

Химия биологически активных веществ

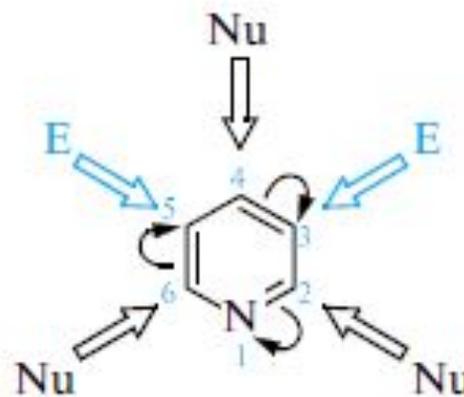
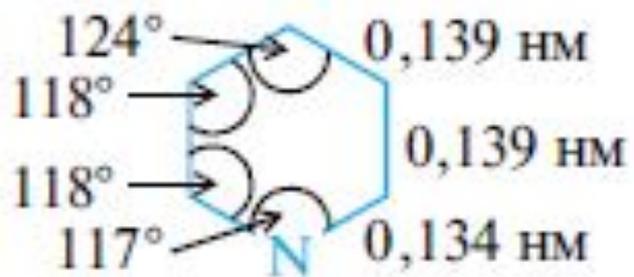
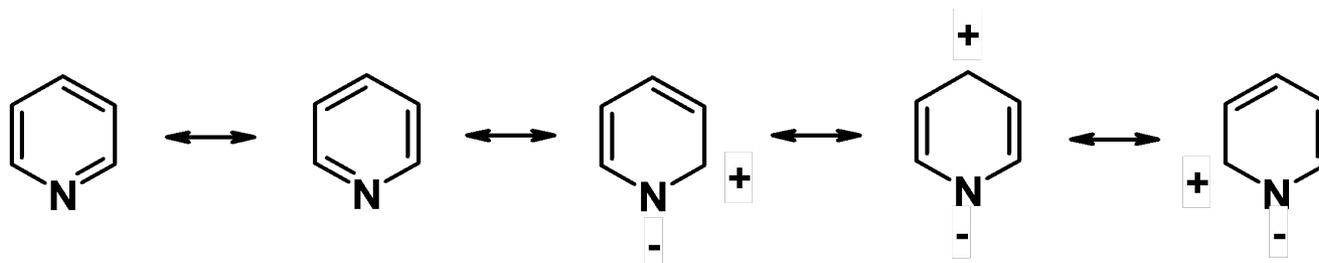
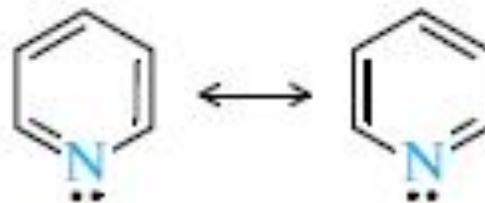
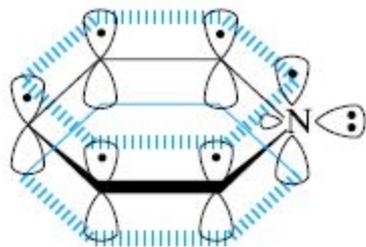
Лекция 5

Пиридин

1. Методы получения пиридина
2. Химические свойства
3. Биологически активные производные

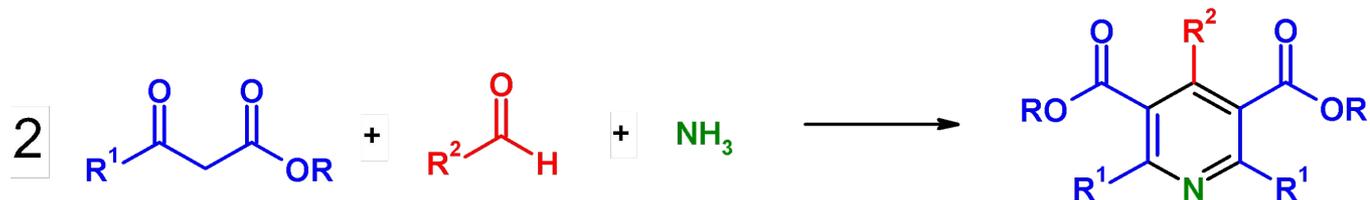


Строение пиридина



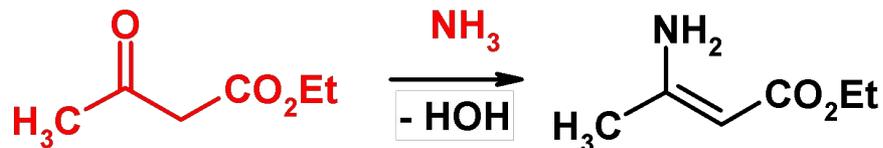
Синтез Ганча

Получение пиридинов циклоконденсацией β -кетоэфиров с альдегидами и NH_3 через стадию окисления первоначально образующихся дигидропиридинов.

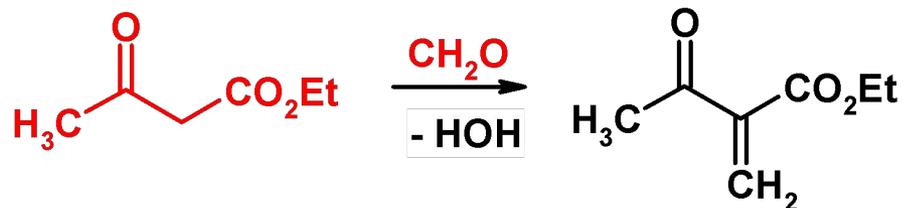


Механизм реакции

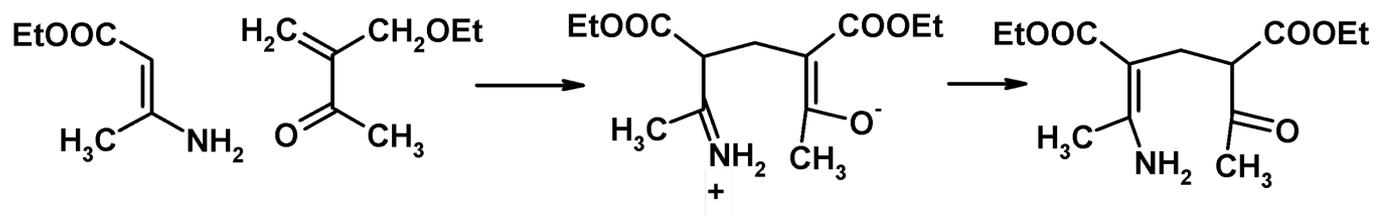
образование енамина



образование
непредельного
кетона

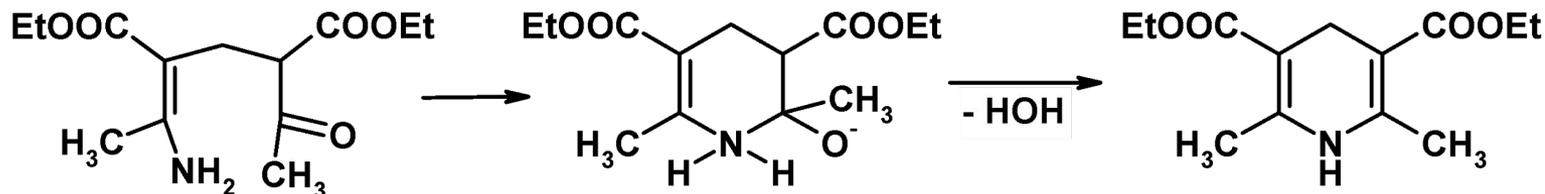


присоединение по Михаэлю енамина к непредельному кетону

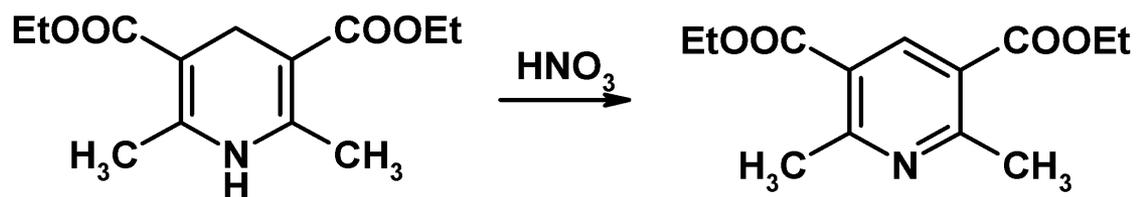


замыкание цикла
в результате атаки
атома азота
по карбонильной группе

отщепление молекулы
воды с образованием
дигидропиридина

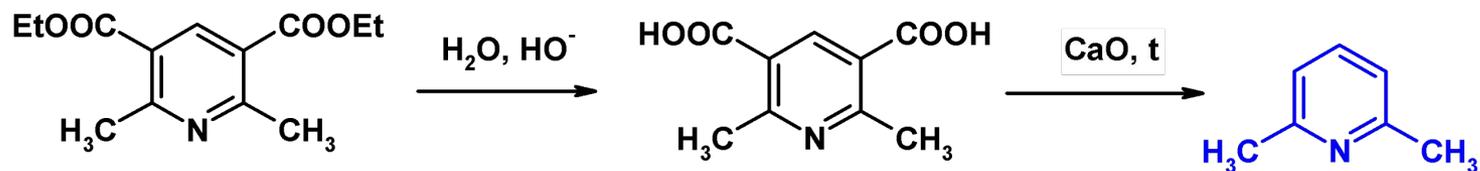


окисление дигидропиридина



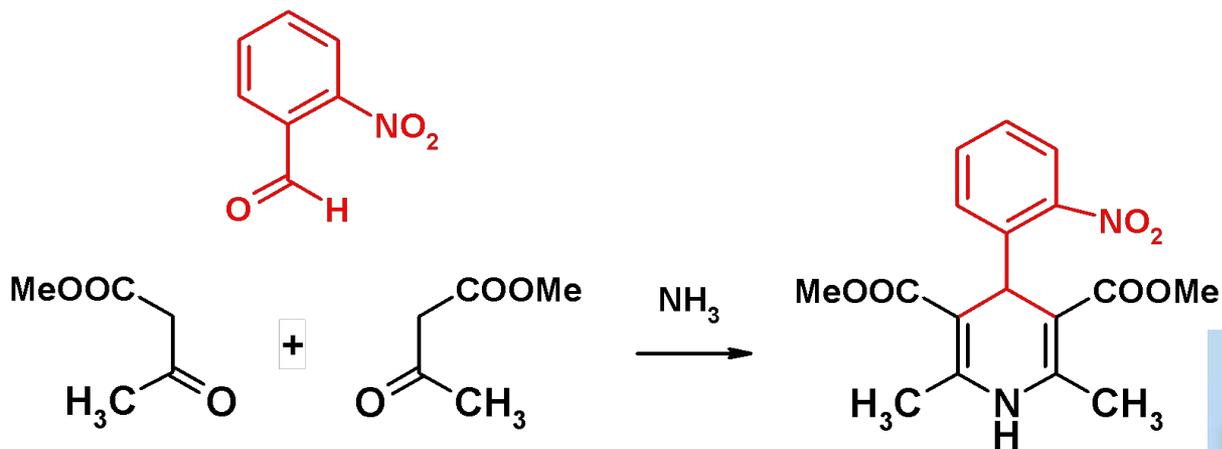
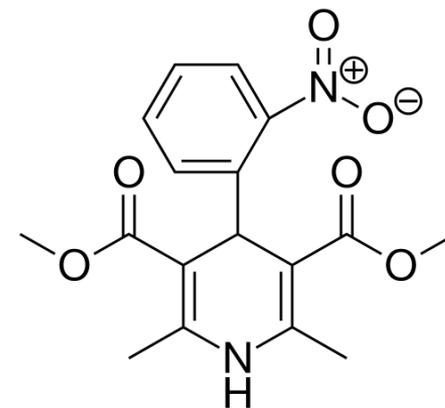
гидролиз
сложноэфирных групп

декарбоксилирование



Нифедипин

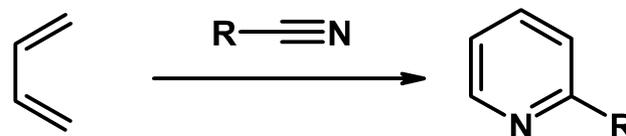
гипотензивный препарат



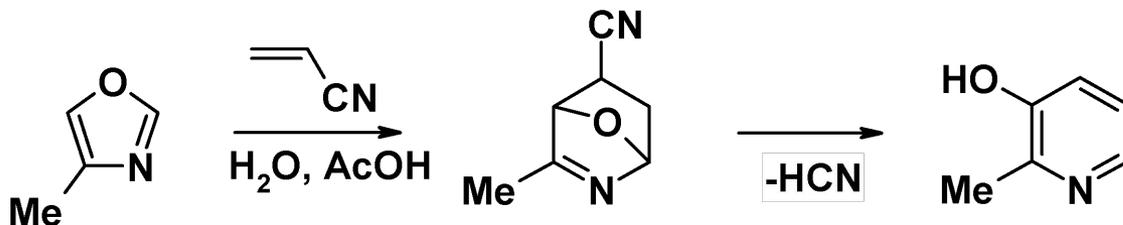
Пропускание смеси ацетилена и синильной кислоты через раскаленную трубку



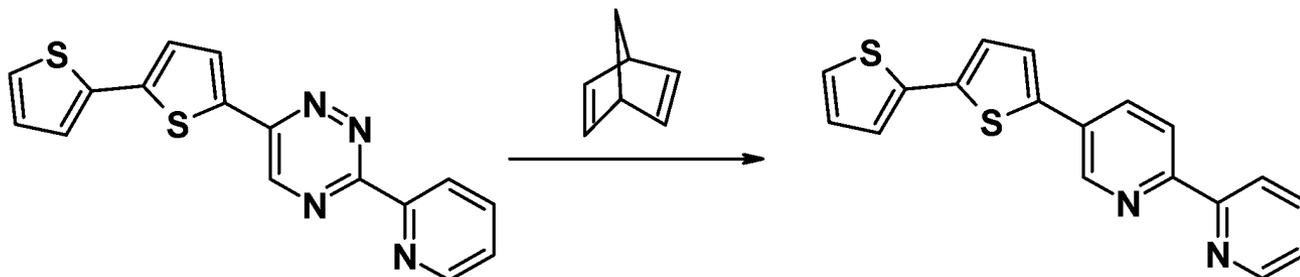
Реакция Дильса-Альдера взаимодействием бутадиена с нитрилами при высокой (400 °С) температуре



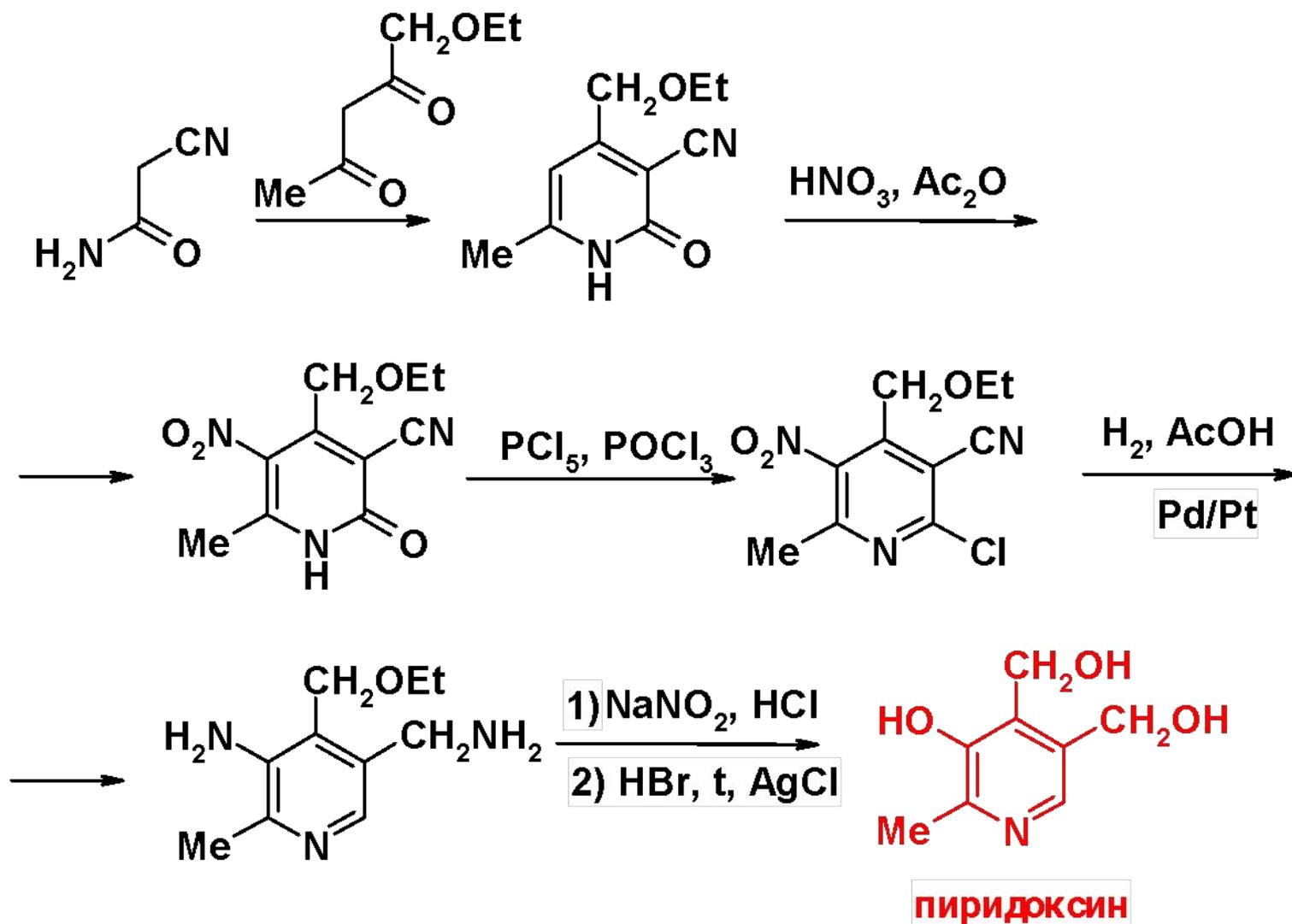
Реакции 6π-циклоприсоединения, например, присоединение диенофила к оксазолу



Реакции циклоприсоединения с обратными электронными требованиями с енаминами и другими диенофилами, например, норборнадиеном. После экстрюзии молекулы азота образуется пиридиновый цикл.

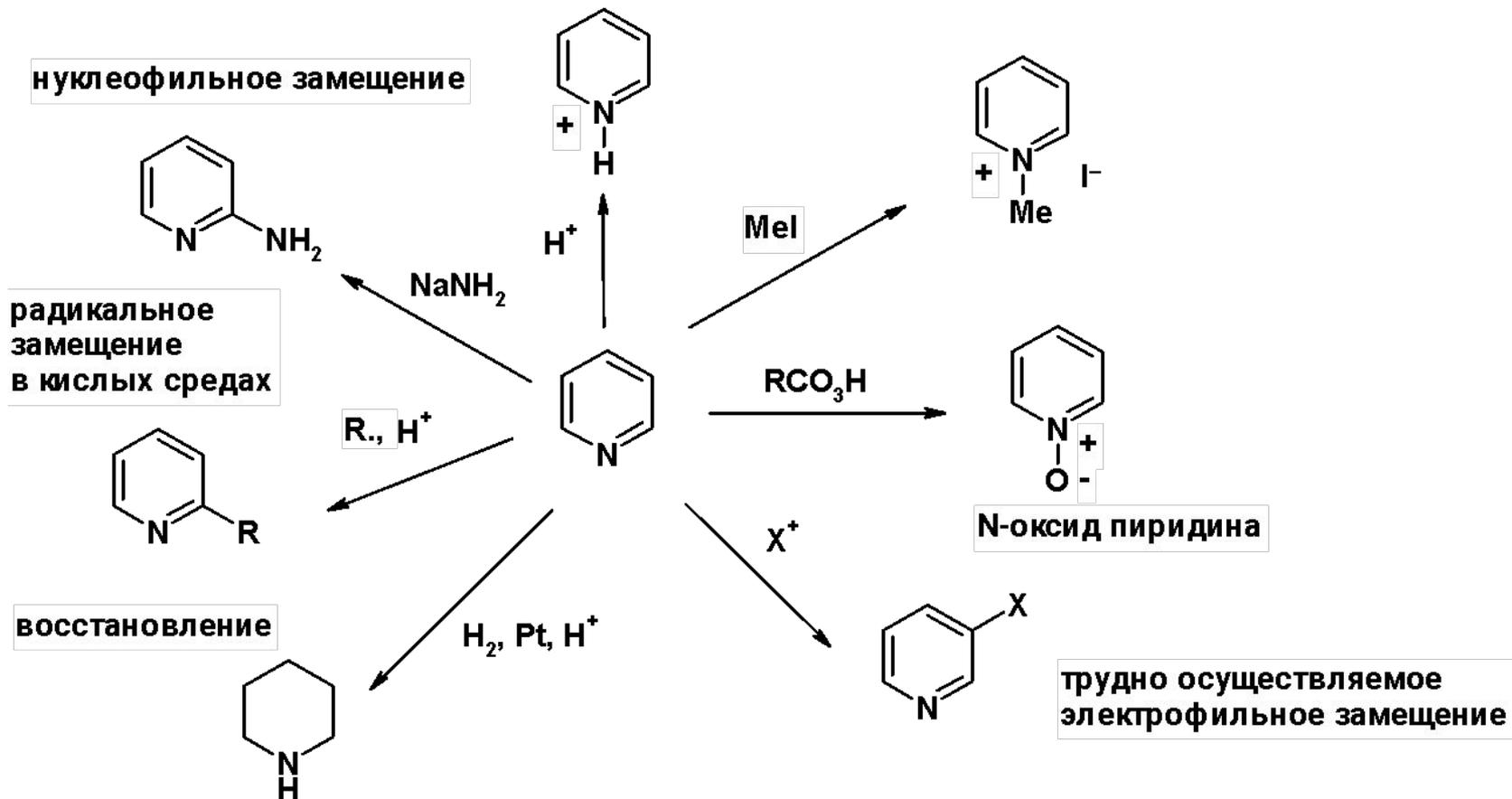


Метод Гуареши используется для синтеза пиридоксина (витамина В₆).

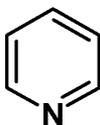
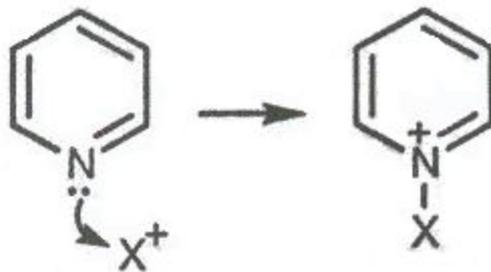


Типичные реакции пиридина

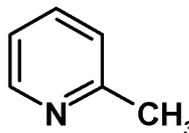
Электрофильное присоединение по атому азота с образованием пиридиновых солей



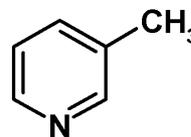
Основность пиридина



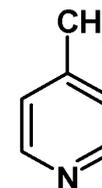
pKa 5.2



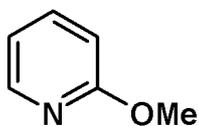
pKa 5.97



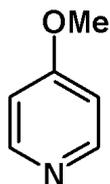
pKa 5.68



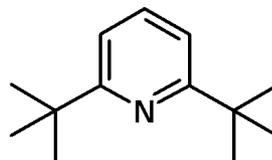
pKa 6.02



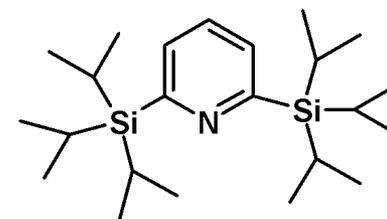
pKa 3.3



pKa 6.6



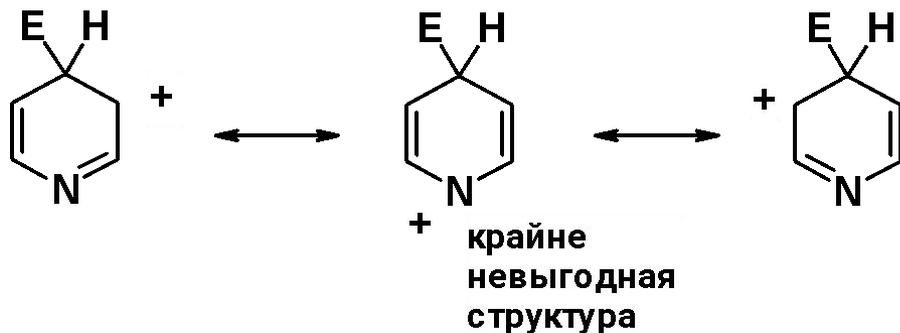
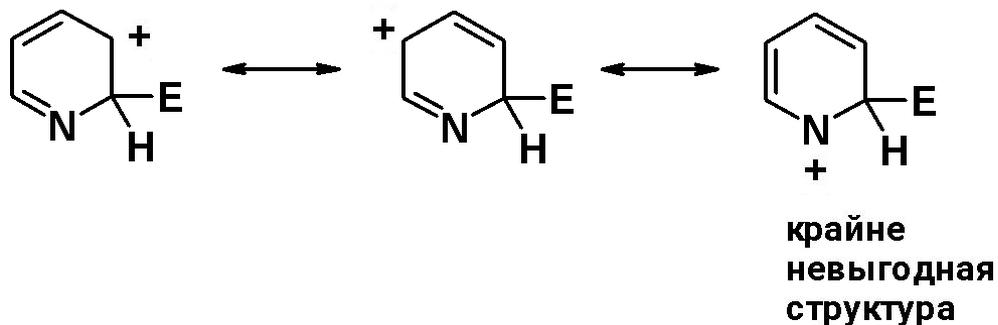
pKa 4.2



не растворяется в 6N HCl

- Заместители, способные как к мезомерному, так и индуктивному взаимодействию с пиридиновым кольцом, оказывают более сложное влияние на основность пиридина.
- Индуктивное электроноакцепторное влияние атома кислорода проявляется тем в большей степени, чем ближе расположен заместитель к атому азота, т.е. в положении 2.
- Объемные заместители в положениях 2 и 6 препятствуют протонированию атома азота:

Реакции электрофильного замещения

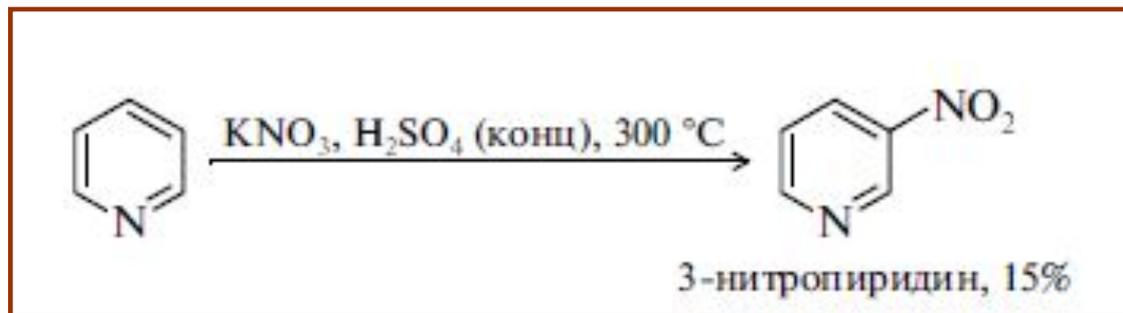


Атака электрофила идет в положение 3. По реакционной способности в реакциях электрофильного замещения пиридин напоминает нитробензол.

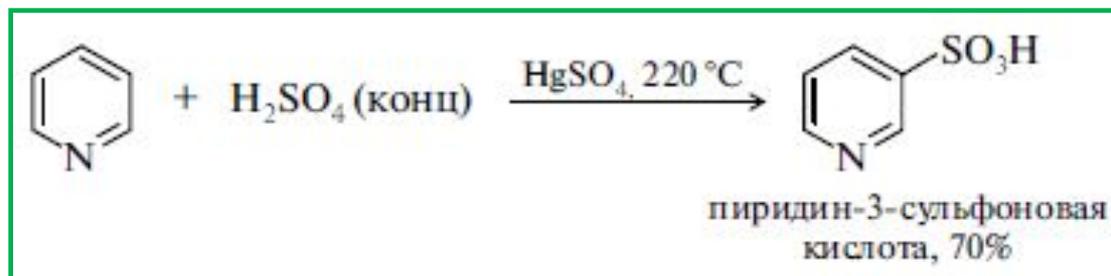
Конкретные примеры реакций электрофильного замещения

Реакции электрофильного замещения для пиридина идут в жестких условиях и часто с низкими выходами

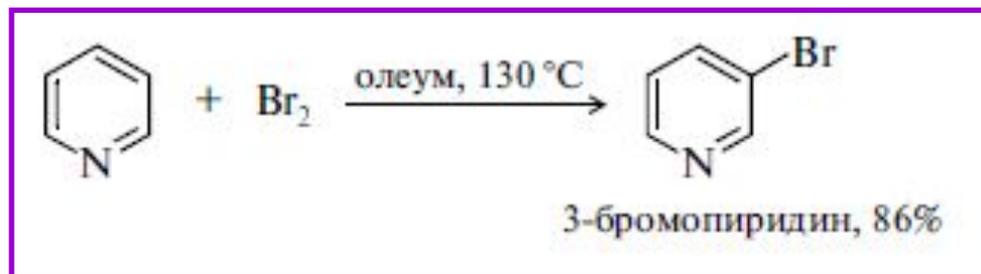
Нитрование



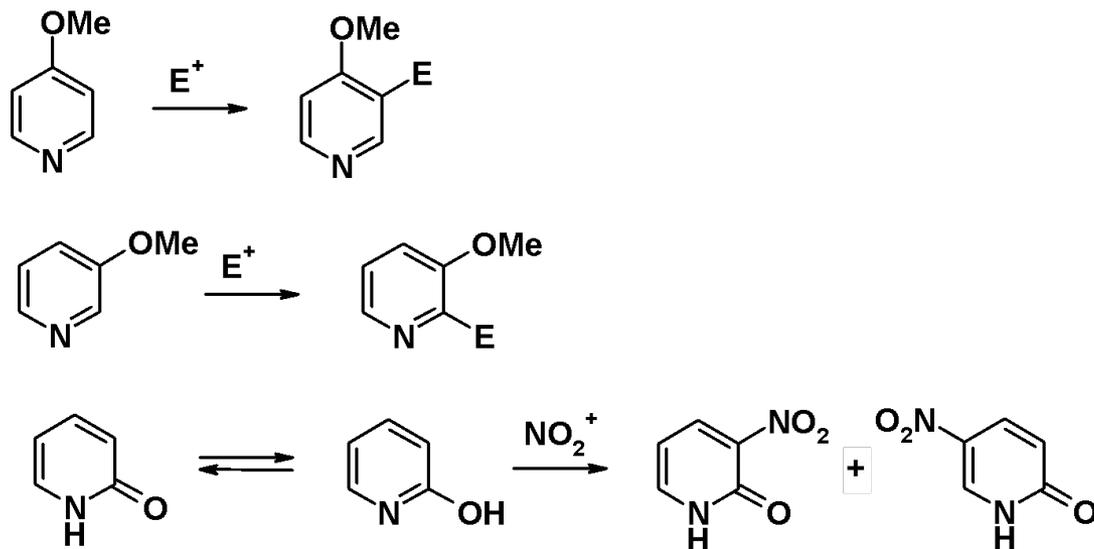
Сульфирование



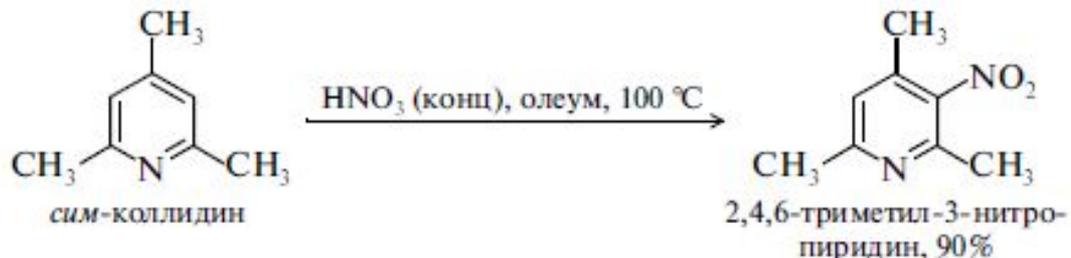
Бромирование



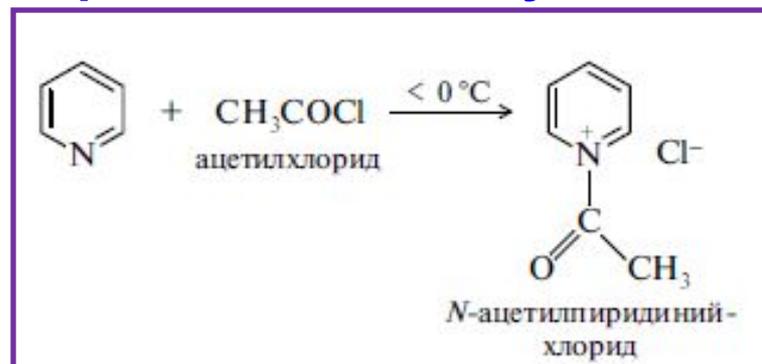
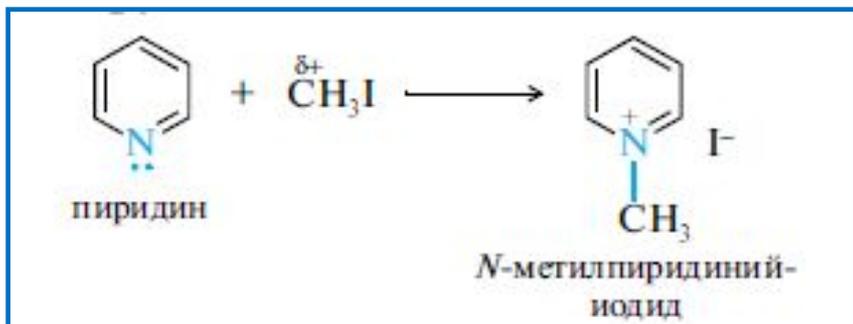
Введение электронодонорных заместителей облегчает течение процесса электрофильного замещения



При наличии алкильных заместителей нитрование облегчается, но необходимо присутствие в ядре не менее двух алкильных групп, чтобы окисление боковых цепей не составляло конкуренцию реакции нитрования. Так, *сим*-коллидин нитруется с высоким выходом в значительно более мягких условиях:



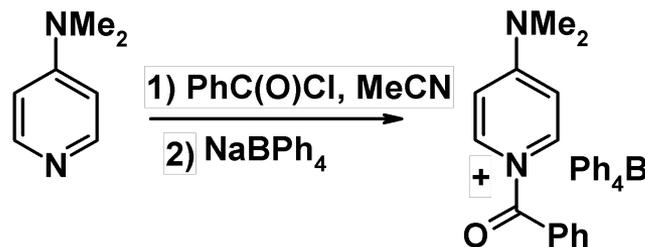
Реакции алкилирования и ацилирования по атому азота



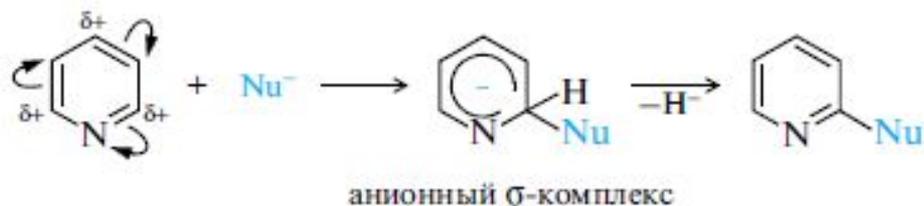
N-Ацилпиридиниевые соли легко подвергаются атаке нуклеофилами по карбонильному атому углерода, благодаря чему широко используются как ацилирующие агенты. Ацилирование проводят обычно в избытке пиридина без выделения самих ацилпиридиниевых солей, которыми затем обрабатывают необходимый спирт или амин, например:



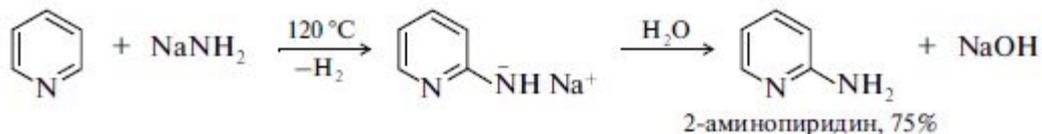
Диметиламинопиридин (DMAР) широко используется (в каталитических количествах) для активации ангидридов кислот



Реакции нуклеофильного замещения в пиридине

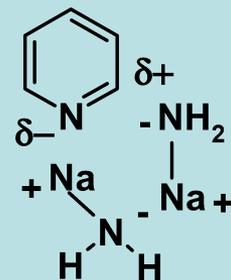
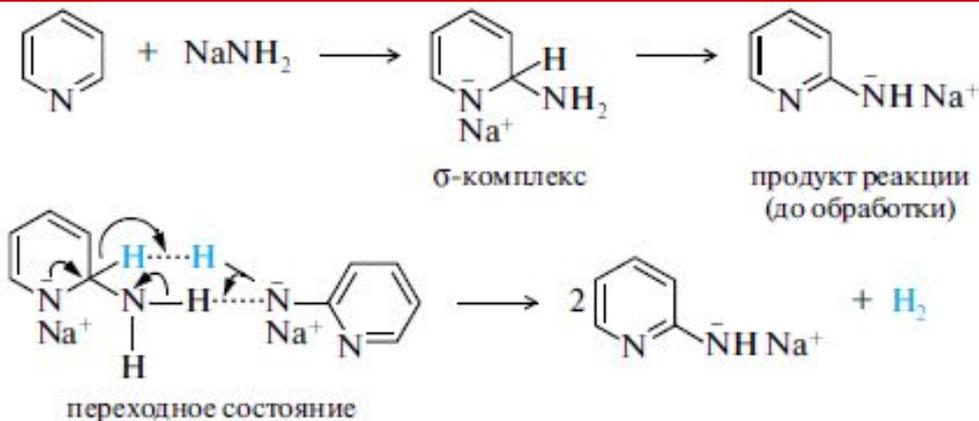


Аминирование по Чичибаину



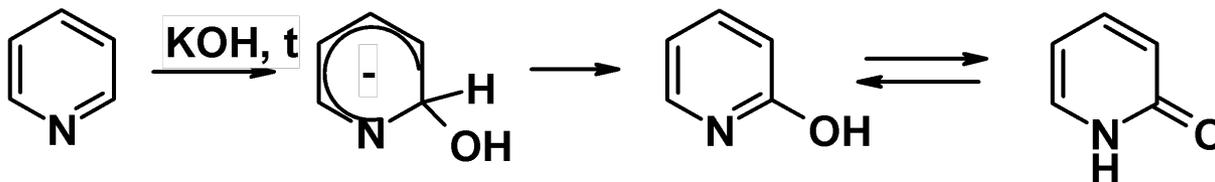
При аминировании пиридина по Чичибаину получают главным образом пиридины с аминогруппой в α -положении

Механизм

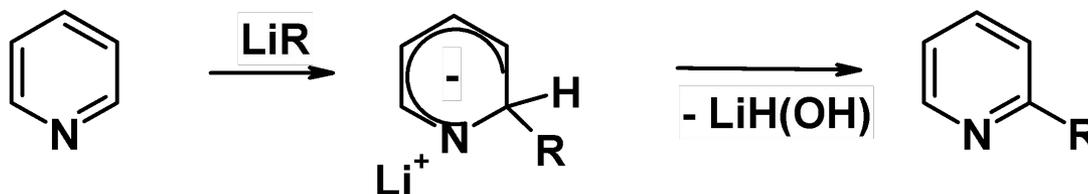


промежуточный циклический комплекс

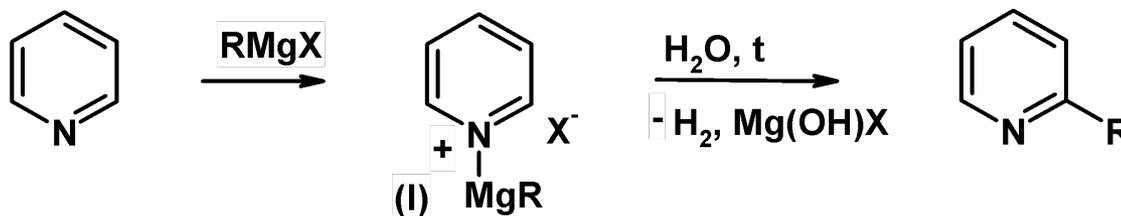
При пропускании паров пиридина над твердой KOH при 300-320 °C с небольшим выходом образуется 2-пиридон



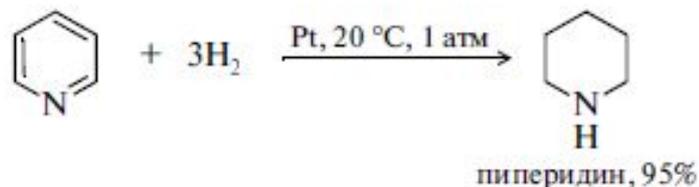
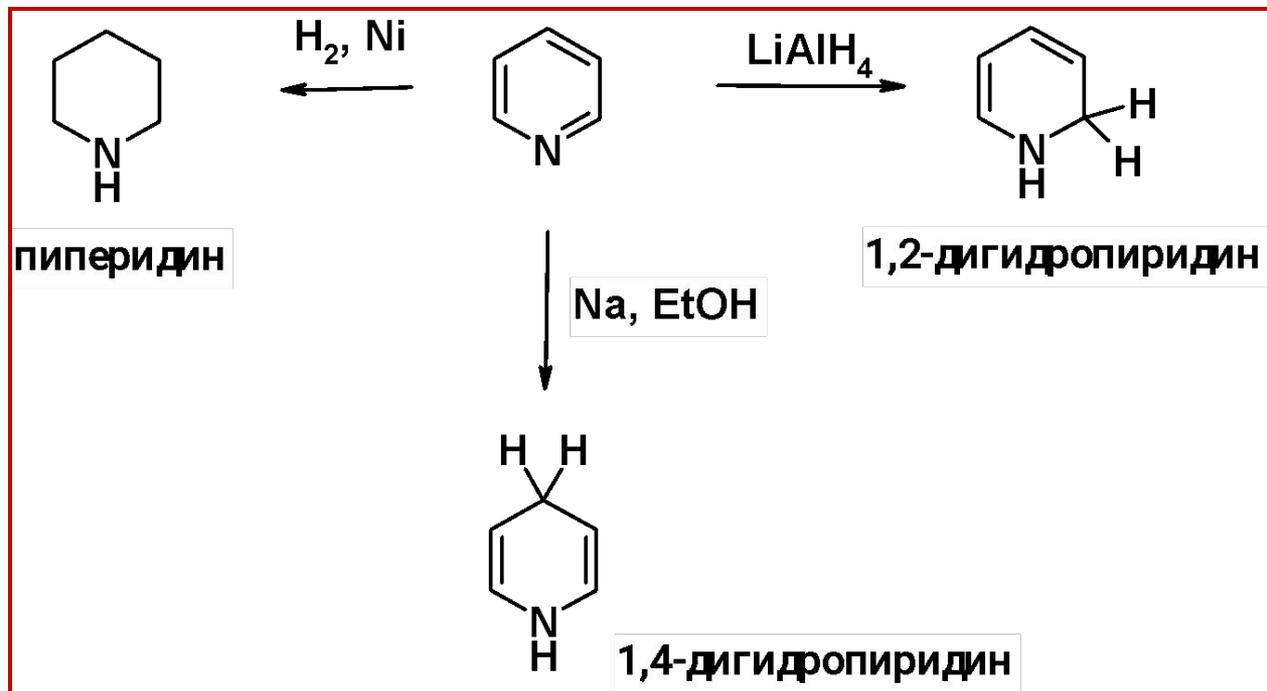
Взаимодействие пиридина с литийорганическими соединениями



Реактив Гриньяра вступает в реакцию нуклеофильного замещения с пиридином. На холоду сначала образуется комплекс (I), который при нагревании до 150-160 °C перегруппировывается в алкил- или арилпиридины



Восстановление пиридина

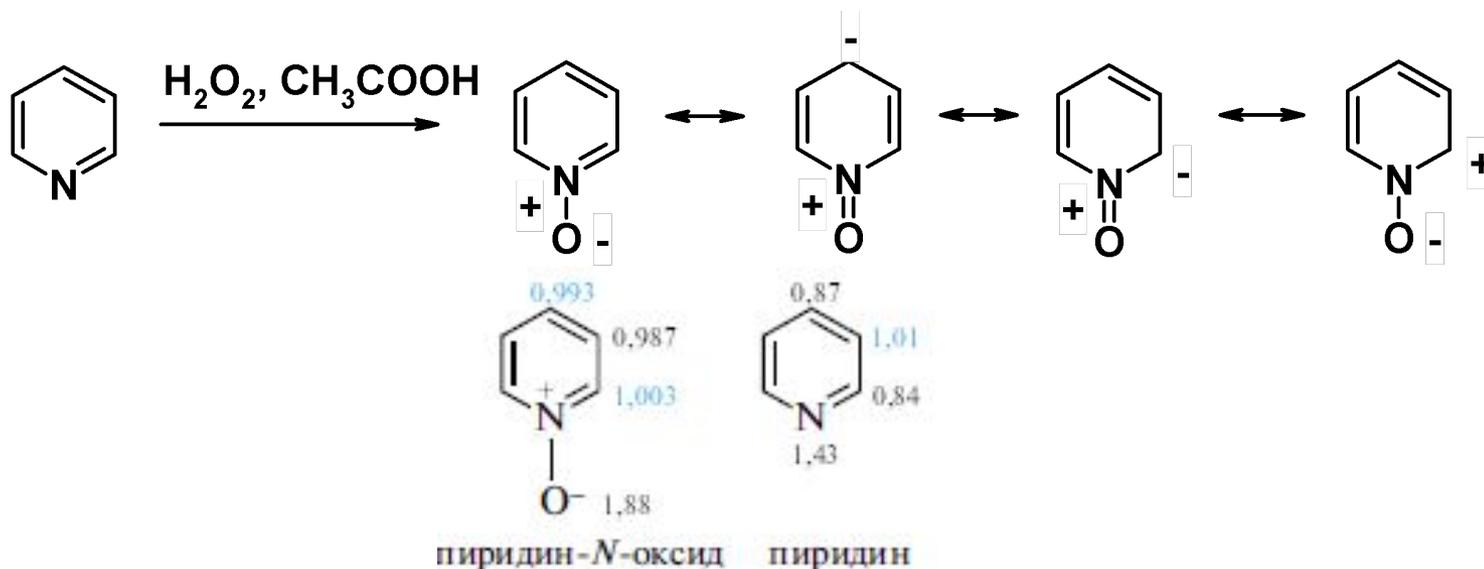


В промышленности пиперидин получают гидрированием пиридина над скелетным никелем при температуре 170—200 °С. При более высокой температуре происходит расщепление связи С—N с образованием пентиламина и даже пентана и аммиака.

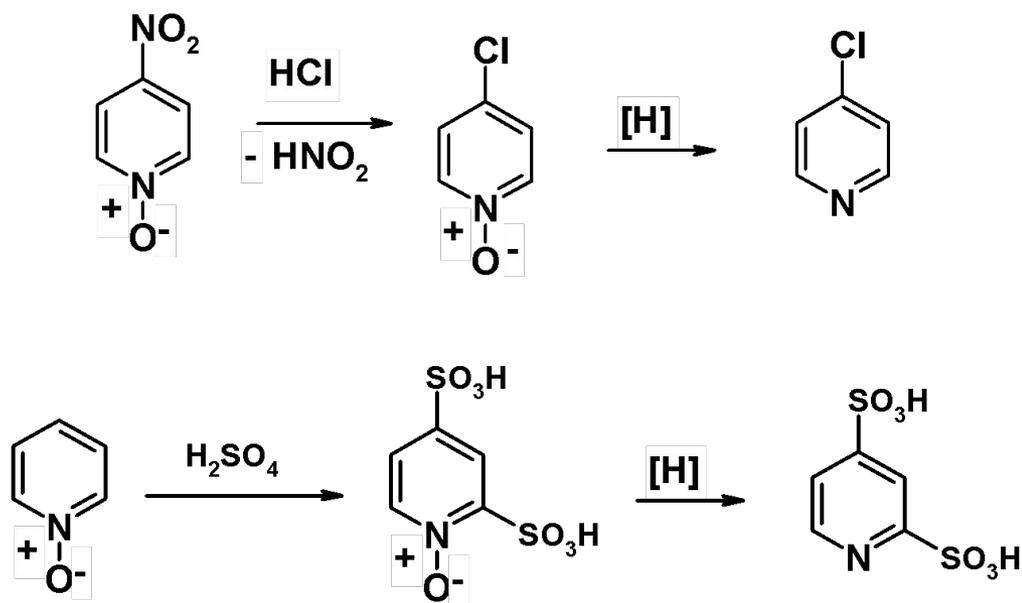
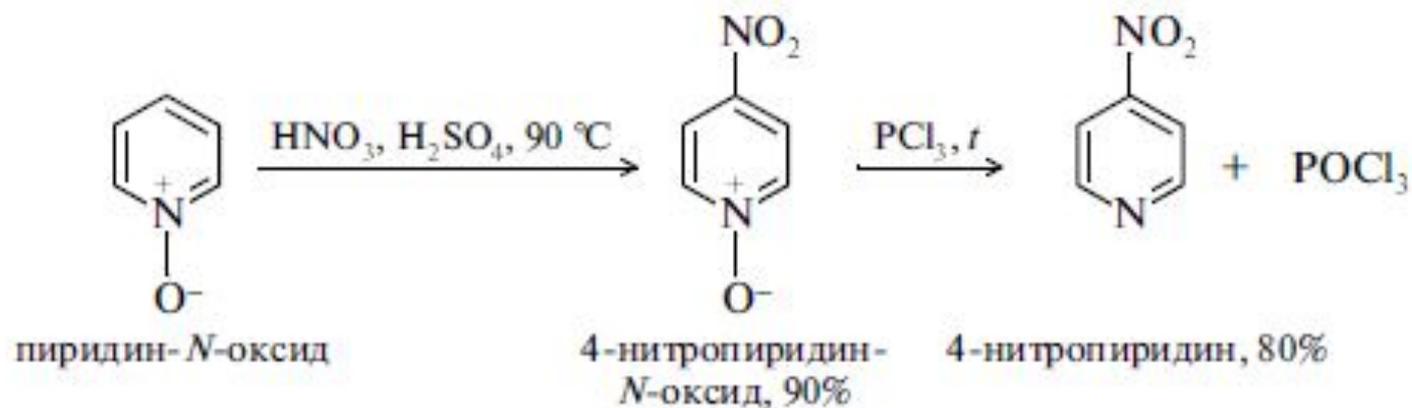
Реакции с окислителями



N-Оксид пиридина

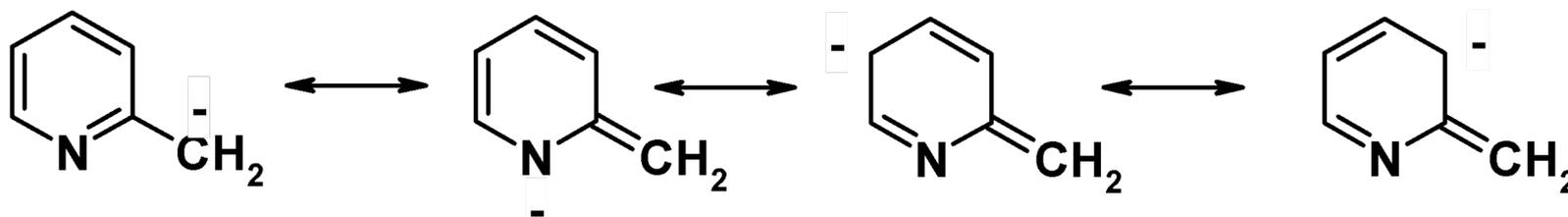


Электрофильное замещение в N-оксиде пиридина протекает в положения 2 и 4

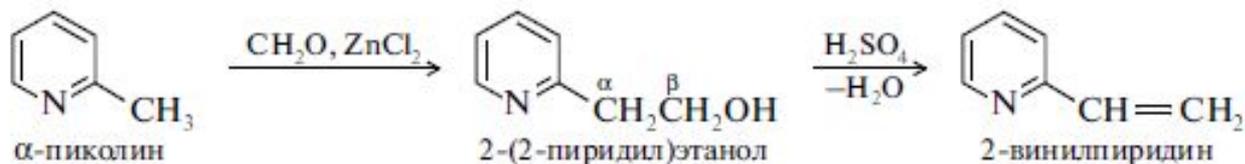


Алкилпиридины

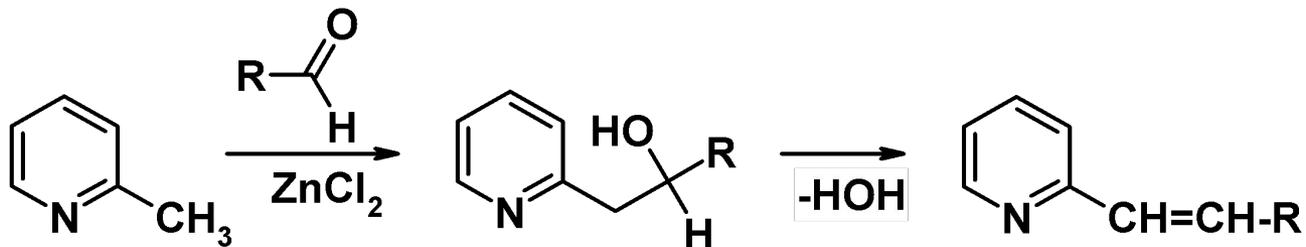
Связи С-Н у α -углеродного атома боковой цепи алкилпиридинов обладают довольно высокой кислотностью



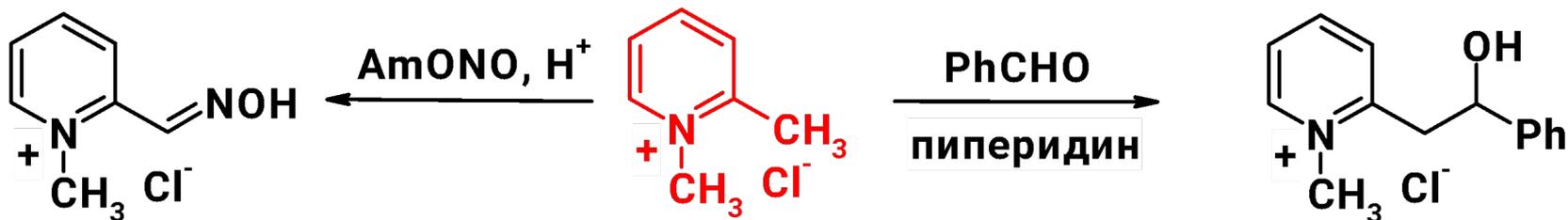
Благодаря наличию СН-кислотного центра 2- и 4-алкилпиридины способны реагировать с карбонильными соединениями по типу альдольной конденсации. Реакция осуществляется либо в два этапа — с предварительным образованием аниона (как в предыдущем примере), либо непосредственно — в присутствии кислот Льюиса ($ZnCl_2$). Конденсация с алифатическими альдегидами, например формальдегидом, приводит к β -гидроксиалкильным производным — аналогам альдолей.



В присутствии оснований или в отдельных случаях кислых катализаторов (ZnCl_2 , полифосфорная кислота) происходит конденсация с альдегидами и кетонами

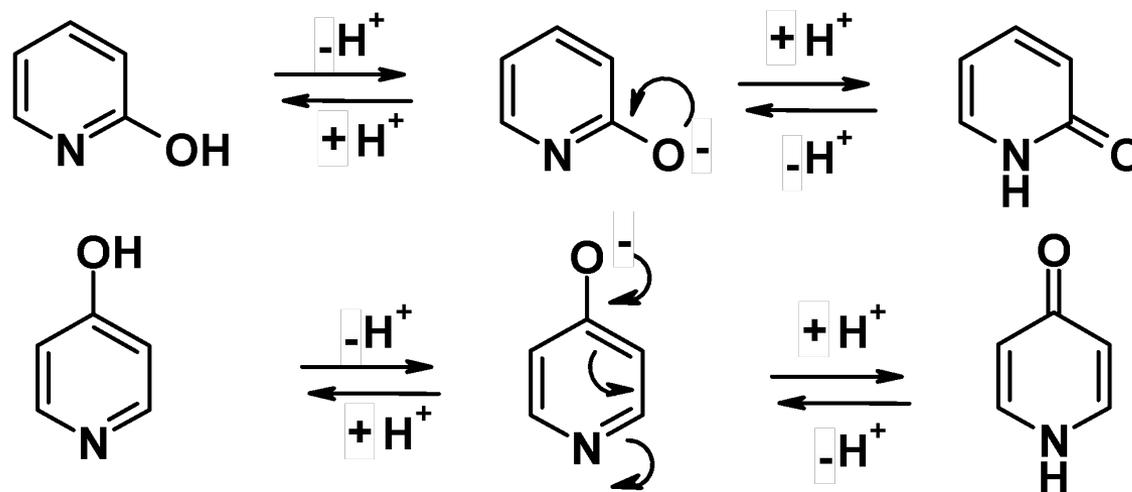


Пиколиниевые соли и пиколин N-оксиды - еще более сильные СН-кислоты



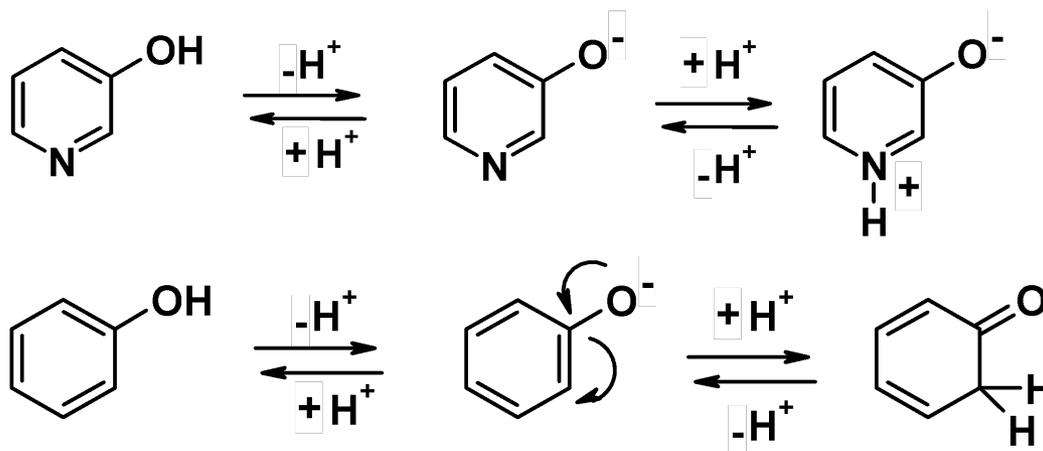
Конденсация с альдегидами и нитрозирование протекает в более мягких условиях

Таутомерные превращения гидроксипиридинов



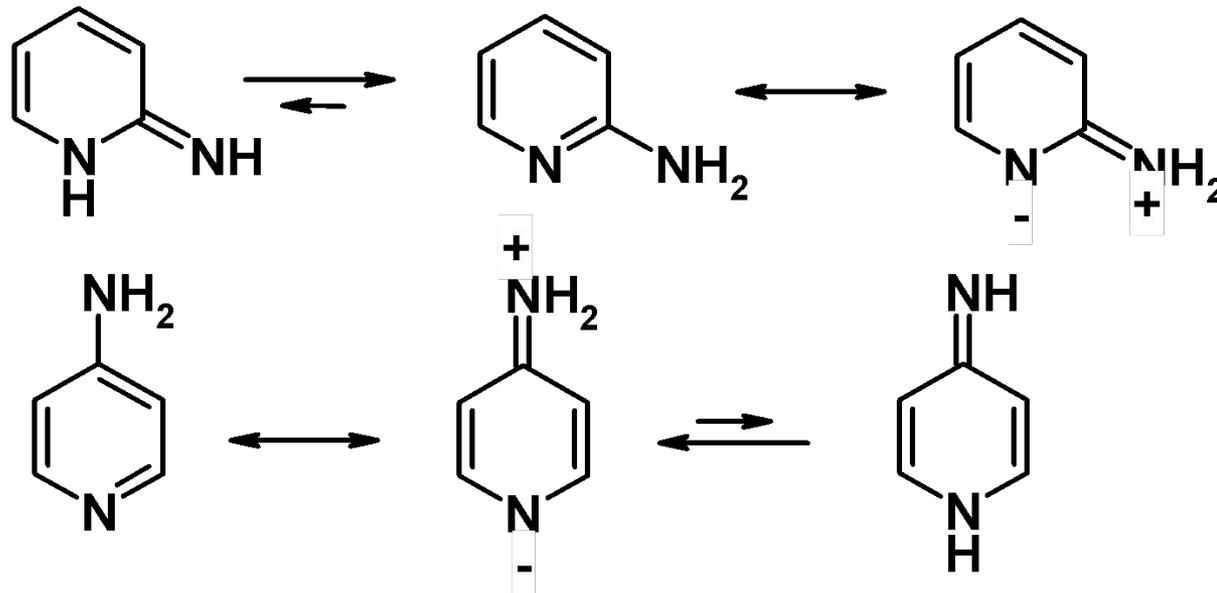
Гидрокси-формы могут быть обнаружены в значительных количествах только в очень разбавленных растворах неполярных растворителей типа петролейного эфира или в газовой фазе

Наличие в кольце гидроксильной группы придает пиридинам свойства, близкие к фенолам.



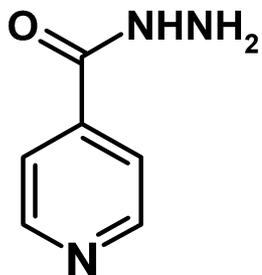
Аминопиридины

Равновесие сдвинуто в сторону аминотомы



α - и γ -Изомеры склонны к поляризации, аналогичной существующей в случае пиридонов.

Биологически активные производные пиридина



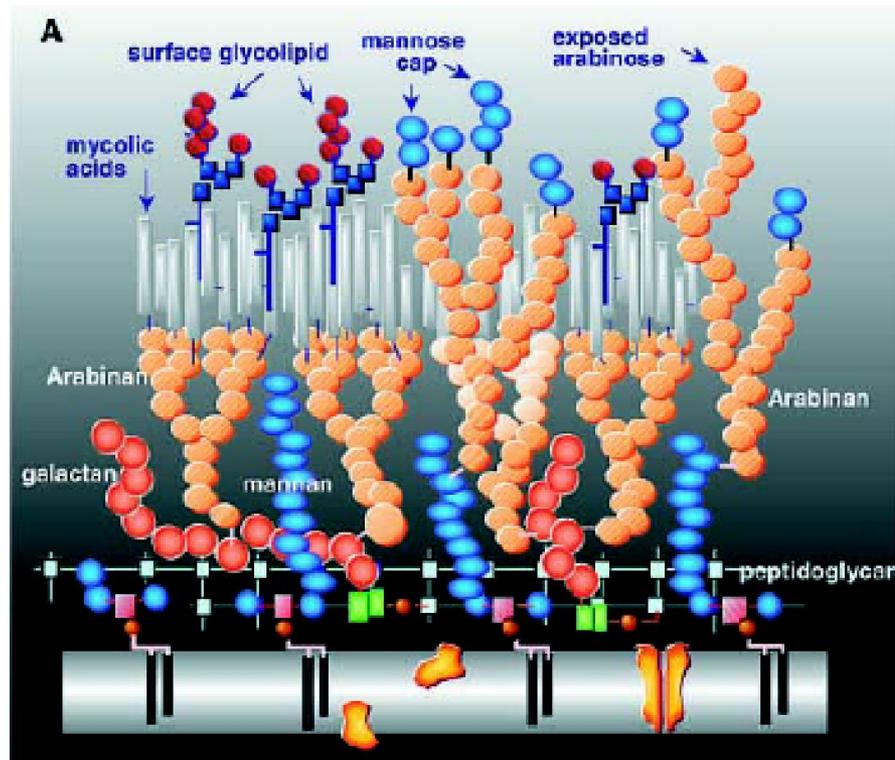
Изониазид – Противотуберкулезное средство

Механизм действия изониазида связан с угнетением синтеза миколовой кислоты в клеточной стенке МБТ. Действует бактерицидно на МБТ в стадии размножения и бактериостатически на покоящиеся МБТ. Обладает высокой эффективностью, но при монотерапии к нему быстро развивается резистентность.

Миколовая кислота является основным компонентом клеточной стенки микобактерий

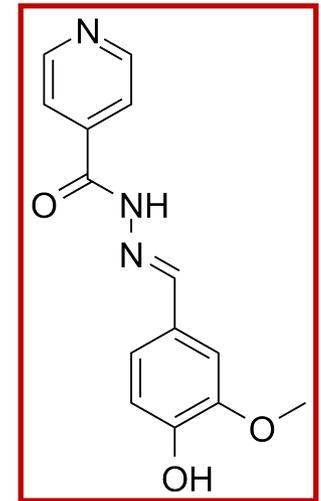
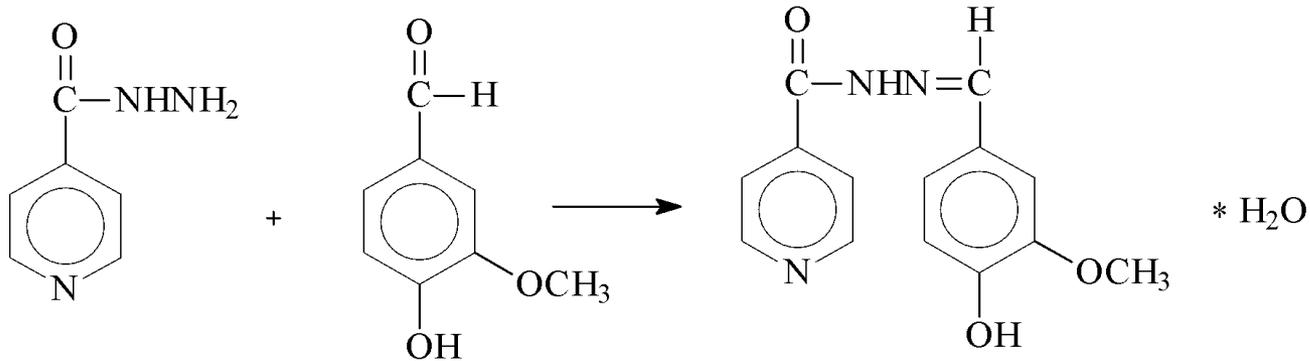
Трегалоза — просто димер глюкозы, а миколовая кислота — сильно разветвленная алифатическая карбоновая кислота, содержащая 32 атома углерода.

**Побочный эффект –
риск развития гепатита**

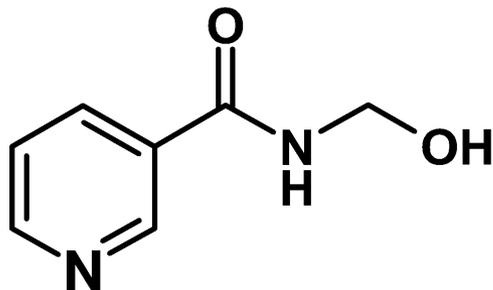


Клеточная стенка микобактерий туберкулеза

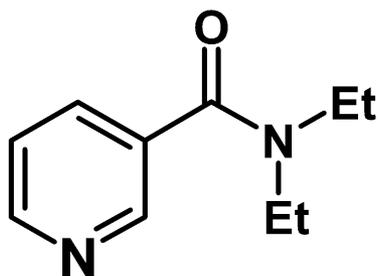
ФТИВАЗИД



Противотуберкулезный препарат



Никодин - желчегонное, бактерицидное и бактериостатическое средство.

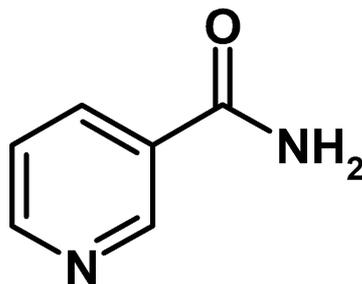


Кордиамин - возбудитель дыхательных и сосудодвигательных центров головного мозга.

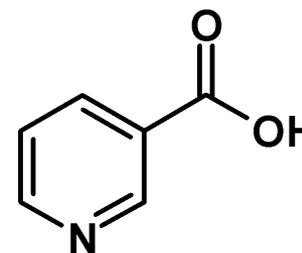


Кордиамин относится к группе аналептических средств. После всасывания возбуждение дыхательного и сосудисто-двигательного центров осуществляется двумя путями – рефлекторно с каротидных клубочков и непосредственно на нейроны обоих центров. Умеренно стимулирует функцию всей ЦНС, в больших дозах вызывает клинические судороги.

Витамин В₅ (PP)



НИКОТИНАМИД



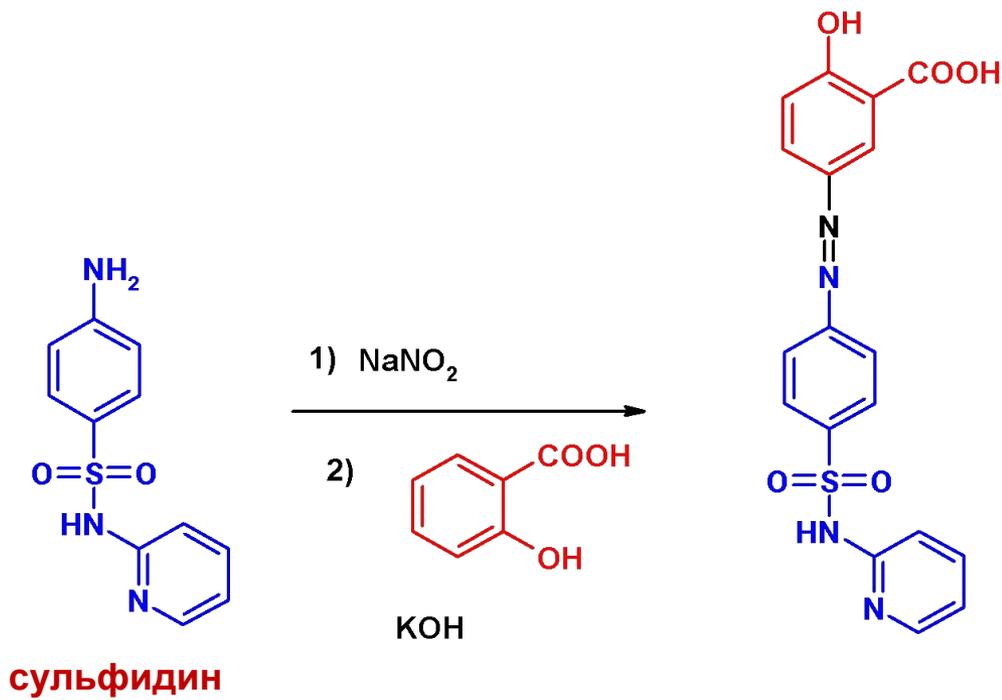
**НИКОТИНОВАЯ
КИСЛОТА - провитамин**

Никотинамид осуществляет биологические функции в составе коферментов НАД и НАДФ

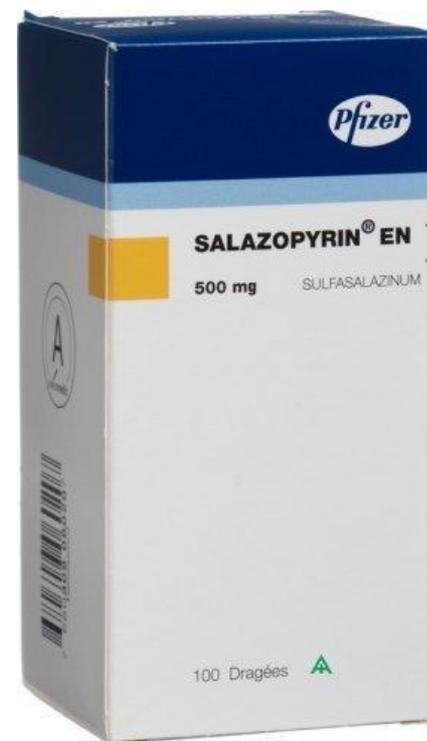
Дефицит витамина PP приводит к развитию пеллагры, которая проявляется в виде дерматитов, нарушения функций пищеварения и нервной системы.

Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г	Пищевой продукт	Содержание витамина, мкг/г
Печень	1800	Пшеница	180
Рыба	85	Картофель	14
Молоко	9	Морковь	5

Салазопирин

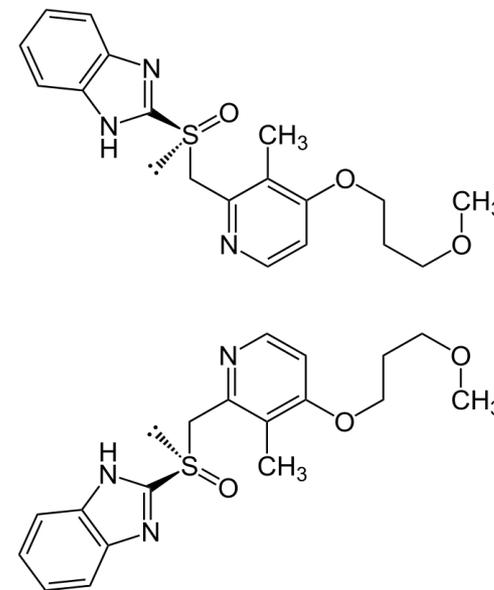
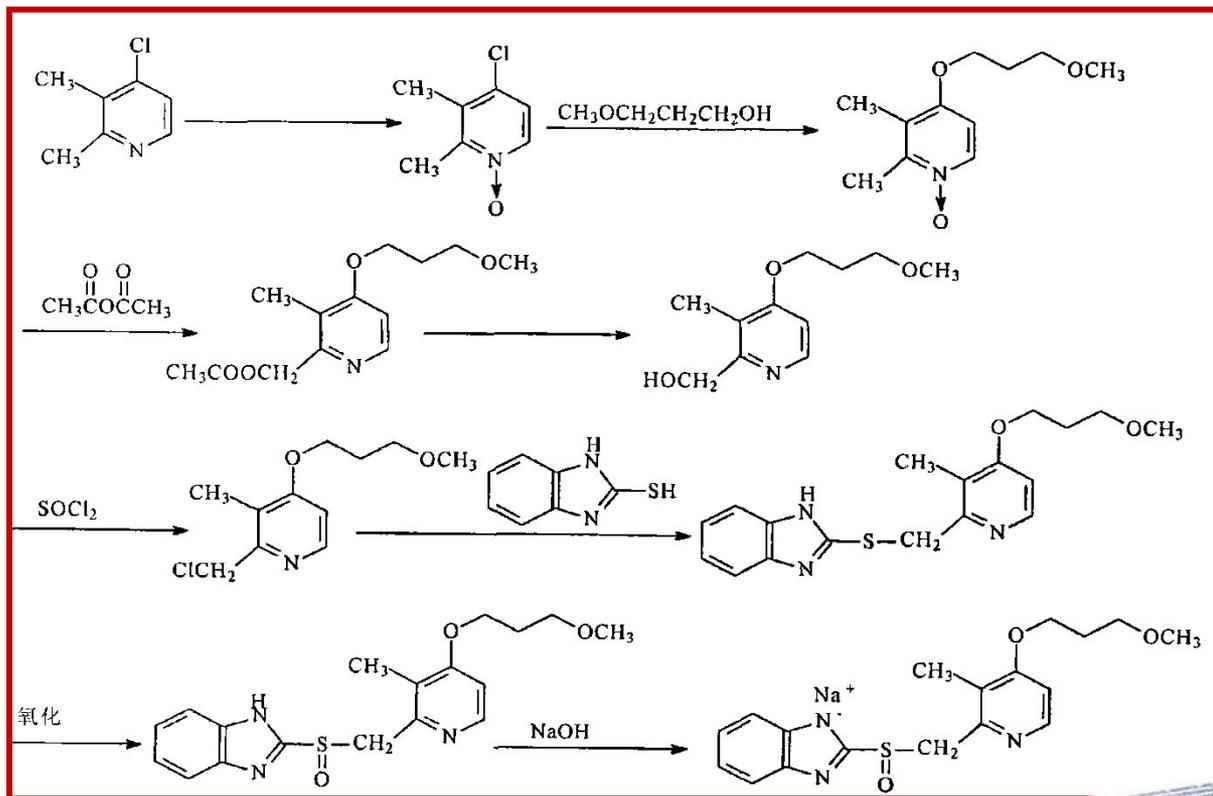


Препарат для лечения неспецифического язвенного колита



РАБЕПРАЗОЛ

противоязвенный препарат



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса
«Химия биологически активных веществ»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической и биомолекулярной химии УрФУ

Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической и биомолекулярной химии

химико-технологического факультета УрФУ

Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов