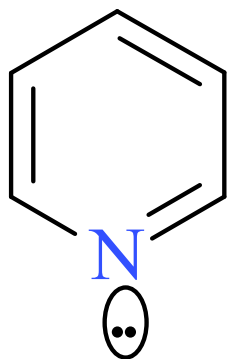


# Pirydyna (azyna), czyli sześcioczłonowy związek aromatyczny zawierający jeden atom azotu



Pirydyna  
azyna

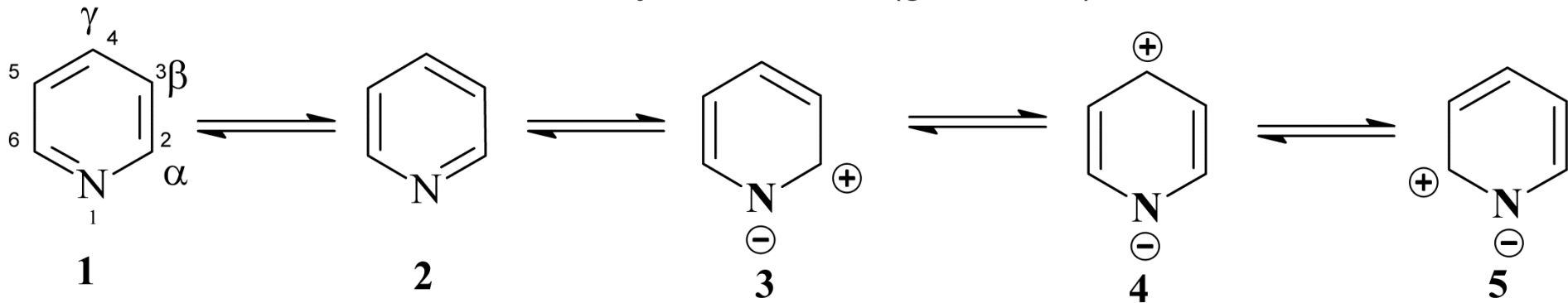
pKa = 5.2

1. Pirydyna formalnie powstaje przez zastąpienie jednego atomu węgla w benzenie przez jeden atom azotu.
2. Wszystkie atomy (poza atomami wodoru) mają hybrydyzację  $sp^2$ , jak w benzenie.
3. Wiązący zdelokalizowany cząsteczkowy (molekularny) orbital  $\pi$  powstaje z bocznego nałożenia się 6 niezhybrydowanych orbitali atomowych  $p$ , obsadzonych przez jeden elektron każdy, jak w benzenie. Dlatego pirydyna jest związkiem aromatycznym.
4. Wolna para elektronowa azotu znajduje się na jednej hybrydzie  $sp^2$  i leży w płaszczyźnie pierścienia (w odróżnieniu do benzenu, który nie posiada wolnych par elektronowych). Wolna para elektronowa determinuje własności zasadowe pirydyny.
5. Pirydyna to trzeciorzędowa amina aromatyczna.

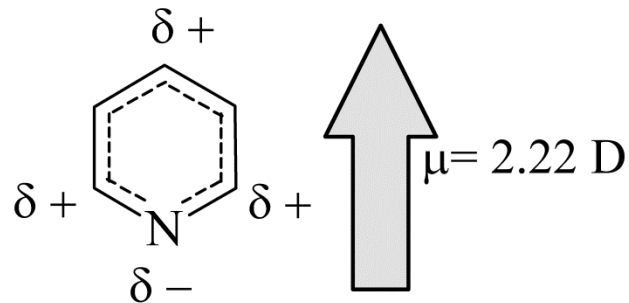
Powyższa wartość pKa odnosi się do sprzężonego kwasu

# Pirydyna (azyna)

Struktury kanoniczne (graniczne)

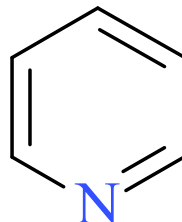


hybryda rezonansowa



# Pirydyna

## własności fizyczne



1. Bezbarwna ciecz o specyficznym mocnym zapachu
2. T.w. = 115 °C
3. Gęstość = 0.9819 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)
4. Bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak metanol, etanol, aceton, eter dietylowy, chloroform i benzen
5. Jest aminą trzeciorzędową o słabych właściwościach zasadowych o pK<sub>a</sub> = 5.2 (dla porównania nieco silniejszą od aniliny o pK<sub>a</sub> = 4.6-4.9 – wartości dla sprzężonych kwasów)

# Pirydyna

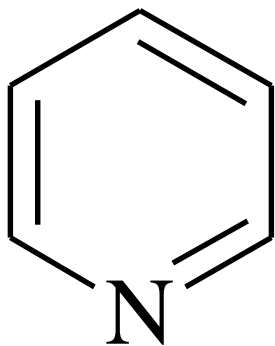
## własności chemiczne, czyli reaktywność

- I. Ulega łatwo addycji elektrofilowej do wolnej pary elektronowej azotu (czym różni się od benzenu).
- II. Bardzo trudno ulega substytucji elektrofilowej w pierścieniu (czym różni się od benzenu).
- III. Łatwo ulega substytucji nukleofilowej w pierścieniu (czym różni się od benzenu)
- IV. Alkilopirydyny ulegają reakcjom kondensacji (jako nukleofile) w wyniku dość łatwego odrywania protonu od grup alkilowych sąsiadujących z pierścieniem (w przeciwieństwie do pochodnych benzenu).
- V. Dużo łatwiej ulega redukcji w przeciwieństwie do benzenu.
- VI. Pierścień aromatyczny pirydyny dość odporny na utlenianie czym przypomina benzen (Pirydyny są bardziej wrażliwe na zasadowe czynniki utleniające). Jednak łatwo tworzy **N-tlenki** pod wpływem nadtlenków i nadkwasów karboksylowych.

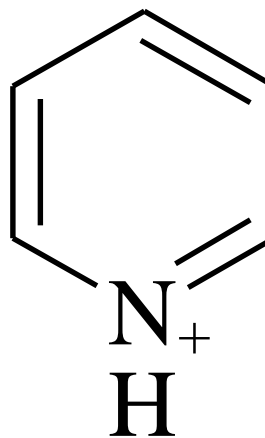
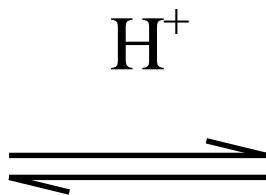
# I. Addycja czynników elektrofilowych do wolnej pary elektronowej azotu pierścieniowego pirydyny

1. Protonowanie przy atomie azotu (przyłączanie protonu  $H^+$ ) – tworzenie soli pirydyniowych
2. Nitrowanie przy atomie azotu (przyłączanie kationu nitroniowego  $NO_2^+$ ) – tworzenie soli 1-nitropirydyniowych
3. Sulfonowanie przy atomie azotu (przyłączanie trójtlenku siarki  $SO_3$ ) – tworzenie kompleksu pirydyna – trójtlenek siarki
4. Chlorowcowanie przy atomie azotu – tworzenie halogenków 1-halogenopirydyniowych
5. Acylowanie przy atomie azotu – tworzenie soli *N*-acylopirydyniowych
6. Alkilowanie przy atomie azotu – tworzenie czwartorzędowych soli pirydyniowych

# 1. Protonowanie przy atomie azotu (przyłączenie protonu $H^+$ ) – tworzenie soli pirydyniowych



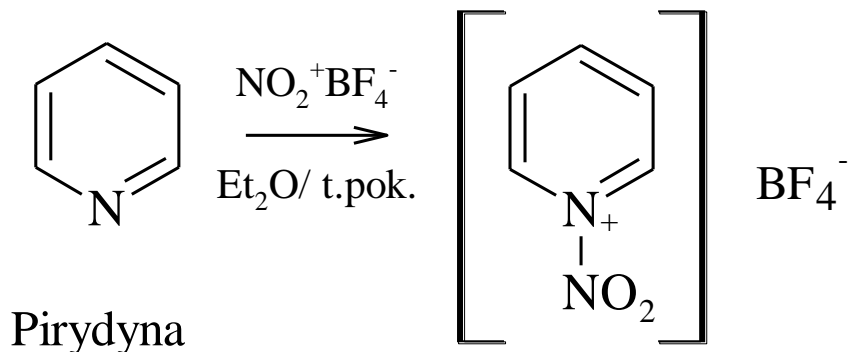
Pirydyna



Kation pirydyniowy

$$pK_a = 5.2$$

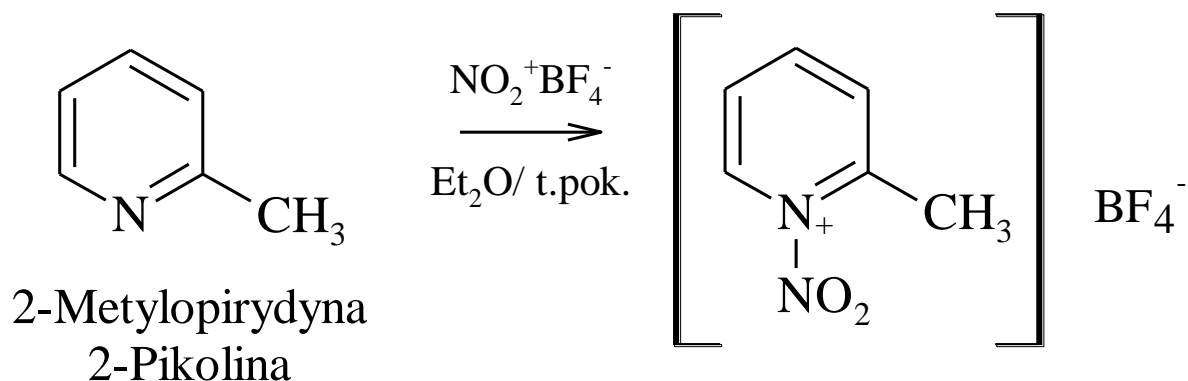
## 2. Nitrowanie przy atomie azotu (przyłączanie kationu nitroniowego $\text{NO}_2^+$ ) – tworzenie soli 1-nitropirydyniowych



Pirydyna

Tetrafluoroboran  
1-nitropirydyniowy

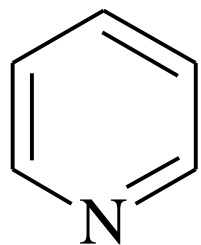
Duże wydajności



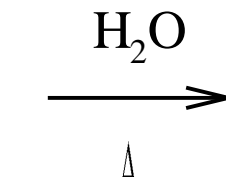
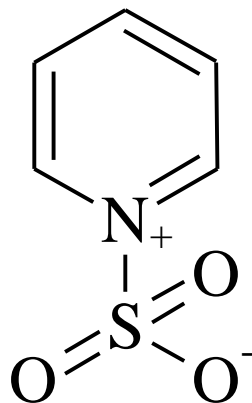
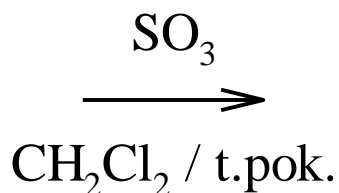
2-Metylopirydyna  
2-Pikolina

Tetrafluoroboran  
1-nitro-2-metylopirydyniowy  
Tetrafluoroboran  
1-nitro-2-pikoliniowy

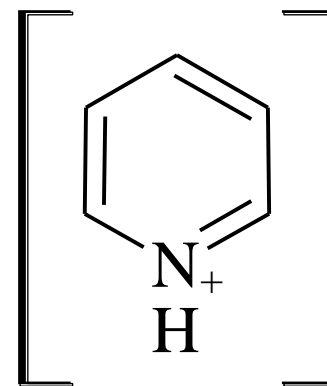
### 3. Sulfonowanie przy atomie azotu (przyłączenie trójtlenku siarki $\text{SO}_3$ ) – tworzenie kompleksu pirydyna – trójtlenek siarki



Pirydyna



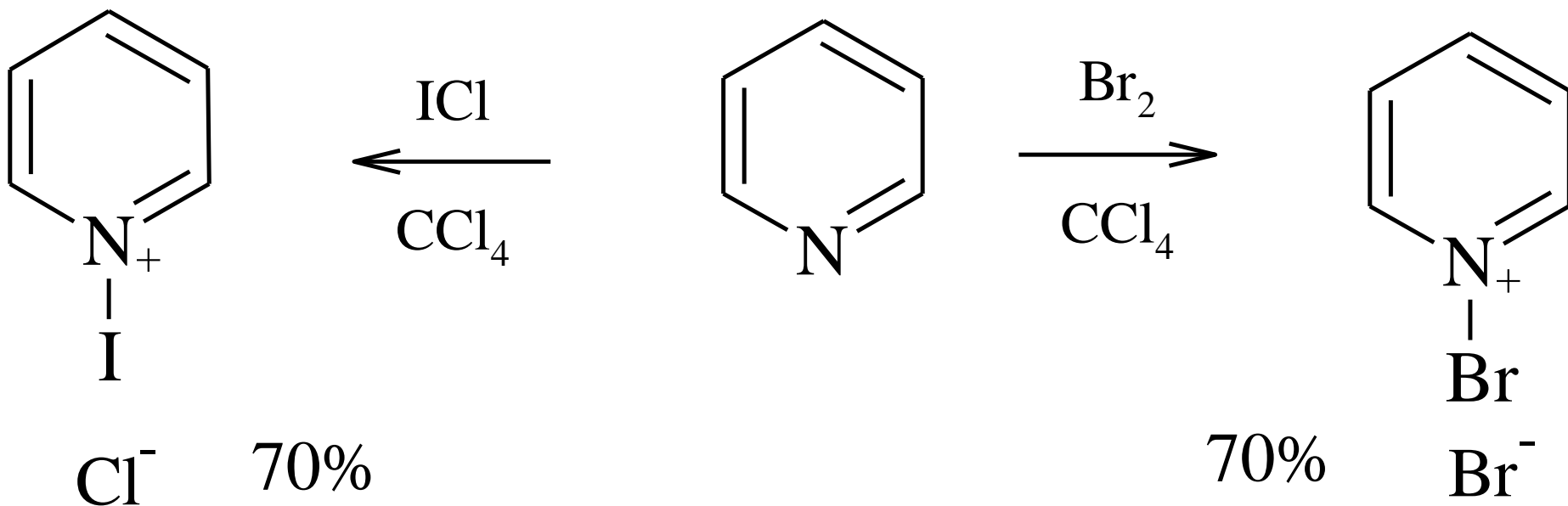
90%



Krystaliczny  
Kompleks pirydyna-trójtlenek siarki

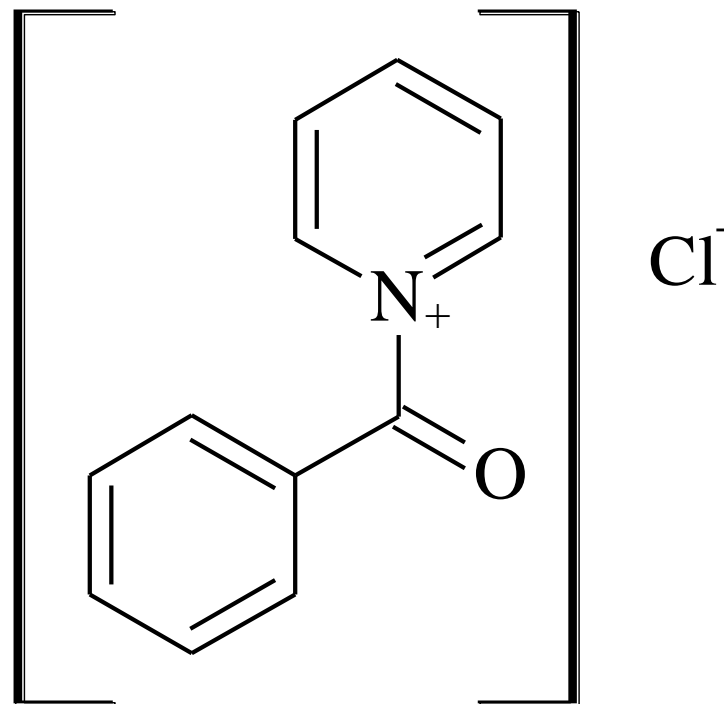
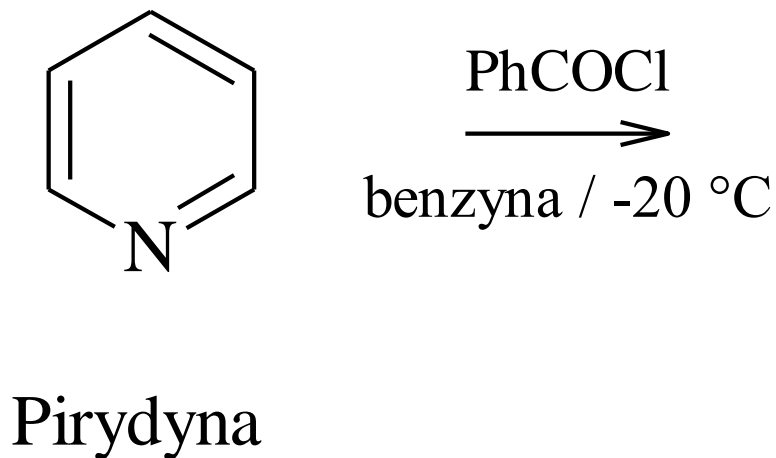


## 4. Chlorowcowanie przy atomie azotu – tworzenie halogenków 1-halogenopirydyniowych



Tworzą się krystaliczne połączenia

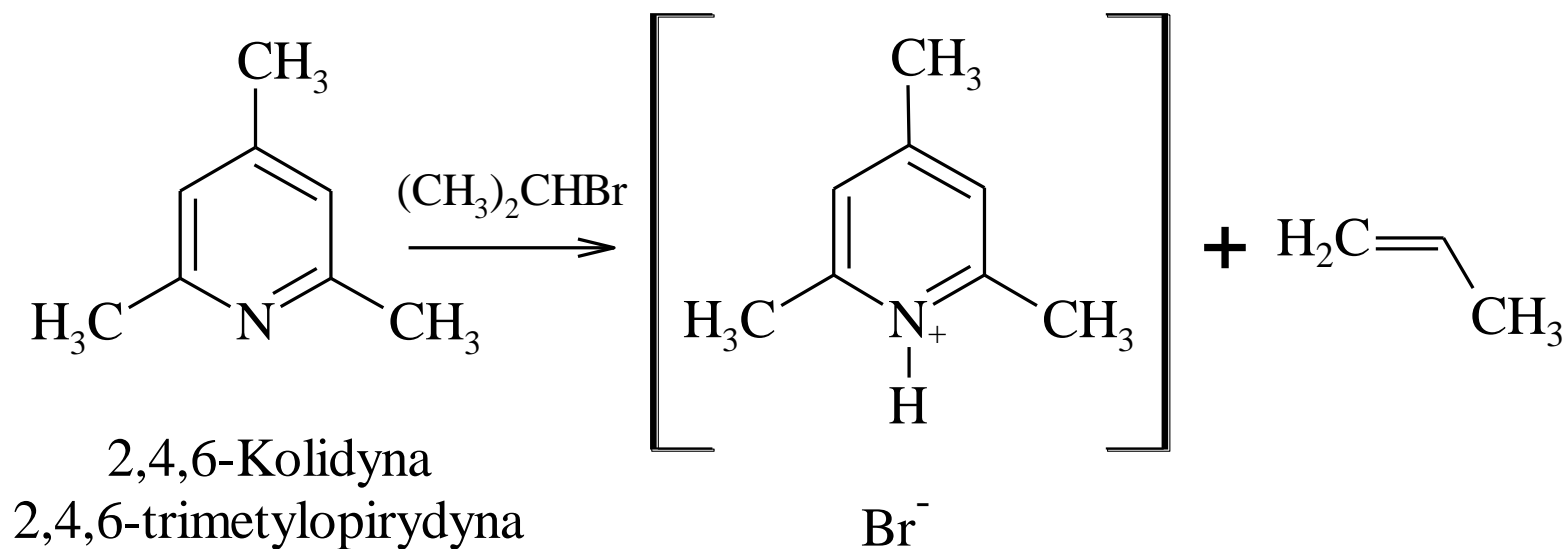
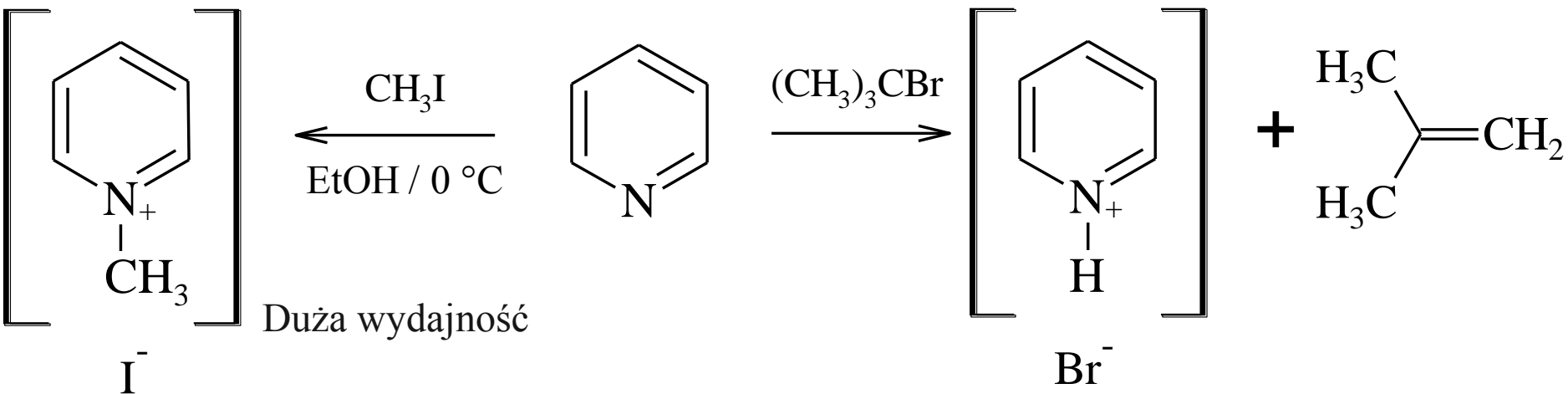
## 5. Acylowanie przy atomie azotu – tworzenie soli *N*-acylopirydyniowych



krystaliczny chlorek  
1-benzoilopirydiniowy

Duża wydajność

## 6. Alkilowanie przy atomie azotu – tworzenie czwartorzędowych soli pirydyniowych

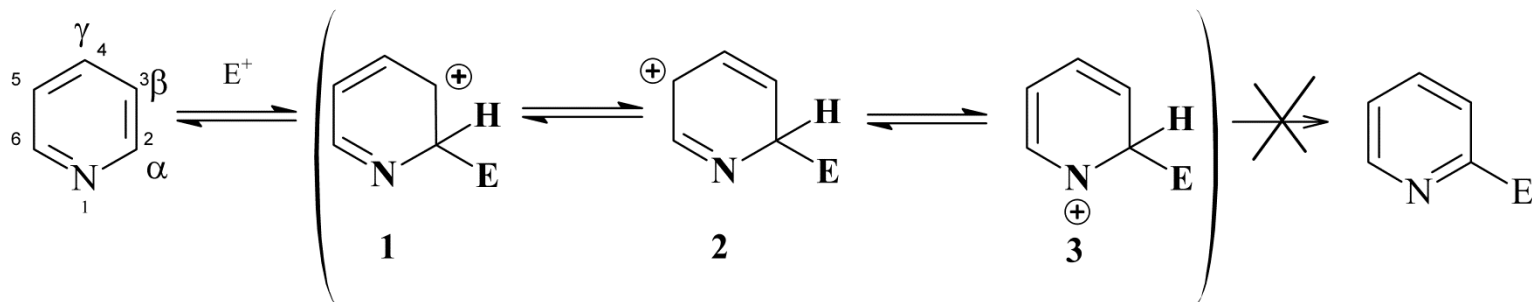


II. Substytucja elektrofilowa przy atomie węgla pierścienia pirydynowego zachodzi trudno ze względu na znaczne zmniejszenie gęstości elektronowej przez silnie elektroujemny atom azotu

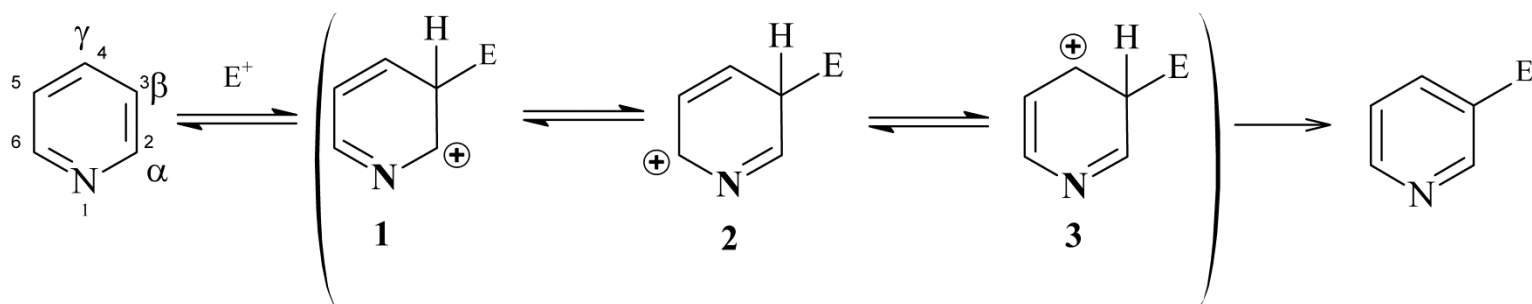
1. Nitrowanie – podstawienie protonu grupą nitrową
2. Sulfonowanie – podstawienie protonu grupą
3. Chlorowcowanie – podstawienie protonu halogenem (fluorowcem)
4. Acetoksymerkurowanie – podstawienie protonu grupą acetoksyrtęciową (acetoksymerkurową)

# Które atomy węgla pierścienia niepodstawionej pirydyny najłatwiej atakuje czynnik elektrofilowy?

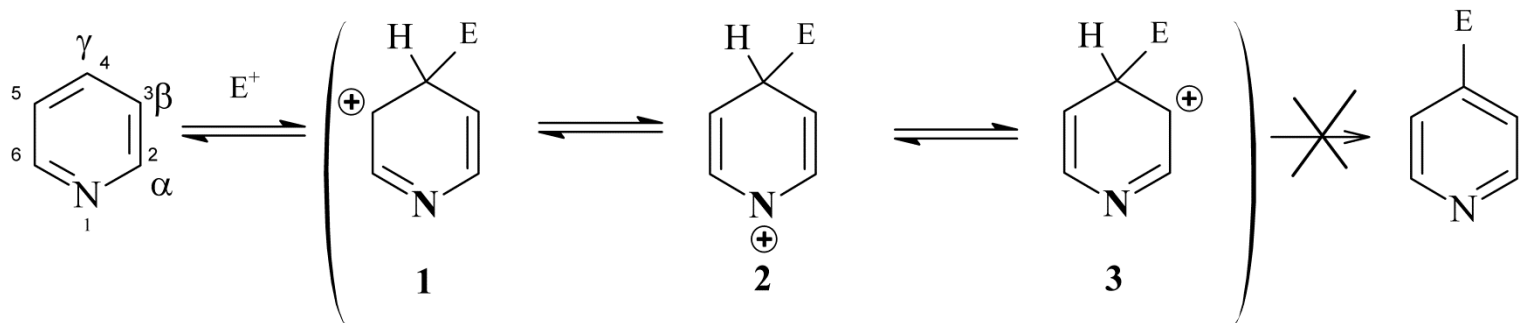
Atak na pozycję 2 (alfa) – wyjątkowo niekorzystny



Atak na pozycję 3 (beta) - łatwiejszy

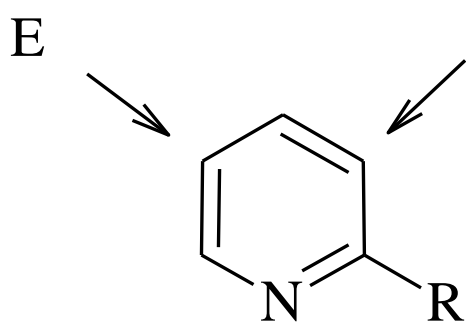


Atak na pozycję 4 (gamma) – wyjątkowo niekorzystny

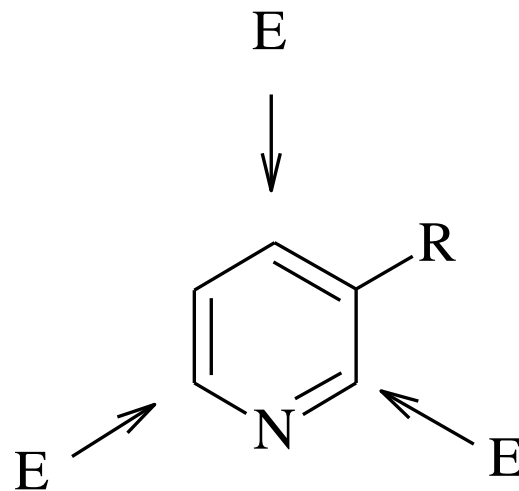
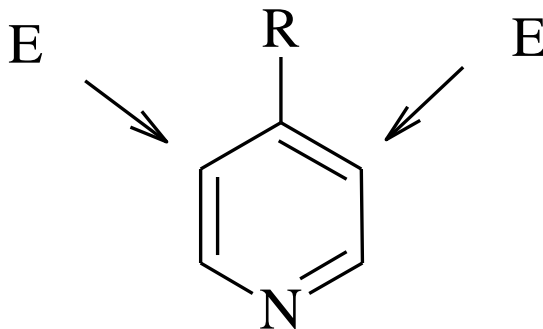


# Które atomy węgla pierścienia podstawionych pirydyn najłatwiej atakuje czynnik elektrofilowy?

Tylko grupy elektronodonorowe ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ) umożliwiają zajście substytucji elektrofilowej u podstawionych pirydyn, pirydyny podstawione grupami elektroakceptorowymi ( $-\text{NO}_2$ , halogeny,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}-\text{R}$ ) nie ulegają zupełnie substytucji elektrofilowej

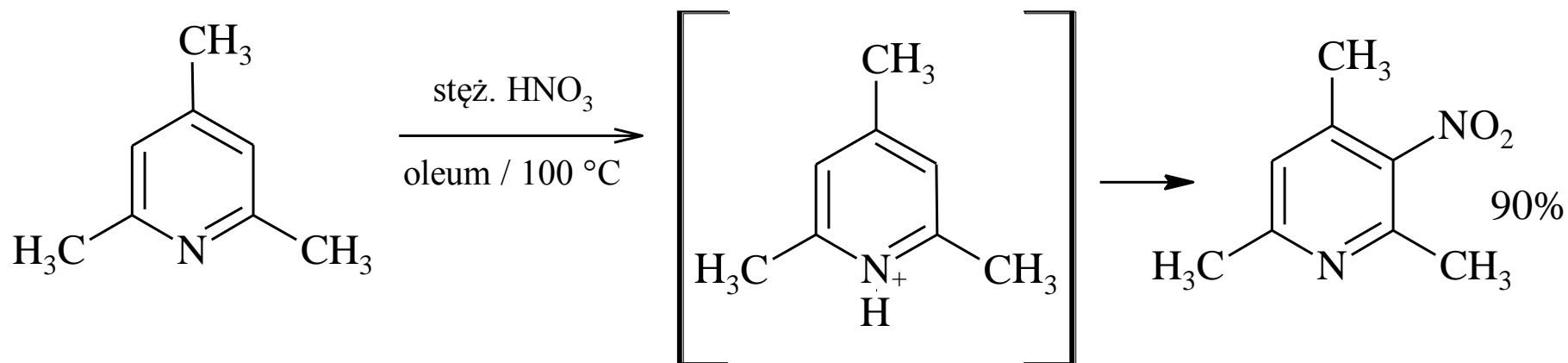
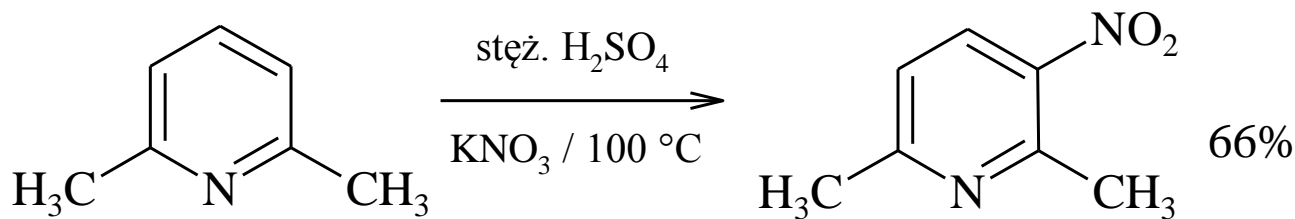
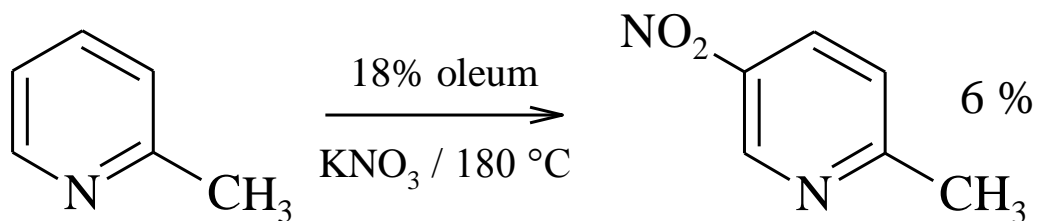
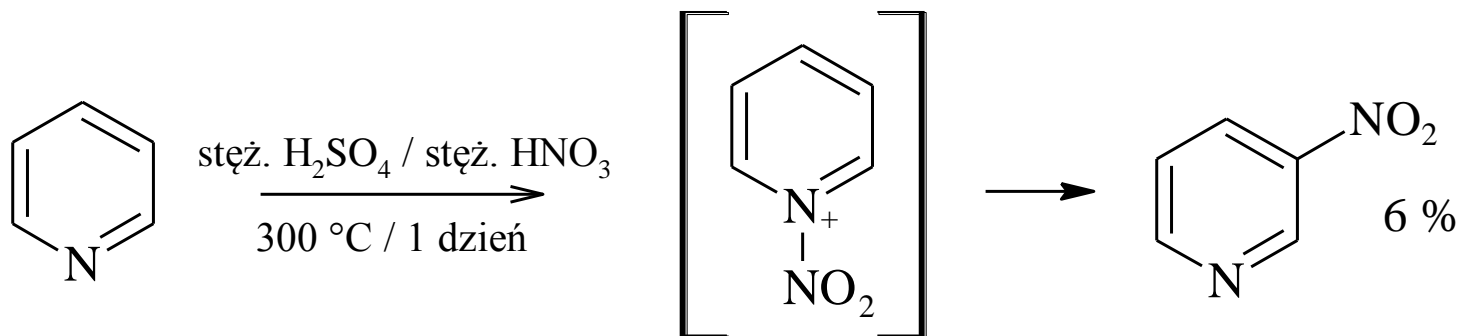


Atak elektrofilowy  
przy C-3 i C-5

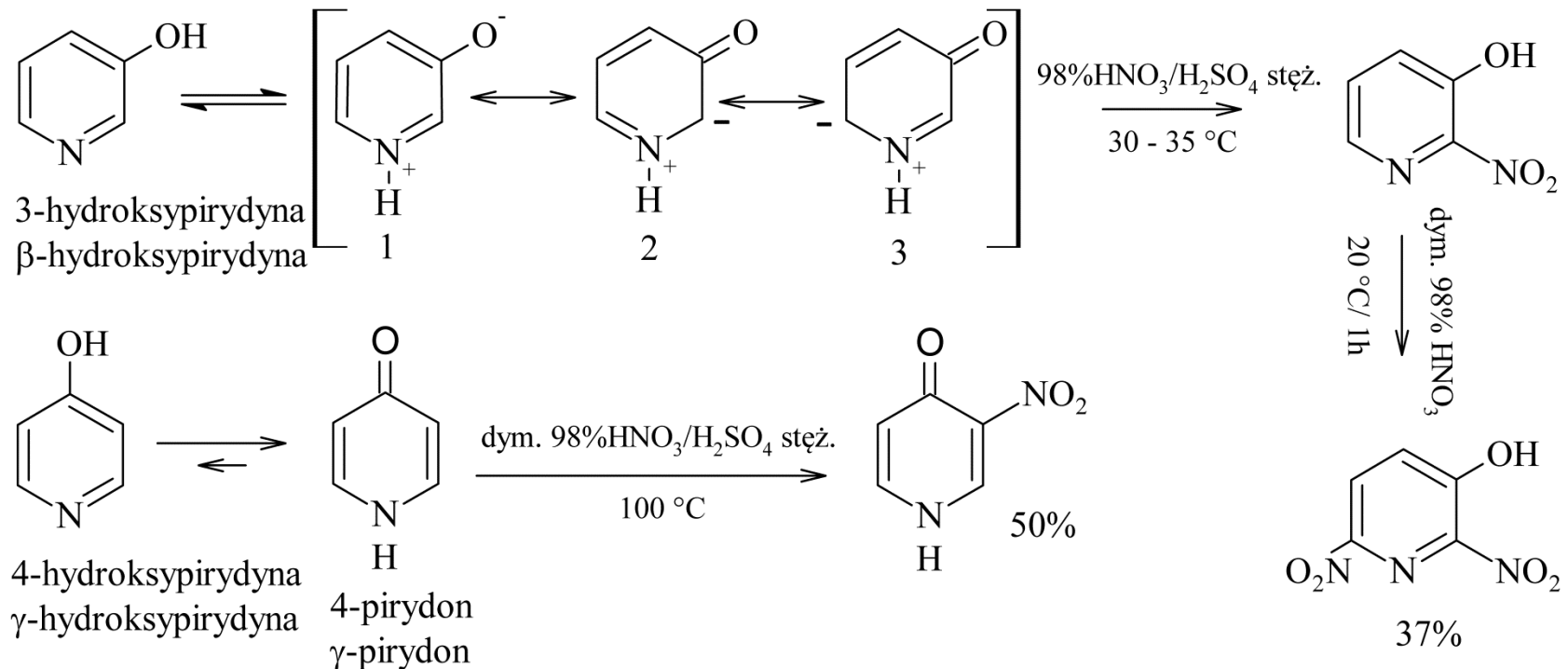
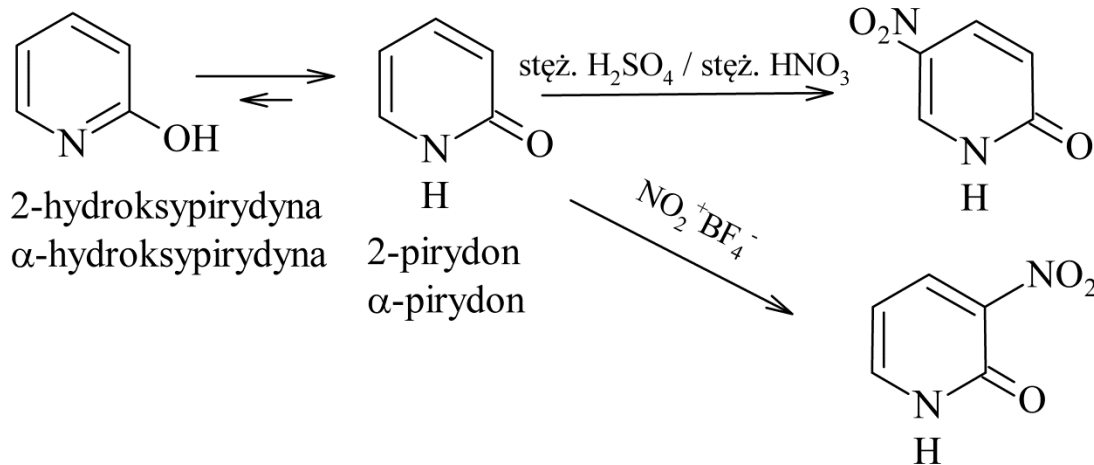


Atak elektrofilowy  
głównie przy C-2

# 1. Nitrowanie – podstawienie protonu grupą nitrową

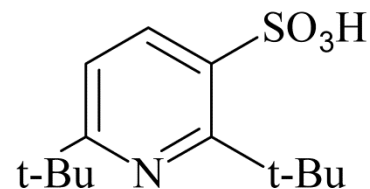
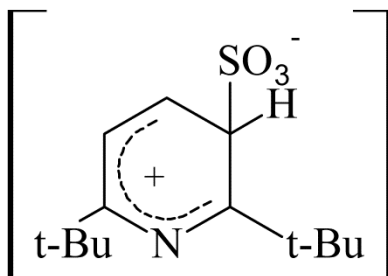
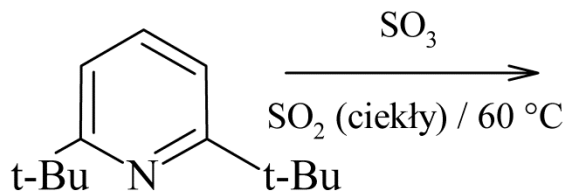
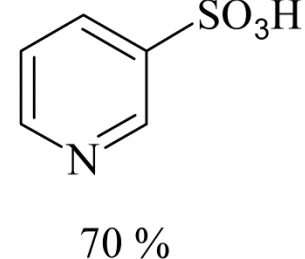
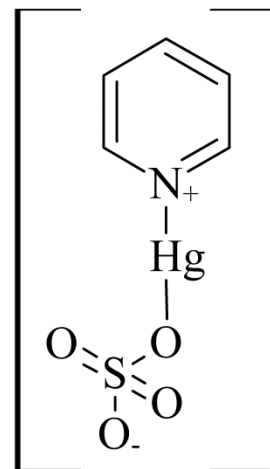
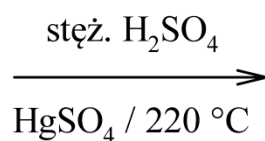
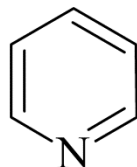
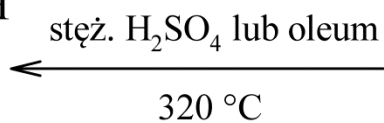
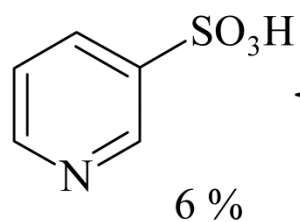


# 1. Nitrowanie – podstawienie protonu grupą nitrową w okso i hydroksypirydynach

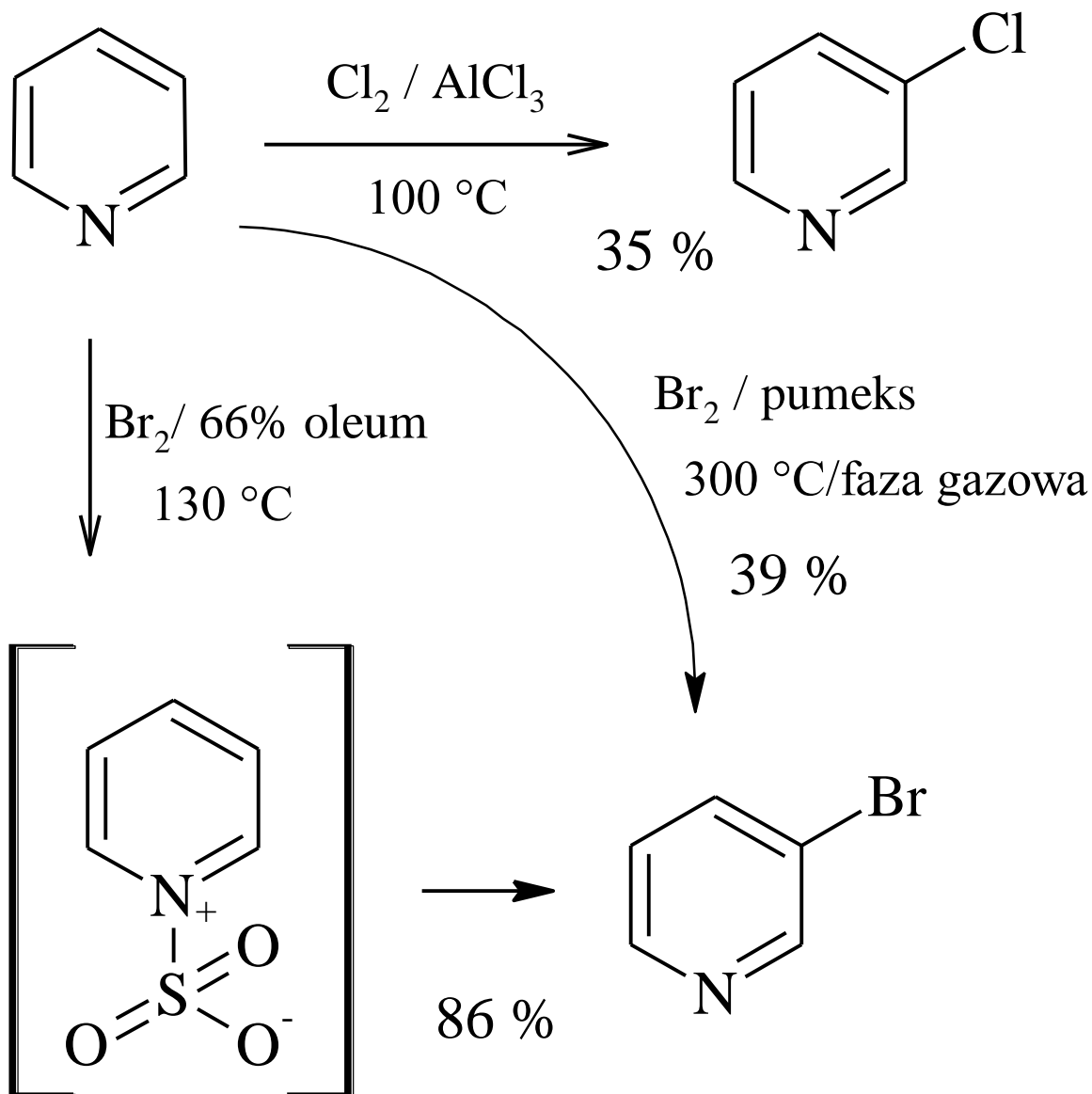




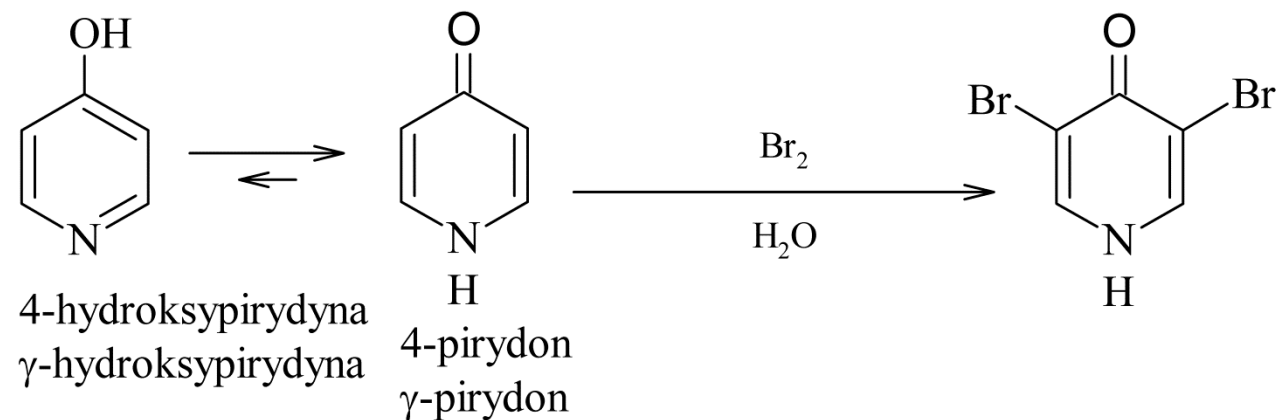
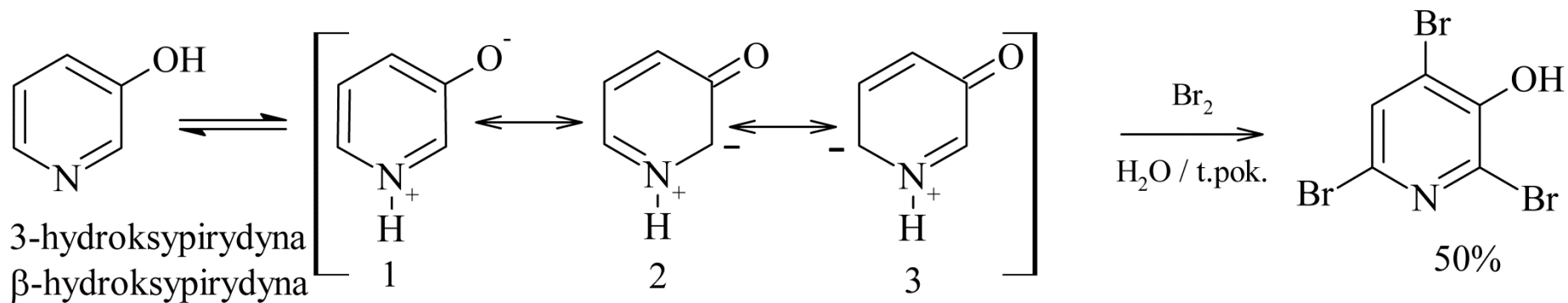
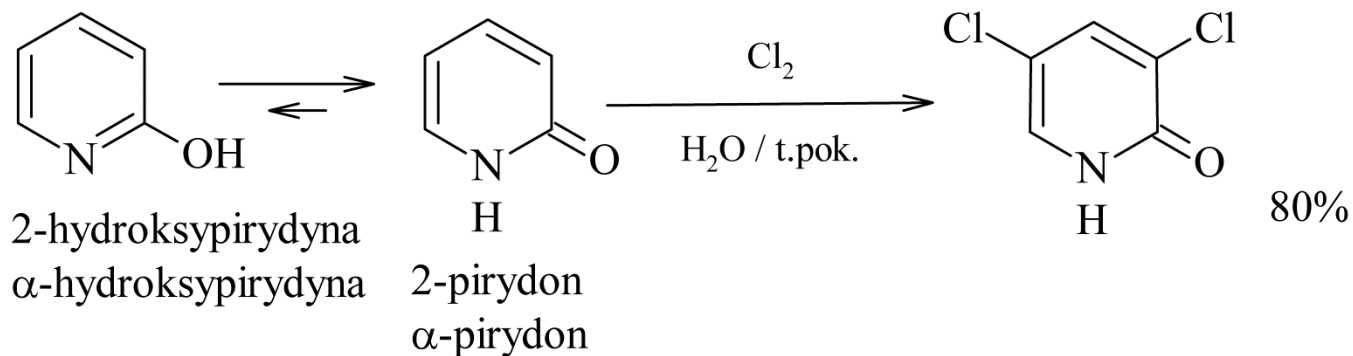
## 2. Sulfonowanie – podstawienie protonu grupą



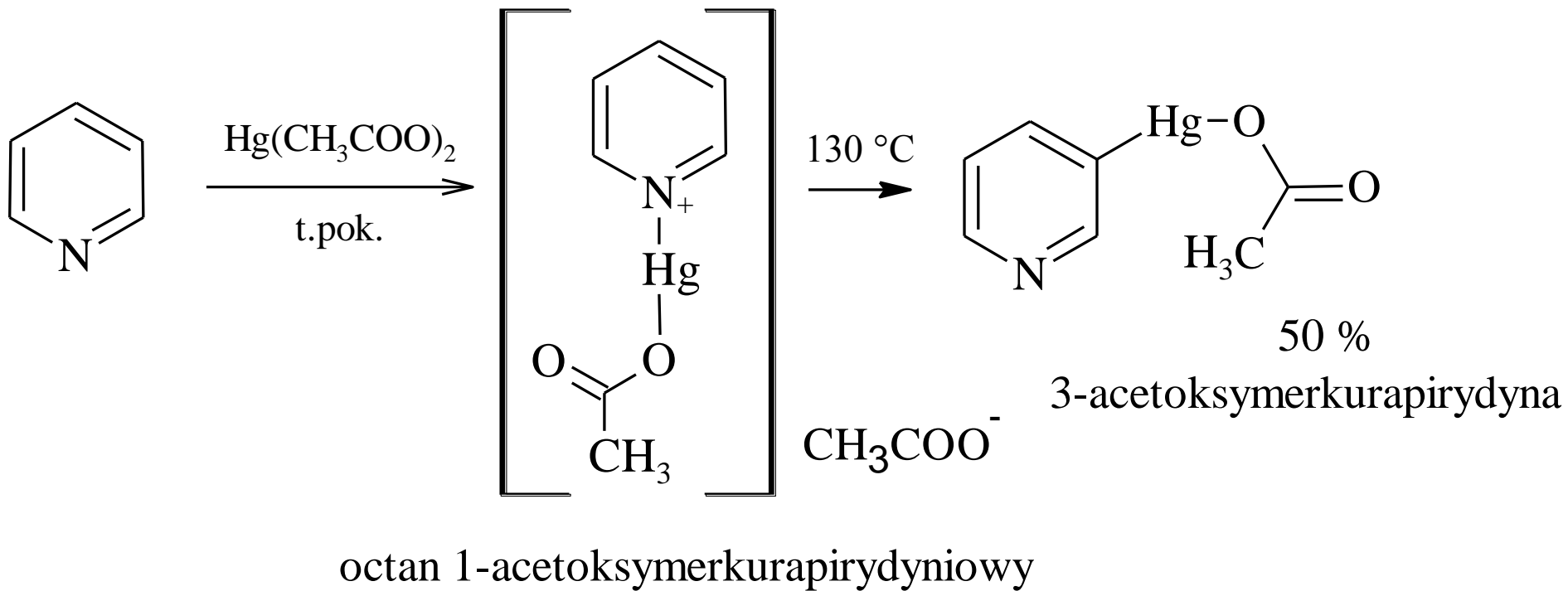
### 3. Chlorowcowanie – podstawienie protonu halogenem (fluorowcem)



### 3. Chlorowcowanie – podstawienie protonu halogenem (fluorowcem) w okso i hydroksypirydynach



## 4. Acetoksymerkurowanie – podstawienie protonu grupą acetoksyrtęciową (acetoksymerkurową)



### III. Substytucja nukleofilowa przy atomie węgla pierścienia pirydynowego zachodzi łatwo ze względu na znaczne zmniejszenie gęstości elektronowej przez silnie elektroujemny atom azotu

A. Aromatyczne nukleofilowe podstawienie dwucząsteczkowe ( $S_{N2Ar}$ ) przeniesieniem anionu wodorkowego ( $H^-$ ). Proces charakterystyczny dla niepodstawionej pirydyny

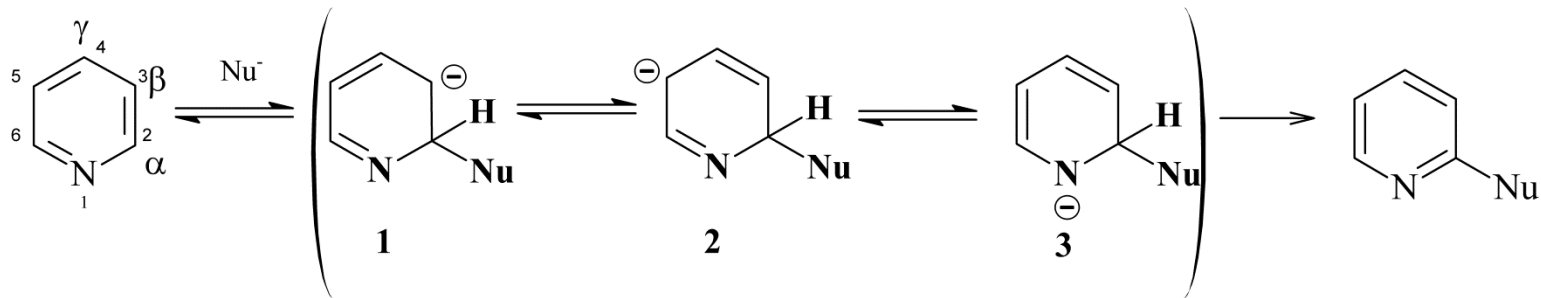
1. Alkilowanie i arylowanie – podstawienie anionu wodorkowego grupami alkilowymi i aryłowymi.
2. Aminowanie - podstawienie anionu wodorkowego grupą aminową (reakcja Cziczibabina).
3. Hydroksylowanie - podstawienie anionu wodorkowego grupą hydroksylową.

B. Aromatyczne nukleofilowe podstawienie dwucząsteczkowe ( $S_{N2Ar}$ ) z wymianą jonu halogenkowego lub azotynowego przez silniejsze nukleofile. Proces charakterystyczny dla pochodnych pirydyny podstawionych przez podstawniki elektronoakceptorowe.

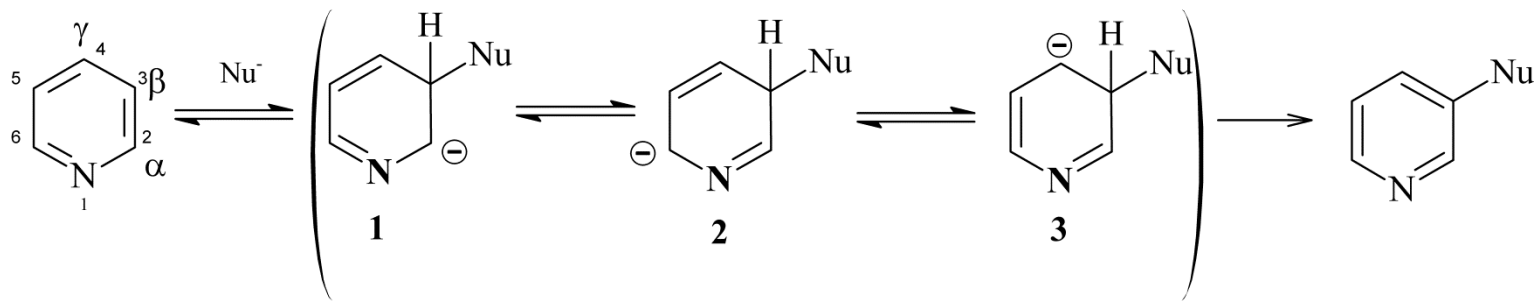
C. Podstawienie nukleofilowe jako wynik mechanizmu eliminacji-addycji poprzez tzw. **Pirydyn**. Mechanizm charakterystyczny dla 3- i 4-podstawionych pirydyn i bardzo silnych czynników nukleofilowych (jak anion amidkowy).

# Które atomy węgla pierścienia niepodstawionej pirydyny najłatwiej atakuje czynnik nukleofilowy?

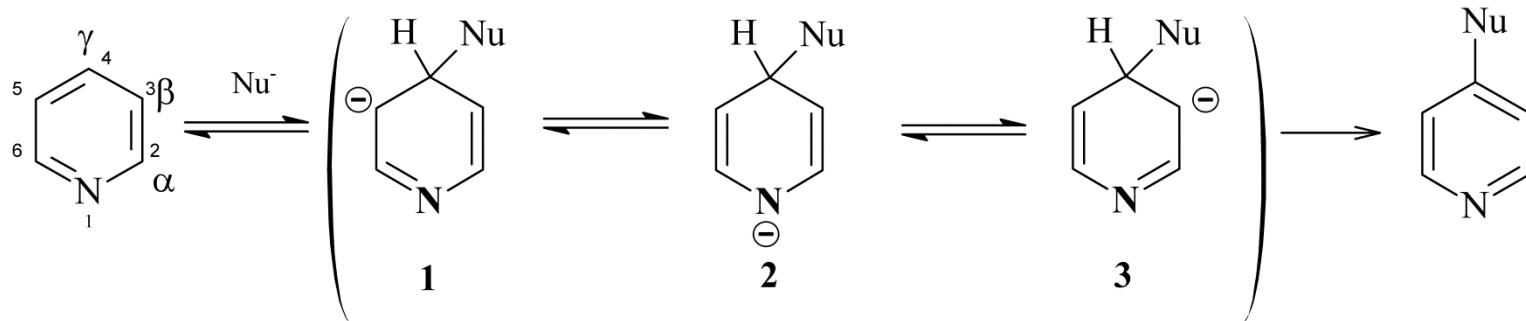
Atak na pozycję 2 (alfa)



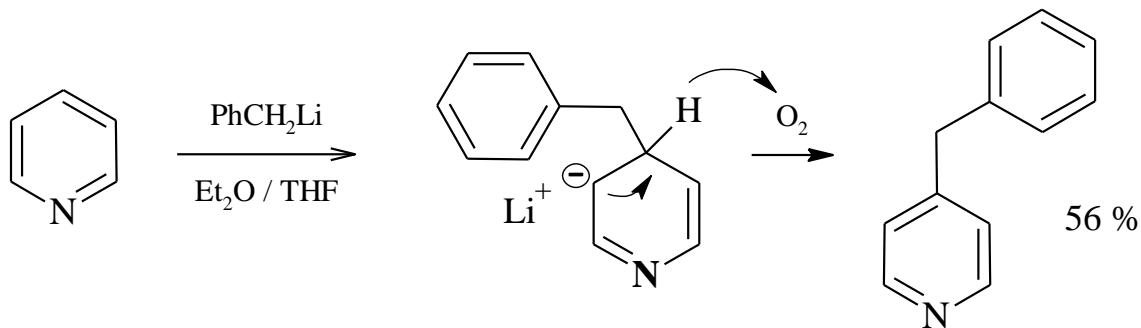
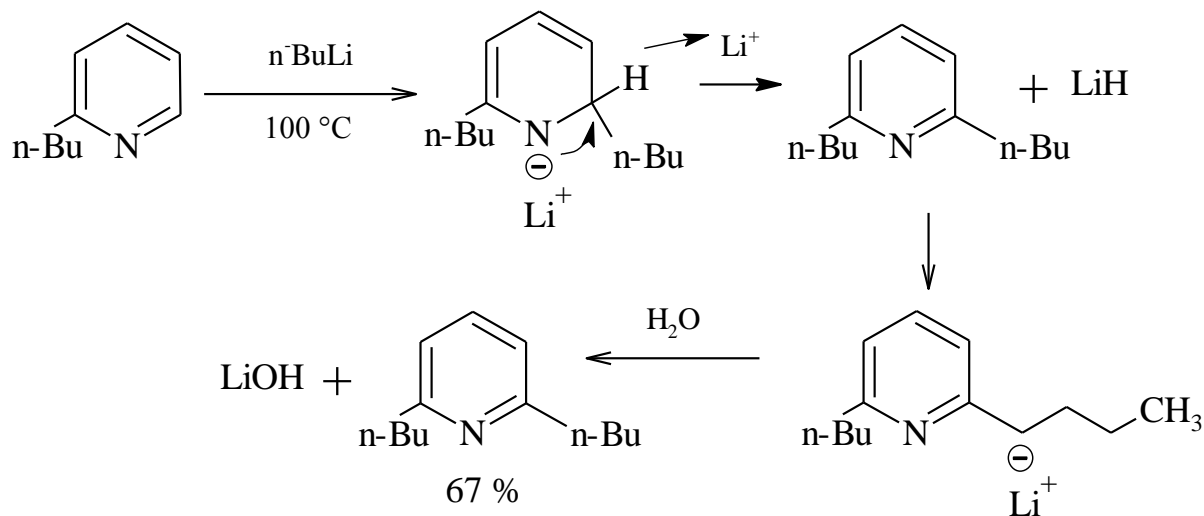
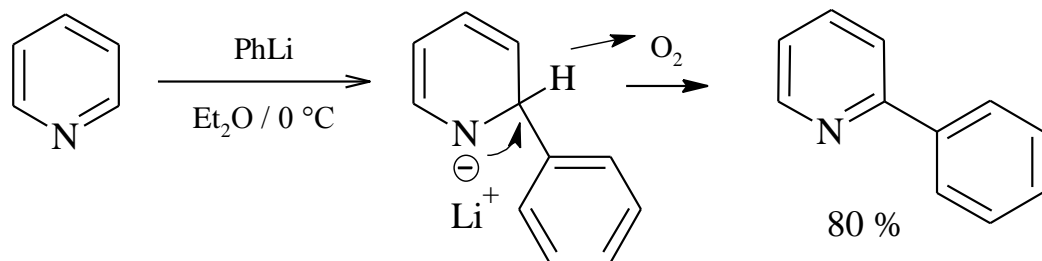
Atak na pozycję 3 (beta)



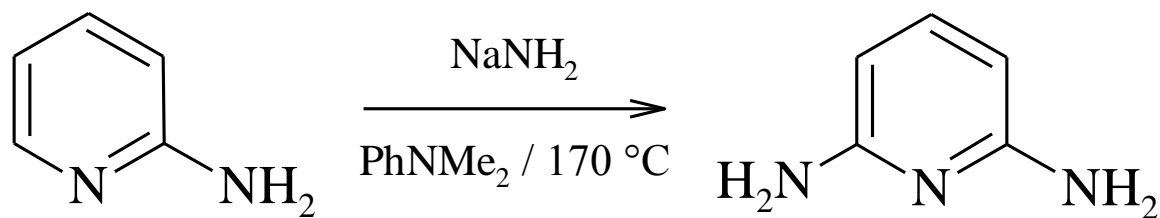
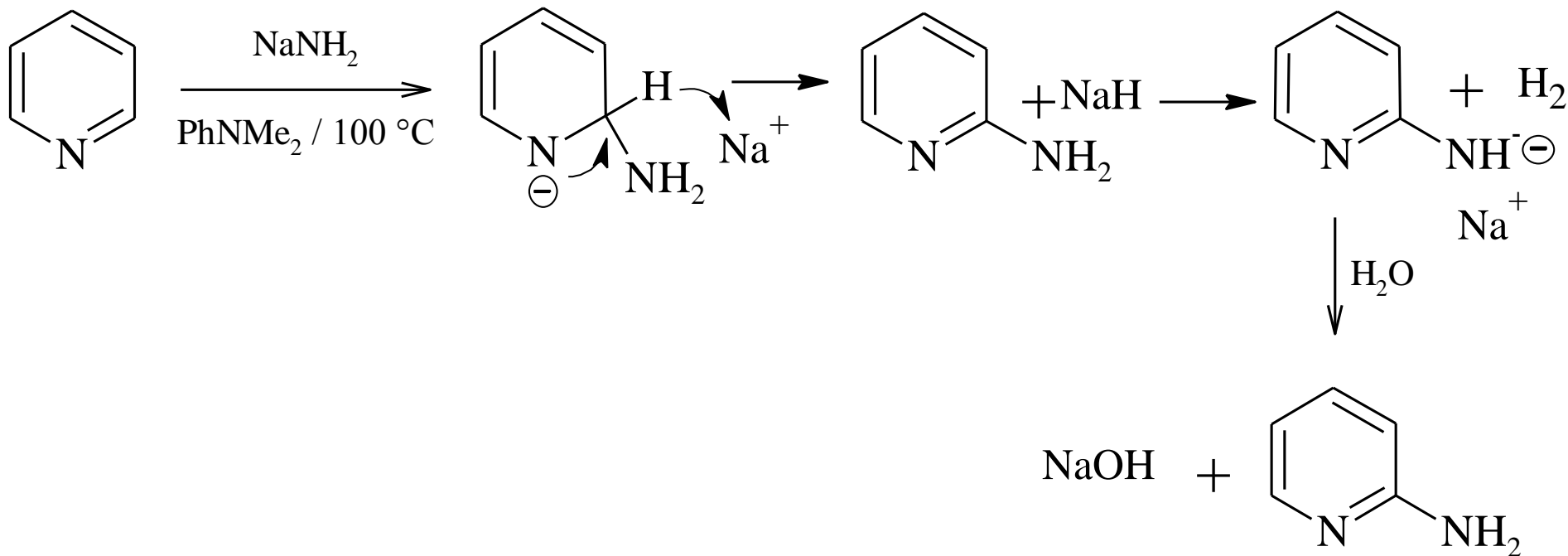
Atak na pozycję 4 (gamma)



# 1. Alkilowanie i arylowanie – podstawienie anionu wodorkowego grupami alkilowymi i aryłowymi

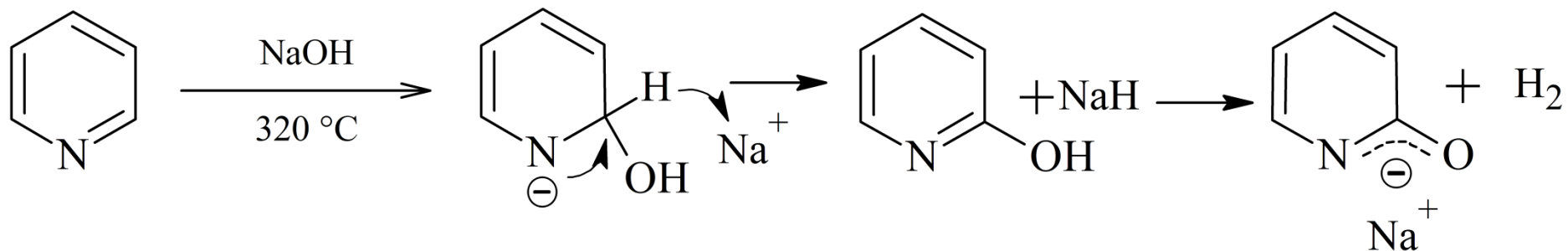


## 2. Aminowanie - podstawienie anionu wodorkowego grupą aminową (reakcja Cziczibabina)





### 3. Hydroksylowanie - podstawienie anionu wodorowego grupą hydroksylową

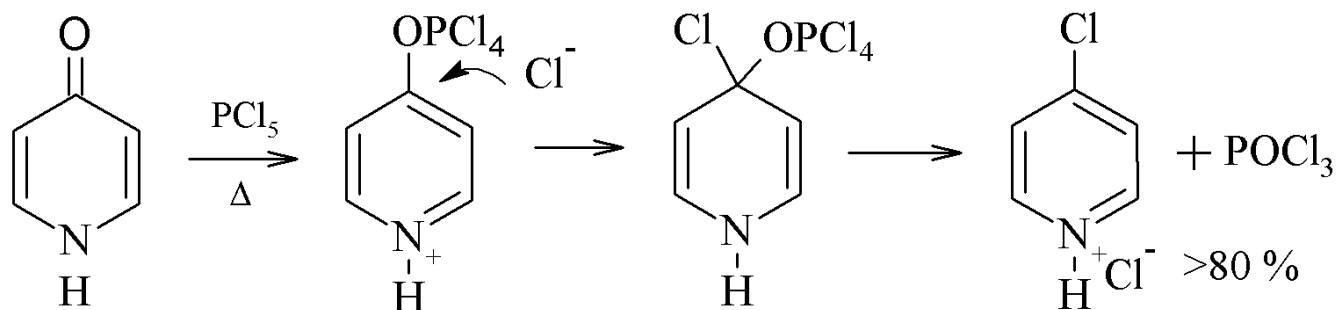
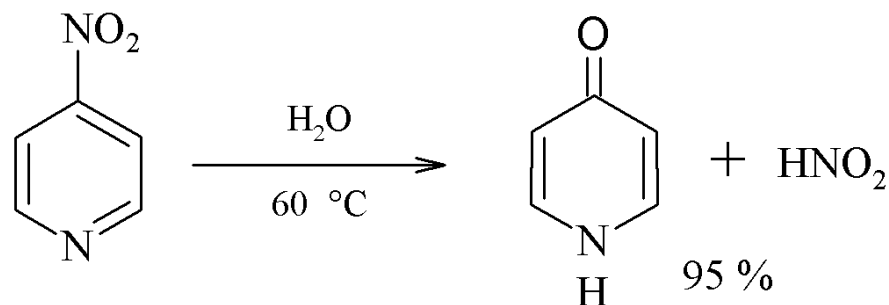
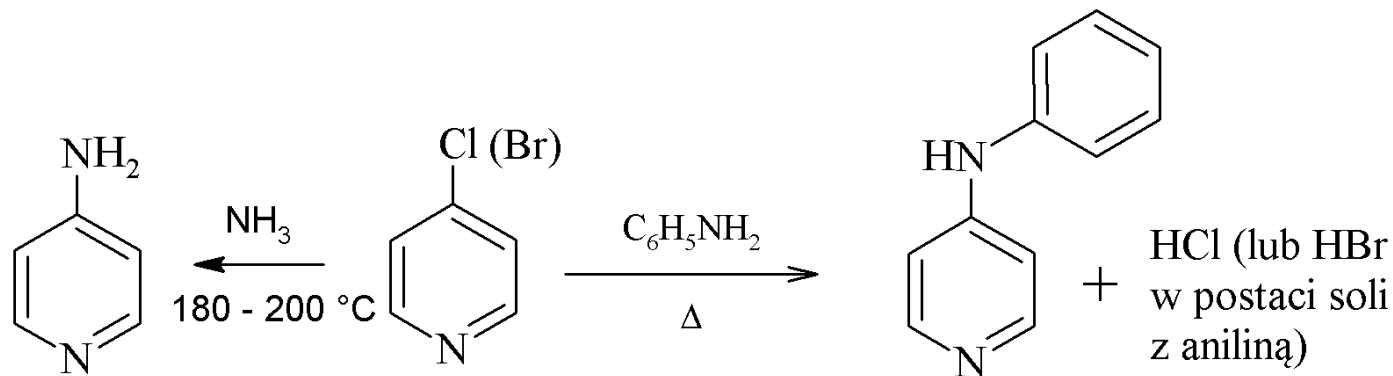


sól sodowa 2-pirydonu,  
czyli  $\alpha$ -pirydonu

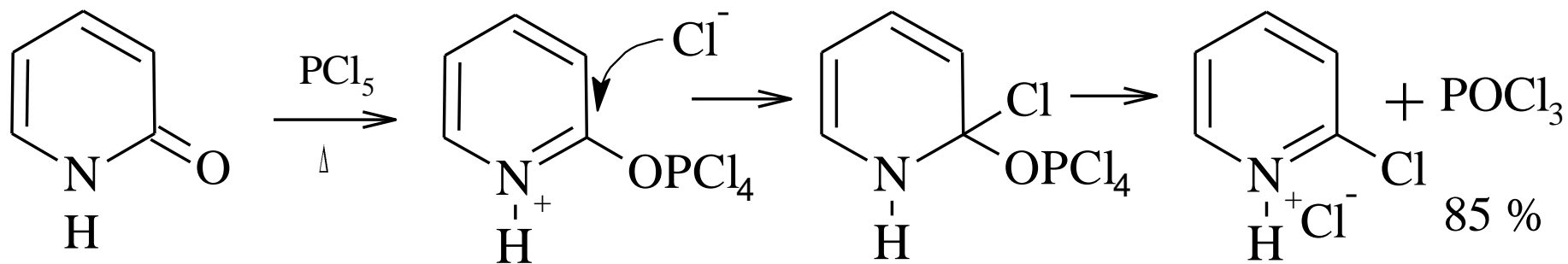
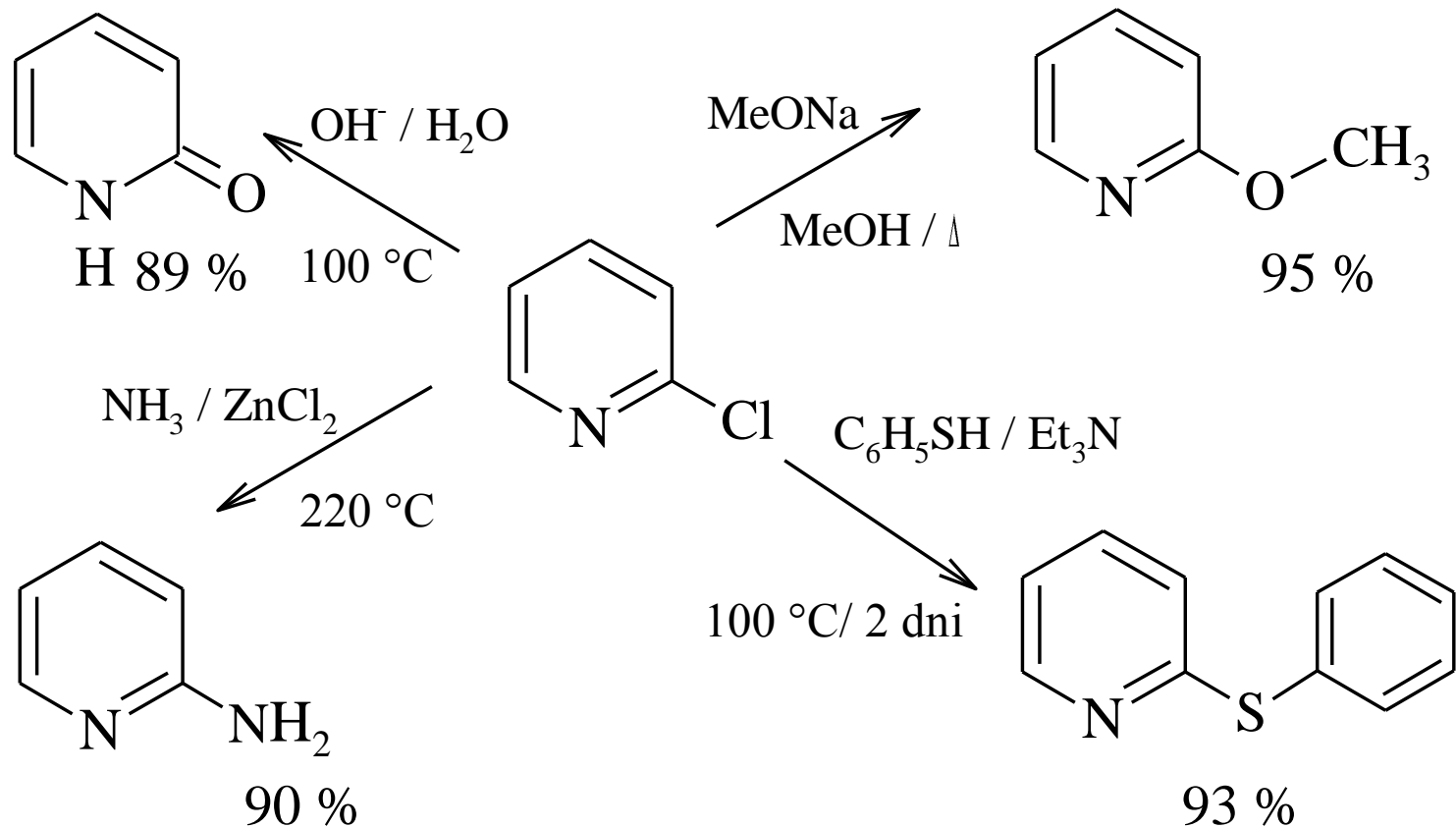
Mała wydajność

# B. Aromatyczne nukleofilowe podstawienie dwucząsteczkowe ( $S_{N2Ar}$ ) z wymianą jonu halogenkowego lub azotynowego przez silniejsze nukleofile.

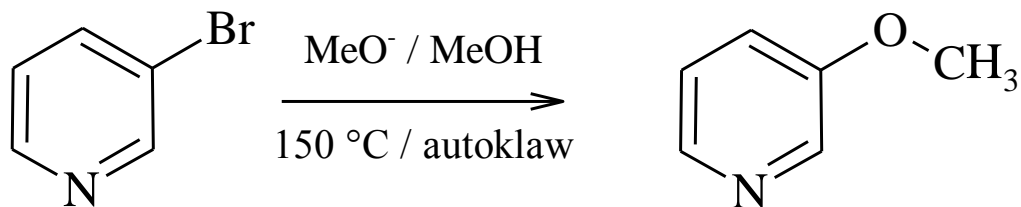
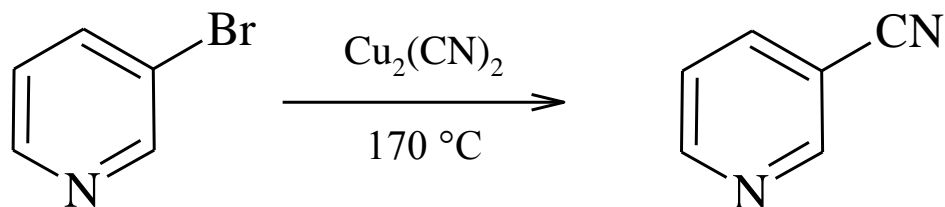
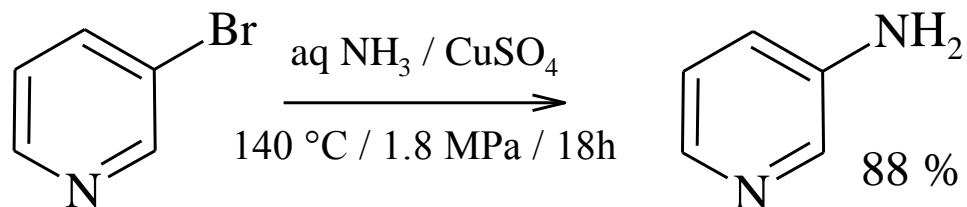
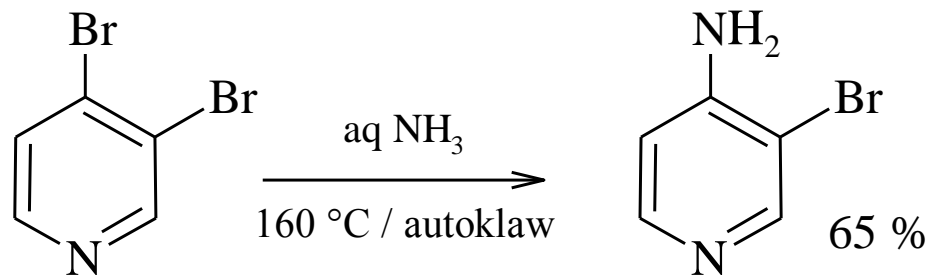
Wymiana w pozycji 4 ( $\gamma$ ) jest najłatwiejsza



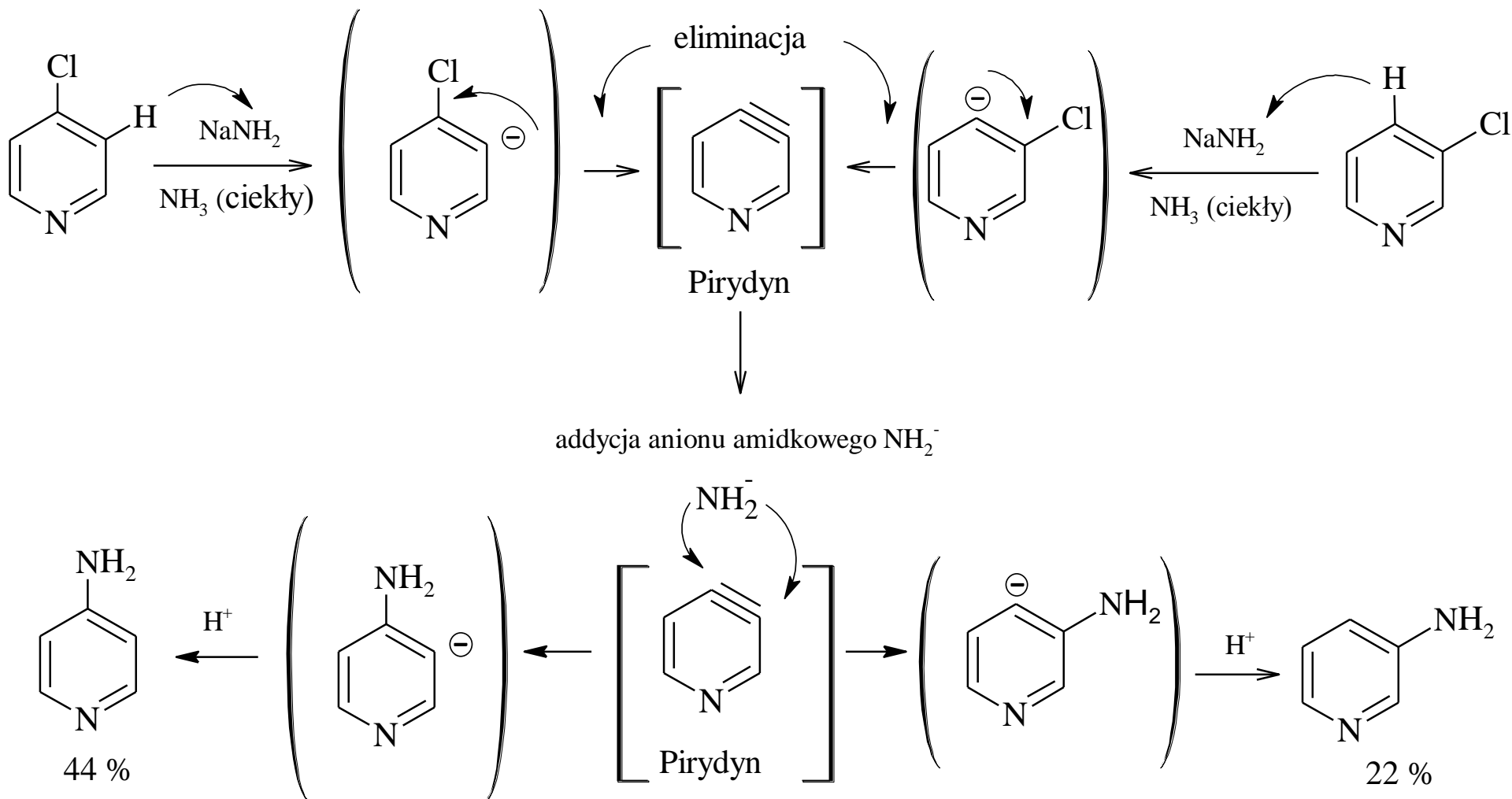
Wymiana w pozycji 2 ( $\alpha$ ) jest łatwa, ale podstawnik w pozycja 2 jest mniej reaktywny niż w pozycji 4 ( $\gamma$ )



**3 (β)–Chlorowcopirydyny przypominają reaktywnością chlorowcobenzeny. Stąd wymiana w pozycji 3 (β) poprzez dwucząsteczkową substytucję aromatyczną ( $S_{N2Ar}$ ) jest dość trudna i wymaga znacznie drastyczniejszych warunków niż reakcje wymiany w pozycjach 2 (α) i 4 (γ). Często wymagają obecności soli miedzi(II), jako katalizatorów, podobnie, jak w przypadku chlorobenzenu.**

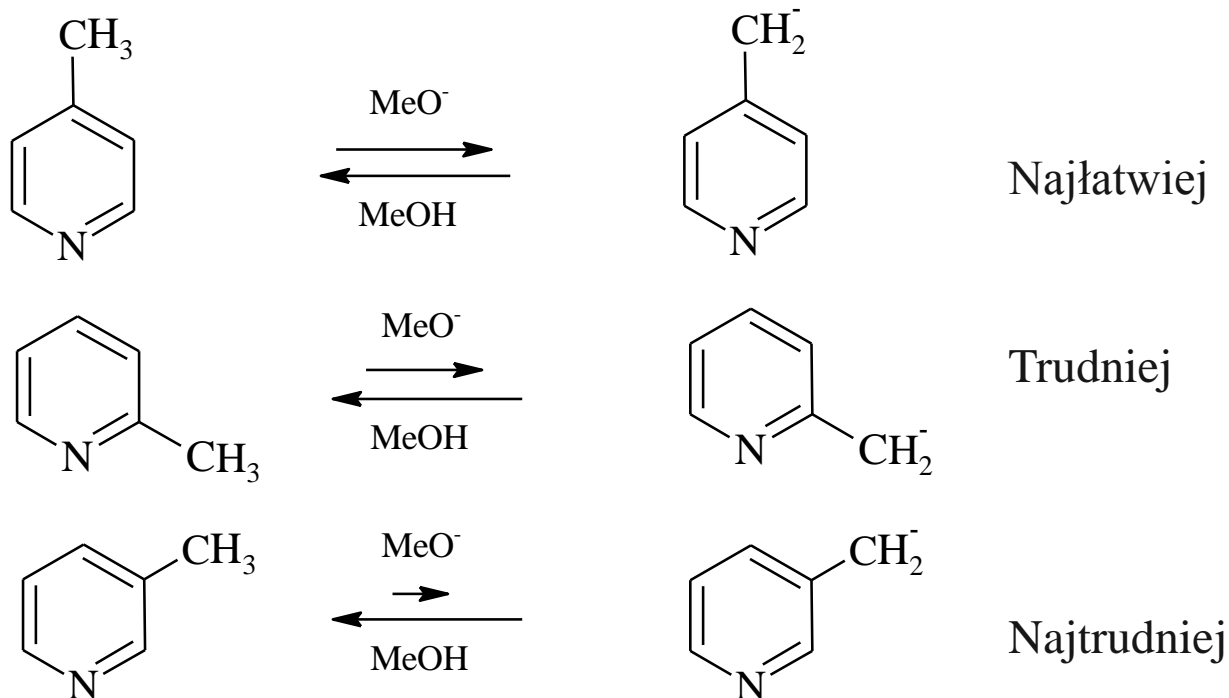


# C. Podstawienie nukleofilowe jako wynik mechanizmu eliminacji-addycji poprzez tzw. Pirydyn.

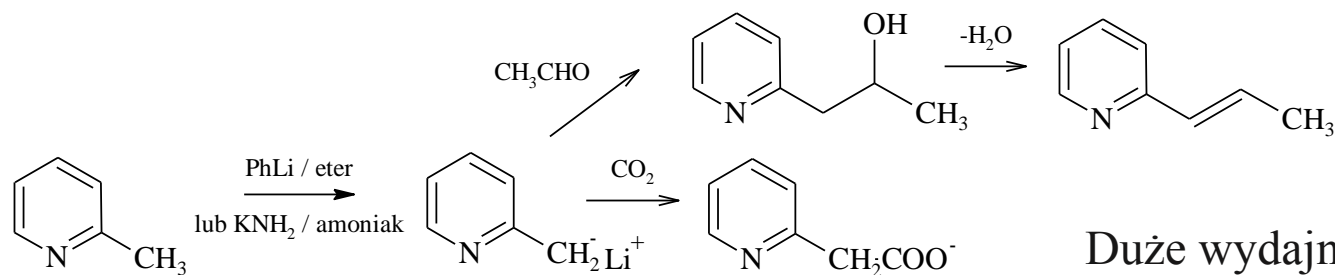
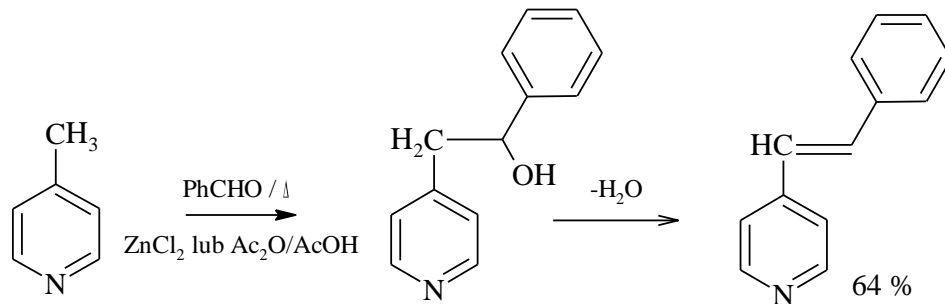


IV. Alkilopirydyny ulegają reakcjom kondensacji (jako nukleofile) w wyniku dość łatwego odrywania protonu od grup alkilowych sąsiadujących z pierścieniem (w przeciwieństwie do pochodnych benzenu).

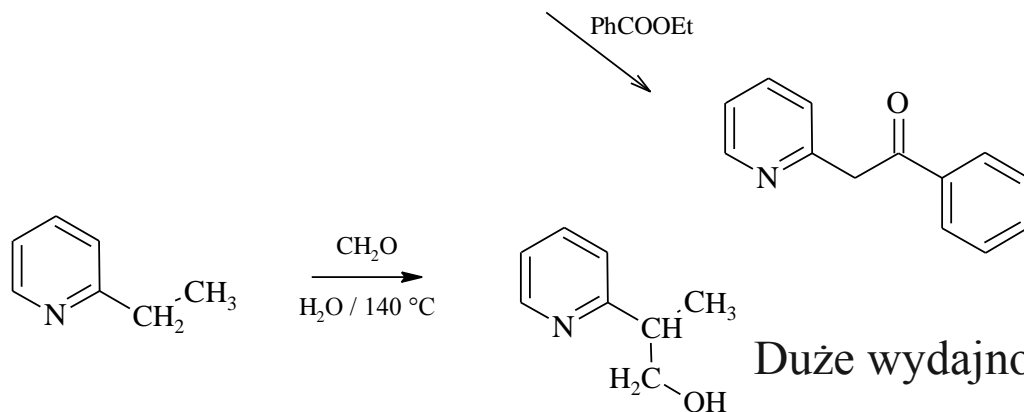
Zdolność do odprotonowania z grup alkilowych maleje w szeregu 4( $\gamma$ ) > 2( $\alpha$ ) > 3( $\beta$ ) w stosunku 1810 : 130 : 1



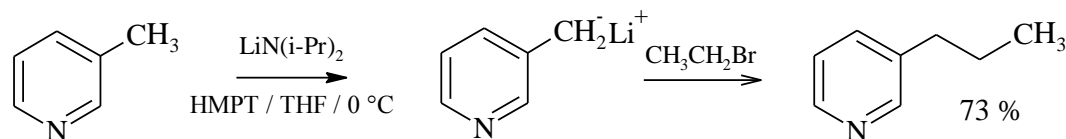
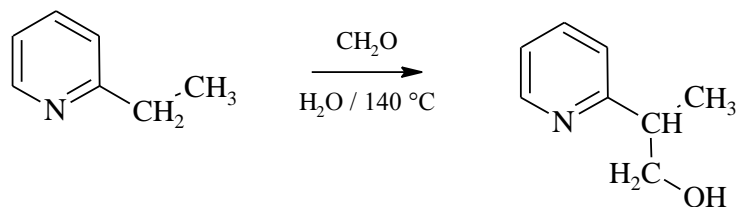
# IV. Alkilopirydyny ulegają reakcjom kondensacji



Duże wydajności

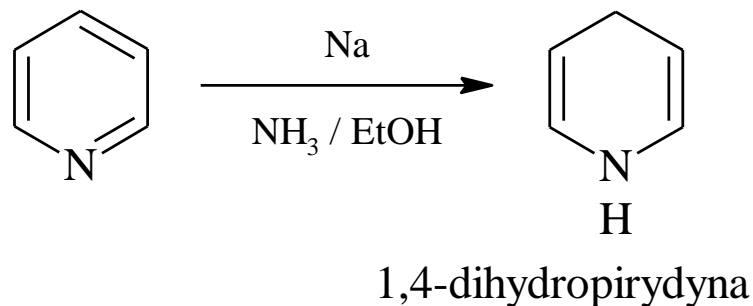
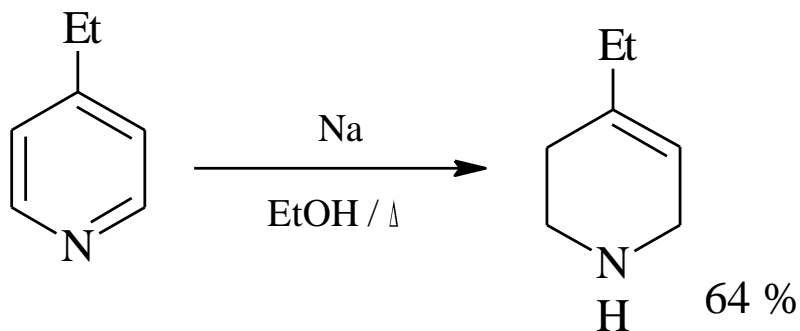
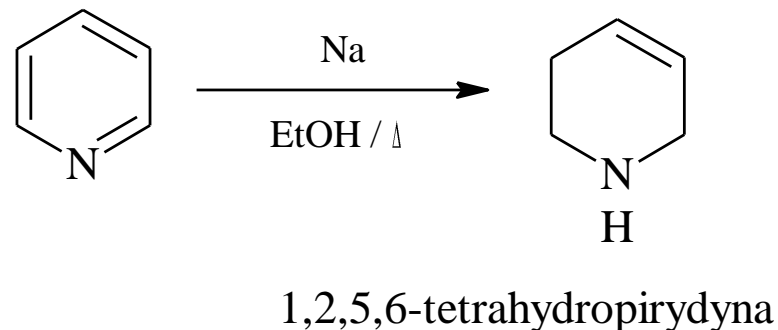
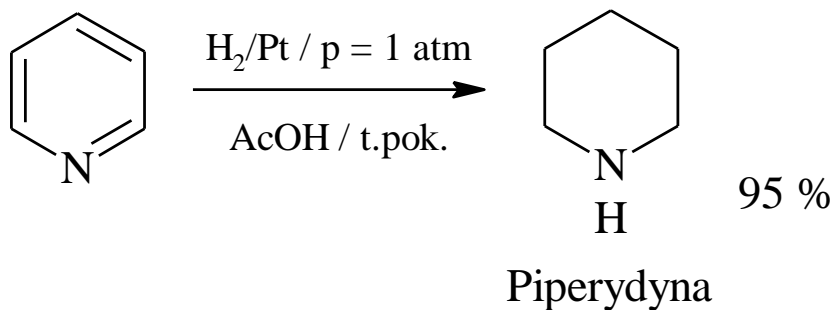


Duże wydajności



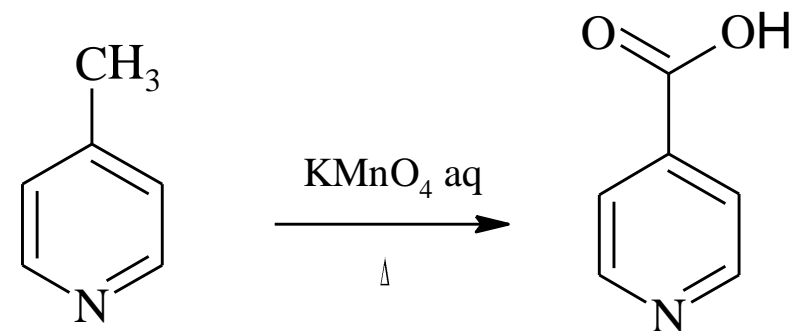
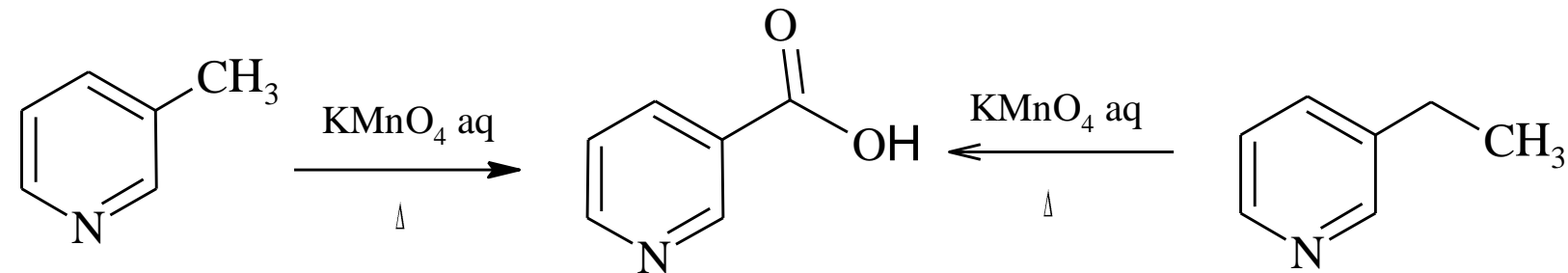
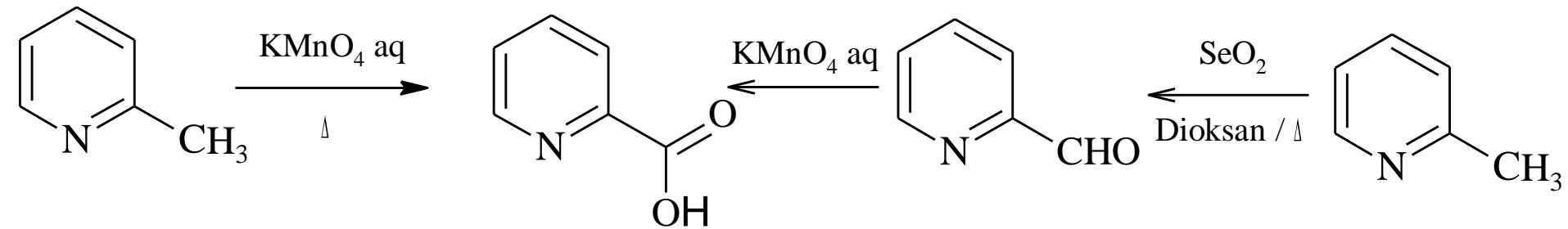
73 %

# V. Pirydyna dużo łatwiej ulega redukcji w przeciwieństwie do benzenu.

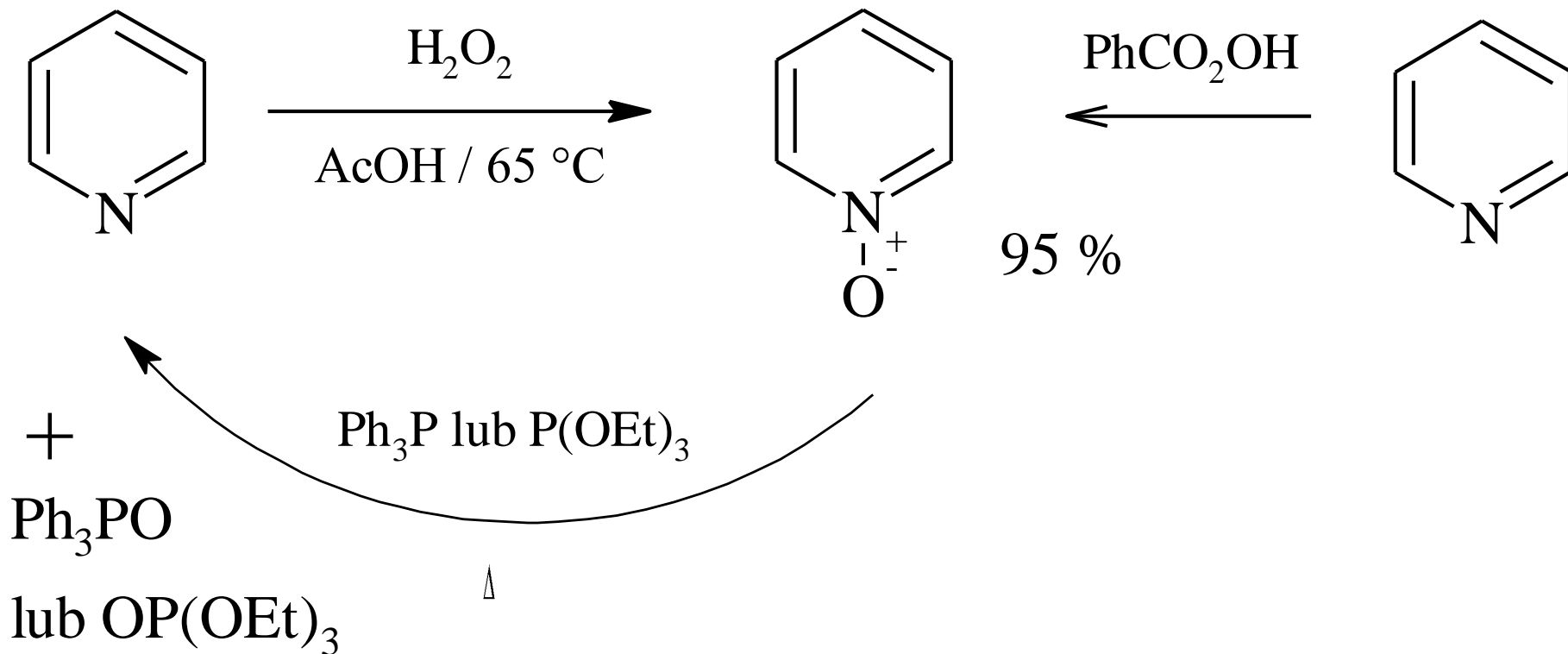




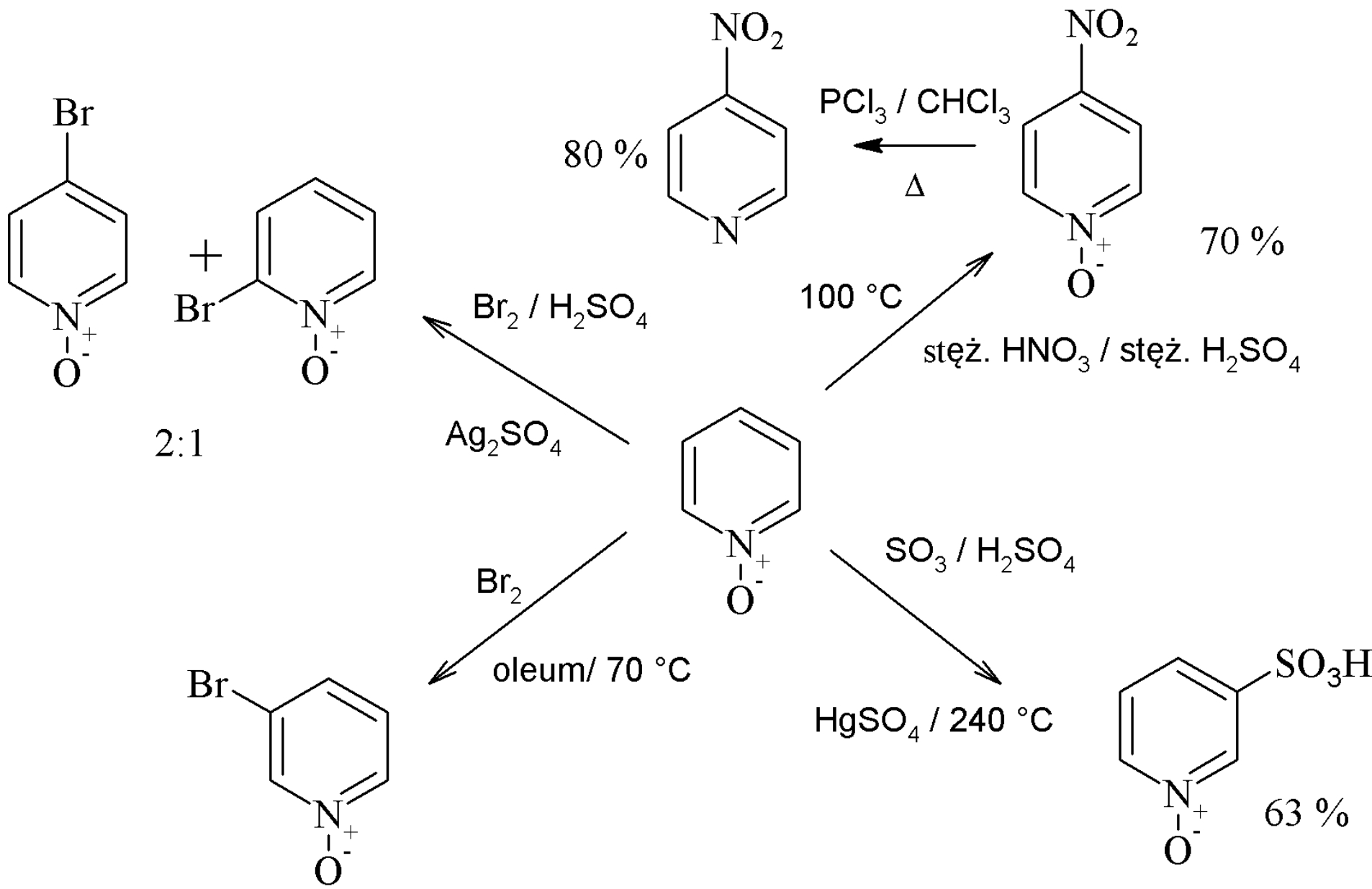
VI. Pierścień aromatyczny pirydyn dość odporny na utlenianie czym przypomina benzen (Pirydyny są bardziej wrażliwe na zasadowe czynniki utleniające). Jednak łatwo tworzy **N-tlenki** pod wpływem nadtlenków i nadkwasów karboksylowych.



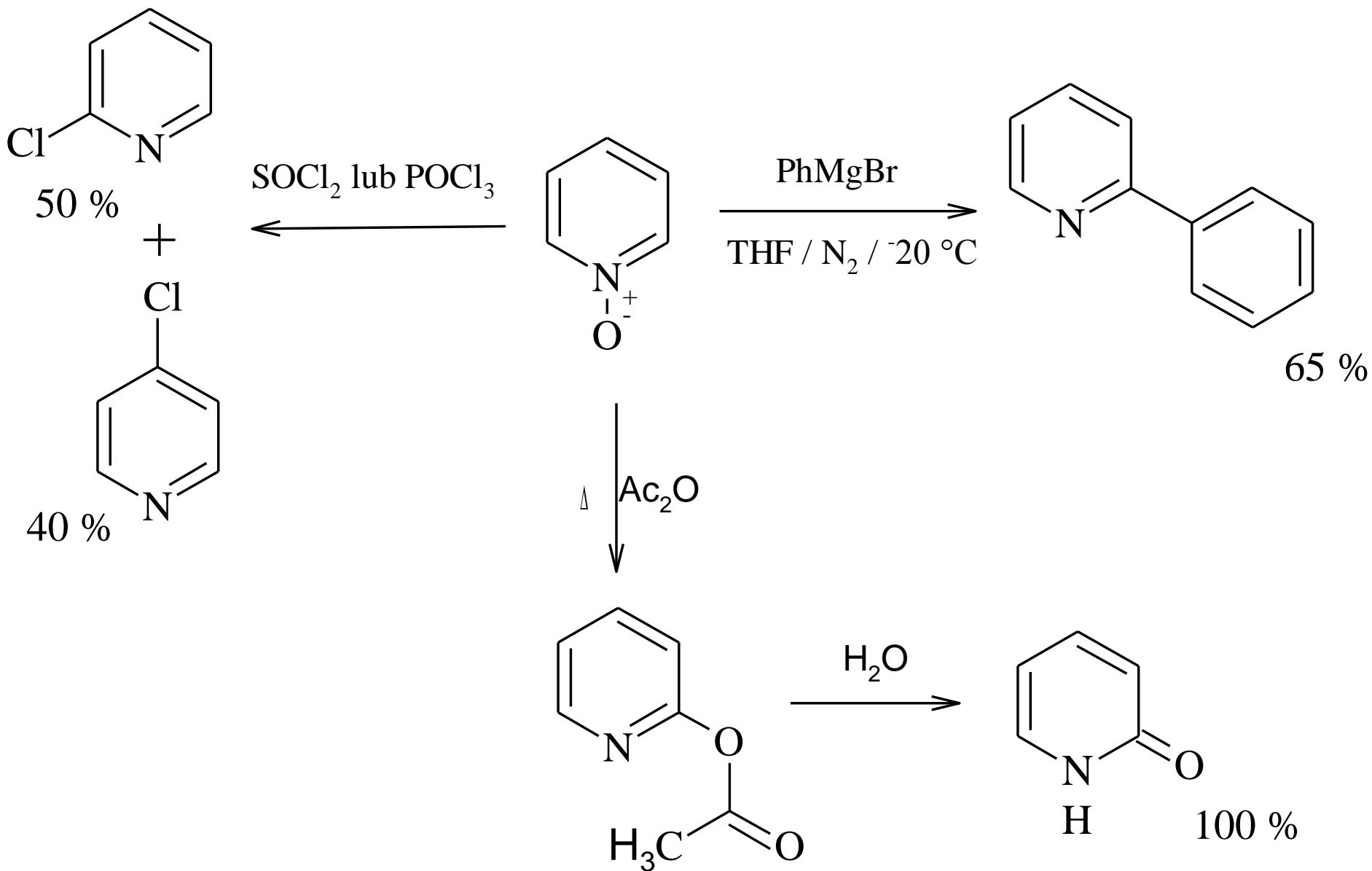
# VI. Utlenianie pirydyny do *N*-tlenków pod wpływem nadtlenku wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) lub nadkwasów organicznych



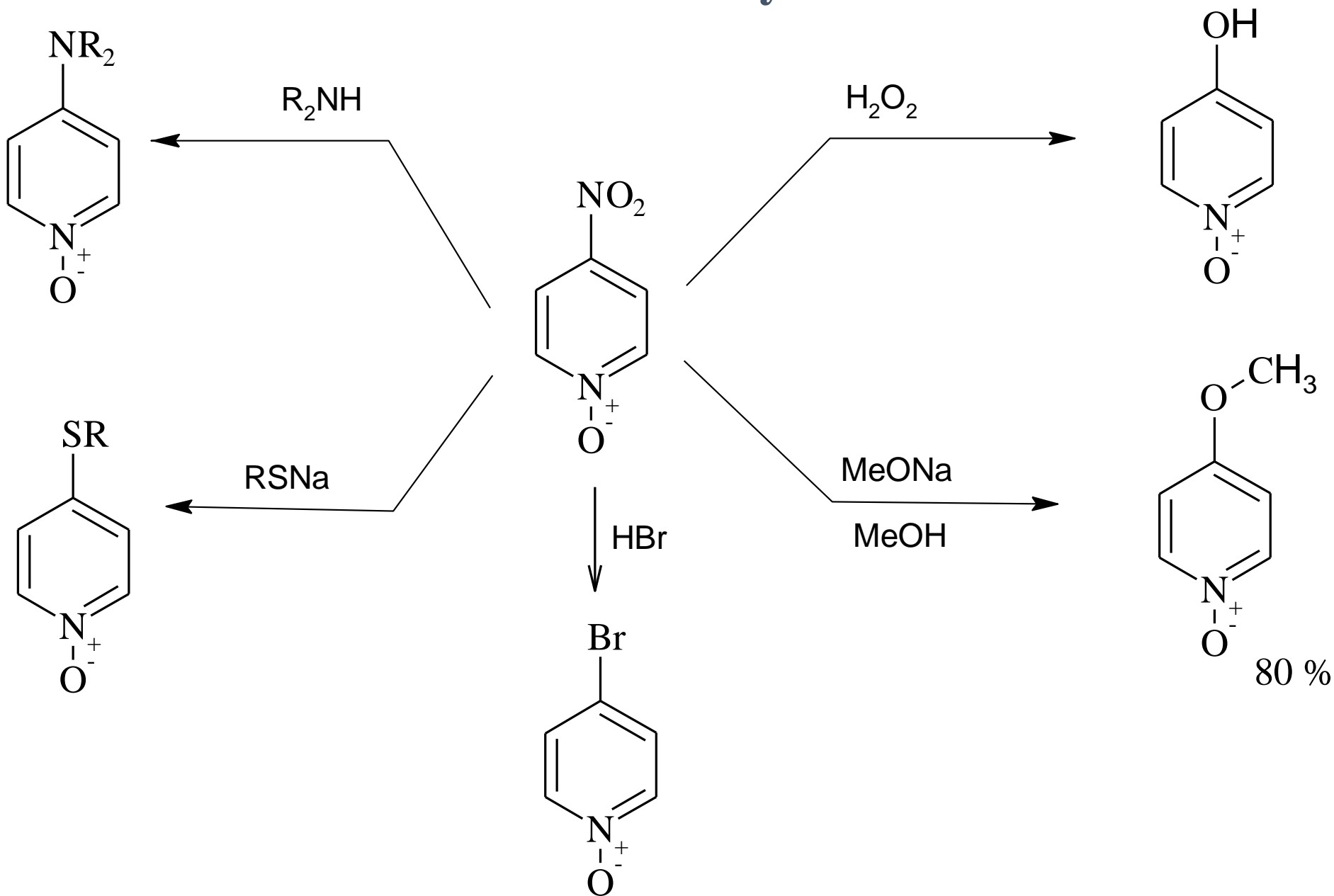
# VI. Reakcje *N*-tlenków pirydyny z czynnikami elektrofilowymi



# VI. Reakcje *N*-tlenków pirydyny z czynnikami nukleofilowymi



# VI. Reakcje *N*-tlenków 4-nitropyrydyny z czynnikami nukleofilowymi



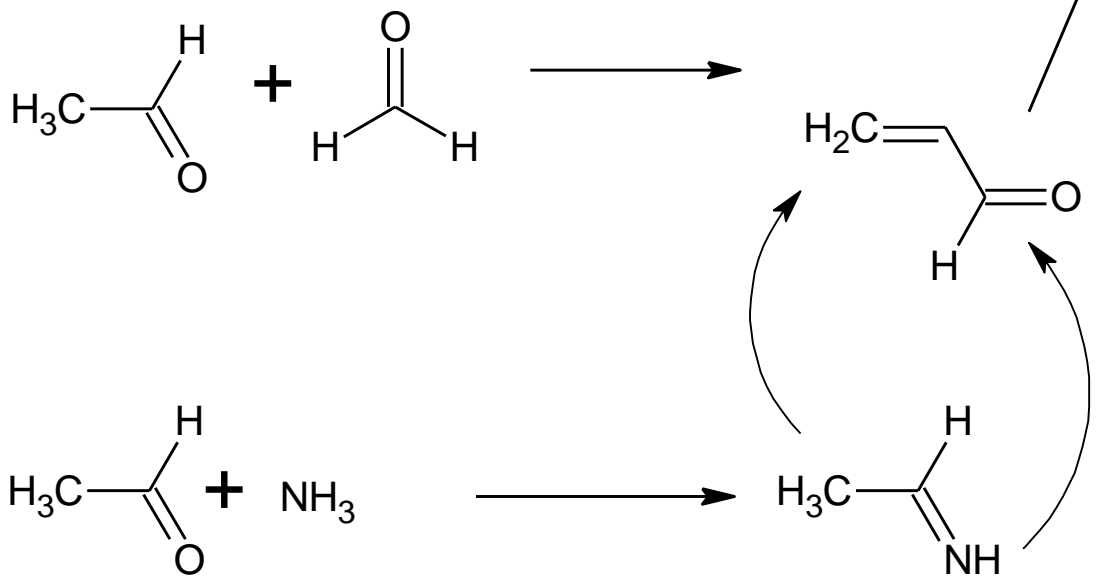
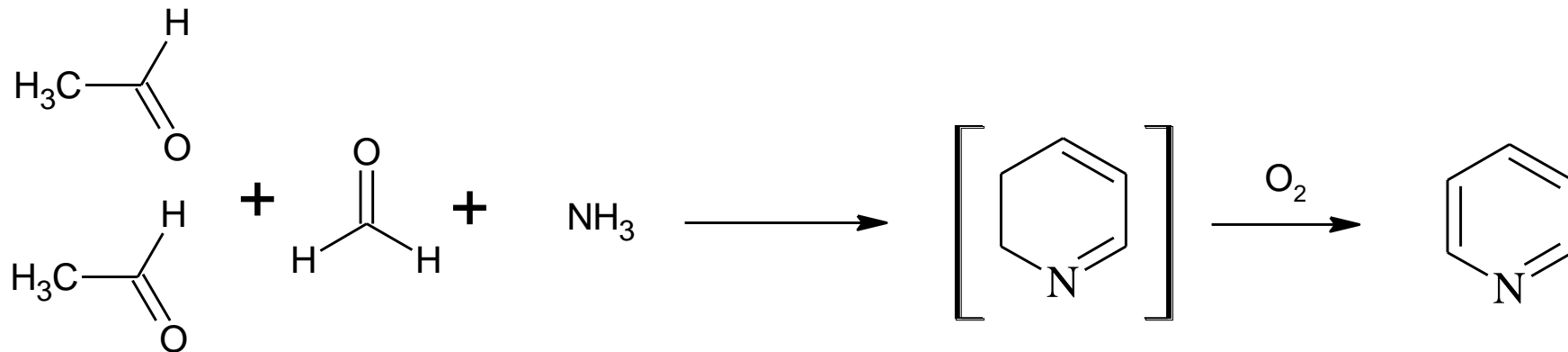
# Synteza związków pirydynowych

## Synteza pierścienia pirydynowego

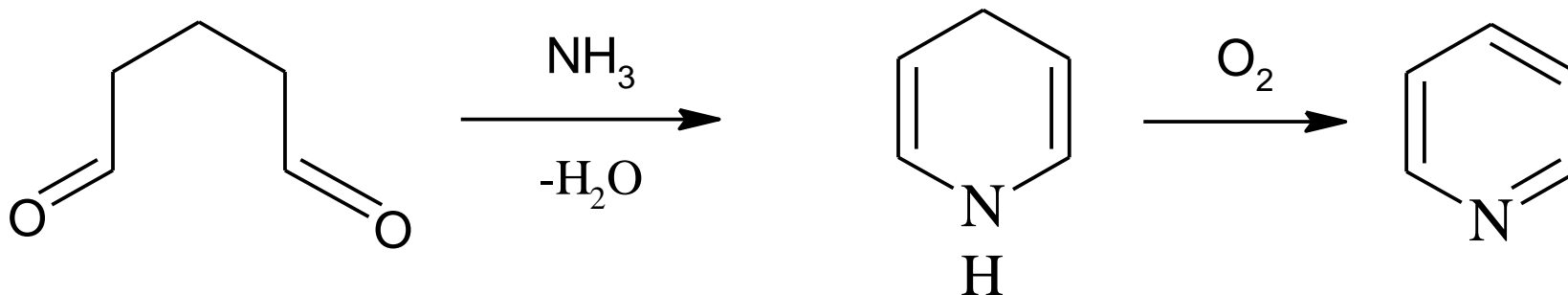
- A. Synteza Cziczibabina z formaldehydu, acetaldehydu i amoniaku.
- B. Synteza ze związków 1,5-dikarbonylowych i amoniaku.
- C. Synteza Hantzsch z aldehydu, dwóch moli związku  $\beta$ -dikarbonylowego i amoniaku
- D. Synteza ze związku  $\beta$ -dikarbonylowego i  $\beta$ -enaminoketonu lub  $\beta$ -enaminonitrylu.
- E. Synteza ze związków  $\beta$ -dikarbonylowych i cyjanoacetamidu – Synteza Gaureschi'ego.
- F. Syntezy z innych układów heterocyklicznych, np. z pirolu, chinoliny

# A. Synteza Cziczibabina z formaldehydu, acetaldehydu i amoniaku.

## Synteza ze związków 1,5-dikarbonylowych i amoniaku.

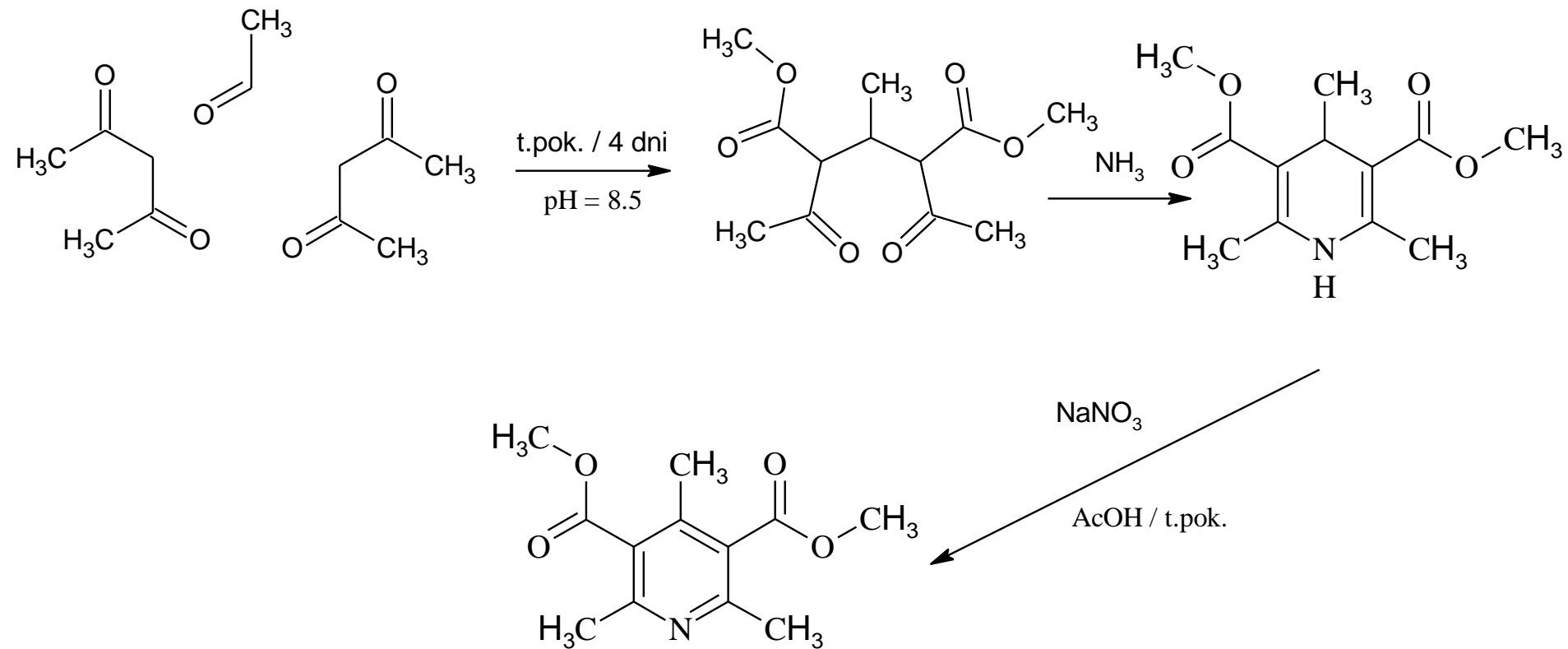


## B. Synteza ze związków 1,5-dikarbonylowych i amoniaku.

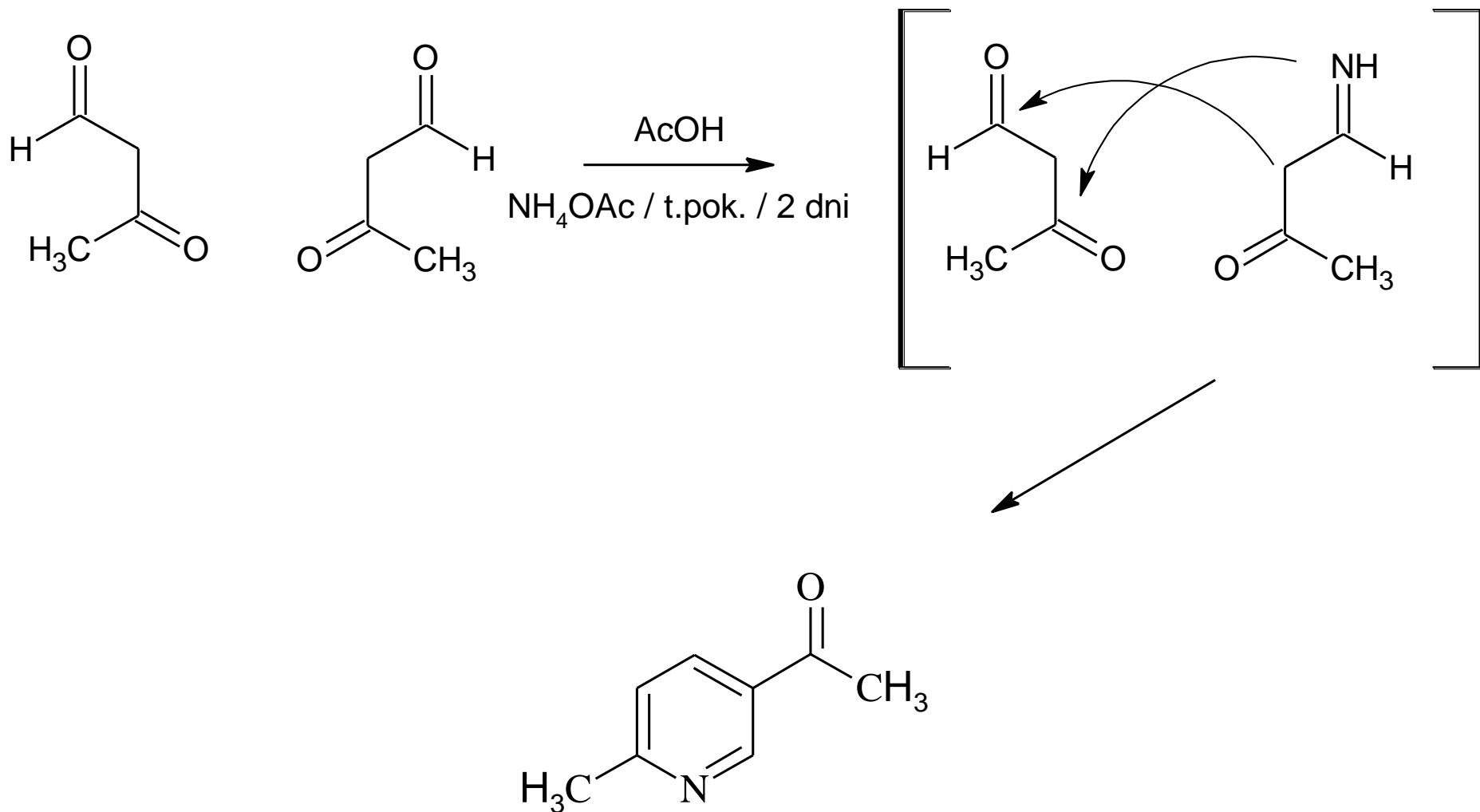




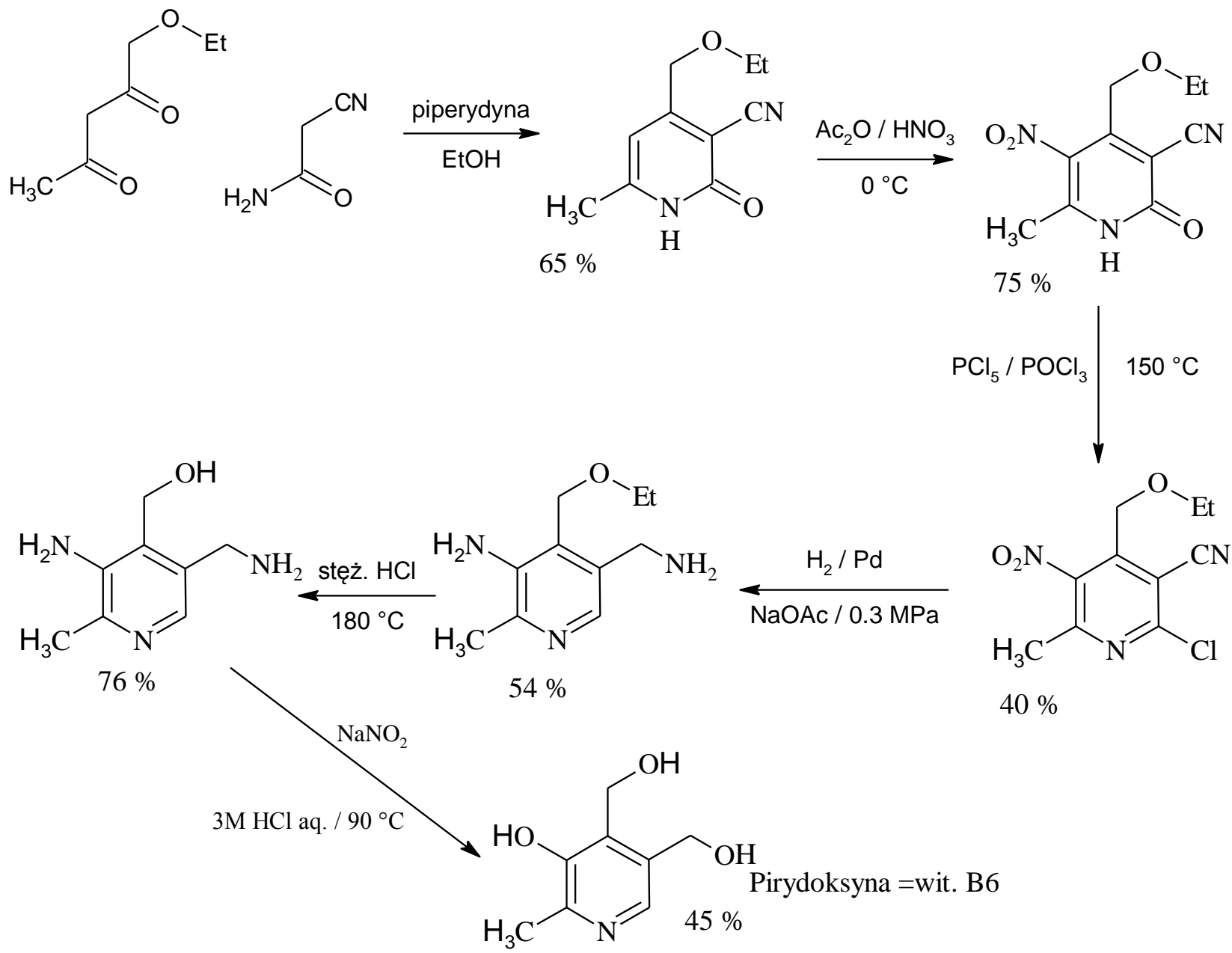
# C. Synteza Hantzscha z aldehydu, dwóch moli związku $\beta$ -dikarbonylowego i amoniaku



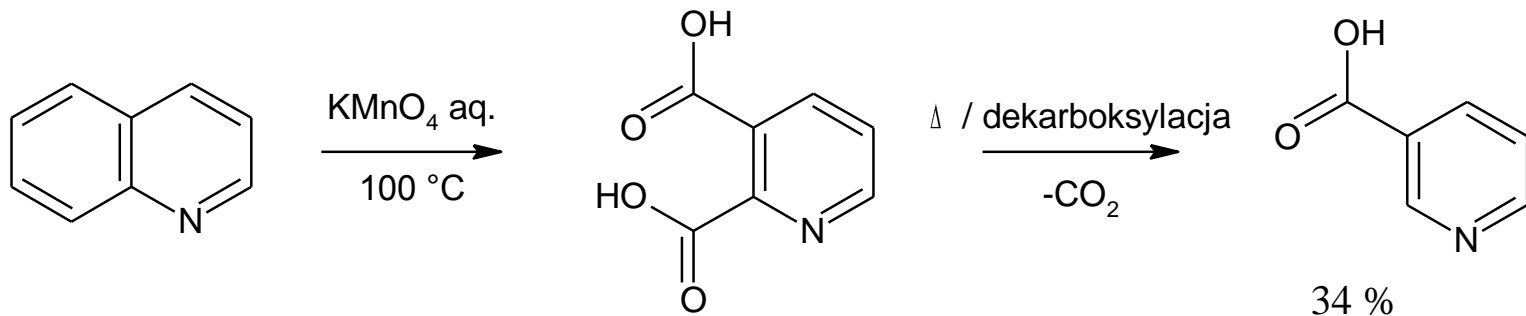
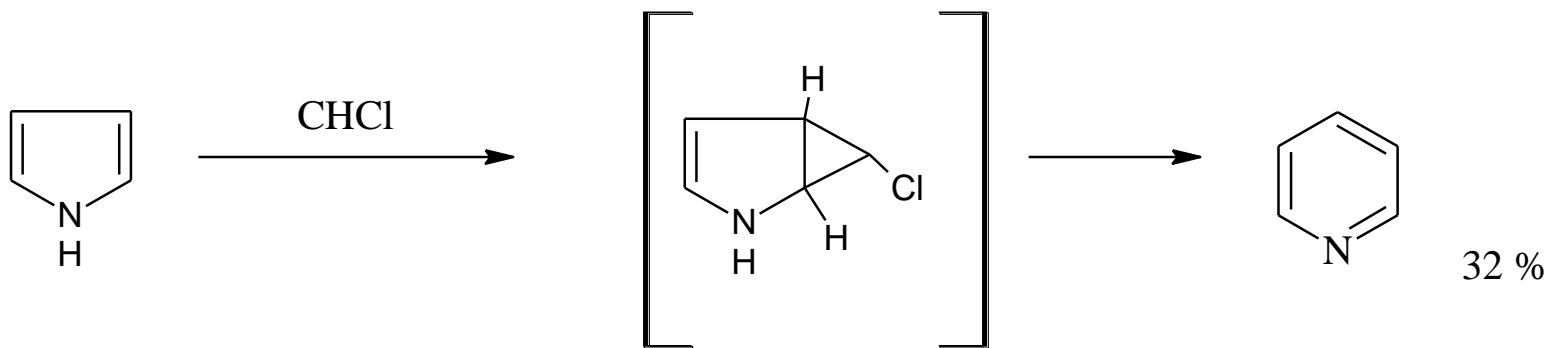
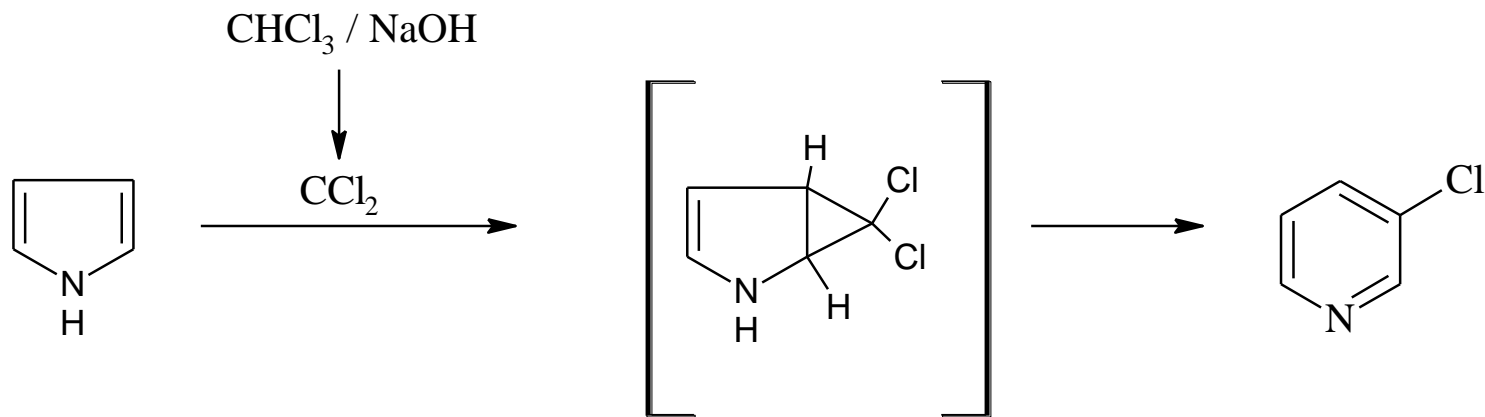
# D. Synteza ze związku $\beta$ -dikarbonylowego i $\beta$ -enaminoketonu lub $\beta$ -enaminonitrylu.



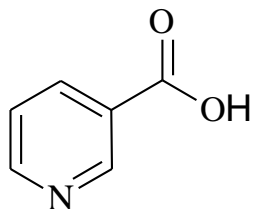
# E. Synteza ze związków $\beta$ -dikarbonylowych i cyjanoacetamidu – Synteza Gaureschi'ego.



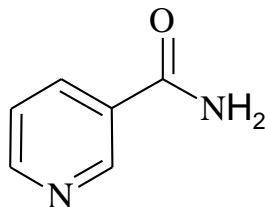
## F. Syntezy z innych układów heterocyklicznych, np. z pirolu, chinoliny



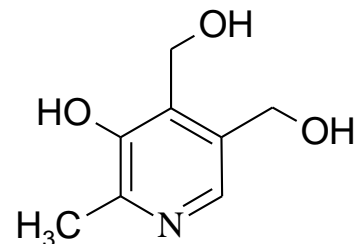
# Biologicznie aktywne pochodne pirydyny



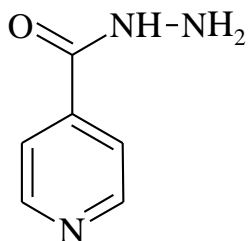
Kwas nikotynowy  
Kwas 3-pirydynokarboksylowy  
witamina PP (Niacyna) = Wit. B3



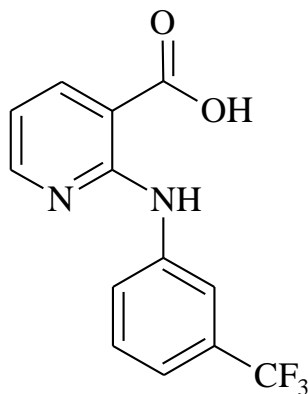
Nikotynamid  
3-Pirydynokarboksamid



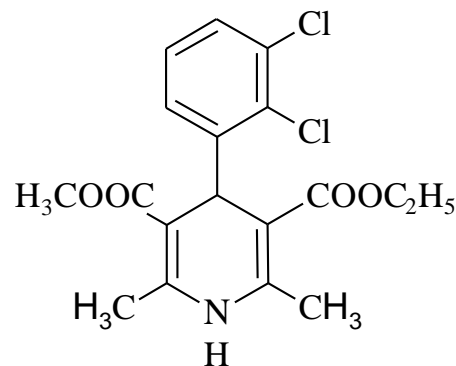
Pirydoksyna  
witamina B6



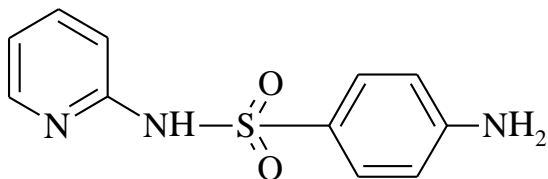
Hydrazyd kwasy  
izkonikotynowego, czyli  
4-pirydynokarbohydrazyd  
Izoniazyd - lek p/gruźliczy



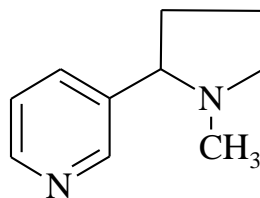
Kwas niflumowy  
Nifluril - lek p/zapalny i  
p/bólowy



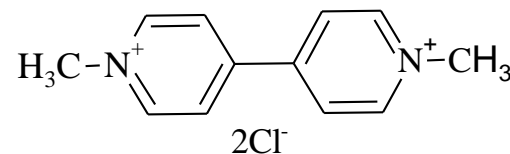
Felodypina - bloker kanału wapniowego  
Lek stosowany w nadciśnieniu tętniczym i w  
chorobie niedokrwiennej serca



Sulfapirydyna  
sulfonamid bakteriostatyczny



Nikotyna



Paraquat  
herbicyd

# Piśmiennictwo

1. J.A. Joule, G.F. Smith; **Chemia związków heterocyklicznych**, PWN, 1984
2. J. Młochowski; **Chemia związków heterocyklicznych**, PWN, 1994
3. Robert T. Morrison, Robert N. Boyd; **Chemia Organiczna**, tom II, PWN, 1985 (trzy tomy)
4. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers; **Chemia Organiczna**, tom 4, WNT, 2011 (cztery tomy)
5. John McMurry, **Chemia Organiczna**, tom 5, PWN, 2017 (pięć tomów)
6. D. E. Pearson, W. W. Hargrove J. K. T. Chow, B. R. Suthers; **The Swamping Catalyst Effect. III. The Halogenation of Pyridine and Picolines**, *Journal of Organic Chemistry (J.Org.Chem.)*, **1961**, 26(3), 789-792.
7. T. Tkaczyński, D. Tkaczyńska; **Synteza i technologia chemiczna leków**, PZWL, 1984
8. S. Biniński; **Preparatyka środków leczniczych**, PZWL, 1983
9. E. Pawełczyk; **Chemia leków**, PZWL, 1986
10. S. Kohlmünzer; **Farmakognozja**, PWZL, 1993
11. T. Aniszewski; **Alkaloids – Secrets of Life**, Elsevier, 2007
12. R. Hegnauer, **The taxonomic significance of alkaloids**. In: **Chemical Plant Taxonomy** (Swain, T., ed.), pp. 389–399. New York: Academic Press, 1963.