

Лекція № 11-12

Тема: Гетероциклічні сполуки.

План

1. Будова, класифікація гетероциклічних сполук.
2. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом.
3. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами.
4. Ароматичні шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом.
5. Ароматичні шестичленні гетероцикли з двома гетероатомами.

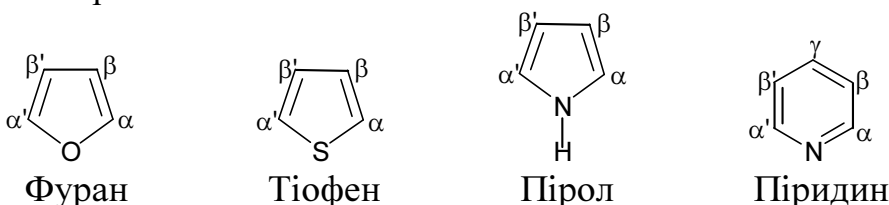
1. Будова, класифікація гетероциклічних сполук.

Гетероциклічними називають такі сполуки циклічної будови, у циклах яких поряд з атомами вуглецю знаходяться атоми інших елементів. Ці інші атоми називаються гетероатомами. Найчастіше такими гетероатомами є атоми кисню, сірки, азоту. В гетероциклі може знаходитись один, два, три і більше гетероатомів. Однак, згідно з теорією напруги циклів, трьох- та чотирьохчленні цикли малостійкі. Найбільш міцні і тому найчастіше зустрічаються п'яти- та шестичленні гетероцикли.

Класифікацію гетероциклів здійснюють залежно від величини циклу. Відповідно до цього розрізняють три-, чотири-, п'яти-, шестичленні гетероцикли та гетероцикли з більшою кількістю атомів.

Гетероциклічні сполуки багаточисленні, дуже розповсюджені в природі та мають важливе практичне значення. До них належать такі речовини, як хлорофіл – зелена речовина рослин, гем – фарбуючи речовина крові та багато інших природних фарбуючи речовин, вітаміни, антибіотики (пеніцилін), лікарські речовини, пестициди.

Гетероциклічні сполуки називають за тривіальною, раціональною та систематичною номенклатурою. Для давно відомих гетероциклічних сполук часто використовують тривіальні назви. Наприклад, пірол, піридин, фуран, індол, пурин та ін. В раціональній номенклатурі за основу беруть назву певного гетероциклу – фурану, тіофену, піролу, піридину чи іншого, а положення замісників у них позначають цифрами або буквами грецького алфавіту. В гетероциклах з одним гетероатомом нумерацію починають з цього гетероатома:

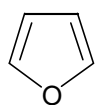


У п'ятичленних гетероциклах з одним гетероатомом положення 2 і 5 позначають відповідно буквами α і α' , положення 3 і 4 – β , β' . У шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом положення 2, 3 і 4 позначають відповідно буквами α , β , γ , а положення 5 і 6 – α' і β' .

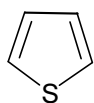
Сучасна наукова номенклатура гетероциклічної системи включає величину циклу, його ненасиченість, кількість гетероатомів, їх вид і положення. Назва гетероциклу за цією номенклатурою складається з трьох частин: кореня – вказує розмір циклу, суфікса – вказує ступінь ненасиченості гетероциклічної системи і префікса – вказує вид гетероатомів і їх кількість. Тричленний цикл має корінь *-ір*, чотиричленний – *-ет*, п'ятичленний – *-ол*, шестичленний – *-ин*. Насичені гетероцикли з атомом азоту мають суфікс *-идин*, насичені гетероцикли без атома азоту мають суфікс *-ан*, насичені гетероциклічні системи мають суфікс *-ин*.

Природа гетероатома вказується префіксами *окса-*, *тіа-* і *аза-* відповідно для кисню, сірки і азоту; префікси *діокса-*, *дитіа-*, *діаза-* означають відповідно два атоми кисню, сірки й азоту. Якщо в гетероциклі 2 і більше різних гетероатомів, то вони перелічуються за старшинством: кисень раніше від сірки, а сірка раніше від азоту, і їх нумерують у такому порядку: O, S, N.

