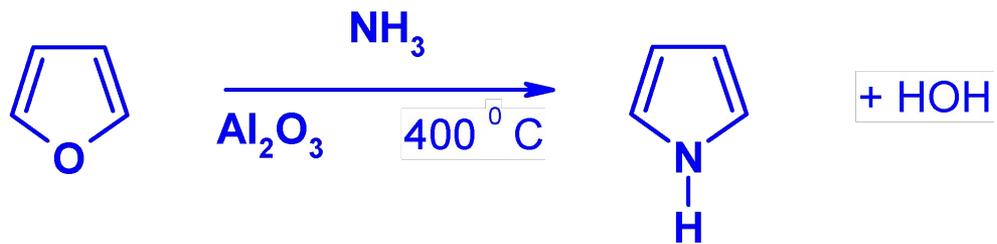
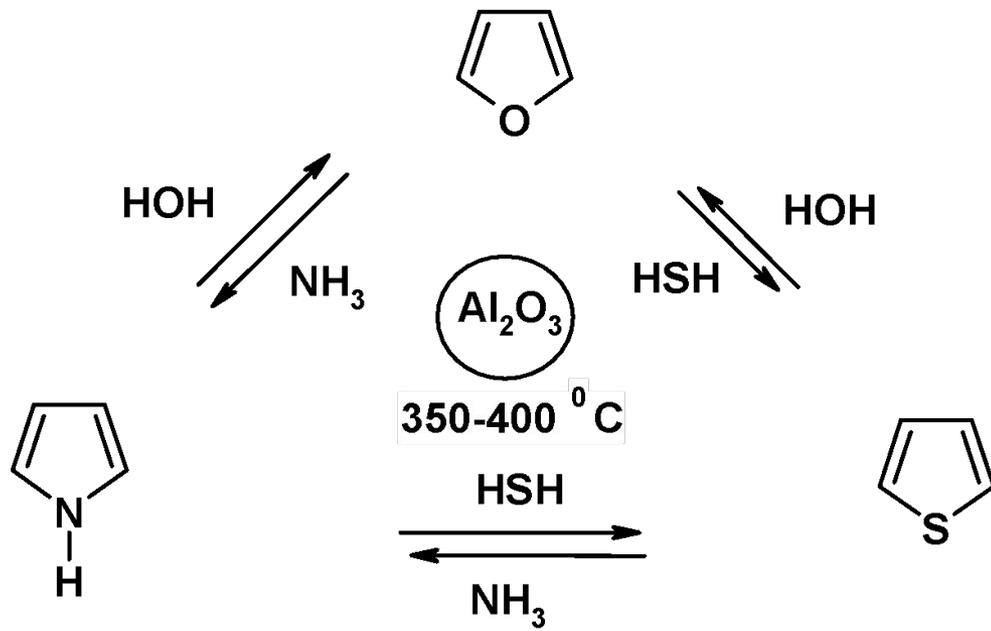
Механизм



**Синтез тиофенов из 1,4-дикетонов
и сероводорода (или пентасульфида фосфора)**



«Треугольник» Юрьева – взаимопревращения фурана, пиррола и тиофена



Метод Кнорра - получение замещенных пирролов из α -аминокетонов и соединений, имеющих активную метиленовую группу.

Механизм реакции Кнорра

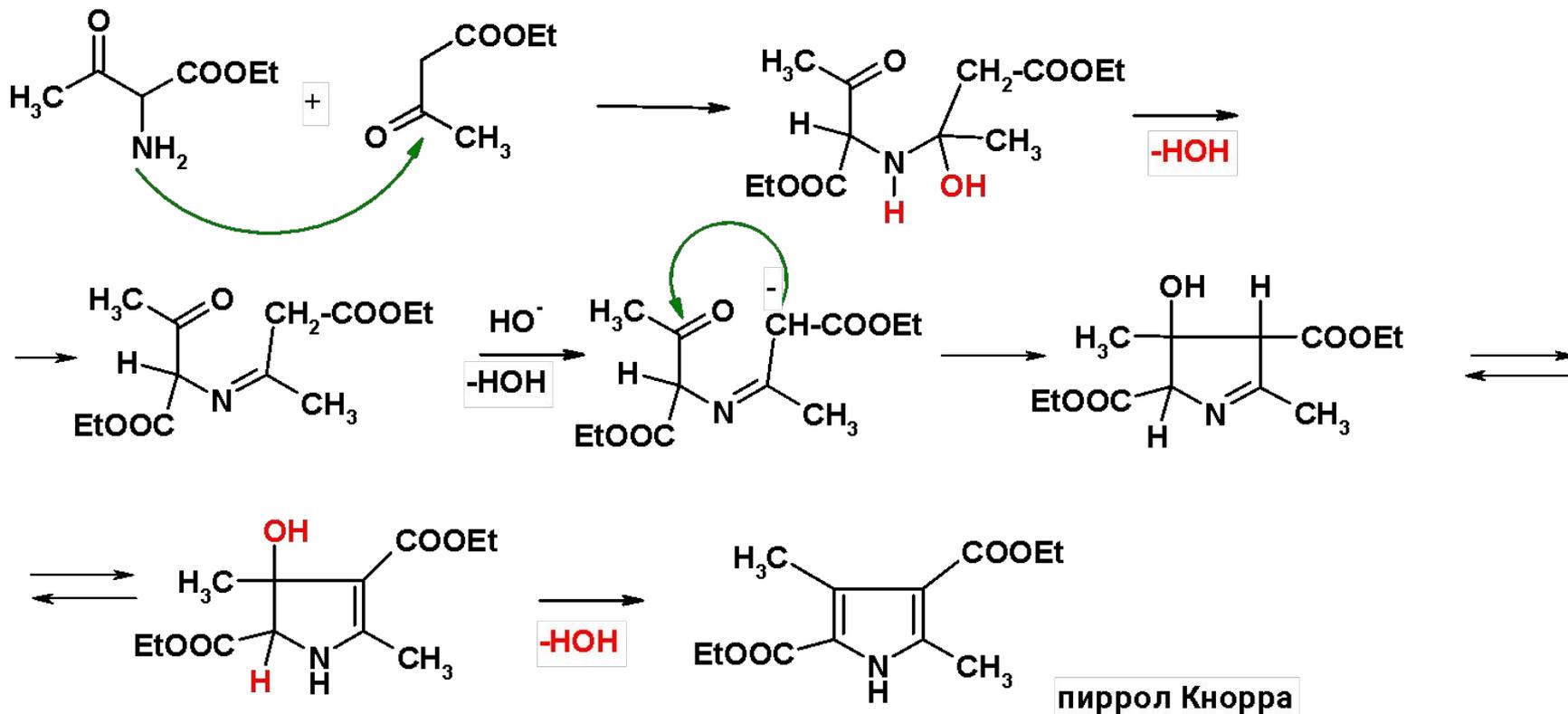
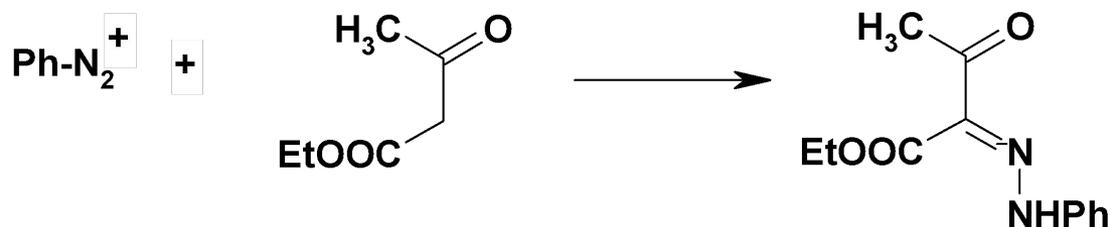


Схема к лабораторной работе

Синтез пирролов по Кнорру в модификации Трейбса

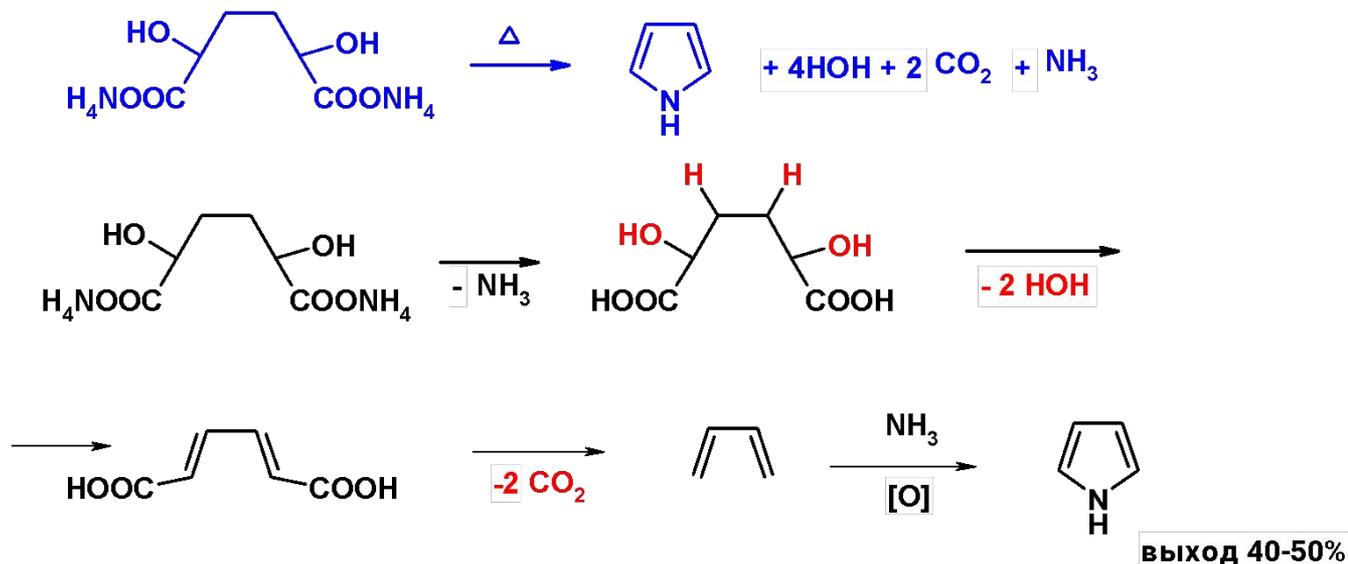
I Стадия. Образование гидразона сочетанием соли диазония с СН-кислотным соединением – ацетоуксусным эфиром



