

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Тема 12. Гетероциклические соединения

1. Классификация и номенклатура гетероциклических соединений
2. Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом:
фуран, пиррол, тиофен
3. Аннелированные пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом: индол, карбазол
4. Пятичленные гетероциклические соединения с несколькими гетероатомами
5. Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом:
пиридин
6. Аннелированные шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом: хинолин, изохинолин, акридин
7. Шестичленные гетероциклические соединения с несколькими гетероатомами: пиридазин, пиримидин, пиразин
8. Пурины, аннелированные азотистые основания ДНК

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

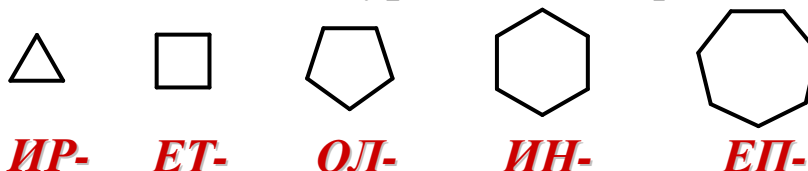
Циклические структуры, у которых в формировании цикла принимают участие атомы других химических элементов кроме **карбона** (т.н. гетероатомы), способных к образованию по крайней мере двух ковалентных связей (O, N, S, B, Se, Te, P, As...).

Гетероциклические соединения классифицируют по:

- 1) размеру цикла (3, 4, 5, 6, 7...),
- 2) природе и количеству гетероатомов

Систематическая номенклатура ИУРАС (правила Ганча-Видмана)

Корень:



Ненасыщенные/ароматические – суффикс **ЕН-** (3), без суффикса (4-6), **ИН-** (≥ 7)

Насыщенные/гидрогенизированные – суффикс **АН-** или **ИДИН-** (для 3-5 членных азотных гетероциклов)

Гетероатомы обозначаются приставками: кислород (**O**) – **ОКСа**, азот (**N**) – **АЗа**, сера (**S**) – **ТИА**

Нумерация начинается с гетероатома по или против часовой стрелки с соблюдением правила минимума суммы индексов (имеются исключения: *изохинолин, пурин...*)

Допускается: α -, β -, γ -... (отсчет от гетероцикла)

Преимущественно используются тривиальные названия!!!

Старшинство гетероатомов: **O, S, NH, N...**

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

Примеры:



оксиран, окс-ИР-ан, окись этилена, эпоксид(ный цикл)



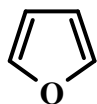
азиридин, аз-ИР-идин



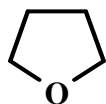
тиирен



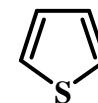
азетидин



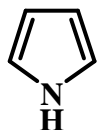
оксол, **фуран**



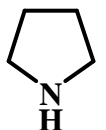
оксолан, **тетрагидрофуран**



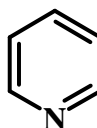
тиаол, **тиофен**



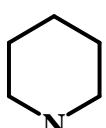
азол, **пиррол**



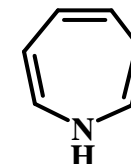
азолидин, **пирролидин**



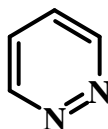
азин, **пиридин**



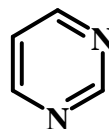
азинан, **пиперидин**



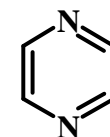
азепин



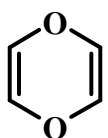
1,2-диазин, **пиридазин**



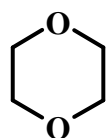
1,3-диазин, **пиримидин**



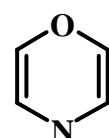
1,4-диазин, **пиразин**



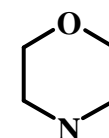
1,4-диоксин



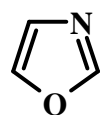
1,4-диоксан



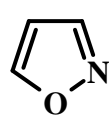
оксазин



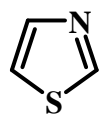
морфолин



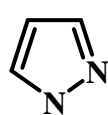
оксазол



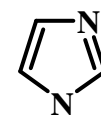
изоксазол



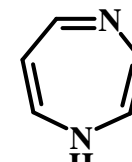
тиазол



пиразол



имидазол

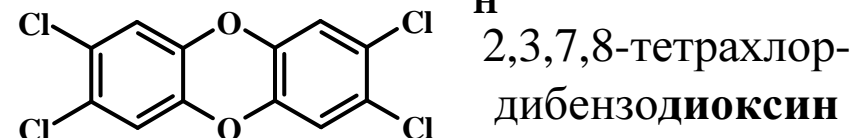
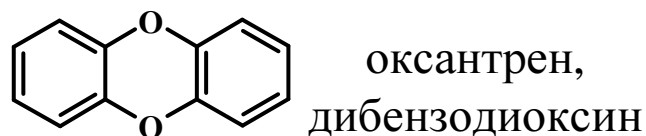
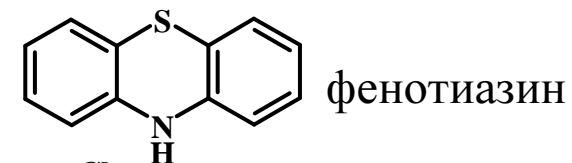
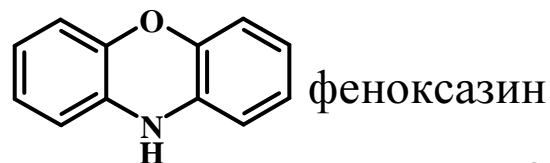
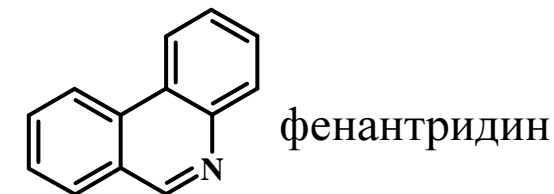
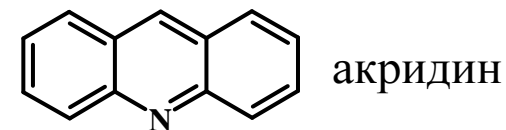
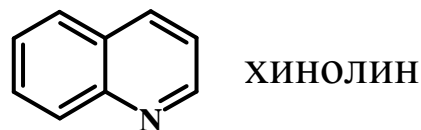
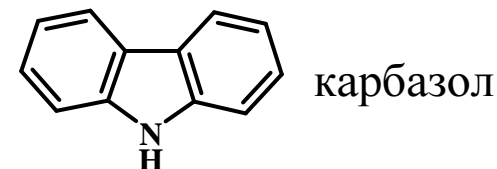
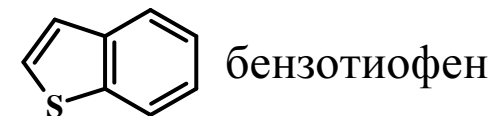
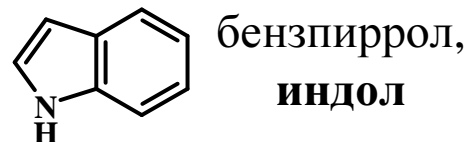
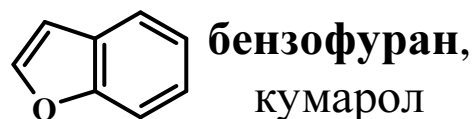


1,4-дiazепин

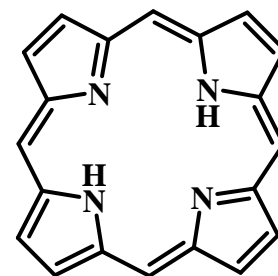
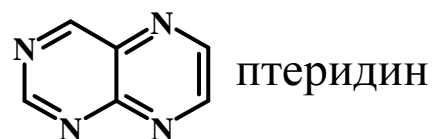
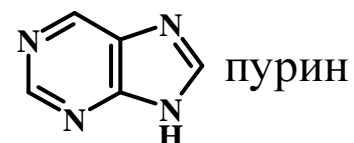
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Классификация и номенклатура гетероциклических соединений

Аннелированные гетероциклические системы:



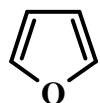
$L_D \sim 10^{-6}$ г/кг *Agent Orange*



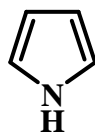
порфин
(простейший порфирин)

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

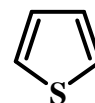
Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом



фуран



пиррол

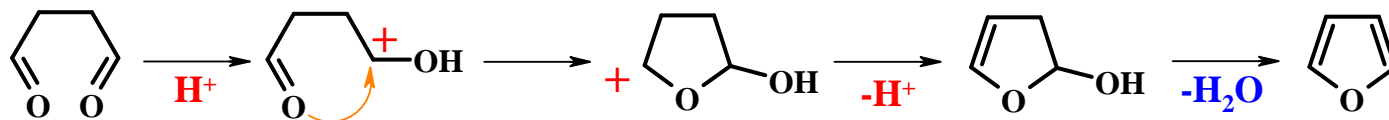


тиофен

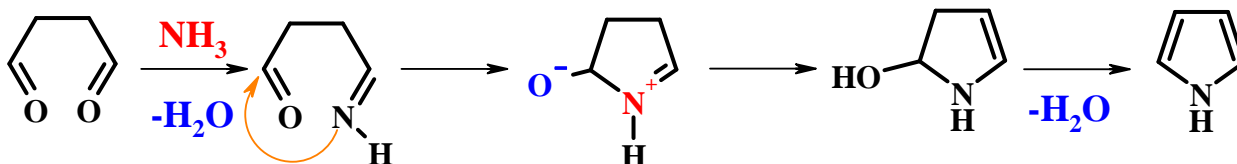
ароматичность

Способы получения

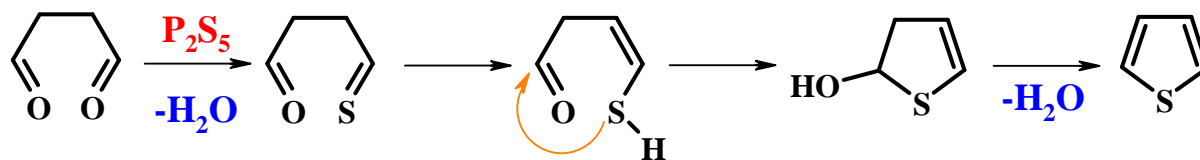
1. Синтез из 1,4-дикарбонильных соединений:



циклизация в присутствии (кислых) водоотнимающих реагентов



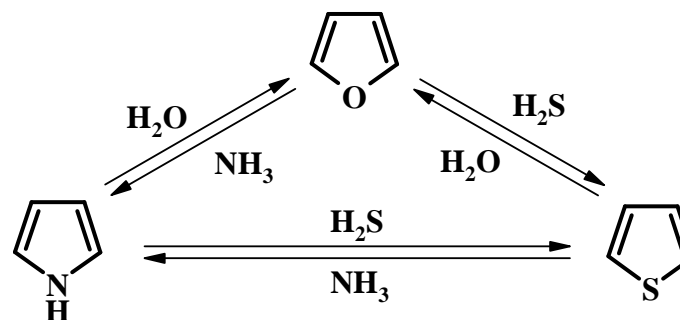
R-NH₂ вместо NH₃ приводит к получению N-замещенных пирролов



использование P₂S₃ вместо P₂S₅ позволяет вводить в циклизацию дикарбоновые к-ты

2. Цикл Юрьева (1936 г.):

350-400°C / Al₂O₃:



Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

Способы получения

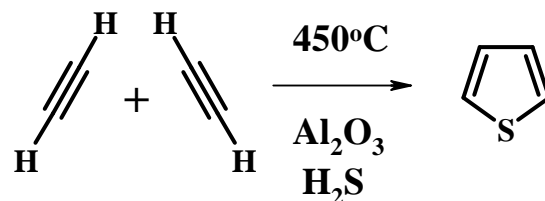
3. Синтез Шульце (на основе *диацетилен*):



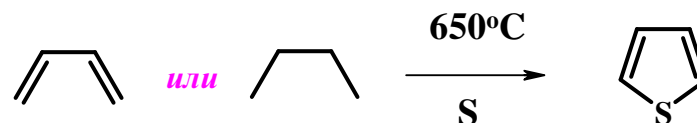
4. Синтез *пиррола* посредством циклизации *ацетилен* в присутствии аммиака:



5. Синтез *тиофена* посредством циклизации *ацетилен* в присутствии серы:



6. Синтез *тиофена* посредством циклизации *бутадиена* (или *бутана*) в присутствии серы:

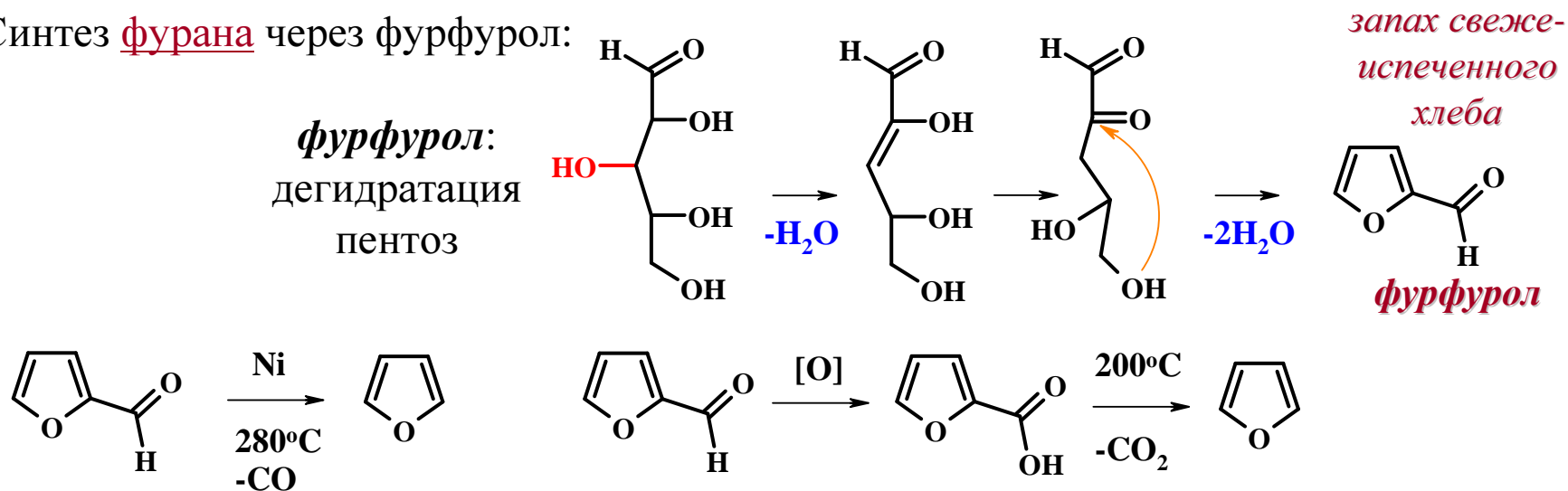


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

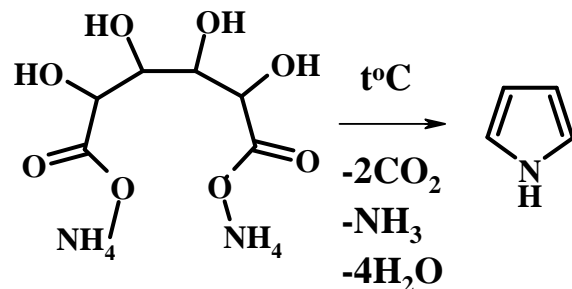
Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

Способы получения

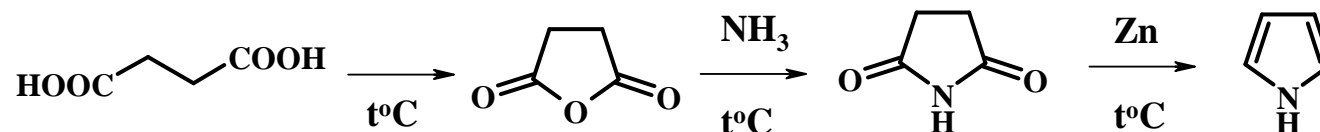
7. Синтез фурана через фурфурол:



8. Синтез пиррола пиролизом аммонийных солей *слизевой кислоты*:



9. Синтез пиррола при перегонке *сукцинимид* с цинковой пылью:

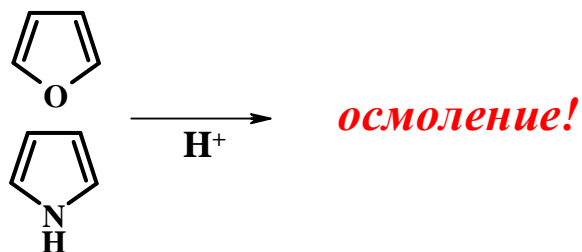


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

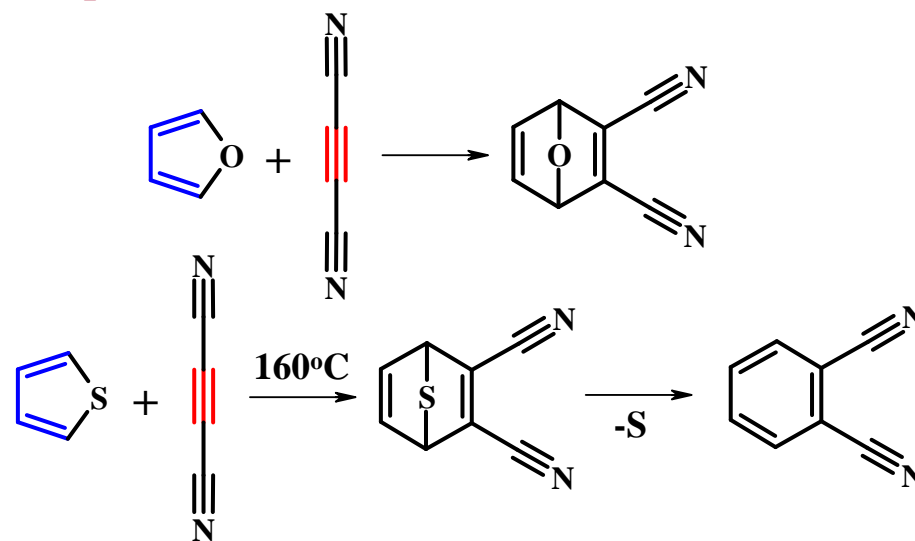
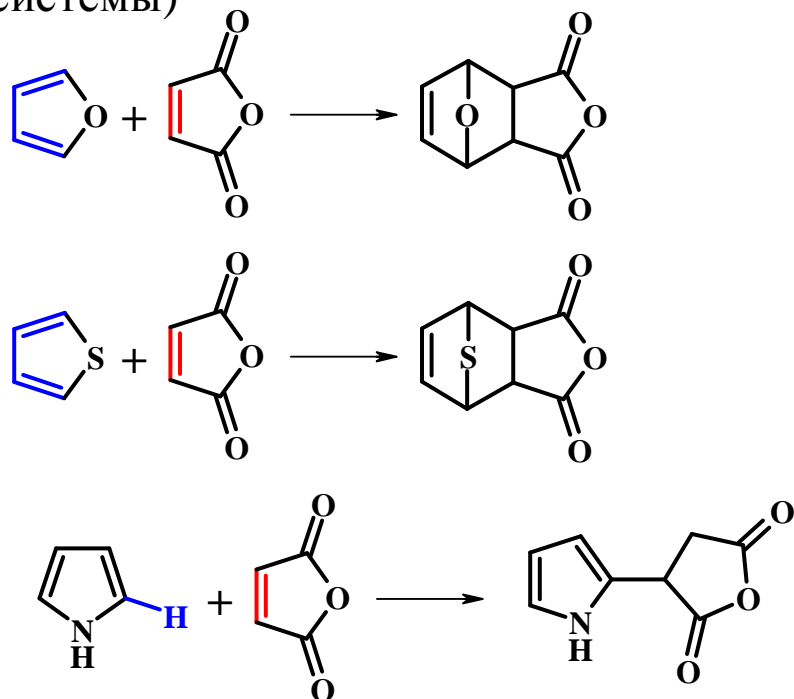
Реакционная способность фурана, пиррола и тиафена

1. Фуран и пиррол – *ацидофобные гетероциклы*



ТиаФЕН – серусодержащий «химический аналог» бензола, устойчив к действию минеральных к-т

2. Реакции циклоприсоединения (фуран и тиафен как циклические *s-цис*-диеновые системы)



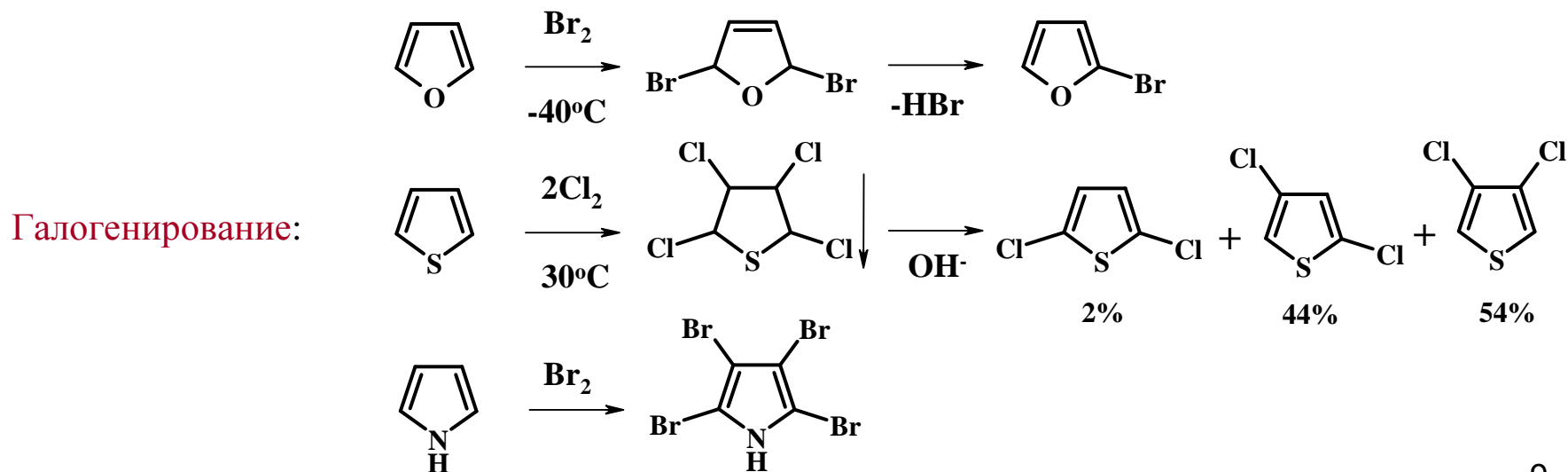
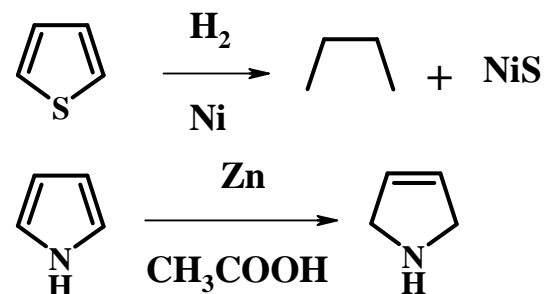
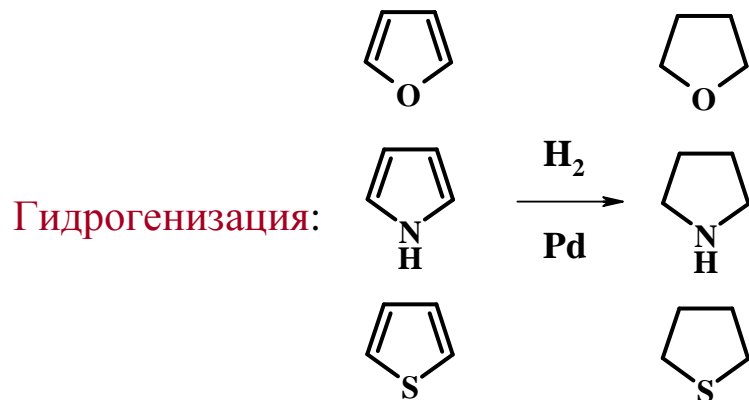
циклоприсоединение по Дильсу-Альдеру **не характерно** для пиррола

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

Реакционная способность фурана, пиррола и тиофена

3. Другие реакции присоединения, характерные для фурана, пиррола и тиофена

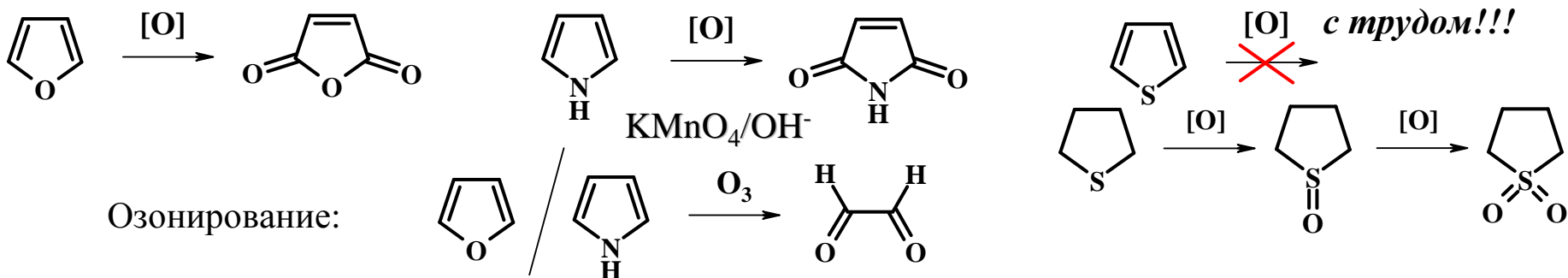


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

Реакционная способность фурана, пиррола и тиафена

4. Реакции окисления (нейтральная или щелочная среда)

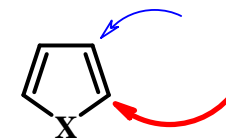


5. Реакции электрофильного замещения (ацидофобность фурана и пиррола!)

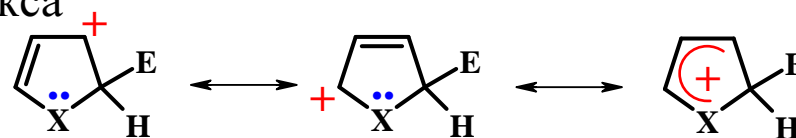
Более активны в р-иях $S_E(\text{Ar})$ по сравнению в бензолом.

Направленность замещения – в α -положение, и в β , если оба α заняты.

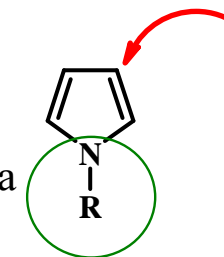
Электроноакцептор в α -положении не препятствует замещению в α' .



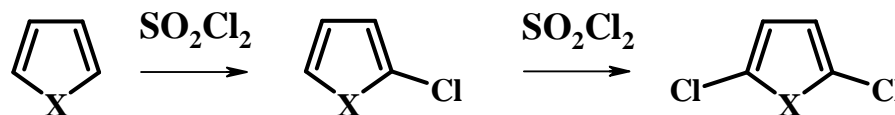
Стабилизация σ -комплекса в α -положении:



Объемные заместители у атома азота пиррола:



Хлорирование (хлористым сульфуром SO_2Cl_2):

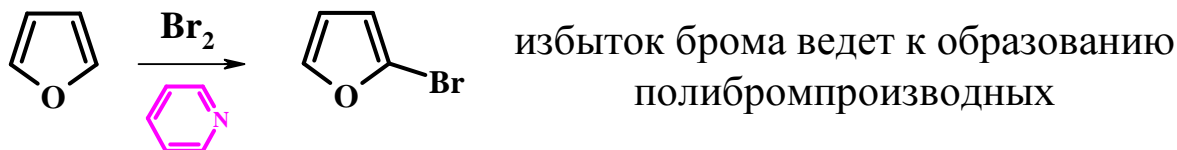


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

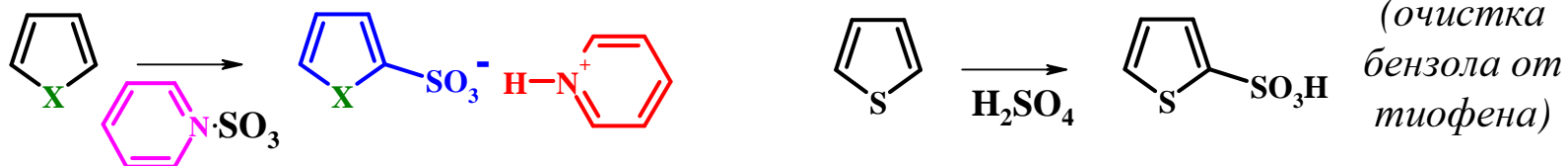
Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом
Реакционная способность фурана, пиррола и тиафена

5. Реакции электрофильного замещения (*ацидофобность фурана и пиррола!*)

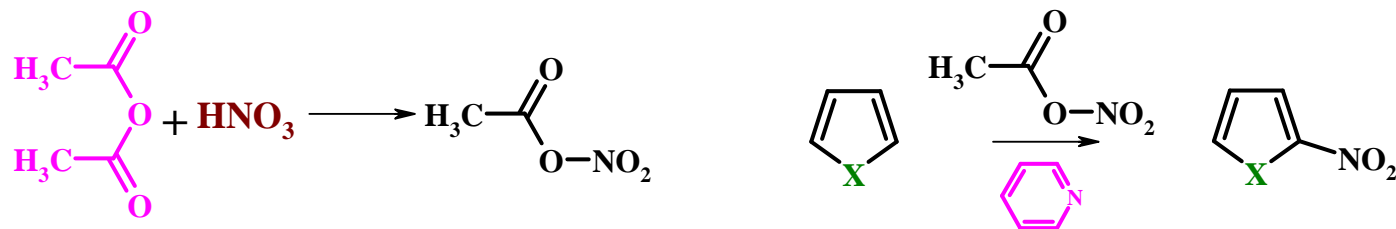
Бромирование (Br_2 в пиридине)



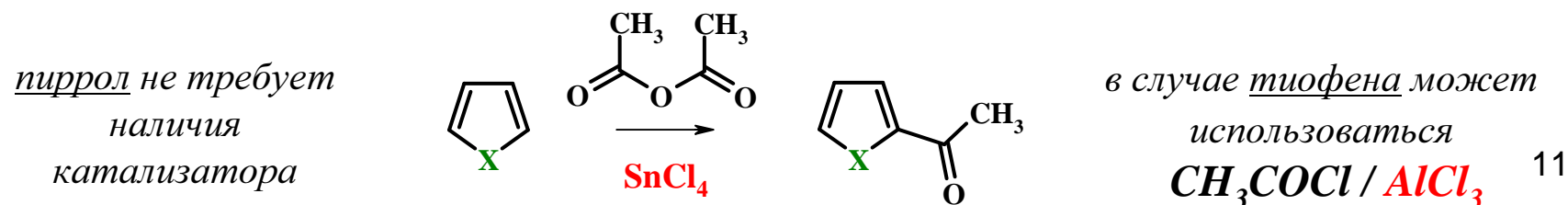
Сульфирование (*пиридинсульфотриоксидом*)



Нитрование (*ацетилнитратом* в присутствии пиридина)



Ацилирование по Фриделю-Крафтсу



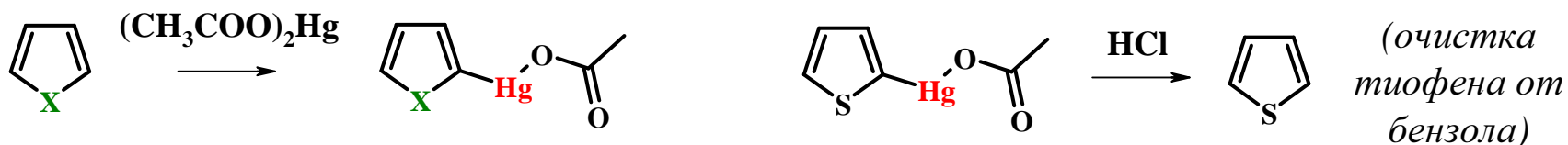
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

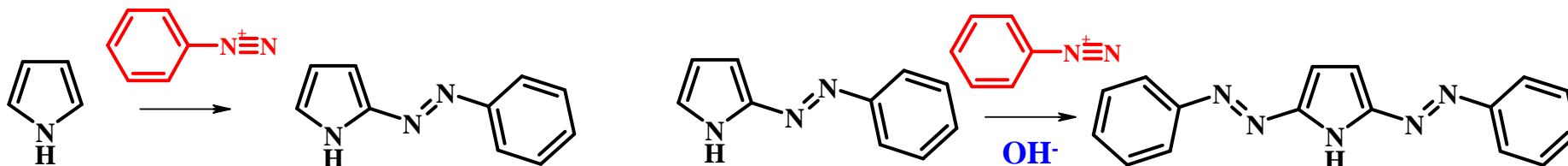
Реакционная способность фурана, пиррола и тиофена

5. Реакции электрофильного замещения (ацидофобность фурана и пиррола!)

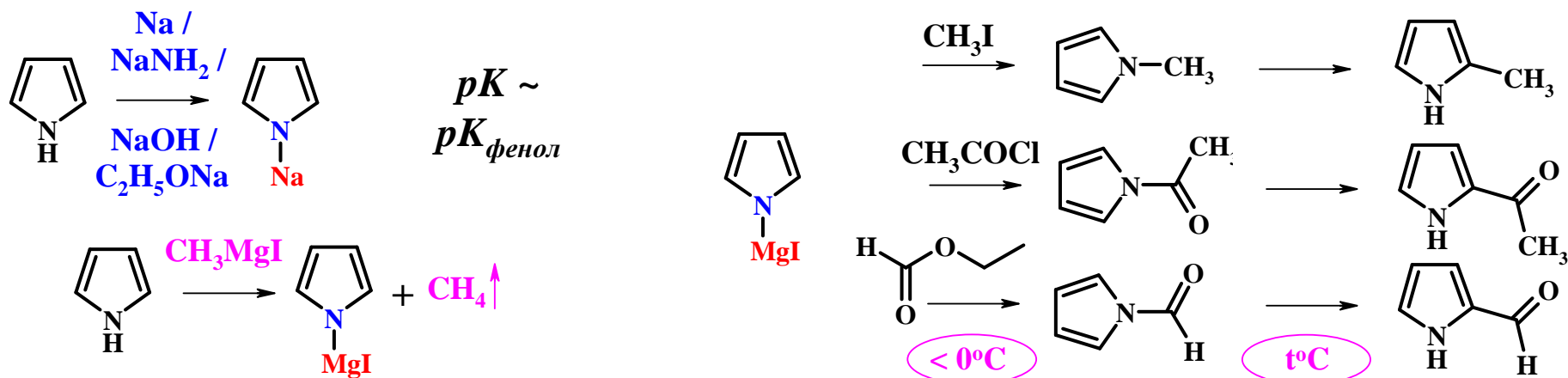
Меркурирование (фуран, тиофен)



Азосочетание (слабокислая/нейтральная среда)



6. Пиррол как слабая кислота / использование солевых форм пиррола в синтезе



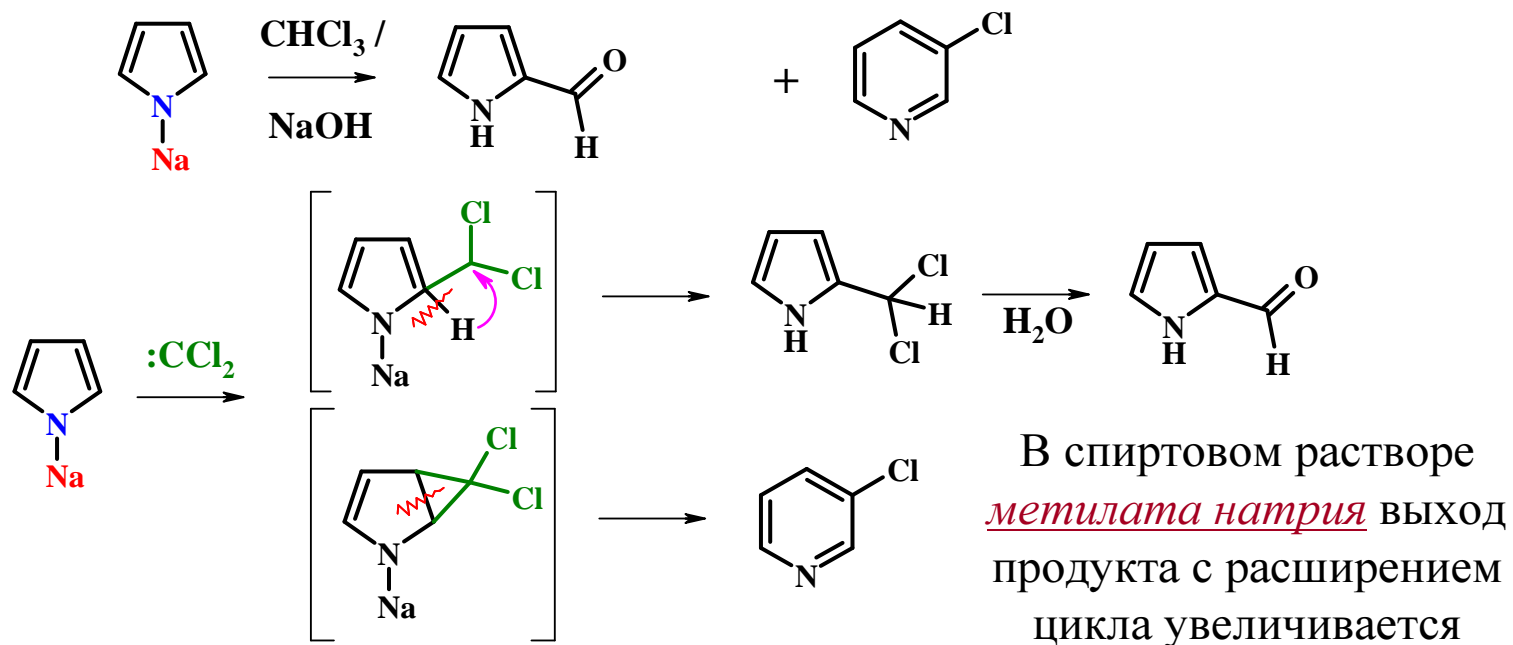
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

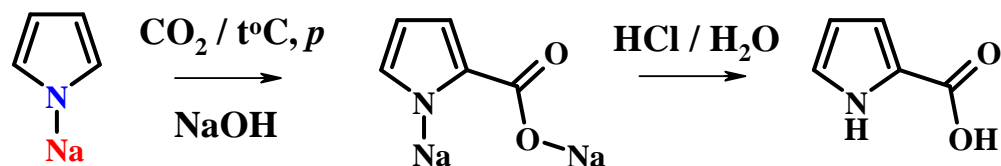
Реакционная способность фурана, пиррола и тиафена

6. Пиррол как слабая кислота / использование солевых форм пиррола в синтезе

Формилирование пиррола по Реймару-Тимману осложняется р-ией расширения цикла



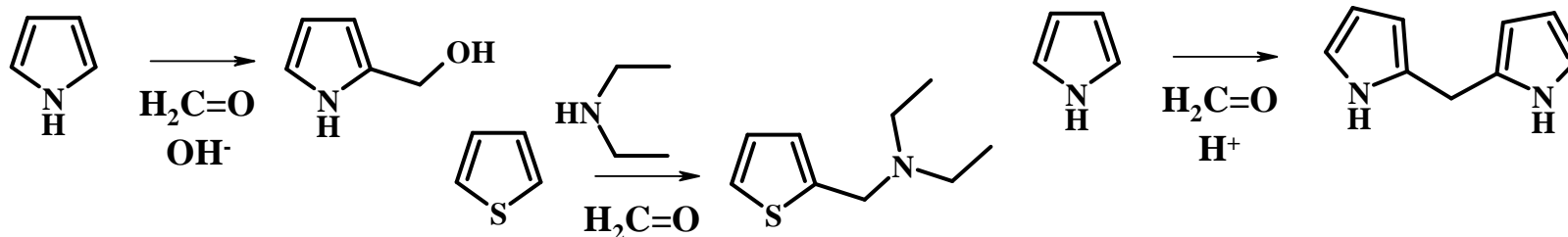
Карбоксилирование пиррола по Кольбе-Шмидту



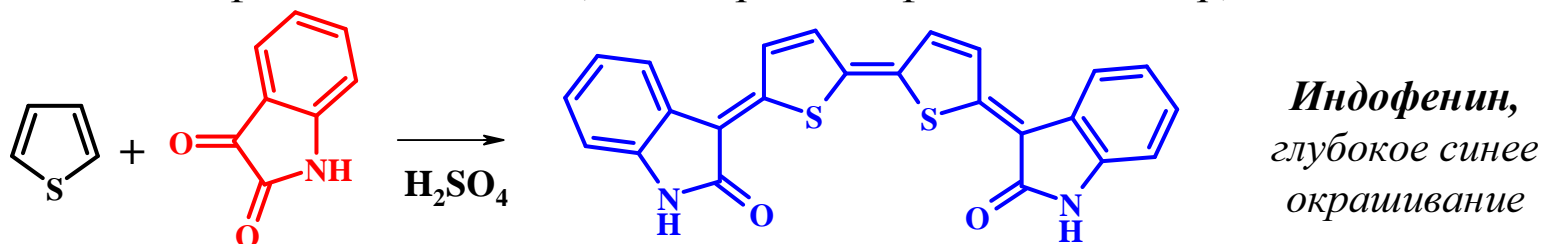
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом
Реакционная способность фурана, пиррола и тиафена

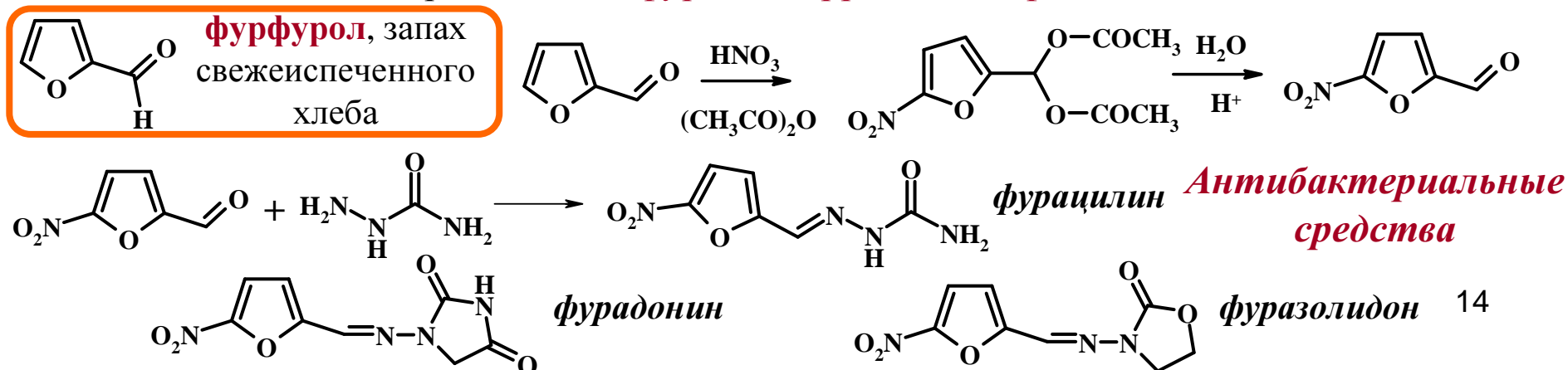
7. Реакции конденсации с участием карбонильных соединений



8. Конденсация тиафена с изатинном (из истории тиафена / В. Мейер)



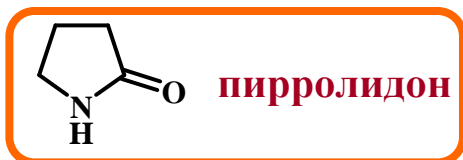
9. Наиболее важные производные фурана, пиррола и тиафена



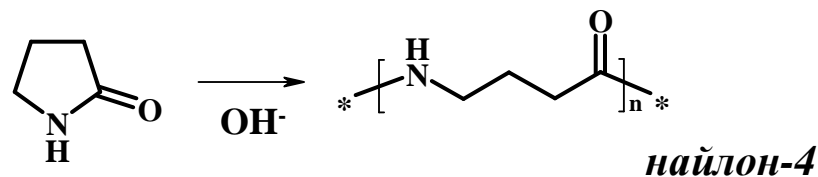
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

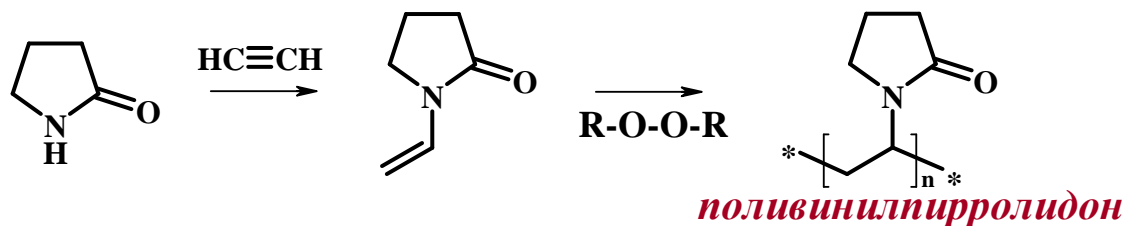
9. Наиболее важные производные фурана, пиррола и тиофена



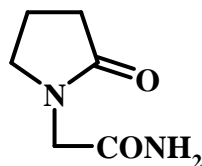
Полимеризация
в щелочной
среде:



Присоединение к
ацетилену, полимеризация:

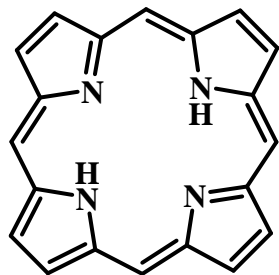


Пирацетам:



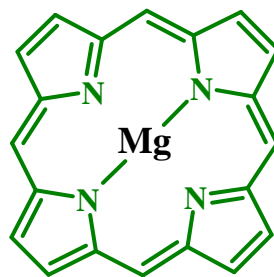
Ноотроп: преодолевает *гемато-энцефалический* барьер, улучшает обменные процессы и кровообращение головного мозга, нетоксичен, полностью выводится из организма

Порфин

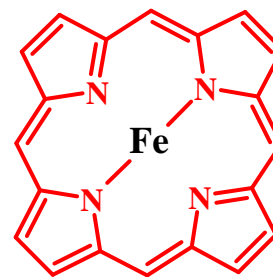


Гетероциклическая основа хлорофилла растений и

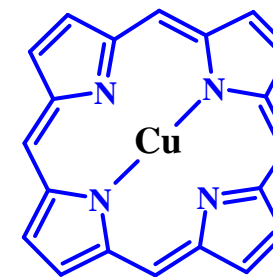
гемоглобина животных



в хлорофилле



в гемоглобине

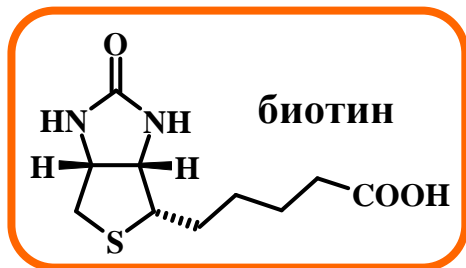


в гемоглобине

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

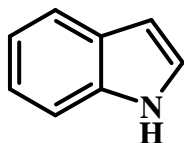
Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

9. Наиболее важные производные фурана, пиррола и тиофена

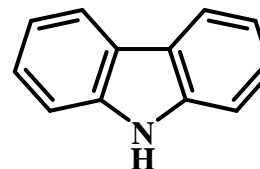


Биотин является коферментом в метаболизме жирных кислот. Участвует в синтезе *глюкокиназы* - фермента, регулирующего обмен углеводов в организме. **Витамин Н (В7)**.

Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



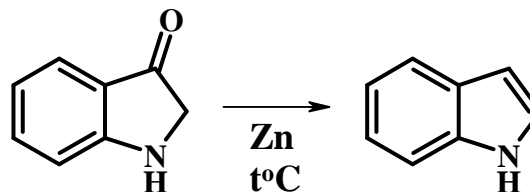
Индол



Карбазол

1. Методы получения индола и карбазола

Впервые индол был получен А. Байером в 1886 г. при перегонке *индоксила* с цинковой пылью:



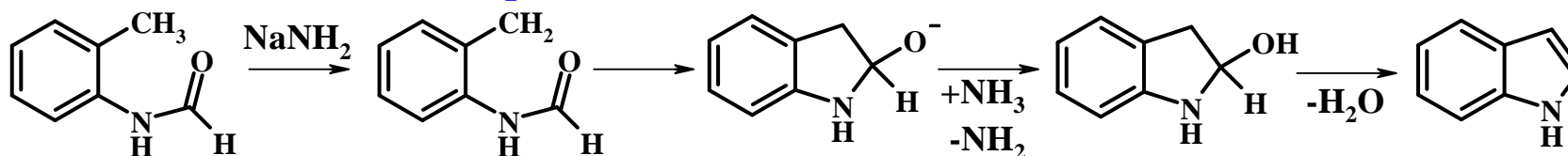
Промышленный метод – выделение из нафталиновой фракции каменноугольной смолы

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

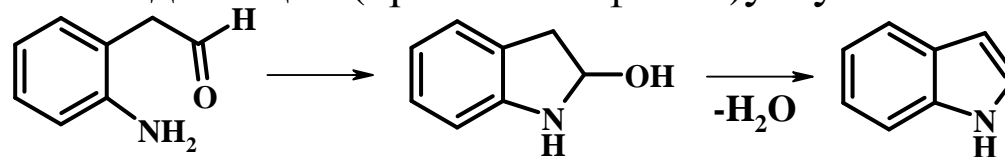
Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

1. Методы получения индола и карбазола

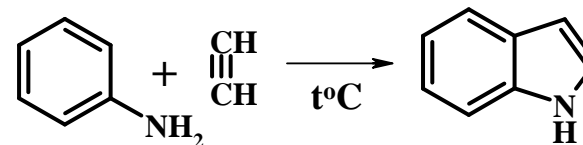
Внутримолекулярная конденсация N-формил орто-толуидина (метод Маделунга)



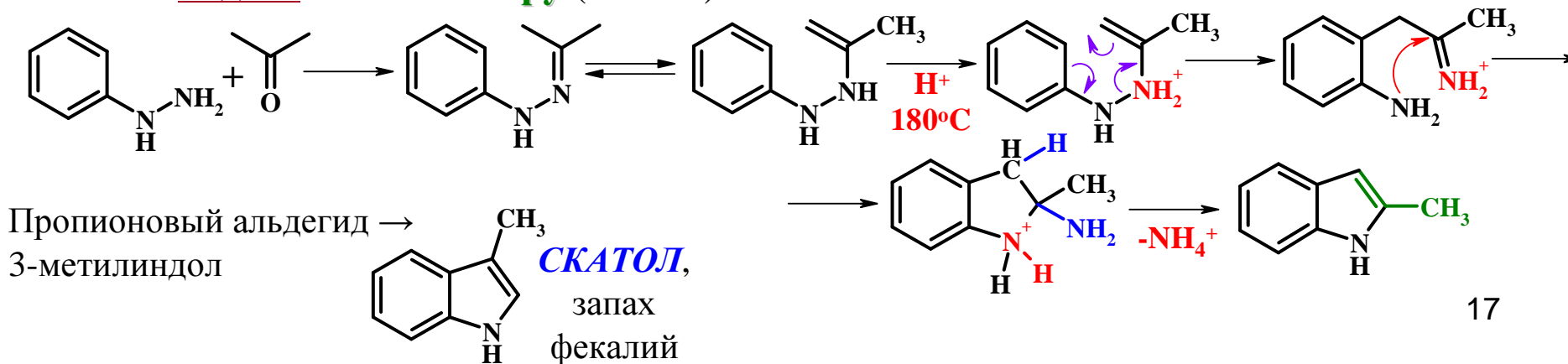
Внутримолекулярная конденсация (орто-аминофенил)уксусного альдегида



Синтез индола по Чичибабину (пирилиз анилина в присутствии ацетилена):



Синтез индола по **Э. Фишеру** (1886 г.)

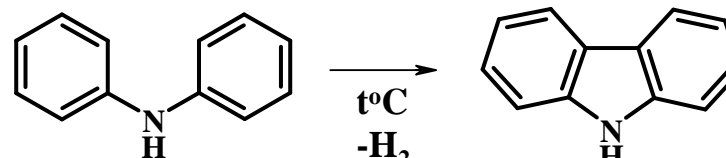


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

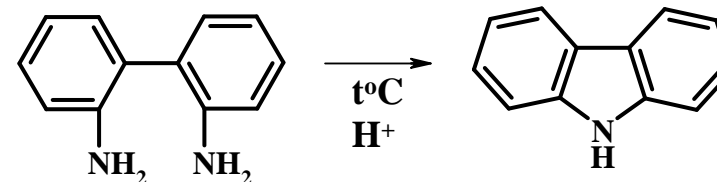
Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

1. Методы получения индола и карбазола

Синтез карбазола – пиролиз
дифениламина

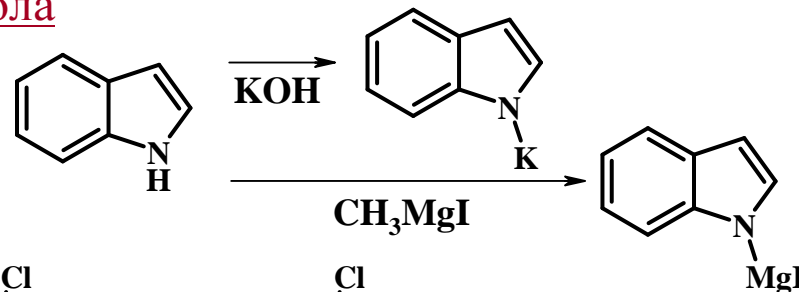


Синтез карбазола – нагревание
o,o'-диаминобифенила в кислой среде

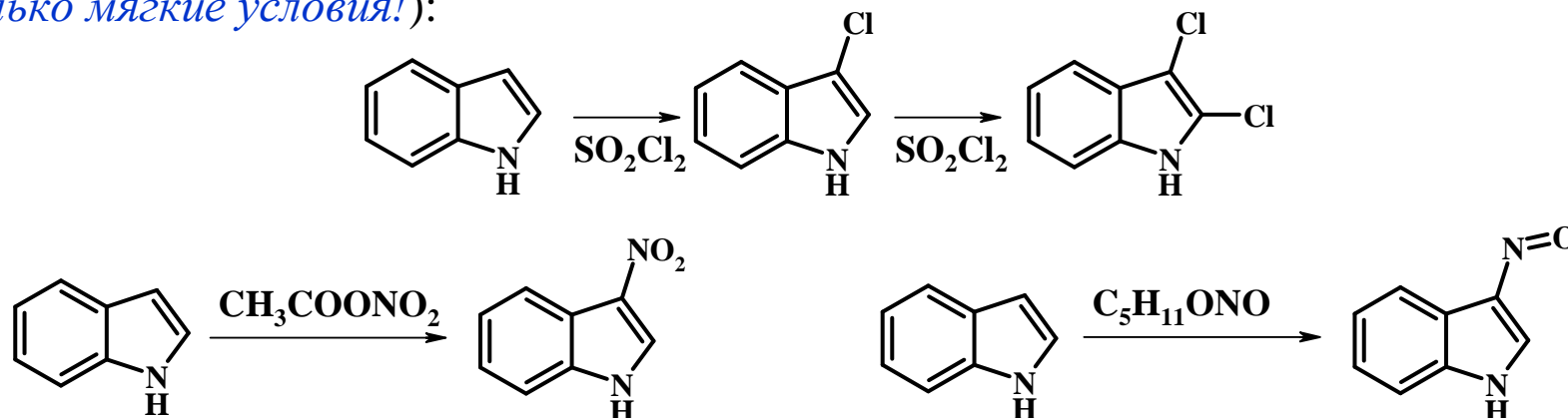


2. Реакционная способность индола и карбазола

Индол – слабая кислота:



Реакции *электрофильного замещения*
(*только мягкие условия!*):

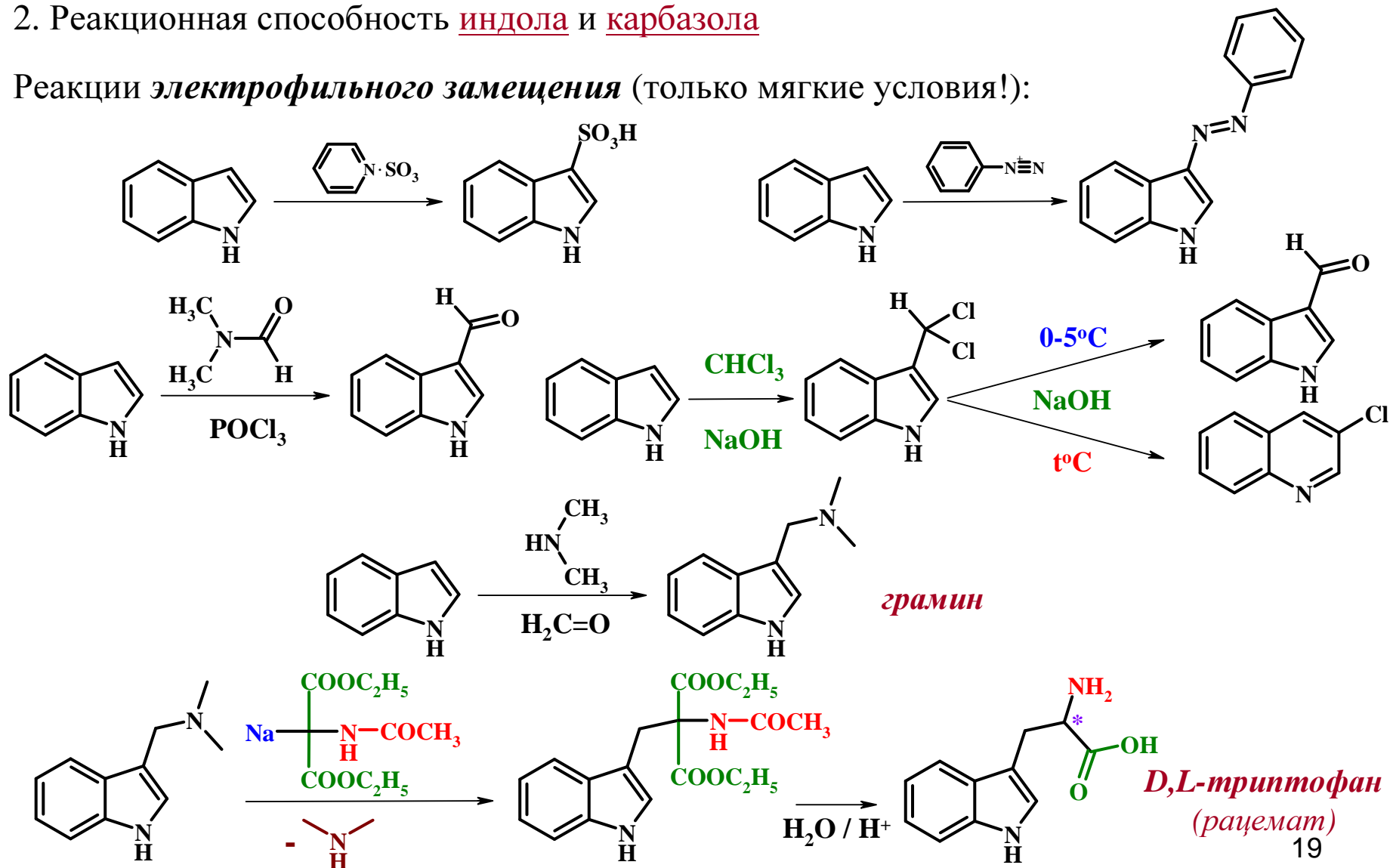


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

2. Реакционная способность индола и карбазола

Реакции *электрофильного замещения* (только мягкие условия!):

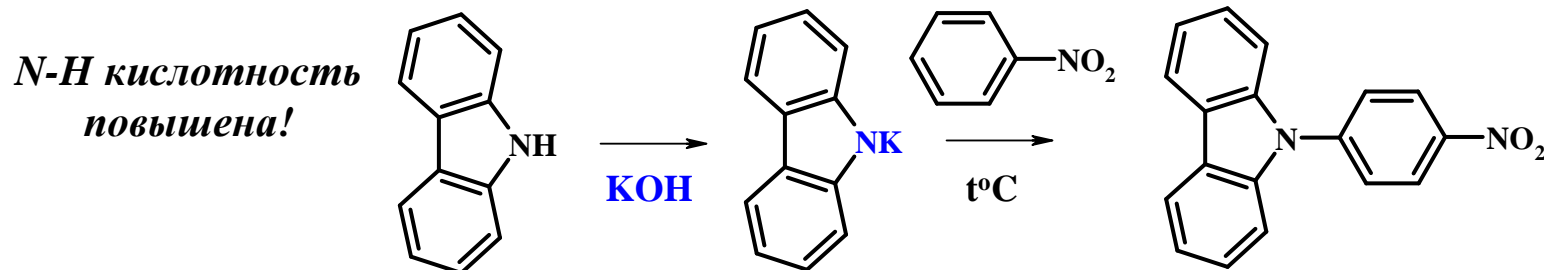
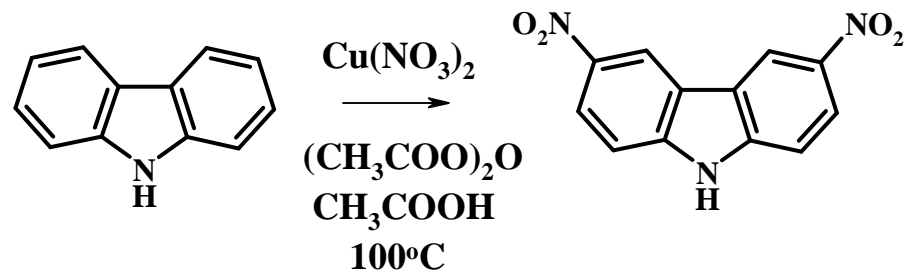
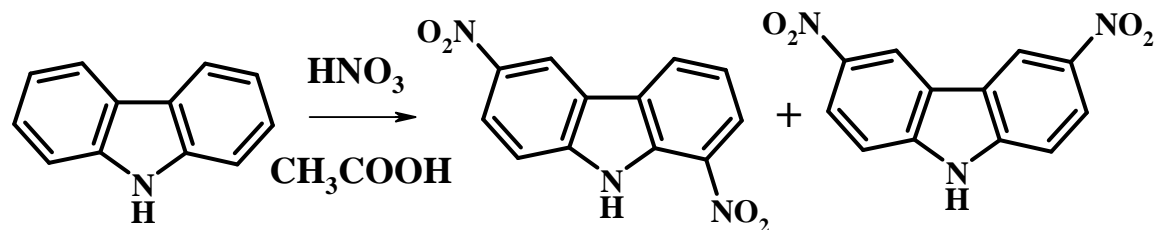
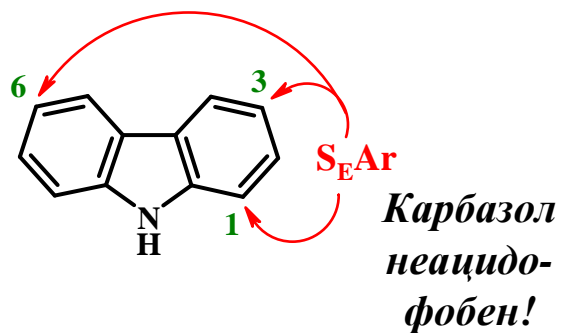
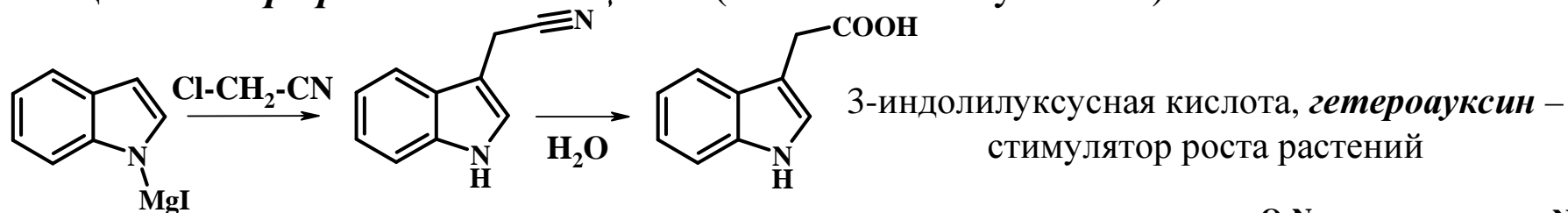


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

2. Реакционная способность индола и карбазола

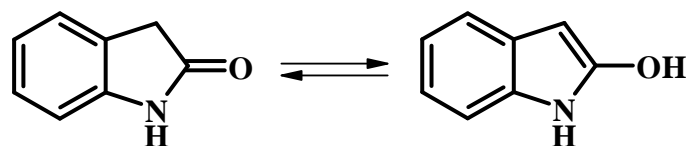
Реакции *электрофильного замещения* (только мягкие условия!):



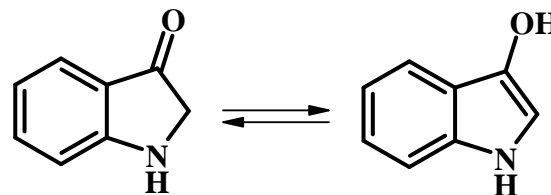
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

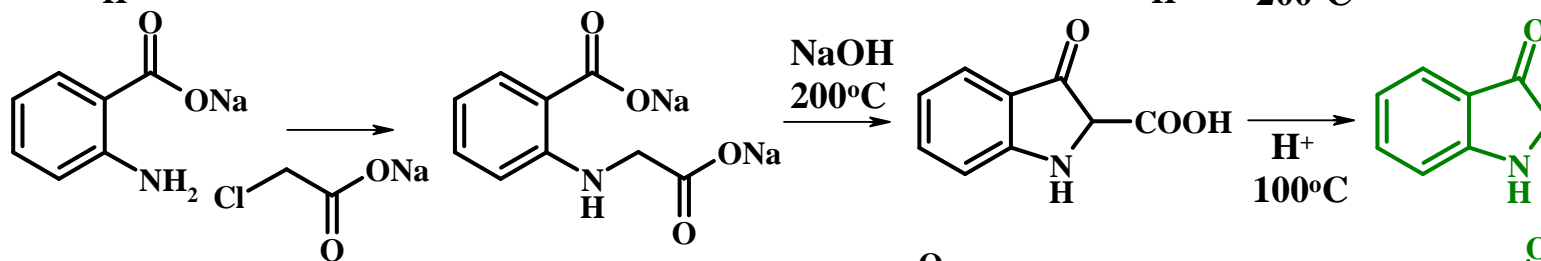
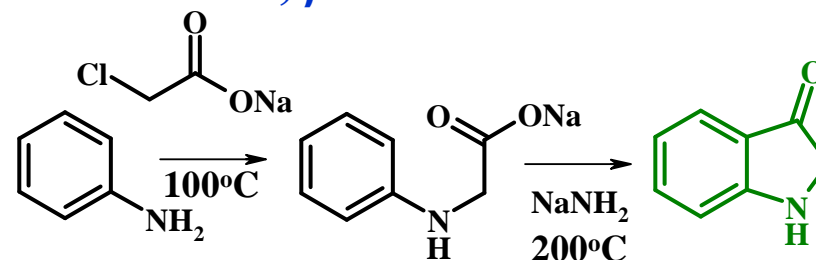
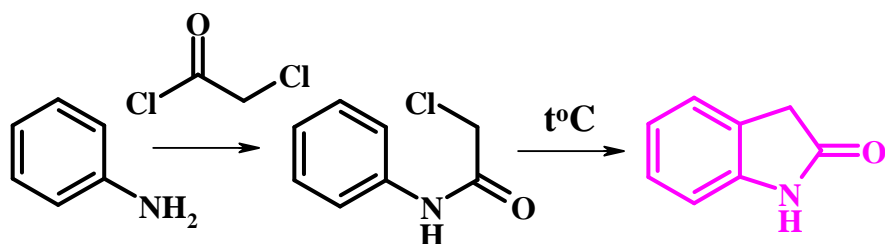
3. Индоксилы и индиго



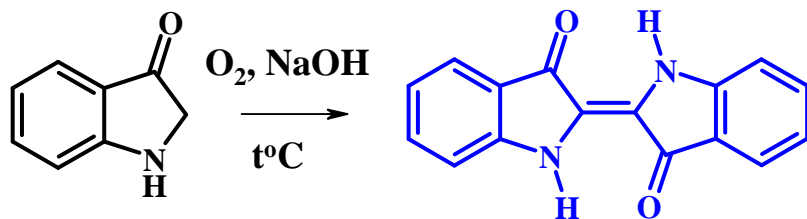
2-оксиндол, α -индоксил



3-оксиндол, β -индоксил



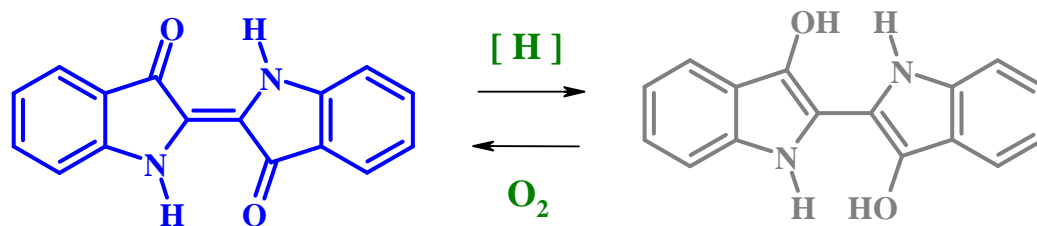
β -индоксил в щелочном растворе окисляется до красителя ИНДИГО:



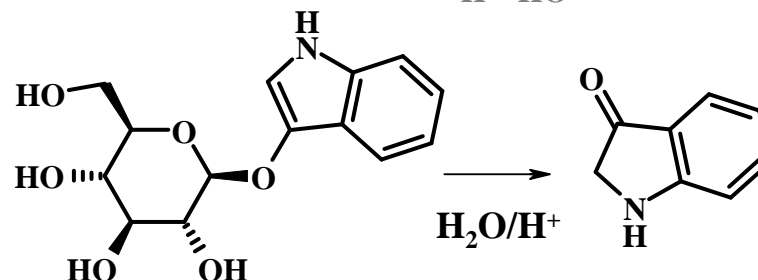
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

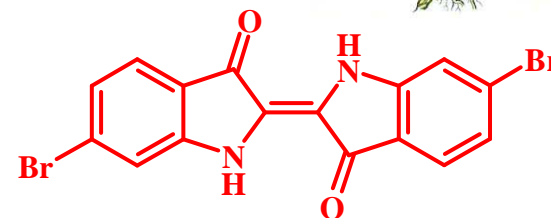
Индиго – типичный кубовый краситель, при восстановлении переходит в водорастворимую бесцветную форму (т.н. **куб**), которая окисляется кислородом воздуха, уже будучи нанесенной на ткань



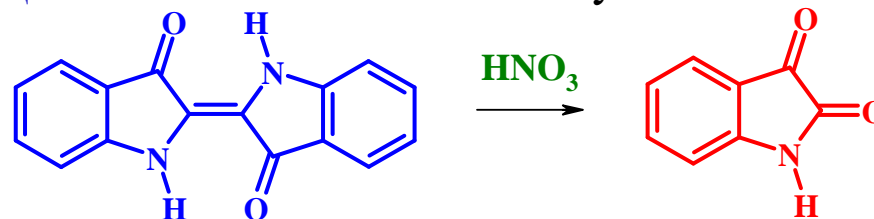
Природный источник красителя **ИНДИГО** – гликозид индоксила **Индиан**, выделяющийся из **Вайды красильной**:



Другой природный краситель на основе индиго – «**Тирийский пурпур**», **6,6'-диброминдиго**, добывался в древности из **пурпурной улитки**

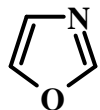


При окислении **ИНДИГО** азотной кислотой получается **ИЗАТИН**

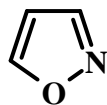


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

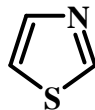
Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами



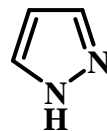
оксазол



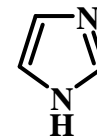
изоксазол



тиазол



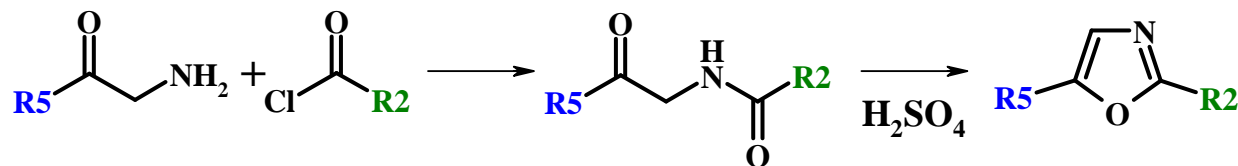
пиразол



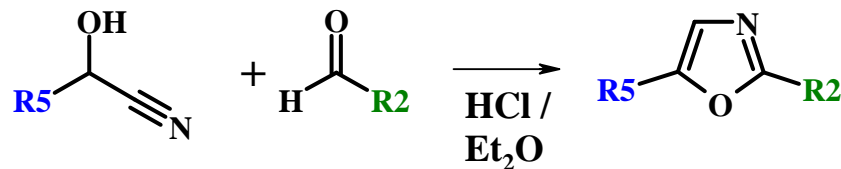
имидазол

1. Способы получения пятичленных гетероциклов с неск. гетероатомами

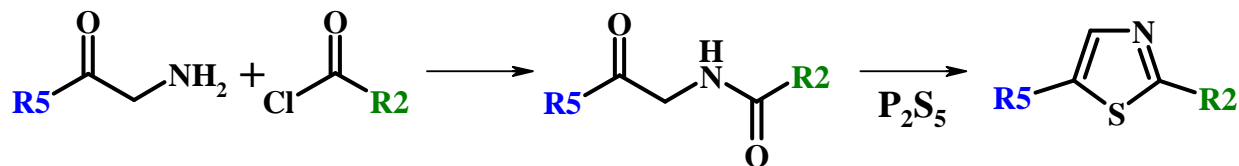
Оксазол по Робинсону-Габриэлю (1909-1910):



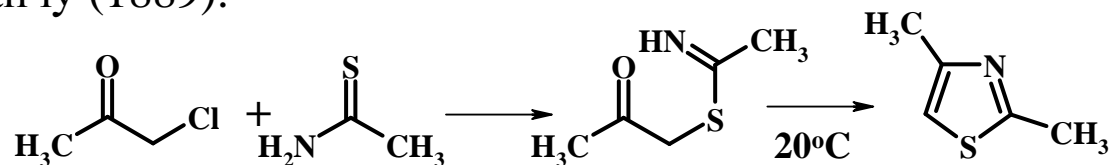
Оксазол по Фишеру (1896):



Тиазол по Робинсону-Габриэлю:



Тиазол по Ганчу (1889):

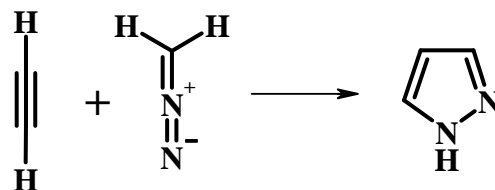


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

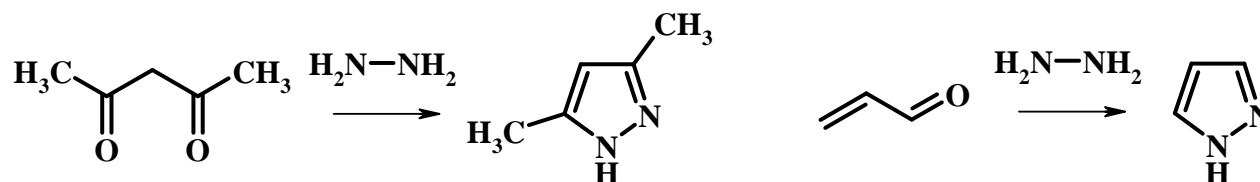
Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

1. Способы получения пятичленных гетероциклов с неск. гетероатомами

Пиразол по Пехману:



Пиразол по Кнорру:

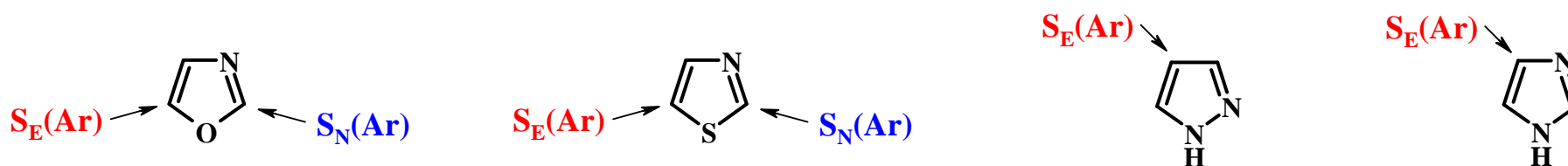


Имидазол по Дебусу (1858):



2. Реакционная способность пятичленных гетероциклов с несколькими гетероатомами

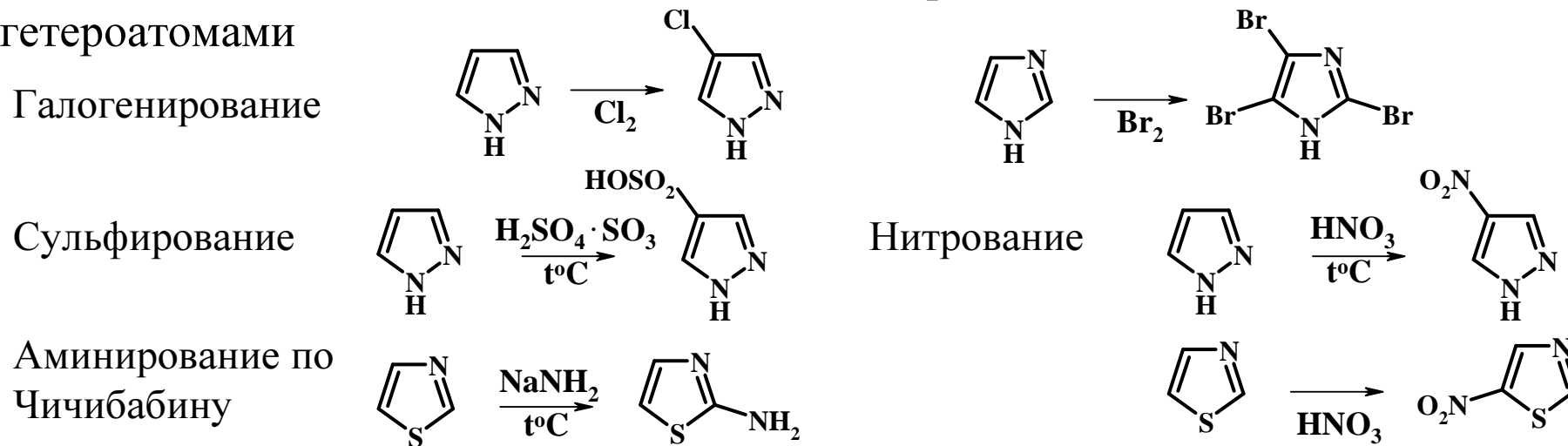
Все рассматриваемые гетероциклы являются ароматичными по Хюккелю, для них характерны реакции $S_E(\text{Ar})$ и $S_N(\text{Ar})$:



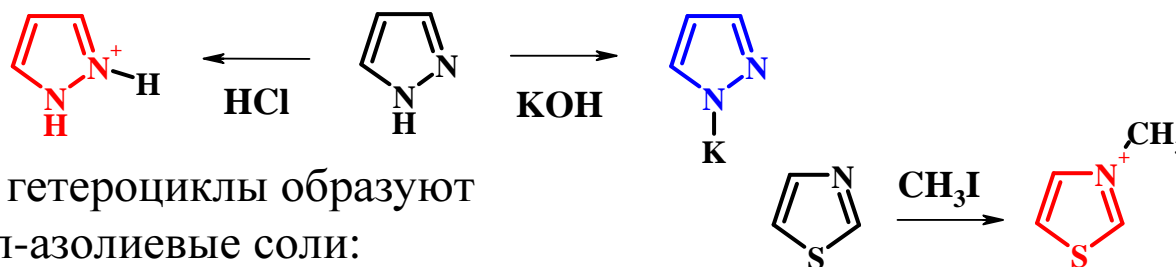
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

2. Реакционная способность пятичленных гетероциклов с несколькими гетероатомами

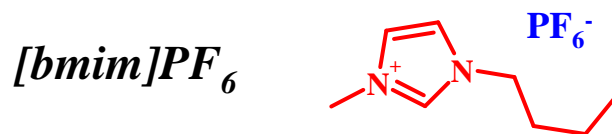


Пиразол и имидазол – амфотерные соединения, т.к. содержат в молекуле кислотный и основной центры



Все рассматриваемые гетероциклы образуют четвертичные N-алкил-азолиевые соли:

N-алкил-имидазолиевые соли – основа **ионных жидкостей** (RTIL – room temperature ionic liquids)

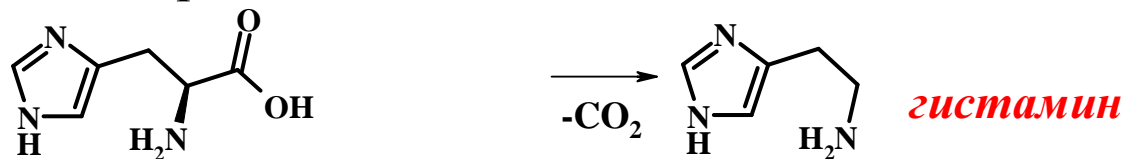


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

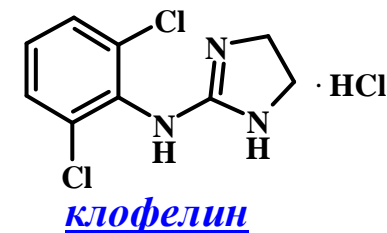
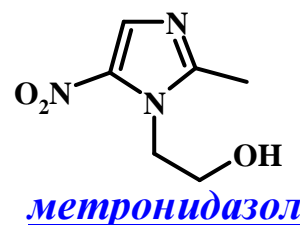
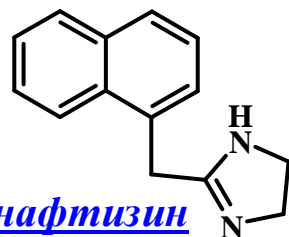
Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

3. Природные и практически важные соединения с пятичленными гетероциклами с несколькими гетероатомами

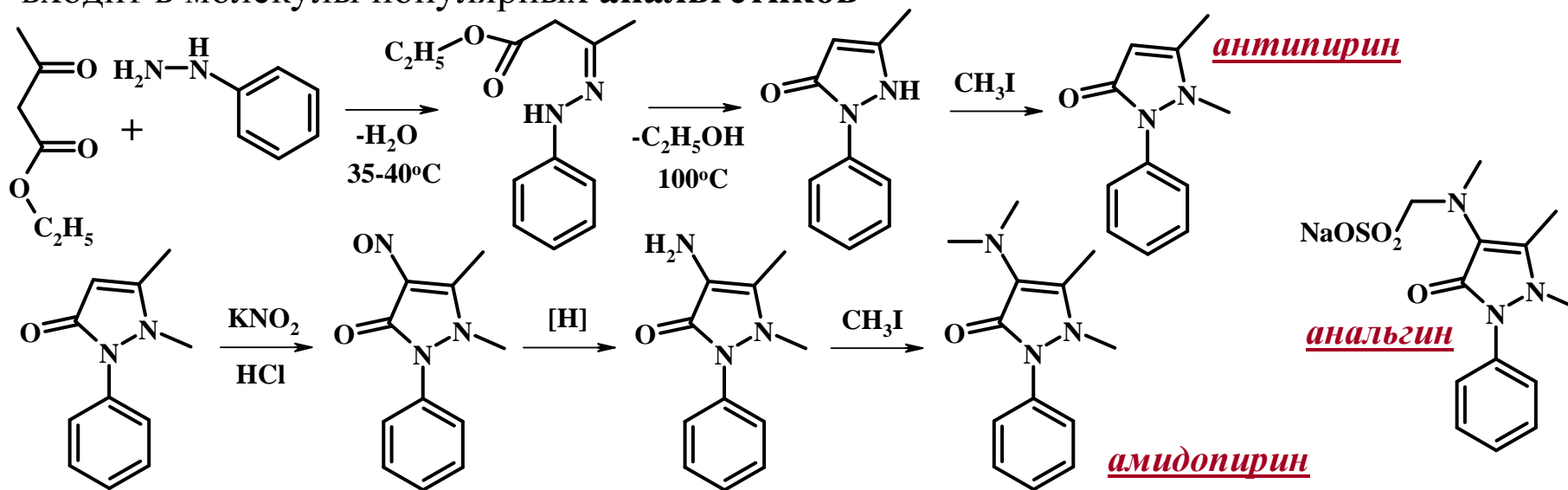
Имидазол входит в состав аминокислоты **гистдин**



Лекарственные препараты с имидазольным циклом

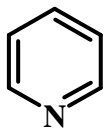


Пиразольный (пиразолоновый) цикл в природных соединениях не встречается, но входит в молекулы популярных **анальгетиков**

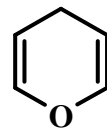
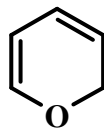


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

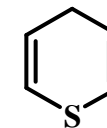
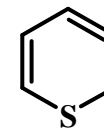
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиридин

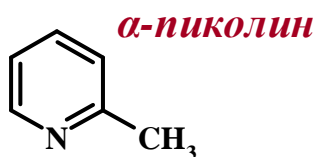
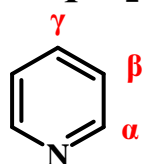
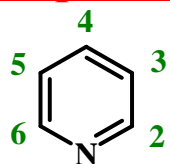


α- и γ-пираны

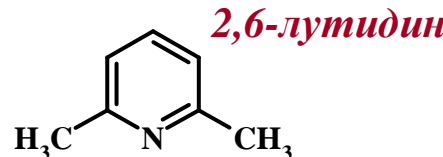


α- и γ-тиопираны

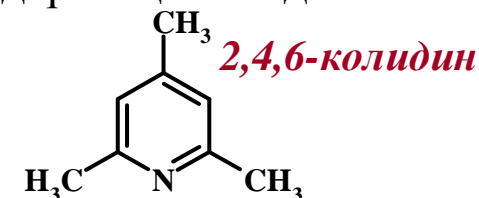
Пиридин = *пиро/pyros* + *-идин* = легко воспламеняющееся азотсодержащее соединение



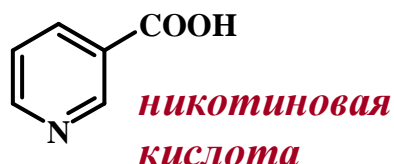
α-пиколин



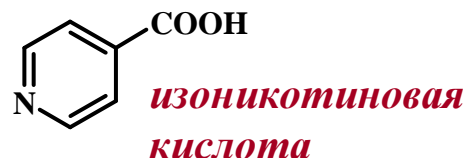
2,6-лутидин



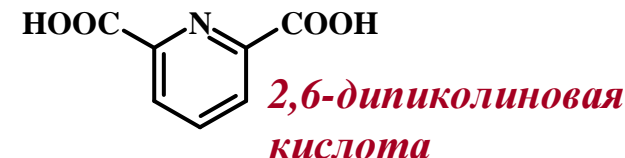
2,4,6-колидин



никотиновая кислота



изоникотиновая кислота



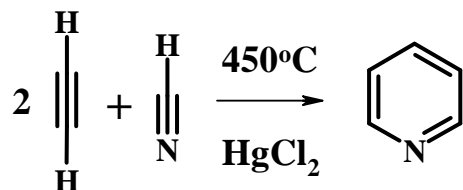
2,6-дипиколиновая кислота

Методы получения пиридина

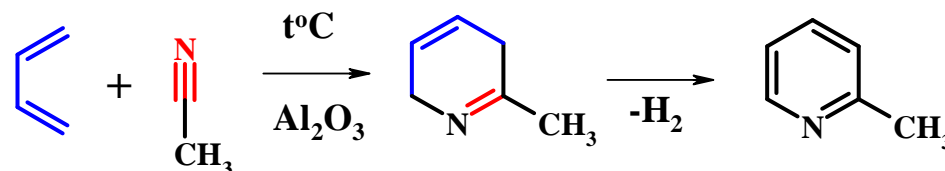
1. Костяное масло (1851), каменноугольная смола (1854) – менее 0,1% в к/у смоле

2. Реакции циклизации:

Циклизация ацетилена и синильной кислоты в нагретой трубке (1877, У. Рамзай):



Гетеро-циклоприсоединение по Дильсу-Альдеру:



Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

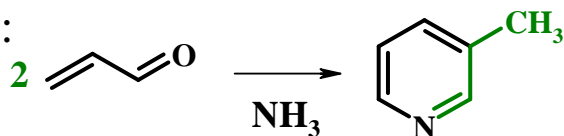
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Методы получения пиридина

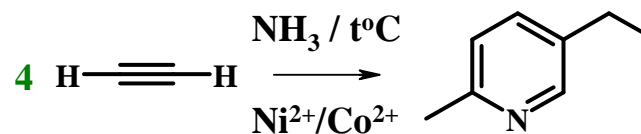
2. Реакции циклизации:

Конденсация акролеина с аммиаком

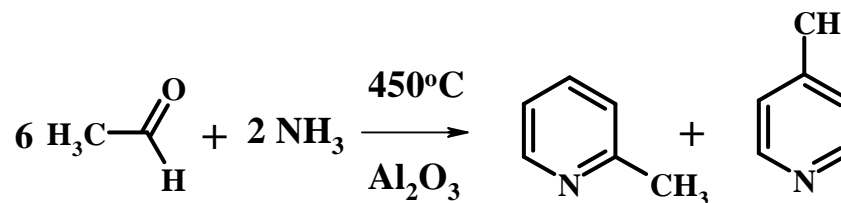
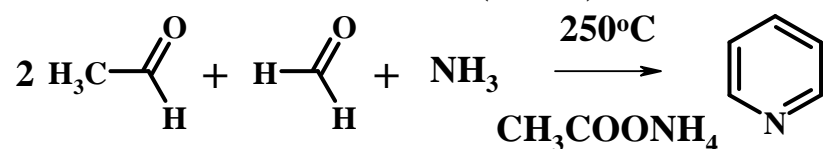
(Байер):



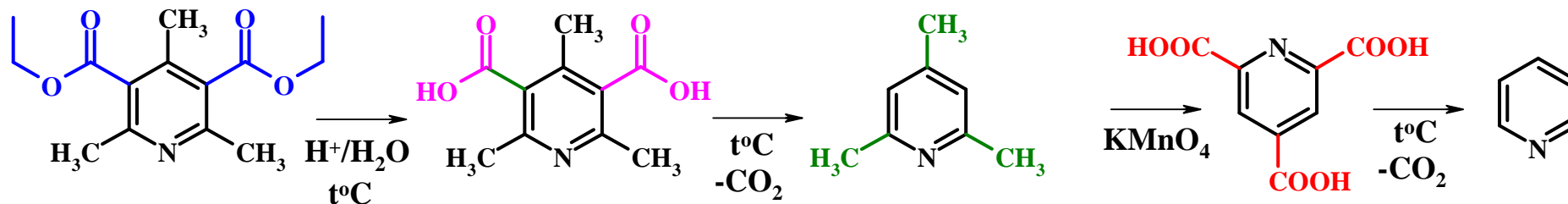
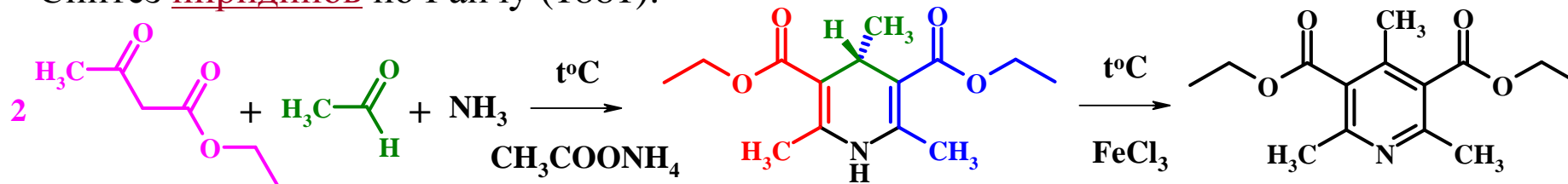
Реакция Реппе:



Реакция Чичибабина (1924):



Синтез пиридинов по Ганчу (1881):

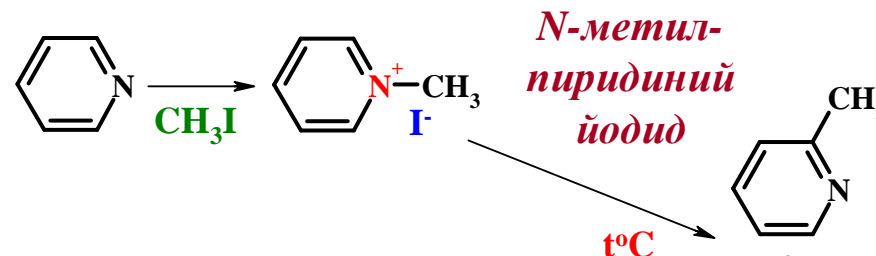
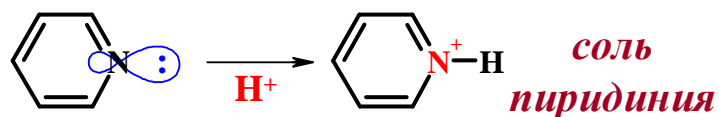


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

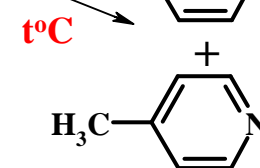
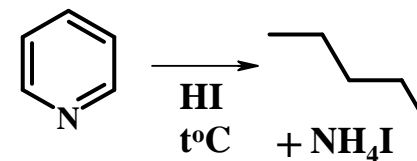
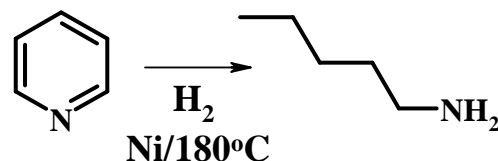
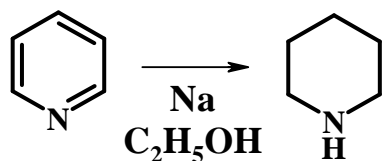
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Реакционная способность пиридина

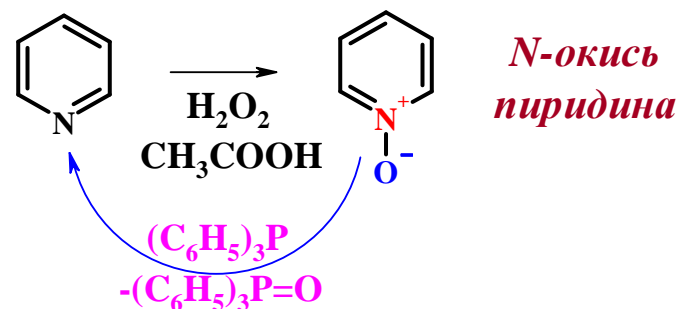
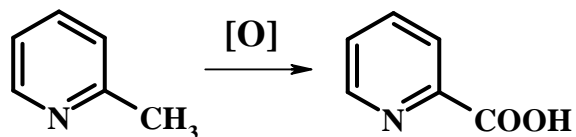
1. Слабое органическое основание ($pK \sim 5.32$)



