

Гетероциклические соединения



Гетероциклические соединения (ГЦ)

циклические органические соединения, в которых имеется один или несколько гетероатомов – атомов элементов, отличающихся от атома углерода.

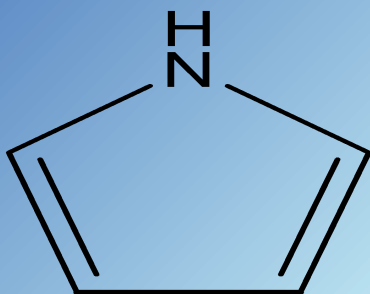
Гетероатомы, представленные в ГЦ разнообразны, но наиболее изучены те из них, которые содержат атомы азота, кислорода и серы.

а) по имеющимся гетероатомам
(N, O, S, P и др.)

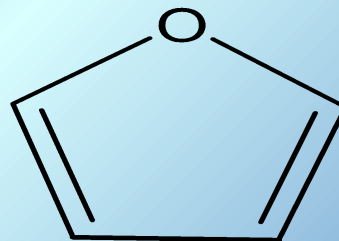
б) по длине (размерам) цикла **пятичленные**
и шестичленные

в) по количеству гетероатомов: **с одним**
двумя или несколькими

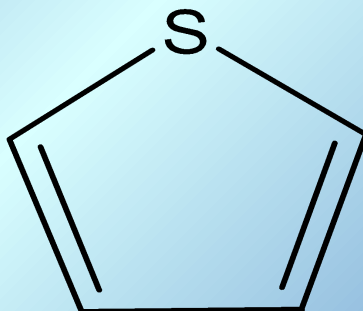
г) по количеству циклов: **один, два, три**
конденсированных



Пиррол

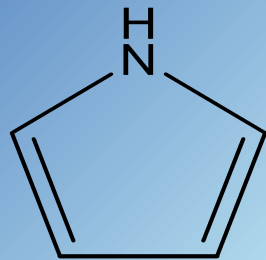


Фуран

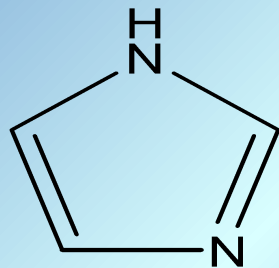


Тиюфен

Пятичленные гетероциклы

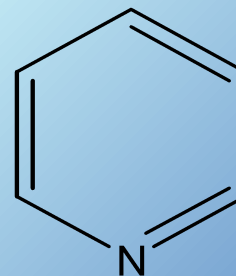


Пиррол

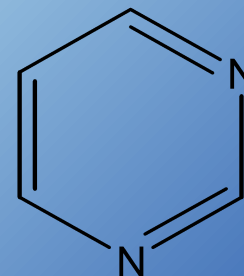


Имидазол

Шестичленные гетероциклы

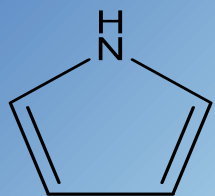


Пиридин

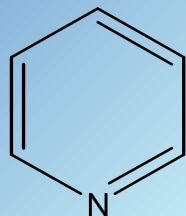


Пиримидин

с одним
гетероатомом

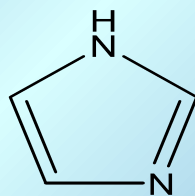


Пиррол

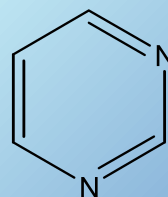


Пиридин

с двумя
гетероатомами

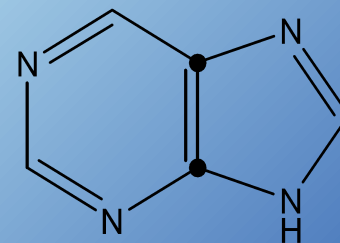


Имидазол

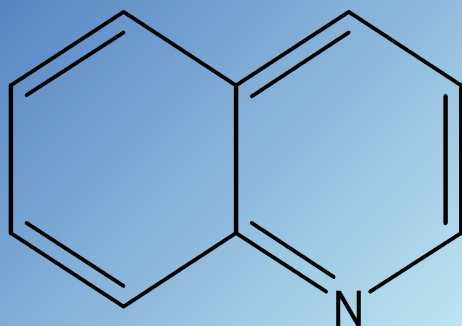


Пиримидин

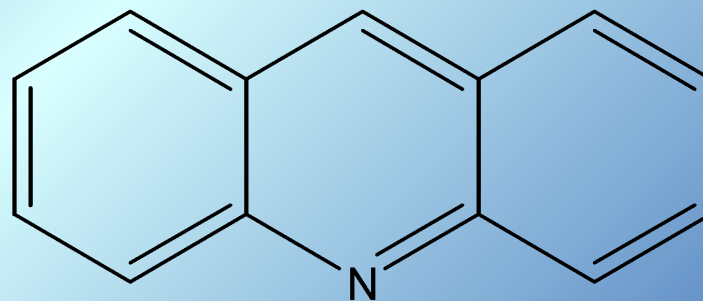
с несколькими
гетероатомами



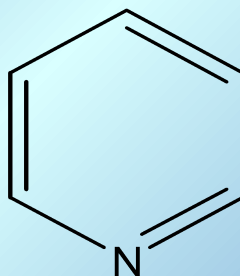
Пурин



Хинолин

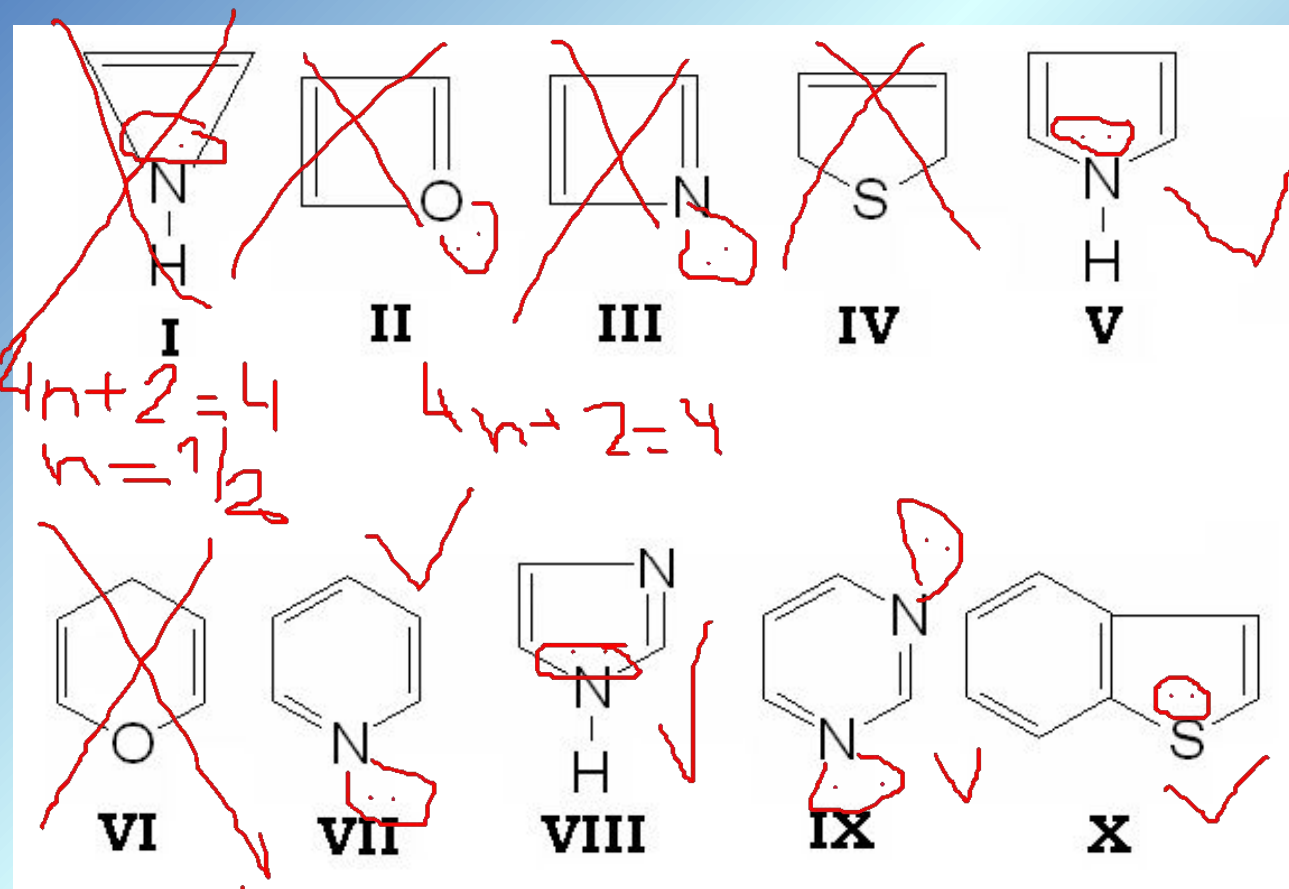


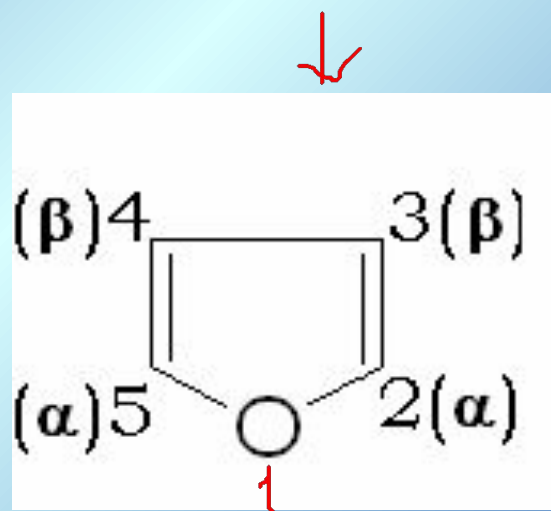
Акридин



Пиридин

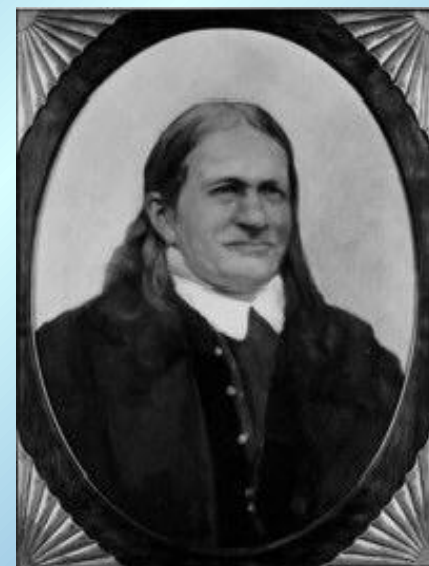
- **Пятичленные моногетероциклы:** пиррол, фуран, тиофен;
- **Шестичленные моногетероциклы:** пиридин;
- **Пятичленные дигетероциклы:** оксазол, тиазол, имидазол, пиразол;
- **Шестичленные дигетероциклы:** пиразин, пиримидин;
- **Конденсированные бициклические моногетеросоединения:** индол, тионафтен, хинолин, изохинолин;
- **Конденсированные бициклические полигетеросоединения:** пурин.





История открытия пиррола

Название пиррола (красное масло) было дано Ф.Ф. Рунге (1834 г.), обнаружившим его в костяном масле (продукт сухой перегонки костей) и в небольшом количестве в каменноугольной смоле.



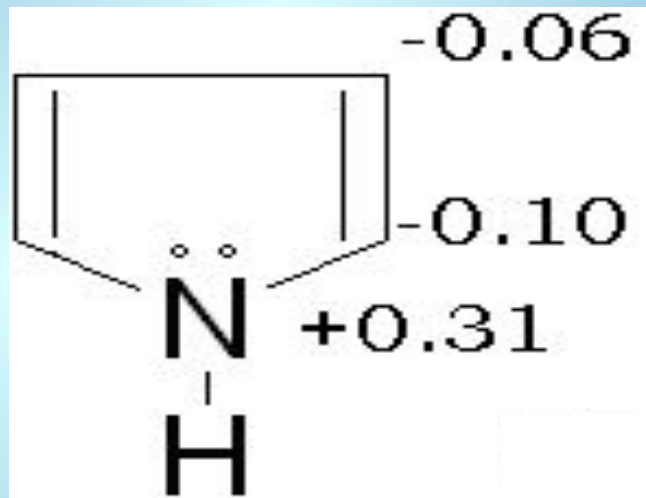
Фридрих Фердинанд
Рунге
1794-1867

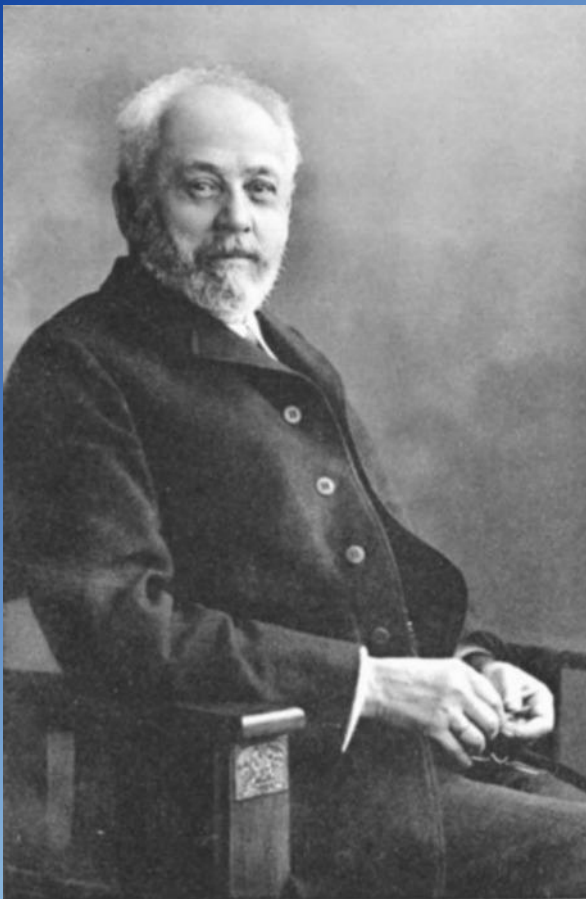


Адольф фон Байер
1835-1917

В чистом виде получен Т. Андерсоном в 1858 г. при сухой перегонке рогов и копыт. Название связано с покраснением сосновой лучинки, смоченной соляной кислотой. Строение было установлено А. Байером в 1870 г.

Дипольный момент пиррола равен 1,80d, направлен от азота внутрь цикла



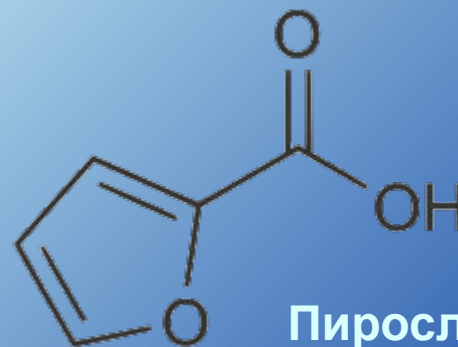


История открытия фурана

Фуран в 1870г. открыл Г.Ф.П. Лимприхт путем перегонки бариевой соли пирослизевой кислоты с натронной известью. Обнаружил фуран в хвойной смоле.

