

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

А.И. Рахимов, А.В. Мирошниченко

**ПЯТИЧЛЕННЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

Учебное пособие



Волгоград

2010

УДК 547.71 (075)

Рецензенты:

зав.кафедрой общей и биоорганической химии
Волгоградского государственного медицинского университета,
д-р хим. наук профессор А.К. Брель
зав.кафедрой химии и методики преподавания химии
Волгоградского государственного педагогического университета,
канд. хим. наук, доцент О.П. Бузинова

Печатается по решению редакционно-издательского совета
Волгоградского государственного технического университета

Рахимов А.И.

Пятичленные ароматические гетероциклические соединения: учеб.
пособие/ А.И. Рахимов, А.В. Мирошниченко/ ВолгГТУ.- Волгоград, 2010.
– 150 с.

В учебном пособии приведены методы получения, химические свойства и применение пятичленных ароматических гетероциклических соединений, содержащих атомы кислорода, серы и азота в цикле – фурана, тиофена, пиррола и индола, а также их производных. Пособие предназначено для углубленного изучения курса «Органической химии» аспирантами, занимающимися органическим синтезом, и студентами специальности 550800 «Химическая технология и биотехнология».

Табл. 2. Библиогр.: 10 назв.

© Волгоградский государственный
технический университет, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....	5
2. ФУРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ	11
2.1. Электронная структура фурана.....	12
2.2. Методы синтеза фурана и его производных.....	14
2.3. Химические свойства фурана и его производных.....	21
2.4. Производные фурана с конденсированными ядрами.....	36
2.5. Нахождение в природе и практическое применение фурана и его производных.....	39
3. ТИОФЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ.....	41
3.1. Электронная структура тиафена.....	44
3.2. Методы синтеза тиафена и его производных.....	49
3.3. Химические свойства тиафена и его производных.....	57
3.4. Производные тиафена с конденсированными ядрами	79
3.5. Нахождение в природе и практическое применение тиафена и его производных.....	82
4. ПИРРОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ.....	83
4.1. Электронная структура пиррола.....	84
4.2. Методы синтеза пиррола и его производных.....	86
4.3. Реакции и свойства пиррола и его производных.....	88
4.4. Производные пиррола с конденсированными ядрами.....	121
4.5. Нахождение в природе и практическое применение пиррола и его производных.....	124
5. ИНДОЛ.....	131
ЛИТЕРАТУРА.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения, согласно своему названию, содержат циклы, в которых имеется один или несколько гетероатомов — атомов элементов, отличающихся от атома углерода. В настоящее время известны гетероциклические системы (гетероциклы) с самыми разнообразными атомами, но наиболее изучены те, которые содержат азот, кислород и серу.

Значение химии гетероциклов огромно. Об этом говорит и тот факт, что две трети опубликованных работ по органической химии выполнены именно в этой области.

Химия гетероциклов представляет собой одну из самых увлекательных и важных областей органической химии. Достаточно сказать, что из наиболее известных и широко употребляемых лекарственных препаратов более 60% являются гетероциклическими соединениями.

Наличие гетероатома в цикле вносит неповторимое своеобразие в химические свойства и определяет специфику методов синтеза.

Многообразие гетероциклических соединений обусловлено возможностями вариаций:

а) числа и характера гетероатомов в молекуле, б) размера цикла, в) степени ненасыщенности, которая определяет наличие или отсутствие ароматичности.

В данном пособии рассмотрены наиболее важные ароматические пятичленные гетероциклы, содержащие один гетероатом — кислород, серу и азот: моно- и бициклические (состоящие из гетероциклического и конденсированного с ним бензольного ядра) и их производные.

Важнейшая задача данного раздела курса «Органической химии» - научить студентов методам синтеза различных пятичленных гетероциклов из основных классов органических соединений, которые они изучили ранее. Так, студенты научатся синтезу фурана, тиюфена, пиррола и их производных из 1,4-дикарбонильных соединений (синтез Пааля-Кнорра), позна-

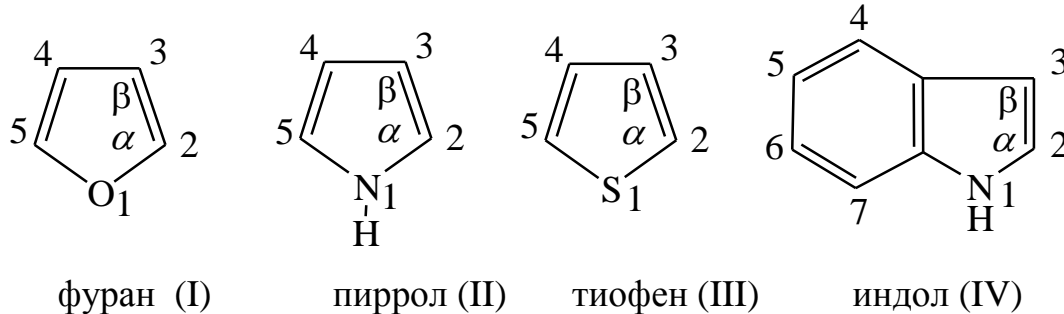
комятся с разнообразными специфическими методами получения пятичленных гетероциклов.

Учитывая важнейшее прикладное значение пятичленных гетероциклов, студентам необходимо не только знать основные методы их получения, но и четко представлять себе их реакционную способность и области применения.

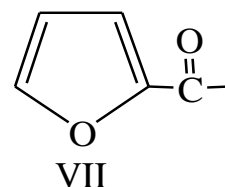
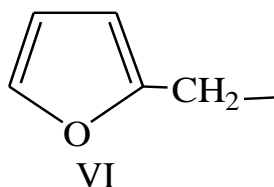
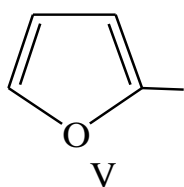
К сожалению, в доступных для студентов учебниках сведения по синтезу и свойствам пятичленных гетероциклических соединений изложены недостаточно полно, и данное учебное пособие позволит восполнить имеющийся пробел и способствовать усвоению указанных разделов курса «Органической химии».

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Наиболее важные пятичленные гетероциклические системы (гетероциклы), содержащие один гетероатом:



Для большинства гетероциклических соединений применяются тривиальные названия, в том числе и упомянутые выше. С годами нашли общее применение некоторые термины, введенные для обозначения радикалов. Для производных фурана примерами могут служить такие наименования радикалов, как α - (или 2-) фурил (V), α - (или 2-) фурфурил (VI) и α - (или 2-) фуроил (VII):

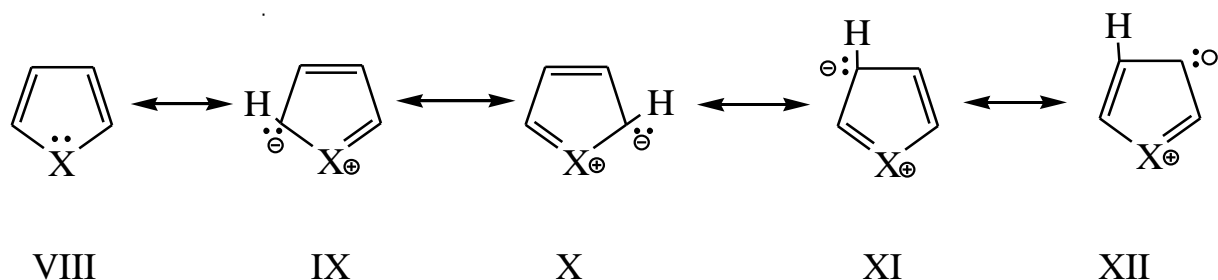


Ненасыщенные гетероциклические системы фуран, пиррол и тиофен, хотя и содержат цис-диеновый фрагмент, но в общем не проявляют реакционной способности, характерной для аналогичных молекул, таких, как циклопентадиен. Более того, реакции этих гетероциклов свидетельствуют о том, что они в значительной степени обладают ароматическим характером, хотя и существуют большие различия в химических свойствах.

Согласно методу молекулярных орбиталей, молекулы I — III могут быть описаны как плоские пентагональные системы с sp^2 -гибридованными атомами углерода. Каждый из четырех углеродных атомов имеет по одному p-электрону, тогда как гетероатом имеет два таких электрона. p-Орбитали, перекрываясь, образуют π -облако выше и ниже плоскости цикла (например, пиррол), так как π -облака содержат 6 электронов, образуется стабильная электронная оболочка («ароматический секстет»), которая придает стабильность циклу.



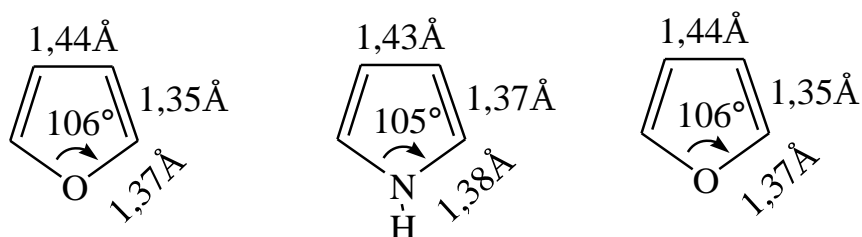
Согласно методу валентных схем, эти молекулы рассматриваются как резонансные гибриды ряда предельных структур:



Такой подход наглядно описывает результат делокализации непо-

деленной пары электронов гетероатома, связанный с возникновением частичных отрицательных зарядов на атомах углерода цикла. Структура VIII вносит основной вклад, так как не включает разделения зарядов, структуры IX и X, как можно предполагать, будут более важными, чем XI и XII из-за меньшего разделения зарядов и благодаря тому, что хромофор находится в сопряжении (в противоположность перекрестному сопряжению в структурах XI и XII). Особенно важно то, что для фурана, пиррола и тиофена возможна только одна валентная структура без разделения зарядов, тогда как бензол может быть описан двумя незаряженными резонансными структурами. Это ограничение отражается в экспериментально найденных и рассчитанных теплотах сгорания, согласно которым энергия стабилизации гетероциклов примерно вдвое меньше энергии стабилизации бензола. Кроме того, электроотрицательность гетероатомов изменяется в следующем ряду: кислород > азот > сера, поэтому резонансные структуры VIII—XII вносят меньший вклад в случае фурана по сравнению с пирролом и тиофеном (кислород менее склонен отдавать свою электронную пару) и, следовательно, фуран является наименее ароматичным из этих трех гетероциклов.

Ароматический характер указанных гетероциклов подтверждается длинами связей.



Длина С-С связи в гетероциклах близка к длине С-С связи в бензоле (1,39 Å), это промежуточное значение между обычными простыми и двойными связями. Связи С-N в пирроле (1,38 Å) короче, чем связь С-N в алифатических аминах (1,47 Å); связь С-О в фуране (1,37 Å) и С-S в тиофене (1,71 Å) короче связей С-О в спиртах, простых эфирах (1,43 Å) и С-S в про-

стных тиоэфирах (1,82 Å). Укорочение связей объясняется сопряжением.

Степень ароматичности характеризуется энергией резонанса (стабилизации): чем она выше, тем больше ароматичность (стабильность). Квантово-химические расчеты по методу МО-ЛКАО Хюккеля (МОХ) являются очень приближенными, и их результаты зависят во многом от выбора параметров для гетероатомов. По этой причине в литературе приводятся разные значения энергии резонанса (ЭР) для гетероциклов, рассчитанные и другими методами. В таблице 1 даны ЭР, полученные из экспериментальных, а также вычисленных теплот сгорания, теплот гидрирования.

Таблица 1

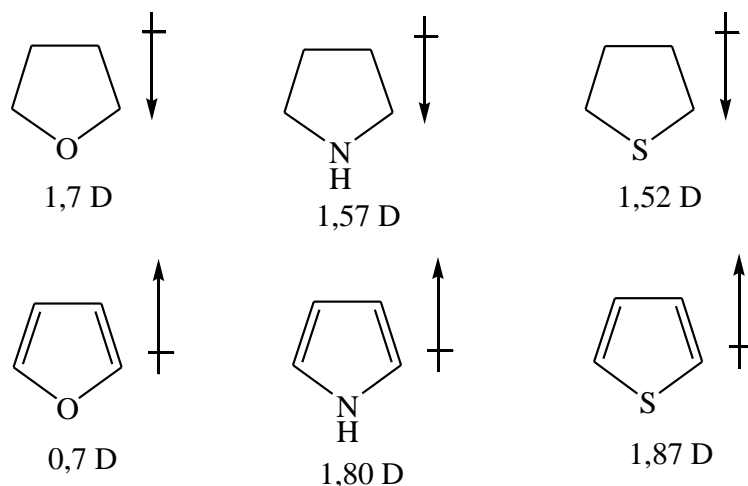
Энергии резонанса и дипольные моменты гетероциклов

Соединение	Дипольный момент, D	Энергии резонанса (кДж), рассчитанные различными методами		
		по методу МОХ	по теплотам сгорания	по теплотам гидрирования
Бензол	0	150	154,8	150,6
Фуран	0,67	80	96,2	66,1
Пиррол	1,80	110	129,7	88,7
Тиофен	2,26	134	129,7	120,0

Данные, подтверждающие делокализацию в молекулах I—III, получены из измерений длин связей, исследований микроволновых и ультрафиолетовых спектров и дипольных моментов. Сравнение дипольных моментов гетероциклов и соответствующих эталонных соединений с известными дипольными векторами (стрелка направлена к отрицательному концу диполя) показывает, что неподеленная пара электронов делокализована по циклу и, таким образом, имеется значительный вклад полярных резонансных структур.

Следовательно, ароматичность этих гетероциклов зависит от двух электронов, которые гетероатом предоставляет в π -систему. Направление

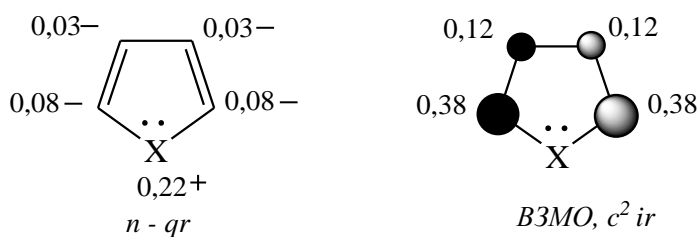
диполя в молекуле фурана (0,72 D) в противоположность распространенным ошибочным взглядам таково, что отрицательный заряд сосредоточен на атоме кислорода, который, таким образом, индуктивно оттягивает электроны кольца. То же наблюдается в случае тиюфена, но не в случае пиррола.



Большие значения дипольного момента у пиррола и тиюфена по сравнению с фураном соответствуют большему вкладу биполярных предельных (резонансных) структур, большей делокализации π -электронов, усилению ароматичности в ряду: фуран < пиррол < тиюфен < бензол

Расчеты по методу МО в приближении Хюккеля свидетельствуют о том, что все эти системы стабилизированы вследствие циклической делокализации π -электронов. Энергия циклической делокализации зависит от электроотрицательности гетероатома и резонансного интеграла связи С—Х. При увеличении электроотрицательности гетероатома энергия уменьшается. Энергия циклической делокализации меняется приблизительно от $0,6 \beta$ (фуран) до $0,9 \beta$ В (тиюфен). Для бензола это значение около 1β .

В большинстве случаев в α -положении плотность электронов больше, чем в β -положении. Наиболее наглядно это выражается в распределении электронной плотности ВЗМО:



Неподеленная электронная пара гетероатома действует как электронодонор, поэтому на углеродных атомах цикла плотность π -электронов увеличивается (π -избыточные гетероциклы).

Пиррол, фуран и тиофен являются электронодонорными соединениями, их энергия ионизации меньше, чем бензола (9,24 эВ). Наименьшая ЭИ у пиррола (8,2 эВ). Для фурана ЭИ = 8,9 эВ, а для тиофена ЭИ = 9,0 эВ.

Пиррол, фуран и тиофен являются простыми сопряженными системами и поглощают в ультрафиолетовой области спектра. Картина поглощения во многом напоминает поглощение бензола (за исключением фурана), т. е. наблюдается интенсивное поглощение в далеком ультрафиолете (180—210 нм) и малоинтенсивное поглощение — в интервале 230—270 нм со слабовыраженной тонкой структурой (табл. 2.)

Таблица 2

Электронные спектры поглощения и ПМР бензола и пятичленных гетероциклических соединений (в гексане)

Соединение	ЭСП, λ_{\max} , нм (e)		ПМР связи С-Н, δ , м. д.	
	В интервале 180-210 нм	В интервале 230-270 нм	α	β
Бензол	184 (60 000) 204 (7900)	256 (200) (центр тонкой структуры)	7,24	
Пиррол	209 (6730)	240 (300)	6,68	6,22
Фуран	200 (10000)	-	7,40	6,30
Тиофен	190	235 (4300)	7,30	7,10

В ПМР-спектрах наблюдаются сигналы протонов, сдвинутые в слабые поля.

Молекулы пиррола, фурана и тиофена стабилизированы в результате циклической делокализации (имеют «ароматический» характер). Стабилизация меньше, чем в случае бензола, меньше всего стабилизирован фуран. Это связано с природой неподеленной пары электронов гетероатома, которая в значительной степени связана с атомом, участвует в делокализации только частично, особенно в случае оттягивающего электроны атома кислорода. Система тиофена более стабильна вследствие особенностей атома серы, который для циклической делокализации π -электронов может предоставить свои незаполненные d-орбитали. Тиофен по свойствам наиболее близок бензолу.

2. ФУРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Фураны — летучие, довольно устойчивые соединения, обладающие приятным запахом.

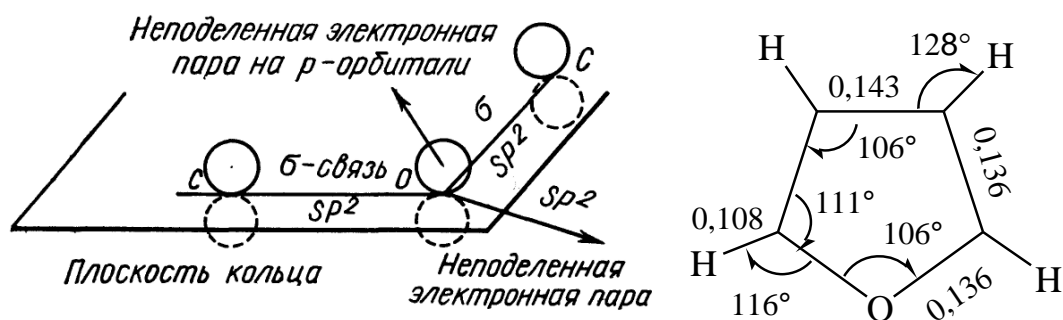
Фуран, мол. м. 68,075; бесцветная жидкость с запахом, напоминающим хлороформ; т. пл. $-85,6\text{ }^{\circ}\text{C}$; т. кип. $31,83\text{ }^{\circ}\text{C}$; d_4^{20} 0,937; n_D^{20} 1,4214; η 3,8 мПа·с ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$); γ 24,1 мН/м ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$); C_p° 59,44 Дж/(моль·К); $\Delta H^{\circ}_{\text{обр}}$ -62,37 кДж/моль; $\Delta H^{\circ}_{\text{сгор}}$ -2,08 МДж/моль; μ $0,2397 \cdot 10^{-30}$ Кл·м; ϵ 2,95 ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Смешивается во всех отношениях с ацетоном, бензолом, CHCl_3 и др. органическими растворителями, слабо растворим в воде (при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 100 г воды растворяется 1 г фурана); в 100 г фурана растворяется 0,3 г воды. Образует азеотропные смеси с водой (98,8% фурана по массе, т. кип. $30,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) и 2-метилбутаном (92% фурана, т. кип. $27,95\text{ }^{\circ}\text{C}$). Устойчив к действию щелочей, разлагается кислотами.

Сам фуран — легкодоступное, слабо растворимое в воде соединение — имеет большое практическое значение, являясь предшественником широко применяемого растворителя тетрагидрофурана. Фуран получают де-

карбонилированием в газовой фазе фурфурола (2-формилфурана), который производят в больших количествах кислотным гидролизом овсяных отрубей или другого природного пентозансодержащего растительного сырья. Этим способом он и был получен впервые в 1831 г. Происхождение его названия связано с латинским словом «фурфур», что означает отруби, а впоследствии уже в 1870 г. отсюда возникло и название фуран.

2.1. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА ФУРАНА

Фуран является ароматическим соединением с энергией делокализации, равной 92,4 кДж/моль. Ароматические свойства фурана определяются наличием кольцевого секстета π -электронов. Секстет электронов образуется за счет 4 π -электронов двух двойных углерод-углеродных связей и неподеленной пары электронов, поставляемой атомом кислорода. Другая неподеленная пара электронов кислорода остается свободной и в определенных условиях может участвовать в образовании оксониевых соединений. Состояние электронов в атоме кислорода при вхождении его в фурановый цикл соответствует состоянию sp^2 -гибридизации. Две тригональные гибридные орбитали образуют две σ -связи с соседними атомами углерода. На третьей тригональной орбитали располагается первая неподеленная пара электронов. Все три тригональные орбитали согласно представлениям о sp^2 -гибридизации лежат в одной плоскости, совпадающей с плоскостью фуранового цикла. Вторая неподеленная пара электронов кислорода находится на чистой p -орбитали, перпендикулярной к плоскости фуранового кольца. Эта неподеленная пара электронов и участвует в сопряжении с π -электронами двойных связей фурана, образуя ароматический секстет электронов:



Таким образом, атом кислорода предоставляет для образования фуранового кольца два электрона и одну атомную орбиталь. Как уже упоминалось выше, присутствие гетероатома в ароматической системе приводит к неравномерному распределению электронной плотности в цикле.

До недавнего времени существенное изменение электронной плотности в молекуле ароматического соединения связывали только с перемещением π -электронов. Однако изучение проблемы сверхсопряжения и непрерывное совершенствование метода молекулярных орбиталей показали, что правильное представление о распределении электронной плотности в молекуле может быть составлено лишь с учетом σ -электронов. В гетероциклах вследствие электроотрицательности гетероатомов это обстоятельство оказывается особенно важным.

Расширенный метод молекулярных орбиталей по Хюккелю с учетом σ -поляризации уже дал много полезных результатов и показал, что π -электронное и σ -электронное взаимодействия относительно независимы друг от друга по знаку.

Для атомов фурана вычислены следующие π -электронные (q^π), σ -электронные (q^σ) и суммарные ($q^{\pi+\sigma}$) заряды:

	q^π	q^σ	$q^{\pi+\sigma}$
Кислород.....	+0,18	-0,94	-0,76
Углерод 2, 5	-0,02	+0,36	+0,34
Углерод 3, 4	-0,07	-0,10	-0,17

Из этих данных видно, что в сумме доминирует σ -электронная плотность. Установлено, что дипольный момент в фуране направлен из кольца

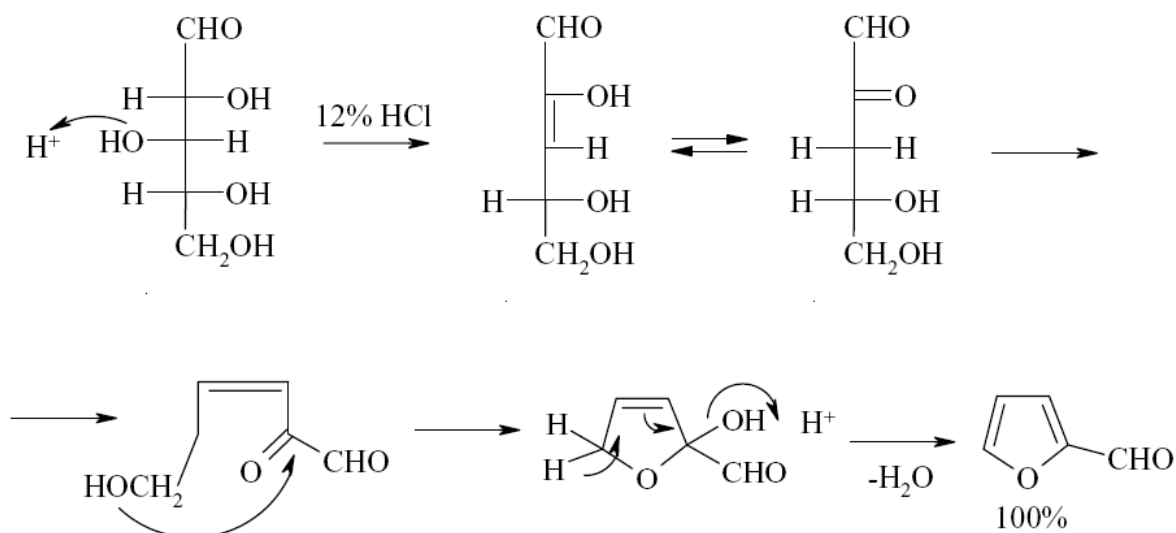
к кислороду (согласно распределению σ -электронной плотности), а не от кислорода в кольцо (согласно распределению π -электронной плотности).

Однако другие экспериментальные факты соответствуют выводам, сделанным из распределения главным образом π -электронной плотности в гетероцикле. По-видимому, когда речь идет об основном состоянии молекулы, распределение σ - и π -электронных плотностей, действительно, определяет ее потенциальную реакционную способность. Но когда молекула вступает в реакцию и находится в активированном переходном состоянии, ее реакционная способность определяется уже другими рассчитанными величинами, например величиной энергии локализации или индексами распределения электронной плотности уже в переходном состоянии.

2.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФУРАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

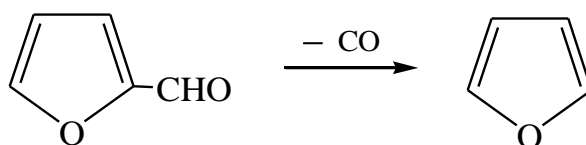
Синтез фурфурола из пентозосодержащих полисахаридов

Кислотный гидролиз пентозосодержащих полисахаридов, добываемых из доступного природного сырья (оболочки семян, овес, кукурузные початки, капуста, сахарный тростник), с количественным выходом приводит к образованию фуран-2-альдегида (фурфурола) по следующей схеме:

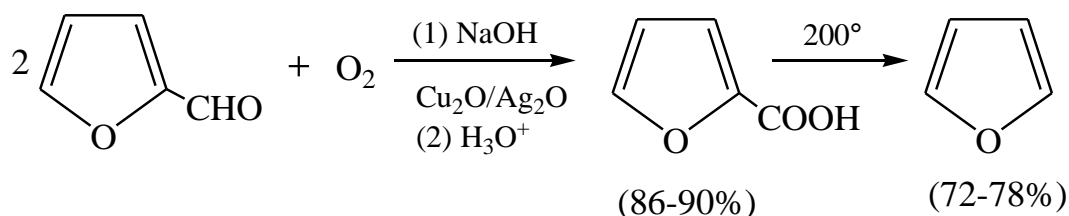


Образующийся фурфурол может быть двумя путями превращен в незамещенный фуран: декарбонилирование фурфурола протекает с хорошим

выходом в условиях гетерогенного катализа при температуре 440-460° С. В качестве катализаторов обычно используются хромит цинка и железа, окись марганца, окись кальция:



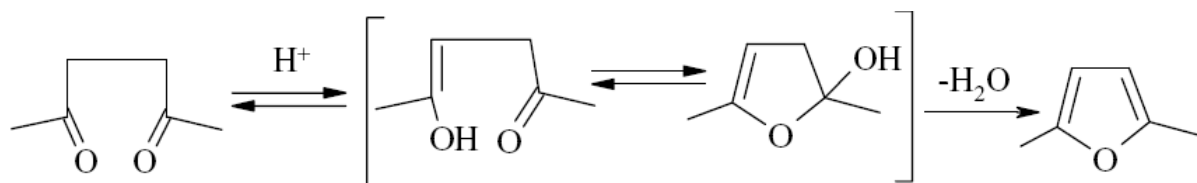
Фурфурол может быть превращен в 2-фуранкарбоновую (пироглизиновую) кислоту по реакции Канниццаро или, что еще лучше, окислением воздухом в присутствии щелочных растворов солей меди и серебра. Кислоту можно затем термически декарбоксилировать в фуран в присутствии медного катализатора:



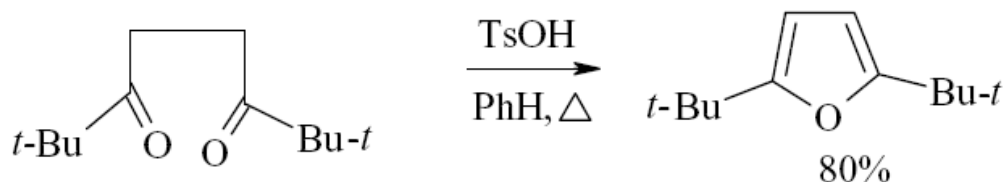
Синтез Пааля — Кнорра

Общий метод синтеза фурана, пиррола и тиофена, согласно которому способные к енолизации 1,4-дикарбонильные соединения нагревают с дегидратирующим агентом (H_2SO_4 , P_2O_5 , ZnCl_2 и т. д.), аммиаком или первичным амином или неорганическими сульфидами, известен под названием синтез Пааля — Кнорра. Вследствие доступности самых различных дикарбонильных соединений реакция имеет очень широкое применение.

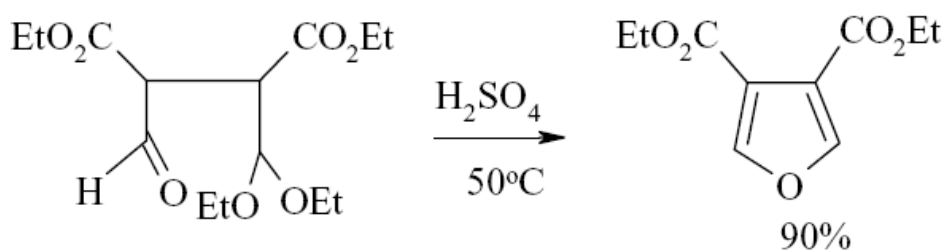
Образование фуранов из 1,4-дикарбонильных соединений в кислой среде проходит по следующему механизму:



Ограничения метода связаны лишь с доступностью 1,4-дикарбонильных соединений. Циклоконденсация идет с очень высокими выходами, например:

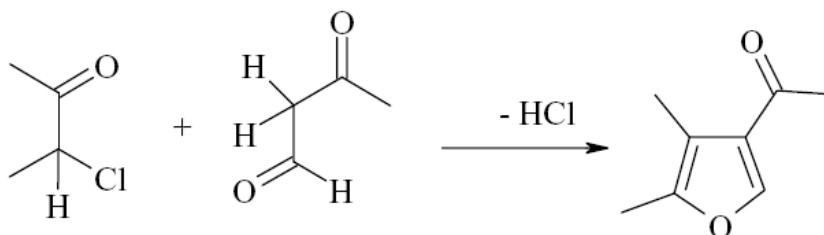


Очевидно, что использование 1,4-диальдегидов (или их скрытых форм, например, ацеталей) позволяет осуществить синтез 2,5-незамещенных фуранов:

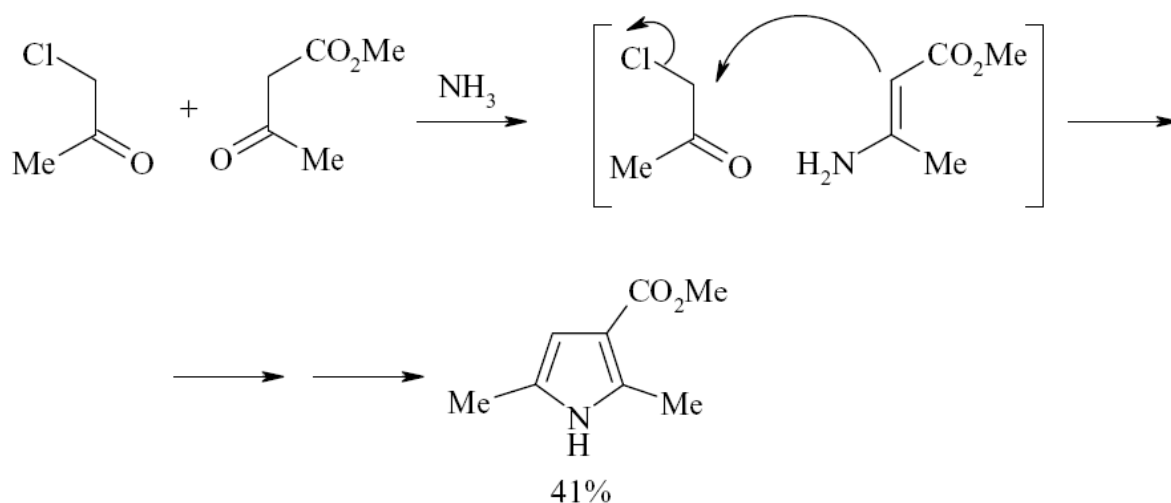


*Синтез фуранов по Фейсту-Бенари и пирролов по Ганчу –
взаимодействие α-хлоркарбонильных соединений
и 1,3-дикарбонильных соединений*

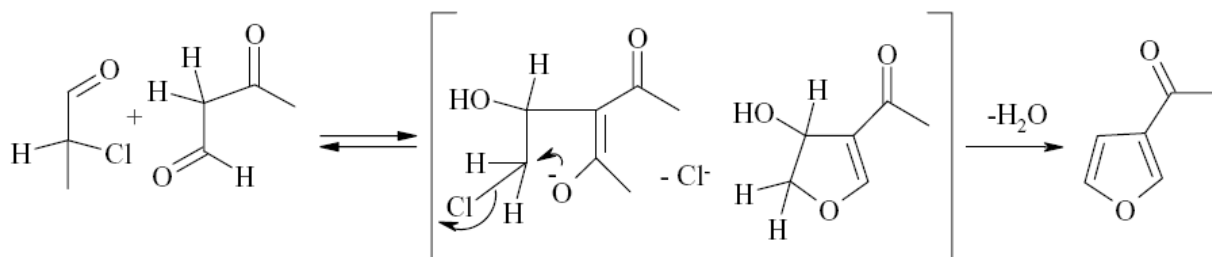
В присутствии оснований α-хлоркарбонильные соединения конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием фуранов (Фейст-Бенари):



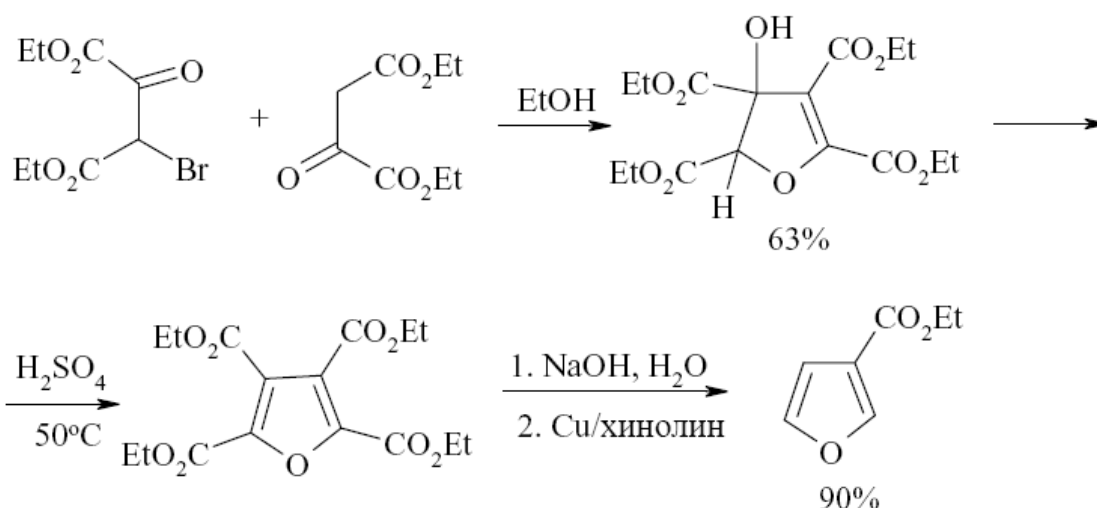
Если в качестве основания в этой реакции использовать аммиак, то образуются пирролы (Ганч). Следует отметить иную, по сравнению с синтезом Фейста-Бенари, региоориентацию циклоконденсации



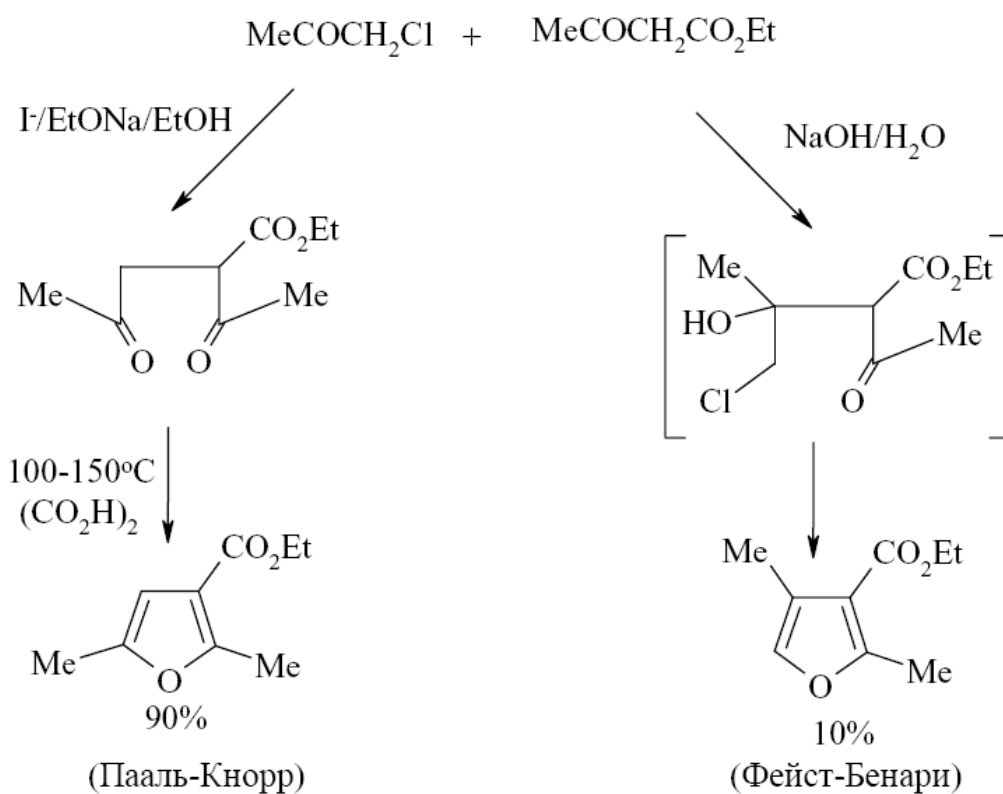
Процесс образования фуранов упрощенно включает в себя альдольную конденсацию, причем в роли карбонильной компоненты выступает α -хлоркетон, а метиленовой – 1,3-дикарбонильное соединение. Затем происходит внутримолекулярная циклизация (нуклеофильное замещение хлора енолят-анионом) и ароматизация с отщеплением воды.



Иногда удается выделить интермедиат процесса – гидроксипроизводное:



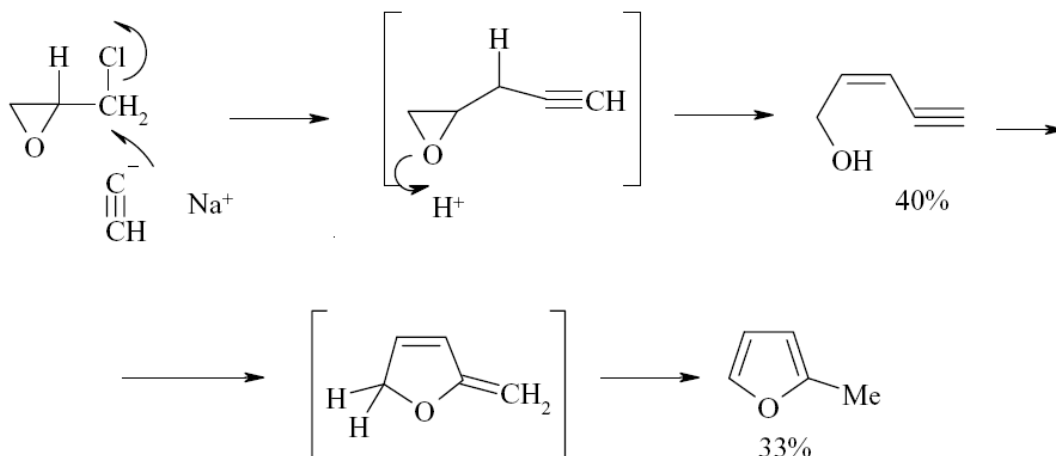
Следует иметь в виду, что необходимые для синтеза фуранов по Паалю-Кнорру 1,4-дикарбонильные соединения получают реакцией 1,3-дикарбонильных соединений с α -галогенкарбонильными. На примере реакции хлорацетона с ацетоуксусным эфиром показано, что можно, в зависимости от условий процесса, сначала получить 1,4-дикарбонильное соединение и из него фуран (Пааль-Кнорр), или сразу синтезировать изомерный фуран по Фейсту-Бенари. Водная среда способствует альдольной конденсации, а, следовательно, и реакции Фейста-Бенари.



Синтез фуранов из хлорметилоксиранов и ацетилен

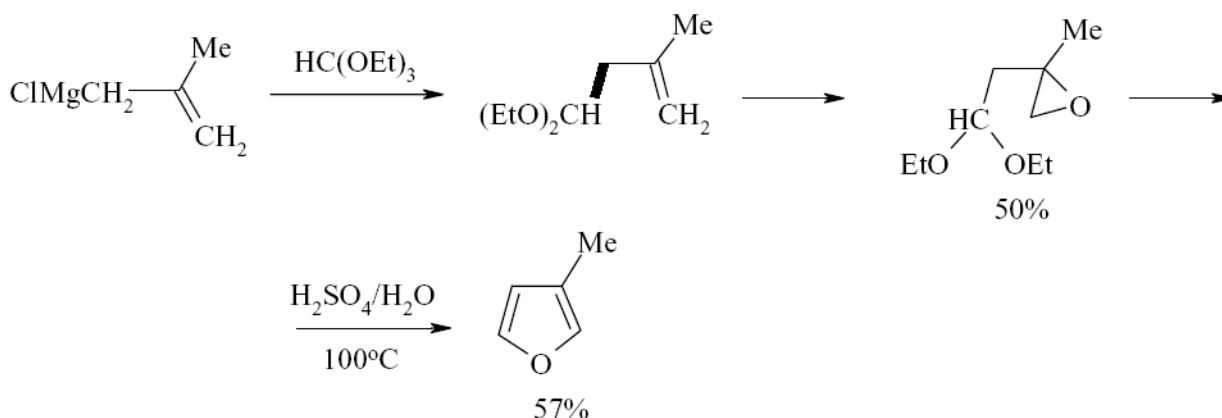
Последовательность превращений хлорметилоксирана в фуран под действием ацетиленида натрия можно представить себе следующим образом:

- 1) нуклеофильное замещение хлора ацетиленид-ионом;
- 2) кислотно-катализируемое раскрытие оксиранового цикла;
- 3) внутримолекулярная циклизация с участием ацетиленовой связи;
- 4) прототропная изомеризация образующегося экзометиленового интермедиата



Синтез фуранов из аллилмагниггалогенидов и ортоэфиров

Процесс включает в себя образование ацеталя непредельного альдегида при реакции аллилмагниггалогенида с ортоэфиром (образование связи C(2)-C(3) будущего фурана), эпексидирование двойной связи и кислотно катализируемую циклизацию скрытой формы 1,4-дикарбонильного соединения:

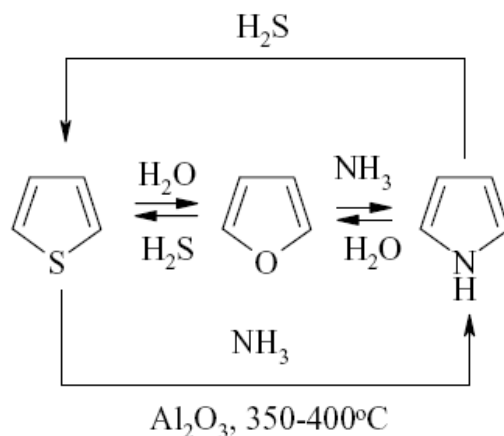


Взаимные превращения гетероциклов друг в друга

(реакция Юрьева)

В 1936 году Юрий Константинович Юрьев – профессор МГУ – обнаружил взаимные превращения фурана, пиррола и тиофена друг в друга в каталитических условиях при высоких температурах.

Наилучшие результаты дают превращения фурана.



2.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУРАНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

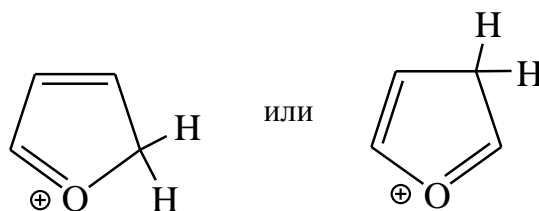
Несмотря на явный ароматический характер фурана, в его структуре потенциально скрыта диеновая система связей, которая проявляет свои свойства под действием соответствующего реагента. Известны реакции присоединения с сохранением цикла и реакции раскрытия цикла. Такие реакции не характерны для ароматических соединений и еще раз указывают на двойственность природы фуранового цикла.

В силу особенностей электронного строения (большая электроотрицательность атома кислорода) для фурана, по сравнению с пирролом, характерна меньшая ароматичность (меньшая склонность к реакциям электрофильного замещения). Реакционная способность фурана по отношению к электрофилам меньше, чем у пиррола, но выше, чем у бензола.

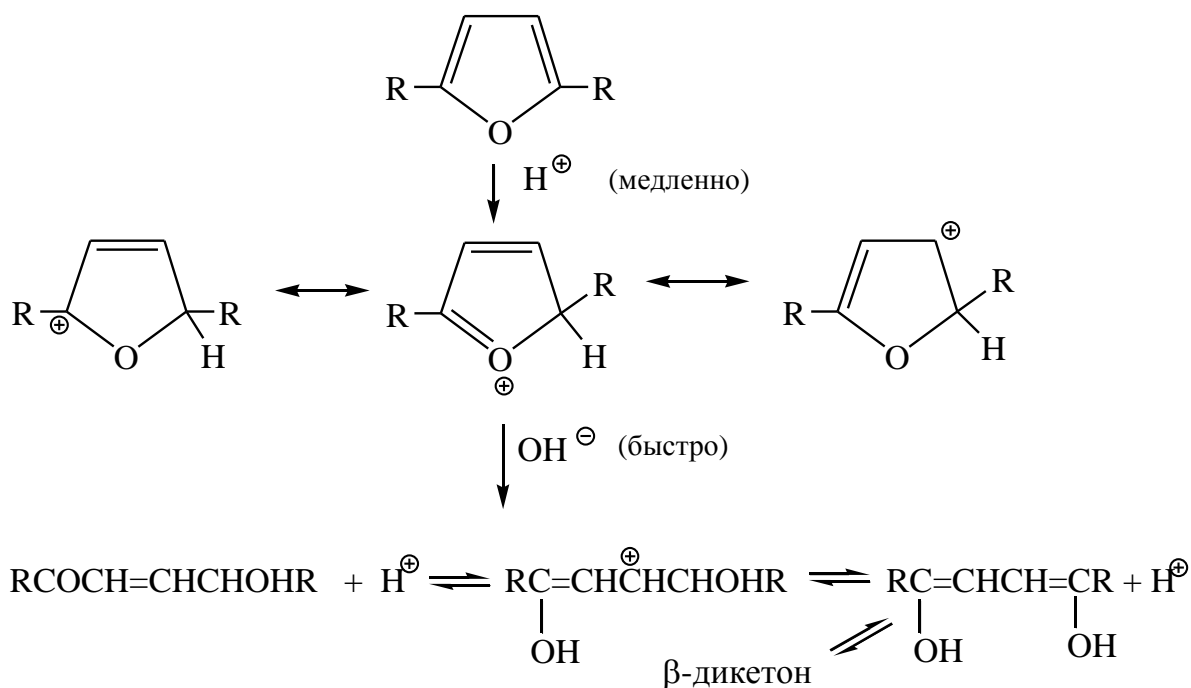
При электрофильных процессах еще больше, чем у пиррола, преобладают продукты замещения по положению 2. По сравнению с пирролом уменьшается стабильность кольца – фуран раскрывается и полимеризуется под действием конц. H_2SO_4 и AlCl_3 .