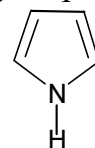
При наявності в гетероциклі одного атома кисню і одного атома азоту використовують префікс – *оксаза-*, а при наявності одного атома сірки й одного атома азоту – *тіаза-*. При одночасному перебуванні в циклі третинного атома азоту і групи NH цифрою 1 позначають атом азоту групи NH. У цьому випадку нумерацію проводять у такому порядку: O, S, NH, N.



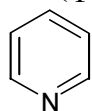
Оксол (фуран)



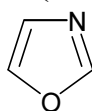
Тіол (тіофен)



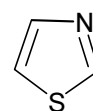
Азол (пірол)



Азин (піридин)

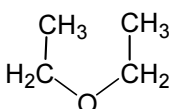


1,3-Оксазол

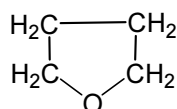


1,3-Тіазол

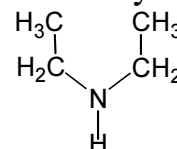
Гетероцикли, які не містять крайніх зв'язків, як правило, за хімічними та фізичними властивостями схожі на відповідні циклічні сполуки:



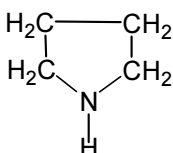
діетиловий ефір



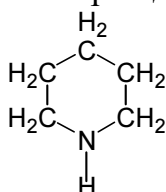
тетрагідрофуран



діетиламін



піролідин



піперидин

Існує інша величезна група гетероциклів, які мають спряжену систему кратних зв'язків. Такого роду гетероцикли нагадують своєю стійкістю і типами реакцій бензол і його похідні та називаються ароматичними гетероциклічними сполуками.

Згідно правила Хюккеля, циклічна система має ароматичні властивості, якщо вона:

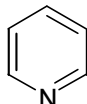
- 1) містить $4n+2$ узагальнюючих електронів;
- 2) має безперервний ланцюг спряження;
- 3) є компланарною.

Порівняємо дві сполуки:



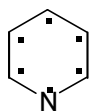
бензол

та



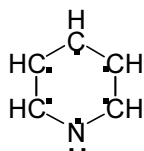
піридин

У молекулі бензолу атоми карбону знаходяться у стані sp^2 – гібридизації. Четвертий електрон кожного атому С не гібридується. При цьому утворюється секстет електронів, узагальнених усіма атомами циклу (ароматичний секстет).



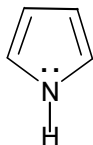
Хмари негібридизованих π -електронів, що мають форму об'ємних вісімок, перекриваючись одна з одною, утворюють єдину π -електронну хмару.

Аналогічно можна пояснити ароматичний характер піридину. Тільки в утворенні електронного секстету в природі беруть участь 5π -електронів від атомів вуглецю та один електрон від азоту:



В атомі азоту зберігається неподілена пара електронів. Ця пара електронів не входить до ароматичного секстету; система компланарна; підлягає правилу Хюккеля: $4n+2$.

Розглянемо електронну п'ятичленного гетероциклу – піролу, утвореного чотирма атомами вуглецю та атомом азоту, і що містить два подвійних зв'язки:



В молекулі піролу також утворюється ароматичний секстет за рахунок чотирьох π -електронів атомів вуглецю та двох неподілених р-електронів атома азоту. Таким чином в ядрі утворюється спільна система секстету електронів і ядро має ароматичні властивості. Виконується перше правило ароматичності: міститься $4n+2 = 4 \cdot 1 + 2 = 6$ узагальнених електронів. Виконується і друга умова ароматичності – зберігається безперервний

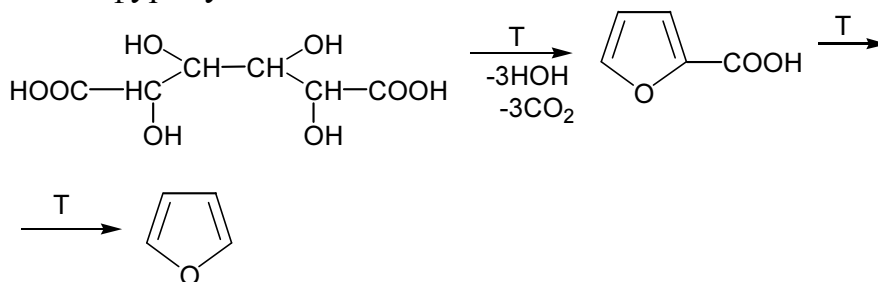
ланцюг спряження, в який входить неподілена пара електронів атому азоту. Всі атоми лежать в одній площині, система компланарна. Таким чином, в п'ятичленному гетероциклі 6 електронів делокалізовані між 5-ма атомами, що утворюють даний цикл.

2. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом.

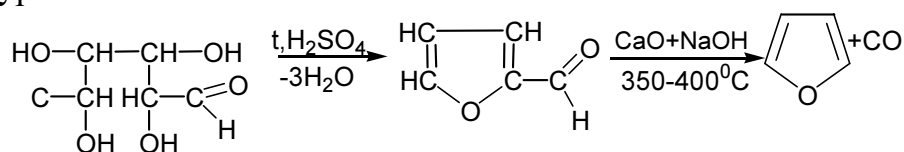
З п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом найважливіше значення мають: фуран, тіофен і пірол. Для фурану, тіофену, піролу та їх похідних типовими є реакції електрофільного заміщення: нітрування, сульфування, галогенування, ацилування та ін. Така особливість властивостей цих гетероциклічних сполук пов'язана з їх електронною будовою. У циклах цих речовин містяться як атоми вуглецю, так і гетероатоми. Вуглецеві атоми і гетероатоми сполучені з сусідніми атомами вуглецю σ -зв'язками.

Методи добування:

а) Фуран добувають при сухій перегонці слизової кислоти. Спочатку утворюється пірослизева кислота, яка при нагріванні декарбоксилюється з утворенням фурану:



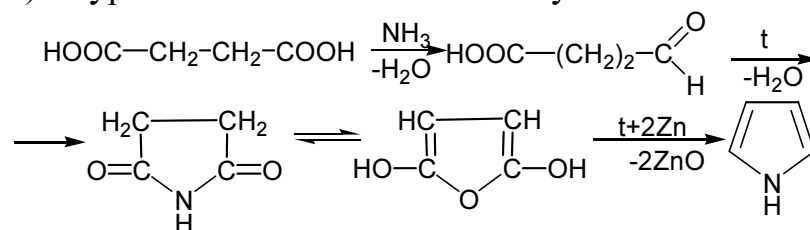
б) Нагрівають з сірчаною кислотою продукти, що містять полісахариди (деревина, соняшникове лущиння, солома), при гідролізі яких утворюються пектози. Пектози під дією кислот, втрачаючи воду, перетворюються в фурфурол.



фурфурол

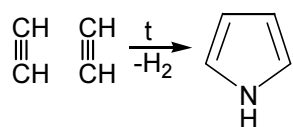
Пірол:

1) з бурштинової кислоти та аміаку:



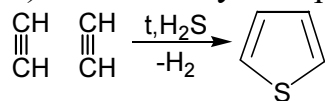
амід янтарної кислоти

2) з ацетилену та аміаку:

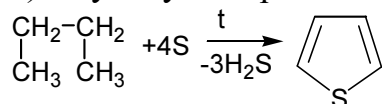


Тіофен:

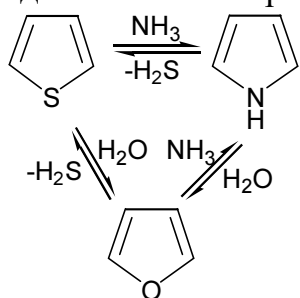
1) з ацетилену та сірководню:



2) з бутану та сірки:

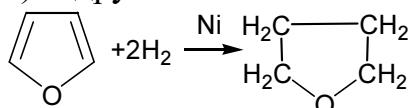


Перетворення за Ю.К. Юр'євим (російським вченим) показують, що фуран, тіофен, пірол при 450°C в присутності каталізатора Al_2O_3 і під дією відповідних агентів перетворюються один в одне.

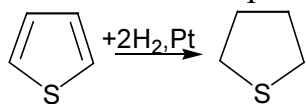


Для ароматичних гетероциклічних сполук характерні властивості як і для бензолу:

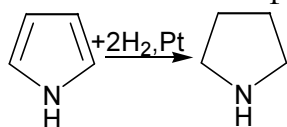
1) Гідрювання.



тетрагідрофуран



тіофан

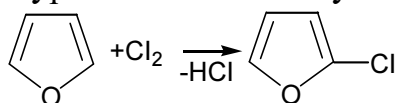


піролідин

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

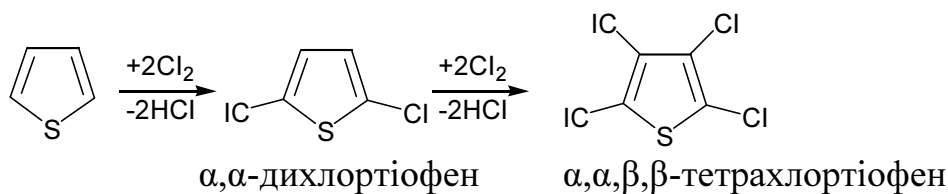
2) Галогенування.

Фуран легко галогенується з утворенням α -галогенфурана:



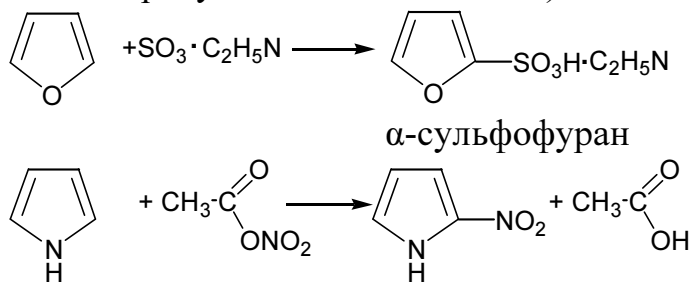
α -хлорфуран

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



3) Сульфування, нітрування.

Так як 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 азотною кислотою):

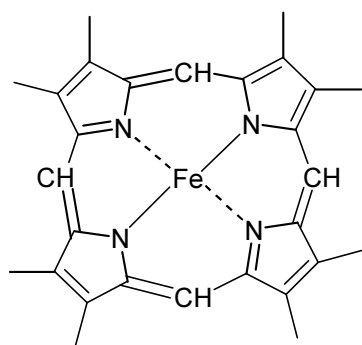


Тіофен можна сульфувати безпосередньо H_2SO_4 , а нітрувати HNO_3 та H_2SO_4 .

Пірол та його похідні утворюють основу багатьох біологічно важливих пігментів: пігментів крові (гемоглобін) і пігментів зелених частин рослин (хлорофіл).

В основі молекул цих пігментів лежить ядро порфірину. Фарбуюча речовина крові гемоглобін складається з білка глобіна та пігменту гема.

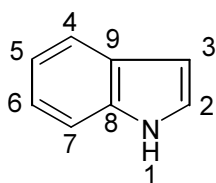
Гем є парафіном з комплексозв'язаним іоном Fe^{2+} :



Гем переносить кисень з легень у тканини та CO_2 з тканин у легені, тобто реалізує процес дихання.

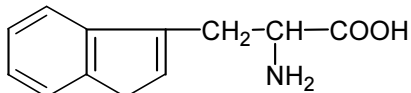
Хлорофіл – комплекс заміщеного парафіну з Mg^{2+} з в якості комплексоутворювача.

Ядро піролу може бути сконденсоване з ядром бензолу, при цьому утворюється ароматичний гетероцикл, який називається індолом (бензпіролом):

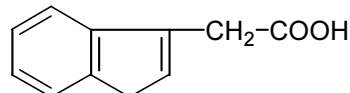


Зустрічається індол у кам'яновугільній солі, утворюється при гнитті білків. Чистий індол має запах жасміну та апельсину.

Ядро індолу міститься в більшості молекул фізіологічно активних речовин. Наприклад:



триптофан 3-(індол-3-іл)-аланін

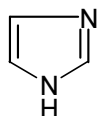


3-індолілоцтова кислота

Триптофан – одна з незамінних амінокислот. 3-індолілоцтова кислота – найбільш широко відомий стимулятор росту рослин.

3. Ароматичні п'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами.

