

МОДУЛЬ
Гетероциклические соединения
(гетероциклы)
Лекция
Классификация, номенклатура,
строение и значение
гетероциклов

Гетероциклическими называют соединения, молекулы которых содержат циклы, включающие наряду с атомами углерода один или несколько гетероатомов (азота, серы, кислорода и др.).

Гетероциклы – самый многочисленный класс органических соединений, включающий около $2/3$ всех известных природных и синтетических органических веществ. К гетероциклам относятся многие алкалоиды, витамины, природные пигменты. Они являются структурными фрагментами молекул нуклеиновых кислот и белков. Более 60% наиболее известных и широко употребляемых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями.

Атомы других элементов называют гетероатомами (от греч. *hýteros* – «другой», «иной»). В настоящее время получены гетероциклические соединения с самыми разнообразными атомами, но наиболее изучены те, которые содержат азот, кислород и серу.

Классификация

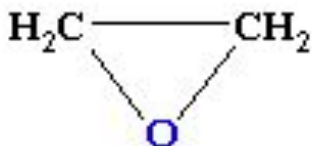
Гетероциклы классифицируют по следующим основным признакам:

по природе и числу гетероатомов;

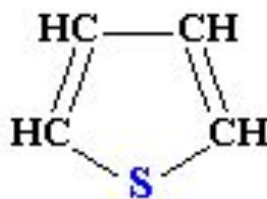
по размеру цикла;

по степени ненасыщенности.

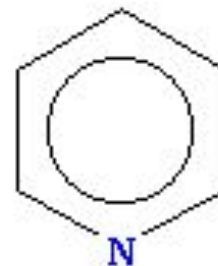
Гетероциклические соединения



Этиленоксид
(эпоксид)



Тиофен



Пиридин

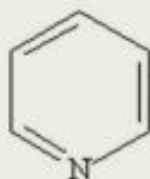
Классификация ГЦС

Гетероциклы классифицируют по следующим основным признакам:

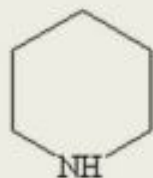
- по природе и числу гетероатомов (простые и сложные)



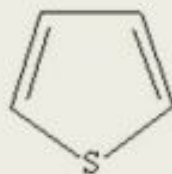
фуран



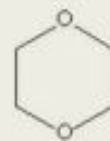
пиридин



пиперидин



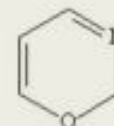
тиофен



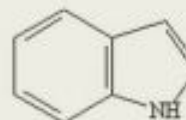
диоксан



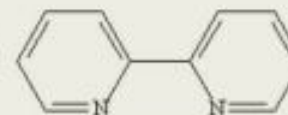
тиазол



оксазин



индол



бипиридил



краун-эфир

Простые ГЦС
(моноядерные)

Сложные ГЦС

🌿 по степени ненасыщенности – насыщенные (пиперидин, диоксан), ненасыщенные (фуран, пиридин, тиофен) и ароматические гетероциклы

🌿 по числу циклических фрагментов в молекуле - моноциклические (моноядерные) и полициклические (полиядерные). Причем, циклы могут быть конденсированные (содержать два общих атома, например, индол), либо соединенные простой связью (например, бипиридил). В природе наиболее распространены пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, а также кислород и серу.

Моноциклические ГЦС - все простые ГЦС ; из сложных - диоксан, тиазол, оксазин.

Полициклические ГЦС - индол, бипиридин (бициклические) , порфин и его производные (тетрациклические)

🌿 **краун-эфир**ы (crown англ. – корона), содержащие свыше четырех гетероатомов и более десяти звеньев в структуре цикла (звеном называют фрагмент из двух химически связанных атомов (рис. 2).

Наибольшее распространение в природе имеют **пяти- и шестичленные гетероциклы**, содержащие в качестве гетероатомов **азот, а также кислород и серу**.

По степени ненасыщенности различают **насыщенные, ненасыщенные и ароматические гетероциклы**.

Гетероциклы неароматического характера по своим свойствам сходны с соответствующими ациклическими соединениями (аминами, амидами, простыми и сложными эфирами и т.д.). 5- и 6-членные гетероциклы, замкнутая сопряженная система которых включает $(4n + 2)$ электронов, обладают ароматическим характером. **Такие соединения по свойствам родственны бензолу и относятся к ароматическим гетероциклическим соединениям**. Для них, как и для бензоидных систем, наиболее характерны реакции замещения. При этом гетероатом выполняет роль “внутренней” функции, определяющей скорость и направление реакций замещения.

Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе.

Многообразие гетероциклических соединений обусловлено

1. числом и характером гетероатомов в молекуле
2. размером цикла
3. степенью ненасыщенности, которая определяет наличие или отсутствие ароматичности
4. возможностью существования конденсированных структур

Номенклатура гетероциклов

Систематическая номенклатура, наиболее широко используемая для моноциклических гетероциклов, основана на системе, введенной Ганчем и Видеманом еще в **XIX** веке. С тех пор она несколько раз пересматривалась и расширялась. **Современная** версия этой системы (расширенная или пересмотренная система Ганча-Видемана) опубликована в 1983 г. и известна как «Рекомендации 1982» IUPAC (“Revision of the extended Hantzsch-Wideman system of nomenclature for heteromonocycles”).

По этой системе название гетероцикла строится путем объединения стандартного *префикса* или *префиксов* (так называемых «а»-термов, т.к. все они происходят от названия элементов добавлением окончания «а»), обозначающих гетероатомы и стандартной основы, указывающей на размер цикла и на то, насыщенный он или нет.

В русскоязычной химической литературе эту часть названия гетеромоноцикла (т.е. основу) часто называют корнем, а иногда - даже суффиксом. В дальнейшем при ее обозначении мы будем придерживаться хотя и не точного, но устоявшегося в русскоязычной литературе термина «*корень*», за исключением пояснений, где использована терминология IUPAC.

Номенклатура гетероциклов

Первый слог большинства основ (т.е. истинный корень названия) образован удалением нескольких букв от соответствующего греческого числительного (табл. 1, корни «ир», «ет», «еп»). Основы «ол» для пятичленного и «ин» для шестичленного ненасыщенных циклов происходят от окончаний тривиальных названий наиболее распространенных азотистых гетероциклов соответствующего размера.

Таблица 1. Происхождение первого слога (корня) основ в системе Ганча-Видемана

Число звеньев	Слог (корень)	Его происхождение
3	ир (ir)	три (<u>tri</u>)
4	ет (et)	тетра (<u>tetra</u>)
5	ол (ole)	пиррол (<u>pyrrole</u>)
6	ин (ine)	пиридин (<u>pyridine</u>)
7	еп (ep)	гепта (<u>hepta</u>)

Номенклатура гетероциклов

Список наиболее употребляемых префиксов в порядке падающего старшинства приведен в табл. 2, а основы названий (корни с суффиксами) перечислены в табл. 3.

Таблица 2. Система Ганча-Видемана: префиксы («a»-термы) в порядке падающего старшинства

Элемент	Валентность	Префикс*
Кислород	II	Окса
Сера	II	Тиа
Азот	III	Аза
Фосфор	III	Фосфа
Кремний	IV	Сила
Бор	III	Бора

*Последняя буква «a» опускается, если за префиксом следует гласная буква

Таблица 3. Система Ганча-Видемана: основы названий (корни с суффиксами)

Размер цикла	Ненасыщенный цикл	Насыщенный цикл
3	ирен ¹	иран ²
4	ет	етан ²
5	ол	олан ²
6	ин, инин ³	ан, инан ^{4,5}
7	епин	епан ⁵

Номенклатура гетероциклов

Таким образом, для шести- и более членных гетеромоноциклов терминальное (концевое) «ин» указывает на ненасыщенность цикла.

Терминальные «идин» используются в случае полностью гидрированных 3-, 4- и 5-членных азотистых моноциклов. Терминальное «ан» относится к остальным полностью гидрированным гетеромоноциклам.

Положение единственного гетероатома определяет нумерацию моноциклического соединения, начинающуюся с этого гетероатома.

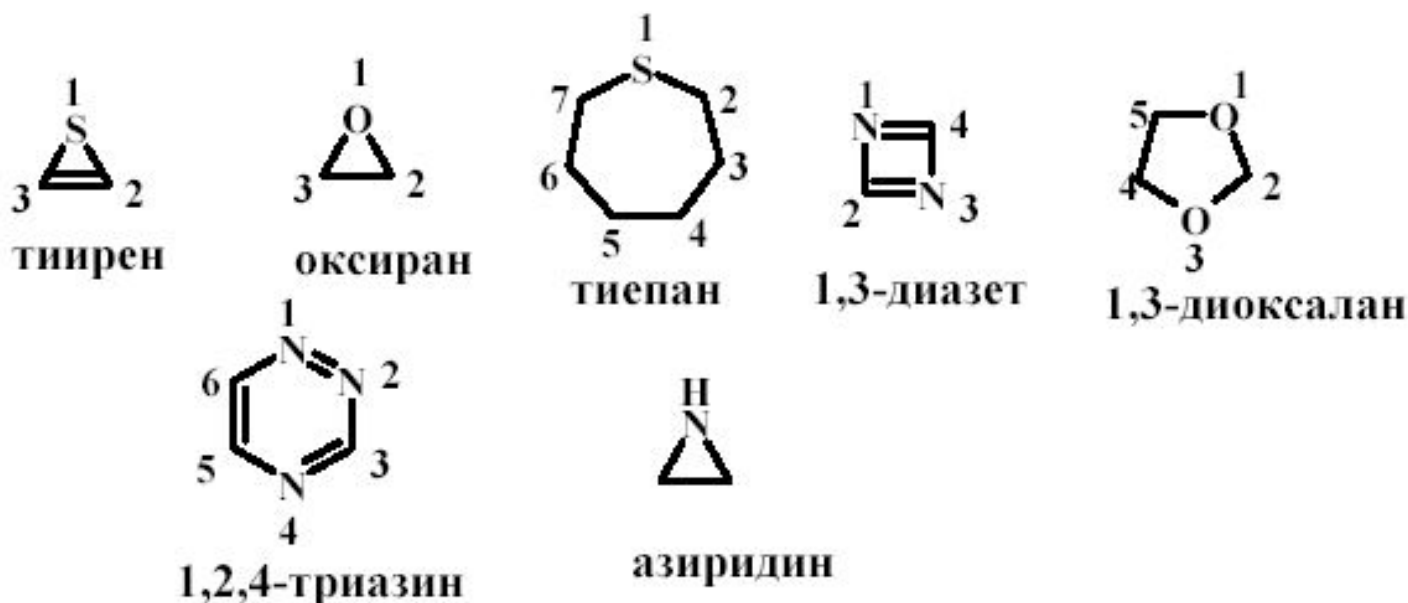
Два или более одинаковых гетероатома обозначаются приставками «ди», «три» и т.д., помещенными перед соответствующим «а»-термом.

Цифровые локанты (указатели), определяющие положения гетероатомов в кольце, ставятся перед названием. Если есть выбор, т.е. возможны различные варианты нумерации, то ее проводят таким образом, чтобы получить наименьший набор локантов.

Номенклатура гетероциклов

Если в кольце имеются два или более различных гетероатома, префиксы перечисляются в том порядке, в каком они приведены в табл. 2. Нумерация начинается со старшего гетероатома, т.е. гетероатом, стоящий выше остальных в табл. 2, должен получить наименьший из возможных номеров - первый.

Некоторые примеры систематических названий гетеромоноциклов приведены на рисунке:



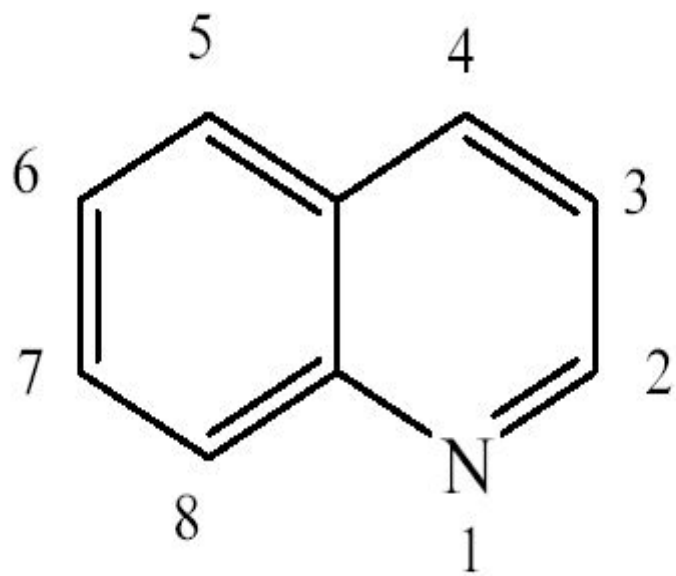
Номенклатура гетероциклов

Для большинства гетероциклических соединений применяются тривиальные названия.

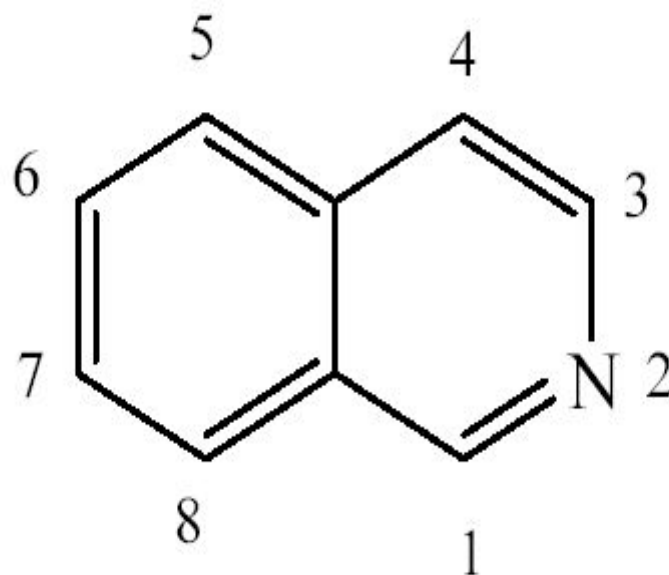
При нумерации положений в кольце гетероатом обычно получает меньший номер.

Иногда для обозначения атомов используют греческие буквы. Если в конденсированных системах гетероатом не находится рядом с местом конденсации циклов, нумерация начинается с ближайшего к месту конденсации атома, при этом гетероатом приобретает наименьший номер.

Номенклатура гетероциклов



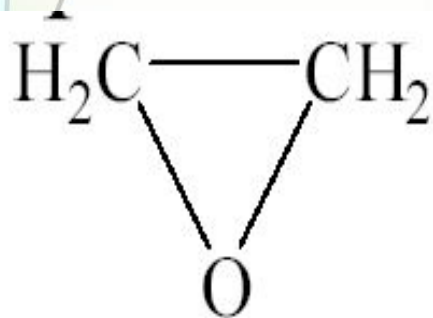
ХИНОЛИН



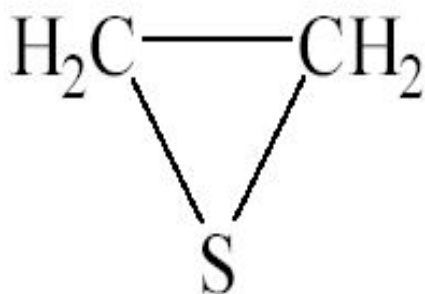
ИЗОХИНОЛИН

Номенклатура гетероциклов

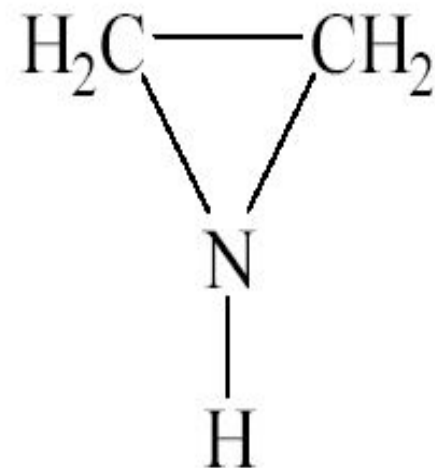
Молекулы простейших гетероциклов содержат трехчленные циклы:



этиленоксид
(оксиран)



этиленсульфид
(тииран)

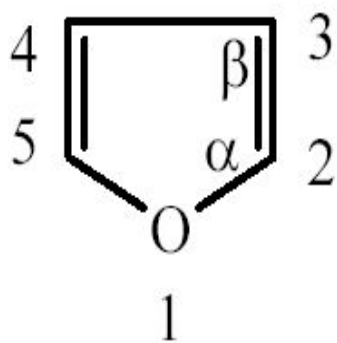


этиленимин
(азиридин)

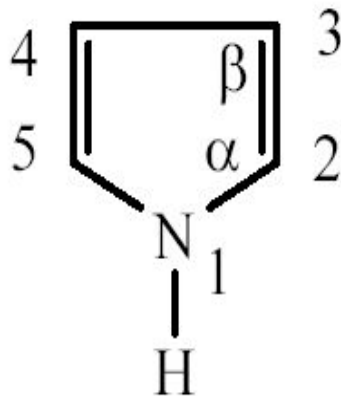
Номенклатура гетероциклов

Наиболее широко распространены и изучены моноциклические пяти- и шестичленные циклы, а также бициклические (состоящие из гетероциклического кольца и конденсированного с ним бензольного или гетероциклического ядра).

