

## Лекция № 6

«Пятичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами.»

Соединения, которые наряду с атомами углерода содержат в цикле один или несколько гетероатомов, называют **гетероциклическими**.

Гетероциклические соединения, классифицируют по размеру цикла, природе гетероатома, по наличию ароматичности, по числу гетероатомов и конденсированных циклов в молекуле.

По размеру цикла: трехчленные, четырехчленные, пятичленные, шестичленные.

По характеру гетероатома: азотсодержащие, кислородсодержащие, серусодержащие.

По наличию ароматичности: неароматичные и ароматичные.

### **Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.**

Эта группа образована пирролом, фураном, тиофеном и их производными. Они обладают ароматичность, относятся к пи-избыточным гетероциклам, вступают в реакции электрофильного замещения, ацидофильны. Реакции электрофильного замещения региоселективны и идут преимущественно в положение 2 (5) цикла.

Эти три гетероцикла связаны друг с другом.

Советский химик Ю.К. Юрьев показал, что пиррол, тиофен и фуран легко превращаются друг в друга, если нагревать их с парами воды, аммиака и сероводородом в присутствии катализатора оксида алюминия. Практическое значение имеют синтезы пиррола и тиофена из более доступного фурана. Эти синтезы протекают с выходами до 40%. Взаимные превращения других гетероаренов проходят с низкими выходами (2-3 %).

**Тиофен.** Бесцветная жидкость, запах похож на запах бензола. По химическим свойствам сходен с бензолом.

При восстановлении тиофена образуется тетрагидротиофен:

Производным тетрагидротиофена является биотин или витамин H, или коэнзим R. Молекула биотина состоит из конденсированных тетрагидротиофена, мочевины и валериановой кислоты.

Он входит в состав биотиновых ферментов, которые катализируют реакции карбоксилирования и транскарбоксилирования при синтезах высших жирных кислот, белков, пуриновых нуклеотидов. Содержится во всех продуктах животного и растительного происхождения, а также синтезируется микрофлорой кишечника. Недостаточность проявляется в случае употребления большого количества сырого яичного белка или приема сульфаниламидных препаратов и антибиотиков, подавляющих рост бактерий в кишечнике. У человека при недостаточности биотина возникают дерматиты, анемии, депрессии.

Производные тиофена содержатся в медицинском препарате ихтиоле, который обладает противовоспалительным, антисептическим и местным обезболивающим действием.

**Фуран** (фурфуран). Бесцветная жидкость, имеющая запах хлороформа. Важнейшее производное фурана – фурфурол или  $\alpha$ -фуран-2-альдегид:

Получают из пентоз при нагревании их с кислотами. В малых концентрациях он обладает приятным запахом, напоминающим запах свежего ржаного хлеба; в больших концентрациях пахнет неприятно, раздражая слизистые оболочки.

По химическим свойствам сходен с ароматическими альдегидами. Электроноакцепторная альдегидная группа понижает электронную плотность в ядре фурана, что приводит к его стабилизации и дает возможность осуществить химические превращения не затрагивая цикл.

Из фурфурола получают 5-нитропроизводные, обладающие сильным бактерицидным действием: фурацилин, фуразолидон:

**Пиррол**. Бесцветная жидкость, буреющая на воздухе. Запах пиррола напоминает запах хлороформа. Ароматические свойства пиррола выражены слабее, чем у тиофена. Продуктом полного восстановления пиррола является пирролидин.

Ядро пирролидина входит в состав никотина, пролина и гидроксипролина:

**Пролин** ( $\alpha$ -пирролидин карбоновая кислота) – аминокислота, образующаяся при гидролизе белков. Остаток пролина участвует в построении молекулы антибиотика – грамицидина С.

Ядра пиррола и его продуктов восстановления содержатся в гемоглобине, хлорофилле, витамине В<sub>12</sub>, желчных пигментах, образующихся в организме при разрушении гемоглобина.

В ряде важных соединений ядро пиррола встречается в виде конденсированной системы, состоящей из пиррола и бензола. Такая система называется индол, или бензопиррол. Свое название индол получил в связи с тем, что впервые был получен из синего красителя индиго.

К гетероциклическим относятся соединения, содержащие циклы, в которых один или два (несколько) атомов являются элементами, отличными от углерода. Гетероциклические системы многообразны. Элементы, которые участвуют в образовании цикла, называют *гетероатомами*. В соответствии с количеством гетероатомов циклы разделяют на *моно-, ди-, тригетероатомные кольца*.

Гетероциклы могут содержать три, четыре, пять и более атомов. Как и в случае карбоциклических соединений, наиболее устойчивы циклы с пятью и шестью атомами.

Число возможных гетероциклических систем увеличивается из-за существования конденсированных ядер.

Широко распространены гетероциклические системы в природе, являются побочными продуктами при коксовании угля, переработки нефти и сланцев.

Наиболее важны гетероциклические системы, обладающие ароматическими свойствами.