Найважливіші:



імідазол

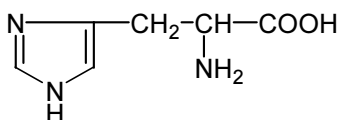


тіазол

Імідазол – тверда речовина, а тіазол – рідина, добре розчинні у воді.

Угрупування цих гетероциклів містяться в багатьох складних природних та синтетичних сполуках, які є цінними лікарськими речовинами, вітамінами і т.п.

Так кільце імідазолу входить до складу гістидину одної з незамінних α -амінокислот.



гістидин або β (4-імідазоліл)-аланін

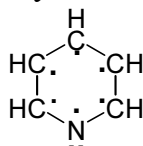
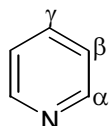
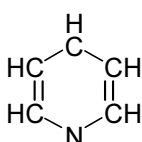
Кільце тіазолу входить до складу пеніцилінів – речовин, які належать до групи антибіотиків.

Антибіотиками називають органічні речовини, які виробляються в процесі життєдіяльності бактеріям грибами, дріжджами і мають властивості припиняти ріст мікроорганізмів або вбивати їх.

Кільце тіазолу входить також в молекулу норсульфазолу:

4. Ароматичні шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом.

Одним з найбільш важливих шестичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом є піридин, будова якого виражається формулою:

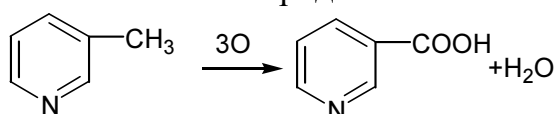


Піридин – рідина з неприємним запахом, розчиняється у воді, може бути виділена з кам'яновугільної смоли.

Як видно з формули, піридин за будовою аналогічний до бензолу, це означає, що він повинен проявляти ароматичні властивості. Ароматичний характер піридинового ядра пояснюється тим, що утворюється ароматичний секстет з шести π -електронів, в утворенні якого беруть участь п'ять π -електронів від атомів вуглецю і один електрон від азоту. У азота також зберігається неподілена електронна пара.

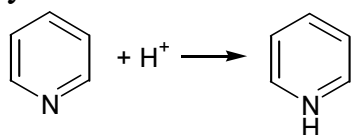
Завдяки наявності неподіленої пари електронів у атома азоту піридин проявляє властивості основи. Основність піридину наближується до основності амінів.

Подібно до бензолу піридин стійкий до дії окислювачів, а при окисленні його гомологів, також як і при окисненні гомологів бензолу, окислюються тільки їх радикали:



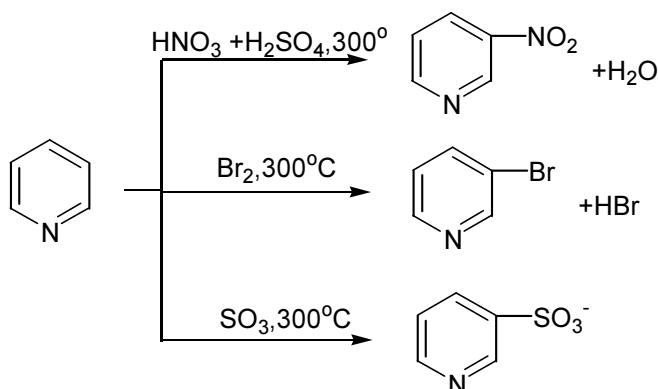
нікотинова кислота (β -піридинкарбонова кислота)

Подібно до бензолу піридин вступає в реакції електрофільного заміщення: галогенування, нітрування та сульфування. Але всі ці реакції протікають важче, ніж у бензолі. Це пояснюється тим, що всі ці реакції в основному протікають в кислому середовищі, де піридин існує у вигляді катіону:



Позитивний заряд на атомі азоту значно знижує загальну електронну густину в ядрі і затруднює атаку електрофільною частиною.

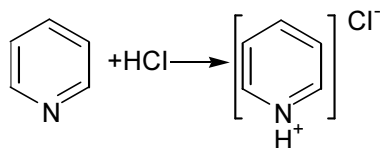
Реакції протікають за рівнянням:



Замісники вступають в ядро піридину майже завжди в β -положення (мета-положення відносно атому азоту). Тобто атом азоту поводить себе подібно до замісників II роду в бензольному ядрі. Це пояснюється тим, що електронегативність у азота більше, ніж у вуглецю, він відтягує на себе електронну густину піридинового кільця, причому у більшому ступені від

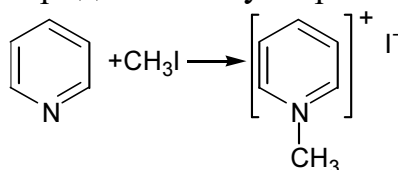
атомів вуглецю, що близько знаходяться, тому велика електронна густина зберігається в атомів вуглецю в мета-положенні.

Наявність в циклі атома азоту надає піридину ряд властивостей, відрізняючих його від бензолу. Так, піридин і його гомологи є слабкими основами та з сильними кислотами подібно до амінів утворюють солі.



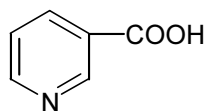
сіль піридину

Піридин легко утворює четвертинні солі (алкилювання піридину):

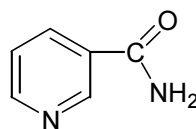


йодистий N-метилпіридиній

Ядро піридину входить в цілий ряд біологічно важливих сполук. Наприклад, ніотинова кислота і β-піридин, карбонова кислота, піридин-3-ілкарбонова кислота.



ніотинова кислота



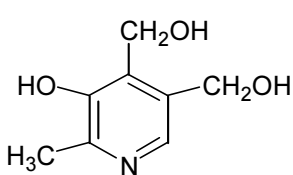
амід ніотинової кислоти

β-піридинкарбонова кислота

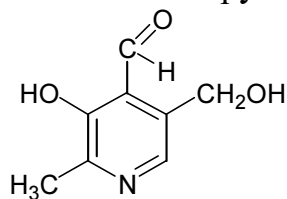
вітамін PP

Обидві ці сполуки виявились вітамінами, попереджають пелагру – тяжке захворювання, викликане порушенням діяльності щитовидної залози та нервової системи.

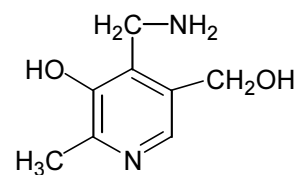
Цикл піридину містить також вітаміни групи В:



піридоксол (вітамін B₆)



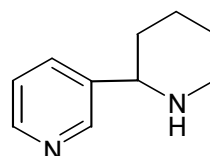
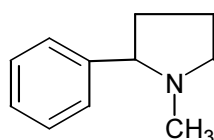
піридоксам



піридоксамін

Піридинове кільце входить до складу багатьох алкалоїдів. Алкалоїди – азотовмісні органічні речовини основного характеру (алкалі-луг-сполуки, подібні до лугів), є продуктами життєдіяльності рослин і часто мають сильну фізіологічну дію. У більшості вони дуже ядовиті, але в малих дозах багато алкалоїдів є цінними ліками.

Алкалоїди, які містять гетероцикли, поділяють на групи в залежності від характеру гетероциклічних систем. До алкалоїдів групи піридину належать нікотин і анабазин:

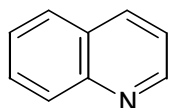


нікотин

(кільце піридину і піролідину)

Застосовуються нікотин і анабазин як інсектициди для боротьби з шкідниками сільського господарства.

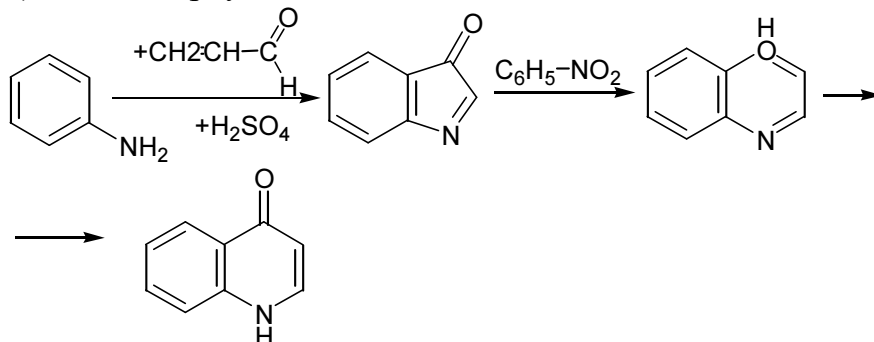
Нікотин міститься в листках тютюну (8%), є сильною отрутою (смертельна доза – 40 мг). Піридинове кільце, конденсоване з бензольним кільцем, називається хіноліном:



Найбільш електроннедефіцитні положення: δ^+ (2,4).

