

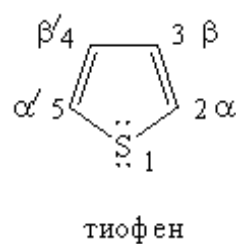
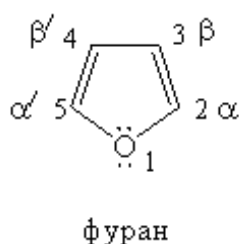
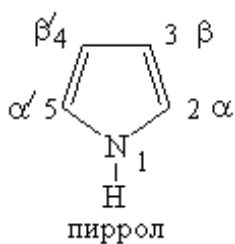
Тема 18: Гетероциклические соединения

1. Пятичленные гетероциклы: фуран, тиофен, пиррол, их строение (участие неподеленной электронной пары в создании ароматической системы). Особенности протекания реакций электрофильного замещения в этих гетероциклах.

2. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, хинолин. Ароматичность пиридина и особенности проведения реакций электрофильного замещения. Пиридин как основание.

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ – циклические соединения, в состав которых кроме атомов углерода и водорода входят другие, так называемые гетероатомы – N, O, S, P, Se называются гетероциклическими соединениями. По программе курса мы рассматриваем синтез и реакционную способность наиболее важных гетероциклов, содержащих атомы N, O, S (пятичленные, шестичленные и некоторые конденсированные гетероциклы).

1. Пятичленные гетероциклы: фуран, тиофен, пиррол, их строение Номенклатура

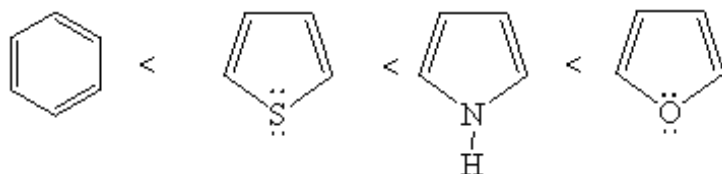


Строение

Все три цикла относятся к ароматическим. Атомы углерода, азота, кислорода, серы находятся в sp^2 -гибридизации, ароматический секстет электронов составлен из $4p-\bar{e}_{\text{ат.С}}$ и $2p-\bar{e}_{\text{ГА}}$ (см. также тему “Арены, критерии ароматичности”). Ароматические системы этих гетероциклов относятся к -избыточным, т.к. на 5 атомов цикла приходится $6p-\bar{e}$. Аналогично устроены молекулы фурана и тиофена.

Реакционная способность

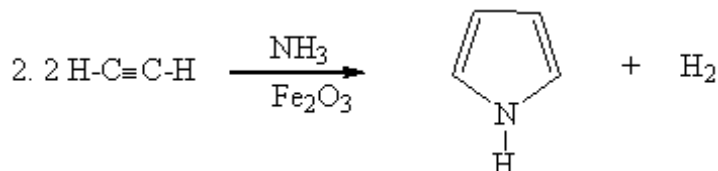
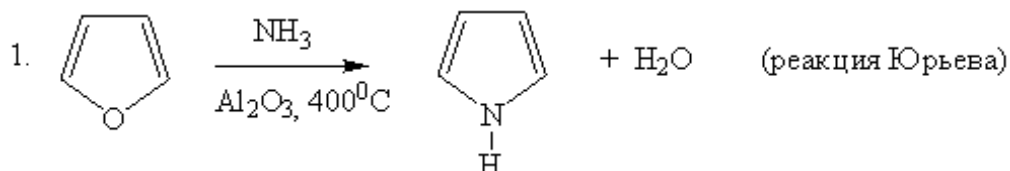
Являясь ароматическими системами, пятичленные гетероциклы вступают преимущественно в реакции электрофильного замещения в специальных условиях. Их реакционная способность значительно выше реакционной способности бензола, для реакций требуются более мягкие реагенты. Примерный ряд изменения реакционной способности коррелируются с электроотрицательностью гетероатома (чем выше эта величина, тем выше реакционная способность гетероцикла).



Пиррол

Пиррол представляет собой бесцветное масло, легко окисляющееся при стоянии. Для производных пиррола характерно красное окрашивание сосновой палочки, смоченной конц. соляной кислотой.

Методы получения

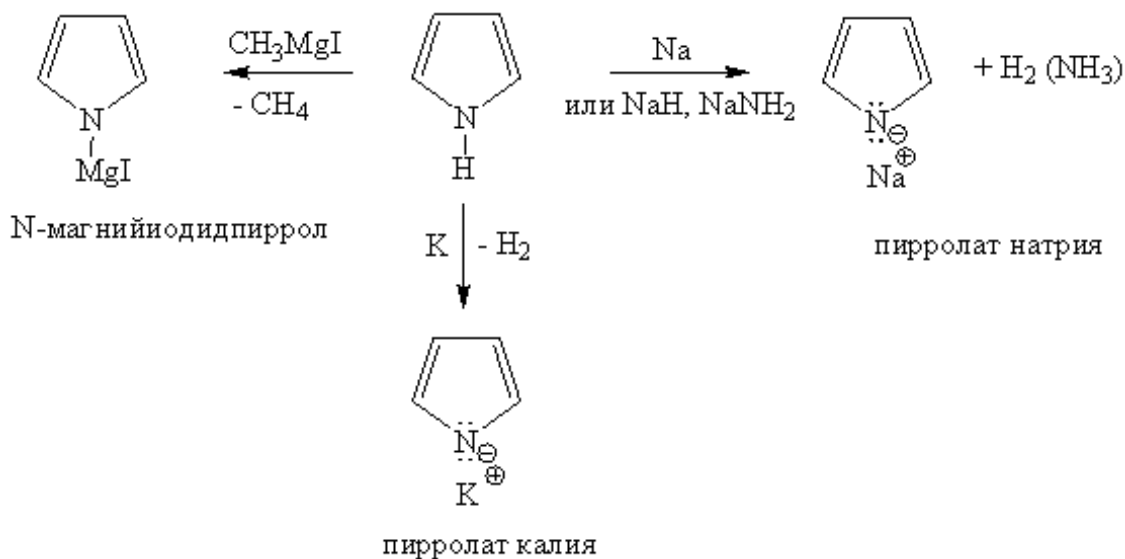


Реакционная способность

Для пиррола характерны реакции электрофильного замещения, $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$, протекающие в особых условиях и преимущественно по -положению. Пиррол проявляет также свойства NH -кислоты.

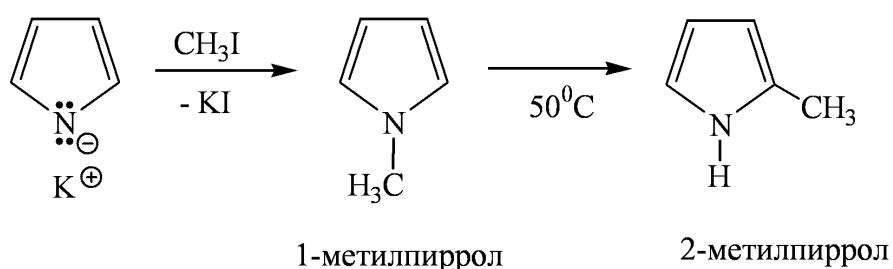
I. Кисотно-основные свойства пиррола

Пиррол является слабой NH -кислотой, $\text{pK}_{\text{a N-H}} 3.8$, и способен реагировать со щелочными металлами и сильными основаниями.



Пирролат калия используют для получения 1- и 2-алкилпирролов по

следующей схеме:



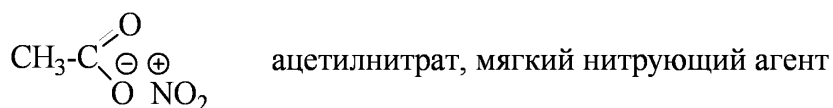
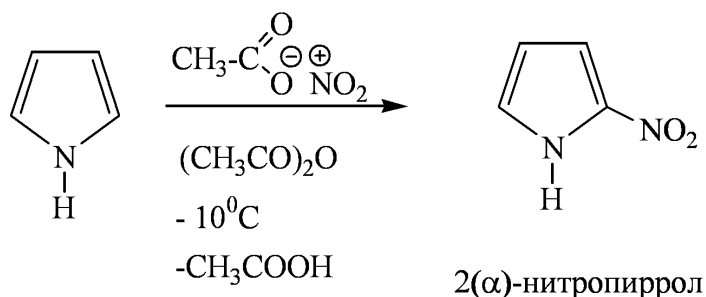
Основные свойства атома азота пиррола практически отсутствуют за счет включения его неподеленной пары электронов в ароматический секстет, но пиррол способен протонироваться по положениям 1,2,3, образующиеся при этом катионы после разрыва C-C и C-N-связей далее полимеризуются. Это свойство разрушаться под действием минеральных кислот называется ацидофобностью. Следствием ацидофобности является недопустимость ведения реакций пиррола в кислой среде.

