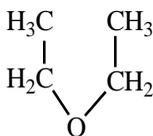


ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

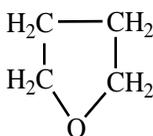
Гетероциклическими соединениями (ГЦС) называются вещества, в молекулах которых имеются циклы, содержащие наряду с атомами углерода атомы других элементов, – гетероатомы.

Выделение ГЦС в особую группу связано с рядом особенностей их химических свойств и огромным их значением в биохимии. Производными ГЦС являются нуклеиновые кислоты, хлорофилл и гем гемоглобина крови, алкалоиды и ряд витаминов, многие лекарственные препараты.

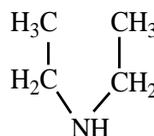
С некоторыми гетероциклическими соединениями мы уже знакомы: лактиды и лактоны оксикислот; лактамы и дикетопиперазины аминокислот; ангидриды диовых кислот; пиранозные и фуранозные циклы моносахаридов. Гетероциклы, не содержащие кратных связей, по физическим и химическим свойствам весьма похожи на соответствующие ациклические соединения, например, реакции диэтилового эфира сходны с таковыми для тетрагидрофурана, а пирролидина – с диэтиламином



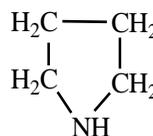
диэтиловый
эфир



тетрагидро-
фуран



диэтиламин



пирролидин

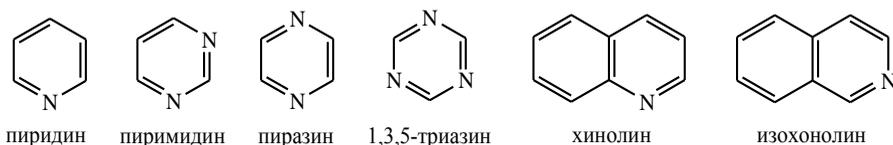
Наиболее важными являются соединения, содержащие в молекуле пяти- и шестичленные циклы, а также азот, кислород и серу в качестве гетероатомов.

Обширная группа гетероциклов содержит системы кратных связей, а своей устойчивостью и химическими свойствами напоминают ароматические соединения (как производные бензола, так и нафталина), которые получили название ароматических ГЦС.

АРОМАТИЧНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Ароматичность – способность непредельных соединений к реакциям замещения и устойчивость к окислению.

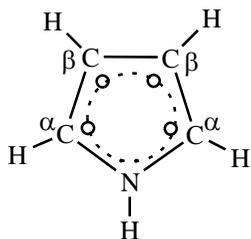
Понятно, что замена в бензоле одного из атомов углерода на атом азота в sp^2 – гибридизации ($=N-$) не изменяет ароматичности бензольного кольца. В общем случае замена любого числа групп в ароматическом ядре на атомы азота в sp^2 – гибридизации ($=N-$) оставляет систему ароматической



Однако помимо таких азоаналогов бензола и нафталина имеется возможность образования ароматической системы и у пятичленных гетероциклов.

Согласно правилу Хюккеля циклическая система обладает ароматическими свойствами, если она: а) содержит $4n+2$ обобществленных электронов ($n = 1, 2, \dots$); б) имеет непрерывную цепь сопряжения; в) плоский каркас молекулы.

Электронное строение пятичленных гетероциклов тоже отвечает требованию ароматичности: они содержат замкнутую систему секстета электронов ($n=1$), состоящую из четырех π – электронов sp^2 – гибридованных атомов углерода и неподеленной электронной пары гетероатома (здесь – азота); имеют плоский каркас молекулы. Все атомы молекулы пиррола (в том числе, водорода) лежат в одной плоскости, а секстет электронов образует области повышенной электронной плотности над и под плоскостью цикла (как в молекуле бензола).



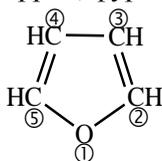
Так как атомы $-O-$ и $-S-$ тоже имеют свободные электронные пары, то, аналогично пирролу, ароматические системы могут образовываться и с их участием (фуран и тиофен).

Таким образом, группы $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ и $-\text{S}-$ могут формально заменять группу $-\text{CH}=\text{CH}-$ в любом ароматическом цикле без нарушения его ароматических свойств, так как эти группы изоэлектронны, т.е. вносят в общую систему одинаковое число электронов (два).

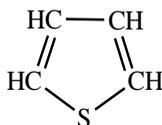
Однако, свойства ароматических гетероциклов отличаются от свойств обычных аренов, так как электроотрицательность гетероатомов (особенно кислорода) выше, чем у углерода. Соответственно, общая электронная плотность несколько смещена в сторону гетероатома и в пятичленных циклах максимальна в α -положении.

ГРУППА ПИРРОЛА

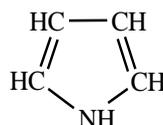
Важнейшими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом являются пиррол, фуран и тиофен



фуран



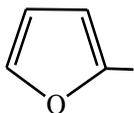
тиофен



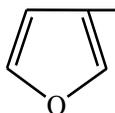
пиррол

Для названия ГЦС и их производных атомы гетероциклов нумеруются от гетероатома против часовой стрелки. Углеродные атомы, не имеющие при себе атомов водорода, не нумеруются. Наряду с цифровыми обозначениями применяют и обозначения буквами греческого алфавита (α , β , γ).

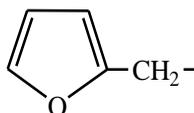
Названия некоторых гетероциклических радикалов



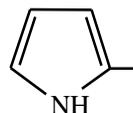
α -фурил



β -фурил

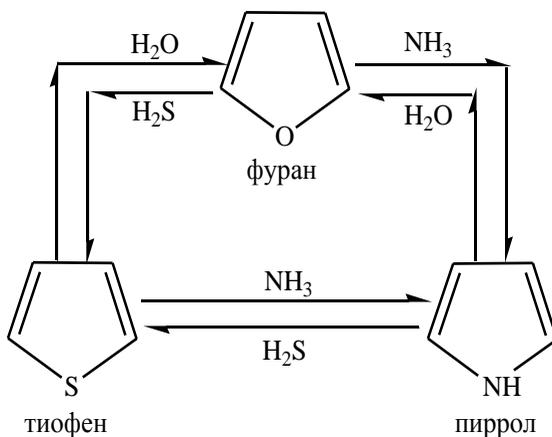


фурфурил



α -пиррил

Пятичленные ароматические гетероциклы взаимопревратимы по схеме Ю.К.Юрьева (1936):

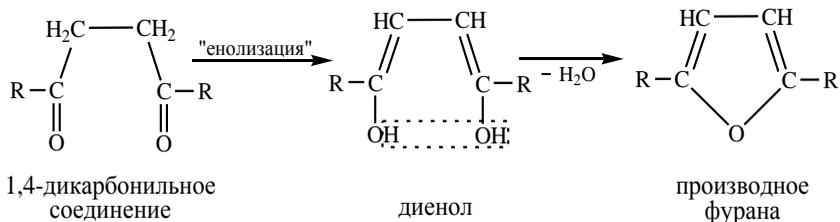


Эти взаимопревращения гетероциклов друг от друга происходят при 400-450 °С в присутствии Al_2O_3 .

