

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ.

1. Загальна характеристика гетероциклічних сполук; класифікація.
2. П'ятичленні гетероцикли. з одним і двома гетероатомами.
3. Конденсовані системи гетероциклів.
4. Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом.
5. Шестичленні гетероциклічні сполуки двома гетероатомами.

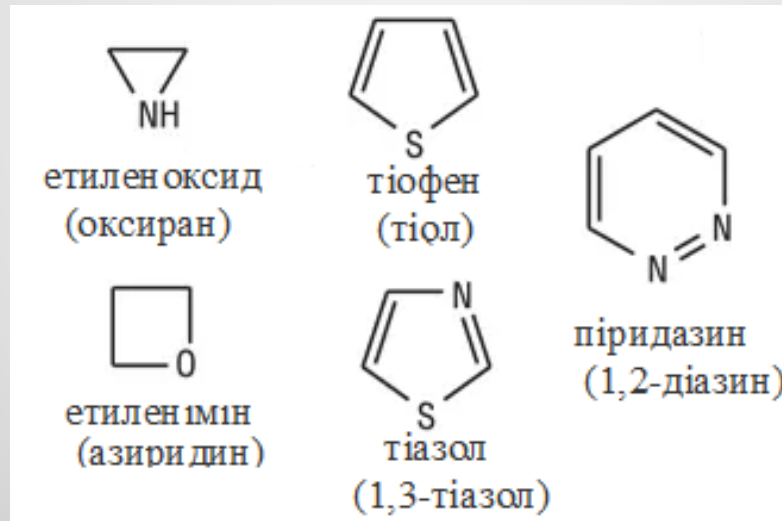
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

ПЛАН

- 1) Загальна характеристика гетероциклічних сполук;
класифікація.
- 2) П'ятичленні гетероцикли. з одним і двома гетероатомами/
- 3) Конденсовані системи гетероциклів.
- 4) Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним
гетероатомом
- 5) Шестичленні гетероциклічні сполуки двома гетероатомами.
- 6) Конденсовані гетероцикли

Гетероциклічні сполуки – циклічні органічні сполуки, цикли яких, окрім атомів Карбону, містять один або декілька атомів інших хімічних елементів (*гетероатомів*), наприклад, **O, N, S**

Гетероциклічні сполуки можуть містити цикли від трьох до семи атомів і містити від одного до чотирьох гетероатомів, але найбільше практичне значення мають п'яти і шестичленні гетероцикли.



Номенклатура гетероциклічних сполук

Для більшості давно відомих гетероциклічних сполук вживаються тривіальні назви.

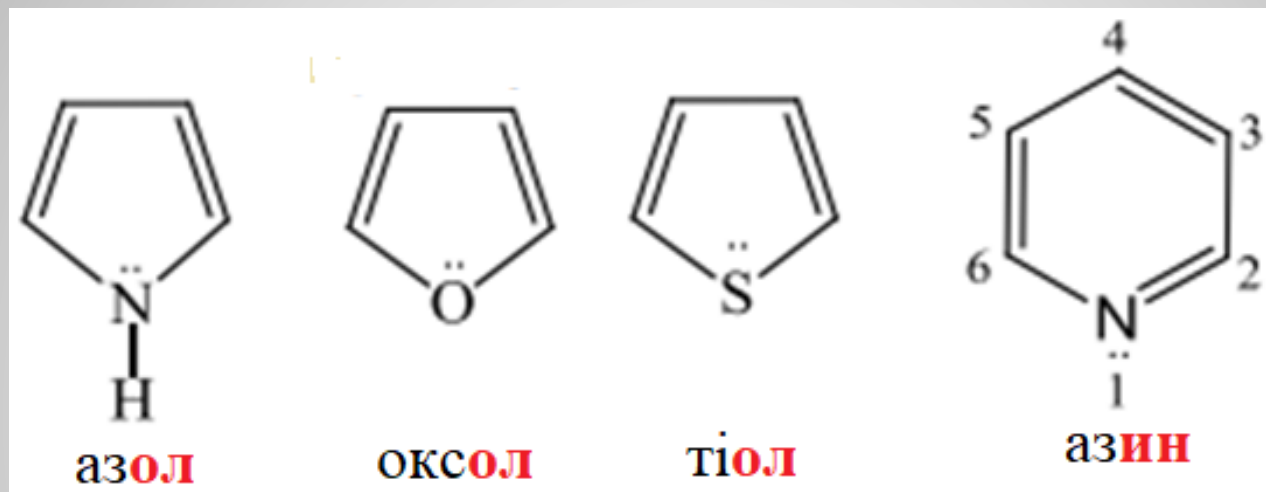
За систематичною номенклатурою IUPAC враховують:

- 1. Природу гетероатома, який вказується у вигляді префіксів**
окса – **O**, *тіа-* **S**, *аза* – **N**;

При побудові систематичних назв гетероциклів номенклатурними правилами IUPAC враховуються природа та число гетероатомів, розмір циклу та ступінь його насиченості.

Природу гетероатома відображають у *префіксі*, *розмір циклу* — в *корені*, *міру насиченості* — у *суфіксі назви*. Розмір циклу позначають коренями **-ір-** (*три-*), **-ет-**, **-єт-** (*чотири-*), **-ол-** (*п'яти-*), **-ин-** (*шести-*), **-еп-** (*семичленний*), **ступінь насиченості** — суфіксами **-идин**, **-ідин** (насичений цикл з атомом нітрогену), **-ан** (насичений цикл без атома нітрогену), **-ин**, **-ін** (ненасичений цикл). У назві гетероциклів із максимально можливою кількістю подвійних зв'язків у циклі суфікс не вказують. Для частково гідрованих сполук використовують префікси **дигідро-**, **тетрагідро-** з позначанням номерів атомів, до яких приєднаний атом Гідрогену.

2. Кількість атомів у циклі вказується закінченням **ол** - п'ятичленний гетероцикл, **ин** - шестичленний гетероцикл;

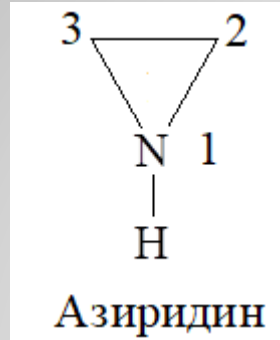


3. Наявність двох або більшої кількості гетероатомів вказується за старшинством **O > S > N**;

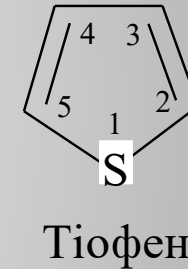
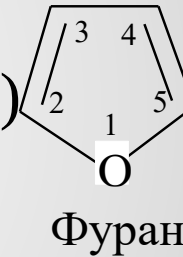
4. Нумерація циклу починається від гетероатому, щоб замісник або інший гетероатом отримали менший номер;

КЛАСИФІКАЦІЯ

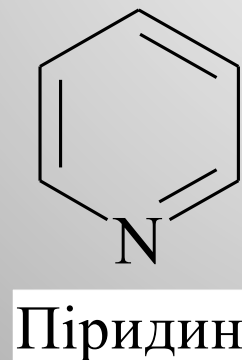
1. За розміром циклу (3 та більше)



2. За природою гетероатому (O, S, N, P та ін.)

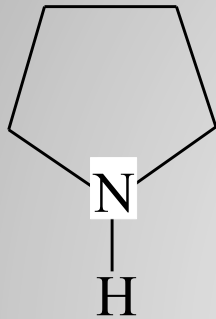


3. За кількістю гетероатомів 1, 2, 3 і т.д.

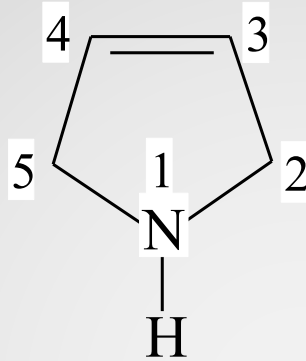


КЛАСИФІКАЦІЯ

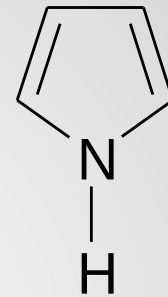
4. За мірою насиченості (ненасичені, насичені, ароматичні)



Піролідин

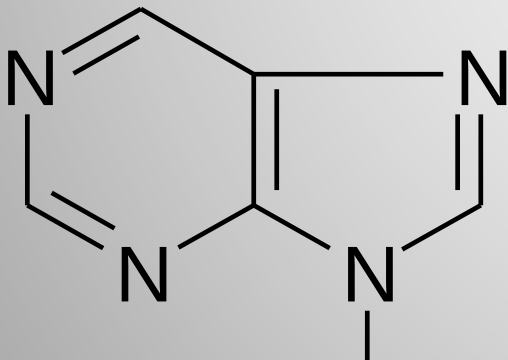


3-піролін

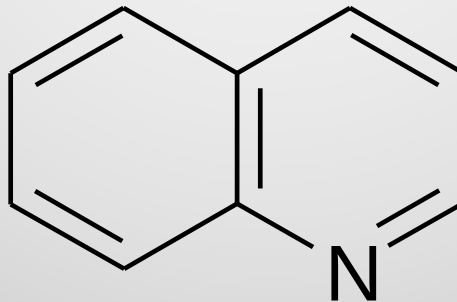


Пірол

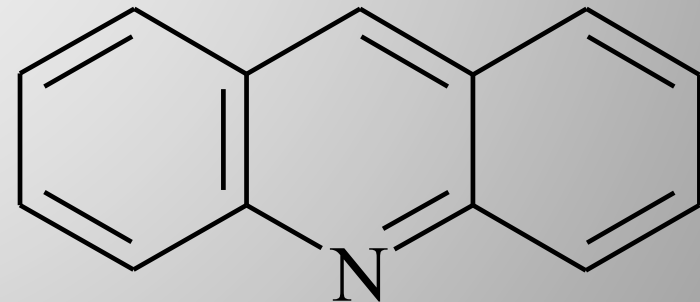
5. Конденсовані системи



Пурин



Хінолін

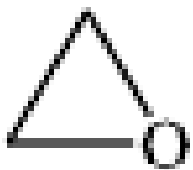


Акридин

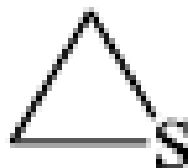
Трьох- та чотирьохчленні гетероциклічні сполуки

Важливими представниками трьох- та чотирьохчленних гетероциклів є *азиридин*, *азетидин*, *оксиран*, *оксетан*. Похідні *оксирану* та *оксетану* знаходять застосування у виробництві епоксидних смол (епіхлоргідрін) та в медицині для стерилізації крові (β -пропіолактон). Серед похідних *азиридину* існують речовини, які входять до складу протипухлинних лікарських засобів (тіофосфамід, бензотеф, фторбензотеф). Азетинон-2, одне з найважливіших похідних азетидину входить до складу антибіотиків групи пеніциліну.

Тричленні гетероцикли



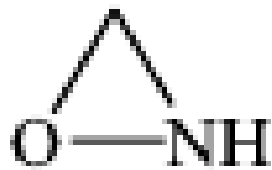
оксиран



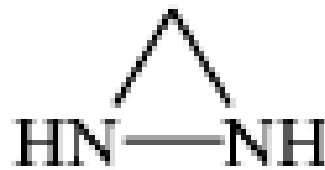
тііран



азирідин



оксазиран



діазиридин



діазирин

Чотиричленні гетероцикли



оксетан



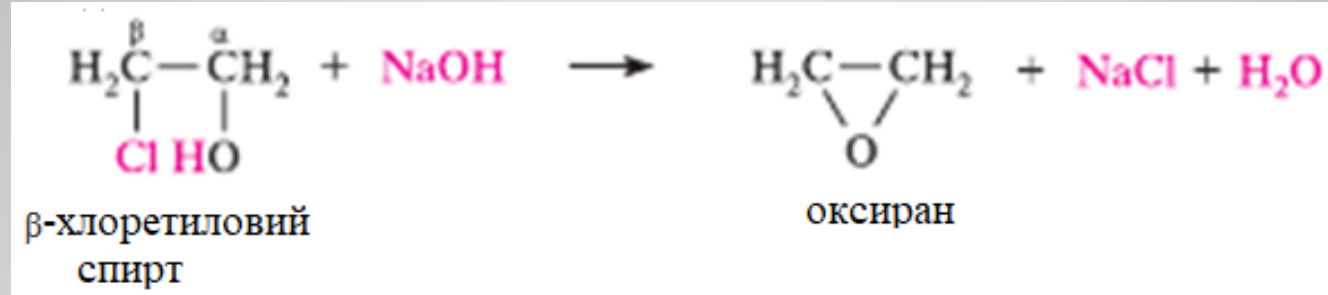
1,2-діоксетан



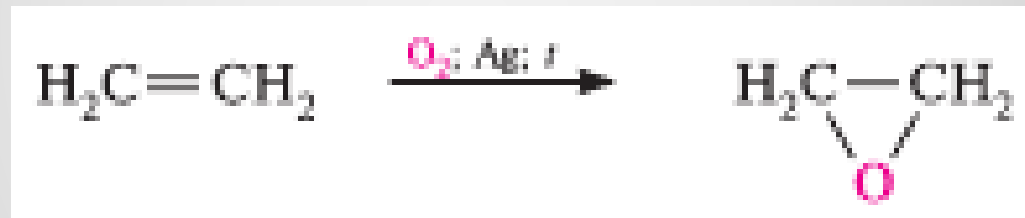
азетидин

ОДЕРЖАННЯ

Оксиран та його похідні одержують циклізацією β -галогеноспиртів



У промисловості оксиран одержують окисненням етилену киснем повітря

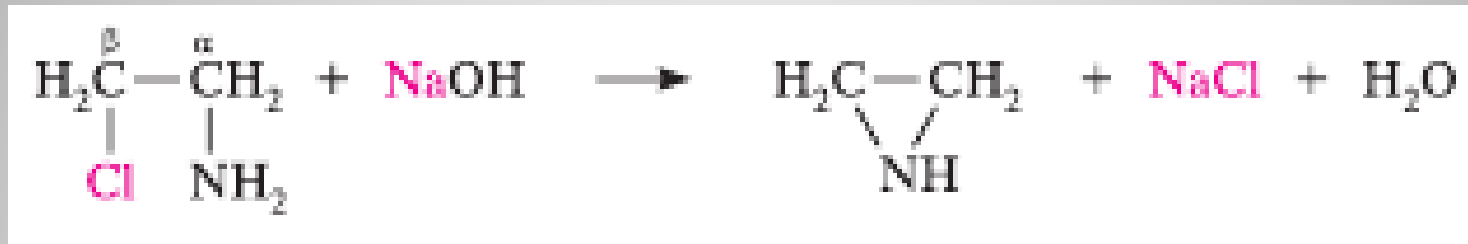


Для одержання оксетану використовують γ -галогеноспирти:

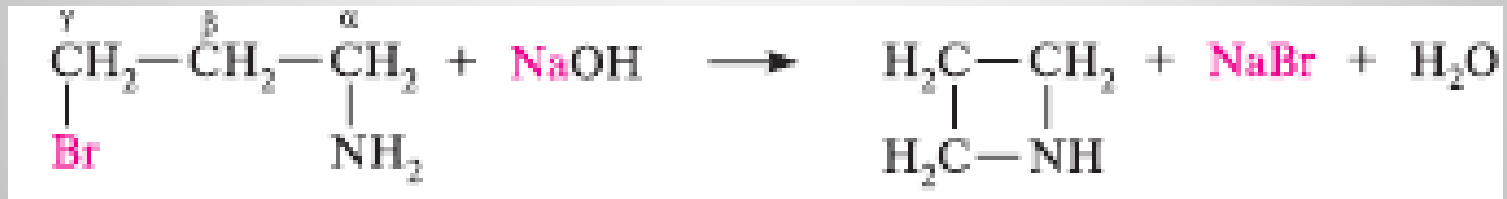


ОДЕРЖАННЯ

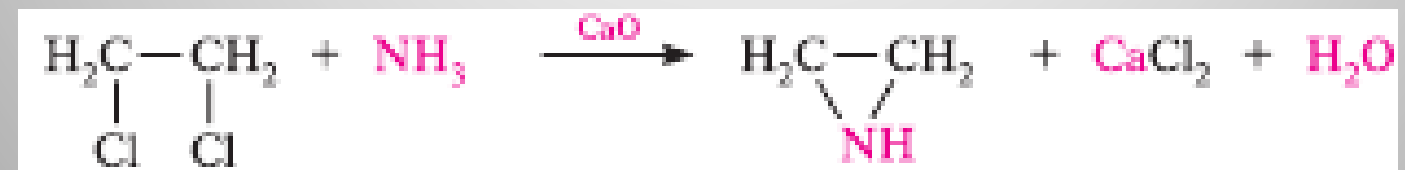
Азиридин одержують циклізацією β -галогенетиламінів:



Для одержання азетидину використовують γ -галогенпропіламіни.

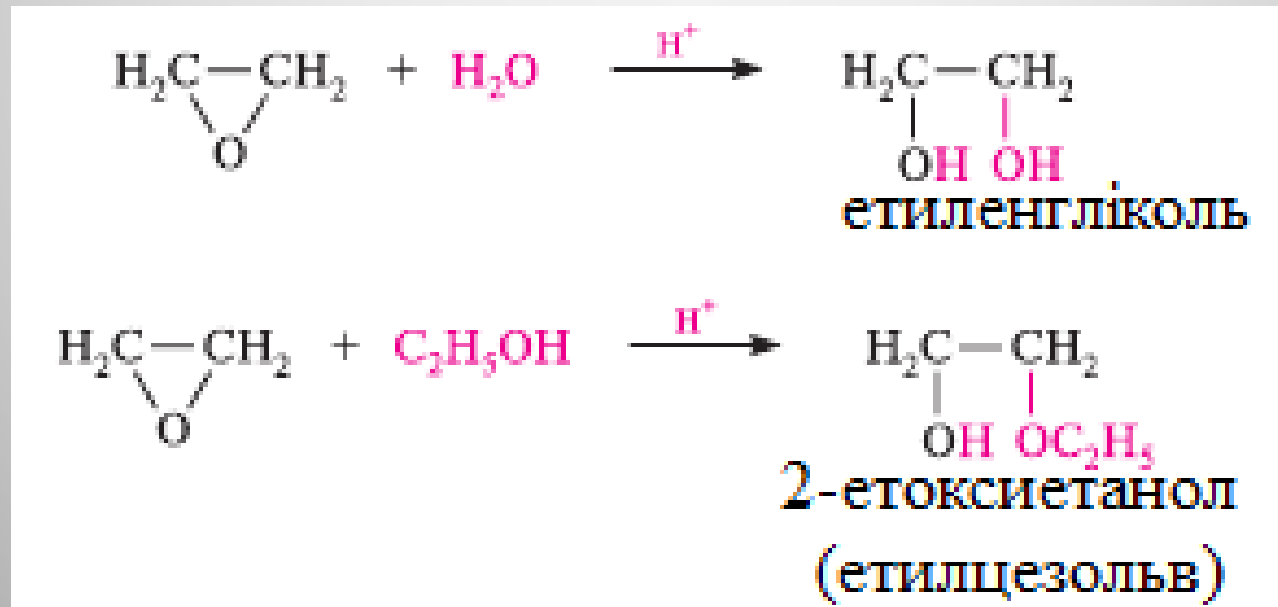


У промисловості азиридин одержують взаємодією 1,2-дихлоретану з аміаком



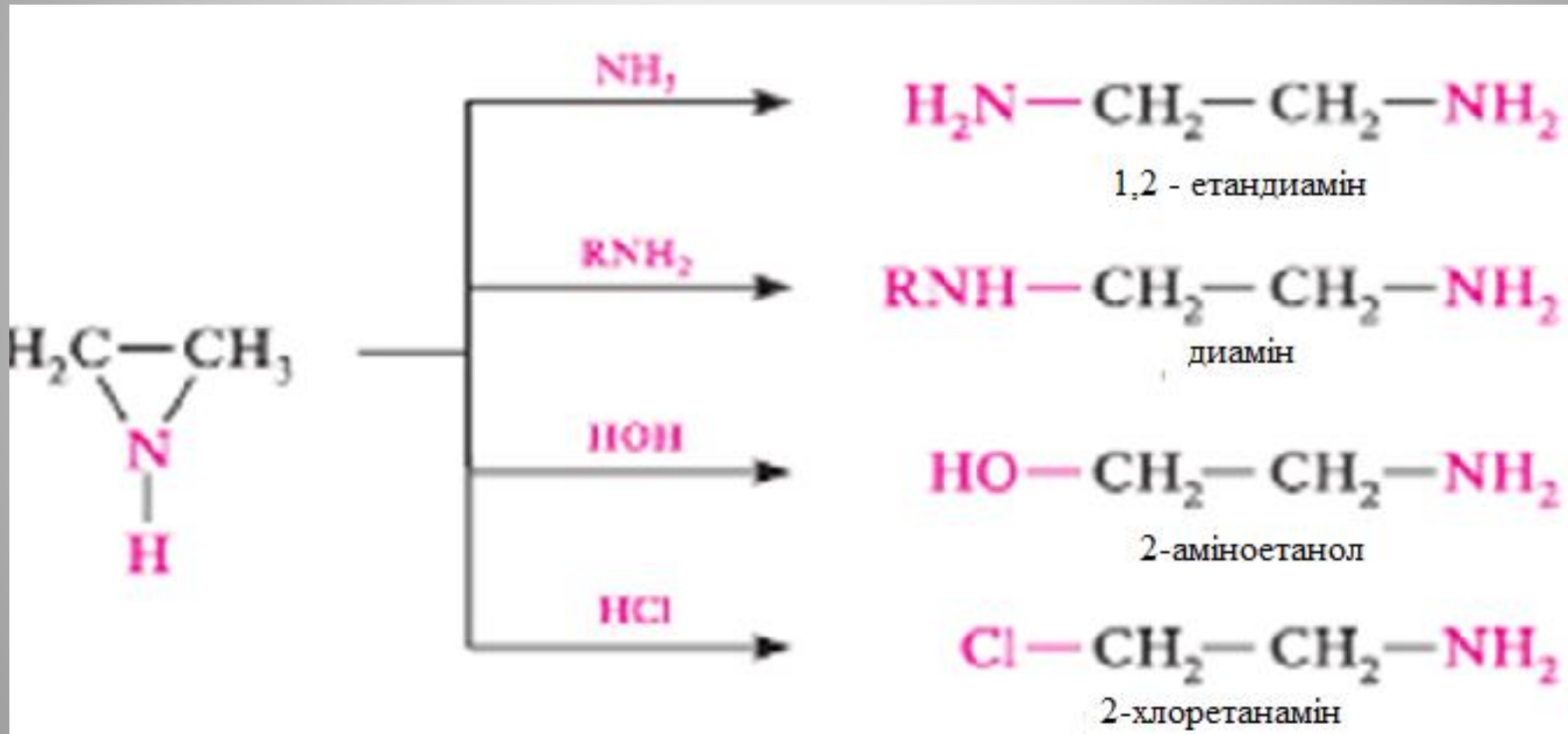
ВЛАСТИВОСТІ

У хімічному відношенні *оксиран і оксетан* є дуже реакційними сполуками. Це пов'язано з кутовою і торсіонною напругою циклів (подібно до циклопропану і циклобутану), а також наявністю полярних зв'язків С-О. При дії *електрофільних* та *нуклеофільних* реагентів відбувається розрив оксиген-карбонового зв'язку та приєднання молекули реагенту за місцем розриву циклу. Особливо легко ці реакції проходять за умов кислотного каталізу.

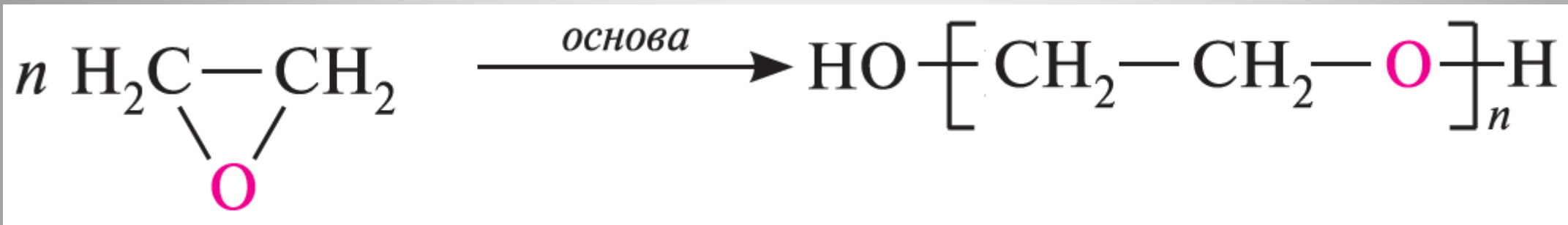


ВЛАСТИВОСТІ

Тричленні цикли: азіридиновий цикл розкривається під дією аміаку, амінів, галогеноводородів, води.

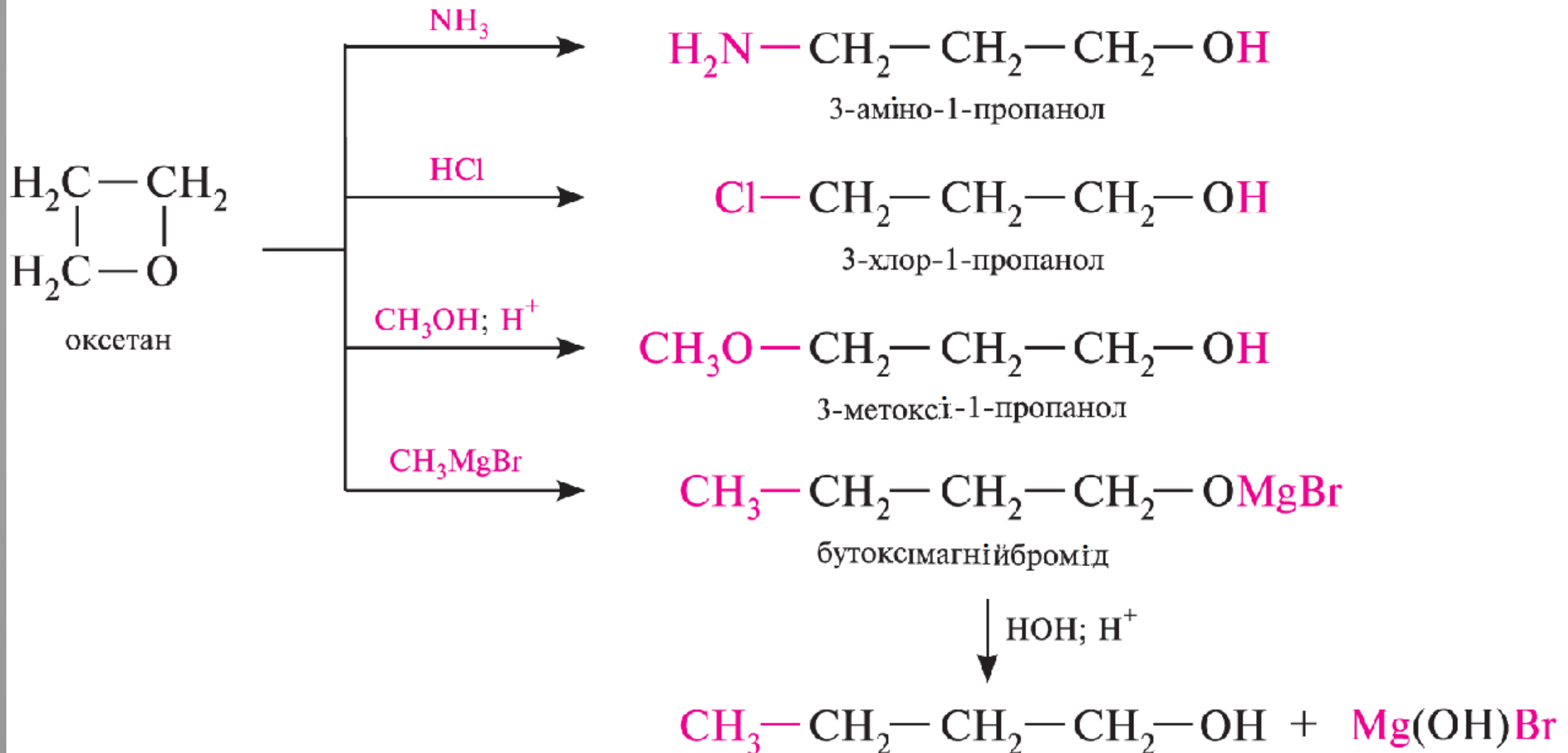


У присутності сильних основ **оксиран** полімеризується з утворенням поліетиленоксиду (поліетиленгліколю):



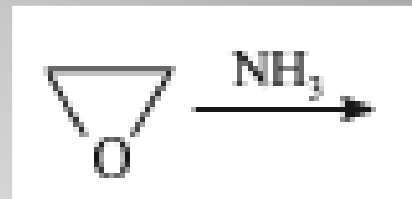
Полімер з молекулярною масою 400 являє собою рідину, що добре розчиняється в багатьох органічних розчинниках. Застосовується у фармації як розчинник лікарських речовин, основи для мазей та супозиторіїв, а також як зв'язуюча речовина у виробництві пігулок.

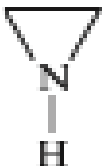
Оксетан за хімічними властивостями схожий з оксираном і входить у характерні реакції приєднання з розкриттям циклу. однак менший ступінь напруги в чотиричленному циклі сприяє тому, що ці реакції протікають набагато повільніше.



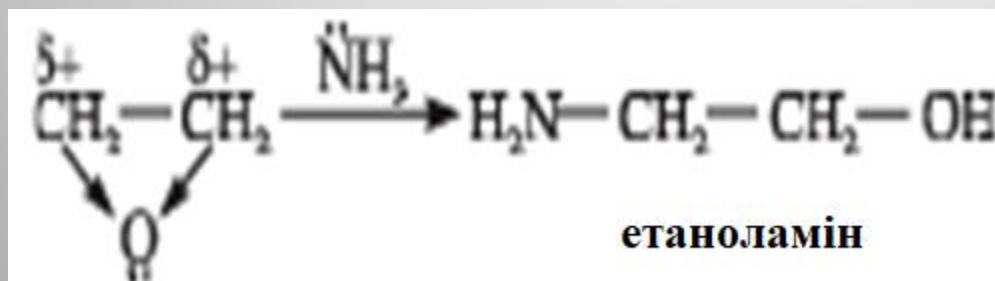
ТЕСТИ

У результаті взаємодії оксирану з аміаком утворюється

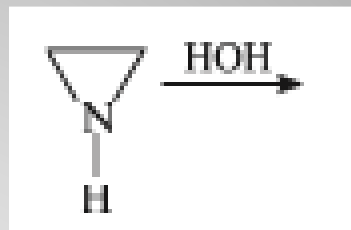


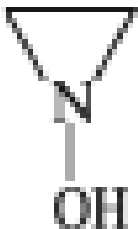
- A. $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O—NH}_2$ B. 
- C. $\text{CH}_3\text{—NH—CH}_2\text{—OH}$ D. $\text{H}_2\text{N—CH}_2\text{—O—CH}_3$
- E. $\text{H}_2\text{N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$

Пояснення: у хімічному відношенні оксиран є дуже реакційноздатною сполукою. Це пов'язано з кутовим і торсійним напруженням циклу, а також наявністю полярних зв'язків C—O. При дії нуклеофільних реагентів ($\ddot{\text{N}}\text{H}_3$) відбувається розрив C—O зв'язків і приєднання молекули реагенту за місцем розриву:

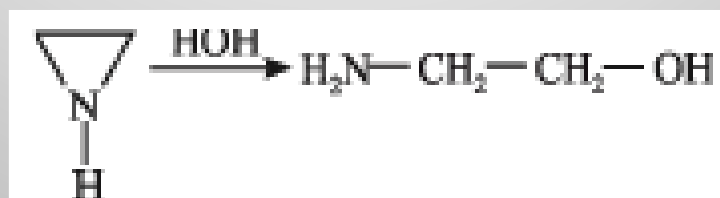


2. Яка сполука утворюється в реакції:

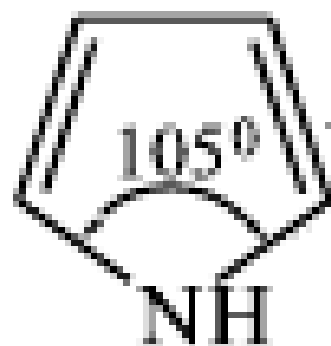


- A. $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—NHOH}$ B. $\text{H}_2\text{N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$
C. $\text{CH}_3\text{—NH—CH}_2\text{—OH}$ D. 
E. 

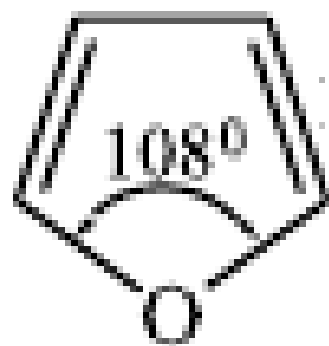
Пояснення: крім властивостей вторинних амінів, для азиридины характерні реакції приєднання, які проходять з розкриттям циклу. Азиридиновий цикл легко розкривається під дією галогеноводнів, амінів, аміаку, води, ін.:



П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



пірол



фуран



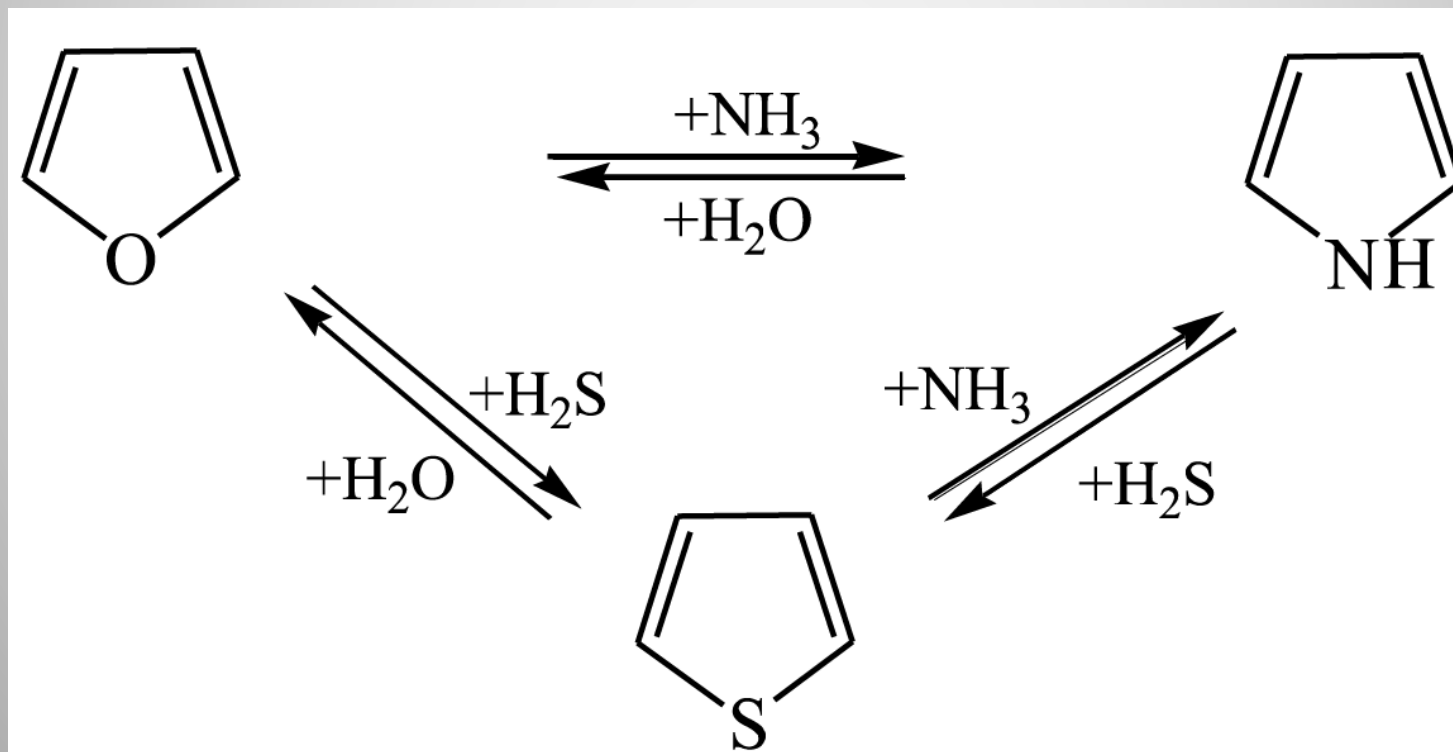
тіофен

ОДЕРЖАННЯ

1. Одержання піролу

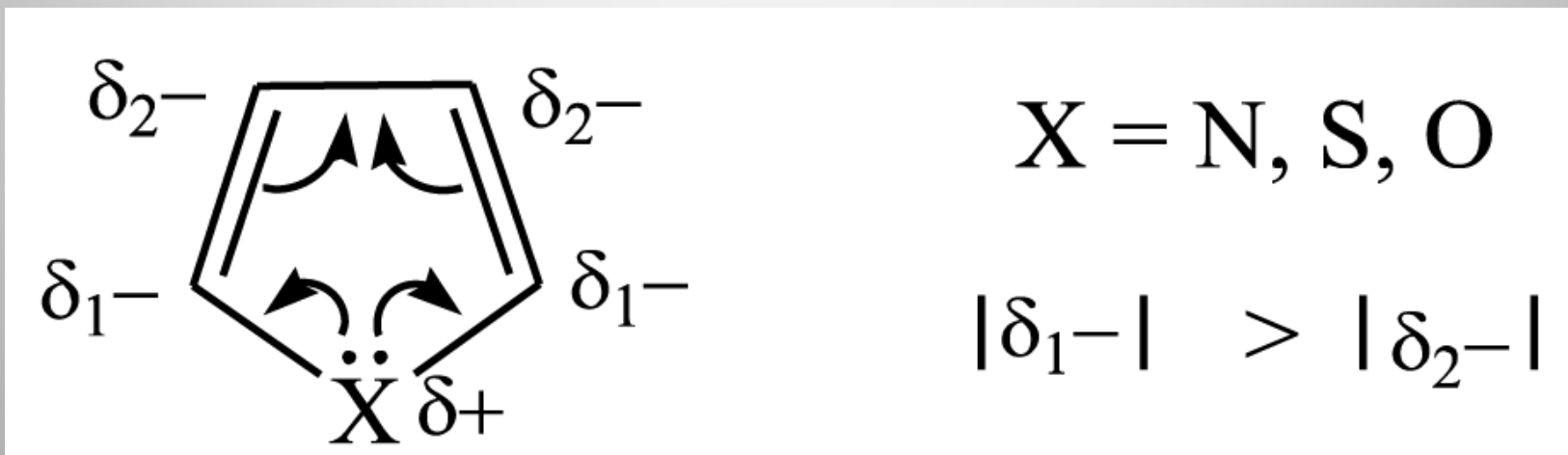


2. Дією відповідного реагента в присутності Al_2O_3 вдається замінити один гетероатом на інший (взаємне перетворення циклів - Ю. Юр'єв, 1936 р.):

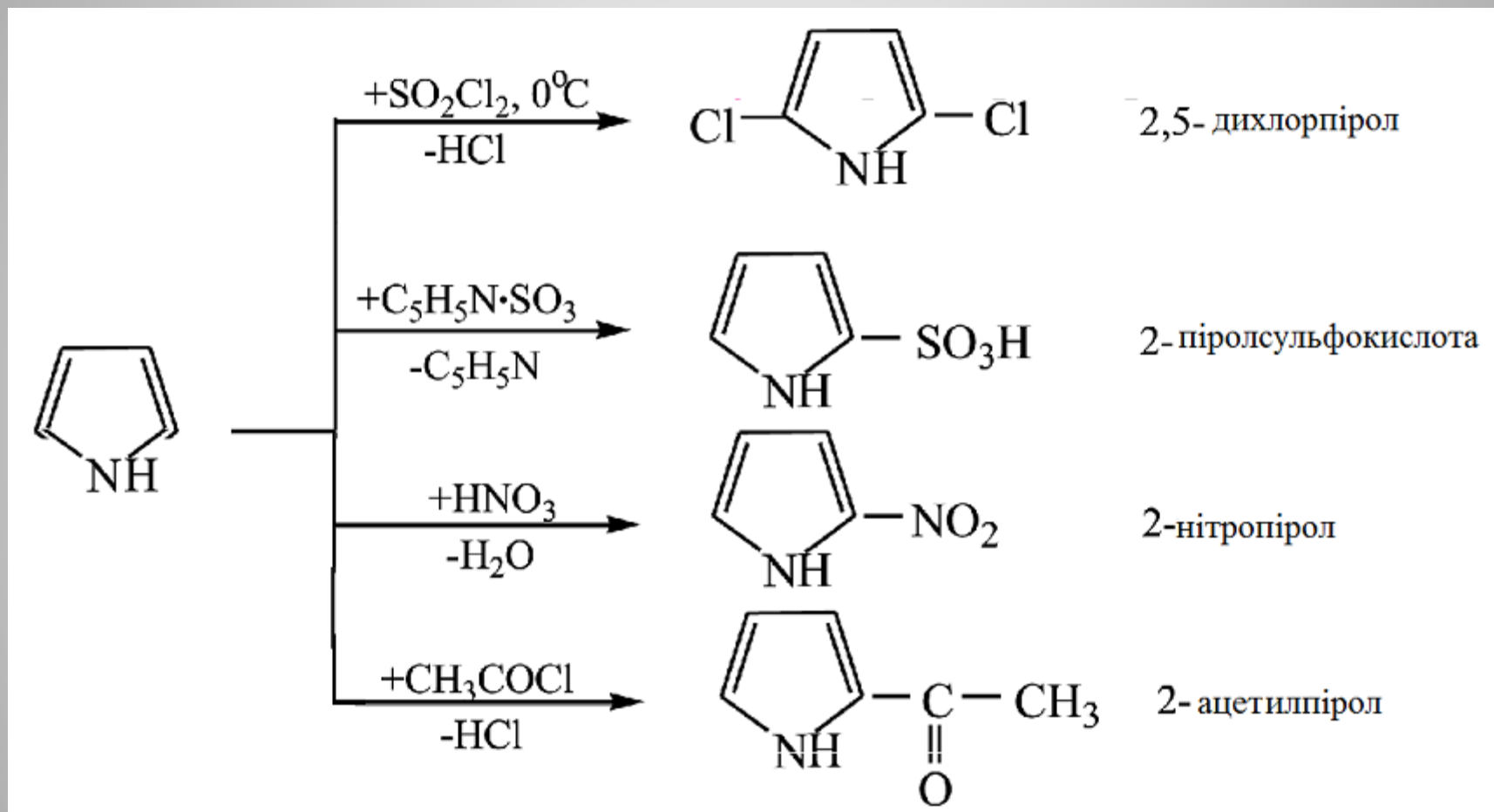


П'ятичленні гетероцикли можна розглядати як продукт заміщення в бензеновому ядрі групи $-\text{CH}=\text{CH}-$ на гетероатом з неподіленою парою електронів (14, O, 8, P, 8e, Te). Це вказує на їх “ароматичний” характер.

У такій циклічній системі є 6 спряжених електронів (π -електрони від двох подвійних зв'язків і два від гетероатома), що відповідає *правилу Хюккеля*. Неподілена електронна пара, задіяна в спряженні, проявляє донорні властивості, викликає зміщення електронної густини в молекулі й появу негативних зарядів на атомах карбону циклу.



ВЛАСТИВОСТІ ПІРОЛУ

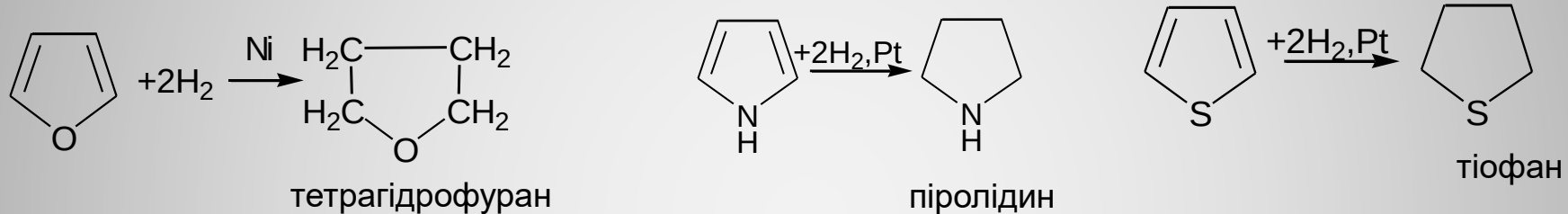


ВЛАСТИВОСТІ

Реакції електрофільного заміщення

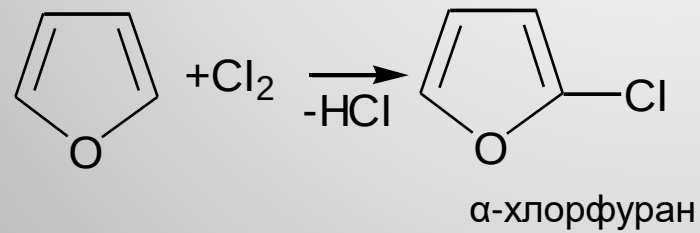
Для ароматичних гетероциклічних сполук характерні властивості як і для бензену:

I. Гідрування

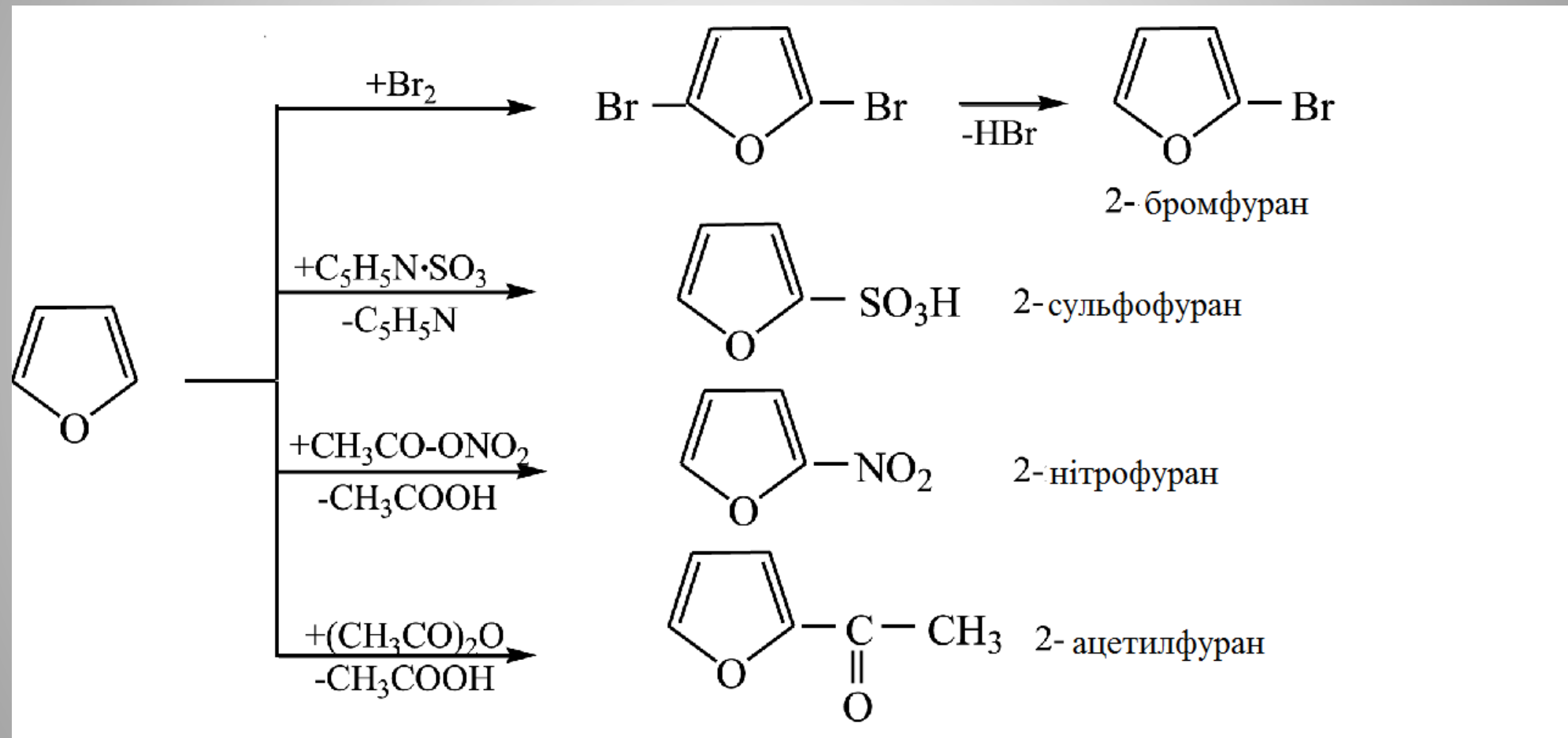


II. Галогенування

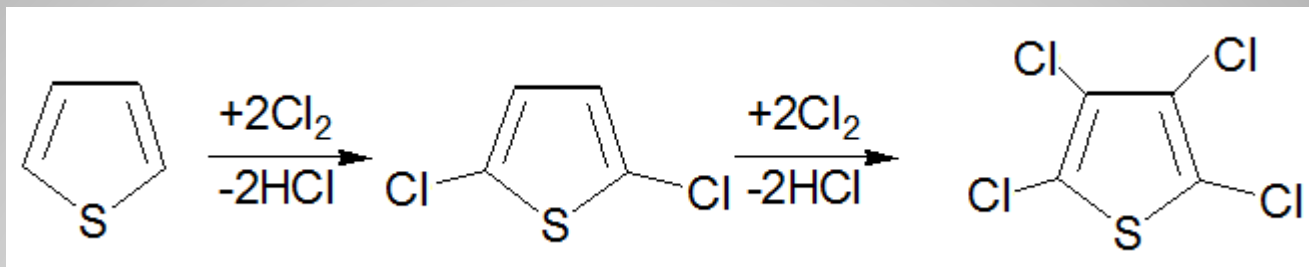
Електрофільне заміщення в ядрі фурану, тіофену та піролу проходить значно легше, ніж у бензені, при цьому утворюються в основному α -ізомери.



ВЛАСТИВОСТІ ФУРАНУ



При галогенуванні тіофену та піролу найчастіше одержують ди- та тетрапохідні:

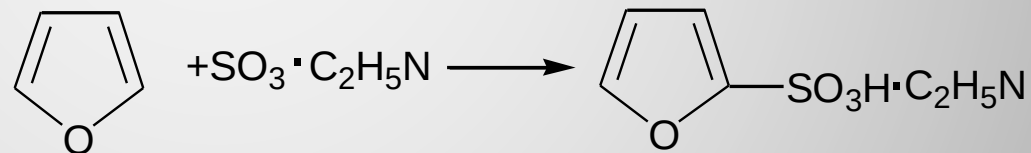


α,α -дихлортіофен

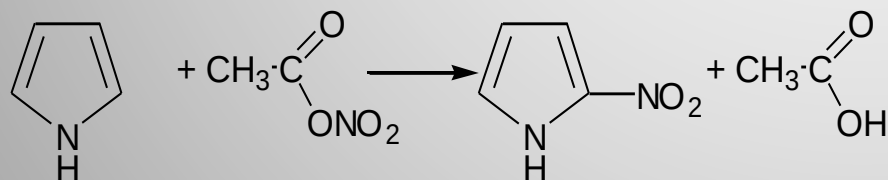
$\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -тетрахлортіофен

III. Сульфування, нітрування.

Фуранове та пірольне кільця дуже чутливі до дій мінеральних кислот (цикли розкриваються і вступають у реакцію полімеризації), тому їх сульфують комплексом SO_3 з піридином, а нітрують більш м'яким нітруючим реагентом – ацетилнітратом (утворюється при змішуванні оцтового ангідриду з нітратною кислотою):



α -сульфофуран



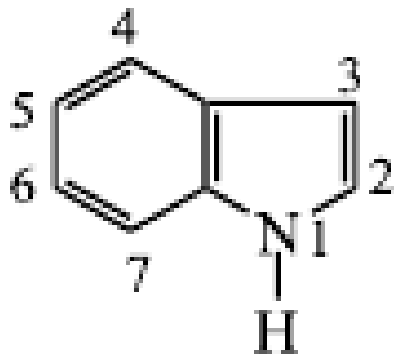
α -нітрофуран

Тіофен можна сульфувати безпосередньо H_2SO_4 , а нітрувати HNO_3 з H_2SO_4

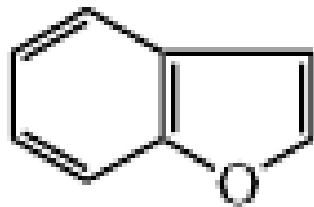
Тіофен є найстійкішим із п'ятичленних гетероциклів. Він не має ацидофобних властивостей (не боїться кислот).

- Підвищена стабільність тіофену пояснюється здатністю атома Сульфуру надавати вакантні d-орбіталі для делокалізації π -електронів, а також великим атомним радіусом атома, завдяки чому утворюється цикл з меншими викривленнями валентних кутів, а значить і з меншим напруженням циклу.

П'ятичленні гетероцикли з конденсованими ядрами



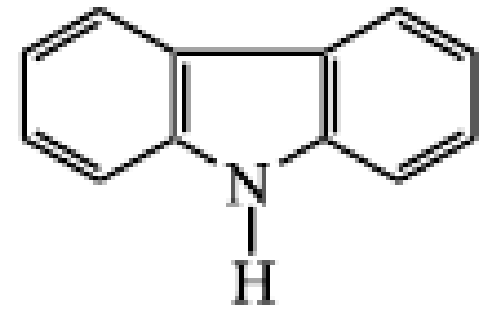
індол
(α,β -бензопірол)



кумарин
(α,β -бензофуран)



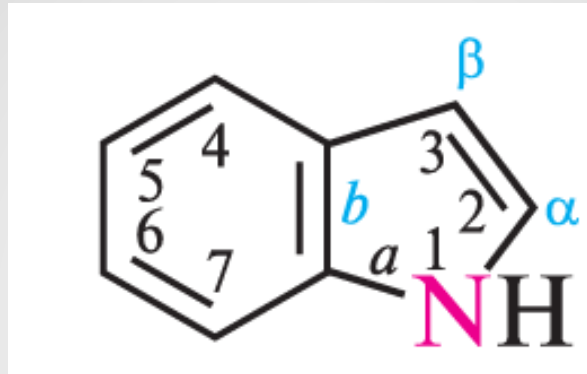
тіонафтен
(α,β -бензотіофен)



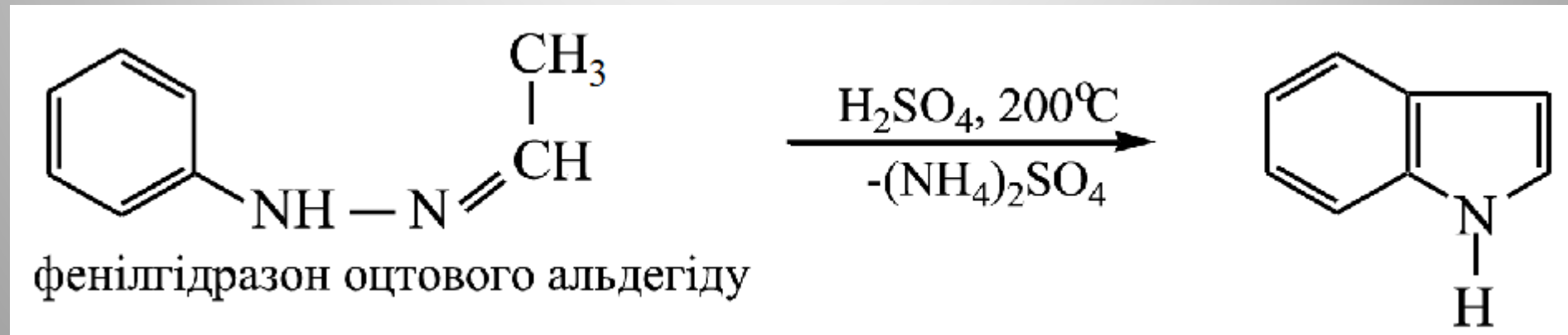
карбазол

ІНДОЛ

Молекула *індолу* (бензо[*b*]пірола) є конденсованою гетероциклічною системою, що складається з пірольного і бензенового кілець. Нумерацію атомів в індолі починають з гетероатома, атоми вуглецю в пірольному циклі позначають також літерами *a* та *b*.



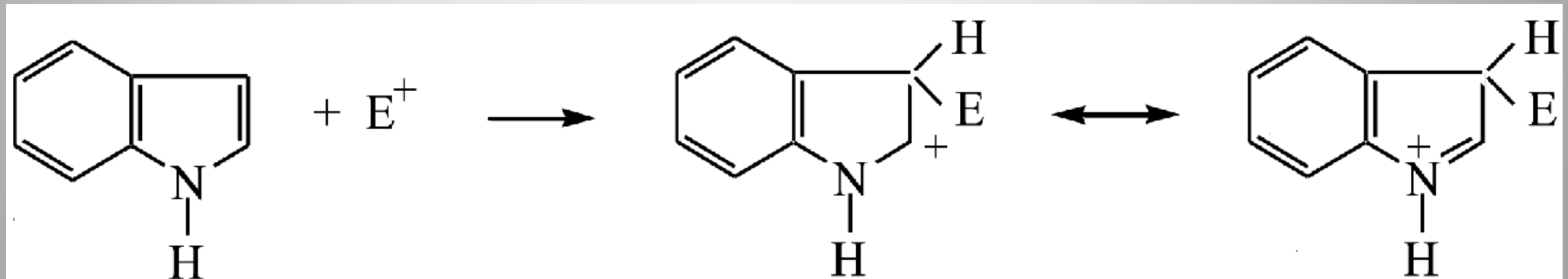
Індол міститься в кам'яновугільній смолі. Його отримують реакцією циклізації фенілгідразонів:



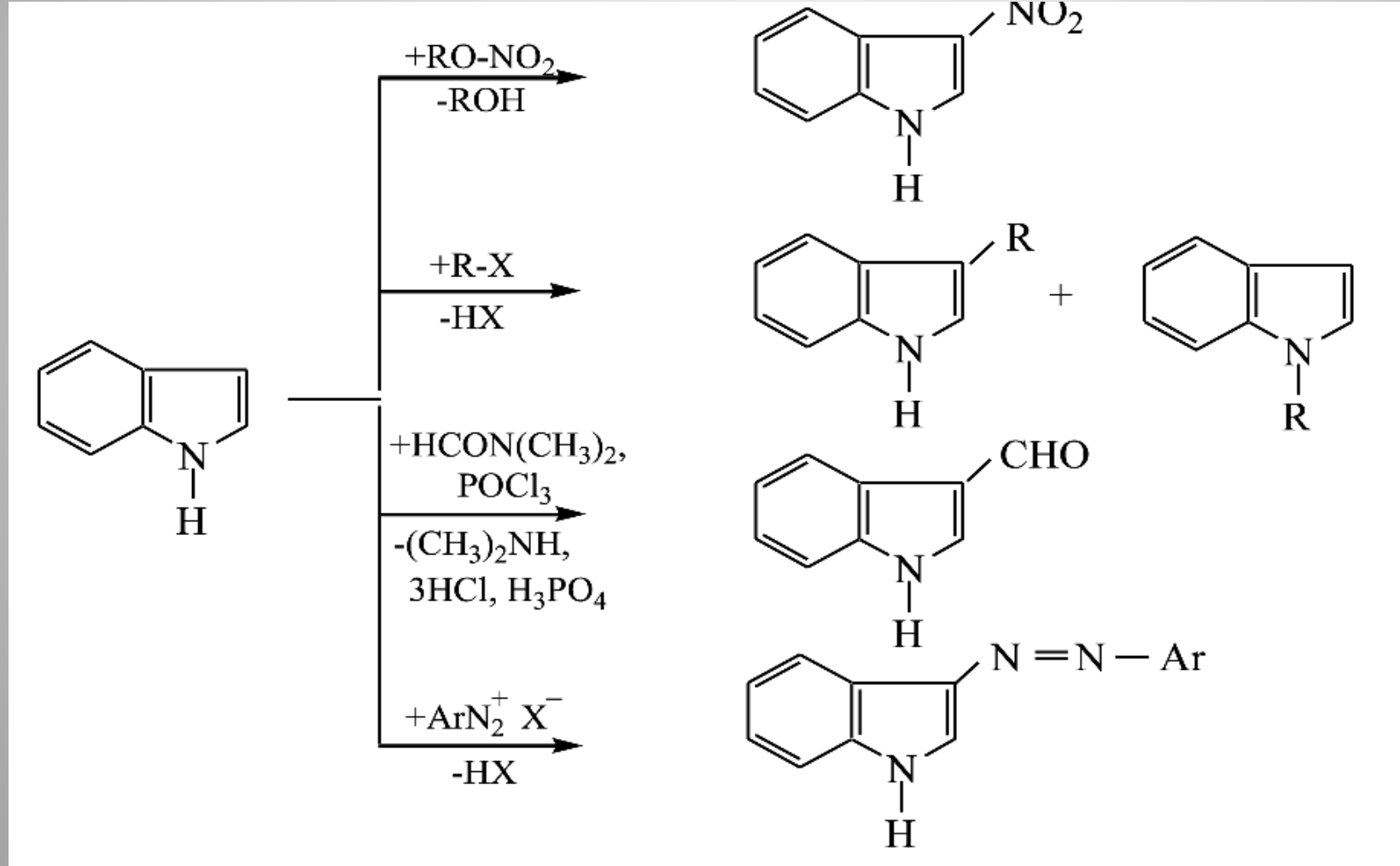
Хімічні властивості.

