

Лекция № 21

Гетероциклические соединения

Время – 45 минут

Общая характеристика.

Гетероциклическими называют соединения циклического строения, содержащие в цикле не только атомы углерода, но и атомы других элементов (гетероатомы).

Гетероциклические соединения – самая распространенная группа органических соединений. Они входят в состав многих веществ природного происхождения, таких как нуклеиновые кислоты, хлорофилл, гем крови, алкалоиды, пенициллины, многие витамины. Гетероциклические соединения играют важную роль в процессах метаболизма, обладают высокой биологической активностью. Значительная часть современных лекарственных веществ содержит в своей структуре гетероциклы.

Классификация.

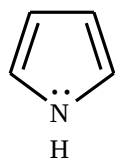
Для классификации гетероциклических соединений используют следующие признаки.

- по *размеру цикла*;
- по *типу элемента*, входящего в состав цикла;
- по *числу гетероатомов*, входящих в цикл;
- по *природе и взаимному расположению нескольких гетероатомов*;
- по *степени насыщенности*;
- по *числу циклов*.

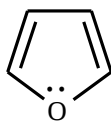
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.

Ароматичность.

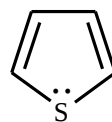
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом – *пиррол, фуран и тиюфен* - представляют собой плоские пятиугольники с четырьмя атомами углерода и соответствующим гетероатомом – азотом, кислородом или серой.



пиррол



фуран



тиофен

Ароматический секстет π -электронов в этих молекулах образуется за счет π -электронов атомов углерода и неподеленных электронов гетероатомов.

Теория резонанса подтверждает ароматический характер фурана, пиррола и тиофена.

Пиррол, фуран и тиофен относятся к **π -избыточным** гетероциклам, так как в них число электронов, образующих ароматическую систему, превышает общее число атомов в цикле (соотношение равно 6:5).

Поскольку пиррол, фуран и тиофен имеют сходное электронное строение, в их химическом поведении имеется много общего.

Химические превращения гетероциклов можно классифицировать следующим образом:

- кислотно-основные превращения с участием гетероатома;
- реакции присоединения;
- реакции замещения;
- реакции замены гетероатома.

Основу химии пиррола, тиофена и фурана определяет способность этих соединений с легкостью вступать в реакции электрофильного замещения, преимущественно по **α -положению**.

В сильноокислой среде ароматическая система пиррола и фурана нарушается вследствие протонирования по атомам углерода. Поэтому их относят к **ацидофобным** соединениям, т.е. не выдерживающим присутствия кислот.

Тиофен, в отличие от пиррола и фурана, устойчив к действию сильных кислот и не относится к ацидофобным гетероциклам.

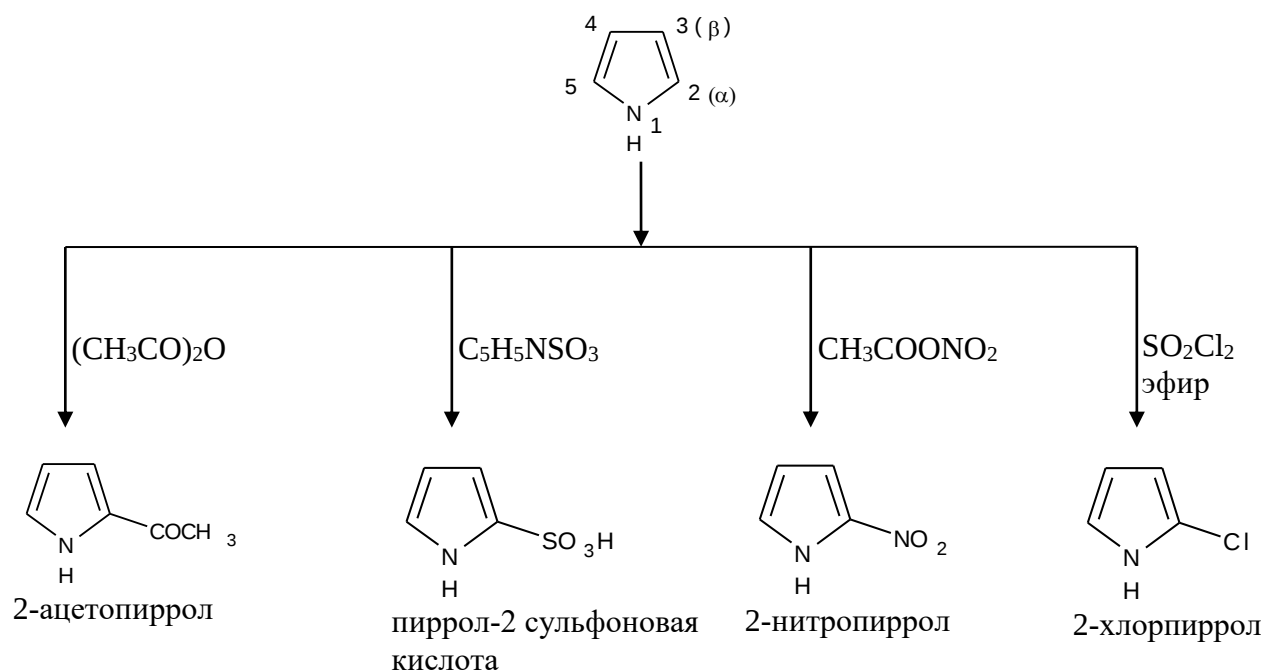
Относительная активность пятичленных гетероциклов в реакциях S_E снижается в ряду:



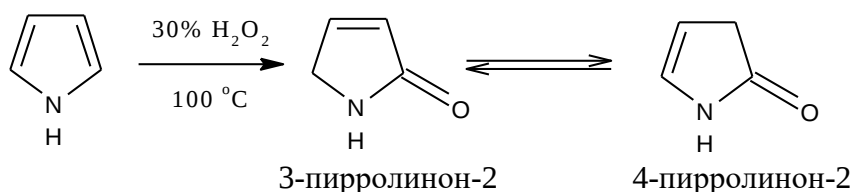
В связи с повышенной чувствительностью пятичленных гетероароматических соединений к сильным кислотам в ряде их реакций электрофильного замещения применяют модифицированные электрофильные реагенты.

Пиррол

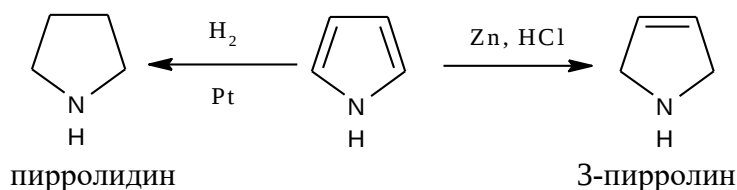
Реакции электрофильного замещения



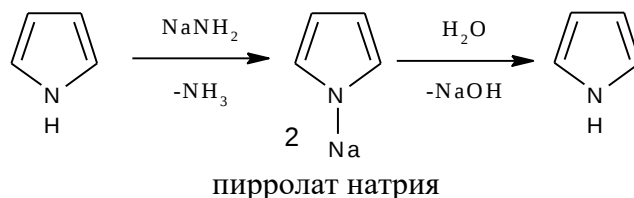
Окисление



Восстановление

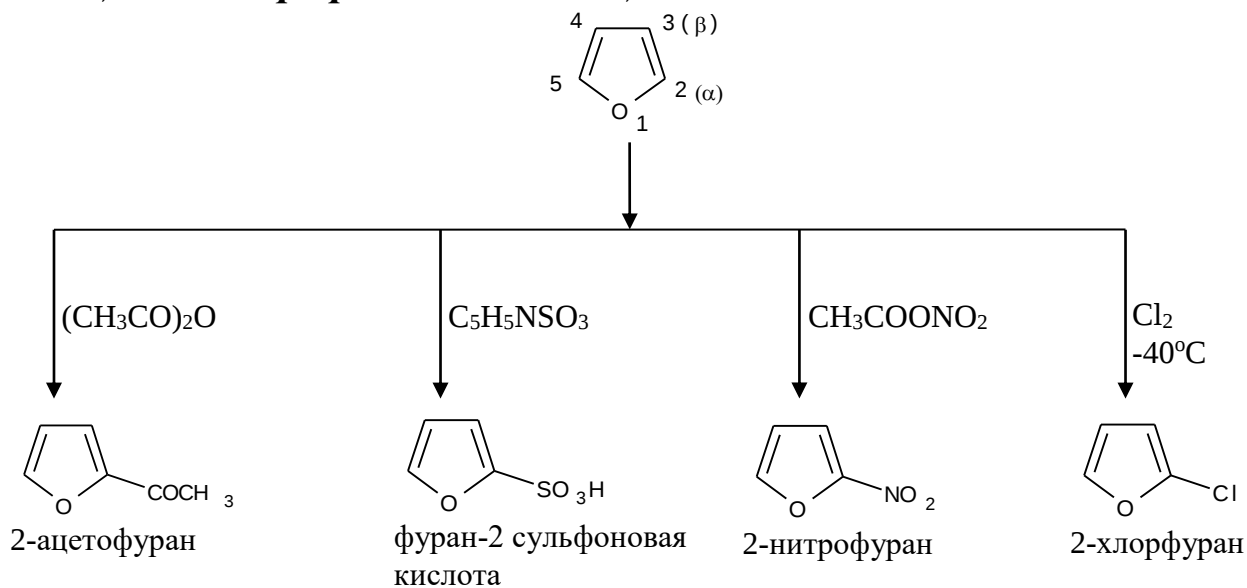


Реакции с основаниями

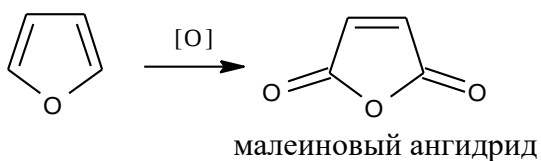


Фуран

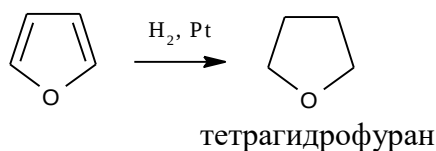
Реакции электрофильного замещения



Окисление

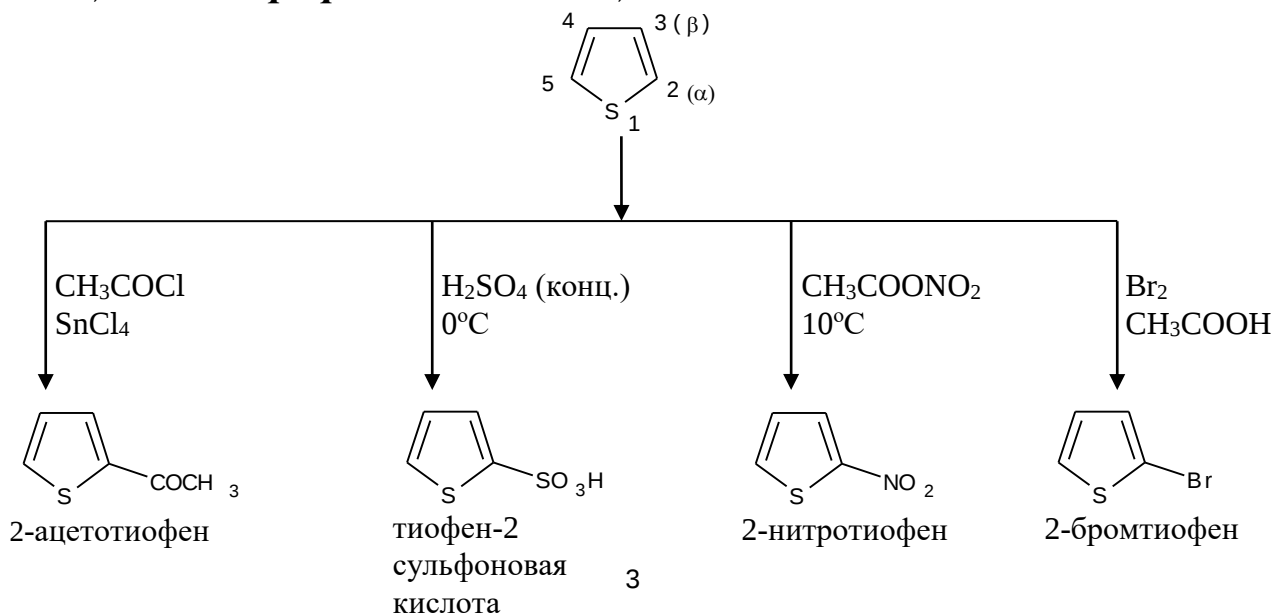


Восстановление



Тиофен

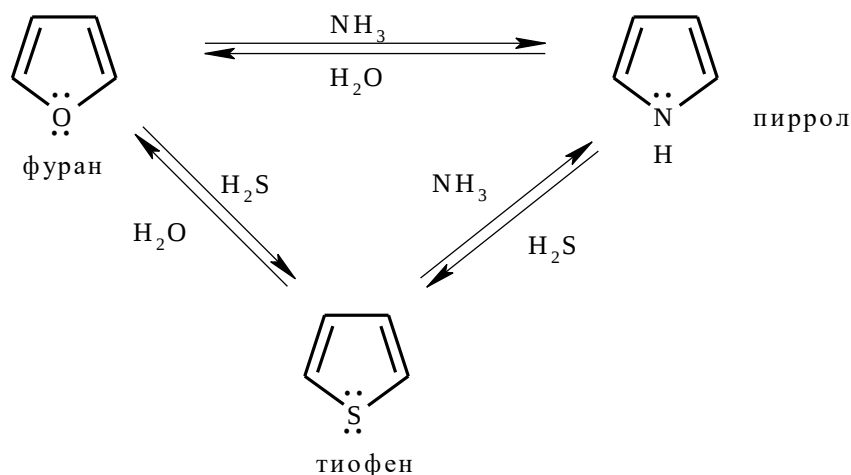
Реакции электрофильного замещения



Циклическая система тиафена, если она не содержит электроннодонорных заместителей, относительно устойчива к действию окислителей и восстановителей.

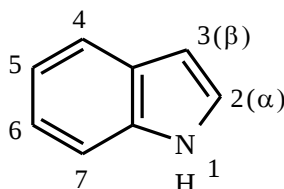
Взаимные каталитические превращения пятичленных гетероароматических соединений.

В этих превращениях применяют катализаторы на основе Al_2O_3 и высокие температуры, $400-500^\circ\text{C}$.

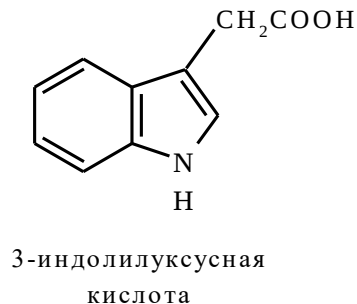
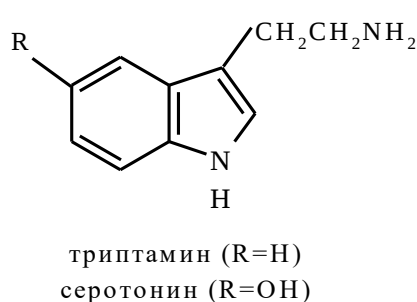
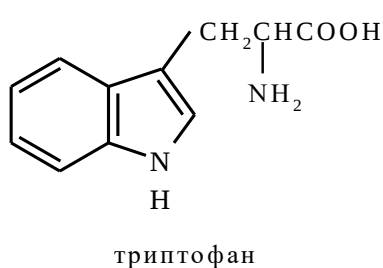


Индол.

Индол представляет собой конденсированную систему пиррола и бензола, встречающуюся во многих природных соединениях и продуктах их метаболизма



Индольная система является структурным фрагментом незаменимой аминокислоты **триптофана** и продуктов его метаболических превращений – **триптамина** и **серотонина**, относящихся к биогенным аминам.



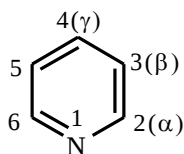
По всем критериям индол относится к ароматическим соединениям.

Наличие пиррольного кольца в конденсированной системе приводит к аналогии в химических свойствах индолов и пирролов. Оба гетероцикла проявляют NH-кислотные свойства.

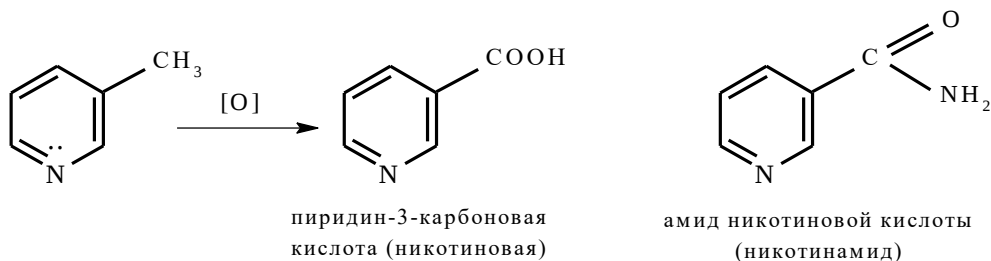
Главное различие между индолами и пирролами заключается в том, что в индоле электрофильной атаке легче подвергается *β-положение* (атом С-3), а не α-положение (С-2), как в пирроле.

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом.

.Группа пиридина.



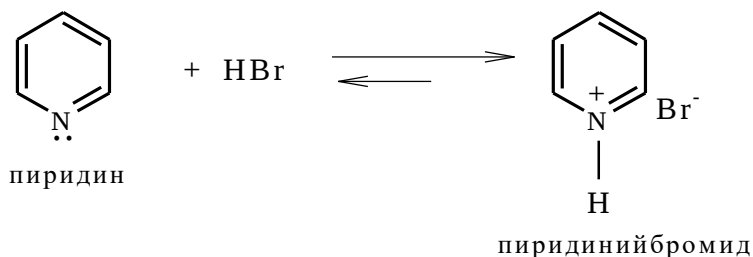
Пиридин – наиболее типичный представитель ароматических гетероциклов. Производные пиридина широко представлены среди веществ, имеющих важное биологическое значение. 3-Метилпиридин – важный синтетический предшественник пиридин-3-карбоновой (**никотиновой**) кислоты – представителя витаминов В. Амид никотиновой кислоты (**никотинамид**) – структурный компонент коферментов никотинамидадениндинуклеотида (**НАД⁺**) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (**НАДФ⁺**). Последний кофермент (один из комплекса витаминов В₂) входит в состав эритроцитов и принимает участие в важных биохимических



процессах.

Молекула пиридина отвечает критериям ароматичности, сформулированным для ароматических углеводородов. В этом отношении пиридин *изоэлектронен* бензолу.

Основные свойства.

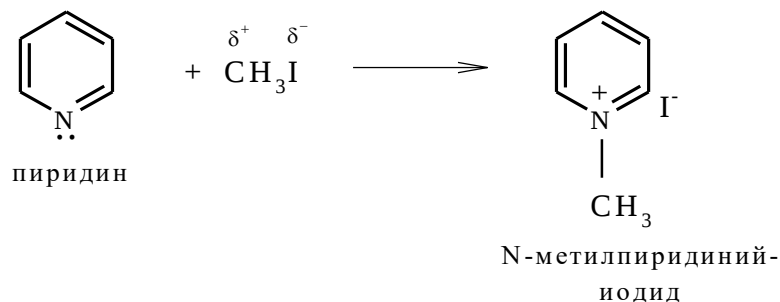


Реакции с электрофильными реагентами.

В молекуле пиридина имеется два реакционных центра, способных принимать атаку электрофильными реагентами:

