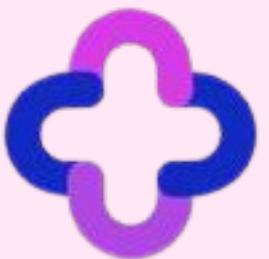
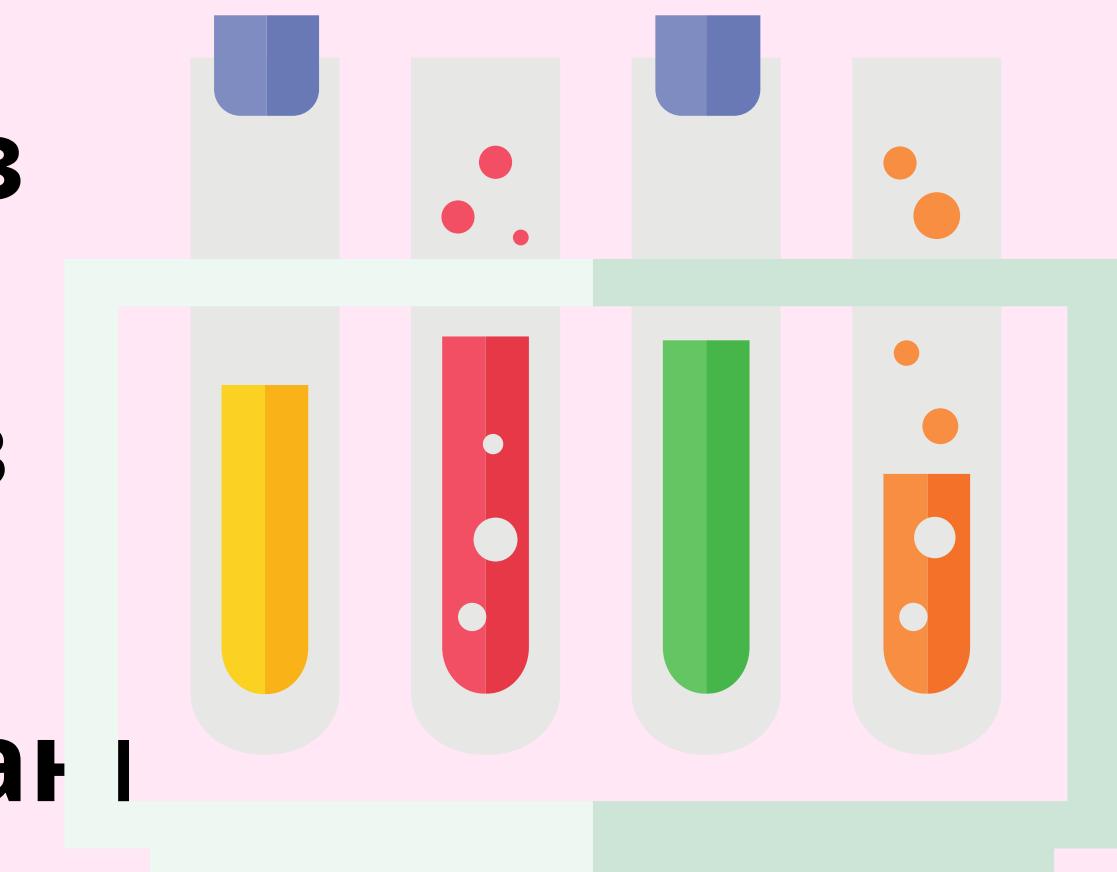


ПІДРОЗДІЛ: Гетероциклічні сполуки

ТЕМА:

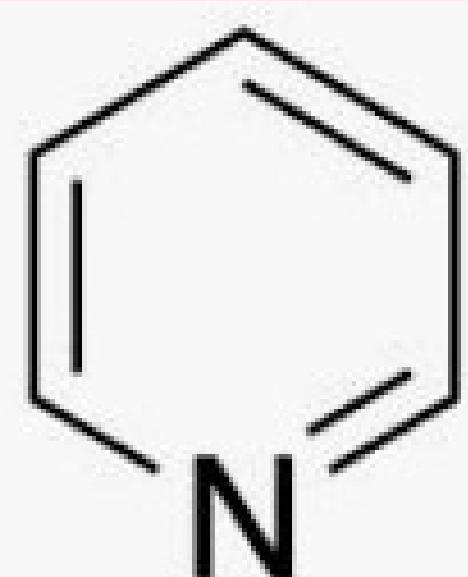
- Шестиленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом: піридин, імідин, імідзин, імідзимідин, імідзимідзин, імідзимідзимідин, імідзимідзимідзин, імідзимідзимідзимідин, імідзимідзимідзимідзин та іх гідроформи та гідроаналоги
- Шестиленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами: піриазин, піримідин, піразин, тіазин та їх гідровані та аналоги