Індол проявляє ацидофобні властивості й під дією кислот полімеризується. У разі дії лугів утворюються металеві похідні індолу.

На відміну від піролу в індолі реакційним центром є атом карбону 3, що зумовлено впливом бензенового кільця.

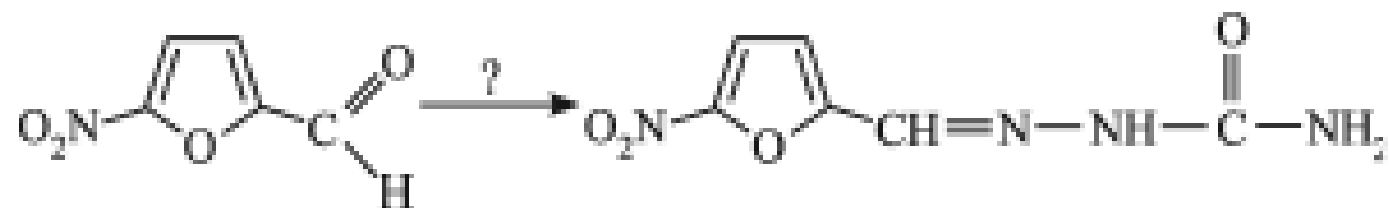


У реакціях, у випадку сильних електрофілів індол, як правило, утворює продукти окиснення і олігомеризації (полімеризації). З більш м'якими електрофілами реакція протікає в положенні 3 (реакції нітрування, алкілювання, формілювання, азосполучення та інші):



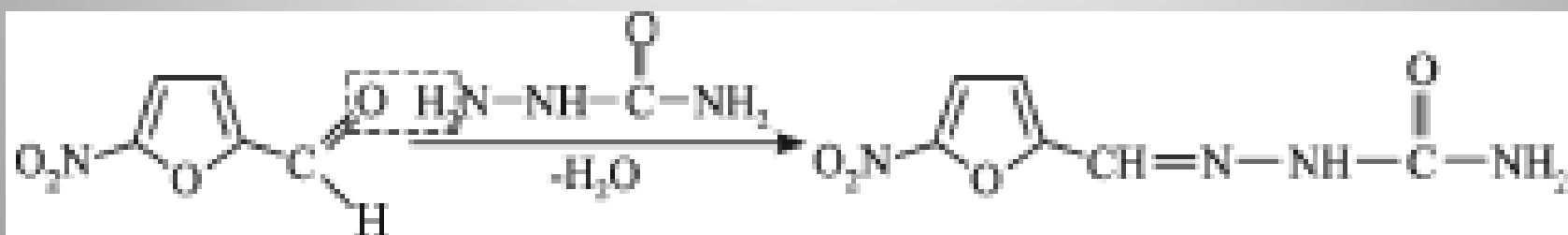
ТЕСТИ

Який із наведених реагентів використовують у синтезі нітрофуралу (фурациліну):

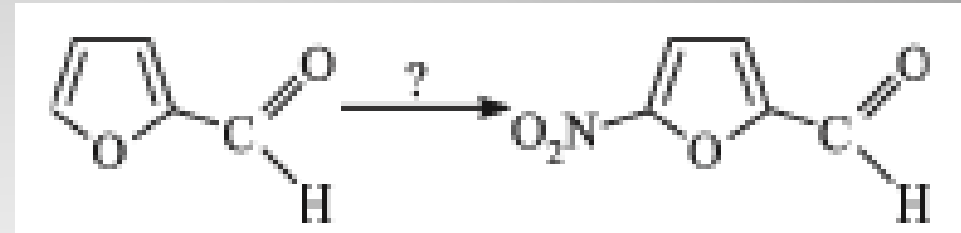


- A. $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$ B. $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$ C. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$
D. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ E. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$

Пояснення: виходячи з хімічної формули **фурациліну**, який є семікарбазоном 5-нітрофурфуролу, для одержання семікарбазону слід використати семікарбазид:

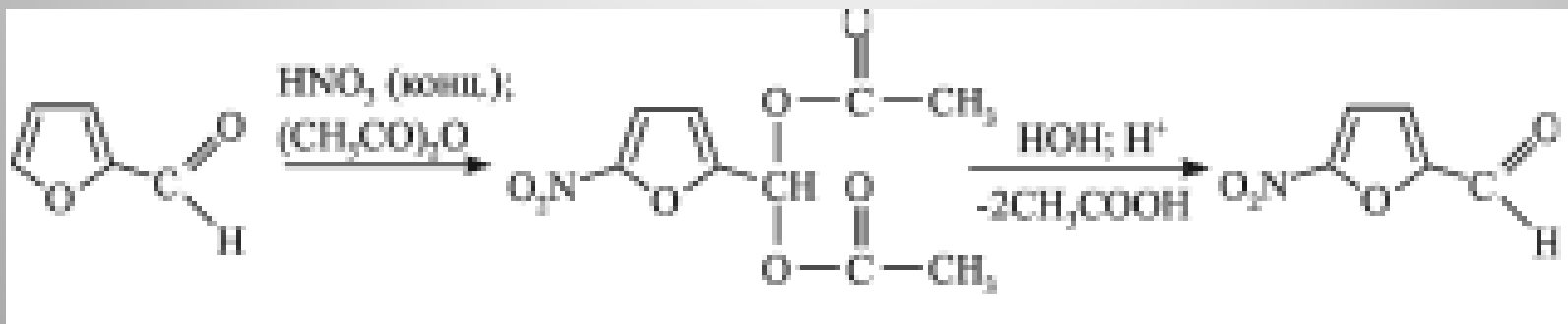


Для нітрування фурфуролу використовують:

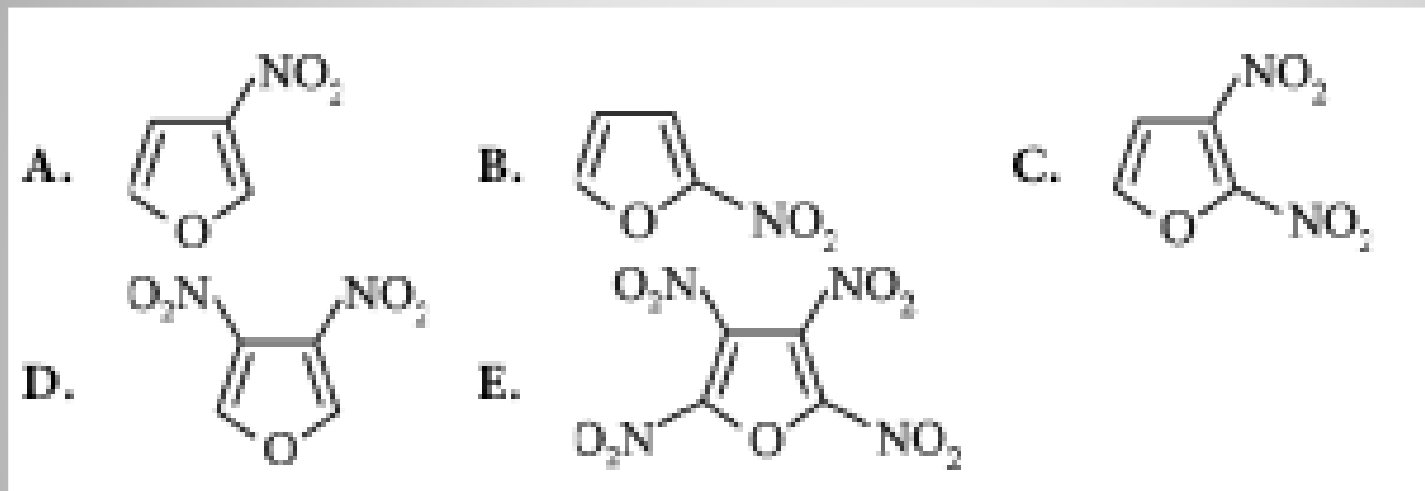
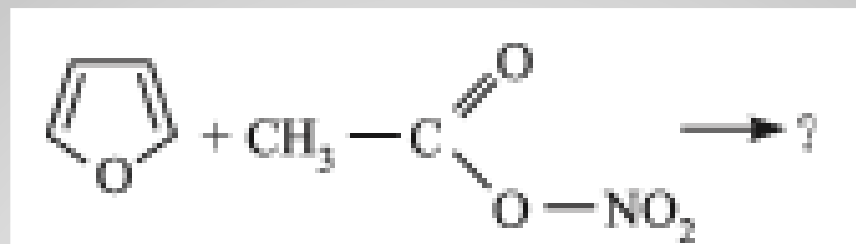


- А. HNO_3 (конц.); $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ В. HNO_3 (розв.) С. KNO_3
 D. HNO_3 (конц.); H_2SO_4 (конц.) Е. HNO_2

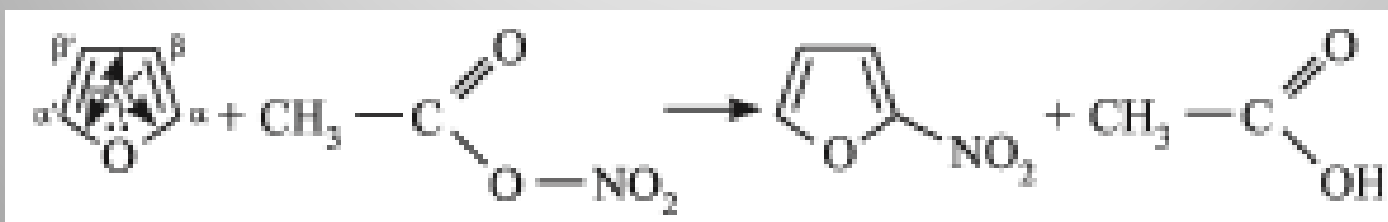
Пояснення: нітрування фурфуролу проводять концентрованою нітратною кислотою в середовищі оцтового ангідриду. У процесі реакції одержують 5-нітрофурфуролдіацетат, який при гідролізі в присутності розведеної H_2SO_4 утворює 5-нітрофурфурол: (А)



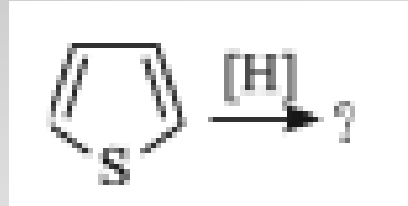
У результаті нітрування фурану ацетилнітратом утворюється:



Пояснення: з огляду на те, що фуран є π -надлишковою ароматичною системою (гетероатом віддає неподілену пару електронів в ароматичний секстет), він легко вступає в реакції електрофільного заміщення, які проходять за α -положенням: **(В)**



Вкажіть продукт повного гідрування тіофену:



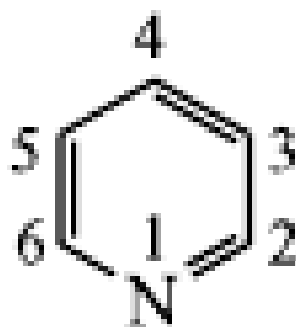
- A. 1,2-Дигідротіофен; B. 2,3-Дигідротіофен ; C. **2,3,4,5-Тетрагідротіофен ;**
D. 3,4-Дигідротіофен; E. 1,2,3,4,5-Пентагідротіофен

Пояснення: приєднання атомів Гідрогену до тіофену в присутності паладієвого каталізатора відбувається легко.