Простейшие из них содержат по одному гетероатому:

Если исходить из этих структур, то можно было бы ожидать, что каждое соединение будет обладать свойствами сопряженных диенов и свойствами амина, простого эфира, сульфида. Но для указанных соединений не характерны реакции, которые можно ожидать из-за наличия гетероатомов.

Для пятичленных циклов типичными являются реакции электрофильного замещения: нитрование, сульфирование, галогенирование, ацилирование, сочетание с солями диазония. Поэтому пиррол, фуран и тиофен можно считать ароматическими соединениями.

Рассмотрим строение тиофена исходя из молекулярных орбиталей. Каждый атом кольца связан  $\sigma$ -связями с тремя другими атомами. Для образования этих связей атом использует три  $sp^2$ -орбитали, которые лежат в плоскости под углом  $120^\circ$ . Каждый атом затрачивает один электрон на образование  $\sigma$ -связи, после чего у атома углерода остается один электрон, а у атома серы - два электрона. Эти электроны занимают  $p$ -орбитали. Перекрывание  $p$ -орбиталей приводит к возникновению  $\pi$ -облаков выше и ниже плоскости кольца. Эти  $\pi$ -облака содержат в сумме шесть  $\pi$ -электронов (ароматический секстет).

Делокализация  $\pi$ -электронов стабилизирует кольцо. В результате этого тиофен вступает в реакции с сохранением кольца, т.е. в реакции замещения.

### Номенклатура и изомерия

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 и  $2'$ , а положения 3 и 4 - и  $3'$ . По рациональной номенклатуре названия гетероциклов: фуран, тиофен, пиррол, имидазол, тиазол. В систематической номенклатуре природа гетероатома обозначается приставками:

O окса-

S тиа-

N аза-

размер цикла

3 -ир

4 -ет

5 -ол

6 -ин

7 -ен

8 -ок

Соответственно суффиксами обозначается степень ненасыщенности:

- идин насыщенный цикл с атомом N
- ан насыщенный цикл без атома N
- ин ненасыщенный цикл с атомом N

Допускаются упрощения названий.

### **Методы получения пятичленных гетероциклов**

Пиррол и тиофен содержатся в каменноугольной смоле. Фракционной перегонкой смолы тиофен ( $T_{пл} 84\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) перегоняется вместе с бензолом ( $T_{кип} 80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и содержание его в бензоле 0,5% (1884 г., В.Мейер). Тиофен в промышленности может быть получен при взаимодействии бутана с серой при  $560\text{ }^{\circ}\text{C}$ :

Гомологи получают при нагревании 1,4-дикарбонильных соединений:

Фуран:

Пентозы, претерпевая дегидратацию и циклизацию, образуют фурфурол. При нагревании его с окисным катализатором образуется фуран. При сухой перегонке соли пироксалиевой кислоты:

Большинство замещенных тиофена и фурана получают циклизацией:

Пятичленные циклы могут взаимно переходить друг в друга (*реакция Юрьева*) при нагревании над  $\text{Al}_2\text{O}_3$  при  $450\text{ }^{\circ}\text{C}$ :

### **Электрофильное замещение, реакционная способность, ориентация**

Фуран, пиррол и тиофен 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.

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.

Механизм электрофильного замещения в пятичленных гетероциклах существенно не отличается от общепринятого механизма замещения в ароматических соединениях, который предполагает изменение гибридизации атакующего атома углерода от  $sp^2$  в  $sp^3$  и образование комплексов, являющимися промежуточными соединениями. Образование - комплекса является стадией, определяющей скорость реакции.

В настоящее время основные пятичленные гетероциклы расположены в ряд по реакционной способности:



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

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 - и -положений сильно зависит от электрофильного агента и экспериментальных условий. Чем меньше сила электрофильного агента, тем выше величина  $\rho$ . Это соотношение зависит также от гетероатома. 2-Монозамещенные производные образуют с электрофильными реагентами смеси изомеров. Положения 2 и 5 находятся в сопряжении подобно *n*-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 - 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 тиофене, для которых соотношение  $\rho$  велико, -ориентирующий эффект гетероатома преобладает и замещение протекает, главным образом, в положении 5. В пирроле образуется смесь изомеров с преобладанием 4-изомера.

#### Реакции электрофильного замещения в фуране

1. Бромирование диоксандибромидом:
2. Сульфирование комплексом  $SO_3$  с пиридином (А.П. Терентьев, Л.А. Яновская):
3. Ацилирование
4. Нитрование фурана ацетилнитратом с обработкой продукта присоединения пиридином

#### Реакции электрофильного замещения тиофена

1. Хлорирование тиофена сульфурилхлоридом:
2. Тиофен легко сульфировается  $H_2SO_4$  (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*-диметилформаида.

Бромирование тиофена может протекать при взаимодействии с бромом:

Лучшие выходы достигаются при бромировании *N*-сукцинимидом

Ацилирование тиофена в положение 2:

## 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: