

В. О. Янченко, В. В. Суховєєв, А. М. Демченко

ХІМІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

*лекційний курс та лабораторний практикум
для студентів вищих навчальних закладів
зі спеціальності 7.04010101 Хімія**

Навчальний посібник

УДК 547.7
ББК 24.236 я 73
Я66

Рекомендовано Вченою радою
Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя
(НДУ ім. М. Гоголя)
Протокол

Рецензенти:

Гришук Б. Д. – професор Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка, доктор хімічних наук;

Лявинець О. С. – професор Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, доктор хімічних наук;

Москаленко О. В. – доцент Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, кандидат хімічних наук

Янченко В. О.

Я66 Хімія гетероциклічних сполук : лекційний курс та лабораторний практикум для студентів вищих навчальних закладів зі спеціальності 7.04010101 Хімія* : навч. посіб. / В. О. Янченко, В. В. Суховєєв, А. М. Демченко. – Ніжин : НДУ ім. М. Гоголя, 2014. – 280 с.

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 згідно навчальної програми з цієї дисципліни, подано методику виконання лабораторних робіт та розрахунково-графічні задачі. Для закріплення теоретичного матеріалу у кінці кожного розділу перелічені контрольні питання та вправи.

Для студентів, магістрантів, аспірантів та викладачів хімічних спеціальностей, вчителів хімії загальноосвітніх навчальних закладів.

УДК 547.7
ББК 24.236 я 73

© В. О. Янченко, В. В. Суховєєв, А. М. Демченко
© НДУ ім. Гоголя,

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

Ac	– ацетил;
Alk	– алкільний радикал;
Ar	– арил (заміщений феніл);
B:	– органічна основа;
Bu	– бутил;
t-Bu	– <i>трет</i> -бутил;
DMF	– диметилформаїд;
E⁺	– електрофільна частинка;
Et	– етил;
Hal	– галоген;
i-Pr	– ізо-пропіл;
Me	– метил;
NBS	– бромосукциніїд;
Ph	– феніл;
Pu	– пірідин;
ПФК	– поліфосфорна кислота;
ТГФ	– тетрагідрофуран.

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 у галузі органічної хімії.

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

Цей 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 та Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

В основу структури посібника покладено класифікацію гетероциклічних сполук за розміром циклу та числа гетероатомів. Велика кількість гетероциклічних систем значно ускладнює вивчення предмета, якщо вивчати певні гетеросистеми ізольовано одна від одної. В зв'язку з цим у цьому посібнику ми намагались описати методи синтезу та властивості гетероциклічних сполук, звернувши увагу на подібність у властивостях певних гетероциклів.

У першому розділі посібника наведено класифікацію, основи номенклатури згідно з правилами IUPAC та загальні властивості гетероциклічних сполук.

Другий розділ присвячено хімії три- та чотиричленних гетероциклів.

П'ятичленні гетероцикли представлено у 3–5 розділах, шестичленні – у 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.

Останній розділ присвячено методикам виконання лабораторних робіт та розрахунково-графічним задачам, які передбачено навчальним планом.

Запропонований посібник перш за все орієнтований на самостійну роботу студентів освітньо-кваліфікаційного рівня “спеціаліст” при вивченні курсу “Хімія гетероциклічних сполук”. Він може бути корисним і для студентів освітньо-кваліфікаційного рівня “бакалавр” при вивченні гетероциклічних сполук в курсі органічної хімії та магістрам, що працюють з гетероциклічними системами.

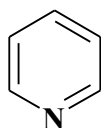
На думку авторів, матеріал зазначеного посібника може бути використаний вчителями шкіл, ліцеїв та гімназій для підготовки учнів до обласних та республіканських олімпіад з хімії.

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

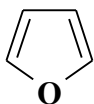
Гетероциклічними сполуками називають циклічні органічні речовини, до складу циклу яких, крім атомів Карбону, входить один або декілька атомів інших елементів – гетероатомів.

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

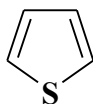
Наприклад:



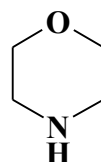
Піридин



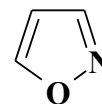
Фуран



Тіофен

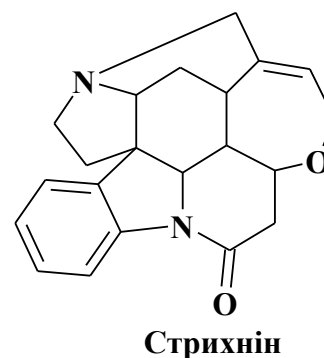
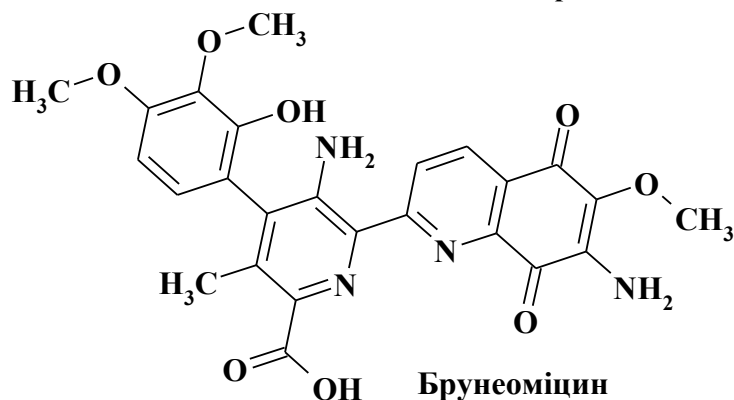
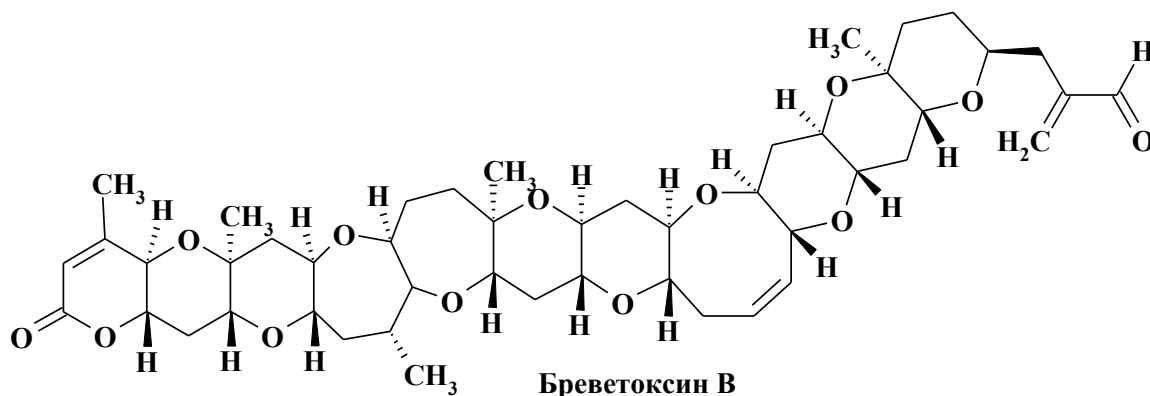


Морфолін



Ізоксазол

Гетероциклічні сполуки широко розповсюджені у природі. Вони входять до складу таких 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 році, 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.



РОЗДІЛ 1

КЛАСИФІКАЦІЯ, НОМЕНКЛАТУРА ТА ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

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

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

Залежно від природи гетероатома гетероциклічні сполуки поділяють на **оксиген-, нітроген- та сульфуровмісні.**

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, поряд із систематичними, використовуються в номенклатурі гетероциклічних сполук 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 **-єт-** (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 Гідроген.

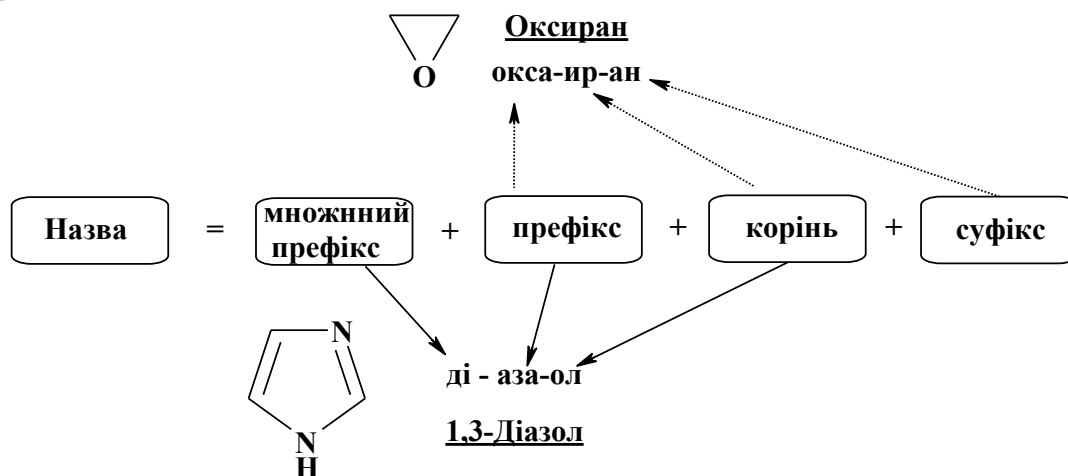
Якщо атом Гідрогену приєднаний тільки до одного атома циклу, то в назві вказується буква Н і номер гідрованого атома.

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

Число гетероатомів одного елемента вказується у назві множинними префіксами **ди-** або **ді-**, **три-**, **тетра-** тощо.

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

При складанні назви в цілому припускається низка спрощень, наприклад:

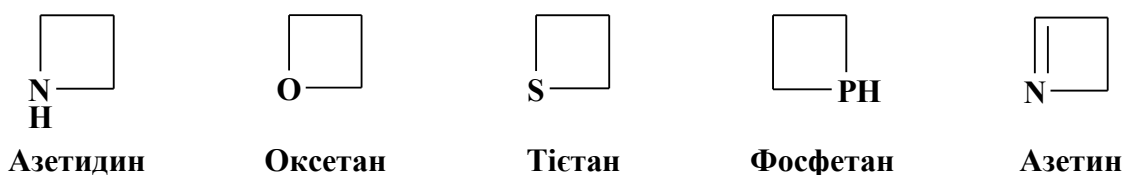


Нижче наведено приклади систематичних назв, а також тривіальні назви деяких гетероциклів.

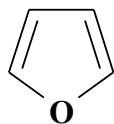
Тричленні гетероциклічні сполуки:



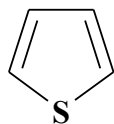
Чотиричленні гетероциклічні сполуки:



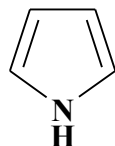
П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



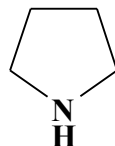
Фуран
(оксол)



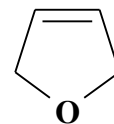
Тіофен
(тіол)



Пірол
(азол)

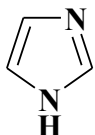


Піролідин
(тетрагідропірол,
Азолідин)

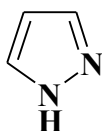


2,5-Дигідрофуран

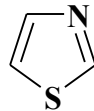
П'ятичленні гетероцикли з двома та більше гетероатомами:



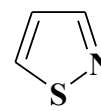
Імідазол
(1,3-діазол)



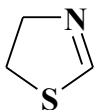
Піразол
(1,2-діазол)



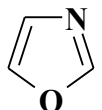
Тіазол
(1,3-тіазол)



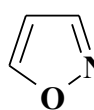
Ізотіазол
(1,2-тіазол)



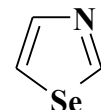
Тіазолін-2
(4,5-дигідро-1,3-тіазол)



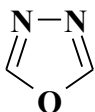
Оксазол
(1,3-оксазол)



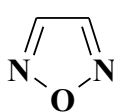
Ізоксазол
(1,2-оксазол)



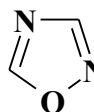
Селеназол
(1,3-селеназол)



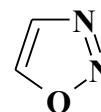
1,3,4-Оксадіазол



1,2,5-Оксадіазол

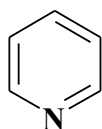


1,2,4-Оксадіазол

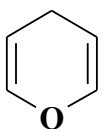


1,2,3-Оксадіазол

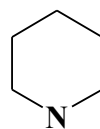
Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



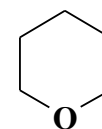
Піридин
(азин)



4H-Піран

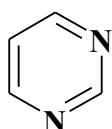


Піперидин,
(пергідроазин)

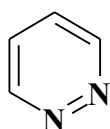


Тетрагідропіран

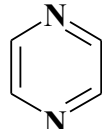
Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома та трьома гетероатомами:



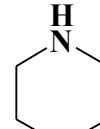
Піримідин
(1,3-діазин)



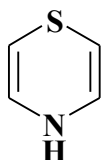
Піридазин
(1,2-діазин)



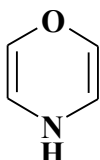
Піразин
(1,4-діазин)



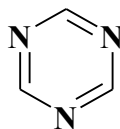
Піперазин
(пергідро-1,4-діазин)



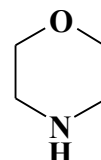
Тіазин
(4H-1,4-тіазин)



Оксазин
(4H-1,4-оксазин)

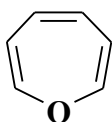


1,3,5-Триазин

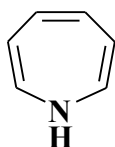


Морфолін,
(тетрагідро-1,4-оксазин)

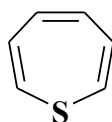
Семичленні гетероциклічні сполуки:



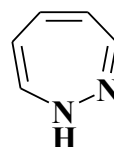
Оксепін



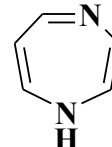
1H-Азепін



Тієпін

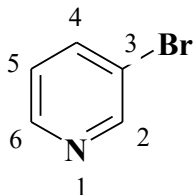


1H-1,2-Діазепін

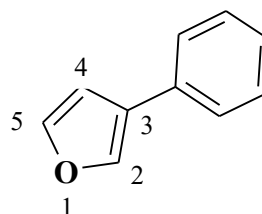


1H-1,4-Діазепін

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

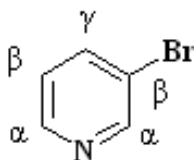


3-Бромпіридин



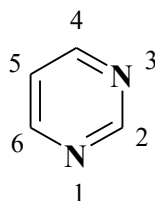
3-Фенілфуран

У п'ятичленних і шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом атоми Карбону іноді позначають грецькими літерами α , β та γ .



β -Бромпіридин

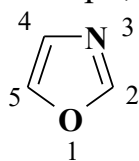
У гетероциклах з декількома рівноцінними гетероатомами нумерацію проводять таким чином, щоб гетероатоми отримали найменші з можливих номерів.



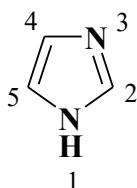
1,3-Діазин

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

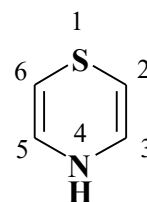
проводять у тому напрямку, щоб інші гетероатоми отримали якомога менші номери, наприклад:



1,3-Оксазол

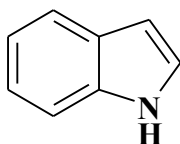


1,3-Діазол

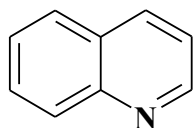


4H-1,4-Тіазин

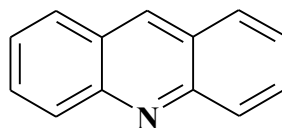
Велику групу складають гетероциклічні сполуки з двома та більше конденсованими циклами. Конденсовані гетероциклічні системи можуть складатися з одного гетероциклічного та одного або декількох бензенових кілець, а також з декількох гетероциклічних ядер. Зазвичай для таких гетероциклів застосовують тривіальні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



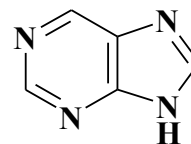
Індол



Хінолін



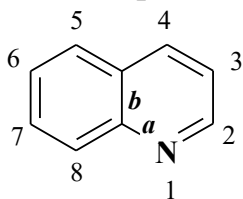
Акридин



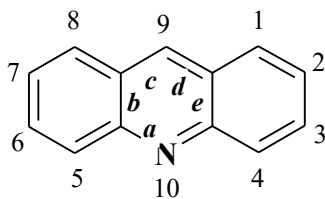
Пурін

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

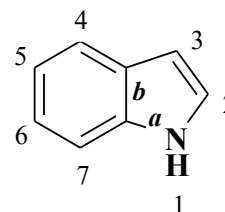
При побудові назв конденсованих систем, які складаються з одного гетероциклічного та одного або двох бензенових ядер, до назви гетероциклу приєднують префікс **бенз-** (**бензо-**) або **добенз-** (**добензо-**) з позначенням буквами *a*, *b*, *c*, *d* і т. д. зв'язку гетероциклу, вздовж якого відбувається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



Бензо[*b*]піридин



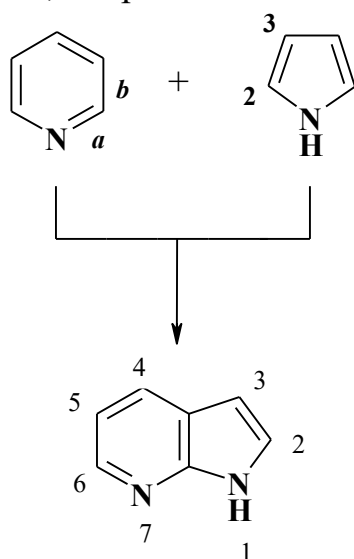
Дибензо[*b,e*]піридин



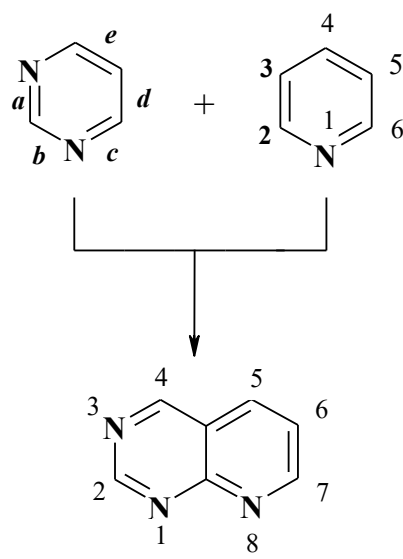
Бензо[*b*]пірол

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 нітрогеновмісний цикл має перевагу над оксигеновмісним, а останній – перед сульфуровмісним. За допомогою літер вказують зв'язок основного циклу, який є спільним

для обох циклів, а за допомогою цифр – спільний зв'язок другого циклу з основним, наприклад:



Піроло[2,3-*b*]піридин



Піридино[2,3-*d*]піримідин

1.3. АРОМАТИЧНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

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

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

Так, наприклад, у молекулі піролу атоми Карбону та атом Нітрогену знаходяться у стані sp^2 -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 хмара, 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, має назву пірольного.

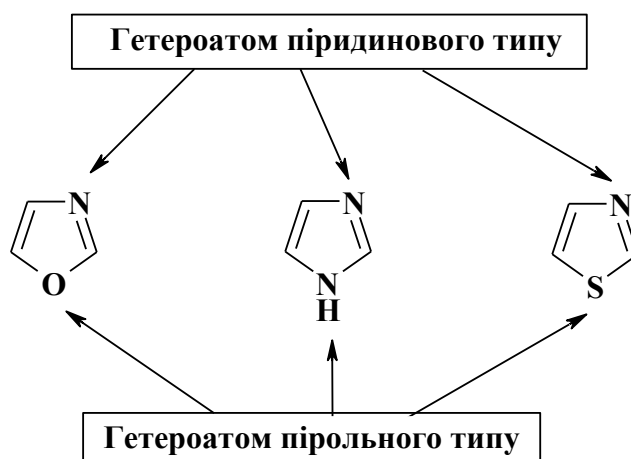
Аналогічно до піролу гетероатом, який вносить у π -електронну систему два електрони, що займають p -атомну орбіталь, і який утворює з іншими атомами тільки σ -зв'язки, прийнято називати **гетероатомом пірольного типу**.

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- π -електронна система утворюється п'ятьма π -орбіталями атомів Карбону та π -орбіталлю атома Нітрогену. Тобто у молекулі піридину, як і у молекулі бензену, кожний атом циклу надає в ароматичний секстет по одному π -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, отримав назву *піридинового*.

Гетероатом такої електронної конфігурації, у цьому 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 **π -надлишковими**.

До π -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 **π -дефіцитними**.

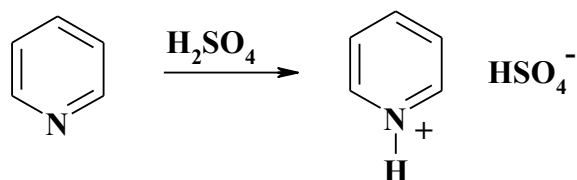
До π -дефіцитних гетероциклічних систем відносять гетероцикли, які містять гетероатоми піридинового типу (піридин, піримідин, піразин тощо).

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 π -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.

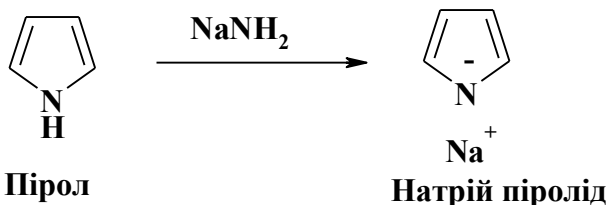
На відміну від гетероатомів пірольного типу, неподільні пари атомів піридинового типу не беруть участі в утворенні ароматичного секстетету. За рахунок цієї електронної пари атоми Нітрогену піридинового типу здатні приєднувати протон, тобто виявляти основні властивості.



Піридин

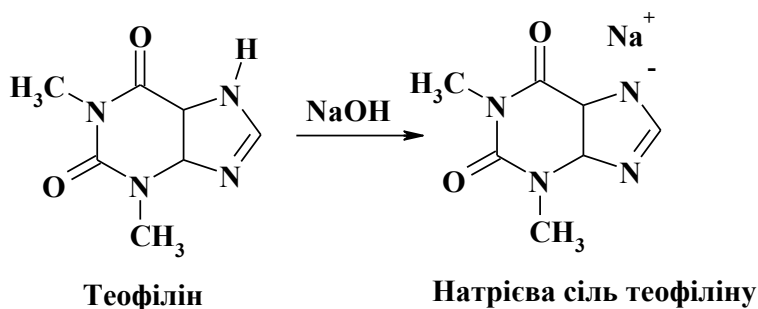
Піридиній гідросульфат

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. За дії лужних металів і сильних основ (NaOH , NaNH_2) відбувається заміщення атома Гідрогену біля пірольного атома Нітрогену на метал:



Пірол

Натрій піролід



Теофілін

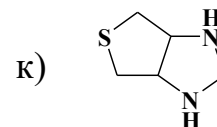
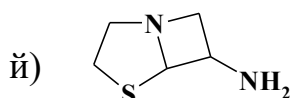
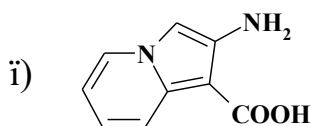
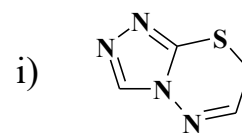
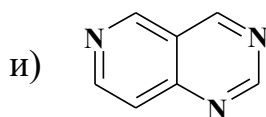
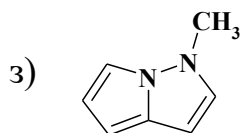
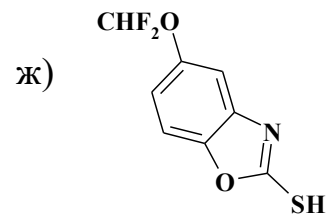
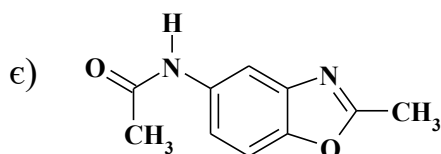
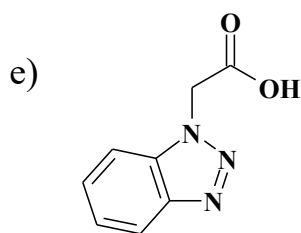
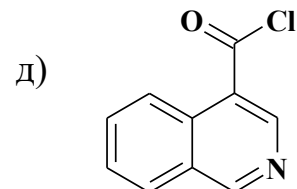
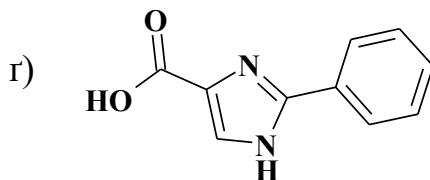
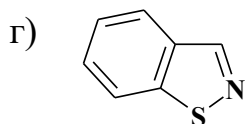
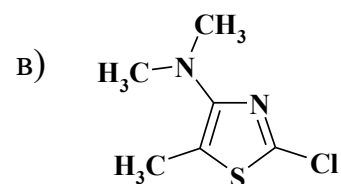
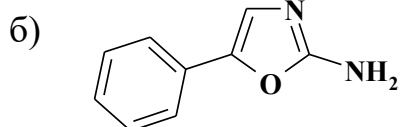
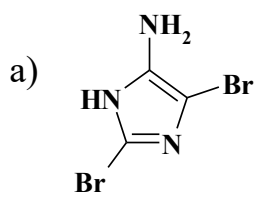
Натрієва сіль теофіліну

Таким чином, кислотні властивості нітрогеновмісних 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

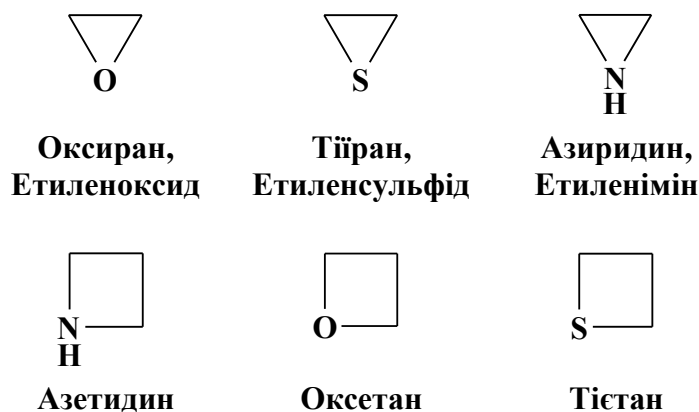
1. Які органічні сполуки називають гетероциклічними?
2. Назвіть класифікаційні ознаки гетероциклічних сполук.
3. Сформулюйте правила утворення систематичних назв гетероциклів.
4. Як здійснюють нумерацію атомів у гетероциклах і які є способи позначення положення замісників у гетероциклічних системах?
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 π -дефіцитними?
10. Які гетероцикли називають π -надлишковими?
11. Дайте назви сполукам:



РОЗДІЛ 2

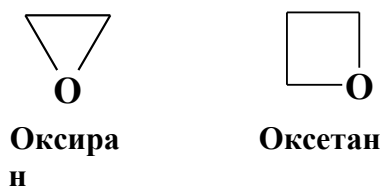
ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні циклопропану та циклобутану, в яких група – CH_2 - заміщена на гетероатомом.



Для зазначених гетероциклічних сполук існує низка 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

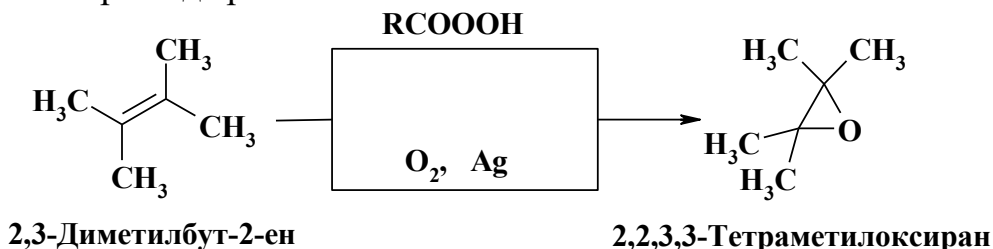


Оксиран є безбарвним газом з ефірним запахом, має т. кип. $10,7\text{ }^\circ\text{C}$. Добре розчинний у воді та органічних розчинниках.

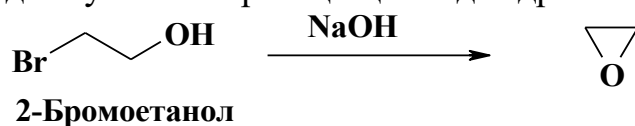
Оксетан – рідина з т. кип. $47,8\text{ }^\circ\text{C}$. Добре розчинний у воді, етиловому спирті та діетиловому етері.

2.1.1. Методи синтезу

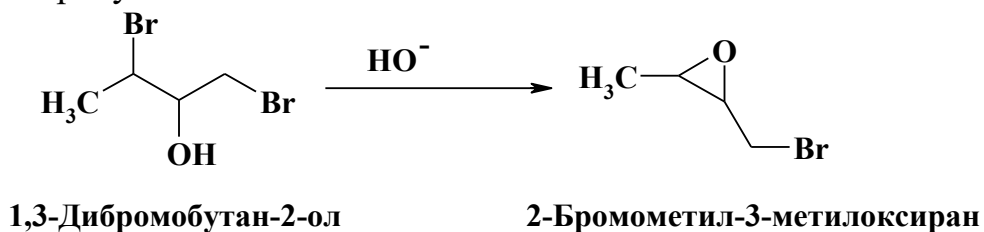
Одним із найпростіших методів синтезу оксирану та його похідних є окиснення алкенів надкислотами. В промисловості окиснення проводять киснем повітря над сріблом:



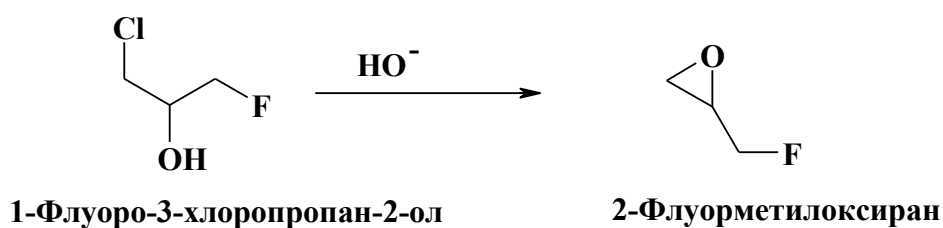
Інший метод базується на реакції циклодегідрогалогенування:



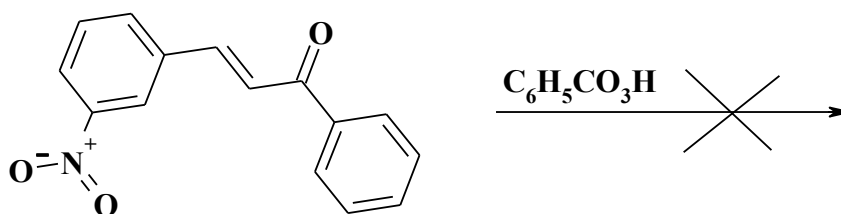
У випадку, коли у сполуці присутні два галогени, то циклізація іде в бік менш гідрогенізованого атома Карбону. Наприклад, циклодегідрогалогенування 1,3-дибромобутан-2-олу приводить до утворення 2-бромометил-3-метилоксирану:



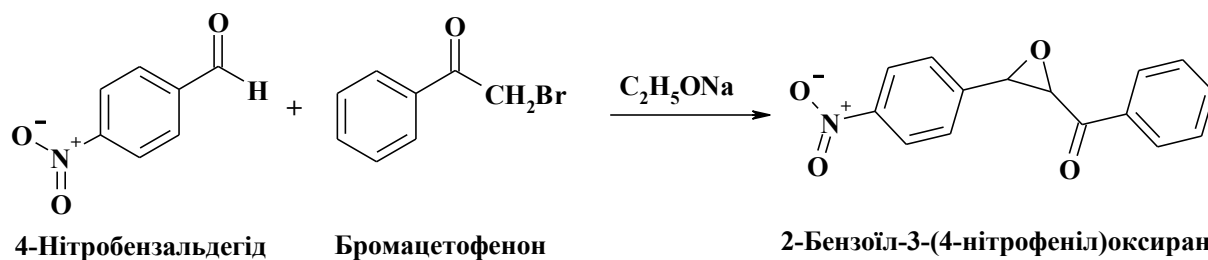
За наявності різних галогенів на карбоновому скелеті в циклізації бере участь більш активний. Так, циклізація 1-флуоро-3-хлоропропан-2-олу приводить до утворення 2-флуорметилоксирану:



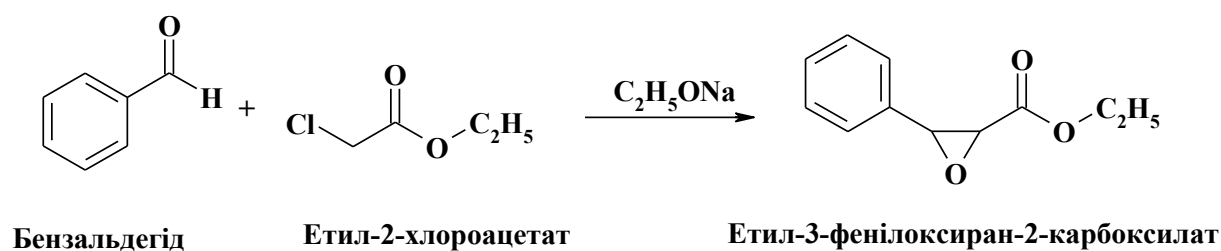
Окиснення халконів пероксикислотами не дає бажаного результату.



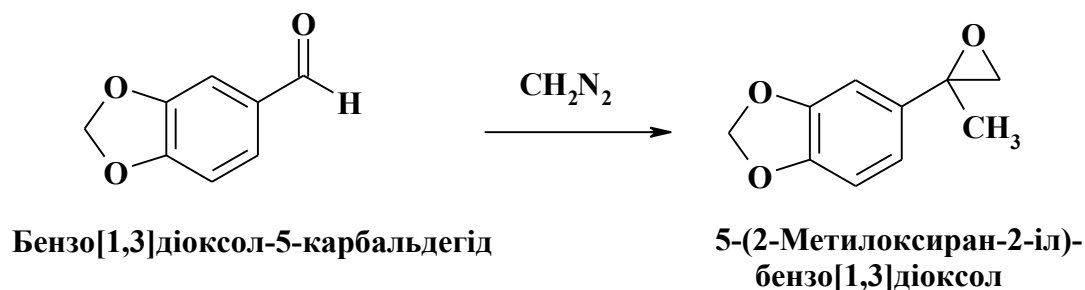
Однак алкілювання альдегідів фенацилбромідами у присутності алкоголятів лужних металів приводить до утворення 2-арил-3-ароїлоксиранив:



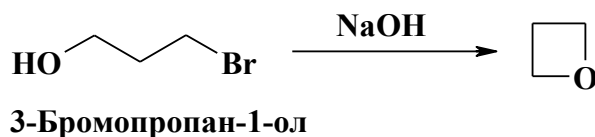
Таким методом можна отримати ряд різноманітних похідних оксирану, наприклад:



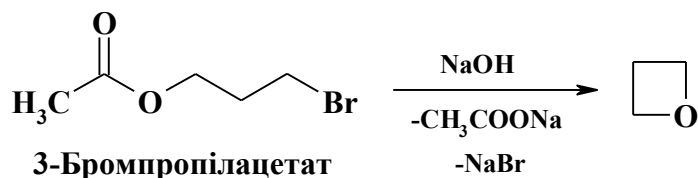
Обробка альдегідів діазометаном приводить також до формування оксиранового циклу з введенням метильної групи у 2 положення гетероциклу:



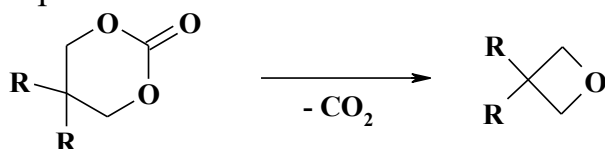
Одним із основних методів синтезу оксетану та його похідних є використання реакції циклодегідрогалогенування на основі β -галогеноспиртів:



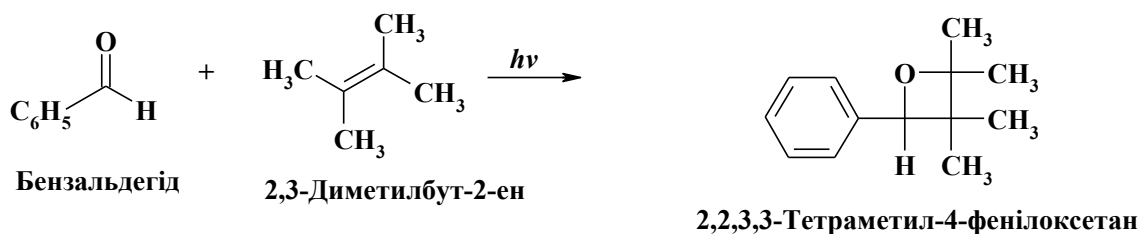
За реакцією Вільямсона чотиричленний гетероцикл утворюється при дії на γ -галогеноалкільні естери карбонових кислот концентрованого лугу або при нагріванні:



Інший метод отримання оксетану та його похідних базується на піролізі карбонатів 1,3-діолів за температури 200–250 °С та наявності основного каталізатора:



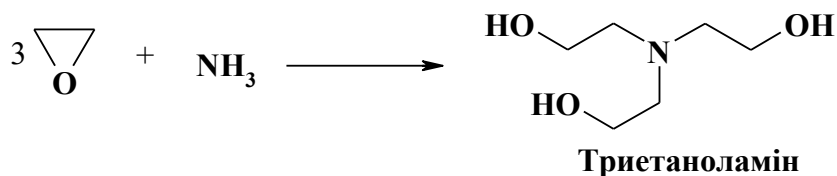
За методом Патерно–Б'ючі відбувається фотохімічне циклопрієднання. Як вихідні сполуки використовують альдегіди та алкени:



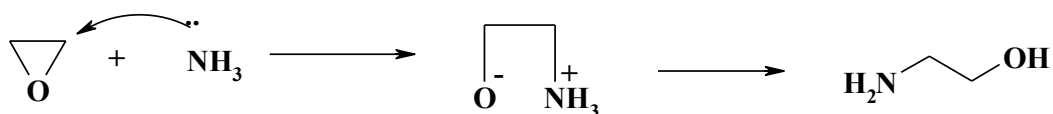
2.1.2. Хімічні властивості

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-карбонного зв'язку та приєднання молекули реагенту за місцем розриву циклу. Особливо легко ці реакції проходять за умов кислотного каталізу.

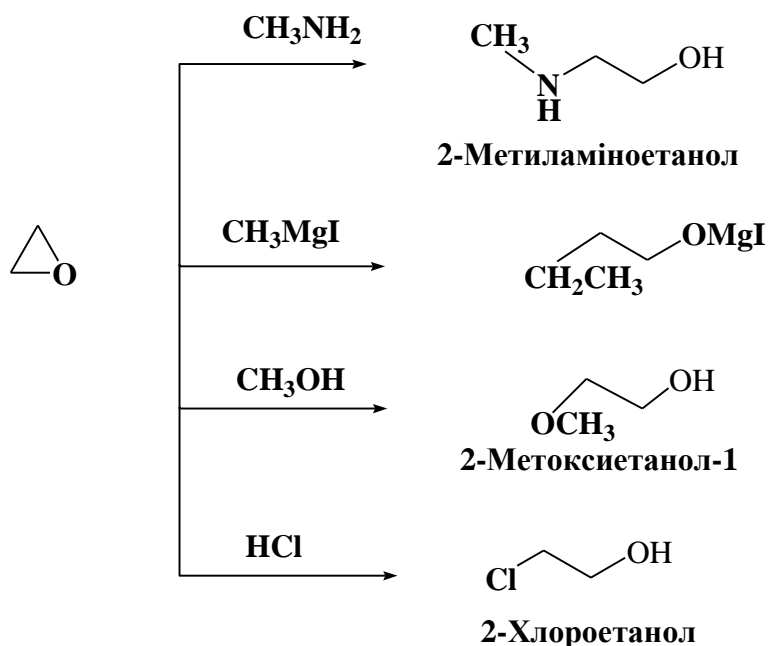
При взаємодії оксирану з амоніаком, залежно від співвідношення реагентів, утворюється моно-, ди- та триетаноламіни:



Механізм реакції:



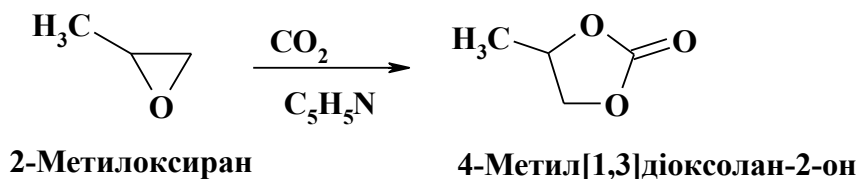
За дії на оксиран амінів аналогічно утворюються N-заміщені аміноетаноли. Продукти взаємодії магнійорганічних сполук з оксираном досить легко піддаються гідролізу утворюючи відповідні спирти:



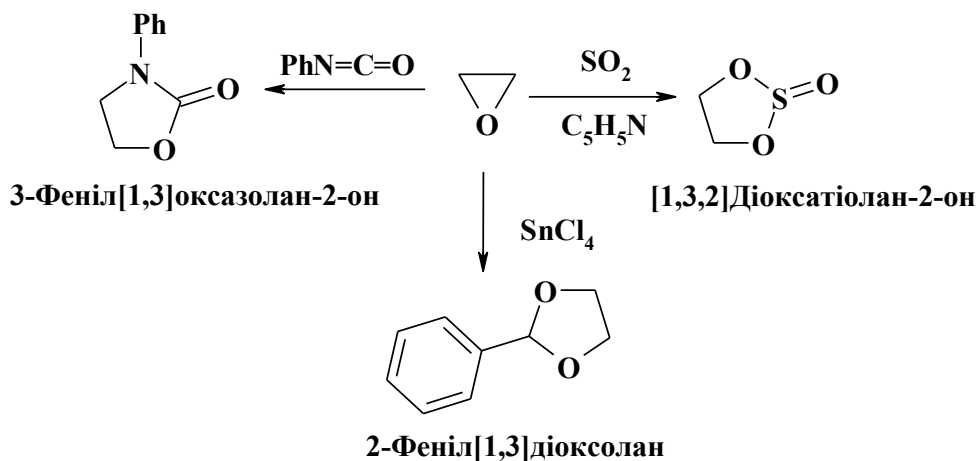
При нагріванні суміші оксирану з йодом від -80 до $+20$ °C відбувається вибух з утворенням β -йодетилгіпойодиду:



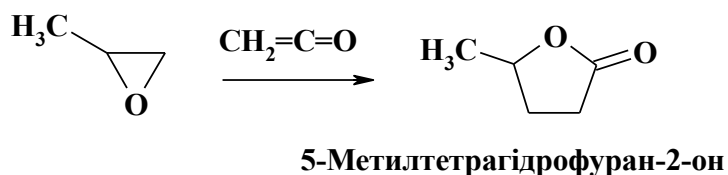
Інший напрямок електрофільного приєднання до оксирану пов'язаний з розширенням циклу. Так, приєднання карбон (IV) оксиду до похідних оксирану відбувається у присутності піридину:



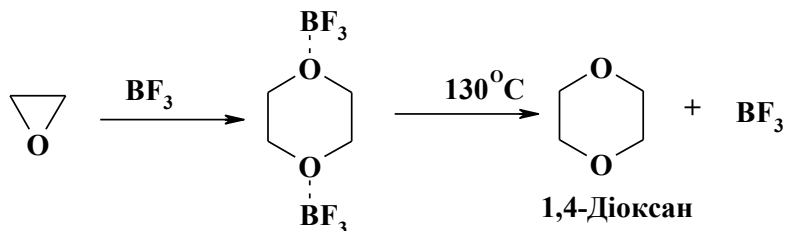
Подібним чином оксиран взаємодіє з ізоціанатами, оксидом сульфуру (IV), альдегідами та кетонами:



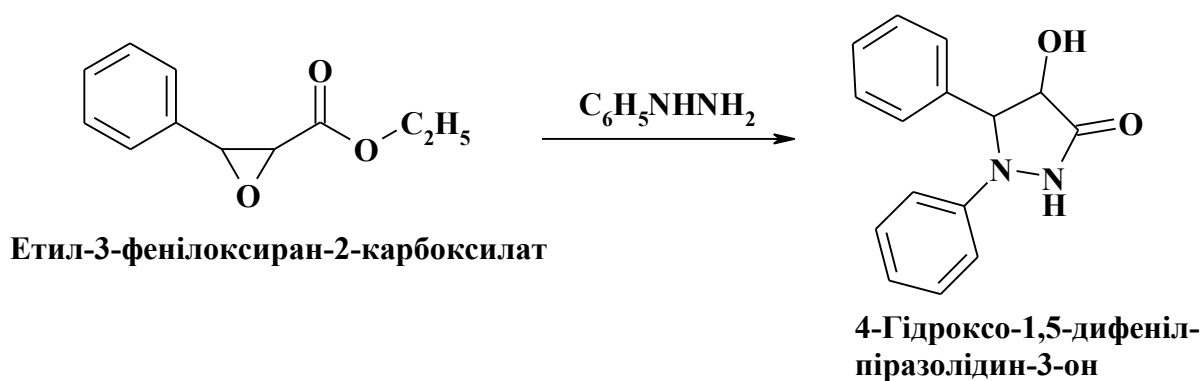
При взаємодії похідних оксирану з кетеном можна синтезувати ряд лактонів γ -гідроксикарбонових кислот, наприклад:



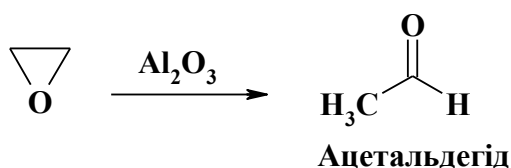
Розширення циклу в присутності каталізатора BF_3 або SiF_4 використовується для отримання 1,4-діоксану (димеризація оксирану):



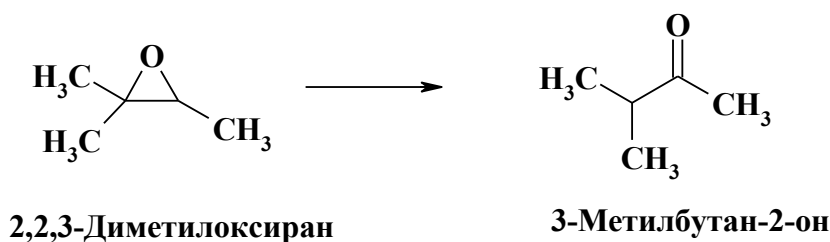
При взаємодії оксирану з похідними гідразину відбувається формування піразолідинового циклу:



Каталітична ізомеризація оксирану над оксидом алюмінію відбувається за температури 200–300 °С. Так, ізомеризація оксирану приводить до утворення ацетальдегіду:



Ізомеризація 2,2,3-триметилоксирану дозволяє одержати метилізопропілкетон:



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



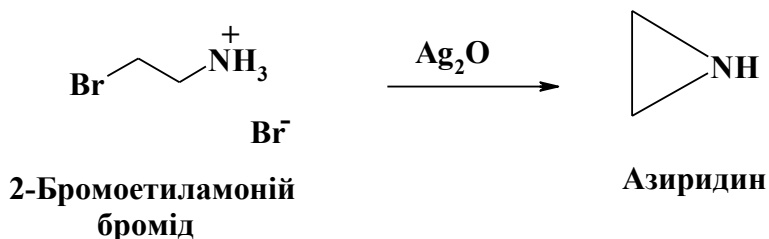
Азетидин

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

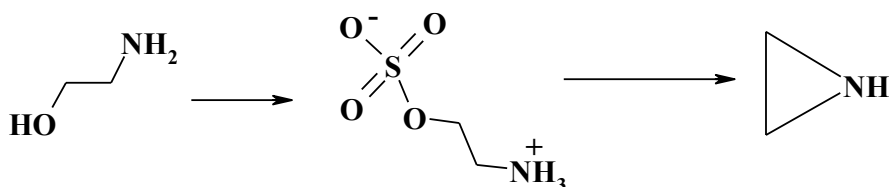
Азетидин – безбарвна рідина з т. кип. 63 °С. Добре розчинний у воді та спиртах. Має запах амоніаку.

2.2.1. Методи синтезу

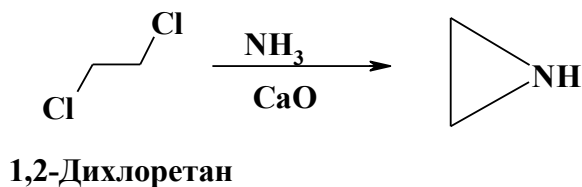
Вперше азиридин був отриманий Габріелем у 1888 р. із гідроброміду β-бромоетанаміну над вологим оксидом срібла. Циклізація також відбувається при дії на гідробромід β-бромоетанаміну надлишку луку:



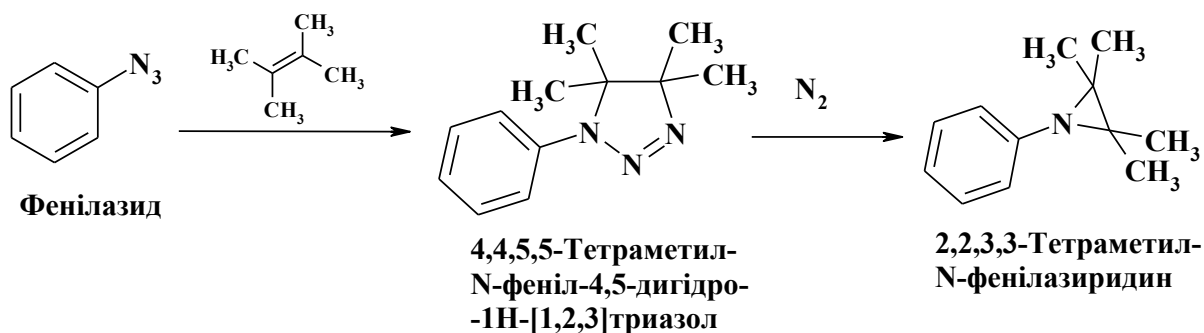
У синтезі азиридину за Венкером використовується моноетаноламін та сульфатна кислота:



У промисловості азиридин отримують із дихлоретану та амоніаку в присутності оксиду кальцію:

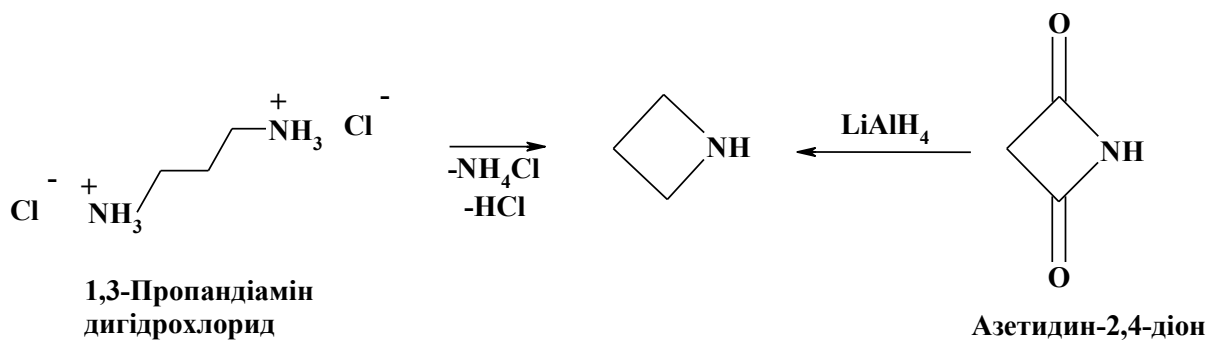


Серед сучасних методів синтезу азиридину та його похідних можна зазначити циклоприєднання карбену до азометинової групи або циклоприєднання нітрєну до подвійного зв'язку алкенів. Так, при взаємодії фєнілазиду з алкєнами спочатку утворюється п'ятичленний гєтероцикл, який після виділення нітрогену перетворюється на азиридин:



Азєтидин можна отримати за методом Габрієля.

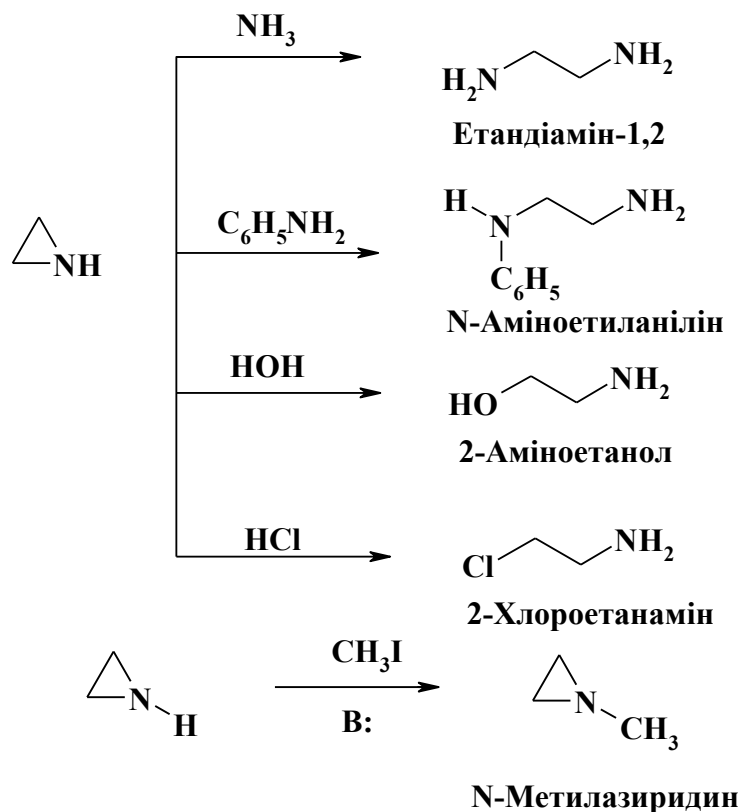
Іншими методами побудови азєтидинового кільця є циклізація солянокислого тримєтилендіаміну під час сухої перегонки або відновлення імїду малєнової кислоти (азєтидин-2,4-діону):



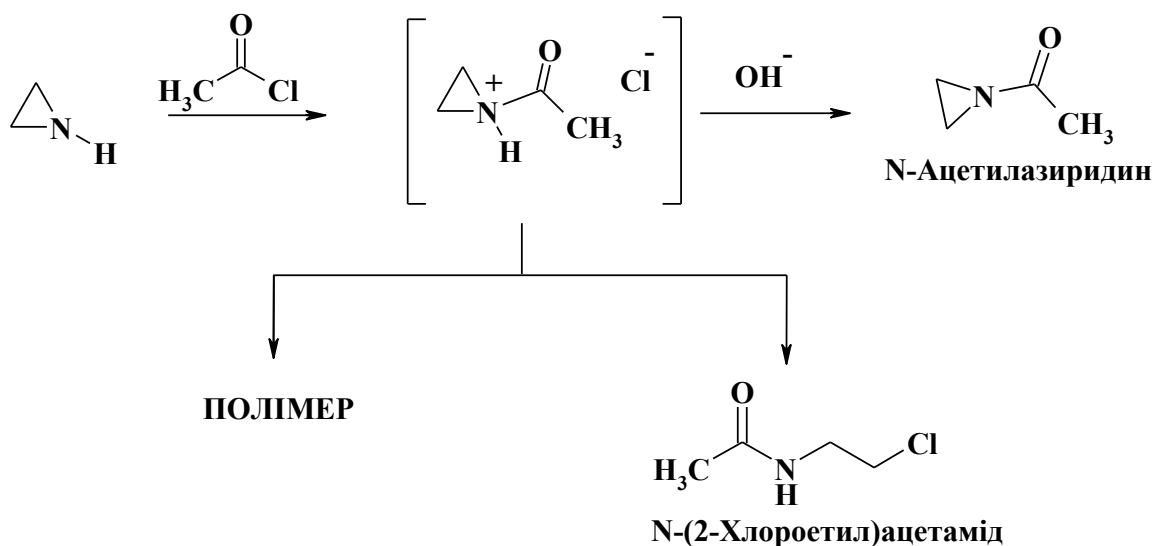
2.2.2. Хімічні властивості

За хімічними властивостями азиридин та азетидин нагадують свої оксигеновмісні 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:



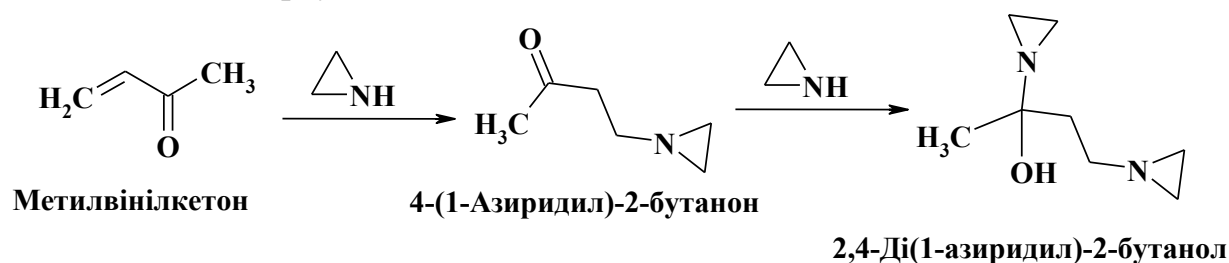
Ацилування у присутності основ приводить до утворення N-ацильних похідних азиридину, а за її відсутності відбувається розкриття циклу та можливе утворення полімерів:



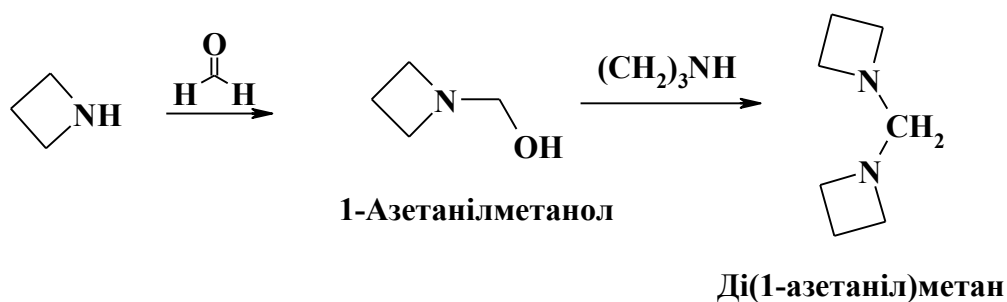
При взаємодії з альдегідами азиридин утворює заміщені азиридилметаноли:



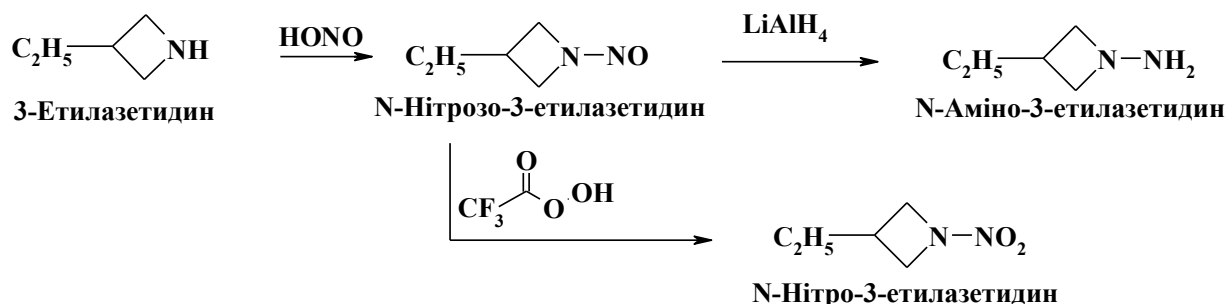
При взаємодії азиридину з α,β -ненасиченими кетонами на першій стадії відбувається приєднання азиридину за подвійним зв'язком. Друга молекула азиридину приєднується по карбонільній групі з утворенням відповідного спирту:



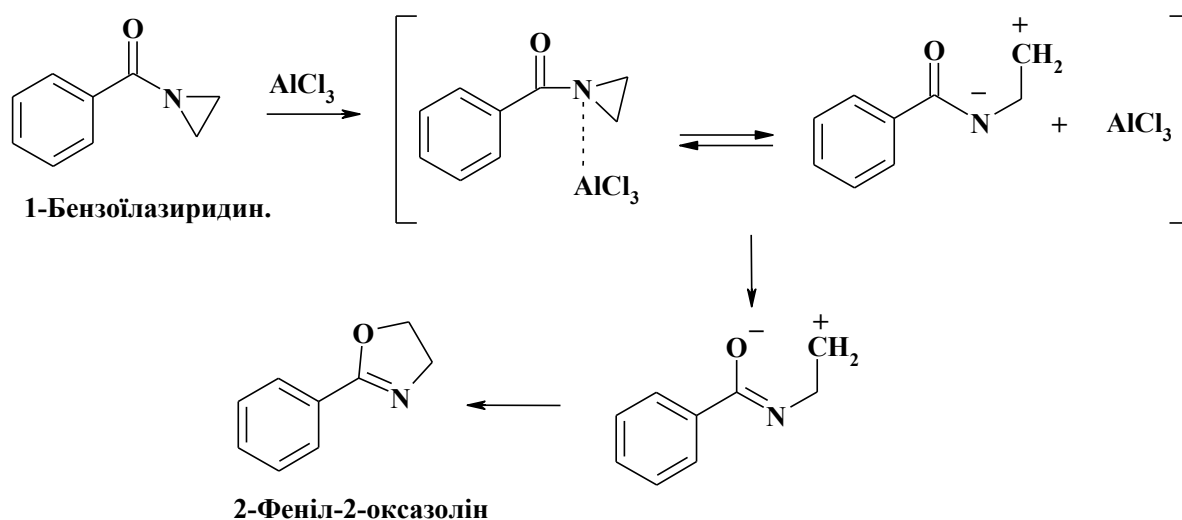
При конденсації азетидину з параформом утворюється ді(1-азетаніл)метан:



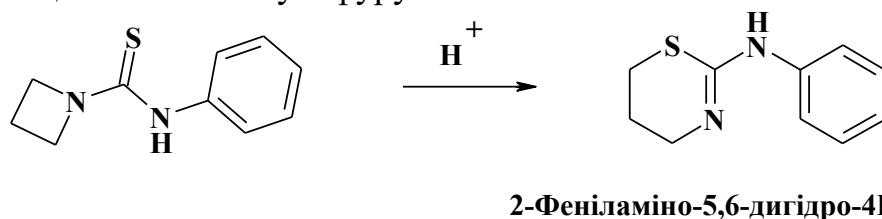
Азиридин та азетидин при взаємодії з нітритною кислотою або нітрозилхлоридом в присутності основ утворюють N-нітрозопохідні, які можуть відновлюватись до відповідних амінів або окислюватись:



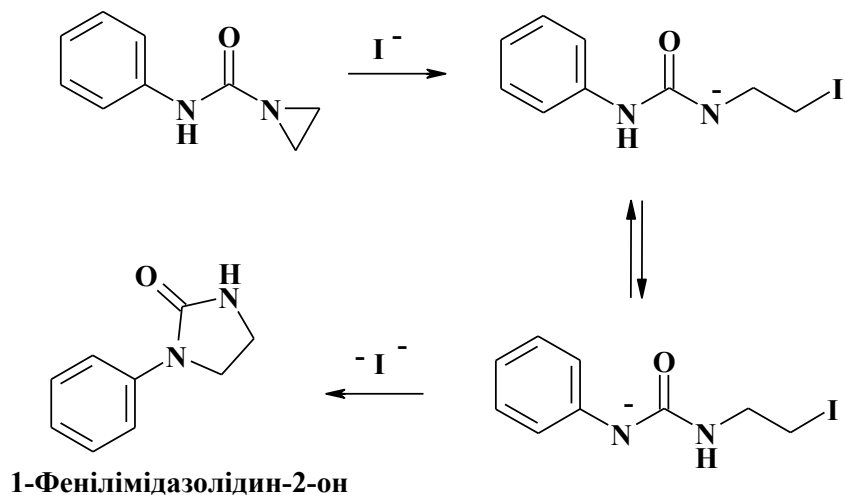
У деяких випадках реакції з розкриттям циклу супроводжуються перегрупуванням. Як правило, перегрупування відбуваються при нагріванні або в присутності кислот Льюїса. У випадку азиридину вони ведуть до розширення циклу. Так, 1-бензоілазиридин при нагріванні або в присутності хлориду алюмінію перегрупується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



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



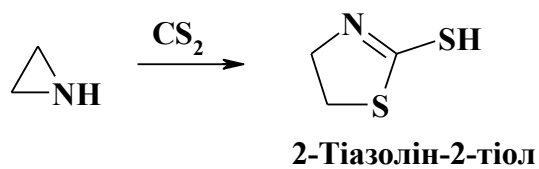
В іншому випадку як каталізатор використовується розчин калій йодиду в ацетоні. В результаті перегрупування N-фенілазиридинкарбоксамід перетворюється на 1-фенілімідазолідин-2-он:



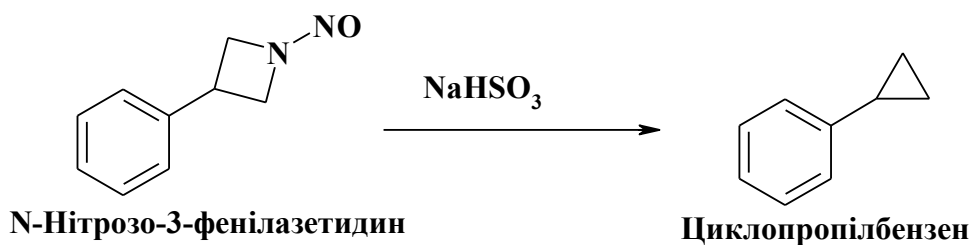
N-Вінілазиридин ізомеризується в 1-піролін:



У разі використання сірковуглецю можна синтезувати 2-тіазолін-2-тіол:



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



2.3. ТІІРАН ТА ТІЄТАН



Тііран

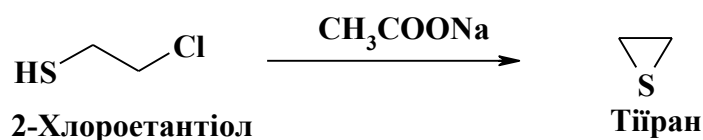


Тієтан

Тііран та тієтан – це рідини з т. кип. 55 °С та 94 °С відповідно.

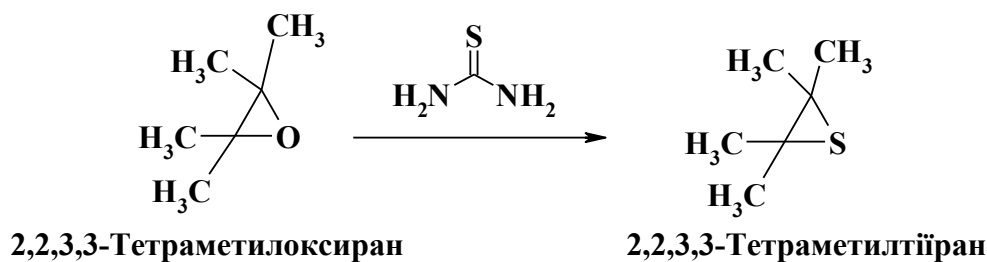
2.3.1. Методи синтезу

Аналогічно до оксирану азиридин та тііран можна отримати дегідрогалогенуванням 2-галогеноетантіолів:



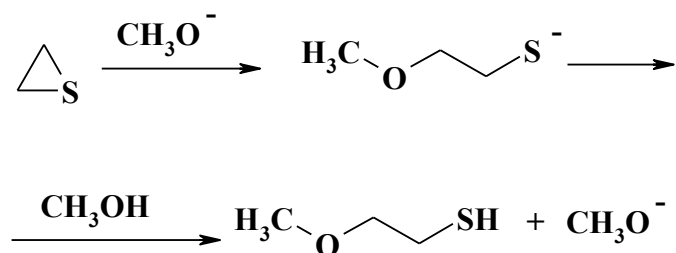
За таким методом можна отримати й тієтан та його похідні.

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

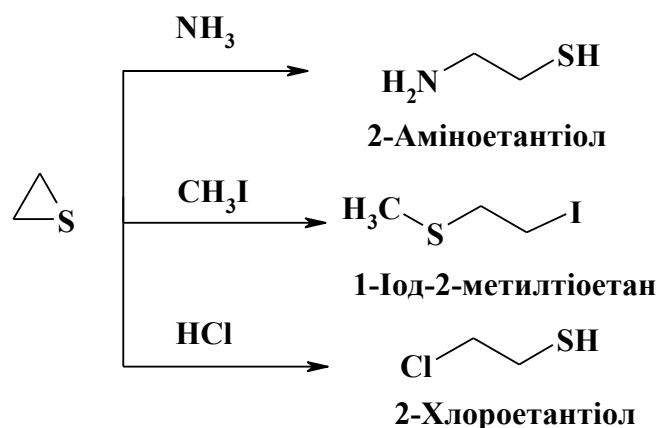


2.3.2. Хімічні властивості

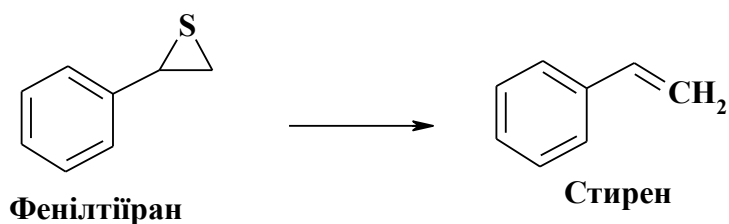
Як і для всіх тричленних гетероциклів, для тіірану характерні реакції з розкриттям циклу, однак ці перетворення відбуваються значно складніше, ніж для оксирану та азетидину. Часто цей процес супроводжується приєднанням нуклеофільного реагента до розкритого циклу та полімеризацією:



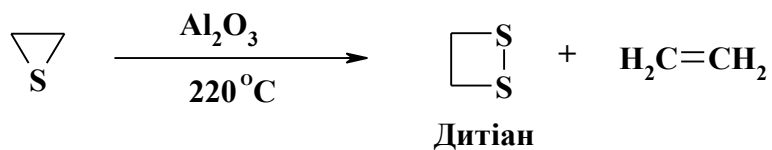
Розкриття циклу відбувається при дії таких нуклеофілів: амінів, галогеноводнів, алкілгалогенідів, галогенангідридів, бромів та хлору, наприклад:



У деяких випадках при нагріванні або при дії деяких нуклеофільних реагентів (реактив Грин'єра, літйорганічні сполуки, трифенілфосфін) відбувається десульфуризація з утворенням ненасичених вуглеводнів. Наявність ароматичних замісників також сприяє десульфуризації. Так, при термічному розкладанні фенолітірану утворюється стирен:



При пропусканні тірану над оксидом алюмінію за температури 220 °C відбувається утворення дитіану та етилену:

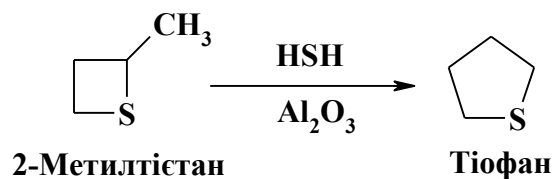


Розширення циклу спостерігається при дії лугу на 2-хлорометилтііран. На першій стадії після нуклеофільної атаки гідроксид-аніону по другому положенню гетеросистеми відбувається розкриття циклу. Утворений аддукт потім зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням уже тіетанового циклу.



Тіетан є відносно стабільною сполукою. Розкриття тіетанового циклу відмічається лише коли електрофільна атака відбувається по неподільній парі атома Сульфуру. Причина стійкості полягає в меншому напруженні кільця порівняно з тіетаном.

При піролізі 2-алкілвмісних тіетанів в атмосфері водню над алюміній оксидом відбувається розширення тіетанового циклу до тіофанового:



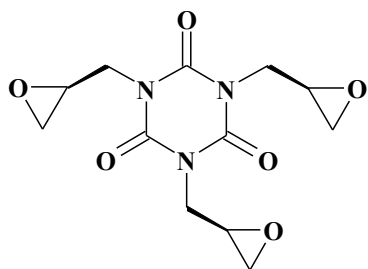
2.4. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОХІДНИХ ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Оксиран використовується для синтезу етиленгліколю та поліетиленгліколів.

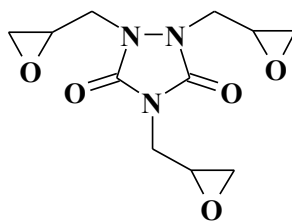
При взаємодії оксирану з жирними кислотами утворюються естери гліколей, які використовуються як розчинники та пластифікатори.

Сам оксиран використовується для дезинфекції.

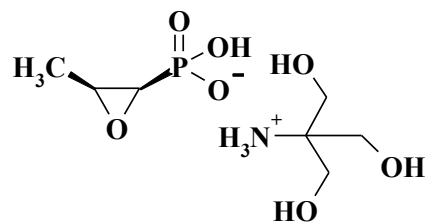
Серед препаратів, що містять оксирановий фрагмент, можна виділити тероксірон (Henkel) та анаксірон (Baeyer), які використовують для лікування раку, та антибіотик фосфоміцин.



Тероксирон



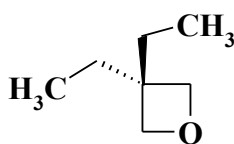
Анаксирон



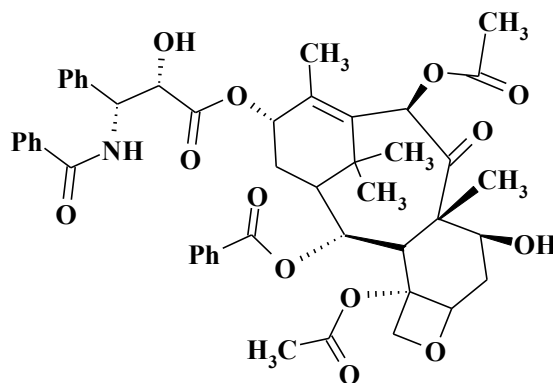
Фосфоміцин

Оксетанове кільце входить до складу деяких антибіотиків.

3,3-Діетиллоксетан виявляє анестезуючу, седативну та антиконвульсивну дію.

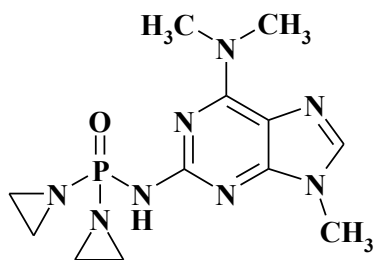


Досить перспективним є терпеноїд таксол, який використовується як протипухлинний засіб в лікуванні раку матки та молочної залози.

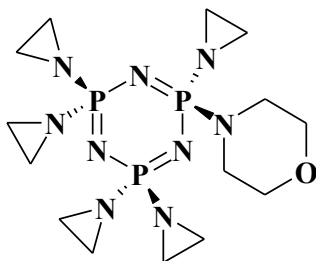


Таксол

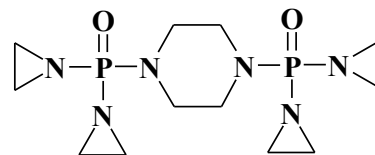
Похідні азиридину знайшли широке застосування у терапії ракових захворювань. До них належать фопурин, фотрин, дипін та інші.



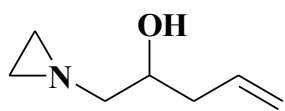
Фопурин



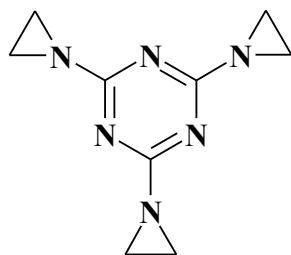
Фотрин



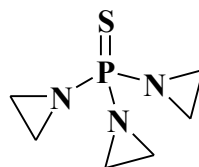
Дипін



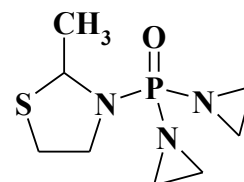
Етоксен



Третамін



Трифосфамід

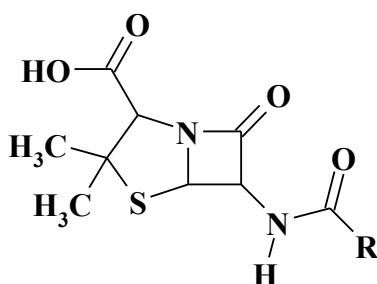


Іміфос

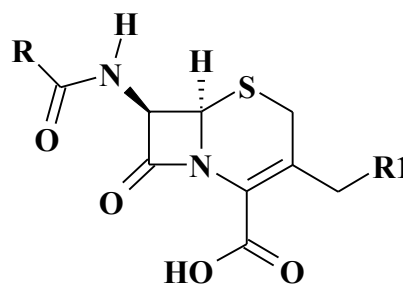
Із похідних азетидину дуже важливим є азетидион-2, який входить до складу антибіотиків групи пеніциліну та цефалоспоринової.

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

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



Загальна формула пеніцилінів

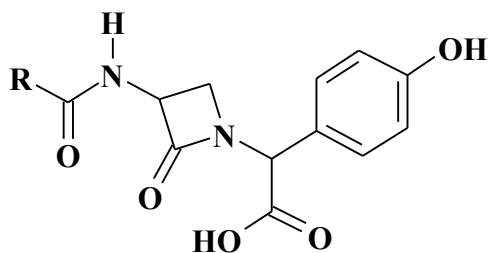


Загальна формула цефалоспоринів

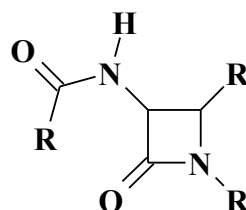
На сучасному етапі існує досить велика кількість ефективних антибіотиків пеніцилінової та цефалоспоринової ряду. Причому можливість варіації двох замісників у цефалоспоринової порівняно з одним у пеніцилінової значно збільшує різноманіття арсеналу лікарських препаратів цефалоспоринової ряду.

Наявність у структурі як пеніцилінової, так і цефалоспоринової азетидинової циклу якраз і обумовлює їх бактерицидну дію.

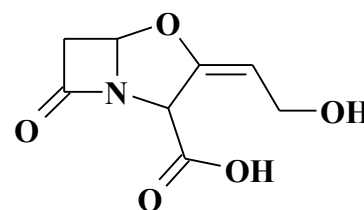
У наш час відома низка синтетичних та напівсинтетичних антибіотиків, які містять у своєму складі азетидинової фрагмент.



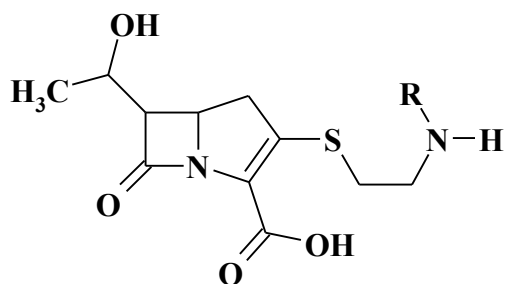
Нокардіцини



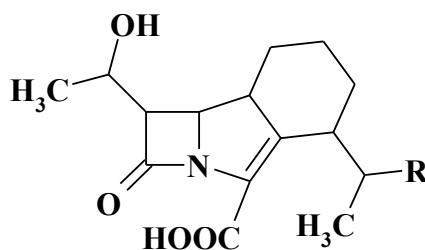
Монобактами



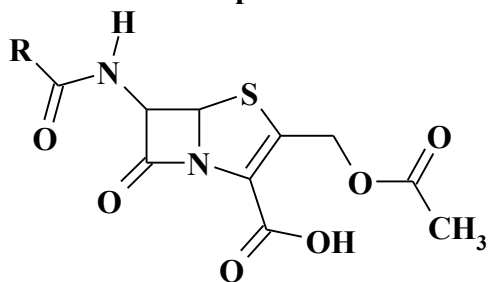
Клавуланова кислота



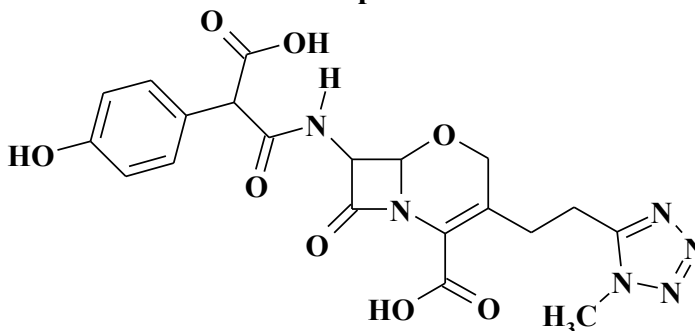
Карбапенеми



Тринеми



Пенеми



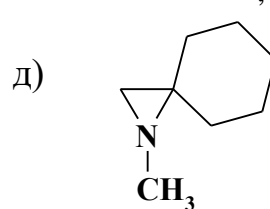
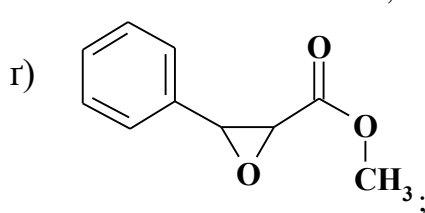
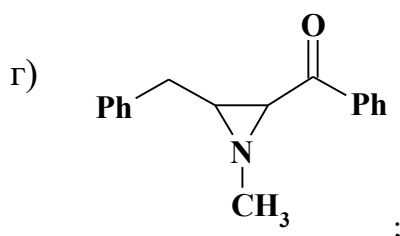
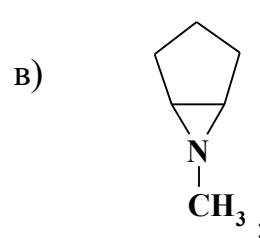
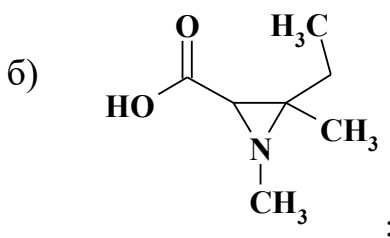
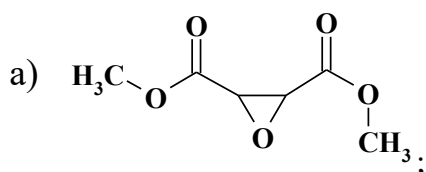
Моксілактам

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

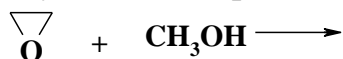
Контрольні питання та вправи

1. До яких сполук належать 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 алкілування та ацилування 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. Напишіть рівняння реакцій та назви речовин, що 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 десульфуризація похідних тїрану?
21. Дайте назви наступним сполукам:



22. Який механізм перебігу наведеної реакції?

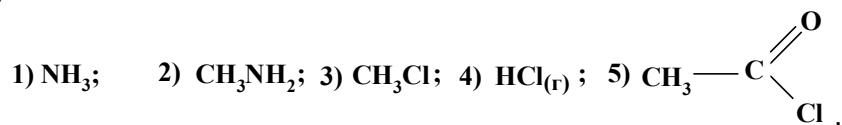


- 1) S_N ; 2) A_N ; 3) A_R ; 4) S_R ; 5) S_E .

23. Які із наведених реакцій характерні для оксетану?

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

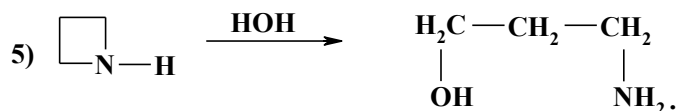
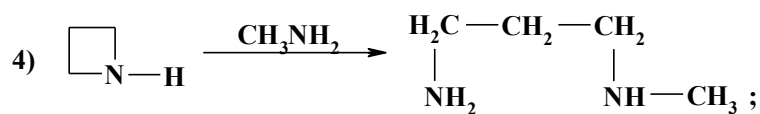
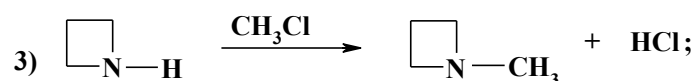
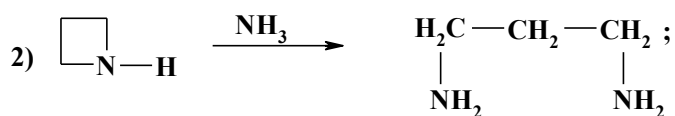
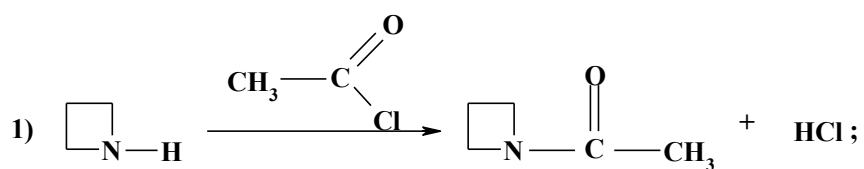
24. З якими із наведених реагентів азиридин взаємодіє з розкриттям циклу?



25. Яка із наведених сполук при дії концентрованого лугу 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) $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$.
 3) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$;

26. Які із наведених реакцій вказують на те, що азетидин є вторинним циклічним аміном?



РОЗДІЛ 3

П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

До найпоширеніших п'ятичленних гетероциклічних сполук, що містять один гетероатом, належать пірол, фуран та тіофен. Їх можна розглядати як похідні бензену, у якого угруповання $-\text{CH}=\text{CH}-$ заміщене на гетероатом.



**Пірол,
Азол**



**Фуран,
Оксол**



**Тіофен
Тіол**

Ароматичний характер цих сполук зумовлений наявністю π -електронного секстету (чотирьох π -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 беруть 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 худоби; пізніше його було синтезовано нагріванням амонійної солі слизової кислоти. Будова піролу встановлена А. Байєром у 1870 р. Він є рідиною без кольору, яка повільно темніє при стоянні на повітрі, а за запахом нагадує хлороформ. Пірол слабо розчинний у воді й добре розчинний в більшості органічних розчинників.

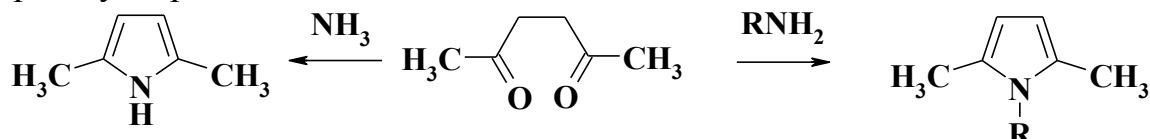
Назва фурану походить від латинського *furfur*, що означає висівки. Перша похідна фурану, яка була описана Карлом Вільгельмом Шееле у 1780 році, – 2-фуранкарбонова кислота. Іншою важливою похідною є фурфурол, який одержано Йоганном Вольфгангом Дьоберейнером в 1831 р. і охарактеризовано лише дев'ять років по тому Джоном Стенхаусом. Сам фуран вперше був синтезований Генріхом Лампрікхтом у 1870 році.

Тіофен був вперше виявлений Віктором Майєром в 1883 році як забруднювач бензену.

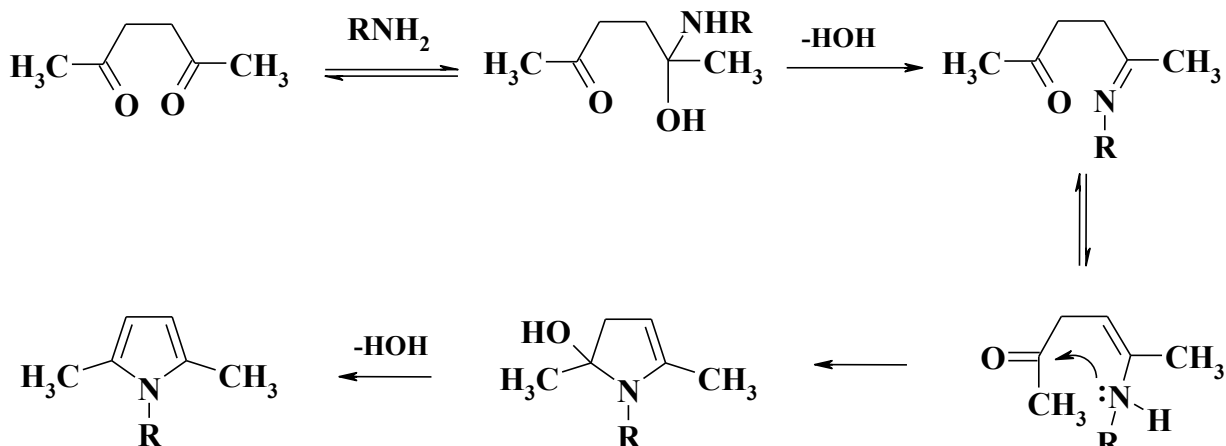
3.1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

3.1.1. Загальні підходи до синтезу п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом

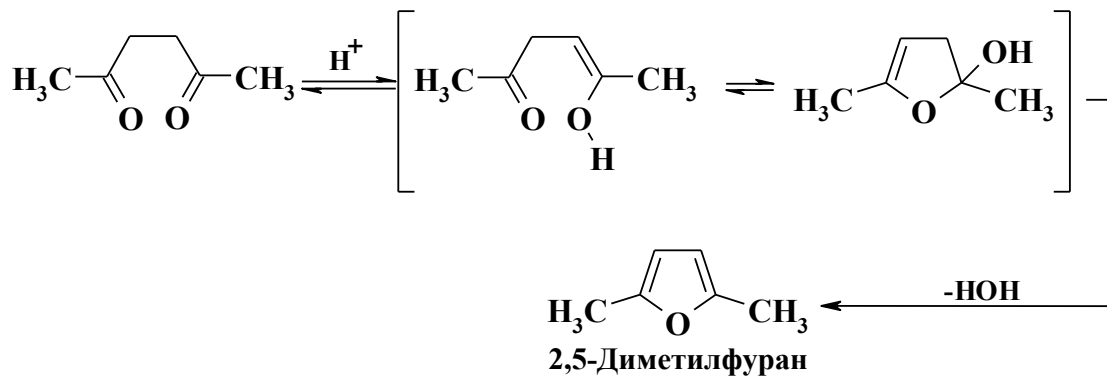
Загальний метод синтезу таких гетероциклів заснований на використанні як вихідних 1,4-дикарбонільних сполук (*метод Пааля–Кнорра*). Піроли утворюються за схемою:



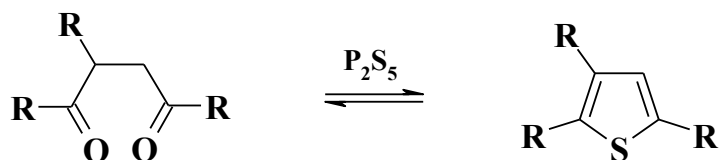
Реакція з амоніаком або первинними амінами дозволяє одержувати або N-незаміщені піроли, або N-алкілпіроли з високим виходом. Найбільш вірогідний механізм процесу включає наступні стадії:



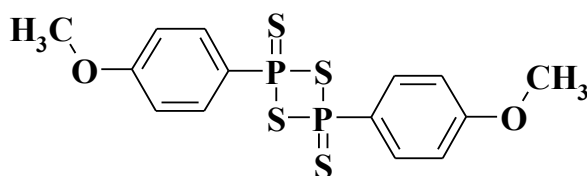
Аналогічно відбувається утворення фуранів (Z=O) з 1,4-дикарбонільних сполук при дії водовіднімаючих сполук (концентрована H_2SO_4 , P_2O_5):



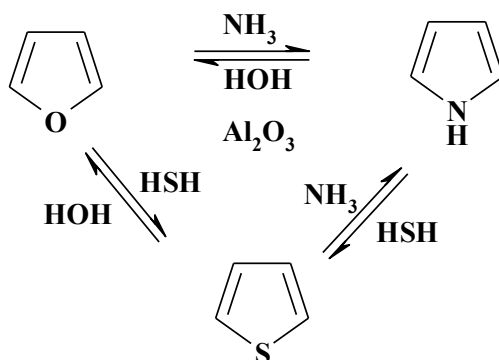
Аналогічно за методом Пааля–Кнорра відбувається і утворення тіофенів:



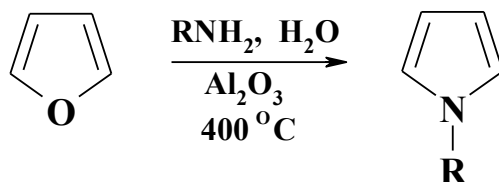
При використанні реактиву Лоуссона виходи реакції значно збільшуються.



У 1936 році Юрій Костянтинович Юр'єв виявив взаємні перетворення фурану, піролу і тіофену один на інший у каталітичних умовах за високих температур (*реакція Юр'єва*). Найкращі результати дають перетворення фурану. При перетвореннях піролу і тіофену виходи нових гетероциклічних сполук дуже низькі. У всіх випадках реакцію проводять за температури 450 °С і каталітичної дії оксиду алюмінію:



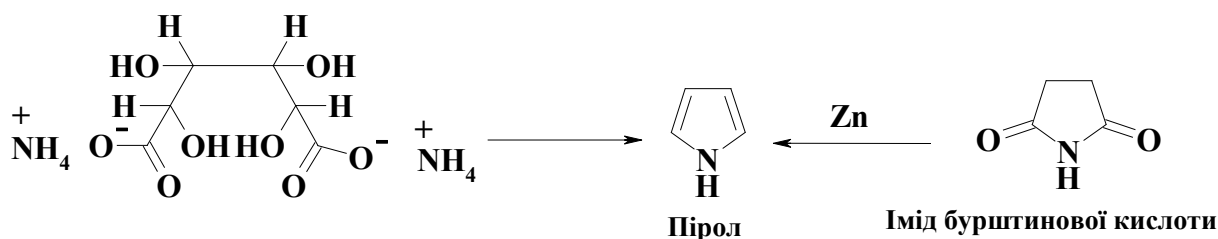
У разі використання замість амоніаку первинних амінів можна отримати N-заміщені піроли:



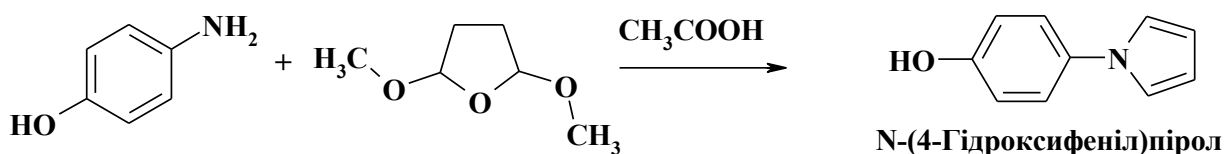
Перераховані вище способи є загальними методами синтезу всіх трьох п'ятичленних гетероциклів. Проте для кожного з них окремо існують і специфічні методи добування.

3.1.2. Специфічні методи синтезу піролу

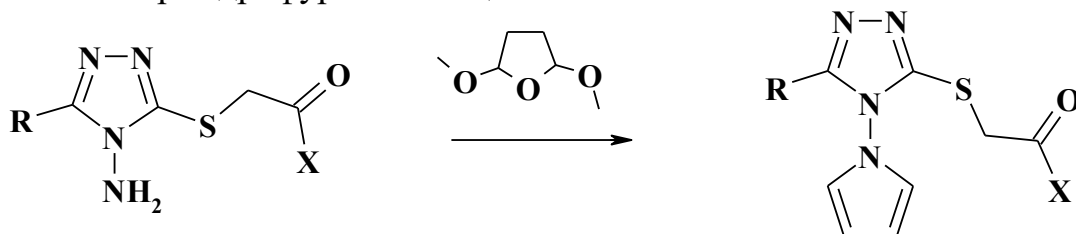
До класичних методів добування піролу належить синтез із діамонійної солі слизової кислоти або перегонка сукциніміду над цинковим пилом:



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



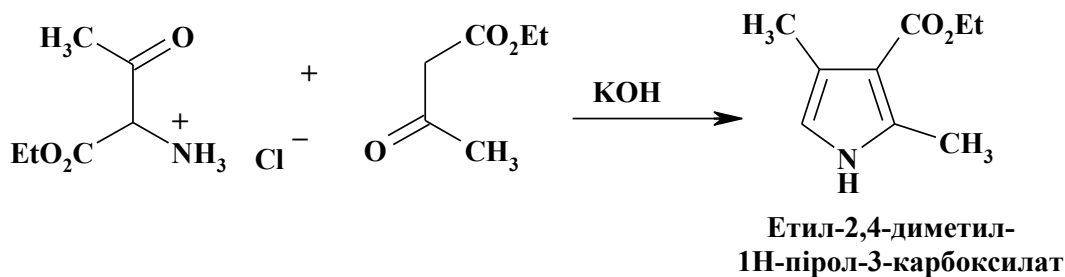
Гетероциклічні аміни також взаємодіють з 2,5-диметокситетрагідрофураном. Так, синтезовано похідні 4-(1Н-пірол-1-іл)-4Н-1,2,4-триазолу кип'ятінням еквімолярних кількостей заміщених 4-аміотриазолів з 2,5-диметокситетрагідрофураном в оцтовій кислоті:



де R = CH₃, C₆H₅; X = OC₂H₅, NHA_r

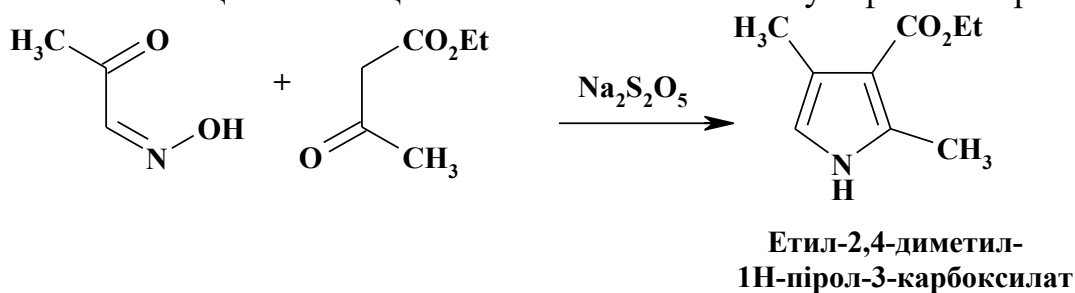
Ar = C₆H₅; 4-CH₃C₆H₄; 4-FC₆H₄; 4-ClC₆H₄; 3,4-(Cl)₂C₆H₃; 3-Cl 2-CH₃C₆H₃.

Синтез Кнорра – циклоконденсація α-амінокарбонільних і 1,3-дикарбонільних сполук у лужному середовищі. Для запобігання димеризації вільних α-амінокарбонільних сполук у піразини їх використовують у вигляді солей. Так, при конденсації α-аміноацетооцтового естеру з ацетооцтовим естером процес проходить за наступною схемою:

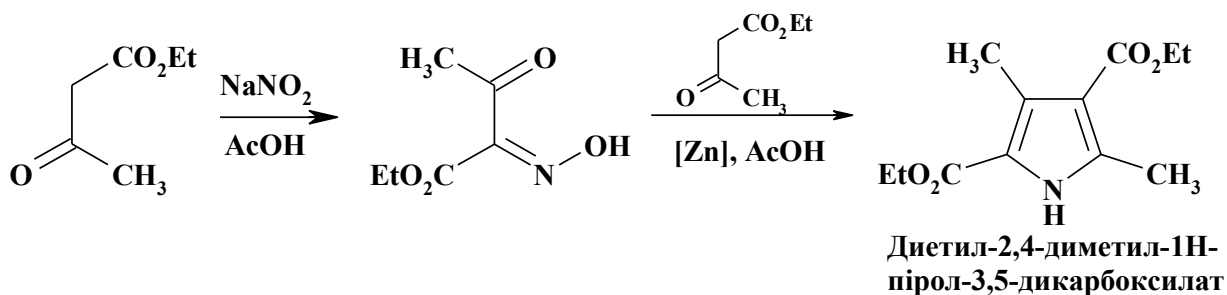


Похідне піролу, що утворюється в результаті реакції, можна перетворити на 3-метилпірол, оскільки піролкарбонові кислоти (а також фуранкарбонові кислоти) при 180–200 °С легко декарбоксилуються.

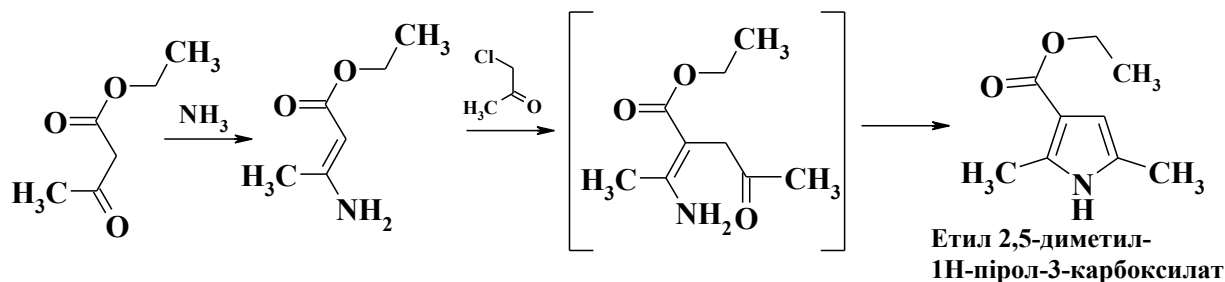
Труднощі, пов'язані із застосуванням α -амінокарбонільних сполук, можна подолати при застосуванні попередників амінокетонів – оксимів, відновлюючи їх цинком в оцтовій кислоті або метабісульфітом натрію.



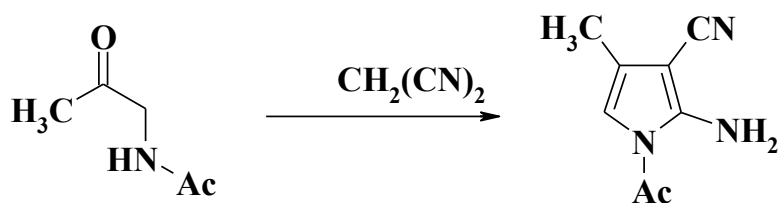
Ця модифікація дозволяє використовувати за вихідне 1,3-дикарбонільні сполуки завдяки їх здатності утворювати при нітрузуванні оксими. Так, обробка 2 моль ацетооцтового естеру 1 моль NaNO_2 в оцтовій кислоті з подальшим відновленням цинком приводить до так званого піролу Кнорра.