У процесі відновлення утворюється тетрагідротіофен:



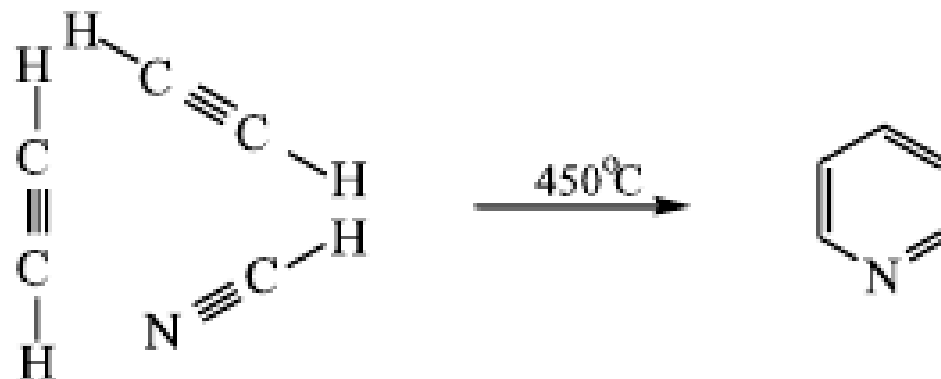
Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом



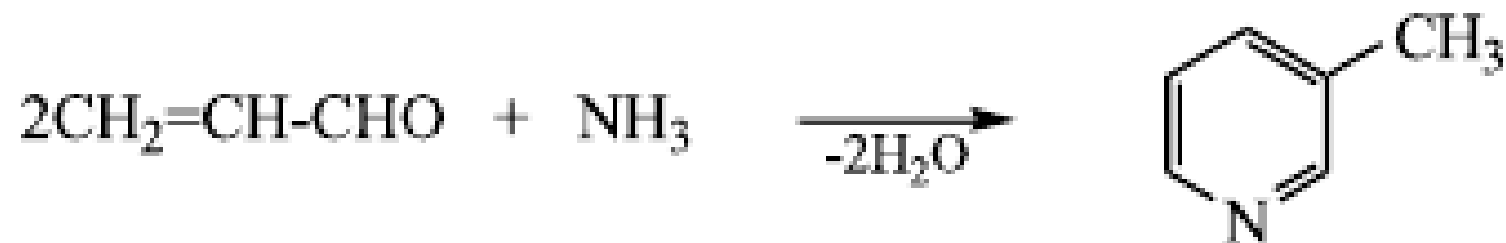
Одним із головних представників шестичленних гетероциклів є *піридин (азин)*:

ОДЕРЖАННЯ:

Конденсація ацетилену із ціанідною кислотою:

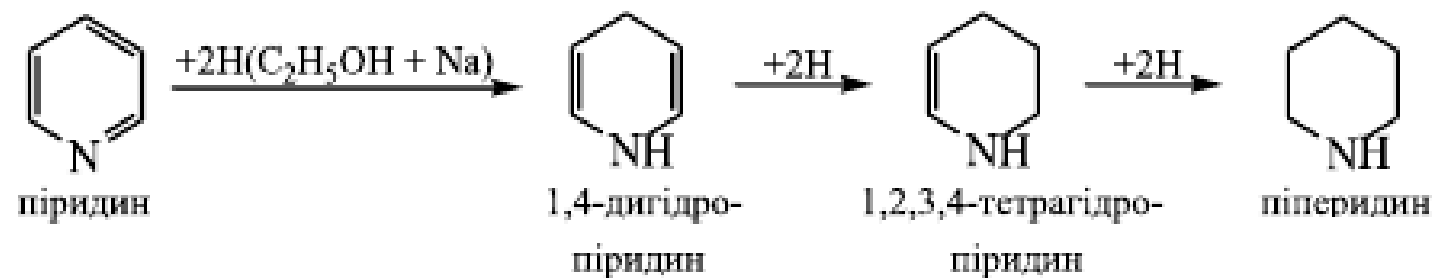


Конденсація α,β -ненасичених альдегідів з амоніаком:

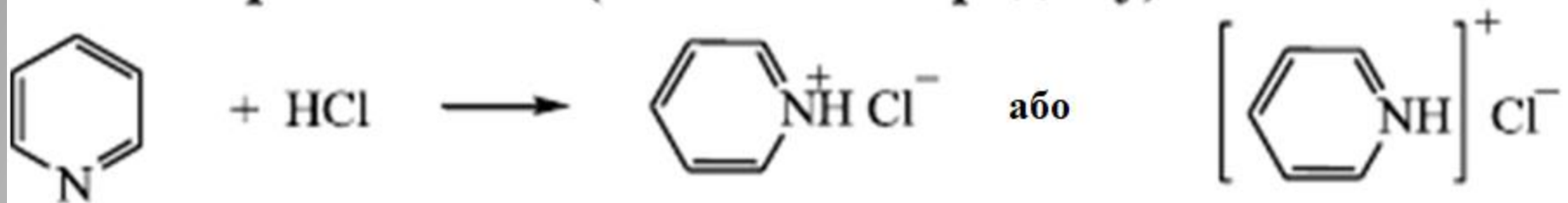


Хімічні властивості

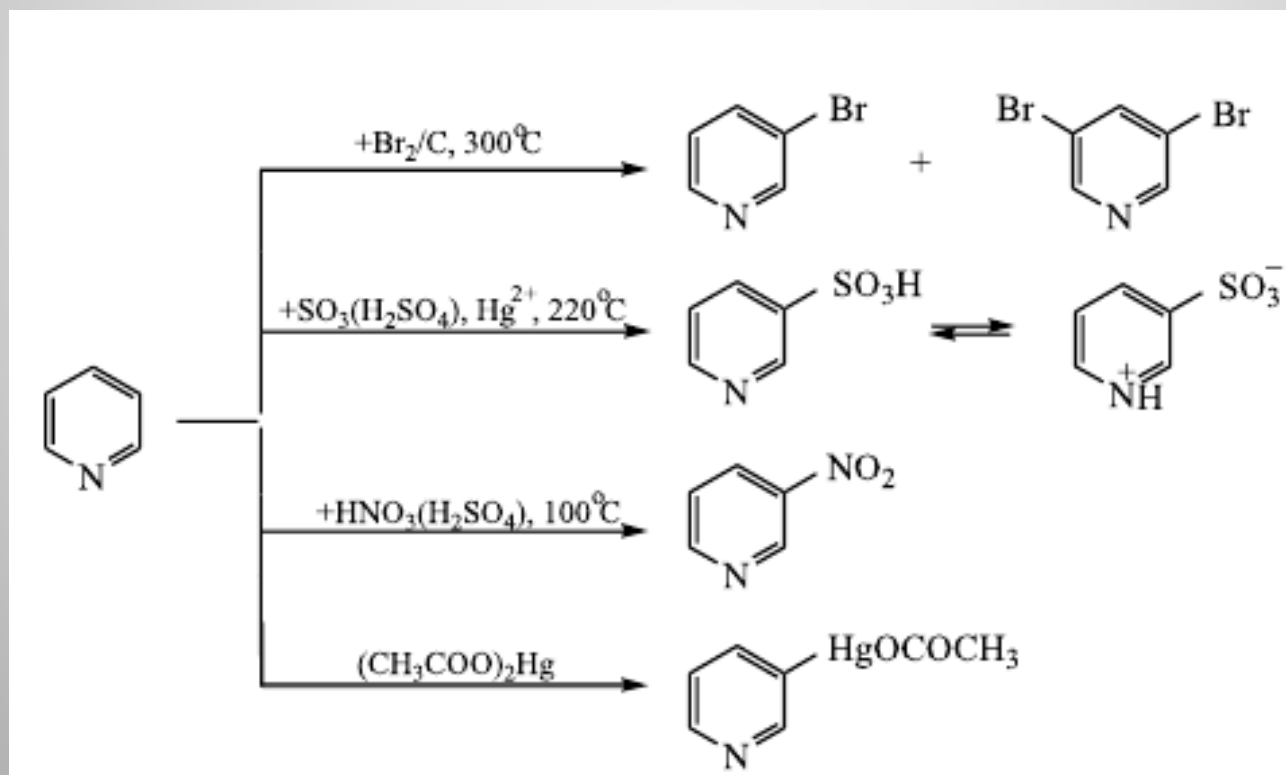
1. Гідрування піридину. Піридин гідрується легше, ніж бензен:



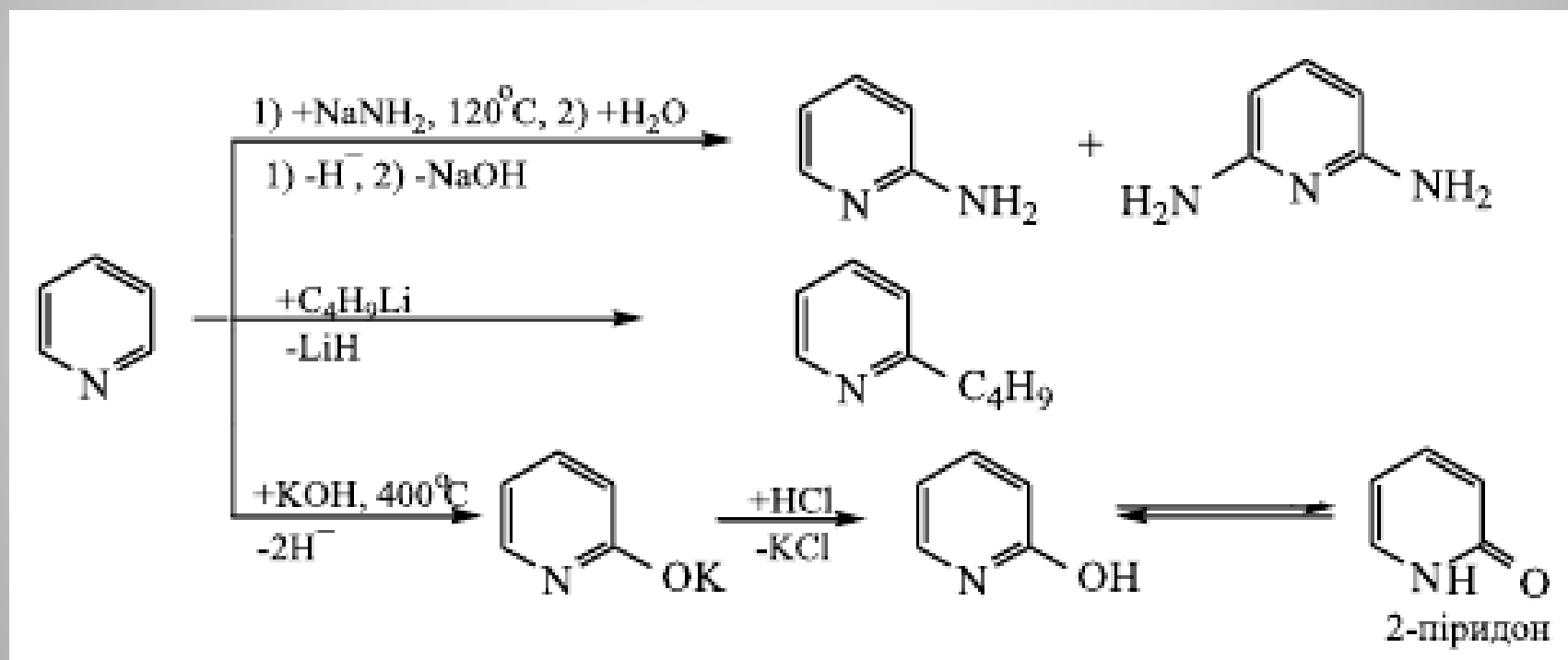
2. Утворення солей (основність піридину):



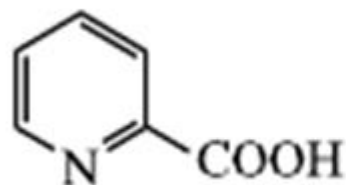
3. Реакції електрофільного заміщення.



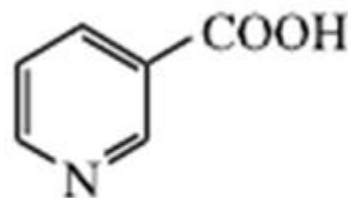
4. Реакції нуклеофільного заміщення. Піридин реагує тільки із сильними нуклеофілами в положення 2 і 4:



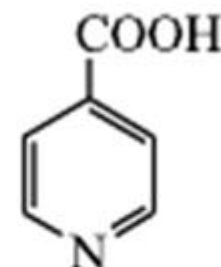
Похідні піридину



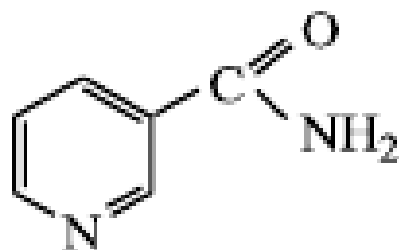
2-піридинкарбонова
(піколінова) кислота



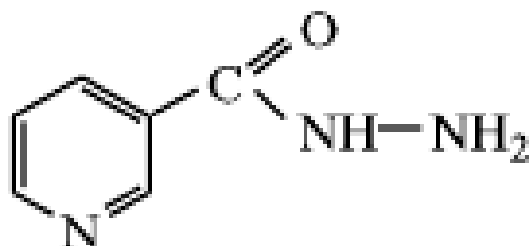
3-піридинкарбонова
(нікотинова) кислота



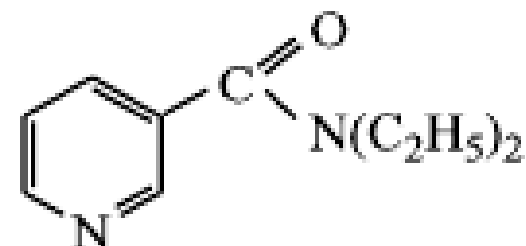
4-піридинкарбонова
(ізонікотинова) кислота



амід нікотинової
кислоти (вітамін PP)



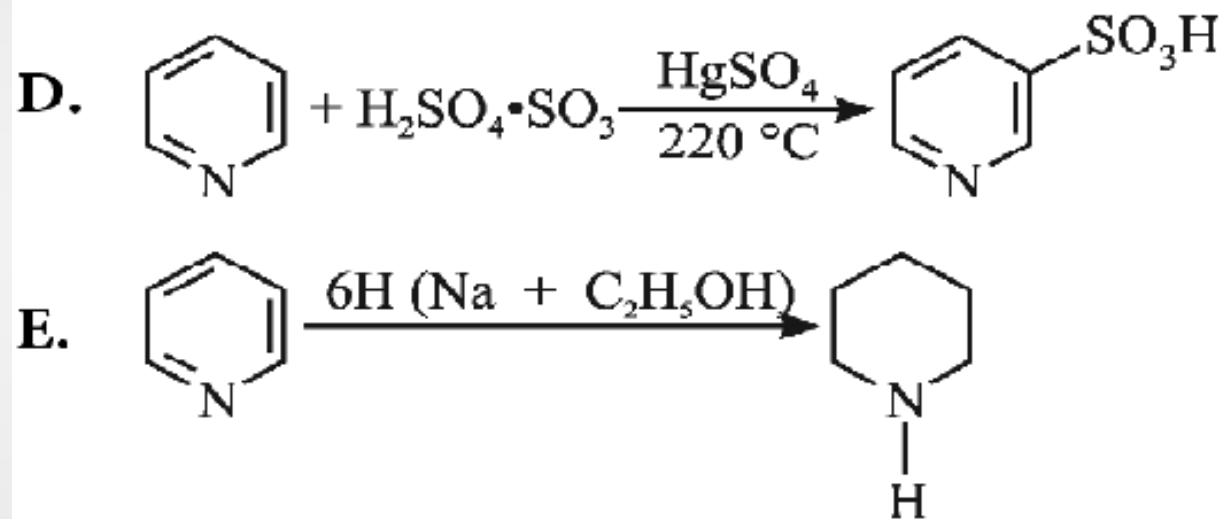
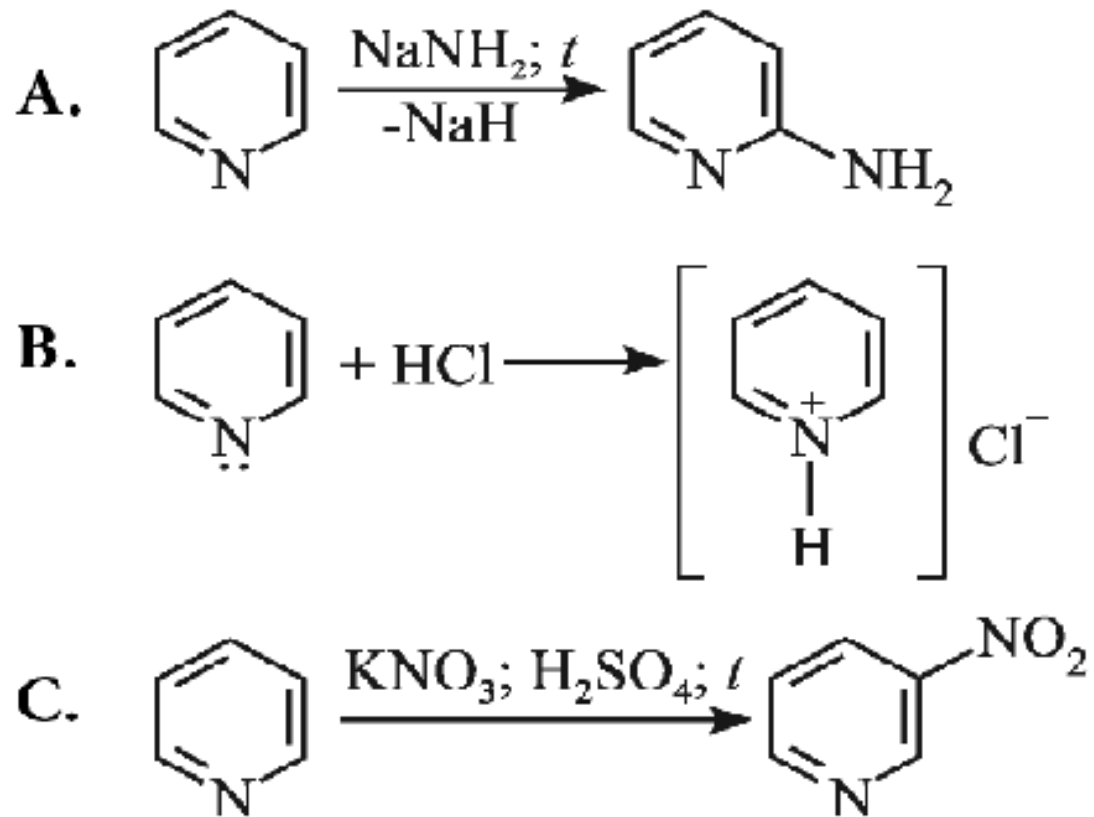
ізонікотингідрозид
(засіб проти туберкульозу)



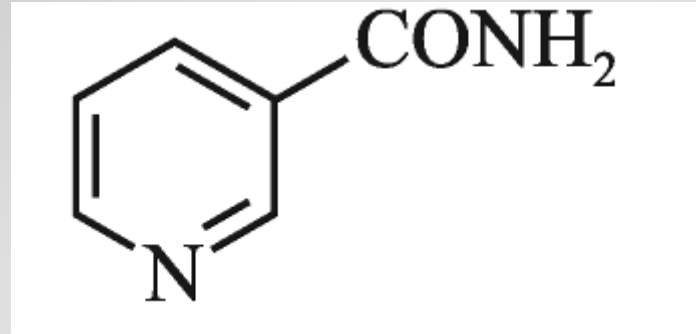
діетиламід нікотинової кислоти
(засіб для збудження серцевої
діяльності)

ТЕСТИ

1. Яка з наведених реакцій вказує на основні властивості піридину:

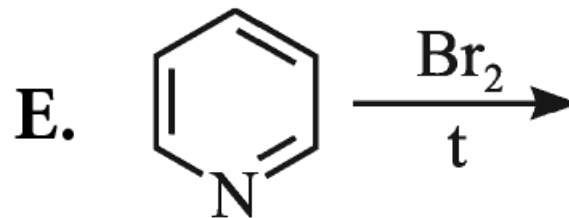
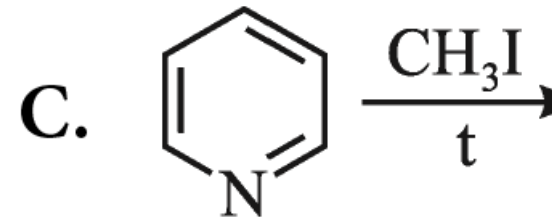
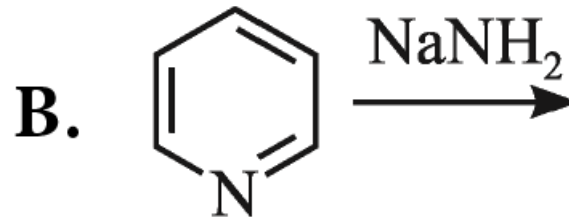
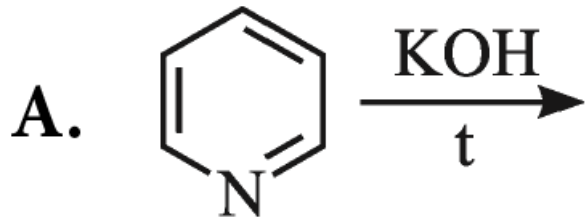


2. Амід нікотинової кислоти (вітамін РР) є похідним:

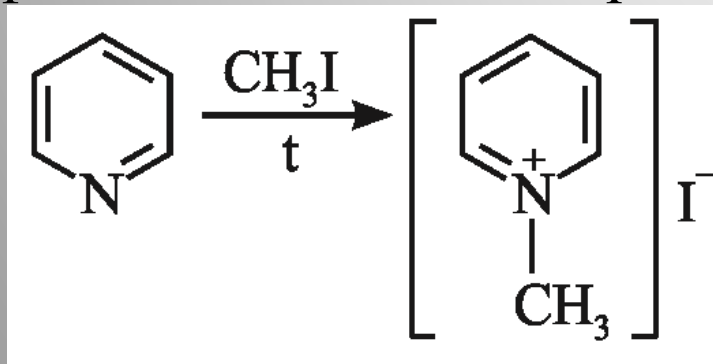


- А. Піразолу
- В. Тіофену
- С. Піролу
- Д. Фурану
- Е. Піридину

3. Яка з наведених реакцій піридину відбувається за гетероатомом:

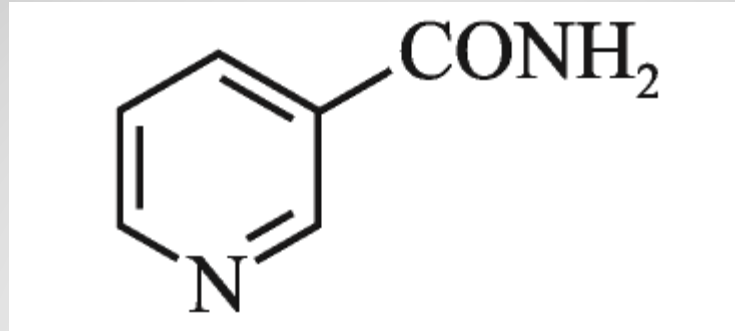


Пояснення: з наведених реакцій за гетероатомом буде відбуватись *реакція алкілювання*. В реакції алкілювання атом Нітрогену молекули піридину виявляє нуклеофільні властивості, надаючи пару електронів для утворення зв'язку з електродефіцит - ним атомом Карбону молекули йодметану ($\text{CH}_3 \rightarrow \text{I}$):



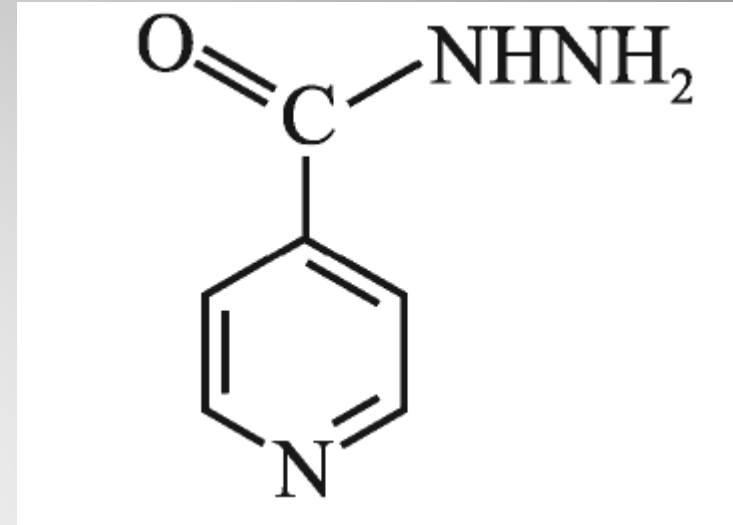
N-метилпіридиновий йодид

4. Яка з перелічених нижче назв відповідає формулі:



- A.** Амід нікотинової кислоти
- B.** Амід ізонікотинової кислоти
- C.** Амід піколінової кислоти
- D.** Амід саліцилової кислоти
- E.** Амід антранілової кислоти

5. Похідним якої з наведених кислот є ізоніазид:



- А.** Антранілової **В.** Піколінової
С. Саліцилової **Д.** Ізонікотинової **Е.** Нікотинової

Пояснення: за хімічною будовою *ізоніазид* – це гідразид γ -піридинкарбонової кислоти, яка називається *ізонікотиною*:

