

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

38. Хетероциклени съединения с шестатомен пръстен и един хетероатом. Група на пирана. Пирони, пирилеви соли. Бензопирани: хромени, хромани, кумарин, флаваноици.

Характеристика: Хетероциклените съединения с шестатомен пръстен и O или S атом и с ароматна система са катионни – пирилеви катион (пирилева сол) и тиопирилеви катион (тиопирилева сол).

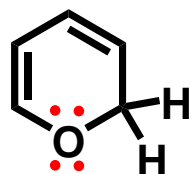


Пирилевите соли (перхлорат, ClO_4^- ; тетрафлуороборат, BF_4^- ; хексахлороантимонат (V) SbCl_6^-) са стабилни, но реактивни ароматни съединения.

Припомнете: Тема 36 – група на пиридина

Частично хидрираните аналози са 2H-пиран и 4H-пиран.

Напълно хидрираният пиран се нарича тетрахидропиран (оксан) със свойства на цикличен етер.



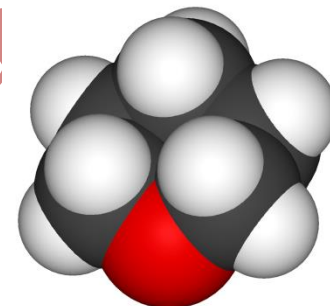
α -пиран
2H-пиран



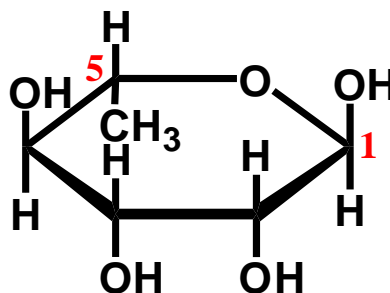
γ -пиран
4H-пиран



тетрахидропиран



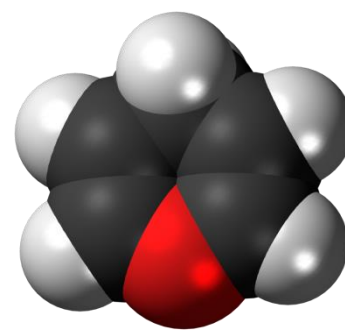
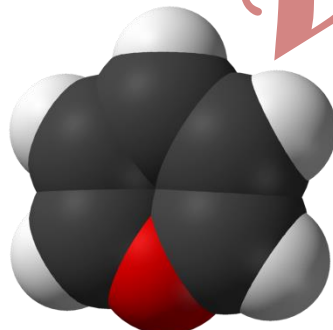
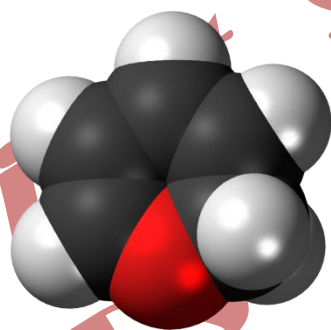
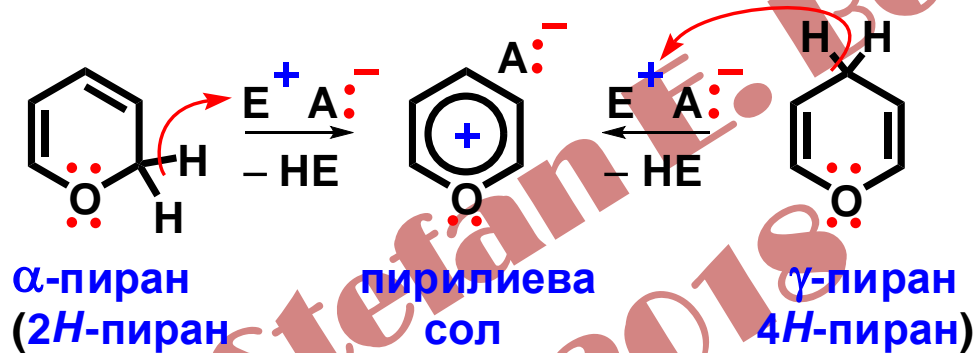
Тетрахидропирановата структура участва в цикличните полуацетали и ацетали на захариди (Теми 43 и 44), напр. в рамнопираноза – една 6-дезоксизахар, която е компонент в клетъчната стена на микроорганизма причиняващ туберкулоза, вид *Mycobacterium*.



α -L-рамнопираноза

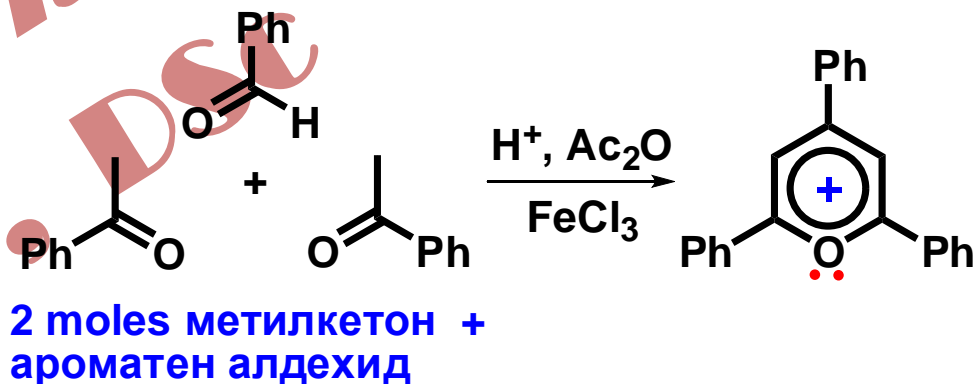
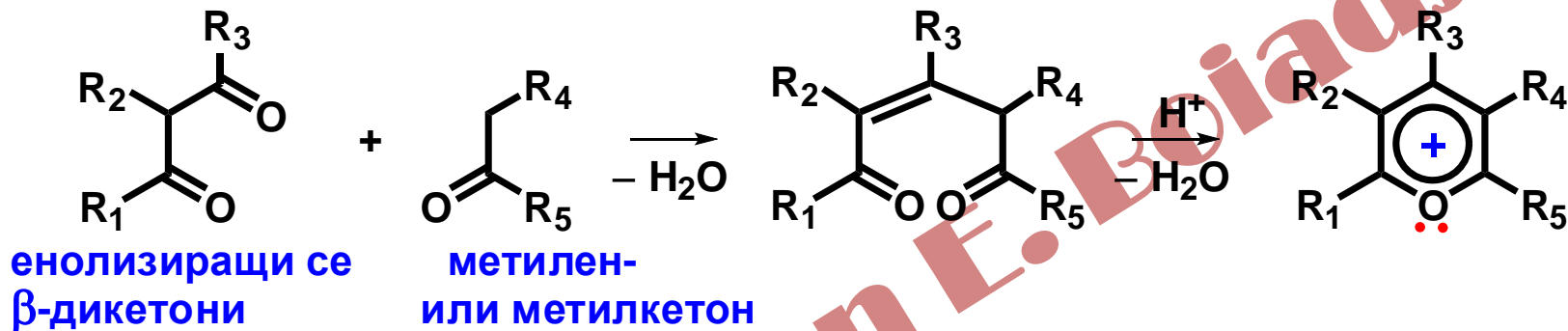
Пирилеви соли

2H-Пиранът (α -) и 4H-пиранът (γ -) са нестабилни и след отцепване на хидриден йон (H^-) се превръщат в стабилен ароматен пирилеви йон (в соли).



4H-пиранът не е бил познат до 1962 г., когато е бил получен от пиролиза на 2-ацетокси-3,4-дихидропиран.

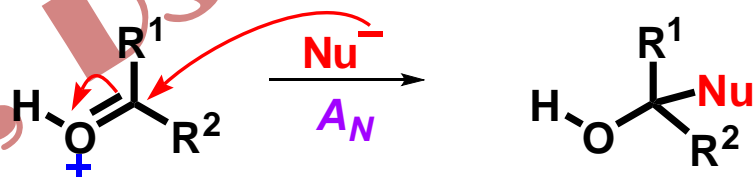
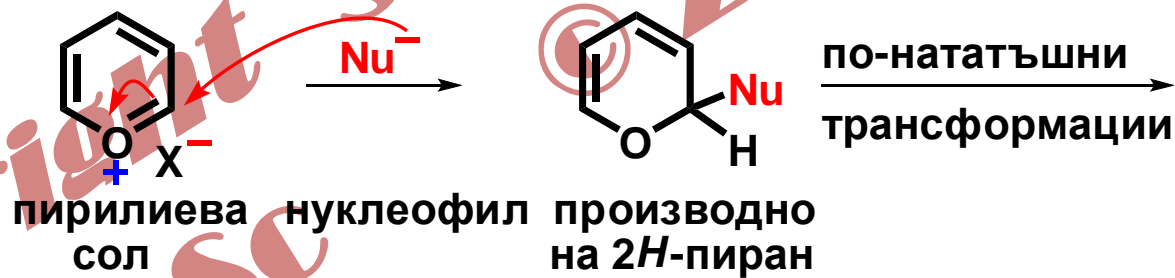
Пирилиеви соли се синтезират чрез кондензация и дехидратация на β -дикетон с метилкетон; на халкон с ацетофенон и на метилкетон с ароматен алдеhid.



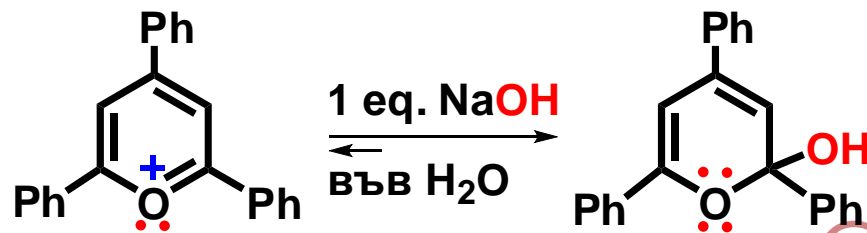
Пирилиеви катиони не реагират с електрофили, както и бензопирилиеви катиони не реагират с електрофили в бензеновото ядро.

Много лесно е присъединяването на нуклеофили, особено анионни, към пирилиев катион, както се очаква от взаимодействие на противоположно заредени реагенти.

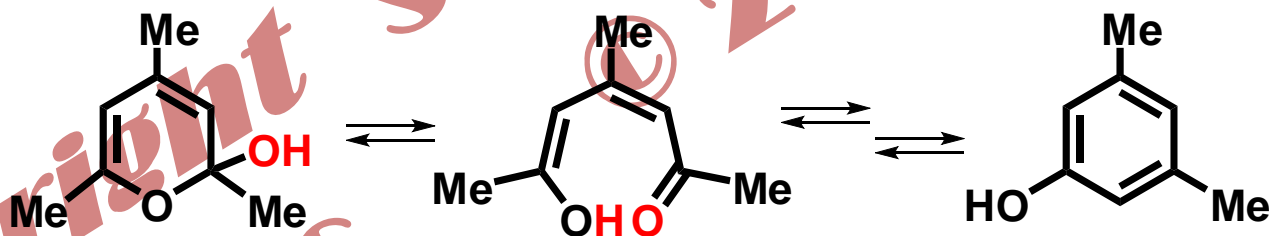
Нормално атаката е по α -позицията. Аналогията с нуклеофилното присъединяване, A_N , към O-протонирана C=O група е очевидна.



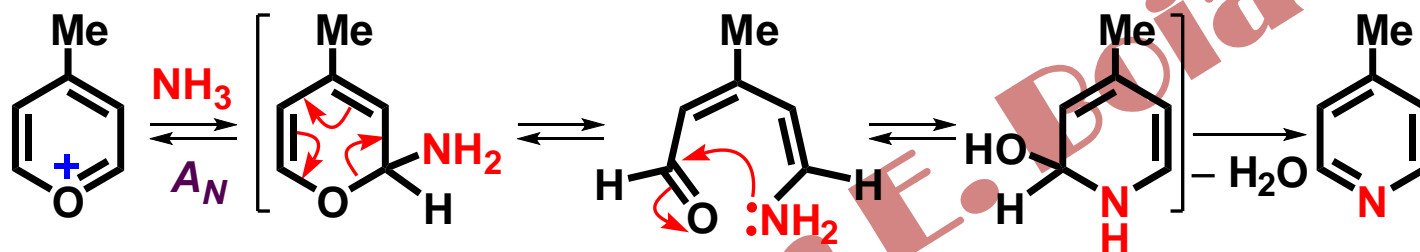
Хидроксиден йон се присъединява обратимо до цикличен полуацетал.



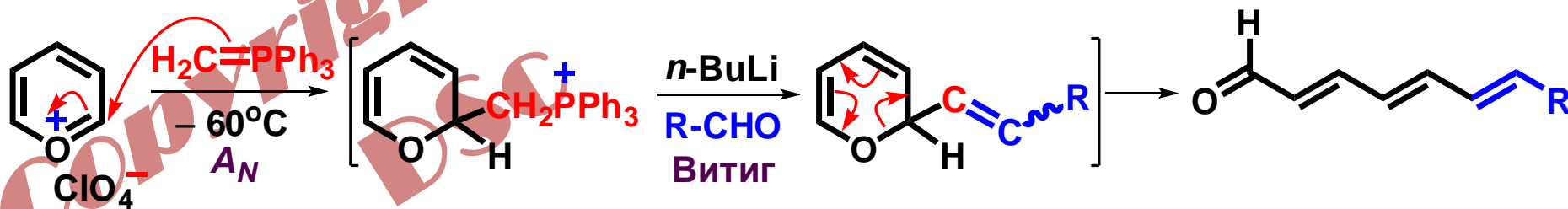
Полуацеталът е в равновесие с различни отворени форми, една от които, в случая на 2,4,6-триметилпирилий катион претърпява вътрешномолекулна алдолна реакция и води до 3,5-диметилфенол.



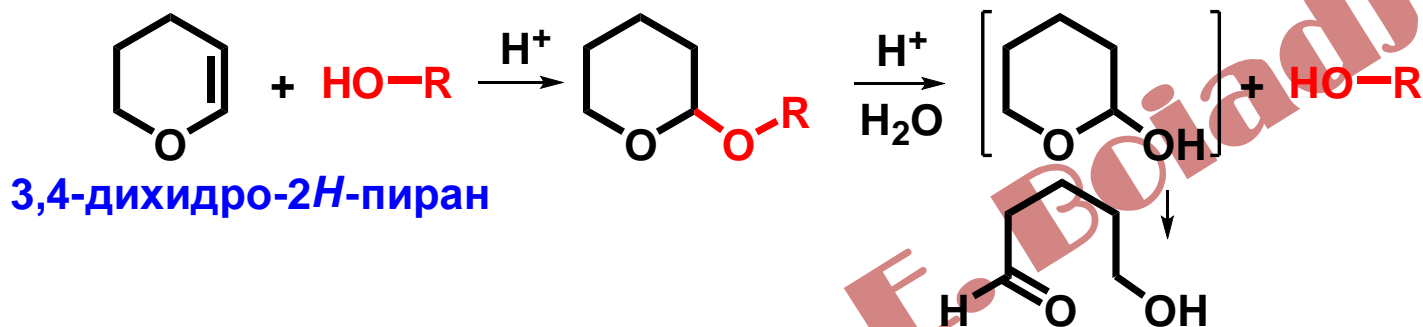
Отварянето на пръстена в пирилиева или бензопирилиева сол с амоняк (или първичен амин) дава пиридин или изохинолин. Реакцията включва циклокондензация на междинен аминокалдехид.



Присъединяване на трифенилфосфорен метилид към пирилиев катион и следваща реакция на Витиг позволява синтез на всички-*транс* 7-заместени 2,4,6-хептатриенали (удължаване веригата в алдеhid с 6 C и 3 =).



3,4-Дихидро-2H-пиран се използва често в органичния синтез за защита на алкохоли с тетрахидропиранилна (оксанова) група.



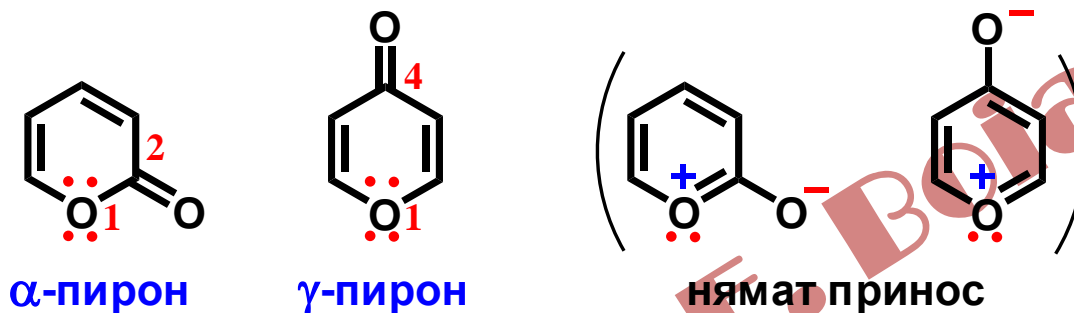
Реакция на алкохола с дихидропиран дава тетрахидропиранилов етер, с който се защитава алкохолът (R) от редица реакции. Защитата се сменя чрез киселинна хидролиза, която освобождава 5-хидроксипентанал и се възстановява алкохолът.

Тетрахидропирановият пръстен е фундаментът за разбиране структурата на много захариди, напр. глюкоза.

Пръстенът на оксана (в газова фаза) е в **стол конформация**.

Пирони

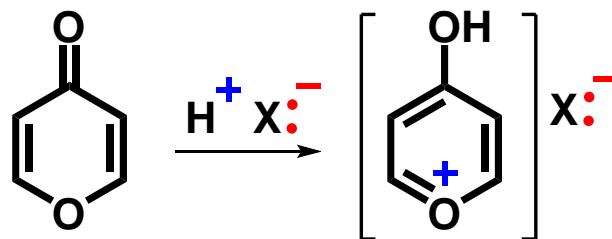
Оксопроизводните на α -пиран и на γ -пиран са съответно α -пирон и γ -пирон.



Те са структурни фрагменти в редица растителни природни продукти.

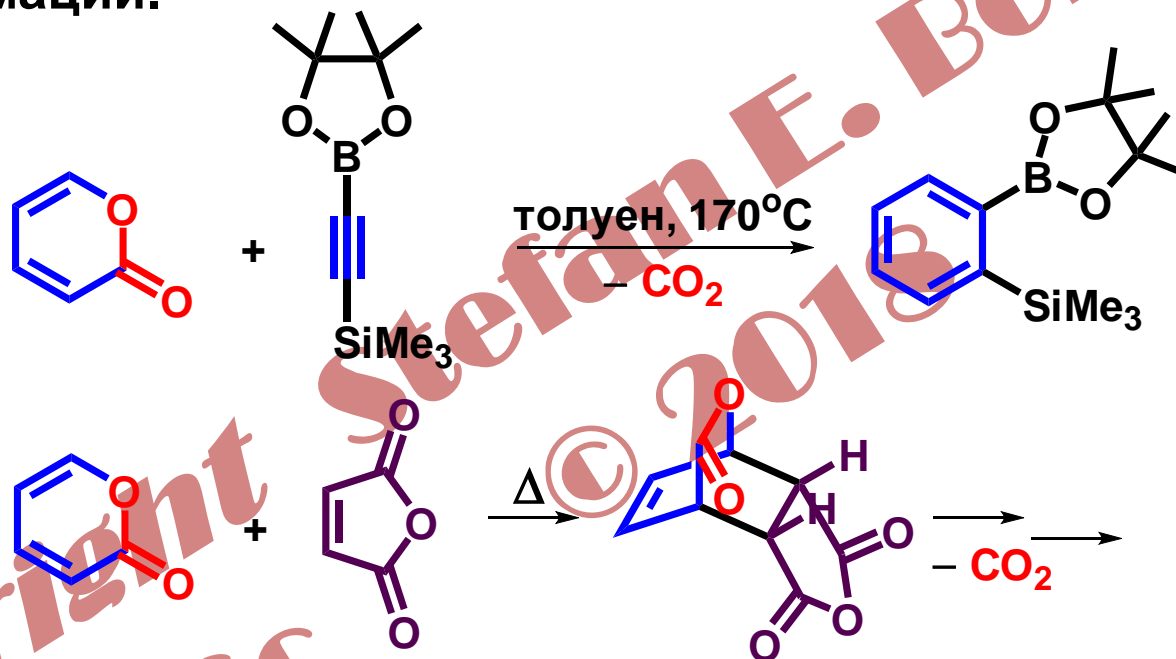
α -Пиронът е лактон на 5-хидроксипентандиеновата киселина и лесно се хидролизира в алкална среда.

Те, както и бензо-аналозите могат да се протонират от силни киселини по карбонилния O до хидроксипирилиеви (хидроксибензопирилиеви) соли.

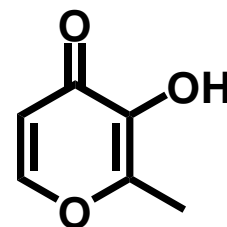


Много малко са примерите за електрофилно заместване в пирони – бромиране и нитриране по C-3 или C-5.

2-Пирони реагират като диени в реакция на Дилс-Алдер. Циклоадуктът е склонен към загуба на CO_2 и последващи трансформации.



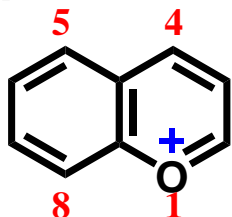
Малтол е природно съединение използвано за подсилване аромата на карамел в торти и сладкиши.



