

Гетероциклические соединения

**Гетероциклическими
соединениями называют
циклические системы,
содержащие гетероатом в цикле
– насыщенном, ненасыщенном,
ароматическом.**

Классификация и номенклатура

- **Циклы классифицируют:**

1. По размеру цикла

Циклы могут быть разного размера:

3-, 4-членные(малые)

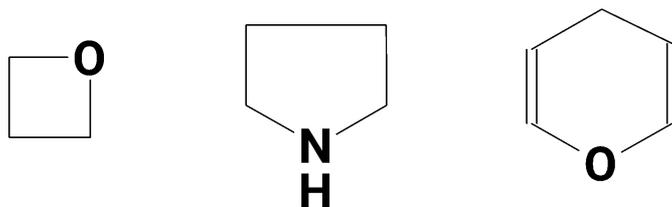
5- 8-членные (нормальные),

циклы, содержащие 8-12 атомов, и
больше 12 атомов (макроциклы).

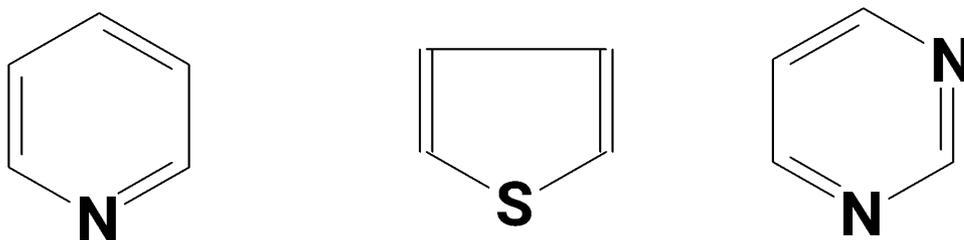
- **2. По характеру гетероатома**
- **В качестве гетероатома может выступать любой атом, кроме элементов 1 группы и углерода. Наибольшее значение и распространение в природе имеют гетероциклы, содержащие в качестве гетероатома O, N, S.**

- 3. По наличию ароматичности:

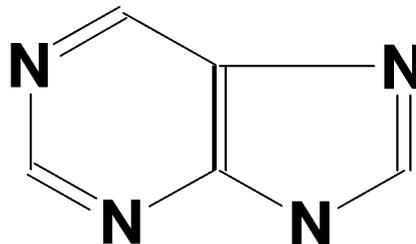
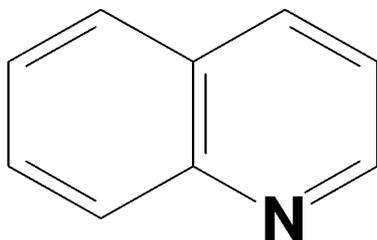
- а) неароматические



- б) ароматические



- **4. По числу гетероатомов и конденсированных циклов:**



Номенклатура

- Размер цикла обозначается соответствующим **корнем** и **суффиксом**, а природа гетероатома – **префиксом**.
Наибольшее значение и распространение в природе имеют гетероциклы, содержащие в качестве гетероатома **O - (окса-), N - (аза-), S - (тия).** -;
если гетероатом не один, применяют перед префиксами умножающие приставки ди-, три-, тетра-и т.д.

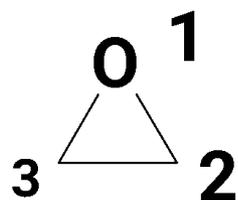
- Когда в цикле присутствуют разные гетероатомы, они перечисляются в порядке старшинства: **O > S > N**.
- Степень ненасыщенности гетероцикла выражают **суффиксами**, которые несколько отличаются в зависимости от того, содержит или не содержит цикл азот.

Корни и суффиксы для

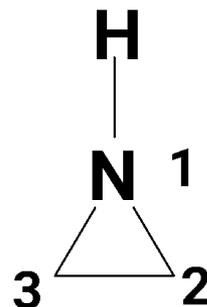
моноциклов разных размеров, насыщенных и ненасыщенных приведены на стр.519 (Учебник).

Раз мер Цик ла	Ко рень	Корень и суффиксы			
		N-содержащие циклы		Не содержащие N циклы	
		Ненасыще нный цикл ¹	Насыщенный цикл	Нена сыщен ный цикл	Насыщенны й цикл
3	-ир-	-ирин	-иридин	-ирин	-иран
4	-ет-	-ет	-етидин	-ет	-етан
5	-ол-	-ол	-олидин	-ол	-олан
6	-ин-	-ин	пергидро	-ин	-ан

Трехчленные

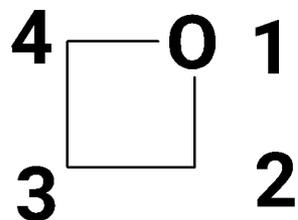


оксиран
этиленоксид

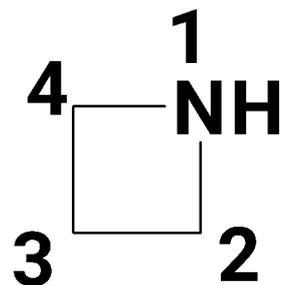


азиридин

Четырехчленные

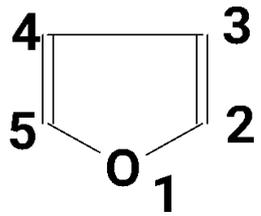


оксетан

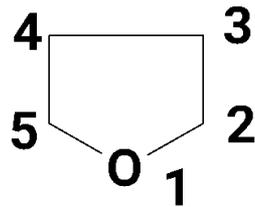


азетидин

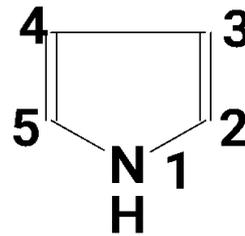
Пятичленные



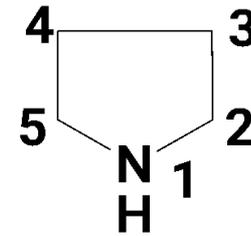
фуран



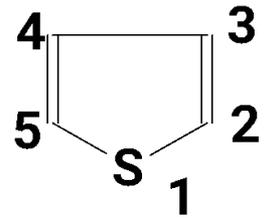
тетрагидрофуран



пиррол

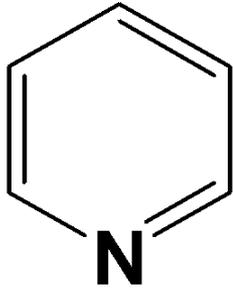


пирролидин

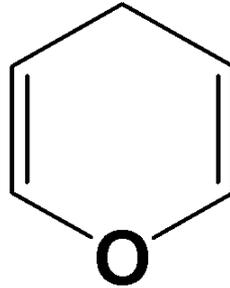


тиофен

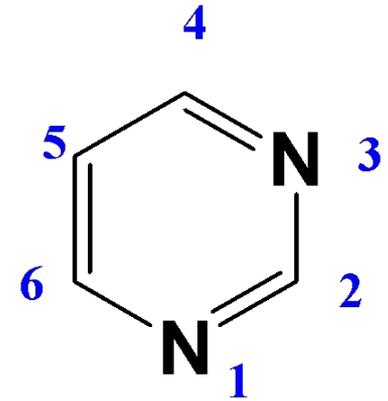
Шестичленные



пиридин



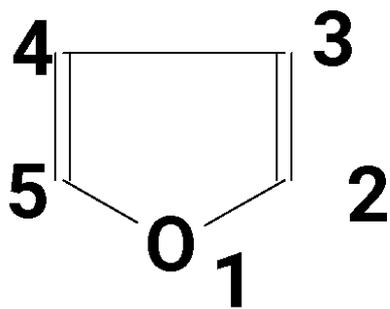
4H-пиран



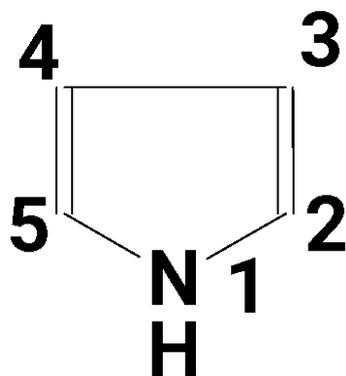
пиримидин

При нумерации атомов цикла гетероатом получает 1-номер.

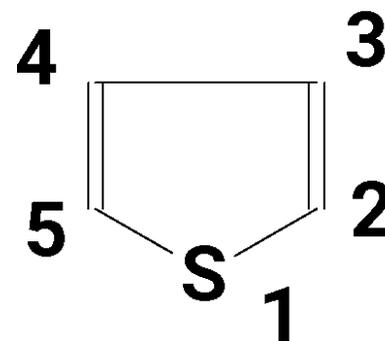
ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. ПИРРОЛ, ФУРАН, ТИОФЕН



фуран



пиррол

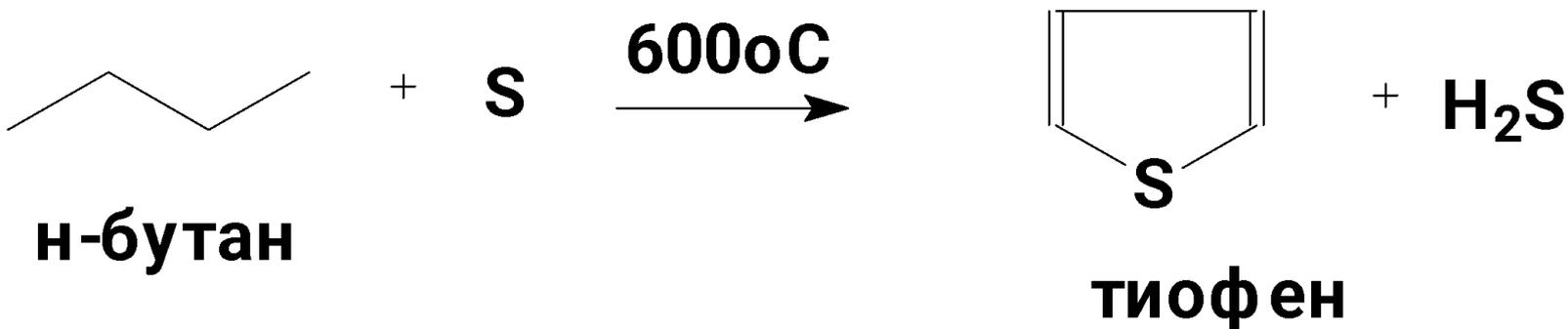


тиофен

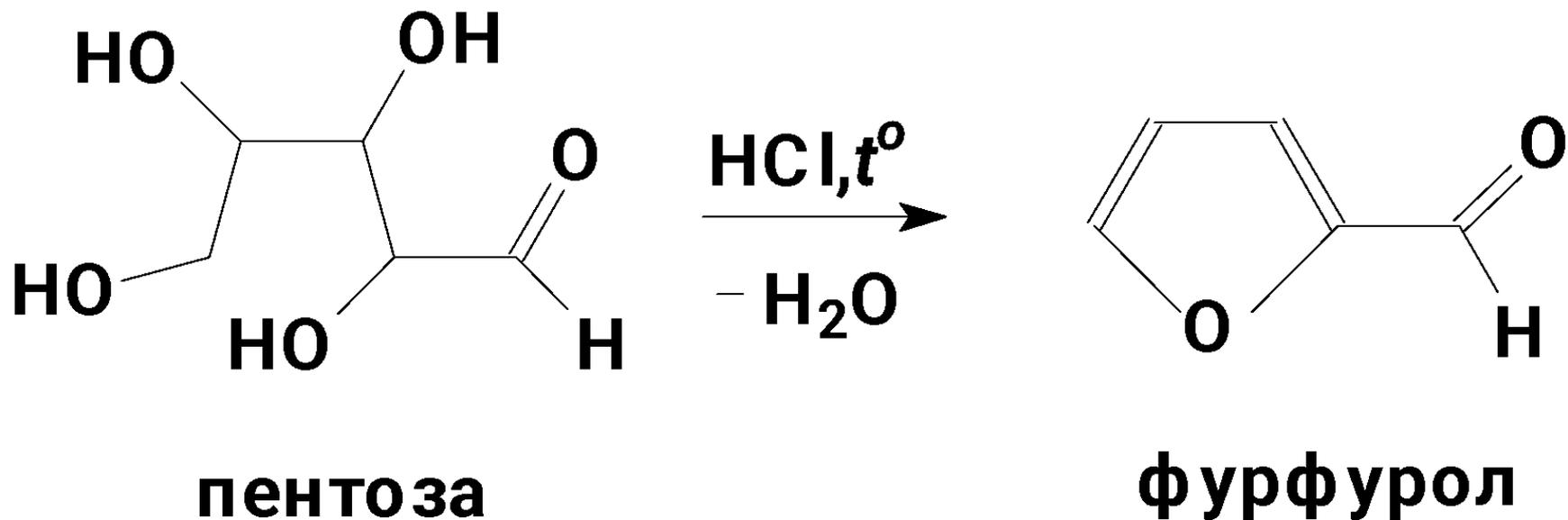
СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Пиррол – при фракционной перегонке каменноугольной смолы.

Тиофен:

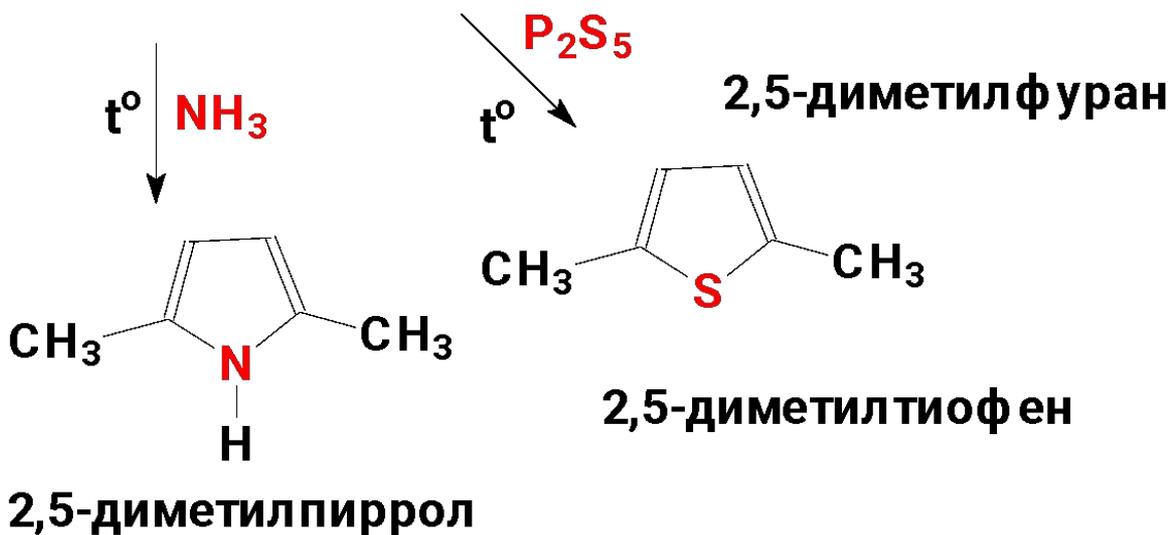
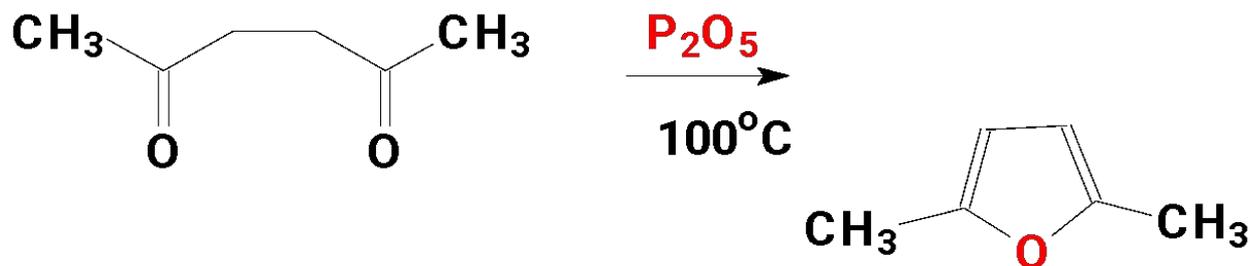


Фуран – из растительного сырья:



Лабораторные способы:

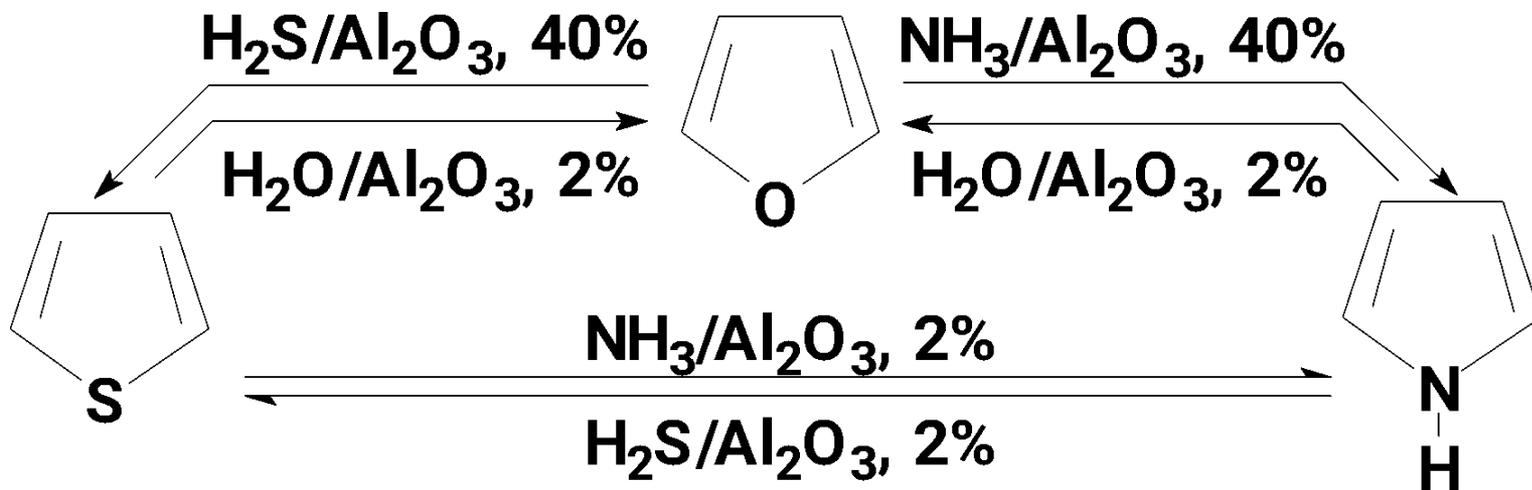
- Из 1,4-дикарбонильных соединений



- Реакция Паалы-Кнорра** – нагревание 1,4-дикарбонильного соединения с NH_3 или амином

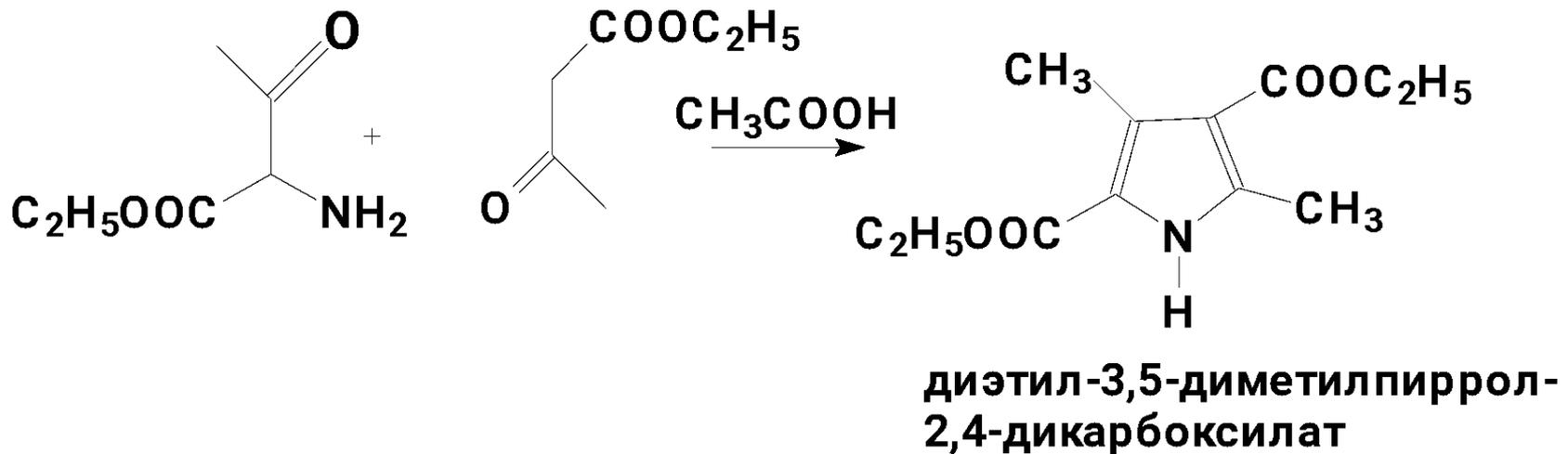
Взаимопревращения фурана, пиррола и тиофена: цикл Юрьева.