II. Реакции электрофильного замещения, S_EAr

Молекула пиррола поляризована в сторону более электроотрицательного атома азота. Из двух возможных σ -комплексов (α или β), образующихся после атаки электрофила, более устойчивым является α -, σ -комплекс, и реакции идут преимущественно по -положению (если это положение занято, то по или).

1. Нитрование

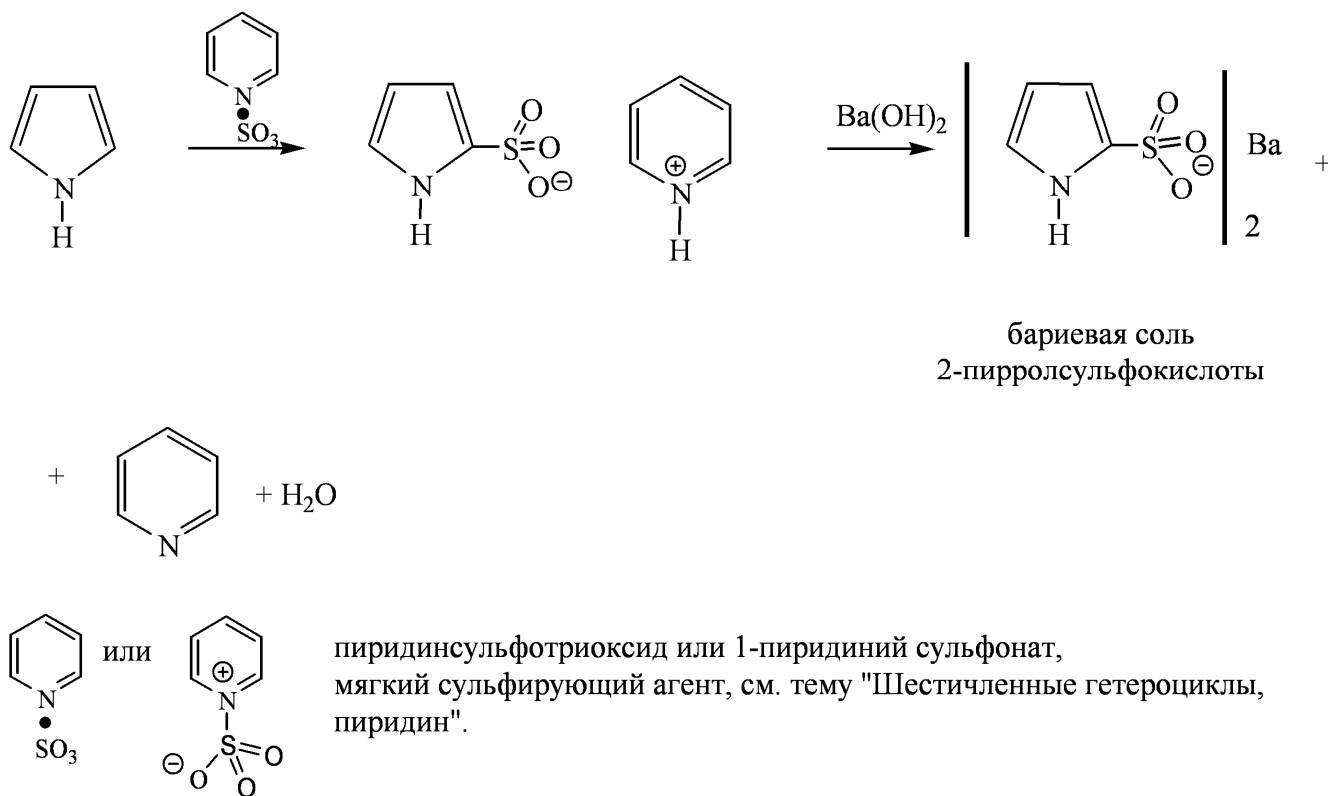
При нитровании пиррола не используют нитрующую смесь или азотную кислоту вследствие его ацидофобности, применяют мягкий нитрующий агент – ацетилнитрат, который получают из азотной кислоты и уксусного ангидрида.



2. Сульфирование

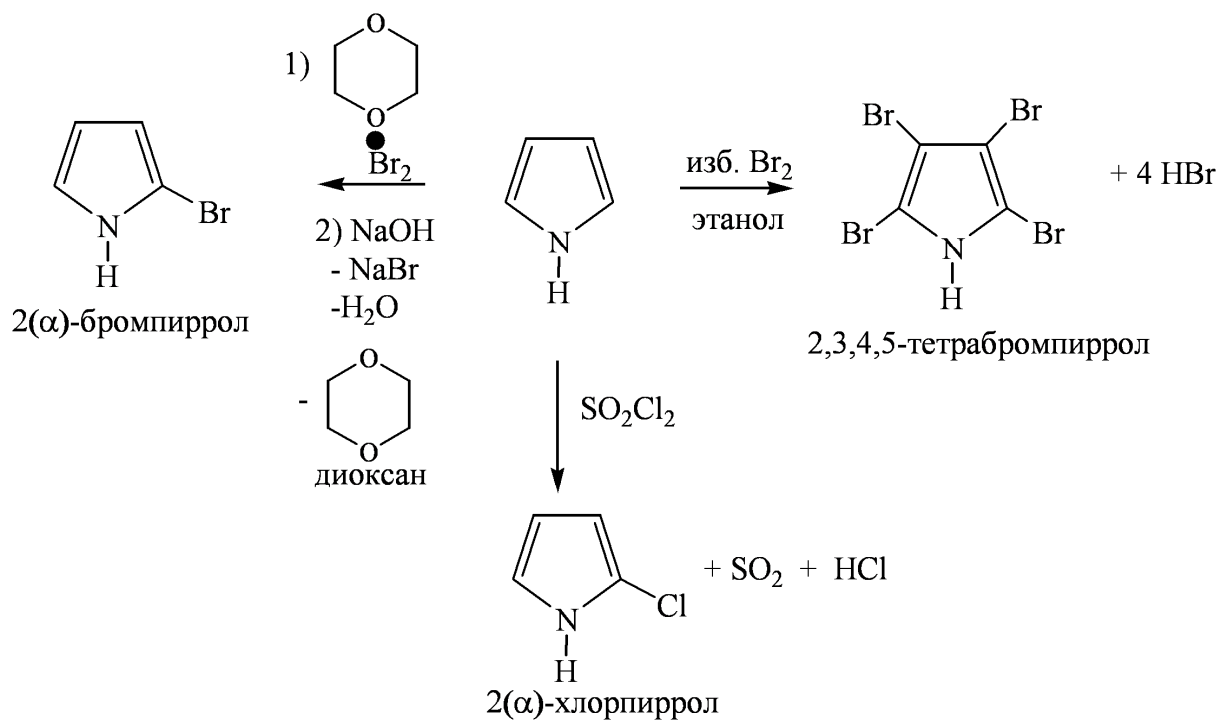
Сульфирование пиррола проводят с помощью пиридин-

сульфотриоксида (получение в теме «Пиридин»), серную кислоту нельзя использовать. На первом этапе образуется соль 2-пирролсульфокислоты и пиридина, который является третичным амином. Далее действуют более сильным основанием – гидроксидом бария и получают бариевую соль 2-пирролсульфокислоты. Сульфокислоты пиррольного ряда нестабильны и их выделяют в виде бариевых солей.



3. Галоидирование

Для моногалоидирования используют диоксан-бромид и хлористый сульфурил, эти же реагенты применяют для моногалоидирования фенола. Бромирование бромом приводит к тетрабромпроизводному.

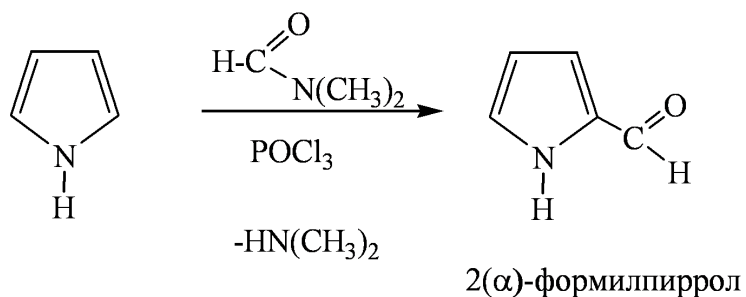


4. Формилирование, ацетилирование

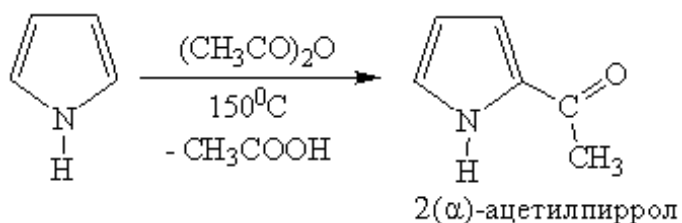
Формилирование – введение формильной группы (CHO) и ацетилирование относятся к реакциям ацилирования. Они позволяют ввести карбонильную группу, которую можно легко модифицировать.

а) Реакция Вильмейера-Хаака

В этой реакции в качестве донора формильной группы используют диметилформамид.



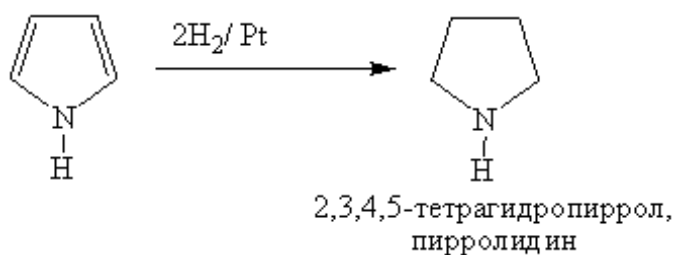
б) Ацетилирование



III. Гидрирование пиррола

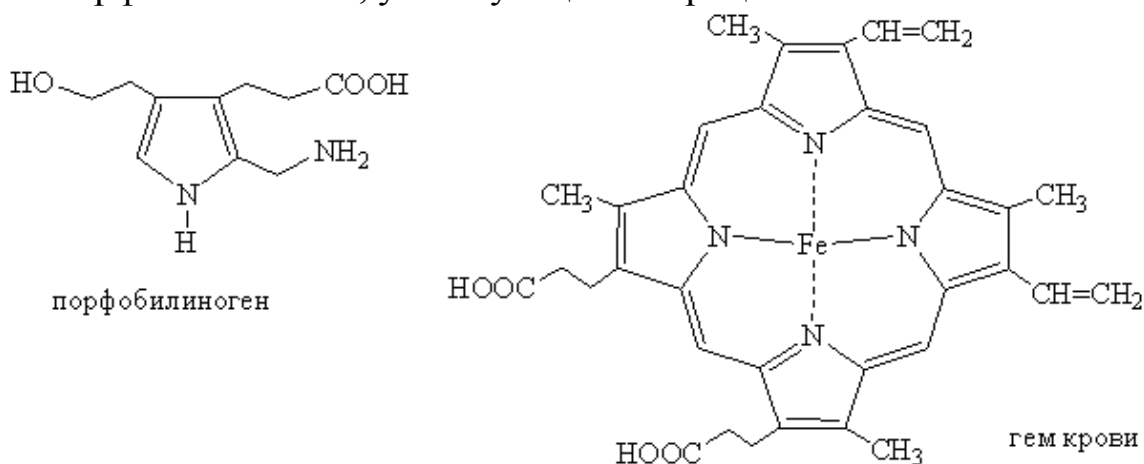
При гидрировании пиррола получают насыщенный азотсодержащий гетероцикл – пирролидин, он является циклическим вторичным амином.

Этот гетероцикл входит в состав алкалоида никотина (см. тему «Алкалоиды»).

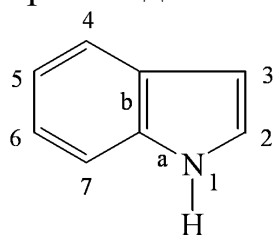


Биологические свойства производных пиррола

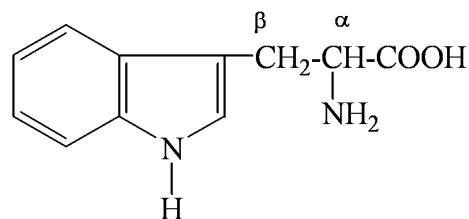
Пиррол является родоначальником обширного класса соединений, относящихся к порфиринам, – это гемоглобин, хлорофилл, билирубин (красящее вещество желчи). В живой клетке эти пигменты синтезируются из порфобилиногена, участвующего в процессе основного метаболизма.



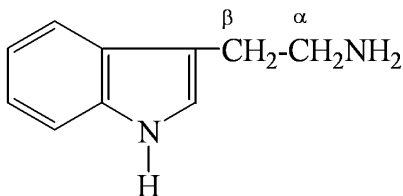
К биологически важным конденсированным производным пиррола относится бензо[b]пиррол – индол. Существует обширная химия производных индола. Ниже приводятся некоторые биогенные его производные.



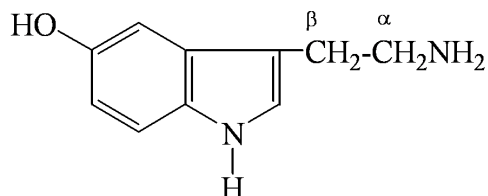
бензо[b]пиррол,
индол



3-(3-индолил)-2-аминопропановая кислота,
триптофан (Tr)
(одна из незаменимых аминокислот)



2-(3-индолил)этиламин,
триптамин
(эндогенный амин, образуется при
декарбоксилировании триптофана)

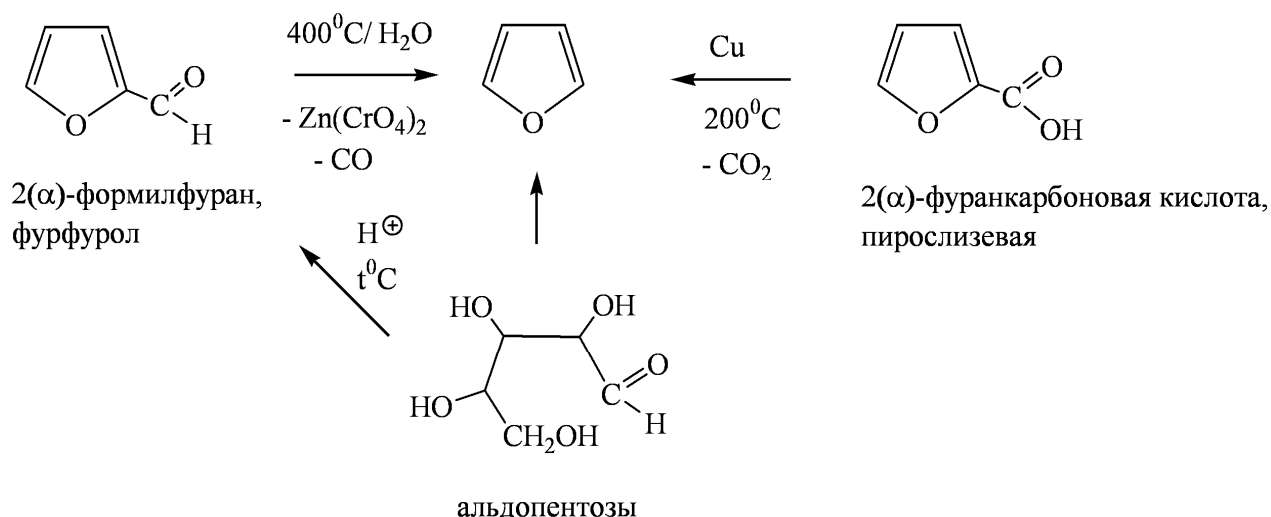


2-(5-окси-3-индолил)этиламин,
серотонин (нейромедиатор)
образуется при метаболизме из
триптофана

Фуран

Представляет собой бесцветное масло, легко окисляется при стоянии. Для фурана и его производных характерно зеленое окрашивание сосновых палочек, смоченных конц. соляной кислотой.

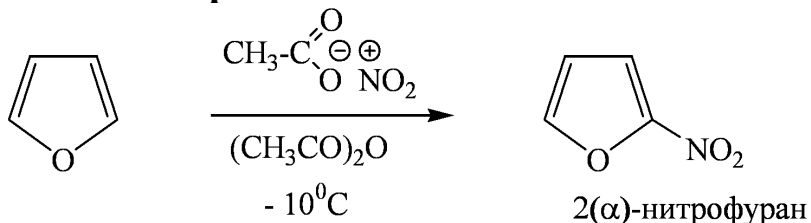
Методы получения



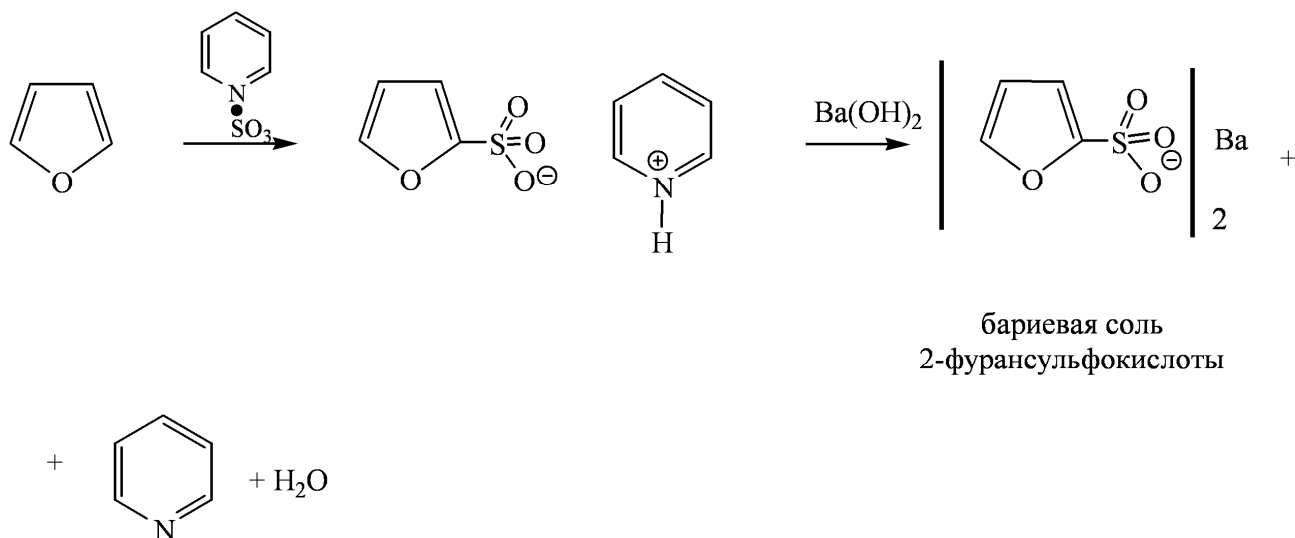
Реакционная способность

Фуран вступает в реакции электрофильного замещения S_EAr преимущественно по α-положению (аналогично пирролу). Фуран, как и пиррол ацидофобен.

1. Нитрование



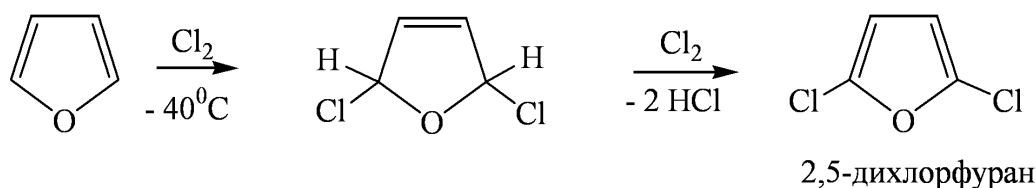
2. Сульфирование



Сульфо кислоты фуранового ряда также неустойчивы, как и кислоты ряда пиррола, поэтому их выделяют в виде солей.

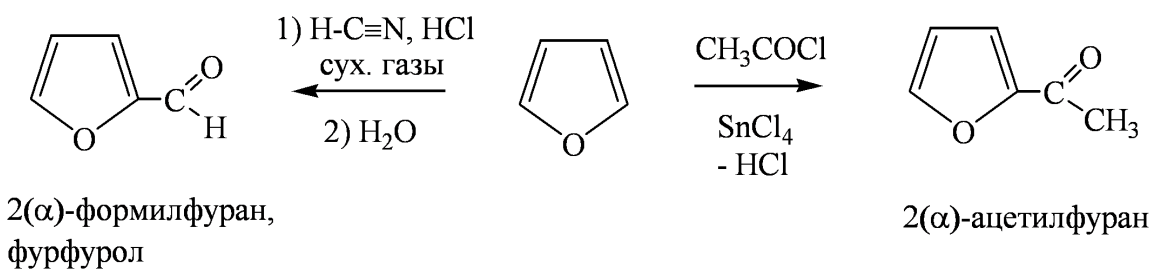
3. Галоидирование

Галоидирование хлором протекает через промежуточное соединение - продукт 1,4-присоединения хлора с дальнейшим отщеплением 2-х молей хлористого водорода.

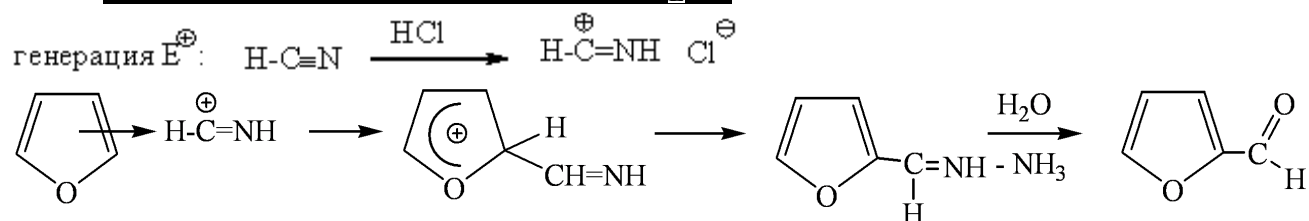


4. Формилирование, ацетилирование

Формилирование фурана проводится с помощью цианистого водорода в присутствии хлористого водорода, образующийся промежуточный имин гидролизуют.

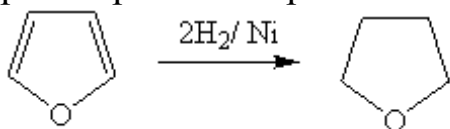


Механизм формилирования, S_EAr



5. Гидрирование

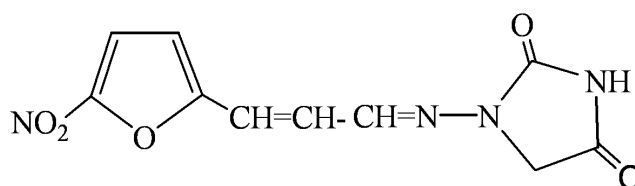
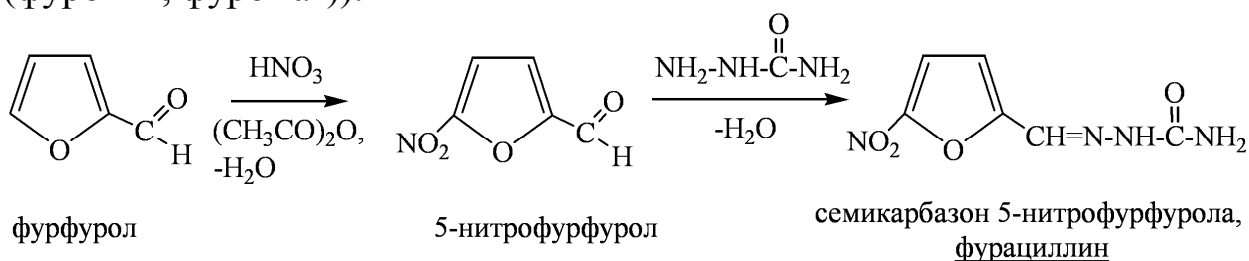
При гидрировании фурана получают насыщенный кислородсодержащий гетероцикл – тетрагидрофуран, соединение относится к простым циклическим эфирам и используется в качестве растворителя в органическом синтезе.



2,3,4,5-тетрагидрофуран (ТГФ)

Биологически активные производные фурана

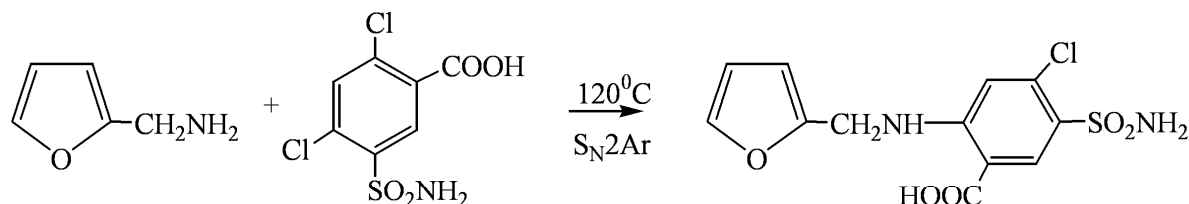
Фурациллин – кристаллическое вещество ярко желтого цвета, ограниченно растворимое в горячей воде, обладает бактерицидными свойствами. Существует ряд производных нитрофурана, обладающих выраженными бактерицидными свойствами (фурадонин, фуразидин (фуругин, фуромаг)).



1-[[3-(5-нитро-2-фуранил)-2-пропенилиден]амино]-2,4-имидазолидиндион, фуразидин

Фуросемид

Фуросемид является диуретиком (снижает артериальное давление, уменьшает отеки). Применяется при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, цирроза печени, отека легких, гипертонии.



2-фуриламино
метан,
фурфуриламмин

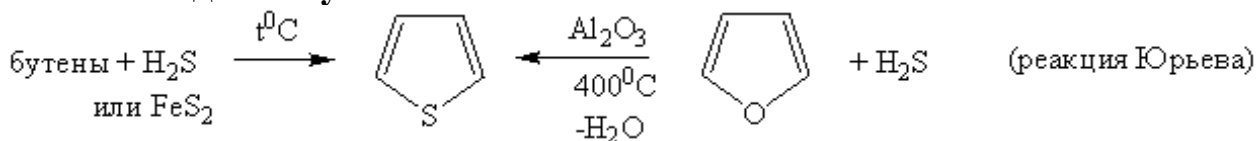
2,4-дихлор-5-сульфоамил-
бензойная кислота

5-(аминосulфoамил)-4-хлор-2[2-фуранилметил]
аминобензойная кислота, фуросемид

Тиофен

Тиофен представляет собой маслянистую жидкость, устойчивую при стоянии.

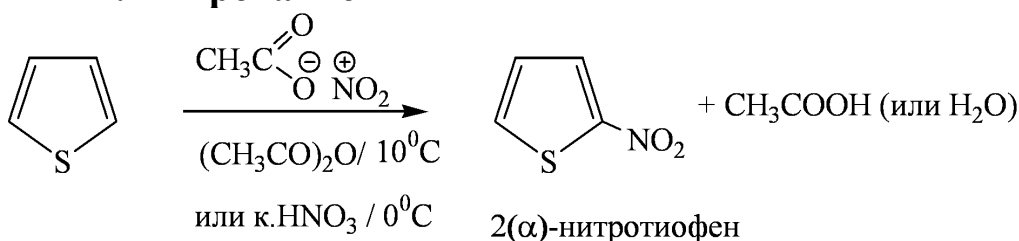
Методы получения



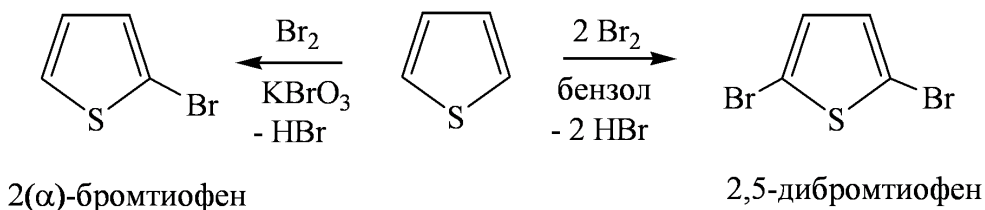
Реакционная способность

Тиофен вступает в реакции электрофильного замещения S_EAr . Он наименее реакционноспособен, по сравнению с пирролом и фураном, не ацидофобен. Реакции идут преимущественно в -положение тиофенового цикла. Тиофен можно нитровать и сульфировать соответствующими кислотами.

1. Нитрование

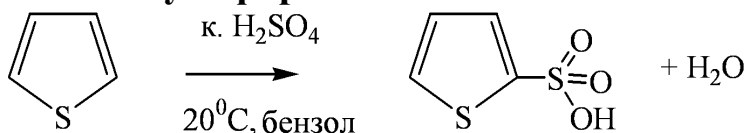


2. Галогидирование



Обратите внимание, что бромирование тиофена идет в бензоле, который менее реакционноспособен и выступает в роли растворителя.

3. Сульфирование

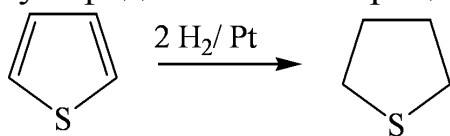


2(α)-тиофенсульфо кислота

Данную реакцию используют для очистки бензола от примесей тиофена (при встряхивании бензола с концентрированной серной кислотой образуется тиофенсульфо кислота, которая растворяется в серной кислоте).

4. Гидрирование

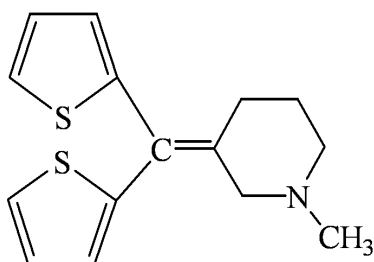
При гидрировании тиафена образуется насыщенный серусодержащий гетероцикл – тиафан, он является циклическим сульфидом. Этот гетероцикл входит в состав витамина Н.



2,3,4,5-тетрагидротиофен,
тиофан

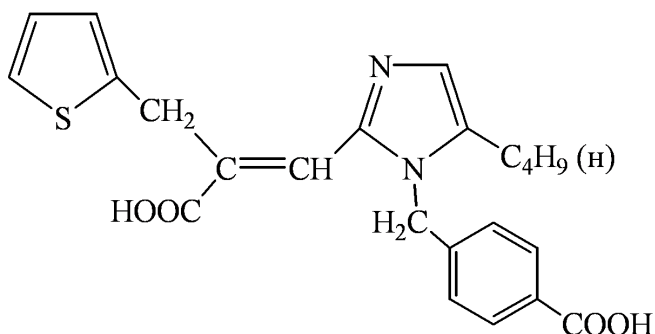
Биологически активные производные тиафена

Типепидин, 3-(ди-2-тиенилметилден)-1-метилпиперидин



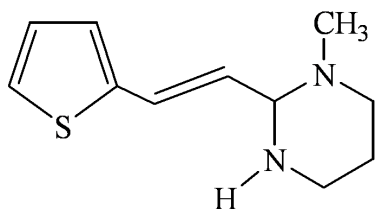
Соединение обладает тиреоидным действием (биорегулирующее влияние на щитовидную железу).

Эпросартан, (E)--[[2-бутил-1-[4-карбоксифенил)метил]-1Н-имидазол-5-ил] метилден]-2-тиофенпропановая кислота



Соединение обладает антигипертензивным действием (лечение гипертонии).

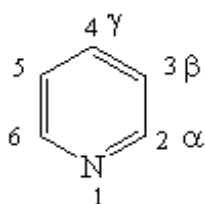
Пирантел, (E)-1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-(2-тиенил) этенил] пиримидин), в виде тартрата – соли D-винной кислоты по вторичному и третичному атомам азота тетрагидропиримидинового цикла, обладает антигельминтным действием.



Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота

В данном курсе будут рассмотрены методы получения, строения и реакционная способность пиридина и хинолина.

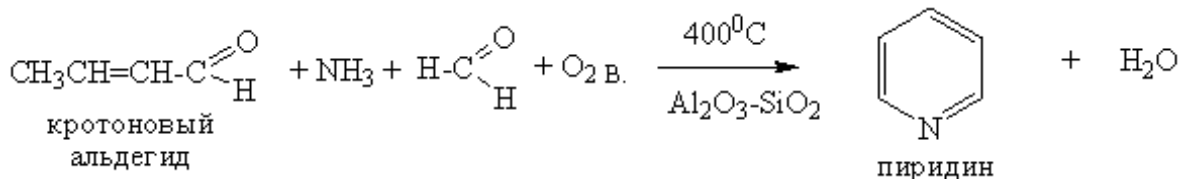
Пиридин



Бесцветная жидкость с сильным неприятным запахом. При стоянии окисляется, желтеет.

Синтез пиридина

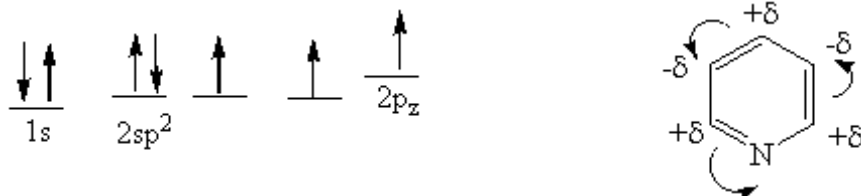
- 1) Из каменноугольной смолы;
- 2) По реакции Чичибабина:



Строение пиридина.

Пиридин относится к ароматическим соединениям, ароматический секстет которого состоит из 5 p - $\bar{e}$ атомов углерода и 1 p - $\bar{e}$ атома азота, НПЭ атома азота находится на sp^2 -гибридной орбитали и не участвует в образовании секстета, что обуславливает наличие основных свойств пиридина.

Распределение электронов в атоме азота пиридина:



За счет большей электроотрицательности атома азота по сравнению с атомом углерода, электронная плотность p - $\bar{e}$ в пиридине стянута к атому азота, поэтому ароматическая система пиридина называется -дефицитной.

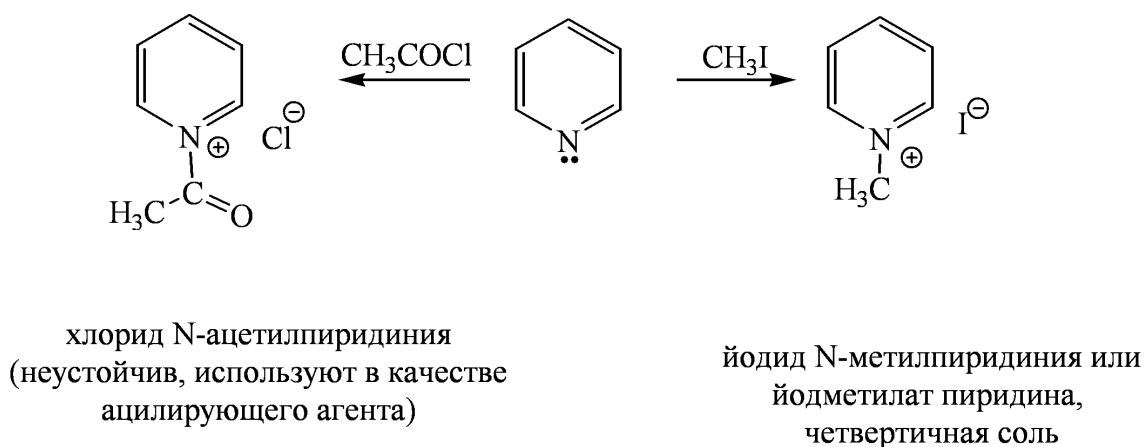
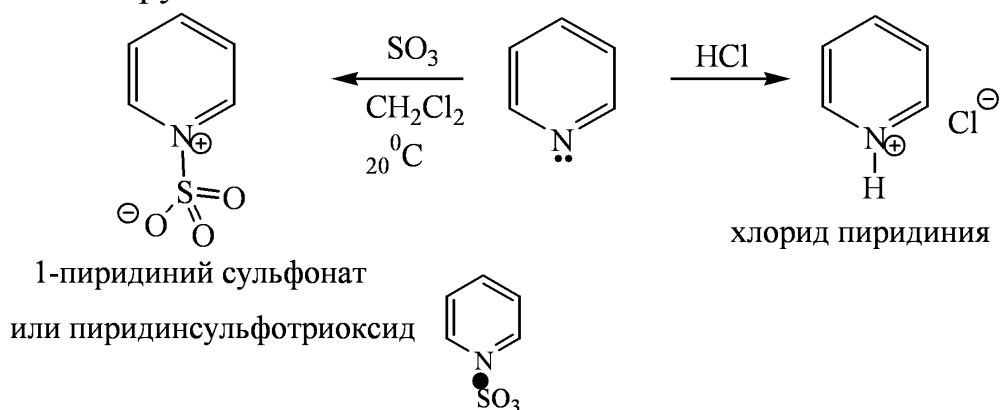
Реакционная способность пиридина



Пиридин проявляет свойства третичного амина, вступает в реакции электрофильного замещения (γ -положение) и реакции нуклеофильного замещения (α -положение).

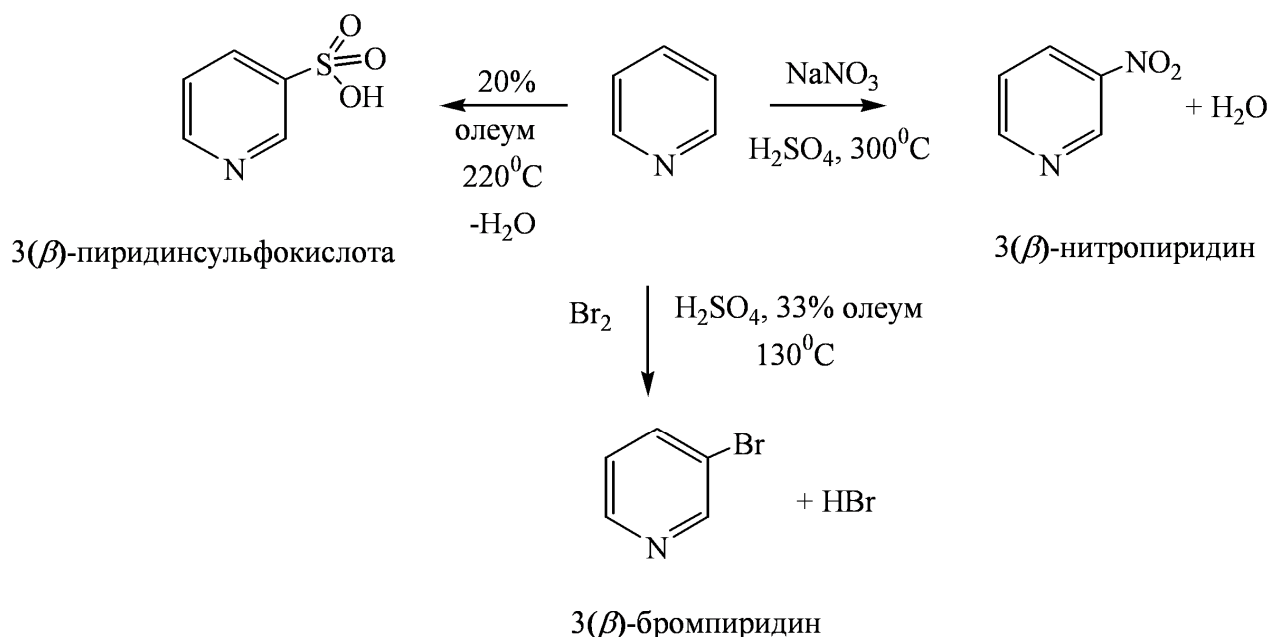
I. Основные и нуклеофильные свойства

Пиридин относится к очень слабым основаниям, $K_b \cdot 10^{-9}$ и слабым нуклеофилам. Причиной является электронное строение атома азота (sp^2): из-за большей доли s-орбитали (по сравнению с sp^3 -гибридизацией) НПЭ атома азота находится достаточно близко к ядру, что снижает возможности атома азота предоставлять эту пару при образовании солей и проявлении нуклеофильных свойств. Тем не менее пиридин легко образует соли с минеральными и органическими кислотами, алкилируется и ацилируется.



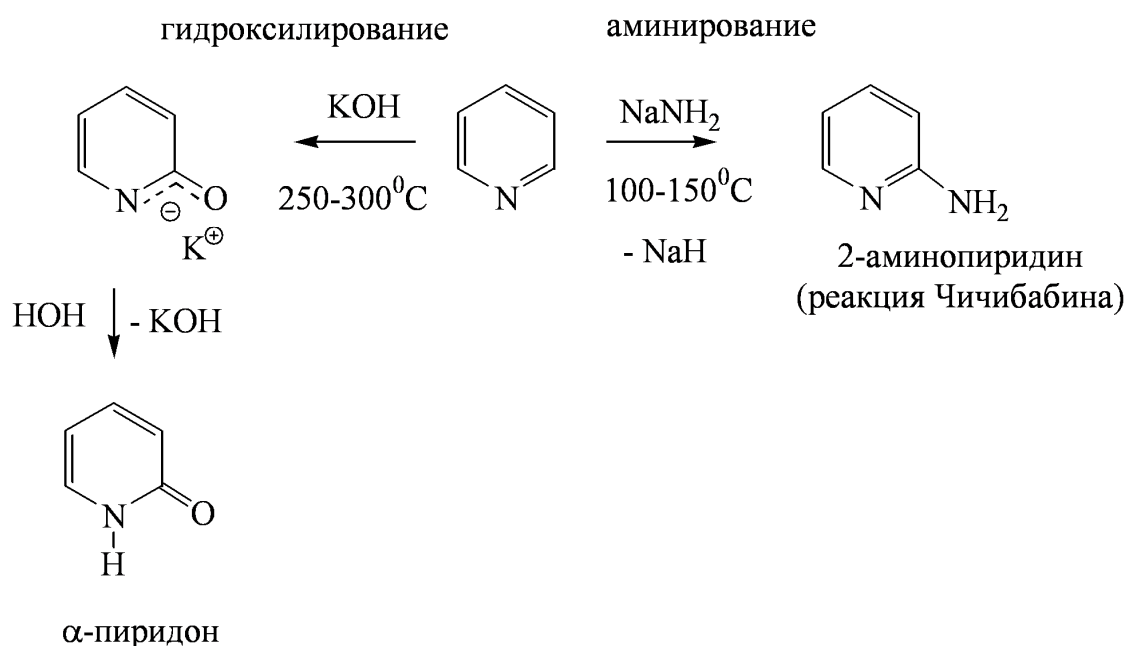
II. Реакции электрофильного замещения

Реакции электрофильного замещения идут с трудом в очень жестких условиях.



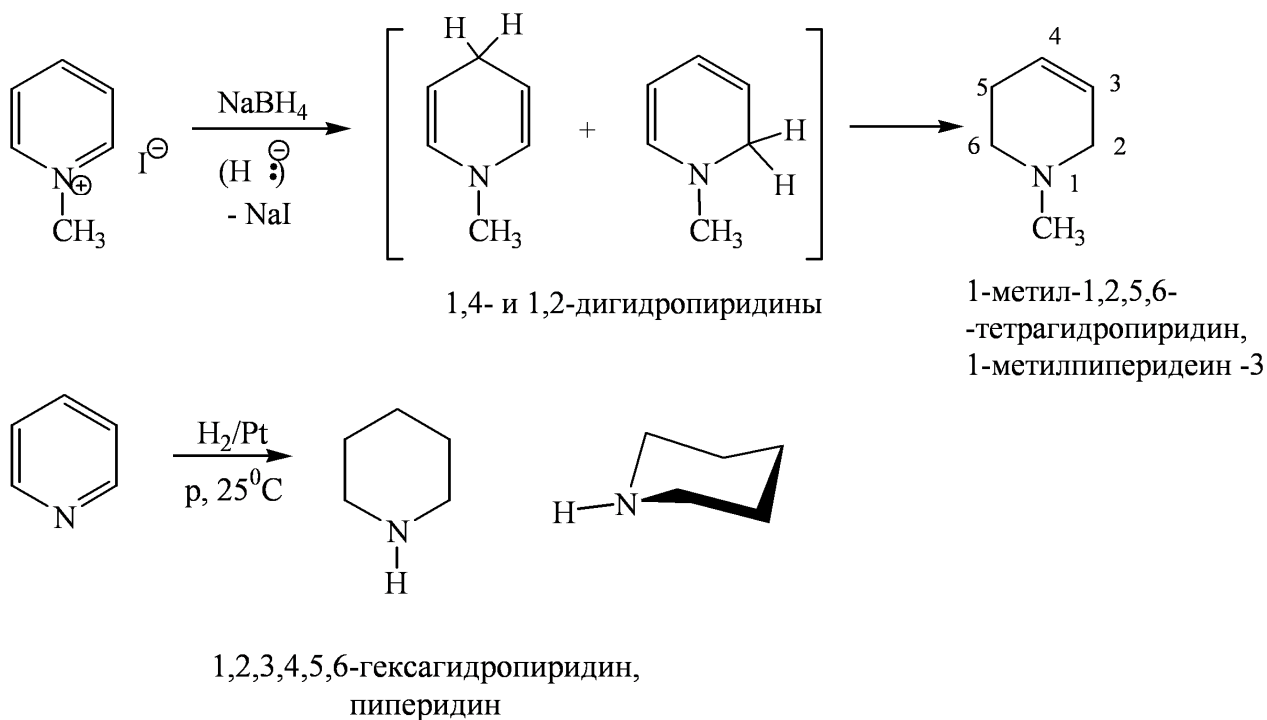
III. Реакции нуклеофильного замещения

Реакции нуклеофильного замещения не были характерны для бензола и его гомологов. Введение в ароматическое ядро атома азота приводит к его обеднению электронами и, как следствие, появлению реакций нуклеофильного замещения. Но электроноакцепторные свойства атома азота недостаточно велики, поэтому реакции идут в жестких условиях в α-положение.



IV. Восстановление (гидрирование)

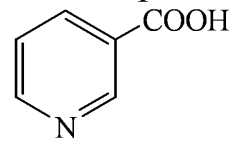
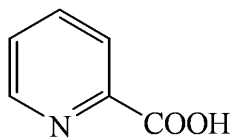
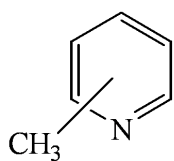
При восстановлении пиридина в зависимости от природы восстановителя получают циклические вторичные амины, содержащие в 3-ем положении двойную связь – пиперидеины-3, либо полностью насыщенные - пиперидины.



Пиперидин имеет кресловидную конформацию, атом азота находится в sp^3 -гибридизации, и пиперидин является более сильным основанием ($K_b \cdot 10^{-3}$), чем пиридин. Для пиперидина характерны свойства, аналогичные свойствам вторичных алифатических аминов. Пиперидин входит в состав природных соединений, например – алкалоиды конин и анабазин.

Биологически активные производные пиридина и пиперидина

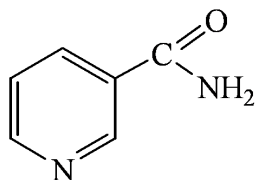
1. Гомологи пиридина, пиридинкарбоновые кислоты и их производные.



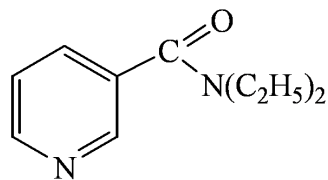
2(3,4)-метилпиридины,
 $\alpha(\beta,\gamma)$ -пиколины

2(α)-пиридинкарбоновая кислота,
пиколиновая кислота

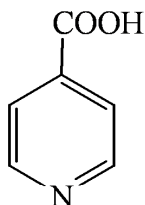
3(β)-пиридинкарбоновая кислота,
никотиновая кислота или
провитамин PP



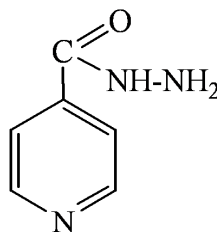
амид никотиновой кислоты
никотинамид ,
витамин РР



N,N-диэтиламид никотиновой кислоты
кордиамин или корамин
стимулятор центральной нервной системы,
водорастворимый заменитель камфоры

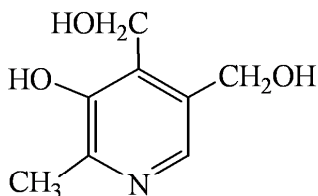


4(γ)-пиридинкарбоновая
кислота,
изоникотиновая кислота

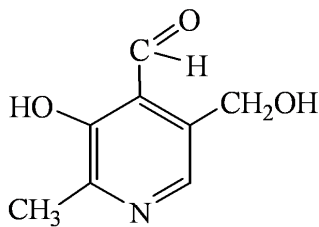


гидразид изоникотиновой кислоты,
изониазид,
противотуберкулезное действие

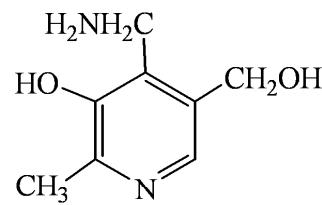
Витамины В₆ (катализаторы азотистого обмена)



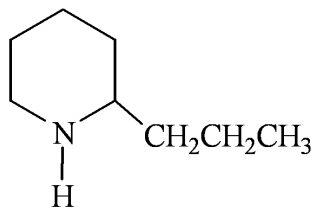
3-гидрокси-5-гидроксиметил-
2-метил-4-пиридилметанол,
пиридоксин



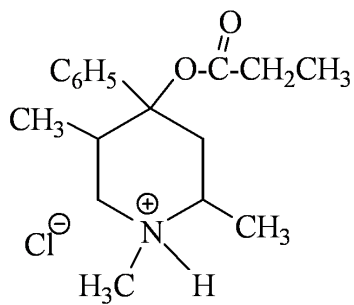
3-гидрокси-5-гидроксиметил-
2-метилизоникотинальдегид,
пиридоксаль



4-амино-5-гидрокси-
6-метил-3-пиридилметанол,
пиридоксамин



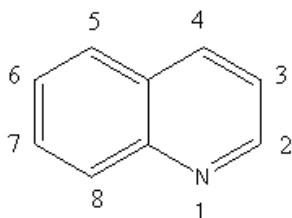
2-н-пропилпиперидин,
кониин,
алкалоид цекуты (яд)



гидрохлорид пропионата
1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ола,
промедол,
анальгетик

Хинолин

Хинолин является конденсированным производным пиридина. По агрегатному состоянию – бесцветная жидкость с резким сладковатым запахом, легко окисляется.

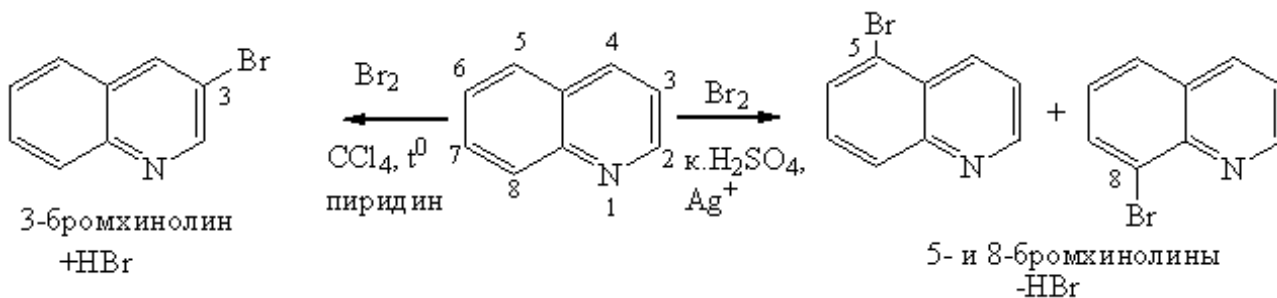
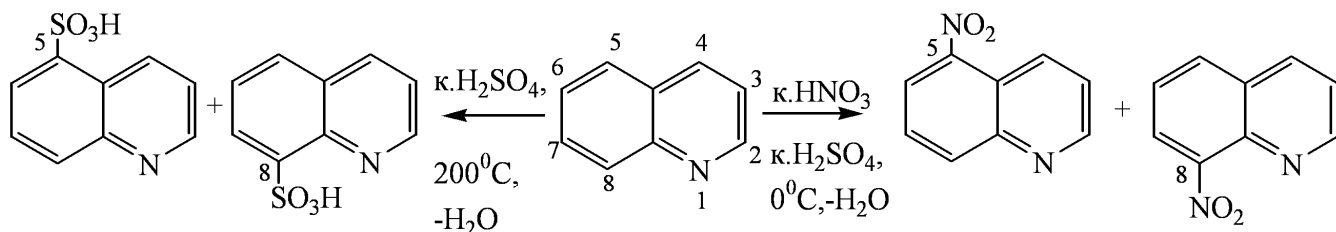


Реакционная способность

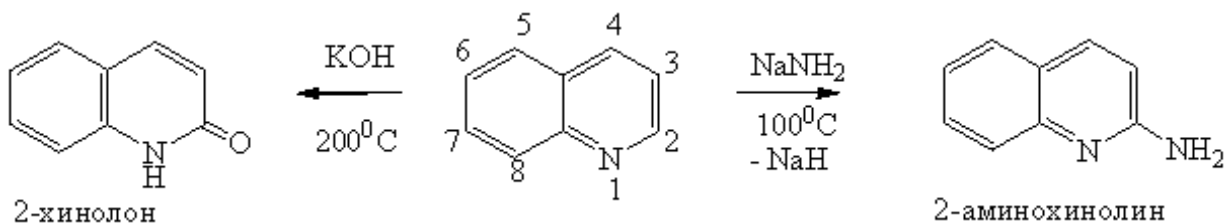
Аналогично пиридину хинолин проявляет свойства третичного амина (образует соли, четвертичные соли), а также вступает в реакции электрофильного и нуклеофильного замещения.

I. Реакции электрофильного замещения, S_EAr

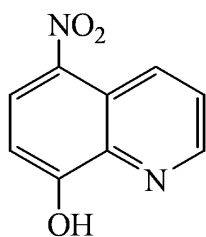
Если реакции идут в кислой среде пиридиновый фрагмент молекулы за счет протонирования становится труднодоступным для атаки электрофила (E^+), поэтому E^+ атакует бензольный фрагмент молекулы, и реакции идут по положениям 5 и 8 (в этом случае резонансный гибрид энергетически более выгоден). При отсутствии кислоты электрофильные реакции идут по положению 3. Хинолин более реакционноспособен, чем пиридин, но значительно уступает нафталину.



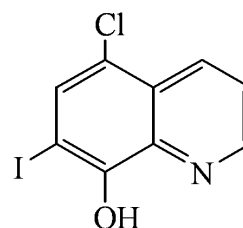
II. Реакции нуклеофильного замещения, S_NAr



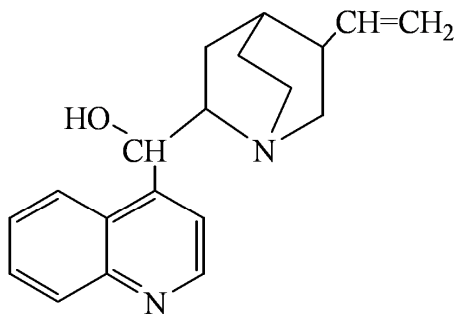
Биологически активные производные хинолина



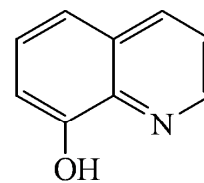
8-окси-5-нитрохинолин,
нитроксиллин (5-НОК)



8-окси-5-хлор-7-йодхинолин,
энтеросептол



4-хинолинил(5-винил-1-
азабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанол,
хинин,
алкалоид хинного дерева
избирательно действует на
малярийный плазмодий



8-оксихинолин,
ХИНОЗОЛ

Хинозол, нитроксилин, энтеросептол являются антисептиками при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.