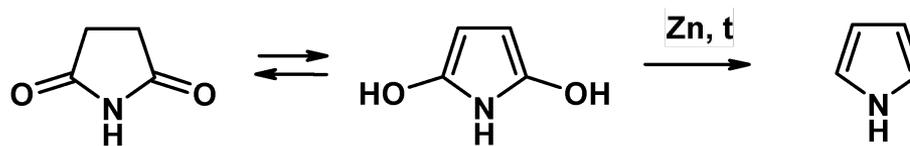
II Стадия. Восстановление гидразона до гидразина, образование енамина, конденсация с ацетоуксусным эфиром



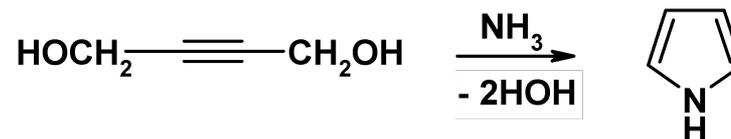
Сухая перегонка аммониевой соли слизевой кислоты



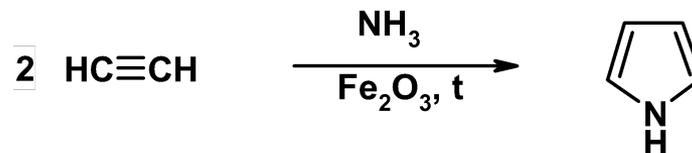
Перегонка имида янтарной кислоты с цинковой пылью



Пропускание аммиака и паров 1,4-бутиндиола над смесью оксидов алюминия (95%) и тория (5%) при 300 °С

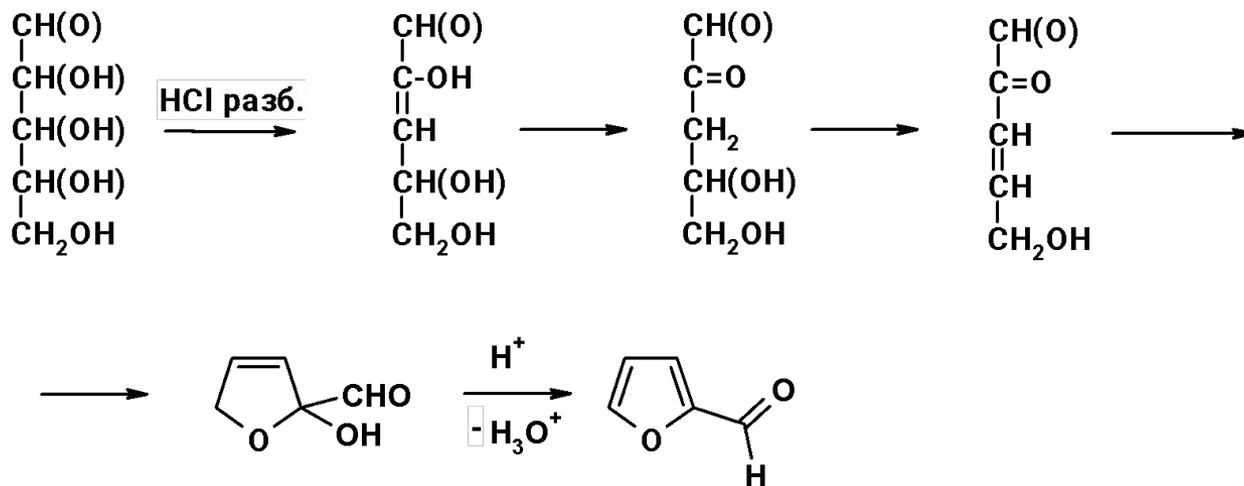


Конденсация ацетилена с аммиаком

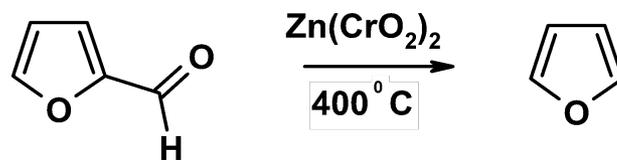


Фурфурол – доступное природное сырье

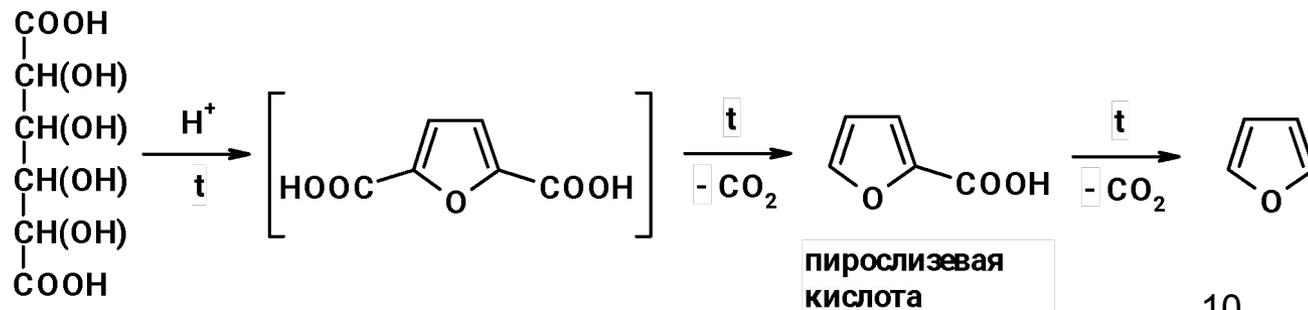
Альдопентозы в присутствии кислоты циклизируются, образуя фурфурол



Превращение
фурфура в фуран

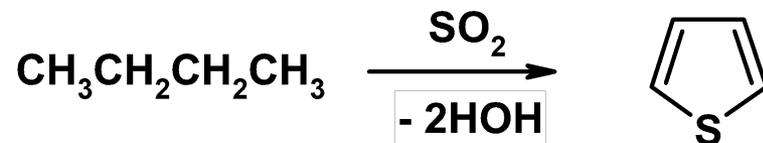


Декарбосилирование
пироглиевой кислоты

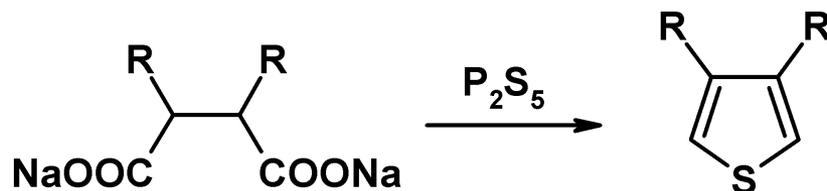


Реакции образования тиофена

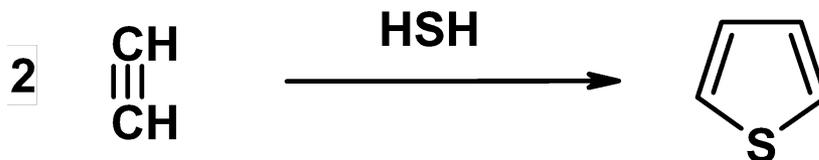
Пропускание бутана (бутена, бутадиена) с парами диоксида серы через трубку, нагретую до 550 °С и заполненную катализатором (Cr_2O_3 , Mo_2O_3 , V_2O_5).



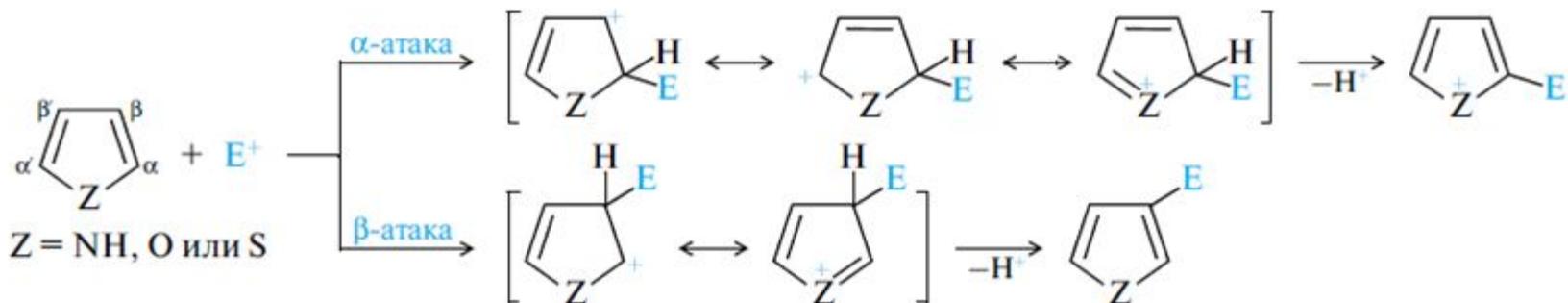
Взаимодействие динатриевой соли янтарной кислоты с P_2S_5



