



КАФЕДРА ХИМИИ

Лекция Шестичленные гетероциклические соединения

Атавина О.В., доцент кафедры
общей и биорганической химии,
кандидат биологических наук.

Цели лекции:

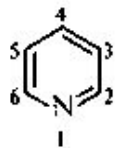
1. **Обучающая** - Сформировать знания о строении, номенклатуре и реакционной способности шестичленных гетероциклов.
2. **Развивающая** – Расширить кругозор обучающихся на основе интеграции знаний; развивать логическое мышление.
3. **Воспитательная** – Содействовать формированию у обучающихся устойчивого интереса к изучению дисциплины «Органическая химия»

План

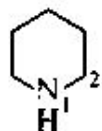
1. **Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль**
2. **Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль**

Шестичленные гетероциклы

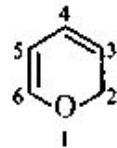
С одним гетероатомом



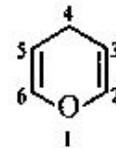
пиридин



пиперидин*

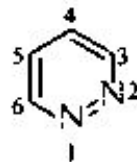


2H-пиран

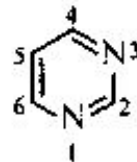


4H-пиран

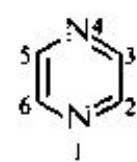
С двумя и более гетероатомами



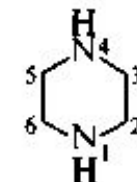
пиридазин



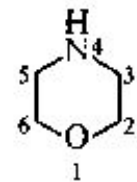
пиримидин



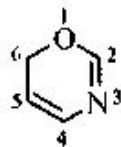
пиразин



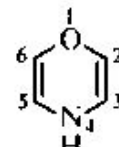
пиперазин*



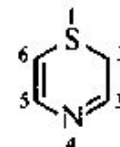
морфолин*



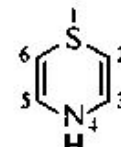
6H-1,3-оксазин



4H-1,4-оксазин



2H-1,4-тиазин

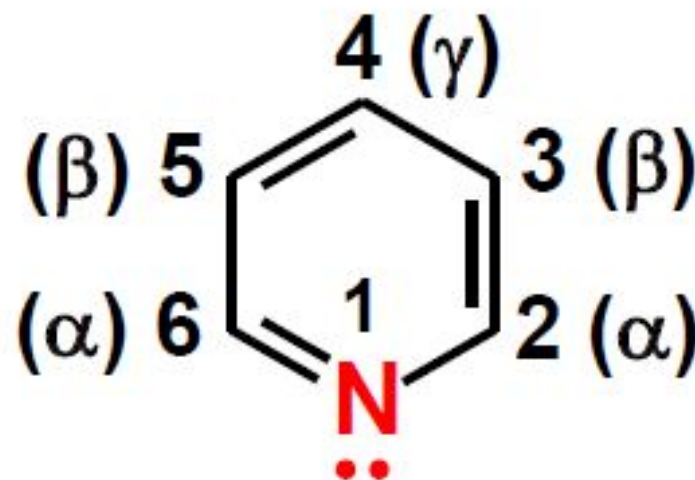
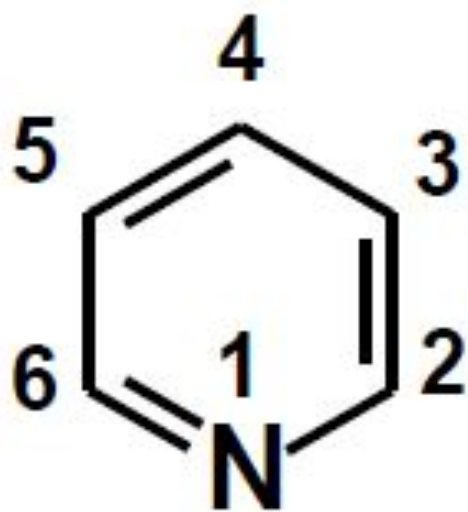


4H-1,4-тиазин

- 1. Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль**

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

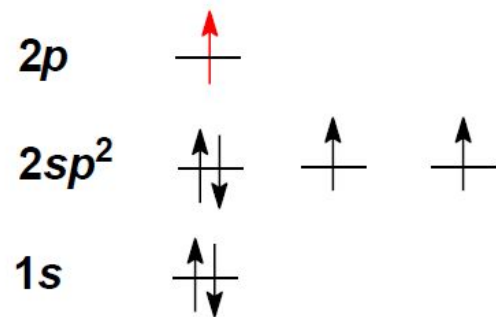
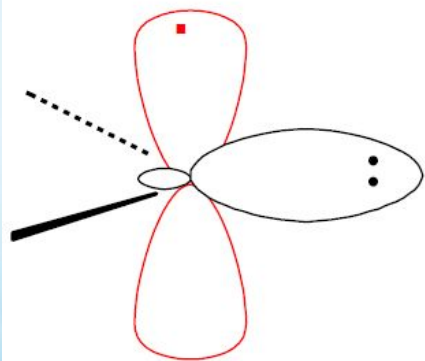
Пиридин является шестичленным гетероциклическим соединением с атомом азота.



Электронное строение пиридина.

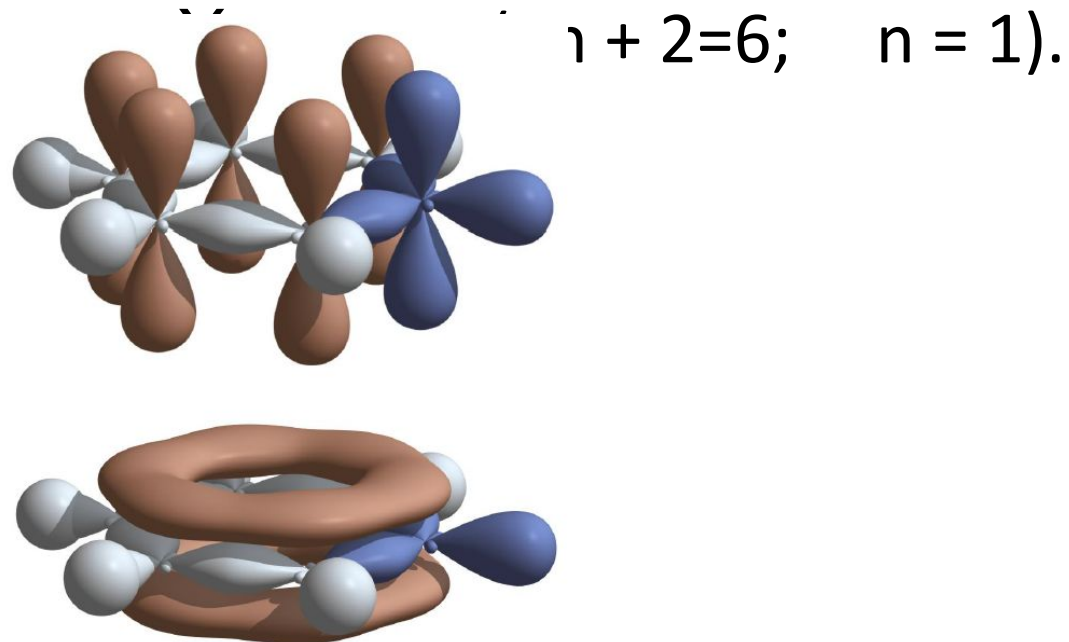
Аналогично бензолу, все атомы углерода и атом азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Атом азота с такой электронной конфигурацией называют *пиридиновым*. У атома азота из трех его гибридных орбиталей две образуют σ -связи с атомами углерода, а третья содержит неподеленную пару электронов.

Распределение электронов sp^2 -гибризованного атома азота по орбиталям



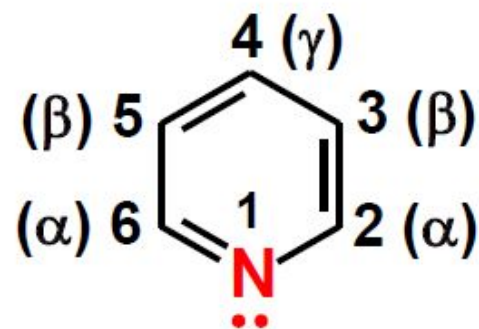
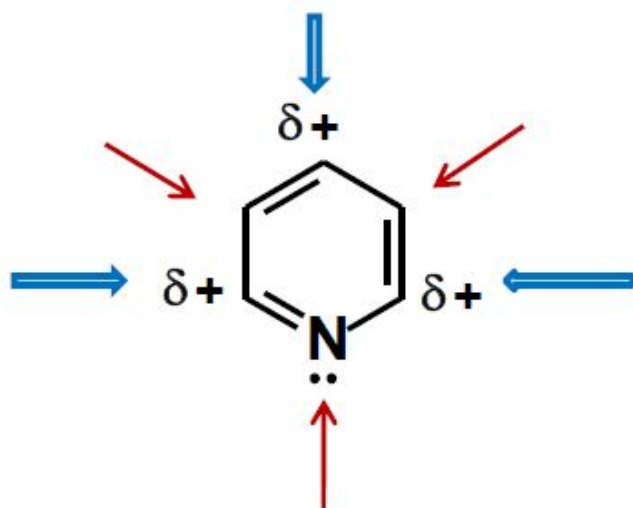
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Молекула пиридина отвечает критериям ароматичности, сформулированным для ароматических углеводородов, а именно имеет плоский σ -скелет, сопряженную замкнутую электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую шесть π -электронов, удовлетворяя фс



Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

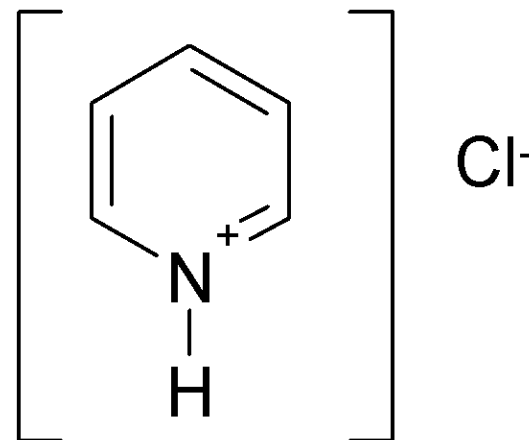
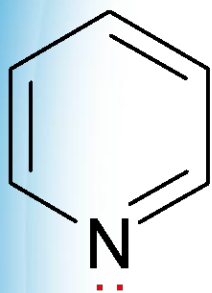
Реакционные центры и места электрофильной (E) и нуклеофильной (Nu) атаки в молекуле пиридина



Нуклеофильные свойства атома азота Основные свойства

1. Основные свойства

При взаимодействии пиридина с сильными кислотами (соляная, серная, пикриновая, бромоводородная) образуются пиридиниевые соли.



пиридиний
хлорид

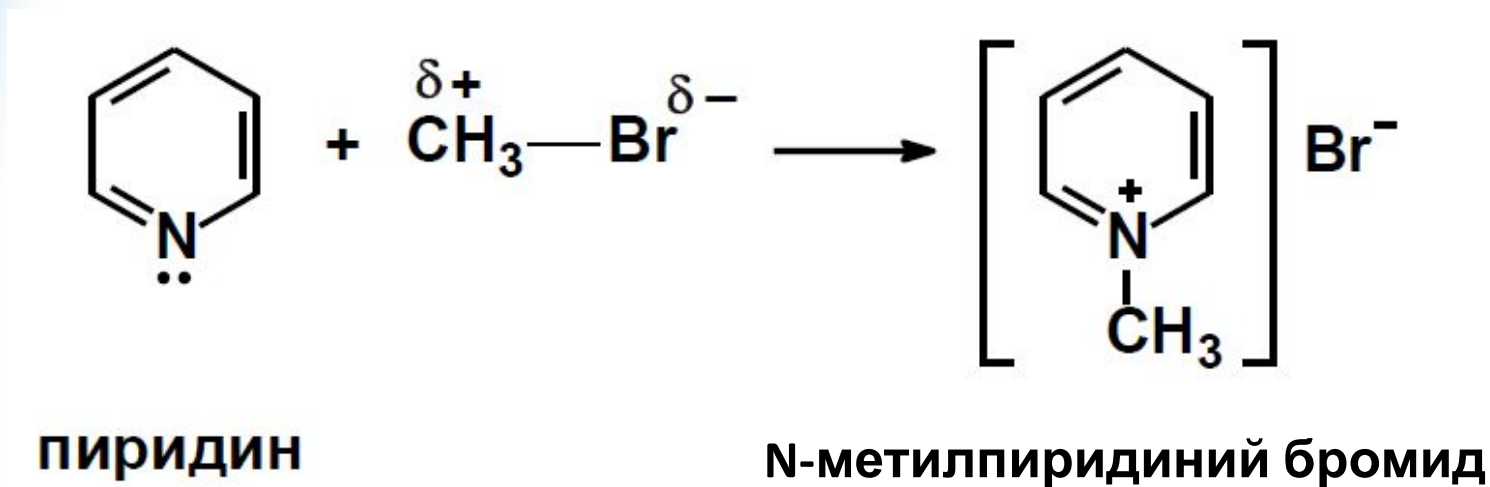
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Основность пиридина меньше, чем основность аммиака и алифатических аминов, в связи с тем, что $\text{ЭО}(\text{N } sp^2) > \text{ЭО}(\text{N } sp^3)$.

Введение электроноакцепторных заместителей в кольцо (особенно в положения 2, 4 и 6) приводит к снижению основности пиридина, электронодонорных заместителей – к усилению основности.

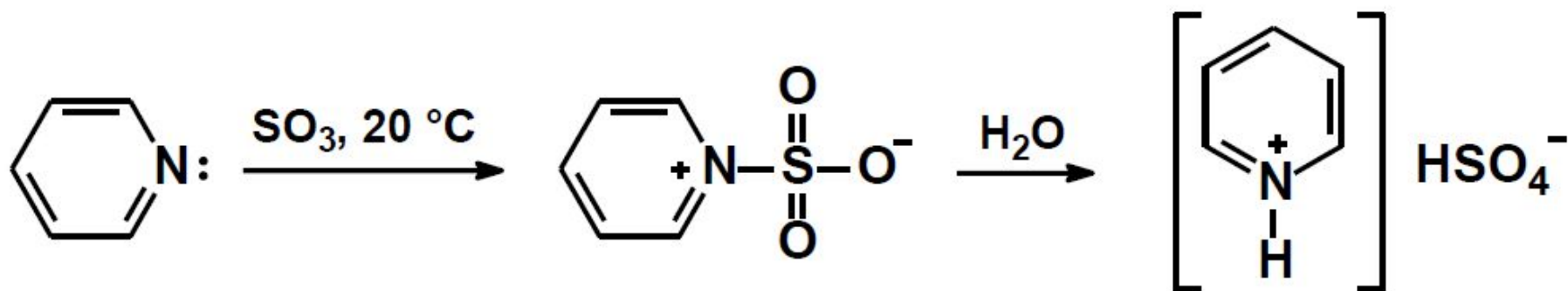
2. Реакции присоединения по атому азота:

а) Алкилирование ведет к образованию N- алкилпиридиниевых солей, при этом ароматичность сохраняется



Пиридин выступает в роли нуклеофила, который замещает атом брома в бромометане.

б) Сульфирование приводит к образованию комплексного соединения пиридинсульфотриоксида-пиридинийгидросульфата:

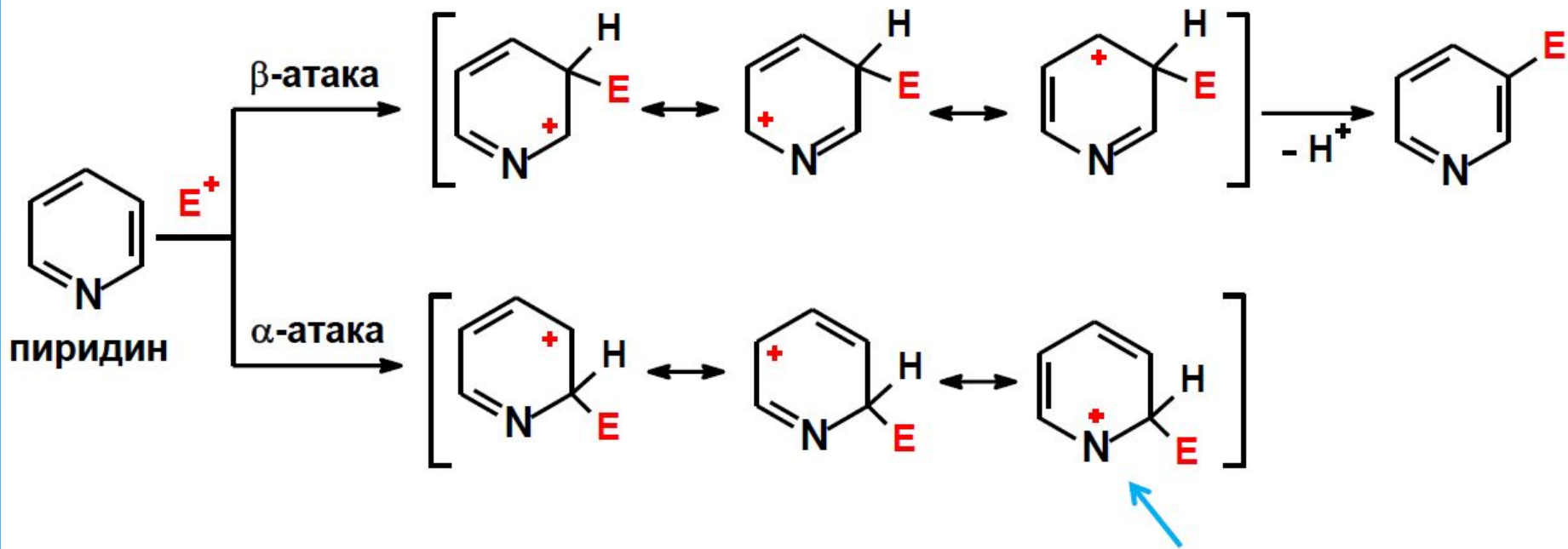


пиридин

3. Реакции электрофильного замещения с участием π-электронной системы ароматического кольца.

Протекают в мета (3,5) –положения по отношению к атому азота (ЭА-заместитель).

Механизм реакции сходен с механизмом электрофильного замещения в аренах.

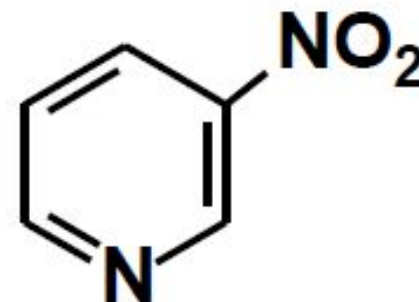
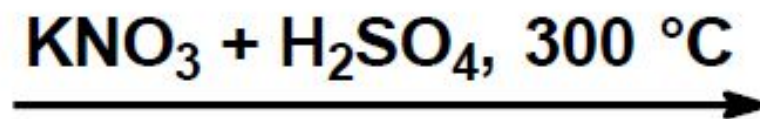
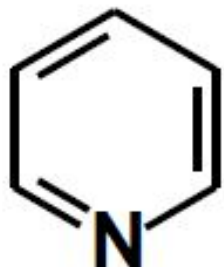


Предпочтительная атака электрофилом β - положения не только распределением электронной плотности в статическом состоянии, но и большей стабильностью образующегося β -комплекса.

При атаке α -положения одна из предельных структур β -комплекса предполагает локализацию положительного заряда на электроотрицательном атоме азота, что энергетически не выгодно и не приводит к образованию α -замещенного продукта.

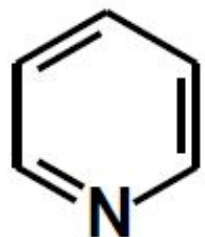
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

а) Нитрование:



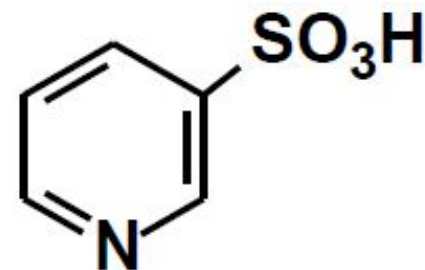
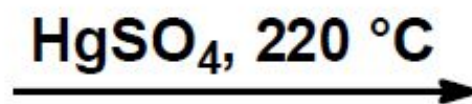
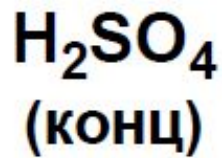
15%

б) Сульфирование:



пиридин

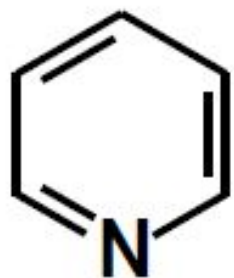
+



70%

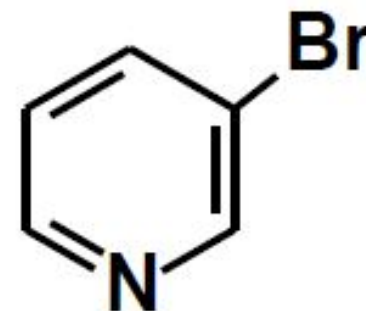
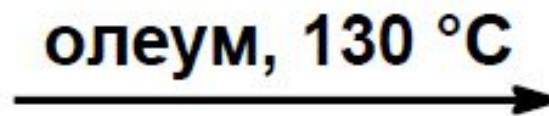
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

в) галогенирование:

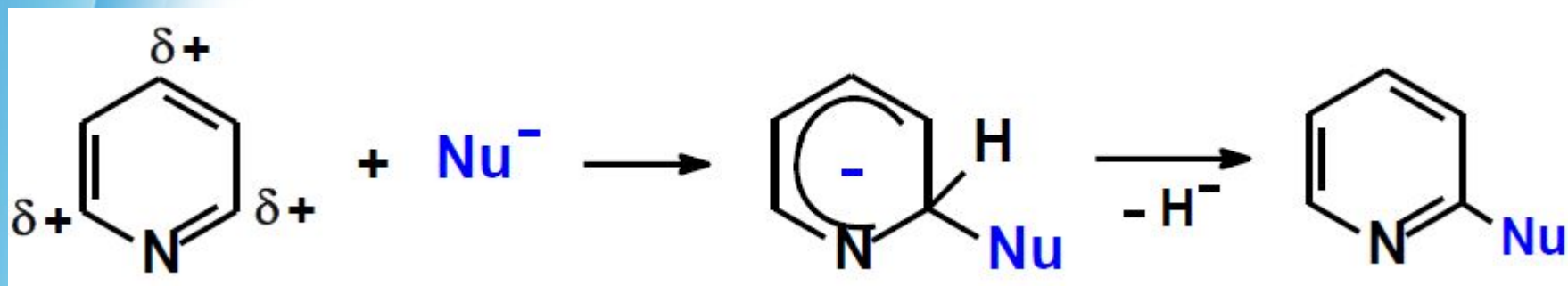


пиридин

+



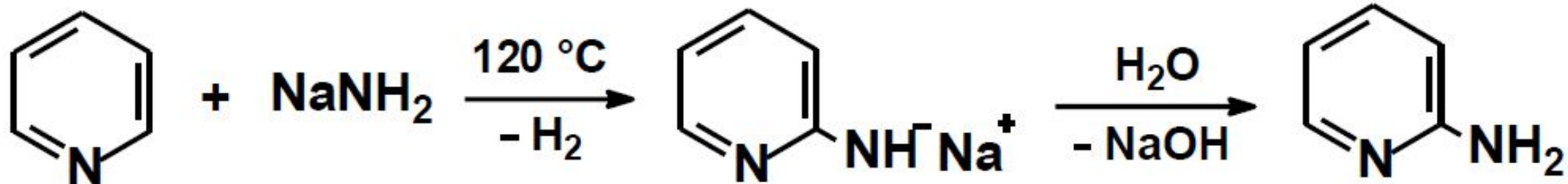
4. Реакции нуклеофильного замещения с участием π -электронной системы ароматического кольца



анионный σ -
комплекс

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

а) Аминирование (реакция Чичибабина): реакция с измельченным амидом натрия в инертном растворителе при 100°C



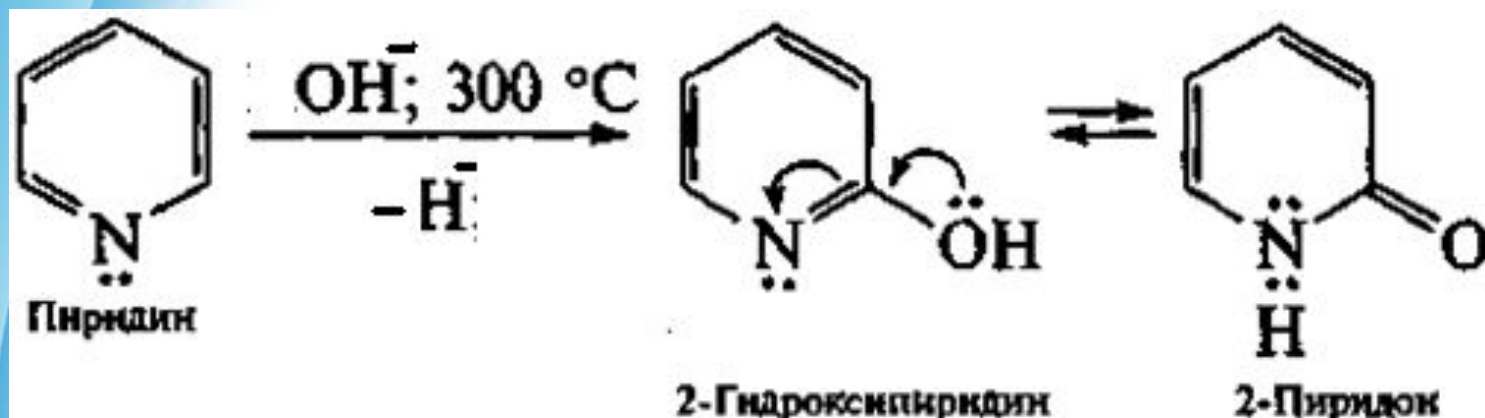
пиридин

75%

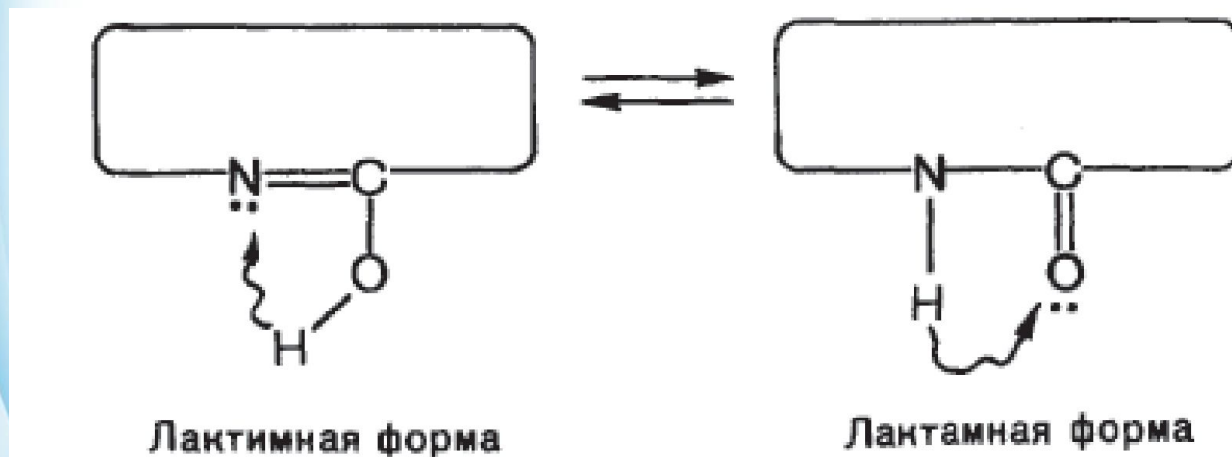
2-
аминопиридин

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

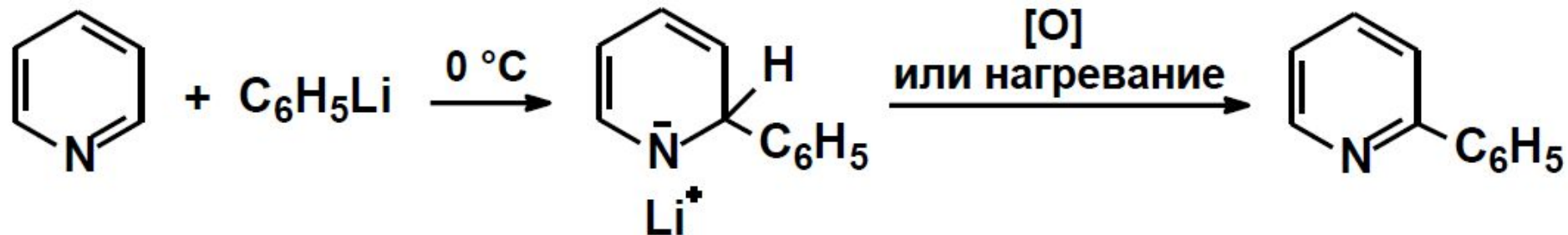
б) Гидроксилирование:



Таутомеры представлены двумя формами — лактамной (от названия циклических амидов — лактамов) и лактимной.



в) Алкилирование и арилирование:



пиридин

80%

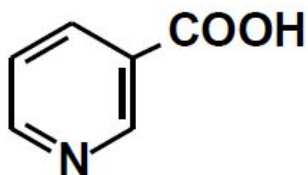
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Пиридиновая структура во многом определяет химическое поведение ряда биологически активных веществ, участвующих в различных биологически важных процессах:

- *пиридоксин* (витамин В₆), необходимый для развития и функционирования кожных покровов;
- *пиридоксаль* (витамин группы В), требующийся для роста микроорганизмов;
- *никотиновая кислота* и *никотинамид* (витамины группы Р), недостаток которых приводит к пеллагре;
- *пиридоксальфосфат*, являющийся участником реакций переаминирования;
- *гидразид изоникотиновой кислоты* (*изониазид*), для лечения туберкулёза, и др.:

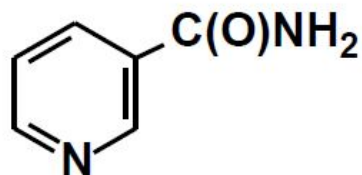
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Биологически важные производные пиридина

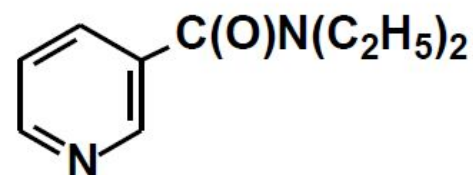


никотиновая кислота

различные формы витамина РР

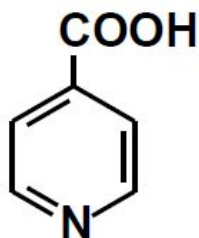


никотинамид

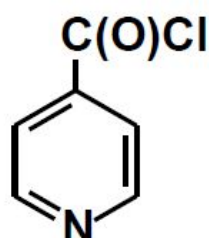


кордиамин

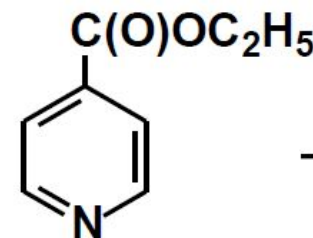
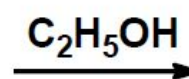
стимулятор ЦНС



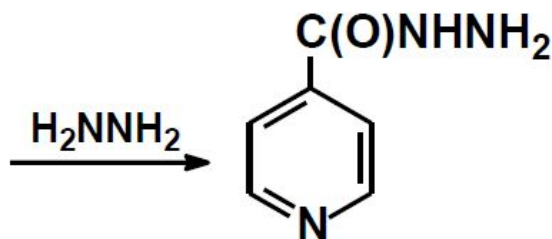
изоникотиновая кислота



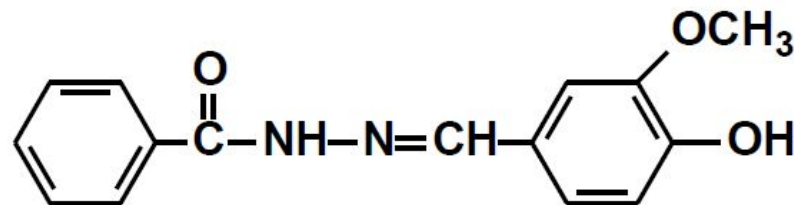
хлорангидрид
изоникотиновой
кислоты



этиловый эфир
изоникотиновой
кислоты



гидразид изоникотиновой
кислоты (тубазид)

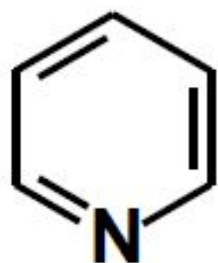


фтивазид

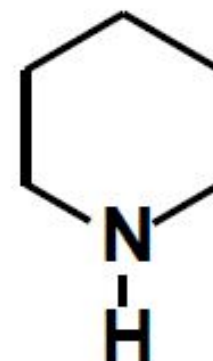
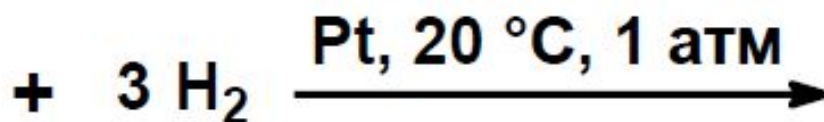
противотуберкулезные средства

5. Реакции с разрушением ароматической системы

Восстановление



пиридин

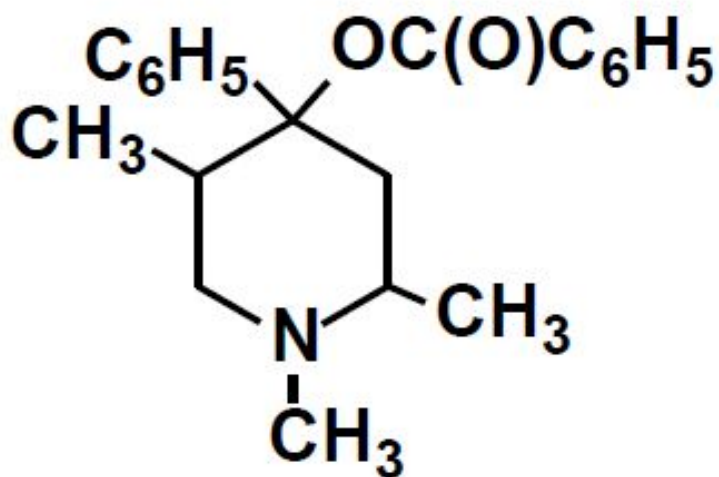


95%

пиперидин

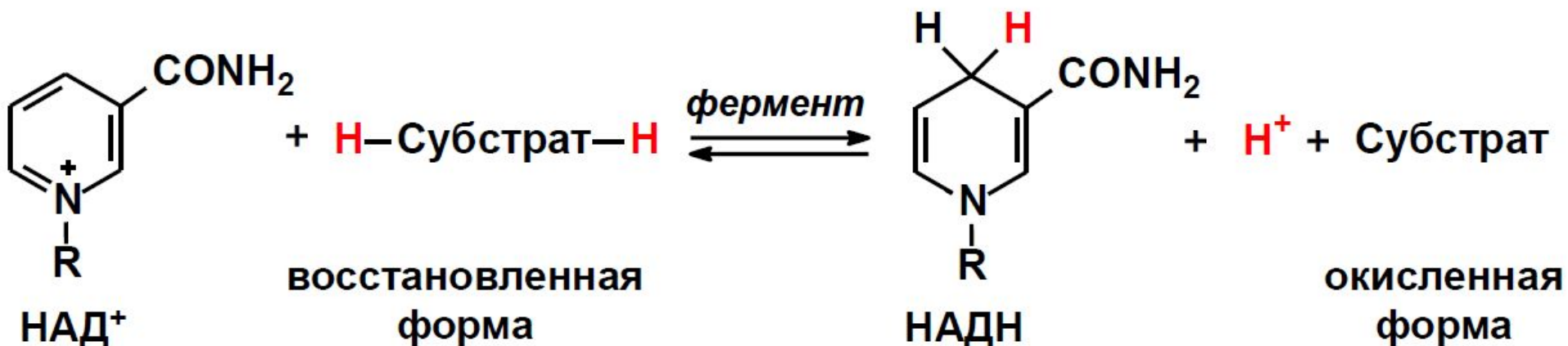
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом азота — пиперидин — входит в состав болеутоляющих средств.



эффективный анестетик

Восстановление в условиях организма

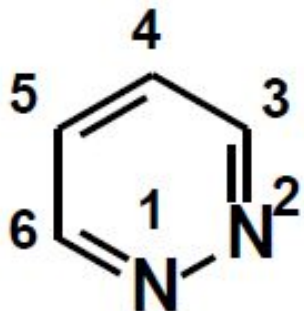




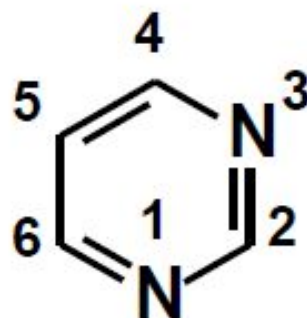
**2. Азины: строение и
реакционная способность.
Производные азинов, их
медико-биологическая роль**

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

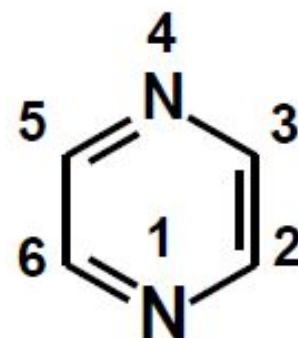
Гетероциклы, содержащие два атома азота имеют общее название **дiazины** и различаются взаимным расположением атомов азота.



Пиридазин
(1,2-дiazин)

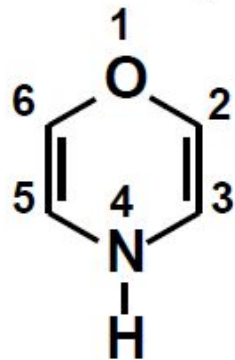
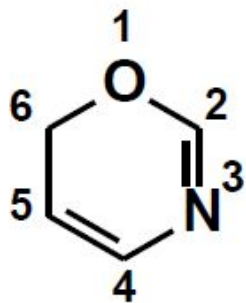


Пиримидин
(1,3-дiazин)

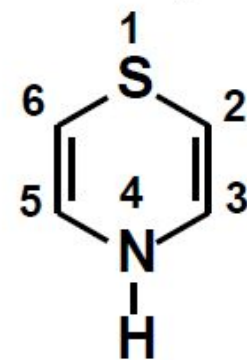
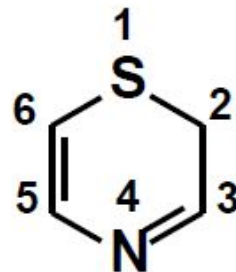


Пиразин
(1,4-дiazин)

Оксазины



Тиазины



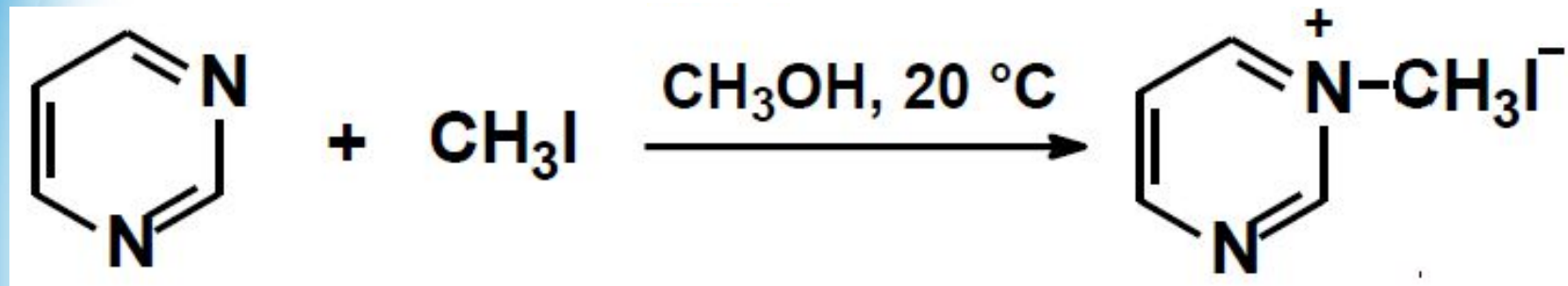
Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

Пиридазин, пиримидин и пиразин относятся к ароматическим гетероциклам. Они содержат по два атома азота пиридинового типа и обладают основными свойствами. Однако основность диазинов значительно ниже, чем пиридина, поскольку второй атом азота выступает в роли электроноакцептора по отношению к первому.

Протонирование диазинов осуществляется только в очень сильных кислотах, и соли образуются с участием лишь одного атома азота.

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

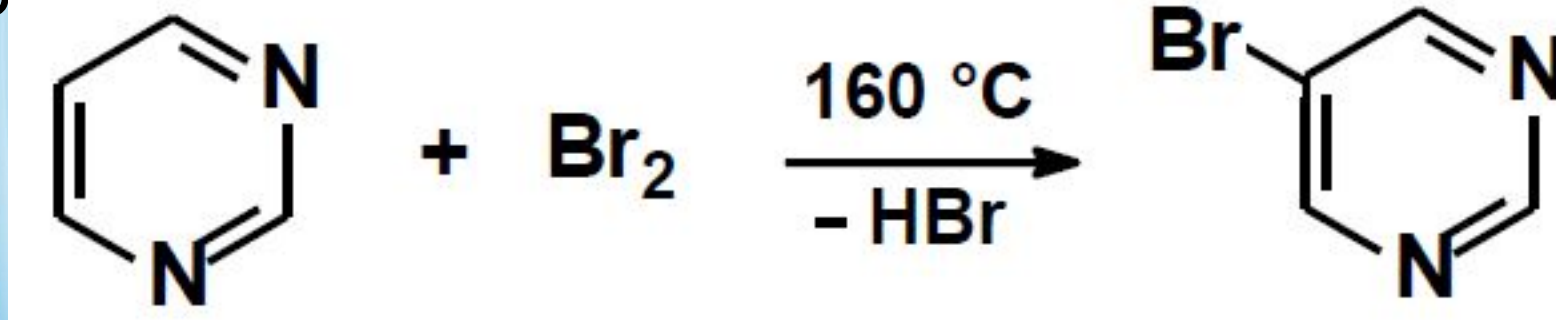
Нуклеофильный характер диазинов проявляется в реакции с алкилгалогенидами, которая приводит к образованию четвертичных солей. Диазины вступают в эту реакцию труднее, чем пиридин.



N- метилпиридирий-
иодид

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

Вследствие электроноакцепторного характера атомов азота понижена реакционная способность диазинов и в реакциях электрофильного замещения. Незамещенные диазины еще менее активны, чем пиридин и не подвергаются сульфированию, нитрованию и многим другим реакциям замещения. Известны лишь некоторые реакции галогенирования, например бро

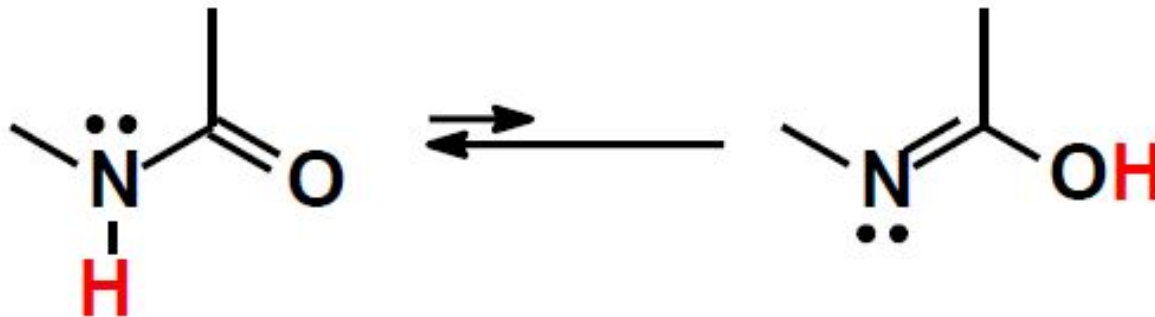


Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

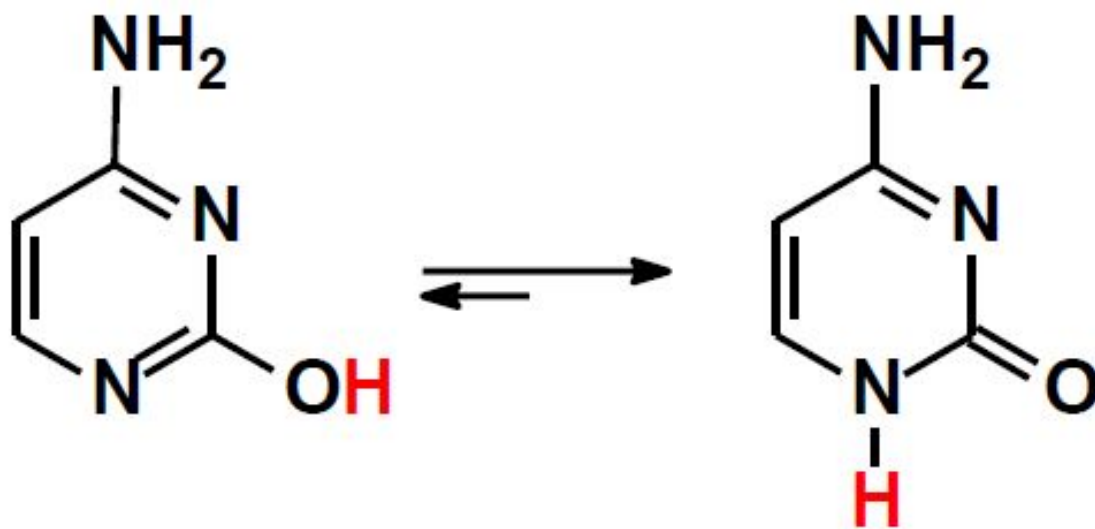
Среди производных диазинов, имеющих биологическое значение и применяемых в медицине, наиболее важными являются гидроксид- и аминопроизводные пиримидина. К ним в первую очередь относятся нуклеиновые основания и барбитуровая кислота.

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

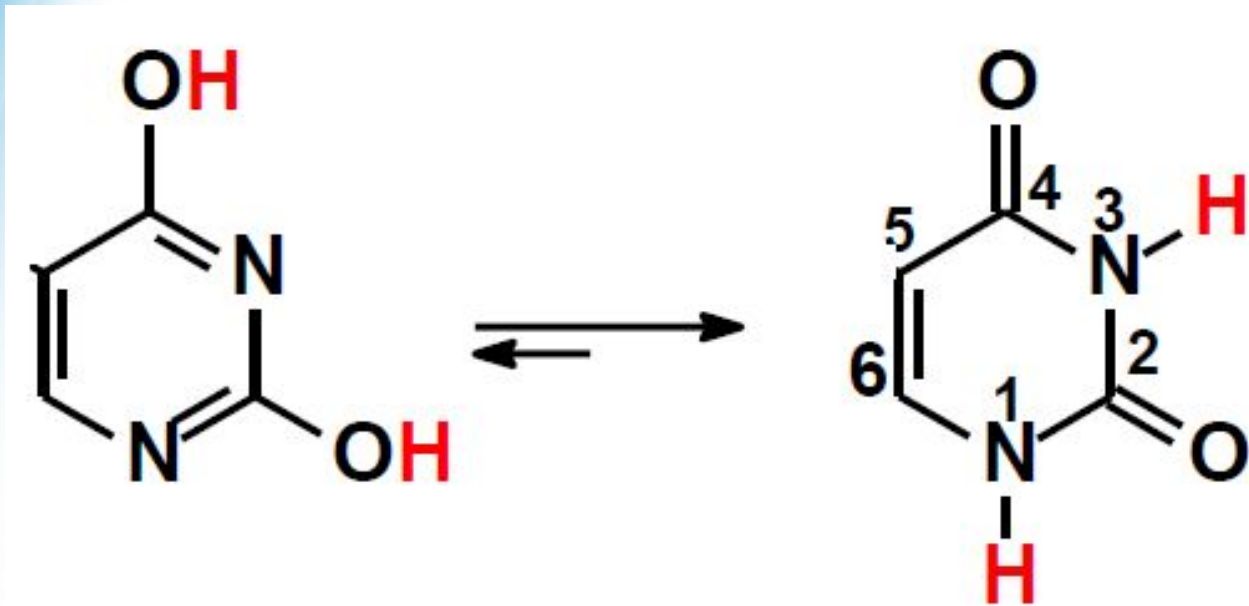
Производные пиримидина — **цитозин урацил и тимин** — называемые азотистыми основаниями, являются компонентами нуклеиновых кислот. Эти производные существуют в лактимной и лактамной таутомерных формах, причем в равновесии преобладают лактамные формы.



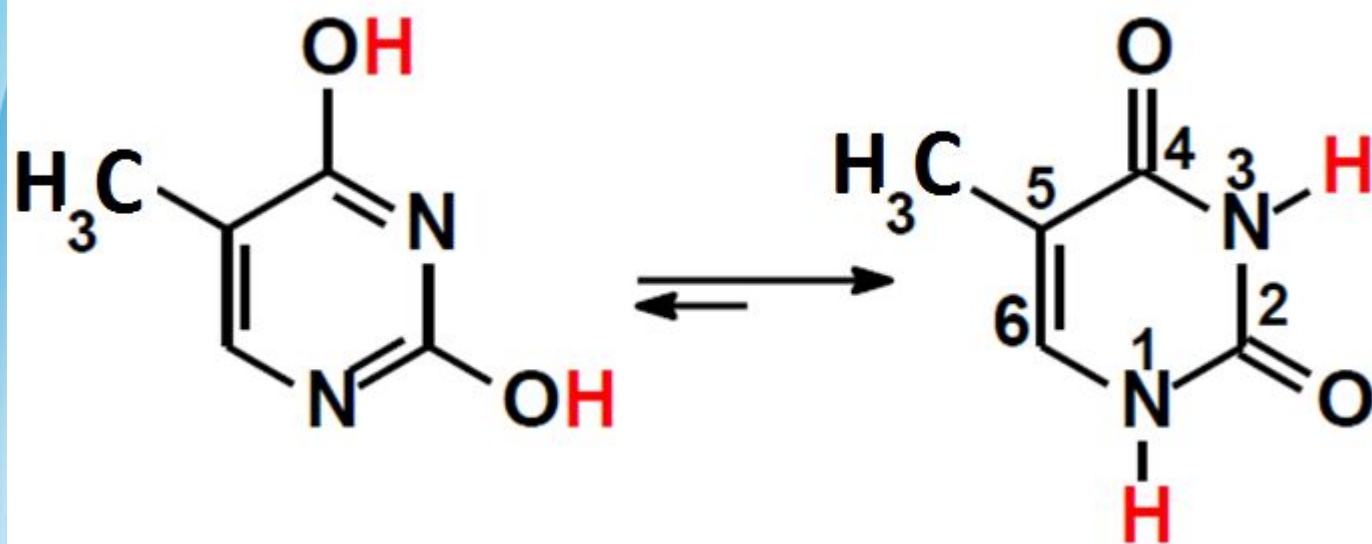
ЦИТОЗИН



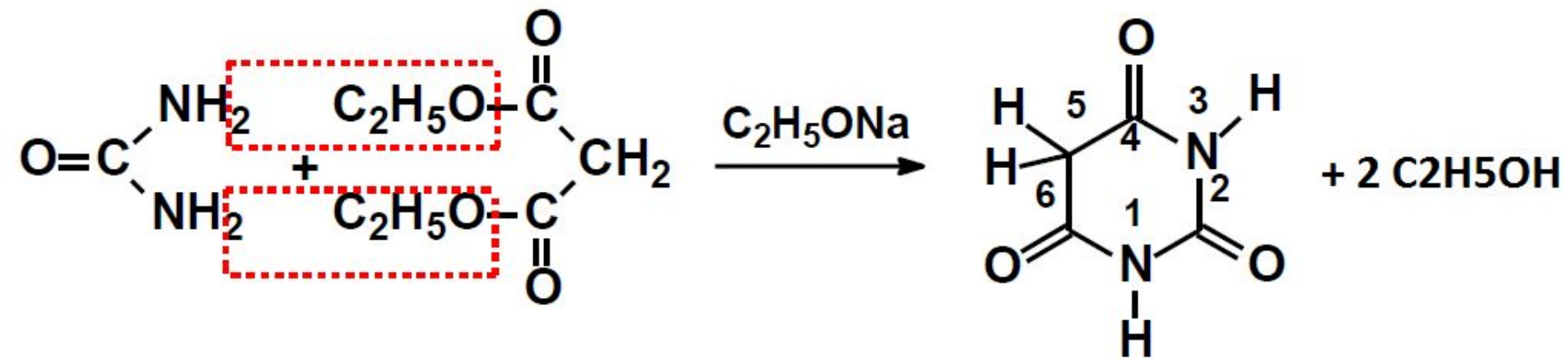
урацил



ТИМИН

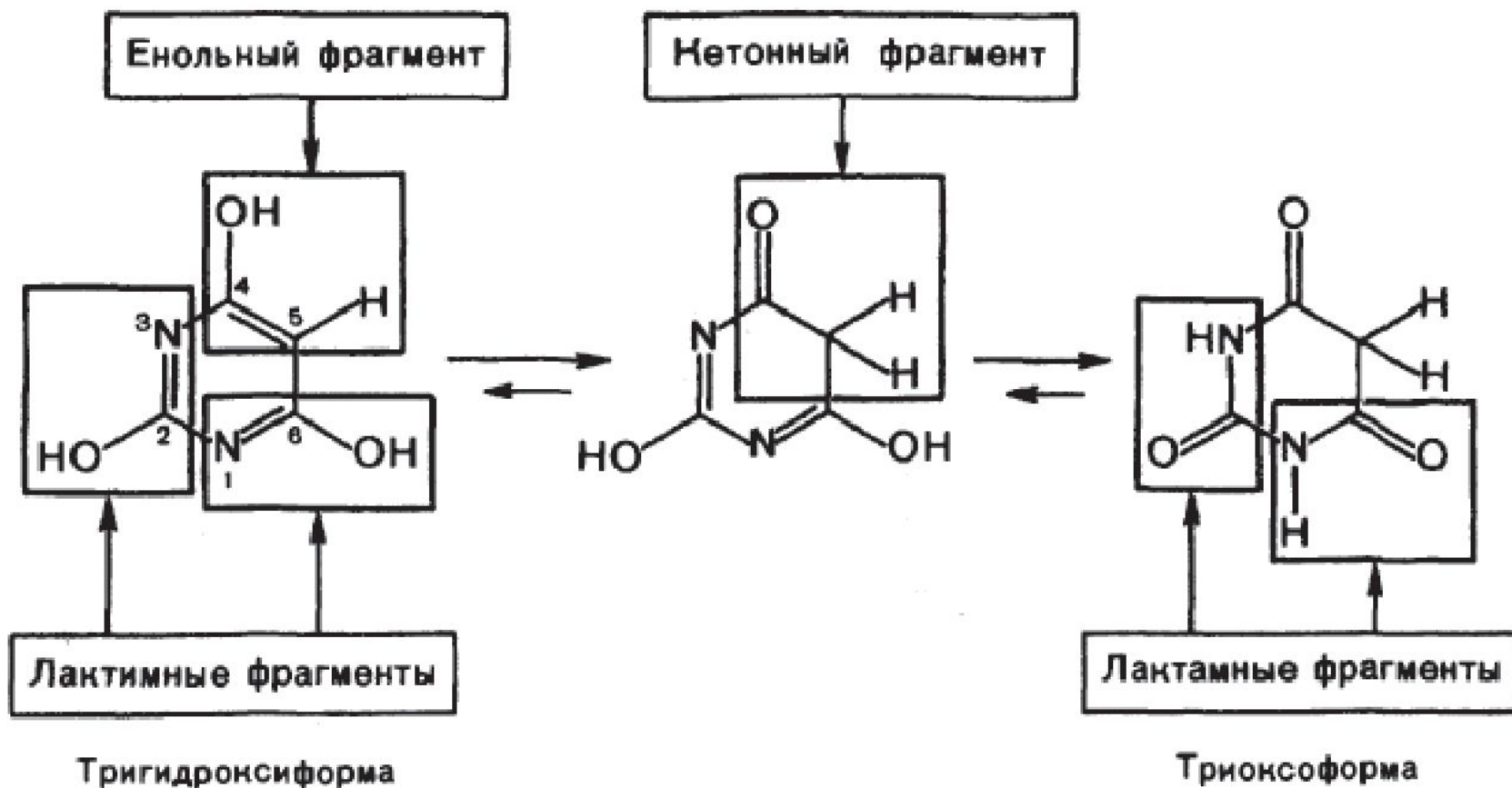


- Барбитуровая кислота –одно из первых синтетических производных пиримидина. Ее можно получить конденсацией мочевины с малоновой кислотой или эфиром малоновой кислоты



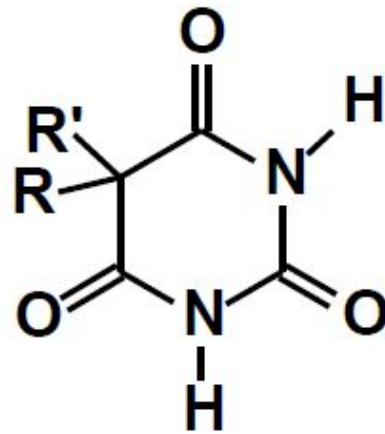
Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

Барбитуровая кислота может существовать в нескольких таутомерных формах. Здесь проявляются сразу два вида таутомерии — лактим-лактаманная и кето-енольная.



Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

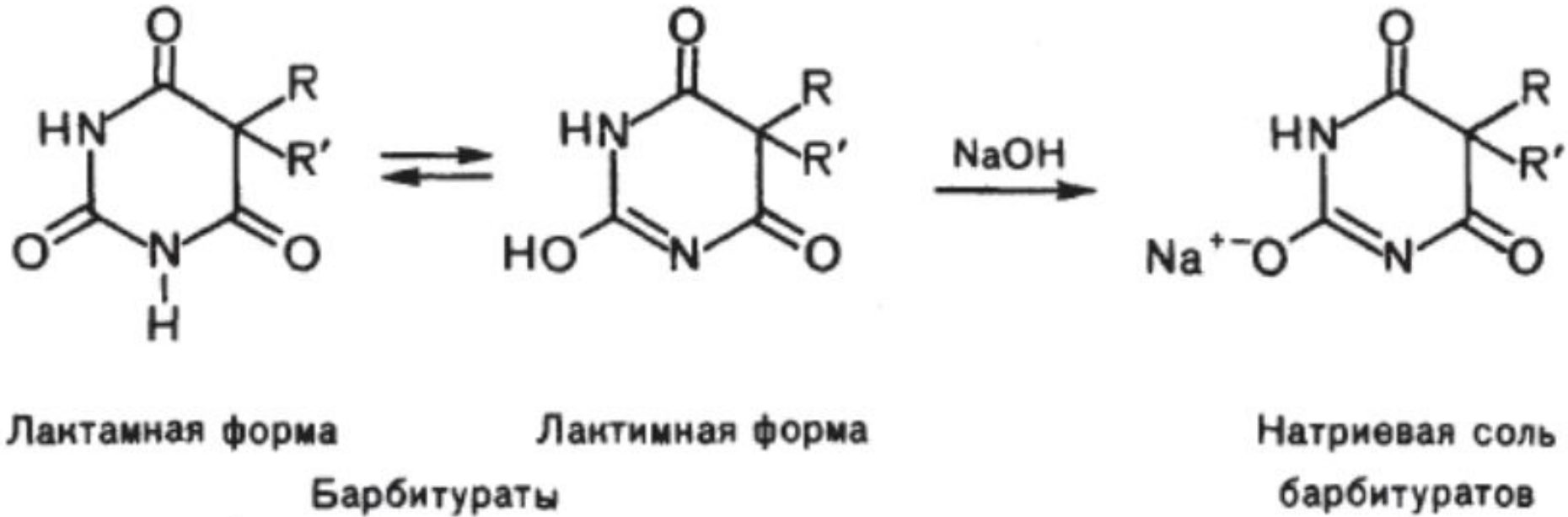
Производные барбитуровой кислоты, содержащие заместители у атома С-5, называются барбитуратами и применяются в качестве снотворных средств. К ним относятся барбитал $R=R'=C_2H_5$; фенобарбитал $R=C_2H_5$, $R'=C_6H_5$; барбамил $R=C_2H_5$, $R'=$ изо- C_5H_{11} (в виде натриевой соли) и многие дру



$R = R' = C_2H_5$, барбитал (pK_a 7.9)

$R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5$, фенобарбитал

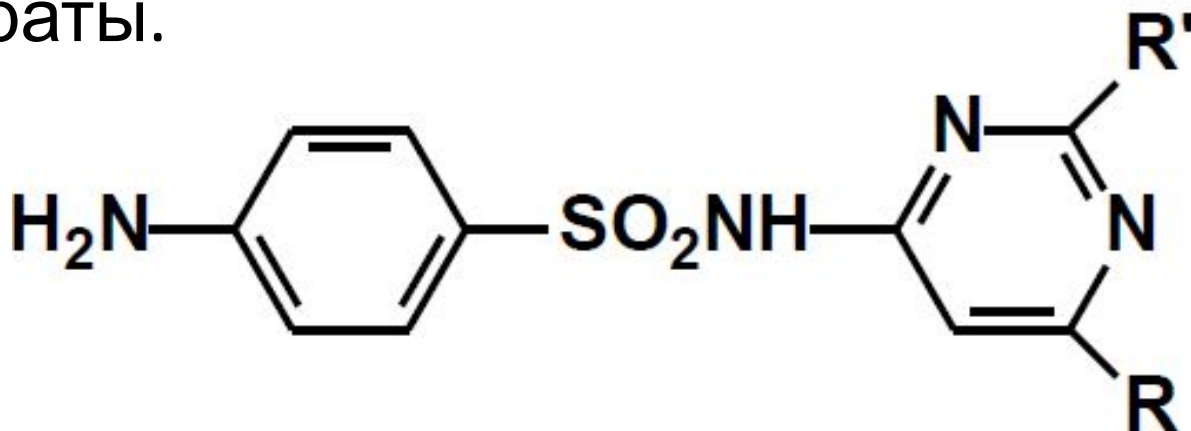
Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль



Для барбитуратов невозможна кето-енольная таутомерия, так как в молекуле отсутствуют атомы водорода при С-5. И все же барбитураты проявляют кислотные свойства (более слабые, чем у барбитуровой кислоты) и со щелочами образуют водорастворимые натриевые соли.

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

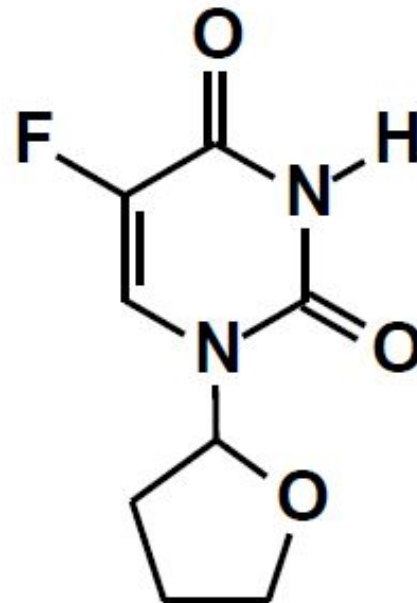
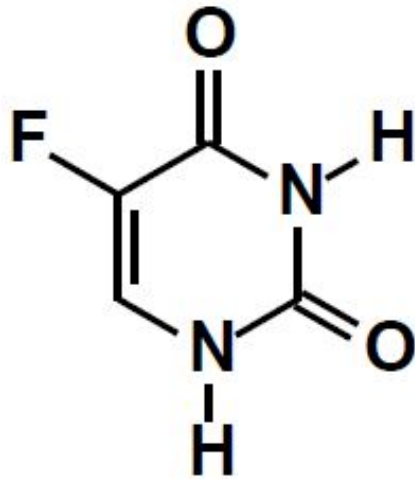
Пиримидиновое кольцо, в том числе с различными заместителями, является структурным элементом многочисленных лекарственных средств. К ним относятся антибактериальные сульфаниламидные препараты.




R	R'	Сульфаниламиды
H	H	сульфазин
CH_3	CH_3	сульфадимезин
H	OCH_3	сульфамонетоксин
OCH_3	OCH_3	сульфадиметоксин

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

В качестве средств против некоторых опухолевых заболеваний применяются относительно простые синтетические производные урацила — фторурацил (5-фтороурацил) и фторафур. Эти вещества, близкие по структуре к природному метаболиту (урацилу), нарушают синтез нуклеиновых кислот в опухолевой клетке, т. е. выступают





**Спасибо
за
Ваше внимание!**