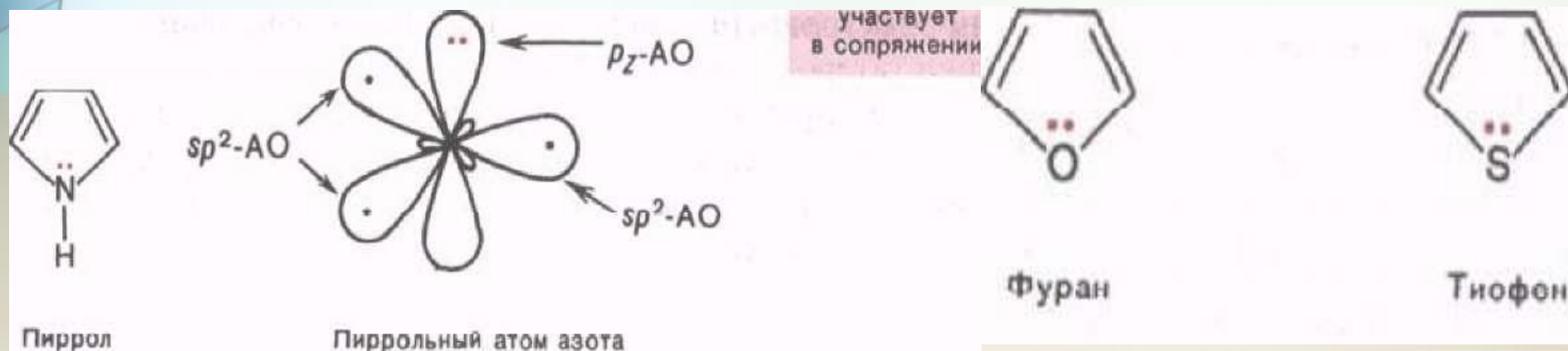


МОДУЛЬ
Гетероциклические соединения
(гетероциклы)
Лекция
Пятичленные гетероциклы

Электронное строение

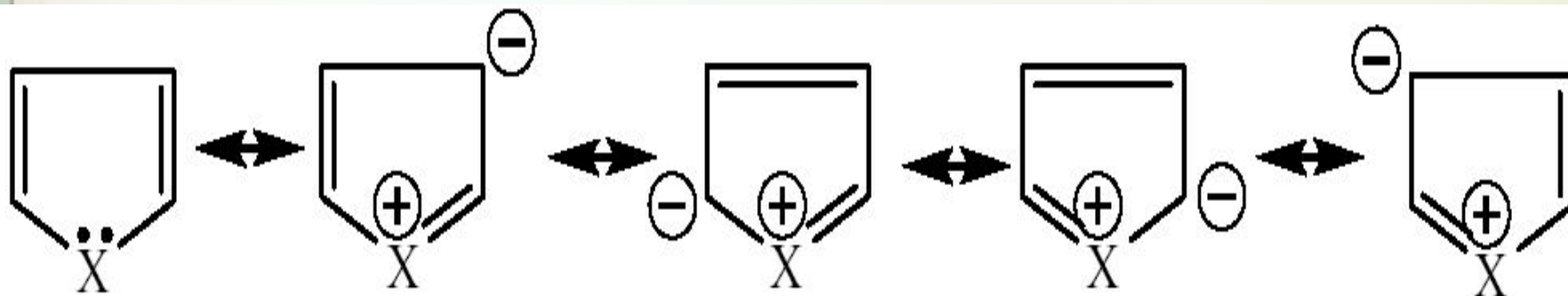
Пиррол — пятичленный гетероцикл с одним атомом. Атомы углерода и азота в пирроле, находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. На негибридной р-орбитали атома азота в пирроле находится неподделенная пара электронов. Она принимает участие в сопряжении с π -электронами четырех атомов углерода с образованием единого шестиэлектронного облака. Три sp^2 гибридные орбитали образуют три π -связи. Атом азота с рассмотренным электронным строением называют пиррольным.



В других пятичленных гетероциклах с одним гетероатомом — фуране и тиофене — неподделенная пара электронов соответственно атомов кислорода и серы, так же как и пиррольного атома азота, включается в сопряжение с p -электронами атомов углерода с образованием единого электронного облака, по числу электронов отвечающего правилу Хюккеля.

Строение гетероциклов

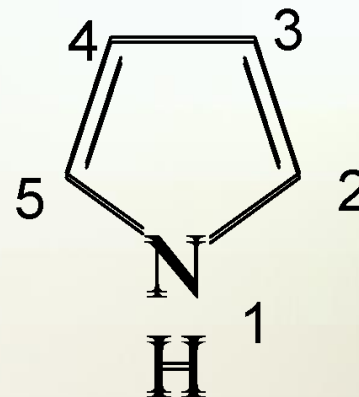
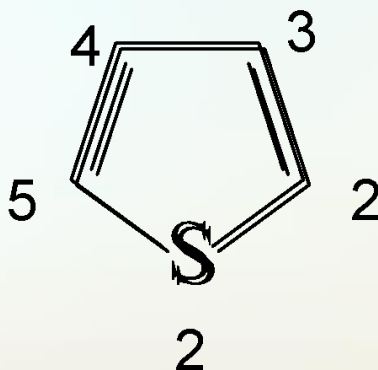
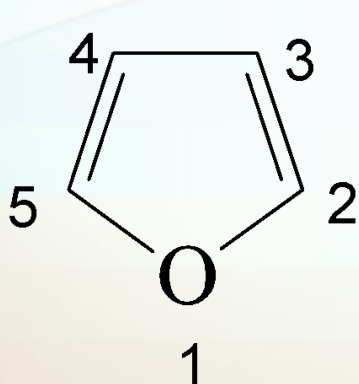
В молекулах пятичленных гетероциклов **фурана**, **пиррола** и **тиофена** гетероатомы (O, N, S) находятся в sp^2 -гибридном состоянии. Электроны гибридных орбиталей идут на образование связей с другими атомами, а неподеленная пара электронов, находящаяся на p -орбитали гетероатома, участвует в образовании ароматического секстетта. Строение пятичленных циклов можно изобразить следующими резонансными структурами:



где $X = O, NH, S$

Номенклатура

Нумерация всегда начинается с гетероатома. Если в цикле имеется несколько гетероатомов, то их нумеруют в следующем порядке: O, S, N. Если имеется третичный азот и NH, то нумерацию начинают с NH.



Положения 2 и 5 часто обозначают α и α' , а положения 3 и 4 - β и β' . По рациональной номенклатуре названия гетероциклов: фуран, тиофен, пиррол, имидазол, тиазол.

Физические свойства

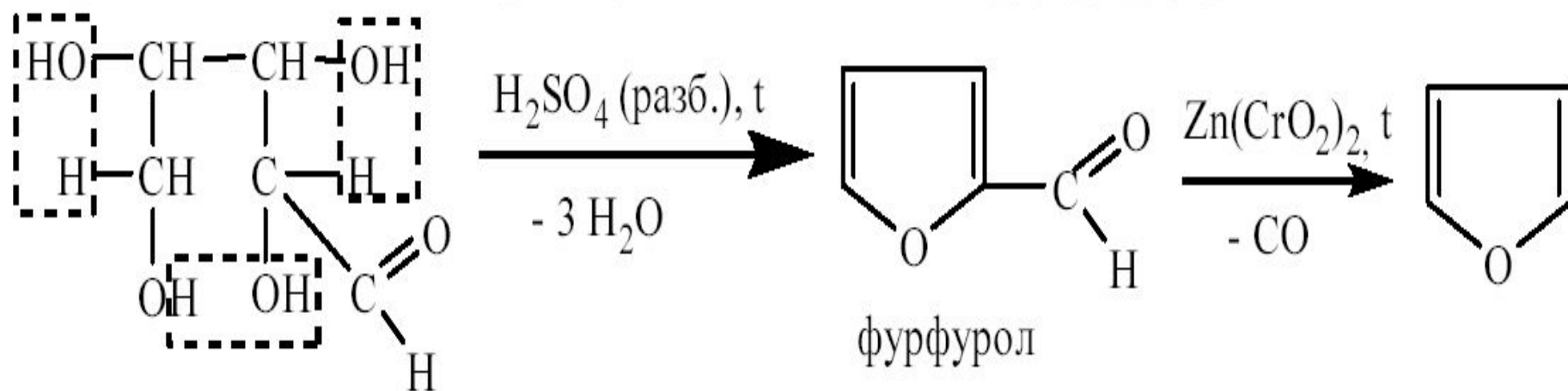
Фуран – бесцветная жидкость, кипящая при 31–32 °С, с запахом, напоминающим хлороформ.

Свежеперегнанный **пиррол** – бесцветная жидкость с температурой кипения 130 °С, темнеет и осмоляется на воздухе, по запаху напоминает хлороформ. Аномально высокая температура кипения пиррола объясняется наличием водородных связей.

Тиофен – жидкость с запахом бензола. Температуры кипения тиофена (84,1 °С) и бензола (80,4 °С) близки, поэтому тиофен перегоняется вместе с бензолом. В каменноугольном бензоле всегда содержится ~ 0,5 % тиофена. **Фуран, пиррол и тиофен** хорошо растворяются в органических растворителях (спирте, эфире), но практически нерастворимы в воде.

	$T_{\text{кип}}, ^\circ\text{C}$	M
Фуран	32	68
Тиофен	84	84
Пиррол	131	66

Фуран. Самый доступный метод синтеза фурана основан на реакции дегидратации пентоз, которыми богаты многие отходы растительного сырья (отруби, шелуха семян подсолнечника), с последующим декарбонилированием образующегося фурфурола:

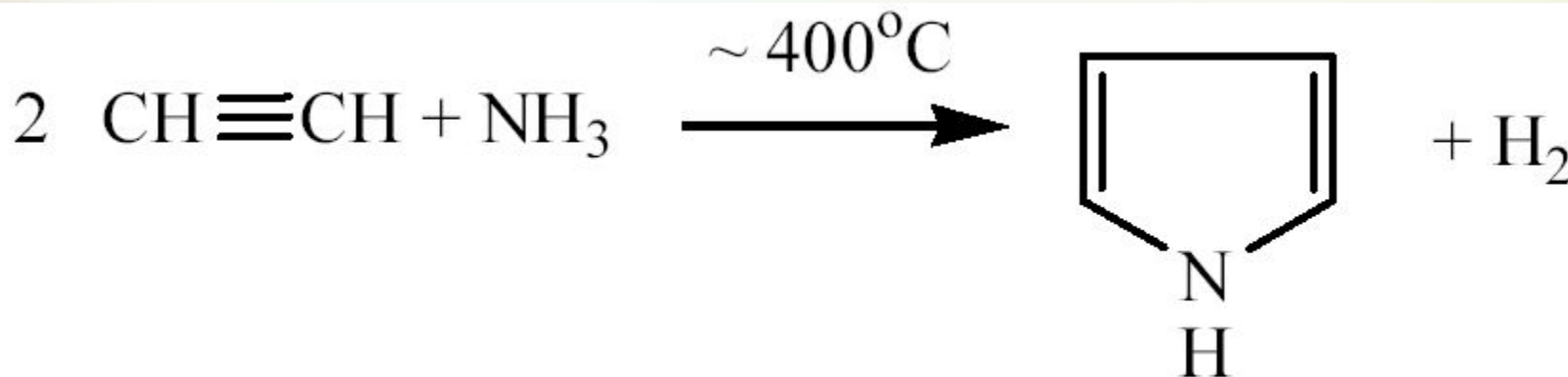


Свое название фурфурол и весь класс – фуран и его производные – получили от латинского слова *furfur* – «отруби».

Пиррол – широко распространенное в природе гетероциклическое соединение. Название «пиррол» происходит от греческого слова *ρῆρ* – «огонь» и латинского слова *oleum* – «масло». Сосновая лучинка, смоченная соляной кислотой и высушенная в парах пиррола, окрашивается в красный цвет (это **качественная** реакция на пиррол).

Пиррол можно получить:

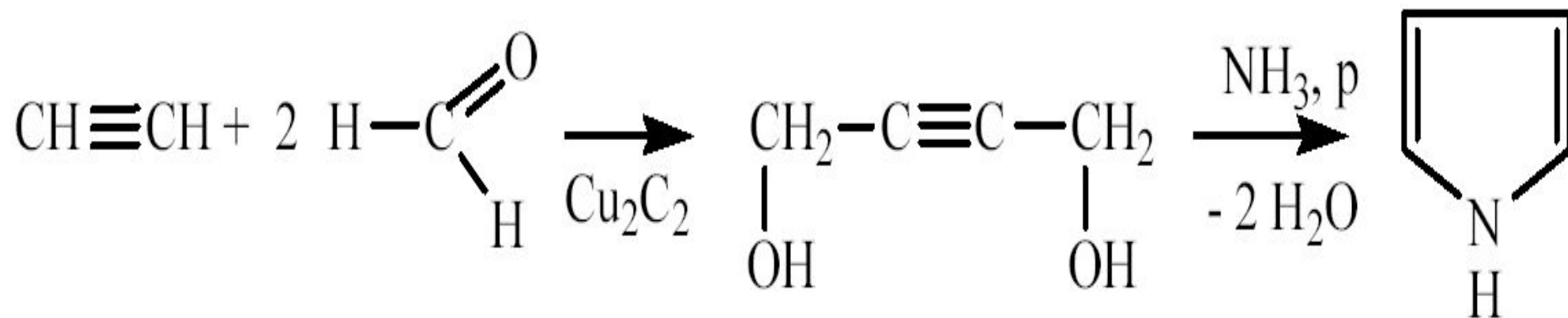
а) по реакции взаимодействия ацетилена и аммиака при высокой температуре:



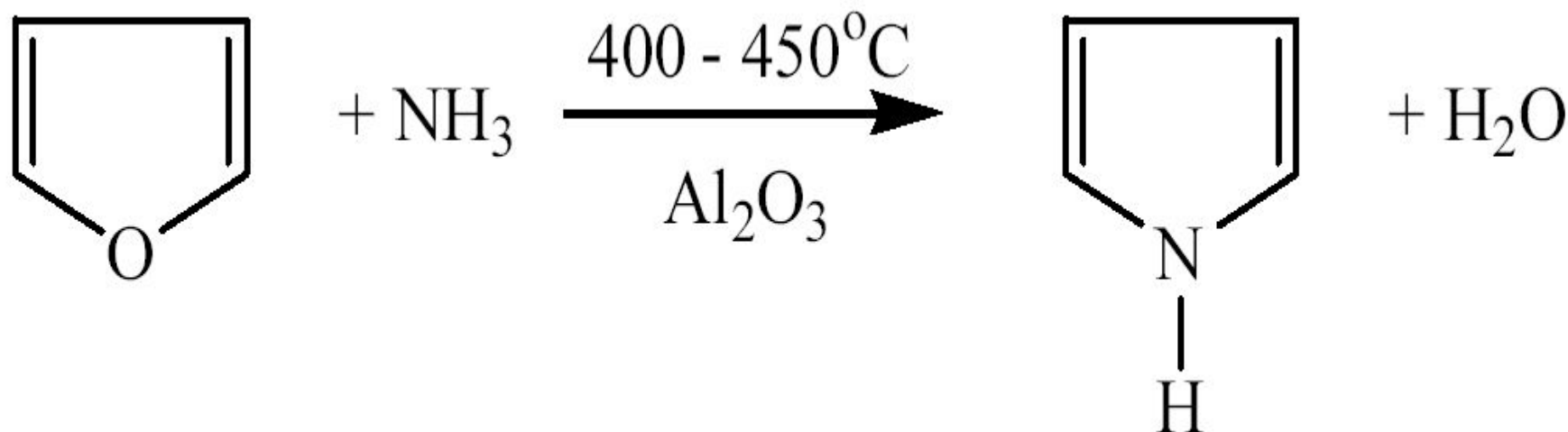
Получение

Пиррол

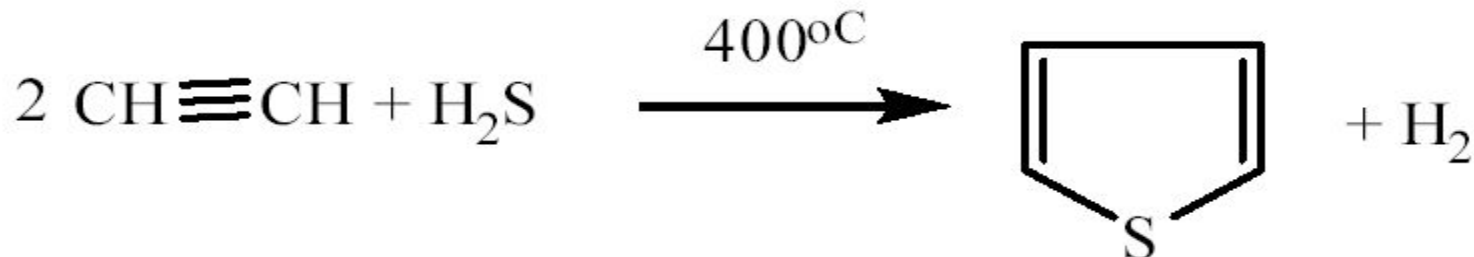
б) при взаимодействии смеси ацетилена и формальдегида с аммиаком:



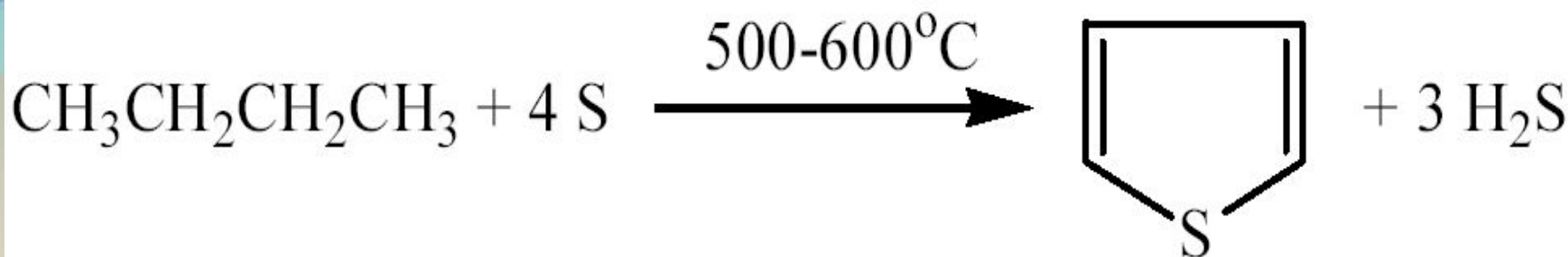
в) из фурана по методу Ю. К. Юрьева вследствие большей доступности фурана:



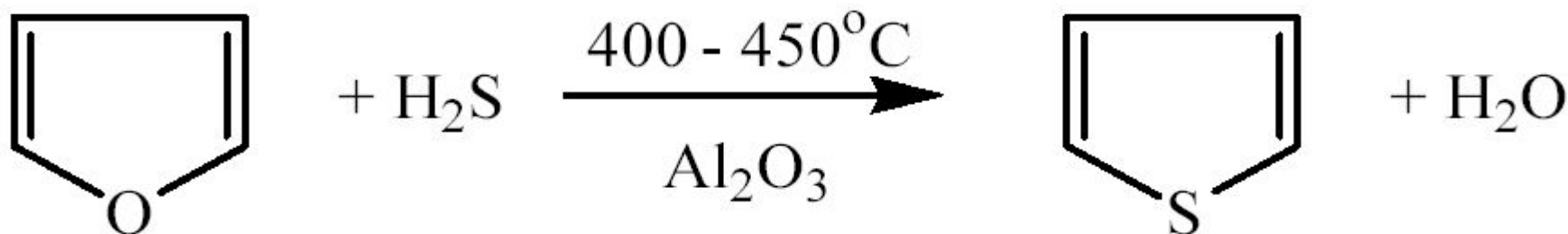
Тиофен. Для синтетического получения тиофена используют следующие методы: а) взаимодействие ацетилена и сероводорода при высокой температуре:



б) взаимодействие в более жестких условиях бутана с серой:

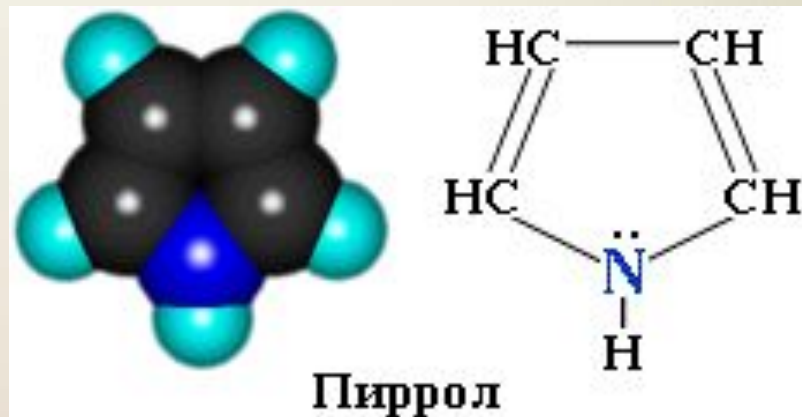
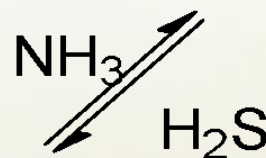
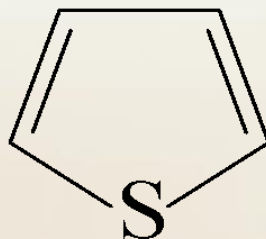
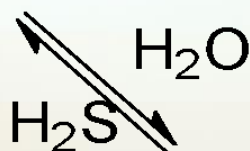
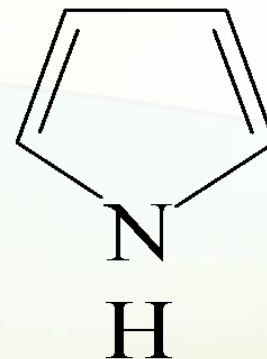
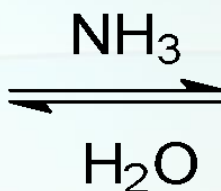
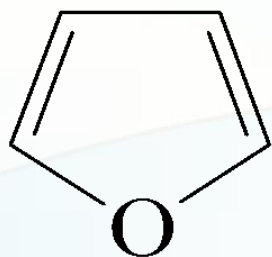


в) тиофен можно также получить из фурана по реакции Юрьева:



Получение

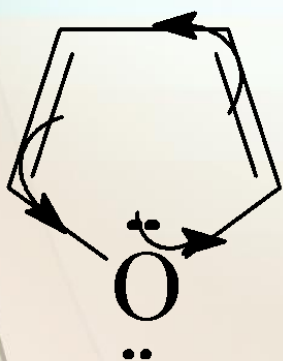
Пятичленные циклы могут взаимно переходить друг в друга (реакция Юрьева) при нагревании над Al_2O_3 при 450°C :



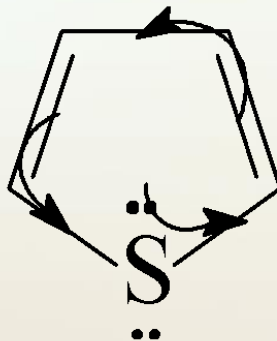
Химические свойства

Реакционная способность, ориентация

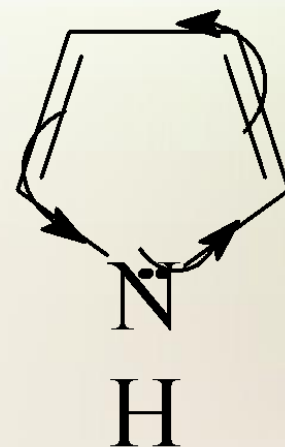
Фуран, пиррол и тиюфен обладают значительной реакционной способностью по отношению к электрофильным реагентам. Это вызвано несимметричным распределением заряда в этих гетероциклах, из-за чего на углеродных атомах в цикле сосредоточен больший отрицательный заряд, чем в бензоле. Фуран обладает несколько большей реакционной способностью, чем пиррол.



1



2



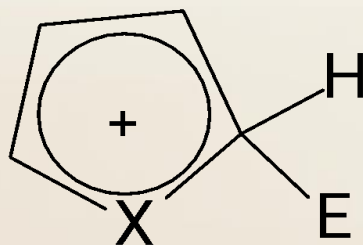
3

Химические свойства

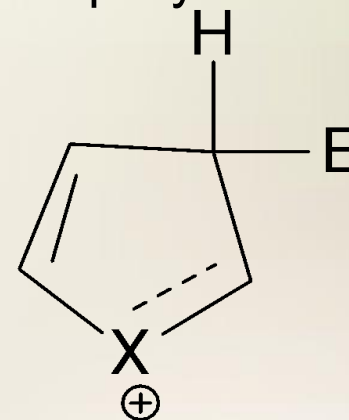
Фуран бурно реагирует с сильными кислотами с образованием смолистых веществ, пиррол в результате протонирования по атому азота также неустойчив в кислых средах и полимеризуется. Тиофен более устойчив по отношению к кислотам, что позволяет использовать кислые реагенты при выборе условий для реакций электрофильного замещения.

В настоящее время основные пятичленные гетероциклы расположены в ряд по реакционной способности: **пиррол $\geq$ фуран > тиофен**

Электрофильное замещение по α -положению происходит легче, чем в β -положение, так как в возникающем при этом промежуточном переходном состоянии в результате присоединения по α -положению резонансная стабилизация больше, чем в катионе, являющаяся результатом присоединения по β -положению.



1



2

Химические свойства

В катионе (2) двойная связь не может участвовать в мезомерной делокализации положительного заряда.

Скорость замещения зависит от различия энергий основного и переходного состояний, и более высокую скорость будет иметь тот процесс, который протекает через более стабильное переходное состояние.

Реакционная способность α - и β -положений сильно зависит от электрофильного агента и экспериментальных условий. Чем меньше сила электрофильного агента, тем выше величина $\alpha:\beta$. Это соотношение зависит также от гетероатома. 2-Монозамещенные производные образуют с электрофильными реагентами смеси изомеров. Положения 2 и 5 находятся в сопряжении подобно p -положениям в бензоле, поэтому возможно резонансное взаимодействие реакционного центра в положении 5 с заместителем в положении 2. Положения 2 и 4 являются положениями мета-типа, между которыми невозможно резонансное взаимодействие. Если в положении 2 находятся орто-пара-ориентирующие группы, то замещение протекает в положении 5, которое является α -положением по отношению к гетероатому и пара-положением по отношению к заместителю. Если мета-ориентирующий заместитель находится в положении 2, возникает конкуренция между ориентирующим влиянием гетероатома и заместителя. В фуране и тиафене, для которых соотношение $\alpha:\beta$ велико, α -ориентирующий эффект гетероатома преобладает и замещение протекает, главным образом, в положении 5. В пирроле образуется смесь изомеров с преобладанием 4-изомера.

Химические свойства

Химические свойства подразделяются на:

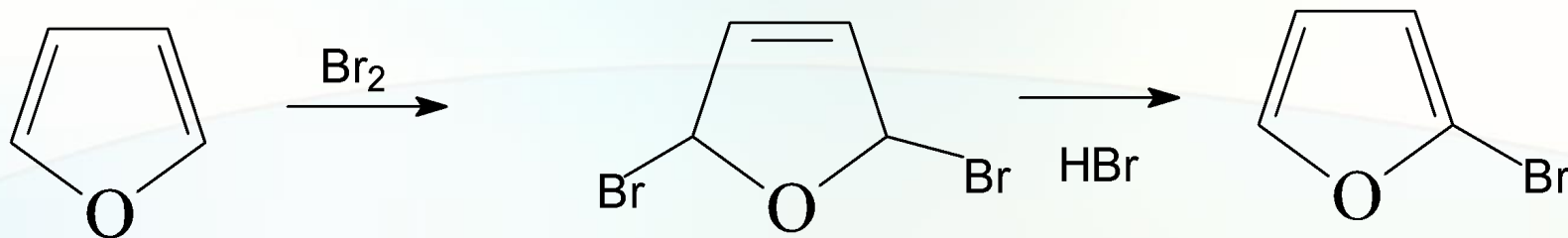
I. Свойства, в которых проявляется ароматический характер кольца.

II. Реакции, в которых проявляется ненасыщенный характер кольца.

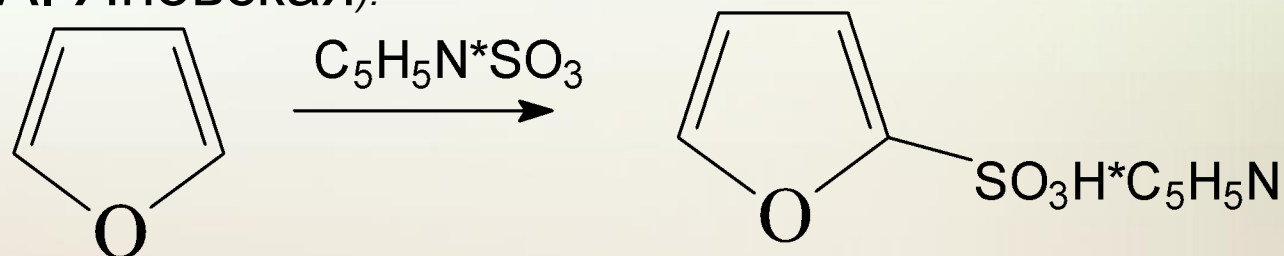
III. Кислотно-основные свойства, обусловленные наличием гетероатомов.

I. Реакции электрофильного замещения в фуране

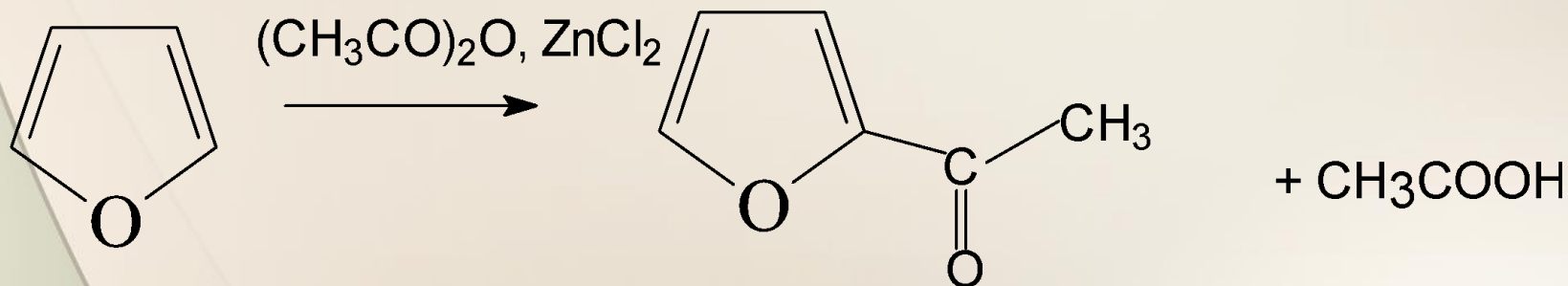
1. Бромирование диоксандибромидом:



2. Сульфирование комплексом SO_3 с пиридином (А.П. Терентьев, Л.А. Яновская):



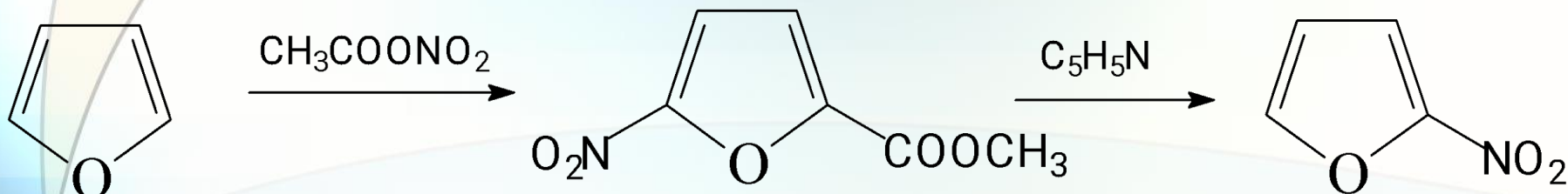
3. Ацилирование



Химические свойства

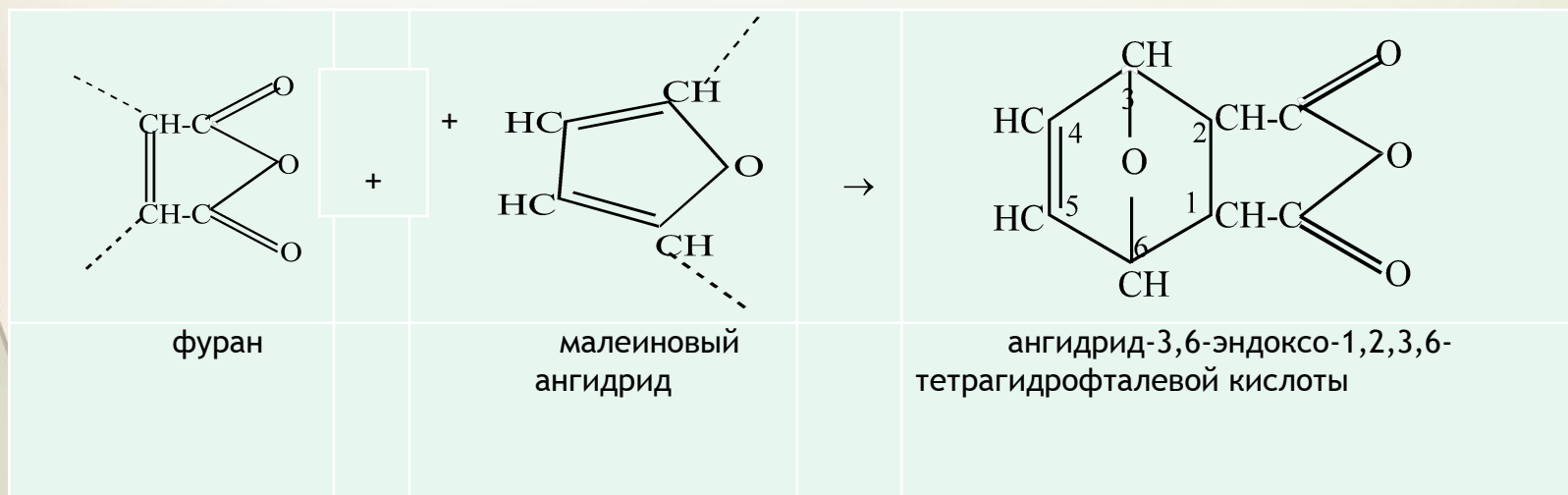
Фуран

4. Нитрование фурана ацетилнитратом с обработкой продукта присоединения пиридином