Взаимодействие ацетилена с сероводородом при 400-450 °С на окиси алюминия



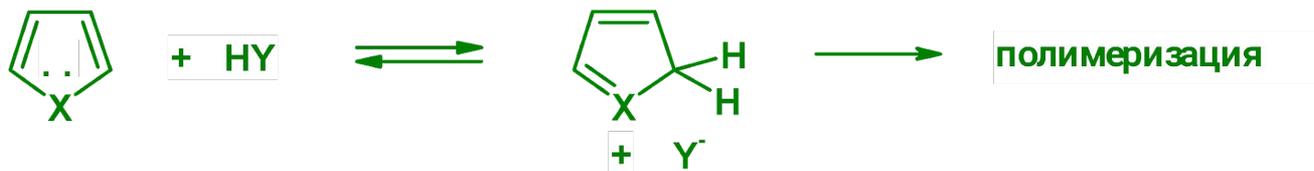
2. Реакции электрофильного замещения в пирроле, фуране и тиофене



π -Избыточность пятичленных гетероциклов накладывает определенные ограничения на условия проведения реакций с электрофильными реагентами, которые обычно осуществляются в кислой среде. Например, в реакции с пирролом протон как электрофил атакует не атом азота, неподеленная пара электронов которого участвует в сопряжении, а атом углерода кольца (преимущественно C-2). Образующийся при этом пирролий-катион, будучи электрофильной частицей, атакует непротонированную молекулу пиррола, приводя в конечном счете к полимерному продукту:



Ацидофобность

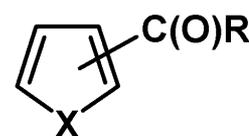
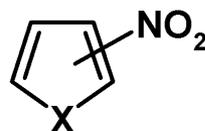
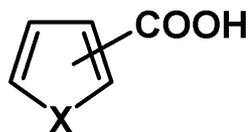


Аналогично пирролу ведет себя по отношению к сильным кислотам и фуран. В результате протонирования он также подвергается полимеризации, а в водных средах происходит разрыв гетероцикла.

⚠ Свойство соединений подвергаться глубоким превращениям под действием кислот называют *ацидофобностью* (по-русски — кислотобоязнь), а сами гетероциклы — *ацидофобными*.

Тиофен, в отличие от пиррола и фурана, весьма устойчив к действию сильных кислот и не относится к ацидофобным гетероциклам.

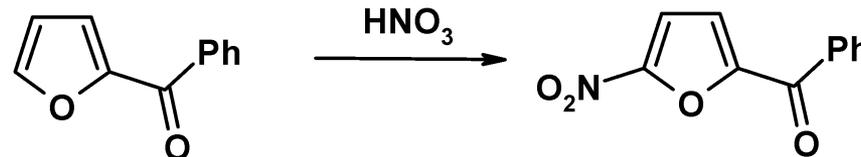
Влияние заместителей на ацидофобность



ацидофобность снижена



пирсульфовая кислота

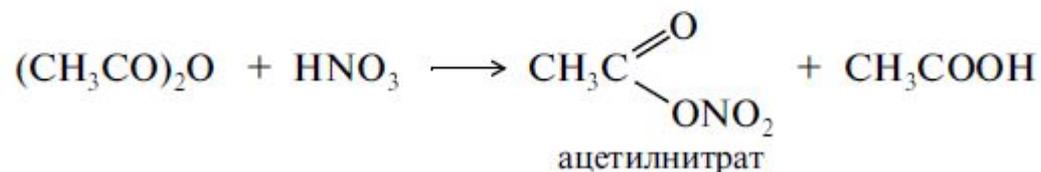


Условия реакций электрофильного замещения

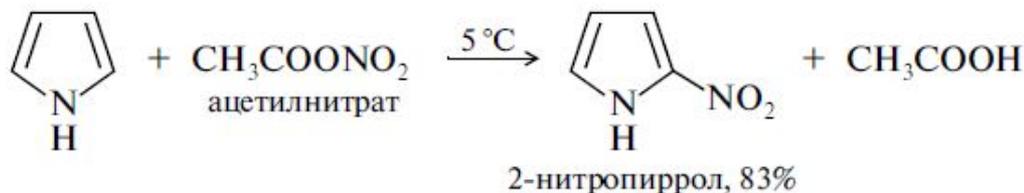
Многие реакции электрофильного замещения для пиррола и фурана требуют специальных условий, исключающих воздействие сильных кислот.

Реакции нитрования

Для введения нитрогруппы в пиррол и фуран используют **ацетилнитрат** — смешанный ангидрид уксусной и азотной кислот, образующийся *in situ* из уксусного ангидрида и дымящей азотной кислоты:



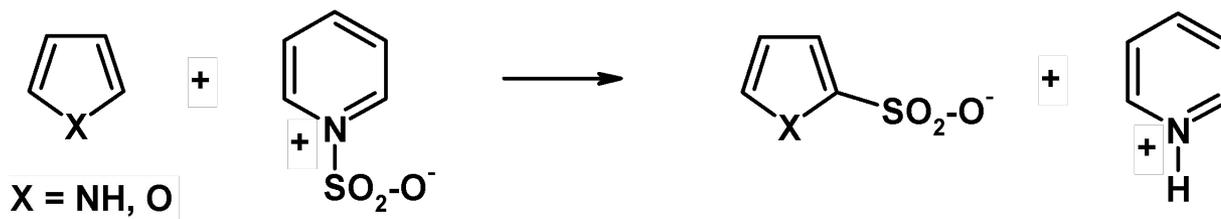
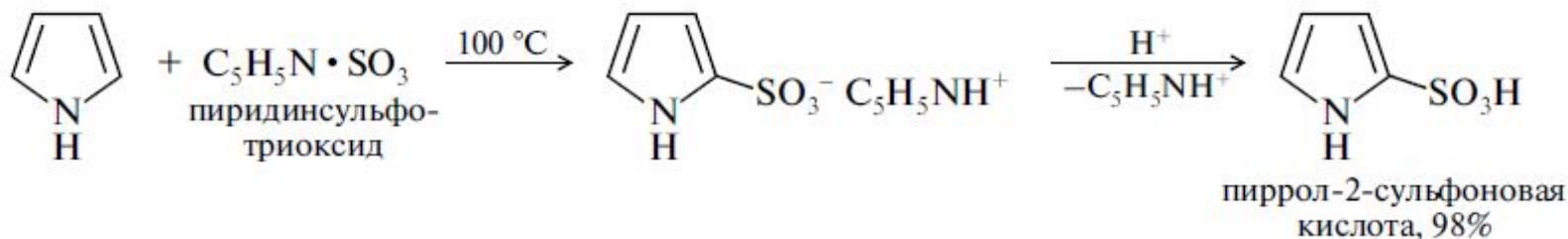
При низких температурах пиррол очень легко нитруется ацетилнитратом. Наряду с продуктом α -замещения образуется небольшое количество (до 7%) 3-нитропиррола. Реакционная способность атомов С-2 и С-3 примерно в 10^3 — 10^4 раз выше активности атомов углерода в бензоле в аналогичной реакции.



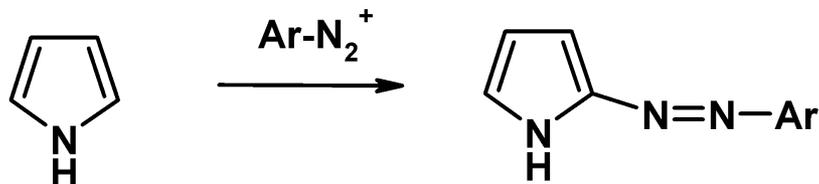
Реакции сульфирования

для сульфирования используется пиридинсульфотриоксид, часто обозначаемый $C_5H_5N \cdot SO_3$.

Пиррол избирательно сульфируется пиридинсульфотриоксидом в α -положение, а если оба α -положения заняты, то атакуется β -атом углерода.

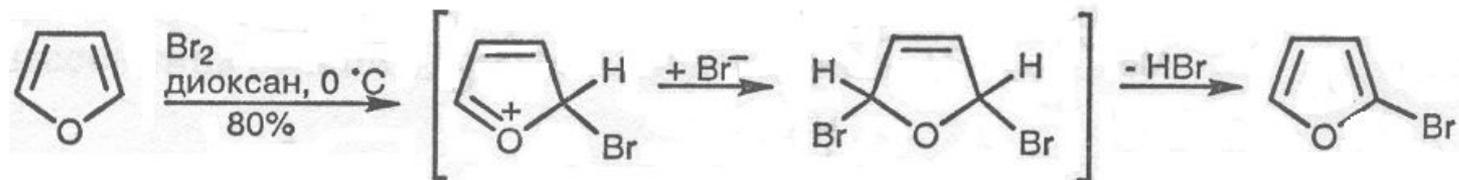


Реакции азосочетания

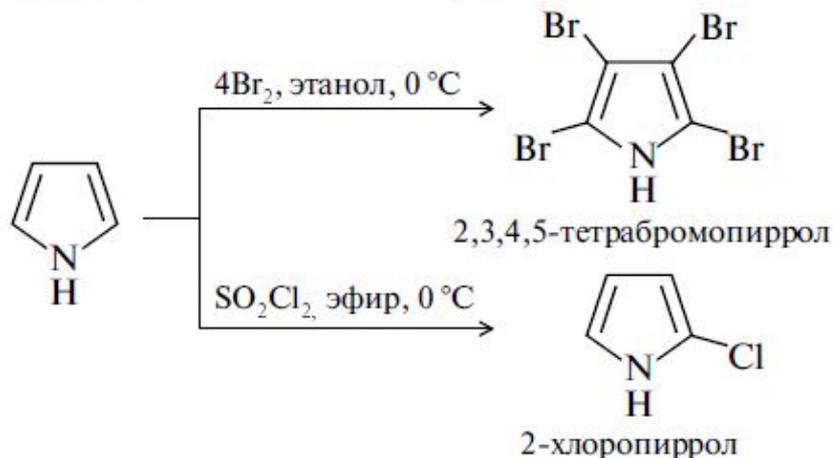


Реакции галогенирования

Бромирование осуществляют действием диоксан-дибромида $C_4H_8O_2 \cdot Br_2$. В этом случае замещающийся протон связывается диоксаном, что предотвращает разрушающее действие сильных кислот на ацидофобные гетероциклы.

