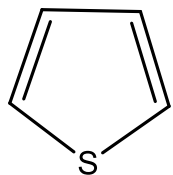


Гетероциклические ароматические соединения

Козлов Максим Игоревич

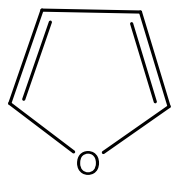
Москва, 2020

Ароматические гетероциклические соединения



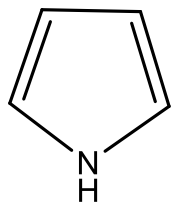
Тиофен

В пятичленных гетероциклических соединениях электронная плотность выше, чем в бензоле, поэтому они более реакционно-способны в реакциях электрофильного замещения.



Фуран

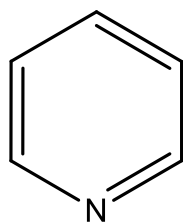
Поскольку кислород более электроотрицателен, чем азот и сера, он хуже всего отдаёт свою электронную пару для сопряжения. Поэтому фуран наименее ароматичен и зачастую реагирует, как диен или еноловый эфир.



Пиррол

Сера – наименее электроотрицательна, поэтому в тиофене электронная плотность распределена равномернее всего и из пятичленных гетероциклов тиофен самый ароматичный и больше всех похож на бензол.

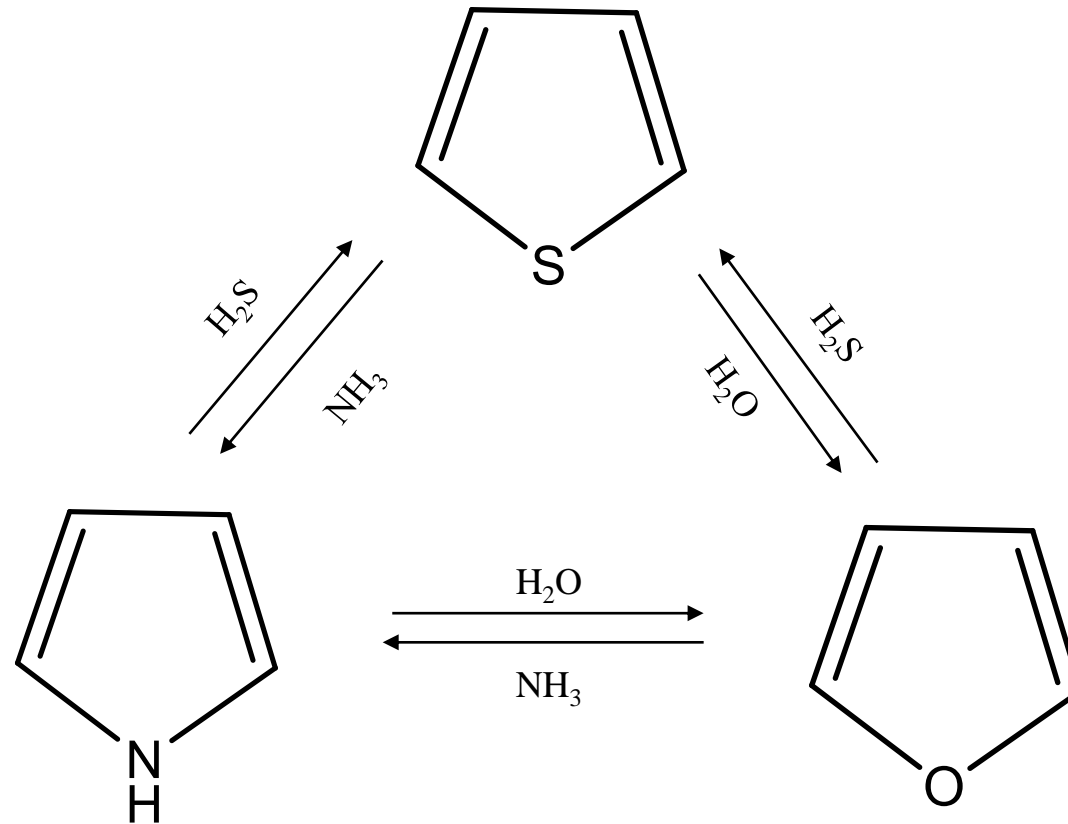
В пирроле азот проявляет –I-эффект и +M-эффект (азот пиррольного типа), по реакционной способности пиррол находится между фураном и тиофеном.



Пиридин

В пиридине азот проявляет –I-эффект, но поскольку электронная пара азота не участвует в сопряжении и находится в плоскости цикла, азот не проявляет +M-эффект (азот пиридинового типа). Поэтому пиридин значительно менее реакционноспособен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол.

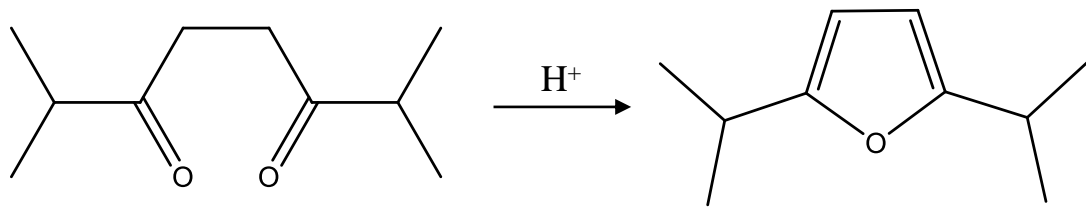
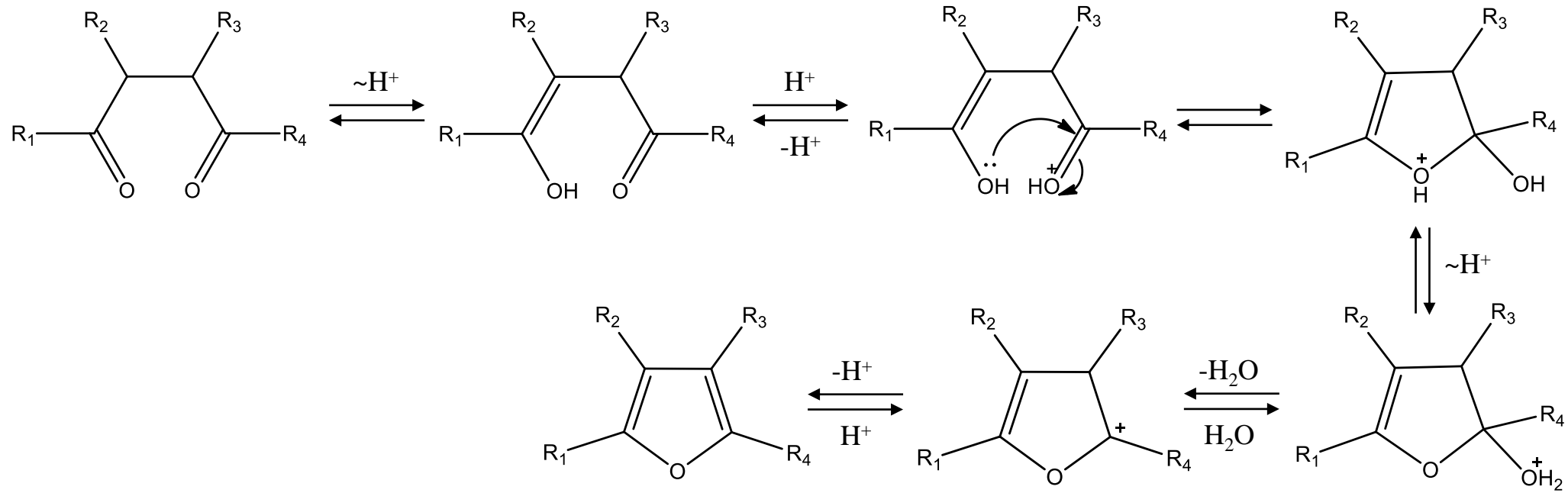
Реакция Юрьева



Реакции осуществляются пропусканием паров реагентов над Al_2O_3 при температуре $350-400^\circ\text{C}$.

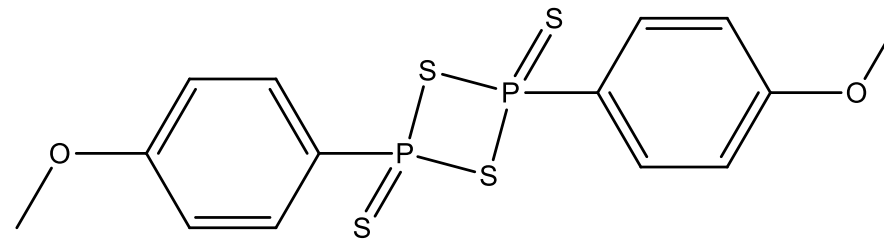
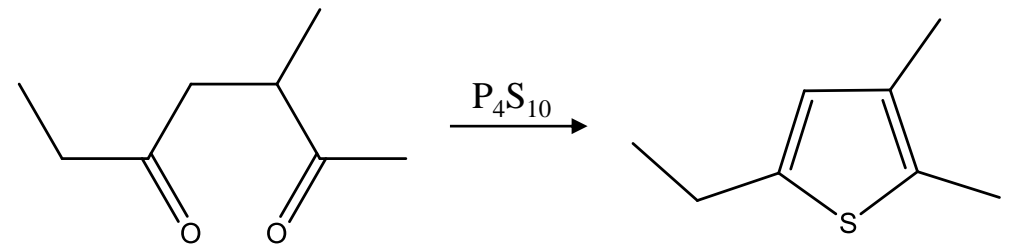
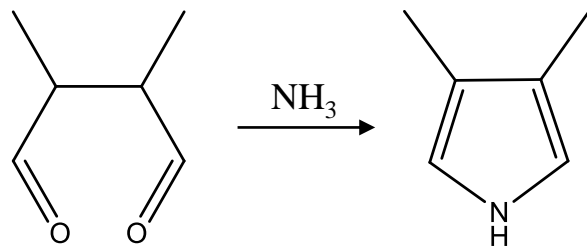
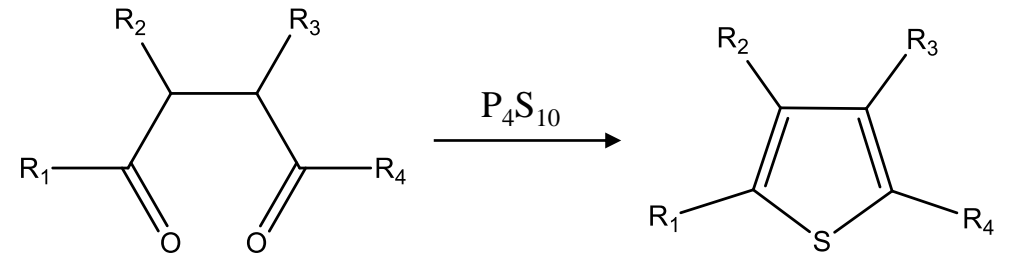
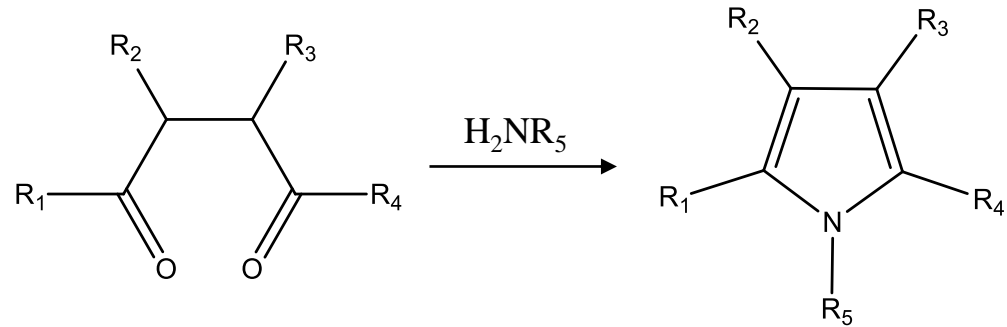
Лучше всего в этих равновесиях получается тиофен, хуже всего - фуран.

Синтез фуранов по Паалю-Кнорру



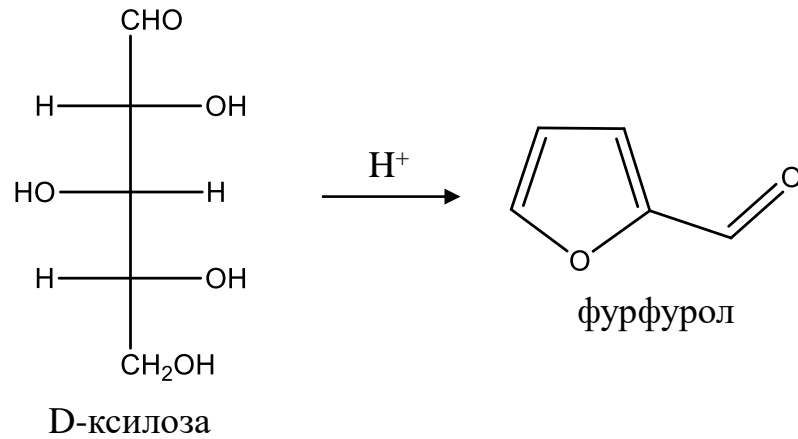
1,4-дикарбонильные соединения находятся в равновесии фуранами.

Синтез пирролов и тиофенов по Паалю-Кнорру

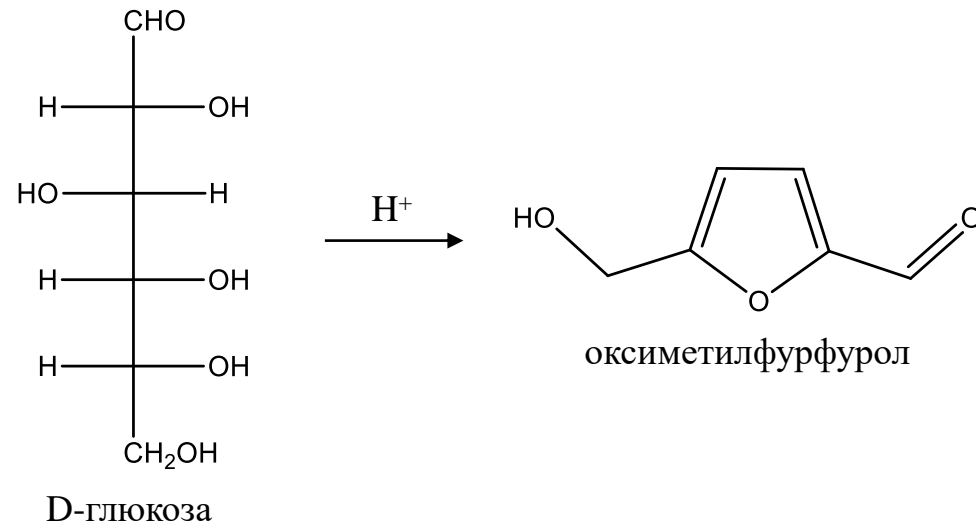


Реагент Лоуссона

Синтез фуранов из углеводов

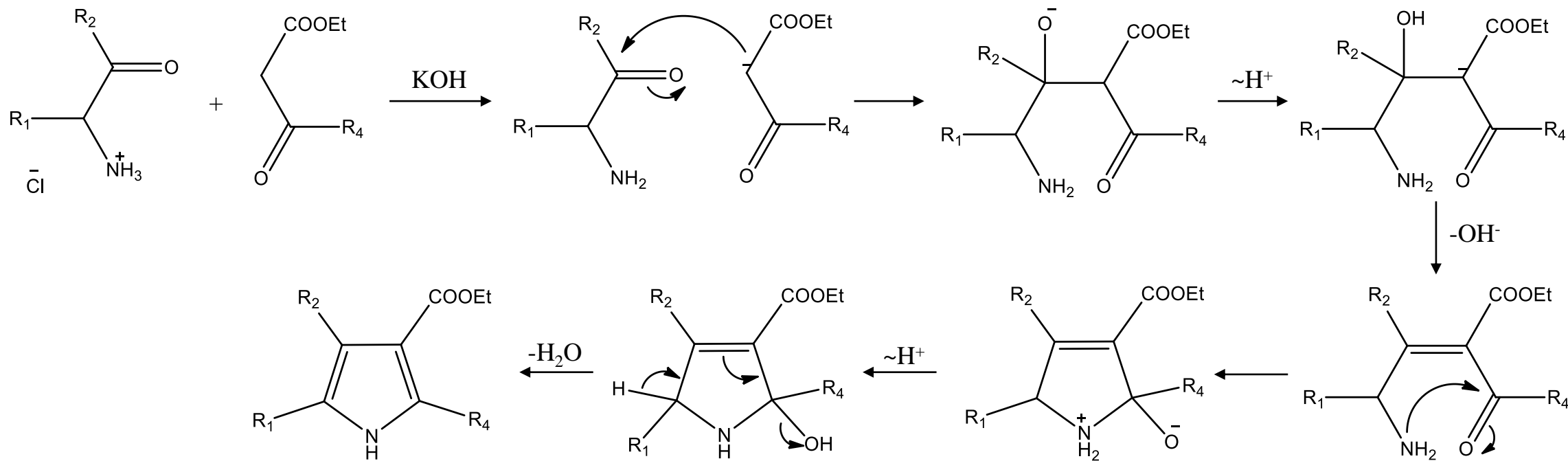


При обработке кислотами пентозы превращаются в фурфурол.

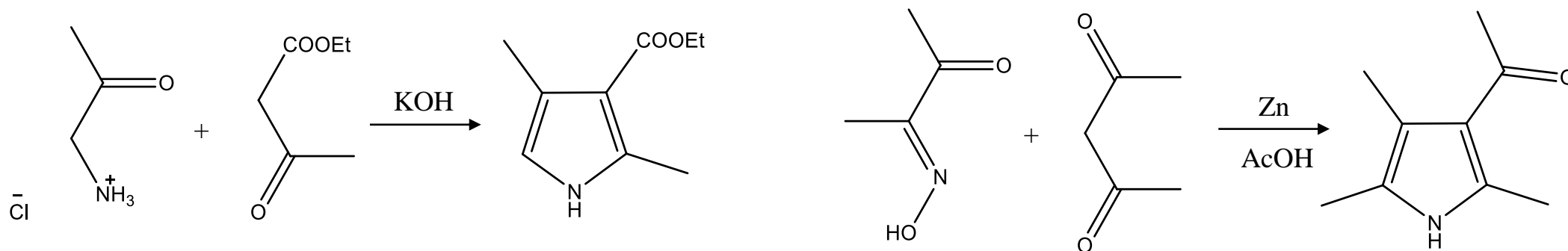


При обработке кислотами гексозы превращаются в оксиметилфурфурол.

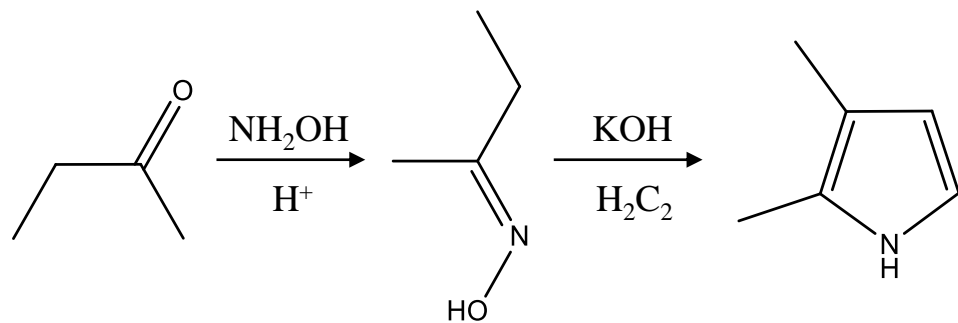
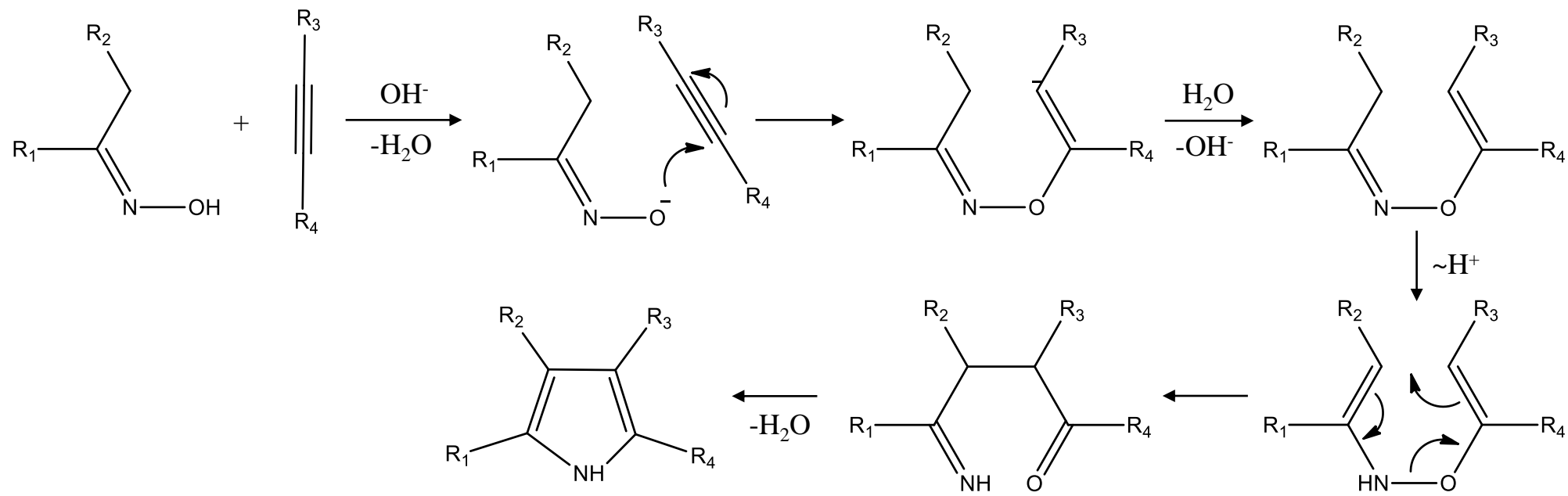
Синтез пирролов по Кнорру



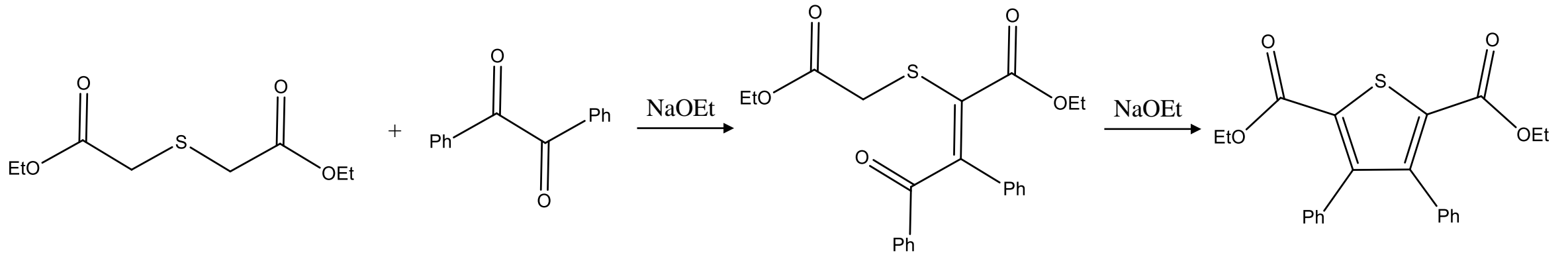
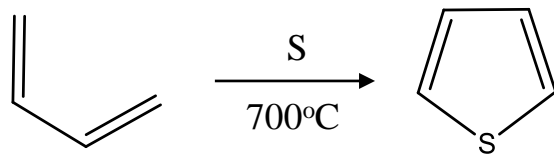
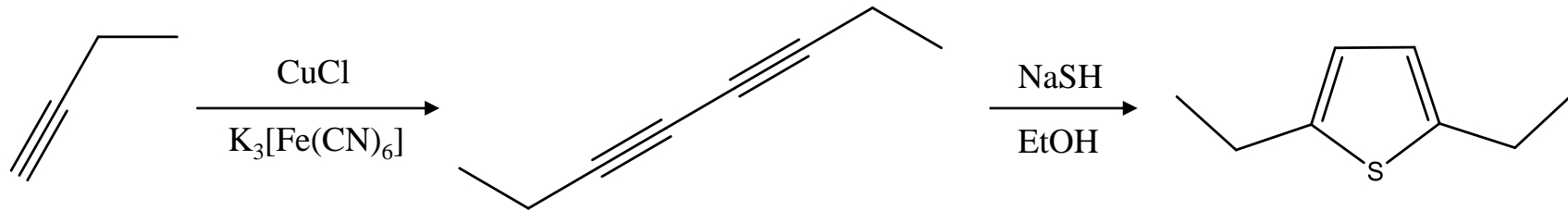
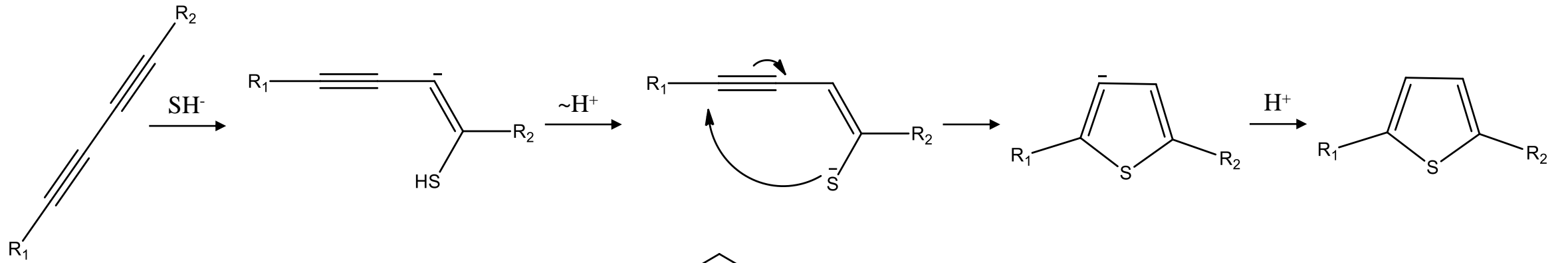
В синтезе используются соли α -аминокетонов, поскольку сами α -аминокетоны конденсируются с образованием циклических иминов. Аналогом таких соединений могут выступать оксимы.



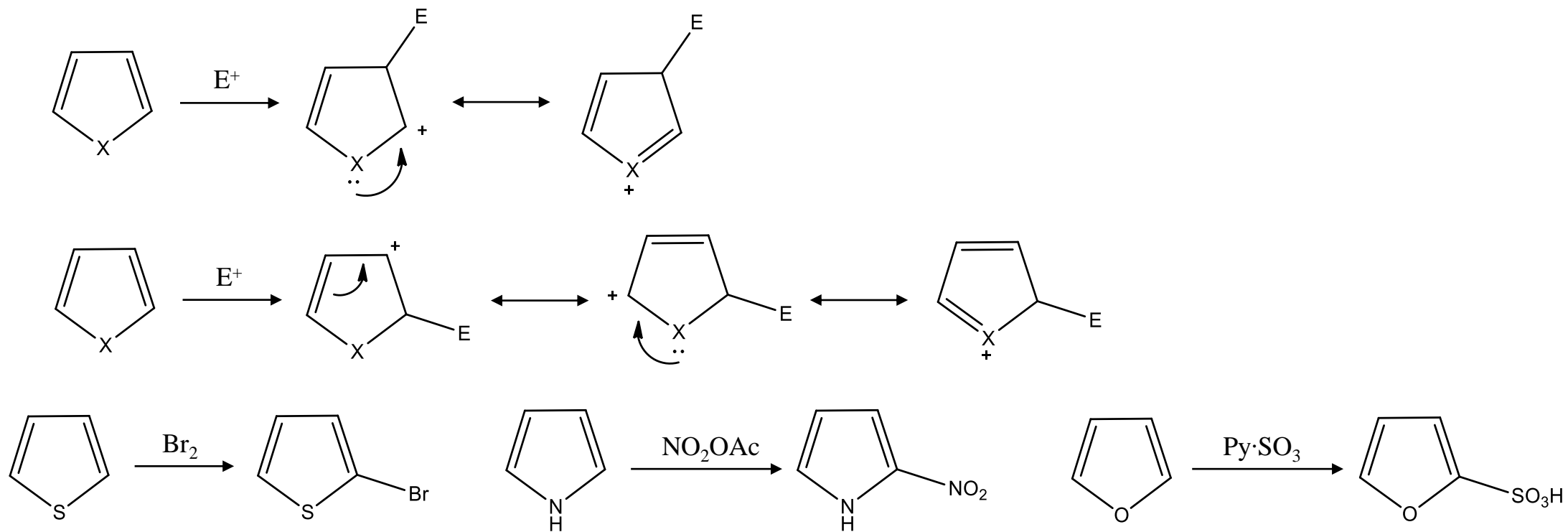
Синтез пирролов по Трофимову



Синтез тиофенов



Электрофильное замещение

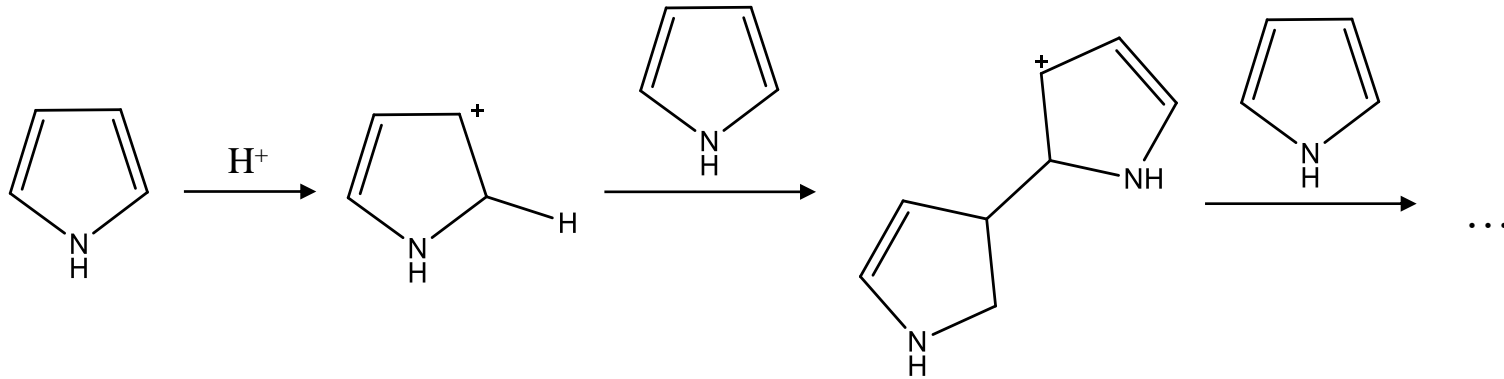


В пятичленных гетероциклах предпочтительнее атака электрофилов по положению, соседнему с гетероатомом.

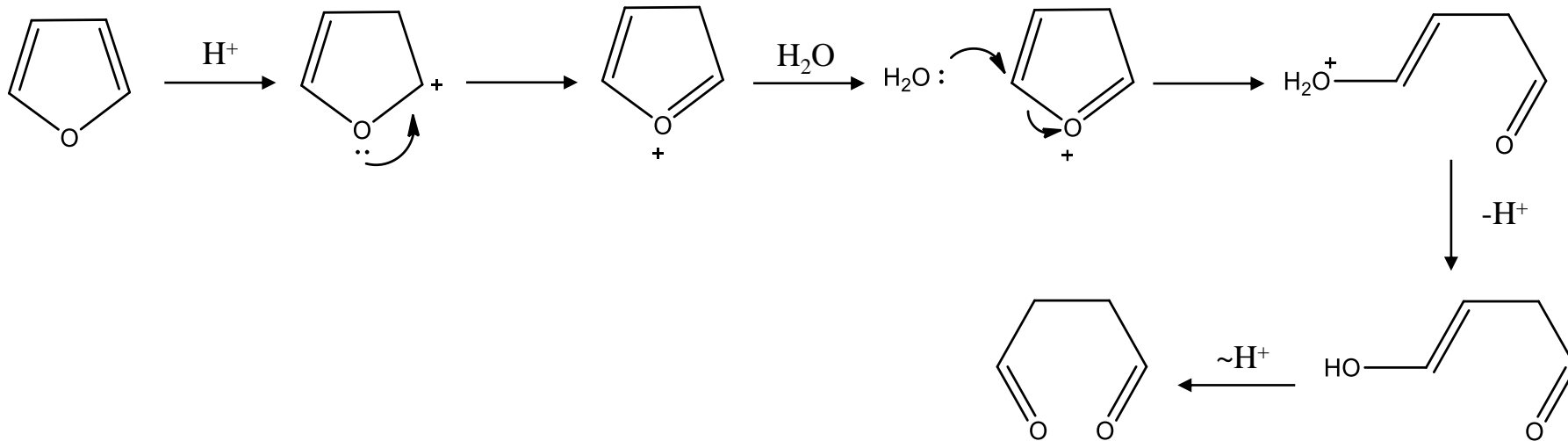


Исключением являются пирролы с крупными заместителями при азоте.

Ацидофобность пиррола и фурана

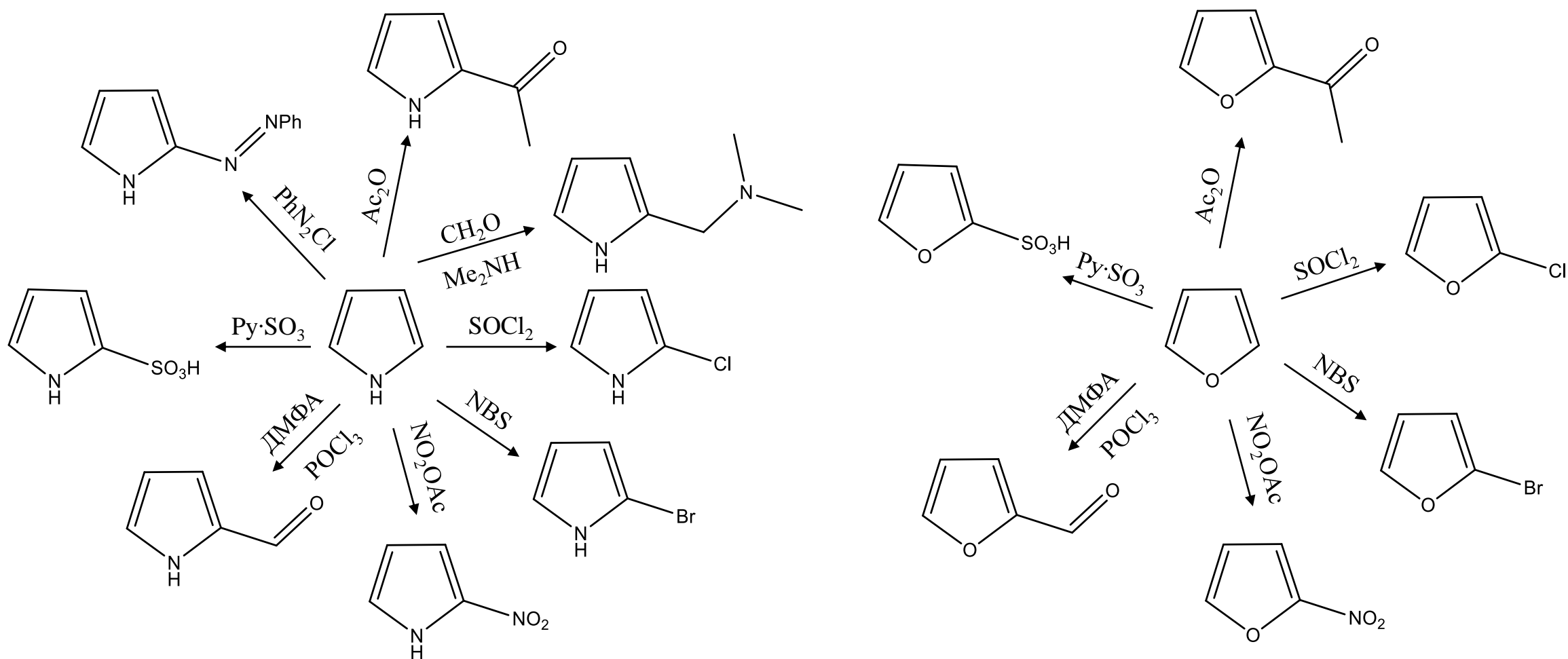


Под действием кислот и кислот Льюиса пиррол полимеризуется



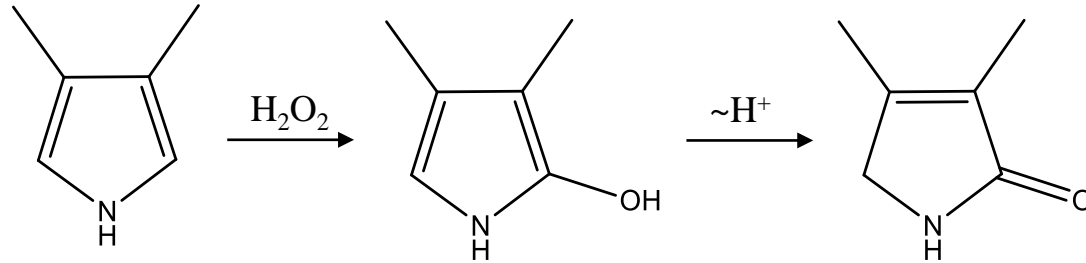
Под действием кислот фурановый цикл, кроме полимеризации, может раскрываться. Тиофен к действию кислот устойчив.

Электрофильное замещение

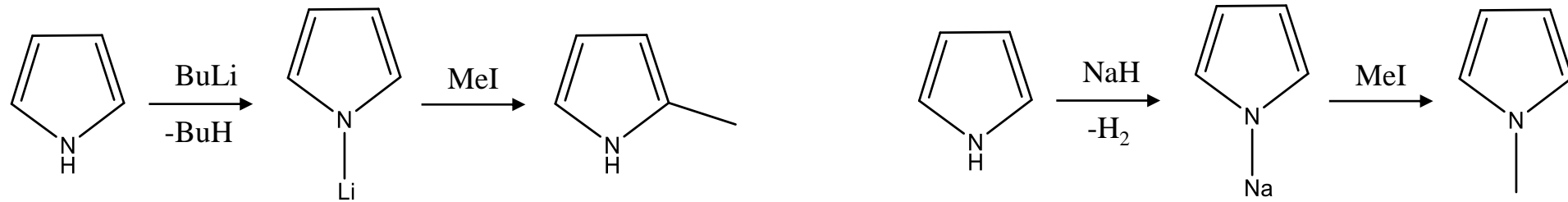


Из-за ацидофобности пиррола и фурана для их модификации требуется применять мягкие реагенты. Тиофен устойчив в более жёстких условиях.

Особенности пиррола

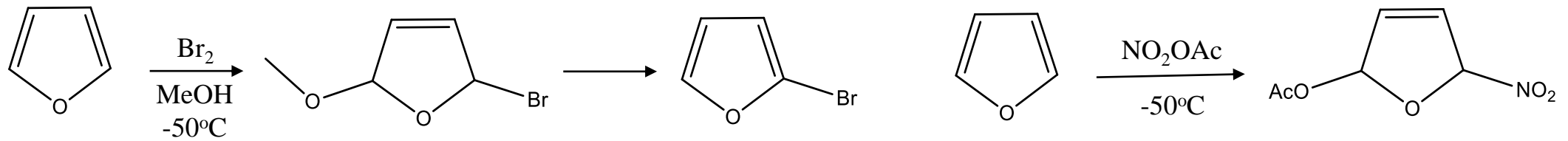


Производные пиррола легко окисляются до амидов, при этом нарушается ароматичность.

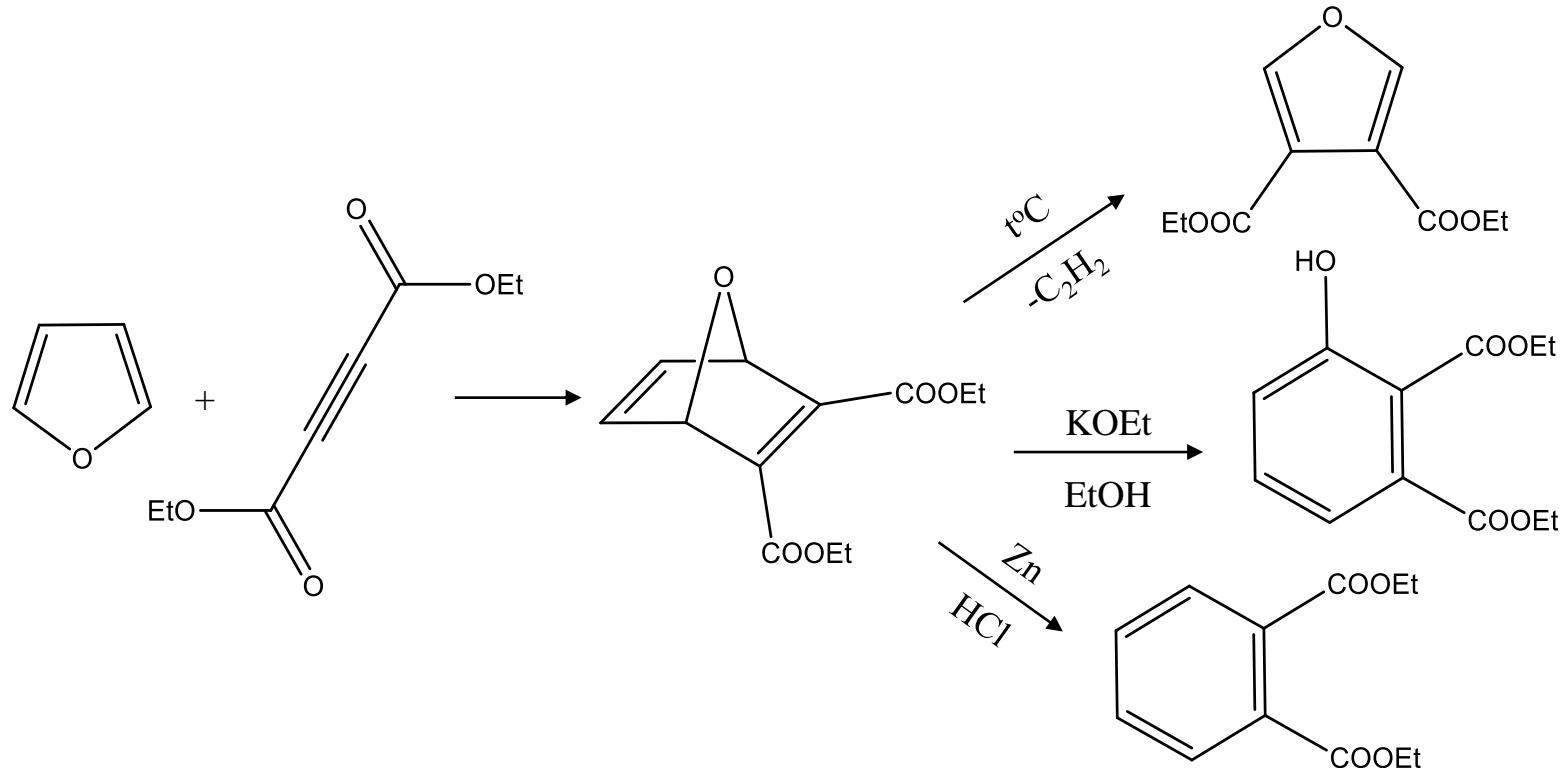


Производные пиррола легко металлируются по азоту.Metalлоорганические соединения лития и магния далее реагируют по углероду, а натрия или калия – по азоту.

