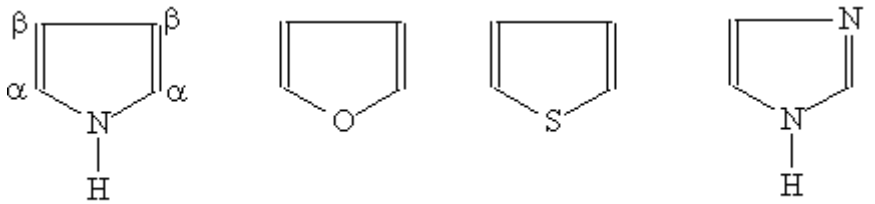
Доброе время суток
Тема Гетероциклические соединения
Сделайте конспект :

Гетероциклические соединения

— это органические соединения, содержащие в своих молекулах кольца (циклы), в образовании которых кроме атома углерода принимают участие и атомы других элементов. Атомы других элементов, входящие в состав гетероцикла, называются гетероатомами. Наиболее часто встречаются в составе гетероциклов гетероатомы азота, кислорода, серы, хотя могут существовать гетероциклические соединения с самыми различными элементами, имеющими валентность не менее двух.
Гетероциклические соединения могут иметь в цикле 3, 4, 5, 6 и более атомов. Однако наибольшее значение имеют пяти- и шестичленные гетероциклы. Эти циклы, как и в ряду карбоциклических соединений, образуются наиболее легко и отличаются наибольшей прочностью. В гетероцикле может содержаться один, два и более гетероатомов.
Во многих гетероциклических соединениях электронное строение связей в кольце такое же, как и в ароматических соединениях. Поэтому типичные гетероциклические соединения условно обозначают не только формулами, содержащими чередующиеся двойные и одинарные связи, но и формулами, в которых сопряжение р-электронов обозначается кружком, вписанным в формулу.
Пятичленные гетероциклы

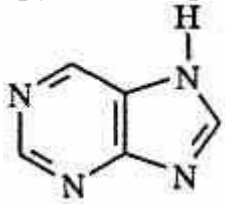


пиррол фуран тиофен имидазол

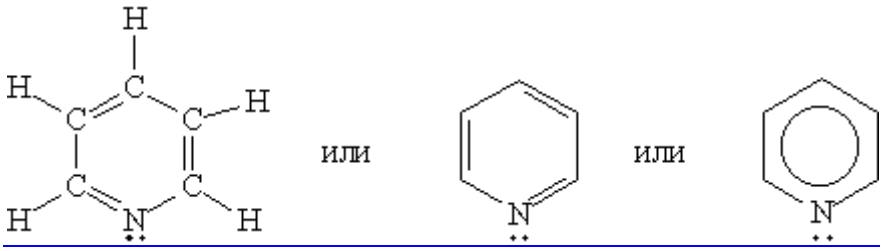
Шестичленные гетероциклы

пиридин пиримидин

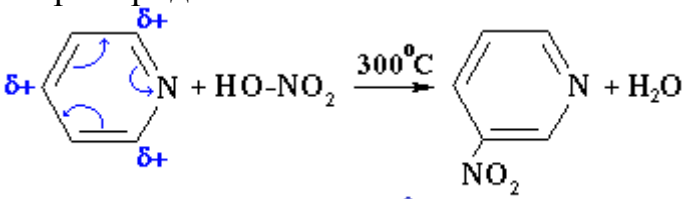
Большое значение имеют гетероциклы, конденсированные с бензольным кольцом или с другим гетероциклом, например пурин:



Пиридин
Азотсодержащее гетероциклическое соединение. Его особенности:
1) это шестичленное гетероциклическое соединение с одним гетероатомом азота в цикле:

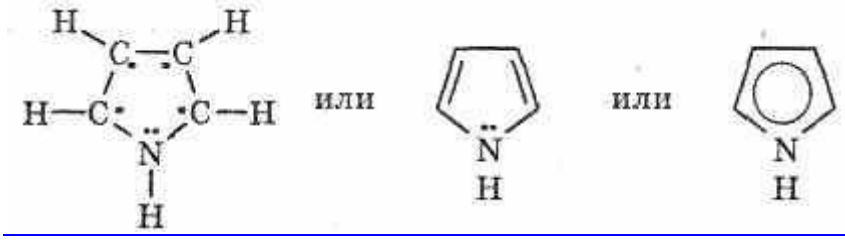


2) это бесцветная жидкость с неприятным запахом, хорошо растворимая в воде;
3) пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле, которая и служит источником их получения;
4) на основании структурной формулы можно высказать двоякое суждение о свойствах пиридина;
5) наличие двойных связей в молекуле указывает на его высокую реакционноспособность, а сходство по строению с бензолом позволяет предположить, что вещество обладает большой химической способностью;
6) пиридин также имеет и много общего с бензолом по строению и свойствам.
В молекуле бензола каждый атом углерода, находясь в состоянии sp2-гибридизации, три электрона затрачивает на образование δ-связей и один электрон – на образование общего для молекулы π-облака (при боковом перекрывании облаков шести р -электронов).
В молекуле пиридина одну группу СН заменяет атом азота, и он «поставляет» два электрона на установление δ-связей с двумя соседними углеродными атомами и один электрон – в систему π-облака, при этом, как и в молекуле бензола, образуется устойчивый секстет электронов. У атома азота остается после этого еще пара свободных электронов;
7) пиридин, как и бензол, устойчив по отношению к окислителям: он не обесцвечивает раствор перманганата калия даже при нагревании;
8) пиридин нитруется, реакция идет в более жестких условиях, чем у бензола, образуется нитропиридин:



3-нитропиридин

Гетероциклическое соединение пиридин – это азотистое основание ароматического характера.
Применение пиридина:
1) ароматические и основные свойства пиридина используются при синтезе разного рода лекарственных препаратов, красителей, гербицидов;
2) также пиридин используется как растворитель для денатурирования этанола;
3) Ядро пиридина содержится в молекулах витамина РР, предупреждающего развитие пеллагры – заболевания кожи.
Пиррол
Пятичленный гетероцикл с одним атомом азота.



При рассмотрении электронного строения молекулы пиррола видно, что электронная пара пиррольного азота участвует в образовании шестиэлектронной структуры, поэтому этот азот практически не обладает основными свойствами.

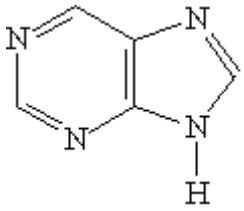
Пиррол — жидкость без цвета, tкип=130°С. Пиррол на воздухе окисляется и при этом темнеет.

Значение пиррола и его соединении

Пиррол — важный продукт для получения пирролидина путем каталитического гидрирования. Огромное значение в жизни растений и животных имеет ядро пиррола, которое является составной частью гемоглобина и хлорофилла.

Пурин

Пурин — гетероцикл, включающий два сочлененных цикла: пиримидиновый и имидазольный:



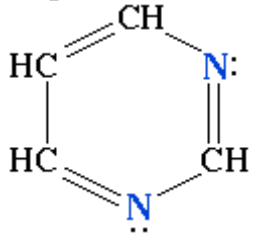
Ароматическая система пурина включает десять р -электронов (восемь электронов двойных связей и два электрона пиррольного атома азота). Пурин — амфотерное соединение.Слабые основные свойства пурина связаны с атомами азота шестичленного цикла, а слабые кислотные свойства — с группой NH пятичленного цикла.

Основное значение пурина состоит в том, что он является родоначальником класса пуриновых оснований.

Пиримидиновые и пуриновые основания

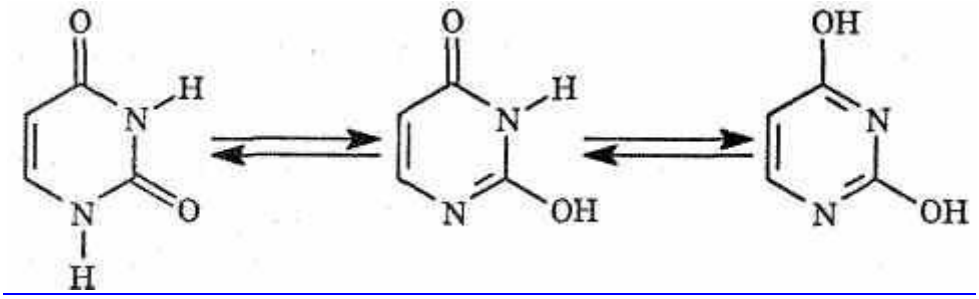
В группе гетероциклических соединений наиболее важными являются гетероциклы, содержащие два атома азота.

Пиримидин — кристаллическое вещество, tпл=20-22°С.

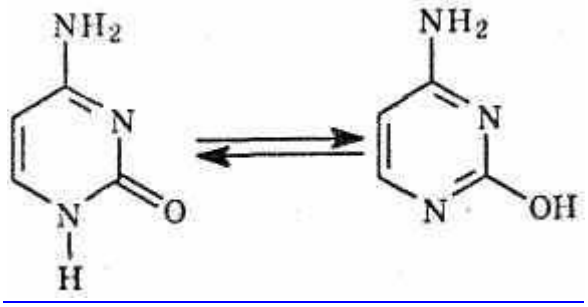


Рассмотрим производные пиримидина — урацил, цитозин, тимин.

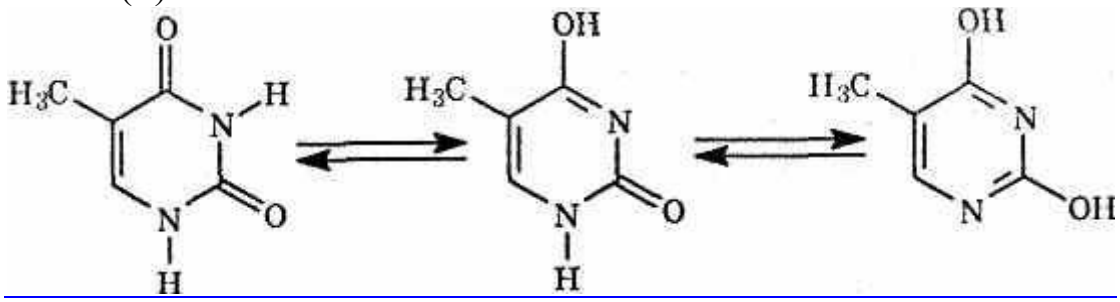
Урацил (У) — в зависимости от условий может существовать в разных формах:



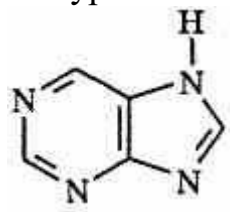
Цитозин (Ц):



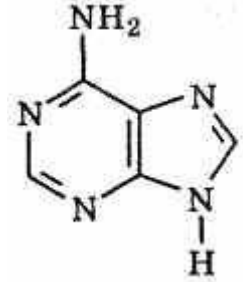
Тимин (Т):



Пиримидиновое кольцо вместе с кольцом имидазола образуют бициклическое основание — пурин:

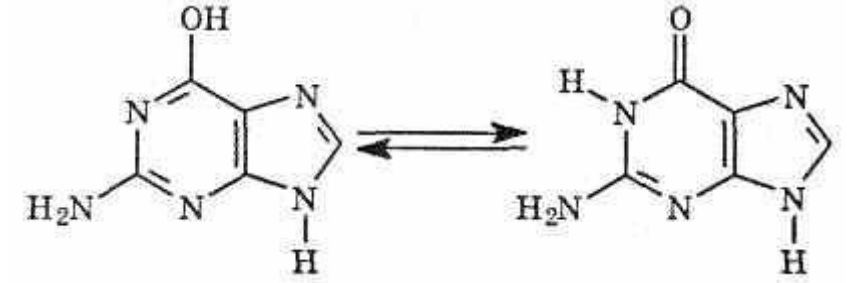


Наиболее широко из производных пурина в природе распространены аденин и гуанин. Аденин (А), представляет собой кристаллическое вещество, плавящееся с разложением при 360°С, труднорастворимое в воде:



В свободном состоянии он содержится в растительных и животных тканях.

Гуанин (Г), содержится в растительных и животных тканях. В воде и спирте гуанин почти не растворим, но легко растворяется в кислотах и щелочах с образованием солей:



Производные пиримидина — урацил, тимин, цитозин — и производные пурина — аденин и гуанин — называются пиримидиновыми и пуриновыми основаниями

соответственно. Пиримидиновые и пуриновые основания входят в состав нуклеиновых кислот.

ТИПЫ ГЕТЕРОЦИКЛОВ И ГЕТЕРОАТОМОВ

Если, соблюдая правила валентности, в молекуле циклогексана любой из атомов углерода заменить на азот, получится один из простейших гетероциклов - пиперидин. Аналогично из бензола можно "сконструировать" пиридин, а из циклогексена - 1,2,3,6-тетрагидропиридин.

Известно огромное множество гетероциклических соединений. Они различаются размером и числом колец, количеством и типом гетероатомов, их взаимным расположением и т.д. В основе самой общей классификации гетероциклов лежат углеводороды. Например, циклические углеводороды подразделяют на циклопарафины (их представитель - циклогексан), циклоолефины (например, циклогексен) и ароматические углеводороды, главный представитель которых - бензол. Соответственно этому и гетероциклы делятся в общем виде на гетероциклопарафины (пиперидин), гетероциклоолефины (1,2,3,6-тетрагидропиридин) и гетероароматические соединения (пиридин и др.). Дальнейшая классификация базируется главным образом на типе гетероатома.

Наиболее специфическую и важную в практическом отношении группу гетероциклов составляют гетероароматические соединения. В них встречаются два главных типа гетероатома, дающих начало соответственно двум типам гетероароматических структур. Гетероатом первого типа, условно называемый пиридиновым, встречается в самом пиридине и его аналогах с атомами кислорода или серы - катионах пирилия и тиапирилия. Он вносит в ароматический ансамбль один р-электрон и сам остается двоесвязанным. Гетероатом второго типа обычно входит в состав пятичленных гетероциклов, например, пиррола, фурана или тиофена. Он вносит в ароматический секстет два р-электрона и сам образует только одинарные связи. Такой гетероатом называется пиррольным.

В гетерокольце может быть и несколько гетероатомов как одного типа (пиримидин), так и разных типов (имидазол). Известны циклы, состоящие только из гетероатомов, как, например, боразин, называемый за свою устойчивость "неорганическим бензолом", или менее устойчивый пентазол. Большая группа гетероциклов состоит из двух и более колец, которые могут быть соединены простой связью, как в 2,2'-дипиридиле или сочленены общим ребром, как в пурине.

В природе наиболее распространены пяти- и шестичленные гетероциклы; они чаще всего используются и в научных исследованиях. Однако в последнее время химики все больше внимания уделяют макрогетероциклам. Так, синтезированы восемнадцатичленный аналог пиридина аза аннулен и семнадцатичленный аналог пиррола аза аннулен. Важнейшим природным макрогетероциклом является порфин, молекула которого состоит из четырех пиррольных колец, соединенных между собой метиновыми мостиками -CH=.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИКА ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Во многих химических процессах, совершающихся в живых клетках, в той или иной форме участвуют различные гетероциклические соединения. Почему именно гетероциклы? - возникает вполне резонный вопрос. Чтобы ответить на него, надо хотя бы в общих чертах рассказать об основных физико-химических свойствах гетероциклов.

Первое, что следует отметить, это чрезвычайно широкий диапазон реакционной способности гетероциклов. В зависимости от pH среды они образуют анионы или катионы, одни охотно реагируют с положительно заряженными реагентами (электрофилами), другие с отрицательно заряженными (нуклеофилами); одни легко восстанавливаются, но трудно окисляются, другие, напротив, легко окисляются, но трудно восстанавливаются. Имеются и амфотерные гетероциклические системы, проявляющие одновременно все перечисленные свойства. Важное биохимическое значение имеет способность многих гетероциклов образовывать прочные комплексы с ионами металлов. Все эти проявления реакционной способности так или иначе связаны с распределением электронной плотности в гетероциклических молекулах.

Рассмотрим в качестве примера пиридин. Специфика пиридинового атома азота состоит в том, что он оттягивает на себя часть электронного облака молекулы. В результате атомы углерода, прежде всего находящиеся в орто- и пара-положениях, приобретают частичный положительный заряд. Дефицит электронной плотности на углеродном остове - характерное свойство всех гетероциклов, содержащих гетероатомы пиридинового типа. Их важнейшая особенность - легкость взаимодействия с отрицательно заряженными реагентами - нуклеофилами. Типичный пример - реакция пиридина с амидом натрия, в результате чего образуется 2-аминопиридин

Реакции замещения водорода при действии положительно заряженных реагентов для таких гетероциклов протекают очень трудно или не идут совсем. Однако электрофилы легко присоединяются к пиридиновому атому азота за счет его неподеленной пары электронов. Например, с кислотами и алкилгалогенидами пиридин образует соответственно соли пиридиния и N-алкилпиридиния . Пиридин выступает в подобных реакциях фактически как основание.

Известно, что введение в органическую молекулу электроноакцепторных групп вызывает понижение энергии молекулярных орбиталей. В результате соединения труднее отдают электроны (плохо окисляются), но зато легче присоединяют их (охотнее восстанавливаются). Гетероатом пиридинового типа является акцептором электронов, из чего следует, что соответствующие гетероциклы должны быть склонны к легкому восстановлению. Это действительно так. Например, хлорид 1-бензил-3-карбамоилпиридиния восстанавливается до 1-бензил-3-карбамоил-1,4-дигидропиридина, который может быть окислен вновь до исходной соли .

Эта обратимая реакция лежит в основе действия множества природных катализаторов - ферментов, прежде всего тех, которые обеспечивают дыхательный процесс и аккумулирование энергии . Пожалуй, самое известное превращение этого типа - окисление этилового спирта до ацетальдегида или обратное восстановление последнего до этанола.

Противоположная ситуация имеет место в случае пиррола и других гетероциклов с гетероатомом пиррольного типа. В молекулах этих соединений на пять кольцевых атомов формально приходится шесть p-электронов. В результате кольцевые углеродные атомы имеют избыточный отрицательный заряд. Для таких гетероциклов уже не характерны реакции с нуклеофилами, но их взаимодействие с электрофилами протекает очень легко. Например, пиррол бромируется на холоду сразу до тетрабромпиррола, и эту реакцию трудно остановить на стадии монозамещения .

Гетероатом пиррольного типа практически лишен основных свойств. Напротив, для пиррола и других NH-гетероциклов характерно проявление кислотности. Так, при действии оснований они образуют N-анионы. Последние легко реагируют с различными электрофилами, что используется для получения разнообразных N-производных, например, 1-метилпиррола. Молекулярные орбитали в подобных гетероциклах имеют высокую энергию, поэтому они, в противоположность пиридину и его аналогам, трудно восстанавливаются, но легко окисляются. Так, контролируемым окислением пиррола и его N-замещенных можно получать полипирролы, обладающие замечательными электрофизическими характеристиками.

Соединения, содержащие одновременно гетероатомы пиррольного и пиридинового типа, как и следовало ожидать, проявляют амфотерные свойства. Показателен в этом отношении имидазол .

Этот гетероцикл - один из самых распространенных, можно сказать ключевых, в живых организмах. Он входит в состав пуриновых оснований, витамина B12 , многих ферментов. Биологические функции имидазола связаны с исключительным разнообразием и гибкостью его физико-химических свойств. Так, отщепляя протон, он превращается в анион, а присоединяя протон, - в катион имидазолия. Кислотно-основные свойства имидазола таковы, что в организме при pH=7 около половины его молекул находятся в форме катиона, другая половина - в виде нейтральных частиц. Еще одна особенность имидазола состоит в склонности к образованию межмолекулярных водородных связей как с себе подобными молекулами, так и с водой, аминокислотами, другими биомолекулами.

Водородные связи относятся к так называемым невалентным взаимодействиям. Хотя энергия одного невалентного взаимодействия на 1 - 2 порядка ниже энергии обычных ковалентных связей, именно невалентные взаимодействия и, прежде всего, водородные связи обеспечивают гибкость, быстроту и разнообразие биохимических процессов. Это объясняется множественностью межмолекулярных взаимодействий, которые, складываясь, становятся в химии живого определяющим фактором. Гетероциклические соединения с их полярностью, наличием неподеленных электронных пар, гетроатомов и связей N-H обладают уникальной способностью к невалентным взаимодействиям. В этой связи следует напомнить, что образование множества водородных связей между комплементарными парами оснований аденин-тимин и гуанин-цитозин обеспечивает достаточно прочное сцепление полинуклеотидных спиралей в молекулах двунитевых ДНК.

ГЕТЕРОЦИКЛЫ И МЕТАЛЛЫ

Известно, что для нормального развития живым организмам требуются микроколичества различных металлов. К числу "металлов жизни", помимо широко распространенных натрия, калия, магния, кальция, железа, цинка, относятся и более экзотичные - молибден, кобальт, хром и некоторые другие. Все они находятся в организме в виде катионов, связанных координационными связями с лигандами. Роль последних играют прежде всего аминокислоты и азотистые гетероциклы. Можно сказать, что способность образовывать прочные комплексы с металлами как бы запрограммирована в самой структуре гетероциклов.

Жестко ориентированная в пространстве неподеленная электронная пара пиридинового атома азота идеально приспособлена для координации с любыми металлическими ионами. Так, пиридин образует линейный комплекс с ионом серебра, тетраэдрический - с хлоридом

алюминия, плоскоквадратный - с хлоридом меди или дианионный комплекс - с хлоридом кобальта.

Молекула пиридина может предоставить для координации с ионом металла лишь одну электронную пару. Такие лиганды называются монодентатными. Пожалуй, самым важным гетероциклическим монодентатным лигандом, с точки зрения биологии, является имидазол. Большое внимание привлекают полидентатные лиганды, способные предоставлять для координации сразу несколько электронных пар. Типичный пример бидентатного лиганда - 2,2'-дипиридил. Это соединение образует устойчивые комплексы с рядом металлов, в частности с ионом Fe2 +. В последние годы в связи с проблемой создания искусственных фотосинтетических систем широко исследуется рутениевый комплекс 2,2'-дипиридила, катализирующий фоторазложение воды на водород и кислород.

Важнейшим природным тетрадентатным лигандом является порфиновая система. В дианионе порфина внутрь полости цикла направлены оси всех четырех неподеленных электронных пар. В эту полость легко входят ионы многих металлов, которые прочно закрепляются в ней, образуя координационные связи с атомами азота .

Порфиновая система с включенным в нее ионом магния входит в состав зеленого пигмента растений хлорофилла, а порфиновая система, связанная с ионом железа, в состав гемина - красного пигмента крови. Похожий комплекс с ионом двухвалентного кобальта является структурным фрагментом витамина B12 .

ГЕТЕРОЦИКЛЫ: ФЕРМЕНТЫ И ВИТАМИНЫ

Как правило, ферменты представляют собой белки с большой молекулярной массой. В их состав часто входят несколько полипептидных цепей, переплетенных друг с другом за счет невалентных взаимодействий. Благодаря такой надмолекулярной организации молекула фермента приобретает объемную форму, на поверхности которой имеются всевозможные неровности: углубления, ниши, щели. В одной из таких неровностей расположена активная зона фермента, в которую, как ключ в замок, входит реагирующая молекула. Как и каждый хороший замок, фермент откликается только на свой "ключ", то есть на молекулы строго определенного вещества - субстрата. Поэтому каждый тип превращения в организме требует участия своего специфического фермента.

В состав активных центров многих ферментов входят остатки гетероциклических соединений, в частности пиридина и имидазола. Имидазольный фрагмент входит в состав аминокислоты гистидина. Наряду с индолсодержащей аминокислотой триптофаном, это одна из наиболее важных природных аминокислот гетероциклического ряда.

Благодаря уникальным кислотно-основным свойствам, имидазольное кольцо может катализировать присоединение нуклеофилов к карбонильной группе . Эта реакция - одна из важнейших как в лабораторной практике, так и в живой природе.

Наряду с чисто белковыми ферментами, существует множество ферментов, в состав которых входит и небелковая часть, называемая коферментом. Большинство последних - производные азотистых гетероциклов: пиридина, пиримидина, тиазола и др. Многие коферменты не могут быть синтезированы в организмах человека и животных, поэтому они должны поступать с пищей. Готовые коферменты или их близкие химические предшественники называются витаминами.

ГЕТЕРОЦИКЛЫ И МЕДИЦИНА

Логично ожидать, что при такой значимости гетероциклов в химии живого они должны были найти применение и в медицине. Это действительно так. По данным на начало 90-х годов, из 1070 наиболее широко применяемых синтетических лекарственных препаратов 661 (62 %) относились к гетероциклам.

Еще задолго до развития фармацевтической химии люди лечили болезни, используя гетероциклические соединения из природной аптеки: листья, плоды и кору деревьев, корни и стебли трав, вытяжки из насекомых и т.д. Вероятно, ни о каком другом природном соединении не сложено столько историй, как о хинине. Хинин - один из представителей многочисленного семейства алкалоидов - азотсодержащих органических соединений преимущественно растительного происхождения. Почти все алкалоиды являются производными азотистых гетероциклов. Хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. Примером другого алкалоида является папаверин, который используют в медицине как спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.

Мало кто из нас обходится в течение дня без чашки чая или кофе, Их бодрящий эффект вызывают присутствующие в листьях чая и в плодах кофе алкалоиды пуриновой группы - кофеин, теобромин и теофиллин. Все они являются стимуляторами центральной нервной системы, повышают жизнедеятельность тканей, усиливают общий обмен веществ. Теофиллин и теобромин применяются в медицине, как сосудорасширяющие средства, а также диуретики. Разумеется, их готовят сейчас синтетическим путем.

Двадцатый век называют иногда веком Великой лекарственной революции. Одним из ее ярких символов, безусловно, следует считать b-лактамные антибиотики - пенициллин и цефалоспорин, спасшие миллионы человеческих жизней [6]. Оба они также являются производными гетероциклических соединений.

В последние годы наметился прорыв в решении такой сложной задачи, как создание эффективных противовирусных препаратов. В 1988 году американским ученым Г. Эллион и Дж. Хитчингсу была присуждена Нобелевская премия за создание ацикловира - первого высокоэффективного препарата против герпесных вирусных инфекций. Несколько ранее те же ученые получили и внедрили в клиническую практику азидотимидин, применяемый как средство против СПИДа. В связи с тем, что действие ацикловира и азидотимидина направлено на генетический аппарат вирусов, неудивительно, что оба препарата относятся к пуринам и пиримидинам.

Успехи в борьбе с инфекционными заболеваниями отодвинули их, как основную причину смертности, на третье место. В то же время на два первых места вышли сердечно-сосудистые и раковые заболевания. Вместе с расстройствами нервной системы, распространенными также чрезвычайно широко, их часто называют болезнями XX века. Современная революция в психофармакологии началась еще в 50-е годы с производных одного из гетероциклов - фенотиазина. Классическим и, пожалуй, самым ярким их представителем является хлорпромазин (аминазин). Только в США применение хлорпромазина за короткое время позволило высвободить несколько миллионов больничных коек, занятых людьми с различными психическими расстройствами. В 60-е годы в клиническую практику была введена другая группа успокаивающих препаратов, также относящаяся к гетероциклам. Речь идет о производных 1,4-бензодиазепина. Наиболее известные из них - диазепам, нитразепам, феназепам и др. За короткое время по

количеству потребляемых таблеток они стали одними из самых распространенных в мире лекарств.

Точно так же в ряду сердечно-сосудистых препаратов в последние годы на первых местах обосновались производные 1,4-дигидропиридина, например, фенигидин.
Распространенным противораковым средством является 5-фторурацил.

Результат деятельности отправьте на почту: sveta4593@bk.ru