

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

33. Хетероциклени съединения. Класификация и номенклатура. Ароматни хетероциклени съединения с петатомен пръстен и един хетероатом: фуран, пирол, тиофен. Електронна структура и реакционна способност в S_E2 реакции в сравнение с бензен. Синтез: взаимно превръщане, циклизация на 1,4-дикарбонилни съединения по Паал-Кнор и на β -дикарбонилни съединения по Кнор. Химични свойства: киселинно-основни свойства, халогениране, нитриране, ацилиране, присъединителни реакции, циклоприсъединяване.

Характеристика: Пръстенни съединения, които включват в пръстена различен от С атом се наричат хетероциклени.

Огромно множество хетероцикли са известни с почти всички атоми от Периодичната система, но най-добре изучени са съдържащите О, N и S. Имат съществено значение в живата природа, медицина, фармацевтичната наука и стопанството.

Класификация и номенклатура

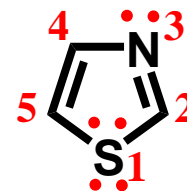
- В зависимост от големината на пръстена: малки – триатомни и четириатомни (тричленни и четиричленни); средни – 5-10 атоми; големи – с повече от 10 атома в пръстен.
- В зависимост от вида и броя хетероатоми (O, N и S) в пръстена.
- В зависимост от броя пръстени в молекулата – моноциклени, бициклени и т.н.

IUPAC – дълга и сложна номенклатура. Много съединения имат тривиални наименования. Система: представка-корен-наставка, съответно вида на хетероатома - големината на пръстена - ненаситеността.

Представка *окса-* за O; *туа-* за S; *аза-* за N; *диокса-*; *диаза-*.

Когато в пръстена има различни хетероатоми, **старшинството им е: O > S > N**. В представката по-старшият се означава първи.

Номерирането започва от по-старшия, в посока, която дава възможно най-малки номера, напр. 1,3-тиазол.

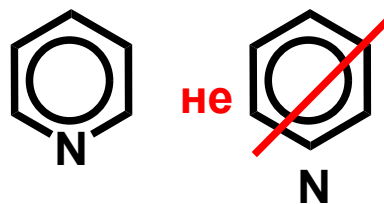
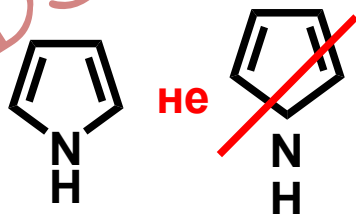


1,3-тиазол

Номенклатурни наименования на някои хетероциклически системи

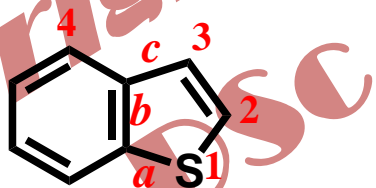
Брой атоми в пръстена	корен	с N атом		с O или S атом	
		ненаситени*	наситени	ненаситени*	наситени
4	-ет-	азет	азетидин	оксет	оксетан
5	-ол-	азол	азолидин	оксолтиол	оксолантиолан
6	-ин-	азин	**	оксинтиаин	оксантиан
7	-еп-	азепин	**	оксепинтиепин	оксепантиепан
* максимално ненаситени, спрегнати =			** използва се представка <i>перхидро-</i>		

Структурните формули трябва да показват, че хетероатомът е вграден в пръстена, а не свързан с него!

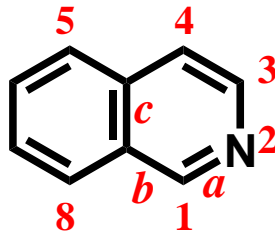


Частично насищане се означава с представки *дихидро-*, *тетрахидро-* или с -номера и знака *H-* на атомите, където има повече H атоми.

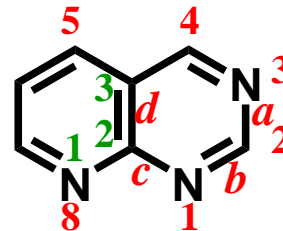
Хетероцикли с кондензирани пръстени се наименоуват след като връзките в единия хетероцикъл се означат с *a*, *b*, *c* и т.н., започвайки от хетероатома по посока към общата връзка. Тази буква се огражда в средни скоби преди основната част на названието – това на хетероцикъла, ако е кондензиран карбоцикъл, или към по-второстепенния от два хетероцикъла (с по-малко хетероатоми). По-второстепенният пръстен получава вътрешна номерация, за да се означа с нея връзката използвана за кондензацията, а двупръстенната система се номерира цялостно.



бензо[*b*]тиол



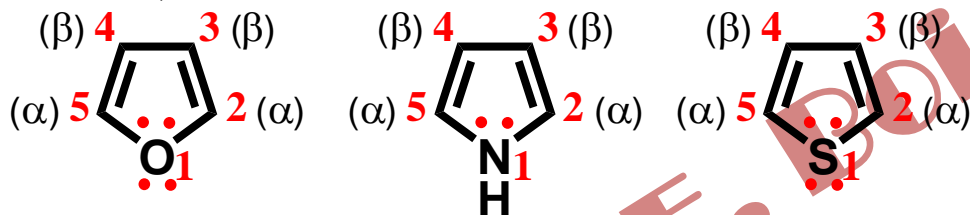
бензо[*c*]азин



азино[2,3-*d*]дiazин

Ароматни хетероциклени съединения с петатомен пръстен и един хетероатом: фуран, пирол, тиофен

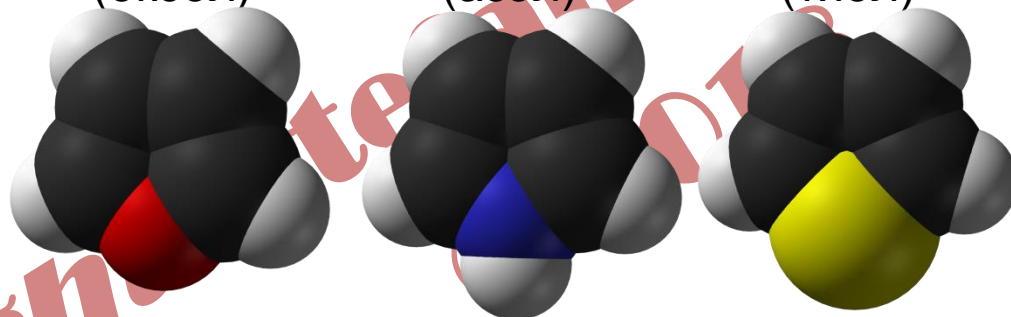
Освен възприетата номерация, с α и β се означават въглеродните атоми, както е показано.



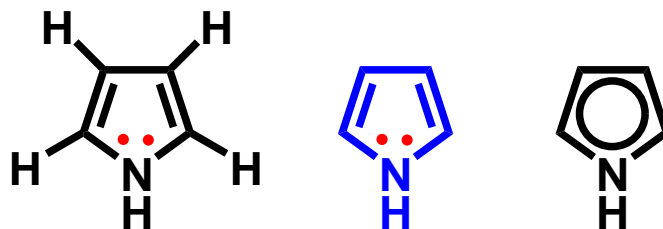
фуран
(оксол)

пирол
(азол)

тиофен
(тиол)

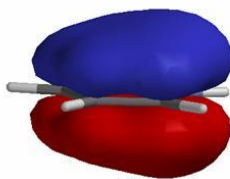
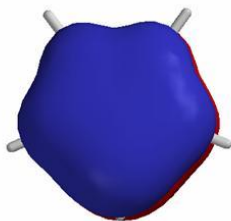
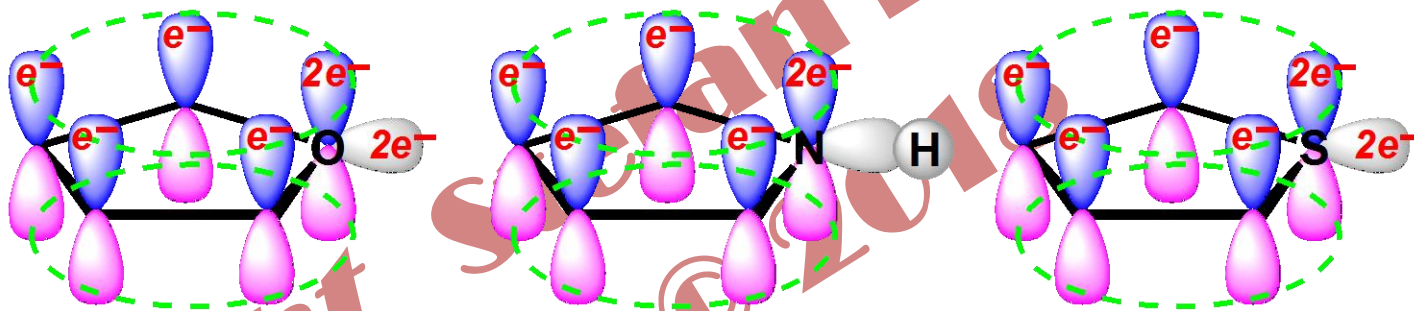


Препоръчително е изписване на структурите с използване на **означени двойни връзки**, а характерът на свързването се подразбира.



Електронна структура и реакционна способност в S_E2 реакции в сравнение с бензен

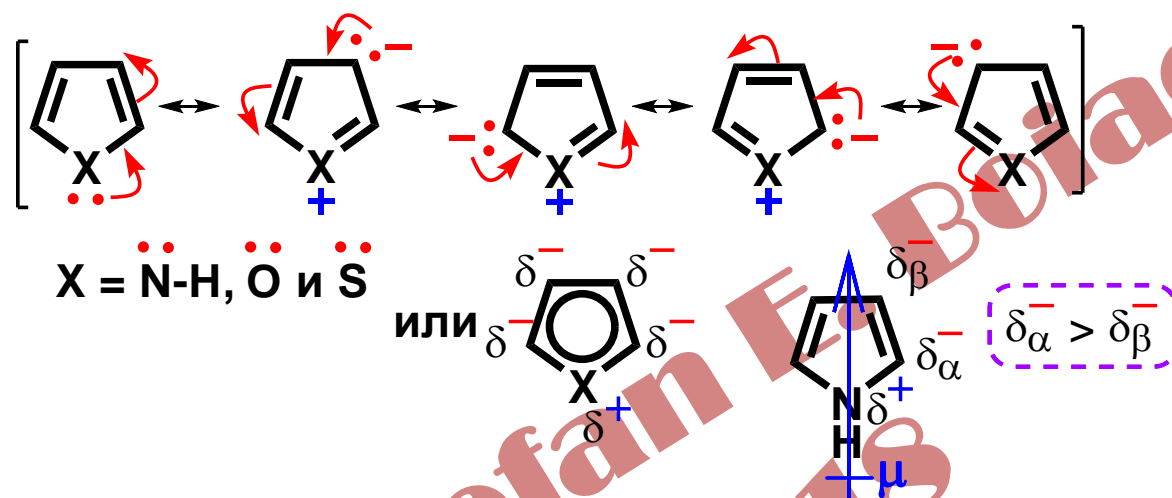
Фуранът, пиrolът и тиофенът са планарни молекули. Всички С и хетероатоми са sp^2 хибриднизирани. p -Нехибридна орбитала на всеки хетероатом в тях съдържа $2e^-$. Те, заедно с четирите предоставени от С атомите, образуват π -електронен секстет, подобен на бензена. Следователно, фуран, пиrol и тиофен имат ароматен характер.



най-ниско енергетичната π MO в пиrol

Електронният секстет (6π) е делокализиран върху 5 атома. Следователно, тези хетероцикли са електронно богати ароматни системи.

p,π -Делокализацията в пръстените може да се изрази с граничните структури:

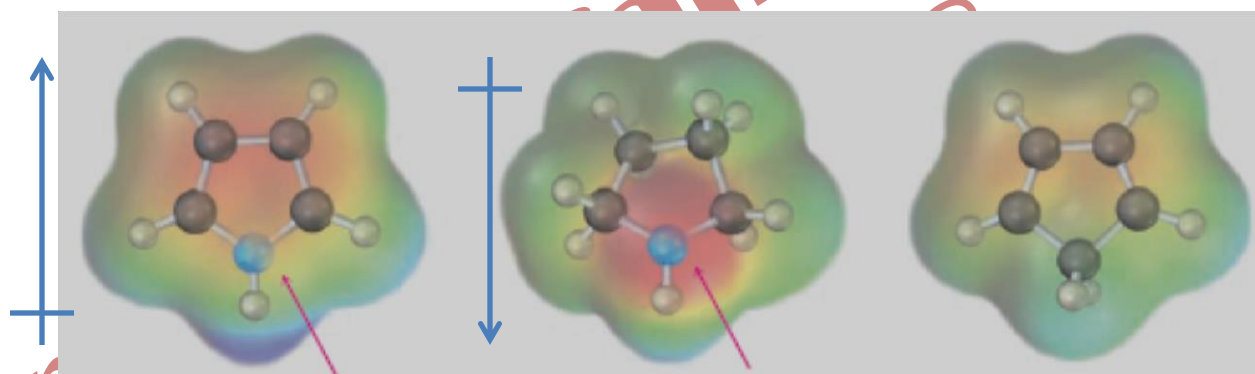


От тях е видно, че електронната плътност е повишена върху С атомите, и то повече на α -позициите в пирол.

Ароматният характер е най-силно изразен в тиофена и най-слабо – във фурана, но е по-слабо изразен отколкото в бензен. По-голямата електроотрицателност на О спрямо N е причина електронната двойка във фурана да е “по-локализирана” от тази в пиrola.

Възниква диполен момент, но насочен в противоположна посока на очакваната от електроотрицателността на хетероатома. Диполният момент е най-голям в пирола.

Потвърждение е изчисленият електростатичен потенциал в показаните съединения.



пирол N

пирролидин N

1,3-циклопентадиен

В заключение, от електронната структура на тези хетероцикли се достига до реакционната им способност. Като ароматни съединения, фуранът, пиrolът и тиофенът реагират в S_EAr , но не и в електрофилно присъединяване, с изключение на хидриране и полимеризация.

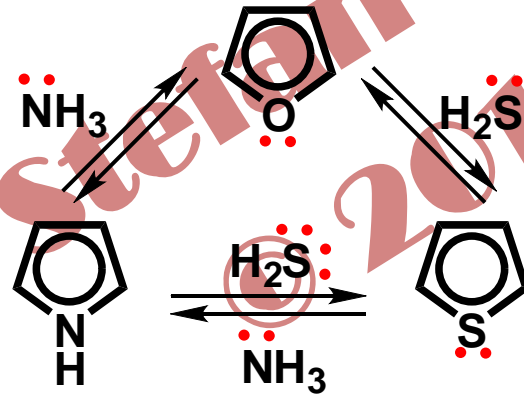
Повишената електронна плътност във **фуран, пиrol и тиофен** **придава по-висока отколкото бензена реактивоспособност в електрофилни заместителни реакции** (S_EAr , като бромиране, нитриране, ацилиране по същия механизъм). С предпочитане се атакуват позициите 2 и 5 (α) в сравнение с 3 и 4 (β), които също са активирани за S_EAr .

Поради високата реактантност, в някои случаи не е необходим катализатор (Люисова киселина) или дори трябва да се намерят щадящи субстратите условия.

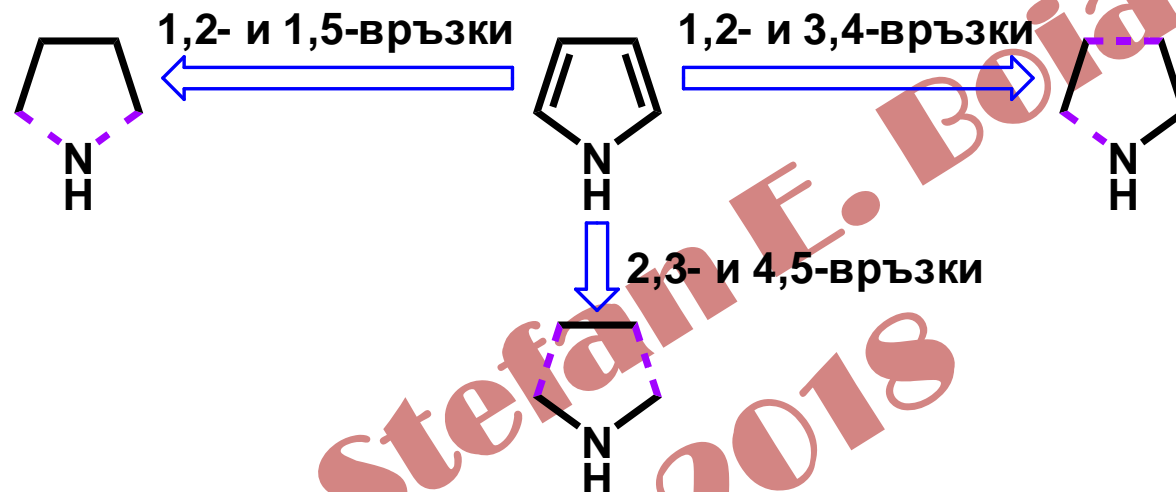
Синтез на фуран, пирол, тиофен

Взаимно превръщане

Усъвършенствани са индустриални методи за получаване на пирол и тиофен чрез пропускане на фуран и амоняк или сероводород през Al_2O_3 при висока температура.



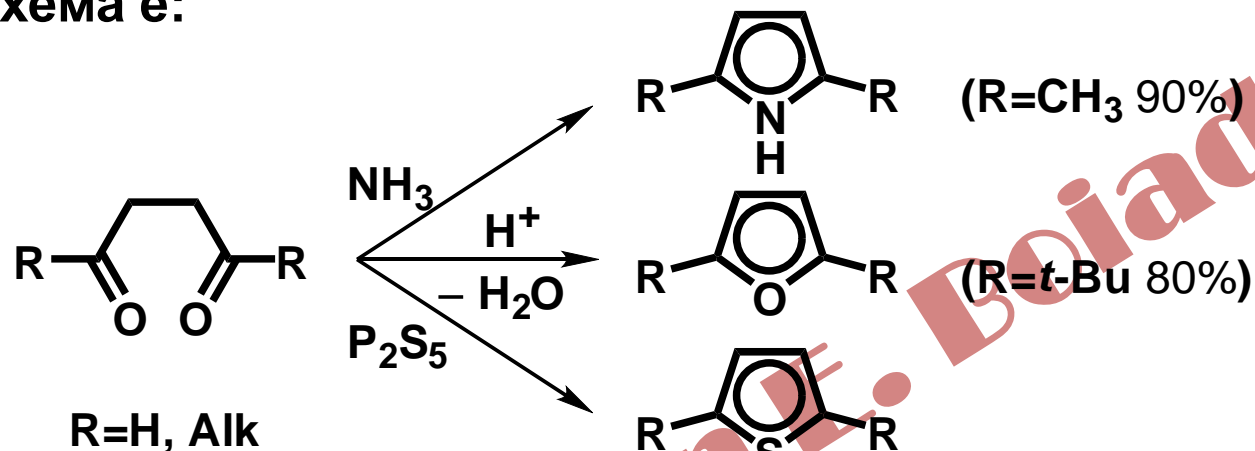
Чрез **ретросинтетичен анализ**, може да се предположат няколко начина за ключване на петчленния пръстен в разглежданите съединения, както е илюстрирано с пирол.



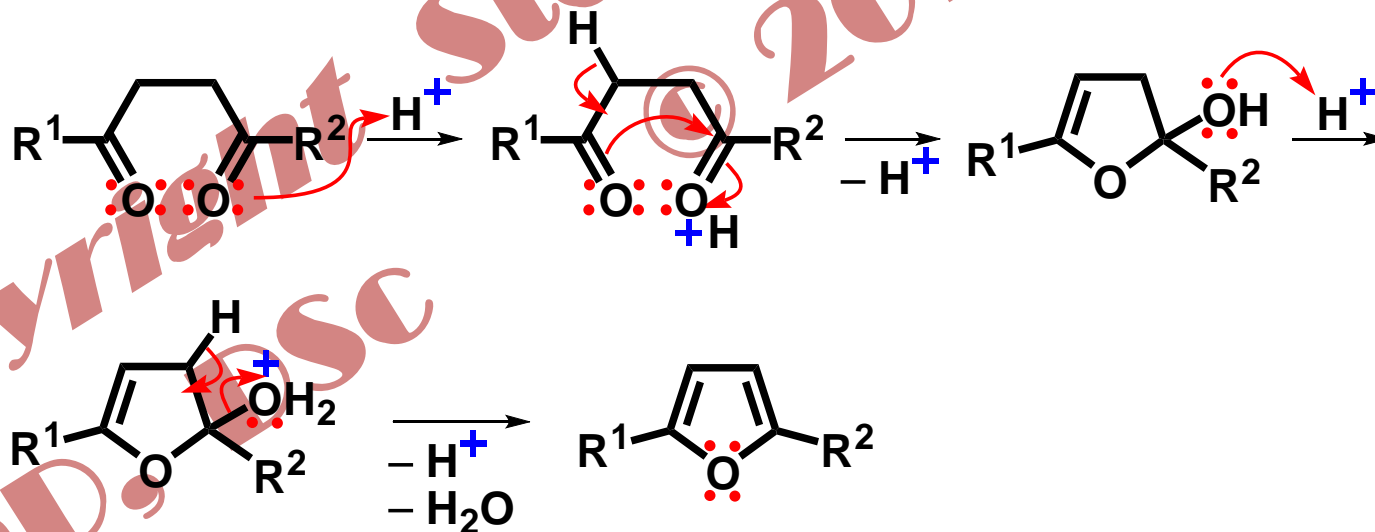
Най-очевидният път е създаването на 1,2- и 1,5-връзките чрез използване на 1,4-дикарбонилно съединение и амоняк или първичен амин.

Циклизация на 1,4-дикарбонилни съединения по Паал-Кнор

Общата схема е:

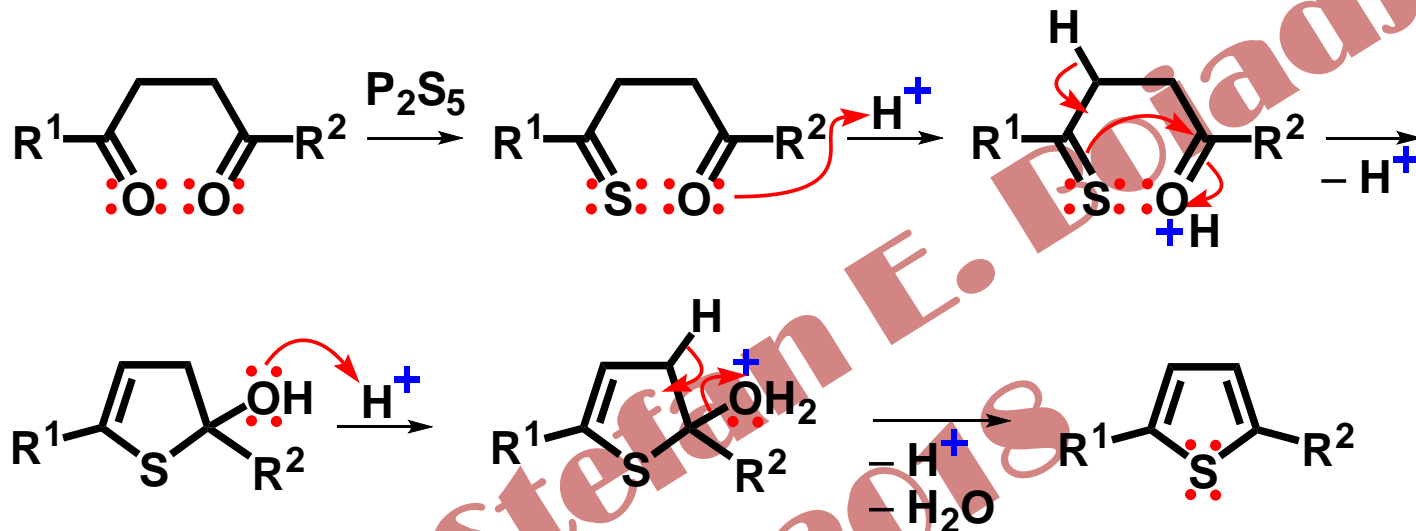


Механизъм на циклизацията до фураново производно:

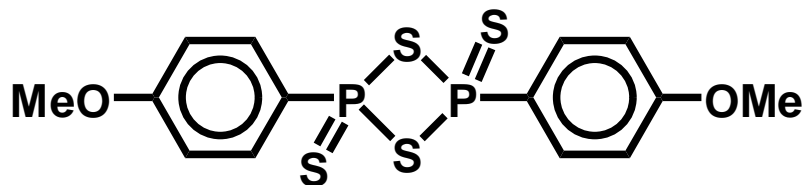


Трябва да има поне по един α -H атом на 2,3-местата.

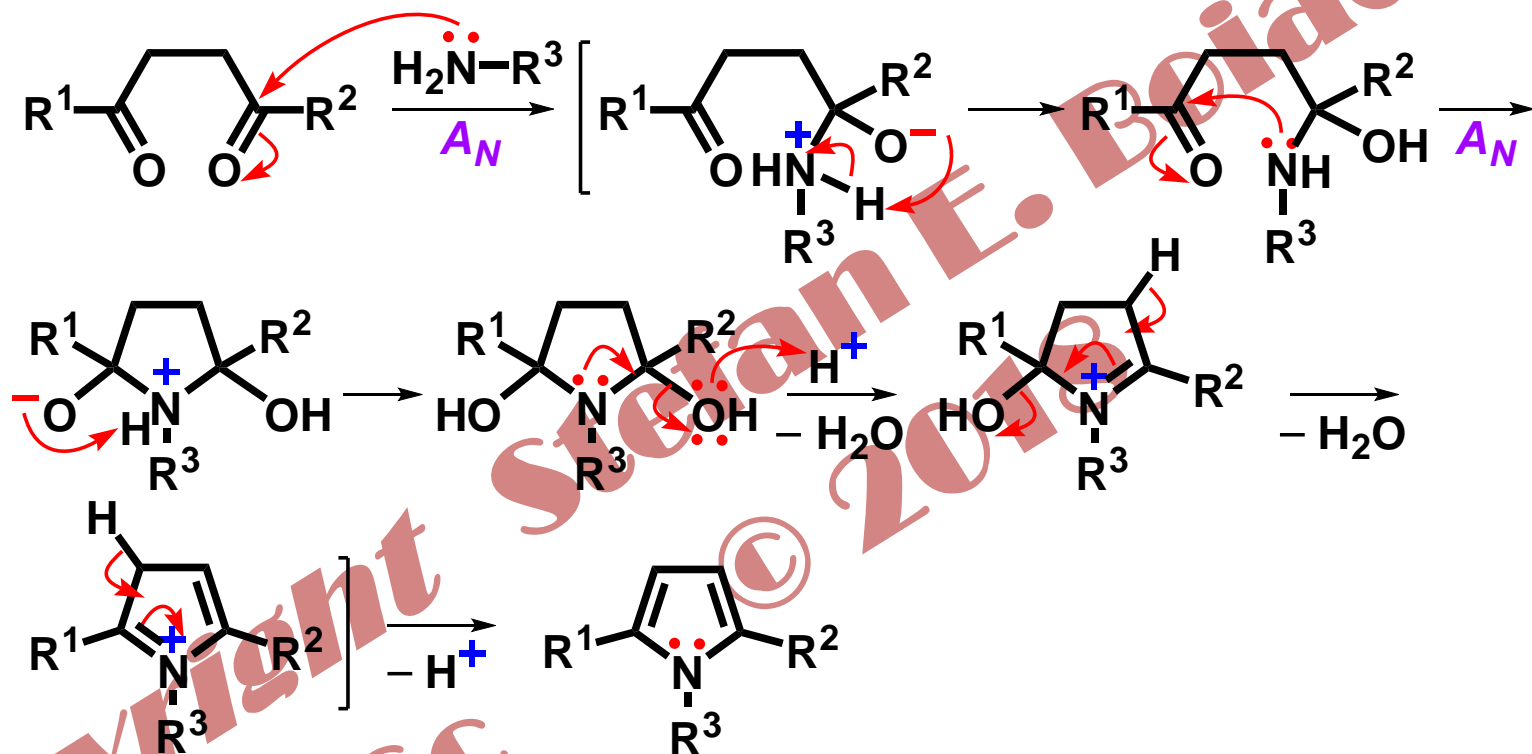
Механизмът за синтез на тиофени е подобен, след първоначално заместване на един O със S до тиокетон.



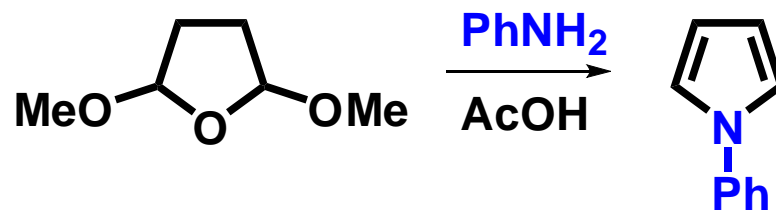
Тиониране може да се извърши вместо с P_2S_5 , с реагента на Лоусон (Lawesson).



Механизмът за синтез на пириди по Паал-Кнор включва последователно междумолекулна и вътрешномолекулна A_N реакция, следвана от загуба на 2 молекули H_2O (и тавтомерна изомеризация когато $R^3=H$).

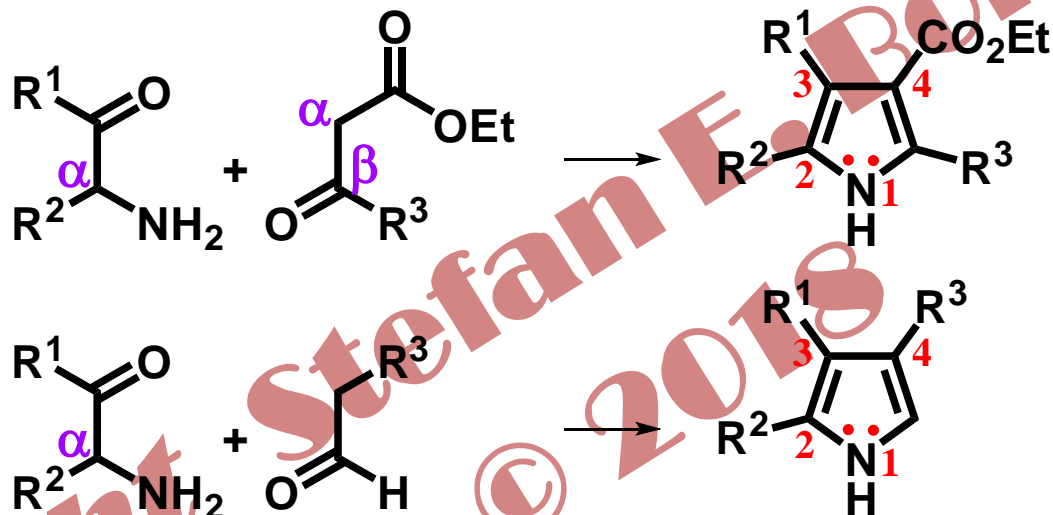


Вместо бутан-1,4-диал ($R^1=R^2=H$) може да се използва неговият еквивалент, тетраhydro-2,5-диметоксифуран.



Циклизация на β -дикарбонилни съединения по Кнор

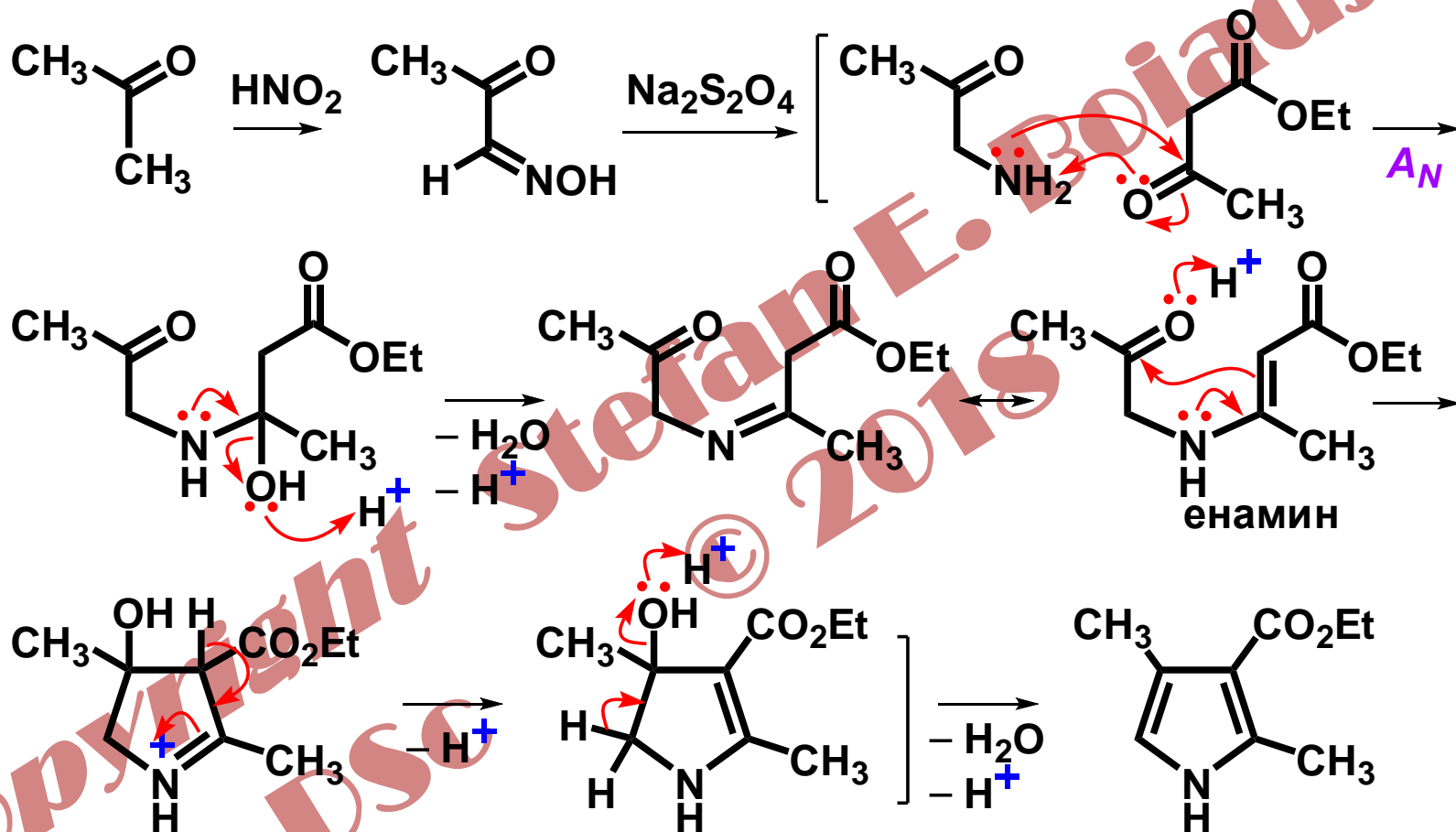
Създаване на 1,2- и 3,4-връзките в пиролово ядро от последователни кондензации на α -аминокетон (те са нестабилни, но може да се генерират *in situ*) и 1,3-дикетон или 1,3-кетоестер. Общата реакционна схема е:



Очевидно, алдолов тип кондензация създава C3–C4 връзката и кондензация от A_N на амин към карбонилна група – връзката N1–C2.

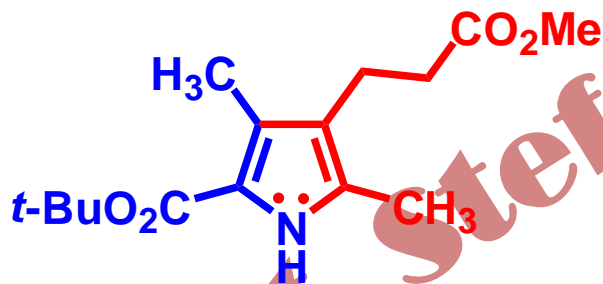
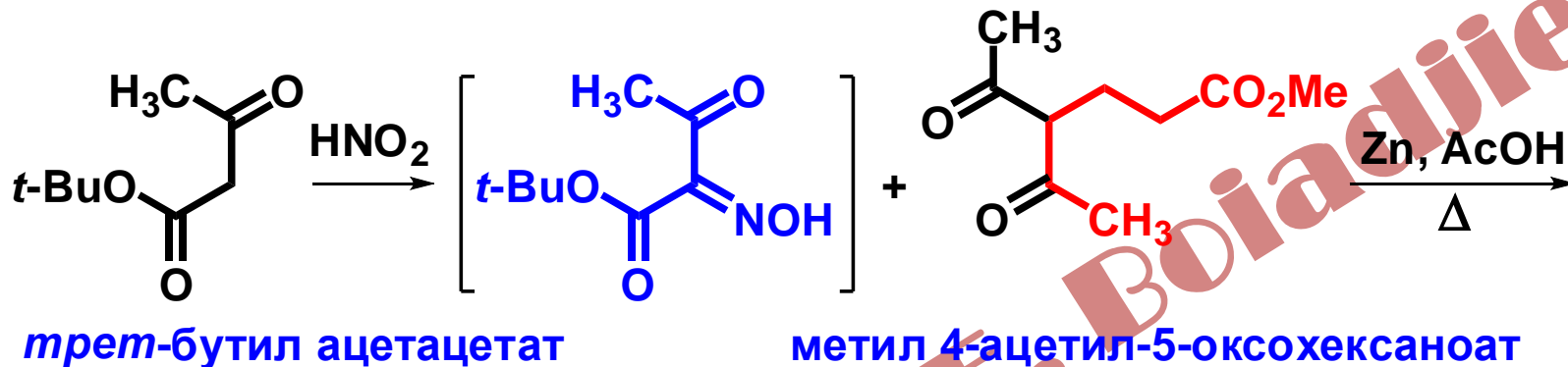
Методът има много модификации и, вероятно, е най-широко прилаганият за синтез на пирولي, както показва възможността да се използва дори алдеhid, с киселинни $\alpha\text{-CH}_2$ атоми.

След нитрозиране на кетон, формираният оксим се редуцира селективно в присъствие на втория карбонилен компонент, напр:



$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ е натриев дитионит – селективен редуктор на оксим до амин.

От собствени изследвания:



57%

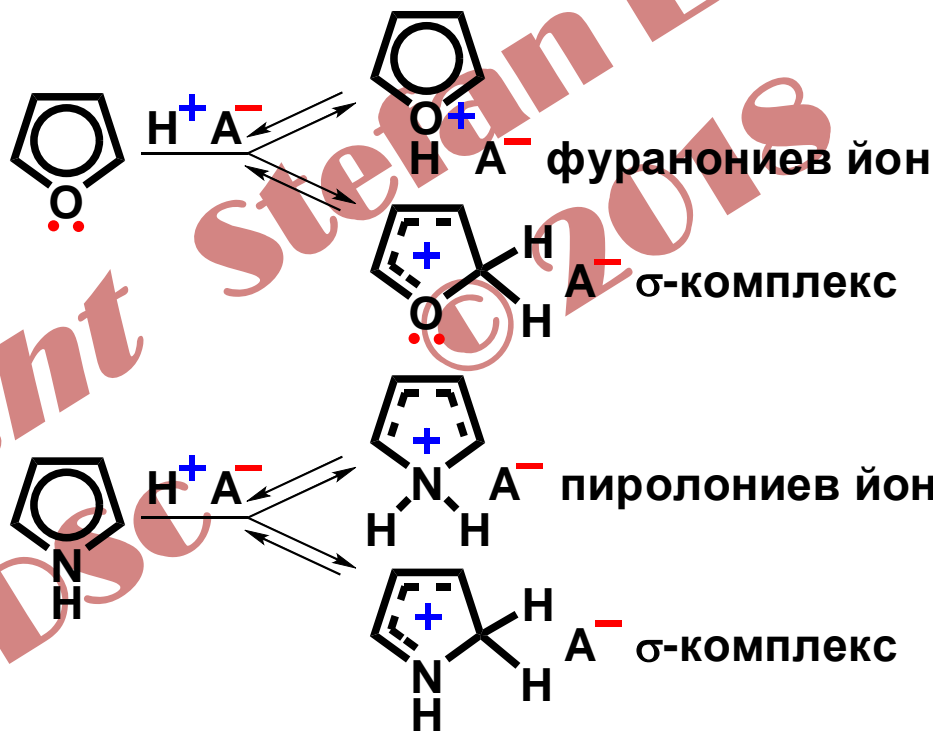
ортогонална естерна защита

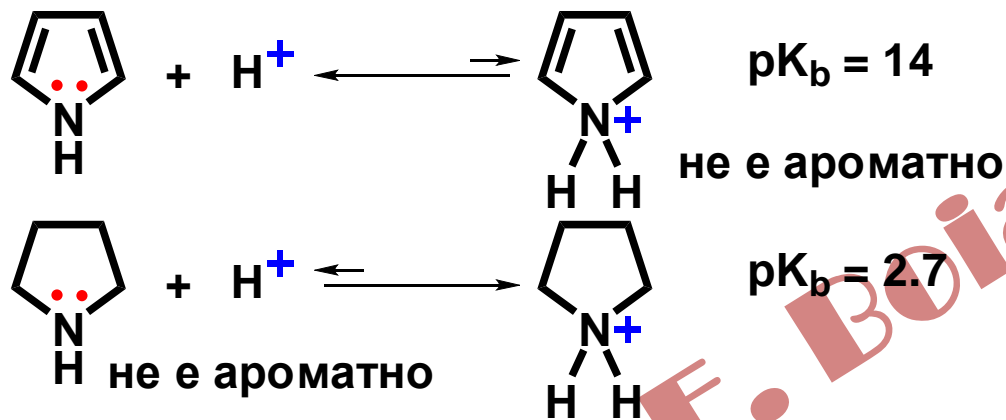
Продуктът позволява снемане на *t*-Бу естерната защита с TFA без да се засегне Me естер.

Химични свойства на фуран, пиrol, тиофен

Киселинно-основни свойства

Хетероатомите във фуран и тиофен имат свободни електронни двойки, но в пиrolа няма такава. **Основни свойства проявяват фуранът и пиrolът** (в него, след протониране се нарушава π -електронният секстет), но тиофенът практически не се проявява като основа. Базичността им не е висока.





Получените след протониране фуранониев и пиролониев йон могат да участват в полимеризация с нови молекули фуран и пирол и това причината за нестабилността на тези съединения в кисела среда.

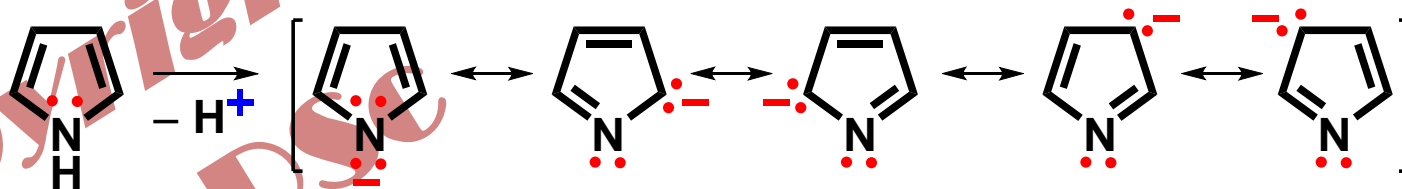
Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Boiadjiev,
© 2018

И трите хетероциклени съединения проявяват киселинни свойства: пиrolът като слаба N–H киселина ($pK_a \sim 15$), а фуранът и тиофенът като слаби C–H киселини.