Получение ГЦС группы пиррола

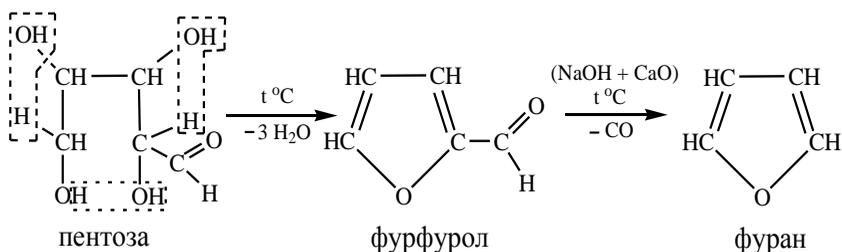
Наиболее доступными является фуран и его производные, которые легко затем превращаются (при необходимости) в пиррол и тиофен или их производные по схеме Юрьева.

- 1) Общий способ получения фурана и его производных – из 1,4-дикарбонилсодержащих соединений (1,4-дикетоны; 1,4-диовые кислоты; 4 – оксокарбоновые кислоты). При нагревании этих соединений с дегидратирующим агентом (P_2O_5 ; $CaCl_2$; H_2SO_4 и др.) образуются производные фурана. Реакции дегидратации протекают через образование диенолов (стадию “енолизации”):

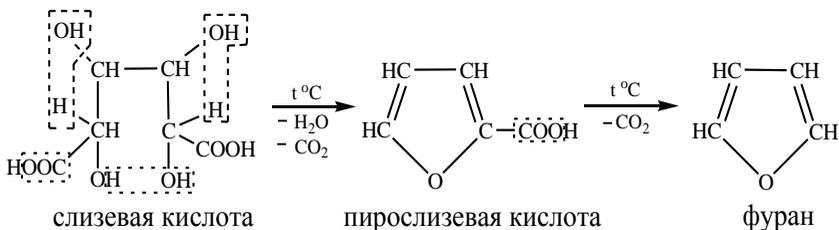


При проведении дегидратации в среде аммиака получают сразу производные пиррола; в присутствии фосфорных соединений серы (например, P_2S_5) – производные тиюфена.

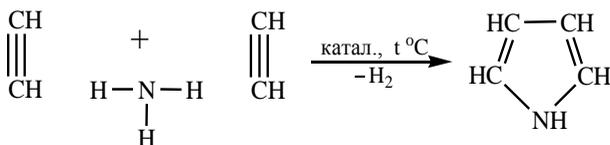
- 2) Получение фурана из фурфурола. Фурфурол (от лат. *furfur* отруби) – самое доступное производное фурана, получаемое в промышленных масштабах из сырья, богатого пентозанами (отруби, шелуха подсолнечника, кочерыжки и др.). Гидролизом их получают пентозы, которые затем дегидратируют и декарбонилируют:



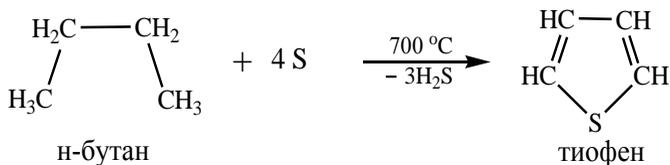
- 3) Фуран – из слизевой кислоты. Слизевая (2, 3, 4, 5-тетраоксигександиовая) кислота – одна из сахарных кислот, образующихся при жестком окислении галактозы. При сухой перегонке слизевой кислоты получается пирослизевая кислота, при декарбоксилировании которой – фуран:



- 4) Прямой синтез пиррола из ацетилена и аммиака



5) Промышленный синтез тиофена из бутана и серы



Свойства ГЦС группы пиррола

Фуран – бесцветная жидкость с запахом, похожим на запах хлороформа; Т.кип. = 32 °С.

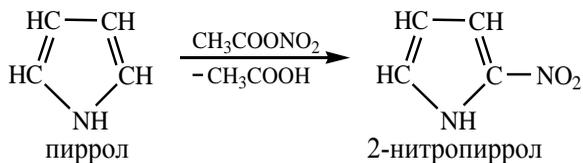
Тиофен – бесцветная жидкость с запахом бензола; Т.кип. = 84 °С.

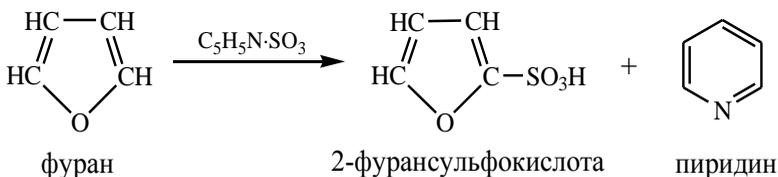
Пиррол – бесцветная жидкость со слабым ароматическим запахом; Т.кип. = 130 °С.

Химические свойства пятичленных ароматических ГЦС можно разделить на три группы: (А) реакции замещения; (Б) реакции присоединения; (В) специфические реакции каждого вида гетероциклов.