Методи синтезу хінолінової системи:

1) Синтез Краупа:

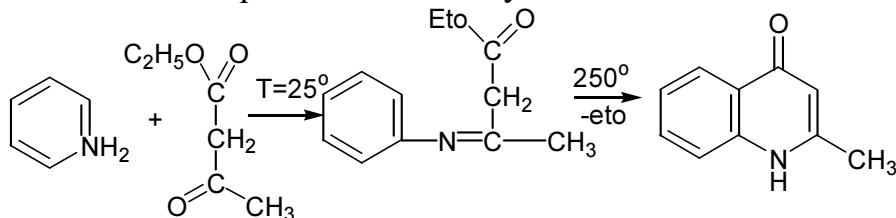


(гліцерин+H₂SO₄)

4-гідроксихінолін лактин-лактам таутомерія

2) Синтез Конраха-Лімпаха-Кнора:

взаємодія дикарбонільних сполук:

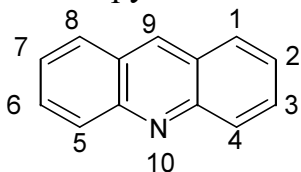


2-метил-хінолін-4

Для хіноліну характерні реакції електрофільного заміщення (S_E) під дією H₂SO₄. Заміщення може відбуватися в положення: δ^- (3,6,8).

Які для Ру для хіноліну характерні основні властивості: рК = 4,9; конденсоване кільце феноленове. Характерні реакції кватернізації, приєднання сильної кислоти.

Хінолін подібний до піридину – має неприємний запах, рідина з t⁰ кип 237-240⁰С. Чистий хінолін – отрута. Похідні хіноліну – цінні ліки. Є алкалоїди з групи хіноліну – хінин, хінідин.

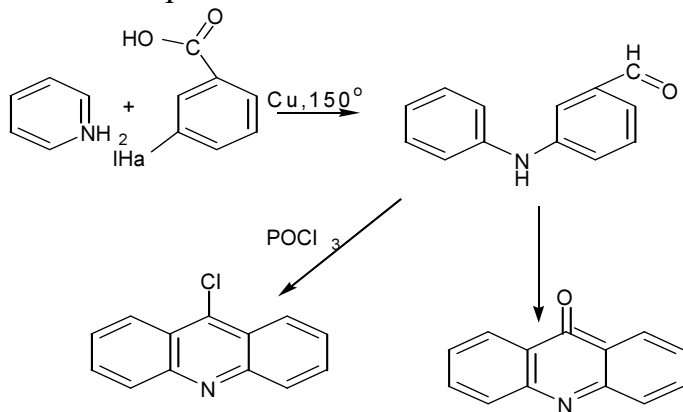


добензпіридин

Акридин

Найбільш електронно-дефіцитне положення (9).

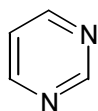
Синтез за реакцією Ульмана:



9-хлоракридин акридон

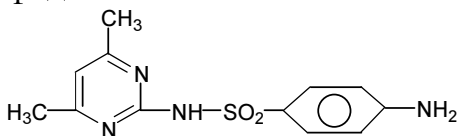
5. Ароматичні шестичленні гетероцикли з двома гетеро атомами.

Найважливішим представником цієї групи сполук є піримідин і його похідні.



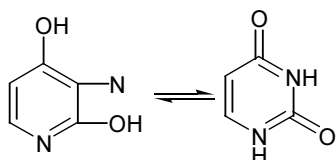
піримідин

До похідних піримідину належать кращі з сульфамідних препаратів, н-д сульфадимезин:

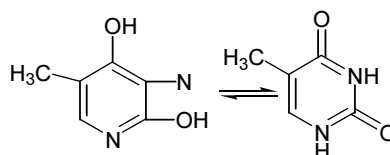


сульфадимезин

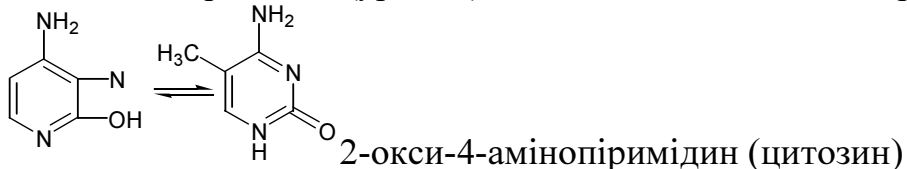
Окси- і амінопохідні піримідину входять до складу нуклеїнових кислот:



2,4-диоксипіримідин (урацил)



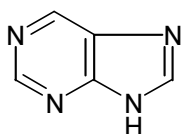
5-метил-2,4-диоксипіримідин (тимін)



2-окси-4-амінопіримідин (цитозин)

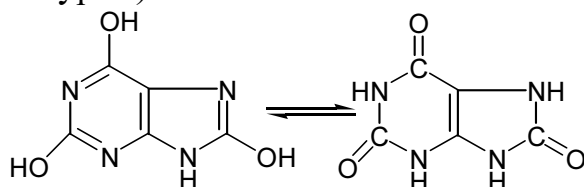
Називають ці похідні піримідиновими основами.

Серед природних речовин зустрічаються різноманітні складні полігетероциклічні сполуки з конденсованими гетероциклами. До такого роду сполук належать пурин та його похідні. Пурин являє собою гетероциклічну систему, що містить два сконденсованих гетероцикли: цикл піримідину (I) і цикл амідазолу (II).



Сам пури́н у природних продуктах не зустрічається. Похідні пури́ну – пуринові основи – наряду з піримідиновими основами входять до складу нуклеїнових кислот і складних білків (нуклеопротеїдів). Похідні пури́ну належать до алкалоїдів групи пури́ну.

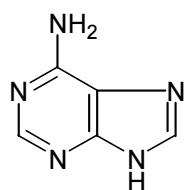
Найважливішою похідною пури́ну є сечова кислота (2,6,8-триоксипури́н):



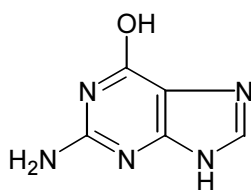
сечова кислота

Солі сечової кислоти (урати) відкладаються при неправильній роботі організму в суглобах і у вигляді ниркових каменів. Сечова кислота виділяється з сечею людини і тварин, як кінцевий продукт білкового обміну. У великій кількості міститься в екскрементах птахів і плазунів (в екскрементах змій міститься до 90%).

Окси- і амінопохідні пури́ну – аденін і гуанін – входять до складу нуклеїнових кислот:

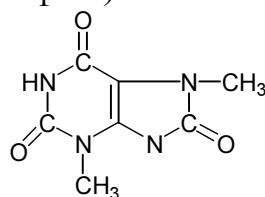


аденін

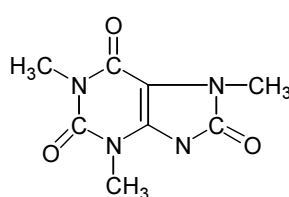


гуанін

До пуринових похідних належать алкалоїди: какао (теобромін), кави та чаю (кофеїн):



теобромін



кофеїн

Теобромін одержують з бобів какао (до 1,8%). Застосовується при гіпертонії, так як має судинно-розширюючу дію. Кофеїн міститься в чаї (у сухих листках чаю до 5%) і каві (до 3%). Кофеїн – важливий засіб, збуджуючий нервову систему, стимулюючий роботу серця.

Література

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. (в 2-х частях), ч. 2. Карбоциклические и гетероциклические соединения. Учеб. для вузов. 6-е перер. и доп. М.: Высшая школа. 1981.
2. Тейлор Г. Основы органической химии для студентов нехимических специальностей./ пер. с англ. Е.Д./ М.: Мир. 1989.
3. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия. В 3-х томах. Харьков: Основа. 1993, 1995, 1998.
4. Домбровский А.В. Органічна хімія. Навч. посіб. – К.: Вища школа. 1991