Особенности фурана

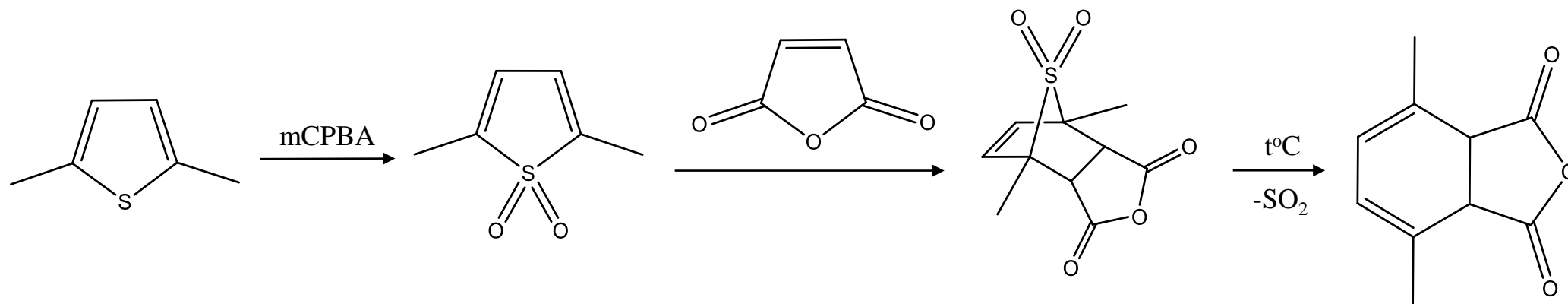


При наличии в растворе нуклеофила может происходить сопряжённое присоединение к производным фурана. При нагревании или при добавлении основания происходит элиминирование.

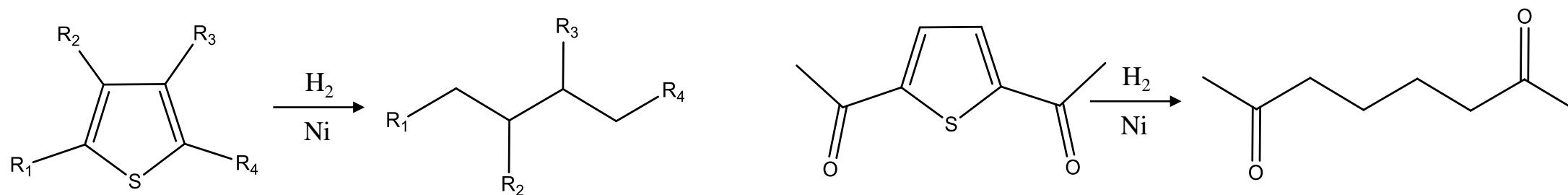


Фуран и его производные легко вступают в реакцию Дильса-Альдера.

Особенности тиофена

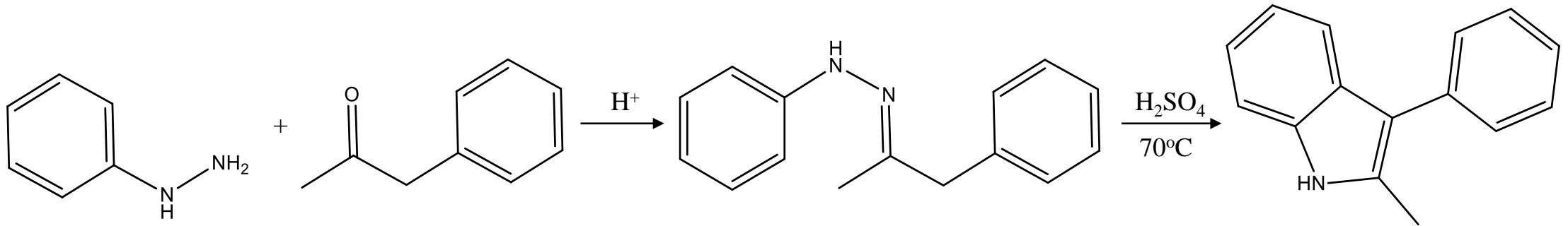
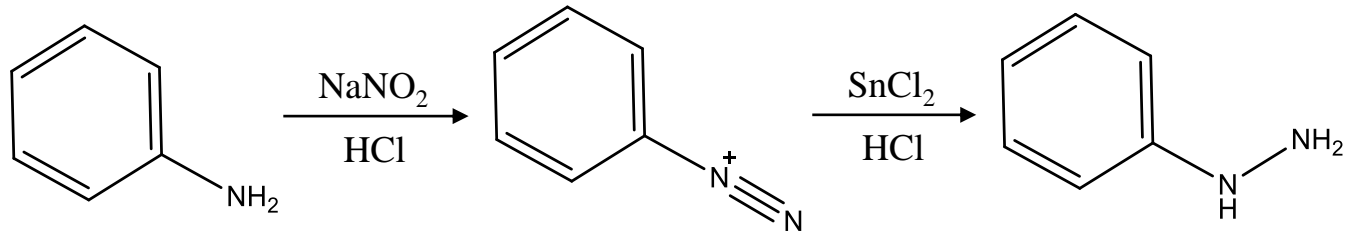
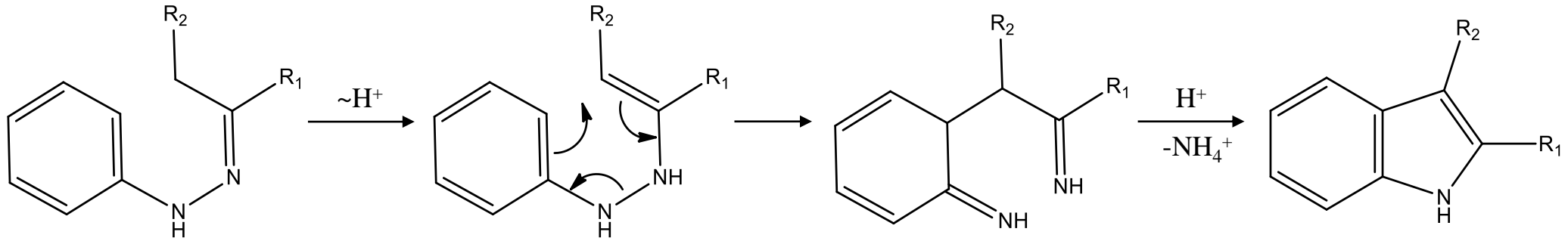


Производные тиофена легко окисляются до сульфонов, при этом нарушается ароматичность

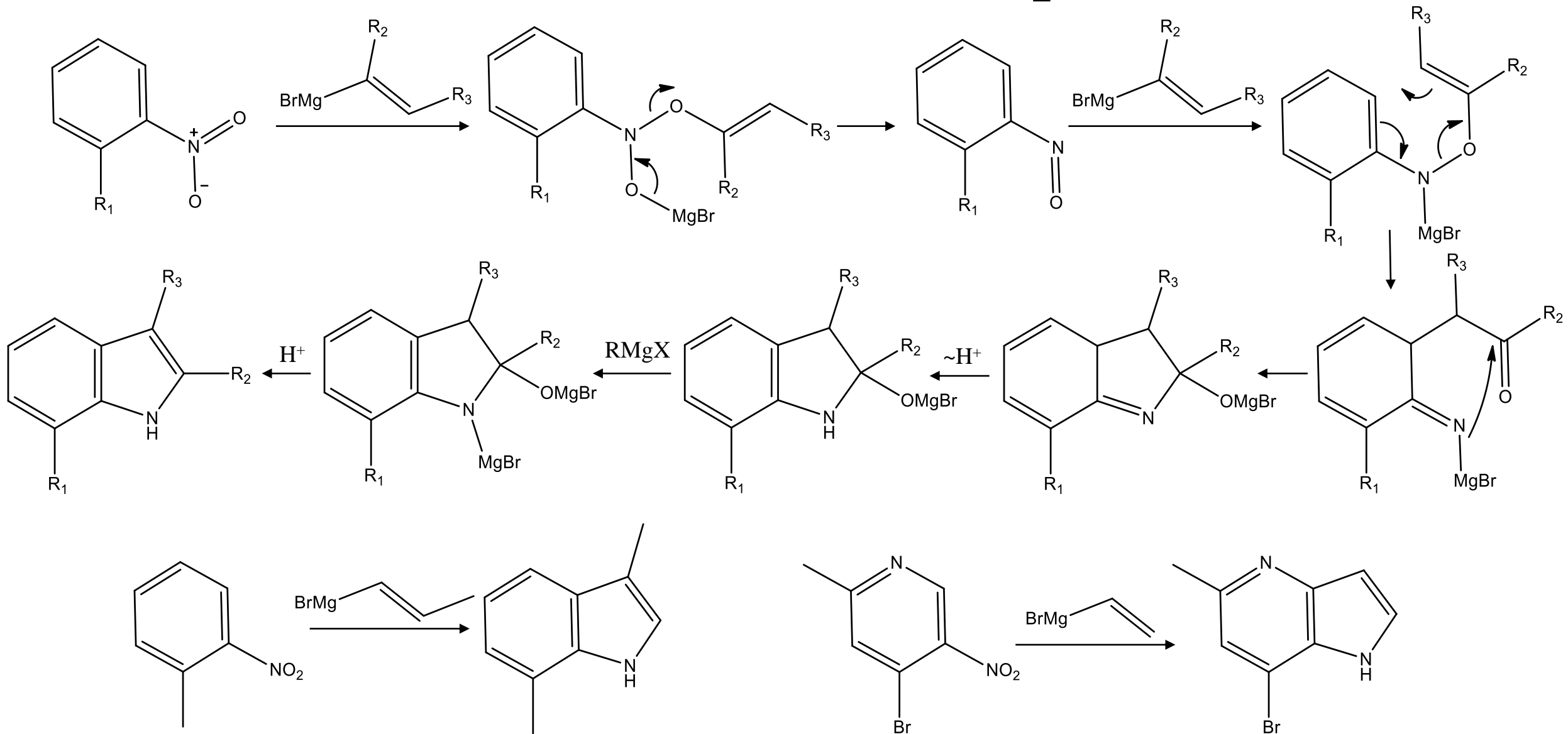


При гидрировании тиофена и его производных происходит не только восстановление двойных связей, но и обессеривание.

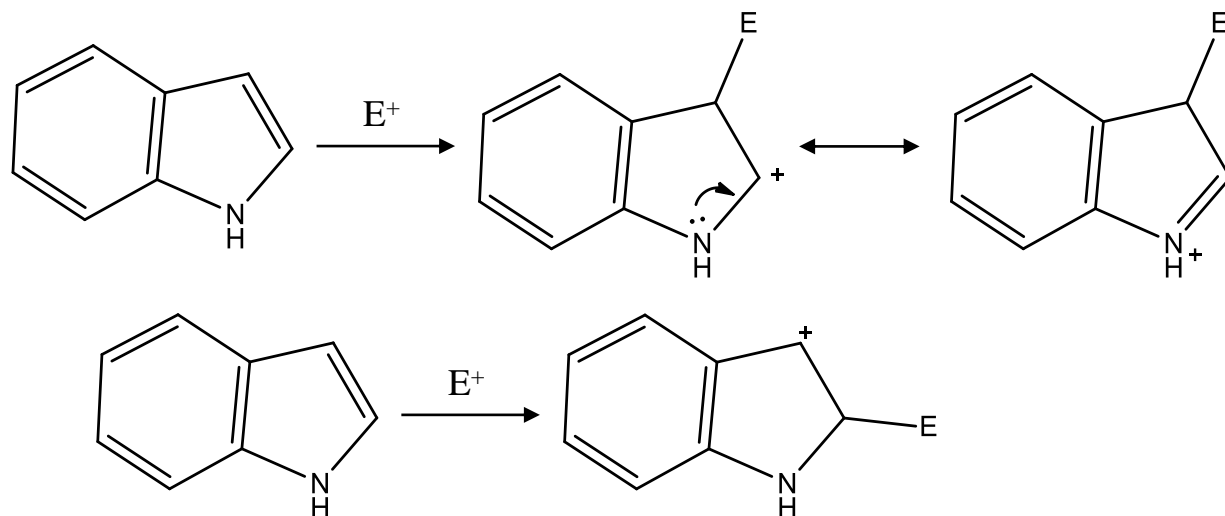
Синтез индолов по Фишеру



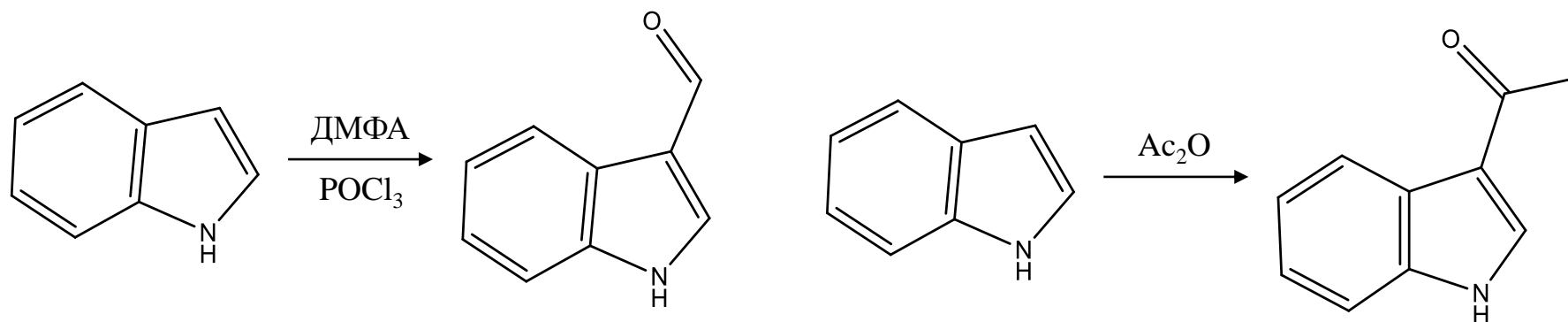
Синтез индолов по Бартоли



Электрофильное замещение

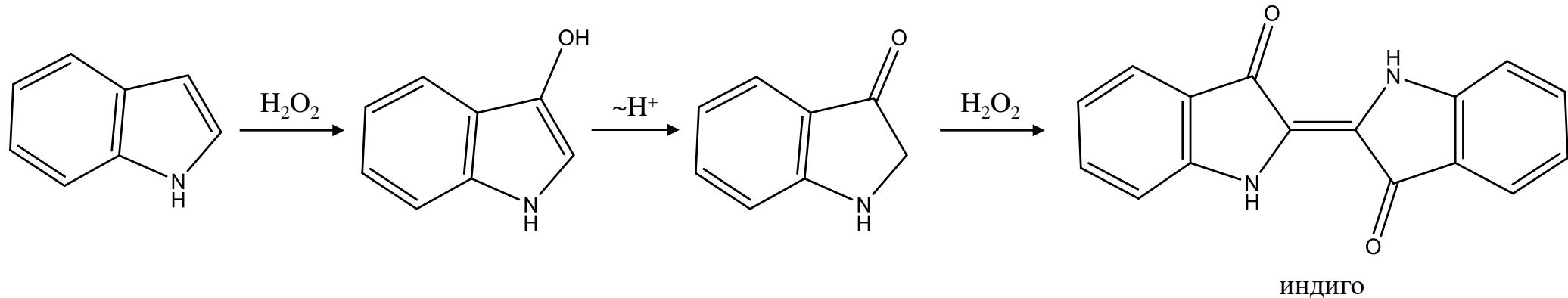


Вклад прочих резонансных форм невелик, поскольку в них нарушается ароматичность второго кольца.

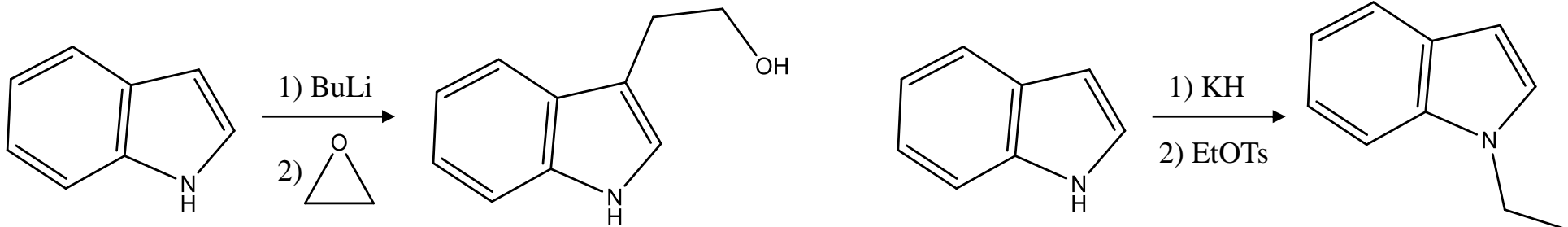


Индол по реакционной способности похож на пиррол, но в отличие от пиррола замещение в первую очередь происходит по β -положению.

Свойства индола

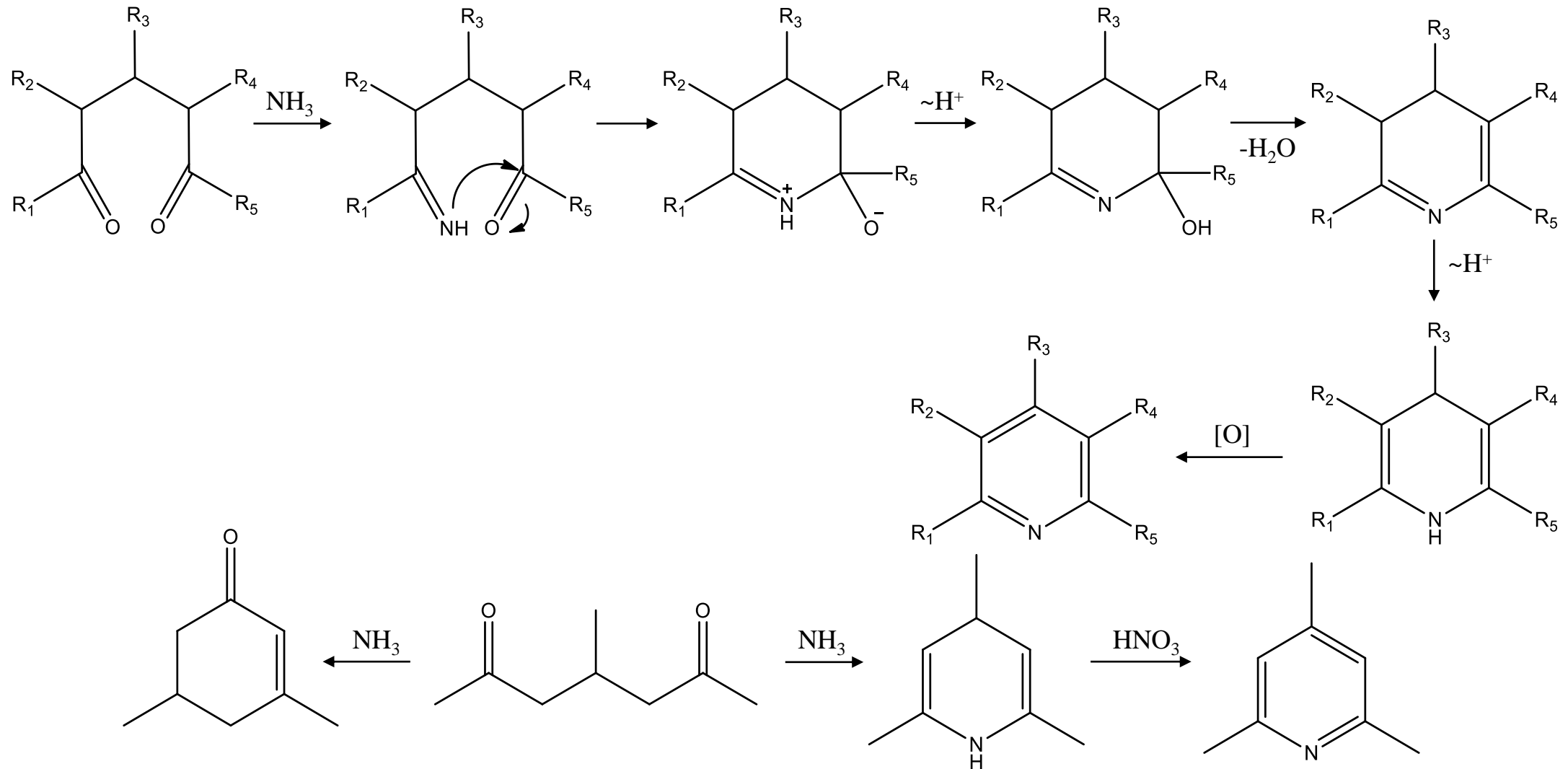


Как и пиррол, индол неустойчив к действию кислот и окислителей.