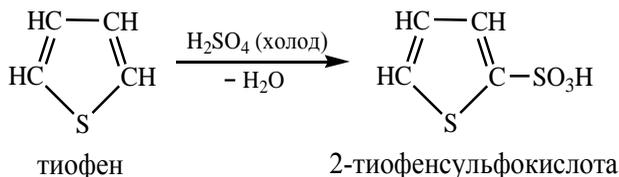
А) РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Для фурана, тиофена и пиррола, как и для аренов, наиболее характерны реакции электрофильного замещения (S_E). Эти соединения подвергаются нитрованию, галогенированию, сульфированию, ацилированию и т.д. Замещение осуществляется в α -положении. Здесь ГЦС ведут себя активнее бензола; так как они менее устойчивы, но требуют более мягких реагентов и условий проведения реакций. Так нитрование осуществляется не HNO_3 , а ацетилнитратом $\text{CH}_3\text{-COONO}_2$ (смешанным ангидридом азотной и уксусной кислот); сульфирование – не H_2SO_4 , а только пиридинсульфоксидом $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{SO}_3$

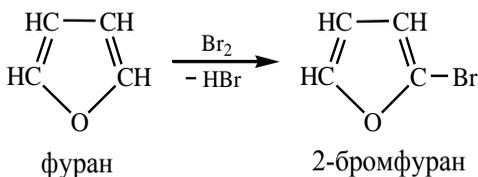
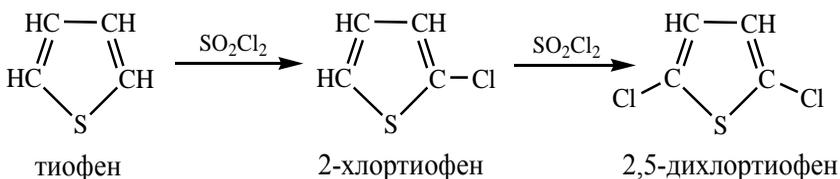




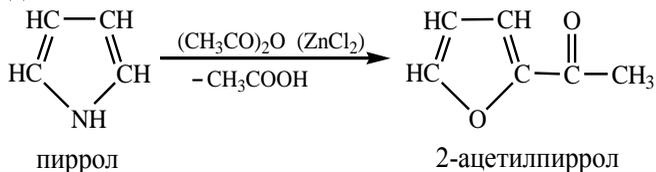
Повышенная устойчивость тиофена позволяет сульфировать его серной кислотой, но на холоде



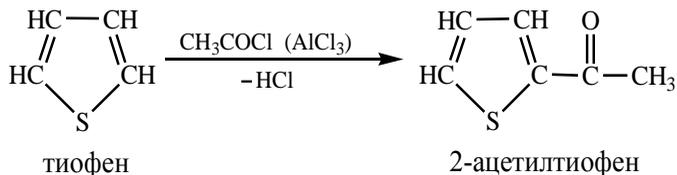
Галогенирование ведется на холоду. Используются Br_2 или SO_2Cl_2



Ацилирование по Фриделю-Крафтсу фурана и пиррола проводится с более мягкими катализаторами, чем AlCl_3 (ZnCl_2 , SnCl_2 , SnCl_4), используя в качестве ацилирующего агента не галогенангидриды, а просто ангидриды кислот

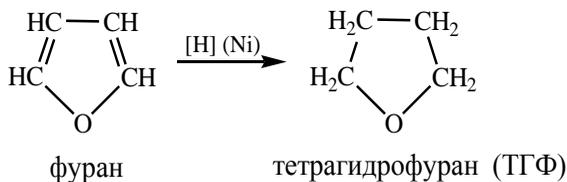


Тиофен, как более устойчивый гетероцикл, требует все-таки AlCl_3 и хлорангидрида

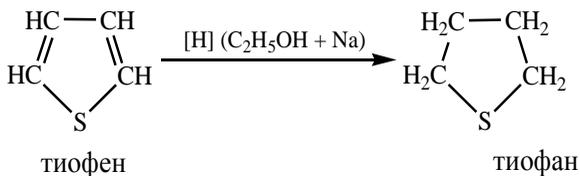


Б) РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Гидрирование приводит к насыщенным ГЦС, лишенным ароматических свойств

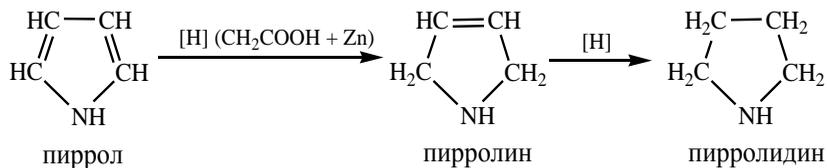


ТГФ – очень ценный растворитель.



Тиофан и его гомологи содержатся в сернистых нефтях.

Пиррол восстанавливается постадийно:



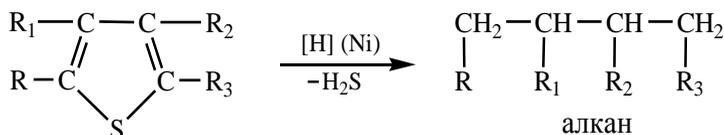
Оба продукта – бесцветные жидкости с сильным аммиачным запахом.

В) СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

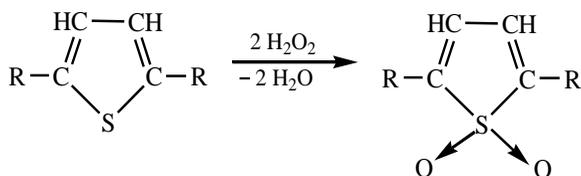
Различия в свойствах описываемых гетероциклов связаны с различной электроотрицательностью их гетероатомов (O – 3,5; N – 3,0; S – 2,5).

Наиболее ярко ароматические свойства проявляются у тиафена, который наиболее устойчив, а его непредельные свойства наименее выражены.

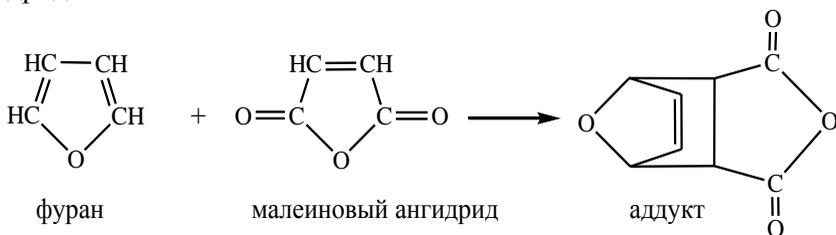
Важнейшей специфической реакцией тиафена является его восстановительная десульфуризация, позволяющая получать из него и его гомологов самые разнообразные соединения; алифатические карбоновые кислоты и оксикислоты, высшие спирты, кетоны и ацетали, аминоспирты, аминокислоты, лактамы и др.



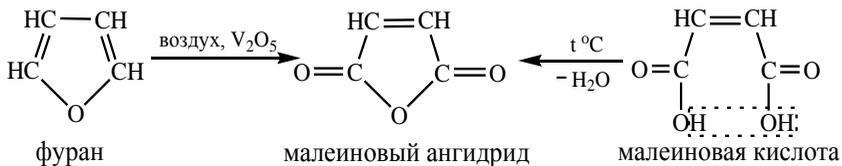
Окисляется тиофен до сульфона



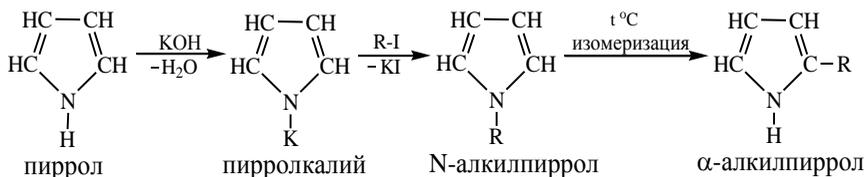
Кислород в составе фурана сильнее (чем N или S) удерживает свои электроны, и участие его неподеленной электронной пары в ароматическом сопряжении значительно слабее. Наибольшая непредельность фурана проявляется в реакции типа диенового синтеза с малеиновым ангидридом



Фурановое кольцо очень чувствительно к окислению (ароматичность наименее выражена). Уже на воздухе фуран окисляется

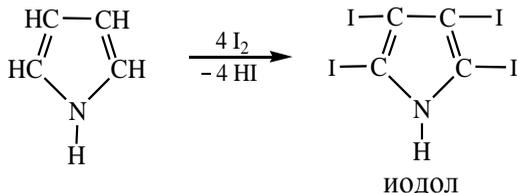


Наиважнейшим для биохимии гетероциклом является пиррол. Поскольку неподеленная пара электронов азота втянута в ароматический электронный секстет, – водород, связанный с азотом, обладает повышенной подвижностью и даже способен замещаться на металл при действии на пиррол не только металлического калия, но даже концентрированного KOH

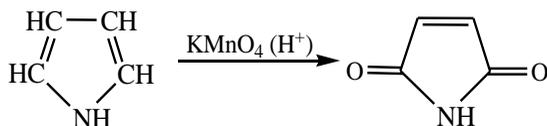


Образующийся пирролкалий (или натрий) легко гидролизуются (регенерируется пиррол) и, главное, используется для получения N-алкилпирролов, изомеризующихся при нагревании в α-алкилпирролы.

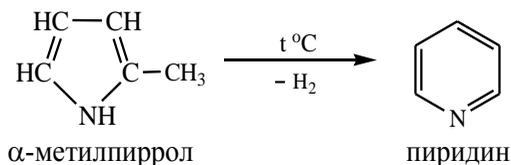
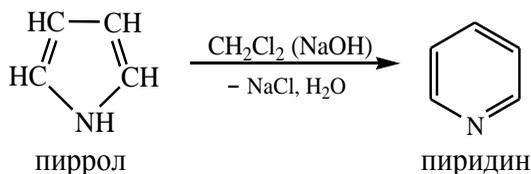
При йодировании пиррола образуется тетраидопиррол – иодол, являющийся хорошим антисептиком



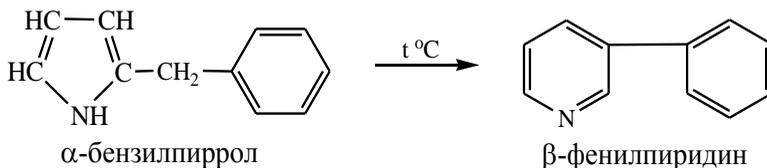
Окисляется пиррол раствором KMnO_4 до имида малеиновой кислоты



Важными являются реакции расширения кольца пиррола



Из других α -алкилпирролов получают β -алкилпиридины



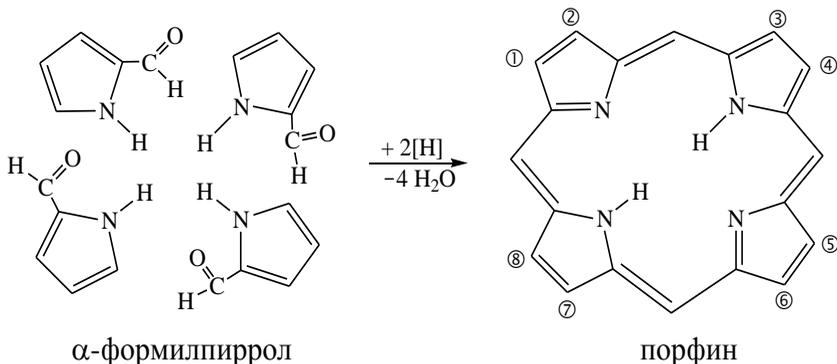
ПОРФИН И ПОРФИРИНЫ

Интереснейшим разделом органической химии является химия порфиринов – природных пигментов, играющих огромную роль в процессах жизнедеятельности растений и животных. Это прежде всего хлорофиллы и гемоглобины, витамин B_{12} .

В основе молекул порфиринов лежит п о р ф и н, содержащий замкнутый цикл из четырех пиррольных колец, связанных метиновыми

мостиками. В порфине β-атомы водорода пиррольных колец (пронумерованы на формуле) и могут быть замещены различными группами.

Установил структуру порфина и впервые его синтезировал из α-пирролальдегида в 1935 г. Ганс Фишер



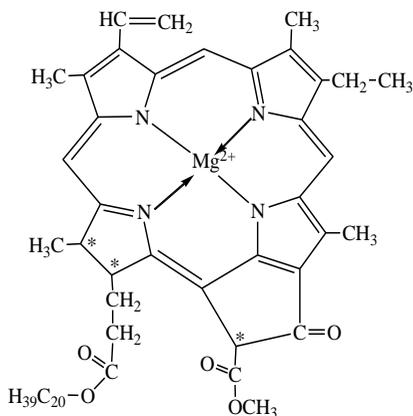
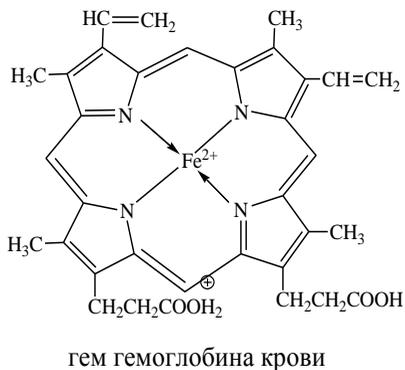
Порфин – устойчивое соединение ароматического характера; легко вступает в реакции электрофильного замещения в позиции 1-8. Могут также замещаться и атомы водорода метиновых групп СН, соединяющих пиррольные кольца в порфине.

Еще одна особенность порфина: два оставшихся пиррольных атома водорода могут замещаться на ионы металлов (Fe^{2+} , Mg^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+}) с образованием внутрикомплексных соединений (две связи металла с азотами ионные, две – донорно-акцепторные).

Строение гема гемоглобина крови ($\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_4\text{Fe}$), сине-зеленого хлорофилла ($\text{C}_{55}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{N}_4\text{Mg}$) и желто-зеленого хлорофилла ($\text{C}_{55}\text{H}_{70}\text{O}_6\text{N}_4\text{Mg}$) установил также Г.Фишер. Он же в 1945 г. синтезировал гем. Хлорофиллы (а и б), синтезировал Р.Б. Вудворд в 1960 г.

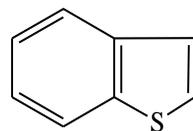
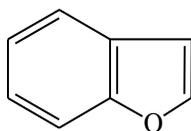
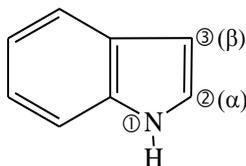
Хлорофилл (а) является оптически активным веществом: его молекула содержит три асимметрических атома углерода.

Витамин B_{12} – кобальтовый комплекс порфина; гемоцианин (голубой пигмент крови кальмаров) – медный комплекс. Различаются все эти комплексы еще и боковыми заместителями.



ГРУППА ИНДОЛА

К этой группе ГЦС относятся пятичленные гетероциклы, сконденсированные с бензольным кольцом

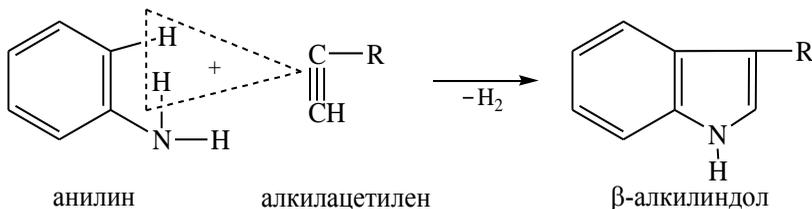


Наибольший интерес представляет индол.

Название индол получил потому, что впервые был получен из природного синего красителя индиго. Также найден в каменноугольной смоле; образуется при гниении белков; содержится в цветах жасмина и апельсина.

ПОЛУЧЕНИЕ (СИНТЕЗЫ)

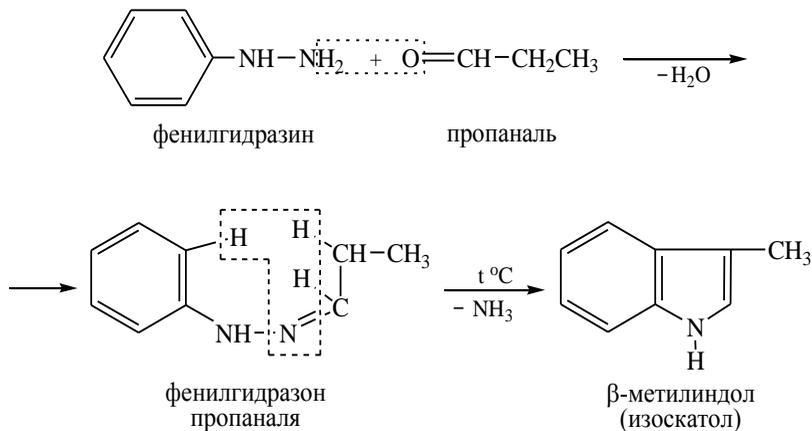
1) Синтез А.Е. Чичибабина (1915) заключается в конденсации анилина с ацетиленом или с алкинами-1



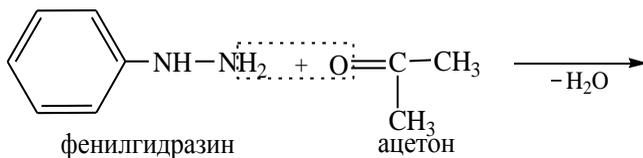
С ацетиленом получается сам индол, с алкилацетиленами – производные индола.

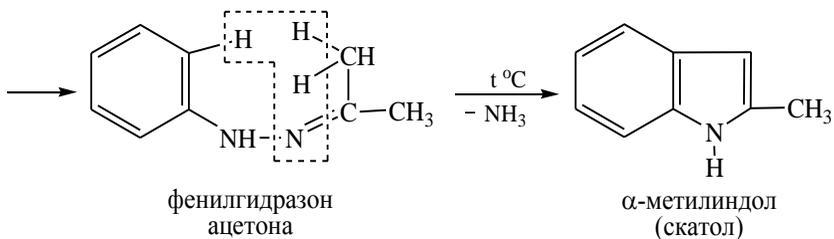
2) Синтез Э.Фишера (1886) – нагрев фенолгидразонов альдегидов (а) или кетонов (б) с $ZnCl_2$, H_2SO_4 или H_3PO_4 (образуются только производные индола)

а)

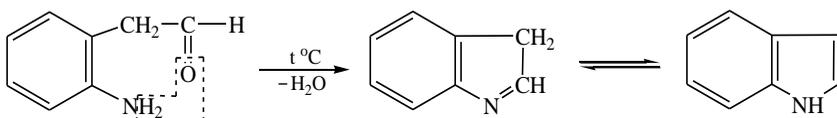


б)





3) Циклизация оксопроизводных орто-толуидина

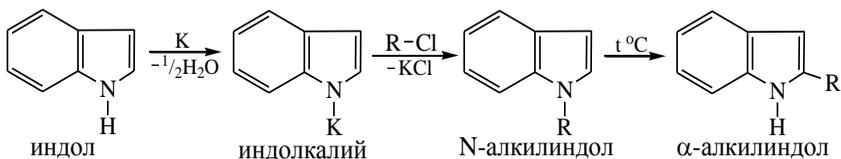


СВОЙСТВА

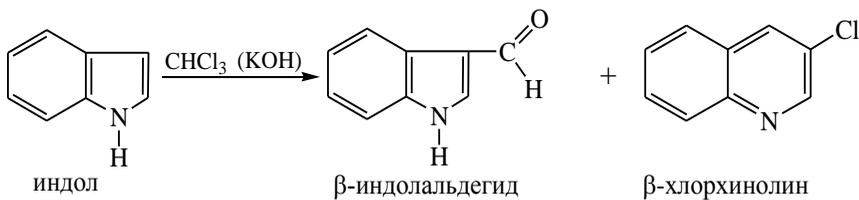
Индол – бесцветное кристаллическое вещество; Т. пл. = 52,5 °С;
Т. кип. = 255 °С.

По химическим свойствам напоминает пиррол.

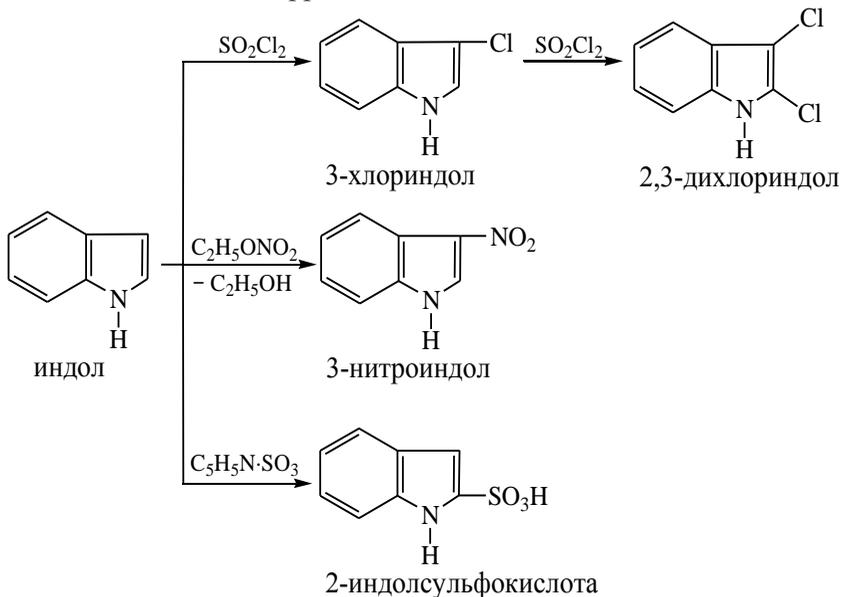
1) Образует индолкалий, который легко алкилируется



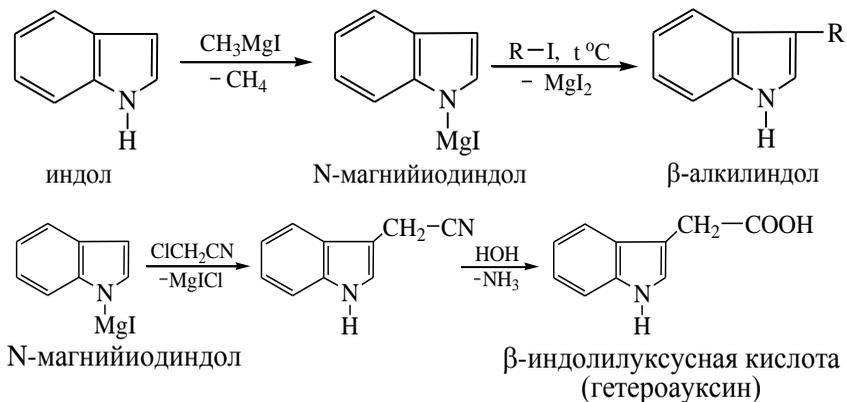
2) Реакция расширения пиррольного кольца индола



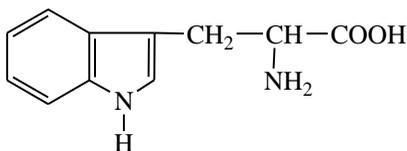
3) Электрофильное замещение в индоле идет преимущественно в β -положение (исключение – реакции сульфирования), если же оно занято, то в α -положение пиррольного кольца индола



4) Реакции с реактивами Гриньяра имеют большое препаративное значение



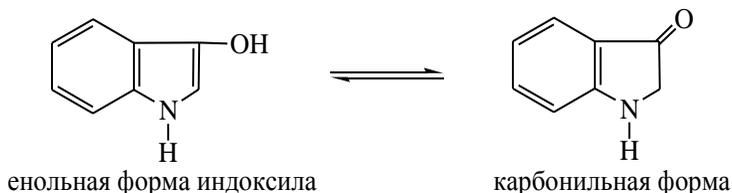
Гетероауксин – гормон роста растений. Другим важным производным индола является триптофан, – одна из незаменимых аминокислот,



при бактериальном расщеплении которой микрофлорой кишечника образуется индол и скатол (β -метилиндол) – носители запаха фекальных масс.

(При большом разбавлении индол и скатол приобретают запах жасмина и используются в парфюмерии).

Впервые индол был получен окислением индоксила (содержится в некоторых растениях Юго-Восточной Азии), который существует в двух таутомерных формах



При окислении индоксила образуется синее индиго, – прочное вещество, почти нерастворимое в обычных растворителях, в кислотах и щелочах. Перед применением индиго в крашении его восстанавливают в щелочных растворах в диенол – белое индиго, которое хорошо растворимо в щелочах благодаря наличию двух енольных гидроксильных групп. Окрашиваемую ткань погружают в щелочной раствор белого индиго, а затем вынимают: кислород воздуха окрашивает белое индиго в синее, которое прочно удерживается на волокне, – кубовое крашение



ГРУППА АЗОЛОВ

Представители этой группы ГЦС содержат в пятичленном цикле два гетероатома, один из которых – азот



оксазол



изоксазол



тиазол



изотиазол



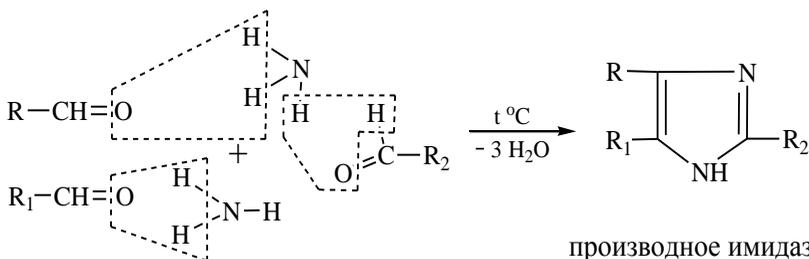
пирозол



имидазол

Их производные являются важными в физиологическом отношении соединениями и лекарственными препаратами.

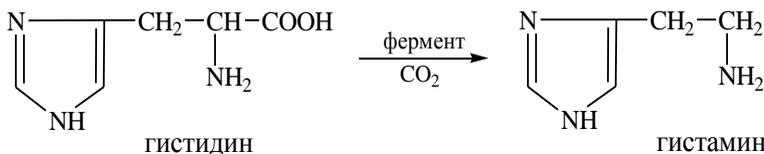
Наиболее важным из них является имидазол. Общий метод синтеза имидазола и его производных, – конденсация 1,2 – дикарбонильных соединений с альдегидом и аммиаком



Если в качестве исходных соединений вместе с аммиаком взяты глиоксаль и формальдегид (R, R_1 и $R_2=H$), – получится имидазол.

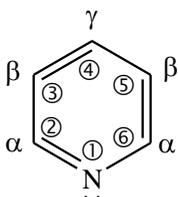
Среди производных имидазола: гистидин, – незаменимая для младенцев аминокислота, и все нуклеиновые кислоты, структурными фрагментами которых являются производные имидазопиримидина (аденин и гуанин).

При декарбоксилировании гистидина образуется гистамин, играющий важную роль в стимуляции сокращения гладкой мускулатуры.

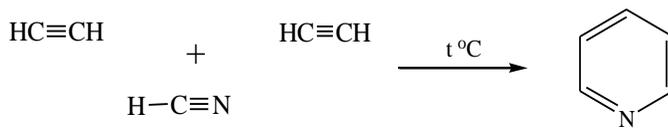


ГРУППА ПИРИДИНА

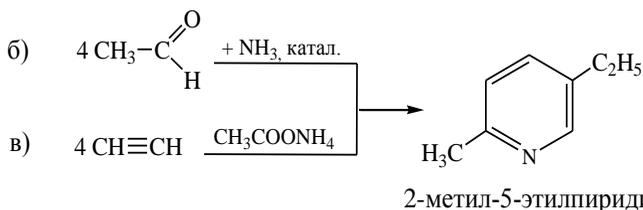
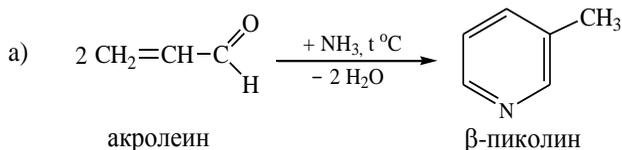
Пиридин C_5H_5N по строению напоминает бензол. Свободная пара электронов азота не участвует в образовании ароматического электронного секстета, который здесь образован пятью электронами атомов углерода и одним – азота. Общая электронная плотность смещена к азоту, – молекула пиридина полярна. Пиридин вместе со своими гомологами (метилпиридины – пиколины, диметилпиридины – лутидины, триметилпиридины – коллидины) содержится в каменноугольной смоле, в костном масле.



Синтезирован пиридин может быть из ацетилена и цианида водорода



Гомологи пиридина синтезируются конденсацией с аммиаком акролеина (а); ацетальдегида (б) или избытка ацетилена (в)



Пиридин – бесцветная жидкость с резким неприятным запахом; Т. пл. = -38°C ; Т. кип. = 115°C ; с водой и многими органическими растворителями смешивается во всех отношениях. Хороший полярный

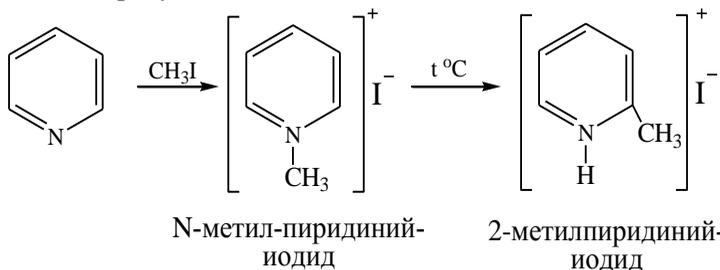
растворитель, в том числе и неорганических веществ (в частности, AgBr).

По химическому характеру – органическое основание за счет свободной пары электронов азота, хотя и более слабое, чем алифатические амины.

С сильными минеральными кислотами пиридин образует хорошо кристаллизующиеся соли

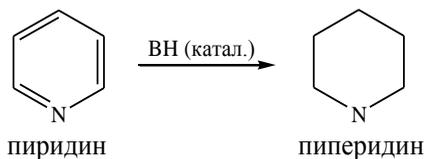


С галогеналкилами пиридин ведет себя подобно третичным аминам, присоединяя их и образуя соли N-алкилпиридиния, которые при нагревании изомеризируются



Реакции электрофильного замещения у пиридина идут значительно труднее, чем у бензола. В жестких условиях (высокая температура и концентрированные реагенты) удается получить β-нитро, β-бром- и β-сульфопроизводные пиридина.

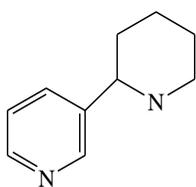
При каталитическом или электрохимическом восстановлении получается пиперидин – гетероцикл неароматического характера



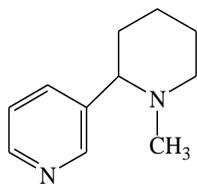
Физиологически важными производными пиридина являются некоторые алкалоиды, в частности, изомерные друг другу никотин и анабазин содержатся в листьях и корнях табака в виде солей лимон-

ной и яблочной кислот. Их применяют в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов; 40 мг никотина являются для человека смертельной дозой.

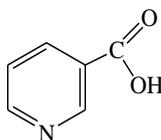
Никотиновая (β -пиридинкарбоновая) кислота – провитамин PP, а её амид (никотинамид) – истинный витамин PP (антипеллагрический)



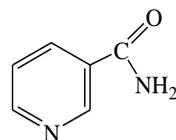
анабазин



никотин



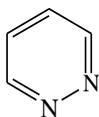
никотиновая
кислота



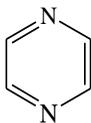
витамин PP

ГРУППА ПИРИМИДИНА

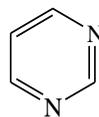
Шестичленных гетероциклов с двумя атомами азота – три:



пиридазин



пирозин



пириимидин

Пиридазины в природе не обнаружены. Получены синтетически. Очень устойчивы к окислению.