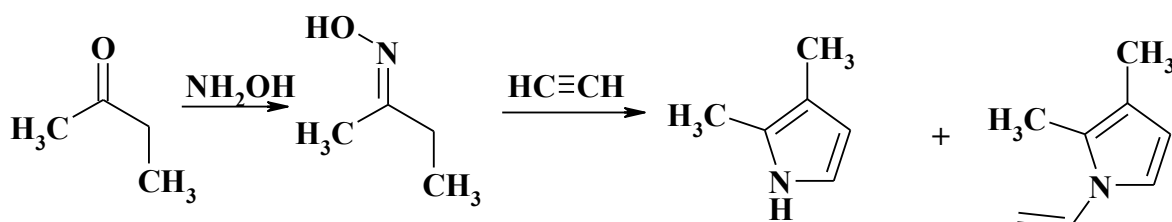
У синтезі піролів за Ганчем вихідними сполуками виступають α -галогенкетони (або α -галогенальдегіди), β -кетоестери (або β -дикетони) і амоніак. Спочатку утворюється енамін, який потім зазнає C-алкілювання. Продукт алкілювання циклізується за рахунок аміної та карбонільної груп:



При нагріванні N-ацильованих α -амінокетонів з динітрилом маленової кислоти в спирті у присутності NaOH одержують 2-аміно-1-ацил-3-ціанопіроли, що виявляють протимікробну дію.



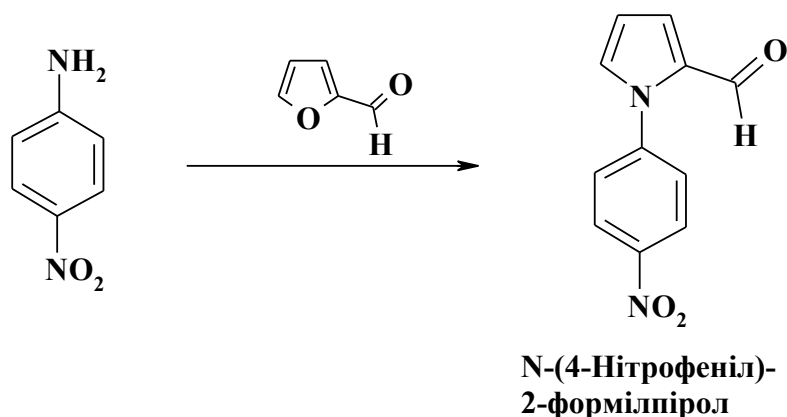
Загальний метод побудови пірольного кільця було відкрито на початку 70-х років Трофімовим. Він заснований на реакції кетоксимів з ацетиленами:



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 перебігу реакції є наявність у кетоксимі груп $-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_3$ в α -положенні до оксимної функції. Перебіг гетероциклізації легко проходить за температури 70–120 °С, частіше – 90–100 °С. 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.

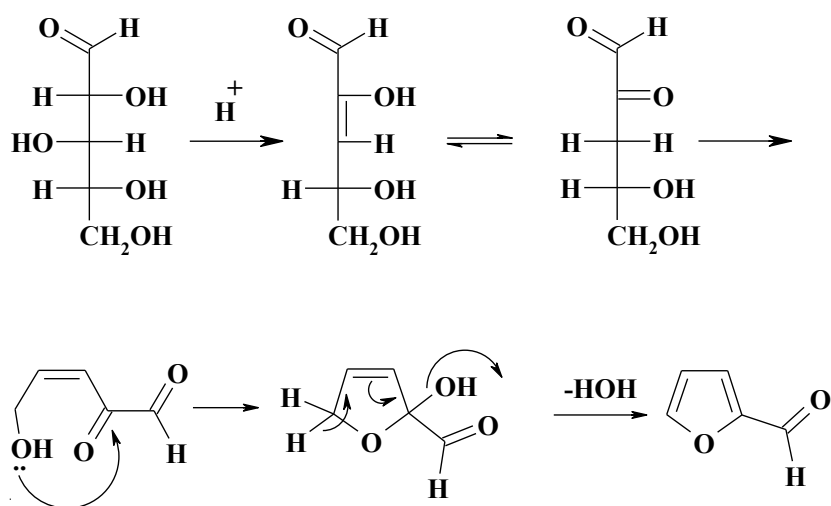
Цей простий і ефективний синтез є, по суті, двостадійним перетворенням кетонів на піроли. При цьому стає можливим введення в пірольне ядро алкільних, циклоалкільних, арильних і гетероарильних замісників, синтезувати піроли, конденсовані з аліфатичними макроциклами, терпеноїдними і стероїдними структурами. 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 хлоридної кислоти:

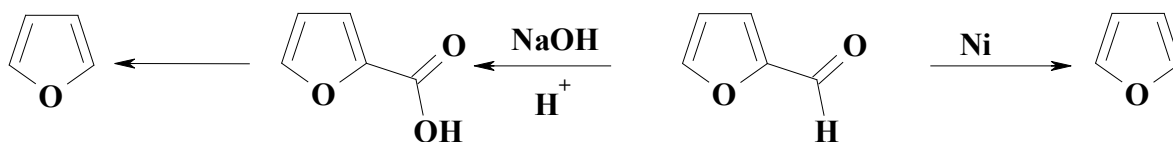


3.1.3. Специфічні методи синтезу фурану

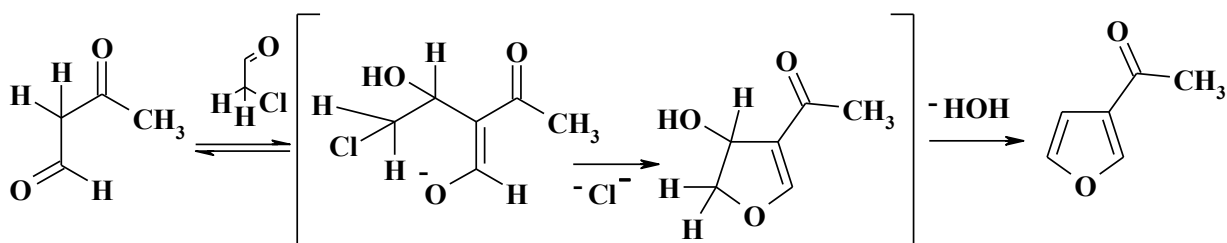
Широко відомий специфічний метод синтезу фурфуролу (фуран-2-карбальдегіду) кислотним гідролізом пентозовмісних полісахаридів, що отримуються з доступної природної сировини (оболонки насіння, овес, кукурудзяні качани, капуста, цукровий очерет). Процес проходить з кількісним виходом за схемою:



Фурфурол, що утворюється, може бути перетворений двома шляхами на незаміщений фуран. Реакція Канніццаро дозволяє з високим виходом перетворити фурфурол на фуран-2-карбонову кислоту, яка за температури понад 200 °С декарбоксилюється з утворенням фурану. В результаті каталітичного декарбонілювання фурфуролу (як каталізатор використовується нікол) за температури 280 °С також утворюється фуран:

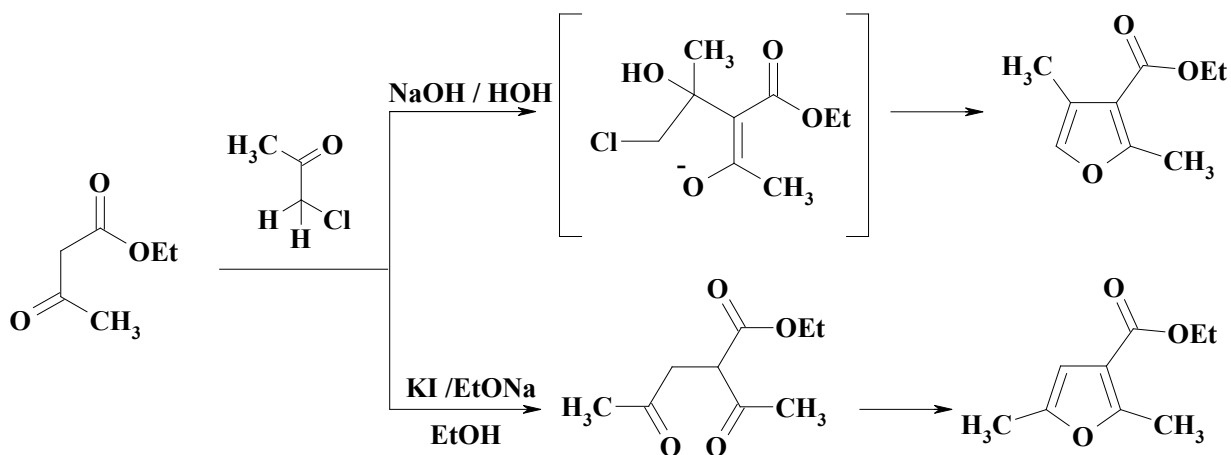


Широко використовується для отримання фуранів **метод Фейста-Бенарі** – взаємодія α -галогенкарбонільних і 1,3-дикарбонільних сполук у присутності основ. Процес утворення 3-ацилфуранів спрощено включає альдольну конденсацію, причому в ролі карбонільної компоненти виступає α -хлорокетон (або α -хлороальдегід),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

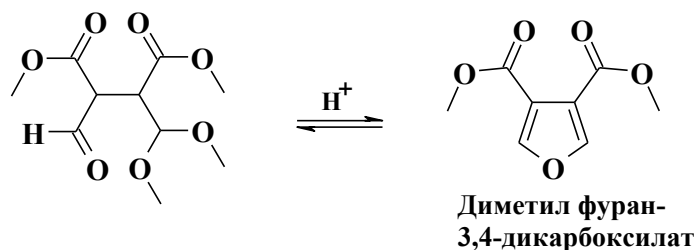


Слід мати на увазі, що необхідні для синтезу фуранів 1,4-дикарбонільні сполуки одержують реакцією 1,3- дикарбонільних сполук з α -галогенкарбонільними.

На прикладі реакції хлорацетону з ацетооцтовим естером показано, що можна, залежно від умов процесу, спочатку одержати 1,4-дикарбонільні сполуки і з нього фуран (**реакція Паала – Кнорра**), або відразу синтезувати ізомерний фуран за **Фейстом – Бенарі**. Водне середовище сприяє альдольній конденсації, а отже, і реакції **Фейста – Бенарі**:



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



3.1.4. Специфічні методи синтезу тіофену та його похідних

Специфічний промисловий метод синтезу тіофенів з алканів і сульфуру вимагає дуже жорстких умов (700 °C). В інших випадках пропускають через нагріту трубку до 550 °C суміш парів сульфур(IV) оксиду та бутану (або бутадієну, або бутену) над каталізатором (Cr₂O₃, Mo₂O₃, V₂O₅):

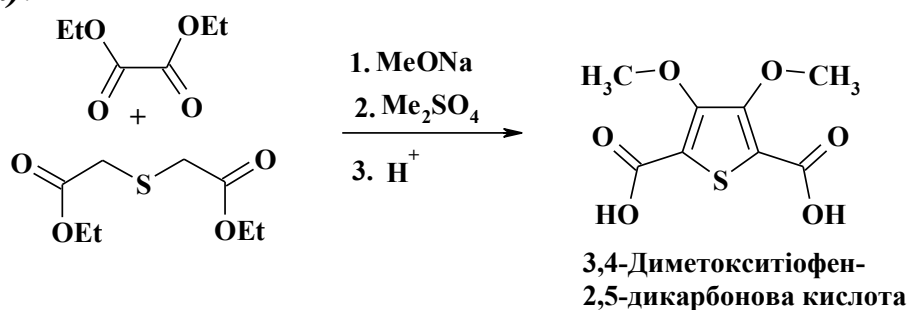


На першій стадії відбувається дегідрування вуглеводнів сульфуром з подальшим приєднанням H₂S до ненасичених структур. Спосіб застосовується для вуглеводнів, що містять не більше 5 атомів Карбону, для інших в цих умовах відбувається крекінг.

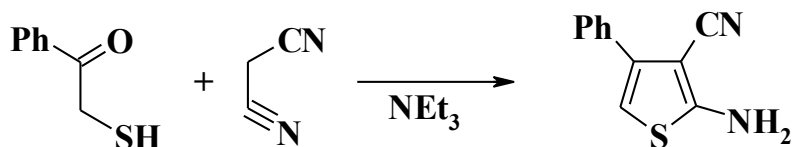
Інший метод синтезу тіофену полягає у пропусканні суміші ацетилену з H₂S над алюміній оксидом за температури 400–500 °C:



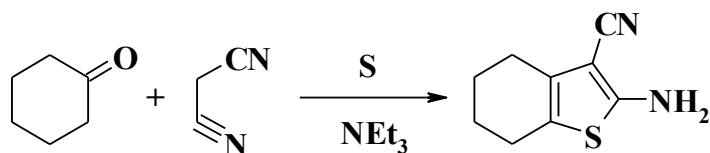
Продуктивніший підхід до формування тіофенового ядра полягає у взаємодії діетилтіоацетату з 1,2-дикарбонільними сполуками у присутності основ, у тому числі і з естерами оксалатної кислоти (метод *Хінсберга*):



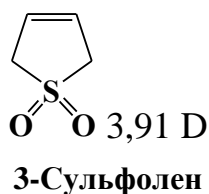
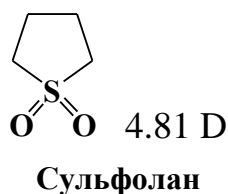
Синтез *Джеральда* є прикладом загального методу отримання α -амінотіофенів, цікавих перш за все як синтони для комбінаторного синтезу, на основі α -меркаптокарбонільних сполук та заміщених метиленітрилів:



Замість α -меркаптокарбонільних сполук можна використовувати звичайні карбонільні сполуки з α -метиленовою групою в присутності елементарної сірки. Даний метод дозволяє синтезувати α -амінотіофени з різноманітними замісниками в інших положеннях:



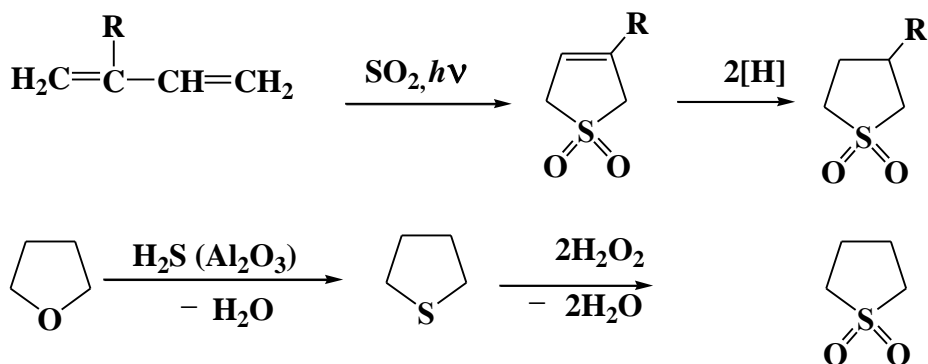
До похідних тіофену належать також тетрагідротіофен-1,1-діоксид (сульфолан) та дигідротіофен-1,1-діоксиди (сульфолені):



Зростання дипольного моменту при переході від 3-сульфолену до 2-сульфолену та сульфолану свідчать про взаємодію SO_2 групи з циклічною системою. Вони є типовими представниками циклічних сульфонів.

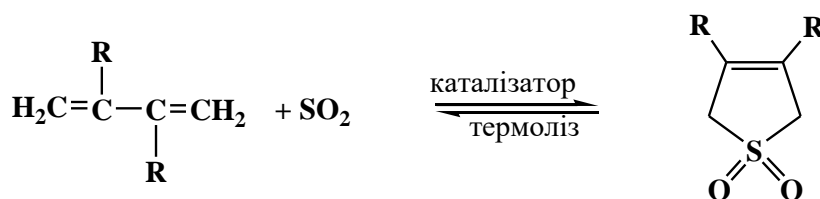
Сульфолан (тіолан-1,1-діоксид, тетрагідротіофен-1,1-діоксид, тетраметиленсульфон). Він є кристалічною речовиною з т. пл. 28–29 °C та т. кип. 285 °C (з розкл.). Гарно розчиняється у воді, водному розчині амоніаку, спиртах та багатьох органічних розчинниках (CCl_4 , CHCl_3 , C_6H_6), амінах діоксані, але не розчиняється у парафінах та нафтенах.

Синтезують сульфолан та його алкілзаміщені з 3-сульфолену та його гомологів, дієнів та SO_2 , або взаємодією тетрагідрофурану з H_2S в умовах реакції Юр'єва з наступним окисненням циклотіапентану, що утворюється, гідрогенпероксидом:



2-Сульфолен та 3-сульфолен (2- і 3-тіолен-1,1-діоксиди, дигідротіофен-1,1-діоксиди), а також їхні нижчі гомологи є кристалічними речовинами, інколи – рідинами. Вони розчинні як в органічних розчинниках, так і у воді. 3-Тіолен- і 2-тіолен-1,1-діоксиди близькі за розчинністю та температурами плавлення (т. пл. 49–50 °С та 64–65 °С відповідно).

3-сульфолен та його гомологи одержують циклоприєднанням сульфур(IV) оксиду до дієнових вуглеводнів. За своєю природою ця реакція є окремим випадком дієнового синтезу, в якому дієнофілом служить SO₂:

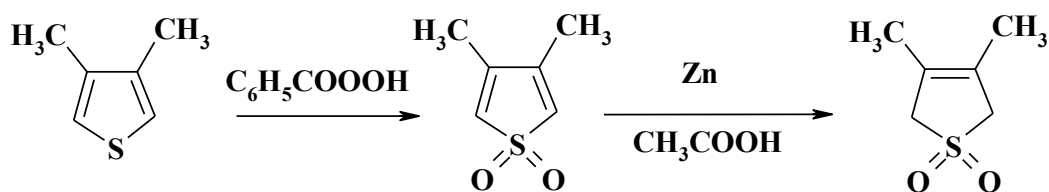


Як каталізатор зазначеної реакції використовують гідрокінон, пірокатехін, пірогалол, феніл-β-нафтиламін тощо.

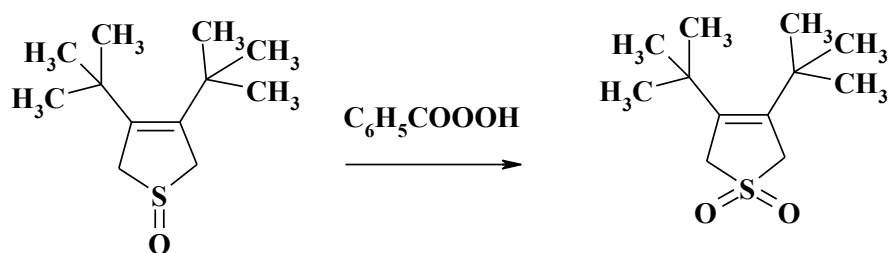
Реакція циклоприєднання є зворотною, і тому при нагріванні сульфоленів вище 120 °С вони легко дисоціюють на вихідні компоненти.

Утворення сульфонів відбувається при дії сульфур(IV) оксиду не тільки на 1,3-дієни, а й на полідієнові вуглеводні.

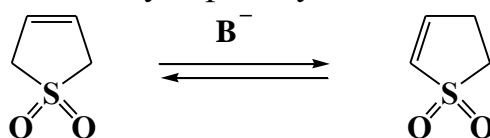
Заміщені 3-тіолен-1,1-діоксиди можна одержувати й окисненням тіофенів до тіофен-1,1-діоксидів з наступним частковим відновленням до сульфоленів, наприклад:



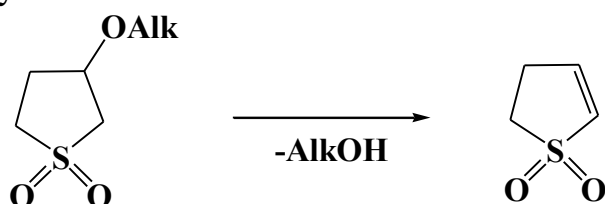
Окисненню підлягають і 3-тіолен-1-діоксиди за умови дії на них надкислот за схемою:



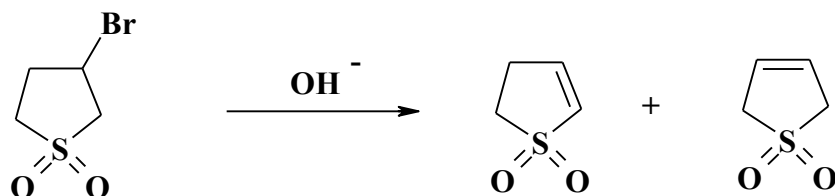
3-сульфолен у водному розчині $\text{Ca}(\text{OH})_2$ у співвідношенні 100:1 здатний ізамеризуватися до 2-сульфолену. Зазначена реакція є зворотною:



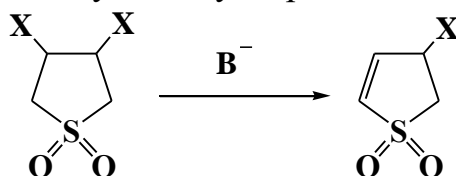
Сульфолен-2 можна одержати й термічним розкладанням 3-алкоксисульфолану:



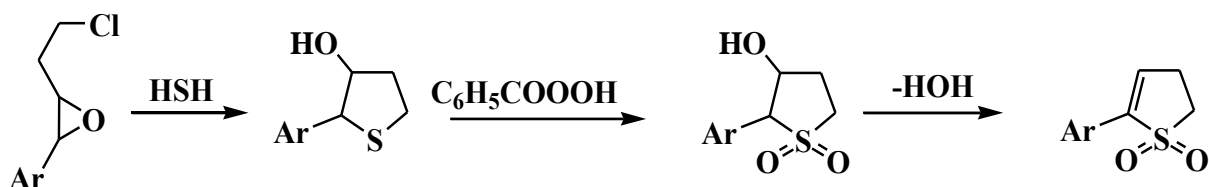
Слід зазначити, що за дії спиртового розчину лугу або третинних амінів як основ на етери чи естери 3-гідроксисульфолану або на 3-галогенсульфолани утворюється суміш 2-сульфолену та 3-сульфолену, наприклад:



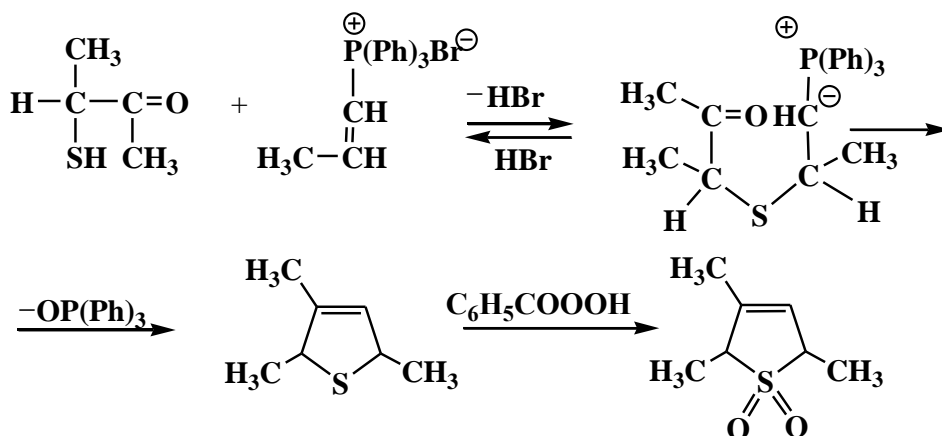
Тоді як 3,4-дигалогенсульфолани та сульфоестери 3,4-дигідроксисульфолану в зазначених умовах утворюють 4-заміщені 2-сульфолену:



2-Арил-2-сульфолен можна одержати й дією гідрогенсульфуру на 1-арил-2-хлороксиран у присутності натрій етилату. 2-Арил-3-гідрокситіолан, що утворюється, здатний окиснюватися надкислотами до відповідних похідних 2-сульфолену:

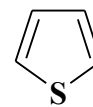
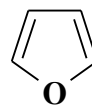
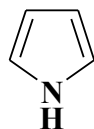


Легко окиснюються надкислотами до сульфоленив і заміщені 3-тіолени, які одержують при взаємодії α -тіолкетонів з вініловими солями, наприклад:



3.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Пірол, тіофен і фуран є б π -електронними π -надлишковими ароматичними системами, що підкоряються правилу ароматичності Хюккеля. Ароматичний секстет електронів утворений в них за рахунок π -електронів подвійних зв'язків і неподільної пари електронів гетероатома. Шість π -електронів розподіляються між п'ятьма атомами циклу, що і робить їх електронадлишковими.



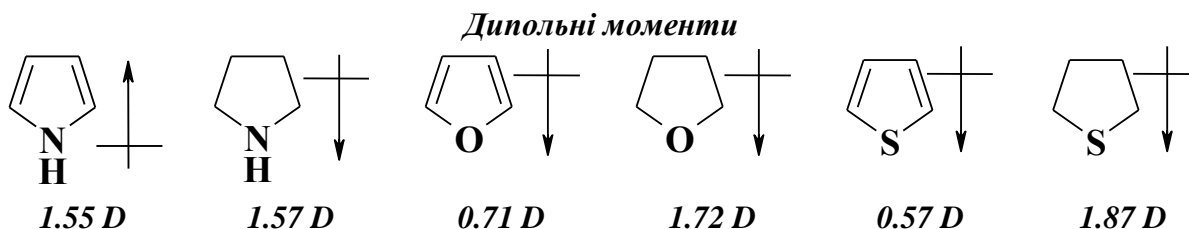
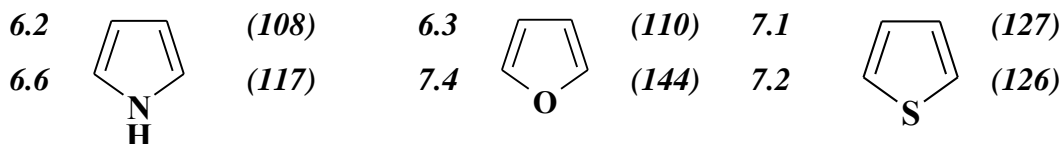
Електронегативність елементів

N 3.0

O 3.5

S 2.6

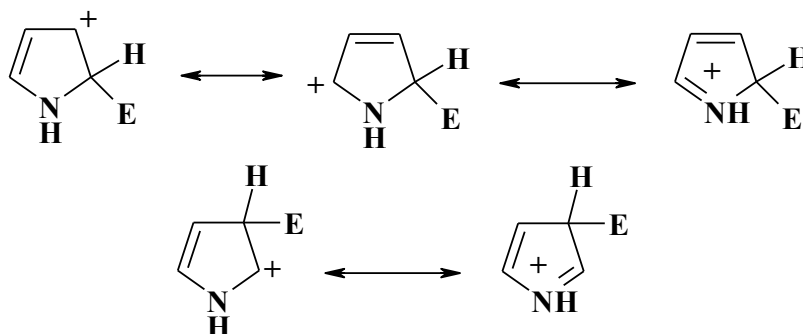
Дані спектрів ЯМР ^1H і ^{13}C (зсув сигналів протонів і ядер ^{13}C у сильне поле порівняно з бенzenом, для якого ці величини складають 7,27 і 129 м. д. відповідно) і порівняння дипольних моментів насичених і ароматичних п'ятичленних гетероциклів свідчить про зсув електронів від гетероатома до ароматичного кільця:



У фурану і тіофену дипольний момент менший, ніж у відповідних їм тетрагідрофуранів і тетрагідротіофенів, тоді як у піролі дипольний момент взагалі змінює напрям за рахунок сильного залучення неподіленої пари електронів Нітрогену в секстет ароматичного кільця. Незважаючи 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 у реакціях електрофільного заміщення замість реакцій приєднання, відсутність властивостей дієну. **Відповідно до цього більшою мірою ароматичність мають тіофен і пірол, а найменшою мірою фуран**, для якого властивості дієна (1,4-приєднання, реакція *Дільса – Альдера*) є досить характерними.

3.2.1. Електрофільне заміщення в піролі, фурані та тіофені

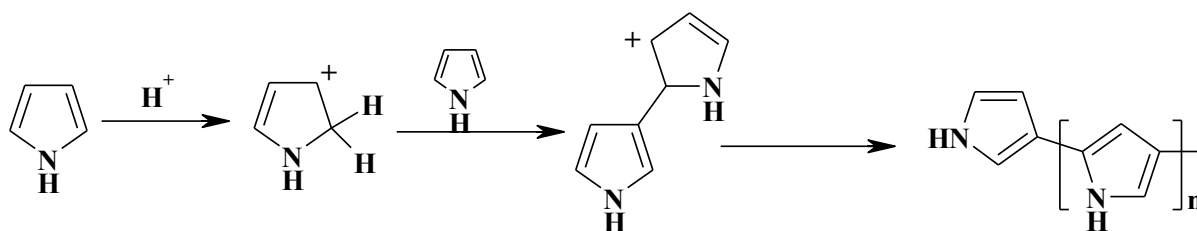
Особливістю піролу, фурану і тіофену є їх висока реакційна здатність щодо класичних електрофілів. Електрофільне заміщення проходить, як правило, по положенню 2.



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

Реакційна здатність по відношенню до електрофілів піролу нагадує активовані ароматичні субстрати (фенол або ароматичні аміни). Наприклад, він ацилюється у відсутності каталізатора і реагує зі слабкими електрофілами, такими як солі діазонію. Пірол більш реакційноздатний, ніж фуран, тіофен менш реакційноздатний, ніж фуран, але більш реакційноздатний, ніж бензен.

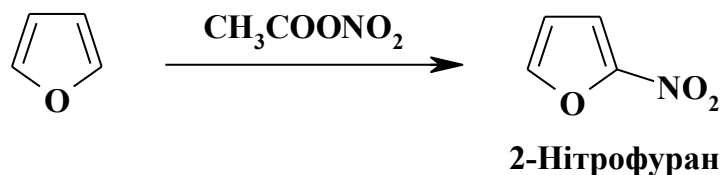
Особливістю піролу є його ацидофобність, обумовлена тим, що катіон, який утворюється при протонуванні у кислих середовищах, атакує наступну молекулу піролу, катіон, що знов утворюється, атакує непротоновану молекулу і т. д. Зрештою, такий процес приводить до полімеризації (нижче наведено найбільш вірогідний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



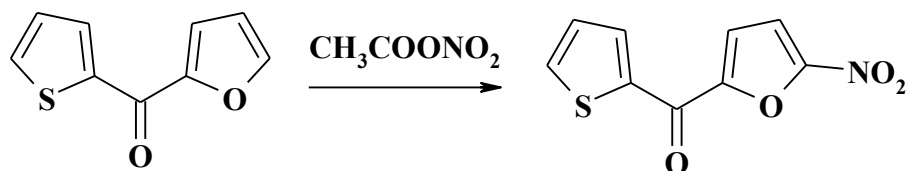
Тому процес електрофільного заміщення залежить від вибору електрофільного агента, каталізатора і умов реакції, тобто необхідно цілковито уникати сильно кислих середовищ і сильних кислот Льюїса (наприклад, не слід використовувати $AlCl_3$). Крім цього, пірол легко окиснюється.

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.

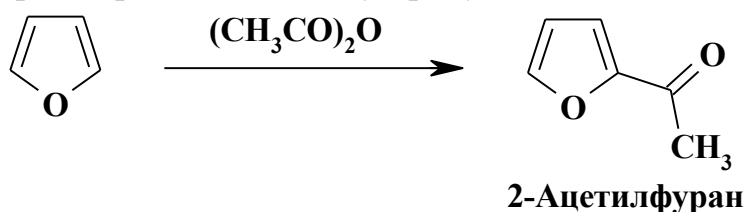
Ацилювання піролу та фурану проводять зазвичай ацетилнітратом (продуктом взаємодії нітратної кислоти та оцтового ангідриду). Тіофен не ацидофобний, тому його нітрують нітратною кислотою в м'яких умовах, однак часто для нітрування використовують ацетил нітрат:



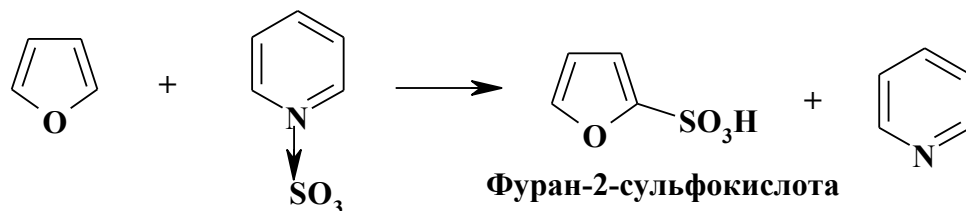
Прямим підтвердженням значно вищої реакційної здатності фурану порівняно з піролом і особливо тіофеном, є нітрування α -фурил- α' -тієнілкетону, перебіг якого проходить виключно по фурановому циклу:



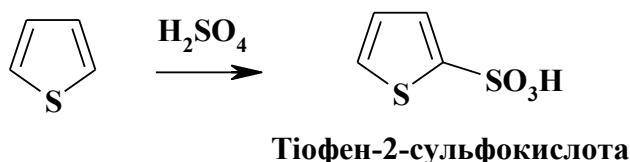
Як ацилюючі агенти зазвичай використовують ангідриди кислот у присутності кислот Льюїса (частіше SnCl_4 та ZnCl_2). Тіофен можна ацилювати і хлорангідридами кислот у присутності алюміній хлориду:



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

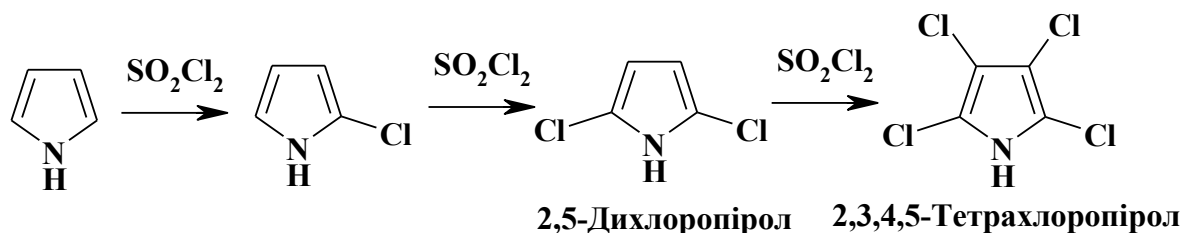


Для сульфування тіофену зазвичай використовують сульфатну кислоту. Перебіг реакції майже з кількісним виходом проходить на холоді:



Її використовують для очищення технічного бензену від домішок тіофену.

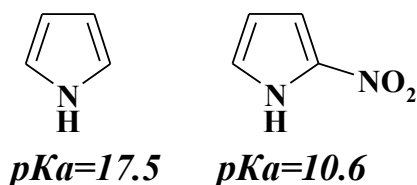
Галогенування фурану проходить досить складно, поряд з продуктами заміщення атомів Гідрогену на галоген утворюються також продукти 2,5-приєднання. При дії на пірол сульфурилхлориду відбувається поступове заміщення всіх атомів Гідрогену на галоген:



Галогенування піролу бромом у спирті або I_2/KI приводить до утворення тетрагалогенідів. Для тіофену дія броду в бензені дає 2,5-дибромтіофен, а дія I_2/HgO – 2-йодтіофен. Введення електронноакцепторних замісників у молекулу піролу та фурану (наприклад $-COOH$) підвищують її стійкість у кислих середовищах.

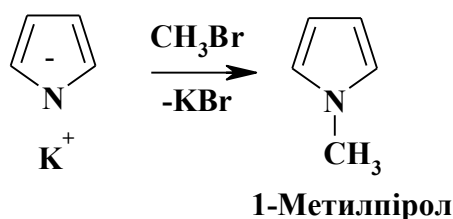
3.2.2. Особливості хімічних властивостей піролу

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

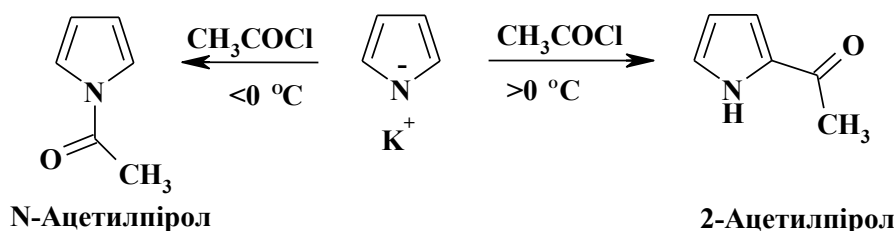


Синтетичне застосування NH-кислотності піролу полягає в N-металюванні і використанні металевих похідних для контрольованих реакцій електрофільного заміщення. Регіоспрямованість заміщення залежить від ступеня ковалентності зв'язку “Нітроген – метал” і від здатності розчинника сольватувати катіони металів.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

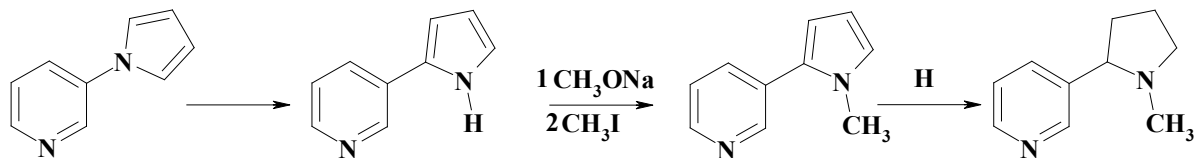
Для отримання солей піролу з лужними металами використовують металічний калій, безводний гідроксид калію, металічний натрій і літій в рідкому амоніаку, аміді калію та натрію, а також магнійорганічні сполуки. Для іонних солей алкілування і ацилування проходить по атому Нітрогену при дії на пірол, наприклад, *t-BuOK* і використання 18-краун-6 як каталізатора:



Напрямок алкілування та ацилування також залежить від температури. За температури нижче $0\text{ }^\circ\text{C}$ утворюються відповідно N-алкіл- та N-ацилпіроли, а при нагріванні – α -алкіл- та α -ацилпіроли, наприклад:



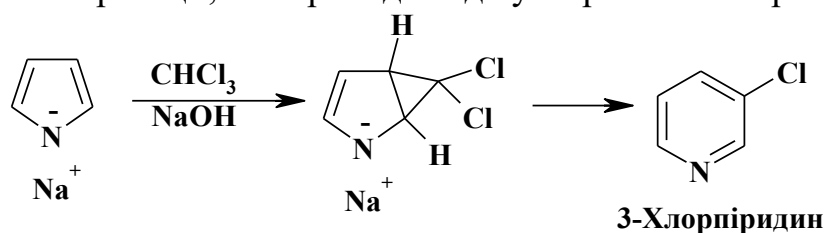
Нагрівання N-алкіл- та N-ацилпіролів приводить до міграції радикала в α -положення. Ізомеризація також відбувається і при нагріванні N-арил- або гетерилозаміщених піролів. Дане перегрупування використовується для синтезу нікотину із 3-амінопіридину:



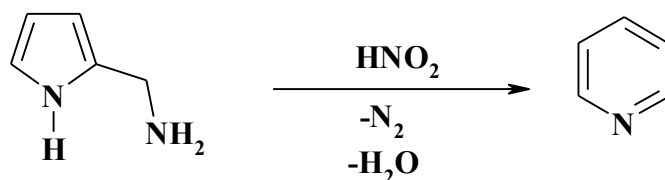
2-Формілпірол можна отримати за дії на пірилмагній йодид етилформіатом:



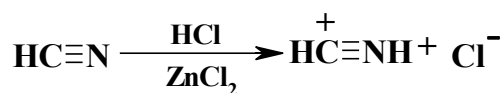
Піролід натрію також формілюється в умовах реакції *Раймера – Тімана*, але вихід цільового продукту знижується за рахунок паралельного перебігу побічної реакції, яка приводить до утворення 3-хлорпіридину:

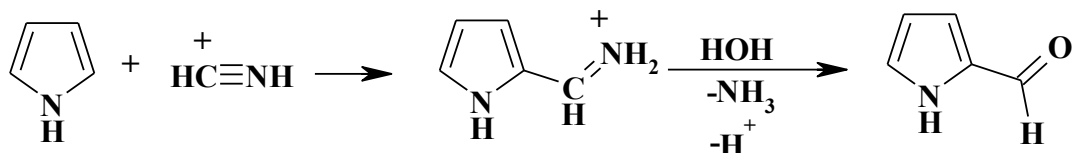


Прикладом іншої реакції, яка приводить до розширення циклу, є взаємодія пірол-2-ілметанаміну з нітратною кислотою. Перебіг цього перегрупування проходить за механізмом перегрупування Дем'янова:



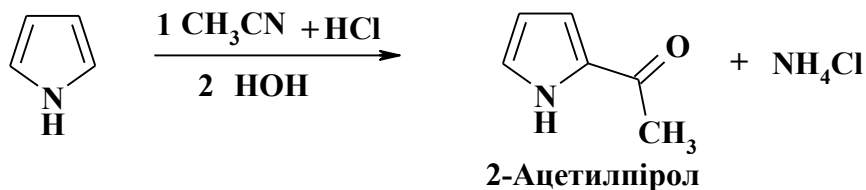
Інший метод синтезу пірол-2-карбальдегіду базується на реакції *Гаттермана*:



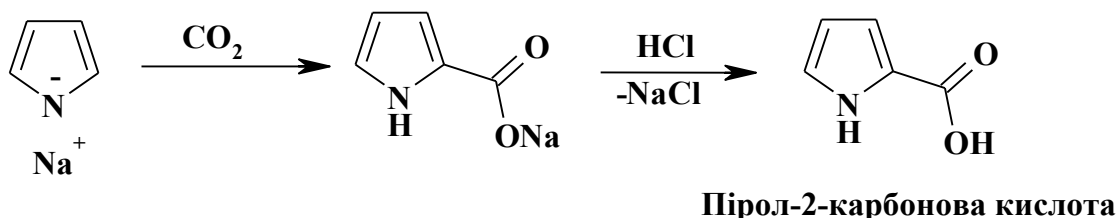


Як відомо, в цій реакції електрофільна частинка утворюється при взаємодії HCN та HCl у присутності ZnCl₂.

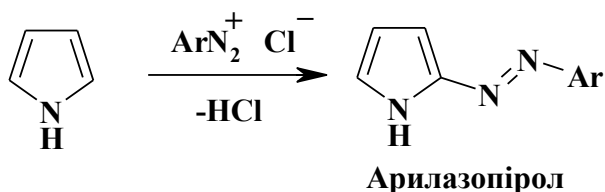
В умовах реакції *Геша* можливо синтезувати ряд кетонів, які містять ядро піролу:



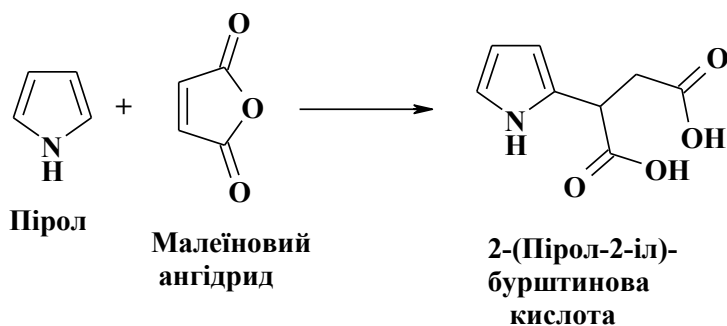
Карбоксилюванням за *Кольбе – Шміттом* отримують пірол-2-карбонову кислоту:



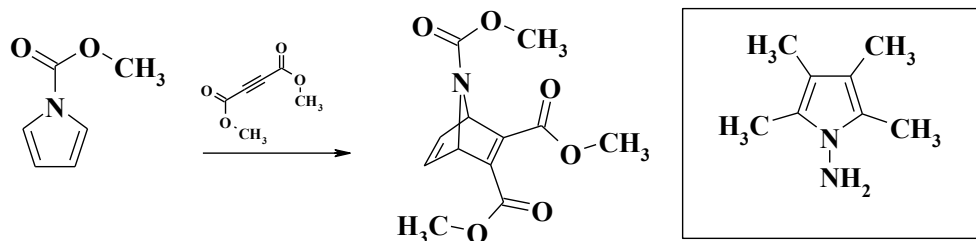
Добре відомі реакції азосполучення піролу та його похідних з солями діазонію. Сам пірол у кислому середовищі утворює моноазосполуки:



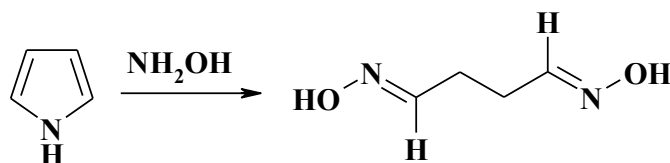
Нільсом та *Альдером* було показано, що такі реагенти, як малеїновий ангідрид, не приєднуються звичайним чином до піролу. Це однозначно вказує на те, що дієнова система піролу не аналогічна бутадієну:



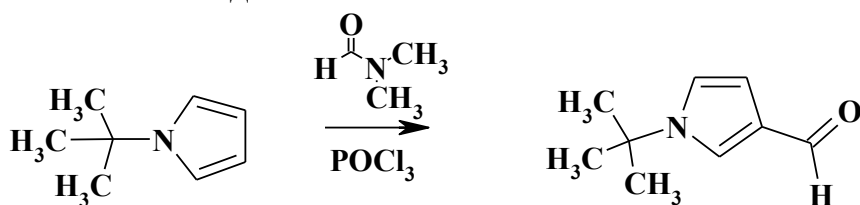
Відомо тільки декілька випадків циклопрієднання. Так, N-метокси-карбонілпірол вступає у реакцію з ацетилендикарбоновим естером як звичайний дієн. 1-Аміно-2,3,4,5-тетраметилпірол та його аналоги теж вступають у реакцію циклопрієднання з ацетилендикарбоновим естером:



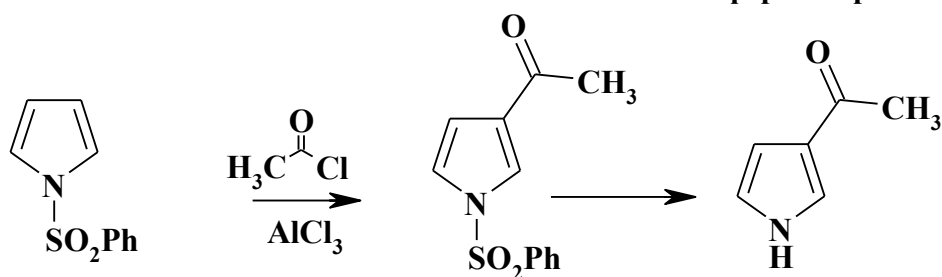
При кип'ятінні піролу зі спиртовим розчином гідроксиламіну відбувається розкриття циклу з утворенням альдоксиму бурштинового альдегіду.



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



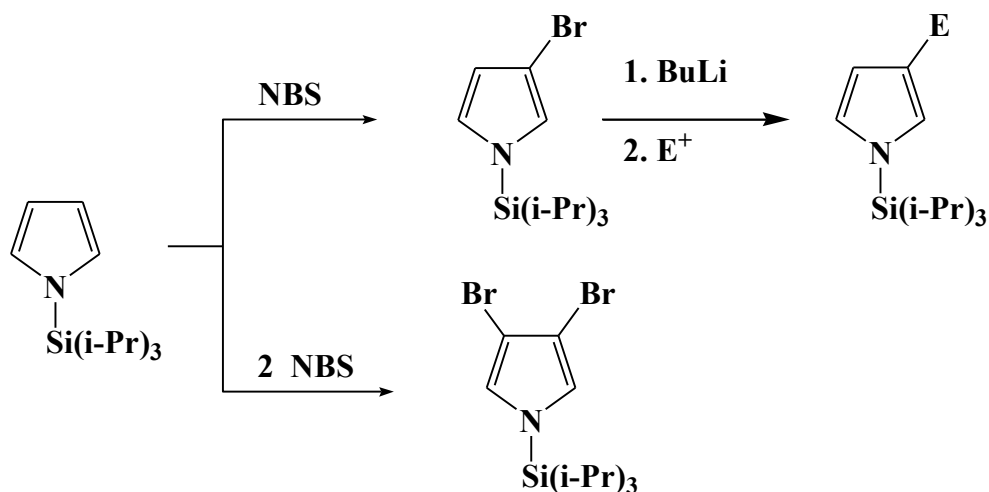
N-Трет-бутил-3-формілпірол



3-Ацетилпірол

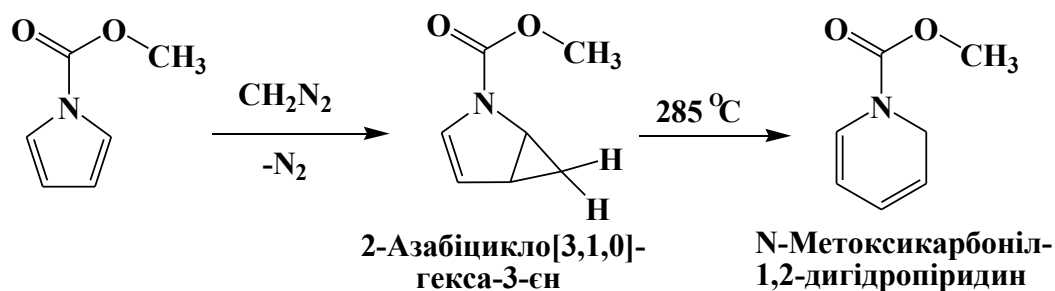
Для отримання 3-заміщених піролів часто використовують N-триалкілсілільні похідні з об'ємними алкільними радикалами. Так,

наприклад, бромування N-триізопропілсілілпіролу 1 моль бромосукцинімідом (NBS) приводить до відповідного 3-бромопохідного, подальший обмін галоген-метал дає можливість одержати 3-літієве похідне, яке зручно використовувати для введення найрізноманітніших електрофілів в положення 3:

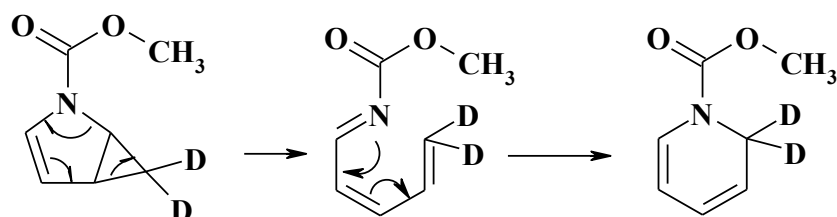


Триалкілсілільну групу легко видалити подальшою обробкою $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ в ТГФ за температури 20 °С.

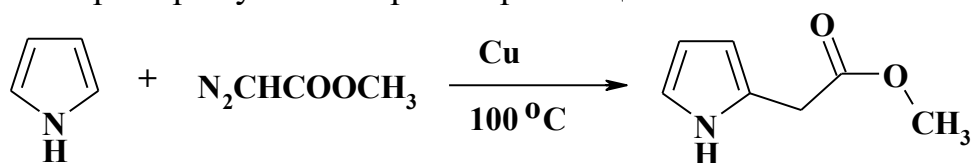
Заміщення атома Гідрогену в першому положенні гетеросистеми на електроноакцепторну групу приводить до послаблення взаємодії неподільної електронної пари атома Нітрогену з π -елекtrонами циклу. Це пояснює легкість приєднання карбену по подвійному зв'язку N-карбометоксипіролу. Продукт приєднання – 2-азабіцикло[3,1,0]гекса-3-єн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



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



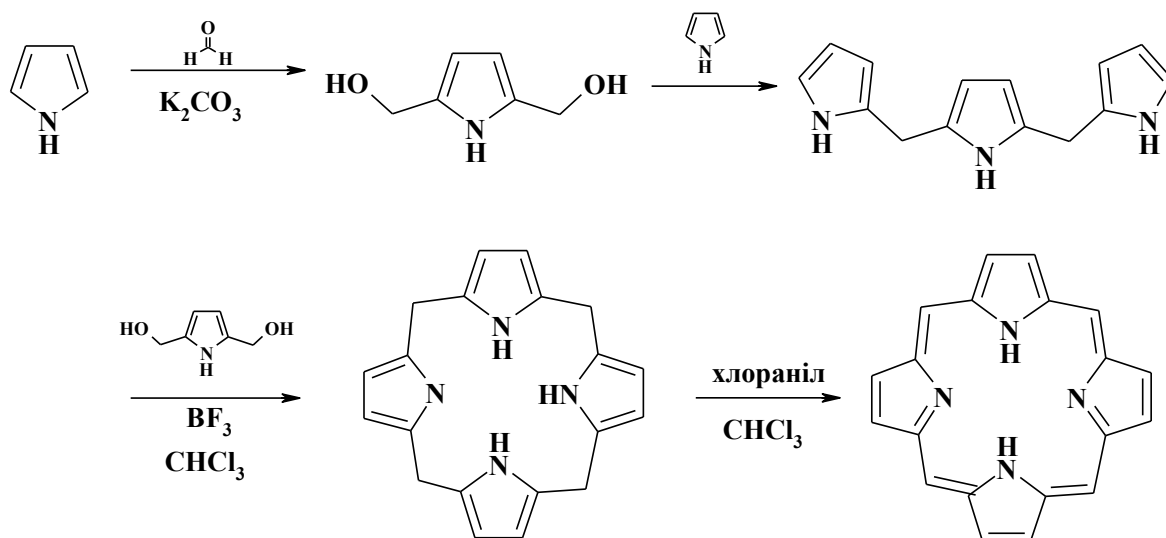
При дії на пірол естерів азооцтової кислоти у присутності мідного каталізатора отримують естери 2-піролілоцтової кислоти:



Метил-(1H-пірол-2-іл)ацетат

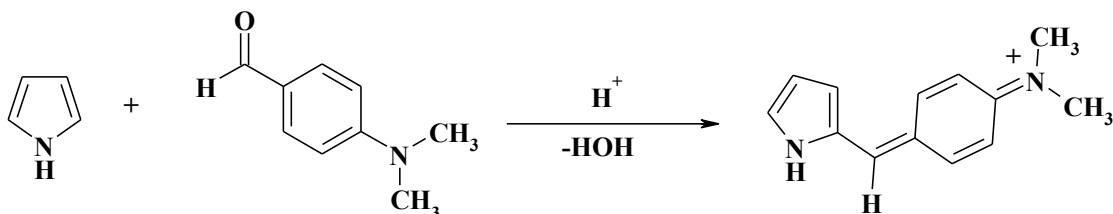
Велике теоретичне і практичне значення у ряді піролу одержали різного типу конденсації пірольних кілець.

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

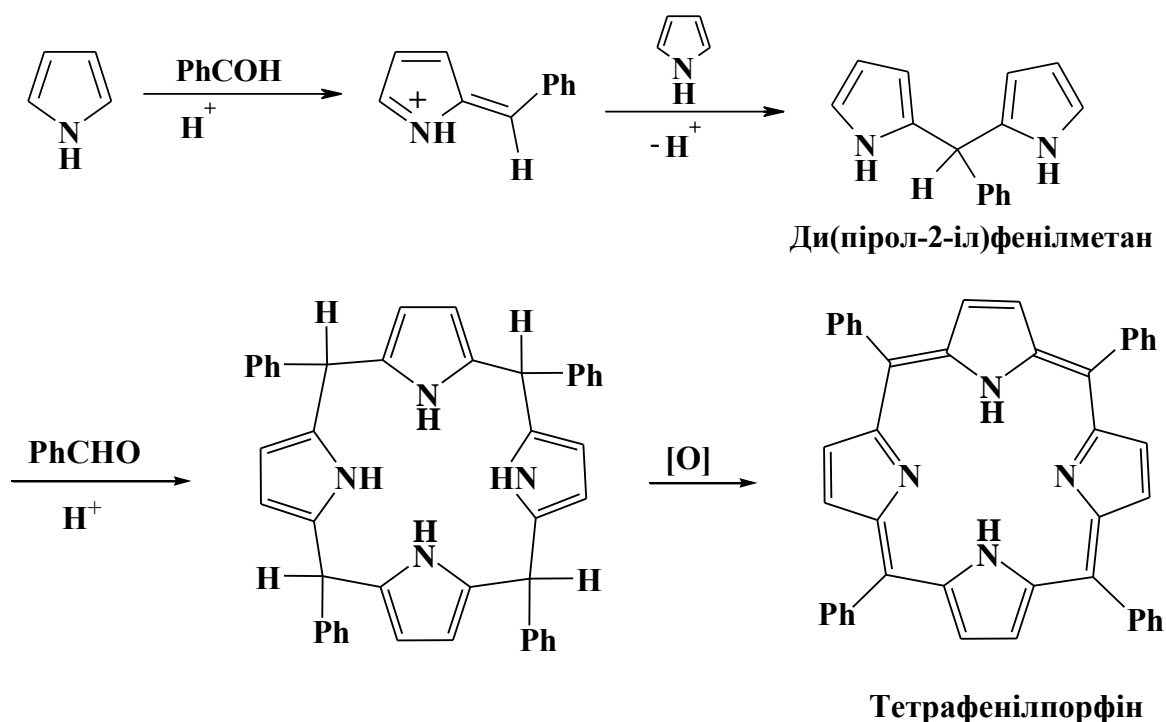


Порфірин

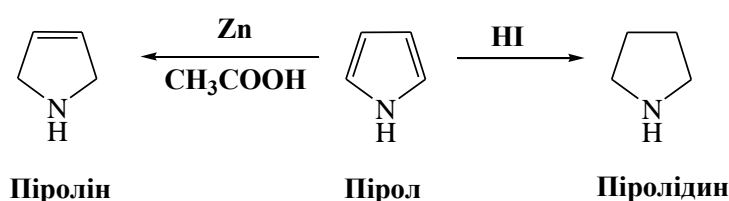
Реакція *Ерліха* може бути використана як щодо самого піролу, так і для його аналогів. Взаємодія піролу з 4-диметиламінобензальдегідом в присутності хлоридної кислоти приводить до утворення барвника пурпурного кольору.



Взаємодія піролу з бензальдегідом у присутності кисню повітря приводить до утворення тетрафенілпіролу з низьким виходом:

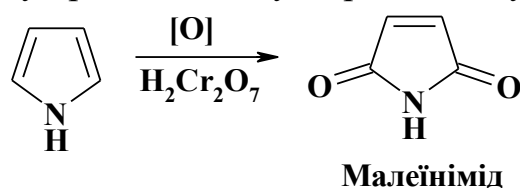


Відновлення піролу проходить значно важче, ніж відновлення фурану, навіть в умовах гетерогенного каталізу. Продуктами відновлення будуть виступати піроліни та піролідини. Натрій в киплячому спирті не відновлює пірол, але використання цинку в оцтовій кислоті приводить до утворення 3-піроліну (2,5-дигідропіролу).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



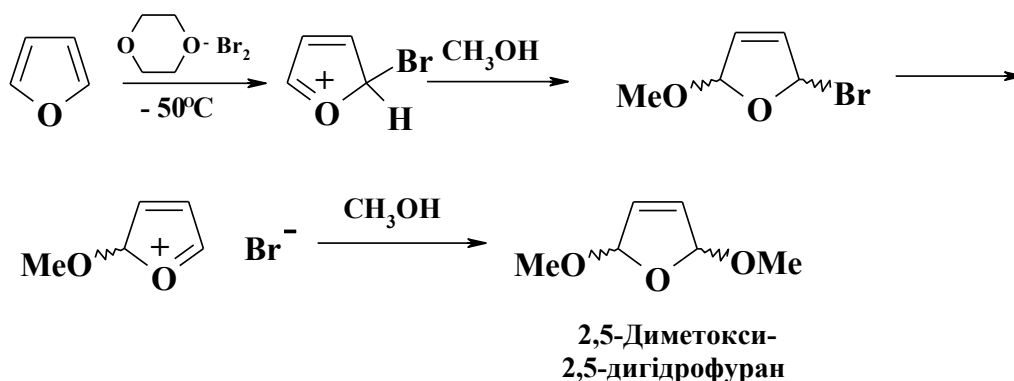
Піролін та піролідин є циклічними вторинними амінами і дуже відрізняються за хімічними властивостями від піролу.

Окиснення піролу приводить до утворення іміду малеїнової кислоти.

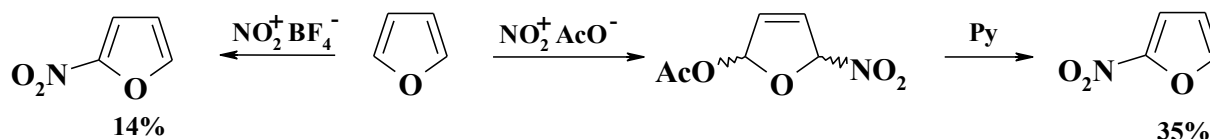


3.2.3. Особливості хімічних властивостей фурану

Через особливості електронної будови (велика електронегативність атома Оксигену) для фурану, порівняно 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:

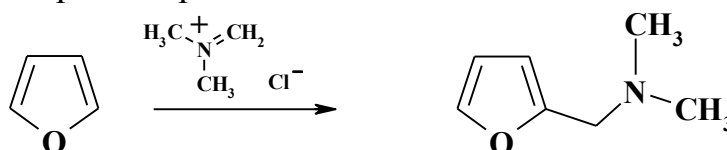


Велику схильність до реакцій приєднання – елімінування, ніж до прямого електрофільного заміщення, можна продемонструвати наступним прикладом:



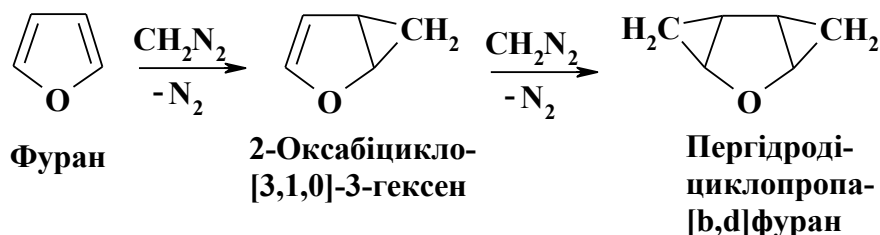
Дійсно, пряме електрофільне заміщення з використанням як нітруючого агента борфториду нітронію приводить до утворення 2-нітрофурану з виходом тільки 14 %, тоді як застосування ацетилнітрату, який може приєднатися за дієною системою, дозволяє підвищити вихід до 35 %.

Низька реакційна здатність фурану в реакціях електрофільного заміщення приводить до того, що реакції зі слабкими електрофілами (реакція Манніха, азосполучення) не йдуть. Реакцію Манніха вдається здійснити тільки при використанні імінієвої солі.

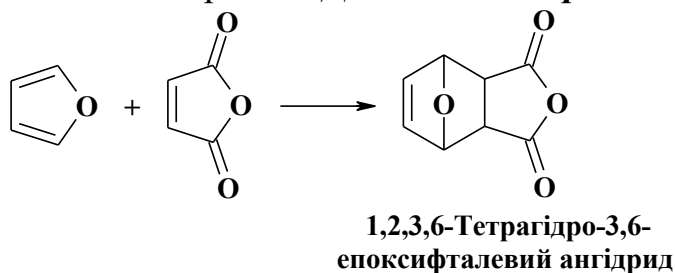


При взаємодії фурану з діазометаном у присутності солей міді утворюється 2-оксабіцикло[3,1,0]-3-гексен. При надлишку діазометану

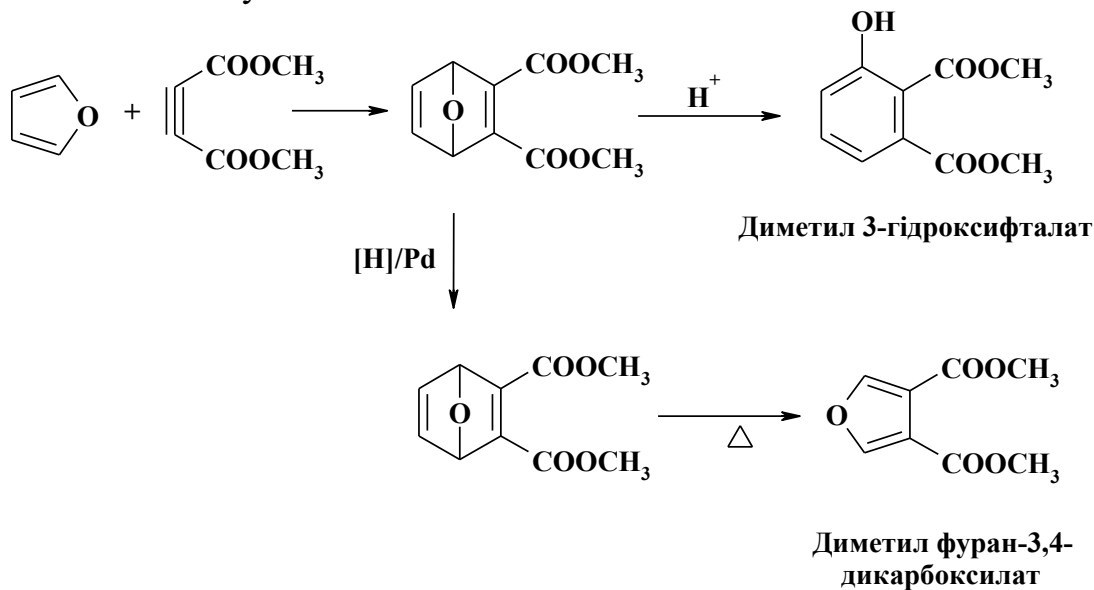
утворюється подвійний аддукт:



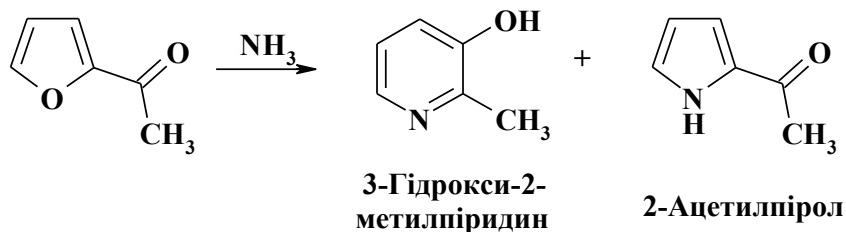
Збільшення дієнового характеру у фурану приводить до можливості використання його як дієна в реакції *Дільса – Альдера*:



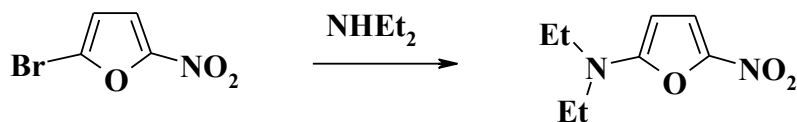
При використанні як дієнофіла диетилового естеру ацетиленди-карбонової кислоти циклоаддукт в кислому середовищі перетворюється на дієстер 3-гідроксифталевої кислоти, а при відновленні через проміжну біциклічну структуру перетворюється на 3,4-диметоксикарбонілфуран з виділенням етилену:



При нагріванні фурилкетонів з амоніаком утворюються заміщені 3-гідроксипіridини, які забруднені продуктом паралельної реакції – 2-ацетилпіролом:

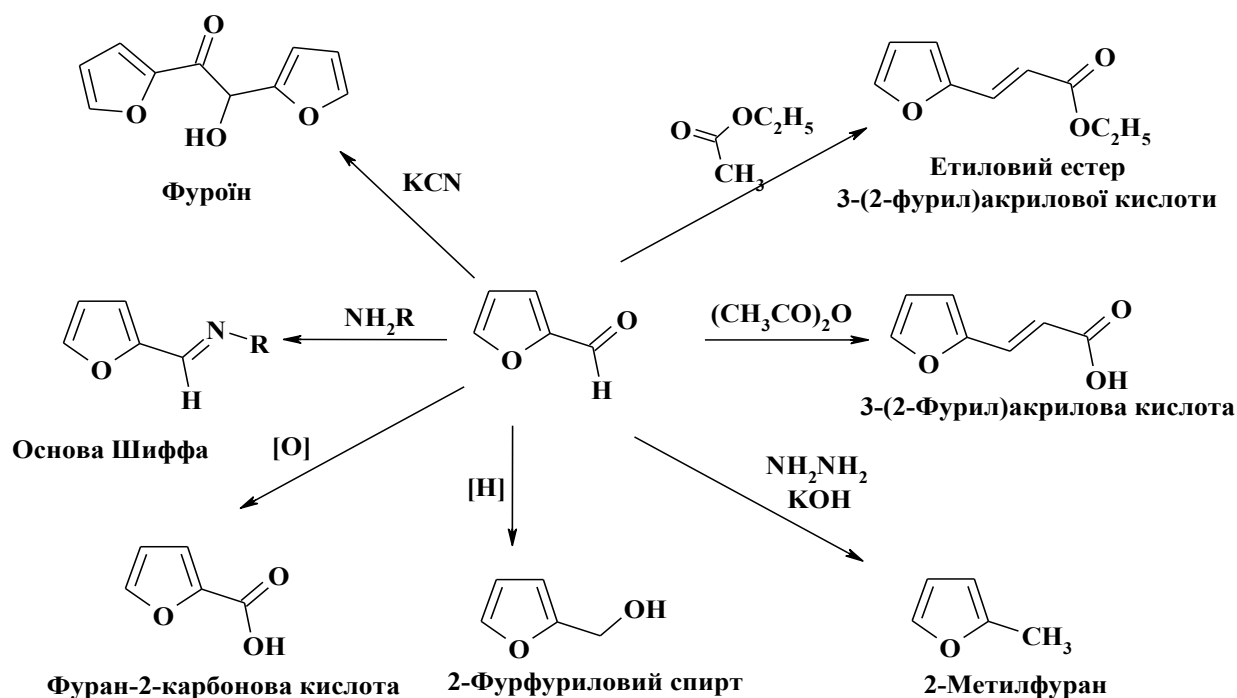


Деякі похідні фурану, які містять в своєму складі електроноакцепторні замісники, можуть вступати в реакцію нуклеофільного заміщення. Вони більш реакційно здатні, ніж відповідні похідні бензену. Так, при взаємодії 2-бром-5-нітрофурану з диетиламіном відбувається заміщення атома Броду на диетиламіно-групу,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



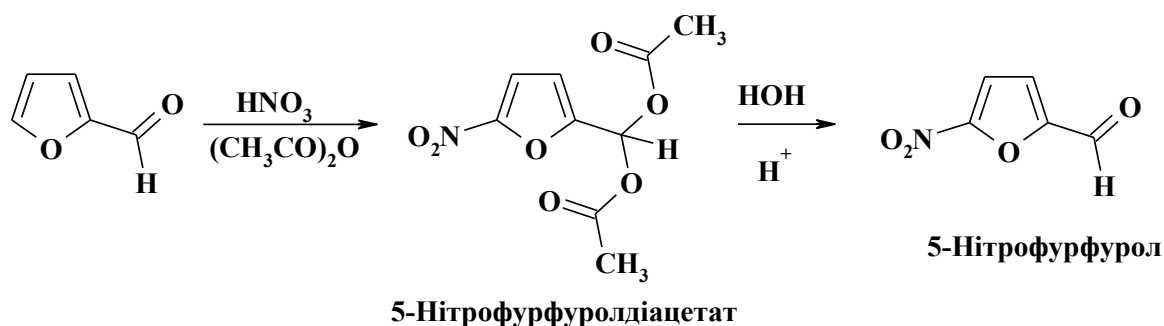
5-(N,N-Діетиламіно)-2-нітрофуран

Найважливіша похідна 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.

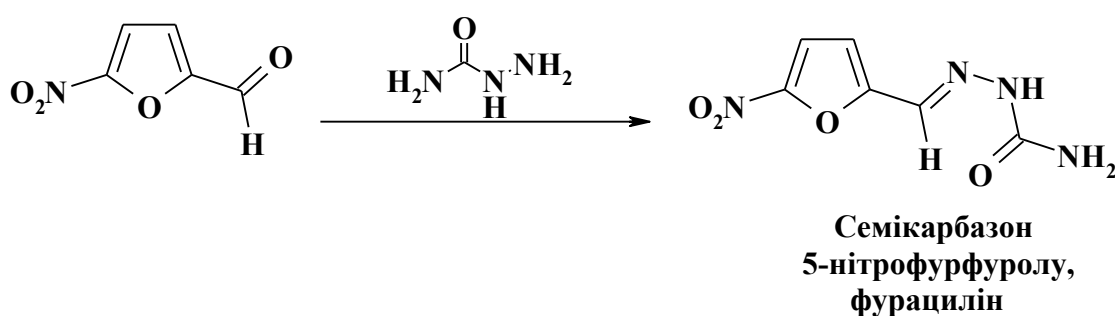


Крім реакцій по альдегідній групі, для фурфуролу характерні реакції по фурановому ядру. Електрофільне заміщення проходить в положення 5. Унаслідок зміщення електронної густини на атомах Карбону фуранового циклу під дією електроноакцепторної альдегідної групи фурфурол менш ацидофобний, ніж фуран.

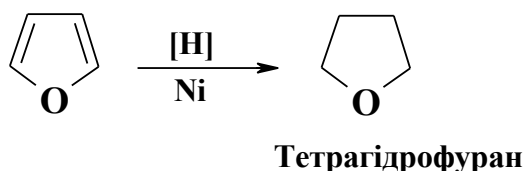
Нітрування фурфуролу проводять концентрованою нітратною кислотою в середовищі оцтового ангідриду. 5-Нітрофурфуролдіацетат, який утворюється після нітрування, піддають далі гідролізу в присутності розведеної сульфатної кислоти:



5-Нітрофурфурол є вихідною речовиною для синтезу низки лікарських препаратів. Так, при взаємодії з семікарбазидом утворюється семікарбазон 5-нітрофурфуролу, який застосовується у медицині під назвою фурацилін:

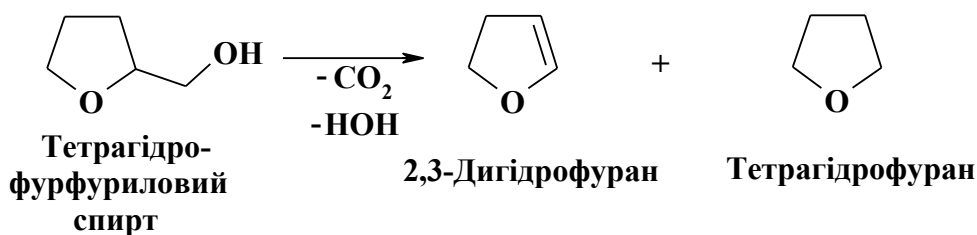


Відновлення фурану проходить за температури 140 °С та під тиском у присутності ніколу Реня або паладію з утворенням тетрагідрофурану:

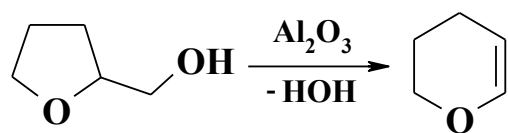


За хімічною будовою тетрагідрофуран є циклічним етером і використовується в органічному синтезі як розчинник.

2,3-Дигідрофуран утворюється разом із тетрагідрофураном при пропусканні тетрагідрофурфурилового спирту над ніколом за температури 250-300 °С:

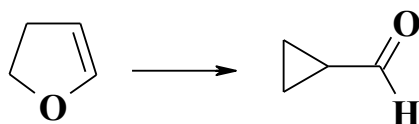


В присутності Al_2O_3 за температури 400 °С тетрагідрофурфуриловий спирт перегрупується в 5,6-дигідро-4Н-піран:



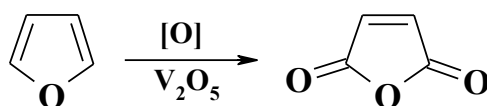
5,6-Дигідро-4Н-піран

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



циклопропан-
карбальдегід

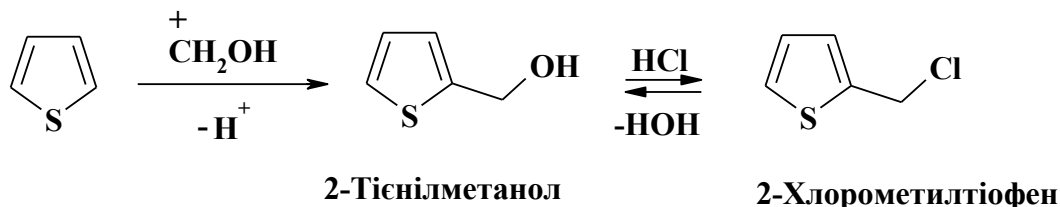
При окисненні суміші фурану з повітрям над V_2O_5 за температури 320 °С відбувається утворення малеїнового ангідриду:



Малеїновий
ангідрид

3.2.4. Особливості хімічних властивостей тіофену

У тіофену реакції електрофільного заміщення превалюють над процесами розкриття циклу і приєднання. Електрофільне заміщення проходить 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 характерною реакція хлорметилування, яка відбувається за дії на тіофен формальдегіду в присутності хлоридної кислоти. Реакція проходить з утворенням на проміжній стадії спирту:



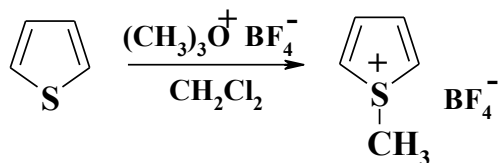
2-Тієнілметанол

2-Хлорометилтіофен

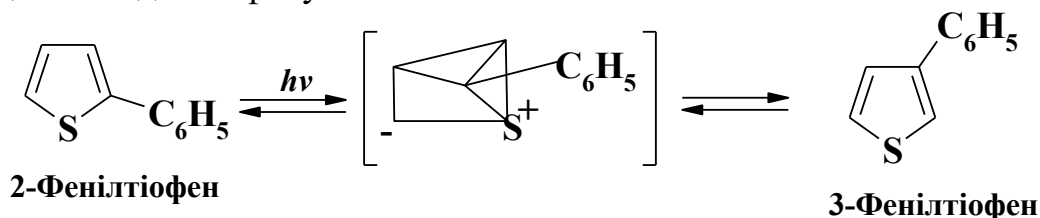
Фуран за таких умов осмолюється.

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

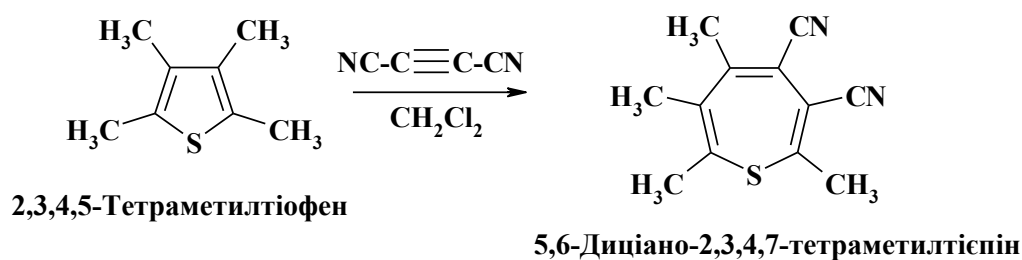
наприклад:



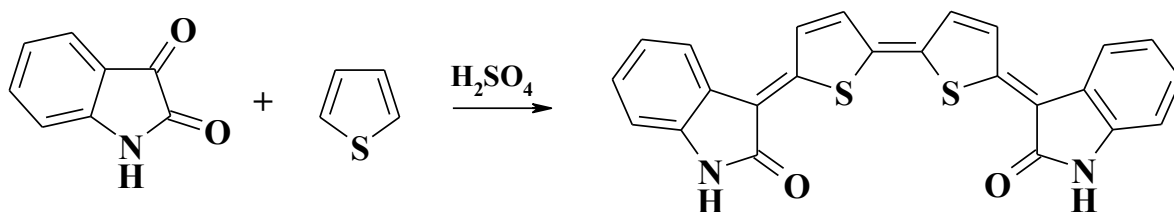
2-Алкіл- та 2-арилтіофени при фотолізі перегруповуються у 3 заміщені похідні тіофену:



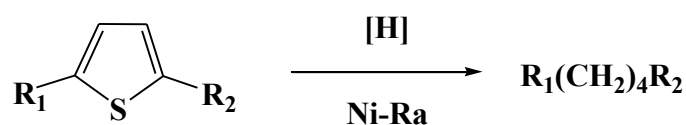
Серед реакцій, пов'язаних з розширенням циклу, заслуговує уваги реакція тетраметилтіофену з диціаноацетиленом у присутності AlCl_3 , яка приводить до утворення сульфуровмісного семичленного гетероциклу – тієпіну:

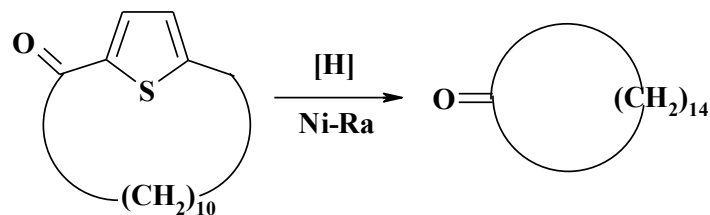


Особливе місце серед реакцій тіофену належить індофеніновій реакції, яка дозволяє виявити наявність тіофену в технічному бензені за характерним синім забарвленням.

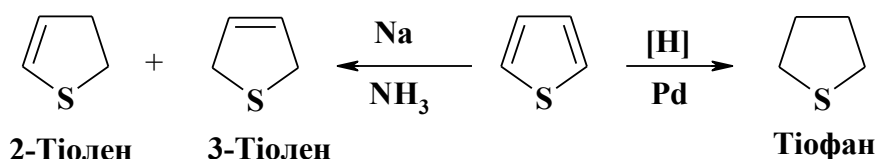


Особливістю хімії тіофену є відновна десульфуризація, яка використовується для отримання, наприклад, макроциклічних кетонів, важкодоступного іншими методами:

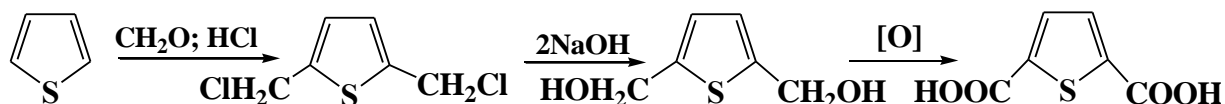




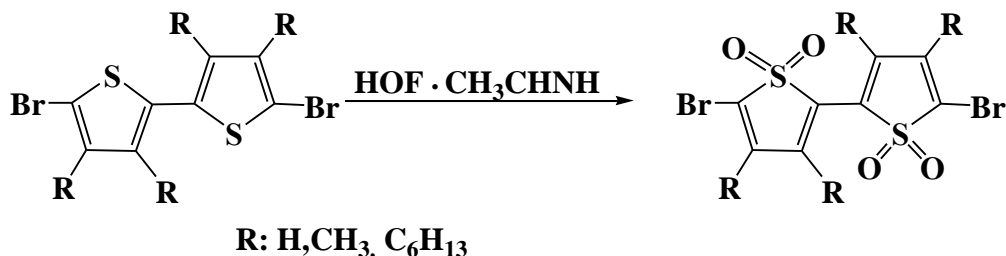
Відновлення тіофену натрієм у рідкому амоніаку приводить до утворення суміші дигідропохідних тіофен-2-тіолену та 3-тіолену. При каталітичному відновленні тіофену (а також тіоленів) над платиною, паладієм або MoS_2 можливо отримати тетрагідротіофен – тіофан:



Окиснення похідних тіофену можна здійснювати як у бічний ланцюг, так і по гетероатому. Наприклад, тіофен-2,5-дикарбонову кислоту одержують хлорметилуванням тіофену (дією на нього сумішшю формаліну і концентрованої хлоридної кислоти). Одержаний за цих умов 2,5-ди(хлорметил)тіофен перетворюють лужним гідролізом на 2,5-ди(гідроксиметил)тіофен, який легко окиснюється до тіофен-2,5-дикарбонової кислоти за дії калій перманганату або нітратної кислоти:



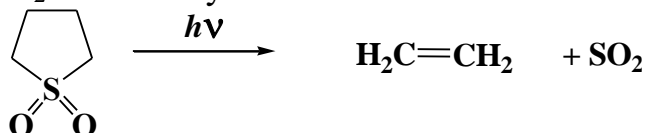
По гетероатому тіофен здатний окислюватись лише за дії специфічних реагентів (фтор у водному розчині ацетонітрилу, або трифторнадоцтова кислота в ацетонітрилі, трифтороцтовій кислоті, трифтороцтовому ангідриді тощо). Так, **III. Розеном** розроблений реагент $\text{HO}^+\cdot\text{CH}_3\text{CNH}$, який дозволяє одержувати похідні тіофен-1,1-діоксиду за схемою:



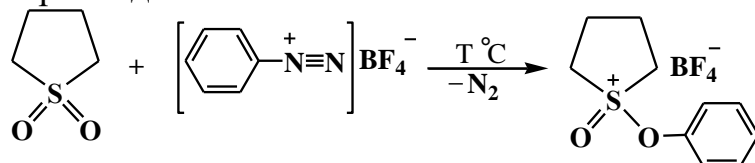
3.2.5. Хімічні властивості сульфолану

Сульфолан є досить інертним реагентом до багатьох хімічних речовин. Сульфолан не реагує з концентрованими лугами та кислотами, термічно стійкий, навіть у присутності калій карбонату, міді, заліза тощо.

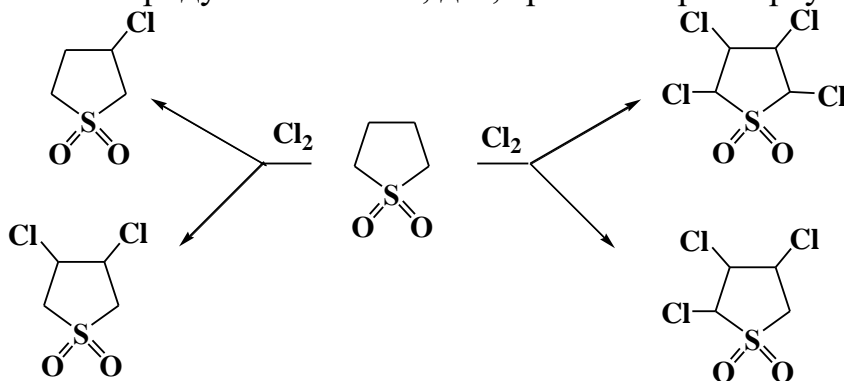
При термолізі або фотолізі за дії УФ-опромінення сульфолан здатний розкладатися до SO_2 та етилену:



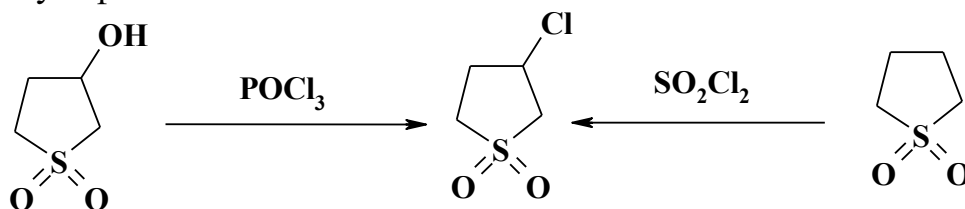
При взаємодії з солями арилдіазонію сульфолан виявляє нуклеофільні властивості, наприклад:



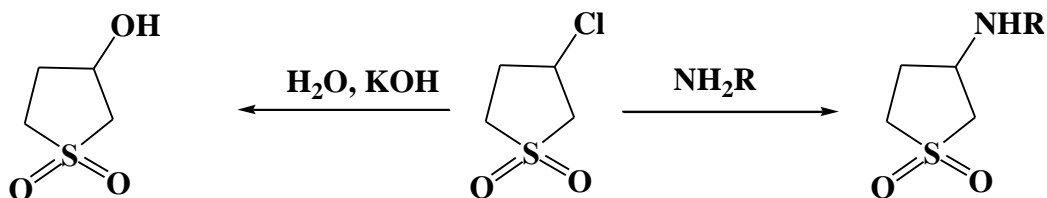
При взаємодії сульфолану з хлором він здатний утворювати суміш хлорованих продуктів – моно-, ди-, три- та тетрахлорсульфоланів:



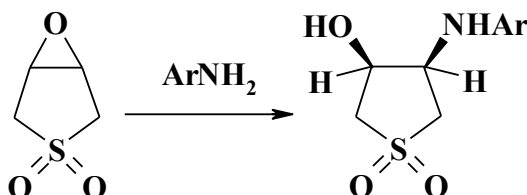
Якщо хлорування проводити сульфурилхлоридом, то утворюється 3-хлорсульфолан. Зазначену сполуку можна одержати й дією POCl_3 на 3-гідроксисульфолан:



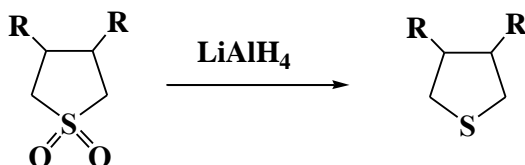
З 3-хлорсульфолану, що утворився, можна одержати його аміно- та гідроксипохідні:



За дії первинних ароматичних амінів на 3,4-епоксисульфолан одержують суміш *цис*-і *транс*-зомерів 3-аміно-4 гідроксисульфолану:



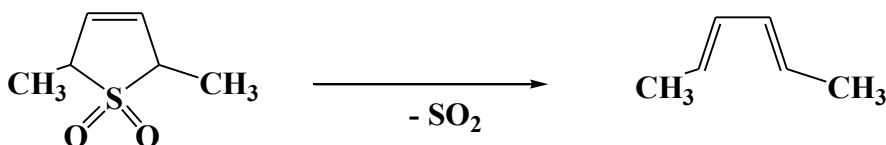
Сульфолан та його гомологи здатні відновлюватися до відповідних алкілтетрагідротіофенів за участю таких відновників, як LiAlH_4 або $(\text{ізо-C}_4\text{H}_9)_2\text{AlH}$ тощо:



Сульфолан та його похідні використовуються як реагенти для екстракції з суміші вуглеводнів, розчинники для четвертинних амонієвих основ, нітроцелюлози та високомолекулярних сполук. У електрохімії сульфолан застосовується для виготовлення високоємних акумуляторів. Хлорпохідні сульфолану виявляють фармакологічні, гербіцидні, інсектоакарицидні та фунгіцидні властивості, а сульфоланілдитіокарбамати знайшли застосування як прискорювачі процесів вулканізації каучуків, присадок до мастил та як фунгіциди.

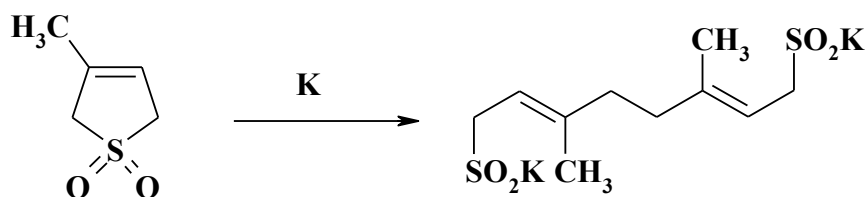
3.2.6. Хімічні властивості 3-сульфолену та його гомологів

3-Сульфолен та його гомологи є досить реакційноздатними речовинами, але за температури 100–150 °С вони легко піддаються термолізу до вихідних речовин:

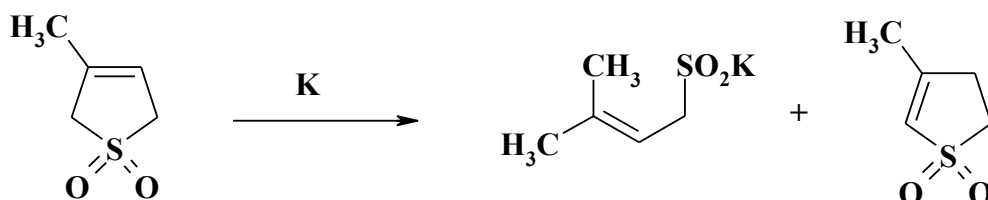


Кінетичні дослідження підтверджують, що реакції циклоелімінування та циклопрієднання є зворотними.

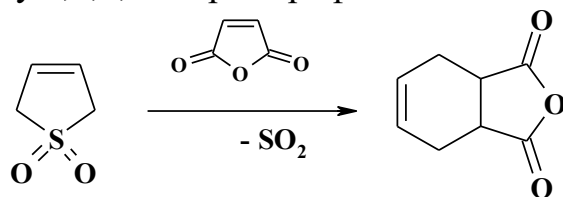
За дії на 3-метил-3-сульфолен металічного калію в абсолютному етері також відбувається реакція розчеплення кільця з утворенням калій 3,6-диметил-2,6-октадієн-1,8-дисульфінату:



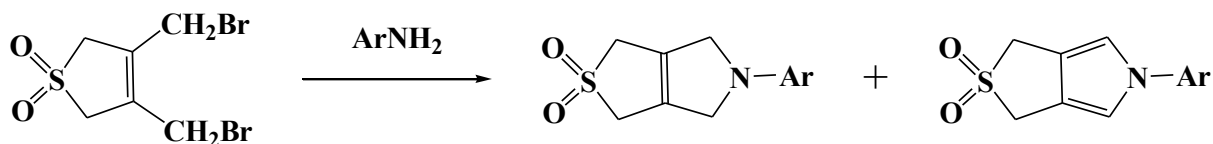
Тоді як у вологому етері відбувається реакція ізомеризації до 2-сульфолену і частково – розчеплення кільця:



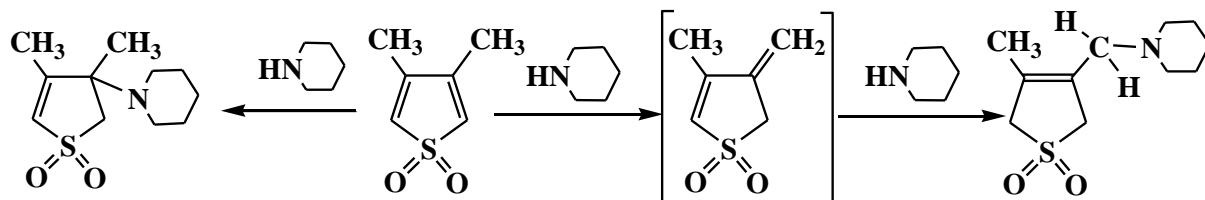
За дії на 3-сульфолен малеїнового ангдриду в умовах реакції Дільса – Альдера відбувається розкриття циклу й приєднання бутудієну з утворенням ангдриду 1,2,5,6-тетрагідрофталевої кислоти:



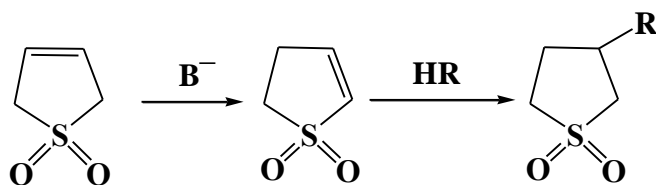
При взаємодії 3,4-біс(бромметил)3-сульфолену з ариламинами утворюються біциклічні (5+5) системи, що містять сульфоленпіролідинові або сульфоленпірольні конденсовані цикли:



Тоді як 3,4-диметилтіофен-1,1-діоксид з циклічними амінами у водному розчині утворює 3,4-диметил-4-аміно-2-тіолен-1,1-діоксиди, а в надлишку аміну реакція іде по вуглеводневому радикалу за схемою:

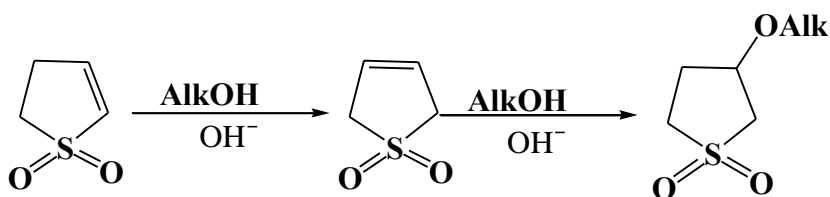


Реакції 3-сульфолену та його похідних з нуклеофільними реагентами відбуваються за участю органічних основ як каталізаторів, що здатні ізомеризувати його до 2-сульфолену, який далі приєднує нуклеофіли з утворенням 3-заміщених сульфолену за загальною схемою:

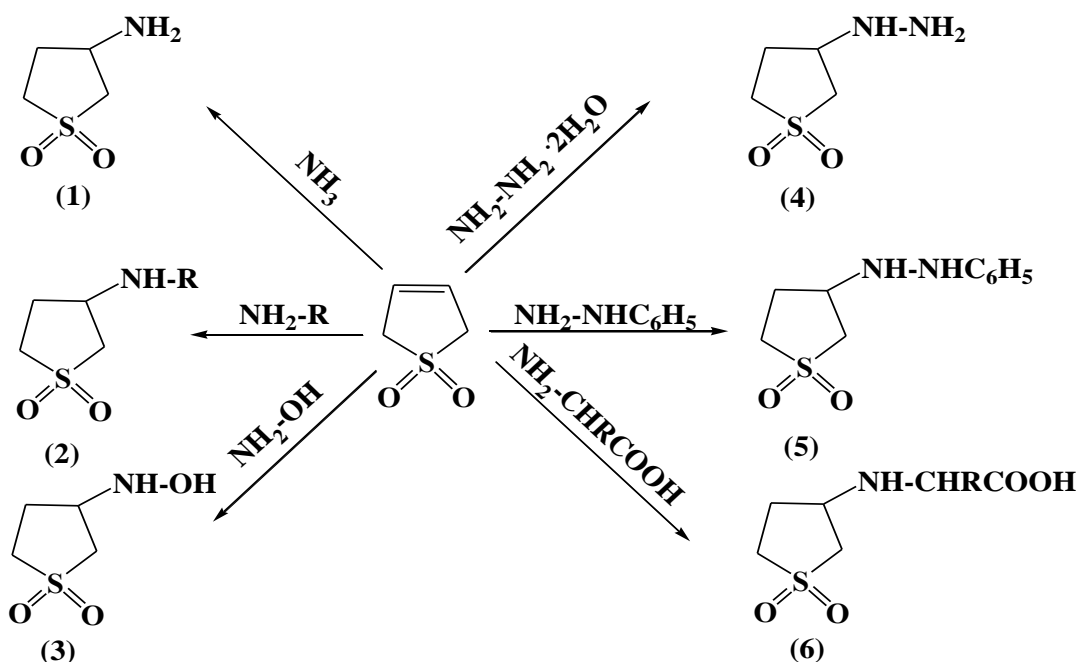


R: OH; AlkO; AlkS; ArO; ArS; NaS; NHR'; CH(COOR')₂ тощо.

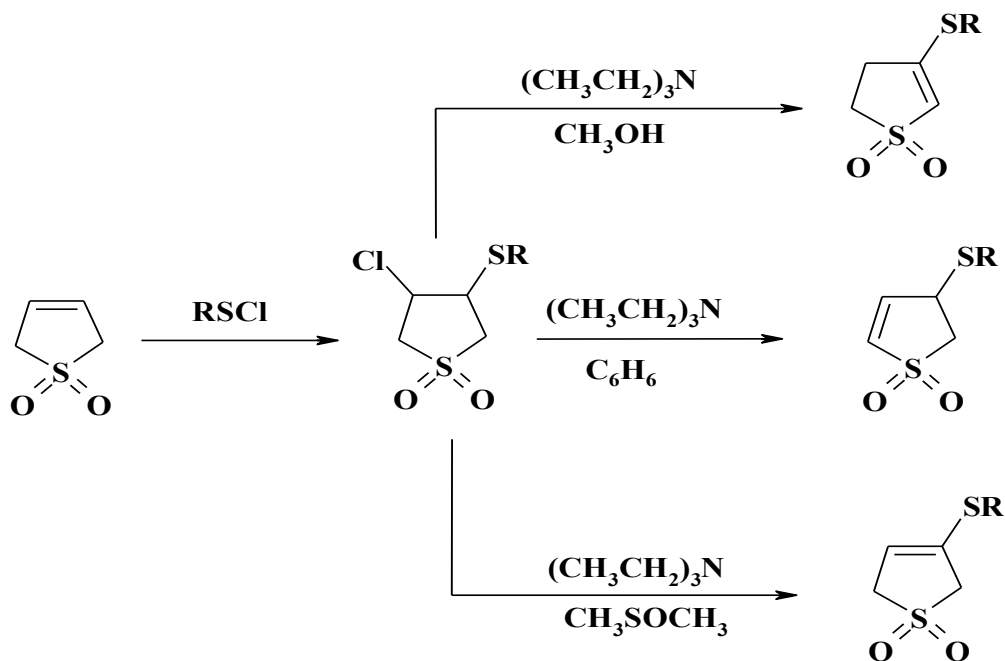
Так, за дії на 3-сульфолен спиртів у лужному середовищі утворюються відповідні 3-алкоксисульфолани:



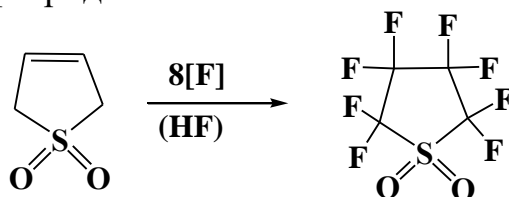
При взаємодії амоніаку (1), аліфатичних та ароматичних амінів (2), гідроксиламіну (3), гідразингідрату (4), фенілгідразину (5) та амінокислот (6) утворюються відповідні похідні сульфолану (1–6):



За дії сульфенхлориду на 3-сульфолен в присутності амінів легко утворюються алкіл- та арилтіоетери сульфолену за схемою:

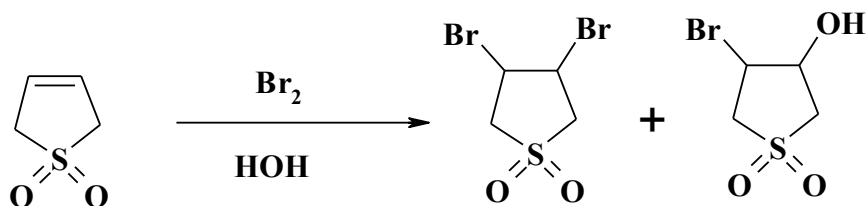


Електрофільне приєднання по подвійному зв'язку 3-сульфолену гарно досліджено на реакціях галогенування. Так, пряме фторування 3-сульфолену та його алкілозаміщених здійснити не вдалося. Повне заміщення Гідрогену на Флуор здійснено електролізом 3-сульфолену в безводному гідрогенфториді:

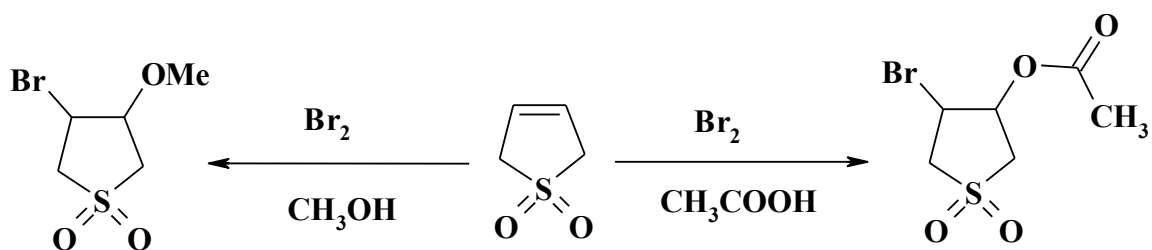


3,4-Дифторсульфолан одержано взаємодією епоксисульфолену з сульфур(IV) фторидом.

