

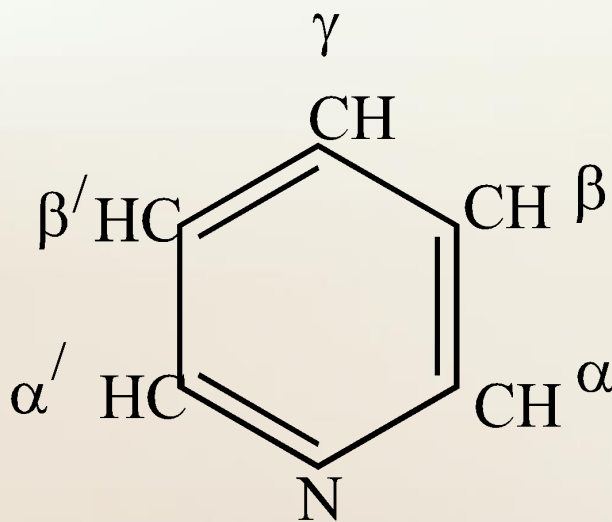
МОДУЛЬ
Гетероциклы
Лекция 4

Шестичленные гетероциклы
с одним гетероатомом

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

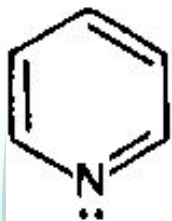
Важнейшим представителем шестичленных циклов с одним гетероатомом является пиридин. Впервые пиридин был выделен английским химиком Томасом Андерсоном в 1849 г. из продукта сухой перегонки костей, так называемого костного дегтя.

Рассмотрим на примере группы пиридина.
Простейший член ряда – пиридин.

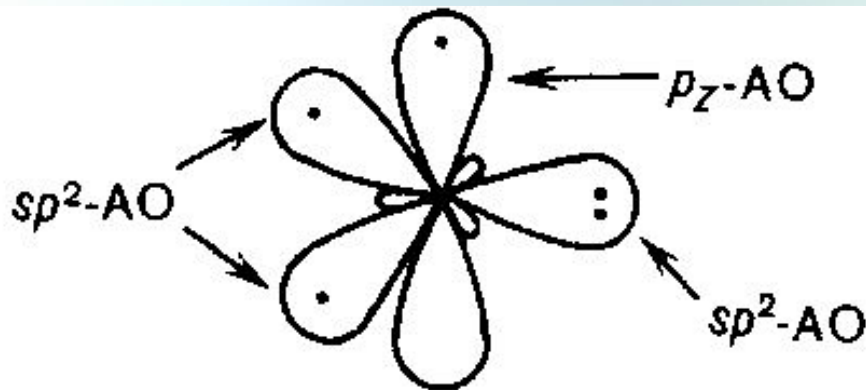


Электронное строение

Пиридин — шестичленный гетероцикл с одним атомом азота — по своему электронному строению напоминает бензол. Все атомы углерода и атом азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, и все σ -связи (C—C, C—N и C—H) лежат в одной плоскости. Из трех гибридных орбиталей азота две вступают в образование π -связей с двумя атомами углерода, а третья орбиталь содержит неподеленную пару электронов. За счет электрона, находящегося на негибридной p -орбитали, атом азота участвует в образовании единого электронного облака с sp -электронами пяти атомов углерода. Атом азота с таким электронным строением называют пиридиновым.



Пиридин



Пиридиновый атом азота

участвует
в сопряжении

неподеленная
пара электронов

Таким образом, пиридин удовлетворяет критериям ароматичности — имеет плоский цикл, сопряженную электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую 6-р-электронов согласно правилу Хюккеля ($4n + 2$ при $n = 1$).

Физические свойства

Пиридин – бесцветная жидкость с резким характерным неприятным запахом, растворимая в воде и кипящая при температуре 116°C .

Пиридин ядовит.

Смешивается с водой и с органическими растворителями, имеет большое применение в качестве растворителя и катализатора при химических реакциях.

Химические свойства

Химические свойства пиридина сходны со свойствами бензола. Проявляет ароматические свойства (более ярко выраженные, чем у пятичленных гетероциклов), однако распределение электронной плотности в пиридине не вполне равномерное, он проявляет ненасыщенность в большей степени, чем бензол (но меньше, чем тиофен).

Химические реакции пиридина можно подразделить на следующие типы:

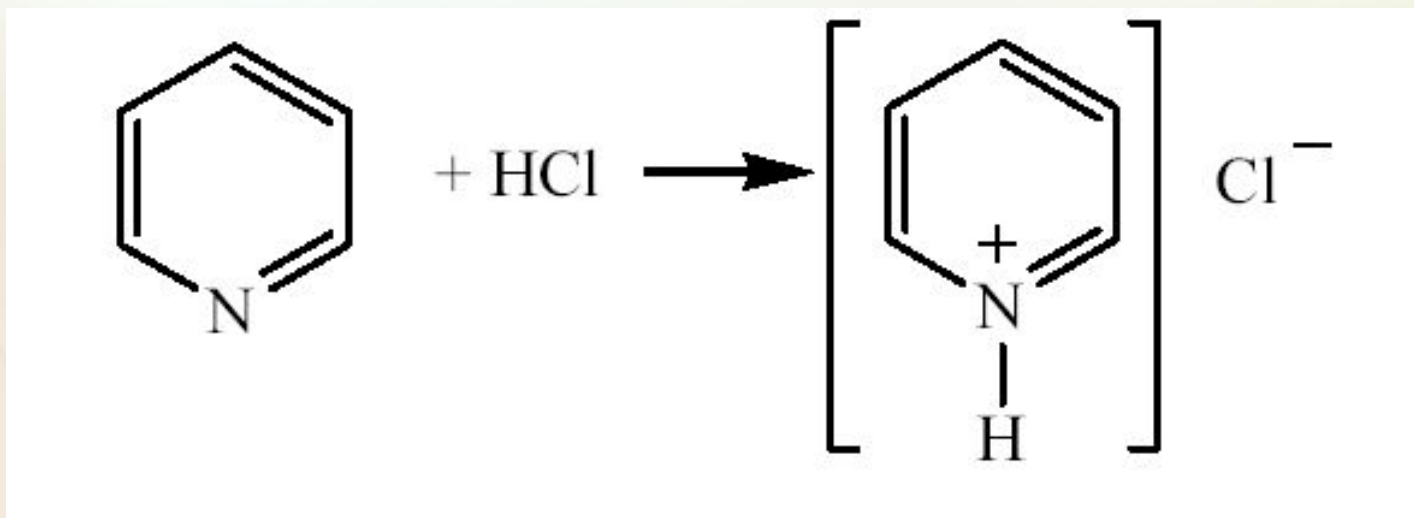
- реакции аминного азота;
- реакции электрофильного замещения в ядре;
- реакции нуклеофильного замещения в ядре;
- реакции присоединения;
- реакции окисления и восстановления.

Химические свойства

1) реакции аминного типа

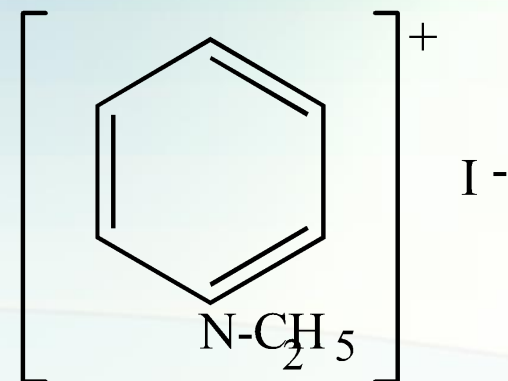
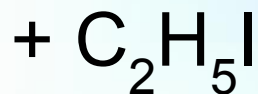
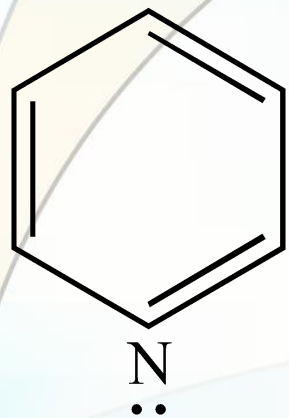
Основные свойства

В связи с тем, что неподеленная электронная пара азота не участвует в сопряжении и целиком принадлежит азоту, пиридин проявляет свойства основания, близкого по основности к анилину, но гораздо более слабого, чем алифатические амины. Пиридин взаимодействует с сильными минеральными кислотами, такими, как галогенводородные, серная, азотная, образуя соли:



хлористый пиридиний

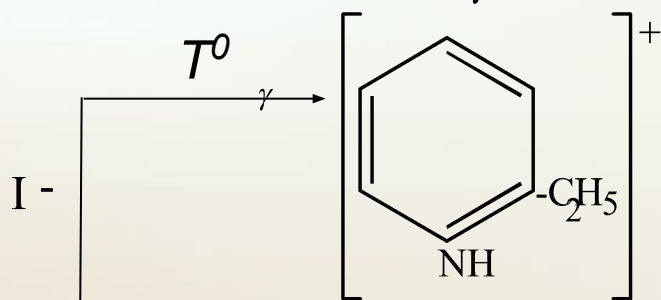
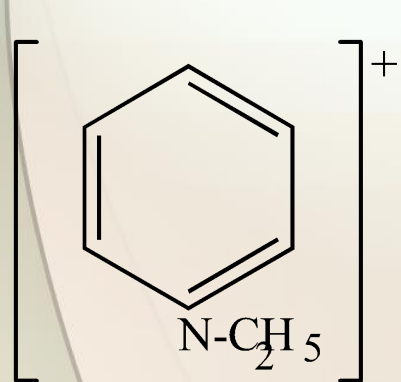
б) пиридин образует комплексные соли с галоидными алкилами



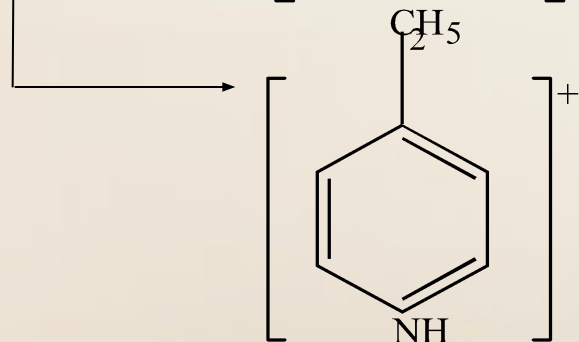
йодистый этил

N-этилпиридинийиодид

Эти соли непрочны, при нагревании изомеризуются с переходом радикала в положение 2 или 4 α γ



I⁻
 α -этилпиридинийиодид

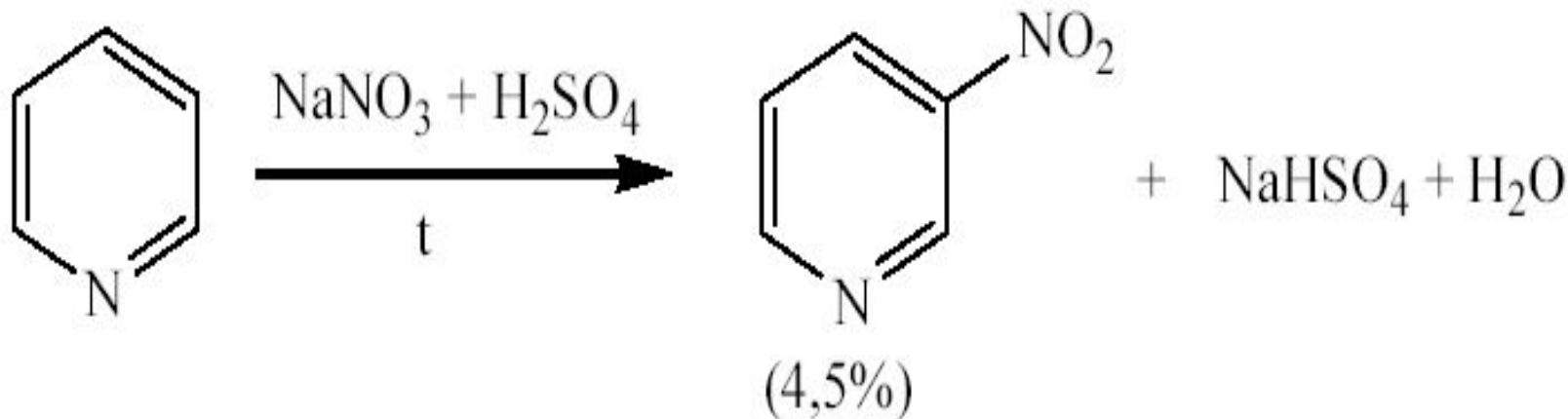


I⁻
 γ -этилпиридинийиодид

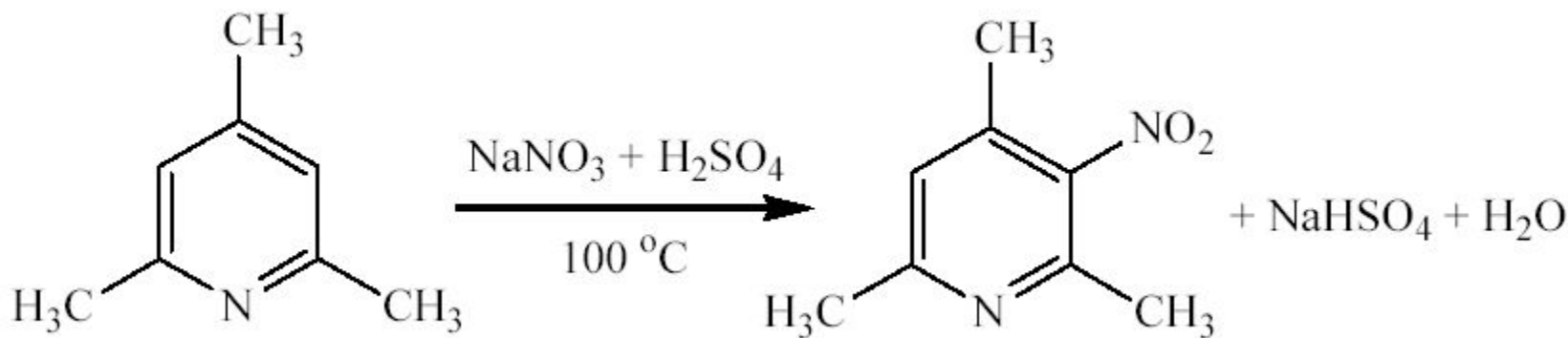
2) реакции электрофильного замещения

Атом азота пиридинового кольца вследствие большей электроотрицательности по сравнению с атомом углерода играет роль **электроакцепторного заместителя II рода**, затрудняющего электрофильные реакции (по сравнению с бензолом) и направляющего заместитель в положение 3.

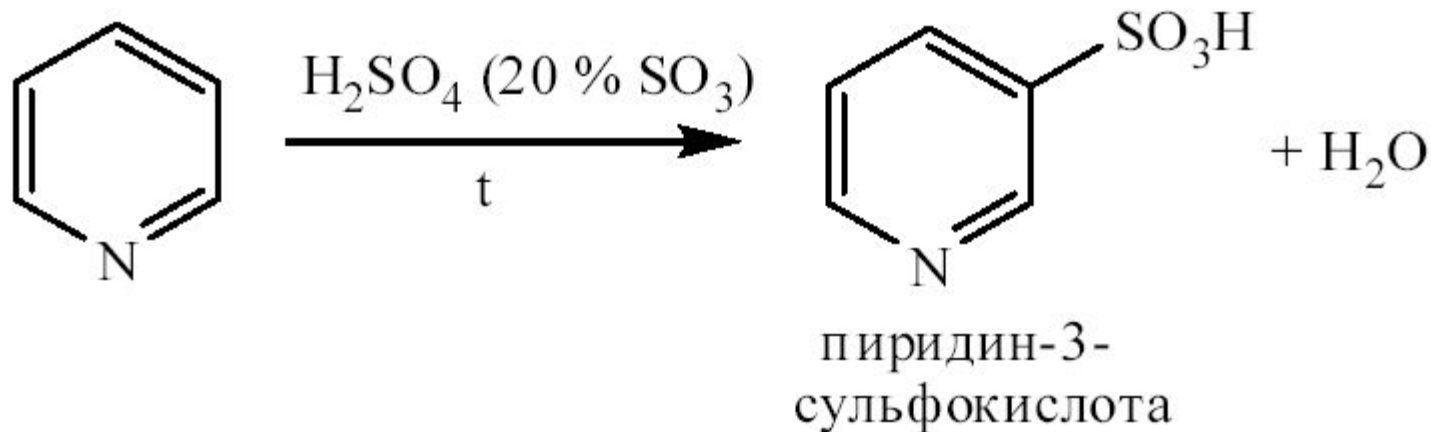
А) Нитрование пиридина удается осуществить только в жестких условиях при 370 °С действием нитратов в среде концентрированной H_2SO_4 :



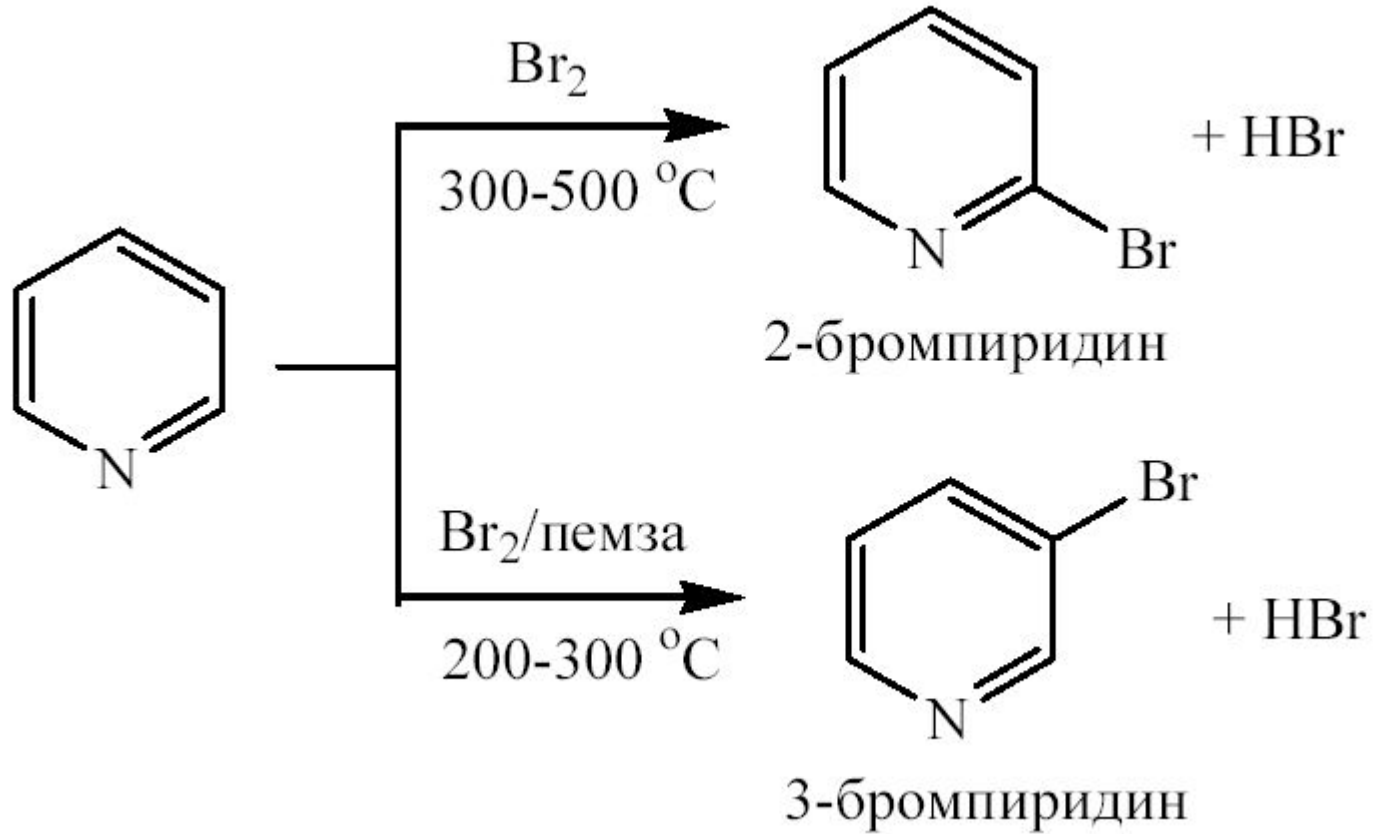
Низкий выход и очень жесткие условия реакции обусловлены еще и превращением пиридина в сильноокислой среде в катион пиридиния, который еще более дезактивирован в отношении электрофильного замещения. Алкильные заместители несколько увеличивают активность пиридинового кольца. Например, нитрование 2,4,6-триметилпиридина удается осуществить в более мягких условиях:



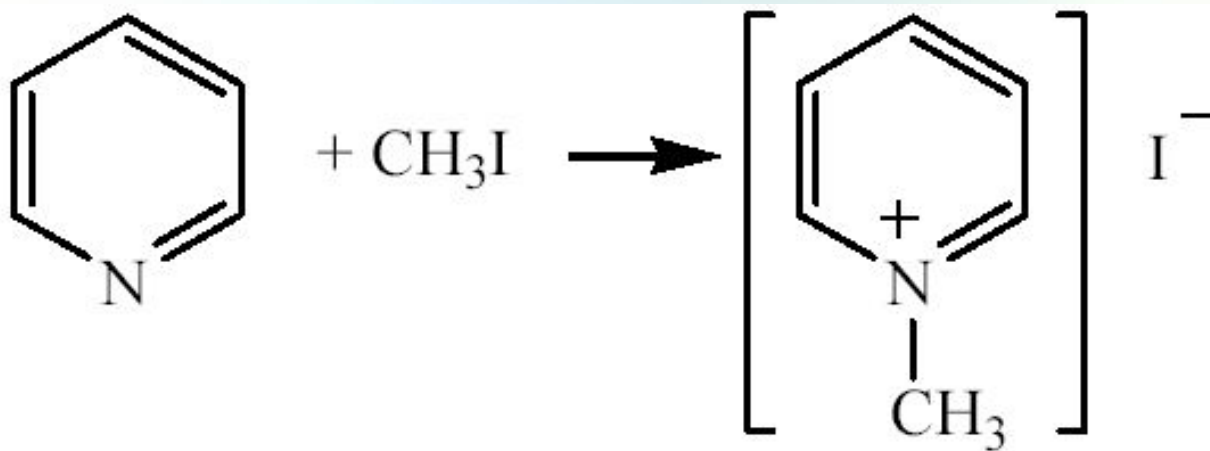
Б) Сульфирование пиридина также осуществляют в жестких условиях – 20 %-ным олеумом при 230 °С:



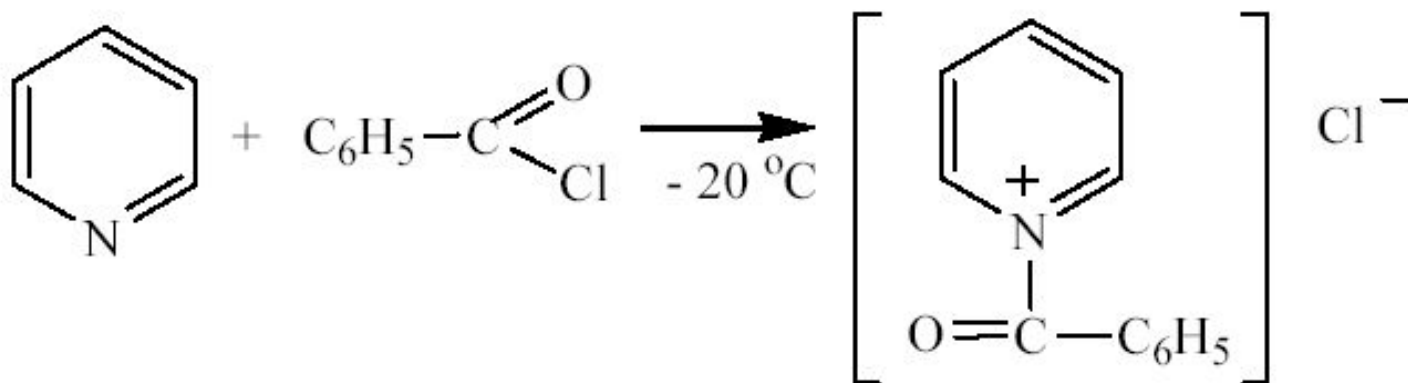
В) Галогенирование. В зависимости от температуры бромирование пиридина осуществляется в 3- или 2-положения также в жестких условиях:



Г) Алкилирование. Пиридин, подобно нитробензолу, не способен к алкилированию по атомам углерода, но легко образует четвертичные пиридиновые соли в результате N-алкилирования:

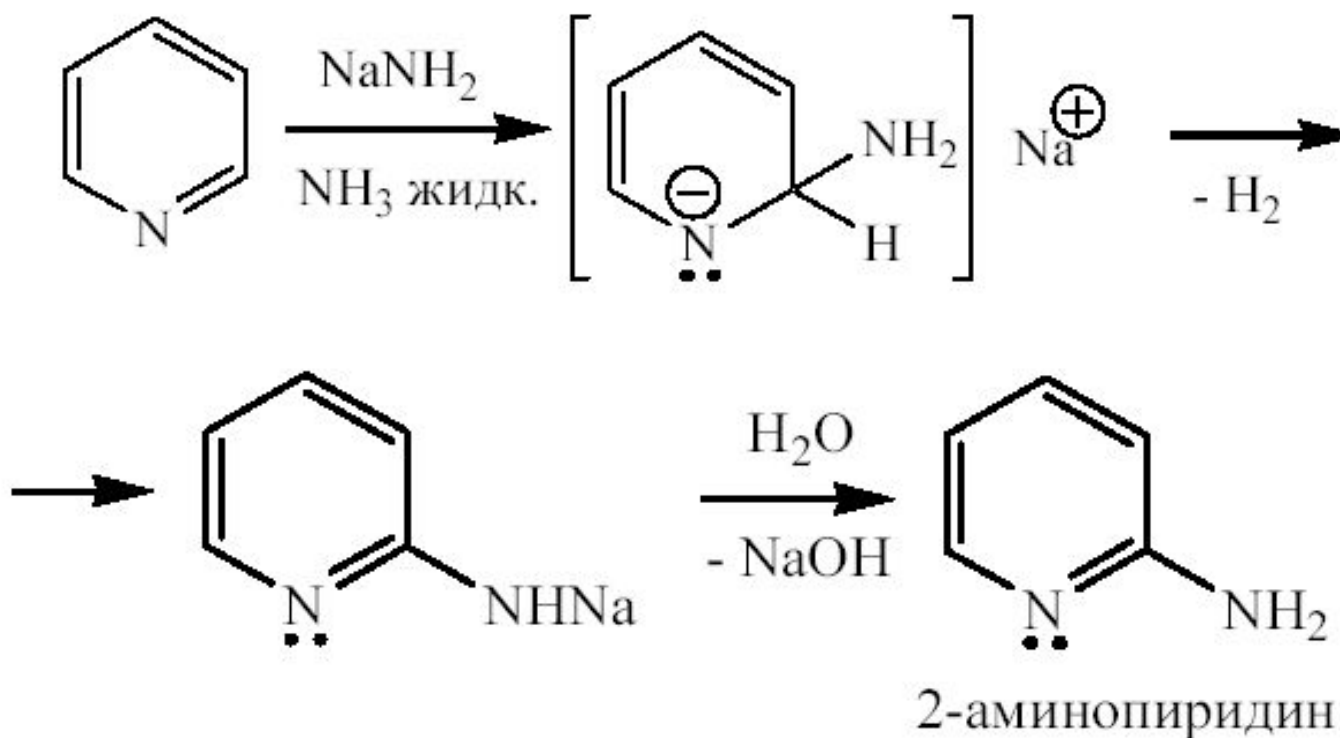


Д) Ацилирование. Реакции ацилирования пиридина по атому углерода неизвестны, а по атому азота идут очень легко, в мягких условиях, с образованием неустойчивых N-пиридиновых солей:

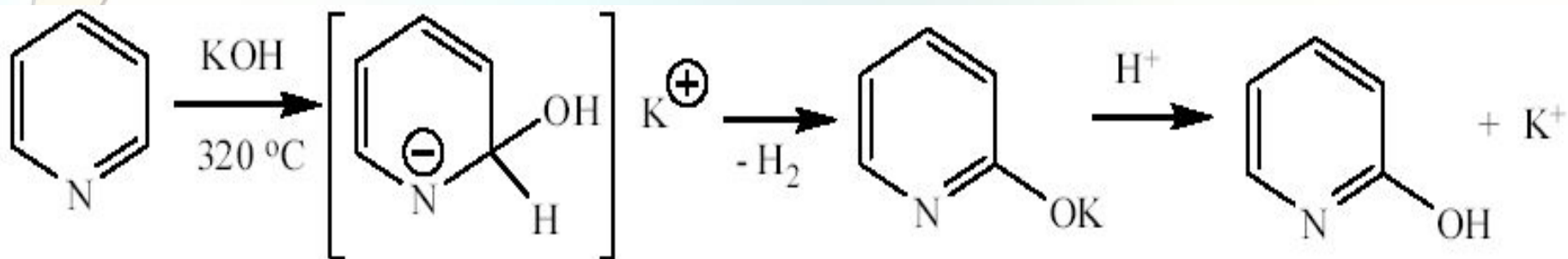


3) реакции нуклеофильного замещения

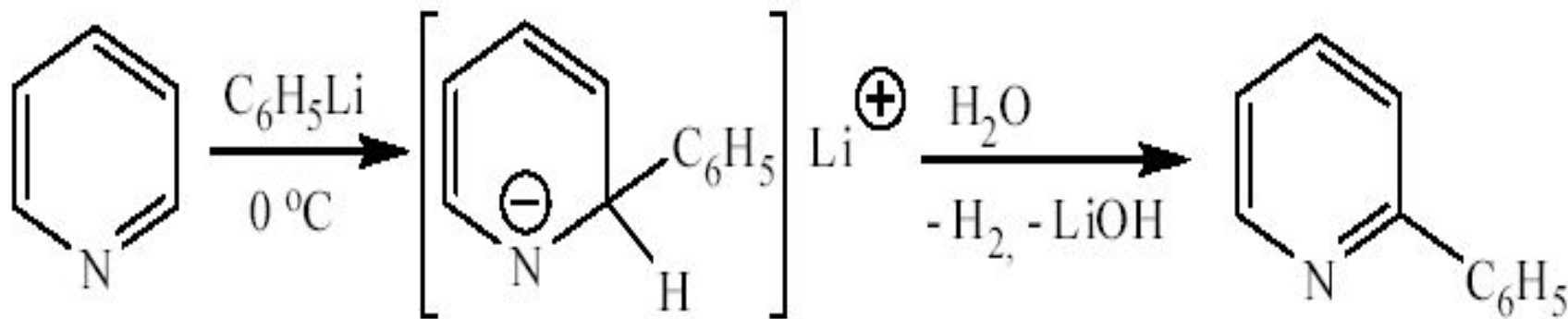
Вследствие электроноакцепторного влияния атома азота на α -углеродных атомах имеется достаточно большой δ^+ -заряд, поэтому для пиридина возможны реакции с нуклеофильными реагентами. Причем вместо отрыва протона даже при действии достаточно сильного основания осуществляется замещение водорода. Одной из важнейших реакций этого типа является открытая А. Чичибабиным (1914 г.) реакция аминирования пиридина действием амида натрия, позволяющая легко получить 2- и 4-аминопиридины:



Подобные реакции нуклеофильного замещения могут также происходить при действии других сильных нуклеофилов (KOH при сплавлении, фениллития и др.):

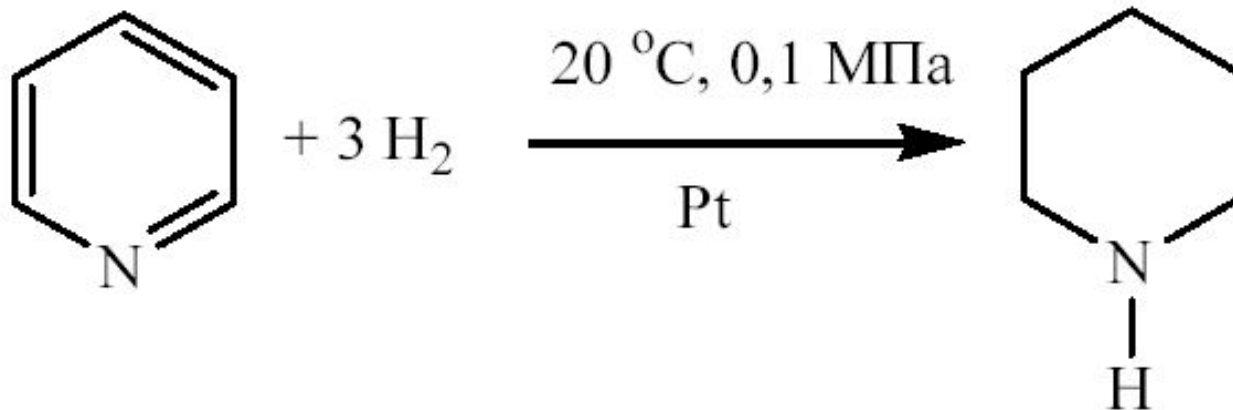


оксипиридин



4) реакции присоединения

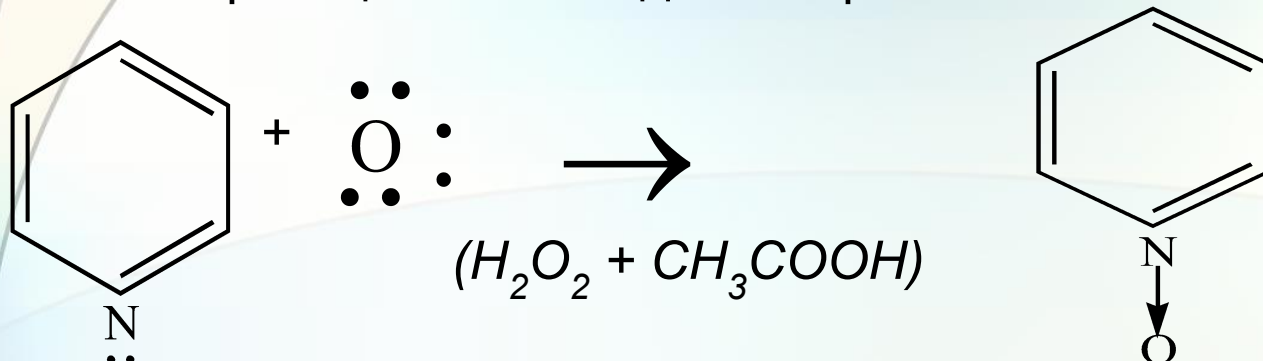
Пиридин гидрируется также легко, как и пятичленные гетероциклы, с образованием *пиперидина*:



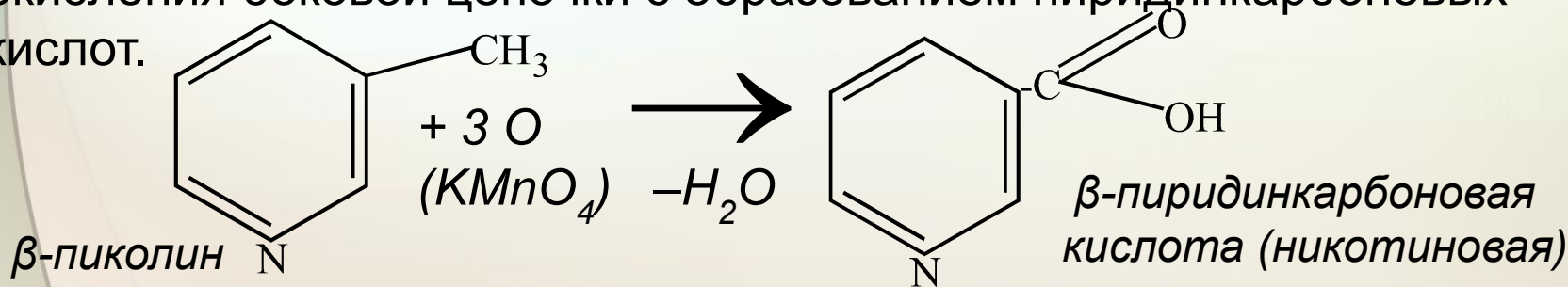
В отличие от бензола, пиридин может быть восстановлен водородом в момент выделения (например, натрием в этиловом спирте). Пиперидин является вторичным циклическим амином, основность которого на шесть порядков выше основности пиридина.

5) реакции окисления и восстановления

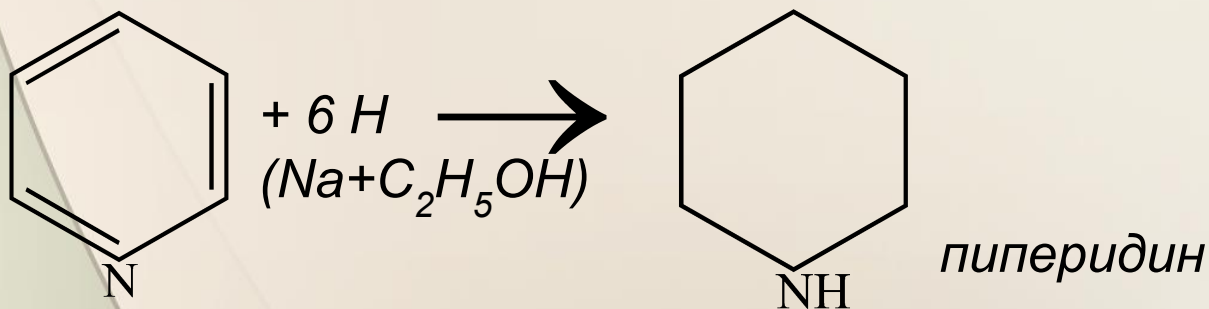
а) Окисление пиридина происходит трудно. При определенных условиях реакция может идти с образованием N-окиси.



б) окисление гомологов пиридина протекает довольно легко за счет окисления боковой цепочки с образованием пиридинкарбоновых кислот.

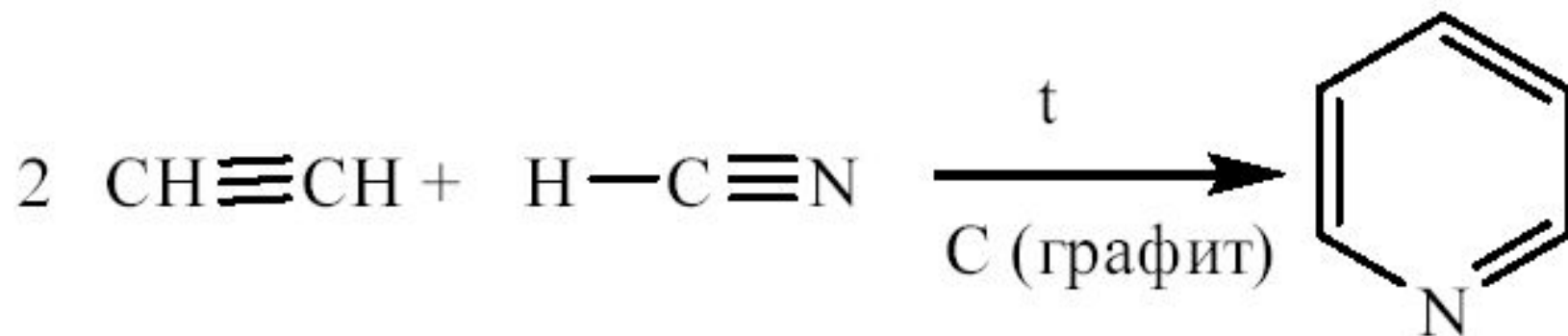


в) восстановление пиридина протекает легче, чем у бензола.



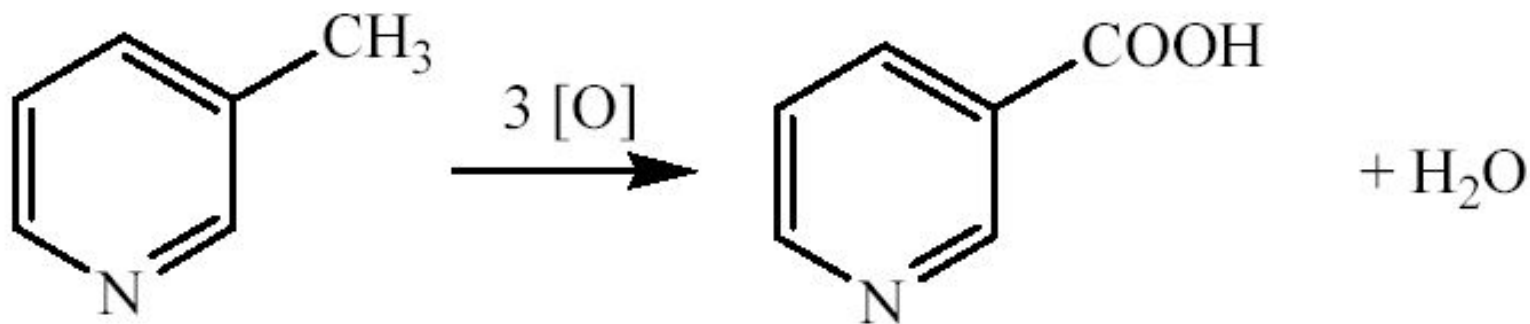
Способы получения

В небольшом количестве пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле. Синтетические методы получения пиридина не имеют практической ценности. В небольших количествах его получают по способу английского химика У. Рамзая (1877 г.), пропуская пары ацетилен и циановодорода через нагретую графитовую трубку:

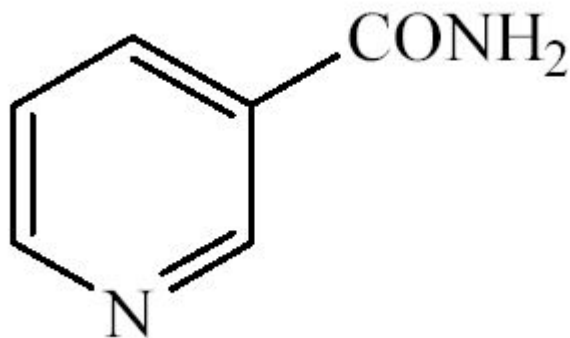


Производные пиридина. Значение

Пиридин, также как и бензол, очень стоек к действию различных окислителей. Поэтому при действии окислителей обычно окисляются боковые цепи, если они имеются. Например, при окислении 3-метилпиридина получается 3-пиридинкарбоновая (никотиновая) кислота:



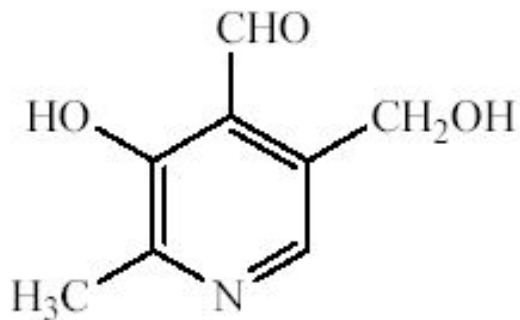
В качестве окислителей могут быть использованы KMnO_4 (при кипячении), $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (H_2SO_4) и др. окислители. Амид 3-пиридинкарбоновой кислоты (никотинамид) является витамином РР:



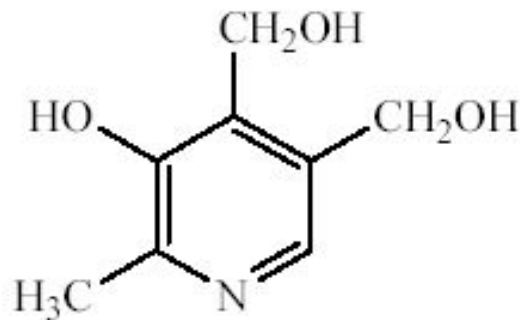
Отсутствие или недостаток в пище витамина РР приводит к развитию пеллагры – «болезни трех Д» (диарея, дерматит, деменция).

Витамин РР входит в состав некоторых растений, в том числе он обнаружен в шелухе риса. Чаще всего недостаток витамина РР наблюдается в азиатских странах, где население питается полированным рисом.

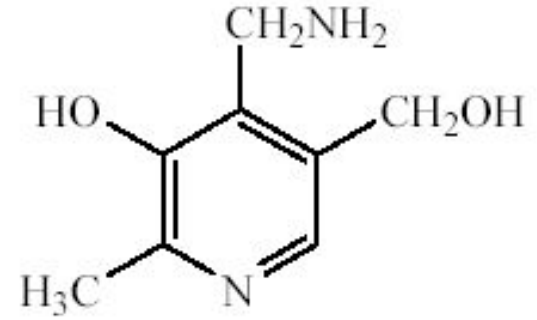
Пиридиновое кольцо входит также в состав витамина В6, который состоит из смеси трех веществ:



пиридоксаль



пиридоксол



пиридоксамин

Недостаток в организме пиридоксала – биохимического предшественника пиридоксальфосфата – вызывает ряд нарушений белкового обмена.

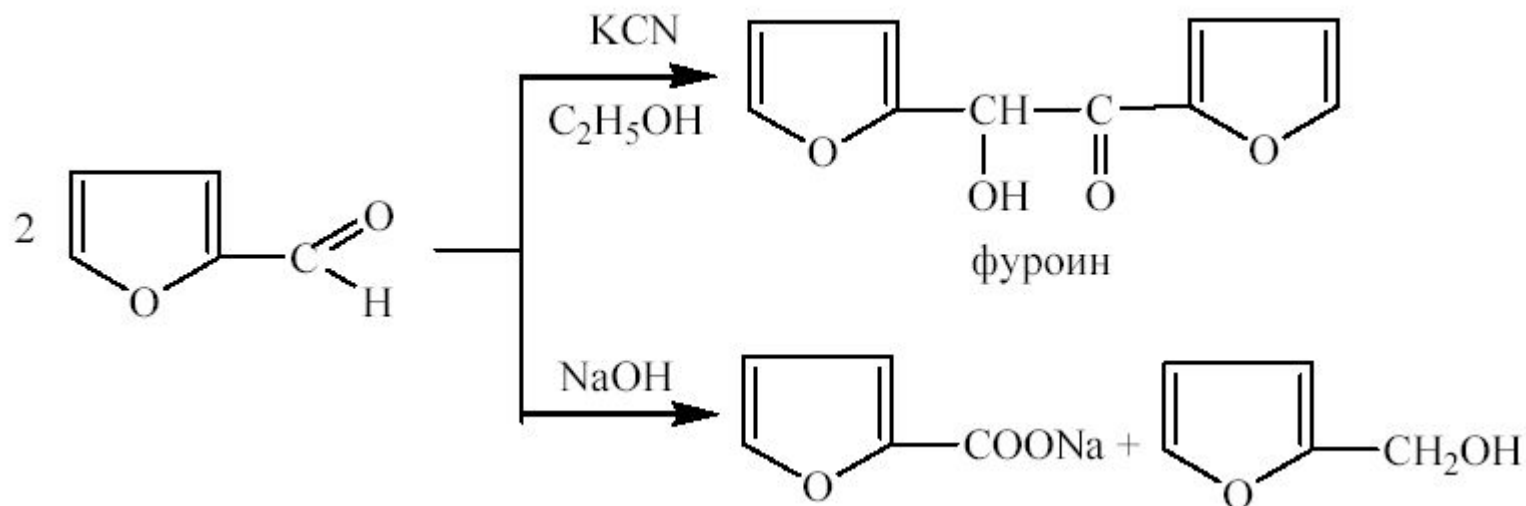
**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**

Производные фурана и пиррола

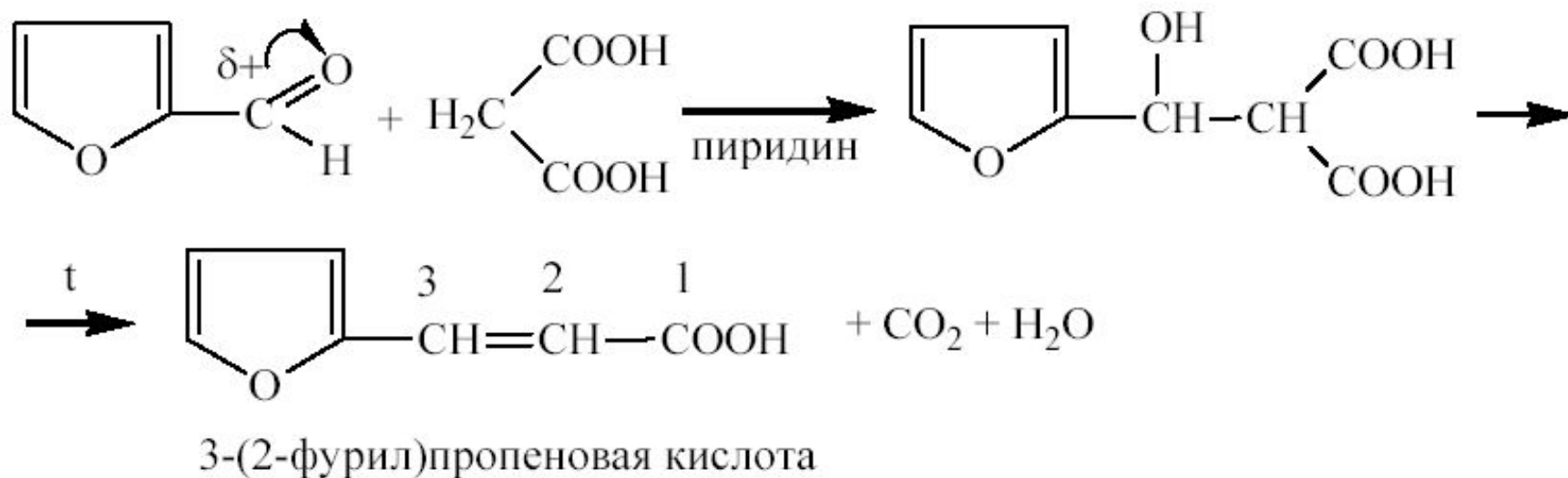
Производные фурана и пиррола

Из производных фурана наибольший практический и теоретический интерес представляет *фурфурол* (2-формилфуран). Его обычно получают гидролизом пентоз серной кислотой (см. 16.3.1).

По химическим свойствам фурфурол близок к бензальдегиду. Например, он вступает в реакцию Канницаро при взаимодействии с концентрированной щелочью, а при действии KCN – в реакцию, подобную бензоиновой конденсации:

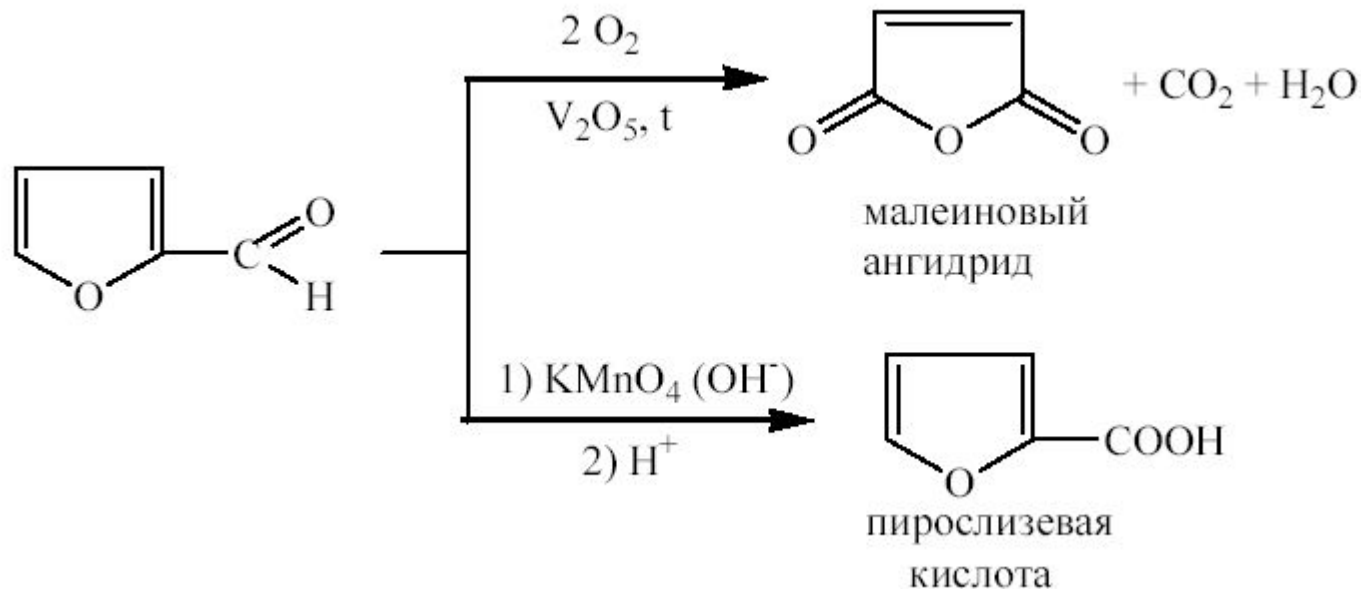


Кроме того, фурфурол вступает в реакции конденсации альдольно-кетонового типа со всеми метиленовыми компонентами, обладающими СН-кислотностью. В качестве примера можно привести реакцию с малоновой кислотой (реакция Кневенагеля):



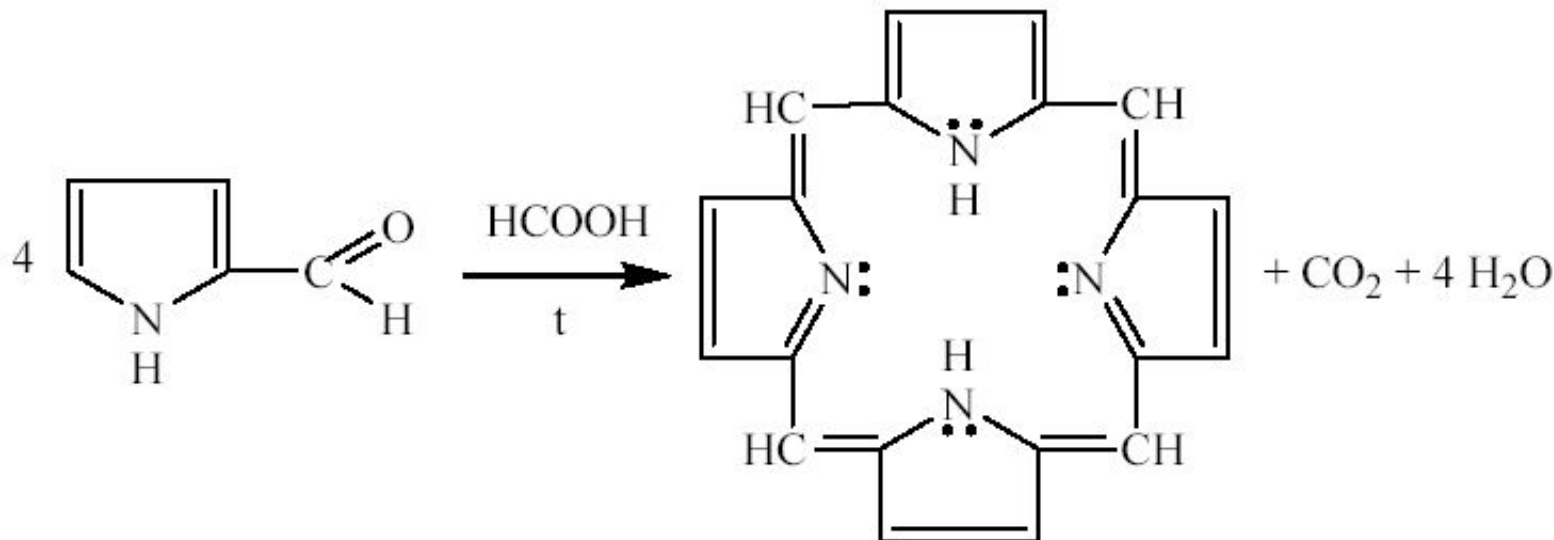
Натриевая соль этой кислоты применяется в качестве фунгицида в сельском хозяйстве.

Окисление фурфурола в зависимости от условий и катализатора позволяет получить малеиновый ангидрид и пироглизовую (2-фуранкарбоновую) кислоту:



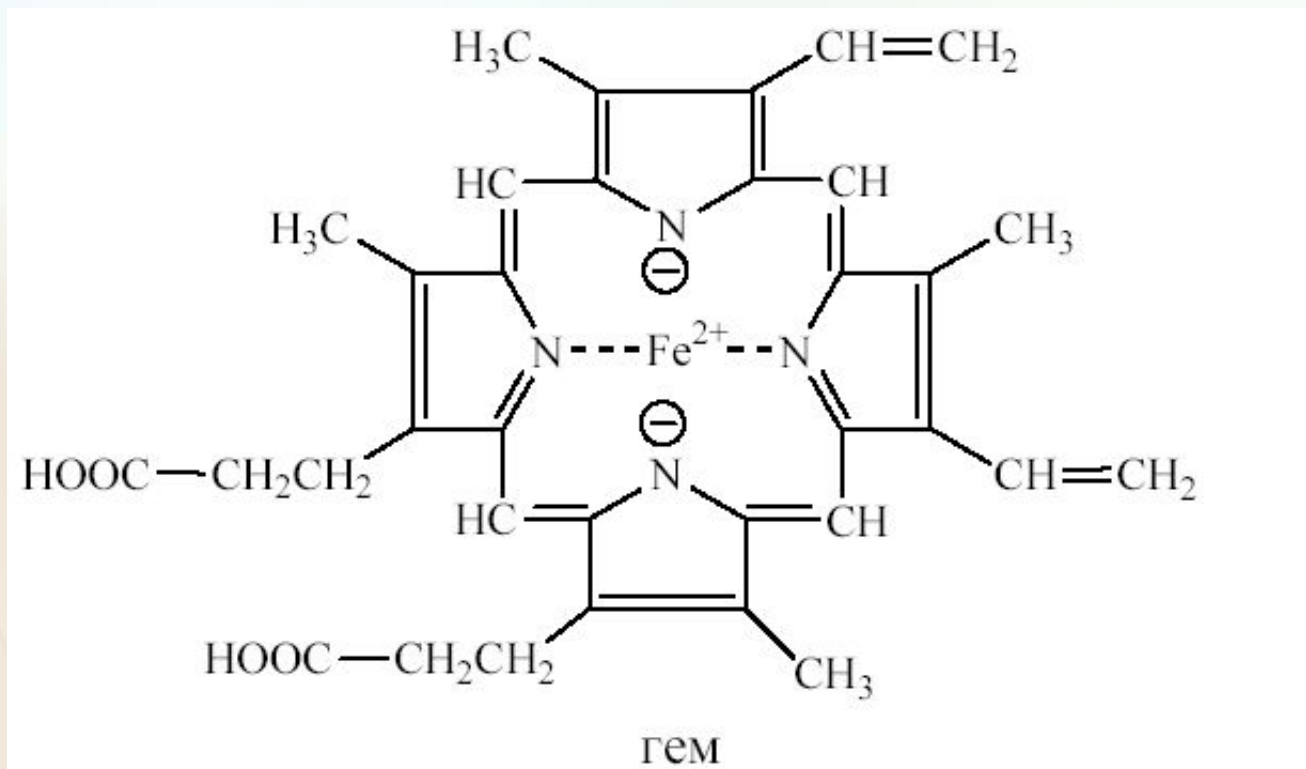
Нагреванием пироглизовой кислоты до 200 „аС получают фуран и восстановлением последнего – тетрагидрофуран, используемый в качестве растворителя. Фурфурол является исходным сырьем для получения многочисленных медицинских препаратов (фурациллина и др.).

Пиррольное кольцо входит в состав многих биологически важных соединений. В значительных количествах пиррол находится в продуктах сухой перегонки различных белковых веществ. При нагревании пирролкарбальдегида с муравьиной кислотой наряду с другими продуктами образуется **порфин**:



Исследование красителей крови и листьев показало, что в своем составе они имеют молекулы порфина – систему четырех пиррольных колец, связанных друг с другом в α -положениях посредством СН-групп. Порфин – кристаллическое вещество темно-красного цвета. Молекула его плоская, и он проявляет ароматичность (содержит в сопряженной системе 26 электронов). Энергия сопряжения порфина составляет 727,5 кДж/моль.

Восемь атомов водорода (в 3,4-положениях четырех пиррольных колец) порфина могут быть замещены на углеродистые заместители. Такие порфины называются **порфиринами**. Один из порфиринов как раз и входит в состав красного вещества крови. Порфирин в крови образует комплексное соединение с двухвалентным ионом железа, и это соединение называется **гем**. Структура гема была установлена в 1929 г. **Гансом Фишером**. Синтез гема осуществлен им же в 1929 г. Достижения Фишера в области исследования гема отмечены Нобелевской премией (1930 г.).

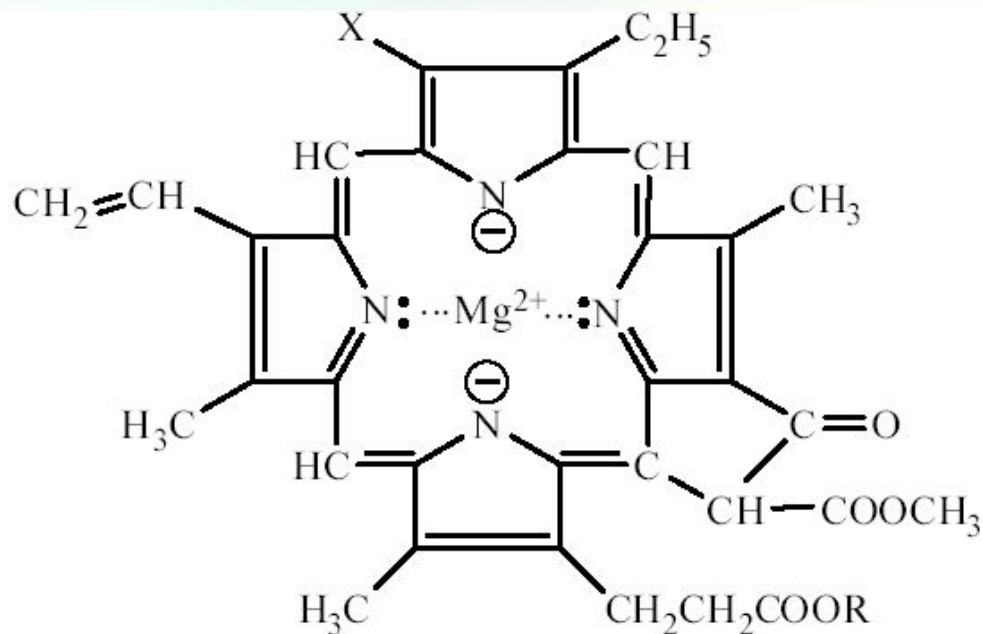


Гемоглобин красных кровяных телец состоит из четырех гемов, каждый из которых связан с полипептидной цепью белка **глобина**. Связь гема с полипептидной цепью осуществляется за счет координации иона Fe^{2+} с атомом азота гистидина (пятая аминокислота в глобине). Таким образом, ион железа в гемоглобине координационно связан шестью лигандами, четыре из которых – атомы азота порфирина, пятый – азот гистидина, шестым лигандом могут выступать O_2 , CO и др. Комплекс гемоглобина с молекулярным кислородом называется *оксигемоглобин*. Необходимо отметить, что железо гема связывает кислород только в присутствии глобина; в течение всего процесса железо остается двухвалентным.

Гемоглобин – основной компонент эритроцитов крови, он осуществляет транспорт кислорода от легких к тканям и углекислоты – из тканей в легкие, образуя при этом комплекс гемоглобина с CO_2 – *карбгемоглобин*.

Механизм отравления такими газами как CO, HCN, NH₃, SO₂ заключается в том, что они образуют значительно более прочные комплексы, и вытеснение этих лигандов кислородом невозможно или затруднено, резко нарушается транспортная функция гемоглобина в процессе дыхания, вследствие чего наступает кислородное голодание. Порфириновое кольцо содержится также в **хлорофилле** – зеленом пигменте растений, при участии которого растения поглощают из атмосферы CO₂, превращая его с помощью воды в углеводы.

Строение хлорофилла:



X = CH₃ (α-хлорофилл)

X = CHO (β-хлорофилл)

R = $\text{---CH}_2\text{---CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{---CH}_2\text{---}(\text{CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_2)_2\text{---CH}_2\text{CH}_2\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{CH}_3$

Используя метод адсорбционной хроматографии, М. С. Цвет в 1906 г. установил, что хлорофилл существует в виде индивидуальных веществ: α - и β -хлорофилла, при этом роль комплексообразователя в нем играет ион Mg^{2+} . Синтез хлорофилла осуществили **Р. Вудворд** с сотрудниками (США) в 1960 г. За эти работы Р. Вудворд в 1965 г. был удостоен Нобелевской премии. Биологическая роль порфинов значительно шире их участия в построении систем гемоглобина и хлорофилла. Установлено, что без них живые организмы не могли бы приспособиться при переходе от ранней восстановительной к современной окислительной атмосфере.















**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**