

**В.О. Янченко, О.С. Смольський, А.М. Демченко**

# **ОСНОВИ ХІМІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

**ЧЕРНІГІВ 2010**

**ЧЕРНІГІВ 2010**

УДК 547.7  
ББК Г 26  
Я 66

*Рекомендовано вченою радою Чернігівського національного педагогічного  
університету імені Т.Г. Шевченка  
Протокол №1 від 30 серпня 2010 р.*

**Рецензенти:** д.х.н. *Суховесв В. В.* (Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, кафедра хімії),  
к.х.н., доцент *Курмакова І.М.* (Чернігівський національний педагогічний університет, кафедра хімії)  
к.т.н., доцент *Савченко Л.М.* (Чернігівський технологічний університет, кафедра хімії, протикорозійного захисту та БЖД)

**Янченко В.О., Смольський О.С., Демченко А.М.**

**Я 66** **Основи хімії гетероциклічних сполук:** навч. посіб. – Чернігів: Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г. Шевченка, 2010. – 224 с.

**ISBN 978-966-7743-80-2**

УДК 547.7  
ББК Г 26

У посібнику висвітлено основні аспекти будови та реакційної здатності гетероциклічних сполук. Використано сучасні принципи номенклатури IUPAC (Міжнародної спілки теоретичної та прикладної хімії). Наведено інформацію про найважливіші похідні відповідних гетеросистем а також контрольні питання та вправи.

Для студентів, аспірантів, викладачів та вчителів загальноосвітніх навчальних закладів.

ISBN 978-966-7743-80-2

© Янченко В.О., Смольський О.С.,  
Демченко А.М., 2010

## Передмова

Для органічної хімії, завдяки специфічним властивостям Карбону, характерна велика різноманітність структур, в тому числі і циклічних. Поява в складі сполук хоча б одного гетероатома значно розширює асортимент можливих структур та змінює їх фізичні та хімічні властивості.

Гетероатоми можуть входити як до складу функціональних груп, так і до складу циклічних систем. Вплив гетероатомів функціональних груп на фізичні та хімічні властивості сполук розглядається при вивченні окремих класів органічних сполук (спирти, аміни, нітросполуки). Особливості впливу гетероатома на властивості циклічних сполук вивчає хімія гетероциклічних сполук. Число синтетичних гетероциклічних сполук значно перевищує число відомих аліфатичних та карбоциклічних сполук, що і віддзеркалюється в кількості оригінальних публікацій в області органічної хімії.

Однак слід відмітити, що увага, яка приділяється хімії гетероциклів в навчальних посібниках та підручниках з органічної хімії, не адекватна значенню гетероциклічних сполук для науки та практики.

Даний посібник є втіленням багаторічного досвіду викладання органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, на хіміко-біологічному факультеті викладачами кафедри хімії Чернігівського національного педагогічного університету імені Т.Г. Шевченка.

В основу структури посібника покладена класифікація гетероциклічних сполук за розміром циклу та числом гетероатомів. Велика кількість гетероциклічних систем значно ускладнює вивчення предмету, якщо вивчати певні гетеросистеми ізольовано одну від одної. В зв'язку з цим у даному посібнику ми намагались описати методи синтезу та властивості гетероциклічних сполук звернувши увагу на подібність в властивостях певних гетероциклів.

В першому розділі посібника наведено класифікацію, основи номенклатури згідно правил IUPAC та загальні властивості гетероциклічних сполук.

Другий розділ присвячений хімії три- та чотиричленних гетероциклів.

П'ятичленні гетероцикли представлені в в 3 – 5 розділах. Шести-членні в 6 – 8 розділах.

Конденсовані гетеросистеми розглядаються в окремих розділах після вивчення властивостей базових гетероциклів.

Кожен розділ в кінці містить інформацію про найважливіші похідні відповідних гетеросистем а також контрольні питання та вправи.

Запропонований посібник перш за все орієнтований на самостійну роботу студентів освітньо-кваліфікаційного рівня бакалавр при вивченні гетероциклічних сполук в курсі „Органічна хімія” та магістрів при вивченні курсу „Хімія гетероциклічних сполук”.

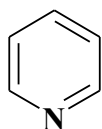
На думку авторів матеріал даного посібника може бути використаний вчителями шкіл, ліцеїв та гімназій для підготовки учнів до обласних та республіканських олімпіад з хімії.

## ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

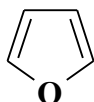
Гетероциклічними сполуками називають циклічні органічні речовини, до складу циклу яких крім атомів Карбону входить один або декілька атомів інших елементів - гетероатомів.

Найчастіше гетероатомами є **Нітроген, Оксиген та Сульфур.**

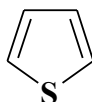
Наприклад:



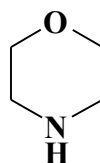
піридин



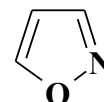
фуран



тіофен

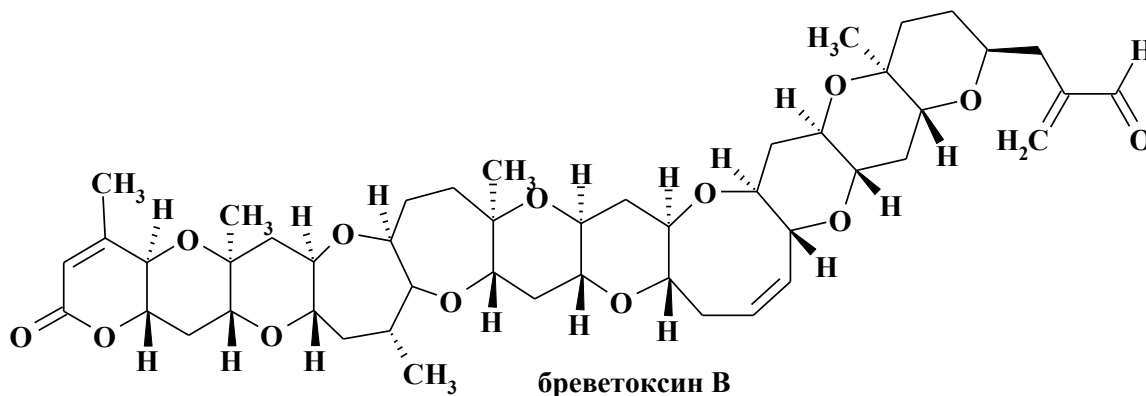


морфолін

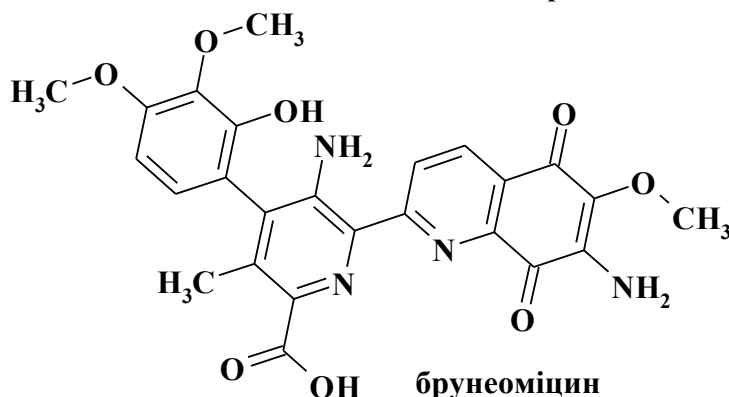


ізоксазол

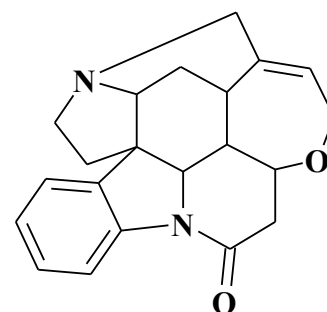
Гетероциклічні сполуки широко розповсюджені у природі. Вони входять до складу ряду природних речовин, як хлорофіл, гемоглобін, вітаміни, алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ферменти та ін. Більшість з гетероциклічних сполук мають високу біологічну активність. Так, наприклад, бреветоксин В, будову якого було встановлено в 1981 році, а синтез здійснено у 1995, є одним із найсильніших токсинів небілкової природи. В хіміотерапії лімфолейкозів та інших злоякісних пухлин успішно використовується природний антибіотик брунеоміцин, а алкалоїд стрихнін, який є досить отруйною сполукою, в малих концентраціях у вигляді солі нітратної кислоти використовується як тонізуючий засіб.



бреветоксин В



брунеоміцин



стрихнін

# РОЗДІЛ 1

## КЛАСИФІКАЦІЯ, НОМЕНКЛАТУРА ТА ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

---

### 1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Гетероциклічні сполуки класифікують у залежності від розміру циклу, природи і числа гетероатомів, а також міри насиченості циклу.

За розміром циклу розрізняють **три-, чотири-, п'яти-, шести- та семичленні гетероцикли.**

У залежності від природи гетероатома гетероциклічні сполуки поділяють на **оксиген-, нітроген- та сульфурвмісні.**

За мірою насиченості усі гетероциклічні сполуки класифікують на насичені, ненасичені й ароматичні.

### 1.2. НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Для гетероциклічних сполук застосовують тривіальні та систематичні назви. Тривіальні назви визнані номенклатурою IUPAC і переважно є більш вживаними.

При побудові систематичних назв гетероциклів номенклатурними правилами IUPAC враховується природа та число гетероатомів, а також розмір циклу та міра його насиченості. При цьому природу гетероатома відображають у префіксі, розмір циклу – в корені, а міру насиченості – у суфіксі назви.

Для позначання гетероатомів O, S і N використовують префікси:

**окса-** (O);

**тіа-** (S);

**аза-** (N).

Розмір циклу позначають коренями:

**-ир-** (три-);

**-ет-** або **-ет-** (чотири-);

**-ол-** (п'яти-);

**-ин-** (шести-);

**-еп-** (семичленний).

Міру насиченості позначають суфіксами:

**-идин** або **-ідин** (насичений цикл з атомом Нітрогену);

**-ан** (насичений цикл без атома Нітрогену);

**-ин** або **-ін** (ненасичений цикл).

У назві гетероциклів з максимально можливою кількістю подвійних зв'язків у циклі суфікс не вказують.

Для частково гідрованих сполук використовують префікси **дигідро-**, **тетрагідро-** з позначенням номерів атомів, до яких приєднаний водень.

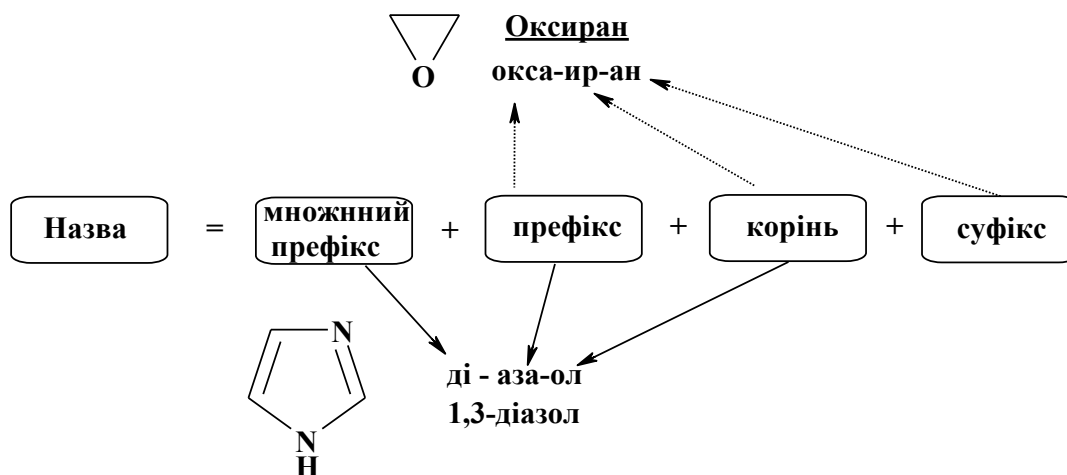
Якщо атом гідрогену приєднаний тільки до одного атома циклу, то в назві вказується буква Н і номер гідрованого атома.

В шести- і семичленних азотвмісних гетероциклах повна насиченість циклу позначається префіксом **пергідро-**.

Число гетероатомів одного елементу вказується у назві множними префіксами **ди-** або **ді-**, **три-**, **тетра-** і т.д.

Якщо гетероцикл містить декілька різних гетероатомів, то називають їх у певній послідовності: **окса-**, **тіа-**, **аза-**.

При складанні назви в цілому припускається ряд спрощень.

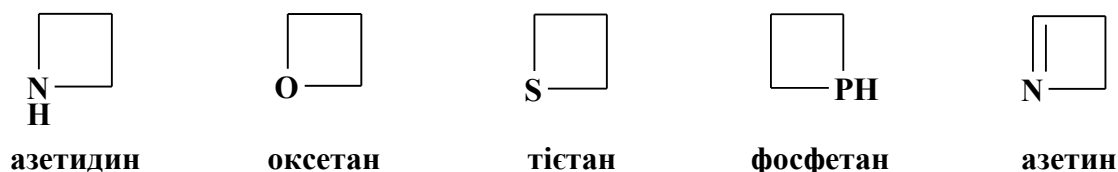


Нижче наведено приклади систематичних назв, а також тривіальні назви деяких гетероциклів.

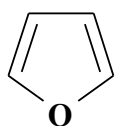
Тричленні гетероциклічні сполуки:



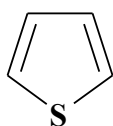
Чотиричленні гетероциклічні сполуки:



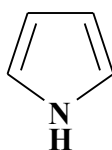
П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



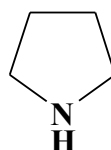
**фуран**  
оксол



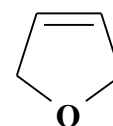
**тіофен**  
тіол



**пірол**  
азол

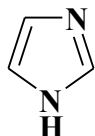


**піролідин**  
тетрагідропірол  
азолідин

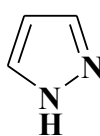


**2,5-дигідрофуран**

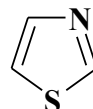
П'ятичленні гетероцикли з двома та більше гетероатомами:



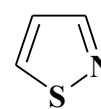
**імідазол**  
1,3-діазол



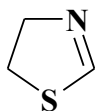
**піразол**  
1,2-діазол



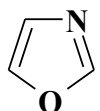
**тіазол**  
1,3-тіазол



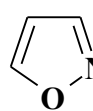
**ізотіазол**  
1,2-тіазол



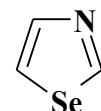
**тіазолін-2**  
4,5-дигідро-1,3-тіазол



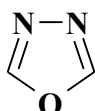
**оксазол**  
1,3-оксазол



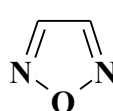
**ізоксазол**  
1,2-оксазол



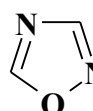
**селеназол**  
1,3-селеназол



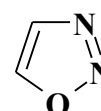
**1,3,4-оксадіазол**



**1,2,5-оксадіазол**

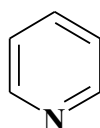


**1,2,4-оксадіазол**

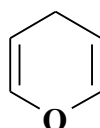


**1,2,3-оксадіазол**

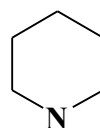
Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



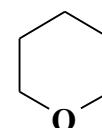
**піридин**  
азин



**4H-піран**

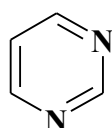


**піперидин**  
пергідроазин

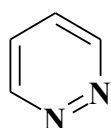


**тетрагідропіран**

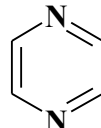
Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома та трьома гетероатомами:



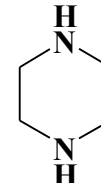
**піримідин**  
1,3-діазин



**піридазин**  
1,2-діазин

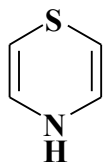


**піразин**  
1,4-діазин

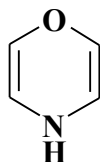


**піперазин**  
пергідро-1,4-діазин

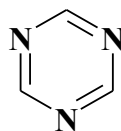




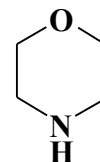
тіазин  
4Н-1,4-тіазин



оксазин  
4Н-1,4-оксазин

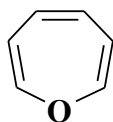


1,3,5-тріазин

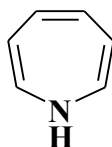


морфолін  
тетрагідро-1,4-оксазин

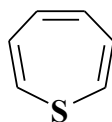
Семичленні гетероциклічні сполуки:



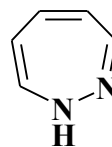
оксепін



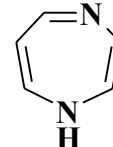
1Н-азепін



тіспін

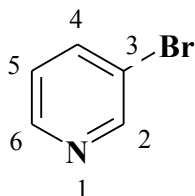


1Н-1,2-діазепін

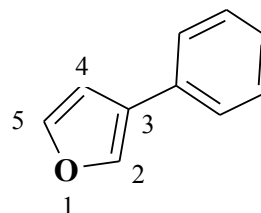


1Н-1,4-діазепін

Нумерацію атомів у гетероциклі починають з гетероатома у напрямку, щоб замісники дістали якомога менші номери.

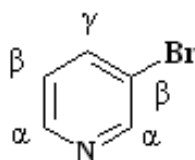


3-бромпіридин



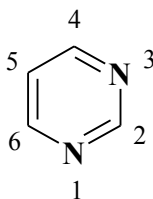
3-фенілфуран

У п'ятичленних і шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом атоми Карбону іноді позначають грецькими літерами  $\alpha$ ,  $\beta$  та  $\gamma$ .



$\beta$ -бромпіридин

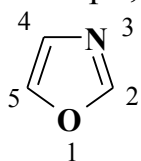
У гетероциклах з декількома рівноцінними гетероатомами нумерацію проводять таким чином, щоб гетероатоми дістали найменші з можливих номерів.



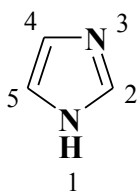
1,3-діазин

Якщо в гетероциклі є декілька різних гетероатомів, то нумерацію починають з того, котрий у ряді O, S, NH, N розташований лівіше та

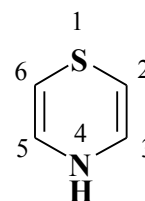
проводять у тому напрямку, щоб інші гетероатоми отримали якомога менші номери, наприклад:



**1,3-оксазол**

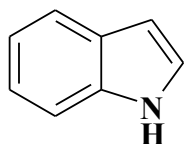


**1,3-діазол**

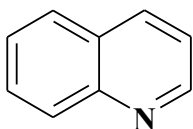


**4H-1,4-тіазин**

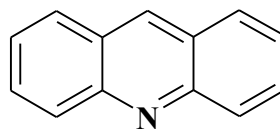
Велику групу складають гетероциклічні сполуки з двома та більше конденсованими циклами. Конденсовані гетероциклічні системи можуть складатися з одного гетероциклічного та одного або декількох бензольних кілець, а також з декількох гетероциклічних ядер. Зазвичай для таких гетероциклів застосовують тривіальні назви, наприклад:



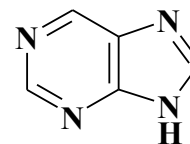
**індол**



**хінолін**



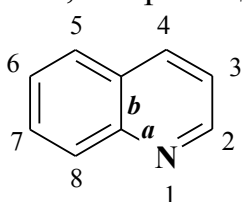
**акридин**



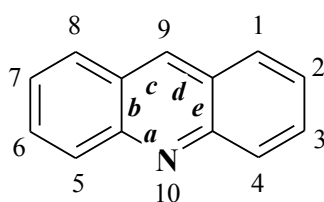
**пурин**

Систематичні назви конденсованих гетероциклічних систем утворюють, використовуючи як родоначальні структури тривіальні назви гетероциклів.

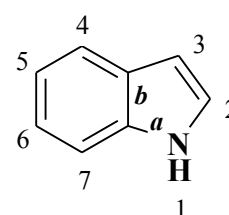
При побудові назв конденсованих систем, які складаються з одного гетероциклічного та одного або двох бензольних ядер, до назви гетероциклу приєднують префікс **бенз-** (**бензо-**) або **добенз-** (**добензо-**) з позначенням буквами **a**, **b**, **c**, **d** і т.д. зв'язку гетероциклу, вздовж якого відбувається конденсація. Позначання зв'язків починають від гетероатома, наприклад:



**Бензо[b]піридин**



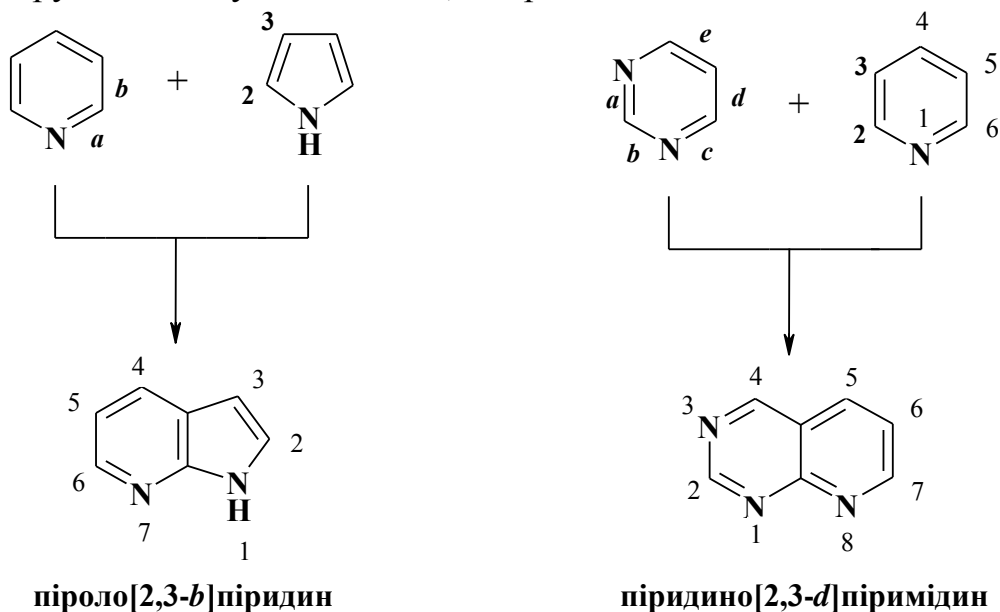
**добензо[b,e]піридин**



**бензо[b]пірол**

Якщо конденсована система складається з двох гетероциклів, за основу назви беруть назву циклу, більшого за розміром; при однакових розмірах - циклу з більшою кількістю гетероатомів і, нарешті, якщо за першими двома критеріями цикли рівнозначні, то нітрогенвмістний цикл має перевагу над оксигенвмістним, а останній - перед сульфурвмістним. За допомогою літер вказують зв'язок основного циклу,

котрий є спільним для обох циклів, а за допомогою цифр - спільний зв'язок другого циклу з основним, наприклад:



### 1.3. АРОМАТИЧНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Головною ознакою ароматичності сполуки є наявність плоскої циклічної системи, що має замкнений ланцюг спряження, та містить  $(4n+2)$   $\pi$ -електронів.

Ароматичність п'ятичленних гетероциклів з двома  $\pi$ -зв'язками зумовлена тим, що у спряженні з  $\pi$ -електронами подвійних зв'язків вступає неподілена пара електронів гетероатома O, N або S. В результаті утворюється замкнена спряжена система, в якій число усупільнених  $\pi$ -електронів відповідає правилу Хюккеля  $(4n+2)$ .

Так, наприклад, у молекулі піролу атоми Карбону та атом Нітрогену знаходяться у стані  $sp$ -гібридизації. У кожного з атомів Карбону і атома Нітрогену залишається по одній негібридизованій  $p$ -орбіталі. Кожна з  $p$ -орбіталей атомів Карбону має один електрон, а на  $p$ -орбіталі атома Нітрогену знаходиться неподілена пара електронів. При взаємному перекриванні  $p$ -орбіталей утворюється єдина шестиелектронна хмарка, що охоплює всі атоми циклу.

**Атом Нітрогену в  $sp^2$ -гібридизації, що має електронну конфігурацію, в якій неподілена пара електронів займає негібридизовану  $p$ -атомну орбіталь, дістав назву пірольного.**

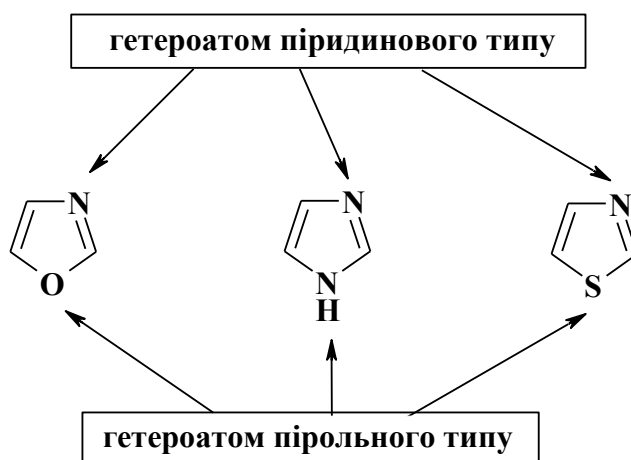
Аналогічно до піролу, гетероатом, який вносить у  $\pi$ -електронну систему два електрони, що займають  $p$ -атомну орбіталь, і котрий утворює з іншими атомами тільки  $\sigma$ -зв'язки, прийнято називати гетероатомом пірольного типу.

В ряді шестичленних гетероциклів ароматичні властивості характерні для структур, які є гетероциклічними аналогами бензену. Так, у молекулі піридину всі атоми Карбону і атом Нітрогену знаходяться у стані  $sp^2$ -гібридизації. Замкнена шести- $\pi$ -електронна система утворюється п'ятьма  $\pi$ -орбіталями атомів Карбону та  $\pi$ -орбіталлю атома Нітрогену. Тобто, у молекулі піридину, як і у молекулі бензену, кожний атом циклу надає в ароматичний секстет по одному  $\pi$ -електрону.

Неподілена пара електронів атома Нітрогену в молекулі піридину, на відміну від молекули піролу, займає  $sp^2$ -гібридну орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету.

**Атом Нітрогену, що має електронну конфігурацію, в якій неподілена пара електронів займає  $sp^2$ -гібридизовану орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету, дістав назву *піридинового*.**

Гетероатом такої електронної конфігурації, у даному випадку атом Нітрогену, ще умовно називають **гетероатомом піридинового типу**.



Молекули гетероциклів з двома та більше гетероатомами, а також конденсовані гетероциклічні системи можуть включати гетероатоми як пірольного, так і піридинового типу.

Гетероцикли, у молекулах яких гетероатом є донором неподіленої пари електронів і збільшує електронну густину на атомах Карбону ароматичного циклу, називають  **$\pi$ -надлишковими**.

До  $\pi$ -надлишкових відносять п'ятичленні гетероароматичні сполуки, що містять гетероатоми пірольного типу (фуран, пірол, тіофен та ін.)

Гетероцикли, у молекулах яких гетероатом зменшує електронну густину на атомах карбону ароматичного кільця, називають  **$\pi$ -дефіцитними**.

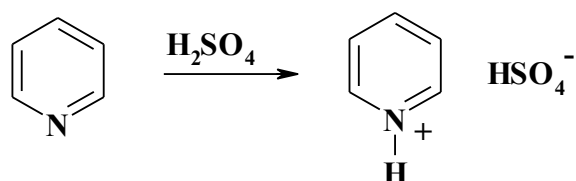
До  $\pi$ -дефіцитних гетероциклічних систем відносять гетероцикли, які містять гетероатоми піридинового типу (піридин, піримідин, піразин та ін.).

#### 1.4. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Кислотні та основні властивості гетероциклічних сполук залежать від електронної будови гетероатомів.

Якщо неподілена пара електронів гетероатома, яка розміщена на негібридній  $p$ -орбіталі, бере участь в утворенні  $\pi$ -електронної ароматичної системи, то такий атом не здатний приєднувати протон, тобто не може бути центром основності. З цієї ж причини не виявляють основні властивості пірол, фуран і тіофен.

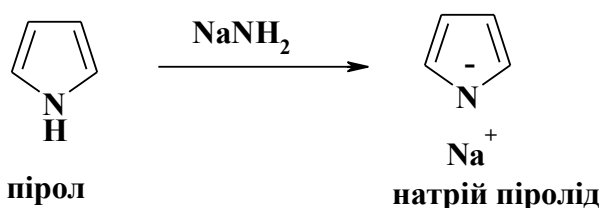
На відміну від гетероатомів пірольного типу, неподільні пари атомів піридинового типу не беруть учась в утворенні ароматичного секстету. За рахунок цієї електронної пари атоми Нітрогену піридинового типу здатні приєднувати протон, тобто виявляти основні властивості.



піридин

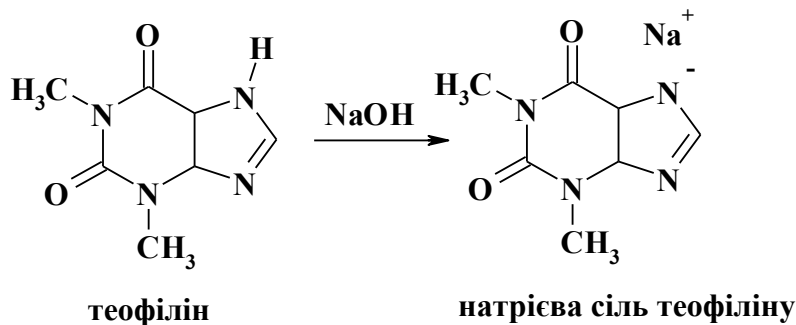
піридиній гідросульфат

Поряд з цим, участь пірольного атома Нітрогену в спряженні сприяє поляризації зв'язку N-H і тим самим збільшує рухливість атома Гідрогену, що приводить до виявлення у піролу властивостей слабкої NH-кислоти. При дії лужних металів і сильних основ ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaNH}_2$ ) відбувається заміщення атома Гідрогену біля пірольного атома Нітрогену на метал:



пірол

натрій піролід



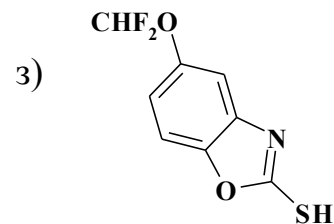
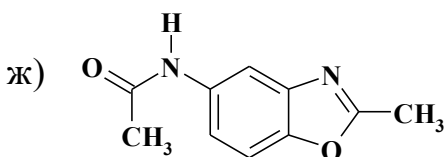
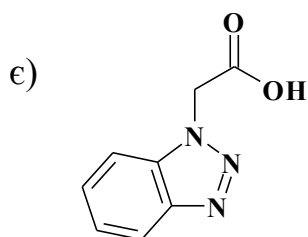
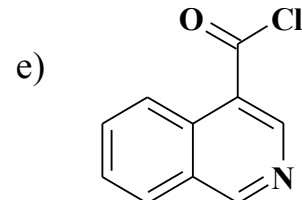
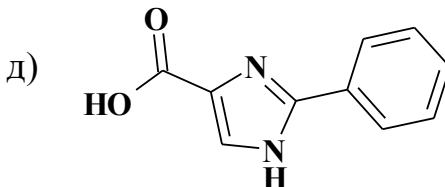
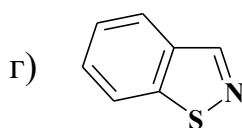
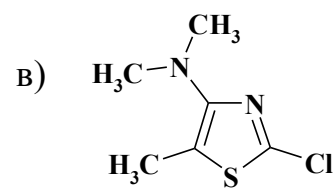
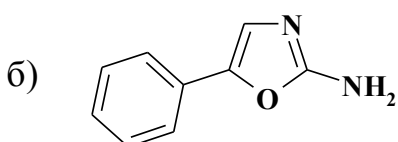
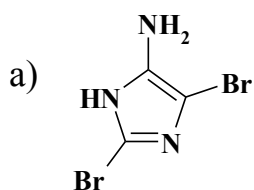
теофілін

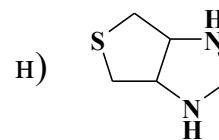
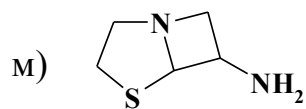
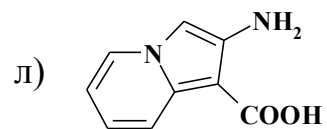
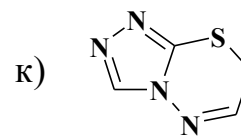
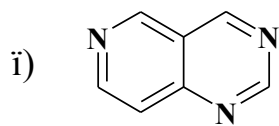
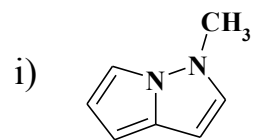
натрієва сіль теофіліну

Таким чином, кислотні властивості нітрогенвмісних ароматичних гетероциклів зумовлені наявністю в їх структурі атома Нітрогену пірольного типу, а основні - атома Нітрогену піридинового типу. Гетероциклічні сполуки, що містять у своєму складі атоми Нітрогену пірольного та піридинового типів, виявляють амфотерні властивості (піразол, імідазол, пурин та ін.).

### Контрольні питання та вправи

1. Які органічні сполуки називають гетероциклічними?
2. Назвіть класифікаційні ознаки гетероциклічних сполук.
3. Сформулюйте правила утворення систематичних назв гетероциклів.
4. Як здійснюють нумерацію атомів у гетероциклах, і які є способи позначення положення замісників у гетероциклічних системах?
5. З яких кілець складаються конденсовані гетероциклічні системи?
6. Як утворюють систематичні назви конденсованих гетероциклів?
7. Який атом називається атомом пірольного типу?
8. Який атом називається атомом піридинового типу?
9. Які гетероцикли називають  **$\pi$ -дефіцитними**?
10. Які гетероцикли називають  **$\pi$ -надлишковими**?
11. Дайте назви сполукам:



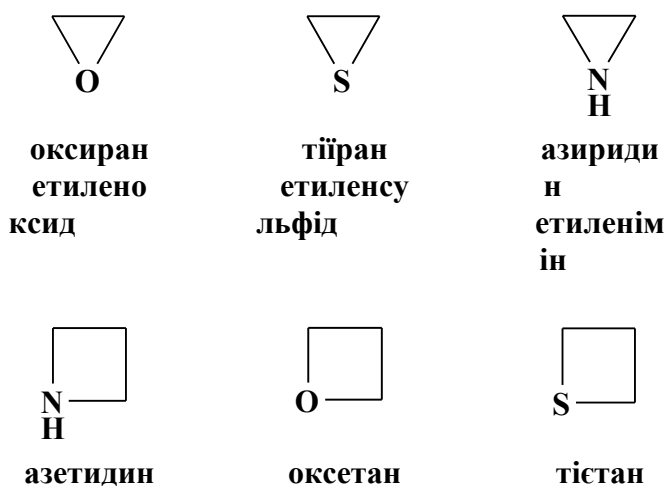


## РОЗДІЛ 2

### ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

---

Три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні циклопропану та циклобутану, в яких група -CH<sub>2</sub>- заміщена на гетероатом.



Для даних гетероциклічних сполук існує ряд спільних методів добування, а самі вони виявляють схожу реакційну здатність, зумовлену наявністю в структурі напружених три- та чотиричленних циклів. Це пояснює їх схильність до реакцій приєднання, що відбуваються з розривом зв'язку «гетероатом-Карбон».

Тричленні гетероцикли менш стійкі та більш реакційноздатні, ніж чотиричленні.

#### 2.1. ОКСИРАН ТА ОКСЕТАН



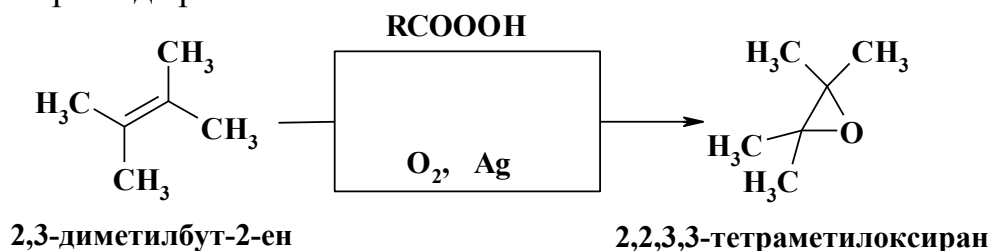
Оксиран є безбарвним газом з ефірним запахом, має т. кип. 10,7 °С. Добре розчинний у воді та органічних розчинниках.



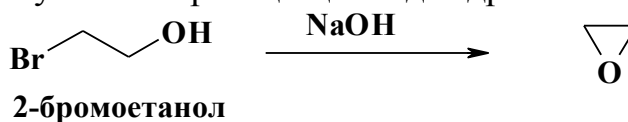
Оксетан – рідина з т.кип. 47,8°C. Добре розчинний у воді, етиловому спирті та диетиловому етері.

### 2.1.1. Методи синтезу

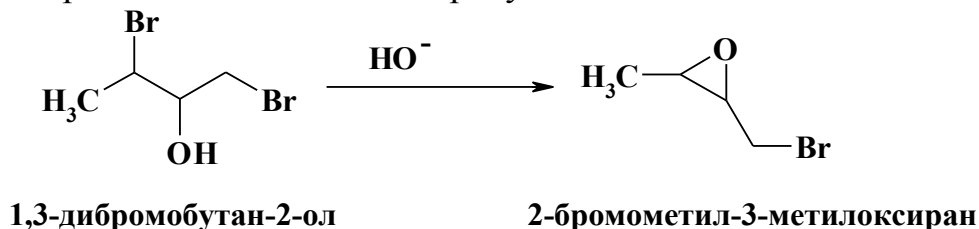
Одним із найпростіших методів синтезу оксирану та його похідних є окиснення алкенів надкислотами. В промисловості окиснення проводять киснем повітря над сріблом.



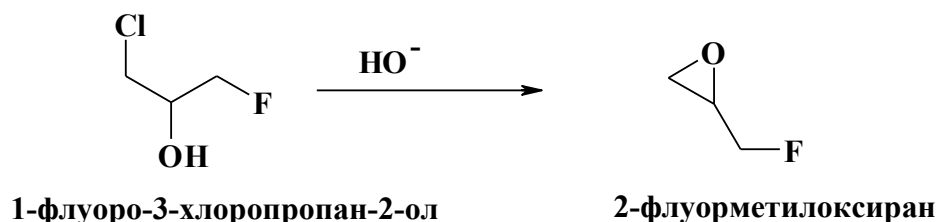
Інший метод базується на реакції циклодегідрогалогенування.



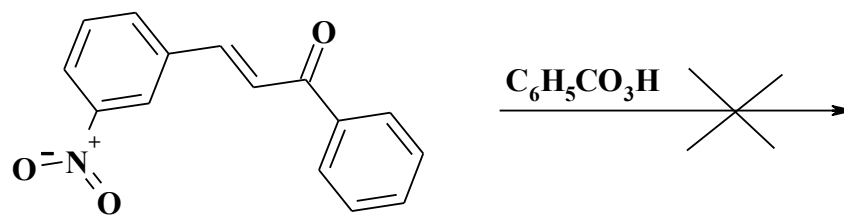
У випадку, коли у сполуці присутні два галогени, то циклізація іде в бік менш гідрогенізованого атома Карбону. Наприклад, циклодегідрогалогенування 1,3-дибромобутан-2-олу призводить до утворення 2-бромометил-3-метилоксирану.



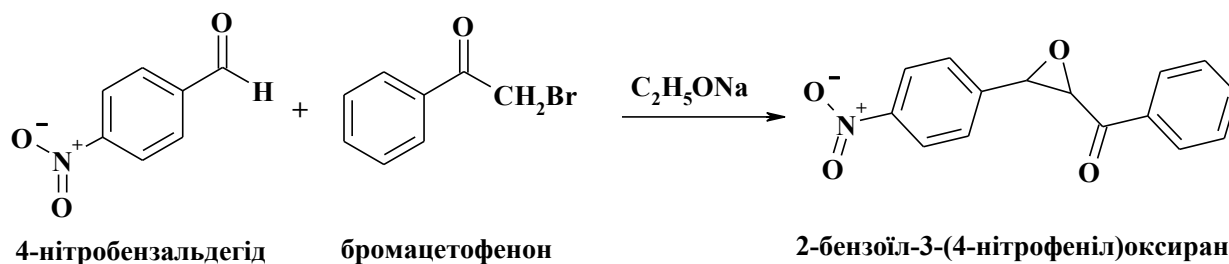
А при наявності різних галогенів на карбоновому скелеті в циклізації бере участь більш активний. Так, циклізація 1-флуоро-3-хлоропропан-2-олу приводить до утворення 2-флуорметилоксирану.



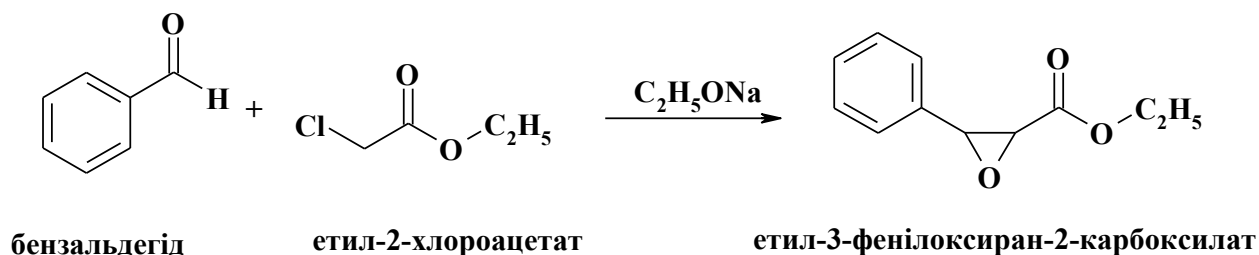
Окиснення халконів пероксикислотами не дає бажаного результату.



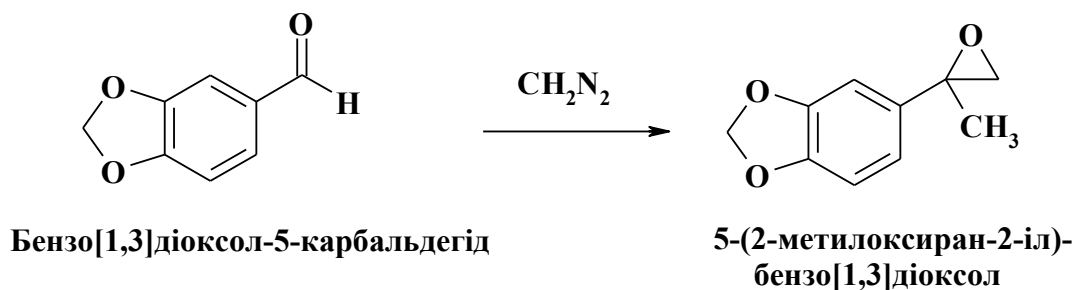
Однак алкілування альдегідів фенацилбромідами у присутності алкоголятів лужних металів призводить до утворення 2-арил-3-ароїлоксиранив.



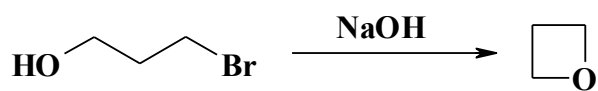
Таким методом можна отримати ряд різноманітних похідних оксиранив.



Обробка альдегідів діазометаном призводить також до формування оксиранового циклу з введенням метильної групи у 2 положення гетероциклу.

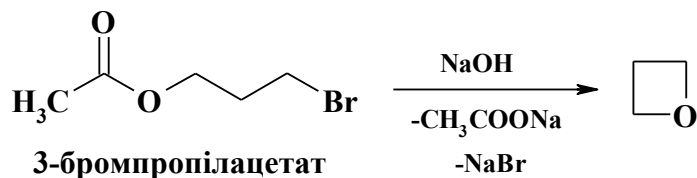


Одним із основних методів синтезу оксетану та його похідних є використання реакції циклодегідрогалогенування на основі  $\beta$ -галогеноспиртів.



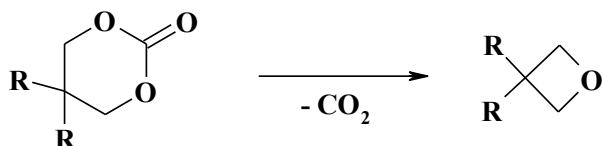
3-бромпропан-1-ол

За реакцією Вільямсона чотиричленний гетероцикл утворюється при дії на  $\gamma$ -галогеноалкільні естери карбонових кислот концентрованого лугу або при нагріванні.

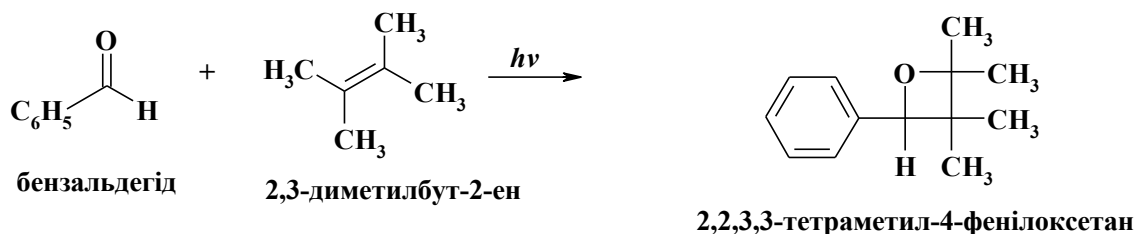


3-бромпропілацетат

Інший метод отримання оксетану та його похідних базується на піролізі карбонатів 1,3-діолів при 200 - 250°C за наявності основного каталізатора.



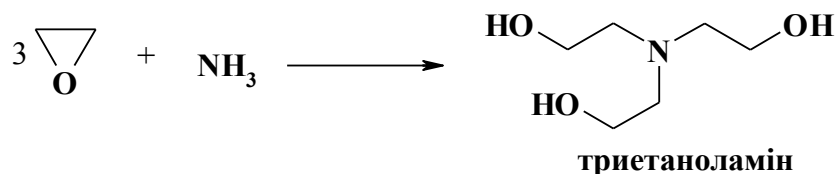
За методом Патерно – Бючі відбувається фотохімічне циклопрієднання. У якості вихідних сполук використовують альдегіди та алкени.



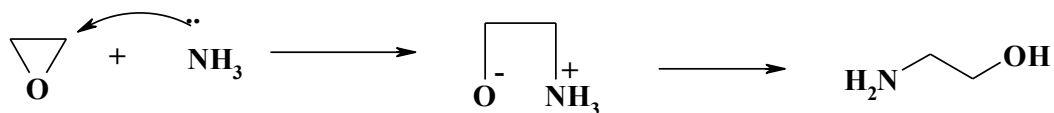
### 2.1.2. Хімічні властивості

У хімічному відношенні оксиран є досить реакційноздатною сполукою. Це пов'язано з кутовим і торсійним напруженням циклу (подібно до циклопропану), а також наявністю полярних зв'язків С-О. При дії електрофільних і 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.

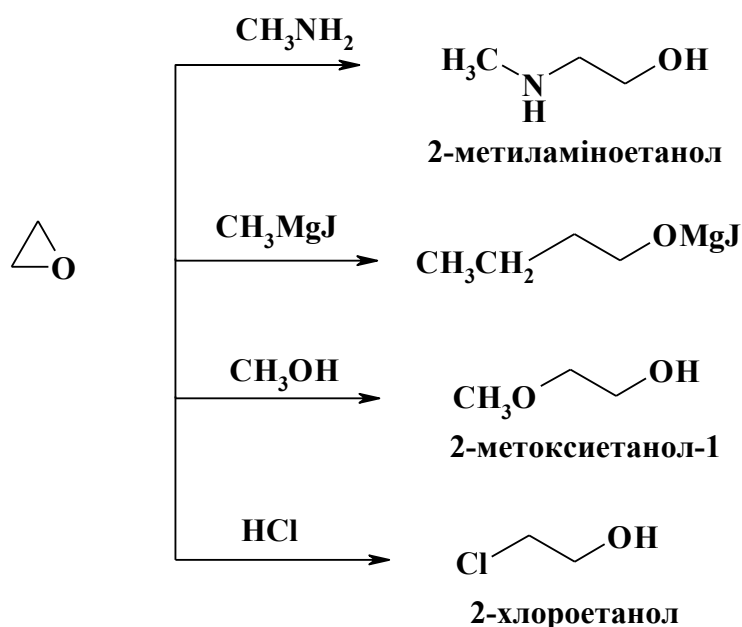
При взаємодії оксирану з амоніаком, в залежності від співвідношення реагентів, утворюється моно-, ди- та триетаноламіни:



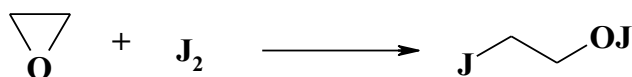
Механізм реакції:



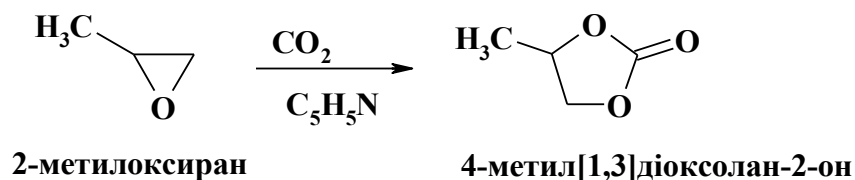
При дії на оксиран амінів аналогічно утворюються N-заміщені аміноетаноли. Продукти взаємодії магнійорганічних сполук з оксираном досить легко піддаються гідролізу утворюючи відповідні спирти.



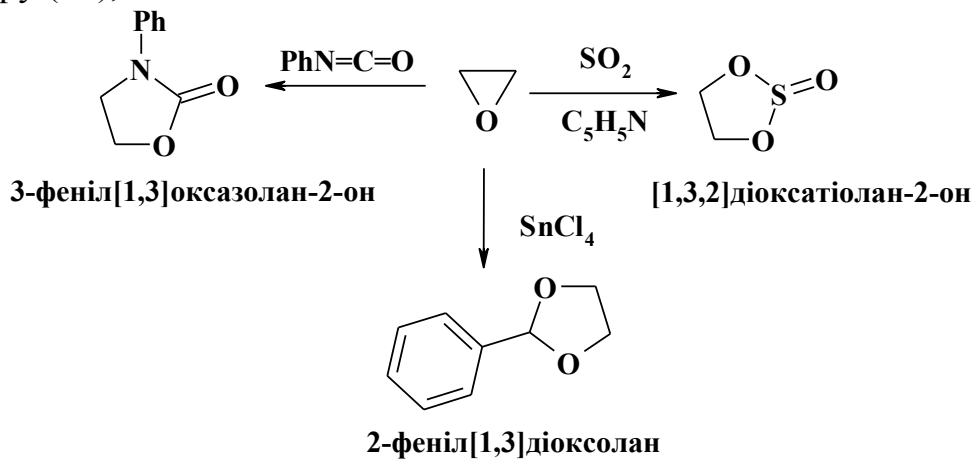
При нагріванні суміші оксирану з йодом від  $-80^\circ\text{C}$  до кімнатної температури відбувається вибух з утворенням  $\beta$ -йодетилгіпойодиду.



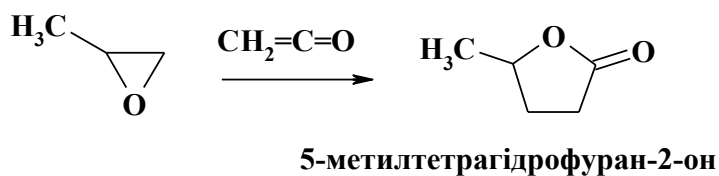
Інший напрямок електрофільного приєднання до оксирану пов'язаний з розширенням циклу. Так, приєднання вуглекислого газу до похідних оксирану відбувається у присутності піридину.



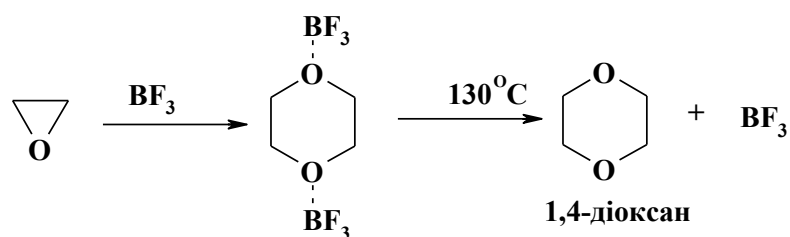
Подібним чином оксиран взаємодіє з ізоціанатами, оксидом сульфуру (IV), альдегідами та кетонами.



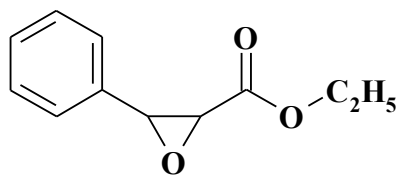
При взаємодії похідних оксирану з кетеном можна синтезувати ряд лактонів  $\gamma$ -гідроксокарбонових кислот.



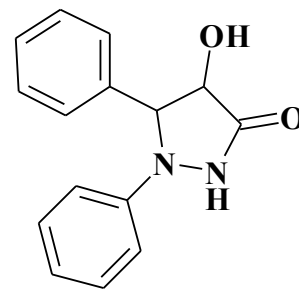
Розширення циклу в присутності каталізатора  $\text{BF}_3$  або  $\text{SiF}_4$  використовується для отримання 1,4-діоксану (димеризація оксирану).



А при взаємодії оксирану з похідними гідразину відбувається формування піразолідинового циклу.

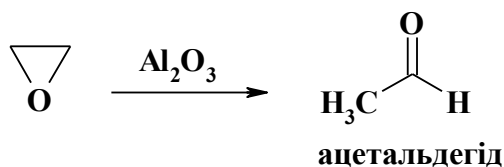


етил-3-фенілоксиран-2-карбоксилат

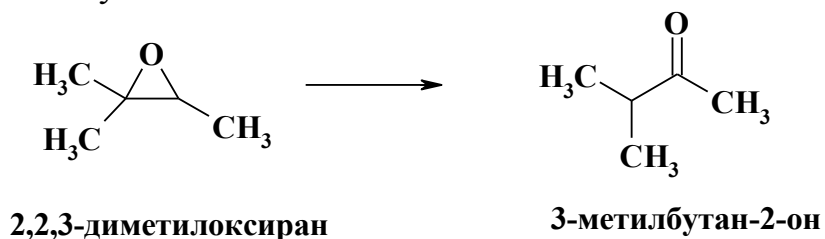


4-гідроксо-1,5-дифеніл-піразолідин-3-он

Каталітична ізомеризація оксирану та його похідних над оксидом алюмінію протікає при температурі 200-300°C. Так ізомеризація оксирану призводить до утворення ацетальдегіду.



Ізомеризація 2,2,3-триметилоксирану призводить до утворення метилізопропілкетону.



Оксетан за хімічними властивостями дуже схожий з оксираном. Як і для оксирану, для нього характерні реакції з розкриттям циклу. Але ці реакції проходять значно повільніше через менший ступінь напруженості гетероциклу.

## 2.2. АЗИРИДИН ТА АЗЕТИДИН



азиридин



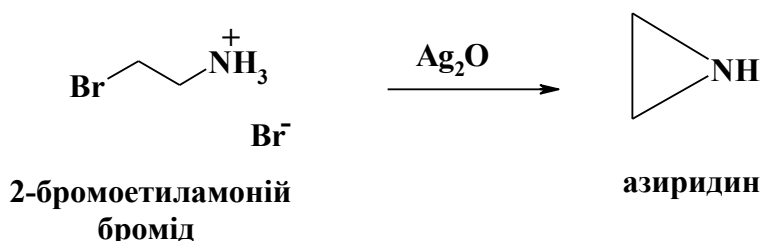
азетидин

Азиридин – безбарвна рідина з т.кип. 55°C. Добре розчинний у воді та органічних розчинниках.

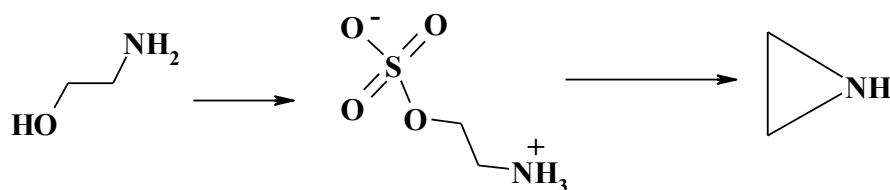
Азетидин – безбарвна рідина з т.кип. 63°C. Добре розчинний у воді та спиртах. Має запах амоніаку.

### 2.2.1. Методи синтезу

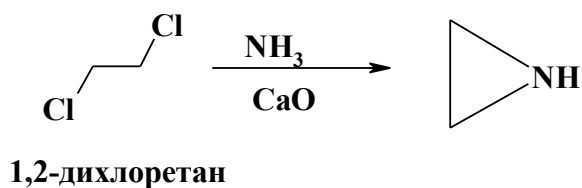
Вперше азиридин був отриманий Габріелем у 1888 р. із гідроброміду  $\beta$ -бромоетанаміну над вологим оксидом срібла. Циклізація також відбувається при дії на гідробромід  $\beta$ -бромоетанаміну надлишку луку.



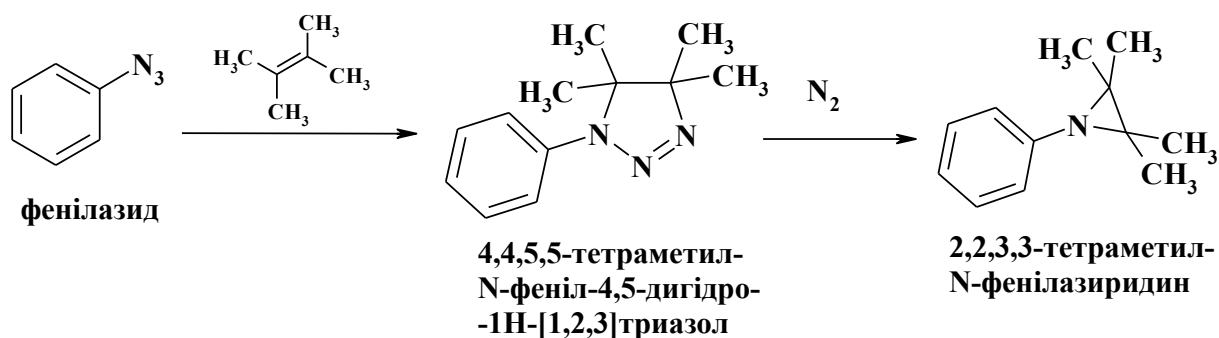
У синтезі азиридину за Венкером використовується моноетаноламін та сульфатна кислота.



У промисловості азиридин отримують із дихлороетану та амоніаку в присутності оксиду кальцію.

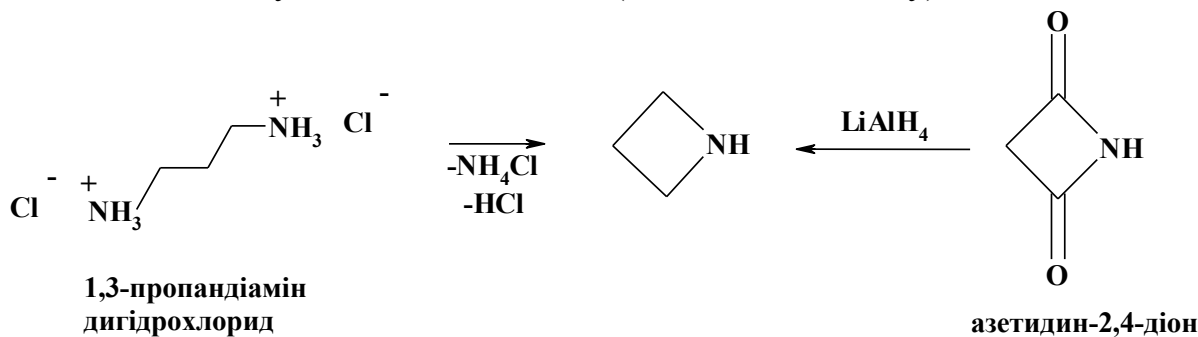


Серед сучасних методів синтезу азиридину та його похідних можна зазначити циклоприєднання карбену до азометинової групи, або циклоприєднання нітрону до подвійного зв'язку алкенів. Так, при взаємодії фенілазиду з алкенами спочатку утворюється п'ятичленний гетероцикл, котрий після виділення нітрогену перетворюється на азиридин.



Азетидин, зазвичай, можна отримати за методом Габрієля.

Іншими методами побудови азетидинового кільця є циклізація солянокислого триметилендіаміну під час сухої перегонки, або відновлення іміду маленової кислоти (азетидин-2,4-діону).

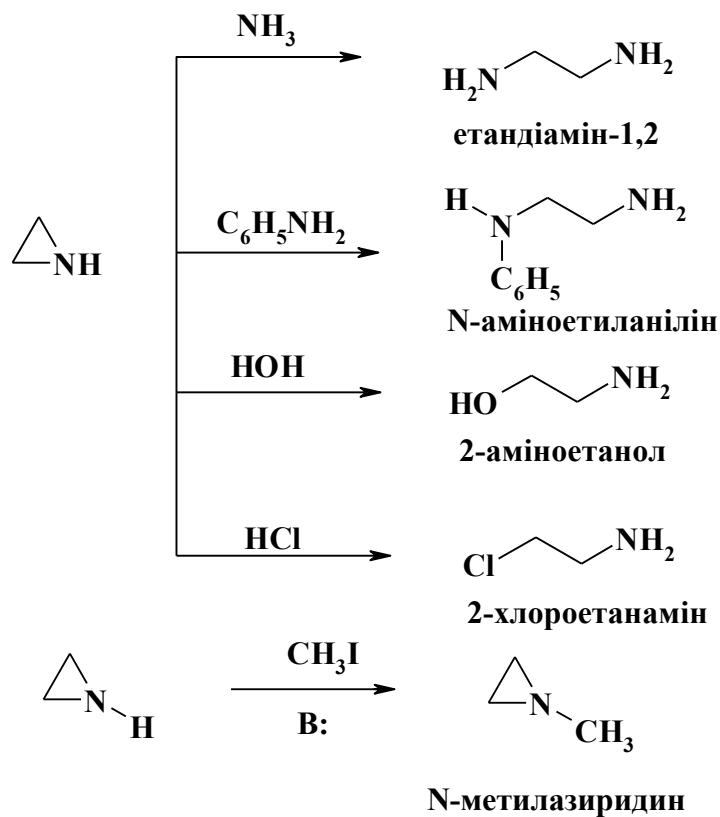


### 2.2.2. Хімічні властивості

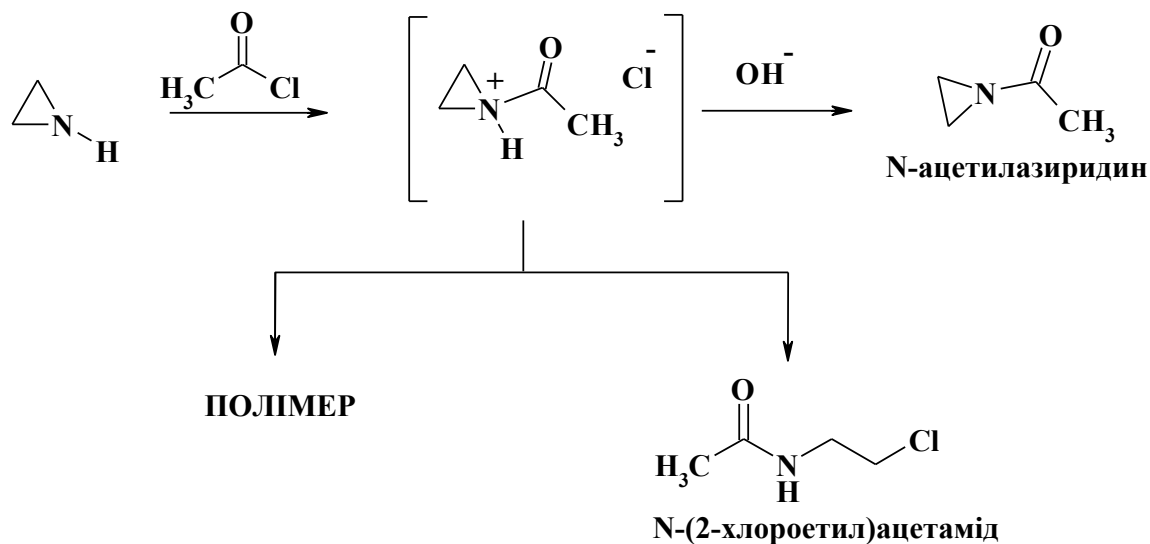
За хімічними властивостями азиридин та азетидин нагадують свої оксигенвмісні аналоги.

Їм притаманні реакції приєднання, які зазвичай супроводжуються розкриттям циклу. Так, азиридиновий цикл розкривається при дії амоніаку, амінів, води та галогеноводнів. При алкілуванні азиридину в присутності основ (триетиламін) цикл не розкривається.





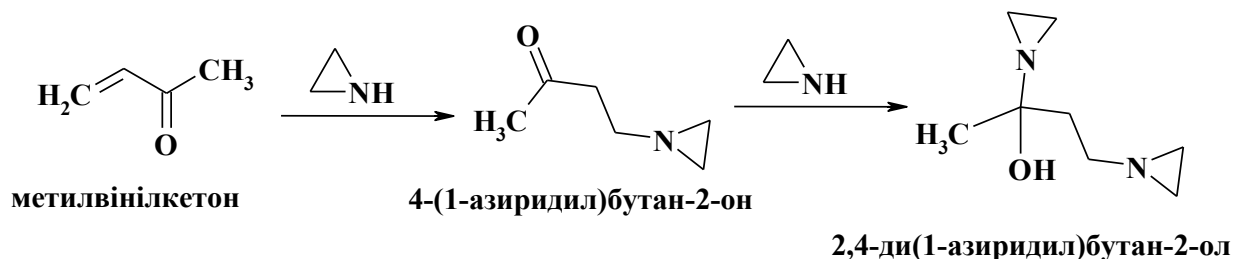
Ацилювання у присутності основ призводить до утворення N-ацильних похідних азиридину, а при її відсутності відбувається розкриття циклу та можливо утворення полімерів.



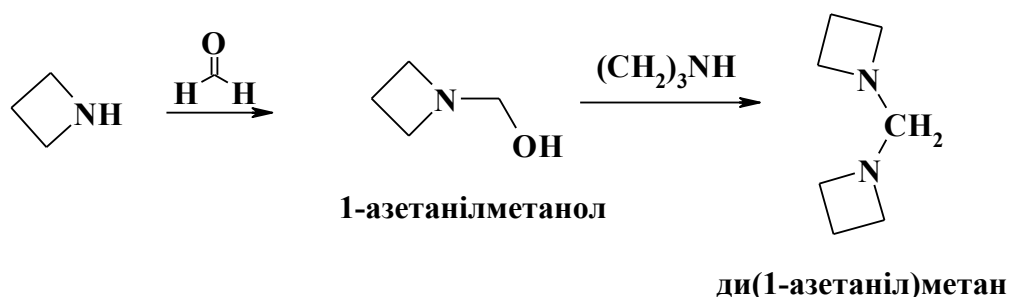
При взаємодії з альдегідами азиридин утворює заміщені азиридилметаноли.



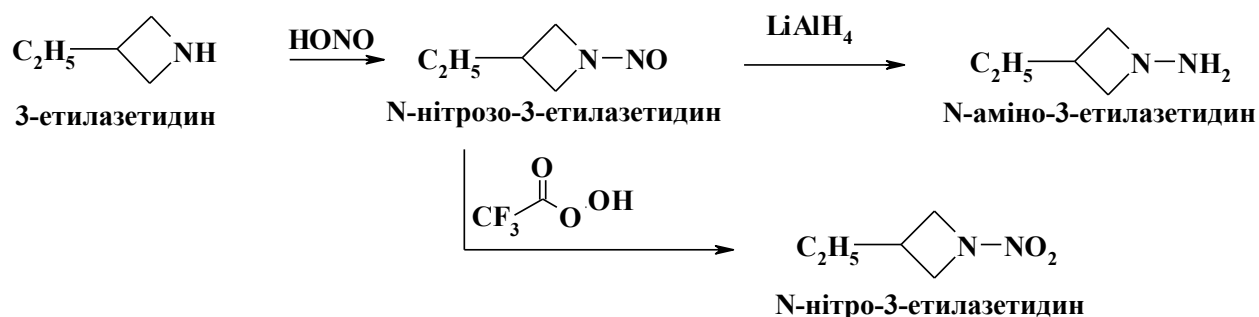
При взаємодії азиридину з  $\alpha,\beta$ -ненасиченими кетонами на першій стадії відбувається приєднання азиридину по подвійному зв'язку. Друга молекула азиридину приєднується по карбонільній групі з утворенням відповідного спирту.



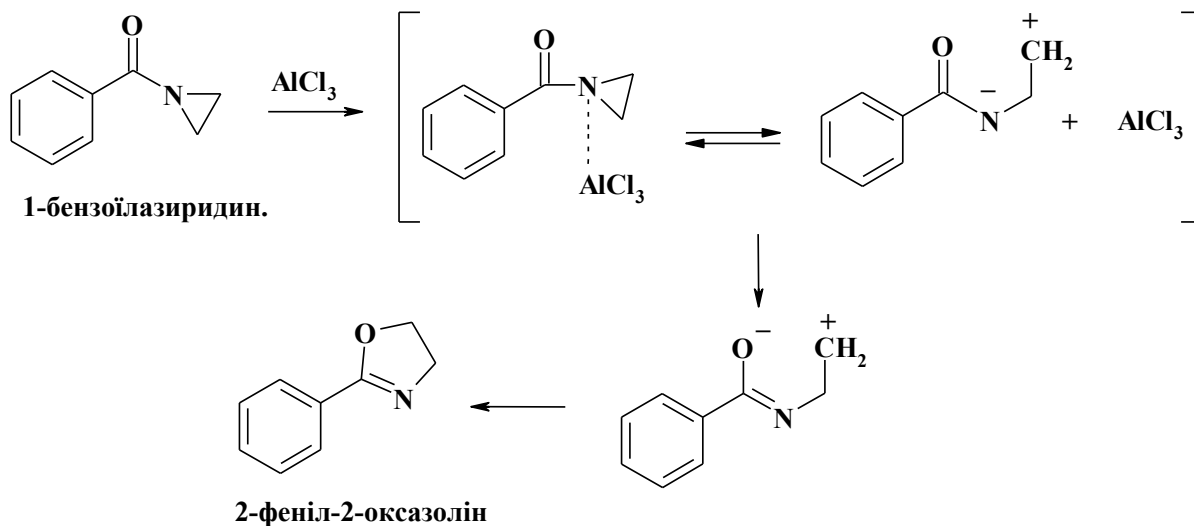
При конденсації азетидину з параформом утворюється ди(1-азетаніл)метан.



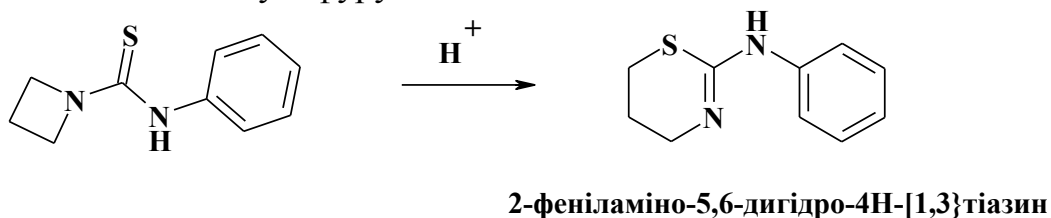
Азиридин та азетидин при взаємодії з нітритною кислотою або нітрозилхлоридом в присутності основ утворюють N-нітрозопохідні, які можуть відновлюватись до відповідних амінів або окиснюватись.



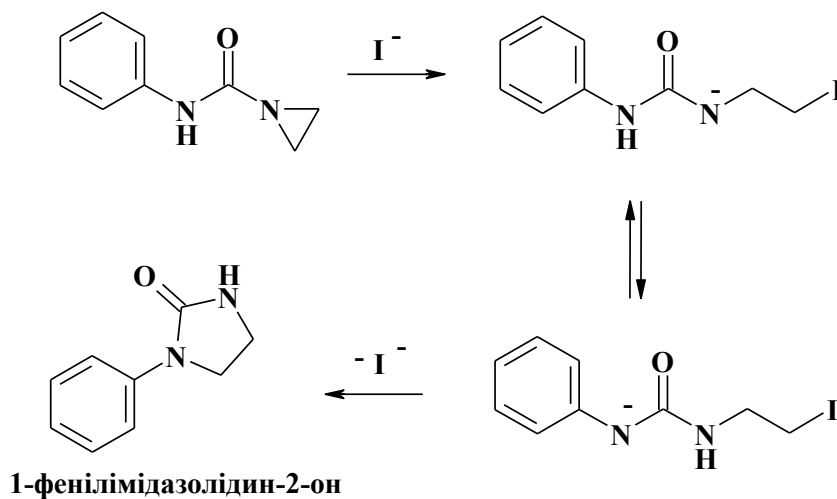
У деяких випадках реакції з розкриттям циклу супроводжуються перегрупуванням. Як правило, перегрупування протікають при нагріванні, або в присутності кислот Льюїса. У випадку азиридину вони ведуть до розширення циклу. Так, 1-бензоілазиридин при нагріванні або в присутності алюміній (III) хлориду перегрупується в 2-феніл-2-оксазолін.



У випадку азиридин- та азетидинтіоамідів перегрупування іде з циклізацією на атом Сульфуру.



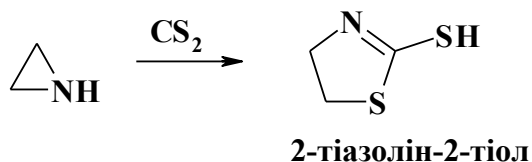
В іншому випадку в якості каталізатора використовується розчин йодиду калію в ацетоні. В результаті перегрупування N-фенілазиридинкарбоксамід перетворюється в 1-фенілімідазолідин-2-он.



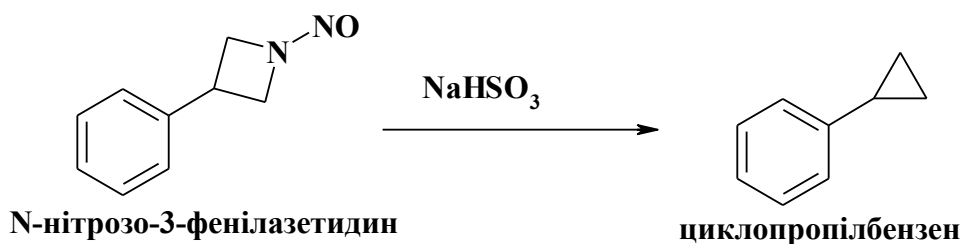
N-Вінілазиридин ізомеризується в 1-піролін.



У випадку використання сірковуглецю можна синтезувати 2-тіазолін-2-тіол.



Прикладом реакції із зменшенням розміру циклу може бути взаємодія N-нітроазетидинів з гідросульфідом натрію, яка приводить до утворення похідних циклопропану.



### 2.3. ТІІРАН ТА ТІСТАН



**тііран**

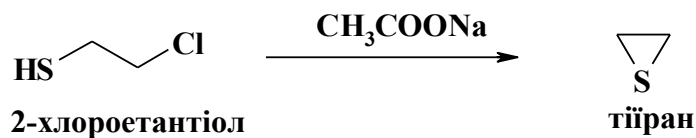


**тіістан**

Тііран та тіістан – це рідини з т.кип. 55°C та 94°C відповідно.

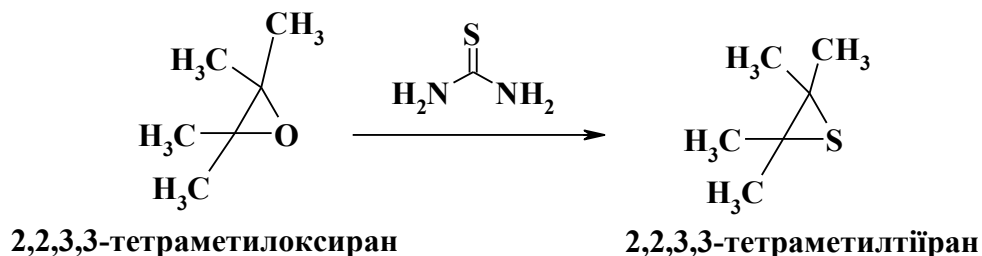
#### 2.3.1. Методи синтезу

Як і окиран та азиридин, тііран можна отримати дегідрогалогенуванням 2-галогеноетантіолів



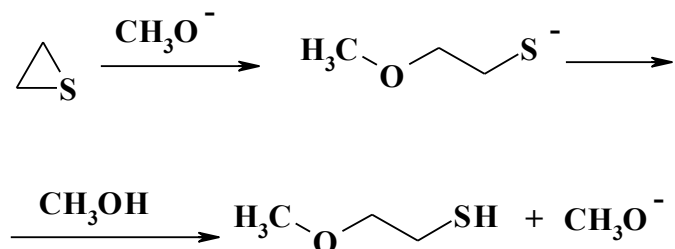
За таким методом можна отримати і тїетан та його похідні.

Інший метод базується на взаємодії оксирану та його похідних з тіосечовиною або іншими тіоамідами.

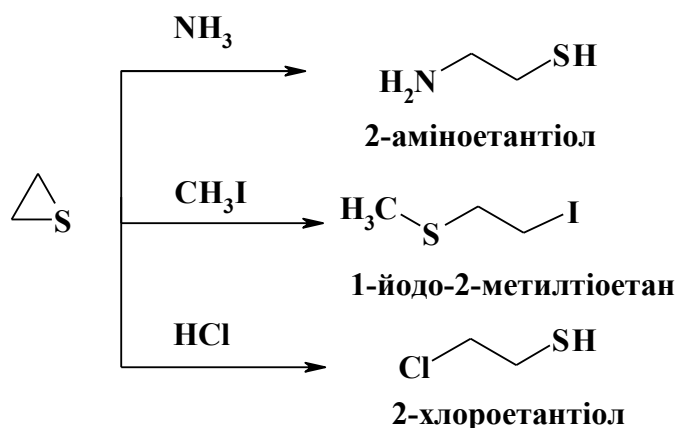


### 2.3.2. Хімічні властивості

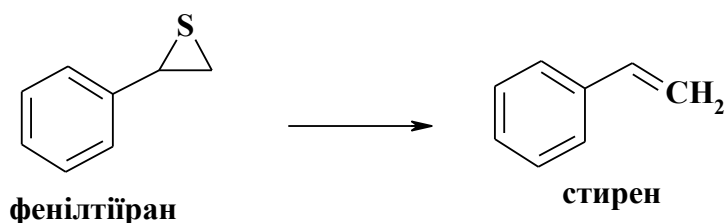
Як і для всіх тричленних гетероциклів для тіїрану характерні реакції з розкриттям циклу, однак ці перетворення протікають значно складніше, ніж для оксирану та азетидину. Часто цей процес супроводжується приєднанням нуклеофільного реагента до розкритого циклу та полімеризацією.



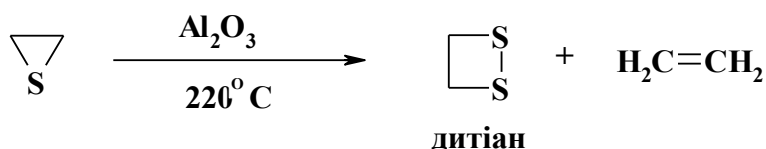
Розкриття циклу відбувається при дії таких нуклеофілів: амінів, галогеноводнів, алкілгалогенідів, галогенангідридів, бром та хлору.



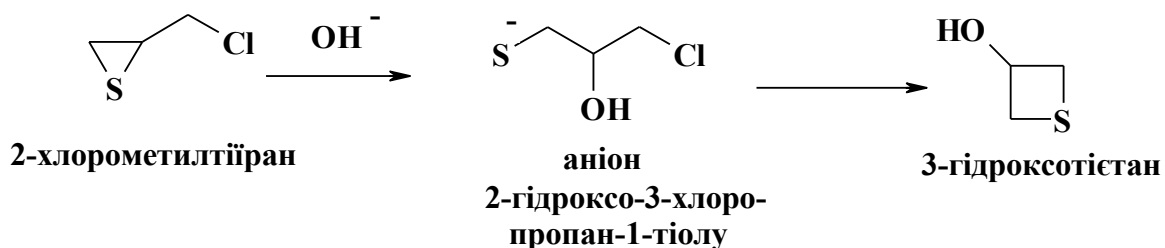
У деяких випадках при нагріванні або при дії деяких нуклеофільних реагентів (реактив Гриньяра, літійорганічні сполуки, трифенілфосфін) відбувається десульфуризація з утворенням ненасичених вуглеводнів. Наявність ароматичних замісників також сприяє десульфуризації. Так, при термічному розкладанні фенілтірану утворюється стирен.



При пропусканні тірану над оксидом алюмінію при температурі 220°C відбувається утворення дитіану та етилену.

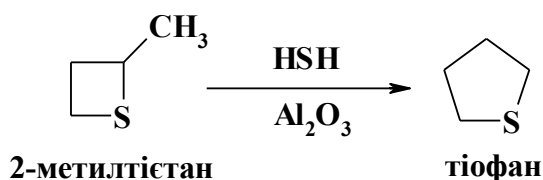


Розширення циклу спостерігається при дії луку на 2-хлорометилтіран. На першій стадії після нуклеофільної атаки гідроксид-аніону по другому положенню гетеросистеми відбувається розкриття циклу. Утворений адукт потім зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням уже тітанового циклу.



Тіетан є відносно стабільною сполукою. Розкриття тіетанового циклу відмічається лише коли електрфільна атака відбувається по неподільній парі атома Сульфуру. Причина стійкості заключається в меншому напруженні кільця у порівнянні з тіетаном.

При піролізі 2-алкілвісних тіетанів в атмосфері сірководню над оксидом алюмінію відбувається розширення тіетанового циклу до тіофанового.



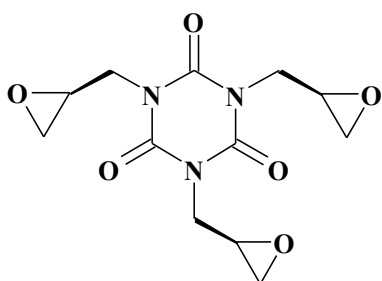
## 2.4. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Оксиран використовується для синтезу етиленгліколю та поліетиленгліколів.

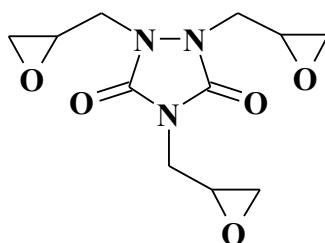
При взаємодії оксирану з жирними кислотами утворюються естери гліколей, які використовуються як розчинники та пластифікатори.

Сам оксиран використовується для дезинфекції.

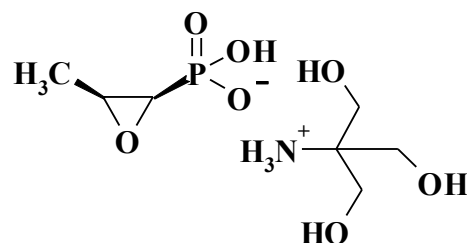
Серед препаратів, що містять оксирановий фрагмент можна виділити тероксірон (Henkel) та анаксірон (Bayer) які використовують для лікування раку, та антибіотик фосфоміцин.



тероксірон



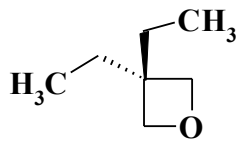
анаксірон



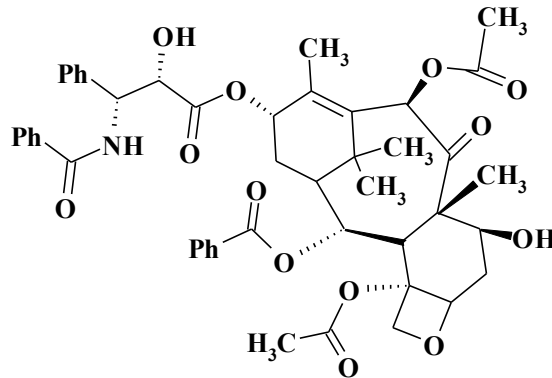
фосфоміцин

Оксетанове кільце входить до складу деяких антибіотиків.

3,3-Диетиллоксетан проявляє анестезуючу, седативну та антиконвульсивну дію.

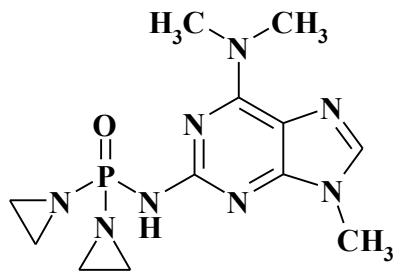


Досить перспективним є терпеноїд таксол, який використовується як протипухлинний засіб в лікуванні раку матки та молочної залози.

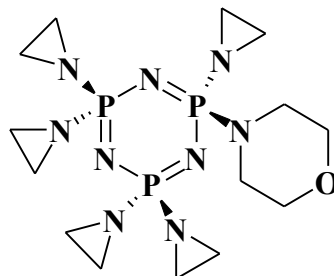


таксол

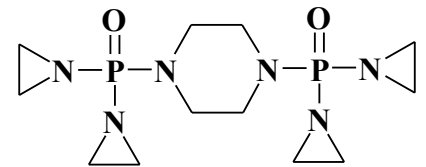
Похідні азиридину знайшли широке застосування у терапії ракових захворювань. До них належать фопурин, фотрин, дипін та інші.



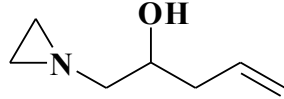
фопурин



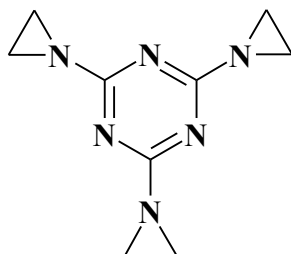
фотрин



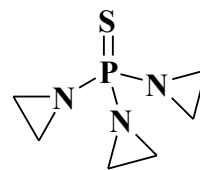
дипін



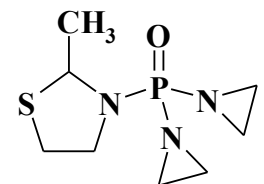
етоксен



третамін



трифосфамід



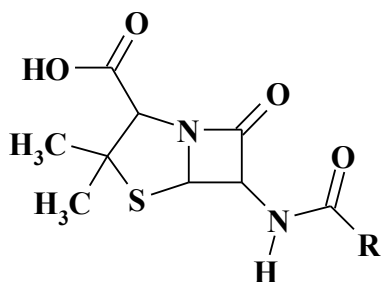
іміфос

Із похідних азетидину дуже важливим є азетидин-2-он, який входить до складу антибіотиків групи пеніциліну та цефалоспоринової.

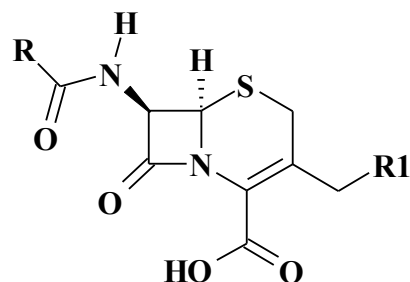


Пеніцилін вперше був виділений як індивідуальна субстанція із *Penicillium notatum* у 1940 р., а в 1945 р його будова була доведена рентгеноструктурним аналізом.

Цефалоспорини є продуктами метаболізму грибів роду *Cephalosporinum*. Вони стали широко використовуватись в медичній практиці в 60-х роках ХХ ст.



Загальна формула пеніцилінів

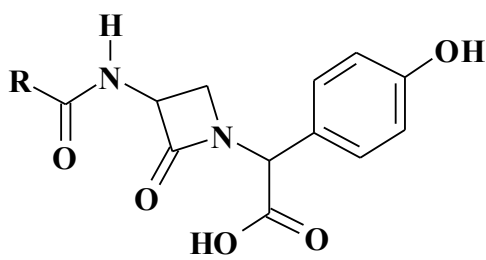


Загальна формула цефалоспоринів

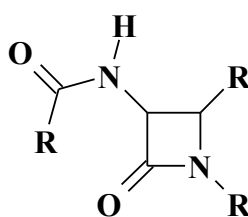
На сучасному етапі існує достатньо велика кількість ефективних антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду. Причому, можливість варіації двох замісників у цефалоспоринів у порівнянні з одним у пеніцилінів значно збільшує різноманіття арсеналу лікарських препаратів цефалоспоринового ряду.

Наявність у структурі як пеніцилінів, так і цефалоспоринів азетидинового циклу якраз і обумовлює їх бактерицидну дію.

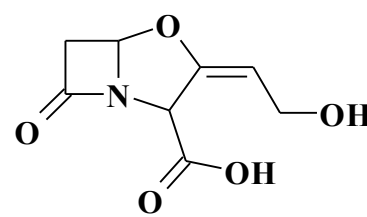
У наш час відомо ряд синтетичних та напівсинтетичних антибіотиків, які містять у своєму складі азетидиновий фрагмент.



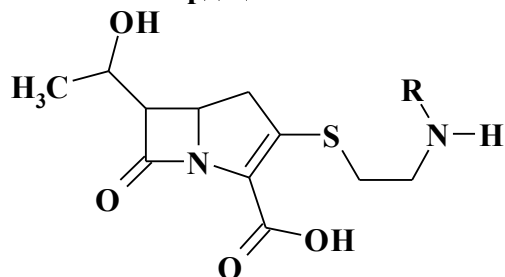
нокардіцини



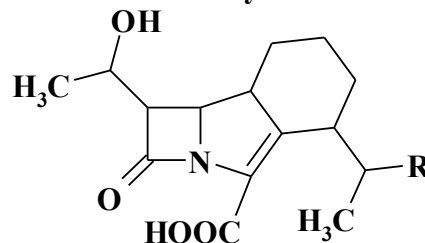
монобактами



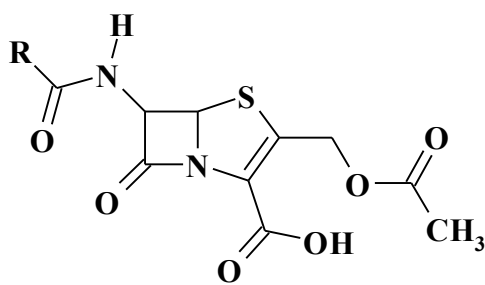
клавуланова кислота



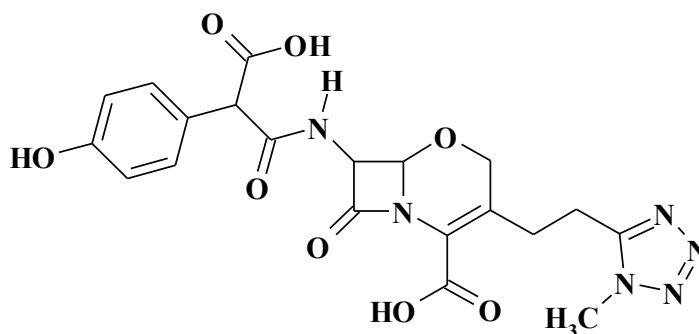
карбапенеми



тринеми



пеніци



моксілактам

Похідні тїрану використовуються як інсектициди та фунгіциди, присадки для масел, добавки до пластмас для зменшення деструкційної дії сонячного світла.

### **Контрольні питання та вправи**

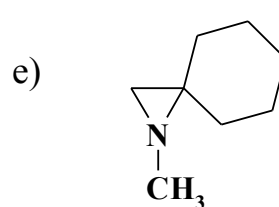
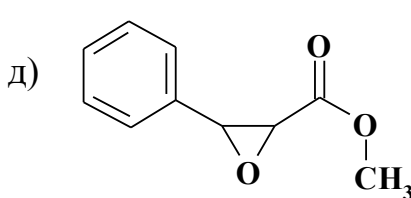
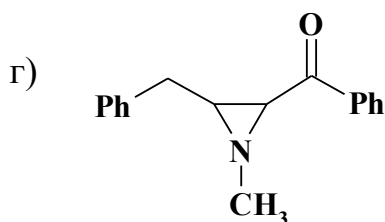
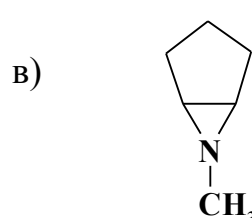
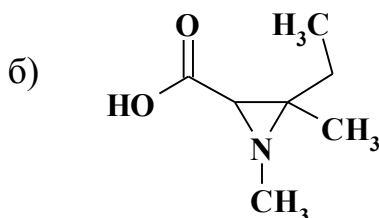
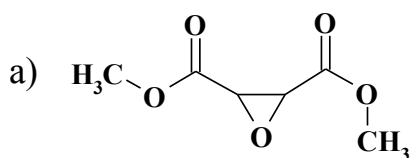
1. До яких сполук відносяться відомі вам три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом?
2. Поясніть високу реакційну здатність три- та чотиричленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом.
3. Наведіть методи синтезу оксирану та оксетану.
4. Поясніть основні хімічні властивості оксирану.
5. Наведіть механізм реакції взаємодії оксирану з нуклеофільними реагентами.
6. Наведіть реакції оксирану з розкриттям циклу.
7. З якими реагентами оксиран вступає в реакції з розширенням циклу?
8. Наведіть приклади каталітичної ізомеризації оксирану та його гомологів.
9. Опишіть методи синтезу азетидину та азиридину.
10. Наведіть механізм реакції взаємодії азиридину з нуклеофільними реагентами.
11. Наведіть реакції азиридину з розкриттям циклу.
12. З якими реагентами азиридин вступає в реакції з розширенням циклу?
13. Наведіть реакції алкілювання та ацилювання азиридину.
14. Якими методами добувають тїран?
15. Наведіть приклади реакцій, які пояснюють хімічні властивості тїрану.
16. Яка практична роль похідних три- та чотиричленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом?
17. Напишіть схеми реакцій взаємодії оксирану з амоніаком, диметиламіном, етанолом, аніліном, сульфатною кислотою.

18. Які продукти утворюються при взаємодії 2,3-диметилазиридину з метиламіном, водою, бутанолом, нітратною кислотою, ацетилхлоридом в присутності триетиламіну?

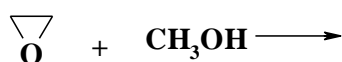
19. Які сполуки утворюються при взаємодії азиридину з альдегідами та кетонами?

20. В яких умовах можлива десульфурізація похідних тїрану?

21. Дайте назви наступним сполукам:



22. За яким механізмом протікає наведена реакція?

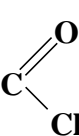


- 1)  $S_N$ ; 2)  $A_N$ ; 3)  $A_R$ ; 4)  $S_R$ ; 5)  $S_E$ .

23. Які із наведених реакцій характерні для оксетану?

- 1) нуклеофільне приєднання;
- 2) радикальне заміщення;
- 3) нуклеофільне заміщення;
- 4) електрофільне приєднання;
- 5) електрофільне заміщення.

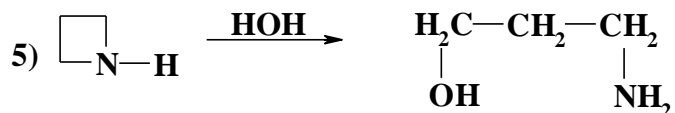
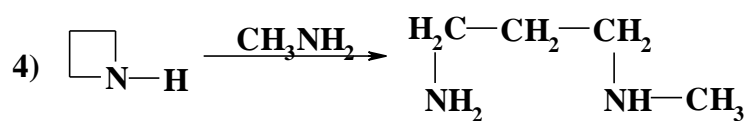
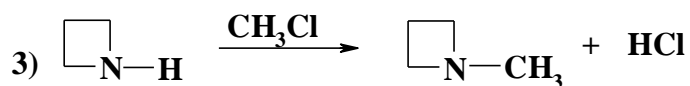
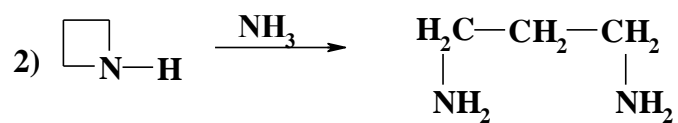
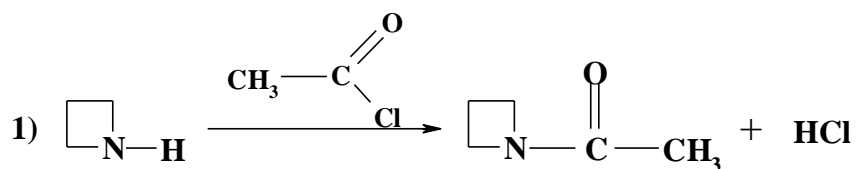
24. З якими із приведених реагентів азиридин взаємодіє з розкриттям циклу?

- 1)  $\text{NH}_3$  2)  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  3)  $\text{CH}_3\text{Cl}$  4)  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  5) 

25. Яка із приведених сполук при дії концентрованого луку утворює оксиран?

- 1)  $\text{HOCH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl}$                       4)  $\text{HOCH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$   
 2)  $\text{HOCH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—Cl}$             5)  $\text{H}_3\text{C—CH}_3$   
 3)  $\text{H}_2\text{C=CH}_2$

26. Які із приведених реакцій вказують на те, що азетидин - вторинний циклічний амін?



### РОЗДІЛ 3

## П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

---

До найпоширеніших п'ятичленних гетероциклічних сполук, які містять один гетероатом, відносяться пірол, фуран та тіофен. Їх можна розглядати як похідні бензену, у якого угруповання  $-CH=CH-$  заміщене на гетероатом.



пірол  
азол



фуран  
оксол



тіофен  
тіол

Ароматичний характер цих сполук зумовлений наявністю  $\pi$ -електронного секстету (чотирьох  $\pi$ -електронів від атомів карбону і двох спарених електронів гетероатома).

Рідко зустрічаються п'ятичленні гетероцикли, які містять атом Германію, Фосфору, Силіцію, Арсену, Селену. Особливістю цих сполук є те, що в їх електронній будові бувають участь d-орбіталі.

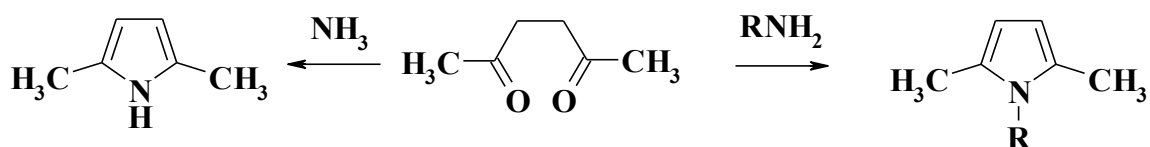
Вперше пірол було отримано Рунге у 1834 р., а виділено у чистому вигляді приблизно через 20 років при сухій перегонці рогів та копит; пізніше його було синтезовано нагріванням амонійної солі слизевої кислоти. Будова його була встановлена А. Байером у 1870 р. Пірол являє собою безкольорову рідину, що нагадує за запахом хлороформ, яка повільно темніє при стоянні на повітрі. Слабо розчинний у воді і добре розчинний в більшості органічних розчинників.

Назва фурану походить від латинського *furfur*, що означає висівки. Першим похідним фурану, яке було описана Карлом Вільгельмом Шееле у 1780 році є 2-фуранкарбонова кислота. Інша важлива похідна - фурфурол, представлена Йоганном Вольфгангом Дьоберейнером в 1831 р. і охарактеризована лише дев'ять років по тому Джоном Стенхаусом. Сам фуран вперше був синтезований Генріхом Лампрікхтом у 1870 році.

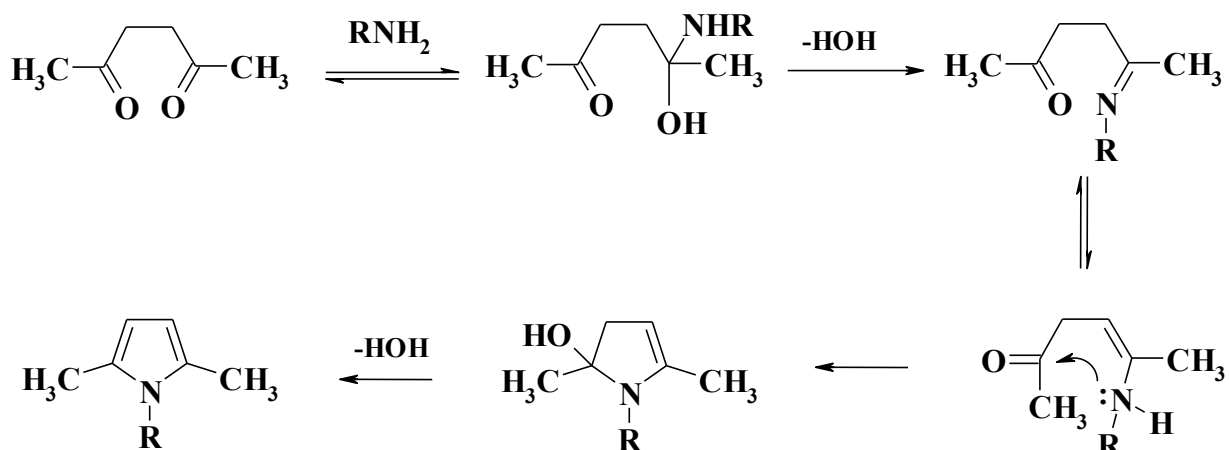
Тіофен був вперше виявлений Віктором Майером в 1883 році в якості забруднювача бензену.

### 3.1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

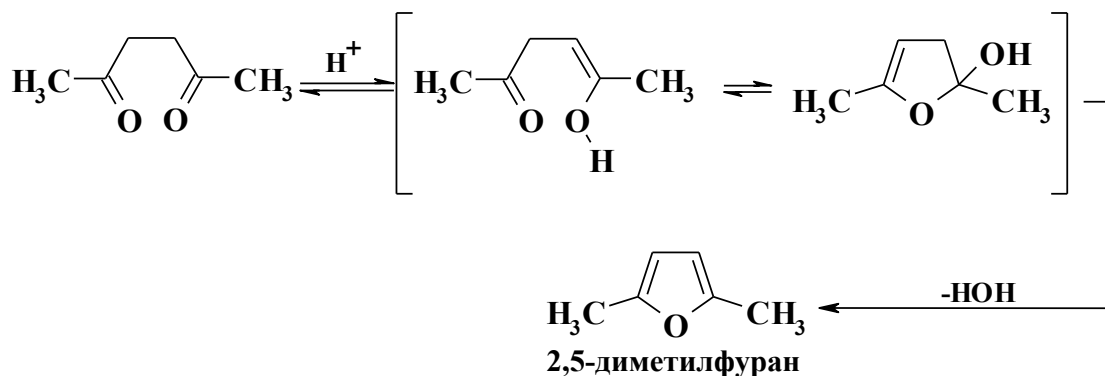
Загальний метод синтезу п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом заснований на використанні як вихідних 1,4-дікарбонільних сполук (*метод Пааля-Кнорра*). Піроли утворюються за схемою:



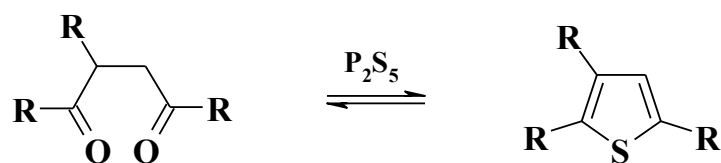
Реакція з амоніаком або первинними амінами дозволяє одержувати або N-незаміщені піроли, або N-алкілпіроли з високим виходом. Найбільш вірогідний механізм процесу включає наступні стадії:



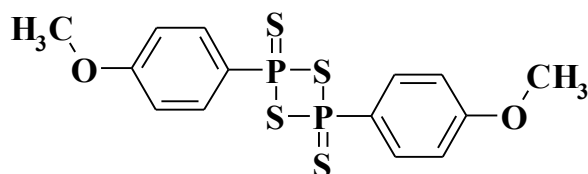
Аналогічно відбувається утворення фуранів ( $Z=O$ ) з 1,4-дікарбонільних сполук при дії водовіднімаючих сполук (концентрована  $H_2SO_4$ ,  $P_2O_5$ ):



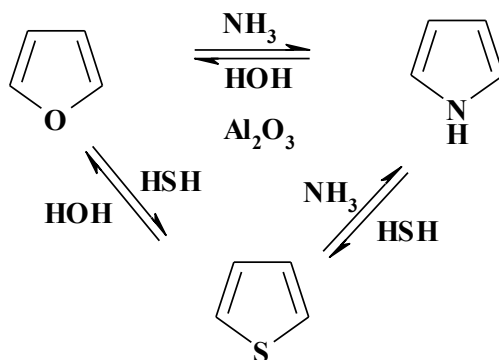
Аналогічно за методом Пааля - Кнорра відбувається і утворення тіофенів:



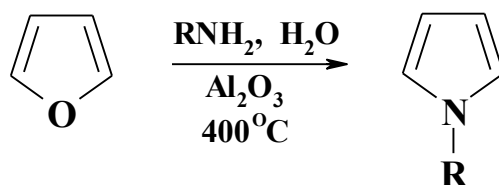
При використанні реактиву Лоуссона виходи реакції значно збільшуються.



У 1936 році Юрій Костянтинівич Юр'єв - виявив взаємні перетворення фурану, піролу і тіофену один в одного у каталітичних умовах при високих температурах (*реакція Юр'єва*). Найкращі результати дають перетворення фурану. При перетвореннях піролу і тіофену виходи нових гетероциклічних сполук дуже низькі. Зазвичай реакцію проводять за температури 450°C і каталітичної дії оксиду алюмінію.



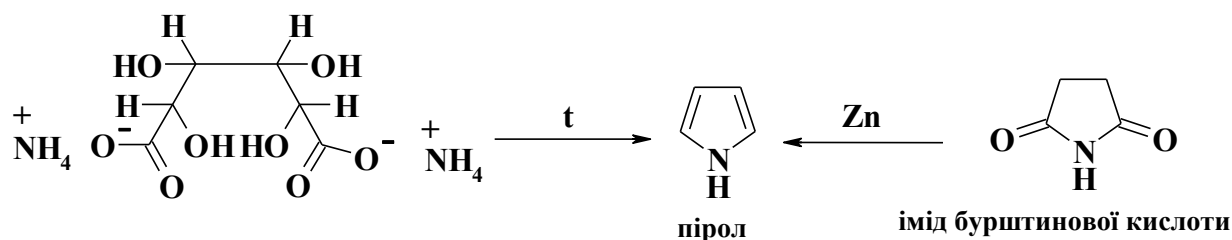
У випадку використання замість амоніаку первинних амінів можна отримати N-заміщені піроли.



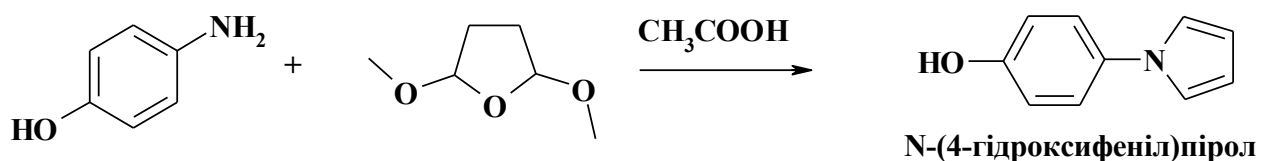
Перераховані вище способи є загальними методами синтезу всіх трьох п'ятичленних гетероциклів. Проте для кожного з них окремо існують і специфічні методи добування.

### 3.1.1. Специфічні методи синтезу піролу

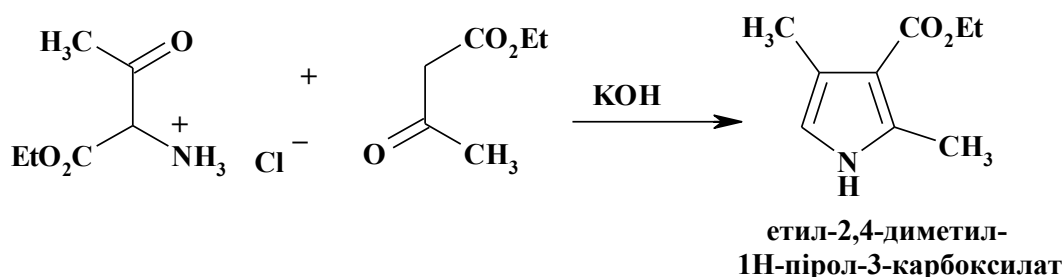
До класичних методів добування піролу відноситься синтез із діамонійної солі слизевої кислоти, або перегонка сукциніміду над цинковим пилом.



При нагріванні первинних амінів з 2,5 –диметокситетрагідрофураном в середовищі оцтової кислоти синтезують N-заміщені піроли.



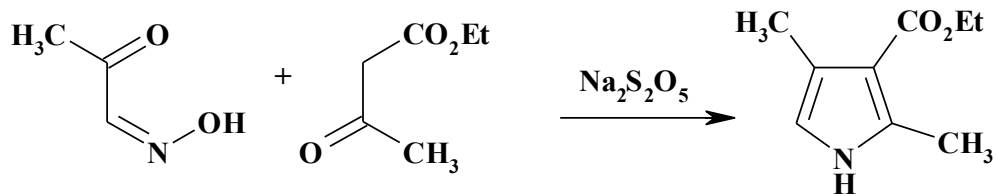
**Синтез Кнорра** - циклоконденсація  $\alpha$ -амінокарбонільних і 1,3-дикарбонільних сполук в лужному середовищі. Для запобігання димеризації вільних  $\alpha$ -амінокарбонільних сполук в піразини їх використовують у вигляді солей. Так при конденсації  $\alpha$ -аміноацетооцтового ефіру з ацетооцтовим ефіром процес йде за наступною схемою:



Похідне піролу, що утворюється в результаті реакції, можна перетворити у 3-метилпірол, оскільки піролкарбонові кислоти (а також фуранкарбонові кислоти) при 180-200°C легко декарбоксілюються.

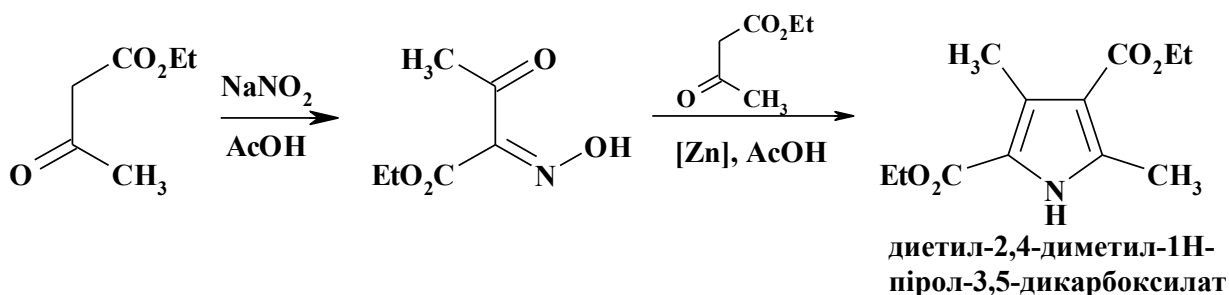
Труднощі, пов'язані із застосуванням  $\alpha$ -амінокарбонільних сполук, можна подолати при застосуванні попередників амінокетонів - оксимів, відновлюючи їх цинком в оцтовій кислоті або метабісульфітом натрію.





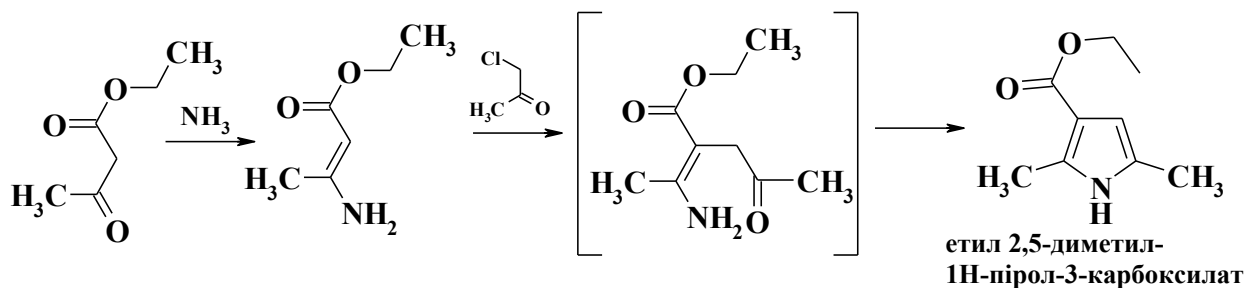
етил-2,4-диметил-  
1H-пірол-3-карбоксилат

Ця модифікація дозволяє використовувати за вихідне 1,3-дикарбонільні сполуки, завдяки їх здатності утворювати при нітрузуванні оксими. Так, обробка 2 моль ацетооцтового ефіру 1 молям  $\text{NaNO}_2$  в оцтовій кислоті з подальшим відновленням цинком приводить до так званого піролу Кнорра.



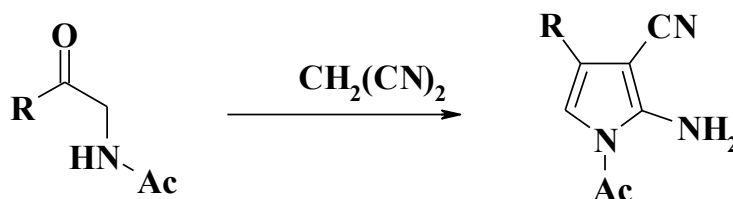
диетил-2,4-диметил-1H-  
пірол-3,5-дикарбоксилат

В синтезі піролів за Ганчем вихідними сполуками виступають  $\alpha$ -галогенкетони (або  $\alpha$ -галогенальдегіди),  $\beta$ -кетоефіри (або  $\beta$ -дикетони) і амоніак. Спочатку утворюється енамін, який потім зазнає C-алкілювання. Продукт алкілювання циклізується за рахунок амінової та карбонільної груп.

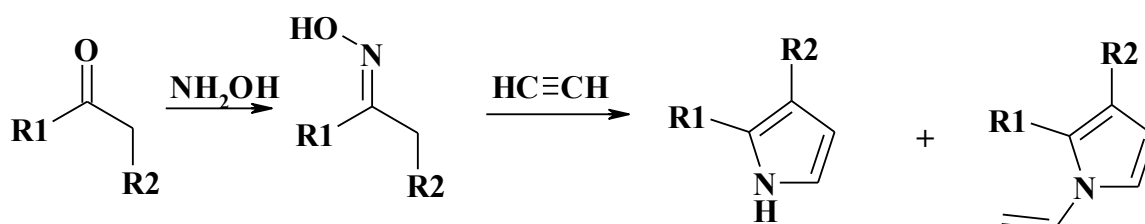


етил 2,5-диметил-  
1H-пірол-3-карбоксилат

При нагріванні N-ацильованих  $\alpha$ -амінокетонів з динітрилом малонової кислоти в спирті у присутності NaOH одержують 2-аміно-1-ацил-3-ціанопіроли, що проявляють протимікробну дію.



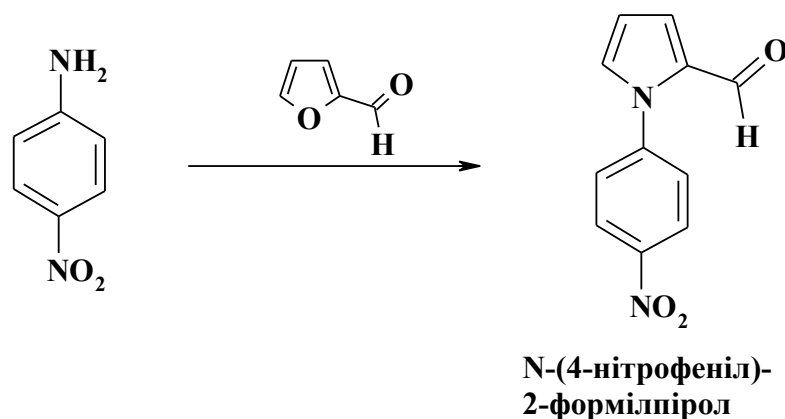
Загальний метод побудови пірольного кільця, що заснований на реакції кетоксимів з ацетиленами, відкритий на початку 70-х років Трофімовим.



Реакція дозволяє одержувати важкодоступні піроли і N-вінілпіроли (останні утворюються при надлишку ацетилену). Виходи, як правило, складають 50-70%, а в окремих випадках досягають 100%. Необхідною умовою протікання реакції є наявність у кетоксимі груп -CH<sub>2</sub>- або -CH<sub>3</sub> у α-положенні до оксимної функції. Гетероциклізація легко протікає при температурі 70-120°C, частіше при 90-100°C. Для завершення реакції потрібно в середньому 3-5 годин, під тиском процес закінчується за 2-3 години. Як основи можна використовувати гідроксиди лужних металів, оксимати, алкоголяти, а також четвертинні амонієві основи.

Цей простий і ефективний синтез є, по суті, двостадійним перетворенням кетонів у піроли. При цьому стає можливим вводити в пірольне ядро алкільні, циклоалкільні, арильні і гетарильні замісники, синтезувати піроли, конденсовані з аліфатичними макроциклами, терпеноїдними і стероїдними структурами. Не дивно, що відкриття цієї реакції послужило додатковим стимулом розвитку хімії піролу.

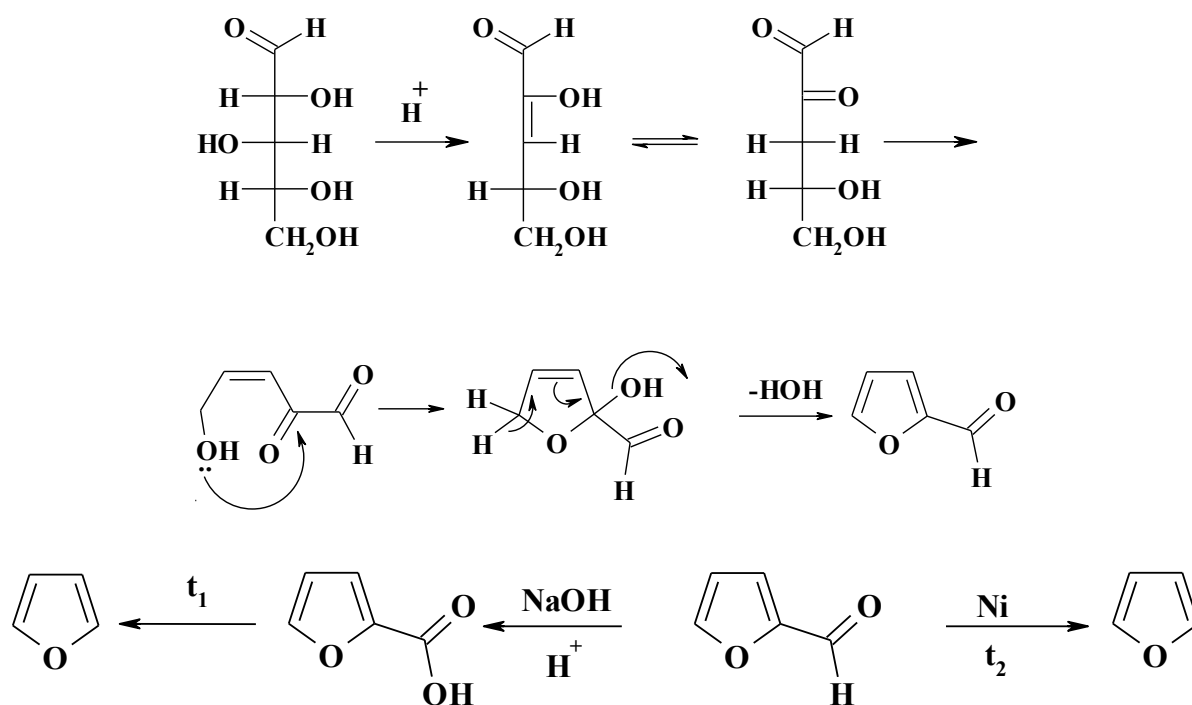
Єдиний описаний в літературі метод синтезу 1-(4-нітрофеніл)-пірол-2-карбальдегіду базується на конденсації 4-нітроаніліну з фурфуролом в середовищі метилового спирту з додаванням соляної кислоти.



### 3.1.2. Специфічні методи синтезу фурану

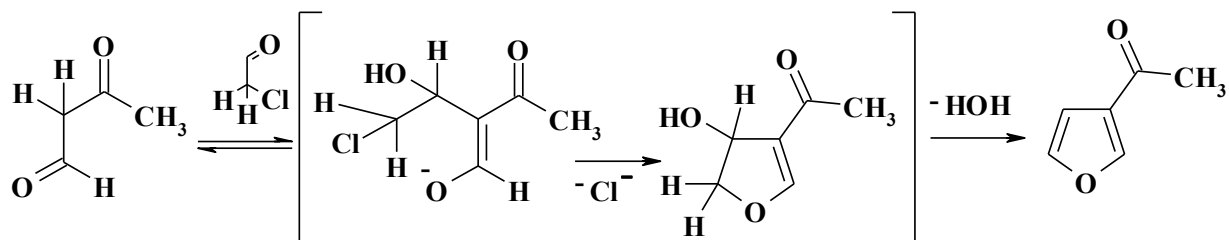
Широко відомий специфічний метод синтезу фурфуролу (фуран-2-карбальдегіду) кислотним гідролізом пентозовмістних полісахаридів, що отримуються з доступної природної сировини (оболонки насіння, овес, кукурудзяні качани, капуста, цукрова тростина). Процес йде з кількісним виходом за схемою:

Фурфурол, що утворюється, може бути перетворений двома шляхами на незаміщений фуран. Реакція Канніцаро дозволяє з високим виходом перетворити фурфурол на фуран-2-карбонову кислоту, яка термічно декарбоксилюється з утворенням фурану. В результаті каталітичного декарбонілювання фурфуролу (як каталізатор використовується нікол) також утворюється фуран.



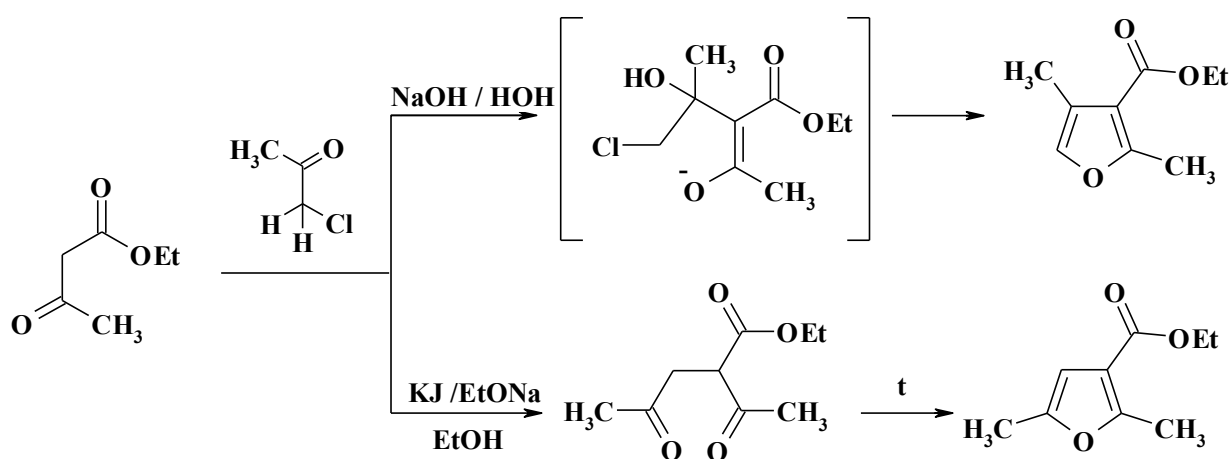
де  $t_1 = 200^\circ \text{C}$ ;  $t_2 = 280^\circ \text{C}$ .

Широко використовується для отримання фуранів **метод Фейста-Бенарі** - взаємодія  $\alpha$ -галогенкарбонільних і 1,3-дикарбонільних сполук у присутності основ. Процес утворення 3-ацилфуранів спрощено включає альдольну конденсацію, причому в ролі карбонільної компоненти виступає  $\alpha$ -хлорокетон (або  $\alpha$ -хлороальдегід), а метиленової - 1,3-дикарбонільна сполука. Потім відбувається внутрішньомолекулярна циклізація (нуклеофільне заміщення хлору енолят-аніоном) і ароматизація з відщепленням води.

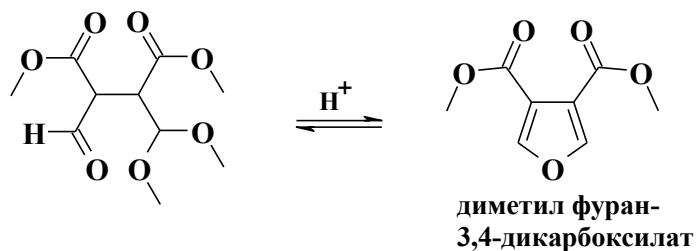


Слід мати на увазі, що необхідні для синтезу фуранів 1,4-дикарбонільні сполуки одержують реакцією 1,3-дикарбонільних сполук з  $\alpha$ -галогенкарбонільними.

На прикладі реакції хлорацетону з ацетооцтовим ефіром показано, що можна, залежно від умов процесу, спочатку одержати 1,4-дикарбонільні сполуки і з нього фуран (*Пааля-Кнорра*), або відразу синтезувати ізомерний фуран по *Фейсту-Бенарі*. Водне середовище сприяє альдольній конденсації, а, отже, і реакції *Фейста-Бенарі*.

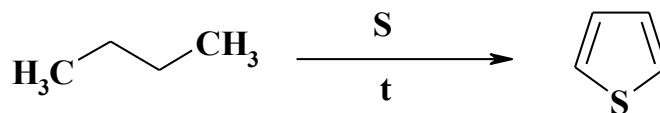


Використання 1,4-диальдегідів (або їх прихованих форм, наприклад, ацеталей) дає можливість одержувати 2,5-незаміщені фурани.



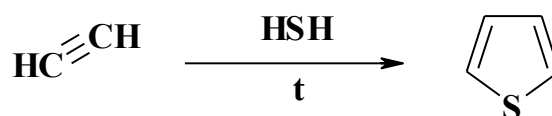
### 3.1.3. Специфічні методи синтезу тіофену

Специфічний промисловий метод синтезу тіофенів з алканів і сульфуру вимагає дуже жорстких умов (700°C). В інших випадках суміш парів двоокису сульфуру та бутану (або бутадієну чи бутену) пропускають через нагріту трубку до 550°C над каталізатором (Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Mo<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, V<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).

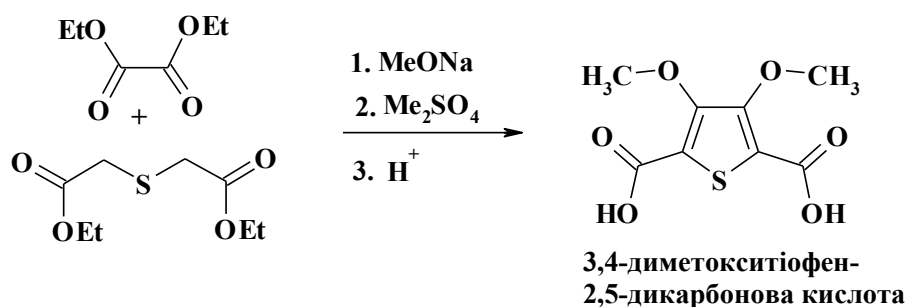


На першій стадії відбувається дегідрування вуглеводнів сульфуром з подальшим приєднанням сірководню до ненасичених структур. Спосіб застосовується для вуглеводнів, що містять не більше 5 атомів карбону, для інших в цих умовах йде крекінг.

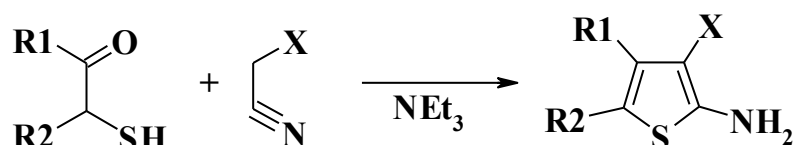
Інший метод синтезу тіофену заключається у пропусканні суміші ацетилену з сірководнем над оксидом алюмінію при температурі 400-500°C.



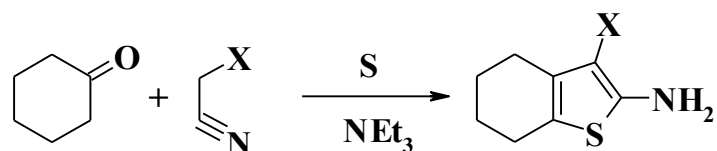
Продуктивніший підхід до формування тіофенового ядра полягає у взаємодії диетилтіоацетату з 1,2-дикарбонільними сполуками у присутності основ, у тому числі і з естерами щавлевої кислоти (метод **Хінсберга**):



Синтез Джеральда є прикладом загального методу отримання α-амінотіофенів на основі α-меркаптокарбонільних сполук та заміщених ацетонітрilів.

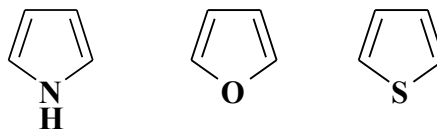


Замість  $\alpha$ -меркаптокарбонільних сполук можна використовувати звичайні карбонільні сполуки з  $\alpha$ -метиленовою групою в присутності елементарної сірки. Даний метод дозволяє синтезувати  $\alpha$ -амінотіофени з різноманітними замісниками в різних положеннях.



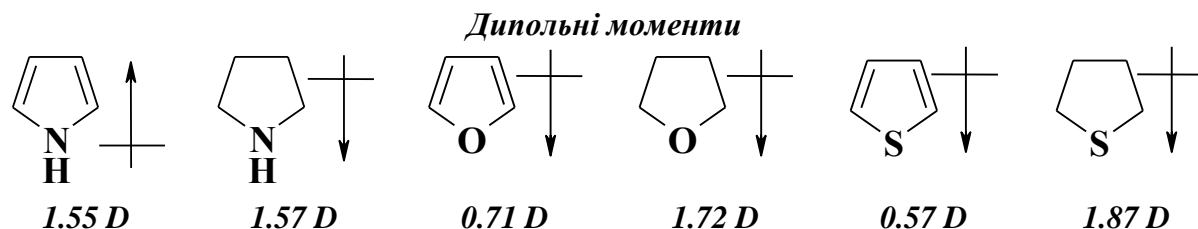
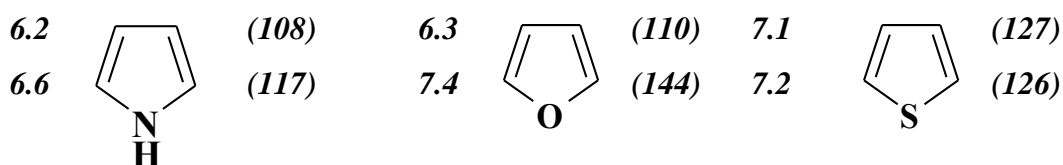
### 3.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Пірол, тіофен і фуран -  $6\pi$ -електронні  $\pi$ -надлишкові ароматичні системи, що підкоряються правилу ароматичності Хюккеля. Ароматичний секстет електронів утворений в них за рахунок  $\pi$ -електронів подвійних зв'язків і неподільної пари електронів гетероатома. Шість  $\pi$ -електронів розподіляються між п'ятьма атомами циклу, що і робить їх електрононадлишковими.



Електронегативність елементів      **N 3.0**      **O 3.5**      **S 2.6**

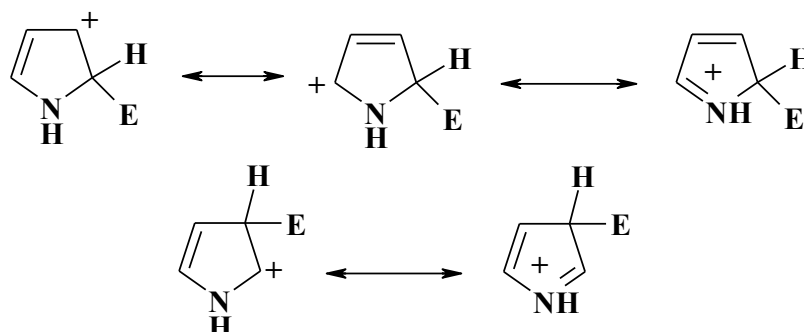
Дані спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  (зсув сигналів протонів і ядер  $^{13}\text{C}$  в сильне поле в порівнянні з бензеном, для якого ці величини складають 7.27 і 129 м.д. відповідно) і порівняння дипольних моментів насичених і ароматичних п'ятичленних гетероциклів свідчить про зсув електронів від гетероатома до ароматичного кільця.



У фурану і тіофену дипольний момент менше, ніж у відповідних їм тетрагідрофуранів і тетрагідротіофенів, тоді як в піролі дипольний момент взагалі міняє напрям за рахунок сильного залучення неподіленої пари електронів атома Нітрогену в секстет ароматичного кільця. Не дивлячись на це, не можна вважати пірол найбільш ароматичною сполукою серед трьох розглянутих гетероциклів, тому що під ароматичністю слід розуміти сукупність властивостей, у тому числі і таку ознаку ароматичності, як участь в реакціях електрофільного заміщення замість реакцій приєднання, відсутність властивостей дієну. **Відповідно до цього в більшій мірі ароматичність мають тіофен і пірол, а в найменшій мірі фуран**, для якого властивості дієна (1,4-приєднання, реакція Дільса-Альдера) є досить характерними.

### 3.2.1. Електрофільне заміщення в піролі, фурані і тіофені

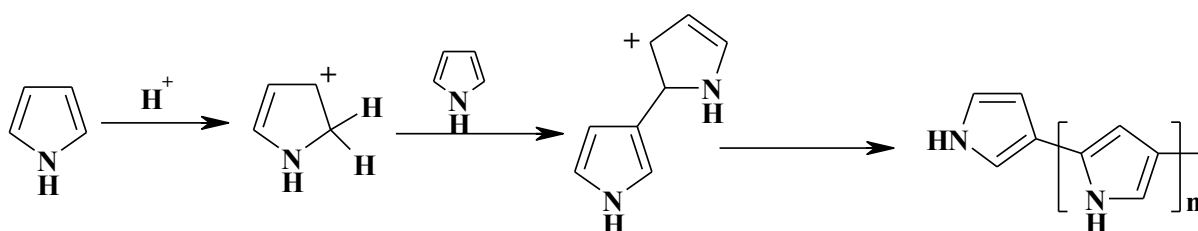
Особливістю піролу, фурану і тіофену є їх висока реакційна здатність по відношенню до класичних електрофілів. Електрофільне заміщення йде, як правило, по положенню 2.



Як видно з наведеної вище схеми, у разі заміщення по положенню C<sub>(2)</sub> в делокалізації проміжного карбокатиону беруть участь три мезомерні структури, тоді як у разі реакції по положенню 3 - тільки дві.

Реакційну здатність піролу по відношенню до електрофілів нагадують активовані ароматичні субстрати (фенол або ароматичні аміни). Наприклад, він ацилюється у відсутності каталізатора і реагує із слабкими електрофілами, такими як солі діазонію. Пірол більш реакційноздатний, ніж фуран, тіофен менш реакційно здатний, ніж фуран, але більш реакційноздатний, ніж бензол.

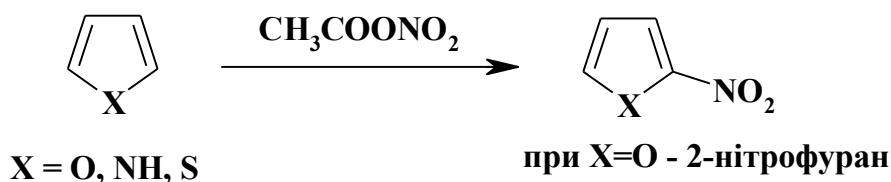
Особливістю піролу є його ацидофобність, обумовлена тим, що катіон, який утворюється при протонуванні у кислих середовищах, атакує наступну молекулу піролу, катіон, що знов утворюється, атакує непротонувну молекулу і т.д. Зрештою такий процес призводить до полімеризації (нижче наведено найбільш вірогідний напрям полімеризації):



Тому процес електрофільного заміщення залежить від вибору електрофільного агента, каталізатора і умов реакції, тобто абсолютно необхідно уникати сильно кислих середовищ і сильних кислот Льюїса (наприклад, не слід використовувати  $AlCl_3$ ). Крім цього, пірол легко окиснюється.

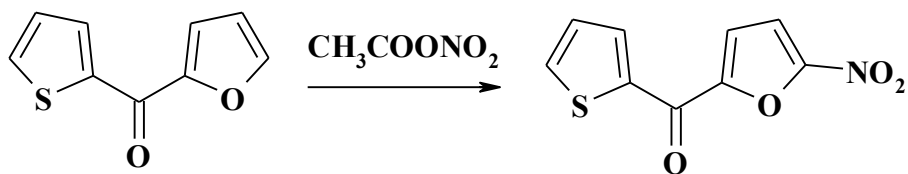
Фуран також здатний до полімеризації і розкриття циклу в кислому середовищі, а також до окиснення. Тіофен достатньо стійкий до дії кислот. Більшість класичних реакцій електрофільного заміщення в п'ятичленних гетероциклах з одним гетероатомом проводять у схожих умовах, тому їх доцільно розглянути разом.

Ацилювання піролу та фурану проводять зазвичай ацетилнітратом (продуктом взаємодії нітратної кислоти та оцтового ангідриду). Тіофен не ацидофобний, тому його нітрують нітратною кислотою в м'яких умовах, однак часто для нітрування використовують ацетилнітрат.

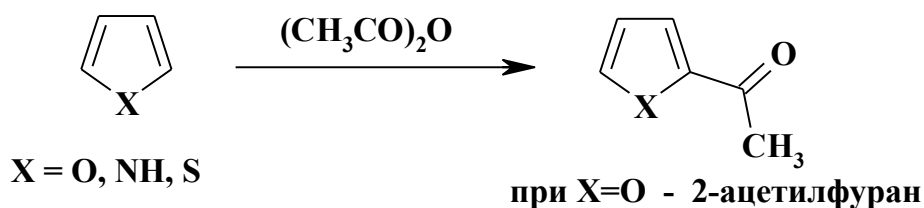


Прямим підтвердженням значно вищої реакційної здатності фурану у порівнянні з піролом і особливо тіофеном, є нітрування  $\alpha$ -фурил- $\alpha'$ -тієнілкетону, яке протікає виключно по фурановому циклу.

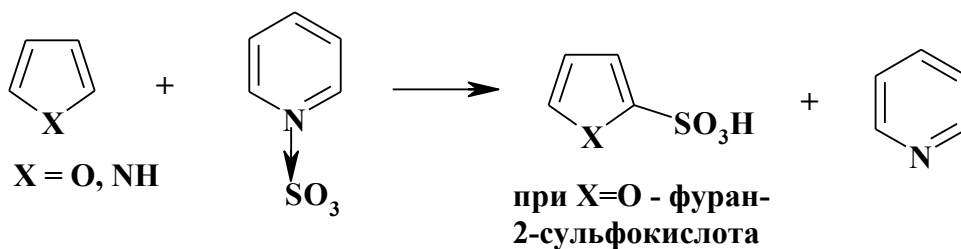




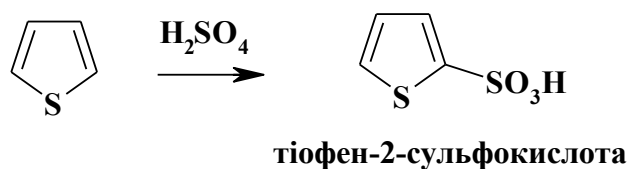
В якості ацилюючих агентів зазвичай використовують ангідриди кислот у присутності кислот Льюїса (частіше  $\text{SnCl}_4$  та  $\text{ZnCl}_2$ ). Тіофен можна ацилювати і хлорангідрідами кислот у присутності хлориду алюмінію.



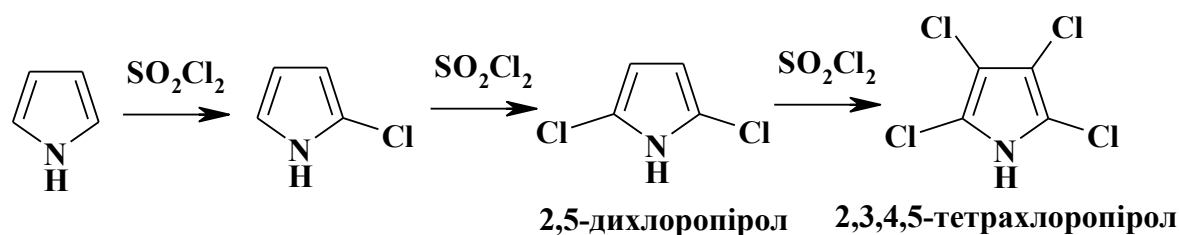
Для сульфування піролу та фурану зазвичай використовують запропонований у 1947 році радянським хіміком А.П. Терентьєвим піридинсульфотриоксид.



Для сульфування тіофену зазвичай використовують сульфатну кислоту. Реакція майже з кількісним виходом протікає на холоді. Її використовують для очищення технічного бензену від домішок тіофену.



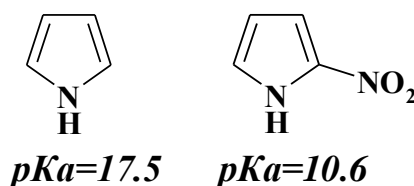
Галогенування фурану протікає досить складно, поряд з продуктами заміщення атомів Гідрогену на галоген утворюються також продукти 2,5-приєднання. При дії на пірол сульфурилхлориду відбувається поступове заміщення всіх атомів Гідрогену на галоген.



Галогенування піролу бромом у спирті або  $\text{I}_2/\text{KI}$  призводить до тетрагалогенідів. Для тіофену дія бромову в бензині дає 2,5-дибромтіофен, а дія  $\text{I}_2/\text{HgO}$  - 2-йодтіофен. Введення електроноакцепторних замісників в молекулу піролу та фурану (наприклад  $-\text{COOH}$ ) підвищують її стійкість у кислих середовищах.

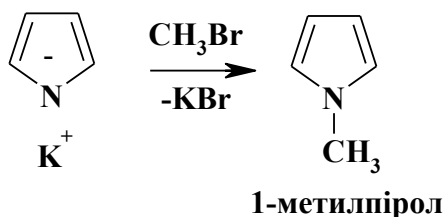
### 3.2.2. Особливості хімічних властивостей піролу

Пірол має низьку основність: протонується у положення 2 і в два рази повільніше у положення 3. При цьому пірол являє собою слабку  $\text{NH}$ -кислоту ( $pK_a=17,5$ ). Величина  $pK_a$  значно зменшується (тобто кислотність зростає) при введенні у ядро акцепторних замісників.

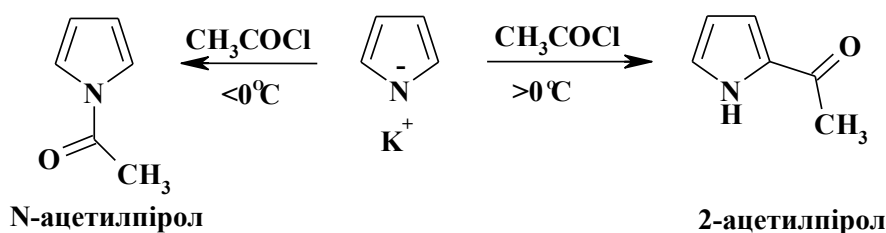


Синтетичне застосування  $\text{NH}$ -кислотності піролу полягає в  $\text{N}$ -металюванні і використанні металевих похідних для контрольованих реакцій електрофільного заміщення. Регіонаправленність заміщення залежить від ступеня ковалентності зв'язку „Нітроген – метал” і від здатності розчинника сольватувати катіони металів. Солі  $\text{Na}$  і  $\text{K}$  - іонні сполуки, а  $\text{Li}$  і  $\text{Mg}$  - ковалентні.

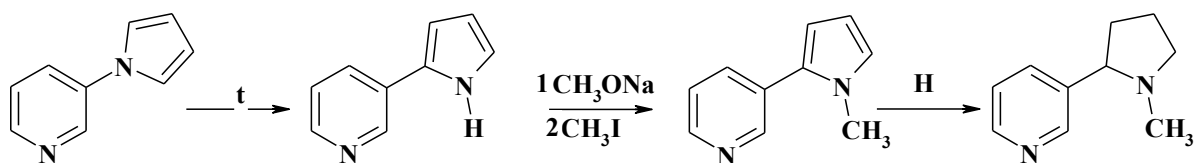
Для отримання солей піролу використовують металічний калій, безводний гідроксид калію, металічний натрій і літій в рідкому амоніаку, аміді калію та натрію, а також магнійорганічні сполуки. Для іонних солей алкілювання і ацилювання йде по атому Нітрогену при дії на пірол, наприклад,  $t\text{-BuOK}$  і використання 18-краун-6 як каталізатора:



Напрямок алкілювання та ацилювання також залежить від температури. За температури нижче  $0^\circ\text{C}$  утворюються відповідно  $\text{N}$ -алкіл- та  $\text{N}$ -ацилпіроли, а при нагріванні  $\alpha$ -алкіл- та  $\alpha$ -ацилпіроли.



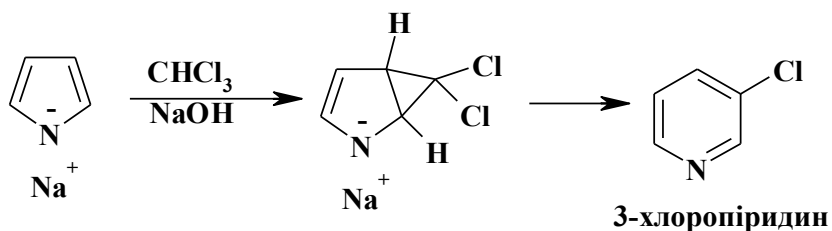
Нагрівання N-алкіл- та N-ацилпіролів призводить до міграції радикала в  $\alpha$ -положення. Ізомеризація також відбувається і при нагріванні N-арил- або гетерилзаміщених піролів. Дане перегрупування використовується для синтезу нікотину із 3-амінопіридину.



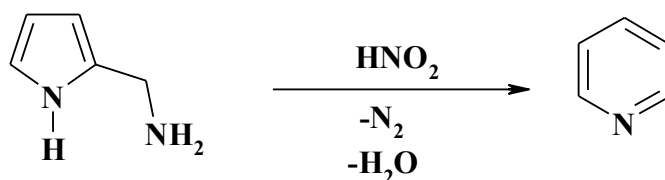
2-Формілпірол можна отримати при дії на пірилмагній йодид етилформиату. Піролід натрію також формілюється в умовах реакції Раймера-Тімана, але вихід цільового продукту знижується за рахунок протікання паралельно побічної реакції, яка призводить до утворення 3-хлорпіридину.



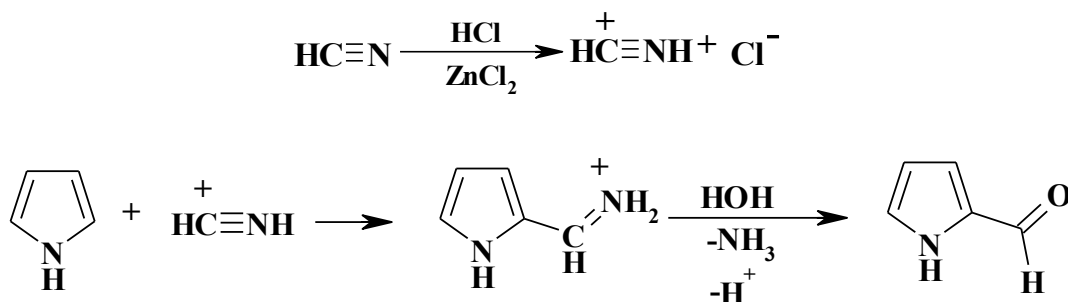
Побічна реакція.



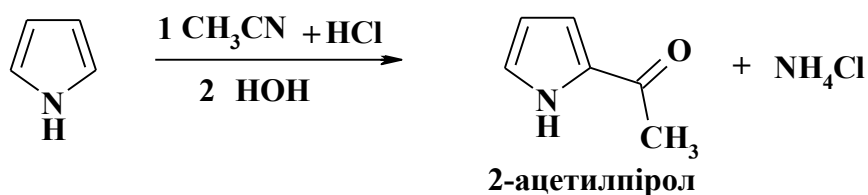
Прикладом іншої реакції, яка приводить до розширення циклу, є взаємодія пірол-2-ілметанаміну з нітратною кислотою. Дане перегрупування протікає за механізмом перегрупування Дем'янова.



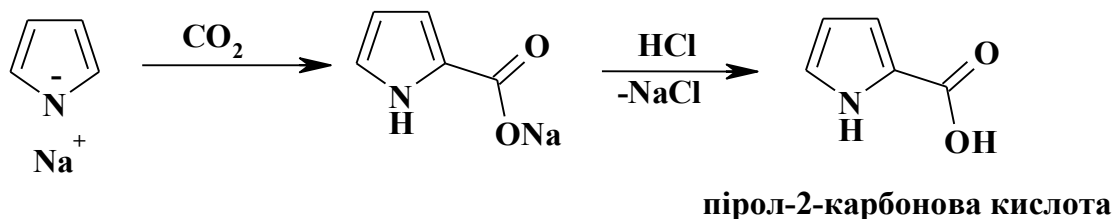
Інший метод синтезу пірол-2-карбальдегіду базується на реакції Гаттермана. Як відомо, в цій реакції електрофільна частинка утворюється при взаємодії HCN та HCl у присутності ZnCl<sub>2</sub>.



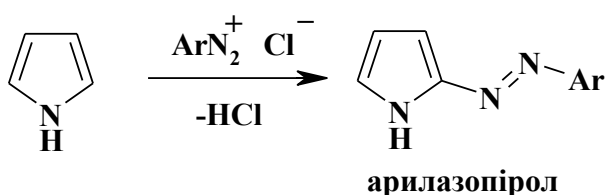
В умовах реакції Геша можливо синтезувати ряд кетонів, які містять ядро піролу.



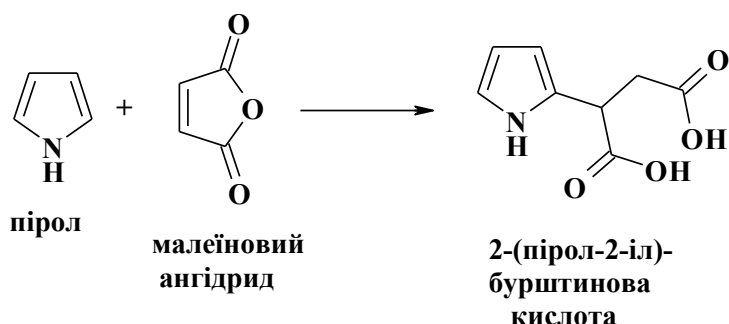
Карбоксилюванням за Кольбе-Шміттом отримують пірол-2-карбонову кислоту.



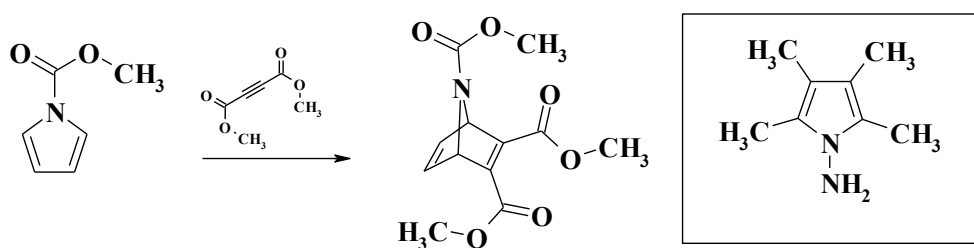
Добре відомі реакції азосполучення піролу та його похідних з солями діазонію. Сам пірол у кислому середовищі утворює моноазосполуки.



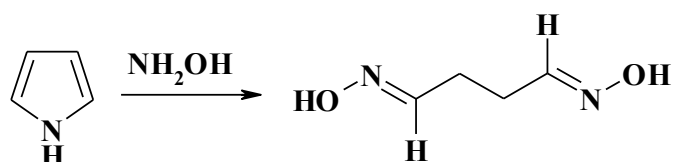
Нільсом та Альдером було показано, що такі реагенти, як малеїновий ангідрид, не приєднуються звичайним чином до піролу. Це однозначно вказує на те, що дієнова система піролу не аналогічна бутадієну.



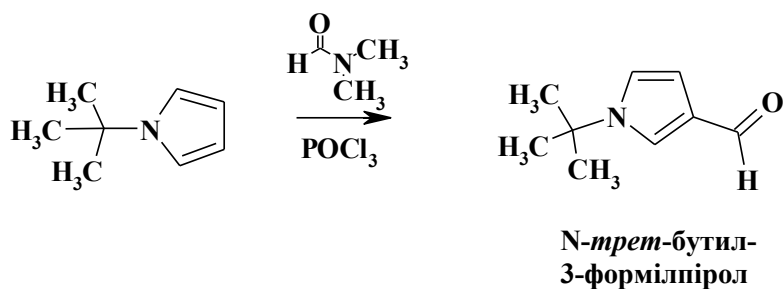
Відомо тільки декілька випадків циклоприєднання. Так, N-метоксикарбонілпірол вступає у реакцію з ацетилендикарбоновим естером як звичайний дієн. 1-Аміно-2,3,4,5-тетраметилпірол та його аналоги теж вступають у реакцію циклоприєднання з ацетилендикарбоновим естером.

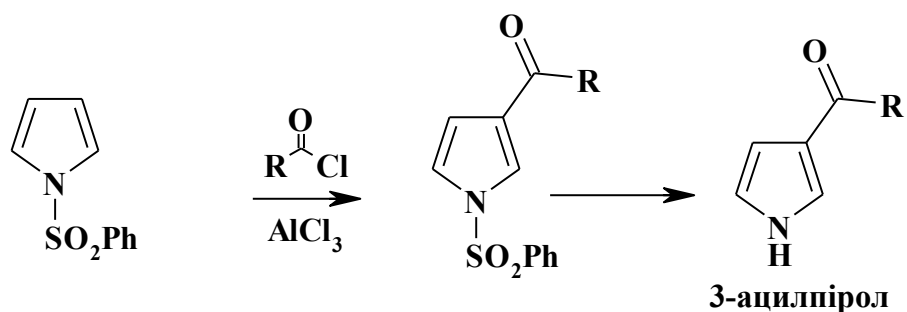


При кип'ятінні піролу зі спиртовим розчином гідроксиламіну відбувається розкриття циклу з утворенням альдоксиму бурштинового альдегиду.

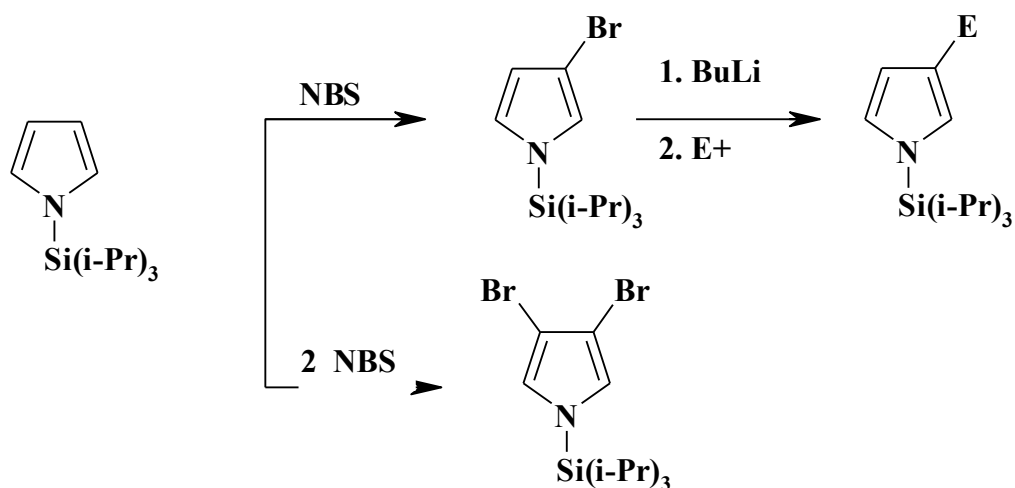


Об'ємні або сильно електроноакцепторні групи біля атома Нітрогену піролу дозволяють змінити орієнтацію електрофільного заміщення: реакція в цьому випадку йде по положенню 3, що дозволяє одержувати недоступні іншими шляхами похідні піролу, особливо, якщо N-захисну групу можна потім легко видалити.



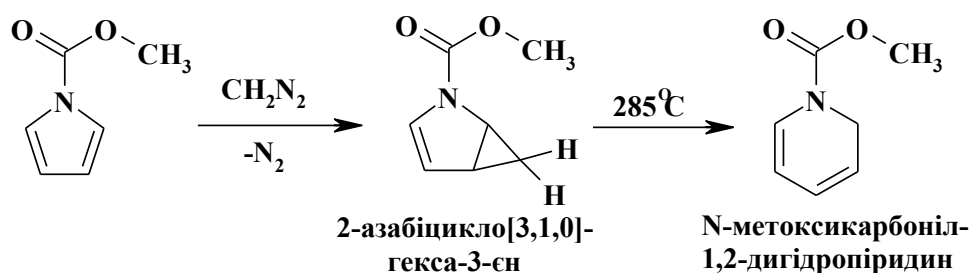


Для отримання 3-заміщених піролів часто використовують N-триалкілсілільні похідні з об'ємними алкільними радикалами. Так, наприклад, бромовання N-триізопропілсілілпіролу 1 моль NBS призводить до відповідного 3-бромпохідного, подальший обмін „галоген – метал” дає можливість одержати 3-літієве похідне, яке зручно використовувати для введення найрізноманітніших електрофілів в положення 3:

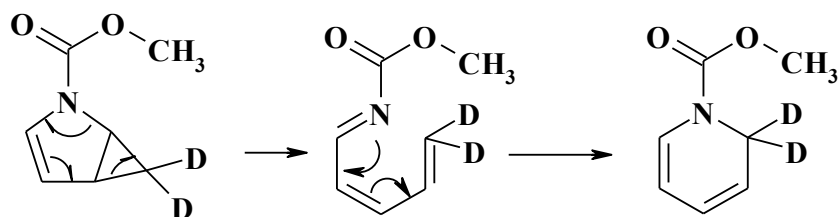


Триалкілсілільну групу легко видалити подальшою обробкою  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$  в ТГФ при  $20^\circ\text{C}$ .

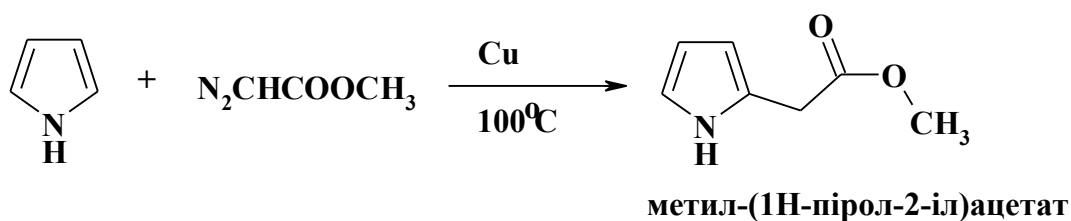
Заміщення атома Гідрогену в першому положенні гетеросистеми на електроноакцепторну групу призводить до послаблення взаємодії неподільної електронної пари атома Нітрогену з  $\pi$ -елекtrонами циклу. Це пояснює легкість приєднання карбену по подвійному зв'язку N-карбометоксипіролу. Продукт приєднання - 2-азабіцикло[3,1,0]гекса-3-єн при нагріванні перегрупується в N-карбометоксидигідропіридин.



На основі дейтерообміну та спектрів ПМР було висунуто найбільш імовірний механізм даного перегрупування:

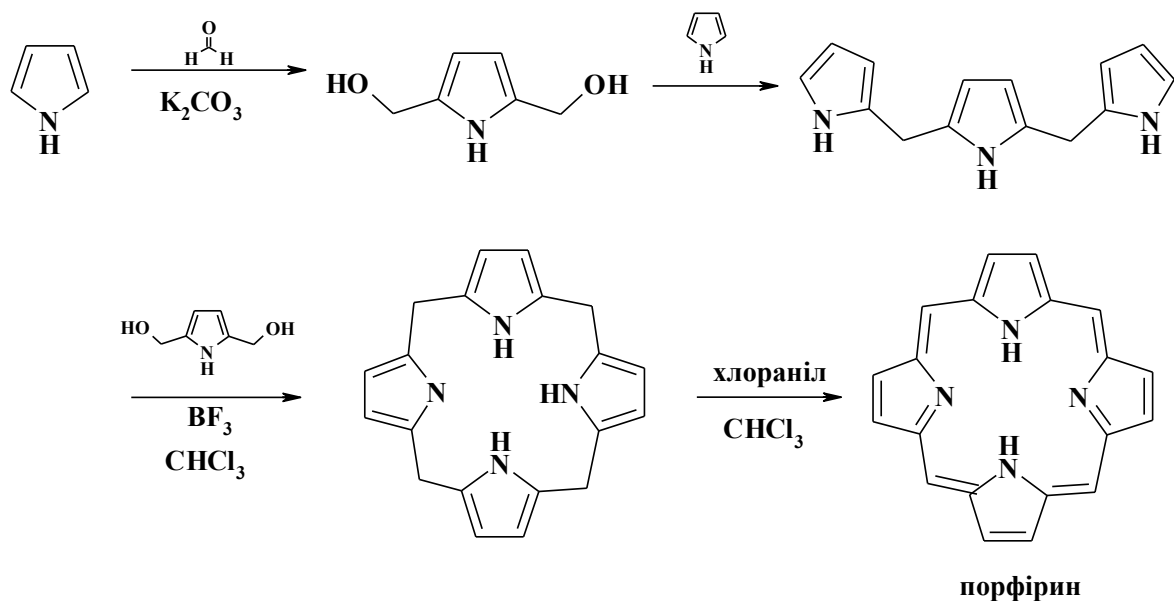


При дії на пірол естерів азооцтової кислоти у присутності мідного каталізатору отримують естери 2-піролілоцтової кислоти.

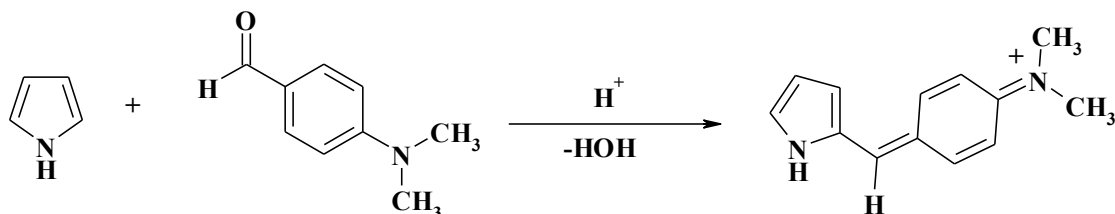


Велике теоретичне і практичне значення у ряді піролу одержали різного типу конденсації пірольних кілець.

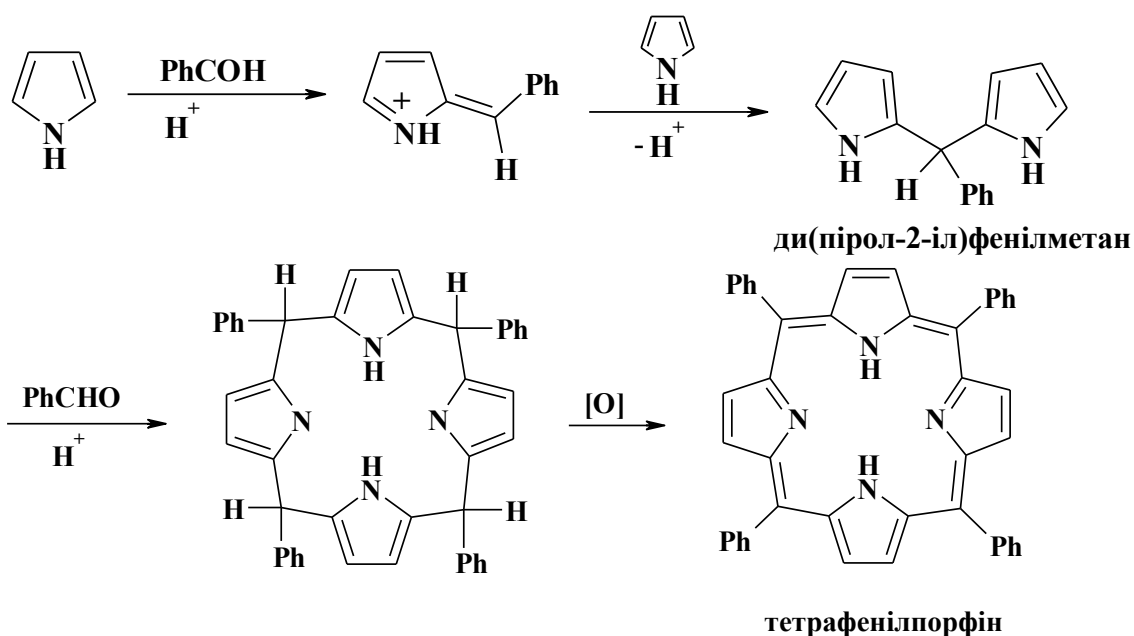
Конденсація піролу з альдегідами протікає легко при каталізі кислотами, проте утворені при цьому піролілкарбіноли зазвичай не можуть бути виділені, оскільки відщеплення молекули води і утворення катіонів призводить до подальшого утворення смол. У спеціально розроблених умовах, реакцією піролу з водним формаліном у присутності поташу вдається одержати 2,5-дигідроксиметилпірол, який далі, відповідно до наведеної нижче схеми, можна перетворити на порфірін.



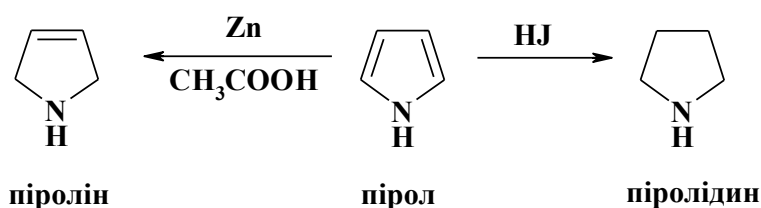
Реакція Ерліха може бути використана як у до самого піролу, так і для його аналогів. Взаємодія піролу з 4-диметиламінобензальдегідом в присутності соляної кислоти призводить до утворення барвника пурпурного кольору.



Взаємодія піролу з бензальдегідом в присутності кисню повітря призводить до утворення тетрафенілпорфіну з низьким виходом.



Відновлення піролу протікає значно важче ніж відновлення фурану, навіть в умовах гетерогенного каталізу. Продуктами відновлення будуть виступати піроліни та піролідини. Натрій в киплячому спирті не відновлює пірол, але використання цинку в оцтовій кислоті призводить до 3-піроліну (2,5-дигідропіролу). Йодидна кислота відновлює пірол до піролідину (тетрагідропірол) через проміжну стадію піроліну. Повне відновлення також можна провести над платиновим або паладієвим каталізатором.

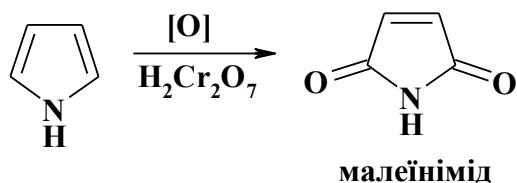


Піролін та піролідин є циклічними вторинними амінами і дуже



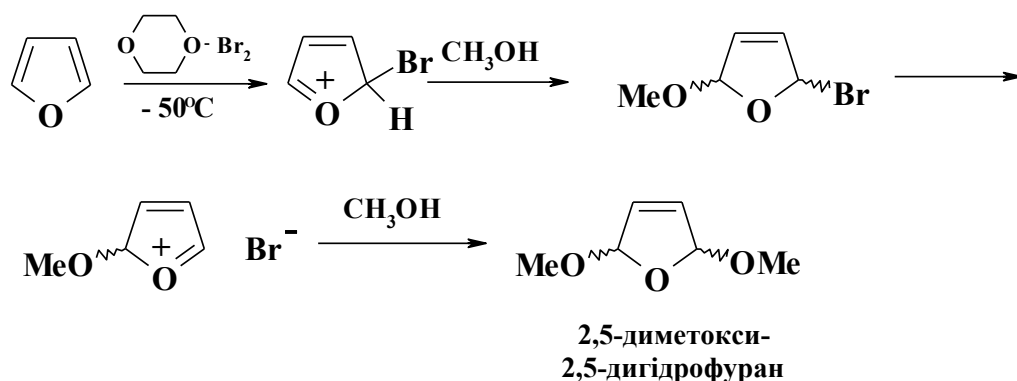
відрізняються за хімічними властивостями від піролу.

Окиснення піролу призводить до утворення іміду малеїнової кислоти.

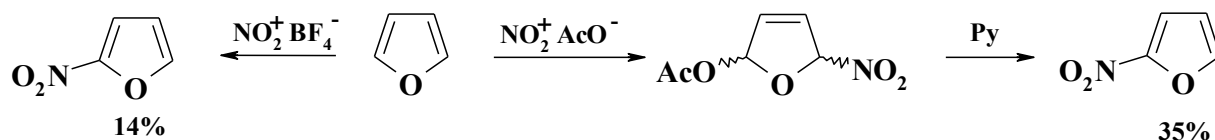


### 3.2.3. Особливості хімічних властивостей фурану

Через особливості електронної будови (велика електронегативність атома Оксигену) для фурану, у порівнянні з піролом, характерна менша схильність до реакцій електрофільного заміщення. При електрофільних процесах ще більше, ніж у піролу, переважають продукти заміщення по положенню 2. Дуже часто, особливо за низьких температур, у присутності нуклеофіла відбувається процес приєднання-елімінування, що характерне для неароматичних систем:



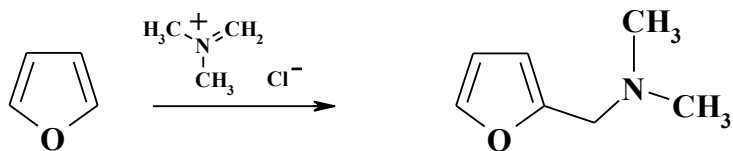
Велику схильність до реакцій приєднання - елімінування, ніж до прямого електрофільного заміщення, можна продемонструвати наступним прикладом:



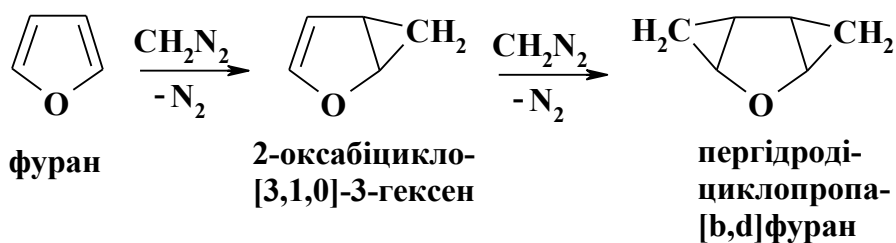
Дійсно, пряме електрофільне заміщення з використанням в якості нітруючого агента борфториду нітронію призводить до утворення 2-нітрофурану з виходом тільки 14%, тоді як застосування ацетилнітрату, який може приєднатися по дієновій системі, дозволяє підвищити вихід до 35%.

Низька реакційна здатність фурану в реакціях електрофільного

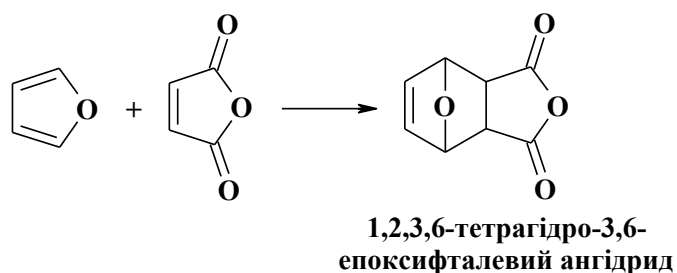
заміщення призводить до того, що реакції із слабкими електрофілами (реакція Манніха, азосполучення) не йдуть. Реакцію Манніха вдається здійснити тільки при використанні імінієвої солі.



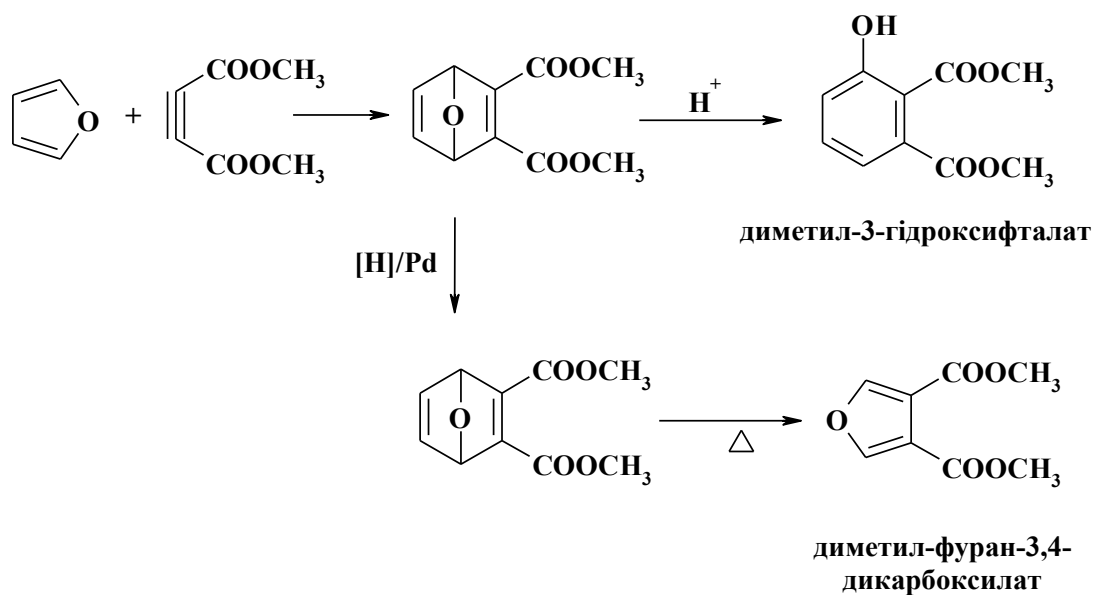
При взаємодії фурану з діазометаном у присутності солей міді утворюється 2-оксабіцикло[3,1,0]-3-гексен. При надлишку діазометану утворюється подвійний аддукт.



