



Кемеровская государственная медицинская академия

И. А. Балыкова, Г. А. Новикова

Строение и реакционная способность гетероциклических соединений

Кемерово 2008

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Кафедра истории и психологии

И. А. Балыкова, Г. А. Новикова

Строение и реакционная способность гетероциклических соединений

**Учебное пособие для студентов 2-го курса
очного и заочного отделения
фармацевтического факультета**

Кемерово 2008

Балыкова, И. А., Новикова, Г. А. **Строение и реакционная способность гетероциклических соединений**: Учебное пособие для студентов 2-го курса очного и заочного отделения фармацевтического факультета. – Кемерово: КемГМА, 2008. – 75 с.

Методические указания составлены в соответствии с Государственным образовательным стандартом подготовки провизоров по специальности 060108 «Фармация» и соответствует программе 2002 г. По органической химии утверждённой Всероссийским учебно-методическим центром по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию. Рекомендуется для студентов 2-го курса очного и заочного отделения фармацевтического факультета.

Рецензенты:

Кузнецов П. В. – д. ф. н., зав. кафедрой фармацевтической химии КемГМА;
Демидова Н. Г. – к. х. н., зав. кафедрой общей бионеорганической и органической химии КемГМА.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Номенклатура	5
Структура, свойства	10
Пятичленные гетероциклы	13
Реакции раскрытия цикла	17
Индол	21
1, 3-Азолы	23
1, 2-Азолы	27
Пиразолонь	28
Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом	30
Хинолин и изохинолин	38
Лекарственные производные хинолина	41
Изохинолин	44
Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота. Диазины	46
Азотистые бигетероциклы. Пурин и его производные	54
Птеридины	60
Гетероциклические соединения группы пирана	63
Вопросы для самоконтроля	71
ЛИТЕРАТУРА	75

ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклической называется любая циклическая молекула, содержащая в цикле хотя бы один неуглеродный атом – гетероатом. Уже изученные соединения – окись этилена, янтарный и фталевый ангидриды, лактоны, лактамы и т. д. – относятся к гетероциклам. Существуют гетероциклические соединения, содержащие в своей структуре ароматический секстет электронов ($4n+2$ электрона), которым посвящен данный раздел органической химии.

В принципе любой атом, с валентностью не меньше двух, может быть включен в состав гетероциклической молекулы. Особенно важны гетероциклы с O, S, N в качестве гетероатомов.

Гетероциклические соединения широко распространены в природе. Около 50 % природных гетероциклов отличается высокой биологической активностью. Многие из них применяют в качестве лекарственных средств или исходных веществ для их синтеза. Источниками биологически активных природных гетероциклических соединений служат продукты растительного и животного происхождения. За счет гетероциклических соединений непрерывно пополняется число синтетических лекарственных средств.

Гетероциклы классифицируют по следующим признакам:

- а) общее число атомов в цикле (размер цикла);
- б) природа гетероатома;
- в) число гетероатомов в цикле;
- г) количество гетероатомов в цикле.

По числу атомов в биологически активных гетероциклах различают трех-, четырех-, пяти-, шести-, семичленные; по характеру гетероатома – азот-, кислород-, серосодержащие. Число гетероатомов может быть от одного до четырех. Молекулы гетероциклов (биологически активных) содержат различные заместители. Среди лекарственных препаратов известны системы, в которых гетероциклы конденсированы между собой и с другими ароматическими или алициклическими циклами.

Цель изучения темы: на основе знаний студентов теоретических основ органической химии и реакционной способности функциональных групп:

- сформировать знания по номенклатуре и химической структуре;
- изучить особенности химического поведения гетероциклов как ароматических соединений;
- выделять в молекуле гетероциклов реакционные центры (кислотные, основные, электрофильные, нуклеофильные).

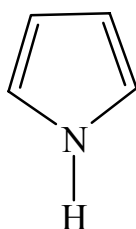
Учебно-целевые задачи: по окончании изучения данной темы студенты должны знать:

- закономерности электронного и пространственного строения;
- реакционную способность;
- типы возможных реакций;
- методы химической идентификации;
- электронные механизмы реакций.

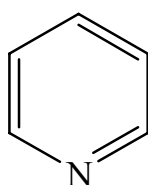
Знания этой темы необходимы для умения использовать знания важнейших реакций гетероциклических соединений и входящих в них функциональных групп, которые входят в основу фармацевтического анализа.

Номенклатура

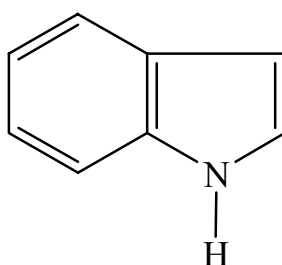
Наименования гетероциклов установились тривиальными:



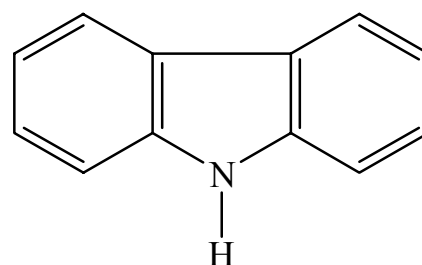
Пиррол



Пиридин



Индол



Карбазол

Но они не отражают строение гетероциклов. Гетероциклы весьма разнообразны по структуре. И потому комиссией «Международного союза чистой и прикладной химии» введена специальная номенклатура.

Согласно номенклатуре ИЮПАК:

1) Названия строятся из префикса, обозначающего гетероатом (N – аза-, O – окса-, S – тиа-); 2) Затем следует корень, обозначающий число членов в цикле (трехчленный – -ир-, четырехчленный – -ен-, пятичленный – -ол-, шестичленный – -ин-, семичленный – -епин-); 3) Далее следует суффикс, разный для предельных и непредельных соединений, для предельных азотистых гетероциклов приняты суффиксы -ин или -идин.

Далее для некоторых гетероциклов приведены примеры корней + суффиксы (число членов в цикле обозначено цифрой, в скобках дано обозначение для азотистых гетероциклов):

Предельные

3... -иран (N-иридин)
 4... -етан (N-етидин)
 5... -олан (N-олидин)
 6... -ан (N-пергидро...ин)

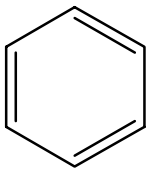
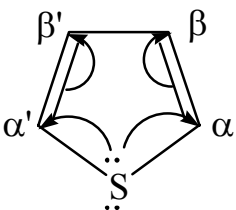
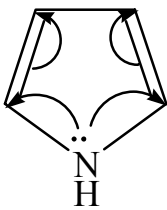
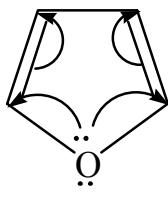
Непредельные

-ирен (N-ирин)
 -ет
 -ол
 -ин

Пятичленные гетероциклы

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом π -избыточны. Для них характерны реакции электрофильного замещения.

Ароматический характер пиррола, фурана и тиафена выражен слабее, чем у бензола. Это подтверждается величинами их энергий делокализации:

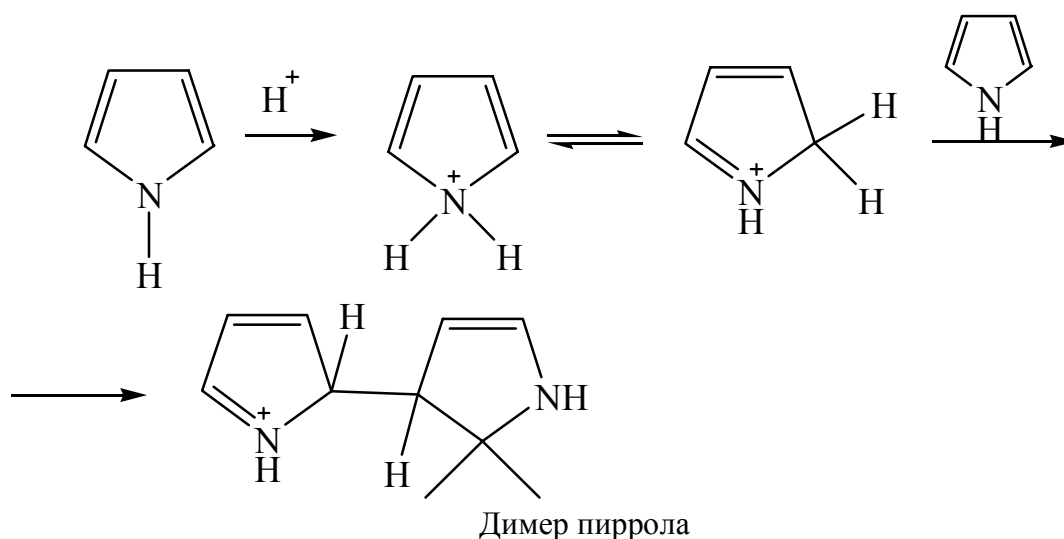
				
E, кДж/моль	~ 151 Бензол	~ 130,2 Тиафен	~ 109,2 Пиррол	~ 92,4 Фуран

Чем выше энергия делокализации, тем равномерней распределена электронная плотность в молекуле, и можно говорить о большей ароматичности такого соединения.

В тиафене электронная плотность делокализована больше, чем у пиррола и особенно у фурана. Это обусловлено способностью серы как элемента третьего периода принимать электроны на вакантные 3d- или 4s-орбитали.

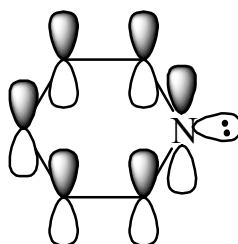
Следовательно, тиафен в большей степени ароматичен, чем пиррол и фуран. Поэтому фуран и пиррол могут проявлять диеновый характер, т. е. вступать в реакции электрофильного присоединения. К таким реакциям относится взаимодействие с сильными протонсодержащими кислотами и диенофилами.

Фуран и пиррол при действии кислот легко протонируются по α -углеродному атому, но при этом утрачивают ароматические свойства.



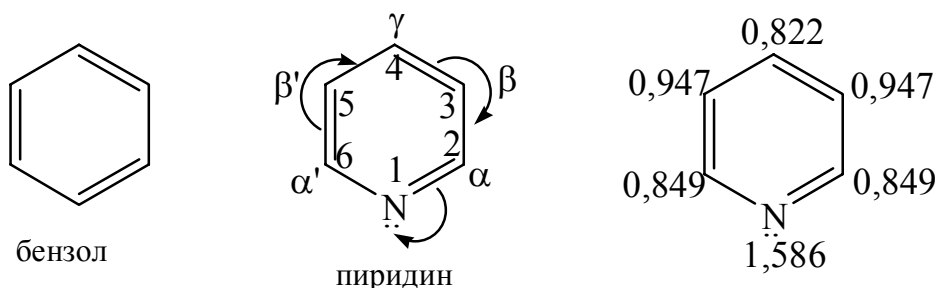
Шестичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом

По электронному строению пиридин (азин) напоминает бензол, содержит 6 π -электронов, т. е. каждый из шести атомов цикла находится в sp^2 -гибридном состоянии и отдает в общую электронную систему по одному электрону. Неподделенная пара электронов атома азота расположена в плоскости гетероцикла и в сопряжении практически не участвует. В этом заключается коренное отличие пространственного строения «пиррольного» и «пиридинового» атома азота.



Энергия делокализации в пиридиновом кольце (134,4 ккал/моль) мало отличается от таковой у бензола (151 ккал/моль), что указывает на значительный ароматический характер пиридинового кольца.

Пиридин изоэлектронен бензолу, но введение в цикл вместо группы =CH— атома азота приводит к неравномерному распределению π -электронной плотности.

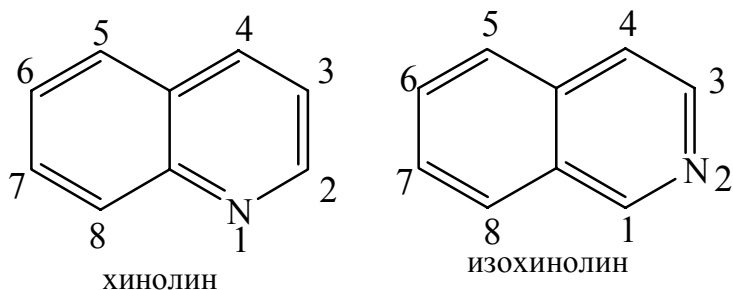


Пиридиновый атом азота проявляет -М- и -I-эффекты. Полярность молекулы пиридина проявляется и в наличии дипольного момента (2,25 Д). Таким образом, электронная плотность на атомах углерода в цикле пиридина резко понижена (электрондефицитная система) в сравнении с бензолом, что приводит к уменьшению реакционной способности к электрофильному замещению.

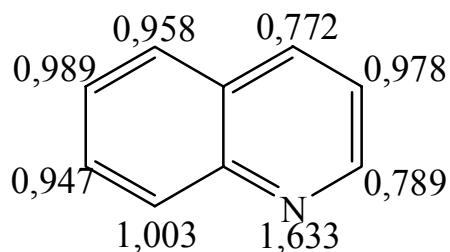
При изучении реакций с электрофильными реагентами для пиридина и его производных рационально выделить две группы реакций:

- а) реакции пиридина как третичного амина;
- б) реакции электрофильного замещения S_E .

Хинолин и изохинолин

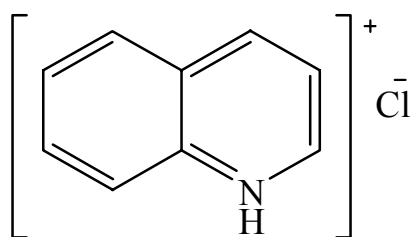


Хинолин подобен пиридину по многим химическим превращениям. Электроноакцепторность гетероатома проявляется в распределении электронной плотности:

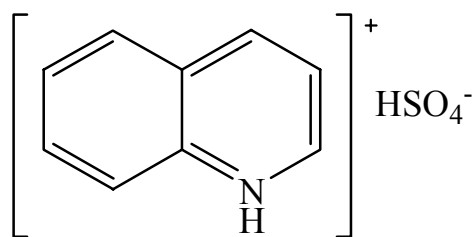


1) В реакциях с электрофильными реагентами следует выделить две группы реакций:

а) Реакции пиридинового атома азота, доказывающие основной характер этих соединений; подобно пиридину, хинолин образует соли с сильными кислотами:



хинолиний гидрохлорид



гидросульфат пиридиния

б) Реакции с электрофильными реагентами. Реакции нитрования и сульфирования, протекающие в жестких условиях.

Электрофильные реагенты атакуют бензольную половину молекулы хинолина. Активными положениями здесь являются положения 5 и 8. Реакции с «мягкими» электрофильными реагентами (бromирование и нитрование ацетилнитратами) происходит в положении 3.

Вопросы для самоконтроля

1. Напишите формулы и электронное строение пятичленных гетероциклических соединений с одним и двумя гетероатомами, приведите нумерацию атомов. Перечислите условия, по которым эти соединения удовлетворяют требованиям ароматичности.
2. Сравните реакционную способность пиррола, фурана, тιοфена и бензола в реакциях электрофильного замещения. Каково наиболее вероятное направление реакций в фуране, тιοфене, пирроле?
3. В каких условиях осуществляют сульфирование и нитрование бензола, фурана, тιοфена и пиррола?
4. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства фурана, тιοфена, пиррола, индола.
5. Напишите схемы реакций пиррола, пиразола и имидазола с металлическим калием и амидом натрия. Ответ поясните.
6. Приведите таутомерные формы пиразолона-5 и структуры его производных: феназона (антипирин), пропифеназона, метамизол-натрия (анальгин).
7. Напишите схемы уравнений реакций ацетилирования 3-нитротιοфена, 3-метилтιοфена, 3-третбутилтιοфена. Объясните направления реакций.
8. Приведите структуры пиридина, хинолина, изохинолина, пиримидина, пиразина, укажите нумерации атомов. Покажите соответствие этих соединений критериям ароматичности.
9. Сравните реакционную способность в реакциях электрофильного и нуклеофильного замещения пиридина, пиримидина и бензола.
10. Напишите схемы реакций нитрования, сульфирования, бромирования пиридина и хинолина. Укажите условия реакций.
11. Напишите схемы реакций прямого аминирования и гидроксирования пиридина и хинолина. По какому механизму они протекают?
12. Напишите структуры производных α - и γ -пирана, α - и γ -пирона, γ -хромона, флавона и схемы реакций взаимодействия их с хлористоводородной кислотой.
13. Приведите схему синтеза барбитуровой кислоты, напишите ее таутомерные формы. Напишите таутомерные формы 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты и 5-фенил-5-этилбарбитуровой кислоты.
14. Приведите реакции солеобразования феназина, феноксазина, фентиазина с хлористоводородной кислотой.
15. Приведите структуры пурина и птеридина, укажите нумерации их атомов. Объясните их ароматический характер.
16. Напишите таутомерные формы гидроксипроизводных пурина.
17. Напишите схему синтеза пурина из мочевого кислоты.
18. Напишите схемы синтеза производных пурина (гипоксантин, аденин, гуанин) из мочевого кислоты.
19. Напишите таутомерные формы метилированных ксантинов (пуриновые алкалоиды) и качественную реакцию пуриновых алкалоидов.

Отпечатано редакционно-издательским отделом
Кемеровской государственной медицинской академии

650029, Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а.
Тел./факс. +7(3842)734856;
epd@kemsma.ru



Подписано в печать 11.02.2008.
Гарнитура таймс. Тираж 200 экз.
Формат 21×30½ У.п.л. 4,4.
Печать трафаретная.

Требования к авторам см. на <http://www.kemsma.ru/rio/forauth.shtml>
Лицензия ЛР № 21244 от 22.09.97