

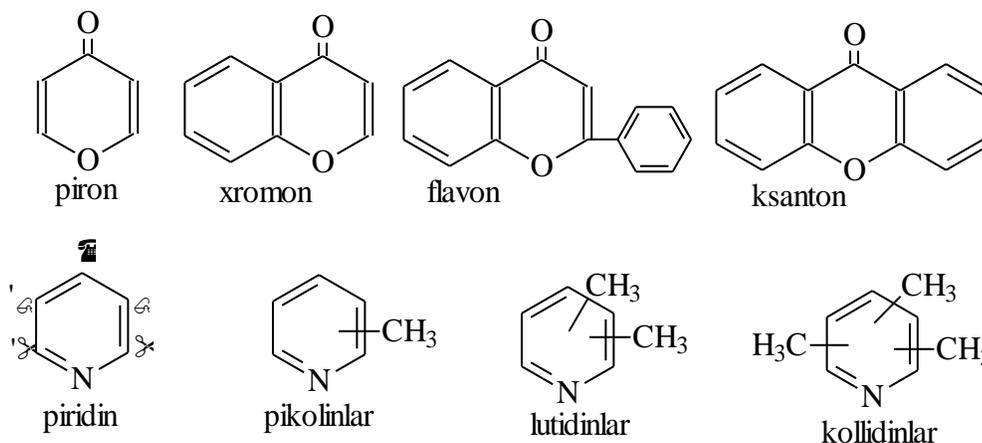
Лекция № 7

«Шестичленные гетероциклические соединения с одним и двумя гетероатомами»

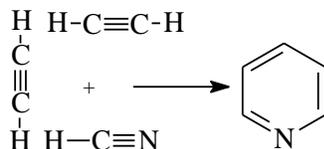
Гетероциклы этого ряда широко распространены в природе, имеют еще большее значение, чем 5-ти членные гетероциклы. К ним относятся:



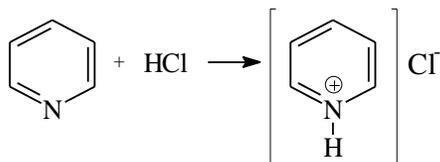
Пираны в свободном состоянии не получены, но их производные широко распространены. Моносахариды в природных состояниях чаще всего находятся в пиранозной форме. Конденсированные системы пирана входят в состав красящего вещества.



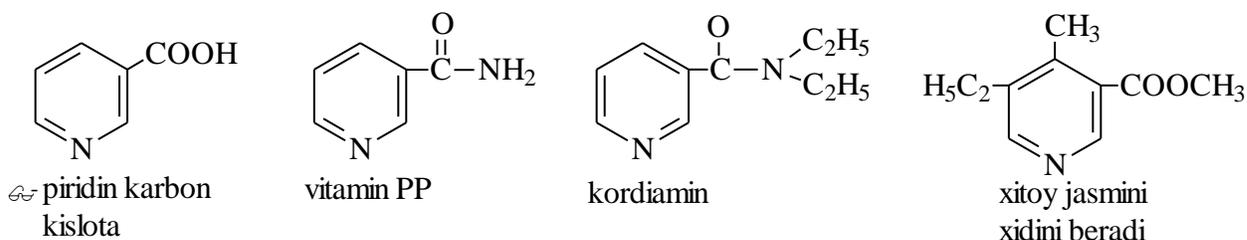
Пиридин со своими гомологами, объединяющими в группу пиридиновых оснований, содержится в каменноугольной смоле и костном масле. Синтетический пиридин получают из ацетилен и синильной кислоты



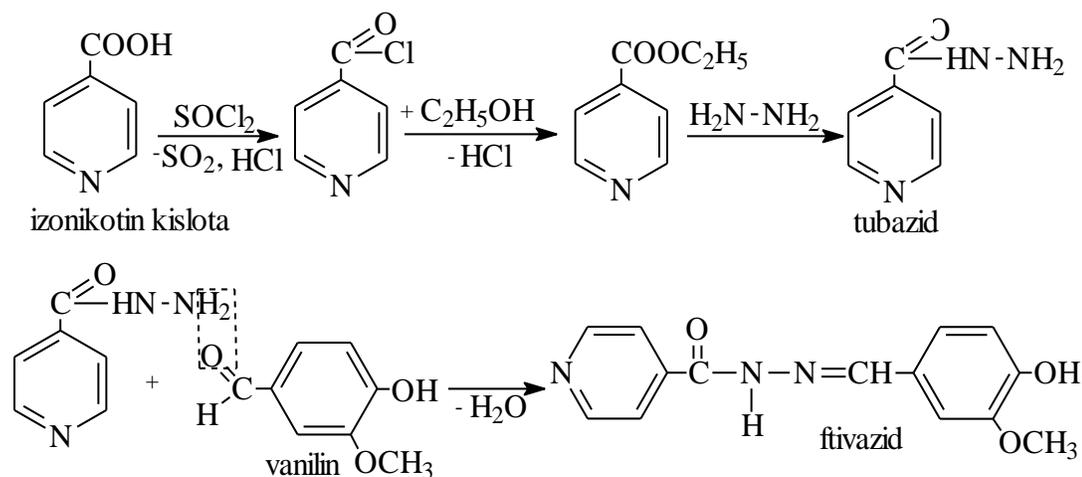
Азот пиридина обладает основными свойствами. С сильными минеральными и органическими кислотами образует четвертичные соли:



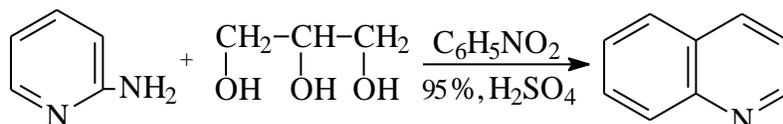
Пиридин способен сульфироваться, нитроваться и галогенироваться. Ядро пиридина содержится в молекулах некоторых алкалоидов, например никотина, а также в молекуле витамина PP



В последнее время большое значение имеют производные изоникотиновой кислоты **тубазид** (изониазид) и **фтивазид** – противотуберкулёзные средства.



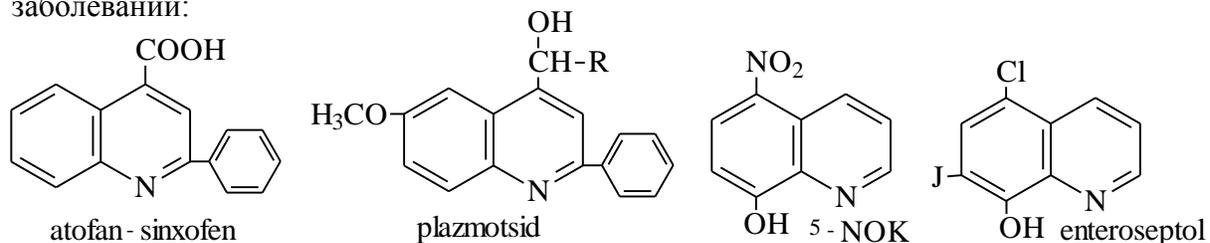
Хинолин - содержится в каменноугольной смоле. Получается по методу Скраупе:



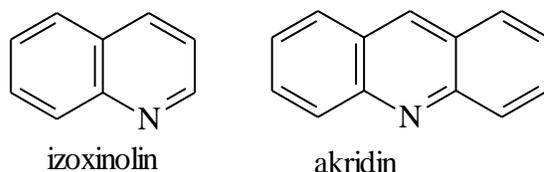
Бесцветная жидкость в воде мало растворима. Входит в состав ценных препаратов. Например, атофан (2-фенил 4-хинолин карбон кислота) применяется для лечения подагры и ревматизма.

Плазмоцид- 5-НОК (8-гидрокси-5-нитрохиноли) для лечения малярии.

Энтеросептол- (8-гидрокси-7-йод-5-хлорхинолин) применяется при лечении кишечных заболеваний:



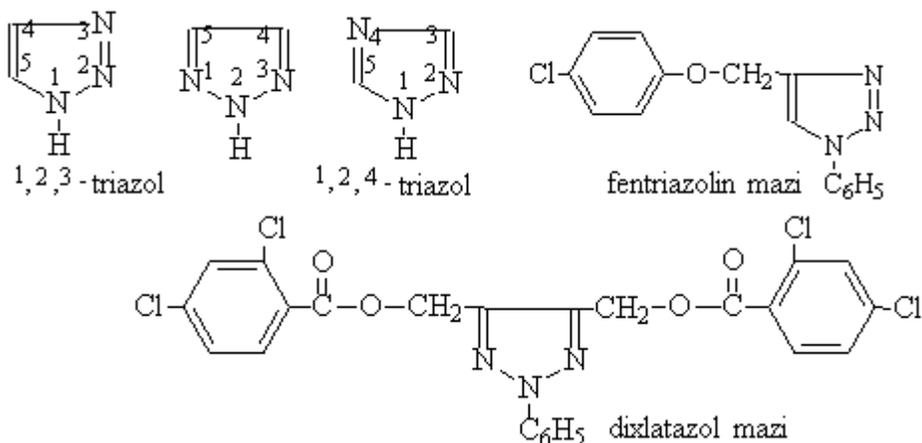
Изохинолин – входит в молекулу некоторых алкалоидов (морфин и папаверина) .



Акридин –раздражающе действует на кожу. Многие производные акридина являются красителями, бактерицидами (риванол) и противомаларийными (акрихин) .

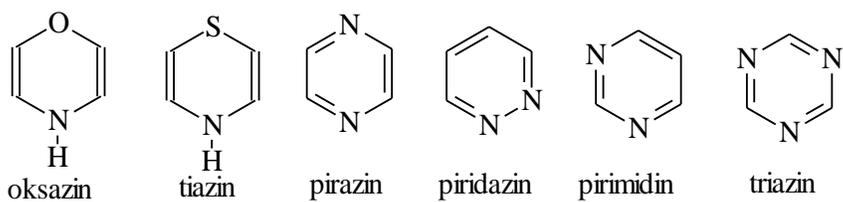
5-ти членные гетероциклы с тремя гетероатомами

Их представители



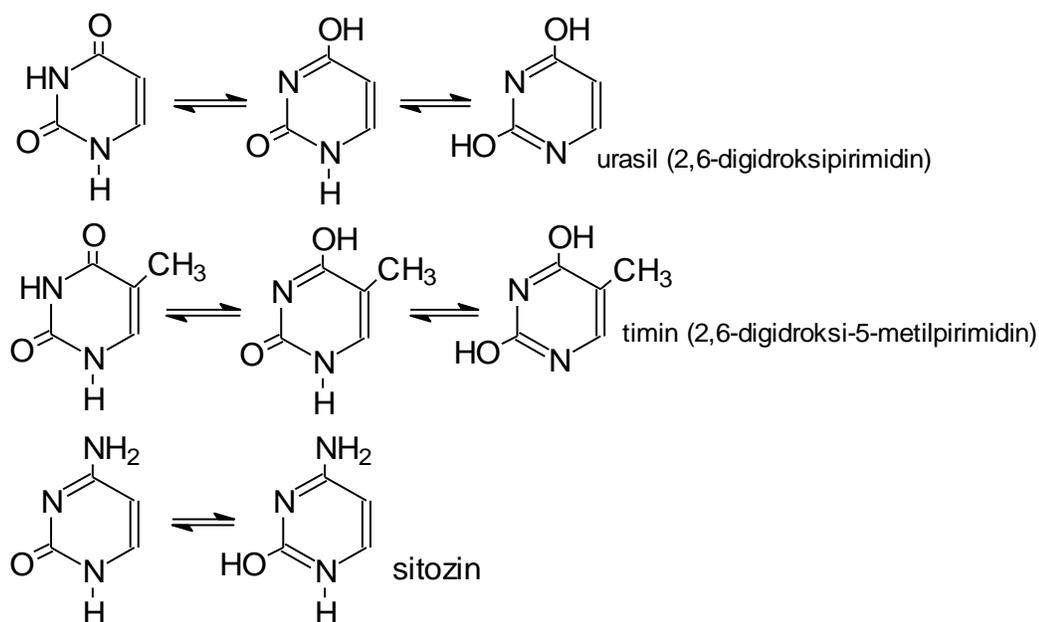
6 членные гетероциклы с двумя и более гетероатомами

Органические соединения, содержащие в цикле два и более гетероатомов, из которых хотя бы один является азотом называется азинами.

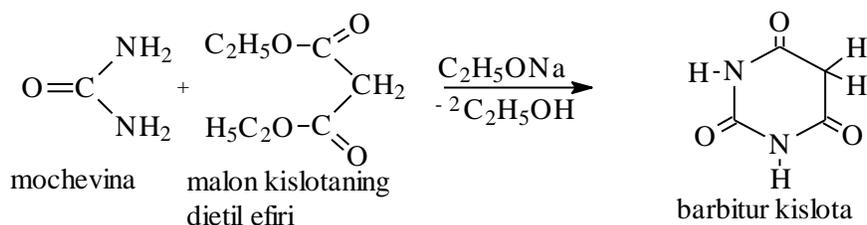


Наиболее важными среди них это пиримидин и пиразин и их производные.