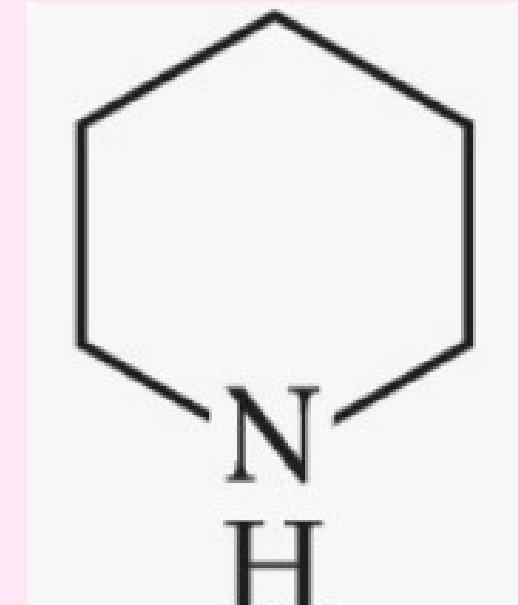
ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом — це органічні сполуки, у молекулах яких утворено шестичленний цикл, що містить один атом іншого елемента (гетероатом) — **найчастіше Нітроген (N)** — замість одного з атомів Карбону.

До таких сполук належать:



Піридин (C_5H_5N) — ароматичний гетероцикл, структурно подібний до бензену, але з одним атомом азоту в кільці;



Піперидин ($C_5H_{11}N$) — насыщений (неароматичний) аналог піридину, що утворюється шляхом його гідрування.



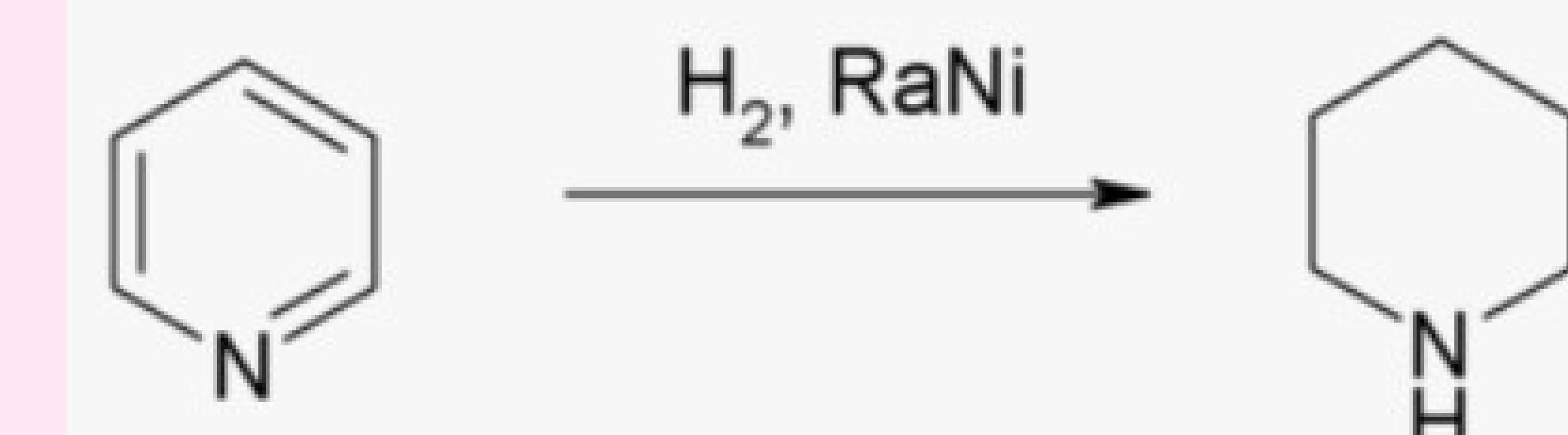
ПІРИДИН і

◆ 1. Загальні властивості

Піридин (C_5H_5N) — це шестичленний ароматичний гетероцикл, у якому один атом Карбону замінений на атом Нітрогену (N).

Структурно — аналог бензену, але замість одного CH — атом N.

Піперидин ($C_5H_{11}N$) — це гідрований (насичений) аналог піридину, тобто циклічна аміна (всі зв'язки — одинарні).



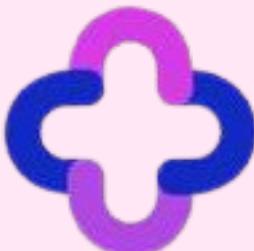
◆ 2. Будова та ароматичність

* Піридин

- Молекула **планарна**, містить **6 π-електронів**, що забезпечує ароматичність (правило Хюкеля, $4n+2 = 6$).
- Атом N входить до π-системи, але його вільна пара електронів не бере участі в ароматичності → доступна для реакцій.
- Завдяки цьому **піридин основніший, ніж бенzen**.

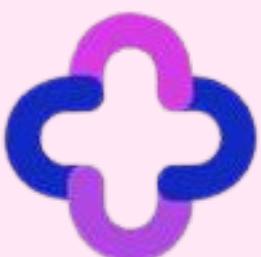
† Піперидин

- **Гідррований піридин**, неароматичний, але сильніша основа, бо вся пара електронів азоту доступна для протонування.
- Нагадує аліфатичну аміну за властивостями.



◆ 3. Фізичні властивості

Властивість	Піридин	Піперидин
Агрегатний стан	Безбарвна рідина	Безбарвна рідина
Запах	Різкий, неприємний (рибний)	Гострий аміачний
Розчинність	Добре у воді та органічних розчинниках	Добре у воді
Температура кипіння	115°C	106°C



◆ 4. Хімічні властивості



1 Основність:

слабка основа, утворює солі з **ПІРИДИН** $C_5H_5N + HCl \rightarrow [C_5H_5NH]Cl$

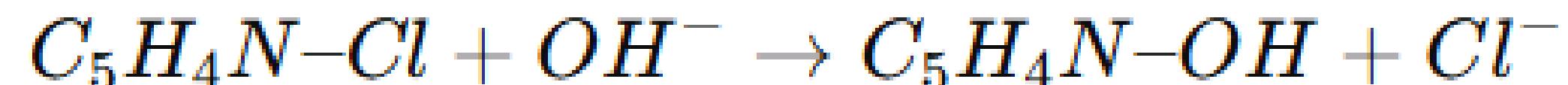
кислотами → слабший за аліфатичні амінами

2 Реакції електрофільного заміщення:

через електронегативність N кільце бідне електронами,
тому заміщення відбувається в мета-положення (3-тє
місце);

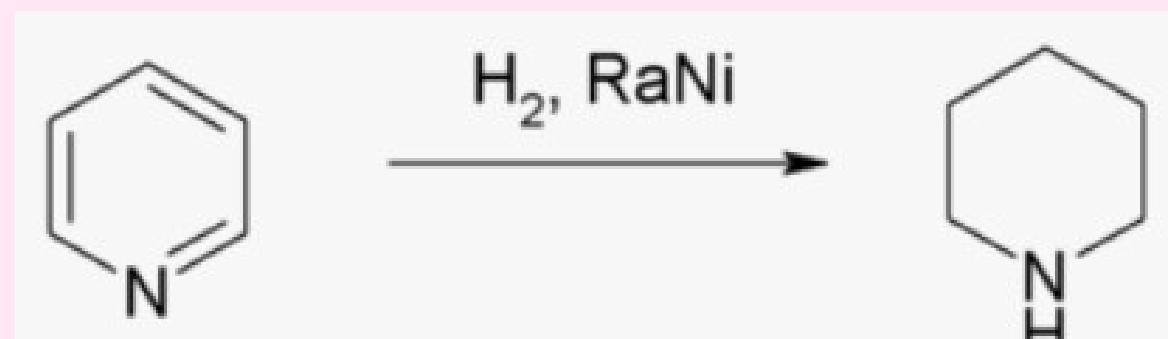
3 Реакції нуклеофільного заміщення:

можливі легше, ніж у бензені (через наявність
N):



4 Відновлення:

при гідруванні → піперидин
($C_5H_{11}N$):





- 1 Основні властивості:
- # ПІПЕРИДИН
- сильна основа ($pK_a \approx 11,2$);
легко утворює солі з
кислотами:



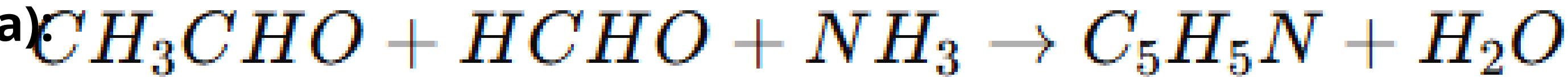
- 2 Реакції алкілювання, ацилювання, нітрозування — як у вторинних амінів.
- 3 Окиснення:
руйнує цикл \rightarrow утворення аміносполук та кислот.



◆ 5. Отримання Піридин

1 З ацетальдегіду, формальдегіду та аміаку (реакція

Геммінга):



2 З піридинових основ кам'яновугільної смоли (промислове



1 Гідрування піридину (кatalітично):



◆ 6. Біологічне та фармацевтичне значення

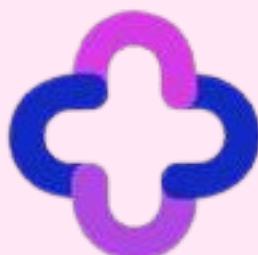
Сполука	де зустрічається	Значення
Піридин	Вітаміни (нікотинамід, нікотинова кислота), нікотин, коферменти (NAD^+ , NADP^+)	Компонент біологічно активних молекул
Піперидин	Морфін, піперазин, анестетики, антипаразитарні	Базова структура багатьох ЛЗ





Асоціації для запам'ятовування

Об'єкт	Асоціація	Як запам'ятати
Піридин	«Пір-Н» = бензен + N	схожий на бензен, але з азотом
Піперидин	«Піридин, що випив H ₂ »	повністю насычений гідрогеном
Ароматичність	«6 π-електронів»	правило Хюкеля
Основність	Піперидин > Піридин	бо N вільніший
Реакції	Піридин — нуклеофільні, не електрофільні	N забирає електрони з кільця





ТЕСТИ КРОК-1

1 Яка сполука є гетероциклічною, ароматичною і містить один атом азоту?
(приклади)

- A. Пірол
- B. Імідазол
- C. Піперидин
- D. Піридин
- E. Піразол

Пояснення:

Піридин – шестиценний ароматичний гетероцикл із N.
2 При гідруванні піридину

утворюється:

- A. Пірол
- B. Піперидин
- C. Піримідин
- D. Піразин
- E. Піридин-1-оксид



3 Основність якої сполуки вища?

- A. Піридин
- B. Піперидин

C. Анілін

D. Пірол

4 У піридині електрофільне заміщення відбувається переважно

в:

A. 2-позицію

B. 4-позицію

C. 3-позицію (м- положення)

D. 5-позицію

5 Який біологічно важливий кофермент містить піридинове кільце?

A. ФАД

B. НАД⁺ / НАДФ⁺

C. ТПФ

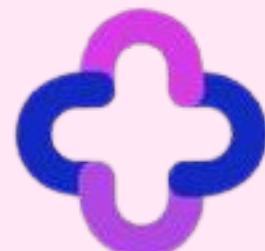
D. Біотин





Короткий підсумок для

Показник	Піридин	Піперидин
Формула	C_5H_5N	$C_5H_{11}N$
Ароматичність	Так	Ні
Тип сполуки	Ароматичний гетероцикл	Гідррований аналог (цикламін)
Гетероатом	N	N
Реакції	Нуклеофільні заміщення	Як у вторинних амінів
Основність	Слабка	Сильна
Біозначення	NAD^+ , вітамін В ₃ , нікотин	Морфін, піперазин
Отримання	З ацетальдегіду, формальдегіду і NH ₃	Гідрування піридину



ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ: ПІРИДАЗИН, ПІРИМІДИН, ПІРАЗИН, ТІАЗИН ТА ЇХ ГІДРОВАНІ АНАЛОГИ

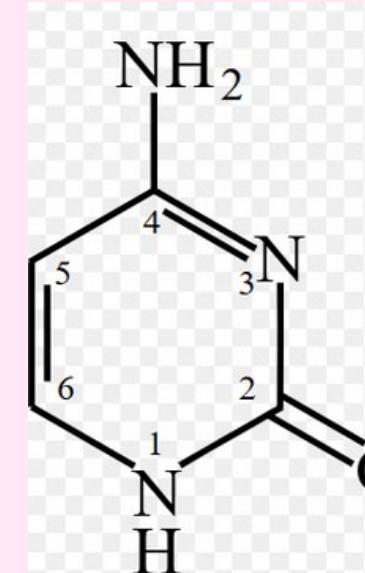
◆ ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Шестиленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами — це органічні циклічні сполуки, у яких у шестиленному кільці замість двох атомів Карбону містяться два гетероатоми, найчастіше Нітроген (N), рідше — Оксиген (O) або Сульфур (S).

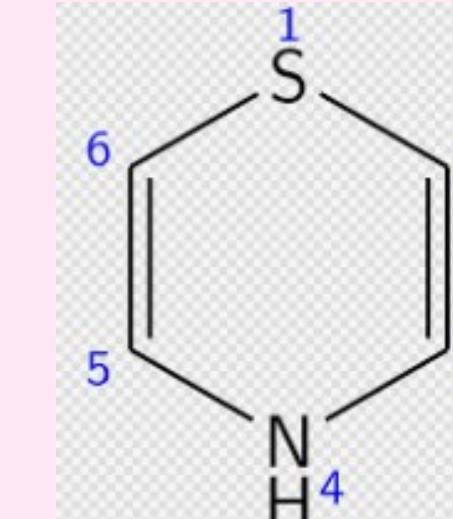
Вони можуть бути ароматичними (якщо містять π-електронну систему) або насищеними (гідреваними) — їхні гідрогенізовані аналоги.



піридахи
н



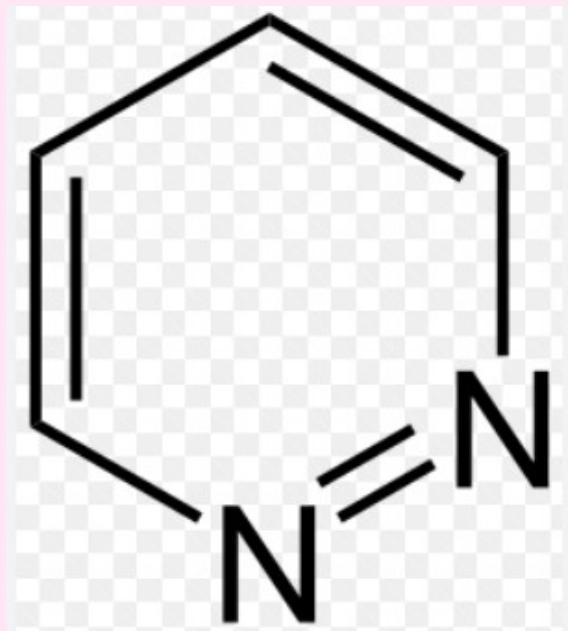
піриміди



тіази



◆ 1. ПІРИДАЗИН ($C_4H_4N_2$)



◆ ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Піридазин ($C_4H_4N_2$) — це шестичленна ароматична гетероциклічна сполука, що містить два атоми азоту (N), розташовані поруч у положеннях 1 і 2 у кільці.

◆ Це представник азинових гетероциклів — родини ароматичних сполук, подібних до піридину, але з кількома атомами N.

■ БУДОВА І АРОМАТИЧНІСТЬ

Формула: $C_4H_4N_2$

Кільце: шестичленне, планарне, має 6 π-електронів, що відповідає правилу Гюккеля ($4n + 2$, де $n=1$).

→ тому піридазин — ароматична сполука.





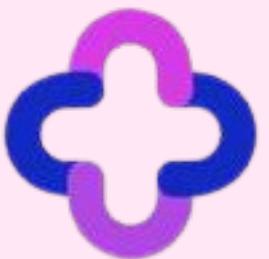
ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Властивість	Характеристика
Агрегатний стан	Безбарвна рідина або кристалічна речовина
Запах	Слабкий, специфічний
Розчинність	Добре розчиняється у воді, спиртах, полярних розчинниках
Кислотно-основні властивості	Слабка основа ($pK_b \approx 8-9$)
Ароматичність	Так, стабільна π -система



ХІМІЧНІ

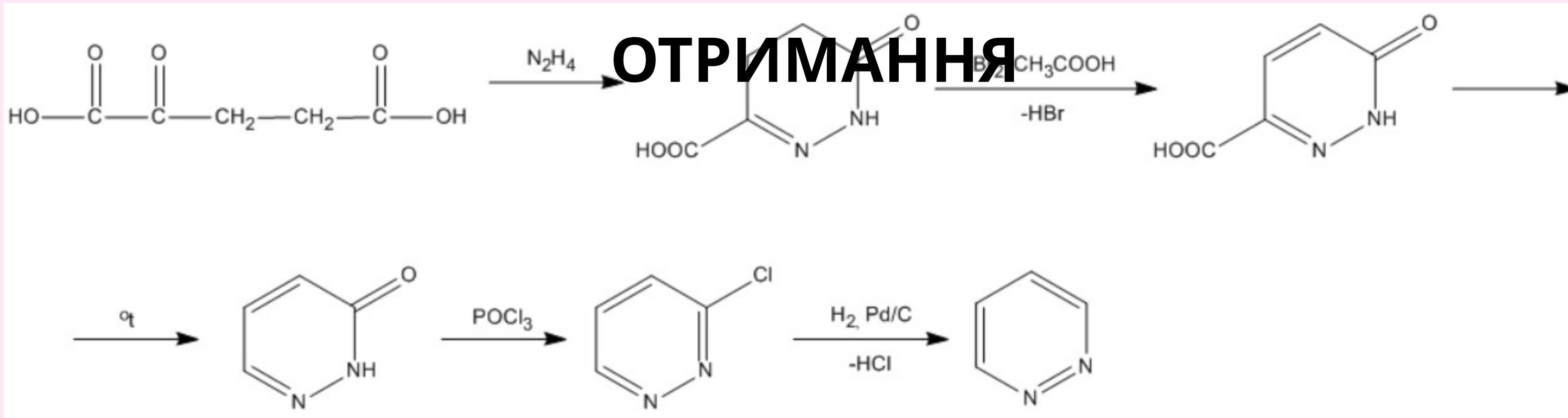
- Електрофільне заміщення ~~вугільності~~ — тому що два атоми азоту зменшують електронну густину кільця.
→ Реакції типу нітрування, галогенування йдуть важко.
- Нуклеофільне заміщення — навпаки, можливе легше, бо атоми N «тягнуть» електрони, роблячи кільце більш електрофільним.
- Відновлення (гідрування)
→ утворюються гідровані аналоги — піперазини (неароматичні цикли).
- Окиснення — стійкий до м'яких окисників.





ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.

ОТРИМАННЯ



БІОЛОГІЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

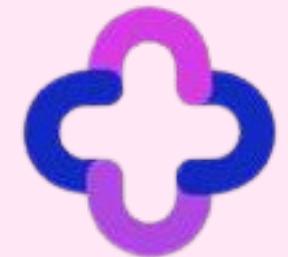
Піридинове кільце часто входить до складу біологічно активних молекул, особливо лікарських засобів.



Використання:

Фармакологія:

основа деяких гіпотензивних засобів (наприклад, гідралазин);
присутній у структурах протизапальних, протимікробних і протипухлинних
препаратів.



ГІДРОВАНІ АНАЛОГИ

- При гідруванні (додаванні H_2) ароматичність зникає.
- Утворюються сполуки типу дигідропіридину, тетрагідропіридину або гексагідропіридину (піперазину).
- Піперазин — відомий лікарський препарат (антигельмінтний засіб).

АСОЦІАЦІЇ ДЛЯ ЗАПАМ'ЯТОВУВАННЯ

Асоціація	Пояснення
 «Піридин — два сусіди N»	бо обидва атоми азоту стоять поруч (1,2)
 «Гіпотензивний брат піридину»	структура схожа на піридин, але з двома N — тому діє у фармі
 «Менше електронів — менше реакцій з електрофілами»	два N знижують електронну густину кільця
 «Піридин → гідралазин»	запам'ятай через ліки від тиску





ПОРІВНЯННЯ З ІНШИМИ N₂- ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

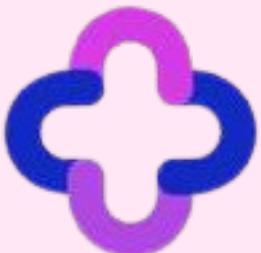
Сполука	Положення атомів N	Приклад
Піридазин	1,2	гідралазин (гіпотензивний засіб)
Піримідин	1,3	цитозин, тимін, урацил
Піразин	1,4	піразинамід (протитуберкульозний засіб)



ТЕСТИ КРОК 1 (типові запитання)

1. До ароматичних гетероциклів з двома атомами азоту, розташованими в положеннях 1 і 2, належить:

- A. Піridин
- B. Піразин
- C. Піридазин
- D. Піримідин
- E. Тіазин



2. Вкажіть, яка сполука є попередником гіпотензивного препарату гідралазину:

- A. Піридин
- B. Піридазин

C. Піразин

D. Піримідин

E. Імідазол

3. Для піридазину характерне:

- A. Легке нітрування
- B. Важке електрофільне заміщення

C. Легке окиснення

D. Відсутність ароматичності

E. Високі основні властивості



ПІРИМІДИН

◆ ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Піримідин ($C_4H_4N_2$) — це шестичленна ароматична гетероциклічна сполука, що містить два атоми азоту (N), розташовані через один атом вуглецю, тобто в положеннях 1 і 3.

◆ Відноситься до азинових гетероциклів, подібних до піридину та піридазину, але відрізняється розташуванням атомів азоту



БУДОВА І АРОМАТИЧНІСТЬ

Молекулярна формула: $C_4H_4N_2$

Кільце: шестичленне, плоске, ароматичне (6 π -електронів \rightarrow правило Гюкеля).

Атоми N у положеннях 1 і 3 зменшують електронну густину в кільці \rightarrow слабкоосновна сполука.





ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Властивість	Характеристика
Агрегатний стан	Безбарвна кристалічна речовина
Запах	Без запаху
Розчинність	Розчиняється у воді, спиртах, слабких кислотах
Ароматичність	Так (6 π-електронів)
Кислотно-основні властивості	Дуже слабка основа ($pK_b \approx 9-10$)
Температура плавлення	$\approx 20-22$ °C



ХІМІЧНІ

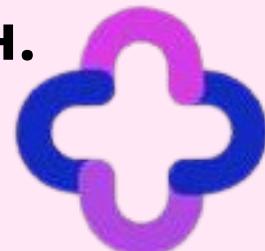
- Електрофільне заміщення важко відбувається,
— через електронноакцепторний вплив двох атомів азоту, які знижують електронну густину в кільці.

Реакції нітрування, галогенування проходять у жорстких умовах.

- Нуклеофільне заміщення — легше, ніж у піридину,
— завдяки наявності двох N, які поляризують кільце.
- Відновлення (гідрування)

→ утворюються гідровані похідні — дигідропіримідин, тетрагідропіримідин, гексагідропіримідин.

- Взаємодія з кислотами
— утворює нестійкі солі (через слабку основність).



БІОЛОГІЧНЕ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Піrimідинове кільце — основа життя!

Воно входить до складу азотистих основ нуклеїнових кислот (ДНК і РНК).

Азотиста основа	Формула	Біологічна роль
Цитозин	$C_4H_5N_3O$	ДНК і РНК
Тимін	$C_5H_6N_2O_2$	Тільки ДНК
Урацил	$C_4H_4N_2O_2$	Тільки РНК

 Усі вони
— похідні
піrimідину.

МЕДИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ Похідні піrimідину — найважливіші біологічно активні ЗНАЧЕННЯ

Клас сполук	Представник	Застосування
Азотисті основи	Цитозин, тимін, урацил	Компоненти ДНК/РНК
Коензими	ТПФ (тіамінпірофосфат), ФАД, НАД	Метаболізм
Вітаміни	Вітамін В ₁ (тіамін)	Кофермент
Препарати	Барбітурати (фенобарбітал, барбаміл)	Снодійні, протисудомні засоби
Противірусні	Азидотимідин (AZT)	Антиретровірусна терапія (ВІЛ)





ГІДРОВАНІ

Аналог	Формула	Застосування
Дигідропіrimідин	$C_4H_6N_2$	Проміжна сполука
Гексагідропіrimідин	$C_4H_{10}N_2$	Проміжна сполука
Барбітурати (оксопохідні)	$C_4H_3N_2O_2$	Медичне застосування (снодійні, протиепілептичні)



АСОЦІАЦІЇ ДЛЯ

Асоціація	Пояснення
«Піrimідин — це ДНК-основа»	Входить до складу цитозину, тиміну, урацилу
«Барбітурати — піrimідинові снодійні»	Фенобарбітал — класичний приклад
«1 і 3 — позиції N, як сходинки драбини ДНК»	Допомагає запам'ятати розташування азотів
«Два N — дві точки для взаємодії»	тому багато похідних у біохімії
«Піrimідин — розум у ДНК»	бо несе генетичну інформацію





ПОРІВНЯННЯ З ІНШИМИ N₂-

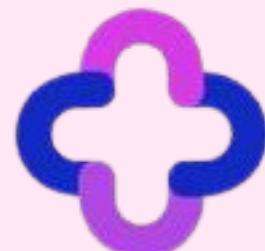
Сполука	Положення атомів N	Приклади	Біозначення
Піридазин	1,2	Гідралазин	Гіпотензивний засіб
Піримідин	1,3	Тимін, цитозин, урацил	Компоненти ДНК/РНК
Піразин	1,4	Піразинамід	Протитуберкульозний засіб



ТЕСТИ КРОК 1 (типові)

1. До складу азотистих основ ДНК **надежить** сполука, що містить два атоми азоту в положеннях 1 і 3 гетероциклу. Вкажіть цю сполуку:

- A. Піридин
- B. Піразин
- C. Піримідин
- D. Піридазин
- E. Імідазол



3. Яка з наведених сполук є структурною основою барбітуратів?

- A. Піридин**
- B. Імідазол**
- C. Піримідин**
- D. Тіофен**
- E. Фуран**

4. Для піримідину характерно:

- A. Труднощі в реакціях електрофільного заміщення**
- B. Висока основність**
- C. Відсутність ароматичності**
- D. Наявність трьох атомів азоту**
- E. Відсутність біологічного значення**



ТІАЗИ

◆ ЗАГАЛЬНА ХАРДТЕРИСТИКА

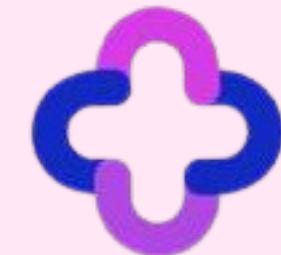
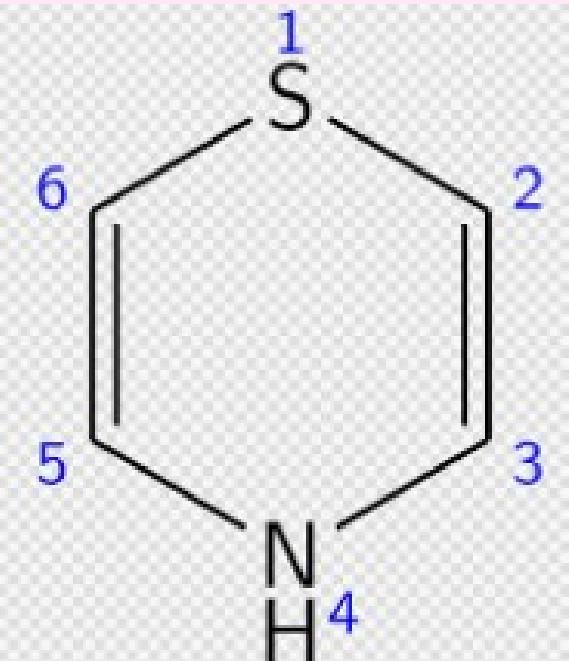
Тіазин (C_4H_5NS) — це шестичленна ароматична гетероциклічна сполука, яка містить два гетероатоми — **сірку (S)** і **азот (N)** у кільці.

Він є представником шестичленних гетероциклів із двома гетероатомами різної природи.

✖ Існує три ізомери тіазину, залежно від розташування атомів S і N:

- 1,2-Тіазин
- 1,3-Тіазин
- 1,4-Тіазин

Найбільш важливим у біологічному та фармацевтичному відношенні є 1,4-тіазин, оскільки його похідні мають виражену фармакологічну активність.





БУДОВА І АРОМАТИЧНІСТЬ

Молекулярна формула: C_4H_5NS

Кільце: шестичленне, містить подвійні зв'язки, може бути ароматичним (при наявності 6 π-електронів).

Ароматичність — за рахунок спільної π-системи, що включає неподілені електрони атомів N і S.

Гетероатоми:

N — слабкоосновний, бере участь у резонансі;

S — менш електронегативний, поляризує кільце та стабілізує ароматичну систему.



ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Властивість	Характеристика
Агрегатний стан	Безбарвна або слабко жовта рідина
Запах	Слабкий, сірководневий
Розчинність	Добре розчиняється в органічних розчинниках
Ароматичність	Так (6 π-електронів)
Основність	Слабка (менша, ніж у піридину)
Температура кипіння	≈ 120–130 °C



ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

- Електрофільне заміщення — ускладнене, бо атоми S і N відтягають електрони з кільця → воно збагачене електроноакцепторними центрами.
- Нуклеофільне заміщення — можливе при наявності електронодефіцитних атомів C у кільці.
- Відновлення (гідрування) → утворюються гідровані аналоги:

Тетрагідротіазин (C_4H_9NS)

Гексагідротіазин ($C_4H_{11}NS$)

- Окиснення → сірка може окислюватися до сульфоксиду або сульфону.

Реакції з кислотами → утворює нестійкі солі, які легко розкладаються.



ГІДРОВАНІ АНАЛОГИ ТА ЇХ

ННЯ

Сполука	Формула	Біологічне значення
1,4-Тетрагідротіазин	C_4H_9NS	Проміжна сполука
1,4-Гексагідротіазин	$C_4H_{11}NS$	Основа для синтезу лікарських засобів
1,4-Бензотіазин	C_7H_7NS	Компонент у фармацевтичних структурах (анальгетики, діуретики)





МЕДИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Похідні тіазину — надзвичайно важливі в фармацевтиці, особливо 1,4-тіазину.

Клас препаратів	Представник	Дія	БІВ:
Фенотіазини	Хлорпромазин, Тріфазин	Антисихотичні (нейролептики)	
Тіазидні діуретики	Гіпотіазид, Діхлотіазид	Сечогінні засоби	
Антидепресанти	Іміпрамін (трициклічний)	Психотропна дія	
Протигельмінтні	Тіабендазол	Проти паразитів	
Антибактеріальні	Сульфаніламіди тіазинової серії	Протимікробна дія	



БІОХІМІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Тіазинове кільце входить до складу вітаміну В₁ (тіамін, або антиневритний вітамін) → у складі коензimu тіамінпірофосфату (ТПФ), який бере участь у вуглеводному обміні.

Це надає тіазинам величезного метаболічного значення у клітинному диханні.





АСОЦІАЦІЇ ДЛЯ

Асоціація

«Тіазин — вітамін мозку»

Пояснення

входить у структуру вітаміну В₁ (тіамін)

«Тіазин — психіатр»

основа антипсихотиків (фенотіазини)

«Тіазин — сечогінний»

утворює основу тіазидних діуретиків

«S i N — союз сірки та азоту»

об'єднання двох гетероатомів у кільці

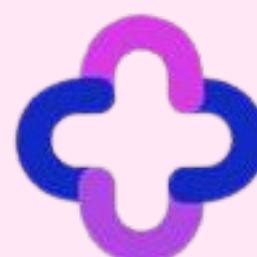
«Ароматичне, але терапевтичне»

багато фармацевтичних сполук мають ароматичне кільце тіа-



ПОРІВНЯННЯ ІЗ ІНШИМИ N,S-ГЕТЕРОЦИКЛІМА

Сполука	Атоми гетероелементів	Приклади	Біозначення
Тіазол (5-членне кільце)	1 N + 1 S	Вітамін В ₁ (тіамін)	Коензим
Тіазин (6-членне кільце)	1 N + 1 S	Хлорпромазин, гіпотіазид	Ліки
Бензотіазин	Тіазин + бенzen	Тріфтазин	Антипсихотик





ТЕСТИ КРОК 1 (типові

1. До складу тіаміну входить гетероцикл, що містить атоми азоту і сірки. Вкажіть цей гетероцикл:

A. Іміазол

B. Піридин

C. Тіазол

D. Тіазин

E. Піримідин

 Але! Тіазин — близький «старший брат» тіазолу, обидва містять S і N.

2. До якої групи належить гетероцикл, що входить до складу антипсихотичних засобів типу хлорпромазину?

A. Піразини

B. Піримідини

C. Тіазини

D. Піридини

E. Оксазоли



3. Тіазидні діуретики (гіпотазид) структурно є похідними:

- A. Піридину
- B. Піримідину
- C. Тіазину
- D. Тіазолу

4. Який гетероцикл одночасно містить атоми азоту й сірки у шестичленному кільці?

- A. Тіазол
- B. Тіазин
- C. Піримідин
- D. Оксазин
- E. Піразин