Эта реакция может рассматриваться как метод синтеза фурана, пиррола и тиофена



Синтез пиррола по Кнорру:

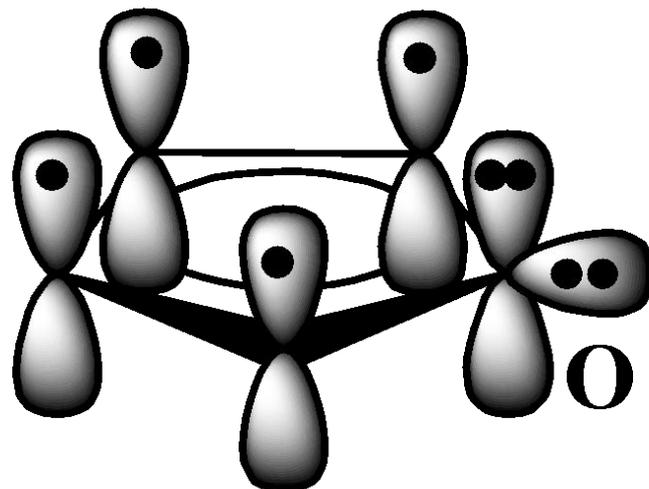
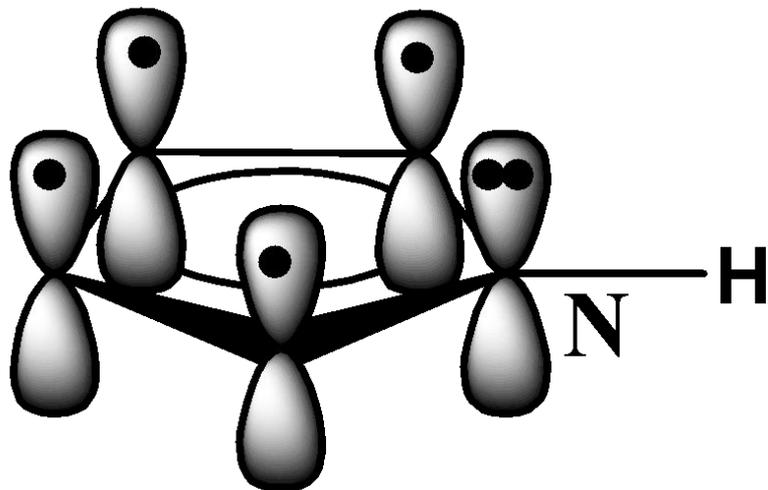
- α -Аминокарбонильное соединение подвергают конденсации с β -кетозэфиром:



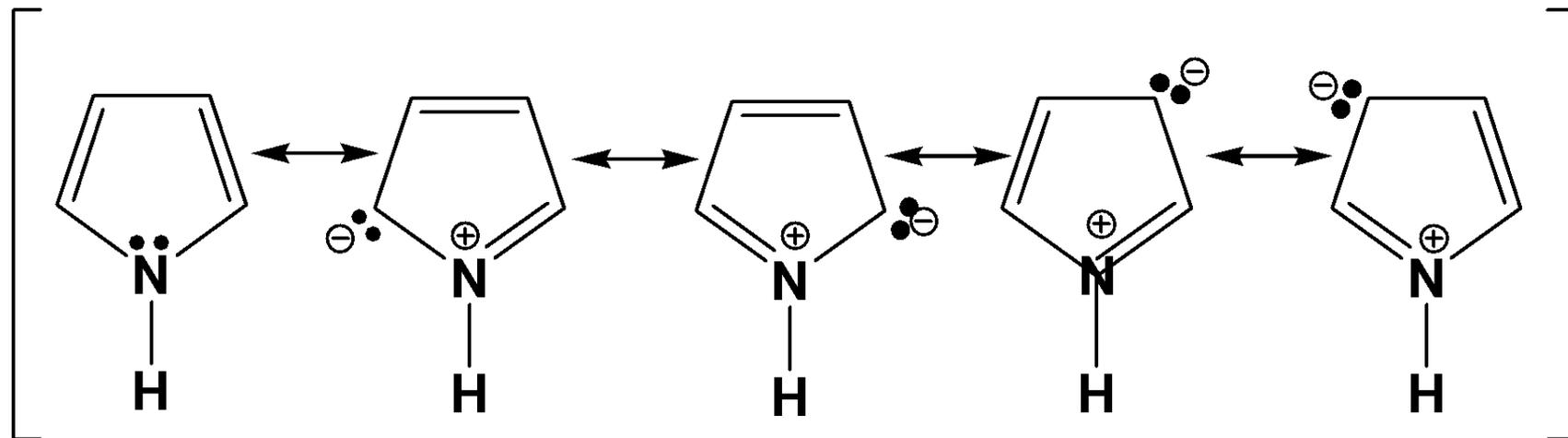
ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

- Молекулы всех этих гетероциклов имеют плоское строение. Ароматический секстет π -электронов образуется за счет 4е атомов С и 2-е неподеленных *электронных пар* гетероатомов, находящихся на негибридизованных p_z -орбиталях.

Атомно-орбитальные модели пиррола и фурана:

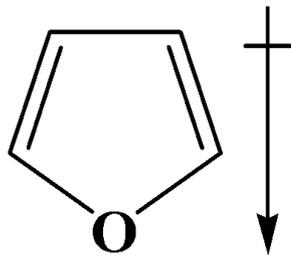


**Теория резонанса подтверждает
ароматический характер фурана, пиррола и
тиофена.**

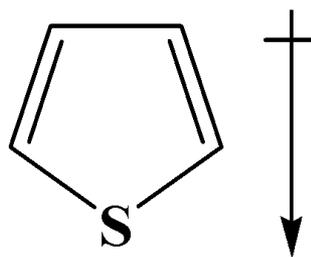


**Все три гетероарена относятся
к числу электроноизбыточных гетероциклов:
6 π -электронов распределены между 5 атомами С.**

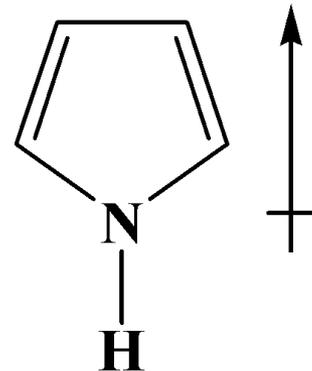
Эти гетероарены различаются направлением дипольных моментов:



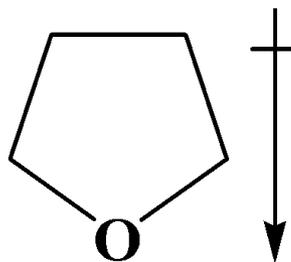
$$\mu = 0,70 D$$



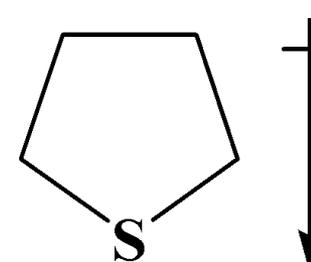
$$\mu = 0,51 D$$



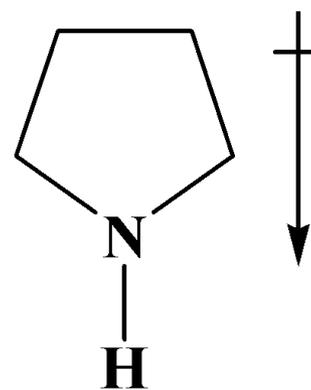
$$\mu = 1,81 D$$



$$\mu = 1,73 D$$



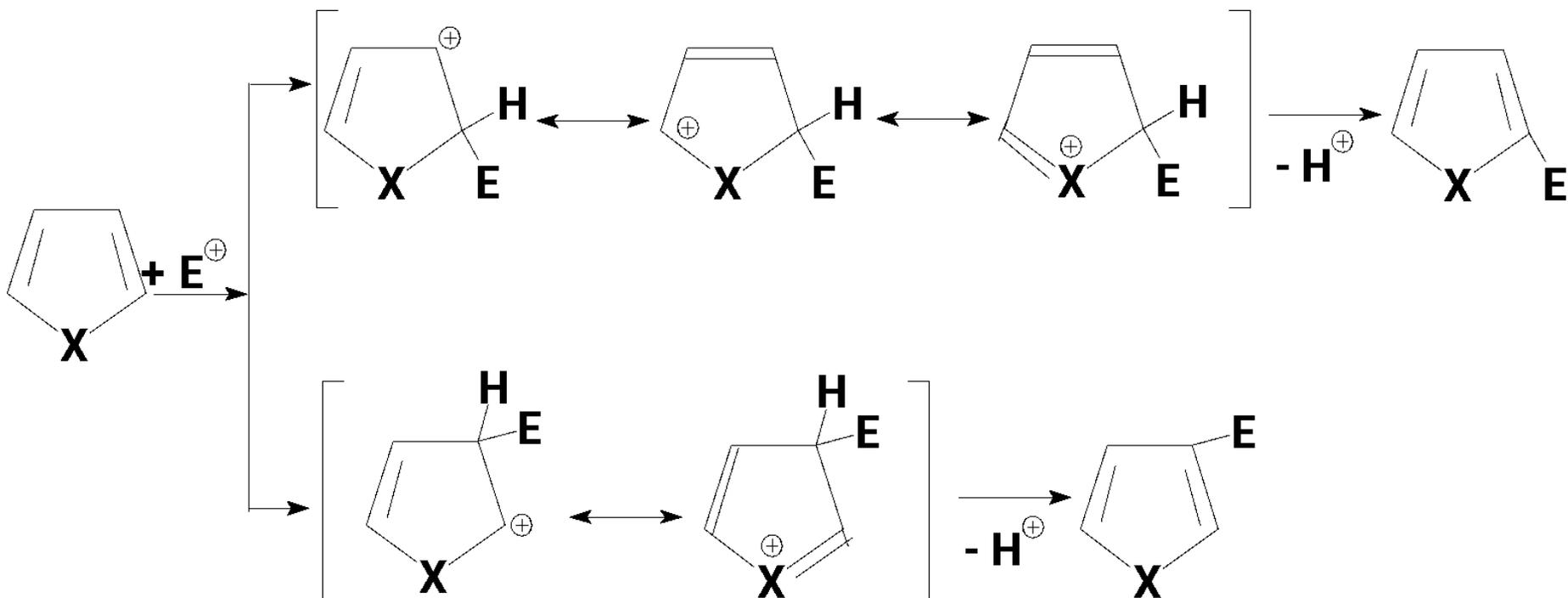
$$\mu = 1,90 D$$



$$\mu = 1,58 D$$

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Реакции электрофильного ароматического замещения

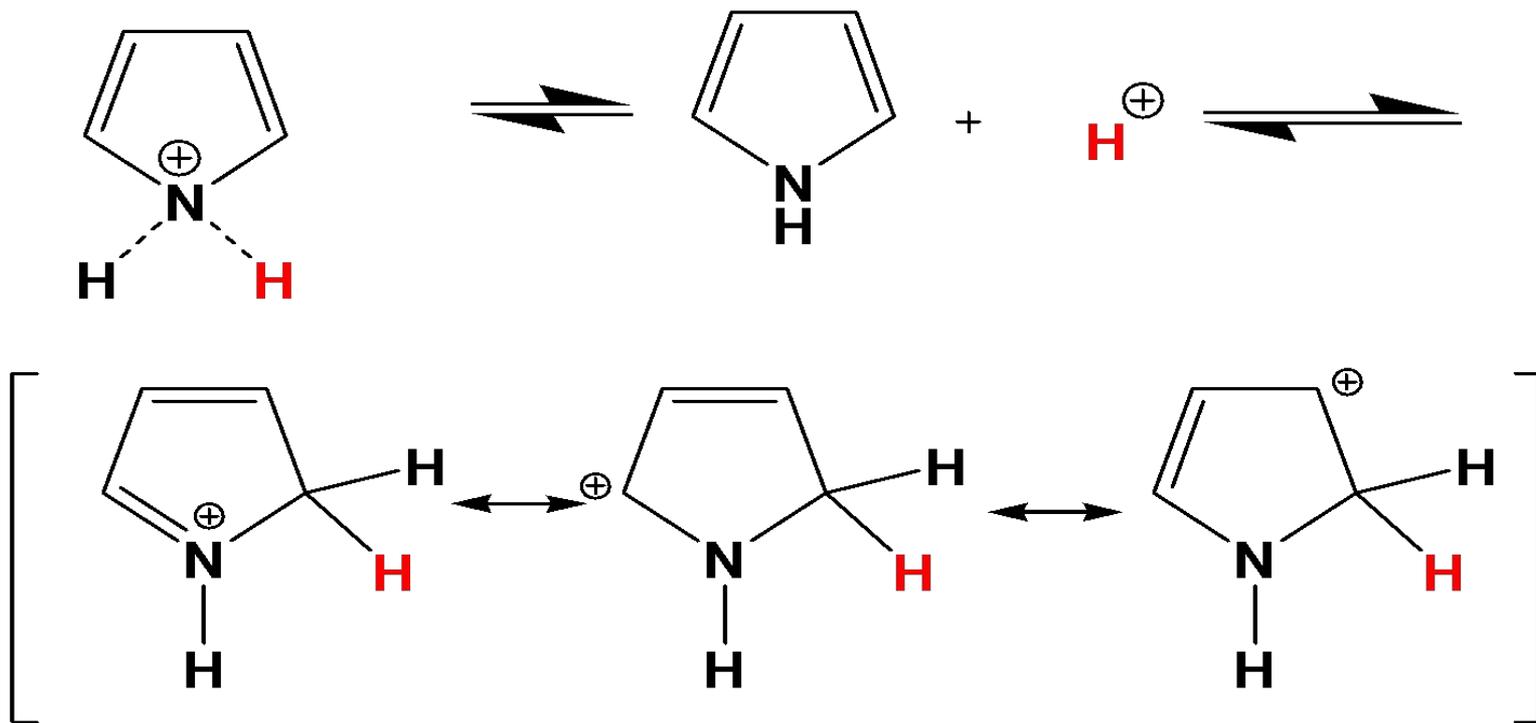


- **Относительная активность гетероаренов в S_E реакциях:**

Пи $\text{нэфоит} < \text{нарлф} < \text{лорриц}$

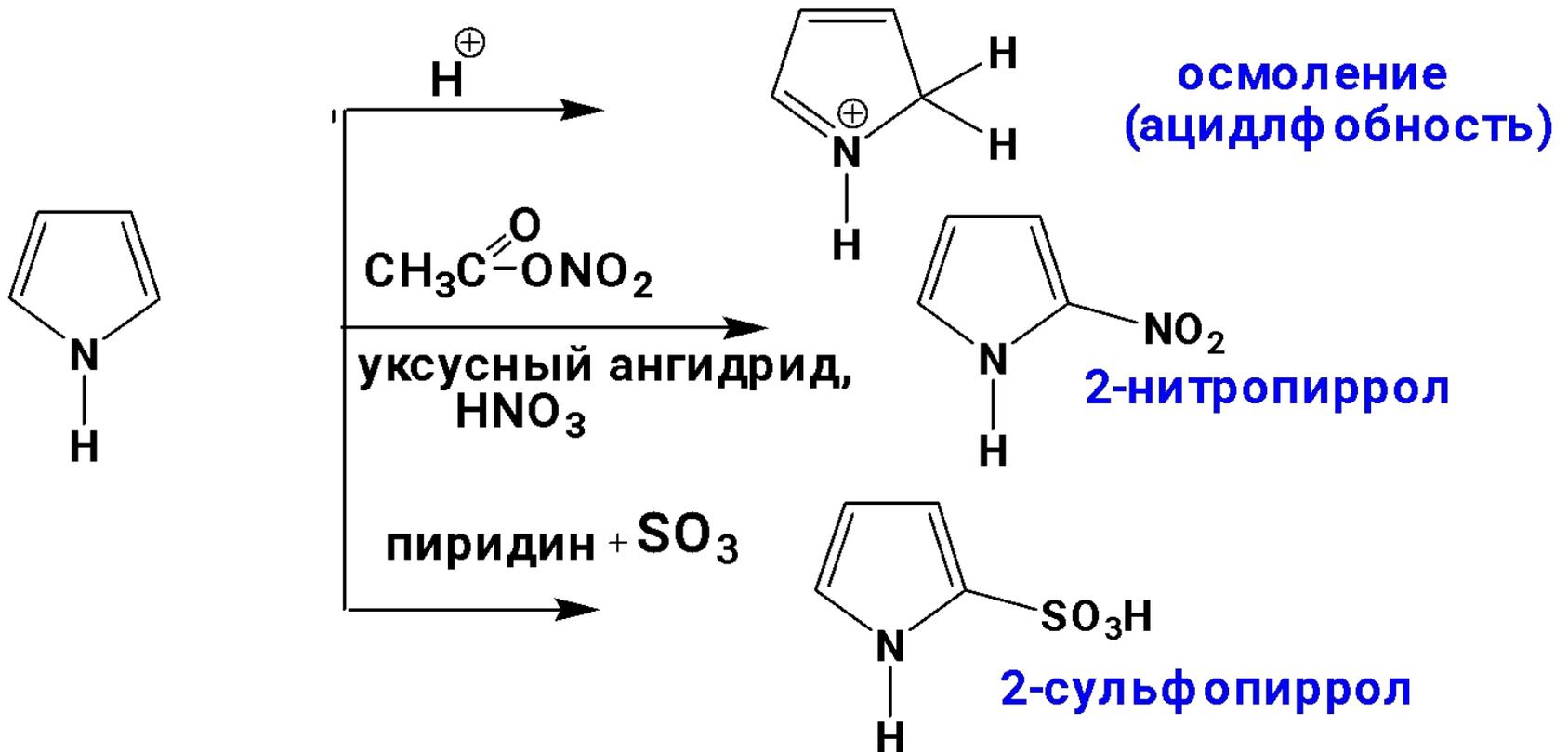
Но даже тиофен превосходит бензол по реакционной способности.

- Пятичленные гетероароматические соединения ацидофобны. В присутствии сильных кислот они протонируются с нарушением сопряжения **π -электронной системы.**

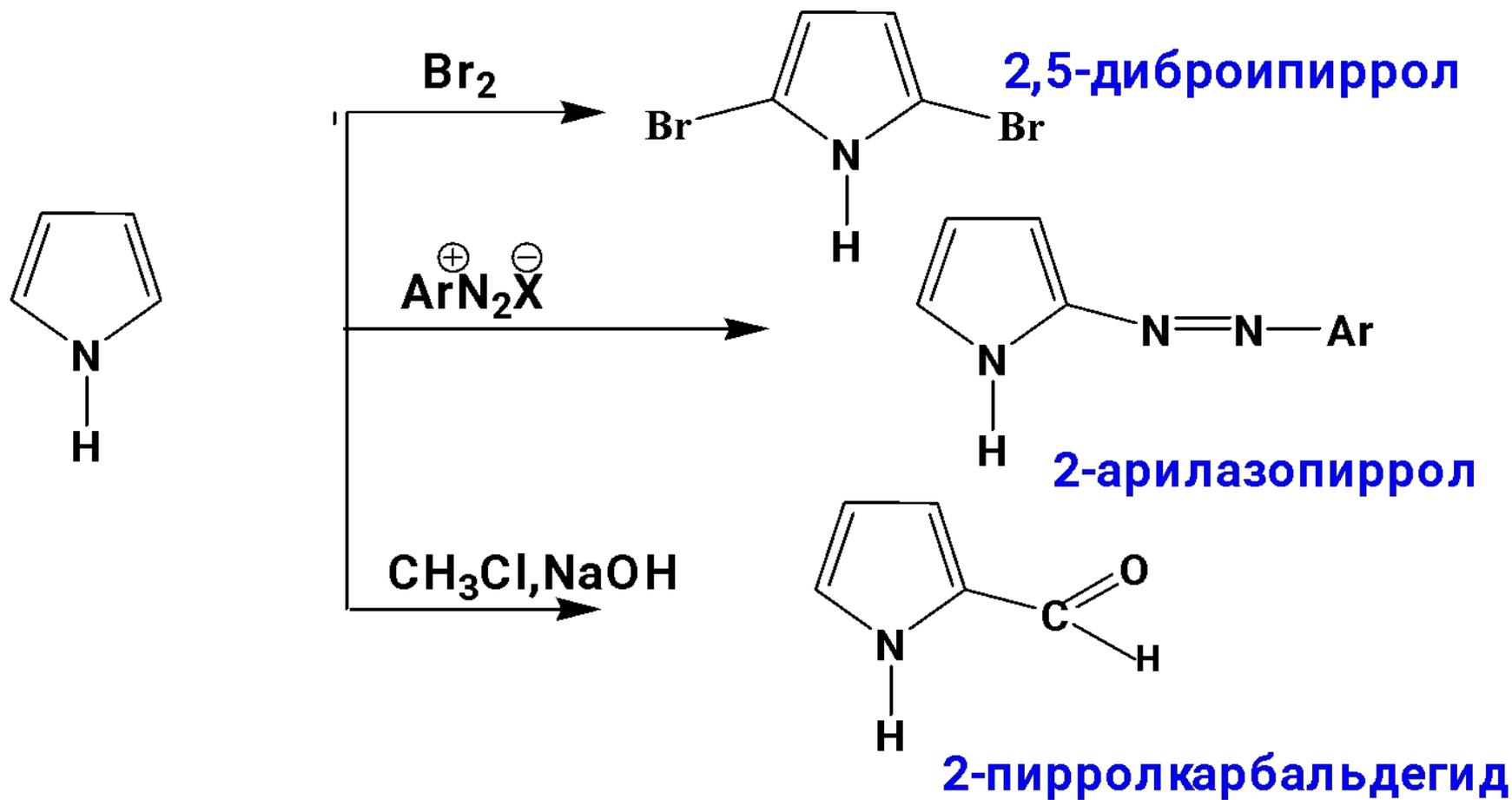


- Поскольку протонированию подвергается сопряженная π -система пиррола, **основность этого соединения оказывается значительно ниже, чем основность любого из аминов, которые протонируются по N-атому.**
- **Из-за чувствительности к кислотам в ряде S_E реакций гетероаренов используют специфические реагенты.**

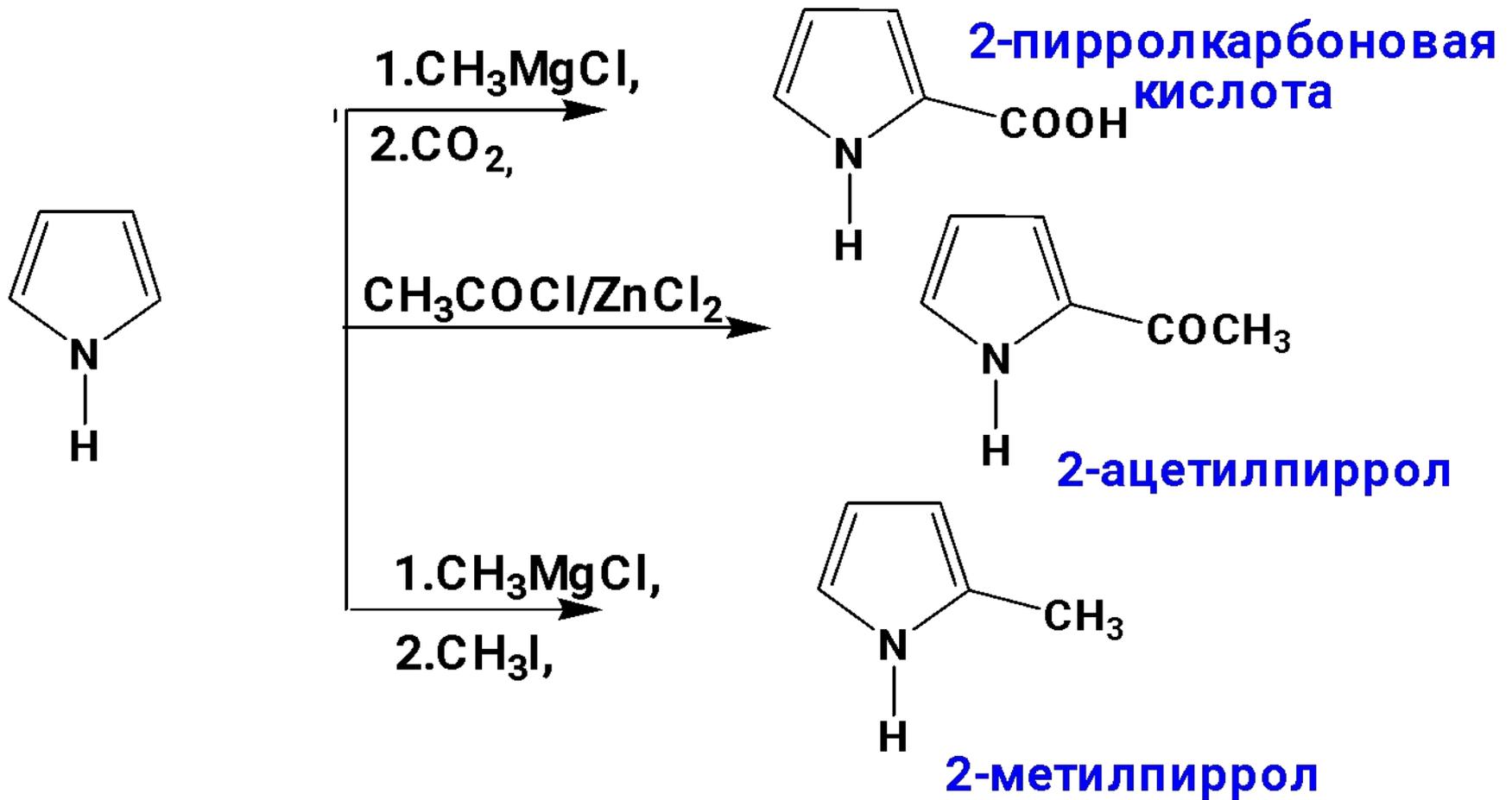
Реакции электрофильного замещения пиррола



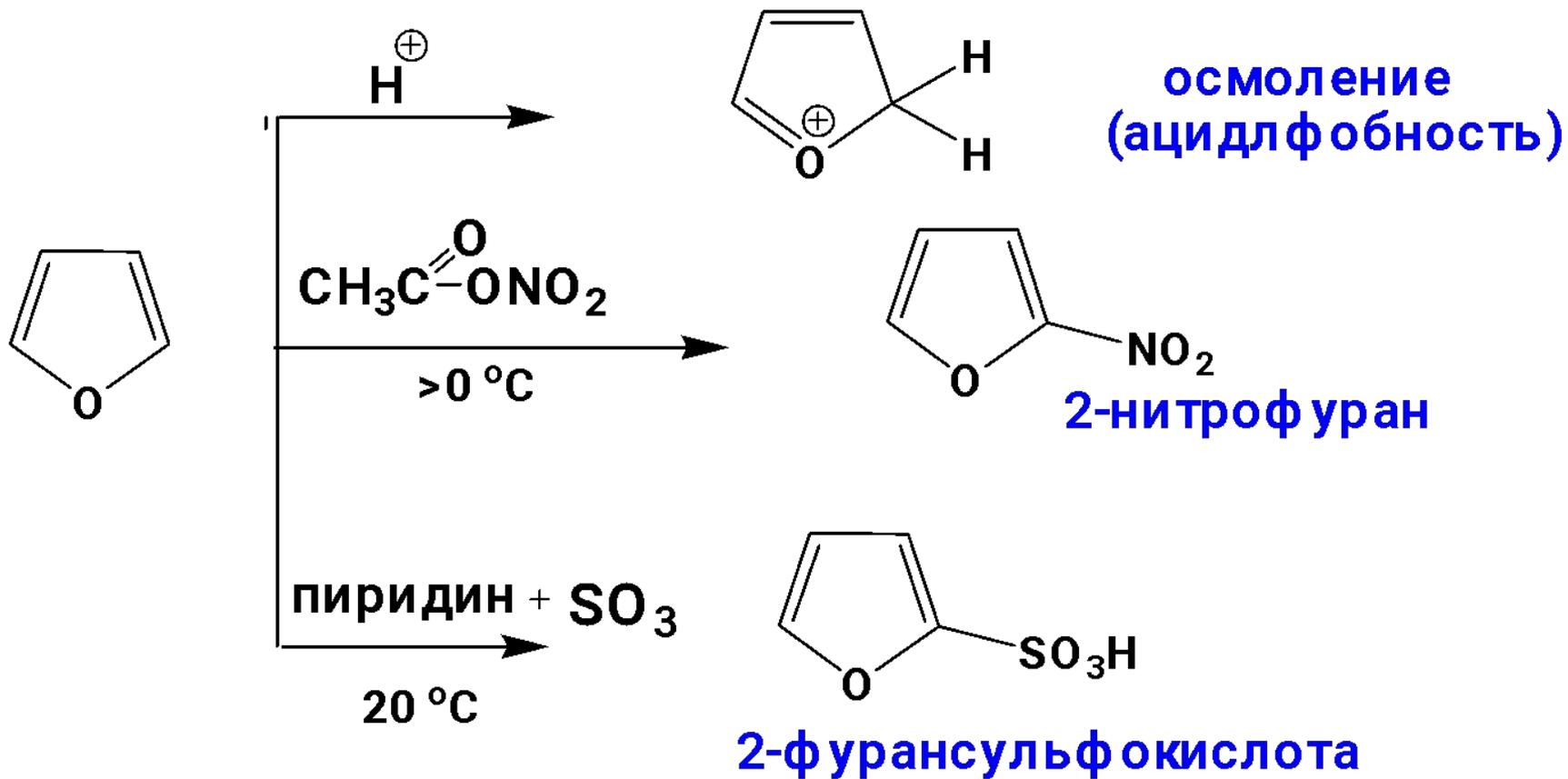
Реакции электрофильного замещения пиррола



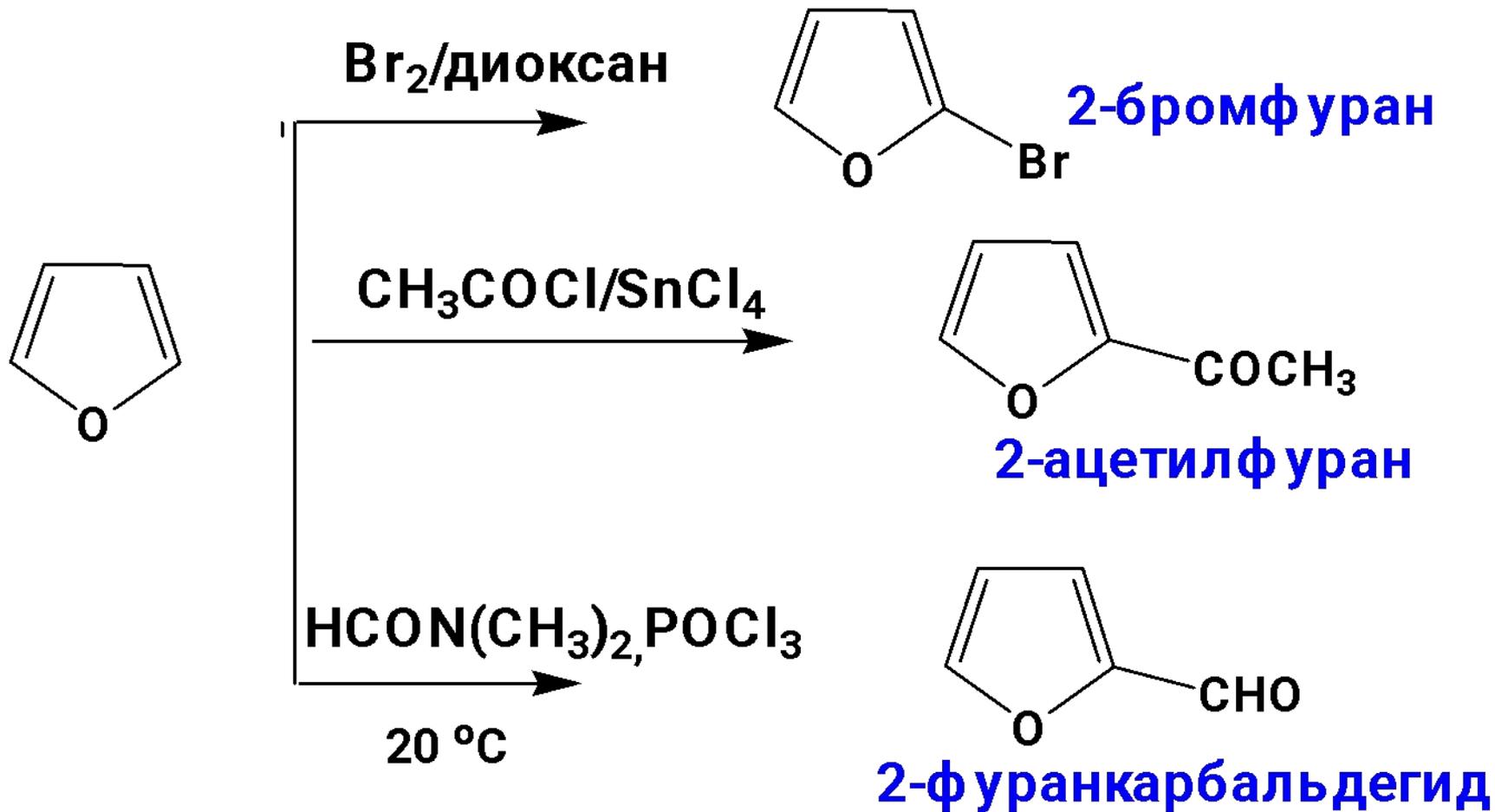
Реакции электрофильного замещения пиррола



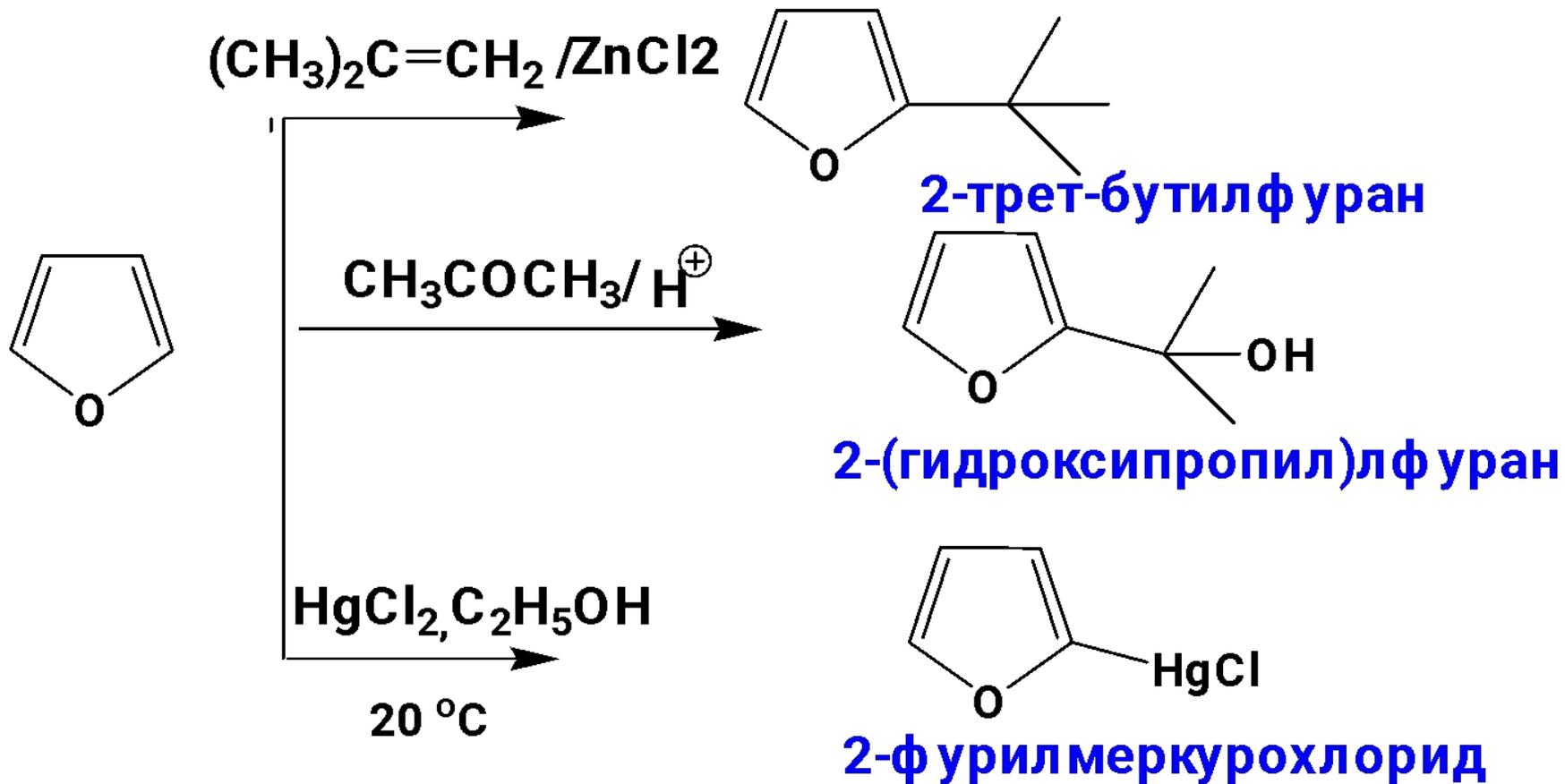
Реакции электрофильного замещения фурана



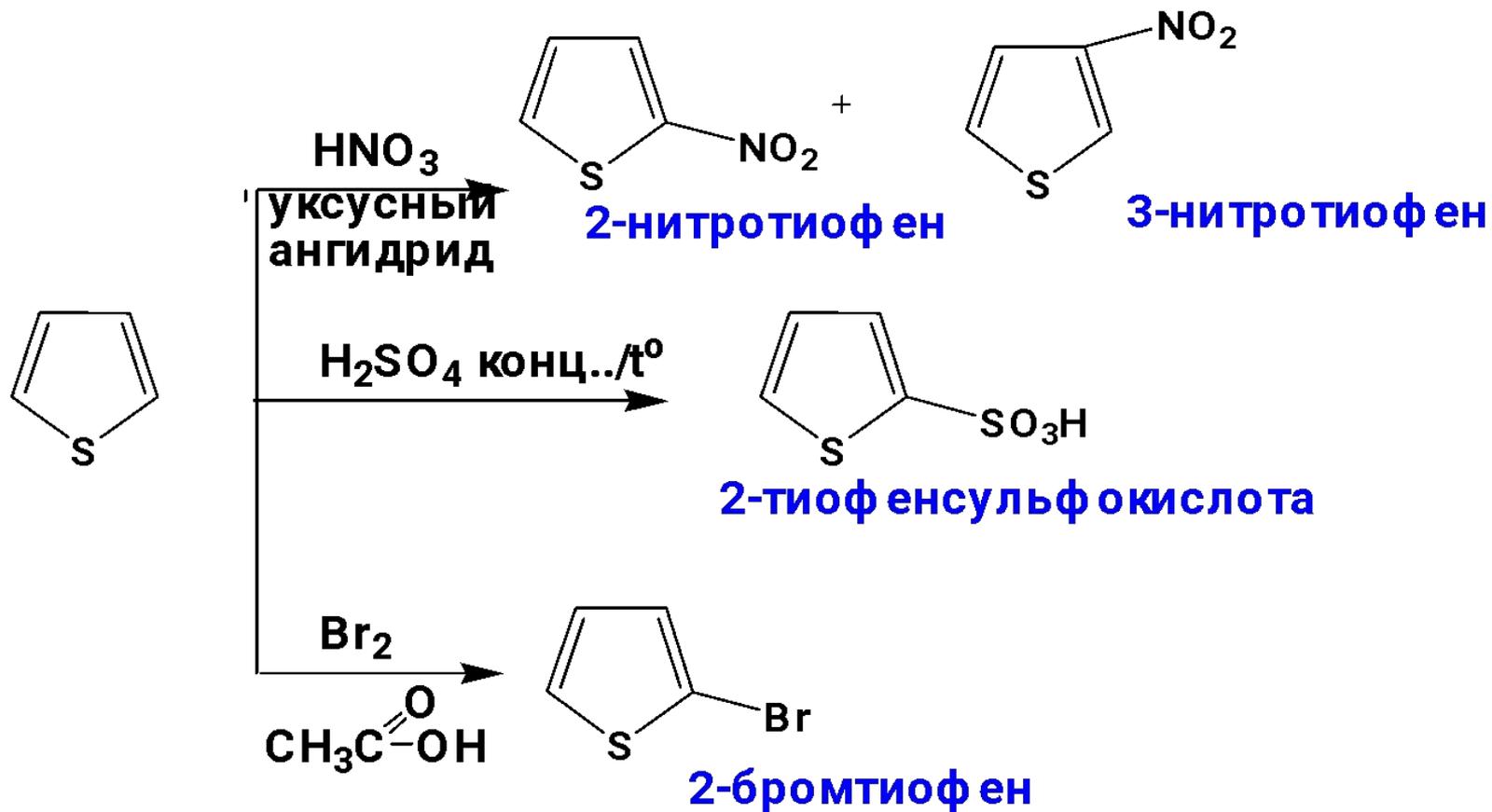
Реакции электрофильного замещения фурана



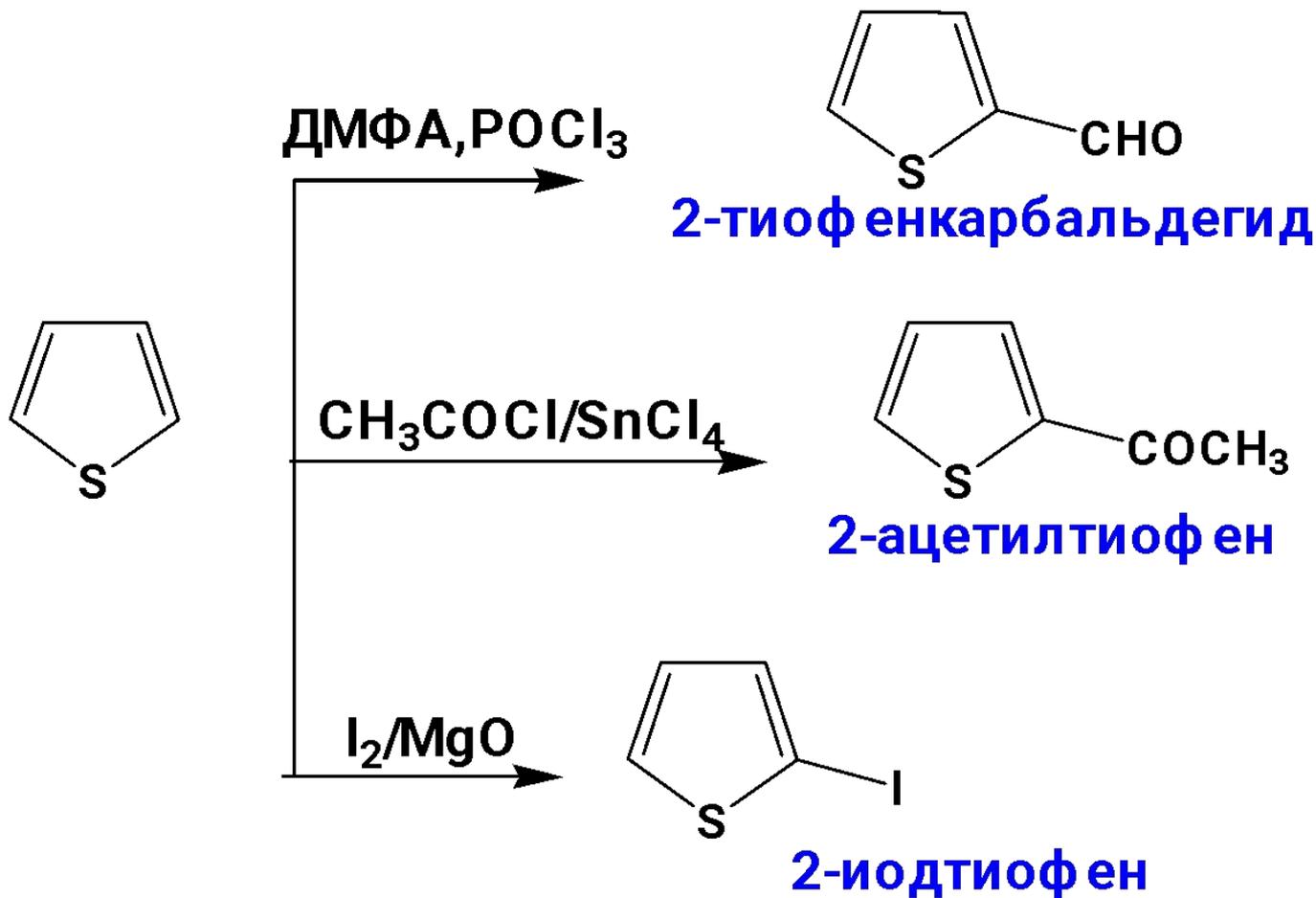
Реакции электрофильного замещения фурана



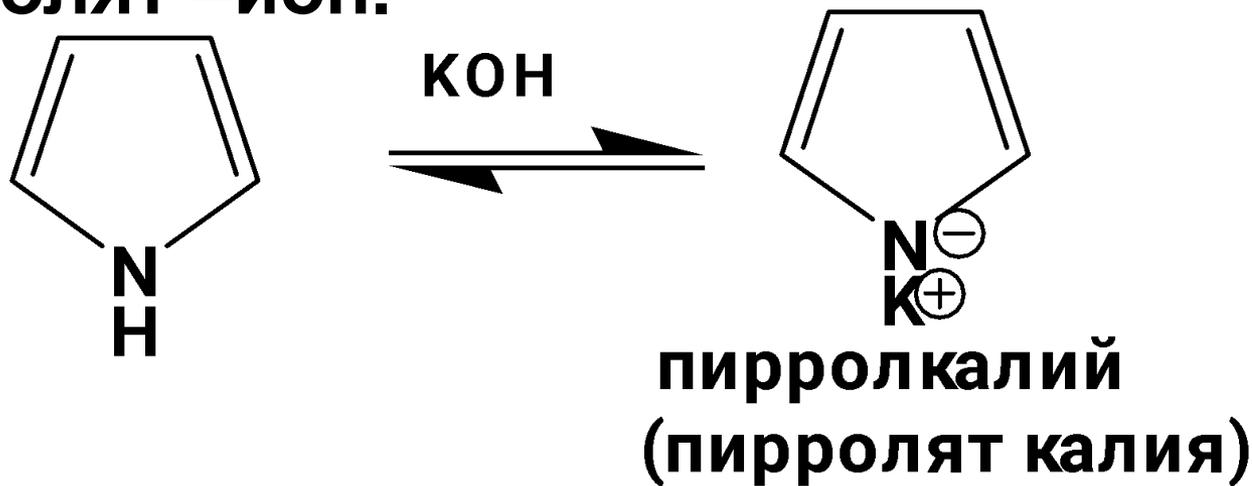
Реакции электрофильного замещения тиофена



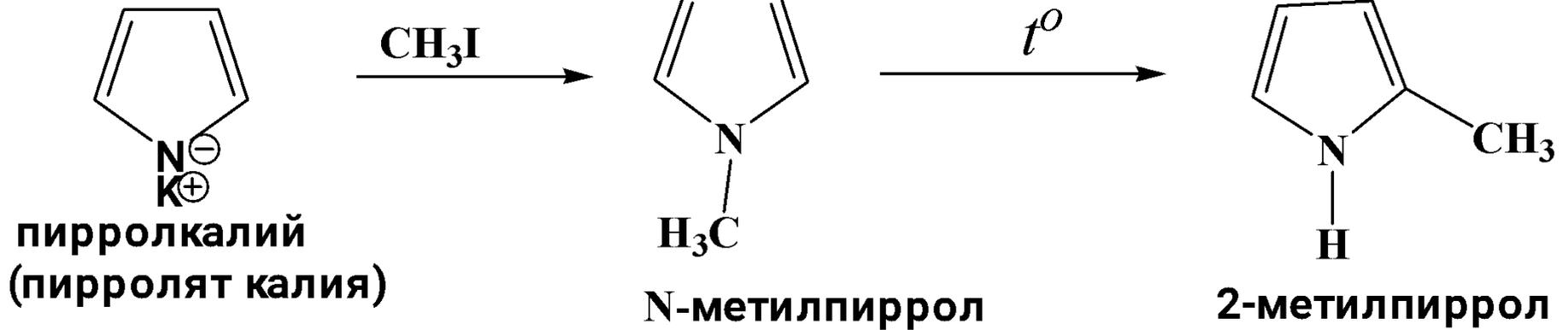
Реакции электрофильного замещения тиофена



- Пиррол имеет и особые свойства – он проявляет не только основные, но и кислотные свойства, т.е. является амфотерным соединением. При действии сильных оснований пиррол образует пирролят –ион.



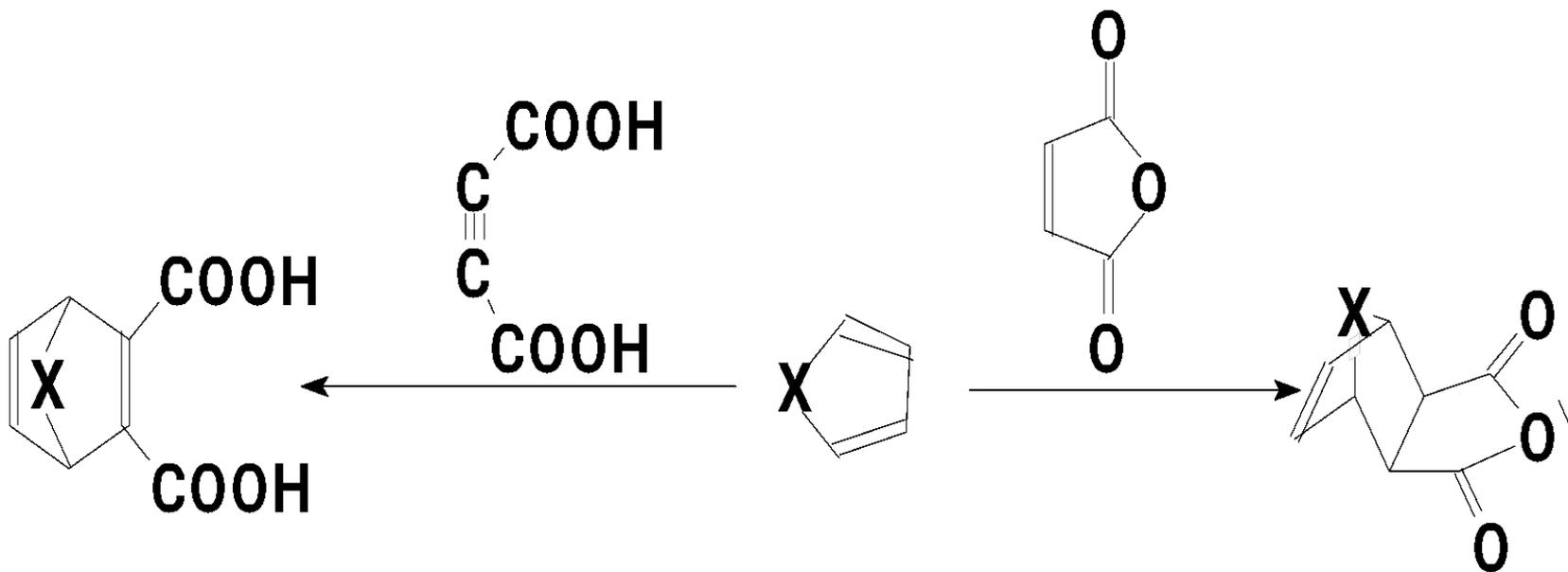
Алкилирование



РЕАКЦИИ РАЗРУШЕНИЕМ АРОМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

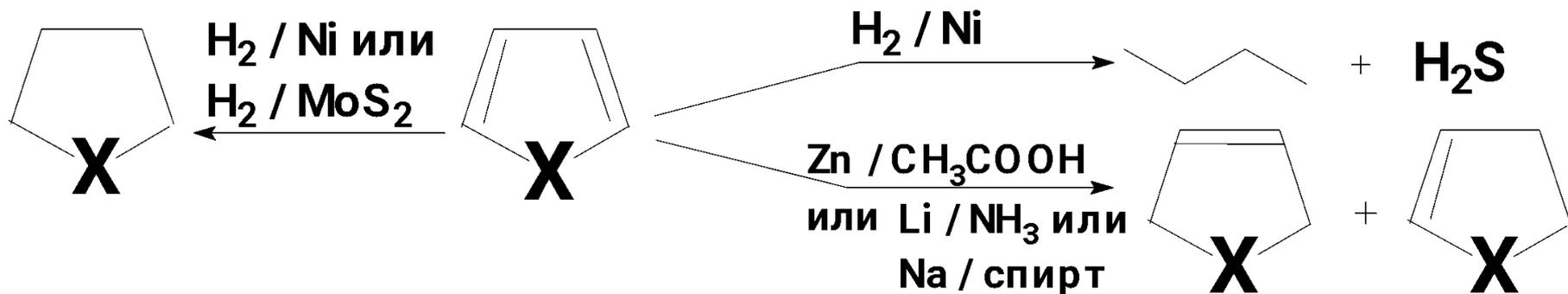
- Способность вступать в реакции
- 1,4-циклоприсоединения наиболее выражена у фурана и наименее у тиафена, что вполне согласуется с изменением ароматичности этих соединений.

Присоединение по Дильсу-Альдеру



Реакции восстановления

- Гидрирование пиррола, фурана и тиафена протекает с трудом и требует использования **сильных восстановителей** или жестких условий.



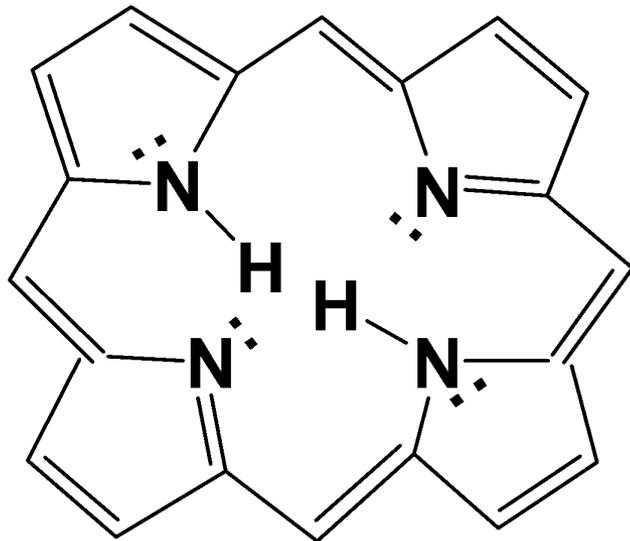
Биологическое значение пиррола

Пиррольные ядра образуют основу многих биологически важных пигментов (красящих в-в):

- пигментов крови (гемоглобин),
- зеленых частей растений (хлорофилл),
- желчи,
- витамина В12.

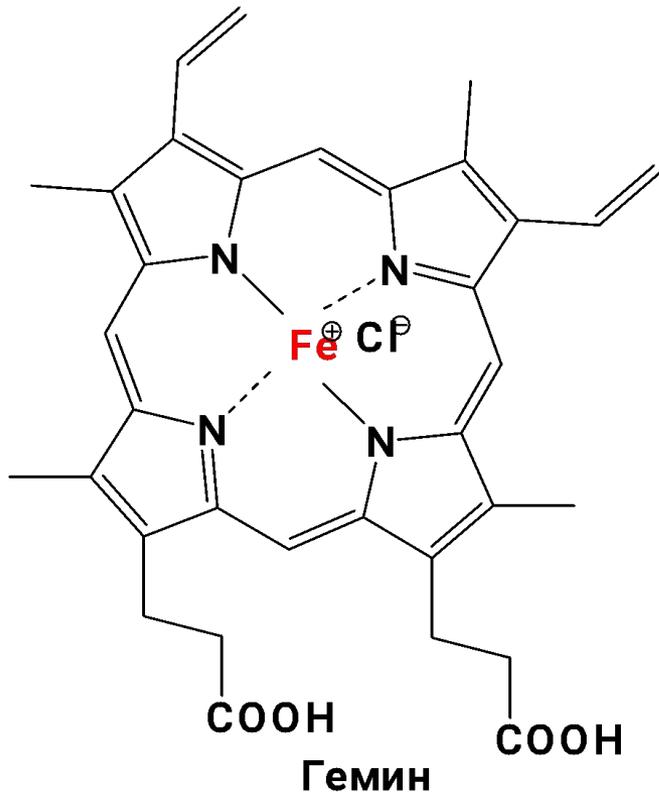
Все эти соединения содержат плоское 16-членное кольцо – ядро порфина.

- Все эти соединения содержат плоское 16-членное кольцо – ядро порфина.



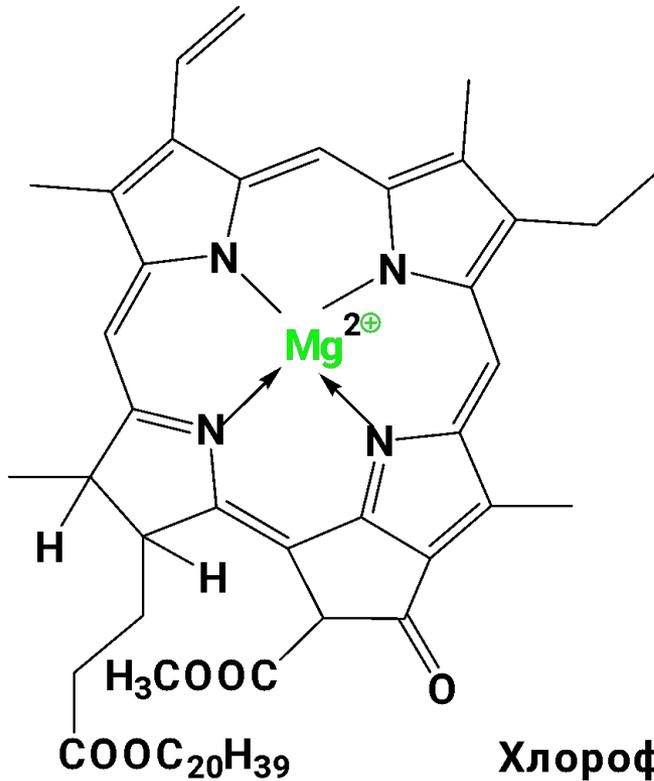
- В порфине пиррольные остатки связаны метиновыми мостиками.
 - Плоский макроцикл порфина является ароматическим, т.к. сопряженная система состоит из 26 электронов.
- $E_{\text{ст}} = 840 \text{ кДж/моль}$, что свидетельствует о высокой стабильности порфина.

Порфины, входящие в состав природных пигментов имеют заместители в пиррольных ядрах (порфирины). Порфирины в природе находятся в виде комплексов с ионами металлов. *Комплекс с ионом железа является основой гемоглобина*



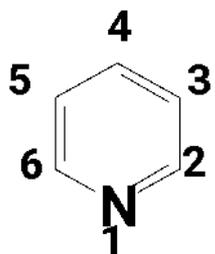
Гемоглобин отвечает за обеспечение тканей кислородом

Комплекс с ионом магния является основой хлорофилла.

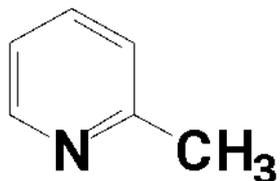


Хлорофилл принимает участие в трансформации солнечной энергии в процессе фотосинтеза.

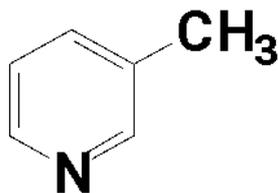
ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. ПИРИДИН.



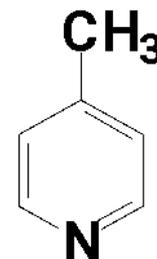
пиридин



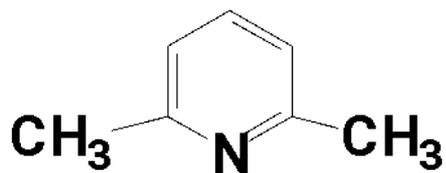
2-метилпиридин
(α -пиколин)



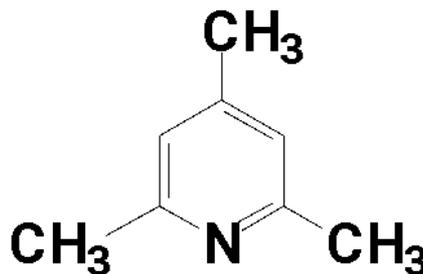
2-метилпиридин
(β -пиколин)



2-метилпиридин
(γ -пиколин)



2,6-диметилпиридин
(2,6-лутидин)

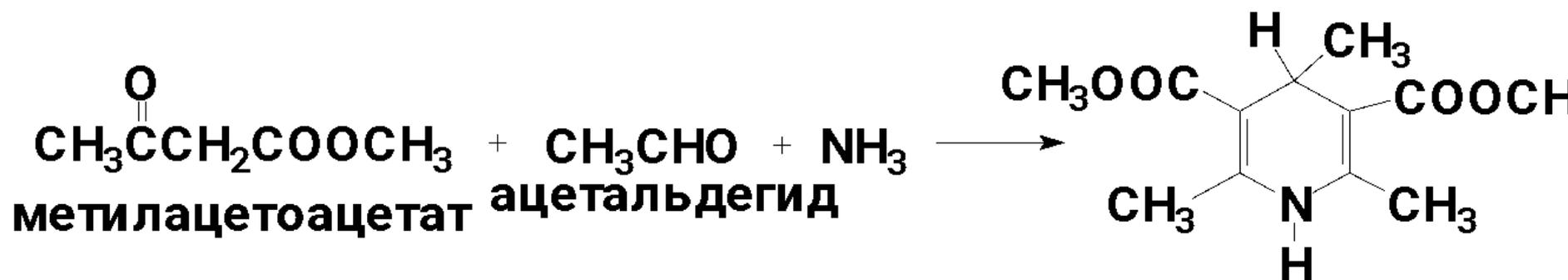


2,4,6-триметилпиридин
(симм-коллидин)

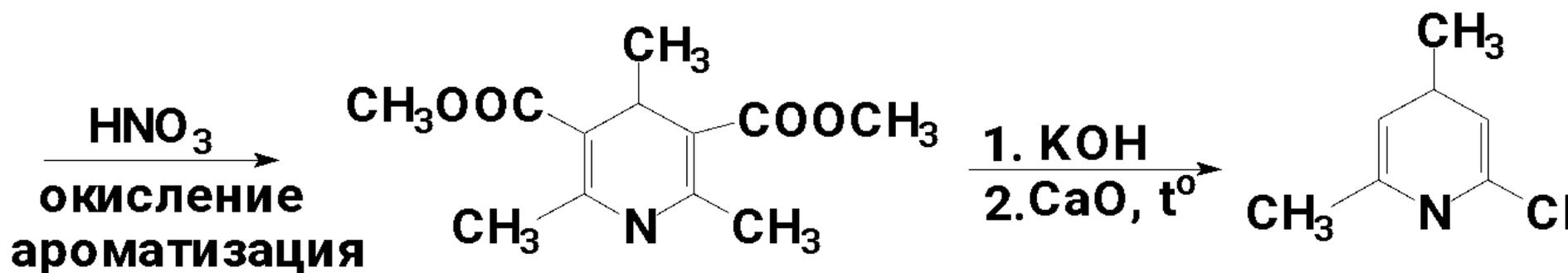
Способы получения

- В промышленных масштабах пиридин и его гомологи получают при коксохимической переработке каменного угля.

Метод синтеза Ганча:

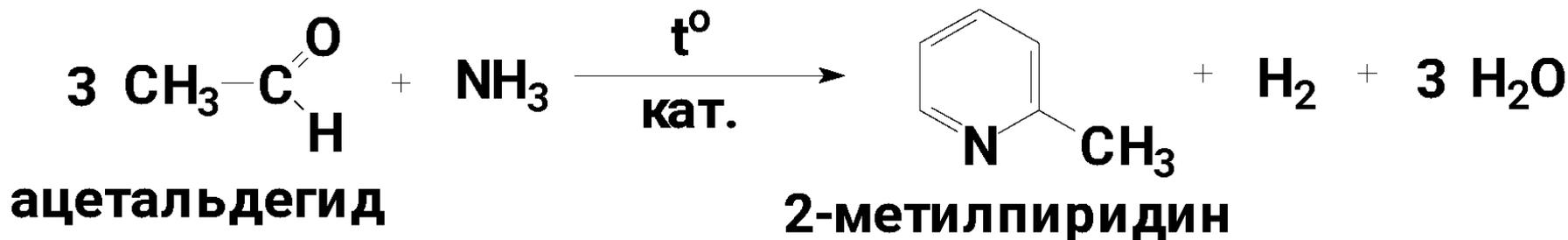


диметил-2,4,6-триметил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат



2,4,6-триметилпиридин

Известны синтезы пиридина на основе ещё более простых реагентов.

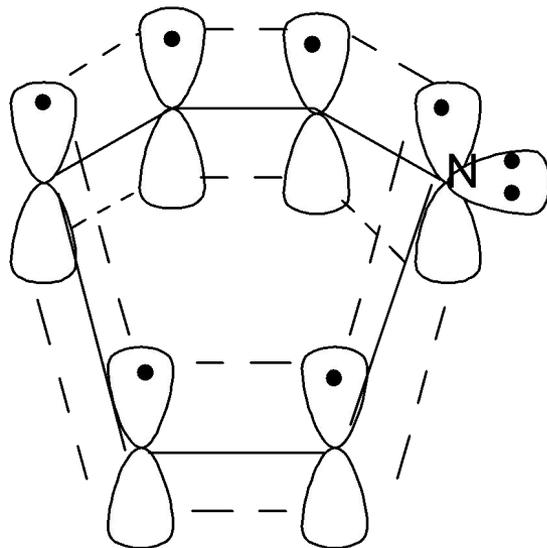


Физические свойства

- Пиридин представляет собой бесцветную жидкость с $T_{\text{кип.}} 115,3^{\circ}\text{C}$. Он обладает характерным неприятным запахом, смешивается во всех отношениях с водой, этанолом, диэтиловым эфиром; устойчив при хранении.

СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ПИРИДИНА

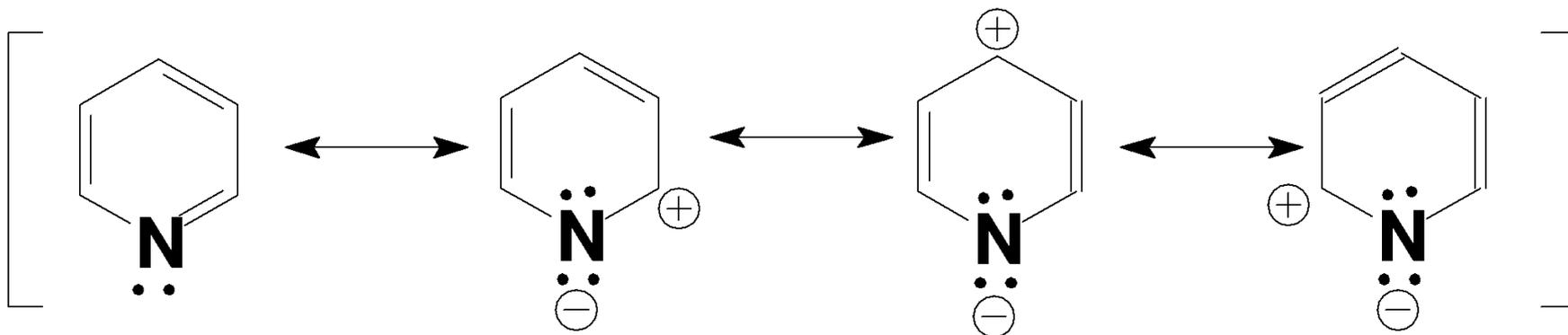
- Пиридин является шестичленным гетероароматическим аналогом бензола. Его плоская молекула имеет сопряжённую систему из шести - электронов. Все атомы цикла (и С, и N) находятся в состоянии sp^2 -гибридизации и вносят по одному электрону в ароматический секстет.



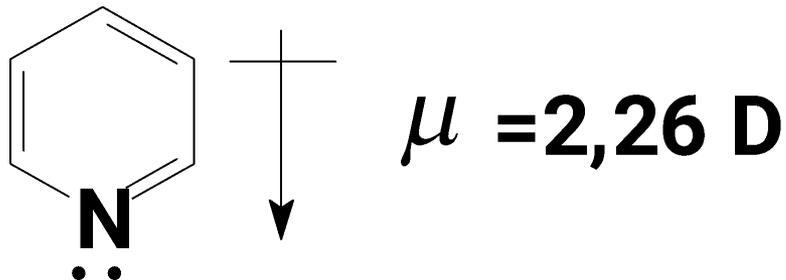
ПИРИДИН

Неподеленная Электронная Пара (НЭП) атома азота находится вне сопряженной системы и занимает sp^2 – орбиталь, ориентированную в плоскости цикла и имеющую σ -симметрию.

Ароматическая делокализация π -электронов в молекуле пиридина иллюстрируется следующим набором резонансных структур:



В большей части этих структур атом азота имеет отрицательный заряд, что соответствует его большей электроотрицательности. Степень разделения зарядов в молекуле пиридина характеризует сравнительно высокий дипольный момент. В соответствии с этим пиридин рассматривают как электронодефицитный гетероцикл.



ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

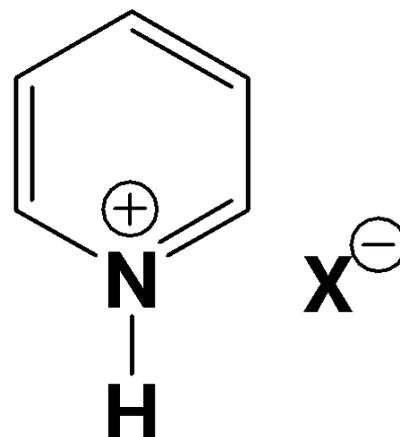
I. Основные и нуклеофильные свойства

Поскольку НЭП азота в молекуле пиридина не входит в ароматический секстет, пиридин обнаруживает и основные, и нуклеофильные свойства.

а) Взаимодействие с кислотами

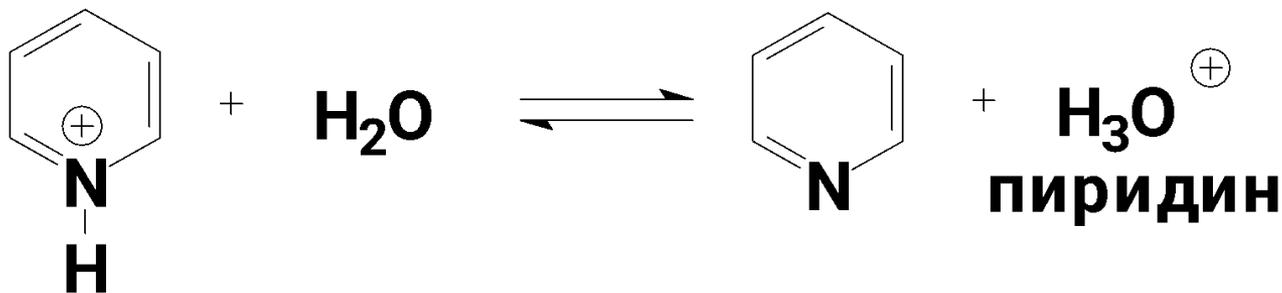


пиридин



Катион пиридиния

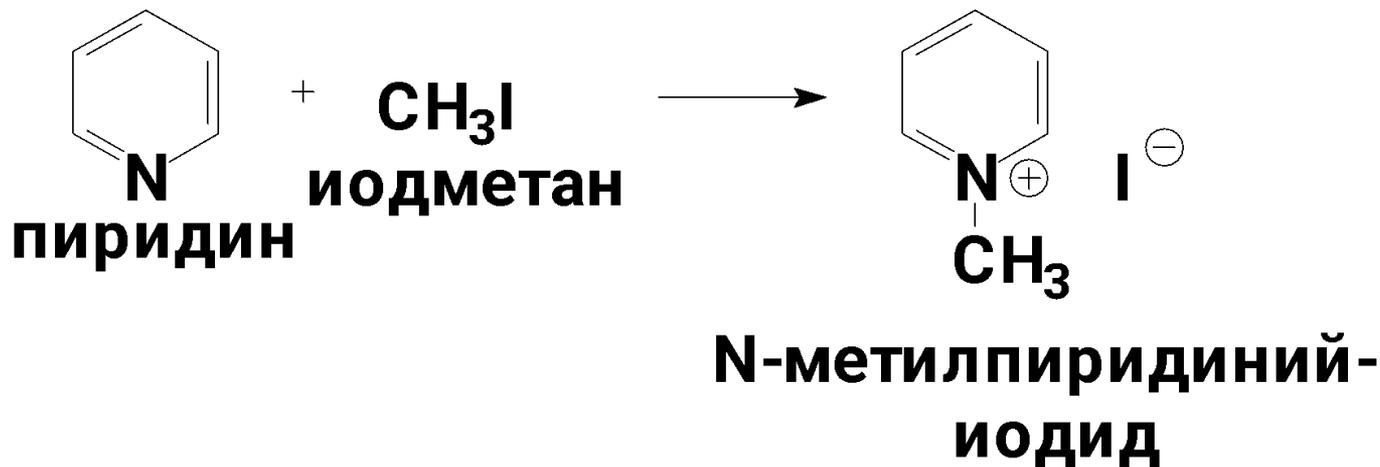
- Как и в случае аминов, основность гетероциклических оснований, в том числе пиридина и пиррола, принято оценивать значениями pK_a их сопряженных кислот - pK_a (BH^+).



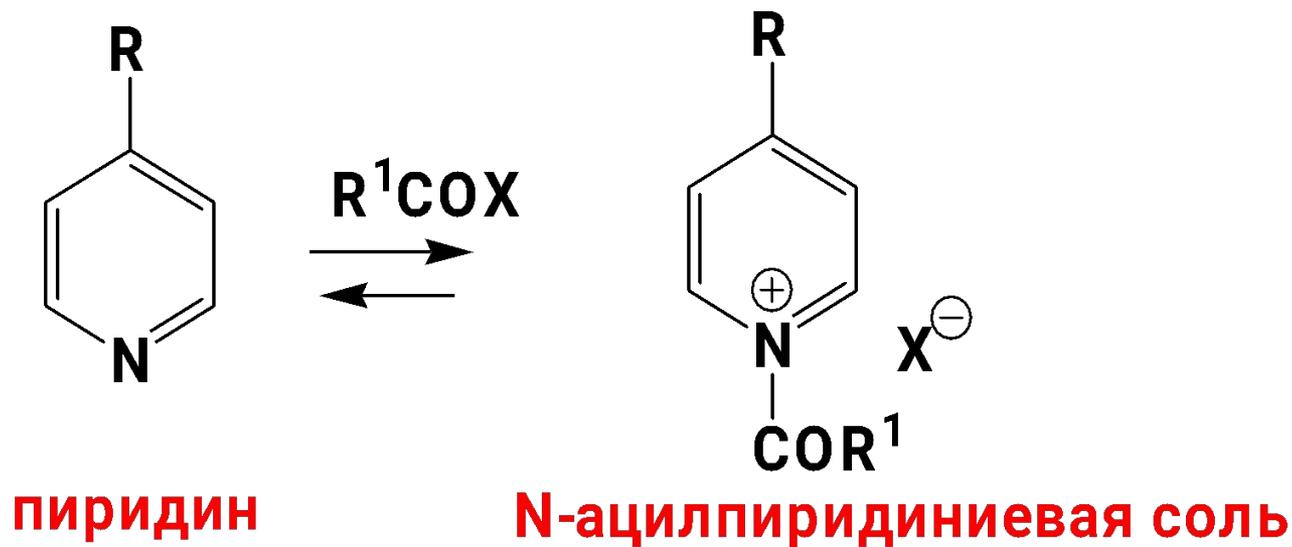
$$pK_a (C_5H_6N^{\oplus}) \quad 5,36$$

Обратите внимание! Основность пиридина почти на 6 единиц pK_a выше основности пиррола - pK_a (BH^+), равной -0,4.

- b) Пиридин легко алкилируется с образованием N-алкилпиридиниевых солей. В этой реакции пиридин выступает в качестве нуклеофила.

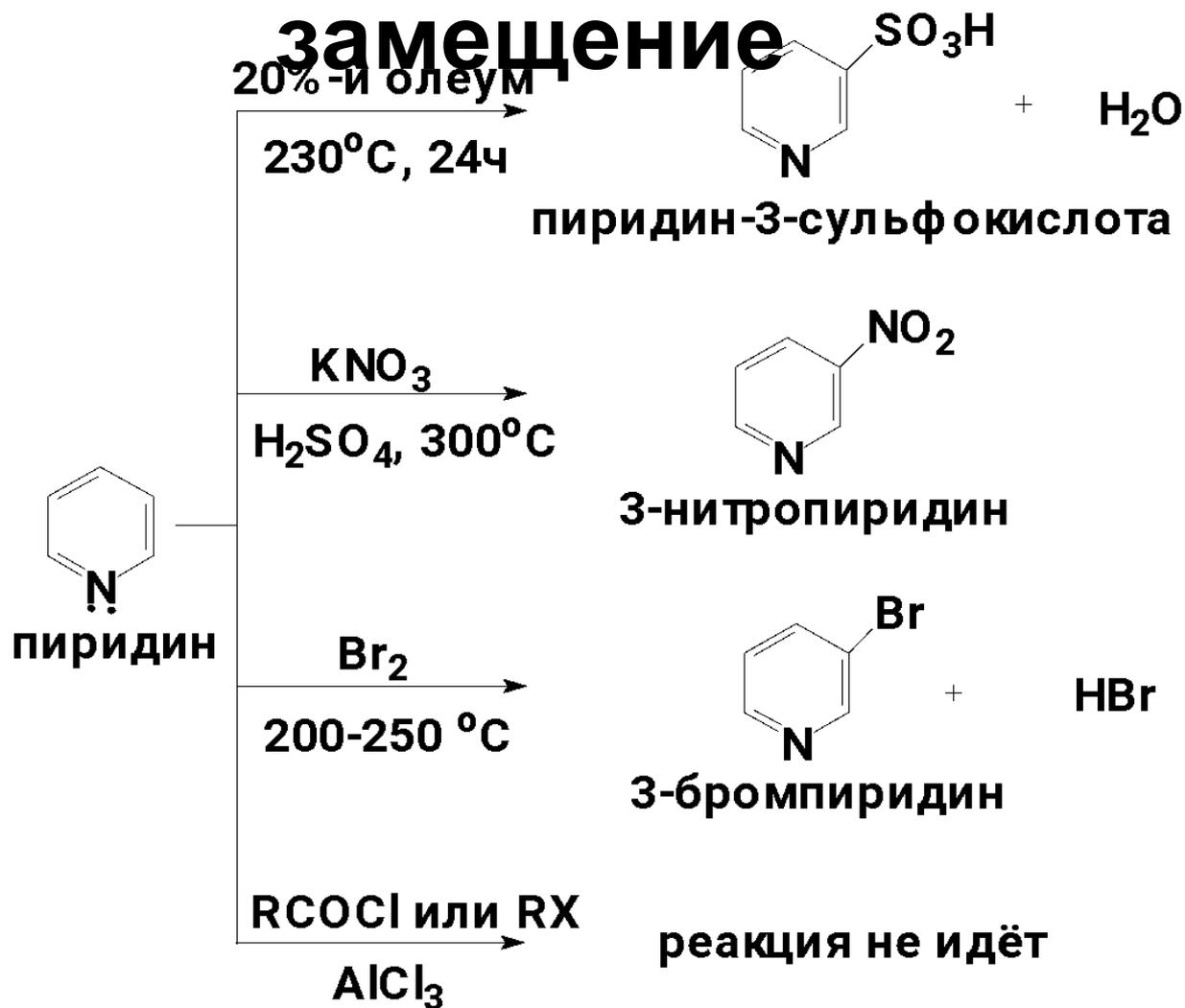


- с) Нуклеофильные свойства пиридина подтверждаются и легкостью образования N-ацилпиридиниевых солей. Такие соли образуются в качестве интермедиатов в реакциях O-ацилирования карбоновых кислот хлорангидридами в присутствии пиридина.



- **Вследствие солеобразования пиридиное кольцо сильно дезактивируется к электрофильной атаке. Скорость реакции нитрования соли пиридина по сравнению с пиридином уменьшается в 10^{13} раз.**
- **Пиридин вступает в реакции электрофильного замещения гораздо медленней, чем бензол, напоминая в этом отношении нитробензол. Активность же пиридиний- катиона еще ниже.**

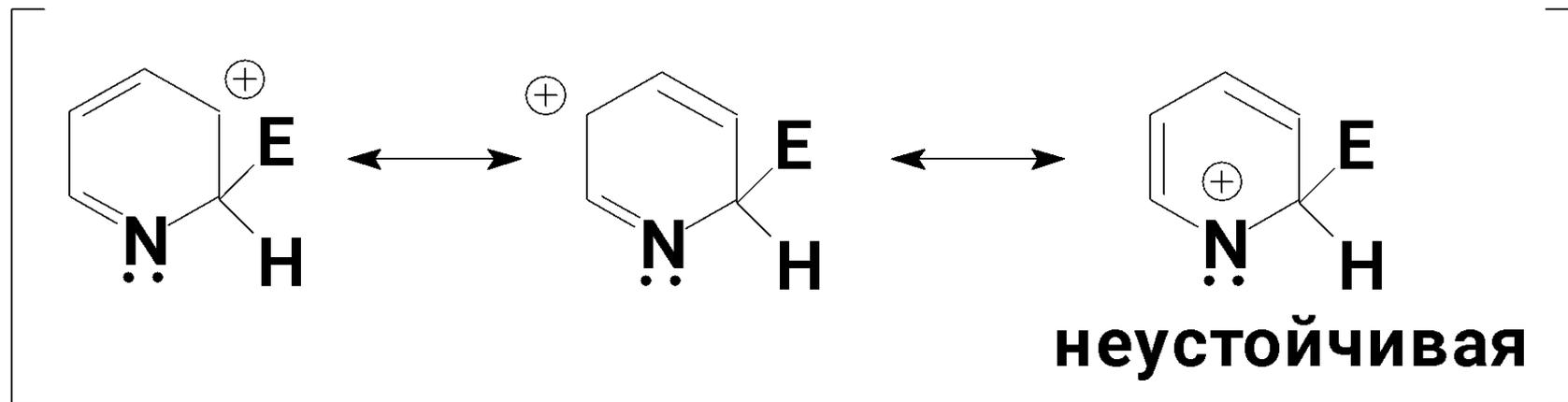
II. Электрофильное ароматическое замещение



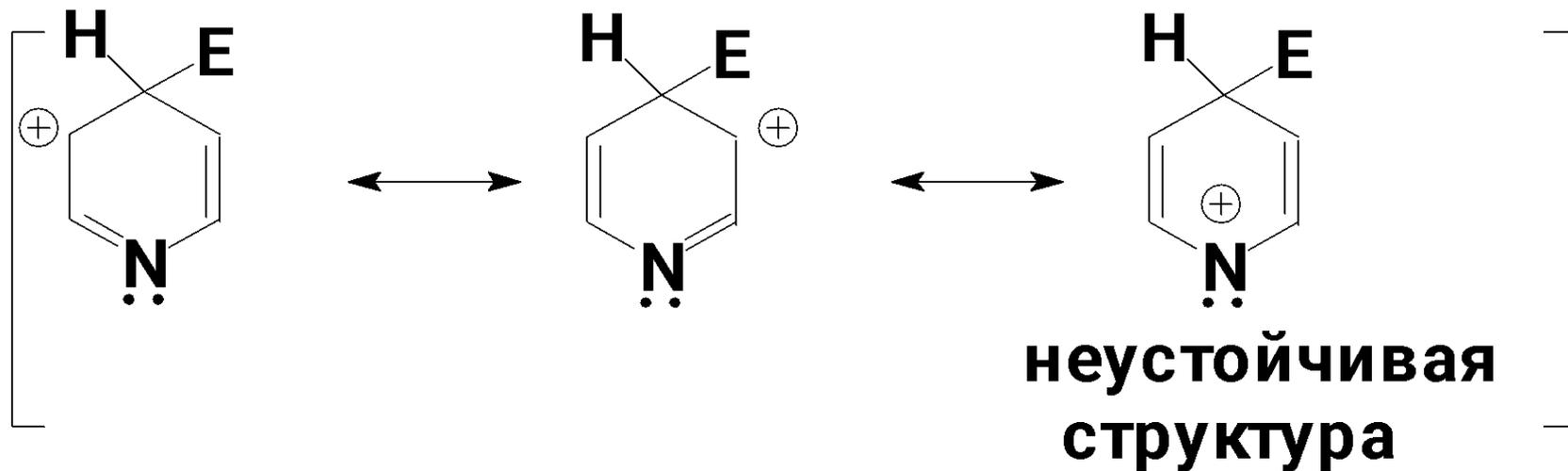
- S_E в пиридинах протекает исключительно в β -положения, и только когда эти положения заняты электронодонорными заместителями, возможна ориентация в α - или γ -положения. Преимущество атаки в β -положение объясняется строением промежуточных σ -аддуктов. Только при β -атаке нет резонансных структур с положительным зарядом на N и заряд делокализован между 3-мя атомами C.

Механизм S_E

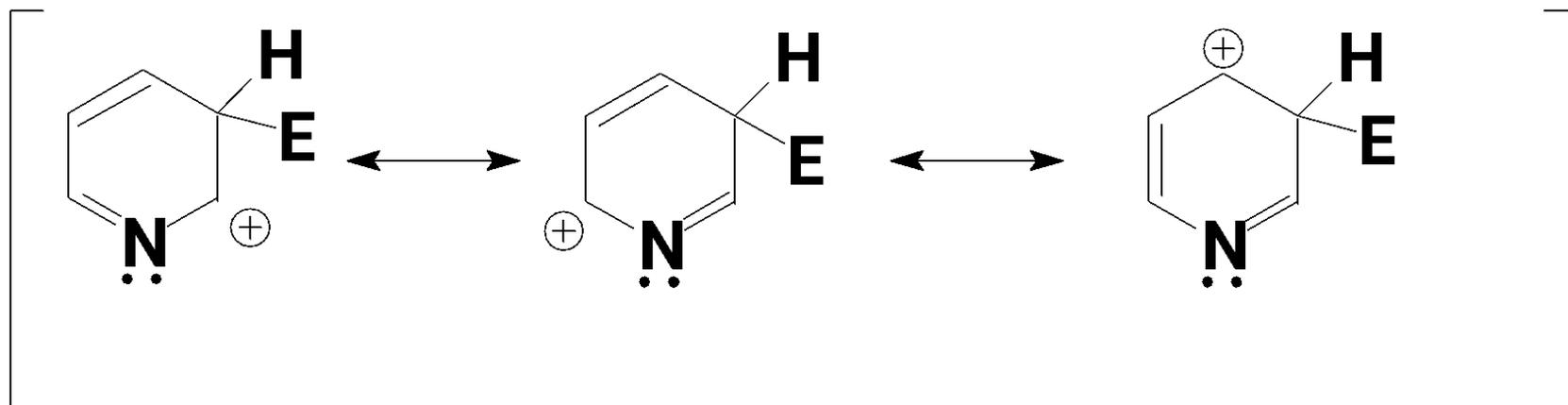
Атака в положение 2:



Атака в положение 4:

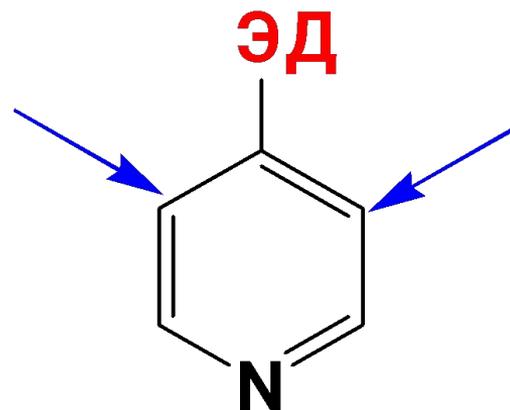
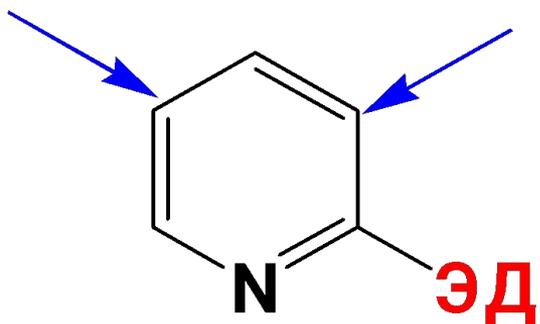


Атака в положение 3:



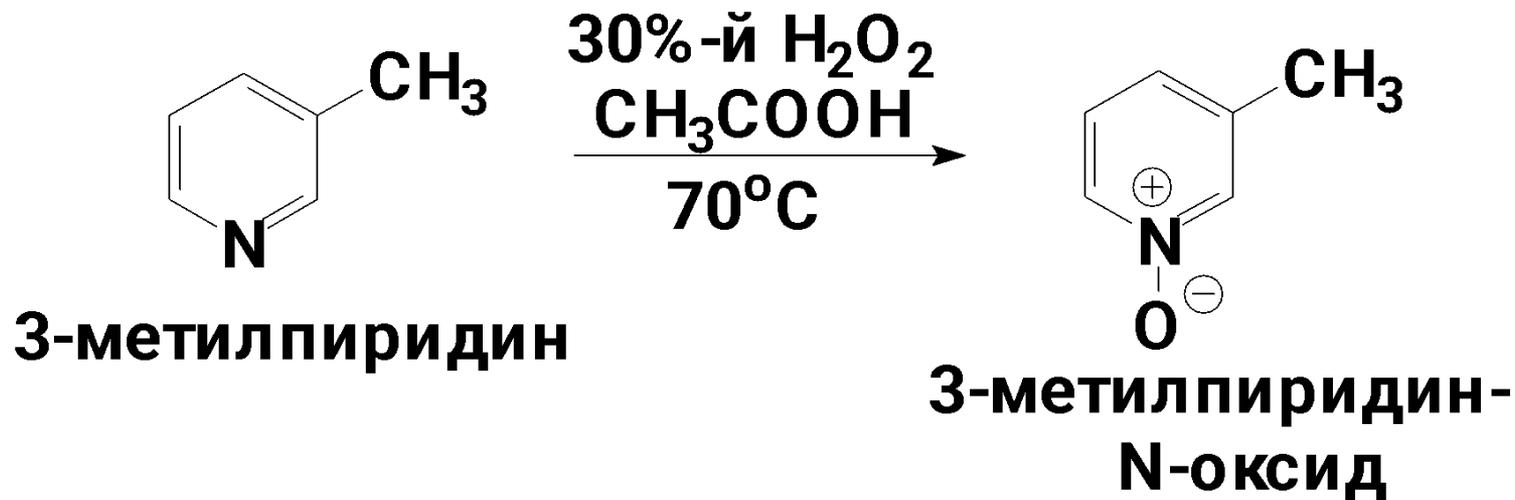
резонансно-стабилизированный ион

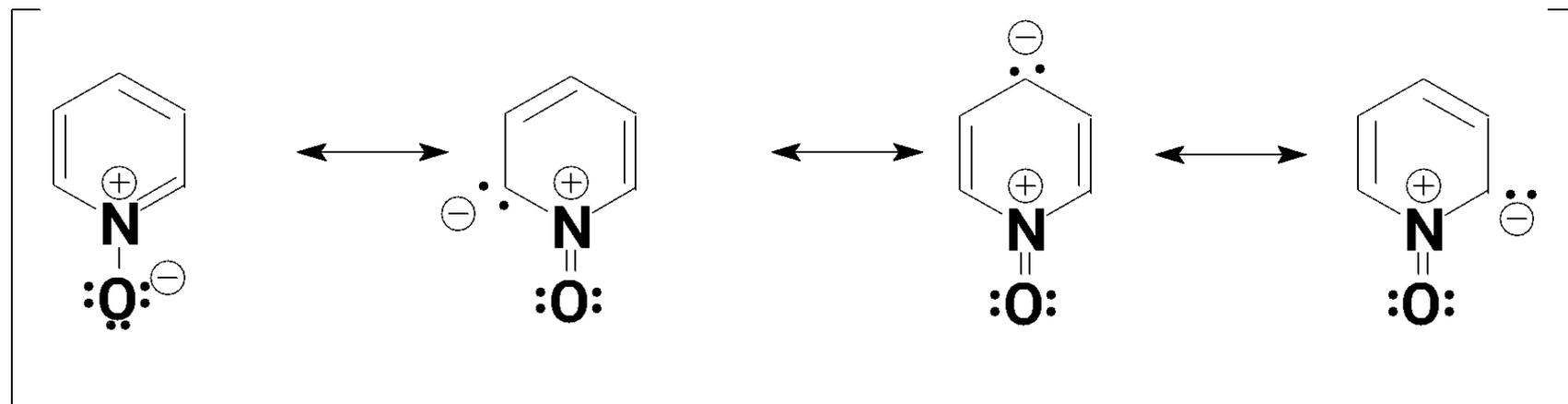
- Орто и пара ориентирующие заместители, находящиеся в α - или γ -положениях пиридинового кольца, способствуют атаке электрофила в β -положения:



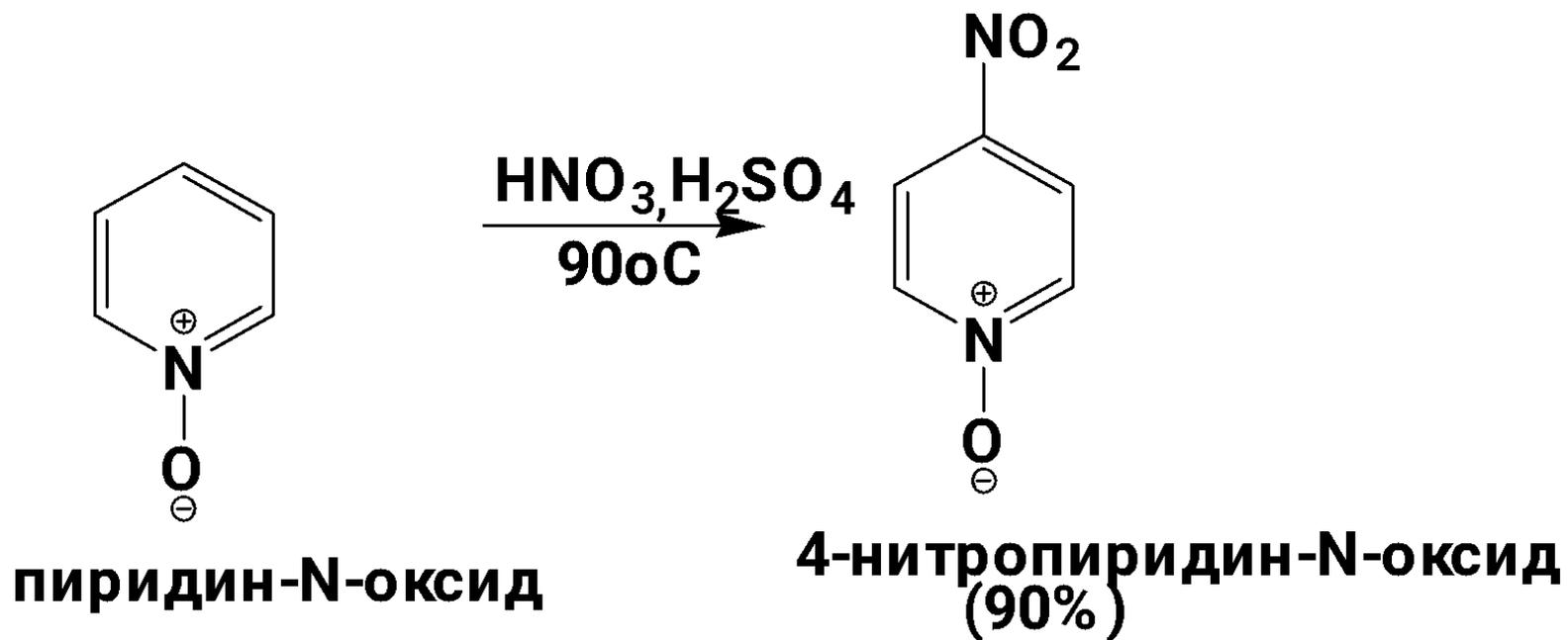
III. N-Оксид пиридина

а) получение



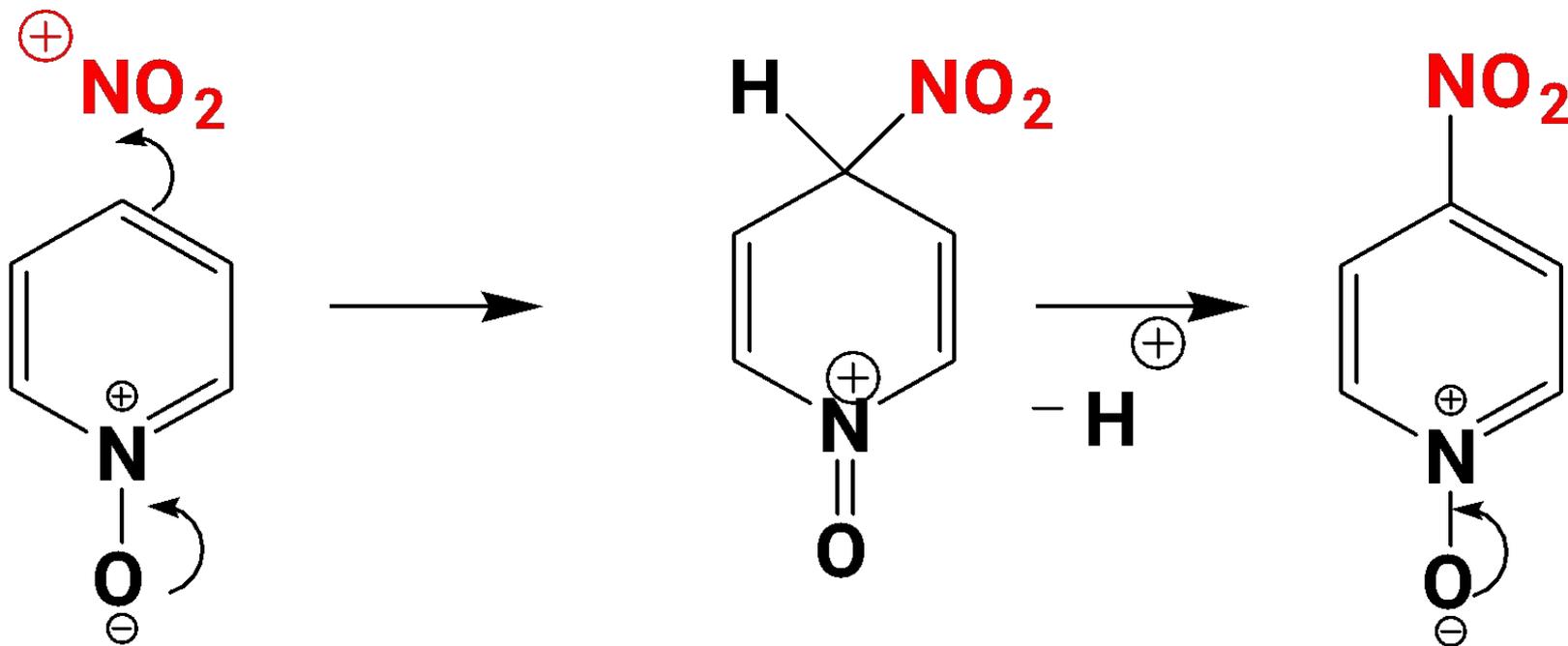


b) Электрофильное замещение

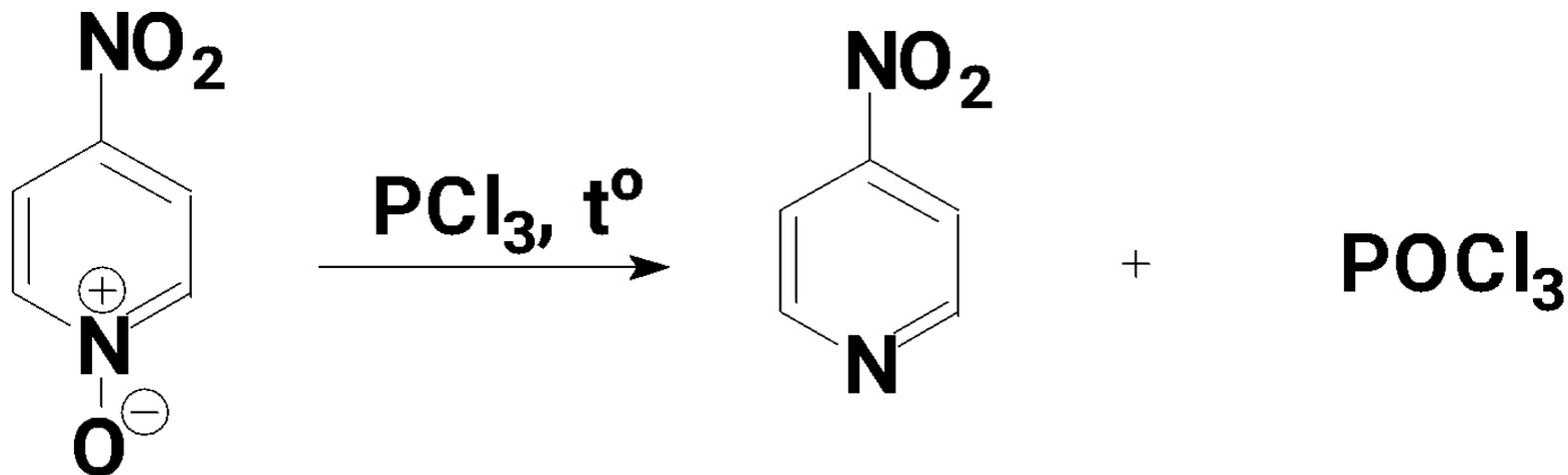


- Замещению подвергается непротонированный N-оксид, реакционная способность которого в 4×10^{-6} раза ниже бензола. Интермедиат, образующийся при атаке E^+ в положение 4, резонансно стабилизирован атомом кислорода.

Механизм S_E



с) Дезоксигенирование N-оксида пиридина



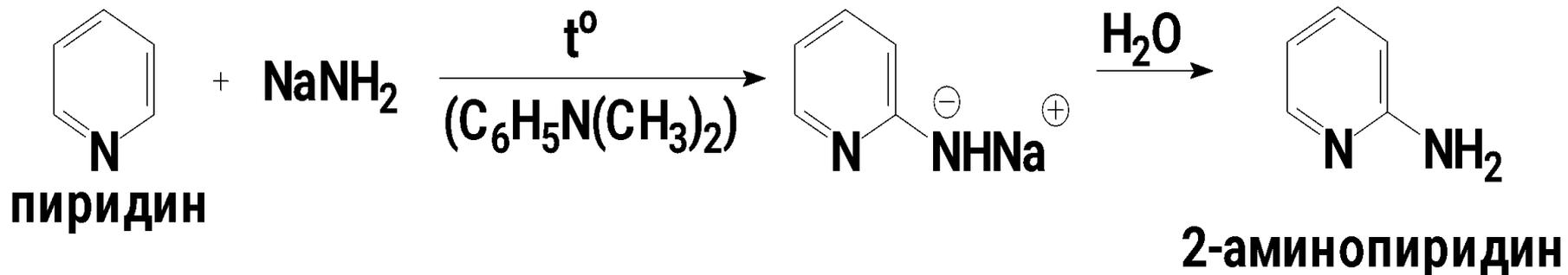
4-нитропиридин-
N-оксид

4-нитропиридин

IV. Нуклеофильное замещение

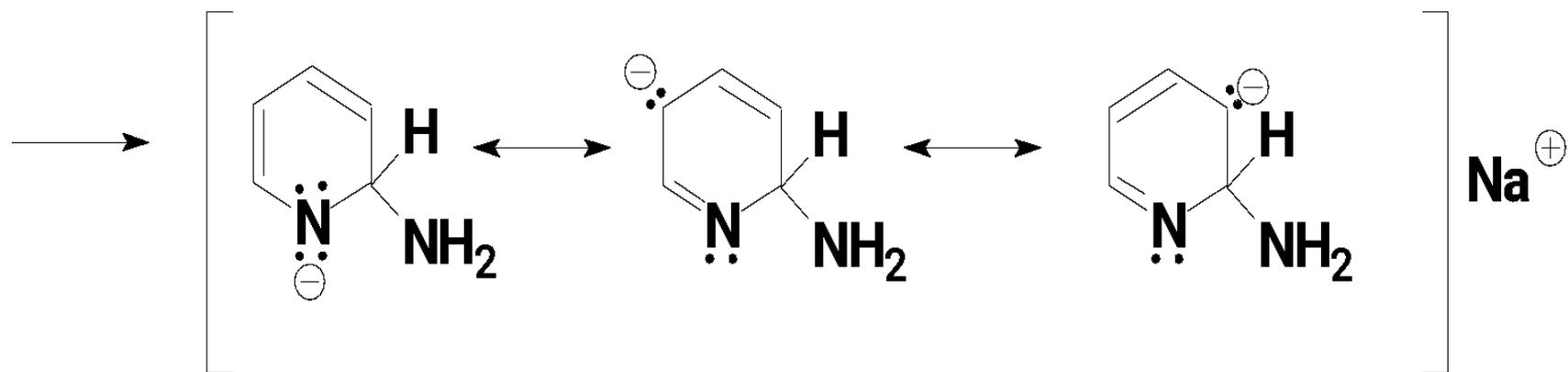
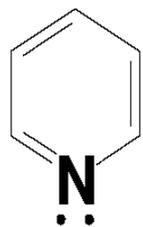
Высокое сродство к электрону способствует особой склонности пиридина к реакциям с нуклеофильными реагентами. Классическим примером такой реакции является реакция Чичибабина (1914 г.). В этой реакции пиридин обрабатывают амидом натрия при нагревании в N,N-диметиланилине или толуоле в качестве растворителя.

а) Реакция Чичибабина

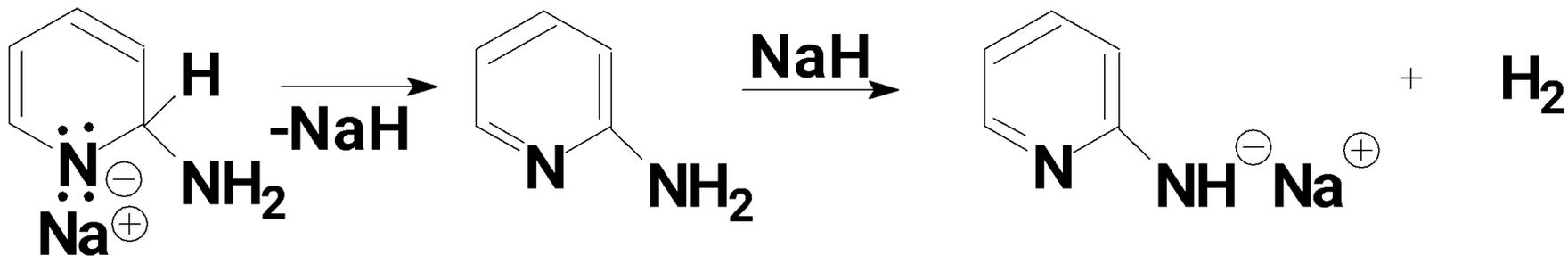


Механизм реакции Чичибабина

- Стадия 1 – реакция идёт с преимущественной атакой нуклеофила по С2 (С6), поскольку отрицательный заряд в соответствующем π -комплексе делокализован с участием электроотрицательного атома азота цикла:

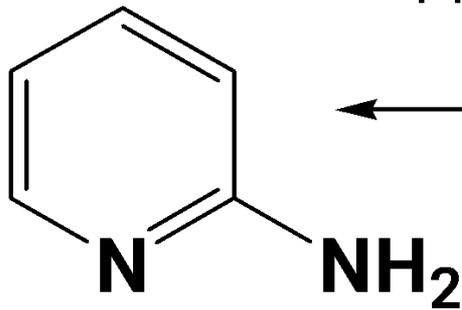


Стадия 2 – на этой стадии
элиминирует гидрид-ион с
реароматизацией цикла.

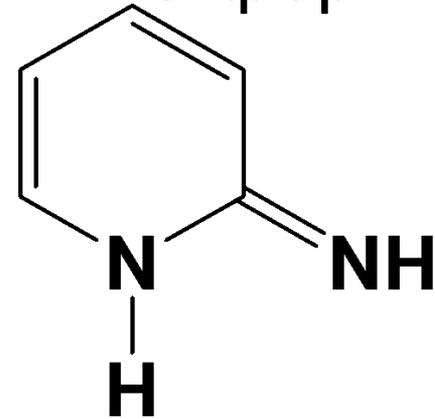


**в) 2-и 4-аминопиридины
способны к таутомерным
превращениям**

(содержание амино-формы в 1000 раз
превышает содержание имино-формы)

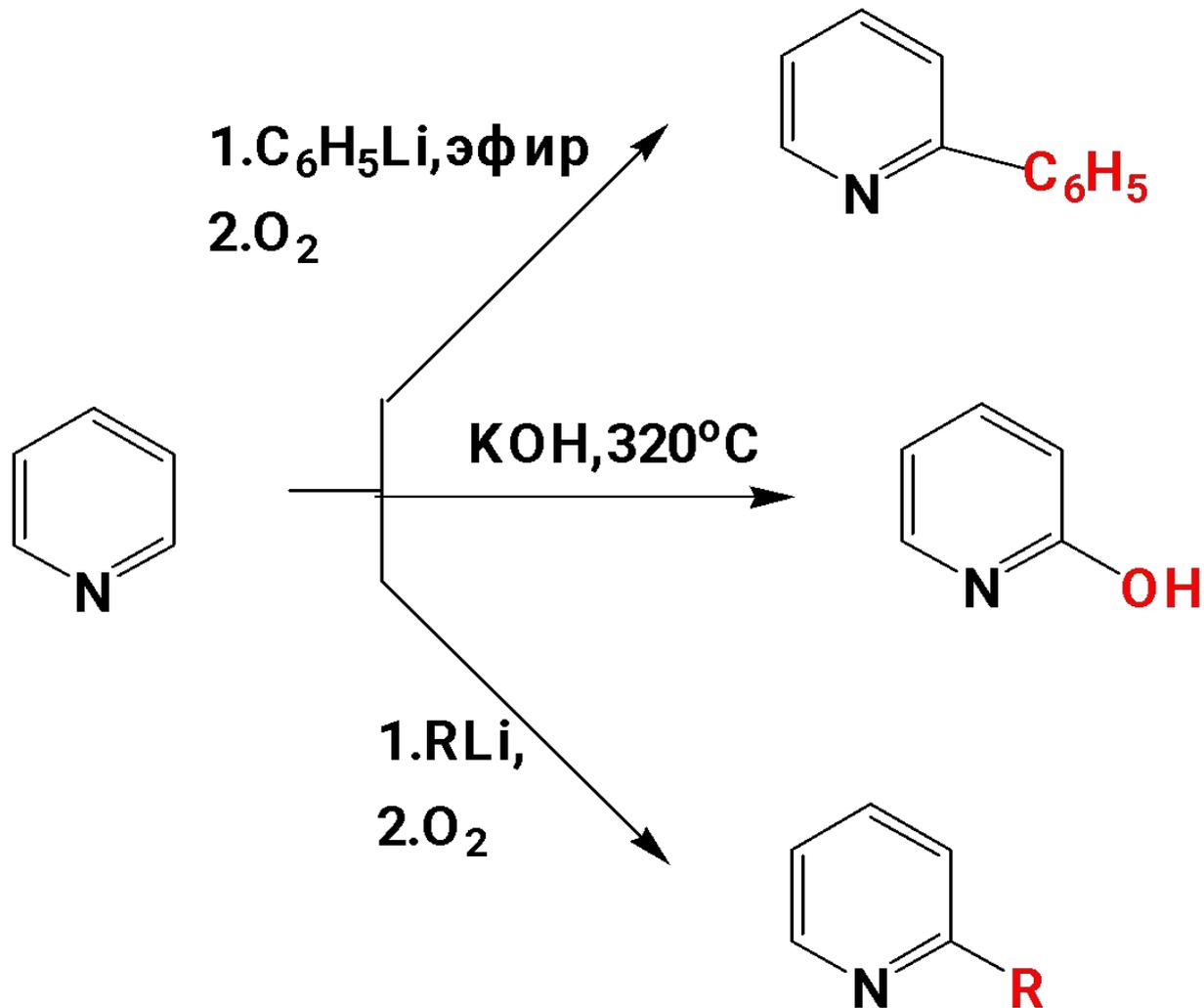


амино-форма

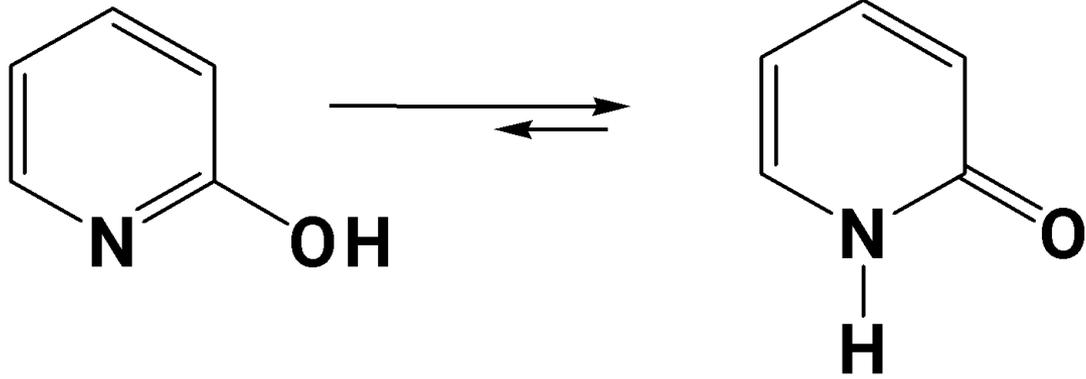


имино-форма

с) Другие реакции S_N



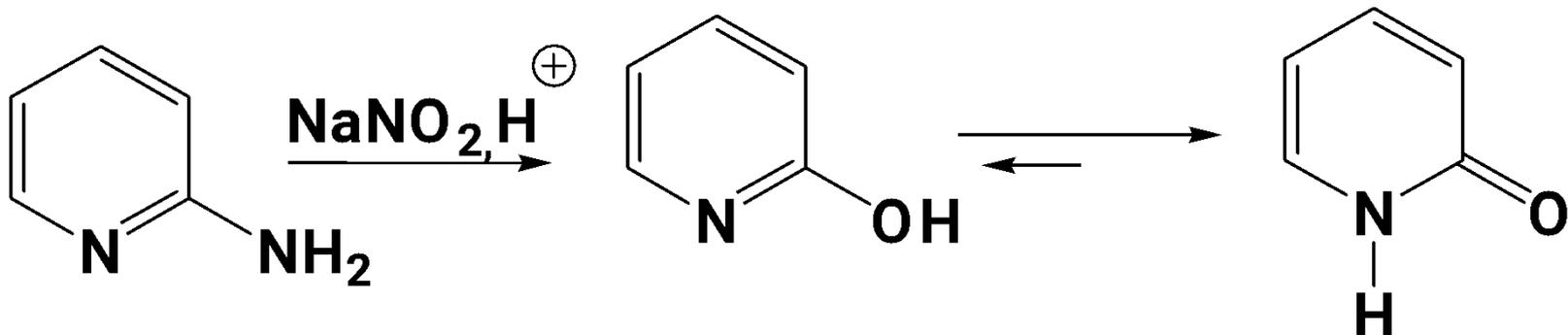
d) 2-гидроксипиридин также способен к таутомерии



2-гидроксипиридин

2-пиридон

2-гидроксипиридин получается также из 2-аминопиридина



2-аминопиридин

2-гидроксипиридин

2-пиридон

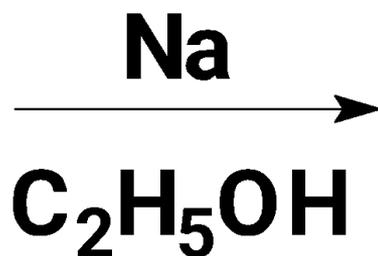
V. Восстановление

Электронодефицитный характер пиридина проявляет себя и в относительной лёгкости восстановления пиридинового цикла. Важно, что восстановление гладко проходит не только как гидрирование в присутствии Pt-катализатора, но и при действии натрия в абсолютном спирте.

a) ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПИРИДИНА

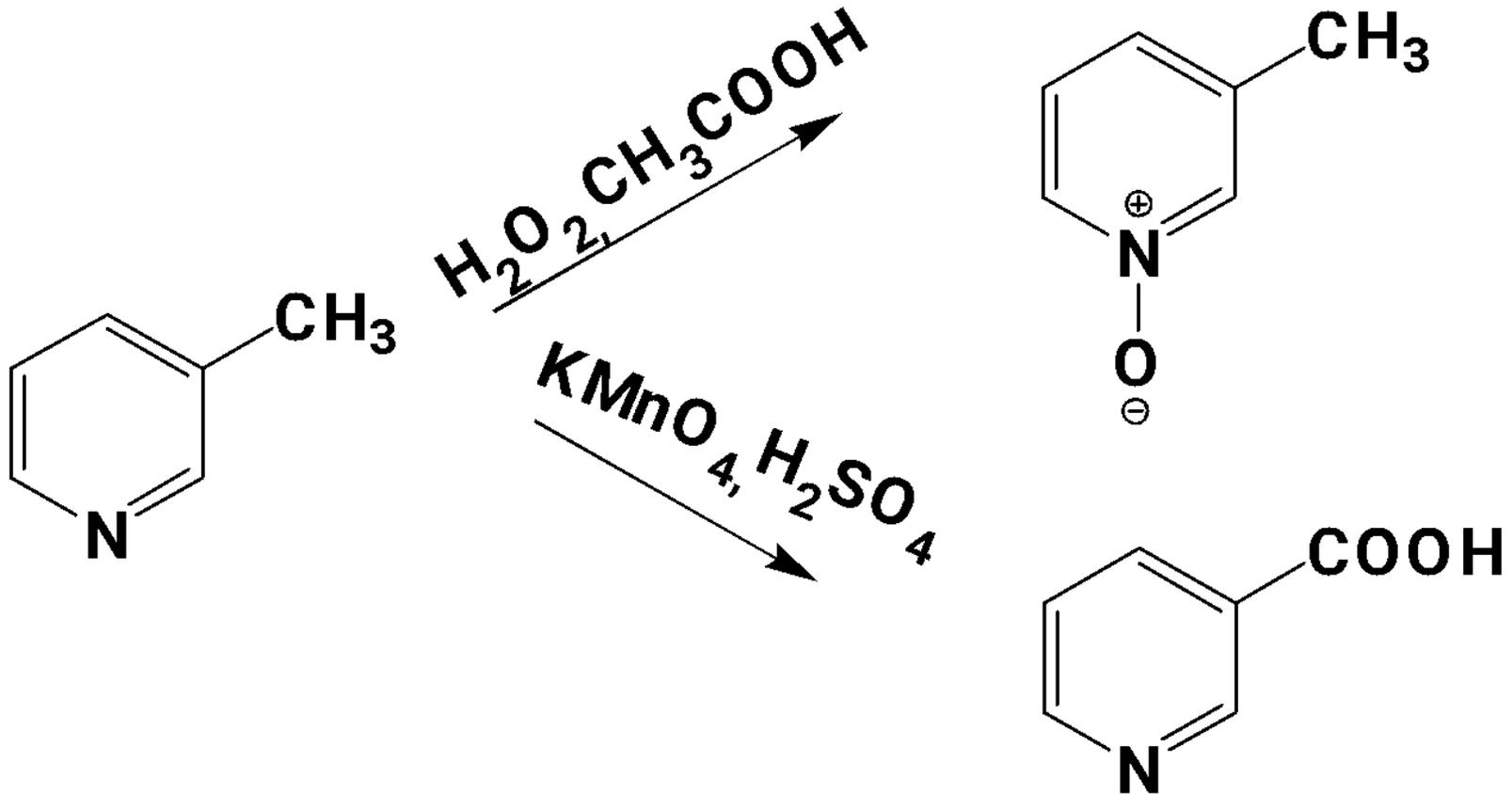


пиридин



пиперидин

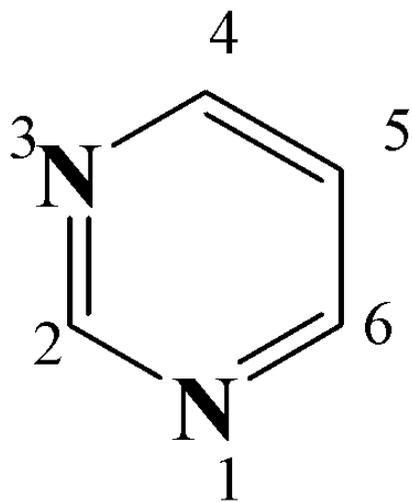
VI. Окисление



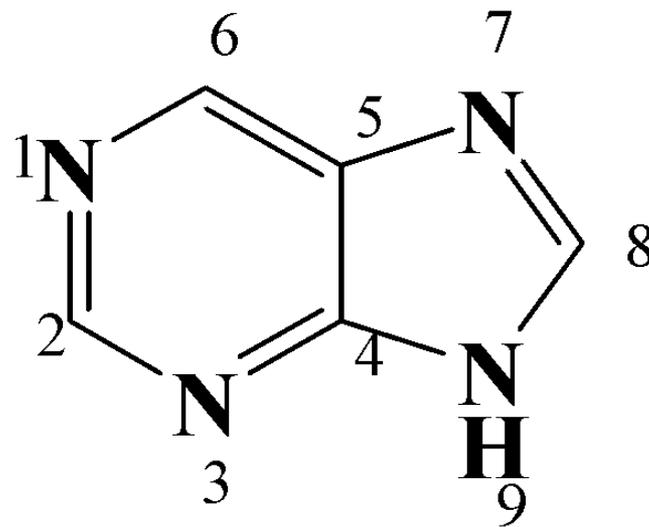
НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

ПИРИМИДИНЫ И ПУРИНЫ

Производные пурина и пириимидина входят в состав нуклеиновых кислот

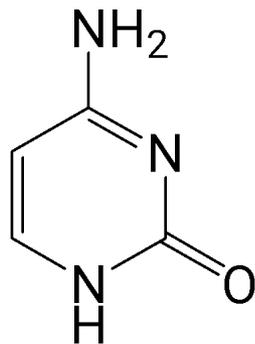


пириимидин

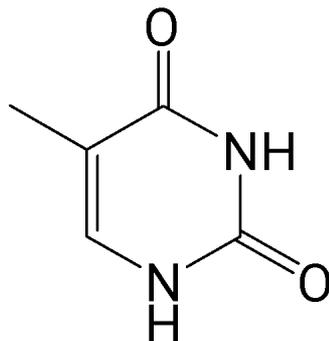


пурин

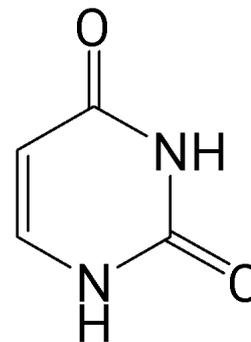
Пиримидиновые и пуриновые основания



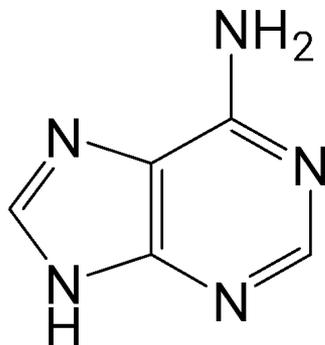
цитозин



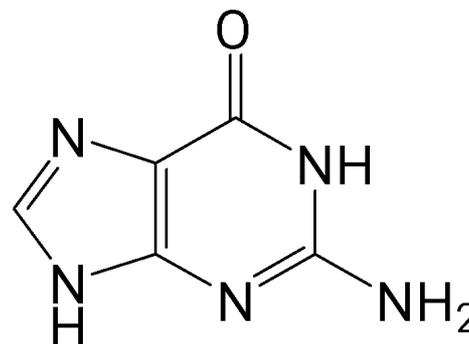
тимин



урацил



аденин

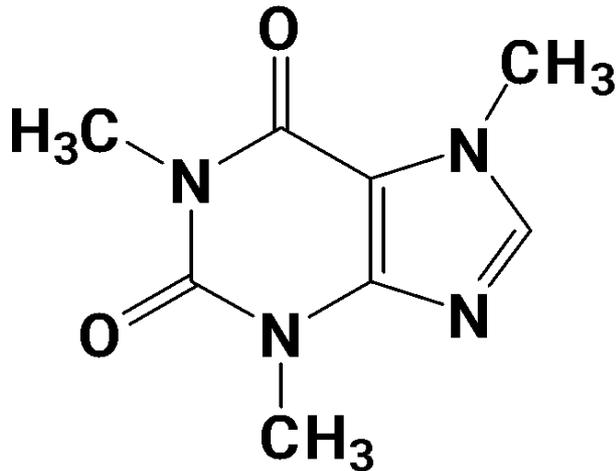


гуанин

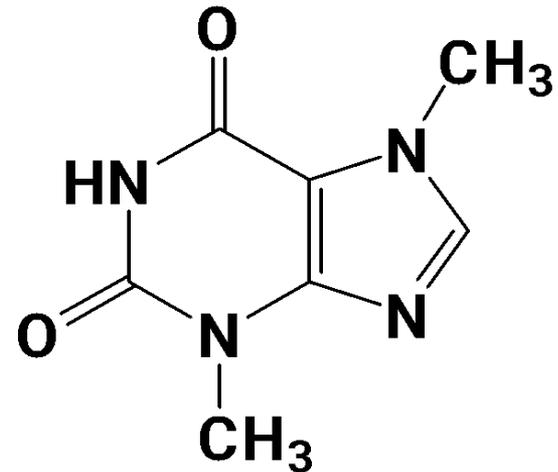
Фрагменты пиримидина и пурина входят в состав других природных соединений.

Кофеин содержится в чае и кофе.

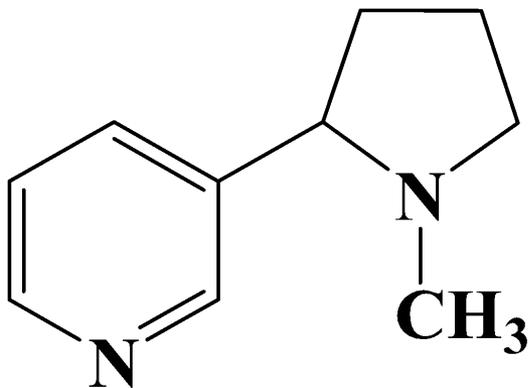
Теобромин содержится в чае и какао.



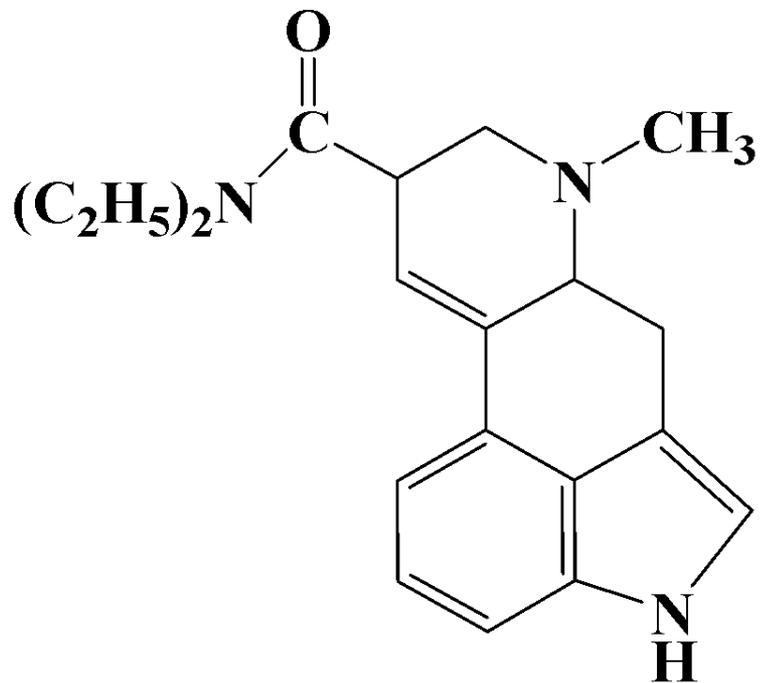
кофеин



теобромин



НИКОТИН



диэтиламид лизергиновой кислоты