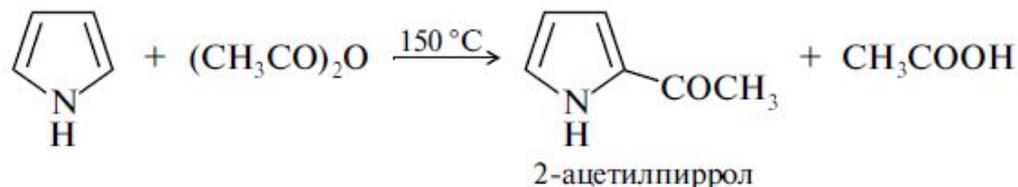


Пиррол настолько легко подвергается галогенированию, что без соблюдения специальных условий образуются стабильные тетразамещенные продукты. В особо мягких условиях и без избытка реагента может быть получен неустойчивый 2-хлорпиррол.



Реакции ацилирования и алкилирования

Ацилирование. Пиррол, и особенно его гомологи, можно ацилировать при повышенной температуре ангидридами карбоновых кислот без катализатора. Чем выше температура реакции, тем больше образуется 2,5-дизамещенного продукта.



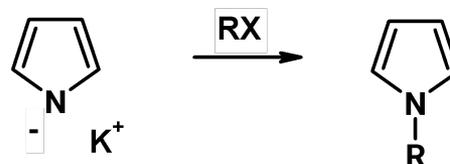
Алкилирование. Алкилирование пиррола по Фриделю—Крафтсу дает сложную смесь продуктов полиалкилирования и полимеризации. Взаимодействие пиррола с алкилгалогенидами может быть осуществлено без катализатора при температуре 100—150 °С, но приводит к тому же результату. Поэтому препаративная ценность этих методов невелика.

Успешнее протекает алкилирование *N*-солей пиррола.

Ковалентные соли
алкилируются по атому
углерода



Ионные соли
алкилируются по атому азота

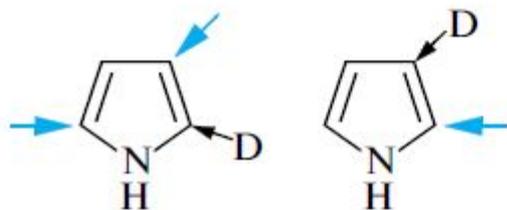


R = Alk, Ar, SiMe₃

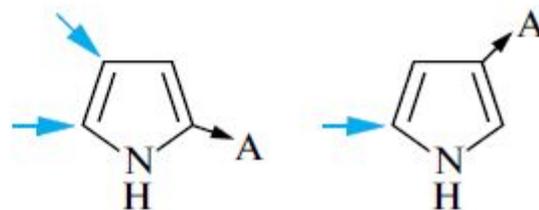
Ориентация замещения в производных пиррола. Предсказание ориентирующего действия заместителя в пиррольном ядре представляет непростую задачу. Тем не менее некоторые (но не абсолютные) правила электрофильного замещения в пирролах сводятся к следующему:

- электронодонорные заместители (D на схеме ниже), находящиеся в α -положении (атом C-2), направляют электрофил в α' -положение (C-5) или в соседнее β -положение (C-3);
- электронодонорные заместители в β -положении ориентируют чаще в α -положение;
- электроноакцепторные заместители (A на схеме) в α -положении являются ориентантами α' - или β' -положения;
- электроноакцепторные заместители в β -положении направляют вступающий электрофил в α' -положение.

Ориентация электронодонорными заместителями



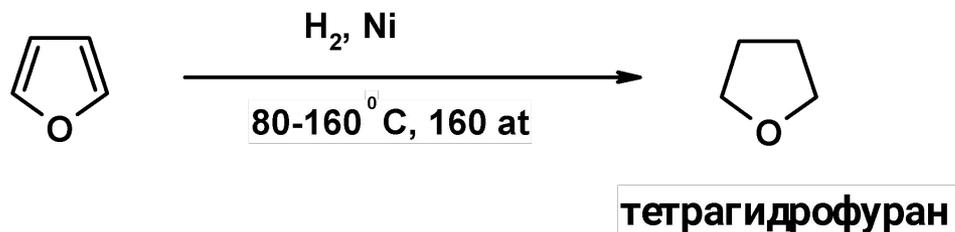
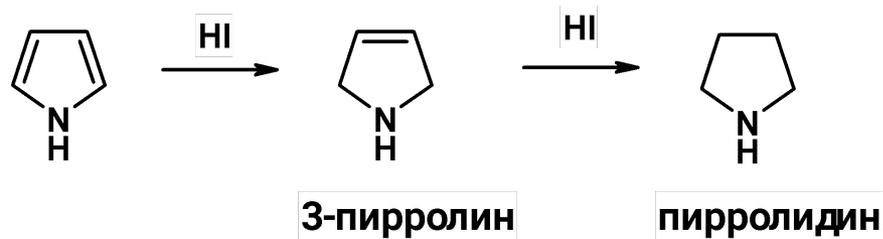
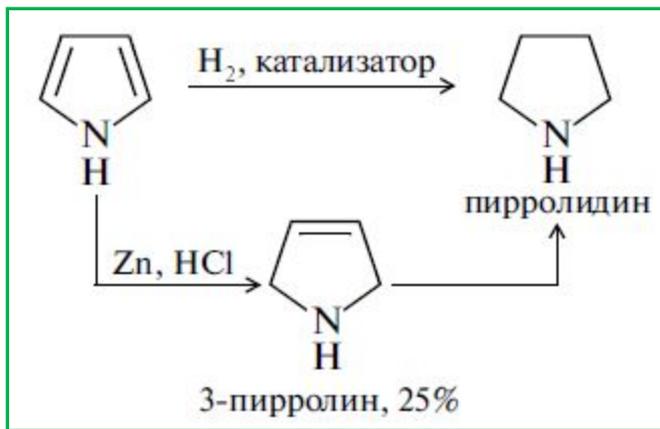
Ориентация электроноакцепторными заместителями



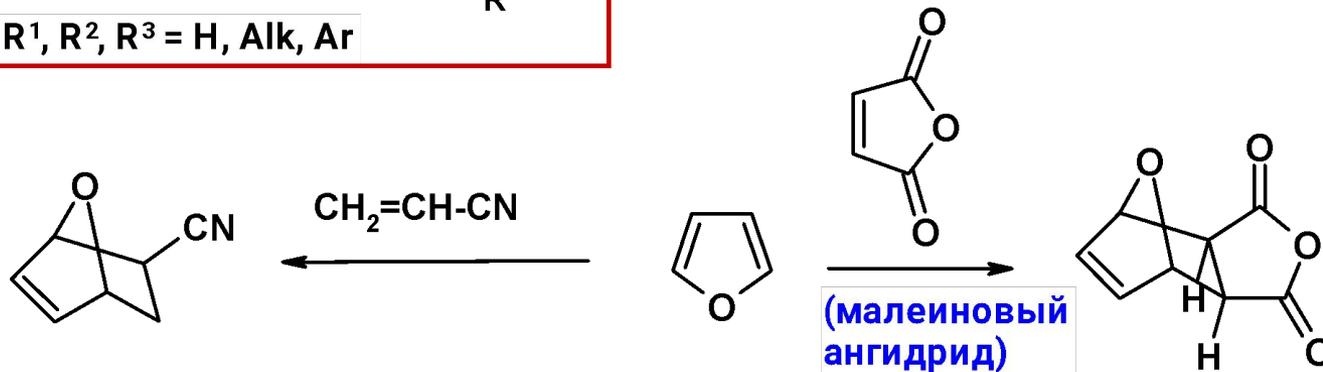
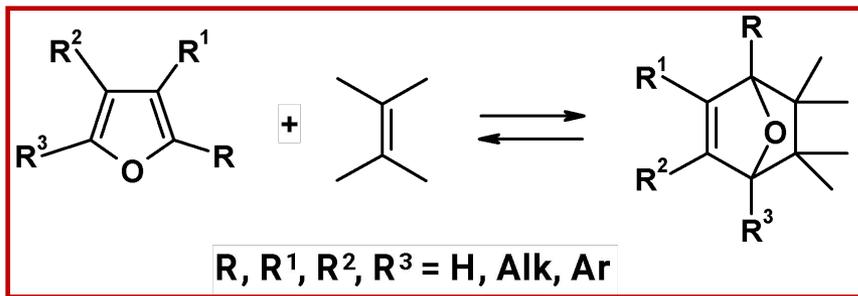
3. Другие химические свойства пиррола, фурана и тиофена

Реакции восстановления пятичленных гетероароматических соединений

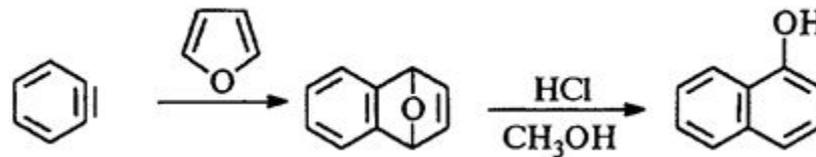
Пиррол способен восстанавливаться водородом при умеренной температуре и давлении в присутствии обычных катализаторов гидрирования с образованием насыщенного гетероцикла — пирролидина (выход почти количественный). Обработкой пиррола цинком в кислой среде можно получить с невысоким выходом частично насыщенный продукт — 3-пирролин.