Протонирование фурана

В кислой среде фуран, присоединяя протон, главным образом, по атомам углерода, образует неустойчивый циклический ион оксония, который затем произвольно или под действием нуклеофильного реагента размыкается с образованием линейной диеновой цепи.

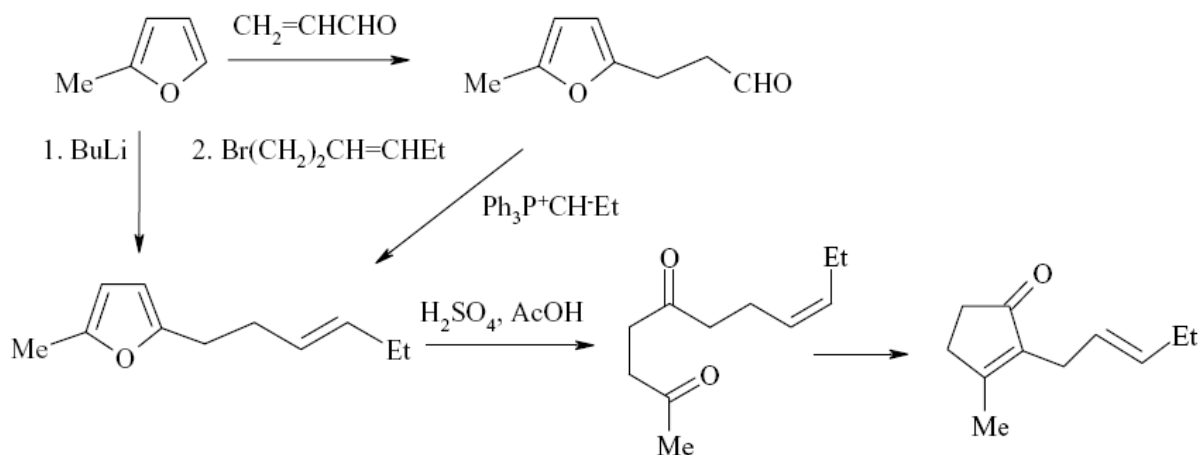


Диеновые структуры, как известно из курса общей органической химии, чрезвычайно склонны к полимеризации. Таким образом, неустойчивость фурана в кислой среде, сопровождающаяся сильным осмолением, объясняется промежуточным образованием диеновых соединений. Механизм протонирования фурана в настоящее время критически пересматривается. В частности, при кинетическом исследовании гидролиза фурана и 2,5-диметилфурана при 25 °С в водном растворе перхлорной кислоты было показано, что протонирование происходит прежде всего по α -углеродному атому. При этом были использованы данные дейтерообмена при α - и β -углеродных атомах, произведенного в процессе гидролиза фурана. Оказалось, что в случае α -углеродного атома дейтерообмен протекает быстрее, чем гидролиз в 7,1 раза, а в случае β -углеродного атома дейтерообмен протекает значительно медленнее, чем гидролиз. Протонирование является определяющей стадией всей реакции. Затем следует нуклеофильная атака растворителя по следующей схеме:



Как видно из схемы, возможность первичного протонирования допускается по всем атомам углерода кольца и кислороду, хотя степень вероятности осуществления этого действия для каждого атома различна. Очевидно, тенденция к раскрытию цикла в кислой среде вследствие протонирования гетероцикла, которая хорошо заметна у трех- и четырехчленных гетероциклов, сохраняется и для пятичленного кислородсодержащего гетероцикла — фурана.

Раскрытие фуранового цикла в кислой среде часто используется в синтетических целях. Примером может служить синтез цис-жасмона, природного кетона, ответственного за запах жасмина.

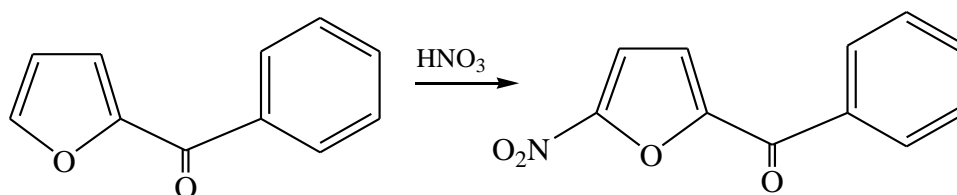


По отношению к щелочам фуран довольно устойчив.

Реакции с электрофильными реагентами

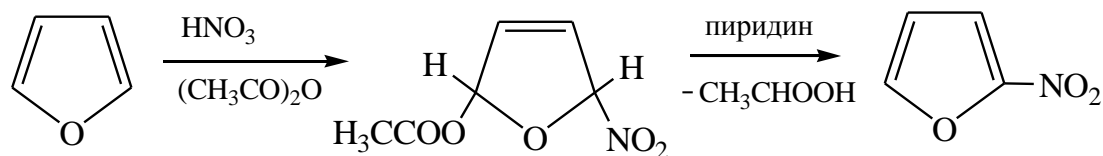
Так же как и в бензольном ряду, для фурана можно провести реакции нитрования, галогенирования, сульфирования. Однако меньшая ароматичность фурана по сравнению с бензолом, а следовательно, и меньшая прочность кольца требует особых условий для осуществления этих реакций в фурановом ряду. Реакции нитрования и сульфирования бензола обязательно протекают в сильноокислой среде, что, как мы отметили выше, должно приводить к протонированию гетероцикла с последующим раскрытием кольца и осмолением. Для того чтобы все-таки осуществить реакцию электрофильного замещения для фурана, используются влияние заместителей в кольце и действие мягких электрофильных реагентов.

Если ввести электроноакцепторный заместитель в фурановое кольцо, то вследствие возникающей при этом дополнительной делокализации электронов в цикле стабильность последнего повышается. Легкость замещения при этом уменьшается, но поскольку реакции электрофильного замещения для фурана протекают в целом в более мягких условиях, чем для бензольного ядра, то препаративное значение этих реакций сохраняется. Хорошей иллюстрацией только что сказанному служит следующая реакция:



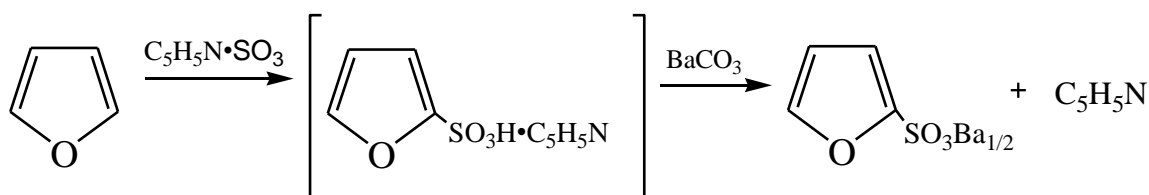
Роль электроноакцепторного заместителя здесь играет карбонильная группа. Но даже при наличии этой группы нитруется только фуран. В качестве «мягкого» нитрующего агента в случае фурана, не содержащего

электроноакцепторного заместителя, обычно применяется ацетил нитрат (смесь уксусного ангидрида с азотной кислотой) в пиридине:



Реакция протекает с хорошим выходом при температуре -10°C . Пиридин облегчает отщепление уксусной кислоты от α -нитро- α' -ацетоксидигидрофурана.

В качестве «мягкого» сульфатирующего агента в ряду фурана применяется пиридинсульфотриоксид. Методика применения этого реагента была тщательно разработана А. П. Терентьевым с сотрудниками:



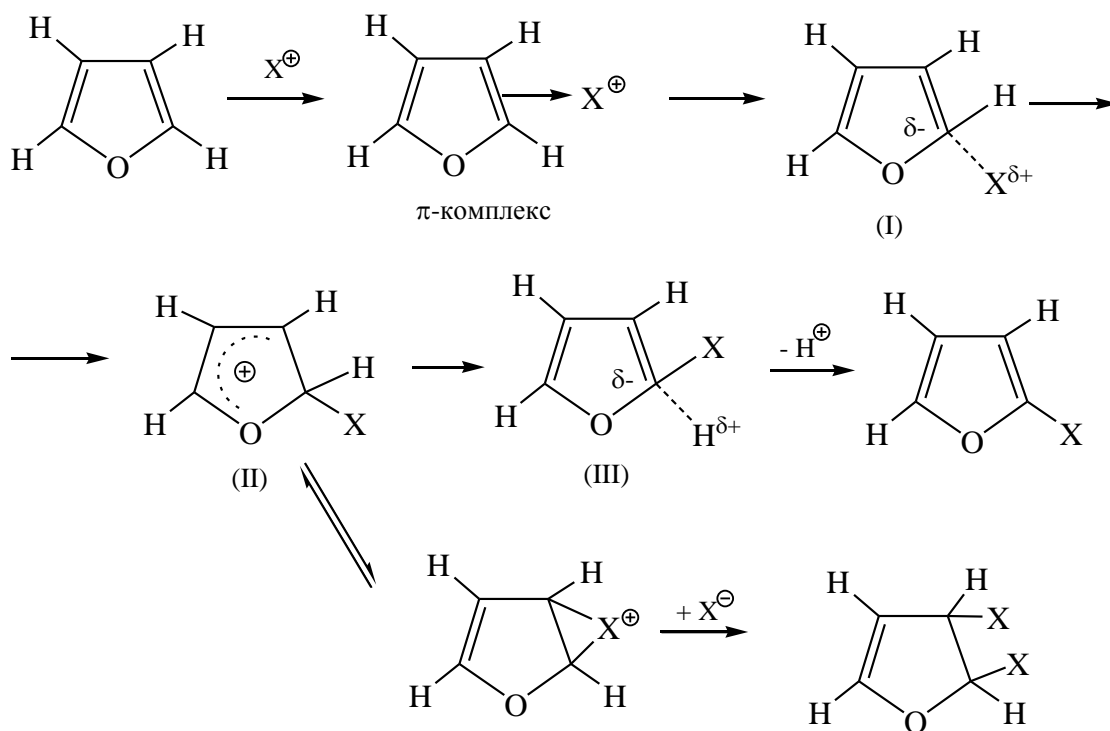
При наличии в фурановом кольце электроноакцепторного заместителя можно осуществить сульфирование, применяя непосредственно концентрированную серную кислоту. Фуран-2-карбоновая кислота сульфруется таким образом до фуран-2-карбоновой-5-сульфо кислоты с хорошим выходом.

Реакция галогенирования фурана протекает сложно, с трудом и часто сопровождается сильным осмолением. Исключение составляет реакция, в которой в качестве галогенирующего агента применяется диоксандибромид. Галогенпроизводные фурана представляют собой малоустойчивые соединения, осмоляющиеся при стоянии. Наличие электроноакцепторных заместителей в фурановом кольце и здесь позволяет осуществлять прямое

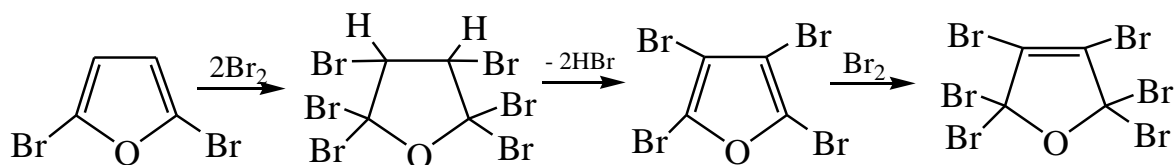
галогенирование при незначительном осмолении. Фуран-2-карбоновая кислота последовательно бромруется в положения 5 и 4, а фуран-3-карбоновая кислота — в положение 5.

Механизм реакции галогенирования пятичленных ароматических гетероциклов и, в частности, фурана изучался многими исследователями. К настоящему времени установлено, что галогенирование этих гетероциклов может происходить либо по механизму реакции электрофильного замещения, либо по радикальному механизму, причем резкой границы между ними экспериментально провести нельзя.

Рассмотрим более подробно реакцию галогенирования фурана по типу реакции электрофильного замещения. Первая стадия этой реакции заключается в образовании π -комплекса из π -электронов фурана и свободных орбиталей катиона галогена. Образовавшийся π -комплекс превращается через нестабильное промежуточное соединение (I) в карбокатион (II) с разрывом двойной связи. Дальше реакция может протекать по двум путям: или карбокатион (II) перегруппировывается в катион галония неклассической структуры, который атакуется нуклеофильной частицей галогена с образованием продукта присоединения галогена по двойной связи; или карбокатион (II) переходит в неустойчивое промежуточное соединение (III), которое, отщепляя протон, образует продукт замещения водорода на галоген. Все эти превращения представлены следующей схемой:

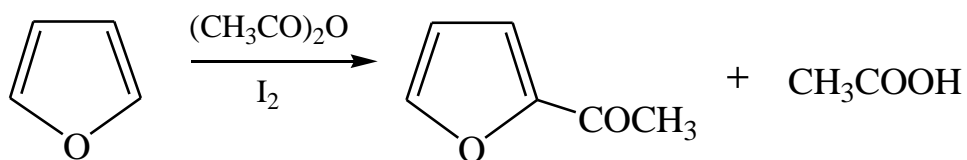


В случае фурана образование продукта присоединения не исключается. Известно, что при дальнейшем бромировании 2,5-дибром-фурана образуются и продукты присоединения, и продукты замещения:



Окончательный результат зависит от соотношения величин констант скоростей на различных стадиях галогенирования, от полярности растворителя, температуры.

Для фурана известны и другие реакции электрофильного замещения. Гладко протекает реакция ацетилирования при взаимодействии; эквимолькулярных количеств фурана и уксусного ангидрида в присутствии иода или иодистоводородной кислоты или же в присутствии $HCIO_4$ или $Mg(CIO_4)_2$:



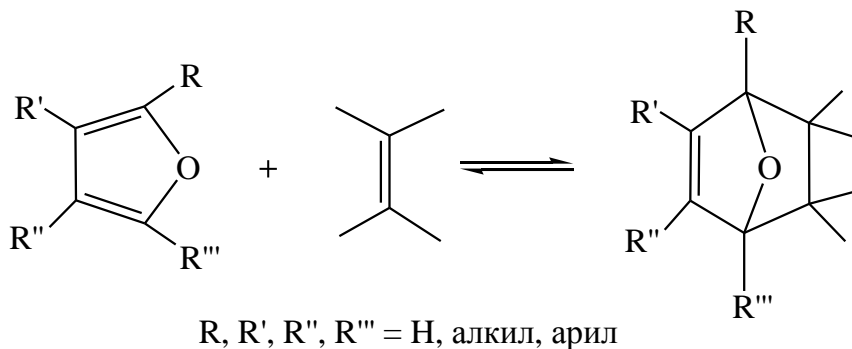
Если α -положения в фурановом кольце заняты, ацильная группа может быть введена в β -положение.

Прямое алкилирование фурана провести не удалось. Однако при наличии в фурановом кольце сильного электроноакцепторного заместителя можно провести алкилирование производных фурана по реакции Фриделя—Крафтса. Например, этиловый эфир фуран-2-карбоновой кислоты при действии бромистого втор-бутила в присутствии AlCl_3 в CS_2 дает смесь 5-трет-бутил-2-карбоэтоксифурана и 5-втор-бутил-2-карбоэтоксифурана.

Как показывают многочисленные эксперименты, электрофильное замещение чаще всего протекает в α -положениях фуранового цикла.

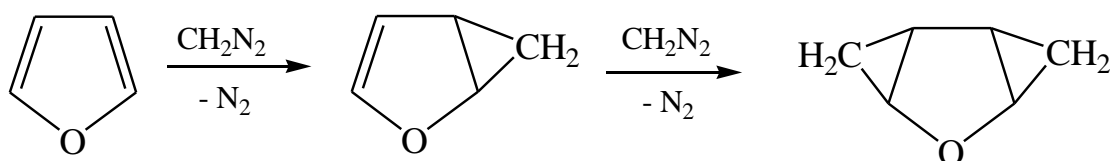
Реакции диеновой структуры фурана

Следующая обширная группа реакций фурана отражает тот факт, что несмотря на наличие ароматического электронного секстета фурановое кольцо может проявлять диеновые свойства. Большую роль при этом играет электроотрицательность атома кислорода, которая препятствует отдаче неподеленной пары электронов в циклическую π -электронную систему. Как диеновая система фуран может участвовать в синтезе Дильса—Альдера по обычной схеме:

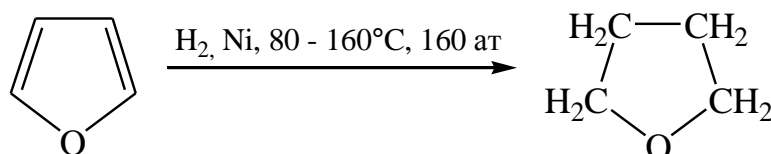


Реакция обратима. Изучение реакции Дильса—Альдера на примере фурана и малеинового ангидрида (кислоты) внесло большой вклад в обоснование этой реакции вообще. При решении спорного вопроса — одновременно или последовательно образуются две новые связи — было показано, что при получении аддукта 2-метилфурана с малеиновым ангидридом возникновение двух новых связей происходит одновременно. Этот вывод был сделан на основании кинетических измерений дейтериеобмена, примененного для выяснения механизма этой реакции. Разумеется, это заключение нельзя распространить на все реакции Дильса—Альдера: в некоторых из них, видимо, может иметь место и последовательное образование двух новых связей в аддукте (диполярное присоединение).

При взаимодействии фурана с диазометаном в присутствии солей меди с хорошим выходом получается 2-оксабицикло [3, 1, 0]-3-гексен. При избытке диазометана образуется двойной аддукт:



Среди реакций присоединения в ряду фурана важное значение имеет реакция гидрирования фурана. В условиях гетерогенного катализа она происходит по механизму радикального присоединения. Гидрирование фурана над никелем Ренея аналогично гидрированию бензола над этим же катализатором:



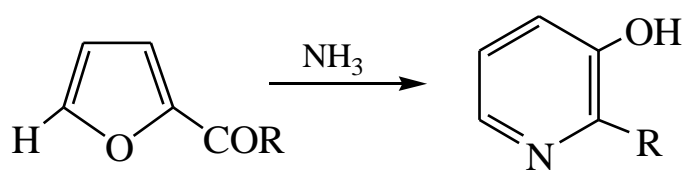
При более высоких температурах происходит гидрогенолиз фурано-

вого кольца. Реакции присоединения с раскрытием кольца весьма распространены среди фурановых соединений. Кроме раскрытия кольца в результате гидрогенолиза известно окислительное расщепление фуранового цикла. Фуран легко озонируется, давая различные продукты окисления. При озоноллизе 2,5-дифенилфурана в смеси метанола и ацетона было получено 14% фенилглиоксаля и 81% бензойной кислоты (по Байту, 1965).

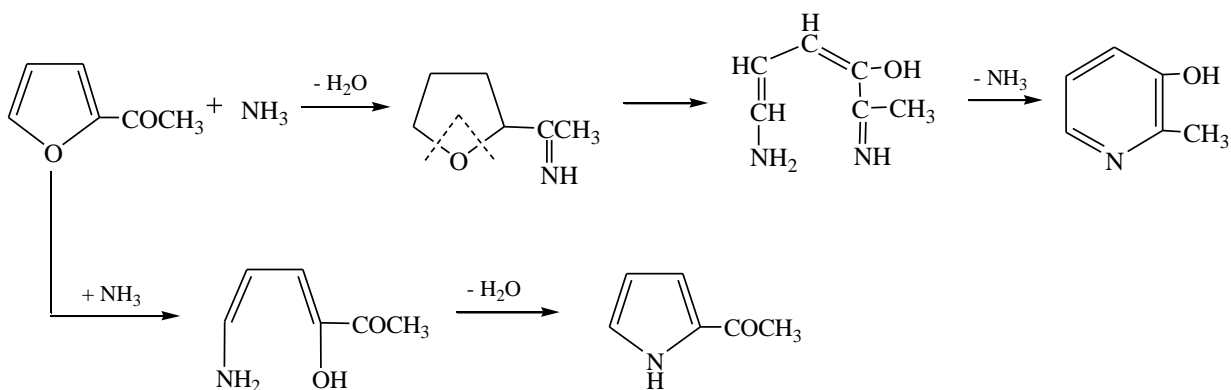
Описаны реакции окислительного расщеплений фуранового цикла с помощью брома или азотной кислоты, а также в процессах электролитического и фотохимического разложения.

Реакции с участием гетероатома и расширения цикла

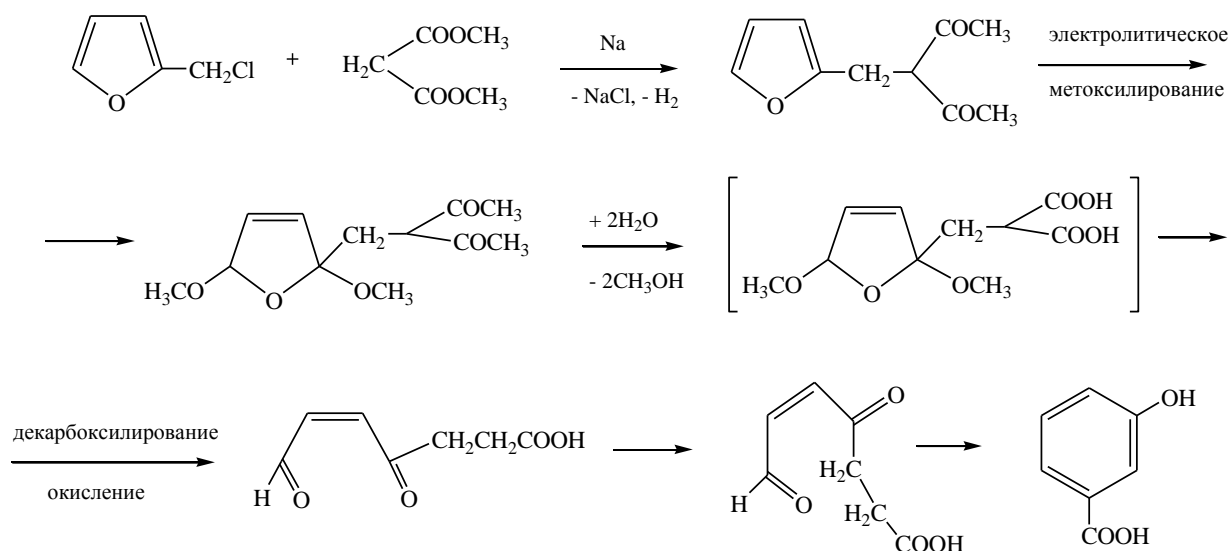
Интересны реакции, связанные с расширением цикла или заменой гетероатома. Среди них важное место занимает реакция Ю. К. Юрьева, включающая каталитическое преобразование и взаимный переход друг в друга, в частности, фурана, пиррола и тиофена. Применение реакции Ю. К. Юрьева не ограничивается областью пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Фурановые соединения могут быть превращены в шестичленные гетероциклы. Фурилалкилкетоны при нагревании с аммиаком дают замещенные 3-оксипиридины:



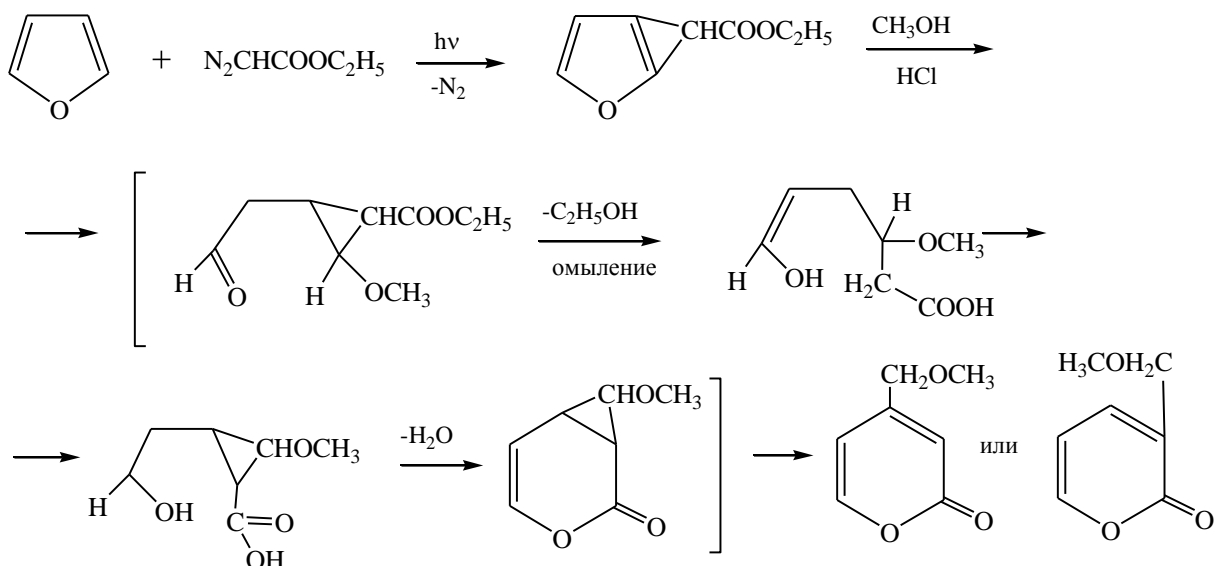
В качестве побочных продуктов получают двухзамещенные пирролы:



Фураны с хлорметиленовой группой в положении 2 могут быть превращены в ароматические оксикислоты по схеме:

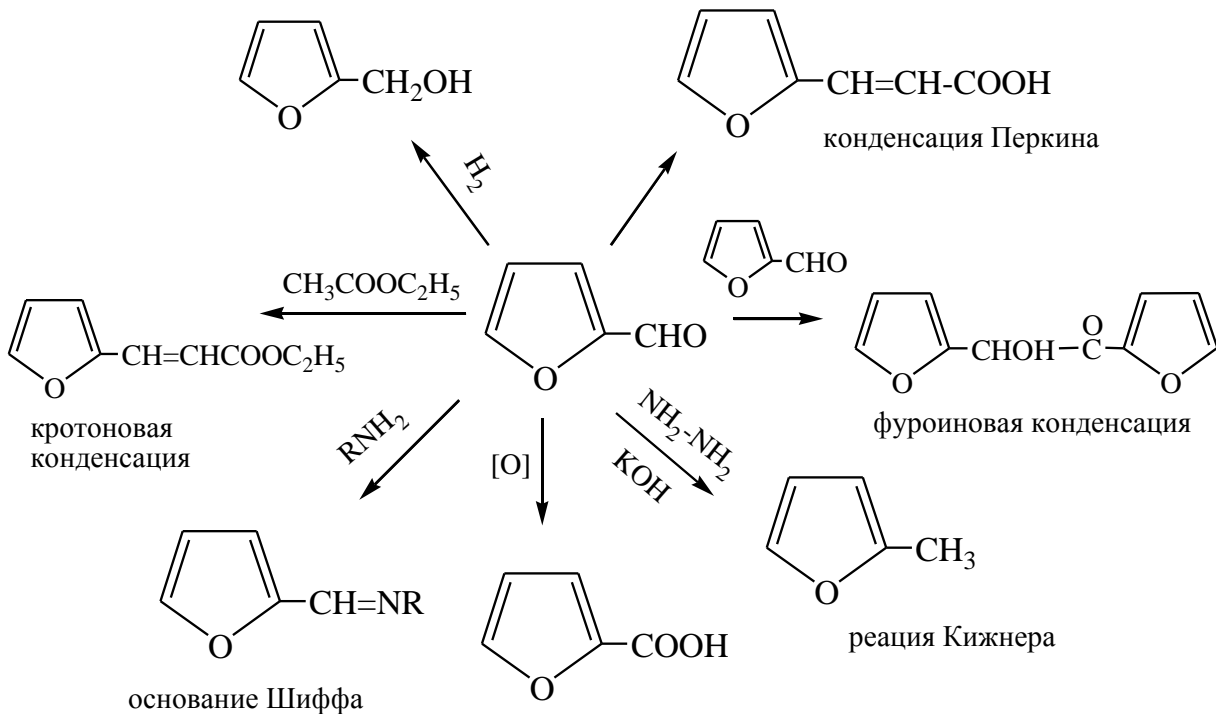


В фотохимической реакции фурана с диазоуксусным эфиром образуются шестичленные гетероциклы – α -пироны:



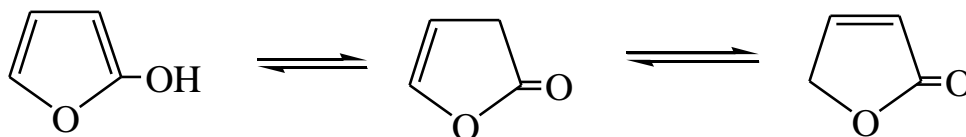
Функциональные производные фурана и гидрофураны

Важнейшее производное фурана — фурановый альдегид, фурфурол. По своему химическому поведению он очень сильно напоминает бензальдегид. Это видно из следующей схемы основных реакций фурфурола:

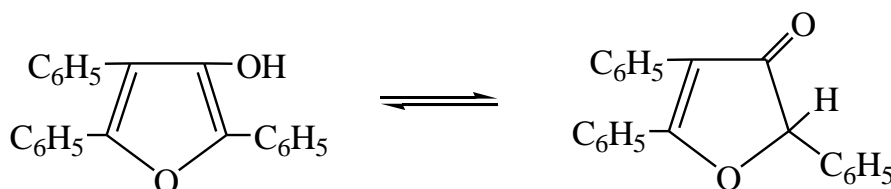


Окси- и аминопроизводные фурана представляют интерес с точки

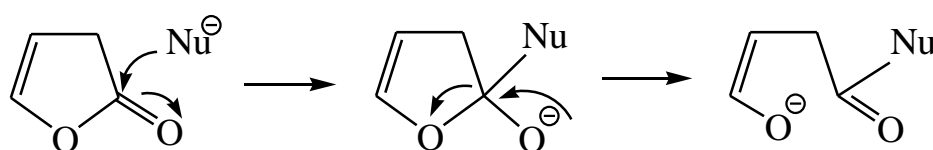
зрения изучения таутомерных превращений в ряду фурана. Экспериментально доказано, что 2-оксифуран может существовать только в карбонильной форме (бутенолиды — непредельные лактоны):



3-Оксифуран также не получен в свободном виде. Однако при наличии электроноакцепторных заместителей, производные 3-оксифурана, по-видимому, могут существовать в карбонильной и гидроксильной формах, находящихся между собой в равновесии:



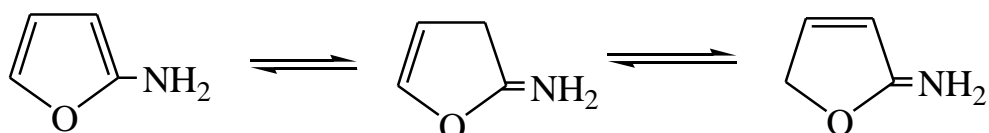
При взаимодействии нуклеофильных реагентов с карбонильной группой, занимающей соседнее положение с гетероатомом, кольцо обычно размыкается:



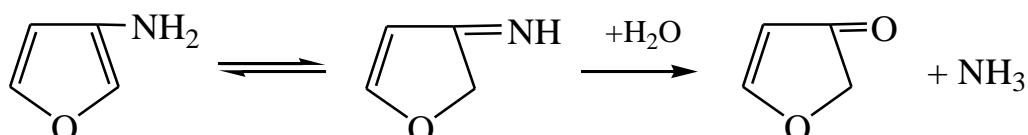
Все оксипроизводные фурана в енольной или карбонильной форме являются труднодоступными, неустойчивыми, чрезвычайно реакционноспособными соединениями. В енольной форме они напоминают фенолы, и их реакционная способность по отношению к электрофильным реагентам выше, чем у самого фурана. В карбонильной форме они являются химически активными непредельными лактонами или их аналогами. Та-

ким образом, здесь, как и во многих реакциях фурана, проявляется двойственная природа последнего. Неустойчивость гидроксильной группы у двойной связи, несмотря на ароматический характер кольца, напоминает о правиле Эльтекова в алифатических соединениях. Существование енольной формы в β -положении фурана, несущего электроноакцепторные заместители, напротив, говорит о проявлении стабилизирующего действия ароматического секстета электронов в фурановом цикле.

Для аминопроизводных фурана также характерны таутомерные превращения в виде так называемой амино-иминной таутомерии:



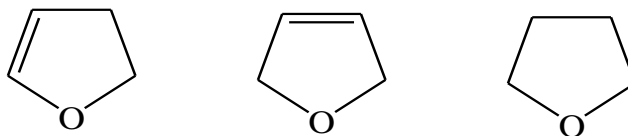
Свободные аминопроизводные фурана неустойчивы и быстро разлагаются. Как показали исследования, в амино-иминной таутомерии этих соединений преобладает аминформа. Существование 2-амино-фурана в свободном состоянии до сих пор окончательно не подтверждено. 3-Аминофуран, легко осмоляющийся на воздухе, может быть диазотирован, что косвенно указывает на преобладание также аминной формы. Однако при гидролизе этого соединения образуется иминная структура, постепенно переходящая в оксоформу 3-оксифурана:



В препаративной практике широко известны дигидрофуран и тетрагидрофуран — восстановленные формы фурана.

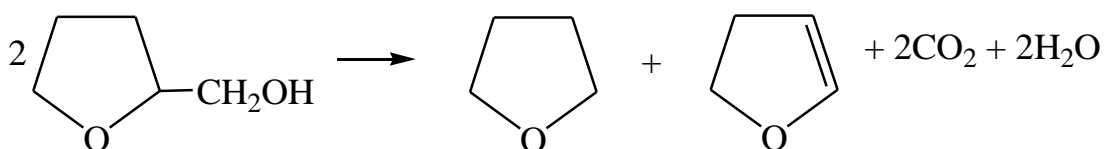
Восстановленные формы фурана называются 2,3-дигидро-, 2,5-

дигидро- и 2, 3, 4, 5-тетрагидрофуранами:

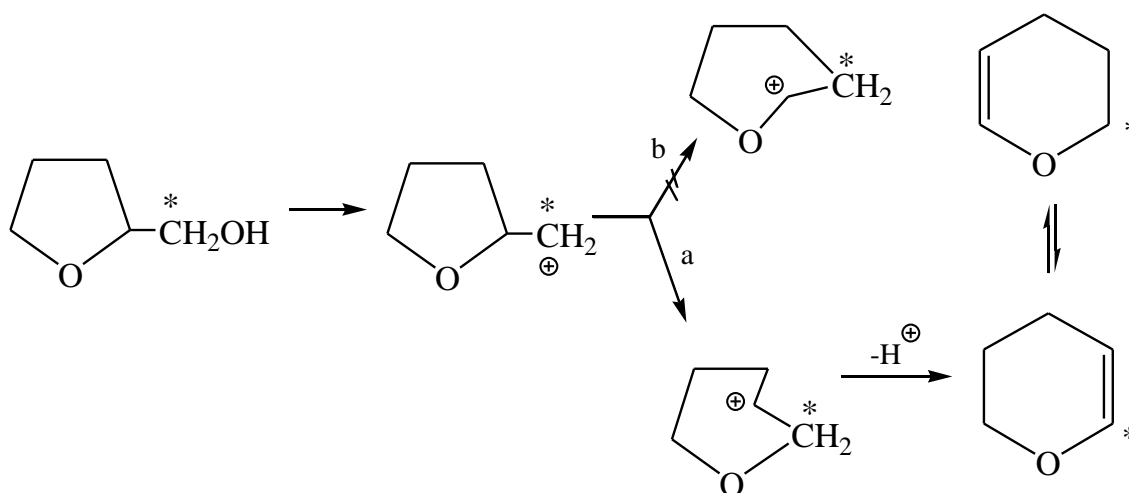


2,3-Дигидрофуран образуется вместе с тетрагидрофураном при пропускании паров тетрагидрофурфурилового спирта над различными никельсодержащими катализаторами при 250-300°C.

Наилучшие выходы дигидрофурана получаются при применении медно-никелевых катализаторов:



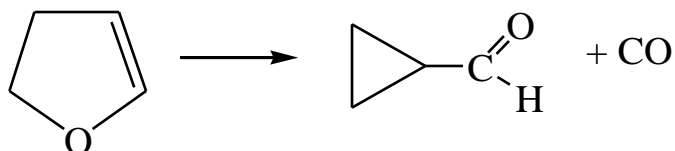
Однако над Al_2O_3 при 400°C тетрагидрофурфуриловый спирт претерпевает перегруппировку в 5,6-дигидро-4Н-пиран:



Механизм перегруппировки исследован с помощью ^{14}C и дейтеробмена. Показано, что изомеризация дигидропирана, меченного по углероду во втором положении, в дигидропиран, меченный по углероду в шестом положении, идет только по пути (а). Она происходит вследствие проявле-

ния катализатором Al_2O_3 не только дегидратирующей функции, но и изомеризующей.

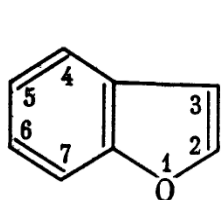
Термическая перегруппировка обнаружена для дигидрофурана с образованием циклопропанальдегида. Она идет над мелкоизмельченным стеклом при $500^\circ C$:



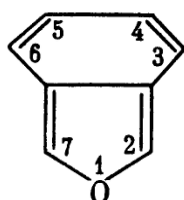
Тетрагидрофуран получается гидрированием фурана в присутствии никелевого катализатора. Другой метод получения тетрагидрофурана заключается в нагревании бутандиола-1,4 в присутствии дегидратирующих реагентов. Кислородсодержащие предельные гетероциклы, не стабилизированные резонансом (энергией делокализации), ведут себя как простые циклические эфиры. При взаимодействии хлористого водорода с тетрагидрофураном при высокой температуре образуется 1,4-дихлорбутан, который в реакции с $NaCN$ дает нитрил адипиновой кислоты. Нитрил адипиновой кислоты является исходным сырьем для производства нейлона.

2.4. ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ ЯДРАМИ

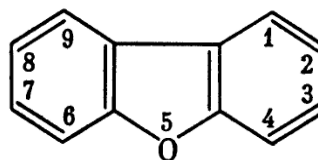
Значительное место в химии фурана занимают бензофураны и дибензофуран:



2,3-бензофуран
(кумарон)



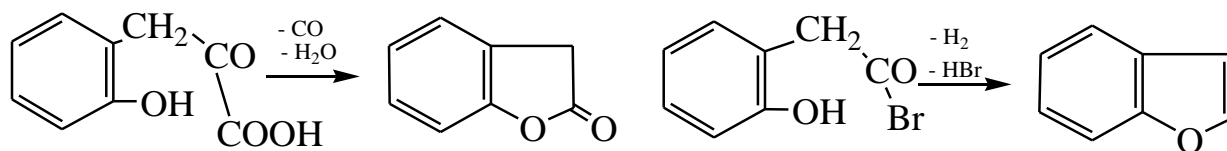
3,4-бензофуран
(изобензофуран)



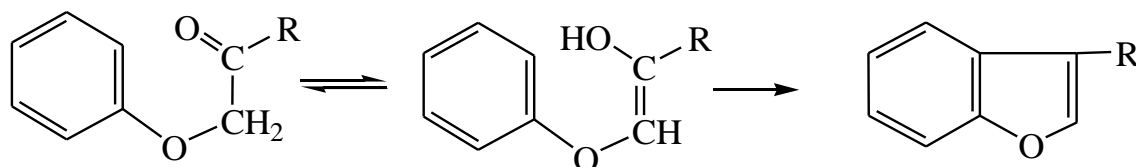
дибензофуран

2,3-Бензофуран и его производные получают из ароматических

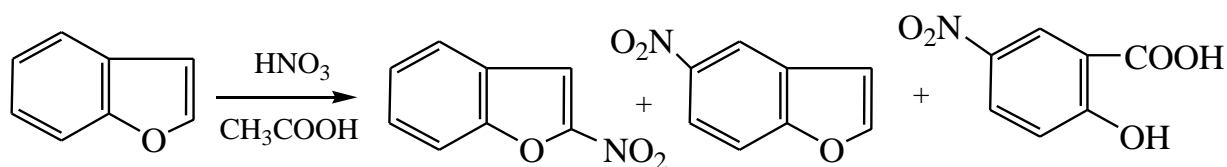
оксикислот или ω-бромалкилпроизводных фенолов, которые циклизуются либо самопроизвольно, либо при нагревании, либо при обработке щелочью:



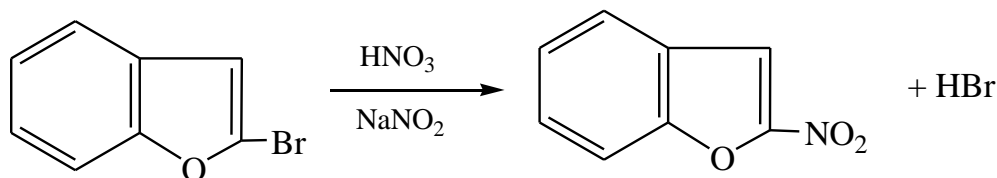
2,3-Бензофуран можно получить и замыканием по связи C3 —C4 производных эфиров фенолов в присутствии ZnCl₂ или P₂O₅:



2,3-Бензофуран является типичным ароматическим соединением, устойчивым к действию кислот и окислителей. И хотя реакции электрофильного замещения для бензофурана протекают в основном так же, как для фурана, следует отметить некоторые особенности, связанные со стабилизирующим влиянием бензольного ядра на фурановый цикл. Бензольное ядро является здесь электроноакцепторной системой, «втягивающей» в себя электроны фуранового кольца. Это обстоятельство влечет за собой «обеднение» последнего электронами и, таким образом, затрудняет реакцию электрофильного замещения в фурановом цикле. Однако и в этом случае часто трудно однозначно определить место вступления электрофильного заместителя в молекулу бензофурана. Так, нитрование бензофурана смесью азотной и уксусной кислот приводит к образованию смеси следующих продуктов:



Обширный экспериментальный материал позволяет сделать следующее обобщение. В 2,3-бензофуране электрофильное замещение происходит прежде всего в положениях 2 и 3 фуранового кольца, но если эти положения заняты, то замещение происходит в положении 5 бензольного кольца. Впрочем, при действии сильного электрофильного реагента замещение функциональной группы может происходить даже в занятом положении 2 фуранового кольца:



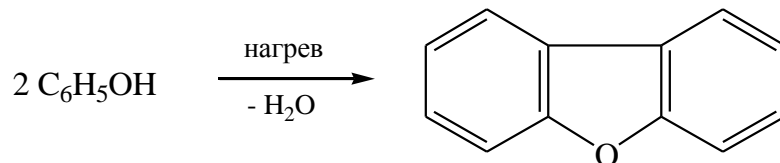
Таким образом, в системе бензофурана фурановое кольцо обладает большей реакционной способностью по сравнению с бензольным. Отдельные реакции 2,3-бензофурана показывают, что в нем сохраняются и некоторые признаки диенового соединения.

Бензофуран дает продукты присоединения с хлором и бромом. Продукт присоединения брома при нагревании или обработке спиртовым раствором едкого кали превращается соответственно в 2- и 3-бромбензофураны. Однако с малеиновым ангидридом 2,3-бензофуран уже не дает аддукта.

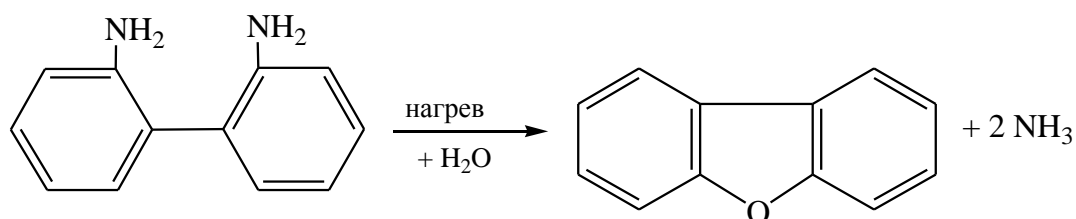
В отличие от 2,3-бензофурана, 3,4-бензофуран и его производные почти не обладают ароматическими свойствами и ведут себя как настоящие диеновые соединения. Это видно из самой формулы изобензофурана, где нарушена ароматическая система сопряженных связей в бензольном кольце.

3,4-Бензофуран — неустойчивое соединение, склонное к реакциям присоединения и легко подвергающееся окислению.

Фурановый цикл, сконденсированный с двумя бензольными ядрами, образует систему дибензофурана. Дибензофуран, так же как и бензофуран, может быть выделен из каменноугольной смолы. Наиболее известным методом синтеза дибензофурана является пиролиз фенола в присутствии окиси свинца:



Другие методы получения: дибензофурана включают образование фуранового цикла при нагревании некоторых производных дифенила. Например, при нагревании 2,2'-диаминодифенила с водой дибензофуран может быть получен с хорошим выходом:

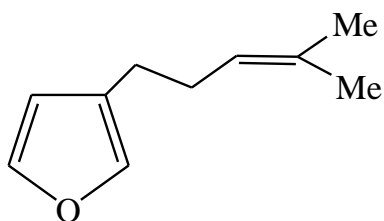


Дибензофуран является также ароматическим соединением. Большинство его реакций подтверждает этот вывод. Однако распределение электронной плотности, величины других электронных индексов в системе дибензофурана чрезвычайно сильно зависят от наличия заместителей в этом гетероцикле. Поэтому классификация реакций дибензофурана весьма затруднена. Реакция электрофильного замещения протекает преимущественно в положении 2, но это направление не осуществляется при нитровании дибензофурана. Основным продуктом нитрования дибензофурана является 3-нитродибензофуран.

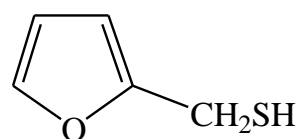
Соединения дибензофурана легко гидрируются как в условиях гетерогенного катализа (Pt, Ni), так и в присутствии натрия в этиловом спирте или жидком аммиаке.

2.5. НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

Ароматическая система фурана не встречается в продуктах метаболизма животных, но она широко распространена во вторичных метаболитах растений, особенно терпеноидах. В качестве примера таких производных фурана можно упомянуть фурилперилен. Интересно, что запах жареного кофе связан с присутствием в нем фурфурилмеркаптана, который не содержится в свежих кофейных зернах.

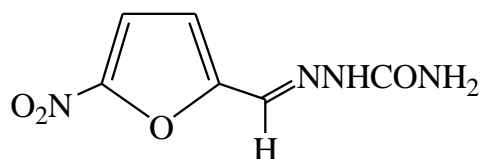


фурилперилен



фурфурилмеркаптан

Некоторые производные 5-нитрофурфурола используются в качестве ценных химиотерапевтических препаратов. К их числу относится, например, такой бактерицидный препарат, как фурацилин:



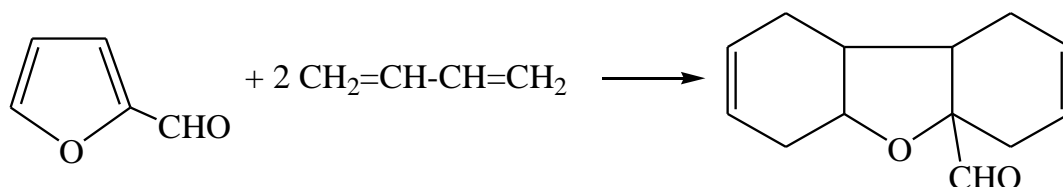
Фурановые соединения широко используются в нефтеперерабатывающей и пищевой промышленности.

Фурфурол применяется для очистки смазочных масел от примесей непредельного и ароматического характера, разделения льняного и соевого

масел, экстракции витамина А из печени рыб, канифоли из сосновой жи-
вицы.

Тетрагидрофуран хорошо растворяет эфиры целлюлозы, синтетические смолы, синтетический каучук, поливинилхлорид и используется в качестве пластификатора при изготовлении пластмасс. Тетрагидрофуран является важным промежуточным продуктом в производстве нейлона, капрона.

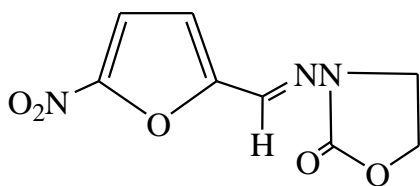
Некоторые аддукты фурановых соединений с малеиновым ангидридом или бутадиеном являются сильными репеллентами (средства от мух, москитов, комаров). Особенно эффективен репеллент Р-11, который получается в результате присоединения бутадиена к фурфуролу:



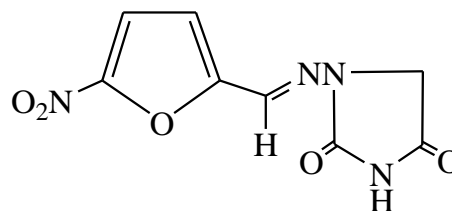
Аддукт фурана или сальвана (α -метилфурана) с малеиновым ангидридом после соответствующей обработки обладает свойствами дефолианта и вызывает, например, опадение листьев у хлопчатника.

Ртутные и бисульфитные производные отдельных фурановых соединений часто проявляют свойства фунгицидов, используются в борьбе с сорными травами.

Целая серия нитропроизводных фуранового ряда обладает сильным бактерицидным действием:



фуразолидон



фурудонин

Бензофуран является исходным материалом для производства кумароно-инденовых смол.

Некоторые производные дибензофурана обладают анестезирующими и бактерицидными свойствами, но сам дибензофуран оказывает лишь незначительное физиологическое воздействие.

3. ТИОФЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Тиофен и его простейшие производные — устойчивые жидкости, по температуре кипения и даже по запаху сильно напоминающие производные бензола.

Они сопровождают бензол и его замещенные в продуктах перегонки каменноугольной смолы. Открытие тиофена в бензольной фракции каменноугольной смолы связано с одним из исторических событий органической химии. В прежние времена для характеристики химических соединений широко применялись цветные реакции. Было, например, известно, что при нагревании бензола с изатином и концентрированной серной кислотой появлялась синяя окраска. В 1882 г. В. Мейер читал перед студентами последнего курса лекцию, сопровождавшуюся демонстрацией опытов. К восторгу всех присутствующих, за исключением самого профессора и тем более ассистента, ответственного за подготовку и демонстрацию опытов, опыт не удался и цветная реакция не получилась. При тщательном анализе условий эксперимента выяснилось, что у ассистента кончились запасы продажного бензола, и он спешно приготовил бензол для лекционного опыта путем декарбоксилирования бензойной кислоты. Сразу стало ясно, что цветная реакция характерна не для самого бензола, а для содержащейся в нем примеси. Эта примесь оказалась ранее не известным циклическим соединением, названным тиофеном. Происхождение этого слова связано с греческим названием серы «тийон» и другим греческим словом «фено», означающим «светящийся» и послужившим ранее корнем слова «фенол»

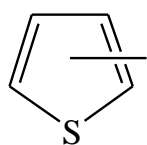
(фенол был получен при производстве светильного газа из каменноугольной смолы в качестве побочного продукта).

Благодаря этому открытию были начаты исследования в этой области, которые продолжают до сих пор. Вслед за работами Мейера (106 статей за пять лет) Штейнкопф и его сотрудники упрочили классические представления о тиофене как близком гетероциклическом аналоге бензола. Однако тиофен оставался предметом только лабораторных исследований до середины 40-х годов, пока не была показана возможность получения его из бутана и серы (фирма Зосопу-Уакиит, США). С тех пор открыты новые и часто уникальные свойства тиофенового семейства. В настоящее время исследования в области тиофена переживают новый подъем, обусловленный разработкой новых, более дешевых способов промышленного производства его и гомологов, а также открытием важных областей применения, в частности для получения лекарственных соединений и красителей.

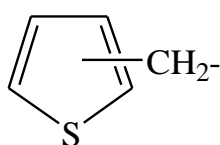
Тиофен, мол. м. 84,14; бесцветная жидкость с запахом бензола; т. пл. $-38,2^{\circ}\text{C}$, т. кип. $84,2^{\circ}\text{C}$; d_4^{20} 1,0649, d_4^0 1,0873; n_D^{20} 1,5289; μ $1,766 \cdot 10^{-30}$ Кл·м; C_p° 63,8 Дж/(моль·К); $\Delta H^{\circ}_{\text{обр}}$ -82,13 кДж/моль, $\Delta H^{\circ}_{\text{сгор}}$ 2806,7 кДж/моль. Хорошо растворим в углеводородах и других органических растворителях, не растворим в воде.

Ароматические соединения тиофенового ряда не принимают участия в метаболизме животных: один из витаминов — биотин имеет тетрагидро-тиофеновое строение, т. е. структуру алифатического тиоэфира. Но в растениях производные тиофена все же встречаются, правда, сравнительно редко. Они находятся в них в сочетании с полиацетиленами, так как между ними существует биогенетическая связь.

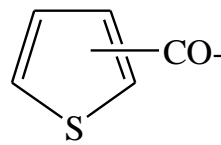
Номенклатура производных тиофена проста и является общепринятой. Используют, однако, в последние годы реже, и тривиальные названия, например тианафтен (для бензотиофена).



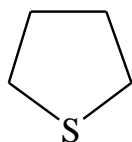
тиенил



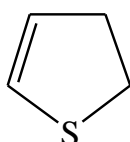
тенил



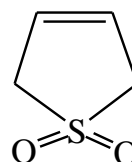
теноил



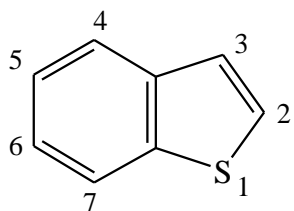
тиолан
(тетрагидротиофен)



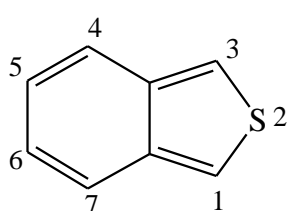
тиолен-2



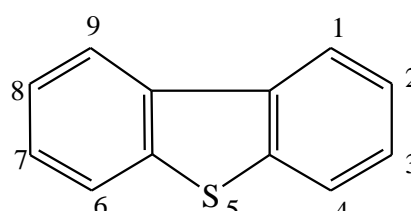
тиолендиоксид-1,1
(бутадиенсульфон)



бензо[b]тиофен
(тианафтен)



бензо[c]тиофен



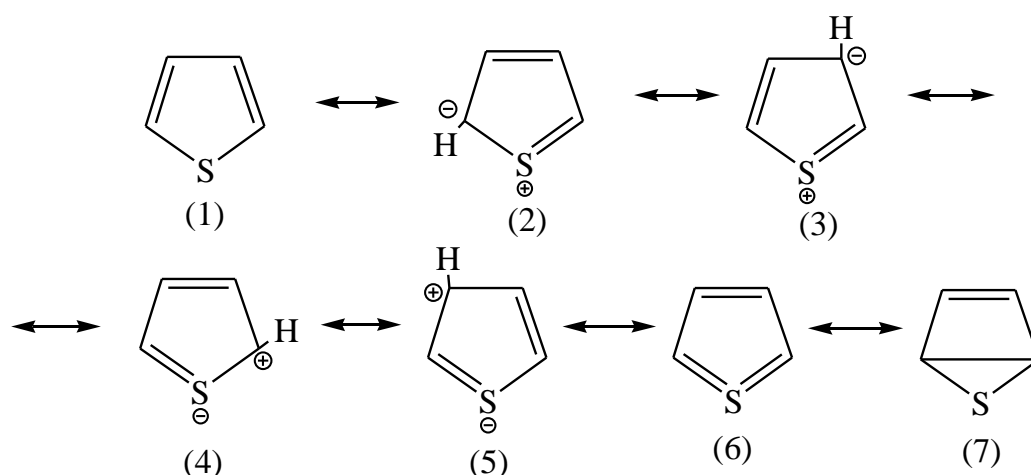
дибензотиофен

3.1. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА ТИОФЕНА

Электронная структура тиофена, как пиррола и фурана, основана на ароматическом секстете электронов, состоящем из 4π -электронов, двух двойных углерод-углеродных связей и двух p -электронов атома серы. Однако в отличие от атомов азота и кислорода атом серы обладает еще и свободными d -орбиталями, которые, как показали исследования, также могут участвовать в образовании тиофенового кольца.

В течение длительного времени велись споры по поводу значения d -орбиталей серы для строения и реакционной способности тиофенов. Метод микроволновой спектроскопии дает очень точные данные. Его результаты подчеркивают удивительно высокую степень двоевязанности связи $C-S$, что не следует из обычной кекулевской структуры. Квантовохимические

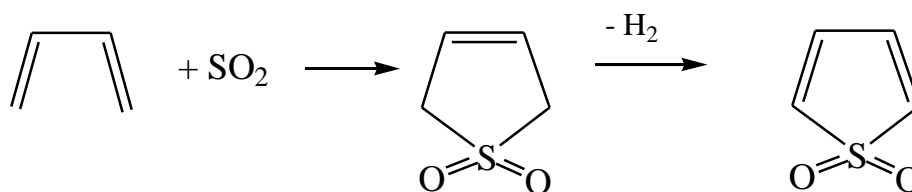
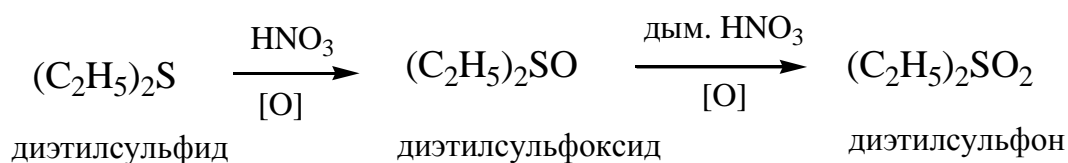
расчеты, выполненные в приближении ССП МО полуэмпирическими и неэмпирическими методами, подтверждают ту точку зрения, что d-орбитали не влияют или влияют в небольшой степени на свойства тиофена в основном состоянии. С точки зрения метода валентных связей это означает, что в основном состоянии наиболее важны граничные формы (1)—(3), а формы (4)—(7) имеют малый «вес».



Современные электронные модели тиофена и строятся либо с учетом d-орбиталей, либо без учета их. В последнем случае тиофеновый цикл отличается по электронной структуре от фуранового или пиррольного цикла лишь меньшей электроотрицательностью атома серы по сравнению с атомами кислорода или азота. Уменьшение электроотрицательности атома серы связано с увеличением электронной оболочки атома серы и появлением экранирующего электронного «пояса» между ядром атома и внешними электронами. Поэтому неподеленная электронная пара атома серы, входящая в кольцевую сопряженную систему тиофена, более делокализована, чем соответствующие неподеленные пары электронов у атомов кислорода или азота в фуране и пирроле. Этим обстоятельством объясняется большая ароматичность молекулы тиофена по сравнению с фураном и пирролом. По значению энергии делокализации 130,2 кДж/моль тиофен заметно приближается к бензолу.

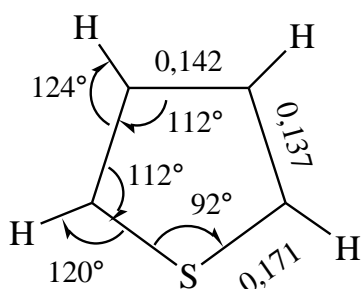
Наглядный пример участия неподеленных пар электронов атома се-

ры в ароматической системе тиофена представляет реакция окисления по атому серы в тиофене. В то время как тиоэфиры могут легко окисляться до сульфоксидов и сульфонов, тиофен при таких условиях окисляется с большим трудом. Тиофен-диоксид обычно получают косвенным путем из бутадиена и двуокиси серы:



Видимо, d-электроны атома серы в тиофене настолько сильно удерживаются ароматическим сопряжением, что их не всегда можно использовать для образования связей с атомами кислорода.

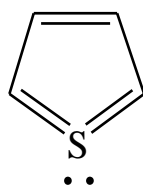
Если считать, что молекула тиофена состоит из четырех атомов, углерода и одного атома серы, каждый из которых находится в состоянии sp^2 -гибридизации, то угол C—S—C в плоскости молекулы тиофена, образованный двумя σ -связями, должен равняться 120° . Однако микроволновые, электронные и рентгеновские спектры показали, что в действительности этот угол равен приблизительно 90° , т. е. можно предположить, что σ -связи угла C—S—C образуются из p_x и p_y -орбиталей серы, а в сопряжении с d-связями кольца участвует лишь p_z -орбиталь.



Такое предположение, казалось бы, исключает участие d-орбиталей в образовании тиофенового цикла. Однако Лонге-Хиггинс в 1949 г., осно-

вываясь на этом же факте, построил так называемую «децетную» гипотезу, которая учитывает влияние d-орбиталей на распределение электронной плотности в тиофене. Суть этой гипотезы сводится к следующему. Атом серы имеет вакантные 3d-орбитали и поэтому является акцептором электронов, о чем могут свидетельствовать данные, относящиеся к дипольному моменту тиофена. Например, установлено, что в тиофене, как и в фуране, дипольный момент направлен из цикла к гетероатому. Это обстоятельство связано с тем, что σ -составляющей дипольных моментов фурана и тиофена больше π -составляющей. Но величина суммарного дипольного момента фурана (0,70D) превышает величину дипольного момента тиофена (0,52D).

Последний факт можно объяснить заселением σ -электронами d-орбиталей атома серы, в результате чего усиливается делокализация неподеленной электронной пары и увеличивается π -составляющая дипольного момента. В этом случае на внешней оболочке атома серы число электронов составит не как обычно 8 электронов — октет, а 10 электронов — децет. Децетная модель тиофена:



Тиофен приобретает структуру бензола с 6π -орбиталями и 6π -электронами на них с той разницей, что значение энергии делокализации, приходящейся на связь C—S в тиофене, меньше на 20%, чем приходящейся на связь C—C в бензоле. Участие d-орбиталей в связях атома S в тиофене возможно при гибридизации $3p$ - и $3d$ -орбиталей.

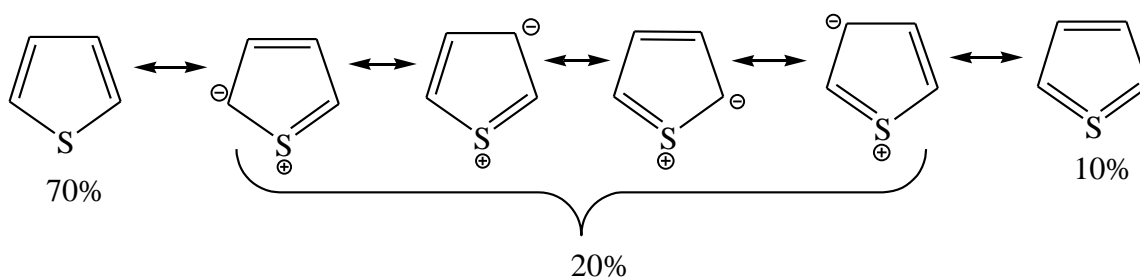
С помощью гипотезы Лонге-Хиггинса можно объяснить преимущественное электрофильное замещение в положении 2 тиофена, но тем не менее роль d-орбиталей в электронном строении тиофена до сих пор является предметом дискуссий.

Одним из аргументов, выдвигаемых против модели Лонге-Хиггинса, являются результаты расчета интегралов перекрывания $p-d$ -орбиталей и $p-p$ -орбиталей: 0,109 (имеются в виду связи $C-S$) и 0,492 соответственно. Поскольку степень перекрывания электронных орбиталей прямо пропорциональна прочности связи, то отсюда делается вывод, что включение d -орбиталей в электронную структуру тиофена не ведет к какому-либо увеличению прочности связи между углеродом и серой.

В последнее время диалектический подход к различным взглядам на электронную природу тиофена позволил объединить их на основе точных расчетов распределения электронной плотности в молекуле с учетом σ -электронов. Было выяснено, что атом серы является σ -электроноакцептором и π -электронодонором, причем вторая тенденция является более сильной. Это обстоятельство приводит к появлению положительного заряда на атоме серы. Атомы $C2$ и $C5$ оказываются обедненными σ -электронной плотностью, но обладают избытком π -электронной плотности.

При учете d -орбиталей в результате «стекания», главным образом, σ -электронов к атому серы; (электроноакцепторный характер d -орбиталей) оказывается более сильной первая тенденция, и атом серы заряжается отрицательно. В кольце остаются π -электроны, и π -электронная плотность у $C2$ и $C5$ приобретает наибольшее значение. Таким образом вопрос об электронной структуре тиофена может быть удовлетворительно решен, если не пренебрегать взаимодействием σ - и π -электронов в молекуле.

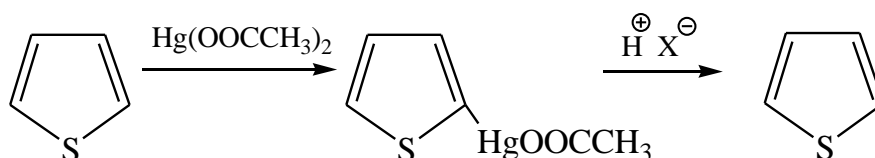
При объяснении реакционной способности тиофена, так же как и для других гетероциклов, широко используются резонансные структуры. Предполагается, что состояние молекулы тиофена формально может быть описано следующими резонансными структурами:



Эти структуры могут быть использованы при объяснении, почему реакции электрофильного замещения для тиофена протекают значительно легче, чем в случае бензола, и почему реакции нуклеофильного замещения не характерны для тиофена.

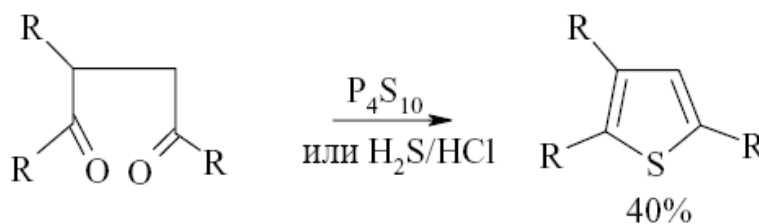
3.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТИОФЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Тиофен содержится в каменноугольной смоле и перегоняется совместно с бензолом. Его отделяют от бензола химическим путем, например обработкой концентрированной серной кислотой (тиофен сульфировается) или ацетатом ртути. В последнем случае образуется ртутьорганическое соединение, которое при действии кислот дает чистый тиофен:

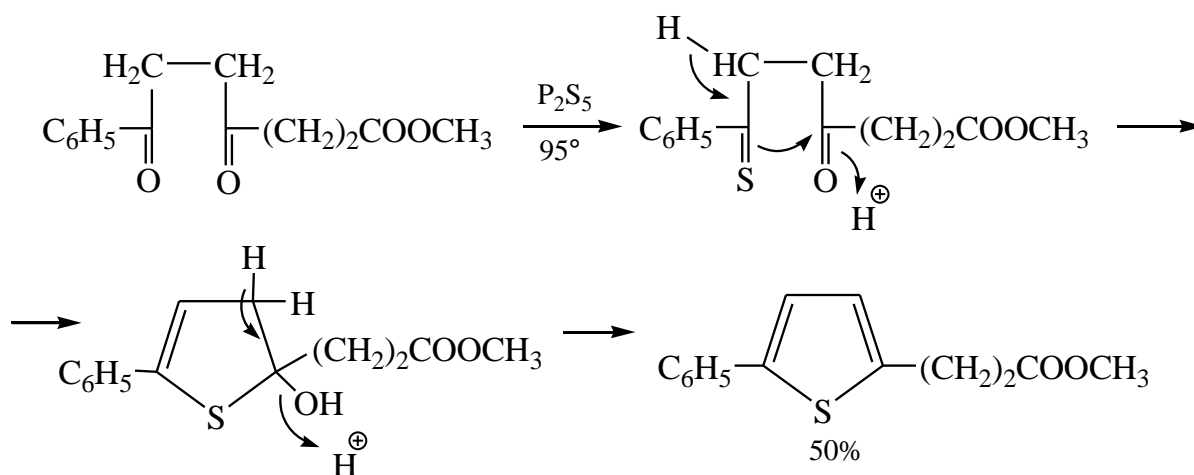


Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааля-Кнорра)

Аналогично синтезу фуранов по методу Пааля – Кнорра происходит и образование тиофенов:

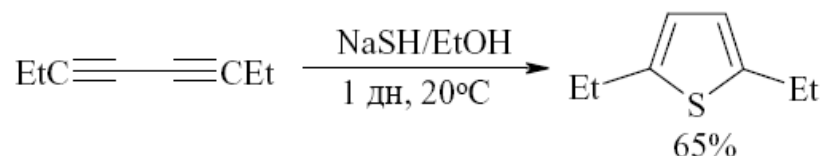


Ниже предложен возможный путь протекания этих процессов:



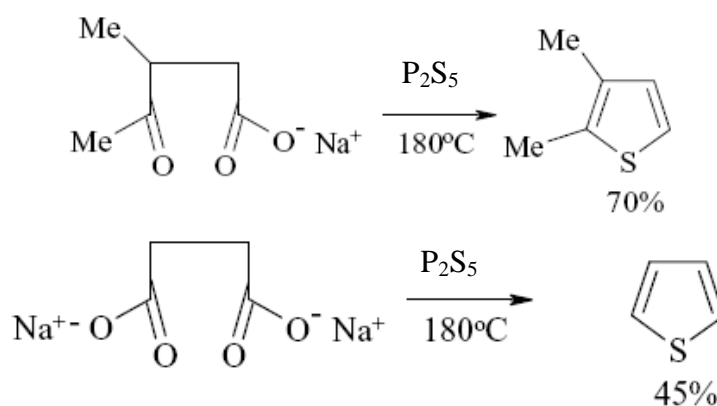
Определяющим фактором всех этих реакций является стабилизация промежуточных соединений за счет образования ароматического гетероцикла.

Для синтеза тиофенов могут быть использованы не только сами 1,4-дикарбонильные соединения, но и их эквиваленты по степени окисления. Так, известен путь синтеза через ацетилены, которые взаимодействуют с анионами SH- в мягких условиях (Джоуль и Смит):



Видимо, процессы биосинтеза тиофенов связаны с этой реакцией, так как тиофены образуются в тех частях растений, где сконцентрированы полиацетилены.

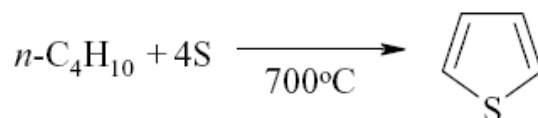
Использование P_2S_5 , обладающего восстановительными свойствами, позволяет в процессе реакции восстанавливать карбоксильную группу и применять в качестве исходных производные карбоновых кислот:



Этот метод удобен тем, что можно фиксировать положение заместителей в гетероцикле, выбирая соответствующим образом замещенную янтарную кислоту.

Промышленные синтезы тиофена из бутана, бутена или бутадиена

Промышленный метод синтеза тиофенов из алканов и серы требует очень жестких условий:

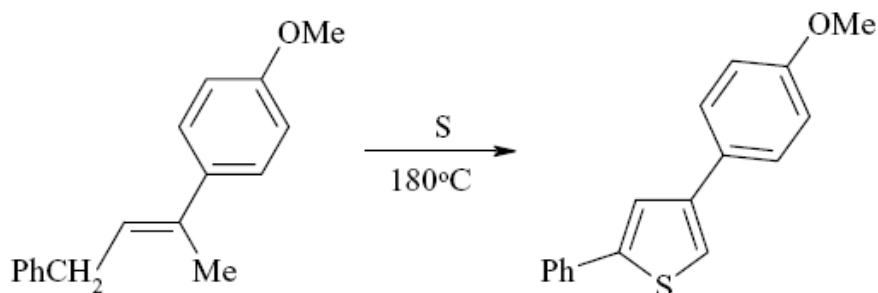


Промышленный синтез тиофена предусматривает циклизацию бутана, бутадиена или бутена с включением в цикл серы; при этом компоненты предварительно нагревают до 600-700°C, быстро пропускают (время контакта около 1 сек) через реакционную трубку и выходящие газы быстро охлаждают. Непрореагировавшие вещества циклизуют вновь и после перегонки получают тиофен 99%-ной чистоты.

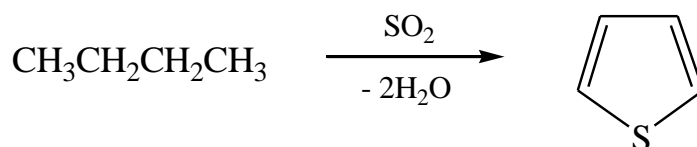
По-видимому, на первой стадии происходит хорошо известное дегидрирование углеводородов серой с последующим присоединением сероводорода к ненасыщенным структурам. Способ применим для углеводородов, содержащих не более 5 атомов углерода, для остальных в этих условиях идет крекинг.

Аналогичным способом можно получать при более низких темпера-

турах арилтиофены:



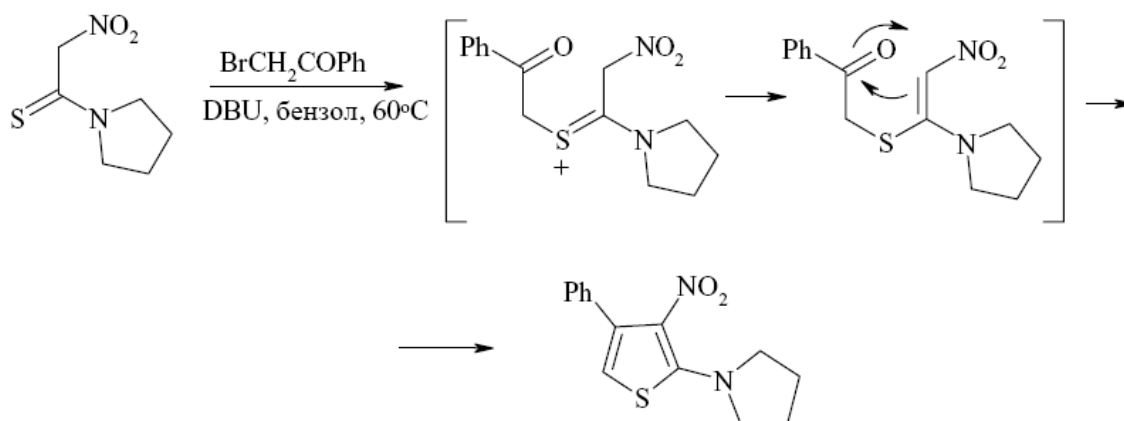
Промышленным методом получения тиофена является также пропускание бутана (или бутена, или бутадиена) с парами двуокиси серы через трубку, нагретую до 550°C и заполненную катализатором (Cr_2O_3 , Mo_2O_3 , V_2O_5):



Тиофен можно получить также при взаимодействии ацетилена с серой или H_2S в присутствии Al_2O_3 при высокой температуре (300°C).

Синтез тиофенов из тионитроацетамидов

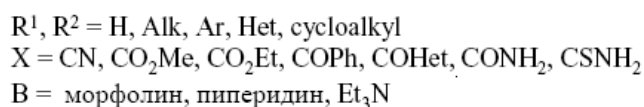
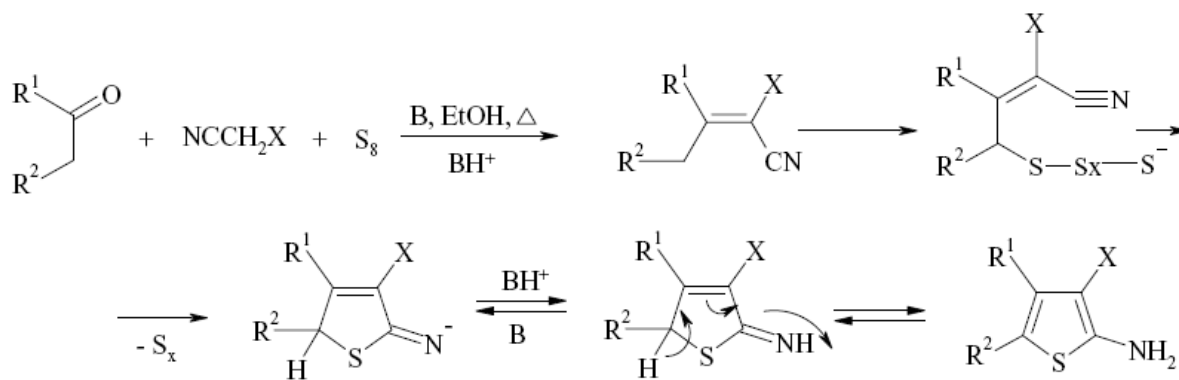
При S-алкилировании тионитроацетамидов 2-бромкетонами происходит образование 2-амино-3-нитротиофенов. Образование связи C(3)-C(4) происходит в результате внутримолекулярного взаимодействия карбонильной группы кетона с енамином (β -атомом углерода тиенола):



Мультикомпонентный синтез аминотиофенов

(реакция Гевальда)

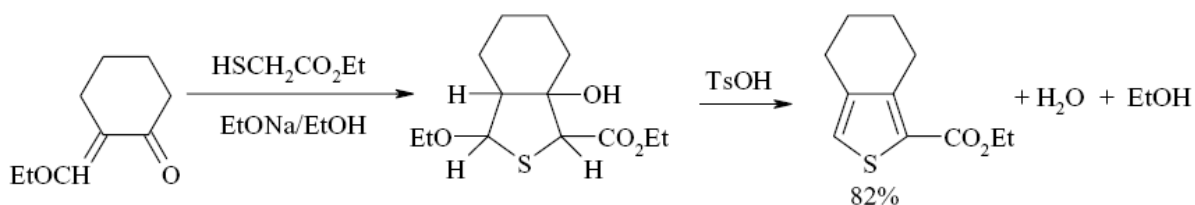
Мультикомпонентный метод синтеза замещенных 2-аминотиофенов Гевальда заключается во взаимодействии элементарной серы, α -метил(метилен)карбонильного соединения производного циануксусной кислоты в присутствии основания (пиперидин, триэтиламин) в качестве катализатора:



Схему реакции можно представить себе как цепь последовательных превращений: реакция Кневенагеля (образование непредельного нитрила), реакция тиолирования (внедрение в связь С-Н элементарной серы), внутримолекулярная циклизация и ароматизация за счет прототропной таутомерии. Реакция Гевальда нашла широкое применение для получения лекарств, пестицидов, красителей.

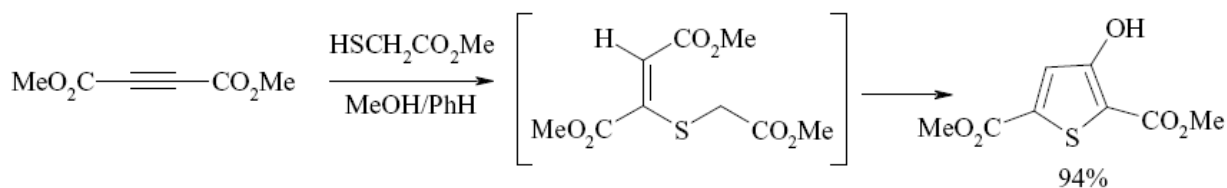
Синтез тиюфенов из 1,3-дикарбонильных соединений и меркаптоацетатов

Меркаптоуксусные эфиры реагируют со многими бифункциональными соединениями и их производными или сопряженными ацетиленовыми эфирами или кетонами. Например:



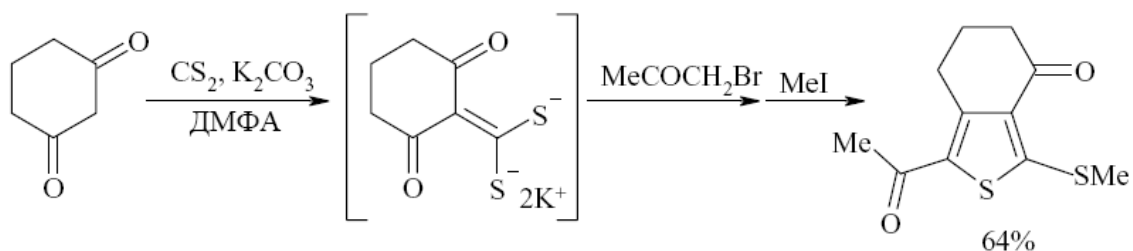
По-видимому, при реакции 2-этоксиметиленциклогексанона с меркаптоэтилацетатом в присутствии этилата натрия сначала идет нуклеофильное присоединение меркаптогруппы по связи C=C, а затем внутримолекулярная конденсация Кляйзена (собственно образование связи C(2)-C(3)). Последующее отщепление воды и спирта приводит к ароматизации насыщенного интермедиата.

Аналогично идет реакция с ацетилендикарбоновым эфиром:

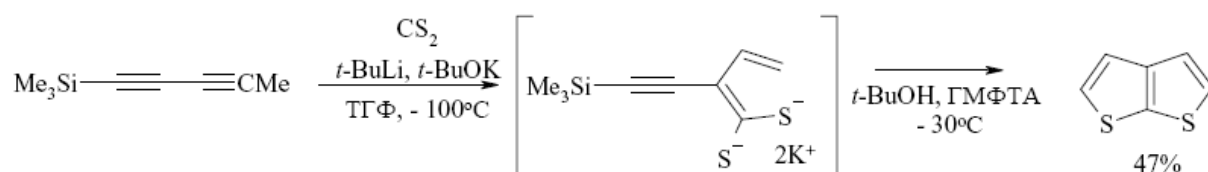


Синтезы тиофенов с применением сероуглерода

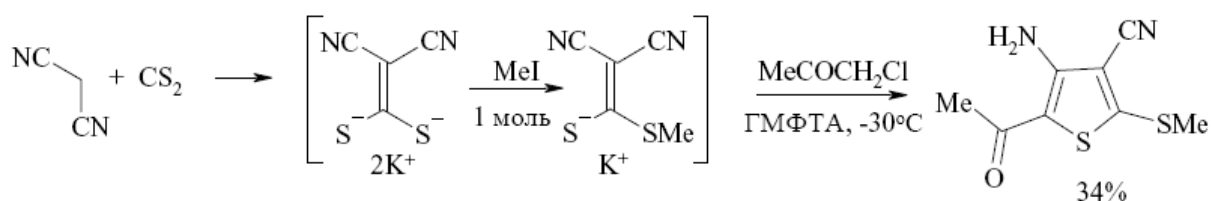
Сероуглерод оказался очень удобным реагентом для формирования связей C(2)-C(3), C(4)-C(5) и C-S при построении тиофенового ядра. Так, присоединение карбаниона к сероуглероду с последующим S-алкилированием бромацетоном (образование связи C(4)-C(5)) и йодистым метилом приводит к 2-алкилтиотиофенам:



Очень изящное применение эта реакция нашла в синтезе тиено[2,3-b]тиофена, в котором используется диин, сероуглерод, третбутиллитий, третбутилат калия:

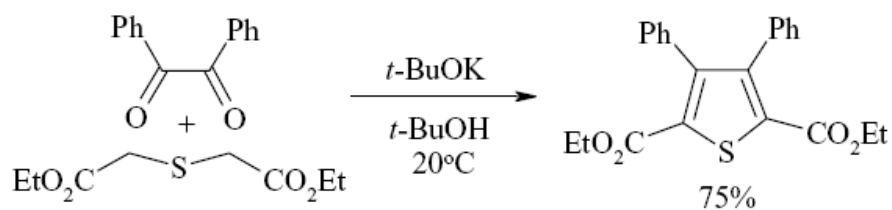


В случае применения тиоенолята, полученного из малононитрила, образуется 3-амино-4-цианотиофен:

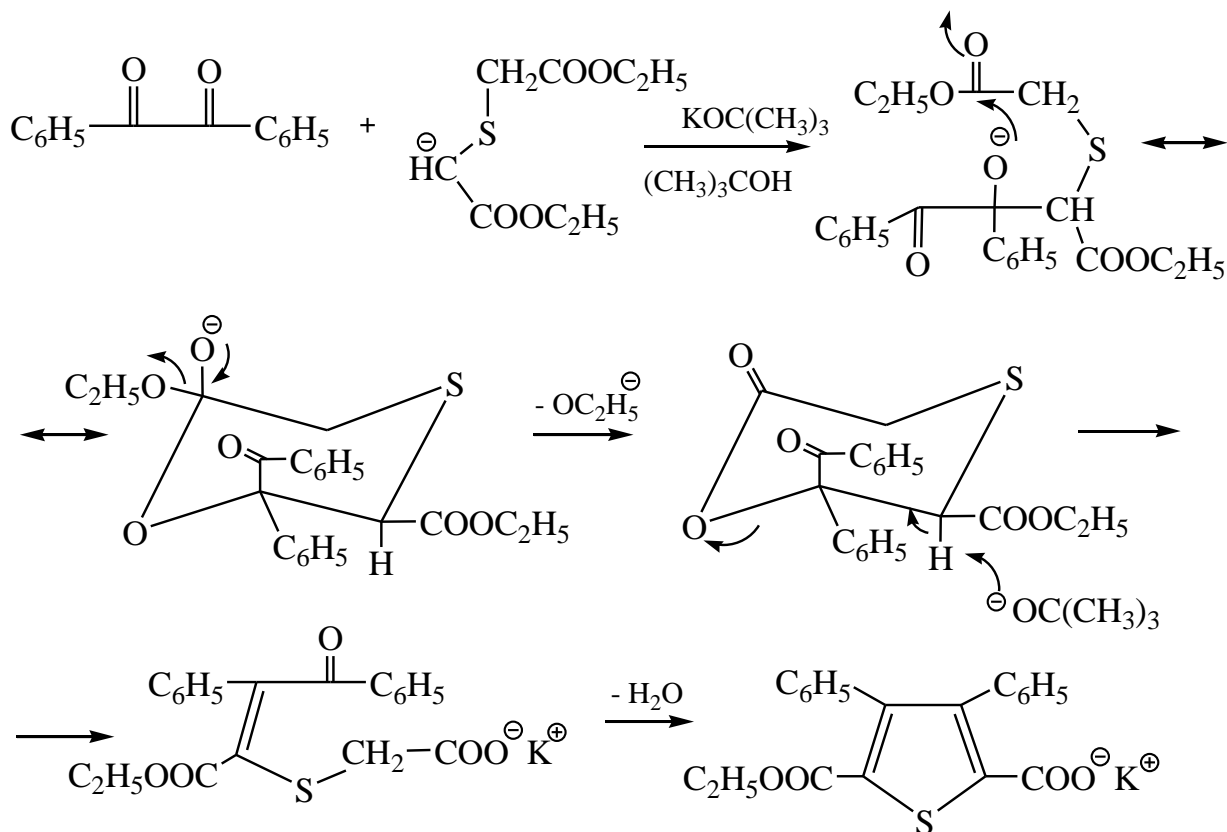


Синтез тиофенов из 1,2-дикарбонильных соединений и диэтилтио- диацетата (метод Хинсберга)

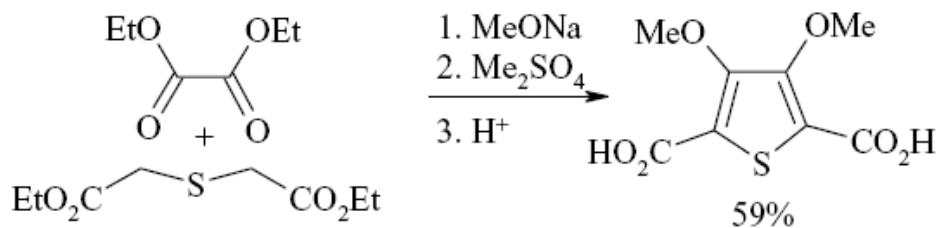
Реакция α -дикетонов, α -галогидэфиров и эфиров щавелевой кислоты с диэтиловым эфиром тиодиуксусной кислоты в условиях конденсации Кляйзена (обычно в присутствии алкоголята натрия в спирте) является общим методом синтеза производных тиофена с высокими выходами. По окончании реакции смесь обычно разбавляют водой, полученный раствор кипятят непродолжительное время и получают свободную дикарбоновую кислоту. Этот метод позволяет синтезировать различные 3,4-дизамещенные тиофены, так как получающиеся дикарбоновые кислоты легко декарбоксилируются при нагревании. Кроме того, замена в эфирной компоненте серы на кислород, селен или азот позволяет получать соответствующие аналоги тиофена.



Хотя в литературе распространено мнение, что в данной реакции сначала получают диэфиры, в настоящее время установлено, что первыми промежуточными продуктами служат полуэфиры дикарбоновых кислот, механизм образования которых аналогичен механизму конденсации Штоббе:

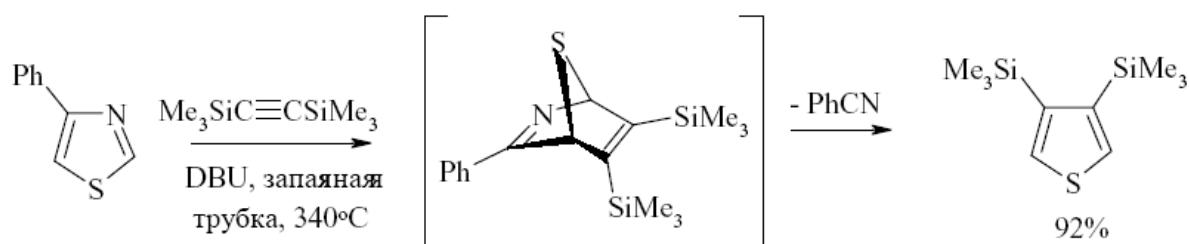


Диэтилтиодиацетаты способны реагировать в том числе с эфиром щавелевой кислоты (Джоуль и Смит):



Синтез тиофенов из тиазолов

В этом превращении первоначально происходит [2+4]-циклоприсоединение алкина к диеновой системе 4-фенилтиазола с одновременным образованием связей C(2)-C(3) и C(4)-C(5), далее циклоаддукт элиминирует бензонитрил, что позволяет получать 2,5-незамещенные тиофены. Реакция идет при сильном нагревании с очень хорошими выходами:



3.3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТИОФЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Реакции с электрофильными реагентами

Реакционная способность тиофенов характеризуется некоторыми общими чертами.

А) При электрофильном замещении тиофен значительно более реакционноспособен, чем бензол (для разных реакций — в 600-100000 раз), хотя большая часть реакций в обоих случаях протекает по одинаковому механизму. Бензол часто удобно использовать как растворитель. Реакционная способность при электрофильном замещении убывает в ряду: пиррол, фуран, тиофен, бензол, причем выходы продуктов высокие.

Б) Обычно наблюдается преимущественное, а часто исключительное, α -замещение, которое может даже вызывать вытеснение или перегруппировку имеющегося заместителя (например, Br, COOH или алкила). α -Селективность уменьшается с увеличением активности реагента (нитрование тиофена дает наряду с 2-нитро-тиофеном до 15 % 3-изомера) или при использовании более жестких условий (увеличение температуры при ацетилировании тиофена с 25 до 75 °С уменьшает α : β -соотношение с 200 до 82).

В) Из-за более благоприятной геометрии стерические эффекты проявляются в тиофеновых соединениях меньше, чем в бензольных аналогах.

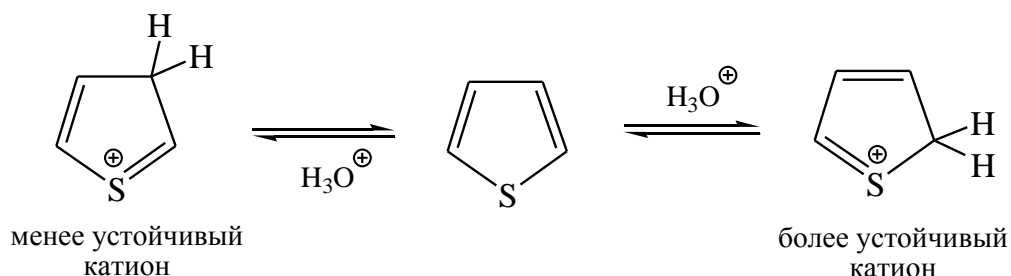
Г) Наличие заместителя в α -положении тиофенового цикла оказывает значительно большее воздействие на реакционную способность, чем в случае бензольных аналогов. Например, 2,5-диметилтиофен успешно конкурирует с тиофеном и даже с 2-метилтиофеном при ацетилировании, а 2-алкокси- и 2-алкилтиотиофены наряду с ожидаемыми продуктами замещения в положении 5 образуют значительные количества 3-изомеров. Более того, дезактивирующие группы сильно затрудняют орто-замещение, даже если все остальные положения заняты.

Д) В ряду тиофена условия реакции оказывают большее влияние на электрофильное замещение, чем в ряду бензола. В случае тиофенов выбор реагентов и условий реакции более широк, но есть и специфические трудности, связанные с получением замещенных.

Замещение по атомам углерода

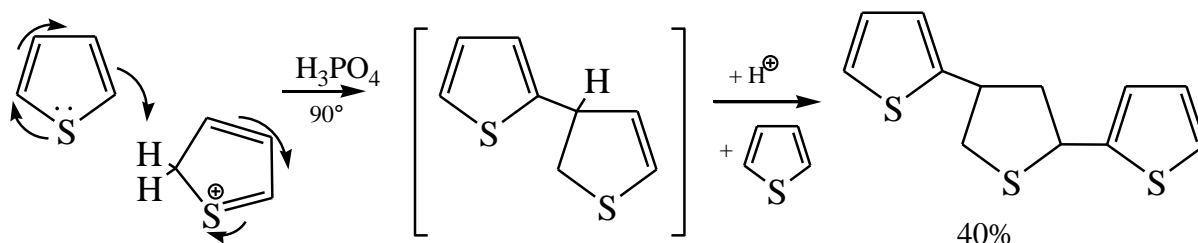
Протонирование. Тиофен чрезвычайно устойчив к действию кислот даже в очень жестких условиях, в этом отношении он более близок к бензолу, чем фуран и пиррол. С тиофенами удастся осуществить многие реакции, в которые невозможно ввести фураны и пирролы из-за их разложения или полимеризации под действием кислот.

Дейтерирование тиофена в водной серной кислоте показало, что скорость его протонирования в α -положение в 1000 раз выше скорости протонирования бензола в тех же условиях. Реакционная способность β -положения значительно ниже, и β -протонирование тиофена идет примерно с такой же скоростью, как и протонирование бензола.

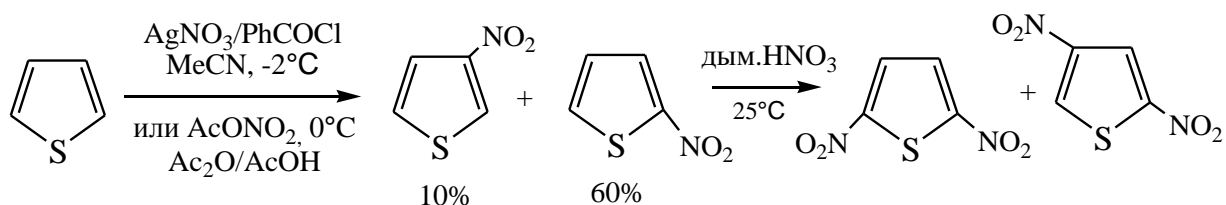


Наличие в тиофене алкильных заместителей намного облегчает протонирование.

Тиофен под действием 100%-ной фосфорной кислоты превращается в тример, структура которого позволяет сделать предположение, что здесь в отличие от пиррола на первой стадии реакции роль электрофила выполняет α -протонированный катион.



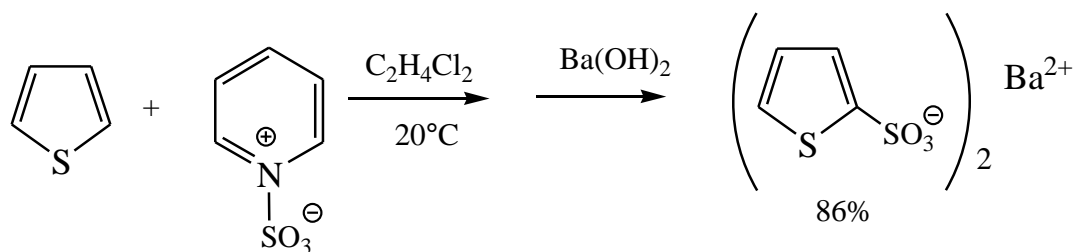
Нитрование. Со всеми известными нитрующими агентами, в том числе с довольно мягко действующей смесью $\text{AcOH}-\text{HNO}_3$, тиофен реагирует очень бурно, иногда даже со взрывом, происходящим после некоторого индукционного периода. Эти особенности нитрования, вероятно, вызваны самокатализируемым нитрозированием. При действии еще более мягких нитрующих агентов (PhC(O)ONO_2 , AcONO_2) образуется смесь 2- и 3-нитротиофенов в соотношении 6:1.



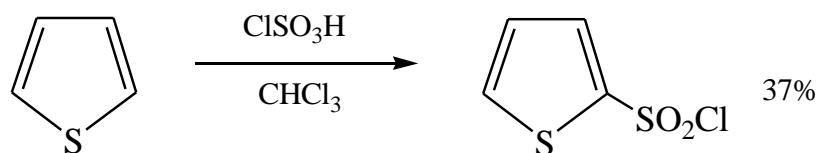
Самый высокий выход мононитротиофена (91%) был получен при использовании борфторида нитрония в эфире.

Реакционная способность 2-нитротиофена понижена настолько, что он нитруется дымящей азотной кислотой.

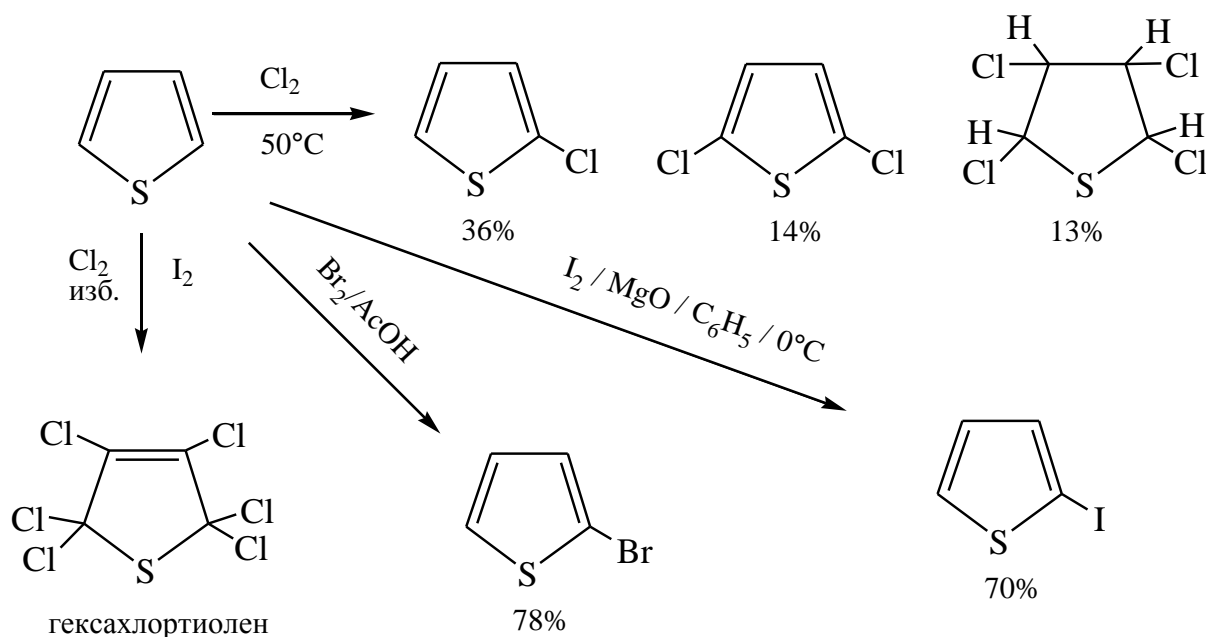
Сульфирование. Тиофен быстро и гладко сульфировается серной кислотой при комнатной температуре; эта реакция применяется для выделения тиофена из каменноугольного бензола, так как образовавшаяся тиофен-2-сульфо-кислота легко отделяется и гидролитическим расщеплением перегретым водяным паром снова превращается в тиофен. Наиболее высокий выход тиофен-2-сульфо-кислоты получают при действии пиридин-сульфотриоксида. По-видимому, в этих условиях тиофен-3-сульфо-кислота не образуется в сколько-нибудь заметных количествах, но из 2,5-диметилтиофена соответствующая 2,5-диметилтиофен-3-сульфо-кислота в тех же условиях получается с выходом 95%.



Удовлетворительно, хотя и с более низким выходом, идет хлорсульфирование незамещенного тиофена.



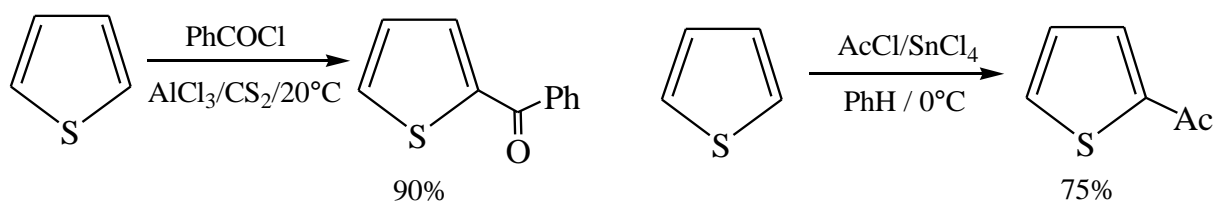
Галогенирование. Тиофен легко галогенируется при комнатной температуре, быстро реагируя даже в темноте при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. В уксусной кислоте при комнатной температуре тиофен реагирует с хлором в 107, а с бромом в 109 раз быстрее бензола. Ниже изображены главные продукты реакции тиофена с одним молем хлора при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Следует обратить особое внимание на продукты присоединения.



При действии избытка хлора и каталитических количеств иода с количественным выходом получают гексахлортиолен. В противоположность реакции нитрования выход 3-монозамещенного производного при хлорировании не достигает даже 1 %.

Ацилирование. Для ацилирования тиофена часто применяют реакцию Фриделя — Крафтса, которая проходит гладко и с хорошим выходом почти исключительно по α -положению. Если использовать в качестве катализатора $\text{Ac}_2\text{O}—\text{SnCl}_4$ и проводить реакцию в дихлорэтано при комнатной температуре, то получается смесь α - и β -ацетилизомеров в соотношении 200: 1. При действии безводного хлористого алюминия и в меньшей степени хлорного олова тиофен осмоляется. Во избежание этого к смеси тиофе-

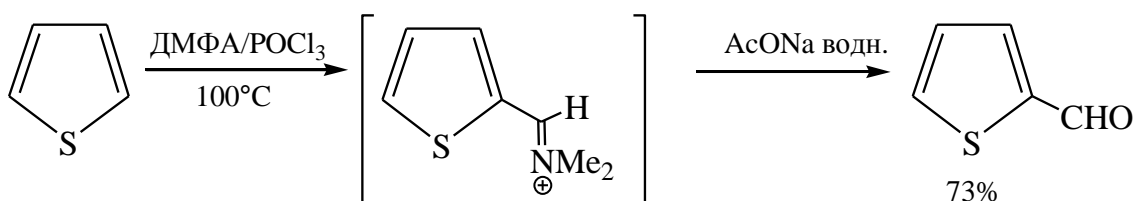
на с ацилирующим агентом катализатор следует добавлять порциями. При таком способе ведения процесса хлористый алюминий реагирует в первую очередь с ацилирующим агентом и способствует его превращению в активный электрофил.



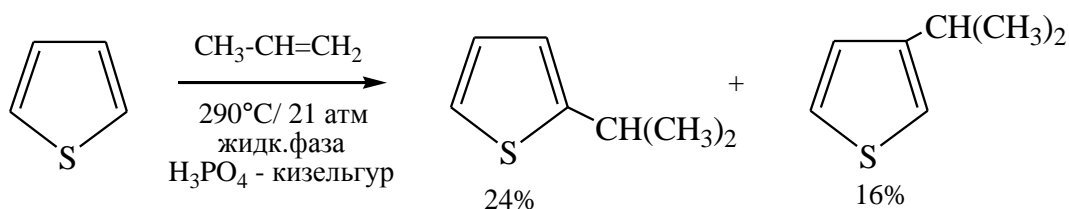
Имея в виду возможность осмоления тиофена, бензол, используемый в реакции Фриделя — Крафта, должен быть тщательно очищен от тиофена.

Ацилирование тиофена ангидридами кислот катализируется сильными кислотами; так, 2-ацетилтиофен с хорошим выходом получается при действии уксусного ангидрида и фосфорной кислоты.

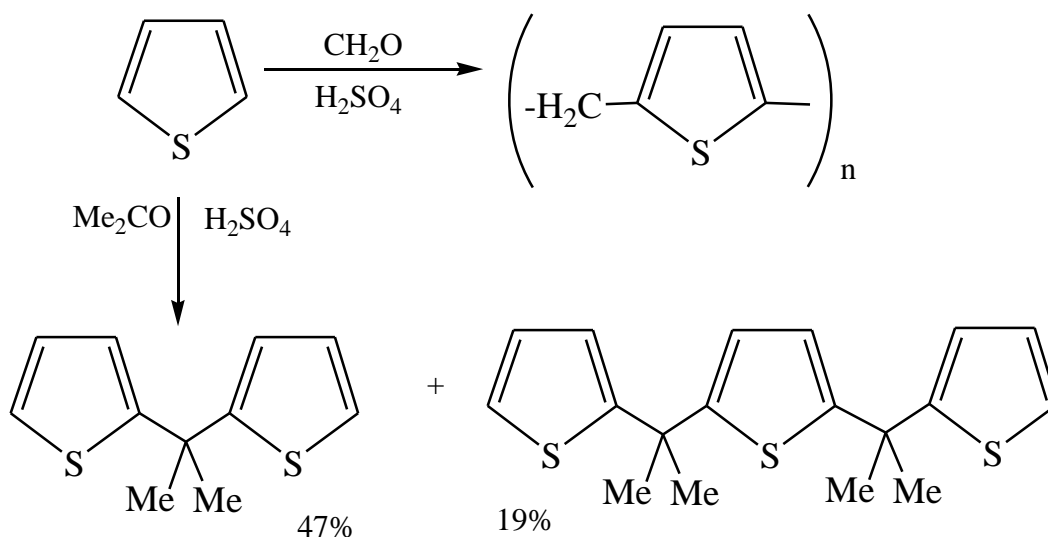
Тиофен гладко формилируется по Вильсмейеру.



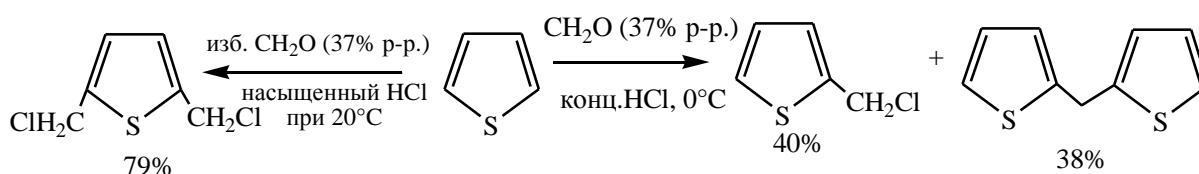
Алкилирование тиофена осуществляется быстро, но не может служить хорошим препаративным методом получения алкилтиофенов из-за недостаточной избирательности этой реакции: высоко-реакционноспособные карбониевые ионы реагируют почти одинаково по α - и β -положениям тиофена. Кроме того, при этом не исключены реакции полиалкилирования, а также осмоления.



Конденсация с альдегидами и кетонами. Катализируемое кислотами взаимодействие тиофена с альдегидами и кетонами нельзя рекомендовать как хороший способ получения оксиалкилтиофенов, которые неустойчивы в условиях этих реакций. С формальдегидом тиофен образует полимеры, но с ацетоном в тщательно контролируемых условиях он дает ди- и тримерные соединения.

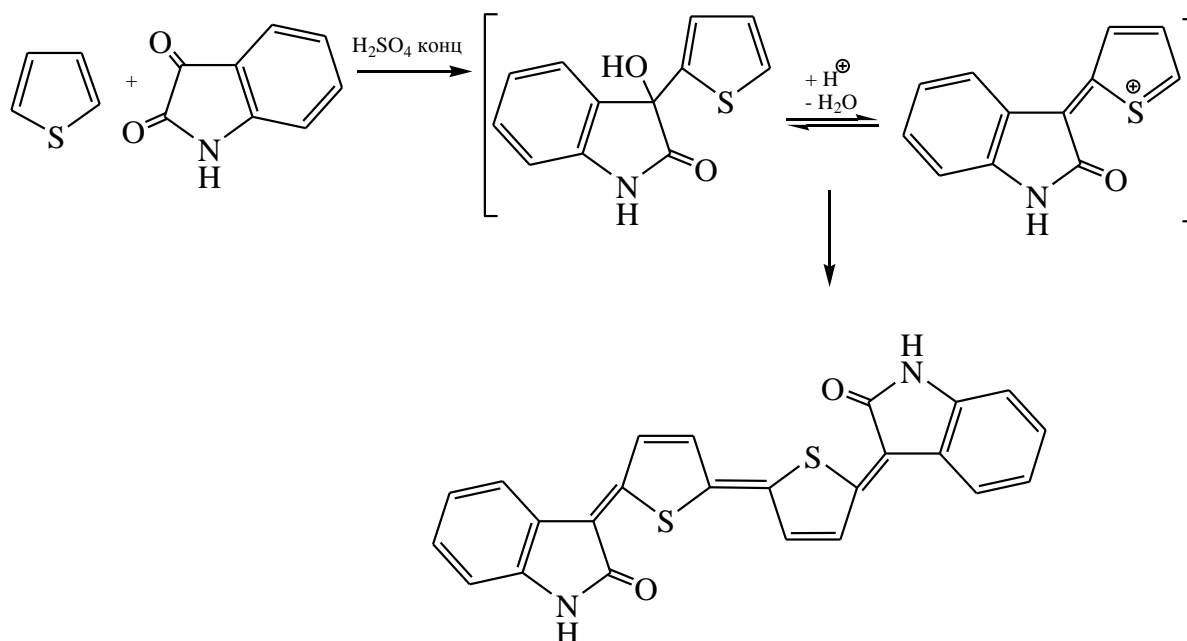


Реакция хлорметилирования является ценным синтетическим методом, но только при тщательном контроле условий реакции.



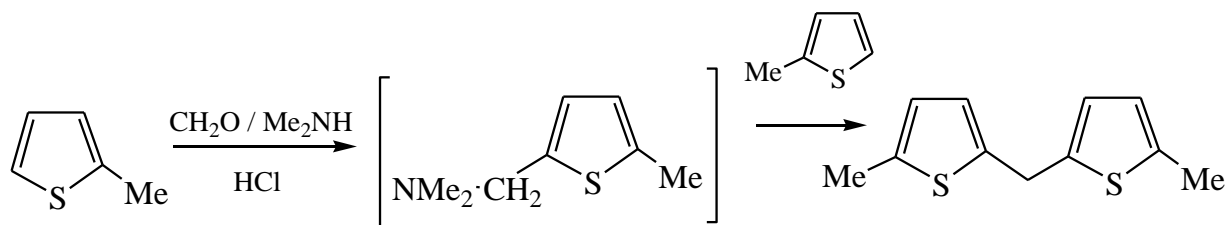
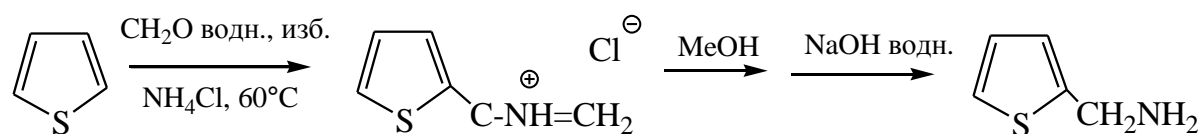
С исторической точки зрения очень интересна упомянутая выше ре-

акция конденсации тиофена с изатинном в концентрированной серной кислоте; она приводит к образованию индофенина, окрашенного в интенсивный синий цвет.



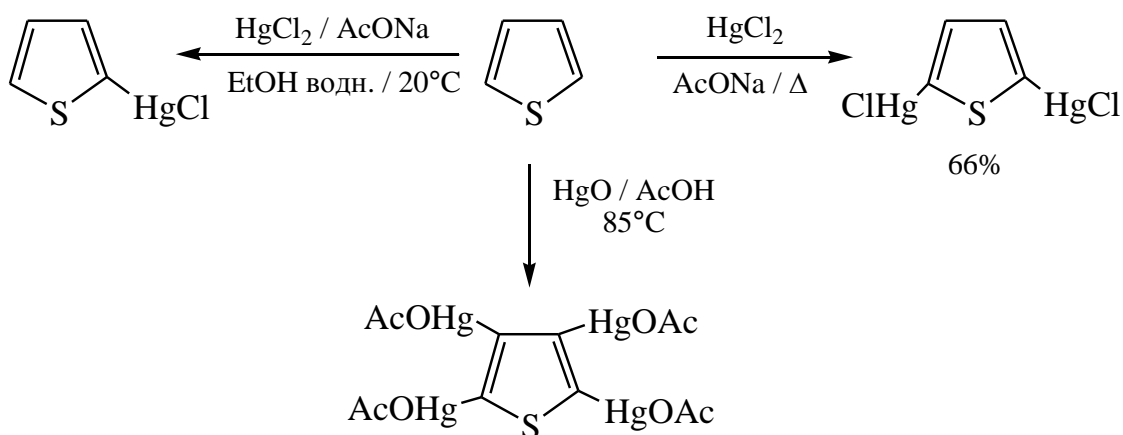
индофенин

Конденсация с аммониевыми ионами. Аминометилирование тиофена (реакция Манниха) идет нормально только с участием аммиака, тогда как применение первичных или вторичных аминов приводит к образованию дитиенилметанов.



Меркурирование осуществляется очень легко. Как видно из при-

веденных примеров, ацетат ртути реагирует значительно активнее (образуются тетразамещенные), чем двуххлористая ртуть:

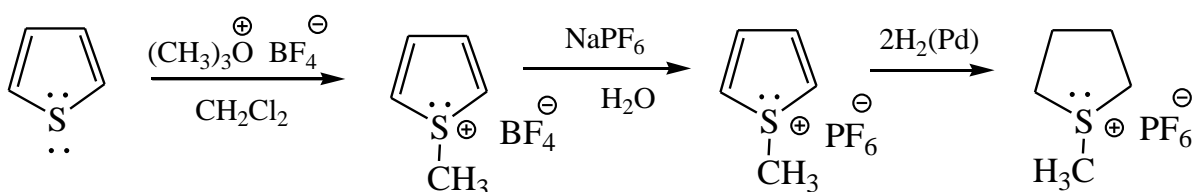


Даже наличие мощных дезактивирующих группировок почти не влияет на легкость замещения.

Реакционная способность тиофена и алкилтиофенов недостаточно высока, чтобы обеспечить прохождение реакции сочетания даже с самыми активными диазониевыми ионами.

Присоединение к гетероатому

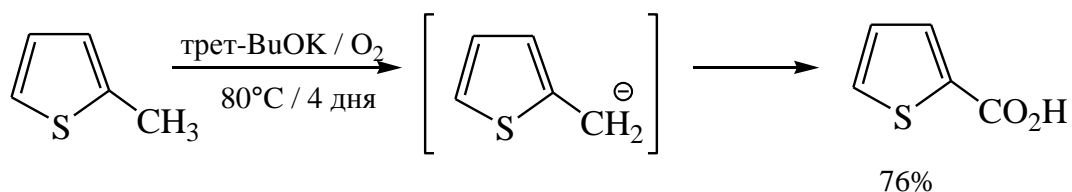
В отличие от фурана и пиррола тиофен может алкилироваться по гетероатому с образованием устойчивых солей, с сохранением в них ароматических свойств, т. е. оставшаяся пара электронов атома серы может участвовать в ароматическом секстете π -электронов:



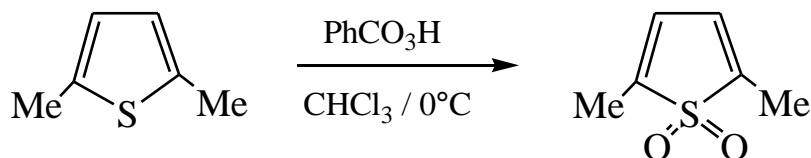
Реакции с окислителями

Циклическая система тиофена в условиях умеренного окисления не разрушается. Если же кольцо подвергается атаке окислителя, оно расщепляется с образованием малеиновой и щавелевой кислот, а сера входит в состав серной кислоты. Такое расщепление имеет место, например, при окислении азотной кислотой.

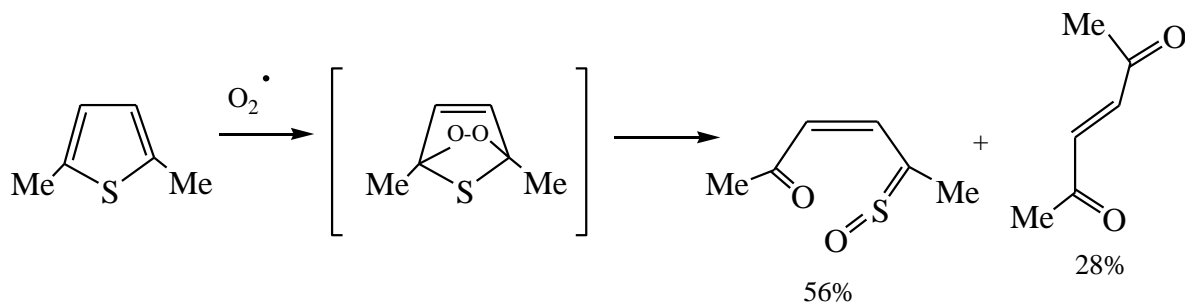
В качестве примера весьма высокой устойчивости циклической системы тиофена можно привести реакцию образования тиофен-карбоновой кислоты в результате катализируемого щелочью самоокисления алкильных групп.



При действии надкислот происходит специфическое окисление кольцевого атома серы. При наличии в кольце заместителей удается выделить сульфоны:

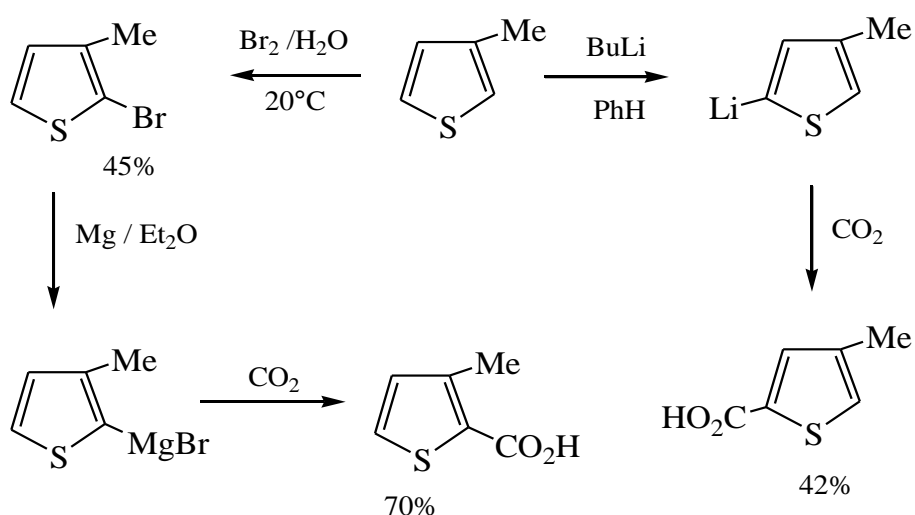


Активированный метиленовой синью кислород гладко реагирует с 2,5-диметилтиофеном, вероятно, путем 1,4-присоединения:



Реакции с нуклеофильными реагентами

Тиофен и алкилтиофены не вступают в реакции замещения или присоединения с нуклеофильными агентами. Под действием сильных оснований они депротонируются по α -углеродному атому так же, как фураны и N-алкилпирролы. С бутиллитием они образуют тиениллитиевые соединения, нашедшие препаративное применение. Поскольку положение заместителя, вступающего в тиофеновое кольцо в результате электрофильного замещения, и положение, по которому это кольцо депротонируется, определяются совершенно разными факторами, эти две реакции иногда могут быть использованы параллельно для синтеза изомерных соединений, как это показано на приведенном примере.

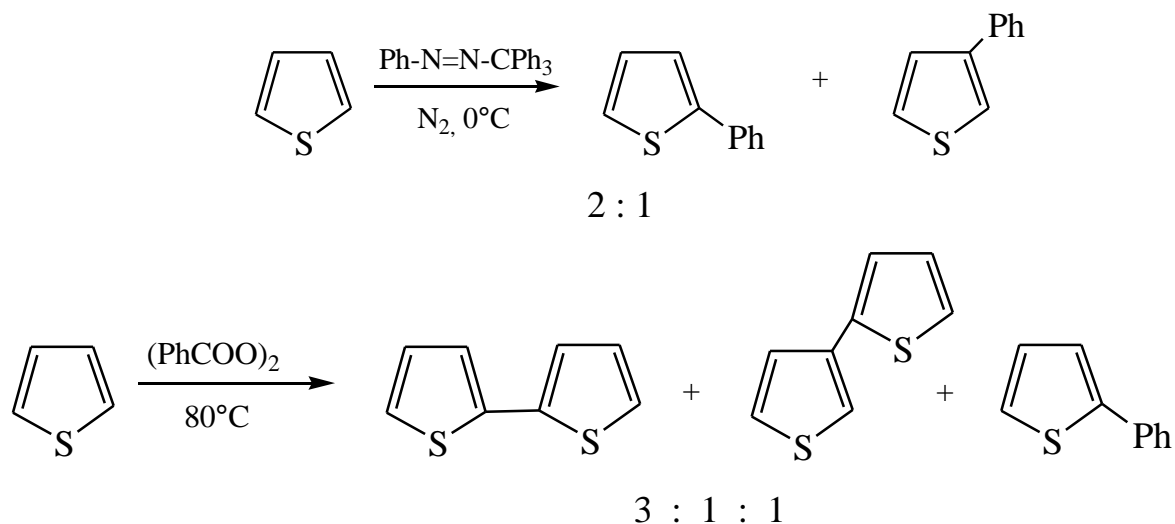


В конкурентной реакции тиофен депротонируется по второму положению трет-бутиллитием в 25 раз быстрее, чем фуран.

Реакции со свободными радикалами

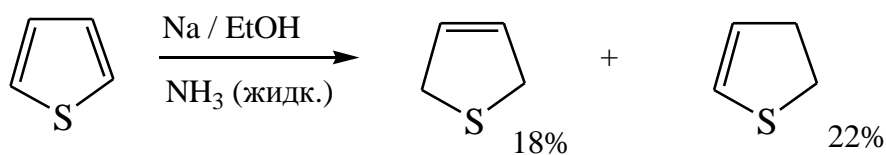
По поводу свободнорадикальных реакций имеется мало сведений, большинство которых посвящено взаимодействию тиофена с арильными радикалами. Как и следовало ожидать, ход этих реакций в значительной

мере зависит от того, как получен арильный радикал. Наименее сложный процесс имеет место в том случае, если использовано термическое разложение Ph-N=N-CPh_3 ; гораздо более сложный результат получен при термическом разложении перекиси бензоила.



Реакции с восстановителями

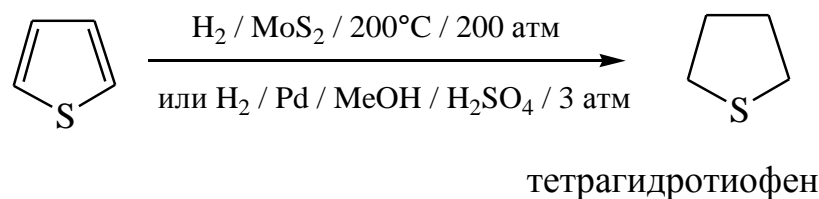
Металлы в сочетании с кислотами или гидридами не действуют на тиофеновое кольцо. Не восстанавливается тиофен и натрием при 80°C , но натрий в жидком аммиаке и метаноле восстанавливает его до дигидро-тиофенов.



Натрий в метаноле восстанавливает тиофен медленнее, но реакция идет дальше, давая, кроме двух упомянутых дигидропроизводных, еще и смесь бутентиолов.

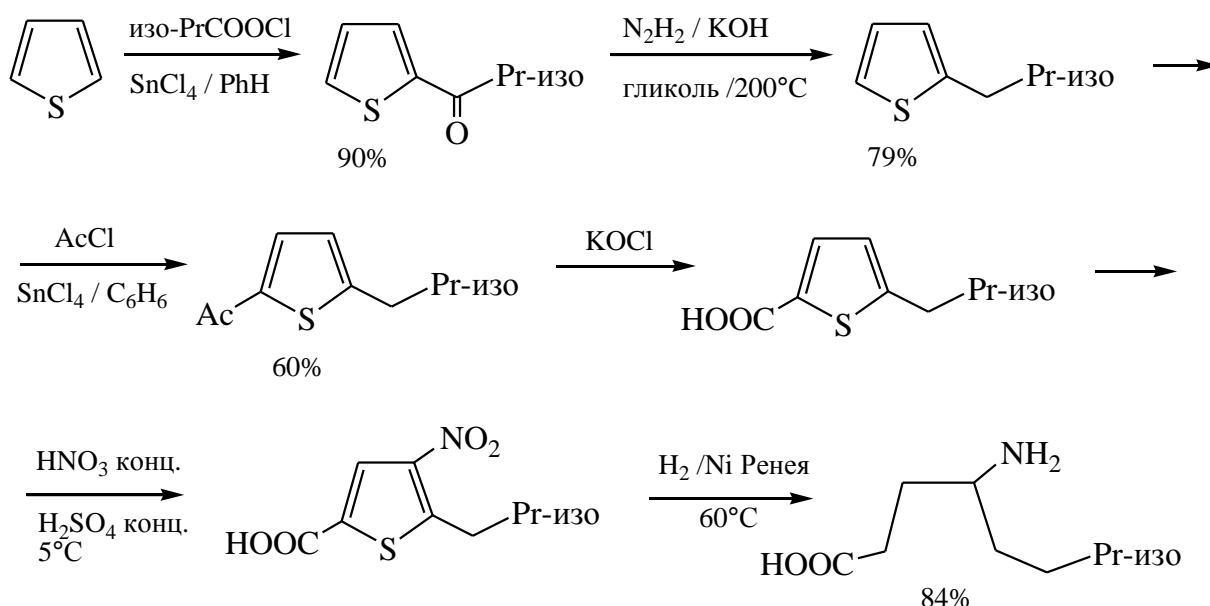
Каталитическое восстановление трудноосуществимо, так как серусодержащие соединения отравляют катализаторы. Тем не менее, тетрагидро-тиофен удастся получить, применяя большой избыток катализатора или в

очень жестких условиях.



Выход 71% в виде комплекса с HgCl_2 .

Особенно интересна реакция с никелем Ренея. Она приводит с высоким выходом к восстановительной десульфуризации и может быть использована для синтетических целей в качестве очень удобного способа получения многих алифатических соединений, например:

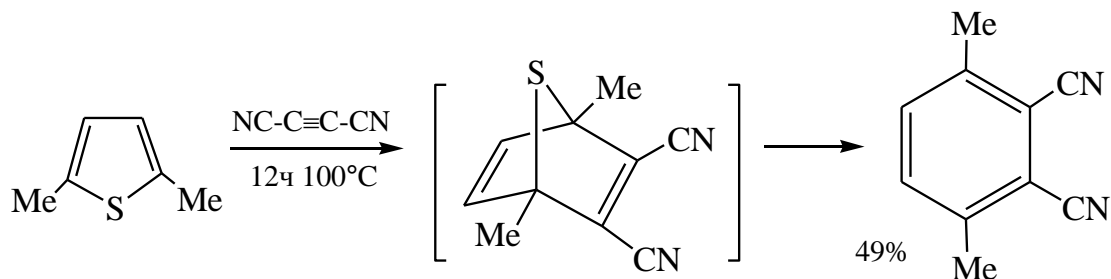


Десульфуризацию можно осуществить и очень просто, растворив сплав Ренея в воднощелочном растворе тиофена (такой способ применяют чаще всего для производных тиофена, содержащих карбоксильную группу).

Реакции с диенофилами

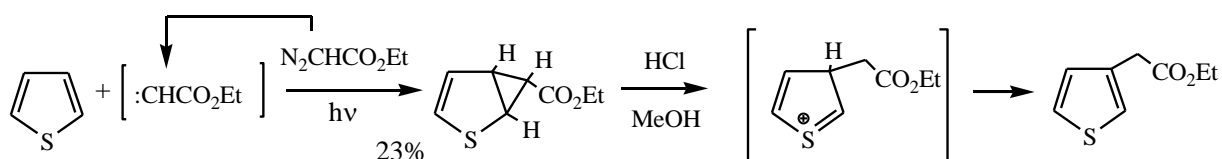
Дегидробензол не взаимодействует с тиофеном, но гораздо более ре-

акционноспособный тетрафтордегидробензол реагирует с ним путем 1,4-присоединения. Кроме этой реакции, для тиофена известна лишь еще одна реакция циклоприсоединения, в которой участвует высоко реакционноспособный дицианацетилен.



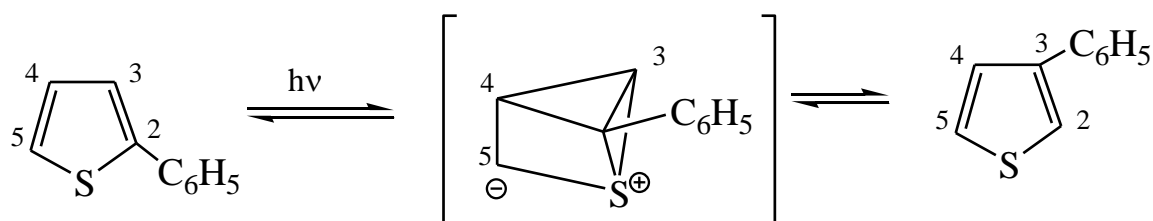
Реакции с карбенами

Карбэтоксикарбен присоединяется к тиофену по двойной C2—C3-связи; из образовавшегося производного циклопропана путем размыкания трехчленного цикла можно получить β-тиофенэтилацетат.



Фотохимические реакции

Одна из удивительных реакций тиофеновых производных — фотоперегруппировка 2-фенилтиофена в 3-фенилтиофен; в этой реакции фенильная группа остается у того же углеродного атома.



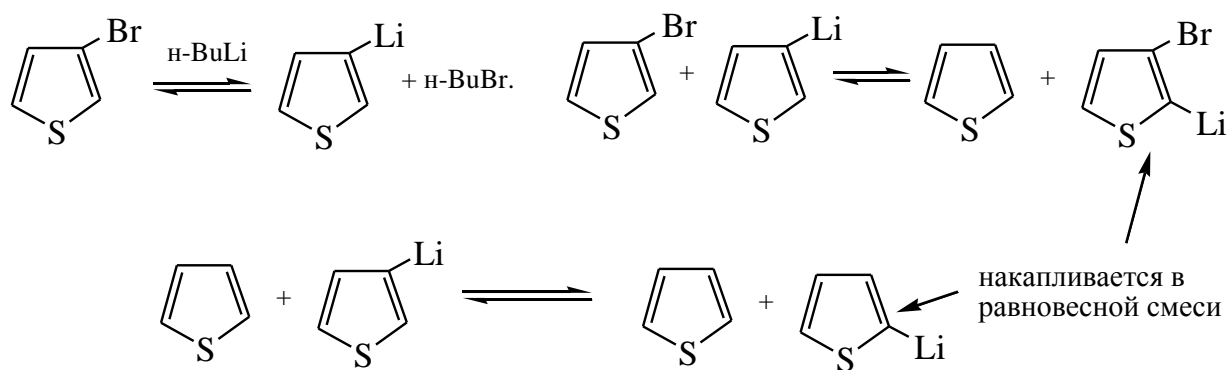
Реакция обратима и начинается с возбужденного синглетного состояния молекулы тиофена. Экспериментально установлено, что мигрирующая группа остается в продукте при том же атоме углерода, что и в исходном соединении, т. е. происходит взаимное перемещение атомов углерода в положениях 2 и 3. Предполагается, что возникновение возбужденного синглетного состояния молекулы тиофена сопровождается искажением геометрии молекулы. При этом атом углерода в положении 2 выходит из плоскости молекулы с образованием сигма-структуры, что и делает возможным перемещение атомов углерода.

Галогентиофены

В синтезах производных тиофена важная роль принадлежит превращениям галогентиофенов, которые используют в качестве промежуточных соединений для получения тиениллития и тиенил-гриньяровского реактива. 2-Галогентиофены реагируют с магнием, образуя с хорошим выходом тиенилмагнийгалогенид. Также активно реагируют они и с литием или с алкиллитием с образованием соответствующих тиениллитиевых соединений.

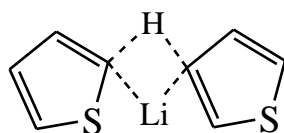
Вступает в реакцию с магнием и 3-иодтиофен, но аналогичную реакцию с 3-бромтиофеном приходится активировать. С другой стороны, тот же 3-бромтиофен очень легко и гладко реагирует с бутиллитием при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, превращаясь в 3-тиениллитий. Так как 3-бромтиофен синтезировать очень просто (см. ниже), реакция получения из него 3-тиениллития открывает наиболее доступные пути синтеза 3-монозамещенных производных тиофена.

Взаимодействие 3-бромтиофена с бутиллитием при комнатной температуре сопровождается целой серией обратимых реакций и приводит к образованию тиофена, 2-тиениллития и 3-бром-2-тиениллития.

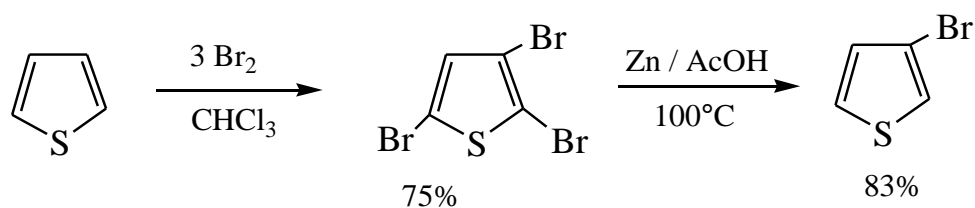


Этот неожиданный результат объясняется тем, что более высокая стабилизация отрицательного заряда в α -положении тиофена обуславливает достижение равновесия обменно-обратимых реакций: α -литиевое производное оказывается более стабильным, чем β -изомер, а α -галогентиофены более реакционноспособны, чем β -галогентиофены. Необходимо также отметить, что, поскольку литий в 3-бром-2-тиениллитии расположен между серой и связанным с бромом кольцевым атомом углерода, это соединение, вероятно, более стабильно, чем второй возможный изомер, 3-бром-5-тиениллитий.

Возможно, что упомянутые обменные реакции проходят через четырехцентровое переходное состояние:

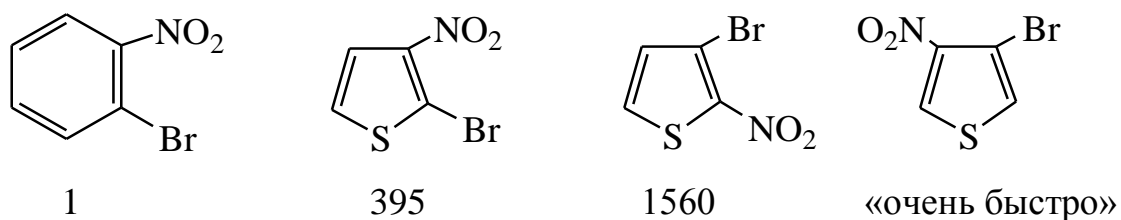


При восстановлении галогенпроизводных тиофена цинком с уксусной кислотой легче всего отщепляются галогены, находящиеся в α -положении. Таким образом, из очень доступного 2,3,5-трибром-тиофена можно легко получить 3-бромтиофен.

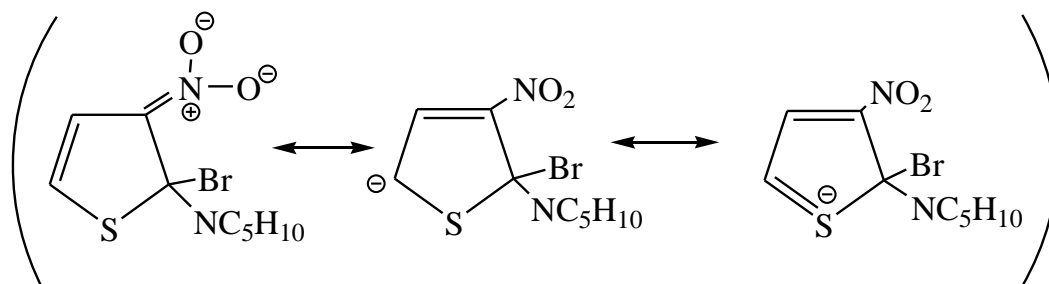


Нет почти никаких сведений о сравнительной реакционной способности галогенпроизводных тиофена и бензола в реакциях нуклеофильного замещения, зато известно, что галогентиофены, содержащие нитрогруппу, реагируют с нуклеофильными агентами значительно быстрее, чем соответствующие производные бензола.

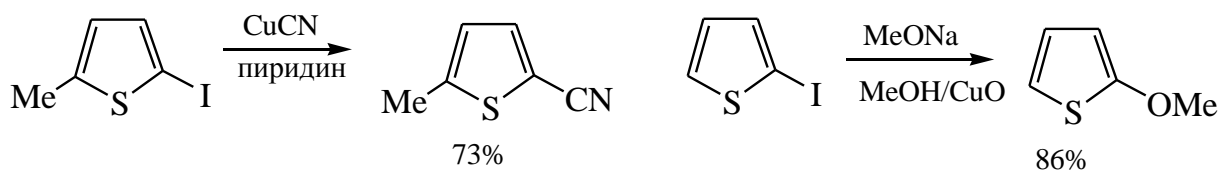
Относительные скорости реакции бромпроизводных (сравнение с о-бромбензолом) с пиперидином при 25°C равны



Значительное увеличение реакционной способности в результате введения нитрогруппы не распространяется на нитрогалогенпроизводные фурана и пиррола. Это, по-видимому, можно объяснить участием серы в делокализации отрицательного заряда в промежуточных структурах путем расширения ее электронной оболочки до десяти электронов.

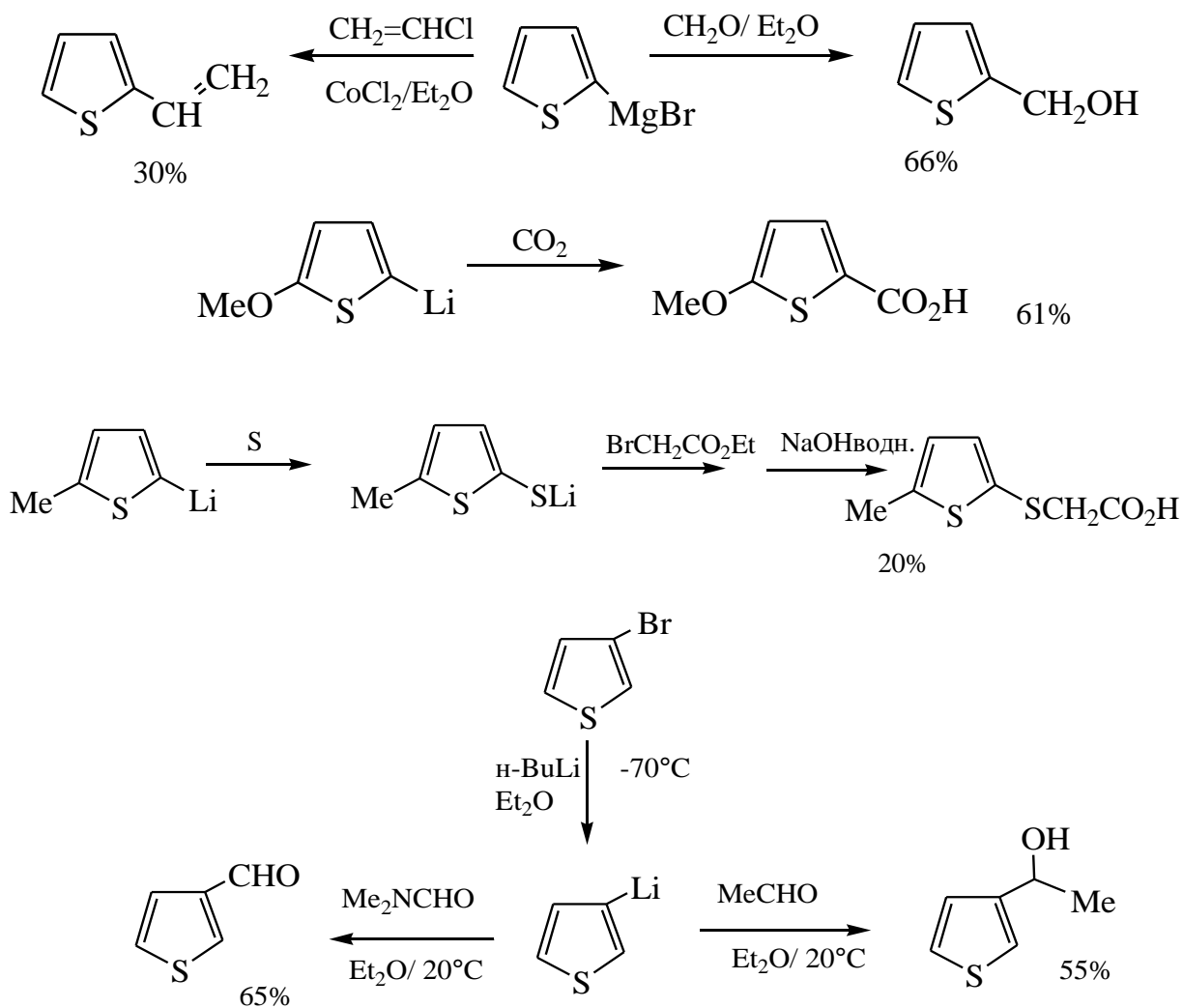


Как и для других ароматических галогенидов, большое препаративное значение имеет нуклеофильное замещение галогенов в присутствии солей меди (I).

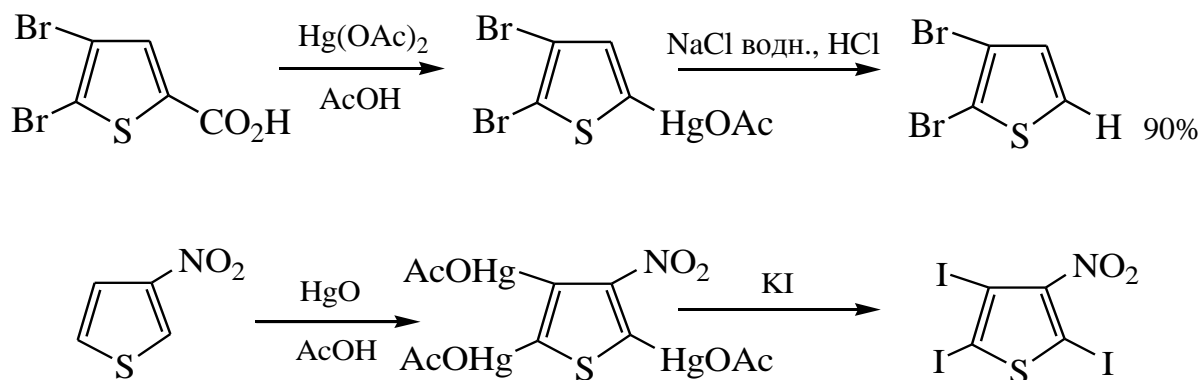


Металлотиофены

Из этого класса соединений наиболее широко применяют тиениллитиевые производные и тиенилгриньяровские реактивы. Об их получении уже было сказано ранее. С обычными электрофилами они реагируют нормально, но при этом всегда следует помнить о возможности протекания параллельных обменных реакций, поэтому необходимо применять соответствующие меры предосторожности.

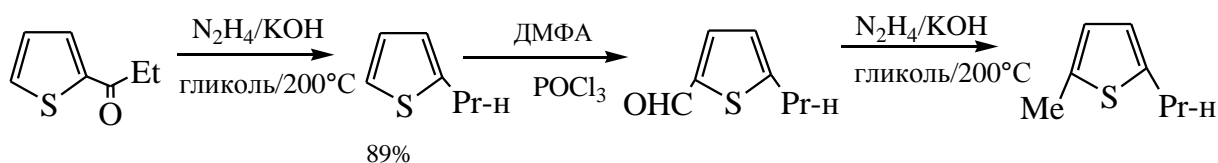


В синтезах производных тиофена, а также при их выделении большая роль принадлежит тиенилмеркургалогенидам и тиенилмеркурацетатам: они легкодоступны, а ртутьсодержащие группировки легко замещаются галогеном или водородом.



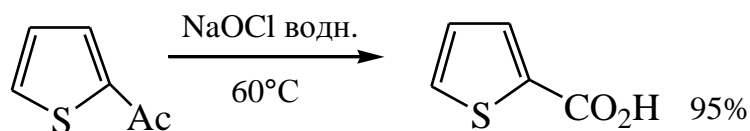
Тиофенальдегиды и тиофенкетоны

Эти производные тиофена ведут себя во всех реакциях также, как аналогичные соединения бензоидного строения. В частности, они легко восстанавливаются по методу Вольфа - Кижнера или Клемменсена. Эти реакции широко применяются в препаративных синтезах самых различных алкилтиофенов.



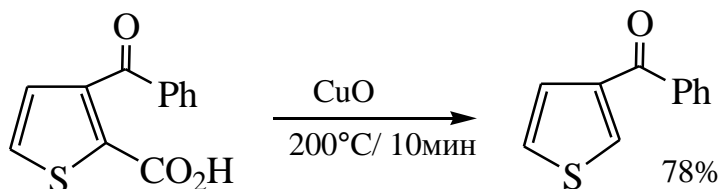
Алкилирование по Фриделю — Крафтсу используют гораздо реже, так как оно недостаточно избирательно.

Тиофенкарбоновые кислоты нельзя получить окислением алкилтиофенов, так как при окислении тиофеновое кольцо, как правило, расщепляется. Общим методом введения карбоксильной группы в кольцо служит окисление ацетильной группы гипохлоритом.



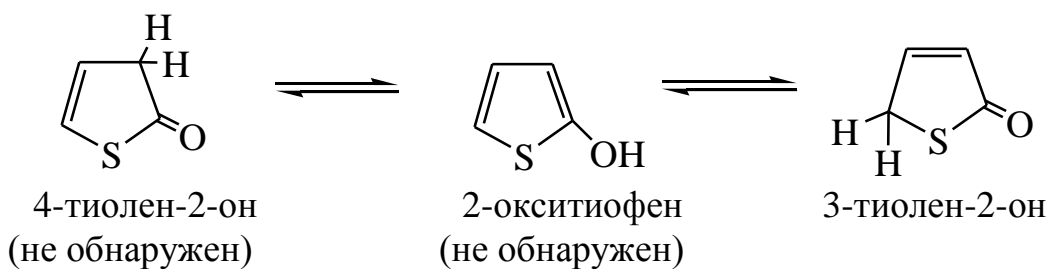
Тиофенкарбоновые кислоты

В этом случае также наблюдается аналогия в химическом поведении карбоксильных групп, связанных с тиофеновым и бензольным кольцами. В некоторой степени можно считать неожиданным то, что декарбоксилирование тиофен-2-карбоновой кислоты требует таких же жестких условий, как и декарбоксилирование бензойной кислоты.



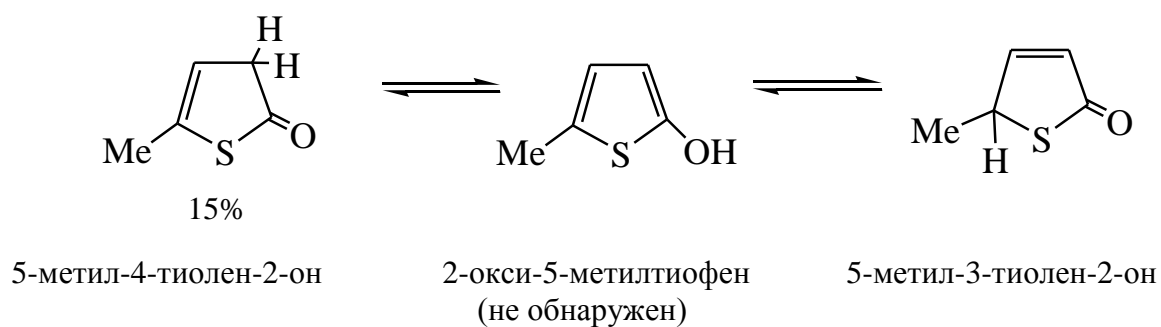
Окси- и аминотиофены

Окситиофены значительно менее доступны, чем фенолы, и с ними гораздо труднее работать. 2-Окситиофен устойчив только в отсутствие кислорода. Его правильнее называть тиоленоном, так как он существует преимущественно в форме одного из двух возможных карбонильных таутомеров 3-тиолен-2-она. Два остальных таутомера 2-окситиофен и 4-тиолен-2-он не удается обнаружить даже спектроскопически.

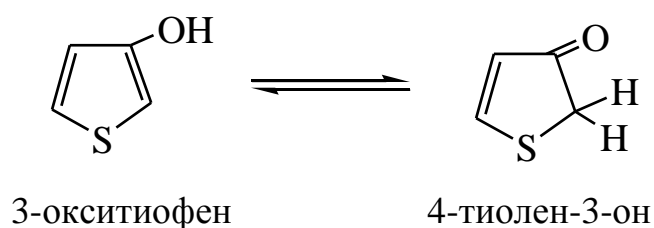


Присутствие метильной группы в положении 5 стабилизирует двой-

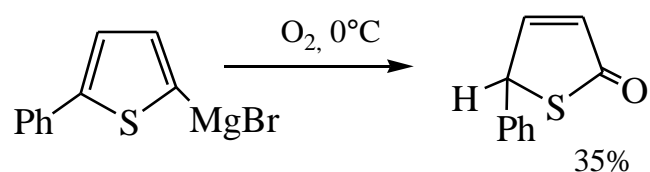
ную С4—С3-связь. Так, 5-метил-3-тиолен-2-он находится в таутомерном равновесии с 5-метил-4-тиолен-2-оном (~15%).



3-Окситиофен гораздо более устойчив, чем 2-оксиизомеры, и в отличие от них существует преимущественно в виде окситаутомера.



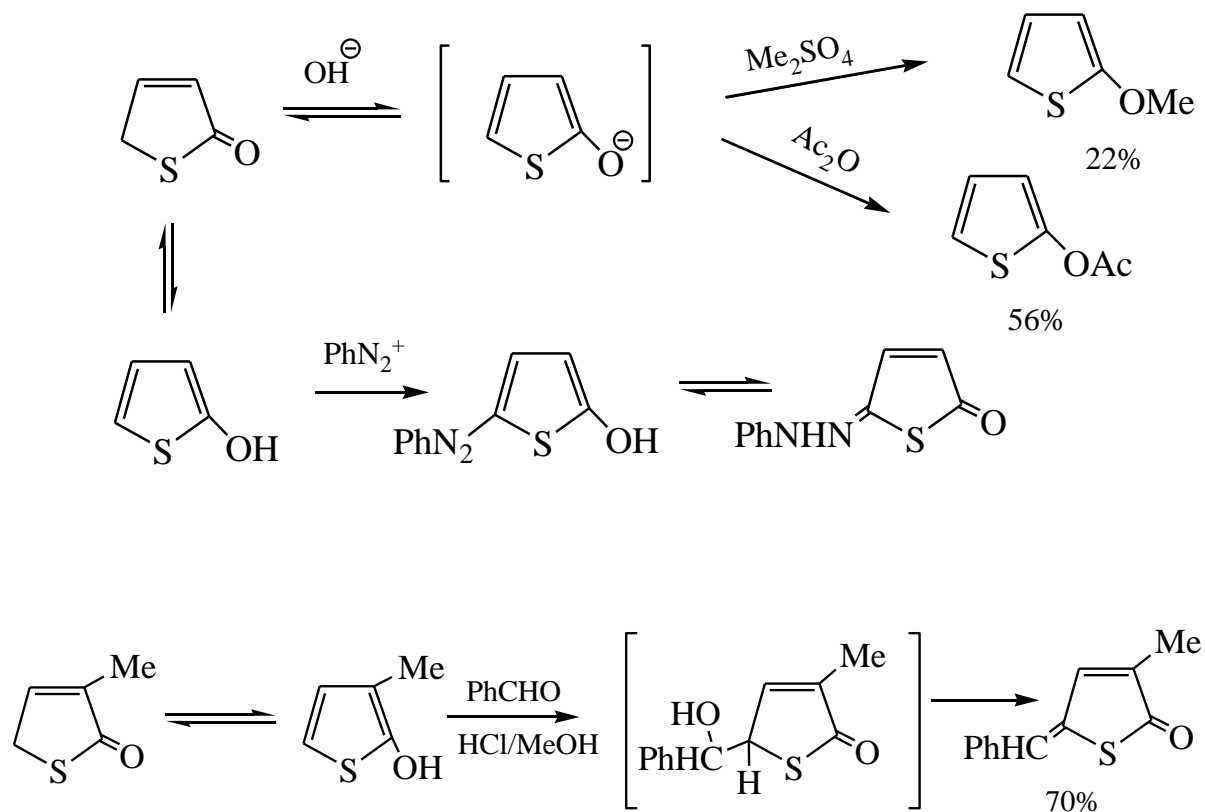
Тиоленоны нельзя получить методами, используемыми для синтеза фенолов. Их получают действием кислорода на тиенилмагниггалогениды или перекиси водорода на тиенилборные кислоты.



Сведения о кислотности тиоленонов или окситиофенов отсутствуют.

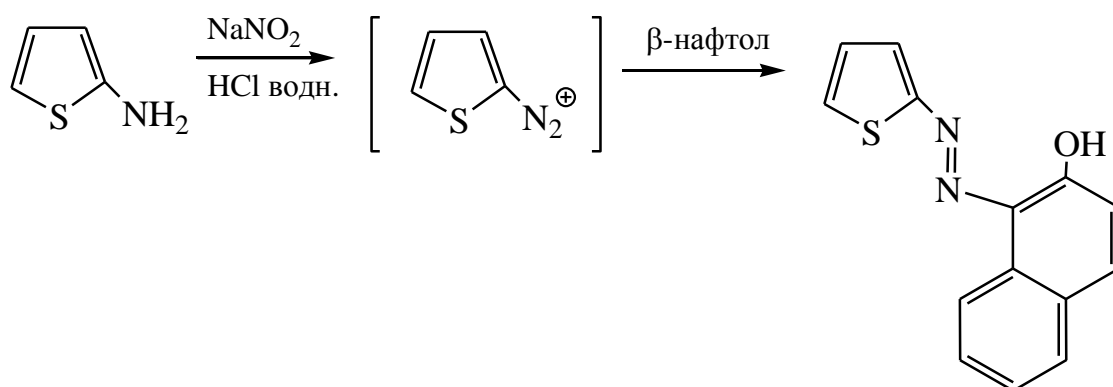
Электрофильные агенты атакуют эти соединения либо по кислороду, либо по С3-атому в зависимости от характера агента. По-видимому, в воднощелочной среде О-ацетилирование и О-метилирование включают про-

межуточное образование аниона, тогда как в реакциях диазосочетания и конденсации с бензальдегидом участвует окситаутомер, присутствующий в равновесной системе в низкой концентрации.

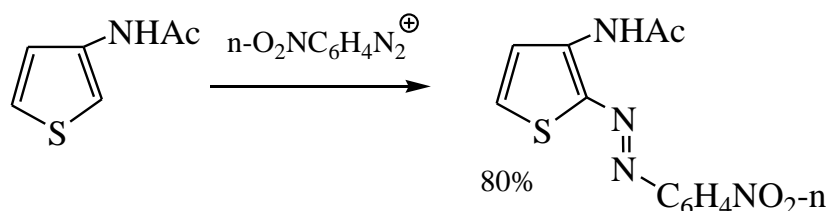


2-Аминотиофены. 2- и 3-Аминотиофены являются аминотаутомерами. В отличие от анилинов свободные основания очень неустойчивы, тогда как соли аминотиофенов и их ацильные производные вполне стабильны.

О химических свойствах и поведении этих оснований известно очень мало. Описана реакция диазотирования 2-аминотиофена и азосочетания иона диазония, образующегося в результате диазотирования.

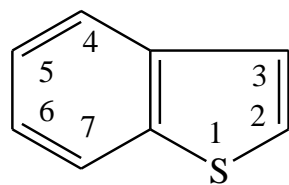


Присутствие аминогруппы настолько сильно активирует тиофеновое кольцо, что даже ацетамидотиофен вступает в реакцию сочетания с ионом п-нитрофенилдиазония.



3.4. ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ ЯДРАМИ

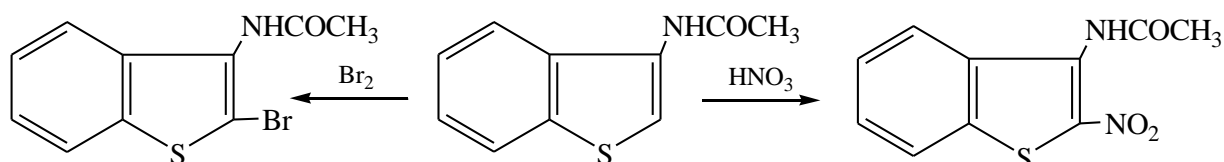
Тиофеновый цикл, сконденсированный с бензольным кольцом, носит название тионафтена:



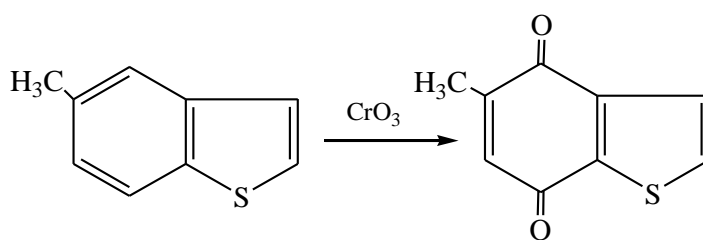
т. пл. 32°C , т. кип. $221\text{—}222^\circ\text{C}$

Тионафтен получается с хорошим выходом при пропускании смеси стирола и сероводорода над катализатором — сернистым железом и окисью алюминия. Он может быть также получен из этилбензола при пропускании паров последнего и сероводорода над катализатором $\text{CrO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$.

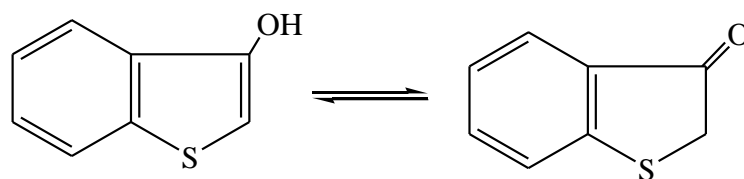
Тионафтен — ароматическое соединение, в котором электрофильное замещение происходит, как правило, в положение 3, аналогично индолу. Он обладает меньшей реакционной способностью по сравнению с тиофеном. Некоторые реакции, легко протекающие для тиофена (хлорметилирование, алкилирование йодистым метилом, реакцию Манниха), не удалось осуществить для тионафтена. Тип заместителя в положении 3 весьма важен при дальнейшем замещении. Здесь наблюдается значительная аналогия с эффектами заместителей в бензольном ряду. Так, ацетоаминогруппа в положении 3 тионафтена при нитровании или бромировании ориентирует нитрогруппу или бром в орто-положение, т. е. в положение 2:



Тиофеновый цикл в тионафтене очень устойчив к действию окислителей. Так, при действии окиси хрома CrO_3 на 5-метилтионафтен образуется производное хинона:

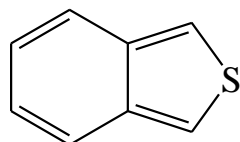


Одним из важных производных тионафтена является тиоиндоксил. Это соединение существует в двух таутомерных формах:

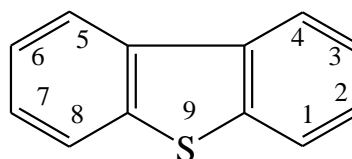


Тиоиндоксил служит исходным веществом для получения тиоиндиго.

Как и индол, тионафтен имеет соответствующий изомер, аналогичный изоиндолу. Изотионафтен (I) обладает диеновыми свойствами, реагирует с малеиновым ангидридом. Тиофеновый цикл, сконденсированный с двумя бензольными кольцами, носит название дибензотиофен (II):

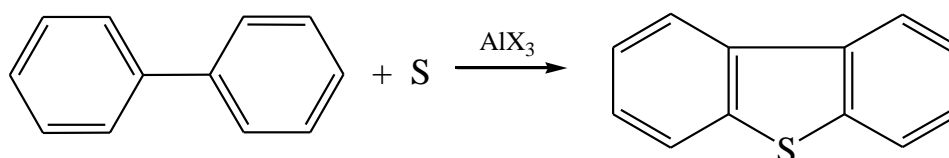


(I)

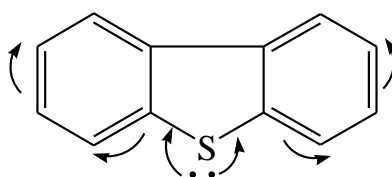


(II)

Одним из методов получения дибензотиофена является взаимодействие серы с дифенилом в присутствии галидов алюминия:



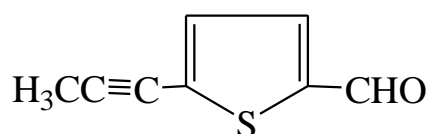
Дибензотиофен обладает всеми свойствами ароматического соединения. Электрофильное замещение осуществляется, прежде всего, в положении 3. Если это положение занято, то последующее замещение происходит в положении 8. И в том, и в другом случае, видимо, большую роль играет о-, п-ориентирующее действие атома серы:



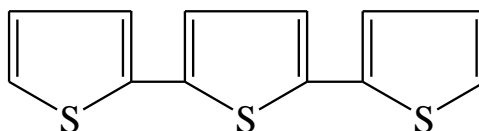
Как и тиофен, тионафтен, дибензотиофен довольно легко металлизуются с помощью литиевых производных в положении 1. При сопоставлении скорости металлизирования дибензофурана, дибензотиофена и N-этилкарбазола было показано, что легкость металлизирования уменьшается в ряду $O > S > N$.

3.5. НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТИОФЕНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

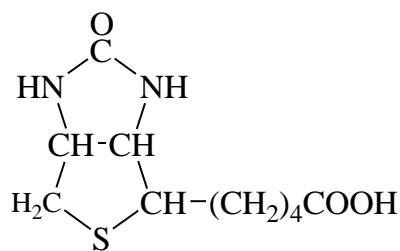
Тиофен, тионафтен, дибензотиофен содержатся в каменноугольной смоле и нефти. В растительном и животном мире производные тиофена встречаются редко. В растениях найдено вещество с сильно благоухающим компонентом, названным исследователями *junipal* (джунипел):



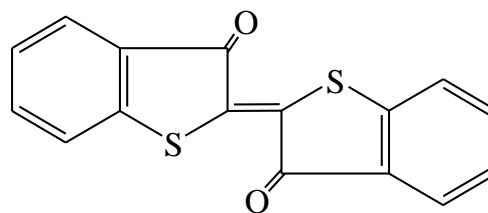
В цветах *Indian marigold* (ноготки) вырабатывается α,α -тритиенил:



Цикл тетрагидропроизводного тиофена — тиофана содержится в витамине H — биотине. Биотин способствует нормальному росту организмов, начиная с дрожжей и некоторых бактерий и кончая высшими животными. Для человека проблема дополнительного получения витамина H не является острой, поскольку сам организм человека вырабатывает биотин в десять раз больше, чем это необходимо:



биотин



тиоиндиго

Витамин Н играет большую роль в пуриновом синтезе, поскольку пуриновые основания входят в состав нуклеиновых кислот и некоторых ферментов.

Производные тиофена находят также практическое применение в производстве различных красителей, пластификаторов, пластмасс, аналитических реагентов, инсектицидов. Успешное развитие получила химия тио-индигоидных красителей. В основе этого класса красителей лежит сернистый аналог индиго – тиоиндиго. Тиоиндиго — кубовый краситель красного цвета. Синтез тиоиндиго проводится по методам, очень близким к методам синтеза самого индиго. Класс тиоиндигоидных красителей включает красители разнообразных цветов и оттенков. На примере этих красителей изучается зависимость глубины окраски и изменения цвета от электронного влияния различных заместителей.

4. ПИРРОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

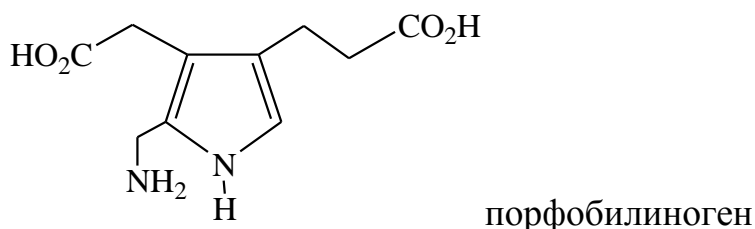
Пиррол и простейшие алкилпирролы — бесцветные жидкости со сравнительно слабым запахом, несколько напоминающим запах анилина. Так же, как анилин, они самоокисляются и поэтому темнеют при хранении.

Пиррол был впервые выделен в 1858 г. из продукта сухой перегонки костей. Вероятно, его образование в продукте перегонки обусловлено теми же реакциями, что и при сухой перегонке аммониевой соли слизиной или сахарной кислоты, до сих пор используемой для получения пиррола.

Происхождение слова «пиррол» связано с греческим названием

красного цвета и обязано той интенсивной красной окраске, которую пиррол придает сосновой стружке, смоченной концентрированной соляной кислотой.

Главным толчком к исследованию химии пирролов послужили работы, посвященные изучению строения пигмента крови — гемина, а также хлорофилла, пигмента зеленых частей растений, обеспечивающего процессы фотосинтеза. Было обнаружено, что в результате глубокого распада этих двух сложных пигментов образуется смесь алкилпирролов. Действительно, в живой клетке эти пигменты синтезируются из порфобилиногена, участвующего в процессе основного метаболизма и выполняющего в нем жизненно важные функции.



Пиррол, мол. м. 67,09; бесцветная жидкость с запахом хлороформа, медленно темнеет при стоянии на воздухе; т. кип. 130°C, т.пл. -23,4°C; d_4^{20} 0,9698; n_D^{20} 1,5086; μ $5,17 \cdot 10^{-30}$ Кл · м; $\Delta H^\circ_{\text{сгор}}$ -2364,2 кДж/моль. Гигроскопичен, смешивается во всех отношениях с большинством органических растворителей, плохо растворим в воде (6 г в 100 г воды при 25 °С).

Ароматическое кольцо пиррола содержат и многие вторичные метаболиты; в их числе следует упомянуть некоторые нашедшие практическое применение антибиотики. Тем не менее, в синтетических химиотерапевтических препаратах пиррол встречается сравнительно редко.

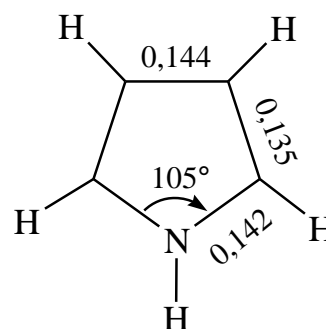
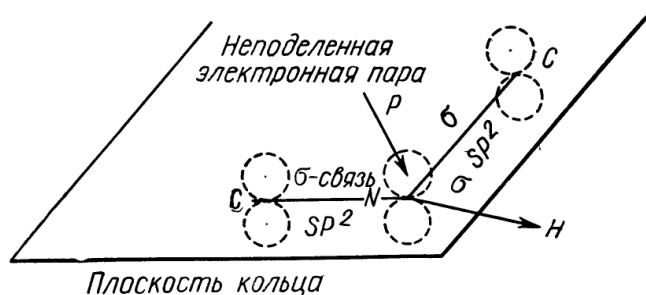
4.1. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА ПИРРОЛА

4 π -Электрона двойных связей и неподеленная пара электронов азота в пиррольном цикле образуют π -электронный секстет. Этот секстет и оп-

ределяет ароматические свойства пиррола во многих реакциях.

Атом азота в основном состоянии имеет три валентных электрона, причем они располагаются на трех взаимно перпендикулярных p -орбиталях. В этом состоянии атома азота неподеленная пара электронов находится на $2s$ -орбитали. Такая электронная конфигурация атома азота характерна для молекулы аммиака. Как известно, валентные связи в молекуле аммиака направлены вдоль ребер трехгранной пирамиды. Во многих органических соединениях, однако, имеет место sp^2 -гибридизация $2s$ - и двух $2p$ -орбиталей атома азота. На трех гибридованных орбиталях размещаются три валентных электрона, на четвертой p -орбитали располагается неподеленная пара электронов.

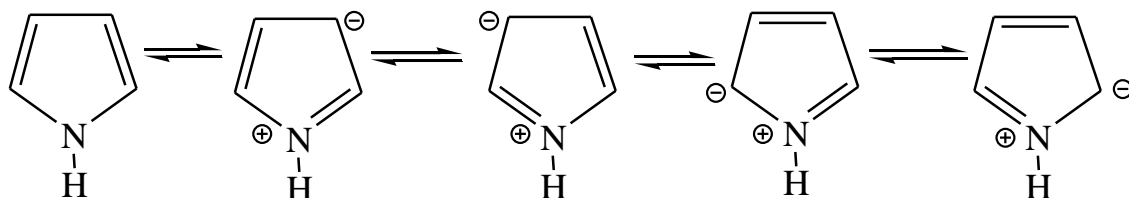
В кольце пиррола атом азота находится также в состоянии sp^2 -гибридизации и описывается тригональной конфигурацией, при которой гибридованные sp^2 -орбитали располагаются в одной плоскости под углом примерно 120° . Чистая p -орбиталь с неподеленной электронной парой тогда оказывается перпендикулярной к этой плоскости.



В пирроле плоскость тригональных гибридованных орбиталей атома азота совпадает с плоскостью кольца, причем две из этих орбиталей используются для образования σ -связи азот—углерод, а третья — для образования σ -связи азот—водород. Неподеленная пара электронов, находящихся на чистой p -орбитали атома азота, перпендикулярной к плоскости пиррольного кольца, взаимодействует с π -электронами двойных связей уг-

лерод — углерод, образуя замкнутую 6 π-электронную систему. Энергия делокализации пиррола равна 109,2 кДж/моль.

Динамичность электронной структуры пиррола формально может быть выражена в следующих резонансных формах:

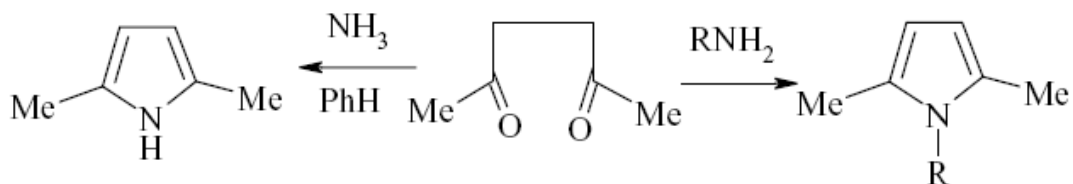


Изображенные резонансные формы пиррола отображают: лабильность электронной плотности в пиррольном цикле; наличие значительного дипольного момента, направленного от азота в кольцо; вероятные центры электрофильного замещения.

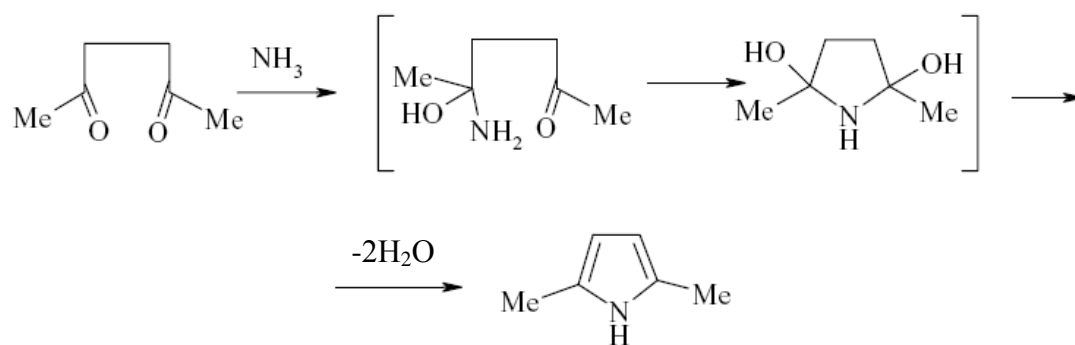
4.2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРРОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений (Пааля-Кнорра)

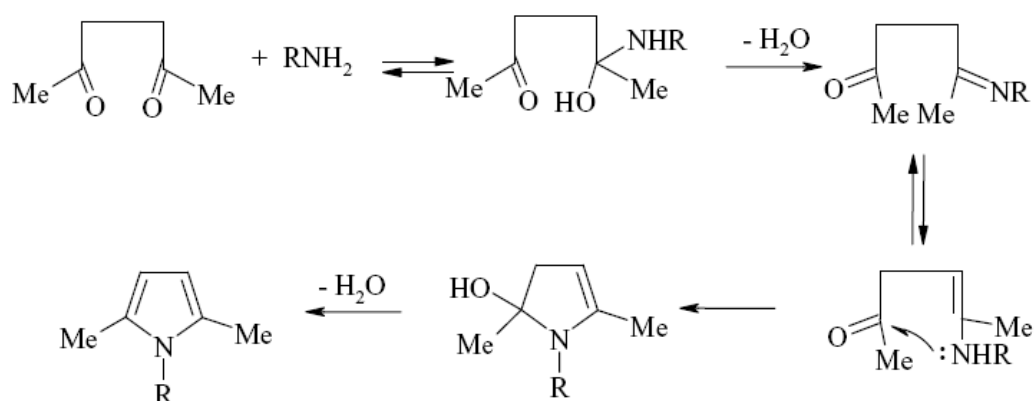
Использование в реакциях с 1,4-дикарбонильными соединениями аммиака или первичных аминов позволяет получать N-незамещенные или N-алкилпирролы с хорошими выходами.



На основе общепринятых положений первоначально можно предположить следующую схему процесса: (Дж.Джоуль, Г.Смит).

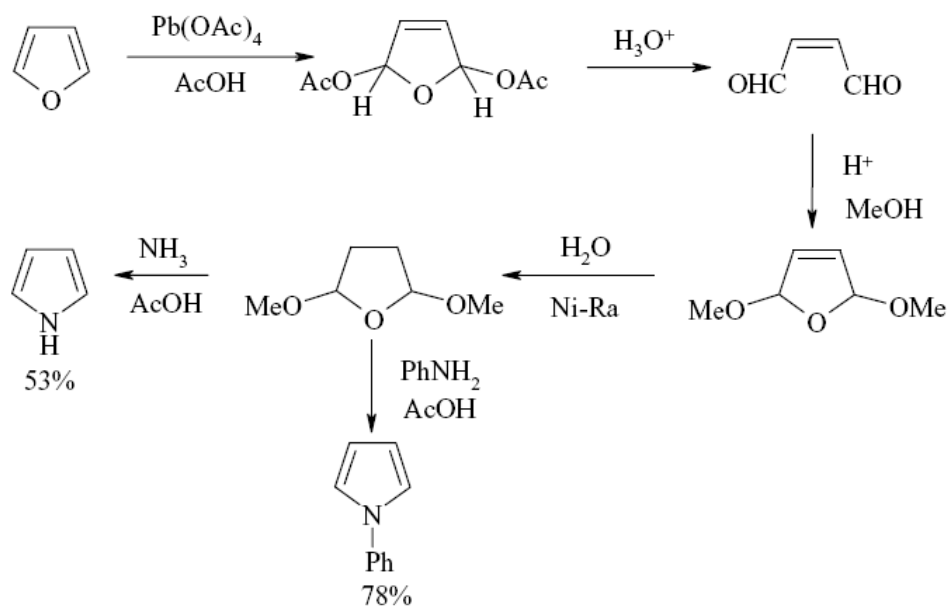


Однако более поздние исследования, основанные на спектральных методах и изучении кинетики процесса в ячейке ЯМР-спектрометра, внесли коррективы в эти представления. Происходит образование кетоимина. Атом азота таутомерной кето-аминной структуры неподеленной парой электронов атакует электрофильный углеродный атом кето-группы с переносом протона к карбонильному кислороду. На завершающей стадии выделяется вода и образуется 2,5-диметилпиррол:



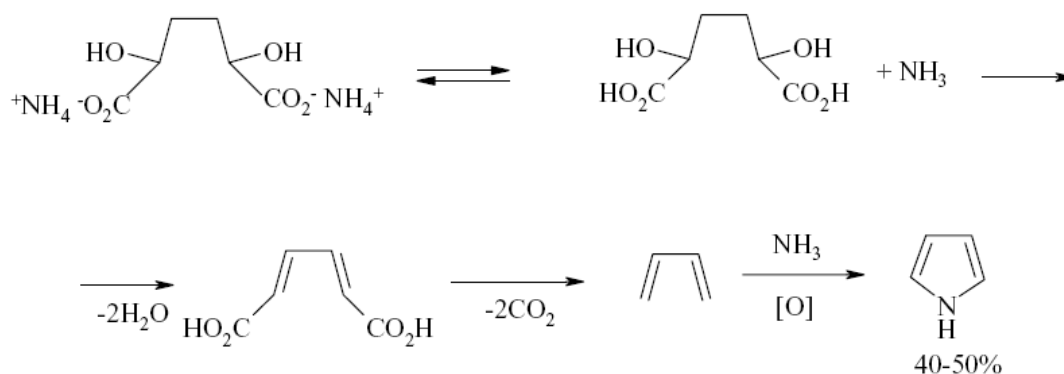
Взаимные превращения гетероциклов друг в друга (реакция Юрьева)

Для более эффективного течения процесса превращения фуранов в пирролы иногда в качестве промежуточных веществ получают 2,5-диалкоксидигидрофураны, которые легко и с хорошими выходами образуются по следующей схеме:



Получение пиррола из аммонийной соли слизиной кислоты

Процесс превращения в пиррол при нагревании аммонийной соли слизиной кислоты в глицерине видимо проходит через следующие стадии: 1. диссоциация до свободной кислоты; 2. дегидратация; 3. декарбоксилирование; 4. окислительная циклизация с участием аммиака. В результате с умеренным выходом образуется незамещенный пиррол.

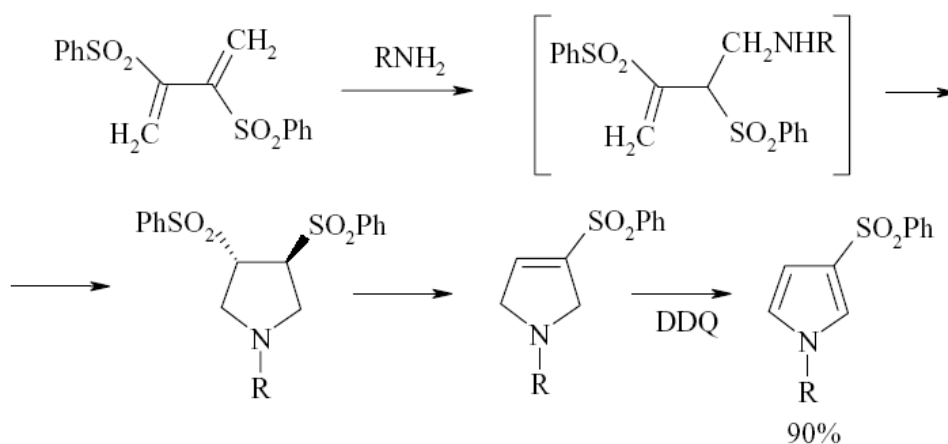


Получение пирролов по реакции [4+1]-циклоприсоединения аминов к активированным бутадиенам (реакция Падва)

[4+1]-Циклоприсоединение аминов к бутадиенам приводит к образованию тетрагидропроизводных (пирролидинов)

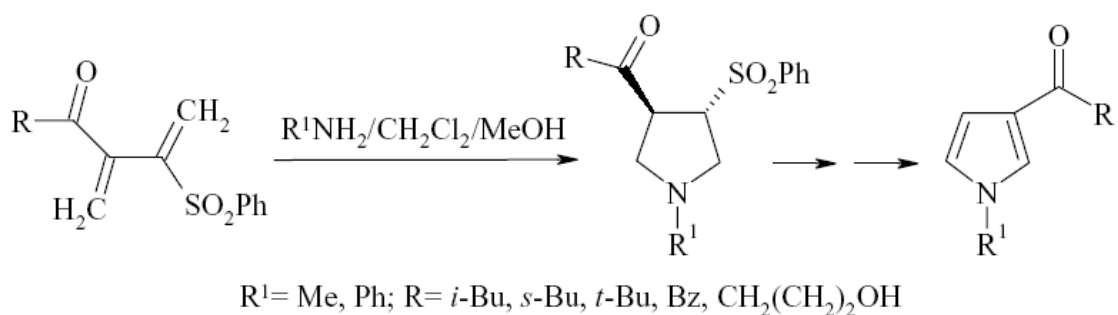


Для осуществления процесса необходима активация диена к нуклеофильному присоединению, которая достигается введением электроноакцепторных дифенилсульфонильных групп в положения 2 и 3 диена, что существенно снижает энергию НСМО по сравнению с бутадиеном.

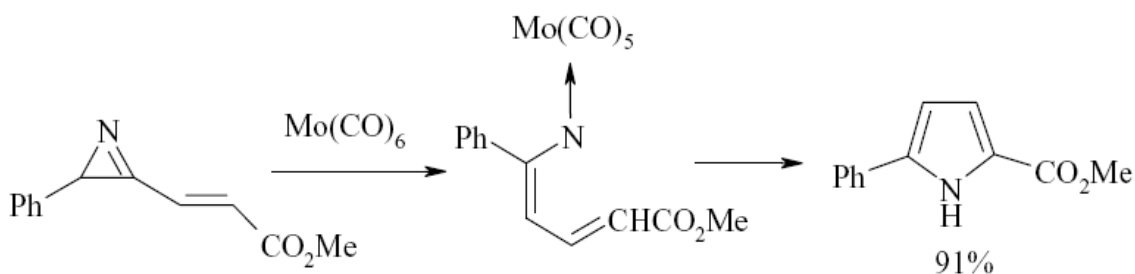


Первоначально происходит присоединение амина по положению 1 бутадиена, последующая циклизация с участием двойной связи идет стереоспецифично с образованием транс-3,4-ди(фенилсульфонил)-пирролидина, который самопроизвольно теряет молекулу PhSO₃H. Дальнейшая окислительная ароматизация происходит под действием DDQ (дихлордихинонимина).

Если в качестве одной из электроноакцепторных групп использовать ацильную, то в мягких условиях можно получить 3-ацилпирролы. Такие производные пирролов трудно получить методом прямой функционализации.

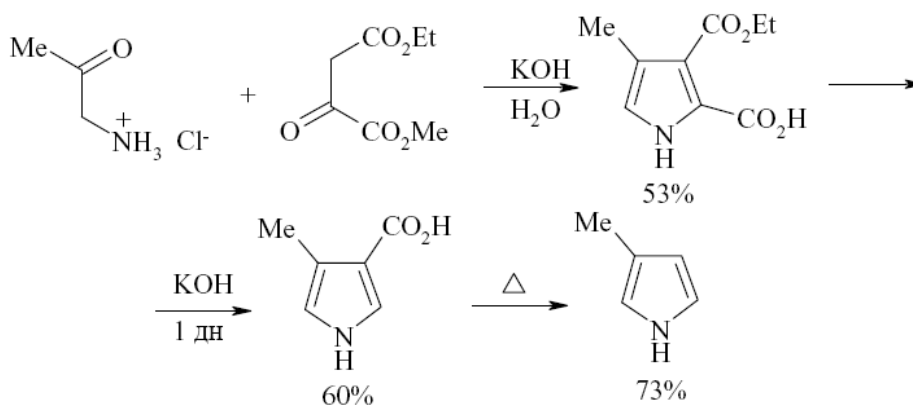


Расширение азиринового цикла, катализируемое карбонилами металлов

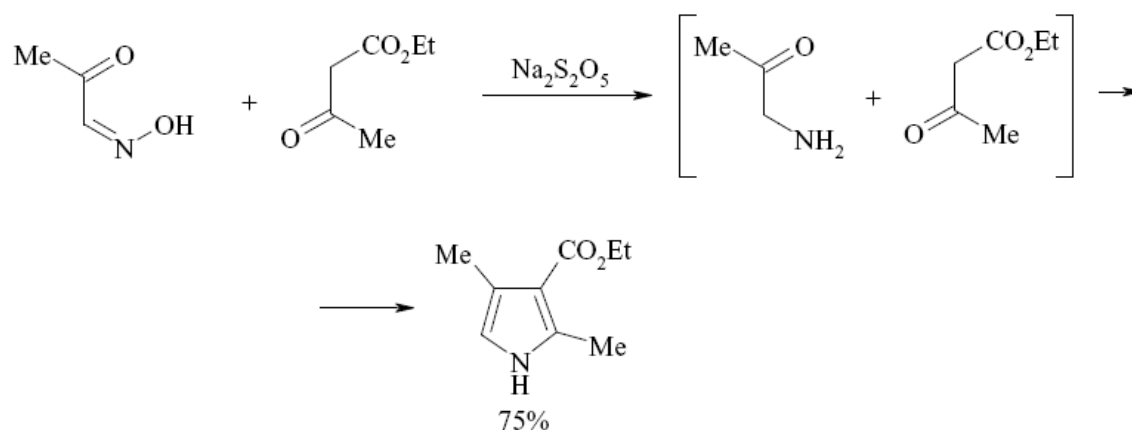


Двухкомпонентный синтез пирролов (синтез Кнорра) из α -аминокетонов и 1,3-дикарбонильных соединений

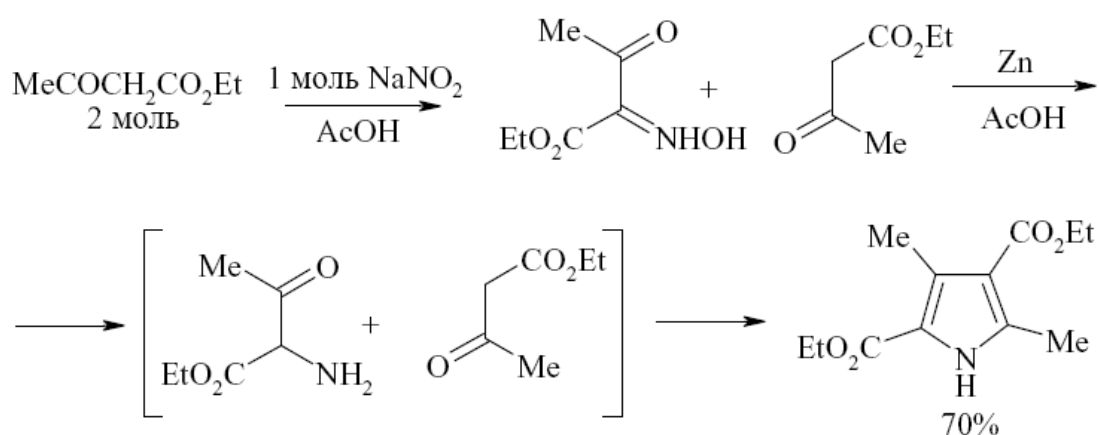
Для предотвращения димеризации свободных α -аминокарбонильных соединений в пиазины их используют в виде солей. Аминокетоны генерируют *in situ* в реакционной среде при подщелачивании хлористоводородных солей. Процесс идет по следующей схеме:



Трудности, связанные с применением α -аминокарбонильных соединений, можно преодолеть, синтезируя их в реакционной среде в присутствии второго компонента (1,3-дикарбонильного соединения). Например, в качестве предшественника аминокетона можно использовать монооксим α -кетоальдегида, восстанавливая его цинком в уксусной кислоте или метабисульфитом натрия.



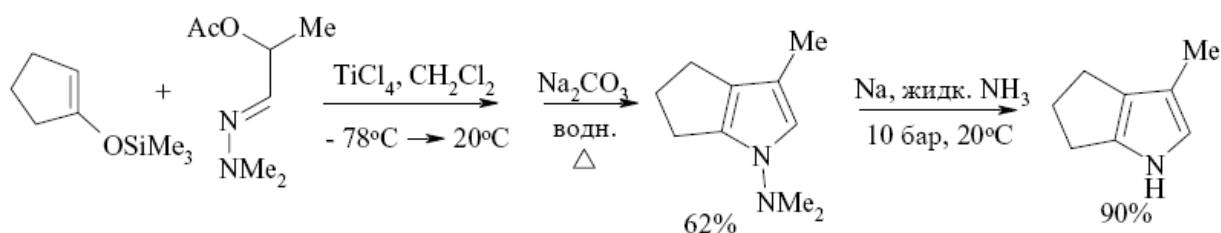
Эта модификация позволяет использовать в качестве единственного исходного 1,3-дикарбонильное соединение, благодаря его способности образовывать при нитрозировании оксимы. Так, обработка 2 моль ацетоуксусного эфира 1 моль NaNO_2 в уксусной кислоте с последующим восстановлением цинком приводит к так называемому, пирролу Кнорра.



Независимо от того, какая связь образуется раньше C-N или C3-C4, несомненно одно, если есть возможность выбора, аминогруппа всегда будет реагировать с наиболее электрофильной карбонильной группой второго компонента.

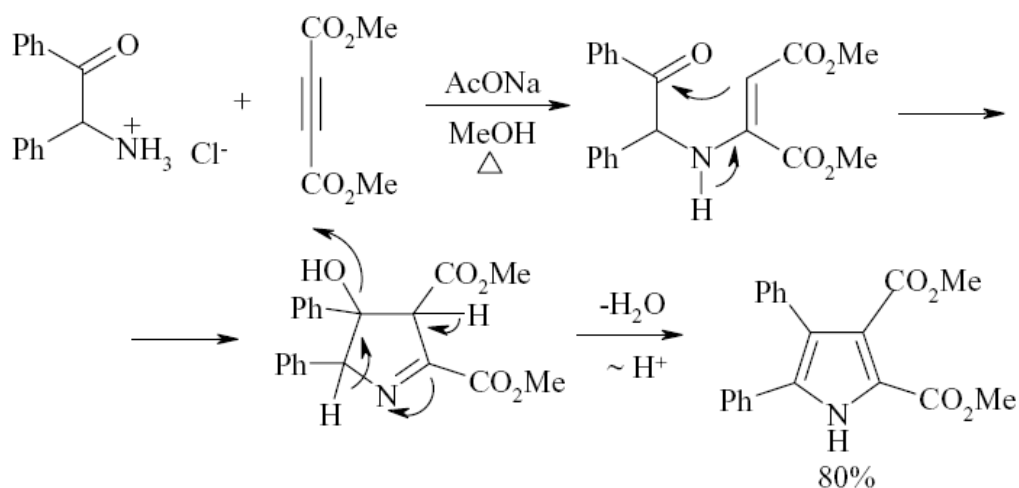
Синтез пирролов из α -ацетоксидиметилгидразонов и силиловых эфиров енолов

В присутствии хлорида титана (IV) диметилгидразоны α -ацетоксиальдегидов реагируют с силиловыми эфирами енолов с образованием 1-диметиламинопирролов, последующее восстановление связи N-N дает NH-пирролы:



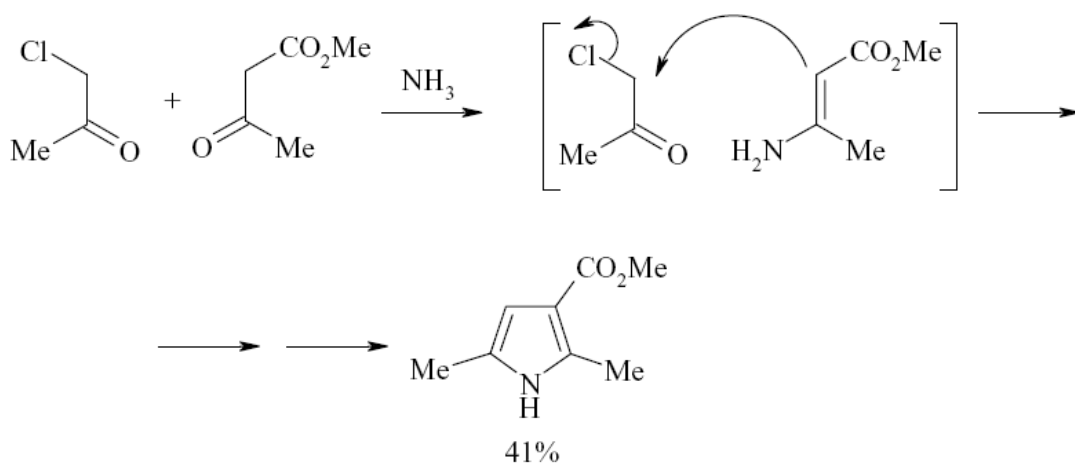
Синтез пирролов и фуранов из ацетилендикарбонового эфира и α -амино- или α -гидроксикарбонильных соединений

Первой стадией процесса синтеза пирролов из α -аминокарбонильных соединений и ацетилендикарбонового эфира является нуклеофильное присоединение аминогруппы к тройной связи по реакции Михаэля. Замыкание цикла происходит за счет атаки β -положением образующегося енаминного фрагмента по карбонильному атому углерода. Элиминирование молекулы воды с последующей миграцией протона приводит к ароматизации образующегося пирролинового интермедиата.



Синтез пирролов по Ганчу – взаимодействие α -хлоркарбонильных соединений и 1,3-дикарбонильных соединений

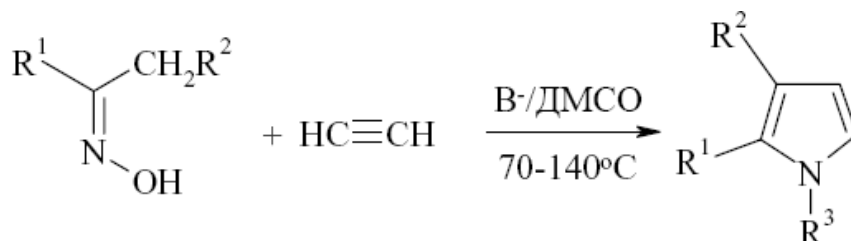
В присутствии оснований α -хлоркарбонильные соединения конденсируются с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием фуранов (Фейст-Бенари). Если в качестве основания в этой реакции использовать аммиак, то образуются пирролы (Ганч). Следует отметить иную, по сравнению с синтезом Фейста-Бенари, региоориентацию циклоконденсации (Джоуль и Смит).



Синтез пирролов из кетоксимов и ацетилен (реакция Трофимова)

Конденсация кетоксимов с ацетиленом требует применения супер-

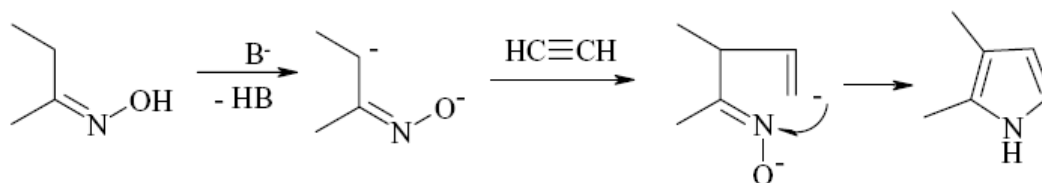
основных сред, в качестве которых используют гидроксиды щелочных металлов или тетраалкиламмония в диметилсульфоксиде (реакция может сопровождаться винилированием образующихся пирролов).



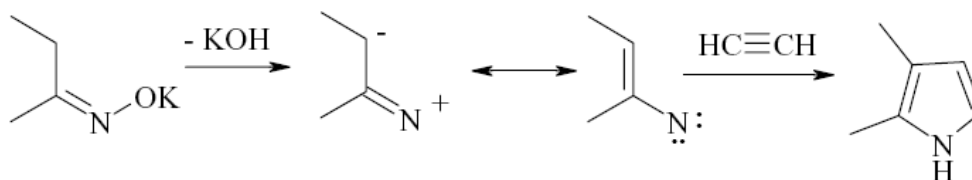
$\text{B} = \text{MOH}, \text{MOR}, \text{Alk}_4\text{N}^+$; $\text{M} = \text{Na}, \text{Li}, \text{Cs}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{CH}=\text{CH}_2$

Предложено три возможных механизма процесса:

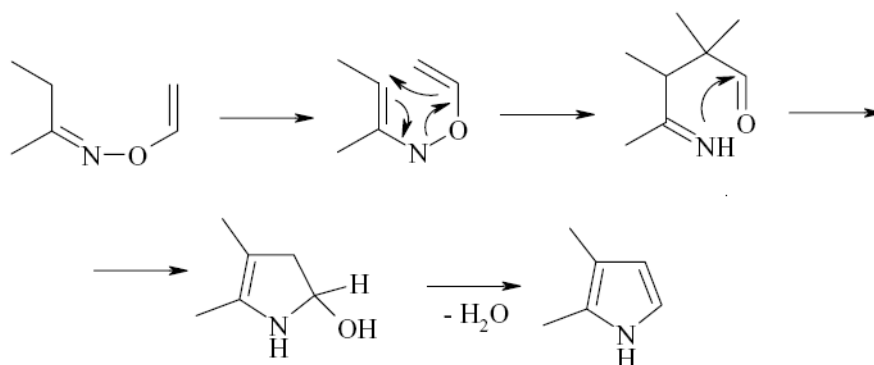
1) Нуклеофильная атака ацетилена карбанионом кетоксима



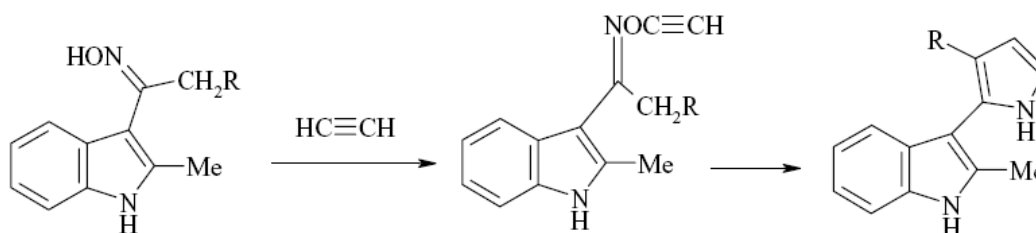
2) 1,3-Дегидратация кетоксима и присоединение 1,3-диполя (или мезомерного нитрена) к ацетилену:



3) [3,3]-Сигматропный сдвиг в промежуточных О-винилоксимах:

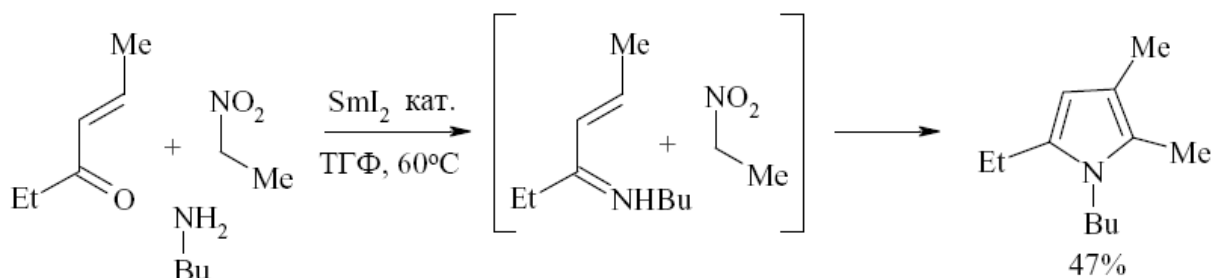


Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу [3,3]-сигматропного механизма. Так на примере оксимов 3-ацетилиндолов удалось выделить промежуточные О-винилоксимы, а затем превратить их в соответствующие пирролы:



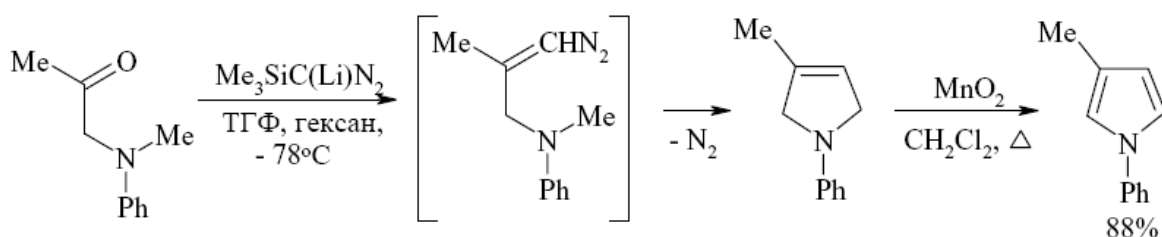
Синтез пирролов из альдегидов, аминов и нитроалканов

Этот подход к синтезу производных пиррола связан с катализируемой солями самария конденсацией альдольного типа нитроалканов с имидами, генерированными взаимодействием аминов с альдегидами. Все три компонента реакции вводятся в реакционную смесь одновременно:



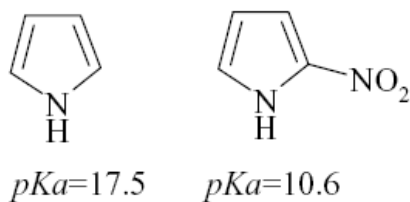
Синтез пирролов из 2-аминокетонов через промежуточное образование карбенов

Получение алкилиденкарбенов из N,N-дизамещенных 2-аминокетонов сопровождается внедрением карбена по одному из двух заместителей при атоме азота и образованием дигидропиррольного цикла, которые легко окисляются диоксидом марганца в ароматические структуры.



4.3. РЕАКЦИИ И СВОЙСТВА ПИРРОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Пиррол представляет собой слабую NH-кислоту ($pK_a=17.5$). Величина pK_a значительно уменьшается (кислотность возрастает) при введении в ядро акцепторных заместителей.



Пиррол является амфотерным соединением. Однако необходима чрезвычайно высокая концентрация ионов водорода для того, чтобы пиррол проявил свои основные свойства. Кроме того, вследствие неустойчивости образующегося катиона пирролия в кислой среде легко протекает

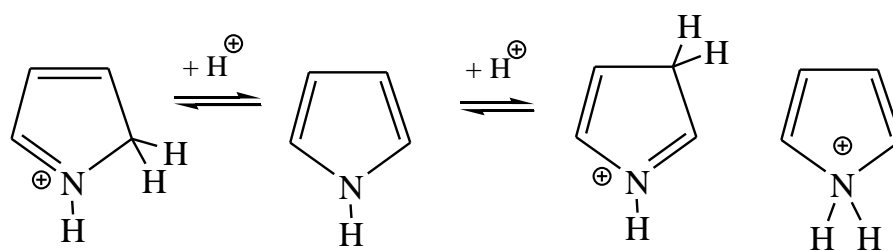
катионная полимеризация пиррола. Внешне это выражается в образовании красной смолы, нерастворимой ни в щелочах, ни в кислотах.

Реакции с электрофильными реагентами

Будучи устойчивыми в реакциях нуклеофильного присоединения и замещения, пирролы весьма чувствительны к атакам электрофильных агентов, которые почти всегда вступают в реакцию замещения. Однако в этих реакциях многие из обычных электрофильных агентов нельзя использовать, поскольку незамещенный пиррол, N- и C-моноалкилпирролы и в меньшей степени C-диалкилпирролы в присутствии сильных кислот полимеризуются. Полимеризацию предотвращают электроноакцепторные группировки, например карбометоксильная группа. Поэтому в этих случаях вполне допустимо применение сильноокислых нитрующих и сульфидирующих агентов.

Протонирование. Обратимое присоединение протонов может идти по любому положению пиррольного кольца. Наиболее легко протон присоединяется к атому азота. В то же время, α -положение протонируется почти вдвое легче, чем β -положение. Термодинамически наиболее устойчив 2H-пирролий-катион, поэтому протонирование пиррола идет по C2-атому и найденное для него значение pK_a следует отнести именно к этому катиону. Слабая основность атомов азота в пирролах обусловлена отсутствием мезомерной делокализации заряда в 1H-пирролий-катионе.

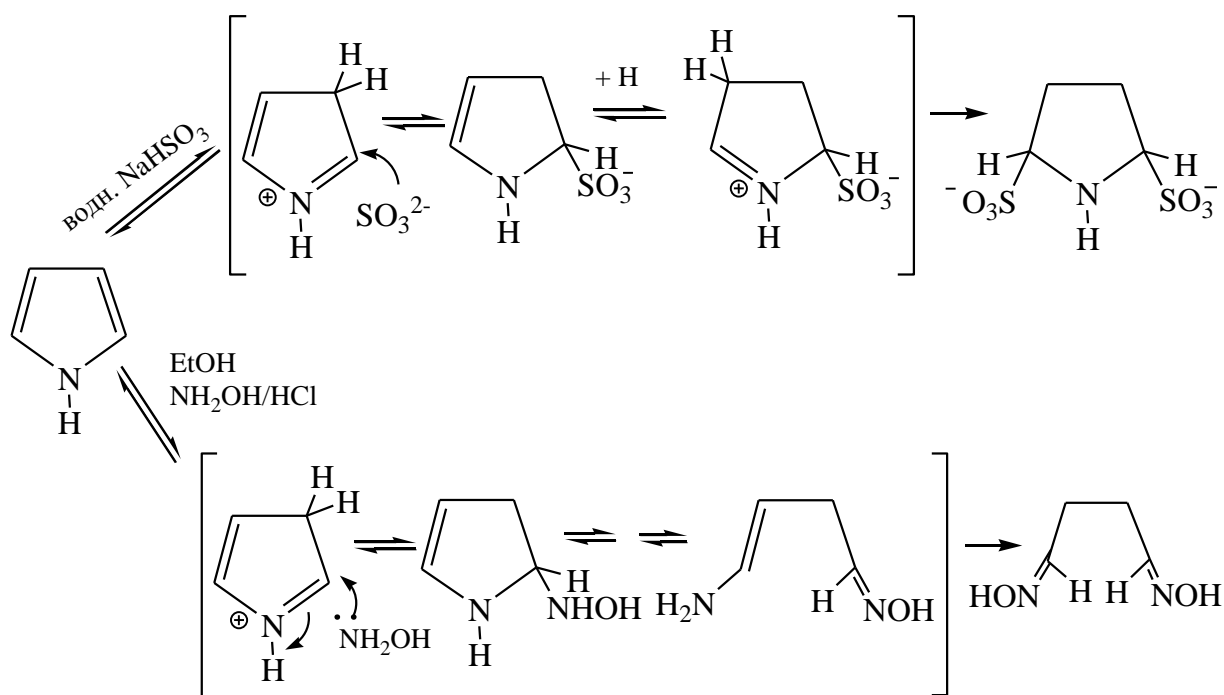
Было определено значение pK_a для целого ряда производных пиррола. Незамещенный пиррол является очень слабым основанием; для 0,1 мольного раствора пиррола в 1 н. кислоте это соответствует одной протонированной молекуле на 5000 непротонированных.



2Н - пирролий-катион
(самый устойчивый)

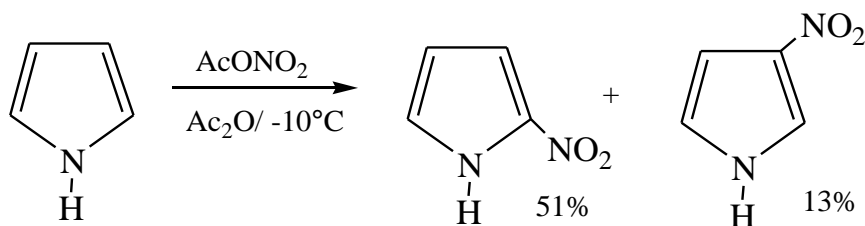
Основность резко возрастает по мере увеличения числа алкильных заместителей; например, 0,1 молярный раствор 2,3,4,5-тетраметилпиррола в 1 н. кислоте, уже полностью протонирован по углеродному атому. Такое поразительное изменение основности очень наглядно показывает, насколько велика роль стабилизирующего влияния метильных групп при образовании катионов.

По существу, 2Н- и 3Н-пирролий-катионы представляют собой имониевые ионы и в качестве таковых обладают свойствами электрофилов. Они играют важную роль в реакциях полимеризации и восстановления. Заслуживают внимания две другие реакции протонированных пирролов: одна из них — присоединение бисульфита натрия, вторая — реакция с гидроксиламином, сопровождающаяся размыканием цикла и образованием диоксима янтарного диальдегида.



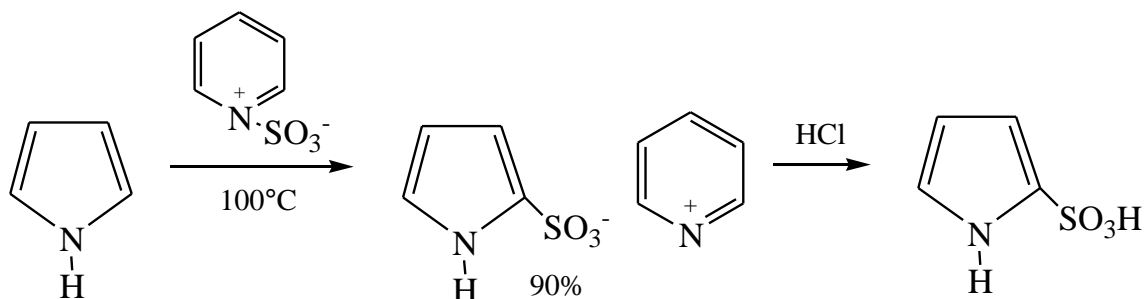
Вероятно, в обоих превращениях ведущая роль принадлежит более реакционноспособному 3H-пирролий-катиону и приведенные схемы отражают возможное направление этих процессов.

Нитрование. Нитрующие смеси, нашедшие применение в реакциях нитрования бензола и его производных, непригодны для нитрования пирролов, так как они вызывают их полное разложение. Пирролы гладко нитруются ацетилнитратом в уксусном ангидриде при очень низкой температуре. Реагент получают смешением дымящей азотной кислоты с уксусным ангидридом; при этом образуются ацетилнитрат и уксусная кислота. При этом необходимо, чтобы сильная минеральная кислота полностью исчезла. Нитрование пиррола этим нитрующим агентом показало, что активность его С2-атома в $1,3 \cdot 10^5$ раз, а С3-атома в $3 \cdot 10^4$ раз выше активности бензола.



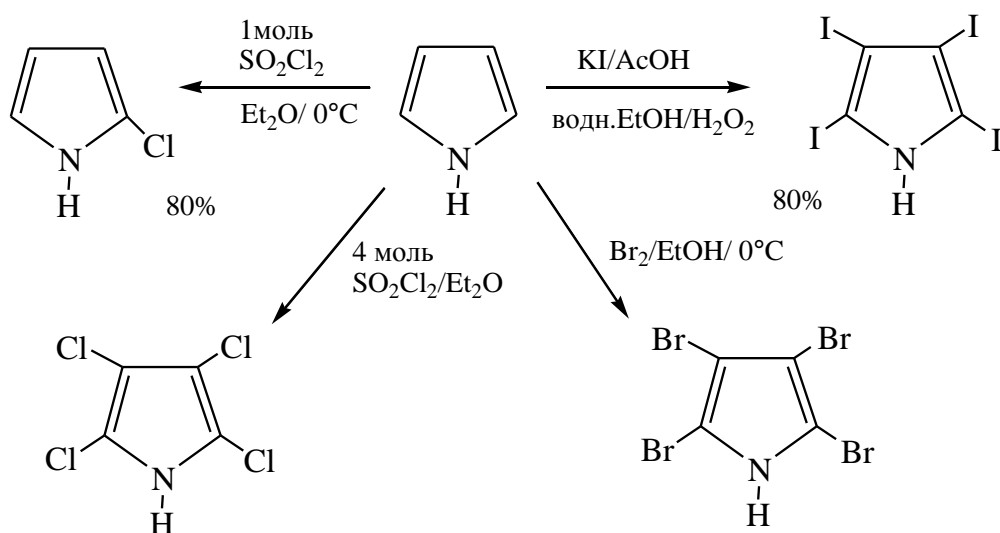
N-Алкилированные пирролы нитруются преимущественно в β -положение; так, из N-метилпиррола образуется смесь α - и β -нитроизомеров в соотношении 2:1. Из 2-метилпиррола в сходных условиях получается с низким выходом смесь моонитропроизводных, в которой 2-метил-5-нитро- и 2-метил-3-нитроизомеры содержатся в соотношении 6:1.

Сульфирование. Сульфирование пирролов также следует проводить в отсутствие сильной кислоты. Подходящим реагентом является пиридин-сульфотриоксид, обеспечивающий гладкое превращение пиррола в пиррол-2-сульфо кислоту.



Если оба α -положения пиррола заняты, сульфирование идет по β -положению. Действием минеральных кислот на соли пирролсульфо кислот получают свободные сравнительно устойчивые пирролсульфо кислоты, обладающие свойствами сильных кислот.

Галогенирование. Пирролы галогенируются настолько активно, что, даже несмотря на применение специальных реагентов и самых мягких условий, из реакционной смеси удастся выделить только тетрагалогенпирролы.

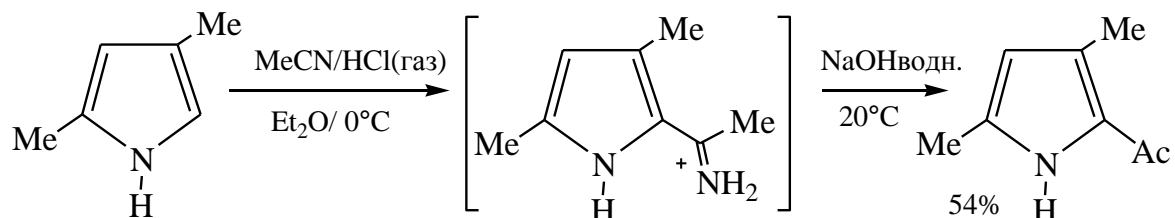


Единственный моногалогенпиррол, полученный прямым галогенированием пиррола,— весьма неустойчивый α -хлорпиррол. Попытки получить моногалогенпроизводные простых алкилпирролов не привели к успеху. По всей вероятности, замещение идет по алкильной группе, аналогично реакции образования бензилгалогенидов, а образующиеся в таких реакциях галогеналкилпирролы обладают чрезвычайно высокой реакционной способностью.

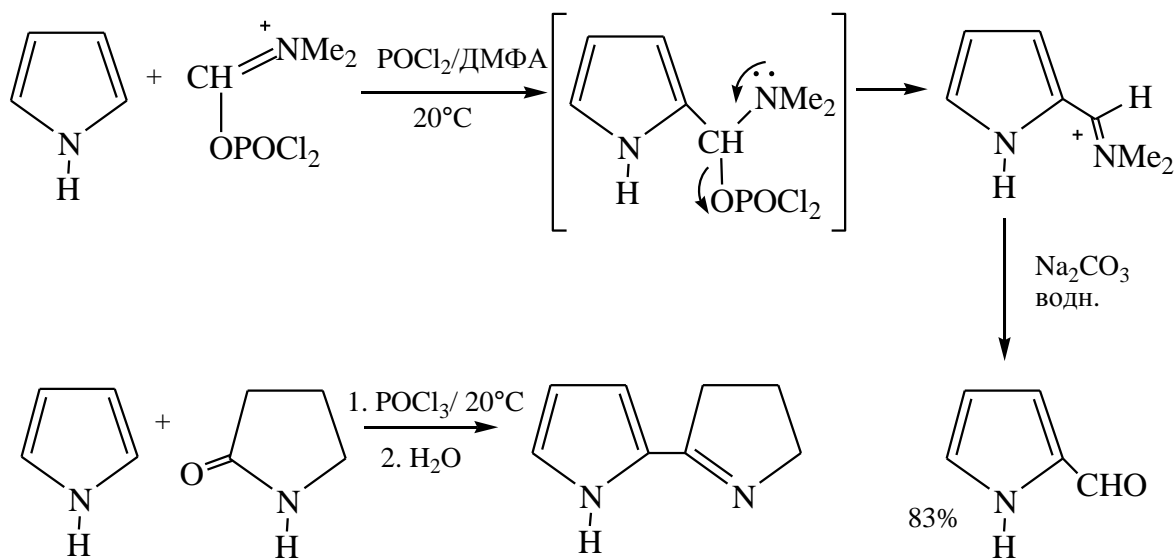
Ацилирование. Прямым ацилированием пиррола уксусным ангидридом при 150-200 °С получают 2-ацетил- и 2,5-диацетилпирролы. В этих условиях N-ацетилирование пиррола не идет, но в присутствии ацетата натрия N-ацетилпиррол образуется, хотя и в небольших количествах. Следует отметить, что при температурах ниже 100°С ацилирование пиррола не наблюдается. Увеличение числа алкильных заместителей облегчает ацилирование. Наглядным примером может служить ацилирование 2,3,4-триметилпиррола, который легко превращается в 5-ацетил-2,3,4-триметилпиррол уже при кипячении с уксусной кислотой.

Для успешного ацилирования пиррола можно применять реакции с участием пиррилмагнийгалогенида или реакции Гаттермана и Гёша. Роль электрофила при этом выполняют протонированные цианистый водород

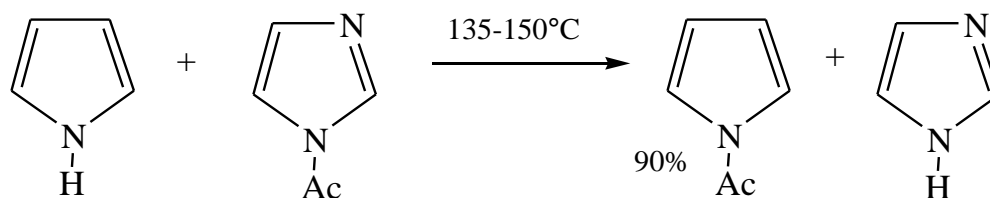
или нитрилы; следует, однако, иметь в виду, что такие реакции пригодны только для ди- и триалкилпирролов, так как они осуществляются в сильно-кислых условиях.



Более широкое применение нашла реакция Вильсмейера, которая дает лучшие результаты при формилировании пирролов, в том числе самого пиррола, так как применяемый реагент не вызывает полимеризации.

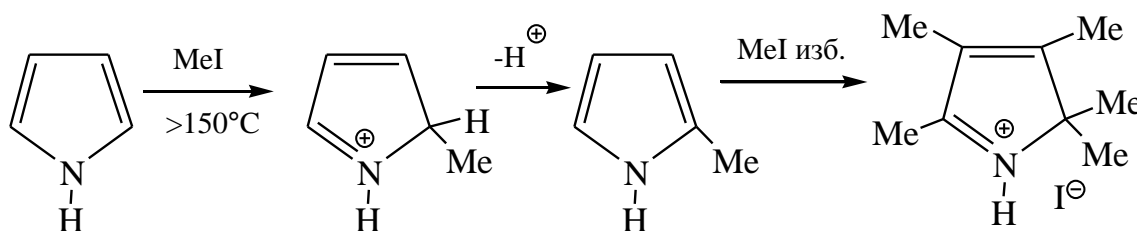


Ацетилирование по атому азота проводят действием пиррол-калия и ацилгалогенида. Хорошим способом ацетилирования пиррола по атому азота является также нагревание с N-ацетилимидазолом.



Эта необычная реакция, иллюстрирующая особенности кольцевой системы имидазола, заслуживает особого внимания.

Алкилирование. Простые пирролы не реагируют с йодистым метилом при температурах ниже 100 °С, тогда как при нагревании выше 150 °С происходит целая серия превращений. Продукт реакции представляет собой смесь полимеров и некоторого количества полиалкилированных пирролов.



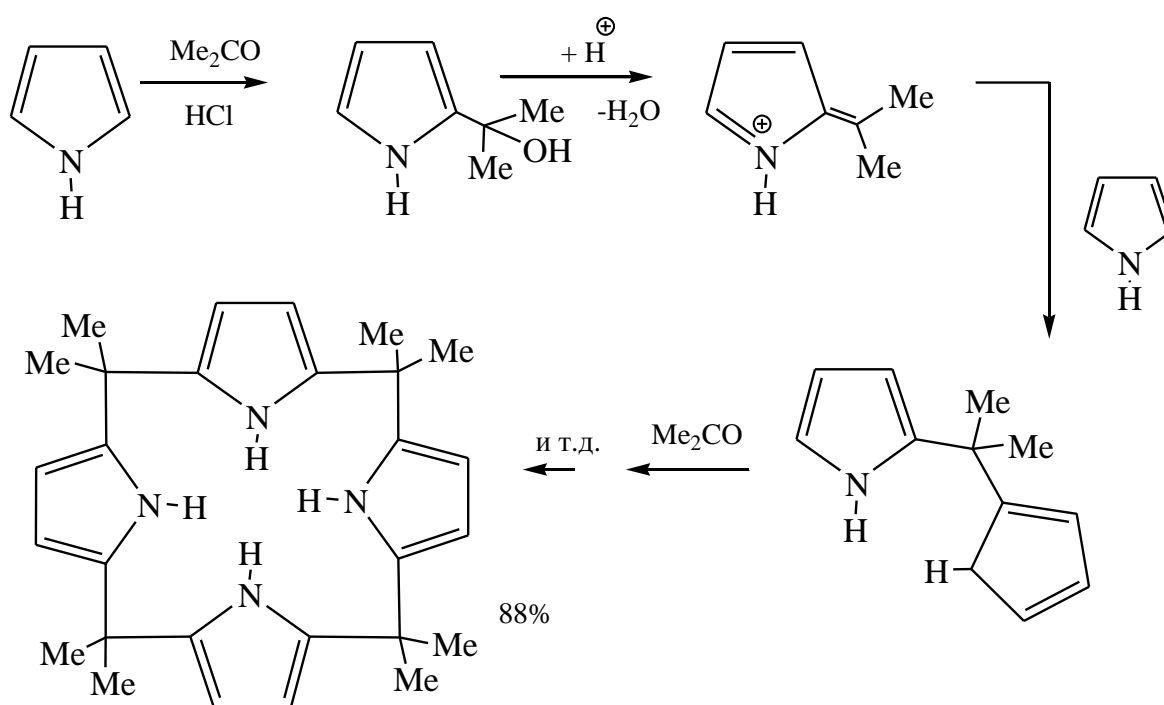
Моноалкилпроизводные пиррола не могут быть получены прямым алкилированием, в том числе по реакции Фриделя — Крафтса с алкилгалогенидами в присутствии катализаторов.

Гораздо более реакционноспособный аллилбромид реагирует с пирролами в воде в присутствии уксусной кислоты и ацетата натрия при комнатной температуре, давая смесь аллилпирролов (от моно- до тетрааллилпроизводных), димеров, тримеров и полимеров.

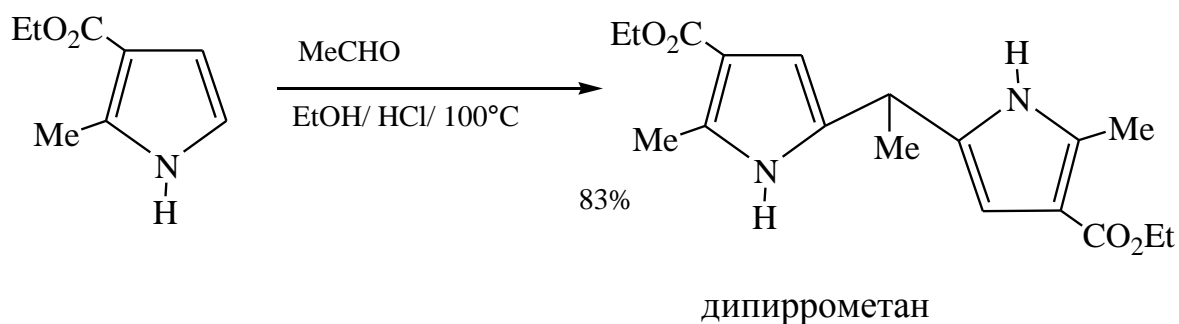
Конденсация с альдегидами и кетонами идет гладко в том случае, если она катализируется кислотами (протонирование карбонильного кислорода). Однако выделить образовавшиеся пирролил-карбинолы не удастся, поскольку протонирование катализирует отщепление воды, а получившиеся

ся при этом α -алкилиденпирролий-катионы представляют собой высоко реакционноспособные электрофильные агенты. В качестве примера можно привести реакцию незамещенного пиррола с алифатическими альдегидами, которая неизбежно приводит к получению смол, вероятно, линейной структуры.

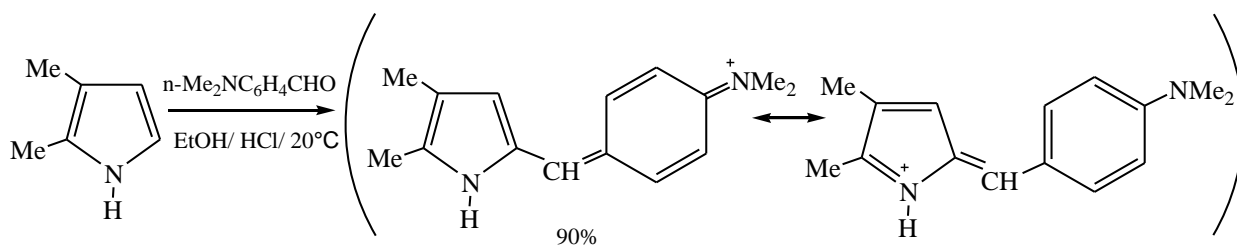
Сходным образом реагирует и ацетон, но в этом случае с высоким выходом образуется циклический тетрамер. Циклизация, возможно, объясняется тем, что две метальные группы удерживают пиррольные кольца в копланарной конформации, при которой возможность взаимодействия с водородом, находящимся у атомов азота или в (5-положении к нему, сведена до минимума; при этом увеличиваются шансы циклизации линейного предшественника образующегося тетрамера.



И только в том случае, если пиррольное кольцо содержит электроноакцепторный заместитель и имеет только одно незамещенное α - или β -положение, могут быть получены с высокими выходами дипиррометаны.

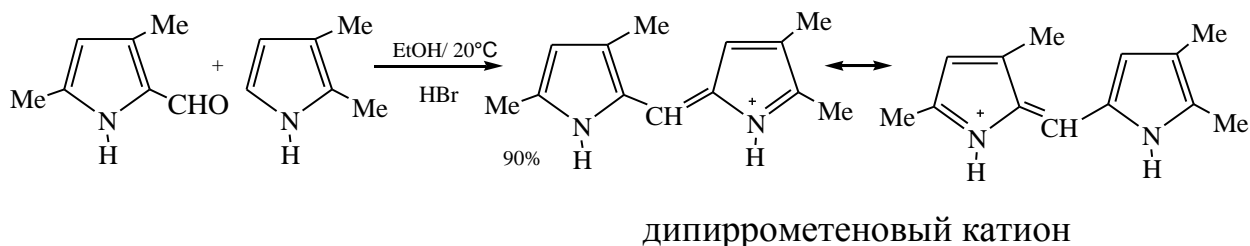


При взаимодействии пирролов с ароматическими альдегидами, содержащими электронодонорный заместитель, могут быть выделены окрашенные промежуточные катионы:

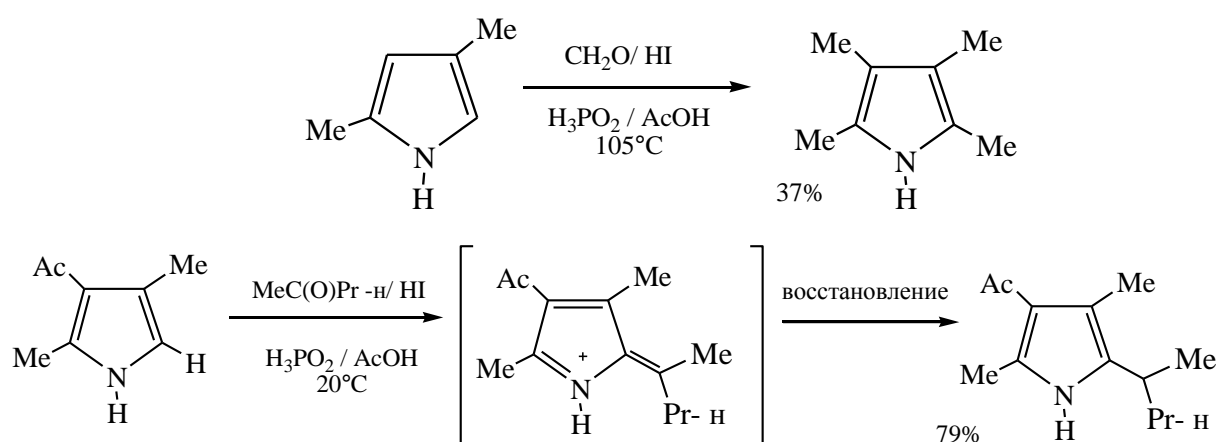


Причиной их устойчивости является мезомерная стабилизация. На взаимодействии пиррола с *p*-диметиламинобензальдегидом основана классическая цветная реакция Эрлиха; появление интенсивной окраски характерно не только для пирролов, но и для фуранов, индолов и др. гетероциклов с незамещенным реакционноспособным положением в кольце.

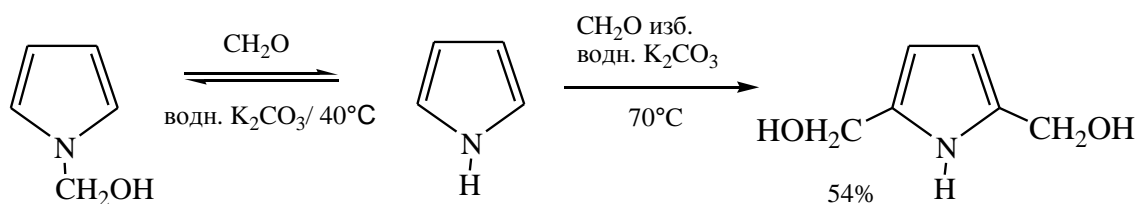
Аналогичная конденсация пирролов с пирролальдегидом приводит к образованию дипиррометенового катиона. Этот тип катиона интересен тем, что он играет важную роль в синтезе порфирина.



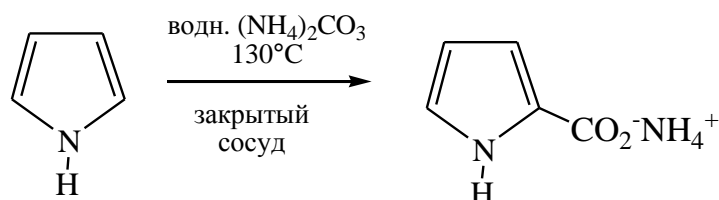
Промежуточные соединения, образующиеся при взаимодействии пирролов с альдегидами или кетонами, восстанавливаются в присутствии иодистоводородной и фосфорноватистой кислот, давая с высокими выходами производные пиррола, алкилированные по всем незамещенным положениям кольца. Основное применение этот метод нашел в синтезе алкилпирролов, содержащих ацильные или алкоксикарбонильные группы, так как такие заместители, имевшиеся в исходном пирроле, остаются неизменными в процессе реакции.



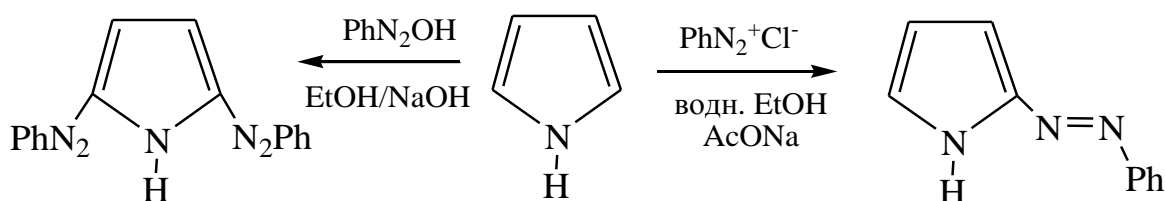
В результате взаимодействия пиррола с формальдегидом в щелочной среде происходит обычная конденсация.



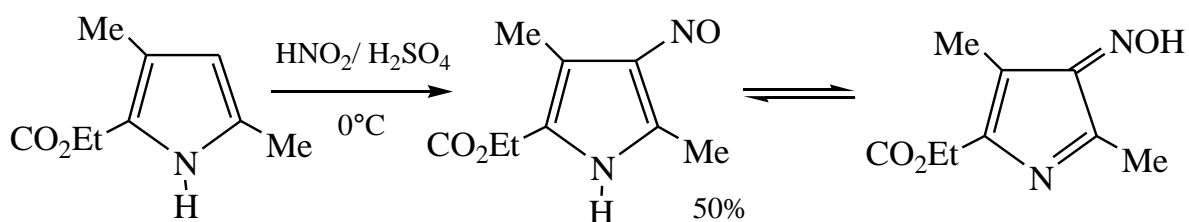
Карбоксилирование. Пирролы так же, как фенолы, гладко карбоксилируются под давлением.



Азосочетание пирролов с солями фенилдиазония осуществляется очень легко. В слабокислых или нейтральных растворах сочетание незамещенного пиррола приводит к получению моноазопроизводных, а в щелочной среде образуются диазопроизводные.



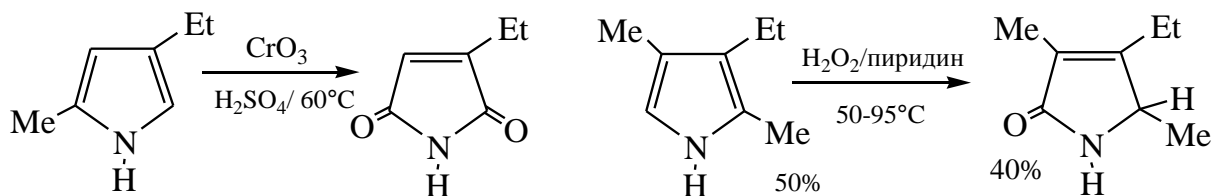
Нитрозирование. Простые пирролы легко реагируют с азотистой кислотой, превращаясь в комплексные соединения. Нитрозопроизводные образуются только при наличии электроноакцепторных группировок (например, сложноэфирной группы).



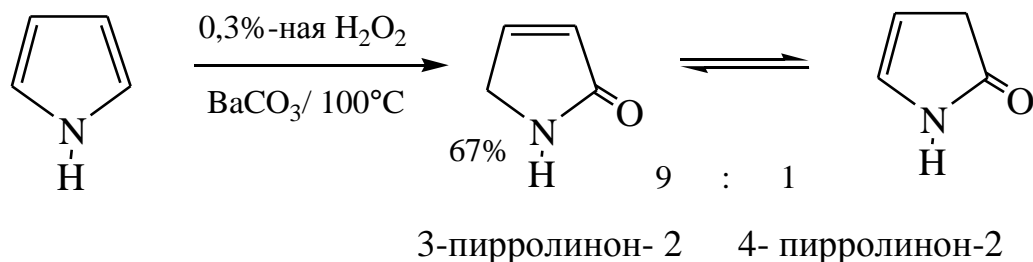
Реакции с окислителями

Пирролы, как правило, легко атакуются окислителями, часто подвергаясь при этом полному расщеплению. Если же кольцо пиррола сохраняется при окислении, продуктами реакции почти всегда оказываются производные малеинимида. Ранее эта окислительная реакция широко ис-

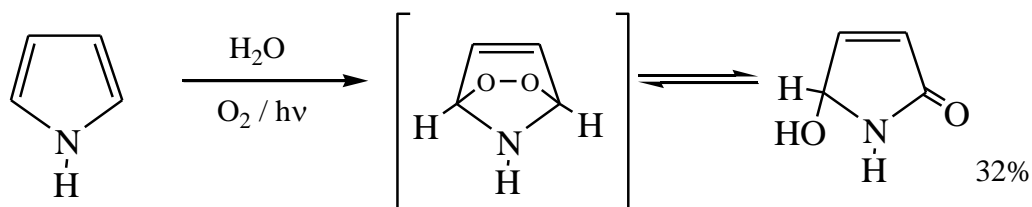
пользовалась при определении строения порфирина; в качестве окислителей применялась водная смесь серной кислоты с хромовым ангидридом или дымящая азотная кислота



Более избирательно пиррол окисляется перекисью водорода, превращаясь с хорошим выходом в смесь двух таутомерных пирролинонов-2.

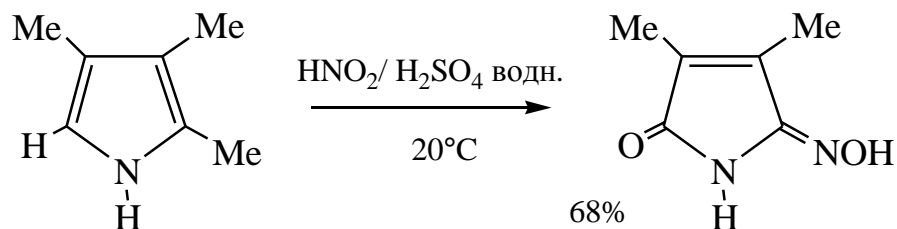


Озонолиз алкилпирролов приводит к размыканию цикла с образованием смеси дикарбонильных соединений. Сенсibilизированная фотохимическая реакция окисления пиррола кислородом приводит к получению 5-оксипирролона-2 и, вероятно, включает присоединение кислорода с образованием циклического промежуточного перекисного соединения:



Скорость самоокисления пирролов возрастает по мере увеличения

числа алкильных заместителей. При действии азотистой кислоты происходит гладкое окислительное отщепление α -алкильных групп и образование производных оксима малеинимида; механизм этой реакции не изучен.

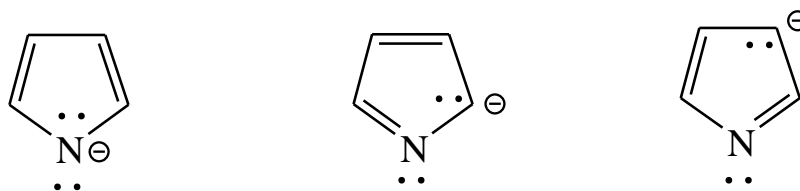


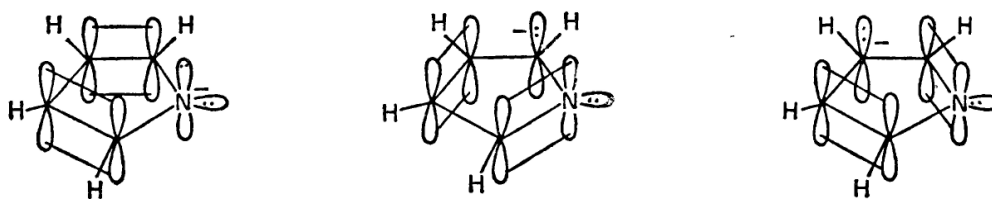
Реакции с нуклеофильными реагентами

Пиррол и его алкильные производные не присоединяют нуклеофилы и не вступают с ними в реакции замещения. Они реагируют с нуклеофильными агентами только путем перемещения протона.

Депротонирование по кольцевому атому азота. Кислотность пиррольного водорода, связанного с атомом азота (pK_a 17,5), намного выше кислотности алифатических аминов, например пирролидина ($pK_a \sim 25$), а также анилина ($pK_a \sim 27$); она близка кислотности 2,4-динитроанилина (pK_a 15,0). При нагревании с сухим едким кали пиррол депротонируется.

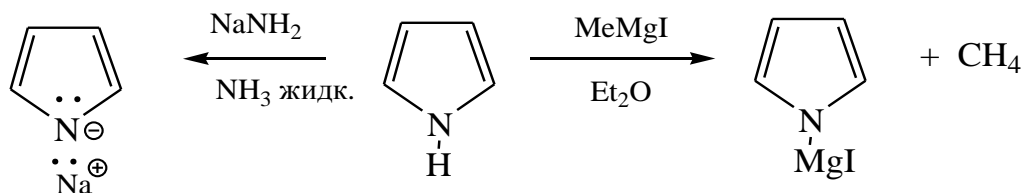
Вполне вероятно, что сравнительно высокая кислотность иминогруппы пиррола связана с тем высоким частичным положительным зарядом, который возникает на атоме азота в результате мезомерии. Не лишена основания и другая точка зрения, согласно которой отрицательный заряд пиррилий-аниона стабилизирован мезомерной делокализацией, которая находит отражение в следующих трех канонических формах:





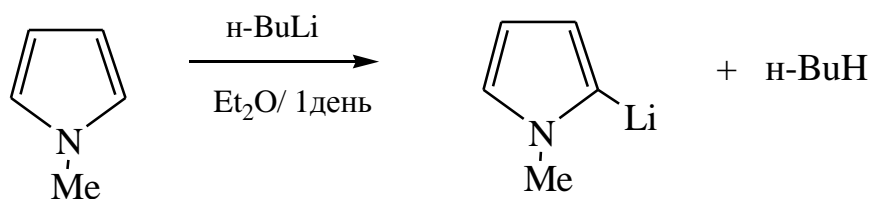
Следует отметить, что принадлежащая атомам азота неподеленная пара электронов находится во всех приведенных канонических формах на sp^2 -гибридизованной орбитали в плоскости кольца и геометрически эквивалентна фрагменту N—H в нейтральном пирроле.

Соли пиррола с щелочными металлами обычно получают действием амида калия или натрия в жидком аммиаке, а также бутиллития, ставшего в настоящее время вполне доступным реагентом, в эфире.



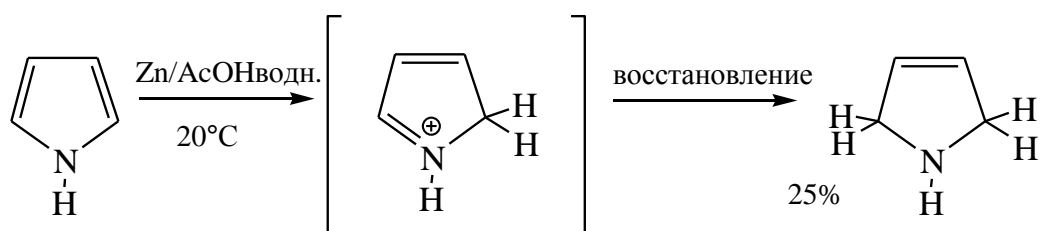
В ряде синтезов часто применяются N-пиррилмагнийгалогениды, полученные действием гриньяровского реагента на пиррол.

Депротонирование по атомам углерода. α -Углеродный атом в N-замещенных пирролах под действием бутиллития депротонируется. Ценность реакции заключается в том, что C-литиевые производные пиррола нашли применение в качестве промежуточных металлоорганических соединений в целом ряде синтезов.

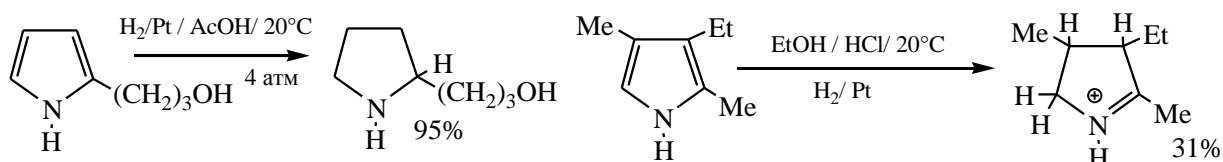


Реакции с восстановителями

Такие нуклеофильные восстановители, как алюмогидрид лития, натрий в этаноле или в жидком аммиаке, не восстанавливают пирролы. Они способны восстанавливаться только в кислой среде, реагируя, по-видимому, в виде протонированных катионов. Восстановление приводит к получению 3-пирролинов, хотя в некоторых случаях наряду с ними образуются и 1-пирролины.



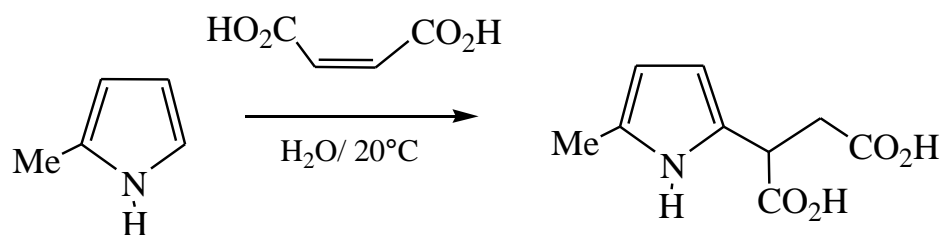
Пирролидины можно получить из пирролов каталитическим гидрированием. Эти реакции идут намного труднее, чем аналогичные реакции восстановления фуранов, но имеют то преимущество, что не осложняются размыканием цикла. В более мягких условиях пиррольное кольцо не восстанавливается. Одним из очень редких примеров частичного каталитического восстановления ароматического кольца является реакция гидрирования 2,3,4-триалкилпиррола.



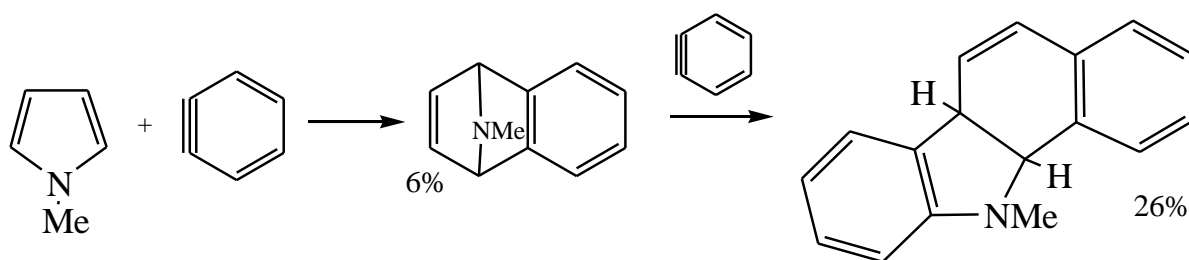
Реакции с диенофилами

Пирролы с большим трудом вступают в реакцию циклоприсоединения по Дильсу — Альдеру; для них типична реакция заместительного присоединения по α -положению. В результате взаимодействия незамещенного

пиррола с малеиновым ангидридом или малеиновой кислотой образуется смесь продуктов. По этому типу присоединяется к пирролу и дегидробензол.

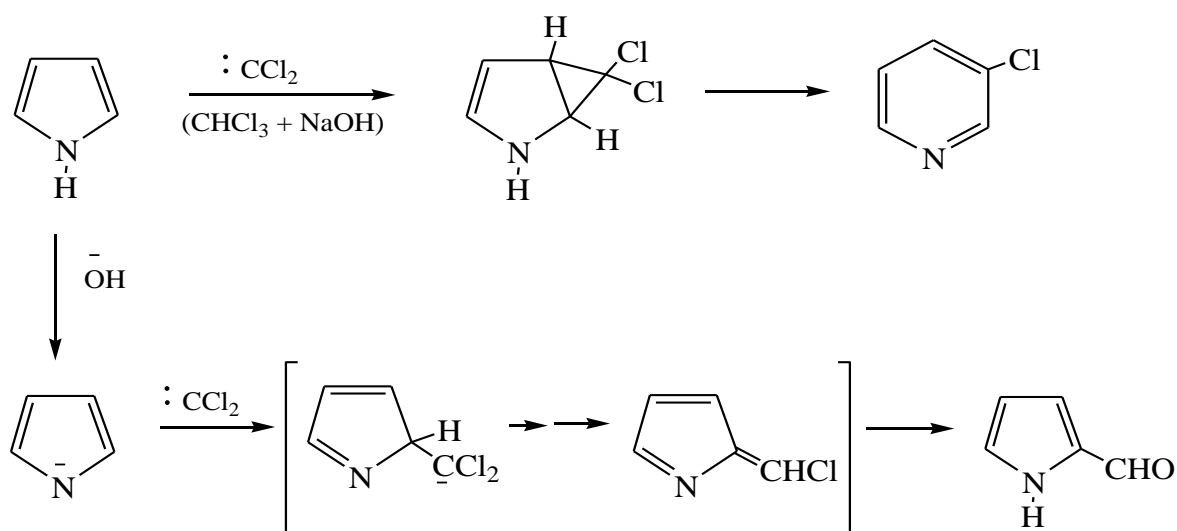


N-Алкилпирролы более склонны вступать в реакцию по типу 1,4-присоединения. В качестве примера можно привести взаимодействие N-метилпиррола с дегидробензолом. В большинстве случаев первичный продукт присоединения подвергается дальнейшим превращениям.



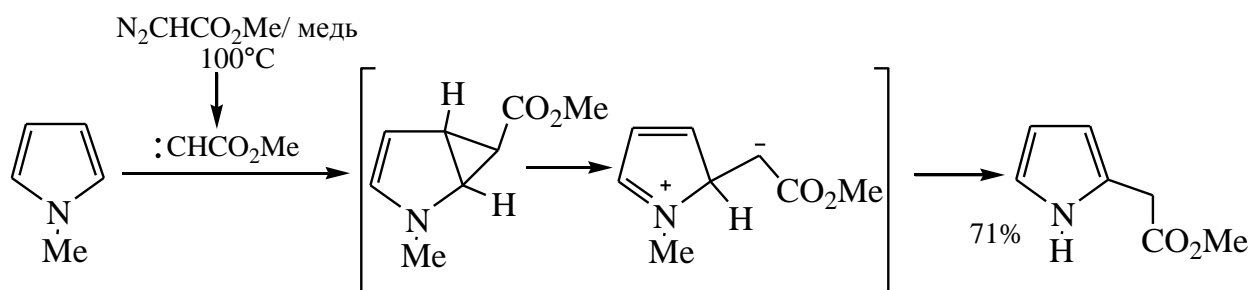
Реакции с карбенами

Давно известна реакция взаимодействия пиррола с дихлоркарбеном, ранее применявшаяся с целью получения 2-формилпиррола. Эта реакция особенно интересна тем, что она сопровождается параллельным расширением цикла с образованием 3-хлорпиридина (вторая реакция имеет общий характер, например, инден таким же способом превращается в 2-хлорнафталин).



Единственный продукт реакции с хлоркарбеном :CHCl , выделенный из реакционной смеси, — это пиридин (выход 32%).

Реакцией N-метилпиррола с карбометоксикарбеном, в отличие от взаимодействия последнего с фураном и тиофеном, не удастся выделить производного циклопропана.

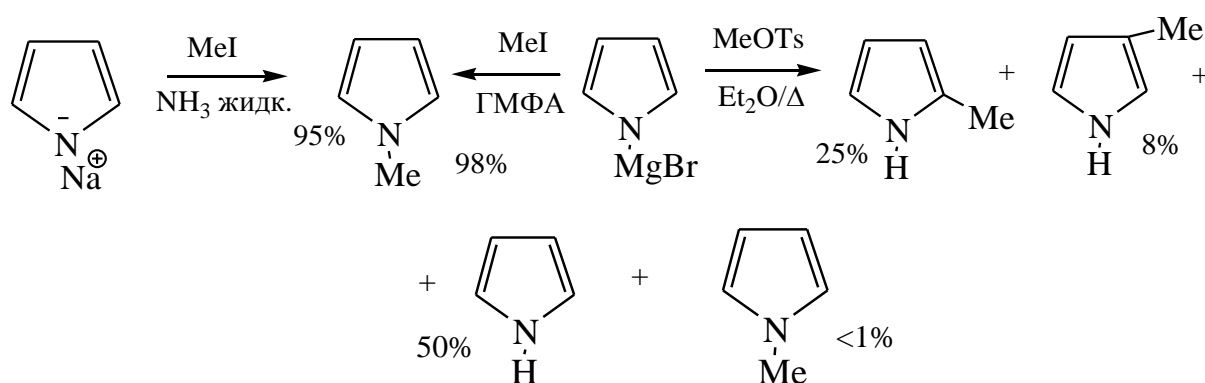


Не исключено, однако, что циклопропановое производное образуется как промежуточное соединение, в качестве же конечного продукта реакции выделяют только пиррилацетат. Возможно, что размыкание трехчленного цикла в промежуточном соединении происходит под влиянием электронодонорного атома азота.

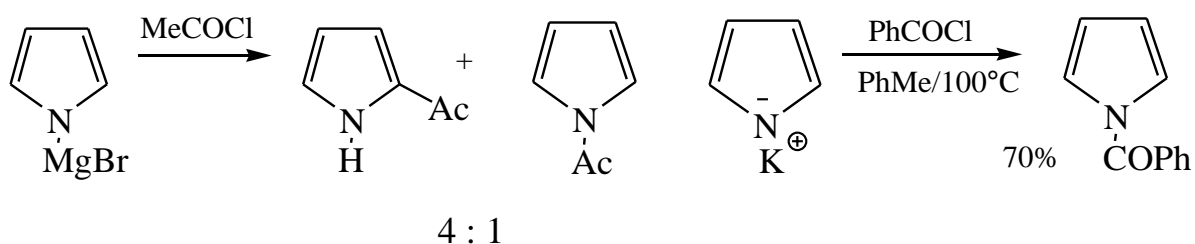
Реакции N-металлированных пирролов

Литиевые, натриевые, калиевые и магниевые производные пирролов очень активно реагируют с алкил- и ацилгалогенидами, эпоксидами и эфирами. В зависимости от природы металла и растворителя замещение может идти по атому азота, α - или β -углеродным атомам или одновременно по разным положениям кольца.

Вообще говоря, чем больше катион металла и чем полярнее растворитель, тем замещение по атому азота более вероятно.

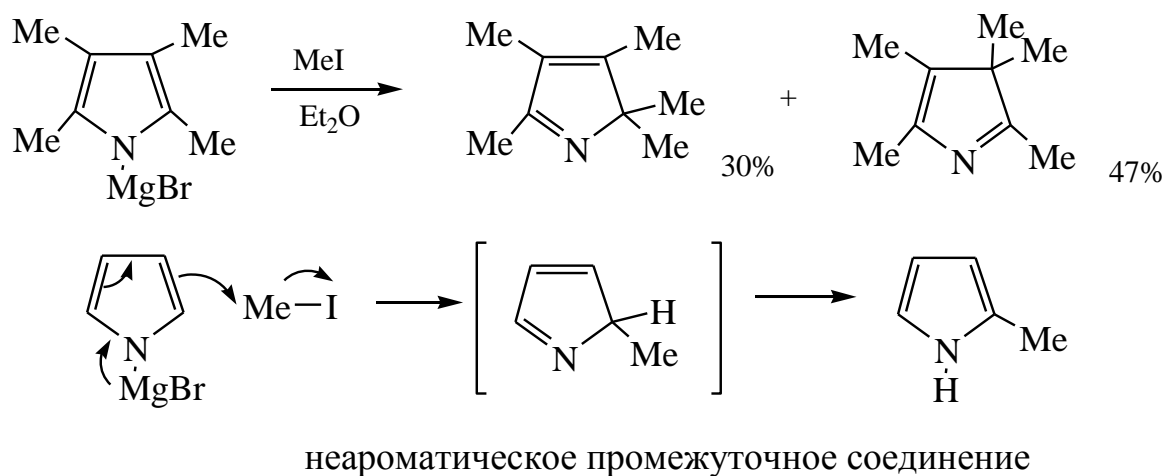


Наблюдаемые различия в реакциях N-металлированных пирролов с ацилгалогенидами также зависят от характера катиона металла.



2,3,4,5-Тетраметилпиррилмагнийгалогениды легко реагируют с йодистым метилом, давая смесь двух C-метилированных соединений. Их образование свидетельствует о том, что в процессе C-замещения образуется промежуточное соединение неароматического характера, способное таутомеризоваться. Следует отметить, что из пиррилгриньяровых соединений

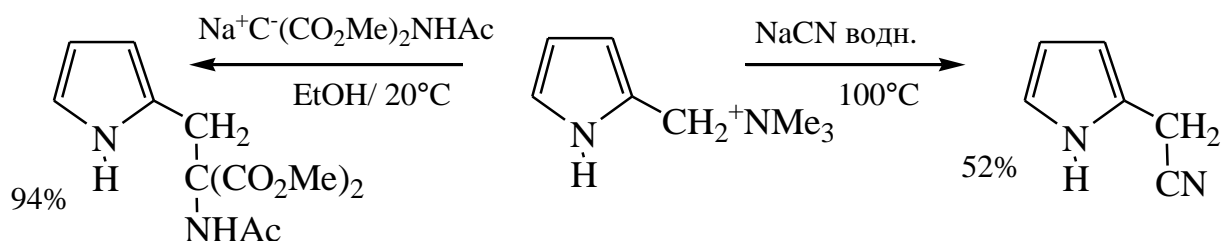
и альдегидов и кетонов, как правило, не удается получить простых соединений.



С-замещенные пирролы

Спирты ряда пиррола вполне устойчивы в нейтральной и щелочной средах, но чрезвычайно реакционноспособны в кислотах, где они легко образуют катионы, обладающие значительной электрофильностью. Алюмогидрид лития восстанавливает спирты до соответствующих алкилпирролов. N-Алкилпирролы не восстанавливаются алюмогидридом лития в тех же условиях, что подтверждает правильность приведенной ниже схемы превращений 2-окси-метилпиррола:

Пиррольные четвертичные аммониевые основания по реакционной способности близки к спиртам. Например, реакция иодметилата 2-диметиламинометилпиррола с нуклеофилами приводит к отщеплению триметиламина. Эти реакции имеют большую препаративную ценность.



Пирролальдегиды и пирролкетоны

Пирролальдегиды и пирролкетоны — устойчивые соединения, не вступающие в реакции полимеризации или самоокисления. Их карбонильные группы, особенно находящиеся в α -положении, менее реакционноспособны, чем в арилкетонах. Это объясняется тем, что мезомерный эффект с участием кольцевого атома азота уменьшает частичный положительный заряд (σ^+) на карбонильном атоме углерода; аналогичное уменьшение реакционной способности альдегидной группы имеет место и в п-диметиламинобензальдегиде.

Ни одно из карбонильных производных пиррола не способно вступать в реакции Канниццаро или Перкина, хотя в большинстве других реакций, характерных для альдегидов и кетонов, они ведут себя нормально.

Для синтетических целей особое значение имеют реакции вос-

становления карбонильных групп до спиртовых под действием боргидрида натрия, а также получение соответствующих алкилпирролов по реакции Кижнера — Вольфа.

Пирролкарбоновые кислоты

Главная особенность пирролкарбоновых кислот заключается в том, что их карбоксильные группы очень легко замещаются другими группами. Декарбоксилирование пирролкарбоновых кислот путем нагревания имеет препаративное значение, поскольку синтезы пиррольного кольца часто приводят к получению эфиров карбоновых кислот (например, см. синтез Кнорра).

Карбоксильные группы замещаются и при действии электрофильных агентов. Нитрование пиррол-2-карбоновой кислоты азотной кислотой в уксусном ангидриде приводит к образованию смеси нитрокарбоновых кислот и 2-нитропиррола (10%-ный выход).

Карбоксильная группа очень гладко замещается галогенами. Реакция сопровождается выделением углекислоты и может быть использована как более удобный метод декарбоксилирования по сравнению с термическим декарбоксилированием. Особенно интересна реакция азосочетания, которая также приводит к выделению углекислоты и осуществляется легче прямого азосочетания, основанного на замещении водорода.

Галогенпирролы

2-Галогенпирролы — чрезвычайно неустойчивые соединения, по причинам до сих пор неизвестным. Наоборот, 3-галогенпирролы вполне устойчивы (в этом отношении они сравнимы с 2-галогенпиррилкетонами и эфирами). Оба галогенпиррола ведут себя как нормальные арилгалогениды с прочной связью углерод — галоген. Например, 2-хлорпиррол не реагирует с натрием, трет-бутилатом, алюмогидридом лития и даже с натрием в жидком аммиаке. Зато в реакции каталитического восстановления он легко подвергается расщепительному гидрогенолизу. Это позволяет использовать галогены в качестве защитных групп для синтезов в ряду пиррола.

Окспирролы

3- и 4-Пирролин-2-оны. Неизвестно, существуют ли реально 2-окспирролы. Во всяком случае, можно утверждать, что два изомерных пирролона, бесспорно, имеют большее преимущество в таутомерном равновесии. Хорошо известны вполне устойчивые 3-пирролин-2-оны. В незамещенном пирролин-2-оне эта форма значительно преобладает над 4-пирролин-2-оном, и разделить изомеры не удастся.

3-пирролин-2-он

2-оксипиррол

4-пирролин-2-он

Большинство реакций, описанных для пирролин-2-онов, катализируются основаниями и приводят к замещению по положению 5 или по кислороду; по-видимому, они идут с промежуточным образованием мезомерного аниона.

Me

. M

Пирролины и пирролидины

Пирролины (дигидропирролы) представляют собой довольно сильные основания, образующие соли с большинством кислот. Они легко ароматизируются, иногда претерпевая при этом диспропорционирование в распределении атомов водорода:

Двойная связь в пирролинах весьма подвижна. Особенно неустойчивы в этом отношении 2-пирролины. Если у атома азота не имеется заместителей, то образующийся 2-пирролин обычно самопроизвольно переходит в 1-пирролин. Подобная миграция двойной связи характерна для непредельных гетероциклов не только ряда пиррола.

Пирролидины (тетрагидропирролы) также являются сильными основаниями и ведут себя подобно алифатическим вторичным аминам. Пирролидиновое кольцо широко распространено в природе. В сложных природных соединениях наличие пирролидинового кольца доказывается по методу исчерпывающего метилирования Гофмана:

К производным пирролидина относятся бутиролактамы или α -пирролидон, сукцинимид, пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота):

α -пирролидон сукцинимид пролин винилпирролидон

Все эти соединения имеют препаративное и практическое значение. Например, при обработке пирролидона ацетиленом под давлением в ще-

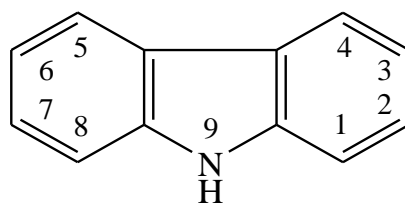
лочной среде получается винилпирролидон. Полимер винилпирролидона используется в качестве заменителя плазмы крови (перистон).

4.3. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ ЯДРАМИ

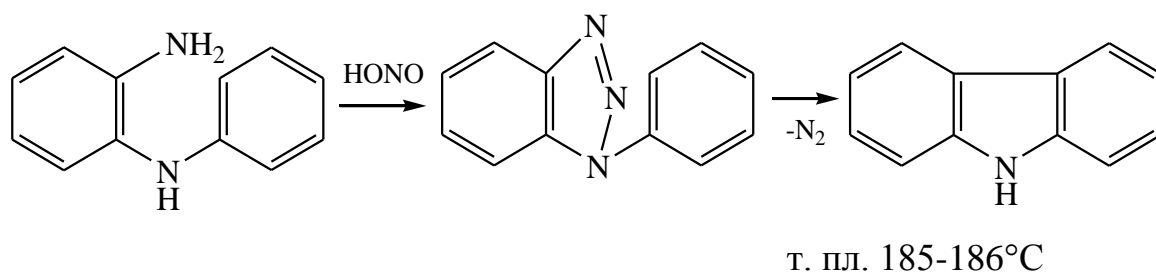
К производным пиррола с конденсированными ядрами относятся индол, карбазол и индолизин. Индол (бензопиррол) занимает совершенно уникальное место в химии гетероциклических рассмотрен далее в отдельной главе.

Карбазол

Пиррол, сконденсированный с двумя ядрами бензола, носит название карбазол:

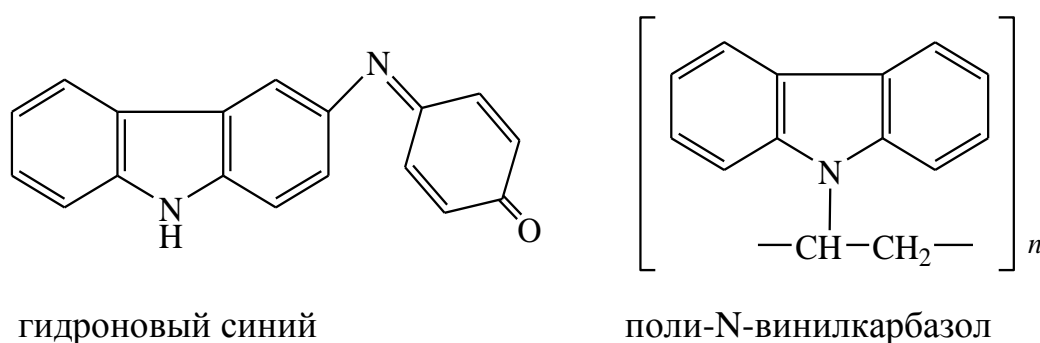


Основным источником получения карбазола является каменноугольная смола. Но в настоящее время хорошо разработаны и методы синтеза карбазола. Один из них — синтез карбазола из о-аминодифенила, который заключается в окислении последнего кислородом воздуха в присутствии катализатора V_2O_5 при температуре $600^\circ C$. Другой метод носит название метода Греббе–Ульмана и состоит в том, что вначале о-аминодифениламин диазотируется с образованием 1-фенил-1,2,3-бензотриазола, который затем при нагревании выделяет азот и дает с хорошим выходом карбазол:



Карбазол является ароматическим соединением и легко вступает в реакции электрофильного замещения. Электрофильное замещение происходит прежде всего в положениях 1 и 3. Исчерпывающее нитрование и галогенирование приводит к соответствующим 1,3,6,8-замещенным карбазола. Карбазол с трудом гидрируется в условиях гетерогенного катализа, отличаясь в этом отношении от индола и производных пиррола.

При конденсации карбазола с п-нитрозофенолом получается важный промышленный краситель — гидроновый синий.

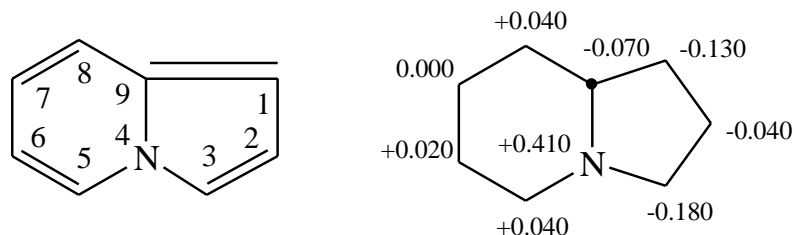


N-Винилкарбазол, получаемый из карбазола и ацетилену при каталитическом действии KOH и ZnO, применяется в производстве полимерных термопластиков и электроизоляторов.

Индолизин

Кроме индольной, изоиндольной и карбазольной систем существует еще одна структура, которую можно лишь отчасти отнести к бензопирролам. Речь идет об индолизине — системе, где гетероатом принадлежит од-

новременно бензольному и пиррольному циклам:



В индолизине пятичленное кольцо обладает избытком π -электронной плотности, в то время как шестичленный цикл «обеднен» π -электронами. Индолизины — твердые кристаллические вещества с запахом, напоминающим запах нафталина. Они являются очень слабыми основаниями, которые не образуют солей с минеральными кислотами и флуоресцируют голубым цветом в растворах. Индолизин — ароматическое гетероциклическое соединение, в котором сопряжение возникает за счет делокализации 10 π -электронов. Электрофильное замещение в производных индолизина происходит, главным образом, в пиррольном кольце в положениях 1 и 3.

Активность СН-группы, соседней по отношению к мостиковому азоту, проявляется в реакции присоединения и конденсации с карбонильными соединениями и нитросоединениями.

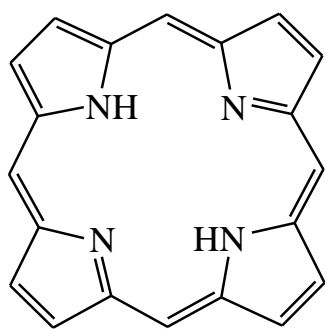
Обращает на себя внимание некоторая инертность атома азота индолизина в реакциях, связанных с электрофильной атакой на атом азота, например в реакциях ацилирования, кватернизации. Такая пассивность атома азота связана с большей делокализацией неподеленной пары электронов в индолизине (электронная плотность +0,410) по сравнению с индолом (электронная плотность +0,026). Кроме того, здесь не малую роль играют и пространственные затруднения.

4.5. НАХОЖДЕНИЕ В ПРИРОДЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПИРРОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

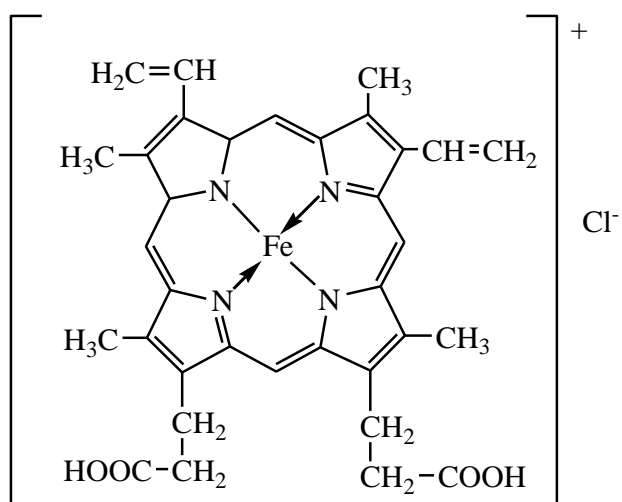
Производные пиррола широко распространены в природе. Сам же пиррол встречается редко. Он входит в состав каменноугольной смолы и костяного масла.

Изучая молекулярную структуру растений и животных организмов, ученые пришли к выводу, что природные вещества состоят в основном из небольшого набора типовых молекул, находящихся между собой в различных подвижных сочетаниях и испытывающих разнообразные превращения. Такими соединениями, например, являются молекулы (вернее молекулярные комплексы) с порфириновой структурой, состоящие из четырех пиррольных колец, соединенных между собой метановыми мостиками. Трудно переоценить значение этих структур в живой природе. Если бы даже производные пиррола были представлены только этими соединениями, то и тогда группа пиррола была бы наиболее важной в биохимическом отношении среди пятичленных гетероциклов.

В основе порфириновой структуры лежит скелет порфина.



порфин

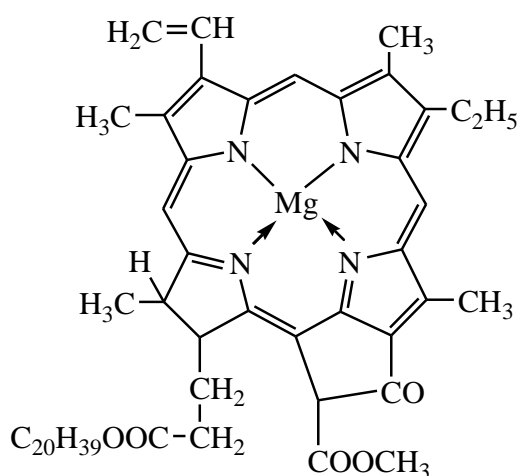


гемин

Замещенные порфины носят название порфиринов. Их биологи-

ческое значение определяется природой ионов металлов, которые образуют сложный комплекс с порфириновыми структурами. Если комплекс образован с помощью иона железа, то при определенных заместителях в порфирине мы получаем гемин — красное вещество крови (основная часть гемоглобина).

Если комплекс образован с помощью иона магния, то при наличии несколько иных заместителей в порфирине мы получаем хлорофилл — зеленое вещество — основную часть фотохимического преобразователя энергии в растительном мире:



Значительно более сложная порфириновая структура, включающая в себя ион кобальта и соединенная с гетероциклическим соединением замещенным бензимидазолом, лежит в основе витамина В12. Молекулы с порфириновым скелетом являются ароматическими соединениями, обладающими

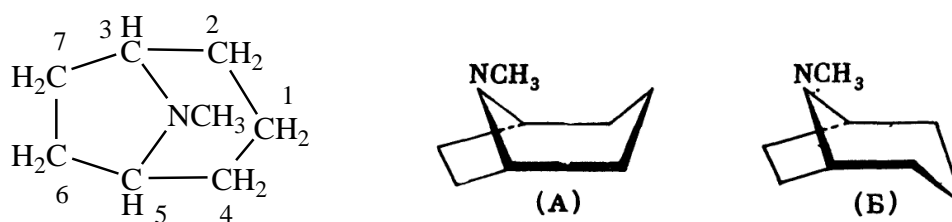
высокими значениями энергии делокализации (672 кДж/моль). Они способны к реакциям электрофильного замещения, причем могут сульфироваться олеумом, нитроваться дымящей азотной кислотой. Восстановление порфиринов протекает в очень жестких условиях. Особенность этих соединений заключается в сочетании прочности порфиринового скелета с лабильностью, подвижностью связей, обусловленной взаимодействием π -электронов порфина с d -электронами неорганического иона. В порфириновых комплексах обнаруживаются различные виды химических связей. Когда порфирины принимают участие в определенных биологических процессах, то возникают связи, обусловленные участием сил межмолекулярного взаимодействия.

Порфириновые структуры типа гемина имеют еще одну особенность:

порфириновый скелет во много раз усиливает каталитическое действие железа в реакциях окисления и разложения. Поэтому неудивительно, что такие структуры играют огромную роль в окислительно-восстановительных реакциях в живых организмах. Порфириновые структуры типа гемина входят в состав ферментов каталазы, пероксидазы и цитохромов — веществ, участвующих в переносе электронов при окислительных процессах в клетках.

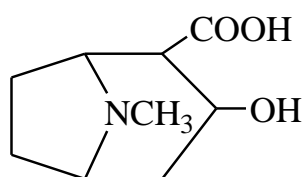
Порфириновые структуры не исчерпывают всего многообразия природных соединений, в состав которых входят производные пиррола и индола. Последние входят в состав биологически активных веществ растительного происхождения — алкалоидов. К ним относятся никотин, атропин, кокаин, резерпин, эзерин, стрихнин, бруцин и др.

Известные наркотические вещества кокаин, атропин являются производными тропана — бициклического основания, состоящего из сконденсированных пирролидинового и пиперидинового колец. Сам тропан оптически недеятелен, легко восстанавливается и окисляется, главным образом, за счет группы $\text{CH}_2(1)$. Эта группа может быть окислена до вторичной спиртовой группы — CHOH , а затем и до карбонильной группы. И, наоборот, карбонильная группа в этом положении легко восстанавливается до спиртовой и метиленовой. Установлено, что система тропана проявляет наибольшую устойчивость в конформациях, в которых циклогептановое кольцо имеет форму «кресла», а пиперидиновое — форму «ванны» (А) или циклогептановое кольцо имеет форму «ванны», а пиперидиновое — форму «кресла» (Б):

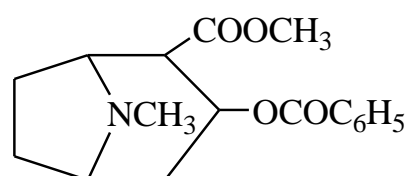


Преобладание той или иной конформации зависит от характера и положения заместителей в молекуле тропана. Например, для тропина — гидроксильного производного тропана, и его стереоизомера преобладающей является конформация (Б).

Важнейшее производное тропана — кокаин представляет собой метиловый эфир бензоилэргонина:

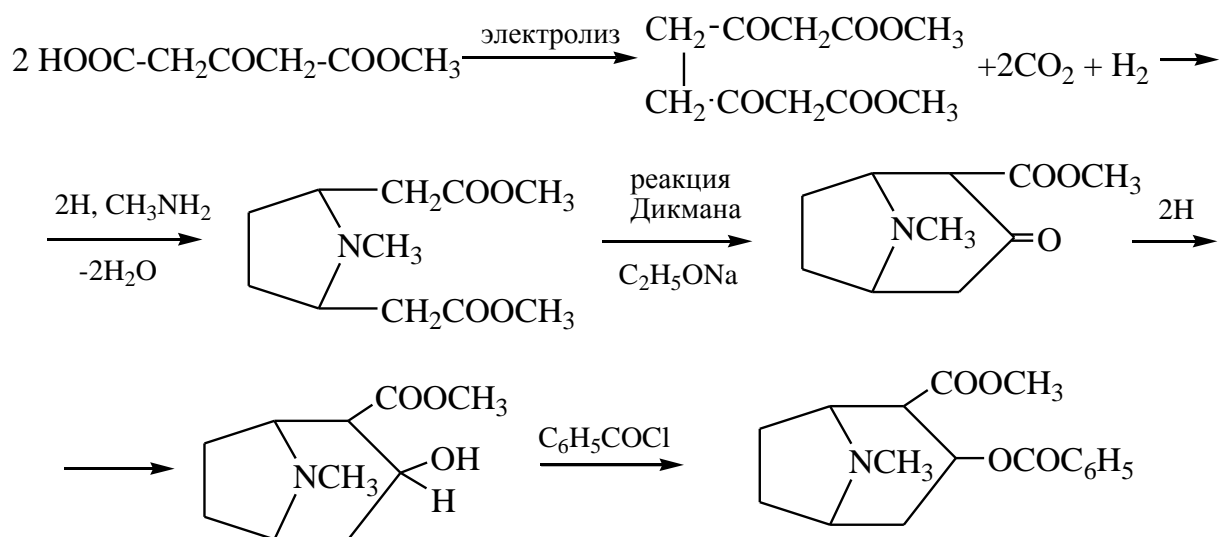


эргонин

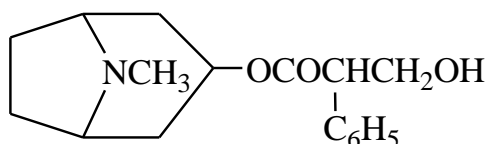


l-кокаин

Кокаин был выделен в 1860 г. Ниemanом из листьев кустарника *Erythroxylon Coca*, произрастающего в Южной Америке. Кокаин является оптически деятельным веществом. При кипячении с водой омыляется с выделением метилового спирта и бензоилэргонина, при омылении щелочами образуются метиловый спирт, бензойная кислота и l-эргонин. Интересно, что различные оптические изомеры метилового эфира эргонина обладают различной степенью токсичности. Полный синтез кокаина был осуществлен Вильштеттером:

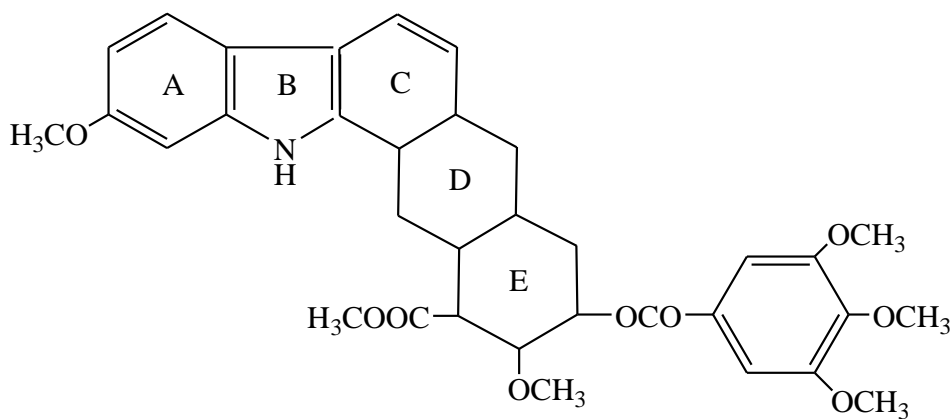


Кокаин применяется в медицине в качестве анестезирующего средства. Он обладает парализующим действием на периферийную нервную систему и вызывает состояние своеобразного приятного опьянения. В больших дозах кокаин токсичен и действует на центральную нервную систему, расстраивая ее целенаправленную деятельность. Алкалоид атропин также входит в группу тропана:



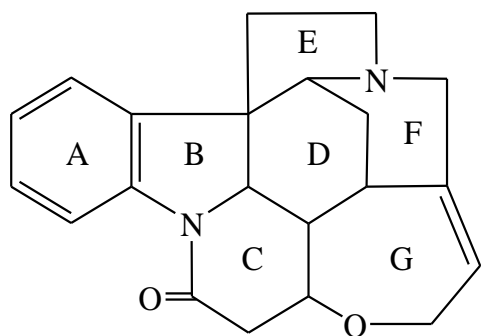
Атропин — яд, возбуждает нервную систему до галлюцинаций. В медицине применяется как анестезирующее вещество и как средство для расширения зрачка.

Важный алкалоид резерпин имеет следующее строение:

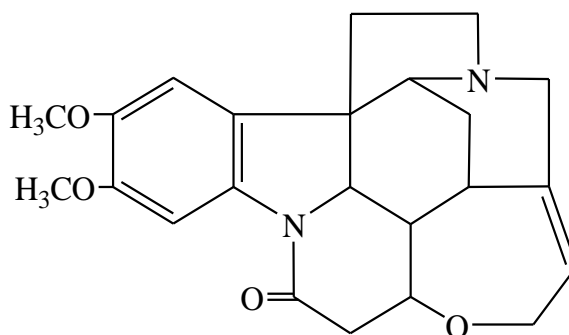


В медицине резерпин применяется как эффективное средство для снижения кровяного давления и лечения некоторых психических заболеваний.

Отнесение стрихнина и бруцина к группе алкалоидов индольного строения более чем условно, и иногда стрихнин и бруцин рассматривают как особые, отдельные соединения. Стрихнин и бруцин — кристаллические вещества, обладающие оптической активностью:



стрихнин



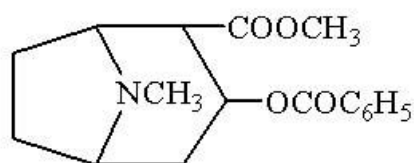
бруцин

При перегонке с цинковой пылью оба алкалоида дают индол и хинолин, при сплавлении с сильными щелочами — β -пиколин и β -коллидин, при перегонке с известью — карбазол. Бруцин применяется как реактив для разделения рацемических смесей.

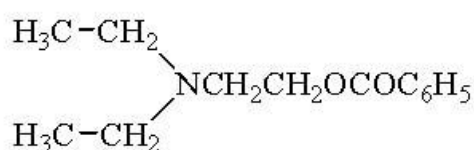
Стрихнин — одно из самых ядовитых веществ в мире. В медицине

стрихнин применяется как стимулирующее средство при общей слабости и ослаблении сердечной деятельности. Антагонистами стрихнина и бруцина и противоядием для них могут служить алкалоиды группы кураре. В 1954 г. Вудвардом был осуществлен полный синтез стрихнина, включающий свыше 25 стадий.

Известный препарат для местного обезболивания — новокаин создан по аналогии с кокаином:



кокаин

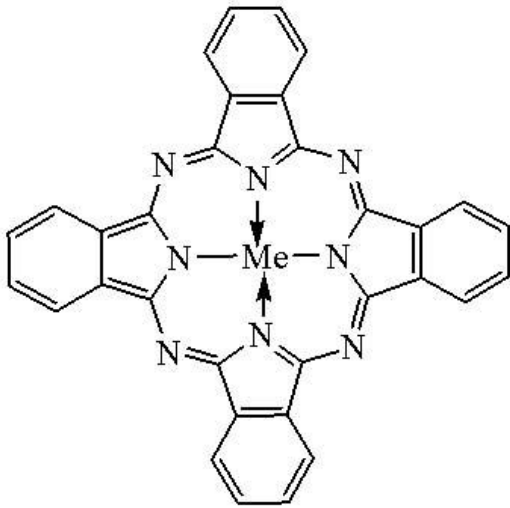


новокаин

Пиррольные и индольные циклы входят в некоторые аминокислоты. Среди них пролин (пирролидин- α -карбоновая кислота), оксипролин и триптофан.

Целый ряд производных пиррола и индола был получен искусственно и занял большое место в промышленном органическом синтезе.

Среди этих веществ имеются красители, лекарственные препараты, пластики. Из синтетических красителей упомянем лишь фталоцианиновые красители. К настоящему времени насчитывается несколько тысяч фталоцианинов. Строение фталоцианинов напоминает порфириновые структуры. Известны 46 элементов, которые могут занимать место центрального атома металла в плоской конфигурации молекулы фталоцианина. Среди них железо, кобальт, марганец, ртуть и особенно медь. Фталоцианин меди по окрашивающей силе в 40 раз превосходит ультрамарин голубой и в четыре раза — краситель железный голубой. Зелено-голубой с металлическим отливом фталоцианин меди чрезвычайно инертен к действию кислот и щелочей, устойчив к нагреву. Он находит большое применение в литографии. За последнее время стали известны новые свойства фталоциа-



ниновых красителей, как этого и следовало ожидать, учитывая комплексное строение фталоцианинов, наличие π -сопряженных связей в молекуле, значительную делокализацию электронов. Оказалось, что фталоцианины могут действовать как катализаторы в реакциях разложения перекиси водорода, образования воды из водорода и кислоро-

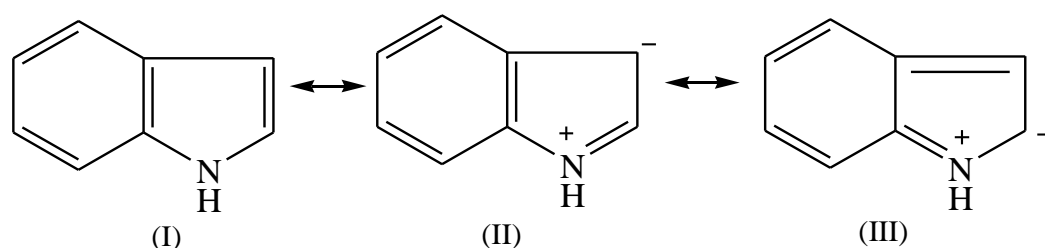
да и некоторых других. При действии света фталоцианины становятся электропроводными. Фотоэффект, особенно фталоцианина магния, сравним с фотоэффектом хлорофилла. Наконец, фталоцианины могут служить отличным материалом для получения радиоактивных изотопов содержащихся в них металлов после бомбардировки нейтронами. Изотопы отличаются коротким периодом жизни, что особенно важно для применения их в медицине.

5. ИНДОЛ

Пиррольный цикл, сконденсированный с бензольным кольцом, носит название индола (бесцветные кристаллы, т. пл. 52—53°C).

Особенности строения индола

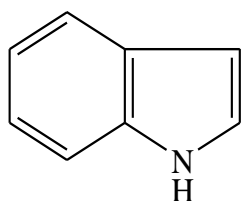
Индол представляет собой бициклическую ароматическую систему. В ней сочетаются электронные структуры бензола и пиррола, что придает системе индола стабильность в распределении электронных зарядов и несколько меньшую реакционную способность по сравнению с пирролом. Число резонансных структур индола ограничено условием сохранения ароматического сопряжения во всей бициклической системе, а следовательно, уменьшена возможность изменения электронной плотности в основном состоянии:



Существование структуры (III) маловероятно, поскольку при этом нарушается ароматическое сопряжение системы. Структура (II) в значительной степени объясняет направленность атаки электрофильных реагентов в положение 3 индола.

Из молекулярной диаграммы следует, что пиррольное кольцо проявляет электронодонорный характер: большинство углеродных атомов бензольного кольца характеризуется избытком электронной плотности, а в пиррольном кольце она сосредоточивается лишь в положении 3. В реакционной способности индола эти обстоятельства проявляются следующим образом: реакции электрофильного замещения протекают, как правило, в положении 3 пиррольного кольца; протонизация индола происходит также в положении 3. Кроме того, повышенная электронная плотность в положении 3 способствует отрыву электрона из этого положения с переносом его на свободную орбиталь сильного электроноакцепторного реагента — I_2 , тринитробензола и т. д., т. е. для индола характерна способность образо-

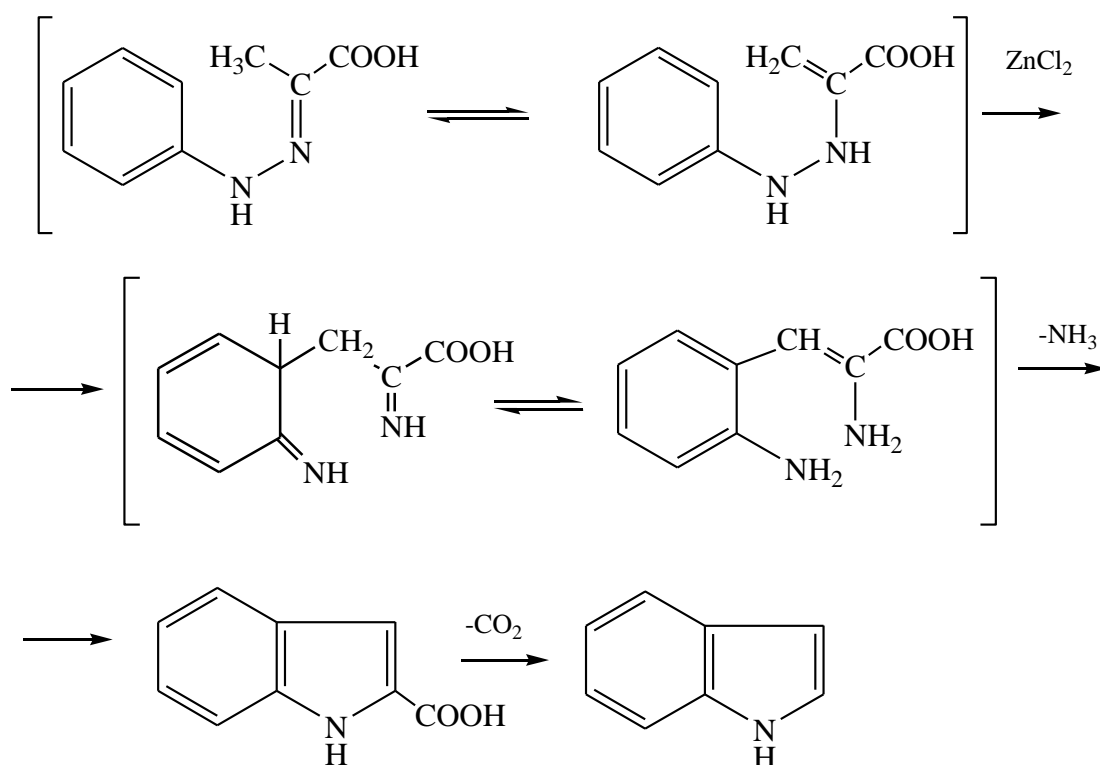
выводить комплексы с переносом заряда:



Вместе с тем рассчитанное распределение электронной плотности в бензольном кольце индола не подтверждается экспериментально. По-видимому, распределение электронной плотности индола в переходном состоянии, возникающем в процессе реакции, все же значительно отличается от распределения электронной плотности индола в основном состоянии.

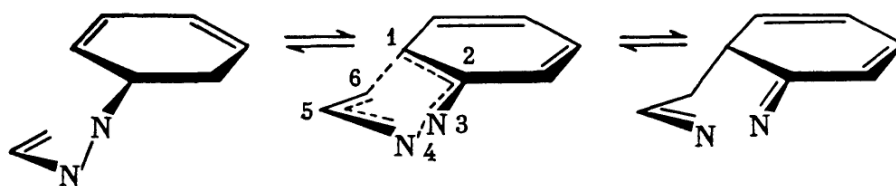
Основные методы получения

В препаративной практике получения индола распространен метод Э. Фишера. Исходным веществом в этом методе служит фенилгидразон пировиноградной кислоты. При действии конденсирующего агента ($ZnCl_2$) происходит образование пиррольного цикла и выделяется молекула аммиака:

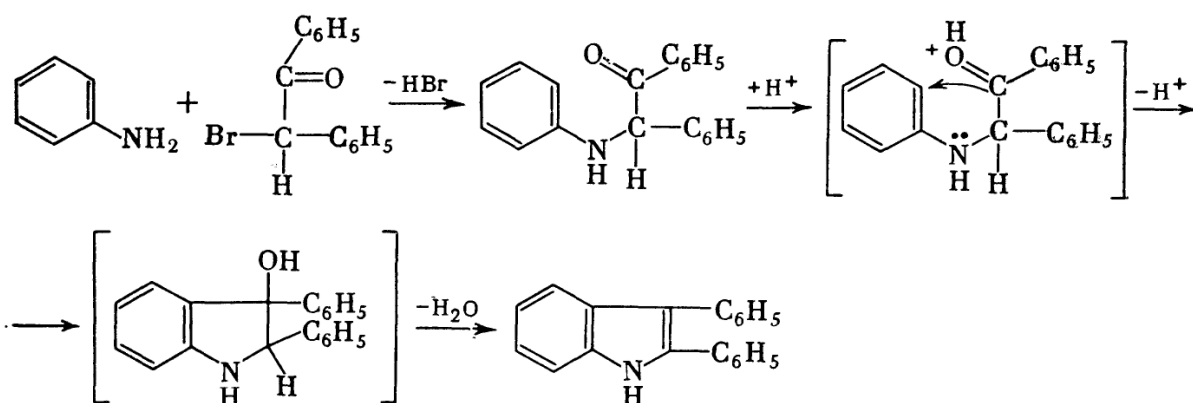


Приведенная схема получения индола по Фишеру подтверждена методами ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии. Согласно расчетам ЛКАО МО в хюккелевском приближении β -атом азота в фенилгидразоне является более основным, чем α -атом азота. Поэтому миграция водорода к β -атому на первой стадии реакции закономерна. Орто-положение в бензольном кольце фенилгидразона обладает повышенной электронной плотностью вследствие мезомерного эффекта заместителя. Поэтому электрофильная атака метиленового углерода в орто-положении протекает довольно легко с образованием новой С—С-связи и одновременным разрывом связи N—N. Реакция завершается циклизацией с выделением аммиака.

В настоящее время образование пиррольного цикла в индоле по методу Фишера связывают с сигматропным перемещением σ -связи и возникновением промежуточной четырехцентрковой креслоподобной структуры:



Другой метод получения индолов — метод Бишлера — основан на взаимодействии ариламинов с α -галоген-, α -оксикарбонильными соединениями в условиях кислотного катализа:

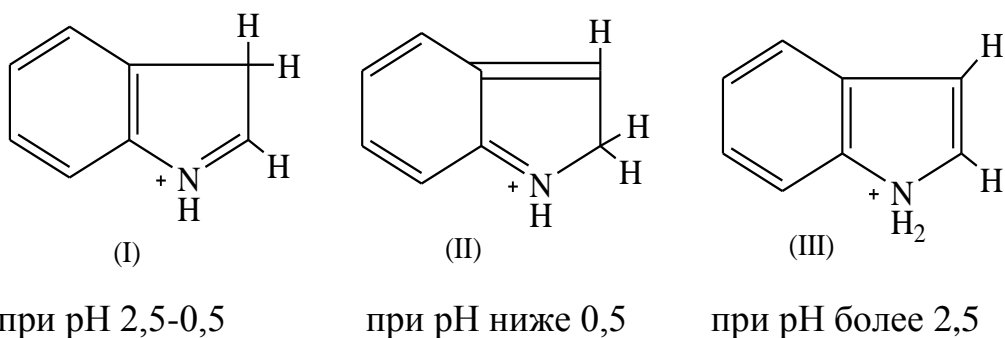


В 1966 г. Н. Н. Суворов с сотрудниками разработали метод промышленного синтеза незамещенного индола, а также 5-метил- и 5-хлорзамещенных индолов из соответствующих арилгидразонов ацетальдегида при нагревании последних при $300-360^\circ \text{C}$ в присутствии γ -окиси алюминия.

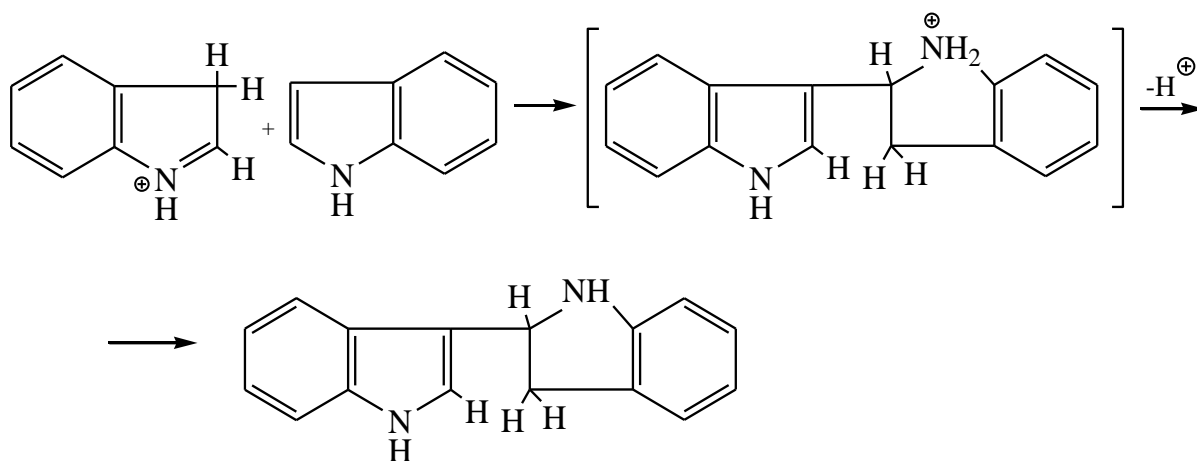
Приведенные методы получения индола и его производных далеко не исчерпывают большого количества других разнообразных методик, предложенных для той же цели за последние десятилетия. В промышленности индол получается из каменноугольной смолы.

Химические свойства индола и его производных

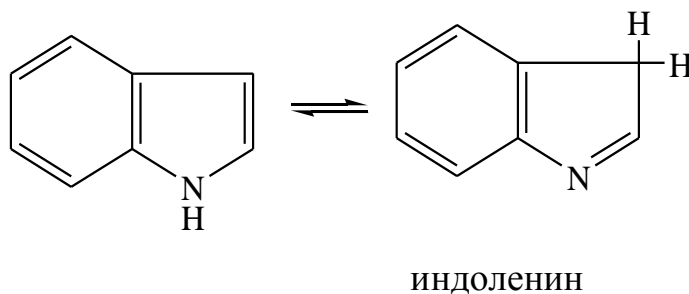
Индол является еще более слабым основанием, чем пиррол, и не образует солей с кислотами. В некоторых реакциях индол обнаруживает и слабокислые свойства. В растворе натрия в жидком аммиаке возможно образование N-натрийиндола, а при взаимодействии индола с едким кали при 130°C образуется N-калийиндол. В сильноокислой среде проявляется тенденция индола к димеризации и тримеризации. Общая склонность индола к полимеризации в кислой среде выражена значительно слабее, чем у пиррола. В зависимости от pH среды возможный механизм димеризации индола учитывает три вида первоначально образующегося катиона индолия:



Термодинамически наиболее возможно образование катиона (I). В дальнейшем димеризация протекает следующим образом:



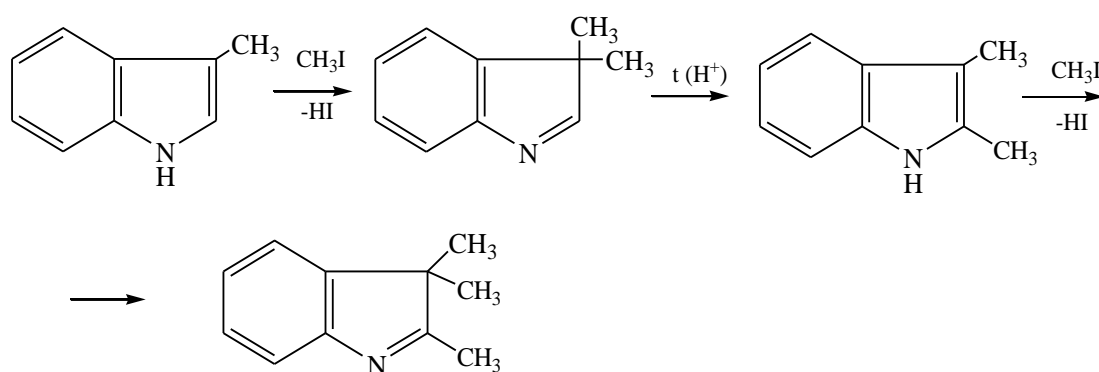
Образование катиона индолия (I) в кислой среде связано с вероятным существованием таутомерией формы индола — индоленина:



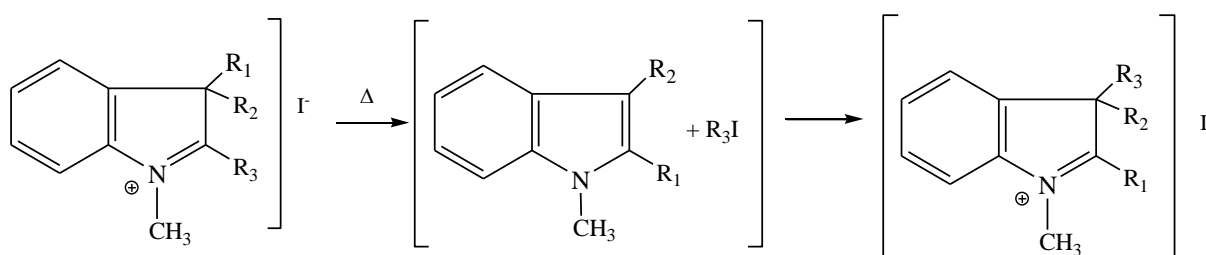
Индоленин, по-видимому, обладает сильными основными свойствами (поскольку освобождается неподеленная пара электронов у атома азота от участия в ароматическом сопряжении) и должна легко подвергаться

протонированию. Это соображение согласуется с преимущественным образованием катиона (I) в кислой среде и в последнее время было подтверждено УФ-, ИК- и ЯМР-спектрами. Сам индоленин экспериментально не получен, однако целый ряд реакций заканчивается образованием соединений, включающих в себя эту структуру.

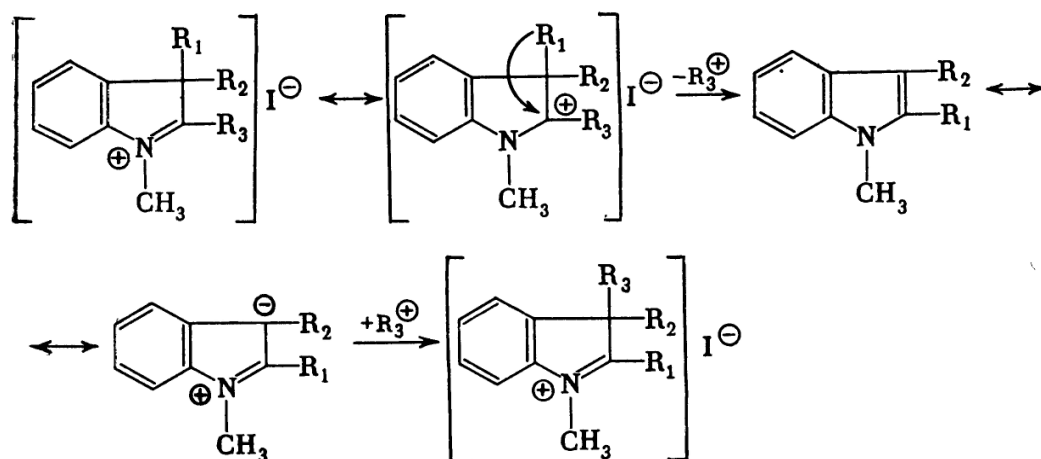
С индолининовой формой индола связана и так называемая перегруппировка Планше. Сущность ее заключается в следующем: при действии на 3-метилиндола йодистого метила происходит образование 3,3-диметилиндолинина. Если затем последний подвергнуть нагреванию в кислой среде, то происходит перегруппировка метильных групп, в результате которой получается 2,3-диметилиндол. При дальнейшем метилировании может быть получен 2,3,3-триметилиндоленин:



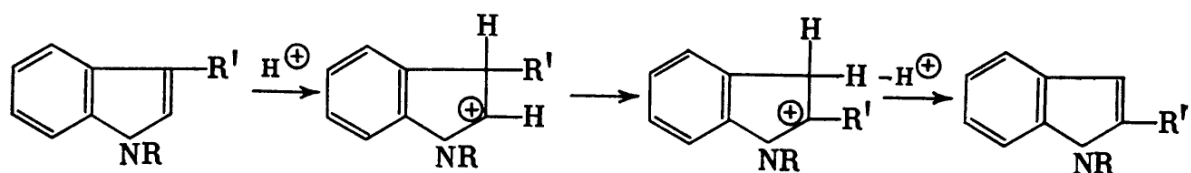
При наличии различных алкильных заместителей в пиррольном цикле общая схема перегруппировки Планше выглядит таким образом:



Механизм этой перегруппировки изучен недостаточно. Наиболее вероятно перегруппировка Планше напоминает пинаколиновую перегруппировку в алифатическом ряду. И в том, и в другом случае образуется промежуточный ион карбония, который «притягивает» к себе электронодонорную алкильную группу у соседнего углеродного атома:



Следует отметить, что перегруппировка в пиррольном кольце индола происходит не только при термическом взаимодействии. Описаны также прототропные перегруппировки в ряду индола, происходящие в кислой среде. На основании анализа спектров ЯМР, снятых в процессе превращения, первоначальным актом реакции является присоединение протона в положении 3:

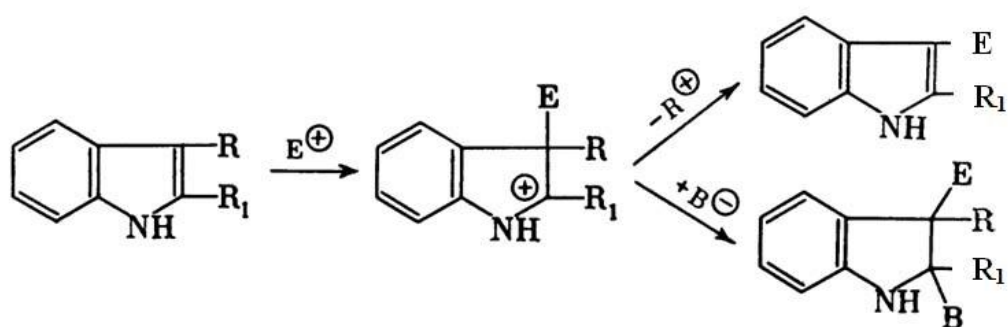


В дальнейшем превращение 3-замещенного индола в 2-замещенный индол протекает довольно гладко.

Ароматический характер индола проявляется в реакциях электрофильного замещения. Эти реакции протекают почти в тех же условиях, что

и в ряду пиррола. В реакциях алкилирования обычно используются галогидные алкилы, причем в первую очередь образуются 3-алкилиндолы. Нитрование индола происходит при действии мягких реагентов обычно в положение 3. Галогенирование индола проводится с помощью диоксандибромида, SO_2Cl_2 , раствора иода в KI. Здесь также замещение происходит главным образом в положении 3. Сульфирование индола осуществляется действием на индол пиридин-сульфотриоксида.

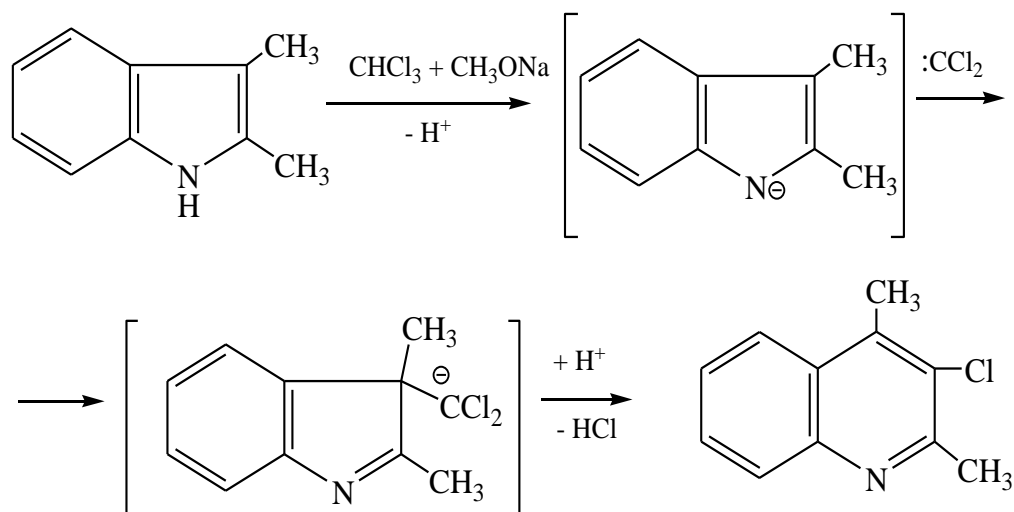
О слабых диеновых свойствах индола свидетельствуют некоторые реакции электрофильного присоединения. Иногда реакции электрофильного замещения и нуклеофильного присоединения совмещаются в одном процессе. При действии электрофильного реагента на индол образующийся промежуточный катион может стабилизироваться либо с отщеплением катиона R^+ (электрофильное замещение), либо путем присоединения к катиону аниона B^- (нуклеофильное присоединение). Направление реакции зависит от характера заместителя в пиррольном кольце индола, природы электрофильного реагента и среды. Если $\text{R} = \text{H}$ или CH_3CO , то происходит замещение в положении 3, если R и R_1 — алкильные группы, то при действии некоторых электрофильных реагентов происходит присоединение по 2,3-кратной связи.



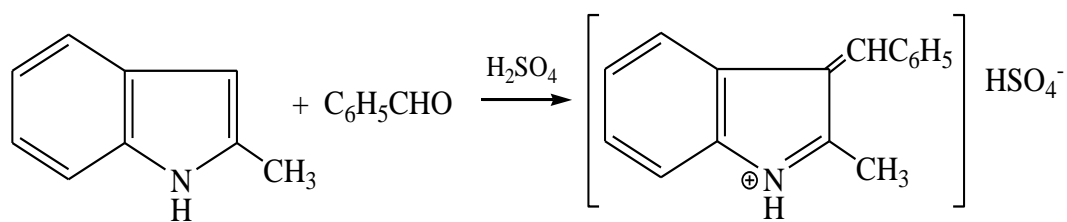
Так, 2,3-диметилиндол в уксусной кислоте присоединяет азотную кислоту и галогены по упомянутой двойной связи. Однако в концентрированной серной кислоте в присутствии HgSO_4 при действии брома происходит электрофильное замещение в положении 5 с образованием 5-

бром-2,3-диметилиндола. Аналогично протекает и нитрование 2,3-диметилиндола.

Большая величина порядка 2—3 связи в индоле (а также в бензофуране и бензотиофене) делает ее особенно чувствительной к атаке электронодефицитных реагентов типа карбена:

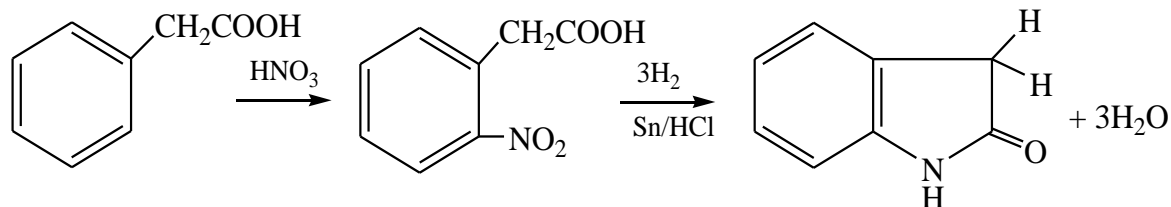


Как и для пиррола, для индола характерны реакции конденсации. В ходе реакции легко образуется индолениновая форма производных индола. Например, 2-метилиндол в концентрированной серной кислоте конденсируется с бензальдегидом по следующей схеме:



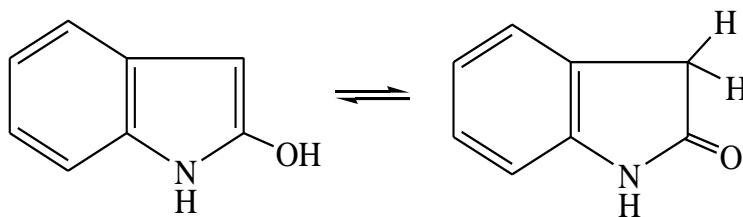
Среди производных индола значительный интерес представляют продукты его окисления. Среди них оксиндол, индоксил, изатин. Получить последние непосредственным окислением индола трудно. И хотя оксиндол может быть получен окислением 3-метилиндола перекисью водорода в ук-

сусном ангидриде, более распространенным методом получения оксиндола является восстановление *o*-нитрофенилуксусной кислоты с последующей циклизацией (синтез Байера).



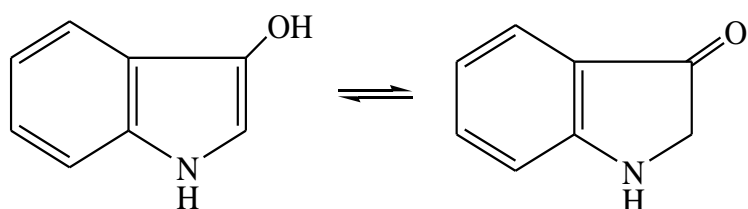
Оксиндол – бесцветные кристаллы, т. пл. 127°C.

В различных реакциях оксиндол может принимать участие в енольной или карбонильной форме. По-видимому, между этими формами существует таутомерное равновесие:



Вне реакции это равновесие сминуто нацело вправо, т. е. оксиндол в свободном состоянии существует в карбонильной форме. Этот факт установлен с помощью УФ- и ИК-спектров. Группа CH_2 обладает повышенной активностью по аналогии с алифатическими карбонильными соединениями.

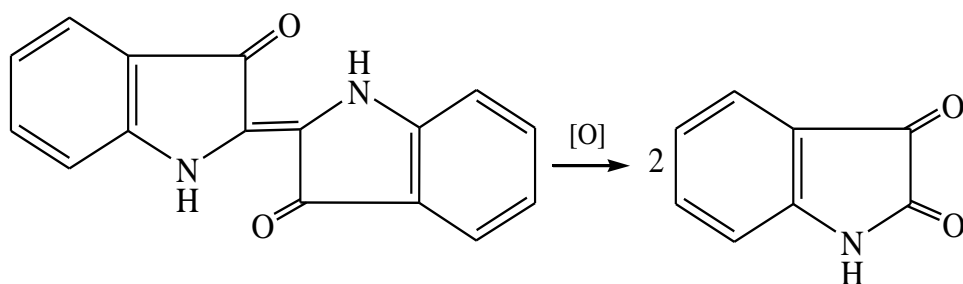
Другой продукт окисления индола — индоксил — обычно получается при синтезе красителя индиго. Для индоксила также возможны две таутомерные формы:



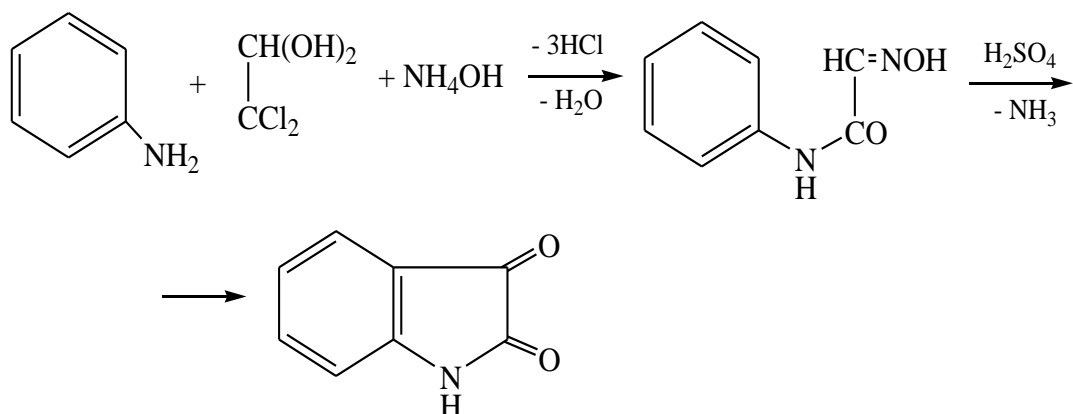
Индоксил – желтые, неустойчивые кристаллы, т. пл. 85°C.

Известны реакции, подтверждающие существование этих форм. С одной стороны, индоксил легко вступает в реакции конденсации, типичные для кетонов, с другой стороны, дает темно-красное окрашивание при действии FeCl_3 , а также, подобно фенолу, образует кристаллические соли со щелочными металлами.

Следующий продукт окисления индола — изатин — может быть получен окислением индиго хромовой смесью:

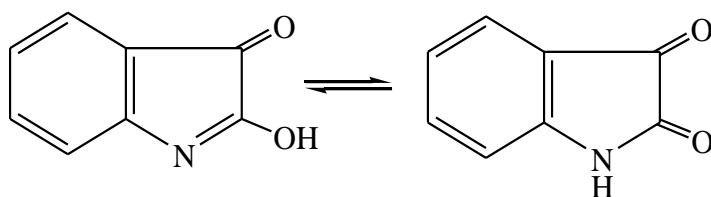


Промышленный метод получения изатина по Зандмейеру:



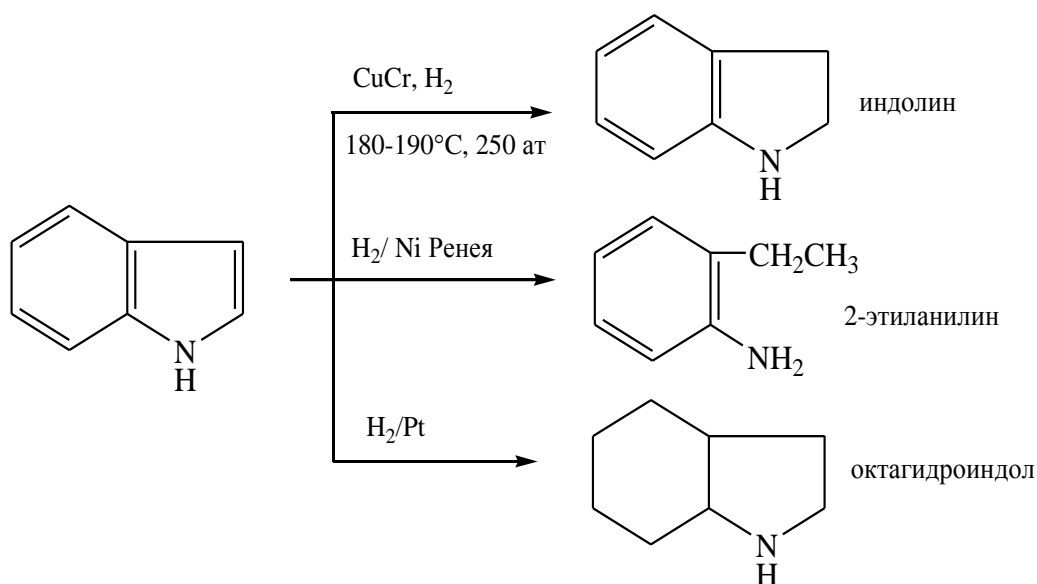
Изатин – красные кристаллы, т. пл. 200°C.

Изатин взаимодействует с различными реагентами в лактамной или лактимной форме:



β -Карбонильная группа изатина значительно более активна, чем карбонильная группа в α -положении, и может давать многие производные, характерные для алифатических карбонильных соединений. Изатин используется как краситель в хроматографии. Кроме того изатин применяется в качестве органического катализатора при разложении аминокислот и в процессе декарбоксилирования.

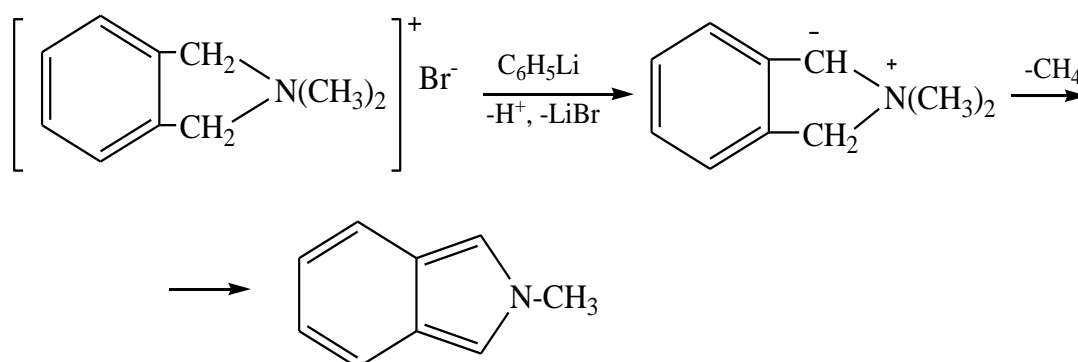
Восстановление индола изучено достаточно хорошо. Применяя различные катализаторы и условия реакции, можно получить восстановленные формы индола с различной степенью гидрирования:



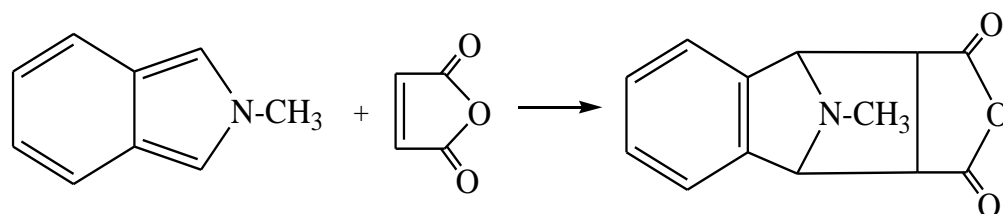
Среди восстановленных форм индола наибольший интерес пред-

ставляет индолин. Как вторичный амин, индолин образует соли с кислотами — N-алкильные и N-ацильные производные. Индолин может вступать в реакции электрофильного замещения (галогенирование, нитрование, сульфирование, ацилирование по Фриделю — Крафтсу), но замещение происходит только в бензольное кольцо, обычно в положении 5. Таким образом, можно считать, что аминогруппа индолина выполняет роль электронодонорного заместителя аналогично аминогруппе в анилине.

Известно N-метильное производное изомера индола — изоиндола:

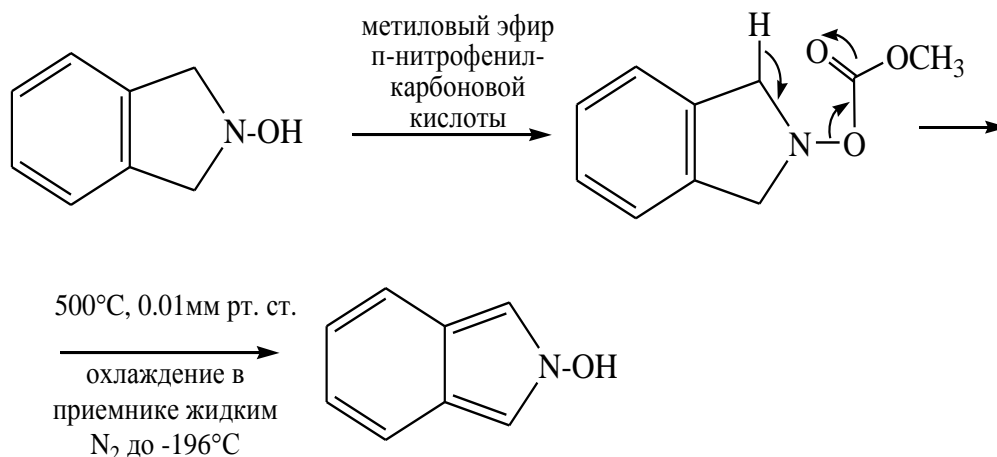


В структуре изоиндола нарушено ароматическое сопряжение, поэтому следует ожидать, что это соединение проявляет в основном диеновые свойства. N-Метилизоиндол имеет слабые основные свойства и образует аддукт с малеиновым ангидридом за счет двойных связей пиррольного цикла:



В 1972 г. Боннет и Браун сообщили о синтезе изоиндола из 2-оксиизоиндолина в виде белого твердого вещества, которое при комнатной

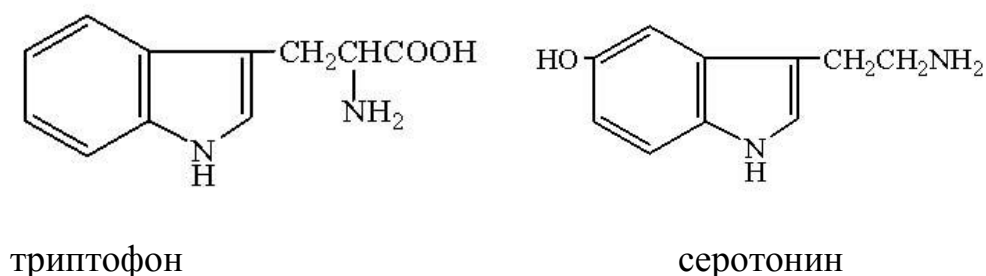
температуре быстро темнеет и окисляется:

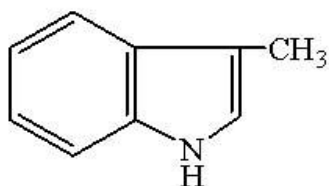


Приводятся спектральные данные, доказывающие изоиндольную структуру полученного соединения.

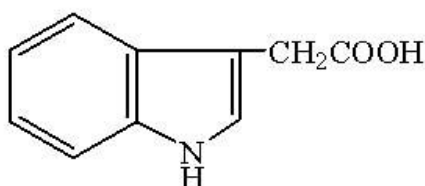
Нахождение в природе и практическое применение производных индола

Индольные циклы входят в некоторые аминокислоты. Особенно интересна аминокислота триптофан. Метаболические превращения триптофана в организме приводят к образованию важных в биологическом отношении продуктов. К ним относится серотонин (5-окситриптамин) — вещество, от концентрации которого в головном мозгу зависит психическая уравновешенность человека, скатол, 3-индолилуксусная кислота:





скатол



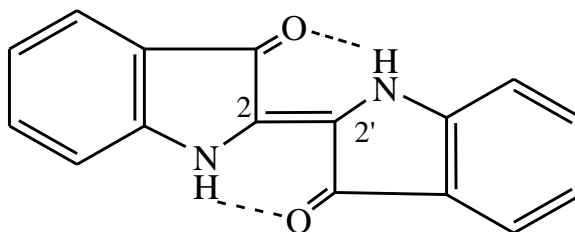
3-индолилуксусная кислота

Скатол — удивительно неприятно пахнущее вещество, тем не менее, в небольших концентрациях придает устойчивый характер приятному запаху некоторых цветов, например жасмина.

3-Индолилуксусная кислота способна ускорять рост некоторых растений.

Триптофан является исходным веществом при биосинтезе никотиновой кислоты в живом организме. Никотиновая кислота обладает высокой витаминной активностью, и ее недостаток в организме приводит к нарушению в нем важнейших окислительно-восстановительных процессов.

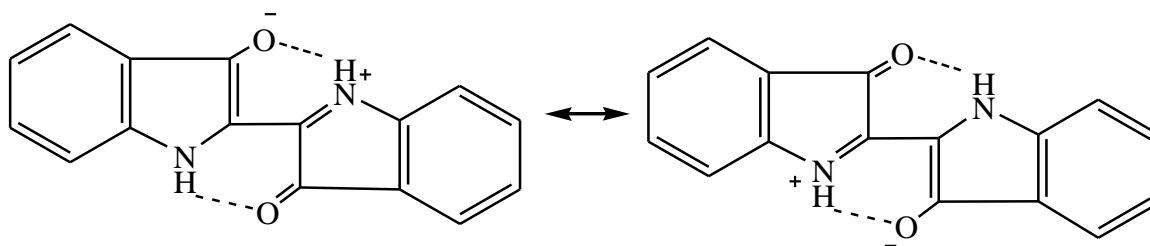
Среди природных производных индола значительное место принадлежит красителю индиго, который еще в древности получали из некоторых растений, произрастающих в Индии. С прошлого века индиго получают синтетическим путем. Это кубовый краситель яркого синего цвета, нерастворимый в воде, спирте, эфире и бензоле. В настоящее время индиго приписывается следующая структурная формула с двумя водородными связями:



Судя по этой формуле, при наличии двойной связи 2—2' возможны цис- и транс-формы индиго. При исследовании красителя было уста-

новлено наличие только транс-формы.

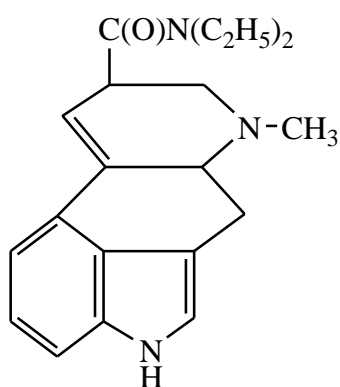
Неустойчивость цис-формы индиго, вероятно, связана с существованием свободного вращения вокруг центральной связи 2—2'. По-видимому, эта связь в известных условиях может принимать характер простой связи. Согласно электронным представлениям о мезомерии молекула индиго может описываться следующими структурами с разделением зарядов:



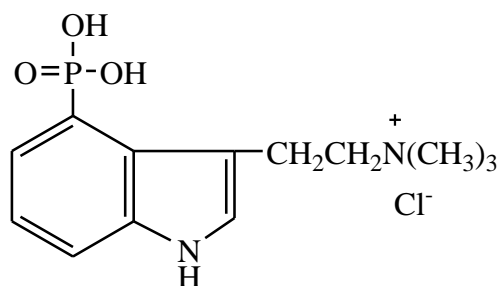
Возникновение в этом случае простой связи 2—2' разрешает свободное вращение и переход из цис- в транс-форму. Поскольку образование транс-формы энергетически более выгодно, то на практике и обнаруживается только транс-форма. Так, с помощью мезомерных представлений было внесено уточнение в структуру молекулы индиго. В настоящее время семейство красителей типа индиго сильно разрослось, и они получили общее название индигоиды. К ним, например, относятся 6,6'-дибром-индиго (древний пурпур), индиго красный, индиго-5,5'-дисульфокислота (индигокармин) и др.

Некоторые производные индола привлекают пристальное внимание психиатров. Одним из немногих биологически активных веществ, играющих большую роль в психических процессах, является серотонин, об индольной структуре которого говорилось выше. Серотонин принимает участие в передаче нервных импульсов по центральной нервной системе. Изменение концентрации серотонина в нервных тканях связано с изменением соотношения процессов возбуждения и торможения в нервной системе.

Установлено, что существуют вещества, также индольного строения, которые подобно серотонину могут выполнять функции переносчика нервного возбуждения, — так называемые антагонисты серотонина. Отличие в деталях строения этих веществ от серотонина приводит к тому, что при введении их в организм наблюдаются резкие нарушения в психической деятельности. Антагонистами серотонина, вызывающими патологические изменения в психике, являются алкалоид, выделенный из спорыньи, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), псилоцибин и некоторые другие вещества.



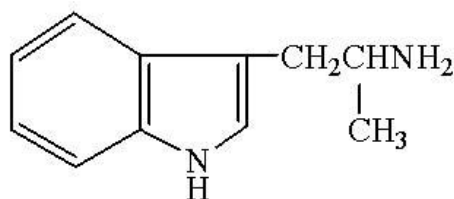
диэтиламид лизергиновой кислоты



псилоцибин

При действии этих веществ человек испытывает галлюцинации, обычно приятного, реже устрашающего характера, устанавливается чувство полной внутренней гармонии, появляются болтливость, беспричинный смех. Однако при значительных концентрациях этих соединений (относящихся к классу веществ, называемых психотомиметиками) наблюдаются тяжелые нарушения не только психической деятельности, но и отравление всего организма, приводящее иногда к смертельному исходу. В настоящее время готовятся лекарственные препараты индольного строения, определенным образом влияющие на психическое состояние человека, обладающие стимулирующим и антидепрессивным действием. Так, был синтезирован индопан — лекарственный препарат, который используется при

лечении некоторых заболеваний нервной системы:



ЛИТЕРАТУРА

1. Травень В.Ф. Органическая химия: учебник для вузов. В 2 т., М: ИКЦ Академкнига, 2008.
2. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфильда. Т. 1.– Пер. с англ. / Под ред. Проф Ю.К. Юрьева. – М.: ИЛ. 1953. – 556 с.
3. Джилкрист Т. Химия органических соединений: Пер. с англ. – М.: Мир., 1996. – 464 с.
4. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений.— М.: Мир, 1975. – 398 с.
5. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. — М.: Высш. шк., 1978. – 559 с.
6. Катрицкий А., Лаговская Д. Химия гетероциклических соединений. Перевод с английского Володиной В. С., под ред. Коста А. Н. М.: ИЛ. 1963. 287 с.
7. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы. / Под ред. П. Г. Сэмса – Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова. – М.: Химия. 1985. – 752 с.
8. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. Т. 9. Кислородсодержащие, серусодержащие и другие гетероциклы. / Под ред. П. Г. Сэмса – Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова. – М.: Химия. 1985. – 800 с.

9. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений.
— М.: Мир, 1971.
10. Чичибабин А. Е. Основные начала органической химии. Том 2. 1958. М.
ГНТИ Химической литературы. 767 с.