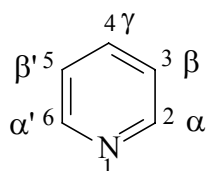


ГРУПА НА ПИРИДИНА

Пиридинът и алкилпиридините (пиколени, лутидини, колидини) се съдържат в каменовъгления катран, от където могат да бъдат изолирани чрез фракционна дестилация (наред с анилин, толуидини, хиолин).

Строеж:

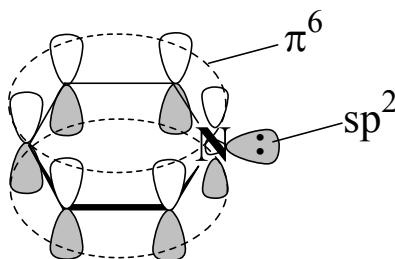


т.к. 115°C

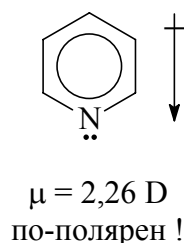
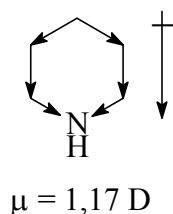
Пиридинът (по IUPAC: **азин**) представлява шест-атомен хетероциклен аналог на бензена, в молекулата на който една метинова група ($-\text{CH}=\text{}$) е заместена с азотен атом. Молекулата на пиридина е равнинна и представлява почти правилен шестоъгълник.

Дължина на връзките: $\text{C}=\text{C}$ $1,39 \text{ \AA} = 139 \text{ pm}$
 $\text{C}=\text{N}$ 137 pm
 (бензен $\text{C}=\text{C}$ 140 pm)

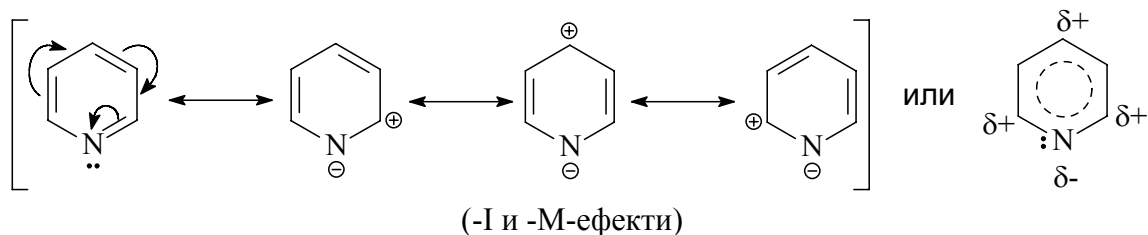
Пиридинът отговаря на правилото на Хюкел за ароматност. Всички C-атоми и N-атом са в sp^2 -хибридно състояние. Петте p -електрона при C-атоми и един електрон от N-атом образуват π -електронен секстет, като при N-атом остава sp^2 -орбитала със свободна електронна двойка:



Диполният момент на пиридина е относително голям ($2,26 \text{ D}$), което е указание за неравномерно разпределена електронна плътност (за разлика от бензена).

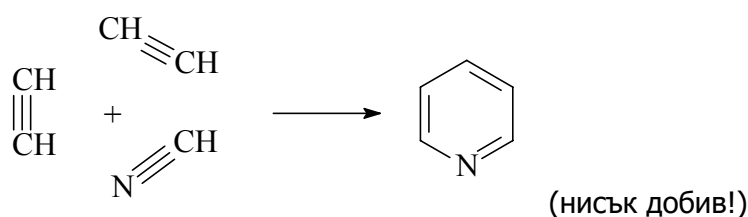


Енергията на делокализация (ΔE_{π}) при пиридина е 134 кДж/мол (при бензена е 150 кДж/мол). Молекулата е по-нестабилна, следователно ароматността на пиридина не е така добре изразена и той може да се разглежда като дезактивирана ароматна система (подобна на нитробензена):

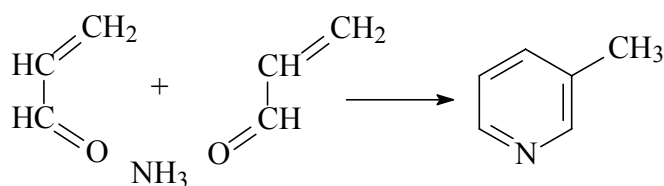


Методи за получаване

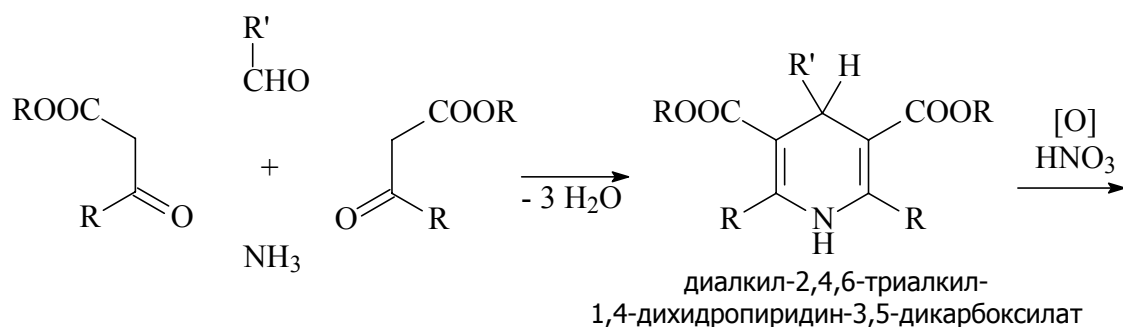
1. От каменовъглен катран: базична фракция (наред с анилин, толуидини, хинолин, пиколини и др.).
2. Чрез циклотримеризация на ацетилен с циановодород при около 400 °С:

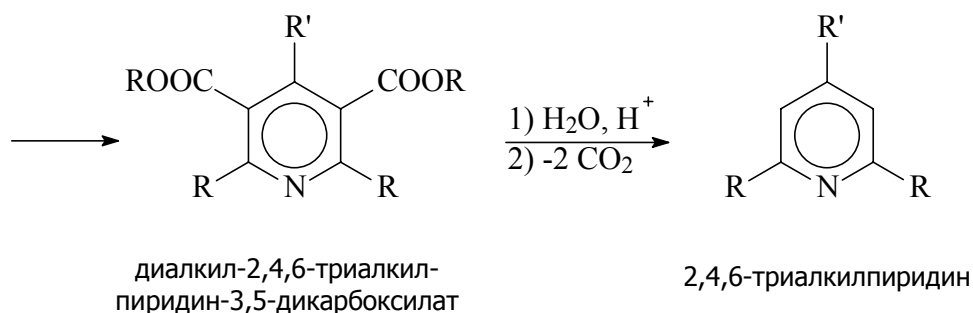


3. От акролеин (2 молекули) и амоняк се получава β-пиколин:



4. **Синтез на Ханч** (Arthur Hantzsch, 1882 г.) – взаимодействие между β-оксоестер (напр. ацетоцетов естер), алдехид (мастен или ароматен), амоняк (или амин). (За *механизма* вж. протокола от лабораторното упражнение.) В първия стадий се получава 1,4-дихидропиридиново производно, което по-нататък се окислява до ароматна система и след хидролиза и декарбоксилиране се превръща в 2,4,6-триалкилпиридин (напр. колидин, R=R'=CH₃):





Първият стадий на този метод служи за синтез на лекарствения препарат *нифедипин* (вж. стр. 8).

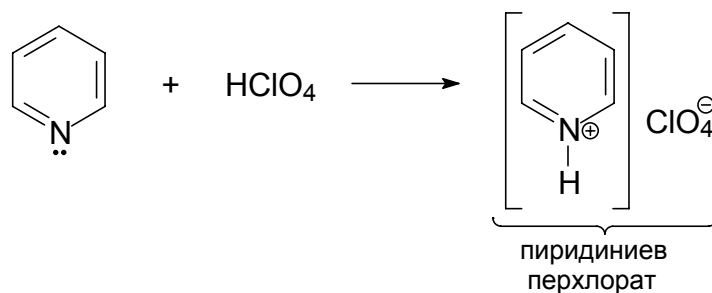
Физични свойства на пиридина: безцветна течност (т. к. 115 °С), смесва се с вода във всяко съотношение; неприятна миризма, токсични пари; много добър органичен разтворител.

Химични свойства:

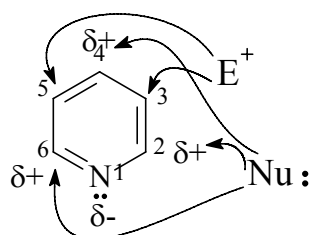
1. **Базичност:** анилин: $pK_b = 9,42$
 (средна) пиридин: $pK_b = 8,82$
 дава соли! пиперидин: $pK_b = 2,80$

р
а
с
т
е
↓

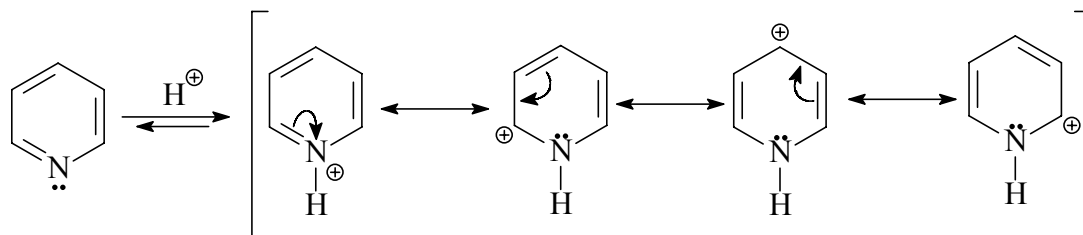
Наличието на свободна електронна двойка при *N*-атом в молекулата на пиридина обуславя неговите базични свойства. Той е малко по-силна база от анилина. Дава соли със силните минерални киселини (хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, нитрати, фосфати и т. н.), напр. с перхлорната киселина:



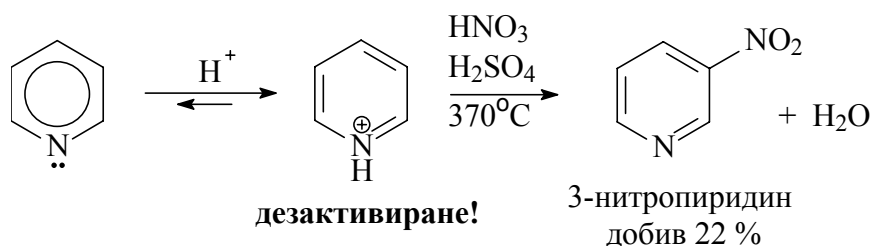
Поради неравномерно разпределената електронна плътност електрофилните реагенти атакуват с предпочитание 3-то и 5-то място (β -място), а нуклеофилните α -, α' - и γ -място (2-ро, 4-то и 6-то място):



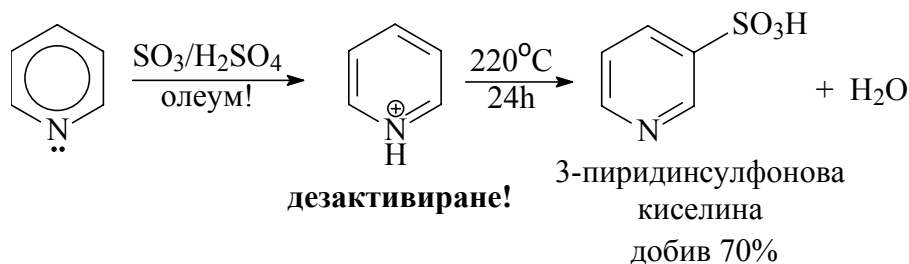
2. Реакции на S_E : протичат трудно, с ниски добиви \Rightarrow на β -място! В кисела среда пиридинът се дезактивира допълнително поради делокализация на положителния заряд:



(а) нитриране – при твърди условия:

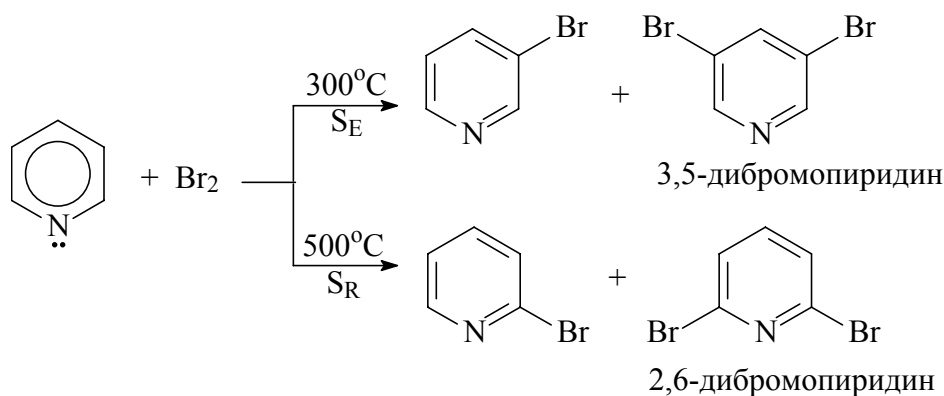


(б) сулфониране:



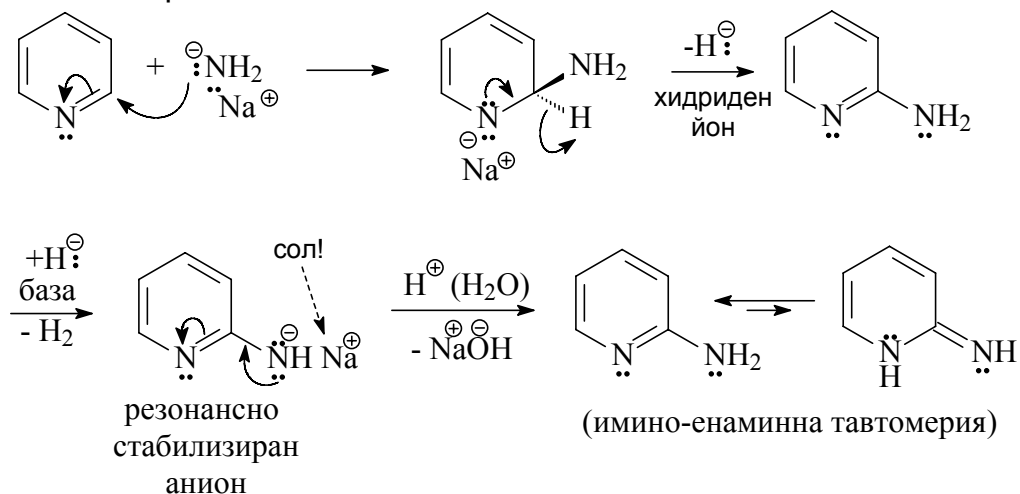
Със серен триоксид пиридинът дава стабилен комплекс $C_5H_5N \cdot SO_3$, който се използва за сулфониране на други ароматни съединения (вж. при фуран и пирол).

(в) халогениране – протича различно в зависимост от температурата:



3. Реакции на S_N (разлика от бензен!) – протичат на α -, α' - и γ -място:

(а) реакция на Чичибабин (1914 г.): с натриев amid се получава α -аминопиридин:

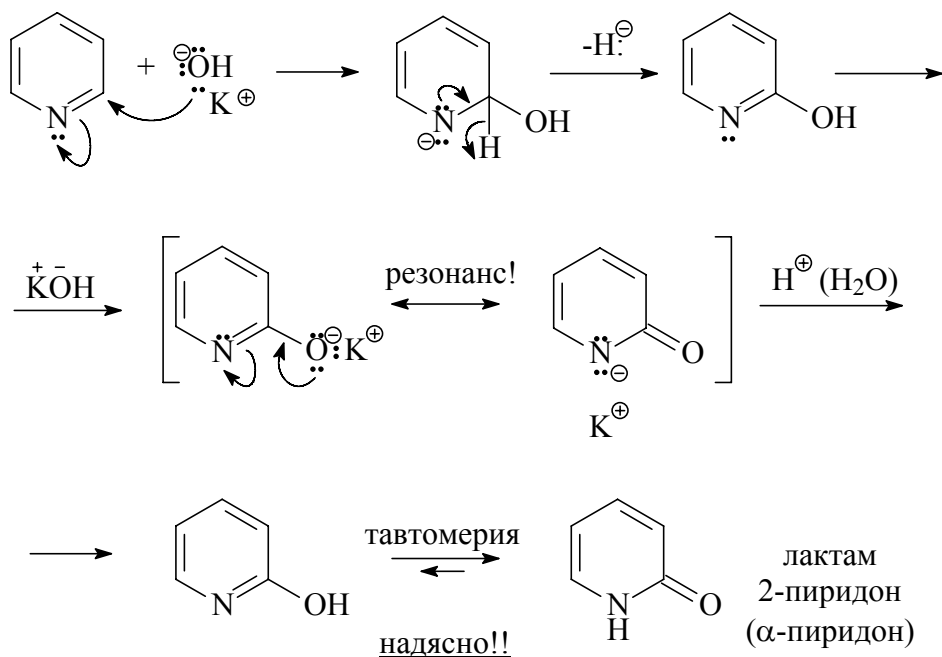


Алексей Евгеньевич Чичибабин (1871 – 1945)

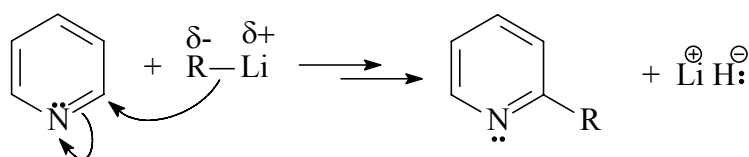
- Завършил химия във Московския университет 1892 г.;
- Отначало преподавал частни уроци, извършвал случайни анализи, пишел кратки бележки във вестници за научни прояви.
- 1899 – 1909 Москва, Селскостопански институт;
- 1901 – 1911 професор в Московския университет; академик 1928 – 1936 г. (през 1936 г. му е отнето званието "академик" поради емиграция във Франция).
- Ленинска награда – 1926 г.
- от 1930 г. живее и работи във Франция;

Аналогични реакции на S_N :

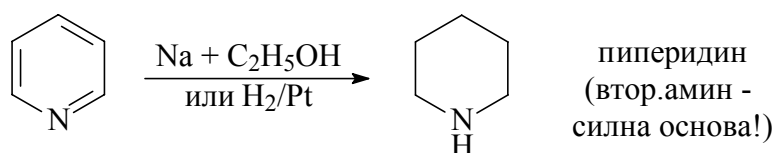
(б) с калиева основа:



(в) с R—Li протича алкилиране на α -място:

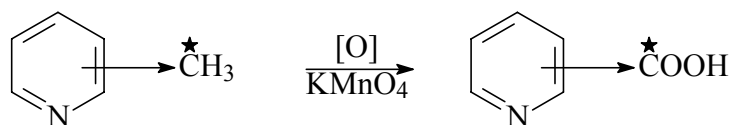


4. **Редукция:** протича по-лесно отколкото при бензена! Например може да се осъществи с натрий и етанол:

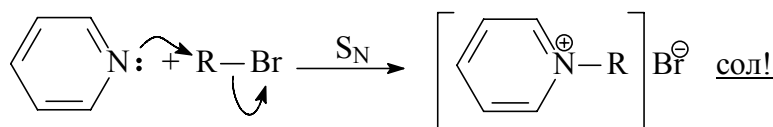


5. **Окисление.** Пиридиновият пръстен общо взето е стабилен; напр. разтвор на CrO₃ в пиридин е добър окисляващ реагент, образува се стабилен комплекс. Обаче с водороден пероксид пиридинът се окислява до важно производно – пиридинов *N*-оксид!

При окисление на пикolini (метилпиридини) с KMnO₄ се получават съответните пиридинкарбоксилни киселини:



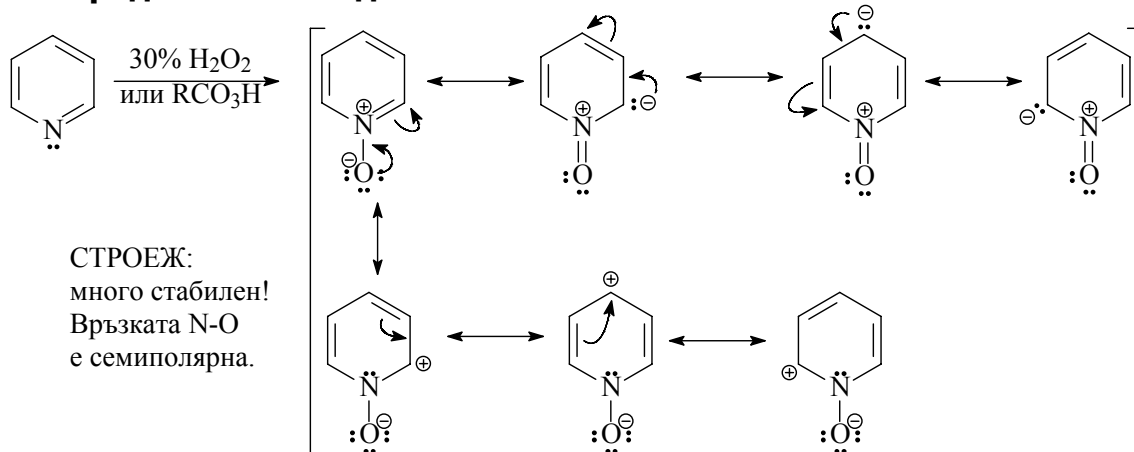
6. ***N*-Алкилиране:**



Тези соли са ДЕТЕРГЕНТИ, например: цетилпиридиниевият бромид (R=C₁₆H₃₃) (оста-тъкът -C₁₆H₃₃ се нарича цетил).

Производни на пиридина

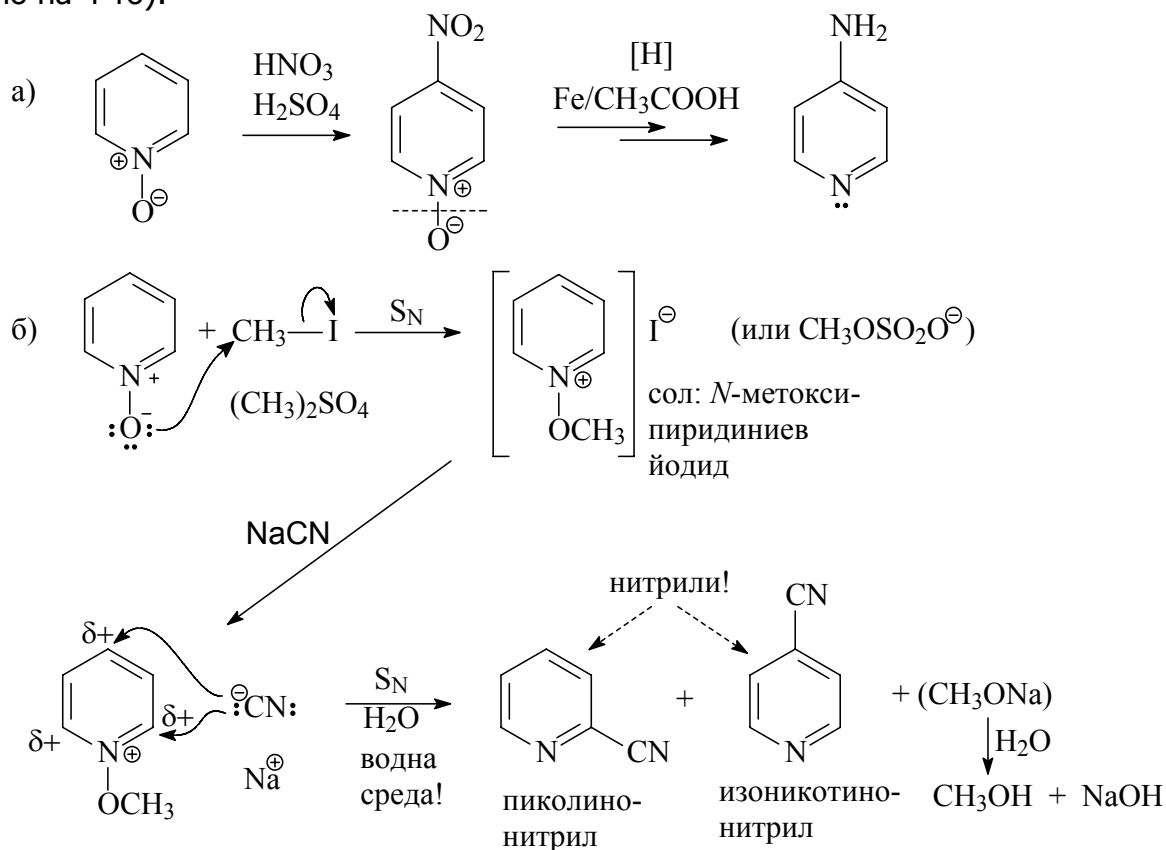
1. **Пиридинов *N*-оксид:**



СТРОЕЖ:
много стабилен!
Връзката N-O
е семиполарна.

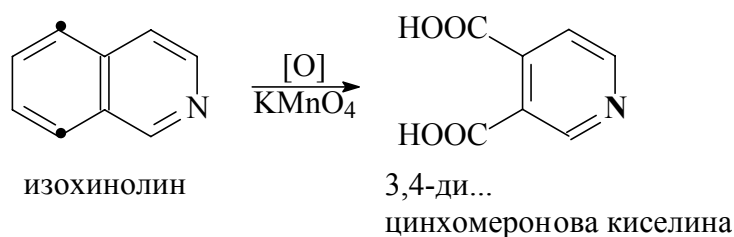
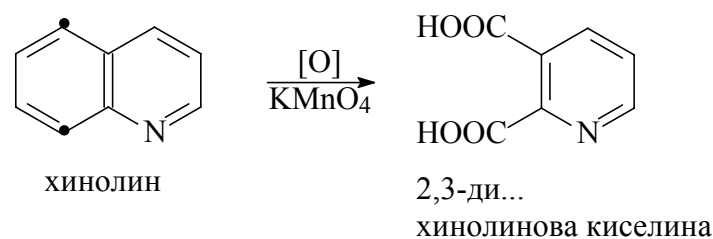
Отнася се като активирана аром. система!

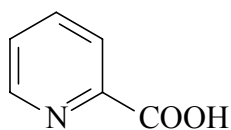
Това особено поведение на пиридиновия N-оксид се обяснява с характерното разпределение на електронната плътност. Встъпва в реакции на S_E и S_N . Във всички случаи заместването протича на 2-ро, 4-то или 6-то място (главно на 4-то):



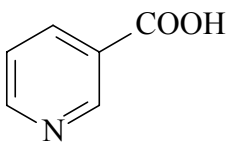
2. Киселини на пиридина

Получават се при окисление на съответните пиколини или алкилпиридини. Тези киселини лесно се декарбоксилират.

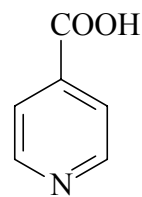




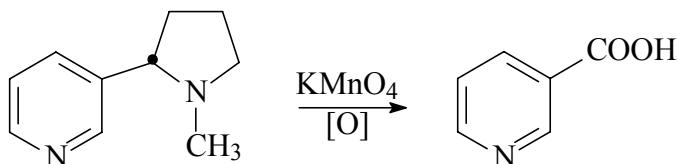
пиколинова киселина



никотинова киселина



изоникотинова киселина

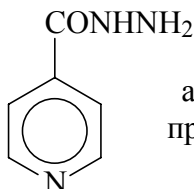


НИКОТИН

3. Производни с биологична активност

(а) лекарствени вещества:

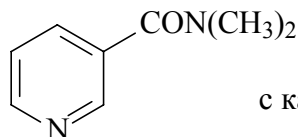
1. ХИНК:



антитуберкулозен препарат!(Римицид)

(Хидразид на ИзоНикотиновата Киселина)

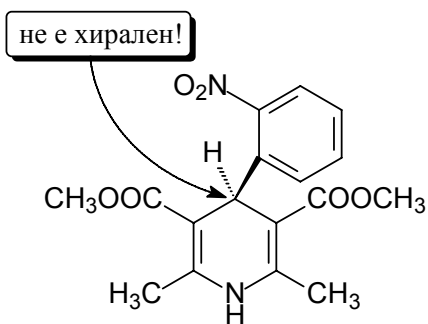
2. Кордиамин:



Аналептик,
с камфороподобно действие.

диетиламид на
никотиновата киселина

3. Нифедипин (*Adalat*[®]-Bayer):



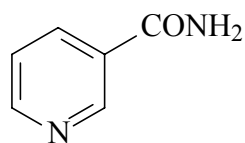
Важно лекарствено вещество:

Ca⁺⁺-антагонист (коронарен вазодилатор).
Нестабилен при съхранение на светлина -
търпи фотоокисление!

диметил-2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дихидропиридин-3,5-дикарбоксилат

(б) витамини:

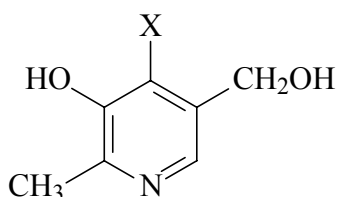
1. **Витамин В₃** (никотинамид) – *PP*-фактор:



никотинамид

При авитаминоза:
Заболяване на кожата - пелагра.

2. **Витамин В₆**:



витамини В₆

пиридоксин X = CH₂OH
пиридоксал X = CHO
пиридоксамин X = CH₂NH₂

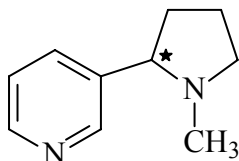
Прилагат се при кожни заболявания, изгаряния, радиено и рентгеново облъчване.

(в) Алкалоиди* - природни *N*-съдържащи съединения с изразена биологична активност. Намират широко приложение в медицината. Принадлежат към различни химични класове.

А. Производни на пиридина:

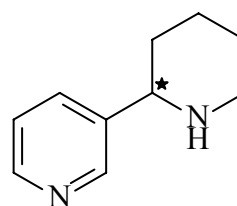
1. **Никотин**

3-(*N*-метил-2-пирилодил)-пиридин: съдържа се в листата на тютюна (*Nicotiana tabacum*). Силно отровен – летална доза 30-60 мг за 70-75 кг телесна маса.



Той е масловидна течност с т. к. 246 °С; влияе върху централната нервна система, повишава кръвното налягане, участва дишането и пулса.

2. **Анабазин** (от *Anabasis aphylla*)
2-(3-пиридил)-пиперидин:

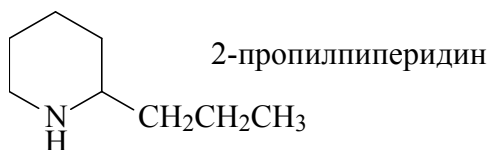


Изомер е на никотина и има подобно физиологично действие. Намира приложение като инсектицид. Производно е и на пиперидина.

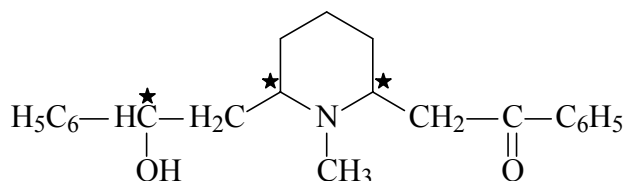
* От пиридиновите алкалоиди е добре да се запомнят структурите на никотина, анабазина, атропина и кокаина.

Б. Производни на пиперидина

1. *Кониин* – съдържа се в бучиниша (*Conium maculatum*). Силно отровен, с ограничено медицинско приложение. С него е бил екзекутиран Сократ.

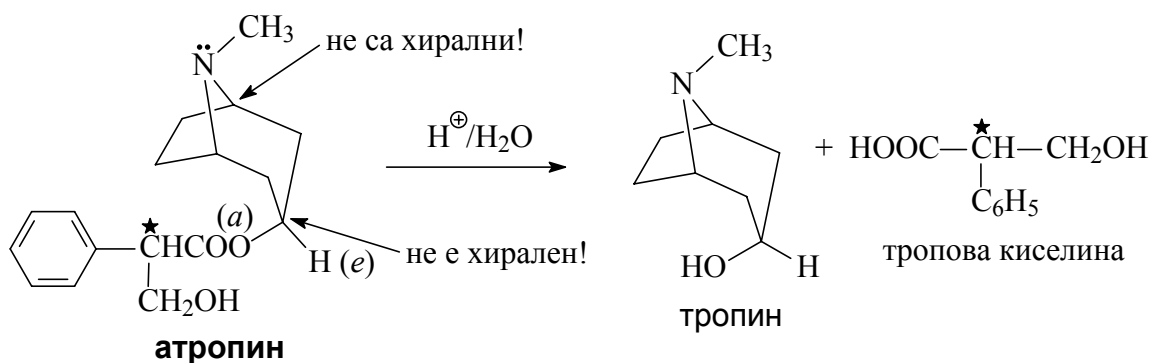


2. *Лобелин* – изолиран от растението лобелия (*Lobelia inflata*). Аналептик. Има никотиноподобно действие. Използва се като заместител на никотина в препарати за отказване от тютюнопушене.



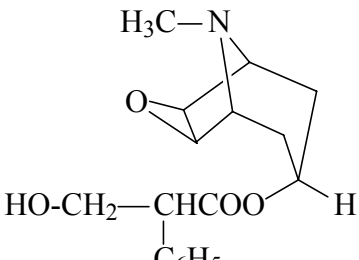
В. Алкалоиди от тропанов тип (съдържат пиперидинов пръстен):

1. *Атропин* – съдържа се в корените и листата на лудото биле - (*Athropa belladonna*) и на бляна (*Hyoscyamus niger*). Представява естер на аминокиселината *тропин* с оптичноактивната *тропова киселина*, до които се разпада при хидролиза:

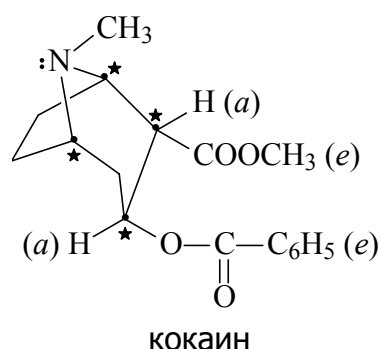
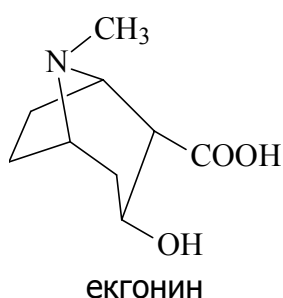


Атропинът е рацемична смес, докато в структурата на хиосциamina участва L-тропова киселина и затова той е с два пъти по-силно изразено фармакологично действие. Използва се широко в терапията като спазмолитик, мидриатично средство.

2. Скополамин:

	<p>Съдържа се в татула (<i>Datura stramonium</i>), в бляна и др. Химически представлява епоксидиран атропин. Биологичната активност и приложението му са подобни на атропина. При прилагане действа като детектор на лъжата на хора в хипноза.</p>
---	--

3. Кокаин – наркотик; съдържа се в листата на храста *Erythroxylon coca*. Химически представлява двоен естер на бензоената киселина и метанола с хидрокситропанкарбоксилната киселина, известна като *екгонин*.



Кокаинът се прилага като локален анестетик в офталмологията и оториноларингологията. Приет перорално в малки дози преизвиква еуфория и усещане за благополучие, но след неколнократен прием води до пристрастяване, съпроводено с деградация на личността (кокаинизъм).