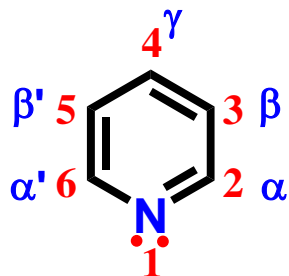
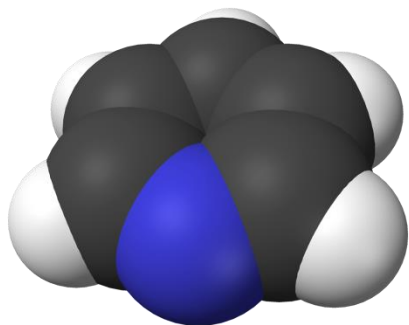


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

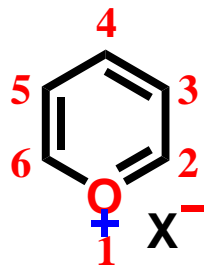
36. Хетероциклени съединения с шестатомен пръстен и един хетероатом. Група на пиридина. Електронна структура и реакционна способност на пиридин в електрофилно и нуклеофилно заместване. Синтез на пиридинови производни (по Ханч и други методи). Базичност на пиридин и негово бромиране, сулфониране и реакция на Чичибабин. Пиридин-N-оксид и негови избрани реакции. Пиридинкарбоксилни киселини. Витамини В комплекс. Пиридинови алкалоиди.

Характеристика: Ароматните основополагащи съединения включват в шестатомен пръстен един N атом, пиридини, или един O атом, пиридиеви соли (Тема 38).

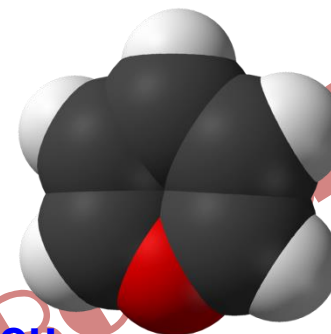
Фундаменталните структури са изоелектронни на бензен.



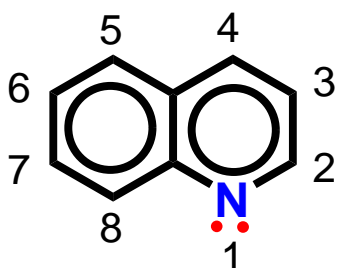
пиридин



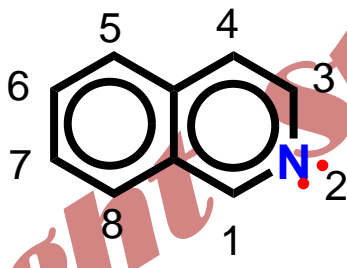
пирилев катион



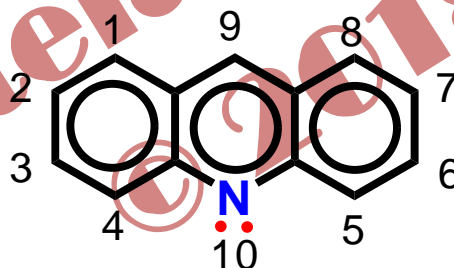
Съединения с кондензирани към пиридин бензенови ядра ще се опишат в Тема 37 и частично наситените пирани – в Тема 38.



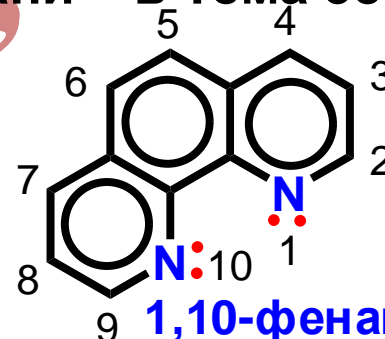
хинолин



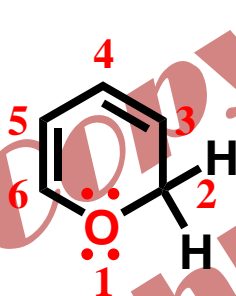
изохинолин



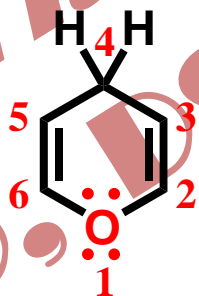
акридин



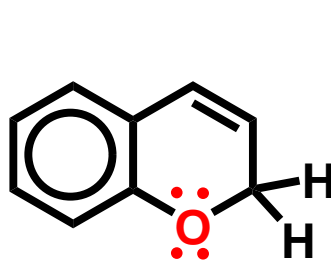
1,10-фенантролин



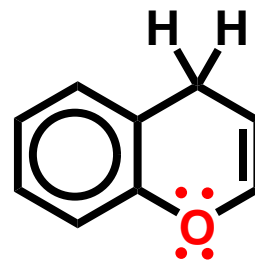
2H-пиран
α-пиран



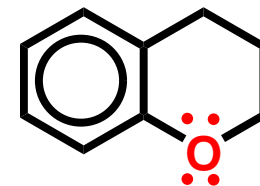
4H-пиран
γ-пиран



2H-1-бензопиран
2H-хромен



4H-1-бензопиран
4H-хромен

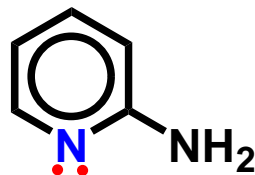


хроман

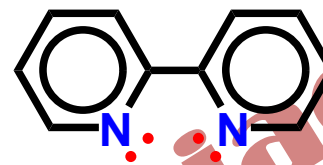
Наименования – системни и тривиални



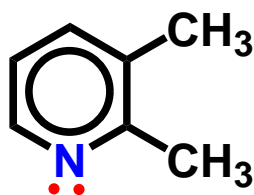
4-бромопиридин



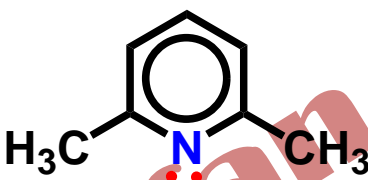
α -аминопиридин



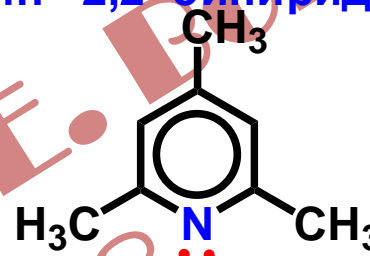
2,2'-бипиридин



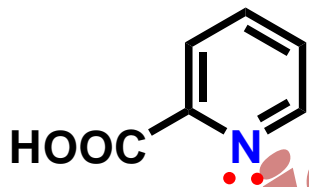
2,3-лутидин



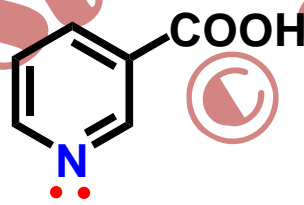
2,6-лутидин



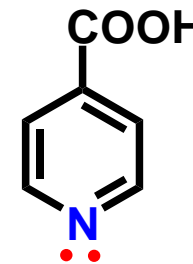
сим-колидин



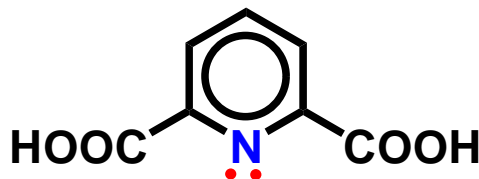
пиколинова к-на
пиридин-2-карбоксилна



никотинова к-на
пиридин-3-карбоксилна



изоникотинова к-на
пиридин-4-карбоксилна

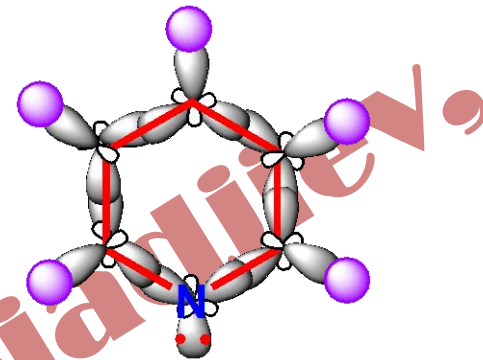


пиридин-2,6-дикарбоксилна
киселина

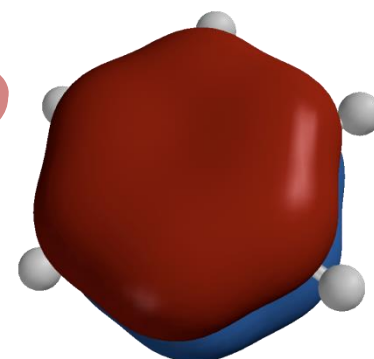
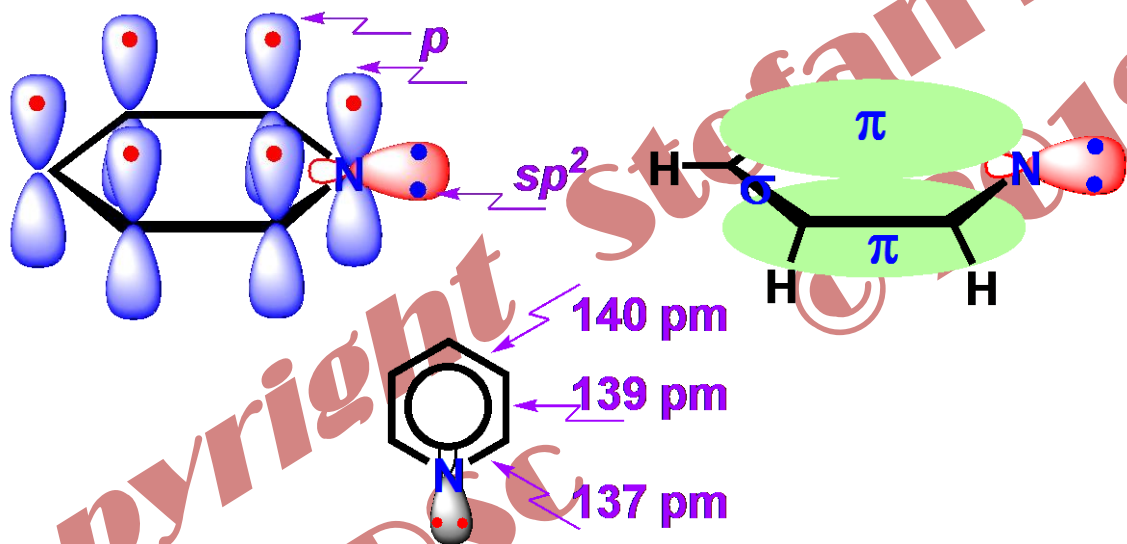
Електронна структура на пиридин

Всички 6 атома са sp^2 хибридизирани и образуват нормален σ скелет.

Петте С и единият N атом имат по един e^- на нехибридизирани $2p_z$ орбитали, които формират π електронен секстет и ароматна делокализирана система.



σ връзките, погледнати отгоре

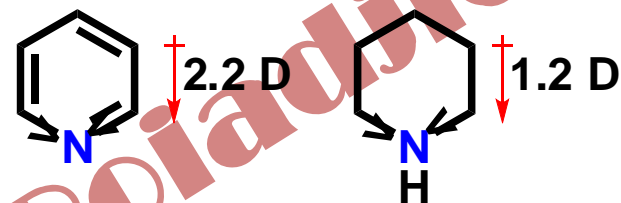


най-ниско енергетичната π МО

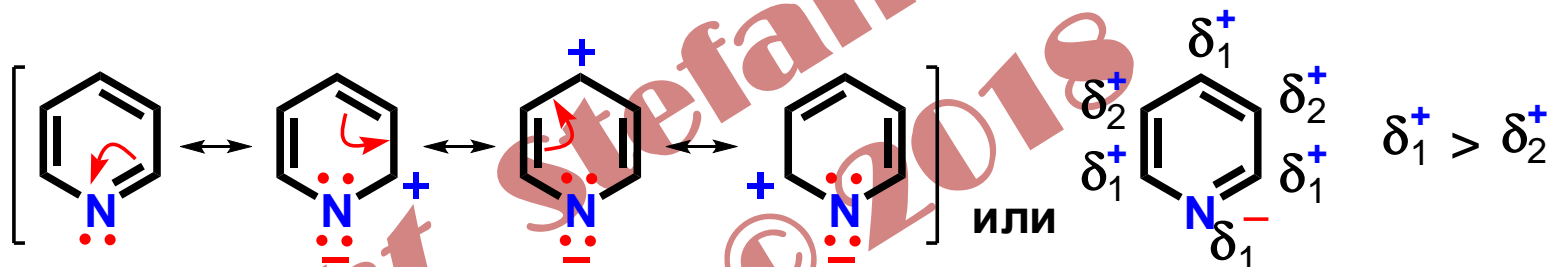
Стабилизацията в пиридин е 117 kJ/mol , по-малка отколкото в бензен, 150 kJ/mol . Молекулата на пиридина е планарна. В резултат на делокализацията връзките са почти изравнени по дължина (139 pm в бензен).

Ефектите от N са $-I$ (индуктивен електронакцепторен) и $-M$.

Поради по-голямата електроотрицателност на N π електронната плътност от пръстена е частично локализирана върху азотния

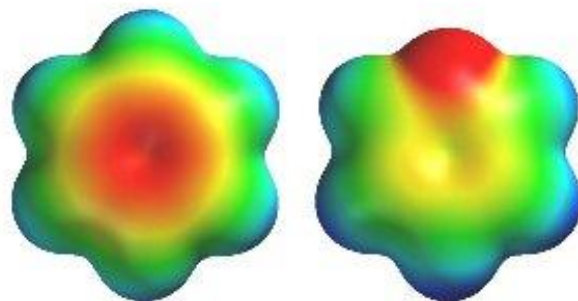


атом. π Електронната система е по-лесно поляризуема и затова диполният момент на пиридина е по-голям от този в пиперидина.

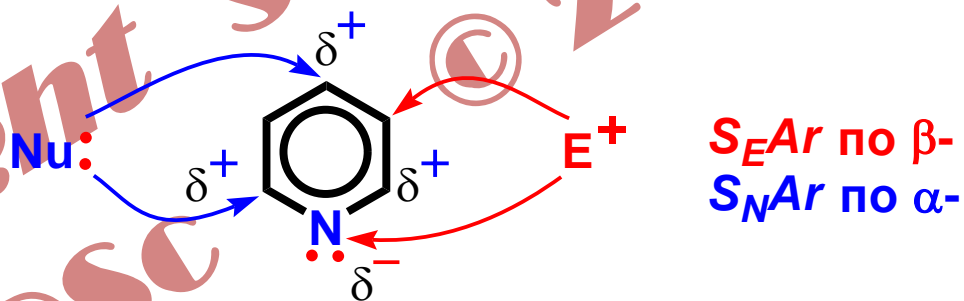


От граничните структури е видно, че C атомите на позиции 2, 4 и 6 (α , γ) са местата с най-ниска електронна плътност. Въпреки че позициите 3 и 5 (β) също са с намалена електронна плътност, те са в по-малка степен електрон-дефицитни.

Реакционна способност на пиридин в електрофилно и нуклеофилно заместване

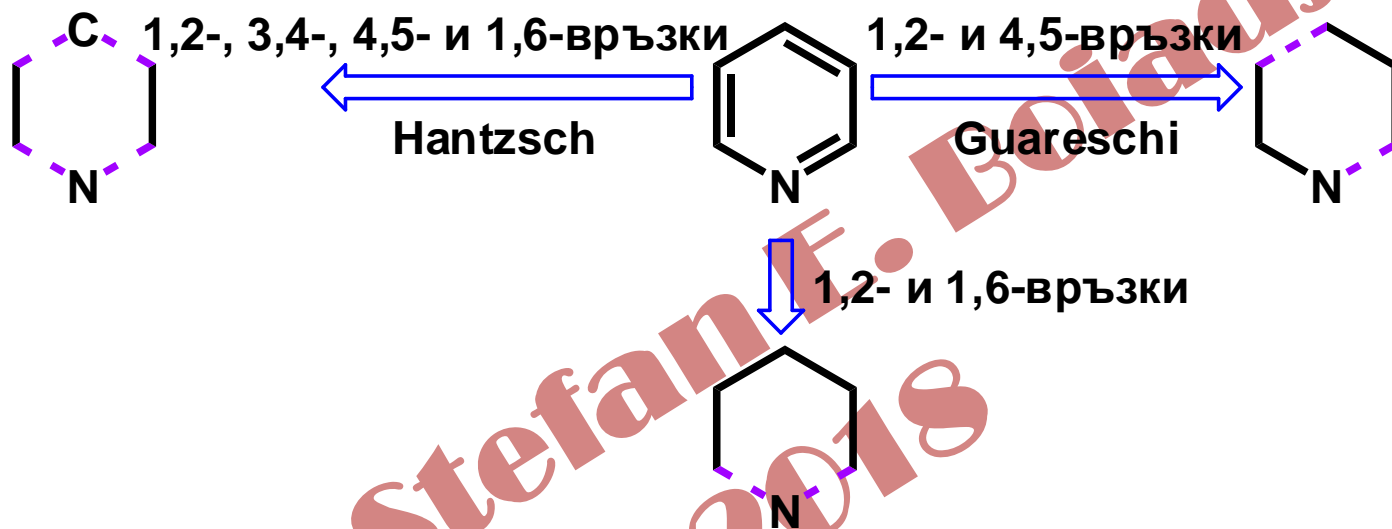


Изчислена електронна плътност в бензен (ляво) и пиридин (дясно). В пиридина тя е изтеглена значително към N атом (горе) и места 2- и 4- са електронно-дефицитни.

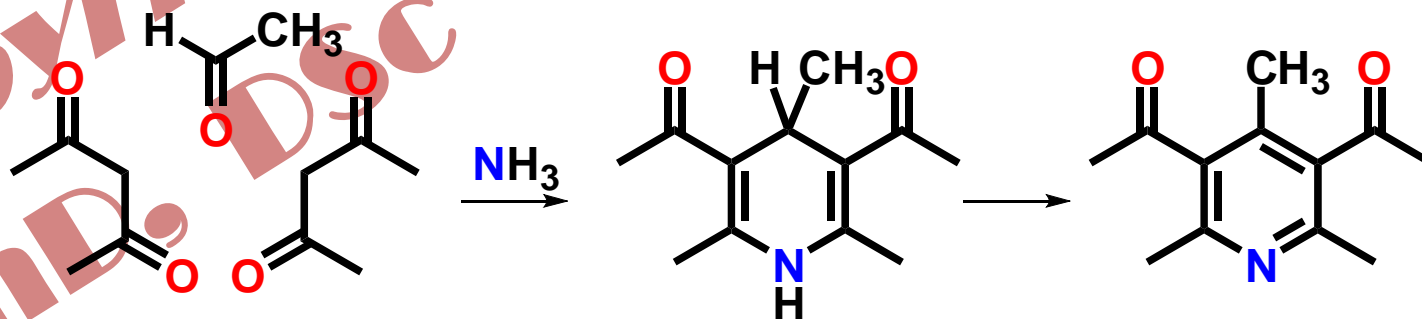


От разпределението на π електронната плътност следва, че електрофилно заместване, S_{EAr} , протича предпочетено по N и по β -C, а нуклеофилно заместване, S_{NAr} – по α - и γ -C.

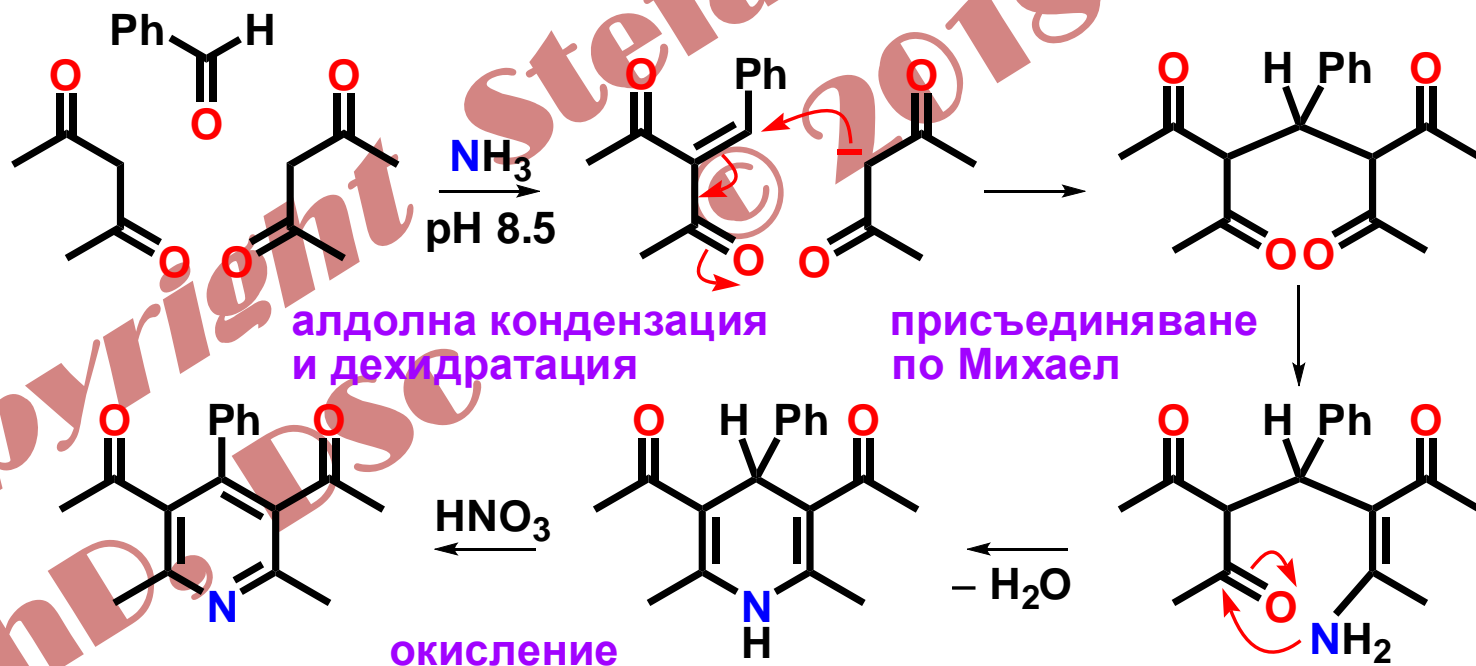
Синтез на пиридинови производни по Ханч и с други методи
 Ретросинтетичният анализ предлага разнообразни възможности
 за сключване на шестчленния пръстен в пиридини, някои от
 които са:



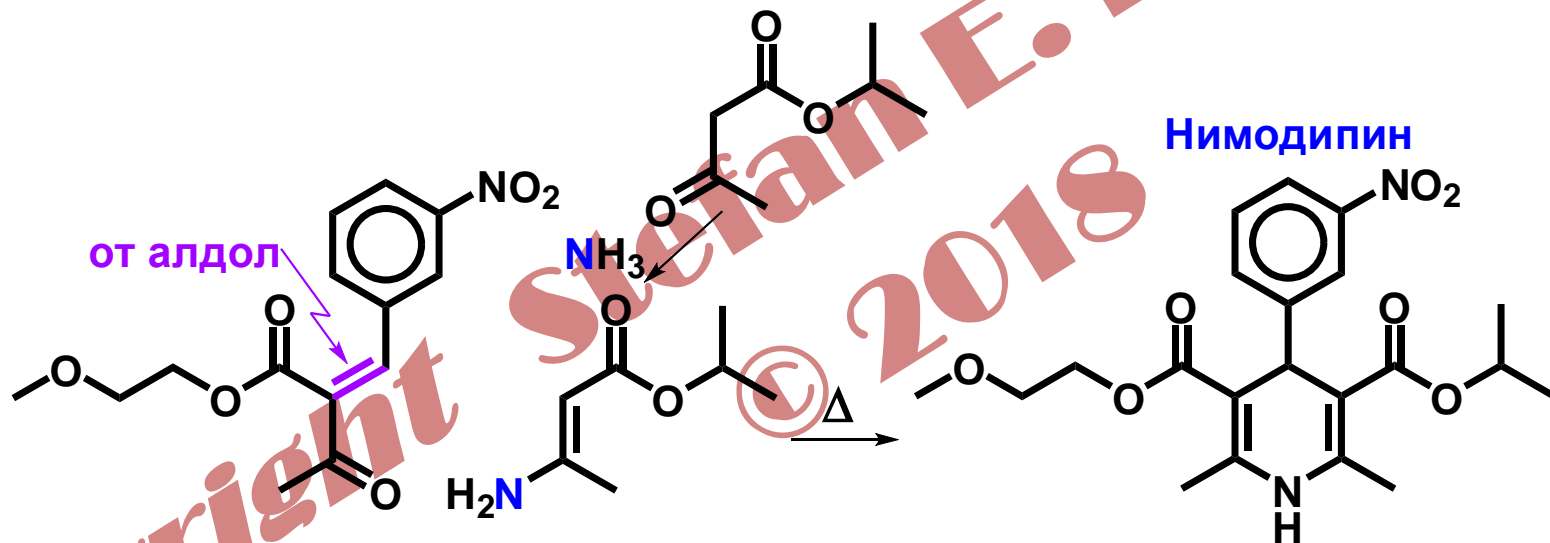
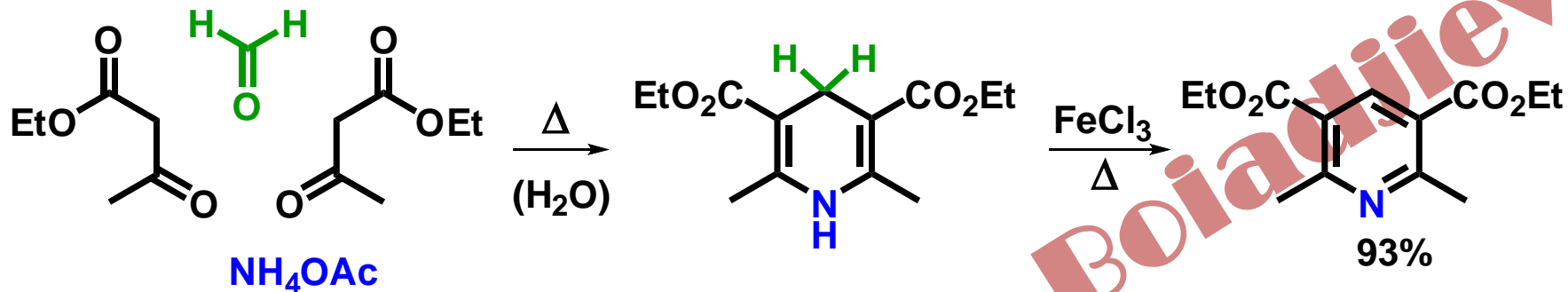
Класическият метод на Ханч, “5+1”, стратегия води до
 симетрично заместени 1,4-дихидропиридини, които може да се
 окислят до пиридини или да се изолират.



Реакция на Ханч Използват се 2 ед 1,3-дикарбонилно съединение (дикетон или β -кетоестер) и по 1 ед алдехид и амоняк в един съд. Първата стъпка е алдолна кондензация между алдехида и C-H киселия компонент, следвана от дехидратация. Спрегнато присъединяване по Михаел дава 1,5-дикарбонилен интермедиат, който може да се изолира в някои случаи. Следва кондензация с амоняк и сключване на пръстена. Отделна окислителна реакция е необходима за превръщане на 1,4-дихидропиридина в пиридиново производно.

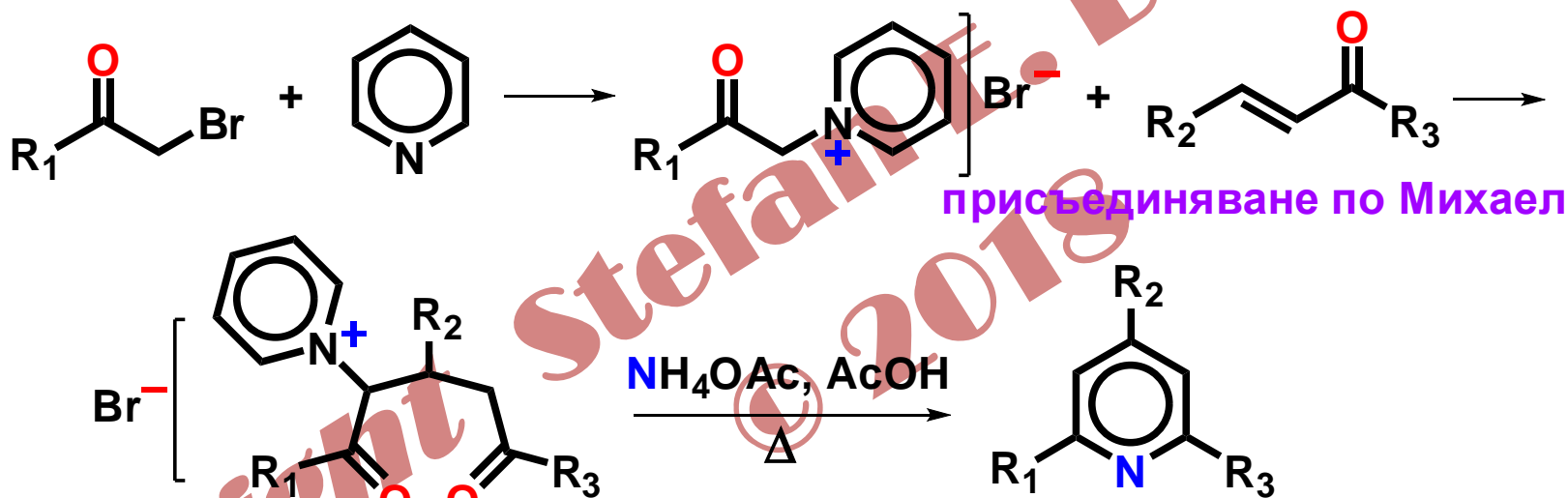


Примери за синтез на пиридини по реакция на Ханч

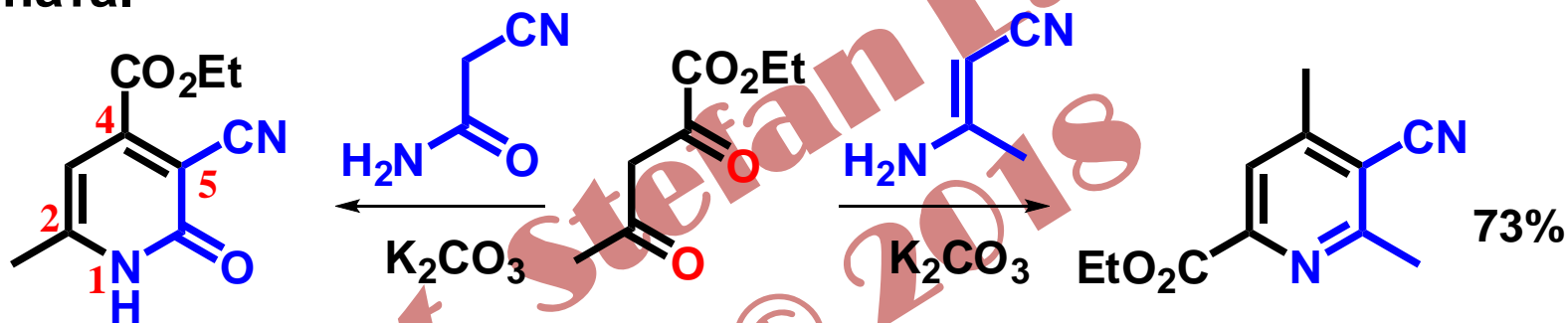


Нимодипин е антихипертоничен препарат; блокира калциевите канали (калциев антагонист). Изходният α-арилиден-β-кетоестер се получава чрез алдолна кондензация на С-Н кисел β-кетоестер с *m*-нитробензалдехид и дехидратация.

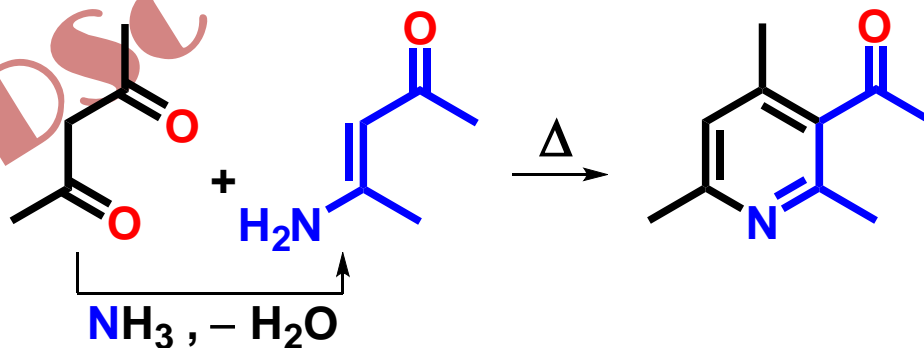
Подобна “5+1” циклизация с образуване на 1,2- и 1,6- връзките може да се осъществи след реакция на N-(β-кетоалкилиран) пиридин с акцептор по Михаел до 1,5-дикарбонилно съединение, което се циклизира с NH₄OAc.



Друг подход е “3+3”, с който се създават 1,2- и 4,5-връзките. Използва се 1,3-дикетон в реакцията с втори компонент доставящ другите два С атома и N. Когато вторият компонент е цианоацетамид се получава 3-циано-2-пиридон и този вариант се нарича **реакция на Гуареси**. В нея ясно се вижда образуване на 4,5- връзката от формално алдолна кондензация и на 1,2- връзката през енамин, но точната последователност не е позната.

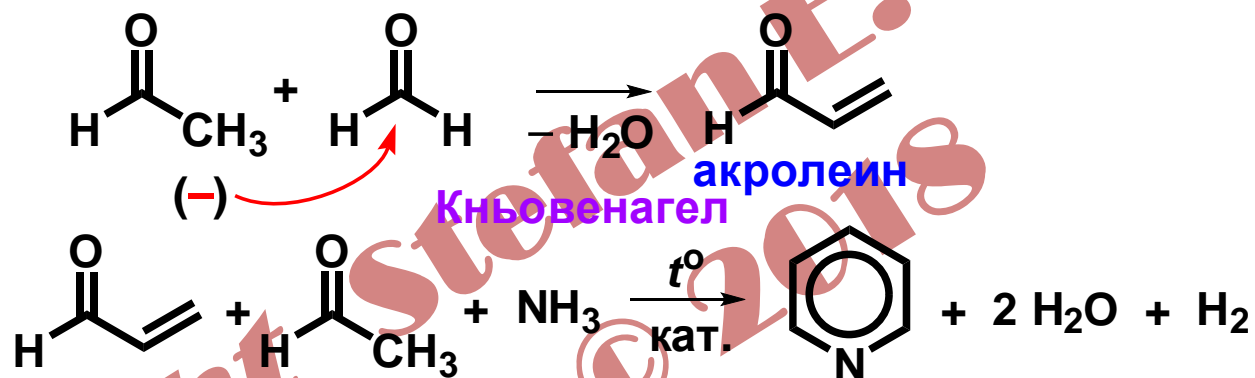


N-Аминовият компонент може да произлиза от използвания 1,3-дикетон:

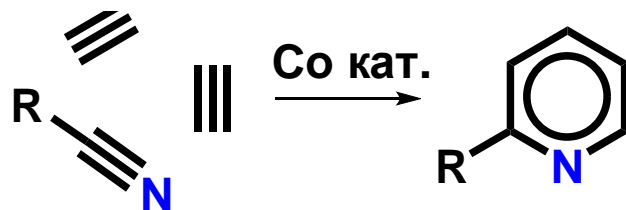


“4+2” Подход прилага реакция на Дилс-Алдер между оксазол като диен и активиран диенофил. Слабо изразеният ароматен характер на оксазола позволява елиминиране на неговия O атом.

Индустриален синтез на пиридин (1924 г., Чичибабин) може да се извърши от ацеталдехид, формалдехид и амоняк, в присъствие на CdF_2 или MnF_2 катализатор и $t > 400^\circ\text{C}$.

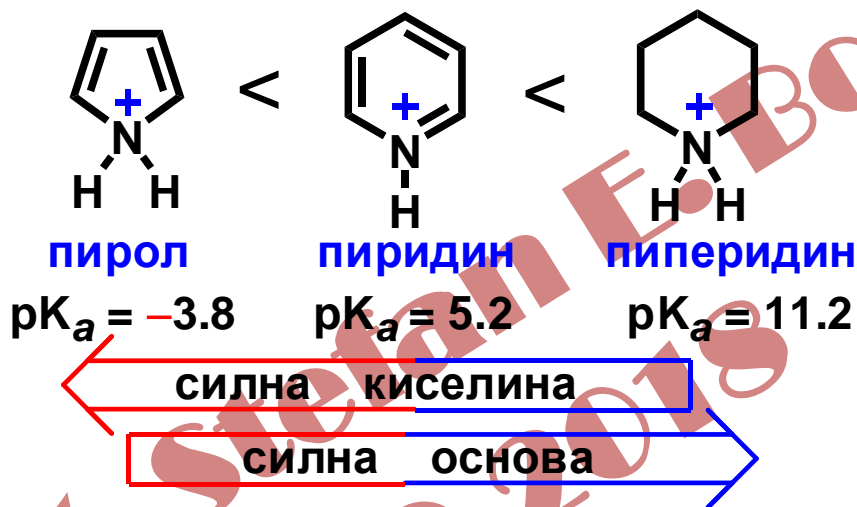


От академичен интерес е аналогичната на Репе (циклотримеризация на ацетилен до бензен) реакция между ацетилен и нитрил.



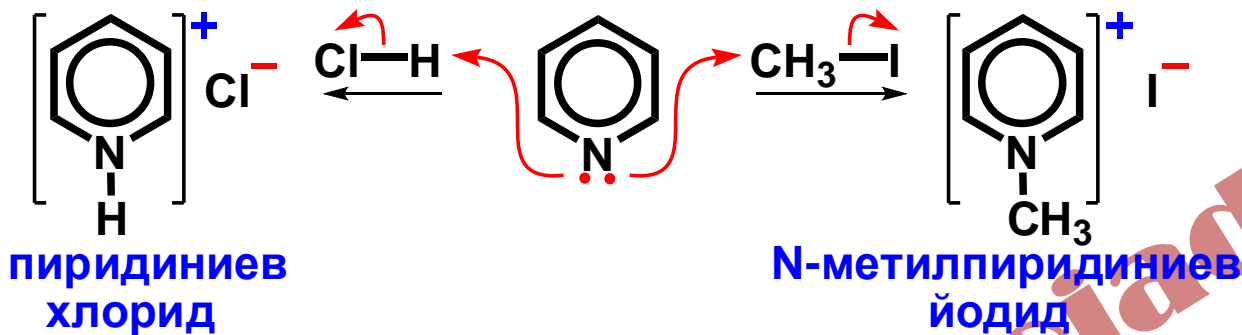
Базичност на пиридин

Наличието на свободна електронна двойка на N, която не участва в ароматния секстет, придава основни свойства на пиридина. Те са по-слабо изразени отколкото в алкиламини (pK_a 9-11).



Въпреки слабата базичност, пиридинът се използва често в реакции изискващи присъствие на основа. Той образува стабилни, кристални соли със силни киселини (често хигроскопични), но със слаби киселини, като оцетна, солите дисоциират до пиридин и киселината.

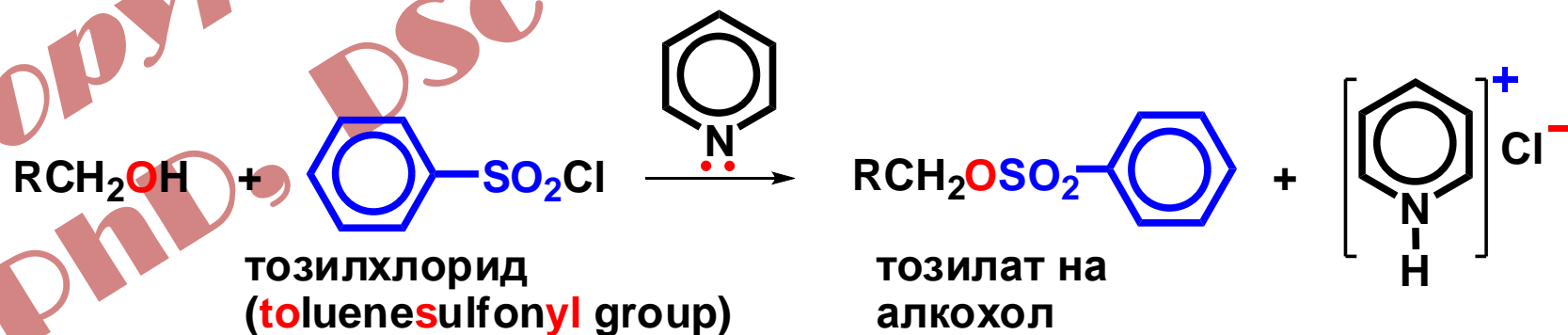
Протонът е най-елементарният електрофил и затова се прави паралел между протониране и електрофилни реакции по азота.



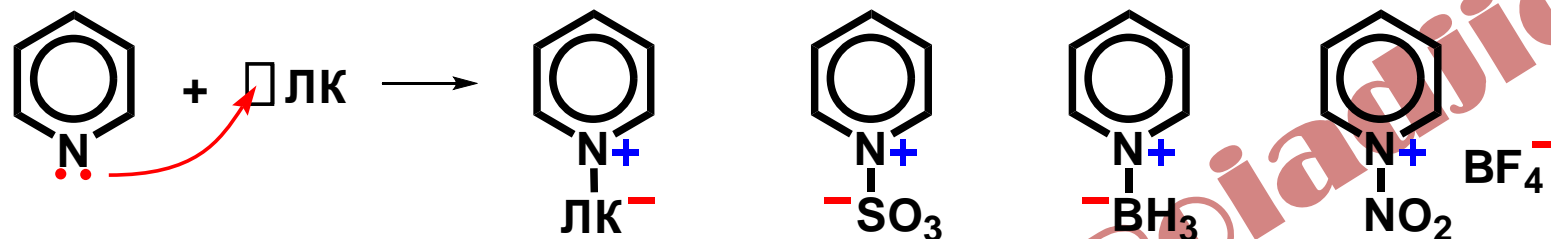
Водният разтвор на пиридин е слабо основен поради участието му в киселинно-основното равновесие.



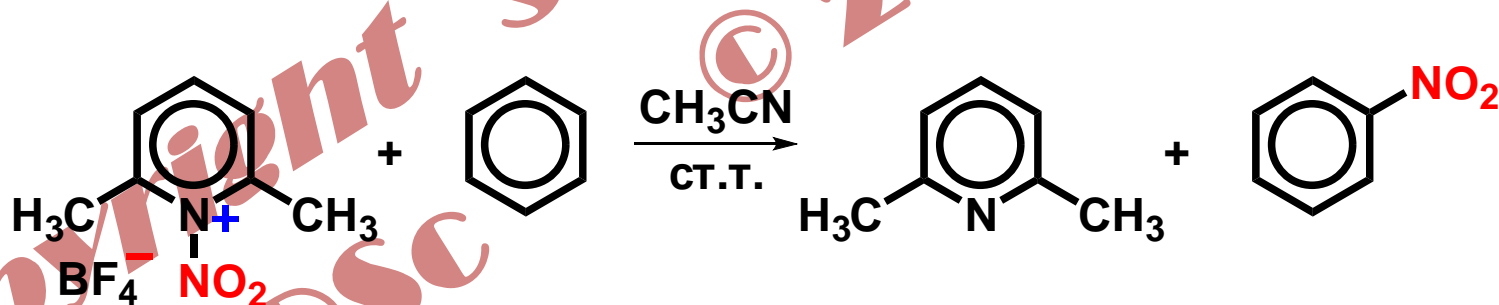
Превръщането на алкохолна OH група в добра напускаща тозилатна, OTs, група става в присъствие на пиридин като “метач на киселина” и предпазва продукта от $\text{S}_{\text{N}}2$ с Cl^- .



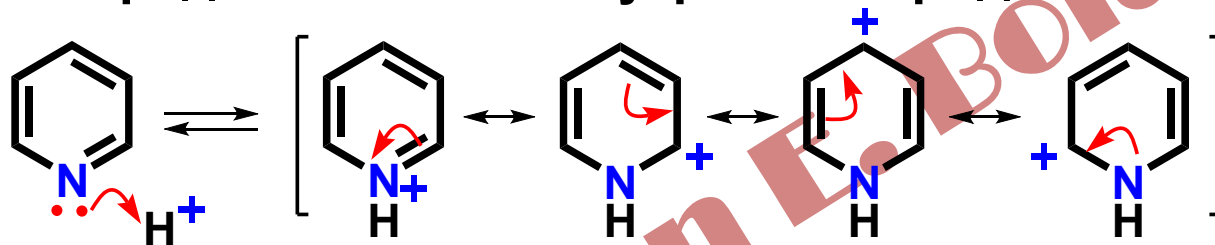
Освен с протонен донор, пиридинът взаимодейства с Люисови киселини.



1-Нитропиридиниев тетрафлуороборат, а още по-добре – 1-нитро-2,6-диметилпиридиев тетрафлуороборат, са неутрални (не кисели) нитриращи агенти в меки условия.



Пиридиновото ядро запазва ароматния си характер в солите (заетата електронна двойка не засяга секстетата). Геометрията на катиона е приблизително еднаква с тази на неутралната молекула. Въглеродните атоми в пръстена на катиона носят по-голям δ^+ заряд отколкото в неутрален пиридин.



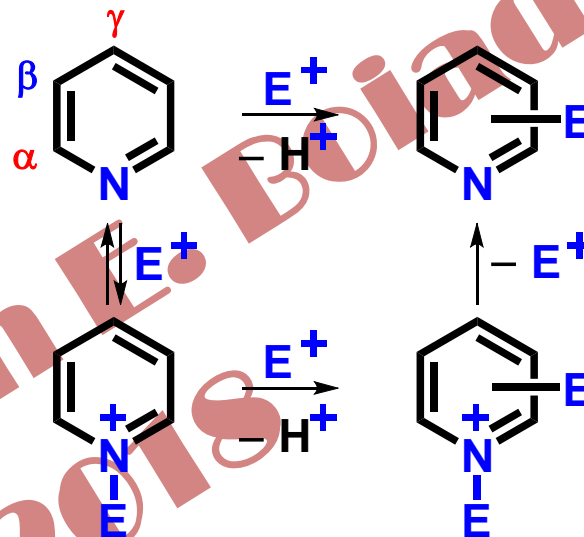
Copyright
PhD, DSC

Stefan L. Boradijević
© 2018

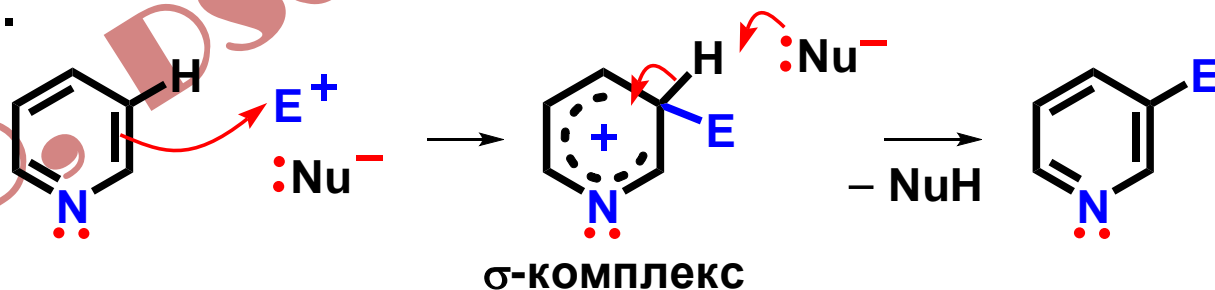
Електрофилни заместителни реакции: бромиране, сулфониране
Тези реакции протичат много по-трудно отколкото с бензен, тъй
като ядрото на пиридина е силно дезактивирано от N атом.

Един електрофил има избор
на атака – по N или по ядрото.

Позицията на равновесието
между пиридин и пиридиниева
сол зависи от природата и мястото
на заместители, но обикновено
солта е предпочетена.



Реакциите в пиридин по S_{EAr} механизъм протичат предпочетено
на β позициите, което се обяснява с възможните гранични
структури.



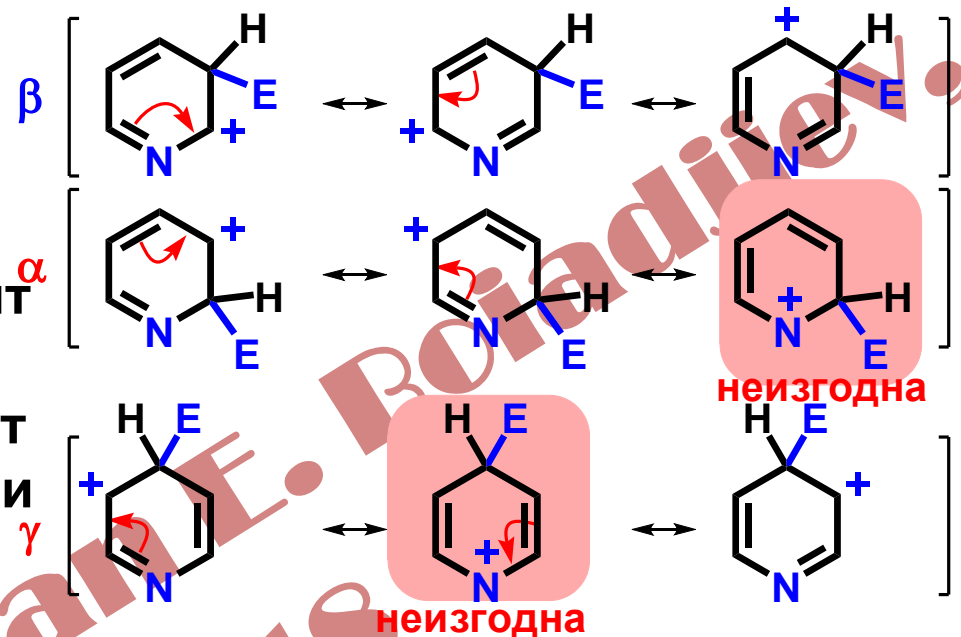
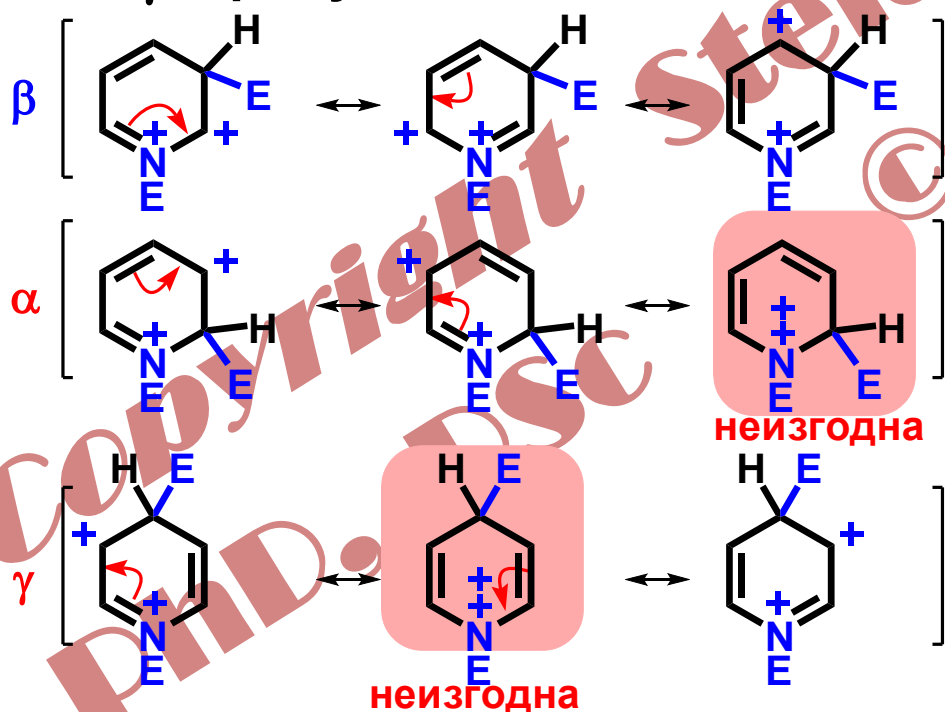
Региохимичен контрол на

S_EAr в пиридин:

Граничните структури с + заряд на N (т.е. $6e^-$) са

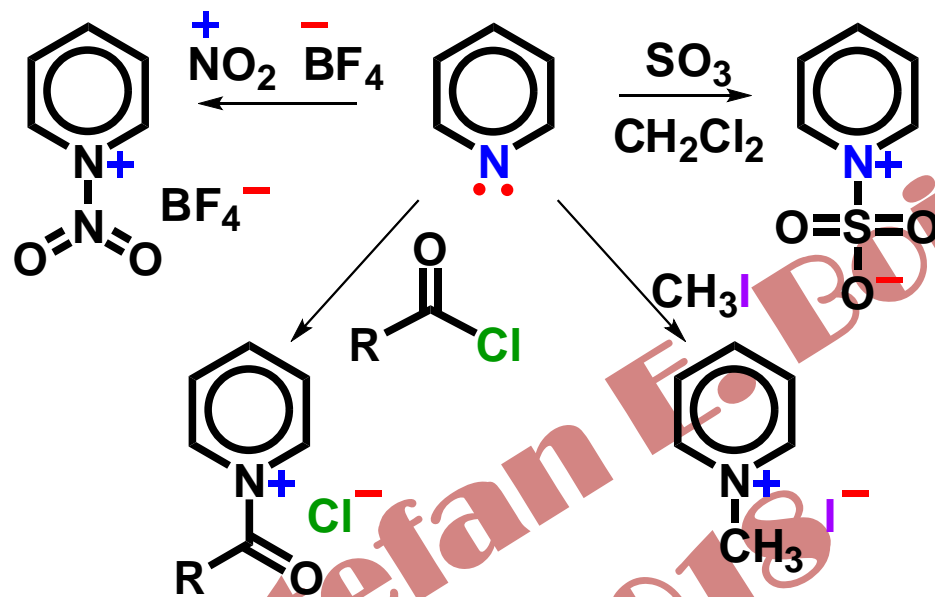
много неизгодни. β -Заместеният интермедиат и преходното състояние до този продукт имат по-стабилни гранични структури отколкото съответните до

α - / γ - продукти.



Още по-убедителна е β -ориентацията в пиридиниев катион (напр. протониран). Реакцията обикновено протича през малкото количество неутрален пиридин.

Електрофилни реакции по азотния атом (по-лесни)



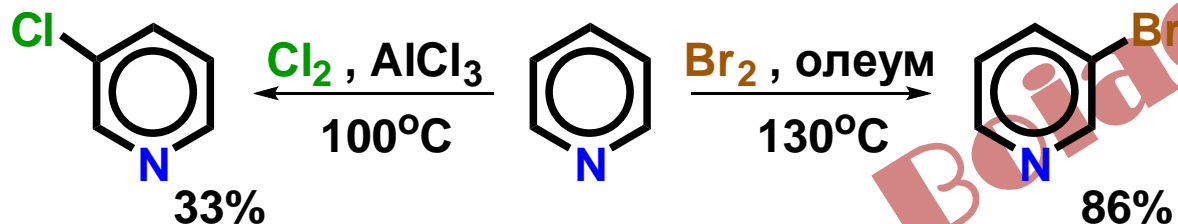
N-ацилпиридиниевите соли участват в нуклеофилен катализ от пиридина в реакции на N- и O-ацилиране на амини и алкохоли.

Електрофилните реакции по въглероден атом са трудни и бавни; изискват твърди условия.

Реакция на Фридел-Крафтс обикновено не е възможна с пиридини.

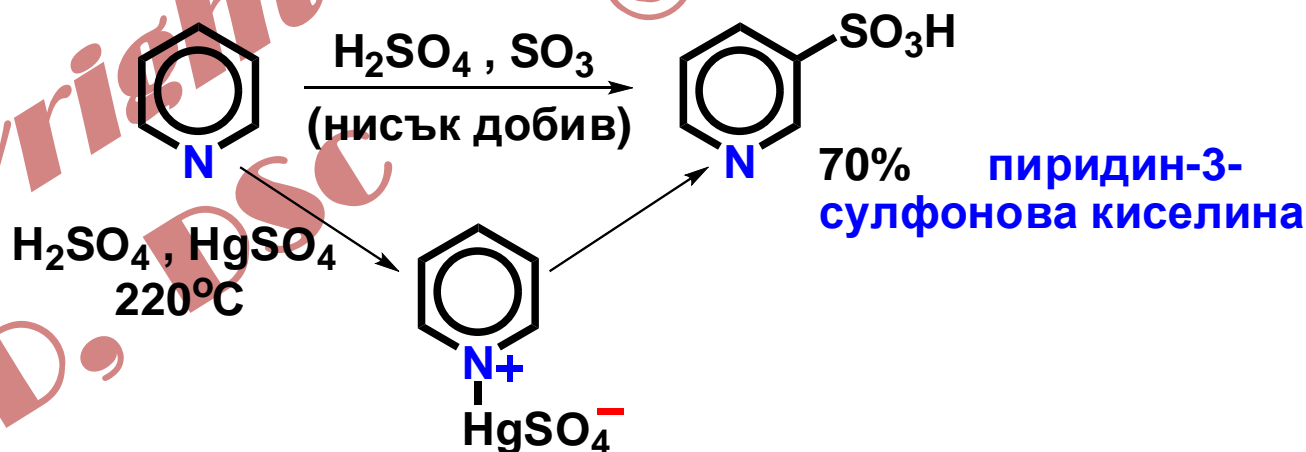
Халогениране

Бромиране в газова фаза при 300°C (30% добив) или в указаните форсирани условия.

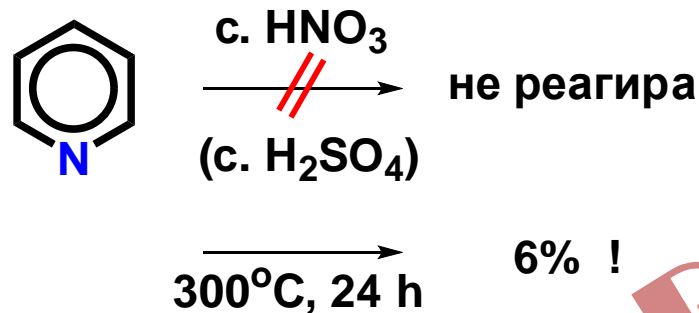


Сулфониране

То протича с нисък добив когато се използва само олеум, но е успешно през живачен интермедиат.



Нитрирането е изключително трудно.



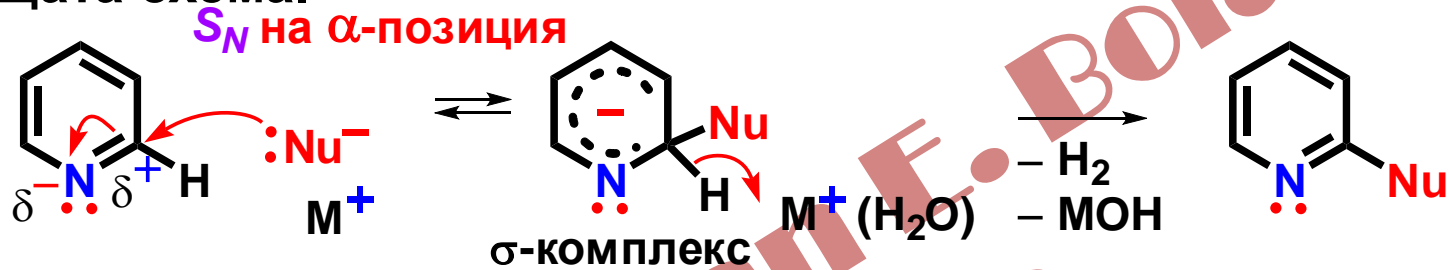
Когато са налични няколко активиращи, електронодонорни групи, като метилови, реакцията протича по-успешно.

Подобно активирана N-метилпиридиниева сол реагира със същата скорост както незаместен по N пиридин, което показва, че се нитрира протонираният пиридин.

Copyright © 2019
PhD, DSC
Stefan E. Boiadjiev,

Нуклеофилни заместителни реакции: реакция на Чичибабин

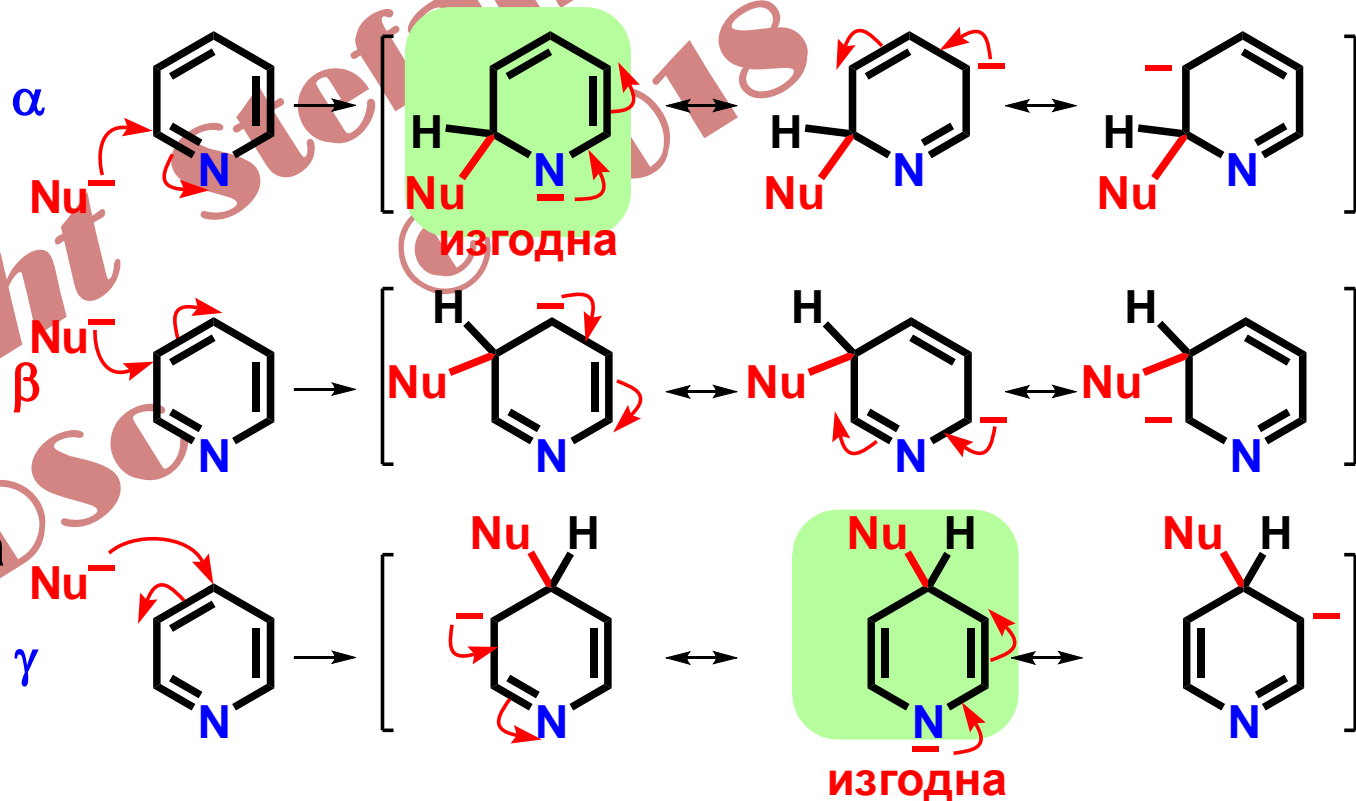
Нуклеофилните заместителни реакции, S_NAr , протичат по-лесно, за разлика от бензена. Азотният атом активира ядрото и служи като “електронен поглъщател”, който стабилизира σ -комплекса, по общата схема.



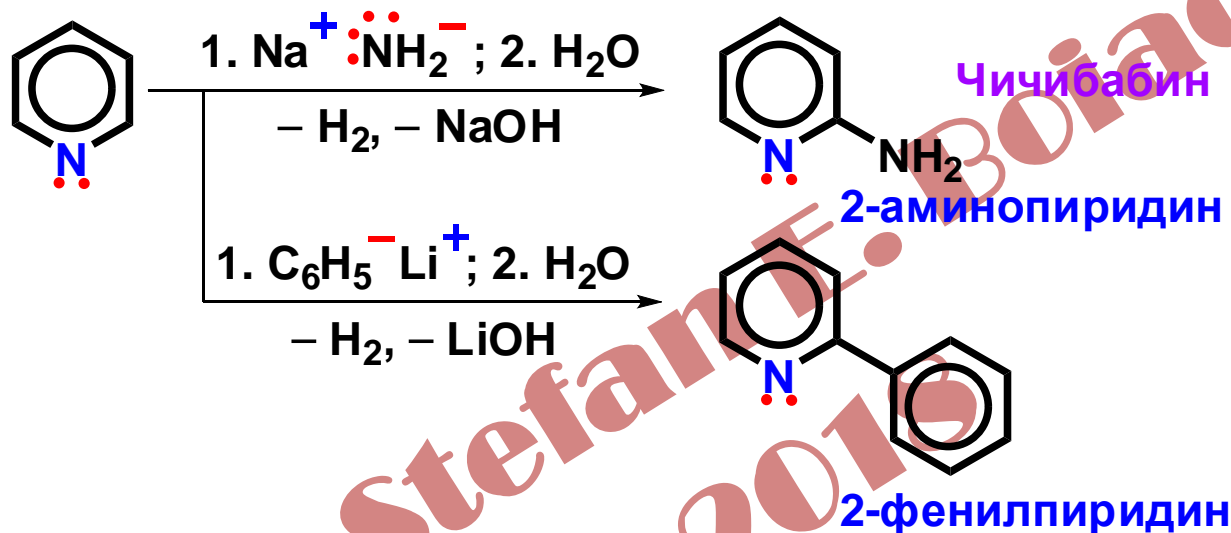
β -Заместването

е неизгодно
защото няма
стабилна
гранична
структура с

заряд на N.
Ароматичността
се възстановява
след загуба на
 H^- или
окисление.



Типична S_NAr реакция по C атом в пиридин е заместване с амиден анион в горещ N,N-диметиланилин, реакция на Чичибабин.

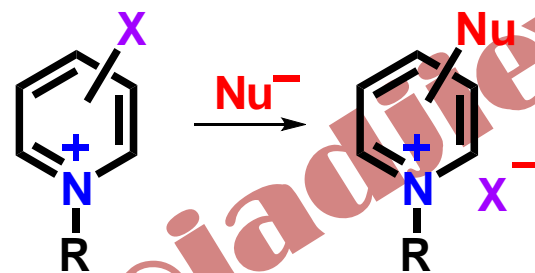


Алкил- и ариллитиеви реагенти са също активни нуклеофили и те заместват предпочетено пиридинова α -позиция.

Нуклеофилно заместване на напускаща група

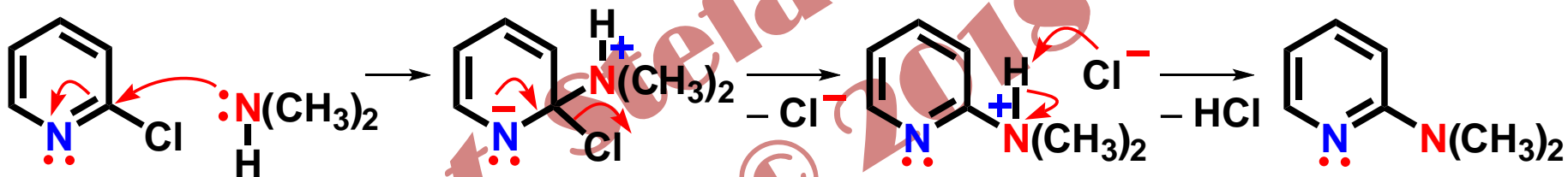
Ускорява се значително след превръщане в пиридиниева сол.

Най-бързо се замества α -напускаща група $> \gamma - \gg \beta -$.



$X = Cl, Br, I, NO_2$

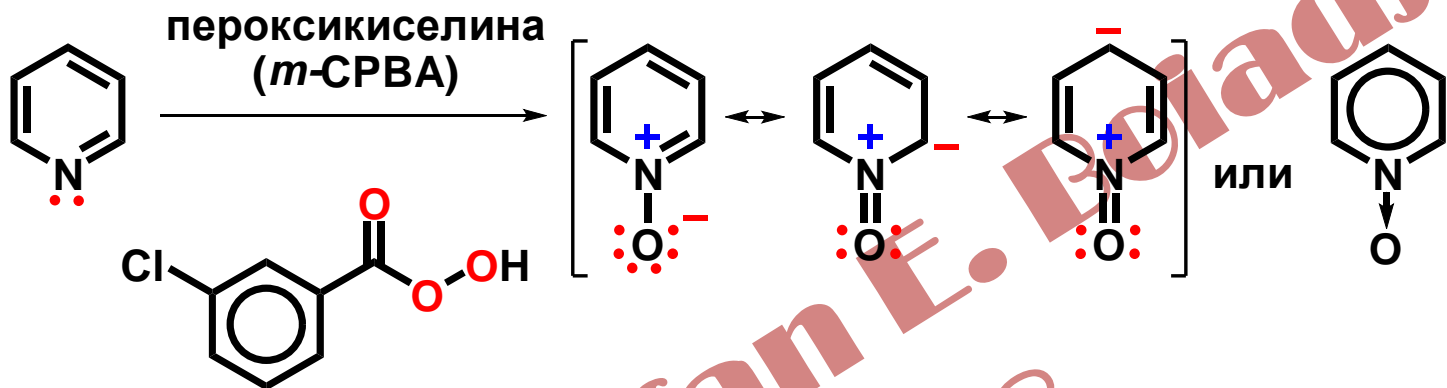
$Nu = CH_3O^-, NH_3, PhSH$



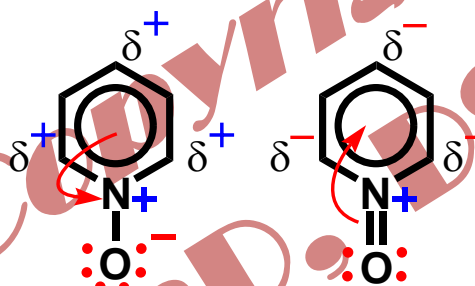
Механизмът на заместване на халоген със силно базични реагенти, като амиден анион, включва образуване на дехидрохалогениран интермедиат (елиминиране-присъединяване), както бензин (Тема 11).

Пиридин-N-оксид и негови избрани реакции

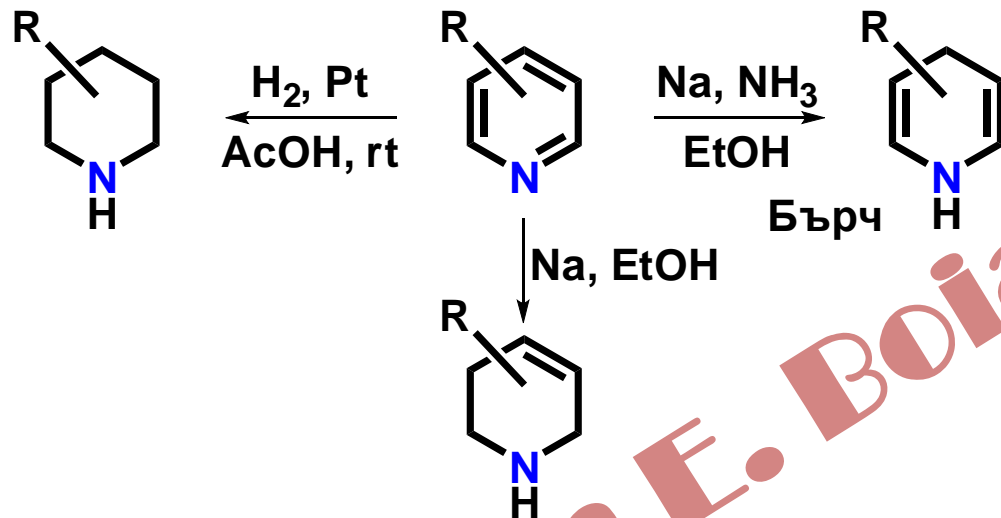
Окисление на пиридин с пероксикиселини дава пиридинов N-оксид. Най-често се прилага *m*-CPBA.



Пиридин-N-оксидите са ценни защото могат да реагират както с електрофили, така и с нуклеофили. Връзката N–O позволява делокализация на α - и γ -позиции на положителния заряд от N към ядрото и на отрицателния заряд от O към ядрото.



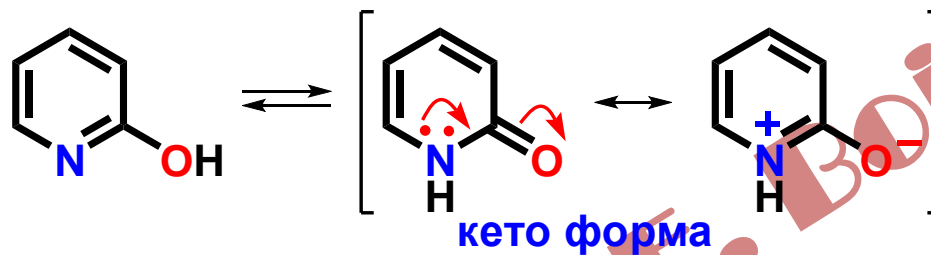
Затова формирането на N-оксид се използва за временно активиране на пиридиновото ядро, както за нуклеофилна, така и за електрофилна атака. Реакцията се следва от отстраняване на O атом.



Пиридини се редуцират по-лесно отколкото бензен. Възможна е частична или пълна редукция в зависимост от реагента.

Окислението на пиридини е трудно по С атом. Често се окислява странична верига.

Не се изисква в тази Тема – само за паралел с оксо съединения на пиримидин в Тема 39.



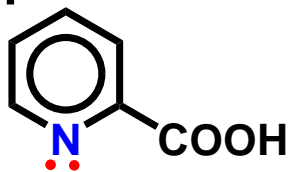
Оксопиридините (α -, β - и γ -) тавтомеризират. Кето формата е много по-стабилна в полярни разтворители.

Copyright
PhD, DSC

Stefan L. Boladjev,
© 2018

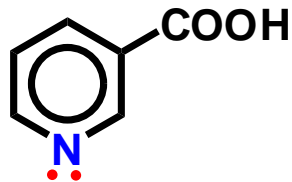
Пиридинкарбоксилни киселини

Те са:



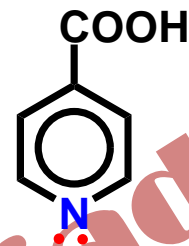
пиридин-2-карбоксилна
киселина

пиколинова к-на



пиридин-3-карбоксилна
киселина

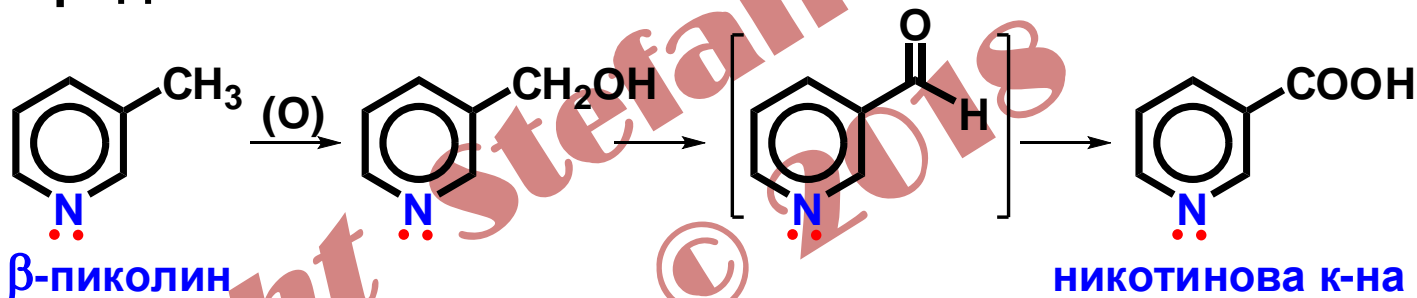
никотинова к-на



пиридин-4-карбоксилна
киселина

изоникотинова к-на

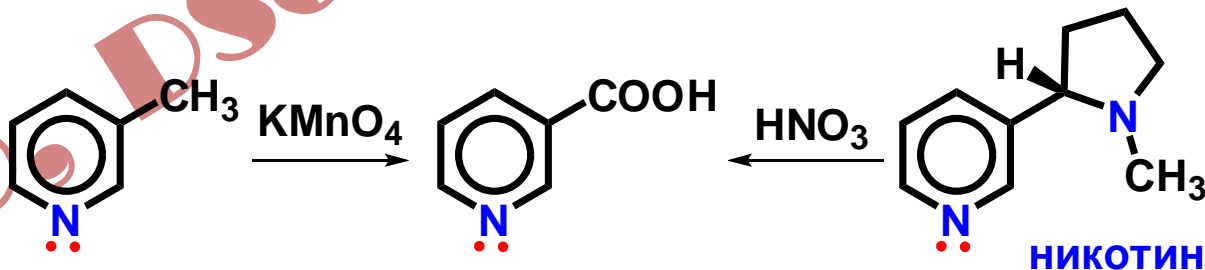
Може да се получат чрез окисление на пиколини и други алкилпиридини.



β -пиколин

НИКОТИНОВА К-НА

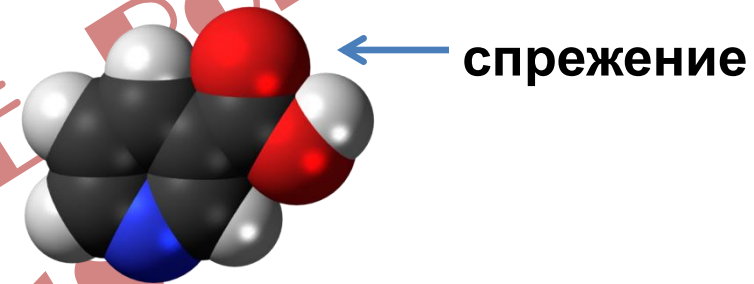
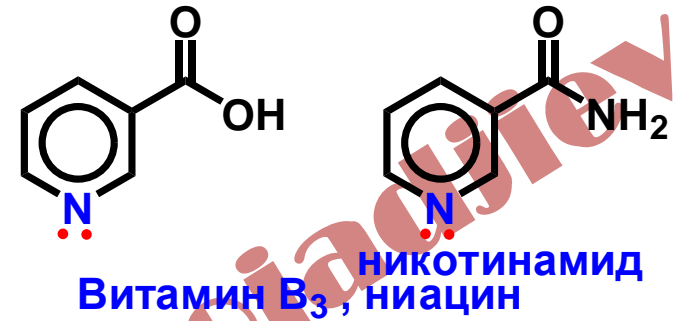
Никотиновата киселина е изолирана за пръв път (1873 г.) след окисление на **алкалоида никотин** с азотна киселина.



НИКОТИН

Витамин В₃

Никотиновата к-на и нейният амид са форми на витамин В₃, наречен ниацин (**nicotinic acid + vitamin**). Ниацинът е съществен компонент в храната. Киселината се превръща в амид, който се използва за биосинтез на НАДН / НАД⁺ и НАДФН / НАДФ. Те имат съществена роля в клетъчния метаболизъм.



Хроничният недостиг на витамин В₃ предизвиква болестта **пелагра**. Тя се изявява с дерматит, диария, деменция и може да е фатална. Болестта е типична за диета с много царевича, която не е обработена правилно.

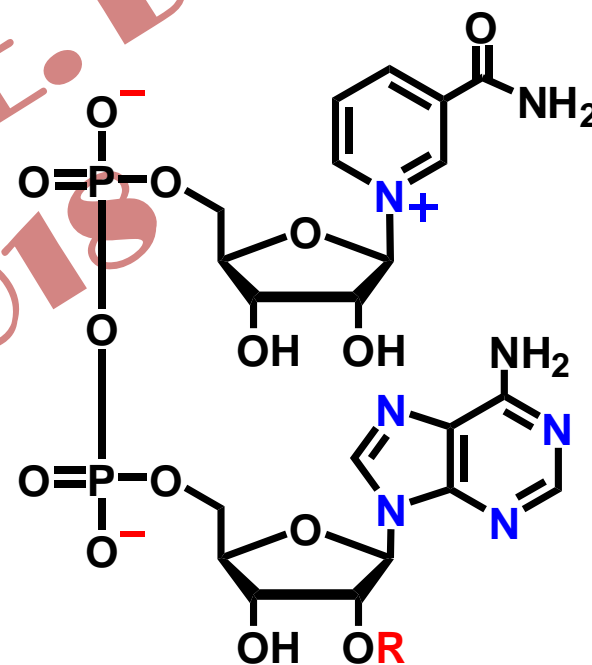
Богати на ниацин източници са черен дроб, пилешко и телешко месо, риба, фъстъци. Ниацин се синтезира у хора от триптофан, който се среща в месо, млечни продукти и яйца.



Никотинамид е водоразтворимо съединение от групата на витамин В₃.

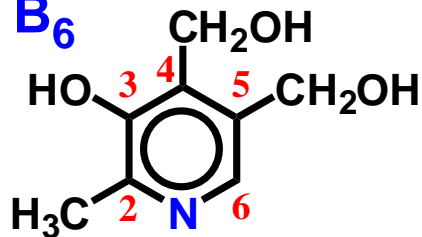
В клетките, ниацинът се вгражда в никотинамид аденин динуклеотид (НАД, NAD) и в никотинамид аденин динуклеотидфосфат (НАДФ, NADP) (Тема 42). Двата нуклеотида са свързани чрез техните фосфатни групи (пирофосфатна връзка, фосфоанхидрид).

НАД⁺ и НАДФ⁺ са коензими в разнообразни ензимни окислително-редукционни реакции, в оксидоредуктази.

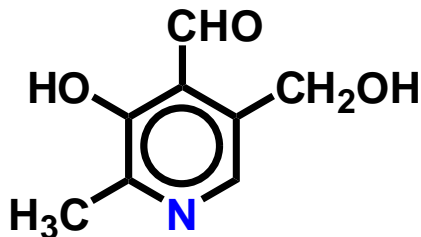


R = H НАД⁺
R = PO₃²⁻ НАДФ

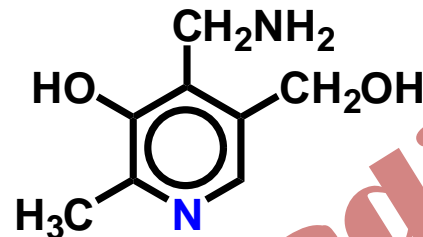
Витамин В₆



пиридоксин
(пиридоксол)



пиридоксал



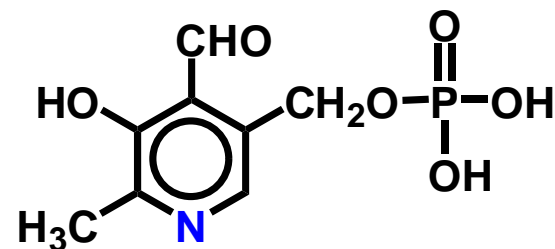
пиридоксамин

Витамин В₆

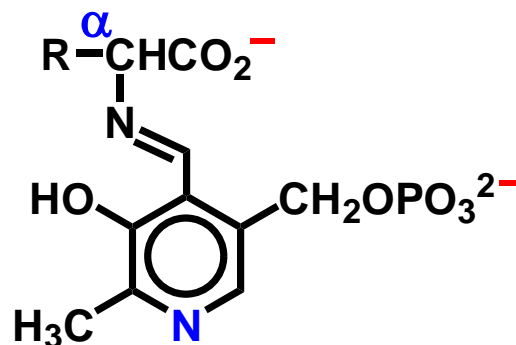
Водоразтворими са и лесно се усвояват. **Активната форма е пиридоксалфосфат.** Той е кофактор в много ензимни реакции в метаболизма на аминокиселини – декарбоксилиране, трансаминиране, в метаболизма на триптофан, сяра- и хидрокси-съдържащи АК.

Всички форми на В₆ се превръщат в пиридоксалфосфат. Трансаминирането протича през Шифова база (Тема 19) с аминокиселината.

Източници на витамин В₆ са главно млякото и месни продукти, но част се губи по време на приготвяне на храната. От растителен произход се губи най-малко, защото се съдържа повече от стабилния пиридоксин.

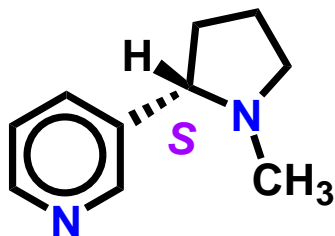


пиридоксалфосфат



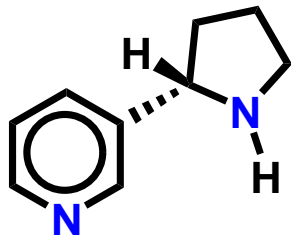
Пиридинови алкалоиди

Ниацин се среща в растения: сусамови и слънчогледови семки, джинджирил, картофи, зелени чушки и др.



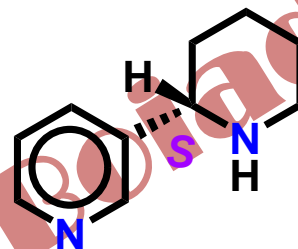
Никотин

3-(2-N-метилпиролидинил)пиридин



Норникотин

3-(2-пирилидинил)пиридин



Анабазин

3-(2-пиперидил)пиридин

Никотин, анабазин, норникотин

са алкалоиди в растения от сем.

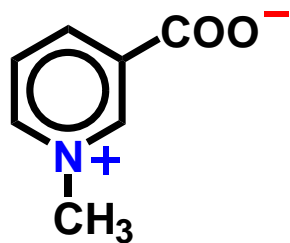
Картофиви;

с голямо съдържание в тютюн.

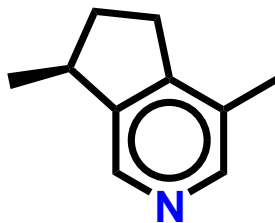


Никотинът е силно отровен и влияе мощно на централната и периферна нервна система, като първо стимулира, а впоследствие депресира до възможна парализа. Несъмнено се асоциира със сърдечно-съдови заболявания. Никотинът има силно изразен ефект към пристрастяване.

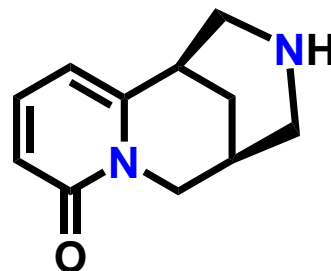
Анабазинът е с подобни ефекти. Исторически е използван като инсектицид.



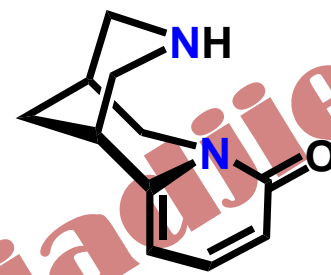
Тригонелин



Актинидин



Цитизин



Тригонелин се биосинтезира чрез N-метиране на ниацин. Среца се в картофи, семки на сминдух (*Trigonella*), овес, арабско кафе.

Актинидин се намира в етерично масло от растения от сем. Валерианови. Той е феромон на различни насекоми и е привлекателен за котки.

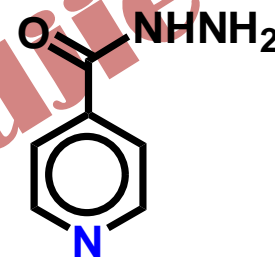
Цитизин (да не се греша с цитозин; забележете кето-формата) се среща в растението златен дъжд.

Алкалоидът има сходно на никотин действие – агонист на N-холинорецепторите във вегетативните ганглии (ганглиостимулиращ). Спомага за отказване от пушене на тютюн.

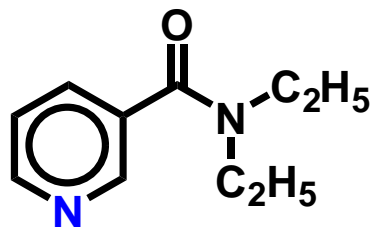


Няколко важни биоактивни пиридин съдържащи съединения:

Изониазид (Римифон) (хидразид на изоникотиновата киселина) е първи избор **антитуберкулозен медикамент** за предотвратяване и лечение (1950-те). В случаи на активна туберкулоза не се прилага само Изониазид защото бързо се развива микробна резистентност. Механизъм: инхибира се синтезът на компоненти в микробната клетъчна мембрана.



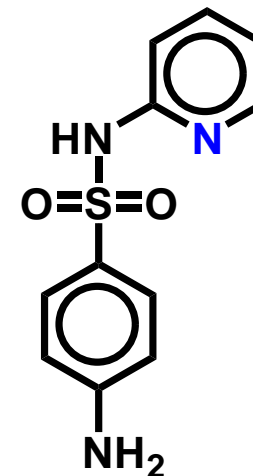
Изониазид



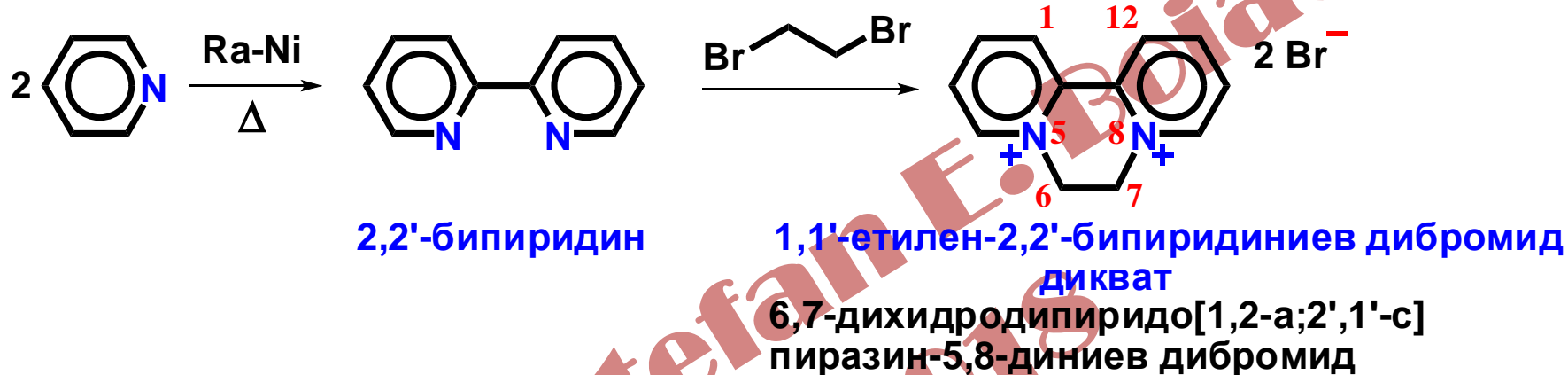
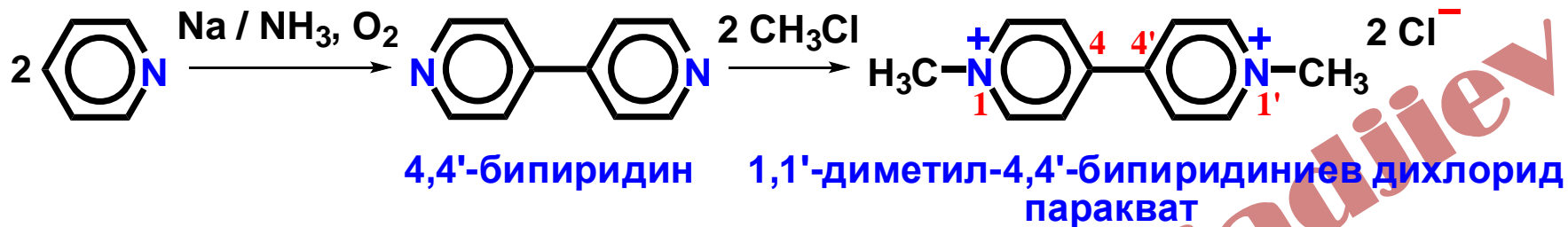
Корамин

Корамин стимулира ЦНС (аналептик) и стимулира дихателния цикъл; забранен е в спорта като допинг.

Сулфапиридин е един от първите, най-стари антибактериални сулфонамидни лекарства (Тема 32).



Сулфапиридин

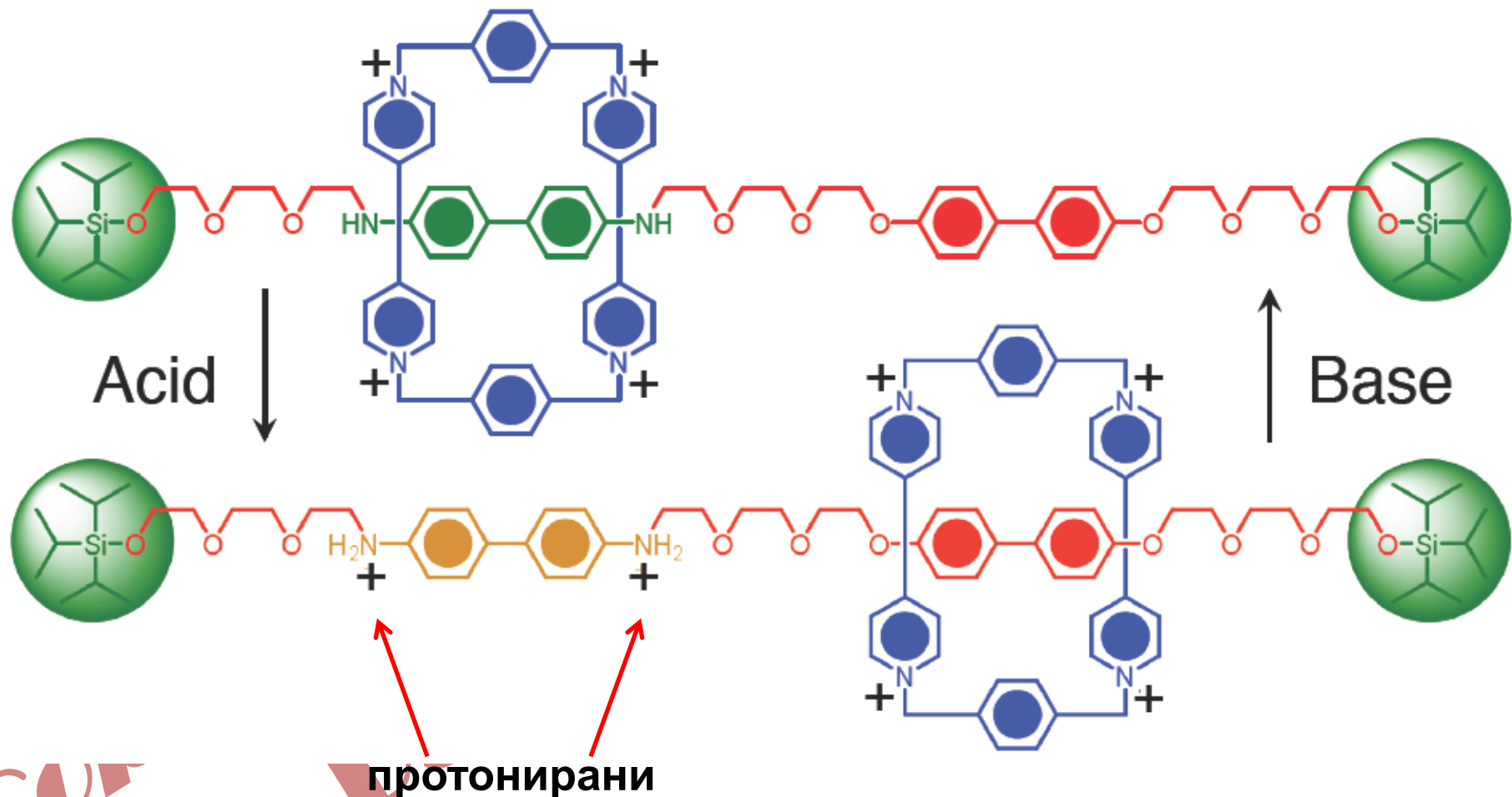


Паракват е един от най-старите и широко използвани хербициди. Не е селективен и е токсичен за хора и животни.

Дикват също е контактен хербицид, предизвикващ изсушаване; дефолиант.

Паракват е структурна единица в редица съединения синтезирани от групата на Сър Фрейзър Стодарт, който използва електронно-дефицитния фрагмент (в синьо) за разпознаване от електронно-богат фрагмент (в червено в следващи молекули).

Молекулени превключватели действат чрез протониране. В ротаксана, совалката (синьо) се закотвя към мястото с повишена електронна плътност.



От Нобеловата лекция на Ф. Стодарт
08.12.2016 г., Стокхолм

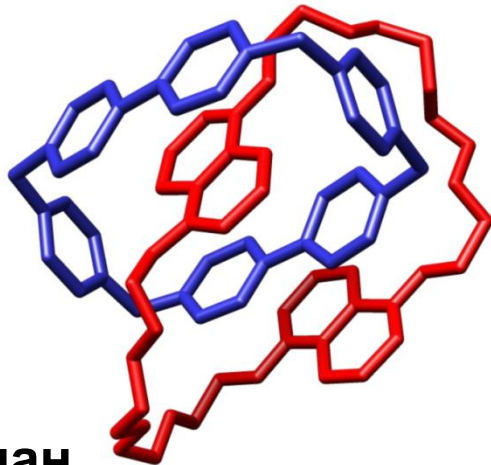


Жан-Пиер Соваж Сър Дж. Фрейзър Стодарт Бернард Феринга
 Нобелова награда по химия, 2016 г. за «**дизайн и синтез на молекулни машини**»

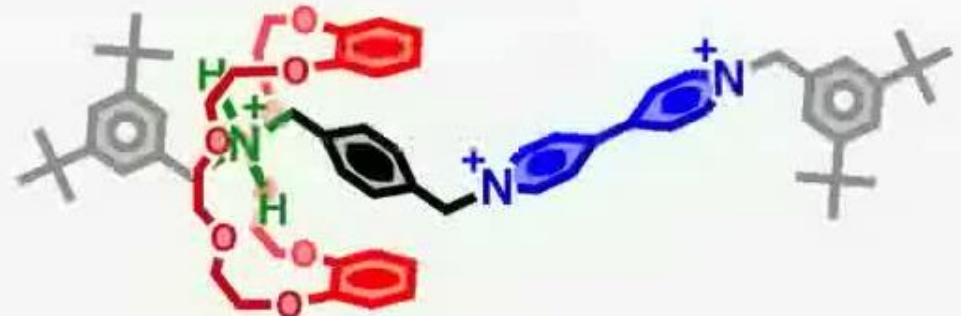
Стодарт изучава механично заключени архитектури като ротаксани и катенани. Те могат да се приложат като молекулни превключватели и наномеханични системи, напр. показания циклобис(паракват-*p*-фениленов макроцикъл).

[2]Rotaxane
 Molecular Switch

Complexation: Crown-Ammonium
 Conditions: Neutral
 Colour: Colourless

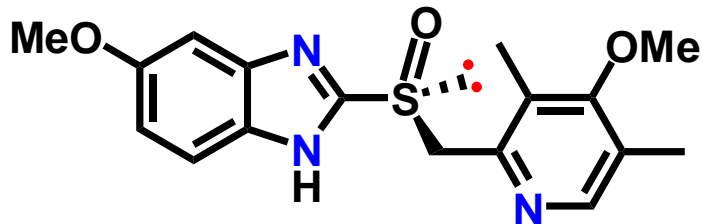


катенан

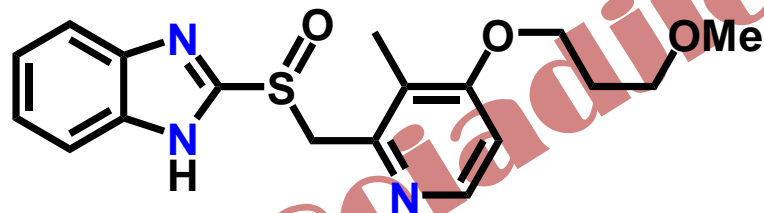


ротаксан

Няколко представителни лекарства, съдържащи пиридиново ядро, с големи продажби (данни от 2008 г.):

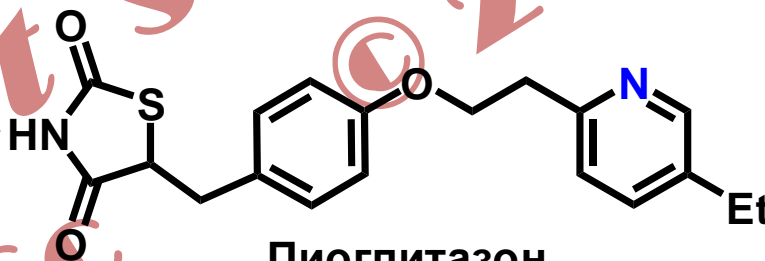


S-Езомепразол



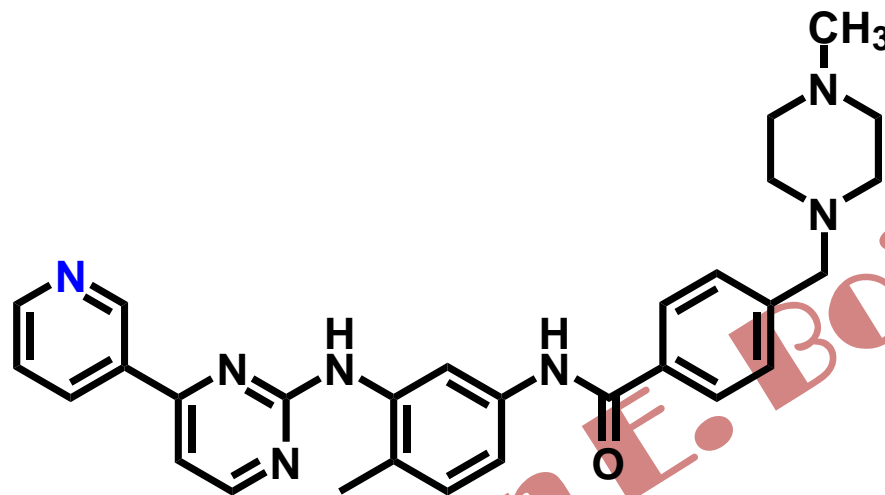
Рабепразол

Езомепразол (Esomeprazole, Nexium, \$ 4.79 млрд, Astra Zeneca) и **Рабепразол** (Rabeprazole, \$ 1.05 млрд, Eisai) са инхибитори на протонната помпа. Те потискат секрецията на киселина в стомаха. Прилагат се срещу гастроезофагеален рефлукс (стомашни киселини) и при стомашна и дуоденална язва.



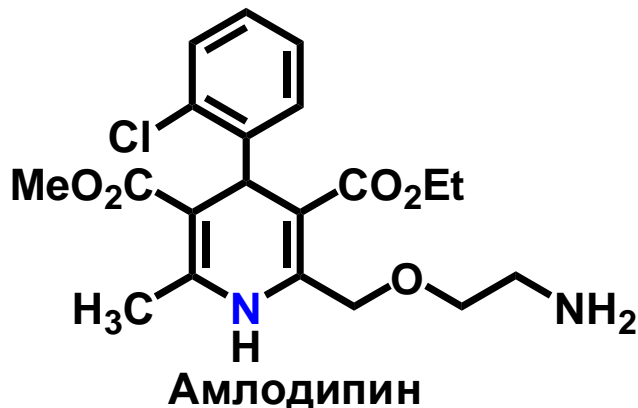
Пиоглитазон

Пиоглитазон (Pioglitazone, Actos, \$ 2.45, Eli Lilly) е антидиабетен лекарствен препарат с хипогликемично действие за лечение на Тип 2 (неинсулинозависим) диабет. Обикновено такъв възниква у възрастни пациенти. С подобно действие са и други съединения съдържащи тиазолидиндион.



Иматииниб

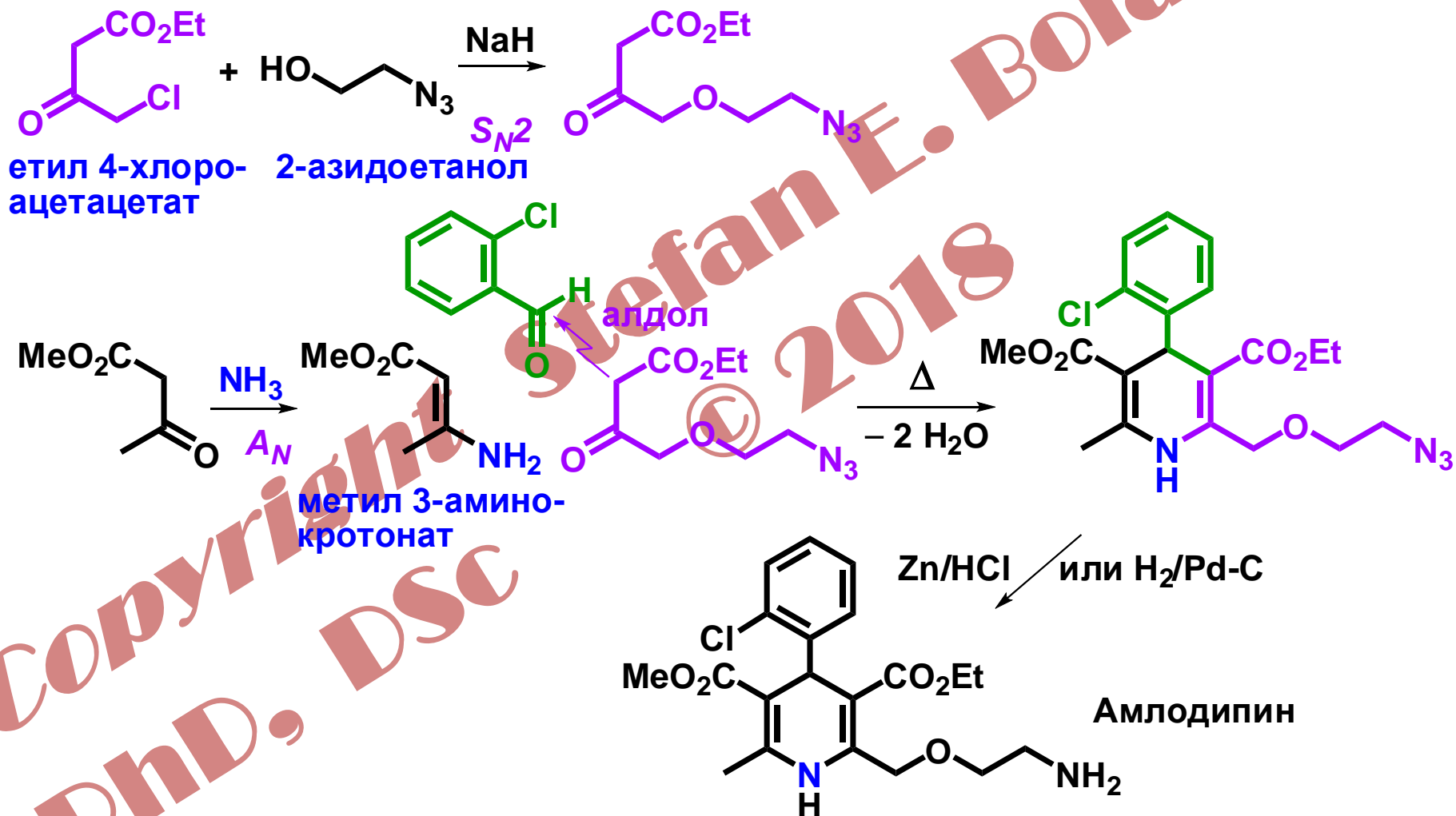
Иматииниб (Imatinib, Gleevec, \$ 450 млн, Novartis) е инхибитор на протеин киназа, който предотвратява растежа на раковите клетки. Химиотерапевтичен, орален препарат за лечение на някои видове злокачествена анемия, заболявания на костния мозък и някои тумори на стомашно-чревния тракт.



Амлодипин (Amlodipine, Pfizer, 1986) и **Нифедипин** (Nifedipine, Adalat, Bayer, 1970-те) и други с 1,4-дихидропиридинов пръстен са калциеви антагонисти – блокират Ca канали. Тези съединения предотвратяват свиването на клетките, в частност на сърдечния мускул и на кръвоносните съдове, чрез блокиране проникването на Ca²⁺ йони, които предизвикват свиването.

Подобни съединения са съдоразширяващи и се използват за лечение на хипертония и коронарна артериална болест.

Лабораторно възможен синтез на Амлодипин илюстрира метода на Ханч за ключване на 1,4-дихидропиридинов пръстен. Амино групата в страничната верига е въведена маскирана като азид, който накрая е редуциран до първичен амин.



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