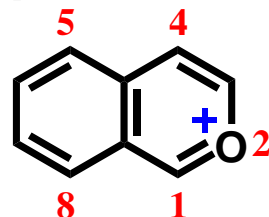
малтол
(ВИКИ)

Хроман, хромени

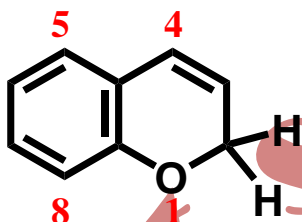
Кондензираните с бензеново ядро (бензанелирани; benzannulated) производни на пиран са:



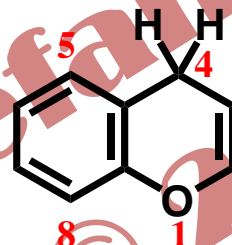
1-бензопирилев
(хромилиев)



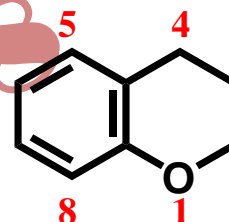
2-бензопирилев катион
изохромилиев)



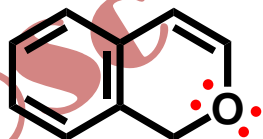
2H-хромен
2H-бензопиран



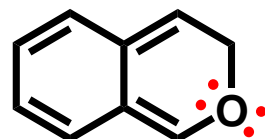
4H-хромен
4H-бензопиран



хроман

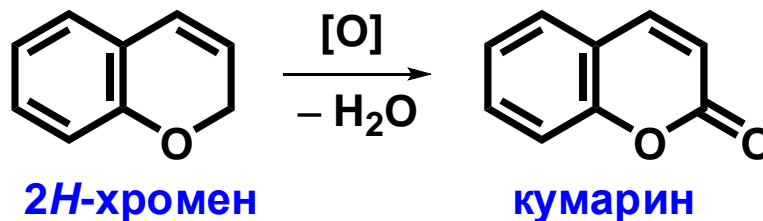


1H-изохромен

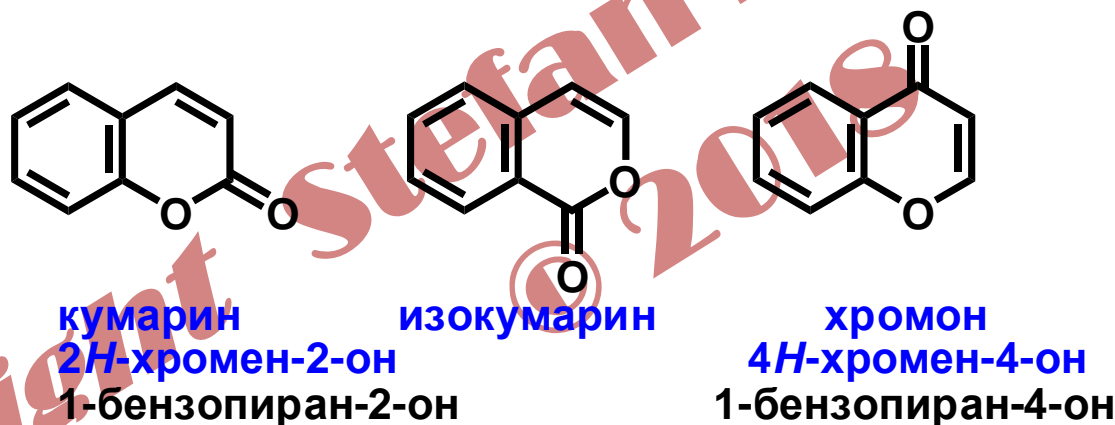


3H-изохромен

Бензопираните образуват стабилни оксо производни, напр. кумарин.

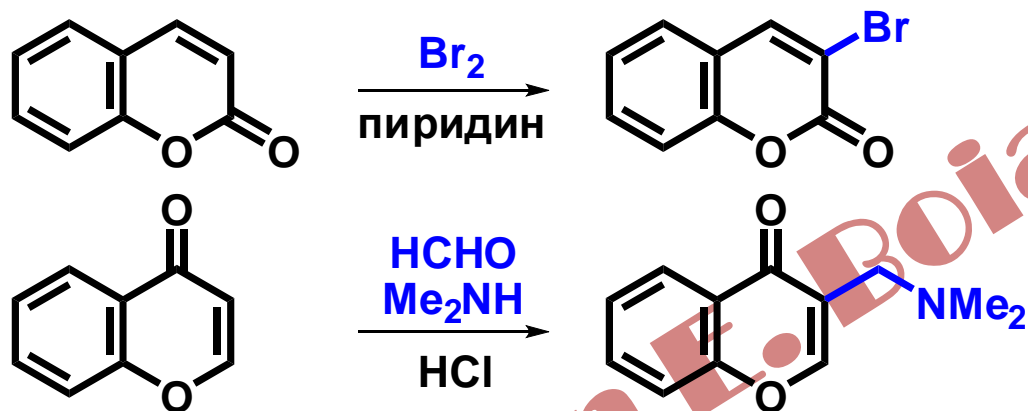


Известни са изомерни оксо производни на бензопирани, които са съставни елементи на множество природни продукти.

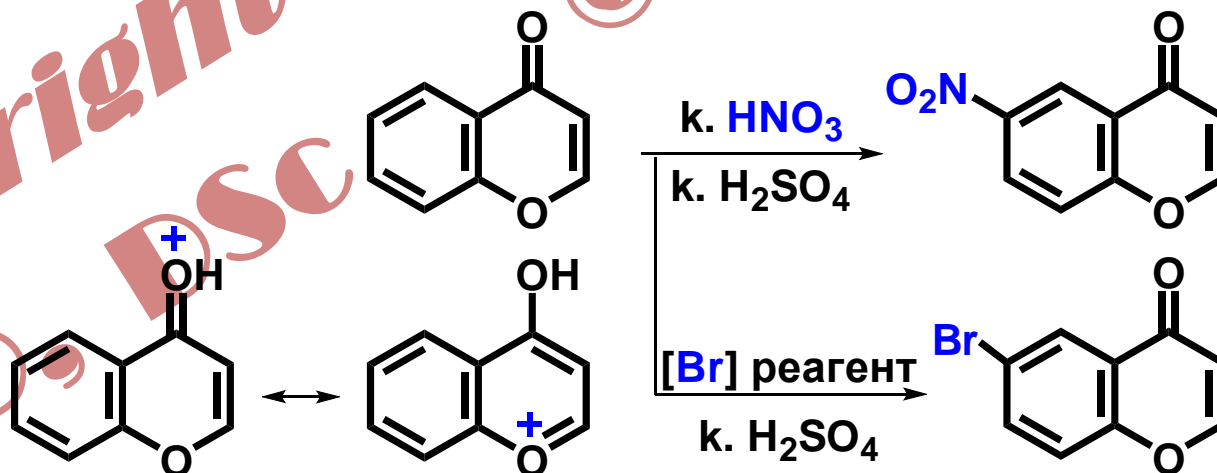


В резюме: пирони и бензопирони се отнасят в химични реакции както ненаситени кетони и лактони.

Електрофилното заместване в неутрална среда в кумарин и хромон е селективно в пирановия пръстен.

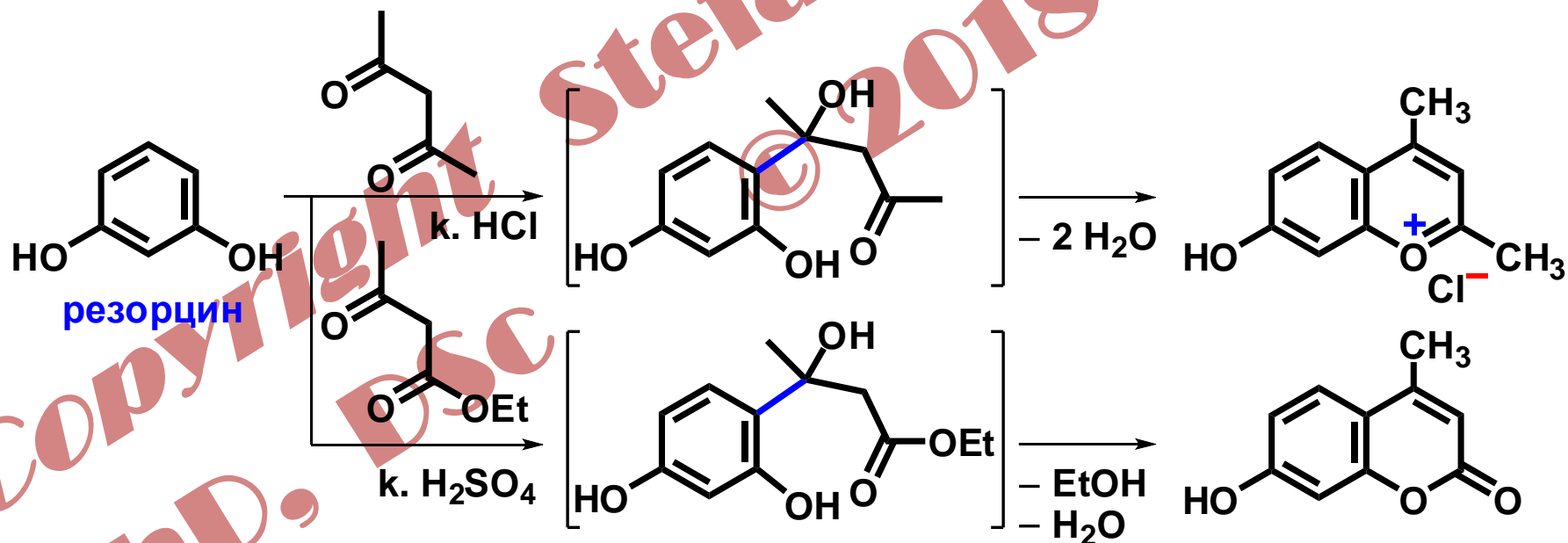


В силно кисела среда S_{EAr} е в бензеновото ядро, вероятно с участието на протониран по карбонилния O , хидроксибензопирилий катион.



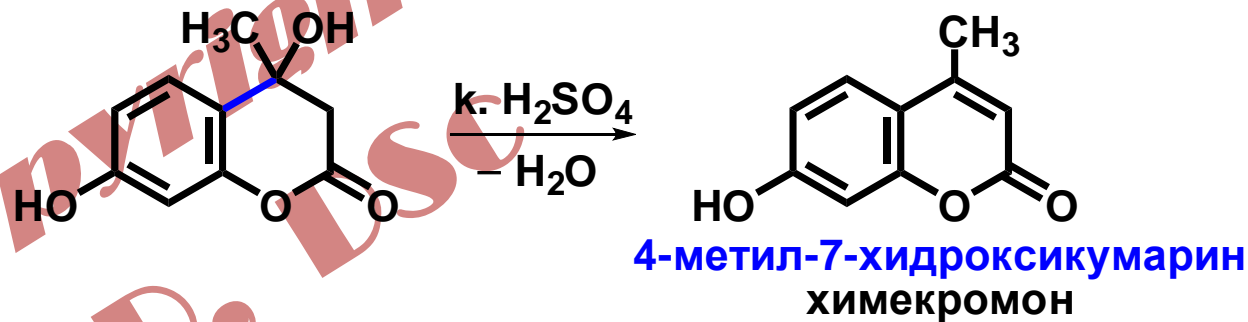
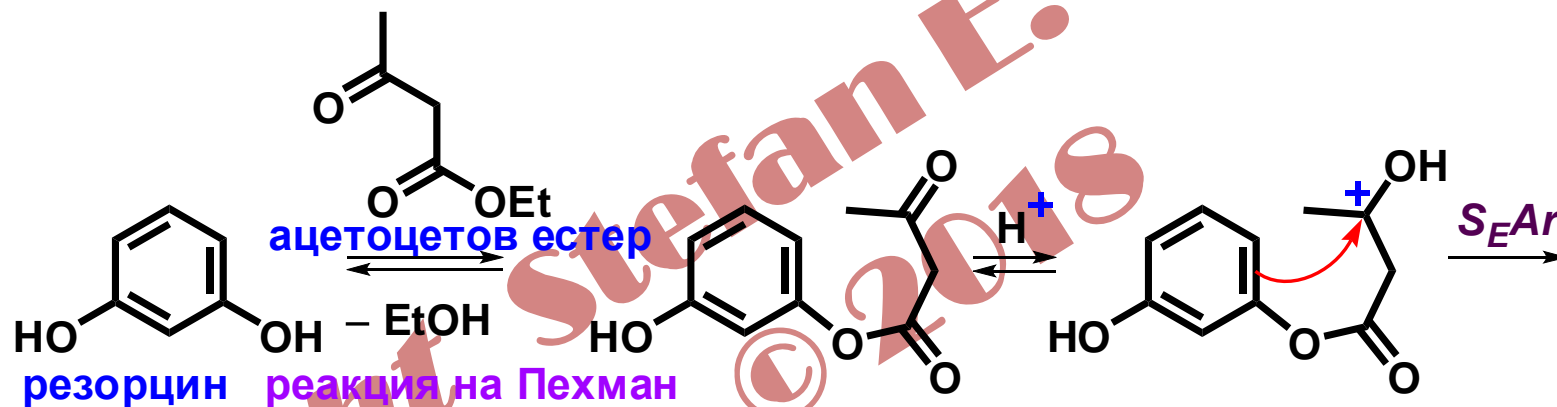
Кумарин (2H-хромен-2-он) Съединението е природен продукт в редица растения. Изолиран в 1820 г. и синтезиран в 1868 г. Използва се в парфюми и омекотители след пране. Предшественик е за синтез на фармацевтични антикоагуланти.

Всички практични синтези на бензопирилиеви соли и бензопирони започват от феноли. Например, кондензация на резорцин с 1,3-дикетони в кисела среда дава 1-бензопирилиева сол, а с β -кетоестер – заместен кумарин.



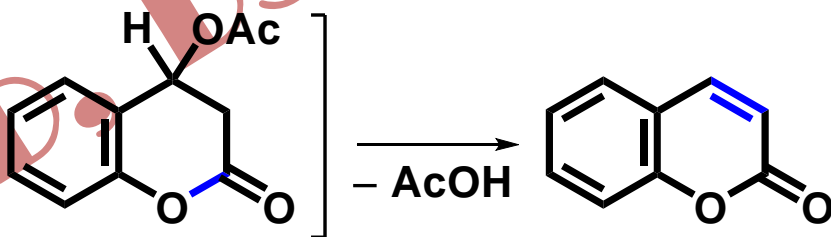
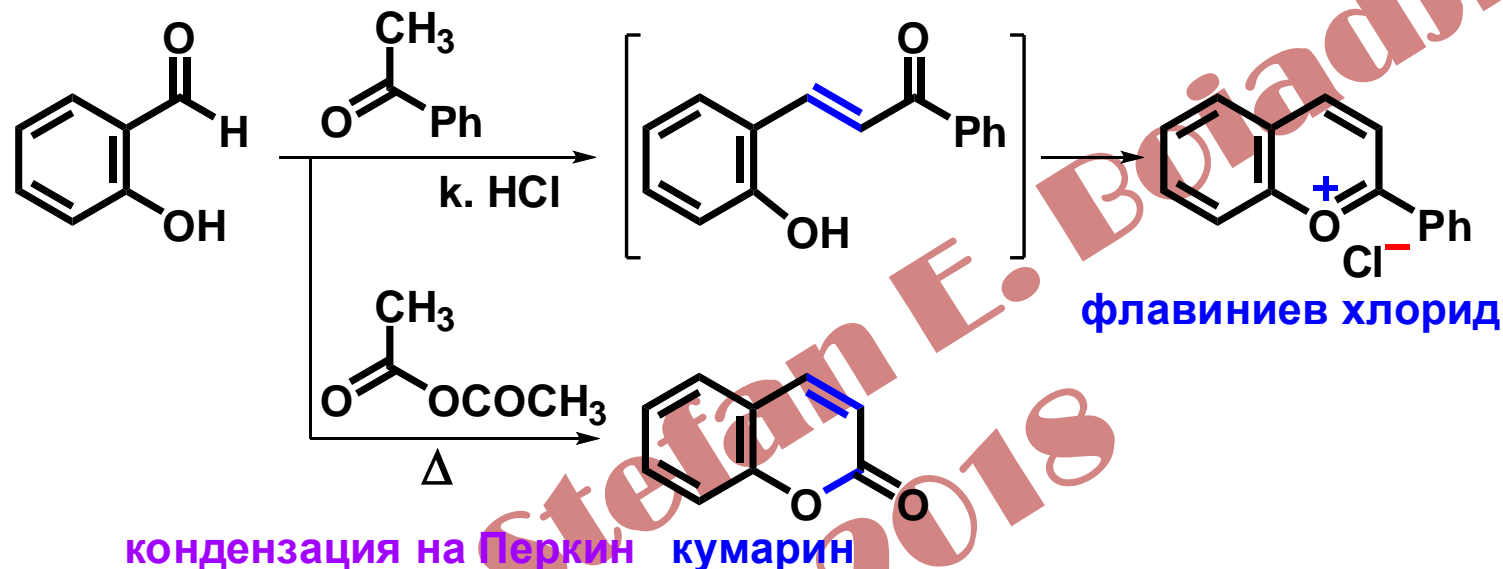
Електрофилната атака върху бензеновото ядро е облекчена от активиращото влияние на фенолните ОН групи (орто-, пара-).

Методът с използване на ацетоцетов естер и резорцинол е известен като синтез на Пехман. В някои източници трансестерификацията се отчита първо, но във всеки случай S_EAr е определяща за успеха на реакцията.

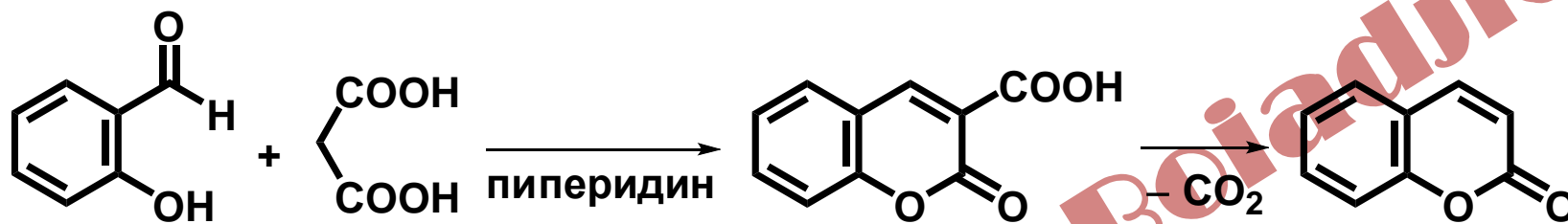


Химекромонът (Нумесромон; Mendiaxon®) е жлъчегонно и спазмолитично средство.

Салицилов алдеhid реагира с арилметилкетони в кисела среда до флавинова сол, а с оцетен анхидрид до кумарин по кондензация на Перкин.



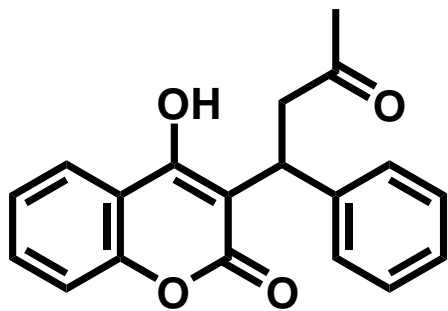
По подобен начин реагира салицилов алдехид с маленова киселина по кондензация на Кнъовенагел до кумарин.



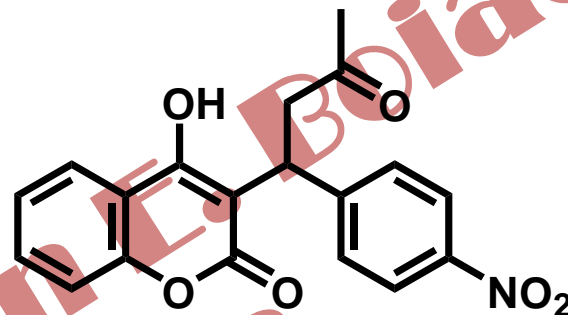
Copyright
PhD, DSC

Stefan E. Bojadzhev,
© 2018

4-Хидроксикумарин е в основния скелет на няколко антагониста на витамин К. Към тях спадат Варфарин и Синтром, които са антикоагуланти, за предпазване от образуване на тромб след кардиологични операции.



варфарин



синтром
(аценокумарол)

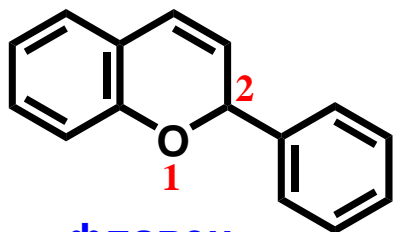
Хроманът е структурен фрагмент във витамини Е (токофероли и токотриеноли) и в няколко фармацевтични препарата (небиволол). Нибиволол е рецепторен β_1 блоккер срещу хипертония.



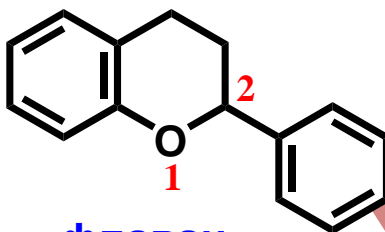
Небиволол

Флаваноиди

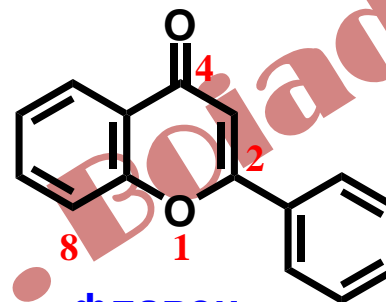
Основният им скелет съдържа 2-(заместен)фенил-4H-бензопиран-4-он или -2H-бензопиран.