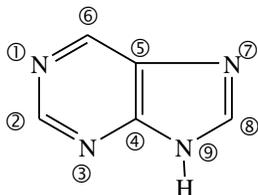
Пирозины в природе есть. Восстанавливаются, образуя насыщенный неароматический пиперазин, производными которого являются дикетопиперазины – продукты межмолекулярной дегидратации α -аминокислот.

П и р и м и д и н – важнейший из этой группы. Пириимидиновое ядро входит в многочисленные природные соединения, среди которых нуклеиновые кислоты, витамины, коферменты, антибиотики.

Синтезируют пириимидин через барбитуровую кислоту, которую сначала превращают с помощью PCl_5 в 2,4,6-трихлорпириимидин, восстанавливая который йодоводородом и получают пириимидин

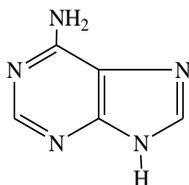
ГРУППА ПУРИНА (ИМИДАЗОПИРИМИДИНА)

Пурин $C_5H_4N_4$ – ароматическая конденсированная система имидазольного и пиримидинового колец. Нумерация атомов ядра пурина не совсем обычна и не отвечает правилам для конденсированных систем.

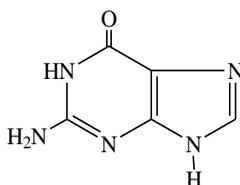


Пурин (имидазопиримидин) – бесцветные кристаллы; Т. пл. = $217^{\circ}C$; легко растворим в воде, в теплом спирте, плохо – в ацетоне, эфире и хлороформе; основание средней силы; устойчив к действию окислителей.

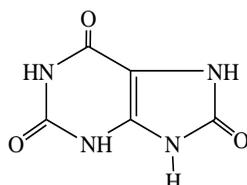
Наибольшее значение имеют окси- и аминопроизводные пурина (ниже приведены те их таутомерные оксоформы, в которых они находятся в кристаллическом виде):



аденин
(6-аминопурин)



гуанин
(6-оксо-2-аминопурин)

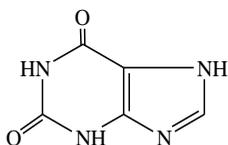


мочевая кислота
(2,6,8-триоксопурин)

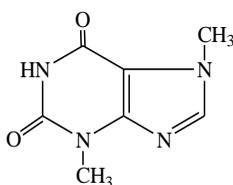
Аденин и гуанин являются компонентами нуклеиновых кислот. Встречаются и в свободном виде (в чае, хмеле, сахарной свекле и др.). Значительны количества гуанина в чешуе и коже рыб, пресмыкающихся и амфибий. Переливчатый блеск их покровов обусловлен присутствием выкристаллизовавшегося гуанина.

Мочевая кислота является ключевым соединением в биосинтезе пуриновых производных. У птиц и рептилий служит азотовыводящим веществом (как мочевины у млекопитающих). Экскременты змей содержат до 90 % мочевой кислоты.

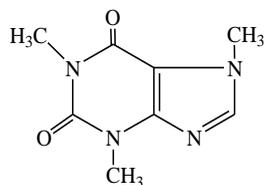
Метилированные по атомам азота 2,6-диоксопурины (ксантины) являются сильнодействующими возбуждателями центральной нервной системы



ксантин
(2,6-диоксопурин)



теобромин
(3,7-диметилксантин)

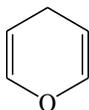


кофеин
(1,3,7-триметилксантин)

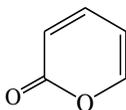
Теобромин – действующее начало бобов какао (до 1,8 %), кофеин содержится в чае (в листьях до 5%) и кофе (~1%), в орехах кола (~3%). В промышленных масштабах получают из мочевой кислоты.

ШЕТИЧЛЕННЫЕ КИСЛОРОДОСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НЕАРОМАТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

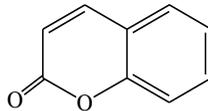
Наибольший интерес представляют кумарин и его производные.



γ-пиран



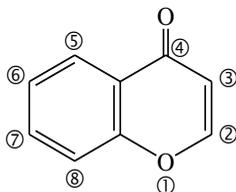
α-пирон



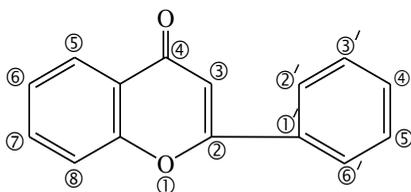
бензо-α-пирон (кумарин)

Кумарин в растениях находится в виде гликозидов, чем объясняется появление его запаха при высыхании растений (например, у сена). Находит применение в качестве отдушки печенья, лимонадов, мыл и табаков, а также компонента фруктовых эссенций.

Основой многих важных соединений являются хромон и флаван:

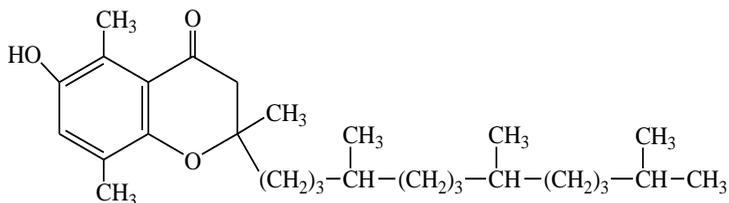


хромон

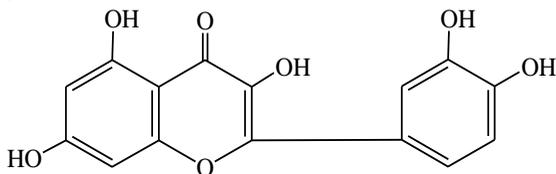


флаван (2-фенилхромон)

Скелет хромена лежит в основе группы витаминов Е (токоферолов). Известно семь веществ, близких по строению, обладающих действием витамина Е, например β -токоферол:



Природные производные флавона, содержащие гидроксилы в положениях 5-7 и иногда в положениях 3,3' и 4', - окрашены в желтый цвет и представляют собой природные красители желтых цветов, например кверцетин:



кверцетин

Один из гликозидов кверцетина – рутин, вещество, относящееся к группе витаминов Р, при отсутствии которых в пище увеличивается проницаемость кровеносных сосудов, что ведет к “пурпуровой болезни” – множественным точечным кровоизлияниям.

Гликозиды восстановленного кверцетина – антоцианидины – являются красящими веществами цветов, ягод и овощей.