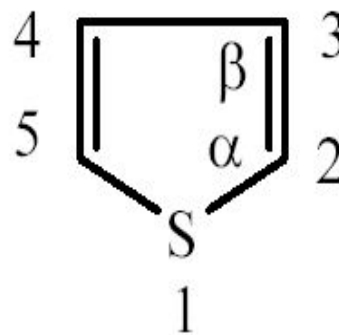
Гетероциклы с одним гетероатомом в кольце:



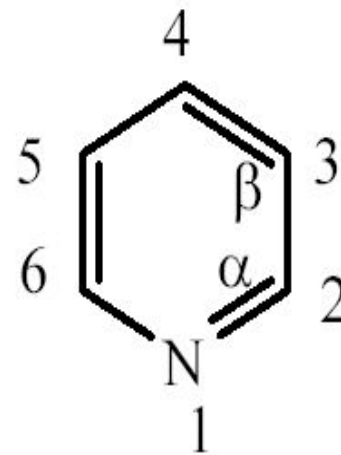
фуран



пиррол



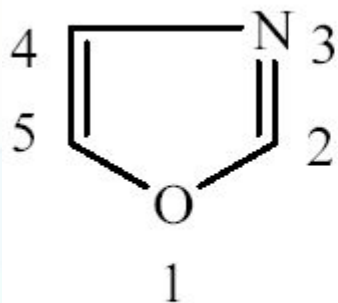
тиофен



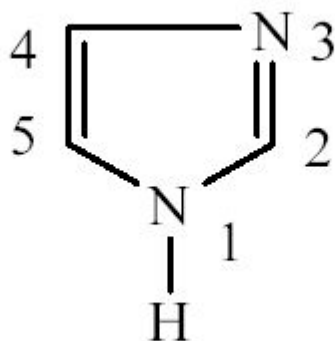
пиридин

Номенклатура гетероциклов

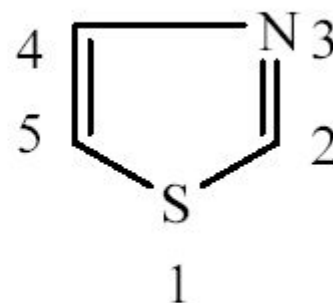
Гетероциклы с двумя гетероатомами:



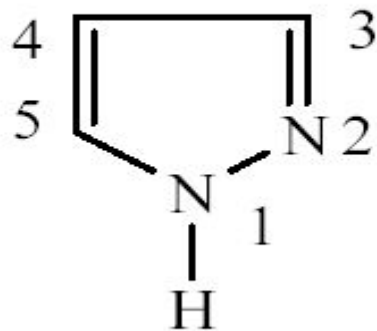
оксазол



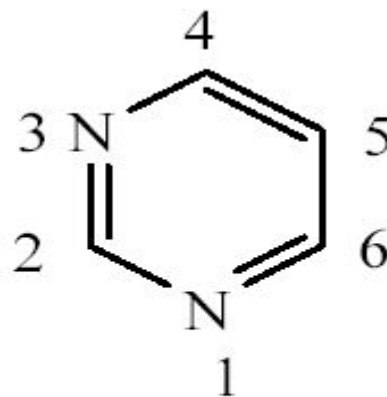
имидазол



тиазол



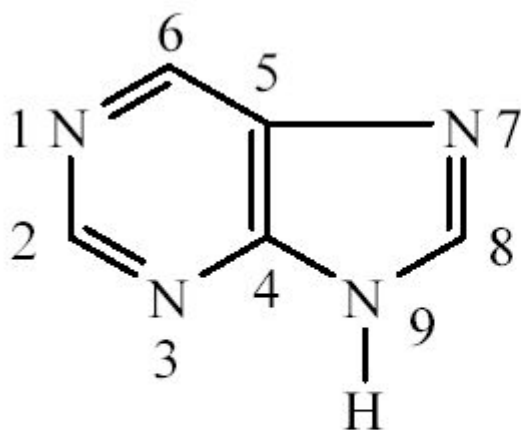
пиразол



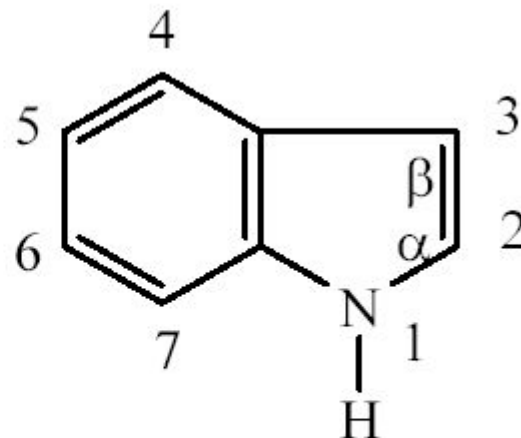
пиримидин

Номенклатура гетероциклов

Бициклические гетероциклы:



пурин



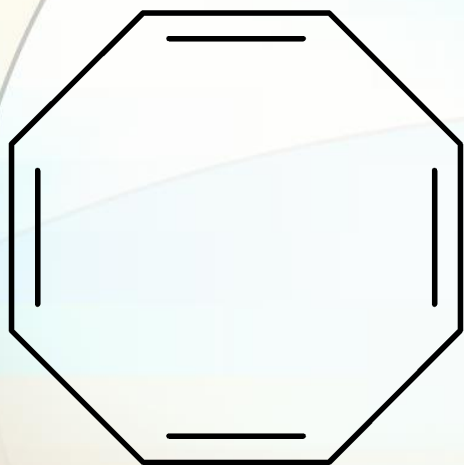
индол

Строение гетероциклов

Первая в органической химии циклическая формула - формула бензола - была предложена в 1865 г. Ф. Кекуле. В 1866 г. А. Байер вывел формулы известных к тому времени фурана и пиррола. Тιοфен, третий из важнейших пятичленных гетероциклов, был открыт позднее, в 1883 году.

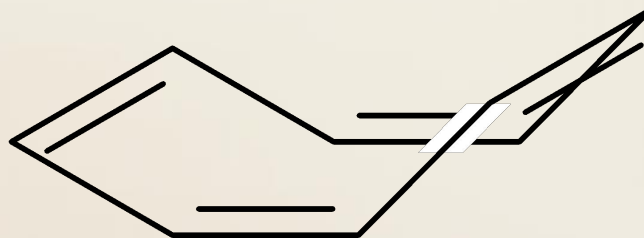
Гетероциклы являются обычно ароматическими системами, так как они обладают всеми признаками ароматичности, являясь замкнутыми сопряженными системами с числом π -электронов, соответствующим правилу Хюккеля $N = 4n + 2$.

«Ароматичность» – совокупность особых свойств бензола



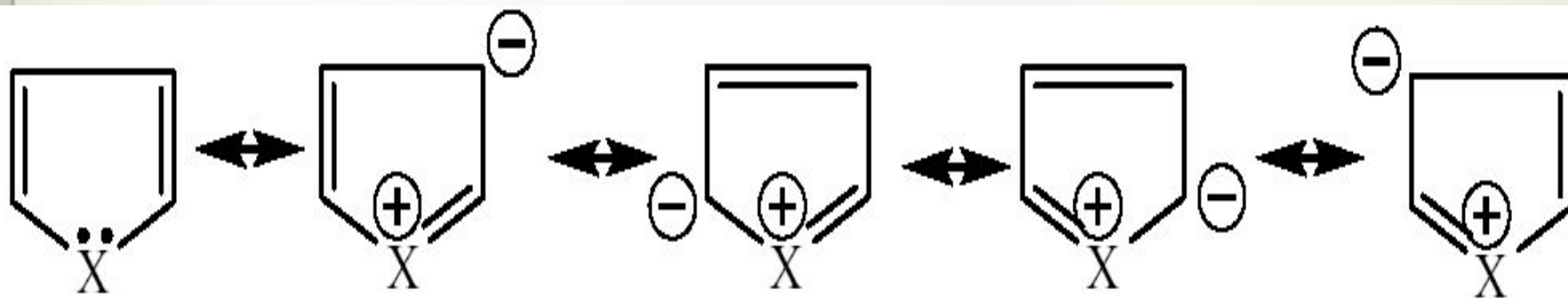
циклооктатетраен

Правило Хюккеля (1931):
плоские циклические соединения, имеющие сопряженную систему π -электронов, могут быть ароматическими, если число этих электронов равно $4n + 2$ (где $n = 0, 1, 2, 3$ и т.д.).



Строение гетероциклов

В молекулах пятичленных гетероциклов **фурана**, **пиррола** и **тиофена** гетероатомы (O, N, S) находятся в sp^2 -гибридном состоянии. Электроны гибридных орбиталей идут на образование связей с другими атомами, а неподделенная пара электронов, находящаяся на p -орбитали гетероатома, участвует в образовании ароматического секстетета. Строение пятичленных циклов можно изобразить следующими резонансными структурами:



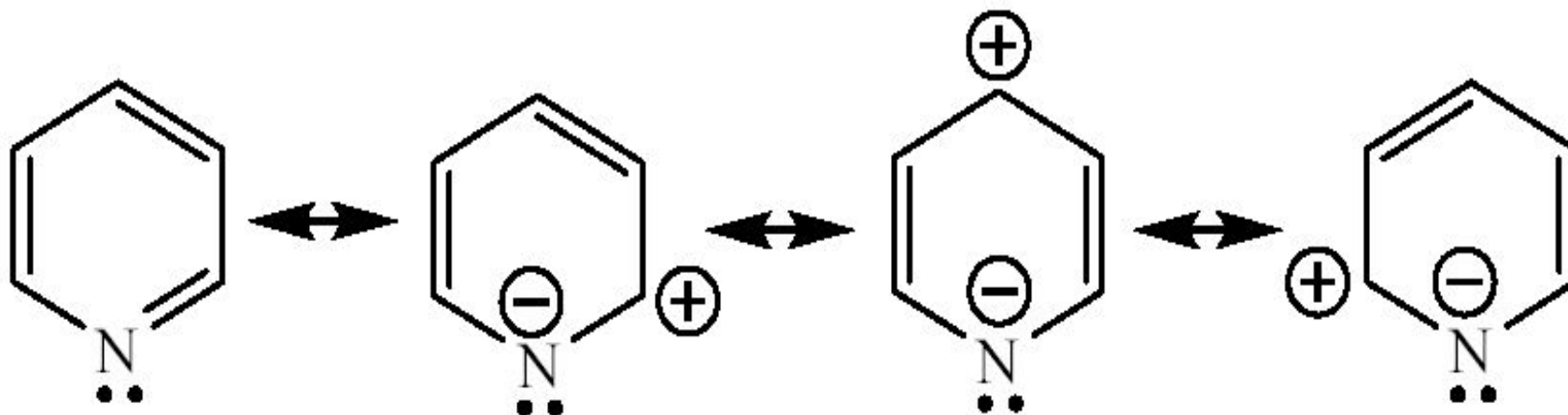
где $X = O, NH, S$

Строение гетероциклов

Ароматический характер этих гетероциклов подтверждается укорачиванием связей C–N, C–O, C–S по сравнению с длиной связей в алифатических аминах, простых эфирах и тиоэфирах соответственно. В молекуле шестичленного гетероцикла **пиридина** атом азота также находится в sp^2 -гибридном состоянии. Электроны двух гибридных орбиталей идут на образование связей с двумя атомами углерода, а третья занята неподеленной парой электронов, которая находится в узловой плоскости, *не участвующей в сопряжении*. Атом азота вносит в π -систему один электрон, образующий с пятью p -электронами пяти атомов углерода ароматический секстет.

Строение гетероциклов

Таким образом, неподеленная пара электронов в пиридине принадлежит атому азота, а в пирроле она уходит на образование ароматического секстета. Строение пиридина можно изобразить следующими резонансными структурами:



Строение гетероциклов

Разница во влиянии гетероатомов на π -системы кольца в пяти- и шестичленных циклах очевидна: в первых гетероатом является донором электронной плотности, на нем сосредоточен положительный заряд диполя, отрицательный заряд диполя находится в кольце; в пиридине, наоборот, атом азота является акцептором электронной плотности, на нем находится отрицательный конец диполя, а положительный полюс – в кольце.

В молекулах гетероциклов с двумя гетероатомами (оксазола, имидазола, тиазола, пиразола) один атом азота аналогичен атому азота в пиридине, т.е. его пара электронов занимает sp^2 -орбиталь и не участвует в сопряжении, а второй гетероатом отдает неподеленную пару электронов на образование ароматического секстетта.

Строение гетероциклов

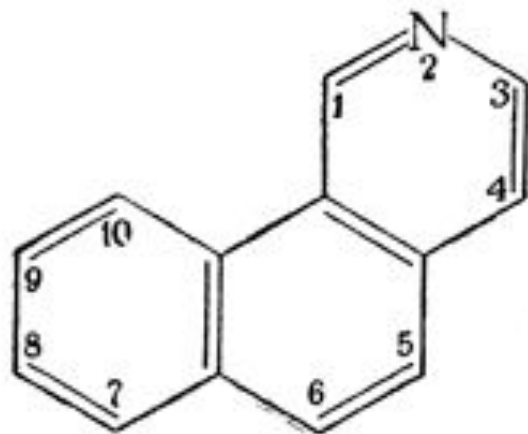
Степень ароматичности характеризуется энергией резонанса (сопряжения) - чем она выше, тем больше ароматичность. В свою очередь, энергия резонанса зависит от электроотрицательности гетероатома. Наиболее полно это взаимодействие реализуется в тиюфене (электроотрицательность серы, как и углерода, равна 2,5), а в меньшей степени – у фурана (электроотрицательность кислорода равна 3,5). Вследствие этого энергии сопряжения в тиюфене (117 кДж/моль) и в бензоле (160 кДж/моль) близки. Наименее ароматичен фуран (энергия сопряжения 92 кДж/моль), так как атом кислорода более электроотрицателен, чем азот и сера, и участие пары неподеленных электронов гетероатома в ароматическом сопряжении слабее. Энергия сопряжения пиррола составляет 100 кДж/моль, а пиридина – 160 кДж/моль. Таким образом, ароматичность усиливается в ряду:

фуран < пиррол < тиюфен < пиридин ~ бензол

Конденсированные гетероциклы

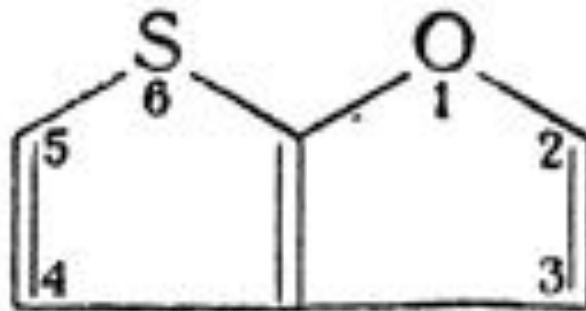
Гетероциклические соединения с орто-конденсированными и орто- и пери-конденсированными кольцами называют по тем же правилам, что и конденсированные углеводороды (правило А—21). Компоненты называют по правилам А—21, В—1 и В—2. Основным компонентом должен быть гетероцикл. Если есть возможность выбора, основной компонент выбирают в следующем порядке:

(a) Азотсодержащий компонент.



бензо[*h*]изохинолин
(но не пиридо[3,4-*a*]нафтаден).

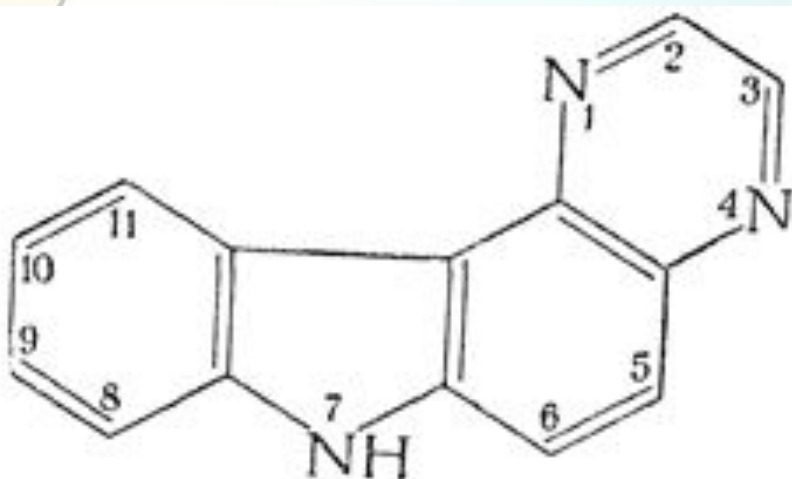
(b) Компонент, содержащий гетероатом (кроме азота),



тиено[2,3-*b*]фуран
(но не фуро[2,3-*b*]тиофен)

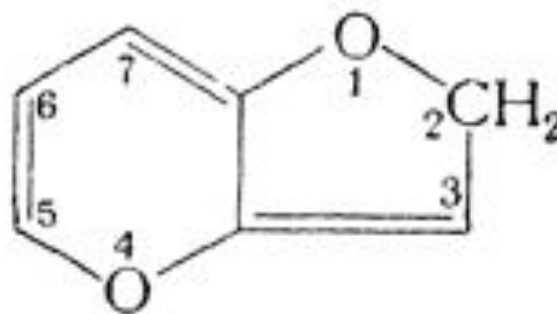
Конденсированные гетероциклы

(с) Компонент, содержащий наибольшее число колец



7H-пиразино[2,3-с]карбазол
(но не 7H-индоло[3,2-*f*]хиноксалин)

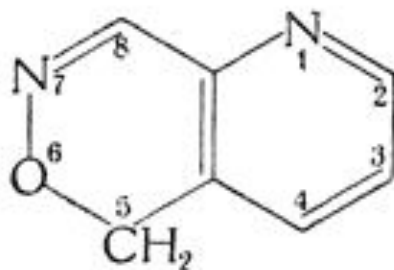
(d) Компонент, содержащий самое большое из возможных кольцо



2H-фуоро[3,2-*b*]пиран
(но не 2H-пирано[3,2-*b*]фуран)

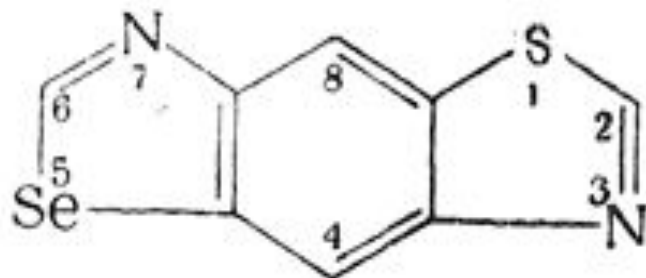
Конденсированные гетероциклы

(е) Компонент, содержащий наибольшее число любых гетероатомов.



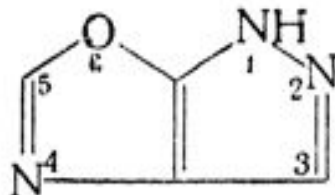
5H-пиридо[2,3-*d*] [1,2]оксазин
(но не [1,2]оксазино[4,5-*b*]пиридин)

(г) Компонент, содержащий наибольшее число гетероатомов

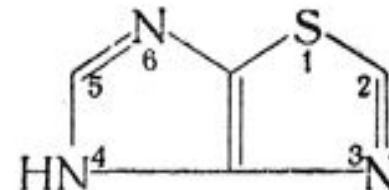


селеназоло[5,4-*f*]бензотриазол *
(но не триазоло[5,4-*f*]бензоселеназол)

(f) Компонент с наиболее разнообразными гетероатомами.

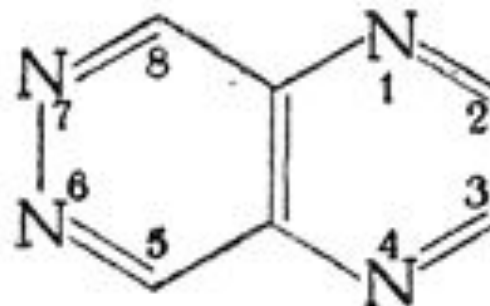


1H-пиразоло[4,5-*d*]оксазол
(но не 1H-оксазоло[5,4-*c*]пиразол)



4H-имидазо[4,5-*d*]тиазол
(но не 4H-тиазоло[4,5-*d*]имидазол)

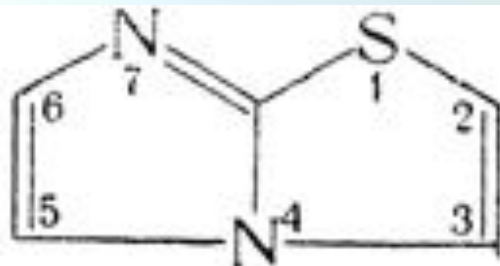
(h) Если есть возможность выбора между компонентами одинаковой величины, содержащими одинаковое число одинаковых гетероатомов, то в качестве основного следует принять компонент, в котором, если рассматривать его независимо, гетероатомы имеют наиболее низкие номера.



пиразино[2,3-*d*]пиридазин

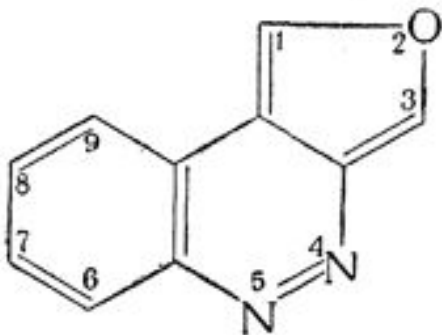
Конденсированные гетероциклы

3.2. — Если общим для конденсированных колец является гетероатом, названия компонентов выбирают так, чтобы они оба отвечали системам с гетероатомом.

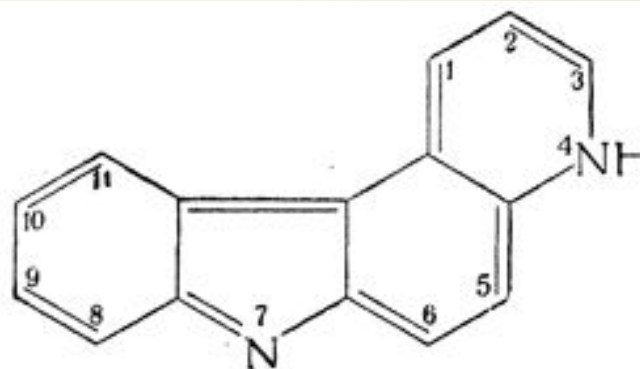


имидазо[2,1-*b*]тиазол

3.3. — Могут быть использованы следующие префиксы, выражающие наличие конденсированной системы; фуоро-, имидазо-, изохино-, пиридо-, пиримидо-, хино- и тиено-.



фуоро[3,4-*c*]циннолин

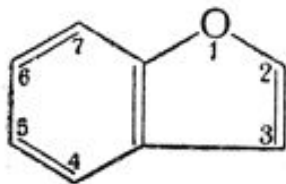


4*H*-пиридо[2,3-*c*]карбазол

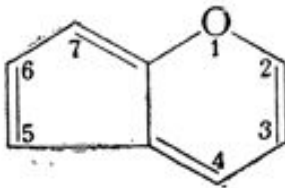
Конденсированные гетероциклы

3.4. — Полностью конденсированные гетероциклические системы располагают и нумеруют в соответствии с принципами правила. Если есть возможность выбора, систему следует ориентировать следующим образом:

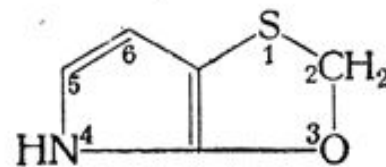
(а) Гетероатомы должны получить наименьшие номера,



бензо[*b*]фуран



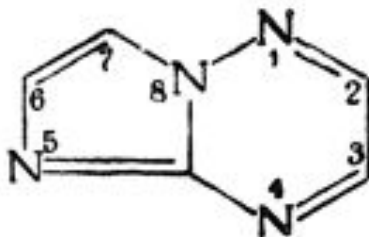
циклопента[*b*]пиран



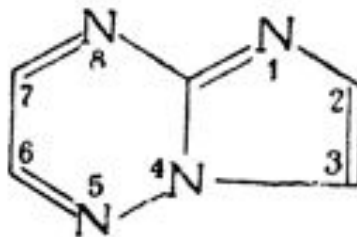
4*H*-1,3-оксатиоло[5,4-*b*]пиррол
(1,3,4 меньше, чем 1,3,6-)

(*b*) Углеродные атомы, общие для двух или более колец, должны следовать за атомами с возможно более низкими номерами.

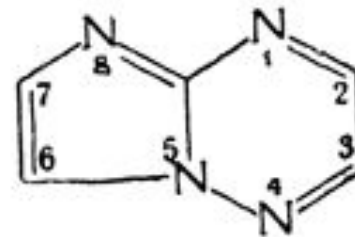
Гетероатом, общий для двух колец, нумеруется в соответствии с правилом В—3.4 (е)



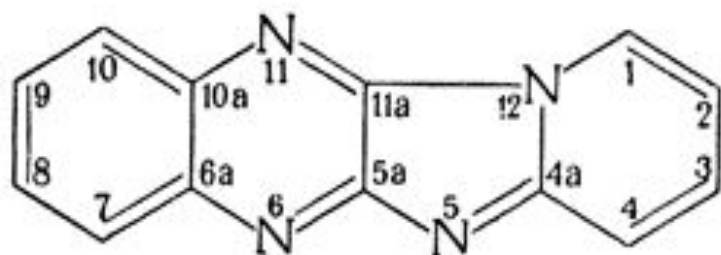
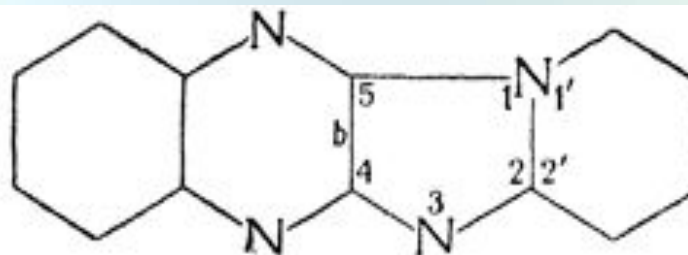
правильная нумерация
имидазо[1,2-*b*] -1,2,4-триазин
(или имидазо[1,2-*b*]-несимм-триазин)



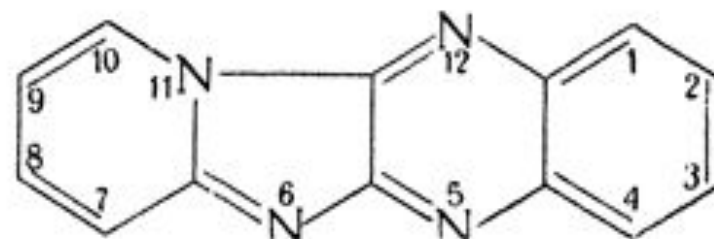
неправильная нумерация



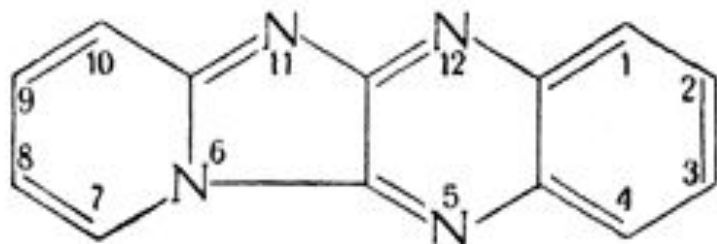
Конденсированные гетероциклы



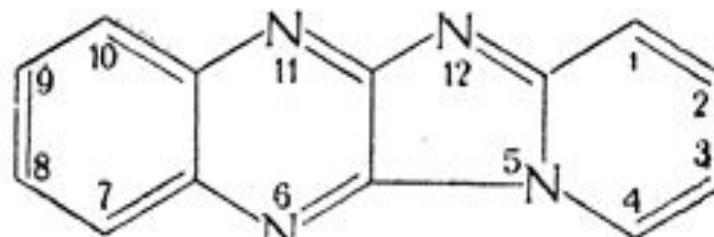
правильная нумерация
пиридо[1',2':1,2]имидазо-
[4,5-*b*]хиноксалин



неправильно



неправильно



неправильно

Значение гетероциклов

Многочисленные гетероциклические соединения играют важную роль в биологии, медицине, сельском хозяйстве и других областях.

Они входят в состав важнейших природных продуктов: красящих веществ крови и растений (гемина и хлорофилла), нуклеиновых кислот, многих витаминов, антибиотиков и алкалоидов.

Можно без преувеличения считать, что почти вся фармацевтическая химия является химией гетероциклических соединений.

Многие яркие красители (индиго, индантрен) также содержат гетероциклические кольца. В сельском хозяйстве используются инсектициды, вещества для ускорения роста, имеющие гетероциклическую природу.

В зависимости от числа атомов, образующих гетероциклы, различают трех-, четырех-, пяти-, шестичленные гетероциклические соединения, содержащие один, два и более гетероатомов, одинаковых или разных. Трех- и четырехчленные гетероциклические соединения обычно неустойчивы. Класс гетероциклических соединений составляют преимущественно пяти- и шестичленные гетероциклические соединения.

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!**