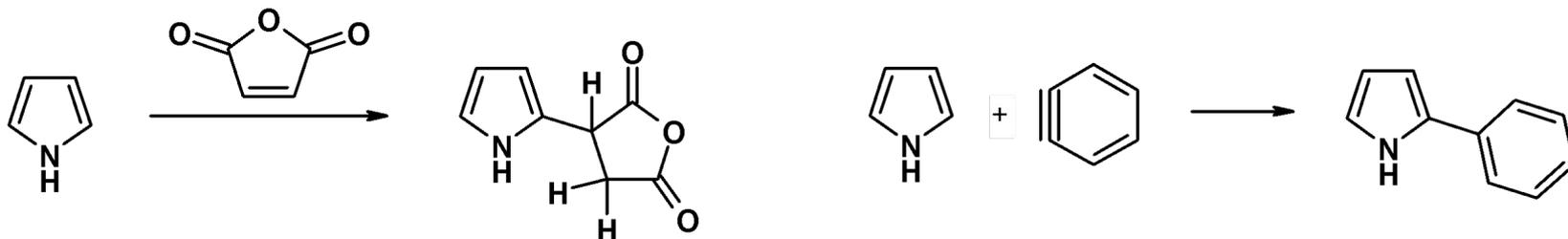
Фуран в реакциях диенового синтеза



Фуран может выступать в качестве ловушки дегидробензола

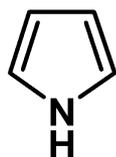
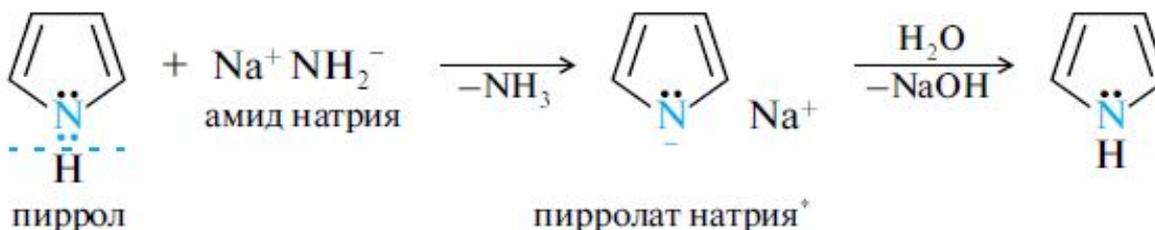


Пиррол по-другому ведет себя в реакциях с малеиновым ангидридом и дегидробензолом

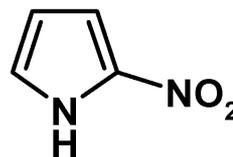


Свойства пиррольного атома азота

Пиррол является слабой NH-кислотой (pK_a 17,5) и образует соли только со щелочными металлами или с такими сильными основаниями, как гидриды или амиды щелочных металлов, а также при сплавлении (~ 130 °C) с твердым гидроксидом калия (но не натрия). Образующиеся соли легко гидролизуются водой.

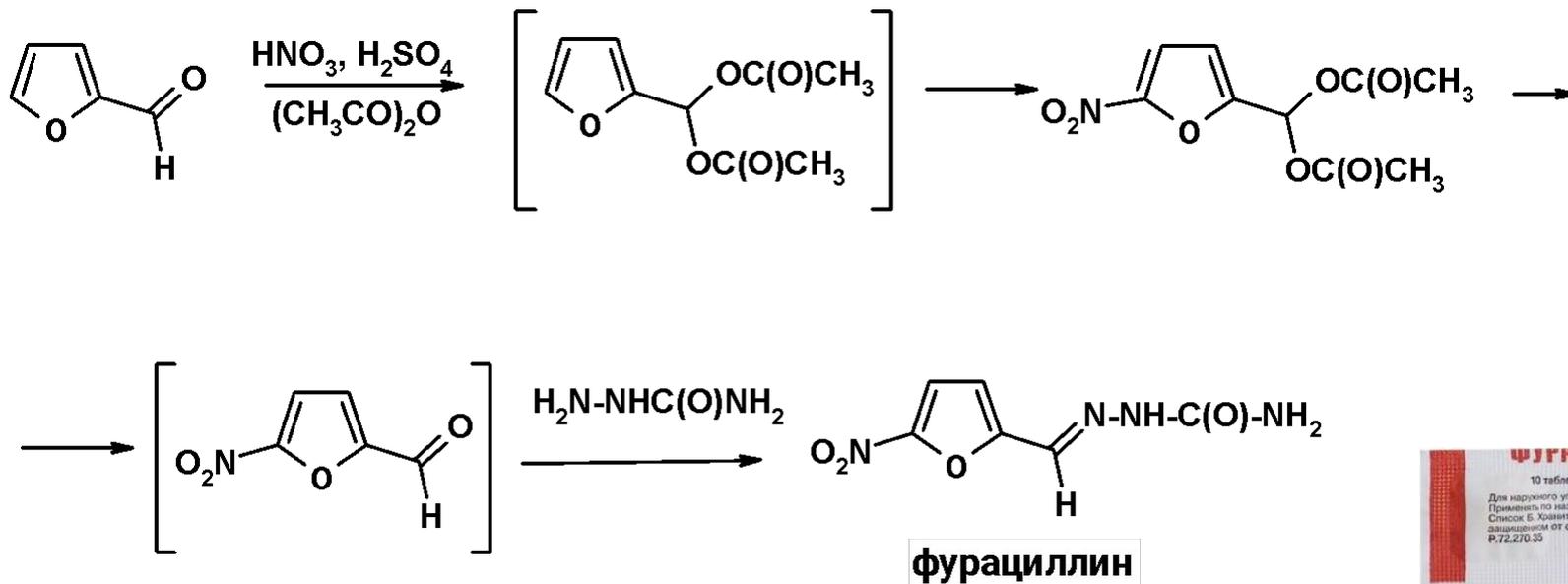


$pK_a = 17.5$

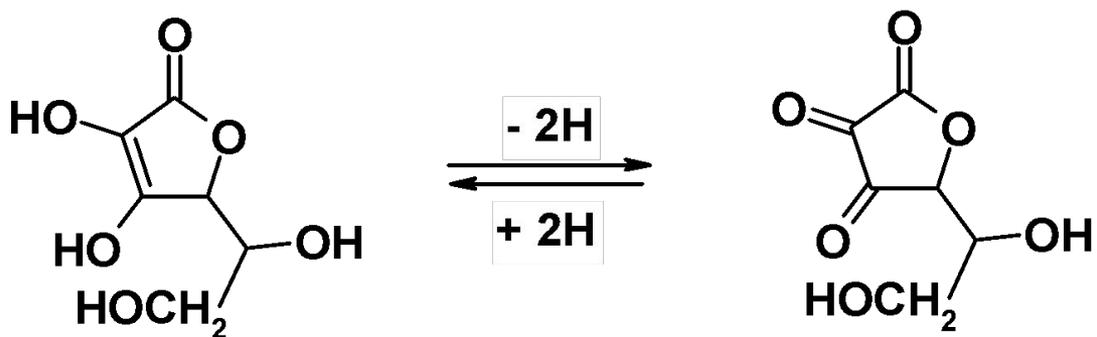


$pK_a = 10.6$

Применение фурфуrolа в синтезе антимикробных средств



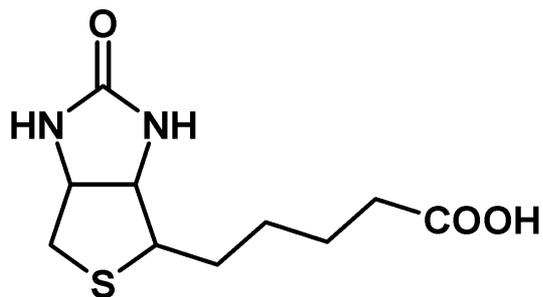
Аскорбиновая кислота – витамин С



аскорбиновая кислота
(восстановленная форма)

дегидроаскорбиновая кислота
(окисленная форма)

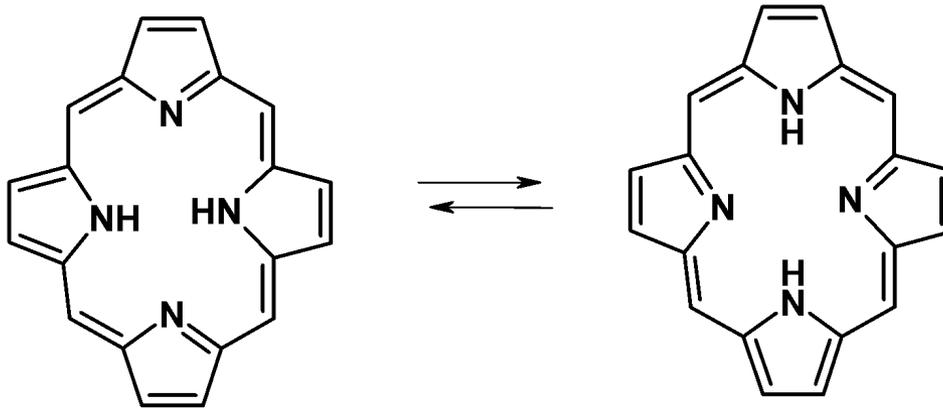
Витамин Н



биотин

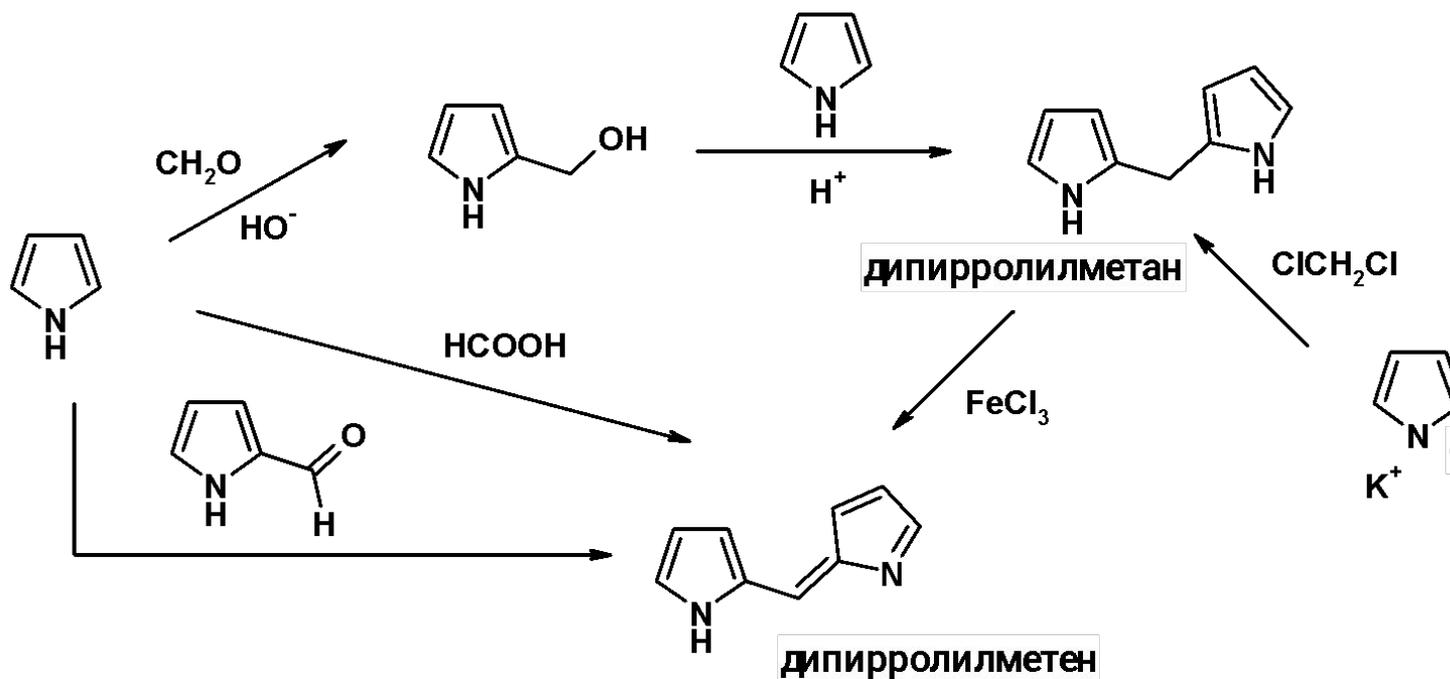
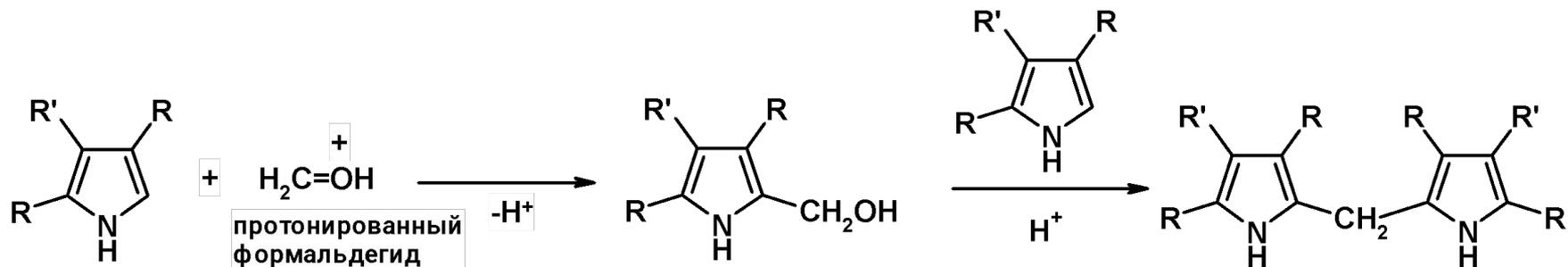
ПОРФИРИНЫ – производные порфина

Порфин-тетрапиррольное макроциклическое соединение, в котором четыре остатка пиррола поочередно соединены с метиновыми мостиковыми группами.

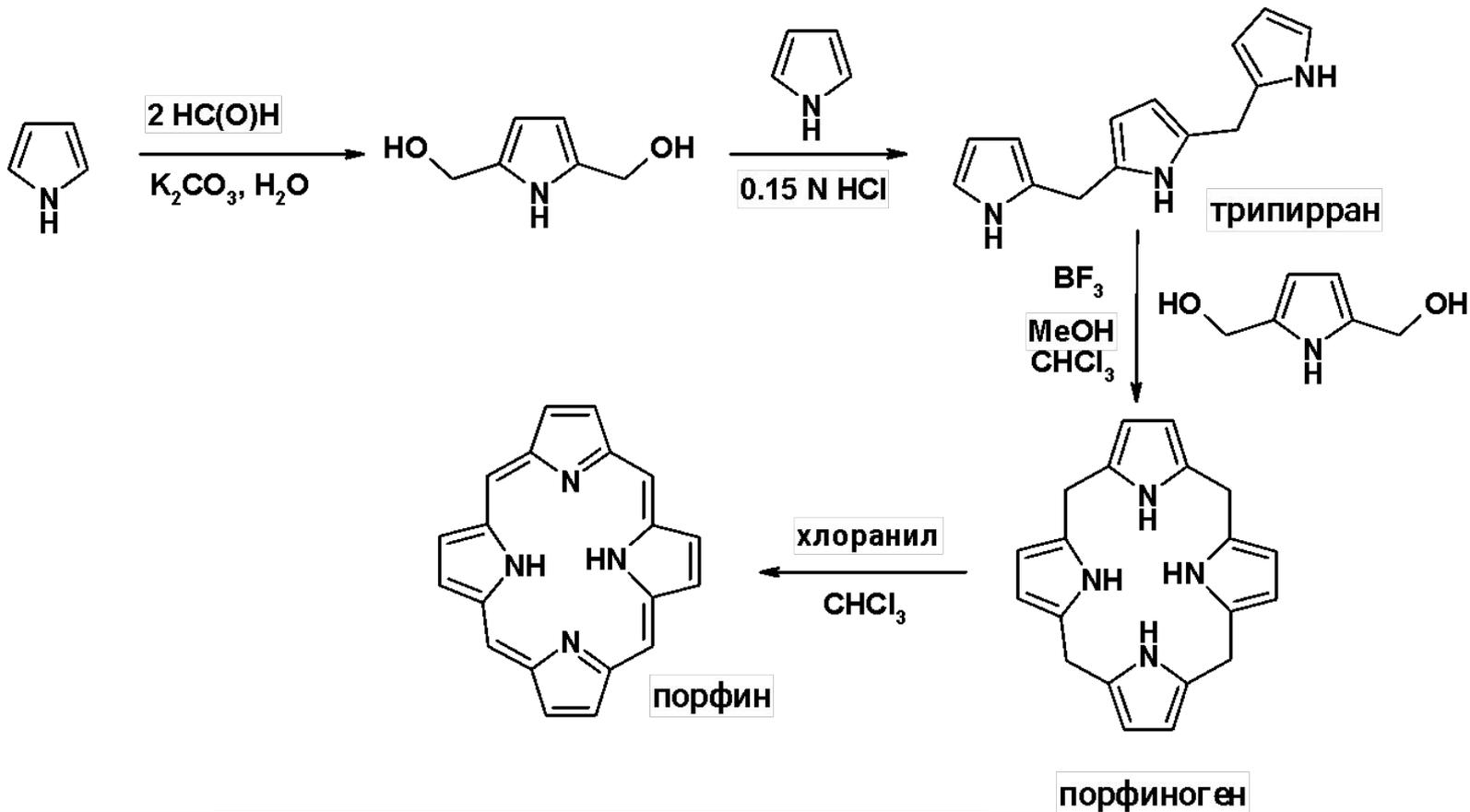


Порфин является устойчивой ароматической системой. Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную систему из 26 π -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленных пары электронов атомов азота). Большая энергия сопряжения (840 кДж/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