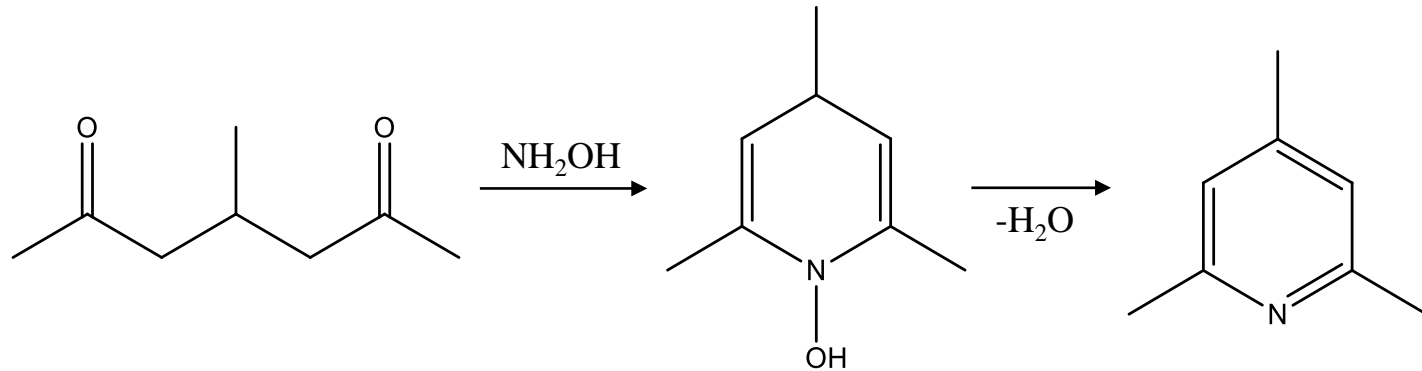
Индол легко металлируется, литий и магнийорганические соединения реагируют по углероду, натриевые и калиевые соединения – по азоту.

Синтез пиридинов

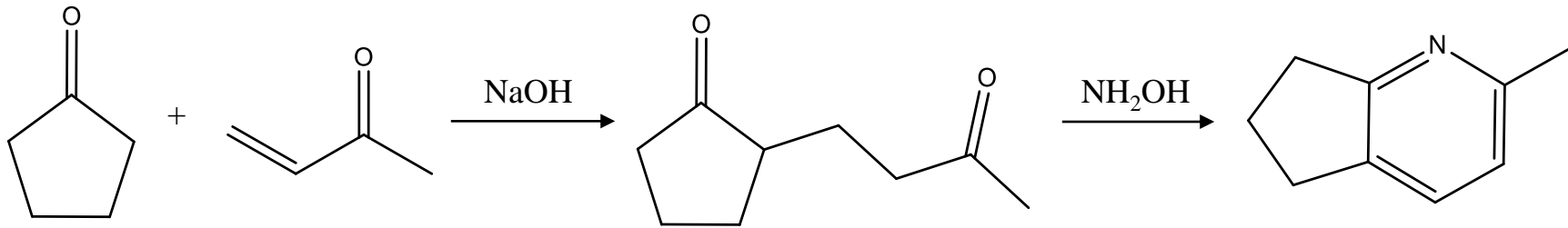


Производные пиридина могут быть получены из 1,5-дикарбонильных соединений. Побочно могут образовываться продукты альдольно-кетоновой конденсации.

Синтез пиридинов

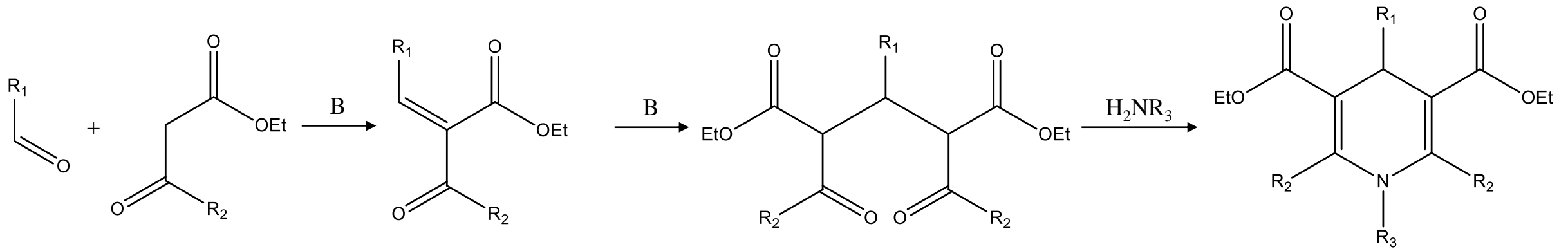


Чтобы избежать самоконденсации дикарбонильного соединения, в качестве основания вместо аммиака можно использовать гидроксилламин. При этом нет необходимости в последующем окислении.

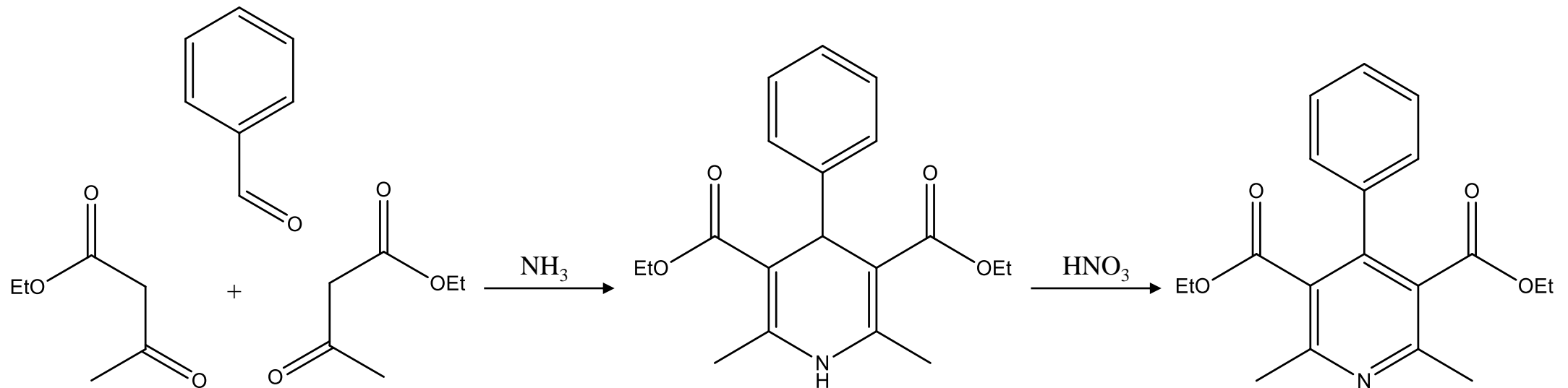


Необходимые 1,5-дикарбонильные соединения могут быть получены с помощью присоединения по Михаэлю.

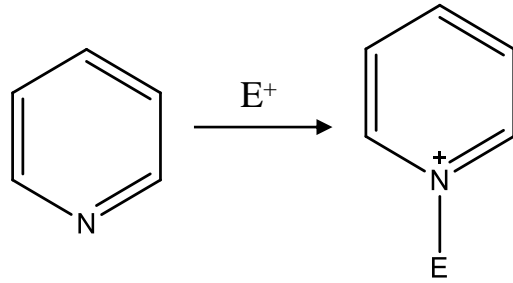
Синтез Ганча



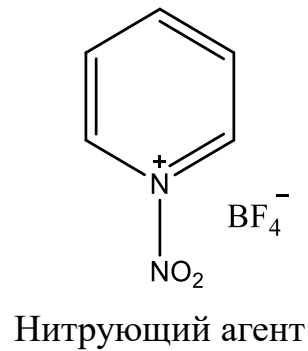
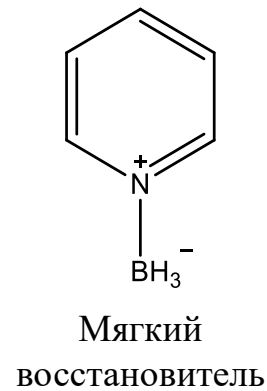
В синтезе Ганча участвуют два эквивалента 1,3-дикарбонильного соединений, один эквивалент альдегида и один эквивалент амина.



