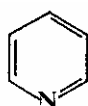


Лекція за темою «Три- та чотиричленні гетероцикли з одним гетероатомом. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом. П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами»

Гетероциклічними сполуками називають органічні речовини, що містять цикли, до складу яких окрім атомів Карбону входять один або декілька атомів інших елементів - гетероатомів.

Найчастіше гетероатомами є Нітроген, Оксиген і Сульфур, наприклад:



пиридин



фуран



тиофен

Гетероциклічні сполуки широко розповсюджені у природі. Вони входять до складу таких природних речовин, як хлорофіл, гемоглобін, вітаміни, алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ферменти та ін. Багато які гетероциклічні сполуки мають високу біологічну активність, тому не випадково більше половини всіх лікарських речовин містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти.

У попередніх розділах ми вже зустрічалися і деякими гетероциклічними сполуками, такими, як лактони, лактами, ангідриди та іміди дикарбонових кислот. Проте ці гетероцикли легко вступають у реакції, які супроводжуються розкриттям циклу, та за хімічними властивостями більше схожі на відповідні ациклічні сполуки.

Класифікація гетероциклічних сполук

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

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

У залежності від природи гетероатома гетероциклічні сполуки поділяють на оксигено-, нітрогено- і сульфуровмісні.

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

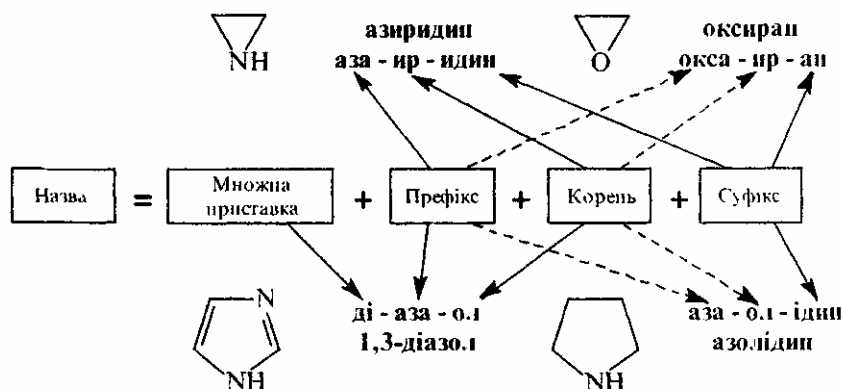
Номенклатура

Для гетероциклічних сполук застосовують тривіальні та систематичні назви.

Тривіальні назви визнані номенклатурою ІЮПАК і переважно є більш вживаними.

При побудові систематичних назв гетероциклів номенклатурними правилами ІЮПАК враховується природа та число гетероатомів, а також розмір циклу та міра його насиченості. При цьому природу гетероатома відбивають 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) і **аза-** (N). Розмір циклу позначають коренями **-ир-** (три-), **-ет-** або **-єт-** (чотири-), **-ол-** (п'яти-), **-ин-** (шести-), **-еп-** (семичленний), а міру насиченості — 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 гідрогенізованих сполук використовують префікси **дигідроген-**, **тетрагідроген-** з показанням номерів атомів, до яких приєднаний Гідроген. Якщо атом Гідрогену приєднаний тільки до одного атома циклу, то в назві вказується буква **Н** і номер гідрогенізованого атома. В шести- і семичленних нітрогеновмісних гетероциклах повна насиченість циклу позначається префіксом **пергідро-**. Число гетероатомів одного елемента вказується у назві множними префіксами **ди-** або **ді-**, **три-**, **тетра-** і т.д. Якщо гетероцикл містить декілька різних гетероатомів, то називають їх у певній послідовності: **окса-**, **тіа-**, **аза-**.

При складанні назви в цілому припускається ряд спрощень. Нижче наведено приклади утворення систематичних назв, а також тривіальні назви деяких гетероциклів.



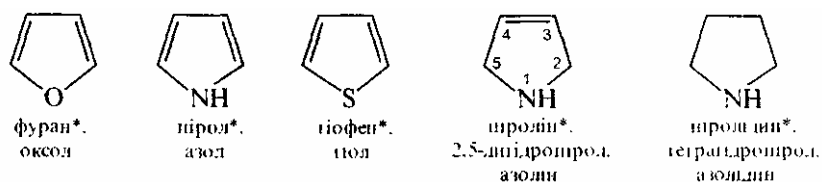
Тричленні гетероциклічні сполуки:



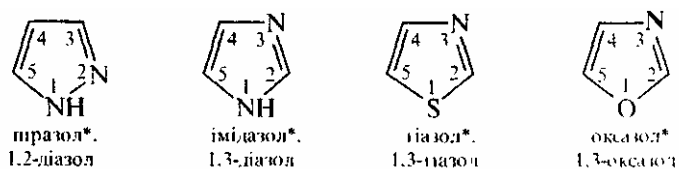
Чотиричленні гетероциклічні сполуки:



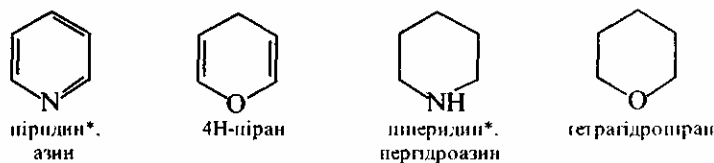
П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



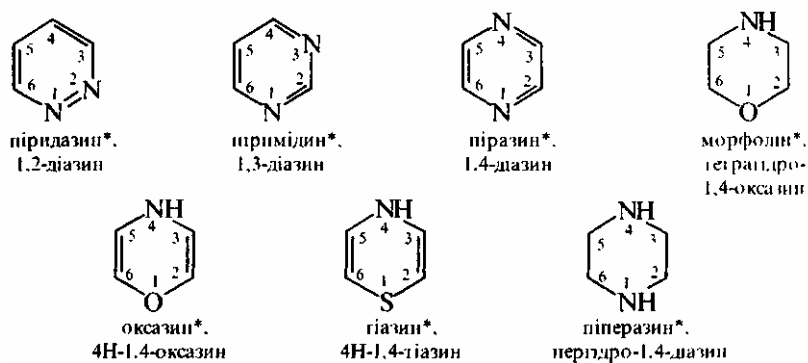
П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами:



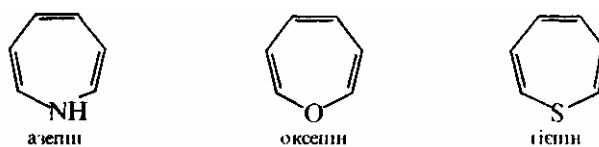
Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



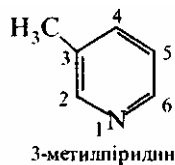
Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами:



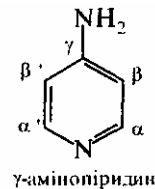
Семичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом:



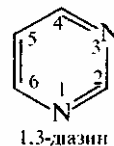
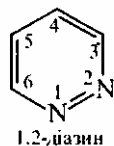
Нумерацію атомів у гетероциклі звичайно починають з гетероатома і проводять у тому напрямку, щоб замісники дістали якомога менші номери.



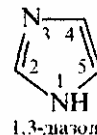
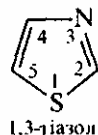
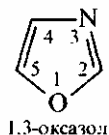
У п'ятичленних і шестичленних гетероциклах з одним гетероатомом атоми Карбону іноді позначають грецькими літерами α , β та γ .



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

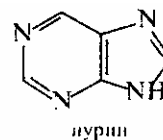
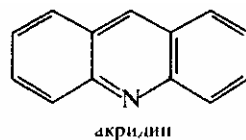
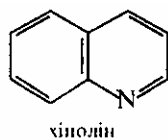
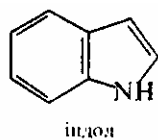


Якщо в гетероциклі є декілька різних гетероатомів, то нумерацію починають з того, котрий у ряді O, S, NH, N розташований лівіше та проводять у тому напрямку, щоб інші гетероатоми отримали якомога менші номери, наприклад:



Для деяких гетероциклів існує окремий порядок нумерації.

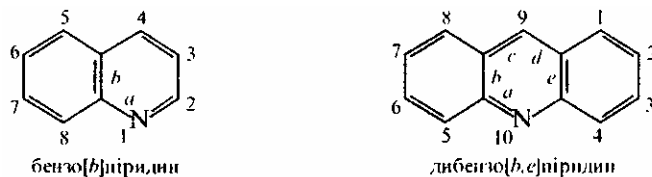
Велику групу складають гетероциклічні сполуки з двома та більше конденсованими циклами. Конденсовані гетероциклічні системи можуть складатися з одного гетероциклічного та одного або декількох бензенових кілець, а також з декількох гетероциклічних ядер. Звичайно для таких гетероциклів застосовують тривіальні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



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:



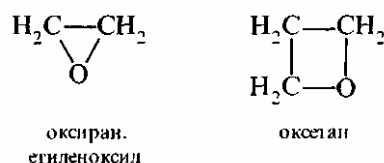
Три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом

Три- та чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні циклопропану та циклобутану, в яких одне угруповання $-CH_2-$ заміщене на гетероатом. Нижче розглянуті сполуки з гетероатомами Оксигеном і Нітрогеном:



Ці гетероциклічні сполуки мають ряд спільних методів добування та виявляють схожу реакційну здатність, зумовлену наявністю в структурі напружених три- та чотиричленних кілець. Цим пояснюється їх схильність до реакцій приєднання, що проходять з розривом зв'язку «гетероатом-Карбон». Тричленні гетероцикли менш стійкі та більш реакційноздатні, ніж чотиричленні.

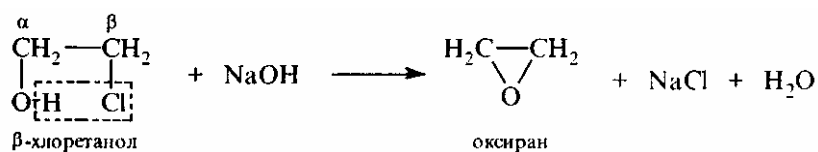
Оксиран та оксетан



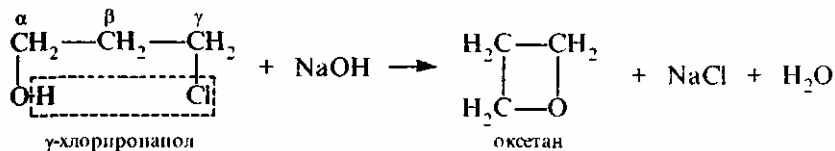
Способи добування

1. Спільним способом добування оксирану та оксетану є циклізація галогеноспиртів.

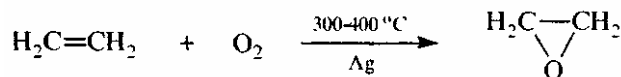
Оксиран та його похідні добувають циклізацією β -галогеноспиртів. Реакція відбувається при дії концентрованих розчинів лугів:



Для добування оксетану використовують γ -галогеноспирти:



2. У промисловості оксиран добувають здебільшого окисненням етилену киснем повітря при 300-400 °С над срібним каталізатором:

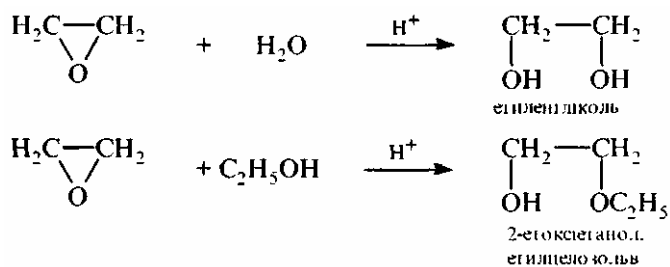


Фізичні властивості

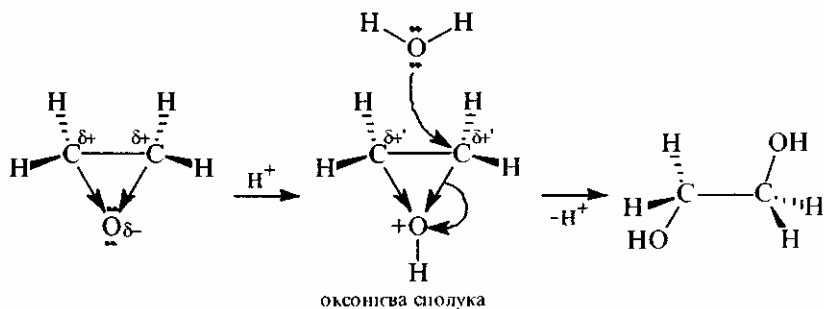
Оксиран – безбарвний газ з ефірним запахом, $t_{\text{кип.}}$ 10,7 °С. Добре розчинний у воді та органічних розчинниках. Оксетан – рідина з $t_{\text{кип.}}$ 47,8 °С. Добре розчинний у воді, етиловому спирті та діетиловому ефірі.

Хімічні властивості

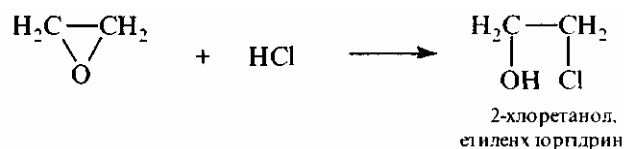
У хімічному відношенні оксиран і оксетан є вельми реакційнодатними сполуками. Це пов'язане з кутовим і торсійним напруженням циклів (подібно до циклопропану та циклобутану), а також наявністю полярних зв'язків С-О. При дії електрофільних і нуклеофільних реагентів відбувається розрив Оксиген-Карбонового зв'язку та приєднання молекули реагенту за місцем розриву циклу. Особливо легко ці реакції проходять за умов кислотного каталізу. Так, у присутності сірчаної або фосфорної кислот **оксиран легко приєднує воду та спирти:**



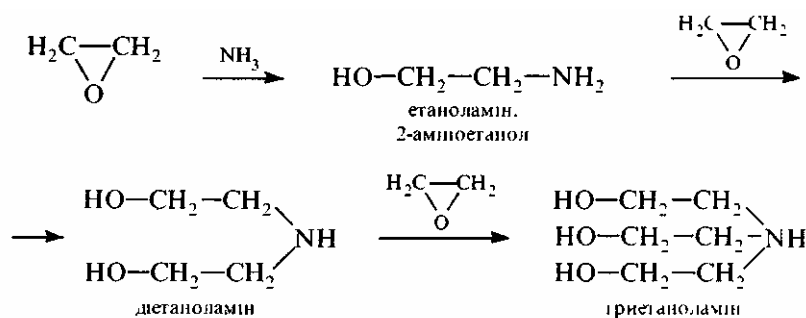
Механізм наведених реакцій включає утворення оксонієвої сполуки (продукт взаємодії оксирану з кислотою), яка набагато легше піддається атаці нуклеофільним реагентом, ніж самий оксиран ($\delta^+ > \delta^+$):



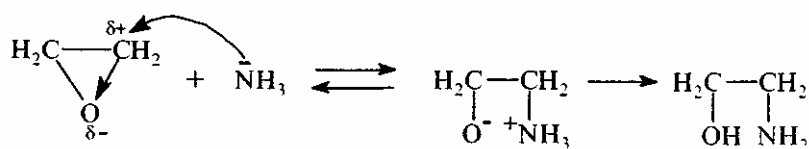
Аналогічним шляхом оксиран приєднує галогеноводні:



Оксиран доволі легко приєднує сильні нуклеофіли, такі, як амоніак, аміни, металоорганічні сполуки. При взаємодії **оксирану з амоніаком**, у залежності від співвідношення реагентів, утворюються моно-, ди- та триетаноламіни:

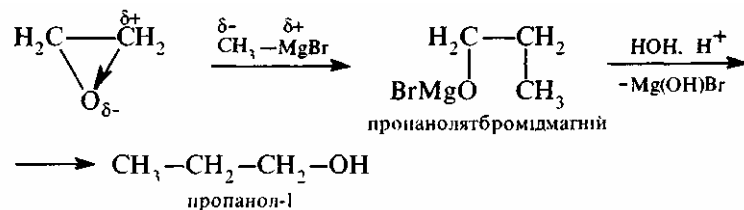


Механізм реакції:

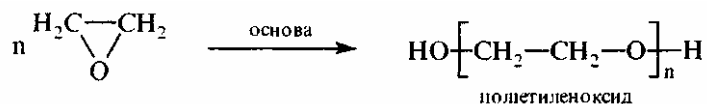


При дії на **оксиран аліфатичних амінів** аналогічно утворюються N-алкіламіноетаноли.

З **магнійорганічними сполуками оксиран** утворює продукти приєднання, котрі легко піддаються гідролізу з утворенням відповідних спиртів:



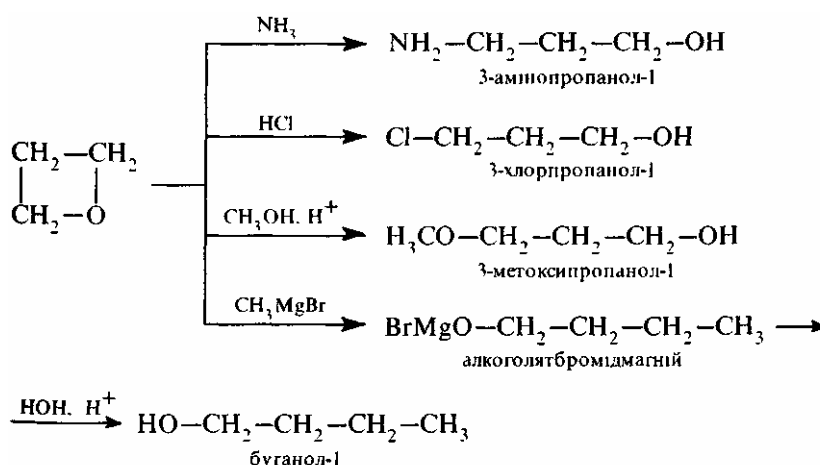
У присутності сильних основ **оксиран полімеризується** з утворенням поліетиленоксиду (поліетиленгліколю):



Поліетиленоксид, або поліетиленгліколь, у залежності від молекулярної маси має різний агрегатний стан. До молекулярної маси, що дорівнює 400 — це рідина, добре розчинна у багатьох органічних розчинниках. Застосовується у фармації як розчинник лікарських речовин, основа для мазей та супозиторіїв, а також як зв'язуюча речовина у виробництві таблеток.

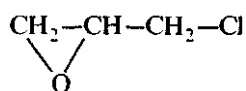
Оксетан за хімічними властивостями дуже схожий з оксираном. Для нього, як і для оксирану, характерні реакції приєднання з розкриттям циклу. Проте менший ступінь напруження в чотиричленному циклі сприяє тому, що ці реакції проходять значно повільніше.

Багато які реакції оксетану приводять до утворення 1,3-дизаміщених пропану:

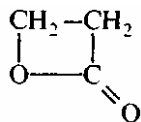


Найважливіші похідні оксирану і оксетану

Епіхлоргідрин (3-хлор-1,2-епоксипропан). Безбарвна рідина з запахом хлороформу, т. кип. 116,1 °С. Добре розчинний в органічних розчинниках. Застосовується у виробництві епоксидних смол, для добування гліцеролу та як розчинник ефірів целюлози.

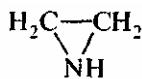


β -Пропіолактон (лактон β -гідроксипропіонової кислоти). Безбарвна рідина з різким запахом, т. кип. 155 °С. Розчинний в органічних розчинниках. У воді швидко гідролізується до β -гідроксипропіонової кислоти. Легко взаємодіє з амінами та спиртами. Реакції проходять з розкриттям циклу.

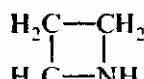


β -Пропіолактон застосовується у медицині для стерилізації крові, вакцин та інших біологічних препаратів.

Азиридин і азетидин



азиридин,
етиленімін

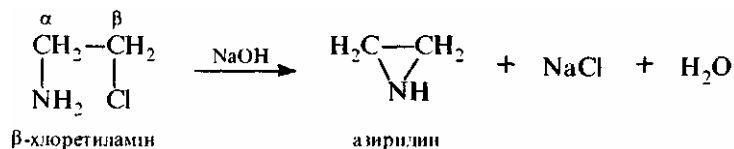


азетидин,
триметиленімін

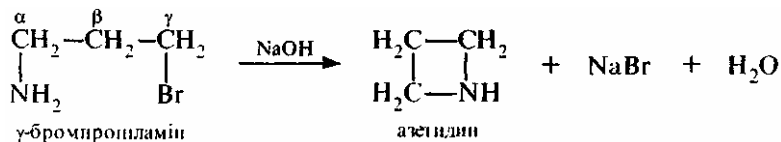
Способи добування

Спільним способом добування азиридину і азетидину є циклізація галогенамінів у присутності лугу.

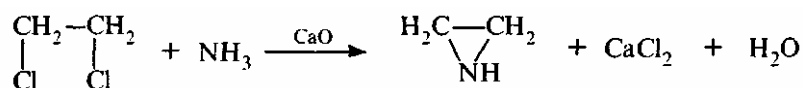
Азиридин добувають циклізацією β -галогеноетиламінів:



Для добування азетидину використовують γ -галогенопропіламіни:



У промисловості азиридин добувають взаємодією 1,2-дихлороетану з амогіаком у присутності кальцій оксиду CaO:



Фізичні властивості

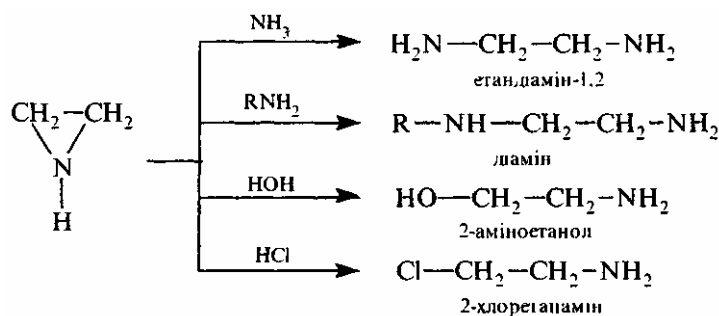
Азиридин (етиленімін) – безбарвна рідина з т. кип. 55 °С. Добре розчиняється у воді та органічних розчинниках. **Азетидин** (триметиленімін) – безбарвна рідина з аміачним запахом, т. кип. 63 °С. Добре розчиняється у воді та спиртах.

Хімічні властивості

За хімічними властивостями азиридин і азетидин багато чим нагадують раніше розглянуті кисневмісні гетероцикли оксирани і оксетани.

Подібно до оксирану та оксетану, їм притаманні реакції приєднання, що проходять з розкриттям циклу. Так, азиридиновий цикл розкривається під дією

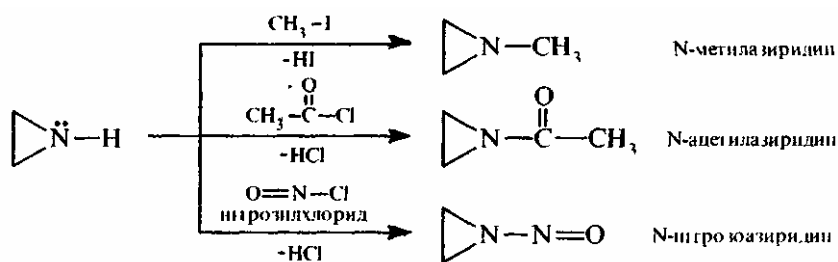
амоніаку, амінів, галогеноводнів, води:



Разом з цим азиридин і азетидин являють собою вторинні циклічні аміни. Тому, на відміну від кисневмісних гетероциклів, вони виявляють ряд специфічних властивостей, характерних вторинним амінам.

Наявність неподіленої пари електронів на атомі Нітрогену надає азиридину і азетидину основних властивостей ($pK_{\text{вн}^+}$ азиридину 7,48; $pK_{\text{вн}^+}$ азетидину 11,29).

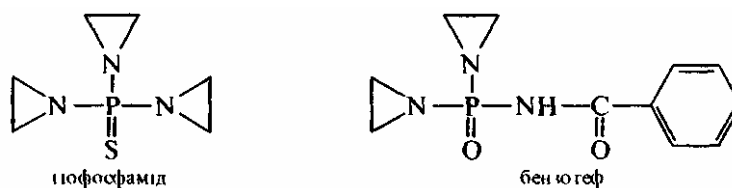
Подібно до вторинних амінів, азиридин і азетидин вступають у реакції алкілування, ацилювання, нітрузування та інші, наприклад:



Ці реакції звичайно проводять у присутності основ (часто використовується надлишок триетиламіну) для зв'язування галогеноводню, що виділяється, або інших продуктів кислотної природи, їдатних розкривати цикл.

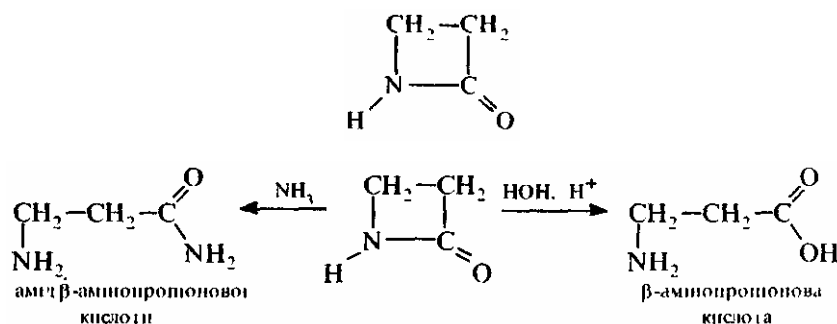
Найважливіші похідні азиридину і азетидину

Серед похідних азиридину знайдені речовини, які виявляють виражену протипухлинну активність, на основі котрих створено низку протипухлинних лікарських препаратів (тіофосфамід, бензотеф, фторбензотеф та ін.). Усі вони містять, як правило, залишки фосфатної та тіофосфатної кислот:

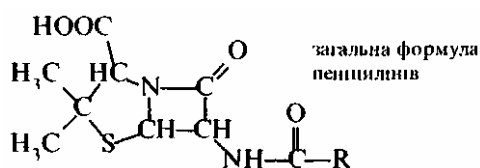


З похідних азетидину важливе значення має **азетидинон-2** (β -лактам). Це внутрішній амід β -амінопропіонової кислоти. Його добувають термічною

циклізацією β -амінопропіонової кислоти. При дії водних розчинів кислот і лугів, аміаку і амінів β -лактамне кільце розкривається.



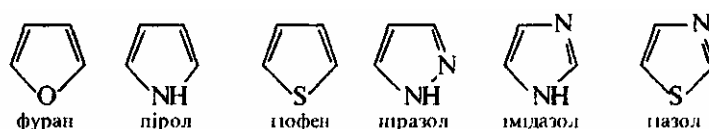
Азетидинон-2 входить до складу антибіотиків групи пеніциліну.



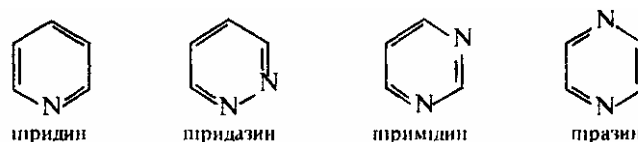
П'яти- та шестичленні гетероциклічні сполуки з одним і двома гетероатомами

З численної групи п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук з одним і двома гетероатомами в даному розділі розглядаються гетероцикли з гетероатомами O, N і S, які виявляють ароматичні властивості. Такі речовини за своєю стійкістю багато в чому нагадують бензен, і через це дістали назву гетероциклічні ароматичні або гетероароматичні сполуки. До них відносяться:

- п'ятичленні гетероцикли з двома π -зв'язками:



- шестичленні гетероцикли:



- конденсовані гетероциклічні системи.

Ароматичність гетероциклів

Як відомо, ознакою ароматичності сполуки є наявність плоскої циклічної системи, що має замкнений ланцюг спряження, котра 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 ($4n+2$).

У молекулі **піролу** атоми Карбону та атом Нітрогену знаходяться у стані sp^2 -гібридизації. За рахунок sp^2 -гібридних орбіталей кожний атом, який входить до складу циклу, утворює три σ -зв'язки, розміщені у площині кільця. При цьому у атомів Карбону і атома Нітрогену залишається по одній негібридизованій p -орбіталі, котрі розташовані паралельно одна одній у площині, перпендикулярній площині кільця. Кожна з p -АО атомів Карбону має один електрон, а на p -орбіталі атома азоту 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, дістав назву пірольного.

Аналогічно утворюється спряжена система та в інших п'ятичленних гетероциклах з двома π -зв'язками, зокрема, у молекулах фурану та тіофену



фуран



тіофен

. У цих структурах, як і у піролу, гетероатом (:O: і :S:) надає в ароматичний секстет неподілену пару p -електронів. Аналогічно до піролу, гетероатом, який вносить у π -електронну систему два електрони, що займають p -атомну орбіталь, і котрий утворює з іншими атомами тільки σ -зв'язки, прийнято називати **гетероатомом пірольного типу**.

В ряді шестичленних гетероциклів ароматичні властивості характерні для структур, які являють собою гетероциклічні аналоги бензену. Так, у молекулі **піридину** (шестичленний гетероцикл з атомом азоту) всі атоми Карбону і атом Нітрогену знаходяться в стані sp^2 -гібридизації. Замкнена шестичленна електронна система утворюється п'ятьма p -орбіталями атомів Карбону (по одній від кожного) та p -орбіталлю атома Нітрогену. Тобто, у молекулі піридину, як і в молекулі бензену, кожний атом циклу надає в ароматичний секстет по одному p -електрону.

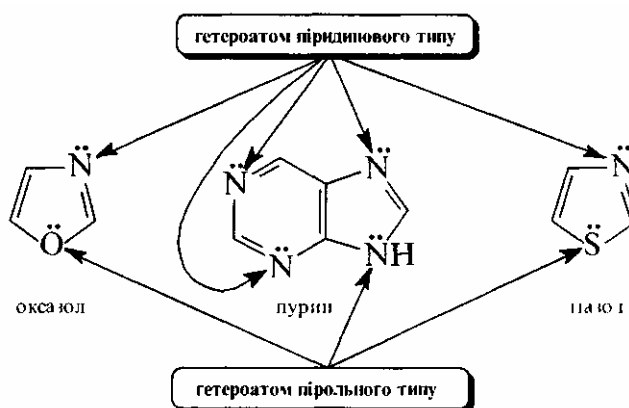
Неподілена пара електронів атома Нітрогену в молекулі піридину, на відміну від молекули піролу, займає sp^2 -гібридну орбіталь і не бере участі в утворенні

ароматичного секстету.

Атом Нітрогену в sp^2 -гібридації, що має електронну конфігурацію, в якій неподілена пара електронів займає sp^2 -гібридизовану орбіталь і не бере участі в утворенні ароматичного секстету, дістав назву *піридинового*. Гетероатом такої електронної конфігурації, у даному випадку атом азоту, ще умовно називають *гетероатомом піридинового типу*.

Гетероатом піридинового типу, маючи більшу електронегативність у порівнянні з вуглецем, зменшує електронну густину на атомах Карбону ароматичного кільця.

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



Розподіл гетероатомів на атоми пірольного та піридинового типу дозволив А. Альберту в 1958 році ввести поняття про π -надлишковість і π -дефіцитність гетероароматичних сполук.

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

До них 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.

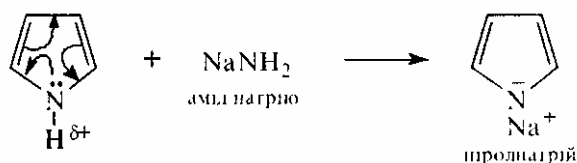
До π -дефіцитних гетероциклічних систем відносять гетероцикли, які містять гетероатоми піридинового типу (піридин, піримідин, піразин та ін.).

Кислотно-основні властивості гетероциклів

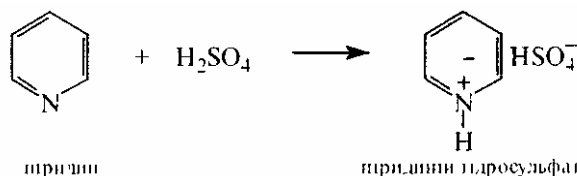
Кислотні та основні властивості гетероциклічних сполук зумовлені електронною будовою гетероатомів.

У молекулі піролу неподілена пара електронів гетероатома, яка розміщена на негібридній *p*-орбіталі, бере участь в утворенні π -електронної ароматичної системи. Тому пірольний атом Нітрогену не здатний приєднувати протон, тобто не може бути центром основності. З цієї ж причини не виявляють основні властивості фуран і тіофен.

Поряд з цим, участь пірольного атома азоту в спряженні сприяє поляризації зв'язку N-H і тим самим збільшує рухливість атома водню, що приводить до виявлення у піролу властивостей слабкої NH-кислоти. При дії лужних металів і сильних основ (NaOH, NaNH₂) відбувається заміщення атома Гідрогену при пірольному атомі Нітрогену на металічний елемент:

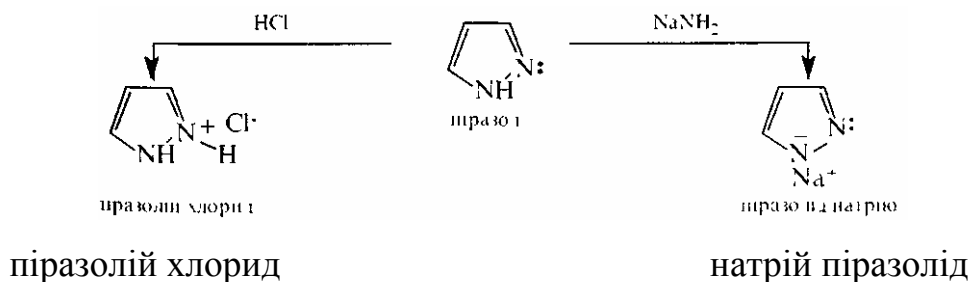


При атомі Нітрогену піридинового типу неподілена пара електронів знаходиться на *sp*²-гібридній орбіталі та не бере участі в утворенні ароматичного секстету. За рахунок цієї електронної пари азот піридинового типу здатний приєднувати протон, тобто виявляти основні властивості.



Таким чином, кислотні властивості азотовмісних ароматичних гетероциклів зумовлені наявністю в їх структурі атома Нітрогену пірольного типу, а основні атома Нітрогену піридинового типу.

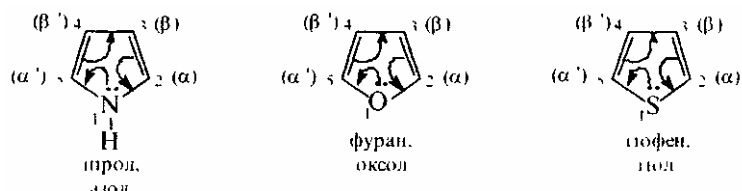
Гетероциклічні сполуки, що містять у своєму складі атоми Нітрогену пірольного та піридинового типів, виявляють амфотерні властивості (піразол, імідазол, пурин та ін.).



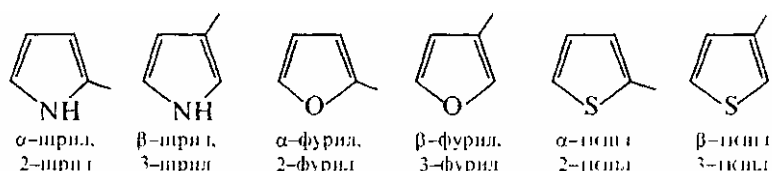
П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом

П'ятичленні гетероароматичні сполуки з одним гетероатомом можна розглядати як похідні бензену, в якому угруповання $-\text{CH}=\text{CH}-$ заміщене на гетероатом.

Найважливішими представниками цієї групи гетероциклів є **пірол**, **фуран** і **тіофен**:



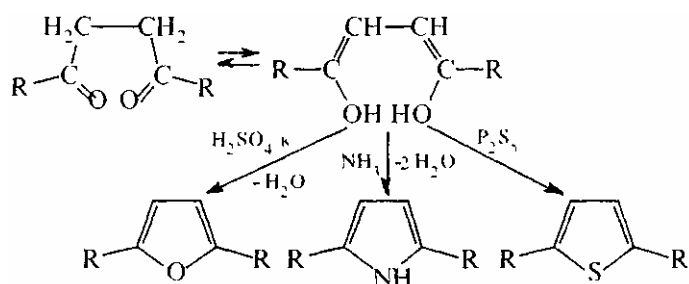
Назви одновалентних залишків наведених гетероциклів утворюють за допомогою суфікса -ил або -іл, вказуючи цифрою або літерою грецького алфавіту положення вільної валентності.



Способи добування

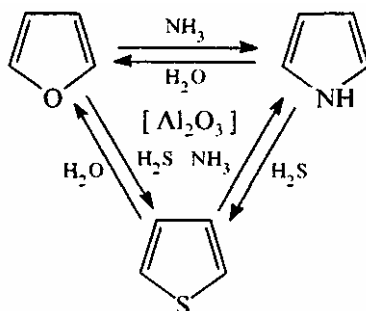
1. Циклізація 1,4-дикарбонільних сполук (синтез Паале-Кнорра).

Для добування фурану та його похідних на 1,4-дикарбонільні сполуки діють водовіднімаючими реагентами (конц. H_2SO_4 , P_2O_5), для синтезу піролу та його гомологів діють аміаком, для добування тіофену та його похідних застосовують пентасульфід фосфору (P_2S_5).



2. Взаємні перетворення фурану, піролу та тіофену (цикл реакцій Юр'єва).

При каталітичній дії алюміній оксиду та нагріванні (450°C) фуран у присутності амоніаку перетворюється на пірол, а в присутності гідроген сульфїду - на тіофен. Під дією води за цих умов пірол і тіофен утворюють фуран. Аналогічно, тіофен у присутності амоніаку перетворюється на пірол, а пірол у присутності H_2S - на тіофен.



Слід відмітити, що з наведених реакцій з високим виходом проходить тільки перетворення фурану на пірол і тіофен.

Фізичні властивості

Пірол - безбарвна рідина з запахом, що нагадує запах хлороформу, т. кип. 130°C; малорозчинний у воді, добре розчинний в етанолі та бензені. На повітрі темніє та осмолюється.

Фуран - безбарвна рідина зі своєрідним запахом, який нагадує запах хлороформу, т. кип. 32°C. Нерозчинний у воді, добре розчинний в етанолі та діетиловому етері.

Тіофен - безбарвна рідина зі слабким запахом сульфуровмісних сполук, т. кип. 84°C; нерозчинний у воді, добре розчинний в етанолі, ефірі та бензені. Стійкий до високої температури. На світлі окислюється.

Хімічні властивості

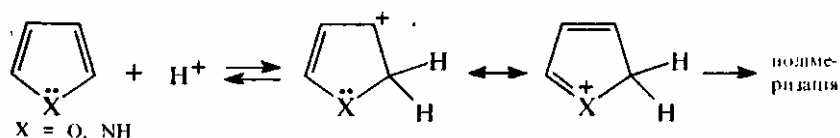
Реакційна здатність піролу, фурану та тіофену визначається наявністю в їх структурі циклу з π -електронадлишковою ароматичною системою (шість p -електронів припадає на п'ять атомів циклу). Проте ступінь ароматичності згаданих гетероциклів нижча, ніж у бензену, та залежить від природи гетероатома. Оскільки електронегативність атома Сульфуру менша за електронегативність атомів Нітрогену та Оксигену, ступінь участі неподіленої пари електронів атома Сульфуру

в утворенні ароматичного секстету молекули тіофену більший, ніж атома Нітрогену в піролі та атома Оксигену у фурані. Тому, з наведених гетероциклів тіофен за своєю хімічною поведінкою найбільшою мірою нагадує бензен, а фуран має найменш виявлений ароматичний характер. У деяких реакціях фуран поводить як ненасичена (дієнова) сполука.

Внаслідок електронегативності гетероатома в молекулах піролу, фурану та тіофену, на відміну від бензену, електронна густина розподілена нерівномірно, зокрема, на атомах Карбону в α -положенні густина електронів вища, ніж у β -положенні, що визначає напрям проходження реакцій електрофільного заміщення.

I. Спільні хімічні властивості піролу, фурану та тіофену

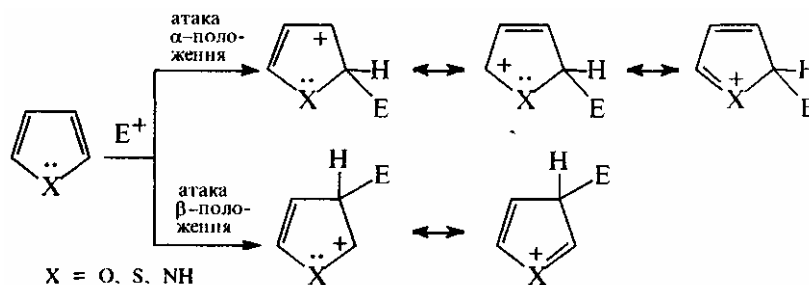
1. Взаємодія з мінеральними кислотами. У присутності сильних мінеральних кислот пірол і фуран осмолюються, утворюючи полімерні продукти темного кольору. Ця властивість дістала назву **ацидофобність**, що означає «кислотобоязнь». Ацидофобність зумовлена приєднанням протона, переважно до α -Карбонового атома циклу, що призводить до порушення ароматичності кільця. Потім відбувається або розрив циклу з утворенням полімеру (найвірогідніший процес для фурану) або полімеризація утвореної дієнкової структури, яка відбувається зі збереженням циклу.



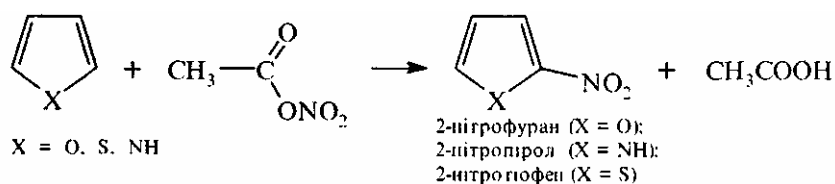
Введення у фуранове та пірольне ядро електроноакцепторних замісників ($-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}=\text{O}$) веде до зменшення ацидофобності цих сполук. Тіофен, на відміну від фурану та піролу, не виявляє ацидофобності, оскільки має стійку ароматичну структуру, яка не руйнується при дії сильних мінеральних кислот.

2. Реакції електрофільного заміщення. Будучи π -надлишковими ароматичними системами, пірол, фуран і тіофен легко вступають у характерні для ароматичних сполук реакції електрофільного заміщення. **Ці реакції проходять значно легше, ніж у бензену.** За активністю у реакціях з електрофільними реагентами означені гетероцикли розташовуються в ряд: **пірол > фуран > тіофен.** У першу чергу заміщується атом водню при α -Карбоновому атомі та тільки якщо це положення зайняте, заміщення відбувається у

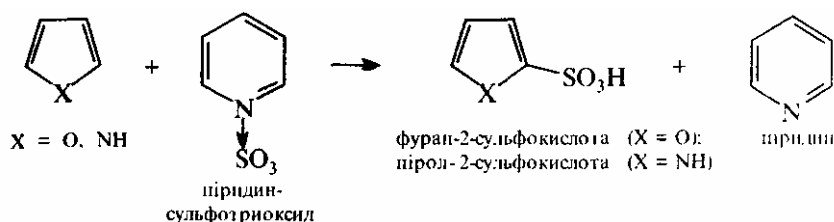
β -положенні. Такий напрям заміщення зумовлений тим, що за участю α -Карбонів атомів утворюється стійкіший σ -комплекс, завдяки більшій можливості для делокалізації позитивного заряду.



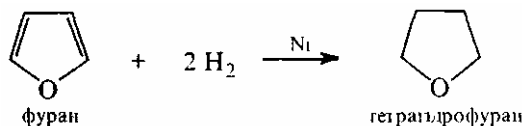
а) Нітрування. Враховуючи ацидофобність фурану та піролу, нітрування їх проводять не самою нітратною кислотою, а продуктом взаємодії нітратної кислоти з оцтовим ангідридом — ацетилнітратом CH_3COONO_2 . Тіофен неацидофобний, тому його можна пронітрувати нітратною кислотою за м'яких умов, однак частіше в реакції нітрування тіофену також застосовують ацетилнітрат. У результаті нітрування утворюються α -нітросполуки.



б) Сульфування. Для сульфування піролу та тіофену (ацидофобні речовини) замість сульфатної кислоти як електрофільний реагент використовують комплекс піридину з сульфур (VI) оксидом - піридинсульфотриоксид $C_5H_5N \cdot SO_3$. Цей сульфуєчий реагент було запропоновано радянським хіміком О.П. Терентьєвим у 1947 р. У процесі реакції утворюються α -сульфо кислоти.

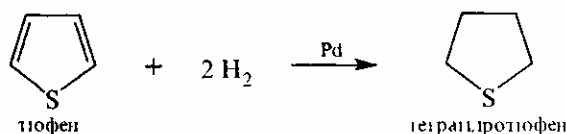


Тіофен легко сульфується концентрованою сульфатною кислотою. Реакція проходить на холоді, майже з кількісним виходом. У цій реакції тіофен значно більш реакційноздатний, ніж бензен, який з сульфатною кислотою за цих умов не реагує. Дану реакцію використовують при очистці технічного бензену від домішки тіофену.

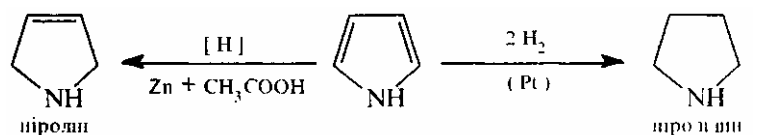


За хімічною будовою тетрагідрофуран являє собою циклічний етер. Ця мало реакційноздатна сполука широко використовується в органічному синтезі як розчинник.

Приєднання водню до тіофену в присутності паладієвого каталізатора відбувається значно легше, ніж до фурану (при кімнатній температурі та тиску 2-4 атм.). У процесі відновлення утворюється тетрагідротіофен.



Пірол, на відміну від фурану та тіофену, гідрується воднем у момент виділення, наприклад, дією цинку в оцтовій кислоті. При цьому проходить часткове відновлення кільця з утворенням ненасиченого гетероциклу - 2,5-дигідрогенпіролу (піроліну). Повне відновлення пірольного циклу відбувається при гідруванні над платиновим або паладієвим каталізатором. У результаті утворюється тетрагідрогенпірол (піролідин):

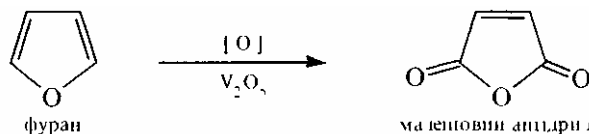


Піролін і піролідин є циклічними амінами та істотно відрізняються за хімічними властивостями від піролу.

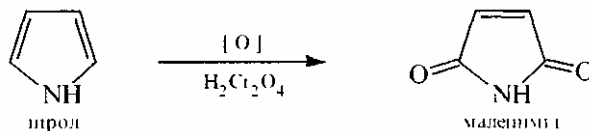
У молекулі піроліну неподілена пара електронів не спряжена з π -електронами подвійного зв'язку, тому він виявляє властивості амінів і ненасичених сполук. Піролідин же відноситься до насичених сполук - це типовий представник вторинних циклічних амінів. Піролідиновий цикл входить до складу багатьох природних сполук, таких, як алкалоїди, нікотин, кокаїн, атропін та ін.

4. Реакції окиснення. Фуран і пірол дуже чутливі до дії окислювачів і окиснюються вже киснем повітря. При окисненні відбувається розрив гетероциклічного ядра та утворюються полімерні сполуки.

Проте, пропускання суміші фурану з повітрям над каталізатором V₂O₅ при температурі 320°C приводить до утворення ангідриду малеїнової кислоти.



При окисненні піролу хромовою кислотою утворюється імід малеїнової кислоти.

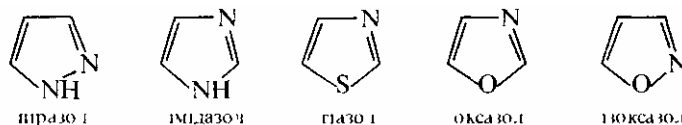


Тіофен дуже важко піддається окисненню.

5. Взаємні перетворення фурану, піролу та тіофену. Реакція проходить при температурі 450°C у присутності каталізатора Al₂O₃.

П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

Найважливішими представниками великої групи п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома гетероатомами є **піразол, імідазол, тіазол, оксазол та ізоксазол**.

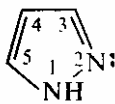


Оскільки в цих сполуках принаймні один з двох гетероатомів є Нітроген, вони дістали загальну назву **азоли**.

Усі наведені гетероцикли мають ароматичність. Неподілена пара електронів атома Нітрогену піридинового типу не бере участі в утворенні ароматичного секстету та надає гетероциклам основних властивостей. Крім того, атом Нітрогену піридинового типу маючи більшу електронегативність ніж атом Карбону, зменшує π-електронну густину на карбонових атомах циклу та тим самим знижує у порівнянні до фурану, піролу та тіофену реакційну здатність азолів у реакціях електрофільного заміщення.

Піразол

Способи добування

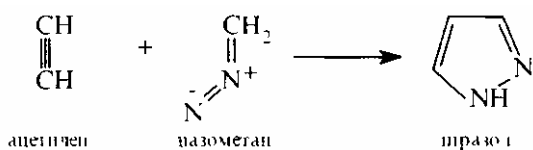


У природі піразол (1,2-діазол) та його похідні не зустрічаються.

З методів синтезу найважливішими є:

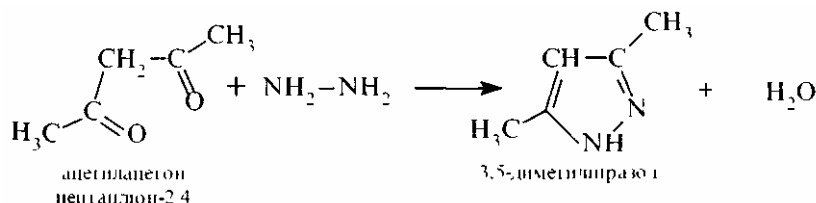
1. Приєднання діазоalkanів до ацетиленів. Реакцію використовують для

добування піразолу та його похідних. Піразол за цією реакцією добувають приєднанням діазометану до ацетилену:



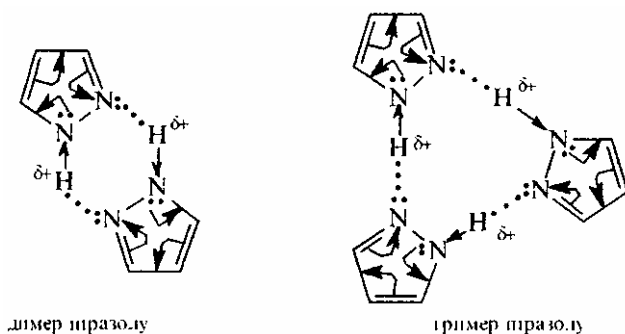
2. Взаємодія гідразину, алкіл- або арилгідразинів з 1,3-дикарбонільними сполуками. Цей спосіб частіше використовують для добування гомологів піразолу.

Так, при взаємодії гідразину з ацетилацетоном утворюється 3,5-диметилпіразол.



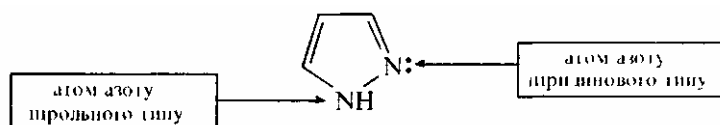
Фізичні властивості

Піразол - безбарвна кристалічна речовина (т.пл. 70°C, т.кип. 187°C) зі слабким запахом піридину: добре розчинна у воді, етанолі та ефірі. В неполярних розчинниках існує у формі димерів і тримерів через утворення міжмолекулярних водневих зв'язків:



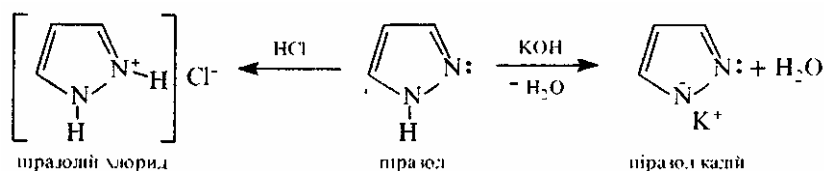
Хімічні властивості

1. Кислотність і основність. Кислотно-основні властивості піразолу зумовлені наявністю в його структурі атомів Нітрогену пірольного та піридинового типів:

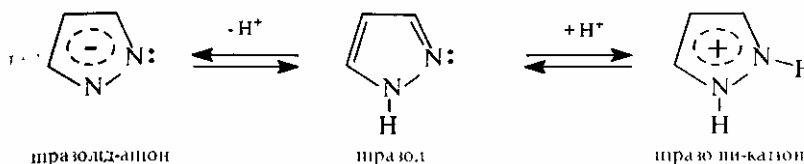


За рахунок атома Нітрогену піридинового типу піразол виявляє основні властивості, за рахунок атома Нітрогену пірольного типу слабкі кислотні властивості. Отже, піразол є амфотерною сполукою та здатний вступати в реакції як

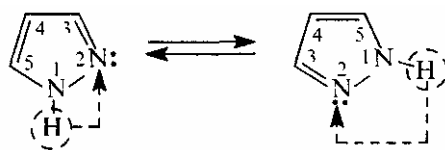
з мінеральними кислотами, так і з лугами, утворюючи при цьому солі, наприклад:



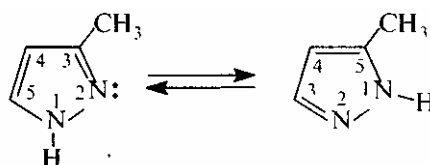
Солі піразолу вельми стійкі сполуки, їх стабільність зумовлена делокалізацією позитивного заряду між усіма атомами циклу в катіоні піразолію, або негативного заряду в піразолід-аніоні:



Наявність у молекулі піразолу рухомого атома Гідрогену NH-групі та основного центру - атома Нітрогену піридинового типу є причиною виникнення **прототропної**, або так званої **азольної таутомерії**. Прототропна таутомерія піразолу та його гомологів зумовлена переміщенням атома Гідрогену NH-групи до атома Нітрогену піридинового типу:



В результаті таутомерних перетворень положення 3 та 5 у молекулі піразолу рівноцінні. Так, 3-метилпіразол і 5-метилпіразол є таутомерними формами одної та тої самої сполуки:

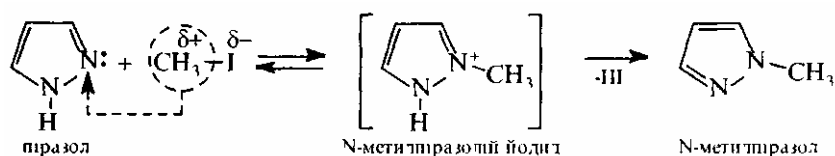


Причому, міграція атома Гідрогену відбувається настільки швидко, що виділити індивідуальні таутомери не виявляється можливим. Тому в назвах таких сполук поряд з цифрою, що вказує положення замісника, в дужках наводиться цифра, котра позначає можливість відліку від іншого, хімічно ідентичного азоту. Так, наведену вище сполуку називають 3(5)-метилпіразол.

2. Реакції з електрофільними реагентами. Через електроноакцепторний вплив атома Нітрогену піридинового типу реакційна здатність піразолу з

електрофільними реагентами зменшена. При цьому напрям реакцій залежить від природи атакуючого реагенту і умов їх проведення.

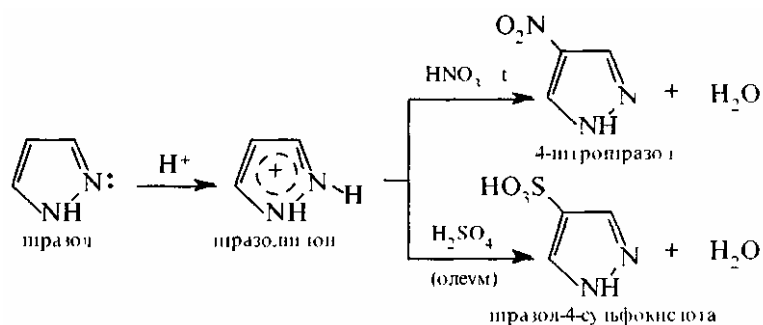
Алкилювання і ацилювання піразолу проходить звичайно з утворенням продуктів N-заміщення. Так, при взаємодії піразолу з йодометаном у нейтральному або лужному середовищі утворюється N-метилпіразол:



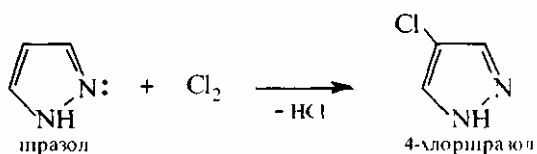
Спочатку електрофільний реагент CH_3I атакує атом Нітрогену піридинового типу молекули піразолу з утворенням солі - N-метилпіразоліййодиду, яка відщеплює HI , перетворюючись на кінцевий продукт реакції. Ця реакція проходить з переносом реакційного центру.

Аналогічно відбувається ацилювання піразолу.

Реакції з сильними електрофільними реагентами (нітрування, сульфкування, галогенування) відбуваються з утворенням продуктів заміщення по атому Карбону в положенні 4 (найвіддаленіше від атомів Нітрогену положення). Оскільки піразол не виявляє ацидофобних властивостей, нітрування та сульфкування його проводять концентрованими нітратною та сульфатною кислотами відповідно. Обидві реакції проходять через стадію утворення неактивного катіона піразолію:

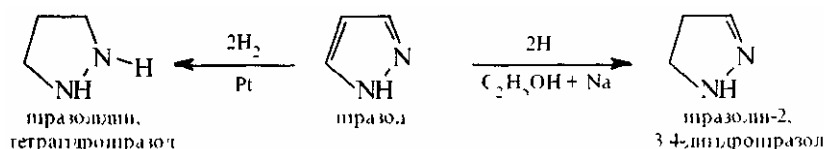


Галогенування піразолу відбувається порівняно легко:



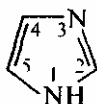
3. Реакції відновлення. При відновленні піразолу воднем у момент виділення ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{Na}$) утворюється частково гідрований продукт **піразолін**. Гідрування в присутності каталізатора приводить до утворення повністю гідрованого похідного

піразолідину:



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

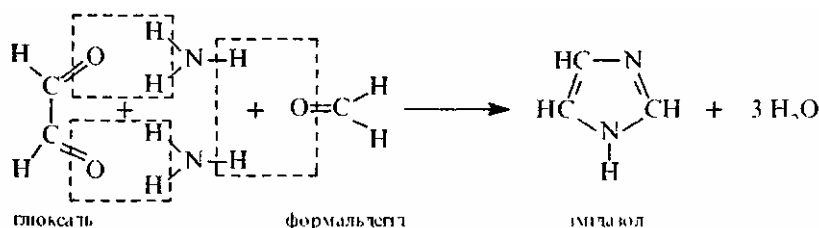
Імідазол



Імідазол (1,3-діазол) є ізомером піразолу. Він являє собою ароматичну систему, в якій атоми Нітрогену (пірольного та піридинового типів) знаходяться в положенні 1,3.

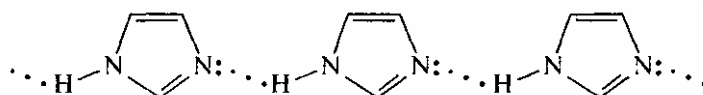
Способи добування

Імідазол і його похідні найчастіше добувають взаємодією 1,2-дикарбонільних сполук, амоніаку і альдегідів. Імідазол синтезують з гліоксалю, амоніаку та формальдегіду:



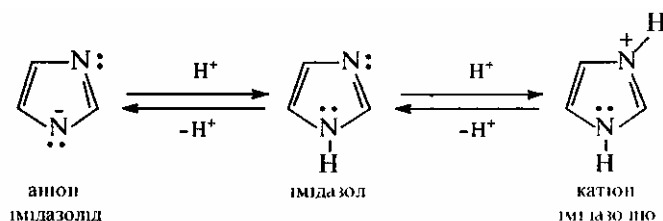
Фізичні властивості

Імідазол - безбарвна кристалічна речовина (т. пл. 90°C , т. кип. 256°C), добре розчинна у воді, етанолі та ефірі. В неполярних розчинниках імідазол утворює міжмолекулярні водневі зв'язки, причому, на відміну від піразолу, асоціати мають лінійну структуру:



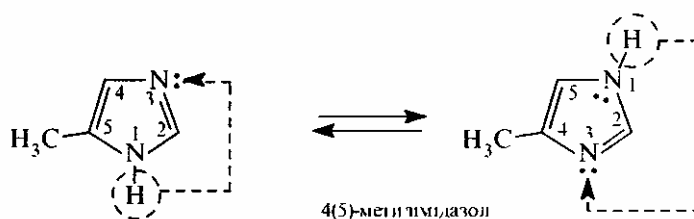
Хімічні властивості

За реакційною здатністю імідазол має багато спільного з піразолом. Подібно до піразолу, він є амфотерною сполукою, виявляючи за рахунок атома Нітрогену пірольного типу слабкі кислотні властивості, а азоту піридинового типу - основні:



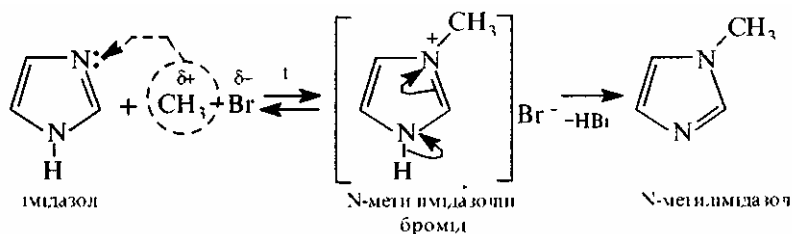
Однак, імідазол у порівнянні з піразолом є сильнішою основою.

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

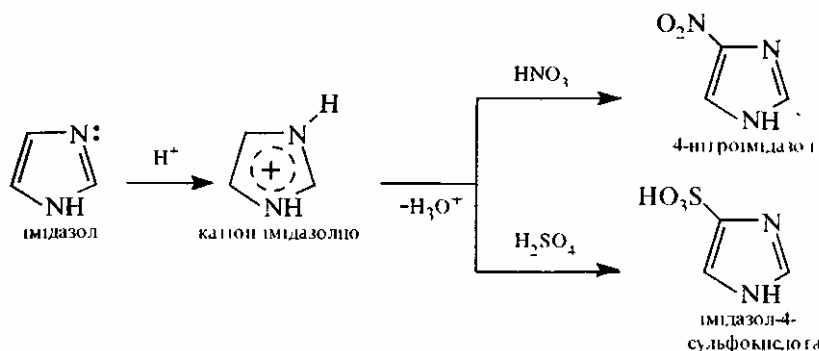


Слід відмітити, що електроноакцепторні замісники ($-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{Cl}$ та ін.) зміщують таутомерну рівновагу в бік чотиризаміщеного ізомеру.

Подібно до піразолу поводиться імідазол і в реакціях з електрофільними реагентами. Так, реакції алкілювання і ацилювання проходять за участю гетероатомів:

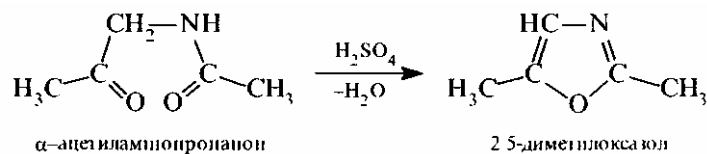


Нітрування та сульфування іде переважно у положеннях 4 та 5 імідазольного циклу. Ці реакції проходять насилу внаслідок утворення в кислому середовищі малоактивного катіона імідазолію:



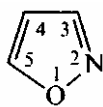
З бромом у воді, хлороформі або ефірі та йодом у водному розчині лугу

піридинового типу оксазоли виявляють слабкі основні властивості. Для синтезу оксазолів широко застосовують метод циклодегідратації α -ацетиламінокетонів у присутності мінеральних кислот, частіше H_2SO_4 :



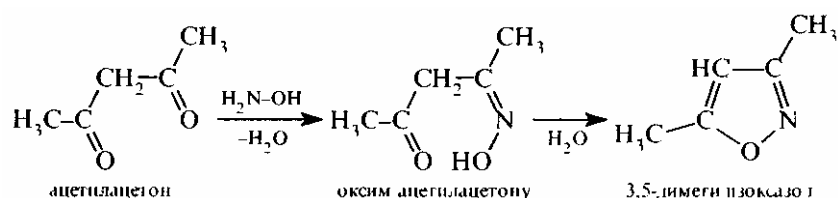
Серед похідних оксазолу відомі речовини, що виявляють жарознижуючу, анальгетичну, антибактерійну та снотворну дію.

Ізоксазол



Ізоксазол (1,2-оксазол) - безбарвна рідина (т. кип. 95°C), обмежено розчинна у воді, добре розчинна в органічних розчинниках. Ізоксазол виявляє ароматичні властивості. Реакції електрофільного заміщення (галогенування, нітрування, сульфування) проходять переважно в положенні 4, котре найменш піддане впливу гетероатомів. Аналогічно оксазолу, ізоксазол є слабкою основою.

Загальним методом добування ізоксазолу та його похідних є реакція 1,3-дикарбонільних сполук з гідроксиламіном:



Кільце ізоксазолу входить у структуру ряду лікарських препаратів, зокрема, антибіотиків оксациліну та диклоксациліну, протитуберкульозного препарату **циклосерину**:

