



КАФЕДРА ХИМИИ

# Лекция Шестичленные гетероциклические соединения

Атавина О.В., доцент кафедры  
общей и биорганической химии,  
кандидат биологических наук.

# Цели лекции:

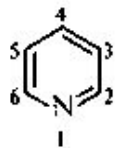
1. **Обучающая** - Сформировать знания о строении, номенклатуре и реакционной способности шестичленных гетероциклов.
2. **Развивающая** – Расширить кругозор обучающихся на основе интеграции знаний; развивать логическое мышление.
3. **Воспитательная** – Содействовать формированию у обучающихся устойчивого интереса к изучению дисциплины «Органическая химия»

# План

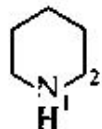
1. **Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль**
2. **Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль**

# Шестичленные гетероциклы

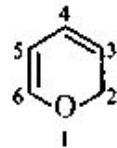
## С одним гетероатомом



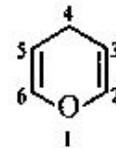
пиридин



пиперидин\*

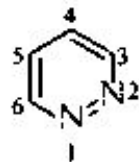


2H-пиран

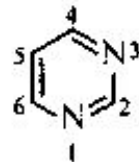


4H-пиран

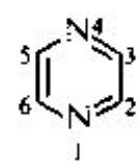
## С двумя и более гетероатомами



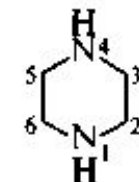
пиридазин



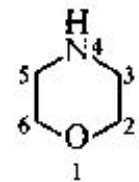
пиримидин



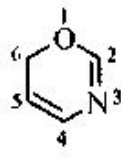
пиразин



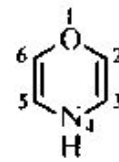
пиперазин\*



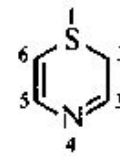
морфолин\*



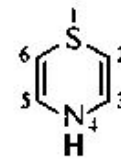
6H-1,3-оксазин



4H-1,4-оксазин



2H-1,4-тиазин

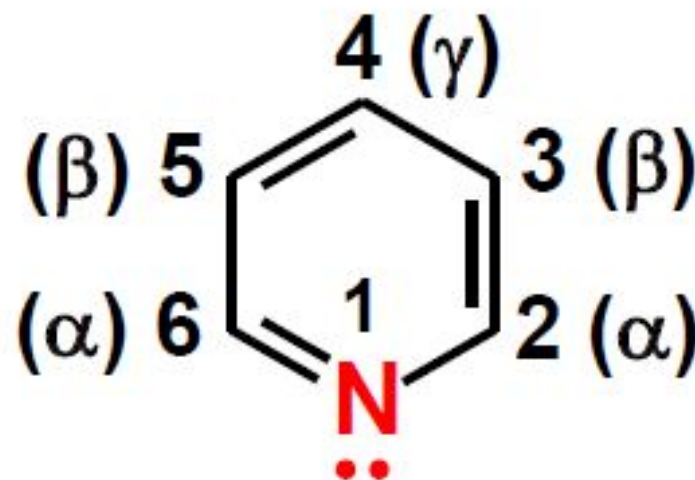
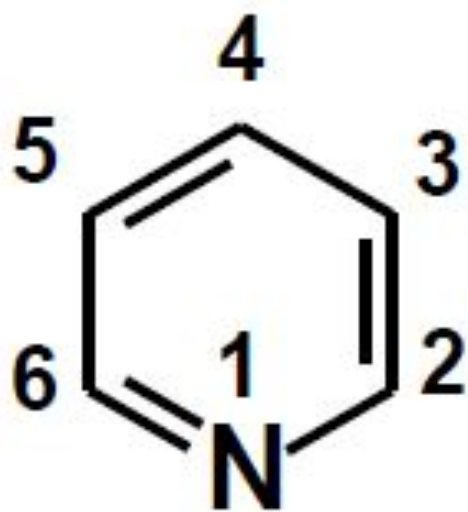


4H-1,4-тиазин

- 1. Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль**

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

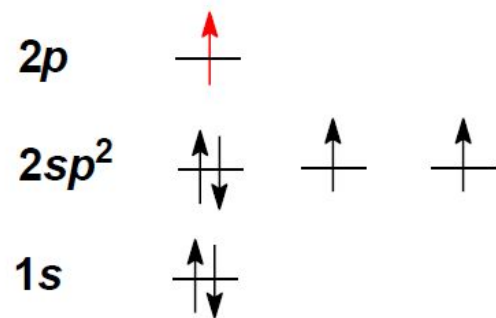
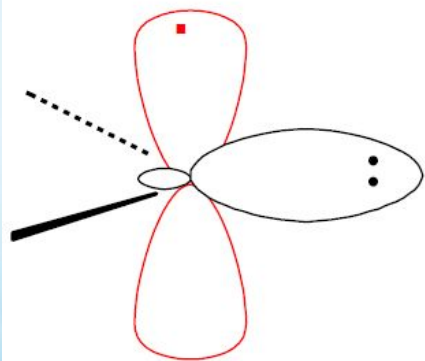
**Пиридин** является шестичленным гетероциклическим соединением с атомом азота.



## Электронное строение пиридина.

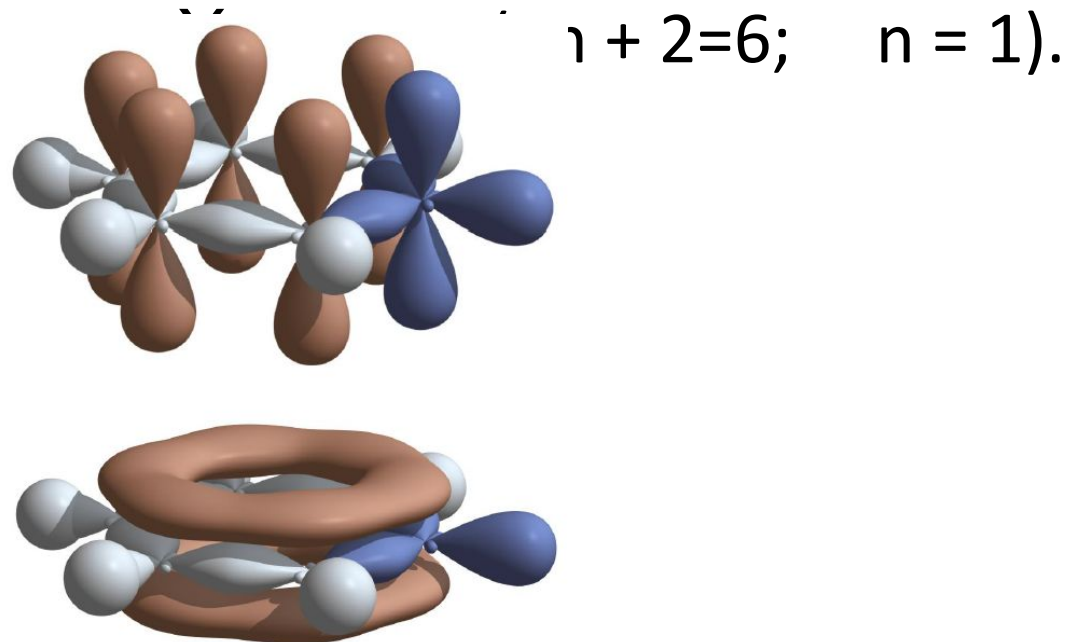
Аналогично бензолу, все атомы углерода и атом азота находятся в состоянии  $sp^2$ -гибридизации. Атом азота с такой электронной конфигурацией называют *пиридиновым*. У атома азота из трех его гибридных орбиталей две образуют  $\sigma$ -связи с атомами углерода, а третья содержит неподеленную пару электронов.

### Распределение электронов $sp^2$ -гибризованного атома азота по орбиталям



## Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

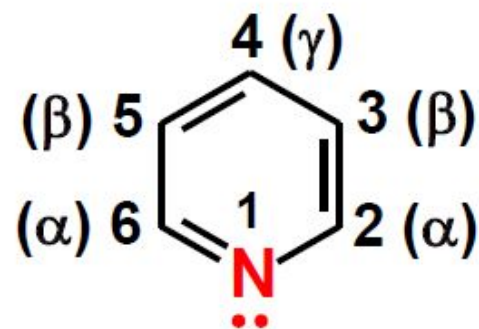
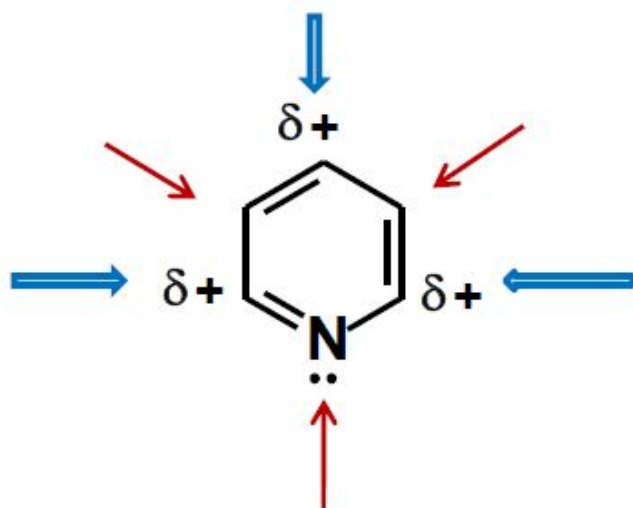
Молекула пиридина отвечает критериям ароматичности, сформулированным для ароматических углеводородов, а именно имеет плоский  $\sigma$ -скелет, сопряженную замкнутую электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую шесть  $\pi$ -электронов, удовлетворяя фс





Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

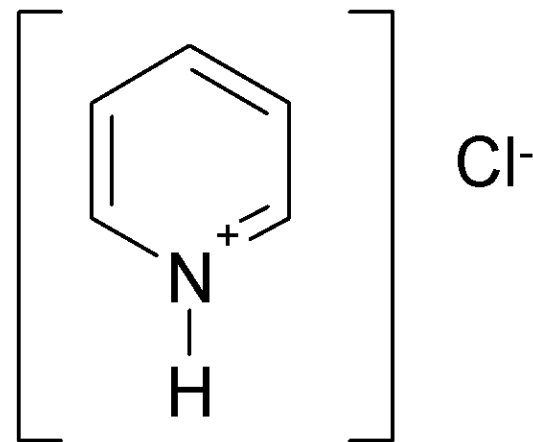
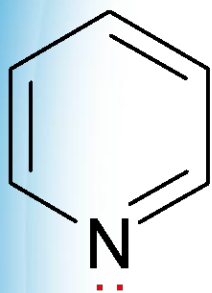
## Реакционные центры и места электрофильной (E) и нуклеофильной (Nu) атаки в молекуле пиридина



Нуклеофильные свойства атома азота      Основные свойства

## 1. Основные свойства

При взаимодействии пиридина с сильными кислотами (соляная, серная, пикриновая, бромоводородная) образуются пиридиновые соли.



пиридиний  
хлорид

## Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

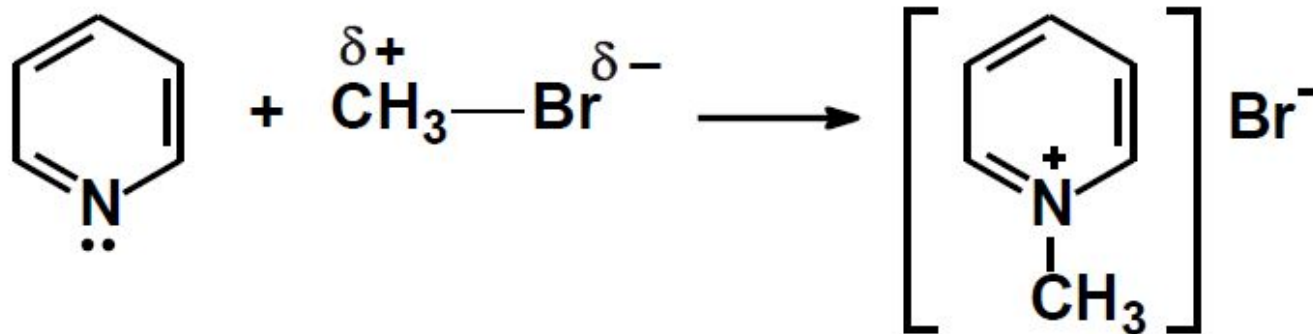
Основность пиридина меньше, чем основность аммиака и алифатических аминов, в связи с тем, что  $\text{ЭО}(\text{N } sp^2) > \text{ЭО}(\text{N } sp^3)$ .

Введение электроноакцепторных заместителей в кольцо (особенно в положения 2, 4 и 6) приводит к снижению основности пиридина, электронодонорных заместителей – к усилению основности.

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их  
медико-биологическая роль

## 2. Реакции присоединения по атому азота:

а) Алкилирование ведет к образованию N-алкилпиридиниевых солей, при этом ароматичность сохраняется

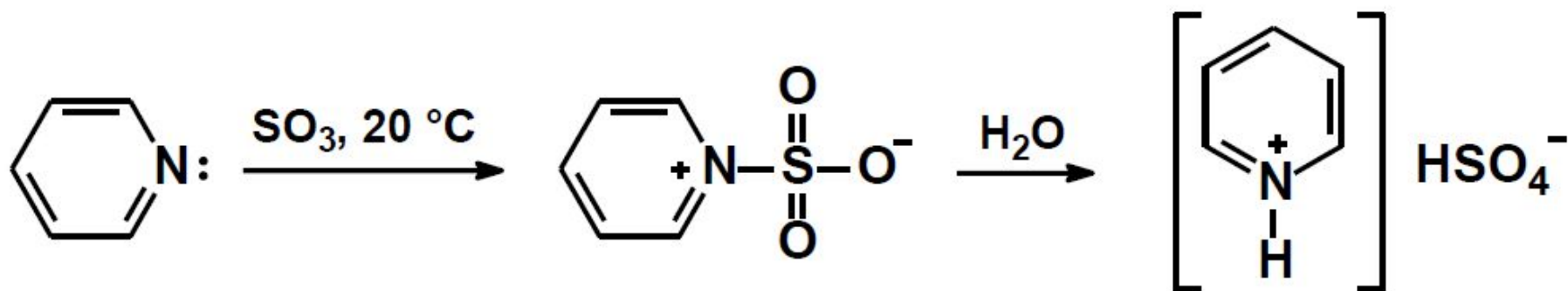


пиридин

N-метилпиридиний бромид

Пиридин выступает в роли нуклеофила, который замещает атом брома в бромометане.

б) Сульфирование приводит к образованию комплексного соединения пиридинсульфотриоксида-пиридинийгидросульфата:

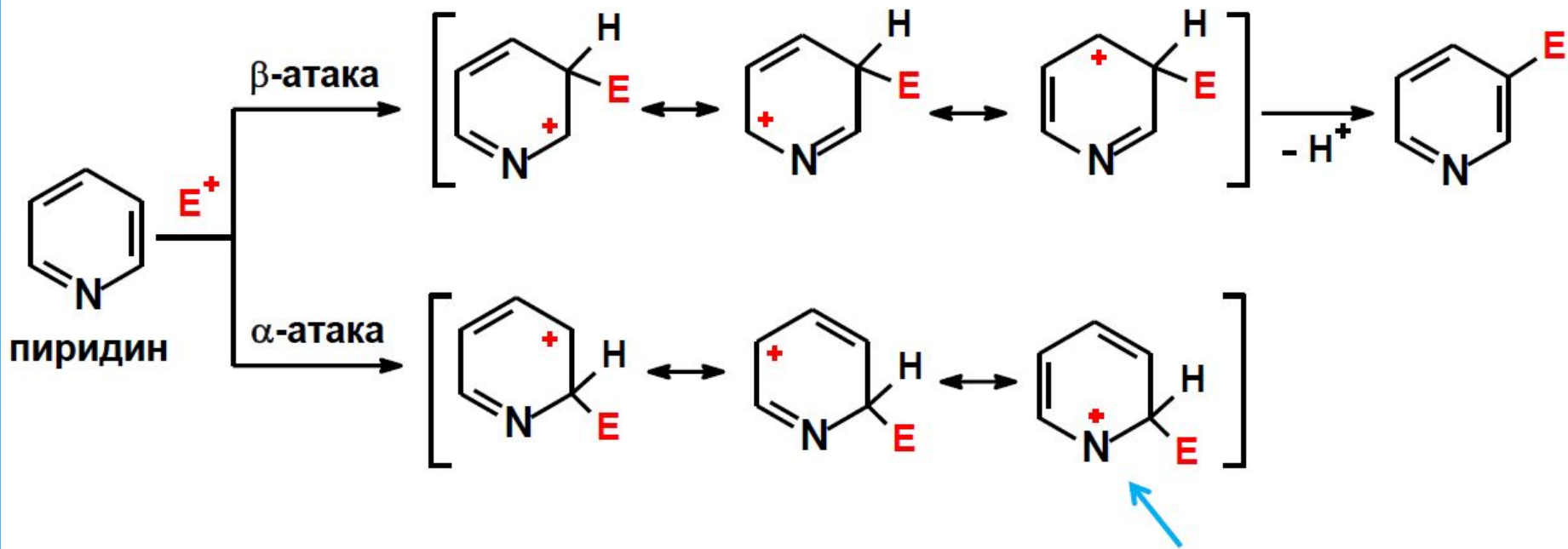


пиридин

### **3. Реакции электрофильного замещения с участием $\pi$ -электронной системы ароматического кольца.**

**Протекают в мета (3,5) –положения по отношению к атому азота (ЭА-заместитель).**

**Механизм реакции сходен с механизмом электрофильного замещения в аренах.**

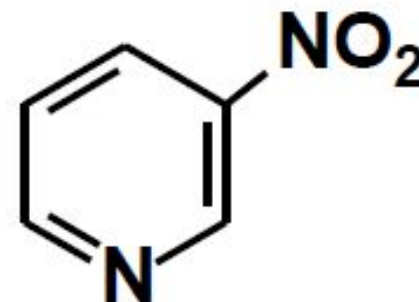
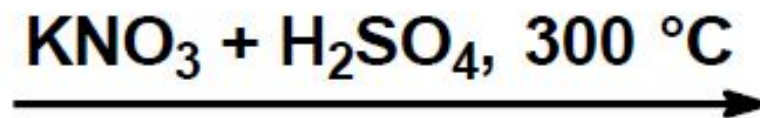
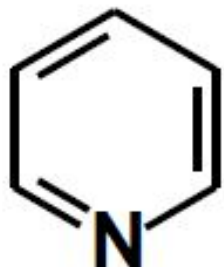


Предпочтительная атака электрофилом  $\beta$  - положения не только распределением электронной плотности в статическом состоянии, но и большей стабильностью образующегося  $\beta$ -комплекса.

При атаке  $\alpha$  -положения одна из предельных структур  $\beta$ -комплекса предполагает локализацию положительного заряда на электроотрицательном атоме азота, что энергетически не выгодно и не приводит к образованию  $\alpha$ -замещенного продукта.

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

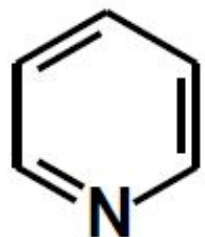
а) Нитрование:



15%

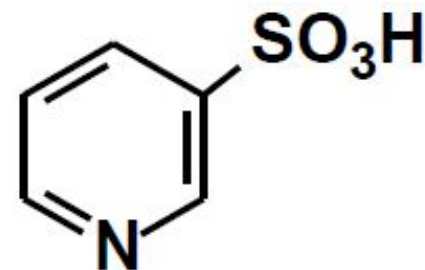
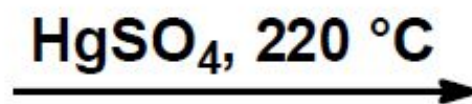
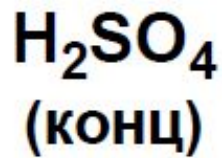


## б) Сульфирование:



пиридин

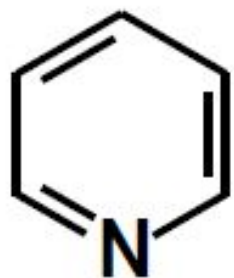
+



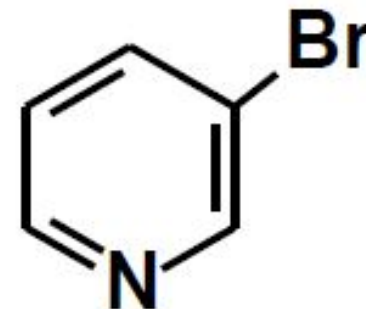
70%

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

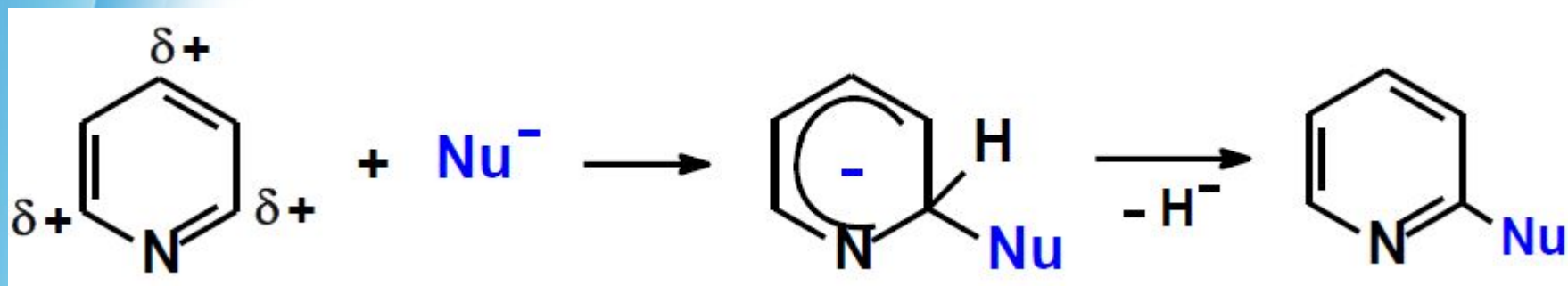
в) галогенирование:



пиридин



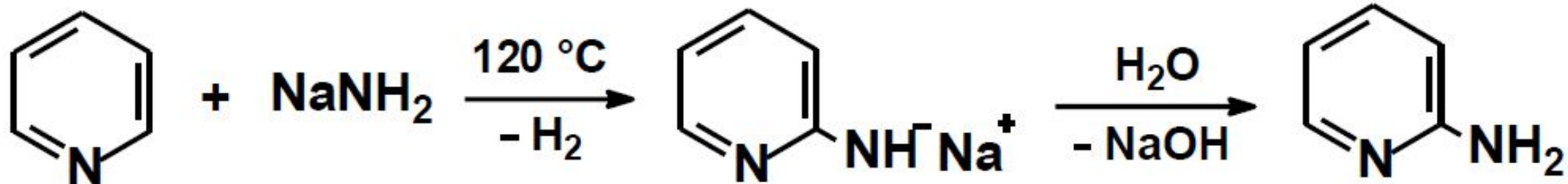
## 4. Реакции нуклеофильного замещения с участием $\pi$ -электронной системы ароматического кольца



анионный  $\sigma$ -  
комплекс

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

а) Аминирование (реакция Чичибабина): реакция с измельченным амидом натрия в инертном растворителе при 100°C



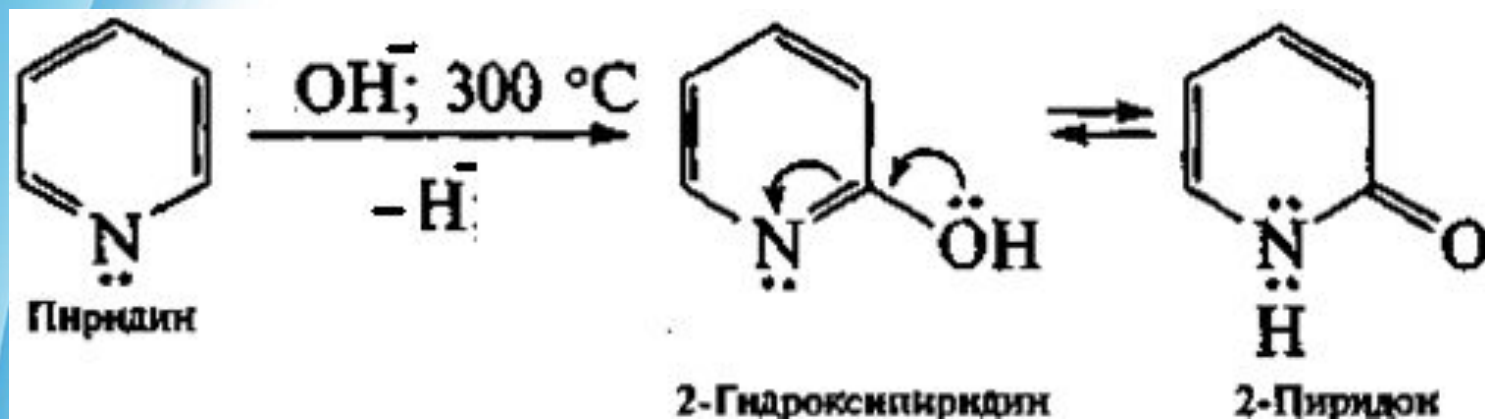
пиридин

75%

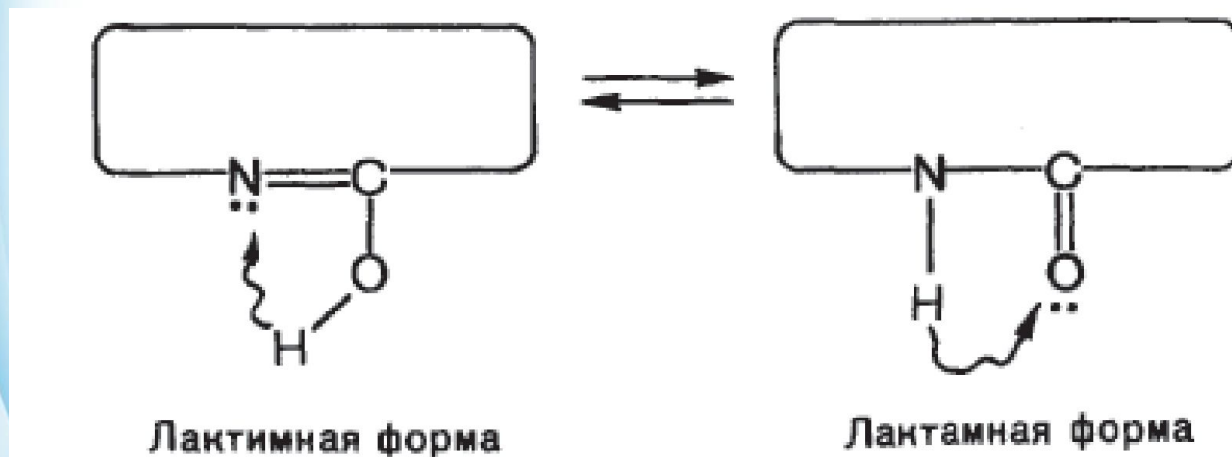
2-  
аминопиридин

Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

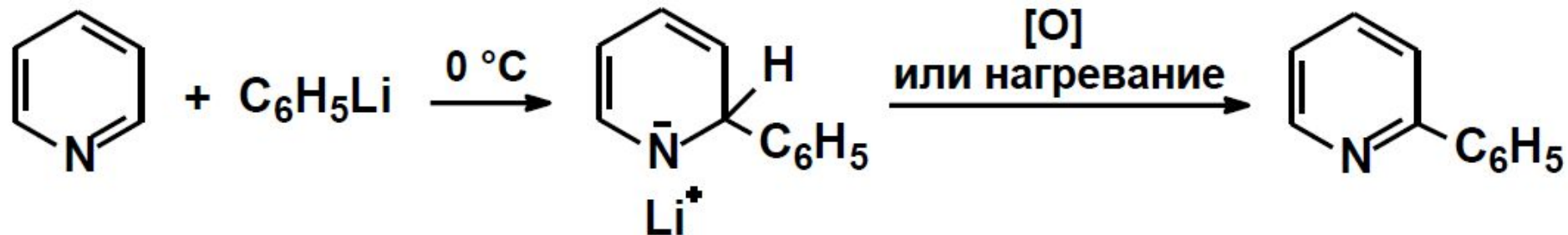
## б) Гидроксилирование:



Таутомеры представлены двумя формами — лактамной (от названия циклических амидов — лактамов) и лактимной.



## в) Алкилирование и арилирование:



пиридин

80%

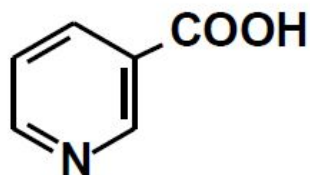
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Пиридиновая структура во многом определяет химическое поведение ряда биологически активных веществ, участвующих в различных биологически важных процессах:

- *пиридоксин* (витамин В<sub>6</sub>), необходимый для развития и функционирования кожных покровов;
- *пиридоксаль* (витамин группы В), требующийся для роста микроорганизмов;
- *никотиновая кислота* и *никотинамид* (витамины группы Р), недостаток которых приводит к пеллагре;
- *пиридоксальфосфат*, являющийся участником реакций переаминирования;
- *гидразид изоникотиновой кислоты* (*изониазид*), для лечения туберкулёза, и др.:

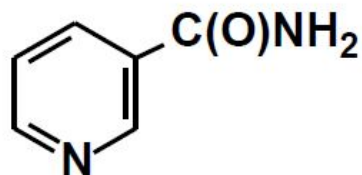
# Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

## Биологически важные производные пиридина

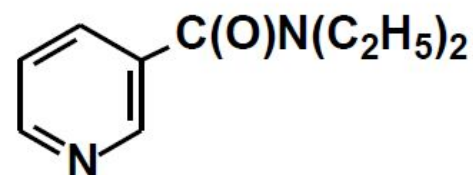


никотиновая кислота

различные формы витамина РР

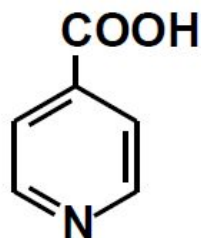


никотинамид

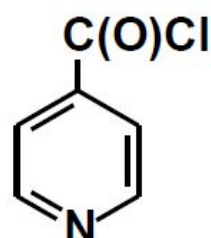


кордиамин

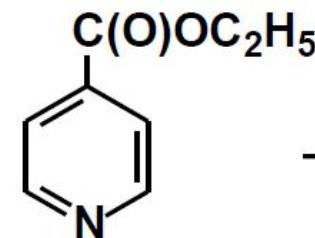
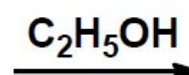
стимулятор ЦНС



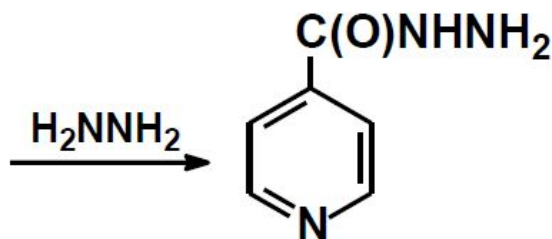
изоникотиновая кислота



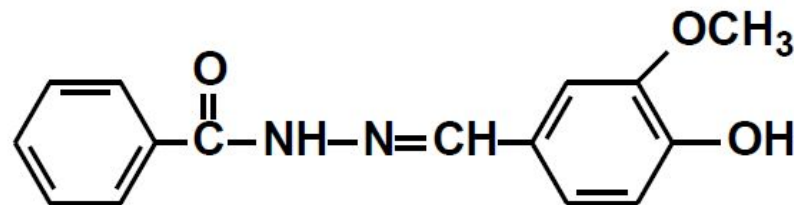
хлорангидрид  
изоникотиновой  
кислоты



этиловый эфир  
изоникотиновой  
кислоты



гидразид изоникотиновой  
кислоты (тубазид)



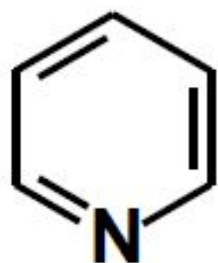
фтивазид

противотуберкулезные средства

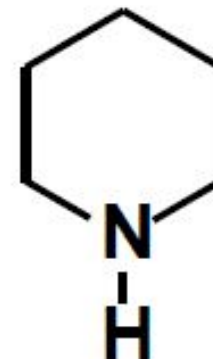
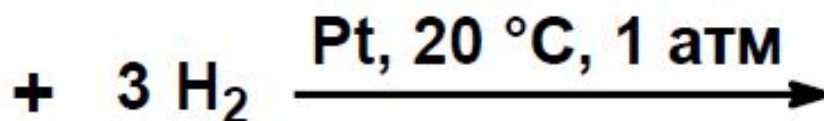


## 5. Реакции с разрушением ароматической системы

### *Восстановление*



пиридин

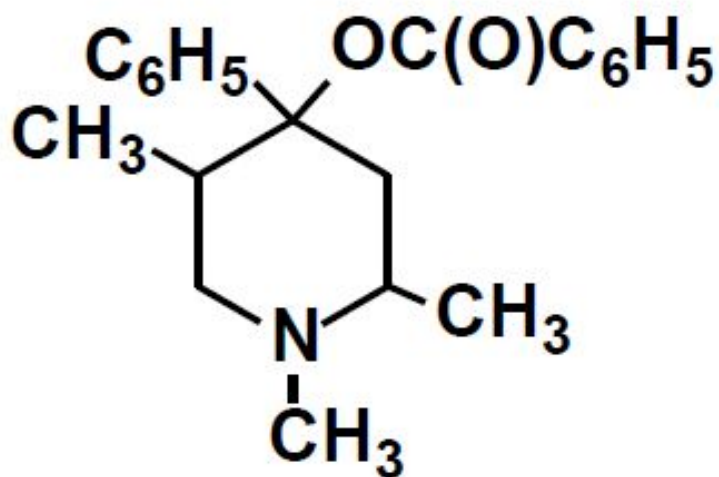


95%

пиперидин

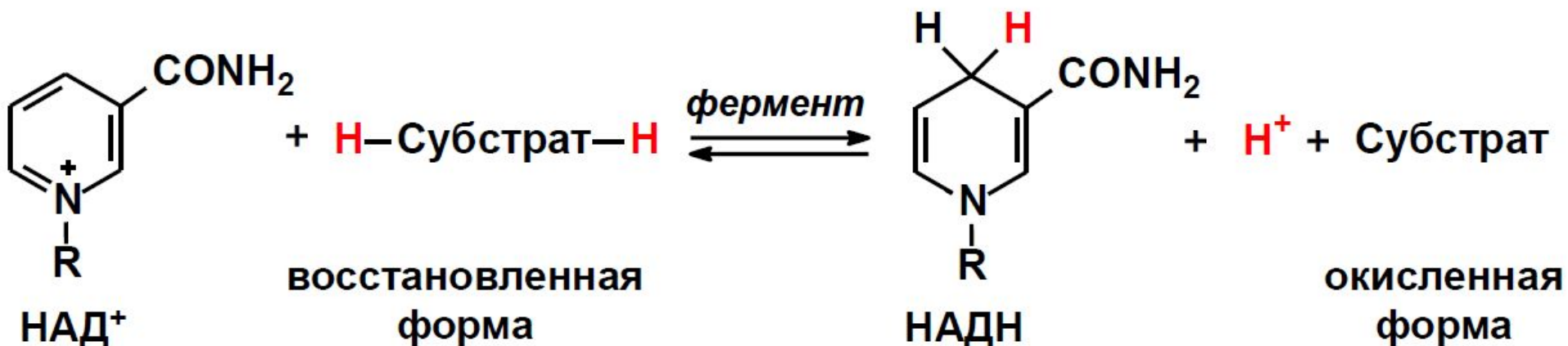
Пиридин: строение и реакционная способность. Производные пиридина, их медико-биологическая роль

Насыщенный шестичленный гетероцикл с атомом азота — пиперидин — входит в состав болеутоляющих средств.



**эффективный анестетик**

## Восстановление в условиях организма

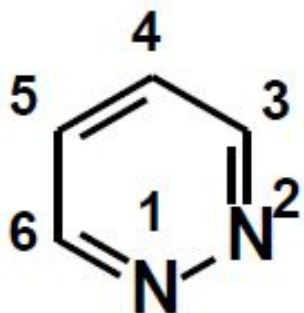




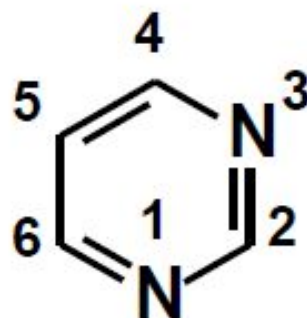
**2. Азины: строение и  
реакционная способность.  
Производные азинов, их  
медико-биологическая роль**

## Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

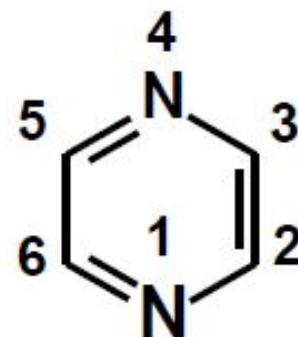
Гетероциклы, содержащие два атома азота имеют общее название **дiazины** и различаются взаимным расположением атомов азота.



Пиридазин  
(1,2-дiazин)

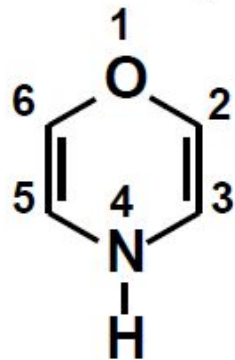
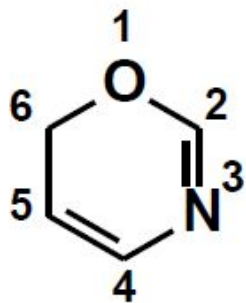


Пиримидин  
(1,3-дiazин)

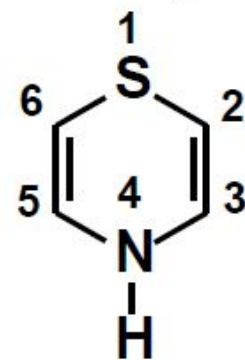
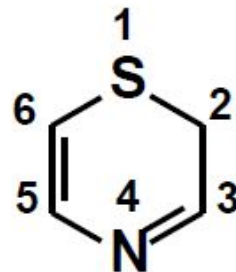


Пиразин  
(1,4-дiazин)

## Оксазины



## Тиазины



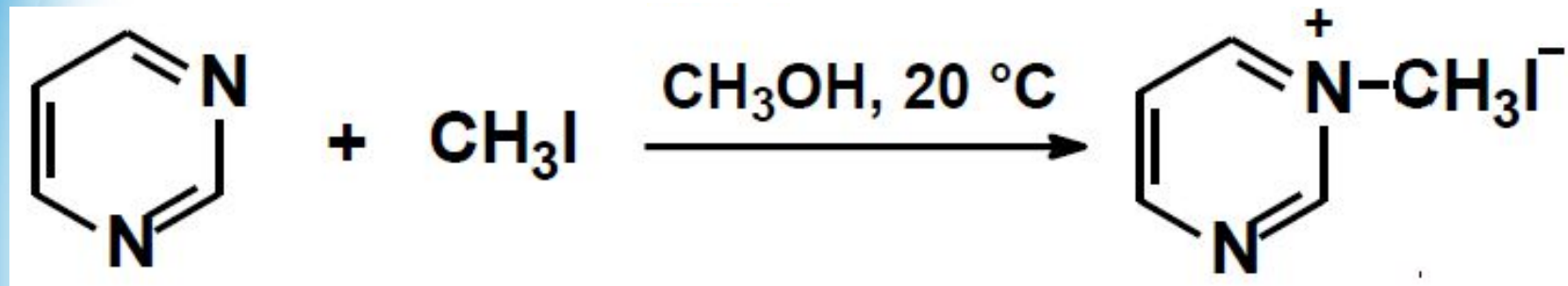
## Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

Пиридазин, пиримидин и пиразин относятся к ароматическим гетероциклам. Они содержат по два атома азота пиридинового типа и обладают основными свойствами. Однако основность диазинов значительно ниже, чем пиридина, поскольку второй атом азота выступает в роли электроноакцептора по отношению к первому.

Протонирование диазинов осуществляется только в очень сильных кислотах, и соли образуются с участием лишь одного атома азота.

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

Нуклеофильный характер диазинов проявляется в реакции с алкилгалогенидами, которая приводит к образованию четвертичных солей. Диазины вступают в эту реакцию труднее, чем пиридин.

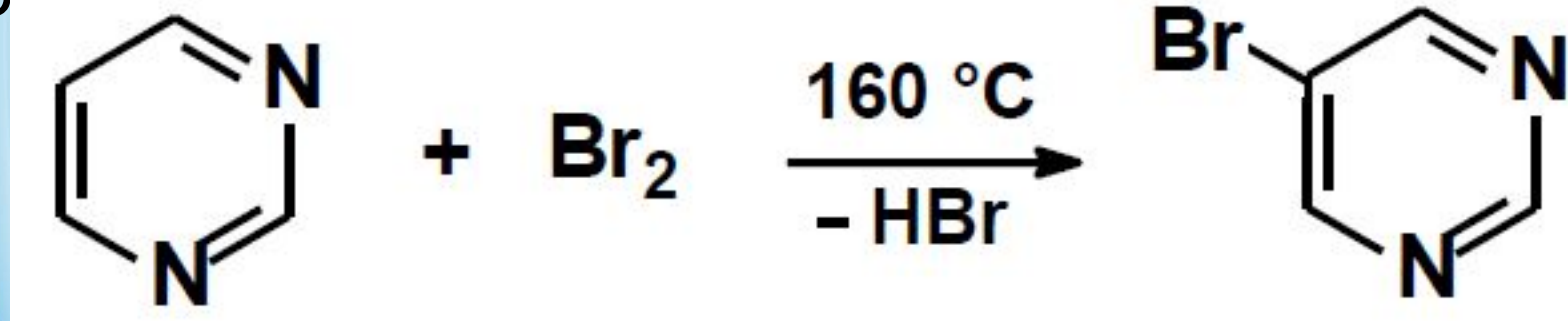


N- метилпиридирий-  
иодид



Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

Вследствие электроноакцепторного характера атомов азота понижена реакционная способность диазинов и в реакциях электрофильного замещения. Незамещенные диазины еще менее активны, чем пиридин и не подвергаются сульфированию, нитрованию и многим другим реакциям замещения. Известны лишь некоторые реакции галогенирования, например бро

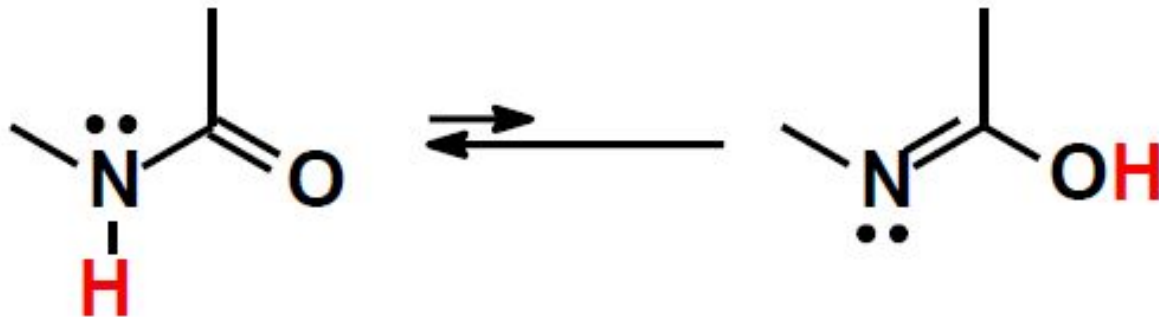


## Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

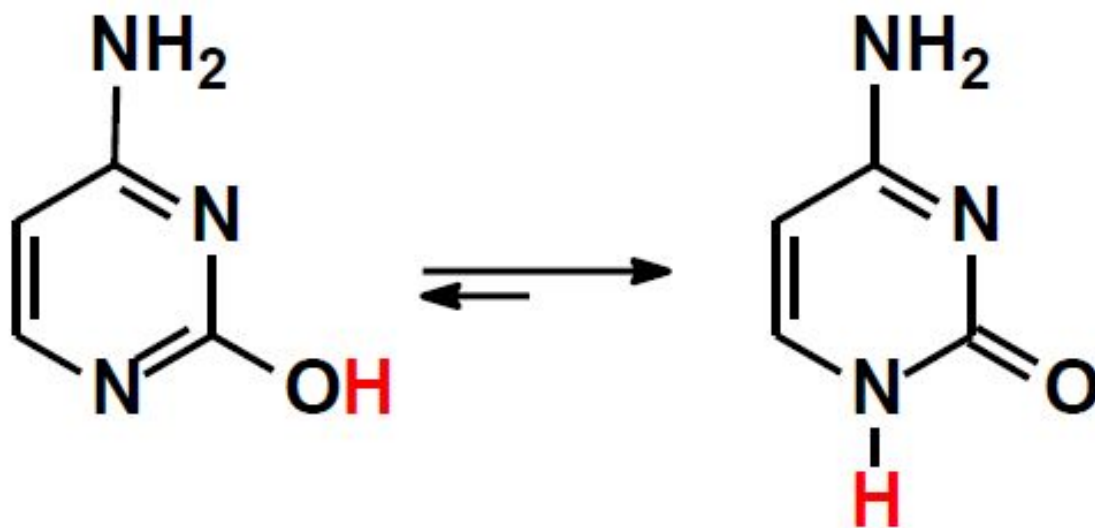
Среди производных диазинов, имеющих биологическое значение и применяемых в медицине, наиболее важными являются гидроксид- и аминопроизводные пириимидина. К ним в первую очередь относятся нуклеиновые основания и барбитуровая кислота.

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

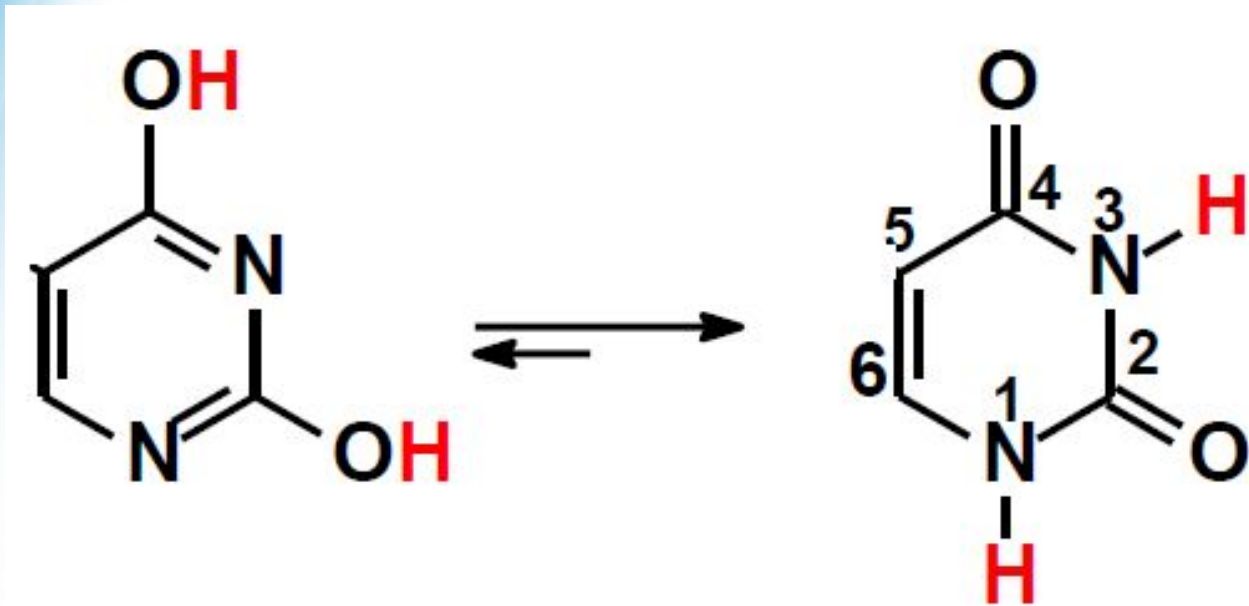
Производные пиримидина — **цитозин урацил и тимин** — называемые азотистыми основаниями, являются компонентами нуклеиновых кислот. Эти производные существуют в лактимной и лактамной таутомерных формах, причем в равновесии преобладают лактамные формы.



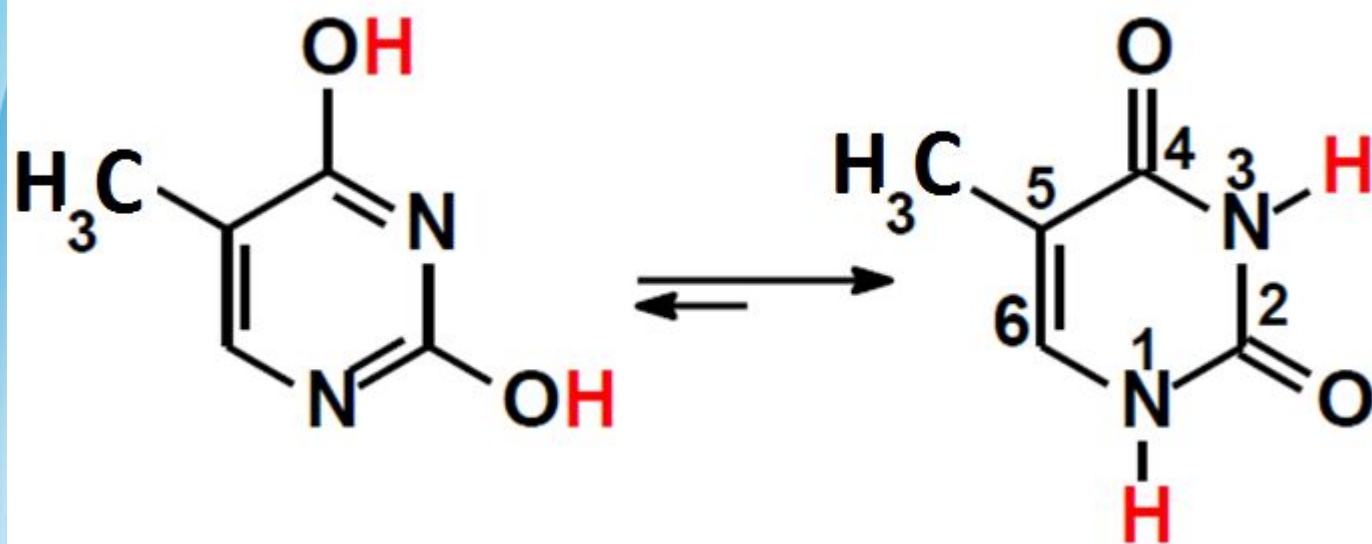
# ЦИТОЗИН



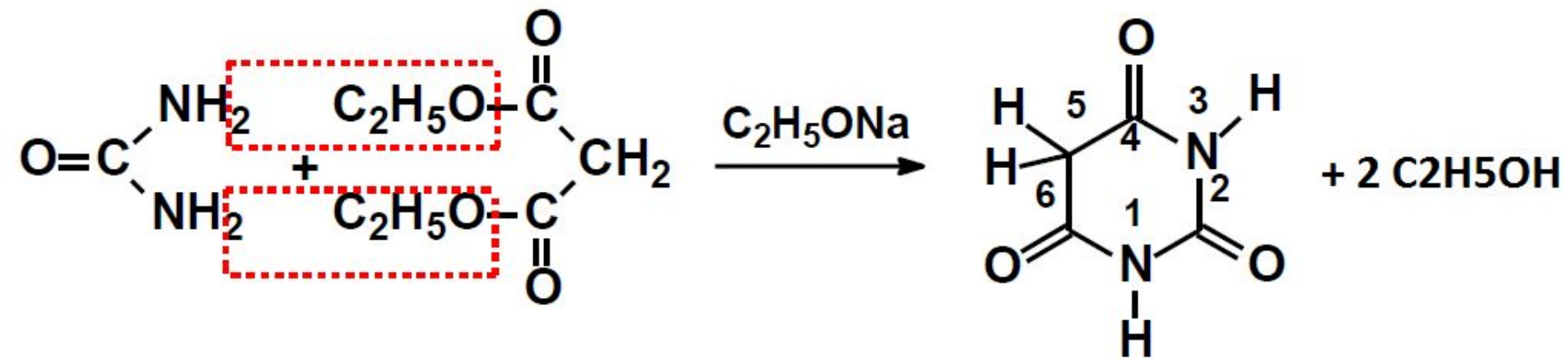
# урацил



# ТИМИН

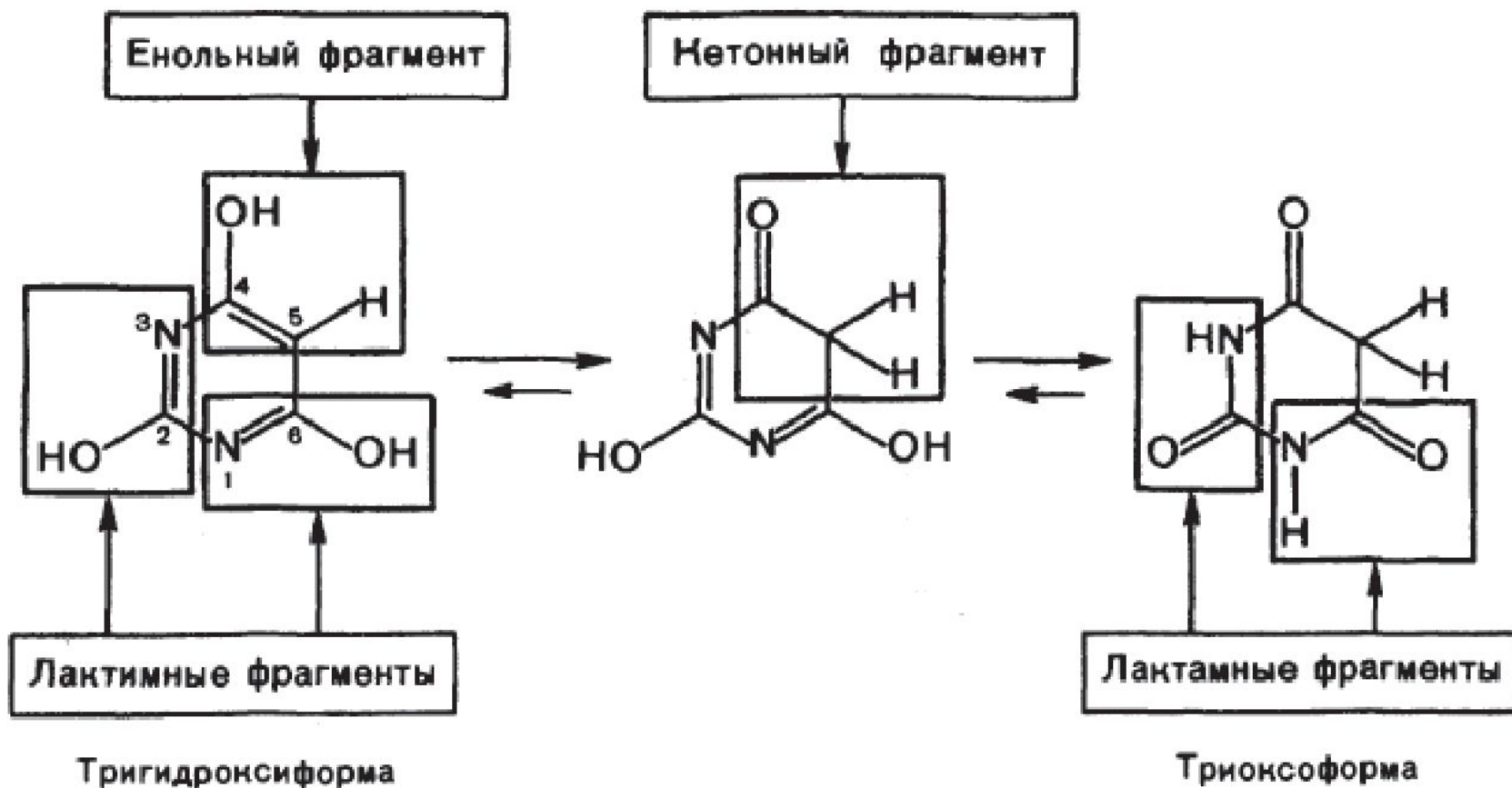


- Барбитуровая кислота –одно из первых синтетических производных пириимидина. Ее можно получить конденсацией мочевины с малоновой кислотой или эфиром малоновой кислоты



Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

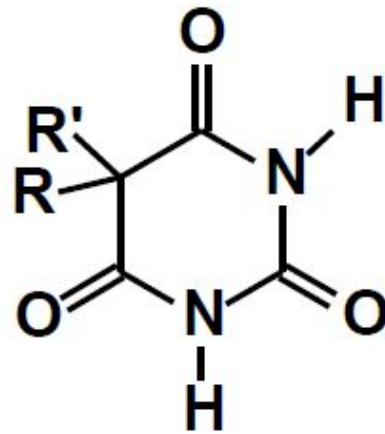
Барбитуровая кислота может существовать в нескольких таутомерных формах. Здесь проявляются сразу два вида таутомерии — лактим-лактамная и кето-енольная.





Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

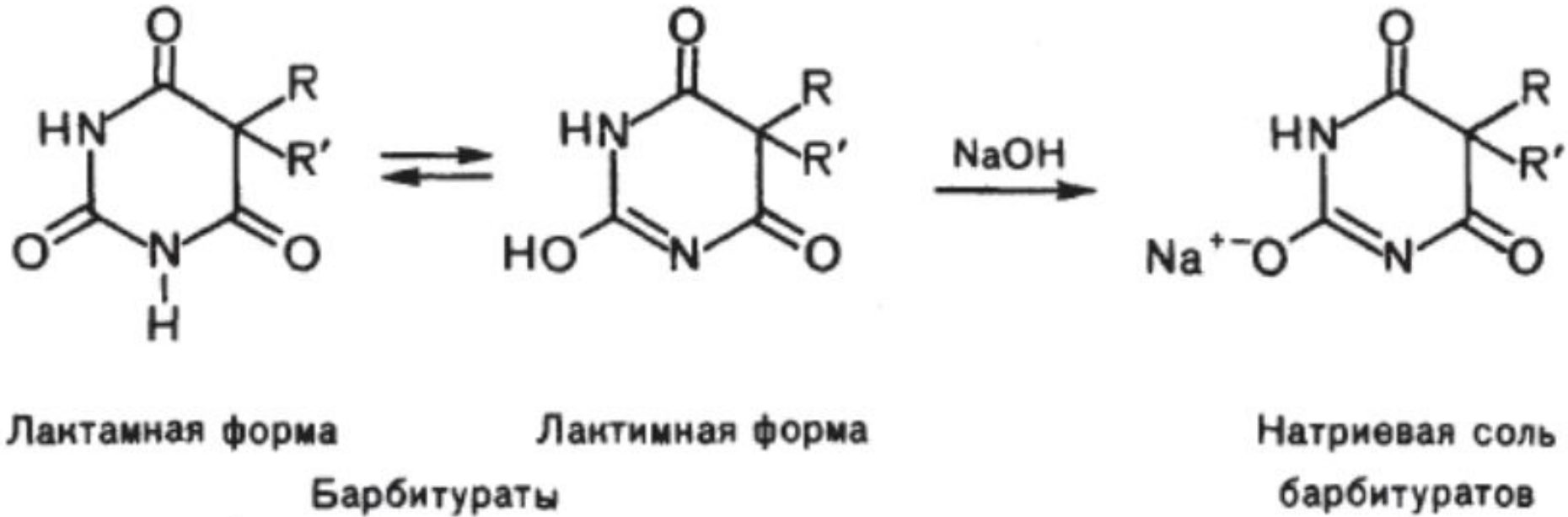
Производные барбитуровой кислоты, содержащие заместители у атома С-5, называются барбитуратами и применяются в качестве снотворных средств. К ним относятся барбитал  $R=R'=C_2H_5$ ; фенобарбитал  $R=C_2H_5$ ,  $R'=C_6H_5$ ; барбамил  $R=C_2H_5$ ,  $R'=$  изо- $C_5H_{11}$  (в виде натриевой соли) и многие дру



$R = R' = C_2H_5$ , барбитал ( $pK_a$  7.9)

$R = C_2H_5$ ,  $R' = C_6H_5$ , фенобарбитал

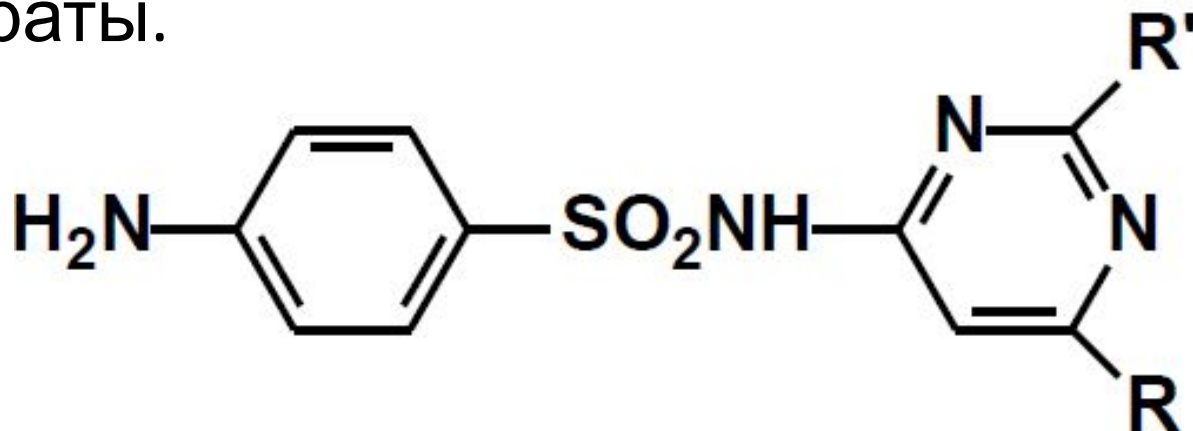
Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль



Для барбитуратов невозможна кето-енольная таутомерия, так как в молекуле отсутствуют атомы водорода при С-5. И все же барбитураты проявляют кислотные свойства (более слабые, чем у барбитуровой кислоты) и со щелочами образуют водорастворимые натриевые соли.

Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

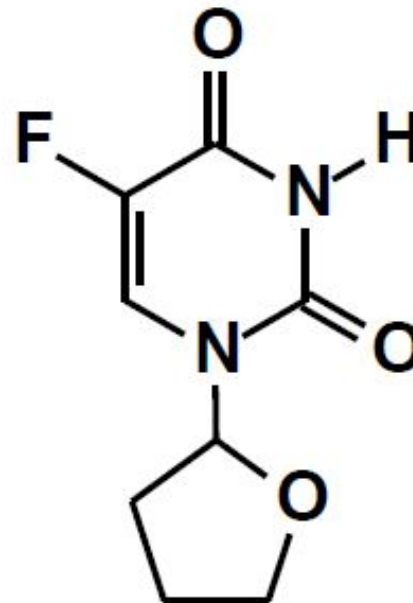
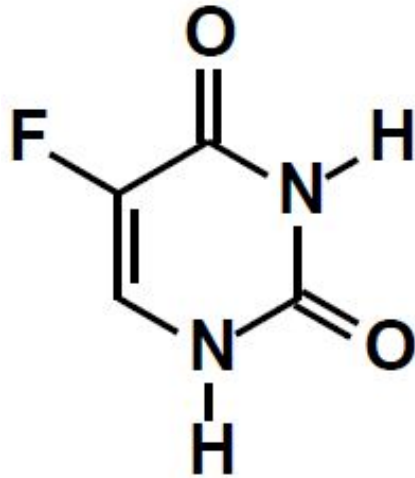
Пиримидиновое кольцо, в том числе с различными заместителями, является структурным элементом многочисленных лекарственных средств. К ним относятся антибактериальные сульфаниламидные препараты.




$\text{R}$	$\text{R}'$	Сульфаниламиды
$\text{H}$	$\text{H}$	сульфазин
$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	сульфадимезин
$\text{H}$	$\text{OCH}_3$	сульфамонетоксин
$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	сульфадиметоксин

## Азины: строение и реакционная способность. Производные азинов, их медико-биологическая роль

В качестве средств против некоторых опухолевых заболеваний применяются относительно простые синтетические производные урацила — фторурацил (5-фтороурацил) и фторафур. Эти вещества, близкие по структуре к природному метаболиту (урацилу), нарушают синтез нуклеиновых кислот в опухолевой клетке, т. е. выступают





**Спасибо  
за  
Ваше внимание!**