2. Реакции восстановления/гидрогенизации

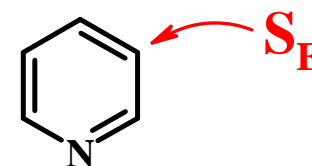


3. Реакции окисления



4. Реакции **электрофильного** замещения $S_E(Ar)$ – активность значительно снижена

- в кольце электроотрицательный атом азота
- кислоты Льюиса (и Бренстеда) координируются по атому азота, еще более снижая активность в $S_E(Ar)$



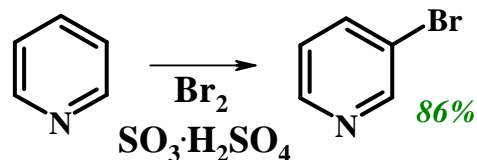
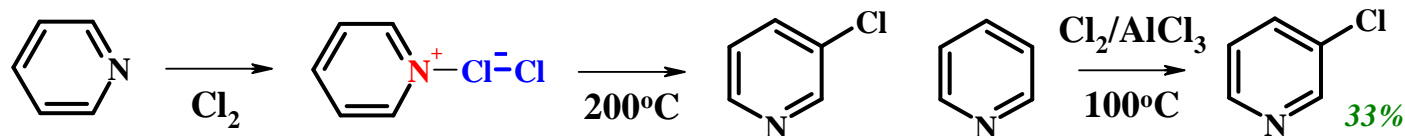
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

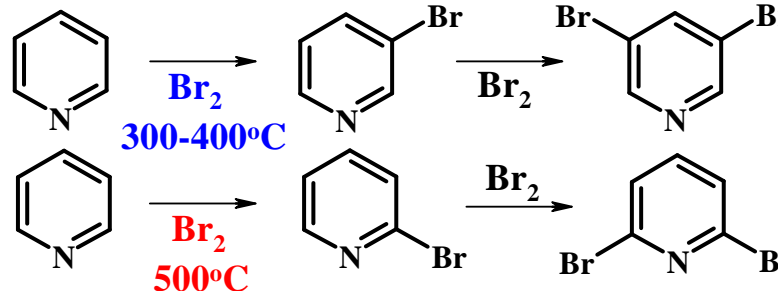
Реакционная способность пиридина

4. Реакции **электрофильного** замещения $S_E(Ar)$ – активность значительно снижена

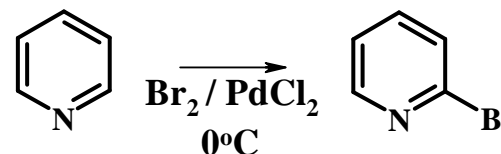
Галогенирование:



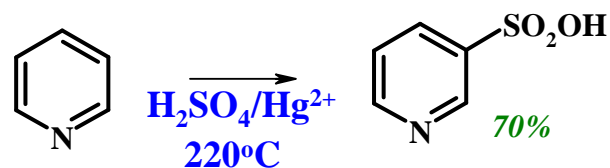
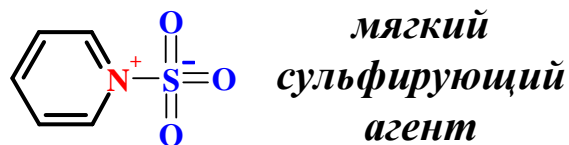
Без катализатора:



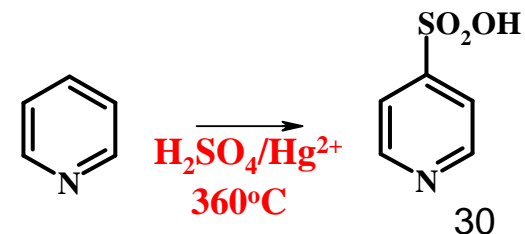
Хлорирование/бромирование в α -положение:



Сульфирование:



кинетический и термодинамический контроль



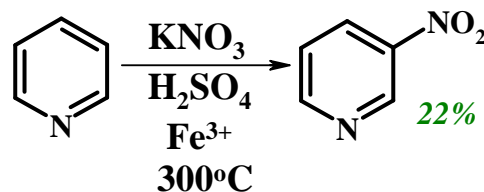
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Реакционная способность пиридина

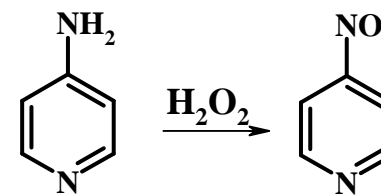
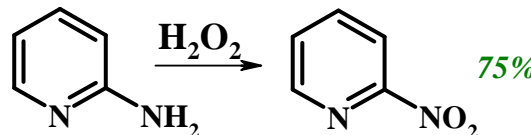
4. Реакции **электрофильного** замещения $S_E(\text{Ar})$ – активность значительно снижена

Нитрование:



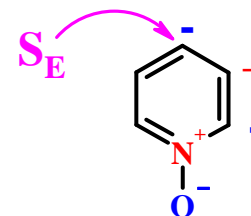
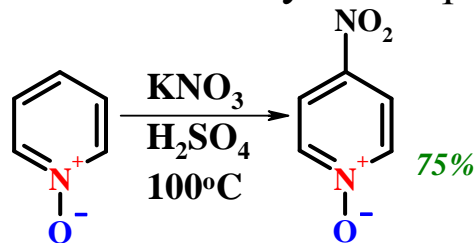
повышение температуры приводит к появлению небольших количеств 2-изомера

2- и 4-нитропиридины получают окислением аминопроизводных H_2O_2



Алкилирование и ацилирование пиридина по Фриделю-Крафтсу **не проходит !!!**

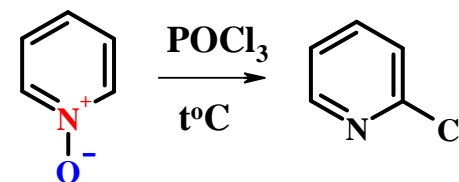
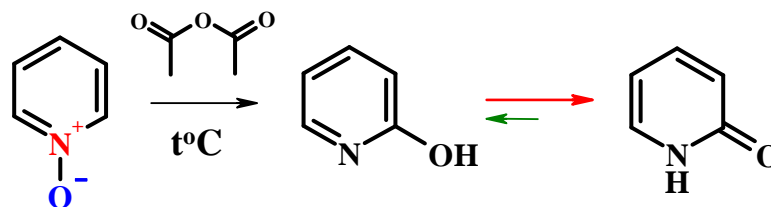
N-оксид пиридина значительно легче вступает в реакции $S_E(\text{Ar})$:



N-оксид восстанавливается соединениями фосфора (III) или восстановителями нитрогруппы

Под действием водоотнимающих средств

N-оксид пиридина перегруппировывается в **2-гидрокси пиридин (пиридон)**



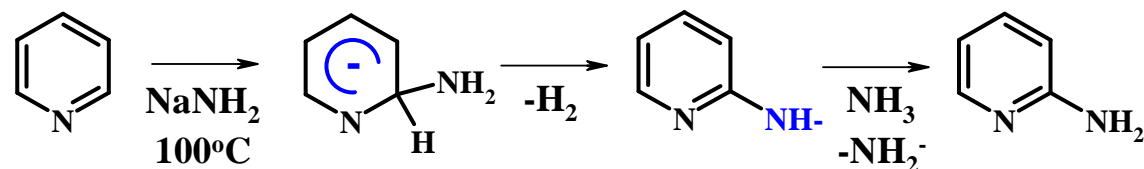
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

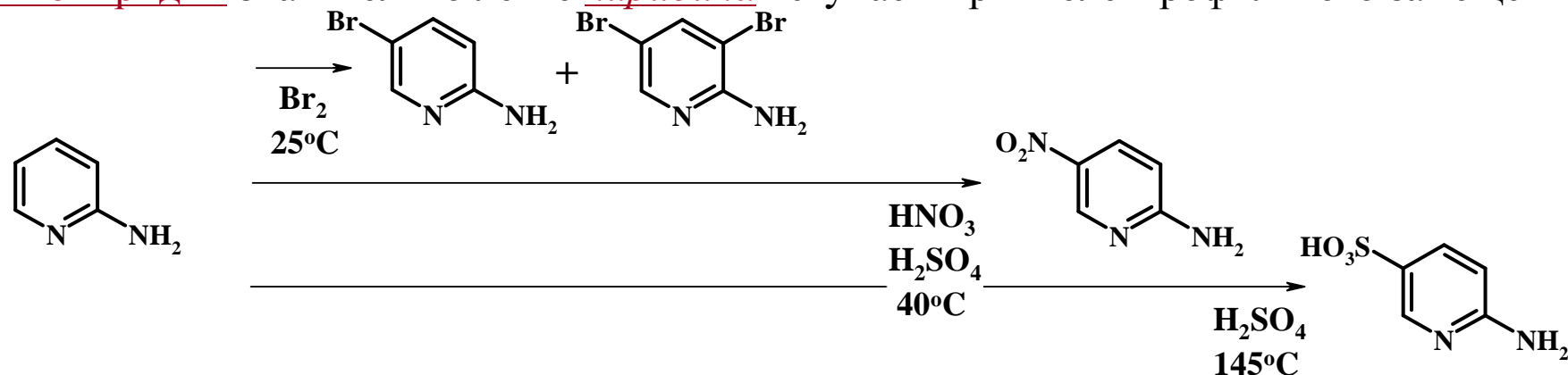
Реакционная способность пиридина

5. Реакции нуклеофильного замещения $S_N(Ar)$

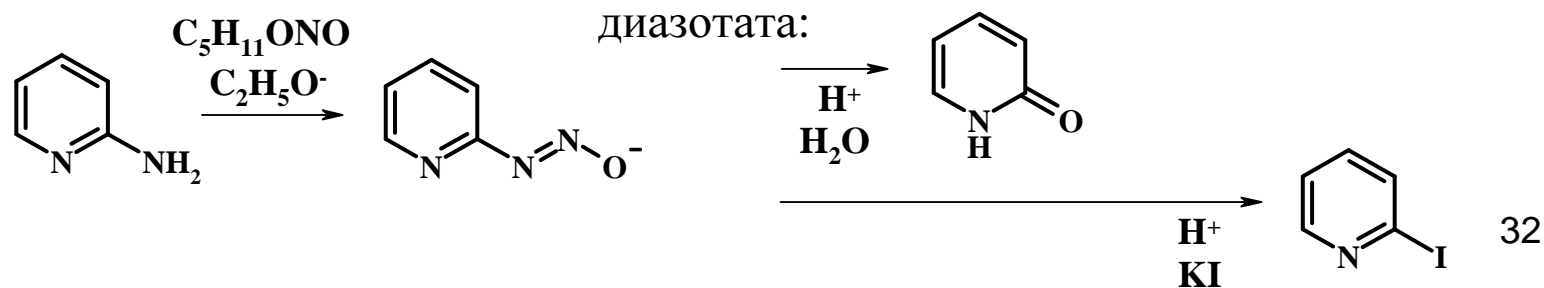
Аминирование пиридина по Чичибабину (1914):



Аминопиридин значительно легче пиридина вступает в p-ии электрофильного замещения:



Аминопиридин диазотируется амилнитритом в щелочной среде с образованием



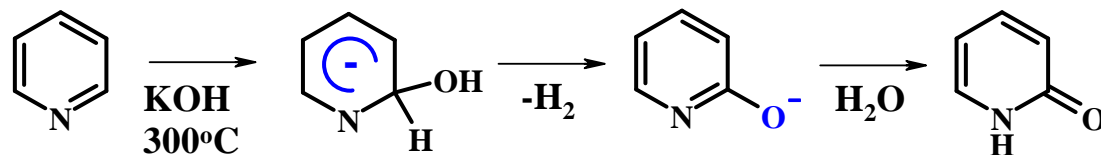
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

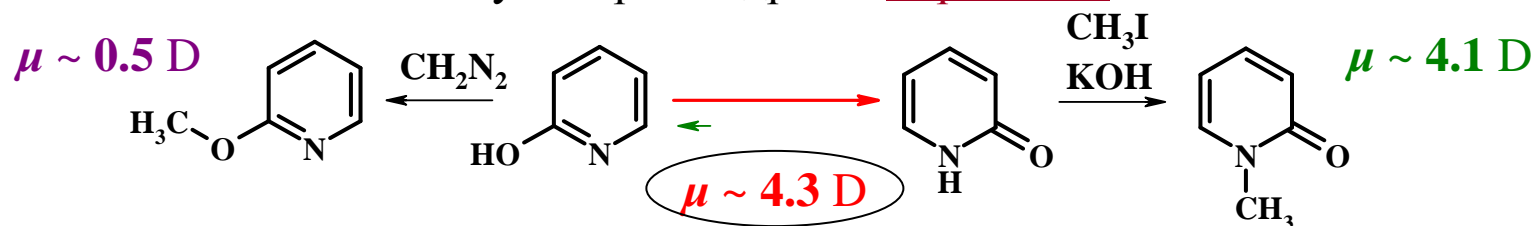
Реакционная способность пиридина

5. Реакции нуклеофильного замещения $S_N(Ar)$

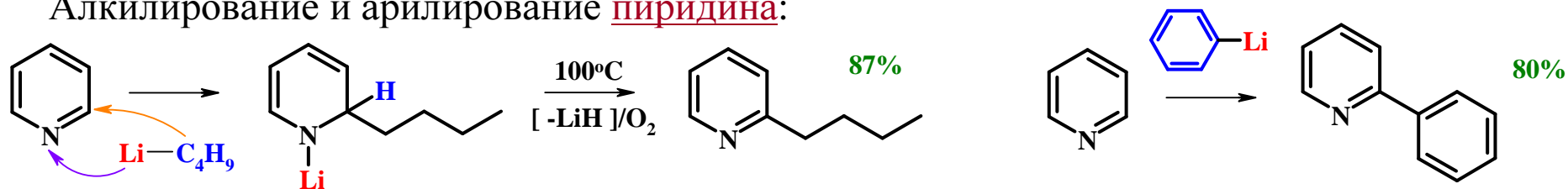
Гидроксилирование пиридина по Чичибабину:



Таутомерия гидроксипиридинов:



Алкилирование и арилирование пиридина:



Нуклеофильное замещение галогена в положениях 2 (и 4 - аналогично):



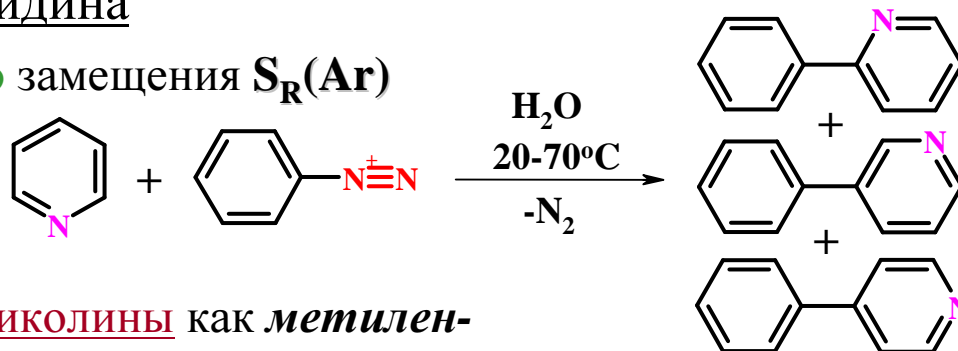
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

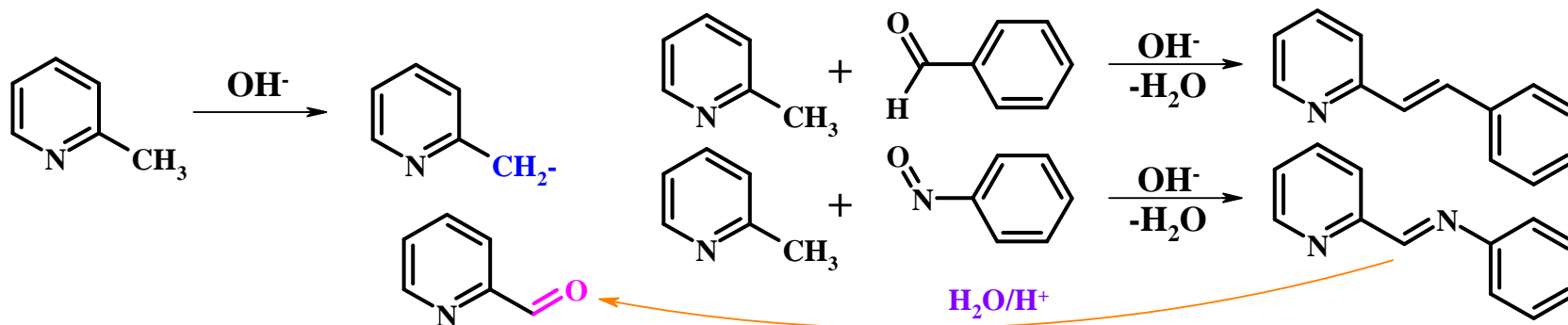
Реакционная способность пиридина

6. Реакции **свободнорадикального** замещения $S_R(Ar)$

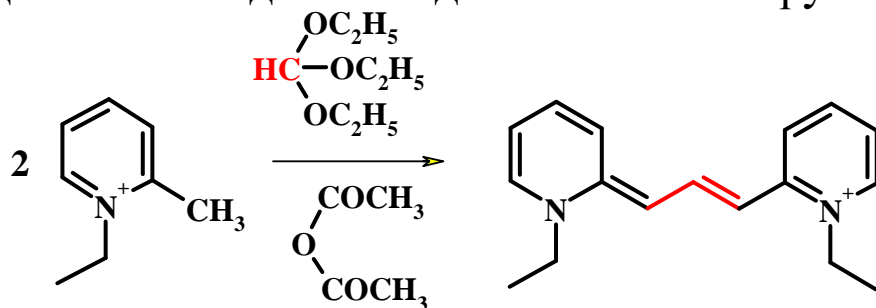
Реакция Гомберга:



6. Реакции конденсации: α - и γ -**ПИКОЛИНЫ** как **метилен-активные** компоненты



N-алкилирование повышает активность метиленовых групп, на основании подобных исходных соединений синтезируются **цианиновые красители**, например:



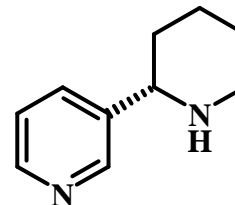
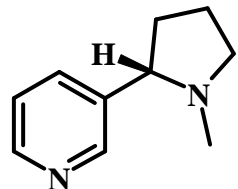
Аналог **пинацианола** – **цианинового красителя** с хинолиновыми, а не с пиридиновыми терминальными группировками

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

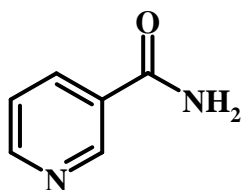
Природные и практически важные соединения с ядром пиридина:

Алкалоиды:

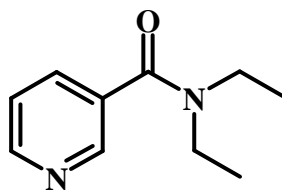


анабазин

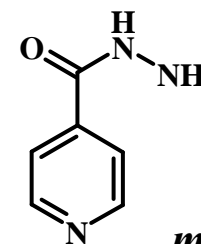
Лекарственные средства:



*Никотинамид,
витамин, сосудорасширяющее*

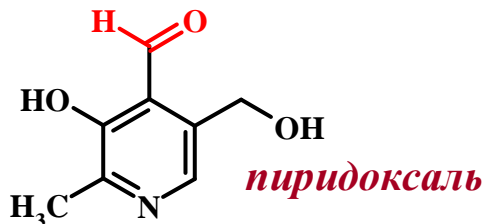


*Кордиамин,
стимулятор ЦНС,
при ослаблении
дыхания и сердечной
деятельности*

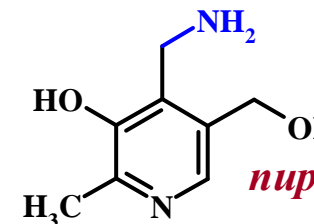


*Изониазид,
противотуберкулезное*

Коферменты процессов
переаминирования
аминокислот / витамины B₆:

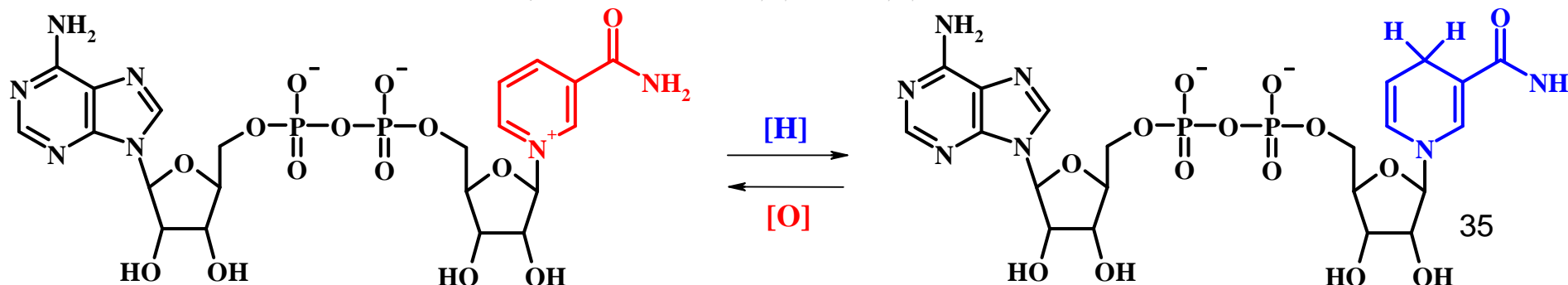


пиридоксаль



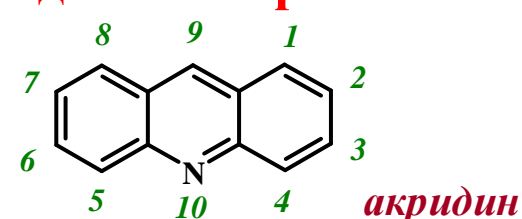
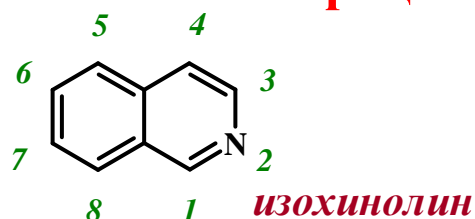
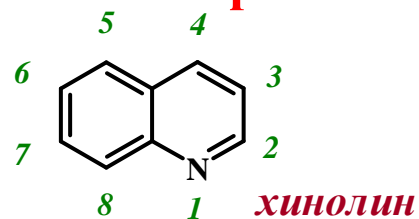
пиридоксамин

НикотинамидАденозинДинуклеотид (НАД⁺ / НАД·Н):



Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

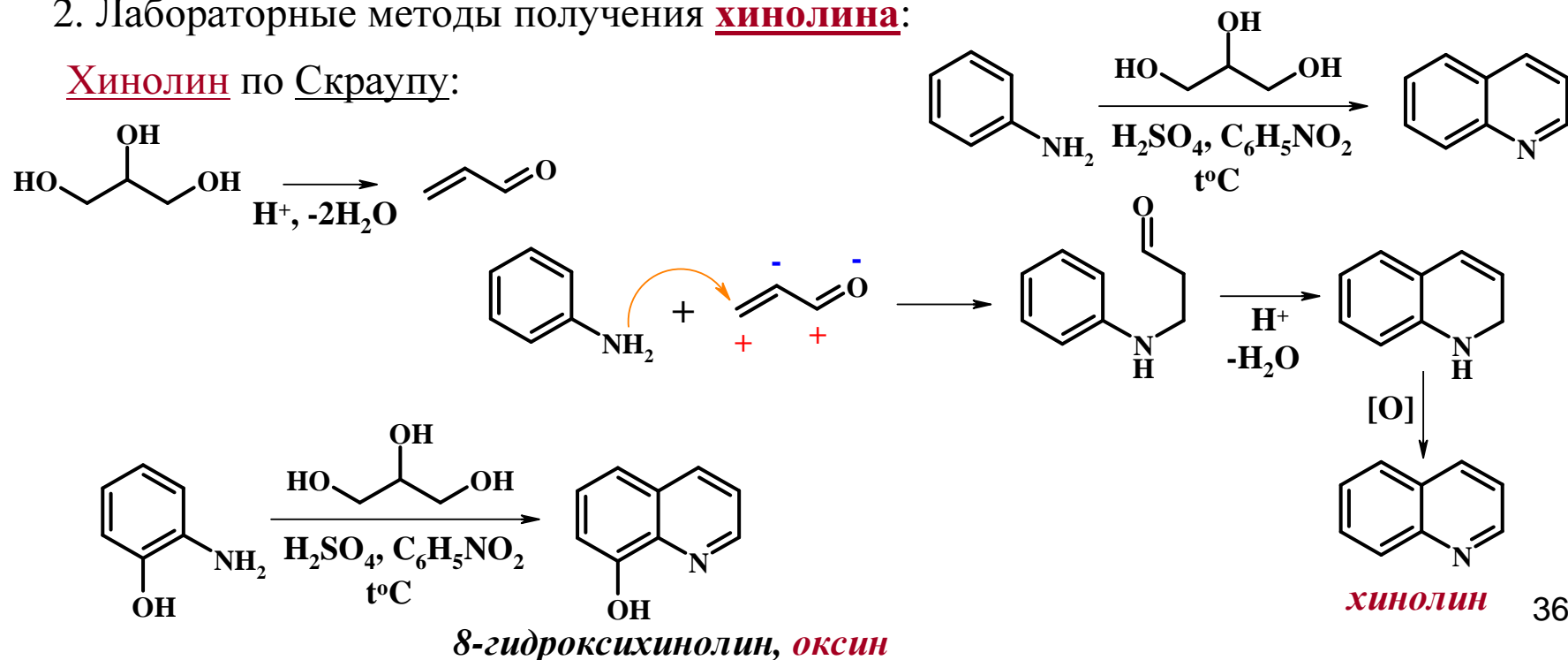


Методы получения хинолина, изохинолина и акридина

1. **Хинолин/изохинолин** – хинолиновая фракция каменноугольной смолы, нефть. **Акридин** – антраценовая фракция каменноугольной смолы.

2. Лабораторные методы получения **хинолина**:

Хинолин по Скраупу:



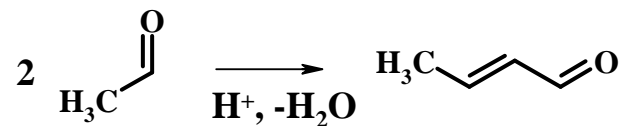
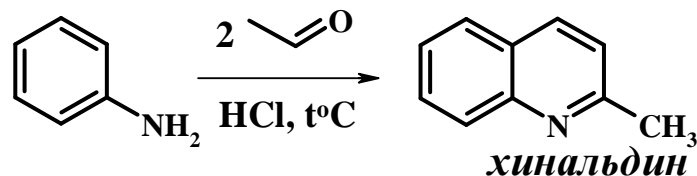
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Методы получения хинолина, изохинолина и акридина

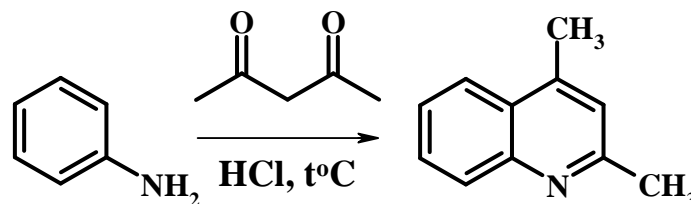
2. Лабораторные методы получения **хинолина**:

Хинолин по Дебнеру-Миллеру:



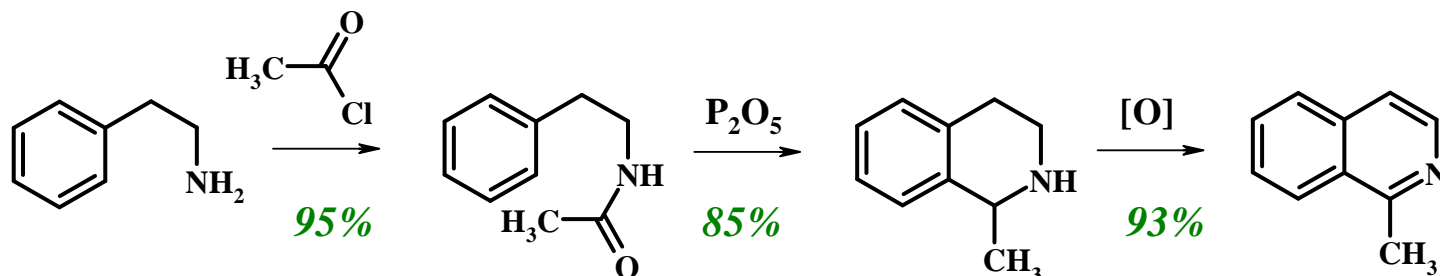
Далее –
аналогично
реакции
Скраупа

Хинолин по Комбу:



2. Лабораторные методы получения **изохинолина**:

Изохинолин по Бишлеру-Напиральскому:

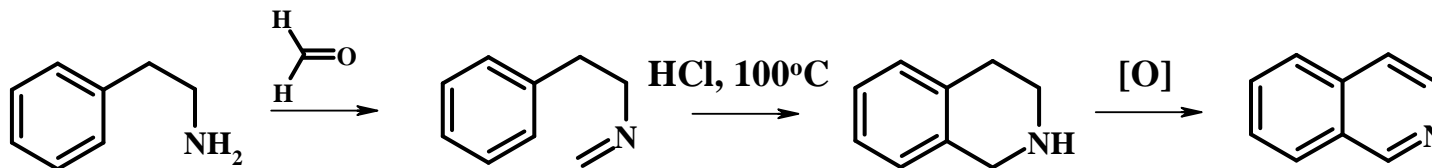


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

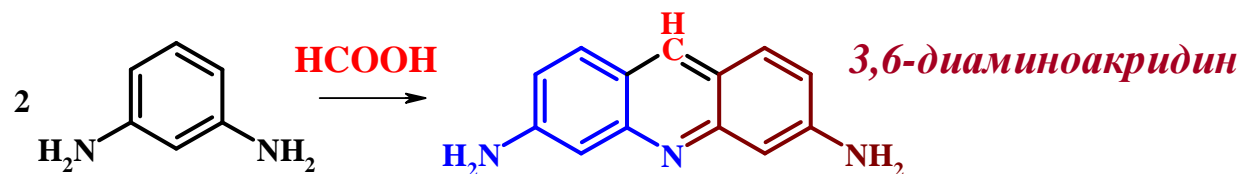
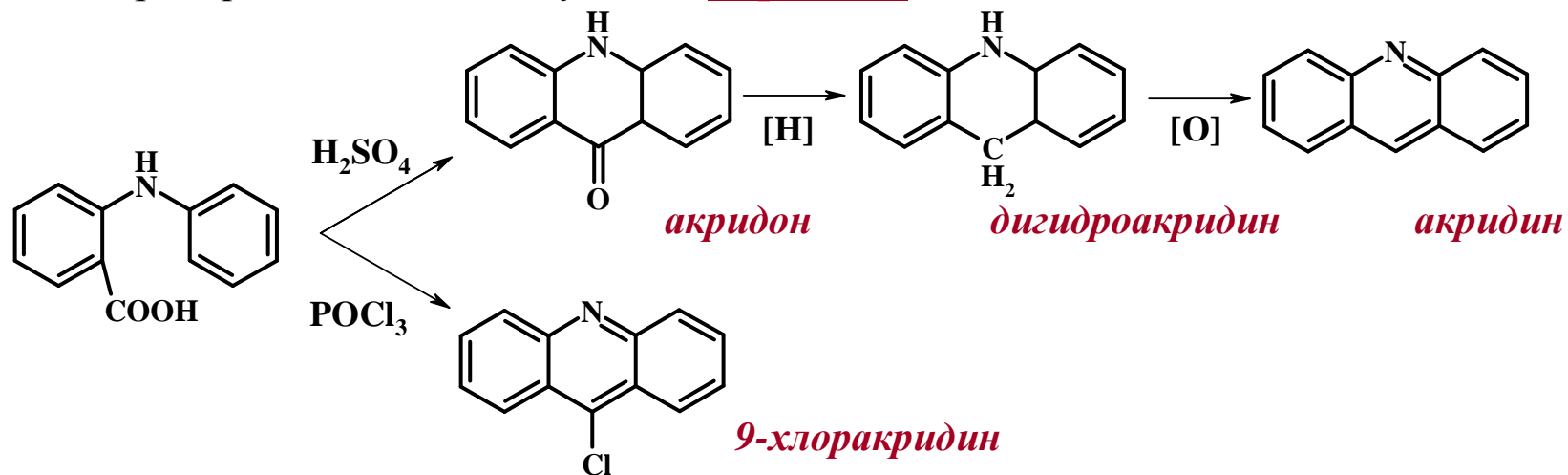
Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом
Методы получения хинолина, изохинолина и акридина

2. Лабораторные методы получения **изохинолина**:

Изохинолин по Пикте-Шпенглеру:



2. Лабораторные методы получения **акридина**:

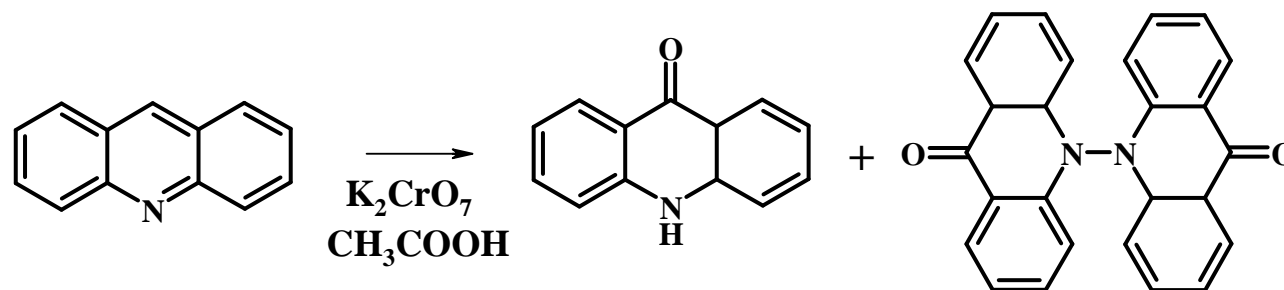
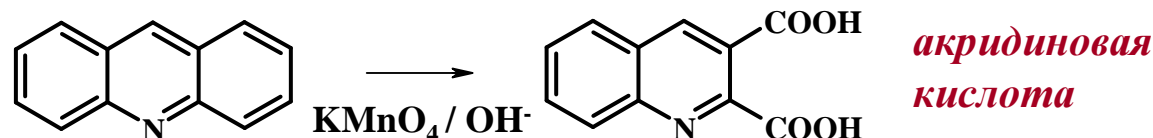
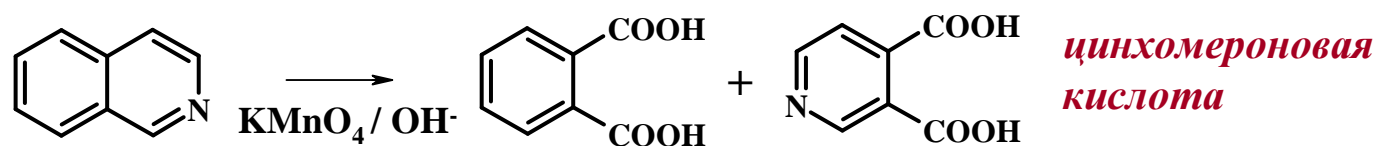
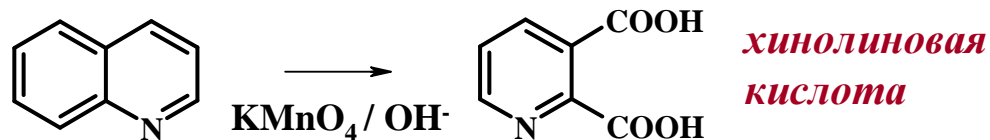


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

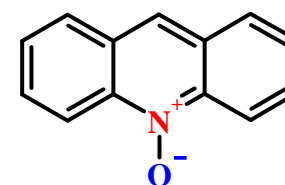
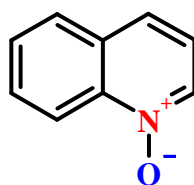
Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Реакционная способность хинолина, изохинолина и акридина

1. Слабые основания: дают соли с кислотами Бренстеда и Льюиса, N-алкильные катионы хинолиния, изохинолиния, акридиния
2. Окисление



Окисление H_2O_2 в CH_3COOH дает N-оксиды:

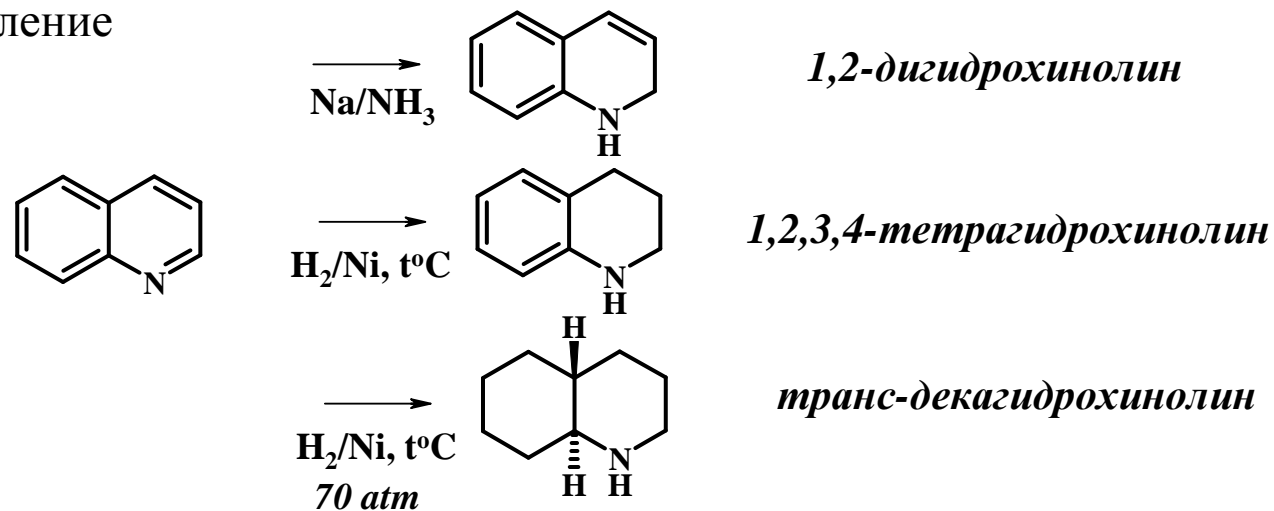


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

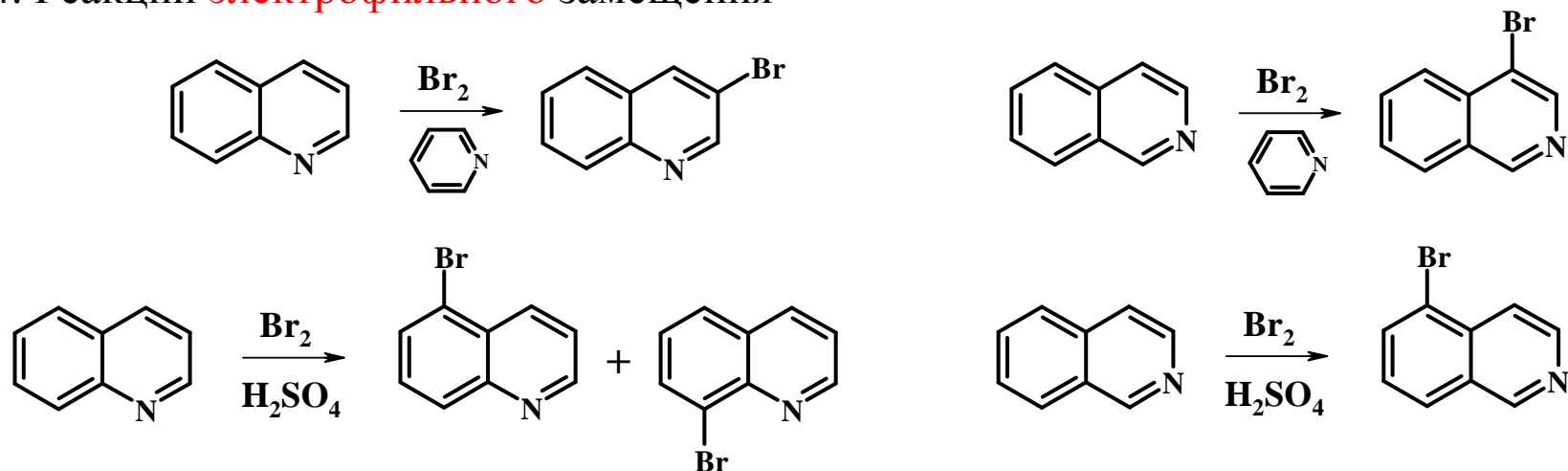
Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Реакционная способность хинолина, изохинолина и акридина

3. Восстановление



4. Реакции электрофильного замещения

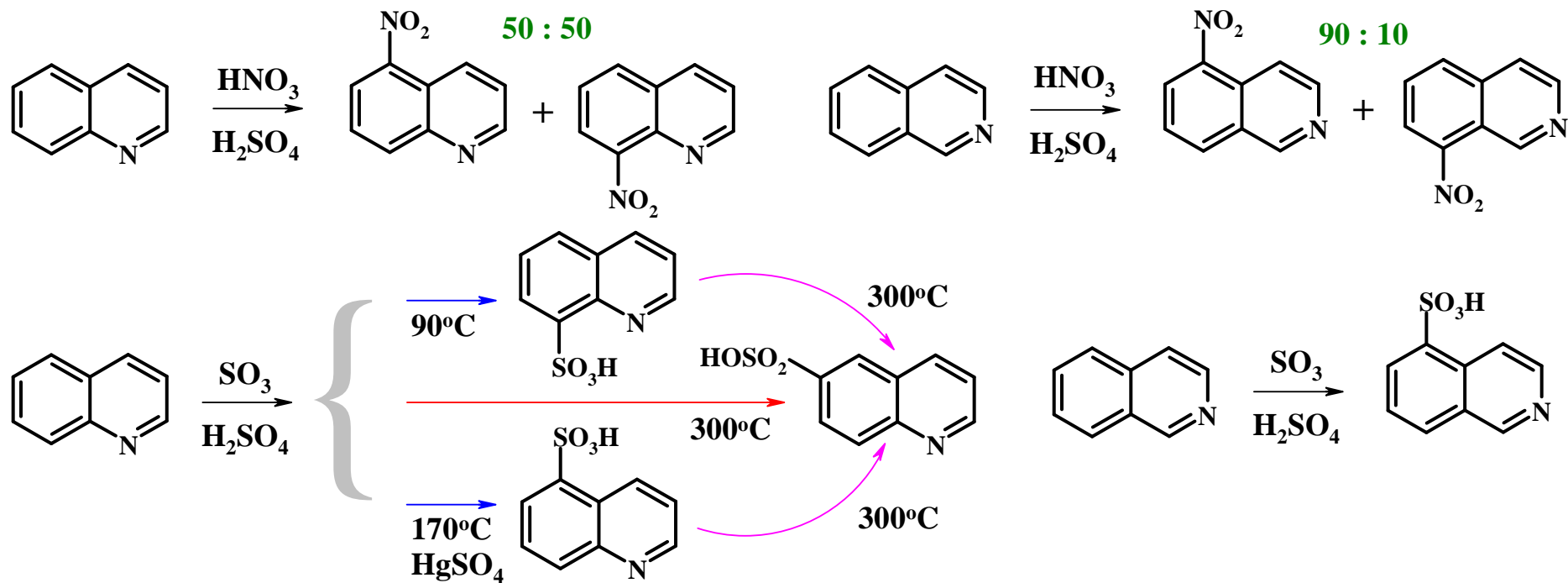


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

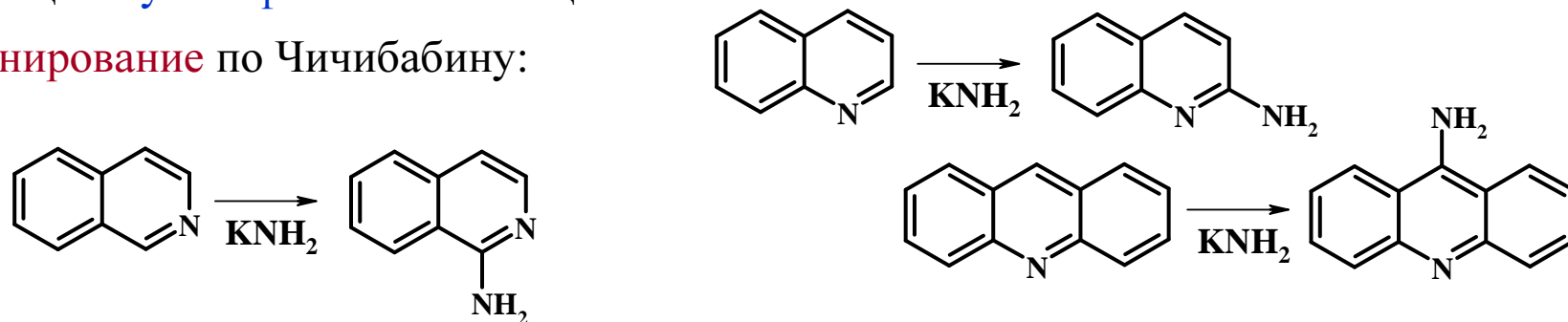
Реакционная способность хинолина, изохинолина и акридина

4. Реакции электрофильного замещения



5. Реакции нуклеофильного замещения

Аминирование по Чичибабину:



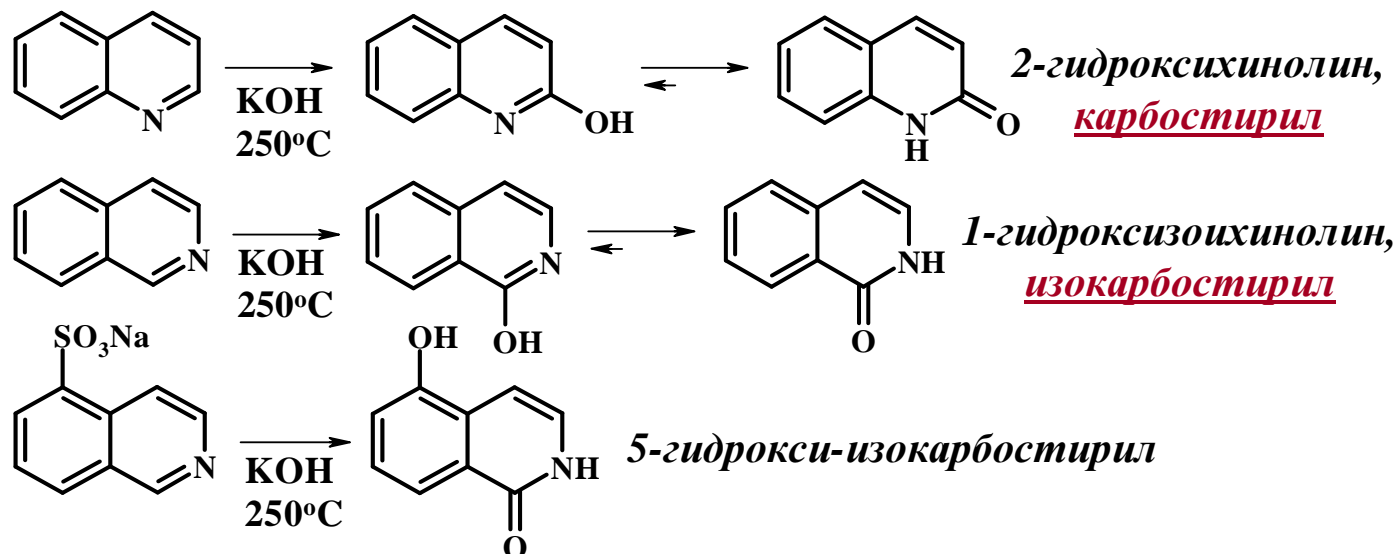
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Реакционная способность хинолина, изохинолина и акридина

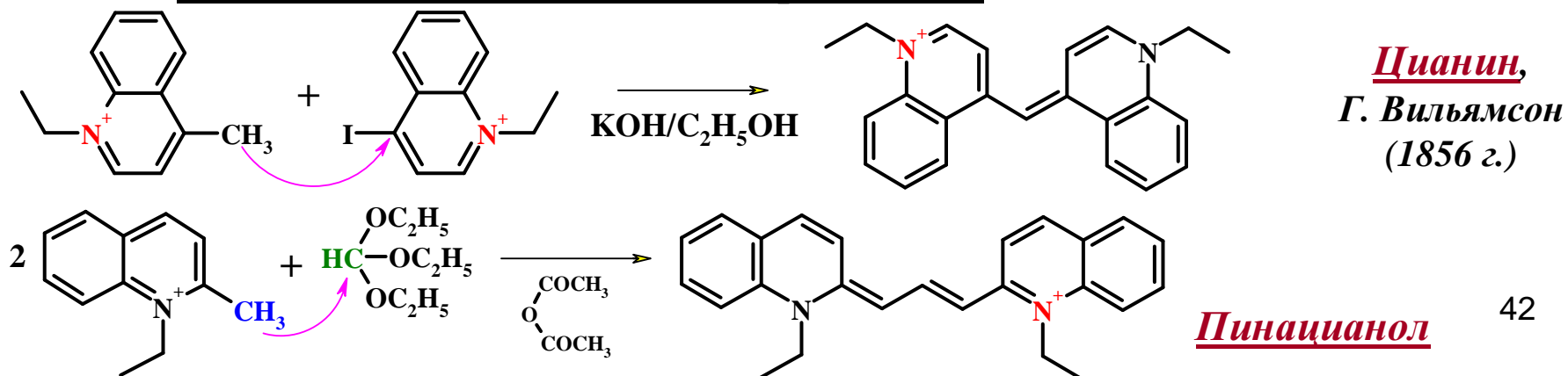
5. Реакции нуклеофильного замещения

Щелочной плав:



6. Реакции конденсации: α - и γ -метил-хинолины как метилен-активные компоненты

Синтез полиметиновых (цианиновых) красителей:



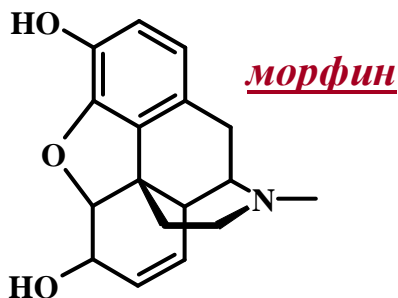
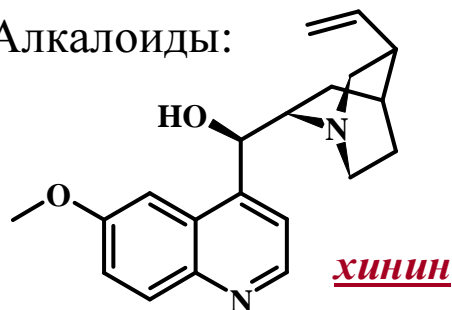
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Аннелированные шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

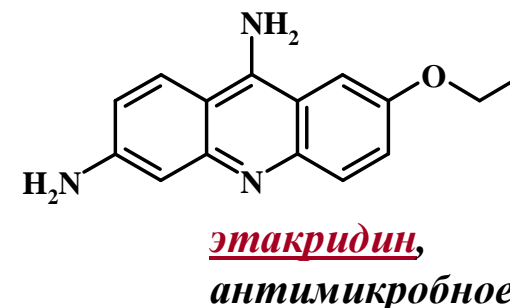
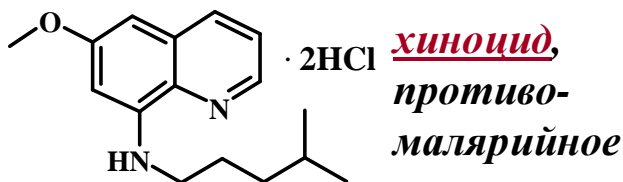
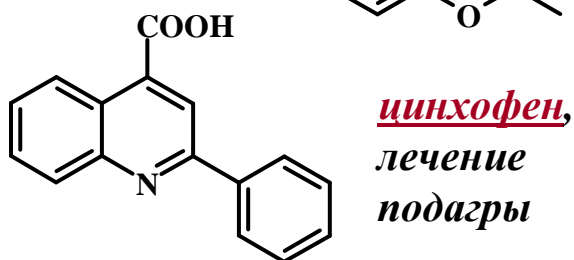
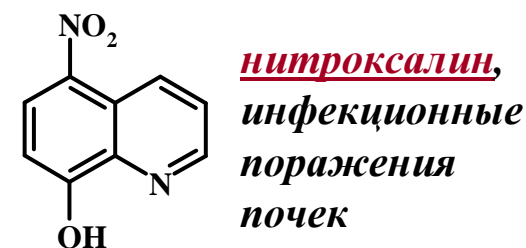
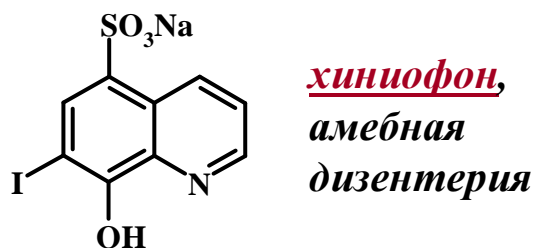
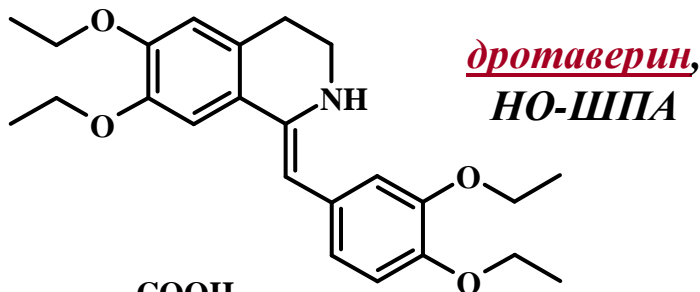
Природные и практически важные соединения с ядром хинолина,

изохинолина и акридина:

Алкалоиды:

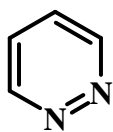


Лекарственные средства:

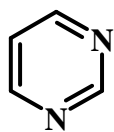


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

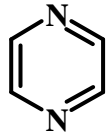
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами



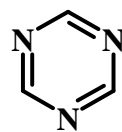
пиридазин



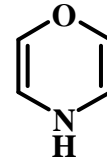
пиримидин



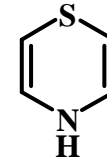
пиразин



триазин



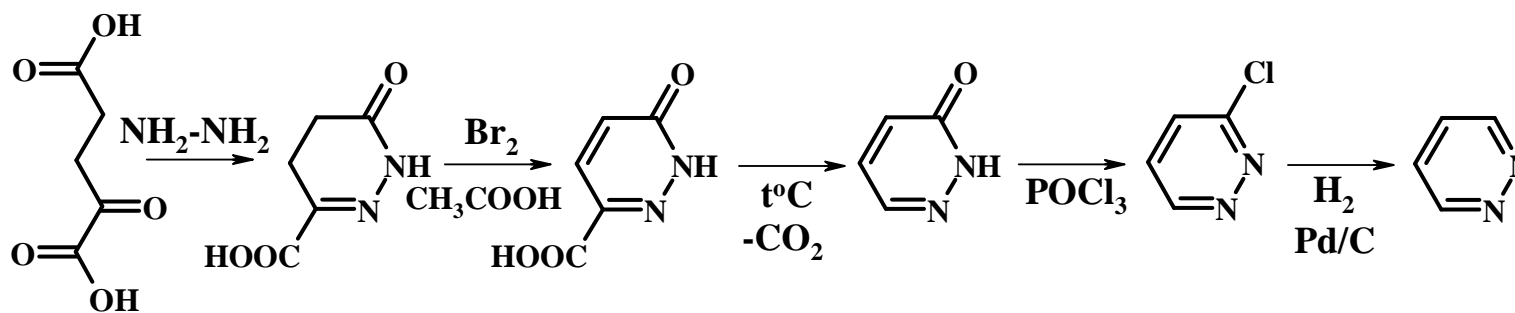
оксазин



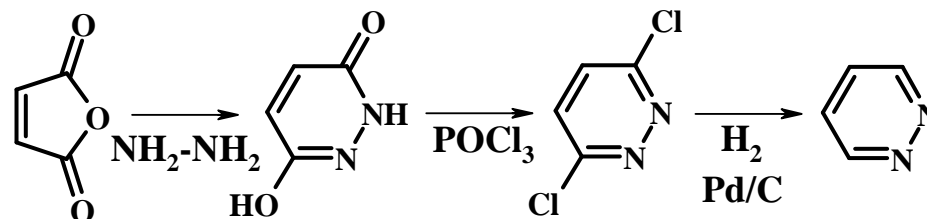
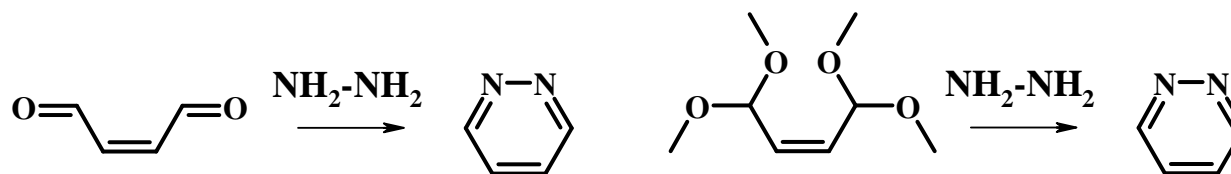
тиазин

Методы получения диазинов

1. Пиридазин - конденсация γ -дикарбонильных соединений с гидразином



малеиновый альдегид
или его диацеталь:

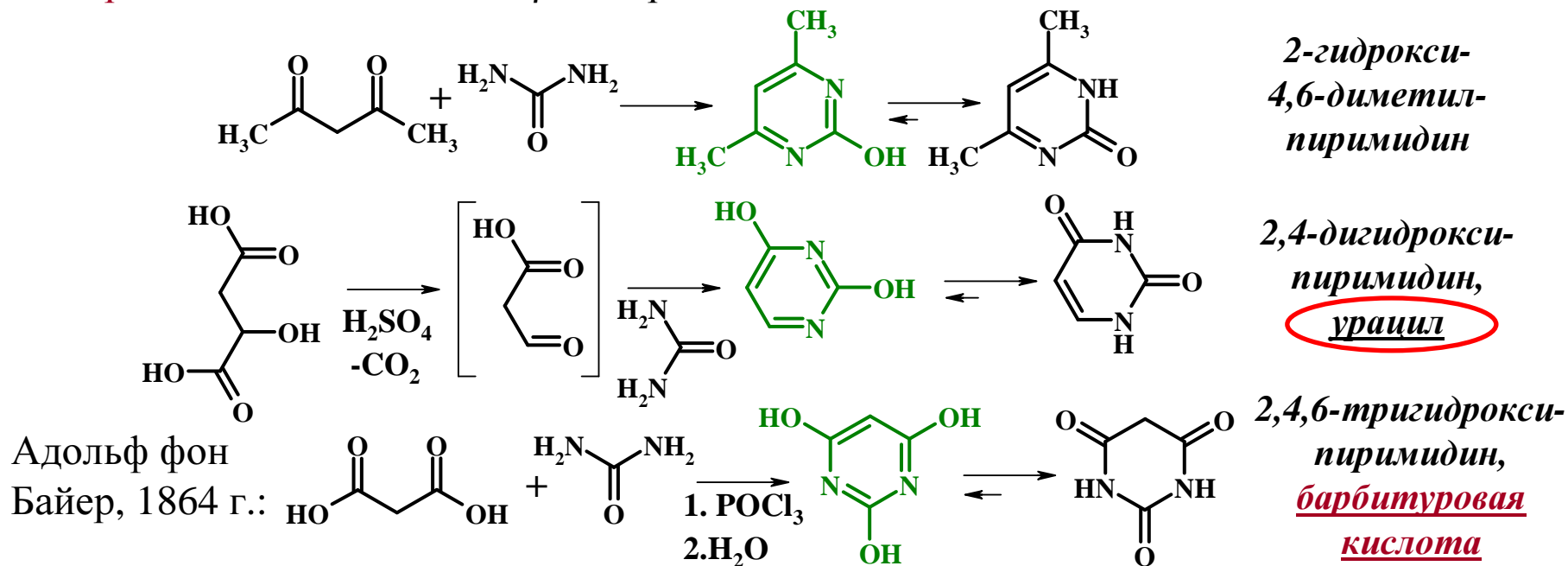


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

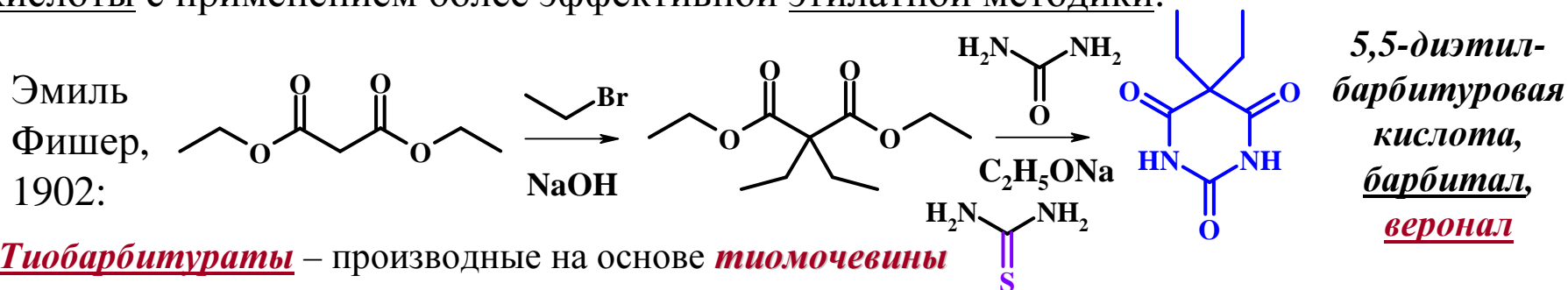
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

Методы получения диазинов

2. Пиримидин - конденсация β-дикарбонильных соединений с мочевиной



На данный момент синтезировано более 2500 различных производных барбитуровой кислоты с применением более эффективной этилатной методики:



Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

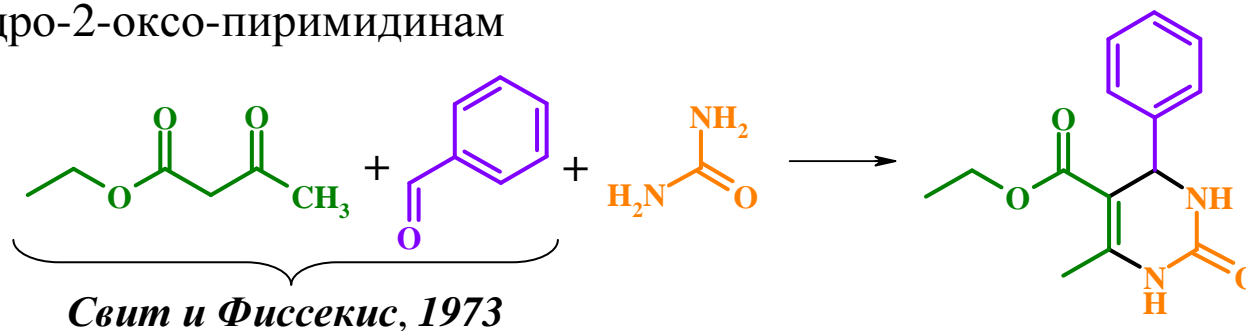
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

Методы получения диазинов

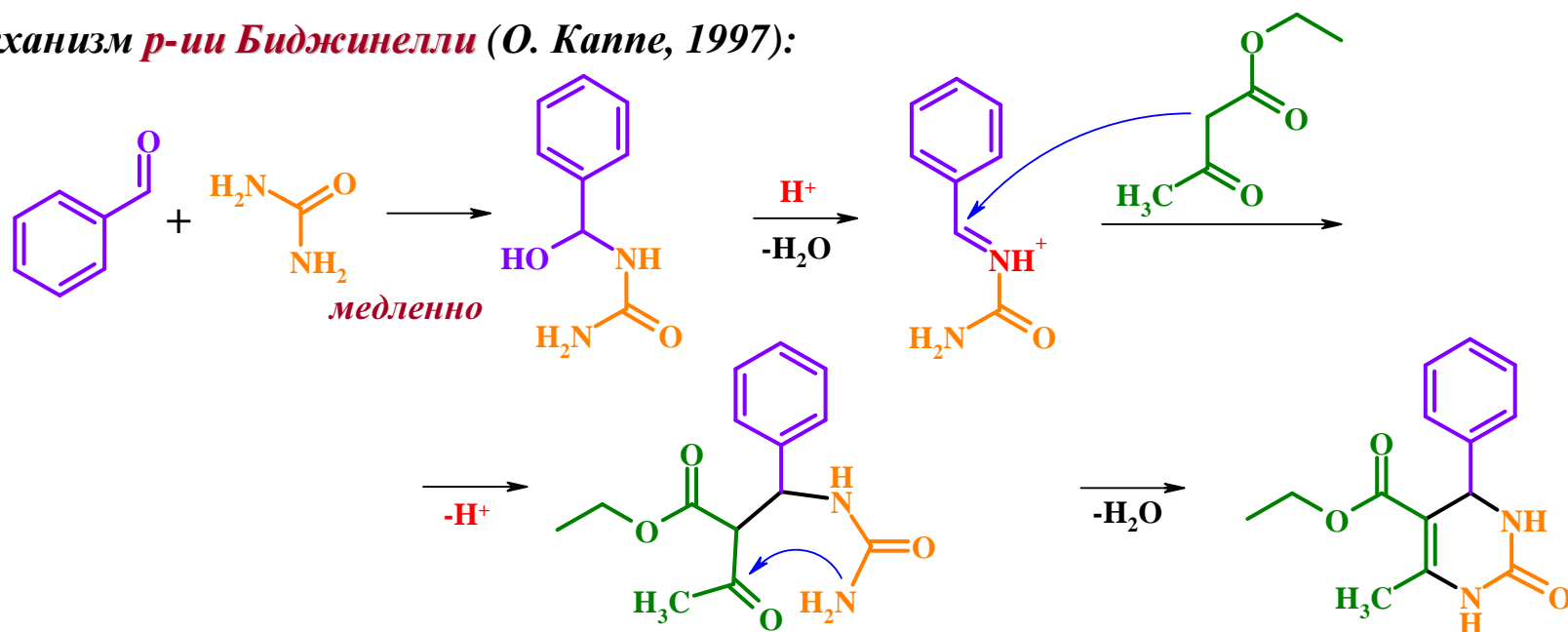
2. Пиримидин - конденсация β-дикарбонильных соединений с мочевиной

Петро Биджинелли, 1891: трехкомпонентная конденсация, приводящая к тетрагидро-2-оксо-пиримидинам

(p-ия Биджинелли)



Механизм p-ии Биджинелли (О. Канпе, 1997):

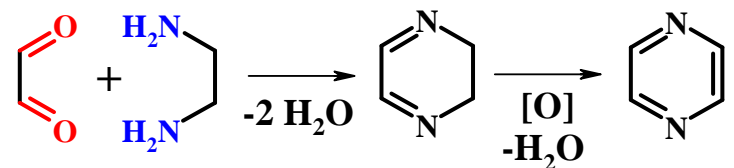


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

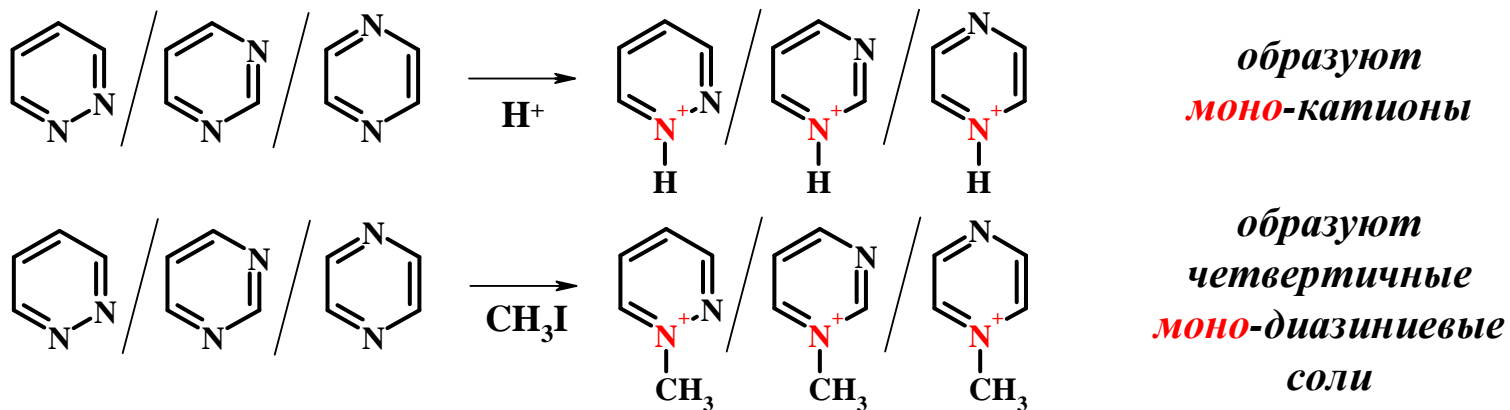
Методы получения диазинов

3. Пиразин - конденсация α -дикарбонильных соединений с диаминами



Реакционная способность диазинов

1. Диазины – более слабые основания по сравнению с пиридином



2. Восстановление/гидрогенизация диазинов

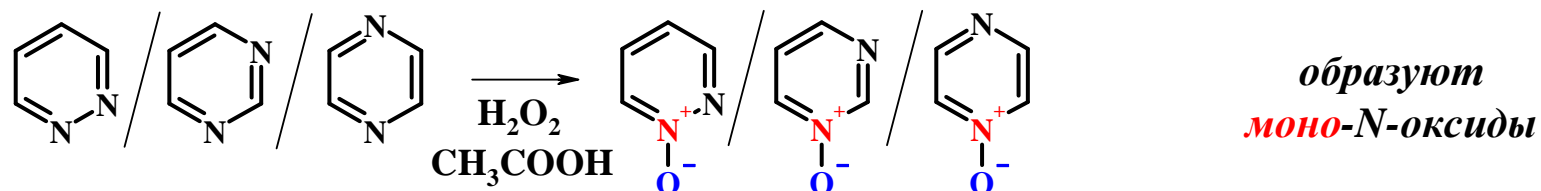


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

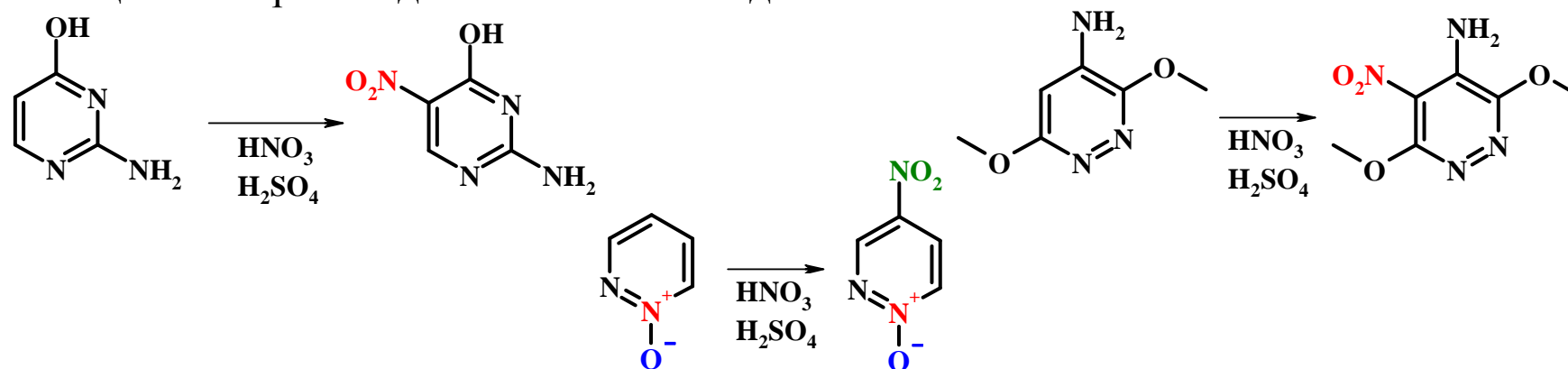
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

Реакционная способность диазинов

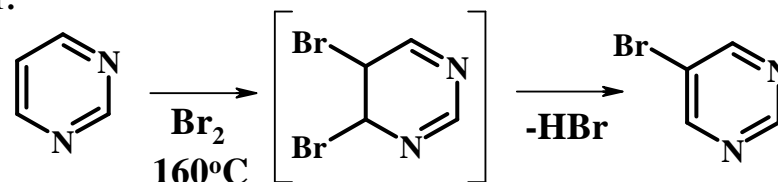
3. Окисление диазинов



4. Реакции **электрофильного** замещения затруднены, характерны лишь для донорно-замещенных производных и/или N-оксидов



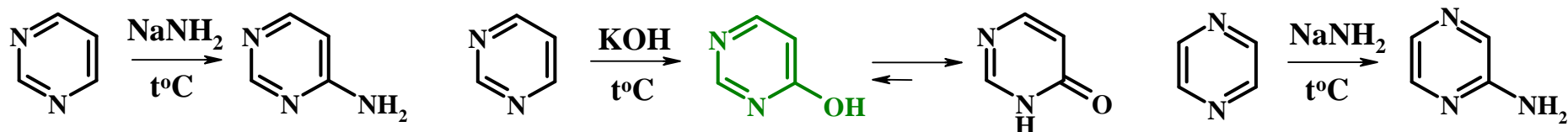
Реакции галогенирования, формально дающие продукт $S_E(Ar)$, скорее всего идут через стадию присоединения:



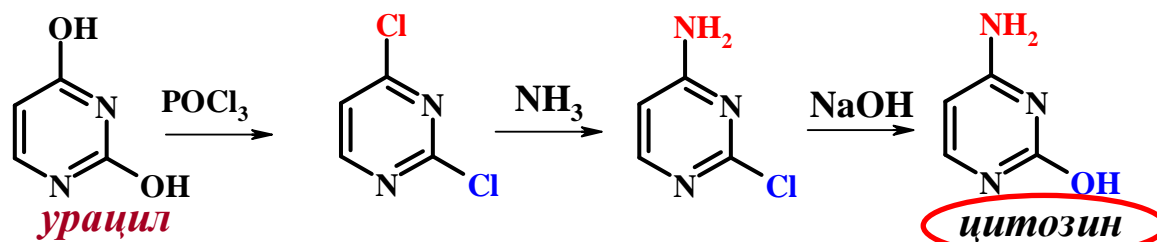
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

5. Реакции **нуклеофильного** замещения $S_N(\text{Ar})$ (наиболее изучены у пиримидина)

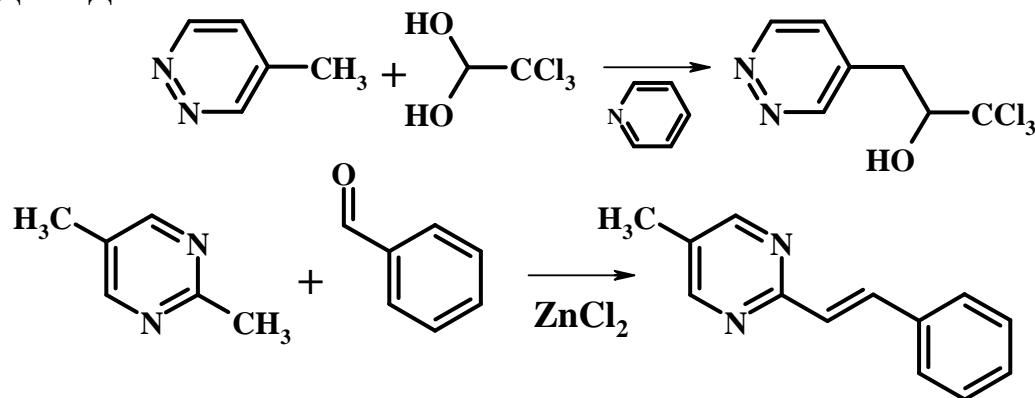


Прямое аминирование/гидроксилирование применяется мало, обычно в реакцию вводят галогенпроизводные



В реакциях $S_N(\text{Ar})$ более высокой активностью обладает галоген в пара-положении к атому азота

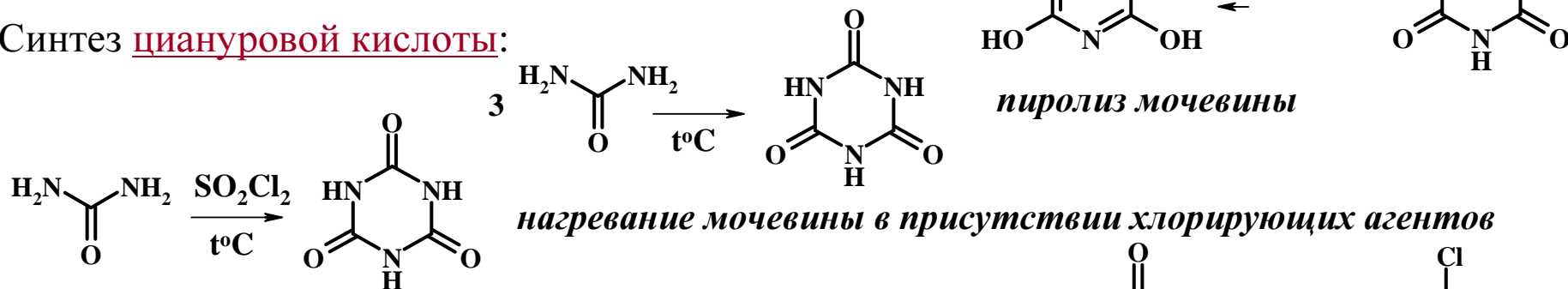
6. Реакции конденсации метилзамещенных диазинов как метиленактивных компонент с альдегидами



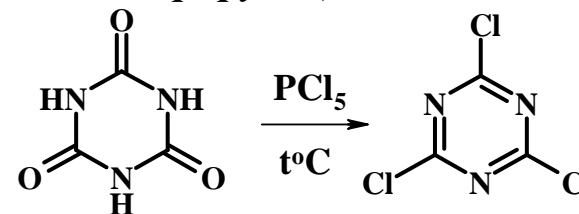
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Производные 1,3,5-триазина – **циануровая кислота**

Синтез **циануровой кислоты**:



Цианаурилхлорид (хлорангидрид циануровой кислоты):

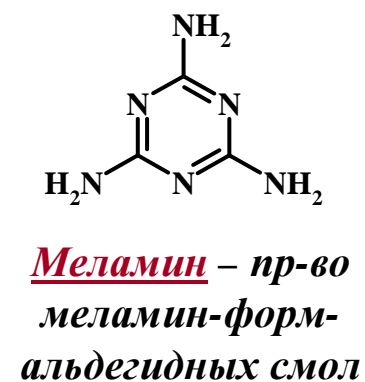
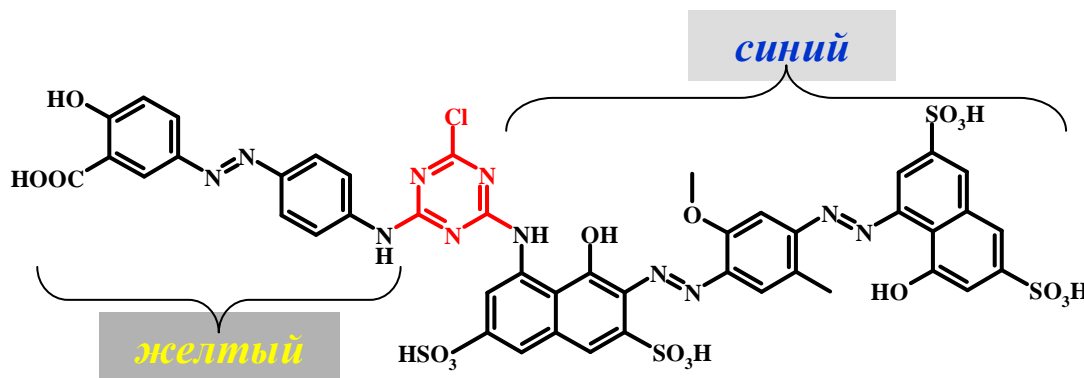


Активность атомов хлора цианаурилхлорида в р-иях $S_N(\text{Ar})$:

1 атом Cl – 0–5°C / **2 атом Cl** – 20–25°C / **3 атом Cl** – 90–95°C

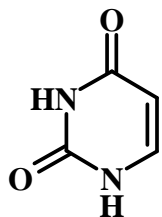
Цианаурилхлорид используется как мостиковая группа при синтезе красителей и их ковалентной привязки к окрашиваемому объекту (т.н. **активные красители**):

Зеленый –
окраска близка
к цвету
эквимольярной
смеси
красителей

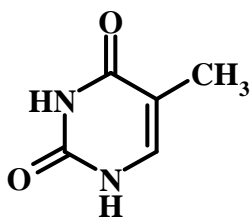


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

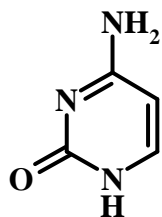
Пиримидиновые и пуриновые основания нуклеиновых кислот



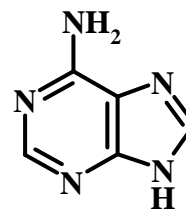
урацил
(U)



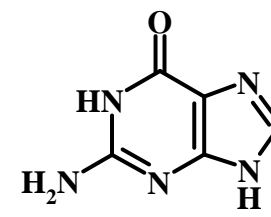
тимин (T)
только ДНК!



цитозин
(C)

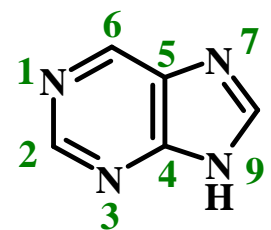


аденин
(A)

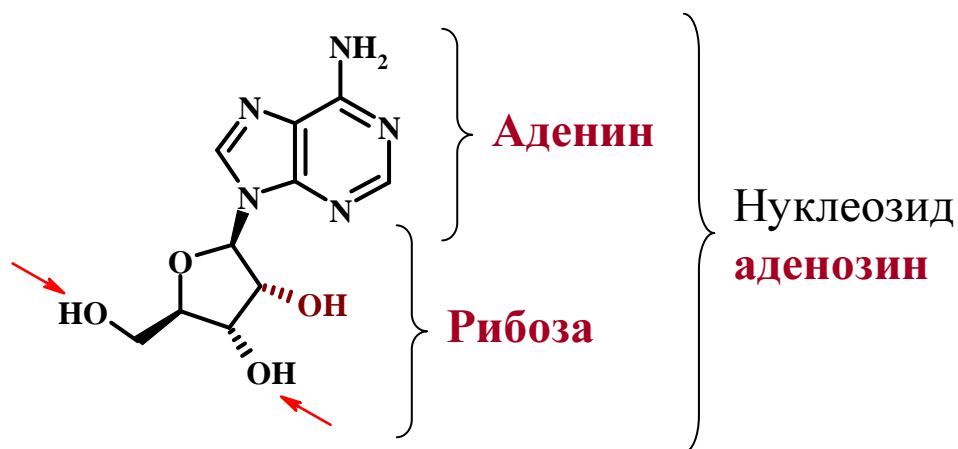


гуанин
(G)

В молекулах нуклеиновых кислот азотистые основания связаны с остатком углевода рибозы/дезоксирибозы



Нумерация атомов в пуриновом бицикле

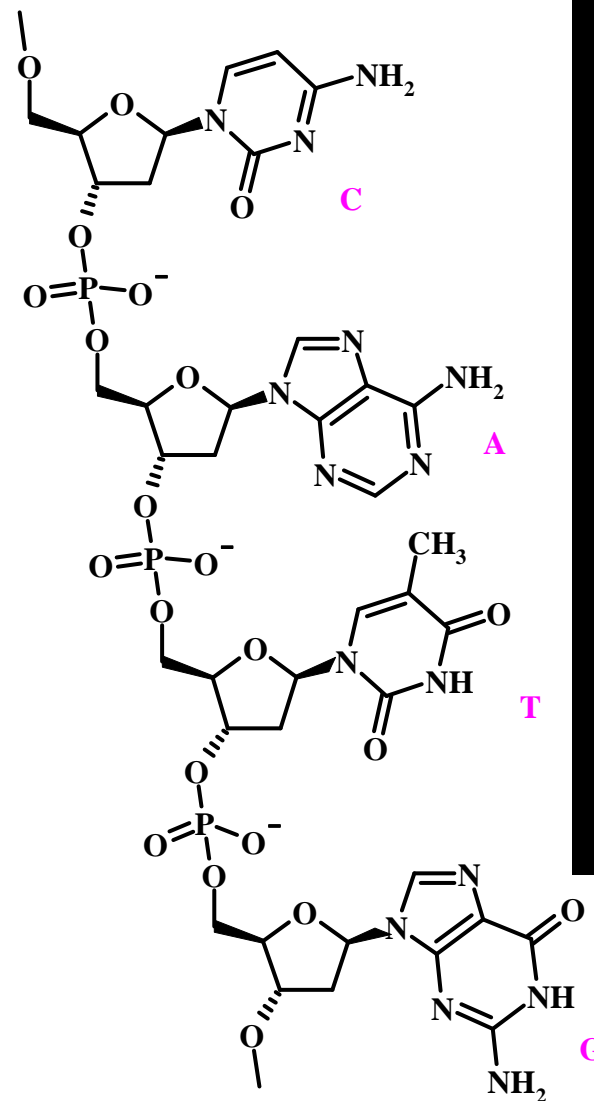
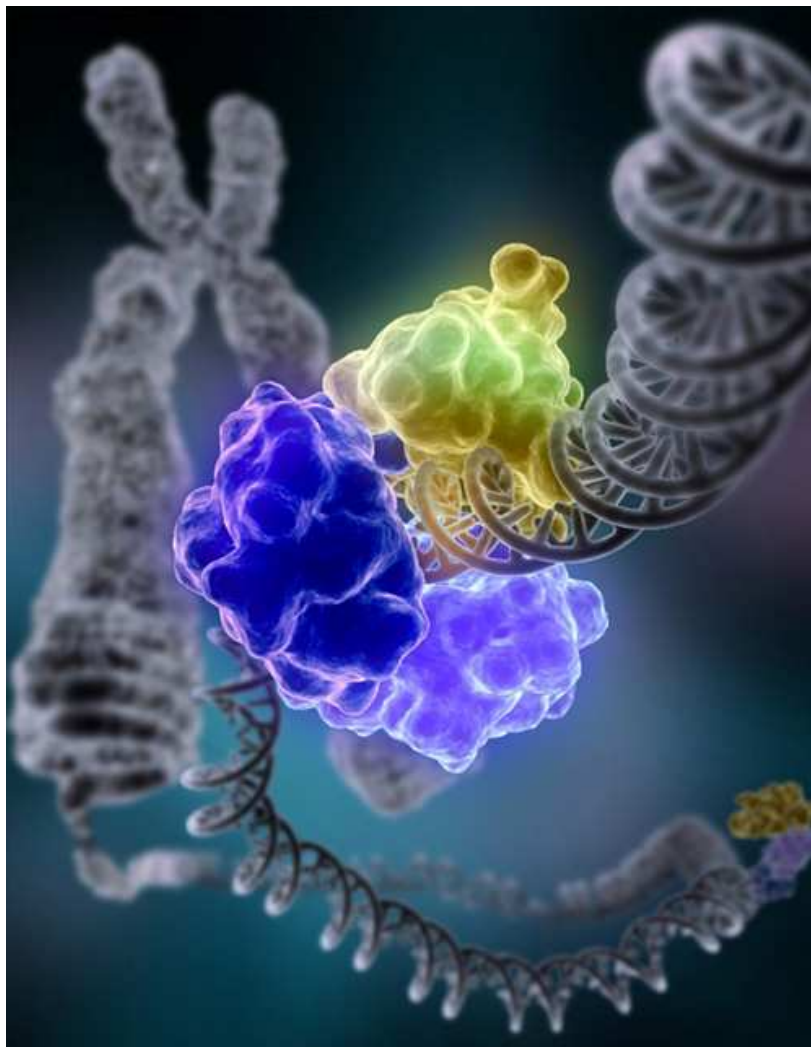


В макромолекулах **нуклеиновых кислот** отдельные нуклеозиды связаны друг с другом через остатки фосфорной кислоты в положениях **3** и **5** углевода (нуклеозид + PI = нуклеотид)

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пиримидиновые и пуриновые основания нуклеиновых кислот

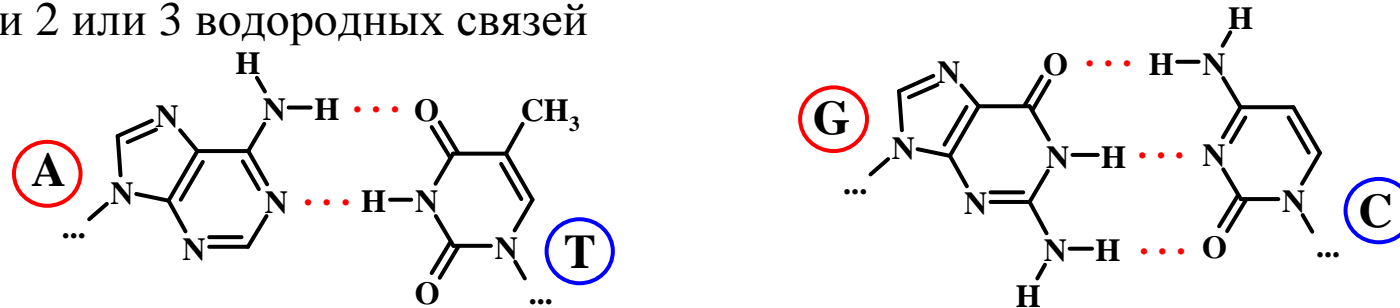
Схема устройства молекулы ДНК – устройства для передачи наследственной информации о живом организме:



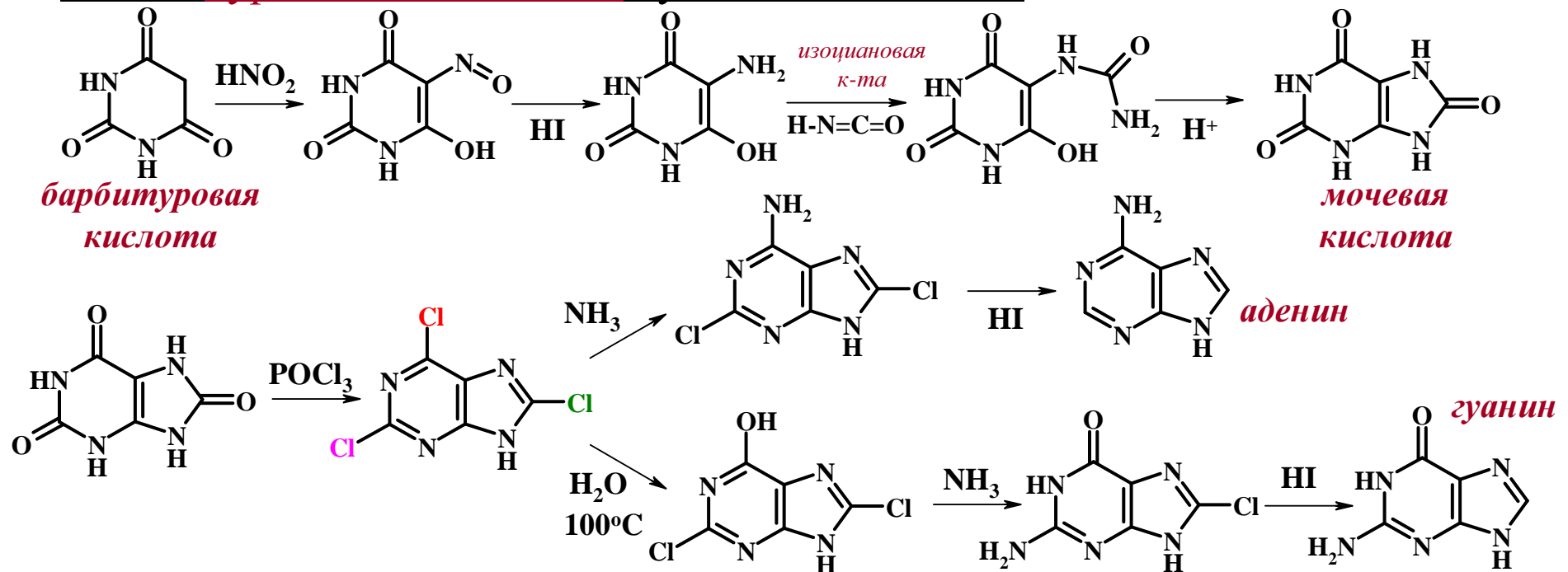
Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Пиримидиновые и пуриновые основания нуклеиновых кислот

Принцип комплементарности – соответствия функциональных группировок отдельных азотистых оснований (А и Т, С и G), основанный на образовании между ними 2 или 3 водородных связей



Синтез пуриновых оснований нуклеиновых кислот

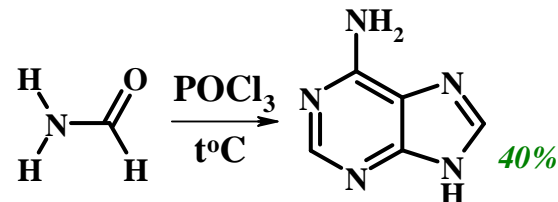


Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

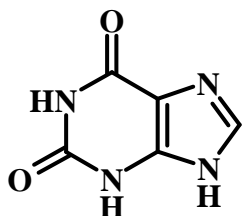
Пиримидиновые и пуриновые основания нуклеиновых кислот

Синтез пуриновых оснований нуклеиновых кислот

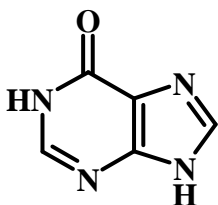
Аденин!



Природные и практически важные соединения с пуриновым ядром:

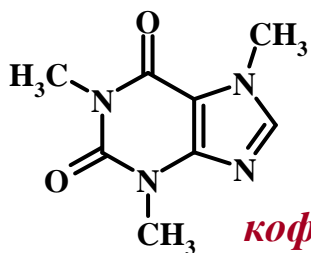


ксантин

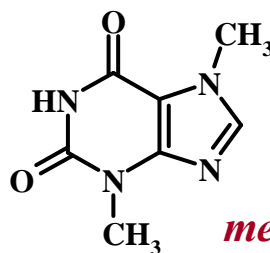


гипоксантин

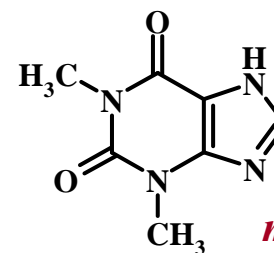
Промежуточные продукты
метаболизма пуриновых
оснований



кофеин



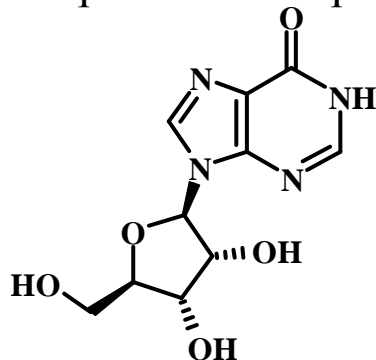
теобромин



теофиллин

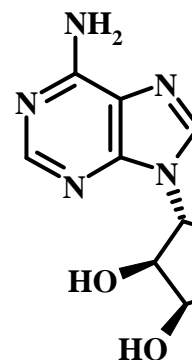


Лекарственные препараты:



Рибоксин

*Ишемическая болезнь
сердца, нарушение
сердечного ритма.
Заболевания печени*



***АТФ – аденозинтрифосфат,
кофермент биохимических
реакций***

Органическая химия (12) – гетероциклические соединения

Вы не поверите, но это все!