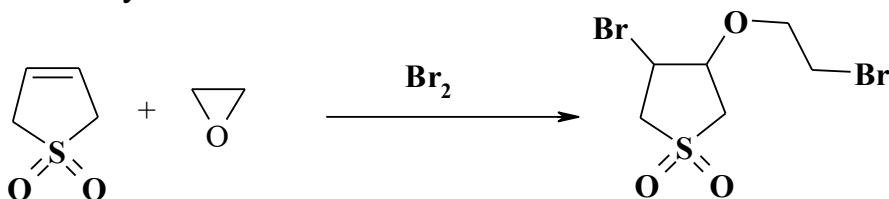
Хлорування та бромовання здійснюється елементарним хлором або бромом. Продукти реакції залежать, головним чином, від розчинника. Так, хлорування та бромовання 3-сульфолену та його гомологів у діоксані, тетрагідрофурані чи CCl_4 приводить до 3,4-дигалогенсульфолену, тоді як галогенування у водному розчині – до суміші 3,4-дигалогенсульфолену та 3-гідрокси-4-галогенсульфолену, наприклад:



3-Бром-4-алкоксисульфолен та 3-Бром-4-ацилоксисульфолен одержують бромованням 3-сульфолену в розчині спиртів або аліфатичних карбонових кислот:

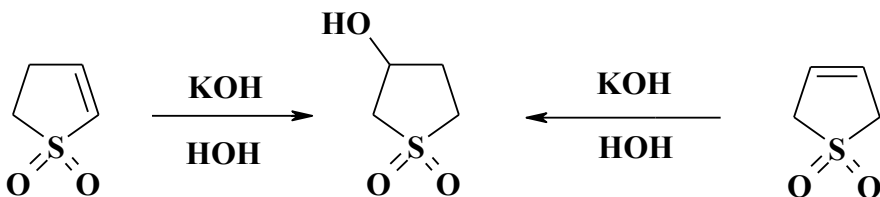


За дії галогену на суміш оксирану та 3-сульфолену відбувається спряжене галогенування за схемою:

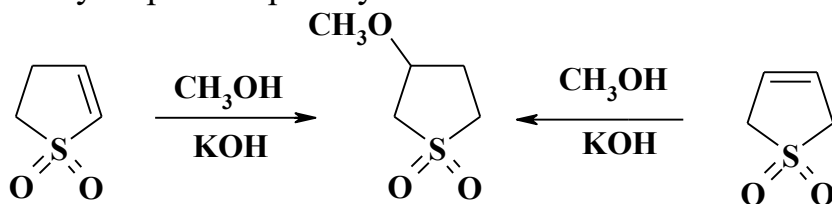


3.2.7. Хімічні властивості 2-сульфолену та його гомологів

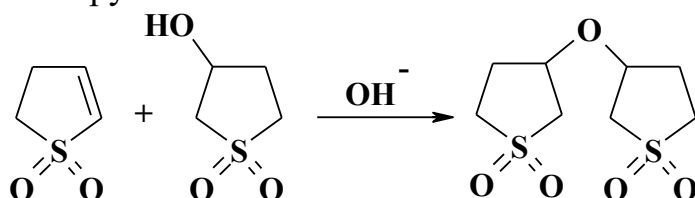
2-Сульфолен значно легше, ніж 3-сульфолен, вступає в реакцію гідратації:



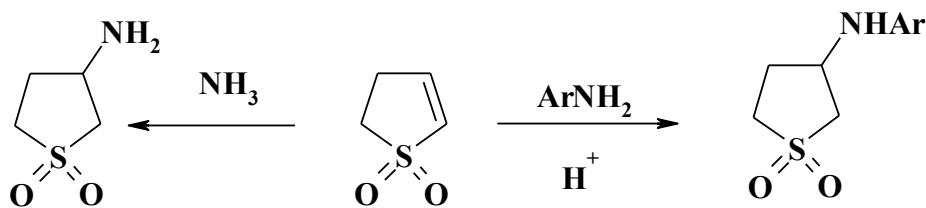
Він легко утворює етери за участю каталітичних кількостей основ:



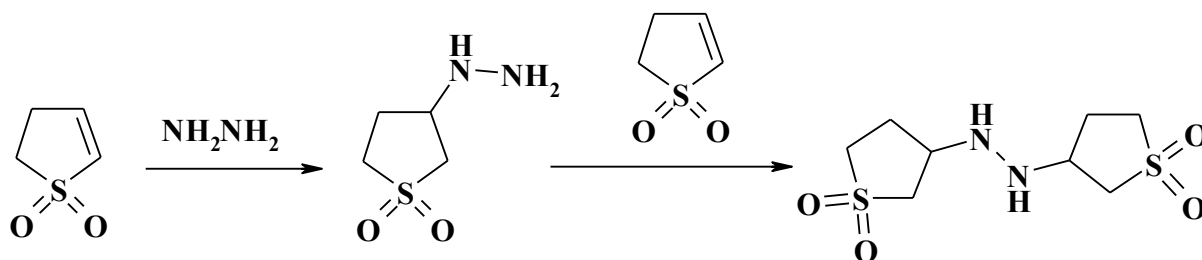
2-Сульфолен взаємодіє з 3-гідрокисульфоланом з утворенням гетероциклічного етеру:



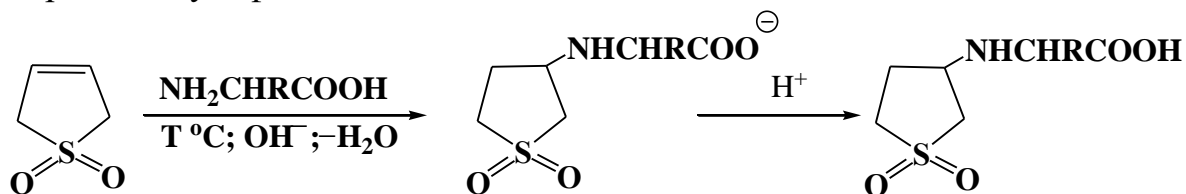
2-Сульфолен легше за 3-сульфолен вступає в реакції з амінами та гідразинами. Так, при взаємодії з аліфатичними та ароматичними амінами сульфолен-2 утворює 3-аміносульфоляни:



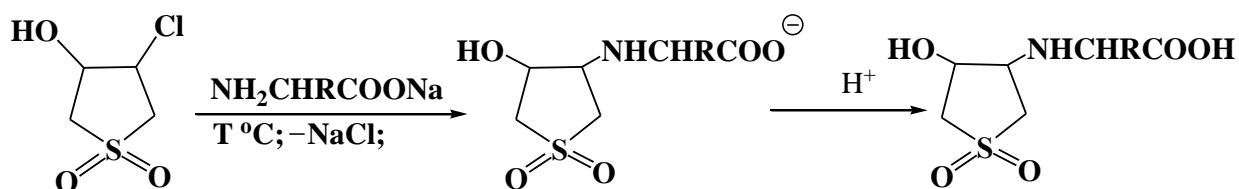
З гідразином сульфолан-2 здатен утворювати не лише сульфолан-3-гідразин, а й біс(сульфолан-3іл)гідразин:



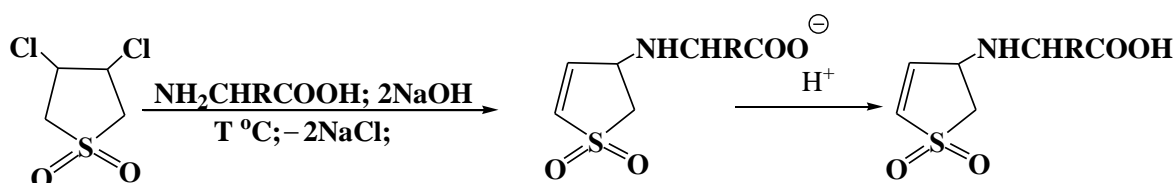
Т. Е. Безменовой зі співробітниками розроблені наступні способи одержання сульфолановмісних амінокислот:



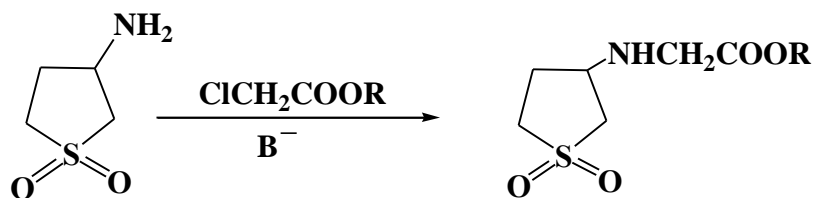
3-Гідрокси-4-сульфоланіламінокислоти одержано за схемою:



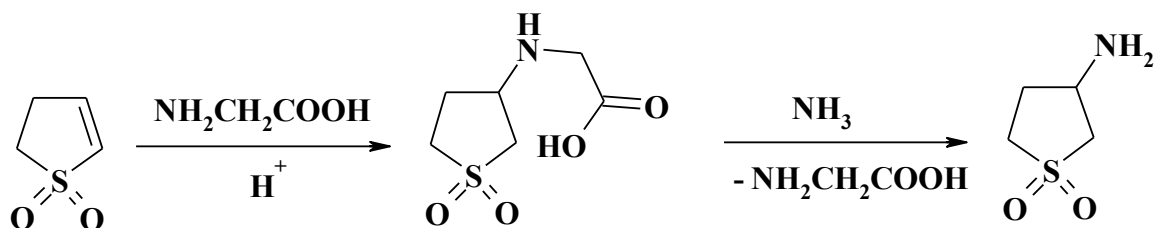
Сульфолан-2-іл-4-амінокислоти можна одержати з дигалогенсульфолану:



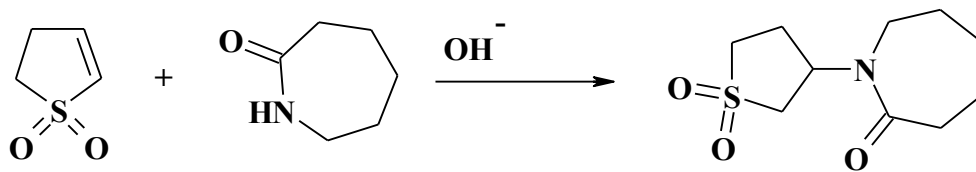
Естери N-сульфоланаміноацтової кислоти синтезують з аміноссульфолану:



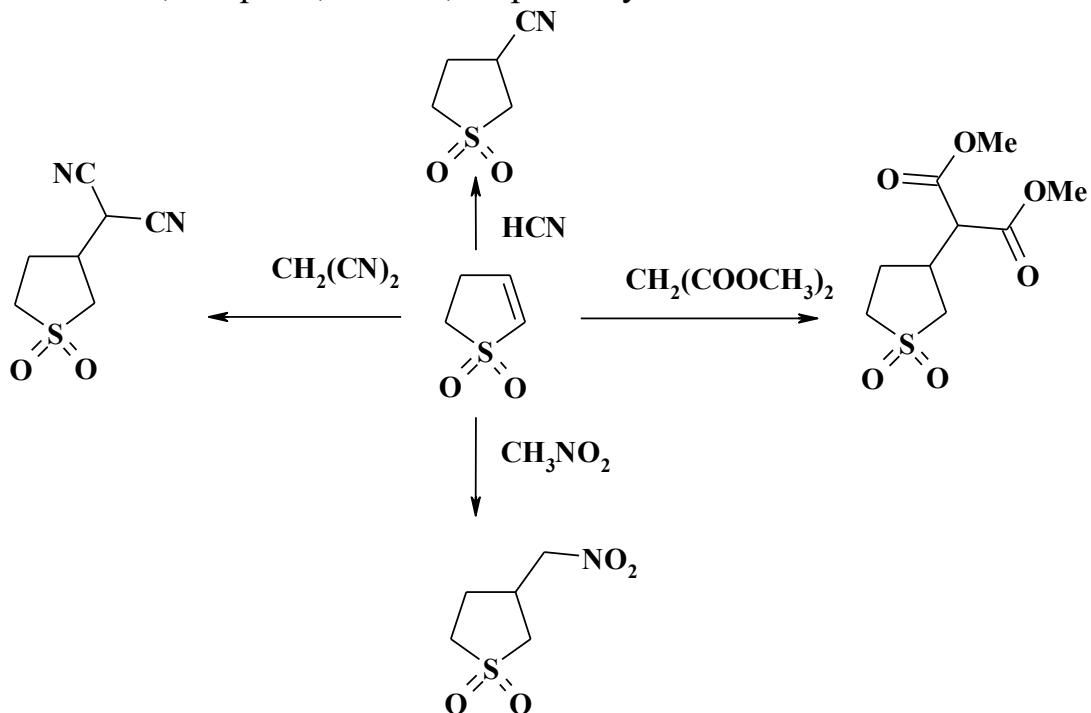
Приєднання 2-сульфолену до амінокислот можна використовувати для захисту аміногрупи за схемою:



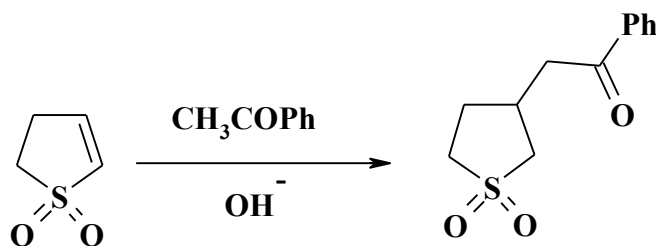
У присутності лугів 2-сульфолен та його гомологи здатні взаємодіяти з амідами кислот та аміноестерами, наприклад:



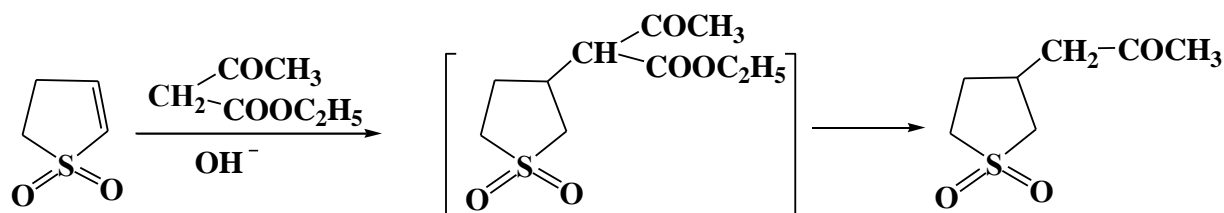
2-Сульфолен краще, ніж 3-сульфолен, реагує з СН-кислотами. Так, він легко вступає в реакцію Міхаеля, що дозволяє одержувати сульфолан-3-іл-малонати, -нітрили, кетони, нітросполуки тощо:



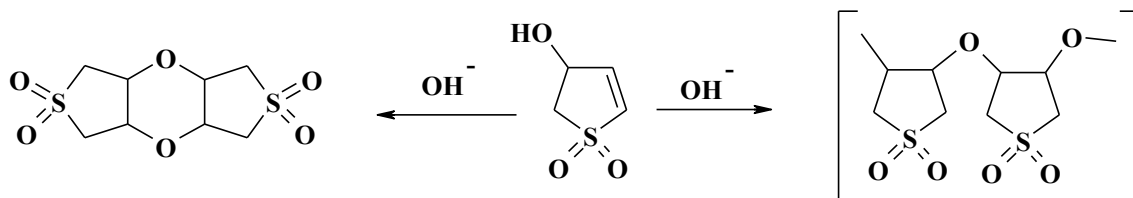
При взаємодії ацетофенону з 2-сульфоленом утворюється гетероароматичний кетон:



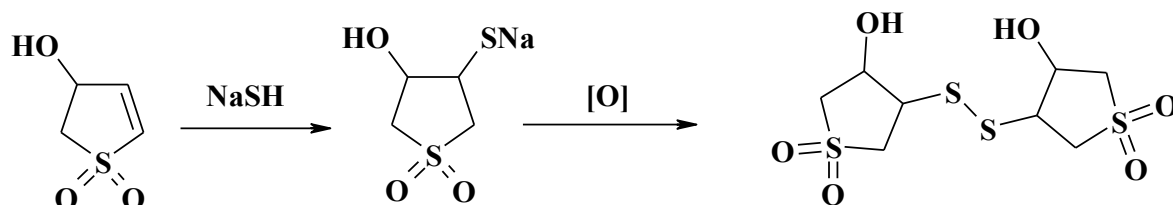
Гетероаліфатичний кетон утворюється при розчиненні 2-сульфолену та ацетооцтового естеру у водному розчині KOH за температури $-5 \dots +10 \text{ }^\circ\text{C}$:



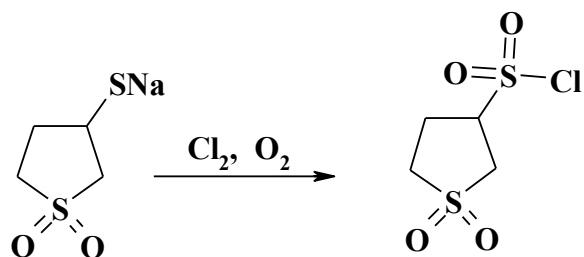
Похідні 2-сульфолену здатні вступати в реакції як з нуклеофільними, так і електрофільними агентами. Так, при взаємодії 4-гідрокси-2-сульфолену з речовинами, що містять OH-групу у лужному середовищі, здатні утворювати циклічні етери та полімери:



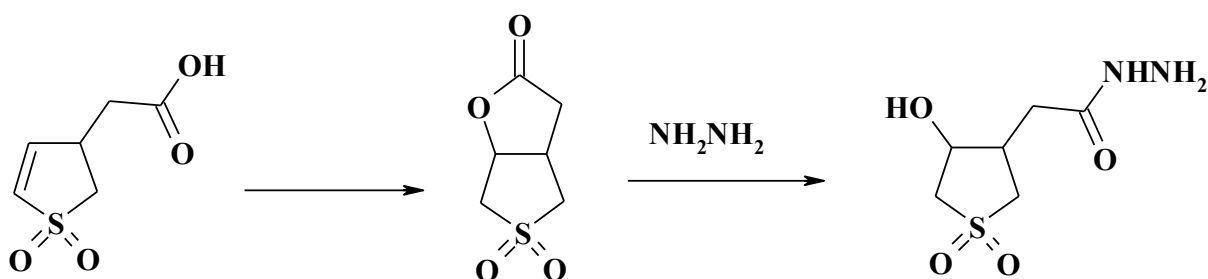
При взаємодії сульфоленолу зі сполуками, що містять SH-групу, утворюються сульфіді, які, взаємодіючи з другою молекулою гідрокси-сульфолену, утворюють сульфіді, а при окисненні киснем повітря – дисульфіді:



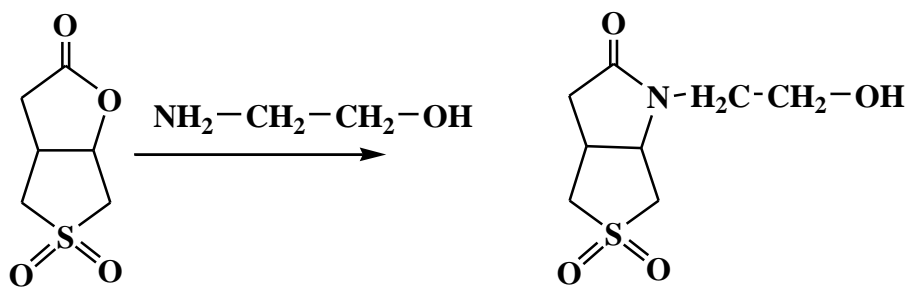
При окиснювальному хлоруванні сульфофан-3іл-тіоляту натрію залежно від умов реакції можна одержати як тіоестер, так і сульфохлорид:



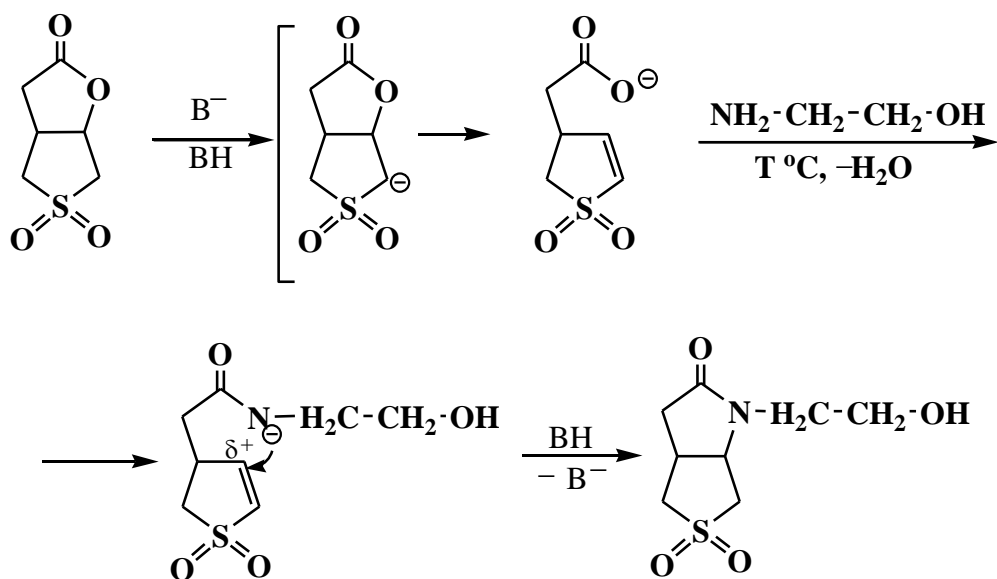
Сульфолен-2-іл-4-етанова кислота при додаванні каталітичних кількостей основи здатна вступати в реакцію циклізації з утворенням відповідного лактону, який при взаємодії з гідрaziном утворює гідразид гідроксикислоти:



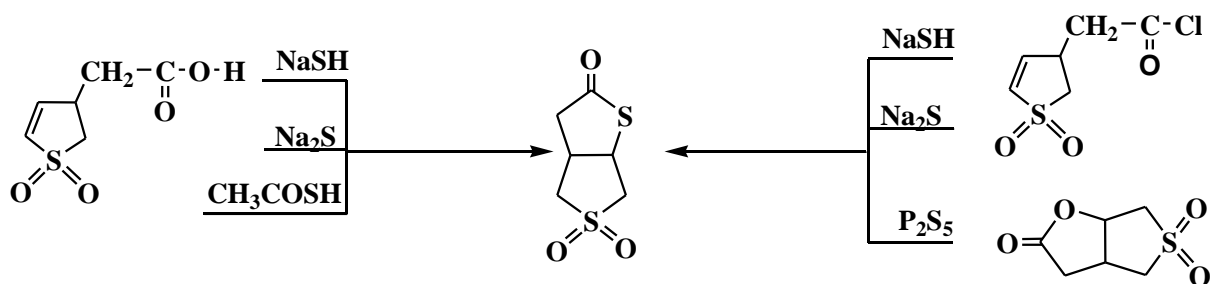
Показано, що за дії на лактон сульфолен-2-іл-4-оцтової кислоти моноетаноламіном утворюється конденсована біциклічна (5+5) система – 2-оксо-3а,4,6,6а-тетрагідро-3Н(гідроксиетил)-тієно[4,3d]пірол-5,5-діоксид або лактам 4-етаноламінокарбонілметил-2-сульфолену):



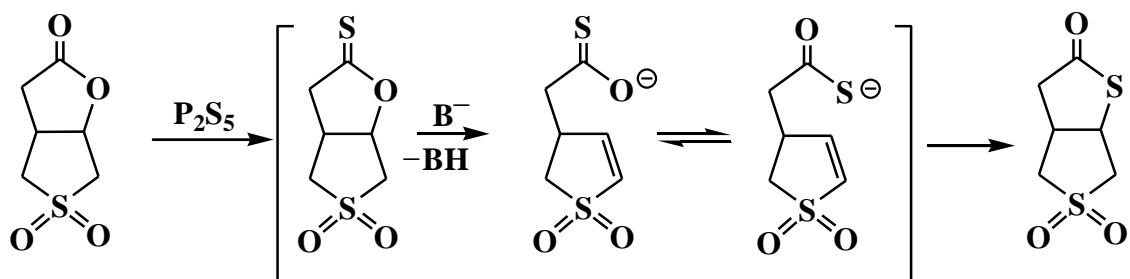
Утворення лактаму із зазначеного лактону можна уявити наступним чином: лактон у присутності основ реагує з етаноламіном із розкриттям кільця і утворенням ненасиченого амідy. Перенос реакційного центру на атом Нітрогену приводить за внутрішньомолекулярної циклізації до лактаму 4-етаноламінокарбонілметил-2-сульфолену:



Подальші дослідження показали, що зазначений лактон може брати участь у реакції перециклізації й з іншими реагентами. Так, при взаємодії сульфолен-2-іл-4-етанової кислоти або її хлорангідриду чи лактону з тіолоцтовою кислотою або P_2S_5 утворюється біциклічна конденсована сполука, що містить сульфолановий та оксотіолоановий цикли:

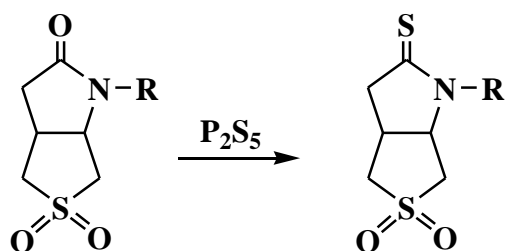


Зазначений біцикл утворюється заміщенням Оксигену на Сульфур карбонільної групи з наступною перециклізацією:



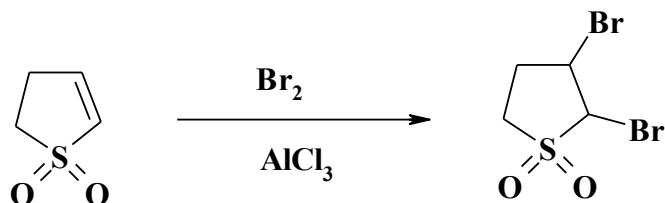
Експериментальні дані підтвердили, що реакція перециклізації включає елімінування за двостадійним механізмом $(E_{1cB})_R$.

При кип'ятінні лактаму в анізолі одержані відповідні тіолактами:

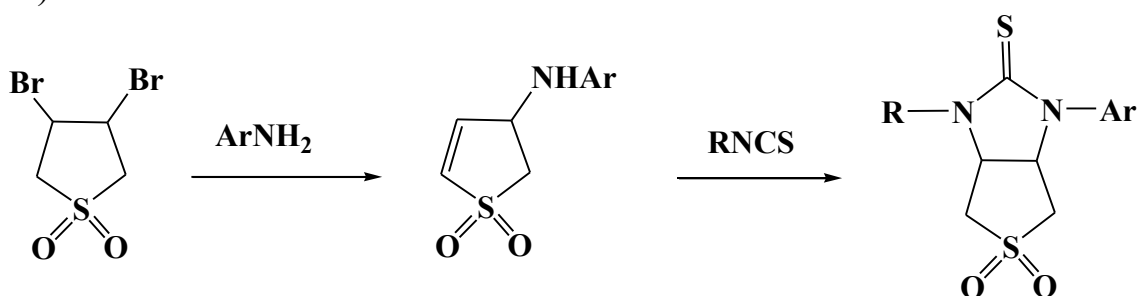


Це підтверджує висновок, що стадією, яка передує перециклізації лактону, є заміна карбонільного Оксигену на Сульфур.

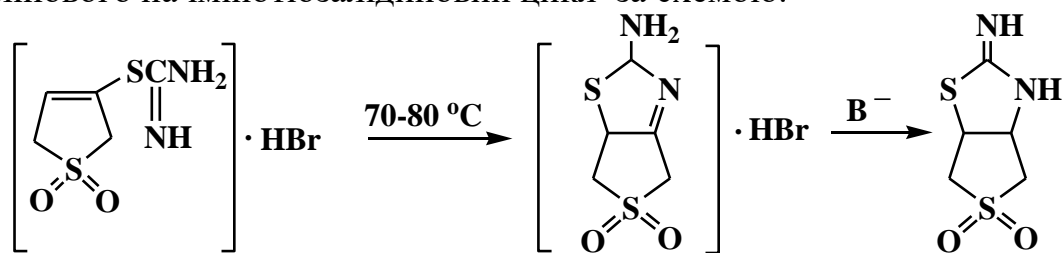
У реакції електрофільного приєднання 2-сульфолен та його гомологи вступають значно повільніше, ніж 3-сульфолен, тому її проводять з використанням кислот Льюїса:



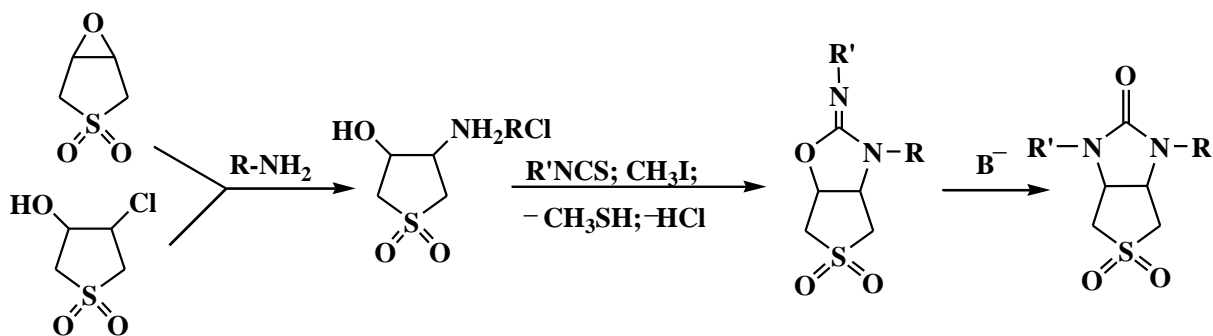
При взаємодії 3,4-дібромсульфолану з первинними амінами утворюються 4-аміно-2-сульфолени, які взаємодіють з ізоціанатами з утворенням сульфоленовмісних тіосечовин, що, циклізуючись, утворюють біциклічні (5+5) системи:



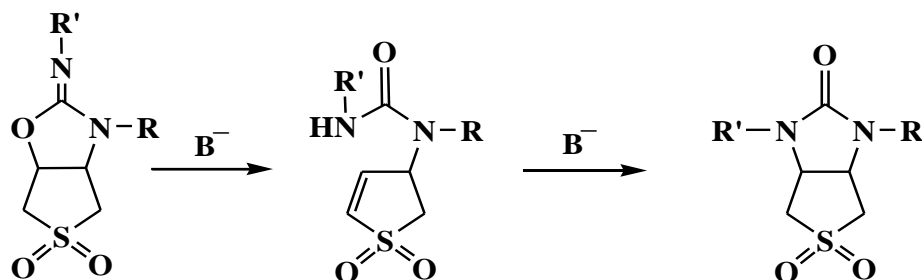
Встановлено, що солі, які містять алільний подвійний зв'язок в положенні 2 сульфоленового циклу, здатні вступати в реакції внутрішньомолекулярної циклізації. Реакція проходить за температури 70–80 °С в ізопропанолі протягом однієї години. Утворений біцикл у лужному середовищі утворює гетероциклічну основу зі зміною тіазолінового на імінотіазалідиновий цикл за схемою:



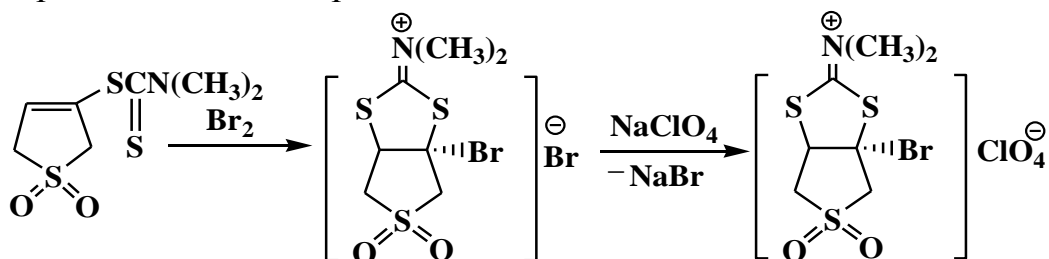
Розроблено синтез попередників біотину з доступної сировини (3,4-епоксисульфолану та 3-хлор-4-гідроксисульфолану) за схемою:



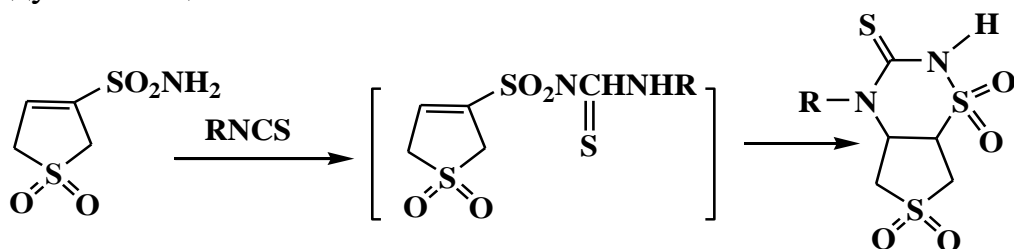
Утворення циклічної сечовини можливе лише через стадію перециклізації:



Показано, що 3-сульфолен-3-іл-N,N-діалкілдитіакарбаїнові кислоти здатні вступати в реакцію бромциклізації з утворенням 3а-бром-5,5-діоксо-2-(N,N-діалкіл)імінопергідротієно[3,4-d]-1,3-дитіоланів. Утворені броміди гарно розчинні у воді, але при взаємодії з натрій перхлоратом легко перетворюються на менш розчинні солі за схемою:

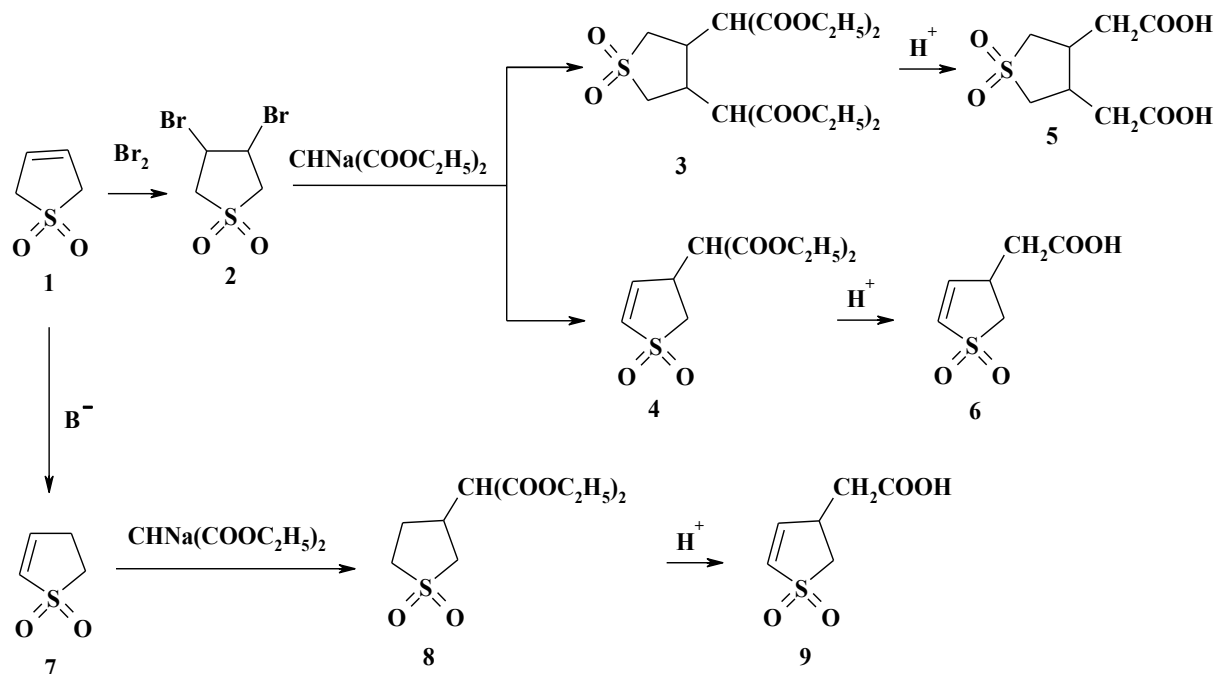


Біциклічні (5+6) сполуки з конденсованими сульфолановим та тіадіазиновим фрагментами одержані взаємодією відповідного сульфаніламідів з ізотіаціанатами за схемою:

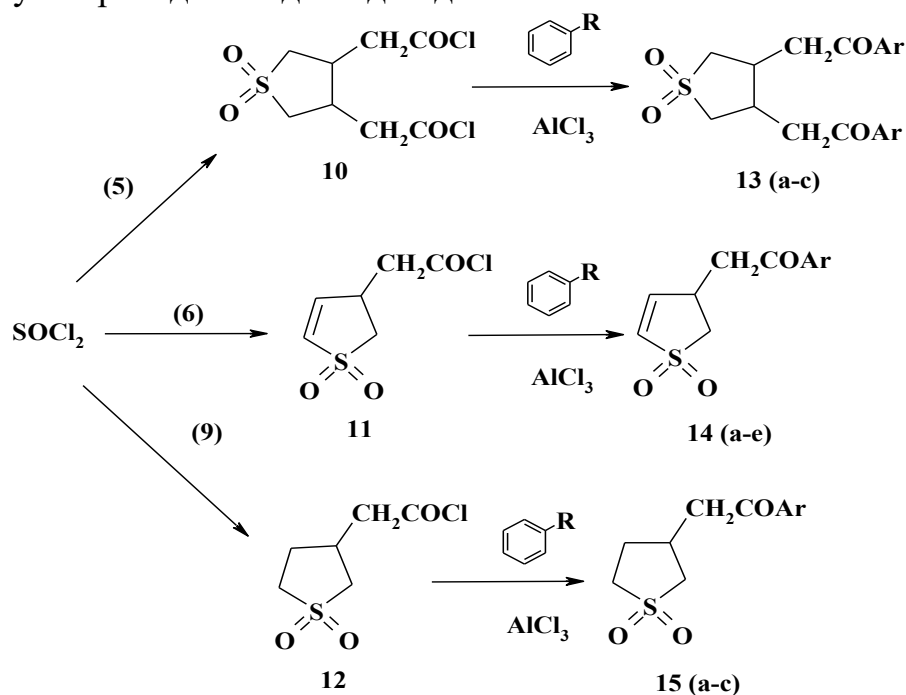


3-Сульфолен – вихідна речовина для отримання текстильно-допоміжних речовин, пестицидів, феромонів, регуляторів росту рослин, фунгіцидів та протизапальних лікарських засобів, важлива проміжна сполука в органічному синтезі. Так, наприклад, 3-сульфолен (1) легко бромується до 3,4-дибромсульфолану (2), здатного до взаємодії з СН-кислотами з утворенням відповідних естерів (3 та 4). Останні легко

гідролізуються у кислому середовищі до сульфолан-3,4-біс(ацетатної) (5) та сульфолен-2-іл-4-ацетатної (6) кислот відповідно. Сульфолан-3-іл-ацетатну кислоту (9) можна одержати й безпосередньо з 3- або 2-сульфолену, який утворюється зі сполуки (1) у лужному середовищі, за схемою:

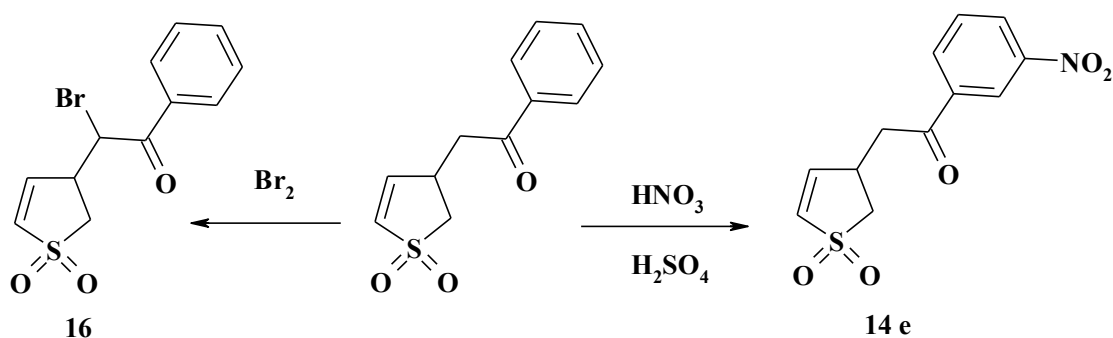


Для підвищення електрофільності кислот (5, 6, 9) за дії тіонілхлориду можна одержати хлорангідриди кислот (10–12), які використані для синтезу відповідних гетероарилкетонів за реакцією Фріделя – Крафтса. Ацилування аренів хлорангідридами кислот у присутності алюміній хлориду було проведено відповідно до схеми:



де Ar = Ph (a); 4-CH₃Ph (b); 4-CH₃OPh (c); 4-ClPh (d); 3-NO₂Ph (e).

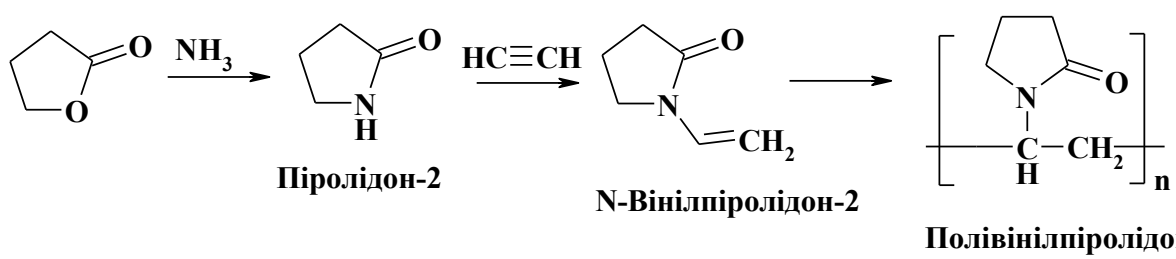
За дії на сполуку (14a) діоксандиброміду одержано галогенкетон в α -положенні до гетероциклу, а за дії HNO_3 в присутності H_2SO_4 – кетон (14e), що містить нітрогрупу в метоположенні ароматичного кільця:



3.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

3.3.1. Похідні піролу

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

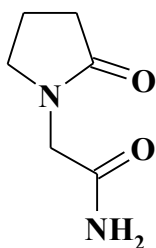


Низькомолекулярний ПВП утворює колоїдні розчини у воді і використовується для приготування кровозамінника “Гемадезу”, середньомолекулярний використовують у фармацевтичній промисловості як сполучний засіб у виробництві таблеток.

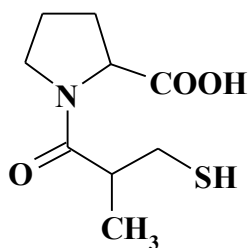
На основі сополімеру вінілпіролідону, акриламідру та етилакрилату отримано біорозчинні матриці для очних плівок, які пролонгують дію лікарських препаратів.

До похідних піролідону-2 належить низка ноотропних препаратів, одним із яких є пірацетам.

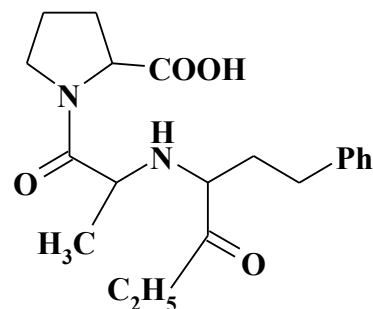
Серед похідних піролідону виділяються дві сполуки, які увійшли в практику як гіпотензивні препарати – це каптоприл та еналаприл. У 1990 році вони посіли друге та третє місце за сумою світових продажів фармацевтичних препаратів.



Пірацетам

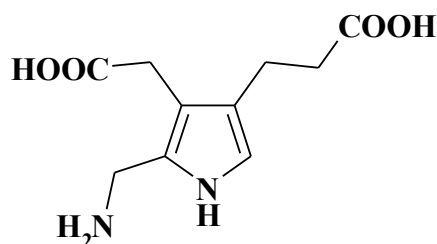


Каптоприл

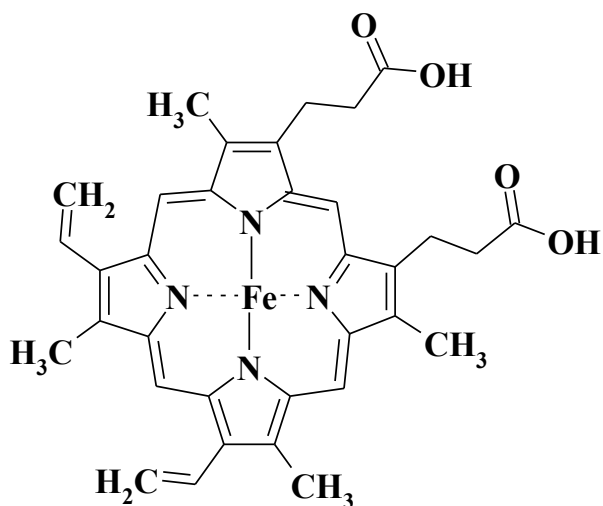


Еналаприл

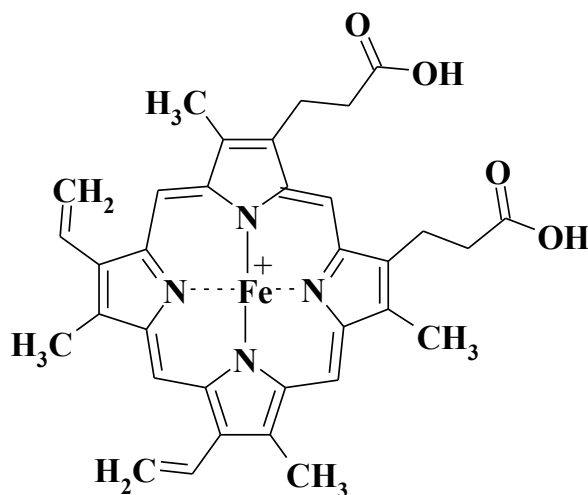
Пірол входить до складу наступних біологічних систем: порфірину, на основі якого побудований гем – пігмент крові, що забезпечує процес дихання; хлорофілу – зеленого пігменту рослин, відповідального за процес фотосинтезу; вітаміну В₁₂; пігментів жовчі та ін. Гем також входить до складу цитохромів – ферментів, що забезпечують перенесення електронів, а отже, процесів окиснення і відновлення в біохімічних реакціях. Хлорофіл і гем синтезуються в живій клітині з порфобіліногену.



Порфобіліноген



Гем



Гемін

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 переносника кисню до тканин. Під час цього процесу молекула кисню зворотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну. Оксид карбону (II) та солі ціанідної кислоти утворюють з гемоглобіном стабільні комплекси, блокуючи його.

Зелений пігмент рослин – **хлорофіл** складається з частково гідрованого порфінового циклу, який координаційно зв'язаний з магнієм. У будові хлорофілу присутні три асиметричні центри, тому він оптично активний. Основу молекули хлорофілу становить Mg-порфіриновий комплекс. Крім того, є різноманітні замісники, наприклад, фітол, що надає молекулі хлорофілу здатність вбудовуватися в ліпідний шар біологічних мембран. Існує декілька типів хлорофілу (a, b, c та d), що відрізняються системою зв'язків та замісниками. Вищі рослини і водорості містять як основний пігмент хлорофіл, а як супроводжувальні – хлорофіл b (вищі рослини, зелені водорості). Хлорофіл c містять бурі і діатомові водорості, тоді як хлорофіл d – червоні водорості.

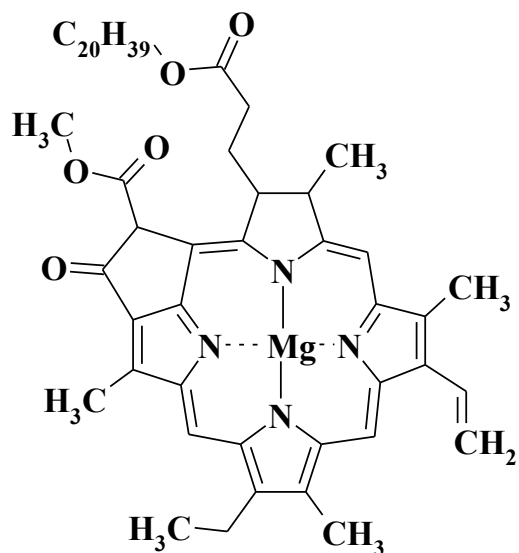
Синтез хлорофілу було вперше здійснено Робертом Бернсом Вудвордом у 1960 р.

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

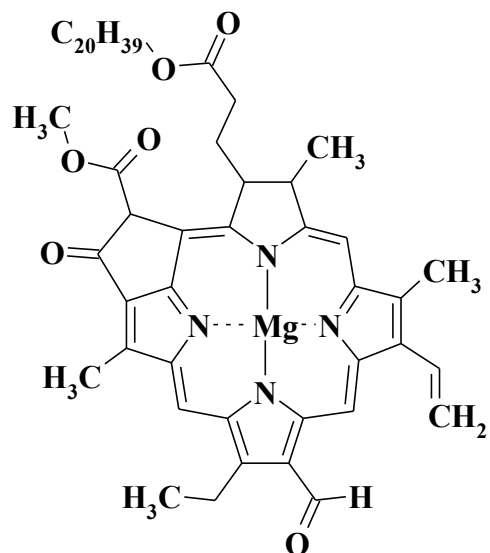
Вітамін B₁₂ – група кобальтовмісних біологічно активних речовин, що мають назву кобаламіни. До них відносять власне ціанокобаламін, гідроксикобаламін і дві коферментні форми вітаміну B₁₂: метилкобаламін і 5-дезоксиаденозилкобаламін. Вперше вітамін B₁₂ було виділено з печінки теплокровних тварин К. Фолкерсом у 1949 р., а його будова була встановлена лише у 1956 р. за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Р. Б. Вудворд у 1973 році розробив схему повного хімічного синтезу вітаміну B₁₂.

В основі вітаміну лежить частково гідроване кільце порфіну в комплексі з атомом кобальту та ціанід-іоном. Тому його ще називають ціанокобаламін, бо в цій формі в організм людини надходить основна кількість вітаміну B₁₂, але є і кілька інших сполук, що володіють B₁₂-вітамінною активністю. Ціанокобаламін – лише один з них.

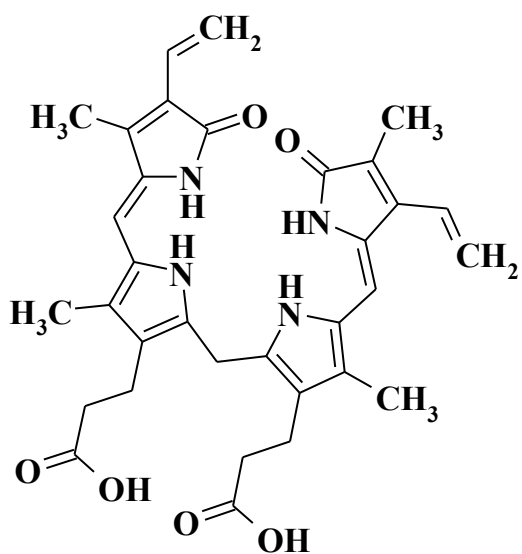
У медичній практиці він використовується для лікування анемії, захворювань нервової системи та печінки.



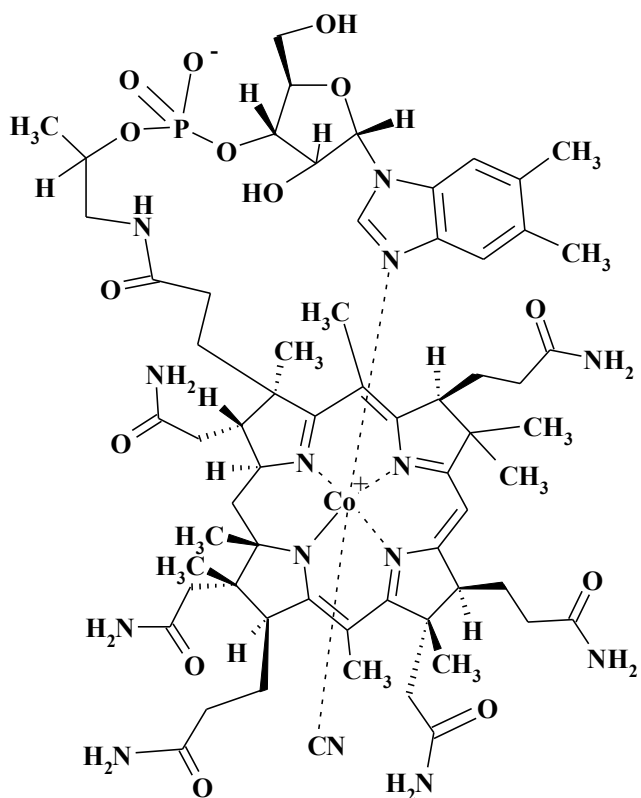
Хлорофіл-α



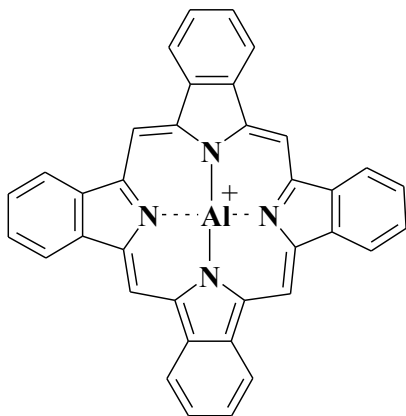
Хлорофіл-β



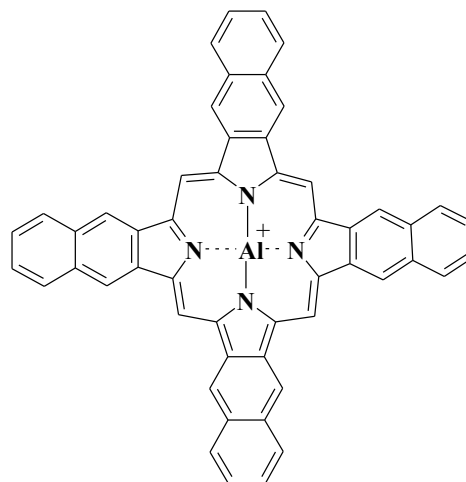
Білірубін



Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін)



Алюміній фталоціанін



Алюміній нафтоціанін

У кінці 70-х років минулого століття з'явився метод фотодинамічної 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 й приводить до загибелі ракових клітин без впливу на здорові клітини.

До таких сенсibilізаторів належать похідні порфіну – фталоціанани та нафтоціаніни.

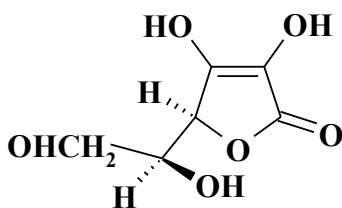
Серед ціанінових комплексів знайдено низку барвників, які використовують як каталізатори та для отримання радіоактивних ізотопів.

3.3.2. Похідні фурану

Фуранові цикли також зустрічаються в природних сполуках.

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

Аскорбінова кислота (γ -лактон-2,3-дегідро-*L*-гулонової кислоти) – сильний відновник. При окисненні вона перетворюється на дегідроаскорбінову кислоту, яка досить легко відновлюється:



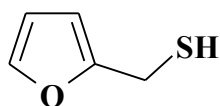
Аскорбінова кислота

Дегідроаскорбінова кислота

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 гормону кортину, гонадотропних гормонів, тіаміну, вітамінів групи Р.

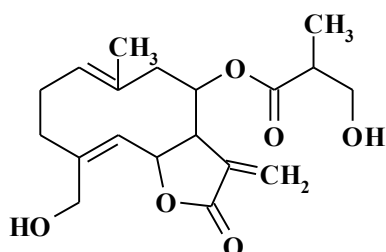
У гвоздичній олії присутній 4,5-диметилфуран-3-карбальдегід. Фурфурилтіол та фурфуриловий спирт містяться у каві. Останній відповідає за запах смаженої кави.



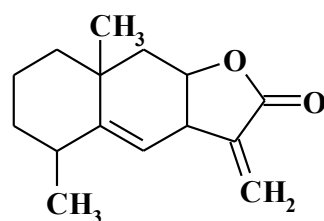
Фурфурилтіол

Дуже часто в природі зустрічаються похідні фурану у вигляді лактонів. Наприклад, лопух містить лактон аркціопікрин, який виявляє антибіотичну активність. У траві омани високого знайдено алантолактон.

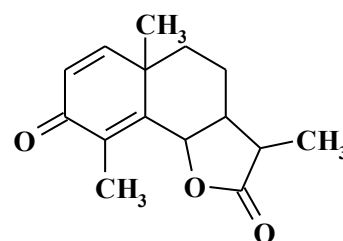
Полин містить лактон з кетогрупою – сантонін, відомий своєю антигельмінтною дією.



Аркціопікрин

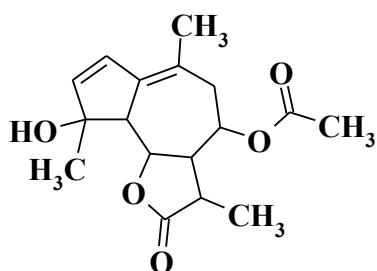


Алантолактон

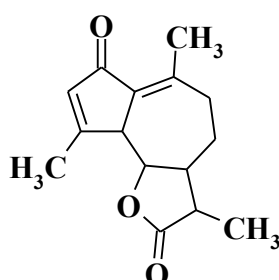


Сантонін

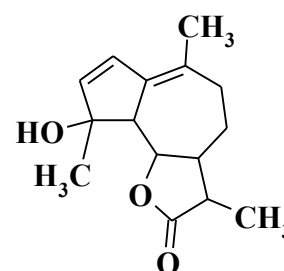
Такі сесквітерпенові лактони, як матрицин, лактукопікрин, цинаропікрин, ахілін, артабсин та ін., знайдені в квітках ромашки аптечної, траві полину гіркокого, траві деревію та квітках арніки. Всі вони виявляють протизапальну дію внаслідок утворення похідних азулену. Гіркий смак лактонів обумовлює використання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



Матрицин



Ахілін



Артабсин

Фуранові сполуки широко використовуються в харчовій, нафтопереробній промисловості та медицині.

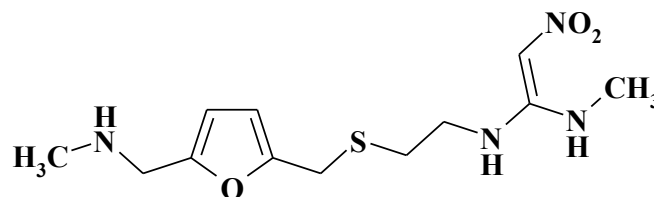
Фурфурол використовують для очищення мастил, екстракції вітаміну А із печінки риб, каніфолі із соснової живиці, розділення лляної та соєвої олій.

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 щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій і використовуються в лікуванні дизентерії, черевного тифу, гнійно-запальних процесів тощо. Особливо цінною властивістю цих препаратів є їх здатність у низці випадків виявляти ефект проти форм, стійких до сульфаніламідів та антибіотиків.

Ранітидин – один з найбільш комерційно успішних медичних препаратів, який використано 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.

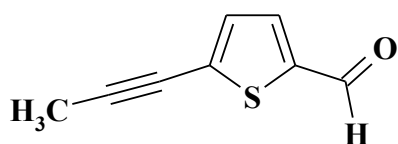


Ранітидин

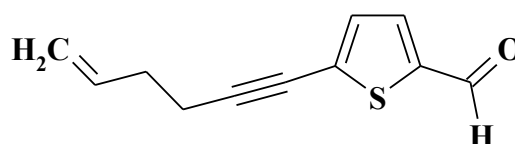
За механізмом дії він належить до антагоністів H₂-рецепторів гістаміну.

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 spaerocephalus* містять ненасичені сполуки похідні 2-формілтіофену:

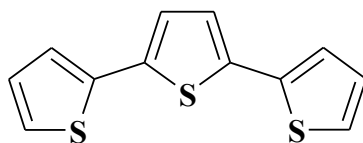


Daedelia juniperina

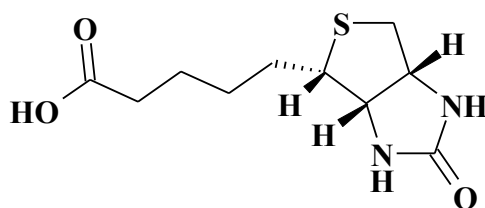


Echinops spaerocephalus

У квітах *Indian marigold* зустрічається α,α' -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)

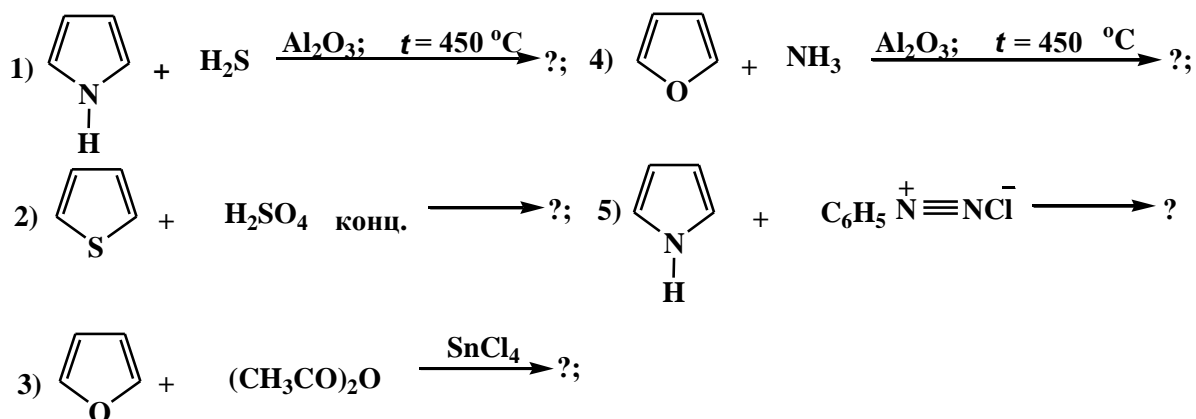
Особливо багаті на біотин нирки, печінка, горіхи, боби, картопля. Він бере участь у біосинтезі вищих жирних кислот, білків, пуриновому обміні та ін. При недостатчі біотину в організмі спостерігаються нервово-трофічні розлади, себорейний дерматит, стан в'ялості, втрата апетиту, біль у м'язах.

Похідні на основі тіофену поведуть себе як напівпровідники, тому знайшли застосування для виготовлення сонячних батарей, світлодіодів та транзисторів.

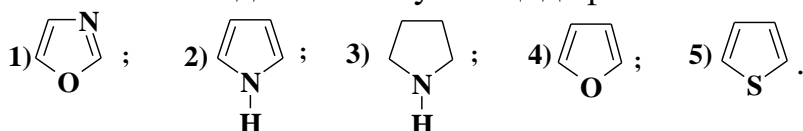
Контрольні питання та вправи

1. У чому полягає 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. Як відбувається електрофільне заміщення в п'ятичленних гетероциклах з одним гетероатомом?
5. Чим обумовлені ацидофобні властивості п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
6. Як відбувається алкілування та ацилування піролу?
7. Наведіть приклади реакцій, які приводять до розширення пірольного циклу.
8. Чи вступає пірол та його похідні в реакції дієнового синтезу?
9. За яких умов можливо провести електрофільне заміщення в третє положення пірольного циклу?

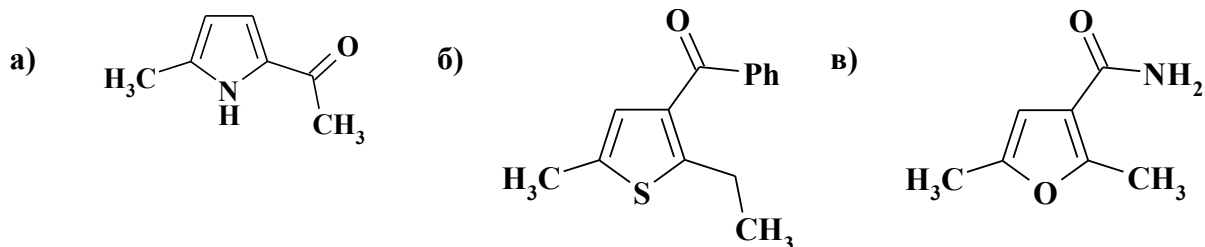
10. Опишіть перебіг конденсації піролу з альдегідами.
11. За яких умов відбувається окиснення та відновлення піролу? Які продукти при цьому утворюються?
12. Наведіть приклади реакцій, які розкривають хімічні властивості фурану.
13. Які реакції похідних фурану приводять до розширення гетероциклу?
14. За яких умов відбувається окиснення та відновлення фурану? Які продукти при цьому утворюються?
15. Наведіть приклади реакцій, які розкривають хімічні властивості тіофену.
16. Наведіть приклади реакції десульфуризації для похідних тіофену.
17. Яке практичне значення п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом?
18. Які з наведених схем входять до циклу Юр'єва:

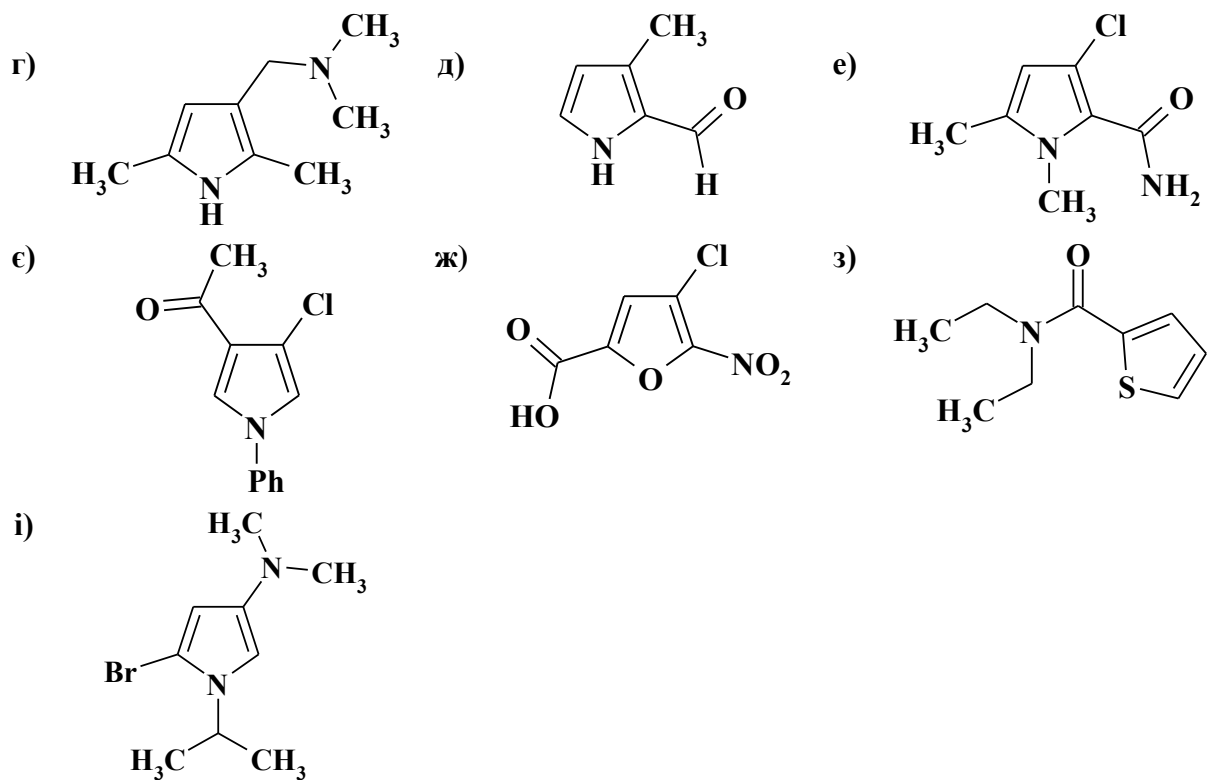


19. Які з наведених сполук є ацидофобними?

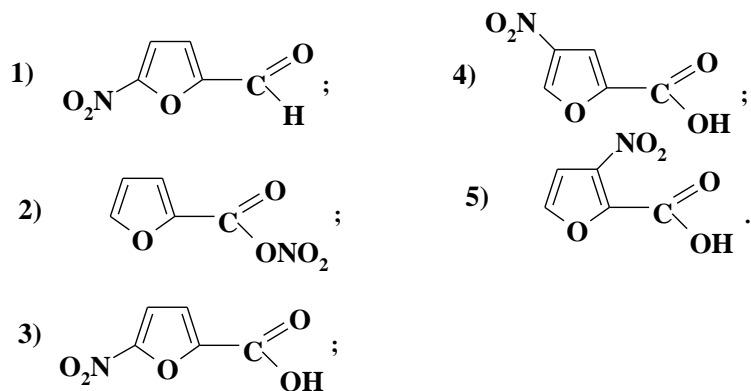
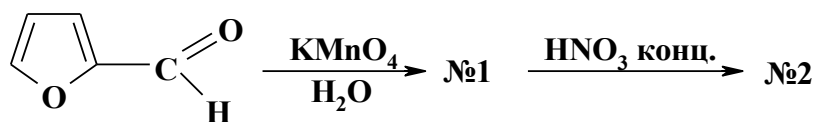


20. Назвіть сполуки:

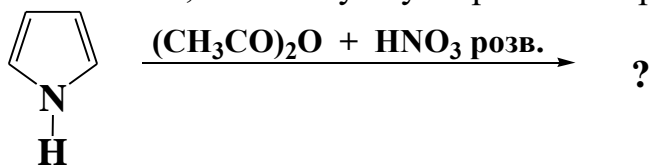


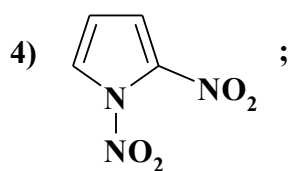
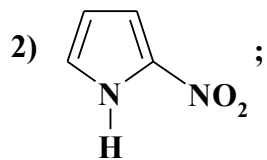
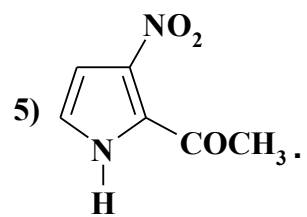
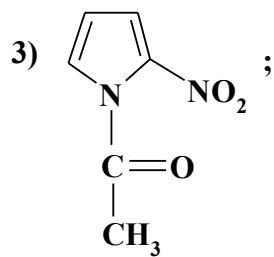
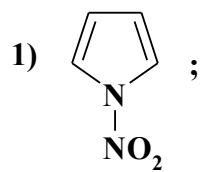


21. Формула якої сполуки відповідає кінцевому продукту наведеної схеми перетворень?



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



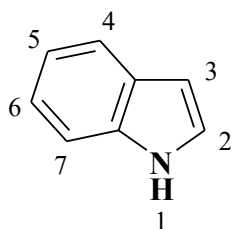


РОЗДІЛ 4

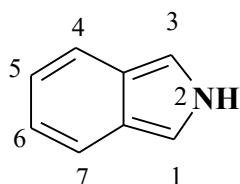
КОНДЕНСОВАНІ П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

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

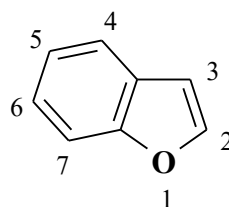
Серед усіх відомих конденсованих п'ятичленних гетероциклів у цьому розділі будуть розглянуті індол, ізоіндол, бензофуран та бензотіофен.



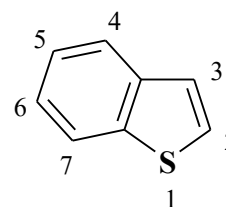
Індол



Ізоіндол



Бензофуран



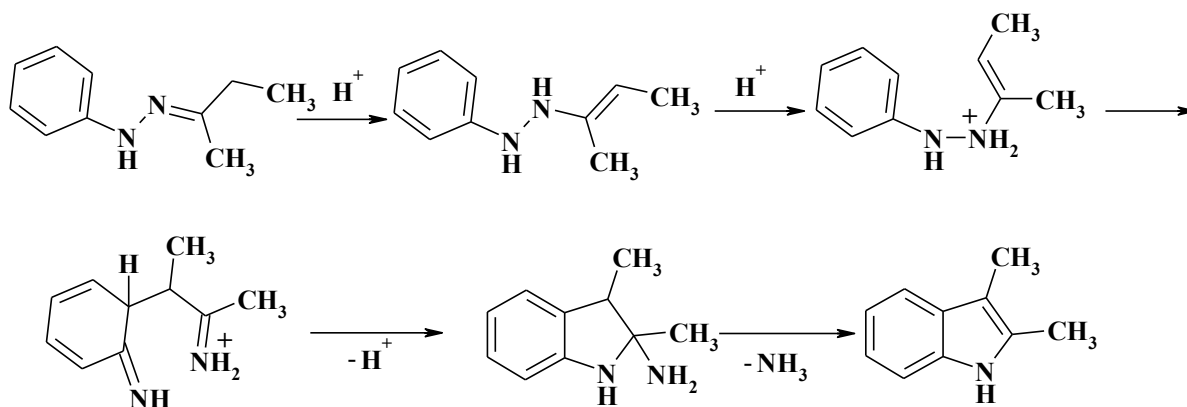
Бензотіофен

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

4.1.1. *Методи синтезу індолів*

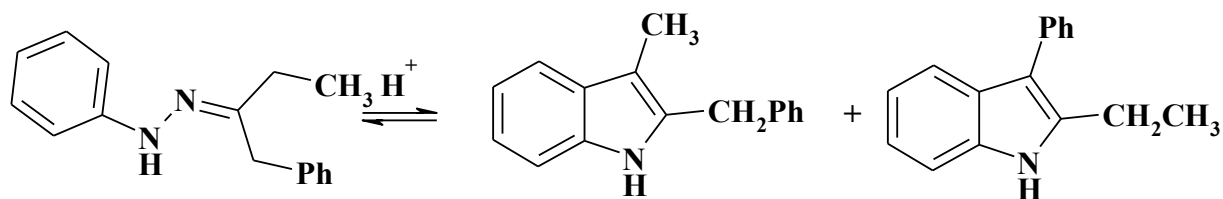
Найбільш зручним і поширеним методом побудови індольного біциклу служить анелювання пірольного кільця до бензенового. Це визначається доступністю, стабільністю і можливістю отримання різноманітних функціональних похідних бензенового ряду (в основному похідних аніліну і їх синтетичних попередників).

До таких методів належить перш за все *синтез Фішера* – циклізація арилгідрозонів за дії 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:

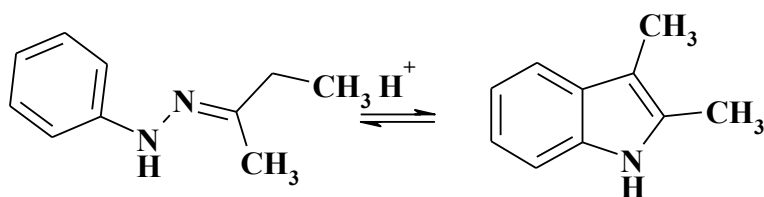


Каталізаторами реакції Фішера служать численні кислотні агенти різної природи. Так, відоме застосування протонних кислот (неорганічних і *n*-толуенсульфо кислоти в толуені), кислот Льюїса ($ZnCl_2$, PCl_3), ПФК, іонообмінних смол (Amberlist-15), спиртових розчинів HCl , $SOCl_2$ і т. п.

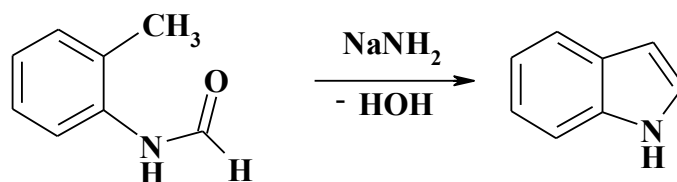
Як карбонільні компоненти можуть виступати альдегіди, кетони, кетокислоти, кетоестери, дикетони. За наявності в початковому кетоні двох метиленових груп зазвичай утворюється суміш ізомерних індолів:



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

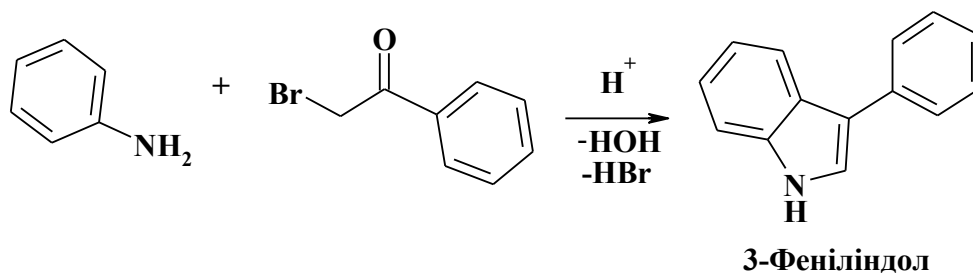


Метод *Маделунга* базується на циклізації N-форміл-*o*-толуїдину в присутності сильних основ, наприклад, аміду натрію. Реакція належить до конденсації кротонового типу. Введення інших ацильних угруповань приводить до 2-заміщених індолів.

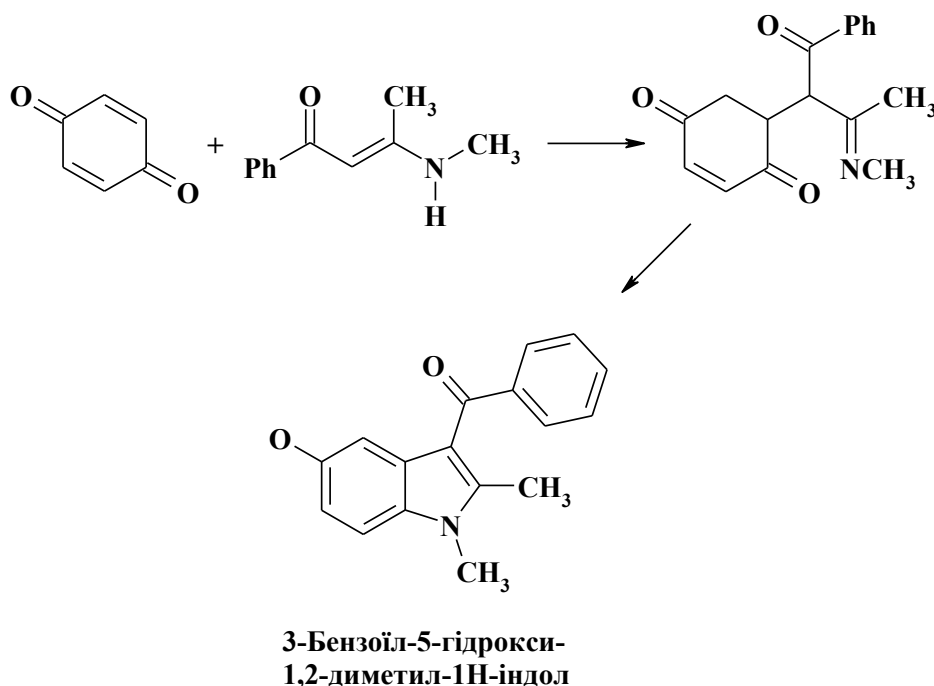


Сучасний варіант передбачає використання як основи бутиллітію за кімнатної температури.

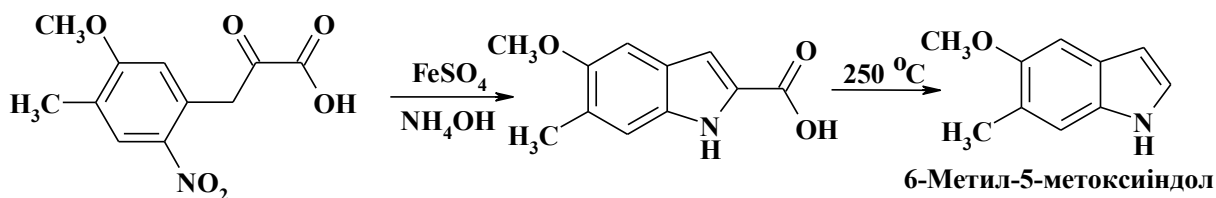
Метод **Бішлера** базується на взаємодії ариламінів з α -галоген- та α -гідроксикарбонільними сполуками в умовах кислотного каталізу, наприклад:



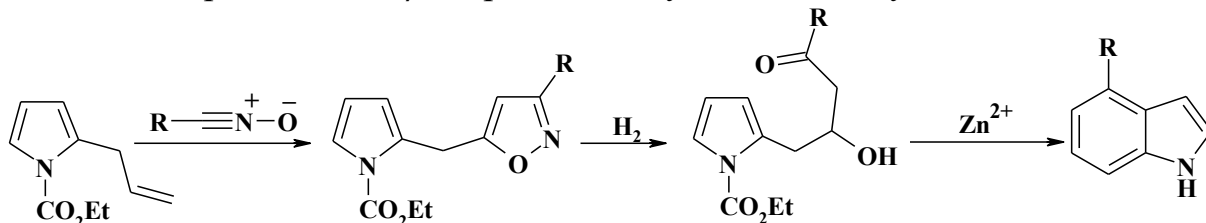
Синтез **Неніцеску** служить для отримання виключно 5-гідроксиіндолів. Реакція заснована на взаємодії вінілогів первинних або вторинних амінів з бензохіноном:



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

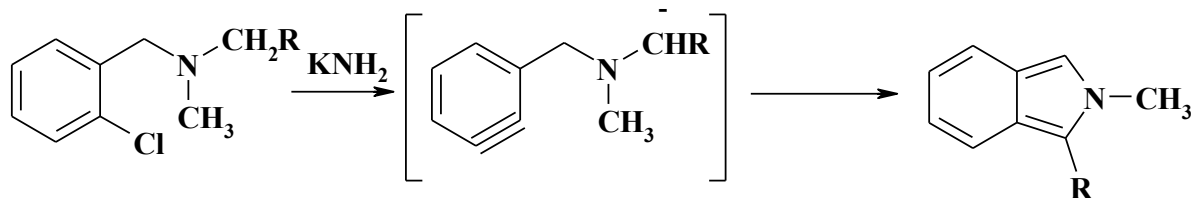


Добудова бензенowego кільця до пірольного зустрічається значно рідше, ніж навпаки. Одним із таких методів є циклоприєднання нітрil-оксиду до алілпіролу, що приводить до утворення ізоказолу. Гідрогеноліз останнього приводить до β -гідроксикетону, який циклізується в індол.

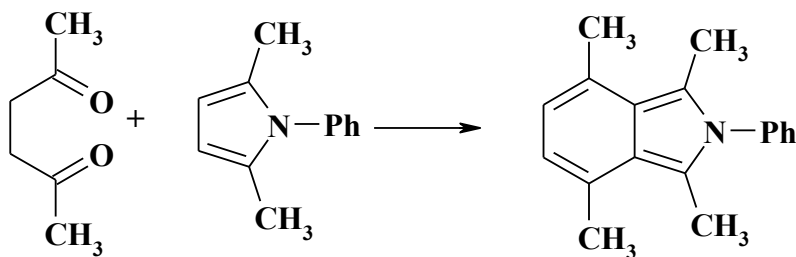


4.1.2. Методи синтезу ізоіндолів

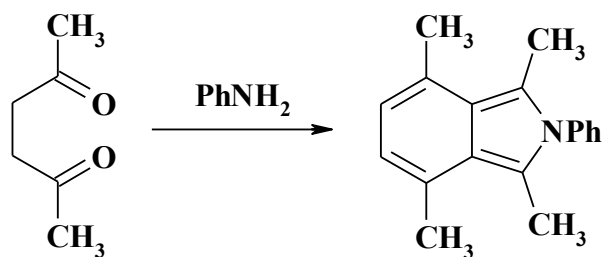
Дія сильних основ на N,N-дизаміщені o-галогенобензиламіни на першій стадії приводить до утворення дегідробензенової структури, циклізація якої приводить до формування ізоіндольної структури:



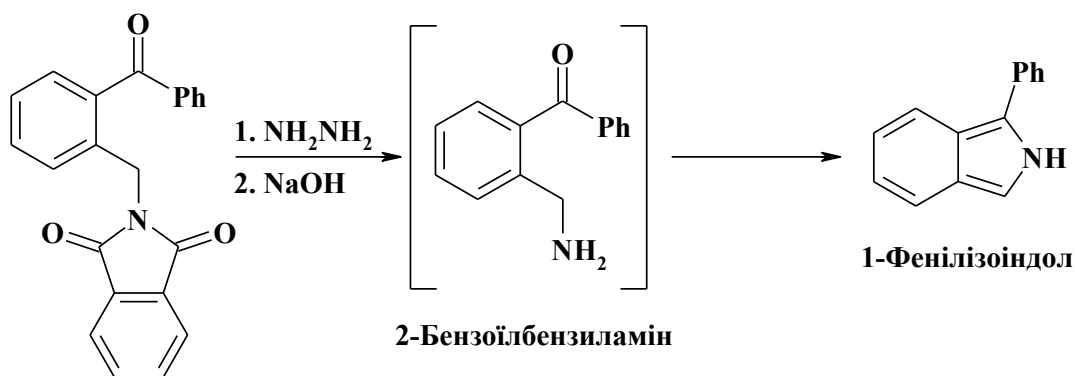
Конденсація 1,4-дикетонільних структур з 2,5-дизаміщеними піролами приводить також до утворення заміщеного ізоіндолу:



Останній можна також отримати при використанні подвійної кількості 1,4-дикетону в синтезі **Пааля – Кнорра**:

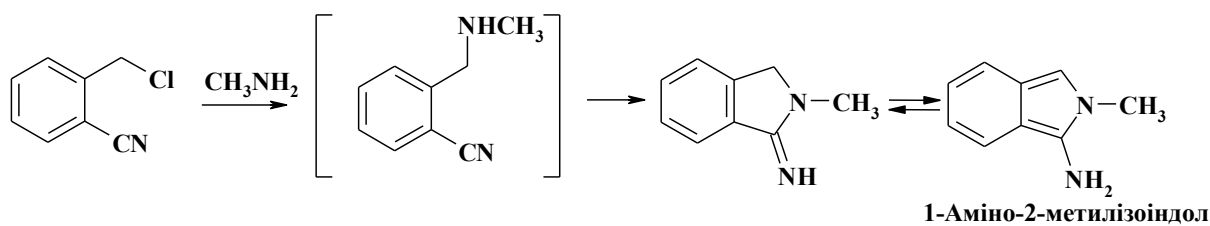


1-Арилізоіндоли можна отримати циклізацією 2-бензоїлбензиламіну. Останній у вільному вигляді не існує, а утворюється при знятті фталоїльного захисту з аміногрупи. Вихідний N-(2-бензоїлбензил)-фталаїмід отримують амідометилюванням бензофенону:

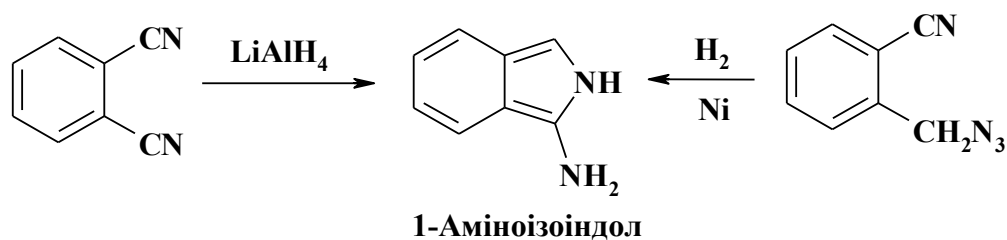


N-(2-Бензоїлбензил)фталаїмід

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

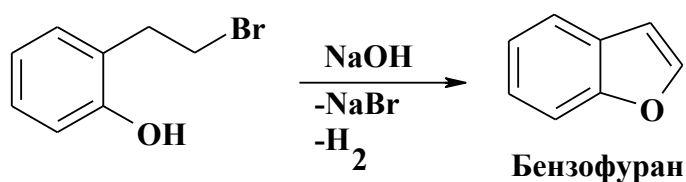
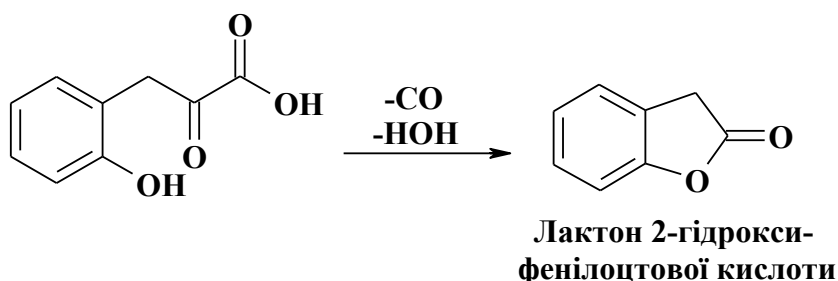


Відновлення динітрилу фталевої кислоти приводить до утворення 1-аміноізоіндолу. Аналогічний продукт утворюється при відновленні *o*-ціанобензилазиду:

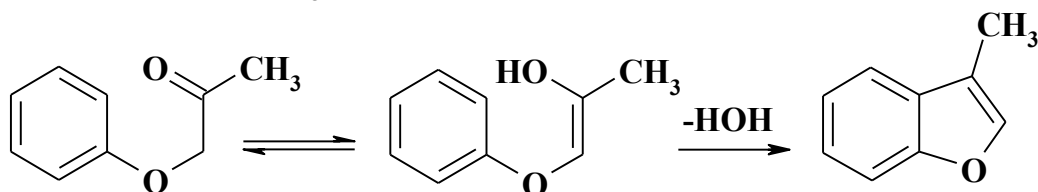


4.1.3. Синтези бензофурану та бензотіофену

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

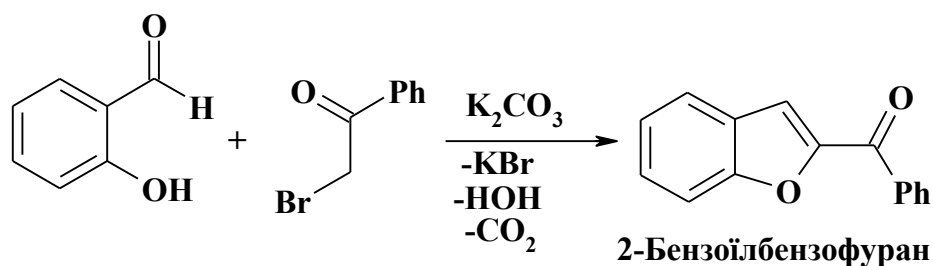


Бензофуран можна одержати при циклізації етерів фенолів у присутності $ZnCl_2$ та P_2O_5 :

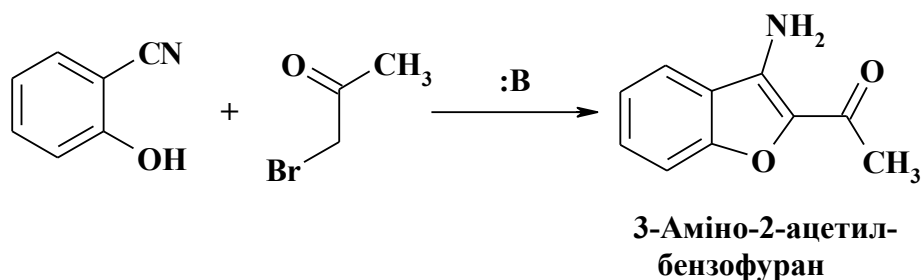


Таким же самим методом отримують 3-заміщені бензотіофени із тіофенолів.

При алкілуванні саліцилового альдегіду α -галогенкетонами отримують 2-ацилзаміщені бензофурани. Аналогічно отримують 2-заміщені бензотіофени, виходячи з тіосаліцилового альдегіду:



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



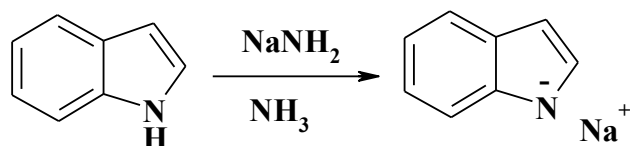
Бензотіофен або тіонафтен отримують з високим виходом при пропусканні суміші стирену та гідрогенсульфуру над каталізатором:



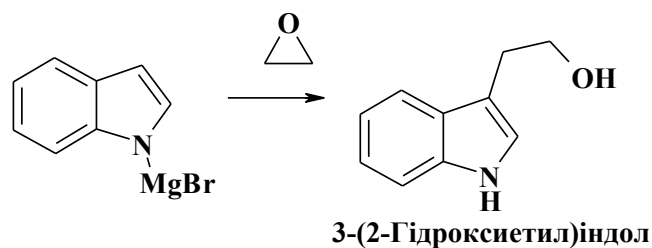
4.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

4.2.1. Хімічні властивості індолу

Індол – π -надлишкова 10π -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:

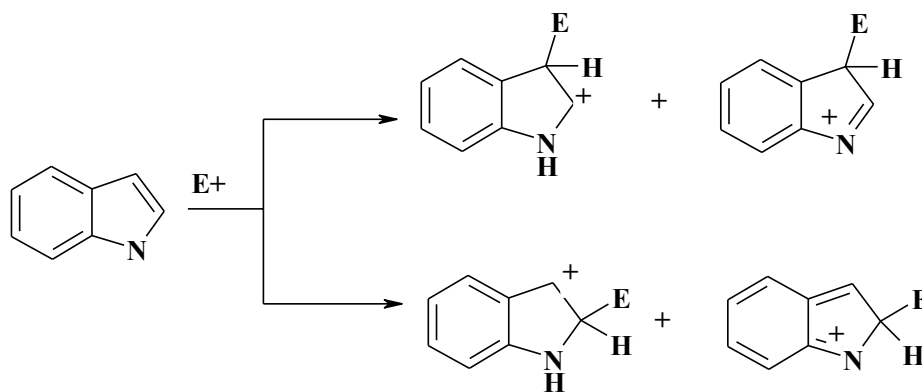


Солі Li, K і Mg утворюються при взаємодії індолу з BuLi, *t*-BuOK і RMgX відповідно. Індоліл-аніон амбідентний і здатний реагувати з електрофілами по атому Нітрогену або атому Карбону в положенні 3. Напряму процесу також, як і у разі піролу, певною мірою визначається природою металу і умовами проведення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



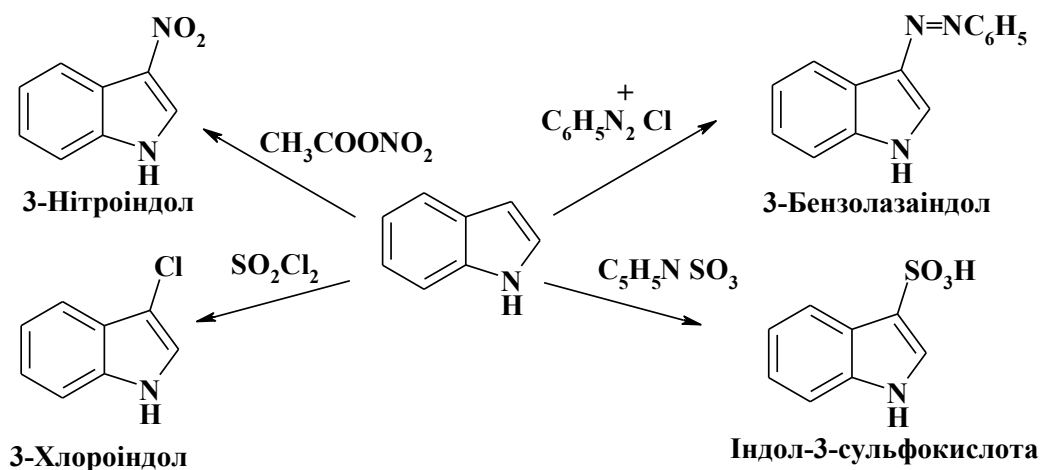
Аналогічно піролу індол ацидофобний і дуже чутливий до окисників, тому вибір умов електрофільного заміщення вимагає таких самих підходів, що і у разі піролу.

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):



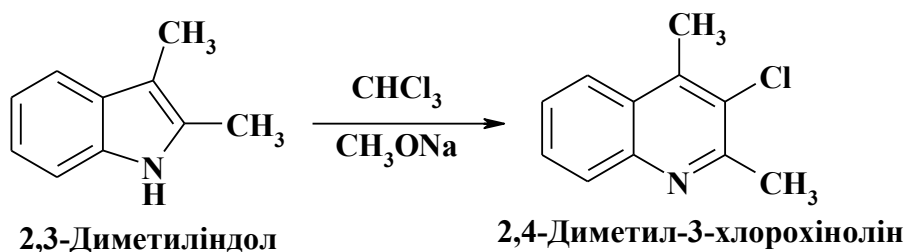
Катіон, що утворюється при атаці електрофілом по положенню 3, ефективно стабілізований за участю атома Нітрогену, тоді як для ізомерного катіона неможлива стабілізація без порушення ароматичності бензенового кільця.

Так, при нітруванні, сульфуванні та галогенуванні отримують 3-заміщені індоли:

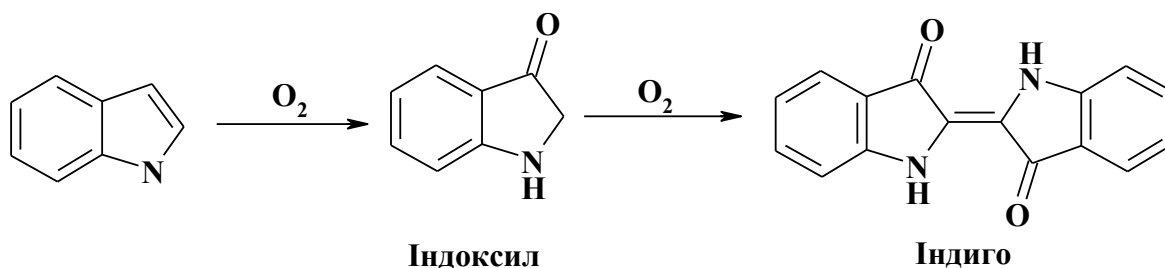


Якщо β -положення зайнято, то реакції електрофільного заміщення відбуваються по α -положенню.

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

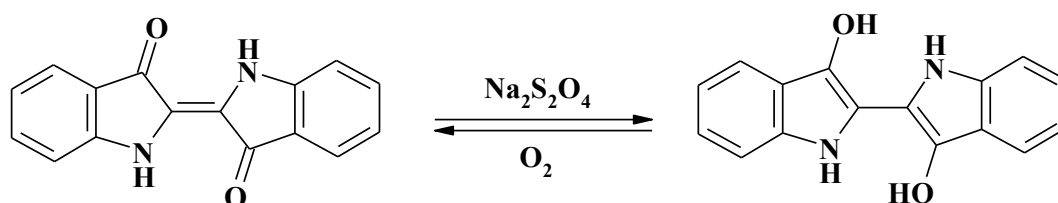


Індол легко окиснюється киснем повітря з утворенням індоксилу, якому притаманна радикальна димеризація. Саме цими процесами обумовлена нестійкість індолів на повітрі. Подальше окиснення індоксилу приводить до утворення індиго – однієї з перших індивідуальних органічних сполук, одержаних людиною ще в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

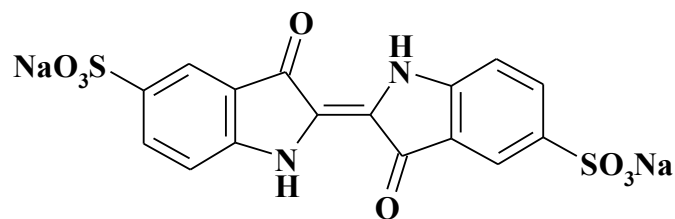


Синтетичним шляхом індиго було вперше добуто в 1896 році. На сучасному етапі найбільш розповсюджений метод синтезу індиго – це взаємодія аніліну з монохлорацетатом натрію з наступним окисненням індоксилу киснем повітря.

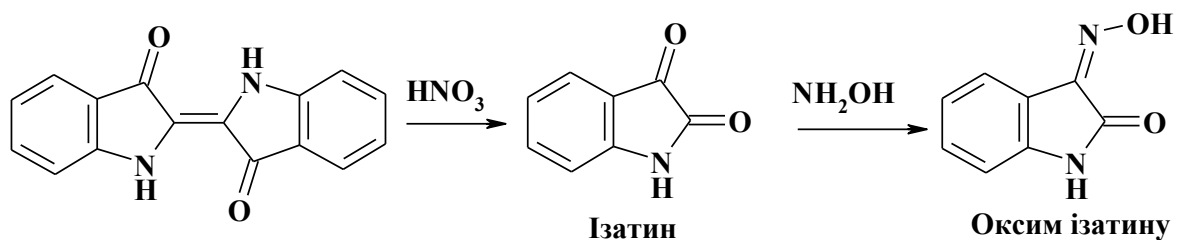
Молекула індиго має *транс*-будову та два внутрішньомолекулярні водневі зв'язки. У присутності відновників індиго переходить у лейкоснову – біле індиго, яке, на відміну від синього, добре розчиняється у воді. На повітрі відбувається зворотній процес – окиснення:



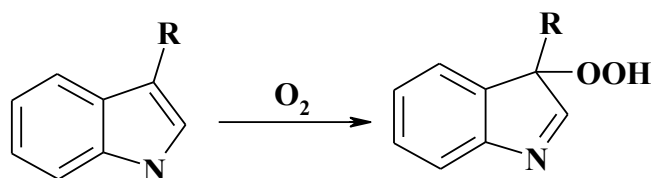
При сульфуванні індиго утворюється індиго 5,5'-дисульфокислота, динатрієва сіль якої відома під назвою індигокарміну. Він використовується як харчовий барвник і як індикатор в аналітичній хімії.



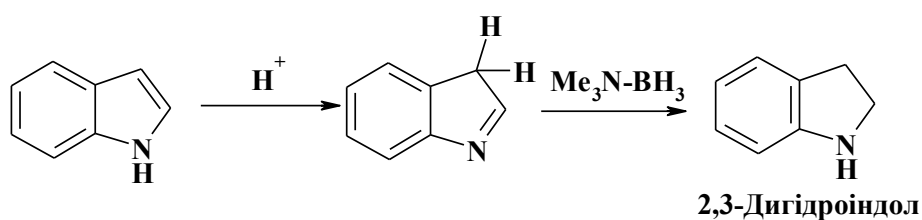
При окисненні індиго нітратною або хромовою кислотами утворюється ізатин. В реакції конденсації ізатин вступає по β -карбонільній групі:



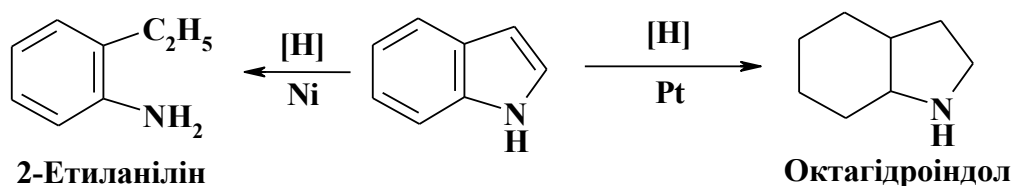
3-Заміщені індоли при окисненні утворюють пероксиди:



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

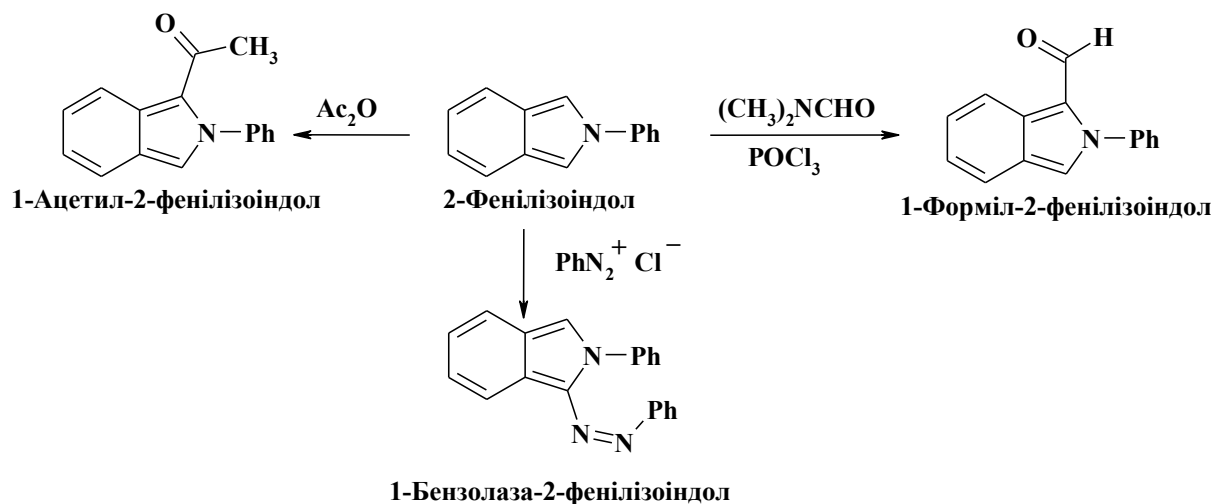


Відновлення індолу ніколом Ренея приводить до утворення 2-етиланіліну, а гідрування на платині – до октагідроіндолу:



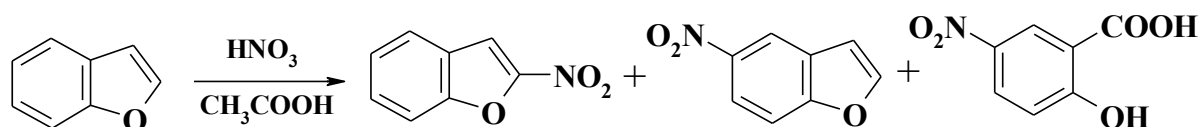
4.2.2. Хімічні властивості ізоіндолу

Реакції електрофільного заміщення для ізоіндолу ідуть в перше та третє положення системи. Реакційна здатність цих положень значно вища, ніж у моноциклічного аналога – піролу. Так, ацилювання проходить без каталізатора. Легко відбуваються реакції зі слабкими електрофілами, такими як реактив Вільсмайєра та солі діазонію:

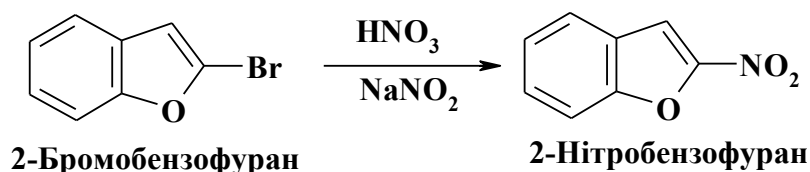


4.2.3. Хімічні властивості бензофурану та бензотіофену

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

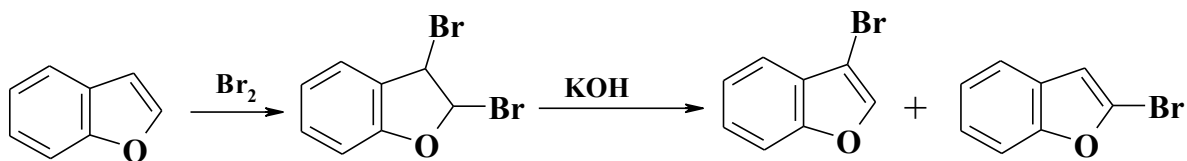


Зазвичай у бензофурані заміщення проходить по 2 та 3 положеннях. У тому разі, коли вони зайняті, заміщення іде в 5 положення бензенового кільця. Однак при дії сильних електрофільних реагентів заміщення може проходити при зайнятому положенні 2 фуранового циклу:

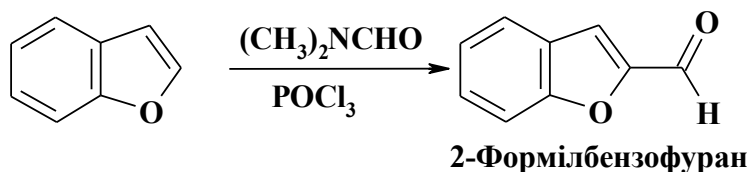


При взаємодії бензофурану з хлором або бромом відбувається реакція приєднання по подвійному зв'язку. Продукт приєднання при нагріванні

або при дії спиртового розчину луку дає суміш 2- та 3-галогенобензофуранів.

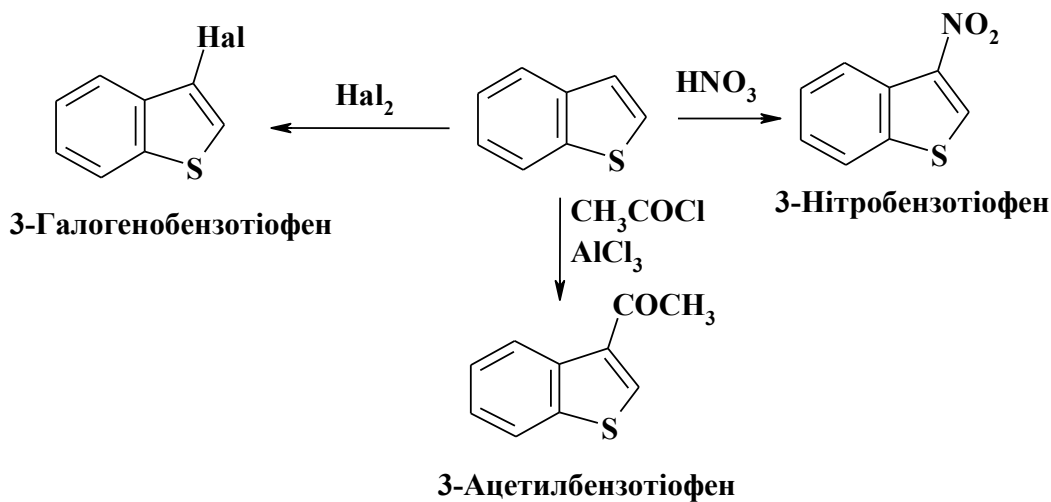


Формілювання бензофуранів за *Вільсмейсром* іде в 2 положення гетеросистеми:



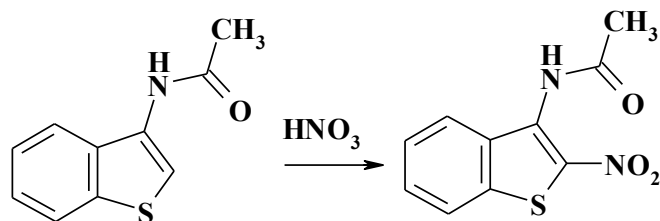
З малеїновим ангідридом, на відміну від незаміщеного фурану, бензофуран вже не взаємодіє.

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

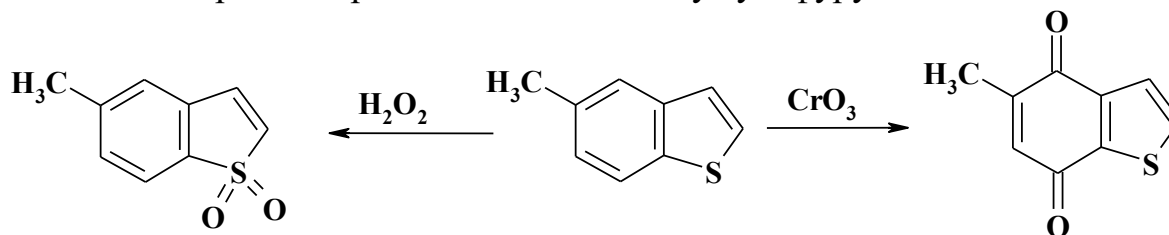


Деякі реакції, перебіг яких досить легкий для тіофену (хлорметилування, алкілування, реакція Манніха), для бензотіофену не характерні.

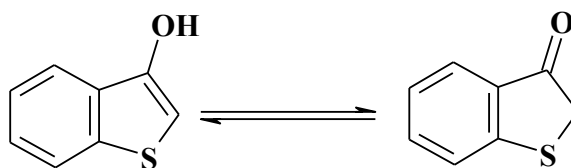
У тому разі, коли положення 3 зайняте електронодонорними замісниками, заміщення іде в положення 2 системи:



Бензотіофен досить стійкий до дії окисників. Так, лише при дії на 5-метилбензотіофен хром(VI) оксиду утворюються похідні хінону, а окиснення гідроген пероксидом іде по атому сульфуру:

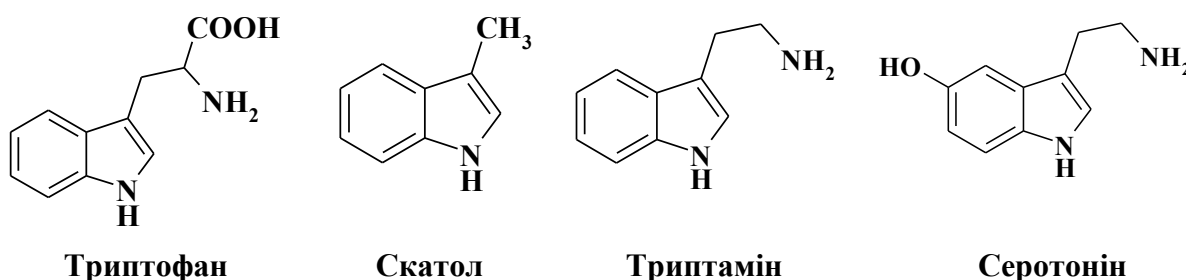


Одним із важливих похідних бензотіофену є тіоіндоксил.

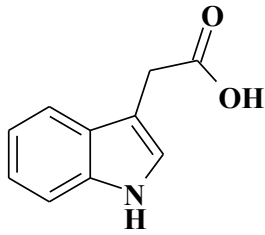


4.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

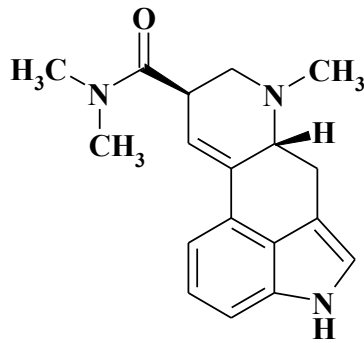
Індол входить до складу незамінної амінокислоти – триптофану, продуктом метаболізму якого є 3-метиліндол (скатол), що має запах фекалій. У невеликих кількостях скатол додавали в композицію відомих парфумів “Красная Москва” як стабілізатор запаху.



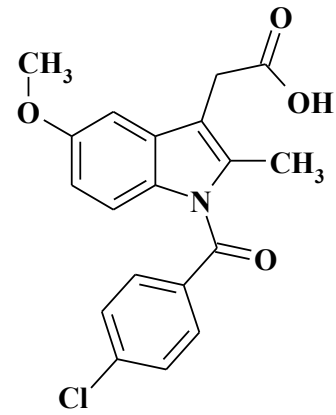
Біогенний амін (що виробляється самим організмом) – триптамін є одним з найважливіших метаболітів триптофану, який відповідає за психічне здоров'я людини. В організмі тварин серотонін виконує дуже важливу роль нейротрансмітера в центральній нервовій, а також серцево-судинній і шлунково-кишковій системах.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



**β-Індолілоцтова
кислота**



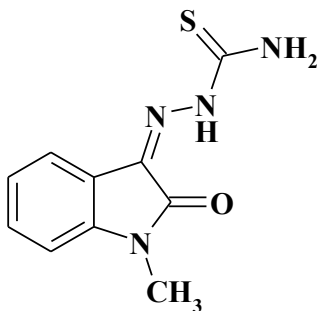
**Діетиламід лізергінової
кислоти**



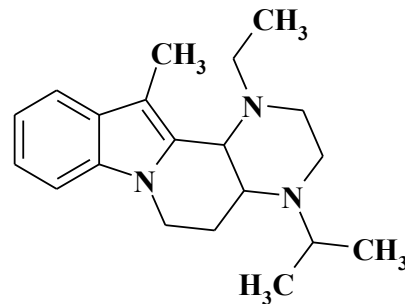
Індометацин

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

Тіосемикарбазон 1-метилізатину виявляє протівірусну активність. Атіпразин є гіпотензивним агентом.



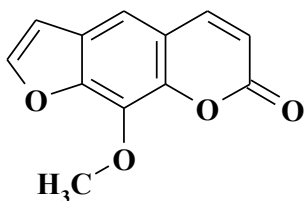
Тіосемикарбазон 1-метилізатину



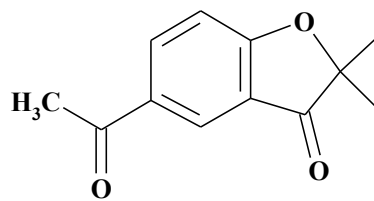
Атіпразин

Бензофуран є вихідною речовиною для виробництва кумарино-інденових смол.

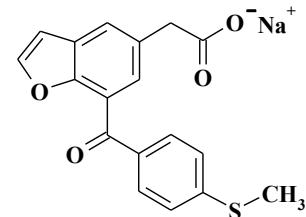
8-Метоксипсорален, який зустрічається у плодах інжиру, містить у своєму складі бензофурановий фрагмент. Він із середини 80-х років минулого століття використовується для лікування одного із різновидів раку крові – Т-клітинної лімфоми. Спізофурон використовується для лікування виразки шлунку, а тіфурак натрію є неопіїдним анальгетиком.



8-Метоксипсорален

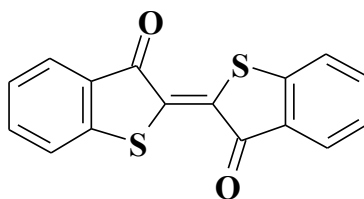


Спізофурон



Тіфурак натрію

З похідних бензотіофену слід виділити клас тіоіндигоїдних барвників. В основі їх лежить аналог індиго – тіоіндиго.

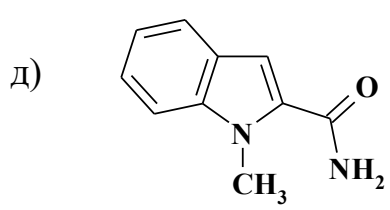
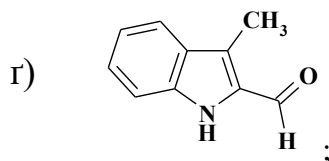
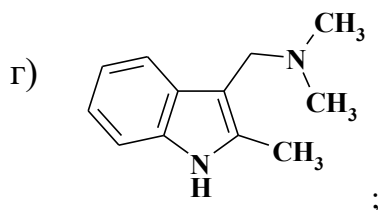
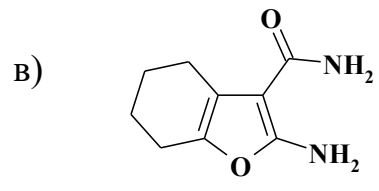
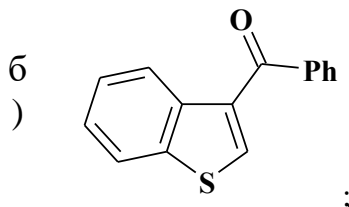
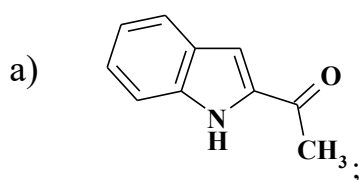


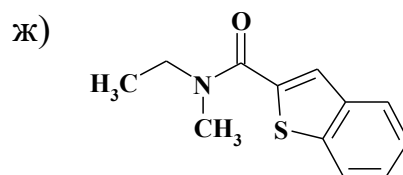
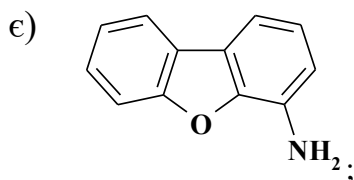
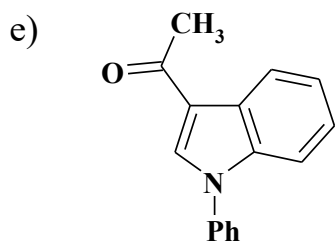
Тіоіндиго

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

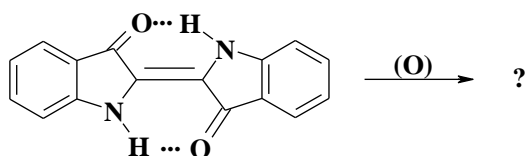
Контрольні питання та вправи

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 властивості 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:



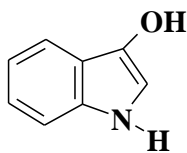


14. Яка сполука утворюється при окисненні індиго нітратною кислотою?



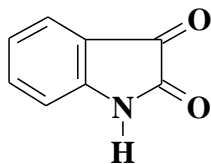
- 1) індиго біле;
- 2) ізатин;
- 3) індол;
- 4) пірол;
- 5) індоксил.

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?

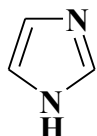


- 1) NH_2OH ;
- 2) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$;
- 3) $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$;
- 4) CH_3COCl .

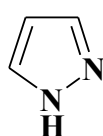
РОЗДІЛ 5

П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

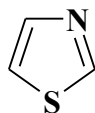
Представниками групи п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома та більше гетероатомами є імідазол, піразол, тіазол, оксазол, ізоксазол, триазол, оксадіазол, тіадіазол, тетразол та інші.



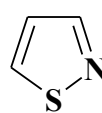
Імідазол



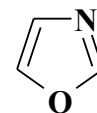
Піразол



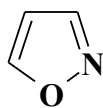
Тіазол



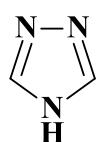
Ізотіазол



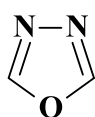
Оксазол



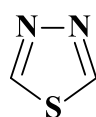
Ізоксазол



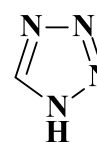
1,2,4-Триазол



1,3,4-Оксадіазол



1,3,4-Тіадіазол

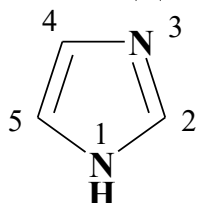


Тетразол

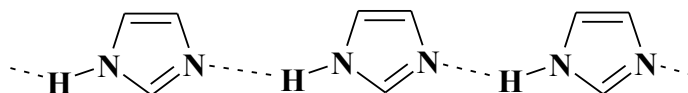
Оскільки в цих сполуках принаймні один з гетероатомів є Нітроген, вони отримали назву **азоли**.

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, тому порівняно з фураном, піролом та тіофеном знижує реакційну здатність азолів у реакціях електрофільного заміщення.

5.1. ІМІДАЗОЛ

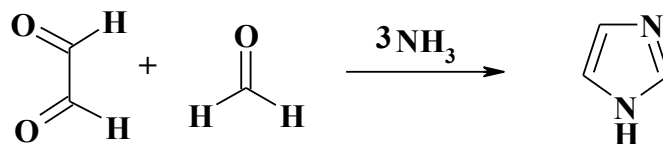


Імідазол є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми Нітрогену розміщені в 1,3 положенні. Це безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 90 °С, т. кип. 256 °С), добре розчинна у воді, етанолі та діетиловому етері. В неполярних розчинниках імідазол за допомогою міжмолекулярних водневих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

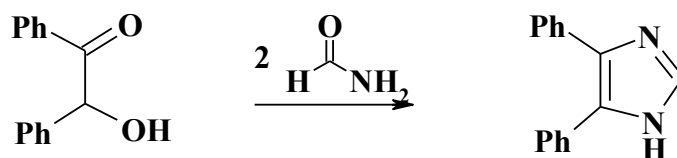


5.1.1. Методи синтезу імідазолу

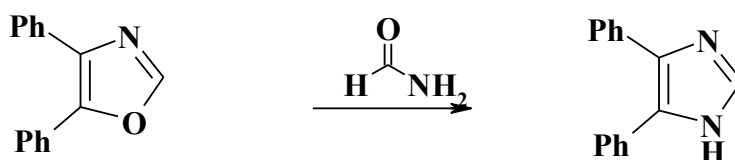
Імідазол та його похідні часто отримують взаємодією 1,2-дикарбонільних сполук з амоніаком та альдегідами. Сам імідазол синтезують із гліоксалу, амоніаку та формальдегиду:



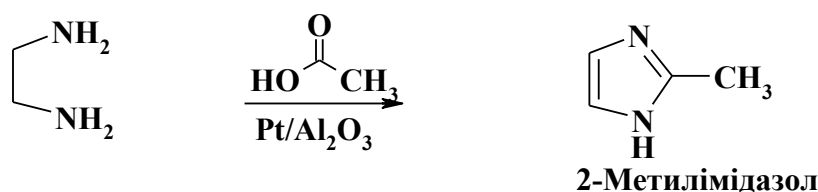
Інший метод формування імідазольного циклу базується на реакції α -оксикетонів з надлишком формаміду за температури 150–180 °С. У результаті можна отримувати 4,5-дизаміщені імідазоли:



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

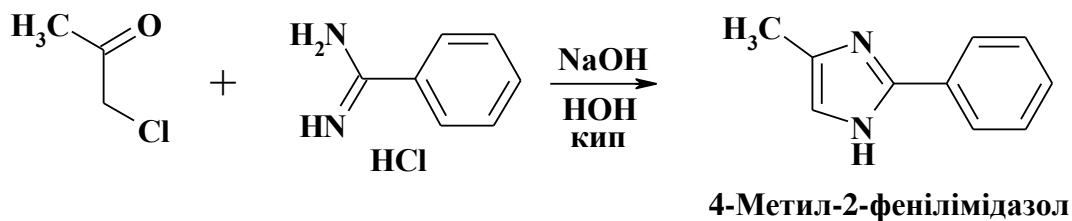


Взаємодія 1,2-діамінів з відповідними спиртами, альдегідами або насиченими карбоновими кислотами над каталізатором Pt/Al₂O₃ за температури 400 °С приводить до утворення 2-заміщених імідазолів:

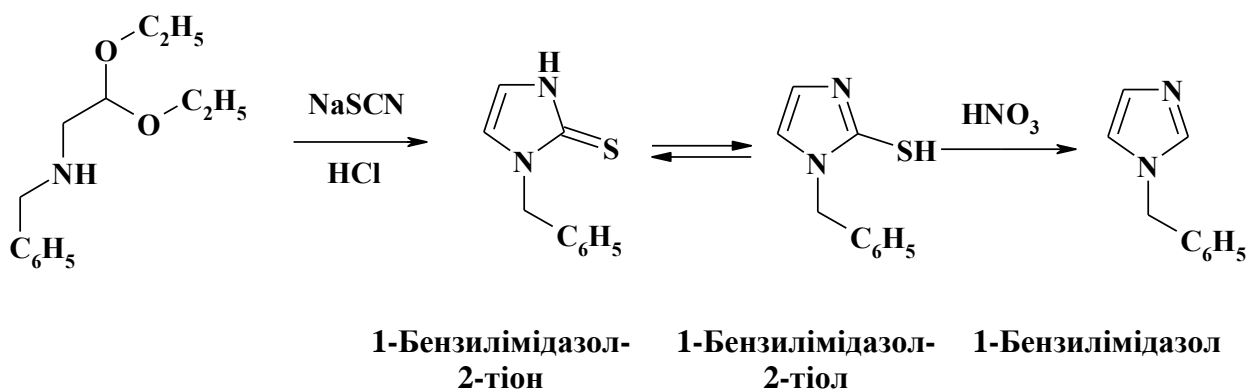


Ця реакція набула промислового значення.

Препаративним методом формування імідазольного кільця є реакція α -галогенкарбонільних сполук з амідинами:

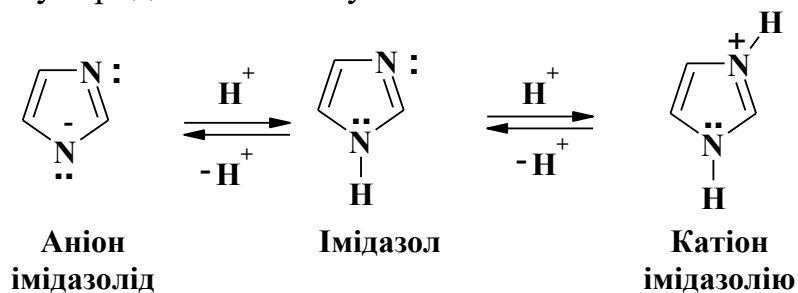


α -Амінокарбонільні сполуки або їх похідні із прихованою карбонільною функцією реагують з натрій роданідом або ізотіоціанатами з утворенням імідазол-2-тіонів, у яких меркаптогрупа може легко бути видалена дією окисників:

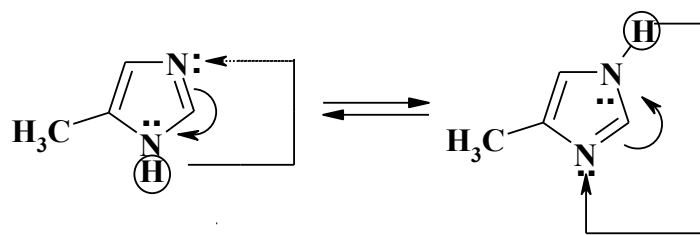


5.1.2. Хімічні властивості імідазолу

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



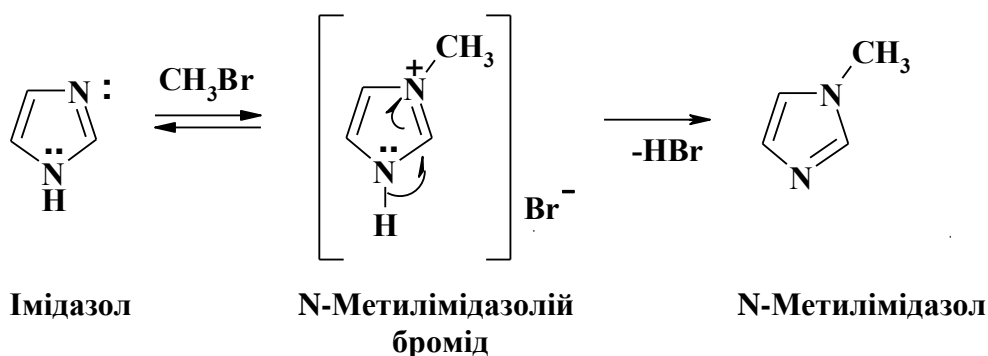
Імідазолу та його гомологам властива прототропна (азольна) таутомерія, в результаті якої положення 4 та 5 імідазольного циклу є рівноцінними:



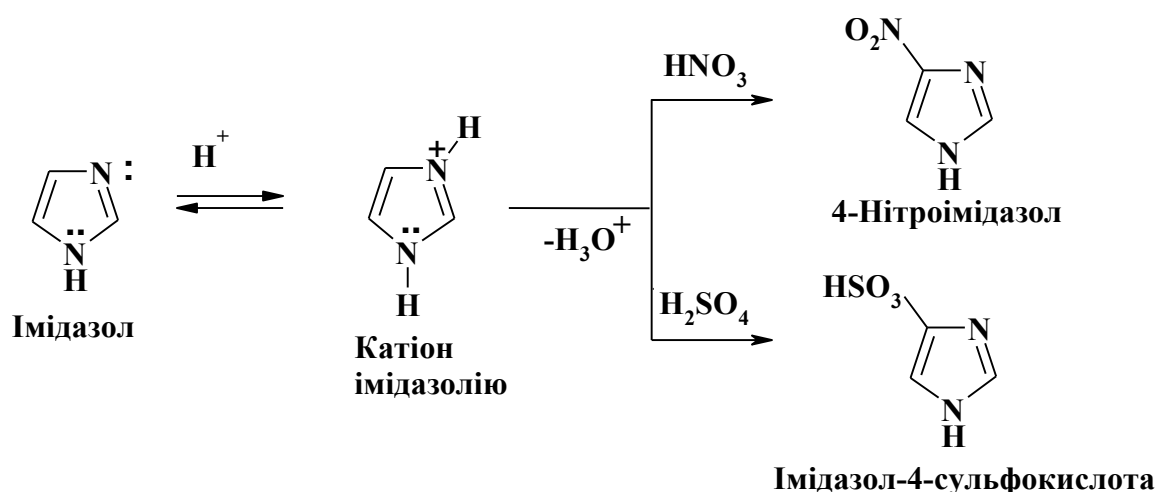
4(5)-Метилімідазол

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

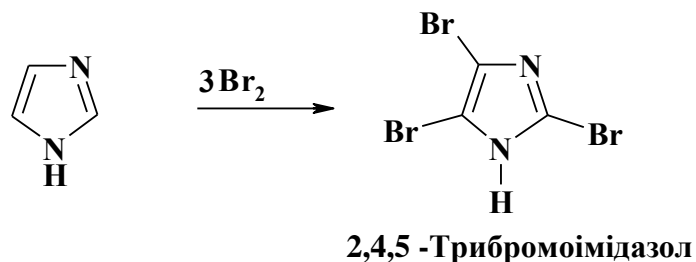
Алкилування імідазолу проходить по піридиновому атому Нітрогену і приводить до утворення солі N-алкілімідазолію, яка відщеплює галогеноводень і перетворюється на кінцеву сполуку – N-алкілімідазол. Реакція супроводжується переносом реакційного центру:



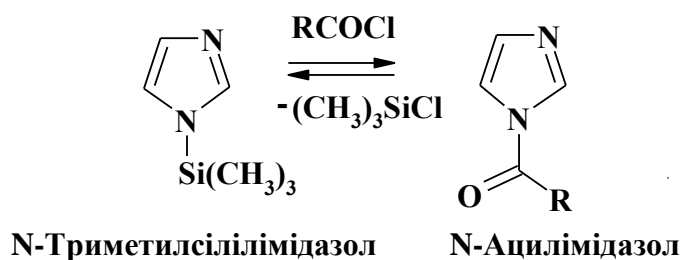
Нітрування та сульфування імідазолу іде переважно у положення 4 та 5 циклу. Ці реакції проходять у жорстких умовах внаслідок утворення в кислому середовищі малоактивного катіона імідазолію:



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

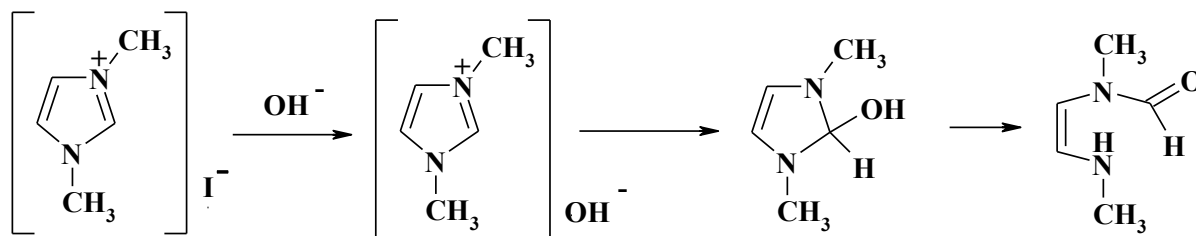


N-Ацилімідазоли можна отримати майже з кількісним виходом при взаємодії N-триметилсілілімідазолу з хлорангідритами кислот:

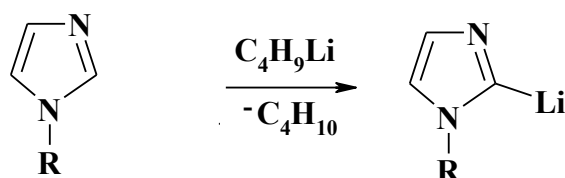


Ацильовані імідазоли мають велике значення для біохімії, оскільки їх використовують для реакцій ферментативного переацилювання.

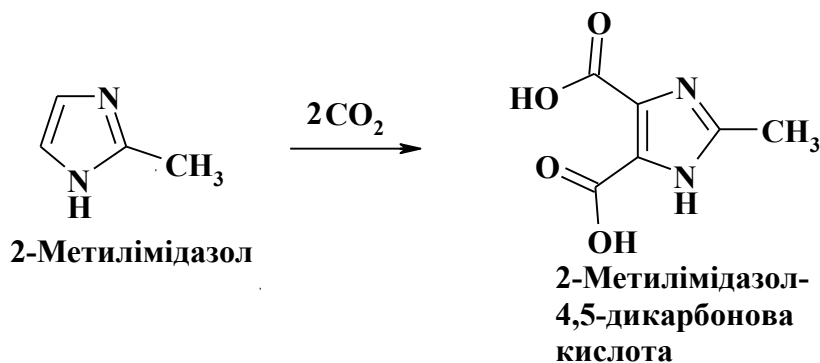
Обробка лугом солей 1,3-імідазолію приводить до руйнування імідазольного кільця до моноформіліамінів:



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

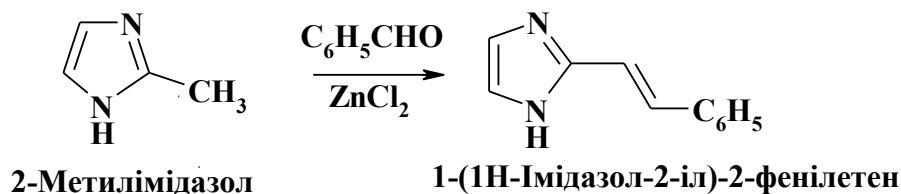


Реакція карбонізації імідазолу є препаративним методом синтезу 4,5-імідазолдикарбонових кислот. Реакція проходить за температури 260 °С в присутності поташу та кадмій флуориду під тиском 5 МПа:

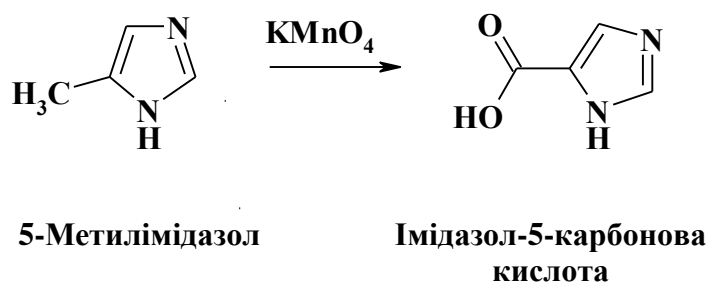


Активність алкільних груп в імідазолі залежить від їх положення в системі. Метильна група в положенні 2 досить активна, легко відщеплює протон, утворюючи аніон, що обумовлено електрофільним характером атома Карбону в положенні 2 імідазольного циклу.

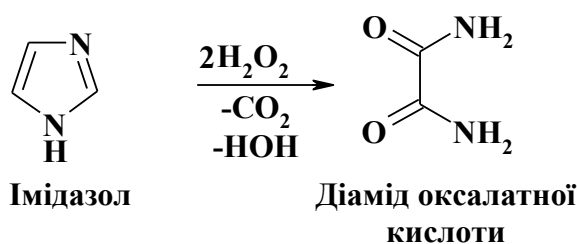
При взаємодії 2-метилімідазолу з альдегідами відбувається реакція конденсації:



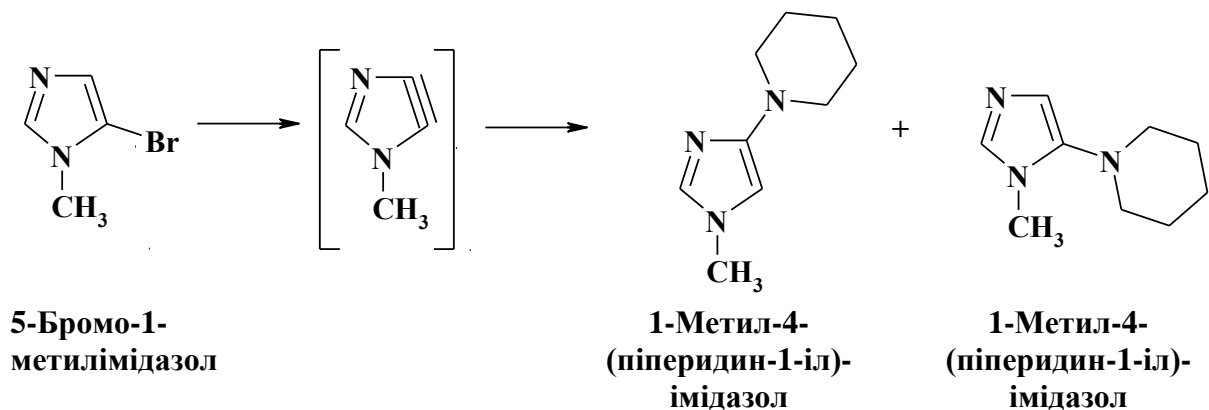
Метильні групи в положенні 4 та 5 поведуть себе, як і в бензені. Вони досить пасивні, але легко окиснюються перманганатом калію:



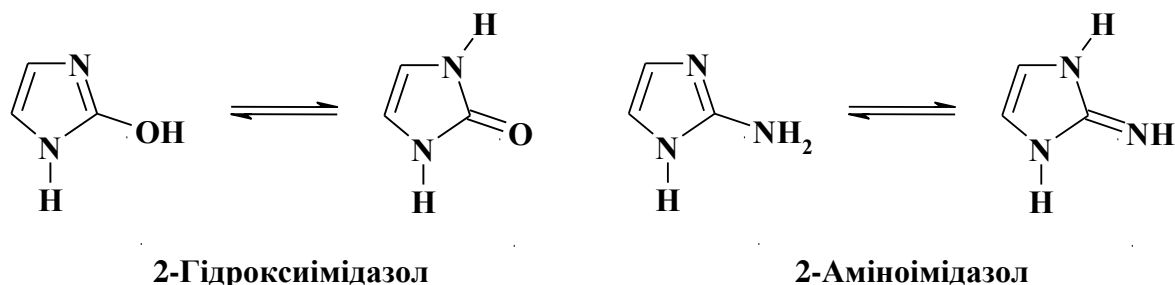
Сам імідазол стійкий до дії окисників (нітратної кислоти, хромової суміші та калій перманганату), але розщеплюється за дії пероксидів, наприклад:



Властивості атомів галогенів як замісників в імідазольному кільці цілковито 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 Броду на піперидиновий залишок в 5-бромо-1-метилімідазолу:

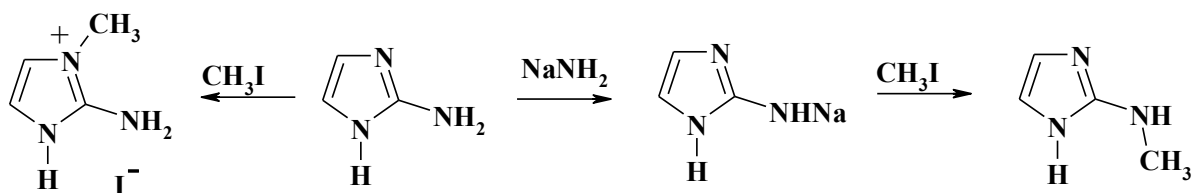


Для 2-гідроксіімідазолу та 2-аміноімідазолу характерна наявність двох таутомерних форм. Рівновага зміщена в бік окси- та іміноформи:



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

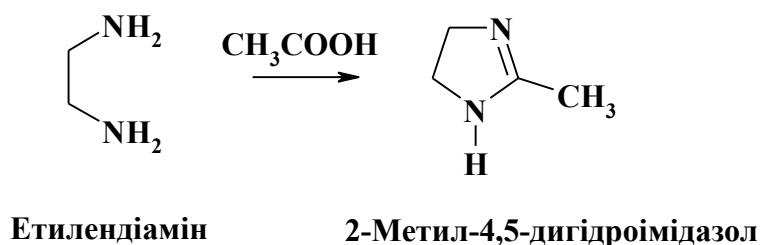
Алкілування 2-аміноімідазолів залежно від умов проведення реакції можуть проходити як по екзоциклічному, так і ендациклічному атому Нітрогену. Наприклад, при алкілуванні метилйодидом відбувається утворення імідазолієвої солі з приєднанням метильної групи по піридиновому атому Нітрогену, а при дії сильних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



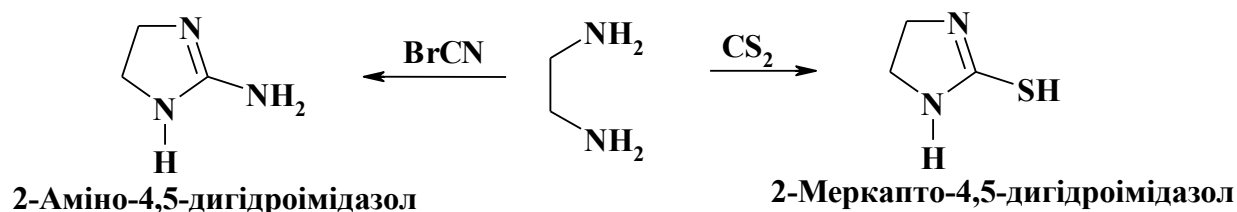
4-Аміноімідазоли можуть бути отримані відновленням 4-нітроімідазолу (вони нестійкі і можуть бути виділені тільки у вигляді солей). У реакціях ведуть себе подібно до ароматичних амінів.

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

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

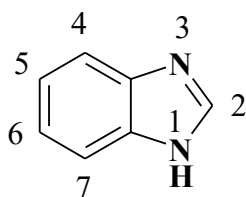


Конденсація етилендіаміну з CS₂ або бромціаном теж приводить до формування імідазолінового кільця:

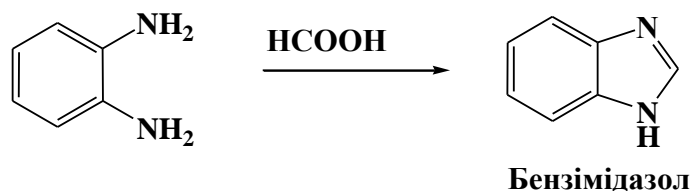


Особливе місце в ряду імідазолу належить бензімідазолу – конденсованій системі імідазолу та бензену.

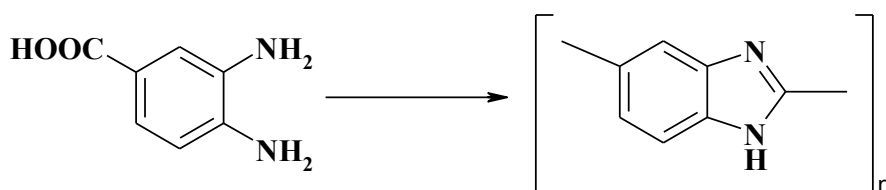
5.1.3. Хімічні властивості бензімідазолу



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 формиатної кислоти:

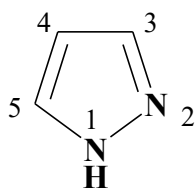


Синтез полібензімідазолу з високим виходом вдалося здійснити *Марвелу* в 1961 р. нагріванням 3,4-діамінобензойної кислоти в концентрованій сульфатній. Отриманий полімер має високу термічну стійкість.

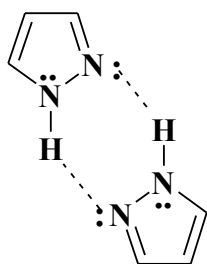


За хімічними властивостями бензімідазол багато чим нагадує імідазол. Зокрема, йому притаманні амфотерні властивості, прототропна таутомерія, реакції алкілування за участю атомів нітрогену. Проте конденсоване бензенове кільце приводить до зниження основності бензімідазолу та підвищує його кислотні властивості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

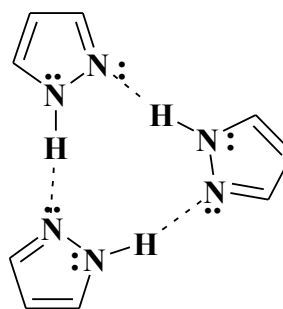
5.2. ПІРАЗОЛ



Піразол є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми нітрогену розміщені в 1, 2 положенні. Це – безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 70 °С, т. кип. 187 °С) зі слабким запахом піридину; добре розчиняється у воді, етанолі та етері. В неполярних розчинниках існує у формі димерів та тримерів.



Димер піразолу

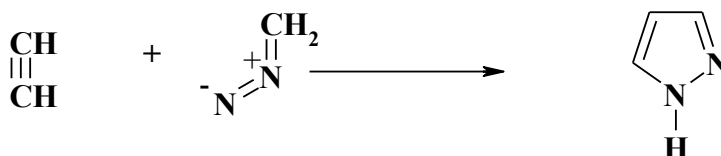


Тример піразолу

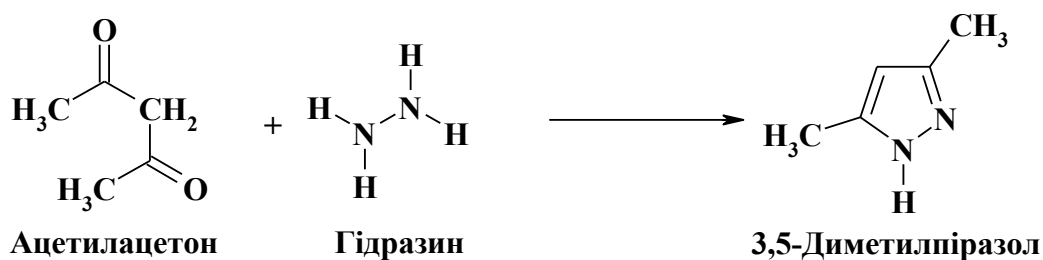
У природі піразол та його похідні не зустрічаються.

5.2.1. Методи синтезу піразолу

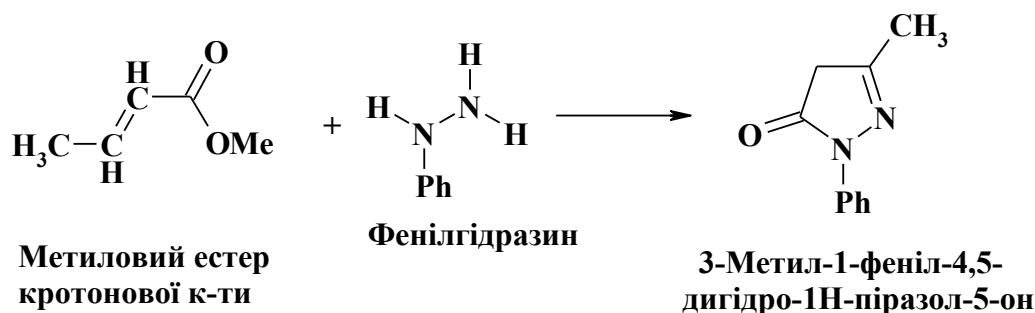
Один із найважливіших методів синтезу піразолу базується на взаємодії ацетилену з діазометаном:



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:

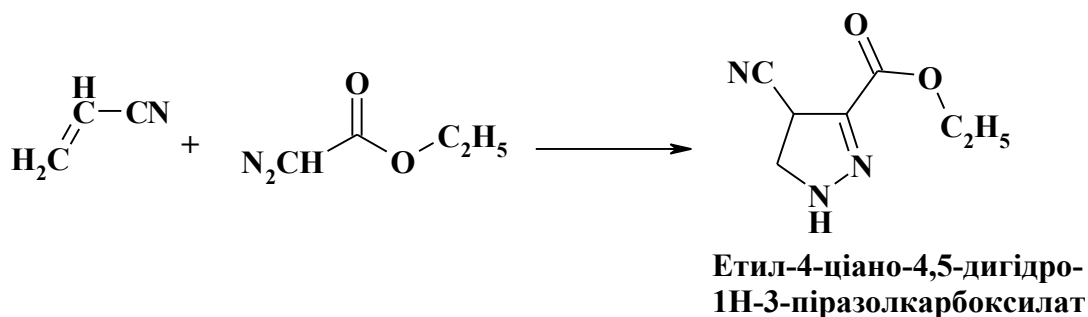


Використовуючи α -, β -етиленові або ацетиленові кислоти та їх похідні і гідразин, можна отримати піразолони та піразолідони:



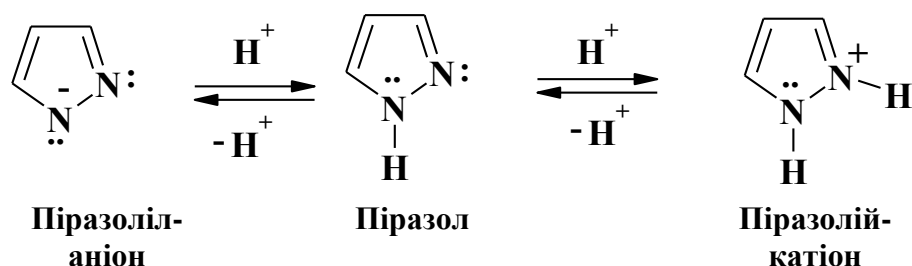
3-Метил-1-феніл-4,5-дигідро-1Н-5-піразолон також можна отримати при конденсації фенілгідрозину з ацетооцтовим естером.

При взаємодії α -, β -ненасичених кислот, α -, β -ненасичених кетонів та інших олефінових сполук з аліфатичними діазосполуками в присутності порошку міді отримують різні піразоли з задовільним виходом, наприклад:

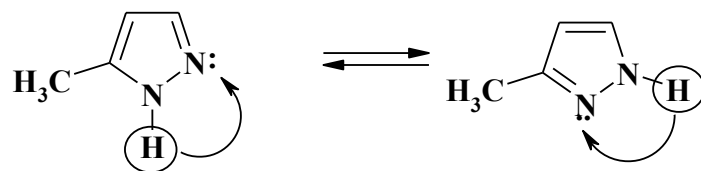


5.2.2. Хімічні властивості піразолу

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



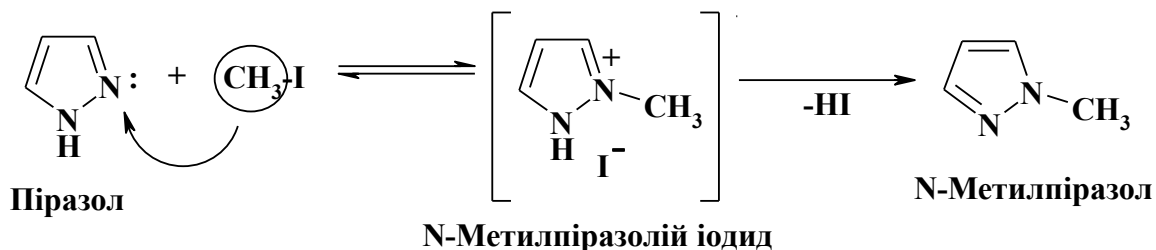
Піразолу, як і імідазолу, притаманна прототропна таутомерія. В результаті таутомерних перетворень положення 3 та 5 у молекулі піразолу рівноцінні. Міграція атома гідрогену відбувається настільки швидко, що виділити індивідуальні таутомери не виявляється можливим.



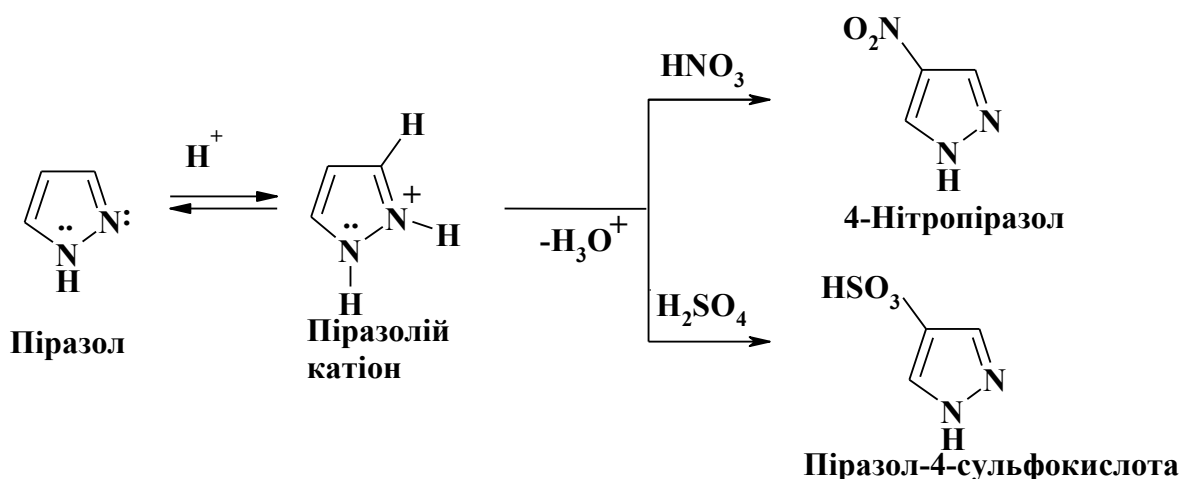
5(3)-Метилпіразол

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

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

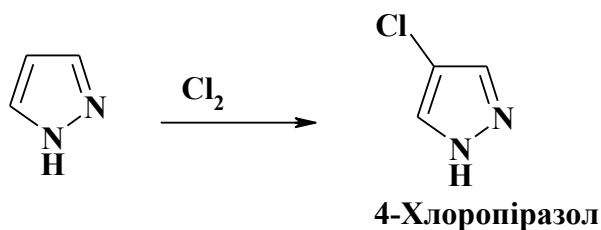


Реакції з сильними електрофільними реагентами відбуваються з утворенням 4-заміщених піразолів (по атому Карбону більш віддаленому від атомів Нітрогену). Відсутність ацидофобних властивостей дозволяє проводити нітрування та сульфування концентрованими кислотами. Обидві реакції проходять через стадію утворення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

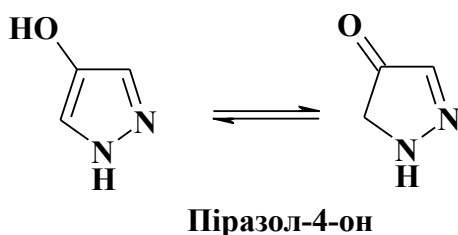


Нітрогрупа в положенні 4 піразольного циклу легко відновлюється до аміногрупи.

Галогенування піразолу проходить порівняно легко:

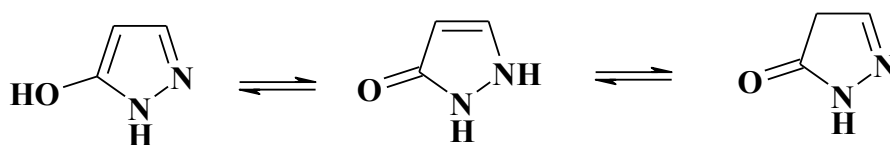


Піразол-4-они існують у двох таутомерних формах:

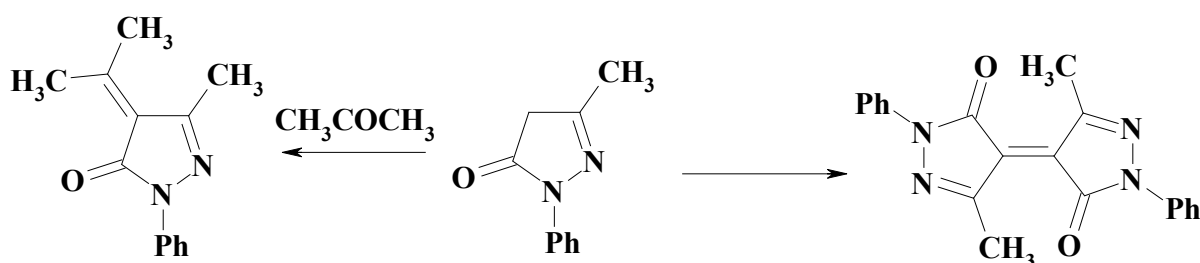


Вони є амфотерними сполуками і утворюють солі як з лугами, так і з концентрованими кислотами. Дають кольорову реакцію з ферум(III) хлоридом та легко утворюють фенілуретанові похідні по гідроксильній групі.

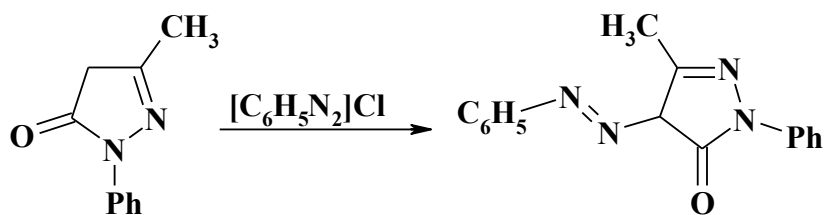
5-Оксіпіразол існує в трьох таутомерних формах, однак рівновага зміщена у бік оксоформи:



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

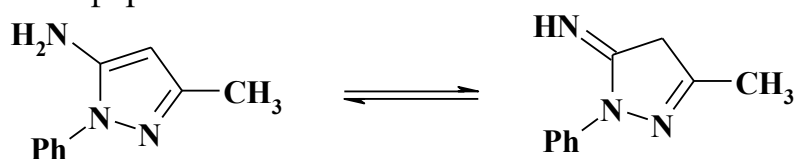


Реакція азосполучення 3-метил-1-фенілпіразол-5-ону з солями діазонію широко використовується у виробництві промислових барвників:



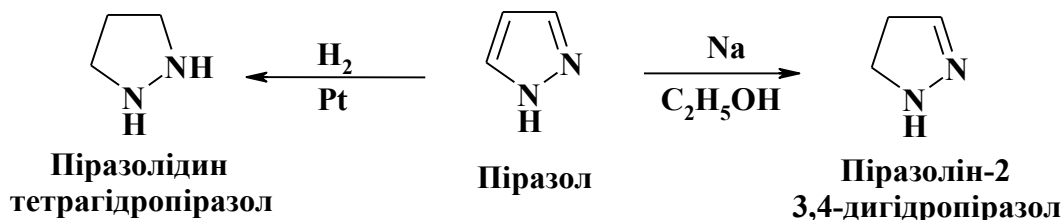
Амінопохідні піразолу вивчені менше, ніж гідроксильні похідні.

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

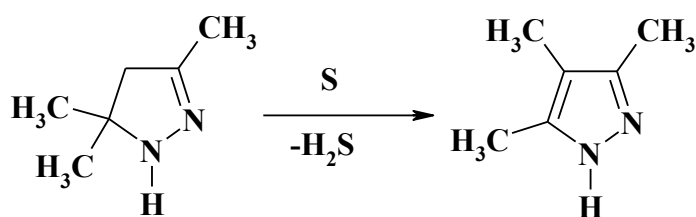
Гідрування піразолу в присутності каталізатора приводить до утворення повністю гідрованого похідного – піразолідину. При відновленні воднем в момент виділення утворюється частково гідрована форма – піразолін:



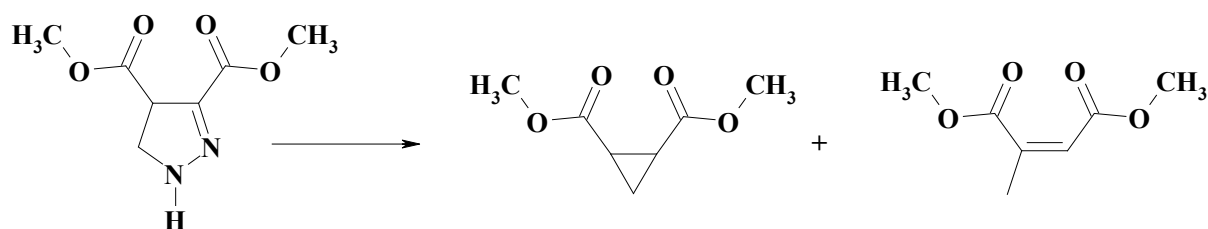
Піразолін та піразолідин є набагато сильнішими основами, ніж піразол. Вони виявляють властивості вторинних аліфатичних амінів.

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

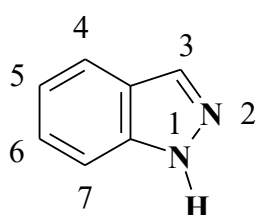
І. І. Грандберг та *А. Н. Кост* розробили метод дегідрування піразолінів за допомогою сульфуру або селену за температури 200–220 °С. Іноді таке дегідрування супроводжується перегрупуванням:



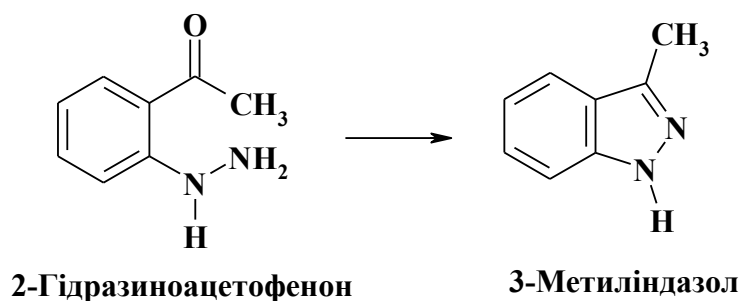
При нагріванні піразолінів виділяється азот і утворюються циклопропан або алкени:



5.2.3. Індазол



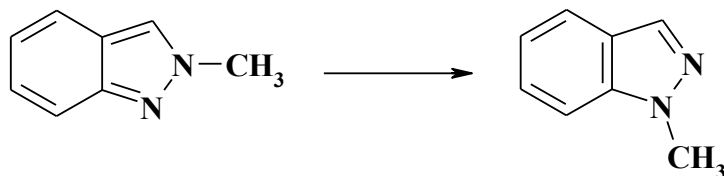
Індазол та його похідні можна отримати, наприклад, із відповідних ортозаміщених ацетофенонів:



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

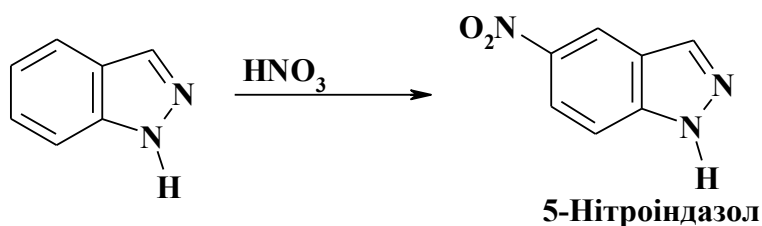


2-Алкіл- та 2-ацилізоіндазоли є досить лабільними системами і демонструють прагнення перейти в більш стабільну індазольну систему. Про це свідчить реакція фотоізомеризації 2-алкілізоіндазолів у 1-алкіліндазоли:

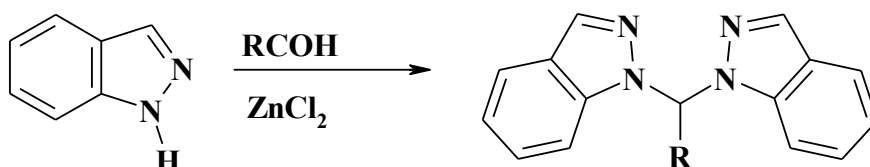


Тут також має місце стабілізація біциклічної системи при перетворенні системи спряжених зв'язків на ароматичну структуру.

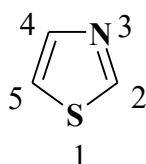
Як ароматична сполука індазол вступає в реакції електрофільного заміщення, але порівняно з індолом реакції проходять досить важко для піразольного кільця системи. Якщо галогенування проходить як по положенню 3, так і 5, то нітрування іде лише в положення 5:



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



5.3. ТІАЗОЛ



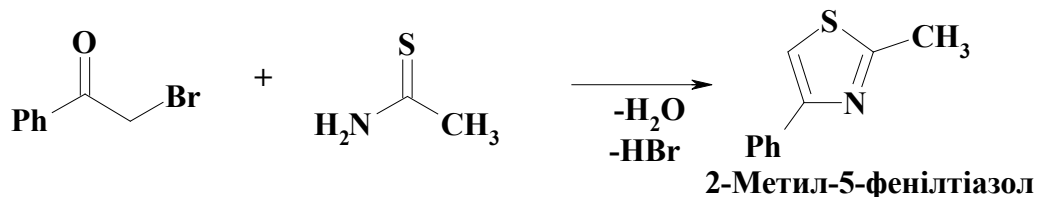
Тіазол

Тіазол – п'ятичленний гетероцикл з двома гетероатомами – нітрогеном та сульфуром, які знаходяться один від одного в β -положенні. Це

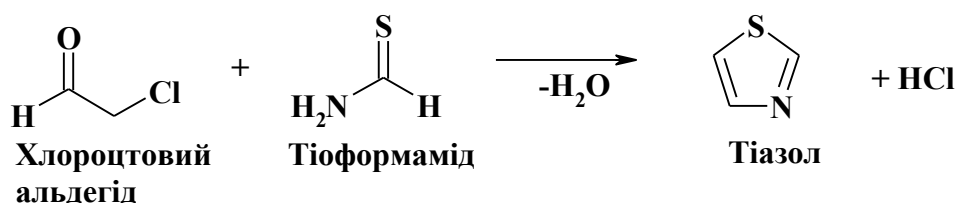
безбарвна рідина з неприємним запахом (т. кип. 117 °С), добре розчинна у воді та органічних розчинниках.

5.3.1. Методи синтезу тiazолу

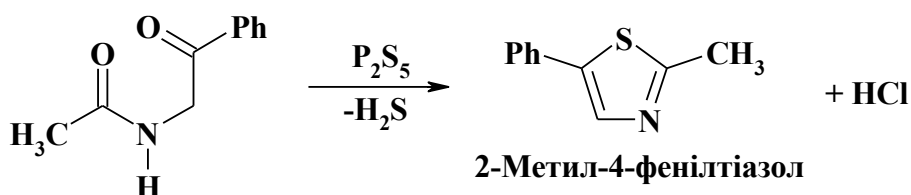
Одним із кращих методів синтезу тiazольного кільця є метод *Ганча*, розроблений ним у 1888 р. і оснований на реакції α -галогенкетонів чи α -галогенальдегідів з тiоамідами:



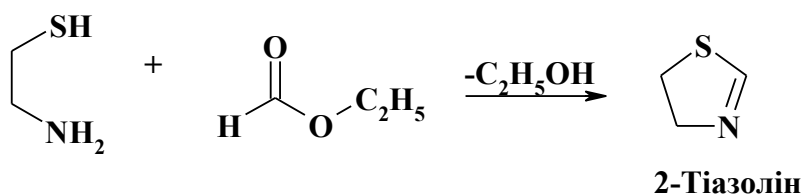
Сам тiazол отримують із хлороцтового альдегіду та тiоформаміду:



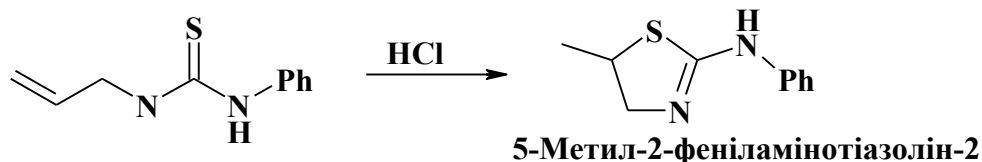
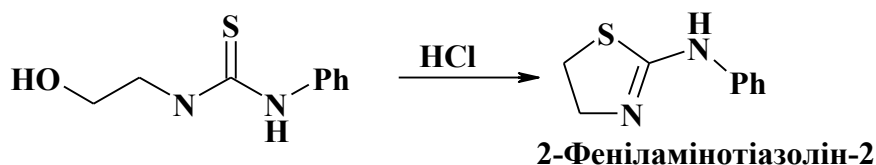
Інший метод отримання заміщених тiazолів базується на реакції α -ациламінокарбонільних сполук з пентасульфідом фосфору:



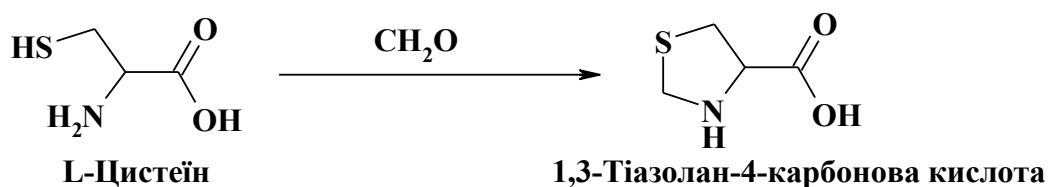
Доступним методом формування тiazолінового циклу є взаємодія β -меркаптоалкіламінів з естерами карбонових кислот:



Інший метод синтезу тiazолінів є внутрішньомолекулярна циклізація тiосечовин, утворених із 2-аміноетанолу та арилізоціанатів, в сильноокислому середовищі, або циклізація N-аліл-N¹-арилтіосечовин:

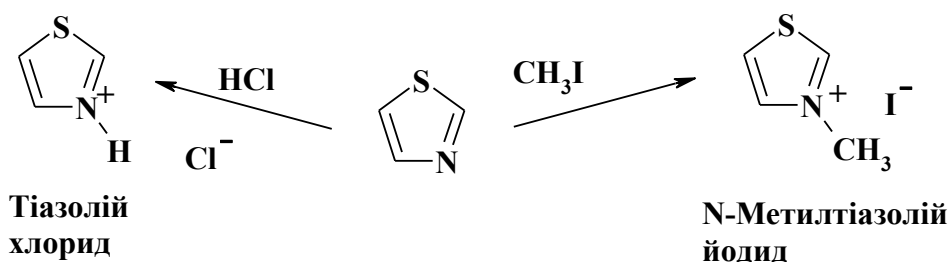


Для синтезу тіазоланового циклу виходять із β -меркаптоалкіламінів та альдегідів. Цікавим прикладом є взаємодія *L*-цистеїну з формальдегідом, яка приводить до утворення 1,3-тіазолан-4-карбонової кислоти:

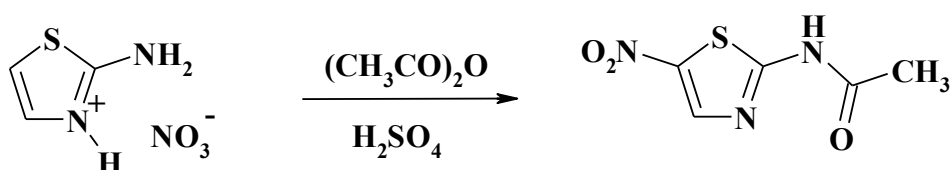


5.3.2. Хімічні властивості тіазолу

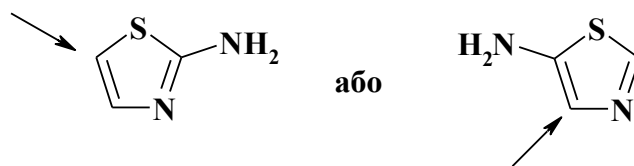
Тіазол є слабкою основою. При дії на нього мінеральних кислот він утворює солі тіазолію, а при алкілуванні галогеналканами утворює четвертинні *N*-алкілтіазолієві солі:



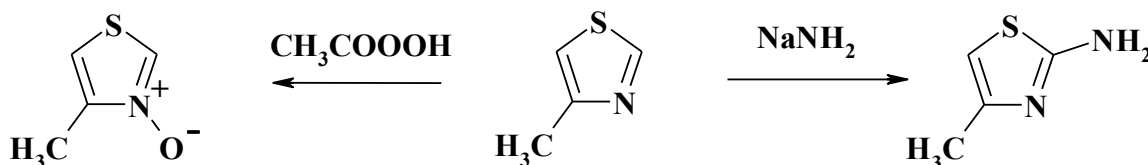
Перебіг прямих реакцій нітрування, сульфонування та галогенування проходить важко. Нітрування фенілтіазолів проходить тільки в *para*-положення бензенового кільця, а у разі наявності сильних електронодонорних замісників нітрування легко проходить в 5 положення тіазолу:



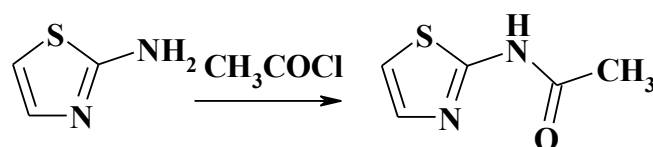
Інші реакції електрофільного заміщення – сульфурвання та галогенування – також ідуть в 4 та 5 положення за наявності електродонорних замісників у кільці.



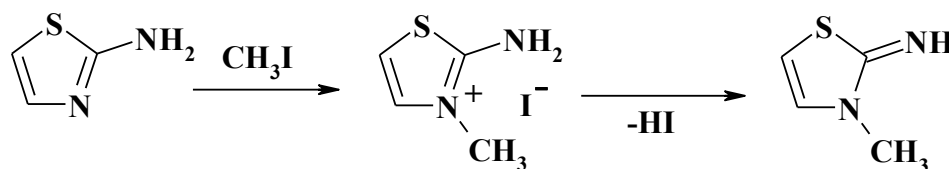
При дії на 4-метилтіазол пероксокислоти він окиснюється до N-оксиду, а нагрівання з амідом натрію приводить до утворення 2-амінопохідної:



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

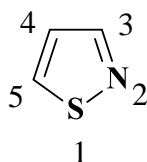


Проте, на відміну від ароматичних амінів, реакції алкілювання проходять по атому Нітрогену тіазольного кільця:



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

5.4. ІЗОТІАЗОЛ

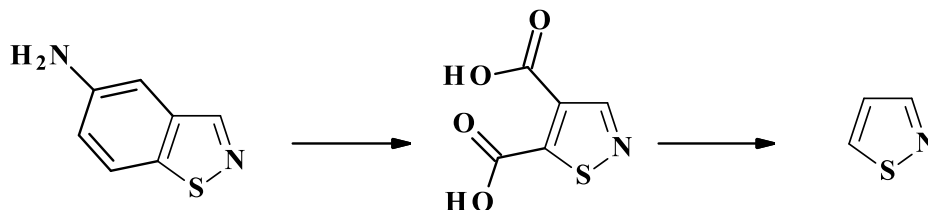


Ізотіазол

Ізотіазол - це безбарвна рідина з температурою кипіння 114,1 °С. Має характерний неприємний запах. Важко розчинна у воді. Є добрим розчинником для багатьох органічних речовин.

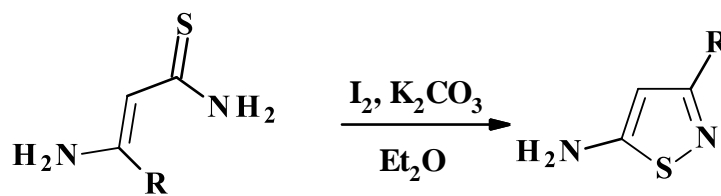
5.4.1. Методи синтезу ізотіазолу

Вперше ізотіазол отримано окисненням 5-амінобензо-1,2-ізотіазолу лужним розчином перманганату калію заступним декарбоксилюванням ізотіазол-4,5-дикарбонової кислоти.

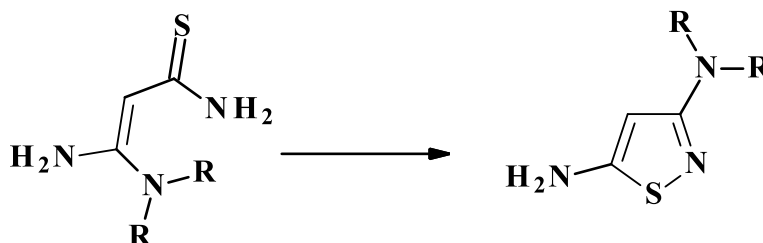


5-амінобензо-1,2-ізотіазол ізотіазол-4,5-дикарбонова кислота

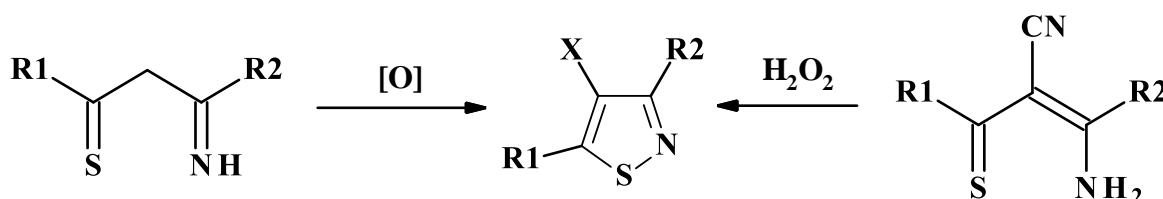
Сучасні методи синтезу ізотіазольного циклу базуються на реакціях гетероциклізації сполук, які у своєму складі мають атоми Нітрогену, Сульфуру і Карбону. Так, 5-амінопохідні ізотіазолу можна отримати окисненням амідів 2-аміноалк-1-ентіокарбонових кислот:



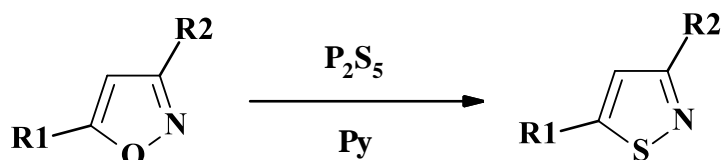
Окисненням амідів 3-аміно-3-(диалкіламіно)тіоакрилової кислоти утримують 3,5-діамінопохідні ізотіазолу.



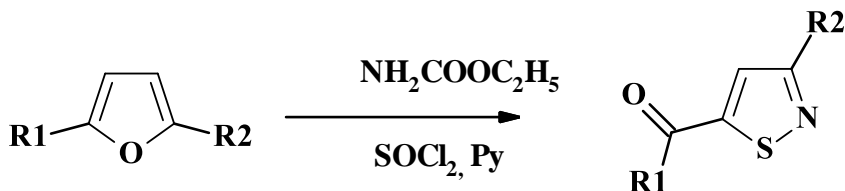
При окисненні сполук, які містять у 1 та 3 положенні тіокарбонільну та іміно- чи аміногрупи, відбувається циклізація з утворенням ди- або тризаміщених ізотіазолів.



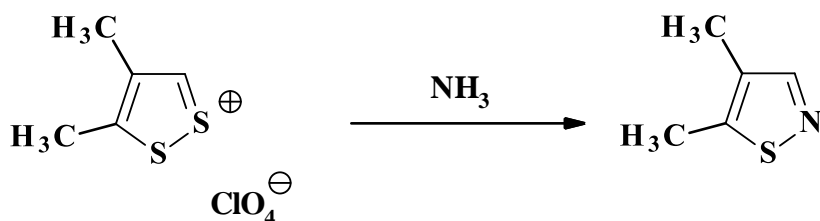
При взаємодії 3,5-диарилзаміщених ізоксазолів з фосфор (V) сульфідом у піридині отримують 3,5-дизаміщені ізотіазоли.



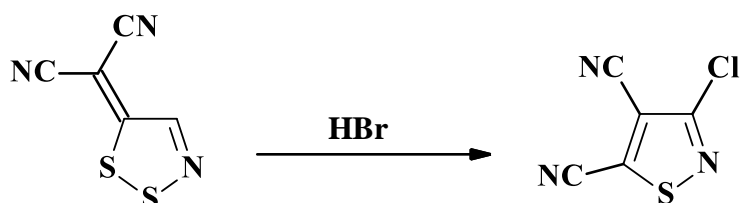
2,5-Дизаміщені фурани реагують з етилкарбаматом та тіоніл хлоридом з утворенням 5-ацилізотіазолу.



1,2-Дитіолієві солі реагують з аміаком при охолодженні з утворенням дизаміщених ізотіазолів.

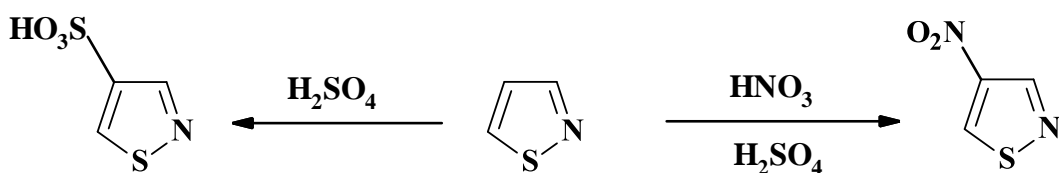


Диціанометилендитіазоли піддаються рецилізації з утворенням ізотіазолів при дії бромоводню.



5.4.2. Хімічні властивості ізотіазолу

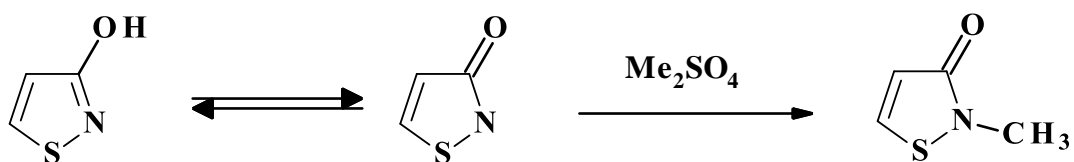
Електрофільне заміщення у ізотіазолу протікає по 4 положенню гетеросистеми. Слід відмітити, що серед усіх 1,2-азолів ізотіазол проявляє найнижчу реакційну здатність у реакціях електрофільного заміщення.



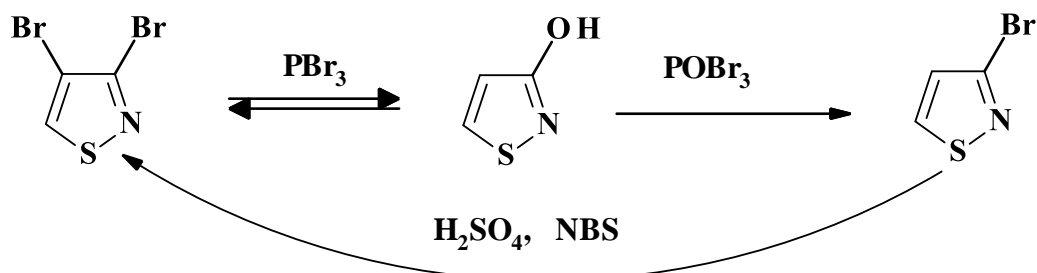
ізотіазол-4-сульфо кислота

4-нітроізотіазол

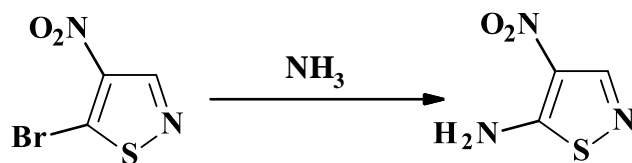
Ізотіазоли, що містять гідроксильну групу в 3 чи 5 положенні гетеросистеми, піддаються алкілюванню по атому Нітрогену при дії таких реагентів як діазометан чи диметилсульфат.



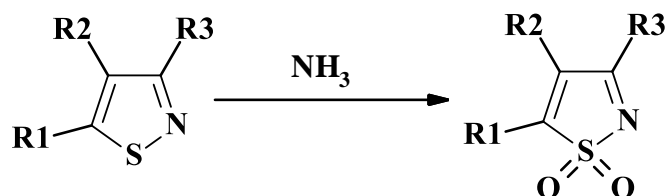
3-Гідроксиізотіазол реагує з POBr_3 з утворенням 3-бромоізотіазолу, в той час як з PBr_3 відбувається утворення 3,4-дибромоізотіазолу.



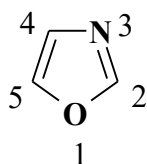
Ізотіазоли, що містять в 3 чи 5 положенні галоген, легко вступають у реакції нуклеофільного заміщення.



Ізотіазоли при дії пероксикислот зазнають окиснення з утворенням відповідних сульфоксидів.



5.5. ОКСАЗОЛ

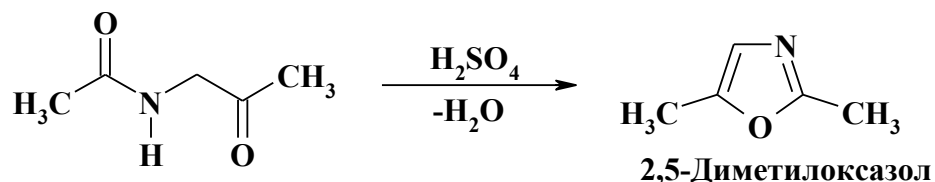


Оксазол

Оксазол – п'ятичленний гетероцикл з двома гетероатомами – Нітрогеном та Оксигеном, які знаходяться один до одного в β -положенні. Це безбарвна рідина (т. кип. 69°C), що добре змішується з етанолом та діетиловим етером.

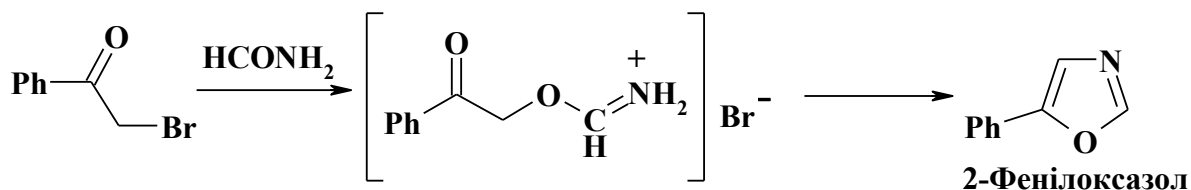
5.5.1. Методи синтезу оксазолу

Найбільше розповсюджений метод отримання оксазолів – циклізація α -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.

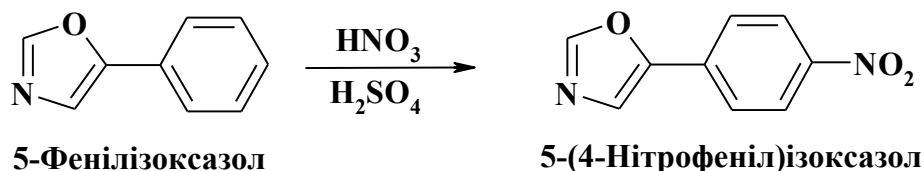
Взаємодія фенацилбромідів з формамідом приводить також до формування оксазольного кільця. Реакцію, зазвичай, проводять при 100 °С, без розчинника за присутності карбонату кальцію для зв'язування бромоводню, який виділяється:



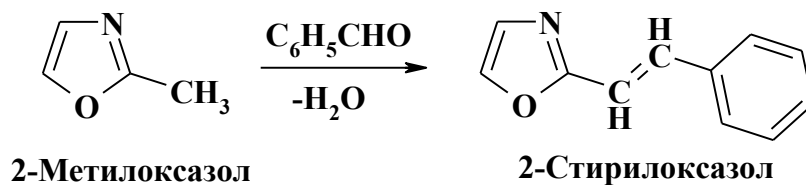
5.5.2. Хімічні властивості оксазолу

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

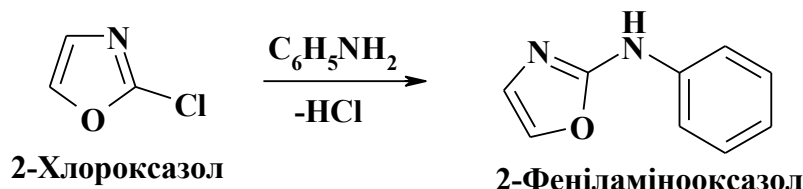
За наявності фенільних замісників нітрування, як правило, проходить в *п*-положення бензенового кільця:



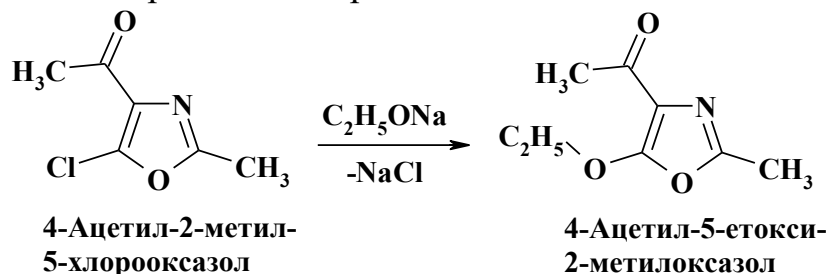
Замісники в 2 положенні циклу досить активні у реакціях з нуклеофільними реагентами. Так, 2-метилоксазол вступає у конденсацію з бензальдегідом:



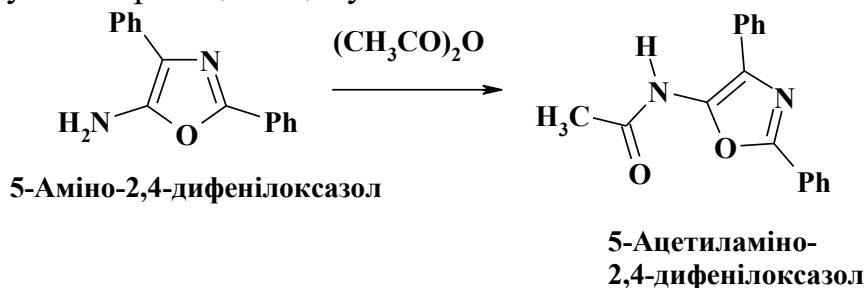
Галогени у другому положенні системи досить легко заміщуються на аміно-, гідроксо-, алкокси-, меркаптогрупи, наприклад:



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

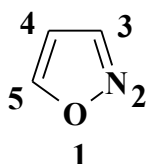


Найбільш вивченими є 5-амінооксазоли. Вони можуть у звичайних умовах вступати в реакцію ацилювання:



4-Амінооксазоли є достатньо нестійкими сполуками.

5.6. ІЗОКСАЗОЛ

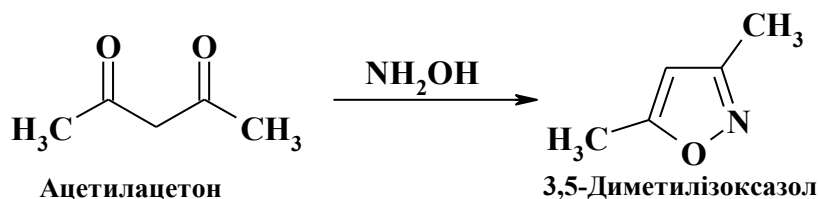


Ізооксазол

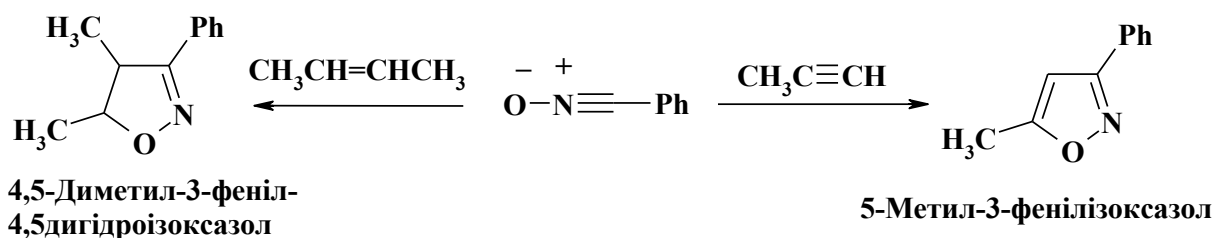
В ізооксазолу гетероатоми розміщені в положенні 1, 2. Це безбарвна рідина (т. кип. 95 °С), добре розчинна у воді та органічних розчинниках.

5.6.1. Методи синтезу ізоксазолу

Загальним методом синтезу ізоксазольного циклу є взаємодія 1,3-дикарбонільних сполук із гідроксиламіном:



Інший загальний метод базується на реакції похідних ацетилену та етилену з оксидами нітрилів, що приводить до утворення ізоксазолів та ізоксазолінів відповідно:

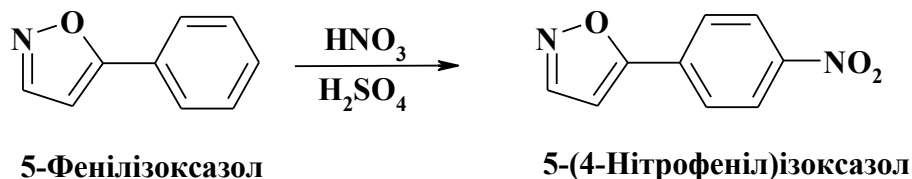


5.6.2. Хімічні властивості ізоксазолу

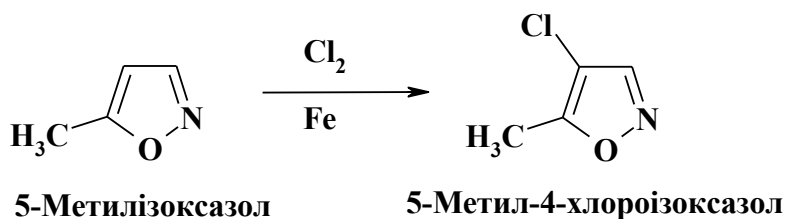
Ізоксазол у реакціях електрофільного заміщення є малоактивним. Сам ізоксазол нітрується в положення 4 з виходом лише 3,5 %. Однак введення в систему алкільних замісників значно полегшує перебіг нітрування та сульфонування:



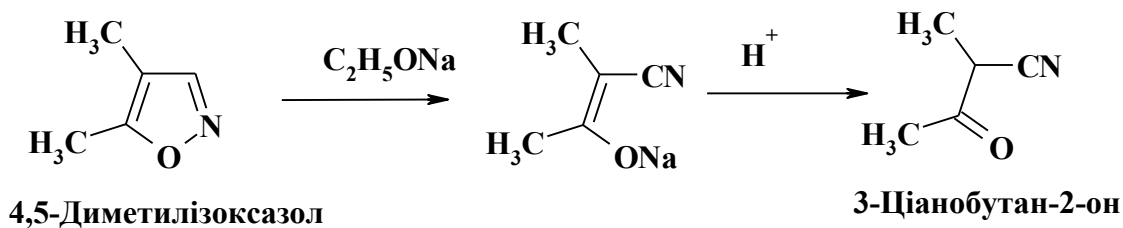
Для ізоксазолів, як і для оксазолів, за наявності фенільних замісників нітрування, як правило, проходить в *n*-положення бензенового кільця:



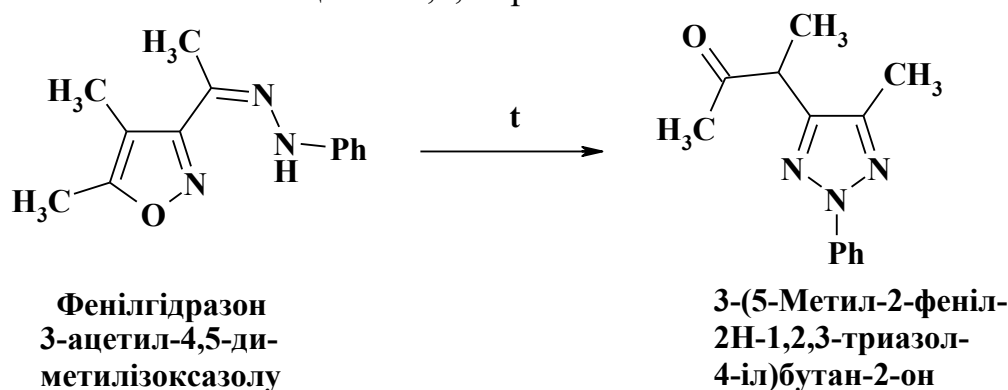
Галогенування ізоксазолів відбувається у положення 4:



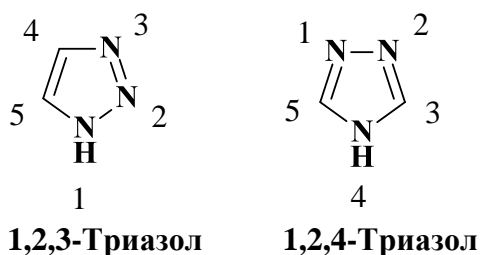
При дії нуклеофільних реагентів ізоксазольний цикл розкривається з утворенням β -оксинітрилів:



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

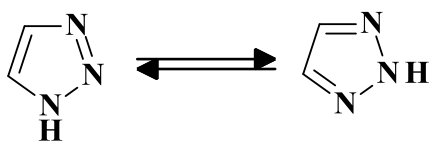


5.7. ТРИАЗОЛИ

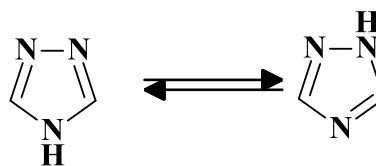


Триазоли і їх алкіл- або арилпохідні являють собою безбарвні кристали (т. пл. 1,2,3-триазолу 23 °С; т. пл. 1,2,4-триазолу 120-121 °С) або висококиплячі рідини. Добре розчинні в більшості органічних розчинників; незаміщені триазоли розчинні у воді. Виявляють кислотні і слабкі основні властивості.

Триазоли існують у двох таутомерних формах – 1,2,3-триазол в 1Н- та 2Н-формі а 1,2,4-триазол в 1Н- та 4Н-формі.



1,2,3-Триазол
1Н-форма 2Н-форма



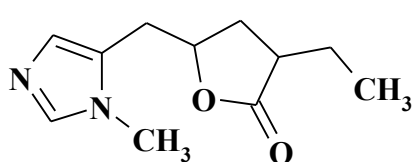
1,2,4-Триазол
1Н-форма 4Н-форма

5.7.1. Методи синтезу триазолів

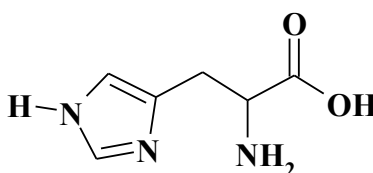
5.5. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

5.5.1. Найважливіші похідні імідазолу та бензімідазолу

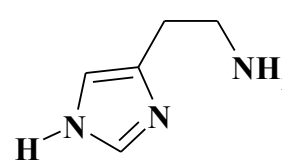
Серед похідних імідазолу важливе значення мають такі природні сполуки, як алколоїд пілокарпін, α-амінокислота гістидин і біогенний амін – гістамін.



Пілокарпін



Гістидин



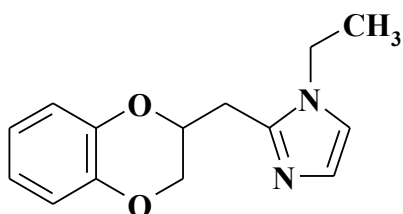
Гістамін

Пілокарпін використовують для зниження внутрішньоочного тиску та лікування глаукоми.

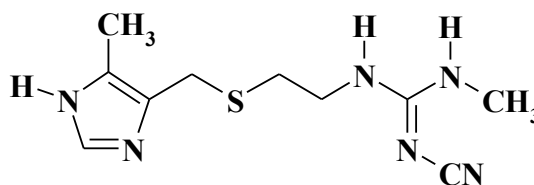
Гістидин у вигляді *L*-конфігурації входить до складу багатьох білків. Його хлороводнева сіль застосовується в медицині при лікуванні гепатитів, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. При ферментативному декарбоксілюванні гістидин перетворюється на гістамін. Гістамін в організмі знаходиться в неактивних лабільних комплексах з білками. При патологічних станах (опіки, відмороження, алергічні захворювання тощо) 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 низки лікарських препаратів. Наприклад, антидепресанта імілоксану та циметидину, який використовується для лікування виразки шлунку.

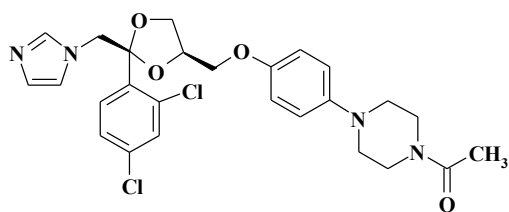


Імілоксан

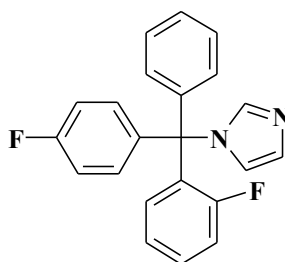


Циметидин

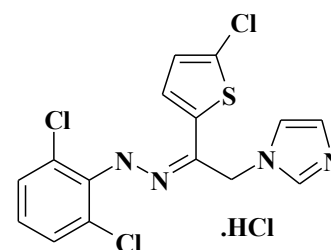
До похідних імідазолу належить ціла група протигрибкових препаратів, наприклад, кетоконазол, флутримазол, зіноконазол.



Кетоконазол

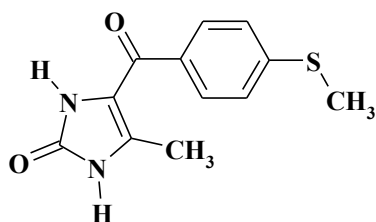


Флутримазол

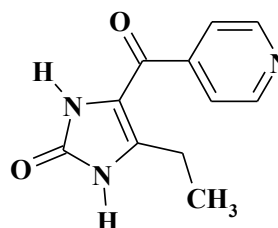


Зіноконазол

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

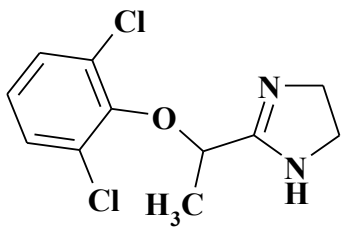


Еноксімол

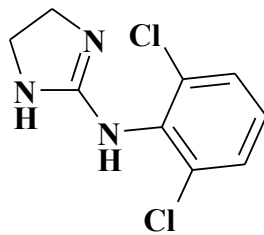


Піроксімол

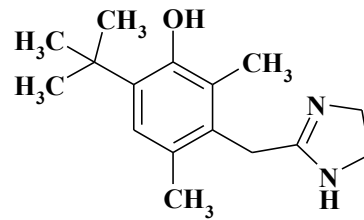
До похідних імідазоліну-2 належать два препарати з антигіпертензивною дією – лофексідін та клофелін. Оксиметазолін виявляє судинорозширювальну дію.



Лофексидін



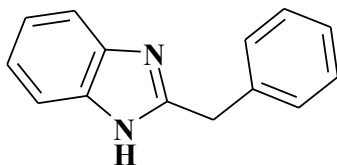
Клофелін



Оксиметазолін

Бензімідазольний фрагмент входить до складу вітаміну В₁₂.

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

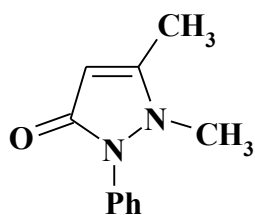


HCl

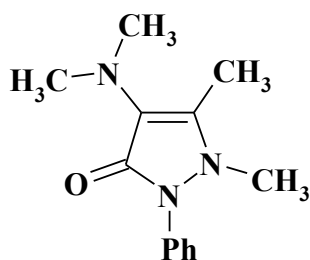
Дібазол

5.5.2. Найважливіші похідні піразолу

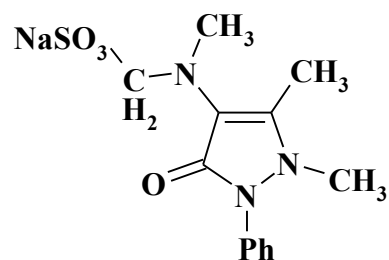
Піразольний цикл входить до складу лікарських препаратів, барвників, люмінесцентних та флуоресцентних сполук, пестицидів тощо. Серед фармпрепаратів особливе місце належить похідним антипірину – 2,3-диметил-1-фенілпіразол-5-ону.



Антипірін



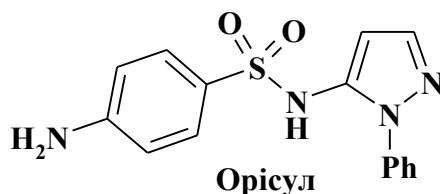
Амідопірін



Анальгін

Сам антипірін є сильним антипіретиком та знеболювальним засобом. Амідопірін та анальгін застосовують у медицині також як жарознижувальні та знеболювальні засоби, причому амідопірін сильніше виявляє жарознижувальну дію, а анальгін – знеболювальну.

Орісул виявляє тривалу бактеріостатичну дію.

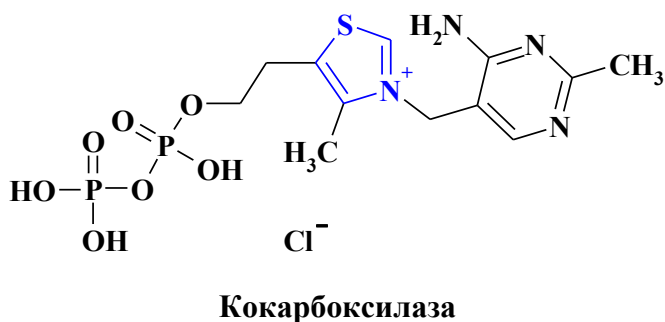
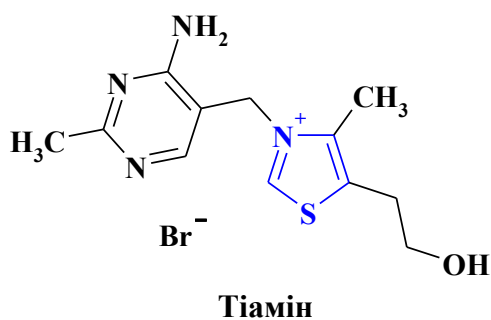


Широко використовуються похідні піразолу як барвники. Наприклад, барвник тартразин жовтий використовується в харчовій промисловості.

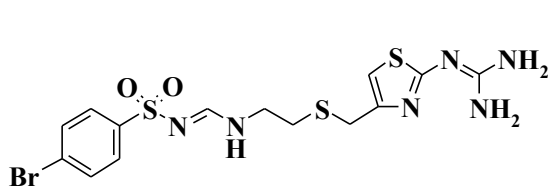


5.5.3. Найважливіші похідні тіазолу

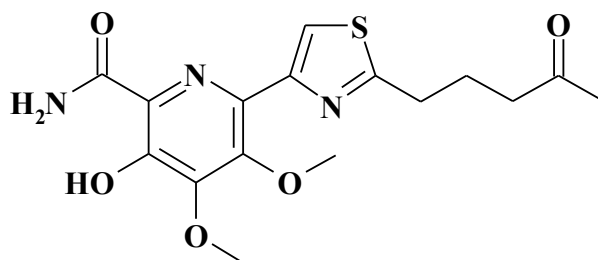
Тіазольний фрагмент входить до складу вітаміну В₁ (тіаміну) та ферменту кокарбоксілази.



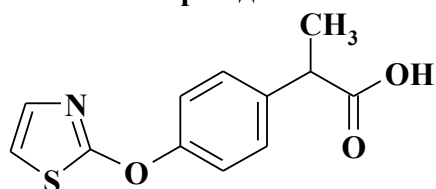
Синтетичні похідні тіазолу виявляють широкий спектр біологічної дії. Так, наприклад, ебротідин використовується при лікуванні виразки шлунку, карнаміцин виявляє високу протигрибкову активність, золіпрофен є нестероїдним протизапальним препаратом, а тіазофурин використовують в терапії лейкемії.



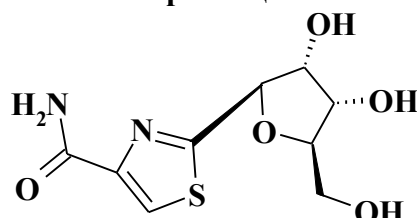
Ебротидин



Карнаміцин

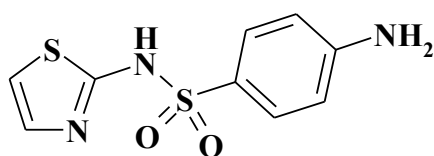


Золіпрофен

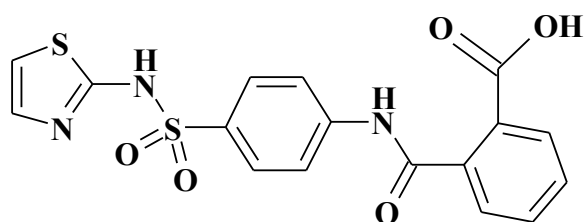


Тіазофурін

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

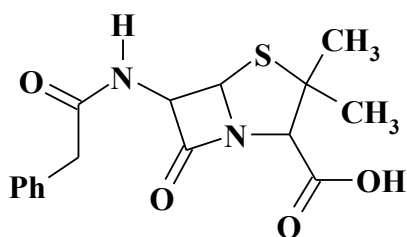


Норсульфазол

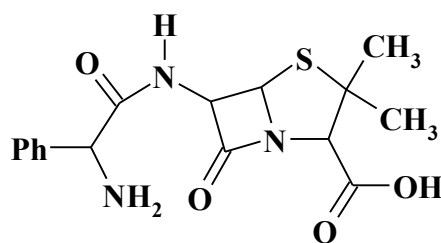


Фталазол

Тіазолідиновий цикл входить до складу структури пеніцилінів.



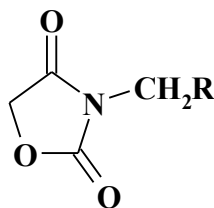
Бензилпеніцилін



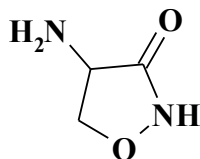
Ампіцилін

5.5.4. Найважливіші похідні оксазолу та ізоксазолу

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

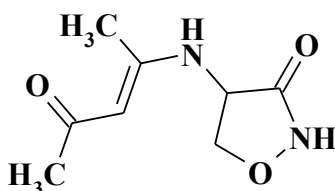


Однак найбільше значення має антибактеріальний агент циклосерин, який являє собою 4-аміно-1,2-оксазолідин і є метаболітом *Streptomyces orchidaceus*. Циклосерин широко використовується для лікування туберкульозу.



Циклосерин

Оскільки молекула циклосерину дуже легко димеризується і втрачає активність, розроблено форму препарату з блокованою аміногрупою. При блокуванні аміногрупи циклосерину ацетил ацетоном утворюється препарат пентізидон.

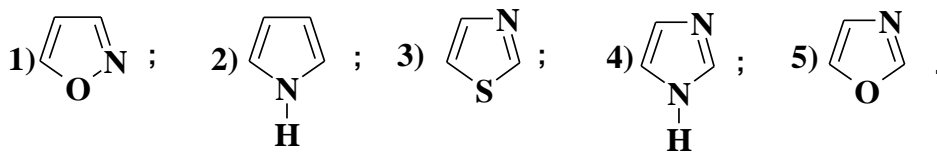


Пентізидон

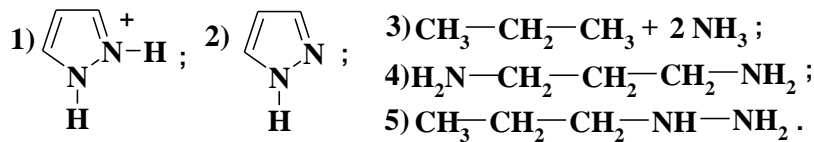
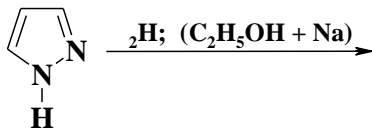
Контрольні питання та вправи

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.

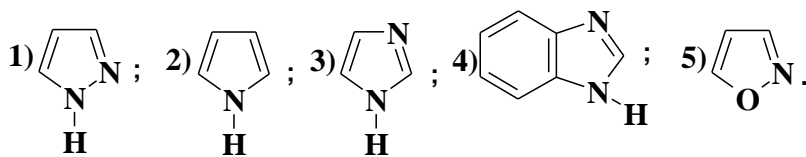
13. Як поводиться піразол в реакціях з нуклеофільними реагентами?
14. Наведіть методи синтезу індазолу.
15. Яке практичне значення мають похідні піразолу?
16. Наведіть методи синтезу тіазолу.
17. Наведіть методи синтезу частково гідрованих форм тіазолу.
18. Охарактеризуйте хімічні властивості тіазолу.
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 наведених гетероциклів мають у своїй структурі атом Нітрогену піридинового типу?



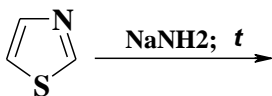
24. Укажіть формулу сполуки, яка утворюється в результаті реакції відновлення піразолу за схемою?

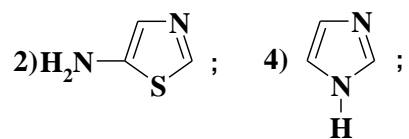
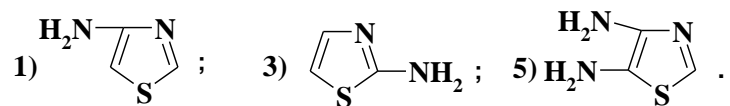


25. Які з наведених сполук виявляють амфотерні властивості?

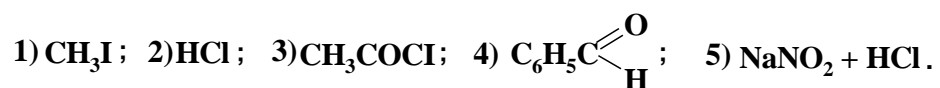
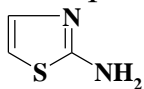


26. Укажіть формулу кінцевого продукту реакції:





27. З якими із реагентів 2-амінотіазол реагує за участю аміногрупи ?

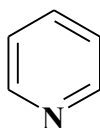


РОЗДІЛ 6

ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

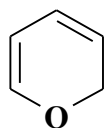
Найважливіші представники цієї групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група – гетероцикли, що містять один атом Нітрогену, і друга, – гетероцикли, що містять один атом Оксигену.

До першої групи належить піридин.

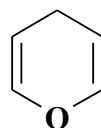


Піридин

До другої групи належать α -піран та γ -піран.



α -Піран



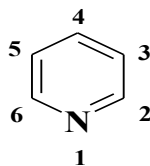
γ -Піран

6.1. ПІРИДИН

Піридин – шестичленний гетероцикл з одним атомом Нітрогену. Безбарвна рідина (т. кип. 115 °С) 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 °С.

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.



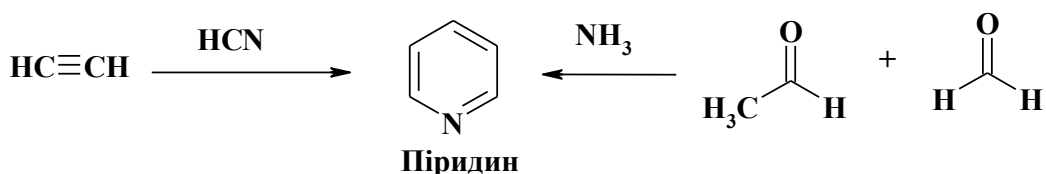
Нумерація циклу починається з атома Нітрогену. Іноді для позна-

чення положення радикалів використовують грецький алфавіт. Положення 2 та 6 називають α і α' , положення 3 і 5 – β , β' , положення 4 – γ .

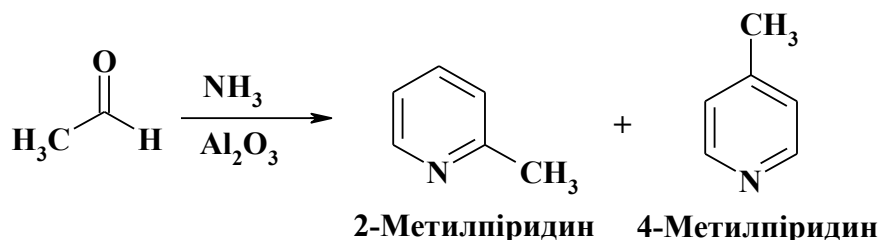
6.1.1. Методи синтезу піридину

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

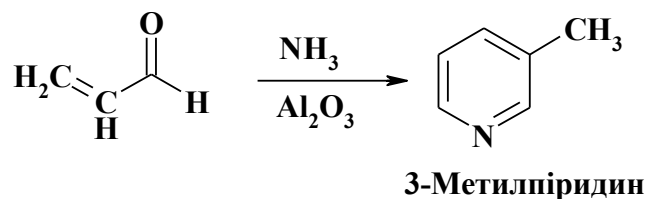
Зараз широко використовується каталітична конденсація ацетилену з амоніаком або ціанідною кислотою. Конденсація альдегідів з амоніаком приводить також до утворення піридину та його гомологів:



Так, при нагріванні оцтового альдегіду з амоніаком до 400 °С у присутності алюміній оксиду утворюється суміш 2- та 4-метилпіридинів:

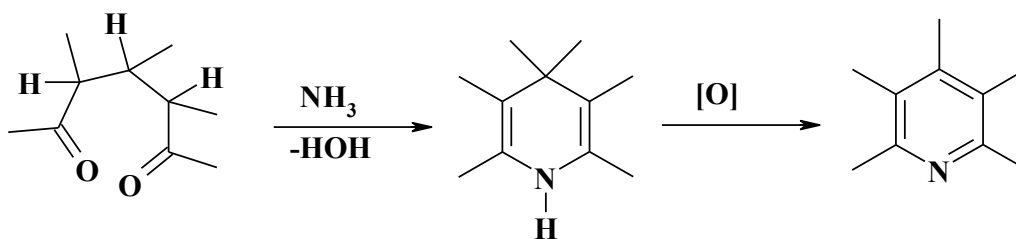


Конденсація акролеїну з амоніаком приводить до утворення 3-метилпіридину:



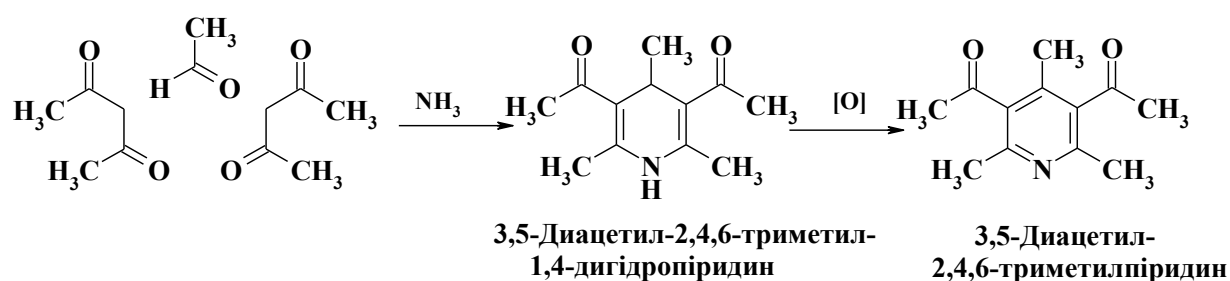
Використовуючи інші аліфатичні альдегіди або їх суміші, отримують різні алкілзаміщені піридини.

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

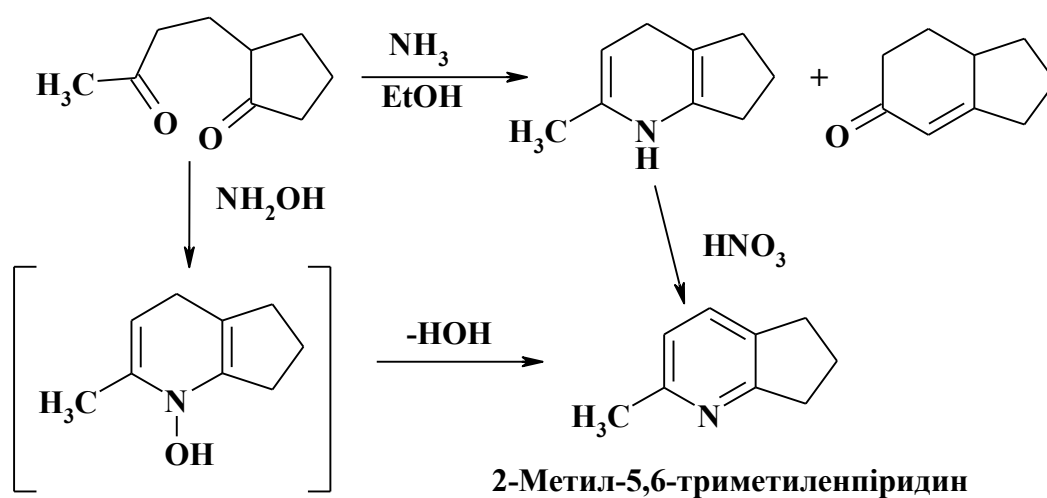


До утворення 1,4-дигідропіридинів приводить і трикомпонентний **синтез Ганча** – конденсація альдегіду, 1,3-дикарбонільної сполуки та амоніаку.

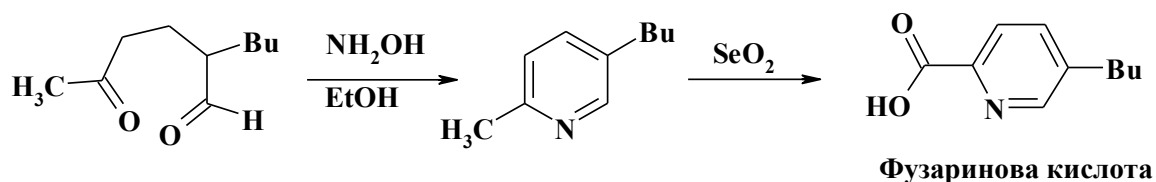
Так, використання 2 моль β -дикарбонільної сполуки, 1 моля альдегіду і амоніаку дозволяє одержувати симетричні 1,4-дигідропіридини. Останні при окисненні дають піридини, наприклад:



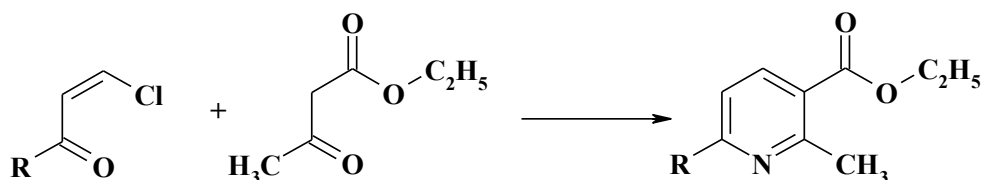
Реакція з 1,5-дикетонами ускладнюється утворенням карбоциклічного продукту внутрішньомолекулярної кротонової конденсації. Якщо замість амоніаку в реакції використовувати гідроксиламін, то цього побічного процесу можна уникнути. Крім того, в цьому разі ароматизація дигідроструктури відбувається за рахунок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



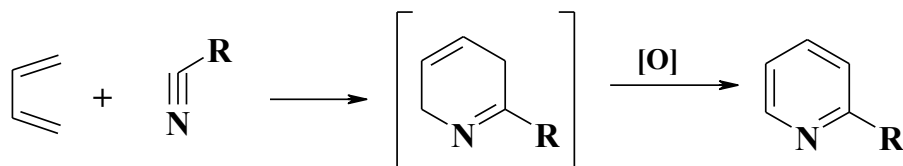
Цим методом синтезують антибактеріальний метаболіт цвілі – фузаринову кислоту (5-бутил-2-карбоксипіридин).



Піридинове кільце може бути синтезоване при взаємодії β -хлорвініл-кетонів з ацетооцтовим естером у присутності амоніаку (*Н. К. Кочетков, А. Н. Несмеянов*):

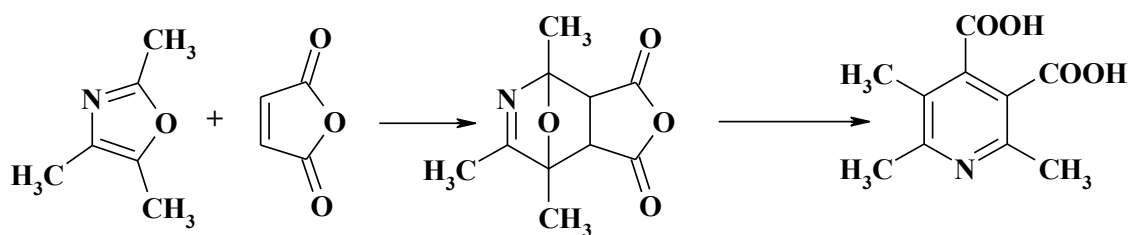


При синтезі піридинів по реакції *Дільса – Альдера* з 1,3-бутадиєнів у ролі дієнофілу виступає нітрильна група:

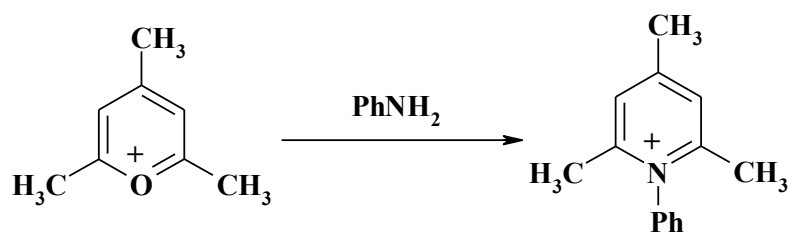


3,6-Дигідропохідне, що утворюється в результаті циклоконденсації, на відміну від 1,4-дигідроструктур, легко піддається ароматизації під дією кисню повітря.

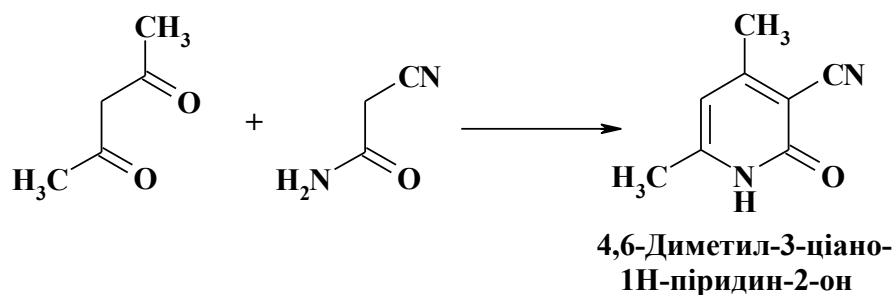
Дієнова конденсація гомологів оксазолу з малеїновим ангідридом приводить до утворення піридин-3,4-дикарбонових кислот (*метод Кондратьєва*).



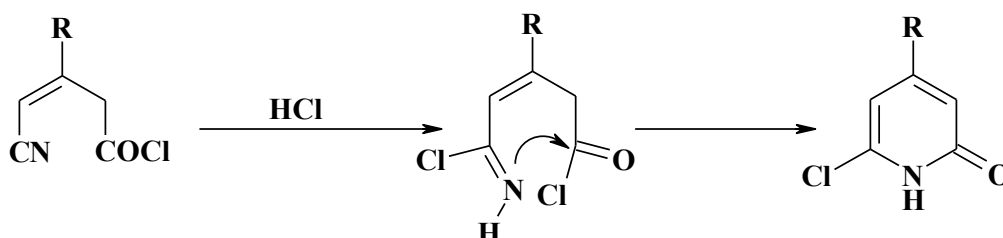
Утворення N-алкіл- та N-арилзаміщених піридинієвих солей відбувається при взаємодії солей пірилію з амінами:



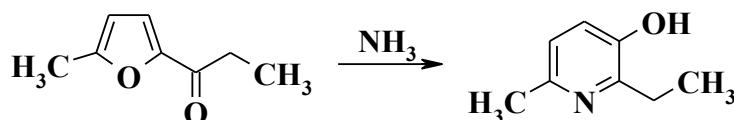
Конденсація аміду ціанооцтової кислоти з β -дикарбонільними сполуками приводить до заміщених піридин-2-онів:



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



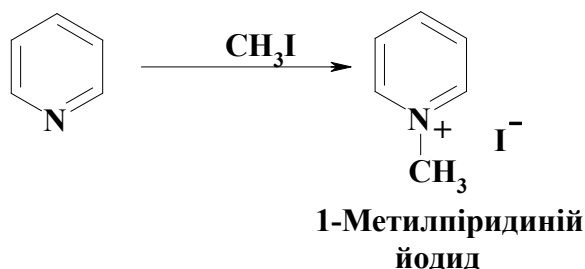
Інший метод отримання піридинового циклу можна розглянути на прикладі синтезу препарату мексидон. В основі методу лежить реакція з розширенням циклу. Кип'ятіння 5-метил-2-пропіонілфурану з водним розчином амоніаку приводить до утворення 2-етил-6-метилпіридин-3-олу:



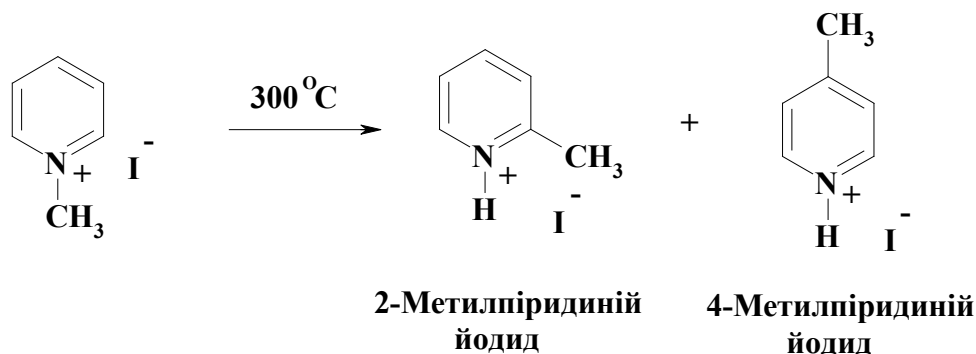
6.1.2. Хімічні властивості піридину

Піридин є ароматичною 6π -електронною системою, яка утворюється за рахунок π -електронів трьох подвійних зв'язків кільця. Неподілена пара електронів атома Нітрогену лежить у площині, перпендикулярній площині π -системи кільця, і не бере участі в створенні ароматичного секстету. Звідси впливають два дуже важливі для хімії піридину наслідки: по-перше, атом Нітрогену має основні і нуклеофільні властивості, по-друге, за рахунок більшої, ніж у Карбону, електронегативності атома Нітрогену ядро піридину отримує **π -дефіцитність**, оскільки електронна щільність у кільці розподілена нерівномірно і частково локалізована на атомі Нітрогену.

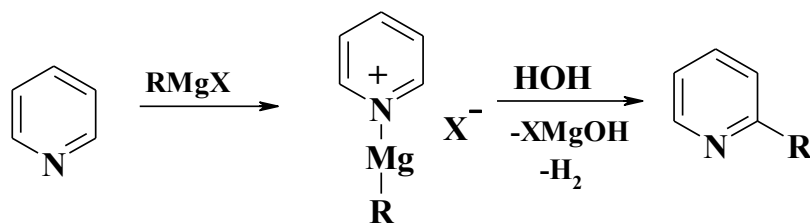
Нуклеофільність кільцевого атома Нітрогену виявляється в його здібності до алкілування і ацилування. При алкілуванні утворюються стійкі піридинієві солі:



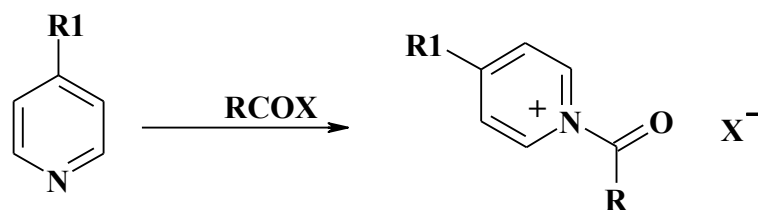
При нагріванні 1-метилпіридиній йодиду в запаяній ампулі до 300 °С відбувається перегрупування *Ладенбурга* – міграція метильної групи в 2 положення системи. Вважають, що при нагріванні відбувається дисоціація з утворенням електрофільної частинки CH_3^+ , яка і взаємодіє далі з піридином по положеннях 2 та 4:



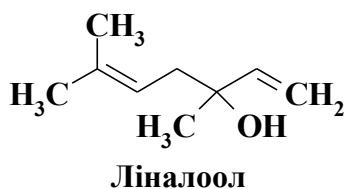
При взаємодії піридину з реактивом Гриньяра на першій стадії утворюється комплекс, який при нагріванні до 150–160 °С перегрупується у 2-алкіл- або арилпіридин:



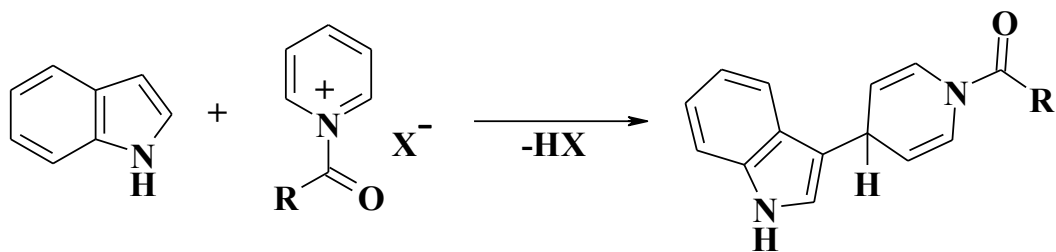
При утворенні ациловмісних піридинієвих солей необхідно використовувати надлишок піридину для зв'язування HX . Ациловмісні піридинієві солі є дуже сильними ацилюючими агентами, що перевершують за активністю ангідриди і хлорангідриди кислот:



N-Ацилпіридинієві солі (з $R_1 = NMe_2$) знайшли дуже широке застосування для ацилювання просторово утруднених спиртів. Так, для ацилювання *трет*-бутилового спирту зазвичай використовують як каталізатори 4-діалкіламінопіридини, 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.

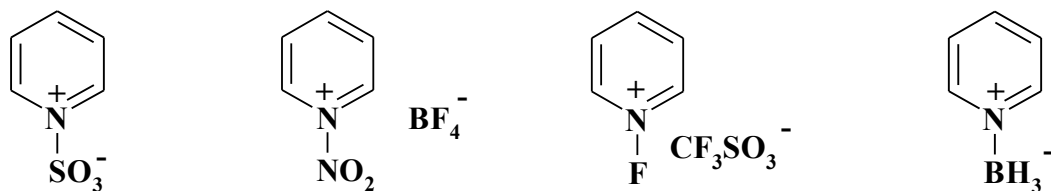


У присутності сильних нуклеофілів або π -електрононасичених гетероциклічних систем, наприклад піролу або індолу, N-ацильні солі піридину вступають у реакцію нуклеофільного заміщення:



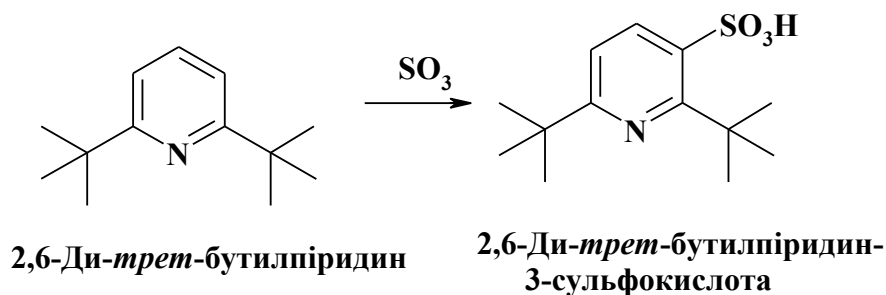
1-Ацил-4-(індол-3-іл)-1,4-дигідропіридин

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

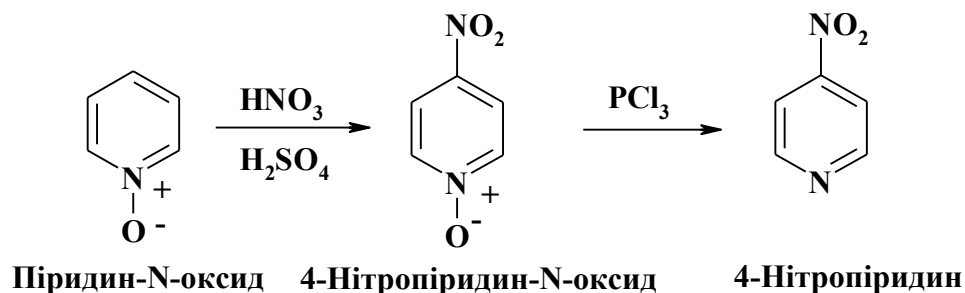


Реакції електрофільного заміщення для піридину проходять важко, що обумовлено π -дефіцитністю ядра і здатністю атома Нітрогену утворювати солі з протонними кислотами та комплекси з кислотами Льюїса.

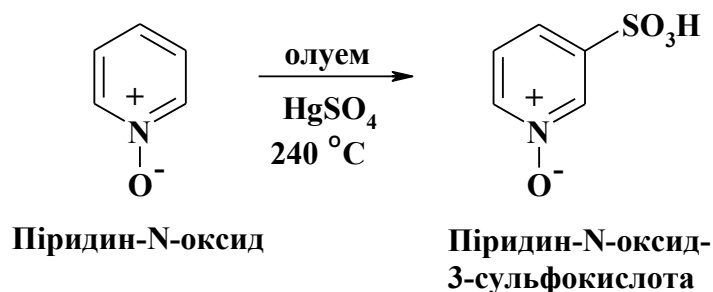
замісники, які через стеричні чинники перешкоджатимуть координації по атому Нітрогену. Так, сульфування 2,6-ди-*трет*-бутилпіридину проходить надзвичайно легко вже за температури $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.



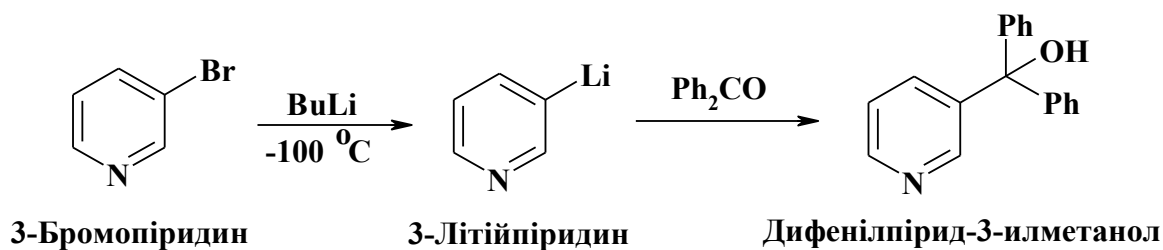
Утворення N-оксидів піридину шляхом його обробки надкарбовими кислотами полегшує електрофільне заміщення і змінює його орієнтацію. Можна провести аналогію між розподілом електронної густини в N-оксиді піридину і фенолят аніоні. Проте навіть для оксидів піридину електрофільне заміщення проходить у досить жорстких умовах. Якщо врахувати можливість подальшої дезоксигенізації під дією PCl_3 або NO , то такий синтетичний підхід дуже зручний для отримання піридинів із замісниками у α - і γ -положеннях:



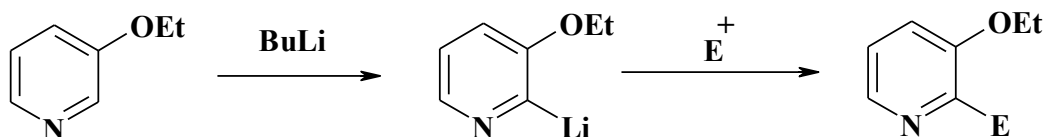
При протонуванні N-оксиду по атому Оксигену електрофільне заміщення може проходити і по положенню 3, наприклад:



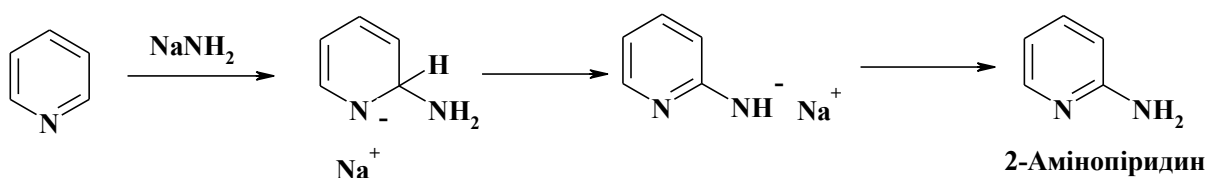
Альтернативним шляхом введення електрофілів у ядро піридину є використання літієвмісних похідних, хоча цей метод менш поширений у піридиновому ряді порівняно з п'ятичленними гетероциклами. 3-Літійпіридин одержують реакцією обміну з 3-бромпіридину:



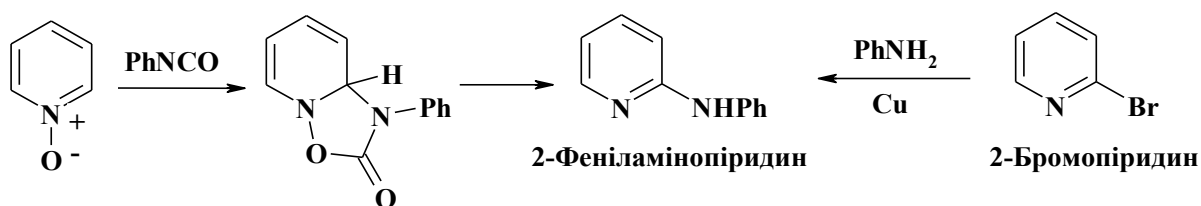
Наявність 3-алкоксигрупи також полегшує літіювання в друге положення гетероциклу:



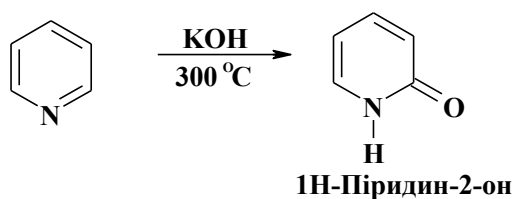
Нуклеофільне заміщення іону гідриду на аміногрупу під дією амідю натрію відоме як **реакція Чичибабіна**:



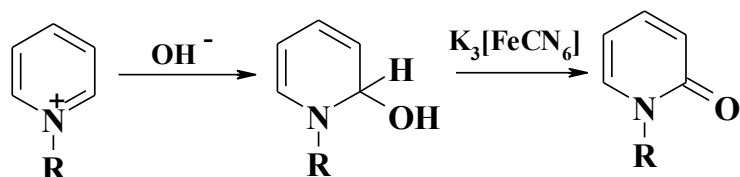
2-Ариламінопіридини можна отримати декількома шляхами. Взаємодія N-оксиду піридину з фенілізоціанатом при 100 °С приводить до проміжного циклоаддукту, який потім розкладається з виділенням вуглекислого газу до 2-феніламінопіридину. Інший метод базується на стопленні 2-бромопіридину з аніліном у присутності порошку міді:



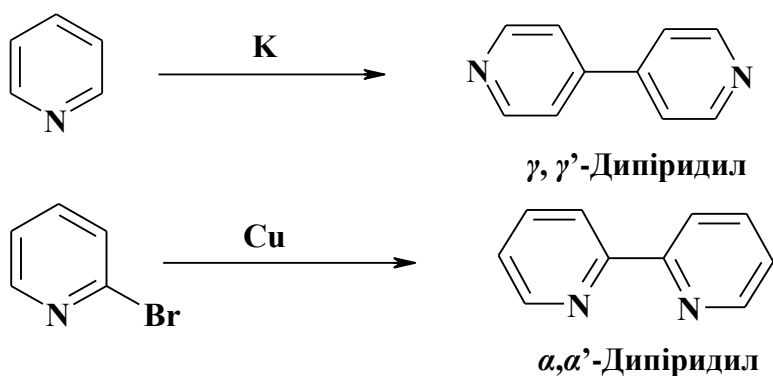
У дуже жорстких умовах відбувається реакція нуклеофільного заміщення на гідроксогрупу, яка приводить до 1Н-піридин-2-ону (піридину-2):



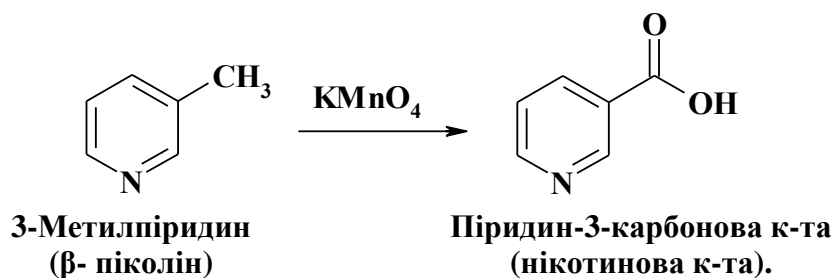
Солі піридинію можуть піддаватися гідроксилуванню, що приводить до утворення 1-алкілпіридин-2-онів. Процес проходить аналогічно амінуванню, як окисник використовують $K_3[Fe(CN)_6]$:



Конденсація двох молекул піридину в присутності калію або натрію приводить до утворення γ, γ' -дипіридилу, а при нагріванні бромопіридину в присутності мідного порошку утворюється α, α' -дипіридил:

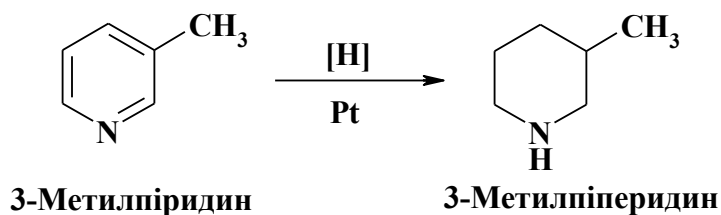


Саме піридинове кільце стійке до дії окисників. При окисненні алкілпіридинів отримують відповідні піридинкарбонові кислоти. Так, β -піколін при окисненні калій перманганатом перетворюється на нікотинову кислоту, а α - та γ -піколіни окиснюються відповідно до піколінової та ізонікотинової кислот:

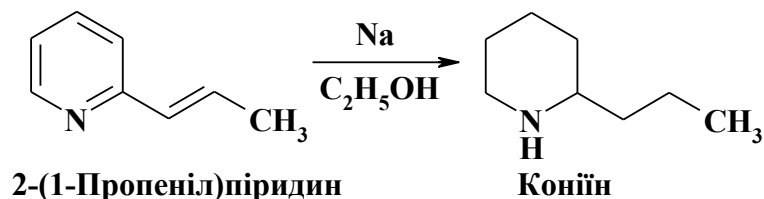


Як окисник у синтезі піридинкарбонових кислот часто використовують нітратну кислоту або кисень повітря у присутності V_2O_5 .

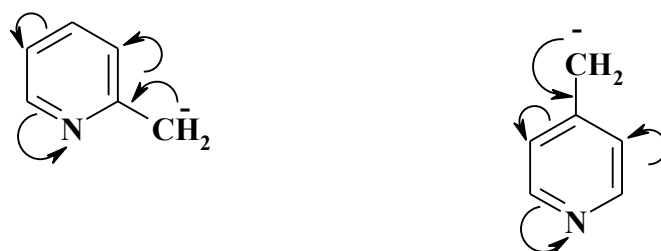
Відновлення піридину та його гомологів проводять зазвичай у присутності Pt чи Pd:



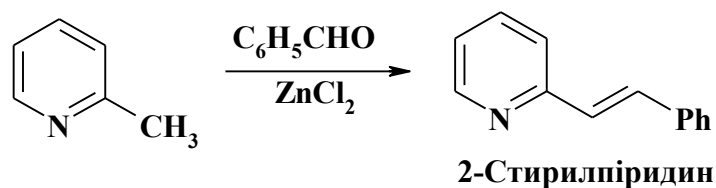
При відновленні 2-(1-пропеніл)піридину натрієм у спирті *Ладенбергом* було синтезовано один із найпростіших алкалоїдів – коніїн (отрута болиголова):



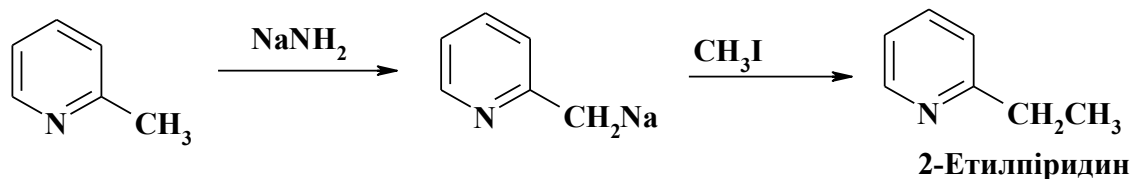
Особливості хімічних властивостей α - та γ -піколінів обумовлено електронакцепторним впливом гетероатому на атоми Гідрогену метильних груп, що обумовлює їх підвищену рухливість. Аніони, які утворюються в результаті депротонування, стабілізуються шляхом делокалізації негативного заряду по спряженій системі:



Це пояснює можливість α - та γ -піколінів вступати в реакції конденсації з альдегідами та кетонами, наприклад:



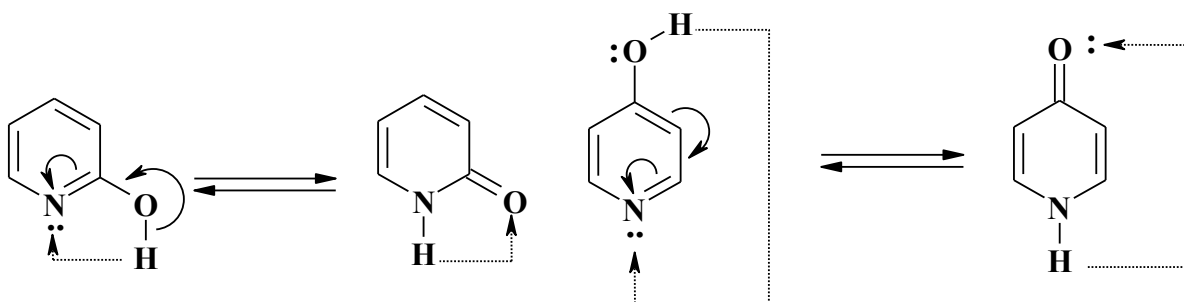
При дії амідю натрію, або феніл літію, утворюються металоорганічні сполуки, які використовуються для отримання гомологів піридину:



Піридиноли є амфотерними сполуками – вони можуть реагувати як

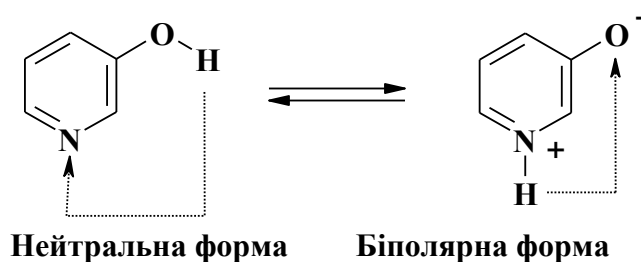
слабкі основи і як слабкі кислоти.

α - та γ -Гідроксипіридини є таутомерними сполуками й існують у двох формах – гідрокси- та оксоформі. У водних розчинах вони перебувають у піридоновій формі, в той час як в газовій фазі – в гідроксоформі:



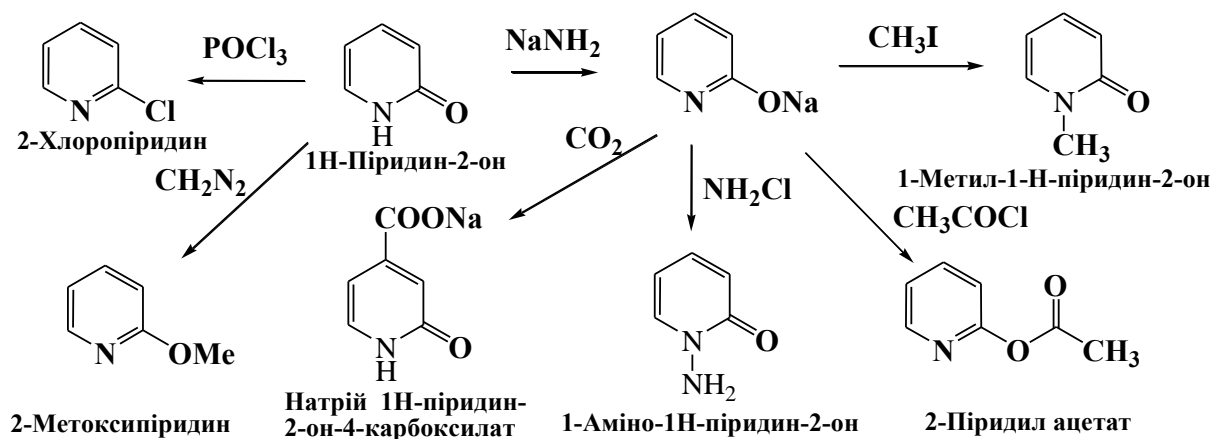
2-Гідроксипіридин 1Н-Піридин-2-он 4-Гідроксипіридин 1Н-Піридин-4-он

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

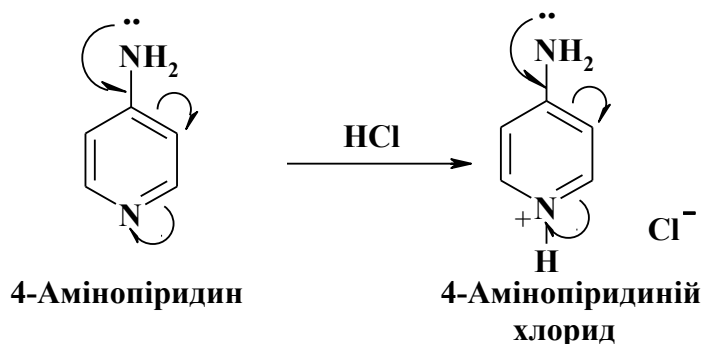


Гідроксипіридини є біфункціональними сполуками. По гетероатому вони виявляють властивості піридину, по гідроксигрупі – властивості фенолу. Найбільш виражений фенольний характер у 3-гідроксипіридину.

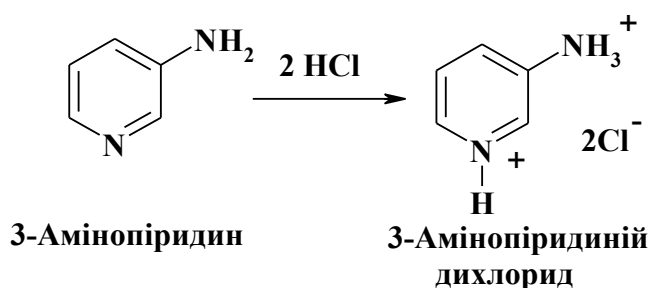
При дії POCl_3 піридин-2-он перетворюється на 2-хлоропіридин, а при взаємодії з діазометаном – в 2-метоксипіридин. У лужному середовищі піридин-2-он утворює аніон, який далі вступає в реакції електрофільного заміщення. Алкілування проходить по атому Нітрогену з утворенням N-алкіл-1Н-піридин-2-онів, амінування приводить до 1-аміно-1Н-піридин-2-ону. При ацилуванні хлорангідридами карбонових кислот утворюються естери карбонових кислот, а в умовах реакції Кольбе утворюється натрієва сіль 1Н-піридин-2-он-4-карбонової кислоти:



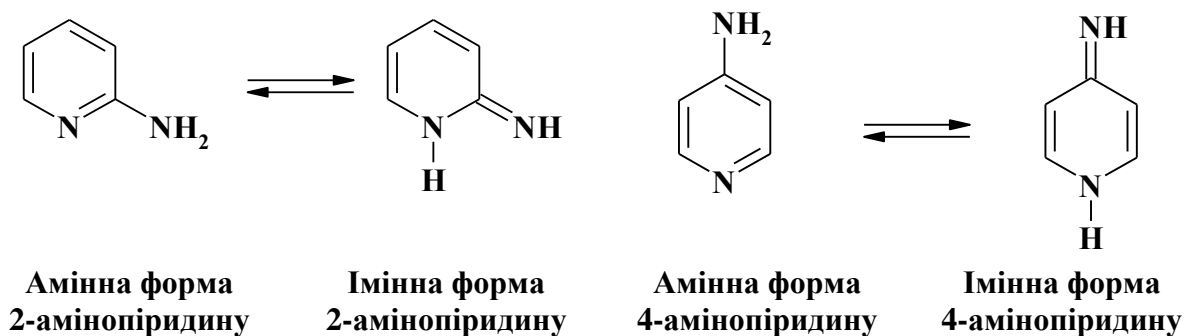
Наявність у амінопіридинів двох основних центрів обумовлює більш сильні основні властивості. α - та γ -Амінопіридини утворюють солі лише з одним еквівалентом кислоти. Протонування відбувається лише по піридиновому атому Нітрогену. Це обумовлено тим, що аміногрупа перебуває в спряженні з гетероатомом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



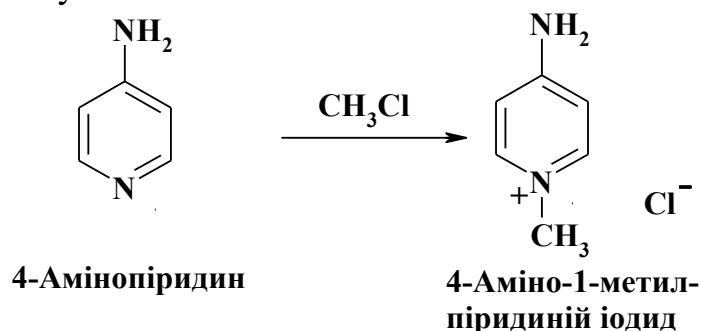
У випадку β -амінопіридину протонування відбувається по двох основних центрах.



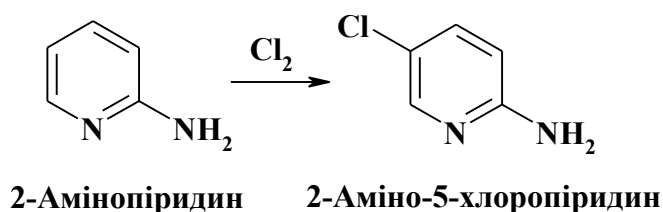
Так само як і α - та γ -гідроксипіридини, α - та γ -амінопіридини є таутомерними сполуками та існують в двох формах – амінній та імінній. Більш стійкою є аміноформа:



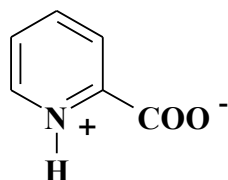
3-Амінопіридин виявляє властивості, характерні для ароматичних амінів. На відміну від нього 2- та 4-амінопіридини за звичайних умов солей діазонію не утворюють, а при алкілуванні реагують по атому Нітрогену піридинового циклу:



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*:



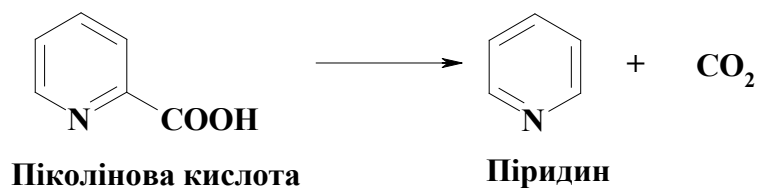
**Цвіттер-іон
піколінової кислоти**

Завдяки електроноакцепторному впливу гетероатома піридинкарбонові кислоти є більш сильними кислотами, ніж бензойна кислота. Піколінова та ізонікотинова кислоти виявляють більш сильні кислотні властивості, ніж нікотинова, завдяки спряженню карбоксильної групи з гетероатомом.

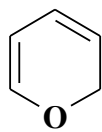
По карбоксильній групі піридинкарбонові кислоти утворюють солі, естери, аміди, гідрази, галогеноангідриди та інші функціональні похідні. По піридиновому кільцю проходять реакції, характерні для піридину:



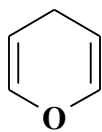
Нагрівання піридинкарбонових кислот приводить до декарбоксилювання. Піколінова кислота легко відщеплює CO_2 , а нікотинова та ізонікотинова – при нагріванні з лугами:



6.2. α -ПІРАН ТА γ -ПІРАН



α -Піран



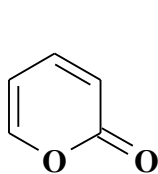
γ -Піран

α -Піран та γ -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 α -пірану метиленова група знаходиться у α -положенні, а в γ -пірану – в γ -положенні. У піранів немає замкненої спряженої системи, через що у них відсутня ароматичність і характерна низька стабільність.

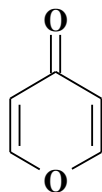
α -Піран у вільному стані не отримано.

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

Серед похідних пірану найчастіше зустрічаються їх оксопохідні, це α -пірон (2Н-піран-2-он) та γ -пірон (4Н-піран-4-он).

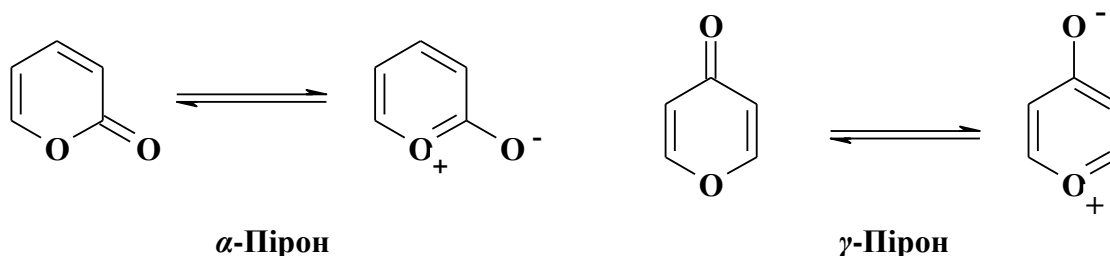


α -Пірон
(2Н-піран-2-он)



γ -Пірон
(4Н-піран-4-он)

Це шестичленні гетероцикли, які складаються із 5 атомів Карбону та атома Оксигену. Делокалізацію електронної густини можна показати у вигляді двох резонансних структур, одна з яких дієн, а друга – ароматична система:



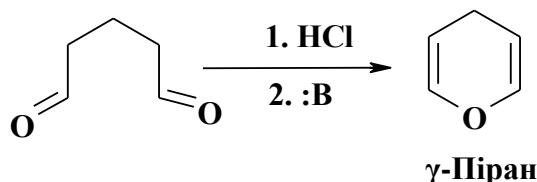
Саме це і обумовлює характер реакцій, в які вступають пірони.

α -Пірон вступає переважно в реакції,

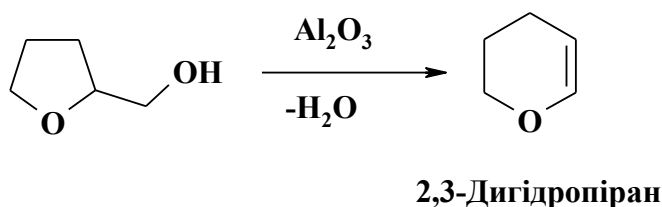
характерні спряженим дієнам, а γ -пірон часто утворює ароматичні структури.

6.2.1. Методи синтезу піранів

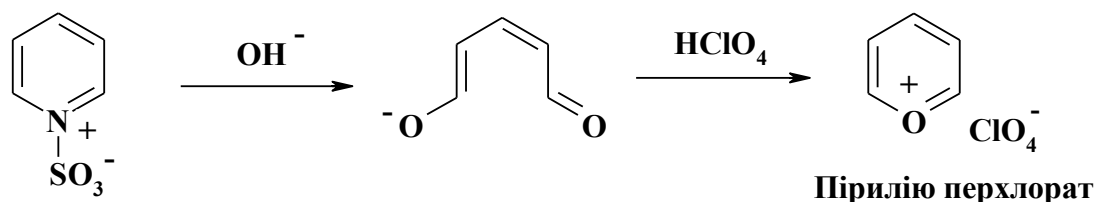
γ -Пірон вперше був синтезований з глутарового альдегіду в 1962 р. за реакцією:



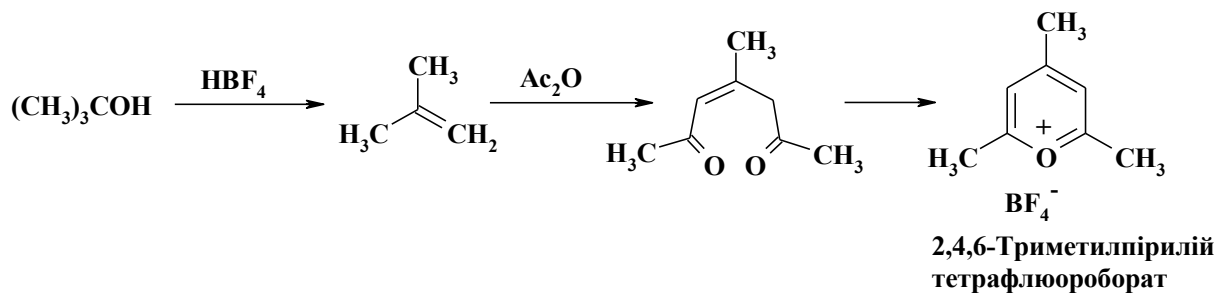
Більш стійкими є відновлені форми пірану. 2,3-Дигідропіран є досить стійкою сполукою, яку отримують каталітичною дегідратацією тетрагідрофурфурилового спирту:



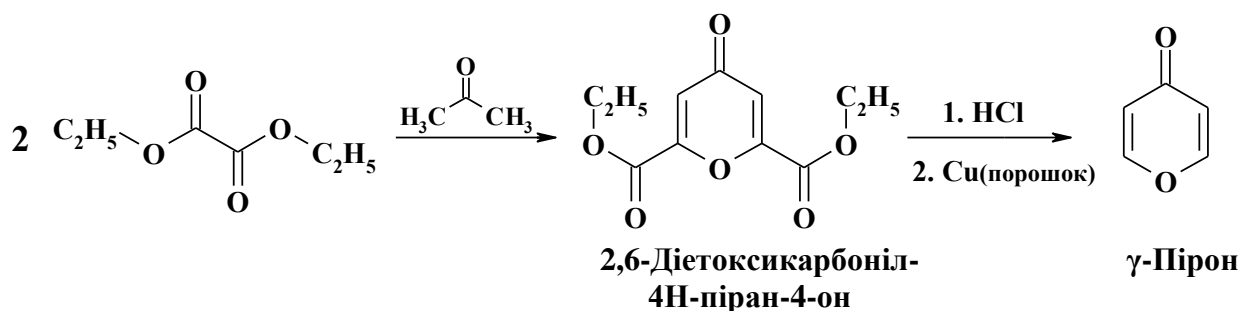
Солі незаміщеного пірилію одержують із натрієвої солі енолу глутаконового альдегіду при дії перхлоратної кислоти. Вихідну сіль отримують лужним гідролізом піридинсульфотриоксиду:



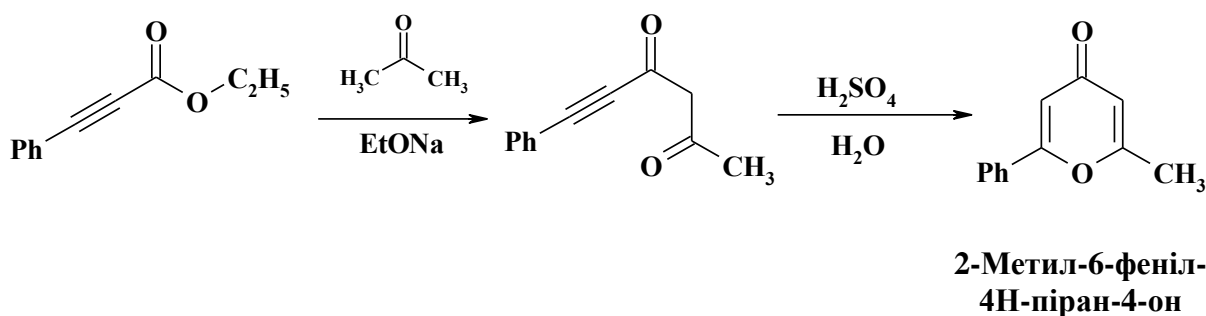
Іншим методом синтезу пірилієвих солей є бісацилування алкенів або їх попередників оцтовим ангідридом в сильноокислому середовищі. Наприклад, ацилування *трет*-бутанолу в HBF_4 приводить до утворення борфториду *сим*-триметилпірилію:



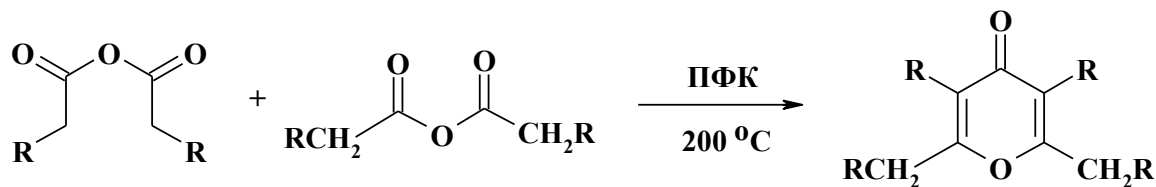
Бісацилування ацетону та його гомологів діетилоксалатом в лужному середовищі приводить до утворення 2,6-діетоксикарбоніл-4Н-піран-4-ону:



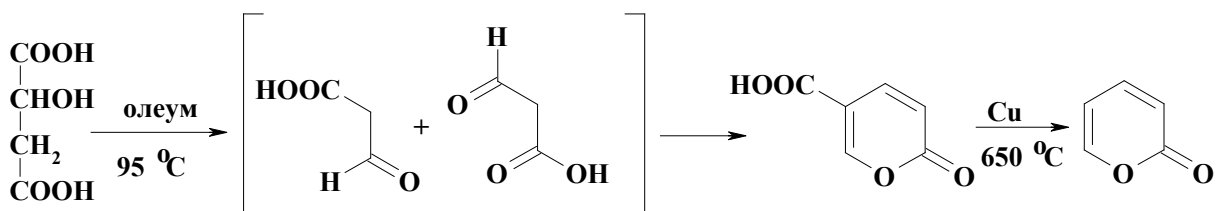
В умовах конденсації Кляйзена реакція етилового естеру фенілпропіолової кислоти приводить до ацетиленовмісного β-дикетону, замикання якого в γ-пірон відбувається за дії водного розчину сульфатної кислоти при кімнатній температурі:



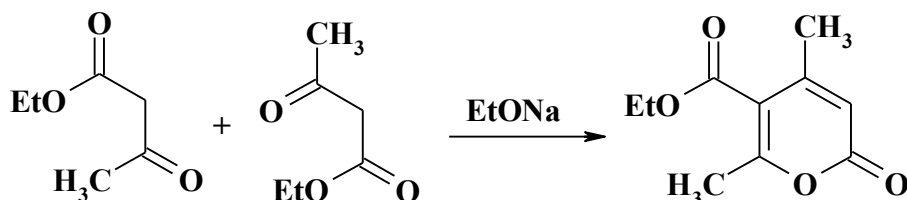
Інший метод синтезу заміщених γ-піронів базується на самоконденсації аліфатичних карбонових кислот і їх ангідридів у ПФК. Ймовірно, на першому етапі відбувається піроліз однієї молекули ангідриду до кетону, який потім виступає як метиленова компонента при конденсації з другою молекулою ангідриду:



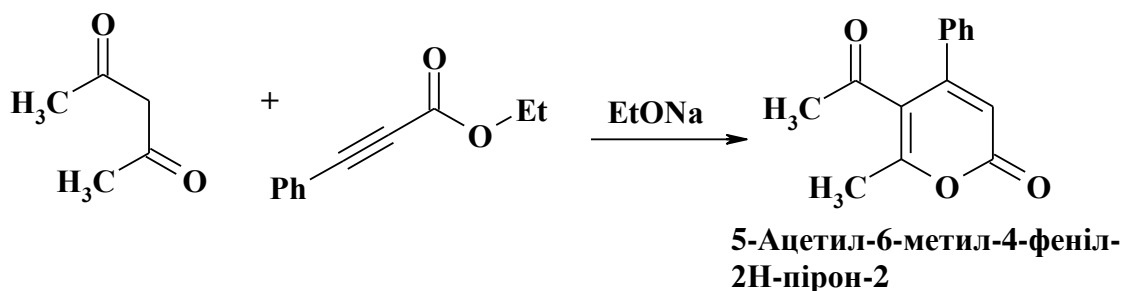
При дії на яблучну кислоту олеуму утворюється формілоцтова кислота, яка самоконденсується в 2Н-піран-2-он-5-карбонову кислоту:



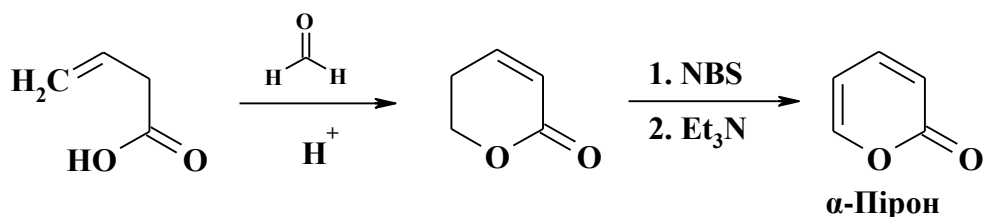
Остання декарбоксілюється у жорстких умовах до α -пірону. Аналогічна конденсація проходить за участю β -кетоестерів.



α -Піроновий цикл утворюється також при конденсації β -карбонільних сполук з естерами замічених ацетиленкарбонових кислот у присутності основного каталізатора:



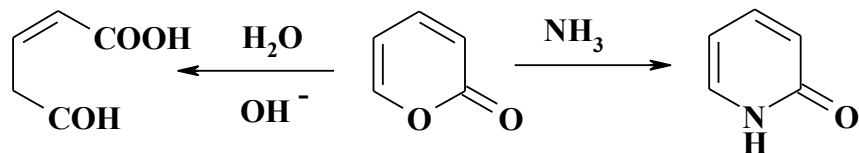
Конденсація β,γ -ненасичених кислот з формальдегідом в кислому середовищі приводить до 5,6-дигідропохідних, які далі піддають алільному бромованню з наступним дегідробромованням триетиламіном:



6.2.2. Хімічні властивості піранів

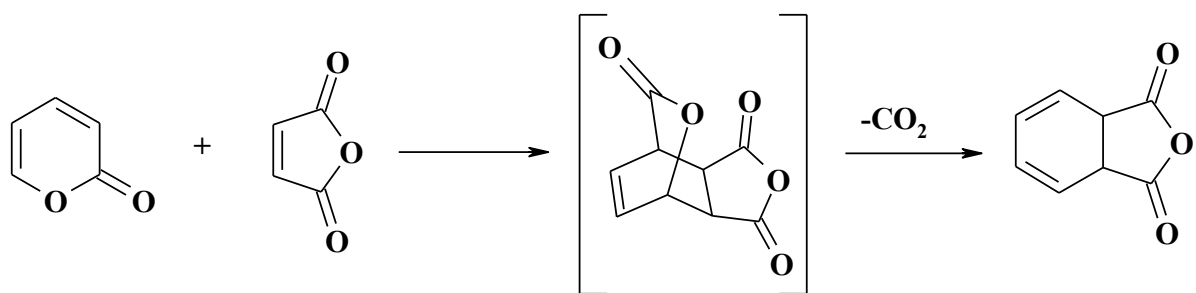
Хімічні властивості α - та γ -піранів не вивчені через їх низьку стійкість. Натомість достатньо вивчені властивості їх похідних – α - та γ -піронів.

α -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:

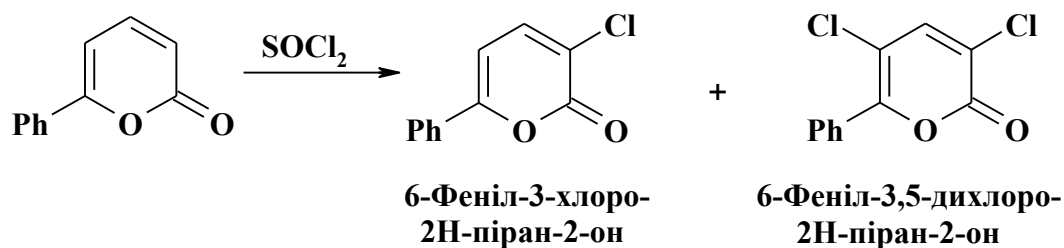


В свою чергу реакції γ -пірону з нуклеофільними реагентами також супроводжуються розкриттям циклу, в присутності амоніаку відбувається утворення γ -піридону.

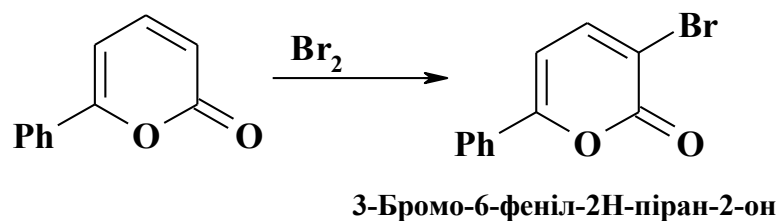
Ненасичений характер α -піронового циклу підтверджується його здатністю до каталітичного гідрування та до вступу в реакцію з малеїновим ангідридом в реакції дієнового синтезу:



Для α -пірону електрофільне заміщення іде в 3 та 5 положення системи:

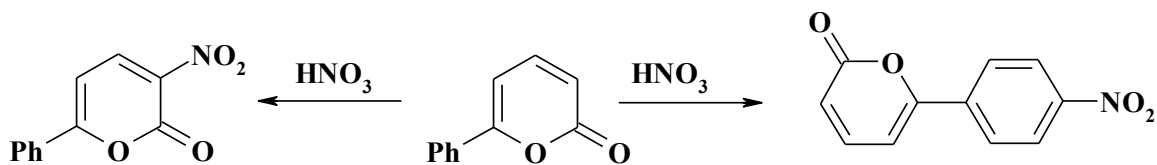


Бромовання на світлі також приводить до 3-бромопохідних:



Нітрування залежить від концентрації нітратної кислоти. Використання розбавленої кислоти приводить до 3-нітропохідних, а

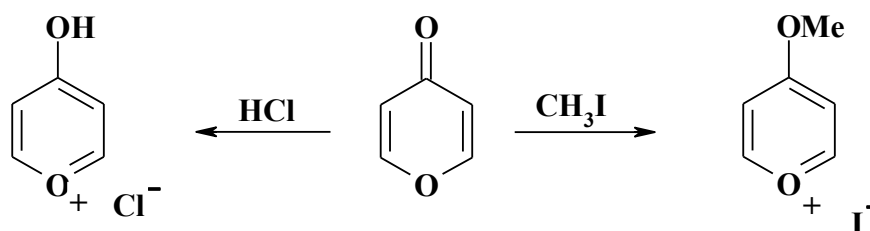
використання димлячої нітратної кислоти приводить до нітрування в *para*-положення арильних замісників:



3-Нітро-6-феніл-2H-піран-2-он

6-(4-Нітрофеніл)-2H-піран-2-он

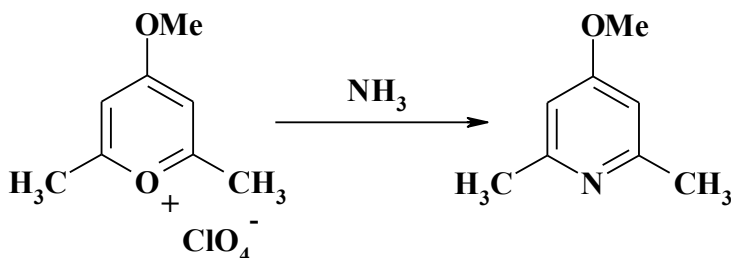
γ -Пірон при дії мінеральних кислот та алкілгалогенідів утворює солі пірихію:



4-Гідроксипірилій хлорид

4-Метоксипірилій іодид

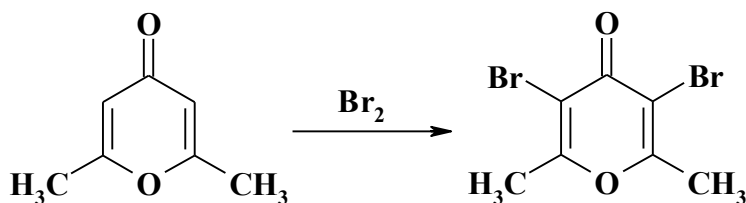
При взаємодії пірилієвих солей з амоніаком утворюються похідні піридину:



2,6-Диметил-4-метокси-
пірилій перхлорат

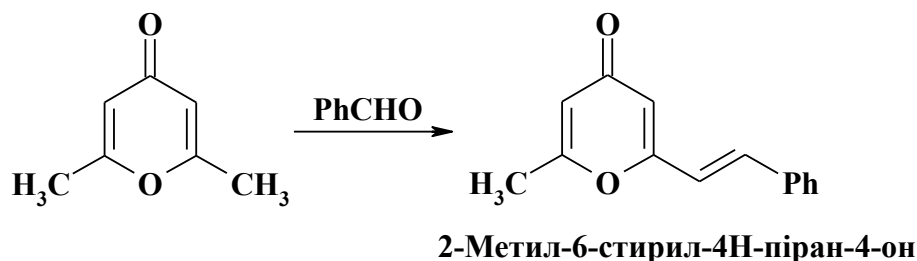
2,6-Диметил-4-метоксипіридин

При бромованні похідних γ -пірону заміщення проходить в 3 та 5 положення:



3,5-Дибromo-2,6-диметил-
4H-піран-4-он

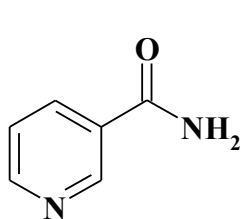
Метильні групи в 2,6 положенні γ -пірону мають рухливі атоми Гідрогену за рахунок впливу індуктивного ефекту атома Оксигену кільця. Тому 2,6-диметилпіран-4-он легко вступає в конденсацію з ароматичними альдегідами:



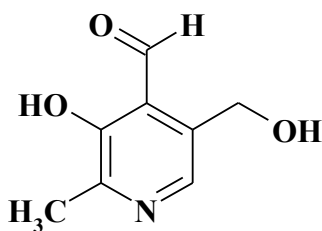
6.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

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

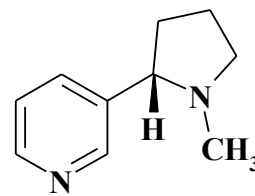
Серед природних сполук слід відмітити нікотин, нікотинамід, піридоксаль, нікотинамідаденіндинуклеотид.



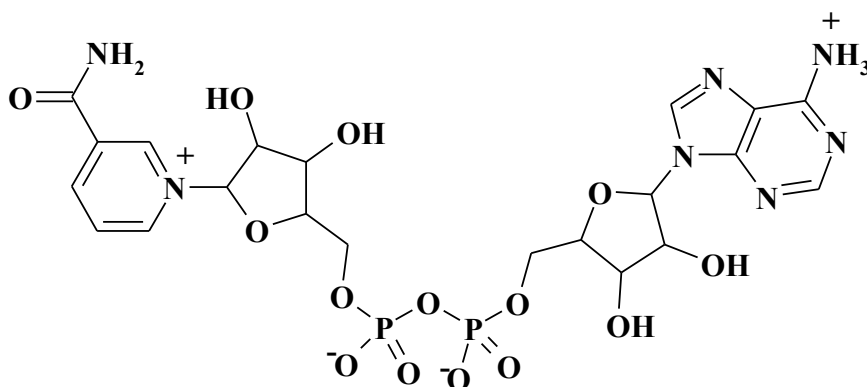
Нікотинамід



Піридаксаль



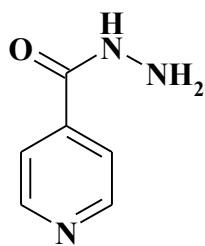
Нікотин



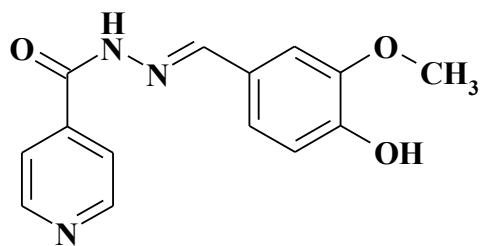
Нікотинамідаденіндинуклеотид

Синтетичні похідні піридину знайшли широке застосування.

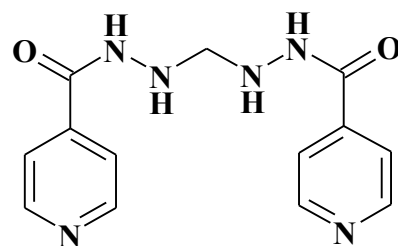
Зокрема, серед синтетичних лікарських препаратів слід відмітити тубазид, фтивазид та метазид, які використовуються для лікування туберкульозу.



Тубазид

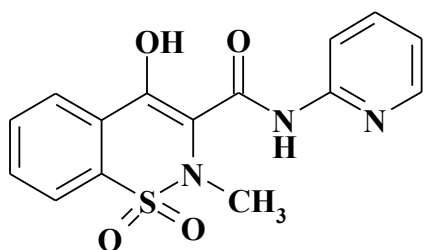


Фтивазид

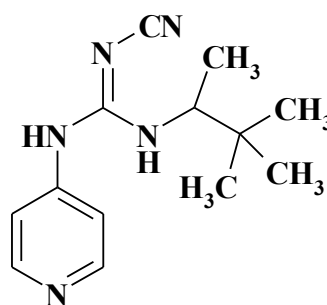


Метазид

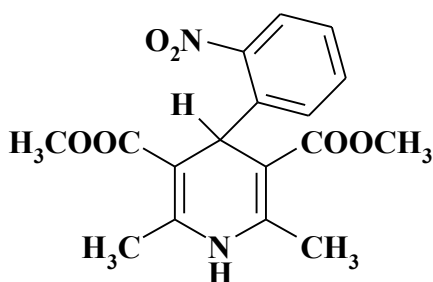
Піроксикам використовується як протизапальний препарат, ніфедипін та амлодипіл – препарати для лікування стенокардії, а пінацидил ефективний для лікування гіпертонії.



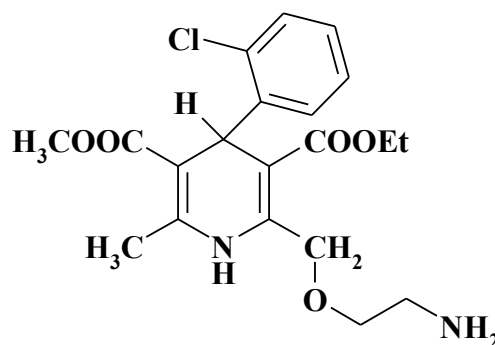
Піроксикам



Пінацидил

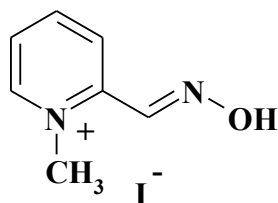


Ніфедипін



Амлодипіл

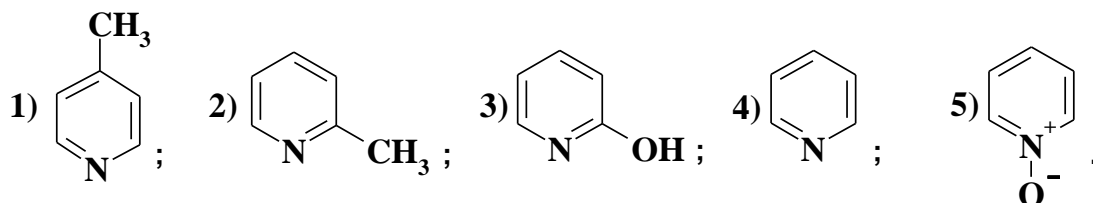
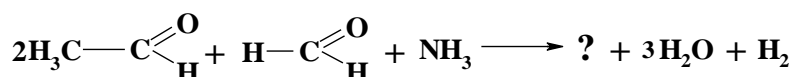
В середині ХХ сторіччя була синтезована група досить важливих піридинальдоксимів, які використовуються як антидоти при отруєнні фосфорорганічними пестицидами.



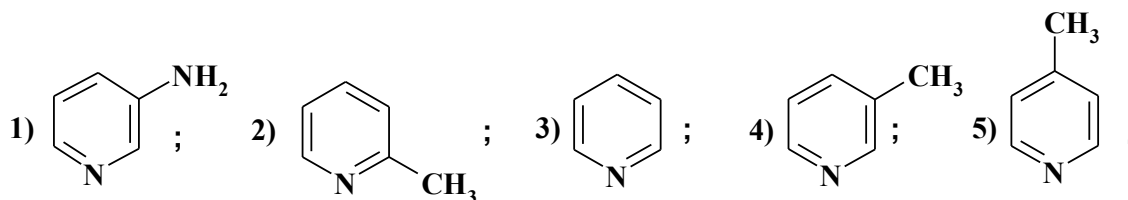
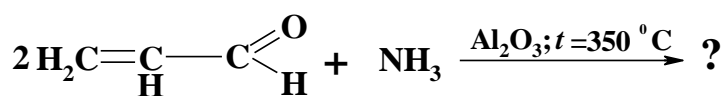
Пралідоксим

Контрольні питання та вправи

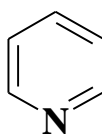
1. Дайте загальну характеристику шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом.
2. Наведіть методи синтезу піридинового кільця.
3. Які властивості виявляє піридин? Наведіть приклади.
4. Наведіть методи синтезу піридину.
5. Охарактеризуйте відношення піридину до електрофільних реагентів.
6. Як поводить ся піридин у 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. Укажіть кінцевий продукт наступної реакції:



14. Укажіть відповідність між реагентом та типом реакції:

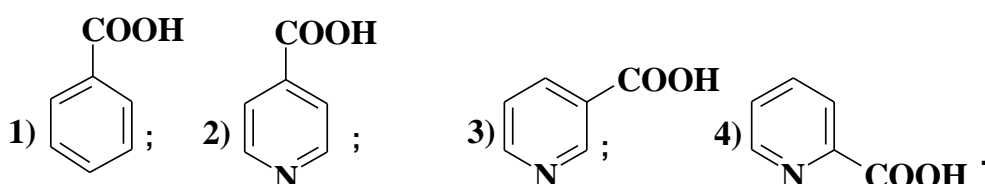


1) SO_3 ; 3) CH_3COOH ; 5) KOH ; t .

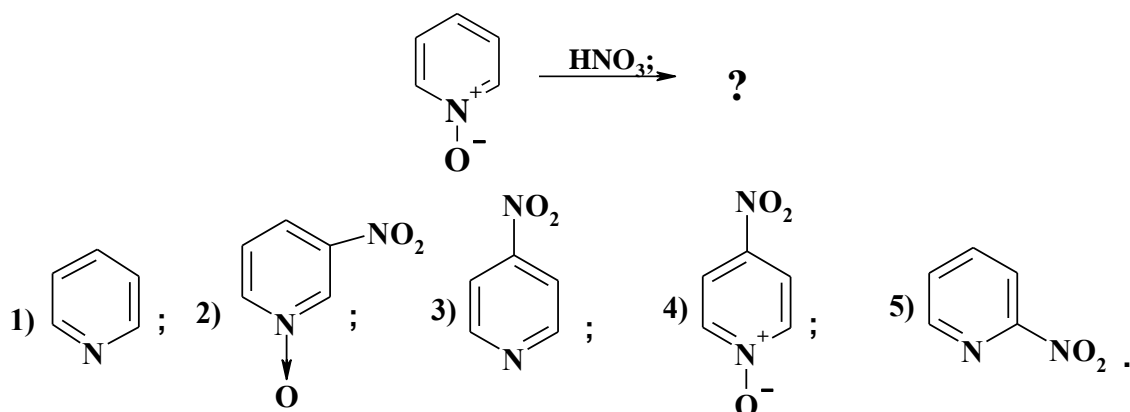
2) $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{Cl} \end{matrix}$; 4) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{Na}$;

- а) реакція, яка проходить за участю гетероатома;
- б) реакція ацилювання по гетероатому;
- в) реакція окиснення по гетероатому;
- г) реакція відновлення;
- г) реакція нуклеофільного заміщення.

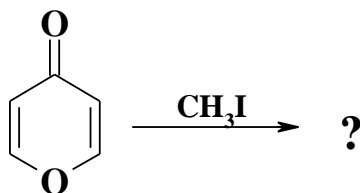
15. Розмістіть сполуки за зменшенням кислотних властивостей:

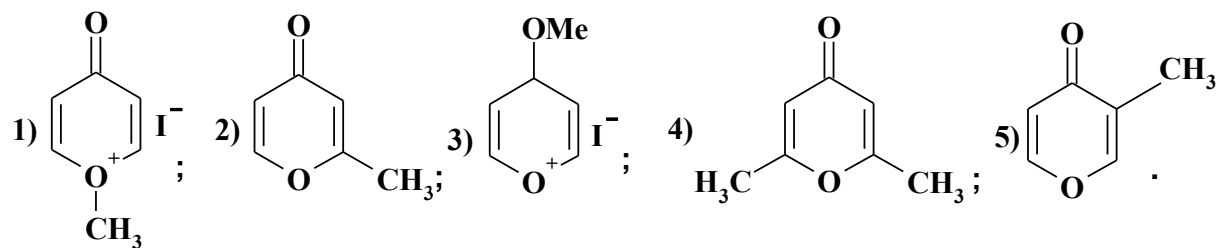


16. Укажіть продукт реакції:

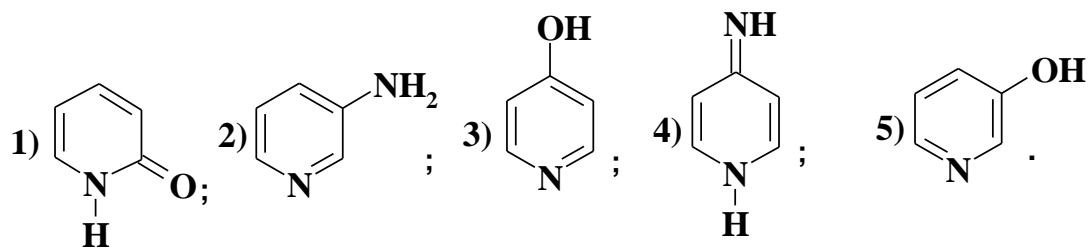


17. Вкажіть продукт реакції :





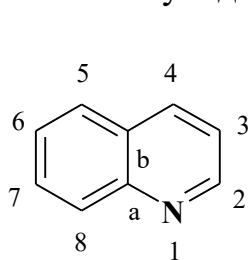
18. Серед наведених сполук виберіть ті, які можуть існувати в двох таутомерних формах:



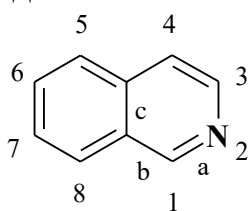
РОЗДІЛ 7

КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

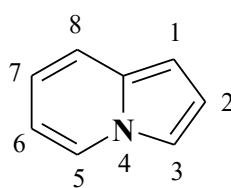
Конденсація бензенового кільця по положенню 2,3 або 3,4 піридинового циклу приводить до біциклічних гетеросистем – хіноліну та ізохіноліну відповідно.



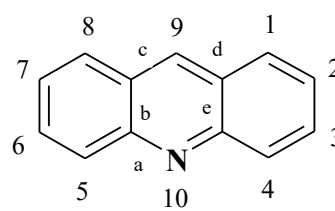
Хінолін



Ізохінолін



Індолізин

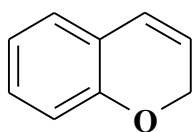


Акринин

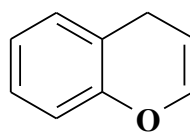
Хоча хінолін та ізохінолін часто розглядається як ароматична 10 π -електронна система, реакції їх окиснення калій перманганатом вказують на схожість у будові з нафталіном. Підвищена електронна густина в положеннях 1,2, 3,4, 5,6, та 7,8 впливає не тільки на напрямок перебігу реакцій, а й на реакційну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

Піридин, конденсований з двома бензеновими кільцями, утворює ароматичну 14 π -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.

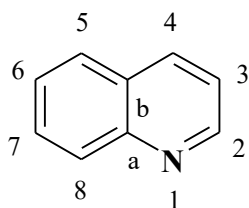


2Н-Хромен



4Н-Хромен

7.1. ХІНОЛІН



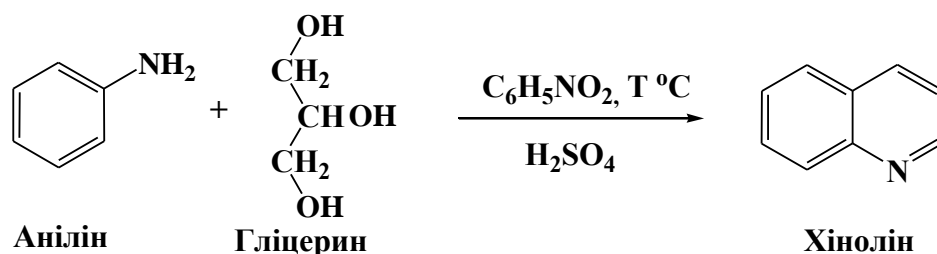
Хінолін

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

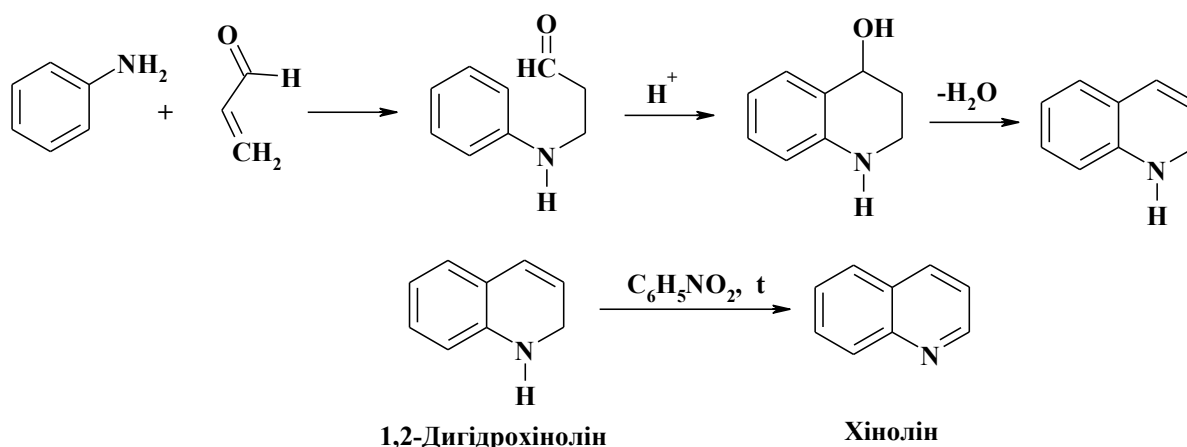
7.1.1. Методи синтезу хіноліну

Хінолін вперше було виділено **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 анелювання піридинового ядра до бензенового. Найстаріший спосіб синтезу хіноліну – **синтез Скраупа**. Він полягає в нагріванні аніліну з гліцирином і сульфатною кислотою, яка діє як дегідратуючий агент і кислотний каталізатор:



Дегідратація гліцерину приводить 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:

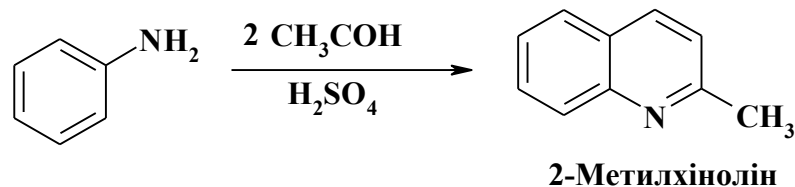


Реакція є сильно екзотермічною, тому зазвичай додають сповільнювач процесу – ферум(II) сульфат.

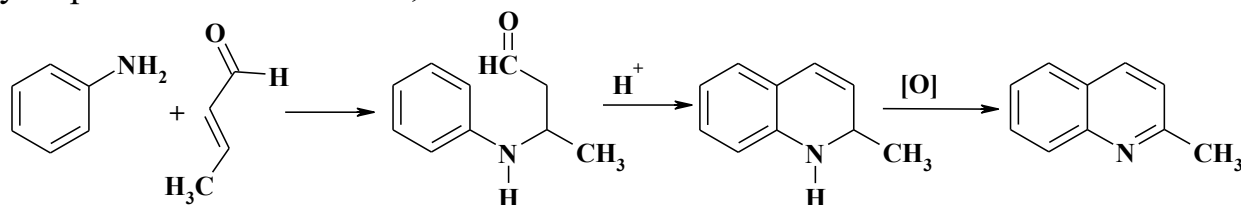
Єдиним обмеженням методу служить наявність в ароматичному субстраті ацидофобних груп. Як дегідруючі агенти можна використовувати

не тільки нітробензени, але й інші окисники (наприклад, As_2O_5 , $SnCl_4$).

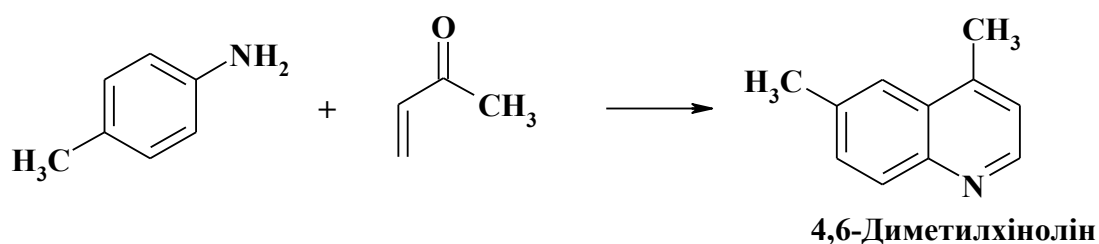
У **модифікації Дебнера – Міллера** замість акролеїну використовуються альдегіди і кетони, які здатні до кротонової конденсації, що викликає більше число варіацій реакційних шляхів. Як каталізатор використовують HCl і $ZnCl_2$:



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

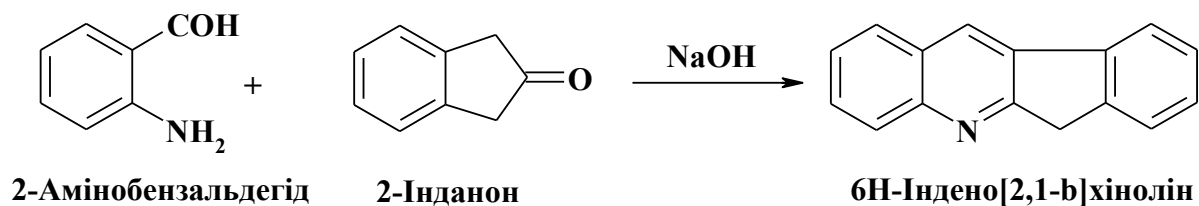


Аналогічно з *n*-толуїдину і метилвінілкетону з високим виходом вдається одержати лише 4,6-диметилхінолін, тоді як присутність ізомерного 2,6-диметилхіноліну серед продуктів реакції не виявляється:

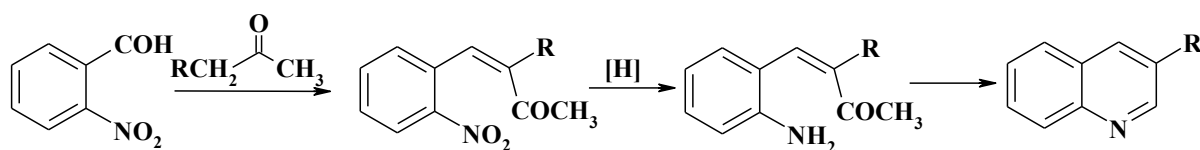


На підставі цих даних було висловлено припущення, що первинним актом процесу, за **Міхаелем**, є приєднання аніліну по подвійному зв'язку карбонільної сполуки, як це було постуліровано в синтезі **Скраупа**.

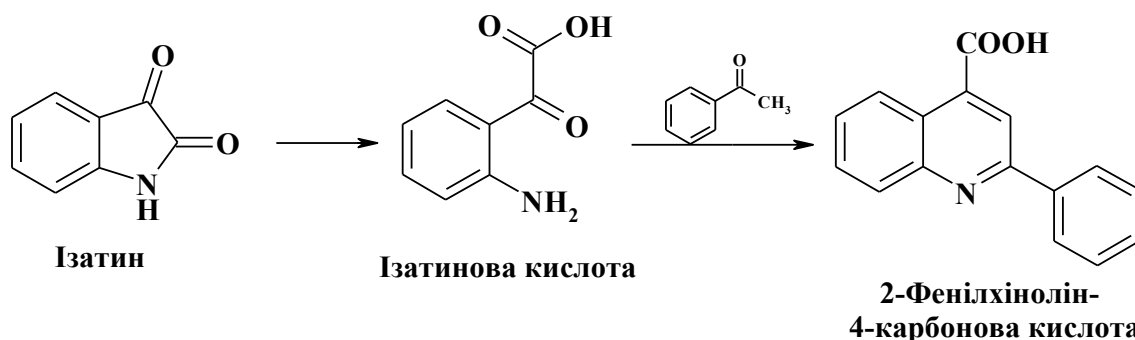
При синтезі заміщених хінолінів за **Фридлендером** відбувається циклоконденсація *o*-амінопохідних ароматичних кетонів та альдегідів з карбонільними сполуками, які містять у своєму складі угруповання $-COCH_2-$. Класичні умови синтезу – це кип'ятіння водного або спиртового розчину реагентів у присутності основи або нагрівання реагентів до температури 150–200 °С при відсутності розчинників:



У зв'язку з тим, що *o*-амінопохідні ароматичних кетонів та альдегідів важкодоступні і малостійкі, виникає низка проблем з отриманням заміщених хінолінів. Зазначені проблеми можна обійти при використанні як амінокомпоненту *o*-нітропохідні:

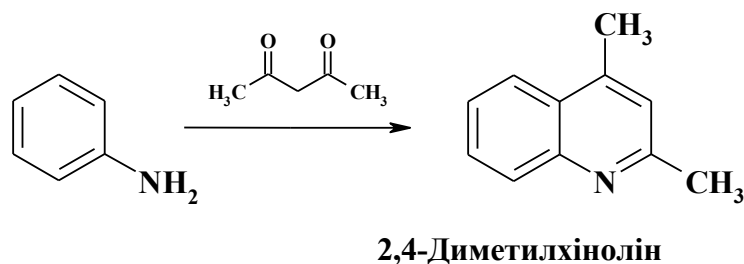


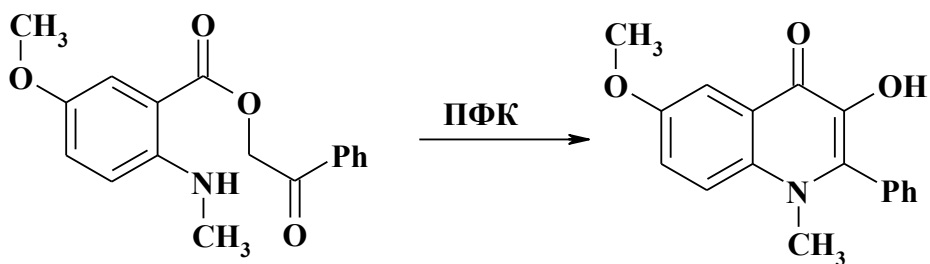
Метод *Пфітцингера* полягає в лужному гідролізі п'ятичленного циклу ізатину з наступною конденсацією аніона *o*-амінофенілглюксалевої кислоти з кетонами. Така конденсація проходить аналогічно до синтезу *Фридленда*:



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:

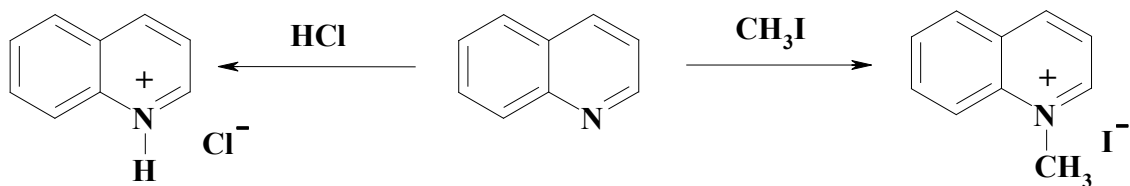




7.1.2. Хімічні властивості хіноліну

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

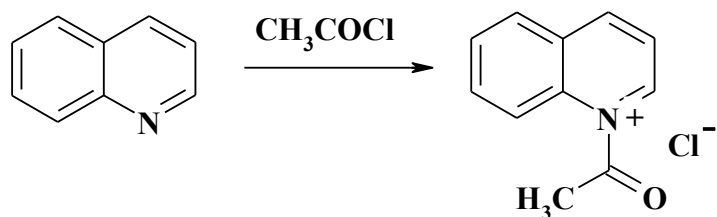
За участю гетероатома хінолін, аналогічно піридину, утворює солі як з сильними кислотами, так і з алкілгалогенідами:



Хіноліній хлорид

N-Метилхіноліній йодид

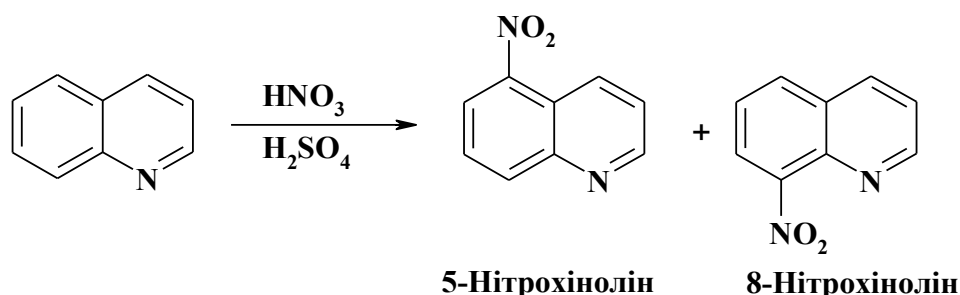
При дії ацилюючих агентів відбувається утворення N-ацилхінолінієвих солей:



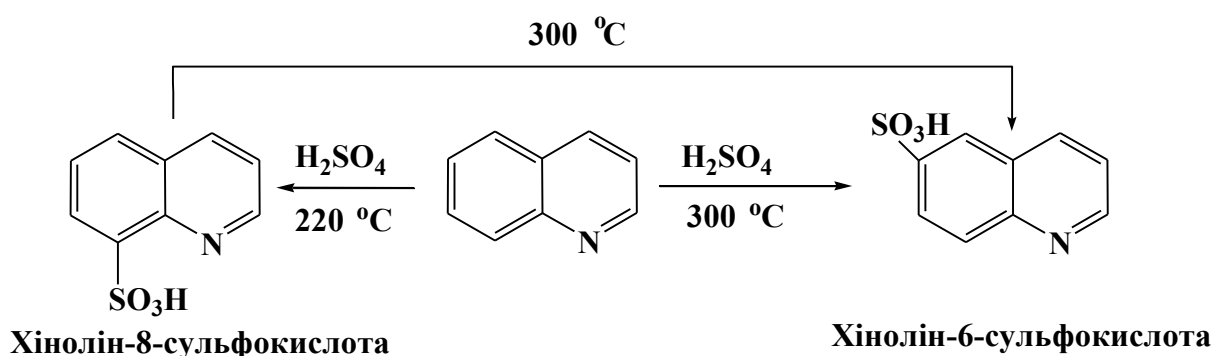
N-Ацетилхіноліній хлорид

Завдяки електроакцепторному впливу гетероатома в молекулі хіноліну електронна густина в нього зменшена порівняно з нафталіном і розподілена нерівномірно. В піридиновому кільці вона нижча, ніж в бензеновому. Це і обумовлює напрямок перебігу реакцій електрофільного заміщення переважно по бензеновому кільцю, а нуклеофільного – по піридиновому.

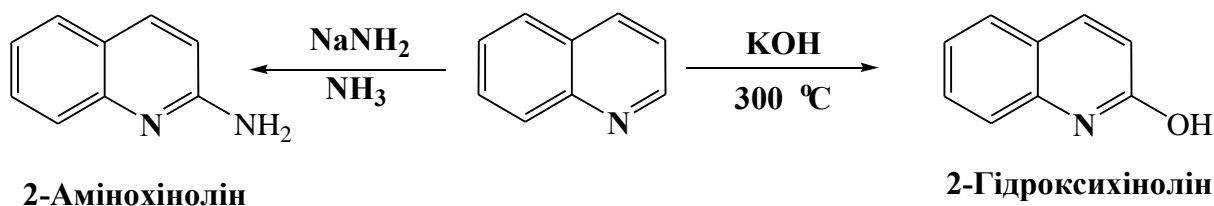
Електрофільне заміщення для хіноліну проходить переважно в 5 і 8 положення. Так, при нітруванні нітруючою сумішшю утворюється суміш 5- та 8-нітрохінолінів:



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

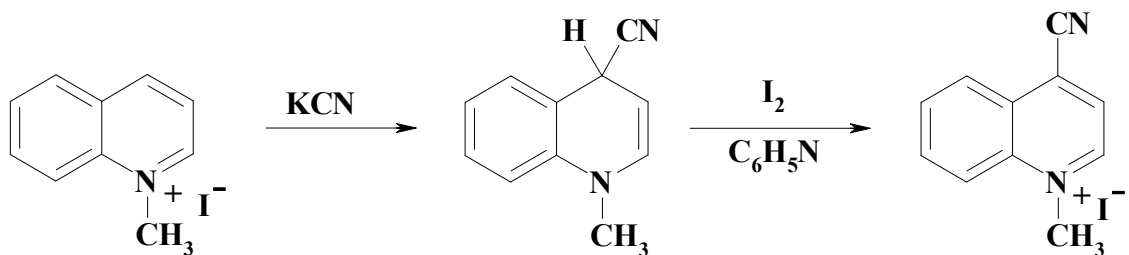


В реакції нуклеофільного заміщення хінолін вступає значно легше, ніж піридин. Заміщення іде переважно в положення 2. Дія аміду натрію в рідкому амоніаку приводить до утворення 2-амінохіноліну, а з КОН при 300 °С утворюється 2-гідроксихінолін:



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

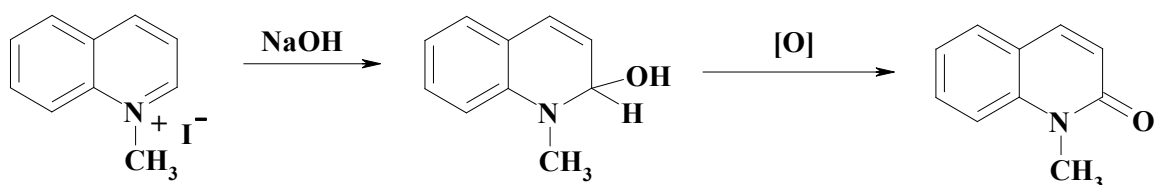
Взаємодія хінолінієвих солей з калій ціанідом приводить до 1,4-приєднання:



N-Метилхіноліній йодид

N-Метил-4-ціано-хіноліній йодид

Лужний гідроліз солей приводить до утворення псевдооснов, які далі окиснюються до хінолін-2-онів:

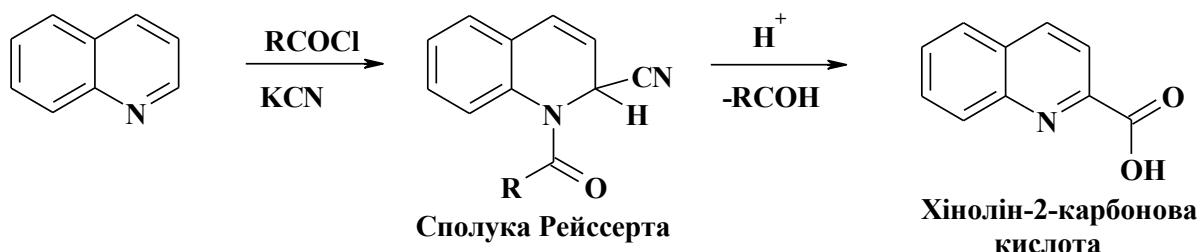


N-Метилхіноліній йодид

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

N-Метилхінолін-2-он

Однією із важливих реакцій хіноліну є реакція *Рейссера*, яка приводить до утворення хінолін-2-карбонової кислоти:

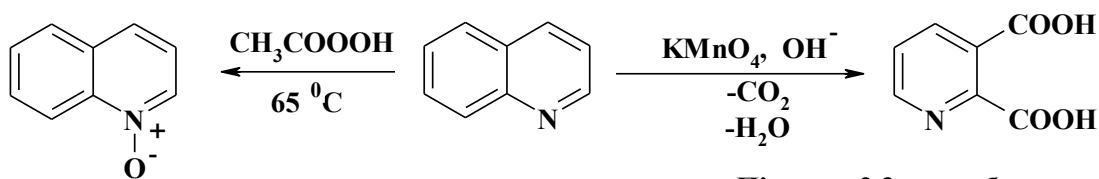


Сполука Рейссера

Хінолін-2-карбонова кислота

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

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

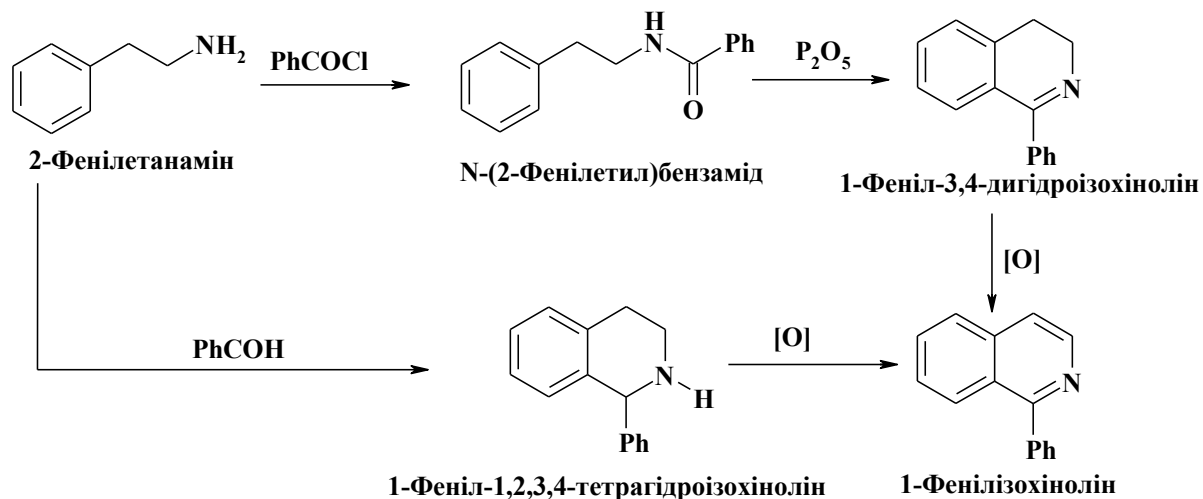


N-Оксид хіноліну

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

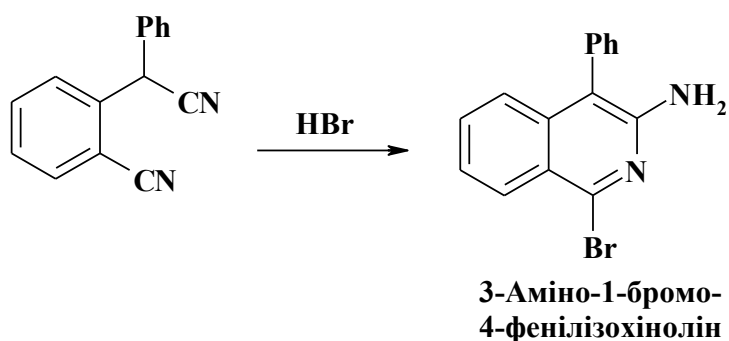
наявності в бензеновому кільці електроноакцепторних замісників.

З *meta*-заміщеними фенілетиламінами утворюються тільки 6-ізомери, тобто циклізація проходить виключно в *para*-положення по відношенню до замісника.

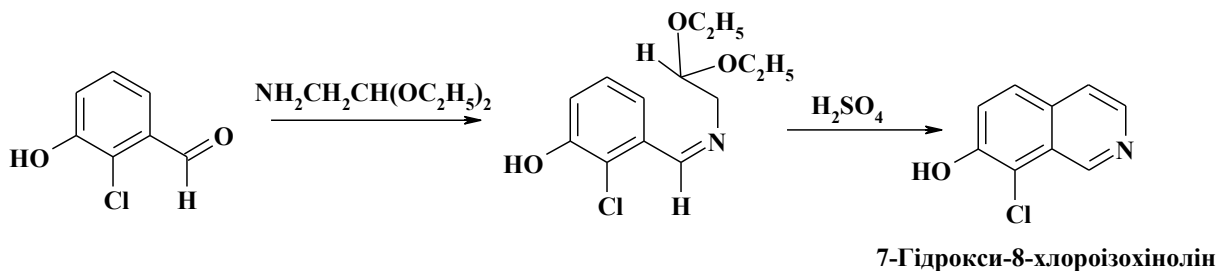


Синтез тетрагідроізохінолінів за методом *Пікте – Шпенглера* (див. схему вище) можна розглядати як окремий випадок *реакції Манніха*. Механізм даної реакції досить схожий на механізм реакції *Біллера – Напіральського*. Ця подібність пояснює схожість впливу замісників на перебіг реакції. Подальше окиснення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

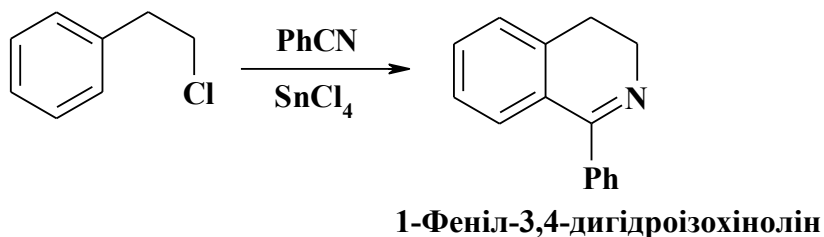
Інший метод синтезу ізохінолінів базується на динітрильній конденсації під дією HBr або HI:



Реакція *Померанца–Фріча* основана на конденсації ароматичних альдегідів з аміноацеталами з наступною циклізацією отриманих основ Шиффа під дією каталізаторів кислотного характеру:



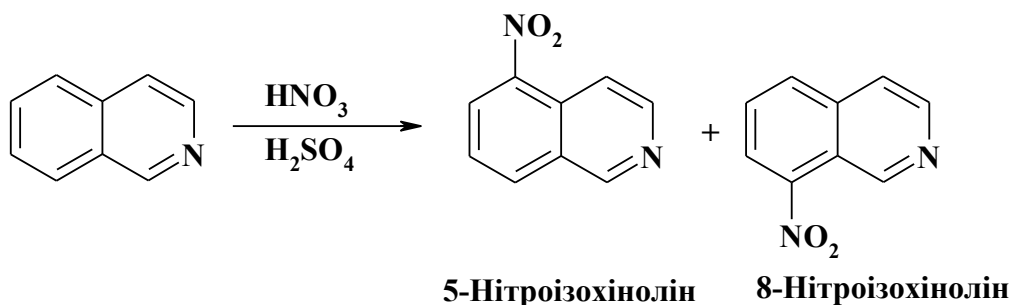
Конденсація β -галогеналкілбензенів з нітрилами іде в присутності кислот Льюїса. Продуктами такої конденсації є 3,4-дигідроізохіноліни:



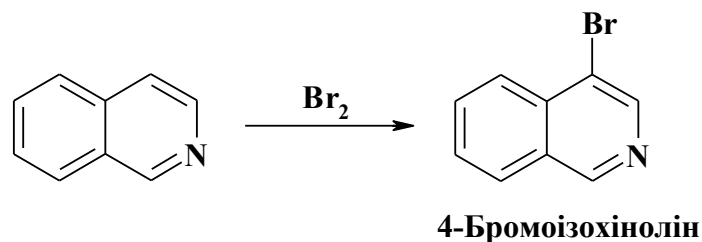
7.2.2. Хімічні властивості ізохіноліну

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

У реакціях електрофільного заміщення відбувається зазвичай утворення 5- та 8-ізомерів:

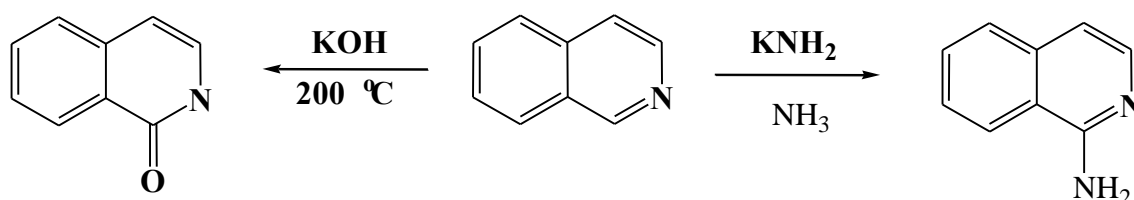


Нагрівання гідрохлоридів ізохіноліну з бромом в нітробензені приводить до утворення 3-бромхіноліну та 4-бромізохіноліну:



У такі ж положення відбувається нітрування в оцтовому ангідриді.

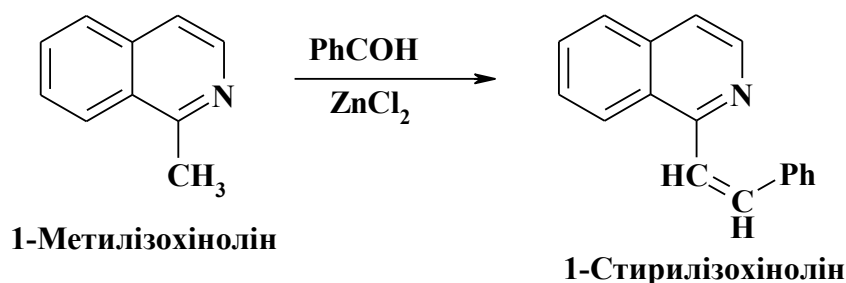
Реакції нуклеофільного заміщення відбуваються лише в перше положення. Слід відмітити, що нуклеофільне заміщення в ізохіноліні проходить краще порівняно з хіноліном, що обумовлено подвійним електронакцепторним впливом атома Нітрогену та бензенового кільця на положення 1 ізохіноліну:



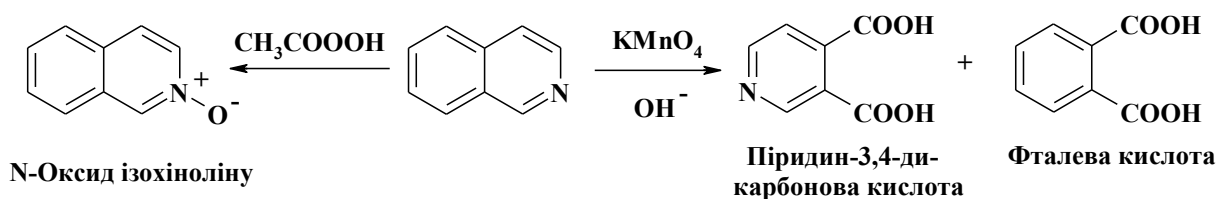
Ізохінолін-1-он

1-Аміноізохінолін

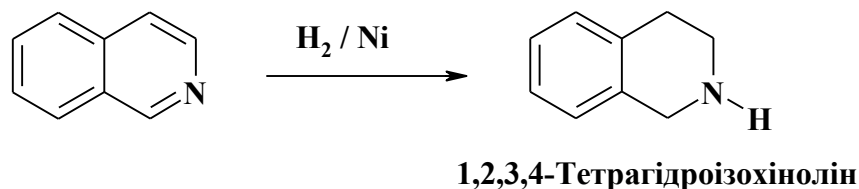
Завдяки цьому галогени в положенні 1 досить легко піддаються нуклеофільному заміщенню, а метильна група вступає в конденсацію з альдегідами:



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

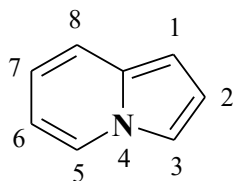


При відновленні ізохіноліну в першу чергу гідруванню піддається піридинове кільце. Так, при відновленні натрієм в етанолі або воднем над нікелем відбувається утворення 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну:



За жорстких умов відбувається повне гідрування системи.

7.3. ІНДОЛІЗИН

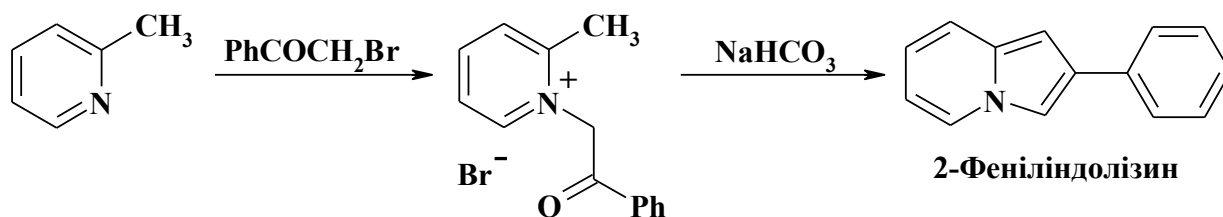


Індолізин

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

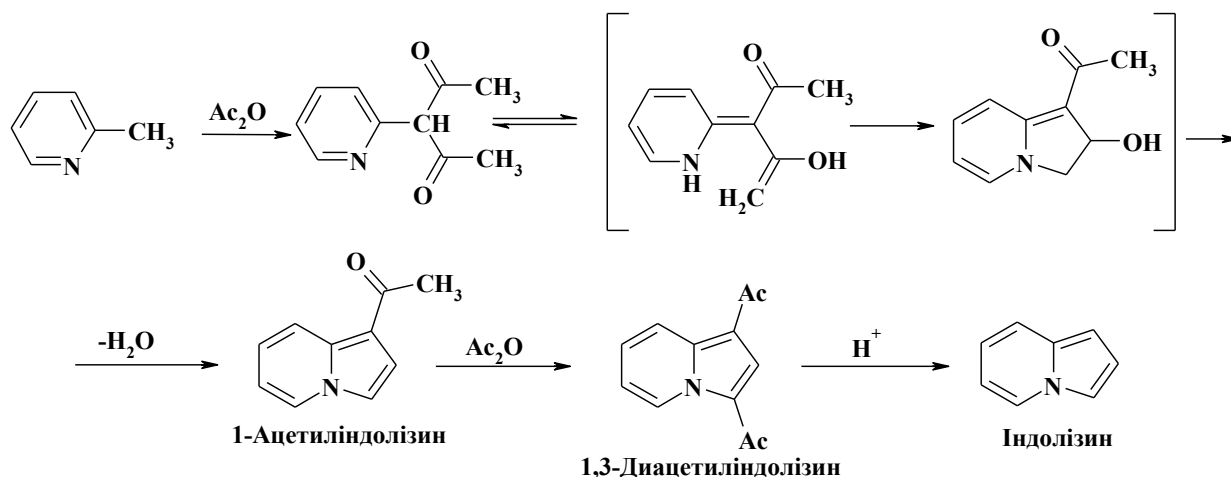
7.3.1. Методи синтезу індолізину

Класичним методом синтезу є *реакція Чичибабіна*, основана на внутрішньомолекулярній циклізації солей N-β-оксоалкілпіридинію в лужному середовищі:

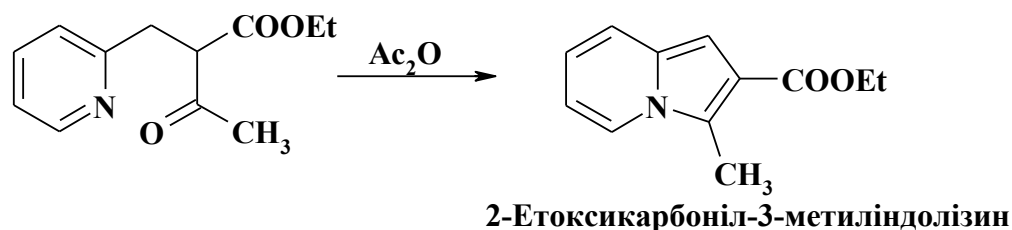


Сам незаміщений індолізін можна отримати за методом *Штольца* із α -піколіну та оцтового ангідриду. Завдяки підвищеній СН-кислотності метильна група може двічі ацилюватися ангідридами карбонових кислот. Таутомерна форма бісацильного похідного циклізується, за *Міхаелем*, у пірольне кільце. За надлишку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

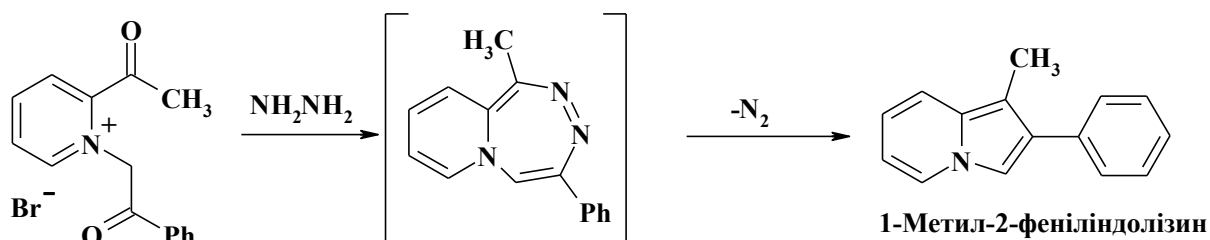
В кислому середовищі ацильні групи в 1 та 3 положенні легко елімінуються, що приводить до утворення незаміщеного індолізіну:



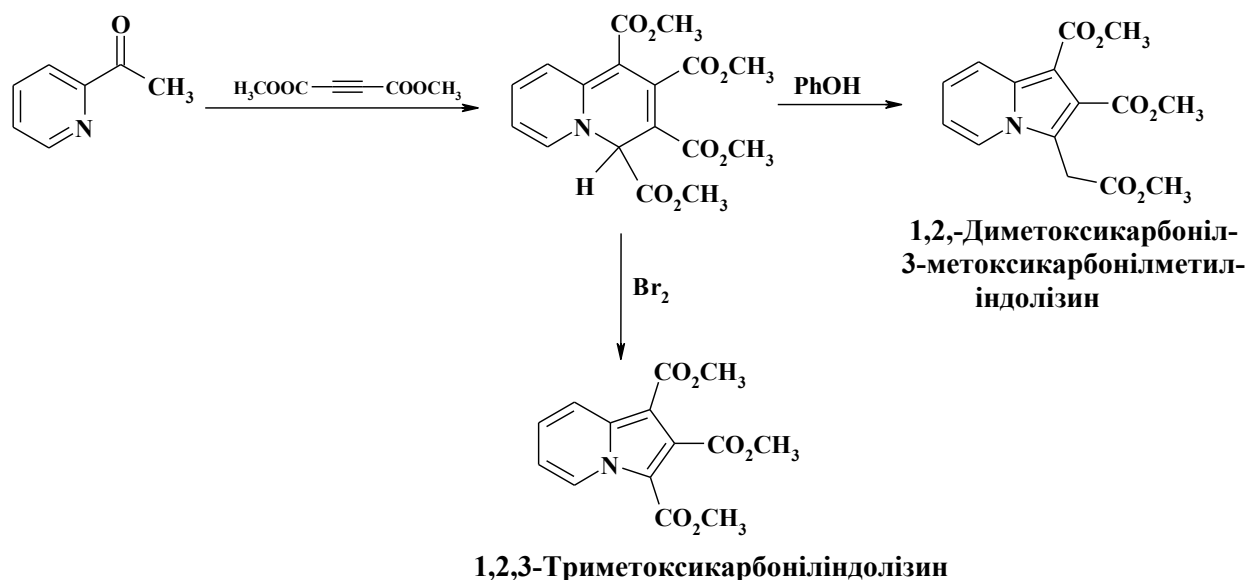
Обробка 2-(γ -оксоалкіл)піридинів оцтовим ангідридом також приводить до утворення індолізинової системи:



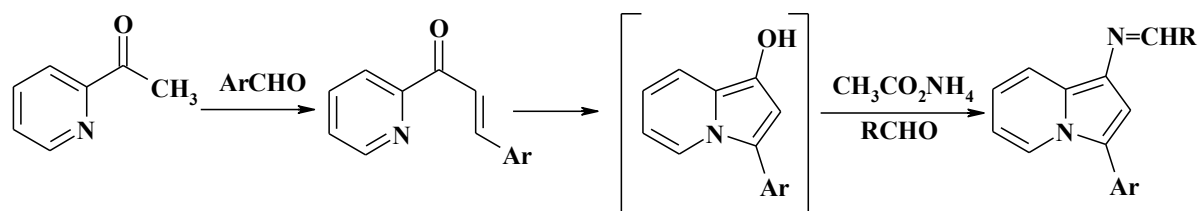
Інший метод базується на взаємодії N-(β -оксоалкіл)-2-ацилпіридинію з гідразином. Утворена циклічна діазосполука легко втрачає молекулу азоту та циклізується в індолізін.



При взаємодії естерів ацетилендикарбонової кислоти з похідними піридину відбувається утворення естерів 4Н-хінолізин-1,2,3,4-тетракарбонової кислоти. У разі обробки останнього бромом або при окисненні HNO_3 або H_2CrO_4 утворюється триметильовий естер індолізин-1,2,3-трикарбонової кислоти, а нагрівання з фенолом або в мурашиній кислоті приводить до 1,2-диметоксикарбоніл-3-метоксикарбонілметиліндолізіну:

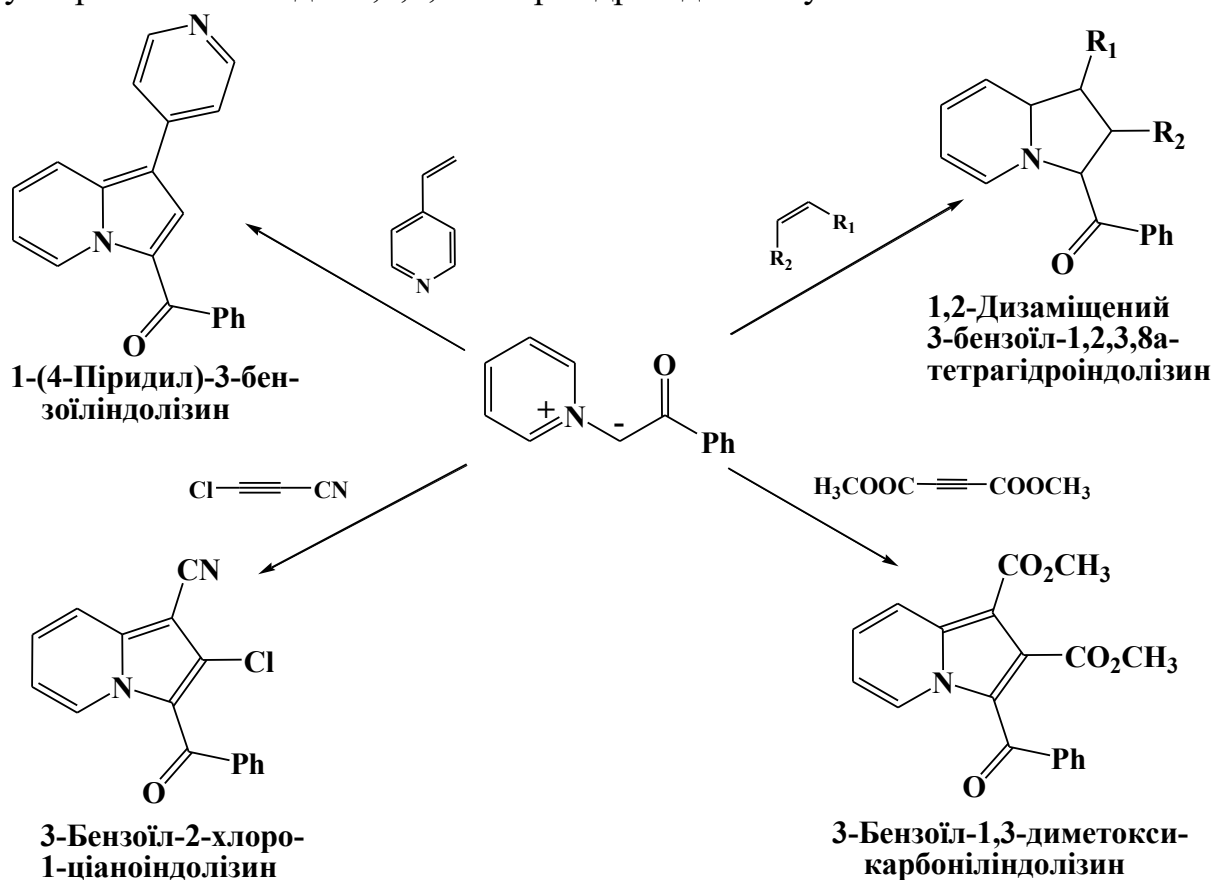


Нагрівання 2-ацилпіридинів з ароматичними альдегідами в оцтовій кислоті в присутності ацетату амонію приводить до утворення азометинових похідних 1-аміноіндолізіну. На першій стадії реакції відбувається кротонова конденсація, яка приводить до 2-цинамоїлпіридину. Внутрішньомолекулярна циклізація його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

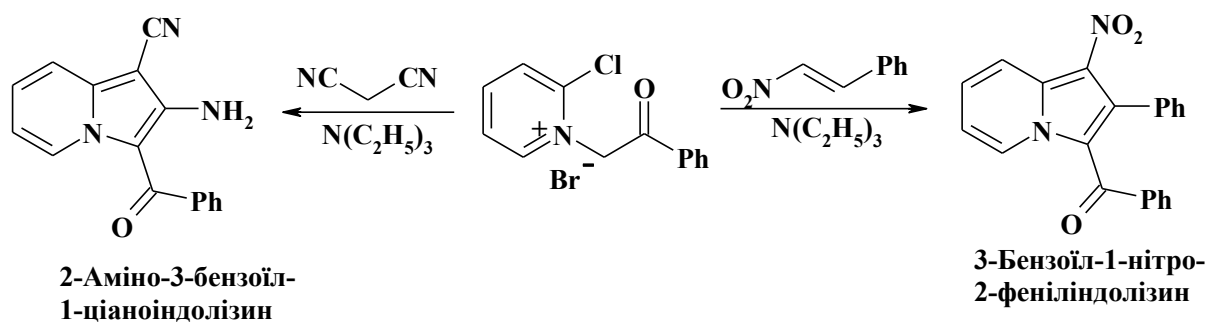


Здатність солей N - β -оксоалкілпіридинію легко утворювати іліди використовується для проведення реакцій циклоприєднання. Так, при взаємодії цих ілідів з ціаноацетиленами, естерами ацетилендикарбонової кислоти та 2- або 4-вінілпіридином відбувається утворення індолізинової

системи, а при використанні естерів малеїнової або фумарової кислоти утворюються похідні 1,2,3,8а-тетрагідроіндолізину:

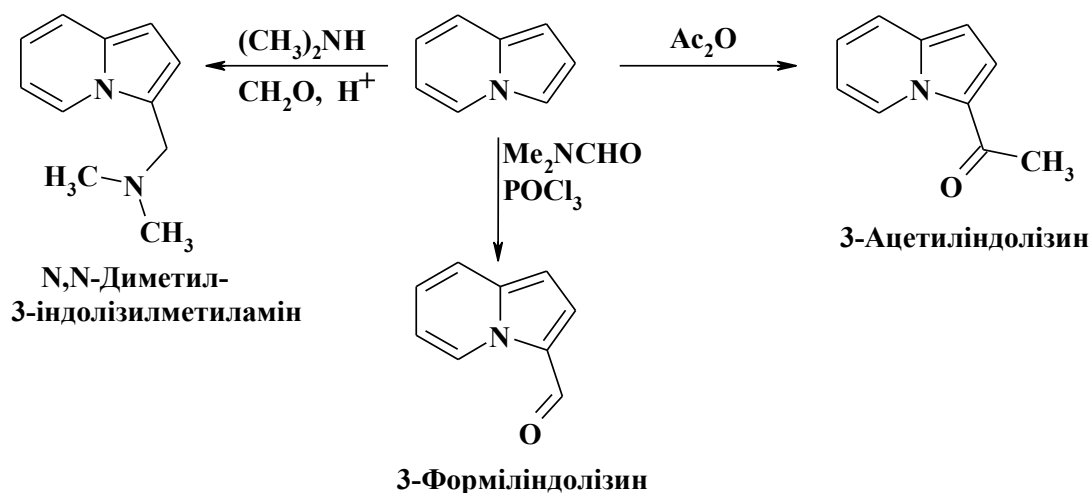


Конденсація солей N- β -оксоалкіл-2-хлорпіридинію з ціанометильними похідними приводить до утворення заміщених 2-аміноіндолізинів, а з нітровінільними похідними – до 1-нітроіндолізинів:

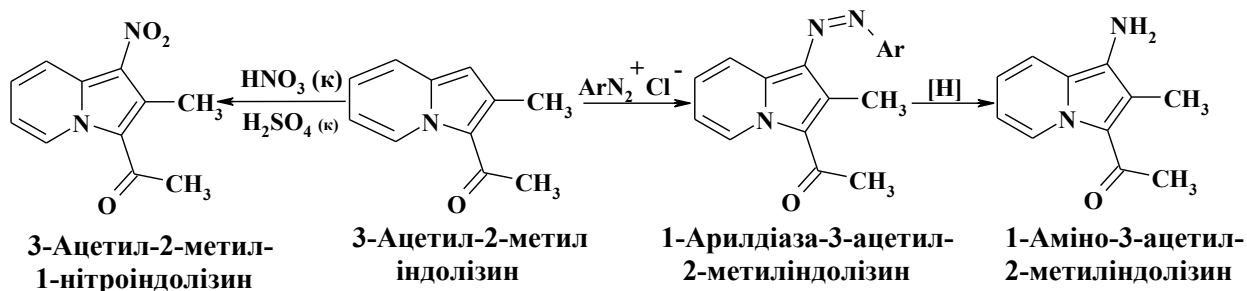


7.3.2. Хімічні властивості індолізину

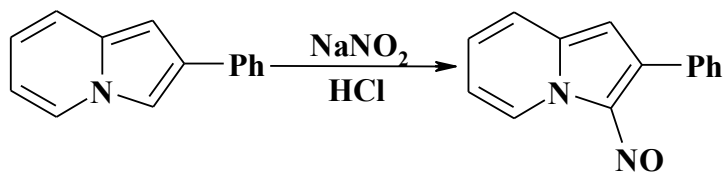
Для індолізину реакції електрофільного заміщення проходять досить легко. Так, наприклад, ацилування оцтовим ангідридом не потребує каталізатора. В першу чергу електрофільний реагент атакує положення 3 гетеросистеми, а коли воно зайняте, то положення 1:



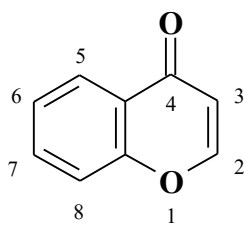
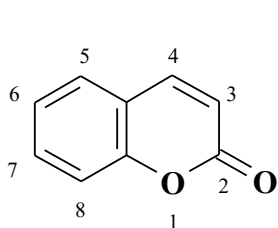
Реакція нітрування та азосполучення індолізину описані на прикладі 3-ацетил-2-метиліндолізину. Для введення нітрогрупи використовується нітруюча суміш. Відновлення арилазаіндолізину зазвичай приводить до утворення 1-аміноіндолізину:



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



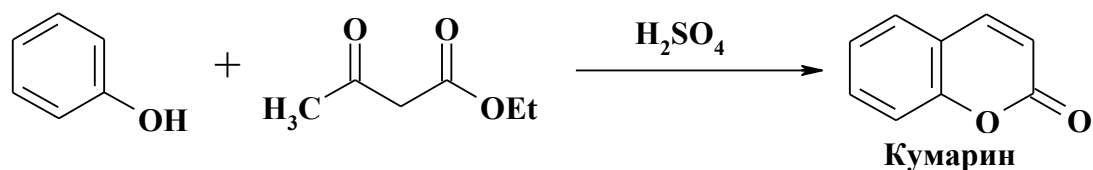
7.4. КУМАРИН ТА ХРОМОН



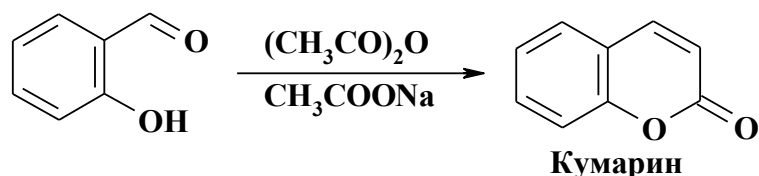
Конденсована система кумарин (бензо[*b*]піран-2-он) є похідним 2Н-хромену, а хромон (бензо[*b*]піран-4-он) є похідним 4Н-хромену. Їх похідні широко зустрічаються в рослинному світі.

7.4.1. Методи синтезу кумарину та хромону

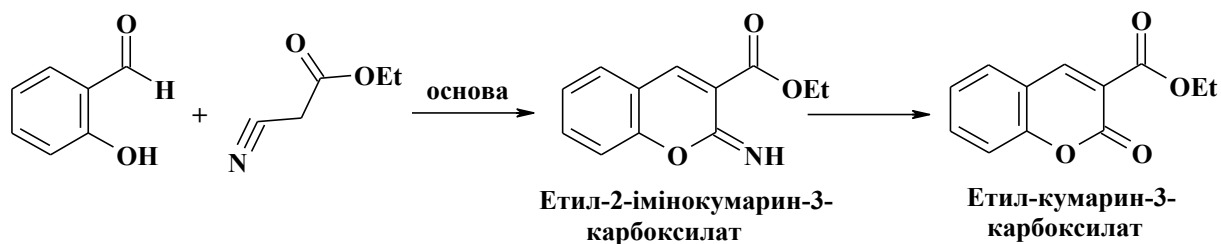
Найбільш відомим методом синтезу кумаринів є *метод Пехмана*. Вихідною сполукою для цього синтезу служить фенол. Ацетооцтовий естер та сульфатна кислота – як конденсуючий компонент:



За *методом Перкіна* кумарин отримують із саліцилового альдегіду:



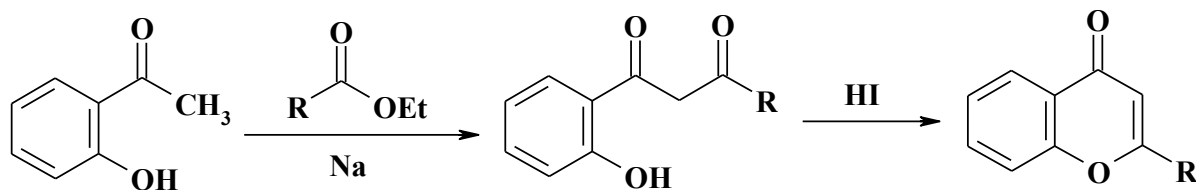
При взаємодії саліцилового альдегіду з ціанометильними похідними утворюються 2-імінокумарини (*реакція Кневенагеля*). На першій стадії утворюються імінокумарини, які легко піддаються гідролізу:



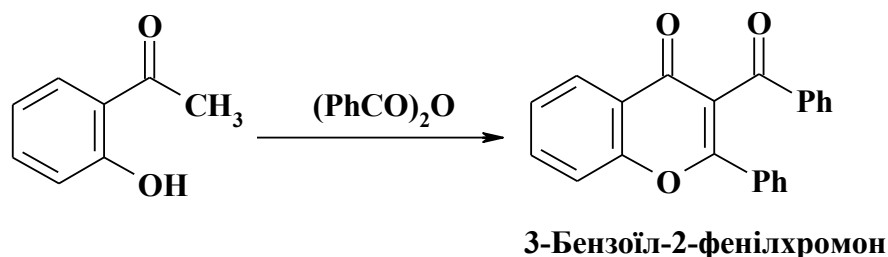
Замість саліцилових альдегідів у конденсації Кневенагеля можна використовувати 2-бромтропони:



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

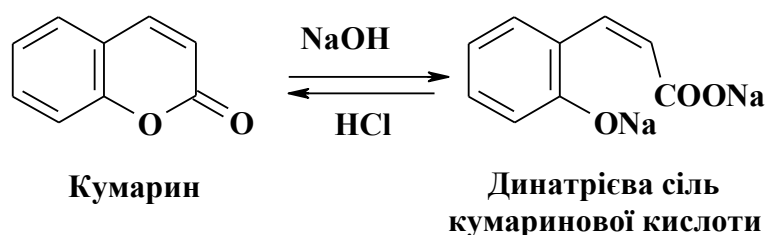


Інший метод полягає в нагріванні *o*-гідроксифенілалкілкетонів з ангідридами ароматичних кислот та їх солями до 200 °С:

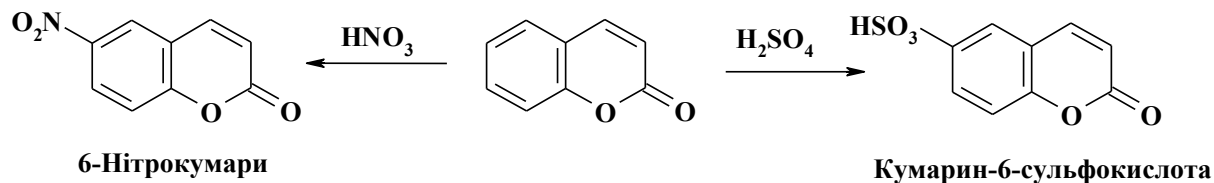


7.4.2. Хімічні властивості кумарину та хромону

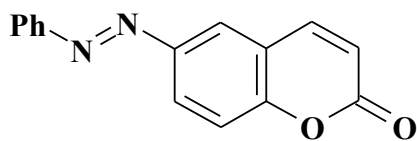
Хімічні властивості кумарину зумовлені наявністю в його структурі бензенового та лактонового циклів. Реакції з нуклеофільними реагентами, як правило, проходять по лактоновому кільцю і з розкриттям циклу. Так, при нагріванні кумарину з розчином NaOH утворюється натрієва сіль *орто*-гідроксикоричної кислоти.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



З електрофільними реагентами кумарин реагує по бензеновому кільцю. Електрофільна атака проходить у положення 6 гетеросистеми:

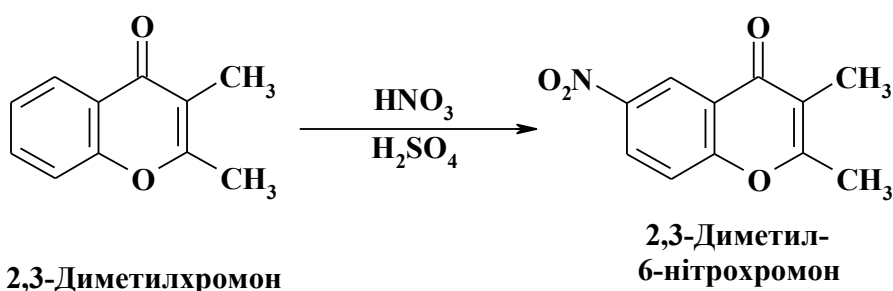


Солі діазонію теж взаємодіють з кумаринами по положенню 6.



6-Фенілазакумари

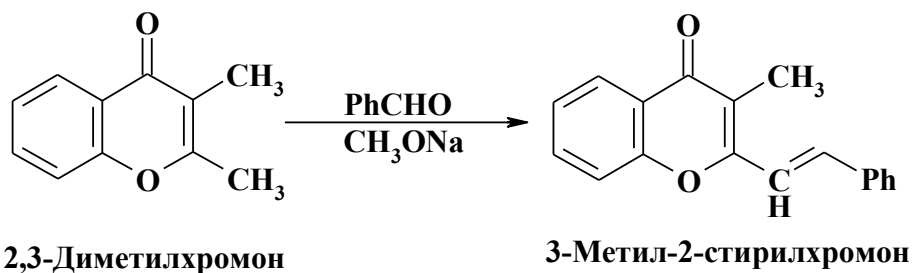
У хромонів реакція електрофільного заміщення проходить лише за наявності електродонорних замісників. 2,3-Диметилхромон нітрується сумішшю нітратної та сульфатної кислот з утворенням 2,3-диметил-6-нітрохромону:



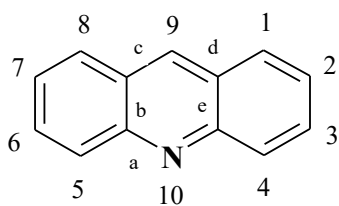
Відновлення нітрогрупи в 2,3-диметил-6-нітрохромоні не приводить до розкриття циклу.

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

Як і у γ -пірону, метильна група в положенні 2 хромону досить активна, наприклад:



7.5. АКРИДИН



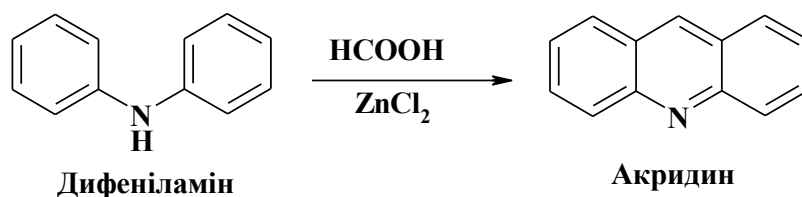
Акридин

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

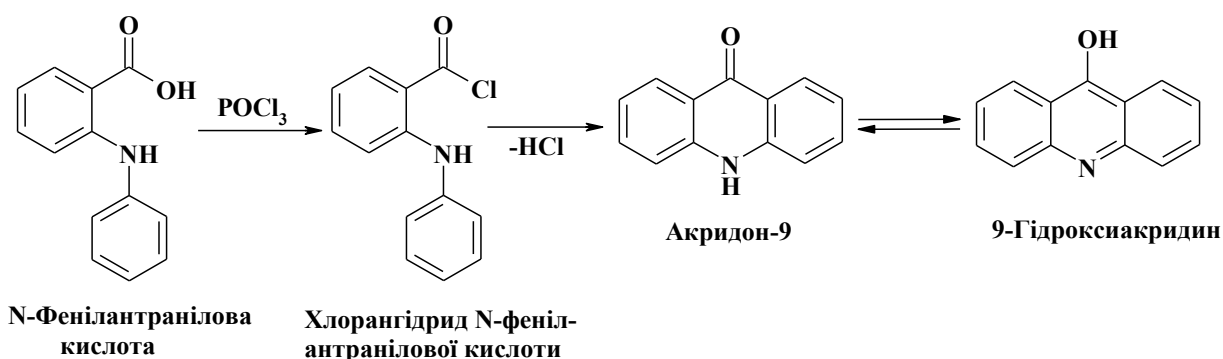
7.5.1. Методи синтезу акридину

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

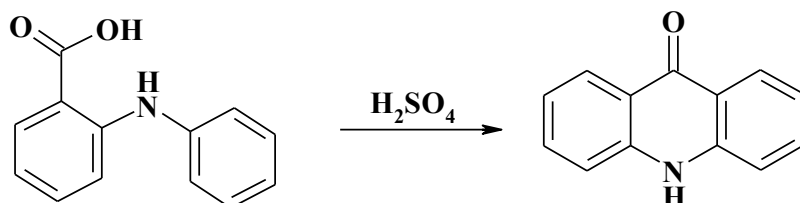
Синтетичний акридин було отримано *Бернстеном* у 1884 р. при нагріванні дифеніламіну з формиатною кислотою в присутності цинк хлориду:



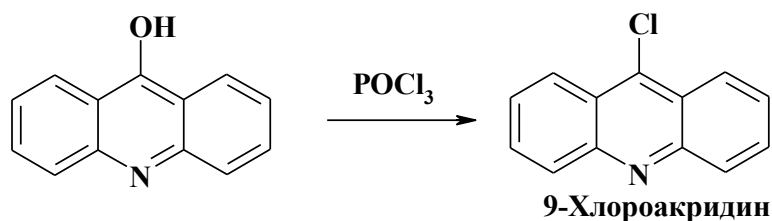
Пізніше *О. Ю. Магідсон та А. М. Григоровський* запропонували спосіб добування акридину із N-фенілантранілової кислоти. Реакція проходить через стадію утворення хлорангідриду N-фенілантранілової кислоти та акридон-9, який легко ізомеризується в 9-гідроксиакридину.



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



За дії на 9-гідроксиакридин POCl_3 утворюється 9-хлороакридин:



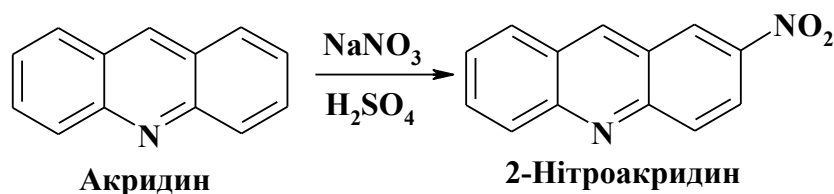
Останній відновлюють до акридану, який при окисненні калій дихроматом перетворюється на акридин:



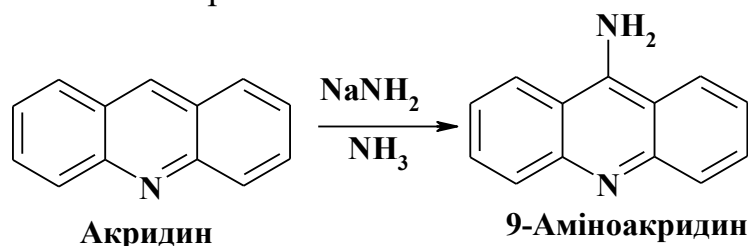
7.5.2. Хімічні властивості акридину

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

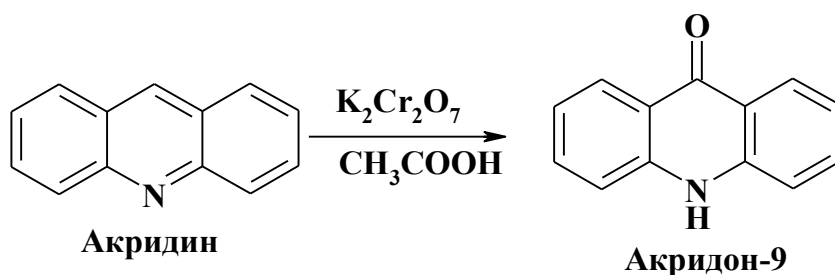
В реакції електрофільного заміщення акридин вступає досить важко і неоднозначно. В основному утворюється суміш ізомерів. Так, нітрування приводить до утворення суміші з переважним вмістом 2-нітроакридину:



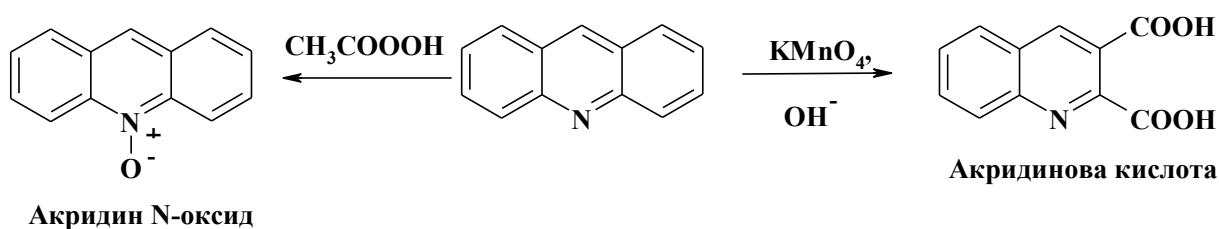
Навпаки, реакції нуклеофільного заміщення проходять досить легко в положення 9 гетеросистеми:



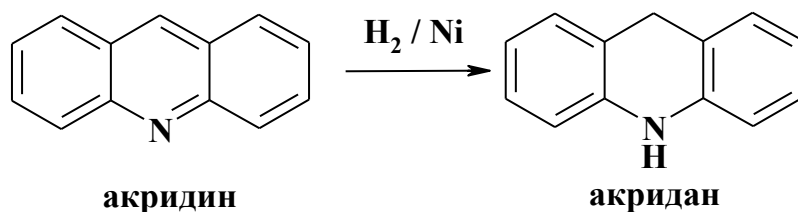
Акридин досить стійкий до дії окисників. Калій дихромат в оцтовокислому середовищі окиснює його до акридону-9.



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



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

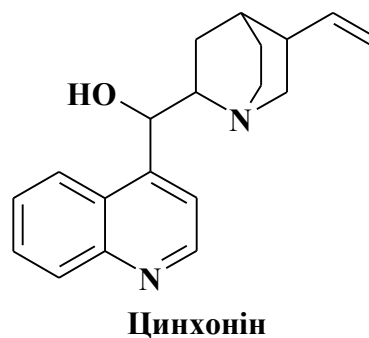
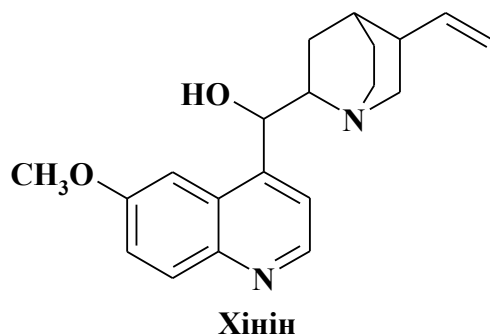


7.6. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

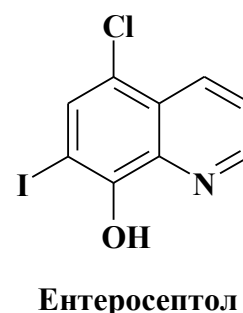
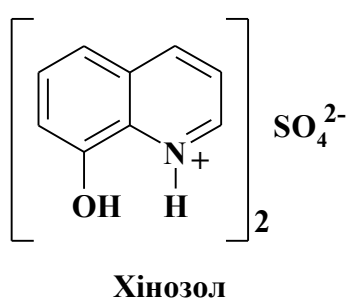
7.6.1. Найважливіші похідні хіноліну

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

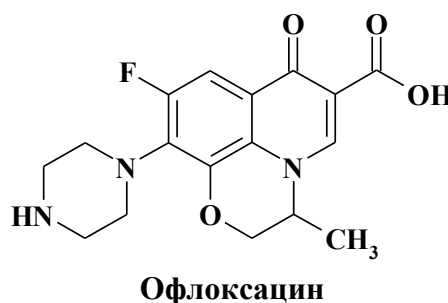
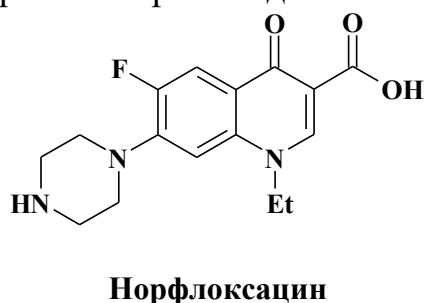
Хінін тривалий час використовували як єдиний засіб проти гострих малярійних захворювань.



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

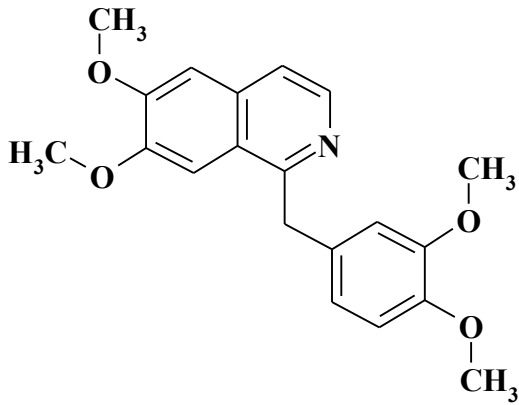


У кінці 80-х років минулого століття в медичну практику були введені антибіотики норфлоксацин та офлоксацин, які мають широкий спектр антимікробної дії.

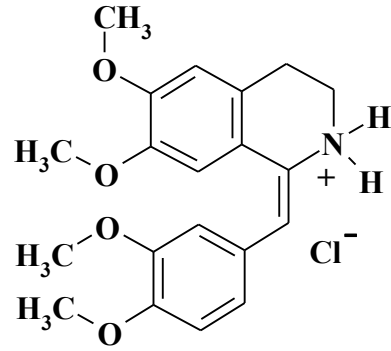


7.6.2. Найважливіші похідні ізохіноліну

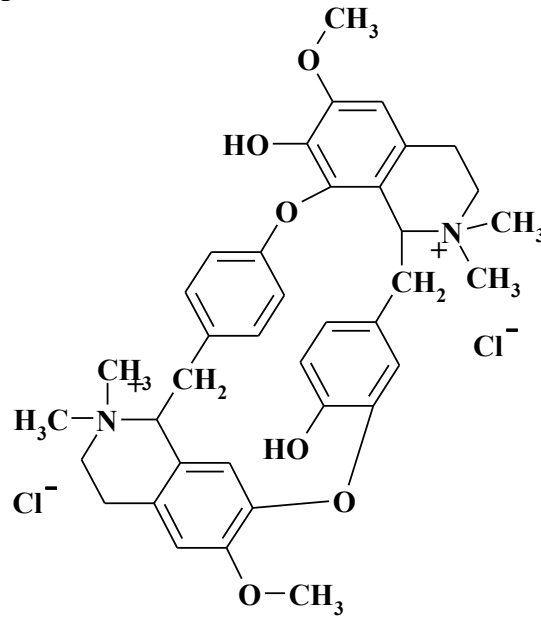
До алкалоїдів ізохінолінового ряду належить алкалоїд яду кураре – тубокурарин, який знайшов в медицині безпечне використання як міорелаксанти. До спазмолітиків належить опіумний алкалоїд папаверин та його синтетичний аналог но-шпа.



Папаверин



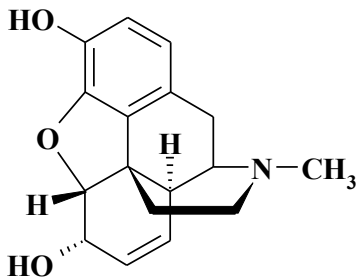
Но-шпа



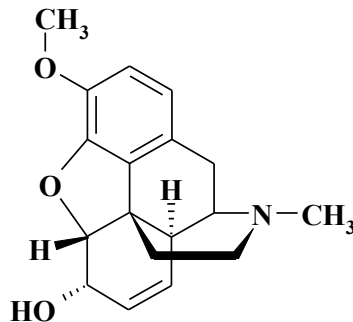
Тубокурарин

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

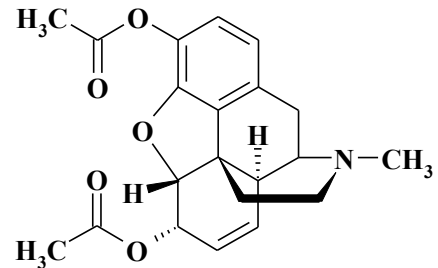
Морфін використовується як сильне заспокійливе, а кодеїн – як слабкий наркотик у ліках від кашлю. За дії на морфін оцтового ангідриду утворюється один із найнебезпечніших наркотиків – героїн.



Морфін



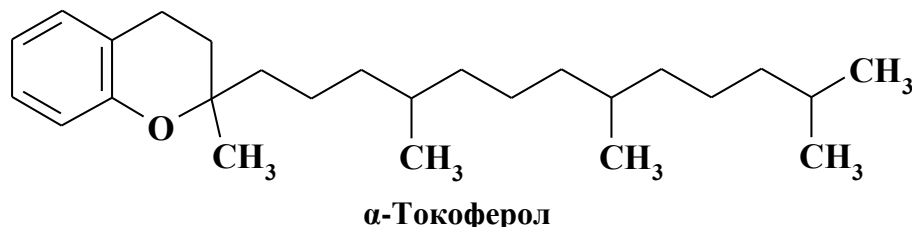
Кодеїн



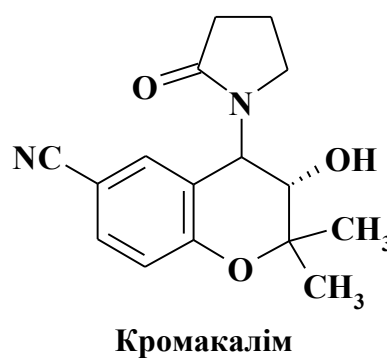
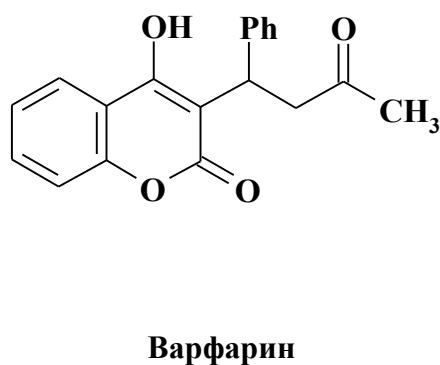
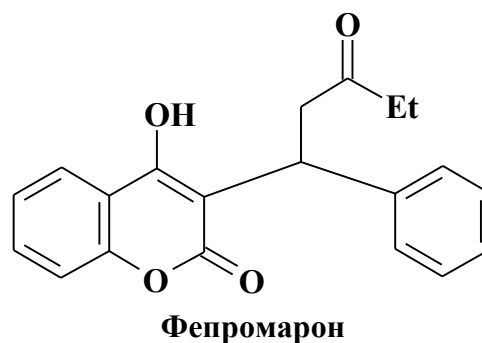
Героїн

7.6.3. Найважливіші похідні бензопірану

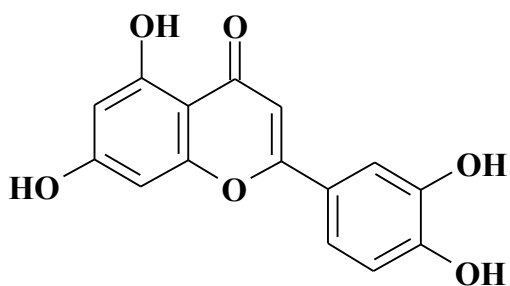
Найбільш важливим похідним бензофурану є вітамін Е (група токоферолу).



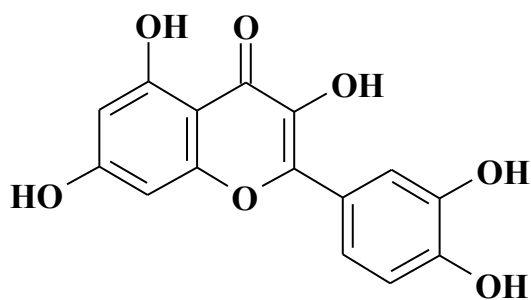
Серед похідних кумарину знайдено та введено в лікарську практику ряд антикоагулянтів – неодикумарин, фепромарон, варфарин. В середині 80-х років минулого століття було відкрито гіпотензивний препарат – кромакалім.



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



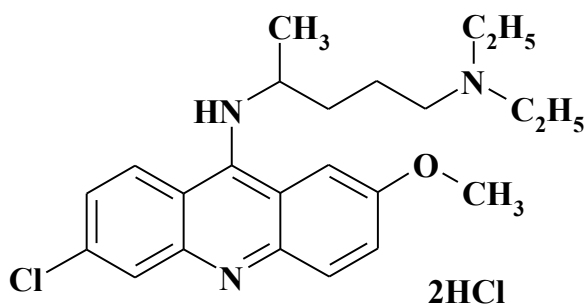
Лутеолін



Кварцетин

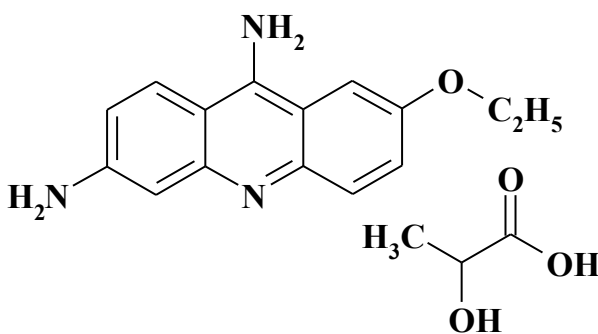
7.6.4. Найважливіші похідні акридину

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



Акрихін

2HCl



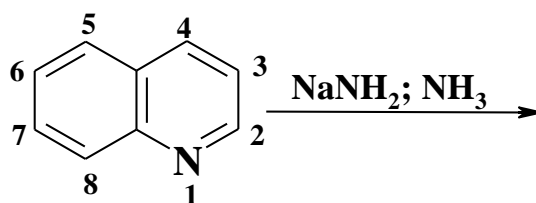
Риванол

Акрихін виявляє антималярійну, а риванол – антисептичну дію.

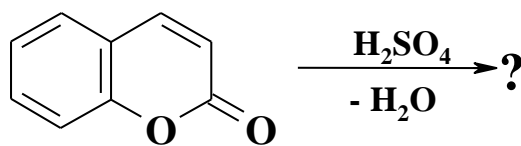
Контрольні питання та вправи

1. Дайте загальну характеристику конденсованих шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом.
2. Наведіть методи синтезу хіноліну.
3. Які властивості виявляє 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. Укажіть механізм реакції та положення в молекулі хіноліну, за яким вона проходить:

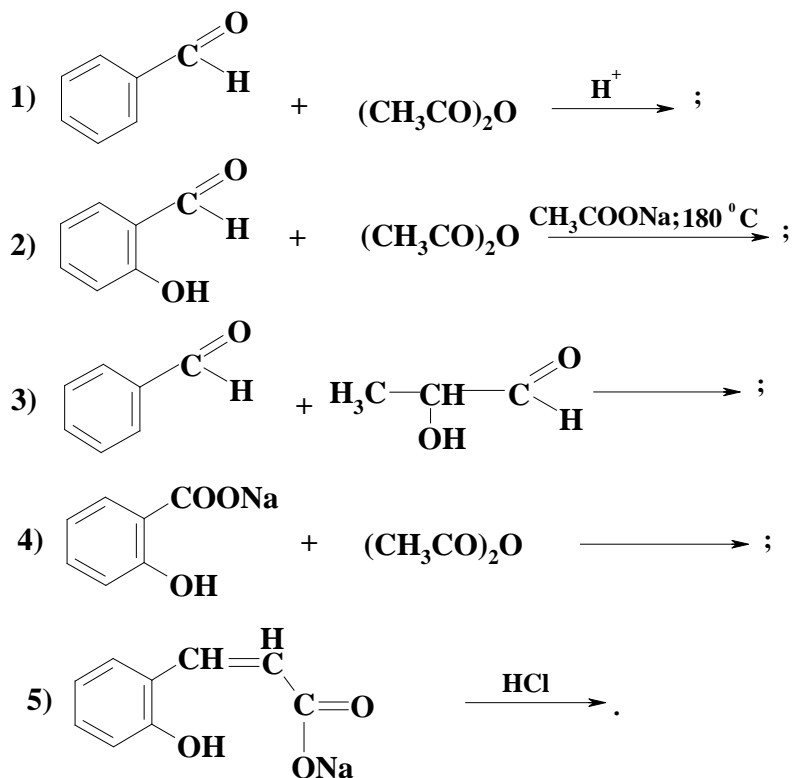


19. Яка із наведених сполук відповідає продукту реакції ?

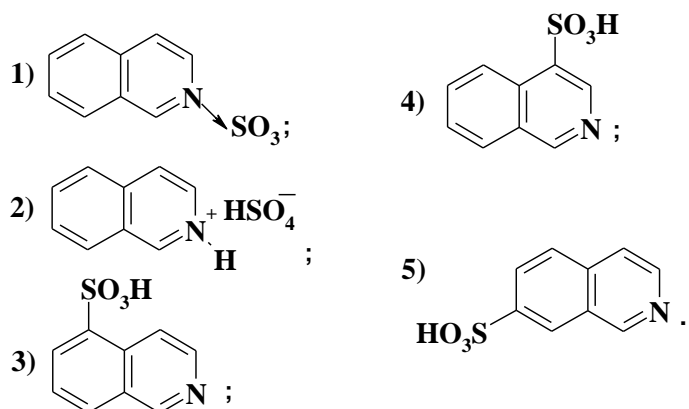
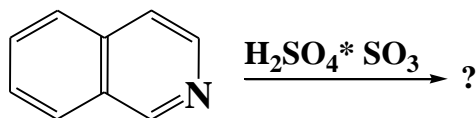


- 1)
- 2)
- 3)
- 4)
- 5)

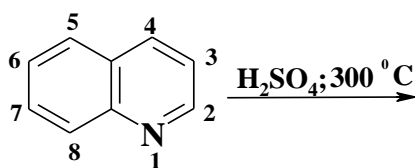
20. Продуктом яких реакцій буде кумарин?



21. Яка із наведених нижче сполук є продуктом реакції ?

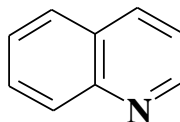


22. Вкажіть механізм та положення, за яким проходить наступна реакція:



- а) реакція алкілювання за участю гетероатома;
- б) реакція електрофільного заміщення;
- в) реакція нуклеофільного заміщення;
- г) реакція відновлення;
- г) реакція окиснення.

23. Визначте відповідність між типом реакції взаємодії хіноліну з наведеними реагентами:

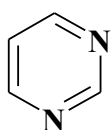


- 1) KMnO_4 , OH^- ;
- 2) H_2 ; Ni;
- 3) CH_3I ;
- 4) H_2SO_4 конц.; t;
- 5) NaNH_2 (NH_3).

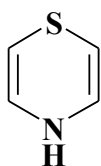
РОЗДІЛ 8

ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

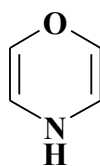
Найважливіші представники зазначених гетероциклічних систем можна поділити на дві групи. Перша містить гетероцикли, що мають два або більше атоми Нітрогену, а друга – гетероцикли, що містять й інші гетероатоми.



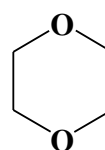
Піримідин



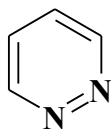
4H-1,4-Тіазин



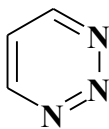
4H-1,4-Оксазин



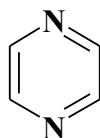
1,4-Діоксан



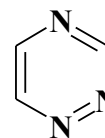
Піридазин



1,2,3-Триазин



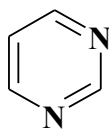
Піразин



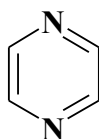
1,2,4-Триазин

В цьому розділі будуть розглянуті гетероцикли, до яких належать діазини, триазини, тетразини та діоксани.

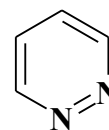
8.1. ДІАЗИНИ



Піримідин



Піразин



Піридазин

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

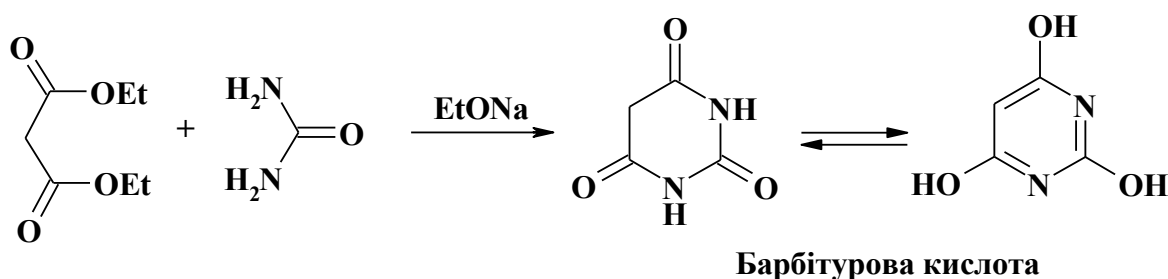
Піримідин є кристалічною речовиною з характерним запахом (т. пл. 22,5 °С, т. кип. 123–124 °С). Легко розчиняється у воді, етанолі, діетиловому етері.

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

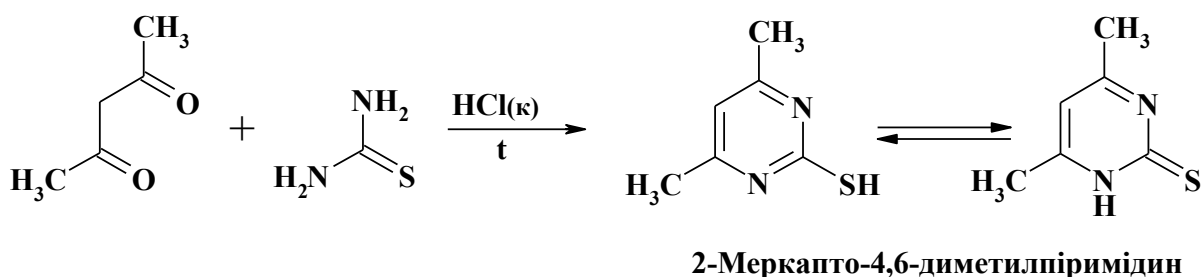
Піридазин за нормальних умов рідина (т. пл. –8 °С, т. кип. 208 °С). Розчиняється у воді, спиртах, бензені, діетиловому етері.

8.1.1. Методи синтезу діазинів

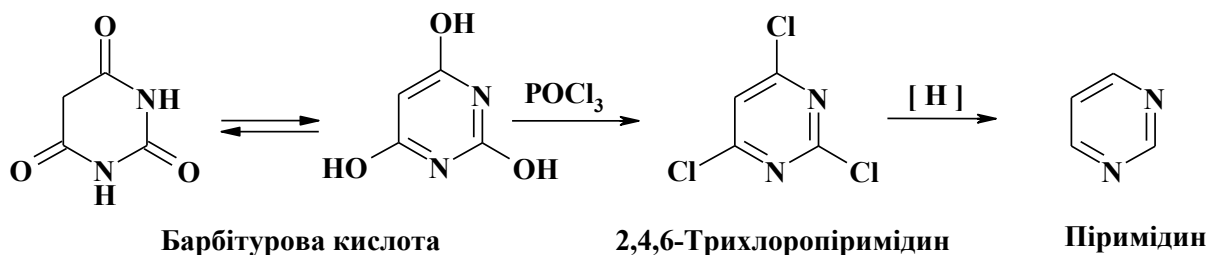
Піримідин та його похідні отримують конденсацією сечовини, тіосечовини або амідинів з 1,3-дикарбонільними сполуками. Так, при взаємодії сечовини та малонового естеру в присутності натрій етоксиду утворюється похідне піримідину – барбітурова кислота, яка існує в оксо- та гідроксоформах:



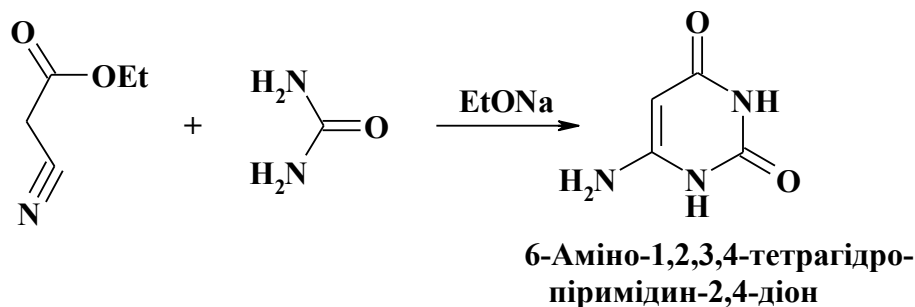
При взаємодії ацетилацетону з тіосечовиною отримують 2-меркапто-4,6-диметилпіримідин, який існує в тіольній та тіоновій формі:



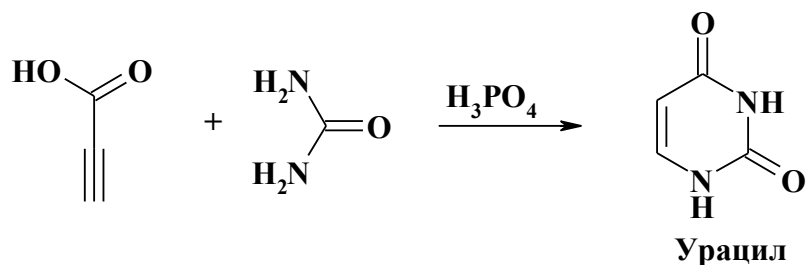
Для отримання незаміщеного піримідину барбітурову кислоту обробляють хлороксидом фосфору і утворений 2,4,6-трихлорпіримідин потім відновлюють:



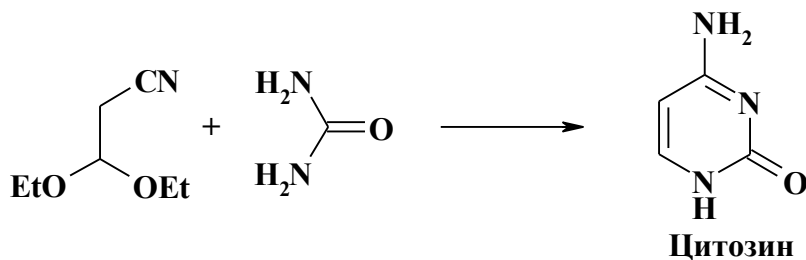
Конденсація сечовини з ціанооцтовим естером приводить до утворення 6-аміно-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-2,4-діону:



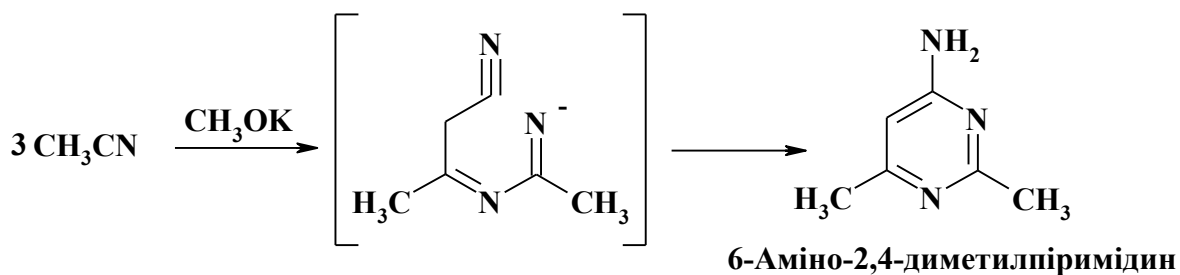
Використання пропіолової кислоти як альтернативної прихованої форми 1,3-дикарбонільної сполуки в реакції з сечовиною приводить до синтезу урацилу:



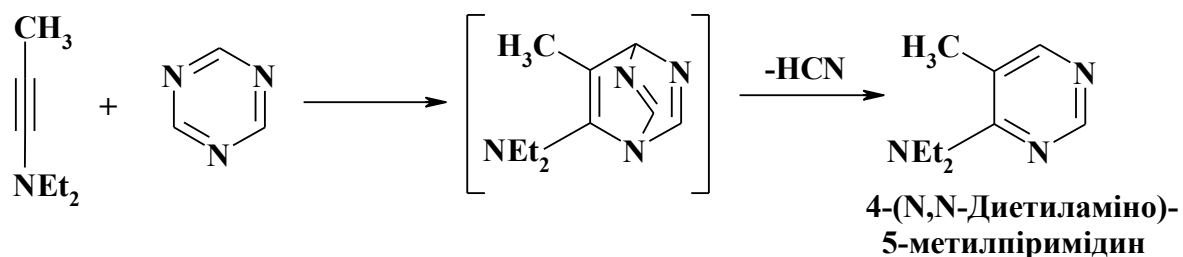
Для синтезу цитозину використовують діетилацеталь ціанооцтового альдегіду та сечовину:



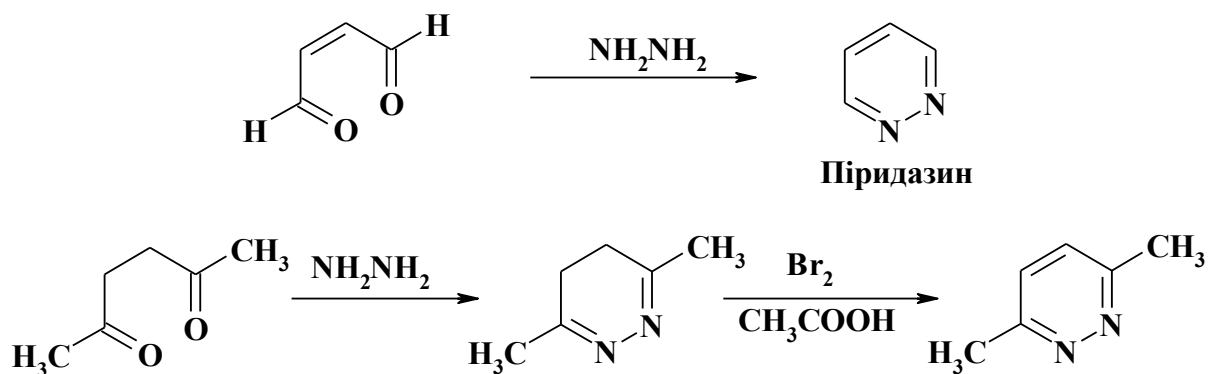
Тримеризація ацетонітрилу в присутності основ приводить до утворення 2,4-диметил-6-амінопіримідину:



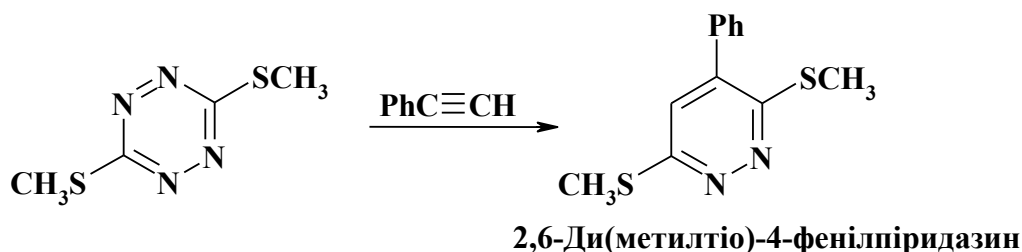
Деякі піримідини отримують за реакцією Дільса – Альдера, наприклад:



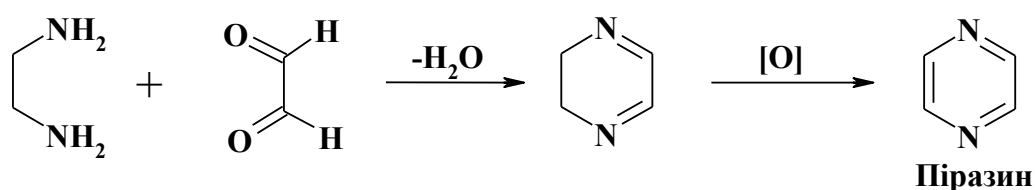
Піридазин та його похідні отримують конденсацією гідразину з насиченими або ненасиченими 1,4-дикарбонільними сполуками:



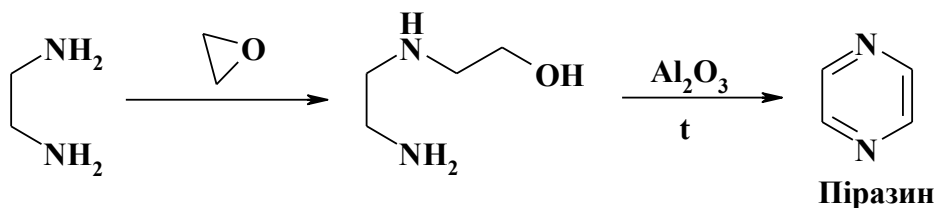
Деякі похідні піридазину можна отримати реакцією Дільса – Альдера. Як дієнова компонента використовуються 1,4-дизаміщені тетразини:



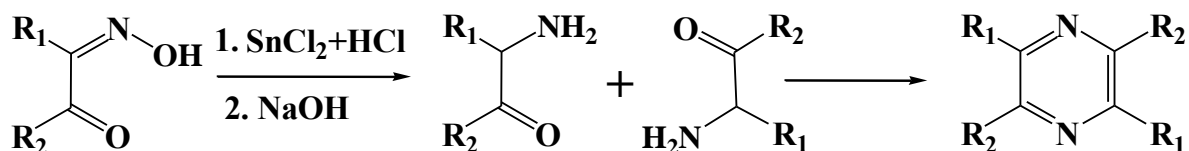
Піразини та їх похідні отримують конденсацією 1,2-діамінів з 1,2-дикарбонільними сполуками.



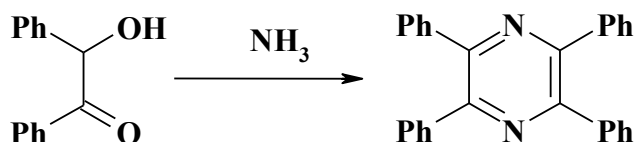
Іншим методом синтезу є конденсація діамінів з оксираном та його похідними з подальшим нагріванням проміжного продукту над алюміній оксидом:



Найбільш розповсюдженим методом формування піразинового кільця є самоконденсація α -аміноальдегідів та α -амінокетонів:



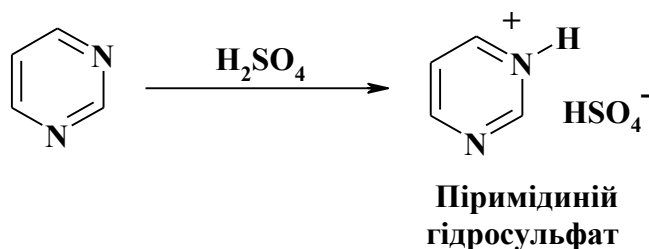
З високим виходом можна отримати тетразаміщені піразини при нагріванні бензоїнів з амоніаком:



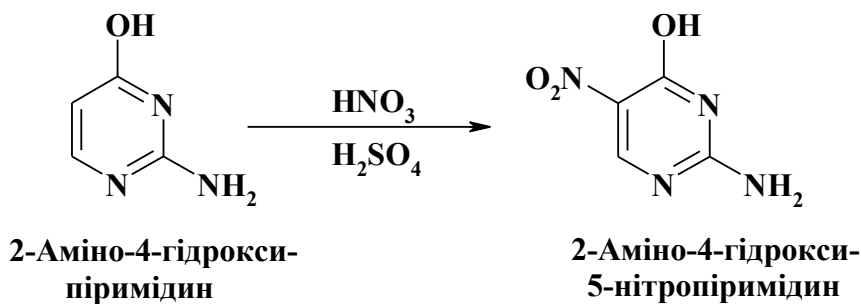
8.1.2. Хімічні властивості діазинів

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

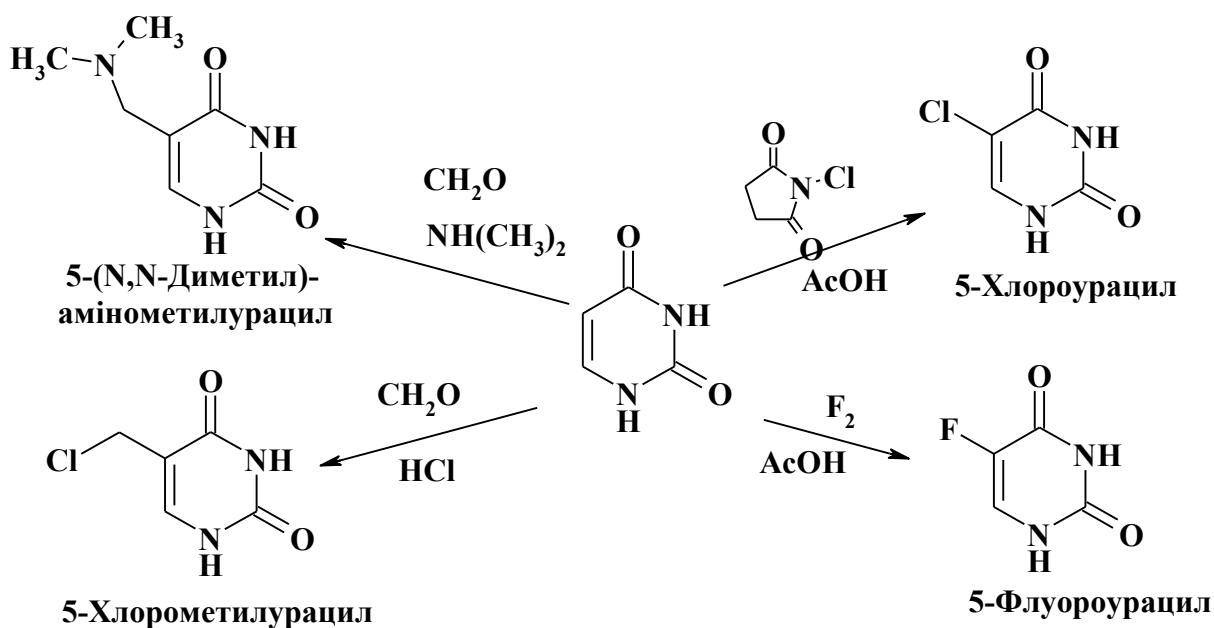
З мінеральними кислотами піримідин, піразин та піридазин утворюють солі за участю одного атома Нітрогену (незважаючи на наявність у молекулі двох центрів). Аналогічно проходить алкілування:



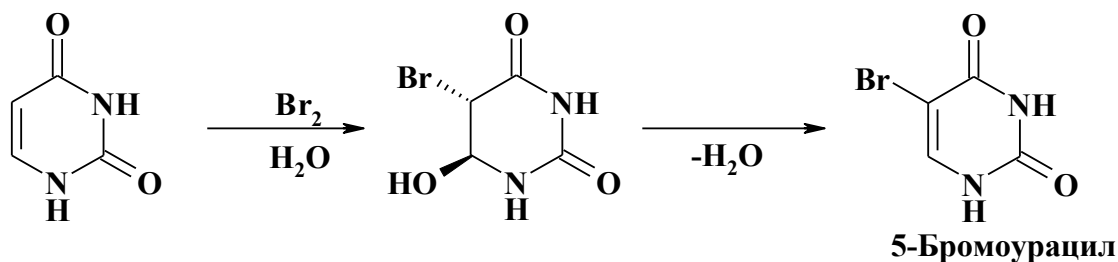
Реакції електрофільного заміщення для азинів не характерні. Це обумовлено електроноакцепторним впливом двох атомів Нітрогену в кільці. Але якщо піримідиновий цикл активувати одним або декількома електронодонорними замісниками, які компенсують електроноакцепторний вплив атомів Нітрогену в циклі, то стає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



Показовою моделлю для здійснення реакцій електрофільного заміщення може виступати урацил:



Бромовання урацилу у водному середовищі проходить за механізмом приєднання – відщеплення:

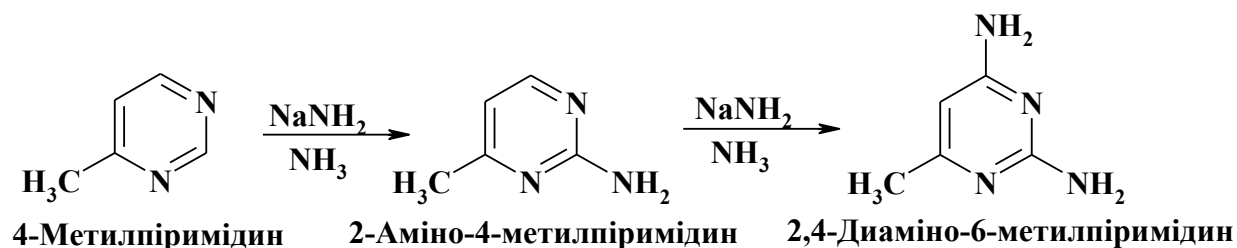


Під дією пероксикислот діазини утворюють N-оксиди.

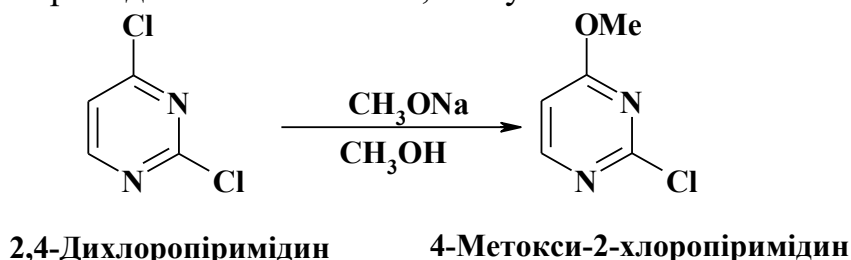


В реакції нуклеофільного заміщення піридин та його похідні вступають по 2, 4 та 6 положеннях.

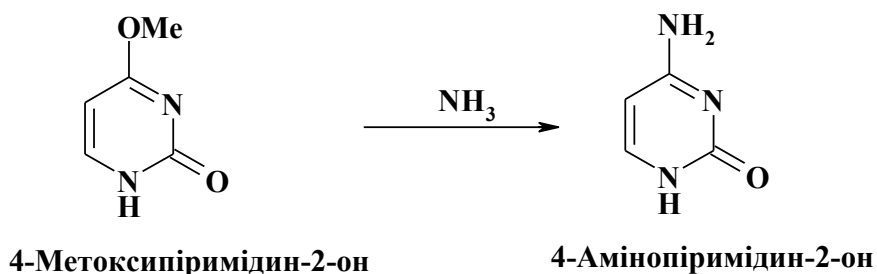
При дії аміду натрію на 4-метилпіримідин утворюється 2-аміно- та 2,4-діаміно-6-метилпіримідин:



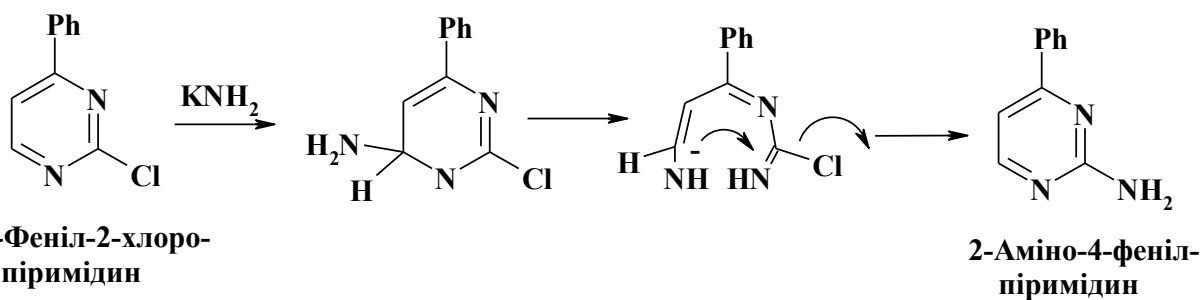
Хлор легко заміщується при дії таких нуклеофілів, як аміни, алкоксид-іони, тіоли та гідрзин. Слід також відмітити, що заміщення в положенні 4 проходить значно легше, ніж у положенні 2:



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

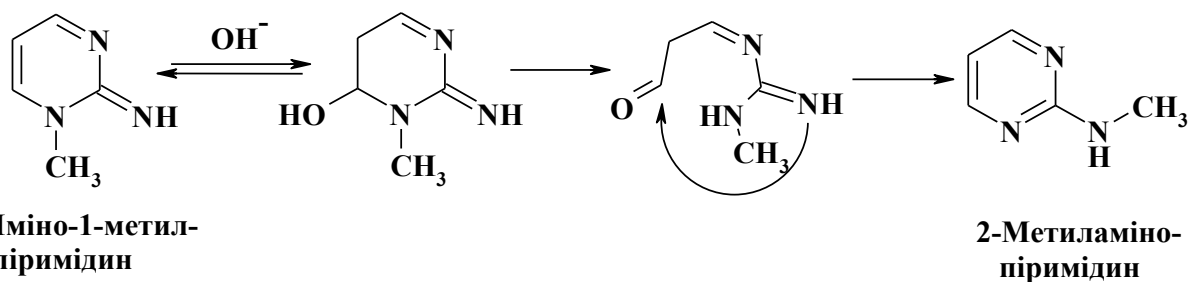


Часто нуклеофільне заміщення супроводжується розкриттям циклу та перегрупуванням. Прикладом може служити заміщення атома Хлору в молекулі 2-хлоро-4-фенілпіримідину:

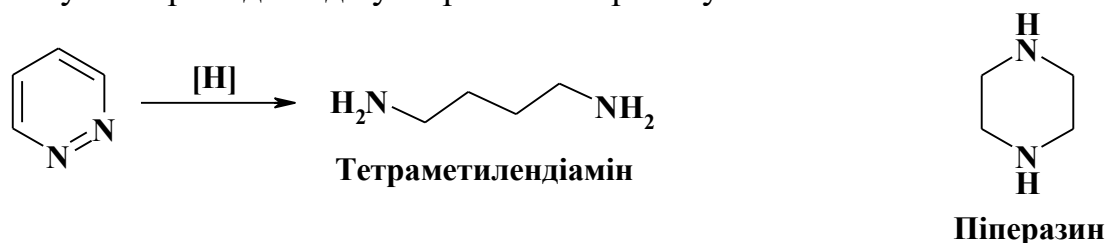


Механізм процесу був доведений завдяки використанню ізотопних міток.

За аналогічним механізмом проходить перегрупування *Дімота* під дією основ:

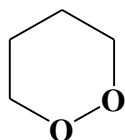


В реакціях відновлення діазини поведуть себе неоднозначно. Так, наприклад, при відновленні піридазину натрієм у спирті або каталітичному гідруванні відбувається розкриття циклу, в той час як гідрування піразину за тих же умов приводить до утворення піперазину:

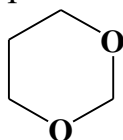


8.2. ДІОКСАНИ

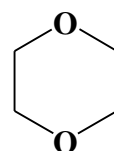
Існують 1,2-, 1,3- та 1,4-діоксани. Вони є прозорими рідинами, що змішуються з водою і більшістю органічних речовин.



1,2-Діоксан



1,3-Діоксан



1,4-Діоксан

1,2-Діоксан – типовий пероксид з т. кип. 116–117 °С. При гідруванні утворює 1,4-бутандіол, а при кислотному або лужному гідролізі – 4-гідроксимасляний альдегід. Синтезують 1,2-діоксан дією H_2O_2 на біс-метилсульфонат 1,4-бутандіолу.

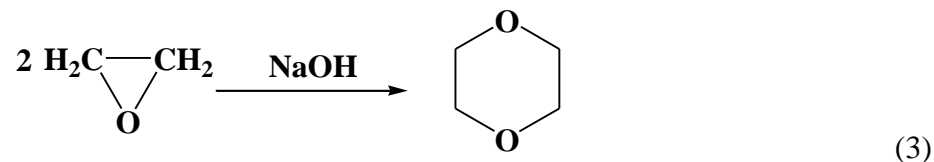
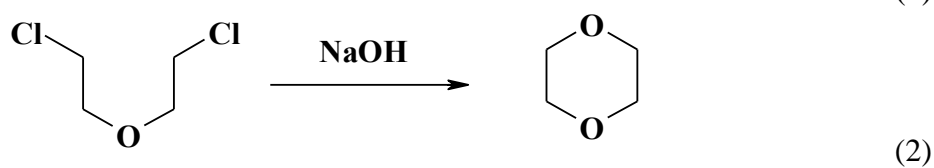
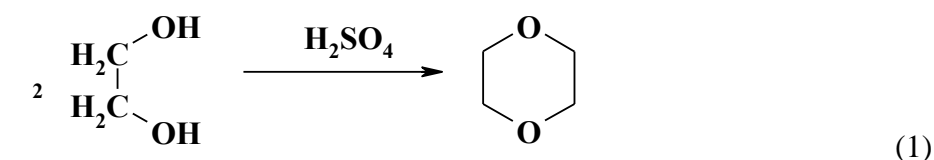
1,3-Діоксан має температуру кипіння 104,9–105,1 °С. Він існує в конформації “крісла”. За хімічними властивостями він є типовим циклічним ацеталем. Синтезують 1,3-діоксан взаємодією формальдегіду з 1,3-пропандіолом. Його вводять до складу клеїв (підвищує еластичність клейових сполук), фарб (перешкоджає утворенню плівки при зберіганні). Відомо багато похідних 1,3-діоксану – напівпродуктів і проміжних сполук в органічному синтезі.

1,4-Діоксан (діетилендіоксид) вперше був одержаний у 1863 році Лоренцо та В'юрцем. О. Є. Фаворський у 1906 році одержав зазначений діоксан з етиленгліколю та визначив його властивості. 1,4-Діоксан має т. кип. 101,3 °С. Має солодкуватий запах, схожий з запахом діетилового етеру.

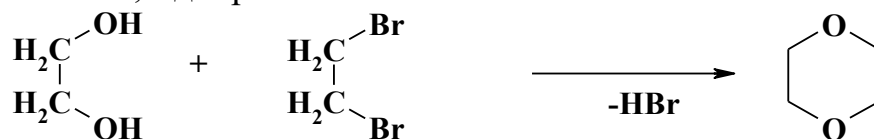
Він існує переважно в конформації “крісло”, але легко може прийняти конформацію “човен”, яка необхідна для хелатування катіонів металів. Він утворює азеотропні суміші з водою (82 % 1,4-діоксану, т. кип. 88 °С), 1-пропанолом (45 %, т. кип. 95 °С) і оцтовою кислотою (20 %, т. кип. 119 °С). При контакті з повітрям в 1,4-діоксані накопичуються вибухонебезпечні пероксиди, які можуть бути відновлені додаванням SnCl_2 або FeSO_4 .

8.2.1. Особливості одержання 1,4-діоксану

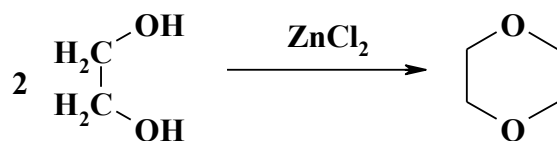
У промисловості діоксан одержують з етиленгліколю (схема 1), з хлорексу (схема 2) та з оксирану (схема 3):



У 1863 році Лоренсо одержав 1,4-діоксан при нагріванні етиленгліколю з 1,2-диброметаном:

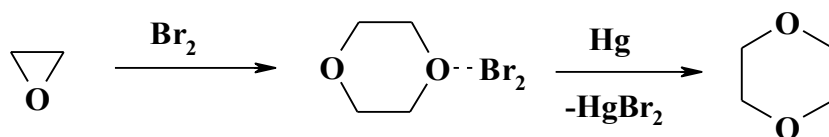


О. Є. Фаворський одержав діоксан перегонкою етиленгліколю у присутності безводного $ZnCl_2$ або каталітичної кількості концентрованої H_2SO_4 :

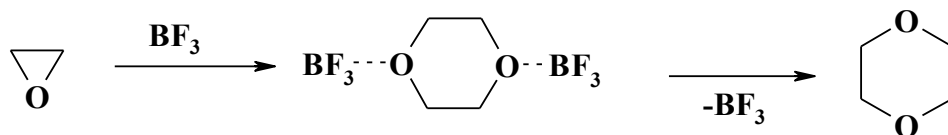


Реакція дегідратації в присутності кислот Льюїса молекули етиленгліколю виступають як електрофіли та нуклеофіли.

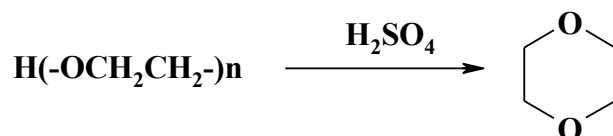
Важливим способом одержання діоксану є димеризації оксирану. Вперше зазначену реакцію здійснив В'юрц, а О. Є. Фаворський довів, що спочатку утворюється діоксандибромід, який при взаємодії з Меркурієм утворює діоксан та меркурій(II) бромід:



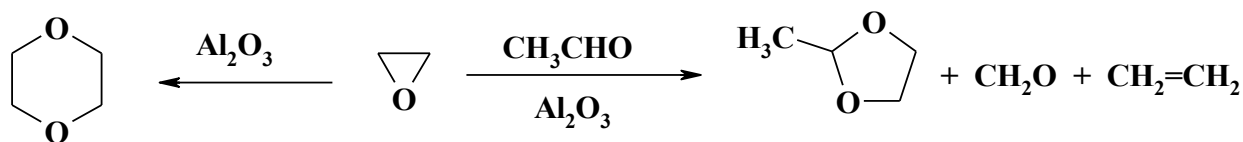
1,4-Діоксан утворюється за кімнатної температури з гарними виходами з оксирану, якщо як каталізатор використано SiF_4 . Якщо застосувати як каталізатор BF_3 , то діоксан утворюється за температури 120–130 °С:



Найбільш ефективним способом одержання 1,4-діоксану (вихід складає до 90 %) є перегонка суміші полігліколів або поліоксіетилену з сульфатною кислотою:



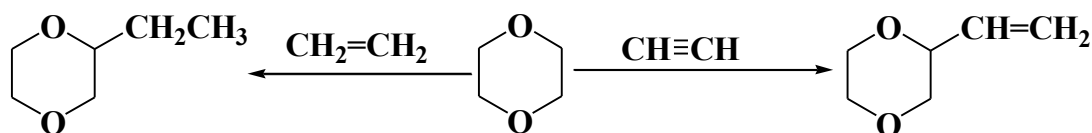
Якщо реакцію проводити в умовах реакції Юр'єва (за температури 200 °С з використанням Al_2O_3 як каталізатора), то утворюється не лише діоксан, а й оцтовий альдегід, формальдегід, етилен, метилдіоксолан тощо:



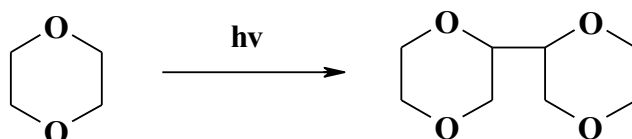
8.2.2. Особливості хімічних властивостей 1,4-діоксану

За хімічними властивостями 1,4-діоксан багато в чому подібний до аліфатичних етерів. Він стійкий до дії слабких окисників, розведених кислот і лугів, Na, NH₃.

У присутності пероксидних сполук діоксан здатний приєднувати ненасичені вуглеводні з утворенням відповідних похідних:

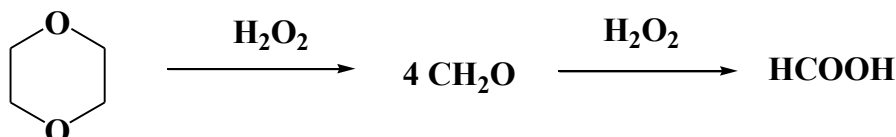


Без доступу кисню повітря 1,4-діоксан досить стійкий до дії ультрафіолету. Але при фотолізі діоксан здатний до деструкції з виділенням водню та утворенням діоксанілдіоксану:

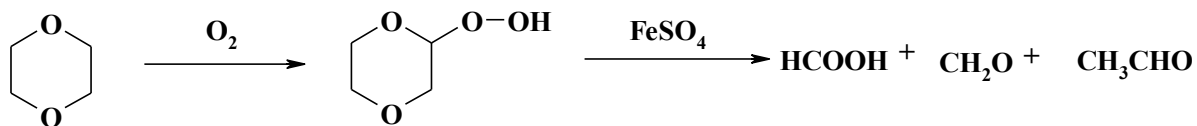


Крім того, в продуктах фотолізу знайдено СО, етилен, формальдегід, оцтовий альдегід тощо.

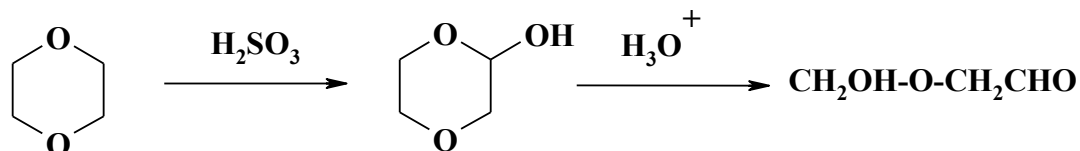
За звичайних температур діоксан стійкий до дії гідроген пероксиду, але у присутності металохелатів купруму здатний окиснюватися до форматної кислоти:



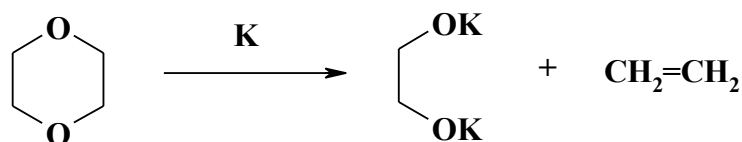
1,4-Діоксан, як і інші етери, здатний окиснюватися киснем повітря з утворенням пероксидів, які здатні деструктивно розкладатися в присутності водних розчинів солей феруму (II):



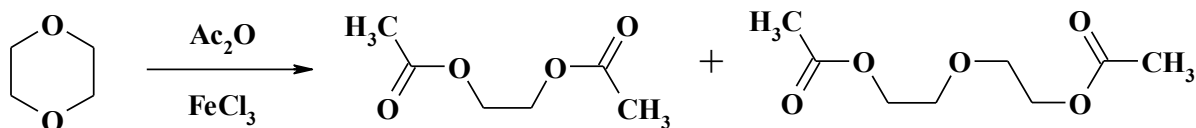
За дії на перокси діоксану відбувається утворення гідроксидіоксану, який здатний у кислому середовищі розкладатися з розривом С-О зв'язку:



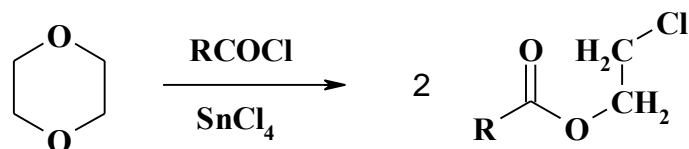
Розкриття діоксанового циклу відбувається й при кип'ятінні з лужними металами та калій органічними сполуками з утворенням етилену та калій гліколяту:



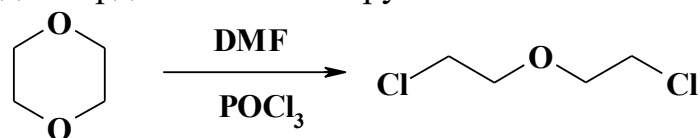
За дії на 1,4-діоксан оцтового ангідриду та каталітичних кількостей ферум(III) хлориду відбувається утворення діацетату гліколю та β,β-діацетоксіетилового естеру:



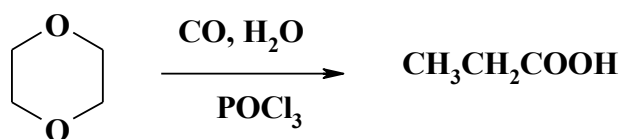
Хлорангідриди кислот в присутності каталітичних кількостей кислот Льюїса здатні розчеплювати 1,4-діоксан з утворенням відповідних естерів:



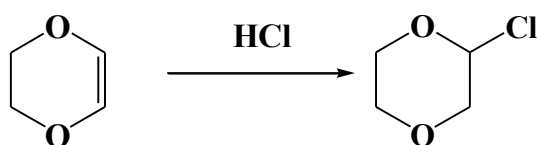
За дії POCl_3 в диметилформаміді протягом чотирьох годин за температури 80–85 °С на 1,4-діоксан відбувається розчеплення кільця з утворенням β,β-дихлордіетилового етеру:



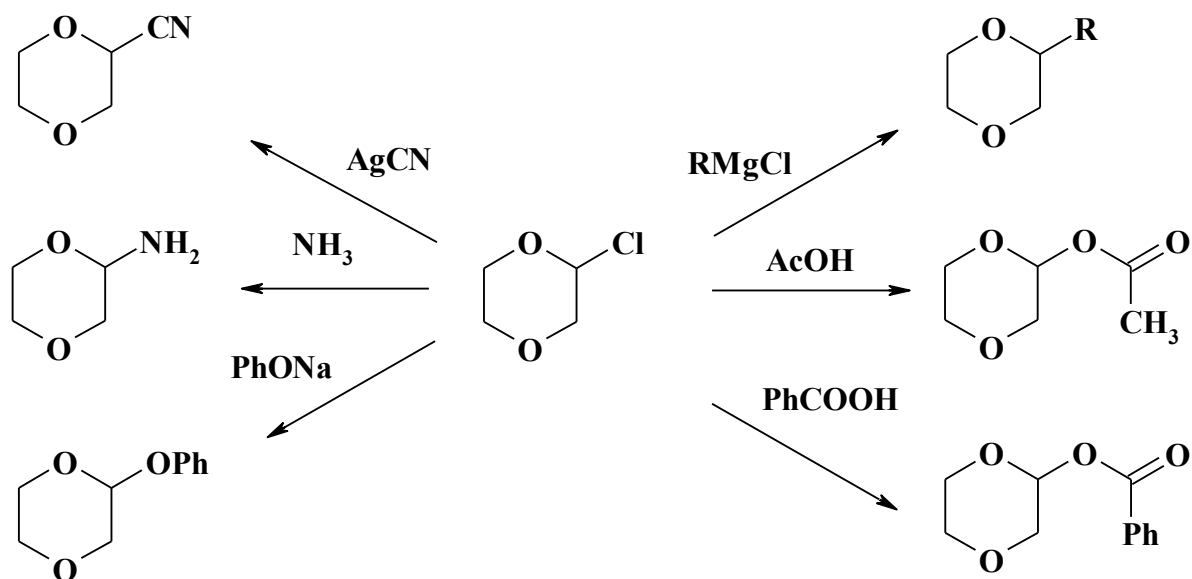
При нагріванні водного розчину 1,4-діоксану з CO в присутності каталітичних кількостей йоду або гідрогенйодиду відбувається деструктивне розчеплення кільця з утворенням пропанової кислоти:



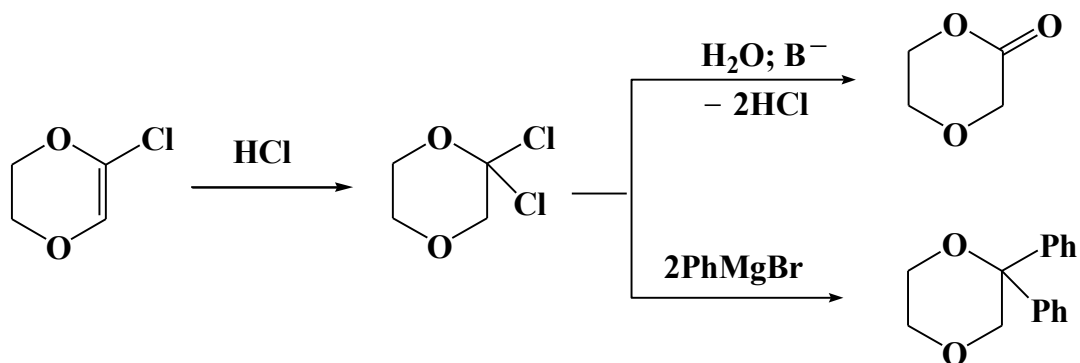
За дії на діоксен гідрогенхлоридом на холоді, утворюється монохлордіоксан:



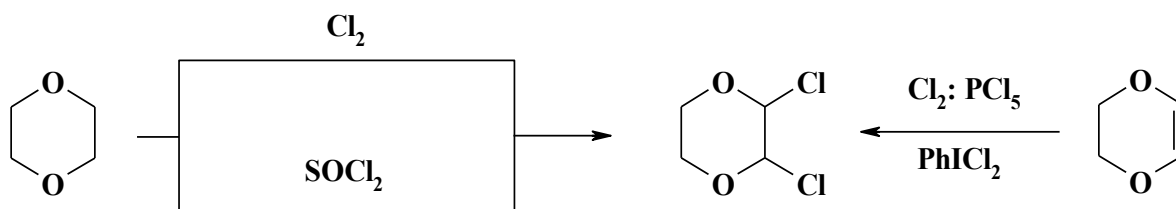
2-Хлордіоксан виявляє високу реакційну здатність до S_N-реакцій, в яких атом хлору легко заміщується на нуклеофільні групи з утворенням нітрилів, амінів, етерів, естерів, алкілдіоксану тощо:



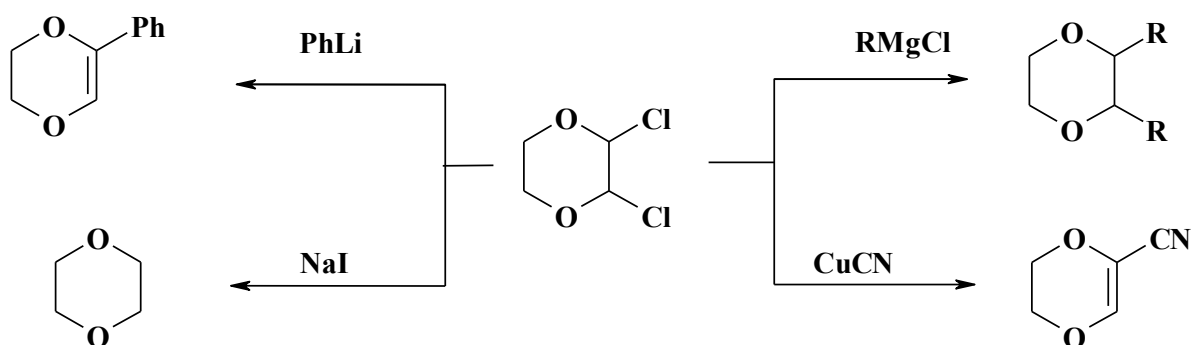
2-Хлордіоксен здатний вступати в реакцію електрофільного приєднання з HCl з утворенням 2,2-дихлордіоксану. Останній легко гідролізується до 2-діоксанону та вступає в реакцію заміщення з фенілмагнійбромідом з утворенням 2,2-дифенілдіоксану:



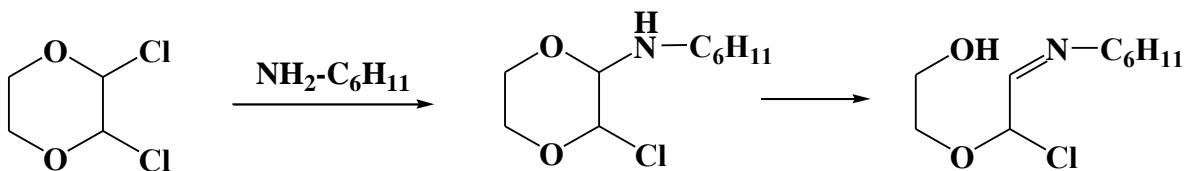
1,4-Діоксан не здатний вступати в реакції електрофільного заміщення за звичайних умов. Але пряме хлорування відбувається з утворенням 2,3-дихлордіоксану при використанні каталізаторів (йоду, кислот Льюїса) та хлоруючих агентів (POCl_5 , HCl_3 , SO_2Cl_2 тощо) за температури 110–120 °С у паровій фазі:



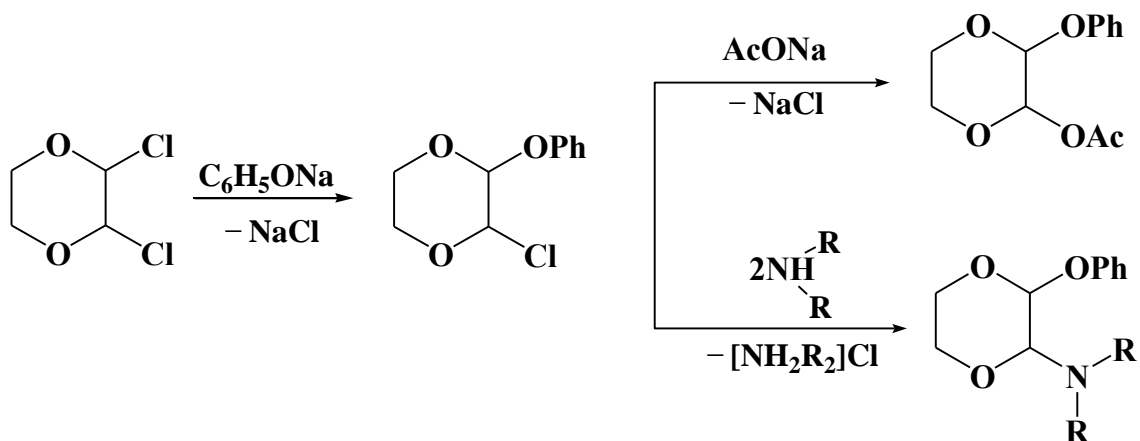
2,3-Дихлордіоксан за певних умов здатний вступати в реакції нуклеофільного заміщення з утворенням відповідних 2,3-похідних діоксану. Так, при взаємодії з реактивами Гриньяра він утворює 2,3-діалкілдіоксани, а з купрум ціанідом здатний вступати в реакцію елімінування та заміщення хлору на ціаногрупу, в результаті чого утворюється 2-ціанодіоксен:



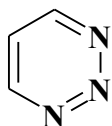
2,3-Дихлордіоксан легко реагує з циклогексиламіном з утворенням 2-хлор-3-N-циклогексиламінодіоксану. Останній підлягає термолізу з утворенням азометину:



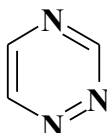
При взаємодії феноляту натрію з 2,3-дихлордіоксаном утворюється 2-хлорфеноксидіоксан, який може взаємодіяти з натрій ацетатом та вторинними амінами:



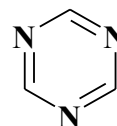
8.3. ТРИАЗИНИ



1,2,3-Триазин



1,2,4-Триазин



1,3,5-Триазин

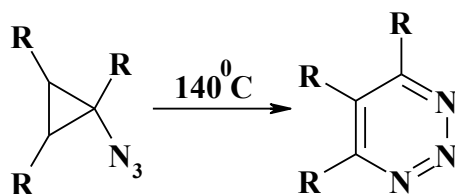
Залежно від розміщення гетероатомів в кільці можливо три типи триазинів.

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

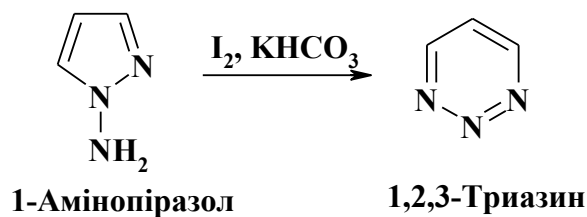
Незаміщений 1,2,4-триазин має т. пл. 16–17,5 °С (т. кип. складає 156 °С / 740 мм рт. ст.), а 1,2,3-триазин – т. пл. 69,5–71 °С.

8.3.1. Методи синтезу триазинів

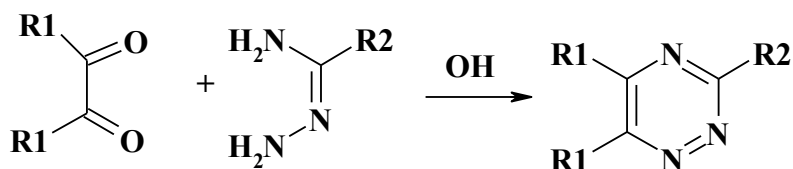
Для синтезу 1,2,3-триазинів з ароматичними замісниками використовують нестандартний метод, в основі якого лежить термічне перегрупування похідних 2-азидоциклопропанів:



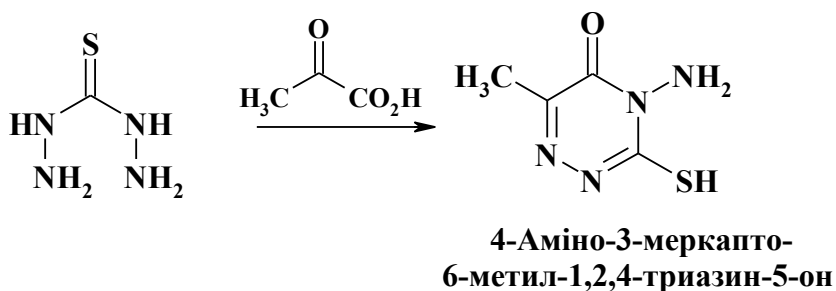
1-Амінопіразол перегрупується в 1,2,3-триазин у розчині дихлорметану з виходом 15 %. Реакція відбувається протягом 30 хвилин:



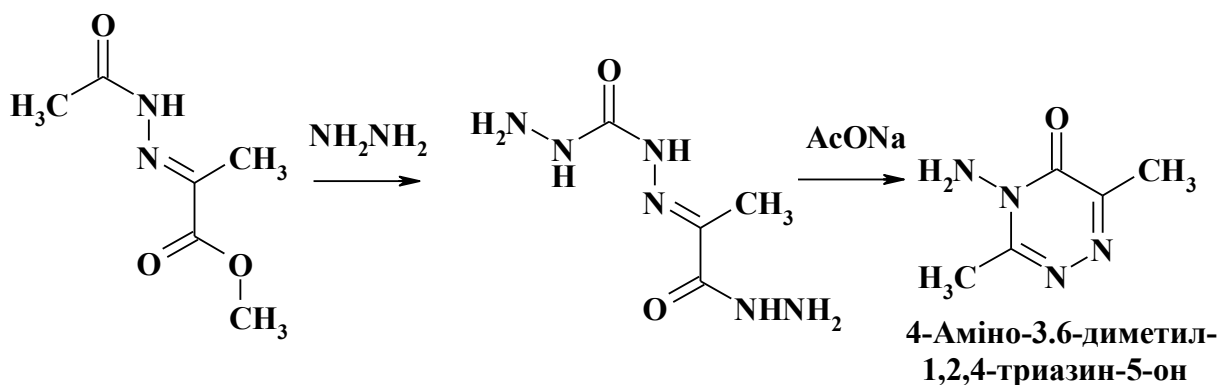
Загальний метод синтезу 1,2,4-триазинів заснований на конденсації 1,2-дикарбонільних сполук з амідразонами:



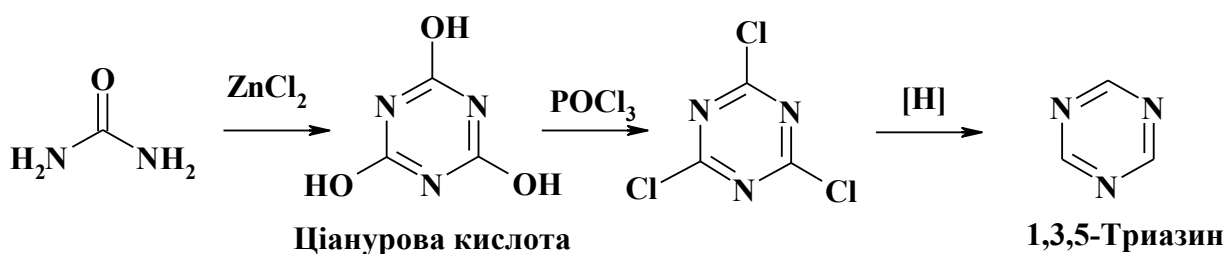
4-Аміно-3-меркапто-1,2,4-триазин-5-они отримують взаємодією α -кетокислот з дигідразидом тіовугільної кислоти:



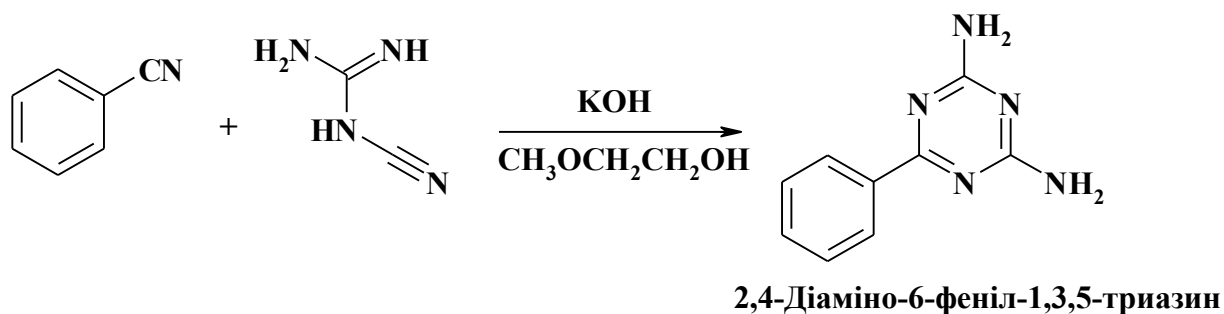
4-Аміно-3,6-диметил-1,2,4-триазин-5-он одержують при взаємодії гідразину з ацилгідразонами естерів α -кетокислот. Циклізацію проводять у присутності натрій ацетату:



1,3,5-Триазин одержують циклізацією сечовини (в присутності як каталізатора цинк хлориду) до ціанурової кислоти, яку хлорують до ціанурхлориду та відновлюють за схемою:



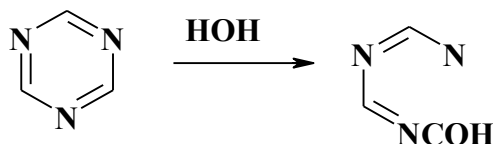
При синтезі 1,3,5-триазинів часто використовують ціаногуанідин та нітрили ароматичних кислот:



8.3.2. Хімічні властивості триазинів

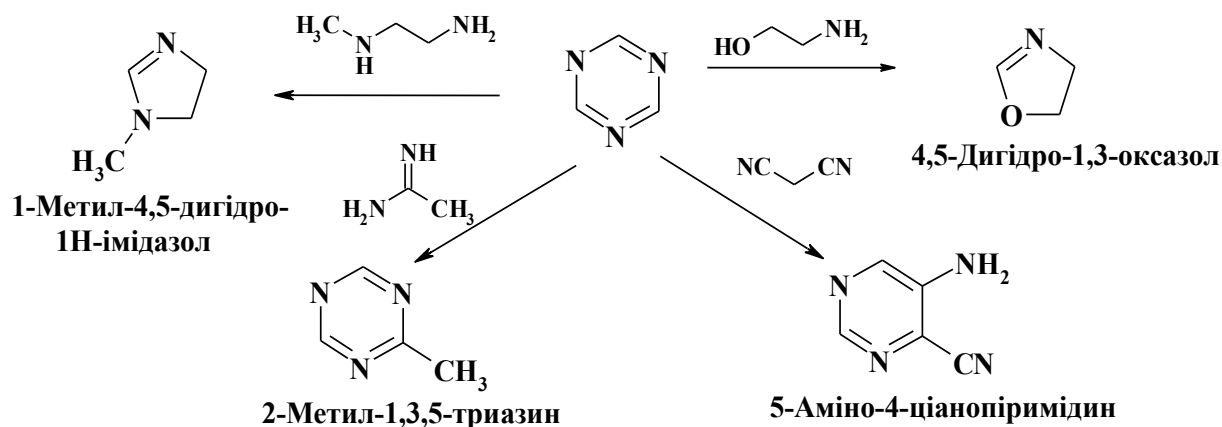
Триазини мають меншу основність, ніж піридин. Електрофільне заміщення можливо тільки внаслідок присутності в кільці гетероциклу сильних електронодонорних груп ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$).

У зв'язку з тим, що триазинам відповідає низьке значення енергії резонансу, то атака нуклеофілом частіше приводить до приєднання або розкриття циклу, ніж до заміщення. Наприклад, 1,3,5-триазин, хоч термічно досить стабільний, але він легко гідролізується водою при $25\text{ }^\circ\text{C}$:

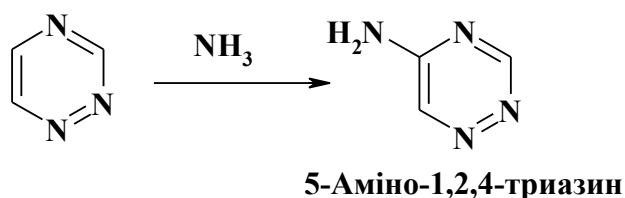


При взаємодії триазину з біфункціональними нуклеофілами відбувається розкриття триазинового циклу з наступною рециклізацією. Так, наприклад, при взаємодії з етаноламіном утворюється 1,3-оксазолін. Аналогічно при використанні орто-фенілендіаміну утворюється бензімідазол, а при взаємодії з 4,5-диметилпіримідином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

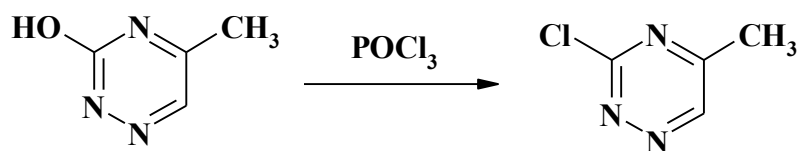
Введення в реакцію з незаміщеним 1,3,5-триазином амідинів приводить до утворення заміщених 1,3,5-триазинів. При взаємодії 1,3,5-триазину зі сполуками, які містять активну CH_2 -групу, утворюються похідні піримідину, наприклад:



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



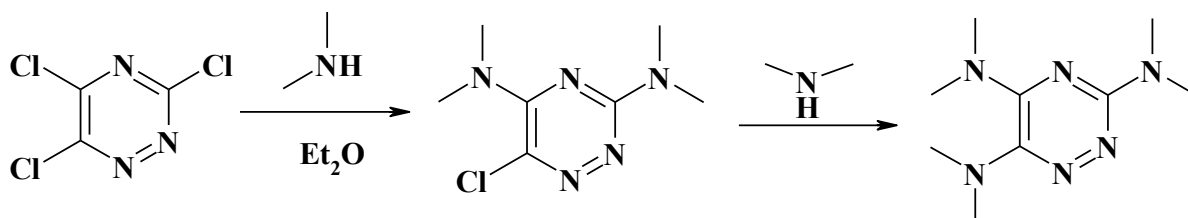
Хлорозаміщені 1,2,4-триазини одержують взаємодією гідроксипохідного з хлорокисом фосфору:



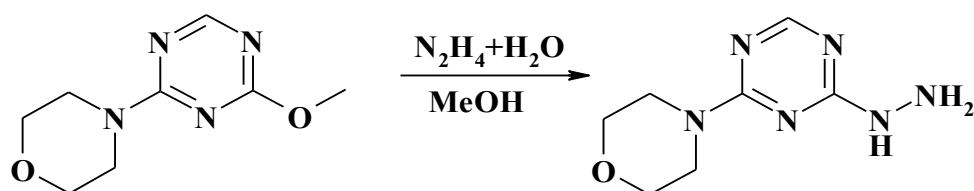
3-Гідрокси-5-метил-1,2,4-триазин

5-Метил-3-хлоро-1,2,4-триазин

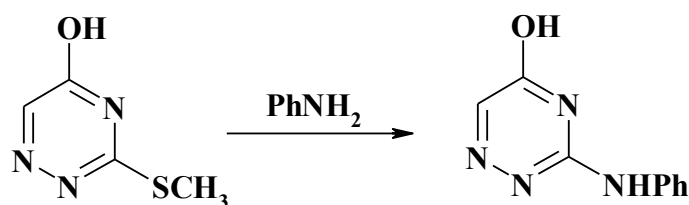
Трихлоро-1,3,5-триазин легко гідролізується у водному середовищі з заміщенням одного з трьох атомів Хлору. Заміщення другого і третього атомів Хлору вимагає нагрівання у водно-лужному середовищі при 100 і 120 °С відповідно. Аналогічно заміщуються атоми Хлору при дії вторинних амінів. У 3,5,6-трихлоро-1,2,4-триазину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



Окрім хлору, при нуклеофільному заміщенні часто використовують як лабільну групу метокси- або 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:



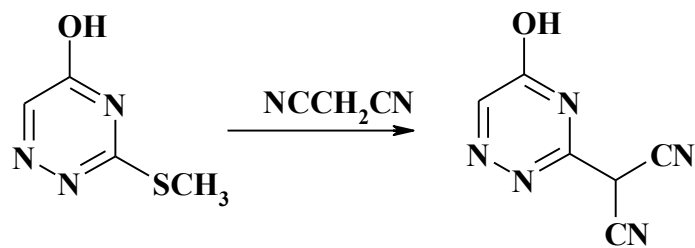
2-Гідразино-4-морфоліно-1,3,5-триазин



5-Гідрокси-3-метилтіо-
1,2,4-триазин

5-Гідрокси-3-феніламіно-
1,2,4-триазин

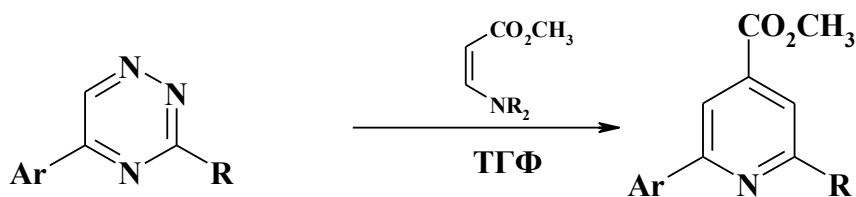
Для 3-метилтіо-1,2,4-триазинів відомі реакції по активній метиленовій групі, наприклад:



5-Гідрокси-3-метилтіо-
1,2,4-триазин

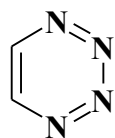
2-(5-Гідрокси-1,2,4-триазин-
3-іл)малонодінітрил

Триазини здатні вступати в реакцію Дільса – Альдера як дієни:

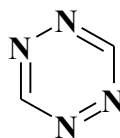


8.4. ТЕТРАЗИНИ

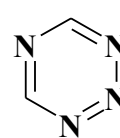
Тетразини можна представити наступними структурами:



1,2,3,4-Тетразин



1,2,4,5-Тетразин



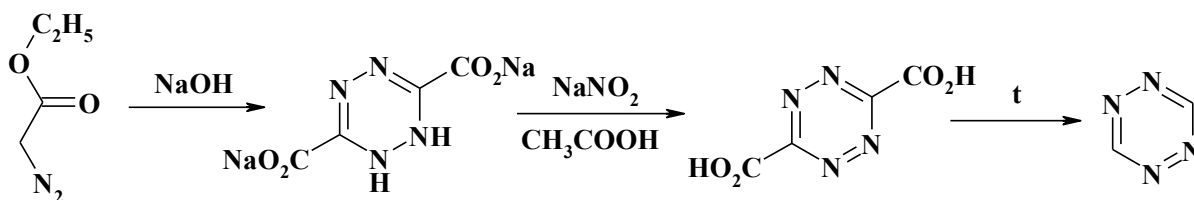
1,2,3,5-Тетразин

Найбільш вивченим з цієї групи є 1,2,4,5-тетразин.

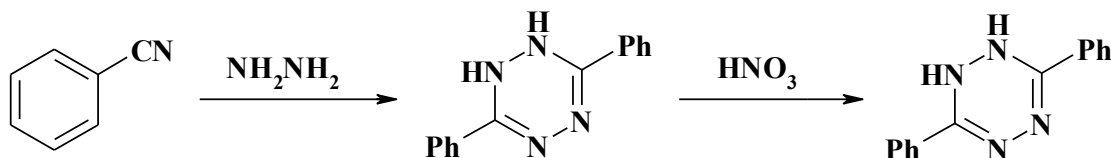
1,2,4,5-Тетразин є кристалічною речовиною пурпурного кольору з т. пл. 90 °С. На повітрі він не стійкий і швидко розкладається. Зберігають незаміщений 1,2,4,5-тетразин у запаяній ампулі в атмосфері інертного газу в темряві.

8.4.1. Методи синтезу 1,2,4,5-тетразину

Вперше 1,2,4,5-тетразин було синтезовано в 1900 році із діазоцтового естеру:

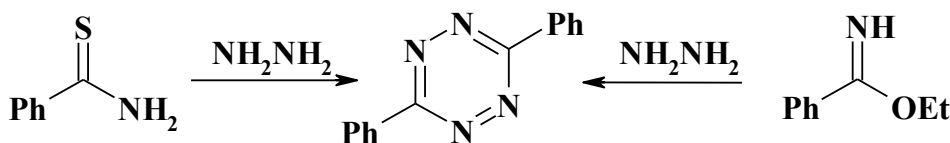


Похідні 1,2,4,5-тетразину краще за все одержувати із нітрилів та гідразину при кип'ятінні в спирті. Проміжним продуктом утворюється 1,2-дигідропохідне, яке окиснюють далі нітратною кислотою за схемою:



3,6-Дифеніл-1,2,4,5-тетразин

Модифікація методу дозволяє замінити нітрили на іміноестери та тіоаміди:

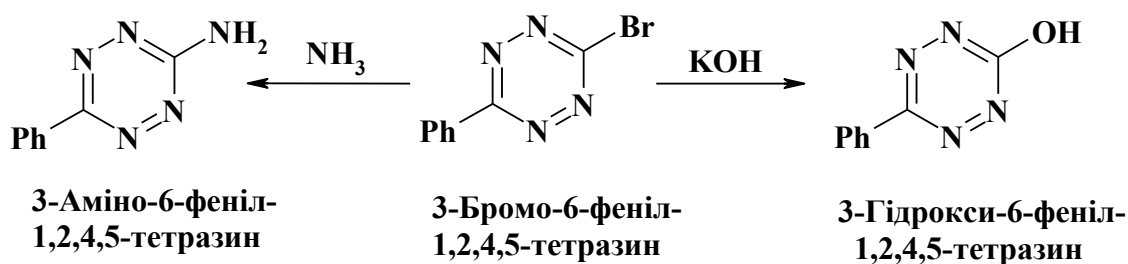


3,6-Дифеніл-1,2,4,5-тетразин

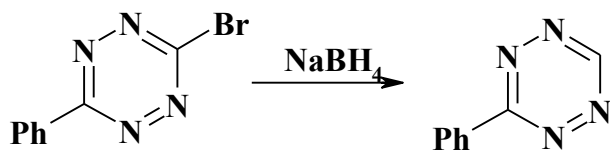
8.4.2. Хімічні властивості 1,2,4,5-тетразину

Перебіг реакцій електрофільного заміщення для 1,2,4,5-тетразину досить важкий.

Більш характерними є реакції нуклеофільного заміщення:

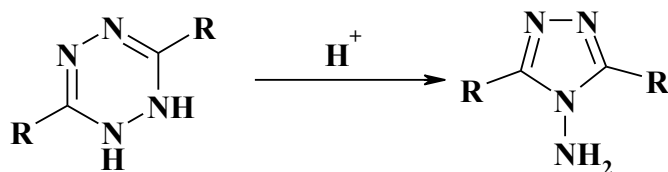


При відновленні 3-бром-6-феніл-1,2,4,5-тетразину NaBH_4 відбувається заміна атома Броду на гідрид-аніон без відновлення гетероциклу:

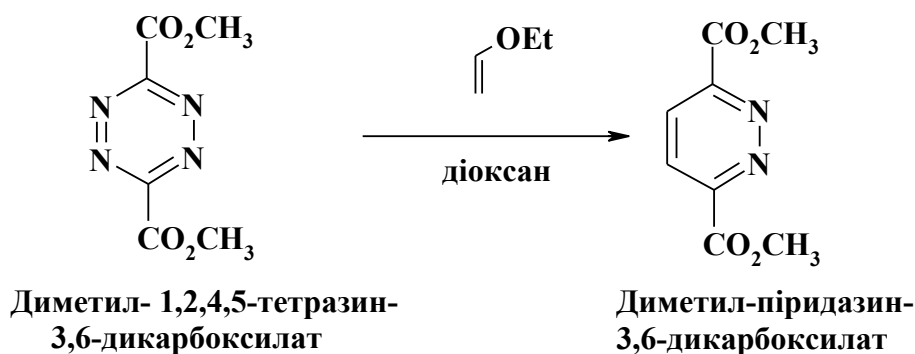


3-Феніл-1,2,4,5-тетразин

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:



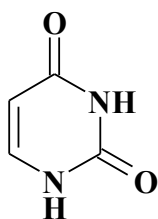
1,2,4,5-Тетразини зазвичай використовуються для синтезу похідних піридазинів за Дільсом – Альдером:



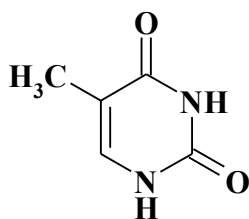
8.5. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

8.5.1. Практичне значення похідних піримідину

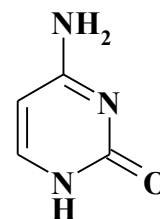
Найважливішими природними шестичленними гетероциклами з декількома гетероатомами є піримідинові основи (урацил, тимін, цитозин), які входять до складу нуклеїнових кислот:



Урацил

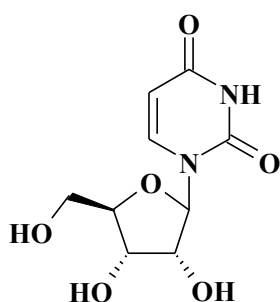


Тимін

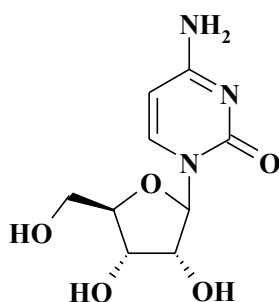


Цитозин

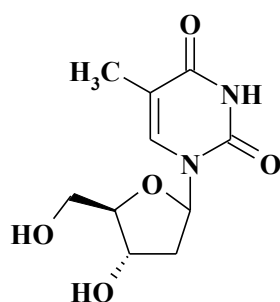
Вони утворюють *N*-глікозиди із *D*-рибозою та 2-дезоксид-*D*-рибозою, які називаються нуклеозидами, а саме:



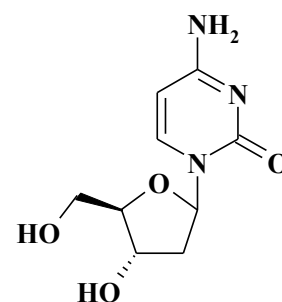
Уридин



Цитидин



Тимідин



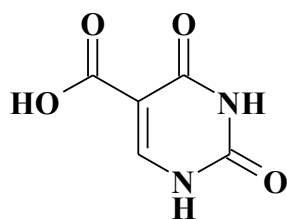
Дезоксицитидин

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

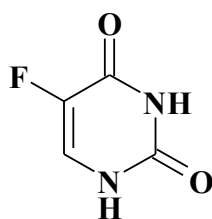
Піримідинове ядро входить до складу вітаміну В₁ (тіаміну) та ферменту карбоксилази (див. розділ 5).

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

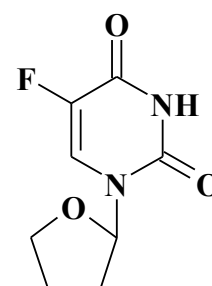
Фторурацил є антиметаболітом, а його модифікація – фторафур є протипухлинним засобом.



Оротова кислота

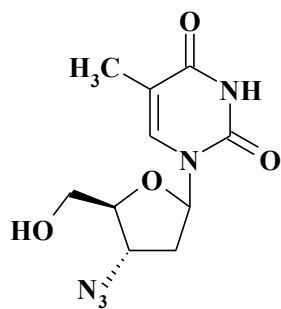


Фторурацил

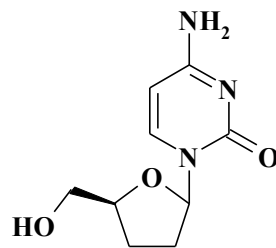


Фторафур

Деякі синтетичні лікарські засоби проти СНІДу мають нуклеозидну природу.

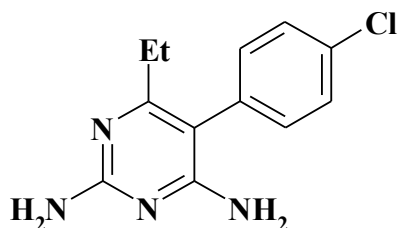


Азидотимідин

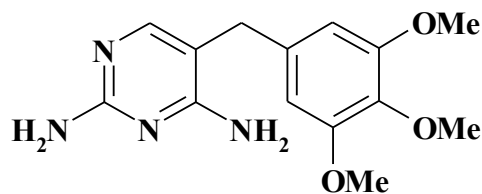


2',3'-Дидезоксицитидин

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

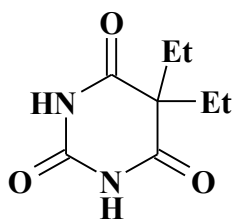


Хлоридин

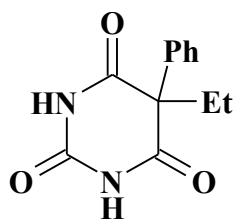


Триметоприм

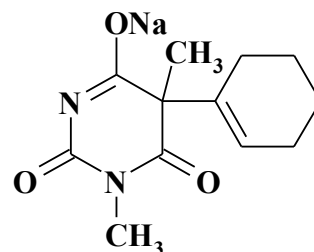
Окрему групу складають снодійні препарати на основі триоксопіримідинів. Ймовірно, вони активують функцію γ -аміномасляної кислоти – природного нейромедіатора. Деякі барбітурати виявляють властивості антиконвульсанта (фенобарбітал).



Веронал

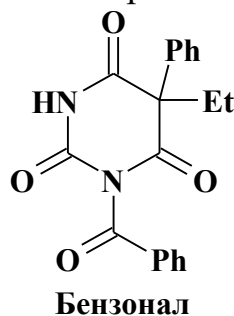


Фенобарбітал



Гексенал

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



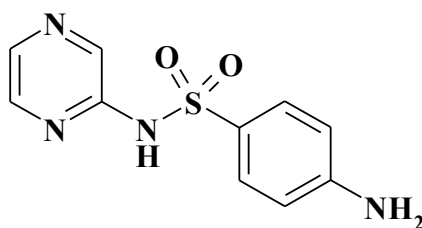
Бензонал

8.5.2. Застосування діоксану та його похідних

У 1985 році світове виробництво 1,4-діоксану становило 11–14 тисяч тонн. Він є побічним продуктом етоксильовання у виробництві матеріалів для косметики, а саме натрій лаурилсульфату. Діоксан використовують як розчинник для жирів, воску, олій, барвників, естерів, целюлози, солей Li та ін. Він є стабілізатором хлоровмісних розчинників; текстильно-допоміжна речовина. Діоксан застосовується в органічній хімії як полярний апротонний розчинник. В основному використовується як стабілізатор 1,1,1-трихлоретану. Здатність 1,4-діоксану утворювати стійкі комплекси з Br_2 , SO_3 , H_3PO_4 , дозволяє використовувати їх у препаративній хімії як бромуючі, сульфуючі та фосфорилуючі агенти.

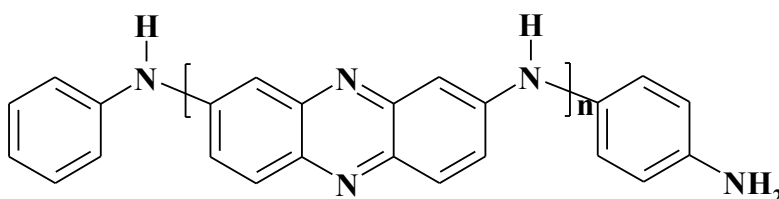
8.5.3. Практичне значення похідних піразину, піперазину та піридазину

Серед похідних можна виділити бактеріостатичний препарат сульфапіразин.



Сульфапіразин

Широкого застосування як барвники набули конденсовані похідні піразину з двома бензеновими кільцями – феназини. Наприклад, барвник аніліновий чорний:

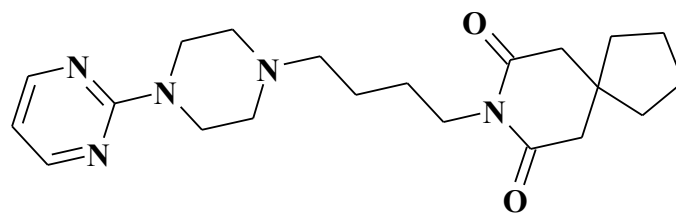


Аніліновий чорний

Піперазиновий фрагмент входить до складу низки препаратів.

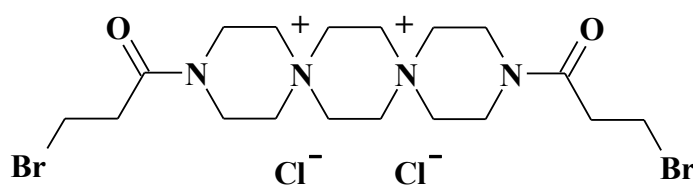
Сіль піперазину з адипіною кислотою застосовується як протигель-мінтний засіб.

Піперазиновий фрагмент входить до складу нейролептиків, наприклад, баспірону:



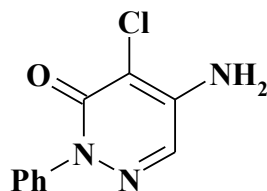
Баспірон

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



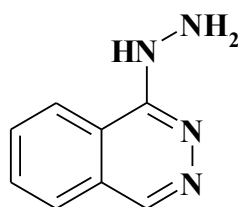
Спіробромін

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



Феназон

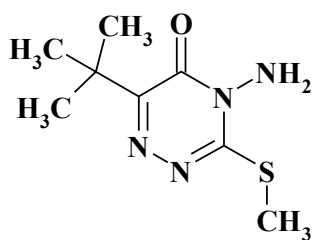
Деякі конденсовані похідні піридазину використовують для лікування гіпертонії.



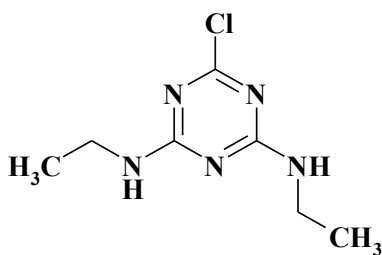
Гідралазін

8.5.4. Практичне значення похідних триазинів

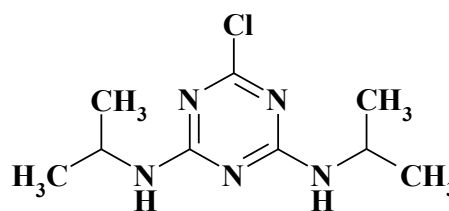
Похідні триазинів в першу чергу знайшли застосування як гербіциди.



Зенкор



Симазин

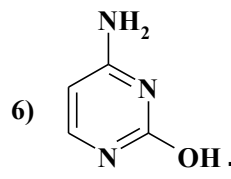
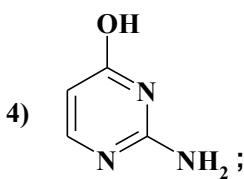
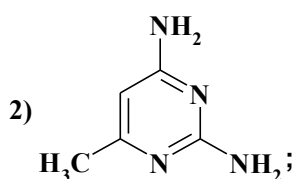
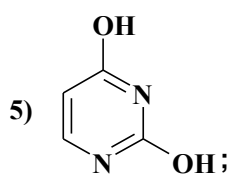
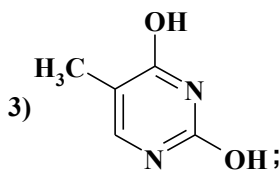
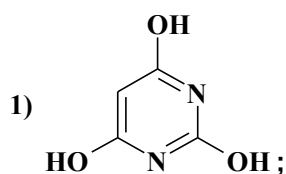


Пропазин

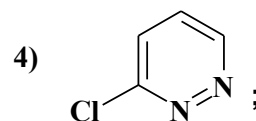
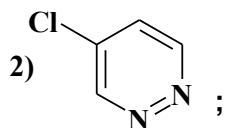
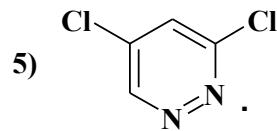
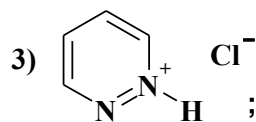
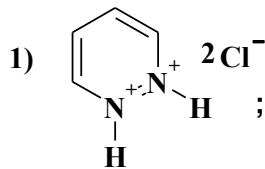
Вінілові похідні триазинів знайшли застосування як мономери для склопластиків.

Контрольні питання та вправи

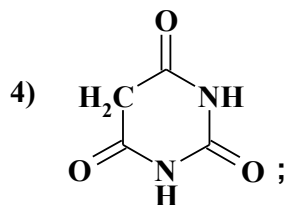
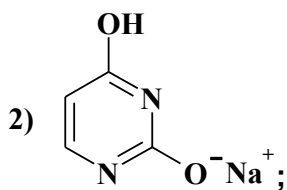
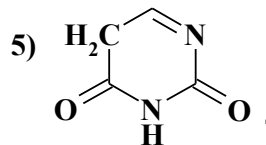
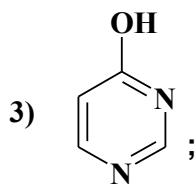
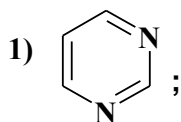
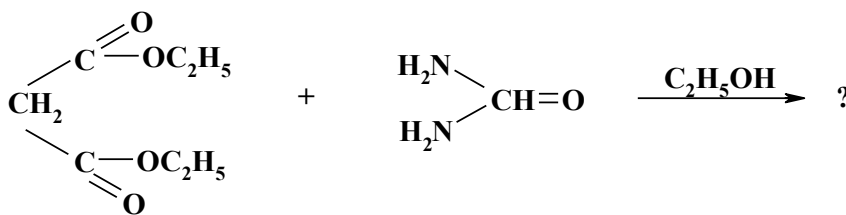
1. Дайте загальну характеристику шестичленних гетероциклів з декількома гетероатомами.
2. Наведіть методи синтезу піримідину.
3. Які властивості виявляє піримідин? Наведіть приклади.
4. Опишіть хімічні властивості піримідину.
5. Наведіть методи синтезу піразину та піридазину.
6. Охарактеризуйте відношення 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:



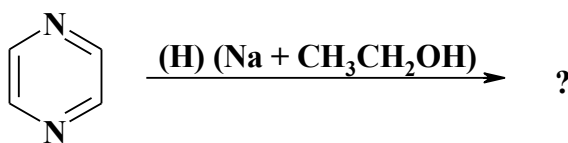
16. Укажіть продукт взаємодії:

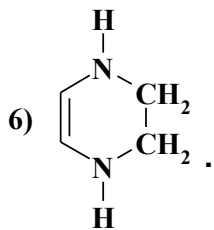
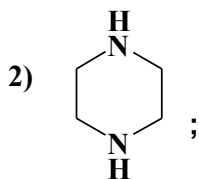
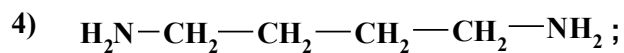
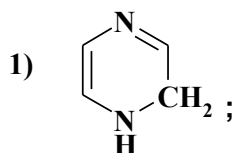


17. Укажіть кінцевий продукт реакції:

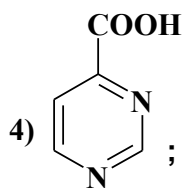
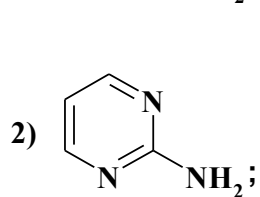
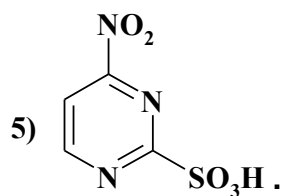
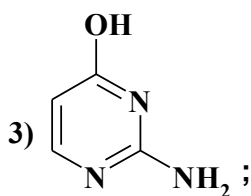
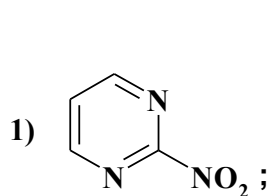


18. Укажіть продукт реакції:





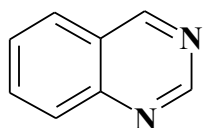
19. Укажіть, які похідні піримідину будуть вступати в реакцію електрофільного заміщення.



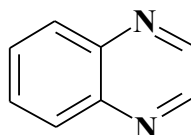
РОЗДІЛ 9

КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

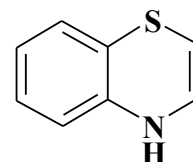
Існує ціла група конденсованих гетероциклічних сполук з двома та більше гетероатомами. Їх можна поділити на дві умовні групи. До першої групи належать гетероцикли, у яких гетероциклічне ядро конденсоване з бензеновим кільцем. Це, наприклад, ряд ізомерних бензодіазинів, для яких відомі тривіальні назви: 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 гетеро системами, як феназин та фенотіазин:



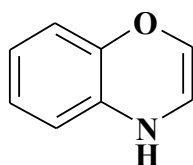
Хіназолін
(бензо[d]-1,3-діазин)



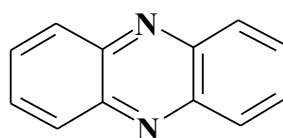
Хіноксалін
(бензо[b]-1,4-діазин)



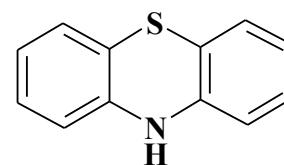
4H-1,4-Бензтіазин



4H-1,4-Бензоксазин

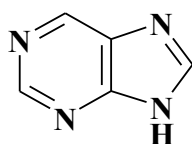


Феназин
(добензо[b,e]-1,4-діазин)

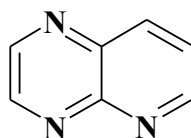


Фенотіазин
(добензо[b,e]-4H-1,4-тіазин)

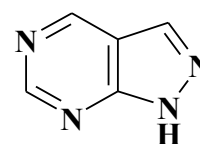
До другої групи можна віднести гетероциклічні системи, які складаються із двох конденсованих гетероциклів:



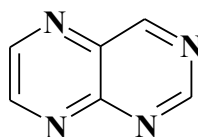
Пурин
(імідазо[4,5-d]піримідин)



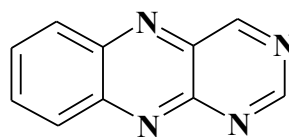
Піридо[3,4-d]піримідин



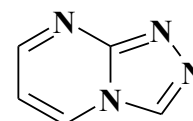
1H-Піразоло[3,4-d]піримідин



Птеридин
(піразино[2,3-d]піримідин)



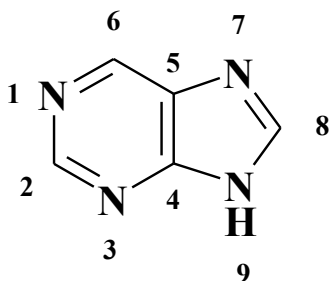
Бензо[g]птеридин



[1,2,4]Триазоло[4,3-а]піримідин

В цьому розділі нами будуть розглянуті лише пурин та птеридин.

9.1. ПУРИН



Пурин

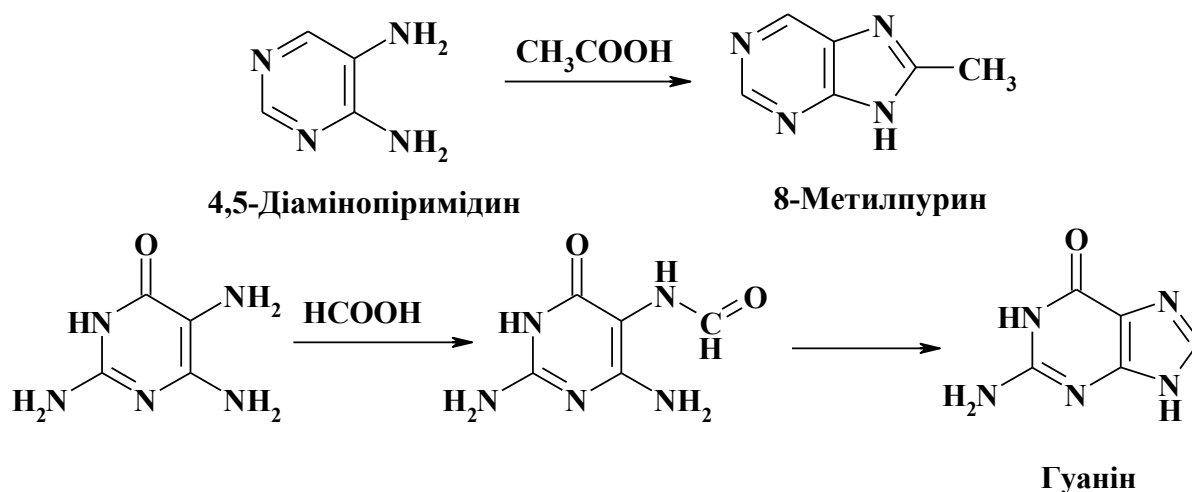
Пурин – це конденсована гетероциклічна система, яка складається з піримідинового та імідазольного кілець. Нумерація атомів у молекулі склалася історично і є загальноприйнятною, хоча і не відповідає загальноприйнятим правилам нумерації конденсованих систем.

Пурин – безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 217 °С), добре розчинна у воді, погано в ацетоні, хлороформі, діетиловому етері.

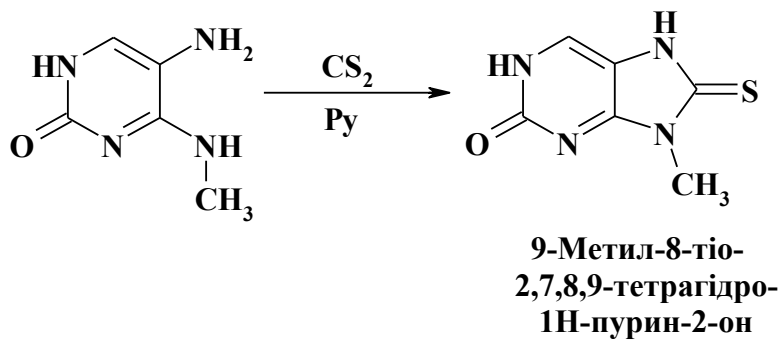
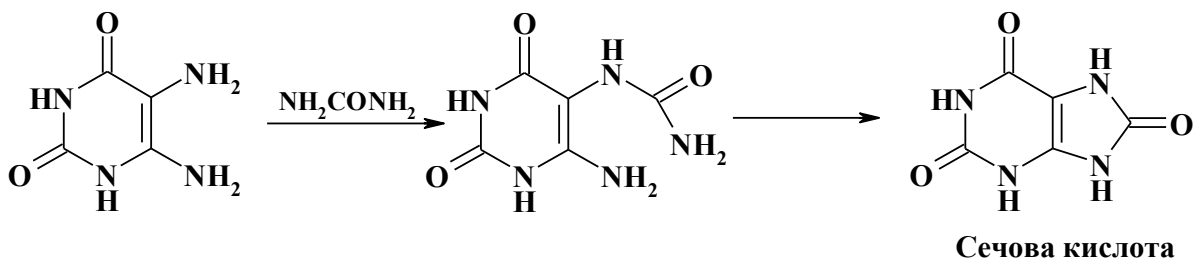
9.1.1. Методи синтезу пуринів

Методи синтезу пуринового біциклу можна поділити на два основні напрямки. Перший – синтези на основі піримідину (*синтез Траубе*) та другий – аелювання піримідинового циклу до імідазольного.

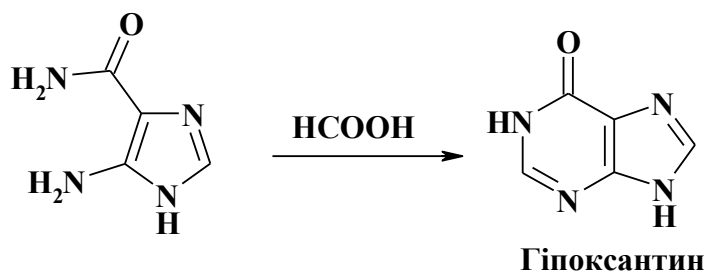
Класичним методом синтезу пурину та його похідних є конденсація 4,5-діамінопіримідинів з карбоновими кислотами та ангідридами кислот:



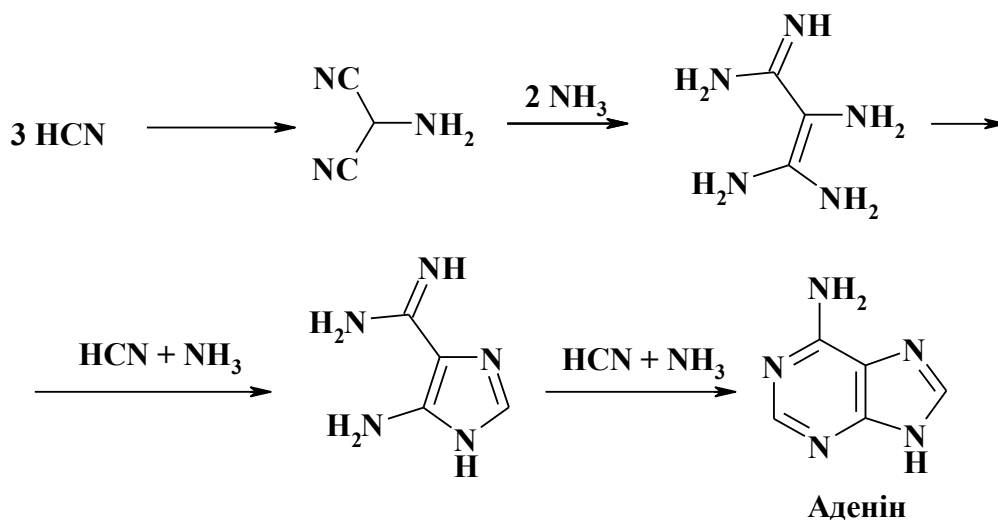
Для отримання 8-гідроксипурину та пурин-8-тіону конденсацію проводять з сечовиною та сірковуглецем відповідно:



Прикладом синтезу пурина на основі імідазолу може служити реакція конденсації 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду з форміатною кислотою:

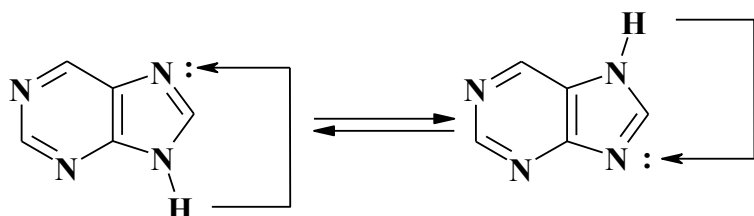


Синтез аденіну можна здійснити пентамеризацією HCN в замороженому водно-амоніачному розчині:



9.1.2. Хімічні властивості

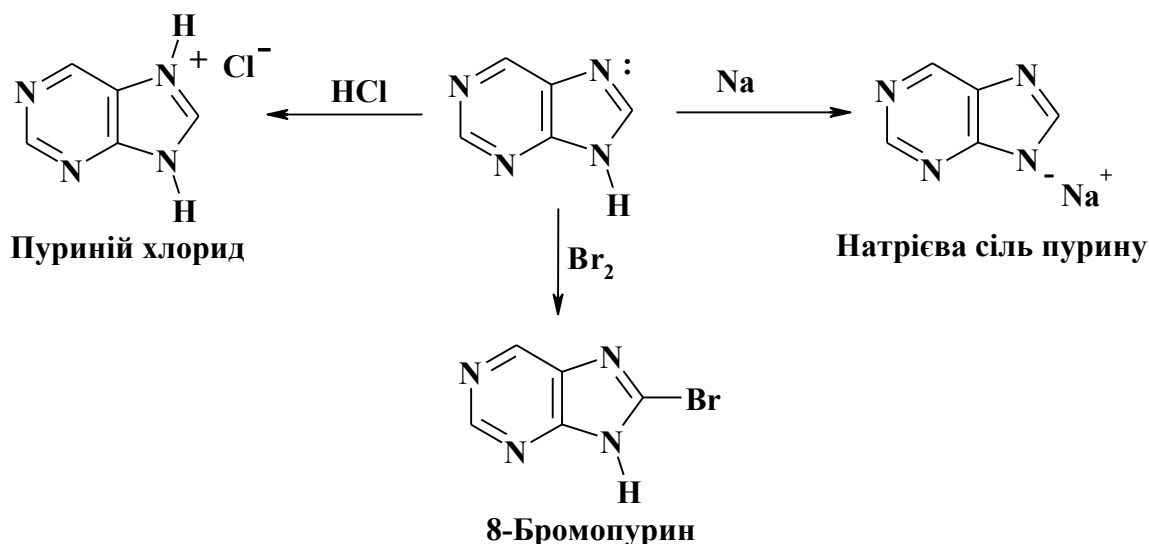
Пурин є ароматичною сполукою. Його молекула має плоску будову і містить замкнену спряжену систему, яка складається з 10 π -електронів, що відповідає правилу Хюккеля. Наявність у структурі імідазольного циклу надає пурину низки властивостей, притаманних імідазолу. Так, для пурину характерною є азольна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



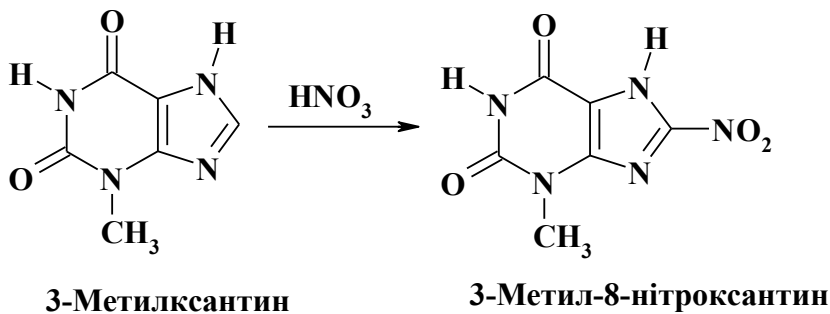
Аналогічно до імідазолу пурин є амфотерною сполукою, тобто утворює солі як з кислотами, так і основами.

Нуклеофільні властивості атомів нітрогену виявляються в реакціях алкілування та ацилування. Алкілування пурину диметилсульфатом у водному розчині проходить по атому Нітрогену $N_{(1)}$.

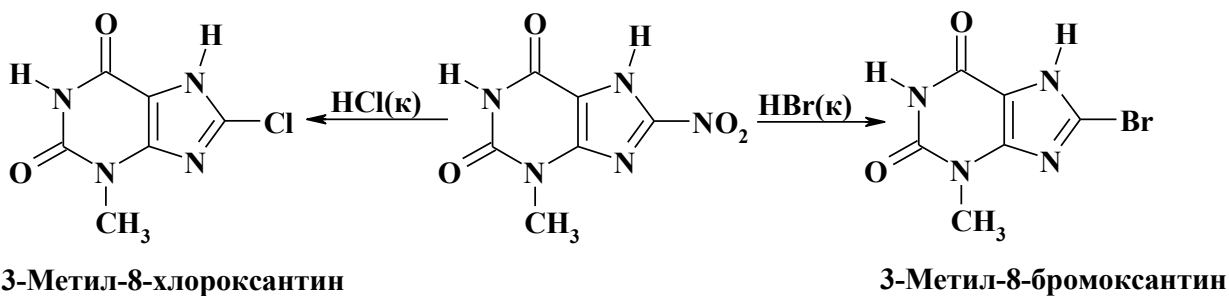
Реакції електрофільного заміщення майже не ідуть у зв'язку з малою активністю гетероциклу до електрофільної атаки. Практично єдиним прикладом може бути бромовання пурину в положення 8:



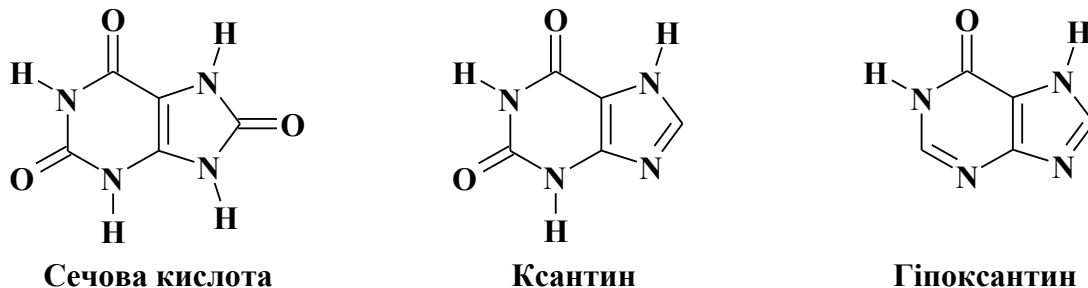
З наявністю в піримідиновому циклі електронодонорних замісників стає можливим провести нітрування в положення 8 гетеросистеми:



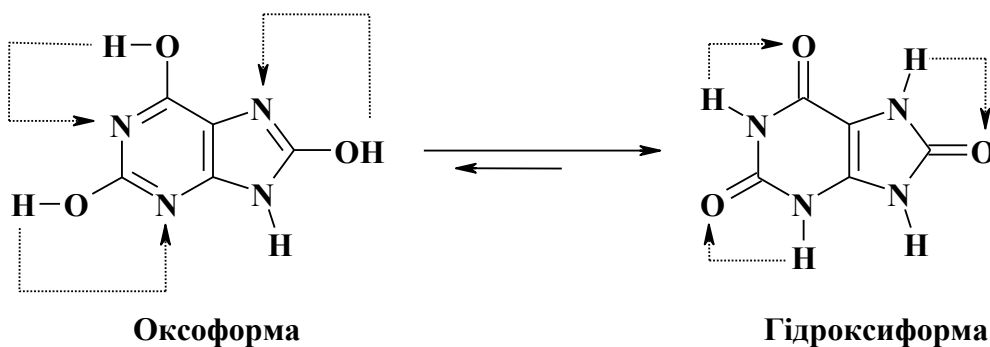
Виявилось, що нітрогрупа в положенні 8 ксантинів може легко замінитись на бром чи хлор при нагріванні вихідних 8-нітроксантинів з концентрованими галогеноводневими кислотами:



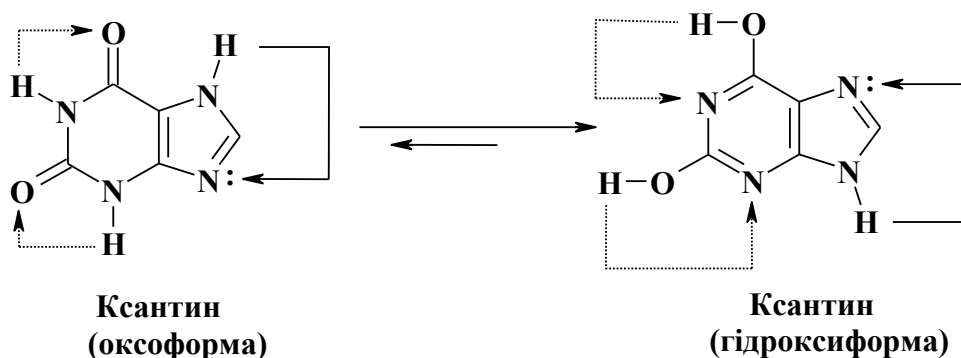
Оксопурини представлені сечовою кислотою, ксантином та гіпоксантином:



Сполуки, зазначені вище, 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 й азольна таутомерія:

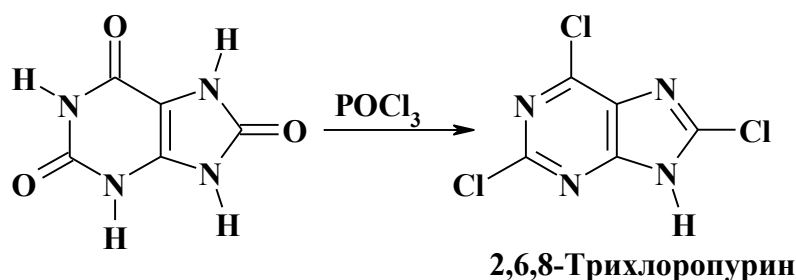


Сечова кислота є двохосновною кислотою. З водним розчином лугів утворює кислі та середні солі:

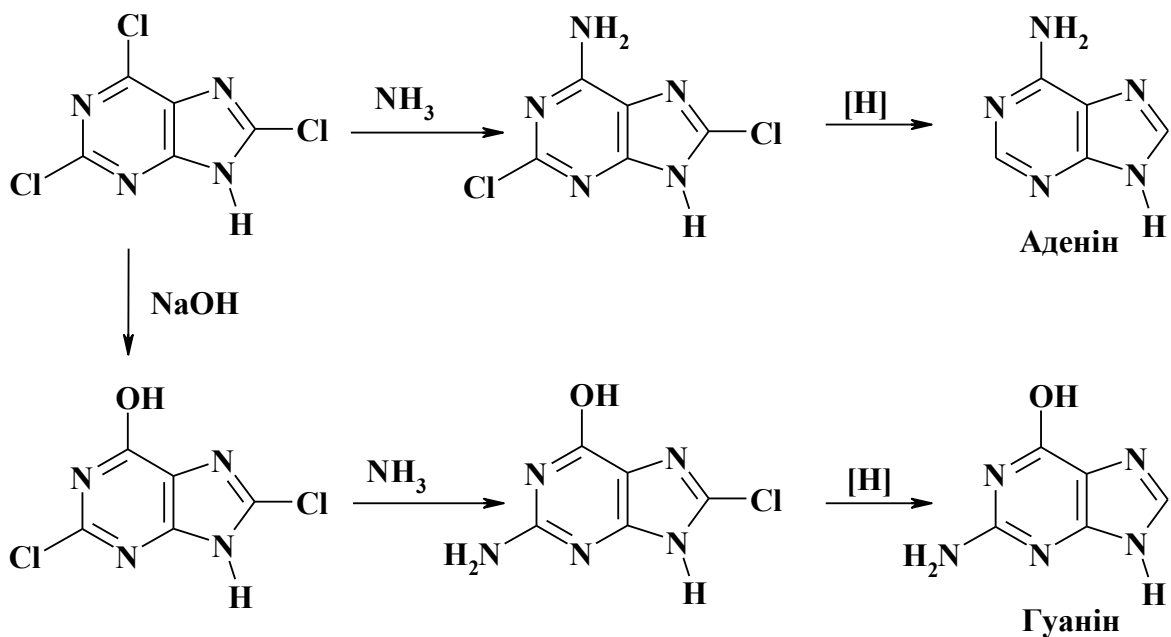


Солі сечової кислоти називають уратами. Кислі урати, за винятком солей літію, є малорозчинними у воді сполуками. Вони накопичуються у нирках у вигляді ниркового камення при нирково-кам'яній хворобі, а при подагрі відкладаються у суглобах.

При обробці сечової кислоти хлорокисом фосфору отримують 2,6,8-трихлоропурин:

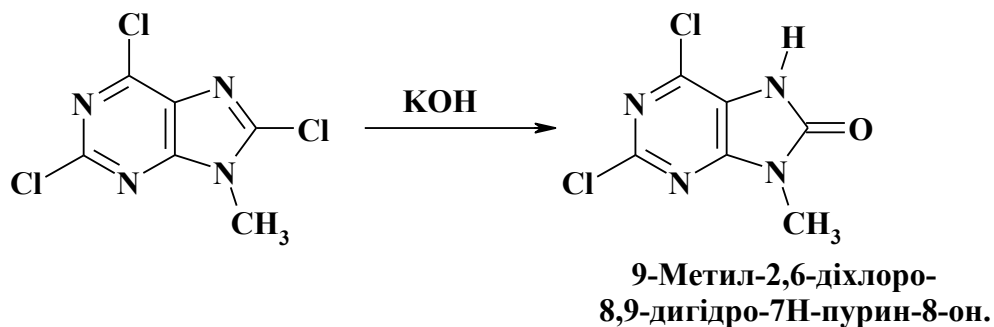


2,6,8-Трихлоропурин застосовується для синтезу похідних пурину – аденіну, гуаніну, гіпоксантину та ін.:

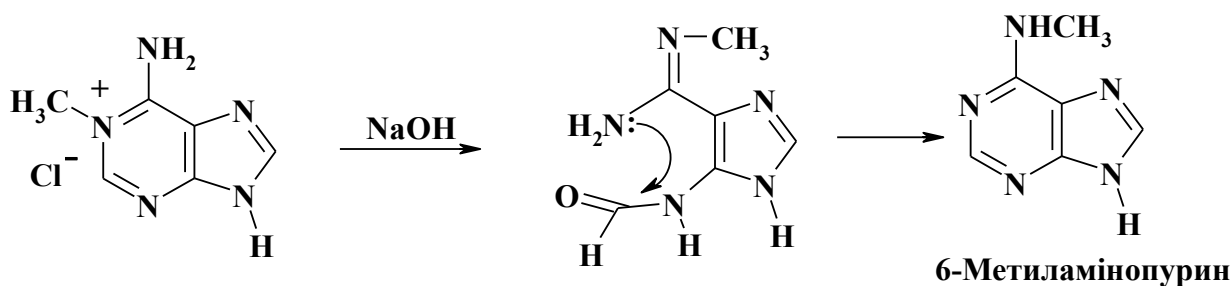


Активність хлорів у різних положеннях не однакова і зменшується в ряду $6 > 2 > 8$.

У випадку 7- або 9-алкілпохідних нуклеофільне заміщення іде в положення 8:

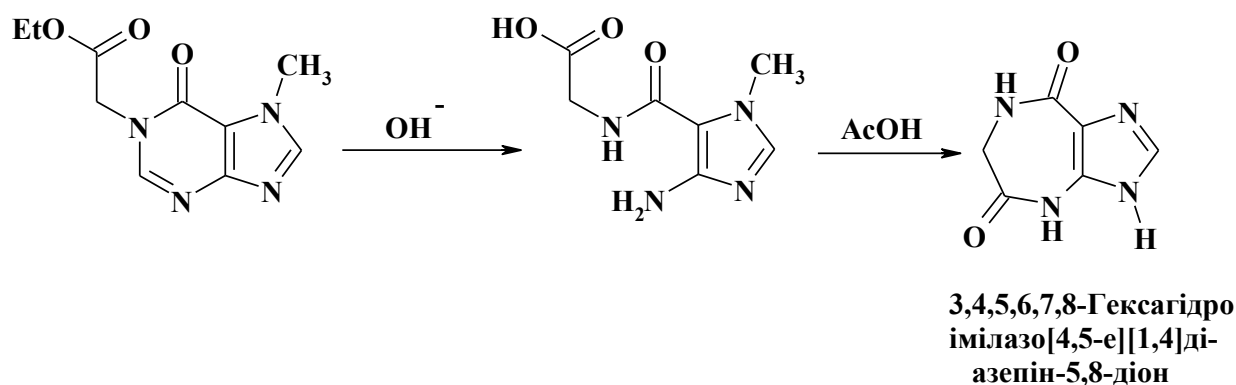


Піримідинове ядро пуринового біциклу, як і сам піримідин, може вступати в *перегрупування Дітрота*:



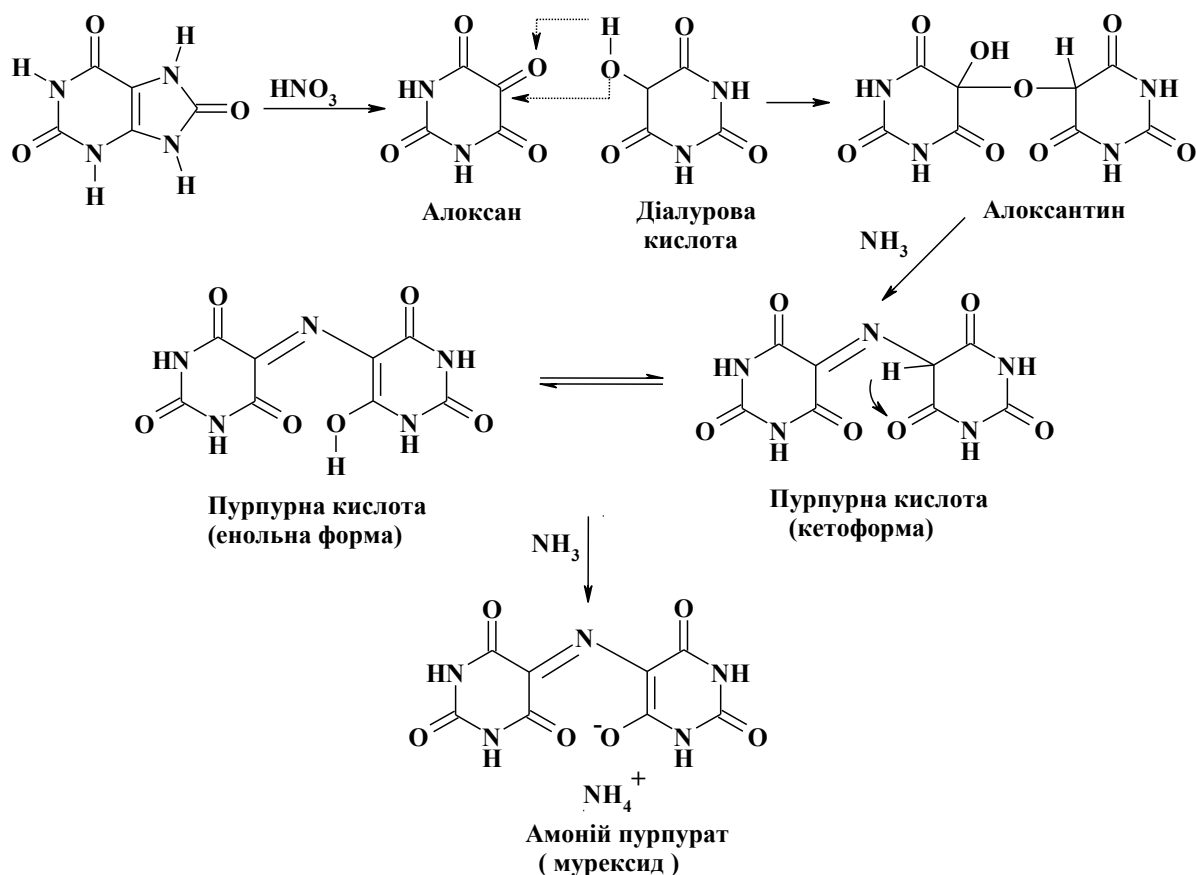
Гідроліз продукту алкілування 7-метилгіпоксантуну естером монохлороцтової кислоти приводить до розкриття піримідинового циклу. Утворений аддукт в середовищі оцтової кислоти далі циклізується в

імідазолдіазепін:

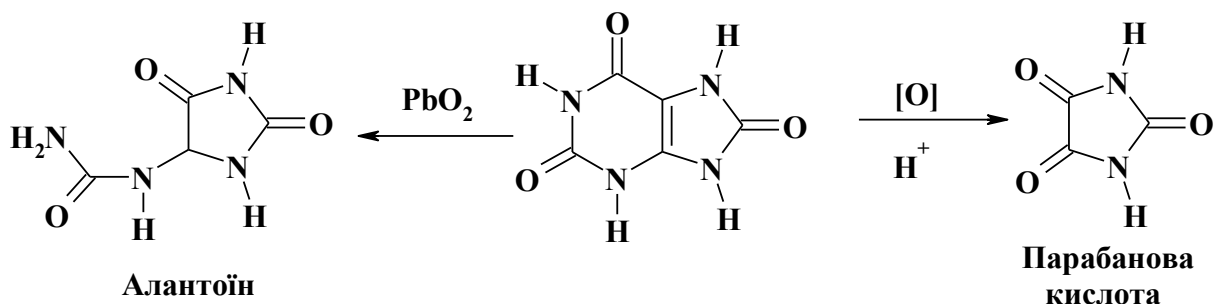


Окиснення сечової кислоти нітратною кислотою в присутності амоніаку приводить до утворення амонійної солі пурпурної кислоти, яка отримала назву “мурексид”. Реакція проходить в декілька стадій.

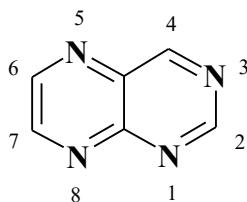
Зазначена реакція отримала назву мурексидної реакції і використовується для якісного визначення сечової кислоти та інших похідних пурину:



У разі окиснення сечової кислоти PbO_2 відбувається руйнування піримідинового циклу. В результаті утворюється алантоїн. При окисненні сечової кислоти в кислому середовищі утворюється парабанова кислота:



9.2. ПТЕРИДИН



Птеридин

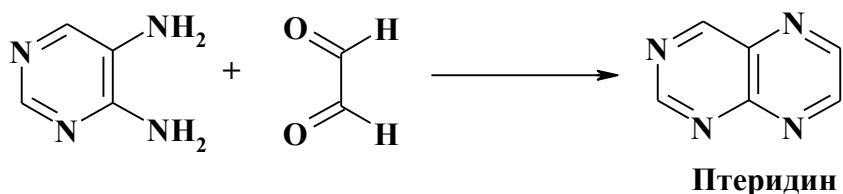
Птеридин – це конденсована гетероциклічна система, яка складається з піримідинового та піразинового циклів.

Кристали птеридину мають світло-жовтий колір; т. пл. 140 °С; розчиняється в етанолі і воді.

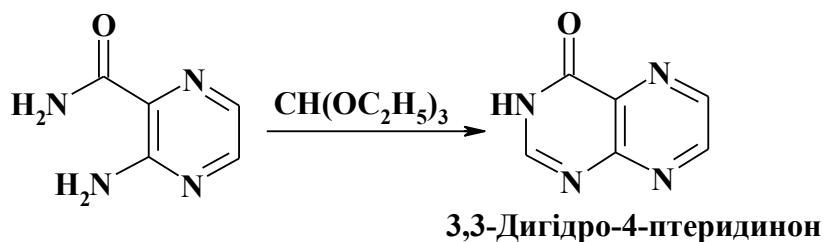
Вперше птеридин було виділено у 1895 р. з пилку крил метеликів.

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:

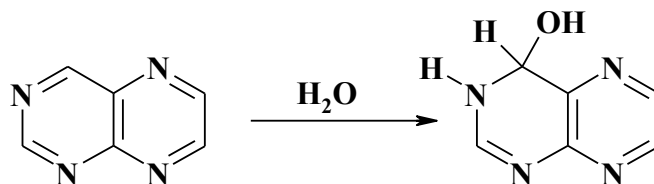


9.2.2. Хімічні властивості птеридину

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:

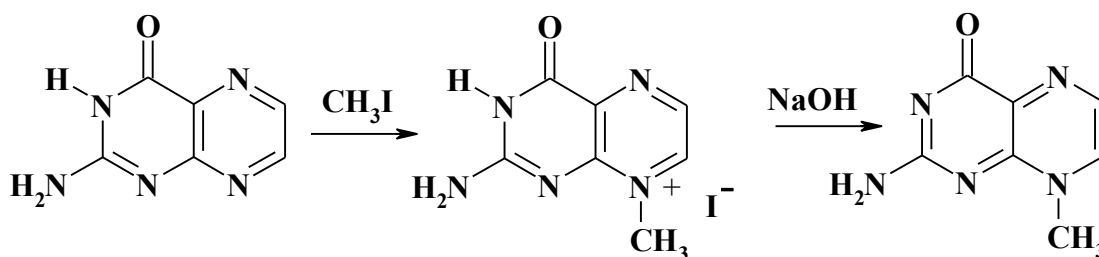


Завдяки цьому птеридин у водних розчинах виявляє властивості основи (рКа 4,79) та кислоти (рКа 11,21).

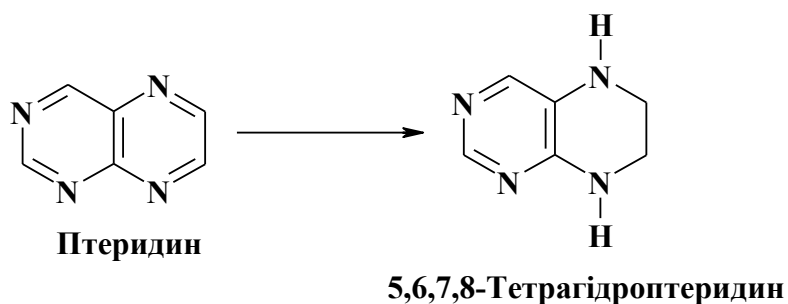
В галогеновмісних похідних птеридину легко проходить заміщення галогенів на відповідний нуклеофіл, причому активність залежить від їх положення і зменшуються в ряду: 7 > 4 > 2 > 6.

Амінозаміщені птеридини існують тільки в аміноформі, а гідрокси- та меркаптозаміщені птеридини, відповідно, в формі птеридионів та птеридинтіонів.

Для птеридину та його похідних характерні реакції алкілування по атомах Нітрогену:

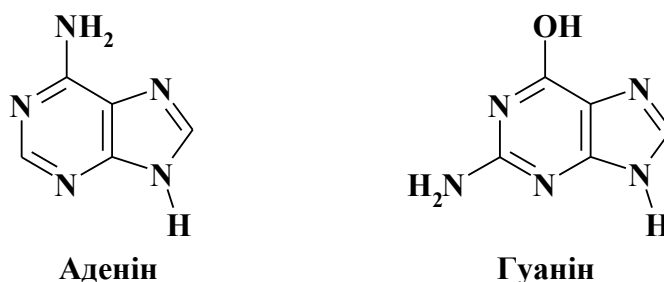


Відновлення птеридину приводить до 5,6,7,8-тетрагідроптеридину:

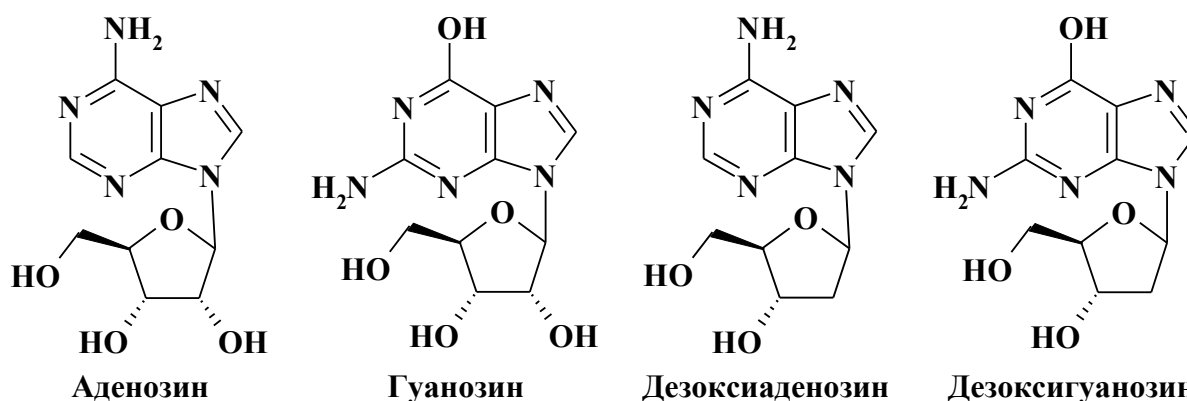


9.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

Аденін та гуанін є природними гетероциклічними основами, що входять до складу нуклеїнових кислот:

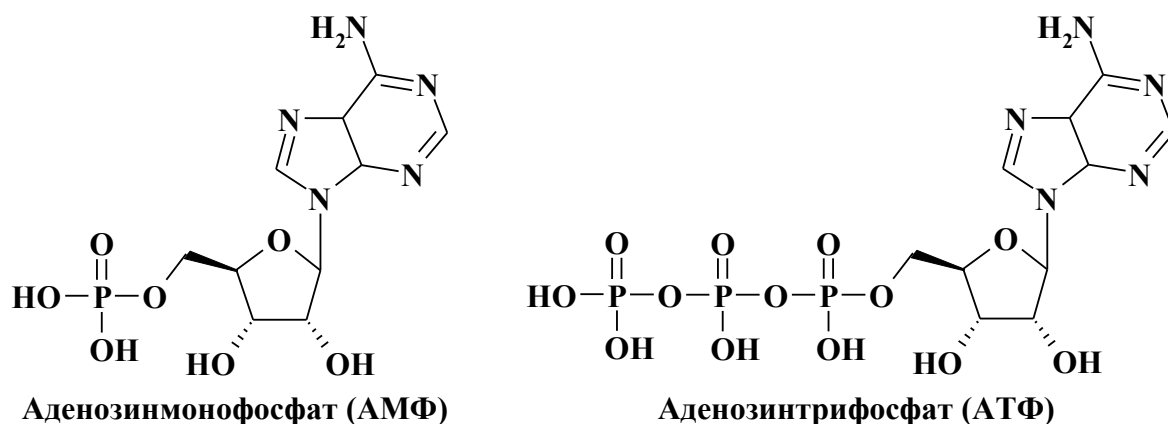


Вони входять до складу РНК у вигляді *N*-глікозиду із *D*-рибозою, а до складу ДНК – із 2-дезоксид-*D*-рибозою, а саме:

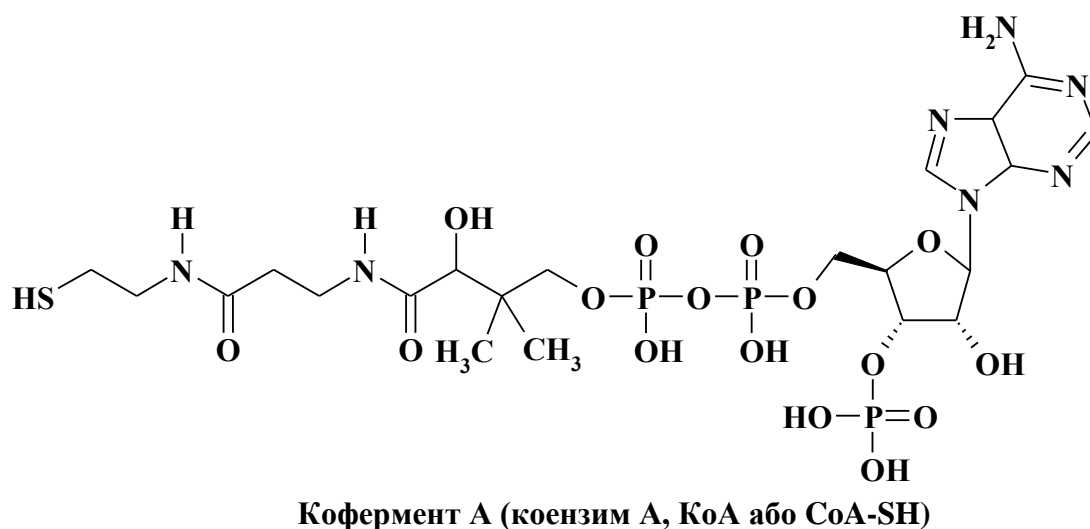


Естер фосфатної кислоти нуклеозиду називається нуклеотидом. Залежно від природи пентози розрізняють рибонуклеотиди та дезоксирибонуклеотиди.

Аденозинтрифосфат містить у своєму складі три залишки фосфорної кислоти, які зв'язані між собою макроергічними зв'язками. АТФ у багатьох біохімічних процесах виконує роль постачальника енергії.



В клітинних біопроцесах важливу роль відіграє кофермент А (коензим А, КоА або CoA-SH). Завдяки активній SH-групі він легко утворює тіоестери із залишками карбонових кислот і переносить їх на інші субстрати.



Кофеїн, теобромін та теофілін є алкалоїдами ксантинового ряду:



Їх добувають із природної сировини або синтетично.

Кофеїн міститься в зернах кави та листках чаю. Він збуджує ЦНС та виявляє сечогінну дію.

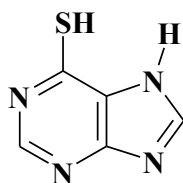
Теобромін міститься в бобах какао і виявляє властивості діуретика.

Теофілін міститься в листках чаю і діє як діуретик, а також судинорозширювальний засіб.

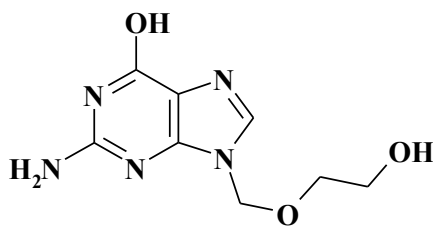
6-Меркаптопурин є ефективним препаратом при лікуванні лейкозів. Його дія пов'язана з участю в метаболізмі пуринових основ і гальмуванні їх біосинтезу в пухлинах.

Важливим противірусним препаратом є ацикловір.

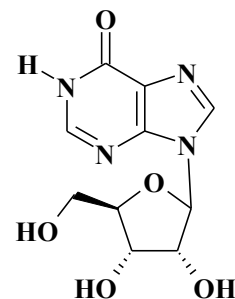
Рибоксин використовують для метаболічної терапії при ішемічній хворобі серця, інфаркті міокарду та інших випадках кардіологічної практики.



6-Меркаптопурин

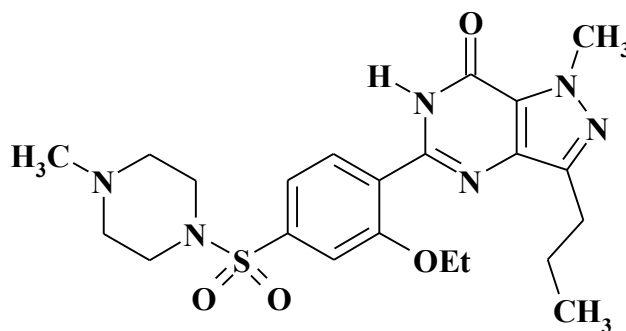


Ацикловір



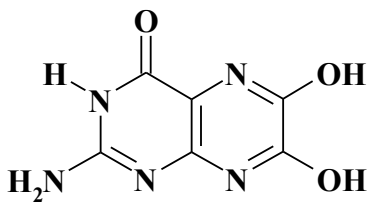
Рибоксин

До аналогів пуринових основ можна віднести препарат класу піразолопіримідину – віагра.

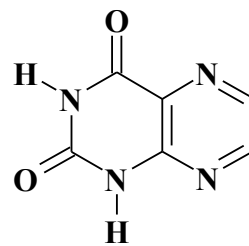


Віагра

Ядро птеридину є структурним фрагментом ряду природних та синтетичних біологічно активних сполук. Наприклад, лейкоптерин є пігментом крил метеликів. Люмазин та його похідні були виділені з мурашок.



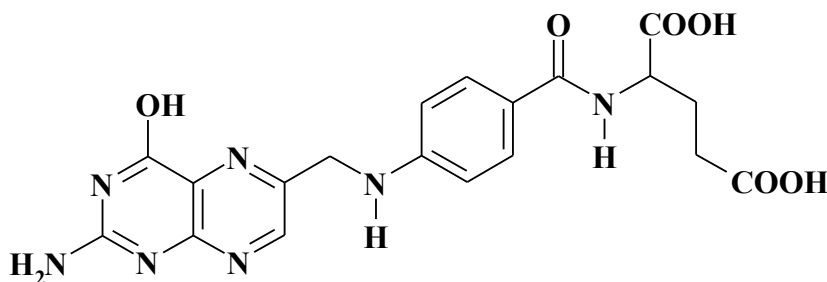
Лейкоптерін



Люмазин

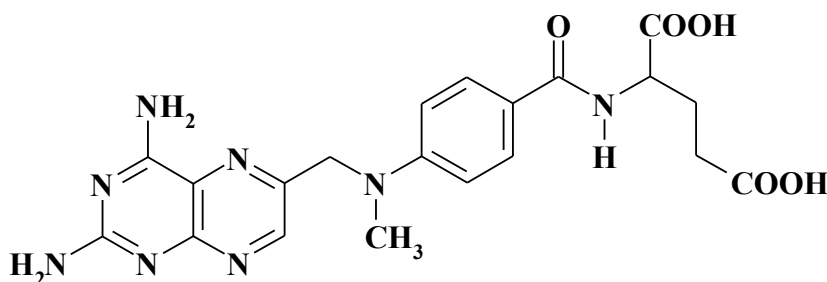
Важливим похідним птеридину є фолієва кислота. В організмі людини вона не синтезується. Потреба організму в цьому вітаміні задовольняється за рахунок надходження з продуктами харчування та синтезу мікроорганізмами кишечника.

Фолієва кислота стимулює кровотворення, біосинтез нуклеїнових кислот, білковий та вуглеводний обмін. Застосовується при лікуванні анемії.



Фолієва кислота

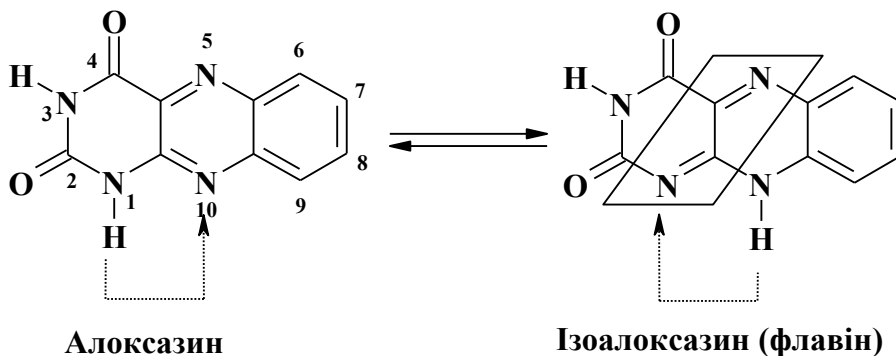
Синтетичний аналог фолієвої кислоти – метотрексин – є антиметаболітом та використовується в лікуванні лейкозів, раку матки, молочної залози та легень.



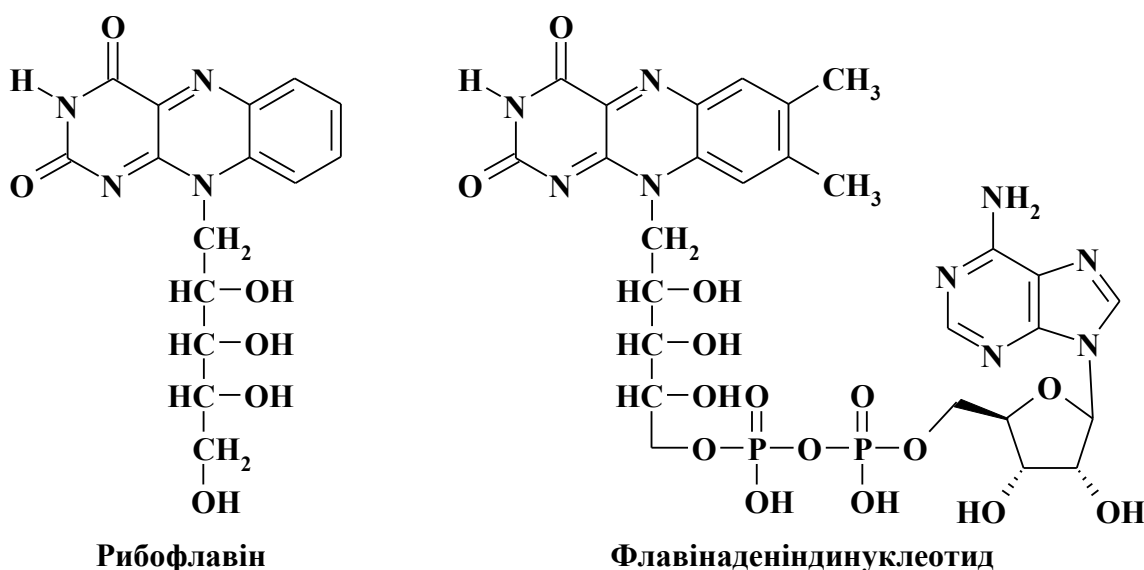
Метотрексин

Алоксазин є конденсованою системою птеридину з бензеновим кільцем. Він має таутомерну форму ізоалоксазин, який завдяки жовтому забарвленню називають флавіном (від лат. *flavus* – “жовтий”).

Флавін складає основу вітаміну В₂ (рибофлавін) та коферментів флавінмононуклеотиду (ФМН) і флавінаденідинуклеотиду (ФАД).

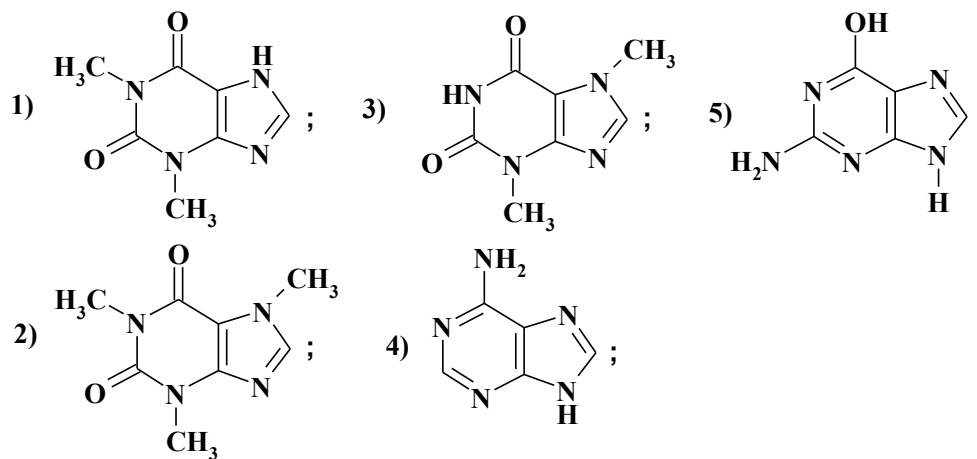


Важливою здатністю флавіну є його здатність відновлюватись за спряженою системою, яка включає два атоми Нітрогену в положенні 1 і 10.

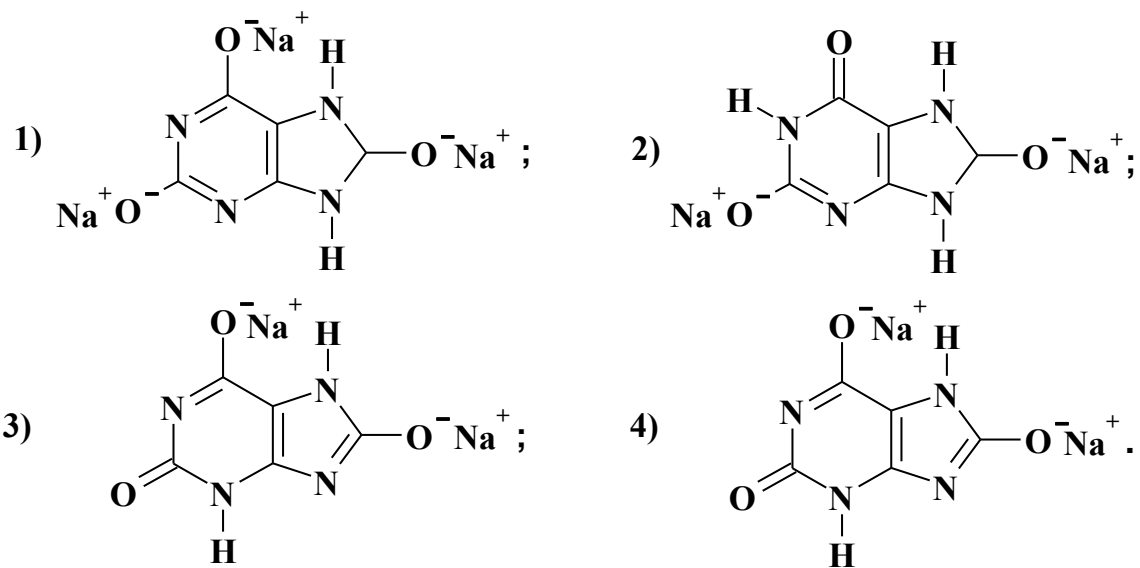
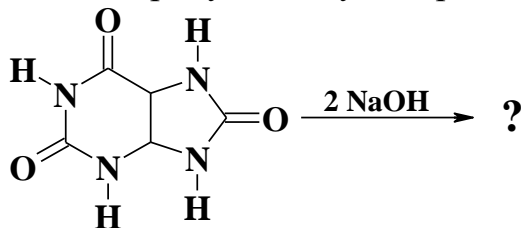


Контрольні питання та вправи

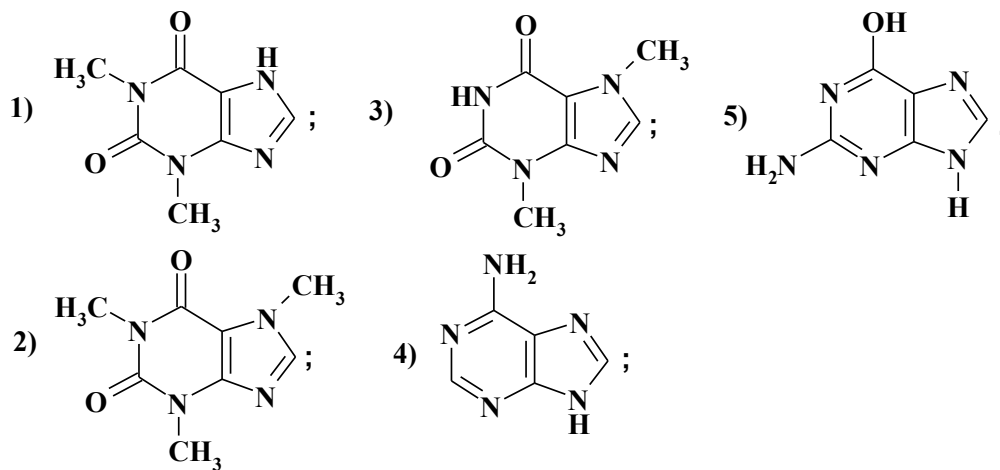
1. Наведіть методи синтезу пурину.
2. Які властивості виявляє пурін? Наведіть приклади реакцій.
3. Опишіть хімічні властивості пурину.
4. Наведіть методи синтезу птеридинів.
5. Охарактеризуйте відношення пуринів до електрофільних реагентів.
6. Як поведуться птеридини в реакціях з нуклеофільними реагентами?
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?



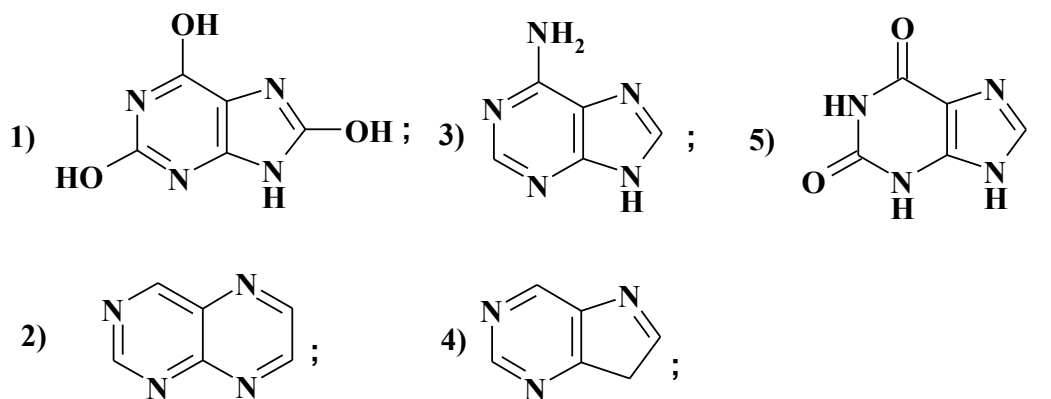
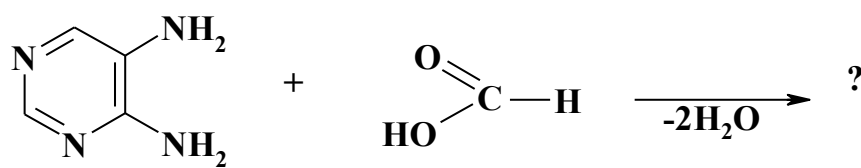
11. Укажіть продукт наступної реакції :



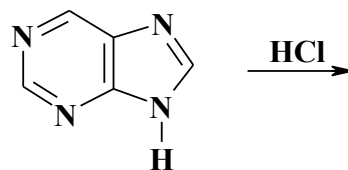
12. Для яких із наведених похідних пурину характерна лактам-лактимна таутомерія?

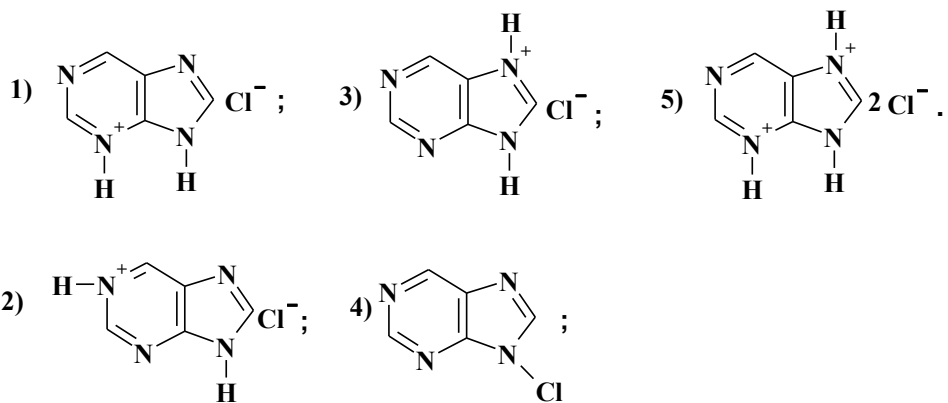


13. Укажіть продукт реакції :

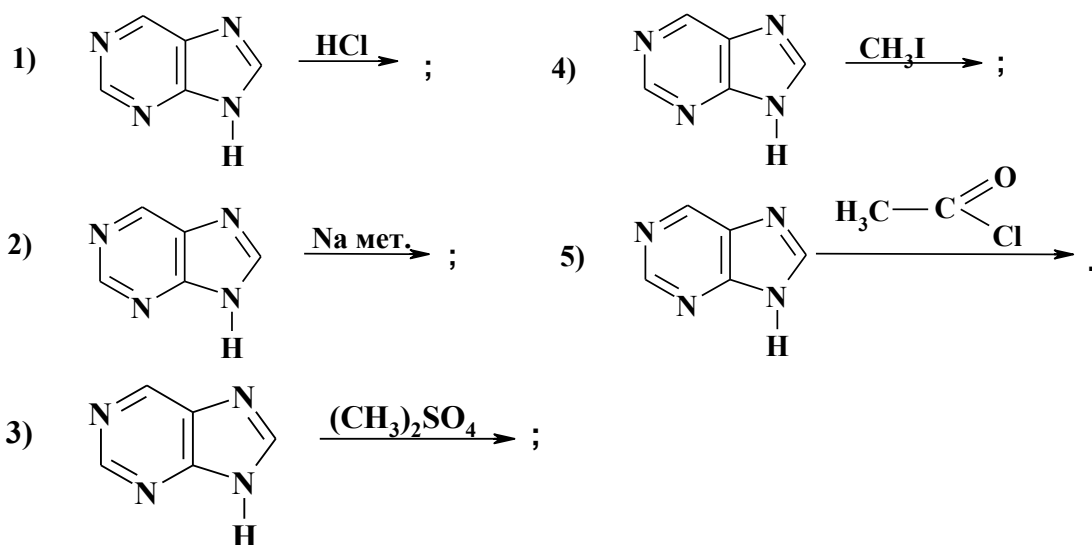


14. Визначте продукт взаємодії :

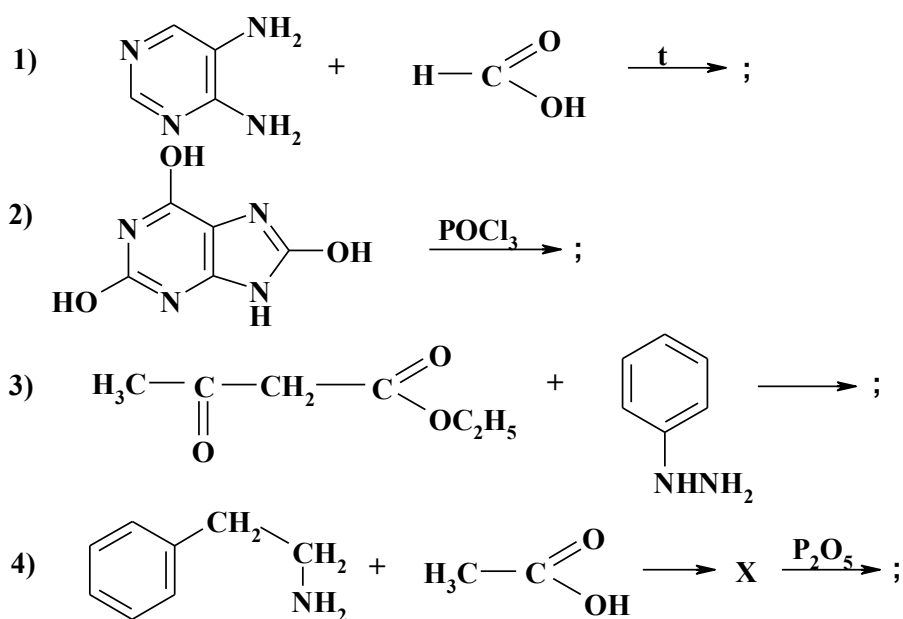


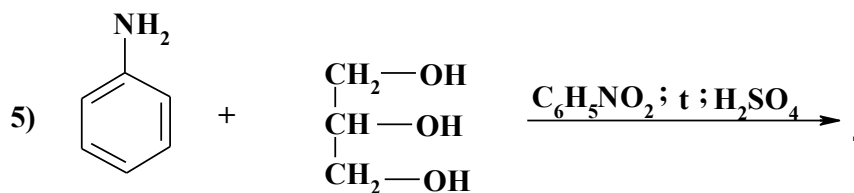


15. Які із наведених реакцій вказують на амфотерний характер пурину?

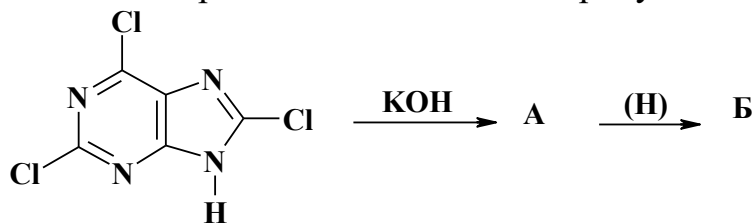


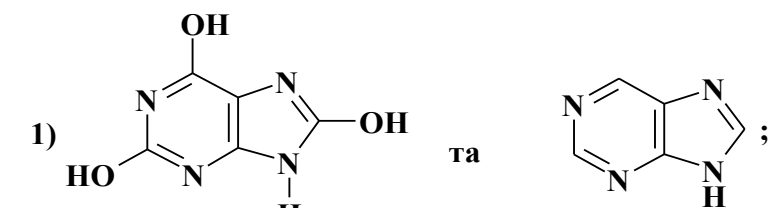
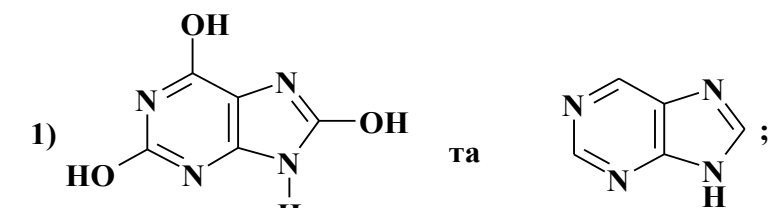
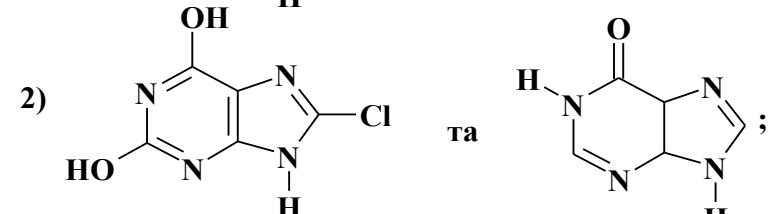
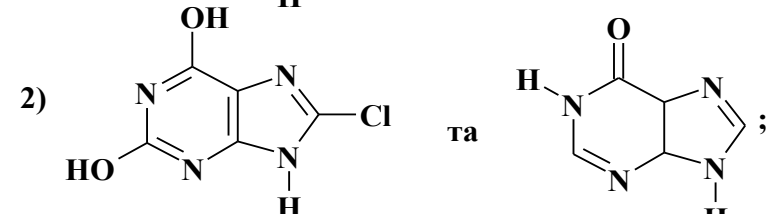
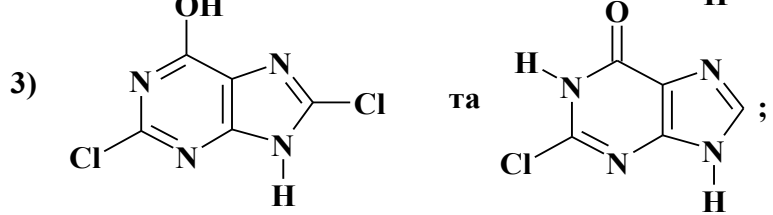
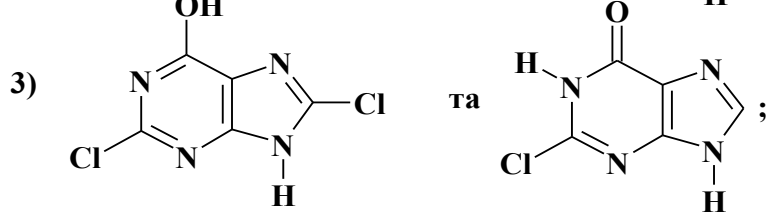
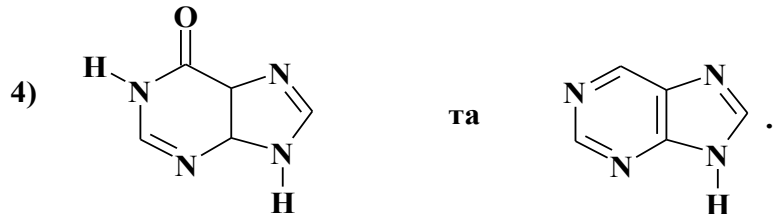
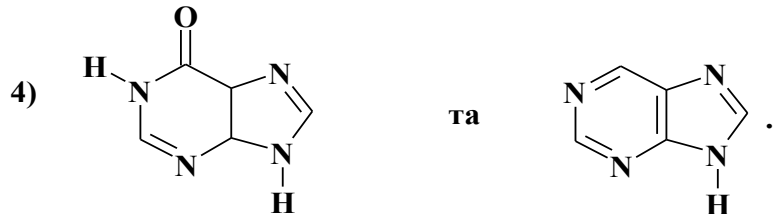
16. В результаті якої реакції утворюється пурин?





17. Укажіть проміжний та кінцевий продукт наступної реакції:



- 1)  та  ;
- 2)  та  ;
- 3)  та  ;
- 4)  та  .

ЛАБОРАТОРНИЙ ПРАКТИКУМ

Лабораторна робота №1. Синтез фурфуролу

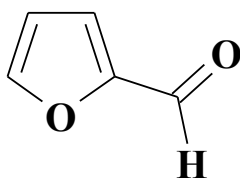
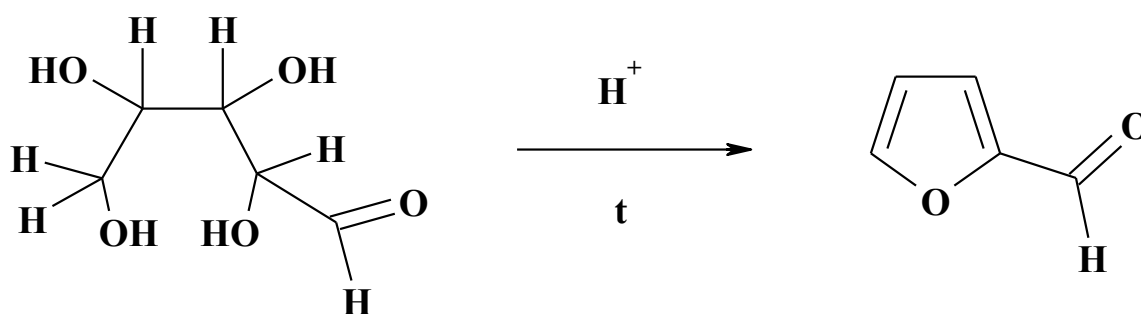
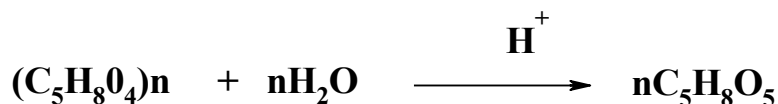


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Колба Вюрца місткістю 500 мл
Колби конічні місткістю
500, 200 мл
Лійка краплинна
Лійка ділильна
Холодильник Лібіха
Прилад для перегонки
Баня піщана
Баня водяна

Сировина, що містить пентозани
(деревна тирса, висівки, соняш-
никова лузга, кукурудзяні
качани, вишневий млей)
Кислота хлороводнева
($d_{420} = 1,18 \text{ г/см}^3$)—95 мл
Натрію карбонат — 5 г
Натрію хлорид — 2 г
Етер діетиловий — 75 мл
Натрію сульфат безводний — 20 г

Методика синтезу.

У колбу Вюрца місткістю 500 мл, оснащену краплинною лійкою і холодильником Лібіха, уносять 50 г дуже здрібноної сировини, що містить пентозани, приливають 70 мл хлороводневої кислоти і 180 мл води. Колбу нагрівають на піщаній бані і повільно відганяють рідину. У міру зменшення об'єму рідини в колбу з краплинної лійки порціями додають розчин 25 мл хлороводневої кислоти в 260 мл води. Перегонку припиняють, коли об'єм дистилляту складе ~350 мл.

Дистилят нейтралізують при помішуванні 5 г натрію карбонату, насичують натрію хлоридом і переносять у колбу Вюрца. Відганяють приблизно 1/3 об'єму суміші. Перші порції відгону, що являють собою емульсію, збирають окремо, переносять у ділильну лійку і дають відстоятися. Нижній шар фурфуролу відокремлюють. Водяний (верхній) шар приєднують до частини дистиляту, що залишився, додають 0,5 г натрію хлориду і відганяють 1/3 об'єму розчину. До відгону знову додають 0,5 г натрію хлориду і фільтрують через складчастий фільтр у колбу місткістю 200 мл.

Фільтрат переносять у ділильну лійку. Екстракцію фурфуролу проводять трьома порціями етеру по 25 мл, збираючи етеровий (верхній) шар в окрему колбу. Перед другим екстрагуванням у дистилят додають 1 г натрію хлориду. Етерну витяжку приєднують до раніше відігнутого фурфуролу, сушать безводним натрію сульфатом і фільтрують через складчастий фільтр.

Фільтрат переносять у колбу Вюрца, обережно на водяній бані відганяють етер, а залишок переганяють з повітряним холодильником, збираючи фракцію, що кипить при $t = 160...162\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Опис кінцевого продукту.

Фурфурол — безбарвна, масляниста рідина, що жовтіє на повітрі, із запахом свіжоспеченого хліба. Погано розчинний у воді, добре — в етанолі, етері; $t_{\text{кип}} = 161,7\text{ }^{\circ}\text{C}$.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Яка сировина природного походження може бути використана для одержання фурфуролу?
2. Наведіть схему одержання фурфуролу з альдопентози.
3. З якою метою в ході синтезу в реакційну суміш додають натрію хлорид?
4. Напишіть схеми якісних реакцій, що дозволяють виявити фурфурол.
5. Охарактеризуйте методи синтезу фурфуролу.
6. Охарактеризуйте хімічні властивості фурфуролу.
7. Як буде взаємодіяти фурфурол з фенілгідразином?
8. Наведіть метод синтезу фурациліну.
9. За яких умов відбувається нітрування фурфуролу?

10. Порівняйте ацидофобність фурану та піролу.

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Розрахуйте, скільки утвориться 2-нітропіролу після нітрування 15 г піролу, якщо вихід за реакцією складає 82%?
2. Яку кількість піролу необхідно пронітрувати, щоб отримати 15 г 2-нітропіролу, якщо вихід за реакцією складає 82%?
3. Скільки утвориться 1-метилпіролу після метилювання 10 г піролу, якщо вихід за реакцією складає 89%?
4. Яку кількість піролу необхідно метилювати, щоб отримати 12 г 2-метилпіролу з виходом 89%?
5. Визначте, скільки утвориться 1-феніл-2-нітропіролу після нітрування 15 г 1-фенілпіролу, якщо вихід за реакцією складає 72%?
6. Визначте, скільки утвориться 1-етилпіролу після етилювання 16 г піролу, якщо вихід за реакцією складає 86%?
7. Визначте, скільки утвориться 2-нітротіофену після нітрування 25 г тіофену, якщо вихід за реакцією складає 79%?
8. Яку кількість піролу необхідно етилювати, щоб отримати 12 г 2-етилпіролу, якщо вихід за реакцією складає 89%?
9. Визначте, скільки утвориться 2-сульфотіофену після сульфування 46 г тіофену, якщо вихід за реакцією складає 73%?
10. Визначте, скільки утвориться 3-бром-5-нітрофурану після нітрування 35 г 2-бромфурану, якщо вихід за реакцією складає 69%?

Лабораторна робота №2. Синтез фурфурилового спирту та пірослизової кислоти

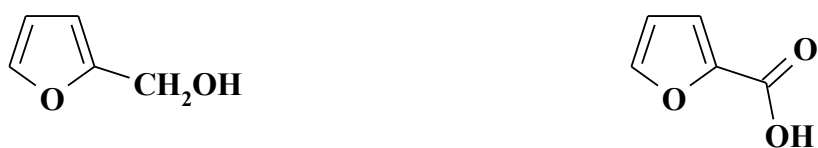
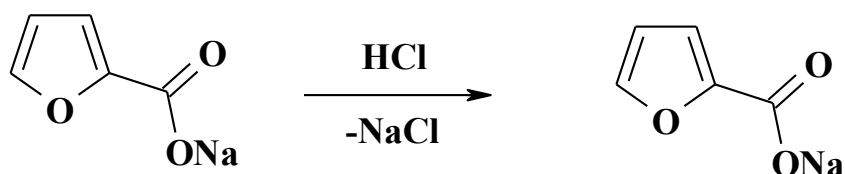
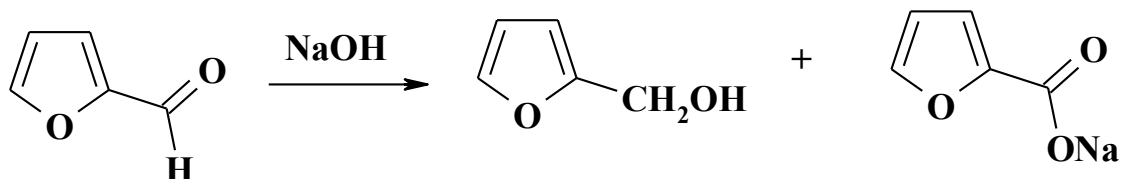


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Колби конічні місткістю 100, 250 мл	Фурфурол (d420= 1,159 г/см ³)—19,2 г (16,7 мл)
Колби круглдонні місткістю 50, 100 мл	Натрію гідроксид — 8 г
Колба Бунзена	Етер діетиловий — 50 мл
Апарат Кіппа	Калію карбонат — 10 г
Лійка ділильна	Кислота хлороводнева, 25 %-вий розчин
Лійка Бюхнера	Анілін
Склянка хімічна	Кислота оцтова льодяна
Холодильник Лібіха	Натрію сульфат — 10 г
Холодильник повітряний	Вугілля активоване
Баня водяна	Папір індикаторний конго червоний
Кристалізатор	

Методика синтезу.

У конічну колбу місткістю 250 мл вміщують 16,7 мл свіжоперегнаного фурфуролу і при перемішуванні доливають попередньо приготовлений розчин 8 г натрію гідроксиду в 16 мл води. Реакція

супроводжується розігріванням і потемнінням розчину. Суміш охолоджують у кристалізаторі з льодом. Реакція вважається завершеною, якщо проба на фурфурол негативна (крапля розчину, нанесена на фільтрувальний папір, змочений 2 краплями аніліну й оцтової кислоти, не забарвлюється в червоний колір).

Виділення продукту. Для виділення фурфурилового спирту до реакційної суміші додають 10 мл води і до випадання осаду насичують карбону (IV) оксидом з апарата Кіппа. Суміш переносять у ділительну лійку й екстрагують етером (3 порції по 10 мл). Об'єднані етерні витяжки сушать прожареним калію карбонатом. Етер відганяють на водяній бані, а потім, змінивши водяний холодильник повітряним, переганяють фурфуриловий спирт, збираючи фракцію, що кипить при температурі 169—172 °С.

Для одержання пірослизової кислоти водяний шар, що залишився після екстрагування етером, переносять у конічну колбу місткістю 100 мл і підкислюють 25 %-вим розчином хлороводневої кислоти до кислої реакції за індикаторним папером конго червоним. Кислоту потрібно додавати по крапельно, тому що рідина сильно спінюється внаслідок виділення карбону (IV) оксиду. Розчин переносять у ділительну лійку і пірослизову кислоту двічі витягають етером порціями по 10 мл. Об'єднаний етерний екстракт сушать натрію сульфатом і відганяють етер.

Пірослизову кислоту, що залишилася після відгону етеру, розчиняють у 10 мл гарячої води. Розчин кип'ятять кілька хвилин з активованим вугіллям, фільтрують через складчастий фільтр, упарюють і охолоджують. Кристали пірослизової кислоти, що виділилися, відфільтровують і сушать на повітрі.

Опис кінцевого продукту.

Фурфуриловий спирт — безбарвна рідина з $t_{\text{кип}} = 170\text{...}171$ °С. Змішується з водою в будь-яких співвідношеннях. Водні розчини фурфуролу при зберіганні розкладаються. Добре розчинний в етанолі, етері.

Пірослизова кислота — безбарвна кристалічна речовина. Кристалізується з води (листочка), $t_{\text{пл}} = 133\text{...}134$ °С, $t_{\text{кип}} = 230\text{...}232$ °С. Частково сублімується при 100 °С, декарбоксилується при 275 °С.

Важкорозчинна у воді, розчинна в спирті, бензені, етері.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. На прикладі фурфуролу наведіть схему і механізм реакції Канніцаро.
2. Як практично в ході синтезу контролюють закінчення реакції Канніцаро? Наведіть рівняння відповідної реакції.
3. З якою метою в ході синтезу проводять насичення реакційної суміші карбону (IV) оксидом?
4. Порівняйте ацидофобність фурану, фурфуролу та пірослизевої кислоти.
5. Охарактеризуйте методи синтезу фуранкарбонової кислоти.
6. Охарактеризуйте методи синтезу фурфуриламіну.
7. Охарактеризуйте хімічні властивості фуранкарбонової кислоти.
8. Як буде взаємодіяти фуранкарбонова кислота з амоніаком, гіdraзином та фенілгіdraзином?
9. За яких умов відбувається галогенування фуранкарбонової кислоти?
10. За яких умов відбувається нітрування фуранкарбонової кислоти?

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Скільки утвориться 2-формілпіролу після формілювання 15 г піролу, якщо вихід за реакцією складає 72%?
2. Яку кількість піролу необхідно формілювати, щоб отримати 15 г 2-формілпіролу, якщо вихід за реакцією складає 86%?
3. Скільки утвориться азосполуки при взаємодії 10 г 2-метилпіролу з надлишком фенілдіазоній хлоридом, якщо вихід за реакцією складає 67%?
4. Яку кількість 1-етилпіролу необхідно формілювати, щоб отримати 12 г 1-етил-2-формілпіролу, якщо вихід за реакцією складає 78%?
5. Визначте, скільки утвориться 5-нітропірол-2-карбонової кислоти після нітрування 15 г піролу-2-карбонової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 72%?
6. Визначте, скільки утвориться 2-етилпірослизевої кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 16 г 2-етилфурфуролу, якщо вихід за реакцією складає 86%?
7. Визначте, скільки утвориться фурану після декарбоксілювання 25 г пірослизевої кислоти, якщо вихід за реакцією складає 79%?

8. Яку кількість фурфуролу необхідно нітрувати, щоб отримати 42 г 5-нітрофурфуролу, якщо вихід за реакцією складає 89%?
9. Визначте, скільки утвориться 5-сульфопірослизевої кислоти після сульфування 46 г пірослизевої, якщо вихід за реакцією складає 78%?
10. Визначте, скільки утвориться 3-бром-пірослизевої кислоти після окиснення 25 г 3-бромфурфуролу, якщо вихід за реакцією складає 69%?

Лабораторна робота №3. Синтез 8-гідроксихіноліну

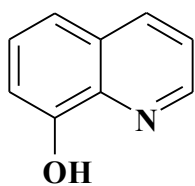
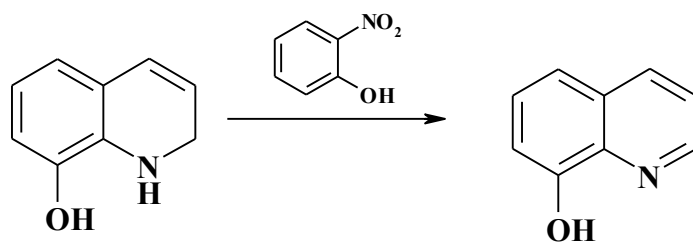
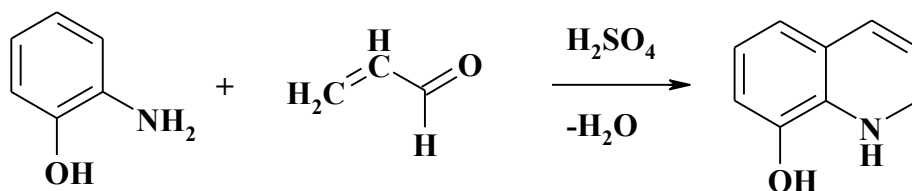
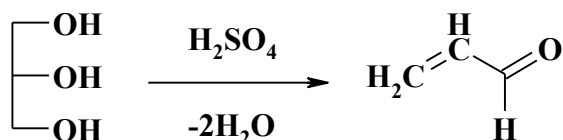


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Колба круглодонна місткістю 250 мл
Колба Бунзена
Лійка Бюхнера
Форштос дворогий
Мішалка механічна
Холодильник зворотний
Баня піщана
Баня масляна
Термометр

o-Амінофенол — 7 г
Гліцерин (d₄₂₀ = 1,2641 г/см³) 20 г (15,8 мл)
o-Нітрофенол — 4,7 г
Кислота сульфатна концентрована (d₄₂₀ = 1,84 г/см³)—17 мл
Натрію гідроксид — 12 г
Натрію карбонат — 5 г
Папір індикаторний універсальний

Методика синтезу.

Круглодонну колбу, оснащену дворогим форштосом з мішалкою і зворотним холодильником, поміщують на піщану баню з термометром. У колбу вносять 20 г гліцерину, 4,7 г о-нітрофенолу (окисник), 17 мл концентрованої сульфатної кислоти і 7 г о-амінофенолу. Реакційну суміш при перемішуванні обережно нагрівають до температури 135 °С. Нагрівання припиняють, якщо починається бурхливе кипіння реакційної маси. Реакція сповільнюється через 15—20 хв. Колбу переносять на масляну баню і продовжують нагрівати при постійному перемішуванні та температурі 135—145 °С упродовж 3 год. Потім охолоджують до кімнатної температури і з реакційної суміші відганяють з водяною парою непрореагований о-нітрофенол. Залишок у колбі нейтралізують спочатку твердим натрію гідроксидом до слабокислої реакції за універсальним індикаторним папером (надлишку натрію гідроксиду слід уникати, тому що 8-гідроксихінолін утворить сіль), а потім содою — до нейтральної реакції.

Виділення продукту. 8-Гідроксихінолін переганяють з водяною парою. Кристали 8-гідроксихіноліну можуть осідати на стінках холодильника. Їх переводять у розчин, пропускаючи через холодильник струмінь пари. Кристали 8-гідроксихіноліну, що випали, відфільтровують і сушать на повітрі.

Опис кінцевого продукту.

8-Гідроксихінолін — біла або злегка жовтувата кристалічна речовина, із приємним характерним запахом. Розчинний у спирті, ацетоні, бензені, мінеральних кислотах, холодній воді, етері, хлороформі; $t_{пл} = 75^{\circ}\text{C}$, $t_{кип} = 266,6^{\circ}\text{C}$.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Наведіть схему і механізм одержання 8-гідроксихіноліну за методом Скраупа.
2. Напишіть відповідні схеми реакцій, що підтверджують амфотерність 8-гідроксихіноліну.
3. Чому при виділенні кінцевого продукту слід уникати надлишку луку?
4. Яке аналітичне значення має 8-гідроксихінолін?
5. Охарактеризуйте методи синтезу хіноліну.

6. Охарактеризуйте методи синтезу ізохіноліну.
7. Охарактеризуйте хімічні властивості хіноліну.
8. Як буде взаємодіяти хінолін з алкілгалогенідами?
9. За яких умов відбувається галогенування хіноліну?
10. За яких умов відбувається нітрування хіноліну?

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Скільки утвориться 3-формілпіридину після формілювання 17 г піридину, якщо вихід за реакцією складає 77%?
2. Яку кількість піридину необхідно формілювати, щоб отримати 15 г 3-формілпіридину, якщо вихід за реакцією складає 76%?
3. Скільки утвориться нікотинової кислоти при окисненні 10 г 3-метилпіридину, якщо вихід за реакцією складає 67%?
4. Яку кількість 3-етилпіридину необхідно окиснити, щоб отримати 12 г нікотинової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 78%?
5. Визначте, скільки утвориться 3-нітропіридин-2-карбонової кислоти після окиснення 15 г 3-нітро-2-метилпіридину, якщо вихід за реакцією складає 76%?
6. Визначте, скільки утвориться піридин-2-карбонової кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 36 г 2-формілпіридину, якщо вихід за реакцією складає 84%?
7. Визначте, скільки утвориться піридину після декарбоксілювання 25 г ізонікотинової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 79%?
8. Яку кількість піридину необхідно нітрувати, щоб отримати 22 г 3-нітропіридину, якщо вихід за реакцією складає 79%?
9. Визначте, скільки утвориться 2,3-піридиндикарбонової кислоти після окиснення 46 г хіноліну, якщо вихід за реакцією складає 78%?
10. Визначте, скільки утвориться нікотинаміду з 25 г нікотинової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 79%?

Лабораторна робота №4. Синтез 3-бромацетилкумарину

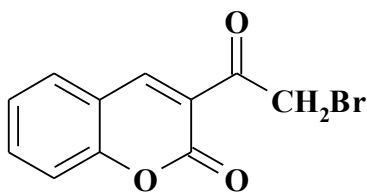
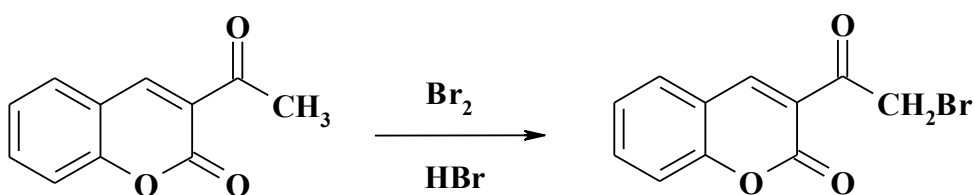


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Колба круглодонна тришийкова
місткістю 500 мл
Мішалка механічна
Лійка краплинна
Трубка газовідвідна
Склянка Тищенко

3-Ацетилкумарин — 9,4 м
Бром (d = 3,1 г/см³) — 8,37 г (2,7 мл)
Хлороформ (d= 1,49 г/см³) — 163,9 г
(110 мл)
Натрію гідроксид, 10 %-вий розчин
Спирт етиловий

Увага! Роботу проводять у витяжній шафі!

Методика синтезу.

У круглодонну тришийкову колбу місткістю 500 мл, обладнану механічною мішалкою, краплинною лійкою і газовідвідною трубкою, вносять 100 мл хлороформу і 9,4 г 3-ацетилкумарину. До отриманого розчину краплями приливають розчин 2,7 мл бром у 10 мл хлороформу. Перемішування продовжують до повного припинення виділення бромоводню, який уловлюють через склянку Тищенко 10 %-вим розчином натрію гідроксиду. Через 30 хв після приливання хлороформного розчину бром утворюється осад.

Виділення продукту. Осад відфільтровують, промивають на фільтрі хлороформом і етанолом, сушать.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Наведіть схему і механізм одержання 3-бромацетилкумарину.
2. Охарактеризуйте метод синтезу кумарину з фенолу.
3. Наведіть метод синтезу кумарину з саліцилового альдегіду.
4. Наведіть методи синтезу хромону.
5. Охарактеризуйте хімічні властивості кумарину.
6. Охарактеризуйте хімічні властивості хромону.
7. Наведіть методи синтезу піронів.
8. Охарактеризуйте хімічні властивості піранів.
9. Наведіть методи синтезу акридину.
10. Охарактеризуйте хімічні властивості акридину.

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Скільки утвориться 6-нітрокумарину після нітрування 15 г кумарину, якщо вихід за реакцією складає 77%?
2. Яку кількість кумарину необхідно пронітрувати, щоб отримати 15 г 6-нітрокумарину, якщо вихід за реакцією складає 77%?
3. Скільки утвориться кумарину з 10 г саліцилового альдегіду за умов реакції Перкіна, якщо вихід за реакцією складає 67%?
4. Скільки утвориться кумарин-6-сульфоїкислоти після сульфування 13 г кумарину, якщо вихід за реакцією складає 71%?
5. Яку кількість кумарину необхідно сульфувати, щоб отримати 18 г кумарин-6-сульфоїкислоти, якщо вихід за реакцією складає 77%?
6. Визначте, скільки утвориться 3-форміліндолізіну після формілювання 15 г індолізіну, якщо вихід за реакцією складає 76%?
7. Визначте, скільки утвориться індолізін-6-карбонової кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 33 г 6-форміліндолізіну, якщо вихід за реакцією складає 85%?
8. Визначте, скільки утвориться індолізіну після декарбоксілювання 25 г індолізін-3-карбонової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 76%?
9. Яку кількість індолізіну необхідно ацилювати, щоб отримати 21 г 3-ацетиліндолізіну, якщо вихід за реакцією складає 79%?
10. Яку кількість акридину необхідно нітрувати, щоб отримати 8 г 2-нітроакридину, якщо вихід за реакцією складає 57%?

Лабораторна робота №5. Синтез 3,5-дифенілізоксазолу

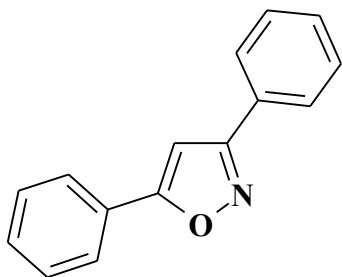
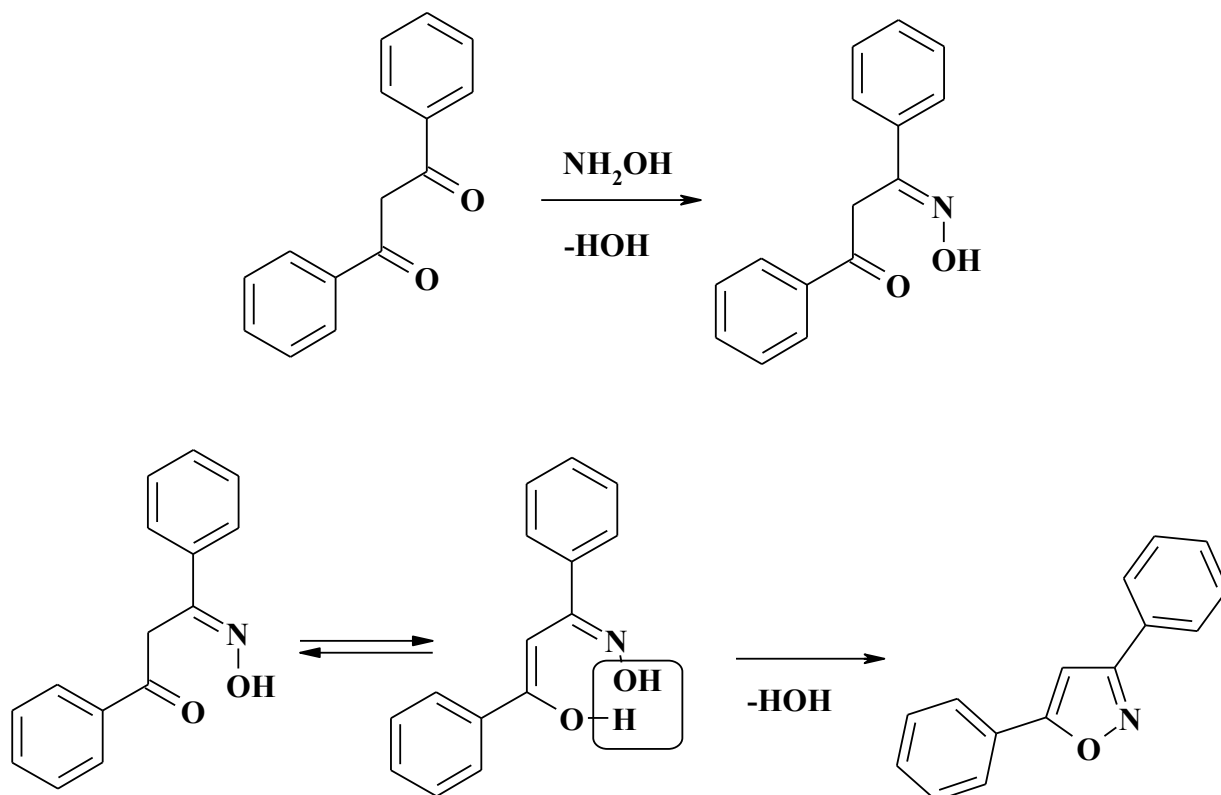


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Колба круглодонна місткістю 200 мл

Колба конічна місткістю 50 мл

Колба Бунзена

Лійка Бюхнера

Холодильник зворотний

Колбонагрівник

Дибензоїлметан — 11,2 г

Спирт етиловий — 300 мл

Гідроксиламіну гідрохлорид — 6,95 г

Натрію гідроксид,
30 %-вий розчин

Методика синтезу.

У круглодонній колбі місткістю 200 мл, оснащений зворотним холодильником, у 100 мл етилового спирту розчиняють 11,2 г дибензоїлметану і додають розчин 6,95 г гідроксиламіну гідрохлориду в 15 мл води, а потім — 5 крапель 30 %-вого розчину натрію гідроксиду. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 год.

Виділення продукту. Реакційне середовище охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують осад 3,5-дифенілізоксазолу, що виділився, промивають водою і сушать.

Опис кінцевого продукту.

3,5-Дифенілізоксазол — блискуча перламутрова кристалічна речовина. Нерозчинний у воді, розчинний у ДМФА, етанолі, діоксані і бензені — при нагріванні; $t_{пл} = 139...140$ °С.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Напишіть схему одержання 3,5-дифенілізоксазолу з дибензоїлметану і гідроксиламіну.
2. З якою метою в ході синтезу в реакційну суміш додають 30 %-вий розчин натрію гідроксиду?
3. Чому при проведенні цього синтезу дибензоїлметан і гідроксиламінугідрохлорид беруть у співвідношенні 1 : 2?
4. Охарактеризуйте методи синтезу тіазолу.
5. Охарактеризуйте методи синтезу піразолу.
6. Наведіть методи синтезу імідазолу.
7. Охарактеризуйте методи синтезу оксазолу та ізоксазолу.
8. Поясніть поведінку тіазолу в реакціях електрофільного заміщення.
9. Поясніть поведінку імідазолу в реакціях нуклеофального заміщення.
10. Охарактеризуйте хімічні властивості 2-амінотіазолу.

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Розрахуйте, скільки утвориться 1-метилпіразолу після метилювання 15 г піразолу, якщо вихід за реакцією складає 76%?
2. Яку кількість імідазолу необхідно нітрувати, щоб отримати 15 г 4-нітроімідазолу, якщо вихід за реакцією складає 86%?

3. Визначте, скільки утвориться 5-нітро-2-амінотіазолу після нітрування 15 г 2-амінотіазолу, якщо вихід за реакцією складає 72%?
4. Яку кількість піразолу необхідно хлорувати, щоб отримати 22 г 4-хлорпіразолу з виходом 78%?
5. Визначте, скільки утвориться тіазол-4-карбонової кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 16 г 4-формілітіазолу, якщо вихід за реакцією складає 78%?
6. Скільки утвориться імідазолу після декарбоксілювання 25 г імідазол-2-карбонової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 79%?
7. Яку кількість індазолу необхідно нітрувати, щоб отримати 342 г 5-нітроіндазолу, якщо вихід за реакцією складає 89%?
8. Розрахуйте, скільки утвориться 2-феніламінооксазолу після взаємодії 46 г 2-хлороксазолу з надлишком анілін, якщо вихід за реакцією складає 78%?
9. Визначте, скільки утвориться 2-хлортіазолу кислоти після взаємодії 25 г тіазол-2-ону з надлишком POCl_3 , якщо вихід за реакцією складає 69%?
10. Визначте, скільки утвориться 2-амінотіазолу після взаємодії 15 г тіазолу з амідом натрію, якщо вихід за реакцією складає 82%?

Лабораторна робота №6. Синтез 6-метилурацилу

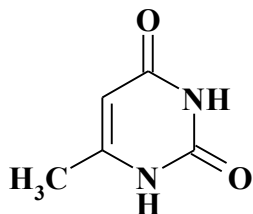
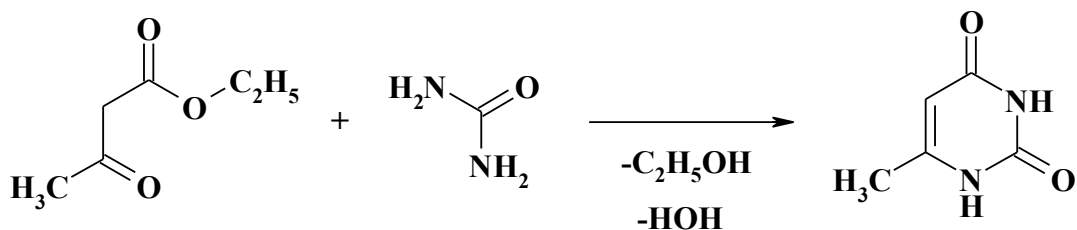


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Лійка Бюхнера
Колба Бунзена
Чашка Петрі
Вакуум-ексикатор
Ступка з товчачи-
ком
Склянка хімічна
місткістю 100 мл
Термометр

Естер ацетооцтовий ($d = 1,025 \text{ г/см}^3$) —
5 г (5,1 мл)
Сечовина — 2,5 г
Спирт етиловий абсолютний — 4 мл
Спирт етиловий 90 %-вий — 15 мл
Кислота хлороводнева концентрована
($d = 1,19 \text{ г/см}^3$)
Калію гідроксид — 2,5 г
Кислота сульфатна концентрована
($d = 1,84 \text{ г/см}^3$)
Кислота оцтова, 2 %-вий розчин — 15 мл
Етер діетиловий — 15 мл
Папір індикаторний універсальний

Методика синтезу.

У чашці Петрі змішують 5,1 мл ацетооцтового естеру, 2,5 г сечовини, 4 мл абсолютного етанолу й 1 краплю концентрованої хлороводневої кислоти. Суміш поміщають у вакуум-ексикатор з концентрованою сульфатною кислотою на три доби. Висохлу реакційну масу розтирають у ступці і переносять у склянку з гарячим розчином 2,5 г калію гідроксиду в 35 мл води ($t = 90^\circ\text{C}$).

Виділення продукту. Масу перемішують до повного розчинення, розчин охолоджують до 50°C , нейтралізують концентрованою

хлороводневою кислотою до рН = 6...7 і залишають до виділення осаду. Осад відфільтровують, промивають послідовно холодною водою, 2 %-вим розчином оцтової кислоти, 90 %-вим спиртом і етером, сушать.

Практичний вихід: 2,8 г (58 %).

Опис кінцевого продукту.

6-Метилурацил — безбарвна кристалічна речовина. Розчинний при нагріванні у воді, етанолі; малорозчинний в етері; тпл = 270...280 °С.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Напишіть схему конденсації ацетооцтового естеру із сечовиною.
2. Напишіть схему конденсації ацетооцтового естеру із тіосечовиною.
3. Укажіть вид таутомерії і наведіть таутомерні форми 6-метилурацилу.
4. Укажіть структурний ізомер 6-метилурацилу, який є нуклеїною основою.
5. Напишіть схему конденсації ацетилацетону із сечовиною.
6. Напишіть схему конденсації ціанооцтового естеру із тіосечовиною.
7. Напишіть схему конденсації ацетилацетону із тіосечовиною.
8. Напишіть схему конденсації ціанооцтового естеру із сечовиною.
9. Охарактеризуйте хімічні властивості піримідину.
10. Порівняйте хімічні властивості піримідину та піридину.

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Розрахуйте, скільки утвориться 2-амінопіримідину після взаємодії 15 г піримідину з амідом натрію, якщо вихід за реакцією складає 76%?
2. Яку кількість 2-хлорпіримідину необхідно взяти, щоб отримати 15 г 2-амінопіримідину, якщо вихід за реакцією складає 86%?
3. Визначте, скільки утвориться 2-аміно-4-6-диметилпіримідину після взаємодії 15 г ацетилацетону з гуанідином, якщо вихід за реакцією складає 72%?
4. Яку кількість барбітурової кислоти необхідно обробити надлишком POCl_3 , щоб отримати 52 г 2,4,6-трихлорпіримідин з виходом 78%?
5. Визначте, скільки утвориться піримідин-4-карбонової кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 16 г 4-формілпіримідину, якщо вихід за реакцією складає 78%?
6. Скільки утвориться піримідину після декарбоксілювання 44 піримідин-2-карбонової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 79%?

7. Яку кількість індазолу необхідно нітрувати, щоб отримати 342 г 5-нітроіндазолу, якщо вихід за реакцією складає 89%?
8. Розрахуйте, скільки утвориться 2-феніламінопіримідину після взаємодії 6 г 2-хлоропіримідину з надлишком аніліну, якщо вихід за реакцією складає 78%?
9. Визначте, скільки утвориться 2-хлоропіримідину після взаємодії 25 г тіазол-2-ону з надлишком POCl_3 , якщо вихід за реакцією складає 68%?
10. Визначте, скільки утвориться 2-амінопіридазину після взаємодії 11 г піридазину з амідом натрію, якщо вихід за реакцією складає 82%?

Лабораторна робота №7. Синтез бензімідазолу

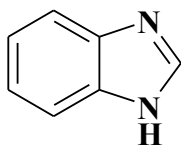
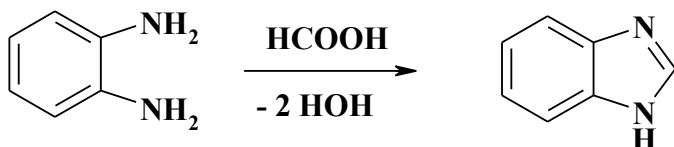


Схема синтезу



Посуд, прилади і реактиви

Колба круглодонна місткістю 50 мл
Колби конічні місткістю 100 мл —
2 шт.
Колба Бунзена
Лійка Бюхнера
Лійка лабораторна
Холодильник зворотний
Баня водяна
Плитка електрична

о-Фенілендіамін — 1,8 г
Кислота мурашина,
40 %-вий розчин — 3,5 мл
Натрію гідроксид,
10 %-вий розчин
Папір лакмусовий червоний
Вугілля активоване — 0,1 г

Методика синтезу.

У круглодонну колбу місткістю 50 мл уміщують 1,8 г о-фенілендіаміну і 3,5 мл 40 %-вого розчину мурашиної кислоти. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником на киплячій водяній бані протягом 30 хв до утворення однорідної суміші.

Відставляють баню і дають суміші остудитися. До охолодженої реакційної маси повільно при перемішуванні додають 10 %-вий розчин натрію гідроксиду до лужної реакції за червоним лакмусовим папером. Осад бензімідазолу, що виділився, відфільтровують і сушать.

Виділення продукту. Для очищення бензімідазол розчиняють у 40 мл киплячої води і кип'ячать з активованим вугіллям протягом 10—15 хв. Киплячий розчин фільтрують через складчастий фільтр. Після охолодження фільтрату бензімідазол виділяється у вигляді безбарвних голок. Осад відфільтровують і сушать.

Опис кінцевого продукту. Бензімідазол — безбарвна кристалічна речовина. Добре розчинний у воді, кислотах і лугах, етанолі; $t_{пл} = 172\text{ }^{\circ}\text{C}$.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Наведіть схему конденсації о-фенілендіаміну з мурашиною кислотою.
2. З якою метою в ході синтезу в реакційну суміш додають 10 %-вий розчин натрію гідроксиду?
3. Укажіть вид таутомерії і напишіть таутомерні форми бензімідазолу.
4. Наведіть схеми реакцій, що підтверджують амфотерний характер бензімідазолу.
5. Наведіть метод синтезу дібазолу.
6. Охарактеризуйте методи синтезу індазолу.
7. Наведіть схему конденсації о-фенілендіаміну з бурштиною кислотою.
8. Запропонуйте метод синтезу 1-метилбензімідазолу.
9. Охарактеризуйте хімічні властивості бензімідазолу.
10. Наведіть схему конденсації о-фенілендіаміну з нікотиною кислотою.

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Розрахуйте, скільки утвориться 2-амінобензімідазолу після взаємодії 15 г о-фенілендіаміну з бромціаном, якщо вихід за реакцією складає 76%?
2. Яку кількість 2-хлорбензімідазолу необхідно взяти, щоб отримати 15 г 2-амінобензімідазолу, якщо вихід за реакцією складає 86%?
3. Визначте, скільки утвориться 5-хлорбензімідазолу після кип'ятіння 6 г 3,4-діамінохлоробензену в надлишку мурашиної кислоти, якщо вихід за реакцією складає 72%?
4. Яку кількість щ-фенілендіаміну необхідно обробити надлишком оутової кислоти, щоб отримати 12 г 2-метилбензімідазолу з виходом 78%?

5. Визначте, скільки утвориться бензімідазол-4-карбонової кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 16 г 4-формілбензімідазолу, якщо вихід за реакцією складає 78%?
6. Скільки утвориться бензімідазолу після декарбоксілювання 4 г бензімідазол-2-карбонової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 79%?
7. Яку кількість бензімідазолу необхідно нітрувати, щоб отримати 3 г 5-нітробензімідазолу, якщо вихід за реакцією складає 69%?
8. Розрахуйте, скільки утвориться 2-феніламінобензімідазолу після взаємодії 6 г 2-хлоробензімідазолу з надлишком аніліну, якщо вихід за реакцією складає 78%?
9. Визначте, скільки утвориться 2-хлоробензімідазолу після взаємодії 21 г бензімідазол-2-ону з надлишком POCl_3 , якщо вихід за реакцією складає 66%?
10. Яку кількість о-фенілендіаміну необхідно обробити надлишком пропанової кислоти, щоб отримати 12 г 2-етилбензімідазолу з виходом 74%?

Лабораторна робота №8. Синтез 2-амінобензотіазолу

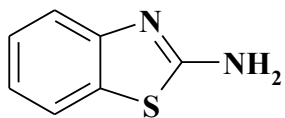
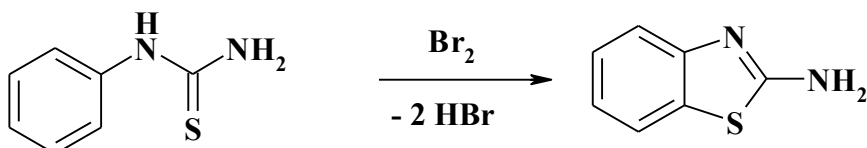


Схема синтезу



Колба круглодонна
двошийкова місткістю 500 мл
Колба Бунзена
Лійка краплинна
Лійка Бюхнера
Склянка місткістю 500 мл
Мішалка механічна

Фенілтіосечовина — 7,6 г
Бром ($d = 3,1 \text{ г/см}^3$) — 40,3 г (13 мл)
Хлороформ — 100 мл
Натрію гідроксид, 10 %-вий розчин
Натрію гідросульфід,
20 %-вий розчин — 40 мл
Амоніак, 25 %-вий розчин — 50 мл
Папір індикаторний універсальний

Методика синтезу.

У круглодонну двошийкову колбу місткістю 500 мл, оснащену механічною мішалкою і краплинною лійкою, уміщують 7,6 г фенілтіосечовини і 75 мл хлороформу. До суспензії, що утворилася, при постійному перемішуванні поступово з краплинної лійки додають 13 мл бром, розчиненого в 25 мл хлороформу. Відбувається розігрівання реакційної суміші. Перемішування продовжують протягом 2 год. Червоний кристалічний осад, що виділився, відфільтровують і обробляють 40 мл 20 %-вого водного розчину натрію гідросульфіту.

Виділення продукту. 2-Амінобензотіазолу гідробромід розчиняють у невеликій кількості води.

2-Амінобензотіазол виділяють при додаванні 25 %-вого водного розчину амоніаку до слаболужної реакції ($\text{pH} = 8$) за універсальним індикаторним папером. Осад відфільтровують, промивають водою і сушать.

Опис кінцевого продукту.

2-Амінобензотіазол — біла кристалічна речовина. Розчинний у спирті, ацетоні, діоксані, ДМФА; нерозчинний у воді; $t_{пл} = 127...128$ °С.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Напишіть схему одержання бензотіазолу з фенілтіосечовини.
2. Наведіть схему гідробромування 2-амінобензотіазолу і поясніть напрям реакції.
3. З якою метою проміжний продукт обробляють 20 %-вим розчином натрію гідросульфїту?
4. Яких запобіжних заходів необхідно дотримувати при роботі з бромом?
5. Наведіть схему конденсації о-фенілендіаміну з сірковуглецем.
6. Запропонуйте метод синтезу 2-амінобензтіазолу.
7. Охарактеризуйте хімічні властивості бензтіазолу.
8. Наведіть схему синтезу 2-меркаптобензтіазолу.
9. Порівняйте хімічні властивості бензтіазолу та бензімідазолу.
10. Напишіть схему одержання 2-аміно-6-метоксибензотіазолу.

РОЗРАХУНКОВО-ГРАФІЧНА РОБОТА

1. Скільки утвориться бензтіазолу після декарбоксілювання 14 г бензтіазол-2-карбонової кислоти, якщо вихід за реакцією складає 89%?
2. Визначте, скільки утвориться 2-аміно-5-бромообензтіазолу з 14 г 4-хлорфенілтіосечовини, якщо вихід за реакцією складає 79%?
3. Розрахуйте, скільки утвориться 2-феніламінобензтіазолу з 14 г дифенілтіосечовини, якщо вихід за реакцією складає 75%?
4. Розрахуйте, скільки утвориться 2-амінобензтіазолу після взаємодії 15 г фенілсечовини, якщо вихід за реакцією складає 76%?
5. Яку кількість 2-хлорбензтіазолу необхідно взяти, щоб отримати 25 г 2-амінобензтіазолу, якщо вихід за реакцією складає 86%?
6. Визначте, скільки утвориться 2-аміно-5-хлоробензтіазолу з 6 г 4-хлорфенілтіосечовини, якщо вихід за реакцією складає 72%?
7. Яку кількість о-амінотіофенолу необхідно обробити надлишком сірковуглецю, щоб отримати 12 г 2-меркаптобензтіазолу з виходом 78%?

8. Визначте, скільки утвориться бензтіазол-6-карбонової кислоти після окиснення аміачним розчином срібла 13 г 6-формілбензтіазолу, якщо вихід за реакцією складає 78%?
9. Яку кількість 4-метоксифенілтіосечовини необхідно обробити бромом, щоб отримати 12 г 2-аміно-6-метоксибензотіазолу з виходом 74%?
10. Визначте, скільки утвориться 2-амінобензтіазолу після взаємодії 21 г бензтіазолу з амідом натрію, якщо вихід за реакцією складає 66%?

ЛІТЕРАТУРА

1. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Милс. – М. : Мир, 2004.
2. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М. : Мир, 1996.
3. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений / Л. Пакетт. – М. : Мир, 1971.
4. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений / В. И. Иванский. – М. : Высшая школа, 1978. – 559 с.
5. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский. – М. : Химия, 1985.
6. Солдатенков А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – М. : Мир, 2003.
7. Машковский М. Д. Лекарства XX века / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 1998.
8. Пожарский А. Ф. Молекулы-перстни / А. Ф. Пожарский, А. Т. Солдатенков. – М. : Химия, 1993.
9. Черних В. П. Органічна хімія / В. П. Черних, Б. С. Зименковський, І. С. Грищенко. – Х. : Основа, 1995.
Т. 3. – 1995.
10. Несмеянов А. Н. Начала органической химии / А. Н. Несмеянов, Н. Н. Несмеянов. – М. : Химия, 1970.
Т. 2. – 1970.
11. Робертс Д. Основы органической химии / Д. Робертс, М. Касерио. – М. : Мир, 1968.
Т. 2. – 1968.
12. Перкалин В. В. Органическая химия / В. В. Перкалин, С. А. Зонис. – М. : Просвещение, 1982.
13. Петров А. А. Органическая химия / А. А. Петров, Х. В. Бальян, А. Г. Трощенко. – М. : Высшая школа, 1973.
14. Терней А. Современная органическая химия / А. Терней. – М. : Мир, 1981.
Т. 2. – 1981.
15. Корнілов М. Ю. Термінологічний посібник з хімії для викладачів і вчителів хімії та учнів середніх навчальних закладів / М. Ю. Корнілов, О. І. Білодід, О. А. Голуб. – К. : ІЗМН, 1996.
16. Толмачова В. С. Сучасна термінологія та номенклатура органічних сполук : навч.-метод. посібник для вчителів та учнів загальноосвітніх навчальних закладів / В. С. Толмачова, О. М. Ковтун, М. Ю. Корнілов та ін. – Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2008.
17. <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>. – Назва з екрана.

18. Безменова Т. Э. Химия тиолен-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова. – К. : Наукова думка, 1981. – 289 с.

19. Домбровский А. В. 1,4-Диоксан. Свойства, строение, применение / А. В. Домбровский. – К. : Наукова думка, 1984. – 140 с.

20. Суховеев В. В. 2-Оксо-3а,4,6,6а-тетрагидро-3-Н(оксиэтилен)-тиено[4,3d]пиррол-5,5-диоксид (Лактам 4-этаноламинокарбонил-метил-2-тиолен-1,1-диоксида / В. В. Суховеев // 100 избранных методов синтеза и модификации гетероциклов : монография // Азотистые гетероциклы и алкалоиды / под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова. – М. : ИРИДИУМ-ПРЕСС, 2001.

Т. 2. – 2001. – С. 445.

21. Гайле А. А. Сульфолан: Свойства и применение в качестве селективного растворителя / А. А. Гайле, В. Г. Сомов, О. М. Варшавский. – СПб. : Химиздат, 1998. – 144 с.

22. Катрицкий А. Химия гетероциклических соединений / А. Катрицкий, Дж. Луговская. – М. : Мир, 1963. – 145 с.

23. Черних В.П. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. Для студ. виш. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / В.П. Черних, І.С. Гриценко, М.О.Лозинський,З.І. Коваленко; За ред. В.П. Черних. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 592 с.

Електронні ресурси

1. <http://uk.wikipedia.org/wiki>
2. <http://cnit.ssau.ru/organics/index.htm>
3. <http://www.chem.isu.ru/leos/base/name.html>
4. <http://www.chem.isu.ru/leos/base/namesyn1.html>
5. <http://www.inchemistry.irk.ru/namereac.htm>
6. <http://khimia.boom.ru/NameRus.htm>
7. <http://electrochem.cwru.edu/estir/>

Предметний покажчик

- А**
Аденін 225, 233
Аденозин 233
Азетидин 22, 24, 25, 26, 27
Азетидин-2,4-діон 24
Азидотимідин 217
Азиридин 22, 23, 24, 25, 27
Акридан 185
Акридин 164, 183, 184, 185, 186
Акридин N-оксид 186
Акридон-9 186
Акрихін 190
Алантаїн 233
Алантактон 85
Алоксазин 237
Амідопирин 132
1-Аміноізохінолін 175
2-Амінохінолін 170
Анаксірон 31
Анальгін 132
Антипирин 132
1-Аміноізоіндол 95
2-Аміноімідазол 113
2-Амінопіридин 146, 151
3-Амінопіридин 150
4-Амінопіридин 150, 151
2-Амінотіазол 125
Амлодипіл 160
Ампіцилін 134
Аніліновий чорний 218
Аркціопікрин 85
Артабсин 85
Аскорбінова кислота 85
Атіпразин 104
N-Ацетилазиридин 25
3-Ацетилбензотіофен 102
3-Ацетиліндолізін 180
N-Ацетилпірол 52
2-Ацетилпірол 52, 54
3-Ацетилпірол 55
2-Ацетилфуран 51
- Б**
Баспірон 219
Бензилпеніцилін 134
Бензімідазол 114, 115
Бензонал 217
Бензотіофен 91, 97
Бензофуран 91, 96, 101, 102
Білірубін 83
Біотин 872-Бромобензофуран 101
4-Бромоізохінолін 175
2-Бромопіридин 146
3-Бромопіридин 144, 146
8-Бромопурин 226
- В**
Варфарин 189
Веронал 217
Віагра 235
N-Вінілазиридин 27
Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін) 83
- Г**
Гексенал 217
Гем 81
Гемін 81
Героїн 188
Гетероатомом піридинового типу 13
Гетероатомом пірольного типу 12
Гетероциклічні сполуки 6
π-надлишкові 13
π-дефіцитні 13
Гідралазін 219
2-Гідроксиімідазол 113
2-Гідроксипіридин 149
4-Гідроксипіридин 149
2-Гідроксихінолін 170
Гіпоксантин 227

Ацикловір 235
Ахілін 85

Гістамін 130
Гістидин 130
Гуанін 224, 229, 233
Гуанозин 233

Дезоксицитидин 216
Декагідрохінолін 172
Дезоксиаденозин 233
Дезоксигуанозин 233
2,3-Дигідроіндол 100
1,2-Дигідрохінолін 172
2',3'-Дидезоксицитидин 217
3,5-Диметилпіразол 116
2,4-Диметилхінолін 167
4,6-Диметилхінолін 166
2,5-Диметокситетрагідрофураном 39
Дипін 31
 α, α' -Дипіридил 147
 γ, γ' -Дипіридил 147
Дитіан 29
2,6-Ди-трет-бутилпіридин 145
Дифенілпірид-3-илметанол 146
4,5-Діамінопіримідин 224
Дібазол 132
3,3-Діетиллоксетан 31
1,2-Діоксан 201, 202
1,3-Діоксан 201, 202
1,4-Діоксан 201, 202, 203, 204, 205,
206, 207

Ебротідин 133
Еналаприл 82
Еноксімол 131
Ентеросептол 187
2-Етилпіридин 148
Етоксен 32

Зенкор 220
Зіноконазол 131
Золіпрофен 134

Ізатин 100, 167
Ізоіндол 91
Ізоксазол 107, 128
Ізотіазол 107
Ізохінолін 164, 172, 174, 175, 176
Імідазол 107, 108, 109, 110, 111,
112
Імідазол-4-сульфо кислота 110
Імілоксан 131
Іміфос 32
Індазол 121, 122
Індиго 99
Індол 91, 92, 93, 97, 98, 99, 100
Індоксил 99
Індолізін 164, 176, 177, 180
Індол-3-сульфо кислота 99
Індометацин 104

Карбапенеми 32
Каптоприл 82
Карнамідин 133
Кварцети 190
Кетоконазол 131
Кислота
- акридинова 186
- барбітурова 195
- ізатинова 167
- імідазол-5-карбонова кислота
112
- β -індолілоцтова 104
- клавуланова 32
- нікотинова к-та 147, 152

- піколінова кислота 152
- пірол-2-карбонова 54
- пурпурна 230
- сечова 225, 227
- 1,3-тіазолан-4-карбонова 124
- фолієва 236
- фузаринова кислота 140
- фуран-2-карбонова 61
- 3-(2-фурил)акрилова 61
- 2-фенілхінолін-4-карбонова 167
- хінолін-2-карбонова 171
- хінолінова 171

Клофелін 131
Кодеїн 188
Кокарбоксілаза 133
Коніїн 148
Кофеїн 234
Ксантин 227, 228
Кумарин 180, 181, 182
Кумарин-6-сульфокислота 182

Лейкоптерін 236
Ліналоол 143
3-Літійпіридин 146
Лофексідін 131
Лутеолін 190
Люмазин 236

Малеїнімід 58
Малеїновий ангідрид 54, 63
Матрицин 85
6-Меркаптопурин 235
Метазид 160
3-Метилксантин 227
3-Метилпіперидин 148
2-Метилпіридин 138
3-Метилпіридин 147, 148

- оротова 216
- парабанова 231

4-Метилпіридин 138
8-Метилпурин 224
2-Метилхінолін 166
8-Метоксипсорален 104
Метотрексин 236
Моксілактам 32
Монобактами 32
Морфін 188

Нікотин 53, 159
Нікотинамід 159
Нікотинамідаденіндинуклеотид 159
2-Нітроакридин 185
3-Нітробензотіофен 102
2-Нітробензофуран 101
5-Нітроізохінолін 174
8-Нітроізохінолін 174
4-Нітроімідазол 110
5-Нітроіндазол 122
3-Нітроіндол 99
Нітроксолін (5-НОК) 187
6-Нітрокумари 182
4-Нітропіразол 118
3-Нітропіридин 144
4-Нітропіридин 145
4-Нітропіридин-N-оксид 145
3-Нітропіридин-2-он 144
5-Нітропіридин-2-он 144
2-Нітрофуран 51
5-Нітрофурфурол 62
5-Нітрохінолін 170
8-Нітрохінолін 170
Ніфедипін 160
Нокардіцини 32
Норсульфазол 134
Норфлуксацин 187
Но-шпа 188

Оксазол 107, 126
Оксетан 16, 18, 19
N-Оксид ізохіноліну 175
N-Оксид піридину 145, 146
N-Оксид піридазину 199
N-Оксид хіноліну 171
Оксиметазолін 131
Оксиран 16, 19, 20, 21, 22
Октагідроіндол 100
Орісул 132
Офлоксацин 187

Папаверин 188
Пенеми 32
Пентізидон 135
Перегрупування Дімрота 201
Пілокарпін 130
Пінацидил 160
Піперазин 201
Піразин 194, 197
Піразол 107, 115, 116, 117, 118, 120,
Піразолідин 120
Піразолін-2 120
Піразол-4-он 119
Піразол-4-сульфо кислота 118
Пірацетам 82
 α -Піран 137, 153
 γ -Піран 137, 153, 154
Піридазин 194, 197, 198
Піридаксаль 159
Піримідин 194, 195, 198
Піроксикам 160
Піроксімол 131
Пірол 36, 38, 39, 52, 53, 54, 55, 57, 58
Піролідин 58
Піролін 27, 58,

α -Пірон 153, 156, 157
 γ -Пірон 153, 155, 158
Піридин 14, 53, 137, 138, 142, 143,
144, 146, 147, 152
Піридин-N-оксид 145, 146
1Н-Піридин-2-он 149, 150
1Н-Піридин-4-он 149
Піридин-3-сульфо кислота 144
Порфірин 57
Порфобіліноген 82
Пралідоксим 160
Пропазин 220
Птеридин 231, 232
Піридиній гідросульфат 14
Пуридин 224, 226

Ранітидин 86
Реакція

- Бішлера 93
- Бішлера – Напіральського 172, 173
- Вільсмейера 102
- Гаттермана 53
- Геша 54
- Дебнера – Міллера 166
- Джеральда 45
- Дільса – Альдера 140, 197
- Ерліха 57
- Кневенагеля 181
- Кнорра 39
- Кольбе – Шмітта 54
- Комба 167
- Конрада – Лімбаха – Кнорра 168
- Маделунга 92
- Марвела 115
- Неніцеску 93
- Нільса – Альдера 54
- Пааля – Кнорра 37, 94
- Перкіна 181

- Пехмана 181
- Пікте – Шпенглера 173
- Померанца – Фріча 173
- Пфїтцингера 167
- Раймера – Тїмана 53
- Рейсерта 93
- Скраупа 165
- Фейста – Бенарї 43
- Фїшера 91
- Фридлендера 166
- Чичибабіна 176
- Штольца 177
- Юр’єва 38

Рибоксин 235
Рибофлавін 237
Риванол 190

Сантонїн 85
Серотонїн 103
Симазин 220
Скатол 103
Спїзофурон 104
Спїробромїн 219
2-Стирилпїридин 148
Сульфапїразин 218
Сульфолан 45, 46, 66,
2-Сульфолен 45, 47, 48, 71, 72, 73,
74, 77
3-Сульфолен 45, 46, 47, 68, 69, 70,
71

Таксол 31
Тартразин жовтий 133
Теобромїн 234
Теофілін 14, 234
Тероксирон 31
Тетрагїдрофуран 62
1,2,3,4-Тетрагїдроїзохінолін 176

1,2,3,4-Тетрагїдрохїнолін 172
1,2,3,4-Тетразин 213
1,2,4,5-Тетразин 213
1,2,3,5-Тетразин 213
Тетрафенїлпорфїн 58
Тимїдин 216
Тимїн 216
Тїазол 107, 122, 123, 124
Тїазолїй хлорид 124
2-Тїазолїн 123
2-Тїазолїн-2-тіол 27
Тїазофурін 134
Тїамїн 133
Тїїран 28, 29
Тїетан 28, 30
Тїоїндиго 105
2-Тїолен 65
3-Тїолен 65
Тїофан 30, 65
Тїофен 36, 38, 44, 63, 64, 65
Тїофен-2-сульфоїксілота 51
Тїфурак натрію 104
 α -Токоферол 189
Третамін 32
1,2,3-Триазин 208, 209
1,2,4-Триазин 208, 209
1,3,5-Триазин 208, 210, 211
2,4,5 –Трибромоїмідазол 111
Триметоприм 217
Тринемї 32
Триптамін 103
Триптофан 103
Трифосфамїд 32
2,4,6-Трихлоропїримїдин 195
Тубазид 160
Тубокурарин 188

Урацил 196, 216
Уридин 216

Феназон 219
Фенілазид 23
2-Феніламінопіридин 146
2-Феніліндолізін 177
Фенобарбітал 217
Фепромарон 189
5-Флуороурацил 199, 216
Флутримазол 131
Фопурин 31
2-Формілбензофуран 102
3-Форміліндолізін 180
2-Формілпірол 53, 54, 60
Фосфоміцин 31
Фотрин 31
Фталазол 134
Фтивазид 160
Фторафур 216
Фуран 36, 38, 43, 50, 51, 59, 60, 62, 63
Фуран-2-сульфо кислота 51
Фуроїн 61
2-Фурфуриловий спирт 61
Фурфурилтіол 85
Фурфурол 42, 43, 61, 62

Хінін 187
Хінозол 187
Хінолін 164, 165, 169, 170, 171, 172
Хінолін-6-сульфо кислота 170
Хінолін-8-сульфо кислота 170
Хлоридин 217
9-Хлороакридин 185
3-Хлороіндол 99
2-Хлороксазол 127
5-Хлорометилурацил 199
4-Хлоропіразол 119
2-Хлоропіридин 150
3-Хлоропіридин 53, 144
5-Хлороурацил 199
Хлорофіл- α 82
Хлорофіл- β 82
2Н-Хромен 164
4Н-Хромен 164
Хромон 180, 182

Циклосерин 135
Циметидин 131
Цинхонін 187
Цитидин 216
Цитозин 196, 216

З М І С Т

Передмова	4
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ.....	6
РОЗДІЛ 1. КЛАСИФІКАЦІЯ, НОМЕНКЛАТУРА ТА ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК.....	7
1.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК.....	7
1.2. НОМЕНКЛАТУРА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК.....	7
1.3. АРОМАТИЧНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІВ.....	12
1.4. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІВ.....	14
Контрольні питання та вправи.....	15
РОЗДІЛ 2. ТРИ- ТА ЧОТИРИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	16
2.1. ОКСИРАН ТА ОКСЕТАН.....	16
2.1.1. Методи синтезу.....	17
2.1.2. Хімічні властивості.....	18
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
РОЗДІЛ 3. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	36
3.1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	37
3.1.1. Загальні підходи до синтезу п'ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом.....	37
3.1.2. Специфічні методи синтезу піролу.....	39
3.1.3. Специфічні методи синтезу фурану.....	42
3.1.4. Специфічні методи синтезу тіофену та його похідних	44
3.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	48
3.2.1. Електрофільне заміщення в піролі, фурані і тіофені.....	49
3.2.2. Особливості хімічних властивостей піролу.....	52
3.2.3. Особливості хімічних властивостей фурану.....	59

3.2.4. Особливості хімічних властивостей тіофену.....	63
3.2.5. Хімічні властивості сульфолану.....	66
3.2.6. Хімічні властивості 3-сульфолану та його гомологів.....	67
3.2.7. Хімічні властивості 2-сульфолану та його гомологів.....	71
3.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	80
3.3.1. Похідні піролу.....	80
3.3.2. Похідні фурану.....	85
3.3.3. Похідні тіофену.....	86
Контрольні питання та вправи.....	87
РОЗДІЛ 4. КОНДЕНСОВАНІ П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ	91
4.1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	91
4.1.1. Методи синтезу індолів.....	91
4.1.2. Методи синтезу ізоіндолів.....	94
4.1.3. Синтези бензофурану та бензотіофену.....	96
4.2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	97
4.2.1. Хімічні властивості індолу.....	97
4.2.2. Хімічні властивості ізоіндолу.....	101
4.2.3. Хімічні властивості бензофурану та бензотіофену.....	101
4.3. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ КОНДЕНСОВАНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	103
Контрольні питання та вправи.....	105
РОЗДІЛ 5. П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	107
5.1. ІМІДАЗОЛ.....	107
5.1.1. Методи синтезу імідазолу.....	108
5.1.2. Хімічні властивості імідазолу.....	109
5.1.3. Хімічні властивості бензімідазолу.....	114
5.2. ПІРАЗОЛ.....	114
5.2.1. Методи синтезу піразолу.....	116
5.2.2. Хімічні властивості піразолу.....	117
5.2.3. Індазол.....	121
5.3. ТІАЗОЛ.....	122
5.3.1. Методи синтезу тіазолу.....	123
5.3.2. Хімічні властивості тіазолу.....	124
5.4. ОКСАЗОЛ.....	126
5.4.1. Методи синтезу оксазолу.....	126
5.4.2. Хімічні властивості оксазолу.....	127

5.4.3. Ізоксазол.....	128
5.5. НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	130
5.5.1. Найважливіші похідні імідазолу та бензімідазолу.....	130
5.5.2. Найважливіші похідні піразолу.....	132
5.5.3. Найважливіші похідні тіазолу	133
5.5.4. Найважливіші похідні оксазолу та ізоксазолу.....	134
Контрольні питання та вправи.....	135
РОЗДІЛ 6. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	137
6.1. ПІРИДИН.....	137
6.1.1. Методи синтезу піридину.....	138
6.1.2. Хімічні властивості піридину.....	141
6.2. α -ПІРАН ТА γ -ПІРАН.....	153
6.2.1. Методи синтезу піранів.....	154
6.2.2. Хімічні властивості піранів.....	156
6.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	159
Контрольні питання та вправи.....	161
РОЗДІЛ 7. КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ.....	164
7.1. ХІНОЛІН.....	164
7.1.1. Методи синтезу хіноліну.....	165
7.1.2. Хімічні властивості хіноліну.....	169
7.2 ІЗОХІНОЛІН.....	172
7.2.1. Методи синтезу ізохіноліну.....	172
7.2.2. Хімічні властивості ізохіноліну.....	174
7.3. ІНДОЛІЗИН.....	176
7.3.1. Методи синтезу індолізину.....	176
7.3.2. Хімічні властивості індолізину.....	179
7.4. КУМАРИН ТА ХРОМОН.....	180
7.4.1. Методи синтезу кумарину та хромону.....	181
7.4.2. Хімічні властивості кумарину та хромону.....	182
7.5. АКРИДИН.....	183
7.5.1. Методи синтезу акридину.....	184
7.5.2. Хімічні властивості акридину.....	185
7.6. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ	186
7.6.1. Найважливіші похідні хіноліну.....	186
7.6.2. Найважливіші похідні ізохіноліну.....	187
7.6.3. Найважливіші похідні бензопірану.....	189
7.6.4. Найважливіші похідні акридину.....	190
Контрольні питання та вправи.....	190

РОЗДІЛ 8. ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	194
8.1. ДІАЗИНИ.....	194
8.1.1. Методи синтезу діазинів.....	195
8.1.2. Хімічні властивості діазинів.....	198
8.2. ДІОКСАНИ.....	201
8.2.1. Особливості одержання 1,4-діоксану.....	202
8.2.2. Особливості хімічних властивостей 1,4-діоксану.	204
8.3. ТРИАЗИНИ.....	208
8.3.1. Методи синтезу триазинів	208
8.3.2. Хімічні властивості триазинів.....	210
8.4. ТЕТРАЗИНИ.....	213
8.4.1. Методи синтезу 1,2,4,5-тетразину.....	213
8.4.2. Хімічні властивості 1,2,4,5-тетразину.....	214
8.5. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	215
8.5.1. Практичне значення похідних піримідину.....	215
8.5.2. Застосування діоксану та його похідних.....	218
8.5.3. Практичне значення похідних піразину, піперазину та піридазину.....	218
8.5.4. Практичне значення похідних триазинів.....	220
Контрольні питання та вправи.....	220
РОЗДІЛ 9. КОНДЕНСОВАНІ ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	223
9.1. ПУРИН.....	224
9.1.1. Методи синтезу пуринів.....	224
9.1.2. Хімічні властивості.....	226
9.2. ПТЕРИДИН.....	231
9.2.1. Методи синтезу птеридину.....	231
9.2.2. Хімічні властивості птеридину.....	232
9.3. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ.....	233
Контрольні питання та вправи.....	237
ЛАБОРАТОРНИЙ ПРАКТИКУМ.....	242
Лабораторна робота №1. Синтез фурфуролу	243
Лабораторна робота №2. Синтез фурфурилового спирту та пірослизової кислоти.....	246
Лабораторна робота №3. Синтез 8-гідроксихіноліну	250
Лабораторна робота №4. Синтез 3-бромацетилкумарину	253
Лабораторна робота №5. Синтез 3,5-дифенілізоксазолу	255
Лабораторна робота №6. Синтез 6-метилурацилу	258
Лабораторна робота №7... Синтез бензімідазолу	261

Лабораторна робота №8. Синтез 2-амінобензотіазолу	264
ЛІТЕРАТУРА.....	267
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК.....	269

Навчальне видання

**Янченко Віктор Олексійович,
Суховерх Володимир Володимирович,
Демченко Анатолій Михайлович**

**ХІМІЯ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

*лекційний курс та лабораторний практикум
для студентів вищих навчальних закладів
зі спеціальності 7.04010101 Хімія**

Навчальний посібник

Технічний редактор – І. П. Борис
Верстка, макетування – Н. О. Приходько
Літературний редактор – О. М. Лісовець
Коректор – А. М. Конівненко

Підписано до друку
Гарнітура Computer Modern
Замовлення №

Формат 60x84/16
Обл.-вид. арк. 12,17
Ум. друк. арк. 16,28

Папір офсетний
Тираж 300 прим.



Видавництво
Ніжинського державного університету
імені Миколи Гоголя.
м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3/4
(04631)7-19-72
E-mail: vidavn_ndu@mail.ru
www.ndu.edu.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2137 від 29.03.05 р.