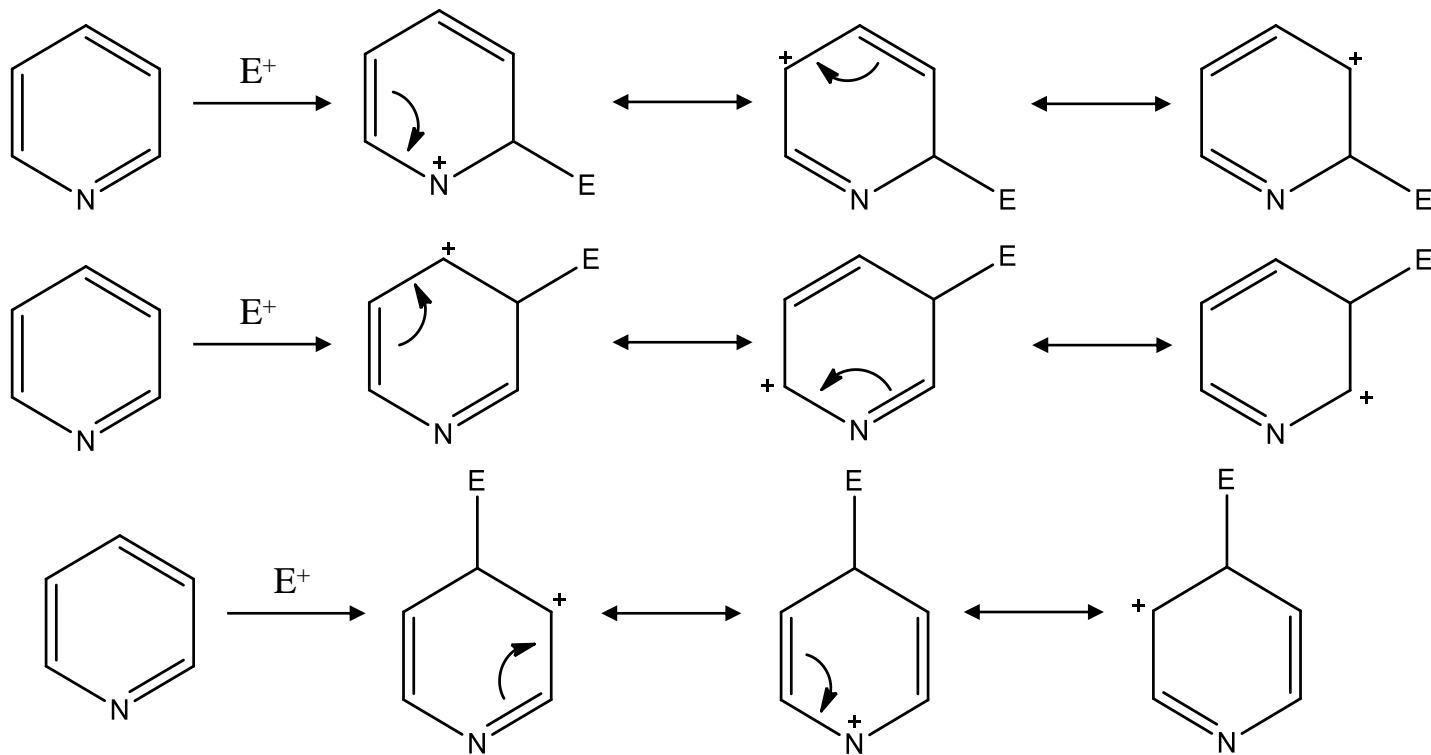
Электрофильное присоединение



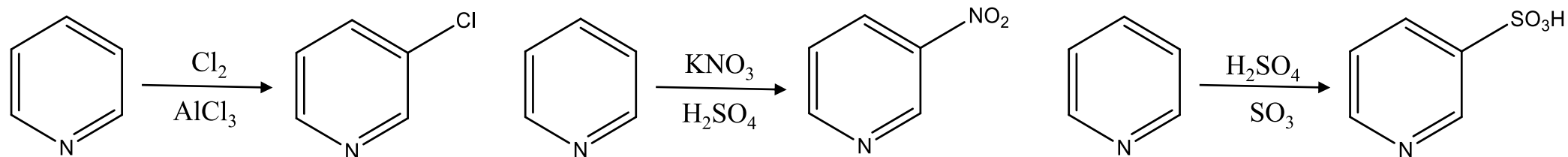
Электрофилы координируются пиридиновым азотом.



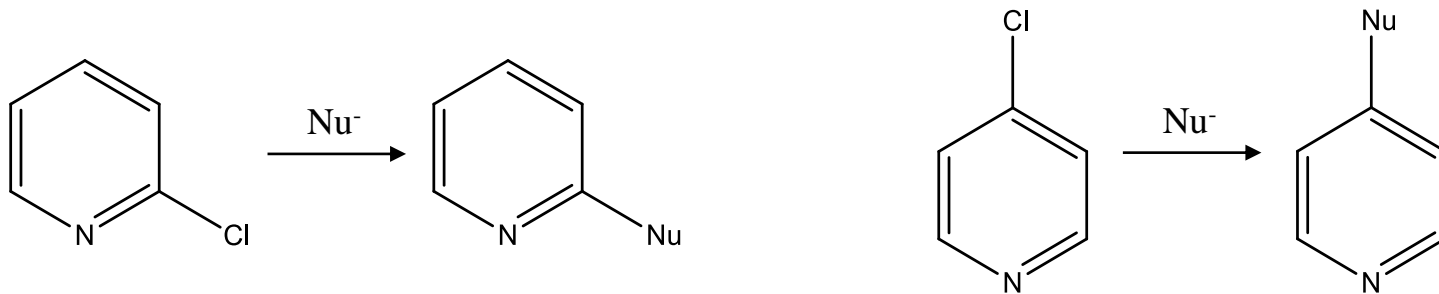
Электрофильное присоединение



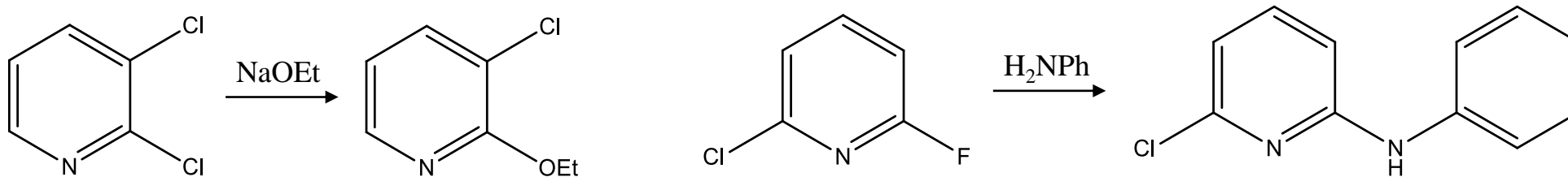
Пиридиновый азот является акцептором и ориентирует замещение в мета-положение. Электрофильное замещение затруднено. Ацилирование и алкилирование пиридинов не протекает.



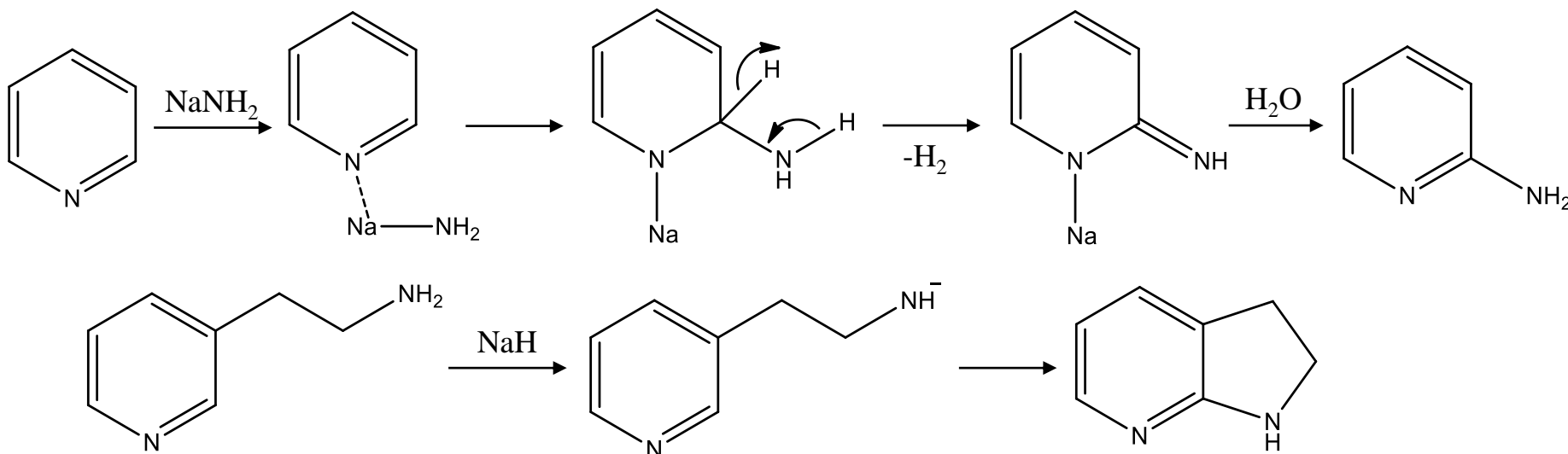
Нуклеофильное присоединение



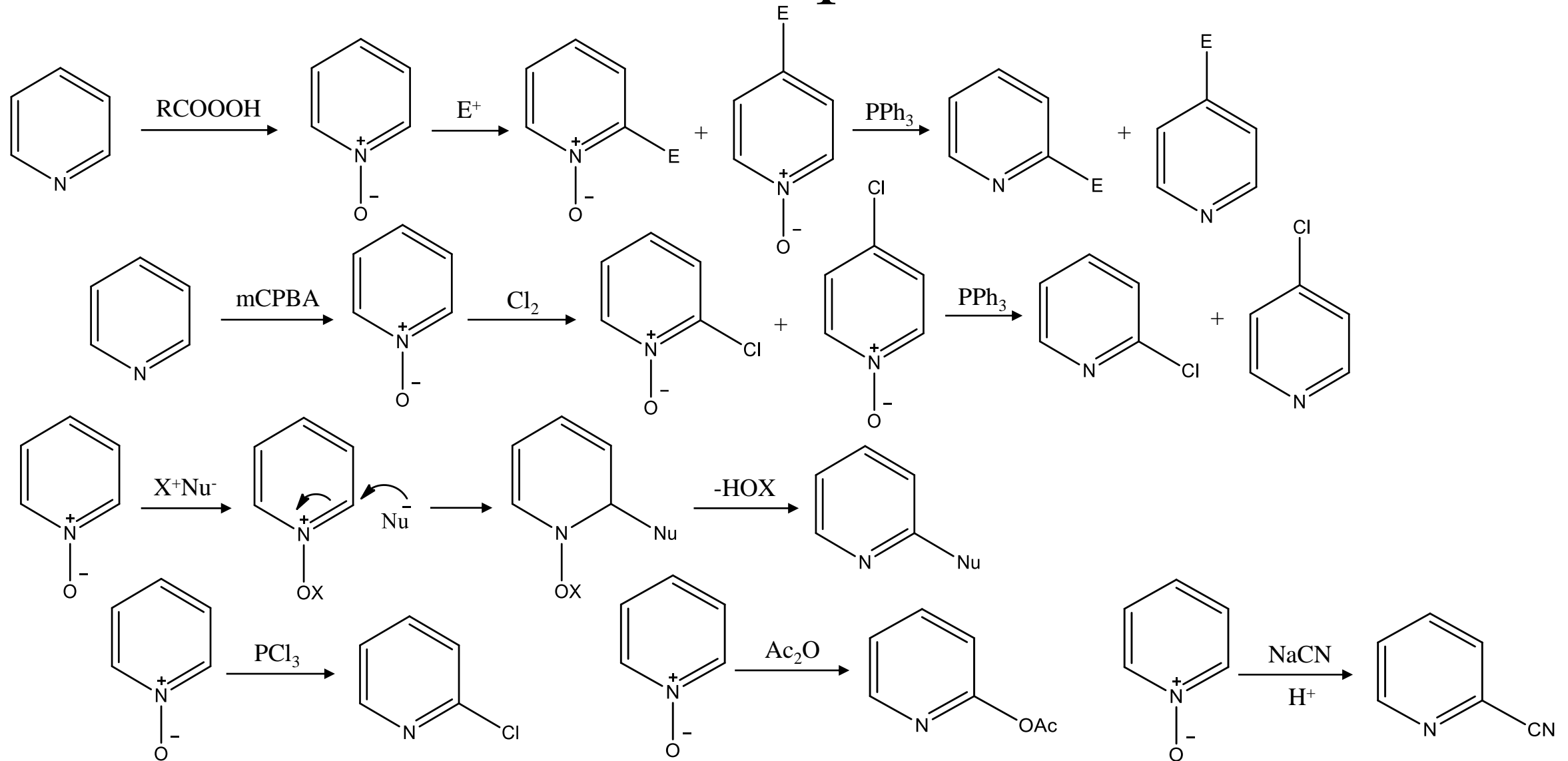
В пиридине легко протекает нуклеофильное замещение, особенно в орто- и пара-положении.



Реакция Чичибабина



N-окись пиридина



Пиридин окисляется пероксикислотами до N-окиси. В N-окиси облегчено, как нуклеофильное, так и электрофильное замещение.