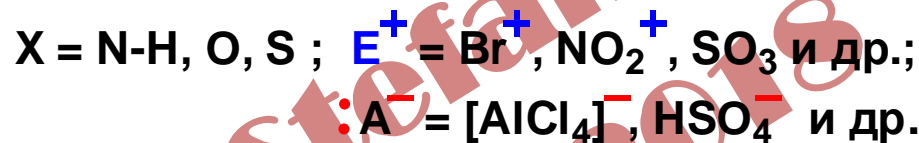
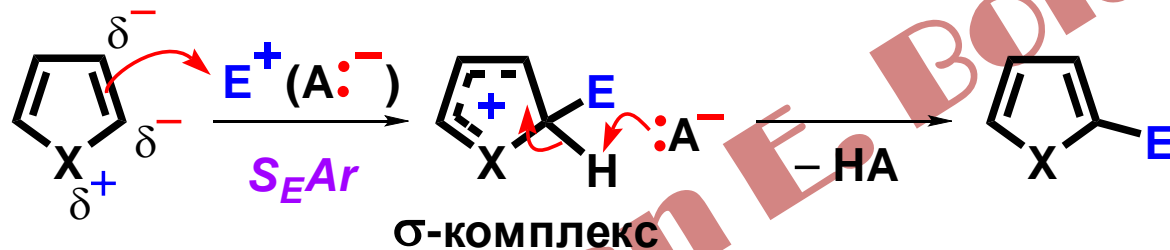
Пиrolът е по-силна киселина от амоняка и алкиламините. Неговият анион е стабилизирaн чрез делокализация на заряда.



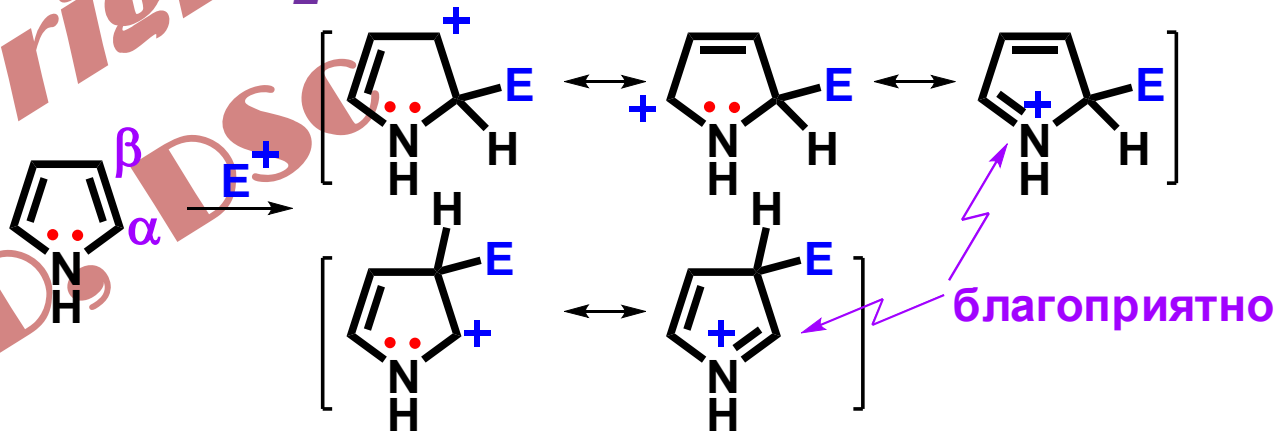
Показаните гранични структури с отрицателен заряд на C обуславят реактивоспособност в заместителни реакции: N- и C-алкилиране, ацилиране и др.

Електрофилни заместителни реакции: халогениране, нитриране, ацилиране

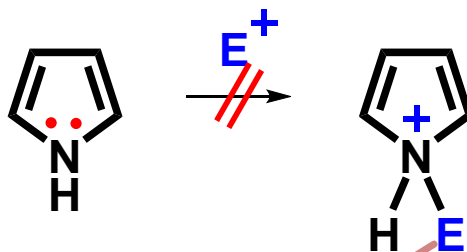
За пирила, фурана и тиофена са характерни S_EAr реакции, чиито механизъм е аналогичен на този за бензен и протича през междинен σ -комплекс.



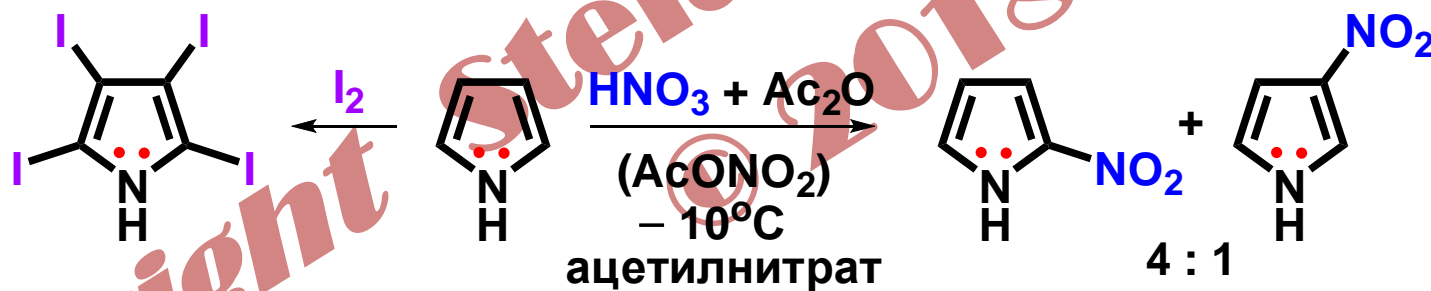
Атаката на електрофила може да е на α - или на β - позиция.
Когато има избор, S_EAr на α -място е предпочетена.



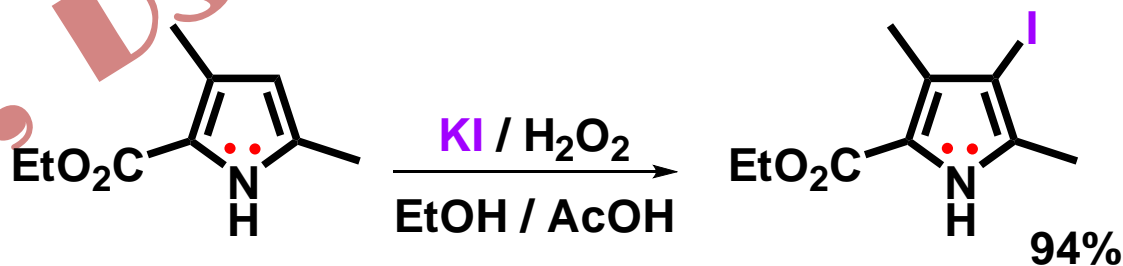
Пиролът реагира много лесно с електрофили, дори трябва да се предпазва от активни реагенти – прилагат се слаби E^+ . Пиролът не реагира с електрофили чрез присъединяване по азотния атом.



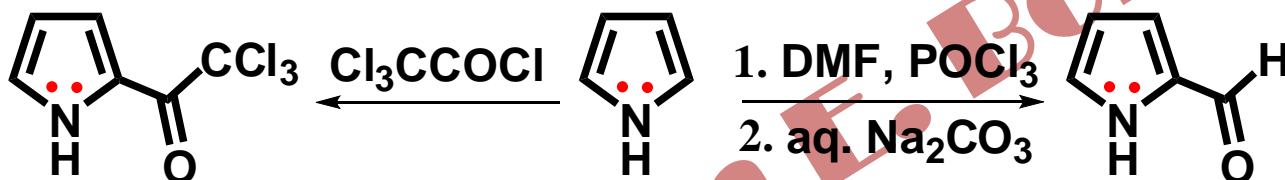
Халогенирането и нитрирането на пирол и негови заместени аналози е много бързо ($\sim 10^5$ пъти по-бързо от бензен) и не изисква катализатор.



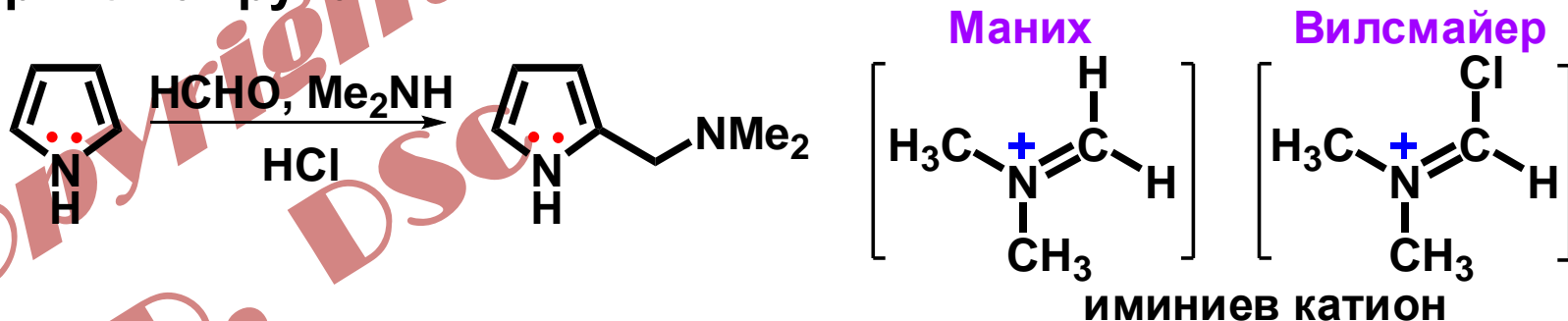
От собствени изследвания:



За ацилиране с киселинни хлориди няма нужда от Люисова киселина като катализатор. Също се избягва употребата на протна киселина, която, както и силна Люисова киселина, води до полимеризация или разпадане на пирол(и). Често използвана реакция е формилиране по Вилсмайер (Тема 18).

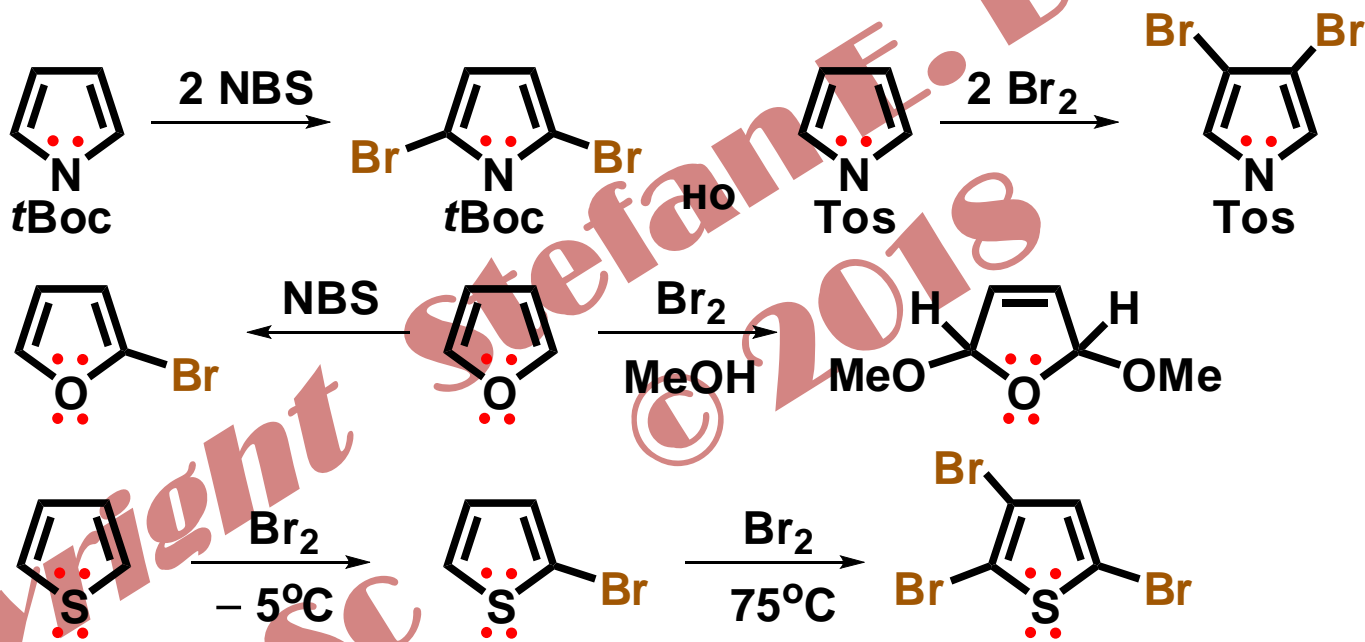


Типично алкилиране не е често срещана реакция на пироли. Аминометиране по Маних (Тема 30) е успешно като C-алкилиране. E^+ и в реакцията на Вилсмайер и в Маниховата е иминиев йон, който след S_EAr в първата се хидролизира до формилна група.

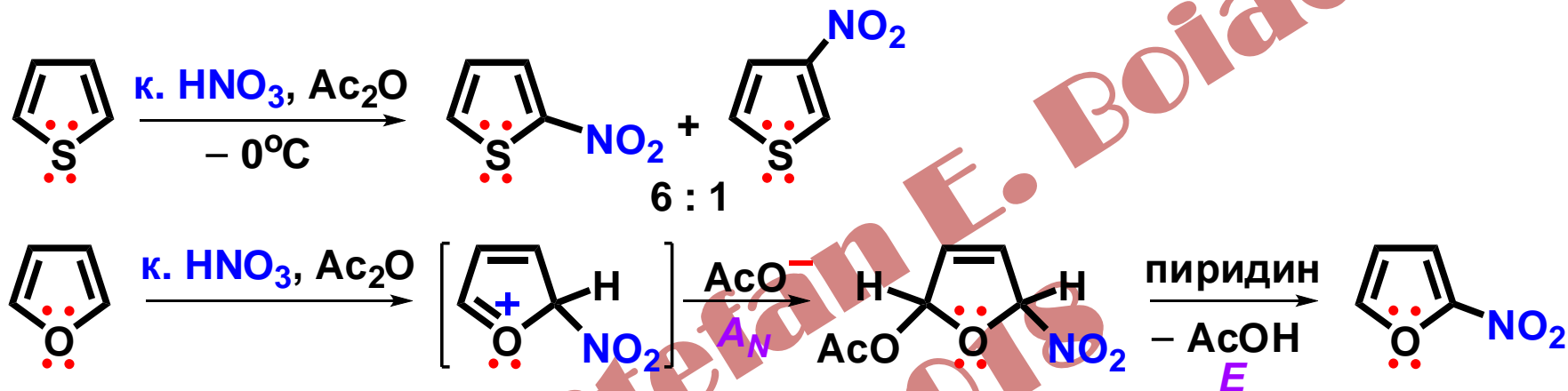


(Вие сравнете условията и добивите за подобни реакции с бензен и, по-късно, с пиридин.)

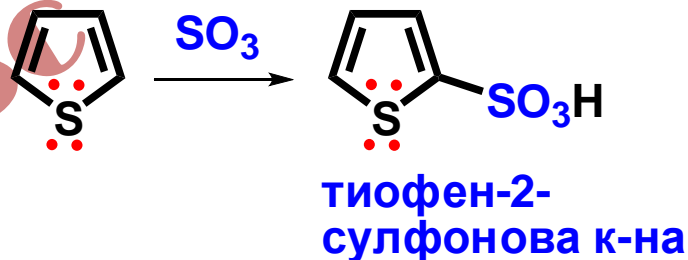
Същите реакции на халогениране, нитриране, ацилиране са приложими към фуран и тиофен, но трябва да се има предвид, че тиофенът е с “най-ароматен характер”, но фуранът е с “най-малък ароматен характер” и може да даде 2,5-дихидро присъединителни адукти.



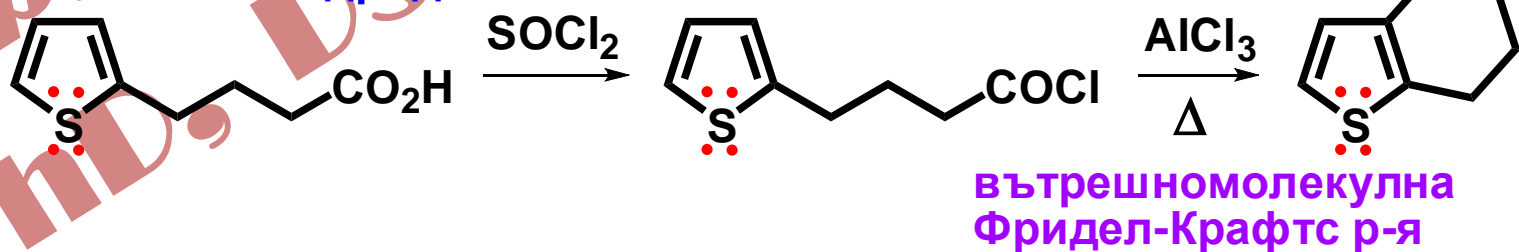
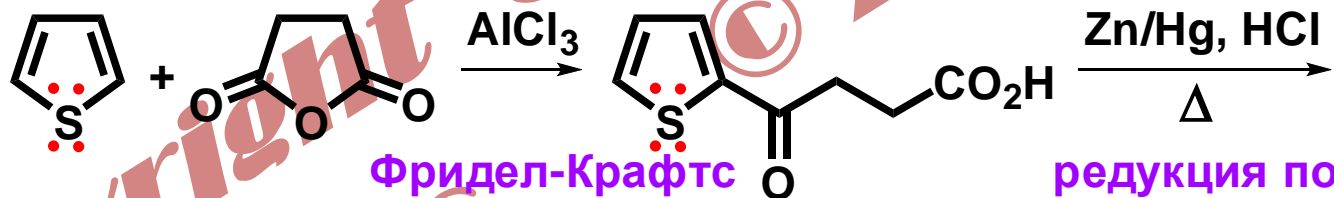
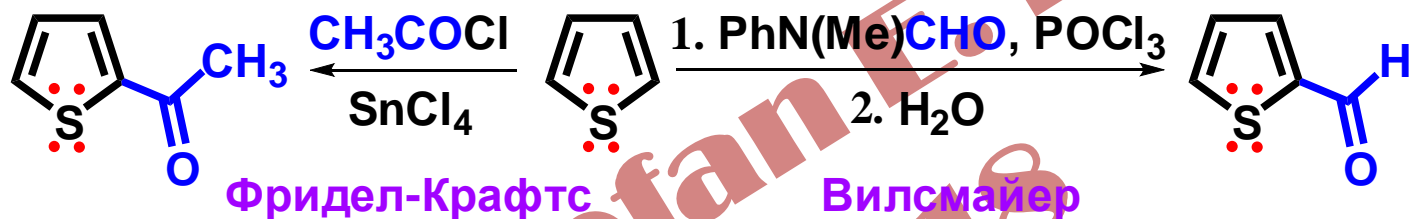
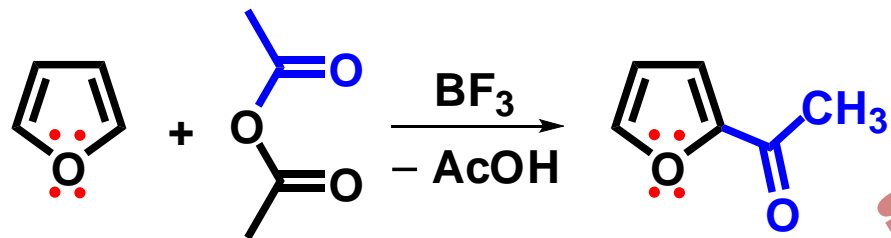
Нитрирането на тиофен дава главно 2-нитротиофен (90%), както и нитрирането на фуран, но последното преминава през присъединяване на нуклеофил (AcO^-) към С-5 и елиминиране.



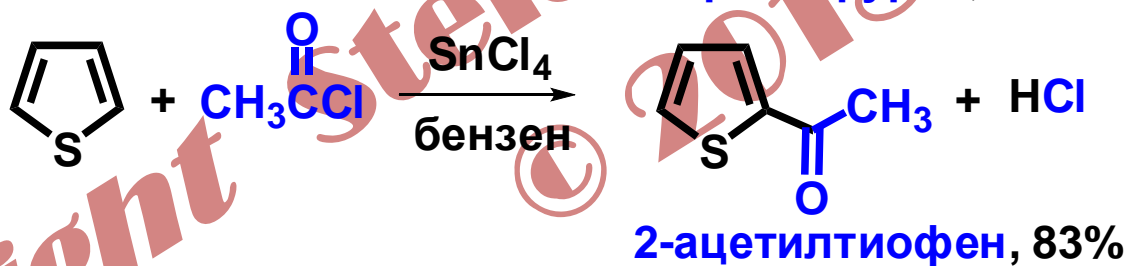
Възможно е сулфониране по $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ механизъм.



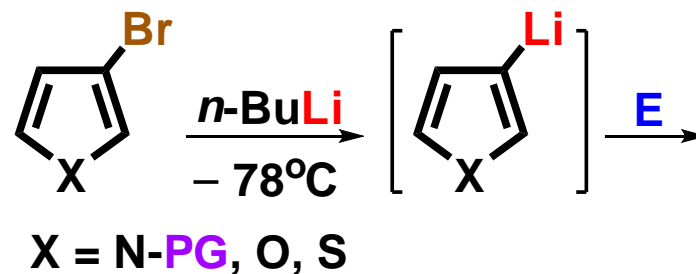
Примери за ацилиране и формилиране на фуран и тиофен:



Сумарно за S_EAr реакциите в пирол, фуран и тиофен – те протичат много лесно, в меки условия, често без катализатор и с високи добиви защото ароматните системи са активирани.

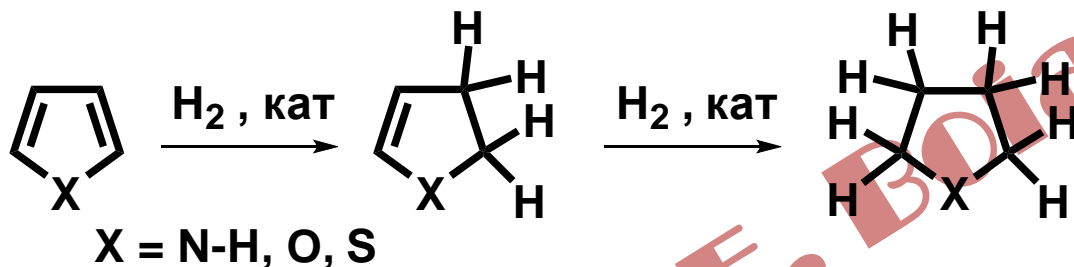


Литираните хетероцикли са нормални въглеродни органометални нуклеофили, които могат да реагират с разнообразни електрофили.

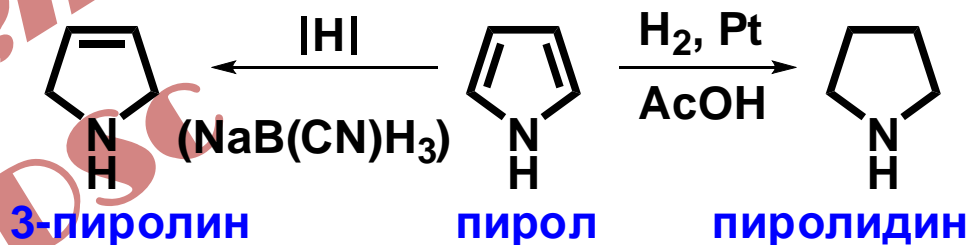


Присъединителни реакции, циклоприсъединяване

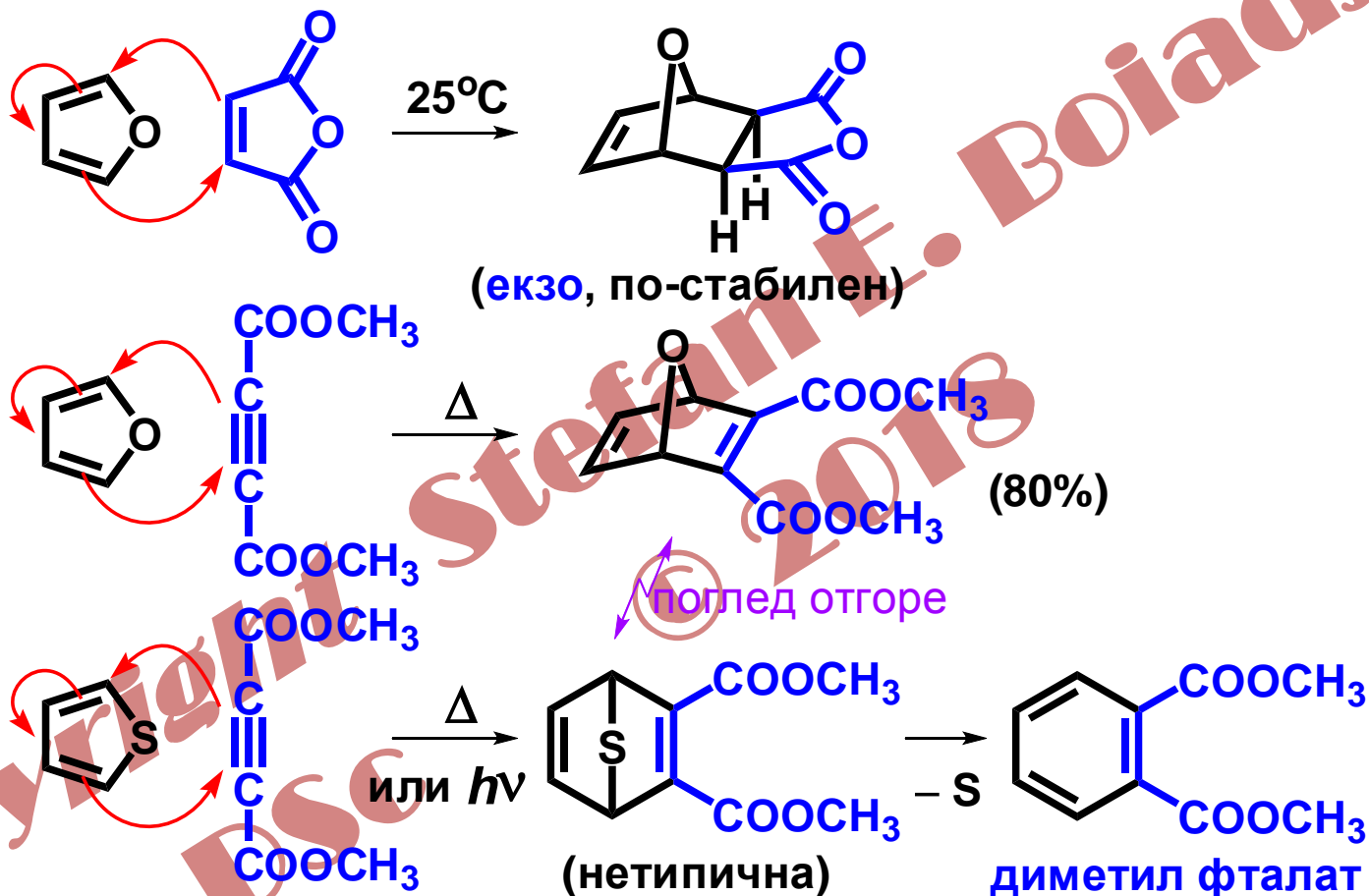
Присъединяване на водород дава дихидро и тетраhydro производни.



Частичното хидриране на пирол с хидриден реагент води до 2,5-дихидропирол, а каталитичното с активен катализатор – до пълно хидриране.

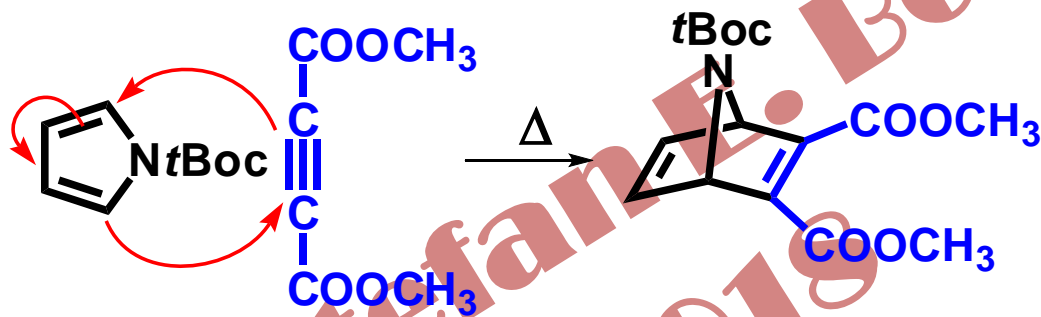


Перициклени реакции са най-лесно осъществими с фуран. Той, като “най-малко ароматен” от триото фуран>тиофен>пирол, реагира с електрон-дефицитни диенофили в реакция на Дилс-Алдер.



Заместени тиофени може да реагират след като S се окисли до сулфоксид.

Пироли, като ароматни молекули, не реагират като диени в циклоприсъединяване. Когато азотният атом е свързан с електронакцепторен заместител, намалява ароматният характер и такива пироли може да участват в реакцията на Дилс-Алдер.

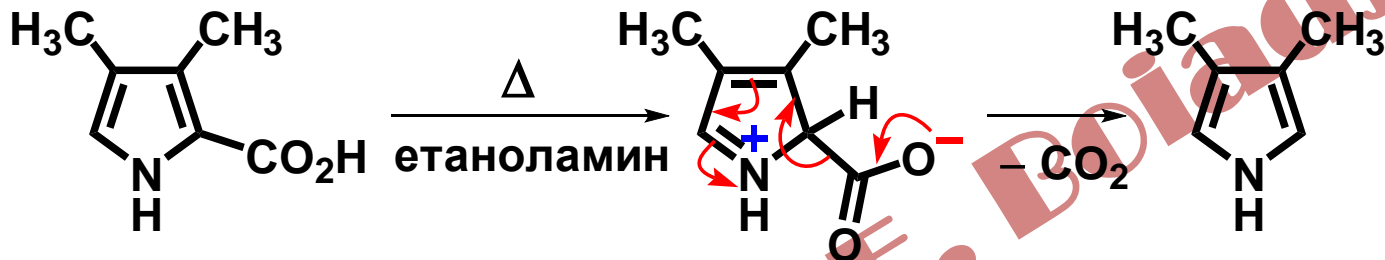


Copyright
PhD, DSC

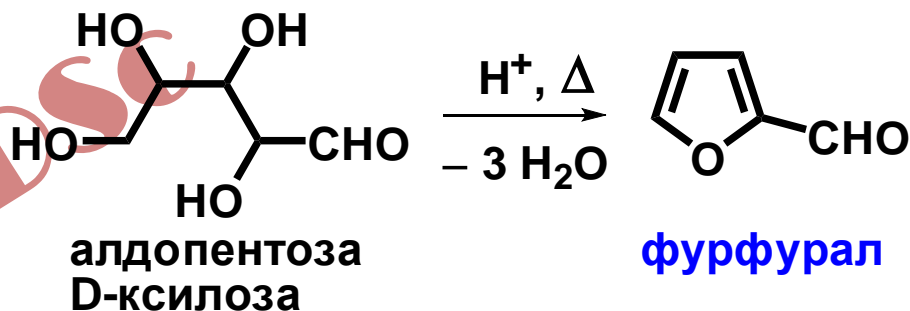
Stefan B. Boiadinev,
© 2019

Производни и някои реакции в страничната верига

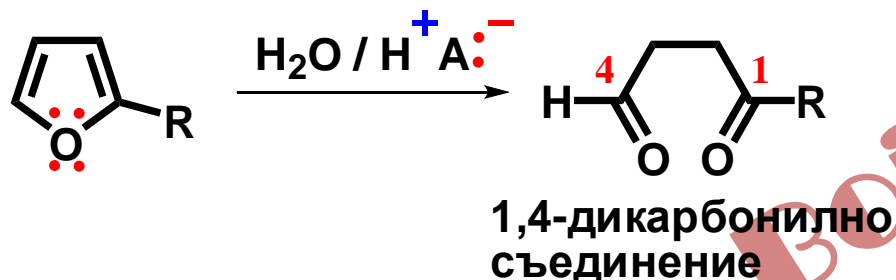
Пиролкарбоксилни киселини декарбоксилат лесно при нагряване.



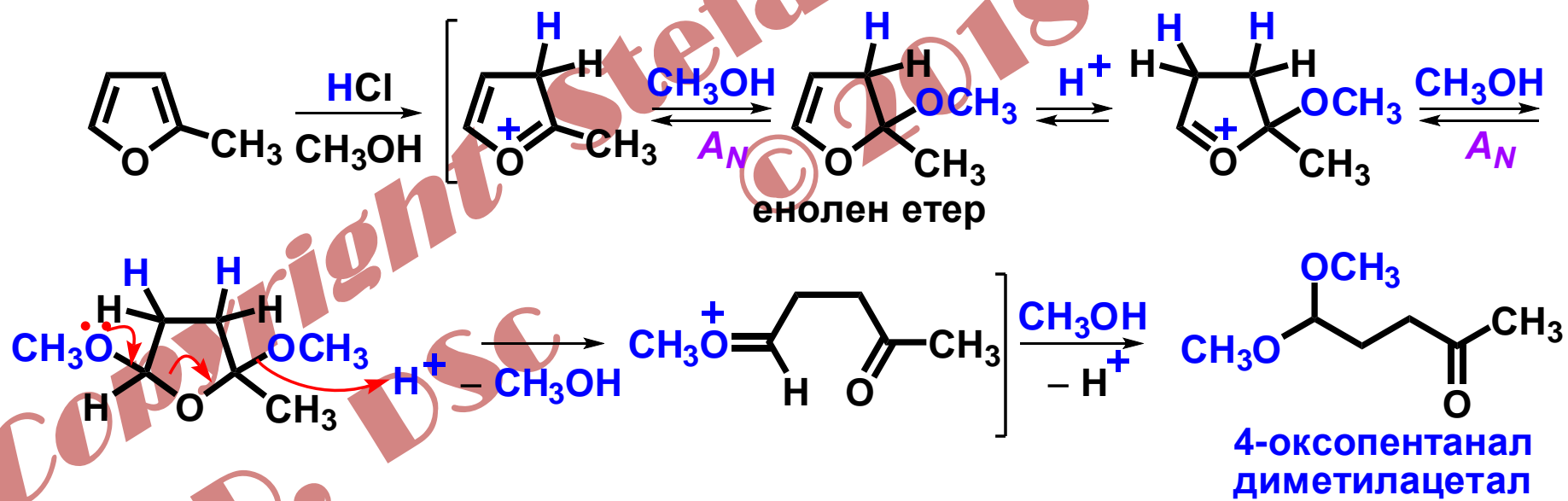
Фуран-2-карбалдехид се получава чрез загряване на хидролизирана хемицелулоза (от алдопентози в нея) в присъствие на киселина. Фурфуралът е важен индустриален изходен материал.



Фурановият пръстен се отваря хидролитично от разредени киселини и се получават 1,4-дикарбонилни съединения,

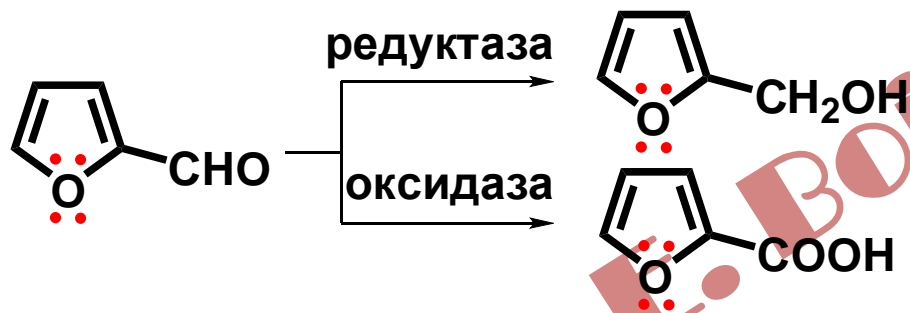


напр. от разграждане на 2-метилфуран се синтезира 4-кетоалдехиден синтон.



(алдехид има приоритет пред кетон за номенклатурата)

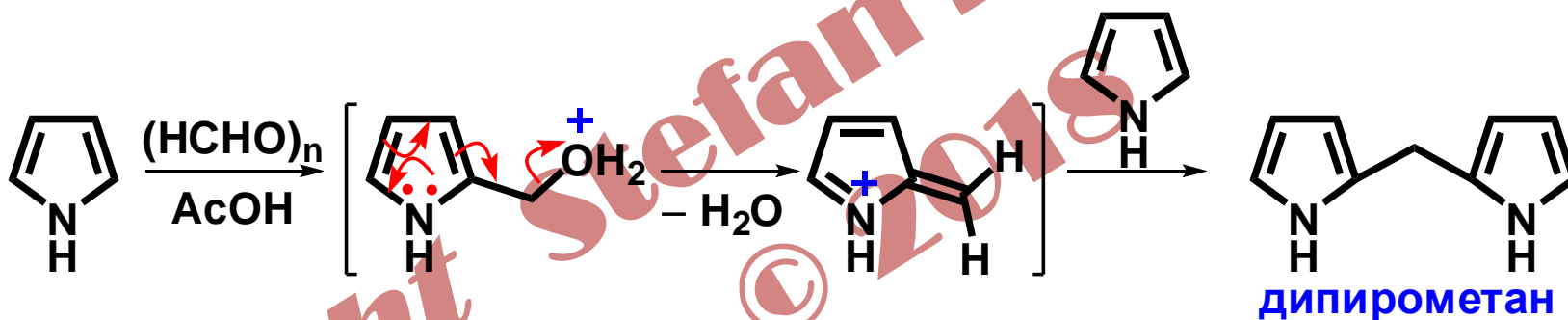
Ензимна редукция и окисление на фурфурал дават съответните фурфурилов алкохол (2-фуранметанол) и 2-фуранкарбоксилна киселина.



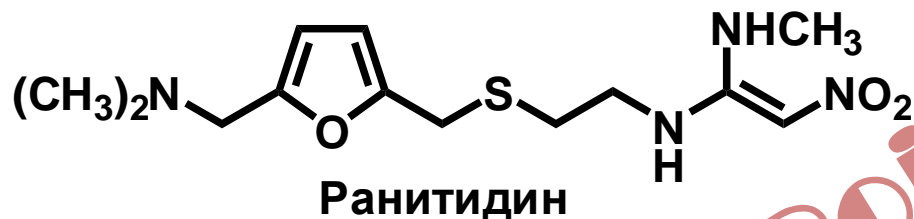
Copyright
PhD, DSC

Stefan L. Boradjiev,
© 2018

2-(Хидроксиалкил)пироли, които произхождат от реакция с алдеhid или кетон с киселинен катализатор, се дехидратират лесно като се генерират **азафулвениеви интермедиати**. Те могат да се уловят в някои случаи, например от втора молекула пиrol, с което се получава дипирометан. Реакцията има широко синтетично приложение към синтез на линейни и циклени олигопироли. Подобно свързване на пиrolови ядра се осъществява в биохимичния синтез на хем и хлорофил.

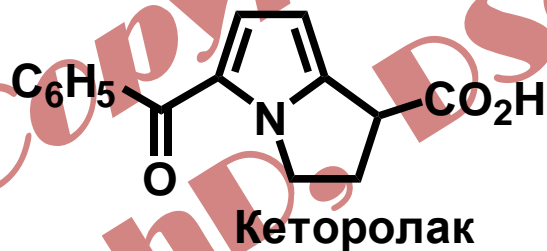
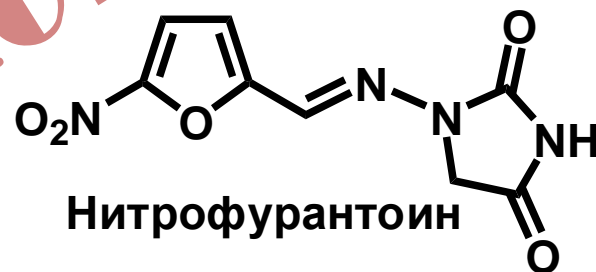


Няколко лекарства съдържащи фураново, пиролово или тиофеново ядро, с многомилionни годишни продажби.



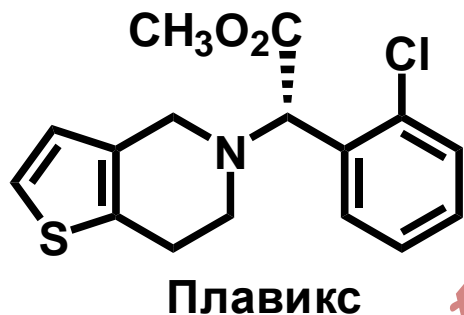
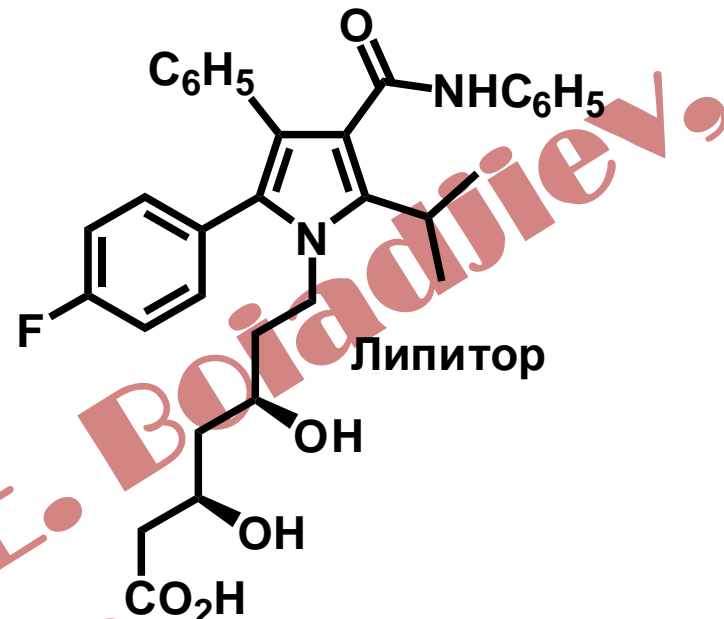
Ранитидин (Зантак® , GSK) е едно от най-продаваните лекарства в историята. То е H₂ антагонист потискащ стомашната киселинност. Използва се срещу киселини в стомаха, язви и гастрит.

Нитрофурантоин е антибиотик за третиране на инфекции на уринарния тракт.



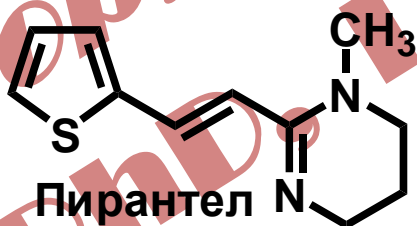
Кеторолак (Торадол® , Roche) е аналгетик, антипиретик и противовъзпалително.

Липитор® (Pfizer, продажби в милиарди)
снижава нивото на LDL.

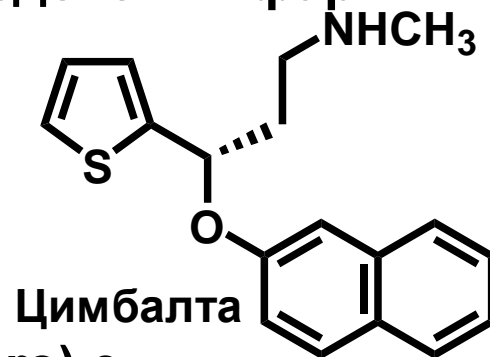


Плавикс® (Bristol-Myers Squibb, продажби в
милиарди) срещу атеротромбоза;
предпазва от инсулт и сърдечен инфаркт.

Цимбалта® (Eli Lilly) е антидепресант.



Пирантел (Банминт®, Phibro) е
антинематоден (срещу паразитни кръгли
червеи) за употреба във ветеринарната
медицина.



***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018