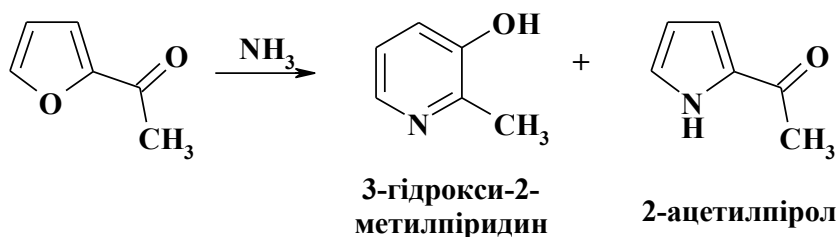
Збільшення дієногового характеру у фурану призводить до можливості використання його як дієна в реакції Дільса-Альдера.



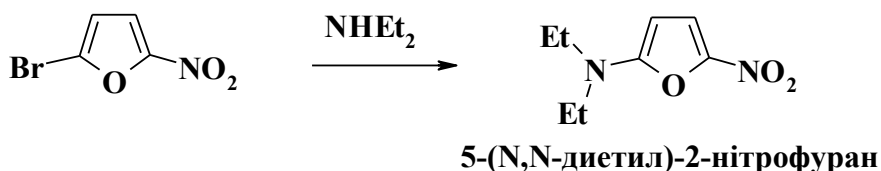
При використанні як дієнофіла діетилового естеру ацетилендикарбонової кислоти циклоаддукт в кислому середовищі перетворюється на диестер 3-гідроксифталевої кислоти, а при відновленні через проміжну біциклічну структуру перетворюється в 3,4-диметоксикарбонілфуран з виділенням етилену:



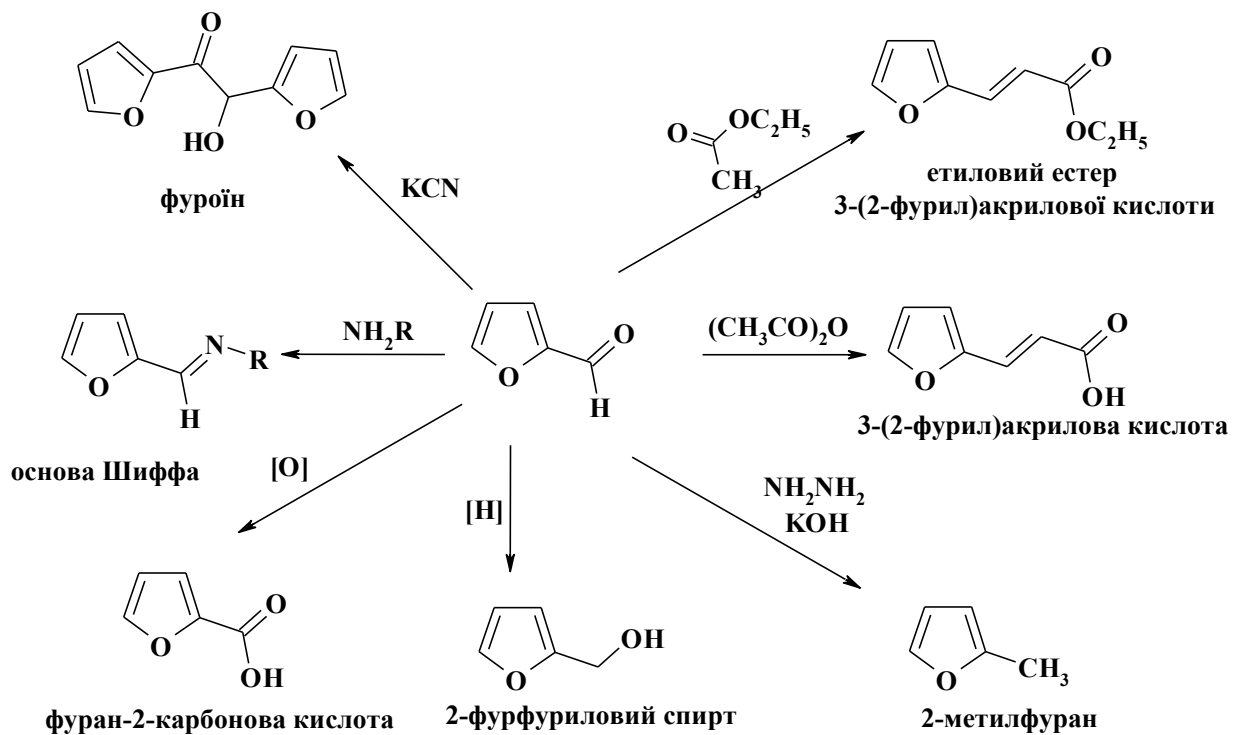
При нагріванні фурилкетонів з амоніаком утворюються заміщені 3-гідроксипіридини, які забруднені продуктом паралельної реакції – 2-ацилпіролом.



Деякі похідні фурану, які містять в своєму складі електроноакцепторні замісники, можуть вступати в реакцію нуклеофільного заміщення. Вони більш реакційноздатні ніж відповідні похідні бензену. Так, при взаємодії 2-бromo-5-нітрофурану з диетиламіном відбувається заміщення атома Броду на диетиламіно-групу, а при взаємодії 5-нітрофурану з азидом натрію відбувається нуклеофільне заміщення нітрогрупи.

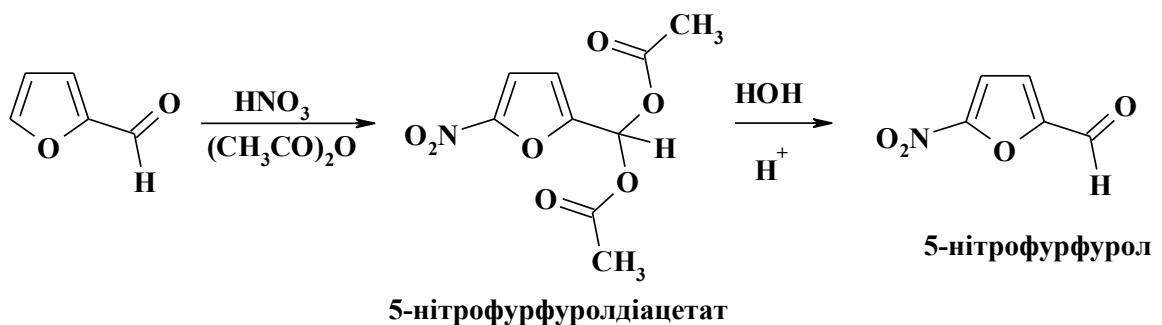


Найважливіше похідне фурану – фурфурол. Вперше його було виділено із висівок. Це безбарвна або трохи жовтувата масляниста рідина, яка має запах свіжоспеченого житнього хліба. За хімічними властивостями дуже нагадує бензальдегід. Це видно зі схеми основних реакцій фурфуролу.

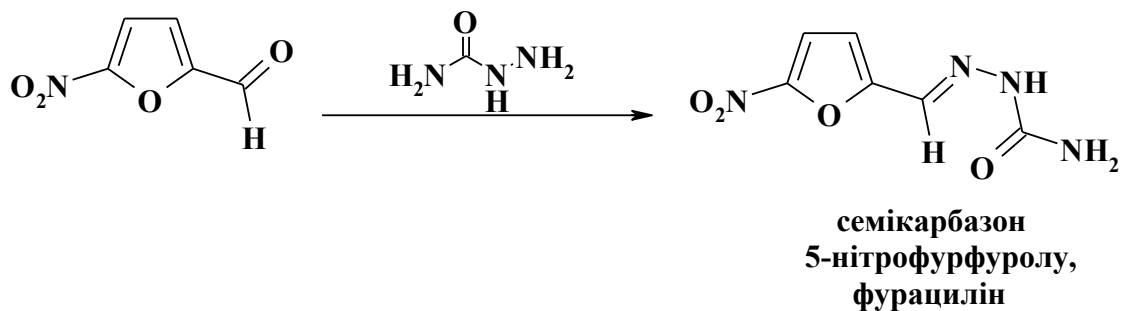


Крім реакцій по альдегідній групі для фуруролу характерні реакції по фурановому ядру. Електрофільне заміщення йде в 5 положення. В наслідок зміщення електронної густини на атомах Карбону фуранового циклу під дією електроноакцепторної альдегідної групи, фурурол менш ацидофобний, ніж фуран.

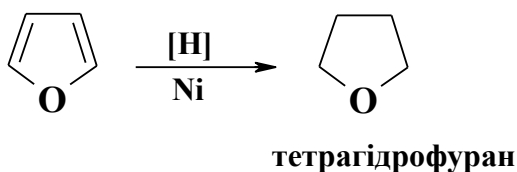
Нітрування фуруролу проводять концентрованою нітратною кислотою в середовищі оцтового ангідриду. 5-Нітрофуруролдіацетат, який утворюється після нітрування піддають далі гідролізу в присутності розведеної сульфатної кислоти.



5-Нітрофурурол є вихідною речовиною для синтезу ряду лікарських препаратів. Так, при взаємодії з семікарбазидом утворюється семікарбазон 5-нітрофуруролу, який застосовується у медицині під назвою фурацилін.

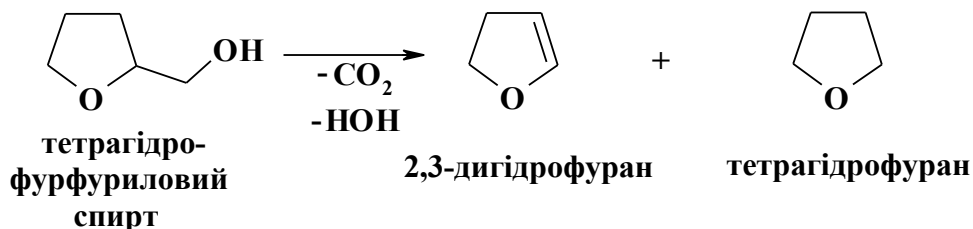


Відновлення фурану протікає за температури 140°C та під тиском у присутності ніколу Реня або паладію з утворенням тетрагідрофурану.

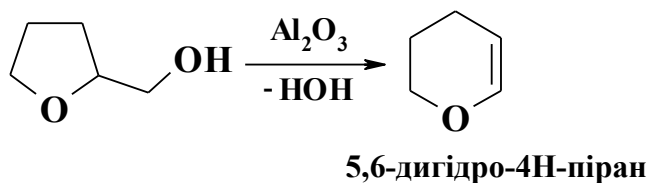


За хімічною будовою тетрагідрофуран являє собою циклічний простий ефір і використовується в органічному синтезі як розчинник.

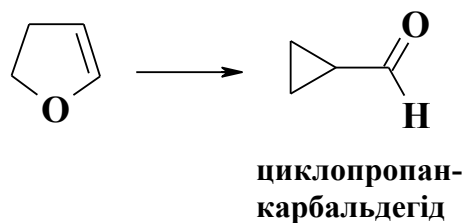
2,3-Дигідрофуран утворюється разом із тетрагідрофураном при пропусканні тетрагідрофурфурілового спирту над нікелем при 250-300°C.



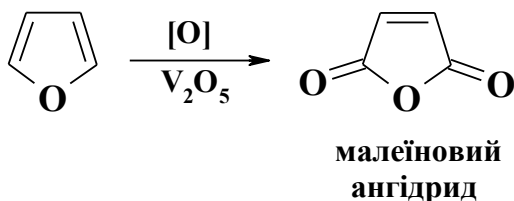
В присутності  $\text{Al}_2\text{O}_3$  при 400°C тетрагідрофурфуріловий спирт перегрупується в 5,6-дигідро-4H-піран.



При нагріванні до 500°C 2,3-дигідрофурану над порошком скла відбувається перегрупування в циклопропанкарбальдегід.

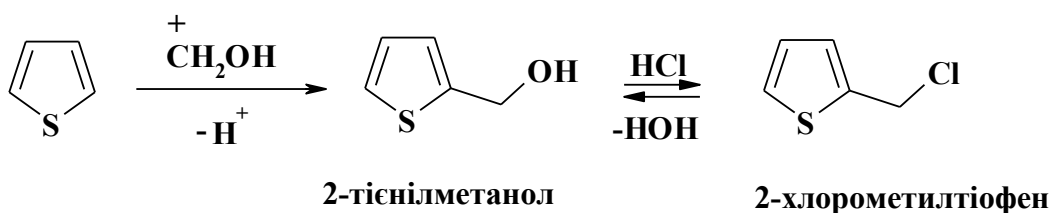


При окисненні суміші фурану з повітрям над  $V_2O_5$  при температурі  $320^\circ C$  відбувається утворення малеїнового ангідриду.



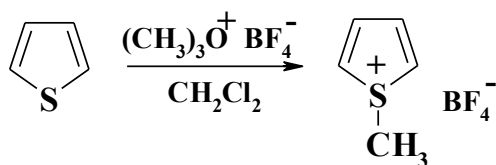
### 3.2.4. Особливості хімічних властивостей тіофену

У тіофену реакції електрофільного заміщення превалюють над процесами розкриття циклу і приєднання. Електрофільне заміщення йде по положенню 2, а частка 3-ізомерів не перевищує 1%. На відміну від піролу і фурану, тіофен не ацидофобний, тому реакції електрофільного заміщення можна проводити із звичайними електрофільними реагентами, зокрема використовувати мінеральні кислоти і кислоти Льюїса. Для тіофену є характерна реакція хлорметилування, яка відбувається при дії на тіофен формальдегіду в присутності соляної кислоти. Реакція протікає з утворенням на проміжній стадії спирту.

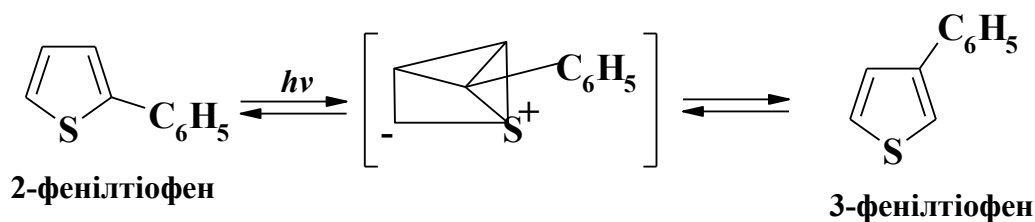


Фуран за таких умов осмолується.

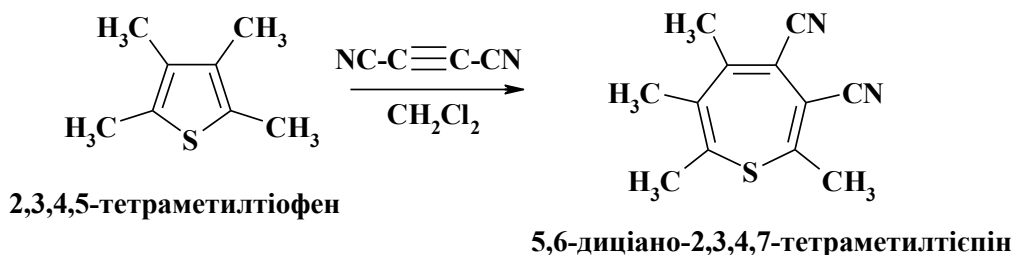
На відміну від фурану та піролу тіофен може алкілуватися по гетероатому з утворенням стійких солей без порушення ароматичності.



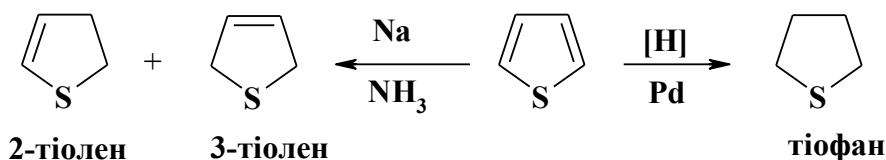
2-Алкіл- та 2-арилтіофени при фотолізі перегруповуються у 3 заміщені похідні тіофену.



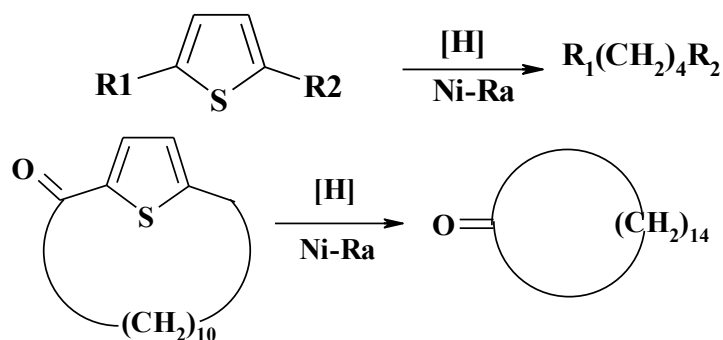
Серед реакцій, пов'язаних з розширенням циклу, заслуговує уваги реакція тетраметилтіофену з диціаноацетиленом у присутності  $\text{AlCl}_3$ , яка призводить до утворення сульфурвмісного семичленного гетероциклу-тієпіну.



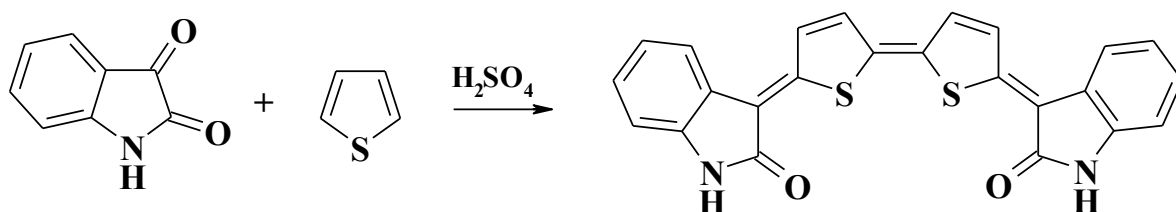
Відновлення тіофену натрієм у рідкому амоніаку призводить до утворення суміші дигідропохідних тіофен - 2-тіолену та 3-тіолену. При каталітичному відновленні тіофену (а також тіоленів) над платиною, паладієм або  $\text{MoS}_2$  можливо отримати тетрагідротіофен – тіофан.



Особливістю хімії тіофену є відновна десульфуризація, яка використовується для отримання, наприклад, макроциклічних кетонів, важко доступного іншими методами:



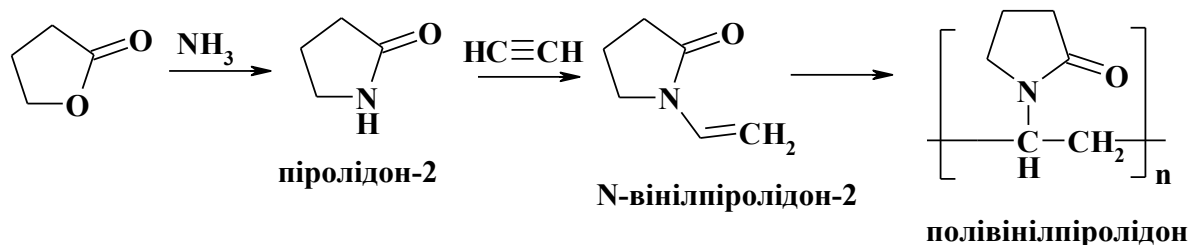
Особливе місце серед реакцій тіофену займає індофенінова реакція, яка дозволяє виявити наявність тіофену в технічному бензені за характерним синім забарвленням.



### 3.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

#### 3.3.1. Похідні піролу

Важливе значення має лактам  $\gamma$ -аміномасляної кислоти – піролідон-2. У промисловості його добувають взаємодією бутиролактону з амоніаком. Його похідне – N-вінілпіролідон-2 легко полімеризується, утворюючи полівінілпіролідон (ПВП).



Низькомолекулярний ПВП утворює колоїдні розчини у воді і використовується для приготування кровозамінника „Гемадезу”,

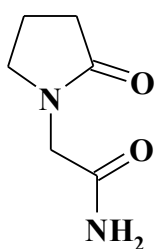


середньомолекулярний використовують у фармацевтичній промисловості як зв'язуючий засіб у виробництві таблеток.

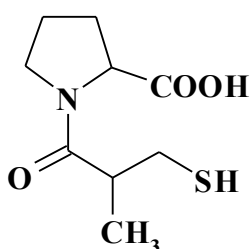
На основі сополімеру вінілпіролідону, акриламідну та етилакрилату отримано біорозчинні матриці для очних плівок, які пролонгують дію лікарських препаратів.

До похідних піролідону-2 відноситься ряд ноотропних препаратів, одним із яких є пірацетам.

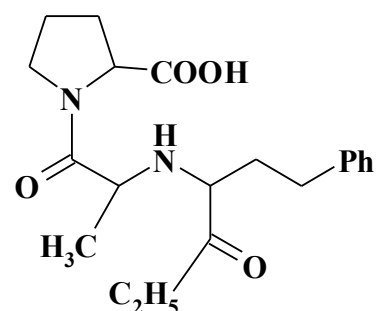
Серед похідних піролідину виділяється дві сполуки, які увійшли в практику як гіпотензивні препарати – це каптоприл та еналаприл. В 1990-му році вони зайняли 2 та 3 місце за сумою світових продаж фармацевтичних препаратів.



пірацетам

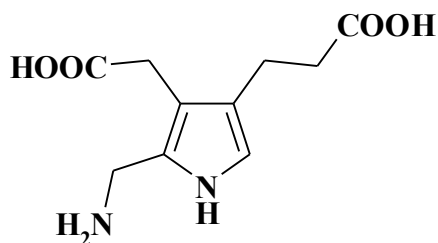


каптоприл

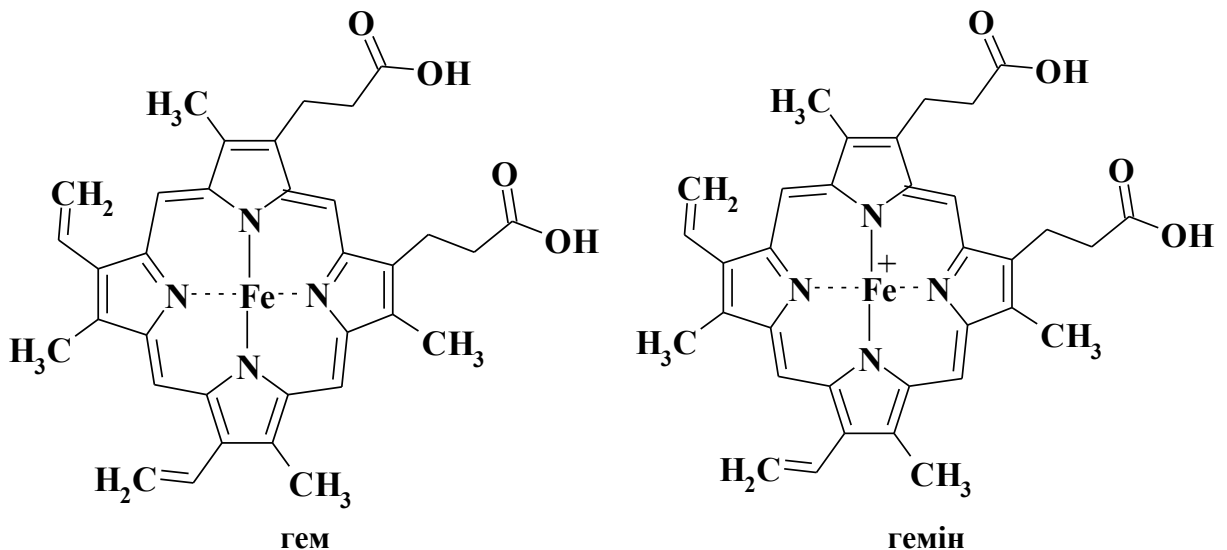


еналаприл

Пірол входить до складу порфірину, на основі якого побудований гем - пігмент крові, що забезпечує процес дихання, хлорофілу - зеленого пігменту рослин, відповідального за процес фотосинтезу, вітаміну В<sub>12</sub>, пігментів жовчі та ін. Гем також входить до складу цитохромів - ферментів, що забезпечують перенесення електронів, а отже, процесів окиснення і відновлення в біохімічних реакціях. Хлорофіл і гем синтезуються в живій клітині з порфобіліногену.



порфобіліноген



За хімічною будовою гем є комплексом порфіну з Fe (II). Гем у комплексі із білком глобіном утворює складний хромопротеїд – гемоглобін. При гідролізі гемоглобіну гем легко окиснюється на повітрі до геміну, який містить Fe (III). Будова геміну була встановлена Г.Фішером у 1929 р., і в тому ж році його було синтезовано.

Гемоглобін в організмі виконує функцію перосника кисню до тканин. Під час цього процесу молекула кисню зворотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну. Оксид карбону (II) та солі синільної кислоти утворюють з гемоглобіном стабільні комплекси, блокуючи його.

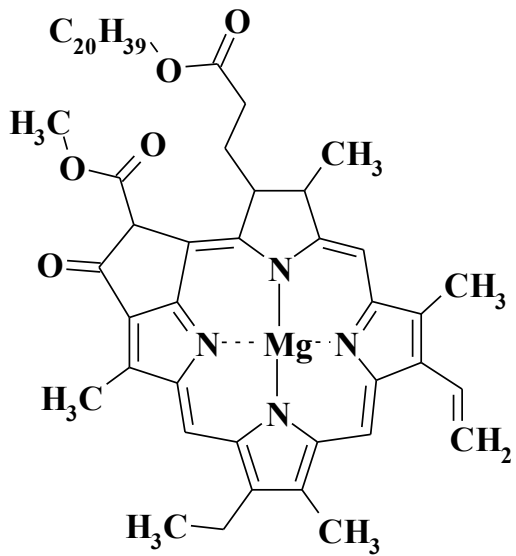
Зелений пігмент рослин – **хлорофіл** складається з частково гідрованого порфінового циклу, який кординаційно зв'язаний з магнієм. У будові хлорофілу присутні три асиметричні центри, тому він оптично активний. З рослин виділено хлорофіл -  $\alpha$  та хлорофіл -  $\beta$ .

Синтез хлорофілу було вперше здійснено Р. Вудвордом у 1960 р.

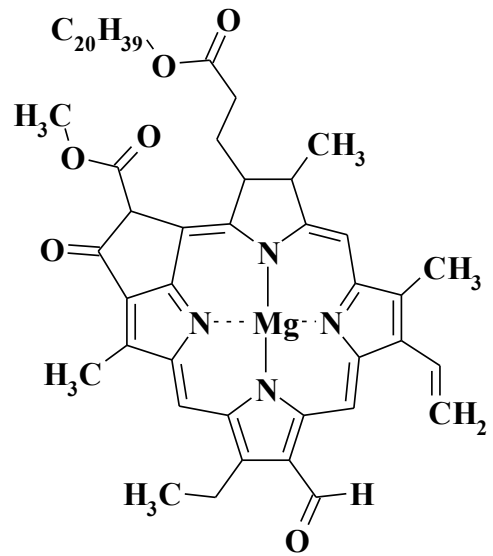
Пігменти жовчі утворюються внаслідок окисної деструкції гему. Один із них – **білірубін**, жовтий пігмент, який відповідає за характерне жовте забарвлення шкіри при захворюванні на жовтуху.

**Вітамін В<sub>12</sub>** вперше було виділено з печінки теплокровних тварин К. Фолкерсом у 1949 р., а будова була встановлена лише у 1956 р. за допомогою рентгеноструктурного аналізу. В основі вітаміну лежить частково гідроване кільце порфіну в комплексі з атомом Кобальту та ціанід-іоном. Тому його ще називають ціанокобаламін.

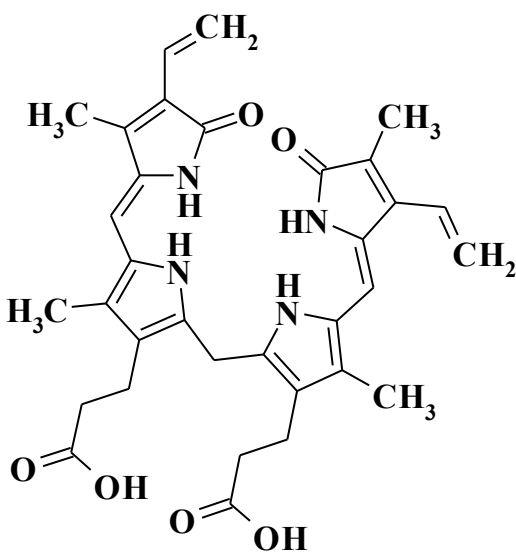
У медичній практиці він використовується для лікування анемії, захворювань нервової системи та печінки.



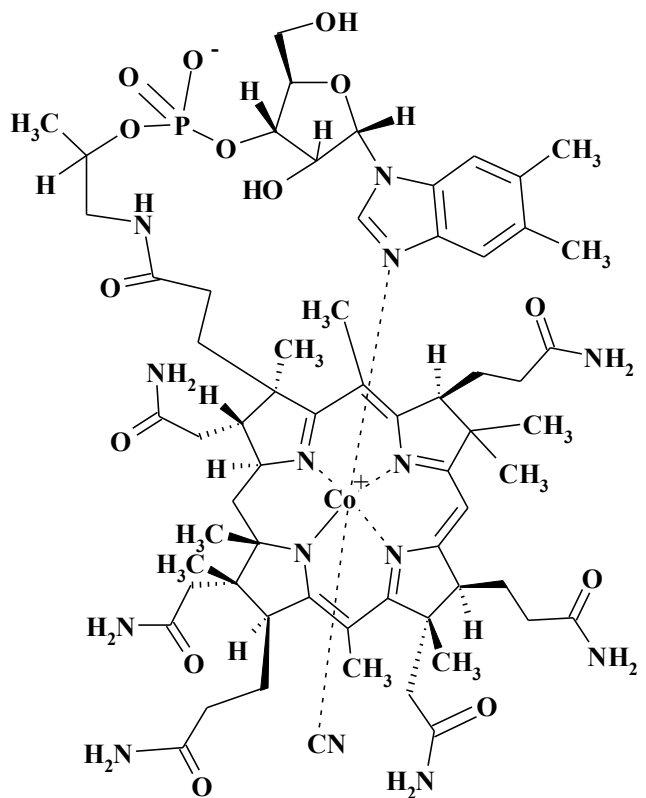
хлорофіл -  $\alpha$



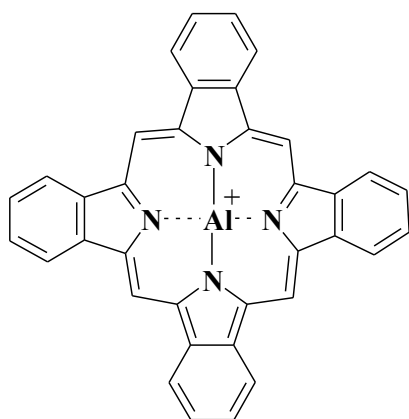
хлорофіл -  $\beta$



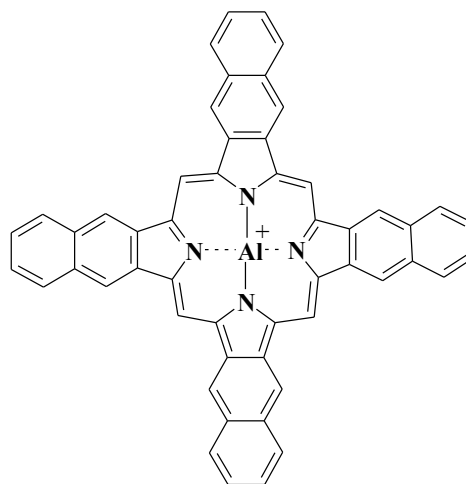
білірубін



вітамін В<sub>12</sub> (ціанокобаламін)



алюміній фталоціанін



алюміній нафтоціанін

У кінці 1970-х років з'явився метод фото динамічної терапії ракових пухлин. В його основі закладено властивість ракових клітин концентрувати деякі барвники-сенсibilізатори, які при опроміненні низькоенергетичним лазером переходять у збуджений стан та реагують з клітинними субстратами, утворюючи із них вільні радикали. Це в результаті і призводить до загибелі ракових клітин без впливу на здорові клітини.

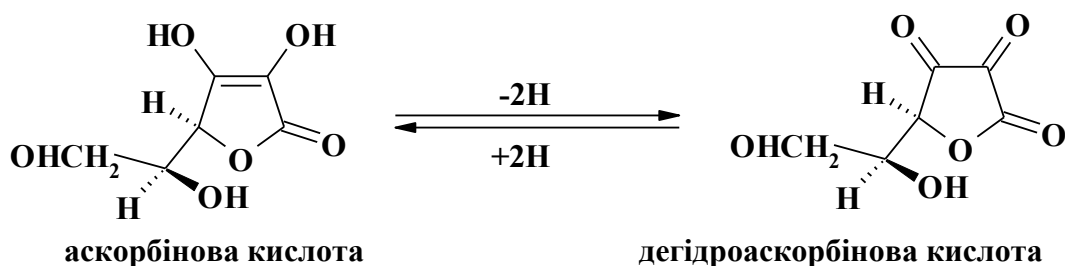
До таких сенсibilізаторів відносяться похідні порфіну – фталоціанани та нафтоціаніни.

### 3.3.2. Похідні фурану

Фуранові сполуки також зустрічаються в природних сполуках.

Тетрагідрофуранове кільце входить до складу вітаміну С, який зустрічається у багатьох овочах та фруктах. Нестача вітаміну С викликає захворювання цингу, а також зменшує опірність організму до інфекційних захворювань.

Аскорбінова кислота ( $\gamma$ -лактон-2,3-дегідрo-*L*-гулонової кислоти) – сильний відновник. При окисненні вона перетворюється на дегідроаскорбінову кислоту, котра досить легко відновлюється.

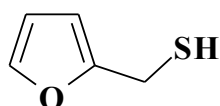


Роль вітаміну С в організмі пов'язана з його участю в окисно-

відновних процесах, вуглеводному обміні, згортанні крові, нормалізації проникності капілярів, у синтезі стероїдів та регенерації тканин.

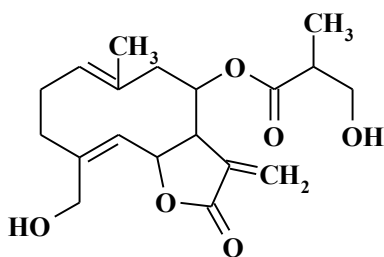
Аскорбінова кислота – синергіст гормонну кортину, гонадотропних гормонів, тіаміну, вітамінів групи Р.

У гвоздичній олії присутній 4,5-диметилфуран-3-карбальдегід. Фурфурилтіол та фурфуриловий спирт знаходиться у каві. Останній відповідає за запах смаженої кави.

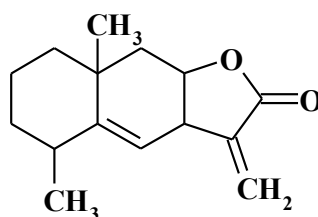


**Фурфурилтіол**

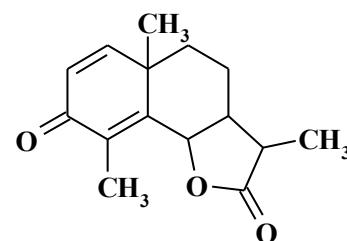
Дуже часто в природі зустрічаються похідні фурану у вигляді лактонів. Наприклад лопух містить лактон аркціопікрин, який проявляє антибіотичну активність. В траві оману високого знайдено алантолактон. Полин містить лактон з кетогрупою – сантонін, відомий своєю антигельмінтною дією.



**аркціопікрин**

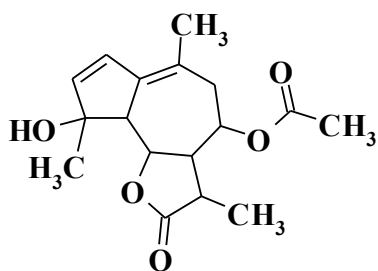


**алантолактон**

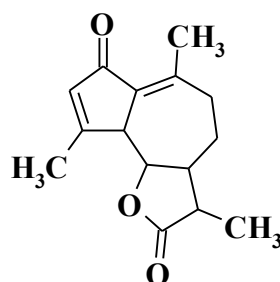


**сантонін**

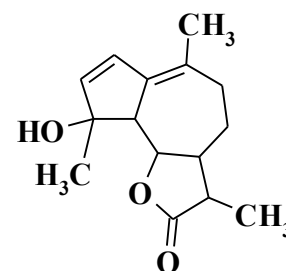
Такі сесквітерпенові лактони як матрицин, лактукопікрин, цинаропікрин, ахілін, артабсин та ін., знайдені в квітках ромашки аптечної, траві полину гіркого, траві деревію та квітках арніки. Всі вони проявляють протизапальну дію внаслідок утворення похідних азулену. Гіркий смак лактонів обумовлює використання сировини кульбаби, полину гіркого, деревію як гіркоти для збудження апетиту і поліпшення травлення.



**матрицин**



**ахілін**



**артабсин**

Фуранові сполуки широко використовуються в харчовій та

нафтопереробній промисловості, медицині.

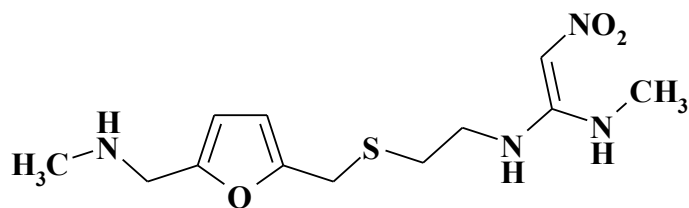
Фурфурол використовують для очищення мастил, екстракції вітаміну А із печінки риб, каніфолі із соснової живиці, розділення лляного та соєвого масел.

Тетрагідрофуран використовується як розчинник та пластифікатор, є напівпродуктом у синтезі нейлону та капрону.

Продукти взаємодії фуранових сполук з малеїновим ангідридом та бутадієном є сильними репелентами та дефоліантами.

5-Нітро-2-азаметинові похідні фурану складають фармакофорний блок антибактеріальних препаратів, перші з яких були введені в медичну практику ще в 1950-ті роки. Вони високоефективні по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій і використовуються в лікуванні дизентерії, черевного тифу, гнійно-запальних процесів і т.д. Особливо цінною властивістю цих препаратів є їх здатність у ряді випадків виявляти ефект проти форм, стійких до сульфаніламідів та антибіотиків.

Ранітидин - один з найбільш комерційно успішних медичних препаратів, який використовувався для лікування виразки шлунку. В 1993 році він був закуплений на суму 3,5 млрд доларів при загальній сумі продажу всіх лікарських препаратів більше 160 млрд доларів.

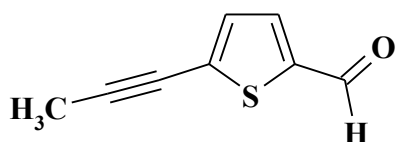


ранітидин

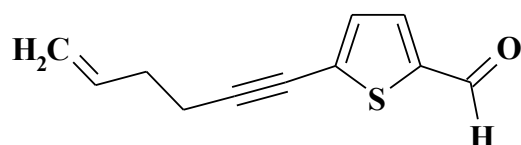
За механізмом дії він відноситься до антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну.

### 3.3.3. Похідні тіофену

Похідні тіофену не досить поширені в живій природі. Частіше вони зустрічаються у грибах та деяких вищих рослинах. Наприклад грибок *Daedelia juniperina* та коріння *Echinops spaeroccephalus* містять ненасичені похідні 2-формілтіофену:

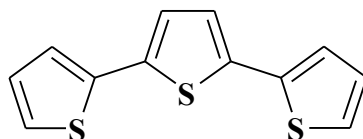


**Daedelia juniperina**

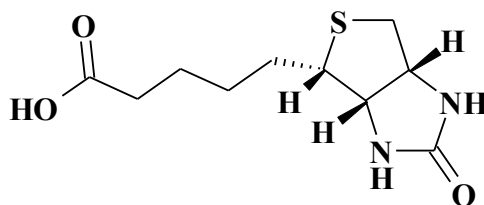


**Echinops spaerocephalus**

У квітах *Indian marigold* застрічається  $\alpha,\alpha'$ -тритієніл.



Біотин (вітамін Н) – має у своєму складі повністю гідровані тіофеновий та імідазольний цикли, а боковий ланцюг представлений залишком валеріанової кислоти. Біотин вперше було виділено із яєчного жовтка у 1935 році.



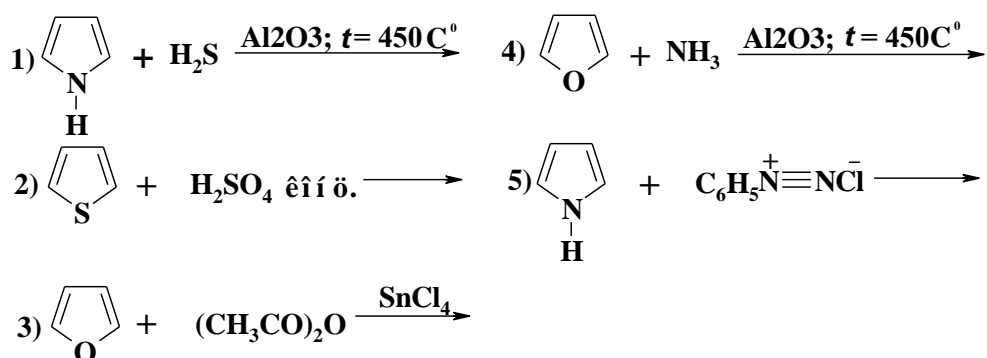
**Біотин (вітамін Н)**

Особливо багаті на біотин нирки, печінка, горіхи, боби, картопля. Він бере участь у біосинтезі вищих жирних кислот, білків, пуриновому обміні та ін. При недостатці біотину в організмі спостерігаються нервово-трофічні розлади, себореїний дерматит, стан в'ялості, втрата апетиту, біль у м'язах.

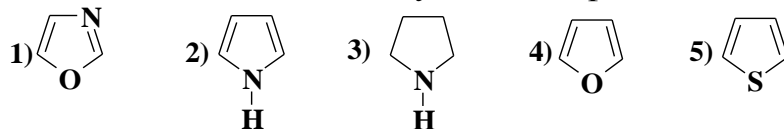
### **Контрольні питання та вправи**

1. В чому заключається універсальність методу Пааля - Кнорра для синтезу п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
2. Розкрийте суть реакції Юр'єва.
3. Наведіть специфічні методи синтезу піролу.
4. Наведіть специфічні методи синтезу піролу.
5. Наведіть специфічні методи синтезу піролу.
6. Як протікає електрофільне заміщення в п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
7. Чим обумовлені ацидофобні властивості п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
8. Як відбувається алкілування та ацилювання піролу?

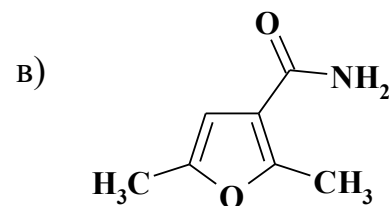
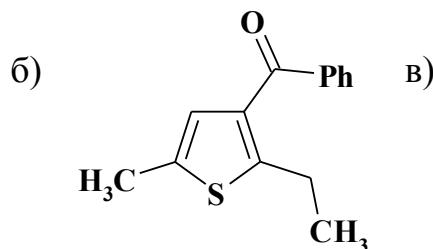
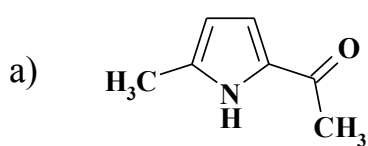
9. Наведіть приклади реакцій, які приводять до розширення пірольного циклу.
10. Чи вступає пірол та його похідні в реакції дієнового синтезу?
11. За яких умов можливо провести електрофільне заміщення в третє положення пірольного циклу?
12. Як протікає конденсація піролу з альдегідами?
13. За яких умов відбувається окиснення та відновлення піролу? Які продукти при цьому утворюються?
14. Наведіть приклади реакцій, які розкривають хімічні властивості фурану.
15. Які реакції похідних фурану приводять до розширення гетероциклу?
16. За яких умов відбувається окиснення та відновлення фурану? Які продукти при цьому утворюються?
17. Наведіть приклади реакцій, які розкривають хімічні властивості тіофену.
18. Наведіть приклади реакції десульфурізації для похідних тіофену.
19. Яке практичне значення п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
20. Які із приведених схем входять до циклу Юр'єва:



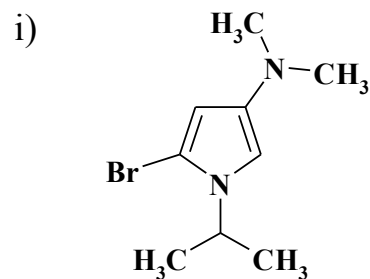
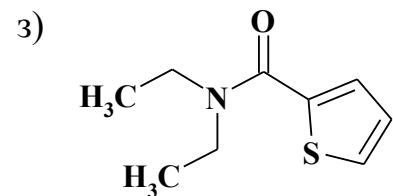
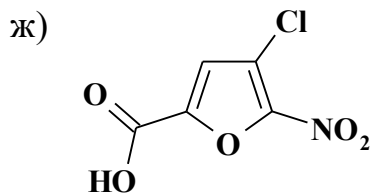
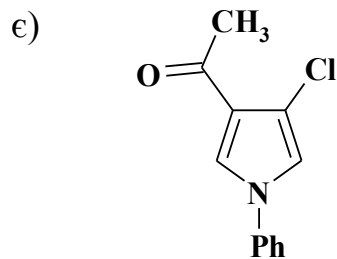
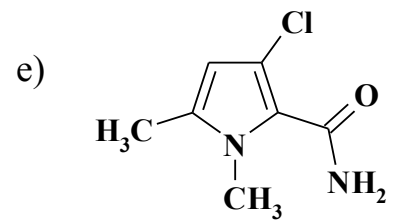
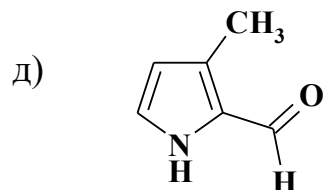
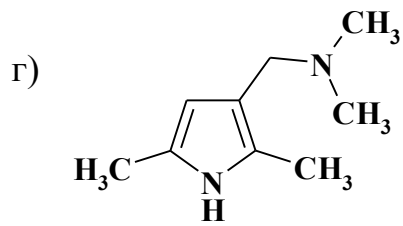
21. Які з наведених сполук є ацидофобними?



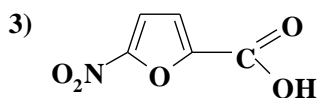
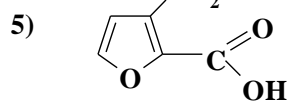
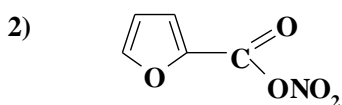
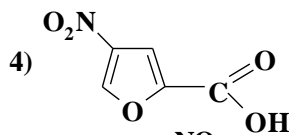
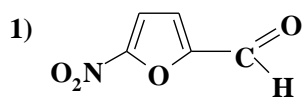
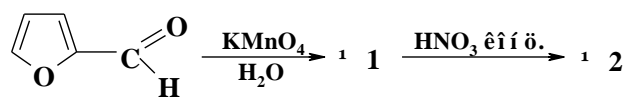
22. Назвіть сполуки:



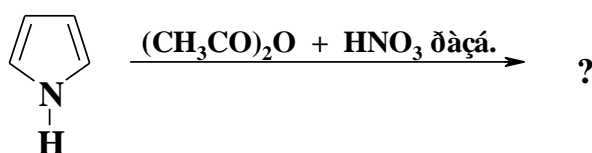


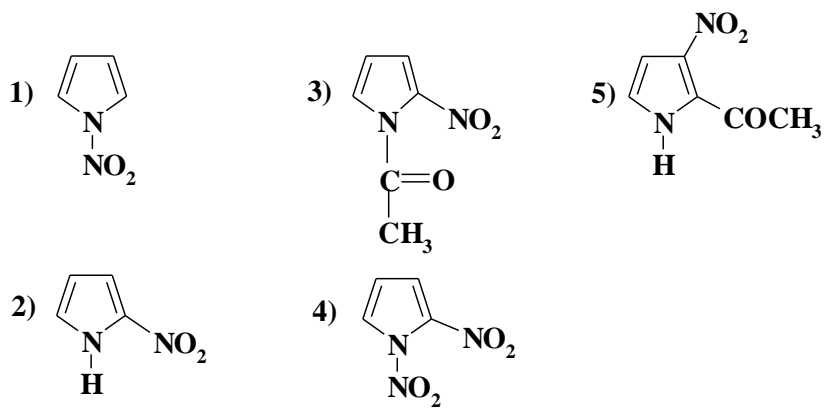


23. Формула якої сполуки відповідає кінцевому продукту даної схеми перетворень?



24. Визначте, яка сполука утворюється в результаті нітрування піролу:





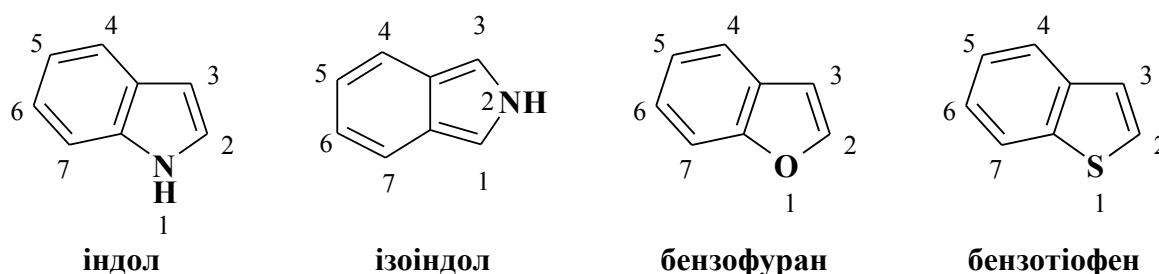
## РОЗДІЛ 4

### КОНДЕНСОВАНІ П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

---

Конденсовані п'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом можна розглядати як похідні п'ятичленних гетероциклів, у яких угруповання (-CH=CH-) заміщено на бензенове кільце.

Серед всіх відомих конденсованих п'ятичленних гетероциклів в даному розділі будуть розглянуті індол, ізоіндол, бензофуран та бензотіофен.

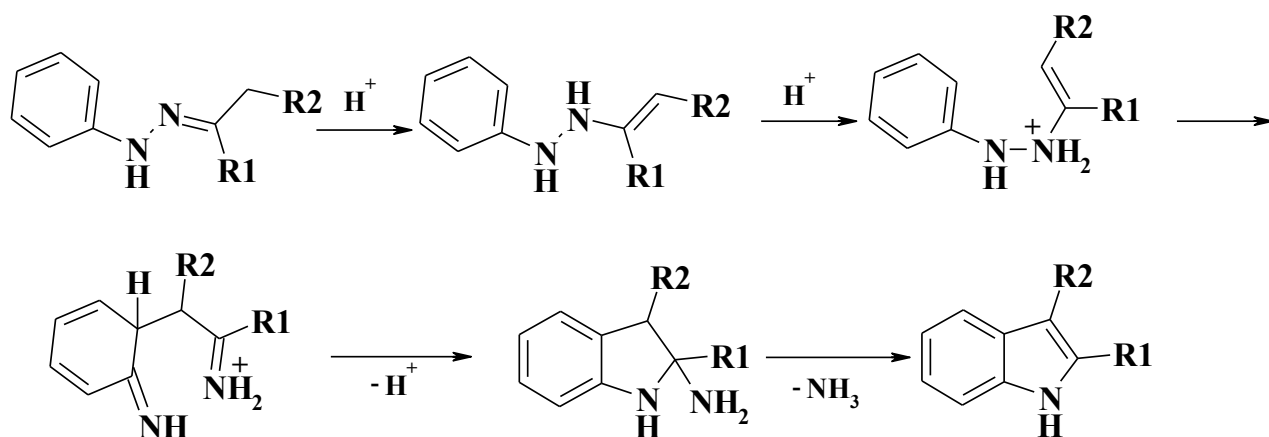


#### 4.1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

##### 4.1.1. *Методи синтезу індолів*

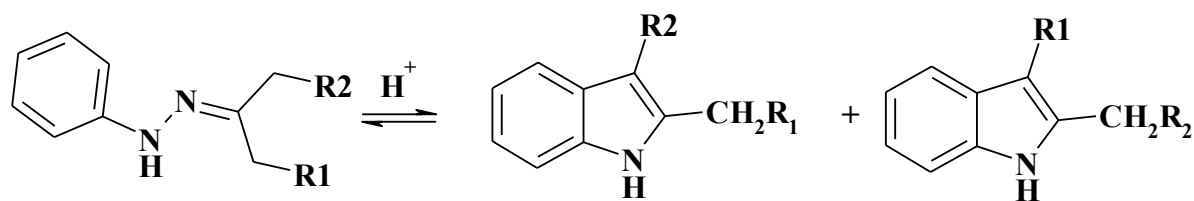
Найбільш зручним і поширеним методом побудови індольного біциклу служить анелювання пірольного кільця до бензенового. Це визначається доступністю, стабільністю і можливістю отримання різноманітних функціональних похідних бензенового ряду (в основному похідних аніліну і їх синтетичних попередників).

До таких методів відноситься перш за все *синтез Фішера* - циклізація арилгідразонів під дією кислих агентів - один з найвідоміших методів отримання широкого кола похідних індолу. Цьому синтезу вже більше 100 років, проте він не втратив свого препаративного значення і в наші дні. В даний час прийнятий наступний механізм цієї реакції:

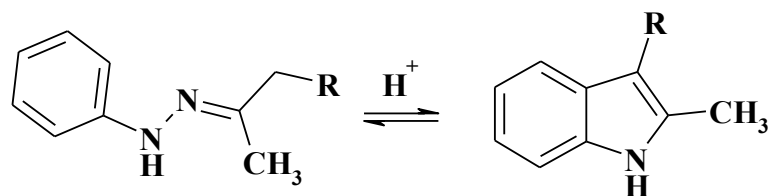


Каталізаторами реакції Фішера служать численні кислотні агенти різної природи. Так, відоме застосування протонних кислот (неорганічних і *n*-толуолсульфокислоти в толуені), кислот Льюїса ( $ZnCl_2$ ,  $PCl_3$ ) ПФК, іонообмінних смол (Amberlist-15), спиртових розчинів  $HCl$ ,  $SOCl_2$  і т.п.

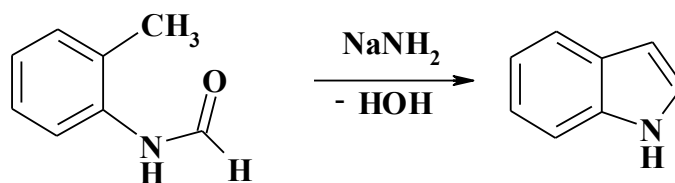
Як карбонільні компоненти можуть виступати альдегіди, кетони, кетокислоти, кетоефіри, дикетони. За наявності в початковому кетоні двох метиленових груп зазвичай утворюється суміш ізомерних індолів.



При використанні метилкетонів зазвичай утворюються 2-метиліндоли, тобто циклізація йде по більш заміщеній алкільній групі в повній відповідності з напрямом енолізації метилалкілкетонів в кислих середовищах.

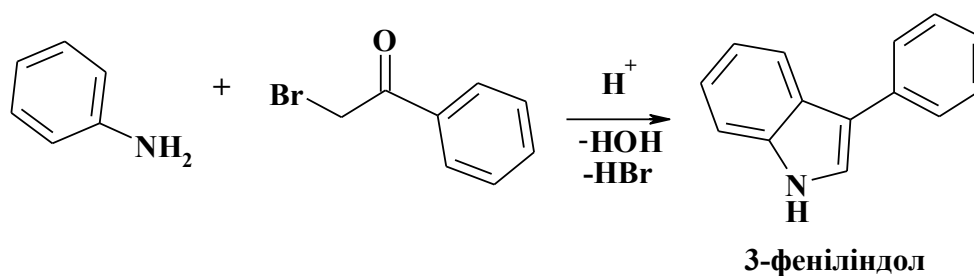


Метод Маделунга базується на циклізації *N*-форміл-*o*-толуїдину в присутності сильних основ, наприклад, аміду натрію. Реакція відноситься до конденсації кротонового типу. Введення інших ацильних угруповань призводить до 2-заміщених індолів.

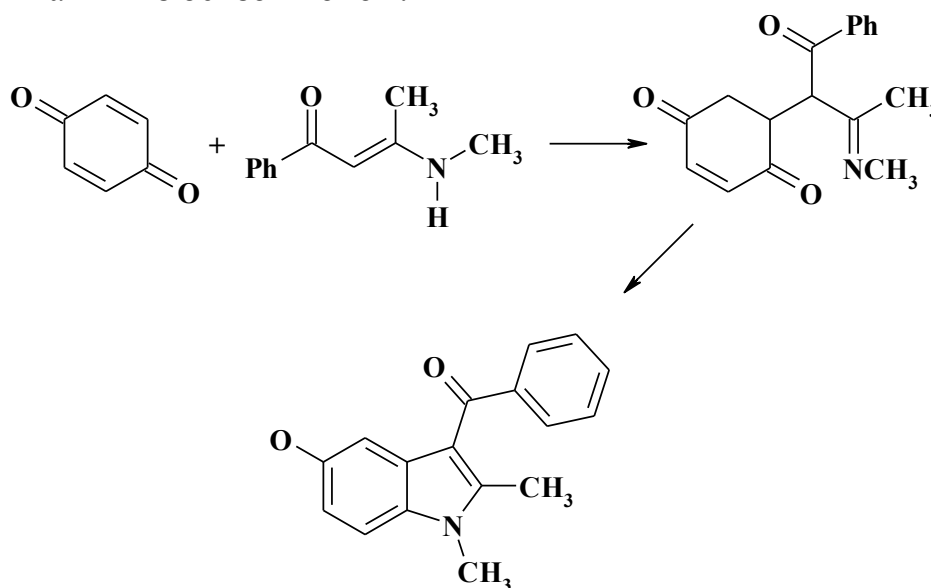


Сучасний варіант передбачає використання в якості основи бутиллітію за кімнатної температури.

Метод Бішлера базується на взаємодії ариламінів з  $\alpha$ -галоген- та  $\alpha$ -оксикарбонільними сполуками в умовах кислотного каталізу.

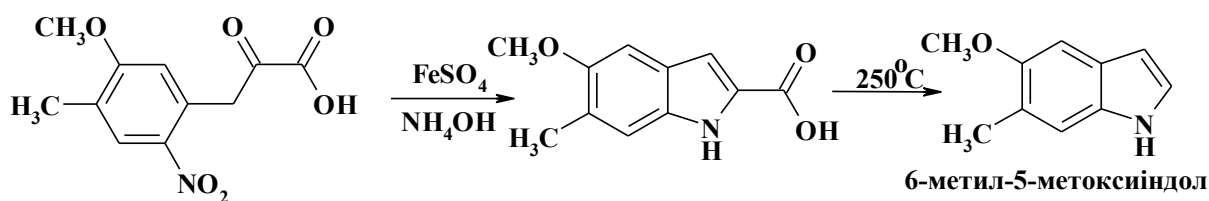


Синтез Неніцеску служить для отримання виключно 5-гідроксиіндолів. Реакція заснована на взаємодії вінілогів первинних або вторинних амінів з бензохіноном.

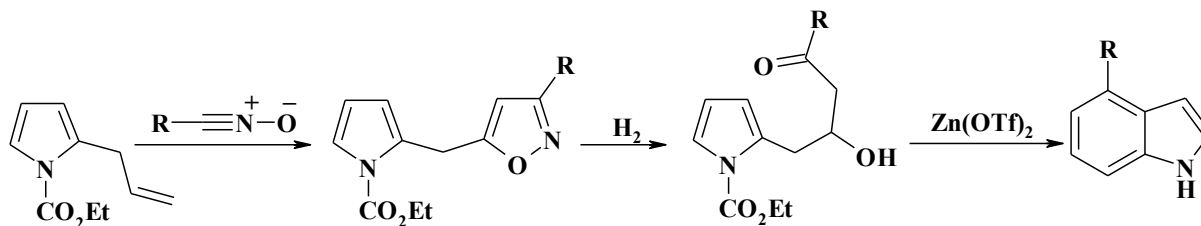


**3-бензоїл-5-гідрокси-  
1,2-диметил-1Н-індол**

За методом Рейсера індоли отримують із *o*-нітрофенілпіровиноградних кислот відновленням цинком в оцтовій кислоті або сульфатом заліза (II) в розчині амоніаку. Утворені заміщені індоліл-2-карбоніві кислоти легко декарбосилуються при нагріванні.

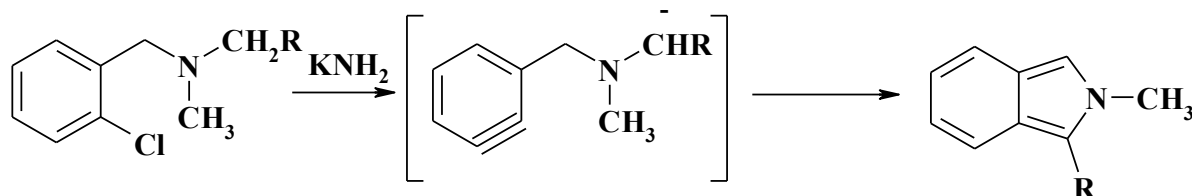


Добудова бензольного кільця до пірольного зустрічається значно рідше, ніж навпаки. Одним із таких методів є циклоприєднання нітрилоксида до алілпіролу, що призводить до утворення ізоксазолу. Гідрогеноліз останнього призводить до  $\beta$ -гідроксикетону, який циклізується в індол.

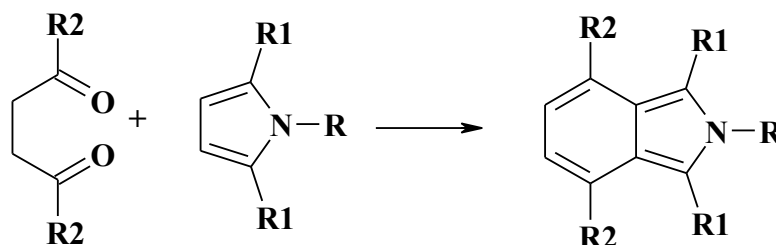


#### 4.1.2. Методи синтезу ізоіндолів

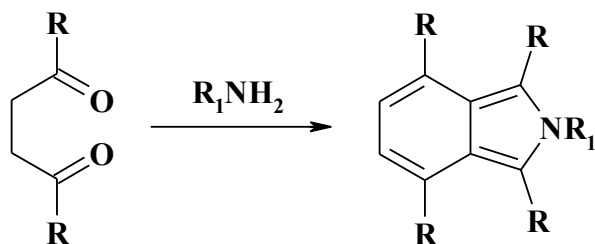
Дія сильних основ на  $N,N$ -дизаміщенні  $o$ -галогенобензиламіни на першій стадії призводить до утворення дегідробензенової структури, циклізація якої призводить до формування ізоіндольної структури.



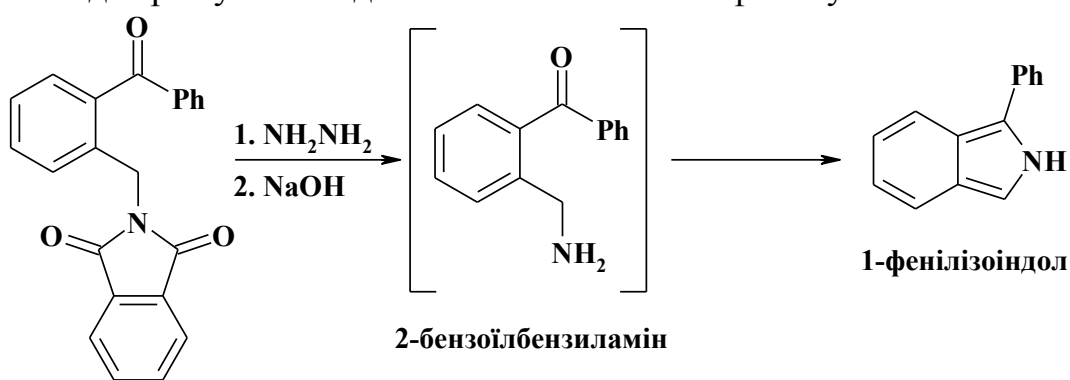
Конденсація 1,4-дикарбонільних структур з 2,5-дизаміщеними піролами призводить також до утворення заміщеного ізоіндолу.



Останній можна також отримати при використанні подвійної кількості 1,4-дикетону в синтезі Пааля-Кнора.

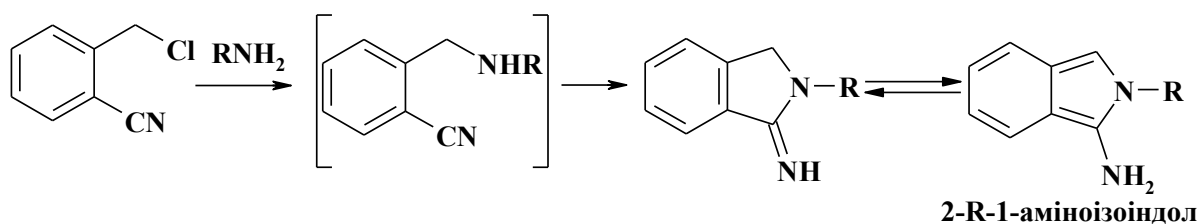


1-Арилізоіндоли можна отримати циклізацією 2-бензоїлбензиламіну. Останній у вільному вигляді не існує, а утворюється при знятті фталоїльного захисту з аміногрупи. Вихідний N-(2-бензоїлбензил)-фталамід отримують амідометилуванням бензофенону.

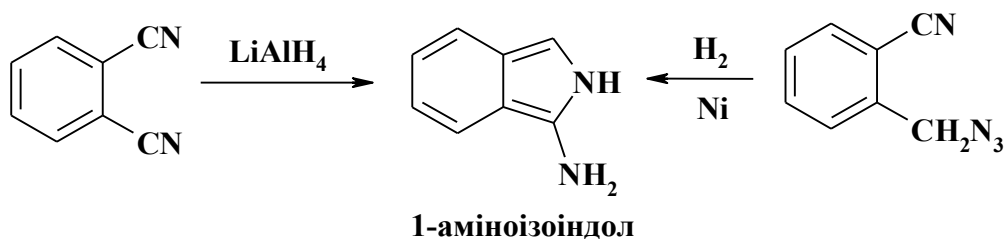


N-(2-бензоїлбензил)фталамід

При нагріванні *o*-хлорометилбензонітрилу з амінами утворюються 1-іміноізоіндоли, які перебувають в рівновазі з аміноформою.

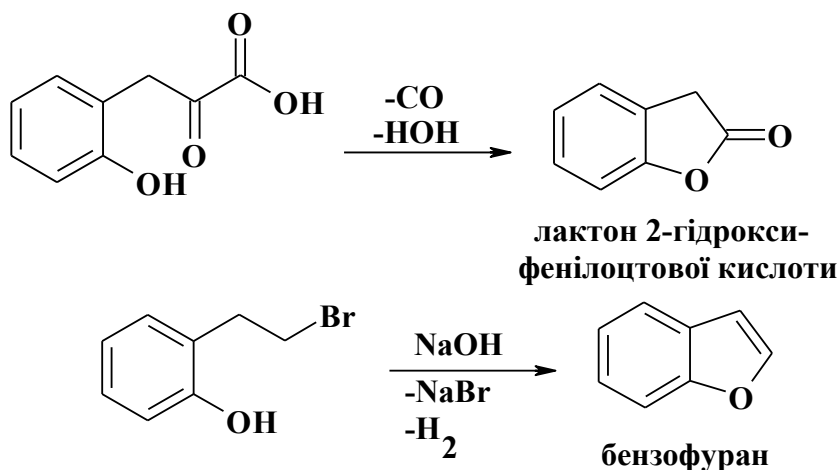


Відновлення динітрилу фталевої кислоти приводить до утворення 1-аміноізоіндолу. Аналогічний продукт утворюється при відновленні *o*-ціанобензилазиду.

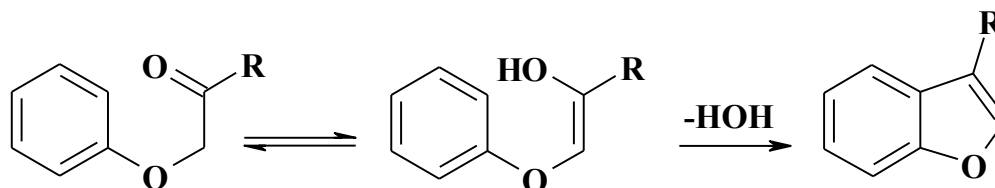


### 4.1.3. Синтези бензофурану та бензотіофену

Бензофуран та його похідні отримують із ароматичних кислот або галогеноалкілпохідних фенолів, які самоциклізуються або циклізуються при нагріванні чи в присутності основ.

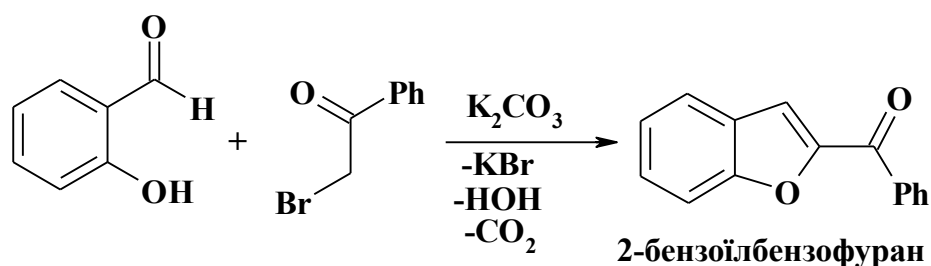


Бензофуран можна одержати при циклізації етерів фенолів в присутності  $\text{ZnCl}_2$  та  $\text{P}_2\text{O}_5$ .



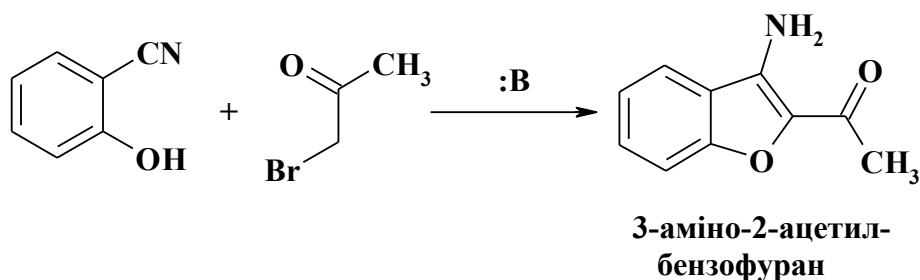
Таким же самим методом отримують 3-заміщені бензотіофени із тіофенів.

При алкілуванні саліцилового альдегіду  $\alpha$ -галогенкетонами отримують 2-ацилзаміщені бензофурани. Аналогічно отримують 2-заміщені бензотіофени, виходячи з тіосаліцилового альдегіду.

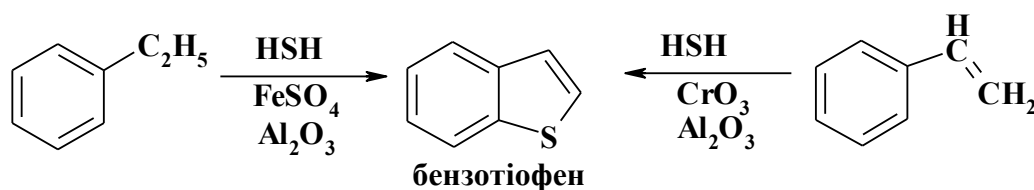


При використанні ж нітрилу саліцилової кислоти можна отримати 3-амінобензофурани.





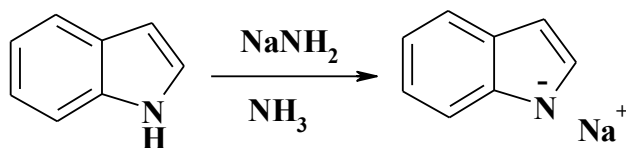
Бензотіофен або тіонафтен отримують з високим виходом при пропусканні суміші стирулу та сірководню над каталізатором.



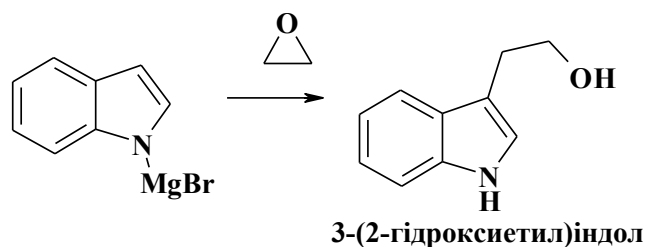
## 4.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

### 4.2.1. Хімічні властивості індолу

Індол -  $\pi$ -надлишкова  $10\pi$ -електронна ароматична система, яка включає неподілену пару електронів атома Нітрогену. У зв'язку з цим індол є слабка NH-кислота ( $pK_a=16.97$ ), здатна утворювати солі з металами, наприклад:

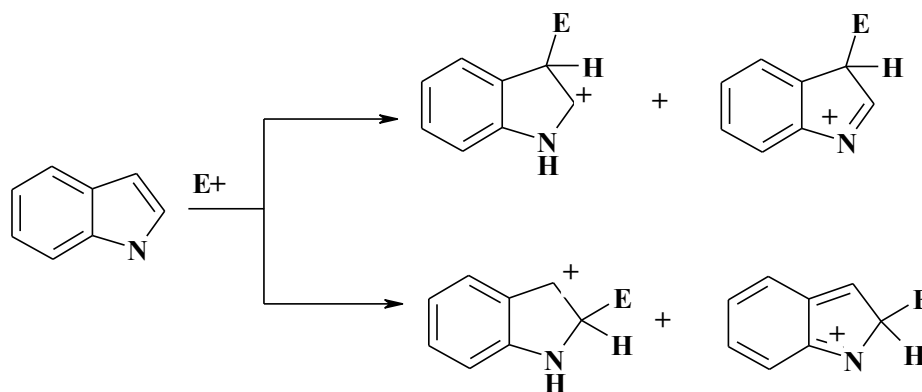


Солі Li, K і Mg утворюються при взаємодії індолу з BuLi, *t*-BuOK і RMgX відповідно. Індоліл-аніон амбідентний і здатний реагувати з електрофілами по атому Нітрогену, або атому Карбону в положенні 3. Напряму процесу, також як і у разі піролу, в певній мірі визначається природою металу і умовами проведення реакції. Так, для іонних солей натрію і калію алкілування йде по атому Нітрогену, особливо у разі жорстких електрофілів. До такого ж результату приводить використання дипольних апротонних розчинників, ефективно сольватуючих катіон металу. Солі літію і магнію алкілюються по положенню 3, наприклад:



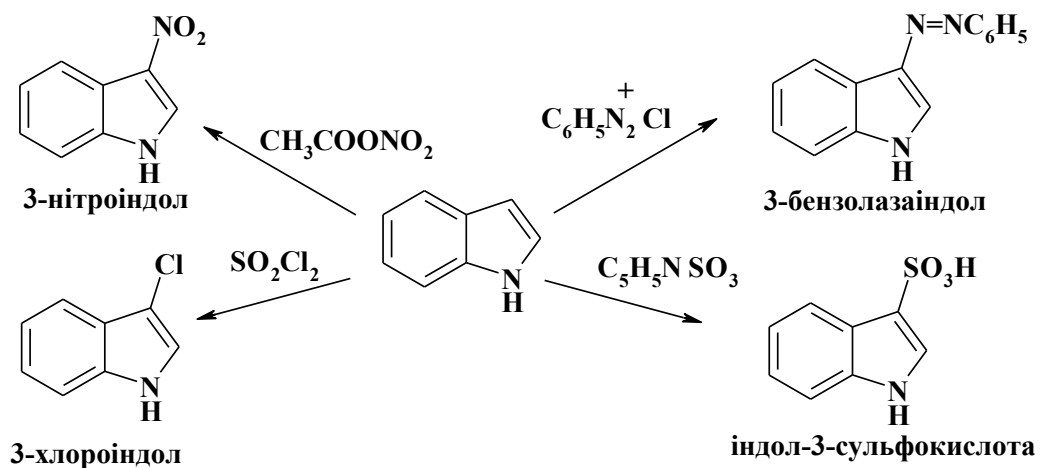
Аналогічно піролу, індол ацидофобний і дуже чутливий до окисників, тому вибір умов електрофільного заміщення вимагає тих же самих підходів, що і у разі піролу.

Істотною відмінністю від піролу є орієнтація електрофільного заміщення в положення 3, що обумовлено ефективнішою стабілізацією катіона, який утворюється при атаці по положенню 3 (при написанні мезомерних формул слід враховувати лише ті, в яких не відбувається порушення ароматичності анельованого бензенового кільця):



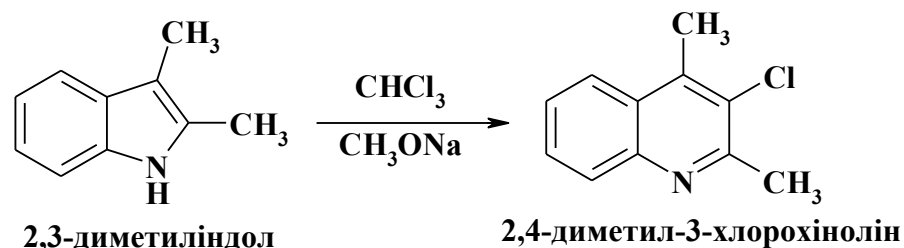
Катіон, що утворюється при атаці електрофілом по положенню 3, ефективно стабілізований за участю атома Нітрогену, тоді як для ізомерного катіона неможлива стабілізація без порушення ароматичності бензенового кільця.

Так при нітруванні, сульфуванні та галогенуванні отримують 3-заміщений індол.

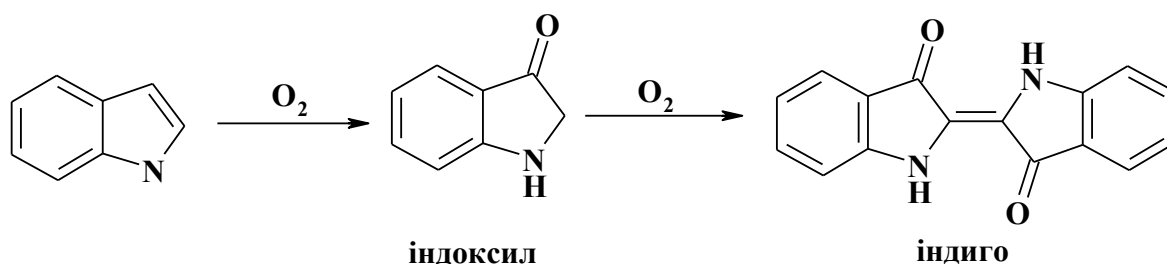


Якщо  $\beta$ -положення зайнято, то реакції електрофільного заміщення відбуваються по  $\alpha$ -положенню.

Подвійний зв'язок пірального циклу індолу чутливий до атаки електронодефіцитними реагентами типу карбену.

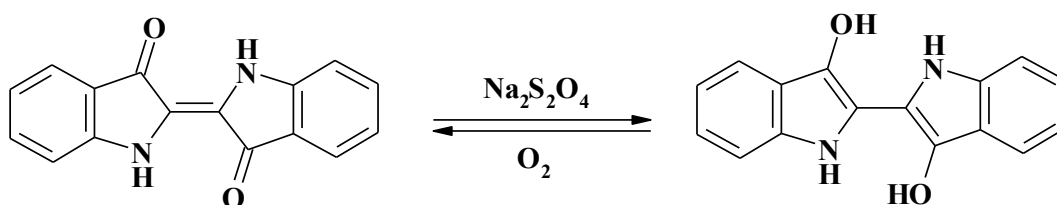


Індол легко окиснюється киснем повітря з утворенням індоксилу, якому притаманна радикальна димеризація. Саме цими процесами обумовлена нестійкість індолів на повітрі. Подальше окиснення індоксилу призводить до утворення індиго - однієї з перших індивідуальних органічних сполук, одержаних людиною ще в глибокій старовині.

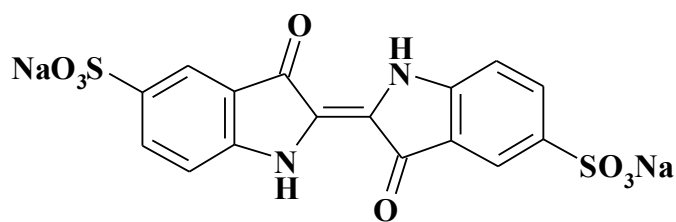


Синтетичним шляхом індиго було вперше добуто в 1896 році. На сучасному етапі найбільш розповсюджений метод синтезу індиго - це взаємодія аніліну з монохлорацетатом натрію з наступним окисненням індоксилу киснем повітря.

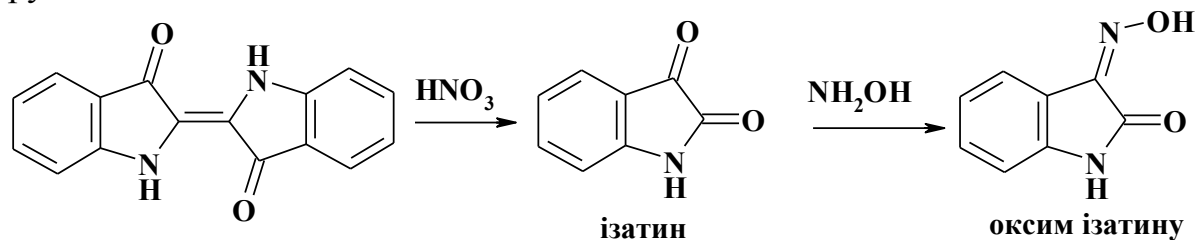
Молекула індиго має *транс*-будову та два внутрішньомолекулярні водневі зв'язки. У присутності відновників індиго переходить в лейкоснову - біле індиго, яке на відміну від синього добре розчиняється у воді. На повітрі відбувається зворотній процес - окиснення.



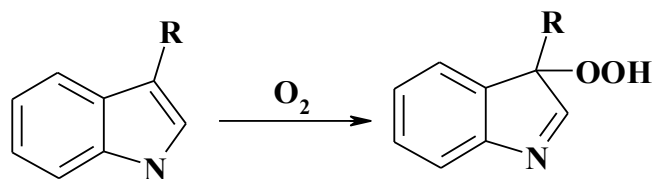
При сульфурванні індиго утворюється індиго 5,5'-дисульфо кислота, динатрієва сіль якої відома під назвою індигокарміну. Він використовується як харчовий барвник і як індикатор в аналітичній хімії.



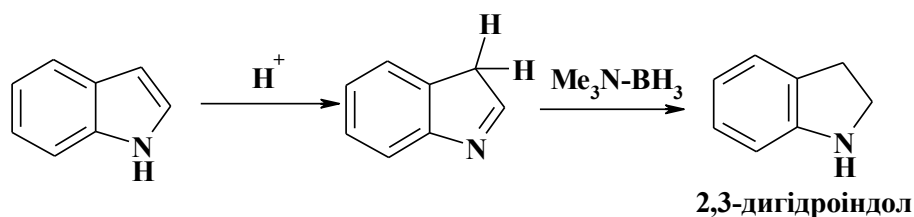
При окисненні індиго нітратною або хромовою кислотами утворюється ізатин. В реакції конденсації ізатин вступає по  $\beta$ -карбонільній групі.



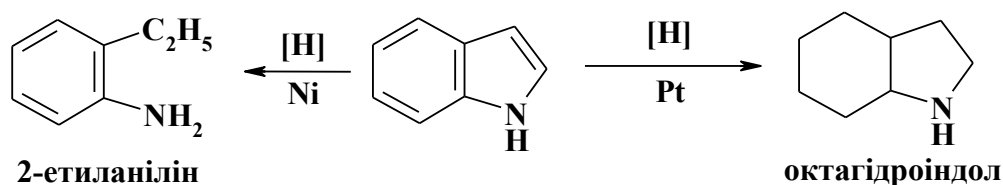
3-Заміщені індоли при окисненні утворюють пероксиди:



Індол можна вибірково відновлювати як по 5-членному, так і по 6-членному циклу. Найбільший синтетичний інтерес представляє відновлення пірольного кільця, яке можна здійснити гідридами металів в кислому середовищі, що полегшує приєднання іону гідриду, або каталітично. У сучасному варіанті гідридного відновлення використовується комплексний відновник  $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ .

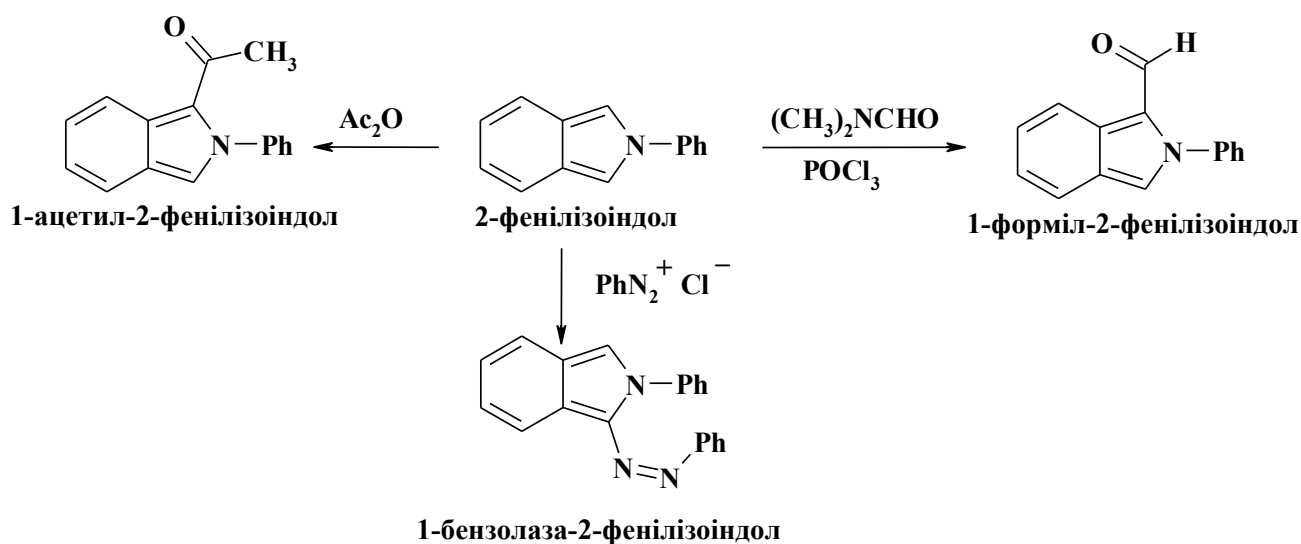


Відновлення індолу ніколом Ренея призводить до утворення 2-етиланіліну, а гідрування на платині - до октагідроіндолу.



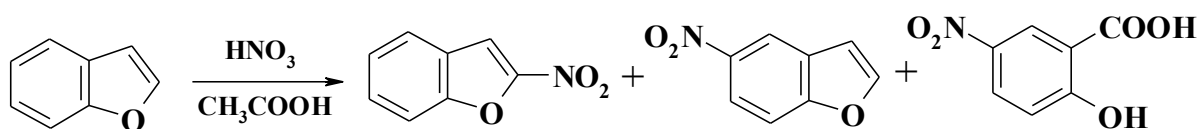
#### 4.2.2. Хімічні властивості ізоіндолу

Реакції електрофільного заміщення для ізоіндолу ідуть в 1 та 3 положення системи. Реакційна здатність цих положень значно вища, ніж у моноциклічного аналога – піролу. Так, ацилювання протікає без каталізатора. Легко ідуть реакції із слабкими електрофілами, таким як реактив Вільсмайера та солі діазонію.

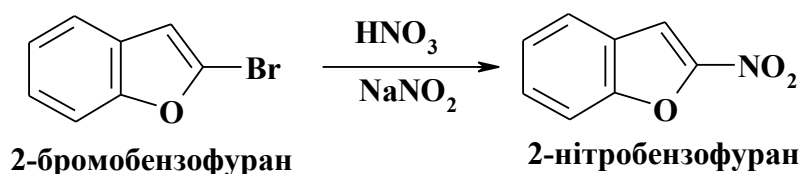


#### 4.2.3. Хімічні властивості бензофурану та бензотіофену

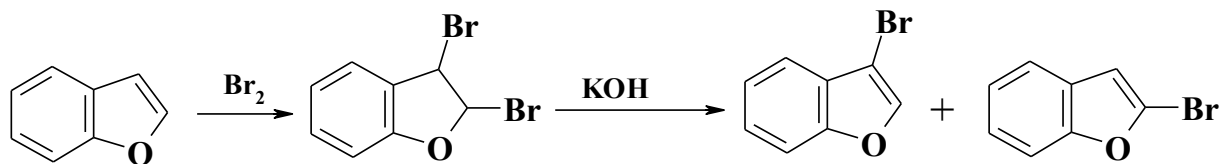
При нітруванні бензофурану заміщення йде в друге положення гетеросистеми. Поряд з цим відбуваються паралельно побічні реакції, які забруднюють продукт 5-нітробензофураном та 5-нітросаліциловою кислотою.



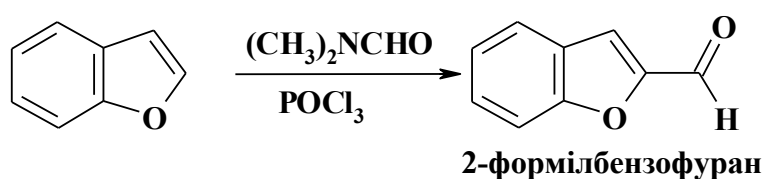
Зазвичай в бензофурані заміщення протікає по 2 та 3 положеннях. У випадку коли вони зайняті, заміщення йде в 5 положення бензольного кільця. Однак, при дії сильних електрофільних реагентів заміщення може протікати при зайнятому положенні 2 фуранового циклу.



При взаємодії бензофурану з хлором або бромом відбувається реакція приєднання по подвійному зв'язку. Продукт приєднання при нагріванні або при дії спиртового розчину лугу дає суміш 2- та 3-галогенобензофуранів.

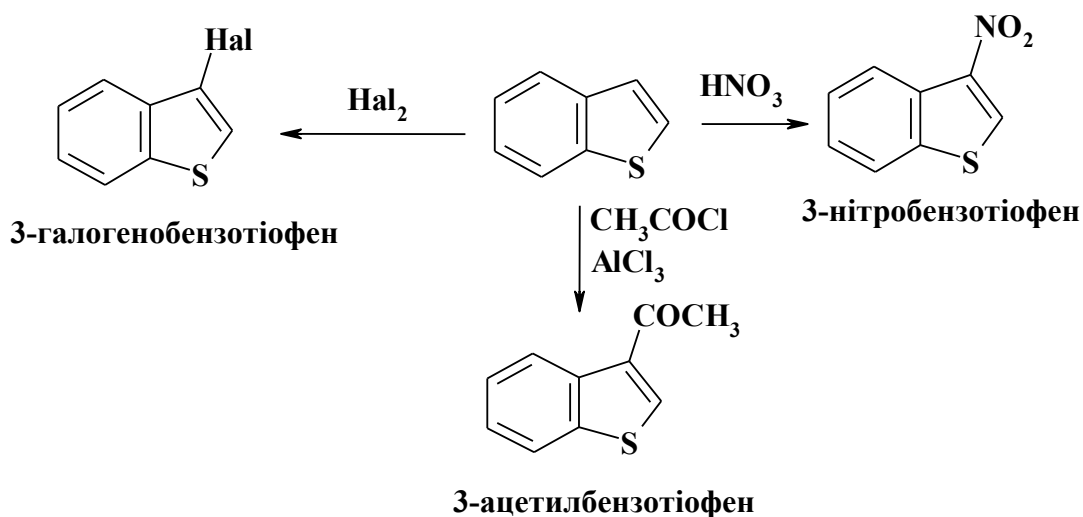


Формілювання бензофуранів по Вільсмайеру іде в 2 положення гетеросистеми.



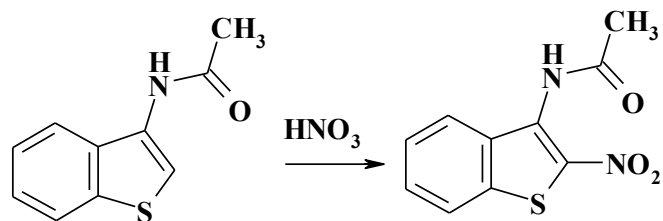
З малеїновим ангідридом, на відміну від незаміщеного фурану, бензофуран вже не взаємодіє.

Бензотіофен – ароматична сполука, у якої заміщення як правило проходить в положення 3 системи.

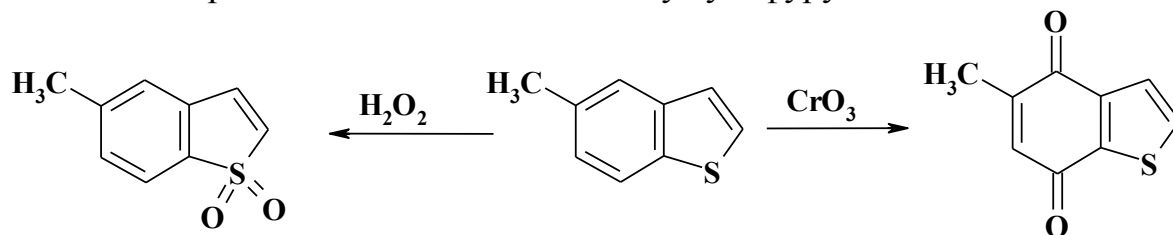


Деякі реакції, які досить легко протікають для тіофену (хлорметилування, алкілування, реакція Манніха), для бензотіофену не характерні.

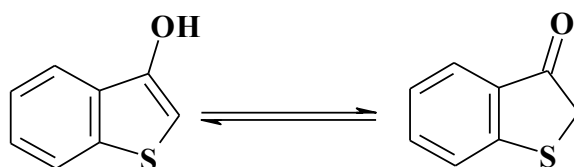
У випадку, коли положення 3 зайняте електроно-донорними замісниками, то заміщення іде в положення 2 системи.



Бензотіофен досить стійкий до дії окисників. Так, лише при дії на 5-метилбензотіофен оксиду хрому (VI)  $\text{CrO}_3$  утворюються похідні хінону, а окиснення перексидом водню іде по атому сульфуру.

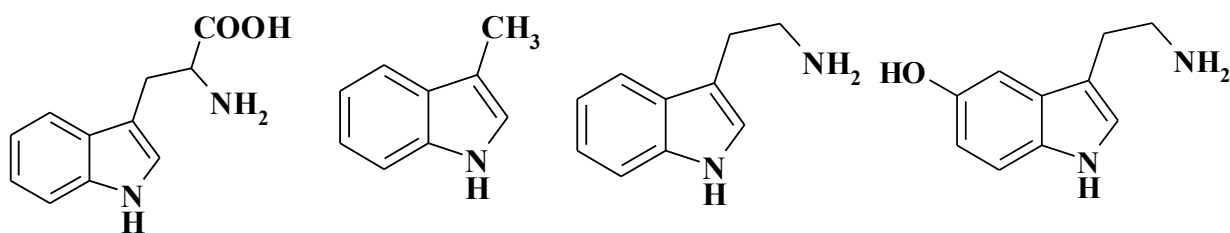


Одним із важливих похідних бензотіофену є тіоіндоксил.



#### 4.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Індол входить до складу незамінної амінокислоти - триптофану, продуктом метаболізму якого є 3-метиліндол (скатол), що має запах фекалій. У невеликих кількостях скатол додавали в композицію відомих парфумів „Красная Москва” як стабілізатор запаху.



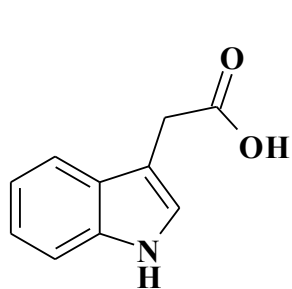
триптофану

скатол

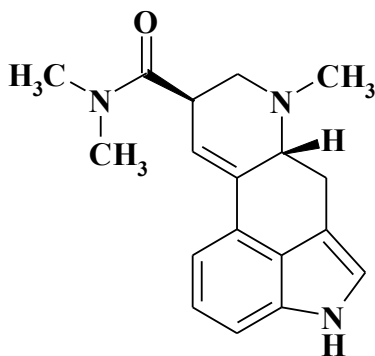
триптамін

серотонін

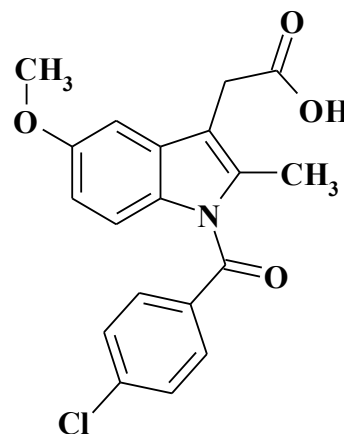
Біогенний амін (що виробляється самим організмом) - триптамін - один з найважливіших метаболітів триптофану – відповідає за психічне здоров'я людини. В організмі тварин серотонін виконує дуже важливу роль нейротрансмітера в центральній нервовій, а також серцево-судинній і шлунково-кишковій системах. Порушення його метаболізму призводять до розладу психіки та розвитку шизофренії.



**β-індолілоцтова  
кислота**



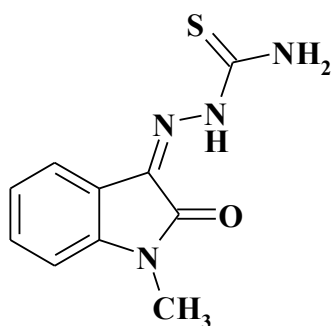
**диетиламід лізергінової  
кислоти**



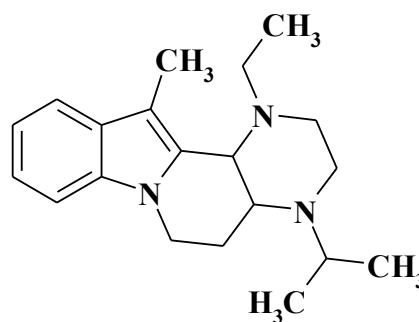
**індометацин**

β-Індолілоцтова кислота - ефективний стимулятор росту рослин, диетиламід лізергінової кислоти (ЛСД) - відомий галюциноген. Індометацин виявляє сильну протизапальну дію і широко застосовується для лікування артритів.

Тіосемикарбазон 1-метилізатину проявляє протівірусну активність. Атіпразін являється гіпотензивним агентом.



**тіосемикарбазон 1-метилізатину**



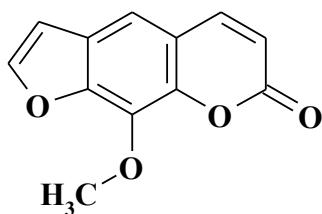
**атіпразін**

Бензофуран є вихідною речовиною для виробництва кумарино-інденових смол.

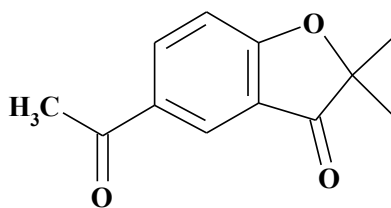
8-Метоксипсорален, який зустрічається у плодах інжиру, містить у своєму складі бензофурановий фрагмент. Із середини 1980-х років використовується для лікування одного із різновидів раку крові – Т-клітинної лімфоми. Спізофулон використовується для лікування виразки



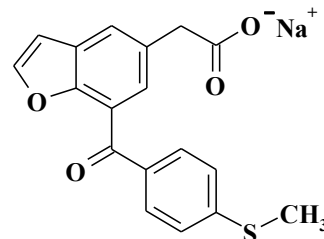
шлунку, а тіфурак натрію є неопіодним анальгетиком.



8-метоксипсорален

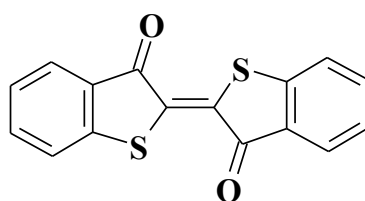


спізофурон



тіфурак натрію

З похідних бензотіофену слід виділити клас тіоіндігоїдних барвників. В основі їх лежить аналог індиго – тіоіндіго.



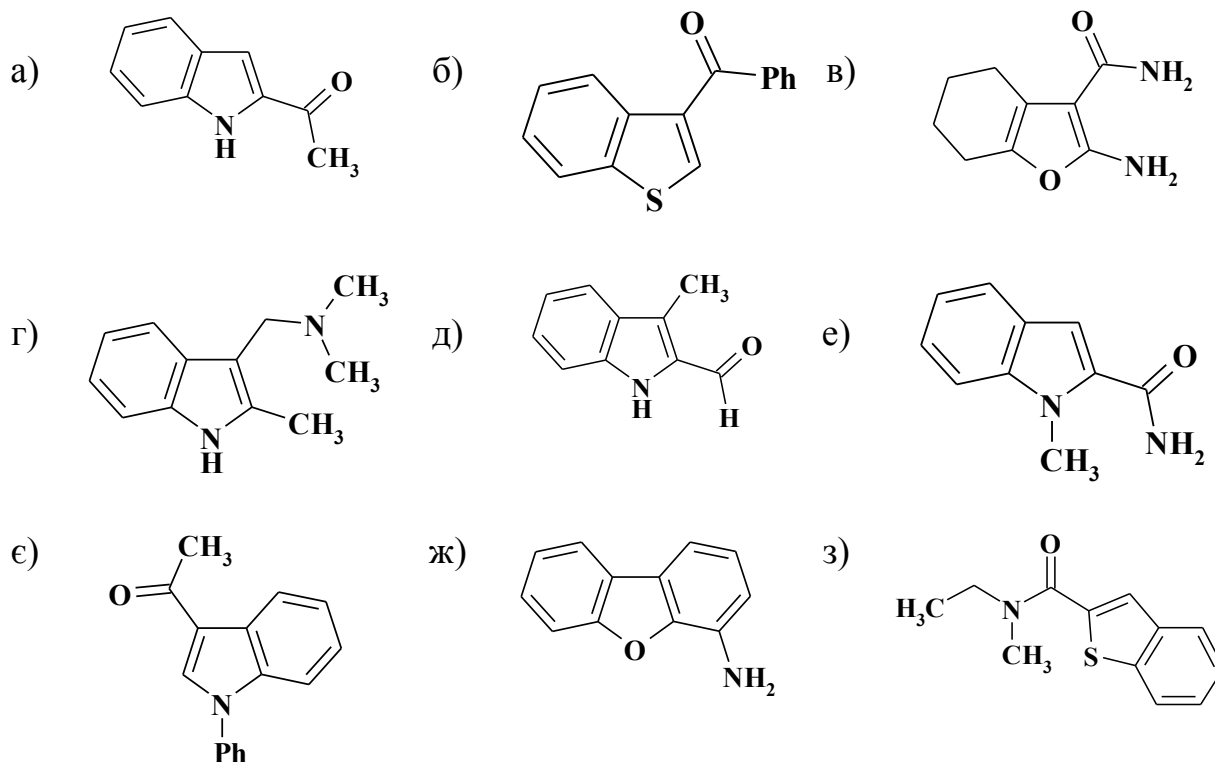
тіоіндіго

Тіоіндіго – кубовий барвник червоного кольору. Клас тіоіндігових барвників включає барвники різних кольорів та відтінків.

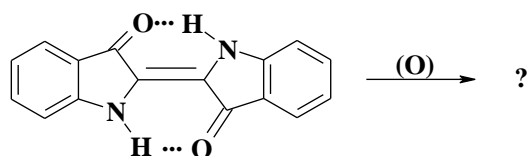
### **Контрольні питання та вправи**

1. Наведіть основні методи синтезу індолів.
2. Опишіть метод Фішера для синтезу індолів.
3. Наведіть методи синтезу бензофурану та бензотіофену.
4. Як взаємодіє індол з амідом натрію та реактивом Грін'яра?
5. Як поводить себе індол з електрофільними реагентами?
6. Наведіть приклад реакції індолу, яка приводить до розширення циклу.
7. Як отримати індиго? Опишіть хімічні властивоості індиго.
8. Наведіть реакції окиснення та відновлення індолу.
9. Порівняйте нітрування бензофурану та бензотіофену.
10. Наведіть методи синтезу карбазолу.
11. Наведіть методи синтезу дибензофурану та дибензотіофену.
12. Яке практичне значення конденсованих п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?

13. Назвіть сполуки:

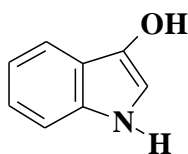


14. Яка сполука утворюється при окисненні індиго нітратною кислотою?



- 1) індиго біле;
- 2) ізатин;
- 3) індол;
- 4) пірол;
- 5) індоксил

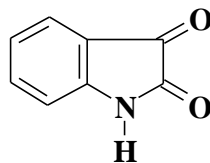
15. Визначте, який вид таутомерії характерний для індоксилу?



- 1) лактам-лактимна;
- 2) кето-енольна;
- 3) азольна;
- 4) нітро-ацинітро;

5) аміно-імінна.

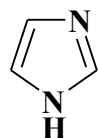
16. Взаємодія із яким із наведених реагентів вказує на те, що в структурі присутня кетонна група?



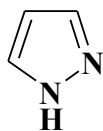
1.  $\text{NH}_2\text{OH}$ ;
2.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$ ;
3.  $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$ ;
4.  $\text{CH}_3\text{COCl}$ .

## РОЗДІЛ 5 П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

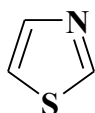
Представниками групи п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома гетероатомами є імідазол, піразол, тіазол, оксазол, ізоксазол та інші.



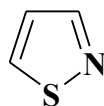
імідазол



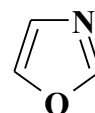
піразол



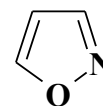
тіазол



ізотіазол



оксазол

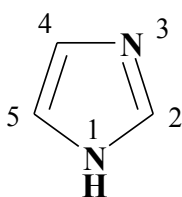


ізоксазол

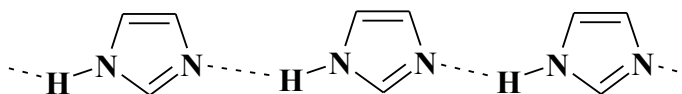
Оскільки в цих сполуках принаймні один з гетероатомів є Нітроген, вони дістали назву **азоли**.

Усі наведені гетероцикли є ароматичними системами. Неподілена пара атома Нітрогену піридинового типу не бере участі в утворенні ароматичного секстету та надає гетероциклам основних властивостей. Крім цього, атом Нітрогену піридинового типу, маючи більшу електронегативність, ніж атом Карбону, знижує електронну густину на останніх, а тому у порівнянні з фураном, піролом та тіофеном знижує реакційну здатність азолів в реакціях електрофільного заміщення.

### 5.1. ІМІДАЗОЛ

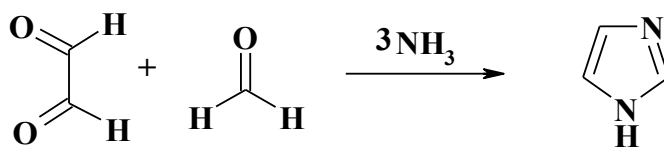


Імідазол є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми Нітрогену розміщені в 1,3 положенні. Це безбарвна кристалічна речовина (т.пл. 90°C, т. кип. 256°C), добре розчинна у воді, етанолі та ефірі. В неполярних розчинниках імідазол за допомогою міжмолекулярних водневих зв'язків утворює асоціати лінійної структури.

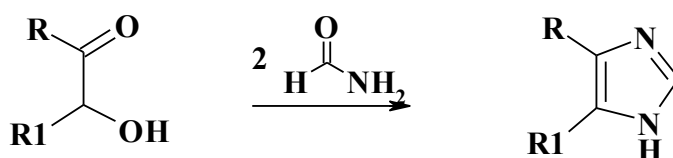


### 5.1.1. Методи синтезу імідазолу

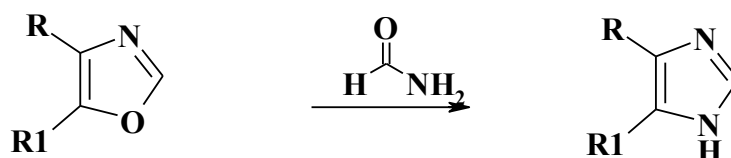
Імідазол та його похідні часто отримують взаємодією 1,2-дикарбонільних сполук з амоніаком та альдегідами. Сам імідазол синтезують із гліоксалу, амоніаку та формальдегіду.



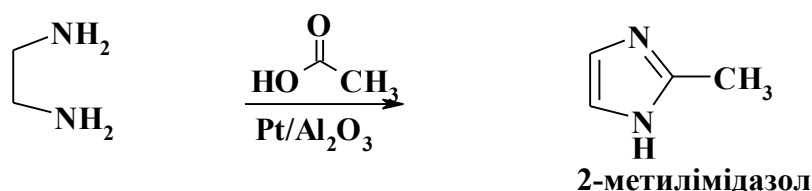
Інший метод формування імідазольного циклу базується на реакції  $\alpha$ -оксикетонів з надлишком формаміду при температурі 150 – 180°C. У результаті можна отримувати 4,5-дизаміщені імідазоли.



Побічними продуктами цієї реакції будуть 4,5-заміщені оксазоли, які при тривалому нагріванні з надлишком формаміду із задовільним виходом утворюють відповідні імідазоли.

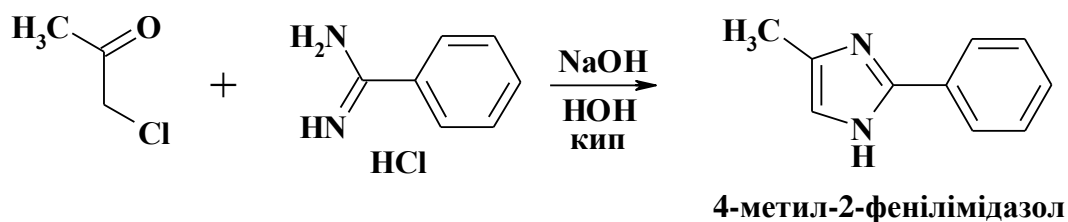


Взаємодія 1,2-діамінів з відповідними спиртами, альдегідами або насиченими карбоновими кислотами над каталізатором Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> при температурі 400°C призводить до утворення 2-заміщених імідазолів.

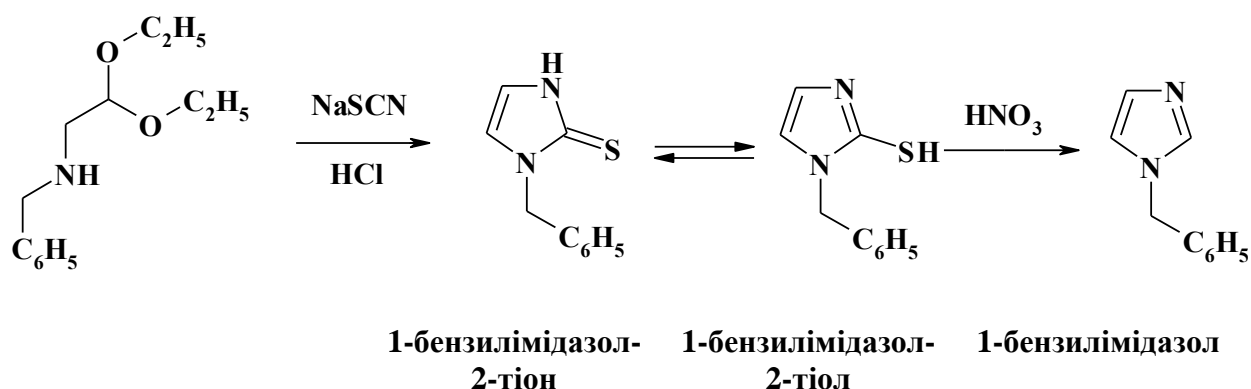


Ця реакція набула промислового значення.

Препаративним методом формування імідазольного кільця є реакція  $\alpha$ -галогенкарбонільних сполук з амідинами.

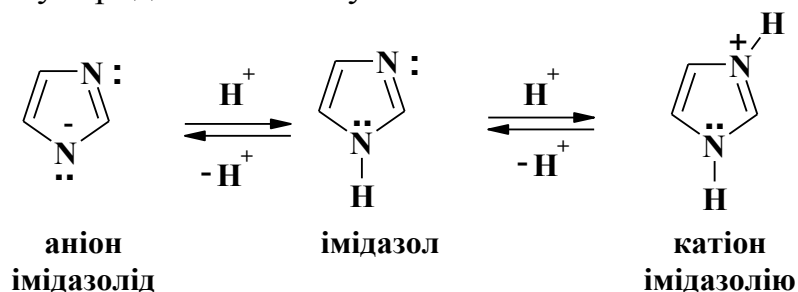


$\alpha$ -Амінокарбонільні сполуки або їх похідні із прихованою карбонільною функцією реагують з роданідом натрію або ізотіоціанатами з утворенням імідазол-2-тіонів, у яких меркаптогрупа може легко бути видалена дією окисників.

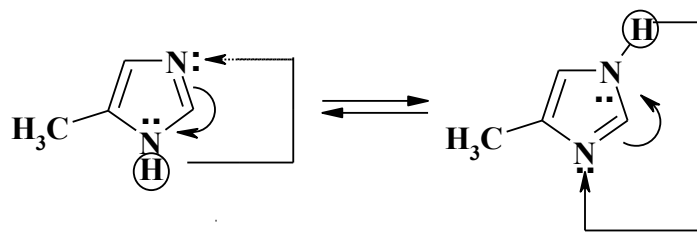


### 5.1.2. Хімічні властивості імідазолу

Імідазол є типовою амфотерною сполукою. Наявність в структурі атома Нітрогену пірольного типу обумовлює слабкі кислотні властивості, а атома Нітрогену піридинового типу – основні.



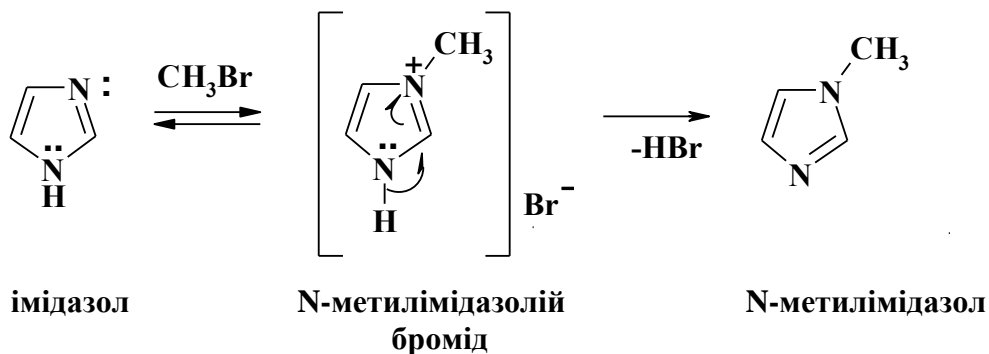
Імідазолу та його гомологам властива прототропна (азольна) таутомерія, в результаті якої положення 4 та 5 імідазольного циклу є рівноцінними.



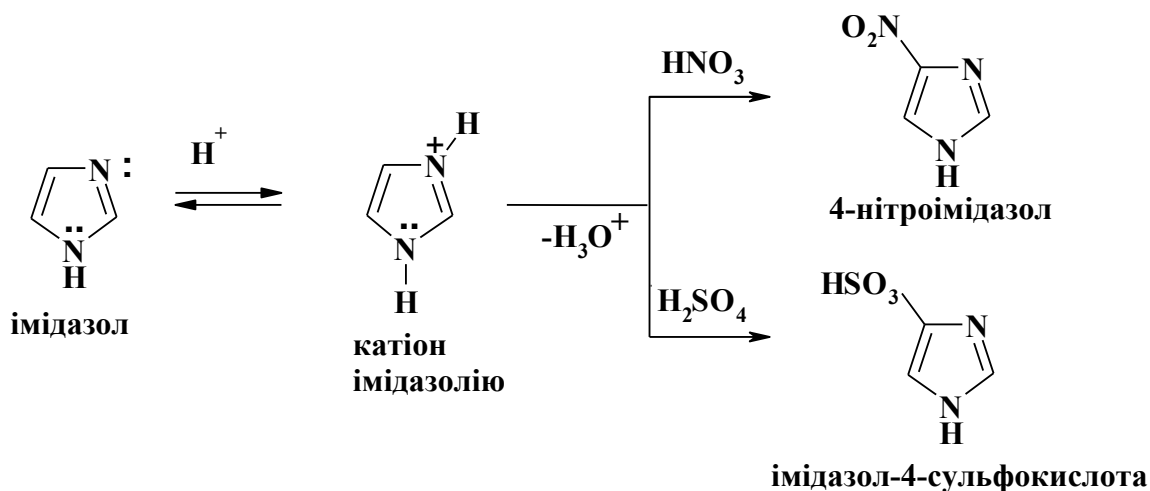
4(5)-метилімідазол

Слід зазначити, що електроноакцепторні замісники зміщують таутомерну рівновагу в бік чотиризаміщених імідазолів.

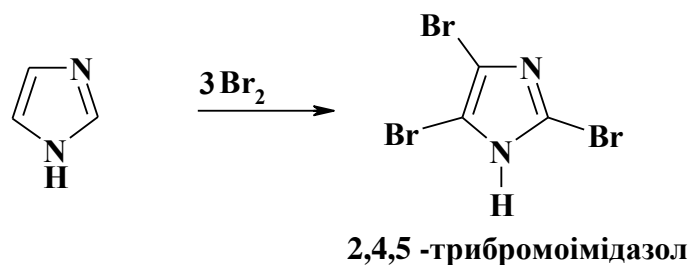
Алкилування імідазолу протікає по піридиновому атому нітрогену і приводить до утворення солі N-алкілімідазолію, яка відщеплює галогеноводень і перетворюється в кінцеву сполуку - N-алкілімідазол. Реакція супроводжується переносом реакційного центру.



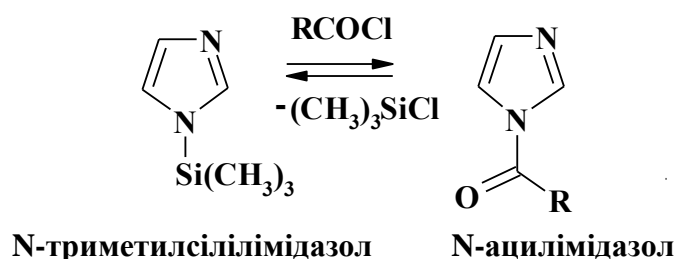
Нітрування та сульфування іде переважно у положення 4 та 5 імідазольного циклу. Ці реакції протікають в жорстких умовах внаслідок утворення в кислому середовищі малоактивного катіона імідазолію.



З бромом або йодом у водних розчинах лугу імідазол утворює 2,4,5-тригалогенопохідні.

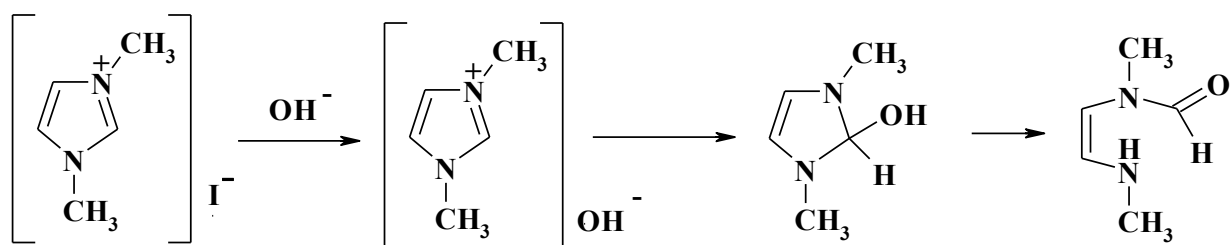


N-Ацилімідазоли можна отримати майже з кількісним виходом при взаємодії N-триметилсілілімідазолу з хлорангідрідами кислот.

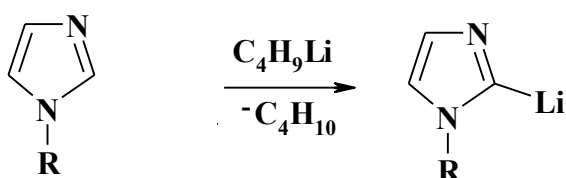


Ацильовані імідазоли мають велике значення для біохімії, оскільки їх використовують для реакцій ферментативного переацилювання.

Обробка лугом солей 1,3-імідазолію призводить до руйнування імідазольного кільця до моноформілдіамінів.

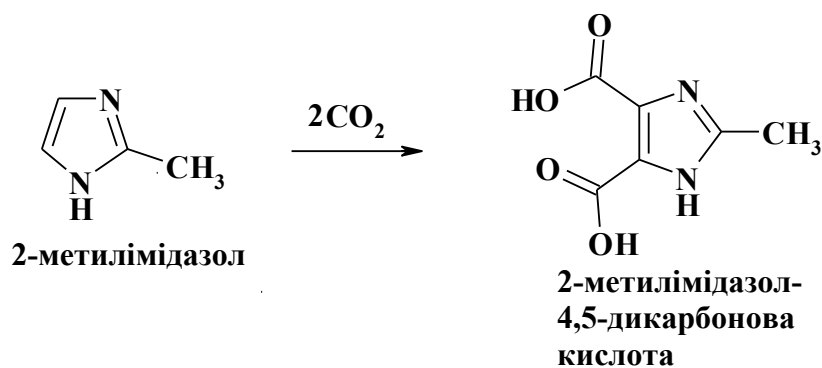


При дії на похідні імідазолу літійорганічних сполук відбувається заміщення атома Гідрогену на метал по 2 положенню системи.



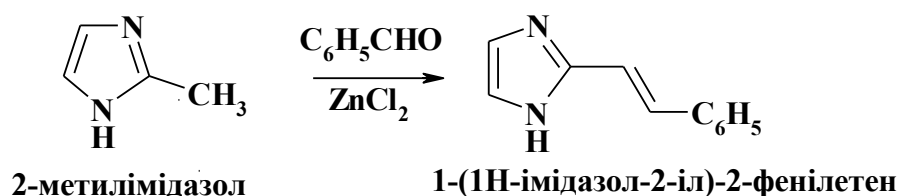
Реакція карбонізації імідазолу є препаративним методом синтезу 4,5-імідазолдикарбонових кислот. Реакція протікає при 260°C в присутності поташу та фториду кадмію під тиском 50 атм.



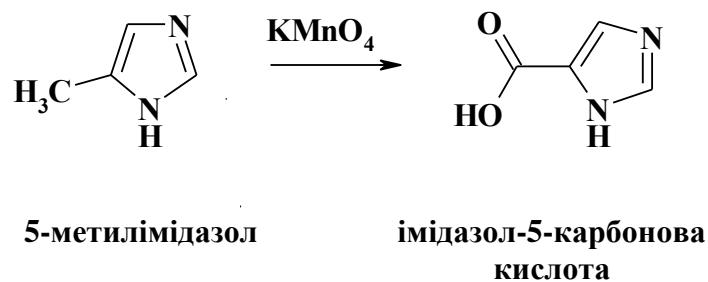


Активність алкільних груп в імідазолі залежить від їх положення в системі. Метильна група в положенні 2 досить активна, легко відщеплює протон, утворюючи аніон, що обумовлено електрофільним характером атома карбону в положенні 2 імідазольного циклу.

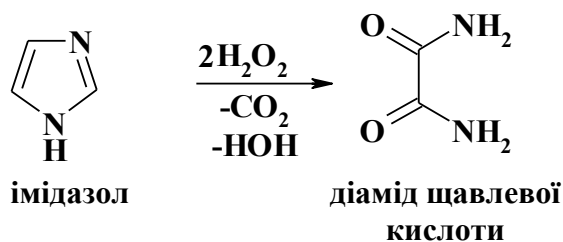
При взаємодії 2-метилімідазолу з альдегідами відбувається реакція конденсації.



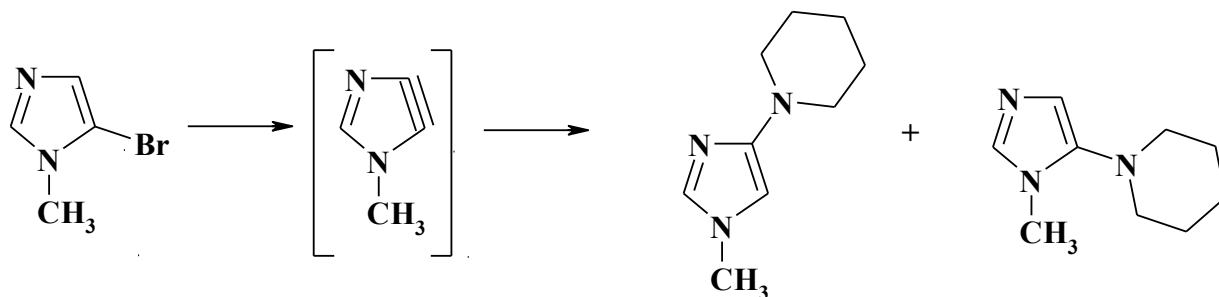
Метильні групи в положенні 4 та 5 поведуть себе як і в бензені. Вони досить пасивні, але легко окиснюються перманганатом калію.



Сам імідазол стійкий до дії окисників (нітратної кислоти, хромової суміші та перманганату калію), але розщеплюється за дії пероксидів.



Властивості атомів галогенів, як замісників в імідазольному кільці, повністю залежать від положення в циклі. Так, атом Хлору в положенні 2 досить легко заміщується за нуклеофільним механізмом на аміно-, алкіламіно-, гідразиногрупу. Атоми галогенів в 4 та 5 положенні менш реакційноздатні, що обумовлено розподілом електронної густини в імідазолі. Допускається можливість заміщення галогену в імідазолах за механізмом відщеплення-приєднання. Про це свідчить співвідношення ізомерів, отриманих при заміщенні атому Брому на піперидиновий залишок у 5-бромо-1-метилімідазолу.

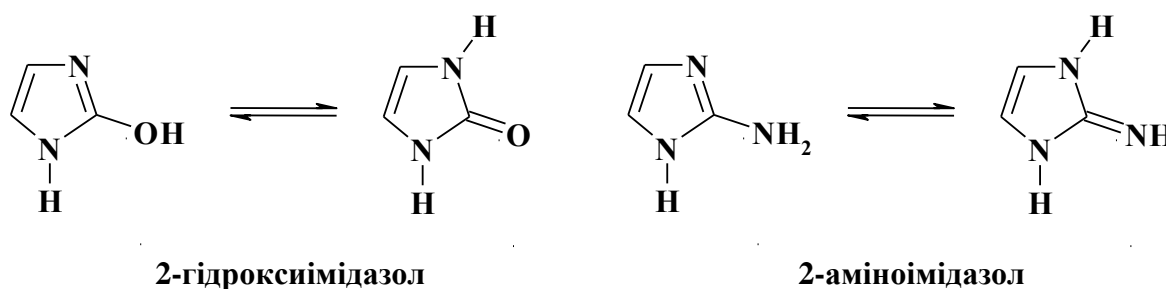


**5-бромо-1-метилімідазол**

**1-метил-4-  
(піперидин-1-іл)-  
імідазол**

**1-метил-5-  
(піперидин-1-іл)-  
імідазол**

Для 2-гідроксіімідазолу та 2-аміноімідазолу характерна наявність двох таутомерних форм. Рівновага зміщена в бік окси- та іміно-форми.

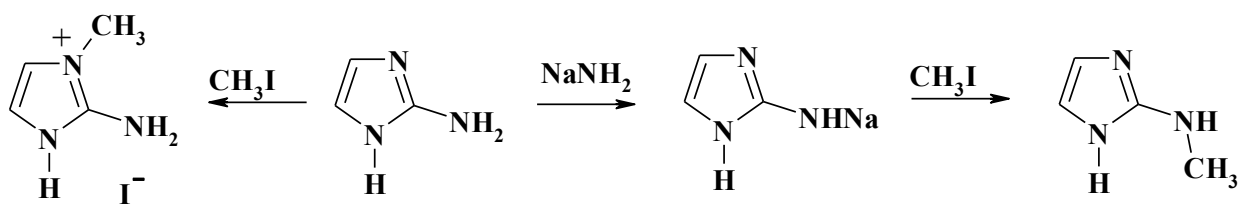


**2-гідроксіімідазол**

**2-аміноімідазол**

Властивості аміногрупи залежать від положення її в гетеросистемі. Так, 2-аміноімідазол мало нагадує ароматичний амін. В звичайних умовах він не утворює діазосполук та не дає основ Шиффа з бензальдегідом.

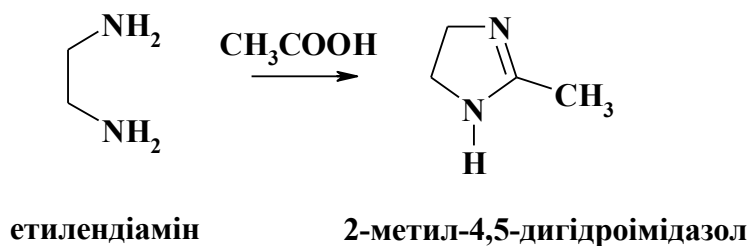
Алкілування 2-аміноімідазолів в залежності від умов проведення реакції можуть проходити як по екзоциклічному, так і ендоциклічному атому Нітрогену. Наприклад, при алкілуванні йодистим метилом відбувається утворення імідазолієвої солі з приєднанням метильної групи по піридиновому атому Нітрогену, а при дії сильних основ – по аміногрупі.



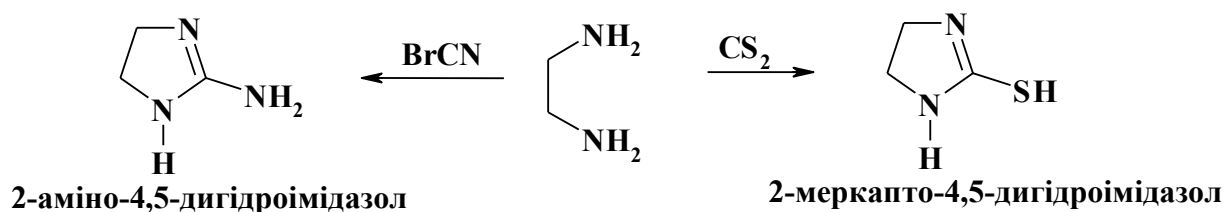
4-Аміноімідазоли можуть бути отримані відновленням 4-нітроімідазолу (вони нестійкі і можуть бути виділені тільки у вигляді солей). У реакціях ведуть себе подібно до ароматичних амінів.

До відновлених форм імідазолу відносять дигідроімідазоли (імідазоліни) та тетраімідазоли (імідазолідини). На даний момент широко вивчені 2-імідазоліни. Вони являються циклічними амідинами та проявляють сильні основні властивості.

Одним із методів синтезу імідазолінів є конденсація аліфатичних діамінів з карбоновими кислотами в присутності слідів HCl або *p*-толуолсульфокислоти.

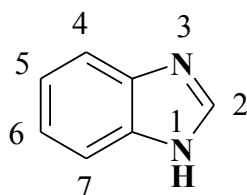


Конденсація етилендіаміну з сірковуглецем або бромціаном теж призводить до формування імідазолінового кільця.



Особливе місце в ряду імідазолу займає бензімідазол – конденсована система імідазолу та бензолу.

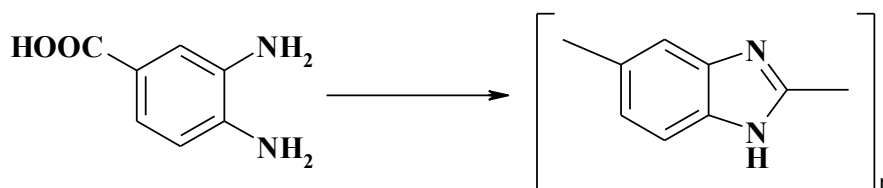
### 5.1.3. Хімічні властивості бензімідазолу



Найбільш широко використовується метод отримання бензімідазолу із *орто*-арилдіамінів і карбонових кислот та їх похідних, а також сірководню та бромціану. Сам бензімідазол отримують із *о*-фенілендіаміну та мурашиної кислоти.

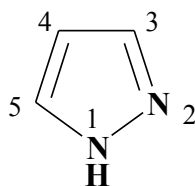


Синтез полібензімідазолу з високим виходом вдалося здійснити Марвелу в 1961 р. нагріванням 3,4-діамінобензойної кислоти в концентрованій сульфатній. Отриманий полімер має високу термічну стійкість.



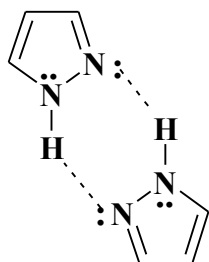
За хімічними властивостями бензімідазол багато чим нагадує імідазол. Зокрема, йому притаманні амфотерні властивості, прототропна таутомерія, реакції алкілування за участі атомів нітрогену. Проте конденсоване бензольне кільце приводить до зниження основності бензімідазолу та підвищує його кислотні властивості у порівнянні з імідазолом. Реакції електрофільного заміщення (нітрування та сульфування) в ядрі бензімідазолу проходять важко і, як правило, в положення 5 або 6 бензольного кільця.

## 5.2. ПІРАЗОЛ

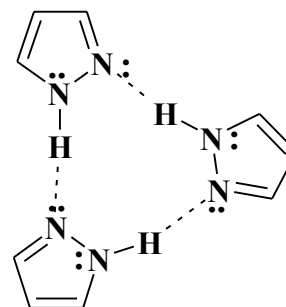


Піразол є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми нітрогену розміщені в 1,2 положенні. Це – безбарвна

кристалічна речовина (т.пл. 70°C, т.кип. 187°C) зі слабким запахом піридину; добре розчиняється у воді, етанолі та етері. В неполярних розчинниках існує у формі димерів та тримерів.



димер піразолу

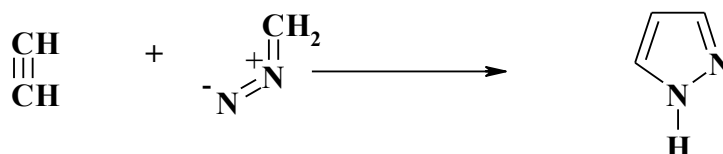


тример піразолу

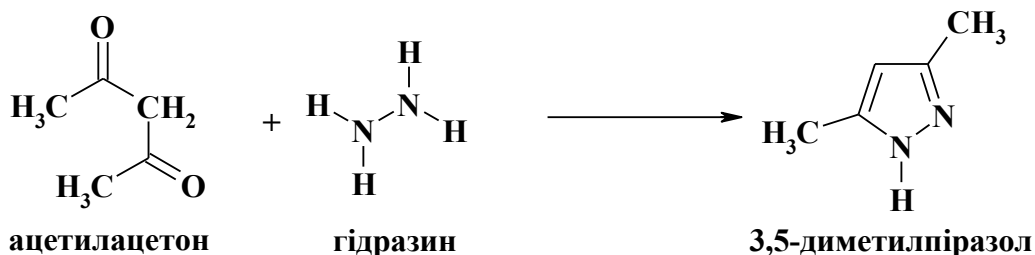
У природі піразол та його похідні не зустрічаються.

### 5.2.1 Методи синтезу піразолу

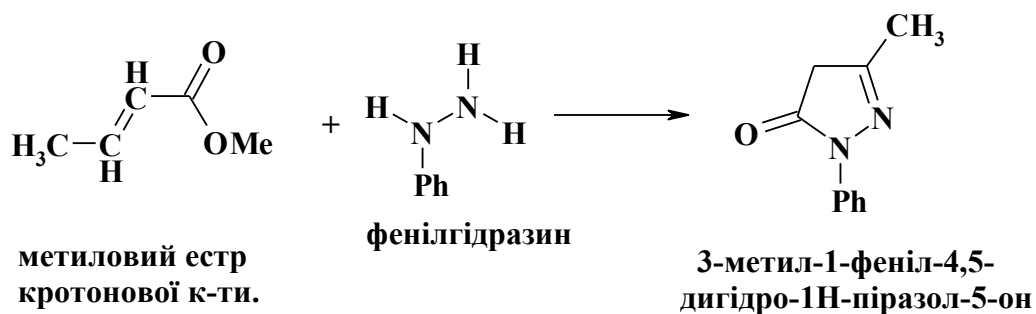
Один із найважливіших методів синтезу піразолу базується на взаємодії ацетилену з діазометаном.



В основі іншого способу лежить взаємодія гідразину з 1,3-дикарбонільними сполуками. Цей спосіб в основному використовується для синтезу гомологів піразолу. Так, при дії гідразину на ацетилацетон утворюється 3,5-диметилпіразол.

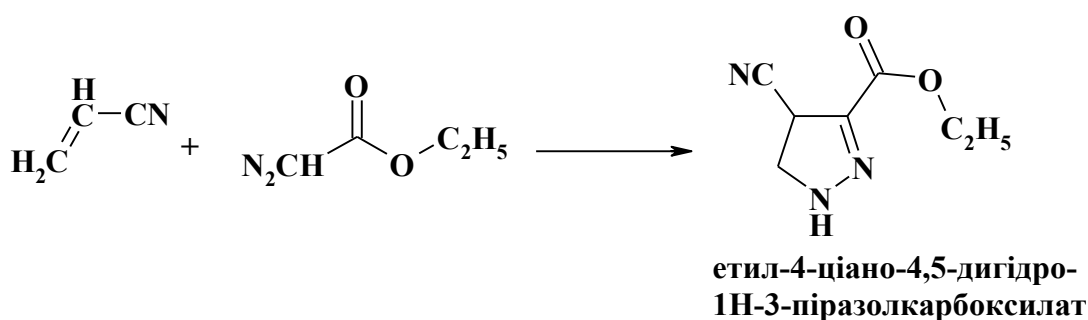


Використовуючи  $\alpha$ -, $\beta$ -етиленові або ацетиленові кислоти та їх похідні і гідразин можна отримати піразолони та піразолідони.



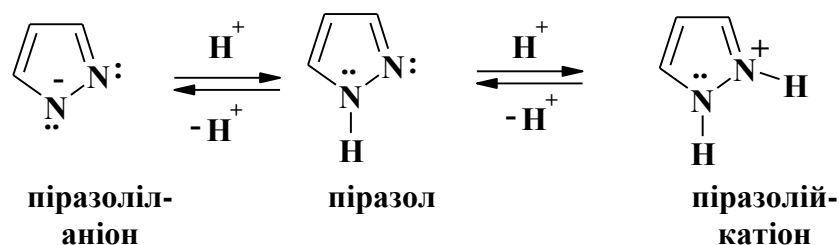
3-Метил-1-феніл-4,5-дигідро-1Н-5-піразолон також можна отримати при конденсації фенілгідрозину з ацетооцтовим ефіром.

При взаємодії  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасичених кислот,  $\alpha$ -,  $\beta$ -ненасичених кетонів та інших олефінових сполук з аліфатичними діазосполуками в присутності порошку міді отримують різні піразоли з задовільним виходом.

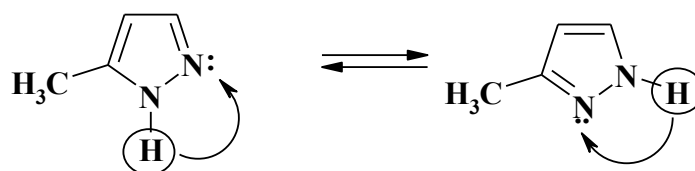


### 5.2.2. Хімічні властивості піразолу

За рахунок наявності в молекулі піразолу одного атома Нітрогену піридинового типу та одного пірольного типу, він проявляє амфотерні властивості.



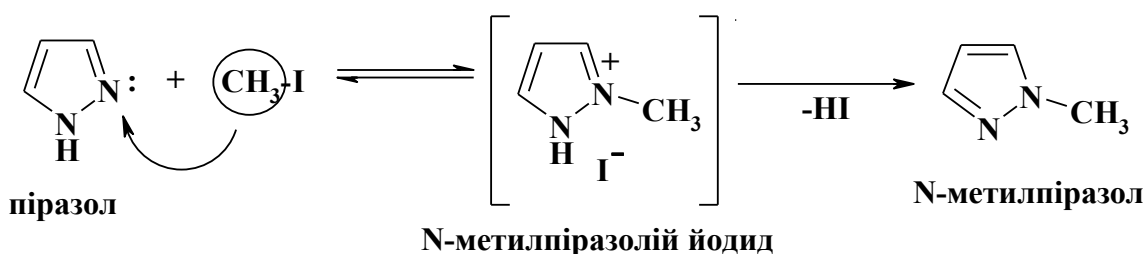
Піразолу, як і імідазолу, притаманна прототропна таутомерія. В результаті таутомерних перетворень положення 3 та 5 у молекулі піразолу рівноцінні. Міграція атома гідрогену відбувається на стільки швидко, що виділити індивідуальні таутомери не виявляється можливим.



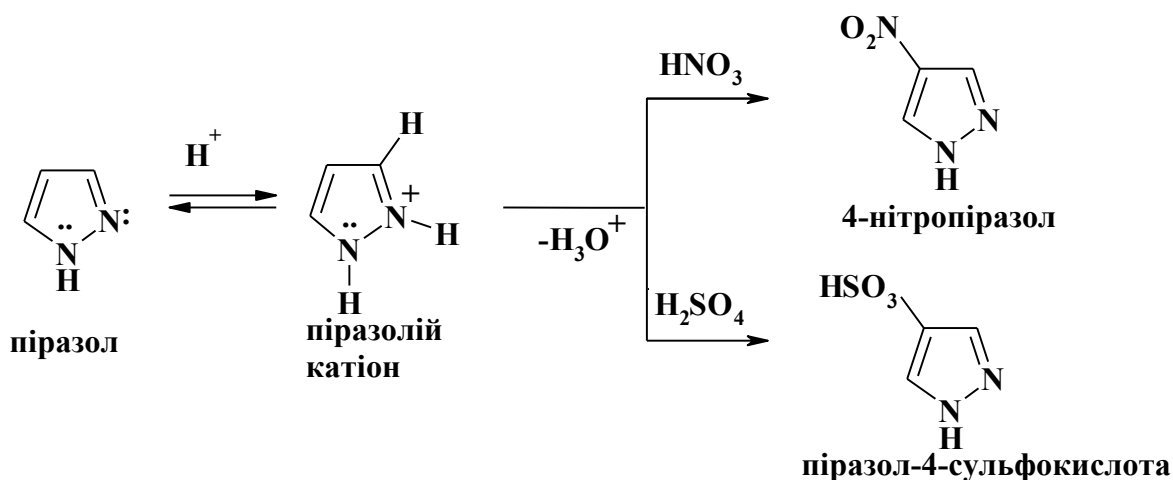
5(3)-метилпіразол

Реакційна здатність піразолу в реакціях з електрофільними реагентами зменшена. Це пов'язано з електронноакцепторним впливом атома Нітрогену піридинового типу. Напрямок цих реакцій залежить від природи атакуючого реагенту та умов їх проведення.

Алкилювання і ацилювання піразолу проходить зазвичай з утворенням N-заміщених піразолів. Так, при алкилюванні піразолу йодметаном в лужному середовищі утворюється N-метилпіразол.

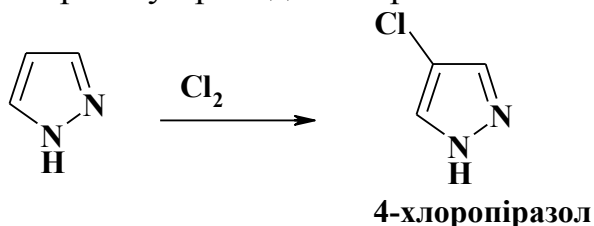


Реакції з сильними електрофільними реагентами відбуваються з утворенням 4-заміщених піразолів (по атому Карбону більш віддаленому від атомів Нітрогену). Відсутність ацидофобних властивостей дозволяє проводити нітрування та сульфування концентрованими кислотами. Обидві реакції проходять через стадію утворення неактивного катіону піразолію.

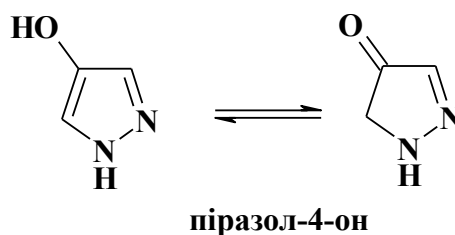


Нітрогрупа в положенні 4 піразольного циклу легко відновлюється до аміногрупи.

Галогенування піразолу проходить порівняно легко.

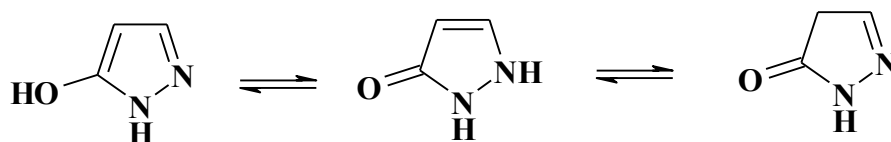


Піразол-4-они існують у двох таутомерних формах.

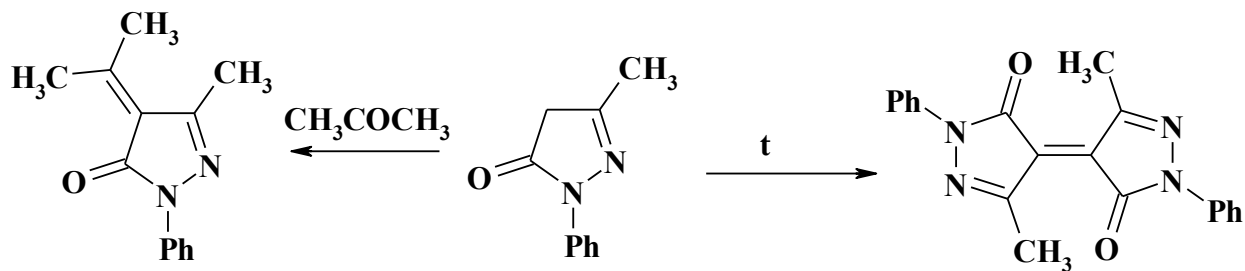


Вони є амфотерними сполуками і утворюють солі як з лугами, так і з концентрованими кислотами. Дають кольорову реакцію з хлоридом заліза та легко утворюють фенілуретанові похідні по гідроксильній групі.

5-Окспіразол існує в трьох таутомерних формах, однак рівновага зміщена у бік оксоформи.

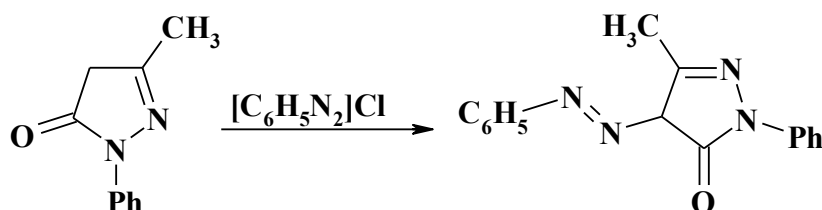


Наявність карбонільної групи в циклі активує атоми Гідрогену метиленової групи в положенні 4, і в деяких реакціях, наприклад, 1-феніл-3-метил-5-піразолон веде себе подібно ацетооцтовому ефіру. Він легко алкілується по положенню 4, вступає в конденсацію з альдегідами, кетонами або з другою молекулою 5-піразолону при звичайному нагріванні.



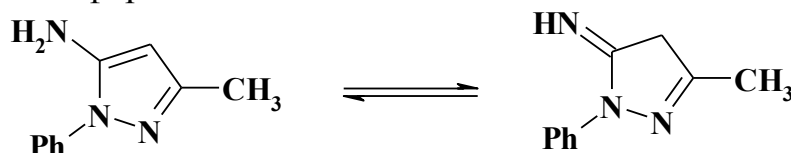


Реакція азосполучення 3-метил-1-фенілпіразол-5-ону з солями діазонію широко використовується в виробництві промислових барвників.



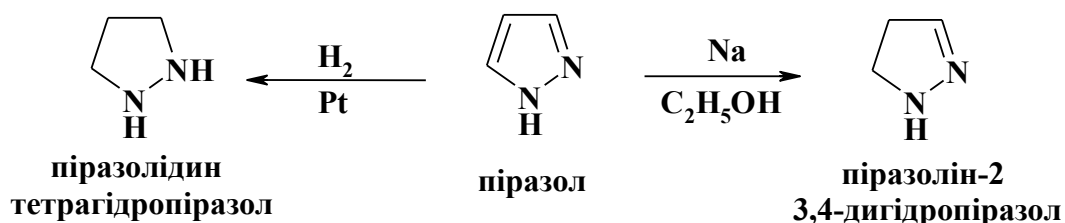
Амінопохідні піразолу вивчені менше, ніж гідроксильні похідні.

4-Амінопіразол та його похідні зазвичай отримують відновленням 4-нітро- або 4-нітрозопохідних. Вони поведуть себе як типові ароматичні аміни: утворюють солі діазонію, легко ацилюються та конденсуються з альдегідами. 5-Амінопіразоли зазвичай існують в аміноформі з домішками таутомерної іміноформи.



#### 5-аміно-3-метил-1-фенілпіразол

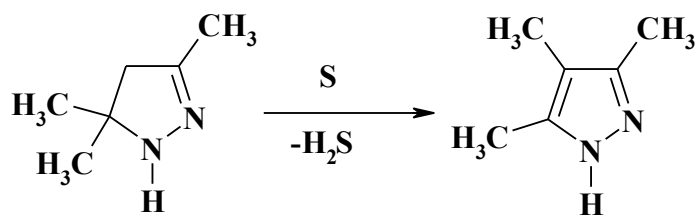
Гідрування піразолу в присутності каталізатора призводить до утворення повністю гідрованого похідного – піразолідину. При відновленні воднем в момент виділення утворюється частково гідрована форма – піразолін.



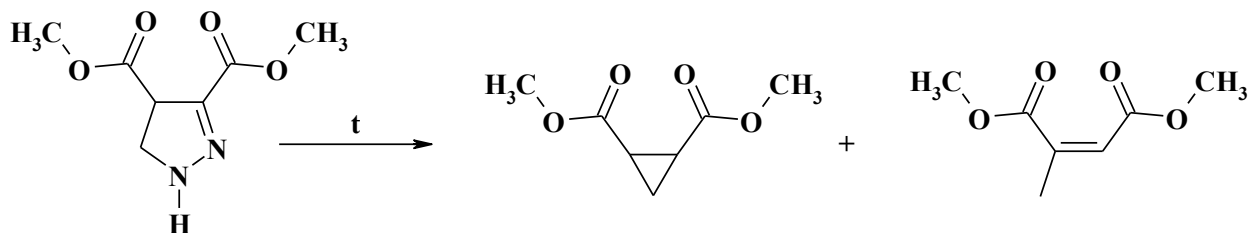
Піразолін та піразолідин є набагато сильнішими основами, ніж піразол. Вони виявляють властивості вторинних аліфатичних амінів.

При окисненні піразолінів за допомогою бром, калій перманганату або плюмбум діоксидом отримують відповідні піразоли.

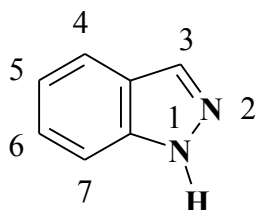
І.І. Грандберг та А.Н. Кост розробили метод дегідрування піразолінів за допомогою сульфуру або селену при 200-220°C. Іноді таке дегідрування супроводжується перегрупуванням.



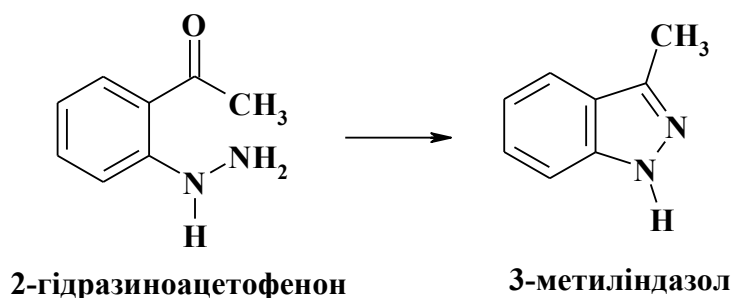
При нагріванні піразолінів виділяється азот і утворюються циклопропан або алкени.



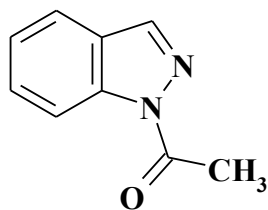
### 5.2.3. Індазол



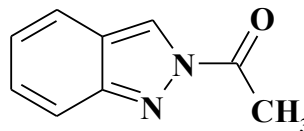
Індазол та його похідні можна отримати, наприклад, із відповідних ортозамішених ацетофенонів.



Індазол є слабкою основою, але більш сильною ніж піразол. Найбільш реакційноздатними атомами в системі є атоми Нітрогену. Вони легко ацилюються і в залежності від умов можуть утворюватись або 1-ациліндазол (більш стабільна система), або 2-ацилізоіндазол (менш стабільна система).

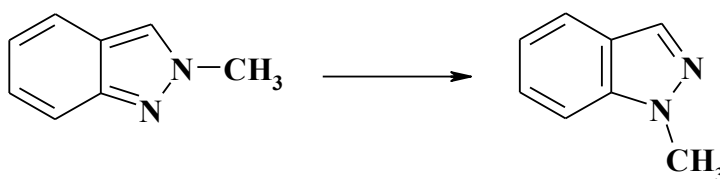


індазольна структура



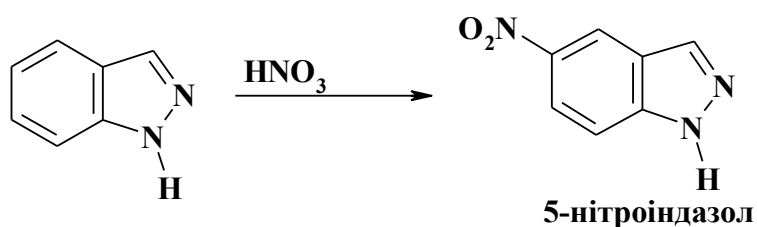
ізоіндазольна структура

2-Алкіл- та 2-ацилізоіндазоли є досить лабільними системами і демонструють прагнення перейти в більш стабільну індазольну систему. Про це свідчить реакція фотоізомеризації 2-алкілізоіндазолів у 1-алкіліндазоли.

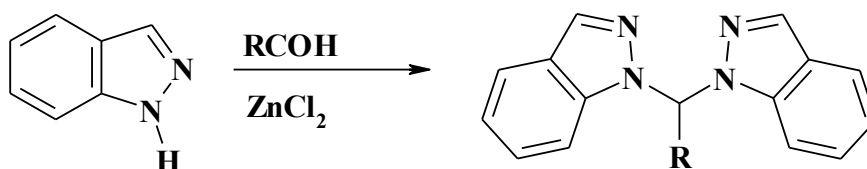


Тут також має місце стабілізація біциклічної системи при перетворенні системи спряжених зв'язків в ароматичну структуру.

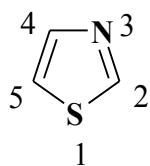
Як ароматична сполука індазол вступає в реакції електрофільного заміщення, але у порівнянні з індолом реакції ідуть досить важко для піразольного кільця системи. Якщо галогенування протікає як по положенню 3, так і 5, то нітрування іде лише в положення 5.



На відміну від індолу, реакції індазолу з альдегідами ідуть дуже важко, і тільки по вільній NH-групі.



### 5.3. ТІАЗОЛ

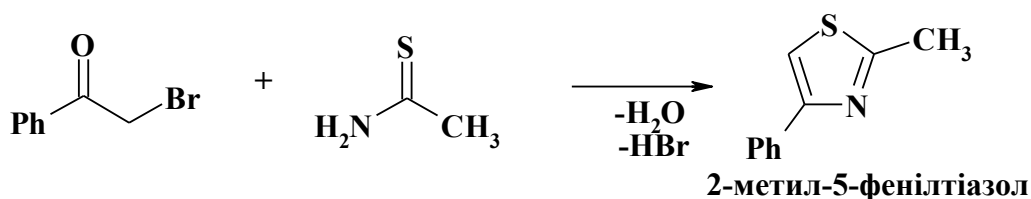


тіазол

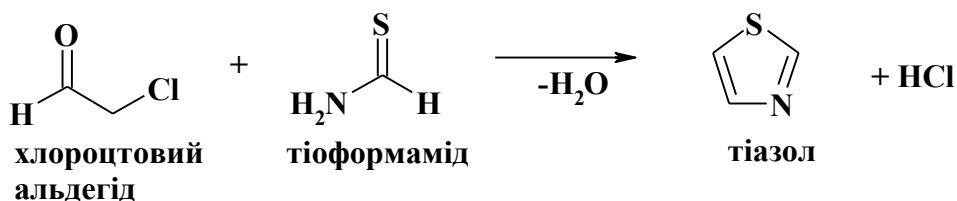
Тіазол – п'ятичленний гетероцикл з двома гетероатомами – нітрогеном та сульфуром, які знаходяться один від одного в  $\beta$ -положенні. Це безбарвна рідина з неприємним запахом (т. кип. 117 °С), добре розчинна у воді та органічних розчинниках.

#### 5.3.1. Методи синтезу тіазолу

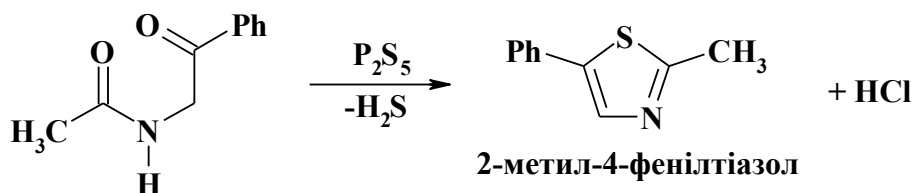
Одним із методів синтезу тіазольного кільця є метод Ганча, розроблений ним у 1888 р. і заснований на реакції  $\alpha$ -галогенкетонів чи  $\alpha$ -галогенальдегідів з тіоамідами.



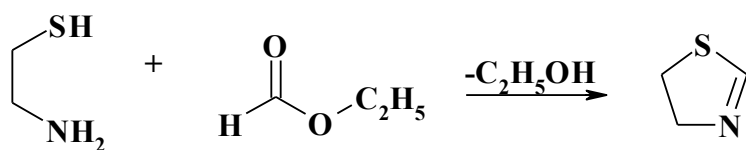
Сам тіазол отримують із хлороцтового альдегіду та тіоформаміду.



Інший метод отримання заміщених тіазолів базується на реакції  $\alpha$ -ациламінокарбонільних сполук з пентасульфідом фосфору.

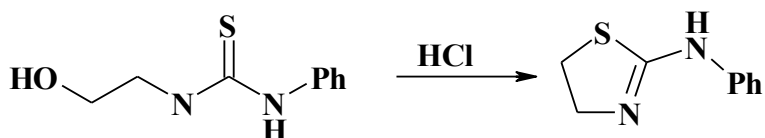


Доступним методом формування тiazолінового циклу є взаємодія  $\beta$ -меркаптоалкіламінів з естерами карбонових кислот.

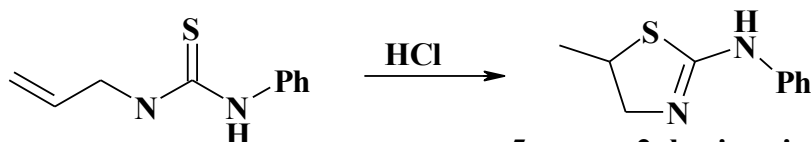


2-тіазолін

Інший метод синтезу тiazолінів є внутрішньомолекулярна циклізація тиосечовин, утворених із 2-аміноетанолу та арилізоціанатів, в сильнокислому середовищі, або циклізація N-аліл-N<sup>1</sup>-арилтіосечовин.

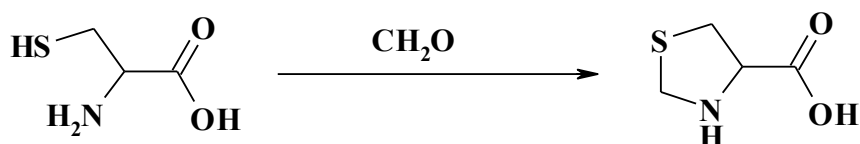


2-феніламінотіазолін-2



5-метил-2-феніламінотіазолін-2

Для синтезу тiazоланового циклу виходять із  $\beta$ -меркаптоалкіламінів та альдегідів. Цікавим прикладом є взаємодія L-цистеїну з формальдегідом, яка призводить до утворення 1,3-тіазолан-4-карбонової кислоти.

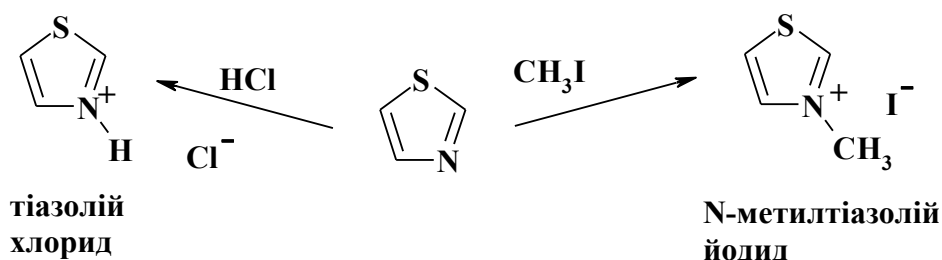


L-цистеїн

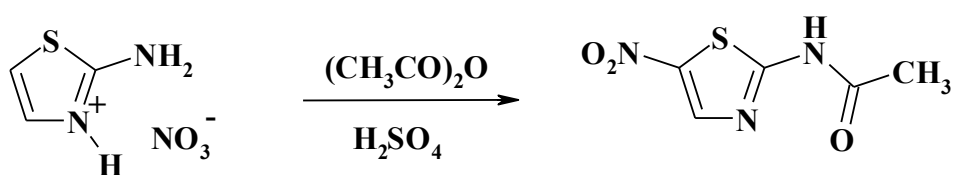
1,3-тіазолан-4-карбонова кислота

### 5.3.2. Хімічні властивості тiazолу

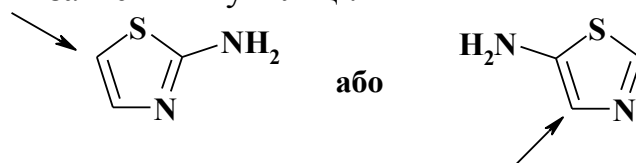
Тiazол є слабкою основою. При дії на нього мінеральних кислот він утворює солі тiazолію, а при алкілуванні галогеналканами утворює четвертинні N-алкілтiazолієві солі.



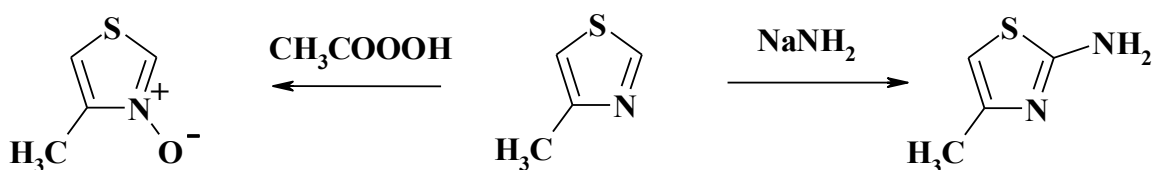
Прямі реакції нітрування, сульфування та галогенування протікають важко. Нітрування фенілтіазолів проходить тільки в *para*-положення бензенового кільця, а у випадку наявності сильних електронодонорних замісників нітрування легко протікає в 5 положення тіазолу.



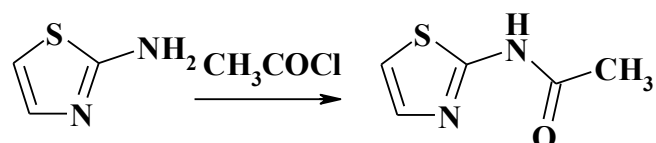
Інші реакції електрофільного заміщення - сульфування та галогенування, також ідуть в 4 та 5 положення при наявності електронодонорних замісників у кільці.



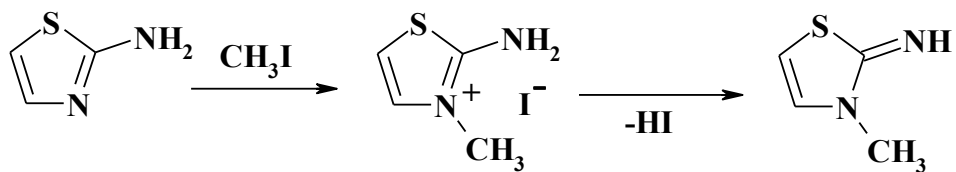
При дії на 4-метилтіазол пероксокислоти він окиснюється до N-оксиду, а нагрівання з амідом натрію призводить до утворення 2-амінопохідної.



2-Амінотіазол виявляє властивості ароматичних амінів. За участю аміногрупи він вступає в реакції ацилювання, діазотування, утворює продукти конденсації з альдегідами.

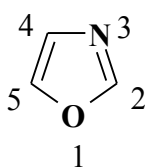


Проте, на відміну від ароматичних амінів, реакції алкілування проходять по атому Нітрогену тіазольного кільця.



Найбільш вигідне в кільці ізотіазолу для електрофільного заміщення положення 4, а положення 5 для нуклеофільного заміщення.

## 5.4. ОКСАЗОЛ

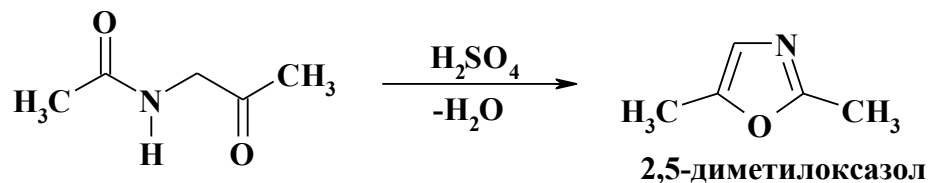


**оксазол**

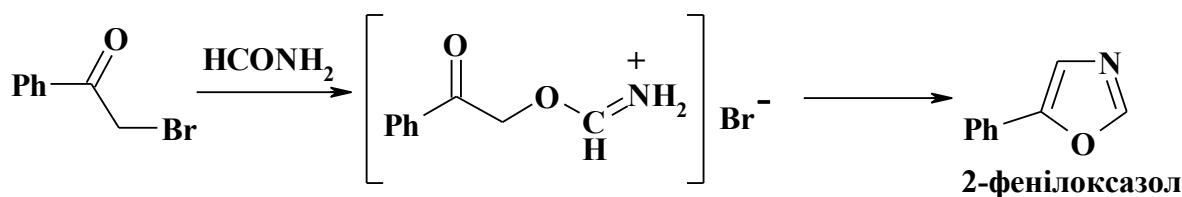
Оксазол – п'ятичленний гетероцикл з двома гетероатомами – азотом та киснем, які знаходяться один від одного в  $\beta$ -положенні. Це безбарвна рідина (т.кип.  $69^{\circ}\text{C}$ ), що добре змішується з етанолом та ефіром.

### 5.4.1. Методи синтезу оксазолу

Найбільше розповсюджений метод отримання оксазолів – циклізація  $\alpha$ -ациламінокетонів. Цей метод схожий на загальний метод синтезу фурану, піролу та тіофену. У випадку оксазолів він має назву синтезу Робінсона – Габріеля. Реакція проходить у присутності сульфатної кислоти при кімнатній температурі. Замість сульфатної кислоти можна використовувати пентахлорид фосфору.



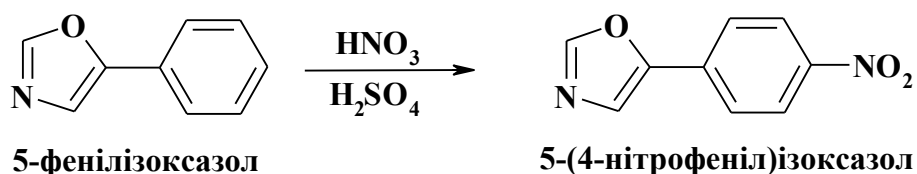
Взаємодія фенацилбромідів з формагідом призводить також до формування оксазольного кільця. Реакцію, зазвичай, проводять при  $100^{\circ}\text{C}$ , без розчинника за присутності карбонату кальцію для зв'язування бромоводню, який виділяється.



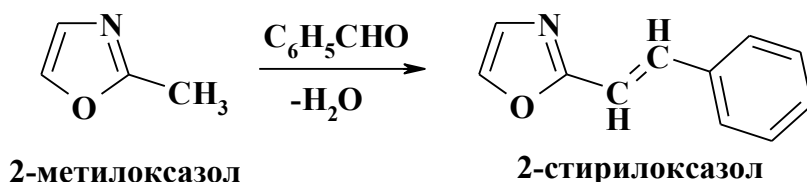
#### 5.4.2. Хімічні властивості оксазолу

Реакції електрофільного заміщення для оксазолу не характерні, і навіть електрофільна атака по атому Нітрогену протікає важко. Метилування атома Нітрогену можливе лише при стабілізації оксазольного кільця електроноакцепторними замісниками.

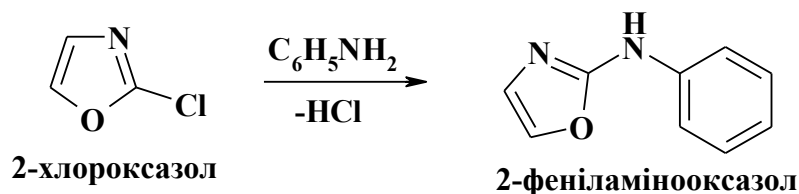
За наявності фенільних замісників нітрування, як правило, протікає в *m*-положення бензенового кільця.



Замісники в 2 положенні циклу досить активні у реакціях з нуклеофільними реагентами. Так, 2-метилоксазол вступає у конденсацію з бензальдегідом.

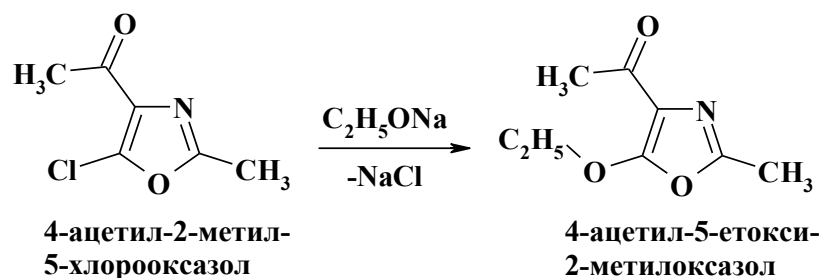


Галогени у другому положенні системи досить легко заміщуються на аміно-, гідроксо-, алкокси-, меркаптогрупи.

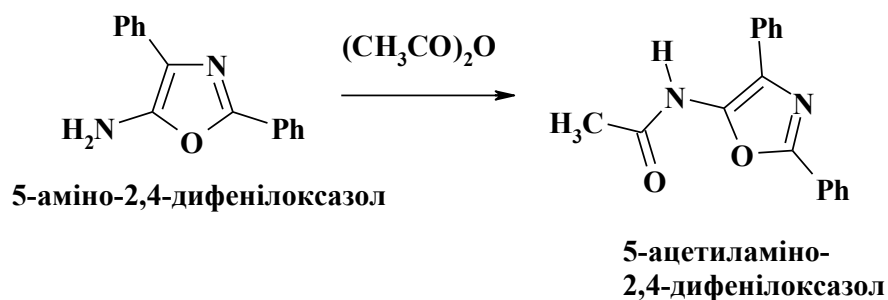


Галогени в положенні 5 можуть вступати в вище наведені заміщення лише за наявності електроноакцепторного замісника в положенні 4.

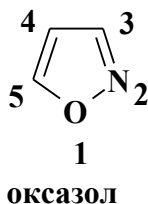




Найбільш вивченими є 5-амінооксазоли. Вони можуть у звичайних умовах вступати в реакцію ацилювання. 4-Амінооксазоли є достатньо нестійкими сполуками.

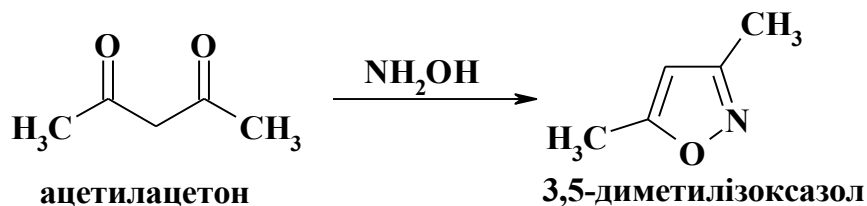


### 5.4.3. Ізоксазол



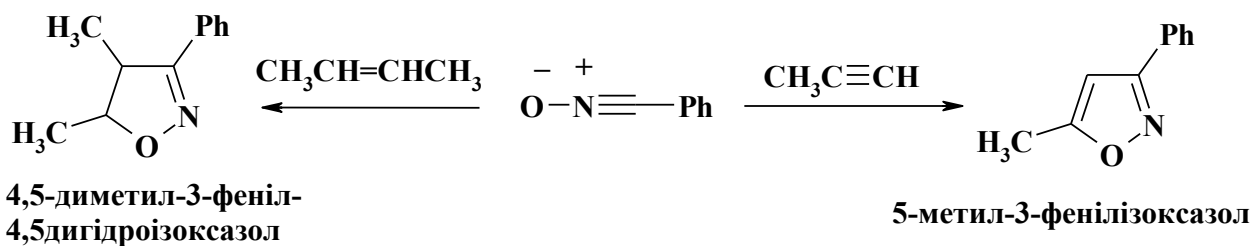
У ізоксазолу гетероатоми розміщені в положенні 1,2. Це безбарвна рідина (т.кип. 95°C), добре розчинна у воді та органічних розчинниках.

Загальним методом синтезу ізоксазольного циклу є взаємодія 1,3 – дикарбонільних сполук із гідроксиламіном.

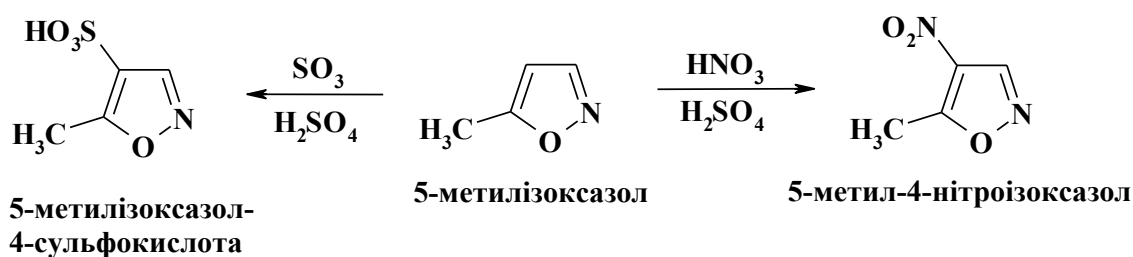


Інший загальний метод базується на реакції похідних ацетилену та етилену з окисами нітрилів, який призводить до утворення ізоксазолів та

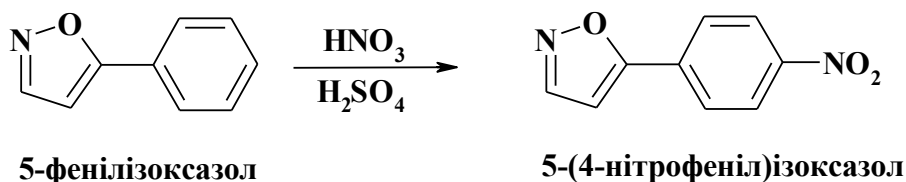
ізоксазолінів відповідно.



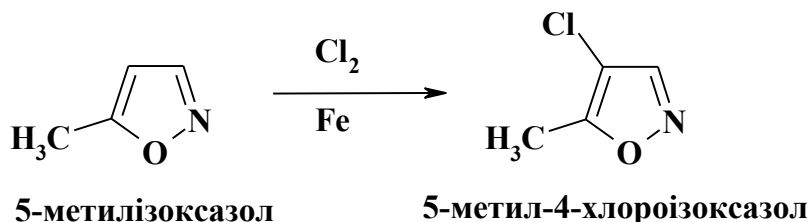
Ізоксазоли в реакціях електрофільного заміщення є малоактивними. Сам ізоксазол нітрується в положення 4 з виходом лише 3,5%. Однак введення в систему алкільних замісників значно полегшує протікання нітрування та сульфування.



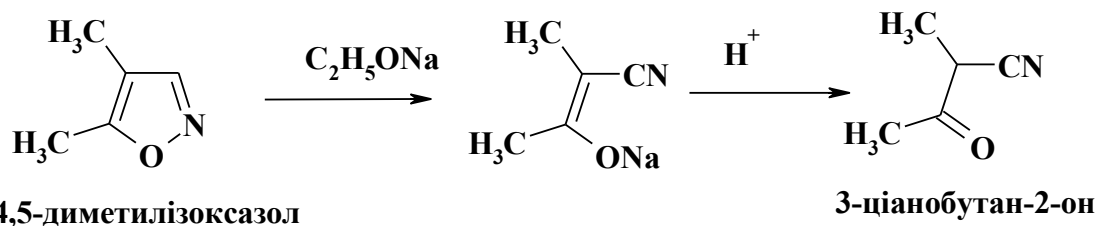
Для ізоксазолів, як і для оксазолів, при наявності фенільних замісників нітрування, як правило, протікає в *n*-положення бензольного кільця.



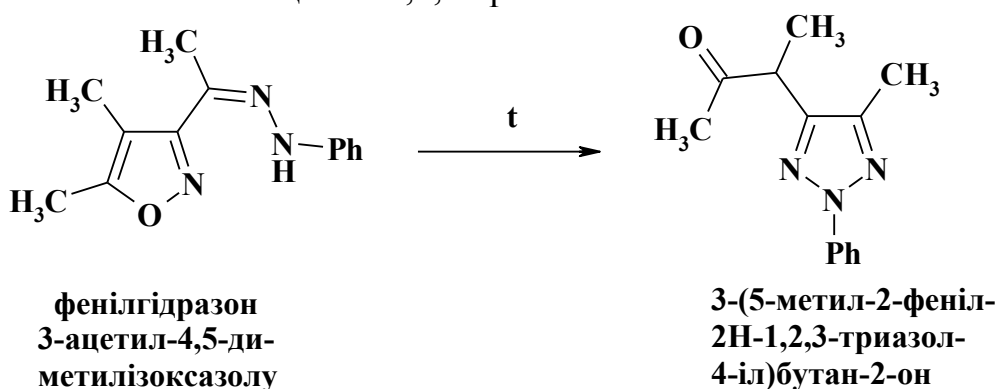
Галогенування ізоксазолів відбувається у 4 положення.



При дії нуклеофільних реагентів ізоксазольний цикл розкривається з утворенням  $\beta$ -оксинітрilів.



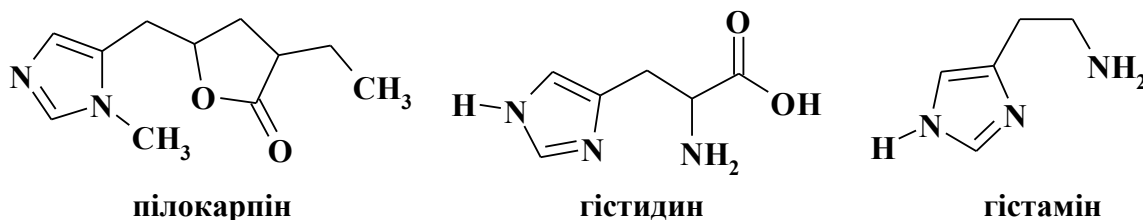
Для деяких похідних характерні перегрупування. Так, при нагріванні фенілгідрозону 3-ацетил-4,5-диметилізоксазолу відбувається перегрупування останнього в заміщений 1,2,3-триазол.



## 5.5. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

### 5.5.1. Найважливіші похідні імідазолу та бензімідазолу

Серед похідних імідазолу важливе значення мають такі природні сполуки, як алколоїд пілокарпін,  $\alpha$ -амінокислота гістидин і біогенний амін – гістамін.

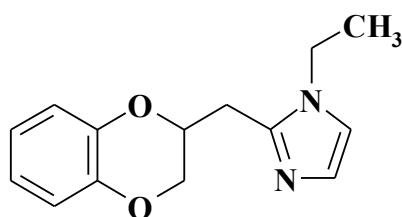


Пілокарпін використовують для зниження внутрішньоочного тиску та лікування глаукоми.

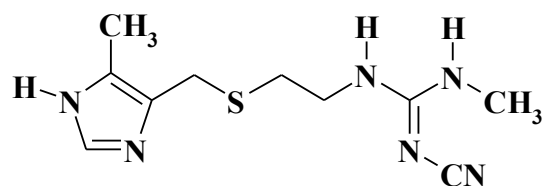
Гістидин у вигляді *L*-конфігурації входить до складу багатьох білків. Його хлороводнева сіль застосовується в медицині при лікуванні гепатитів, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. При

ферментативному декарбоксилюванню гістидин перетворюється в гістамін. Зазвичай гістамін в організмі знаходиться в неактивних лабільних комплексах з білками. При патологічних станах (опіки, відмороження, алергічні захворювання і т. д.) гістамін виділяється у вільному вигляді. Вільний гістамін викликає спазм гладкої мускулатури, розширює капіляри та збільшує їх проникність, збільшує секрецію шлункового соку.

Імідазольне ядро входить до складу ряду лікарських препаратів. Наприклад, антидепресанта імілоксану та циметидину, який використовується для лікування виразки шлунку.

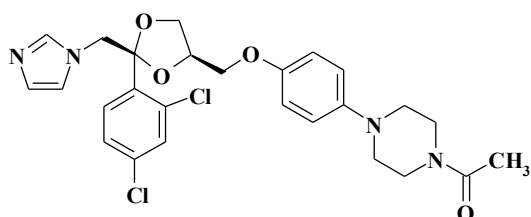


**імілоксан**

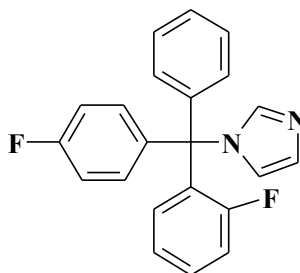


**циметидин**

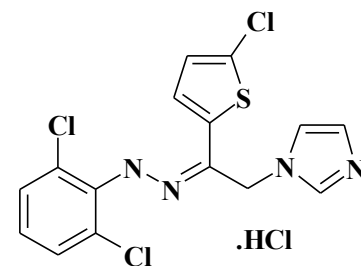
До похідних імідазолу належить ціла група протигрибкових препаратів, наприклад, кетоназол, флутримазол, зіноконазол.



**кетоназол**

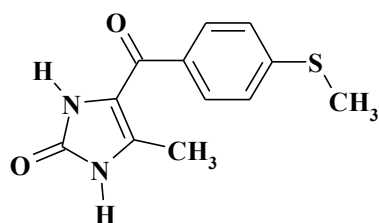


**флутримазол**

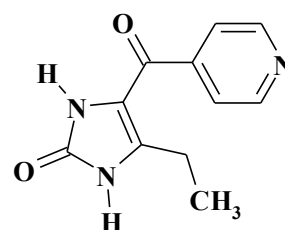


**зіноконазол**

Серед синтетичних похідних імідазол-2-ону можна виділити два кардіотоніки – еноксімол та піроксімол.

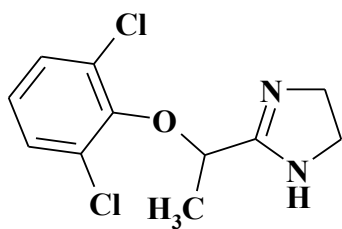


**еноксімол**

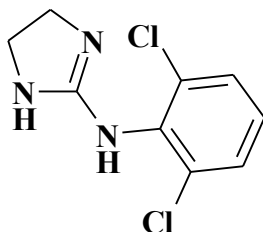


**піроксімол**

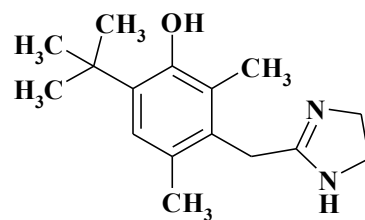
До похідних імідазоліну-2 відносяться два препарати з антигіпертензивною дією – лофексідін та клофелін. Оксиметазолін виявляє судинорозширюючу дію.



лофексидін



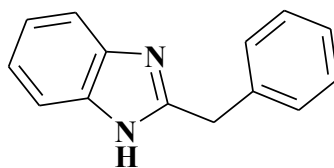
клофелін



оксиметазолін

Бензімідазольний фрагмент входить до складу вітаміну В<sub>12</sub>.

Серед синтетичних похідних бензімідазолу відноситься лікарський препарат дібазол, який виявляє судинорозширюючу, спазмолітичну та гіпотензивну дію.

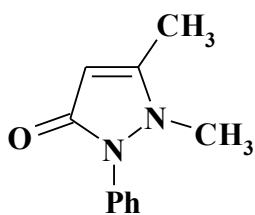


НСІ

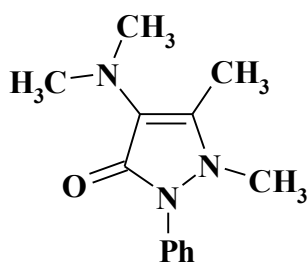
дібазол

### 5.5.2. Найважливіші похідні піразолу

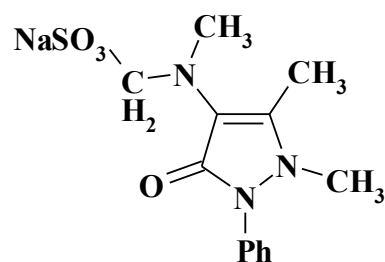
Піразольний цикл входить до складу лікарських препаратів, барвників, люмінесцентних та флуоресцентних сполук, пестицидів і т. д. Серед фармпрепаратів особливе місце займають похідні антипірину – 2,3-диметил-1-фенілпіразол-5-ону.



антипірин



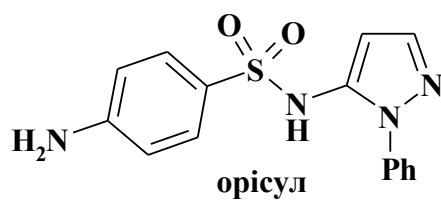
амідопірин



анальгін

Сам антипірин є сильним антипіретиком та болезаспокійливим засобом. Амідопірин та анальгін застосовують у медицині також як жарознижуючі та болезаспокійливі засоби, причому амідопірин сильніше виявляє жарознижуючу дію, а анальгін – болезаспокійливу.

Орісул проявляє тривалу бактеріостатичну дію.

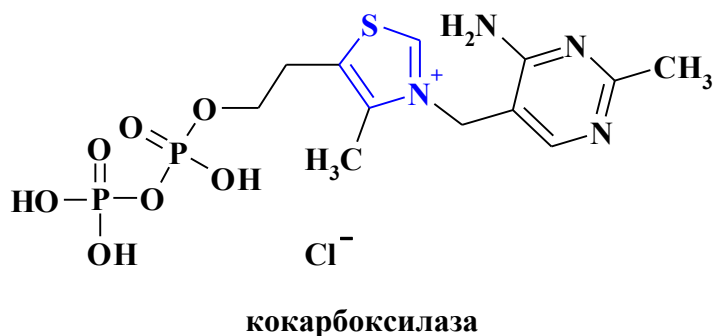
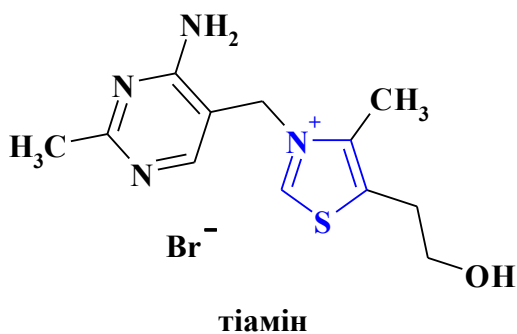


Широко використовуються похідні піразолу як барвники. Наприклад, барвник тартазин жовтий використовується в харчовій промисловості.

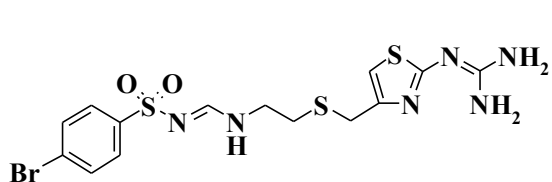


### 5.5.3. Найважливіші похідні тiazолу

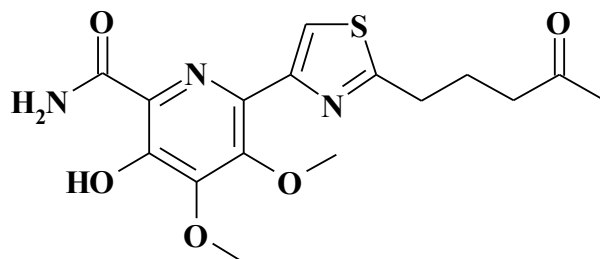
Тiazольний фрагмент входить до складу вітаміну В<sub>1</sub> (тіаміну) та ферменту кокарбоксилази.



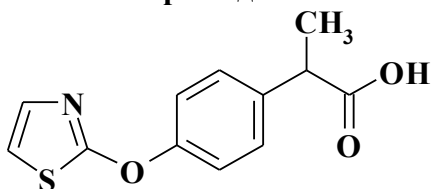
Синтетичні похідні тiazолу виявляють широкий спектр біологічної дії. Так, наприклад, ерботідін використовується при лікуванні виразки шлунку, карнамідин проявляє високу протигрибкову активність, золіпрофен є нестероїдним протизапальним препаратом, а тiazофурін використовують в терапії лейкемії.



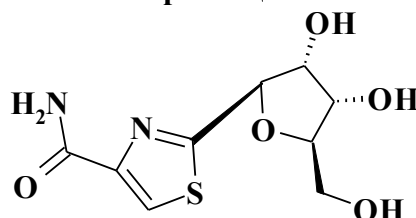
**ерботидін**



**карнаміцин**

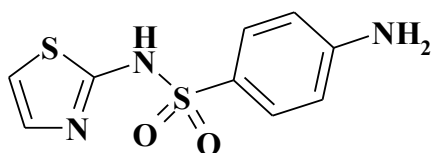


**золіпрофен**

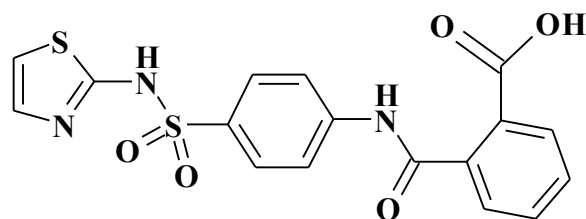


**тіазофурін**

Серед похідних 2-амінотіазолу слід виділити сульфамідні препарати – норсульфазол та фталазол, які виявляють антибактеріальну дію.

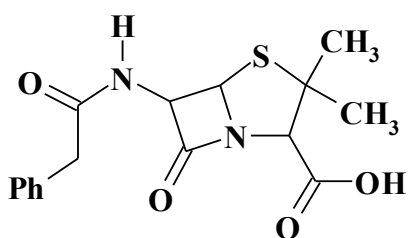


**норсульфазол**

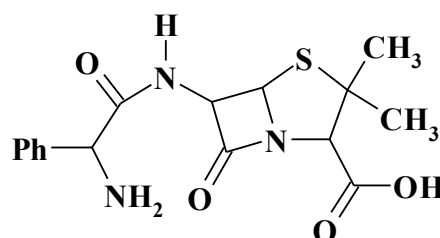


**фталазол**

Тіазолідиновий цикл входить до складу структури пеніцилінів.



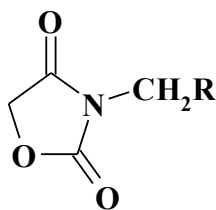
**бензилпеніцилін**



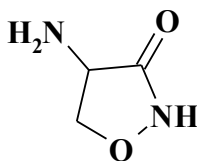
**ампіцилін**

#### **5.5.4. Найважливіші похідні оксазолу та ізоксазолу**

Серед похідних оксазолів знайдено сполуки, які проявляють властивості антиконвульсанта та снодійного. Вони мають в своєму складі залишок 1,3-оксазолідин-2,4-діону.

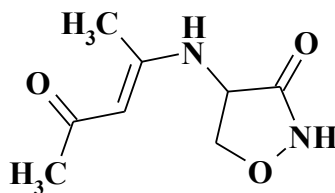


Однак найбільше значення має антибактеріальний агент циклосерин, який представляє собою 4-аміно-1,2-оксазолідин і є метаболітом *Streptomyces orchidaceus*. Циклосерин широко використовується для лікування туберкульозу.



**циклосерин**

Оскільки молекула циклосерину дуже легко димеризується і втрачає активність, розроблена форма препарату з блокованою аміногрупою. При блокуванні аміногрупи циклосерину ацетилацетоном утворюється препарат пентізидон.



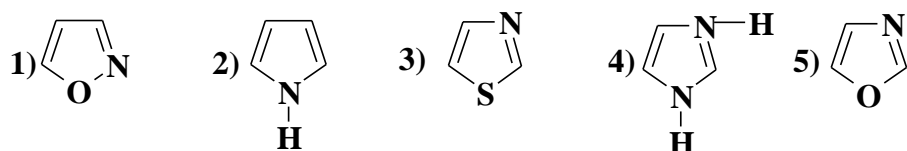
**пентізидон**

### ***Контрольні питання та вправи***

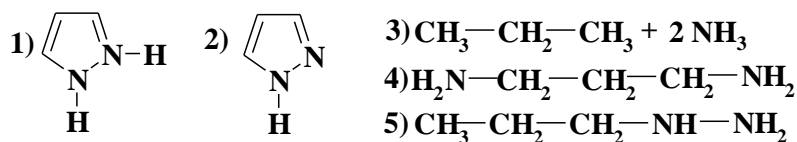
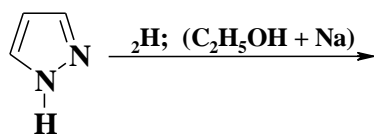
1. Охарактеризуйте поняття „азоли”.
2. Дайте загальну характеристику азолів.
3. Наведіть методи синтезу імідазольного кільця.
4. Доведіть амфотерність імідазолу та піразолу.
5. Який вид таутомерії характерний для імідазолу?
6. Охарактеризуйте відношення імідазолу до електрофільних реагентів.
7. Як поводить себе імідазол в реакціях з нуклеофільними реагентами?
8. Наведіть методи синтезу бензімідазолу.
9. Яке практичне значення мають похідні імідазолу та бензімідазолу?
10. Наведіть методи синтезу піразолу.



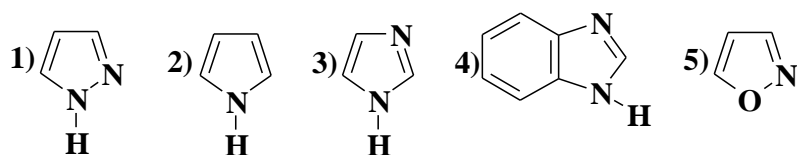
11. Який вид таутомерії характерний для піразолу?
12. Охарактеризуйте відношення піразолу до електрофільних реагентів.
13. Як поводить ся піразол в реакціях з нуклеофільними реагентами?
14. Наведіть методи синтезу індазолу.
15. Яке практичне значення мають похідні піразолу?
16. Наведіть методи синтезу тіазолу.
17. Наведіть методи синтезу частково гідрованих форм тіазолу.
18. Охарактеризуйте хімічні властивості тіазолу.
19. Яке практичне значення мають похідні тіазолу?
20. Наведіть методи синтезу оксазолу та ізоксазолу.
21. Опишіть хімічні властивості оксазолу та ізоксазолу.
22. Яке практичне значення мають похідні оксазолу та ізоксазолу?
23. Які із приведених гетероциклів в своїй структурі мають атом Нітрогену піридинового типу?



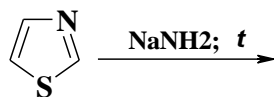
24. Вкажіть формулу сполуки, яка утворюється в результаті реакції відновлення піразолу за схемою?

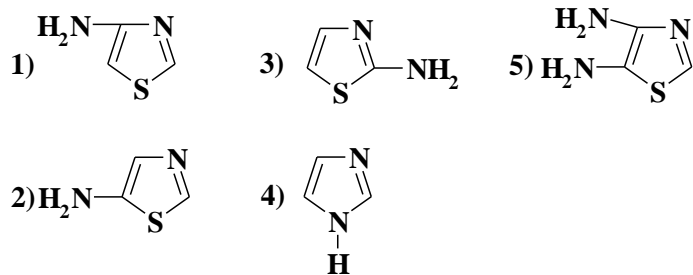


25. Які з приведених сполук виявляють амфотерні властивості?

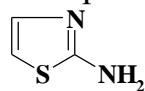


26. Вкажіть формулу кінцевого продукту реакції:





27.3 якими із реагентів 2-амінотіазол реагує за участю аміногрупи?



- 1)  $\text{CH}_3\text{I}$    2)  $\text{HCl}$    3)  $\text{CH}_3\text{COCl}$    4)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{H}$    5)  $\text{NaNO}_2 + \text{HCl}$

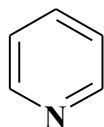
## РОЗДІЛ 6

### ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

---

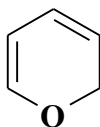
Найважливіші представники даної групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група – гетероцикли, що містять один атом Нітрогену і друга - гетероцикли, що містять один атом Оксигену.

До першої групи відноситься піридин.

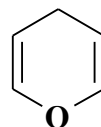


піридин

До другої групи відносять  $\alpha$ -піран,  $\gamma$ -піран.



$\alpha$ -піран



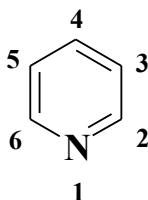
$\gamma$ -піран

#### 6.1. ПІРИДИН

Піридин - шестичленний гетероцикл з одним атомом Нітрогену. Безбарвна рідина (т.кіп. 115°C) з характерним неприємним запахом. Без обмежень змішується з водою та практично з усіма органічними розчинниками. З водою (41.3 мас %) утворює азеотропну суміш з температурою кипіння 93.6°C.

Вперше піридин був отриманий з фракцій кам'яновугільної смоли у 1849 році Андерсеном.

За хімічною будовою піридин можна розглядати як аналог бензену, у якого одна СН-група заміщена на атом Нітрогену.

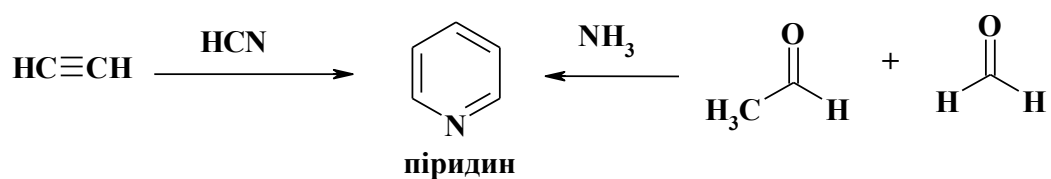


Нумерація циклу починається з атома Нітрогену. Іноді для позначення положення радикалів використовують грецькій алфавіт. Положення 2 та 6 називають  $\alpha$  і  $\alpha'$ , положення 3 і 5 –  $\beta, \beta'$ , положення 4 –  $\gamma$ .

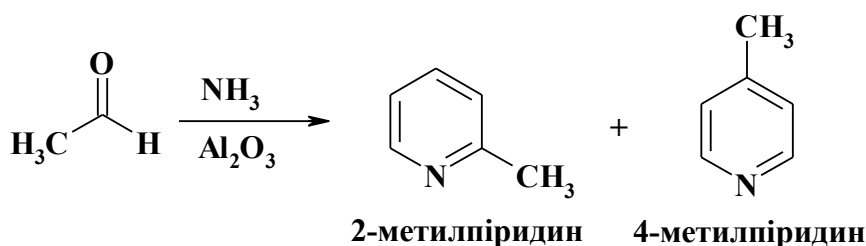
### 6.1.1. Методи синтезу піридину

Джерелом піридину і його гомологів (2-, 3- і 4-метилпіридині - піколіні) є головним чином природна сировина. Вміст піридину в кам'яновугільній смолі складає близько 0,1%.

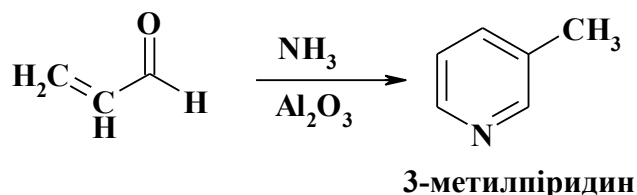
На даному етапі широко використовується каталітична конденсація ацетилену з амоніаком або синільною кислотою. Конденсація альдегідів з амоніаком призводить також до утворення піридину та його гомологів.



Так, при нагріванні оцтового альдегіду з амоніаком до 400°C у присутності оксиду алюмінію утворюється суміш 2- та 4-метилпіридинів.

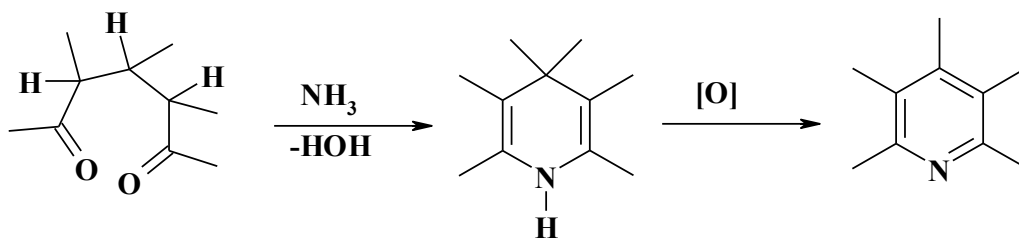


Конденсація акролеїну з амоніаком призводить до утворення 3-метилпіридину.



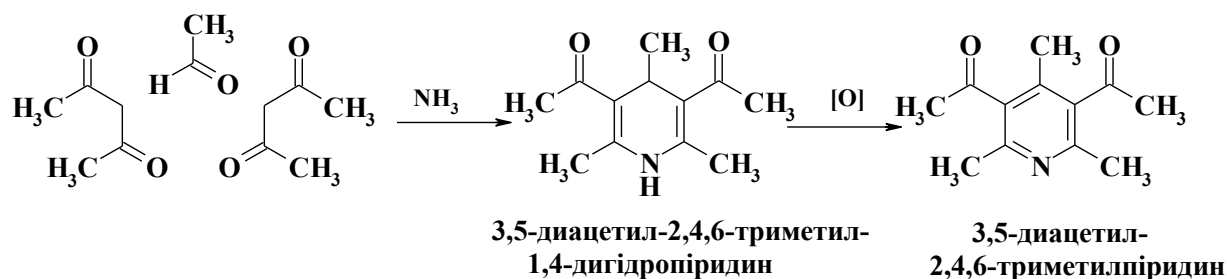
Використовуючи інші аліфатичні альдегіди, або їх суміші, отримують різні алкілзаміщені піридини.

Одним з основних методів побудови піридинового ядра є конденсація 1,5-дикарбонільних сполук з амоніаком. Ця конденсація призводить до утворення 1,4-дигідропіридинів, які при окисненні ароматизуються в піридини:

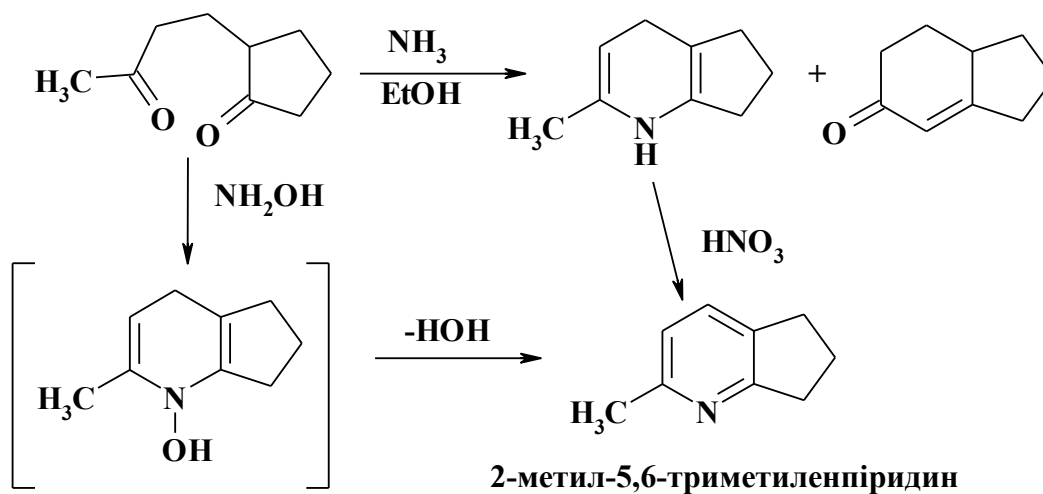


До утворення 1,4-дигідропіридинів призводить і трьохкомпонентний **синтез Ганча** - конденсація альдегіду, 1,3-дикарбонільної сполуки та амоніаку.

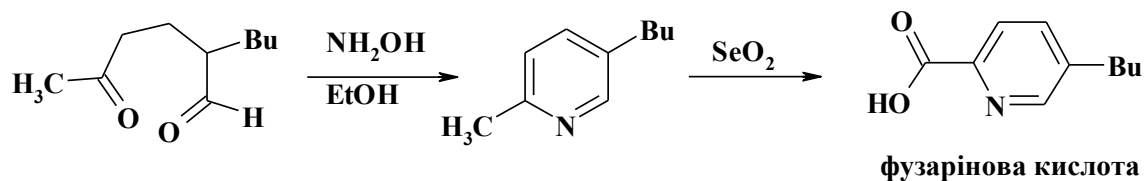
Так, використання 2 моль  $\beta$ -дикарбонільної сполуки, 1 моля альдегіду і амоніаку дозволяє одержувати симетричні 1,4-дигідропіридини. Останні при окисненні дають піридини.



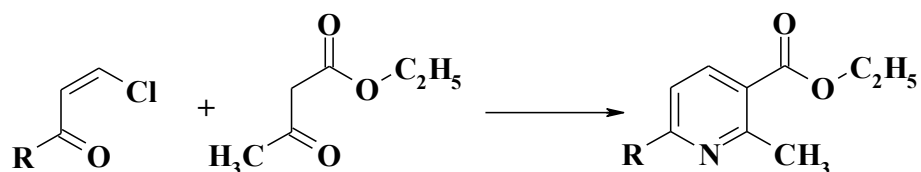
Реакція з 1,5-дикетонами ускладнюється утворенням карбоциклічного продукту внутрішньомолекулярної кротонової конденсації. Якщо замість амоніаку в реакції використовувати гідроксиламін, то цього побічного процесу можна уникнути. Крім того в цьому випадку ароматизація дигідроструктури відбувається за рахунок відщеплення води і відпадає необхідність у додатковому окисненні.



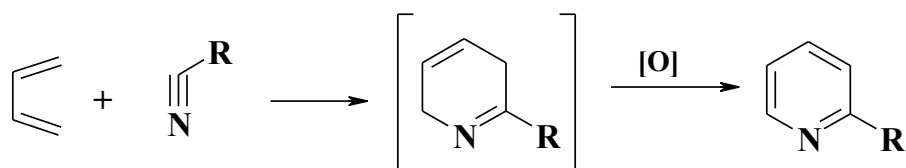
Цим методом синтезують антибактеріальний метаболіт цвілі - фузарінову кислоту (5-бутил-2-карбоксіпіридин).



Піридинове кільце може бути синтезоване при взаємодії  $\beta$ -хлорвінілкетонів з ацетооцтовим естером у присутності амоніаку (Н.К. Кочетков, А. Н. Несмеянов).

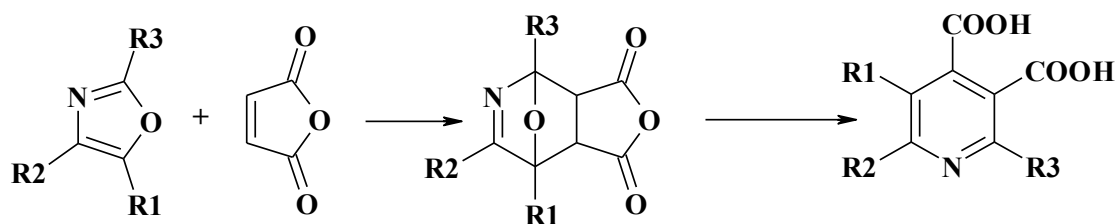


При синтезі піридинів по реакції Дільса-Альдера з 1,3-бутадієнів у ролі дієнофілу виступає нітрильна група:

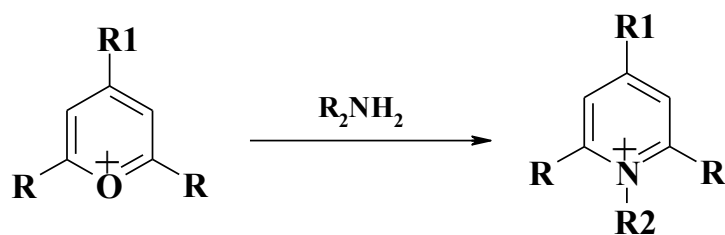


3,6-Дигідропохідне, що утворюється в результаті циклоконденсації, на відміну від 1,4-дигідроструктур, легко піддається ароматизації під дією кисню повітря.

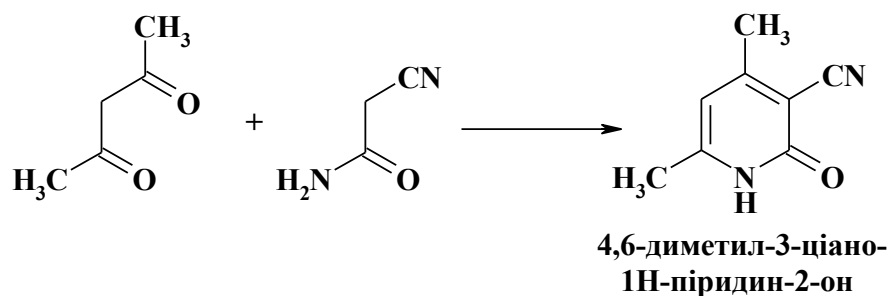
Дієнова конденсація гомологів оксазолу з малеїновим ангідридом приводить до утворення піридин-3,4-дикарбонових кислот (метод Кондратьєва).



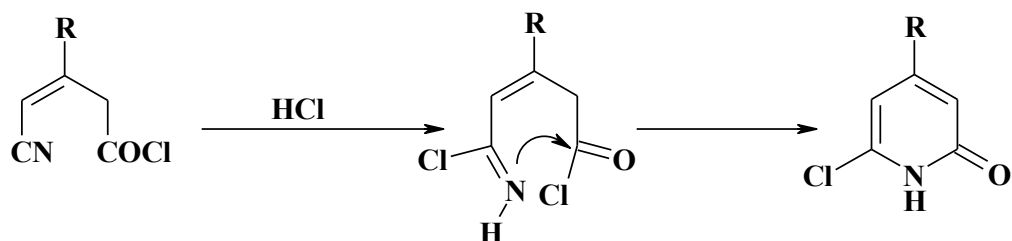
Утворення N-алкіл- та N-арилзаміщених піридинієвих солей відбувається при взаємодії солей пірилію з амінами.



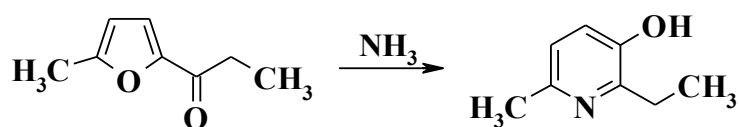
Конденсація аміду ціанооцтової кислоти з  $\beta$ -дикарбонільними сполуками приводить до заміщених піридин-2-онів.



Останній також можна отримати циклізацією хлорангідриду 4-ціано-3-бутенової кислоти в присутності хлороводню.



Інший метод отримання піридинового циклу можна розглянути на прикладі синтезу препарату мексидон. В основі методу лежить реакція з розширенням циклу. Кип'ятіння 5-метил-2-пропіонілфурану з водним розчином амоніаку приводить до утворення 2-етил-6-метилпіридин-3-олу.

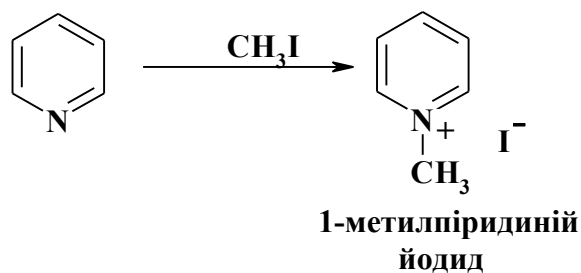


### 6.1.2. Хімічні властивості піридину

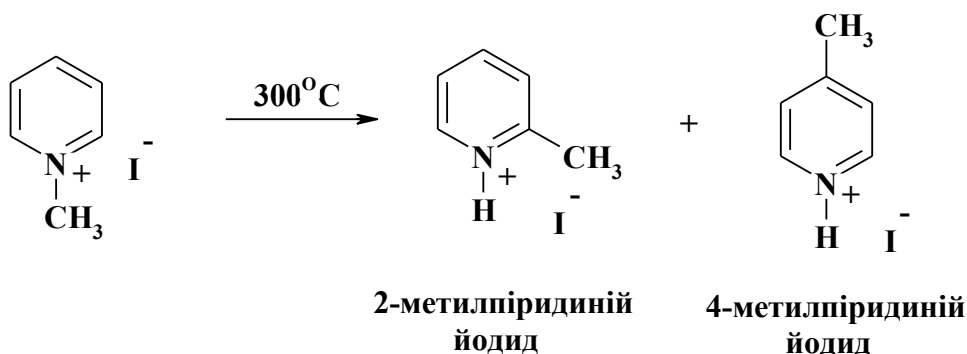
Піридин є ароматичною  $\pi$ -електронною системою, яка утворюється за рахунок  $\pi$ -електронів трьох подвійних зв'язків кільця. Неподілена пара електронів атома Нітрогену лежить в площині, перпендикулярній площині  $\pi$ -системи кільця і не бере участі в створенні ароматичного секстету. Звідси

витають два дуже важливі для хімії піридину наслідки: по-перше, атом Нітрогену володіє основними і нуклеофільними властивостями, по-друге, за рахунок більшої, ніж у Карбону, електронегативності атома Нітрогену ядро піридину отримує  **$\pi$ -дефіцитність**, оскільки електронна щільність в кільці розподілена нерівномірно і частково локалізована на атомі Нітрогену.

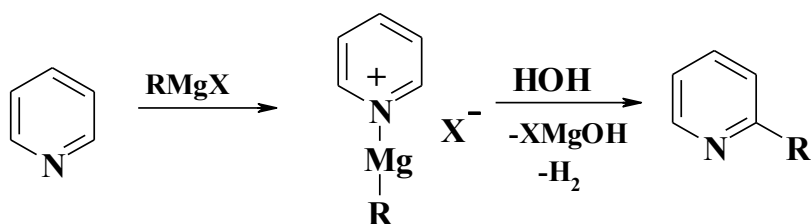
Нуклеофільність кільцевого атома Нітрогену виявляється в його здібності до алкілювання і ацилювання. При алкілюванні утворюються стійкі піридинієві солі:



При нагріванні 1-метилпіридиній йодиду в запаяній ампулі до 300°C відбувається перегрупування Ладенбурга – міграція метильної групи в 2 положення системи. Вважають що при нагріванні відбувається дисоціація з утворенням електрофільної частинки  $\text{CH}_3^+$ , яка і взаємодіє далі з піридином по положеннях 2 та 4.



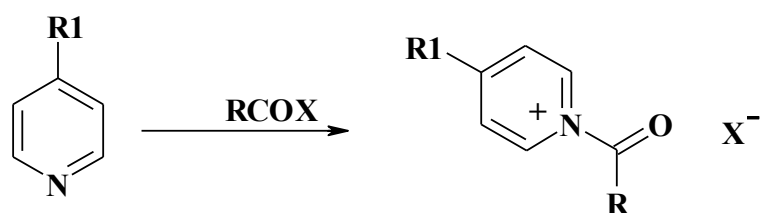
При взаємодії піридину з реактивом Гриньяра на першій стадії утворюється комплекс, який при нагріванні до 150 - 160°C перегрупується у 2-алкіл- або арилпіридин.



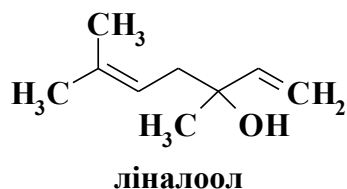
При утворенні ацилвмісних піридинієвих солей необхідно використовувати надлишок піридину для зв'язування  $\text{HX}$ . Ацилвмісні піридинієві солі є дуже сильними ацилюючими агентами, що



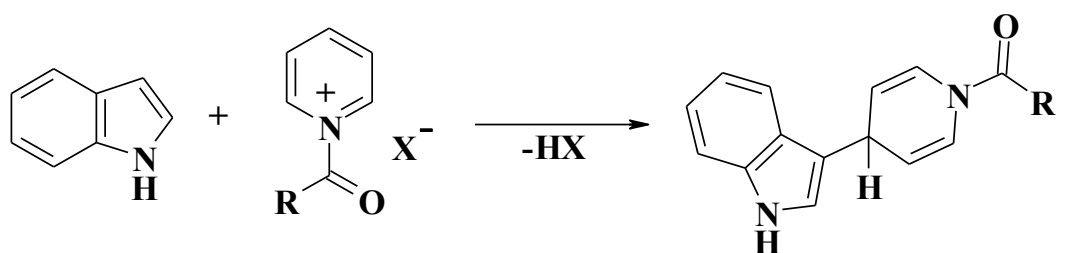
перевершують по активності ангідриди і хлорангідриди кислот.



N-Ацилпіридинієві солі (з  $R_1 = NMe_2$ ) знайшли дуже широке застосування для ацилювання просторово затруднених спиртів. Так, для ацилювання *трет*-бутилового спирту зазвичай використовують як каталізатори 4-диалкіламінопіридини, які за своєю активністю перевершують прості третинні аміни. Навіть дуже лабільні третинні спирти, такі, як ліналоол, можна ацилювати оцтовим ангідридом у присутності 4-N,N-диметиламінопіридину.

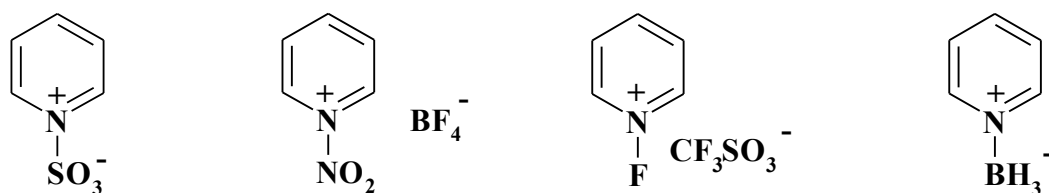


У присутності сильних нуклеофілів або  $\pi$ -електрононасичених гетероциклічних систем, наприклад піролу або індолу, N-ацильні солі піридину вступають у реакцію нуклеофільного заміщення.



1-ацил-4-(індол-3-іл)-1,4-дигідропіридин

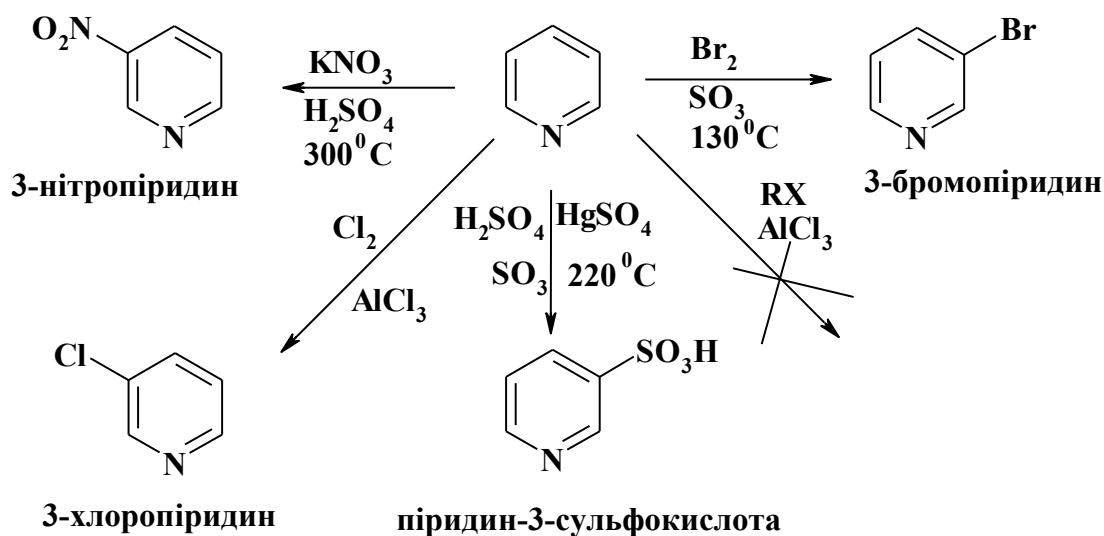
Для піридину характерно утворення комплексів з кислотами Льюїса, які в більшості виступають м'якими електрофільними агентами:



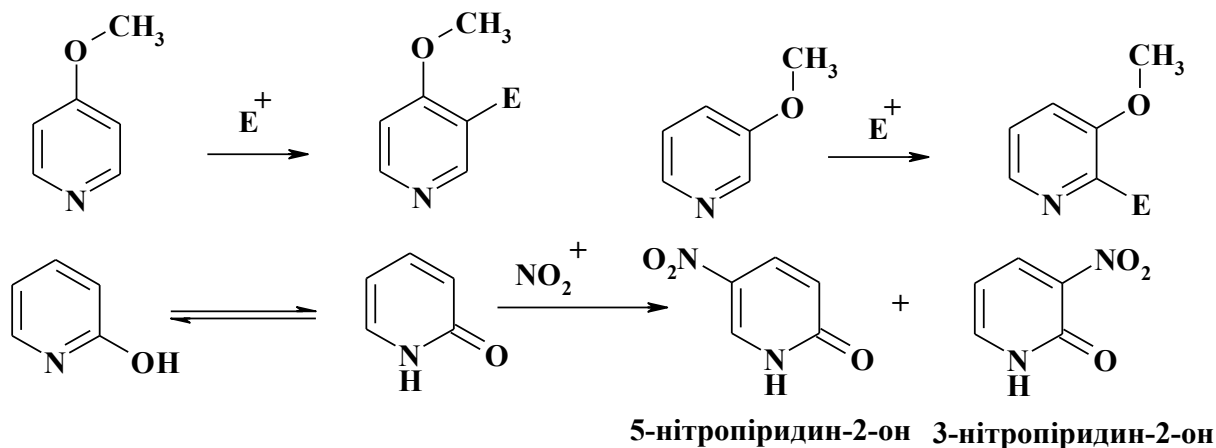
Реакції електрофільного заміщення для піридину йдуть важко, що

обумовлено  $\pi$ -дефіцитністю ядра і здатністю атома Нітрогену утворювати солі з протонними кислотами і комплекси з кислотами Льюїса. Атака електрофіла йде за положенням 3. По здатності до електрофільного заміщення піридин нагадує нітробензен. Не дивлячись на те, що в резонансній стабілізації проміжного катіону при електрофільній атаці бере участь однакове число мезомерних структур як при заміщенні за положення 3, так і за положеннями 2 і 4, в останньому випадку катіони з позитивним зарядом на імінному атомі Нітрогену вкрай невигідні.

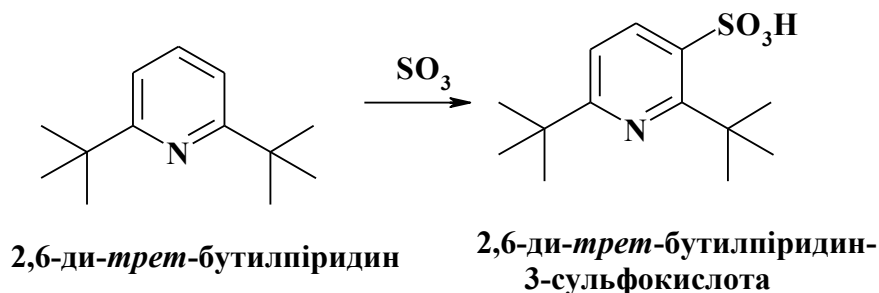
Через вказані вище причини реакції електрофільного заміщення для піридину йдуть в жорстких умовах і часто з низькими виходами:



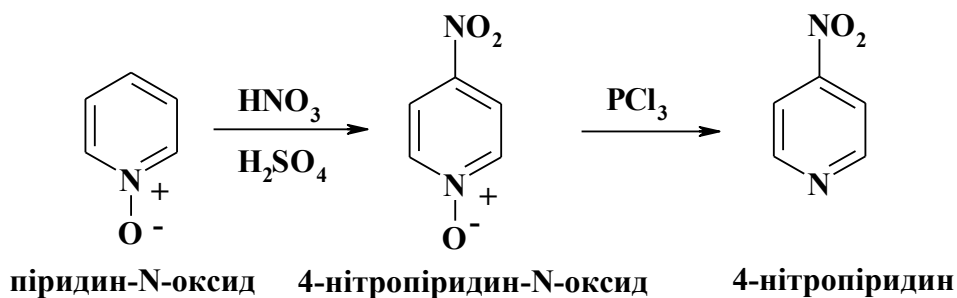
Введення електронодонорних замісників полегшує перебіг процесу електрофільного заміщення. Так, 2,4,6-триметилпіридин нітрується нітратом калію в олеумі вже при  $100^\circ\text{C}$  з виходами 60-70%. Алкокси- і гідрокси-групи не тільки істотно полегшують електрофільне заміщення, але і орієнтують його в *орто*- і *пара*-положення по відношенню до цих замісників:



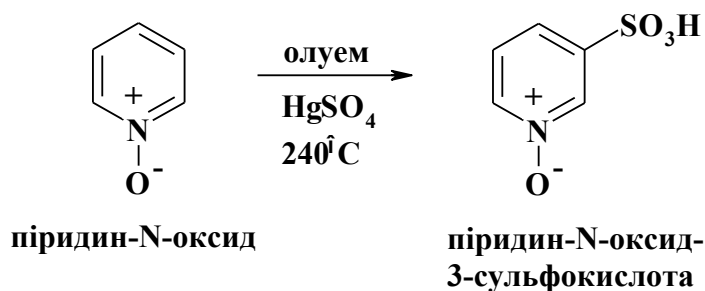
Комплексоутворення електрофільними агентами по атому Нітрогену піридину можна уникнути, якщо ввести в положення 2 і 6 об'ємні замісники, які через стеричні чинники перешкоджатимуть координації по атому Нітрогену. Так, сульфування 2,6-ди-*трет*-бутилпіридину йде надзвичайно легко вже при  $-10^{\circ}\text{C}$ .



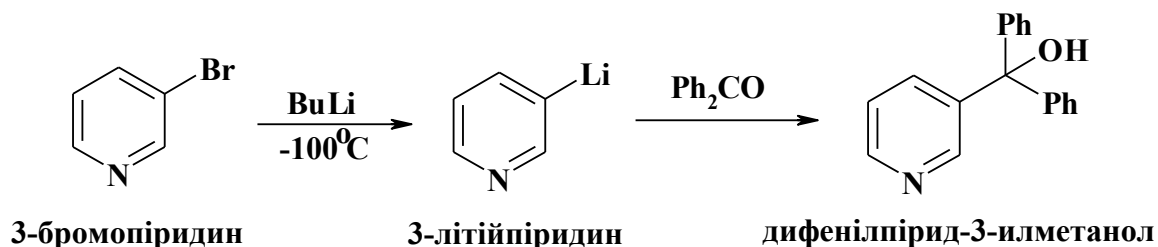
Утворення N-оксидів піридину шляхом його обробки надкарбовими кислотами полегшує електрофільне заміщення і змінює його орієнтацію. Можна провести аналогію між розподілом електронної густини в N-оксиді піридину і фенолят аніоні. Проте, навіть для оксидів піридину електрофільне заміщення проходить у досить жорстких умовах. Якщо врахувати можливість подальшої дезоксигенізації під дією  $\text{PCl}_3$  або  $\text{NO}$ , то такий синтетичний підхід дуже зручний для отримання піридинів з замісниками у  $\alpha$ - і  $\gamma$ -положеннях:



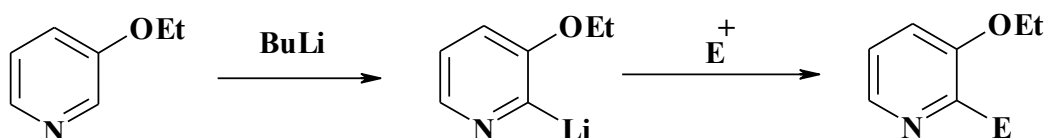
При протонуванні N-оксиду по атому Оксигену електрофільне заміщення може йти і по положенню 3, наприклад:



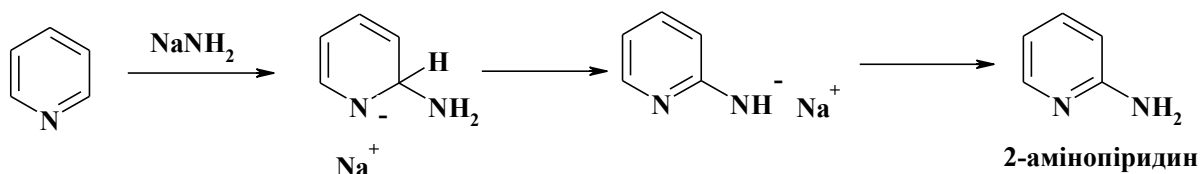
Альтернативним шляхом введення електрофілів в ядро піридину є використання літійвмісних похідних, хоча цей метод менш поширений в піридиновому ряді в порівнянні з п'ятичленими гетероциклами. 3-Літійпіридин одержують реакцією обміну з 3-бромпіридину:



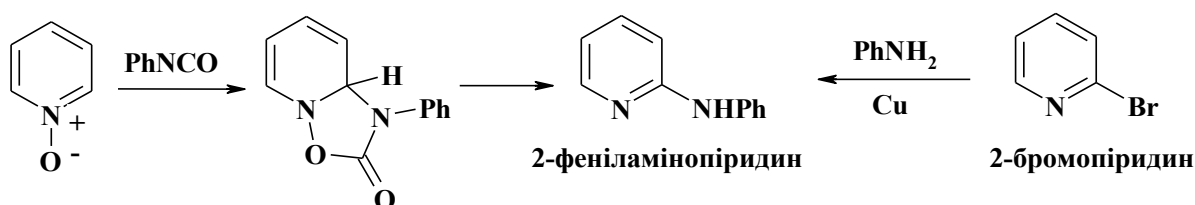
Наявність 3-алкоксигрупи також полегшує літіювання в друге положення гетероциклу:



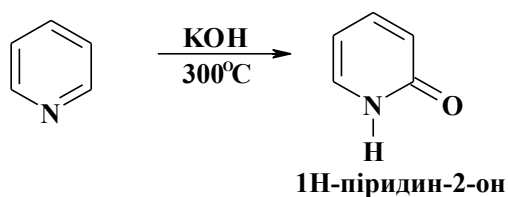
Нуклеофільне заміщення на аміногрупу під дією амідю натрію відоме як реакція Чичибабіна:



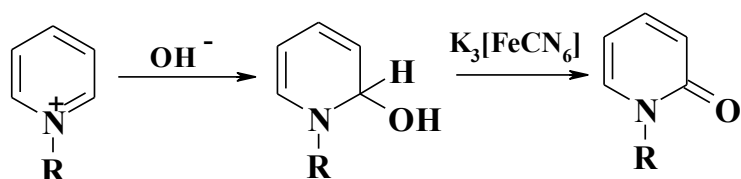
2-Ариламинопіридини можна отримати декількома шляхами. Взаємодія N-оксиду піридину з фенілізоціанатом при 100°C призводить до проміжного циклоадукту, який потім розкладається з виділенням вуглекислого газу до 2-феніламинопіридину. Інший метод базується на стопленні 2-бромопіридину з аніліном у присутності порошку міді.



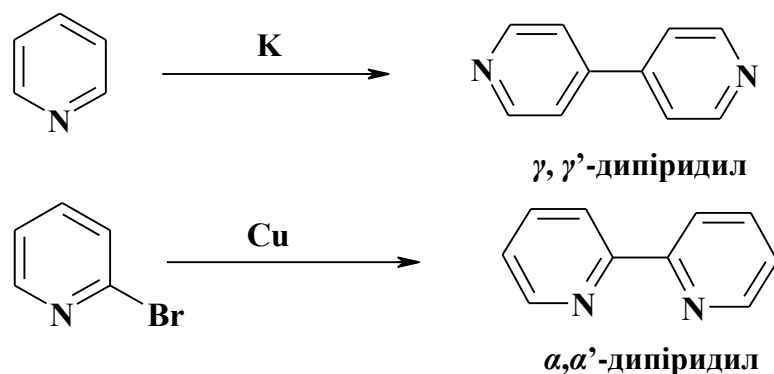
У дуже жорстких умовах відбувається реакція нуклеофільного заміщення на гідроксогрупу, яка призводить до 1Н-піридин-2-ону (піридону-2).



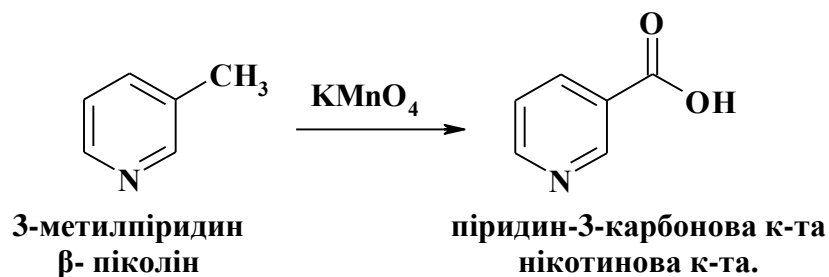
Солі піридинію можуть піддаватися гідроксилуванню, що призводить до утворення 1-алкілпіридин-2-онів. Процес йде аналогічно амінуванню, як окиснювач використовують  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ .



Конденсація двох молекул піридину в присутності калію або натрію призводить до утворення  $\gamma, \gamma'$ -дипіридилу, а при нагріванні бромопіридину в присутності мідного порошку утворюється  $\alpha, \alpha'$ -дипіридил.



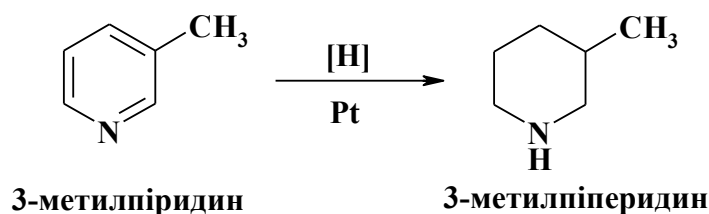
Саме піридинове кільце стійке до дії окисників. При окисненні алкілпіридинів отримують відповідні піридинкарбонові кислоти. Так  $\beta$ -піколін при окисненні перманганатом калію перетворюється в нікотинову кислоту, а  $\alpha$ - та  $\gamma$ -піколіни окиснюються відповідно до піколінової та ізонікотинової кислот.



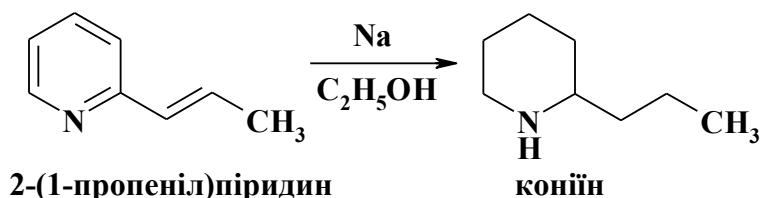
В якості окисника при синтезі піридинкарбонових кислот часто

використовують нітратну кислоту або кисень повітря у присутності  $V_2O_5$ .

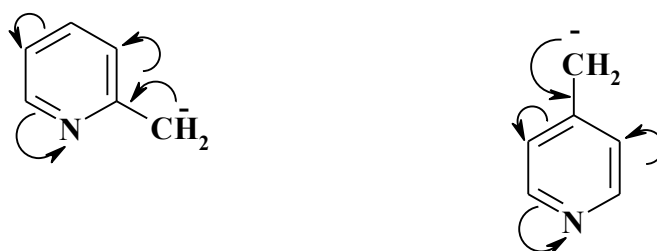
Відновлення піридину та його гомологів проводять зазвичай в присутності Pt чи Pd.



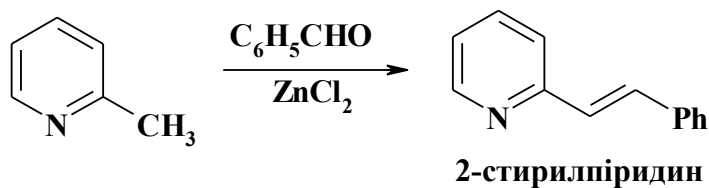
При відновленні 2-(1-пропеніл)піридину натрієм у спирті Ладенбергом був синтезований один із найпростіших алкалоїдів – коніїн (яд болеголова).



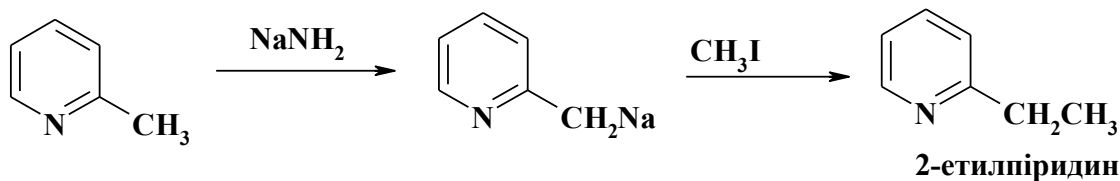
Особливості хімічних властивостей  $\alpha$ - та  $\gamma$ -піколінів обумовлено електроноакцепторним впливом гетероатому на атоми Гідрогену метильних груп, що обумовлює їх підвищену рухливість. Аніони, які утворюються в результаті депротонування, стабілізуються шляхом делокалізації негативного заряду по спряженій системі.



Це пояснює можливість  $\alpha$ - та  $\gamma$ -піколінів вступати в реакції конденсації з альдегідами та кетонами.

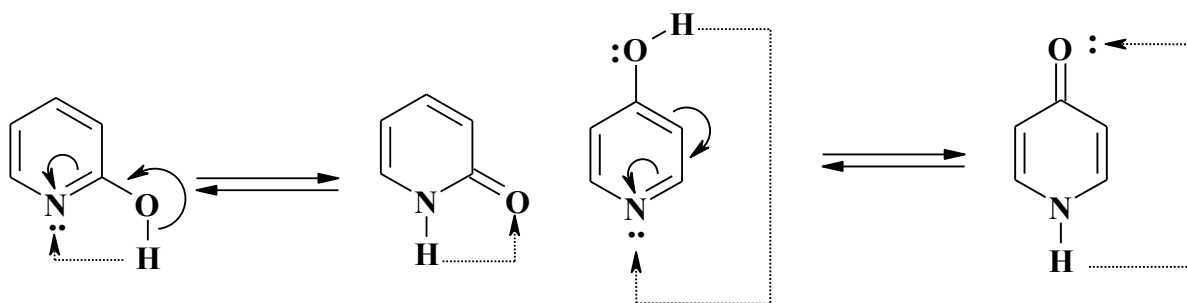


При дії амідю натрію, або феніллітію утворюються металоорганічні сполуки, які використовуються для отримання гомологів піридину.



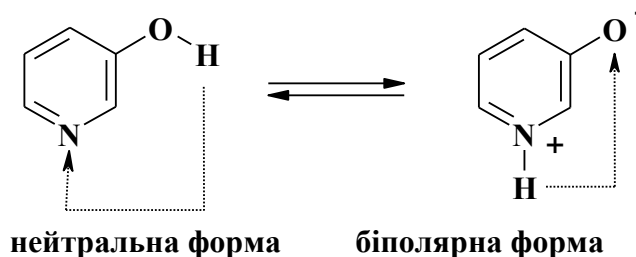
Піридиноли є амфотерними сполуками – вони можуть реагувати як слабкі основи і як слабкі кислоти.

$\alpha$ - та  $\gamma$ -Гідроксипіридини є таутомерними сполуками і існують в двох формах – гідрокси- та оксоформі. У водних розчинах вони зазвичай перебувають у піридоновій формі, в той час як в газовій фазі – в гідроксоформі.



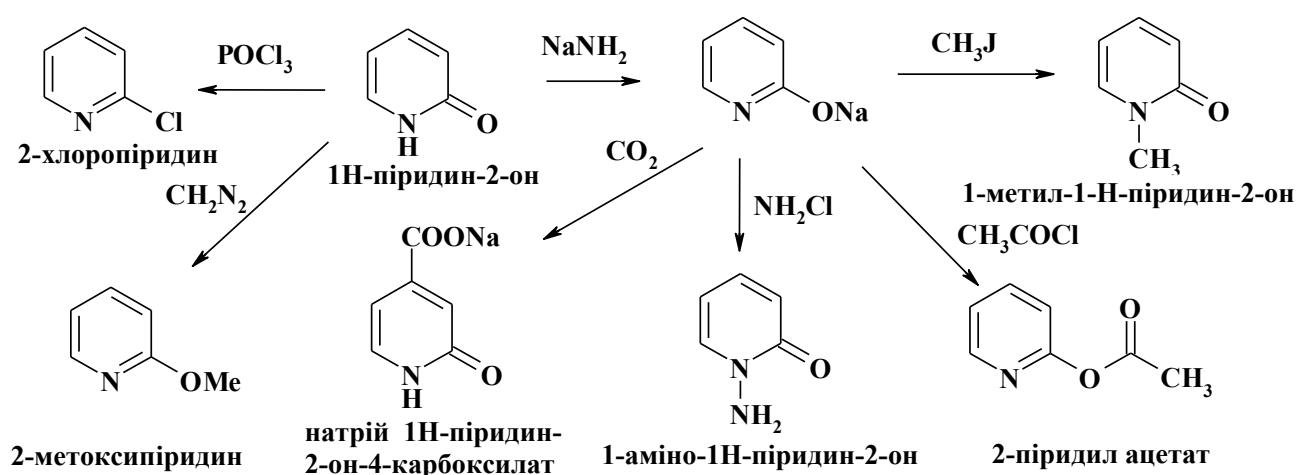
**2-гідроксипіридин    1Н-піридин-2-он    4-гідроксипіридин    1Н-піридин-4-он**

$\beta$ -Гідроксипіридин таутомерних форм не утворює, але у водних розчинах існує в нейтральній та біполярній формі у співвідношенні 1:1.

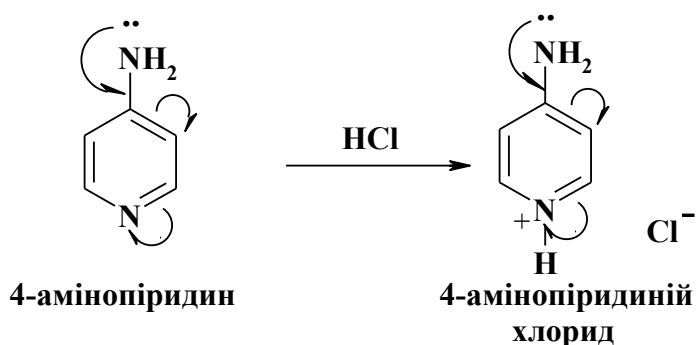


Гідроксипіридини є біфункціональними сполуками. По гетероатому вони проявляють властивості піридину, по гідроксигрупі – властивості фенолу. Найбільш виражений фенольний характер у 3-гідроксипіридину.

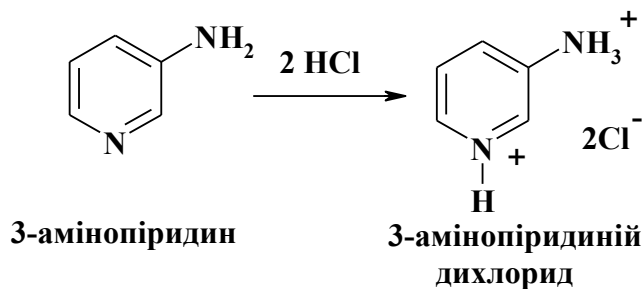
При дії  $\text{POCl}_3$  піридин-2-он перетворюється в 2-хлорпіридин, а при взаємодії з діазометаном – в 2-метоксипіридин. В лужному середовищі піридин-2-он утворює аніон, який далі вступає в реакції електрофільного заміщення. Алкілювання протікає по атому Нітрогену з утворенням N-алкіл-1Н-піридин-2-онів, амінування приводить до 1-аміно-1Н-піридин-2-ону. При ацилюванні хлорангідридами карбонових кислот утворюються естери карбонових кислот, а в умовах реакції Кольбе утворюється натрієва сіль 1Н-піридин-2-он-4-карбонової кислоти.



Наявність у амінопіридинів двох основних центрів обумовлює більш сильніші основні властивості.  $\alpha$ - та  $\gamma$ -Амінопіридини утворюють солі лише з одним еквівалентом кислоти. Протонування відбувається лише по піридиновому атому Нітрогену. Це обумовлено тим, що аміногрупа перебуває в спряженні з гетероатомом і значною мірою втрачає основні властивості, беручи участь в делокалізації позитивного заряду катіону піридинію, що утворюється.



У випадку  $\beta$ -амінопіридину протонування відбувається по двох основних центрах.



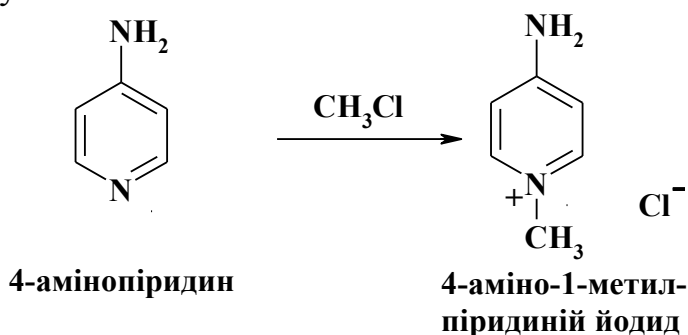
Так само як і  $\alpha$ - та  $\gamma$ -гідроксипіридини,  $\alpha$ - та  $\gamma$ -амінопіридини є



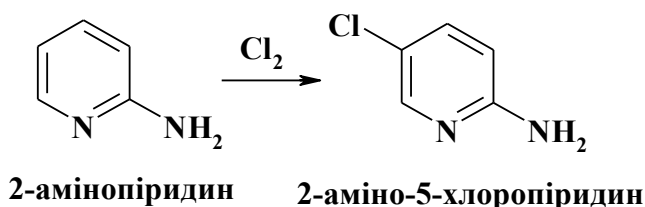
таутомерними сполуками і існують в двох формах – амінній та імінній. Більш стійкою є аміноформа.



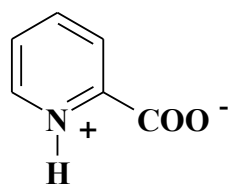
3-Амінопіридин виявляє властивості, характерні для ароматичних амінів. На відміну від нього 2- та 4-амінопіридини за звичайних умов солей діазонію не утворюють, а при алкілуванні реагують по атому Нітрогену піридинового циклу.



У реакціях електрофільного заміщення утворюються продукти *орто*- або *пара*- заміщення відносно аміногрупи. Для 2-амінопіридину заміщення іде переважно в положення 5, для 3-аміно- та 4-амінопіридину заміщення іде відповідно в положення 2 та 3.



Піридинкарбонові кислоти завдяки наявності карбоксильної групи та атома Нітрогену піридинового типу є біфункціональними амфотерними сполуками. У кристалічному стані та частково у розчинах вони існують у формі цвіттер-іона.



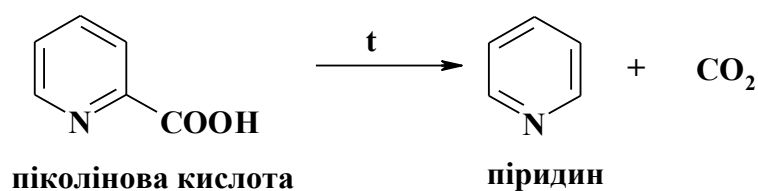
цвіттер-іон  
піколінової кислоти

Завдяки електроноакцепторному впливу гетероатома піридинкарбонові кислоти є більш сильними кислотами ніж бензойна кислота. Піколінова та ізонікотинава кислоти проявляють більш сильніші кислотні властивості, ніж нікотинава завдяки спряженню карбоксильної групи з гетероатомом.

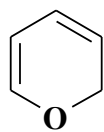
По карбоксильній групі піридинкарбонові кислоти утворюють солі, естери, аміди, гідразиди, галогеноангідриди та інші функціональні похідні. По піридиновому кільцю протікають реакції, характерні для піридину.



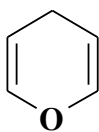
Нагрівання піридинкарбонових кислот приводить до декарбоксилювання. Піколінова кислота легко відщеплює  $\text{CO}_2$ , а нікотинава та ізонікотинава при нагріванні з лугами.



## 6.2. $\alpha$ -ПІРАН ТА $\gamma$ -ПІРАН



$\alpha$ -піран



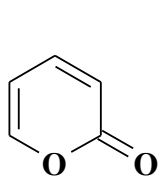
$\gamma$ -піран

$\alpha$ -Піран та  $\gamma$ -піран є шестичленними гетероциклічними сполуками, які містять один атом Оксигену. Вони є структурними ізомерами і відрізняються один від одного положенням метиленової групи в системі. У  $\alpha$ -пірану метиленова група знаходиться у  $\alpha$ -положенні, а в  $\gamma$ -пірану – в  $\gamma$ -положенні. У піранів немає замкненої спряженої системи, через що у їх відсутня ароматичність і характерна низька стабільність.

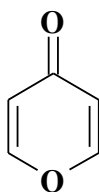
$\alpha$ -Піран у вільному стані не отримано.

$\gamma$ -Піран виділений у індивідуальному стані, але є нестійкою сполукою, яка легко розкладається на повітрі.

Серед похідних пірану найчастіше зустрічаються їх оксопохідні, це  $\alpha$ -пірон (2Н-піран-2-он) та  $\gamma$ -пірон (4Н-піран-4-он).

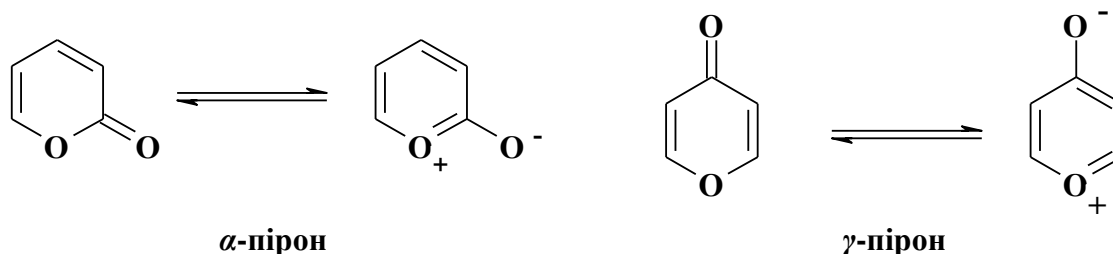


$\alpha$ -пірон  
2Н-піран-2-он



$\gamma$ -пірон  
4Н-піран-4-он

Це шестичленні гетероцикли, які складаються із 5 атомів Карбону, що перебувають у  $sp^3$ -гібридизації, та атома Оксигену. Делокалізацію електронної густини можна показати у вигляді двох резонансних структур, одна з яких дієн, а друга – ароматична система.

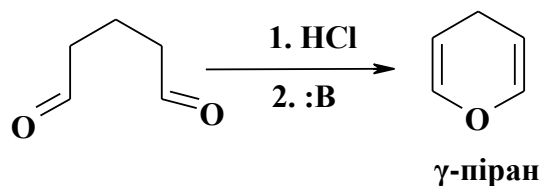


Саме це і обумовлює характер реакцій, в які вступають пірони.

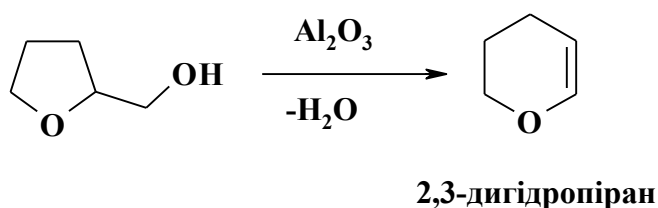
$\alpha$ -Пірон вступає переважно в реакції характерні спряженим дієнам, а  $\gamma$ -пірон часто утворює ароматичні структури.

### 6.2.1. Методи синтезу піранів

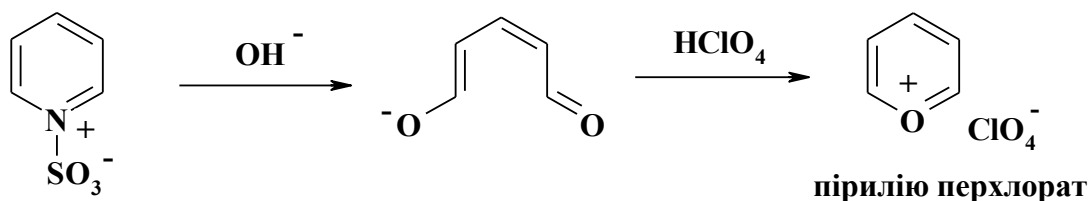
$\gamma$ -Пірон вперше був синтезований з глутарового альдегіду в 1962 р.



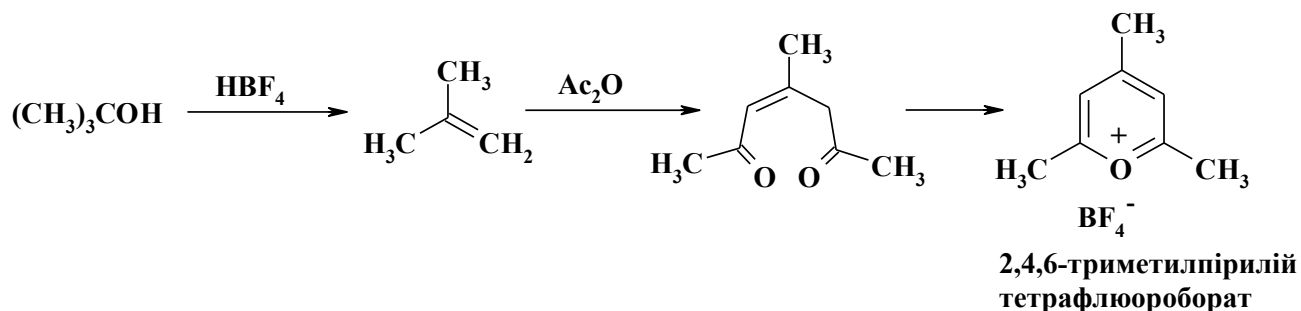
Більш стійкими є відновлені форми пірану. 2,3-Дигідропіран є досить стійкою сполукою, яку отримують каталітичною дегідратацією тетрагідрофурфурилового спирту.



Солі незаміщеного пірилію одержують із натрієвої солі енолу глутаконового альдегіду при дії перхлоратної кислоти. Вихідну сіль отримують лужним гідролізом піридинсульфотриоксиду.

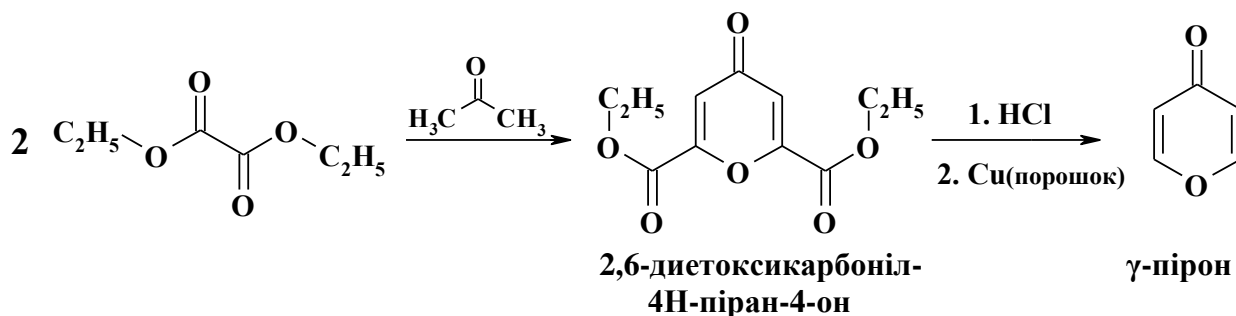


Іншим методом синтезу пірилієвих солей є бісацилювання алкенів або їх попередників оцтовим ангідридом в сильноокислому середовищі. Наприклад ацилювання *трет*-бутанолу в  $\text{HBF}_4$  призводить до утворення борфториду *сим*-триметилпірилію.

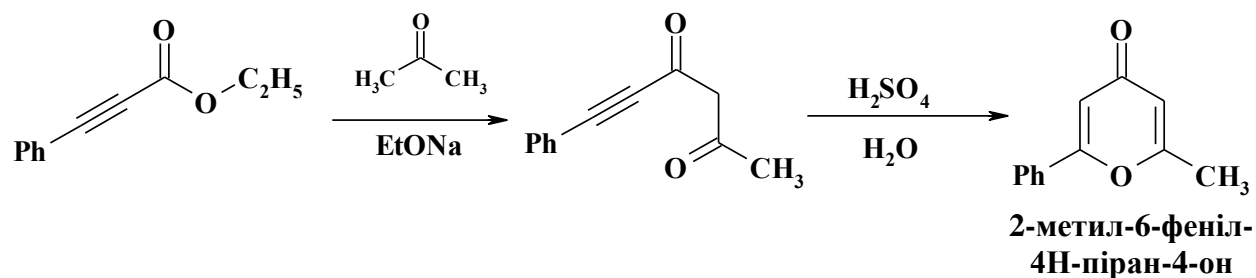


Бісацилювання ацетону та його гомологів диетилоксалатом в

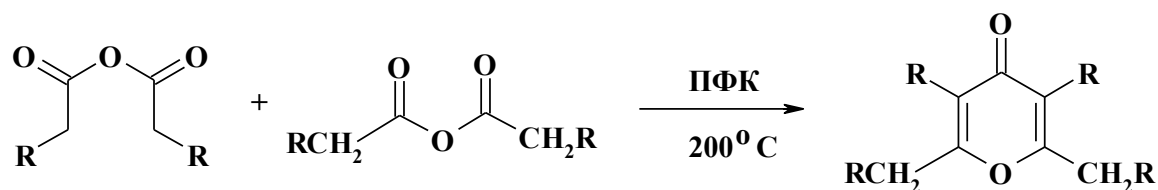
лужному середовищі призводить до утворення 2,6-диетоксикарбоніл-4Н-піран-4-ону.



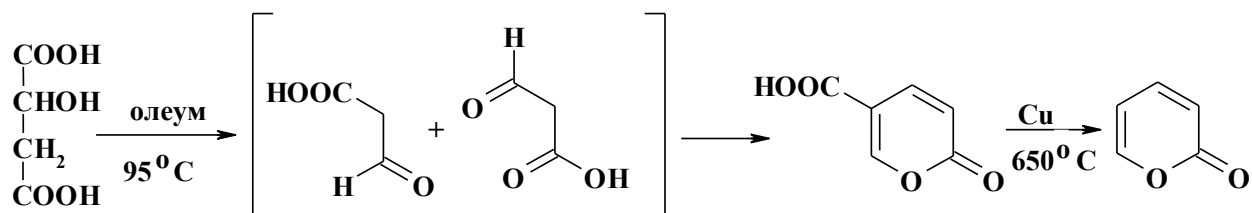
В умовах конденсації Кляйзена реакція етилового естеру фенілпропіолової кислоти призводить до ацетиленвмісного β-дикетону, замикання якого в γ-пірон відбувається за дії водного розчину сульфатної кислоти при кімнатній температурі.



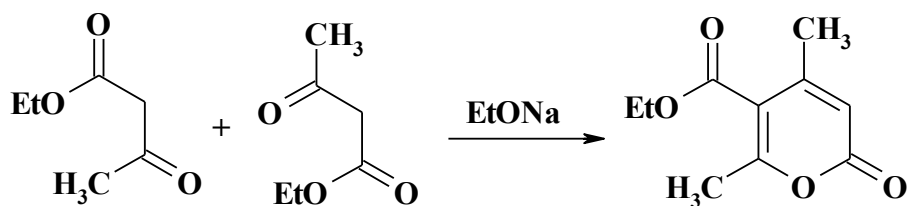
Інший метод синтезу заміщених γ-піронів базується на самоконденсації аліфатичних карбонових кислот і їх ангідридів в ПФК. Ймовірно, на першому етапі відбувається піроліз однієї молекули ангідриду до кетону, який потім виступає в якості метиленової компоненти при конденсації з другою молекулою ангідриду.



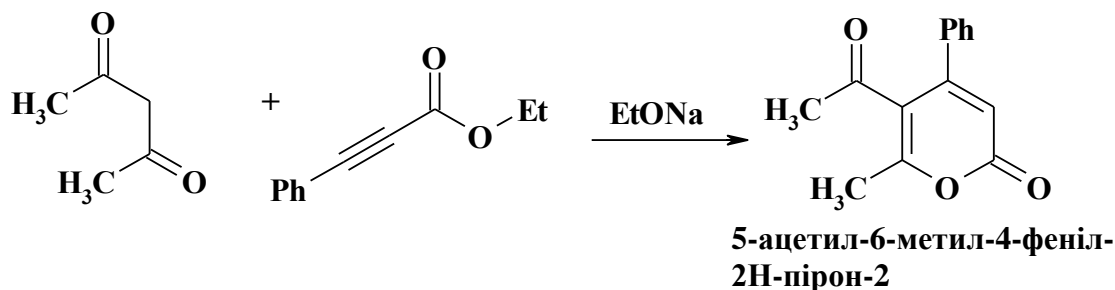
При дії на яблучну кислоту олеуму утворюється формілоцтова кислота, яка самоконденсується в 2Н-піран-2-он-5-карбонову кислоту.



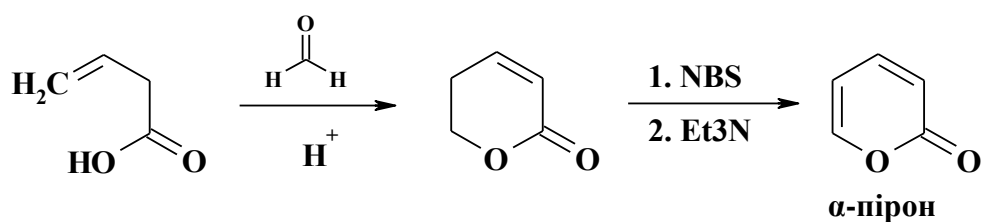
Остання декарбоксілюється у жорстких умовах до  $\alpha$ -пірону.  
Аналогічна конденсація протікає за участі  $\beta$ -кетоестерів.



$\alpha$ -Піроновий цикл утворюється також при конденсації  $\beta$ -карбонільних сполук з естерами заміщених ацетиленкарбонових кислот в присутності основного каталізатора.



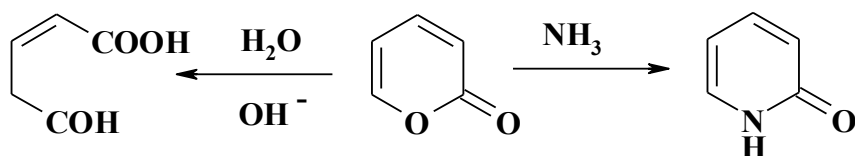
Конденсація  $\beta,\gamma$ -ненасичених кислот з формальдегідом в кислому середовищі приводить до 5,6-дигідропохідних, які далі піддають алільному бромованню з наступним дегідробромованням триетиламіном.



### 6.2.2. Хімічні властивості піранів

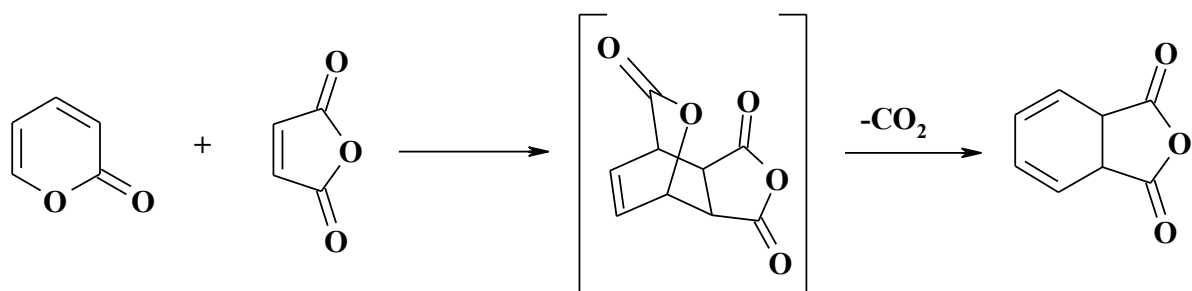
Хімічні властивості  $\alpha$ - та  $\gamma$ -піранів не вивчені через їх низьку стійкість. Натомість достатньо вивчені властивості їх похідних -  $\alpha$ - та  $\gamma$ -піронів.

$\alpha$ -Пірон можна розглядати як ненасичений лактон. Це пояснює його здатність до реакцій нуклеофільного приєднання, що супроводжується розривом циклу. Так при дії лугів відбувається руйнування циклу, а при дії амоніаку – утворення піридин-2-ону.

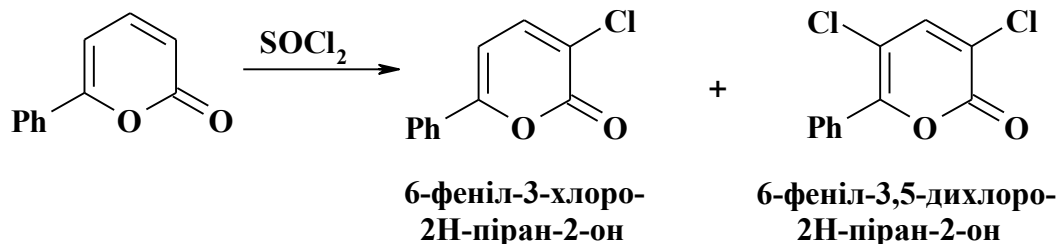


В свою чергу реакції  $\gamma$ -пірону з нуклеофільними реагентами також супроводжуються розкриттям циклу, в присутності амоніаку відбувається утворення  $\gamma$ -піридону.

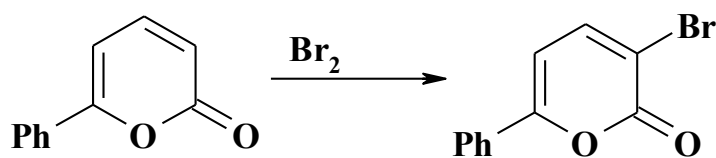
Ненасичений характер  $\alpha$ -піронового циклу підтверджується його здатністю до каталітичного гідрування та до вступу в реакцію з малеїновим ангідридом в реакції дієнового синтезу.



Для  $\alpha$ -пірону електрофільне заміщення іде в 3 та 5 положення системи.

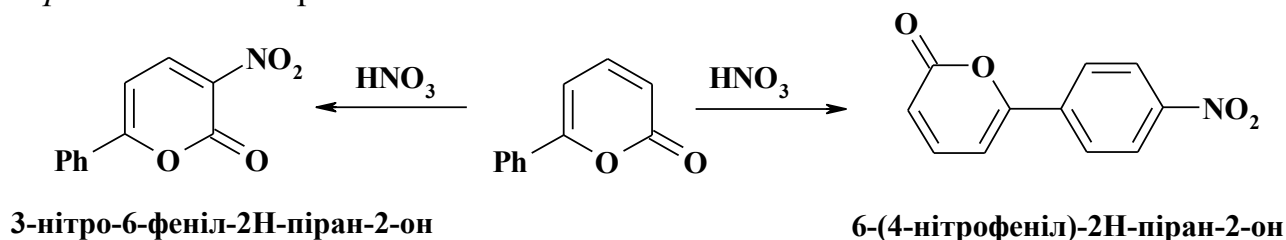


Бромовання на світлі також призводить до 3-бромопохідних.

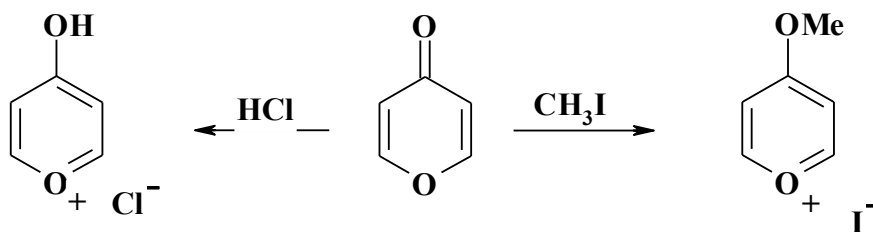


### 3-бromo-6-феніл-2H-піран-2-он

Нітрування залежить від концентрації нітратної кислоти. Використання розбавленої кислоти призводить до 3-нітропохідних, а використання димлячої нітратної кислоти призводить до нітрування в *пара*-положення арильних замісників.



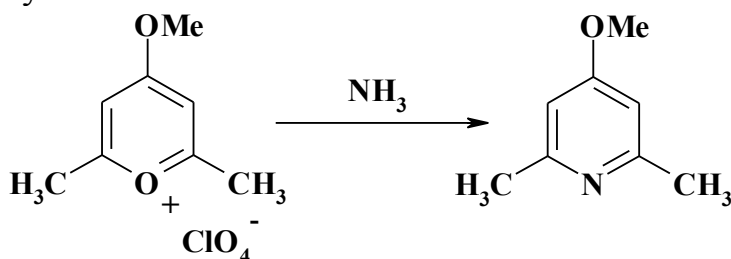
$\gamma$ -Пірон при дії мінеральних кислот та алкілгалогенідів утворює солі пірилію.



**4-гідроксипірилій хлорид**

**4-метоксипірилій йодид**

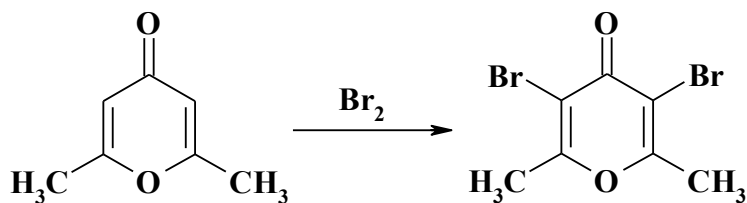
При взаємодії пірилієвих солей з амоніаком утворюються похідні піридину.



**2,6-диметил-4-метокси-  
пірилій перхлорат**

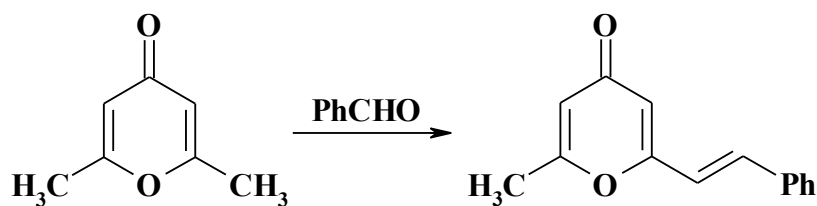
**2,6-диметил-4-метоксипіридин**

При бромованні похідних  $\gamma$ -пірону заміщення протікає в 3 та 5 положення.



**3,5-дібromo-2,6-диметил-  
4H-піран-4-он**

Метильні групи в 2,6 положенні  $\gamma$ -пірону мають рухливі атоми Гідрогену за рахунок впливу індуктивного ефекту атома Оксигену кільця. Тому 2,6-диметилпіран-4-он легко вступає в конденсацію з ароматичними альдегідами.



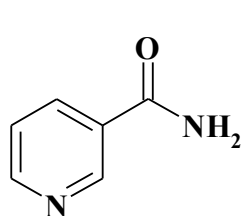
**2-метил-6-стирил-4H-піран-4-он**



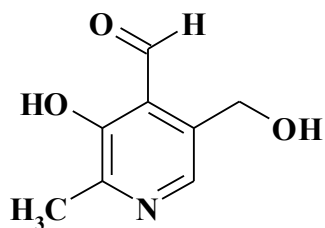
### 6.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Піридинове кільце часто входить до складу як природних так і синтетичних біологічно активних сполук.

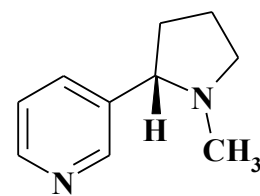
Серед природних сполук слід відмітити нікотин, нікотинамід, піредоксаль, нікотинамідаденіндинуклеотид.



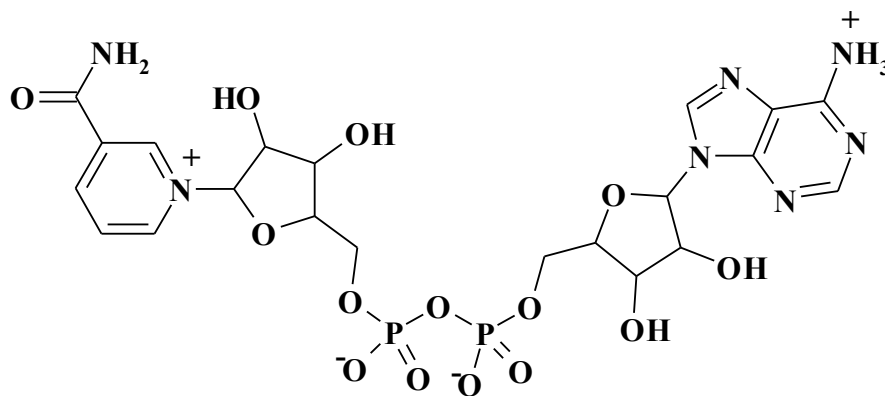
нікотинамід



піридаксаль



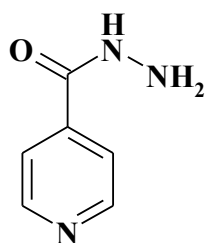
нікотин



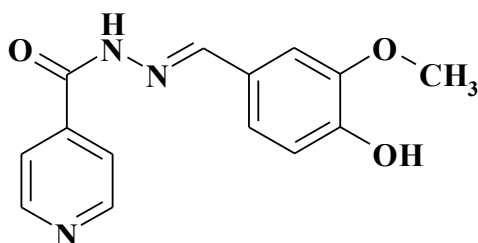
нікотинамідаденіндинуклеотид

Синтетичні похідні піридину знайшли широке застосування.

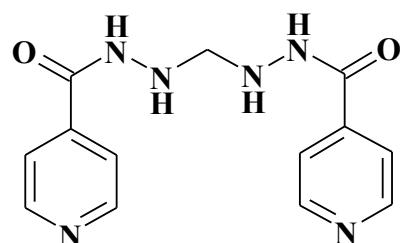
Зокрема серед синтетичних лікарських препаратів слід відмітити тубазід, фтивазід та метазід які використовуюються для лікування туберкульозу.



тубазід

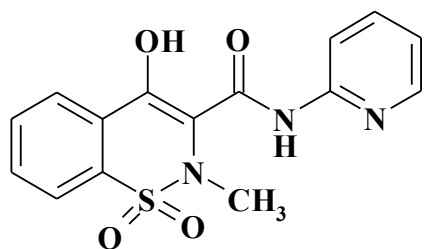


фтивазід

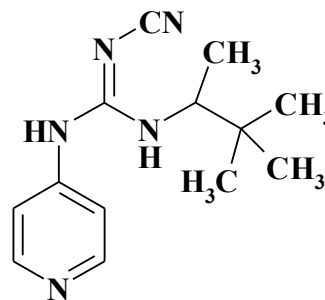


метазід

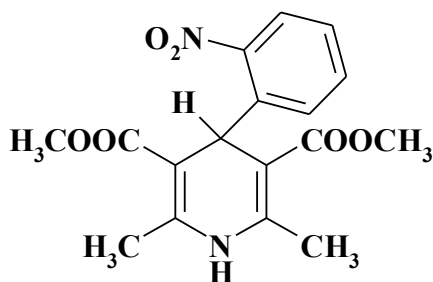
Піроксикам використовується в якості протизапального препарату, ніфедипін та амлодипіл – препарати для лікування стенокардії, а пінацидил ефективний для лікування гіпертонії.



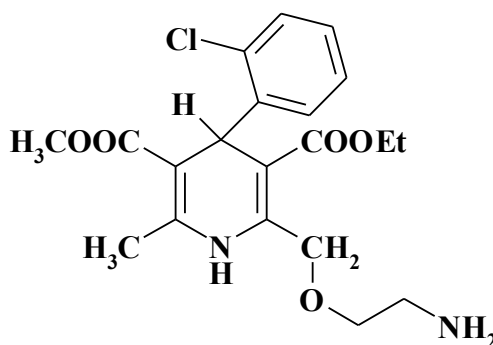
піроксикам



пінацидил

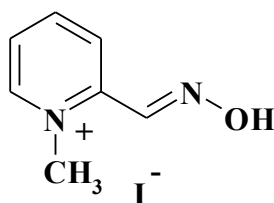


ніфедипін



амлодипіл

В середині ХХ сторіччя була синтезована група досить важливих піридинальдоксимів, які використовуються в якості антидотів при отруєнні фосфорорганічними пестицидами.

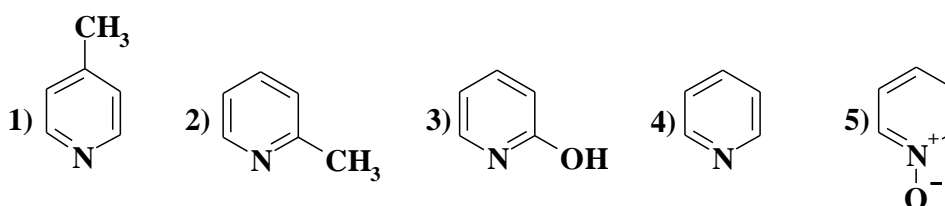
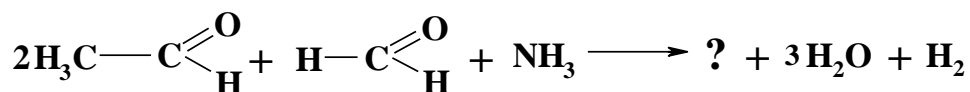


пралідоксим

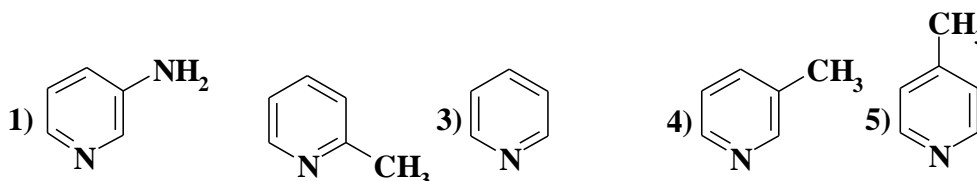
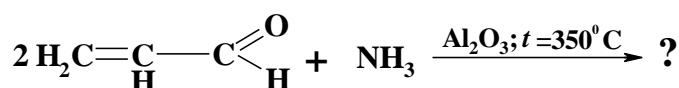
### Контрольні питання та вправи

1. Дайте загальну характеристику шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом.
2. Наведіть методи синтезу піридинового кільця.
3. Які властивості проявляє піридин? Наведіть приклади.
4. Наведіть методи синтезу піридину.
5. Охарактеризуйте відношення піридину до електрофільних реагентів.
6. Як поводить себе піридин в реакціях з нуклеофільними реагентами?
7. Охарактеризуйте властивості амінопіридинів.

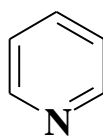
8. Охарактеризуйте властивості піридинкарбонових кислот.
9. Наведіть методи синтезу піронів.
10. Охарактеризуйте хімічні властивості піронів.
11. Яке практичне значення шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
12. Яка із наведених сполук є продуктом реакції?



13. Вкажіть кінцевий продукт реакції.



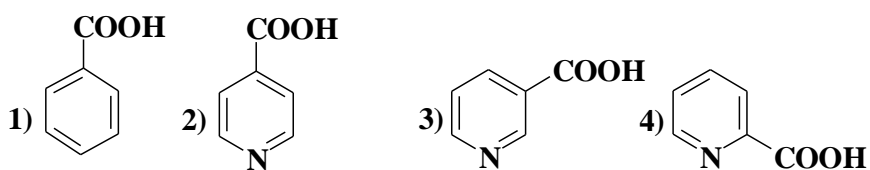
14. Вкажіть відповідність між реагентом та типом реакції.



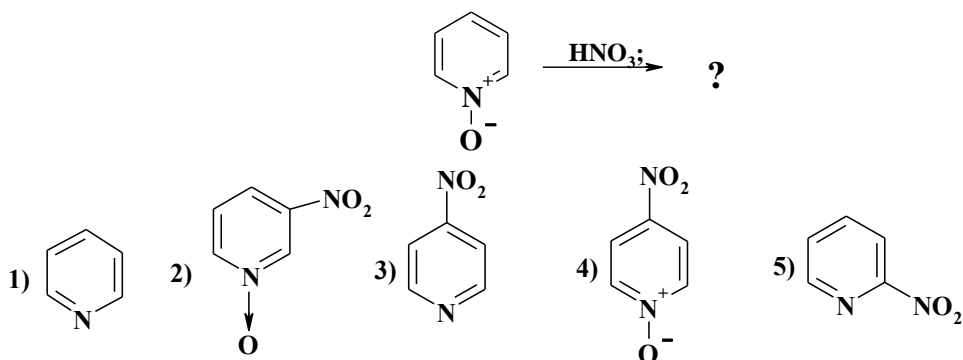
- 1)  $\text{SO}_3$                       3)  $\text{CH}_3\text{COOH}$     5)  $\text{KOH}; t$   
 2)  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{Cl} \end{matrix}$                       4)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{Na}$

- А) реакція, яка протікає за участю гетероатома;
- Б) реакція ацилювання по гетероатому;
- В) реакція окиснення по гетероатому;
- Г) реакція відновлення;
- Д) реакція нуклеофільного заміщення.

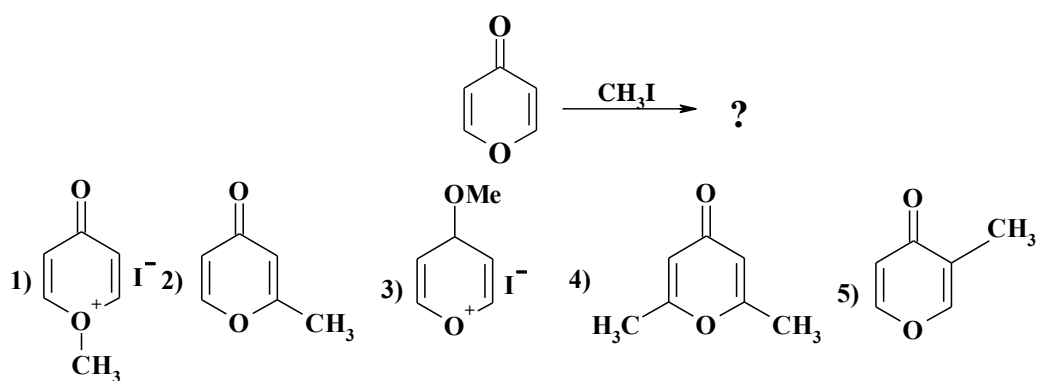
15. Розмістіть сполуки за зменшенням кислотних властивостей.



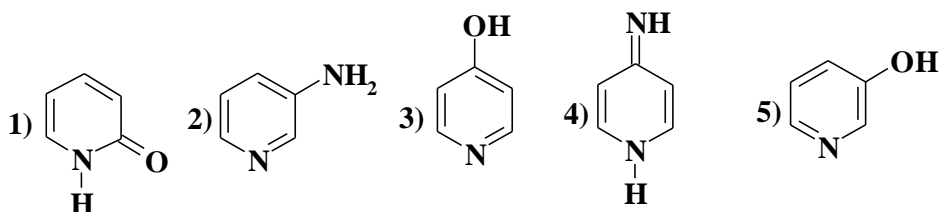
16. Вкажіть продукт реакції:



17. Вкажіть продукт реакції:



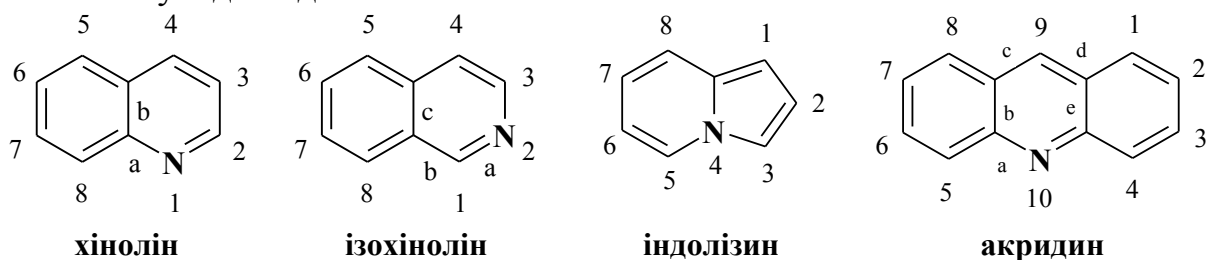
18. Серед наведених сполук виберіть ті, які можуть існувати в двох таутомерних формах:



## РОЗДІЛ 7

### КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

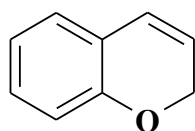
Конденсація бензольного кільця по положенню 2,3 або 3,4 піридинового циклу приводить до біциклічних гетеросистем – хіноліну та ізохіноліну відповідно.



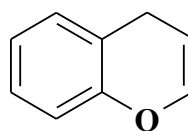
Хоча хінолін та ізохінолін часто розглядається як ароматична 10π-електронна система, реакції їх окиснення перманганатом калію вказують на схожість в будові з нафталіном. Підвищена електронна густина в положеннях 1,2, 3,4, 5,6, та 7,8 впливає не тільки на напрямок протікання реакцій, а й на реакційну здатність замісників у різних положеннях гетеросистем.

Піридин, конденсований з двома бензольними кільцями, утворює ароматичну 14π-електронну систему акридину.

Конденсованими похідними α-пірану та γ-пірану є 2Н-хромен, який лежить в основі кумарину та 4Н-хромен, який лежить в основі хромену.

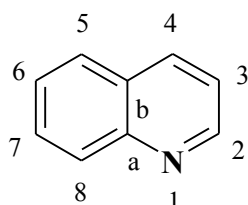


2Н-хромен



4Н-хромен

#### 7.1. ХІНОЛІН



хінолін

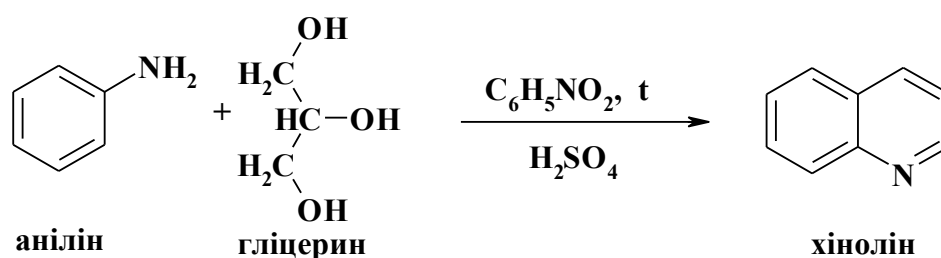
Хінолін – безбарвна рідина з т. кип. 237°C, добре змішується з водою, етанолом, етером та іншими органічними розчинниками. Переганяється з

водяною парою.

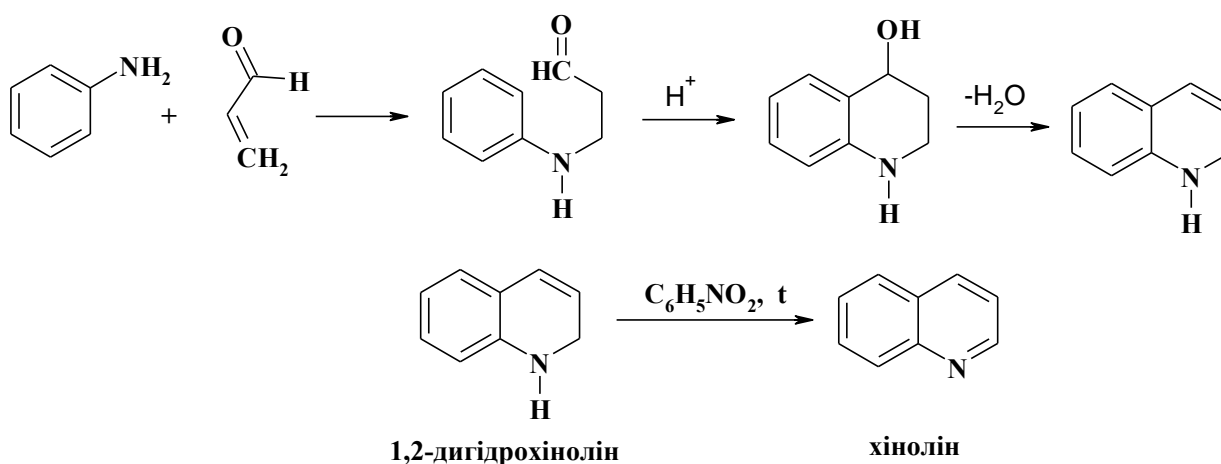
### 7.1.1. Методи синтезу хіноліну

Хінолін вперше був виділений Ф.Ф. Рунге з продуктів перегонки кам'яновугільної смоли в 1834 р. В даний час кам'яновугільна смола також використовується для добування хіноліну та деяких його гомологів.

Основним методом синтезу хінолінів є аелювання піридинового ядра до бензольного. Найстаріший спосіб синтезу хіноліну - *синтез Скраупа*. Він полягає в нагріванні аніліну з гліцерином і сірчаною кислотою, яка діє як дегідратууючий агент і кислотний катализатор.



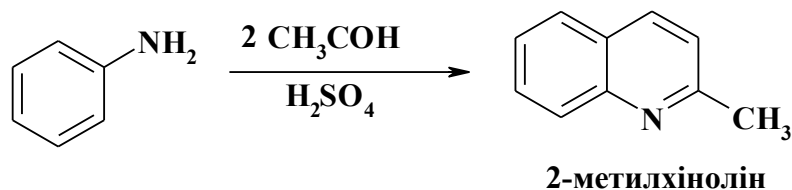
Дегідратація гліцерину призводить до утворення - акролеїну. Далі, мабуть, відбувається приєднання аніліну до активованого подвійного зв'язку акролеїну. Подальше електрофільне замикання циклу вимагає кислотного каталізу. Для окиснення гідрованої структури, що утворюється, використовують нітробензен тієї ж будови, що і вихідний анілін.



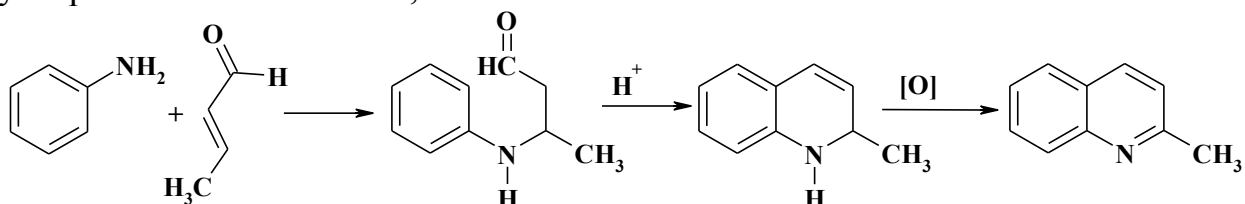
Реакція сильно екзотермічна, тому зазвичай додають сповільнювач процесу - сульфат заліза(II).

Єдиним обмеженням методу служить наявність в ароматичному субстраті ацидофобних груп. Як дегідруючі агенти можна використовувати не тільки нітробензени, але й інші окисники (наприклад,  $\text{As}_2\text{O}_5$ ,  $\text{SnCl}_4$ ).

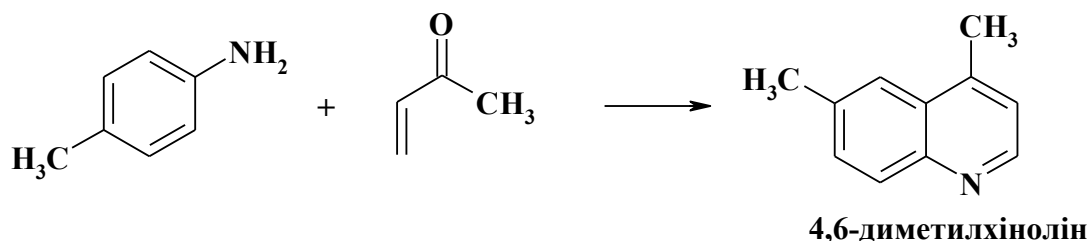
У *модифікації Дебнера-Міллера* замість акролеїну використовуються альдегиди і кетони, здатні до кротонової конденсації, що викликає більше число варіацій реакційних шляхів. Як каталізатор використовують HCl і ZnCl<sub>2</sub>.



У цьому варіанті синтезу також необхідна стадія окиснення: дегідрування відбувається за рахунок перенесення водню до основи Шиффа, присутньої в реакційному середовищі. Реакція йде регіоспецифічно. Так, наприклад, при використанні кротонового альдегиду утворюється виключно 2-, а не 4-метилхінолін.

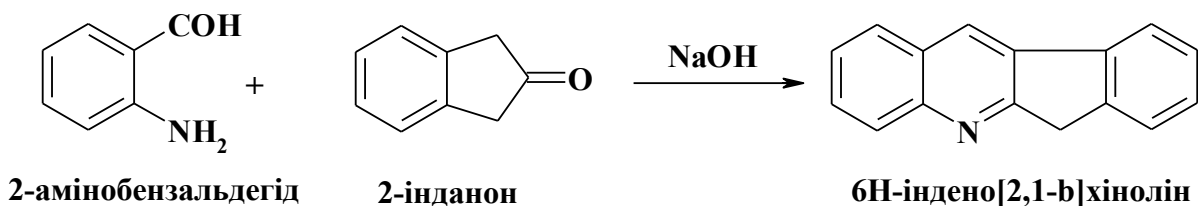


Аналогічно з *n*-толуїдину і метилвінілкетону з високим виходом вдається одержати лише 4,6-диметилхінолін, тоді як присутність ізомерного 2,6-диметилхіноліну в серед продуктів реакції не виявляється.

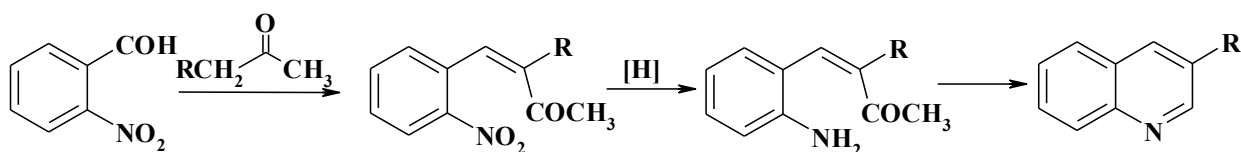


На підставі цих даних було висловлено припущення, що первинним актом процесу є приєднання за Міхаелем аніліну по подвійному зв'язку карбонільної сполуки, як це було постулізовано в синтезі Скраупа.

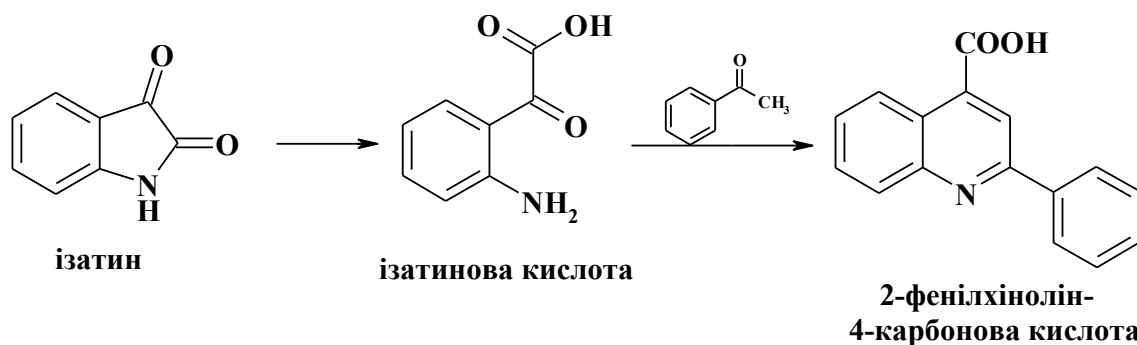
При синтезі заміщених хінолінів по Фридлендеру відбувається циклоконденсація *o*-амінопохідних ароматичних кетонів та альдегідів з карбонільними сполуками, які містять у своєму складі угруповання –COCH<sub>2</sub>-. Класичні умови синтезу - це кип'ятіння водного або спиртового розчину реагентів в присутності основи або нагрівання реагентів до температури 150 -200°C при відсутності розчинників.



У зв'язку з тим, що *o*-амінопохідні ароматичних кетонів та альдегідів важкодоступні і малостійкі, виникає ряд проблем з отриманням заміщених хінолінів. Дані проблеми можна обійти при використанні в якості амінокомпоненти *o*-нітропохідні.

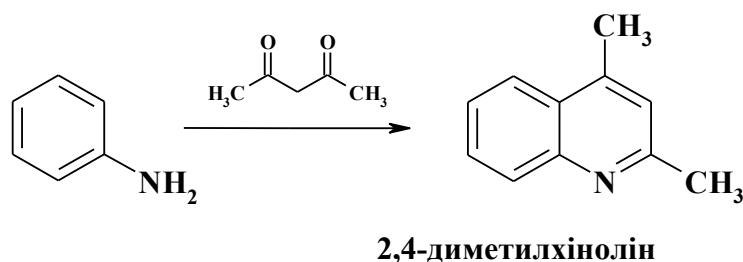


Метод Пфітцингера полягає в лужному гідролізі п'ятичленного циклу ізатину з послідуною конденсацією аніона *o*-амінофенілглюксалевої кислоти з кетонами. Така конденсація йде аналогічно до синтезу Фридленда.



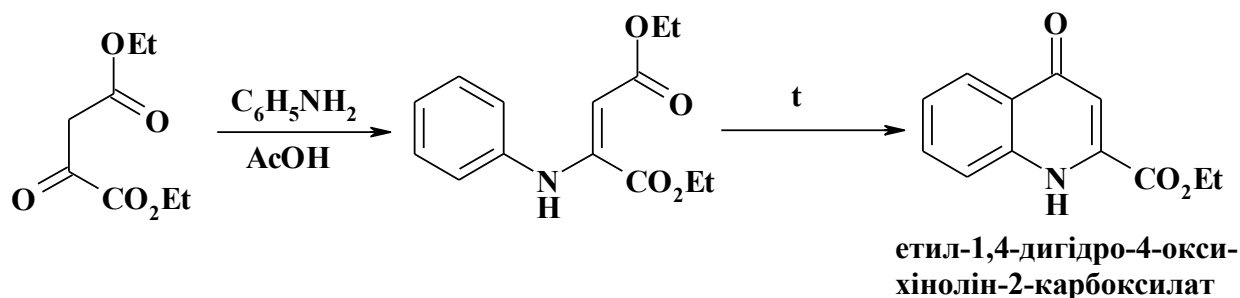
Отримані таким методом хінолін-4-карбонові кислоти легко декарбоксілюються.

Досить простим методом синтезу хінолінів є конденсація ариламінів з 1,3-дикетонами (синтез Комба) з наступною циклодегідратацією концентрованою сульфатною кислотою.

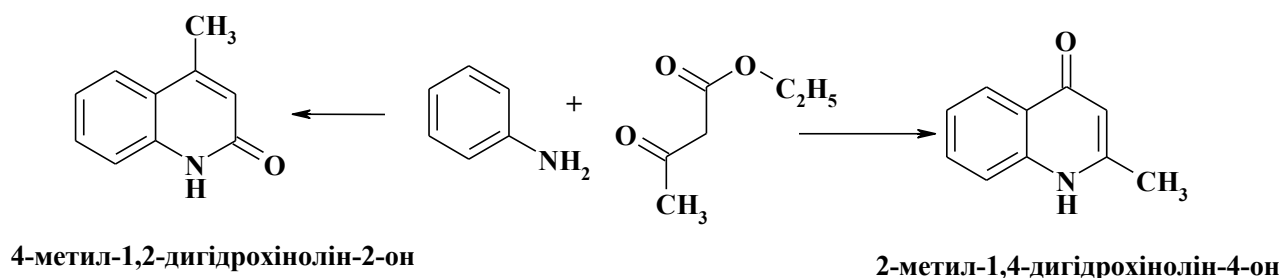




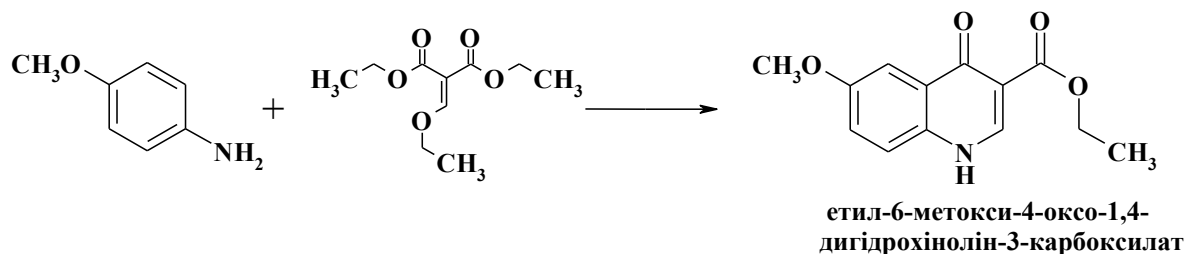
В синтезі Конрада-Лімпах-Кнорра в якості 1,3-дикарбонільної компоненти використовують  $\beta$ -кетоефіри.



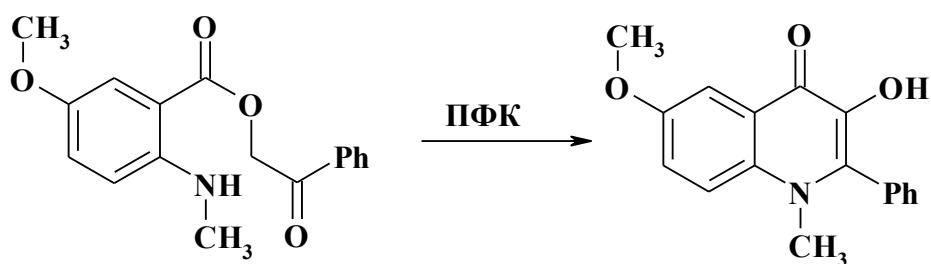
При взаємодії аніліну з ацетооцтовим ефіром нуклеофільна атака може відбуватися як по кетонній так і по естерній групі з утворенням відповідно енаміну або анілідів. Продуктом циклізації енамінів є хінолін-4-он, а анілідів – хінолін-2-он.



Хінолін-4-они можна отримати взаємодією заміщених анілінів з етоксиметиленмалоновим ефіром з послідуною циклізацією  $\alpha$ -карбетокси- $\beta$ -аніліноакрилового естеру при нагріванні до 250°C.



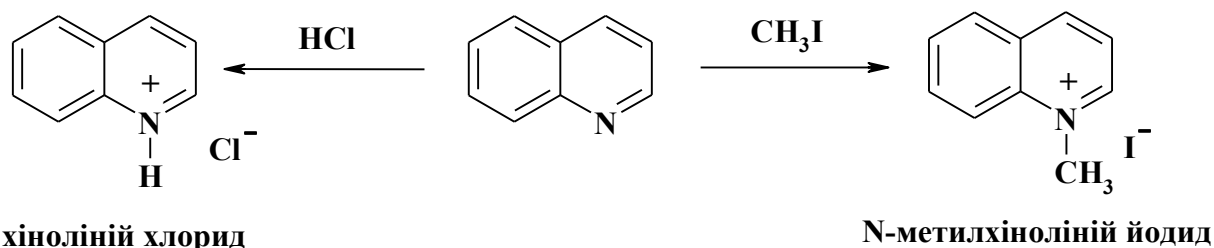
Ще один метод синтезу хінолін-4-ону базується на циклізації фенацилантранілатів під дією поліфосфорної кислоти.



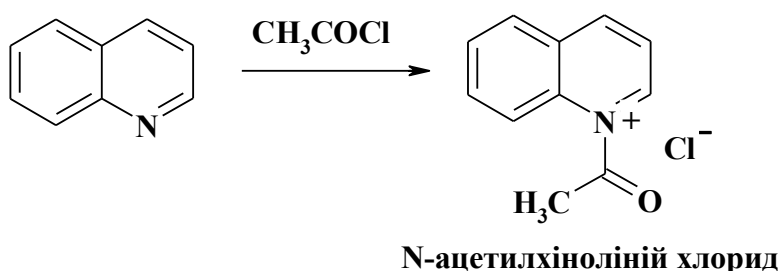
### 7.1.2. Хімічні властивості хіноліну

За хімічними властивостями хінолін нагадує піридин. Для нього характерні реакції електрофільного та нуклеофільного заміщення, а також реакції за участю гетероатома.

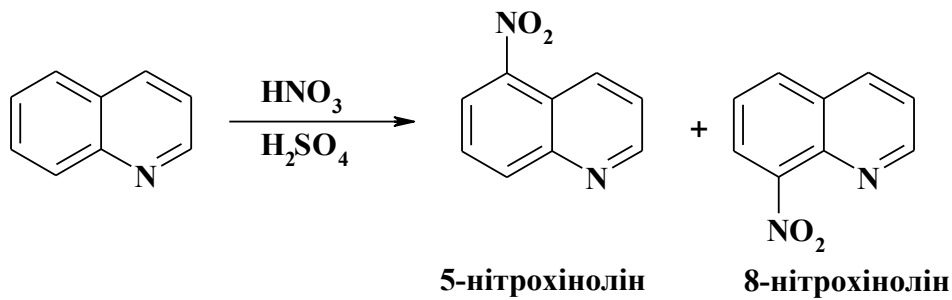
За участю гетероатома хінолін, аналогічно піридину утворює солі як з сильними кислотами, так і з алкілгалогенідами.



При дії ацилюючих агентів відбувається утворення N-ацилхінолінієвих солей.

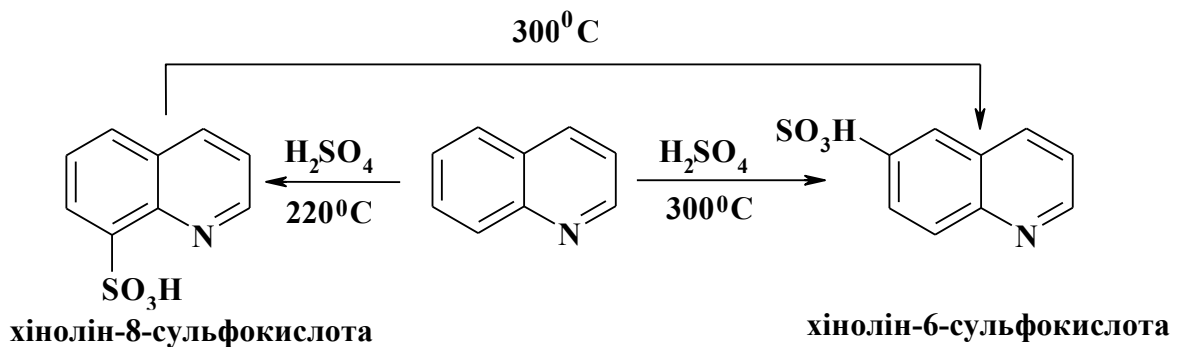


Завдяки електроакцепторному впливу гетероатома в молекулі хіноліну електронна густина в нього зменшена у порівнянні з нафталіном і розподілена нерівномірно. В піридиновому кільці вона нижче ніж в бензольному. Це і обумовлює напрямок протікання реакцій електрофільного заміщення переважно по бензольному кільцю, а нуклеофільного – по піридиновому.

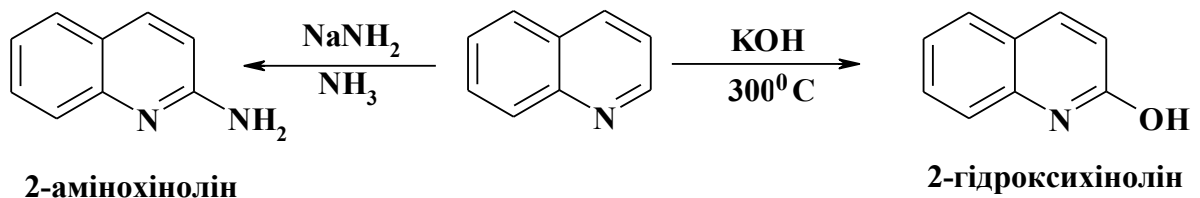


Електрофільне заміщення для хіноліну проходить переважно в 5 і 8 положення. Так при нітруванні нітруючою сумішшю утворюється суміш 5-та 8-нітрохінолінів.

Сульфування при 220°C приводить до утворення хінолін-6-сульфокислоти, а при 300°C до більш термодинамічно вигідної форми хінолін-8-сульфокислоти. За цієї температури також відбувається перегрупування 8-ізомеру в 6-ізомер.

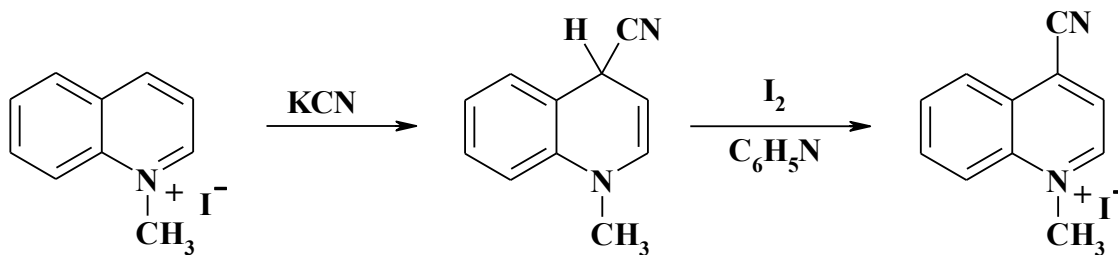


В реакції нуклеофільного заміщення хінолін вступає значно легше ніж піридин. Заміщення іде переважно в положення 2. Дія амідю натрію в рідкому амоніаку приводить до утворення 2-амінохіноліну, а з KOH при 300°C утворюється 2-гідроксихінолін.



У випадку коли положення 2 хіноліну зайнято замісником, нуклеофільне заміщення іде в положення 4.

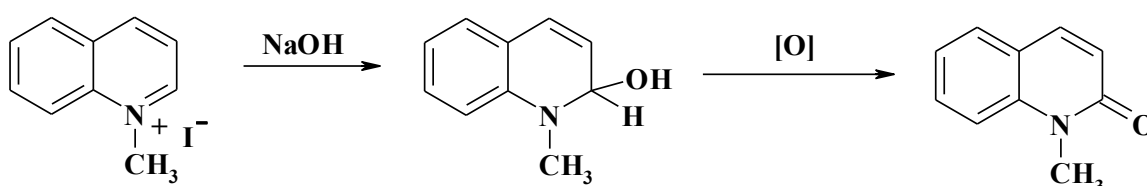
Взаємодія хінолінієвих солей з ціаністим калієм призводить до 1,4-приєднання.



N-метилхіноліній йодид

N-метил-4-ціано-  
хіноліній йодид

Лужний гідроліз солей призводить до утворення псевдооснов, які далі окиснюються до хінолін-2-онів.

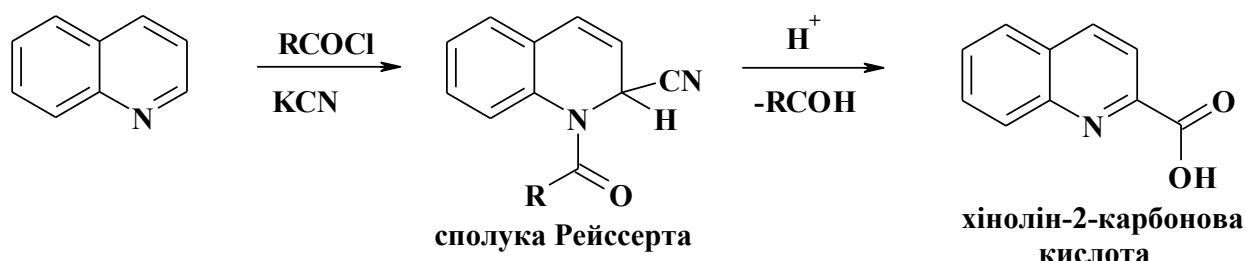


N-метилхіноліній йодид

N-метил-2-гідрокси-  
1,2-дигідрохінолін  
( псевдооснова )

N-метилхінолін-2-он

Однією із важливих реакцій хіноліну є реакція Рейссерта, яка призводить до утворення хінолін-2-карбонової кислоти.

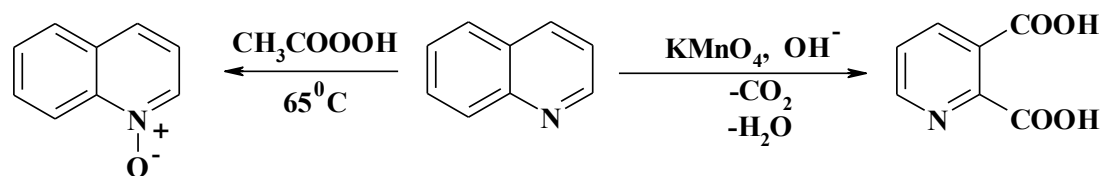


сполука Рейссерта

хінолін-2-карбонова  
кислота

Зазвичай вона використовується для синтезу важкодоступних альдегідів із хлорангідридів карбонових кислот.

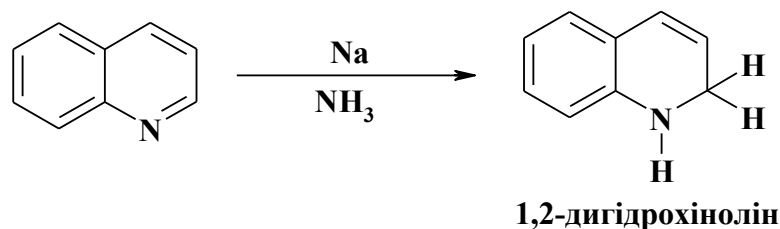
Окиснення хіноліну пероксокислотами призводить до утворення N-оксиду, а використання перманганату калію в лужному середовищі призводить до руйнування бензенового кільця з утворенням піридин-2,3-дикарбонової кислоти (хінолінової кислоти).



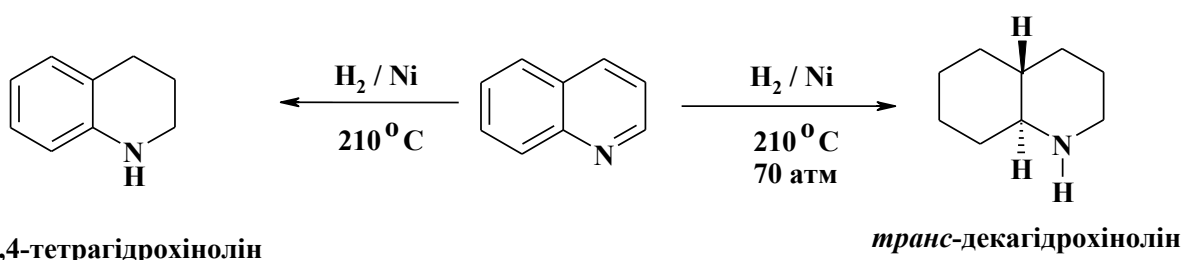
N-оксид хіноліну

піридин-2,3-дикарбонова кислота  
(хінолінова кислота)

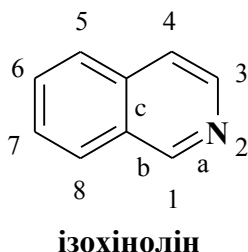
Відновлення хіноліну перш за все іде в піридиновому циклі. В багатьох випадках відновлення приводить до 1,2-дигідрохіноліну.



У присутності нікелю Ренея хінолін відновлюється до 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну, а в жорстких умовах до *транс*-декагідрохіноліну.



## 7.2. ІЗОХІНОЛІН



Ізохінолін – безбарвна кристалічна рідина з т. пл. 24,6°C, розчинний у воді, етанолі, етері, хлороформі та бензені.

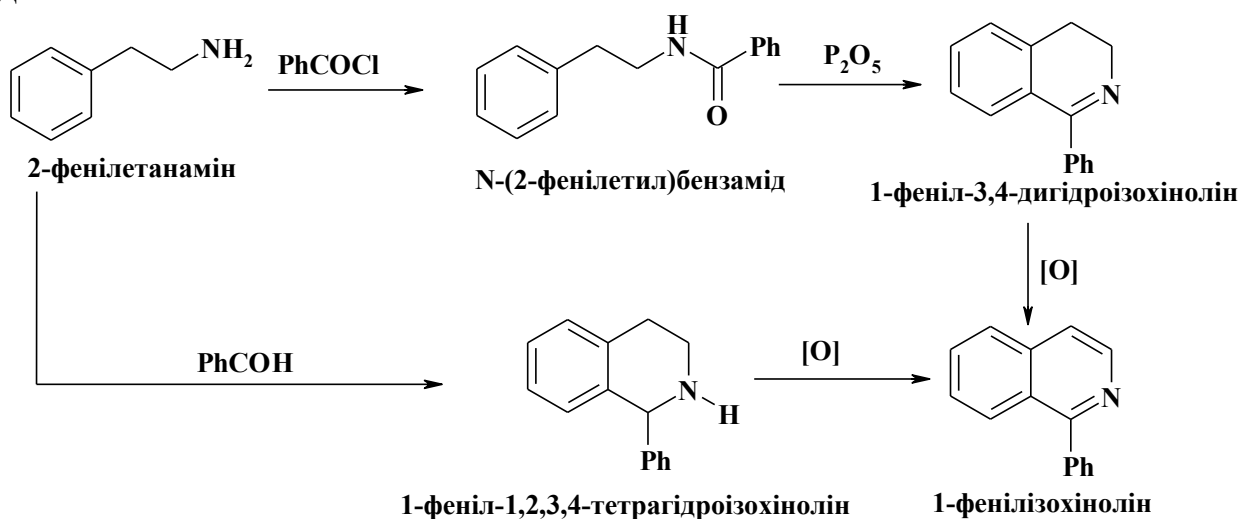
### 7.2.1. Методи синтезу ізохіноліну

Вміст ізохіноліну в кам'яновугільній смолі близько 1%.

Найбільш поширеним методом синтезу ізохінолінів є **синтез Бішлера-Напіральського**, в якому використовують в якості вихідної сполуки 2-фенілетанамін, а другою компонентою в цьому випадку виступає хлорангідрид кислоти. Це дає можливість отримувати низку 1-заміщених ізохінолінів. Ацилювання 2-фенілетанамінів з подальшою

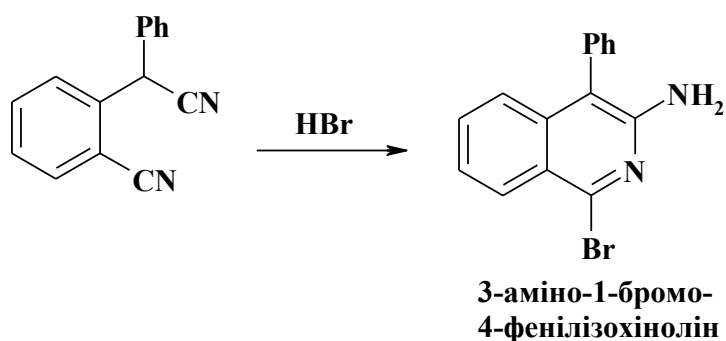
циклізацією під дією кислот Льюїса ( $P_2O_5$ ,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ ) призводить до 3,4-дигідроізохінолінів, які легко дегідруються в ароматичні структури. Циклізація в цьому випадку звичайний електрофільний процес, тому вона погано йде за наявності в бензольному кільці електроноакцепторних замісників.

З *мета*-заміщеними фенілетиламінами утворюються тільки 6-ізомери, тобто циклізація йде виключно в *пара*-положення по відношенню до замісника.

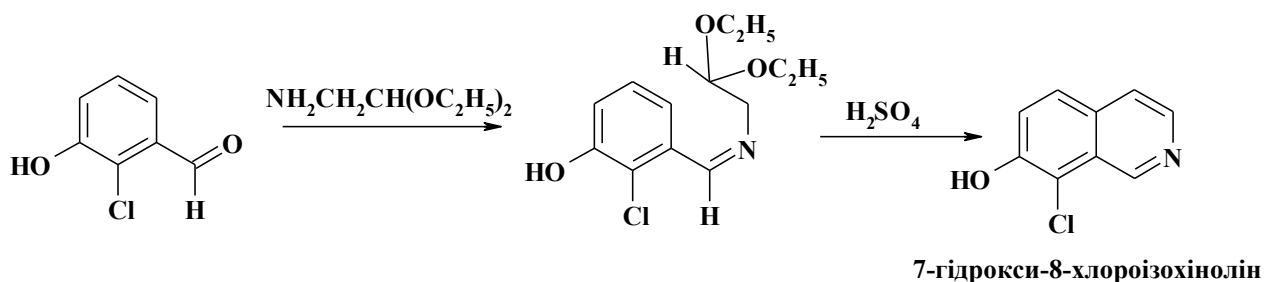


Синтез тетрагідроізохінолінів по методу Пікте-Шпенглера (див. схему вище) можна розглядати як окремий випадок реакції Манніха. Механізм даної реакції досить схожий на механізм реакції *Бішлера-Напіральського*. Ця подібність пояснює схожість впливу замісників на протікання реакції. Подальше окиснення приводить до 1-заміщених ізохінолінів.

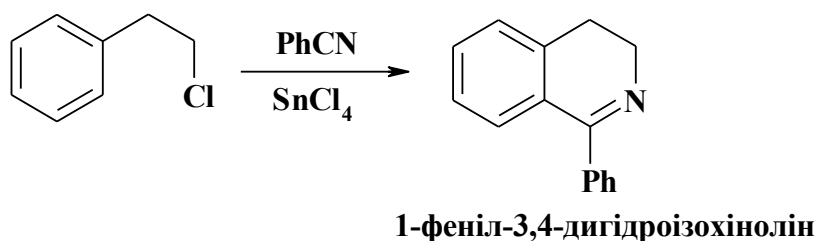
Інший метод синтезу ізохінолінів базується на динітрильній конденсації під дією  $HBr$  або  $HI$ .



Реакція Померанца-Фріча заснована на конденсації ароматичних альдегідів з аміноацеталами з наступною циклізацією отриманих основ Шиффа під дією каталізаторів кислотного характеру.



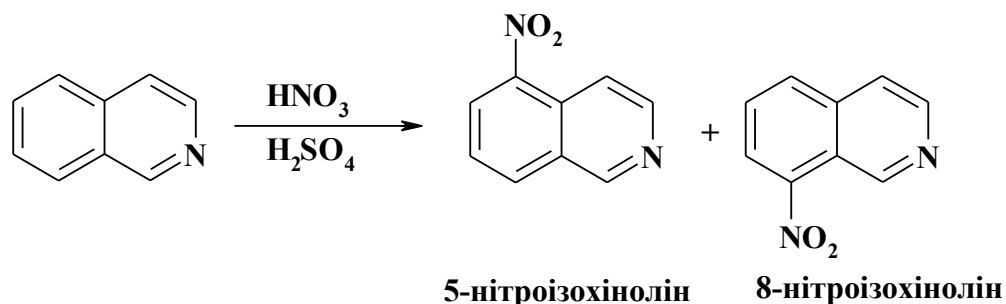
Конденсація  $\beta$ -галогеналкілбензенів з нітрилами іде в присутності кислот Льюїса. Продуктами такої конденсації є 3,4-дигідрізохіноліни.



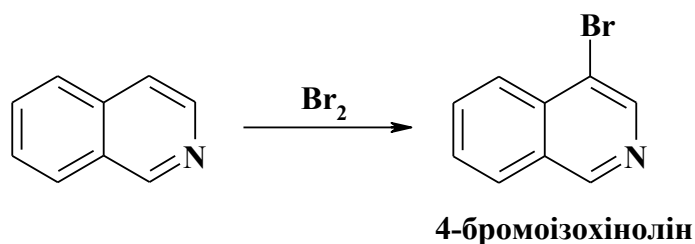
### 7.2.2. Хімічні властивості ізохіноліну

За хімічними властивостями ізохінолін мало чим відрізняється від хіноліну. За рахунок атома Нітрогену він проявляє основні властивості та утворює солі при дії мінеральних кислот, алкілгалогенідів та ацилгалогенідів.

В реакціях електрофільного заміщення відбувається зазвичай утворення 5- та 8-ізомерів.

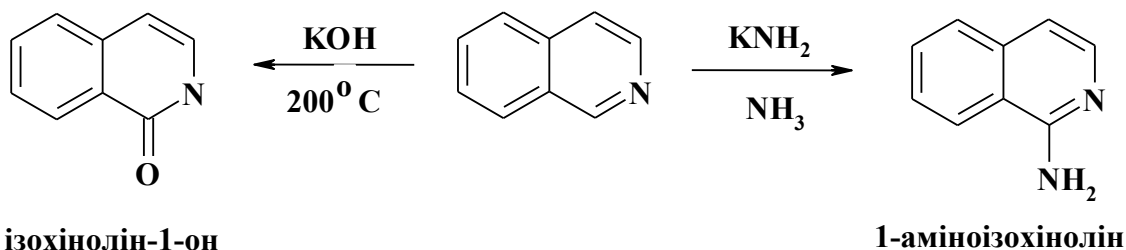


Нагрівання гідрохлоридів ізохіноліну з бромом в нітробензені приводить до утворення 3-бромхіноліну та 4-бромізохіноліну.

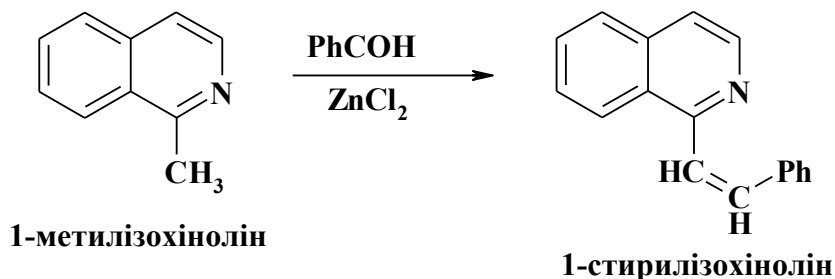


В такі ж положення відбувається нітрування в оцтовому ангідриді.

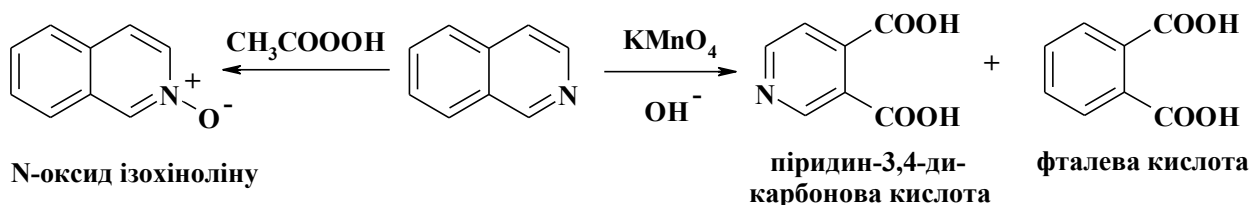
В реакціях нуклеофільного заміщення відбувається лише в перше положення. Слід відмітити, що нуклеофільне заміщення у ізохіноліну іде краще у порівнянні з хіноліном, що обумовлено подвійним електроноакцепторним впливом атома нітрогену та бензенового кільця на положення 1 ізохіноліну.



Завдяки цьому галогени в положенні 1 досить легко піддаються нуклеофільному заміщенню, а метильна група вступає в конденсацію з альдегідами.

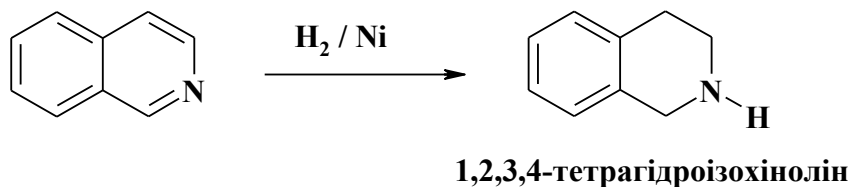


Під дією органічних пероксикислот ізохінолін окиснюється до N-оксиду. У випадку окиснення перманганатом калію в лужному середовищі розщепленню піддаються як бензенове так і піридинове кільце, що призводить до утворення суміші кислот – фталевої та піридин-3,4-дикарбонової.



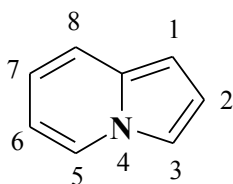


При відновленні ізохіноліну в першу чергу гідруванню піддається піридинове кільце. Так, при відновленні натрієм в етанолі або воднем над нікелем відбувається утворення 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну.



За жорстких умов відбувається повне гідрування системи.

### 7.3. ІНДОЛІЗИН

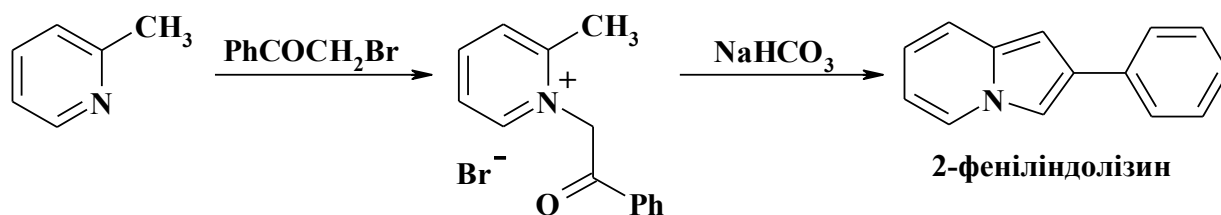


**індолізин**

Індолізин є конденсованою гетероциклічною сполукою яка складається із двох гетероциклічних кілець – піридину і піролу і має спільний атом Нітрогену для обох циклів.

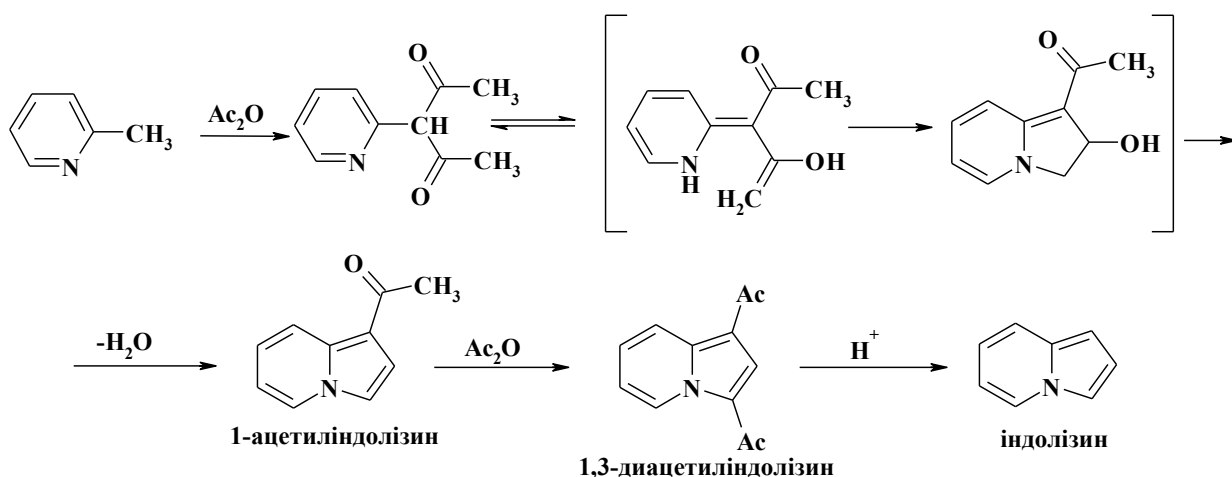
#### 7.3.1. Методи синтезу індолізину

Класичним методом синтезу є реакція Чичибабіна, яка заснована на внутрішньомолекулярній циклізації солей N-β-оксоалкілпіридинію в лужному середовищі.

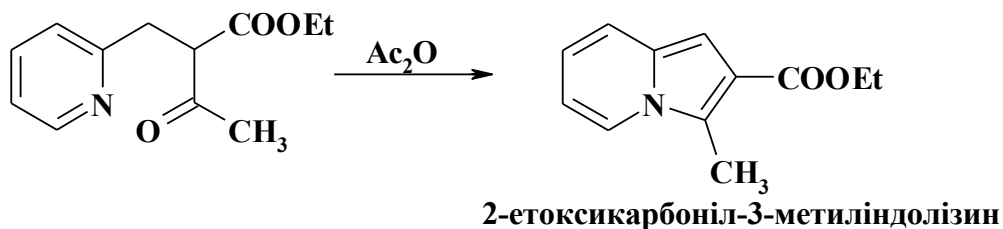


Сам незаміщений індолізін можна отримати за методом Штольца із  $\alpha$ -піколіну та оцтового ангідриду. Завдяки підвищеній СН-кислотності метильна група може двічі ацилюватися ангідридами карбонових кислот. Таутомерна форма бісацильного похідного циклізується за Міхаєлем в пірольне кільце. За надлишку ангідриду відбувається подальше ацилювання в 3 положення гетероциклу.

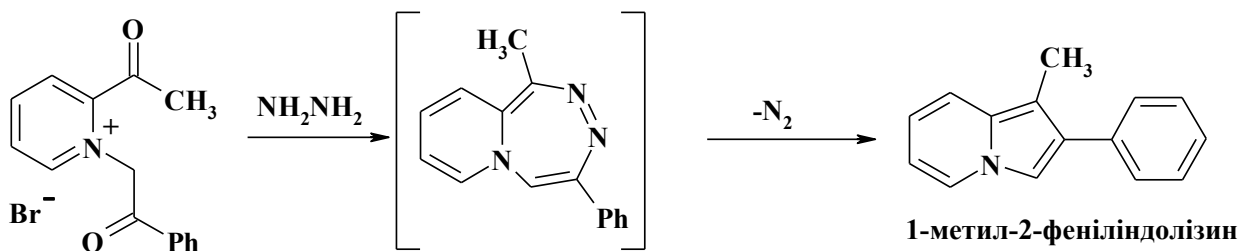
В кислому середовищі ацильні групи в 1 та 3 положенні легко елімінуються, що призводить до утворення незаміщеного індолізіну.



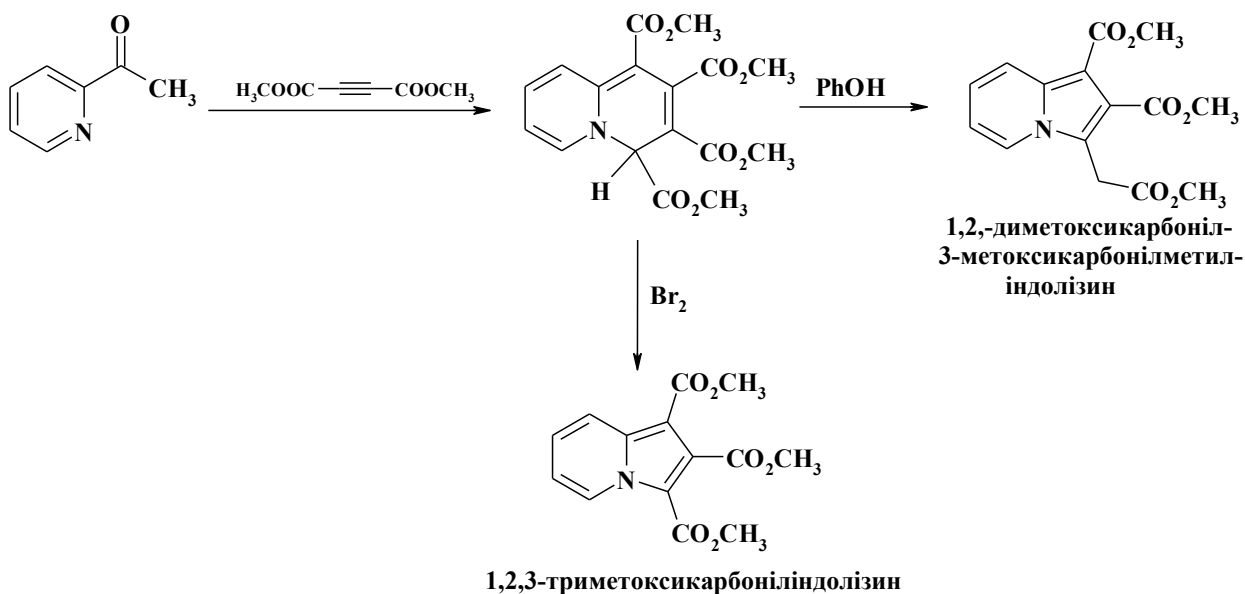
Обробка 2-( $\gamma$ -оксоалкіл)піридинів оцтовим ангідридом також призводить до утворення індолізинової системи.



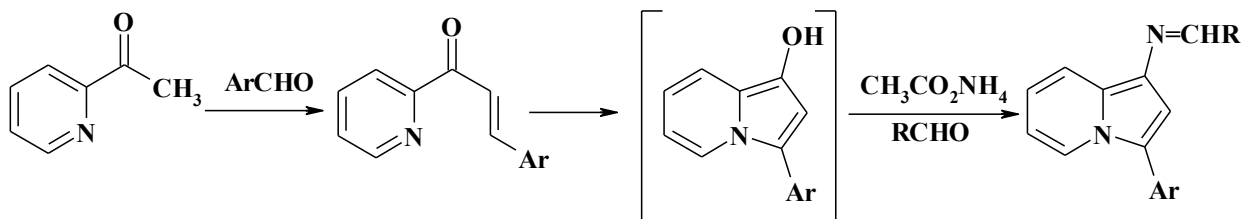
Інший метод базується на взаємодії N-( $\beta$ -оксоалкіл)-2-ацилпіридинію з гідрaziном. Утворена циклічна діазосполука легко втрачає молекулу азоту та циклізується в індолізін.



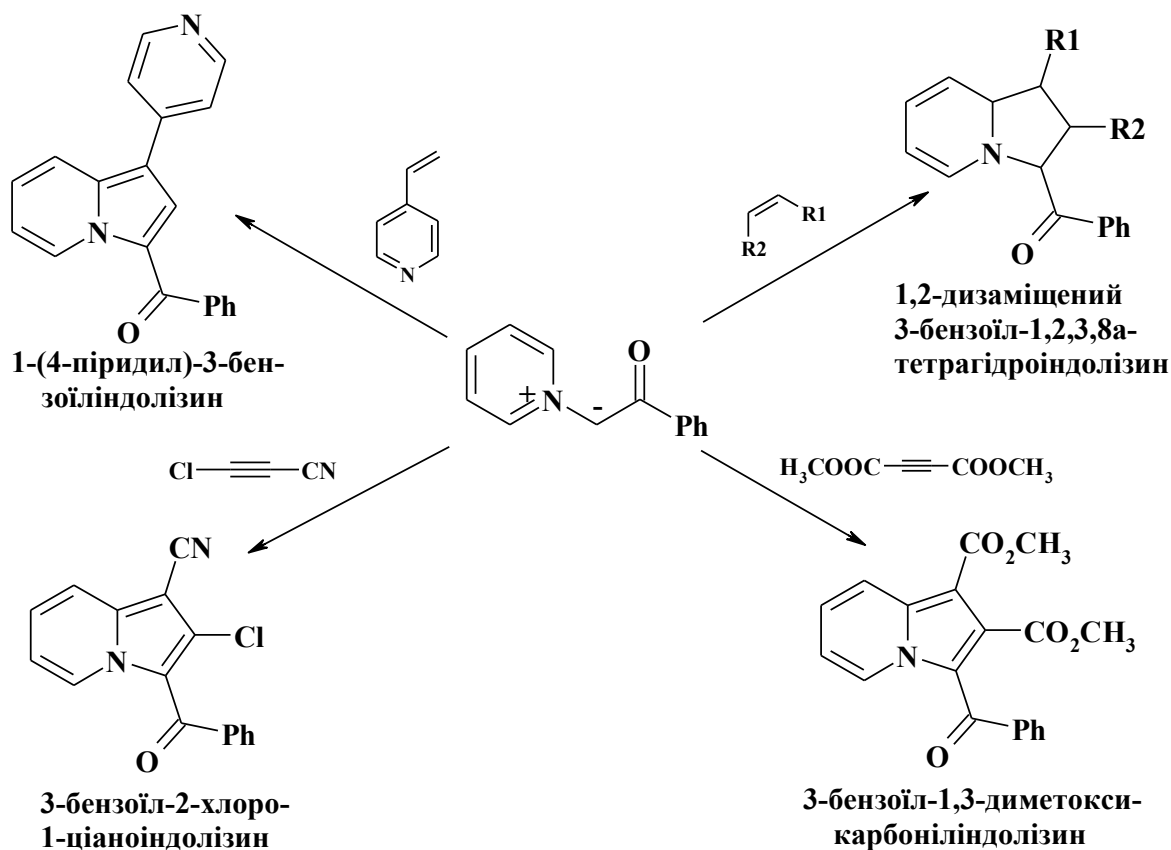
При взаємодії естерів ацетилендикарбонової кислоти з похідними піридину відбувається утворення естерів 4Н-хінолізин-1,2,3,4-тетракарбонової кислоти. У випадку обробки останнього бромом, або при окисненні  $\text{HNO}_3$  або  $\text{H}_2\text{CrO}_4$  утворюється триметилловий естер індолізін-1,2,3-трикарбонової кислоти, а нагрівання з фенолом або в мурашиній кислоті призводить до 1,2-диметоксикарбоніл-3-метоксикарбонілметиліндолізіну.



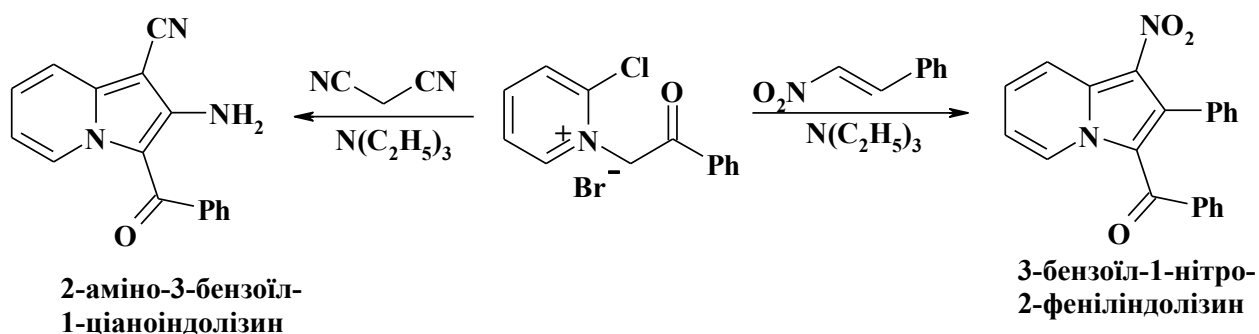
Нагрівання 2-ацилпіридинів з ароматичними альдегідами в оцтовій кислоті в присутності ацетату амонію призводить до утворення азометинових похідних 1-аміноіндолізіну. На першій стадії реакції відбувається кротонова конденсація, яка призводить до 2-цинамоїлпіридину. Внутрішньомолекулярна циклязація його призводить до утворення 3-арил-1-гідроксиіндолізіну. При взаємодії останнього з амоніаком гідроксогрупа заміщується на аміногрупу, яка утворює азометинове угруповання із надлишком альдегіду.



Здатність солей *N*- $\beta$ -оксоалкілпіридинію легко утворювати іліди використовується для проведення реакцій циклоприєднання. Так при взаємодії цих ілідів з ціаноацетиленами, естерами ацетилендикарбонової кислоти та 2- або 4-вінілпіридином відбувається утворення індолізинової системи, а при використанні естерів малеїнової та фумарової кислоти утворюються похідні 1,2,3,8а-тетрагідроіндолізіну.

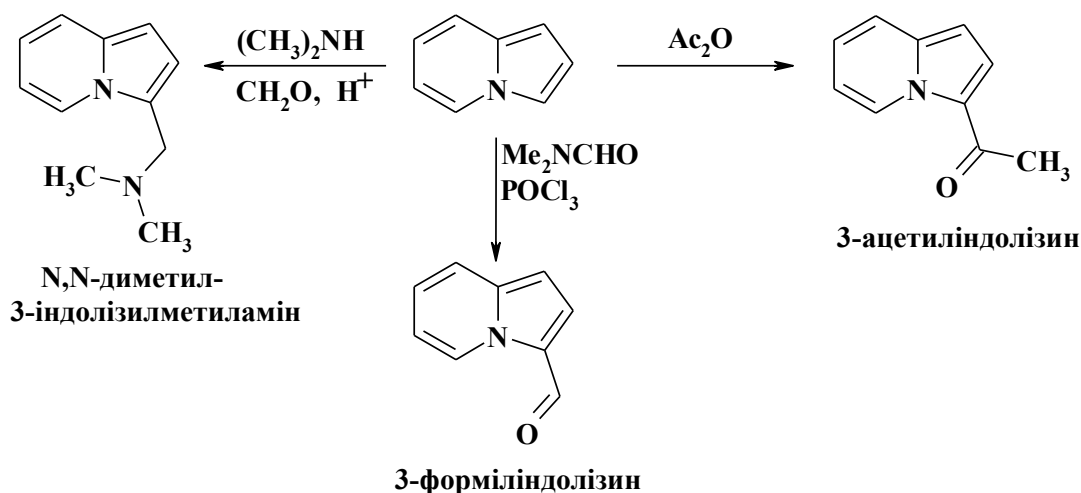


Конденсація солей *N*- $\beta$ -оксоалкіл-2-хлорпіридинію з ціанметильними похідними призводить до утворення заміщених 2-аміноіндолізинів, а з нітровінільними похідними – до 1-нітроіндолізинів.

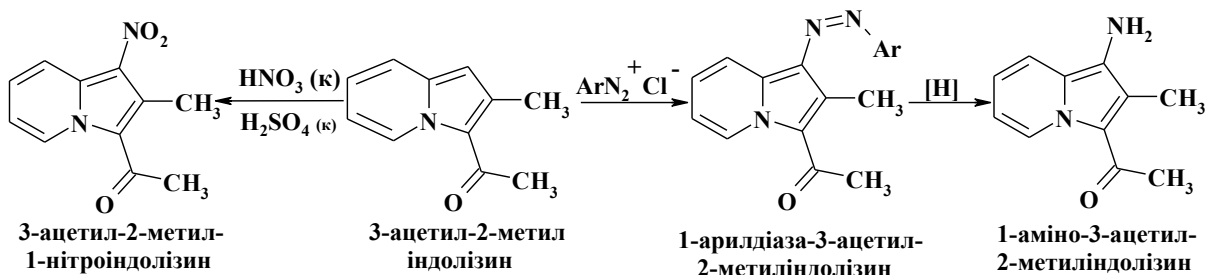


### 7.3.2. Хімічні властивості індолізу

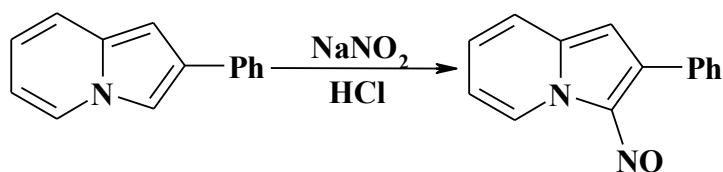
Для індолізу реакції електрофільного заміщення ідуть досить легко. Так, наприклад, ацилювання оцтовим ангідридом не потребує каталізатора. В першу чергу електрофільний реагент атакує 3 положення гетеросистеми, а коли воно зайнято, то 1 положення.



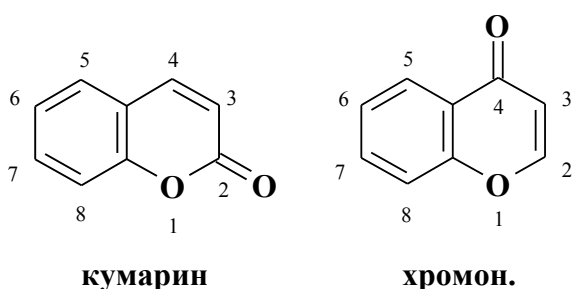
Реакція нітрування та азосполучення індолізу описані на прикладі 3-ацетил-2-метиліндолізу. Для введення нітрогрупи використовується нітруюча суміш. Відновлення арилазаіндолізу зазвичай призводить до утворення 1-аміноіндолізу.



Нітрозування індолізинів проходить за стандартних умов. Введення нітрогрупи до гетеросистеми відбувається по 3 положенню, а коли воно зайнято то в 1 положення.



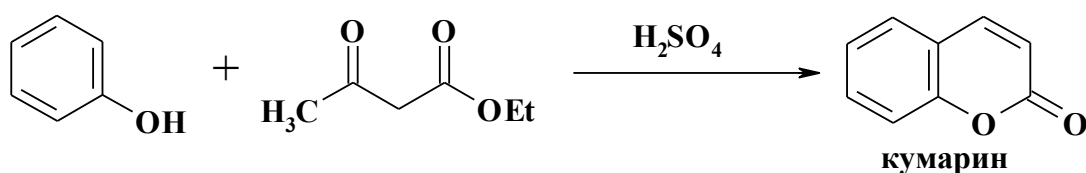
## 7.4. КУМАРИН ТА ХРОМОН



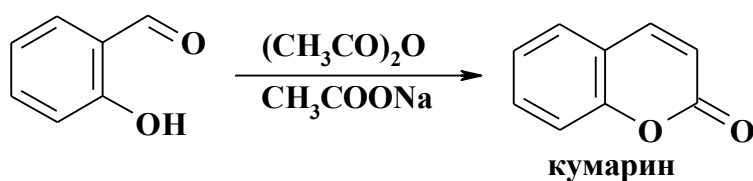
Конденсована система кумарин (бензо[b]піран-2-он) є похідним 2Н-хромену, а хромон (бензо[b]піран-4-он) є похідним 4Н-хромену. Їх похідні широко зустрічаються в рослинному світі.

### 7.4.1. Методи синтезу кумарину та хромену

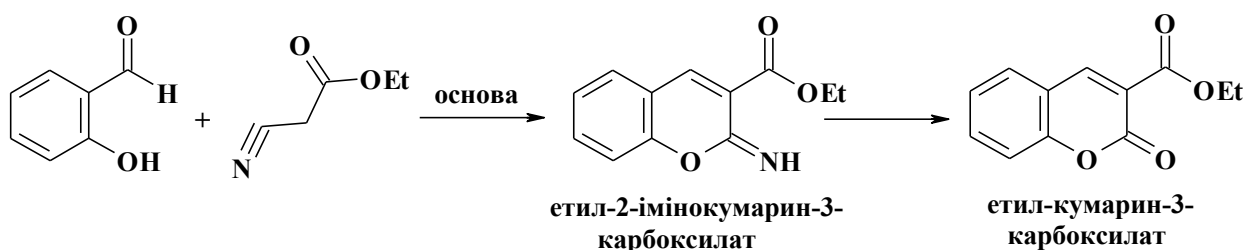
Найбільш відомим методом синтезу кумаринів є метод Пехмана. Вихідною сполукою для цього синтезу служить фенол. Ацетооцтовий ефір та сульфатна кислота в якості конденсуючого компонента.



За методом Перкіна кумарин отримують із саліцилового альдегіду.



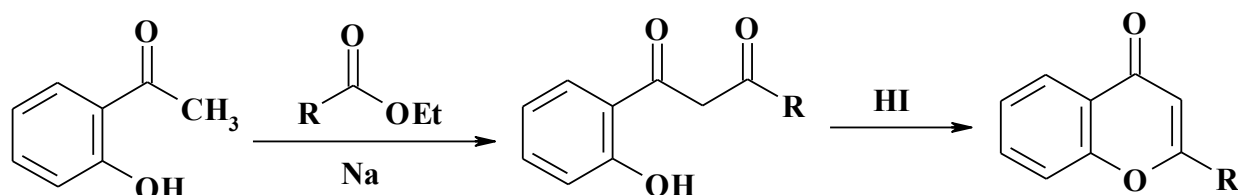
При взаємодії саліцилового альдегіду з ціанметильними похідними утворюються 2-імінокумарини (реакція Кньовенагеля). На першій стадії утворюються імінокумарини, які легко піддаються гідролізу.



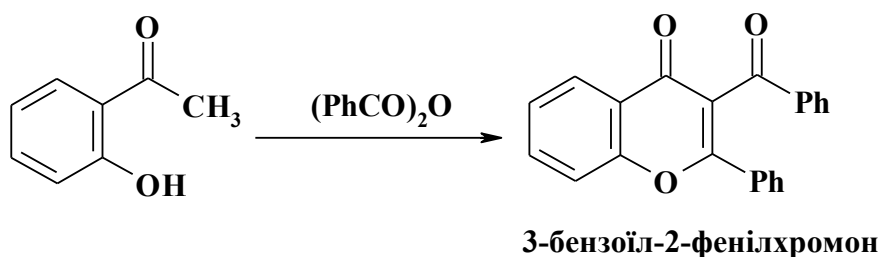
Замість саліцилових альдегідів у конденсації Кньовенагеля можна використовувати 2-бромотропоні.



Хромони можна синтезувати на основі *o*-гідроксифенілалкілкетонів за реакцією Кляйзена з послідуною циклоконденсацією утворених дикетонів.

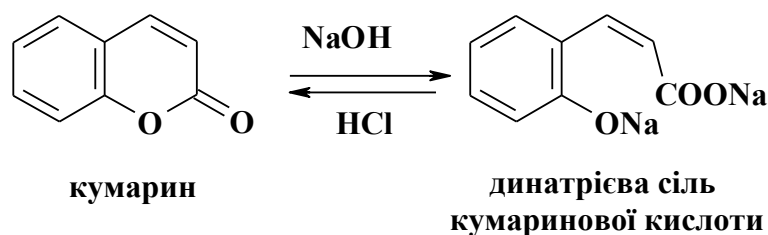


Інший метод полягає в нагріванні *o*-оксифенілалкілкетонів з ангідридами ароматичних кислот та їх солями до 200°C.

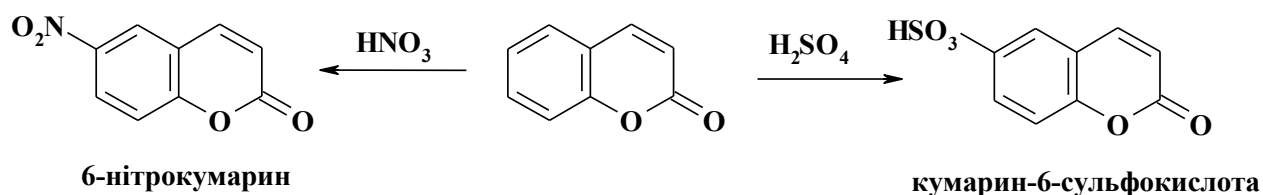


### 7.4.2. Хімічні властивості кумарину та хромону

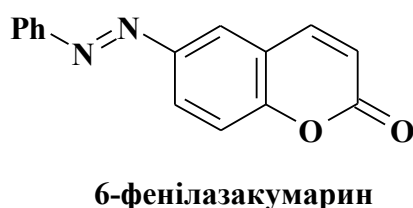
Хімічні властивості кумарину зумовлені наявністю в його структурі бензенового та лактонового циклів. Реакції з нуклеофільними реагентами як правило проходять по лактоновому кільцю і з розкриттям циклу. Так при нагріванні кумарину з розчином NaOH утворюється натрієва сіль *орто*-гідроксикоричної кислоти. Підкислення цього розчину призводить до швидкої рециклізації в кумарин.



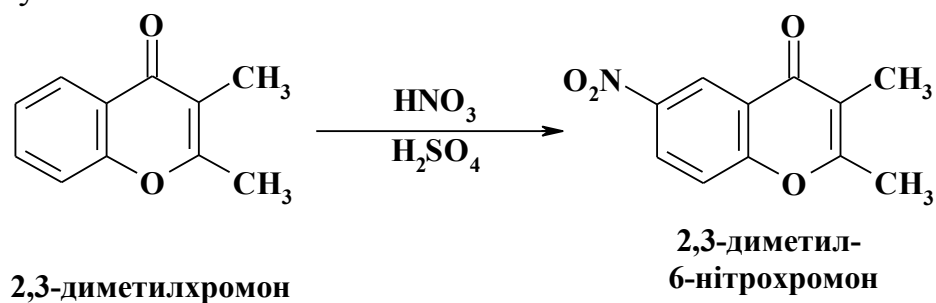
З електрофільними реагентами кумарин реагує по бензеному кільцю. Електрофільна атака йде в положення 6 гетеросистеми.



Солі діазонію теж взаємодіють з кумаринами по положенню 6.



У хромонів реакція електрофільного заміщення проходить лише за наявності електронодонорних замісників. 2,3-диметилхромон нітрується сумішшю нітратної та сульфатної кислот з утворенням 2,3-диметил-6-нітрохромону.

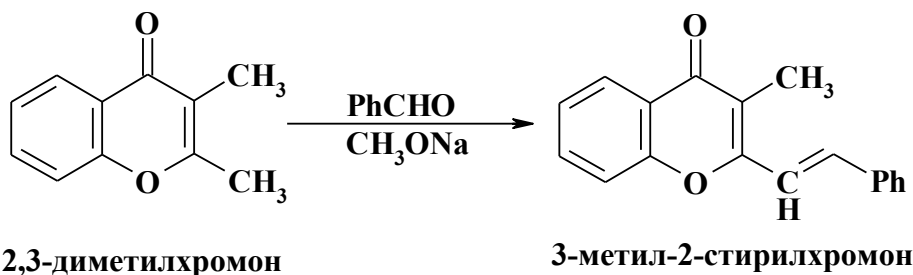




Відновлення нітрогрупи в 2,3-диметил-6-нітрохромону не призводить до розкриття циклу.

Подвійний зв'язок в піроновому циклі легко відновлюється в присутності платини та паладію.

Як і у  $\gamma$ -пірону метильна група в положенні 2 хромону досить активна.



## 7.5. АКРИДИН

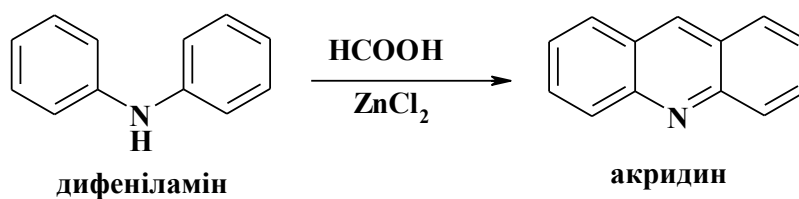


Акридин – світло-жовта кристалічна речовина з т.пл. 111°C, розчинна в етанолі, етері, бензолі, малорозчинна у воді. Розбавлені розчини мають синю флуоресценцію.

### 7.5.1. Методи синтезу акридину

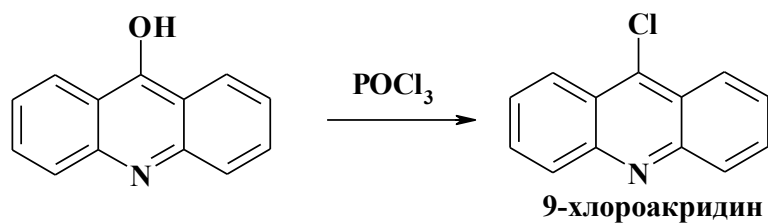
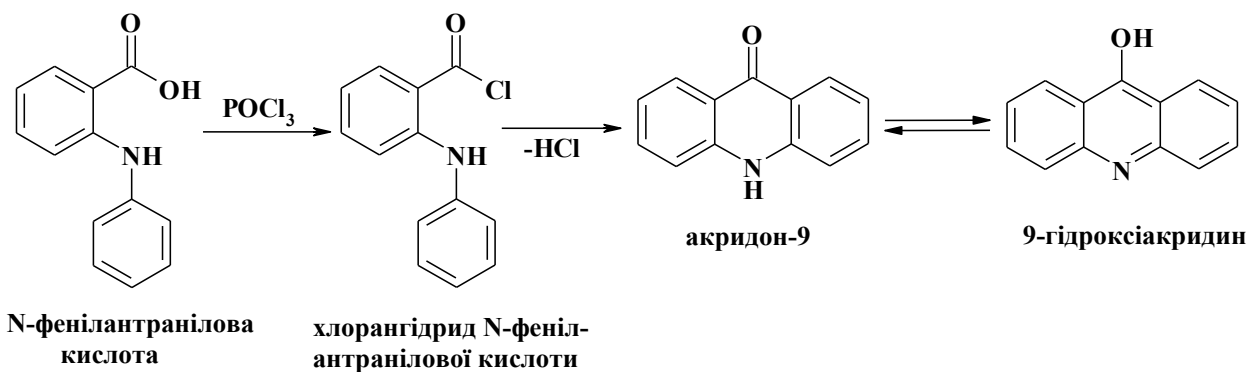
Вперше акридин отримали із кам'яновугільної смоли Гребе і Карно.

Синтетичний акридин було отримано Бернстеном в 1884 р при нагріванні дифеніламіну з мурашиною кислотою в присутності хлориду цинку.



Пізніше О.Ю. Магідсон та А.М. Григоровський запропонували спосіб добування акридину із N-фенілантранілової кислоти. Реакція

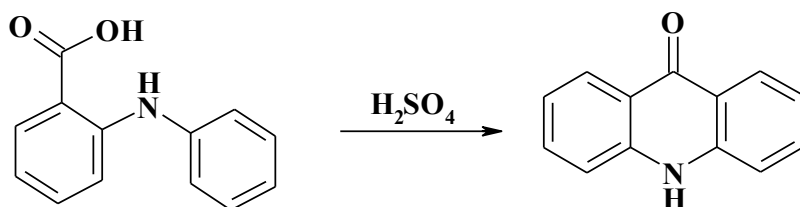
проходить через стадію утворення хлорангідриду N-фенілантранілової кислоти та 9-гідроксиакридину. Кінцевим продуктом є 9-хлороакридин.



Далі 9-хлороакридин відновлюють і отриманий акридан окиснюють до акридину.



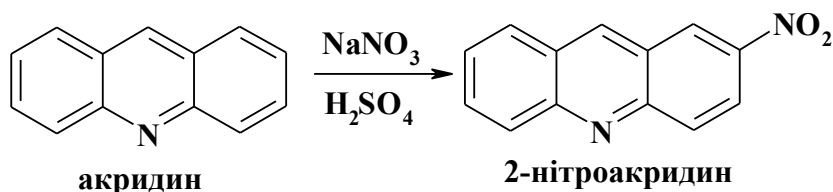
Інший метод синтезу акридону базується на дії сульфатної або фосфатної кислот на N-фенілантранілову кислоту.



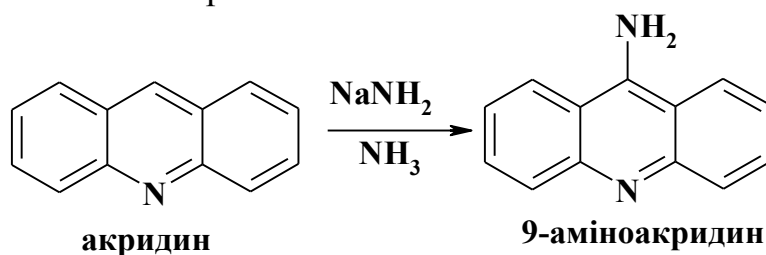
### 7.5.2. Хімічні властивості акридину

За рахунок наявності неподільної електронної пари акридин виявляє слабкі основні властивості. За участю неподільної електронної пари акридин утворює солі з мінеральними кислотами та алкілгалогенідами.

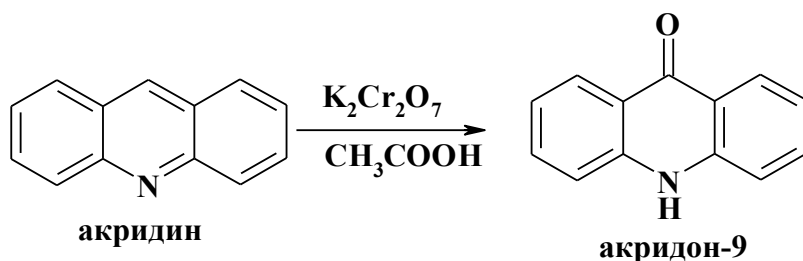
В реакції електрофільного заміщення акридин вступає досить важко і неоднозначно. В основному утворюється суміш ізомерів. Так, нітрування призводить до утворення суміші з переважним вмістом 2-нітроакридину.



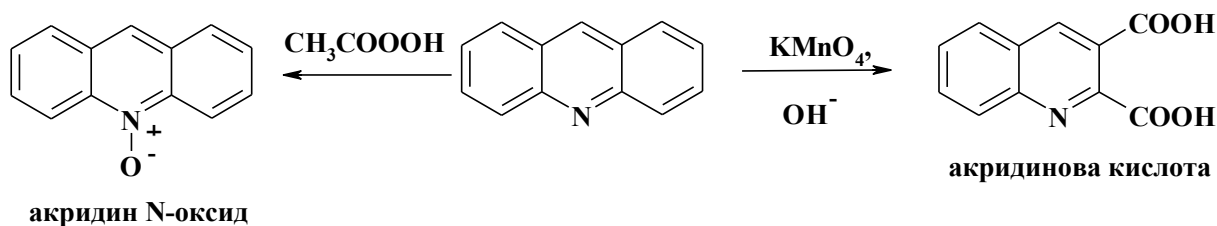
Навпаки, реакції нуклеофільного заміщення протікають досить легко в 9 положення гетеросистеми.



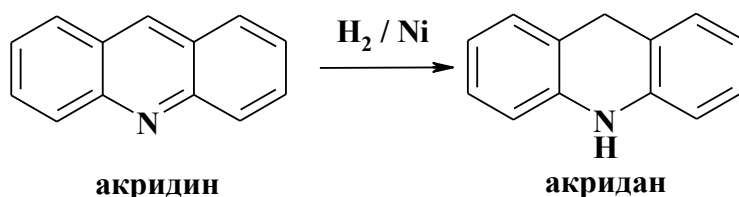
Акридин досить стійкий до дії окисників. Дихромат калію в оцтовокислому середовищі окиснює його до акридон-9.



Окиснення пероксокислотами приводить до N-оксиду, а перманганатом калію в лужному середовищі до 2,3-хіноліндикарбонової кислоти (акридинової кислоти).



Відновлення акридину відбувається аналогічно антрацену, тобто в положеннях 9 і 10.

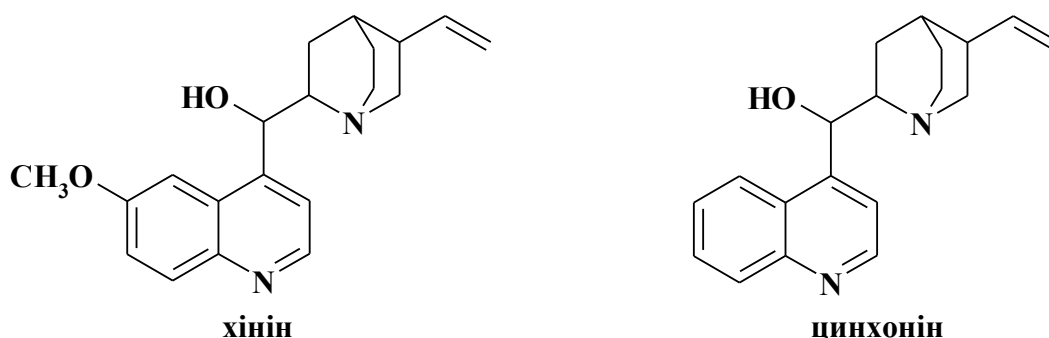


## 7.6. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

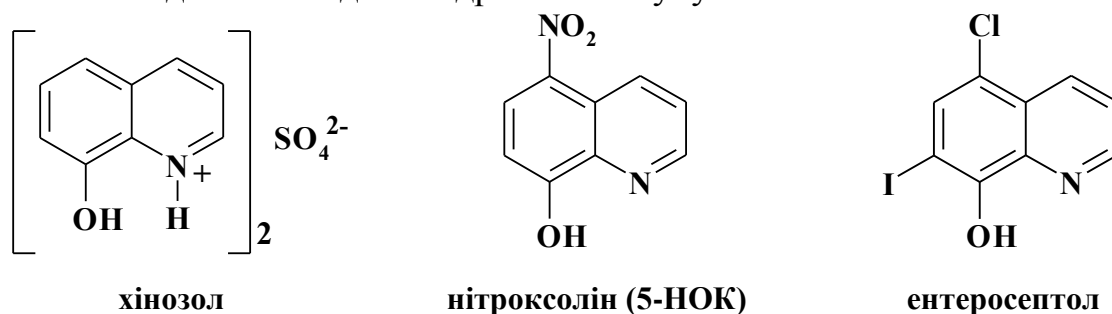
### 7.6.1. Найважливіші похідні хіноліну

До природних сполук хіноліну відносяться хінін та цинхонін, які входять до екстракту кореня хінного дерева.

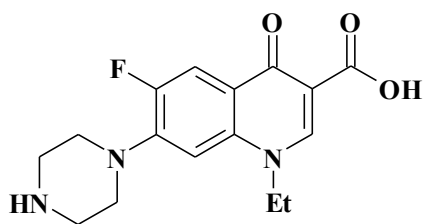
Хінін тривалий час використовували як єдиний засіб проти гострих малярійних захворювань.



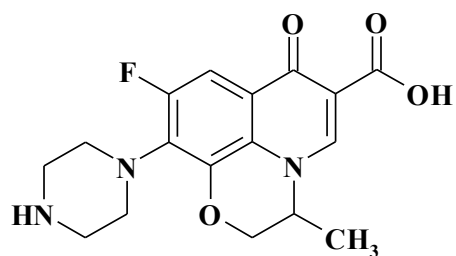
Окрему групу антисептичних, антибактеріальних та протигрибкових засобів складають похідні 8-гідроксихіноліну.



В кінці 80-х років ХХ сторіччя в медичну практику були введені антибіотики норфлоксацин та офлоксацин, які мають широкий спектр антимікробної дії.



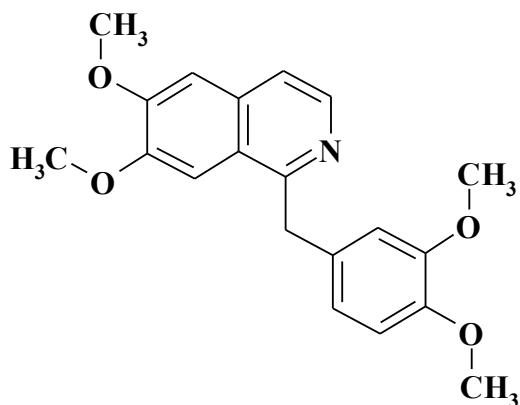
норфлоксацин



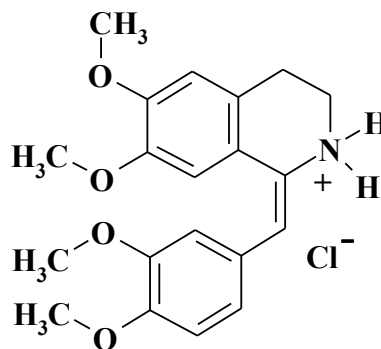
офлоксацин

### 7.6.2. Найважливіші похідні ізохіноліну

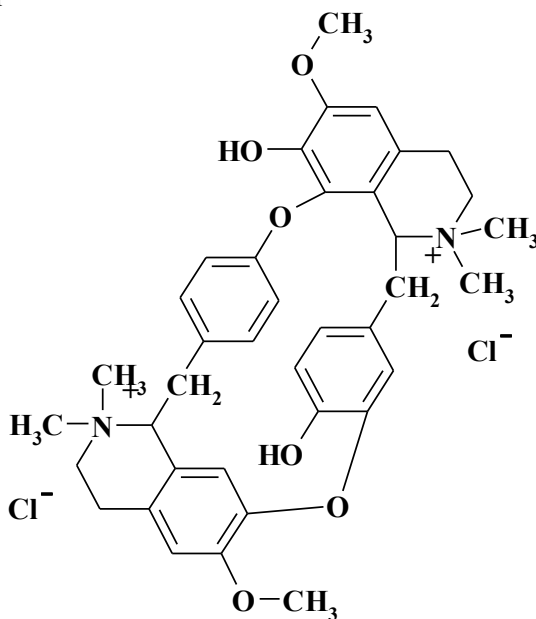
До алкалоїдів ізохінолінового ряду належить алкалоїд яду кураре - тубокурарин, який знайшов в медицині безпечне використання в якості міорелаксанта. До спазмолітиків відноситься опіумний алкалоїд папаверин та його синтетичний аналог но-шпа.



папаверин



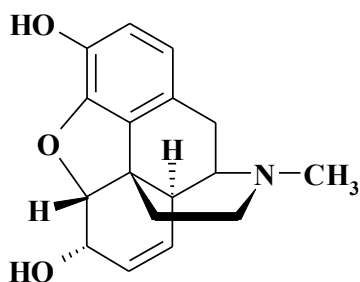
но-шпа



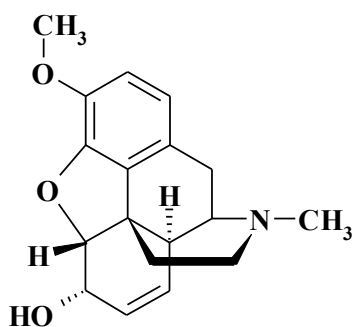
тубокурарин

До окремої групи можна віднести групу морфіну, до якої входить морфін, кодеїн та героїн.

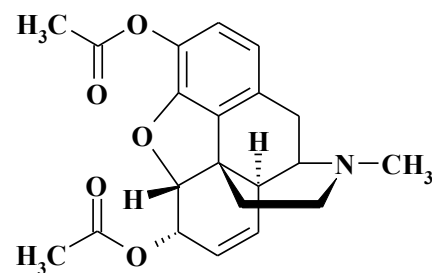
Морфін використовується як сильне заспокійливе, а кодеїн використовується як слабкий наркотик у ліках від кашлю. У наслідок дії на морфін оцтового ангідриду утворюється один із найнебезпечніших наркотиків - героїн.



морфін



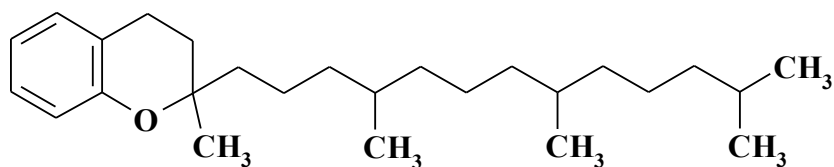
кодеїн



героїн

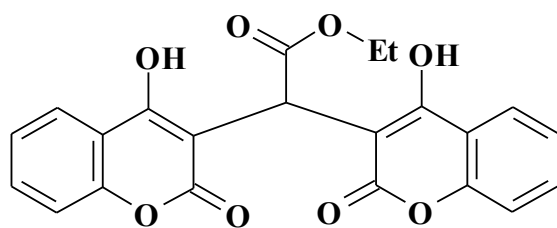
### 7.6.3. Найважливіші похідні бензопірану

Найбільш важливим похідним бензофурану є вітамін Е (група токоферолу).

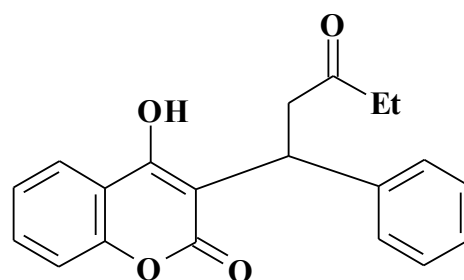


$\alpha$ -токоферол

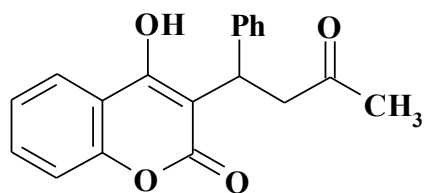
Серед похідних кумарину знайдено та введено в лікарську практику ряд антикоагулянтів - неодикумарин, фепромарон, варфарин. В середині 1980-х був відкритий гіпотензивний препарат -кромакалім.



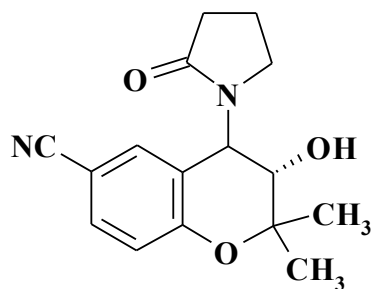
неодикумарин



фепромарон

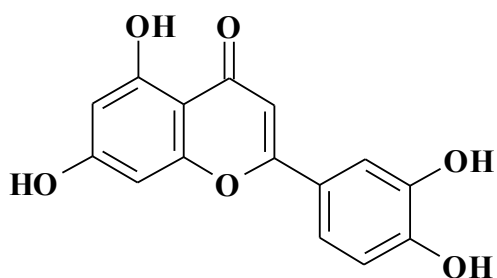


**варфарин**

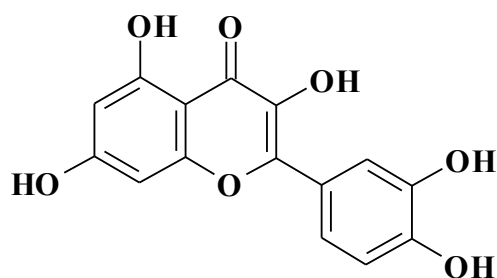


**кромакалім**

В рослинах дуже поширені гідроксипохідні флавону - флавоноли. Представниками флавонолів є лутеолін та кварцетин. Глікозид кварцетину, рутин, застосовується як засіб, який виявляє Р-вітамінну активність.



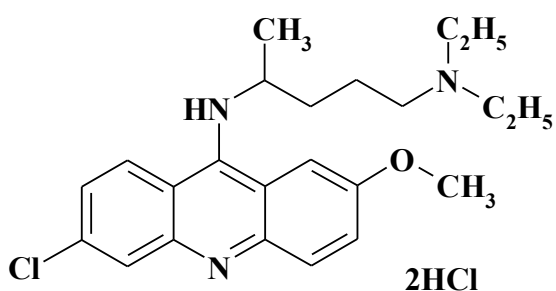
**лутеолін**



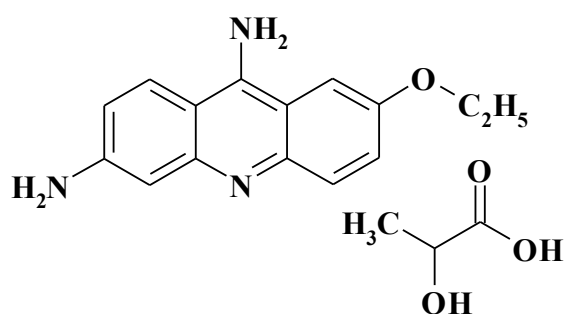
**кварцетин**

#### 7.6.4. Найважливіші похідні акридину

Деякі похідні 9-аміоакридину застосовуються як лікарські препарати, наприклад, акрихін та риванол.



**акрихін**

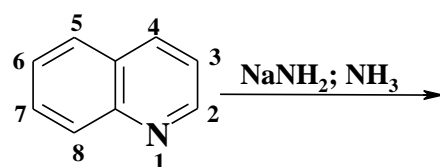


**риванол**

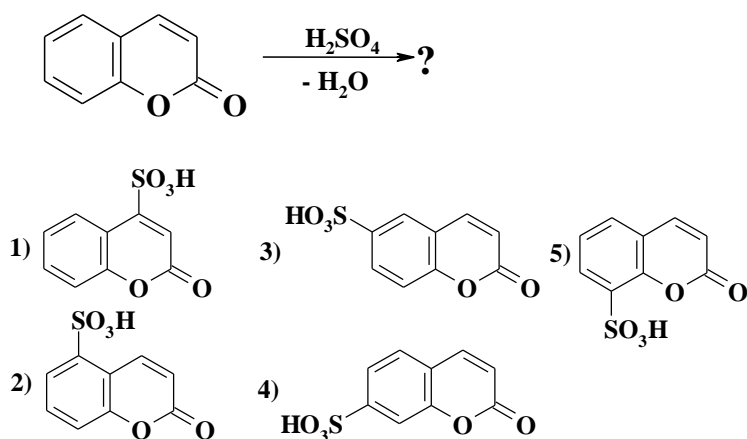
Акрихін виявляє антималярійну, а риванол - антисептичну дію.

### Контрольні питання та вправи

1. Дайте загальну характеристику конденсованих шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом.
2. Наведіть методи синтезу хіноліну.
3. Які властивості проявляє хінолін? Наведіть приклади.
4. Опишіть хімічні властивості хіноліну.
5. Наведіть методи синтезу ізохіноліну.
6. Охарактеризуйте відношення хіноліну та ізохіноліну до електрофільних реагентів.
7. Як поведуться хінолін та ізохінолін в реакціях з нуклеофільними реагентами?
8. Яке практичне значення похідних хіноліну?
9. Яке практичне значення похідних ізохіноліну?
10. Охарактеризуйте відношення хіноліну та ізохіноліну до відновників.
11. Наведіть методи синтезу індолізину.
12. Охарактеризуйте хімічні властивості індолізину.
13. Наведіть методи синтезу кумарину та хромону.
14. Охарактеризуйте хімічні властивості кумарину та хромону.
15. Яке практичне значення похідних кумарину?
16. Якими методами отримують акридин?
17. Опишіть хімічні властивості акридину.
18. Вкажіть механізм реакції та положення в молекулі хіноліну, за яким вона протікає:

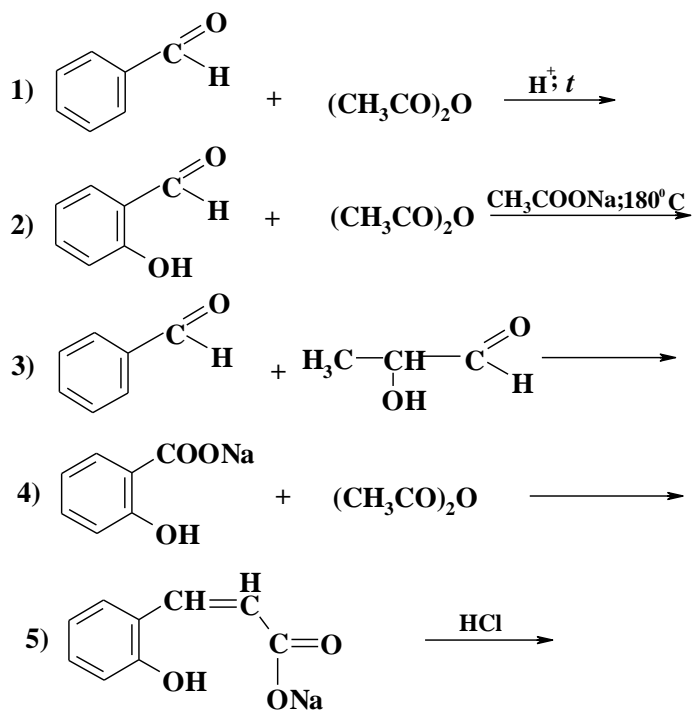


19. Яка із наведених сполук відповідає продукту реакції?

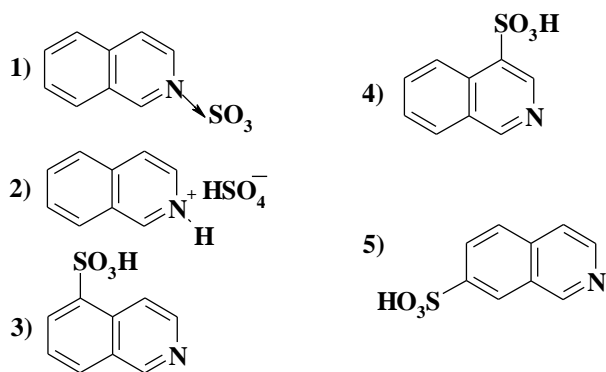
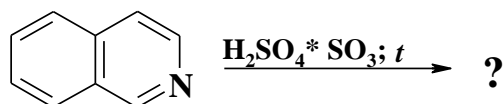




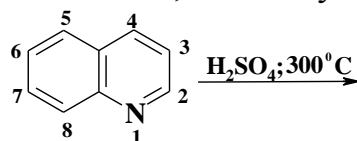
20. Продуктом яких реакцій буде кумарин?



21. Яка із приведених нижче сполук є продуктом реакції?



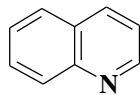
22. Вкажіть механізм та положення, по якому протікає наступна реакція:



A) реакція алкілування за участі гетероатома;

- Б) реакція електрофільного заміщення;
- В) реакція нуклеофільного заміщення;
- Г) реакція відновлення;
- Д) реакція окиснення.

23. Визначте відповідність між типом реакції взаємодії хіноліну з приведеними реагентами.

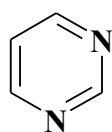


- 1)  $\text{KMnO}_4, \text{OH}^-$
- 2)  $\text{H}_2; \text{Ni}$
- 3)  $\text{CH}_3\text{I}$
- 4)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц.; t
- 5)  $\text{NaNH}_2 (\text{NH}_3)$

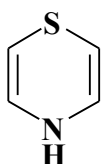
## РОЗДІЛ 8

### ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

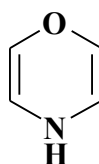
Найважливіші представники даної групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група містить гетероцикли, що мають два або більше атоми Нітрогену, а друга - гетероцикли, що містять атом Нітрогену та інші гетероатоми.



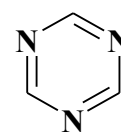
піримідин



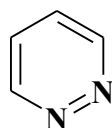
4H-1,4-тіазин



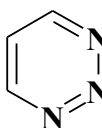
4H-1,4-оксазин



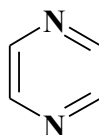
1,3,5-тріазин



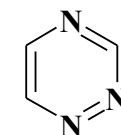
піридазин



1,2,3-тріазин



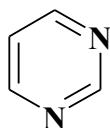
піразин



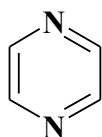
1,2,4-тріазин

В даному розділі будуть розглянуті гетероцикли першої групи, до якої відносяться діазини, триазини та тетразини.

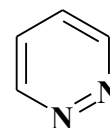
#### 8.1. ДІАЗИНИ



піримідин



піразин



піридазин

За будовою та властивостями ці сполуки багато в чому нагадують піридин. Вони мають замкнену спряжену систему із шести  $\pi$ -електронів та мають ароматичний характер. Неподільні пари гетероатомів не беруть участь у спряженні та надають діазинам основних властивостей.

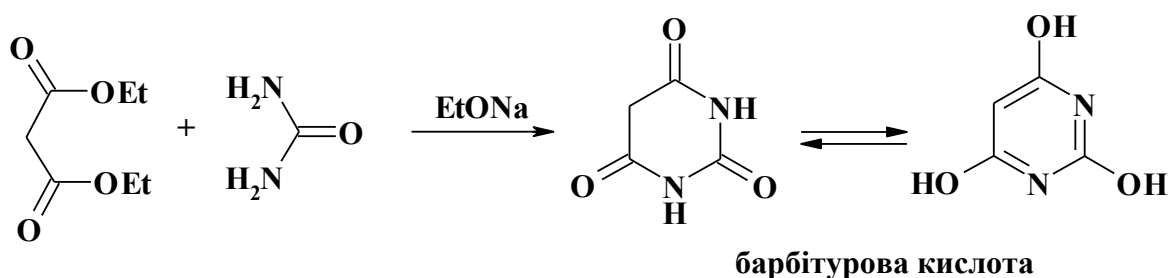
Піримідин є кристалічною речовиною з характерним запахом (т.пл. 22,5°C, т. кип. 123-124°C). Легко розчиняється у воді, етанолі, діетиловому ефірі.

Піразин - кристалічна речовина з т. пл. 54°C (т. кип. 115,5-115,8°C). Добре розчиняється у воді, гірше - в етанолі, діетиловому ефірі.

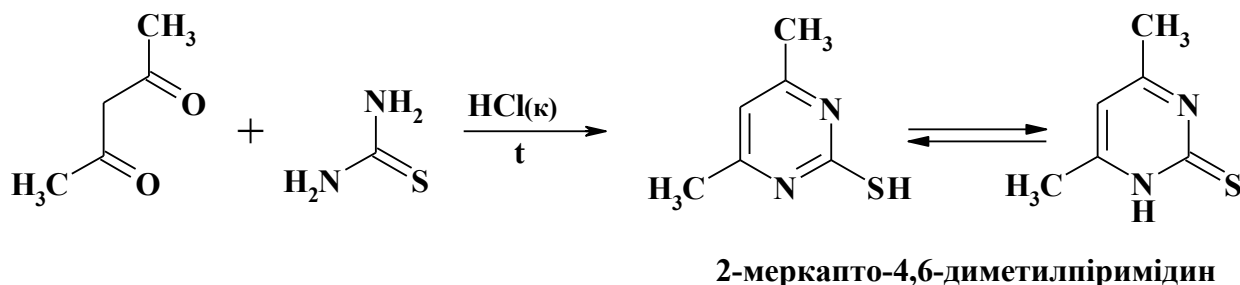
Піридазин за нормальних умов рідина (т. пл.  $-8^{\circ}\text{C}$ , т. кип.  $208^{\circ}\text{C}$ ) Розчиняється у воді, спиртах, бензені, діетиловому ефірі.

### 8.1.1. Методи синтезу діазинів

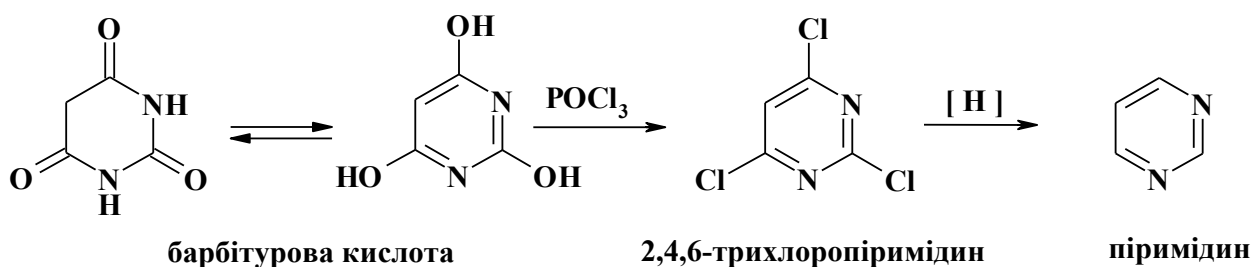
Піримідин та його похідні отримують конденсацією сечовини, тіосечовини або амідинів з 1,3-дикарбонільними сполуками. Так при взаємодії сечовини та малонового ефіру в присутності етоксиду натрію утворюється похідне піримідину – барбітурова кислота, яка існує в оксо- та гідроксоформі.



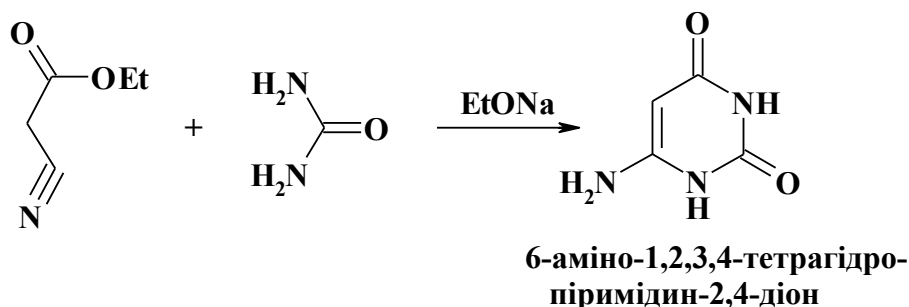
При взаємодії ацетилацетону з тіосечовиною отримують 2-меркапто-4,6-диметилпіримідин, який існує в тіольній та тіоновій формі.



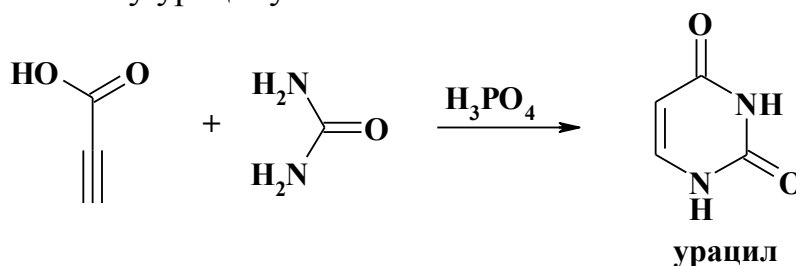
Для отримання незаміщеного піримідину барбітурову кислоту обробляють хлоридом фосфору і утворений 2,4,6-трихлорпіримідин потім відновлюють.



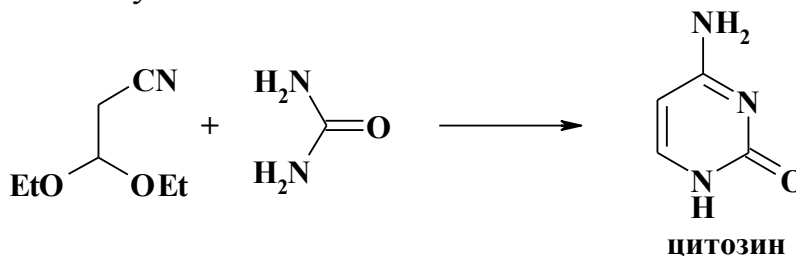
Конденсація сечовини з ціанооцтовим ефіром призводить до утворення 6-аміно-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діону.



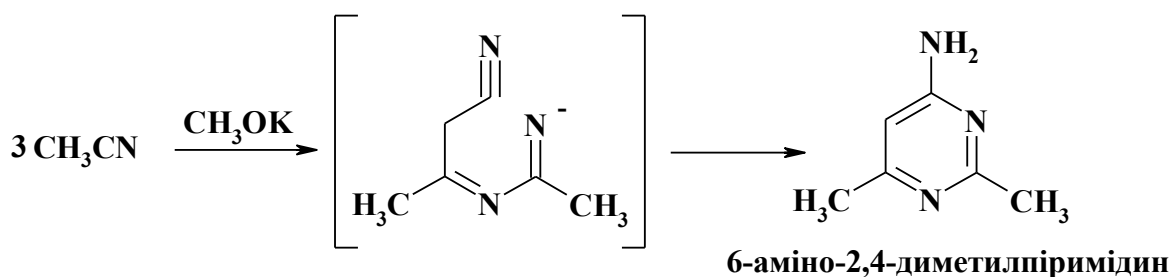
Використання пропіолової кислоти в якості альтернативної прихованої форми 1,3-дикарбонільної сполуки в реакції з сечовиною приводить до синтезу урацилу.



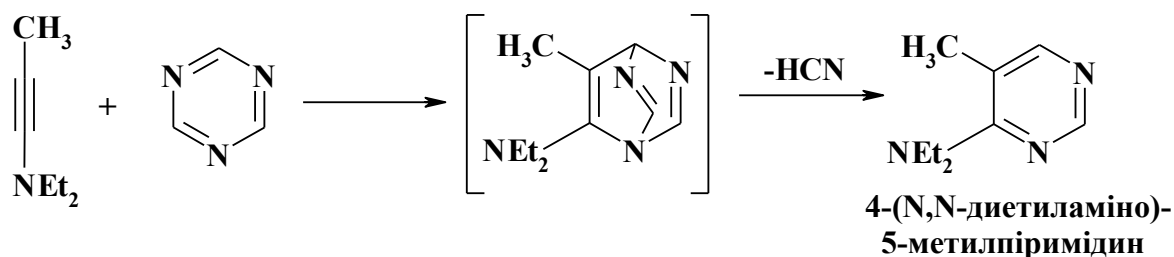
Для синтезу цитозину використовують диетилацеталь ціанооцтового альдегіду та сечовину.



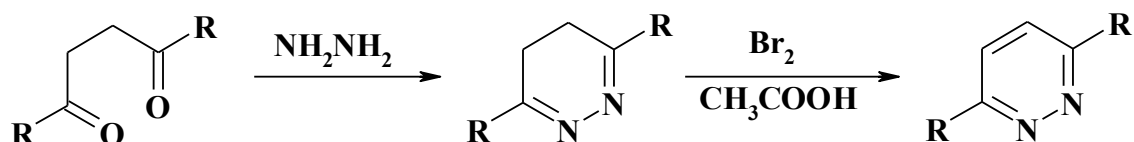
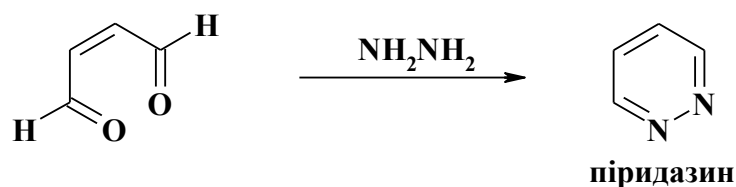
Тримеризація ацетонітрилу в присутності основ призводить до утворення 2,4-диметил-6-амінопіримідину.



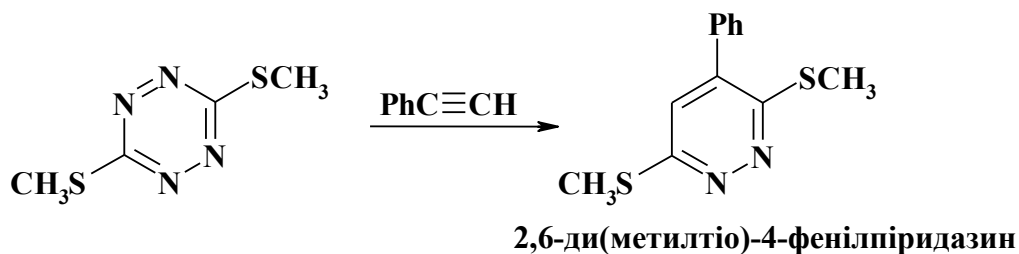
Деякі піримідини отримують реакцією Дільса-Альдера.



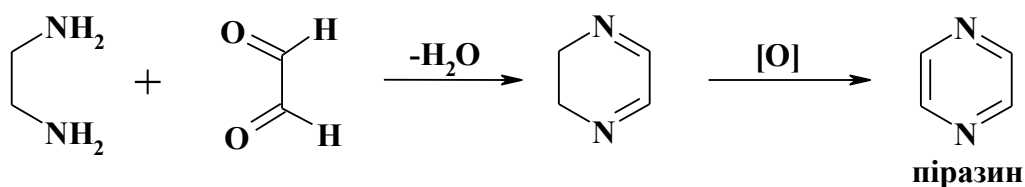
Піридазин та його похідні отримують конденсацією гідразину з насиченими або ненасиченими 1,4-дикарбонільними сполуками.



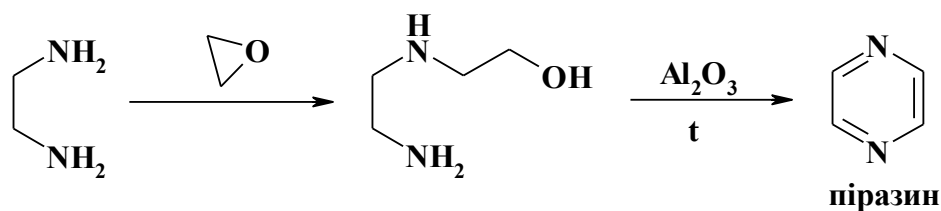
Деякі похідні піридазину можна отримати реакцією Дільса-Альдера. В якості дієнової компоненти використовуються 1,4-дизаміщені тетразини.



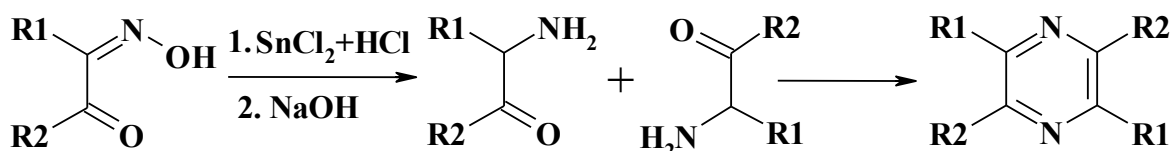
Піразини та їх похідні отримують конденсацією 1,2-діамінів з 1,2-дикарбонільними сполуками.



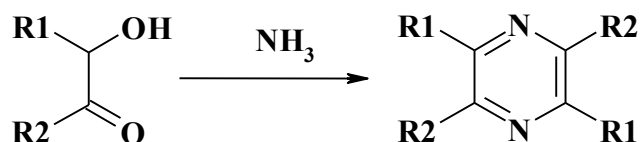
Іншим методом синтезу є конденсація діамінів з оксираном та його похідними з подальшим нагріванням проміжного продукту над алюміній оксидом.



Найбільш розповсюдженим методом формування піразинового кільця є самоконденсація  $\alpha$ -аміноальдегідів та  $\alpha$ -амінокетонів.



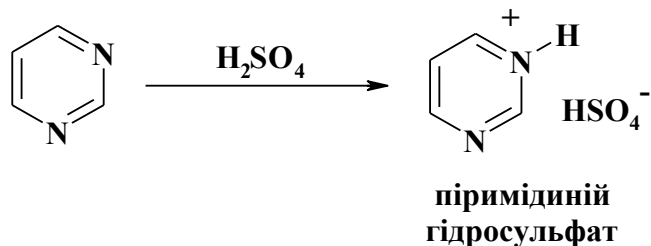
З високим виходом можна отримати тетразаміщені піразини при нагріванні бензоїнів з амоніаком.



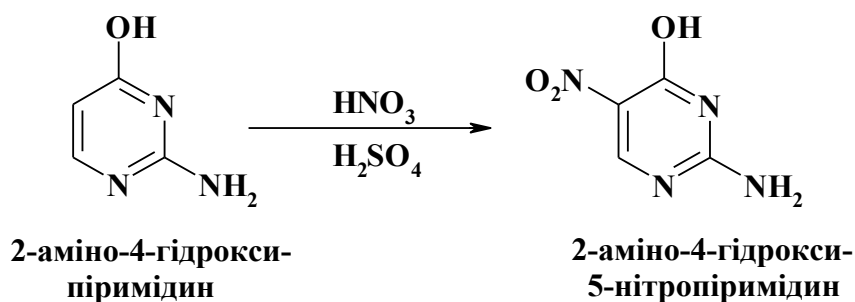
### 8.1.2. Хімічні властивості діазинів

За хімічними властивостями піримідин досить схожий на піридин, але, як і інші діазини, характеризується нижчою реакційною здатністю.

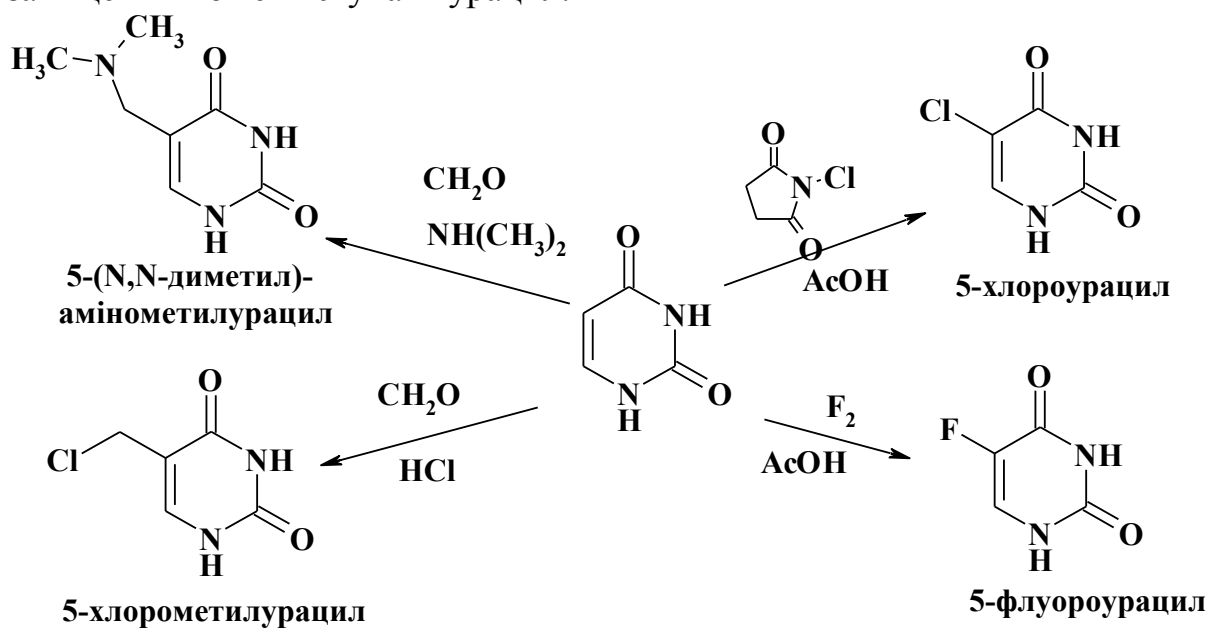
З мінеральними кислотами піримідин, піразин та піридазин утворюють солі за участі одного атома Нітрогену (незважаючи на наявність в молекулі двох центрів). Аналогічно іде алкілування.



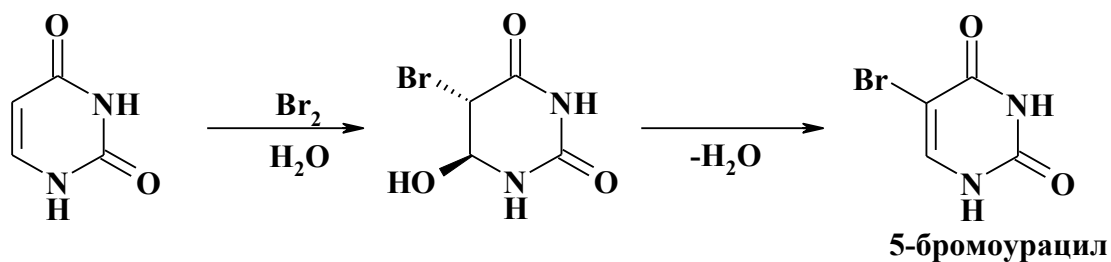
Реакції електрофільного заміщення для азинів не характерні. Це обумовлено електроноакцепторним впливом двох атомів Нітрогену в кільці. Але якщо піримідиновий цикл активувати одним або декількома електронодонорними замісниками, які компенсують електроноакцепторний вплив атомів Нітрогену в циклі, то стає можливим проведення таких реакцій як галогенування, нітрування, сульфування і т.д. Електрофільне заміщення, як правило, іде в 5 положення.



Показовою моделлю для здійснення реакцій електрофільного заміщення може виступати урацил.



Бромування урацилу у водному середовищі іде по механізму приєднання-відщеплення.



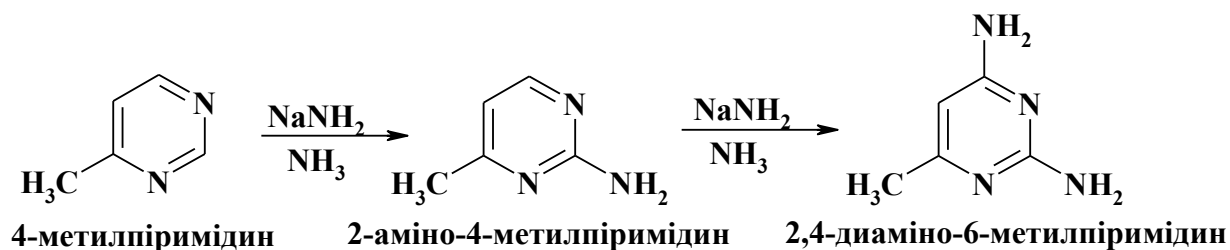
Під дією пероксикислот діазини утворюють N-оксиди.



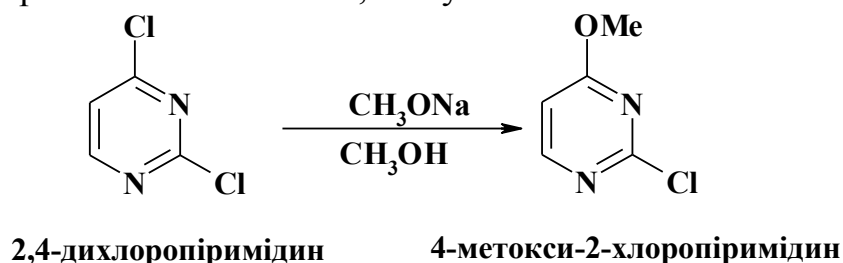


В реакції нуклеофільного заміщення піридин та його похідні вступають по 2, 4 та 6 положеннях.

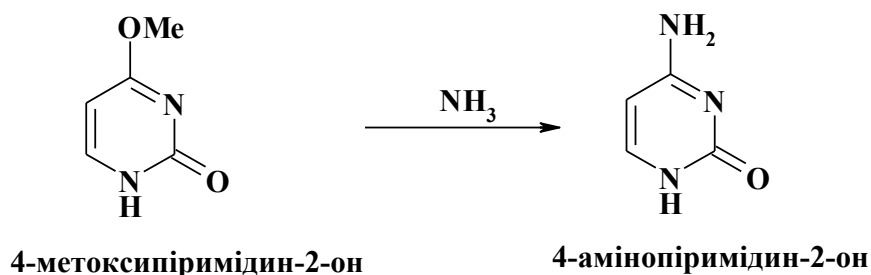
При дії аміду натрію на 4-метилпіримідин утворюється 2-аміно- та 2,4-діаміно-6-метилпіримідин.



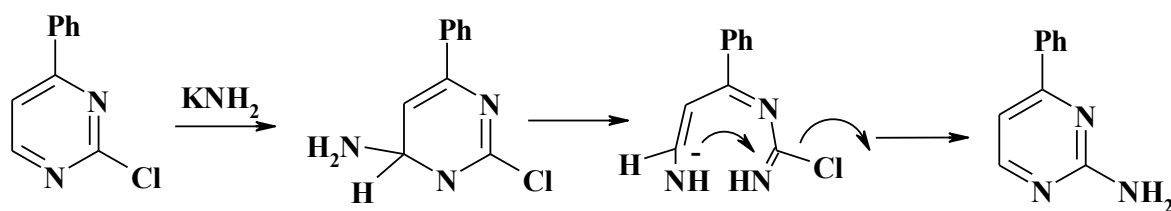
Хлор легко заміщується при дії таких нуклеофілів як аміни, алкоксид-іони, тіоли та гідразин. Слід також відмітити, що заміщення в 4 положенні протікає значно легше, ніж у положенні 2.



Крім хлору можливе нуклеофільне заміщення метилсульфонільної, алкілтіольної, метоксильної груп.



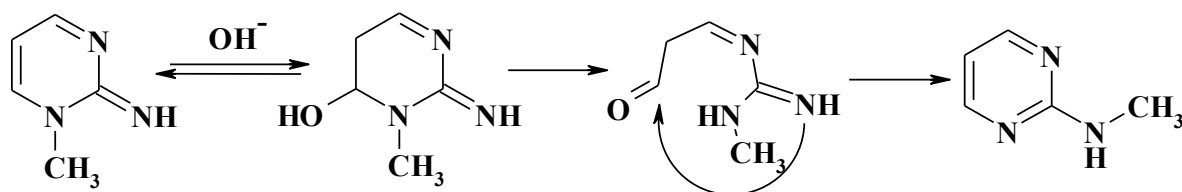
Часто нуклеофільне заміщення супроводжується розкриттям циклу та перегрупуванням. Прикладом може служити заміщення атома Хлору в молекулі 2-хлоро-4-фенілпіримідину. Механізм процесу був доведений завдяки використанню ізотопних міток.



4-феніл-2-хлоро-  
піримідин

2-аміно-4-феніл-  
піримідин

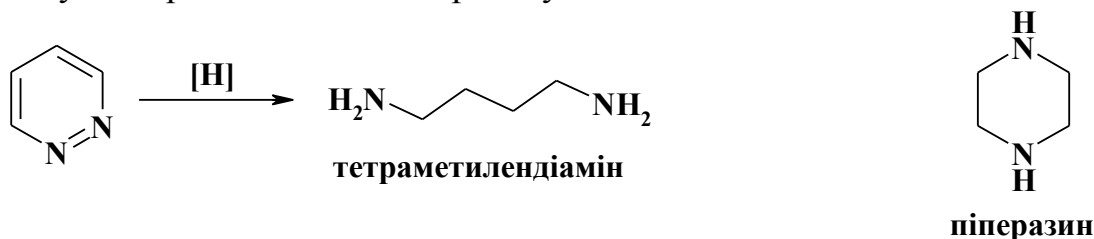
По аналогічному механізму іде перегрупування Дімрота під дією основ.



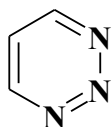
2-іміно-1-метил-  
піримідин

2-метиламіно-  
піримідин

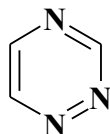
В реакціях відновлення діазини ведуть себе неоднозначно. Так, наприклад, при відновленні піридазину натрієм у спирті або каталітичному гідруванні відбувається розкриття циклу, в той час як гідрування піразину за тих же умов призводить до піперазину.



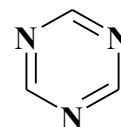
## 8.2. ТРИАЗИНИ



1,2,3-триазин



1,2,4-триазин



1,3,5-триазин

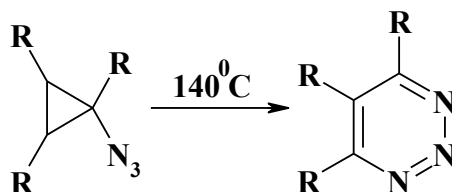
В залежності від розміщення гетероатомів в кільці можливо три типи триазинів.

1,3,5-Триазин є кристалічною речовиною з т.пл. 86°C, (т. кип. 114°C). Добре розчинний у етанолі, діетиловому ефірі.

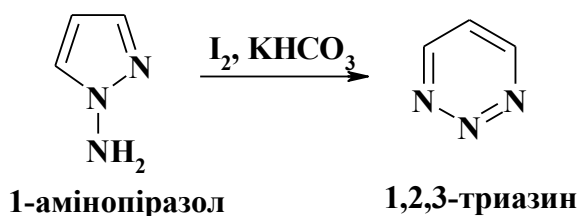
Незаміщений 1,2,4-триазин має т.пл. 16-17,5°C, (т. кип. 156°C/740мм рт.ст.), а 1,2,3-триазин - т.пл. 69,5-71°C.

### 8.2.1. Методи синтезу триазинів

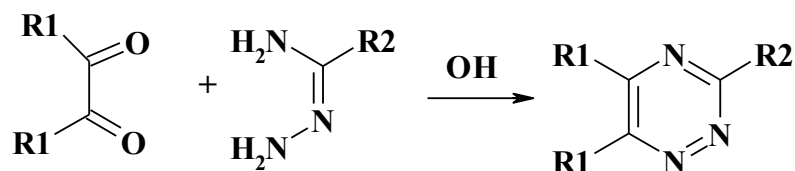
Для синтезу 1,2,3-триазинів з ароматичними замісниками використовують нестандартний метод, у основі якого лежить термічне перегрупування похідних 2-азидоциклопропанів.



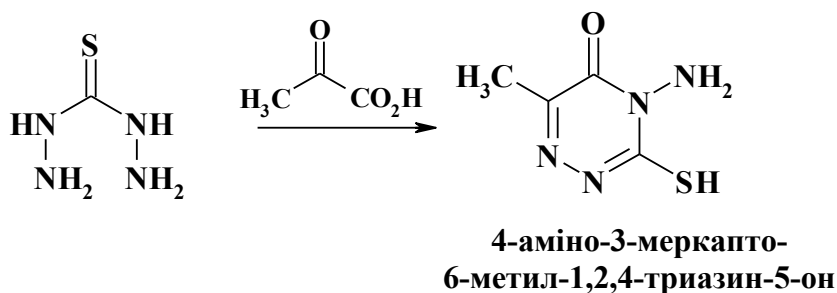
1-Амінопіразол перегрупується в 1,2,3-триазин в розчині дихлорметану, з виходом 15%. Реакція відбувається протягом 30 хвилин.



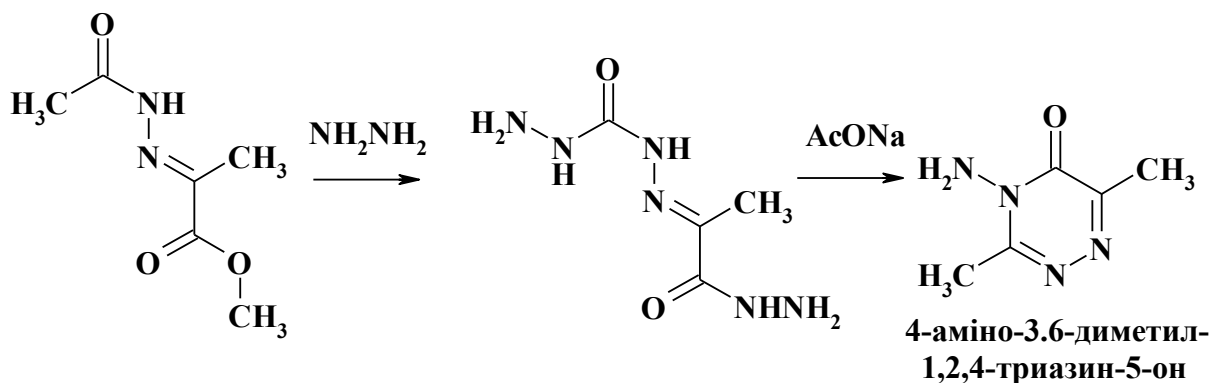
Загальний метод синтезу 1,2,4-триазинів заснований на конденсації 1,2-дикарбонільних сполук з амідразонами.



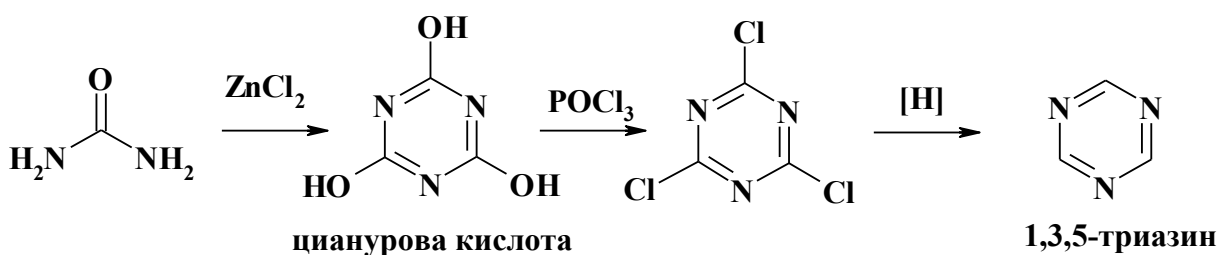
4-Аміно-3-меркапто-1,2,4-триазин-5-они отримують взаємодією  $\alpha$ -кетокислот з дигідразидом тіовугільної кислоти.



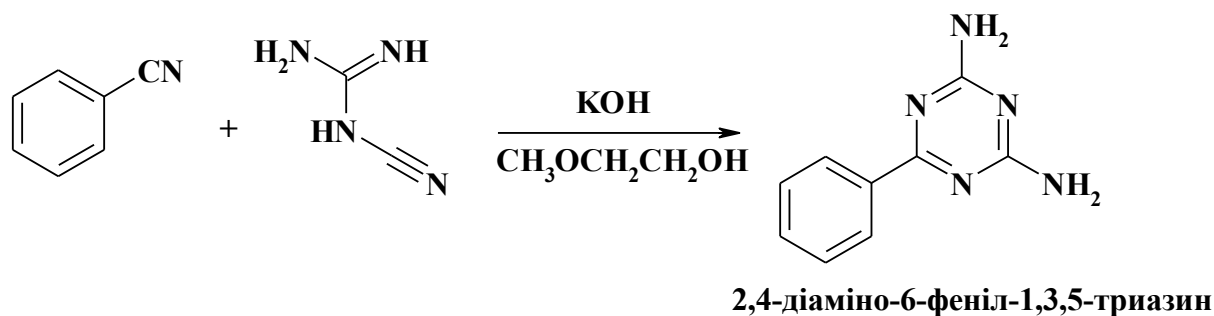
4-Аміно-3,6-диметил-1,2,4-триазин-5-он одержують при взаємодії гідразину з ацилгідрозонами естерів  $\alpha$ -кетокислот. Циклізацію проводять в присутності ацетату натрію.



Сам 1,3,5-триазин отримують із цианурової кислоти, яку в свою чергу отримують із сечовини в присутності хлориду цинку.



При синтезі 1,3,5-триазинів часто використовують ціаногуанідин та нітрили ароматичних кислот.

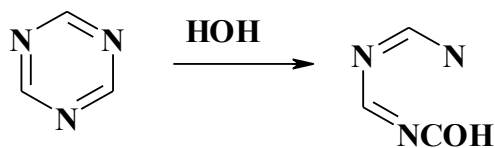


### 8.2.2. Хімічні властивості триазинів

Триазини мають меншу основність, ніж піридин. Електрофільне заміщення можливо тільки внаслідок присутності в кільці гетероциклу сильних електронодонарних груп (ОН, NH<sub>2</sub>).

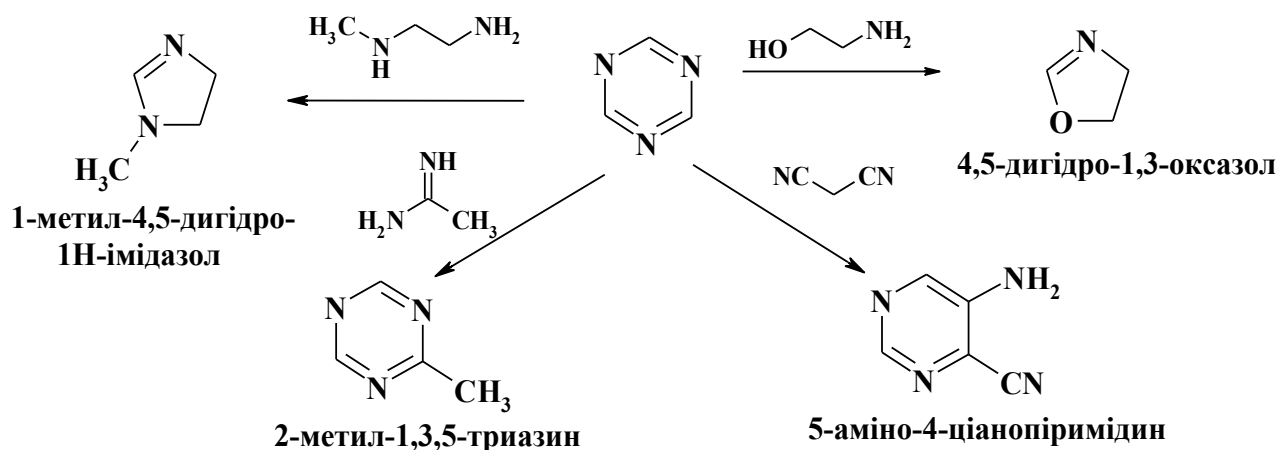
Так, як триазинам відповідає низьке значення енергії резонансу, в результаті атаки нуклеофілом частіше проходить приєднання або

розкриття циклу, ніж заміщення. Наприклад, 1,3,5-триазин, хоч термічно досить стабільний, легко гідролізується водою при 25<sup>0</sup>С.

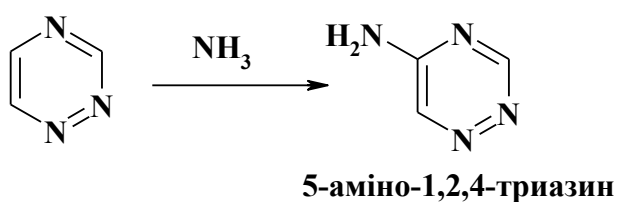


При взаємодії триазинову з біфункціональними нуклеофілами відбувається розкриття триазинового циклу з послідувочною рециклізацією. Так, наприклад, при взаємодії з етаноламіном утворюється 1,3-оксазолін. Аналогічно, при використанні орто-фенілендіаміну утворюється бензімідазол, а при взаємодії з 4,5-диметилпіримідином можна синтезувати пурін. Гідразиноліз призводить до 1,2,4-триазолу.

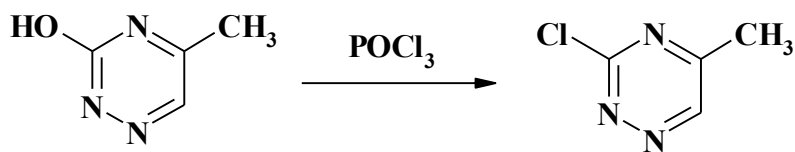
Введення в реакцію з незаміщеним 1,3,5-триазином амідинів призводить до утворення заміщених 1,3,5-триазинов. При взаємодії 1,3,5-триазинову з сполуками, які містять активну СН<sub>2</sub>-групу, утворюються похідні піримідину.



У інших випадках взаємодія з нуклеофілом не супроводжується розкриттям циклу, а лише призводить до продукту приєднання. Наприклад, розчинення 1,2,4-триазинову у рідкому амоніаку супроводжується утворенням амінопохідної. Нуклеофільна атака йде по положенню 5, яке двічі активоване гетероатомами.



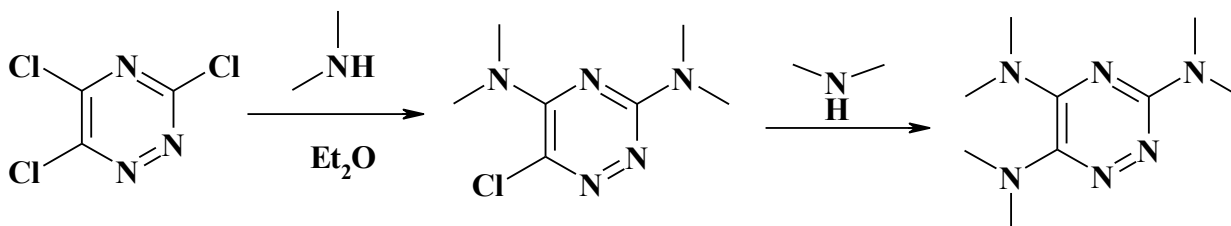
Хлорозаміщені 1,2,4-триазини одержують взаємодією гідроксипохідного з хлорокисом фосфору.



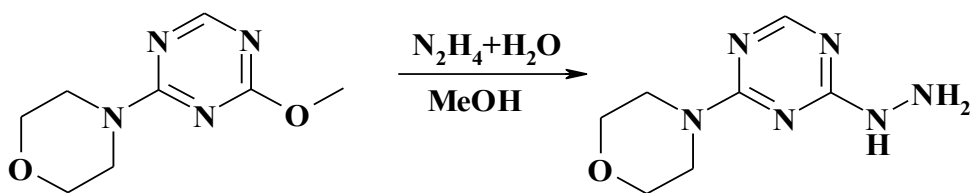
**3-гідрокси-5-метил-1,2,4-триазин**

**5-метил-3-хлоро-1,2,4-триазин**

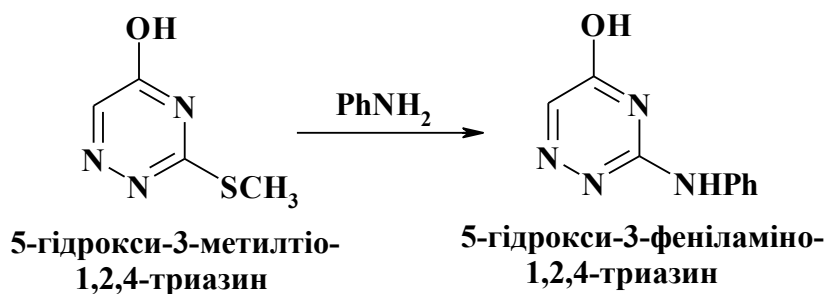
Трихлоро-1,3,5-триазин легко гідролізується у водному середовищі із заміщенням одного з трьох атомів Хлору. Заміщення другого і третього атомів Хлору вимагає нагрівання у водно-лужному середовищі при 100 і 120°C відповідно. Аналогічно заміщуються атоми Хлору при дії вторинних амінів. У 3,5,6-трихлоро-1,2,4-триазині переважно заміщається атом Хлору в двічі активованих положеннях 3 і 5, заміщення ж галогену при атомі С-6 диметиламіном потребує нагрівання до 195°C.



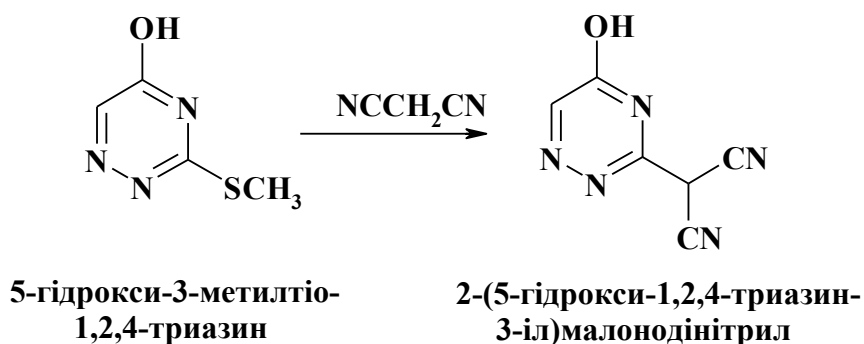
На ряду із хлором при нуклеофільному заміщенні часто використовують у якості лабільної групи метокси- та метилтіогрупу. Так, 2-метокси-4-морфоліно-1,3,5-триазин при взаємодії з гідразингідратом в метанолі утворює 2-гідразино-4-морфоліно-1,3,5-триазин.



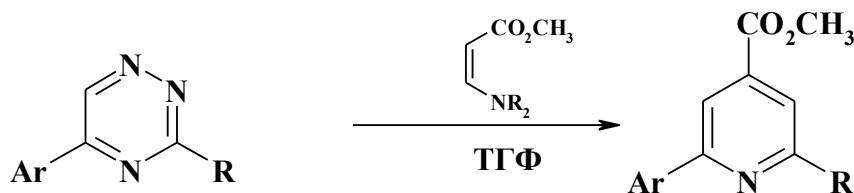
**2-гідразино-4-морфоліно-1,3,5-триазин**



Для 3-метилтіо-1,2,4-триазинів відомі реакції по активній метиленовій групі.

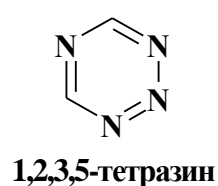
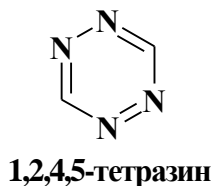
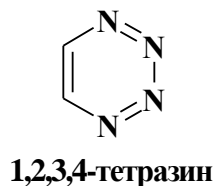


Триазини здатні вступати в реакцію Дільса-Альдера, в якості дієнів.



### 8.3. ТЕТРАЗИНИ

Тетразини можна представити слідуючими структурами.

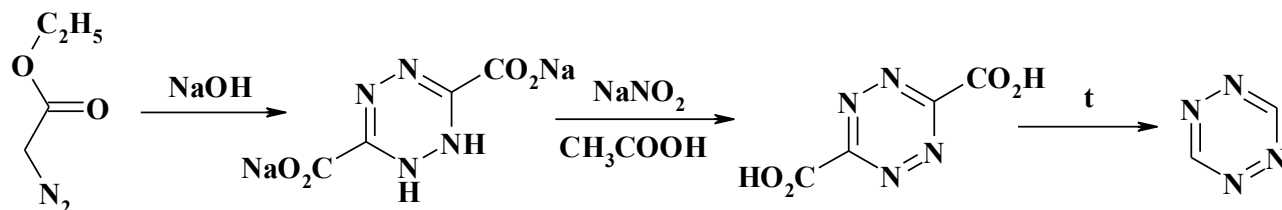


Найбільш вивченими із даної групи є 1,2,4,5-тетразини.

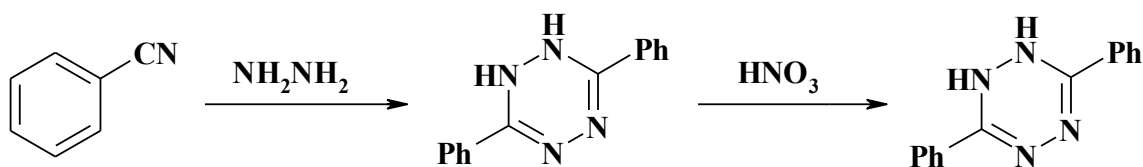
1,2,4,5-Тетразин - кристалічна речовина пурпурного кольору з т.пл 90°C. На повітрі не стійка і швидко розкладається. Зберігають незаміщений 1,2,4,5-тетразин в запаяній ампулі в атмосфері інертного газу в темряві.

### 8.3.1. Методи синтезу 1,2,4,5-тетразину

Вперше 1,2,4,5-тетразин було синтезовано в 1900 році із діазоцтового ефіру.

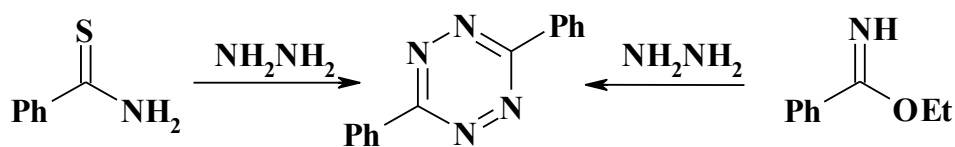


1,2,4,5-Тетразини краще всього одержувати із нітрилів та гідразину при кип'ятінні в спирті. Проміжним продуктом утворюється 1,2-дигідропохідне, яке окиснюють далі нітратною кислотою.



3,6-дифеніл-1,2,4,5-тетразин

Модифікація методу дозволяє замінити нітрили на іміноестери та тіоаміди.



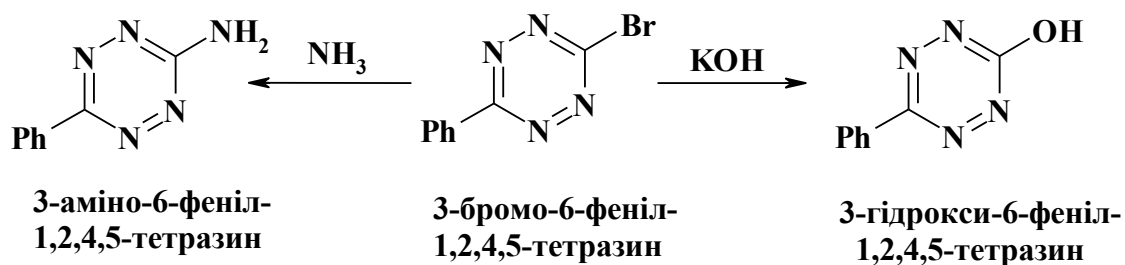
3,6-дифеніл-1,2,4,5-тетразин

### 8.3.2. Хімічні властивості 1,2,4,5-тетразину

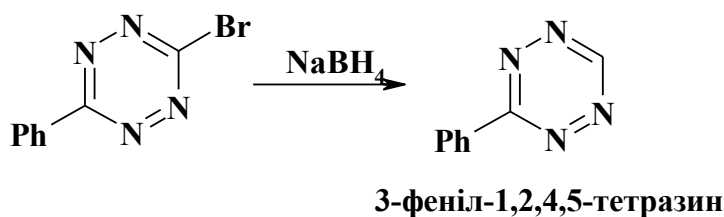
Реакції електрофільного заміщення для 1,2,4,5-тетразину протікають досить важко.

Більш характерними є реакції нуклеофільного заміщення.

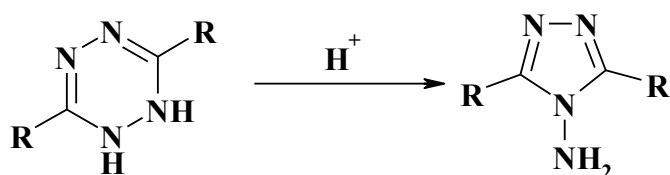




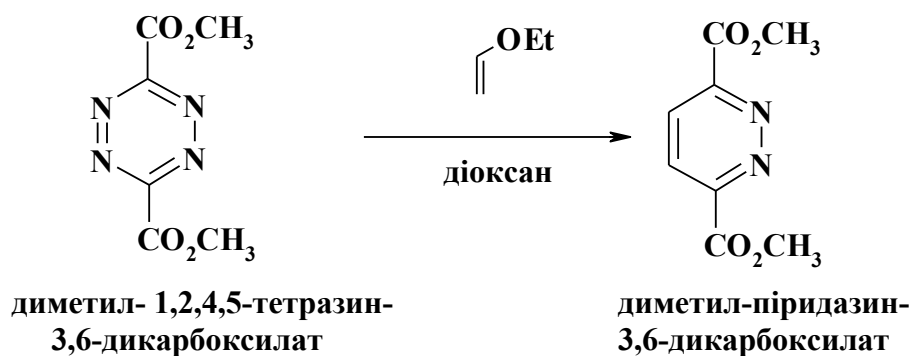
При відновленні 3-бром-6-феніл-1,2,4,5-тетразину  $\text{NaBH}_4$  відбувається заміна атома бром на гідрид-аніон без відновлення гетероциклу.



Важливими реакціями 1,2,4,5-тетразинів є реакції із зменшенням циклу. Наприклад, в кислому середовищі, або при нагріванні, відбувається ізомеризація 1,2-дигідро-1,2,4,5-тетразинів в 4-аміно-1,2,4-триазоли.



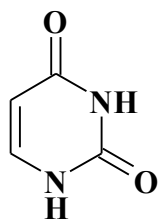
1,2,4,5-Тетразини зазвичай використовуються для синтезу похідних піридазинів за Дільсом-Альдером.



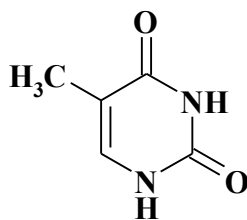
## 8.4. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

### 8.4.1. Похідні піримідину

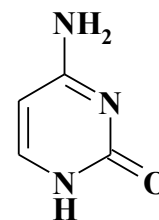
В першу чергу слід відмітити піримідинові основи - це урацил, тимін, цитозин, які входять до складу нуклеїнових кислот.



урацил

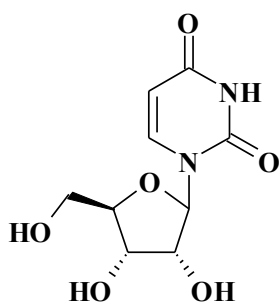


тимін

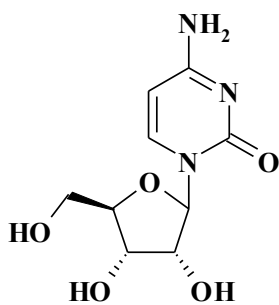


цитозин

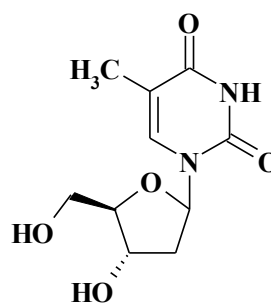
Вони утворюють *N*-глікозиди із *D*-рибозою та 2-дезоксид-*D*-рибозою, які називаються нуклеозидами.



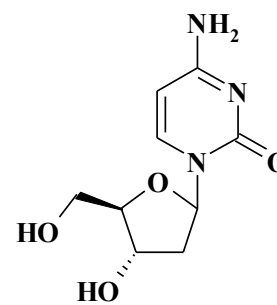
уридин



цитидин



тимідин



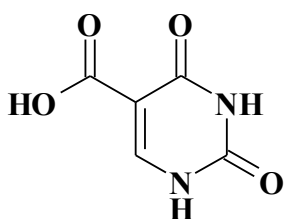
дезоксидцитидин

Уридин та цитидин входять до складу РНК, а тимідин та дезоксицитидин до складу ДНК.

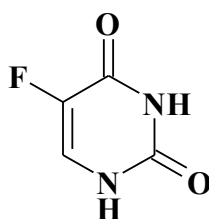
Піримідинове ядро входить до складу вітаміну В<sub>1</sub>(тіаміну) та ферменту карбоксилази (див. розділ 5).

Оротова кислота є попередником у біосинтезі піримідинових кислот. В медицині вона застосовується як стимулятор обмінних процесів при різних захворюваннях.

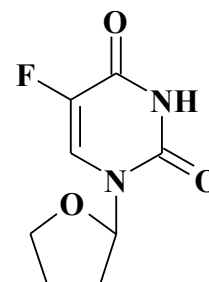
Фторурацил є антиметаболітом, а його модифікація - фторафур є протипухлинним засобом.



оротова кислота

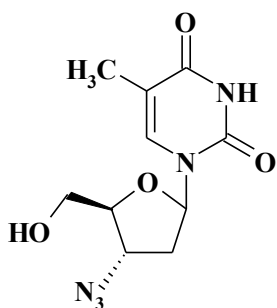


фторурацил

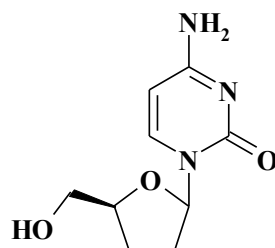


фторафур

Деякі синтетичні лікарські засоби проти СНІДу мають нуклеозидну природу.

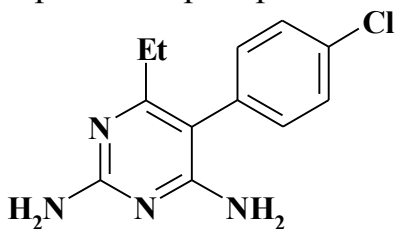


**азидотимідин**

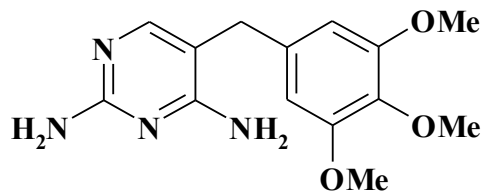


**2',3'-дидезоксицитидин**

Хлоридин використовується для лікування малярії, а триметоприм є антимікробним препаратом.

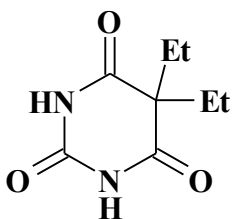


**хлоридин**

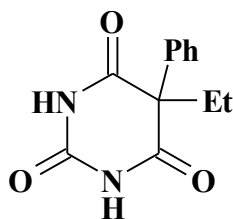


**триметоприм**

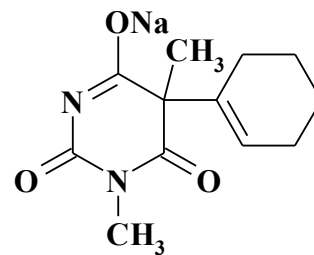
Окрему групу складають снодійні препарати на основі триоксопіримідинів. Ймовірно, вони активують функцію  $\gamma$ -аміномасляної кислоти - природного нейромедіатора. Деякі барбітурати проявляють властивості антиконвульсанта (фенобарбітал).



**веронал**

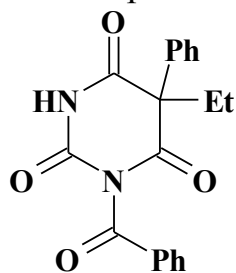


**фенобарбітал**



**гексенал**

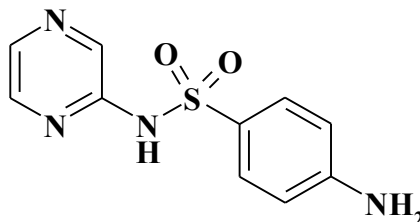
Бензоїлювання фенобарбіталу приводить до утворення типового протисудомного препарату, який використовують при епілепсії.



**бензонал**

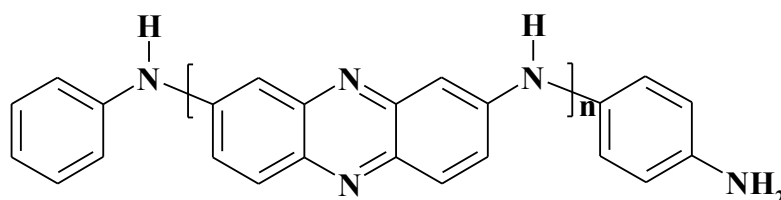
#### 8.4.2. Похідні піразину, піперазину та піридазину

Серед похідних можна виділити бактеріостатичний препарат сульфапіразин.



**сульфапіразин**

Широке застосування в якості барвників отримали конденсовані похідні піразину з двома бензеновими кільцями - феназини. Наприклад, барвник аніліновий чорний.

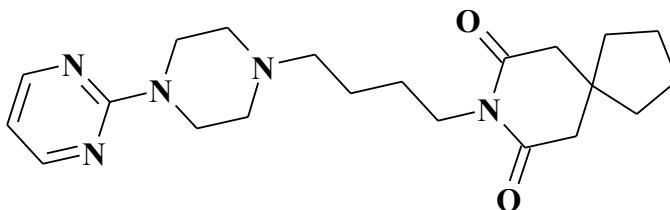


**аніліновий чорний**

Піперазиновий фрагмент входить до складу ряду препаратів.

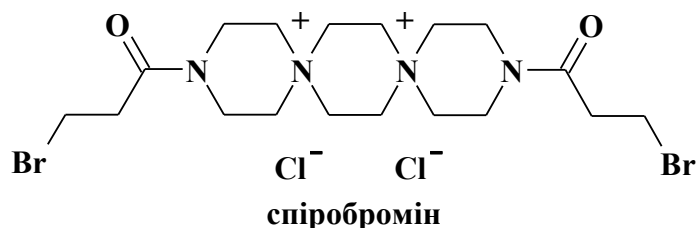
Сіль піперазину з адипіною кислотою застосовується як протигельмінтний засіб.

Піперазиновий фрагмент входить до складу нейролептиків, наприклад, баспірону.

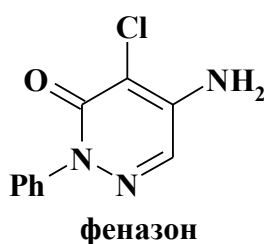


**баспірон**

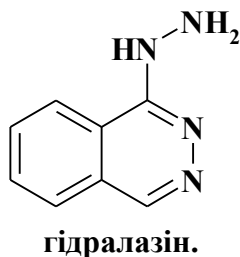
Важливе місце серед протиракових препаратів алкілюючої дії (цитостатинів) займають похідні піперазину. Проспірин та спіробромін використовують для лікування лейкозів, лімфом, раку гортані, яєчників, легень та шкіри.



Похідні піридазину знайшли застосування як в медицині так і як гербіциди. Наприклад феназон застосовується для знищення бур'янів на полях цукрових буряків.

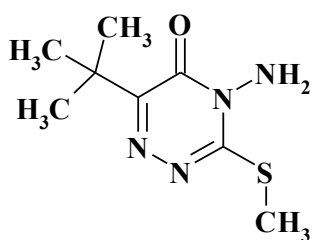


Деякі конденсовані похідні піридазину використовують для лікування гіпертонії.

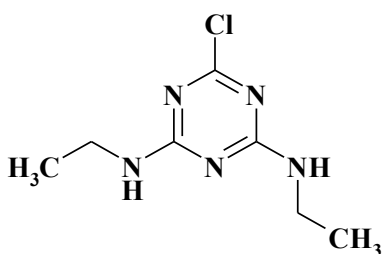


#### 8.4.3. Похідні триазинів

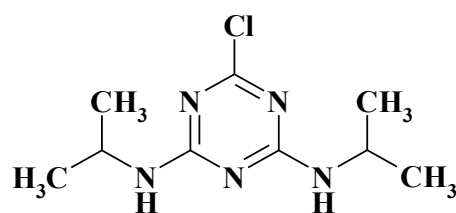
Похідні триазинів в першу чергу знайшли застосування як гербіциди.



**зенкор**



**симазін**

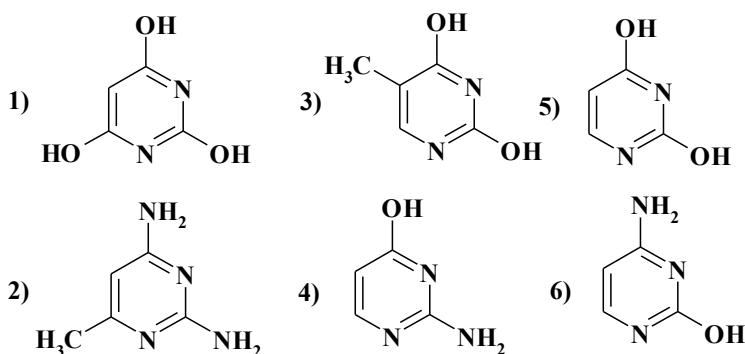


**пропазін**

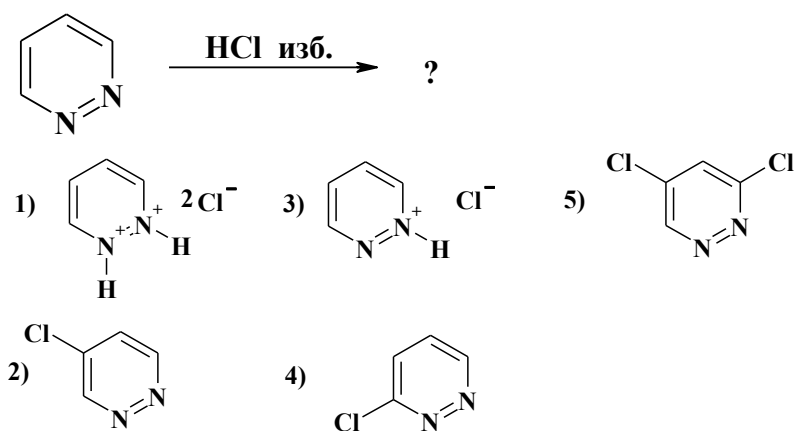
Вінілові похідні триазинів знайшли застосування як мономери для склопластиків.

### Контрольні питання та вправи

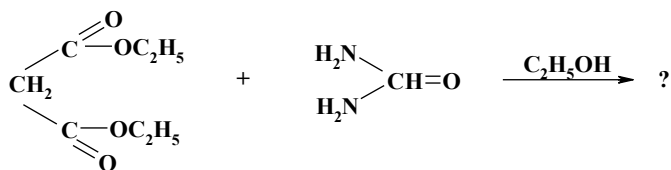
1. Дайте загальну характеристику шестичленних гетероциклів з декількома гетероатомами.
2. Наведіть методи синтезу піримідину.
3. Які властивості проявляє піримідин? Наведіть приклади.
4. Опишіть хімічні властивості піримідину.
5. Наведіть методи синтезу піразину та піридазину.
6. Охарактеризуйте відношення азинів до електрофільних реагентів.
7. Як поведуться діазини в реакціях з нуклеофільними реагентами?
8. Яке практичне значення похідних піримідину?
9. Яке практичне значення похідних піразину та піридазину?
10. Охарактеризуйте відношення діазинів до відновників.
11. Наведіть методи синтезу триазинів.
12. Охарактеризуйте хімічні властивості триазинів.
13. Наведіть методи синтезу тетразину.
14. Охарактеризуйте хімічні властивості тетразину.
15. Із наведених сполук виберіть піримідинові основи:

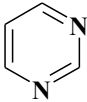
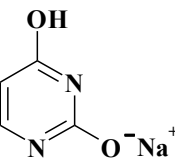
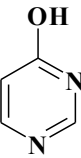
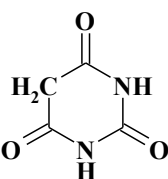
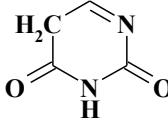


16. Вкажіть продукт взаємодії:

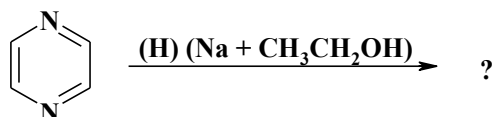


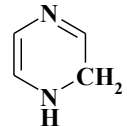
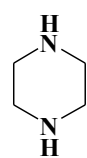
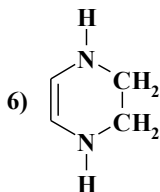
17. Вкажіть кінцевий продукт реакції:



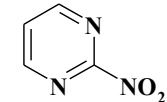
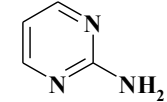
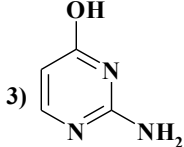
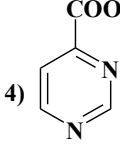
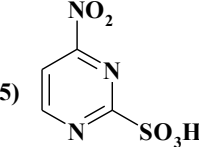
- 1) 
- 2) 
- 3) 
- 4) 
- 5) 

18. Вкажіть пролукут реакції:



- 1) 
- 2) 
- 3)  $2 \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$
- 4)  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
- 5)  $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
- 6) 

19. Вкажіть, які похідні піримідину будуть вступати в реакцію електрофільного заміщення?

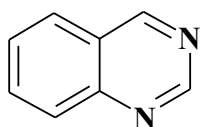
- 1) 
- 2) 
- 3) 
- 4) 
- 5) 

## РОЗДІЛ 9

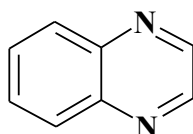
### КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

---

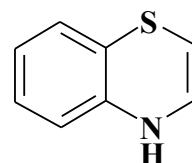
Існує ціла група конденсованих гетероциклічних сполук з двома та більше гетероатомами. Їх можна поділити на дві умовні групи. До першої групи відносяться гетероцикли, у яких гетероциклічне ядро конденсоване з бензеновим кільцем. Це, наприклад, ряд ізомерних бензодіазинів, для яких відомі тривіальні назви: циннолін (гетероатоми знаходяться в положенні 1 та 2), хіназолін (1,3) хіноксалін (1,4) та фталазин (2,3). Конденсовані поліциклічні сполуки, які складаються із гетероциклу, конденсованого з двома бензеновими кільцями, представлені такими гетеросистемами як феназин та фенотіазин.



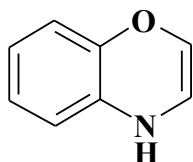
**хіназолін**  
**бензо[d]-1,3-діазин**



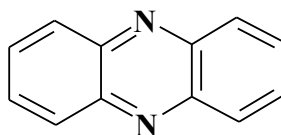
**хіноксалін**  
**бензо[b]-1,4-діазин**



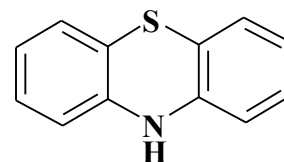
**4H-1,4-бензтіазин**



**4H-1,4-бензоксазин**

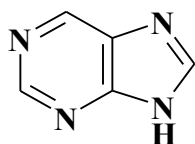


**феназин**  
**добензо[b,e]-1,4-діазин**

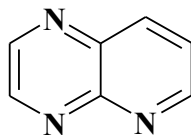


**фенотіазин**  
**добензо[b,e]-4H-1,4-тіазин**

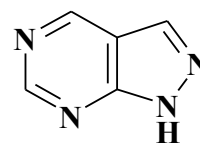
До другої групи можна віднести гетероциклічні системи, які складаються із двох конденсованих гетероциклів.



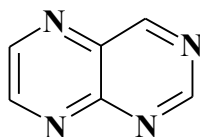
**пурин**  
**імідазо[4,5-d]піримідин**



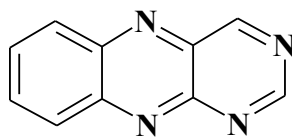
**піридо[3,4-d]піримідин**



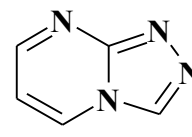
**1H-піразоло[3,4-d]піримідин**



**птеридин**  
**піразино[2,3-d]піримідин**



**бензо[g]птеридин**

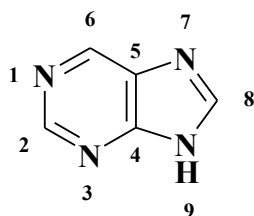


**[1,2,4]тріазоло[4,3-a]піримідин**



В даному розділі нами будуть розглянуті тільки пурин та птеридин.

## 9.1. ПУРИН



пурин

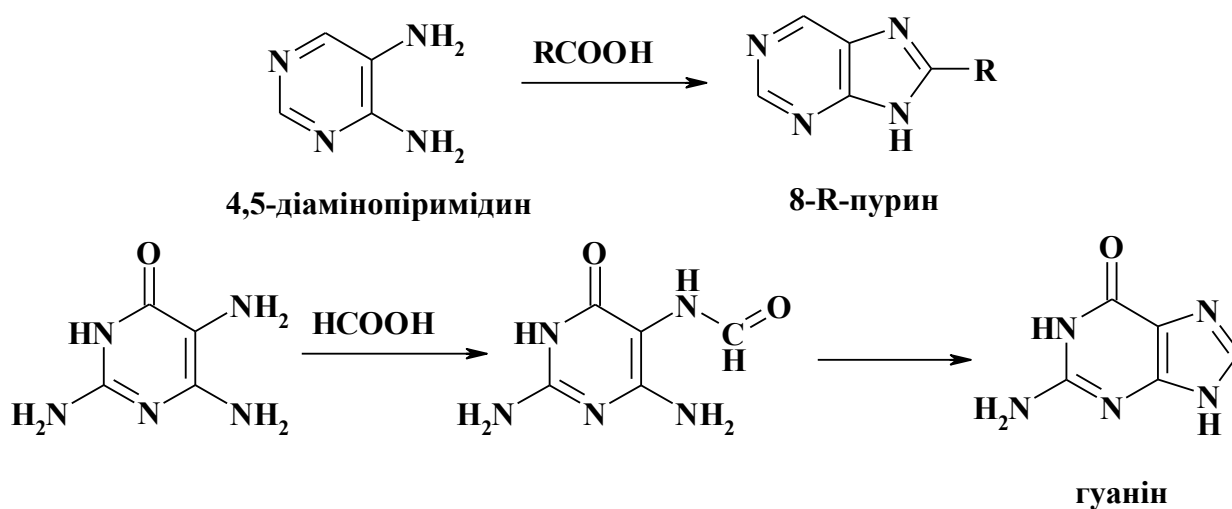
Пурин являє собою конденсовану гетероциклічну систему, яка складається з піримідинового та імідазольного кілець. Нумерація атомів в молекулі склалася історично і є загальноприйнятою, хоча і не відповідає загальноприйнятим правилам нумерації конденсованих систем.

Пурин- безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 217°C), добре розчинна в воді, погано в ацетоні, хлороформі, етері.

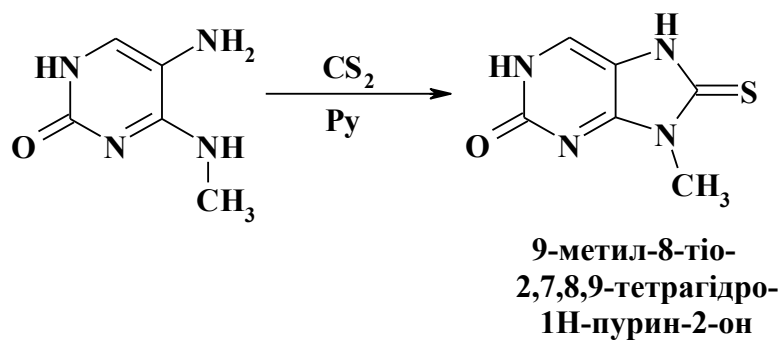
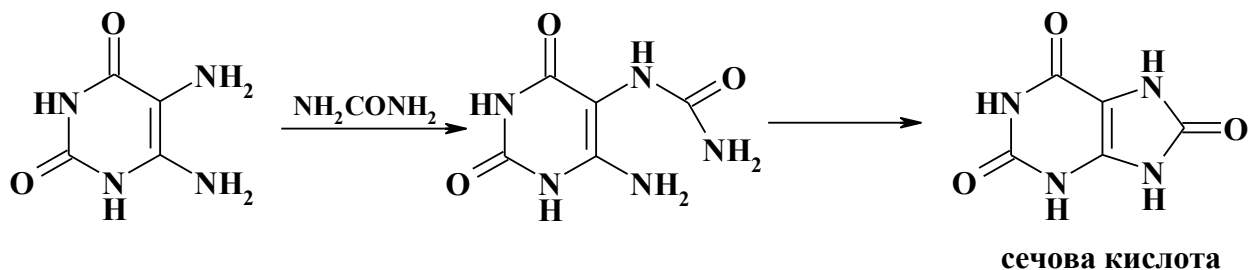
### 9.1.1. Методи синтезу пуринів

Методи синтезу пуринового біциклу можна поділити на два основних напрямки. Перший - синтези на основі піримідину ( синтез Траубе ) та другий - анелювання піримідинового циклу до імідазольного.

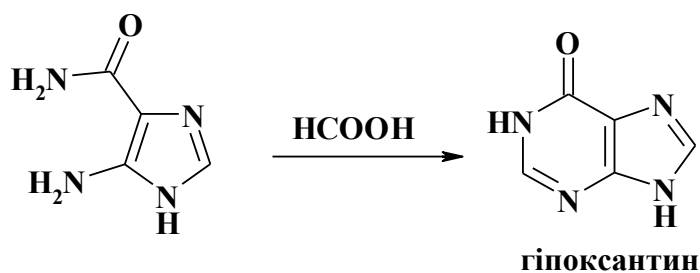
Класичним методом синтезу пурину та його похідних є конденсація 4,5-діамінопіримідинів з карбоновими кислотами та ангідридами кислот.



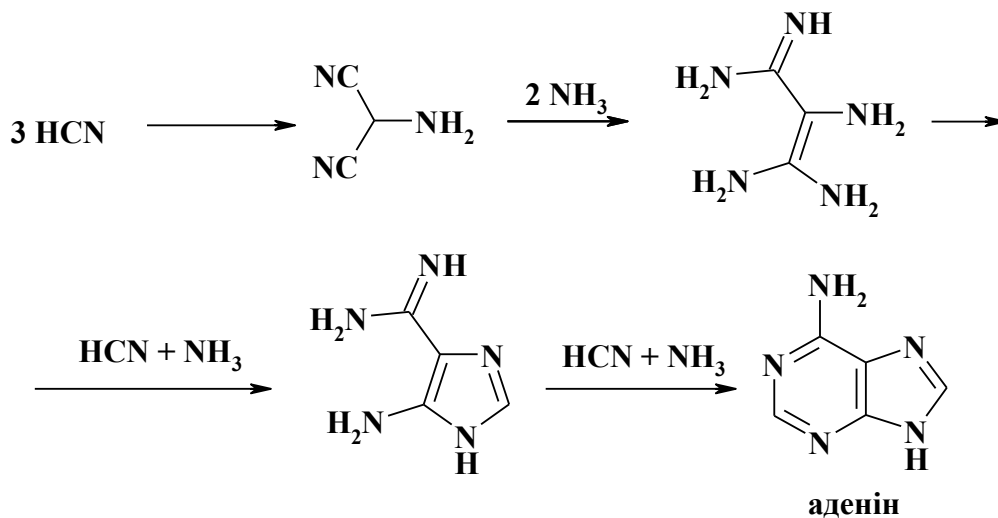
Для отримання 8-оксипурину та пурин-8-тіону конденсацію проводять з сечовиною та сірковуглецем відповідно.



Прикладом синтезу пурину на основі імідазолу може служити реакція конденсації 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду з мурашиною кислотою.

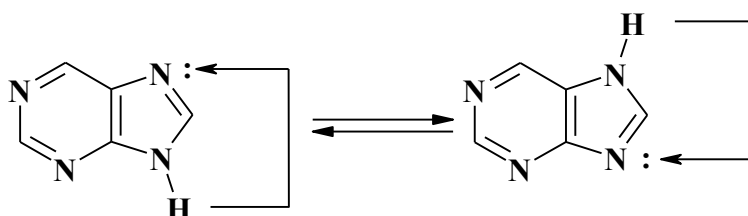


Синтез аденіну можна здійснити пентамеризацією HCN в замороженому водно-аміачному розчині.



### 9.1.2. Хімічні властивості

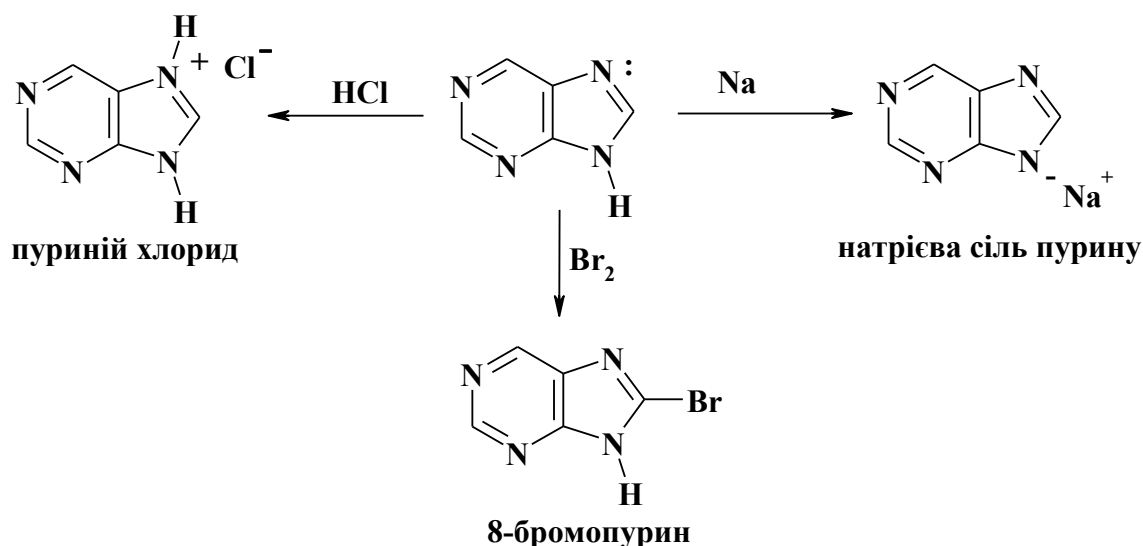
Пурин є ароматичною сполукою. Його молекула має плоску будову і містить замкнену спряжену систему, що складається з 10  $\pi$ -електронів, що відповідає правилу Хюккеля. Наявність в структурі імідазольного циклу надає пурину низки властивостей, притаманних імідазолу. Так, для пурину характерною є азольна таутомерія:



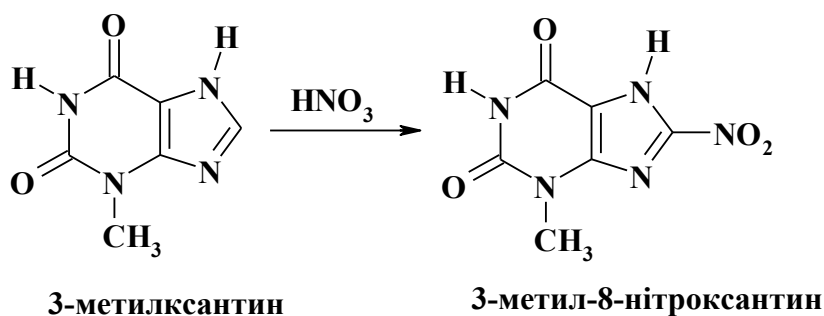
Аналогічно імідазолу, пурин є амфотерною сполукою, тобто утворює солі як з кислотами, так і основами.

Нуклеофільні властивості атомів нітрогену проявляються в реакціях алкілювання та ацилювання. Алкілювання пурину диметилсульфатом в водному розчині іде по атому нітрогену N<sub>(1)</sub>.

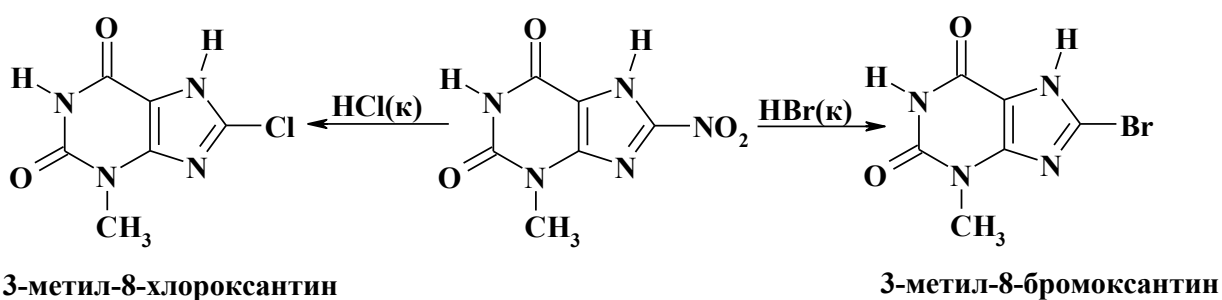
Реакції електрофільного заміщення майже не ідуть у зв'язку з малою активністю гетероциклу до електрофільної атаки. Практично єдиним прикладом може бути бромовання пурину в положення 8.



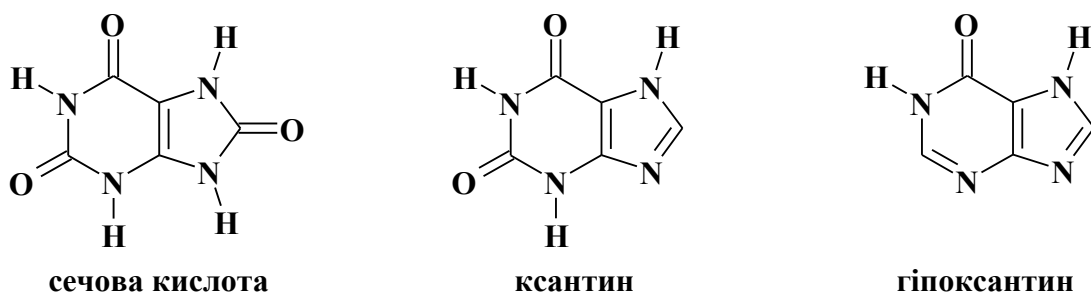
При наявності в піримідиновому циклі електронодонарних замісників стає можливим провести нітрування в положення 8 гетеросистеми.



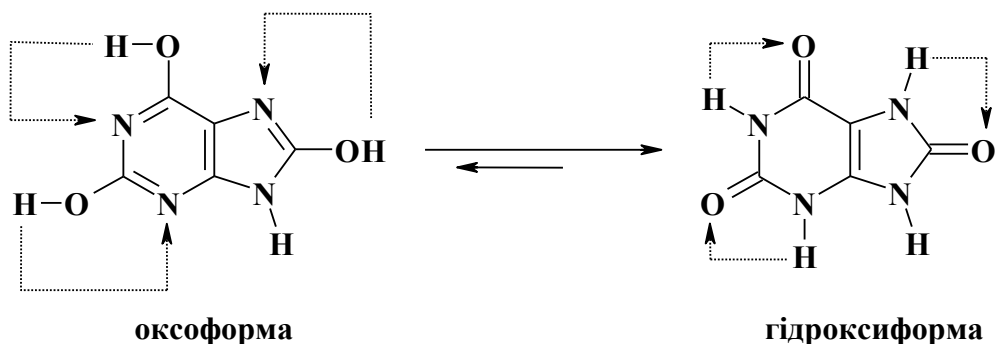
Виявилось, що нітрогрупа в положенні 8 ксантинів може легко замінитись на бром чи хлор при нагріванні вихідних 8-нітроксантинів з концентрованими галогенводневими кислотами.



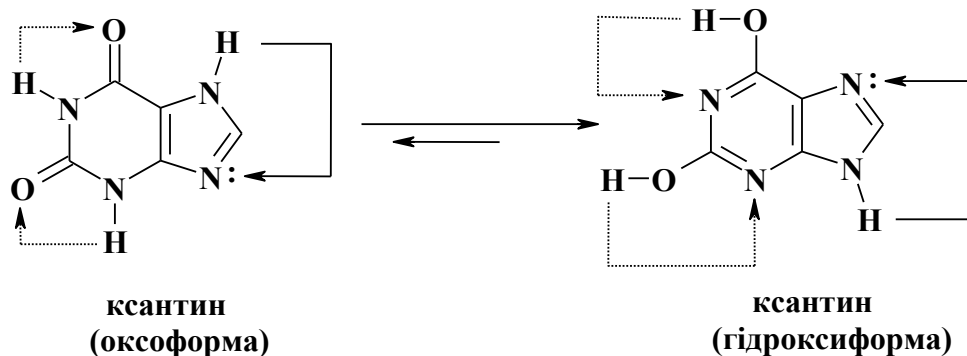
Оксопурины представлені сечовою кислотою, ксантином та гіпоксантином.



Вище зазначені сполуки є продуктами перетворення нуклеїнових кислот в організмі. Вони є таутомерними сполуками. Для сечової кислоти характерна лактим-лактамна таутомерія.



Для ксантину та гіпоксантину разом із лактим-лактамною таутомерією присутня і азольна таутомерія.

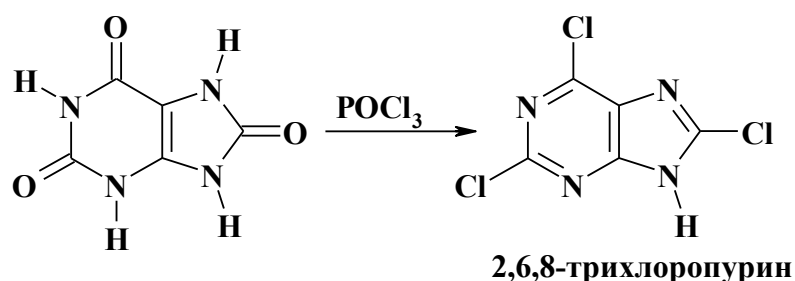


Сечова кислота є двохосновною кислотою. З водним розчином лугів утворює кислі та середні солі.

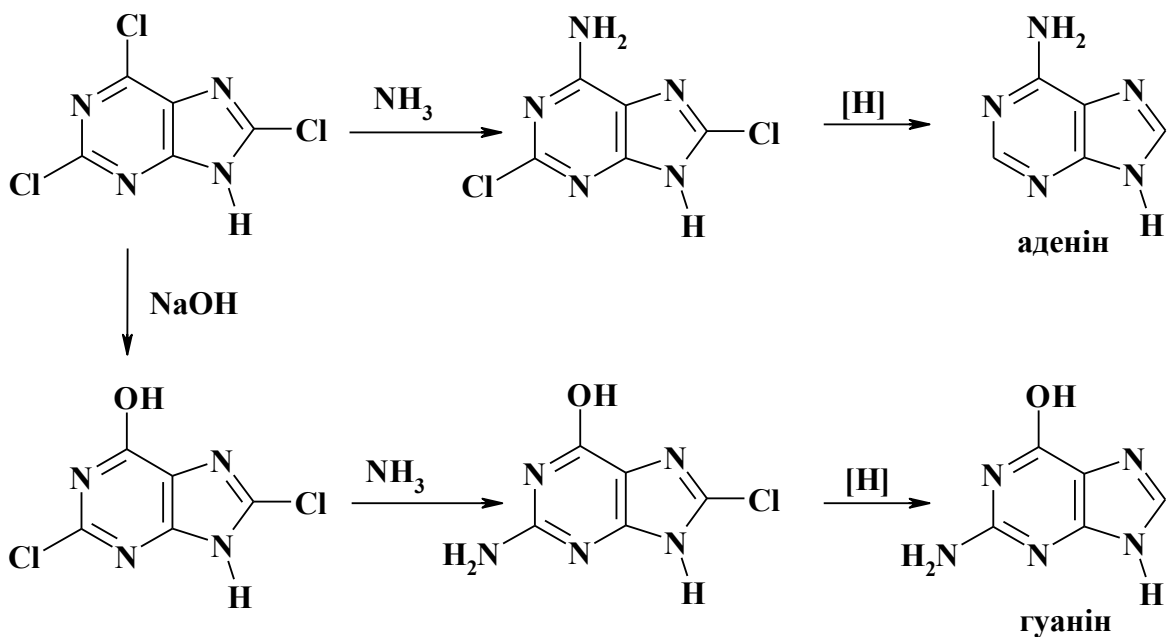


Солі сечової кислоти називаються уратами. Кислі урати, за виключенням солей літію, являють собою малорозчинні сполуки. Вони накопичуються у нирках у вигляді ниркового каміння при нирковокам'яній хворобі, а при подагрі відкладаються у суглобах.

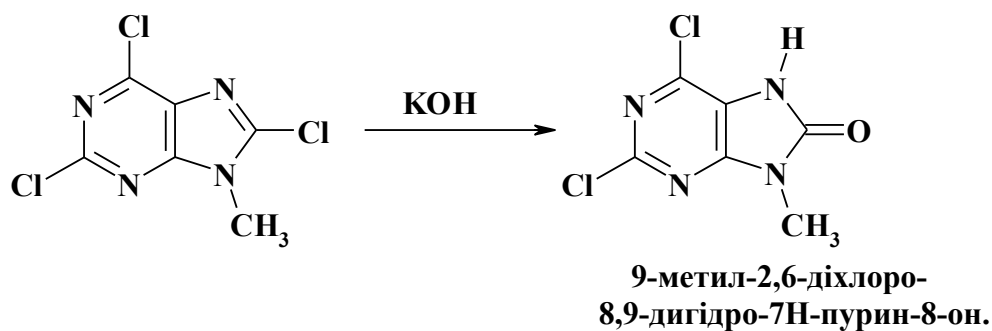
При обробці сечової кислоти хлорокисом фосфору отримують 2,6,8-трихлоропурин.



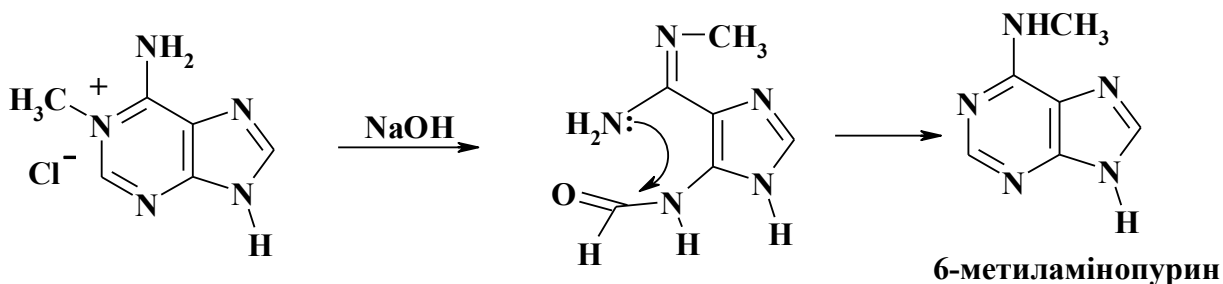
2,6,8-Трихлоропурин застосовується для синтезу похідних пурину - аденіну, гуаніну, гіпоксантину та ін. Активність хлорів у різних положеннях не однакою і зменшується в ряду 6 > 2 > 8.



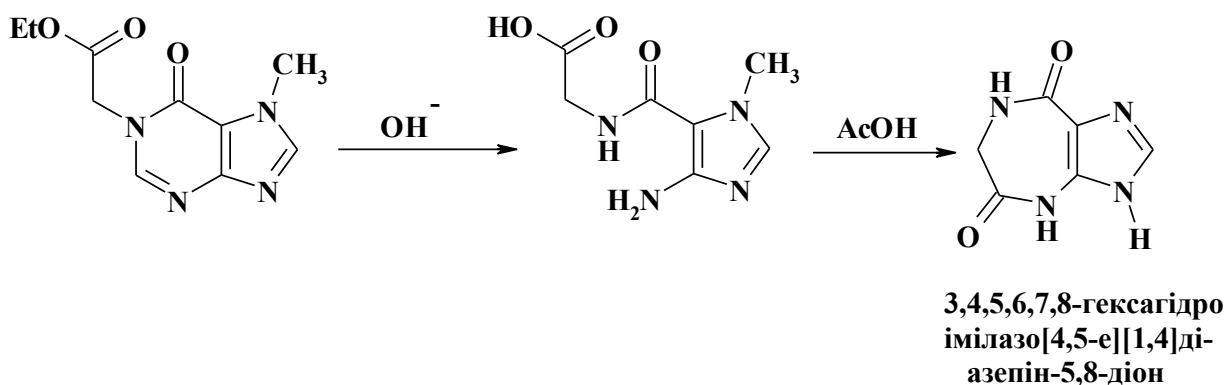
У випадку 7- або 9-алкілпохідних нуклеофільне заміщення іде в положення 8.



Піримідинове ядро пуринового біциклу, так як і сам піримідин, може вступати в перегрупування Дімрота.

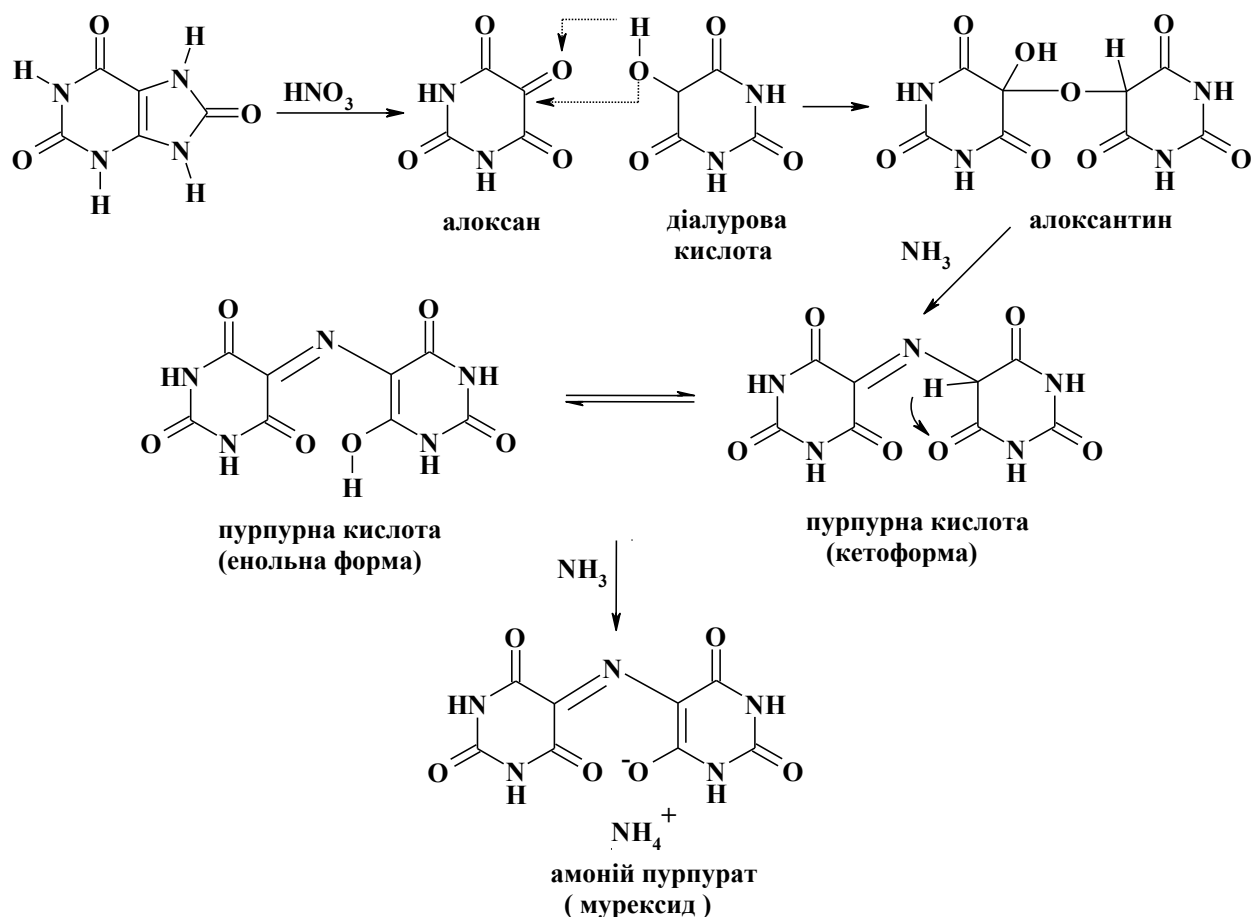


Гідроліз продукту алкілування 7-метилгіпоксантуну естером монохлороцтової кислоти приводить до розкриття піримідинового циклу. Утворений адукт в середовищі оцтової кислоти далі циклізується в імідазолдіазепін.

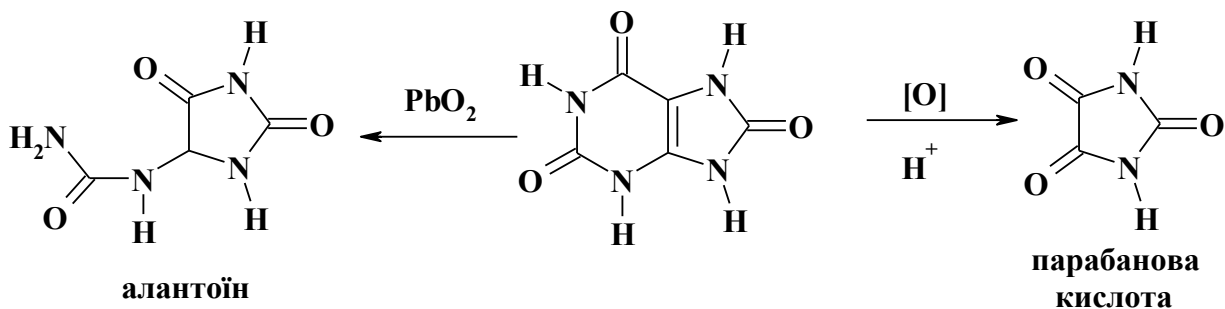


Окиснення сечової кислоти нітратною кислотою в присутності амоніаку приводить до утворення амонійної солі пурпурної кислоти, яка дістала назву мурексид. Реакція проходить в декілька стадій.

Дана реакція дістала назву мурексидної реакції і використовується для якісного визначення сечової кислоти та інших похідних пурину.



У випадку окиснення сечової кислоти  $PbO_2$  відбувається руйнування піримідинового циклу. В результаті утворюється алантоїн. А при окисненні в кислому середовищі утворюється парабанова кислота.



## 9.2. ПТЕРИДИН



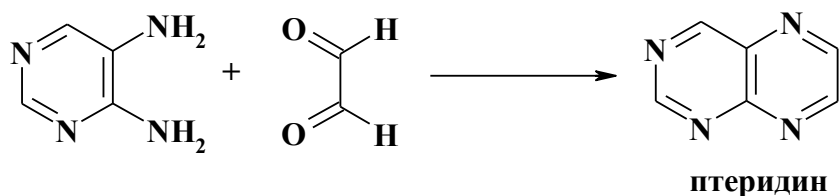
Птеридин являє собою конденсовану гетероциклічну систему, яка складається з піримідинового та піразинового циклів.

Кристали птеридину мають світложовтий колір; т. пл. 140 °С; розчиняється в етанолі і воді.

Вперше птеридин було виділено у 1895 р. з пилку крил метеликів.

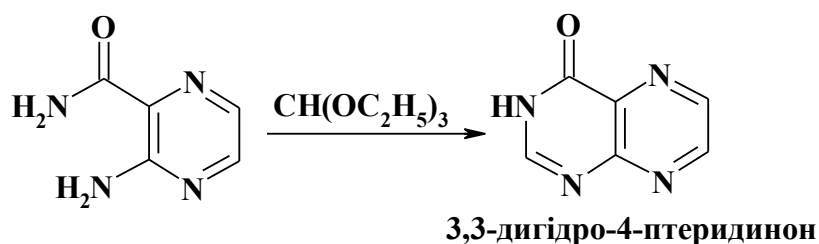
### 9.2.1. Методи синтезу птеридину

Синтетично птеридин та його похідні добувають конденсацією 4,5-діамінопіримідинів з 1,2-дикарбонільними сполуками.



Інший метод базується на добудові піримідинового циклу до піразинового.



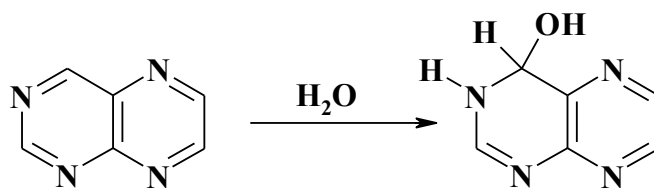


### 9.2.2. Хімічні властивості птеридину

Птеридин є ароматичною сполукою. Його ядро стійке до дії окисників, але при дії кислот та лугів можливе розкриття піримідинового або піразинового циклу.

Птеридин не вступає в реакції електрофільного заміщення.

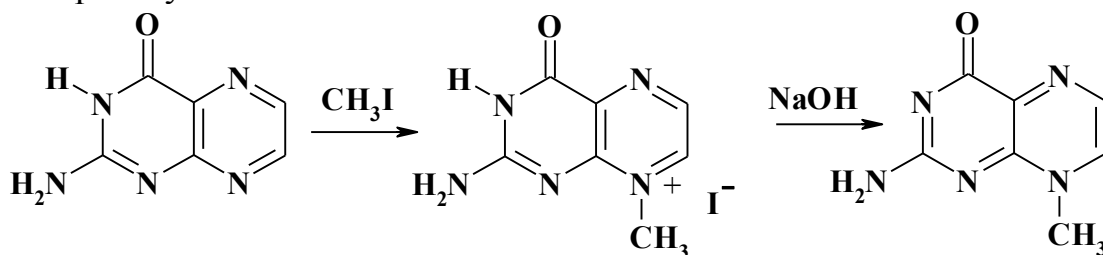
Реакції електрофільного заміщення для птеридину невідомі. Нуклеофільні реагенти приєднуються зазвичай по зв'язку N-3—C-4. Так, наприклад вода легко приєднується до птеридину. Завдяки чому птеридин в водних розчинах проявляє властивості основи (рКа 4,79) та кислоти (рКа 11,21).



В галогеновмістних похідних птеридину легко іде заміщення галогенів на відповідний нуклеофіл, причому активність залежить від їх положення і зменшуються в ряду 7 > 4 > 2 > 6.

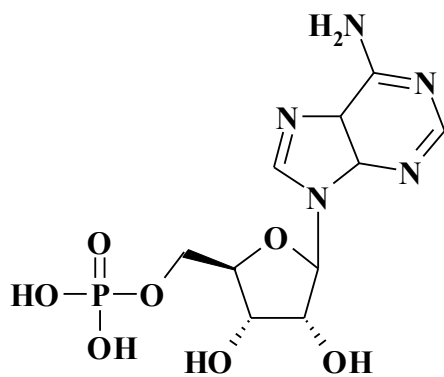
Амінозаміщені птеридини існують тільки в аміноформі, гідрокси- та меркаптозаміщені птеридини відповідно в формі птеридионів та птеридинтіонів.

Для птеридину та його похідних характерні реакції алкілування по атомах нітрогену.

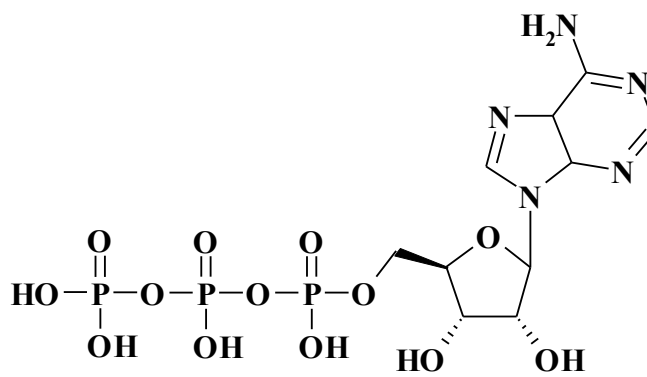


Відновлення птеридину призводить до 5,6,7,8-тетрагідроптеридину.



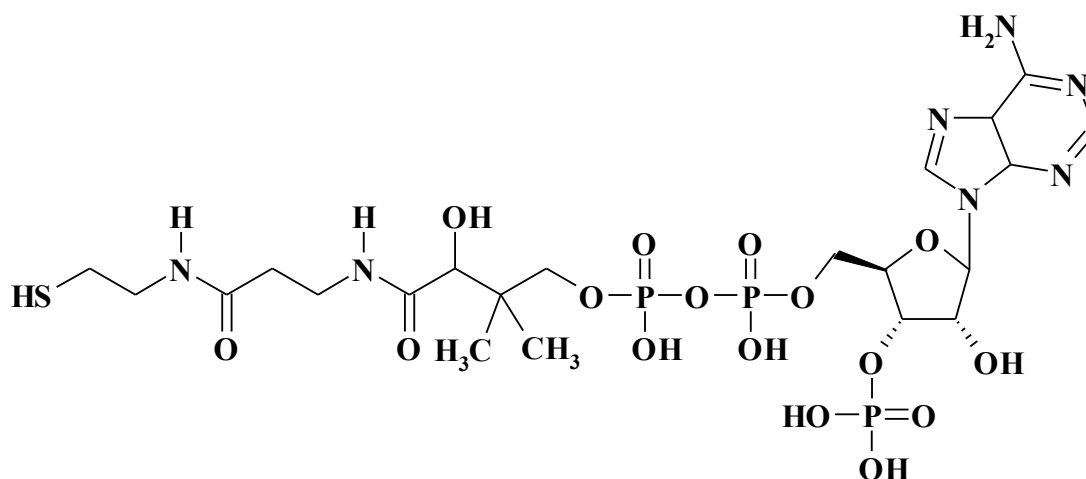


аденозинмонофосфат (АМФ)



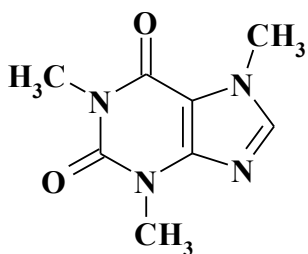
аденозинтрифосфат (АТФ)

В клітинних біопроцесах важливу роль відіграє кофермент А (КоА або CoA-SH). Завдяки активній SH-групі він легко утворює тіоестери з залишками карбонових кислот і переносить їх на інші субстрати.

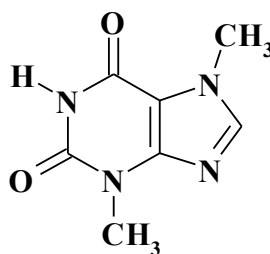


кофермент А (КоА або CoA-SH)

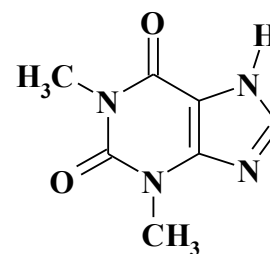
Кофеїн, теобромін та теофілін відносяться до алкалоїдів ксантинового ряду.



кофеїн



теобромін



теофілін

Іх добувають із природної сировини або синтетично.

Кофеїн міститься в зернах кави та листках чаю. Він збуджує ЦНС та виявляє сечогінну дію.

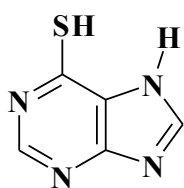
Теобромін міститься в бобах какао і проявляє властивості діуретика.

Теофілін міститься в листках чаю і діє як діуретик, а також судинорозширюючий засіб.

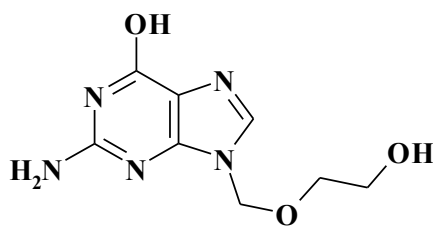
6-Меркаптопурин є ефективним препаратом при лікуванні лейкозів. Його дія пов'язана з участю в метаболізмі пуринових основ і гальмуванні їх біосинтезу в пухлинах.

Важливим противірусним препаратом є ацикловір.

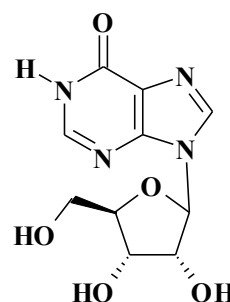
Рибоксін використовують для метаболічної терапії при ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарду та інших випадках кардіологічної практики.



6-меркаптопурин

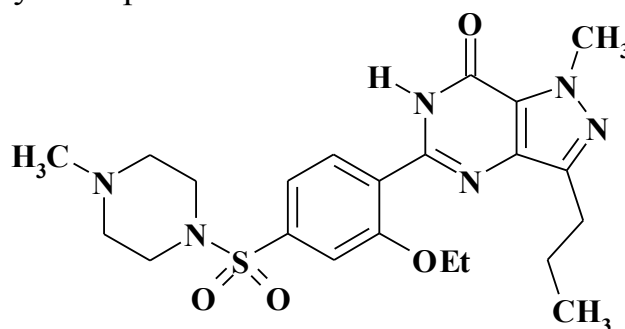


ацикловір



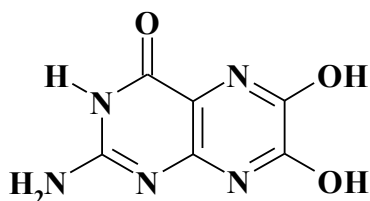
рибоксін

До аналогів пуринових основ можна віднести препарат класу піразолопиримідину - віагра.

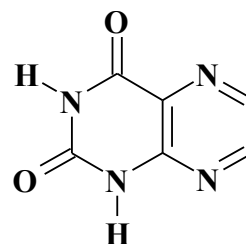


віагра

Ядро птеридину є структурним фрагментом ряду природних та синтетичних біологічно активних сполук. Наприклад, лейкоптерин є пігментом крил метеликів. Люмазін та його похідні були виділені з мурашок.



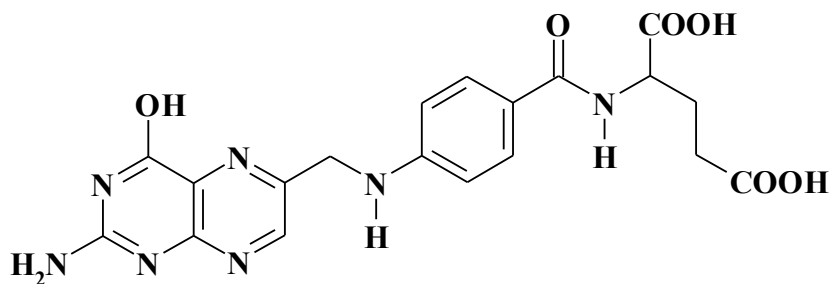
лейкоптерин



люмазін

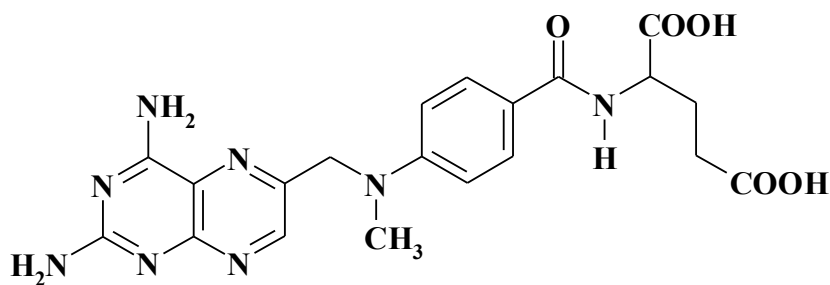
Важливим похідним птеридину є фолієва кислота. В організмі людини вона не синтезується. Потреба організму в цьому вітаміні задовольняється за рахунок надходження з продуктами харчування та синтезу мікроорганізмами кишечника.

Фолієва кислота стимулює кровотворення, біосинтез нуклеїнових кислот, білковий та вуглеводний обмін. Застосовується при лікуванні анемії.



фолієва кислота

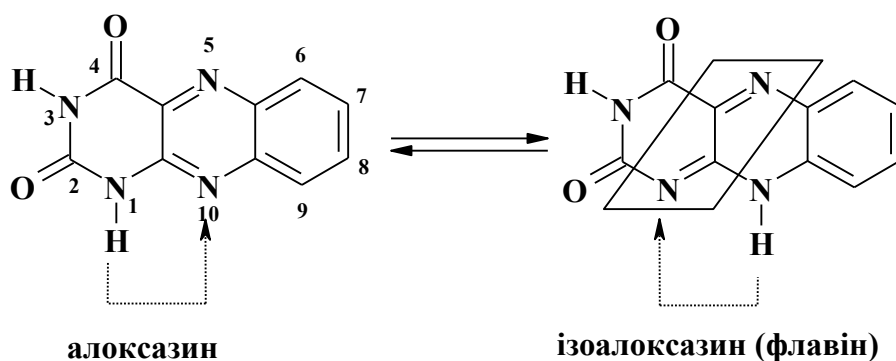
Синтетичний аналог фолієвої кислоти - метотрексин є антиметаболітом та використовується в лікуванні лейкозів, раку матки, молочної залози та легень.



метотрексин

Алоксазин є конденсованою системою птеридину з бензольним кільцем. Він має таутомерну форму ізоалоксазин, яка із за жовтого забарвлення називається флавіном (від лат. *flavus* - „жовтий”).

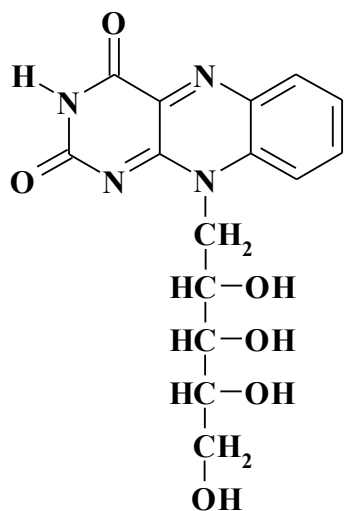
Флавін складає основу вітаміну В<sub>2</sub> (рибофлавін) та коферментів флавінмононуклеотиду (ФМН) і флавінаденіндинуклеотиду (ФАД).



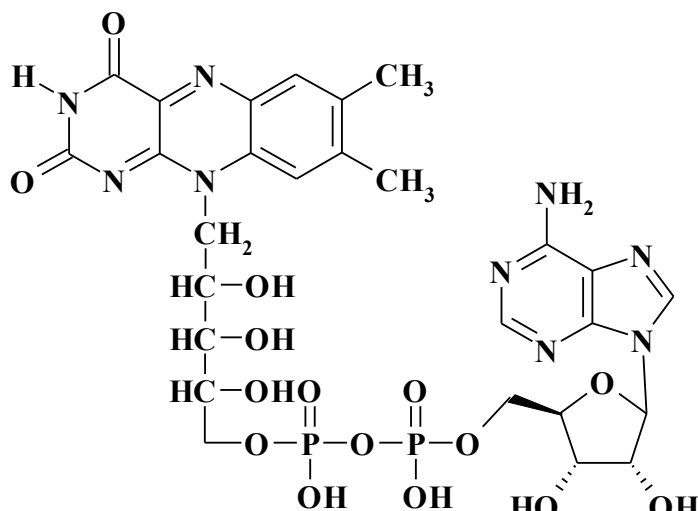
алоксазин

ізоалоксазин (флавін)

Важливою здатністю флавіну є його здатність відновлюватись по спряженій системі яка включає два атоми нітрогену в положенні 1 і 10.



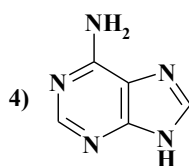
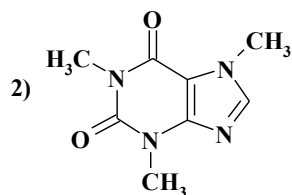
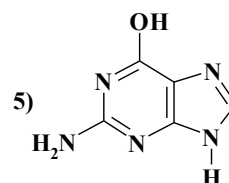
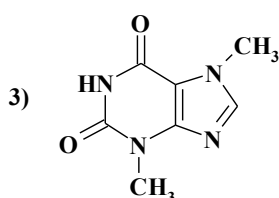
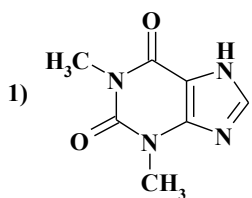
рибофлавін



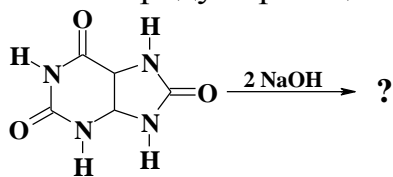
флавінаденіндинуклеотид

### Контрольні питання та вправи

1. Наведіть методи синтезу пурину.
2. Які властивості проявляє пурін? Наведіть приклади реакцій.
3. Опишіть хімічні властивості пурину.
4. Наведіть методи синтезу птеридинів.
5. Охарактеризуйте відношення пуринів до електрофільних реагентів.
6. Як поведуться птеридини в реакціях з нуклеофільними реагентами?
7. Яке практичне значення похідних пурину?
8. Яке практичне значення похідних птеридину?
9. Охарактеризуйте відношення птеридину до відновників.
10. Для яких із наведених похідних пурину характерна лактам-лактимна таутомерія?



11. Вкажіть продукт реакції:

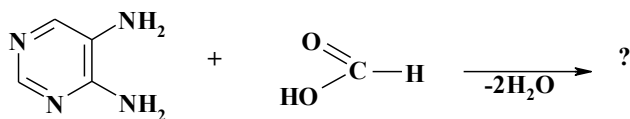


- 1)
- 2)
- 3)
- 4)

12. Для яких із наведених похідних пурину характерна лактам-лактимна таутомерія?

- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

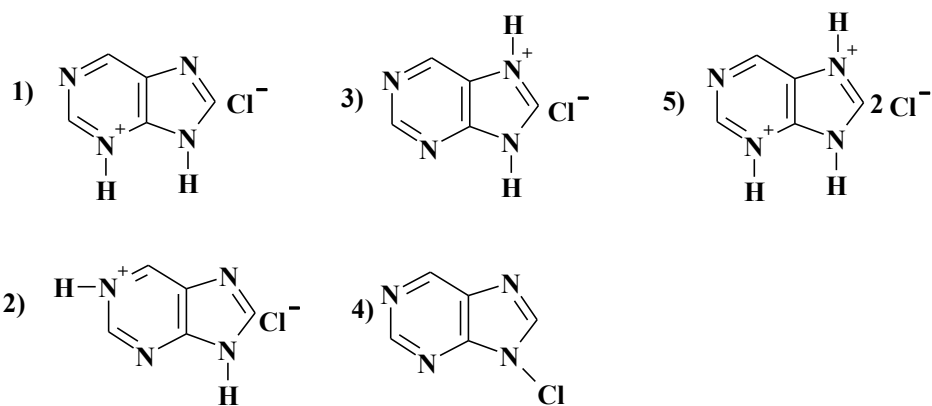
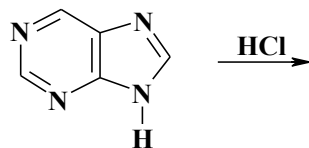
13. Вкажіть продукт реакції:



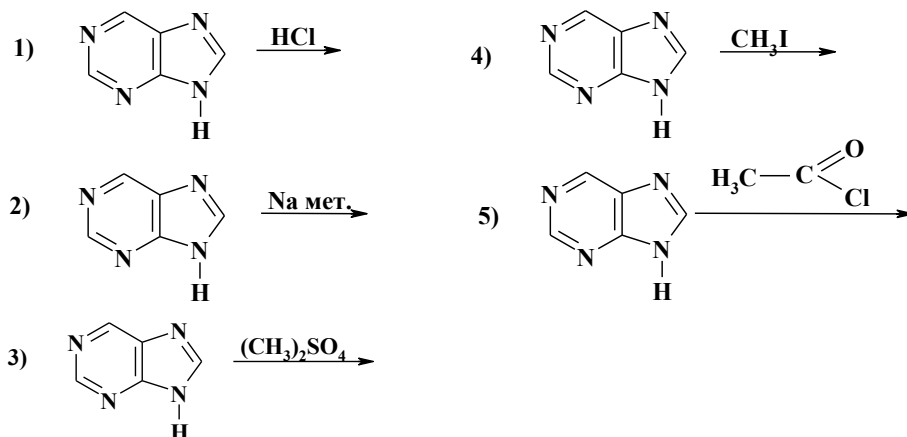
- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

14.

15. Визначте продукт взаємодії:

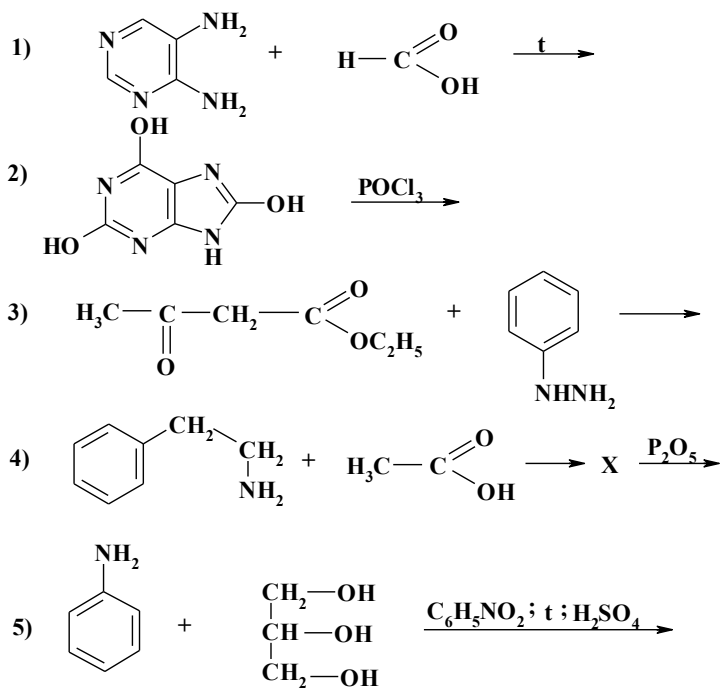


16. Які із наведених реакцій вказують на амфотерний характер пурину?

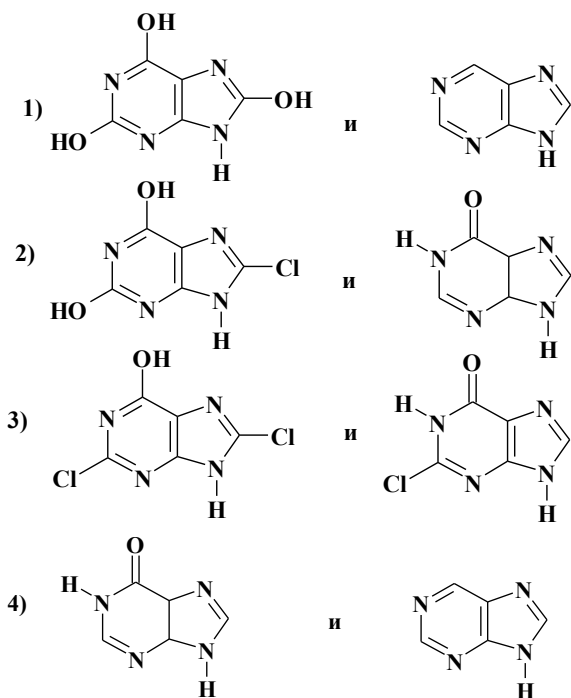
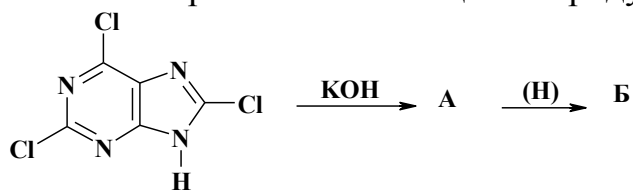


17. В результаті якої із реакцій утворюється пурин?





18. Вкажіть проміжний та кінцевий продукт реакції:



## ЛІТЕРАТУРА

1. *Джоуль Дж., Милс К.* Химия гетероциклических соединений. - М.: Мир, 2004.
2. *Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений. - М.: Мир, 1996.
3. *Пакетт Л.* Основы современной химии гетероциклических соединений. - М.: Мир, 1971.
4. *Иванский В.И.* Химия гетероциклических соединений. - М.: Высшая школа, 1978.
5. *Пожарский А.Ф.* Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, 1985.
6. *Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрок И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ. - М.: Мир, 2003.
7. *Машиковский М.Д.* Лекарства XX века. М: Новая волна, 1998.
8. *Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т.* Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993.
9. *В.П. Черних, Б.С. Зименковський, І.С. Грищенко.* Органічна хімія. - Х.: Основа, 1995. Т 3.
10. *Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.Н.* Начала органической химии. -М.: Химия, 1970. Т.2.
11. *Робертс Д., Касерио М.* Основы органической химии. -М.: Мир, 1968. Т.2.
12. *Перкалин В.В., Зонис С.А.* Органическая химия. -М.: Просвещение, 1982.
13. *Петров А.А., Бальян Х.В., Троценко А.Г.* Органическая химия. -М.: Высшая школа, 1973.
14. *Герней А.* Современная органическая химия. -М.: Мир, 1981. Т.2.
15. *Корнілов М.Ю., Білодід О.І., Голуб О.А.* Термінологічний посібник з хімії для викладачів і вчителів хімії та учнів середніх навчальних закладів. -К.: ІЗМН, 1996.
16. *Толмачова В.С., Ковтун О.М., Корнілов М.Ю., Гордієнко О.В., Василенко С.В.* Сучасна термінологія та номенклатура органічних сполук: Навчально – методичний посібник для вчителів та учнів загальноосвітніх навчальних закладів.- Тернопіль: Навчальна книга – Богдан, 2008.
17. Home page IUPAC: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>.

## ЗМІСТ

---

Передмова .....	3
<b>ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ</b> .....	5
<b>РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ , НОМЕНКЛАТУРА ТА ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК</b> .....	6
1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК .....	6
1.2. НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК .....	6
1.3. АРОМАТИЧНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІВ .....	11
1.4. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ .....	13
Контрольні питання та вправи .....	14
<b>РОЗДІЛ 2. ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ</b> .....	16
2.1. ОКСИРАН ТА ОКСЕТАН .....	16
2.1.1. Методи синтезу .....	17
2.1.2. Хімічні властивості .....	19
2.2. АЗИРИДИН ТА АЗЕТИДИН .....	22
2.2.1. Методи синтезу .....	22
2.2.2. Хімічні властивості .....	24
2.3. ТІІРАН ТА ТІСТАН .....	28
2.3.1. Методи синтезу .....	28
2.3.2. Хімічні властивості .....	28
2.4. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ .....	30
Контрольні питання та вправи .....	33
<b>РОЗДІЛ 3. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ</b> .....	36
3.1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ .....	37
3.1.1. Специфічні методи синтезу піролу .....	39
3.1.2. Специфічні методи синтезу фурану .....	42
3.1.3. Специфічні методи синтезу тіофену .....	43
3.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ .....	45
3.2.1. Електрофільне заміщення в піролі, фурані і тіофені .....	46
3.2.2. Особливості хімічних властивостей піролу .....	49
3.2.3. Особливості хімічних властивостей фурану .....	56
3.2.4. Особливості хімічних властивостей тіофену .....	61
3.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ .....	63

3.3.1. Похідні піролу.....	63
3.3.2. Похідні фурану.....	67
3.3.3. Похідні тіофену.....	69
Контрольні питання та вправи	70
<b>РОЗДІЛ 4. КОНДЕНСОВАНІ П'ЯТИЧЛЕННІ</b>	
<b>ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ</b>	74
4.1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ	
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	74
4.1.1. Методи синтезу індолів.....	74
4.1.2. Методи синтезу ізоіндолів.....	77
4.1.3. Синтези бензофурану та бензотіофену.....	79
4.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ	
П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ	
ГЕТЕРОАТОМОМ.....	80
4.2.1. Хімічні властивості індолу.....	80
4.2.2. Хімічні властивості ізоіндолу.....	84
4.2.3. Хімічні властивості бензофурану та бензотіофену.....	84
4.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ КОНДЕНСОВАНИХ	
П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК	
З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	86
Контрольні питання та вправи.....	88
<b>РОЗДІЛ 5. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ</b>	
<b>З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....</b>	91
5.1. ІМІДАЗОЛ.....	91
5.1.1. Методи синтезу імідазолу.....	92
5.1.2. Хімічні властивості імідазолу.....	93
5.1.3. Хімічні властивості бензімідазолу.....	99
5.2. ПІРАЗОЛ.....	99
5.2.1. Методи синтезу піразолу.....	100
5.2.2. Хімічні властивості піразолу.....	101
5.2.3. Індазол.....	105
5.3. ТІАЗОЛ.....	107
5.3.1. Методи синтезу тіазолу.....	107
5.3.2. Хімічні властивості тіазолу.....	108
5.4. ОКСАЗОЛ.....	110
5.4.1. Методи синтезу оксазолу.....	110
5.4.2. Хімічні властивості оксазолу.....	111
5.4.3. Ізоксазол.....	112
5.5. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ	
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	114
5.5.1. Найважливіші похідні імідазолу та бензімідазолу.....	114
5.5.2. Найважливіші похідні піразолу.....	116
5.5.3. Найважливіші похідні тіазолу.....	117

5.5.4. Найважливіші похідні оксазолу та ізоксазолу.....	118
Контрольні питання та вправи.....	119
<b>РОЗДІЛ 6. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....</b>	<b>122</b>
6.1. ПІРИДИН.....	122
6.1.1. Методи синтезу піридину.....	123
6.1.2. Хімічні властивості піридину.....	126
6.2. $\alpha$ -ПІРАН ТА $\gamma$ -ПІРАН.....	138
6.2.1. Методи синтезу піранів.....	139
6.2.2. Хімічні властивості піранів.....	141
6.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	144
Контрольні питання та вправи.....	145
<b>РОЗДІЛ 7. КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....</b>	<b>148</b>
7.1. ХІНОЛІН.....	148
7.1.1. Методи синтезу хіноліну.....	149
7.1.2. Хімічні властивості хіноліну.....	153
7.2. ІЗОХІНОЛІН.....	156
7.2.1. Методи синтезу ізохіноліну.....	156
7.2.2. Хімічні властивості ізохіноліну.....	158
7.3. ІНДОЛІЗИН.....	160
7.3.1. Методи синтезу індолізіну.....	160
7.3.2. Хімічні властивості індолізіну.....	164
7.4. КУМАРИН ТА ХРОМОН.....	165
7.4.1. Методи синтезу кумарину та хромону.....	165
7.4.2. Хімічні властивості кумарину та хромону.....	167
7.5. АКРИДИН.....	168
7.5.1. Методи синтезу акридину.....	168
7.5.2. Хімічні властивості акридину.....	170
7.6. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ	171
7.6.1. Найважливіші похідні хіноліну.....	171
7.6.2. Найважливіші похідні ізохіноліну.....	172
7.6.3. Найважливіші похідні бензопірану.....	173
7.6.4. Найважливіші похідні акридину.....	174
Контрольні питання та вправи.....	175
<b>РОЗДІЛ 8. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....</b>	<b>178</b>
8.1. ДІАЗИНИ.....	178
8.1.1. Методи синтезу діазинів.....	179
8.1.2. Хімічні властивості діазинів.....	182
8.2. ТРИАЗИНИ.....	185

8.2.1. Методи синтезу триазинів .....	186
8.2.2. Хімічні властивості триазинів.....	187
8.3. ТЕТРАЗИНИ.....	190
8.3.1. Методи синтезу 1,2,4,5-тетразину.....	191
8.3.2. Хімічні властивості 1,2,4,5-тетразину.....	191
8.4. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	193
8.4.1. Похідні піримідину.....	193
8.4.2. Похідні піразину, піперазину та піридазину.....	195
8.4.3. Похідні триазинів.....	196
Контрольні питання та вправи.....	197
<b>РОЗДІЛ 9. КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....</b>	<b>199</b>
9.1. ПУРИН.....	200
9.1.1. Методи синтезу пуринів.....	200
9.1.2. Хімічні властивості.....	202
9.2. ПТЕРИДИН.....	207
9.2.1. Методи синтезу птеридину.....	207
9.2.2. Хімічні власивості птеридину.....	208
9.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	209
Контрольні питання та вправи.....	213
ЛІТЕРАТУРА.....	217

*Для нотаток*

Навчальне видання

*Янченко Віктор Олексійович  
Смольський Олександр Сергійович  
Демченко Анатолій Михайлович*

# **ОСНОВИ ХІМІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

*Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інформації  
серія КВ № 15676-4148 ПР від 17.07.2009 р.*

---

Підписано до друку 31.08.2010 р. Формат 60 x 90 1/16.  
Папір офсетний. Друк на різнографі.  
Ум. друк. арк. 13,02. Обл.-вид. 9,41.  
Наклад 350 прим. Зам. № 424.  
Редакційно-видавничий відділ ЧДПУ імені Т.Г. Шевченка.  
14013, вул. Гетьмана Полуботка, 53, к. 208.  
Тел. 65-17-99, Chdpu\_tipograf\_208@gmail.com