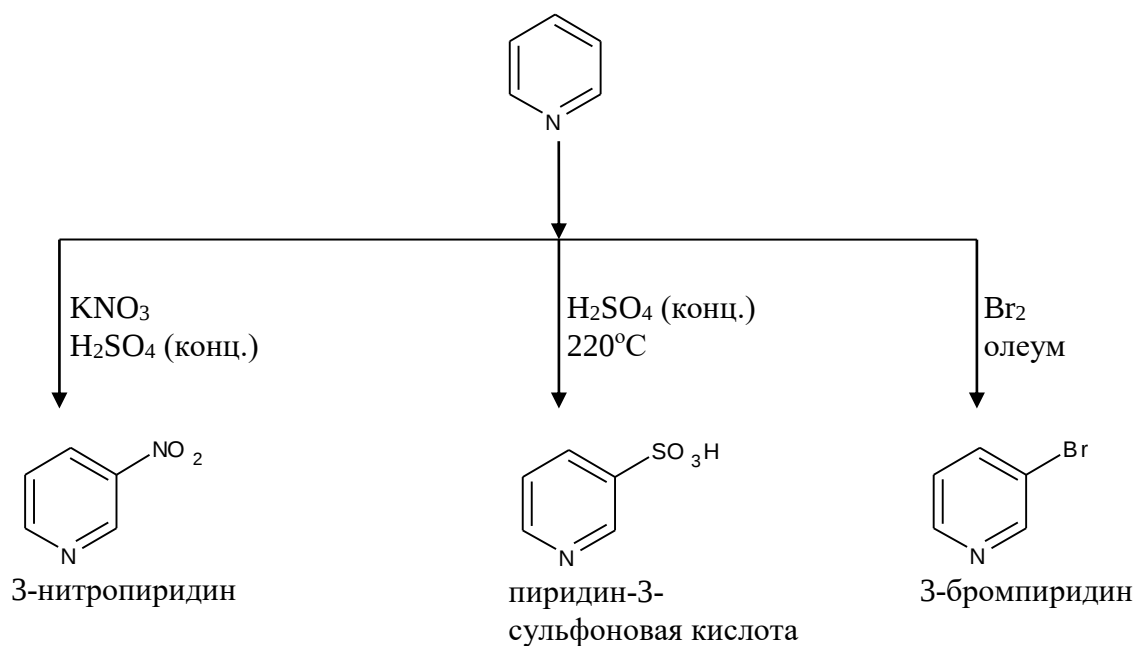
- атом азота с неподеленной парой электронов;
- π -электронная система ароматического кольца;

Присоединение к атому азота.

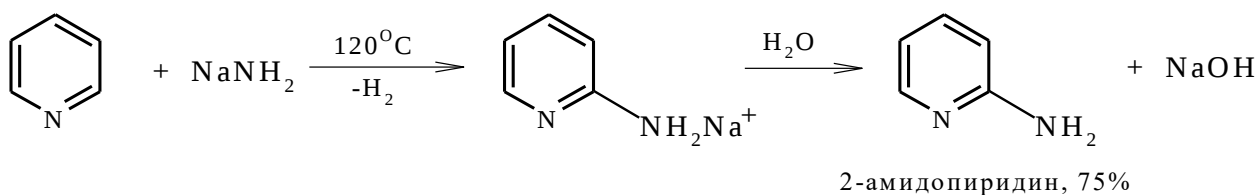


Замещение по атомам углерода.

Реакции электрофильного замещения протекают преимущественно по β -положению.

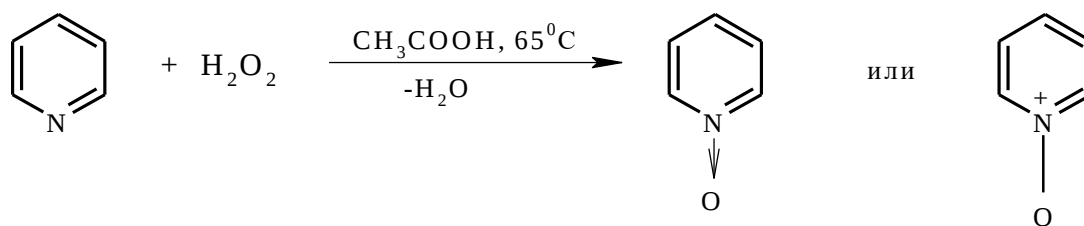


Реакции с нуклеофильными реагентами.



Окисление и восстановление.

Окисление по атому азота. Пиридин легко превращается в кристаллический N-оксид под действием пероксикислот — пероксибензойной или пероксиуксусной.



пиридин-N-оксид, 95%

Восстановление. Полное гидрирование пиридина осуществляется каталитически в мягких условиях.