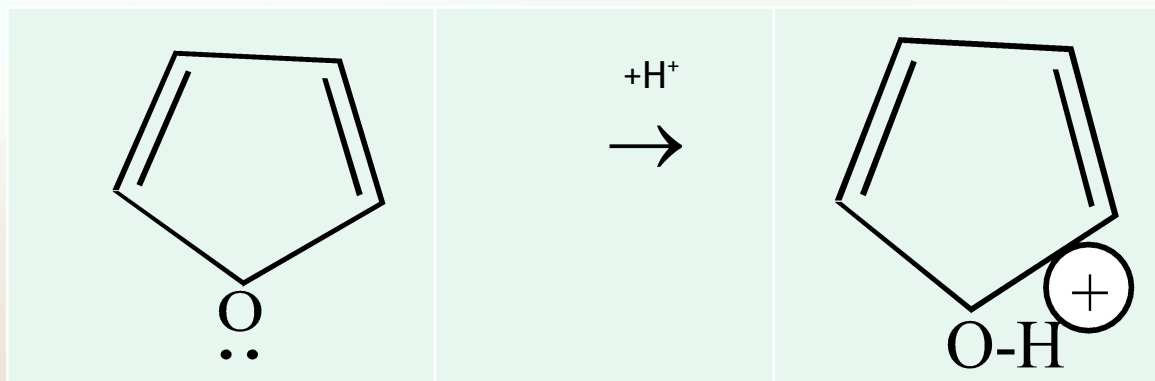
II. Реакции, в которых проявляется ненасыщенный характер кольца

Реакции диенового синтеза гладко протекают у фурана.



III. Кисотно-основные свойства фурана

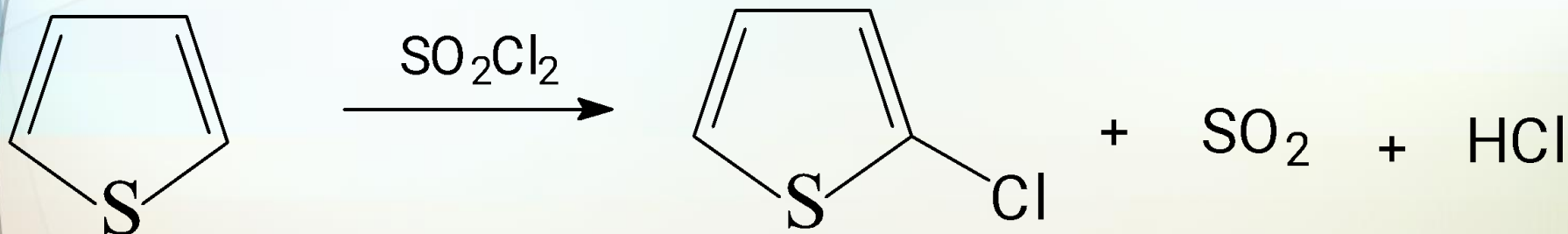
Фуран проявляет основные свойства. Так, он может протонироваться под действием концентрированных минеральных кислот. Протонирование идет в основном по кислороду. Образовавшийся катион обладает свойствами непредельных соединений, легко полимеризуется.



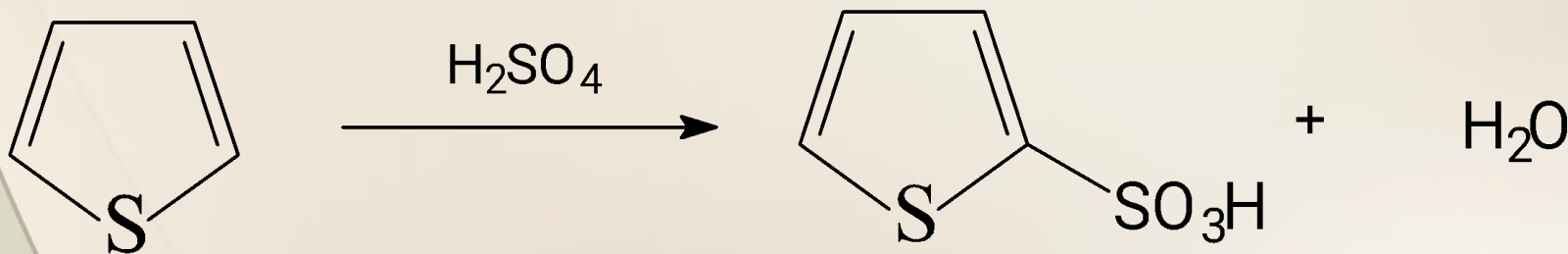
Кислотных свойств фуран не проявляет.

I. Реакции электрофильного замещения тиофена

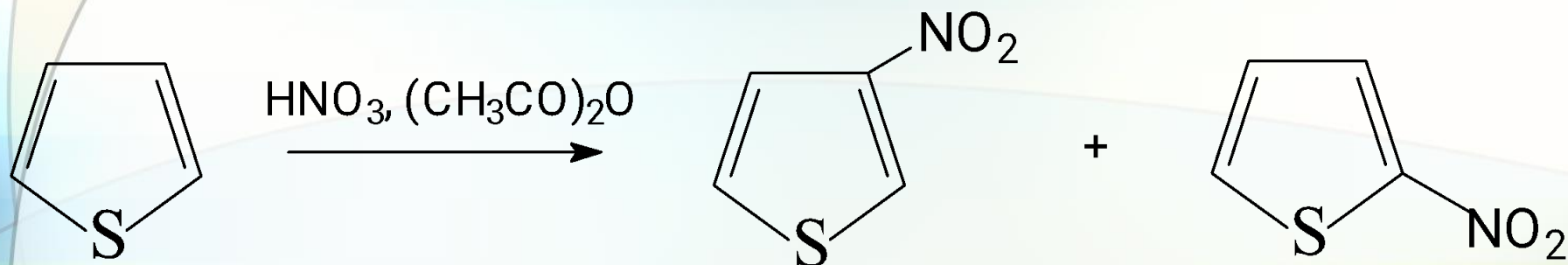
1. Хлорирование тиофена сульфурилхлоридом:



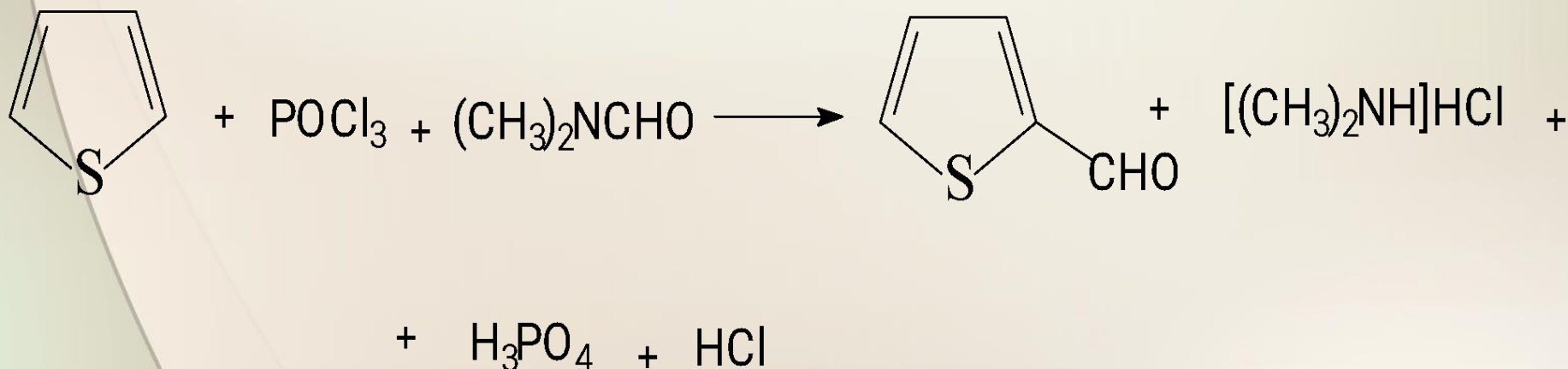
2. Тиофен легко сульфуруется H_2SO_4 (95%) с образованием 2-тиофенсульфокислоты:



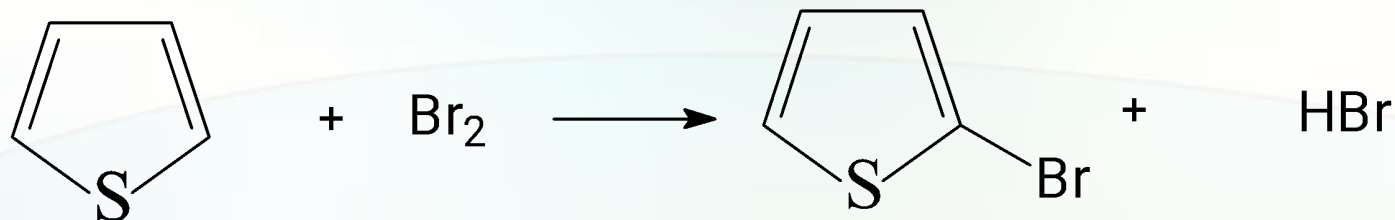
3. Нитрование ацетилнитратом приводит к смеси 2- и 3-нитротиофенов в соотношении 6:1.



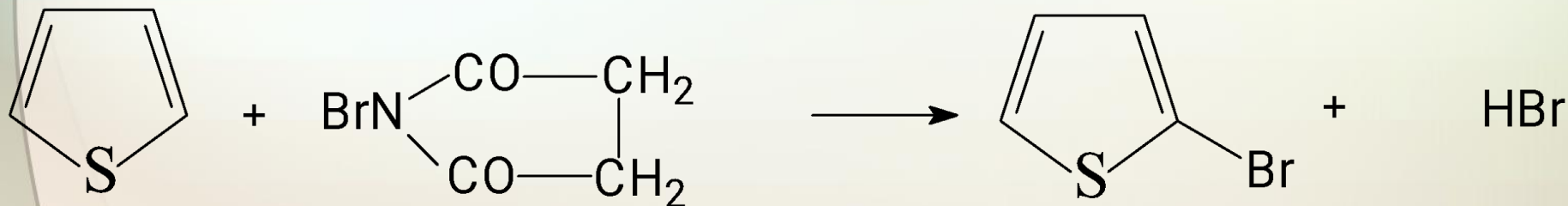
4. Введение альдегидной группировки в тиофен может быть достигнуто при взаимодействии тиофена с комплексом POCl_3 и N,N-диметилформамида.



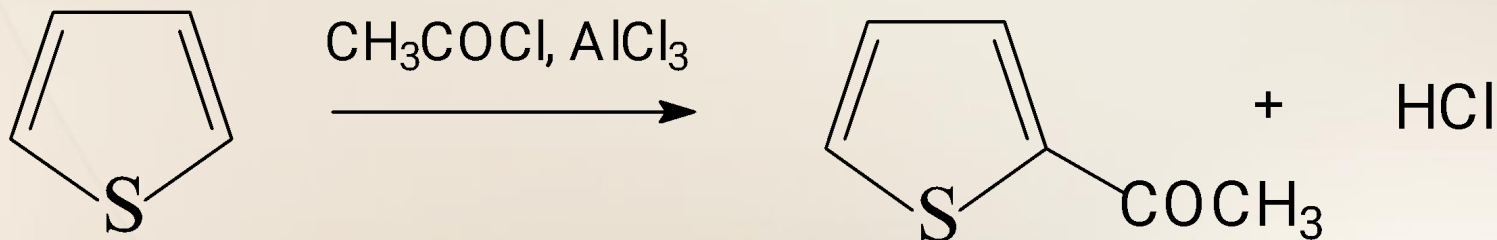
5. Бромирование тиофена может протекать при взаимодействии с бромом:



Лучшие выходы достигаются при бромировании N-сукцинимидом

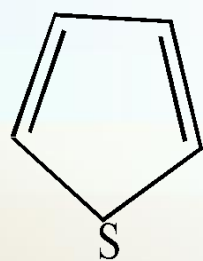


6. Ацилирование тиофена в положение 2:

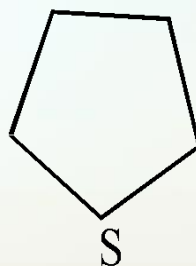
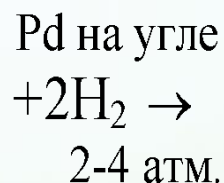


II. Реакции, в которых проявляется ненасыщенный характер кольца.

Также может гидрироваться тиофен.

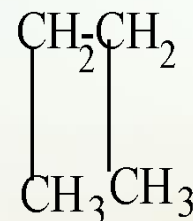
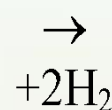


тиофен



тиофан

(Pt)



бутан



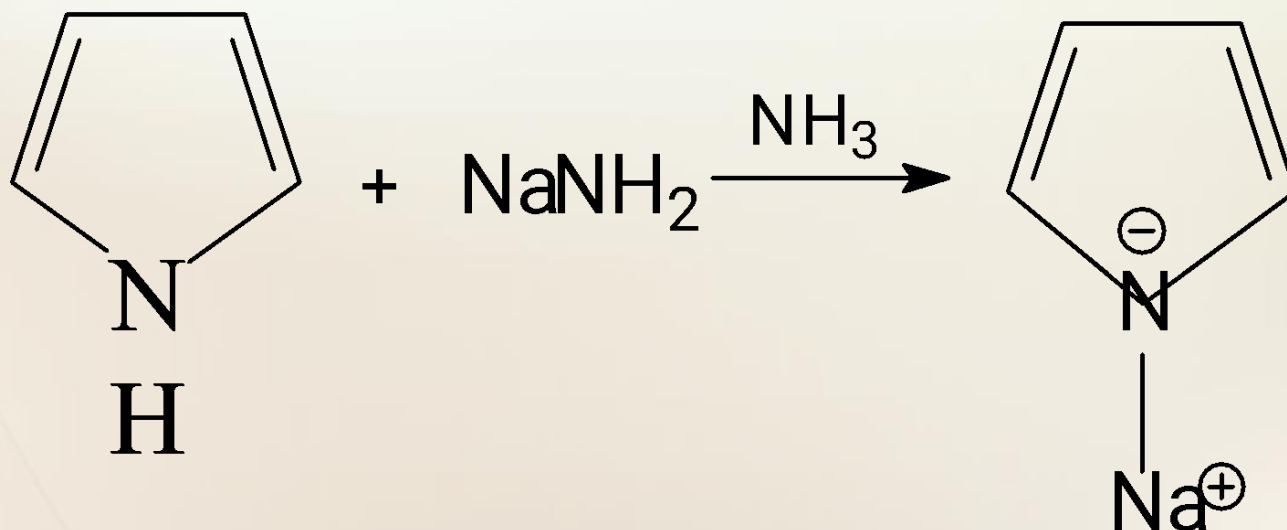
сероводород

III. Тиофен практически не проявляет ни кислотных, ни основных свойств.

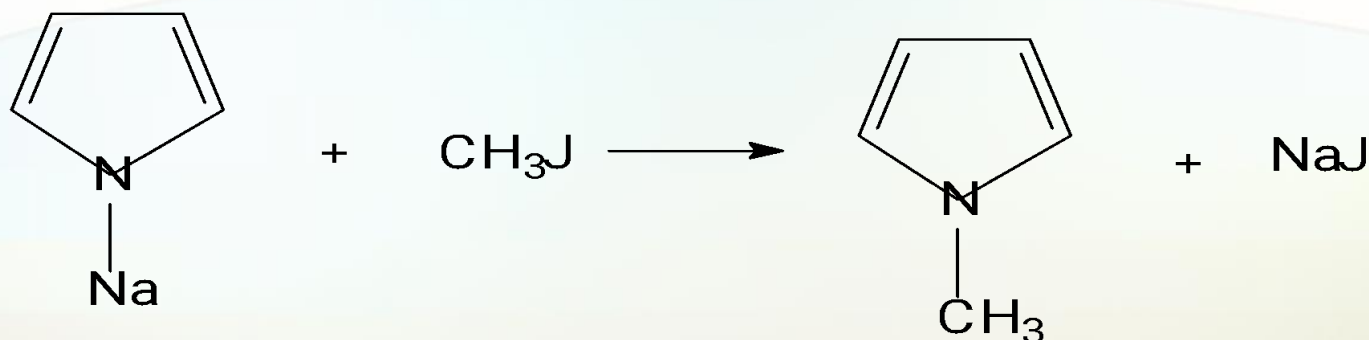
I. Реакции электрофильного замещения пиррола

Для пиррола также характерны реакции электрофильного замещения в мягких условиях. Кислотность пиррольного водорода намного выше, чем кислотность алифатических аминов. При нагревании с сухим KOH пиррол депротонируется.

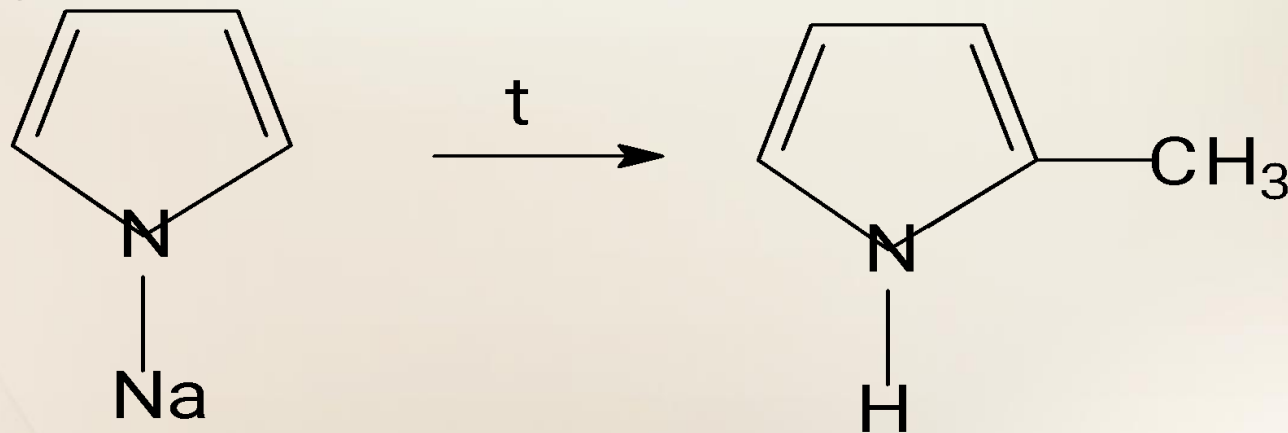
1. Соли пиррола со щелочными металлами получают действием калия или натрия в жидком аммиаке:



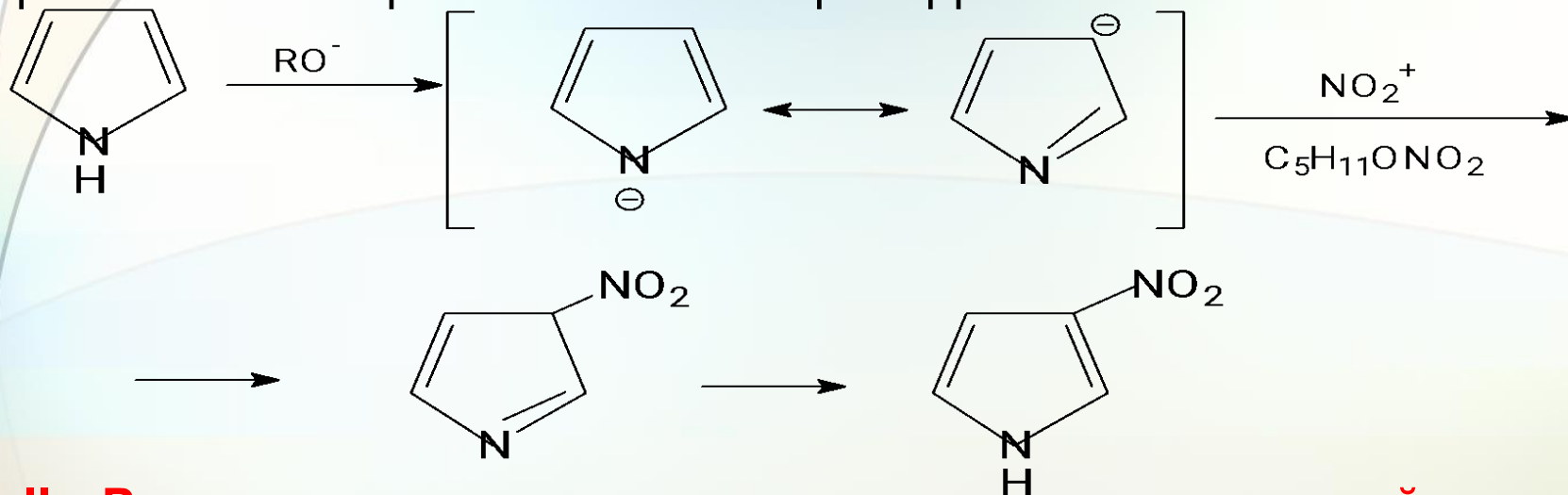
2. Пирролнатрий легко вступает в реакции замещения натрия на алкилы с образованием N-алкилпиррола



3. При нагревании N-алкилпиррол изомеризуется в C-алкилпирролы:

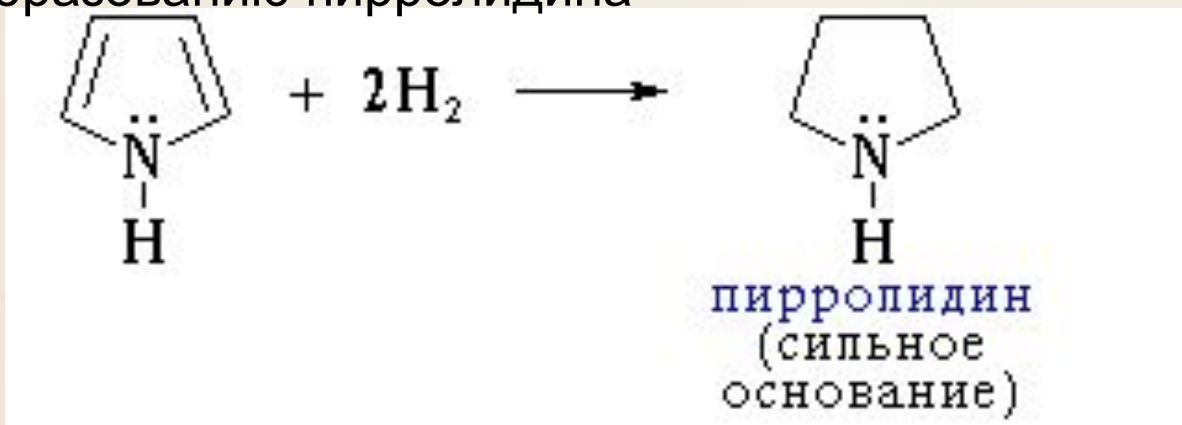


4. Амилнитрат реагирует с пирролом в присутствии этилата натрия с образованием натриевой соли 3-нитропиррола:



II. Реакции, в которых проявляется ненасыщенный характер кольца.

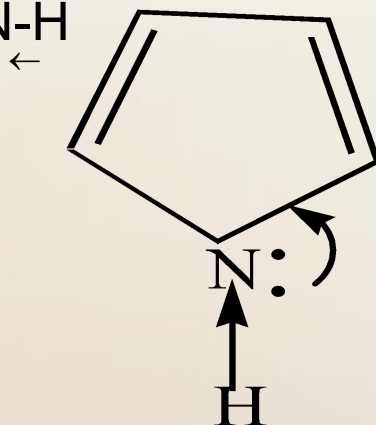
Пиррол может участвовать в реакциях присоединения: гидрирование приводит к образованию пирролидина



III. 1) Кислотно-основные свойства пиррола

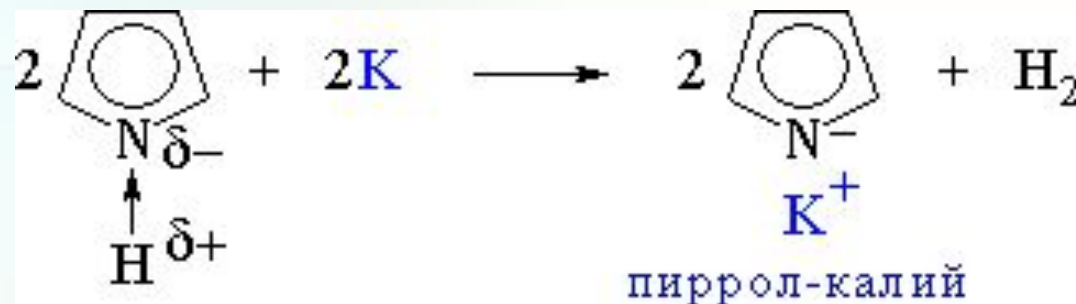
а) пиррол, как и все азотистые основания, должен проявлять свойства оснований за счет наличия аминного азота. Его основные свойства чрезвычайно слабы, т.к. неподеленная пара электронов азота входит в состав ароматического секстета. Пиррол может образовывать соли только с очень сильными кислотами. Атака протона приводит к нарушению ароматического секстета, образующийся катион пиррилия ведет себя как сопряженный диен и вступает в дальнейшее превращение — полимеризацию и осмоление.

