

## ЛЕКЦІЯ №27

### РОЗДІЛ 32. ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ

**Гетероциклічні сполуки** – циклічні сполуки (циклоалкани або арени), у яких один або більше атомів карбону замінені на *гетероатоми* (O, S, N, P та інші). Такі сполуки умовно класифікують за величиною циклу, кількістю, природою та місцем знаходження гетероатомів.

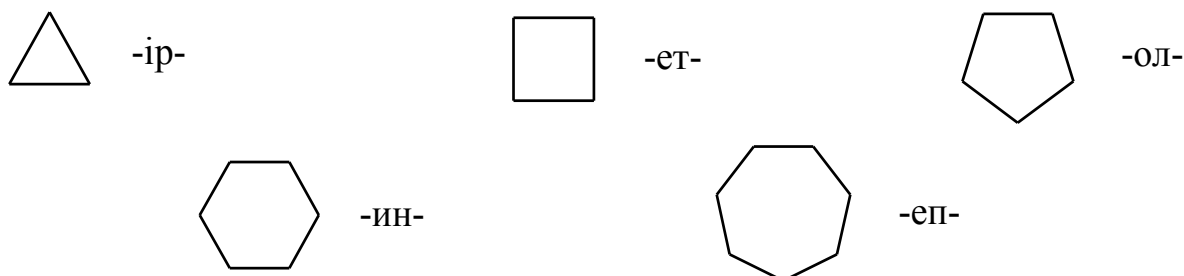
У зв'язку з великою кількістю і різноманітністю будови гетероциклічних сполук для них характерна досить складна номенклатура. Так, правила IUPAC дозволяють використовувати 47 тривіальних і напівтривіальних назв для побудови на їх основі складніших.

**Назва = префікс + корінь + суфікс.**

**Префікс** позначає природу гетероатома:

- O- – окса-; окс-
- S- – тіа-; ті-
- N- – аза-; аз-
- P- – фосфа-; фосф-

**Корінь (основа)** позначає розмір циклу:

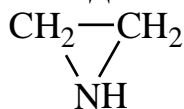


**Суфікс (закінчення)** позначає ступінь насиченості циклу:

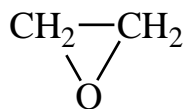
Насичений: -ідин (з атомом N); -ан (без атома N).

Ненасичений: -ин.

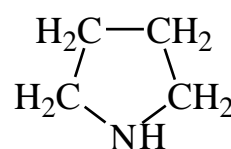
**Приклади назв гетероциклів за номенклатурою IUPAC:**



азирідин  
етиленімін

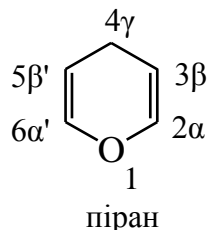
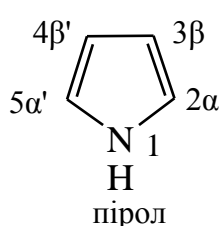


оксиран  
етиленоксид

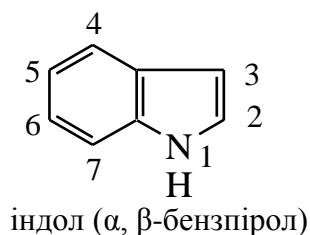
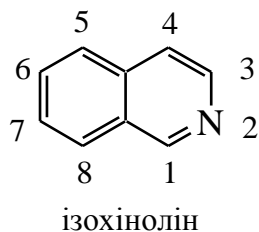


азолідин  
тетраметиленімін

Нумерація в циклі починається з гетероатома. Якщо їх кілька, то в такому порядку: O, S, NH, N, P. Використовується позначення положення замісників:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  тощо:



Нумерація в конденсованих циклах починається від місця конденсації циклів, щоб гетероатом отримав мінімальне значення:



Для багатьох гетероциклічних сполук збережені тривіальні назви.

### 32.1 Три- і чотиричленні гетероцикли

Три- і чотиричленні гетероцикли можна розглядати як продукти заміщення атомів карбону відповідно в циклопропані й циклобутані на гетероатоми. Основні представники тричленних гетероциклів:



оксиран



тііран



азирідин



оксазиран

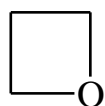


діазиридин

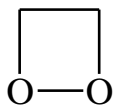


діазиридин

Основні представники чотиричленних гетероциклів:



оксетан



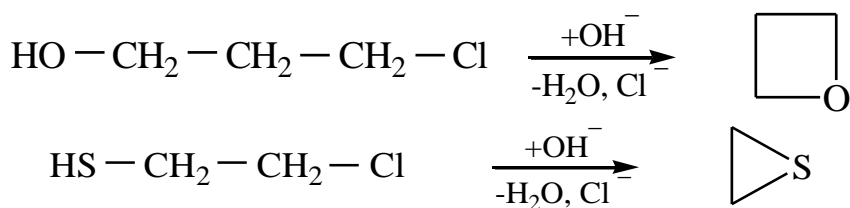
1,2-діоксетан



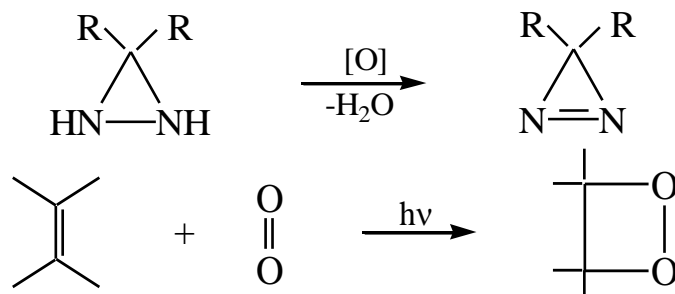
азетидин

Три- та чотиричленні гетероцикли зручно отримувати з відповідних галогенопохідних:



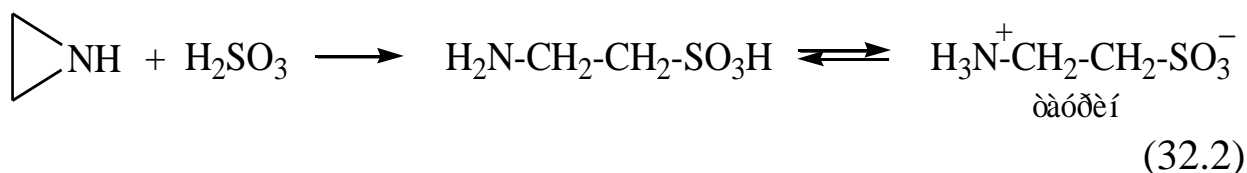
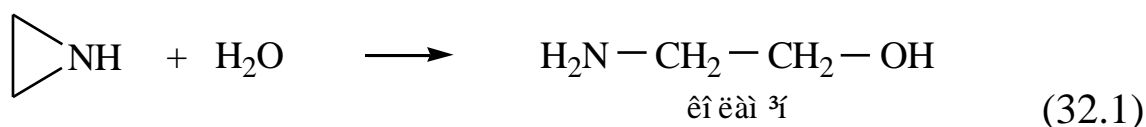


і реакцією окиснення:

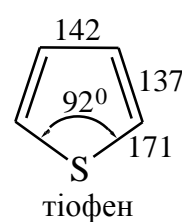
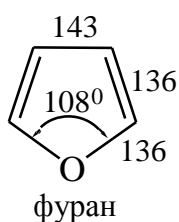
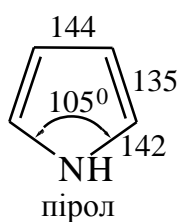


Методи отримання та хімічні властивості оксирану наведені в розділі 10.2.

Три- і чотиричленні цикли легко розщеплюються під дією нуклеофілів.



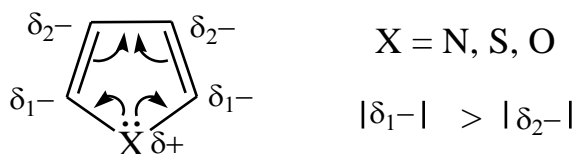
### 32.2 П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



П'ятичленні гетероцикли можна розглядати як продукт заміщення в бензеновому ядрі групи  $-\text{CH}=\text{CH}-$  на гетероатом з неподіленою парою електронів (N, O, S, P, Se, Te). Указані гетероцикли мають необхідну для стійкості енергію резонансної стабілізації, хоч і меншу, ніж у бензену, на 30 кДж/моль для тіофену, 40 кДж/моль для піролу й 70 кДж/моль для фурану. Це вказує на їх "ароматичний" характер. Дійсно, молекули піролу, фурану та тіофену мають плоску будову, а пара електронів на  $p$ -орбіталі  $sp^2$ -гібридизованого гетероатома використовується в них для доповнення ароматичного

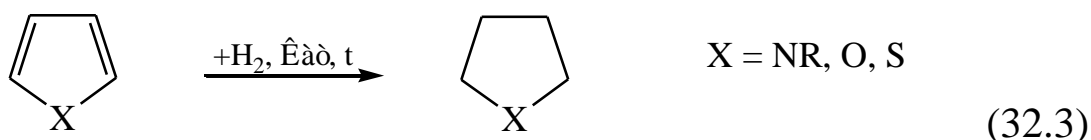
секстету. Інші вільні електронні пари розташовані на орбіталях, які перпендикулярні  $\pi$ -системі й лежать у площині молекули. Довжини С-С зв'язків для таких сполук коротші від одинарного С-С зв'язку, але довші від подвійного.

У такій циклічній системі є 6 спряжених електронів (4p-електрони від двох подвійних зв'язків і два від гетероатома), що відповідає *правилу Хюккеля*. Неподілена електронна пара, задіяна в спряженні, проявляє донорні властивості, викликає зміщення електронної густини в молекулі й появу негативних зарядів на атомах карбону циклу.



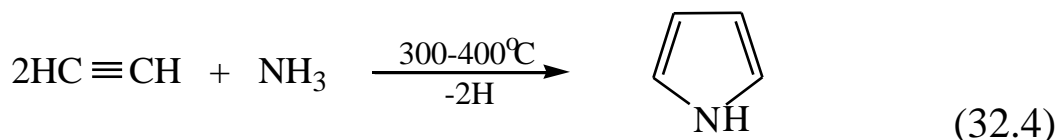
Указані сполуки не проявляють властивостей аміну (у випадку піролу), етеру (у випадку фурану) і сульфїду (у випадку тіофену). Так, *пірол* проявляє слабкі кислотні властивості, *тіофен* не окиснюється як сульфїд. Вони легко вступають у реакції електрофільного заміщення, а їх активність зростає в ряду тіофен < фуран < пірол. Крім того, особливо для фурану, для них можливі реакції приєднання.

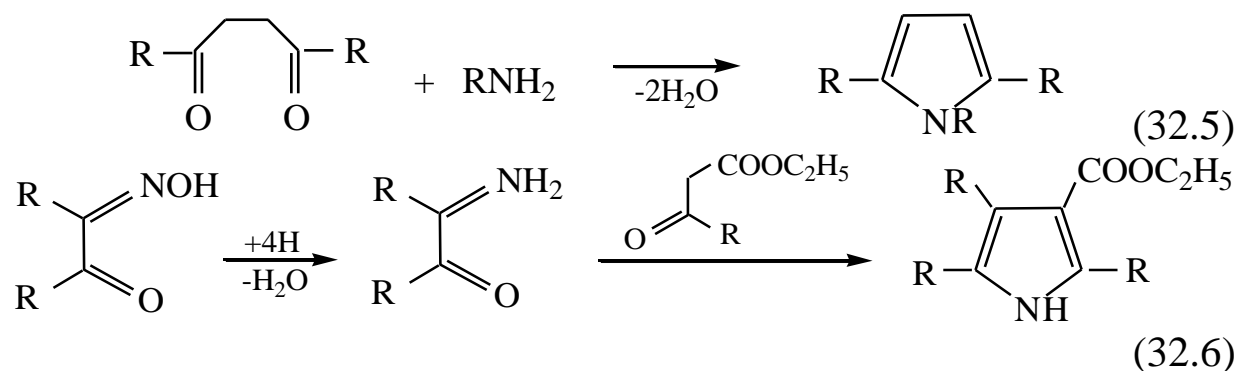
За взаємодії з воднем у присутності каталізаторів утворюються відповідні тетрагідропохідні:



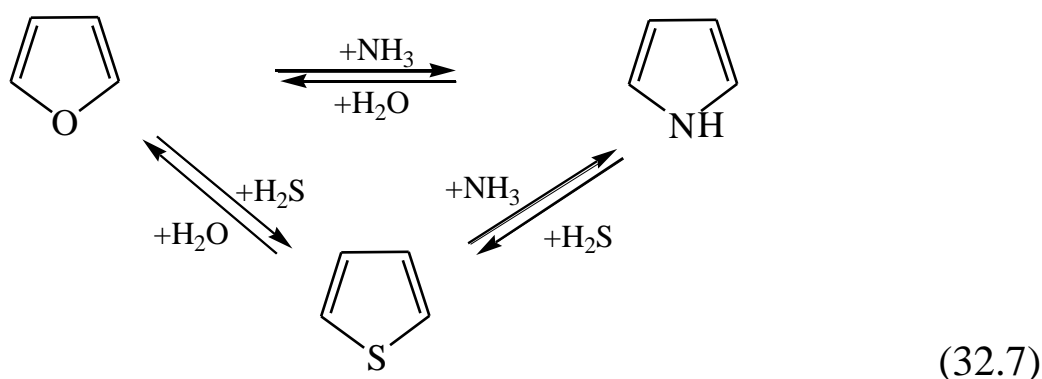
### 32.2.1 Пірол і його похідні

**Методи отримання.** Пірол отримують дією амоніаку на ацетилен, дією амоніаку, первинних амінів або гідразину на 1,4-дикарбонільні сполуки, відновленням суміші монооксимів  $\alpha$ -дикарбонільних сполук з естерами  $\beta$ -кетокарбонових кислот цинковим порошком в оцтовій кислоті:



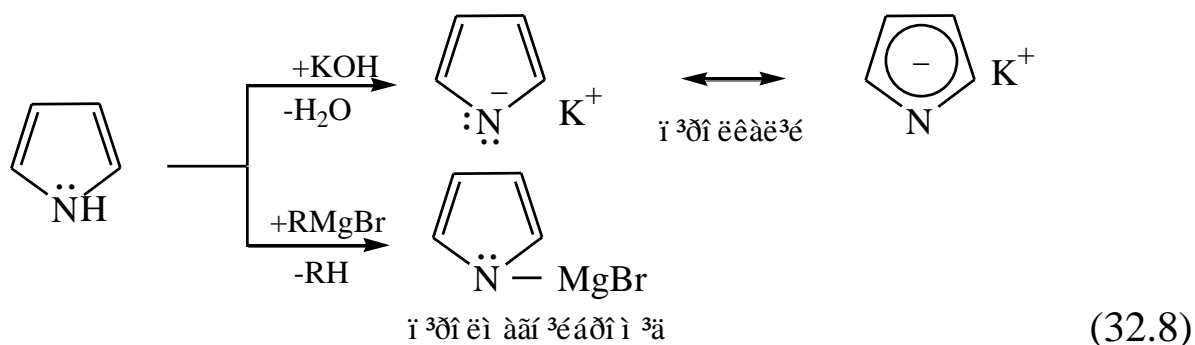


Дією відповідного реагента в присутності  $\text{Al}_2\text{O}_3$  вдається замінити один гетероатом на інший (взаємне перетворення циклів – Ю. Юр'єв, 1936 р.):

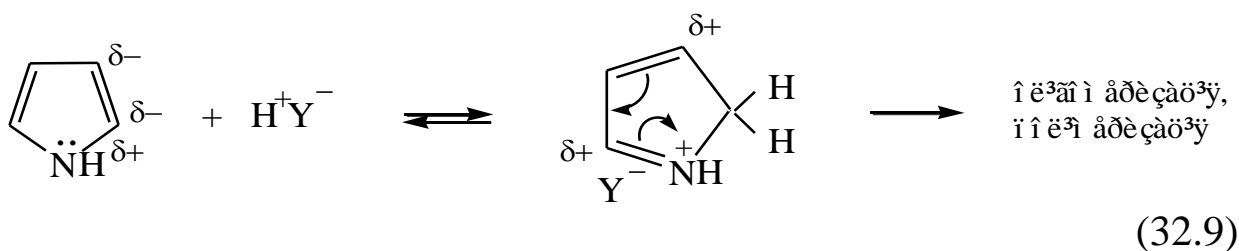


**1. Хімічні властивості.** Завдяки участі неподіленої пари електронів атома нітрогену в спряженні, пірол є дуже слабкою основою і слабкою кислотою (за силою кислоти подібний до етанолу), тобто проявляє кислотно-основні властивості.

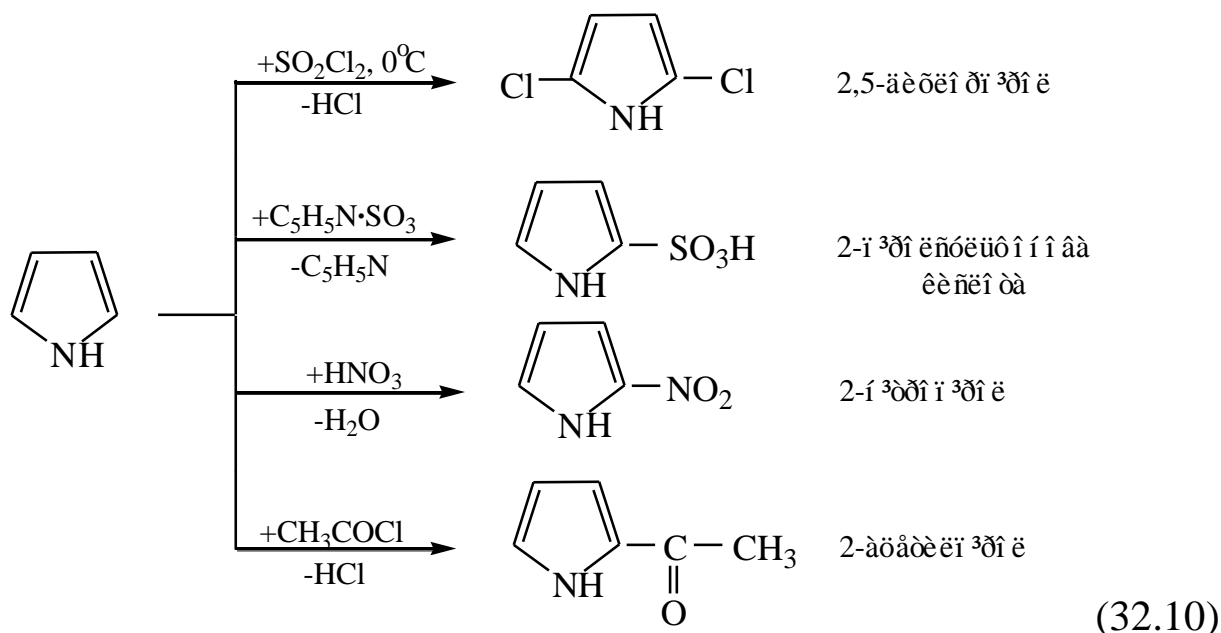
Утворення солей:



**2. Ацидофобні властивості.** Пірол легко протонується. У результаті руйнується стабілізована замкнута спряжена система, і надалі така активна дієнова система олігомеризується й полімеризується (тобто має місце осмолення):

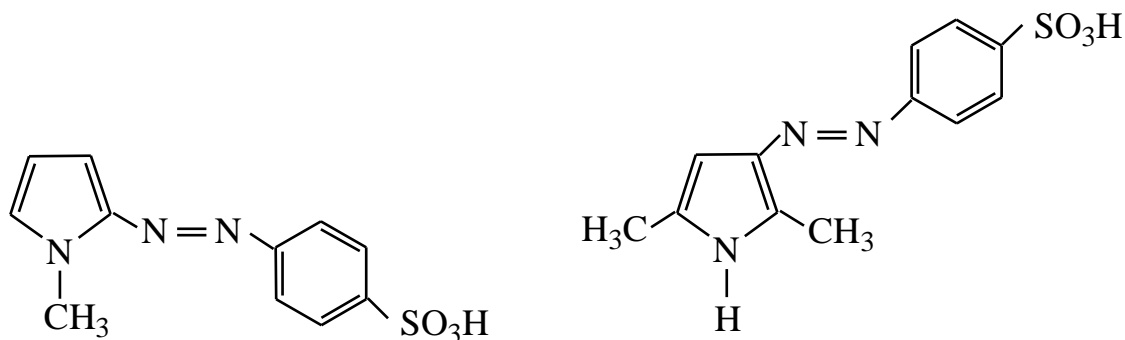


### 3. Реакції електрофільного заміщення

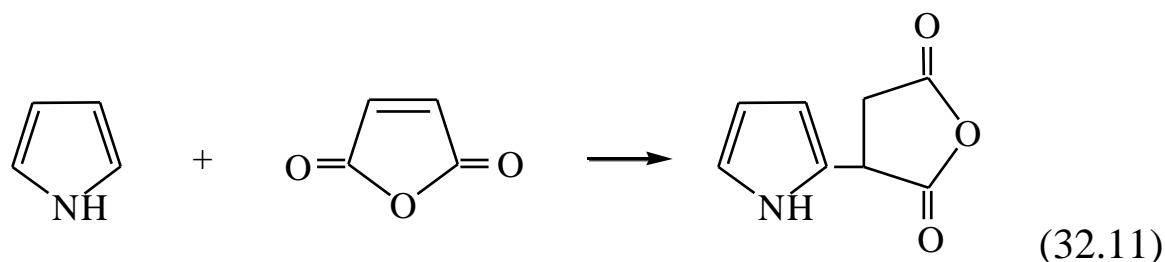


У разі дії ангідридів або галогенангідридів карбонових кислот утворюються 1-ацилпіроли, які за підвищеної температури перегруповуються у 2-ацилпіроли. Піролкалій реагує з карбон діоксидом з утворенням пірол-2-карбонової кислоти. Піролмагнійбромід реагує з алкілгалогенідами з утворенням 2- і 3-алкілпіролів.

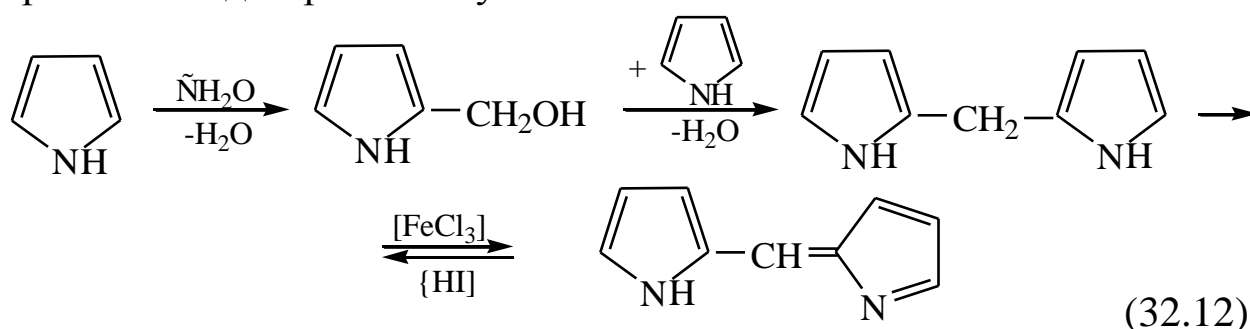
1-Метил- і 2,5-диметилпірол реагує з діазотованою сульфаніловою кислотою з утворенням продуктів  $\alpha$ - і  $\beta$ -заміщення відповідно.



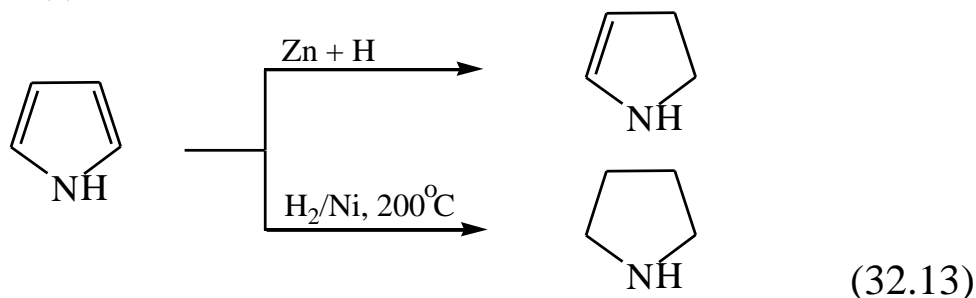
Пірол реагує з малеїновим ангідридом за механізмом заміщення-приєднання:



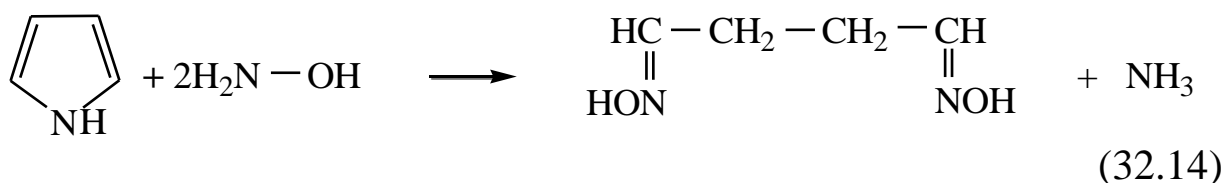
Пірол вступає в реакцію конденсації з формальдегідом з утворенням безбарвного дипірилметану, який легко окиснюється до оранжевого дипірилметену:



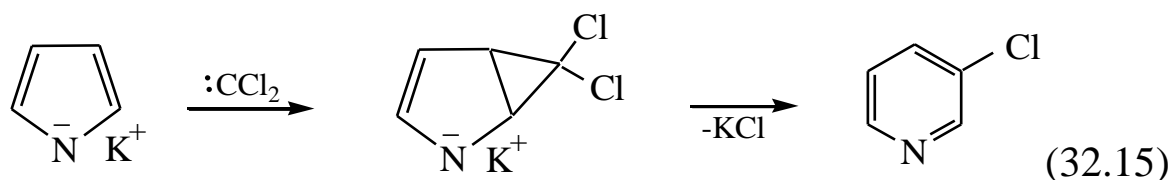
#### 4. Реакції відновлення:



**5. Реакції розщеплення пірольного кільця.** Гідроксиламін легко розщеплює пірольне кільце:



**6. Реакції розширення гетероциклів.** Пірол у сильнолужному середовищі реагує з хлороформом (дихлоркарбеном) з утворенням 3-хлорпіридину:



Гетероциклічна система піролу входить у структуру багатьох сполук природного походження: хлорофіл, гемоглобін і т. д.

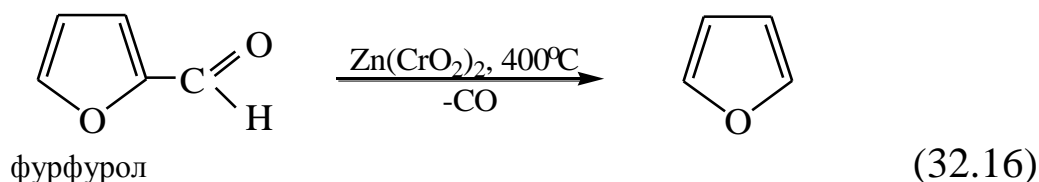
Насичений аналог піролу – піролідин – є сильною основою.

### 32.2.2 Фуран і його похідні

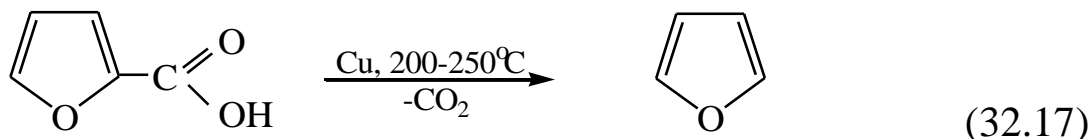
**Фуран** – безбарвна рідина із запахом хлороформу.

#### Методи отримання

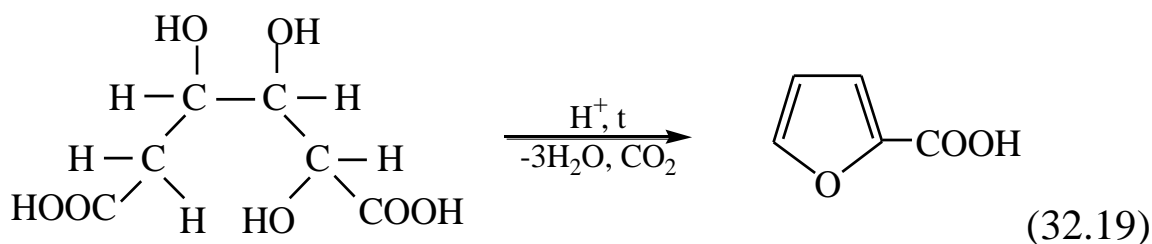
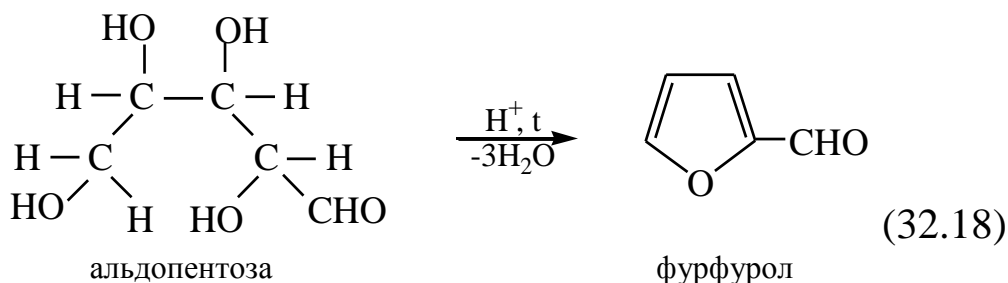
#### 1. Декарбонілювання фурфуролу (промисловий метод):



#### 2. Декарбоксілювання пірослизової (2-фуранкарбонової) кислоти:



Фурфурол і пірослизову кислоту, у свою чергу, отримують, відповідно, з альдопентоз і сахарної кислоти:

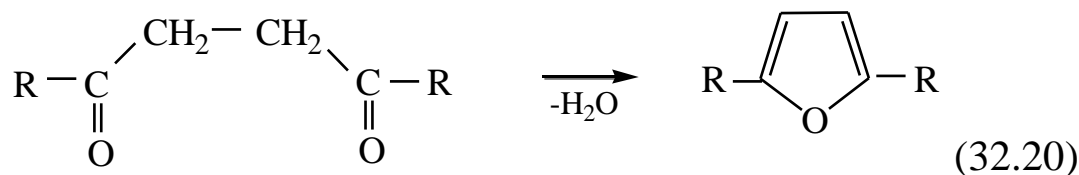




сахарна кислота

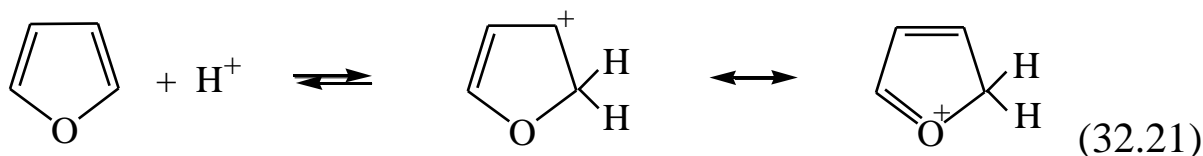
пірослизова кислота

Похідні фурану отримують дегідратацією 1,4-дикарбонільних сполук:



### Хімічні властивості

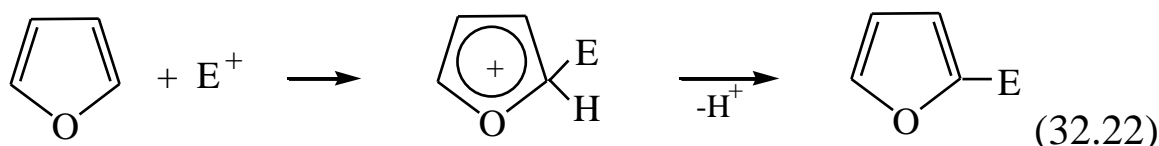
**1. Ацидофобні властивості.** Фуран під дією кислот легко протонується по  $\alpha$ -атомі карбону, утрачаючи при цьому ароматичні властивості. Руйнування структури під дією кислот називається *ацидофобністю*:



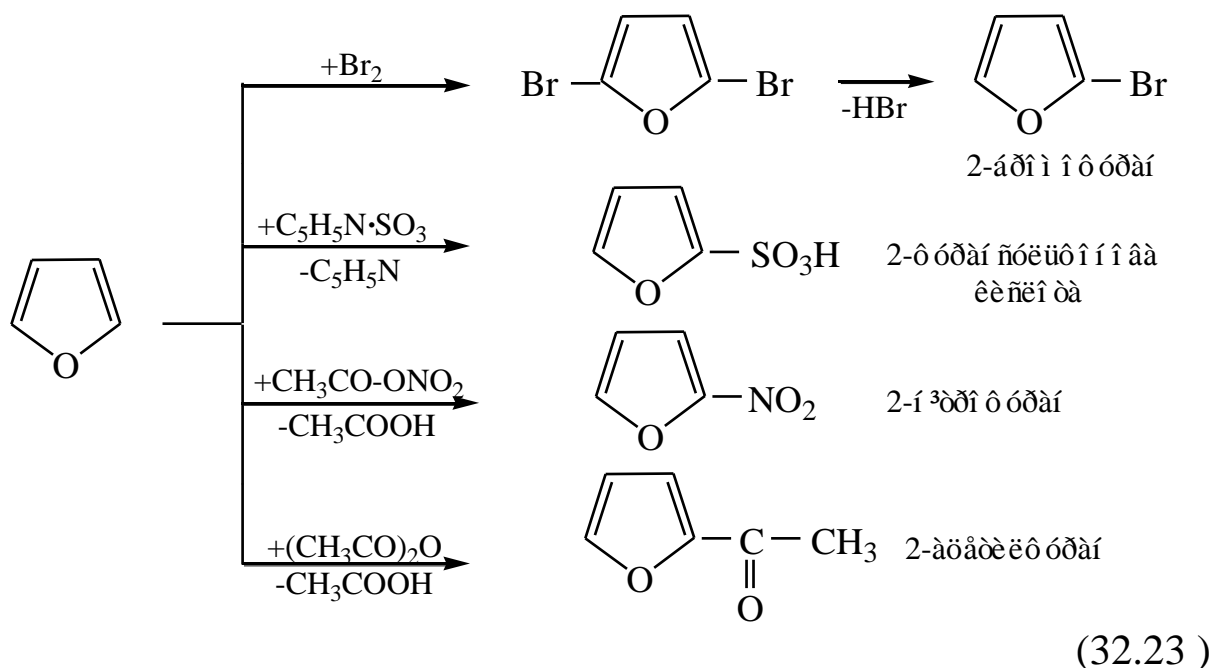
Надалі така активна дієнова система, зображена двома резонансними структурами, осмолюється або полімеризується із розривом циклу.

У разі введення у фурановий цикл електроноакцепторних замісників стійкість гетероциклу до дії кислот збільшується.

**2. Реакції електрофільного заміщення.** Як уже зазначалося, в  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -положеннях у фурану спостерігається підвищена електронна густина, тому він легко вступає в реакції електрофільного ароматичного заміщення:



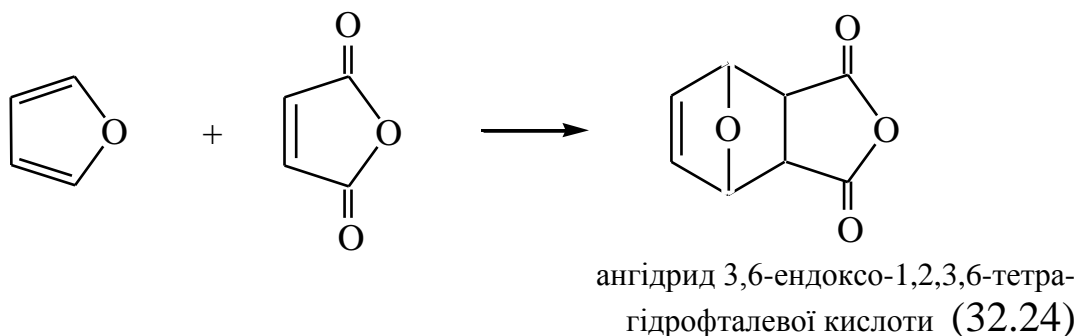
За таким механізмом проходять реакції галогенування, сульфонування, нітрування, ацетилювання та інші:



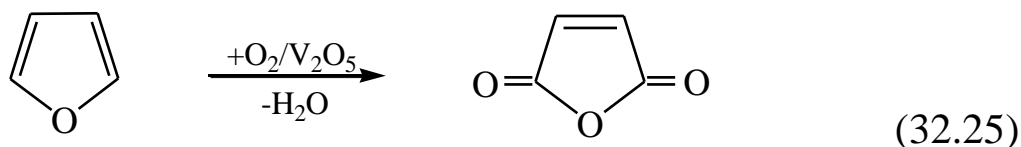
Ураховуючи ацидофобні властивості фурану, його сульфування і ацилювання проводять у м'яких умовах. Сульфування здійснюють комплексом піридину й оксиду сульфуру (VI) (піридинсульфотриоксид), а нітрування – ацетилнітратом.

У реакціях азосполучення фуран веде себе по-різному. 2,5-диметилфуран у водній оцтовій кислоті зазнає нормального заміщення в положення 3, але в середовищі оцтовий ангідрид-ацетат натрію заміщення йде в положення 2.

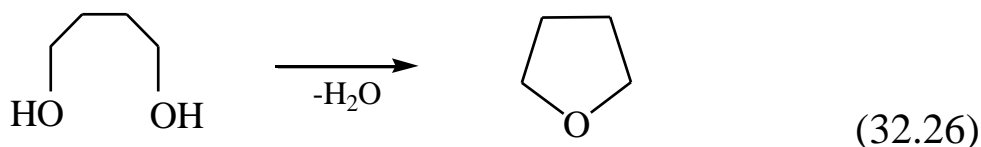
**3. Реакції присєднання (дієнового синтезу).** Фуран може реагувати як 1,3-дієн, тому що він проявляє проміжні властивості між ароматичними і дієновими сполуками:



**4. Реакції окиснення.** Під час окиснення фурану отримують *малеїновий ангідрид*:



Під час дегідратації 1,4-діолів одержують гідратоване похідне фурану – тетрагідрофуран:

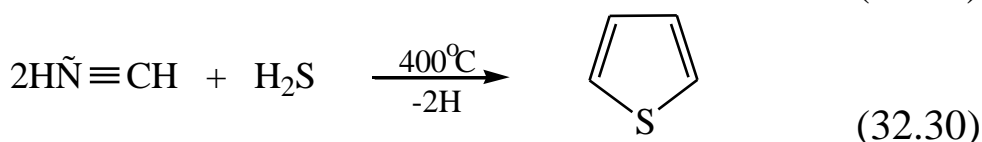
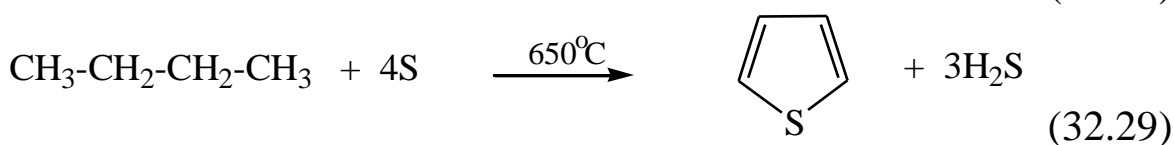
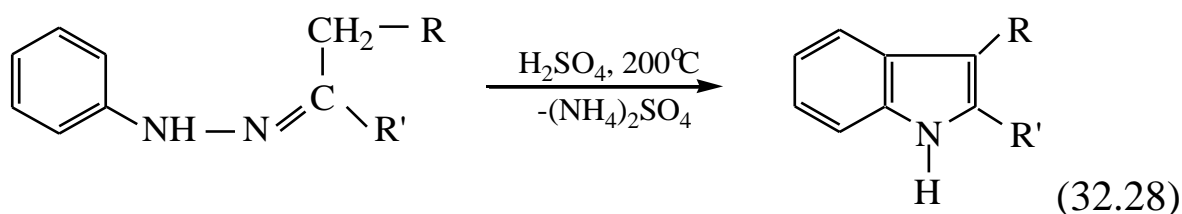
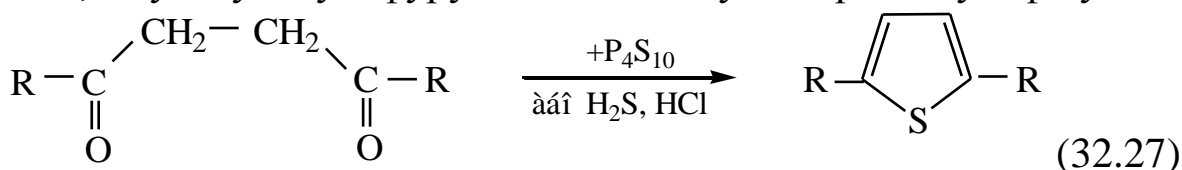


Тетрагідрофуран за властивостями нагадує етери.

### 32.2.3 Тіофен і його похідні

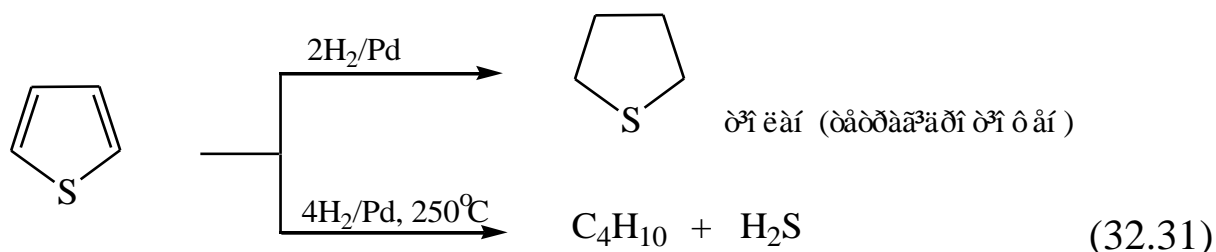
Тіофен є найстійкішим із п'ятичленних циклів. Він не володіє ацидофобними властивостями ("не боїться кислот"). Підвищена стабільність тіофену пояснюється здатністю атома сульфуру надавати вакантні *d*-орбіталі для делокалізації  $\pi$ -електронів, а також великим атомним радіусом атома сульфуру, завдяки чому утворюється цикл з меншим спотворенням валентних кутів (з меншим напруженням циклу).

**Методи отримання.** Тіофен виділяють із кам'яновугільної смоли, синтезують дією  $\text{PCl}_5$  на 1,4-дикарбонільні сполуки, конденсацією 1,3-дикарбонільних сполук з похідними тіогліколевої кислоти, з бутану й сульфуру або ацетилену й гідрогенсульфіду:



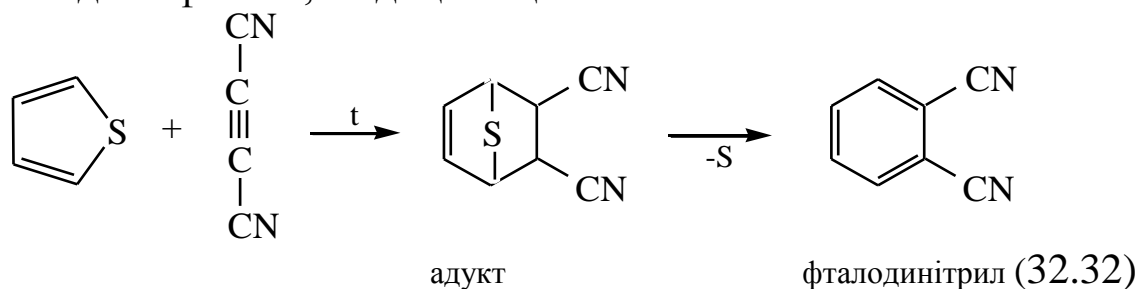
### Хімічні властивості

#### 1. Реакції каталітичного гідрування:

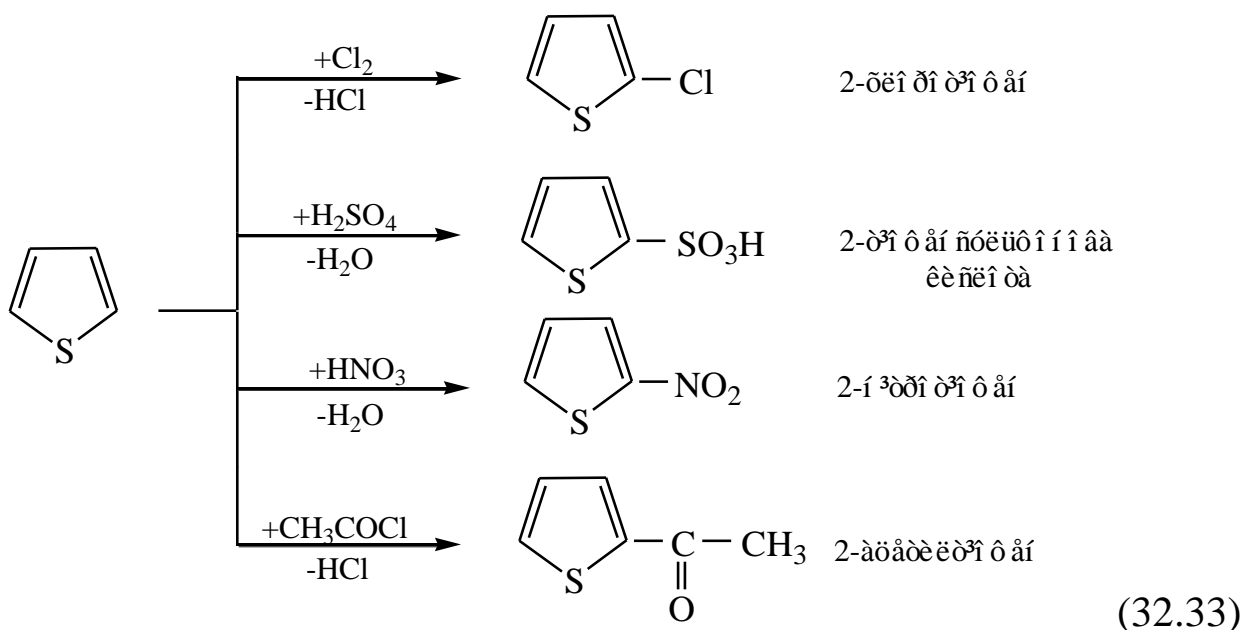


Реакцію десульфування використовують для очистки сульфуровмісних домішок, які є отрутами для каталізаторів процесу крекінгу.

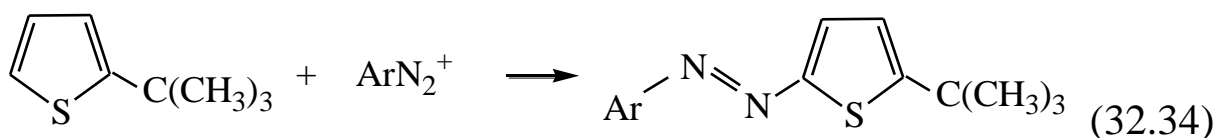
**2. Реакції приєднання (дієнового синтезу)** проходять тільки із сильними дієнофілами, як диціанацетиленом:

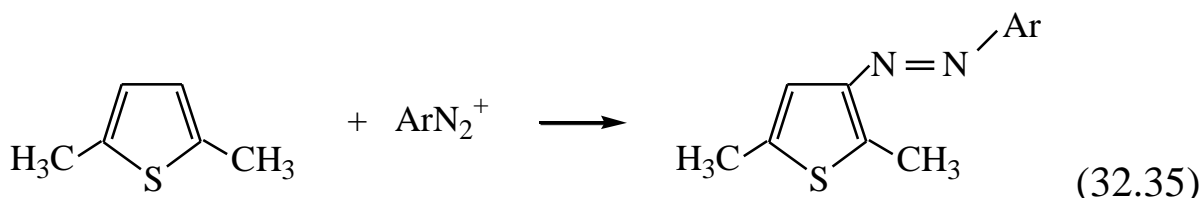


**3. Реакції електрофільного заміщення:**



Тіофен та його похідні вступають у реакцію азосполучення подібно до піролу:

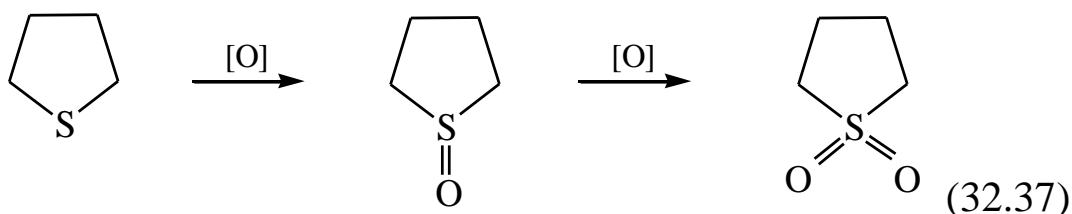




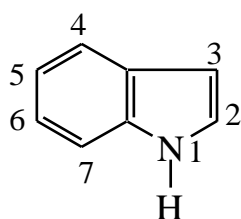
Насичений аналог тіофену – тіолан – можна отримати взаємодією 1,4-дигалогеналканів із сульфідом натрію:



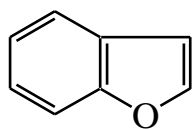
Тіолани легко окиснюються у відповідні сульфоксиди або сільфони (цінні біполярні апротонні розчинники):



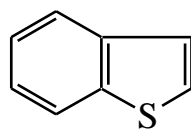
### 32.3 П'ятичленні гетероцикли з конденсованими ядрами



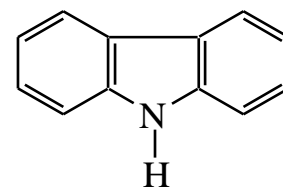
індол  
(α,β-бензопірол)



кумарин  
(α,β-бензофуран)

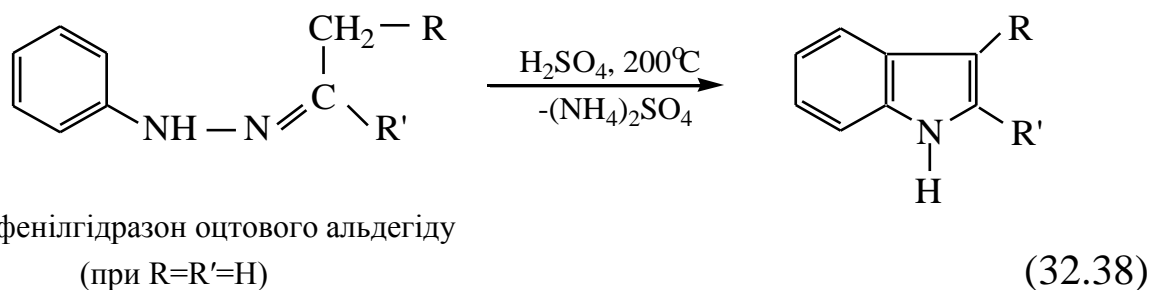


тіонафтен  
(α,β-бензотіофен)



карбазол

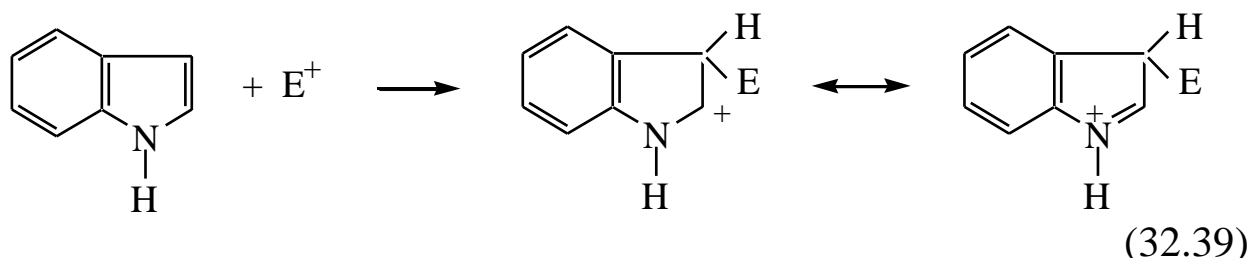
**Індол.** Індол міститься в кам'яновугільній смолі. Його отримують реакцією циклізації фенілгідрозонів:



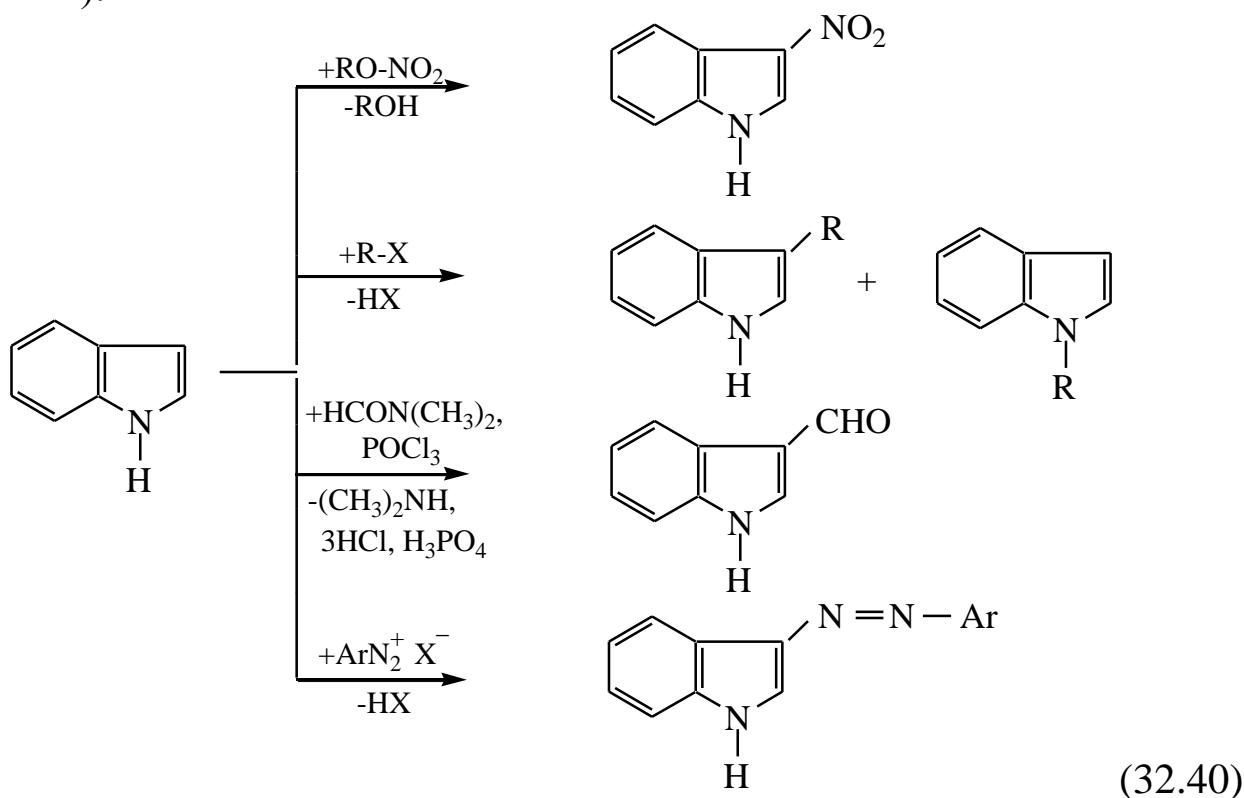
За своєю будовою і властивостями індол нагадує нафтален.

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

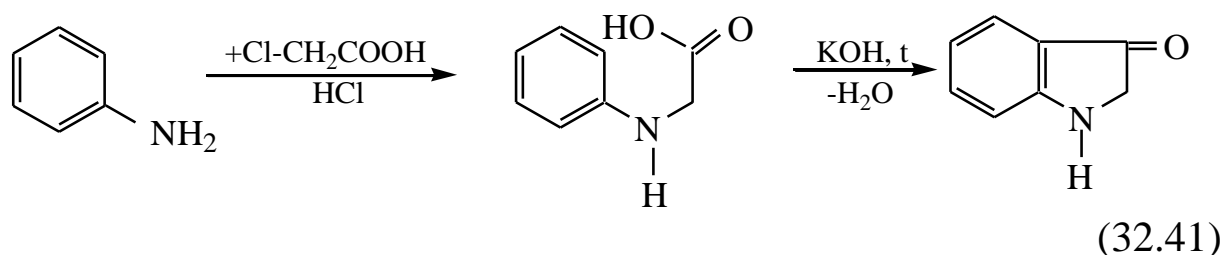
На відміну від піролу в індолі реакційним центром є атом карбону 3, що зумовлено впливом бензенового кільця.



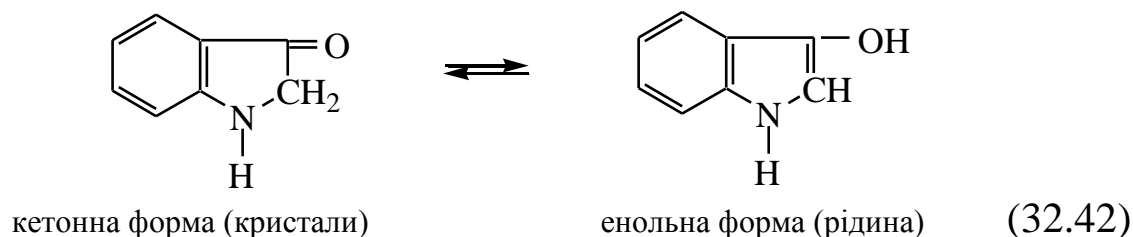
У реакціях  $S_E$  у випадку сильних електрофілів індол, як правило, утворює продукти окиснення і олігомеризації (полімеризації). З більш м'якими електрофілами реакція протікає в положенні 3 (реакції нітрування, алкілування, формілювання, азосполучення та інші):



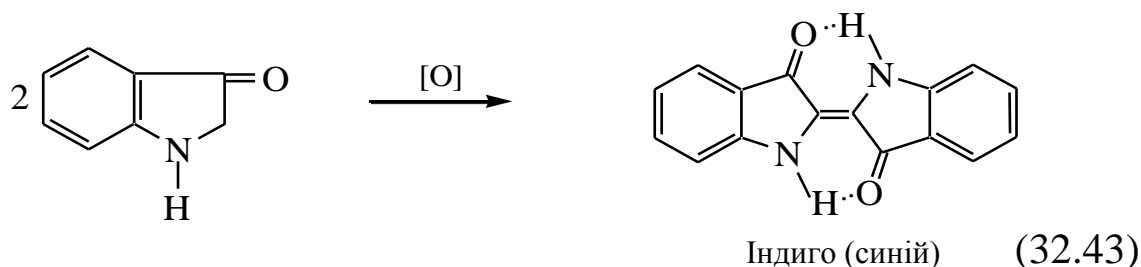
Викликає цікавість *індоксил* (3-гідроксиіндол), який отримують з аніліну та хлороцтової кислоти:



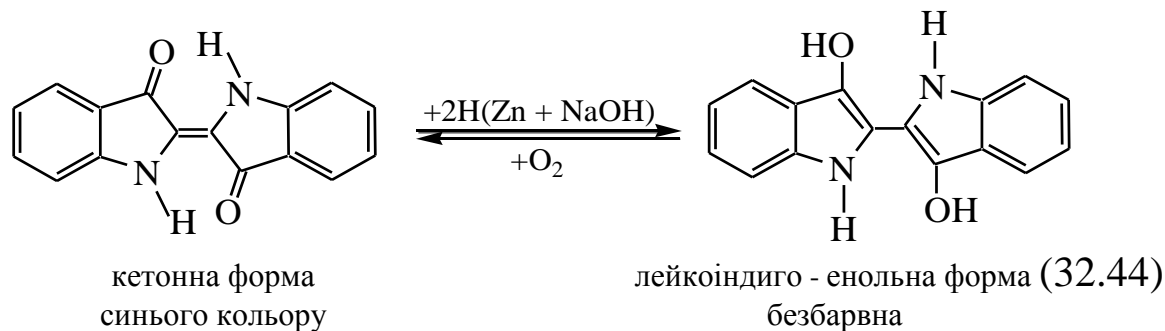
Індоксил у розчинах здатний до кето-енольної таутомерії:



У разі окиснення індоксилу утворюється барвник – *Індиго*:



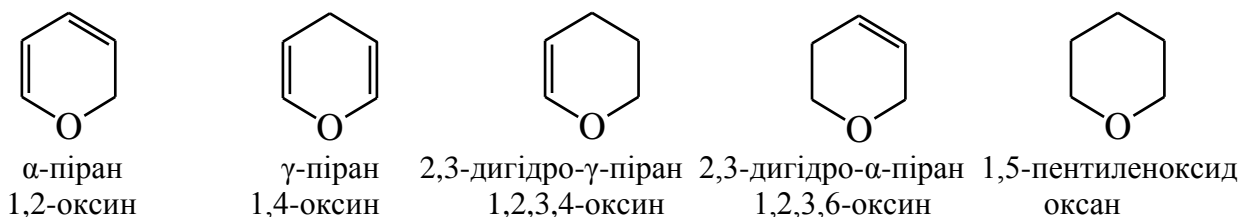
Індиго у воді не розчиняється і щоб надати йому водорозчинності для процесу кубового фарбування проводять реакцію відновлення:



Після нанесення барвника на тканину, він легко окиснюється киснем повітря і знову переходить у нерозчинну форму.

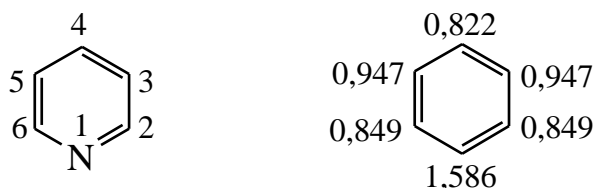
### 32.4 Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

Кількість шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом достатньо велика. Наприклад, може бути 5 гетероциклічних сполук з одним атомом кисню:



Для гетероциклічних сполук з нітрогеном може бути 9 сполук.

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

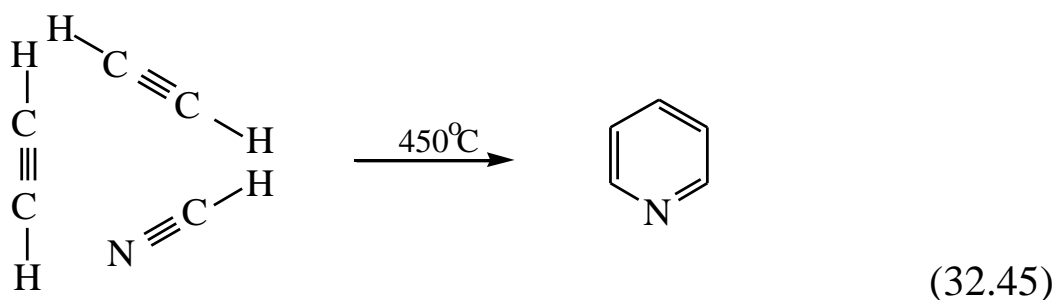


У молекулі піридину неподілена пара електронів атома не бере участі в ароматичному секстеті.  $\pi$ -Електронна густина в різних положеннях піридинового ядра неоднакова. Велика електронегативність нітрогену приводить до того, що електронна густина на атомі нітрогену максимальна, а в положеннях 2, 4, і 6 мінімальна. Тому для піридину характерні основні властивості за атомом нітрогену, він легко утворює донорно-акцепторні комплекси, електрофільне заміщення буде важко проходити в положення 3 і 5, нуклеофільне – у положення 2 і 6.

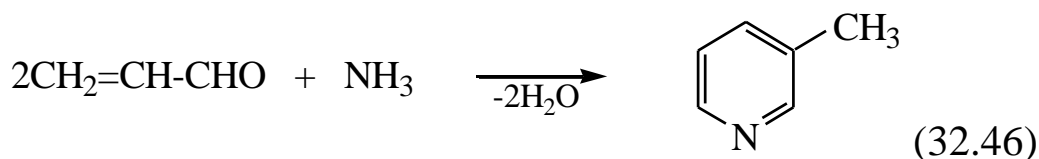
### Методи отримання

1. Піридин одержують із продуктів сухої перегонки кам'яного вугілля.

2. Конденсація ацетилену із ціанідною кислотою:



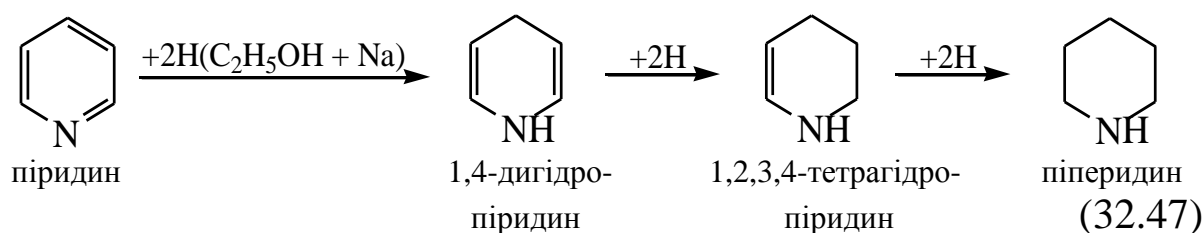
3. Конденсація  $\alpha,\beta$ -ненасичених альдегідів з амоніаком:



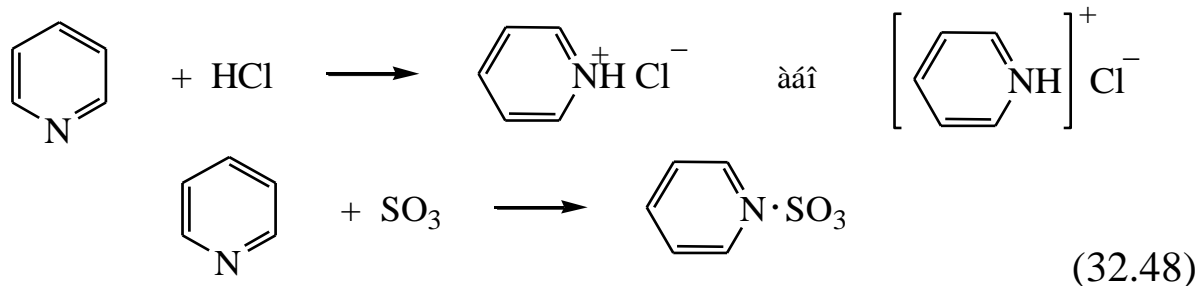
### Хімічні властивості



**1. Гідрування піридину.** Піридин гідується легше, ніж бензен:

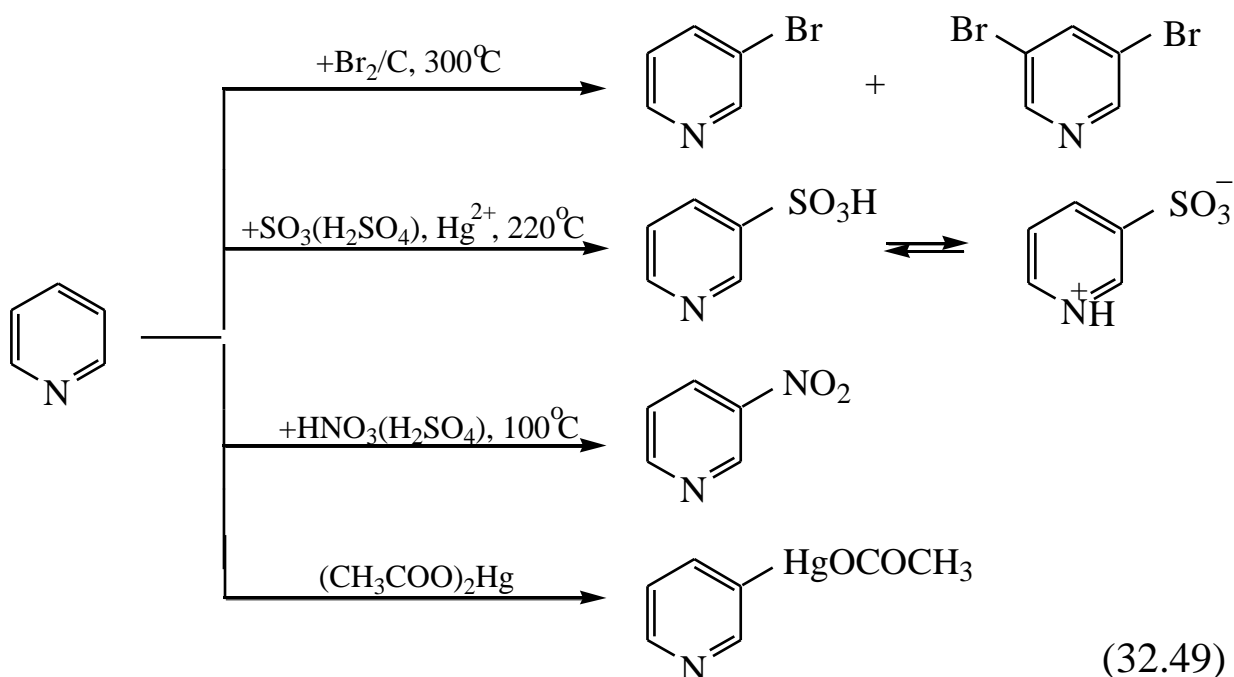


**2. Утворення солей (основність піридину):**



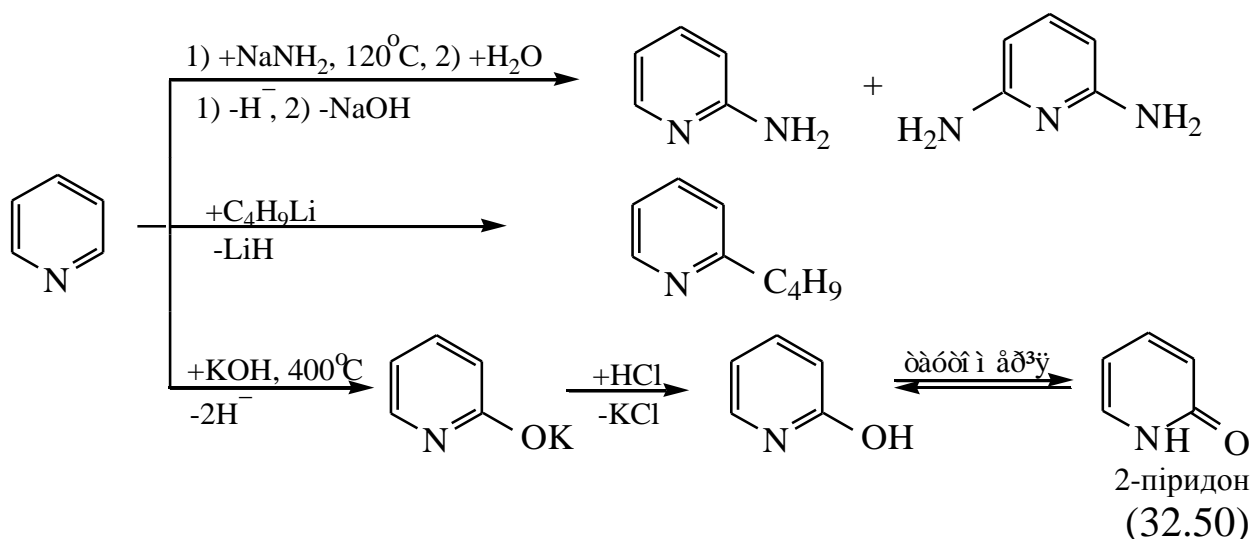
Основність піридину схожа з основністю аніліну.

**3. Реакції електрофільного заміщення.** Електрофільне заміщення в піридину в положенні 3 протікає тільки в жорстких умовах ( $300^\circ\text{C}$ ), згідно з розподілом електронної густини в молекулі.

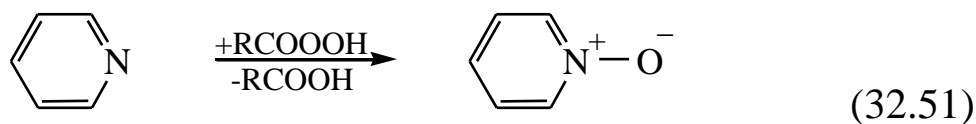


За швидкістю реакцій, а також за напрямком заміщення реакцій електрофільного та нуклеофільного заміщення піридин схожий з нітробенzenом.

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

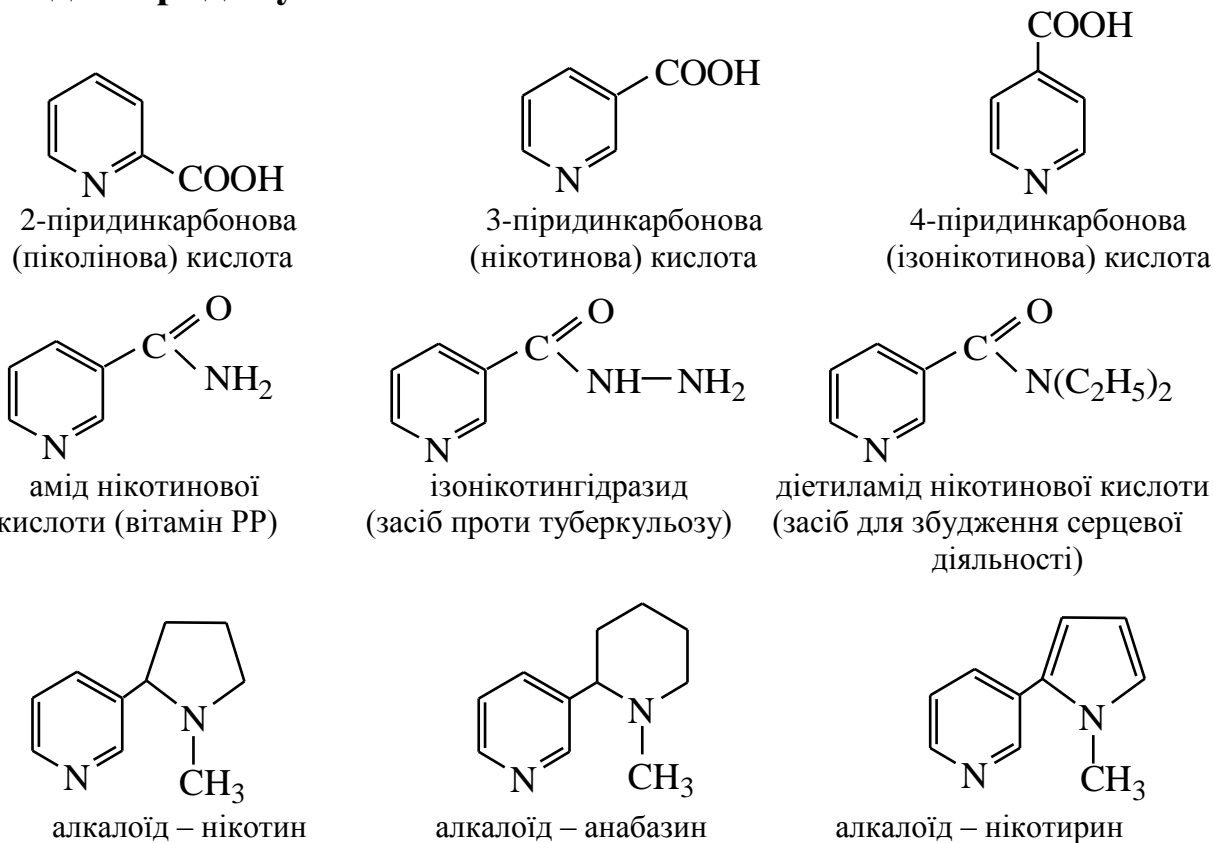


**5. Реакції окиснення.** Під час дії на піридин надкислот отримують піридин-*N*-оксид:

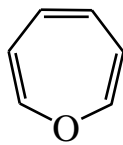


Піридин-*N*-оксид відносно легко вступає в реакції електрофільного заміщення у 2, 4 і 6 положення.

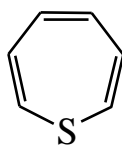
### Похідні піридину



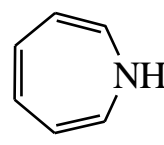
До семичленних гетероциклів з одним гетероатомом належать сполуки:



оксепін



тієпін



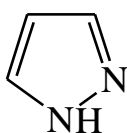
азепін

Такі сполуки не мають плоскої будови, не є ароматичними, тому ведуть себе як полієни.

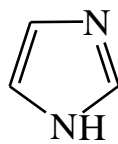
### 32.5 Гетероцикли з кількома гетероатомами

Гетероциклічні сполуки можуть мати в циклі два і більше гетероатомів. Але і в цьому випадку найбільш важливими є п'яти- і шестичленні гетероцикли, що містять у циклі атом нітрогену.

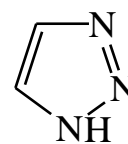
Серед п'ятичленних гетероциклів слід виділити системи з кількома атомами нітрогену:



імідазол

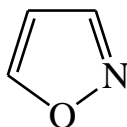


пірролопіридин

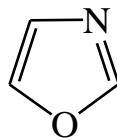


1,2,3-триазол

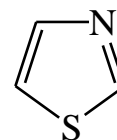
та різними гетероатомами:



ізоксазол

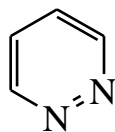


оксазол

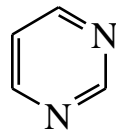


тиазол

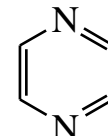
Найважливіші шестичленні цикли:



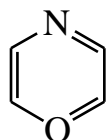
піримідин



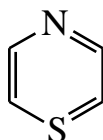
пуридин



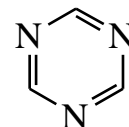
квіназолін



ізоксазин



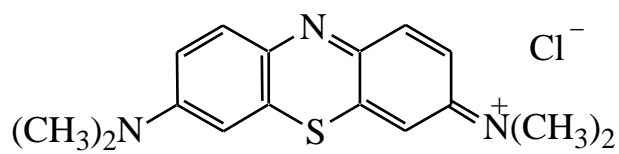
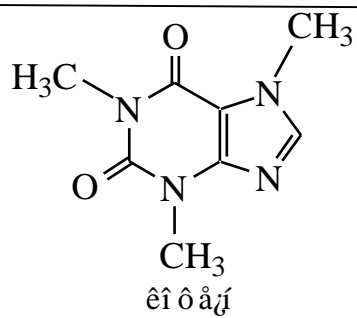
оксазин



тиазин

Для циклічних полігетероатомних систем, які містять атоми нітрогену, характерним є підвищення кислотності N-гідрогенів для п'ятичленних циклів і зростання схильності для п'яти- і шестичленних циклів до реакцій нуклеофільного заміщення і приєднання. Натомість реакції електрофільного заміщення в циклі та приєднання до атому нітрогену протікають важче.

Гетероциклами з кількома гетероатомами є кофеїн та барвник – Метиленовий синій:



Імідзопіридин