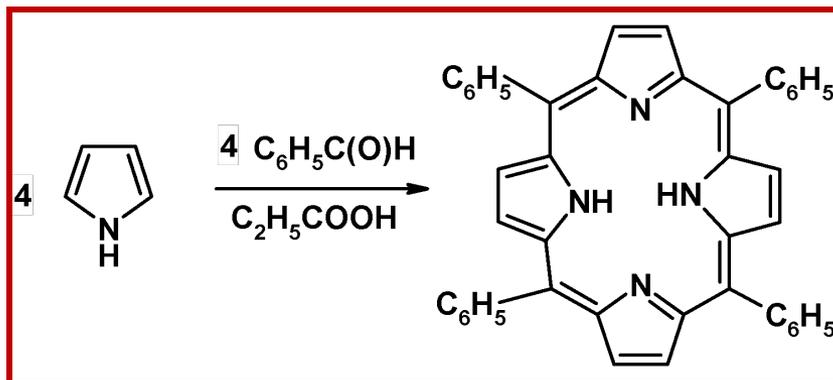
Дипирролилметаны и дипирролилметены



Примеры синтезов простых порфиринов

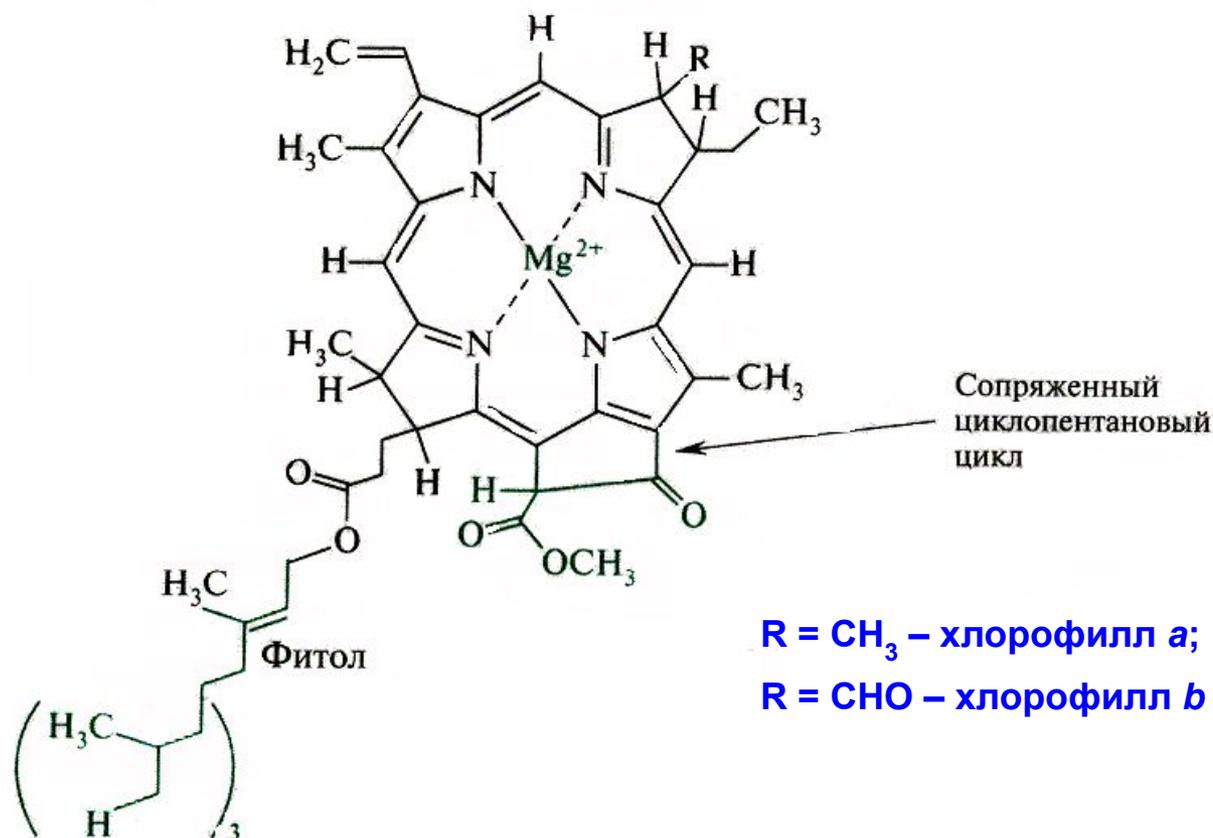


Тетрафенил-
замещенные
порфирины

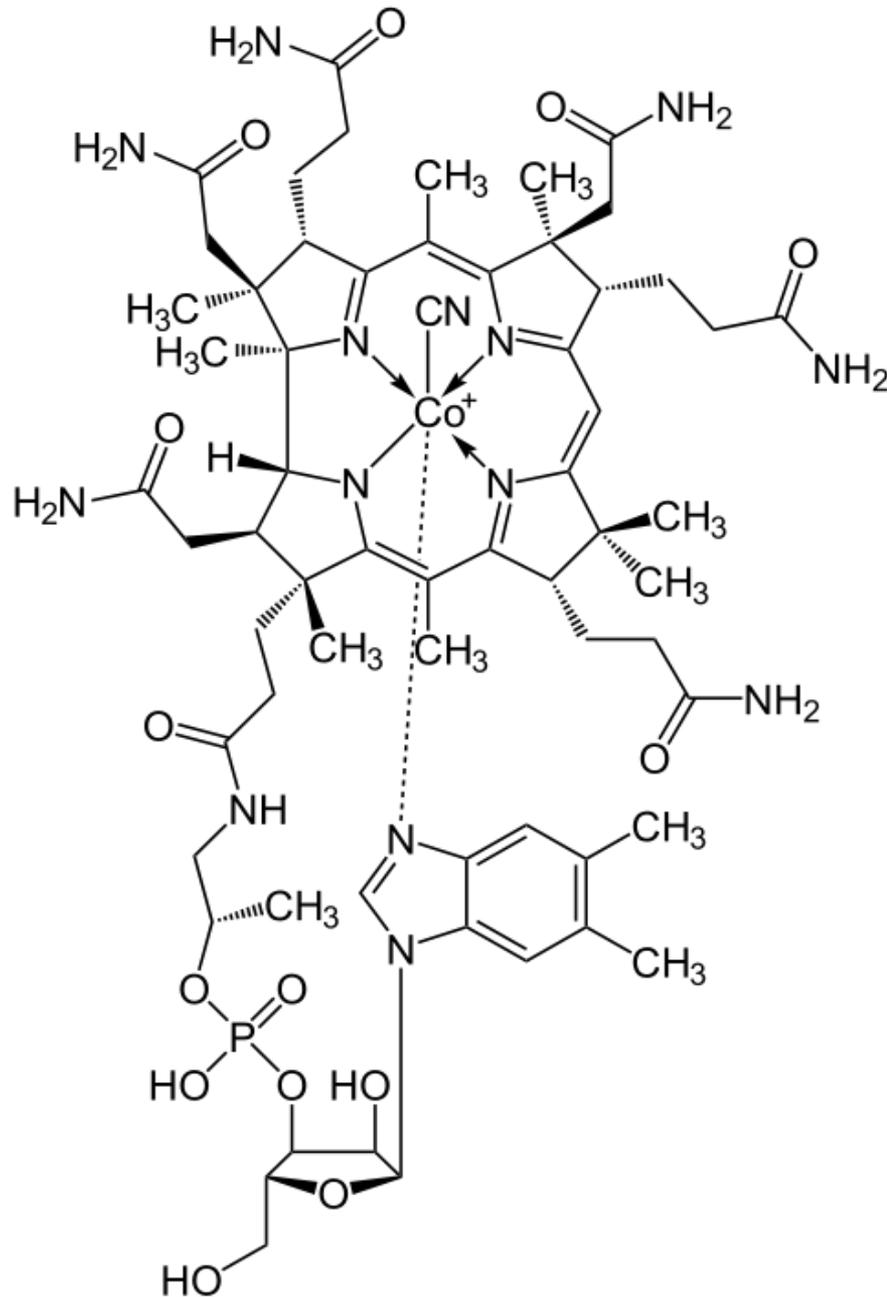


Хлорофилл

Хлорофилл (от греч. χλωρός, «зелёный» и φύλλον, «лист») — зелёный пигмент, окрашивающий хлоропласты растений в зелёный цвет. При его участии осуществляется процесс фотосинтеза. По химическому строению хлорофиллы — **магниевые комплексы** различных тетрапирролов. Хлорофиллы имеют порфириновое строение и структурно близки гему. Хлорофилл зарегистрирован в качестве пищевой добавки E140.



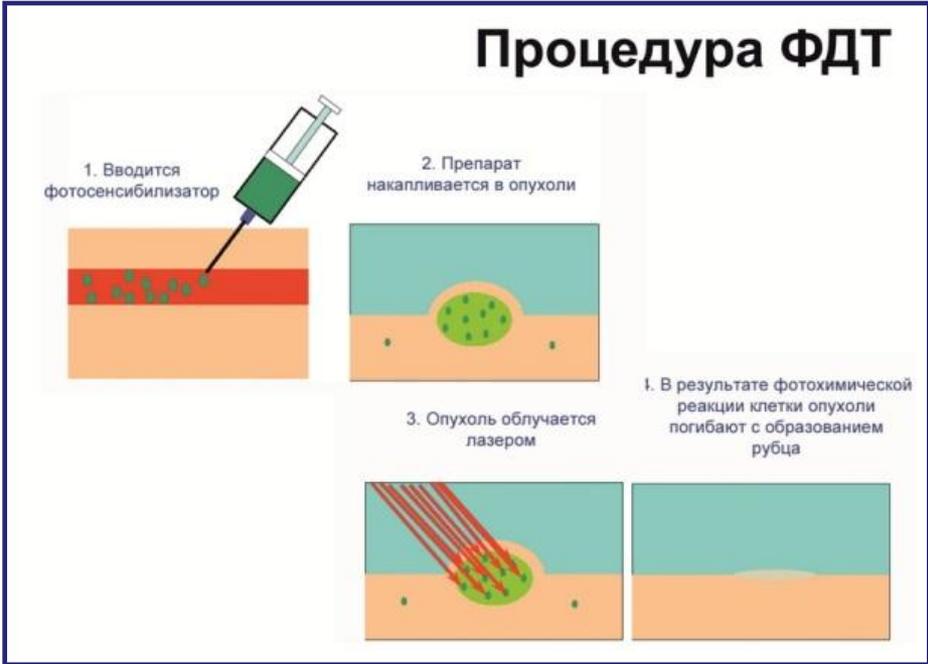
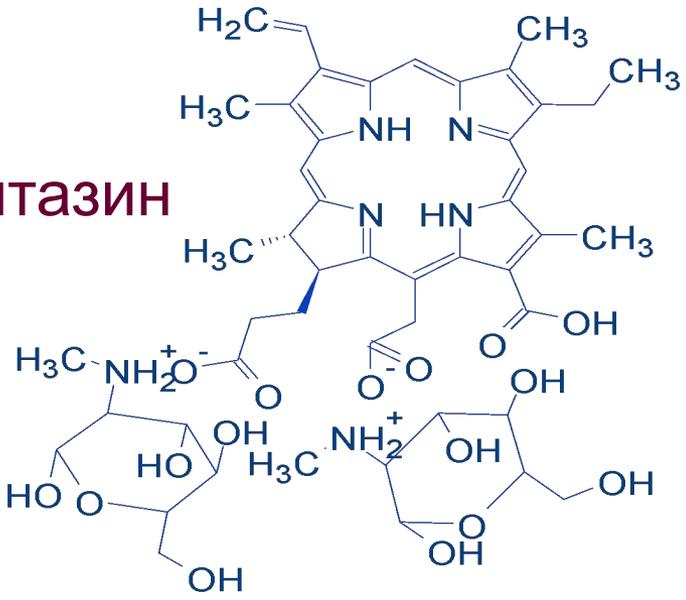
Витамин В₁₂ (цианокобаламин)



Фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод лечения онкологических заболеваний, некоторых заболеваний кожи или инфекционных заболеваний, основанный на применении светочувствительных веществ — фотосенсибилизаторов (в том числе красителей), и, как правило, видимого света определённой длины волны.