Пиримидин. Кристаллическое, слабоосновное вещество. Особенно важны гидрокси ва аминопроизводные – урацил, тимин, цитозин – компоненты нуклеиновых кислот. Для них характерны лактам-лактимная таутомерия:

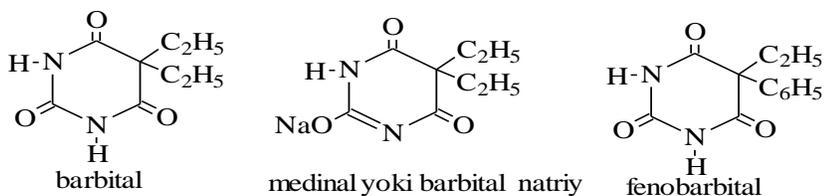


В большинстве случаев лактамная форма, т.е. оксоформа преобладает в равновесии.

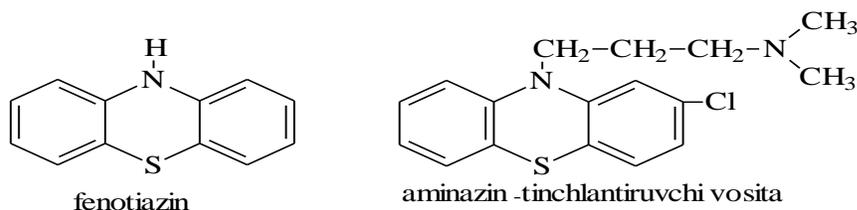


Барбитуровая кислота и барбитураты

Барбитуровая кислота в 5-6 раз сильнее уксусной кислоты. Большое значение имеют производные барбитуровой кислоты, которые используются в качестве снотворных средств.

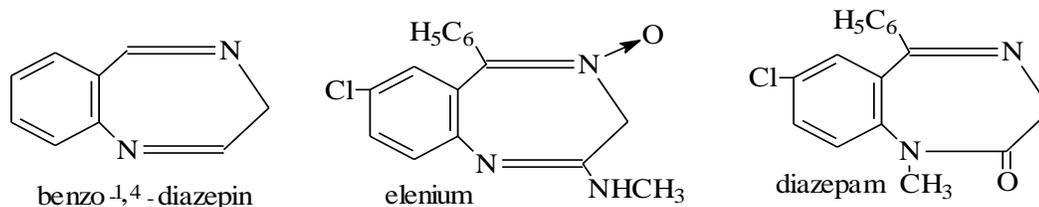


Фенотиазин и его производные



Диазепины

семичленные гетероциклы с двумя гетероатомами азота. Наиболее изучены из них бензо-1,4-дiazепины, среди которых найдены эффективные психотропные средства

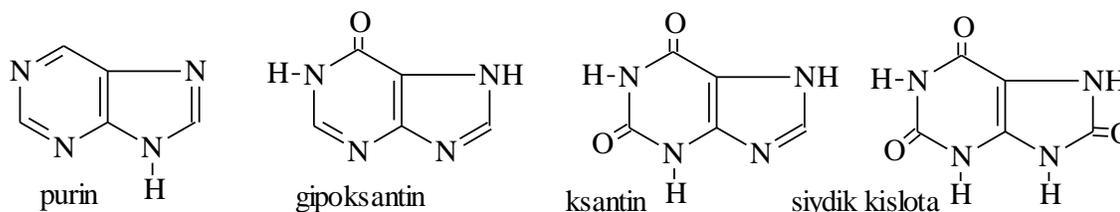


Элениум - (2-метиламино-4-оксо-5-фенил-7-хлорбензо-1,4-дiazепин)- успокаивающее средство.

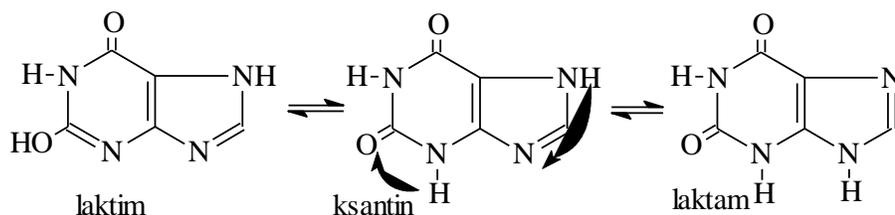
Дiazепам- (1-метил-2-оксо-5-фенил-7-хлорбензо-1,4-дiazепин)- используется при лечении различных психических расстройств.

Конденсированные системы из гетероциклов

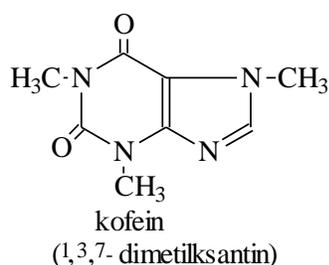
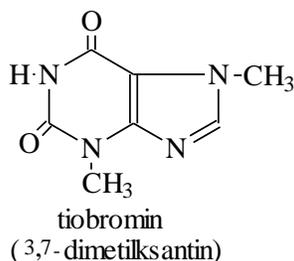
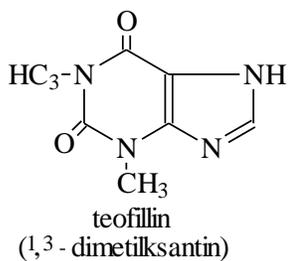
Пурин – бициклическая гетероциклическая система, образованная конденсированными ядрами – пиримидина и имидазола.



В этих соединениях за счет миграции атомов водорода возможна лактам-лактимная таутомерия.:



Мочевая кислота – кристаллическое вещество, двухосновная, плохорастворимая в воде и не растворима в эфире и спирте. Она выделяется с мочой в количестве 0,5 – 1 г в сутки. Соли мочевой кислоты называют уратами. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например, при подагре, а также в виде почечных камней. Огромное значение в медицине имеют метилированные ксантины:

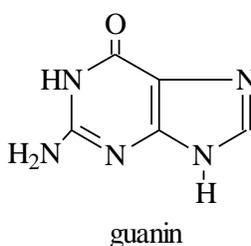
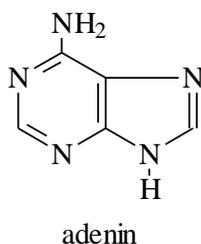


Их природными источниками служат листья чая, зерна кофе, бобы какао.

Кофеин – эффективное средство, возбуждающее ЦНС, стимулирует работу сердце.

У **теофилина** и **теобромина** эти действия выражены меньше, однако они обладают довольно сильными мочегонными свойствами, т.е. являются диуретиками.

Среди аминопуринов наибольшее значение имеют - **аденин** (6-аминопурин) и **гуанин** (2-амино-6-гидроксипурин), которые являются обязательными компонентами нуклеиновых кислот.



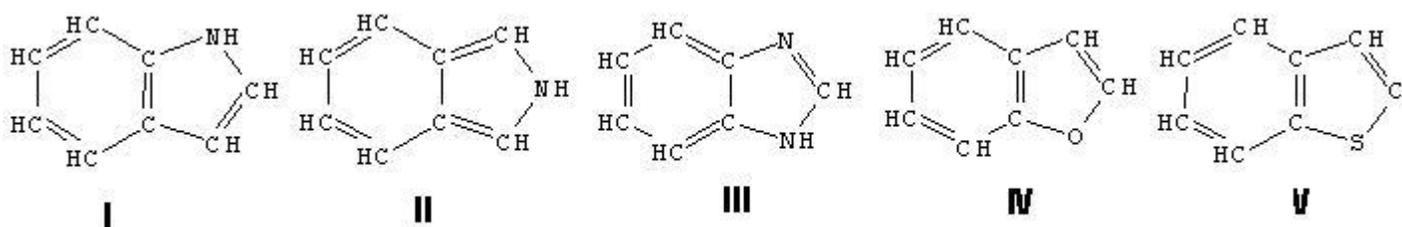
Ароматические гетероциклы представляют собой плоские циклические системы, содержащие вместо одного или нескольких атомов углерода, атомы кислорода, серы, азота. Ароматическими их называют вследствие того, что они удовлетворяют всем критериям, присущим любой ароматической системе, а именно:

- Система является циклической
- Цикл является плоским
- Имеется сопряжение по всему циклу, то есть возможность беспрепятственной делокализации любого из p-электронов по всей системе, благодаря наличию негибризованных p-орбиталей
- Число делокализованных p- электронов, участвующих в сопряжении, отвечает, согласно правилу Хюккеля, проявлению ароматических свойств, а именно, равно $4n+2$, где n-любое натуральное число, включая 0.

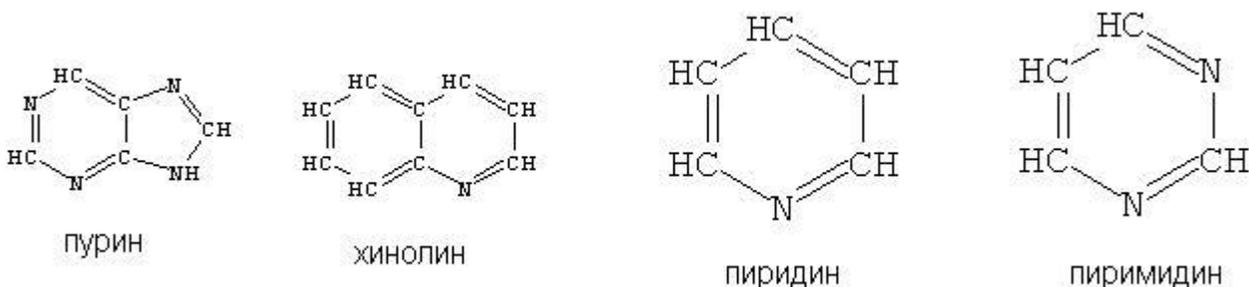
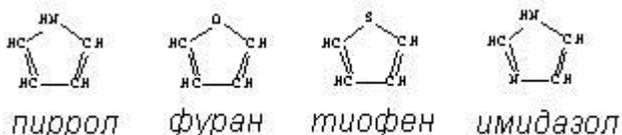
Среди ароматических гетероциклических соединений наиболее широко распространены и, соответственно, представляют наибольший интерес, пяти- и шестичленные гетероциклы, включающие в своем составе азот, серу и кислород, а также эти же системы, конденсированные с бензольным кольцом.

К пятичленным циклическим системам с одним гетероатомом относятся: пиррол, фуран и тиофен, Из пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами наибольший практический интерес представляет имидазол.

К конденсированным с бензольным кольцом пятичленным гетероциклам относятся: 2,3-бензопиррол (индол, I), 3,4-бензопиррол (изоиндол, II), бензимидазол(III), бензофуран(IV) и 2,3-бензотиофен(V):



Наиболее важными из шестичленных гетероциклов являются: пиридин, пиримидин, хинолин (бензопиридин) и пурин.



Характерной особенностью пятичленных гетероциклических соединений является одновременное сочетание у них свойств как ароматического соединения, так и диена. Склонность к реакциям того и другого типов, однако, у них различна и связана с природой гетероатома. Так, “ароматические” свойства убывают в ряду: тиофен > пиррол > фуран. При этом их ароматические системы менее устойчивы, чем у бензола.

При нахождении гетероатома в кольце он взаимодействует с его электронной системой по двум направлениям. Как более электроотрицательные элементы, азот, сера и кислород, оттягивают электронную плотность с кольца по индуктивному эффекту, распространяющемуся по системе сигма-связей. Однако решающий вклад вносит мезомерный эффект, имеющий в каждом из этих случаев противоположное индуктивному эффекту направление. Таким образом, молекула пятичленного гетероциклического соединения становится, поляризована, где “положительным” центром поляризации служит гетероатом. Электрические моменты диполей убывают в том же порядке, что и ароматические свойства. Наиболее электроотрицательный кислород имеет меньшую склонность к обобществлению своей пары электронов в ароматической системе, поэтому фуран обладает наименьшими ароматическими свойствами в ряду тиофен-пиррол-фуран.

Меньшая устойчивость ароматических систем у пятичленных гетероциклов объясняется двойственной природой n -электронной пары гетероатома, несоответствием валентных углов внутри цикла значению 120 градусов, характерному для sp^2 -гибридизованного атома углерода, а также сильной поляризацией связи углерод-гетероатом. В результате наибольшая электронная плотность сосредоточена на ближайших к гетероатому атомах углерода. На удаленных от него \square - атомах углерода электронная плотность ниже. Все это предопределяет химические свойства соединений этого класса. Пятичленные

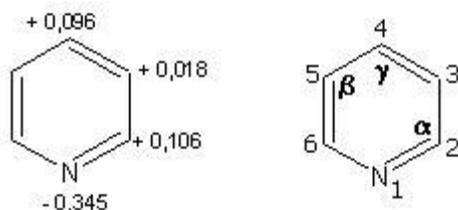
гетероциклы в целом легче вступают в реакции электрофильного замещения, по сравнению с незамещенным бензолом. Замещение проходит по положению 2, если оно занято, замещаются атомы у третьего атома углерода

Совершенно иначе сказывается наличие гетероатома (азота) в шестичленном цикле пиридина. Неподделенная пара электронов азота не участвует в образовании ароматической системы, поэтому, в отличие от пиррола, пиридин проявляет выраженные основные свойства, а в отличие от бензола, его ароматическая система обеднена электронной плотностью вследствие проявления отрицательного индуктивного эффекта азота. Поэтому пиридин вступает в реакции электрофильного замещения в значительно более жестких условиях, чем незамещенный бензол, и в положения 3 относительно азота. Одновременно для пиридина характерны реакции нуклеофильного замещения, идущие с большей легкостью, нежели у незамещенного бензола, по тем же причинам.

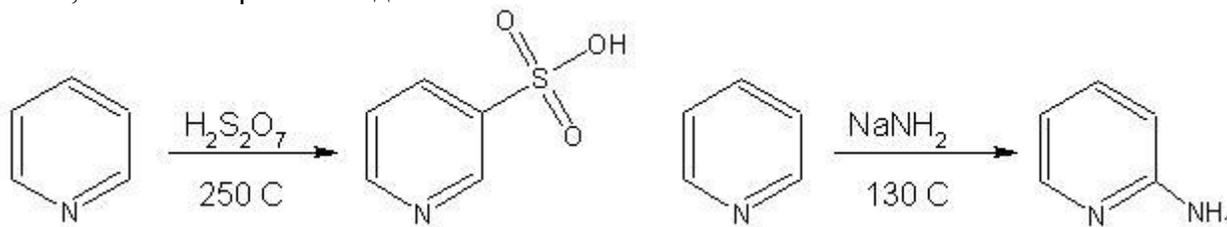
Гетероциклические соединения чрезвычайно широко распространены в живой природе. Так, гетероциклы семейств пурина и пиримидина являются неотъемлемой частью нуклеиновых кислот, ответственных за хранение и передачу наследственной информации. Взаимодействие пуриновых и пиримидиновых производных по системе водородных связей лежит в основе процессов репликации, транскрипции и трансляции, основ функционирования любой живой клетки.

В технике и в промышленности гетероциклические соединения находят применение в качестве растворителей (тетрагидрофуран, пиридин), компонентов красителей, являются важными компонентами очень многих синтетических лекарственных средств, исходными соединениями при синтезах целого ряда важных химических соединений.

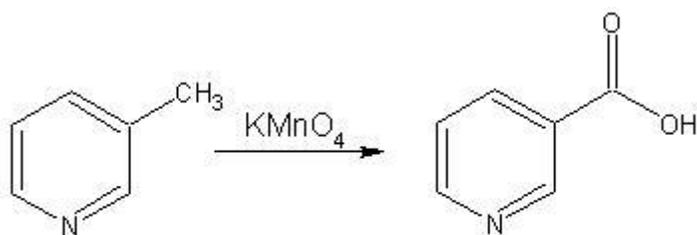
Распределение электронной плотности по атомам пиридинового кольца показано на схеме:



Молекула пиридина поляризована и отрицательный центр поляризации сосредоточен на атоме азота. Вследствие этого, как уже было отмечено ранее, электрофильное замещение в пиридине протекает значительно труднее, чем в незамещенном бензоле, а нуклеофильное — легче, особенно при взаимодействии с сильными основаниями:

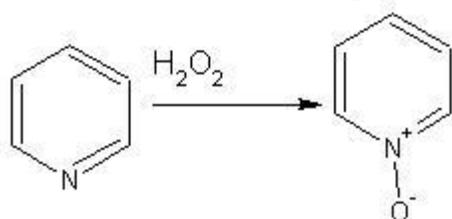


Атом азота в пиридине устойчив по отношению к окислителям, поэтому алкилпиридины легко окисляются до пиридинкарбоновых кислот:

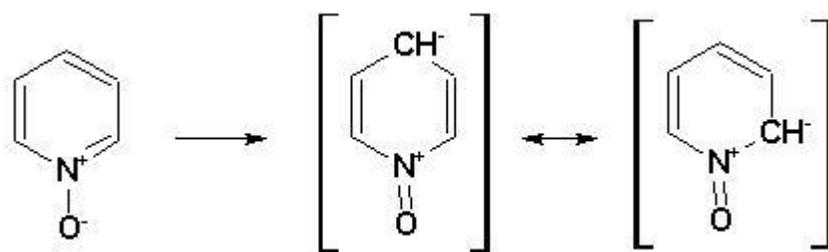
 β - ПИКОЛИН

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Однако, под действием перекисей, пиридин легко превращается в окись пиридина:

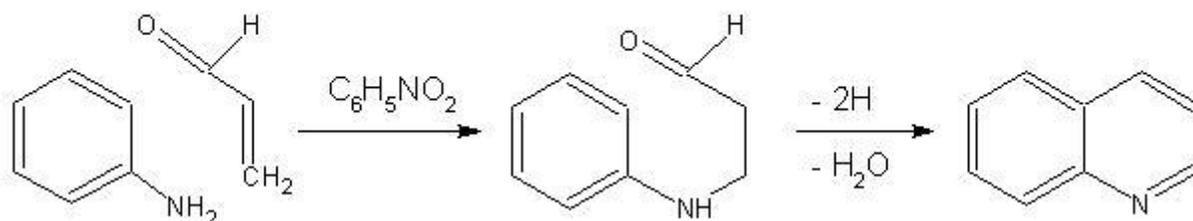


Последняя легко подвергается реакциям электрофильного замещения, с образованием замещенных, подобно активированным электронодонорными заместителями производным бензола:



Это важный способ получения производных пиридина, которые не могут быть получены путем прямого замещения.

Из бензозамещенных имеет практическое значение 2,3-бензопиридин или хинолин. Хинолин получают из каменноугольной смолы (как и сам пиридин), либо синтезируют из анилина и глицерина, в присутствии серной кислоты и окислителя- нитробензола (синтез Скраупа). Из глицерина получается участвующий далее в реакции акролеин:

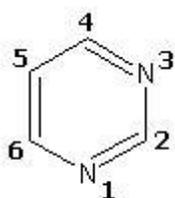


Для пиридинового кольца хинолина характерны все реакции самого пиридина, однако реакции электрофильного замещения идут в бензольном кольце, в положениях 5 или 8:



При взаимодействии с окислителями разрушается бензольное кольцо хинолина: Хинолин применяется как высококипящий растворитель, а также для синтеза лекарственных препаратов и красителей.

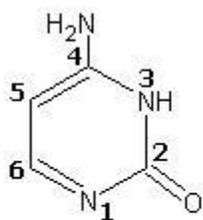
Пиримидин, отличающийся от пиридина наличием двух атомов азота в кольце, по положениям 1 и 3, имеет больший частичный положительный заряд в положениях 2, 4 и 6, и меньший - в положении 5, поэтому он инертен к электрофильным атакам:



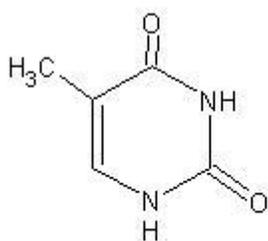
ПИРИМИДИН

По этой же причине пиримидин устойчив к действию окислителей. Хорошая растворимость в воде объясняется образованием водородных связей при участии атомов азота.

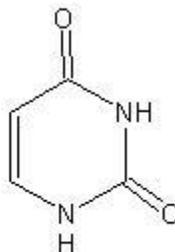
Производные пиримидина: цитозин (I), тимин (II) и урацил (III) являются важнейшими компонентами нуклеиновых кислот, неотъемлемыми частями любой живой материи:



цитозин (I)

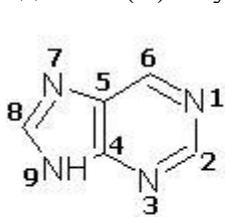


тимин (II)

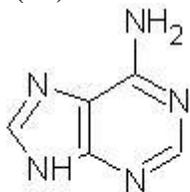


урацил (III)

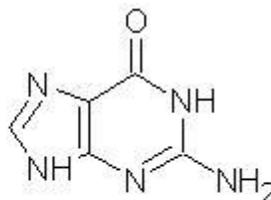
Конденсированное производное имидазола и пиримидина (пурин, I)- так же основоположник азотистых оснований, важнейших компонентов нуклеиновых кислот: аденина (II) и гуанина (III):



I
пурин



II
аденин



III
гуанин