Лимприхт Генрих Франц Петер

родился 31 октября 1877 года,
дата смерти неизвестна



**Пирослезевая
кислота**

История открытия тиофена



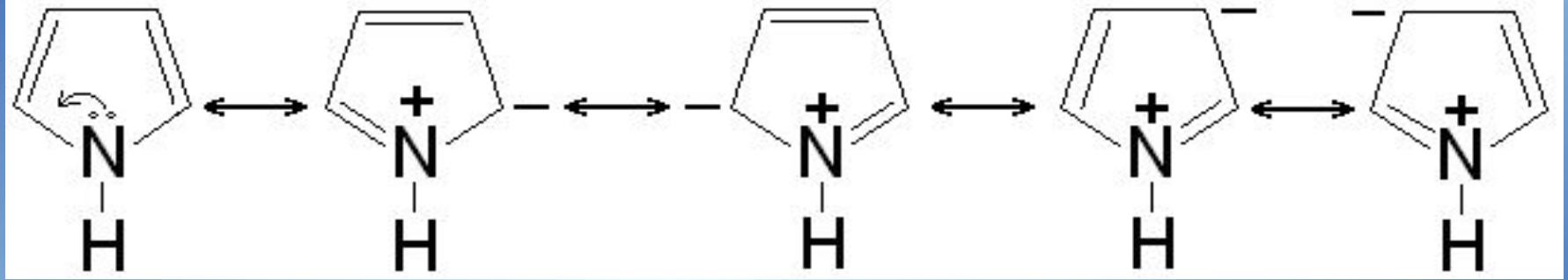
Виктор Мейер
1848-1897

Тиофен выделил Мейер в 1852 г. из бензольной фракции каменноугольной смолы.

Позже (1883 Мейер, 1885 Фольгард) синтезировали тиофен ацетилена и серы; из сукцината натрия и серы.



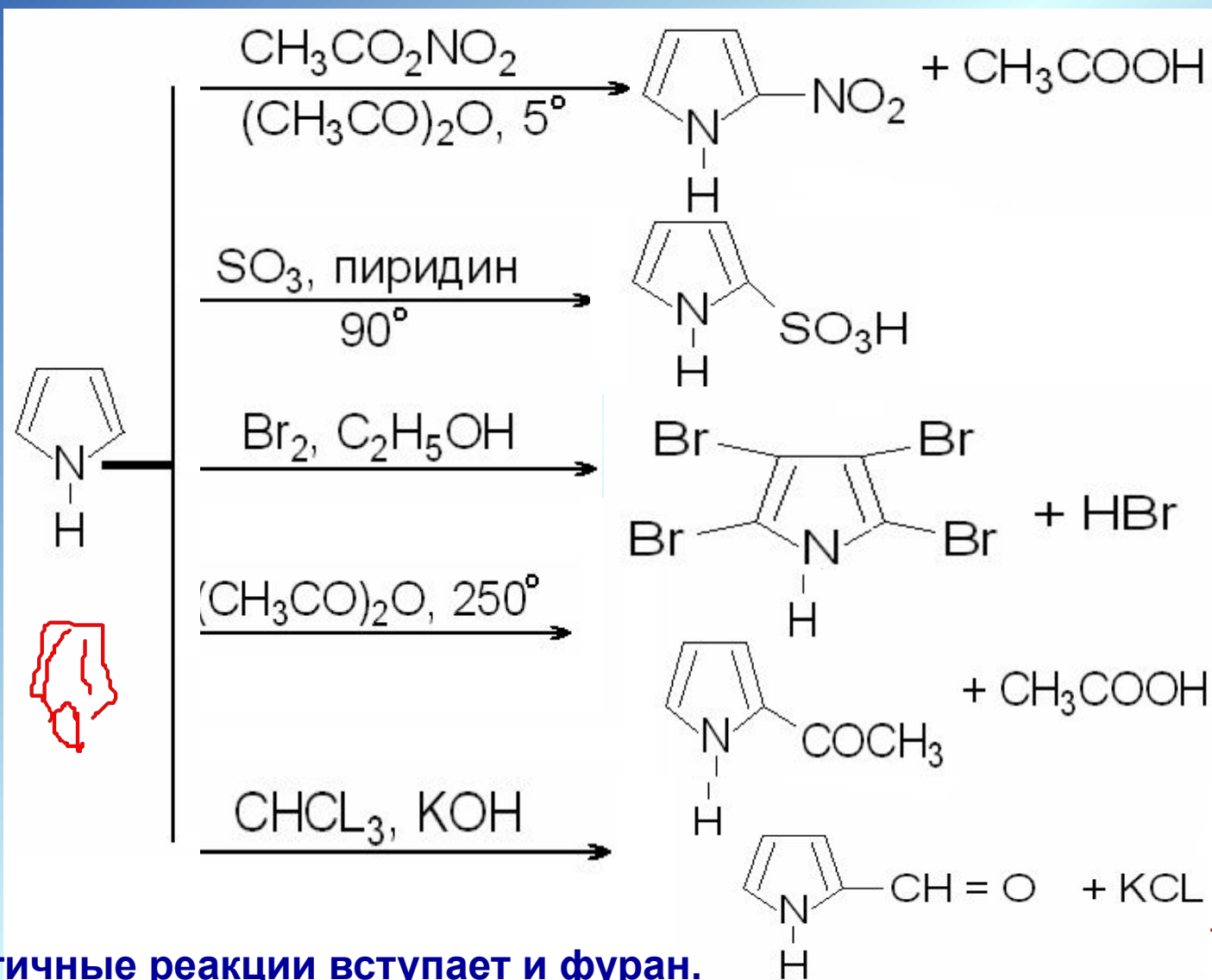
Легче всего n -пару в общий секстет будет отдавать, очевидно, атом серы (тиофен), а труднее всего атом кислорода (фуран)



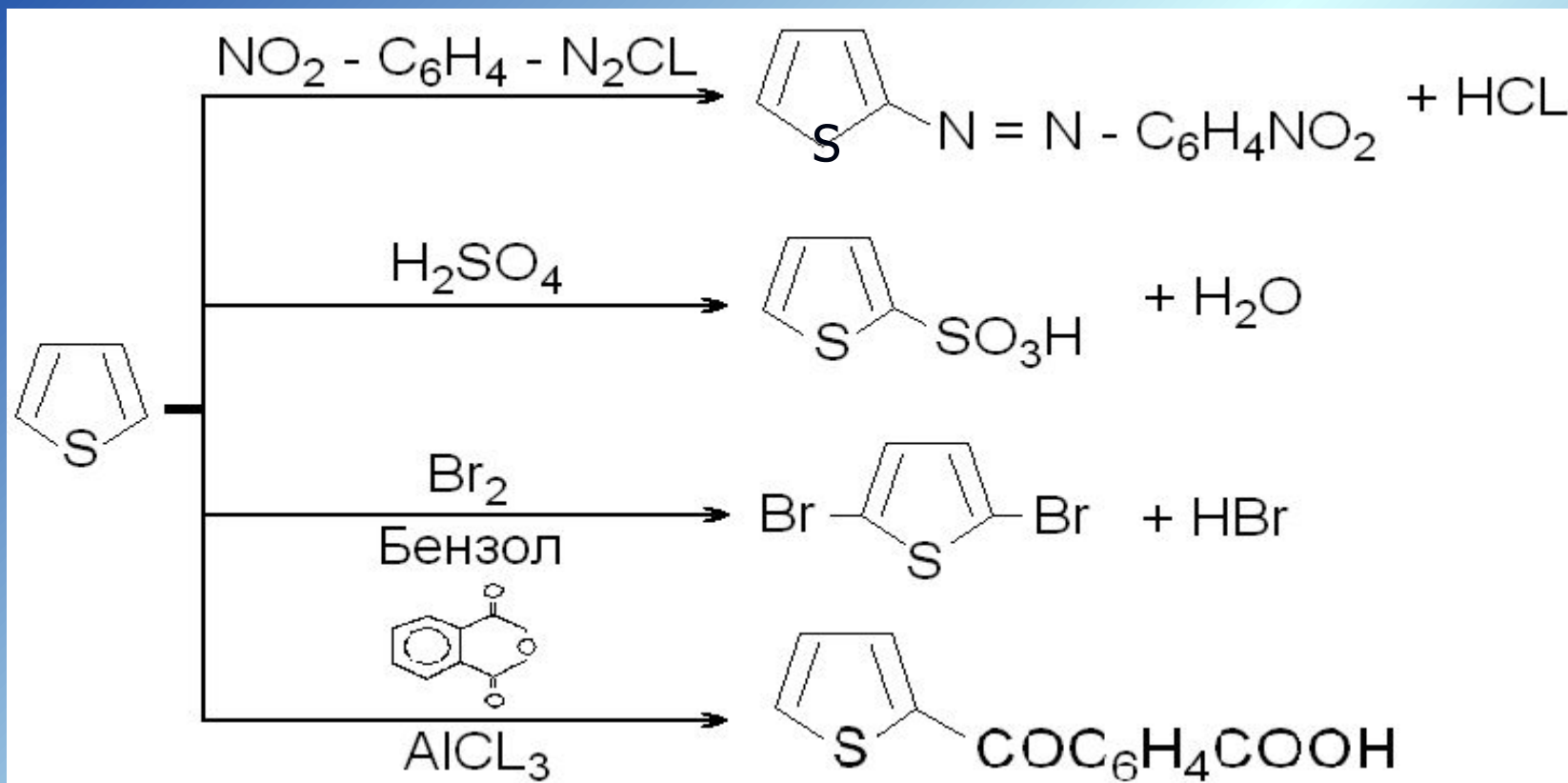
Свойства пиррола, фурана, тиюфена

Пятичленные моногетероциклы, как ароматические системы, способны прежде всего вступать в реакции S_E с α -ориентацией. Однако стабильность их оказалась низкой и использование классических электрофильных оказалось невозможным (по крайней мере для фурана-ориентацией. Однако стабильность их оказалась низкой и использование классических электрофильных оказалось невозможным (по крайней мере для фурана и пиррола). Для проведения реакции нитрования, сульфирования и галогенирования этих веществ, применяются мягкие агенты, например, пиридинсульфотриоксид,

Схемы реакций S_E пиррола

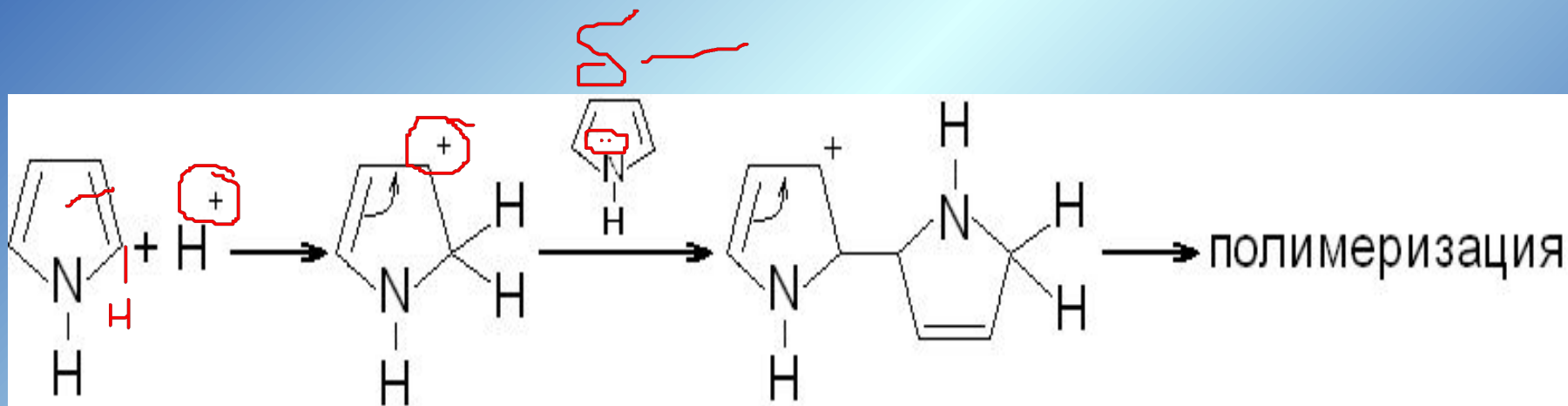


Схемы реакции S_E тиюфена



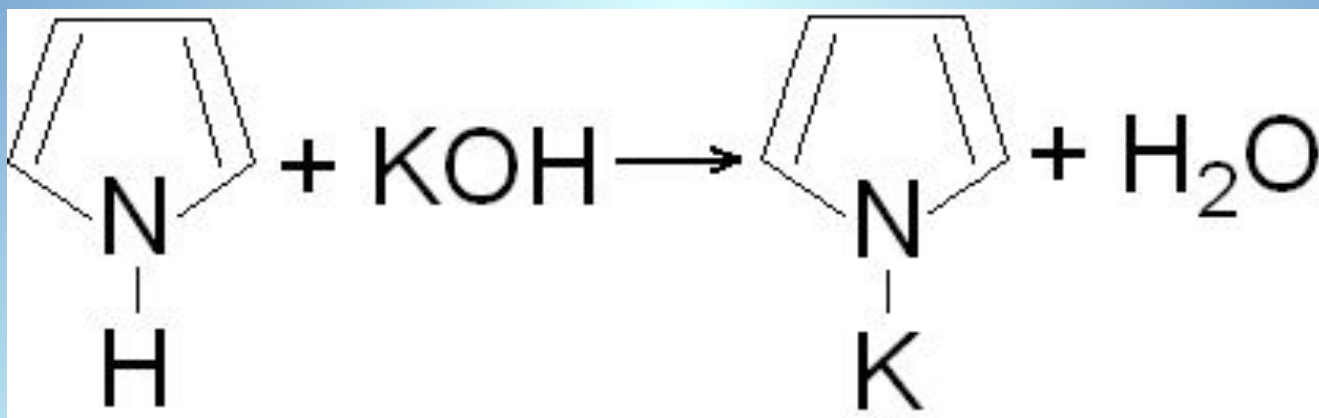
Тиюфен стабильнее своих аналогов и в реакциях с ним можно применять классические электрофилы.

Полимеризация пиррола



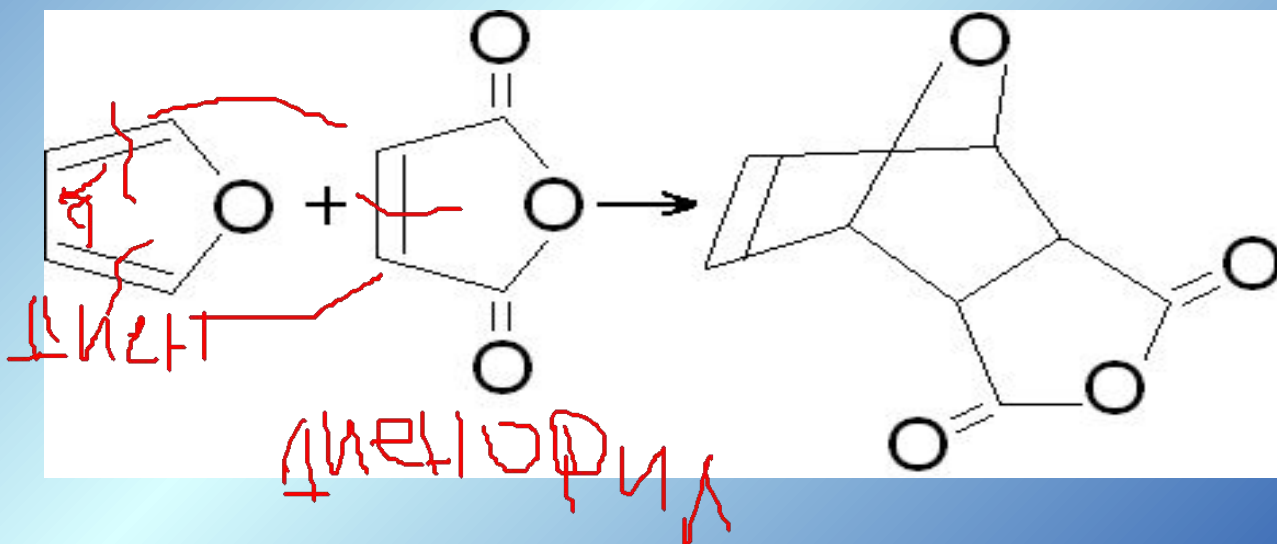
Кислотные свойства пиррола

Кислотные свойства пиррола иллюстрирует схема процесса нейтрализации его гидроксидом калия:



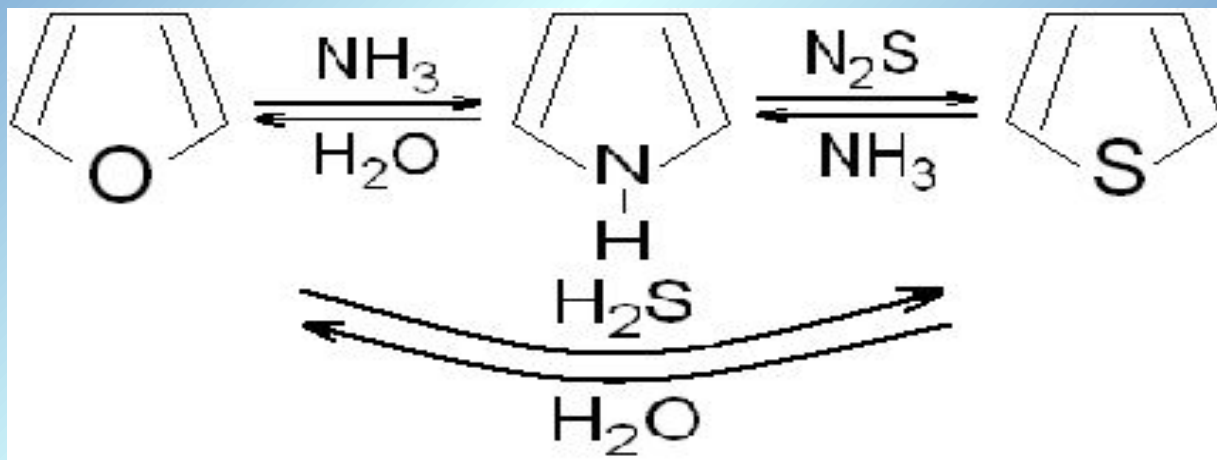
Диеновые свойства фурана

Как диен фуран взаимодействует с
малеиновым ангидридом.



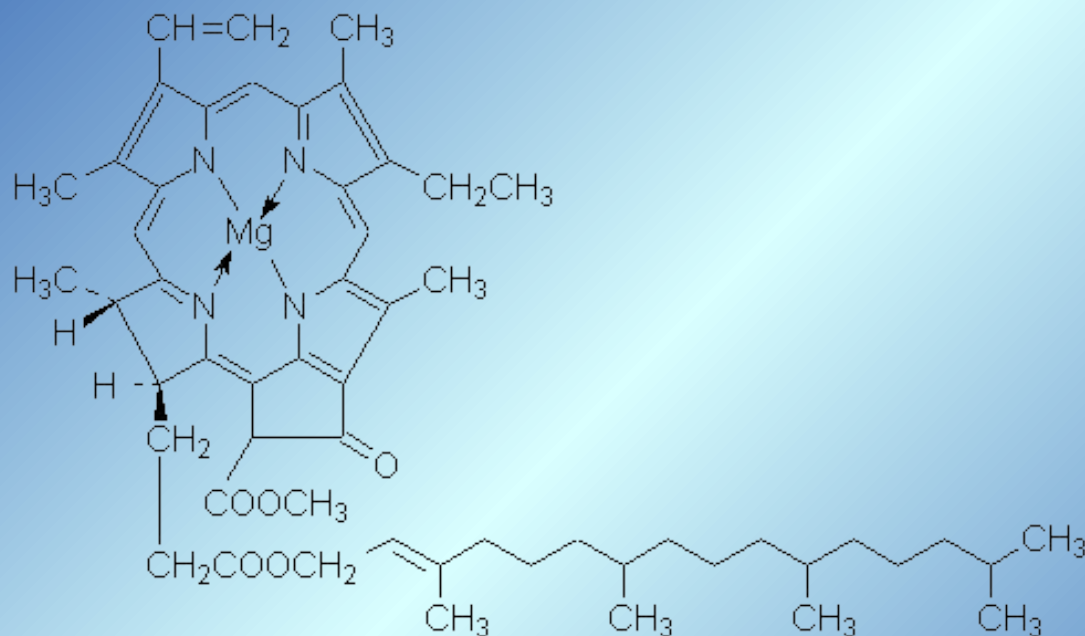
Получение пиррола, фурана, тиюфена

Схема взаимного превращения циклов друг в друга, которая говорит скорее об их «генетическом» родстве, нежели о способе получения (цикл Ю.К. Юрьева).

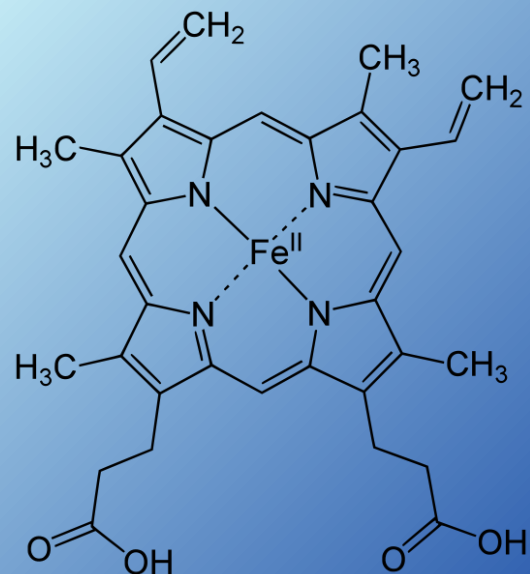


Значение пиррола, фурана и тиофена

Они имеют, прежде всего, теоретическое значение, выступают как исходные вещества для получения более сложных и важных производных. Пиррольные кольца включают порфирины нефти, хлорофилл, гемоглобин, витамин В12.



хлорофилл



гемоглобин

Витамин В12

(кобаламин, антианемический витамин)

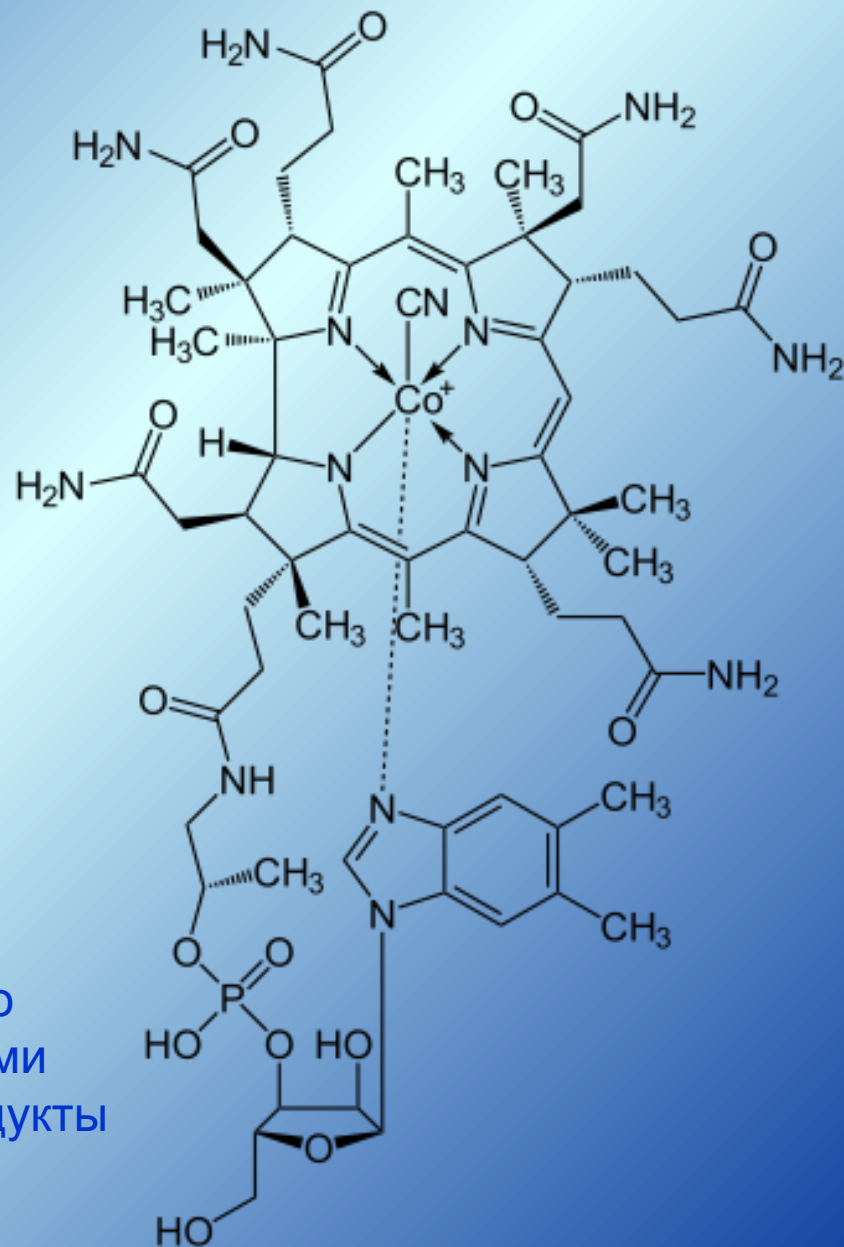


Роберт Бёрнс
Вудворд
1917-1979

Витамин В12
выделен из печени в
кристаллическом
виде в 1948 г.
Роберт Бёрнс
Вудворд в 1973 году
разработал схему
полного химического
синтеза витамина
В12, ставшую
классикой для
химиков-синтетиков.

Витамин В12 синтезируется исключительно
микроорганизмами. Основными источниками
витамина В12 для человека являются продукты
животного происхождения

В сутки из пищи усваивается примерно 25 % витамина.



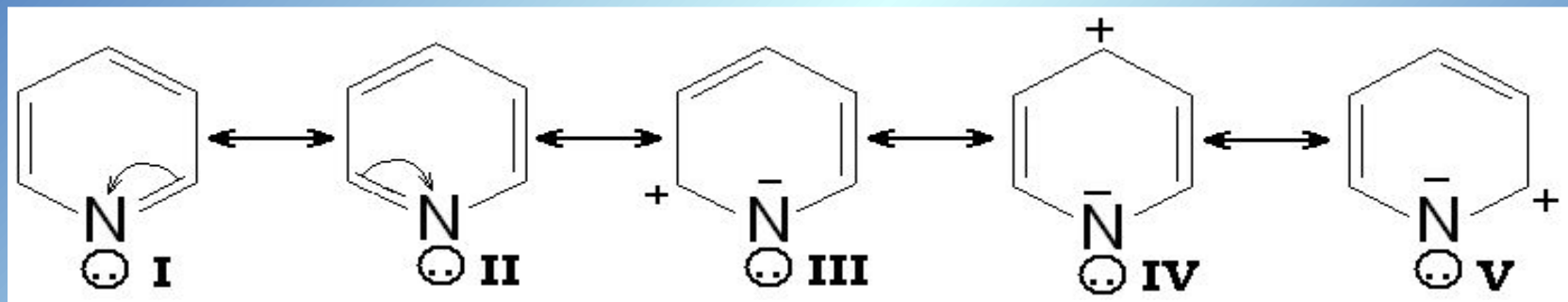
Шестичленные моногетероциклы

на примере пиридина

История открытия

В 1846 году шотландский химик Томас Андерсон из каменноугольной смолы выделил пиколин, а в 1851 году – пиридин и лутидин. В 1869 и 1870 году Карнер и Дюар заметили структурное родство пиридина с бензолом, а в 1888 году Ладенбург высказал представление о пиридине как азабензоле.

Пиридин - слабое основание ($pK_a=5,2$). Согласно методу ВС пиридин можно представить как резонансный гибрид структур I-V.



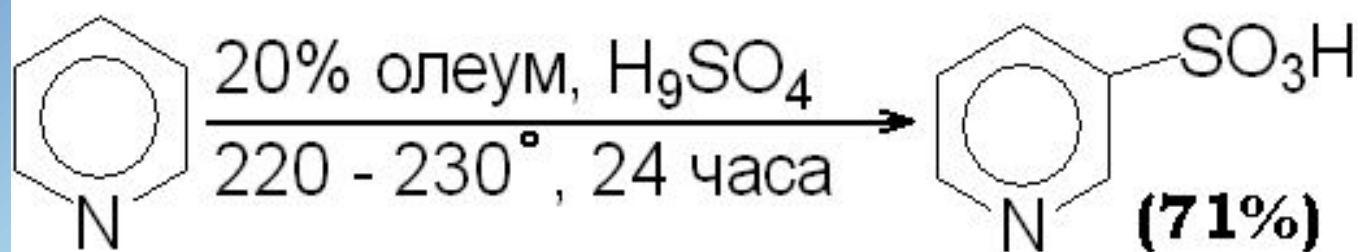
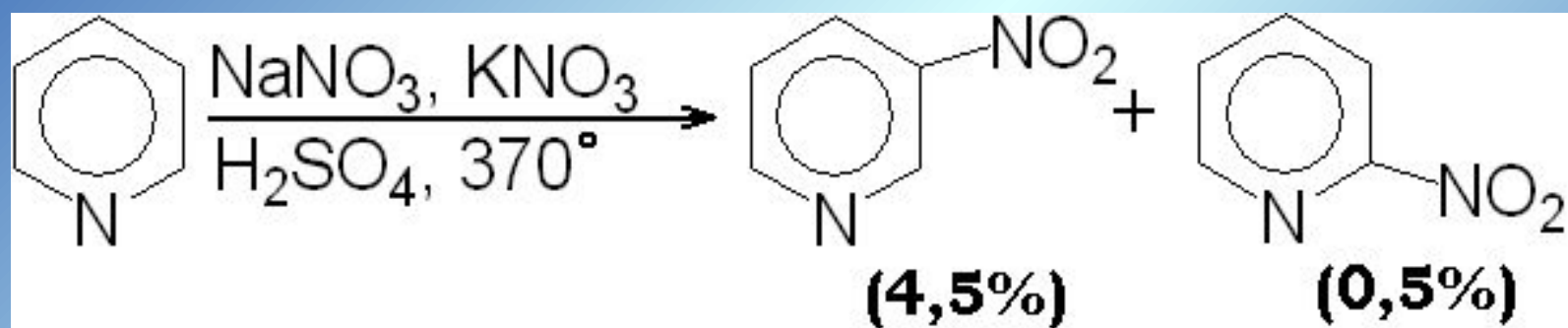
Электронноакцепторное влияние атома азота приводит к появлению положительных зарядов на атомах углерода кольца (прежде всего в α -, α - и γ - положениях), что подтверждает наличие дипольного момента (2,26 D).

1. Вследствие уменьшения электронной плотности на атомах углерода реакции S_E должны быть затруднены по сравнению с таковыми для бензола.

2. Направление атаки электрофила – β -положение.

3. Поскольку на атомах углерода возможно образование положительных зарядов, пиридин может вступать в реакции S_N .

4. Направление атаки нуклеофила – α - и γ - положение.

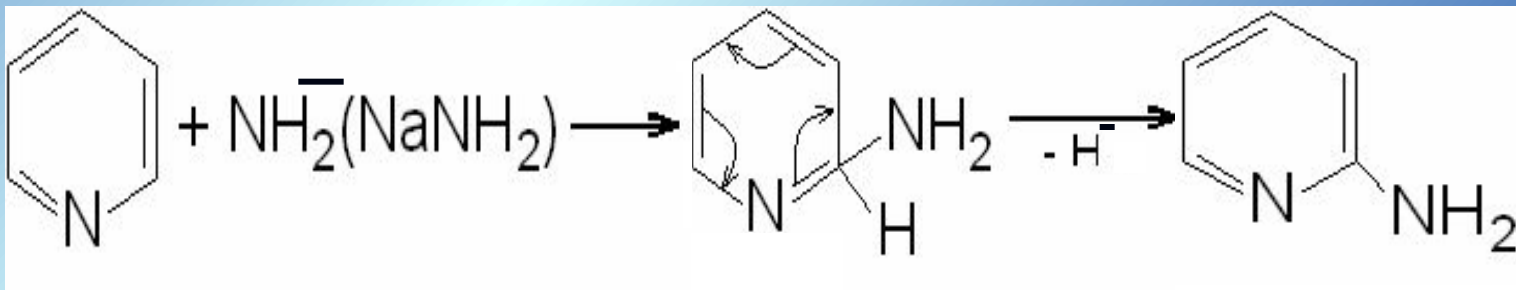




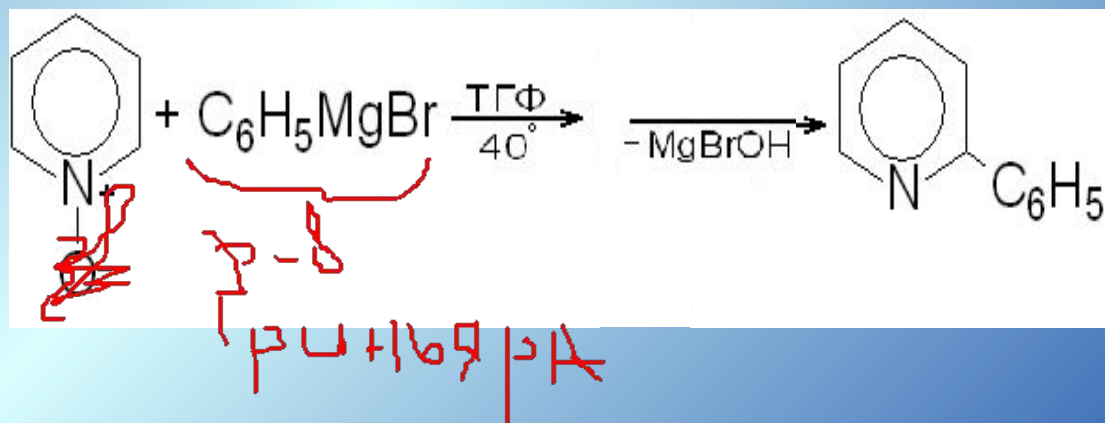
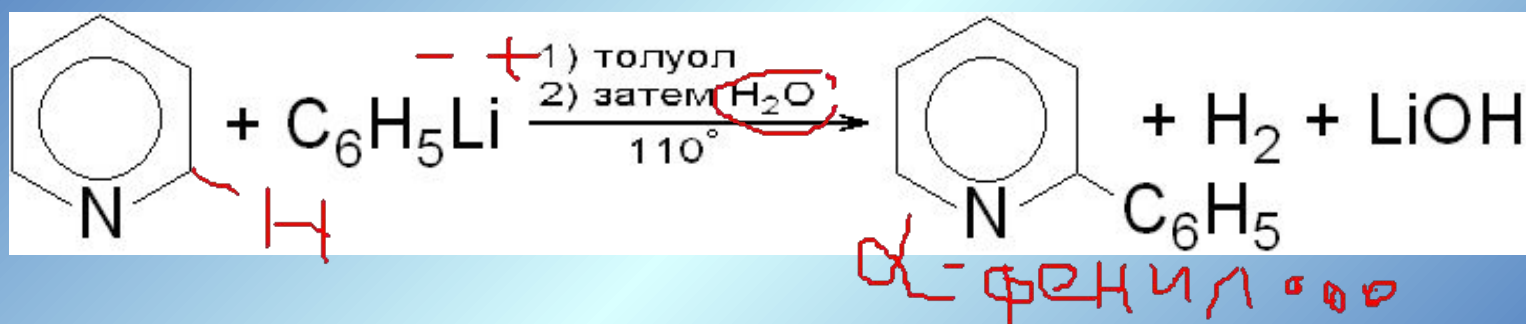
Алексей Евгеньевич
Чичибабин
(1871—1945)

Реакция А.Е. Чичибабина аминирование пиридинов (и хинолинов)

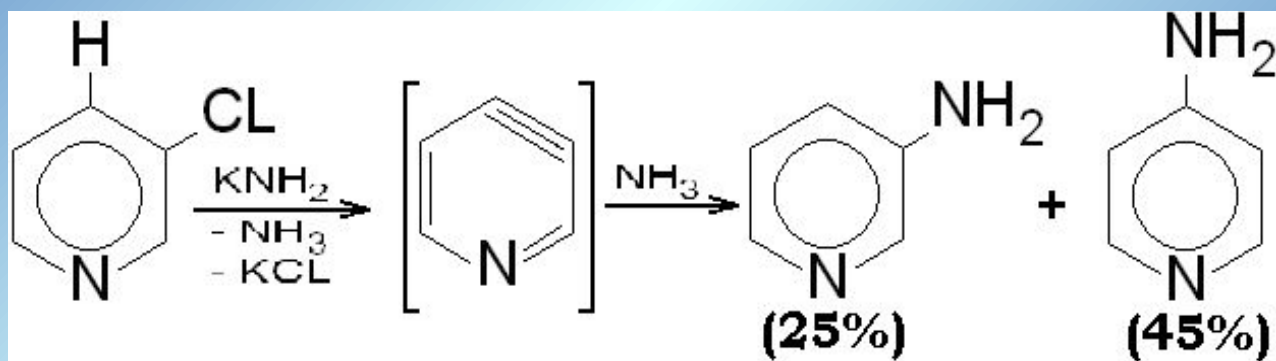
амидами щелочных металлов,
нуклеофильная частица —NH_2^-
амид-анион.



Взаимодействие пиридинов с реактивами Гриньяра и литийорганическими веществами

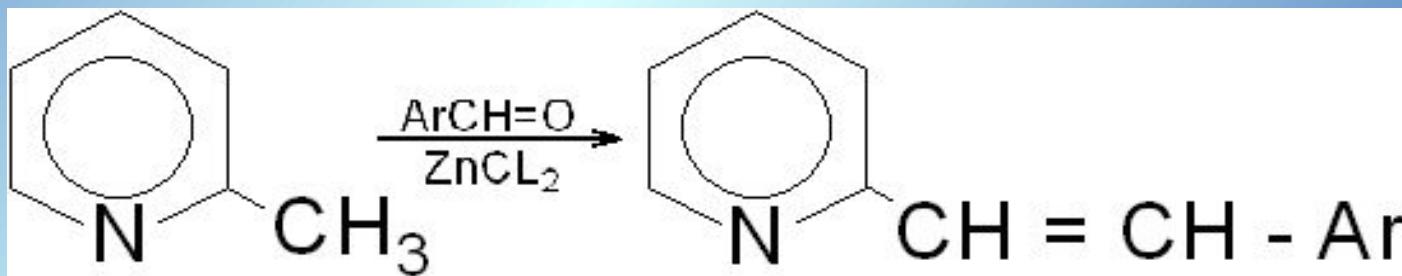


Замещение галогена по механизму
отщепления-присоединения
(кинезамещение).



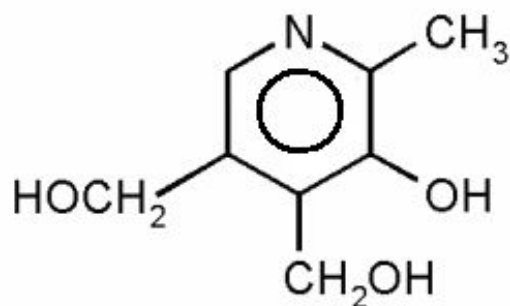
Реакции конденсации

Реакция участия α - и γ - метильных групп с кислым атомом водорода в реакциях конденсации типа альдольно-кетоновой с альдегидами и кетонами в присутствии безводных ZnCl_2 (или Ac_2O).

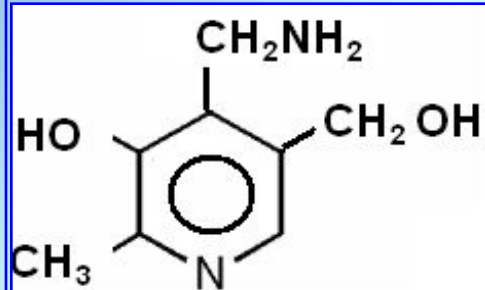


Значение

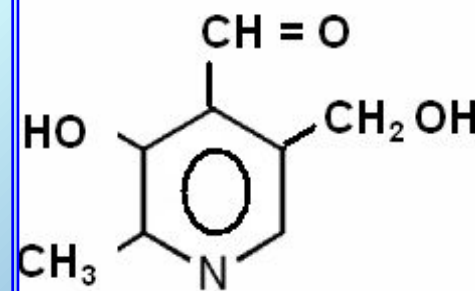
Огромное – растворители, витамины, ингибиторы, каучуки, лекарства, репелленты, входят в состав биологически активных веществ (НАД и др.).



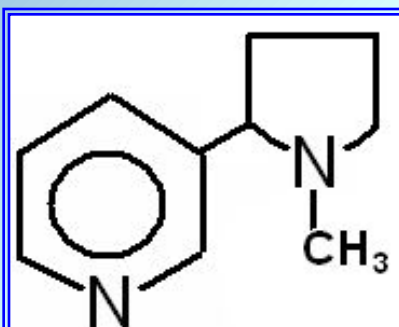
пиридоксин
(витамин В 6)



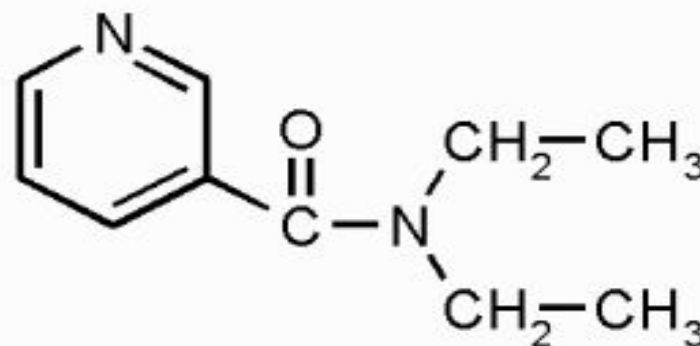
пиридоксамин



пиридоксаль

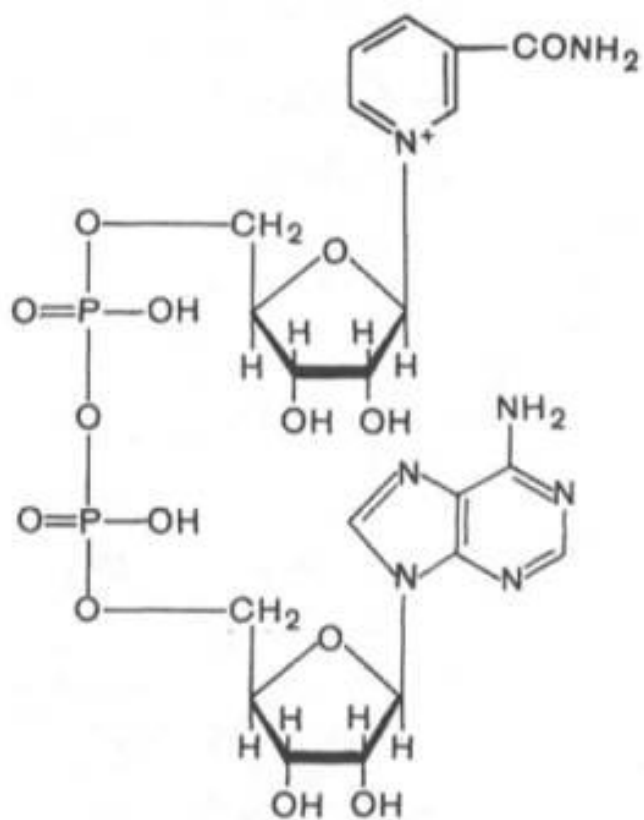


НИКОТИН

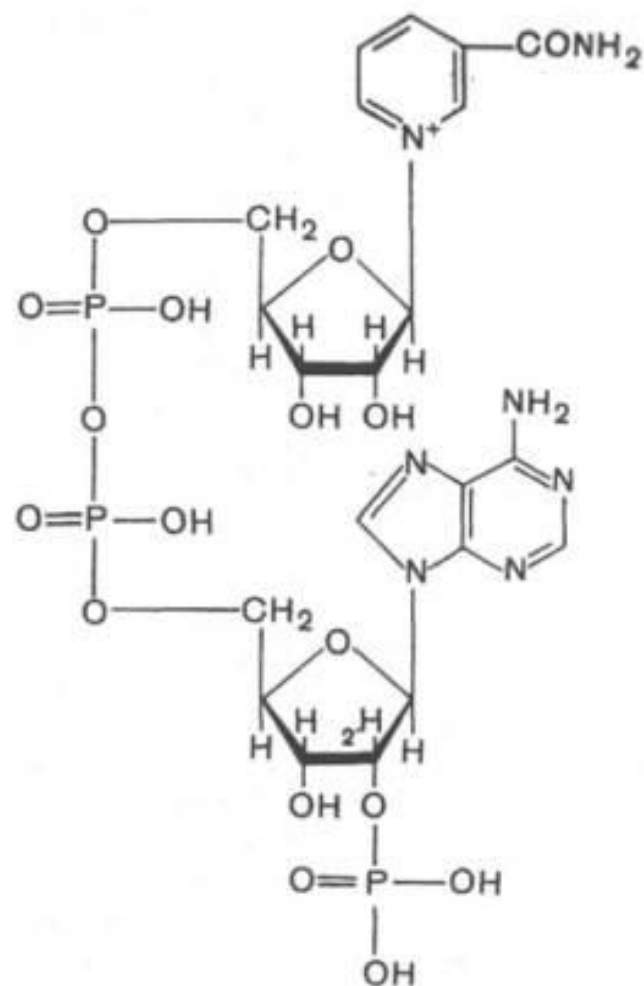


кодинамин

(диэтиламин никотиновой кислоты)



Никотинамидадениндинуклеотид
(НАД⁺)



Никотинамидадениндинуклеотид-
фосфат (НАДФ⁺)

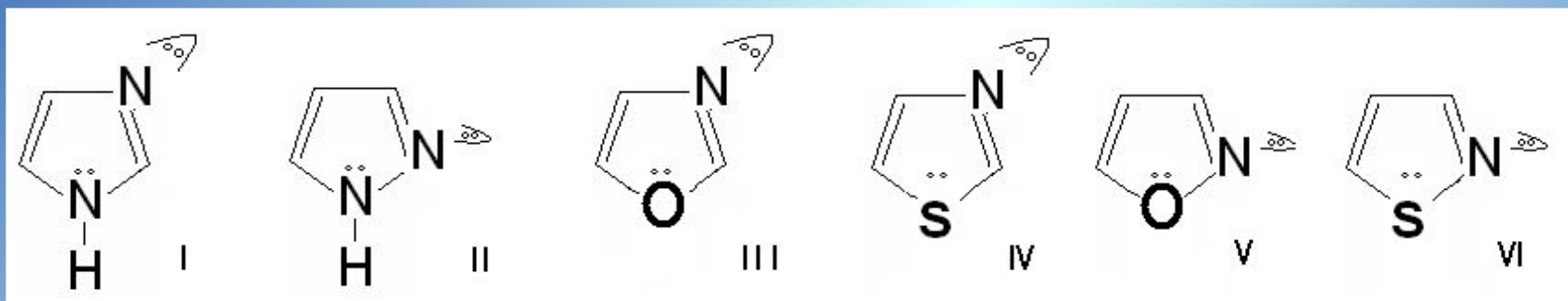
Пятичленные дигетеромоноциклы

азолы

(на примере имидазола)

Строение

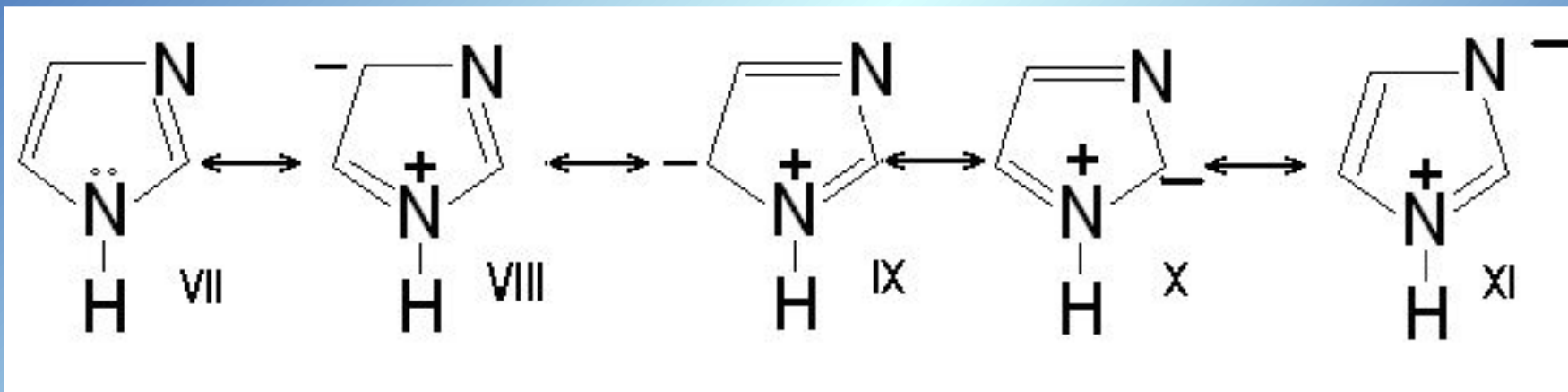
Все азолы (имидазол, пиразол, оксазол, тиазол, изоксазол, изотиазол I-VI) – ароматические гетероциклы.



В «ароматическом секстете» участие гетероатомов здесь неравнозначно. В соответствии со структурами I – VI в каждом гетероцикле имеется атом азота с неподеленной электронной парой.

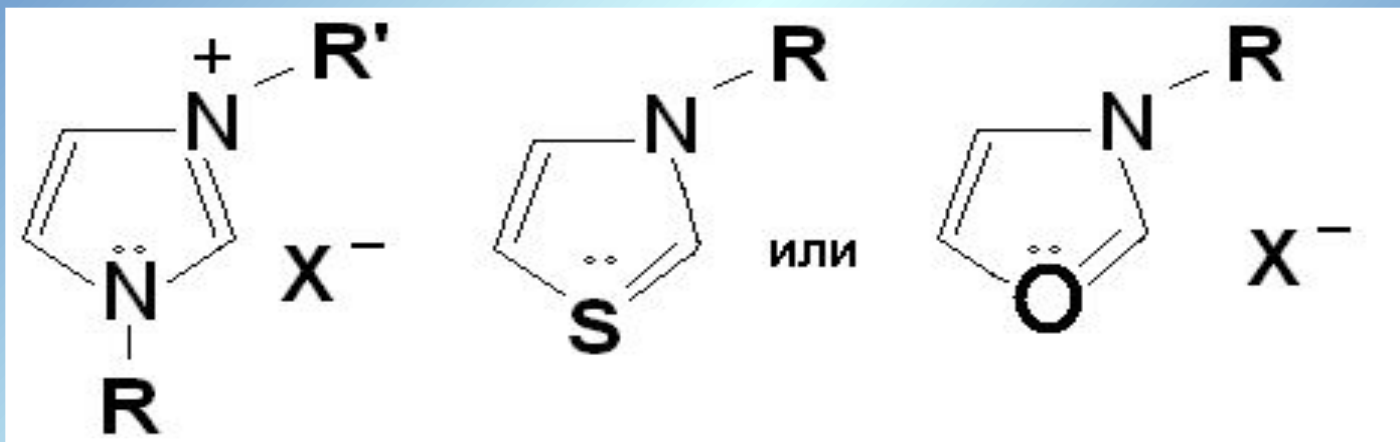
Строение

Для имидазола можно написать ряд предельных резонансных структур.



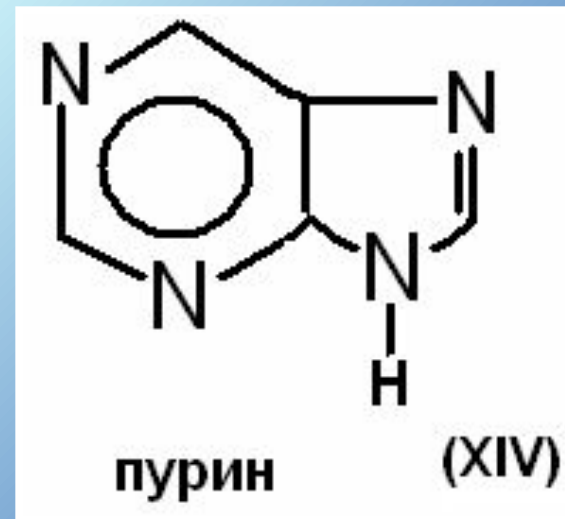
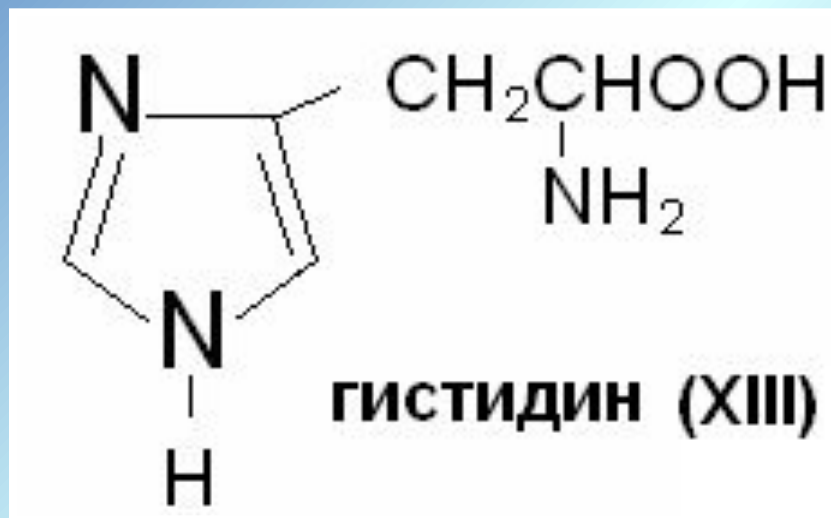
Свойства

Имидазол может проявлять как основные, так и кислотные свойства. Все азолы дают четвертичные соли.



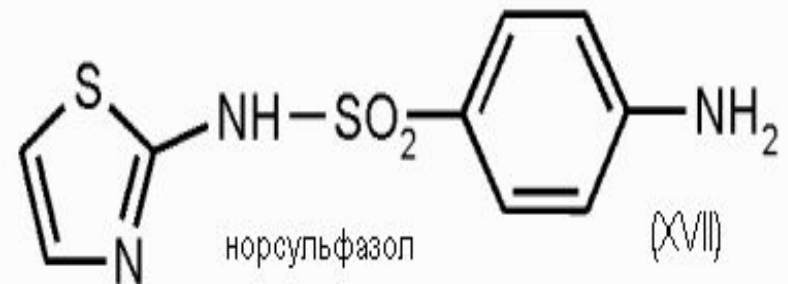
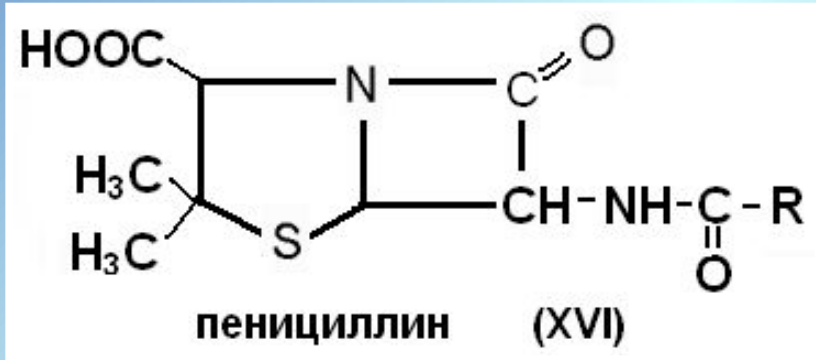
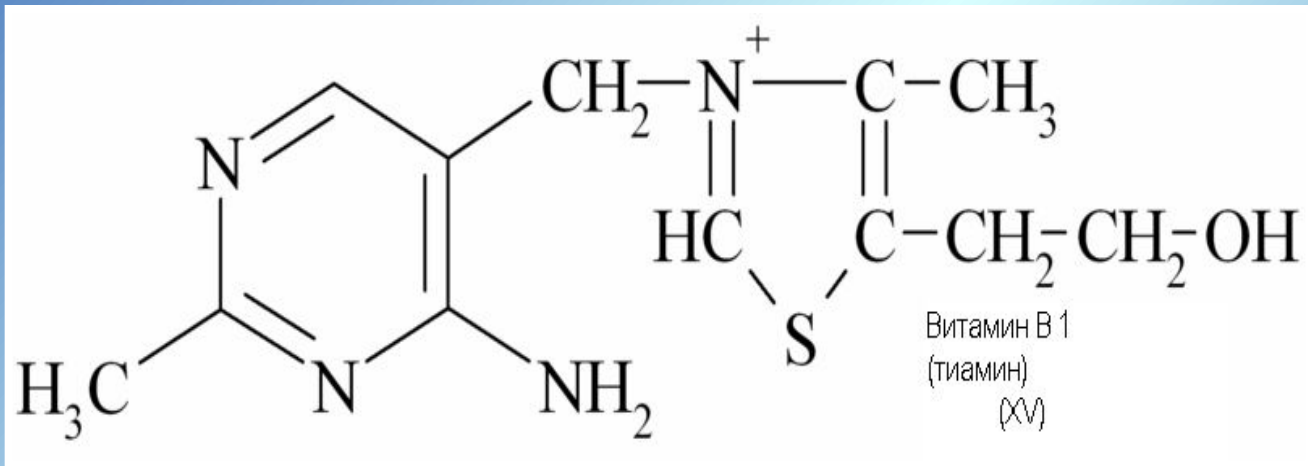
Значение

Производным имидазола можно считать гистидин – незаменимая аминокислота (XIII), в какой-то степени пуриновые основания, входящие, например, в состав ДНК, РНК, АТФ и др. (XIV).



Значение

К производным тиазола относят витамин В1, пенициллин, норсульфазол (XV - XVII).

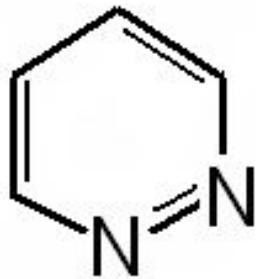


Шестичленные дигетеромоноциклы азины

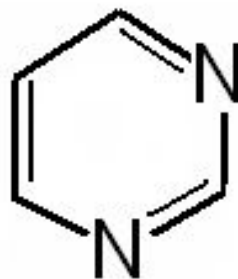
пиразин, пиримидин,
придазин

Представители

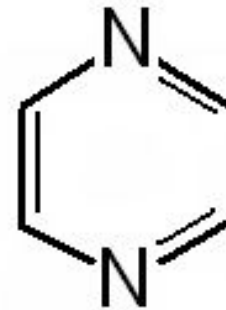
Само название говорит о том, что в азинах находится два одинаковых гетероатома, а вот расположение их относительно друг друга – различно. В молекуле пиразина атомы азота находятся в соседних положениях, в пиримидине – через один атом углерода, в пиридазине.



пиразин



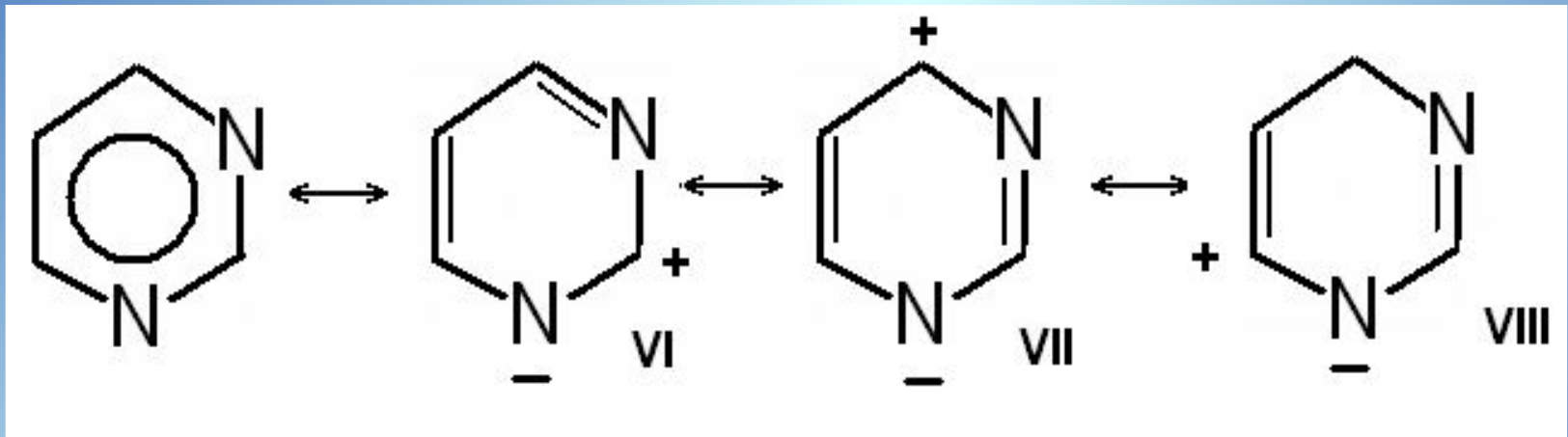
пиримидин



пиридазин

Строение

Набор резонансных структур пиримидина (I - VIII) также подтверждает такое распределение в кольце π – электронной плотности

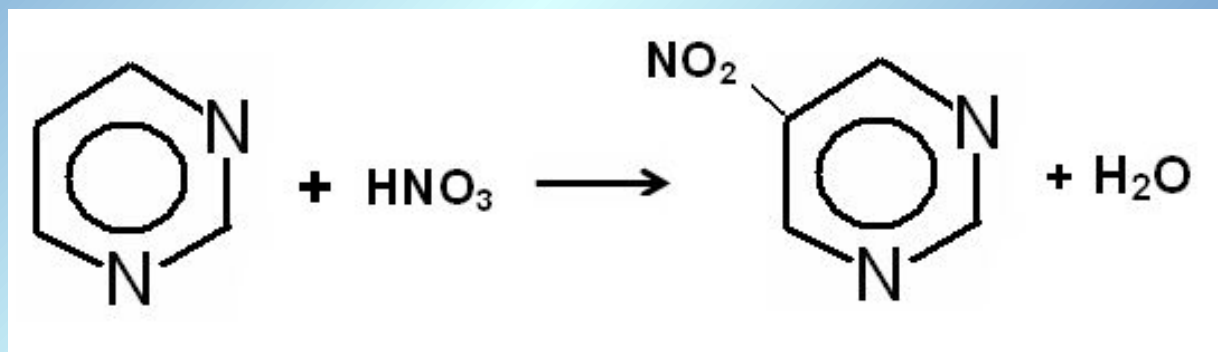


Несколько более высокая электронная плотность сосредоточена на 5 – атоме.

Свойства

Реакции S_E (из-за малой нуклеофильности) пиримидина становятся практически невозможными. Жесткое нитрование приводит к малому выходу 5-нитропиримидина. Наоборот, вступление нуклеофила в положение 4 и 6 проходит легко.

Например:



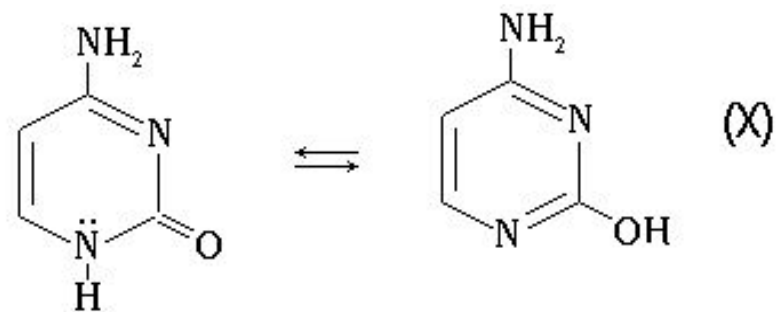
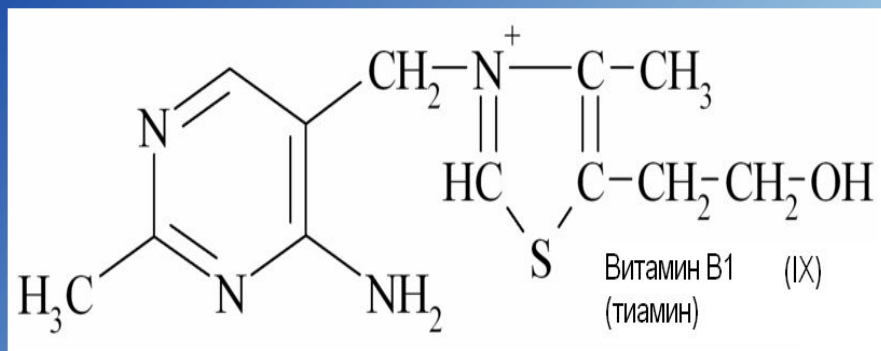
Пиримидин слабое основание ($pK_a = 1,30$, $M = 2,10$), взаимодействует с кислотами и галогеналкинами с образованием солей.

История открытия

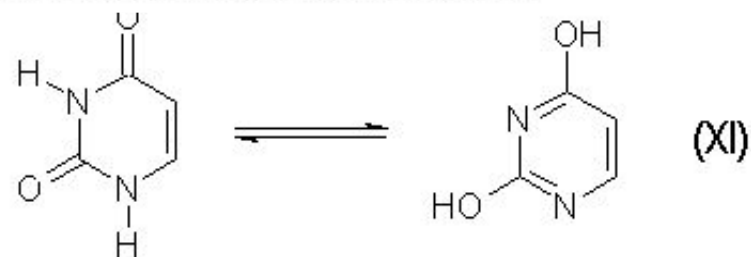
Получен Габриэлем в 1889 г из барбитуровой кислоты. Фенилметилоксопиримидин получен ранее в 1884 г Пиннетом конденсацией бензамидина с АУЭ. Ядро его он поставил в ряд с бензолом, пиридином, триазином.

Значение

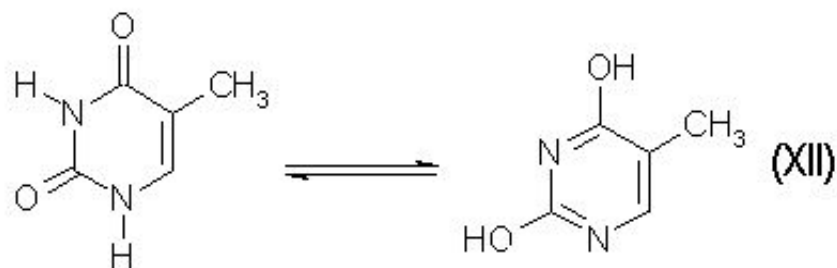
Входит в состав витамина B_1 (IX), ДНК, РНК, как фрагмент пуриновых оснований (X - XII) и мочевой кислоты (XIII), лекарственных препаратов, например, веронал, люминал (производные барбитуровой кислоты, IX). Витамин B_1 (тиамин) является коферментом карбоксилазы. Недостаток - полиневрит.



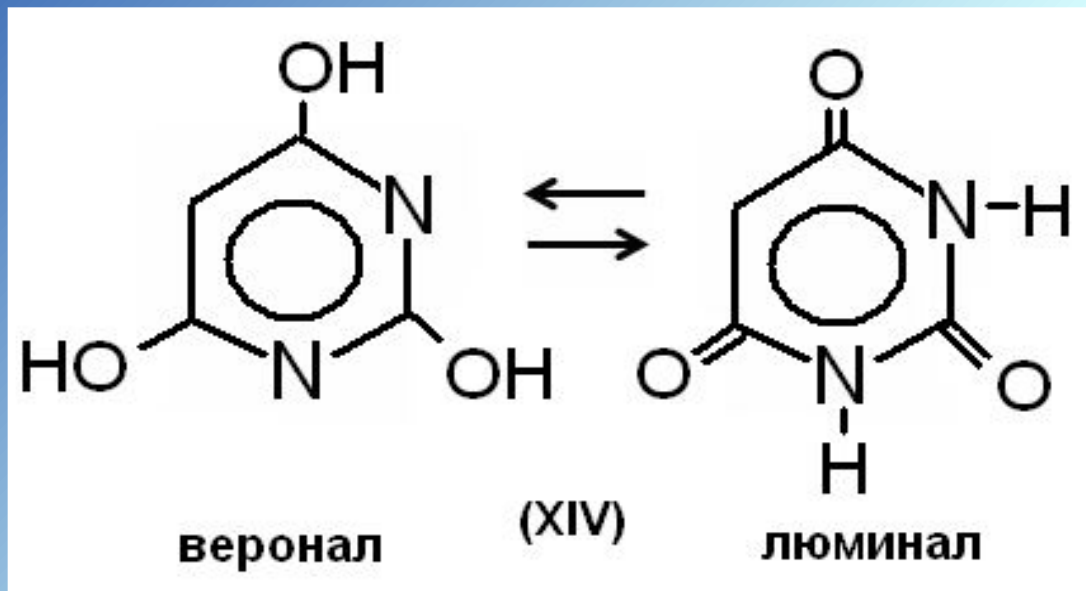
Цитозин (4-амино-2-гидроксипиримидин)



урацил (2,4-дигидроксипиримидин)



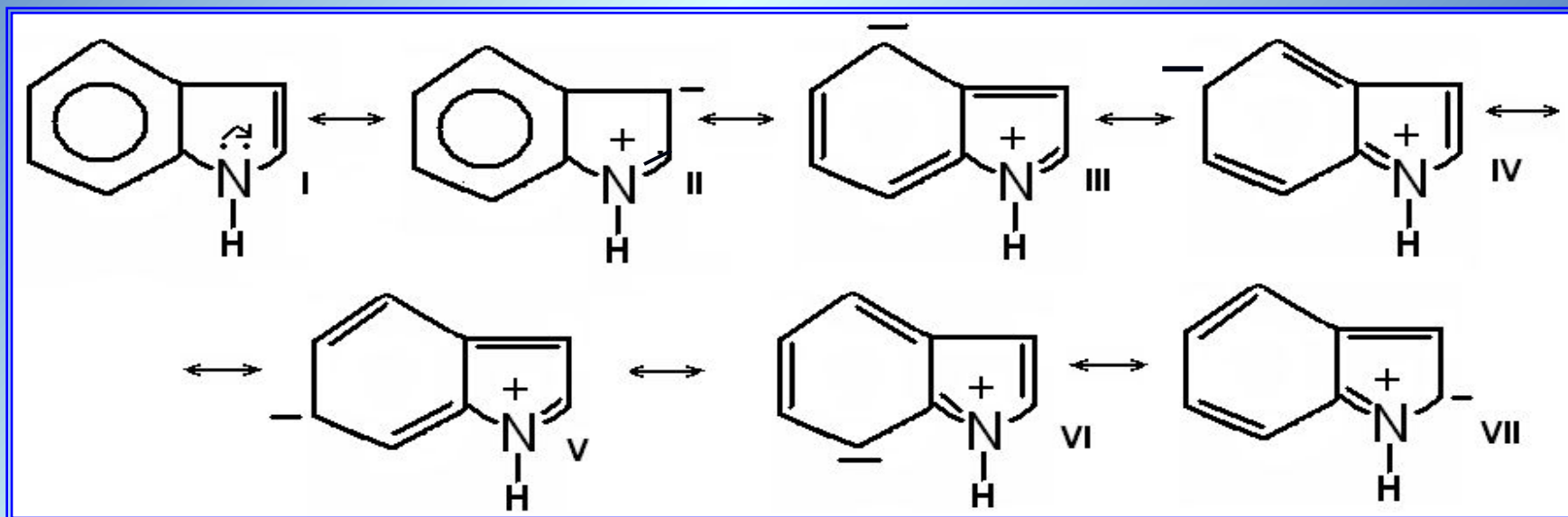
тимин (2,3-дигидрокси-5-метилпиримидин)



Конденсированные бициклические моnogетеросоединения

Описание строения индола и тионафтена сходно с описанием строения бензола и пиррола. Индол имеет в своей структуре 10 п,р – электронов. Система ароматическая, отвечает всем признакам ароматических соединений.

Индол можно представить набором по крайней мере из семи (I - VII) предельных резонансных структур:



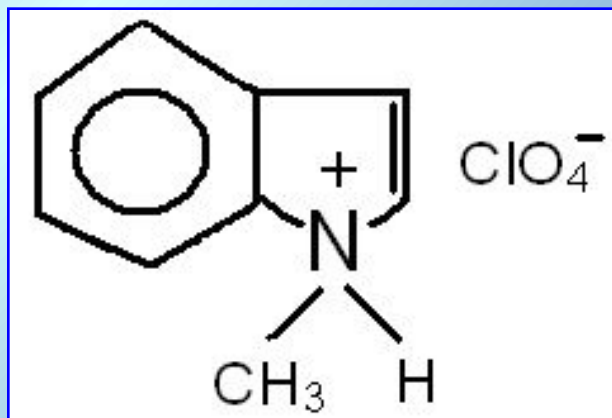
Наибольший вклад в стабилизацию молекул индола вносят структуры

I и II,

т.к. только в этих структурах не нарушен бензольный резонанс и имеется меньшее разделение зарядов.

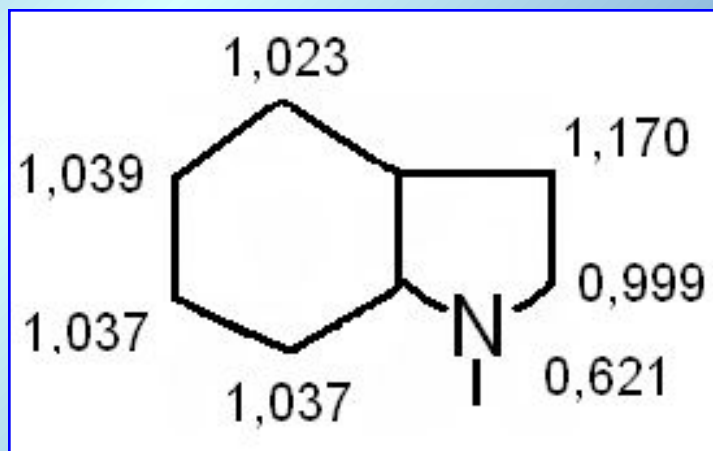
Влияние строения на свойства индола

Индол не должен проявлять выраженных основных свойств, так как вывод электронной пары атома азота из сопряжения приводит к потере ароматического характера молекулы, уменьшает её стабильность. Действительно, индол слабое основание и только с сильными кислотами образует устойчивые соли. Например, с хлорной (исходное соединение N - метилиндол):

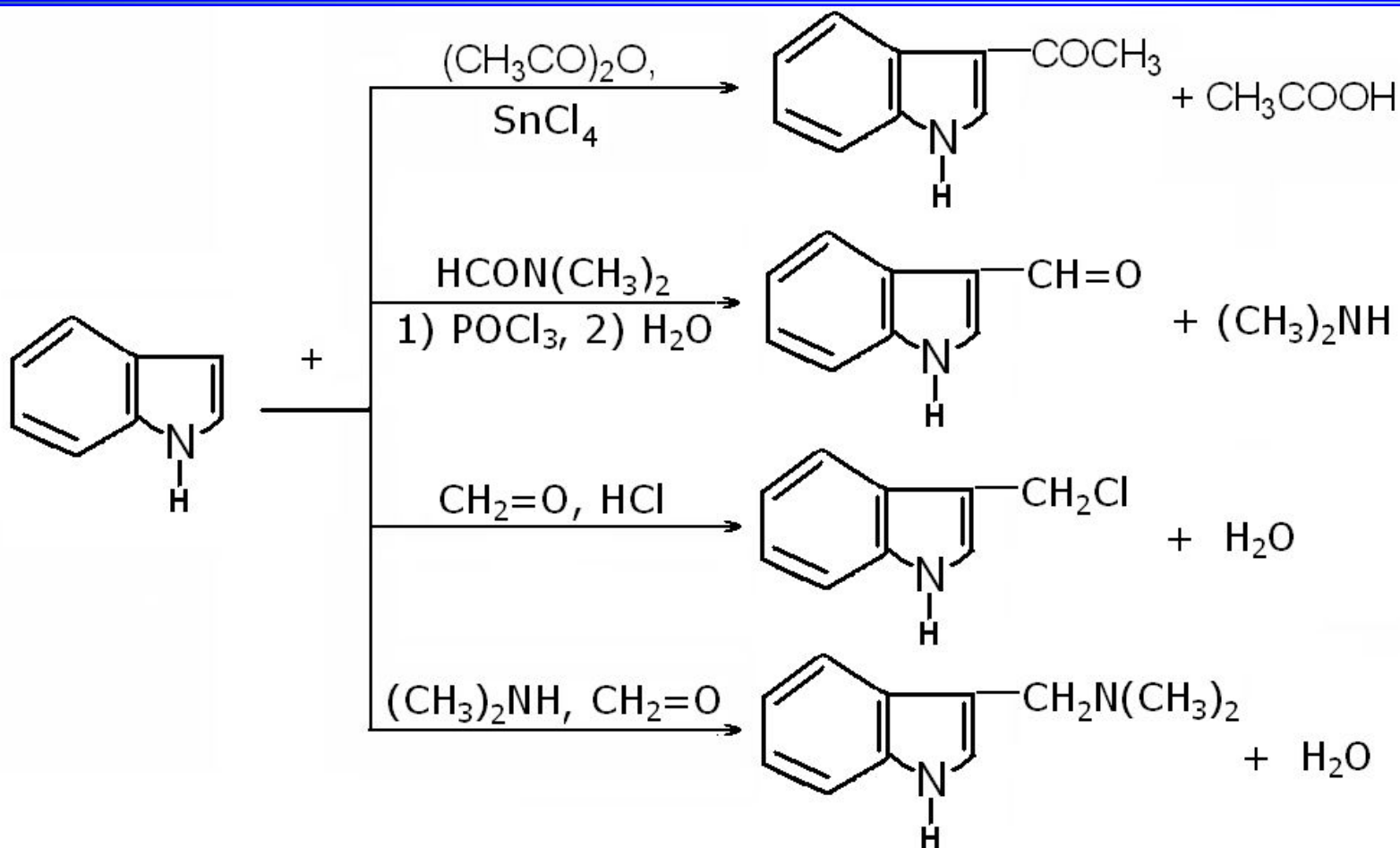


Влияние строения на свойства индола

Индол способен вступать в реакции S_E , т.к. атомы углерода в пиррольной (особенно положение 3 или β) и в бензольной (положение 5) его частях имеют отрицательные заряды. Такие выводы следуют из результатов расчета электронной плотности атомов углерода по методу Хюккеля:



Скорость реакции **S_E** у индола ниже, чем у пиррола (сказывается влияние бензольного ядра). Наиболее типичны с этих позиций реакции ацилирования, формилирования, хлорметилирования и Манниха:

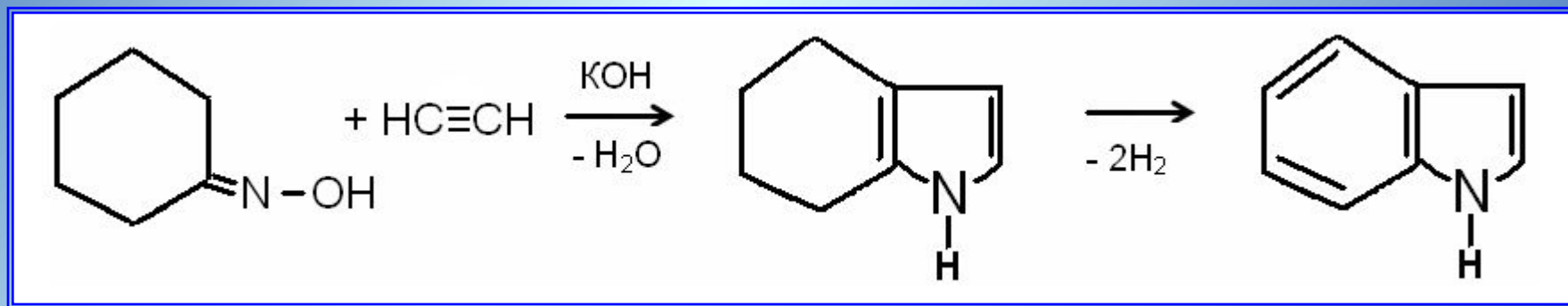


Классические реакции S_E -типа – нитрования, сульфирования, галогенирования в присутствии кислот Льюиса вследствие малой устойчивости цикла индола идут со значительным осмолением продукта и полимеризацией. При этом преимущественно образуются продукты замещения в положении 3.

Если в пиррольном ядре есть акцепторный заместитель ($-\text{CH}=\text{O}$, $-\text{COOR}$, $-\text{NO}_2$), то электрофил вступает в бензольное ядро (6-е положение). То же происходит, если α - и β -положения блокированы любыми заместителями или в бензольном ядре находится хотя бы один донор. Тогда реагент вступает в 5, 6 или 7-е положение.

Часто направление вступления заместителя зависит от условий реакции, например, растворителя.

Наиболее ценным считается способ получения индола и его производных из оксимов и ацетилен в присутствии щелочных катализаторов.



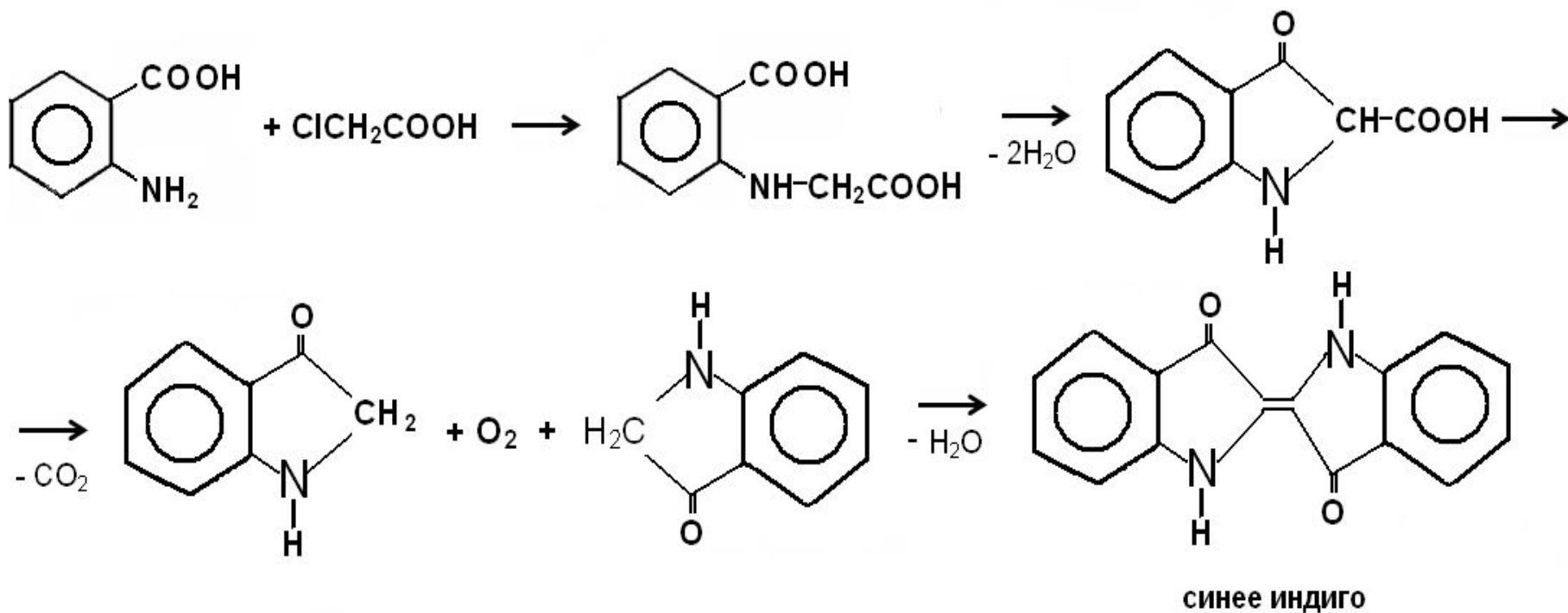
История открытия

Индол получен в 1869 г. Байером и Эммерлингом из о-нитрокоричной кислоты. Они же предсказали правильно его формулу. В 1877 г. он был получен из этиланилина в раскаленной трубке.

Значение

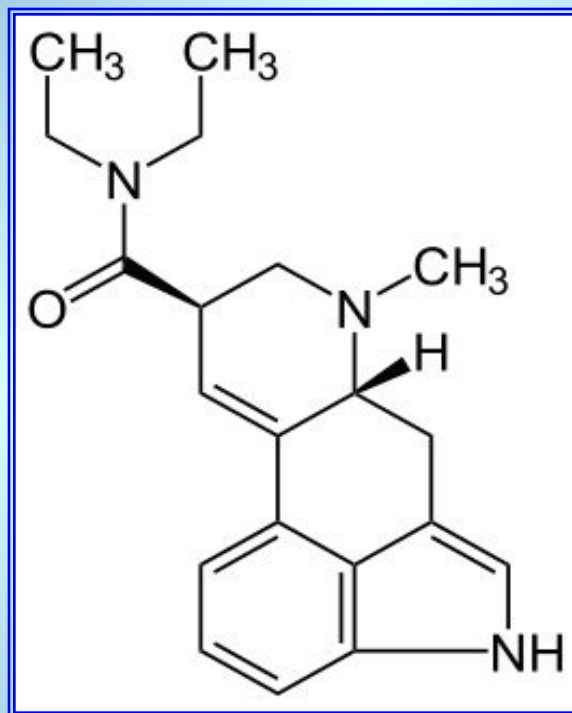
Индол используется в парфюмерии, как душистое вещество (запах жасмина).

Индиго – великолепный синий краситель. Приведём один из методов получения индиго из антраниловой кислоты:



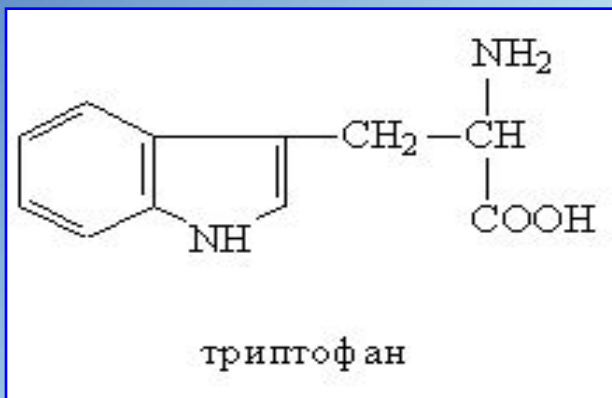
Производные индола

Препарат ЛСД – диэтиламид лизергиновой кислоты – психотропное вещество, вызывающее у людей галлюцинации (снижает концентрацию серотонина в мозге).



Производные индола

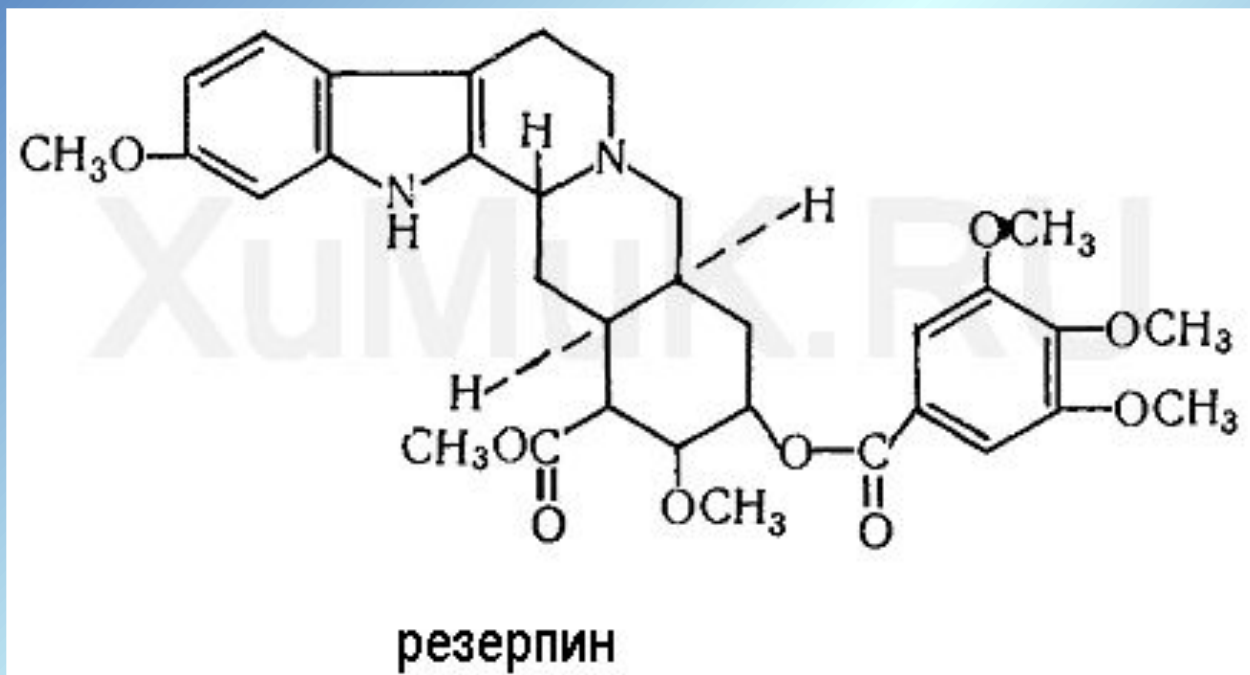
триптофан, серотонин, резерпин



Первый – незаменимая аминокислота, второй – медиатор нервных импульсов. Изменение необходимой концентрации его в мозге у людей приводит к психическому расстройству.

Производные индола

триптофан, серотонин, резерпин

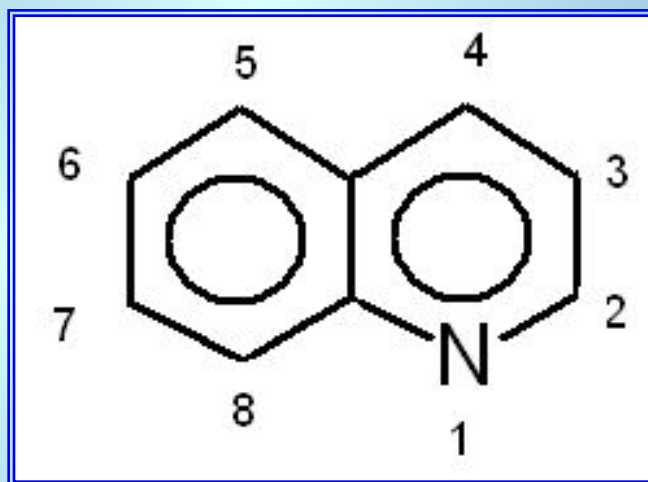


Резерпин снижает кровяное давление.

конденсированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

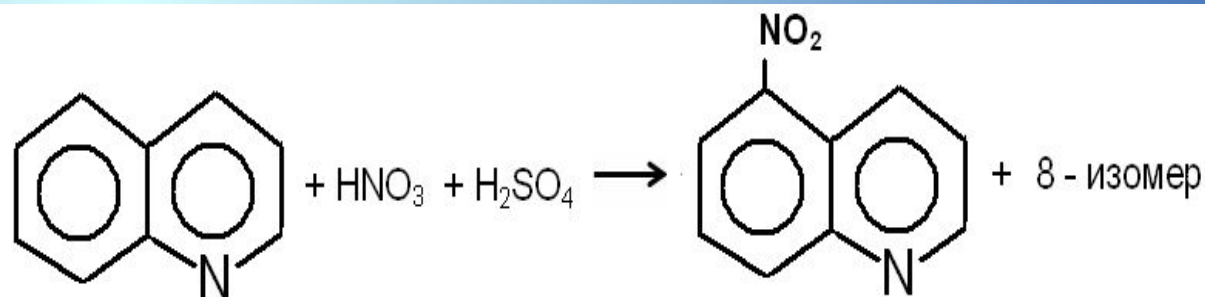
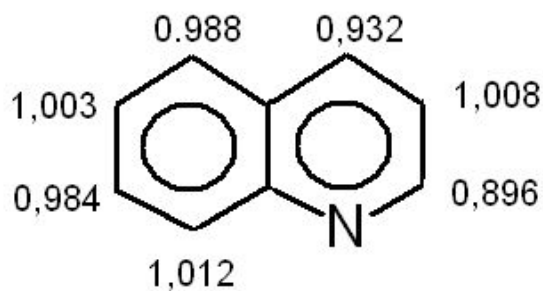
Хинолин

Хинолин — ароматический гетероцикл, формально представляет из себя конденсированную систему из пиридина и бензола с делокализованными 10-ю π — электронами.



Влияние строения на свойства хинолина

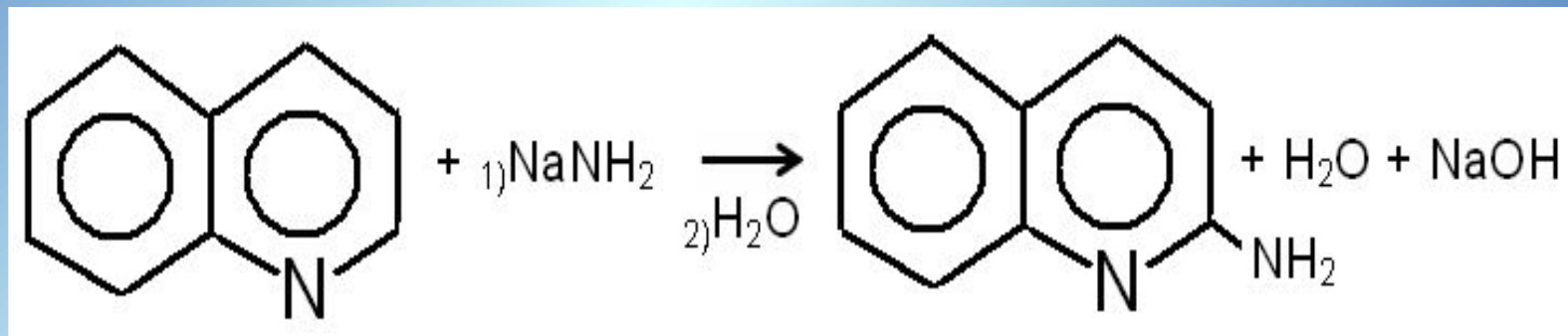
Электронная плотность в бензольном ядре хинолина выше, чем в пиридиновом, поэтому реакции S_E протекают с участием бензольного ядра. Например:



Влияние строения на свойства хинолина

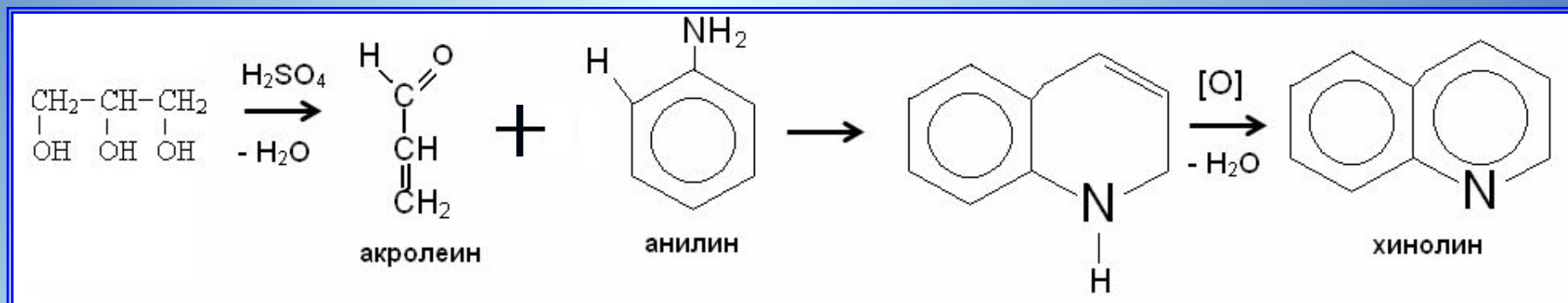
Азот хинолина сохраняет свободную электронную пару и способен к образованию дополнительной связи. Хинолин – слабое основание ($pK_a = 4,9$), способно к образованию солей.

Действительно под влиянием азота электронная плотность в пиридиновом ядре уменьшена, следовательно электрофильность его возросла. Как и в пиридине, наиболее активно к реакциям S_N положение 2. Например хинолин вступает в реакцию аминирования (реакция А.Е. Чичибабина):



В результате окисления хинолин превращается преимущественно в пиридинкарбоновую кислоту, что подтверждает большую стабильность пиридинового ядра.

Приведём здесь только один общий метод синтеза хинолина и его производных – синтез Скраупа, согласно которому первичные ароматические амины, имеющие хотя бы одно свободное о-положение, конденсируются с α, β – ненасыщенными карбонильными соединениями.



История открытия

Открыт Рунге в 1834 г. в каменноугольной смоле.

В 1842 году он получен Жераром из хинина.

В 1870 г. Дьюар высказал предположение о строении хинолина (подобно нафталину).

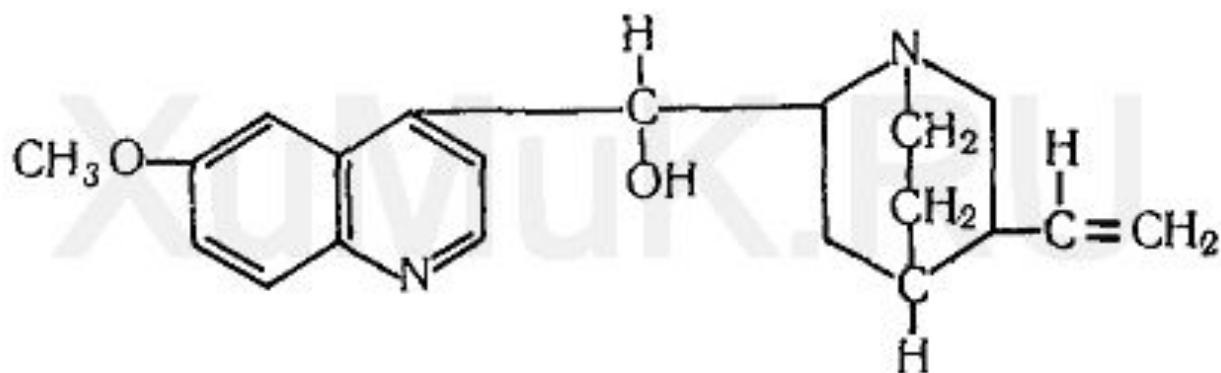
Синтезировал хинолин Кёнигс в 1879 г из аллиланилина, а Скрауп в 1890 г. из анилина и глицерина.

Значение

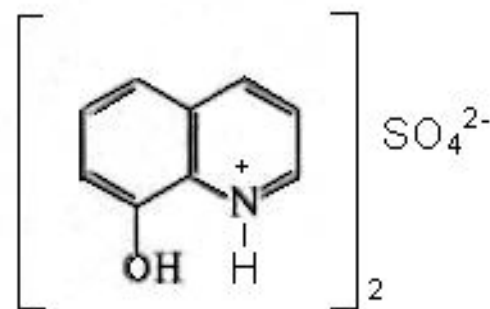
Ингибиторы, репелленты, лекарственные препараты.



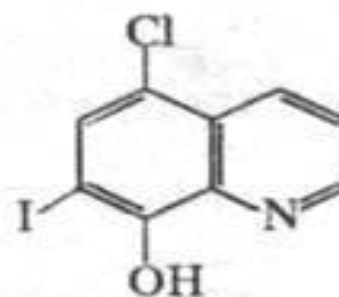
Производные индола



ХИНИН



ХИНОЗОЛ

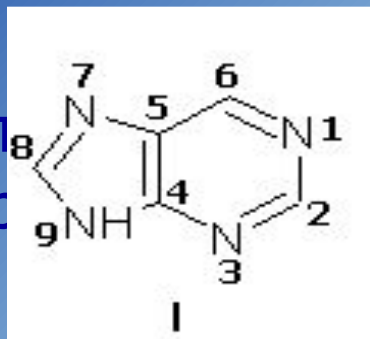


ЭНТЕРОСЕПТОЛ

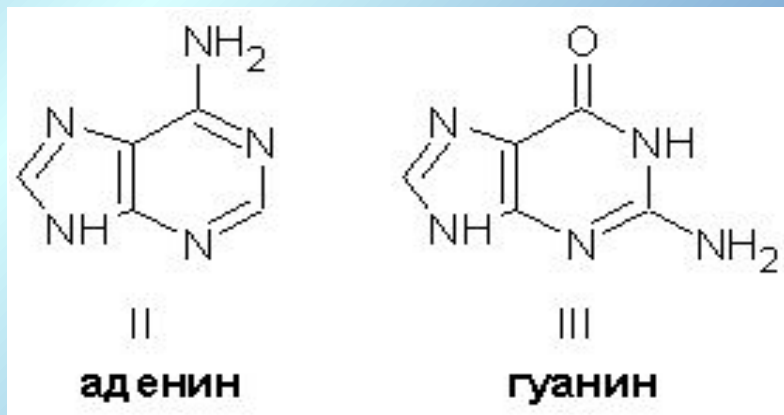
Конденсированные бициклические полигетеросоединения (на примере пурина)

Пурин. (I) Формально можно рассматривать как конденсированную систему, образованную пиримидином и имидазолом.

Обратим внимание на нумерацию атомов, входящих в состав гетероцикла.



Производными пурина обеспечивающими хранение, воспроизводство и передачу наследственной информации и входящими в состав нуклеиновых кислот являются аденин (II) и гуанин (III):



Нуклеиновые кислоты – высокомолекулярные, водорастворимые биополимеры, которые при гидролизе образуют эквимолекулярну. Смесь гетероциклических оснований, пентоз и фосфорной кислоты.

Нуклеиновые кислоты делятся на два класса:

- рибонуклеиновые кислоты (РНК, содержат фрагмент D-рибозы);
- дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК, содержат фрагмент 2-дезоксирибозы).

В организме нуклеиновые кислоты выполняют все свои функции в комплексе с белками (нуклеопротеиды), которые существуют или длительное время, например, хроматин, рибосомы, вирусные частицы, или короткое время, распадаясь после завершения своей функции, например, ДНК-, РНК-полимеразы, репрессоры, активаторы и др.

Гидролиз нуклеопротеидов осуществляется в следующей последовательности:

Нуклеопротеиды



Нуклеиновые кислоты + белок



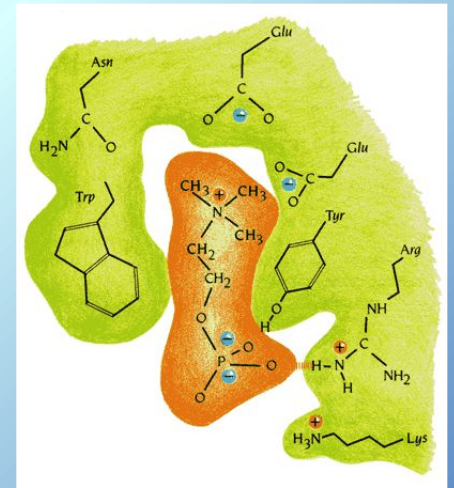
Нуклеотиды



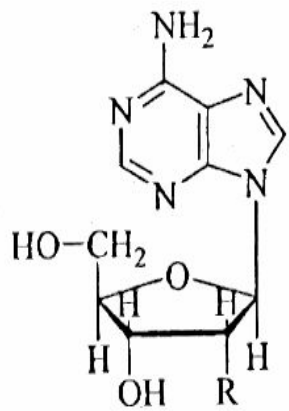
Нуклеозиды + фосфорная кислота



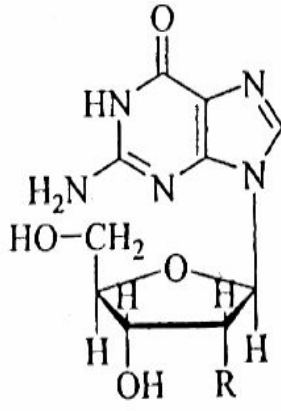
Гетероциклические основания + пентоза



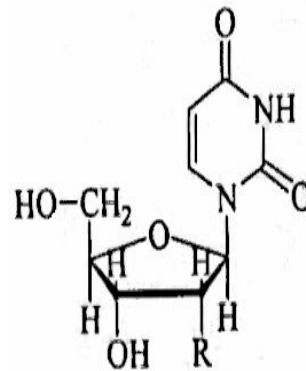
Нуклеозиды представляют собой N-гликозиды D-рибозы и D-2-дезоксирибозы, агликонами в которых, за редким исключением, являются тимин, цитозин, урацил, аденин, гуанин.



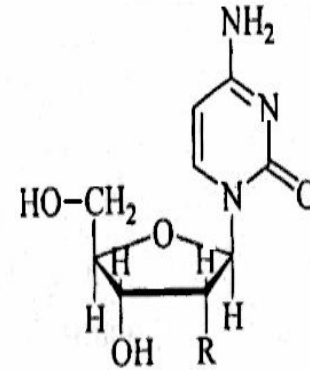
аденозин (R=OH)
дезоксиаденозин (R=H)



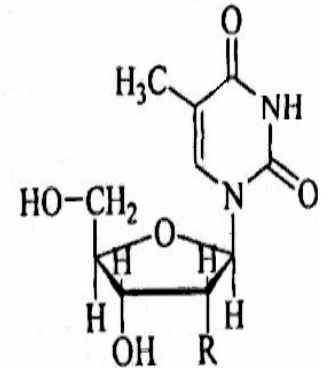
гуанозин (R=OH)
дезоксигуанозин (R=H)



уридин (R=OH)
дезоксиуридин (R=H)



цитидин (R=OH)
дезоксицитидин (R=H)



риботимидин (R=OH)
тимидин (R=H)

Обращаем ваше внимание на образование N-гликозидной связи атома азота пронумерованного цифрой 9 в пуриновых основаниях аденине и гуанине, и цифрой 3, в пиримидиновых основаниях урациле, тимине и цитозине.