

Химия биологически активных веществ

ЛЕКЦИЯ 2

Гетероароматичность.
Пятичленные гетероциклы
с одним гетероатомом



ПЛАН ЛЕКЦИИ

**1. Строение гетероароматических соединений.
Концепция π -избыточности и π -дефицитности.
 π -Амфотерные гетероциклы (азолы).**

**2. Пятичленные гетероароматические
соединения: фуран, пиррол, тиофен:
-Методы синтеза
-Реакции электрофильного замещения**

Понятие об ароматичности

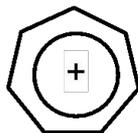
Ароматическими свойствами обладают плоские циклические полиеновые системы, имеющие непрерывную цепь сопряжений, в которых число π -электронов определяется правилом Хюккеля

Правило Хюккеля: число π -электронов $\neq 4n + 2$

бензол



катион тропиля

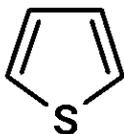


циклопентадиенильный анион



длина каждой грани 0.140 нм

тиофен



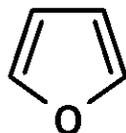
0.962

пиррол



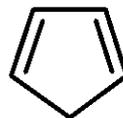
0.959

фуран



0.951

циклопентадиен



0.913

ароматичность уменьшается в ряду:

тиофен > пиррол > фуран

соотношение длин связей C(2)-C(3)/C(3)-C(4)

Относительная ароматичность карбоциклических и гетероциклических соединений

Соединение	Ароматичность, %
Бензол	100
Тиофен	45
Пиррол	37
Фуран	12
Циклопентадиен	0
Пиридин	82



π-Избыточные гетероциклы

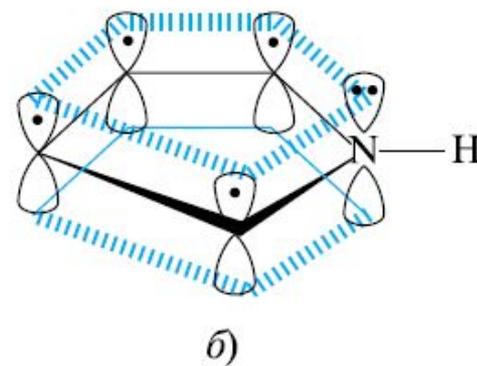
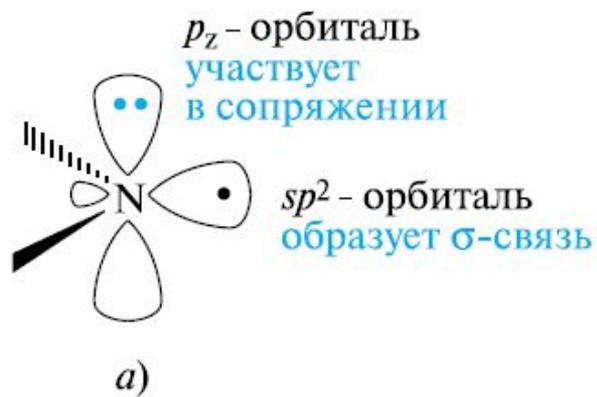
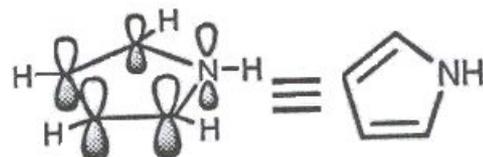
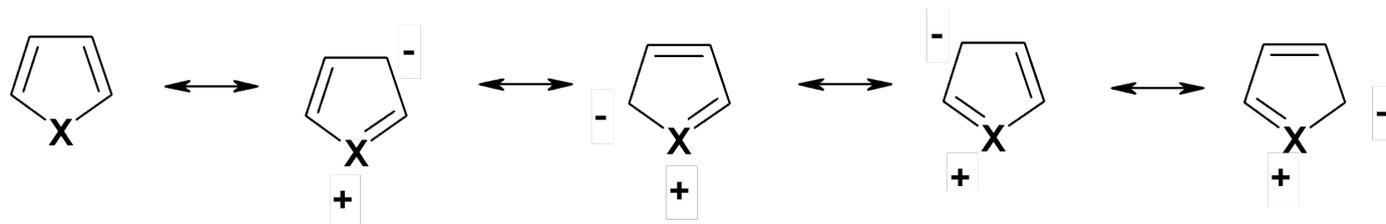


Рис. 28.1. Электронное строение пиррольного атома азота (а) и образование сопряженной системы в молекуле пиррола (б). Связи С—Н для упрощения рисунка опущены



π-Дефицитные гетероциклы

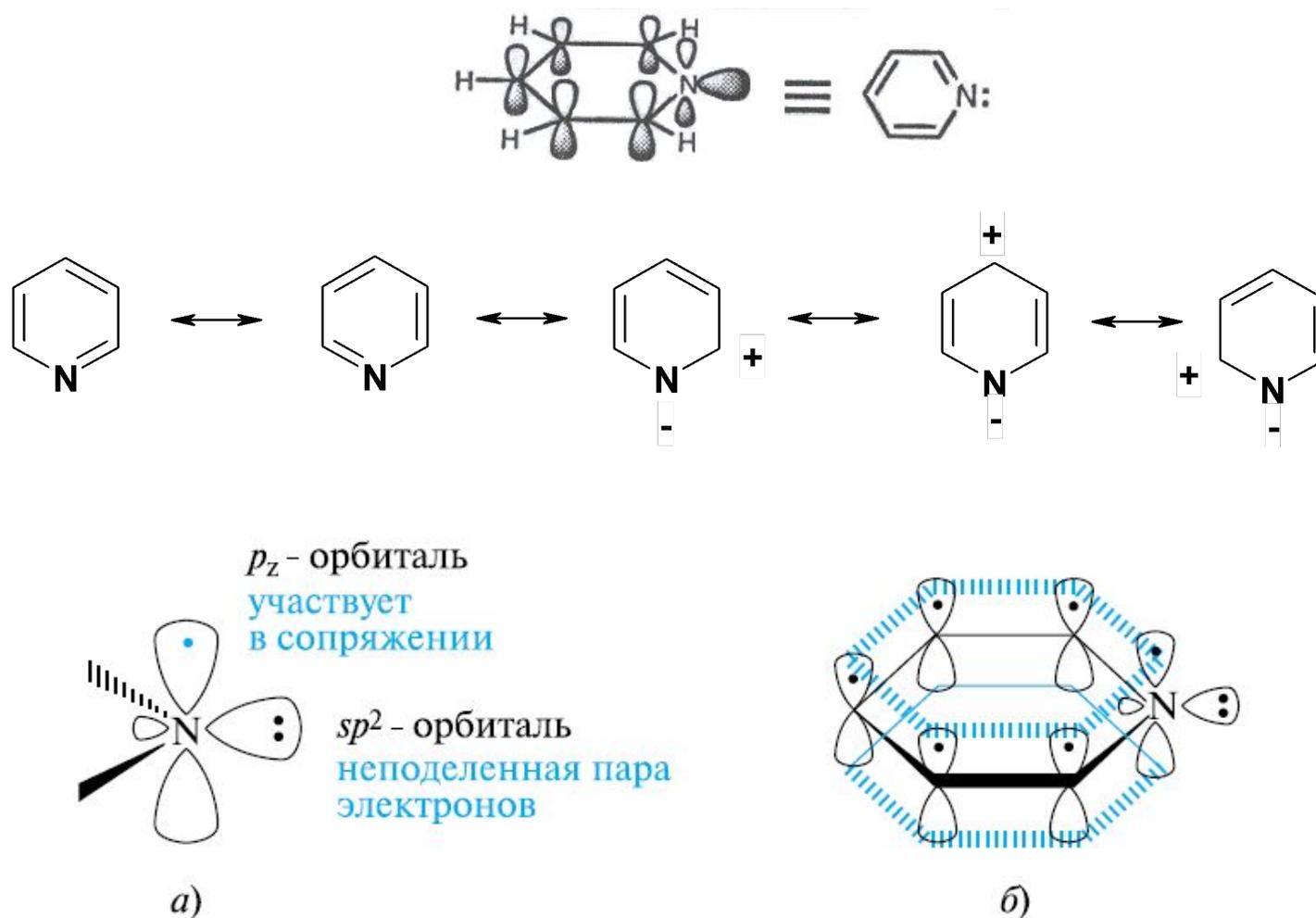
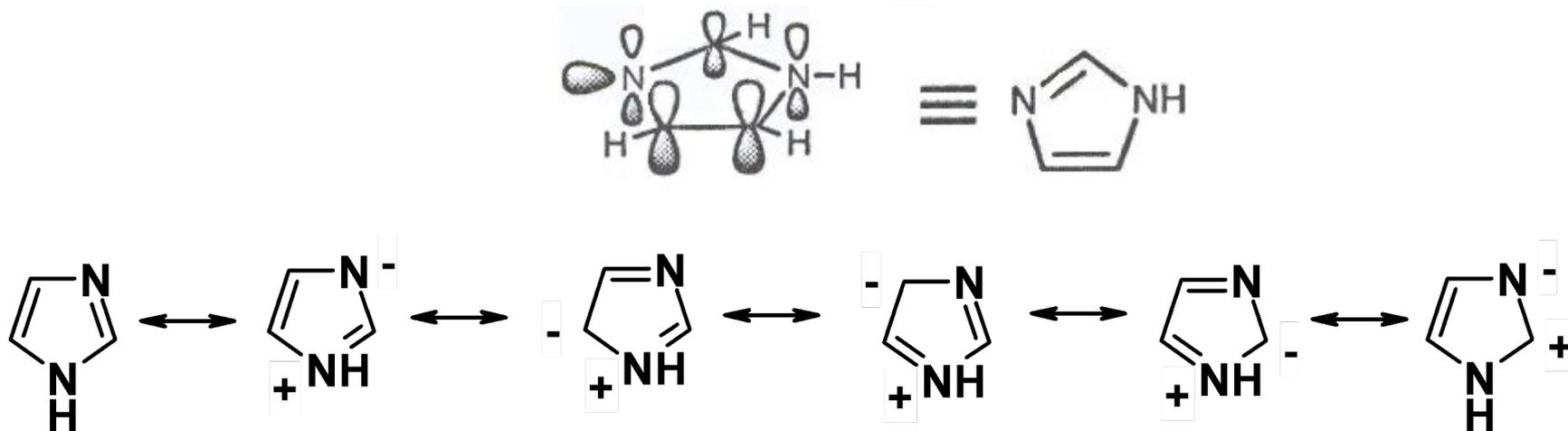
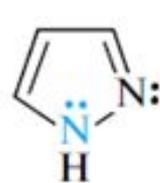


Рис. 27.1. Электронное строение пиридинового атома азота (а) и образование сопряженной системы в молекуле пиридина (б). Связи С—Н для упрощения рисунка опущены

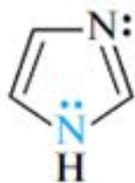
π-Амфотерные гетероциклы



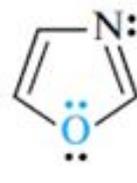
Содержат одновременно гетероатомы пиррольного и пиридинового типа.
Азолы – типичные представители π-амфотерных гетероциклов.



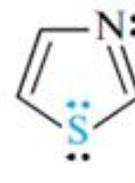
пиррол



имидазол

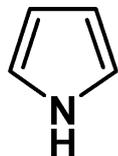


оксазол

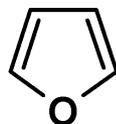


тиазол

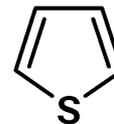
Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом



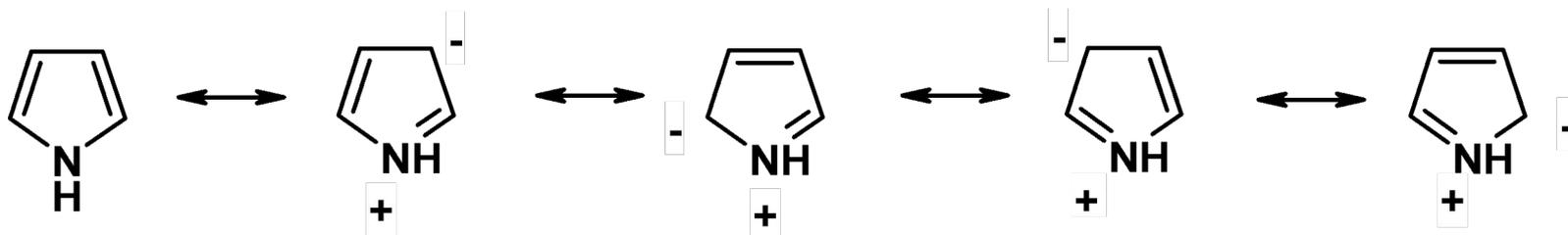
пиррол



фуран



тиофен

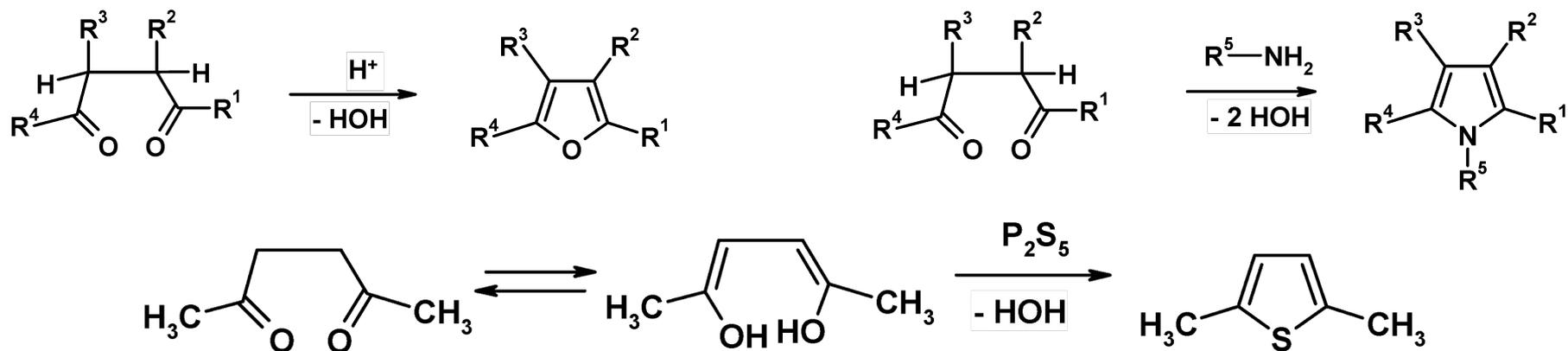


Канонические формы **тиофена и фурана** полностью аналогичны каноническим структурам пиррола. Однако большая электроотрицательность атомов серы и кислорода по сравнению с атомом азота определяют **меньший вклад поляризованных канонических структур** с положительно заряженным гетероатомом в истинное строение гетероциклических молекул.

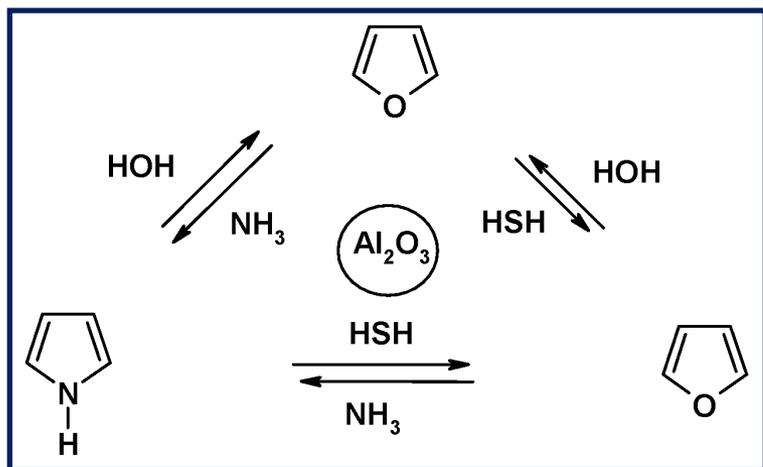
Большой атомный радиус серы – один из факторов, обеспечивающих большую стабильность (**большую ароматичность**) **тиофена по сравнению с фураном и пирролом**, поскольку углы связей в тиофене больше, и вследствие этого в некоторой степени снимается угловое напряжение. Кроме того, существенный дополнительный вклад в стабилизацию тиофена может вносить *d*-орбиталь атома серы.

Методы синтеза фурана, пиррола, тиафена

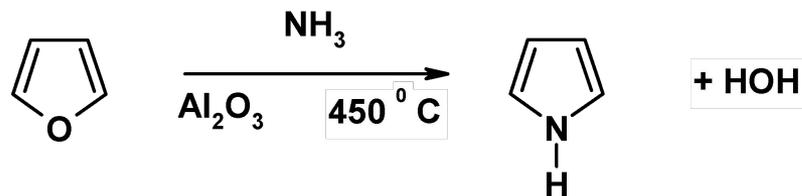
Синтез Пааля-Кнорра



Реакция Юрьева

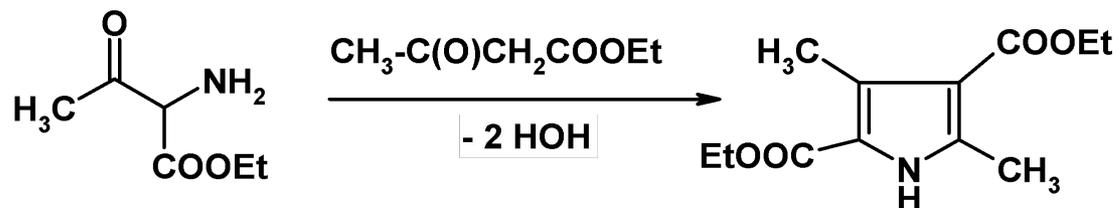


пиррол можно синтезировать из фурана:

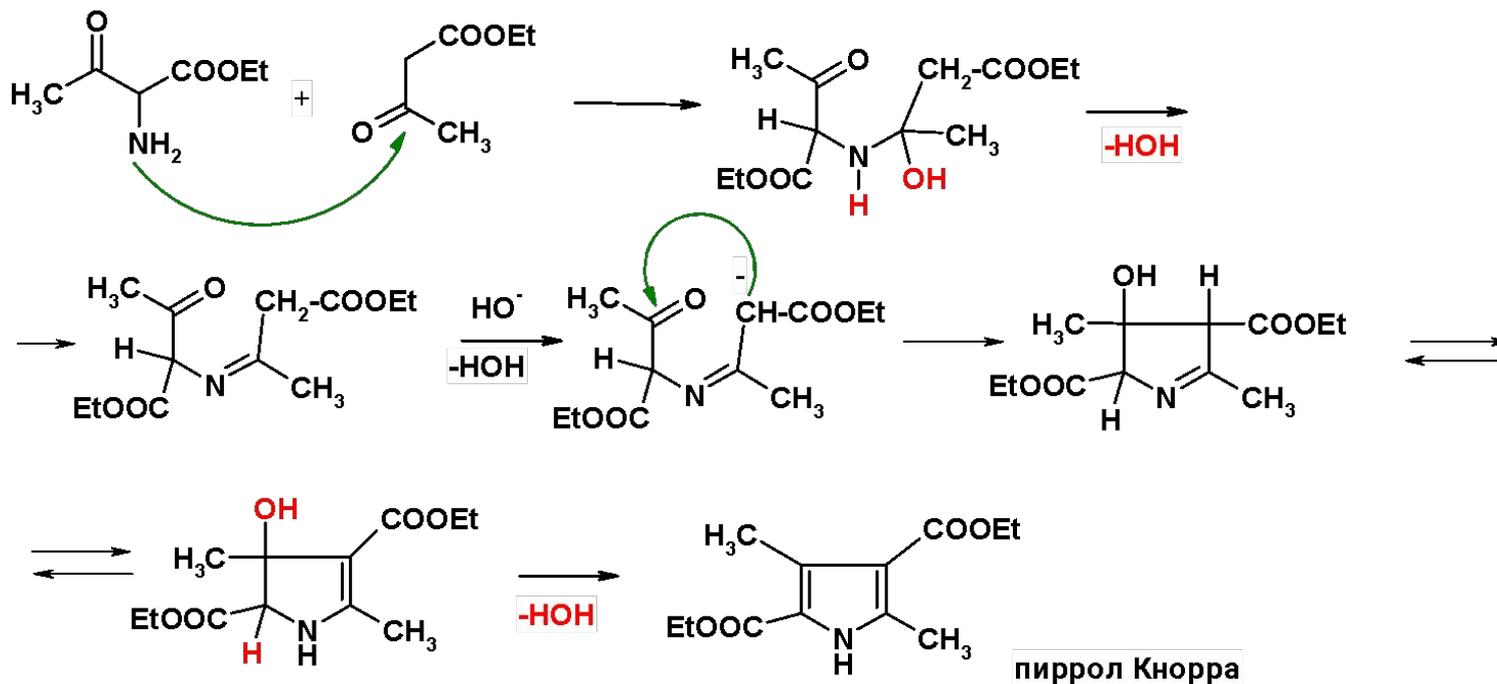


Специфические методы синтеза пиррола

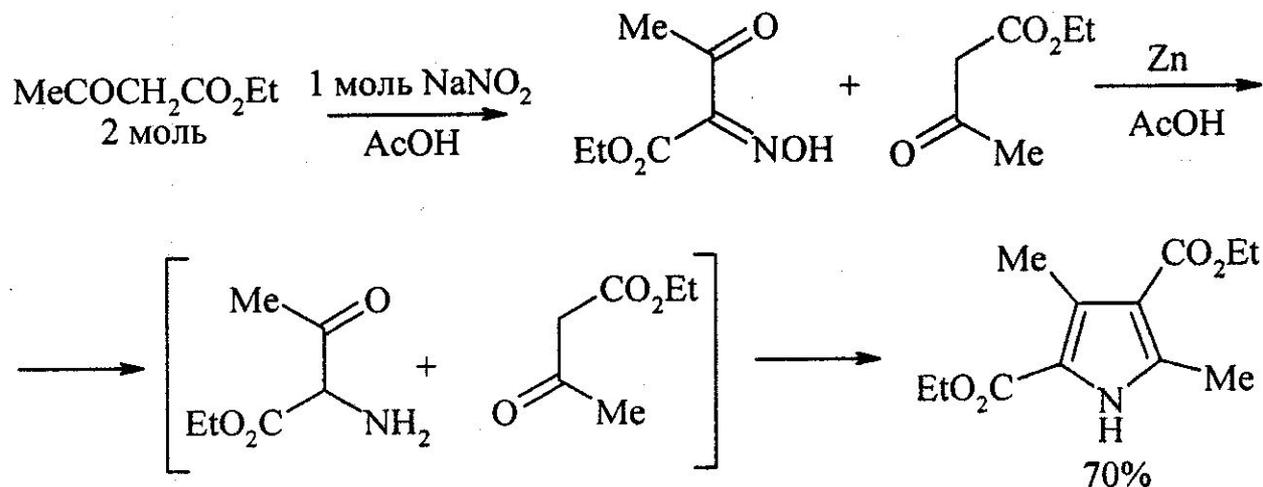
Метод Кнорра



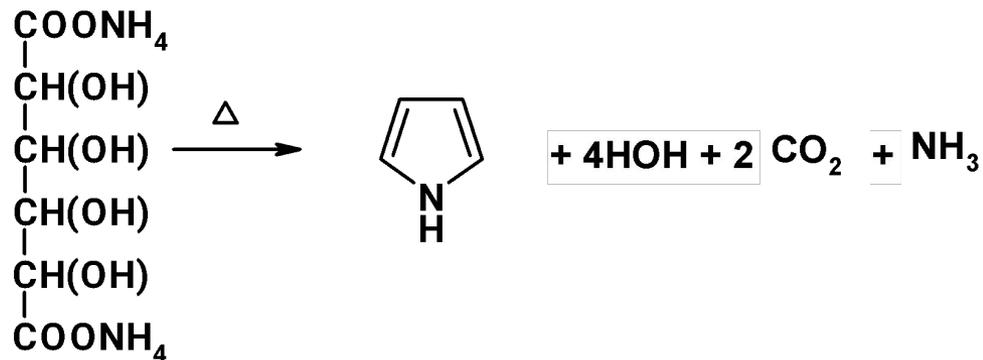
Механизм реакции Кнорра



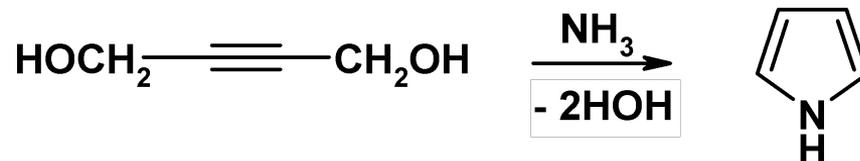
**Применение монооксима α -кетоальдегида
в качестве предшественника аминокетона**



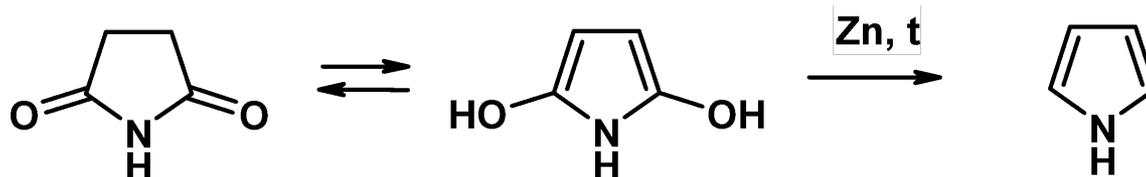
Сухая перегонка аммониевой соли слизиной кислоты:



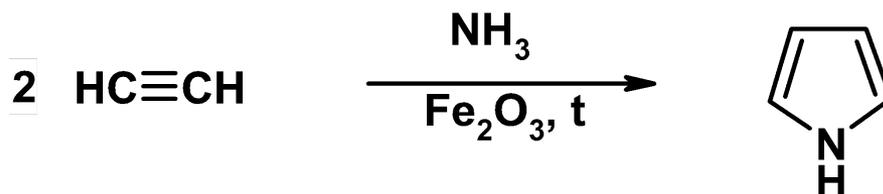
Пропускание аммиака и паров 1,4-бутиндиола над смесью оксидов алюминия (95%) и тория (5%) при 300 °С:



Перегонка имида янтарной кислоты с цинковой пылью

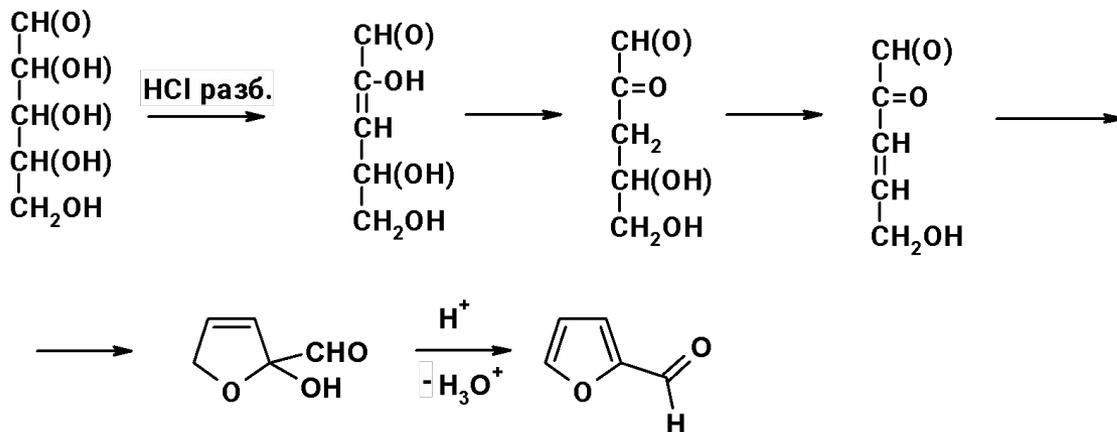


Конденсация ацетилена с аммиаком

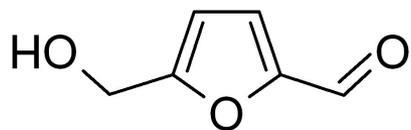


Специфические методы синтеза фурана

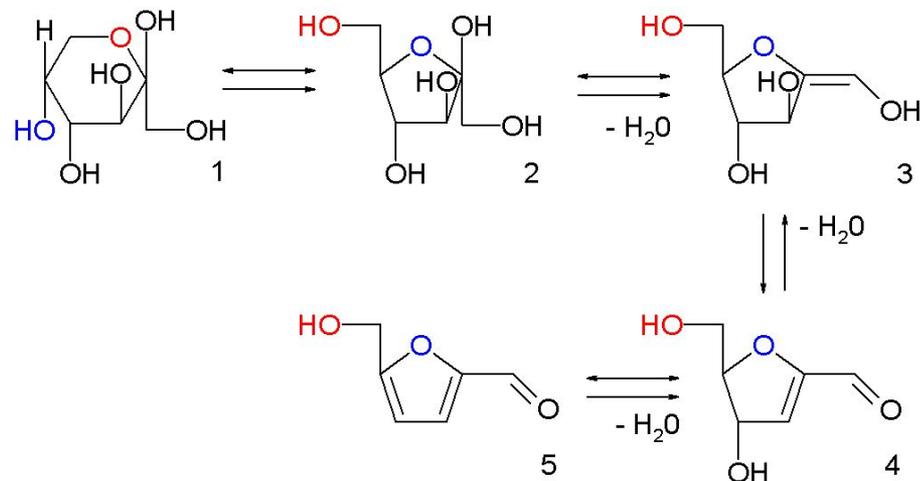
Фурфурол получают из растительных продуктов, содержащих полисахариды пентозаны, при обработке их кислотой.



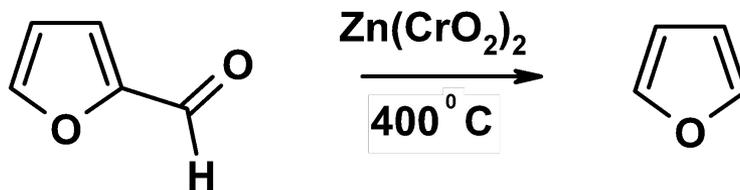
Образование 5-гидроксиметилфурфурола при обработке фруктозы кислотой



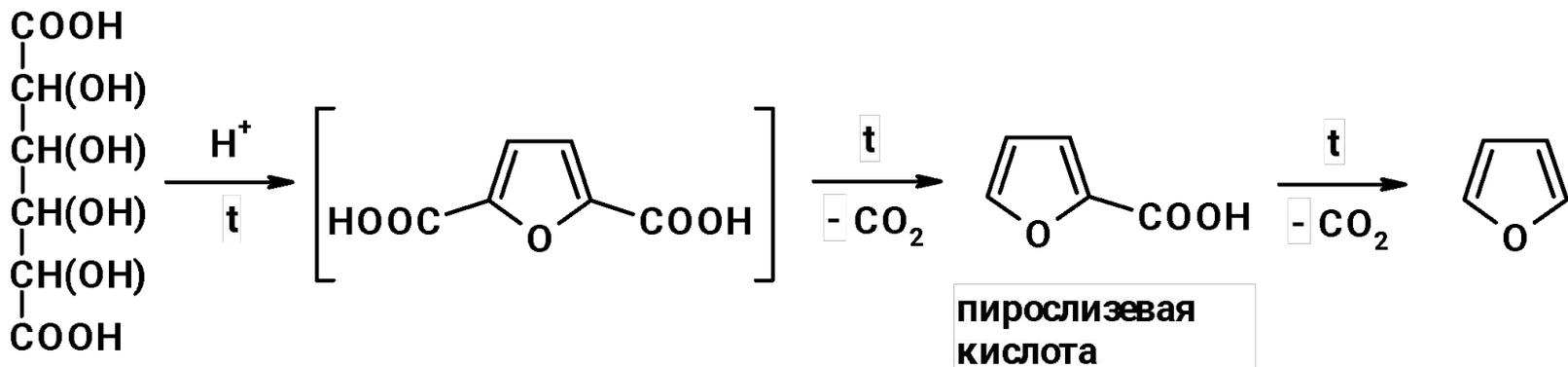
5-Гидроксиметилфурфурол



В промышленности фуран получают декарбонилированием фурфурола на цинкхромовом катализаторе:

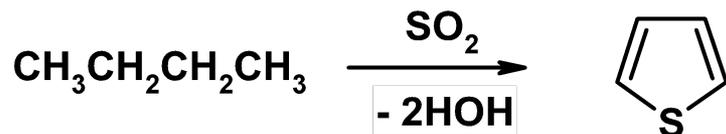


Сахарные кислоты циклизируются в присутствии кислоты, образуя 2-фуранкарбоновую кислоту (пироглизовую кислоту), декарбонилированием которой можно получить фуран.

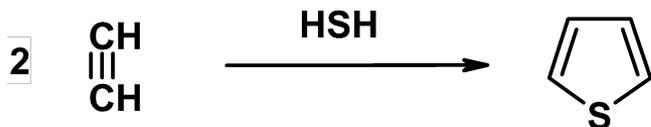


Специфические методы синтеза тиофена

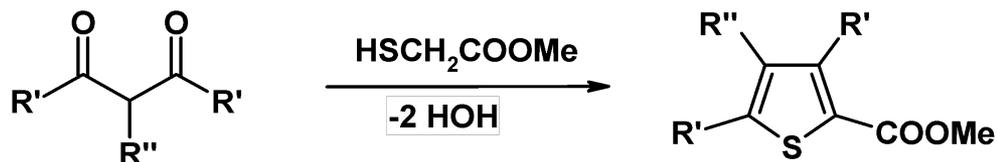
Пропускание бутана (бутена, бутадиена) с парами диоксида серы через трубку, нагретую до 550 °С и заполненную катализатором (Cr₂O₃, Mo₂O₃, V₂O₅)



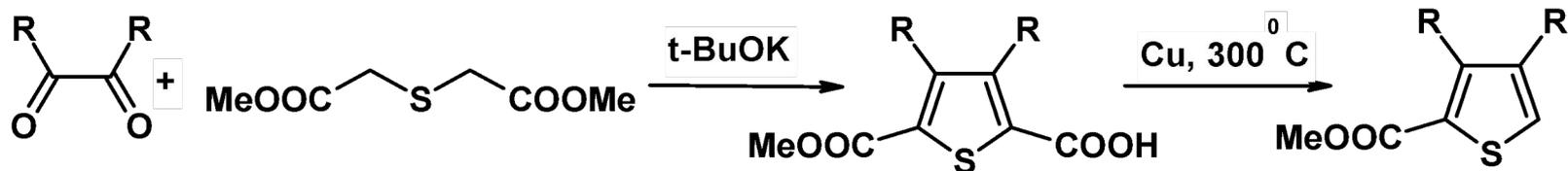
Взаимодействие ацетилена с сероводородом при 400-450 °С на окиси алюминия



Реакция эфиров тиогликолевой кислоты с 1,3-дикарбонильными соединениями

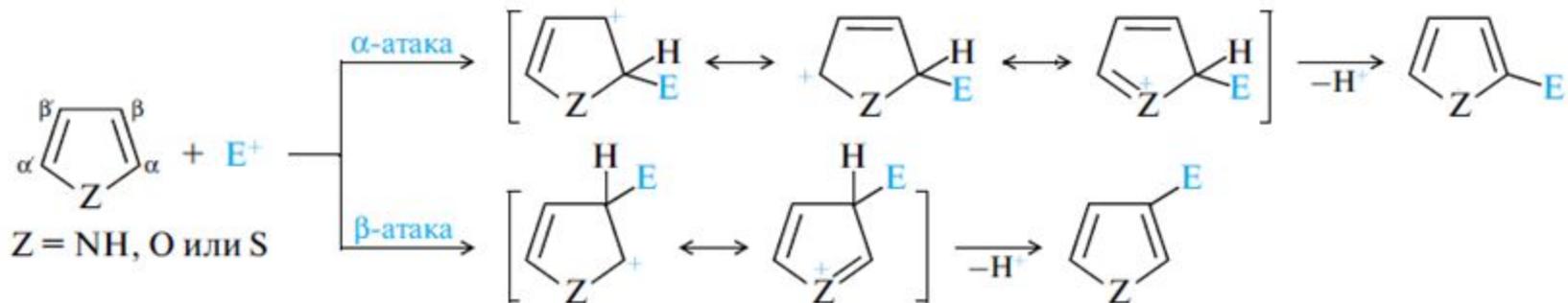


Метод Хинсберга включает две последовательно протекающие конденсации 1,2-дикарбонильного соединения с диэтилтиоацетатом

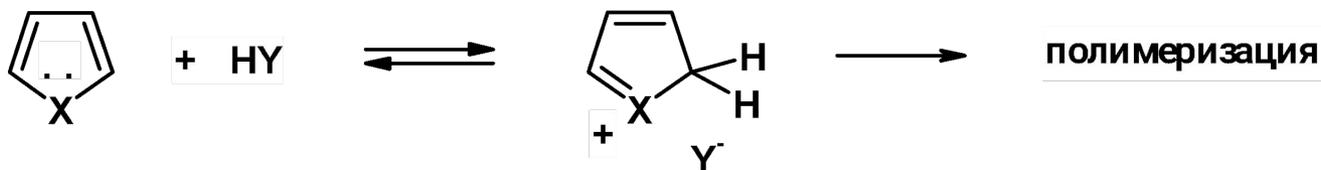


Реакции электрофильного замещения в пирроле, фуране и тиофене

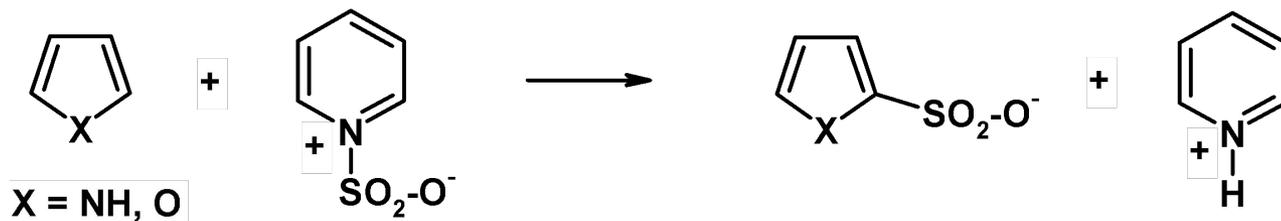
Интермедиат, образующийся при присоединении электрофила в α -положение стабильнее, чем интермедиат, образующийся при присоединении электрофила в β -положение



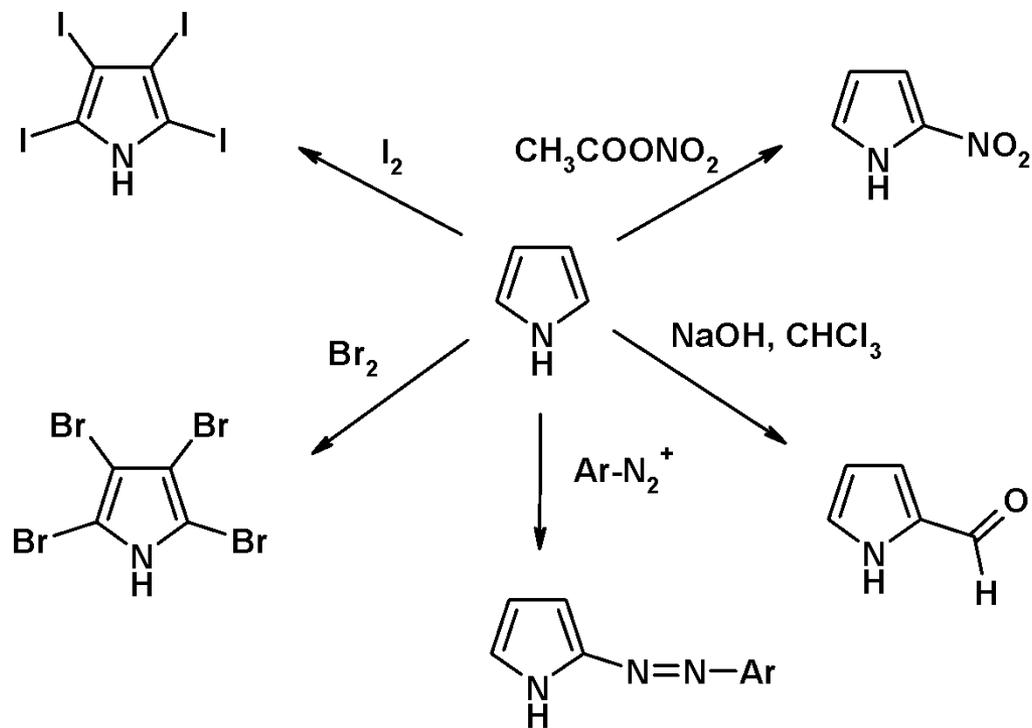
При взаимодействии фурана и пиррола с кислотой происходит осмоление (полимеризация). **Ацидофобность** (кислотобоязнь) этих соединений связана с присоединением протона, в большинстве случаев к α -углеродному атому, приводящим к нарушению циклической сопряженной системы и дальнейшим превращениям возникшей активной диеновой системы.



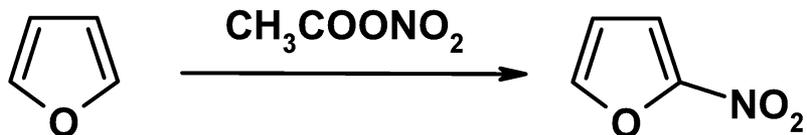
Так как пиррол и фуран ацидофобны, их сульфатируют пиридинсульфотриоксидом.



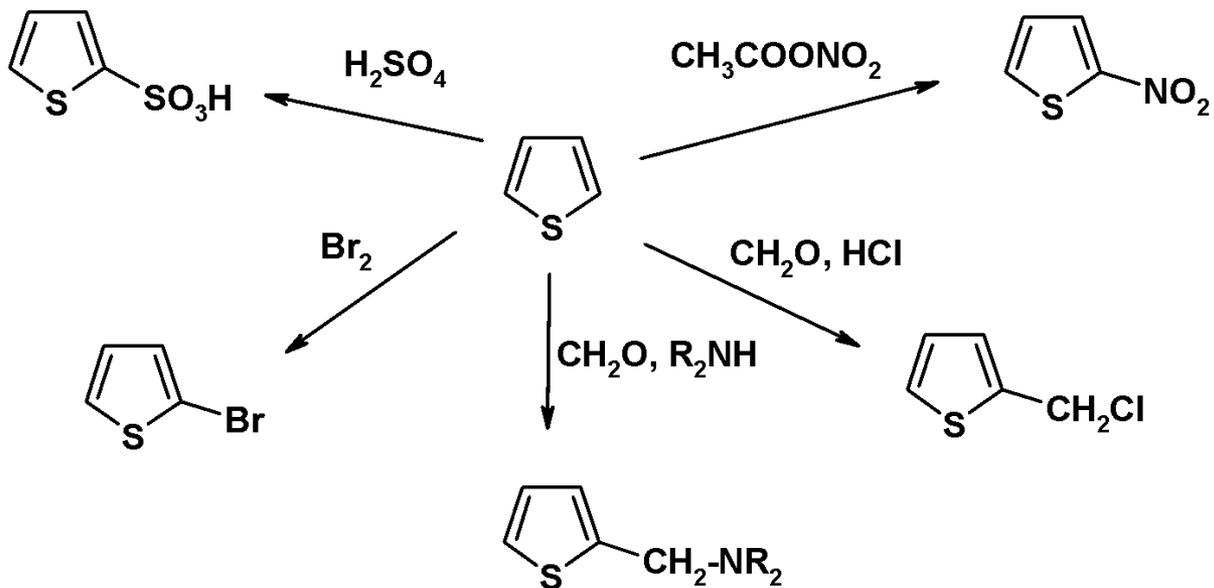
Реакции электрофильного замещения в пирроле



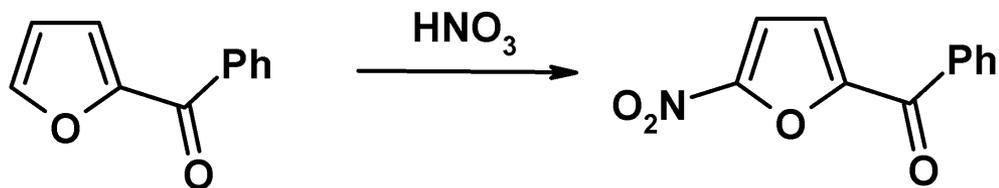
Фуран, как и пиррол, нитруют действием ацетилнитрата.



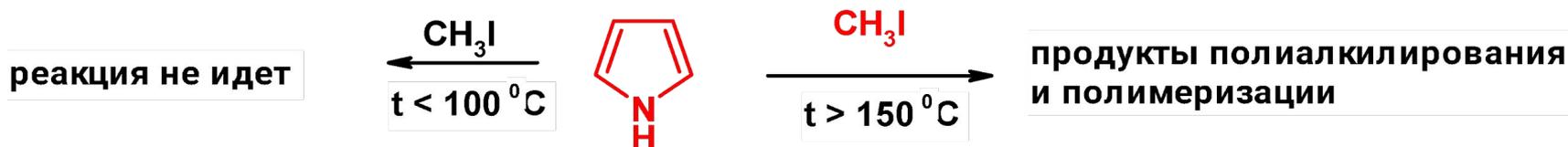
Реакции электрофильного замещения в тиофене



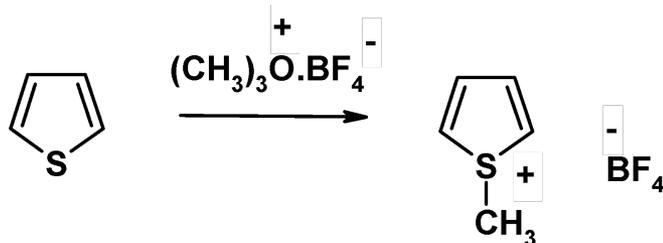
При введении в фурановое кольцо электроноакцепторного заместителя общая нуклеофильность гетероцикла заметно уменьшается. В результате понижаются как легкость замещения водорода, так и ацидофобность.



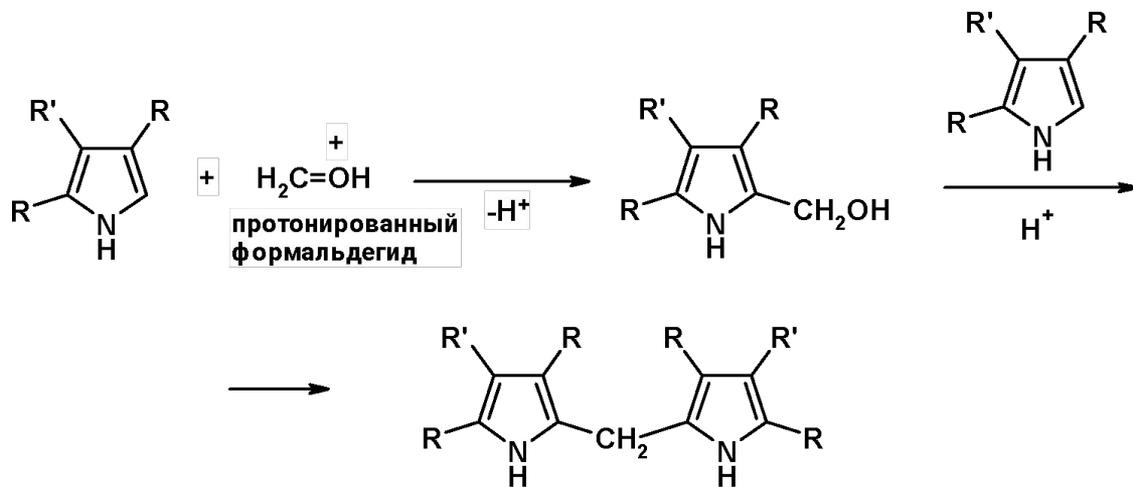
C-Моноалкилпроизводные пиррола не удается получить прямой реакцией пиррола с алкилгалогенидами ни при алкилировании в присутствии кислоты Льюиса, ни в отсутствие катализатора.



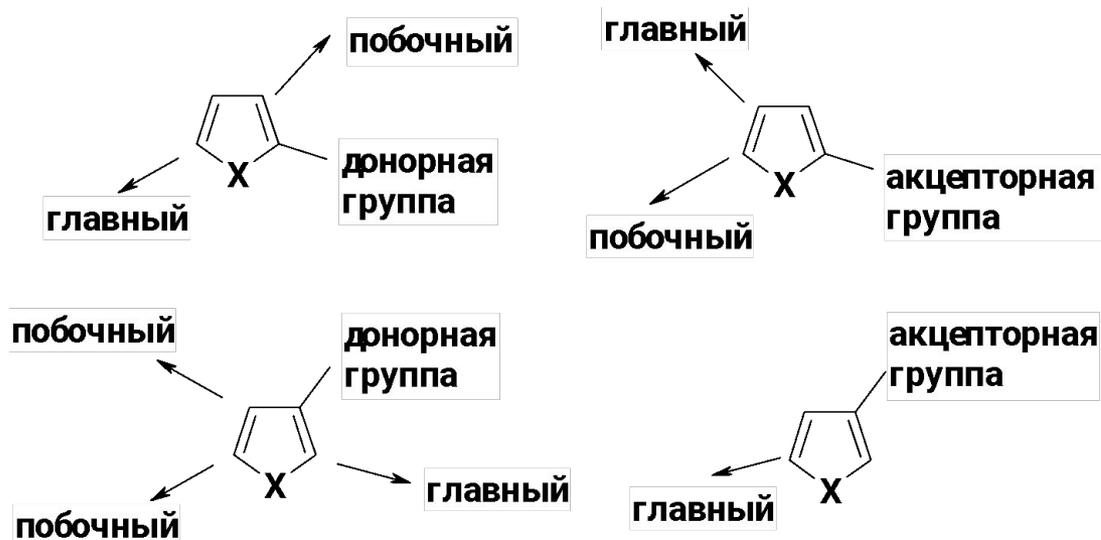
В отличие от фурана и пиррола тиофен может алкилироваться по гетероатому с образованием устойчивых солей, сохраняющих ароматические свойства:



Реакция гидроксиметилирования пиррола



Ориентирующие свойства заместителей (менее всего проявляются в случае фурана)



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса
«Химия биологически активных веществ»

автор:

Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической химии ХТИ УрФУ

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

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