б) пиррол проявляет вполне ясные кислотные свойства, которые тоже определяются участием неподеленной пары электронов азота в ароматическом секстете, т.к. оттягивание неподеленной пары азота в кольцо приводит к понижению электронной плотности у азота и увеличению полярности связи N-H

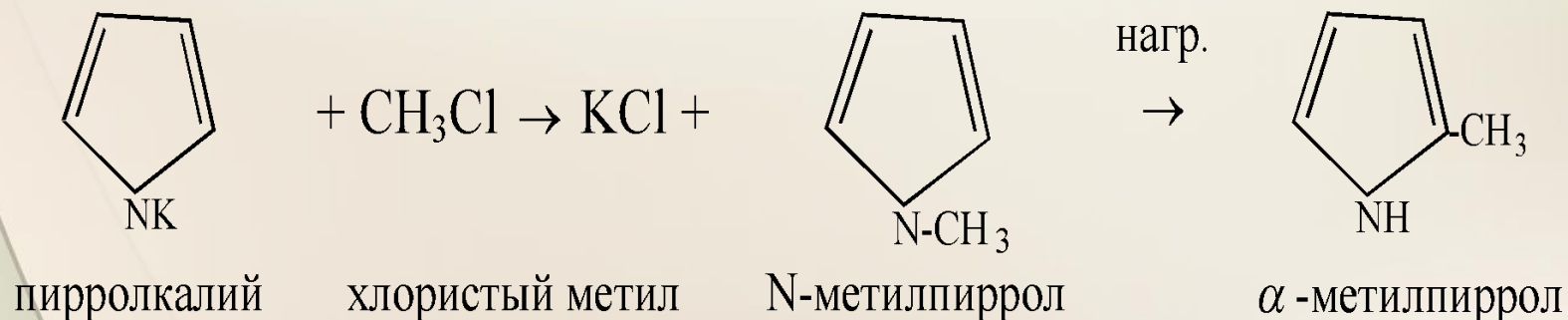


Кислотные свойства пиррола проявляются в следующих химических реакциях.

Образование солей с металлами:

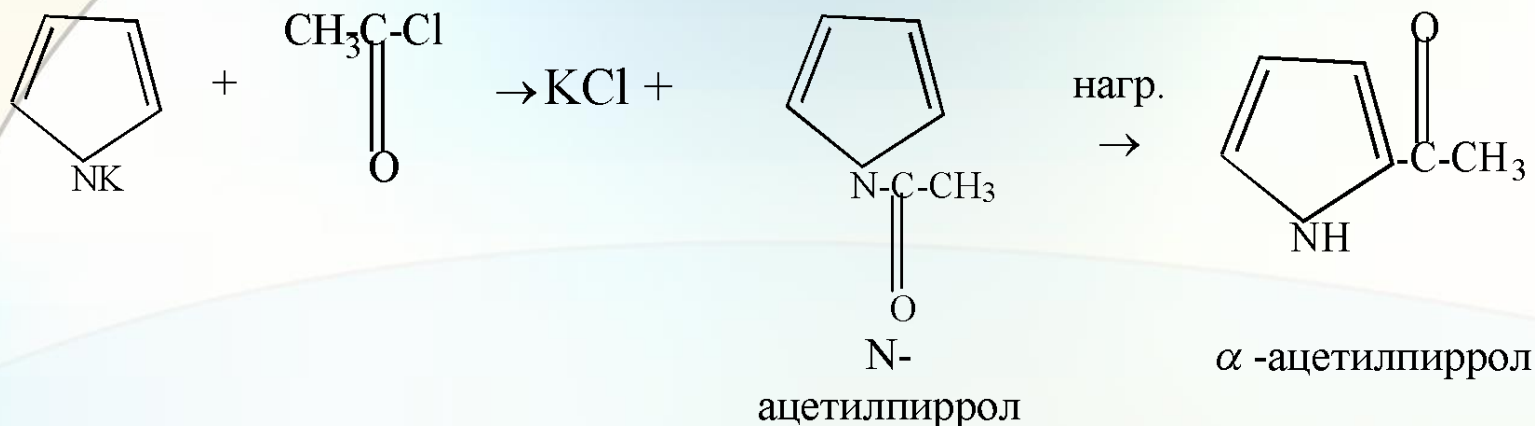


Металлические производные пиррола используются для получения различных соединений ряда пиррола. При взаимодействии этих солей с галоидными алкилами или ацилами при нагревании происходит перемещение группы, связанной с азотом, в ядро.

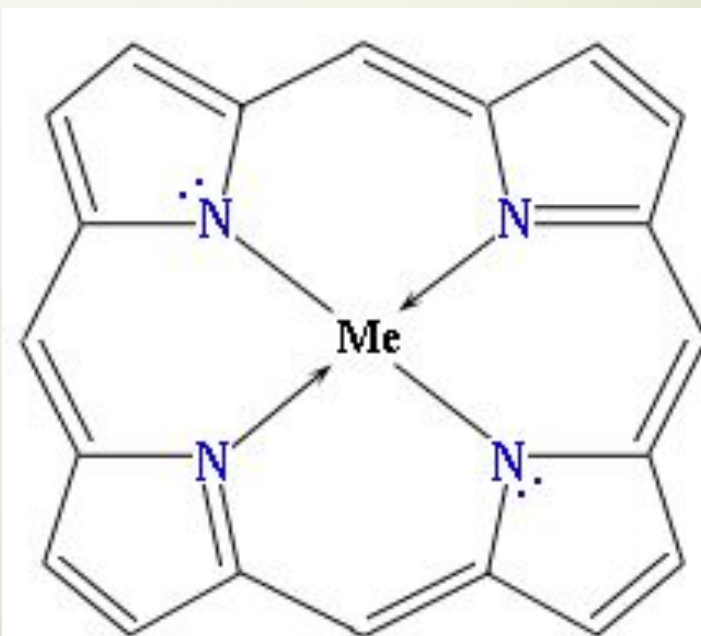


Химические свойства

Пиррол



Пиррольные структуры содержатся в гемоглобине, хлорофилле, витамине B_{12} и некоторых других природных соединениях. В состав молекул этих сложных веществ входит тетрапиррольный фрагмент (порфин) в виде комплекса с металлом:



Применение

Применение и значение пятичленных гетероциклических соединений

Пиррол – входит в состав гемоглобина, хлорофилла.

Пирролидин – входит в состав аминокислот (пролин, оксипролин).

Фуран – ТГФ.

Фурфурол → фуриловый спирт → тетрагидрофуриловый спирт.

Фурфурол – селективный растворитель, в нефти, производство пластмасс (фенолальдегидных), получение фумаровой кислоты, лекарственных препаратов.

Тиофен – производные используются как лечебные препараты.

Имидазол – входит в состав аминокислот, белков, получение ускорителей вулканизации.

Тиазол – входит в состав пенициллина, используется для получения лекарственных препаратов.

Пиразол – получение лекарственных препаратов (антипирин, амидопирин), красящих веществ, фотореактивов.

Индол – входит в состав гетероауксина, аминокислот, белков. Используется для получения индиго, пурина.

Значение гетероциклов

Многочисленные гетероциклические соединения играют важную роль в биологии, медицине, сельском хозяйстве и других областях.

Они входят в состав важнейших природных продуктов: красящих веществ крови и растений (гемин и хлорофилла), нуклеиновых кислот, многих витаминов, антибиотиков и алкалоидов.

Можно без преувеличения считать, что почти вся фармацевтическая химия является химией гетероциклических соединений.

Многие яркие красители (индиго, индантрен) также содержат гетероциклические кольца. В сельском хозяйстве используются инсектициды, вещества для ускорения роста, имеющие гетероциклическую природу.

В зависимости от числа атомов, образующих гетероциклы, различают трех-, четырех-, пяти-, шестичленные гетероциклические соединения, содержащие один, два и более гетероатомов, одинаковых или разных. Трех- и четырехчленные гетероциклические соединения обычно неустойчивы. Класс гетероциклических соединений составляют преимущественно пяти- и шестичленные гетероциклические соединения.

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**