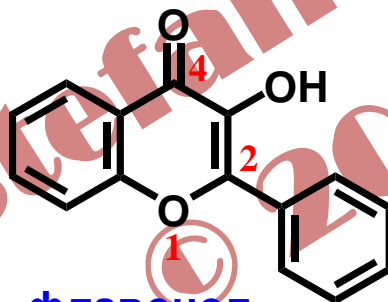
флавен
(2-фенил-2H-хромен)



флаван



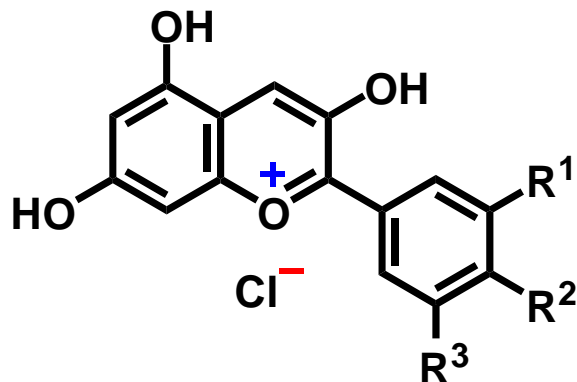
флавон
(2-фенил-4H-хромен-4-он)



флавонол

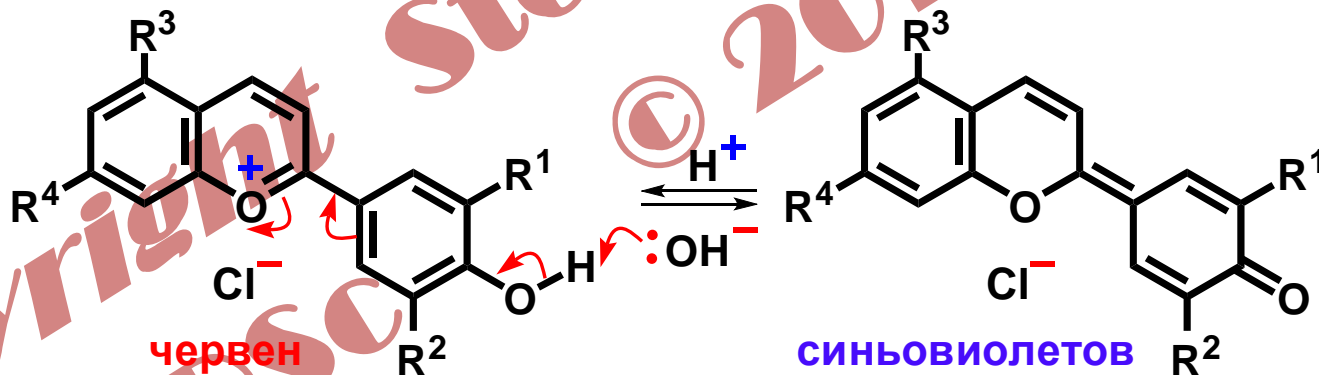
Полихидрокси производни от флавон и флавонол се срещат в растения като гликозиди, които придават цвят, например в чая и в цветята. Тези съединения се наричат **антоцианини**. След хидролизата им се получават флавилиеви соли и монозахарид.

Някои флавилиеви соли, наречени антоцианидини, които са растителни пигменти са:



R ¹	R ²	R ³	флавилиева сол
H	OH	H	пеларгонидин хлорид
H	OH	OH	цианидин хлорид
OH	OH	OH	делфинидин хлорид

Някои от тях са природни рН индикатори, които променят цвета си поради равновесието:

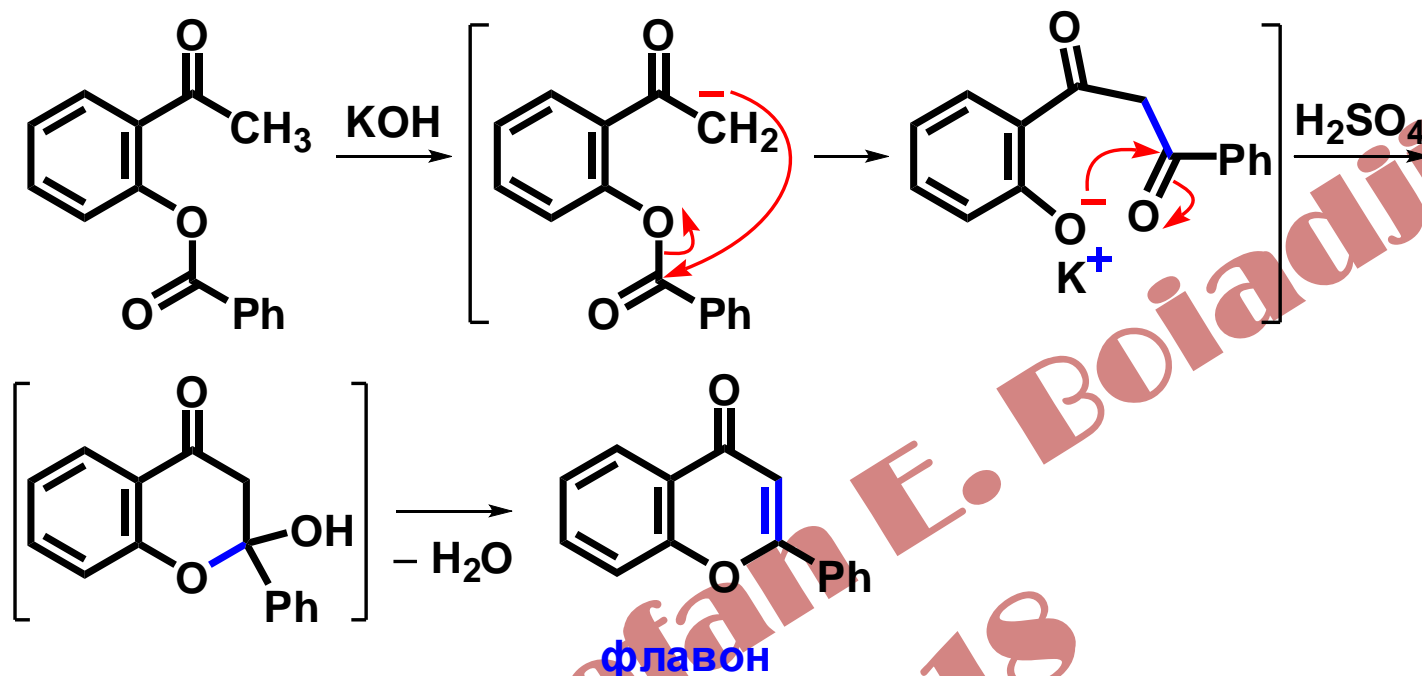


Вид
хортензия в алкална почва



и в кисела почва.



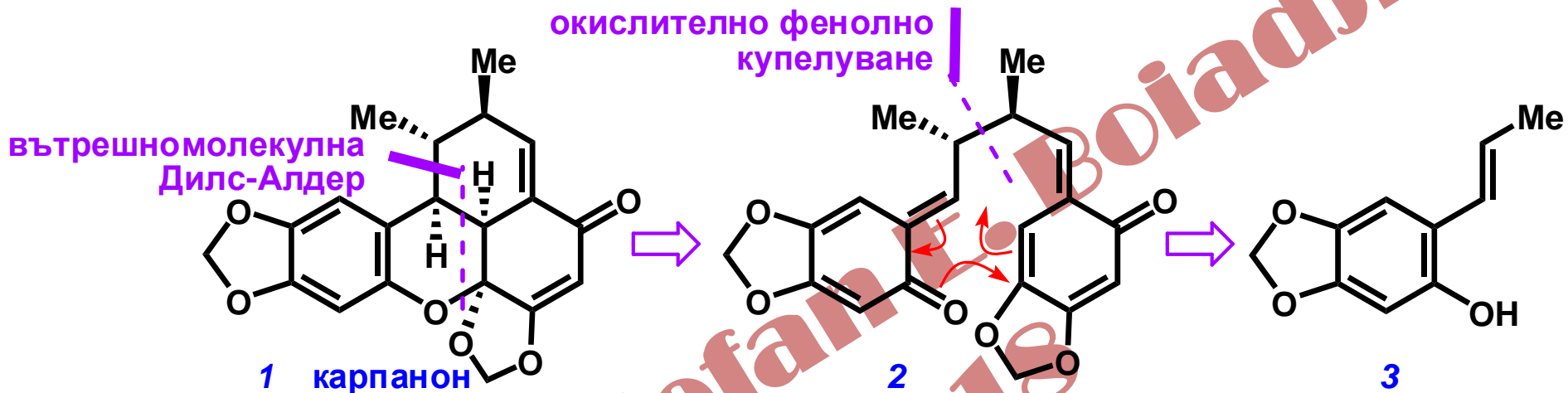


Орто-хидроксиарил метил (алкил) кетони, след О-ацилиране, се прегрупираат в катализирана от основа реакция до фенолат на 1,3-дикетон. Той циклизира до 2-арилхромон след подкиселяване.

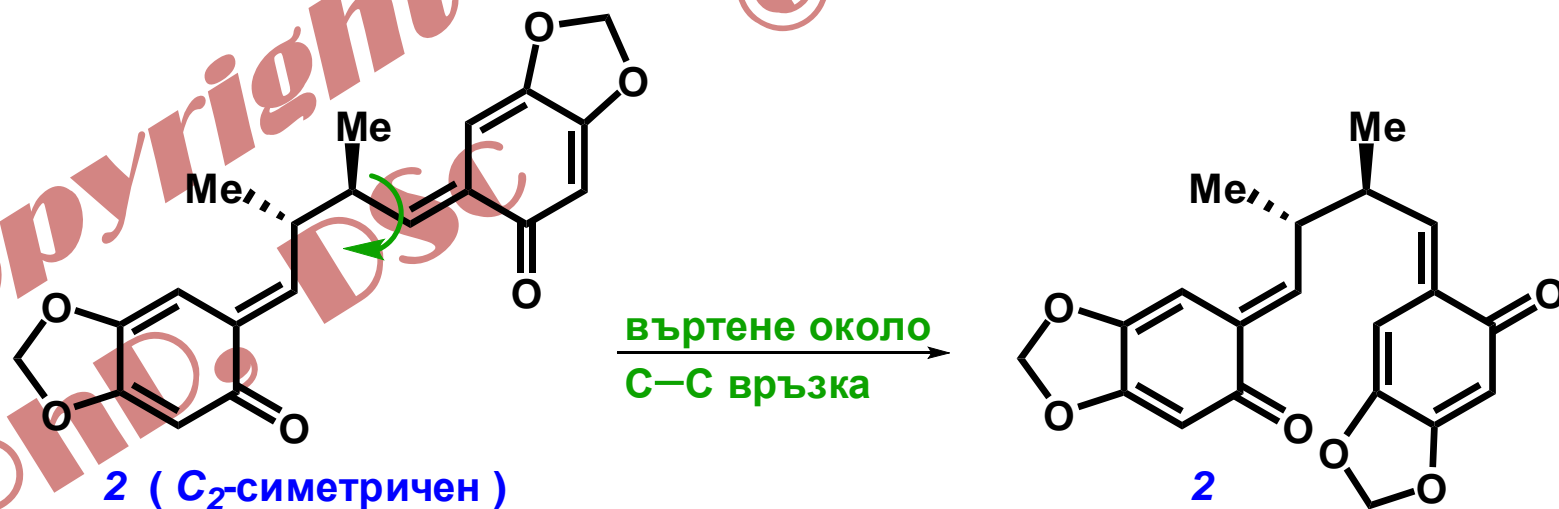
По подобен механизъм протича реакцията между орто-хидроксиарил метил (алкил) кетони и ароматни анхидриди до 2-арилхромон (2-Ph или 2-Ar се въвежда от анхидрида).

Само информативно:

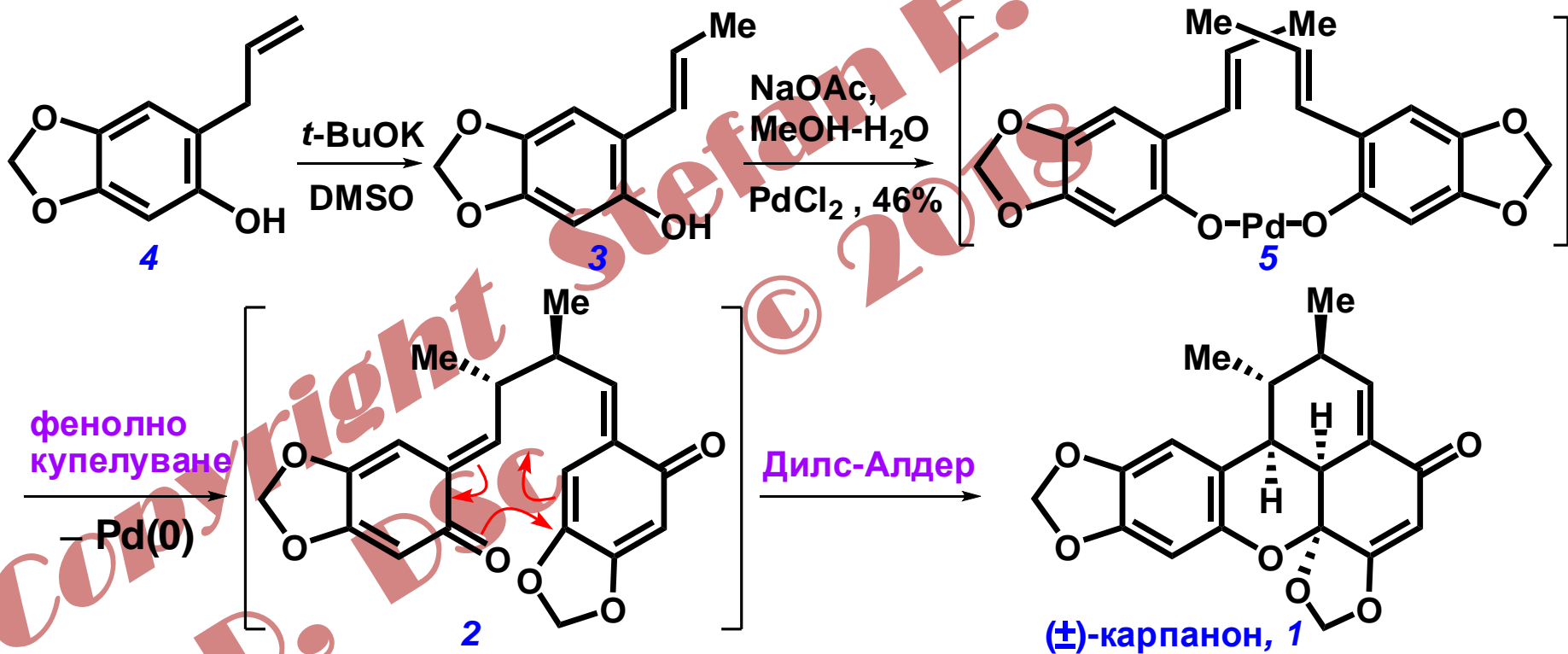
Карпанон Лигнан, изолиран от кора на дърво, в чиято молекула се различава хроманов фрагмент.



Ретросинтетичният анализ предлага елегантен синтез от C_2 симетричен бис(хинодиметид) 2.



Базично индуцирана изомеризация на **4** води до **3**.
Окислителната му димеризация е възлов стадий и
високореактивният **2**, без изолиране, претърпява вътрешно-
молекулна реакция на Дилс-Алдер до **1**, само в две стъпки. Два
нови пръстена и 5 съседни стереогенни центъра са формирани в
удивителна, биомиметична трансформация.



***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018