Лекарственные препараты для фотодинамической терапии

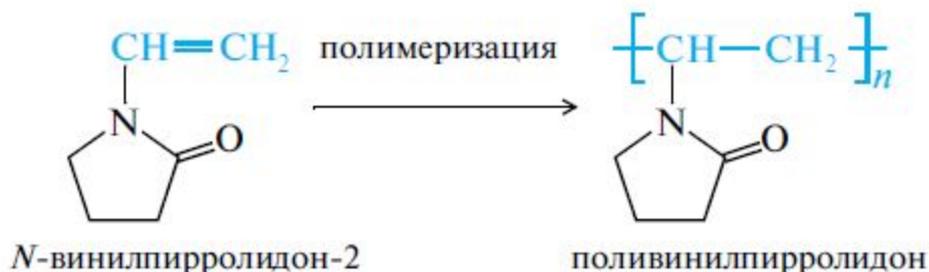
Фотодитазин



Сырьём для производства фотодитазина является зелёная микроводоросль *Spirulina Platensis*, культивируемая в асептическом биофотореакторе.

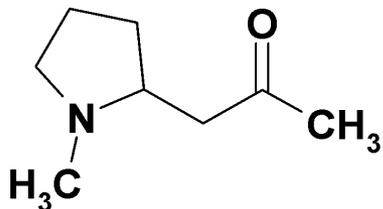
Поливинилпирролидон

Широкое применение в медицине, косметике и текстильной промышленности находит поливинилпирролидон, получаемый полимеризацией *N*-винилпирролидона-2.

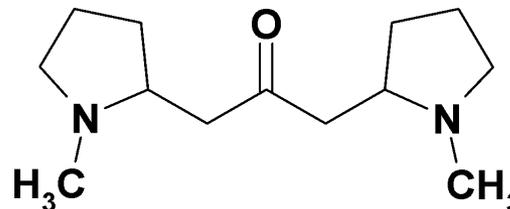


Этот водорастворимый полимер обладает способностью образовывать комплексы с ионами переходных металлов, красителями, лекарственными веществами и токсинами. На последнем свойстве основано применение водно-солевого раствора низкомолекулярного полимера (молекулярная масса около 10 000) под названием **г е м о д е з** для дезинтоксикации организма при различных патологических процессах, сопровождающихся интоксикацией. Кроме того, поливинилпирролидон используется для пролонгации действия некоторых лекарственных средств, как связующее и стабилизатор при изготовлении лекарственных таблеток.

Алкалоиды с пирролидиновым кольцом

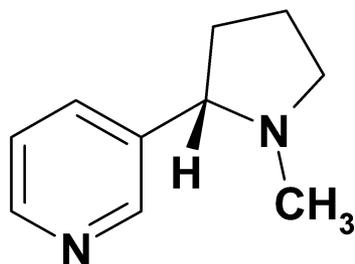


Гигрин



Куксигрин

Гигрин оказывает общее стимулирующее действие, содержится, наряду с другими алкалоидами, в листьях *Coca*, куксигрин содержится в листьях “куско”, произрастающего в Боливии. Молекула куксигрина содержит две третичные аминогруппы и одну кетогруппу.

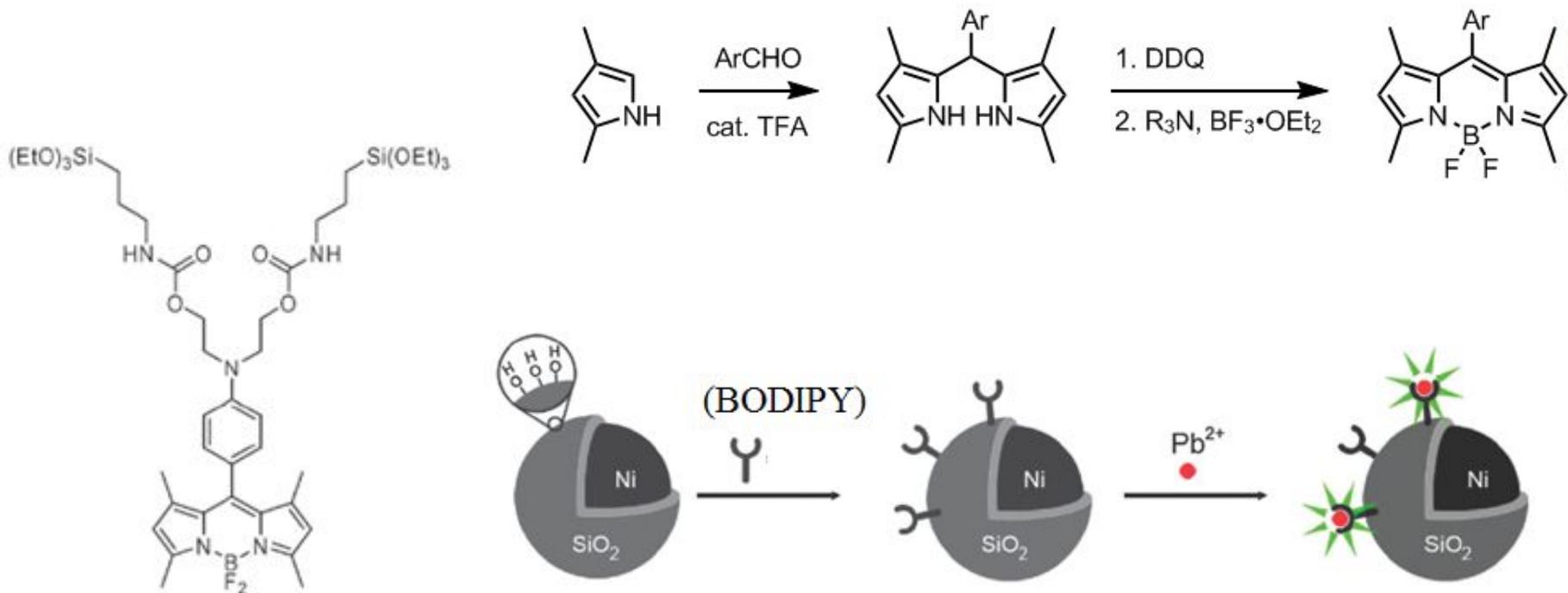


Никотин

Наименование «никотин» происходит от латинского названия табака *Nicotiana tabacum*

Никотин – сильный яд. В малых количествах он стимулирует дыхание, но в больших – подавляет передачу импульса в симпатических и парасимпатических нервных узлах.

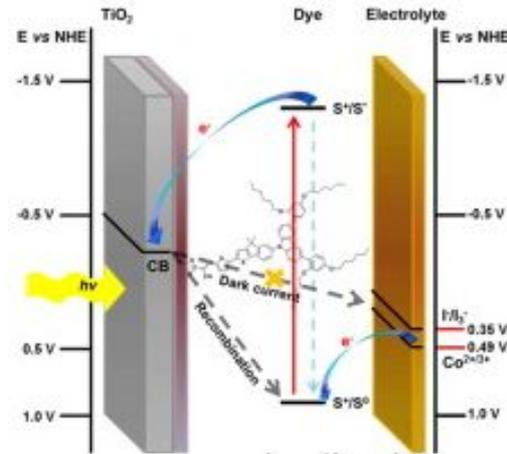
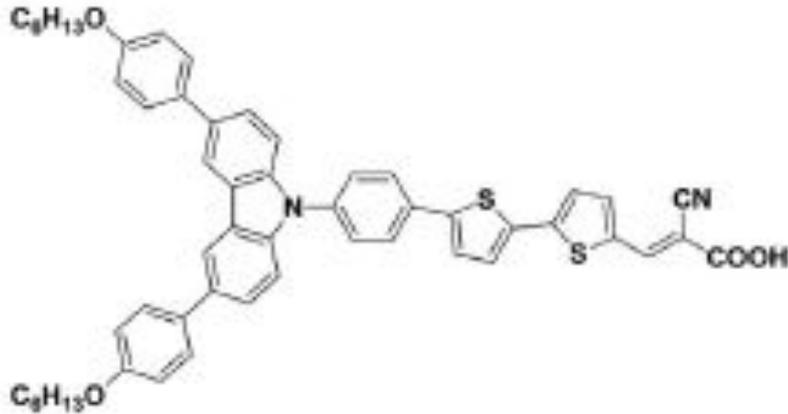
BODIPY (бородипирролитметены) – современные флуоресцентные красители



Пример использования BODIPY:

Магнитные наночастицы с никелевым ядром и оболочкой из диоксида кремния с нанесенным BODIPY применяют для обнаружения ионов свинца (Pb²⁺) в воде и человеческой крови.

Красители для солнечных батарей



Солнечный свет поступает сквозь электропроводящий стеклянный электрод, насыщенный красителем, где поглощается. Когда краситель поглощает свет, один из электронов его молекулы переходит из основного состояния в возбуждённое состояние. Это явление называется «фотовозбуждение». Возбуждённый электрон перемещается от красителя в зону проводимости TiO_2 . Переход происходит очень быстро; он занимает только 10^{-15} секунды. В TiO_2 электрон диффундирует через TiO_2 -плёнку, достигает стеклянного электрода и далее по проводнику стекает во второй электрод. Молекула красителя с потерей электрона окисляется. Восстановление молекулы красителя в первоначальное состояние происходит путём получения электрона от иодид-иона, превращая его в молекулу иода, которая в свою очередь диффундирует к противоположному электроду, получает от него электрон и снова становится иодид-ионом. По такому принципу цветосенсибилизированная солнечная батарея преобразует солнечную энергию в электрический ток, протекающий по внешнему проводнику.



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса
«Химия гетероциклических соединений»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической химии УГТУ-УПИ –
лектор

Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической и биомолекулярной химии химико-технологического института УрФУ

Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов