

# Матеріали до лекції 7 з теми: «ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ. НУКЛЕОТИДИ»

**1 Необхідно знати:** визначення поняття «гетероциклічні сполуки», «гетероатом», вміти розпізнавати їх за формулами; **бути обізнаним** з класифікацією гетероциклічних сполук (табл.1);

**мати уявлення** про систематичну номенклатуру гетероциклічних сполук.

**Гетероциклічні сполуки** – циклічні органічні сполуки, цикли яких, окрім атомів Карбону, містять один або декілька атомів інших хімічних елементів (**гетероатомів**), наприклад O, N, S.

**Таблиця 1 - Класифікація гетероциклічних сполук**

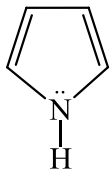
Ознака класифікації	Класифікаційна група					
<b>розмір циклу</b>	П'ятичленні гетероцикли		Шестичленні гетероцикли		Конденсовані системи	
<b>кількість гетероатомів</b>	з одним гетероатомом	з двома гетероатомами	з одним гетероатомом	з двома гетероатомами	містить гетероцикли	містить ароматичні ядра
представники	піролол, тіофен, фуран	піразол, імідазол, тіазол	піридин	піримідин	пурин	Індол, хінолін, ізохінолін, акридин

## Номенклатура гетероциклічних сполук

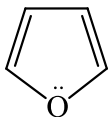
Для більшості давно відомих гетероциклічних сполук вживаються тривіальні назви.

При аналізі назви за систематичною номенклатурою IUPAC необхідно знати, що:

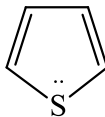
- 1 природа гетероатома вказується у вигляді префіксів (окса – O, міа- S, аза – N);
- 2 кількість атомів у циклі вказується закінченням (**ол** - п'ятичленний гетероцикл, **ин** - шестичленний гетероцикл);



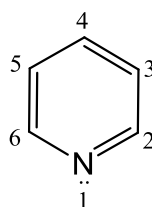
азол



оксол

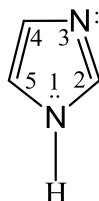
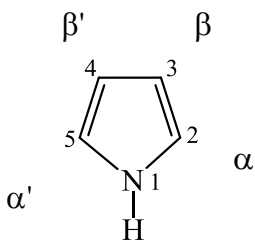


тіол



азин

- 3 наявність двох або більшої кількості гетероатомів вказується за старшинством O>S>N;
- 4 нумерація циклу починається від гетероатому, щоб замісник або інший гетероатом отримали менший номер;
- 5 у циклі, який містить однакові гетероатоми, нумерацію починають з гетероатома, сполученого з атомом Гідрогену



2 **Необхідно знати:** формули і тривіальні назви типових п'ятичлених гетероциклів з одним гетероатомом – піролу, фурану, тіофену;

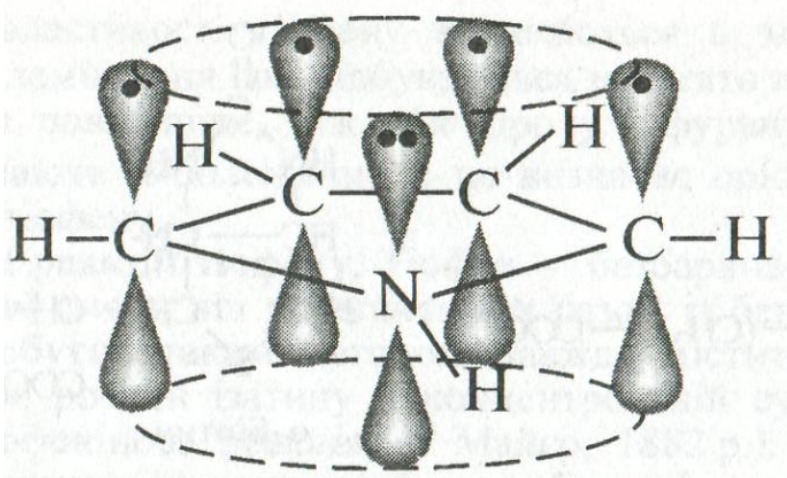
пояснювати причини ароматичності піролу, фурану, тіофену і **вміти** порівнювати їх за ароматичними властивостями;

**знати** типові хімічні властивості піролу, фурану, тіофену, **вміти** складати рівняння відповідних хімічних реакцій і зазначати їх тип, називати продукти реакцій.

### П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом



Розглянемо особливості ароматичних п'ятичлених гетероциклів з одним гетероатомом на прикладі піролу.



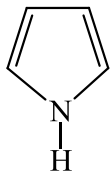
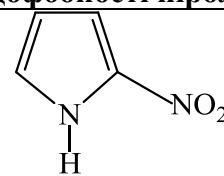
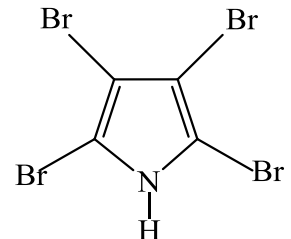
**Правило Хюккеля**

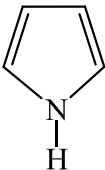
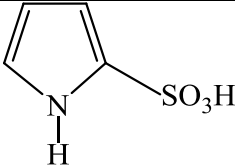
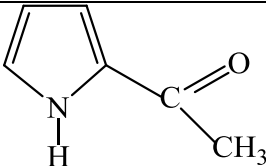
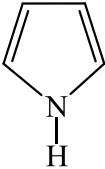
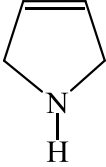
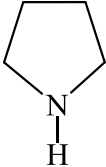
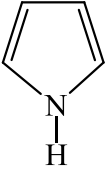
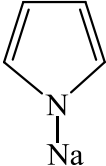
- 1 плоска циклічна система
- 2 безперервний ланцюг спряження
- 3 містить  $(4n+2)$   $\pi$ -усуспільнених електронів, де  $n$ - ціле число (в даному випадку =1)  $\Rightarrow$  **ароматичні гетероцикли**

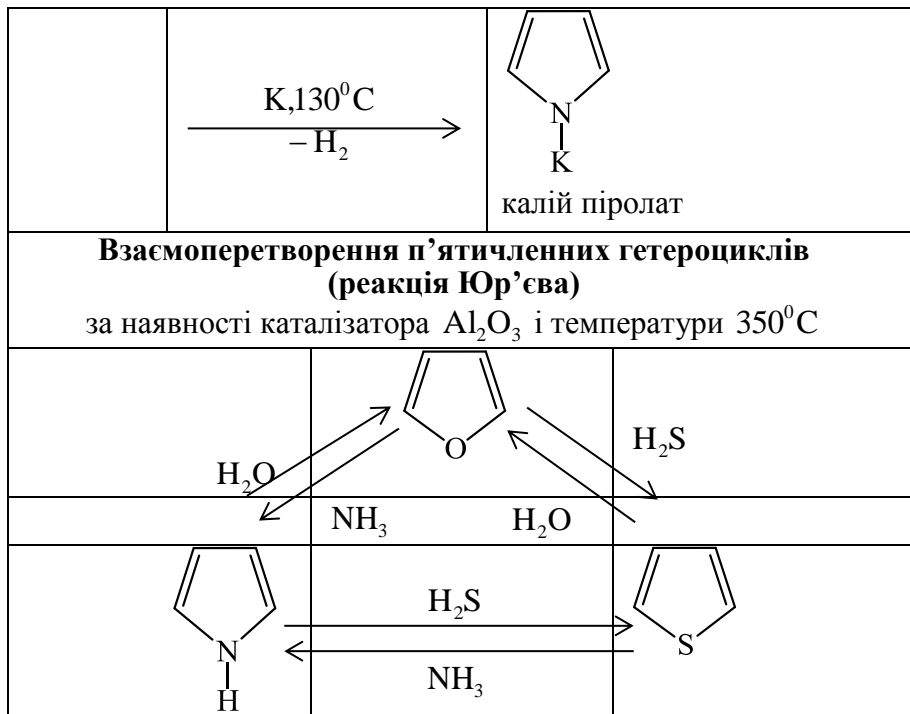
всі атоми циклів знаходяться в  $sp^2$ -гібридному стані, у спряжену систему атоми Карбону надають по одному електрону, а гетероатоми електронну пару, отже шестиелектронна  $\pi$ -хмарина делокалізована на 5 атомах циклу  $\Rightarrow$   **$\pi$ -надлишкові гетероцикли**

**Хімічні властивості (на прикладі піролу)**

**1 реакції електрофільного заміщення (переважно в положенні 2( $\alpha$ -положенні))**

	<b>а) нітрування (не використовується нітруюча суміш внаслідок ацидофобності піролу)</b>	
	$+ \text{CH}_3 - \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{ONO}_2 \end{matrix}$ $\xrightarrow{-\text{CH}_3\text{COOH}}$	 <p>2-нітропірол</p>
	<b>б) галогенування</b>	
	$\xrightarrow[-4\text{HBr}]{4\text{Br}_2}$	 <p>2,3,4,5-тетрабромпірол</p>
<b>в) сульфування (не використовується)</b>		

	<b>концентрована сульфатна кислота внаслідок ацидофобності піролу)</b>	
	$\xrightarrow{\text{SO}_3 \text{ в піридині}}$	 пірол-2-сульфо кислота
	<b>г) ацилювання</b>	
$\xrightarrow[\text{-CH}_3\text{COOH}]{(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}, 250^\circ\text{C}}$	 2-ацетилпірол	
<b>2 реакції приєднання</b>		
<b>гідрування</b>		
	$\xrightarrow{\text{Zn, CH}_3\text{COOH}}$	 3-піролін(2,5-дигідропірол)
	$\xrightarrow{2 \text{ H}_2, \text{Pt}}$	 піролідин(тетрагідропірол)
<b>3 реакції заміщення, у яких виявляються слабкі кислотні властивості (характерні тільки для піролу)</b>		
	$\xrightarrow[\text{NH}_3]{\text{NaNH}_2}$	 натрій піролат



**Таблиця 2 – Порівняння хімічних властивостей піролу, фурану, тіофену у реакціях заміщення**

	Тип реакції, реагент			
Бромовання  $Br_2$	Нітрування $CH_3-CO-ONO_2$ ацетилнітрат	Ацилювання $(CH_3CO)O$ або $CH_3COCl$	Сульфурвання $SO_3$ в піридині (для тіофену- $H_2SO_4$ )	

Тіофен	Фуран	Пірол
Стійкий до дії конц. $H_2SO_4$ , руйнується під дією конц. $HNO_3$	Цикл руйнується під дією концентрованих кислот $H_2SO_4$ та $HNO_3$ , можлива полімеризація	дією
2-бромотіофен	2-бромофуран	2,3,4,5-тетрабромпірол
2-нітротіофен	2-нітрофуран	2-нітропірол
2-ацетилтіофен	2-ацетилфуран	2-ацетилпірол
тіофен-2-сульфо-кислота	фуран-2-сульфо-кислота	пірол-2-сульфо-кислота

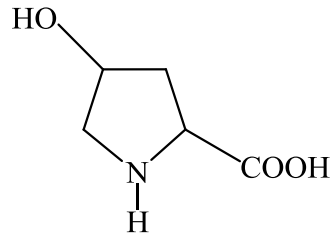
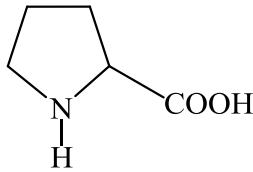
**З Необхідно знати:** деякі формули біологічно важливих похідних п'ятичленних гетероциклів - імінокислот-проліну та гідроксипроліну);

**ознайомитися з формулами:** нікотину, природних порфіринів –гему та хлорофілу, лікарських препаратів фуранового ряду – фурадоніном, фуразалідоном, біотином.

## Біологічно важливі похідні п'ятичленних гетероциклів

### Піролу

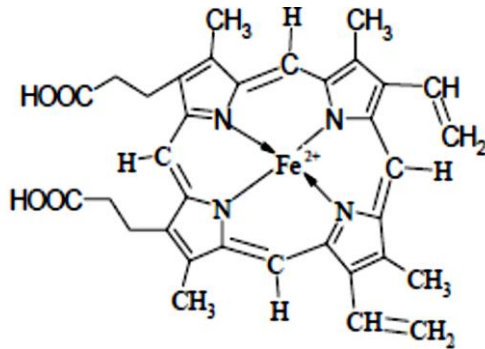
похідні  
піролідину



імінокислоти

тетрапірольні  
сполуки

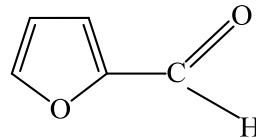
пролін                      Гідроксипролін  
пірол → порфін → протопорфін → гем



гем

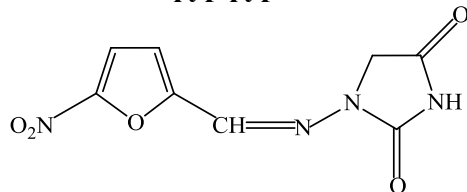
Гем містить атом  $Fe^{2+}$ , сполучений з порфірином (протестична група **гемоглобіну**). Гем також входить до складу ферментів **цитохромів, каталази, пероксидази**. Комплекс порфірину з Mg - основа **хлорофілу**. Пірольні цикли, сполучені з Co входять до складу **вітаміну B<sub>12</sub>**

Фурану



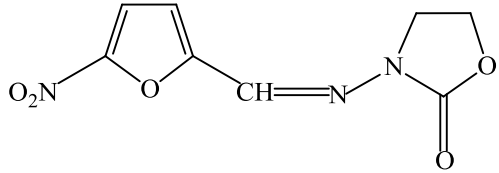
фурфурол

лікарські препарати  
нітрофуранового ряду



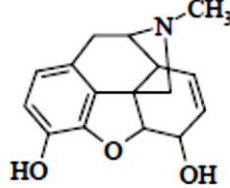


**фурадонін**



наркотичні речовини  
– морфін, героїн,  
кодеїн та ін.

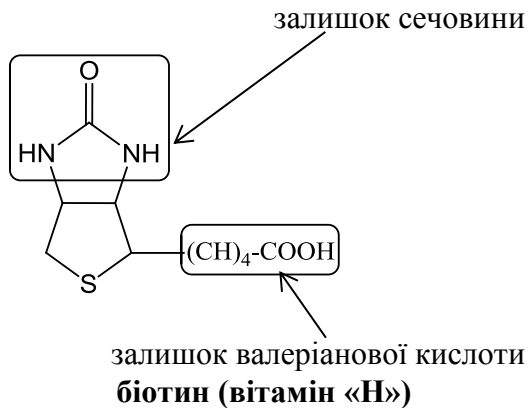
**фуразолідон**



**морфін**

похідні  
тетрагідротіофену

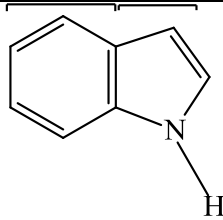
**Тіофену**



**4** Необхідно знати: формулу індолу як представника конденсованих гетероциклічних сполук і формулу його похідних – амінокислоти триптофану та медіатору - серотоніну

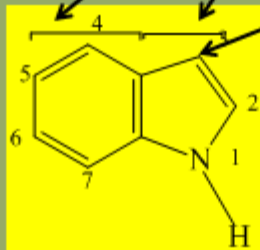
**Індол як представник конденсованої гетероциклічної сполуки та його похідні**

бензен пірол



індол (бензопірол)

### Індол (бензопірол)

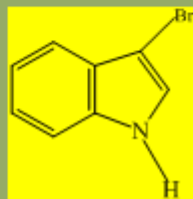
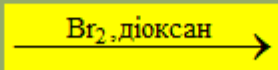
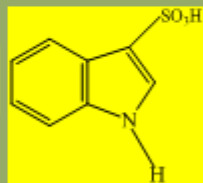
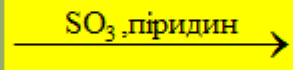
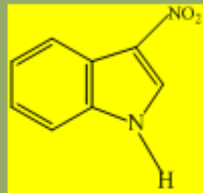
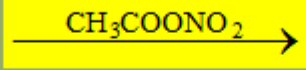
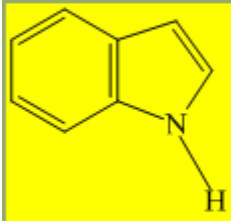


В реакціях електрофільного заміщення замісник вступає у 3 положення

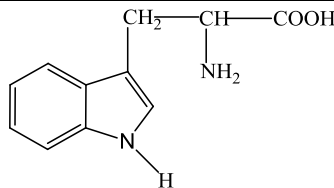
Хімічні властивості подібні до властивостей піролу:

- не виявляє основні властивості;
- виявляє ацидофобність;
- є слабкою NH-кислотою.

## Реакції електрофільного заміщення індолу

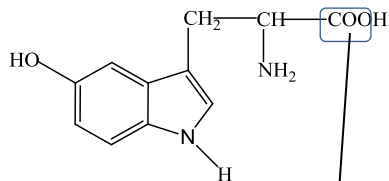


**амінокислота**



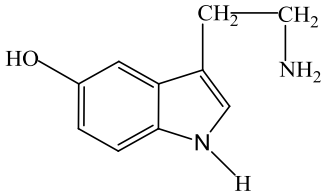
триптофан

гідроксилування



5-гідрокситриптофан

декарбоксилування

<p><b>медіатор головного мозку</b></p>	 <p>серотонін</p>	
--	--	--

**5 Необхідно знати:** формули і тривіальні назви п'ятичлених гетероциклів з двома гетероатомами – імідазолу, оксазолу, тіазолу; знати формули похідних імідазолу –гістидину та гістаміну;

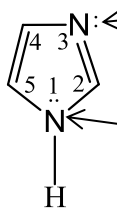
**-ознайомитися** з формулами піразолу та його похідних, які є лікарськими препаратами;

**визначати** пірольний та піридиновий атоми Нітрогену у складі імідазолу;

**знати** типові хімічні властивості імідазолу, **вміти складати** рівняння відповідних хімічних реакцій і зазначати їх тип, називати продукти реакцій.

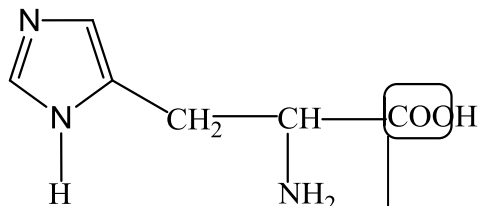
## Імідазол як представник п'ятичлених гетероциклів з двома гетероатомами та його похідні

піридиновий атом Нітрогену  
(основні властивості)



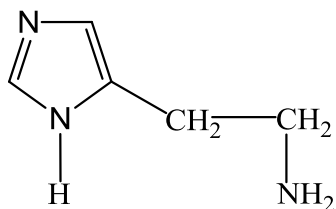
пірольний атом Нітрогену  
(кислотні властивості)

амінокислота  
гістидин  
( $\alpha$ -аміно- $\beta$ -імідазолпропіонова  
кислота)

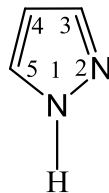


декарбоксилаза — CO<sub>2</sub>

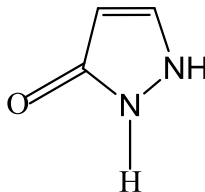
біогенний амін  
гістамін



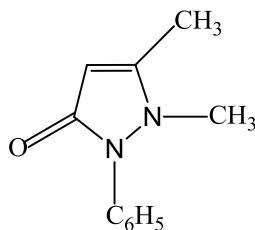
ізомер імідазола



Піразол



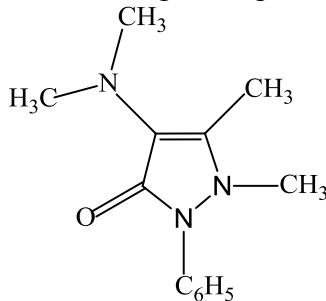
піразалон-5



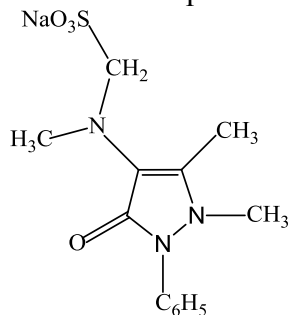
лікарські препарати  
піразалонного ряду

антіпірін

(2,3-диметил—фенілпіразалон-5)



амідопірин  
(2,3-диметил—феніл-4-  
диметиламінопіразолон-5)



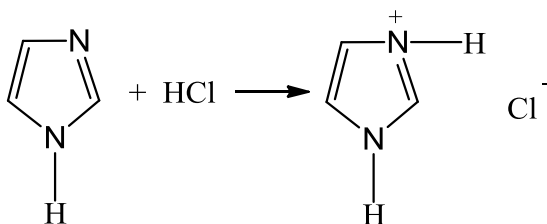
анальгін

### **Хімічні властивості імідазолу**

Імідазол є сильнішою основою (за рахунок піридинового атому N) і сильнішою кислотою (за рахунок пірольного атому N) за пірол.

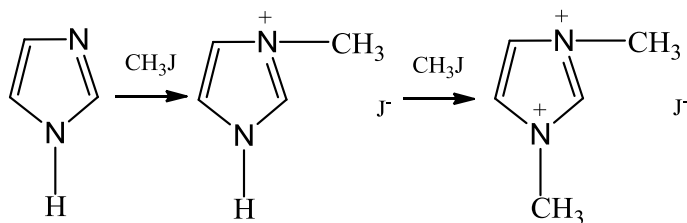
#### **Основні властивості**

-утворення солей при взаємодії з кислотами



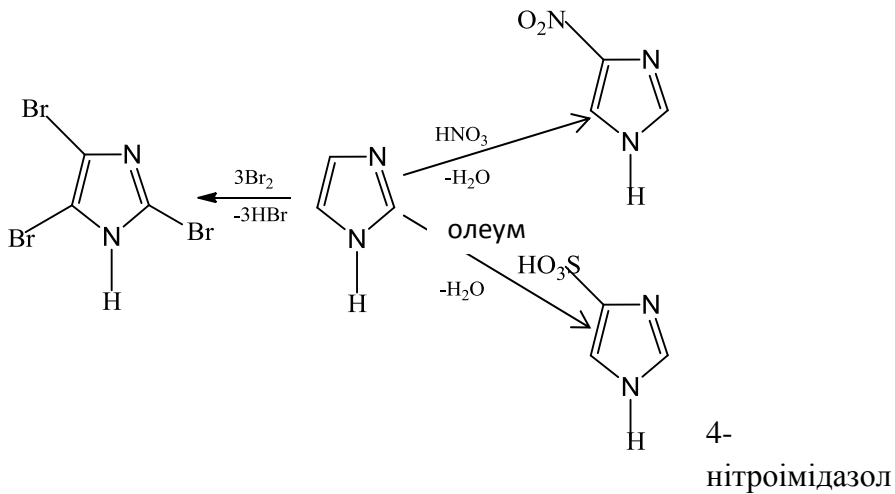
Імідазолій хлорид

-реакції алкілування



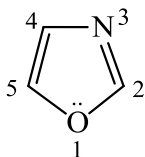
1,3-диметилімідазолій йодид

#### **Реакції електрофільного заміщення**

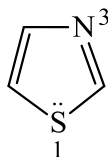


імідазол-4-  
сільфокислот  
а

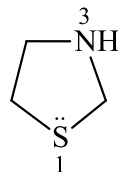
## П'ятичленні гетероцикли з двома різними гетероатомами



оксазол

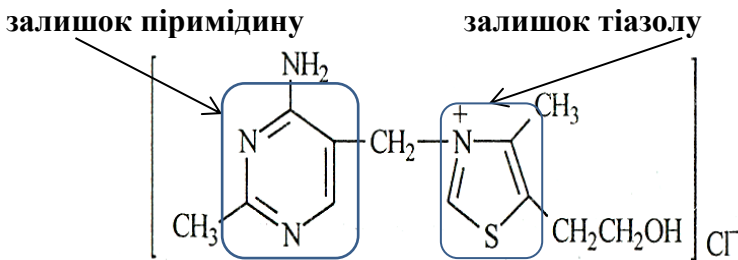
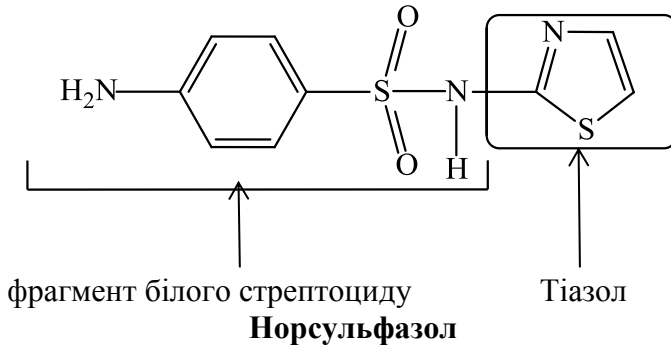


тіазол

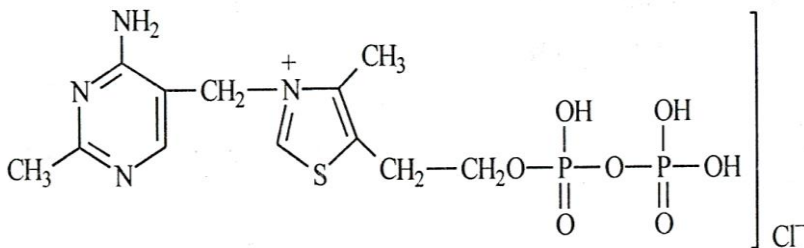


Тіазолідін

**Тіазол** входить до складу **вітаміну В1(тіаміну)**, кофермента **кокарбоксілази** та деяких лікарських препаратів, зокрема **норсульфазолу**



**Вітамін В<sub>1</sub> (тіамін)** містить дві гетероциклічні структури – піримідину та тіазолу.



Тамінпірофосфат (кокарбоксилаза-основна складова ферменту карбоксилази) утворюється внаслідок фосфорування тіаміну.

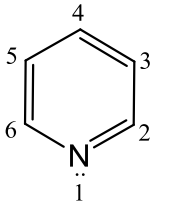
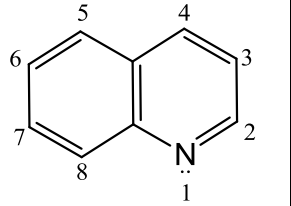
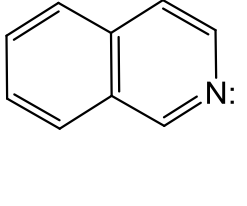
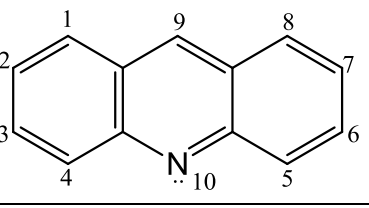
**6 Необхідно знати:** формулу піридину; його похідних-вітамінів РР та В<sub>6</sub>



- **пояснювати** особливості будови піридину і хімічні властивості в зв'язку із будовою;

- **складати** рівняння хімічних реакцій, які характеризують властивості піридину.

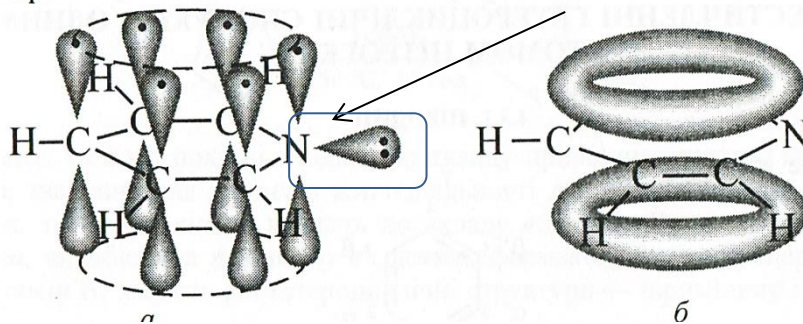
### Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

		
Піридин	Хінолін	Ізохінолін
		
акридин		

### Будова піридину

Атом Нітрогену надає тільки один електрон у спряжену систему, вільна пара електронів атому Нітрогену не бере участі в утворенні ароматичної системи, що зумовлює основні властивості піридину.

#### Піридиновий атом Нітрогену

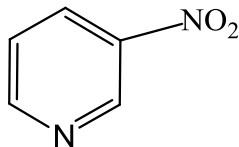
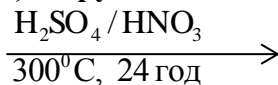


#### Хімічні властивості піридину

1 реакції електрофільного заміщення (переважно в

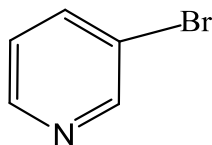
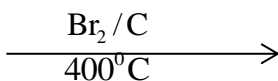
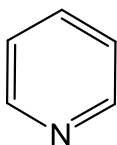
**положенні 3 (β-положенні)**

**а) нітрування**



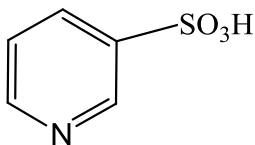
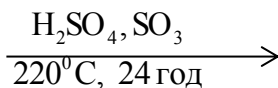
3-нітропіридин

**б) галогенування**



3-бромопіридин

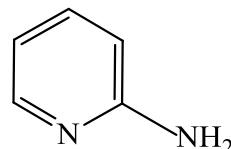
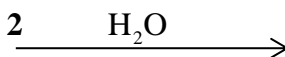
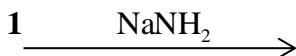
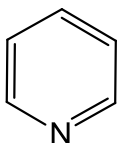
**в) сульфування**



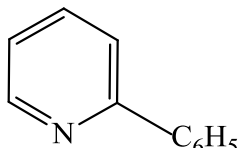
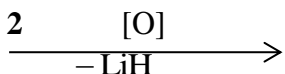
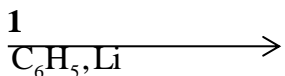
піридин-3-сульфо кислота

**2 реакції нуклеофільного заміщення**

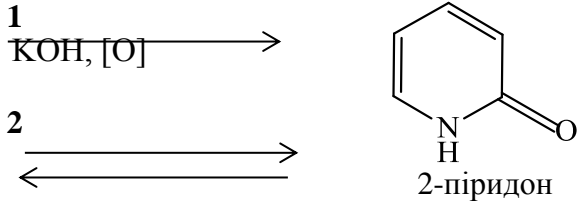
гідрування



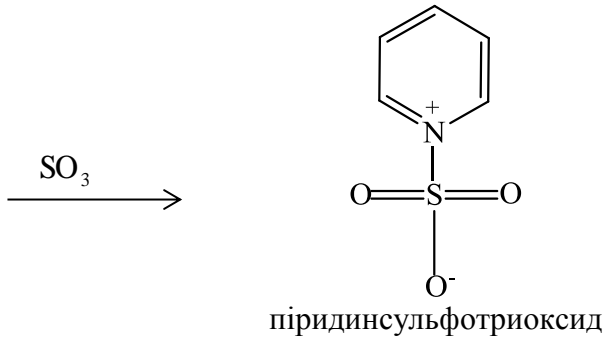
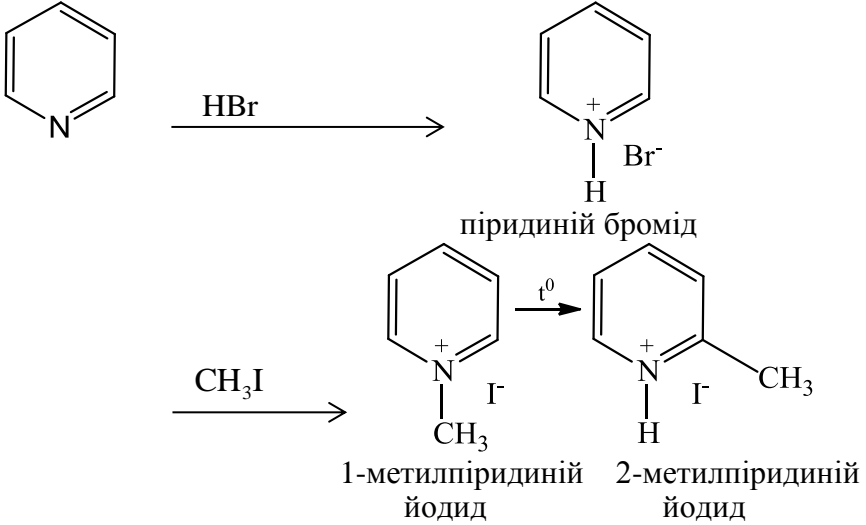
2-амінопіридин



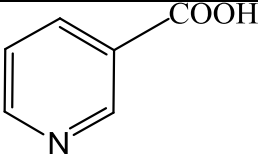
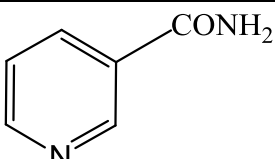
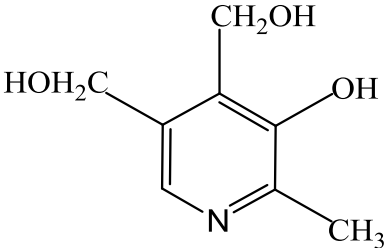
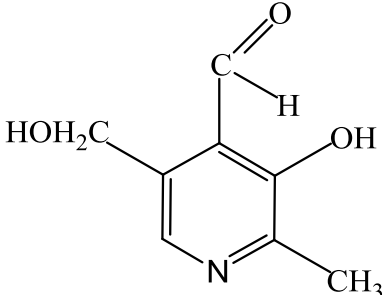
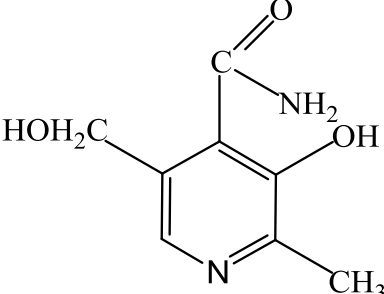
2-фенілпіридин

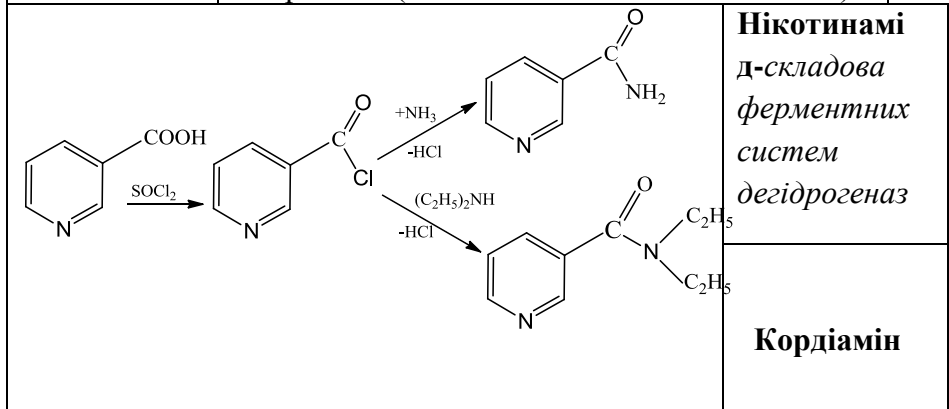
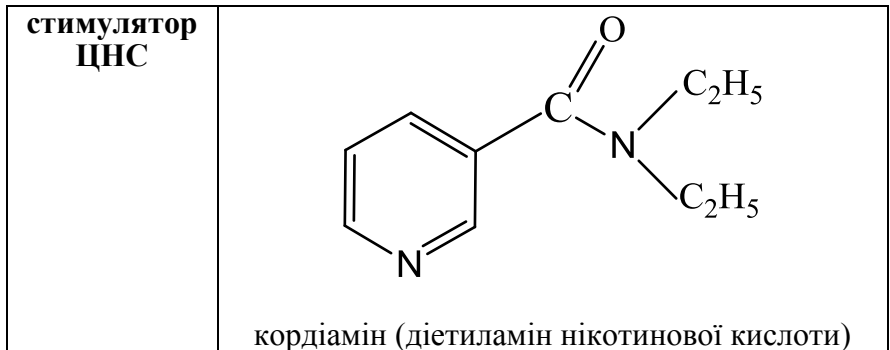


### 3 Основні властивості

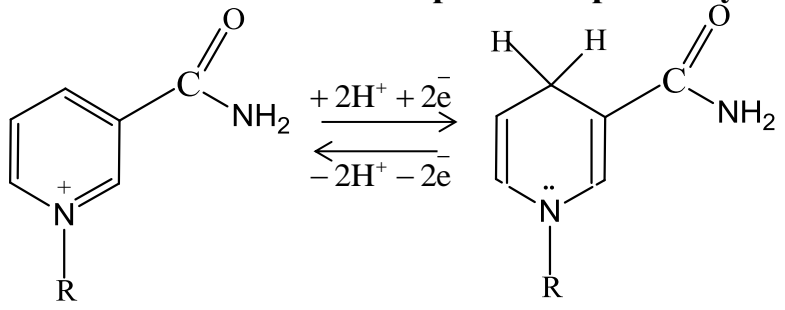


### Похідні піридину

<p><b>вітамін PP</b></p>	 <p>нікотинова кислота</p>	 <p>Нікотинамід</p>
<p><b>Вітаміни В<sub>6</sub></b></p>	 <p>піридоксин</p>	
	 <p>піридоксаль</p>	
	 <p>піридоксамін</p>	



**Схема участі НАД  
(нікотинамідаденіндинуклеотиду)  
в окисно-відновних процесах організму**



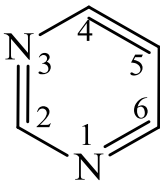
<p>НАД<sup>+</sup> окиснена форма НАД-залежні дегідрогенази окиснення шляхом дегідрування</p>	<p>НАД:Н<sub>2</sub> відновлена форма здійснюють процеси</p>
---	--

**7 Необхідно знати:** формулу піримідину та його похідних-вітамінів В<sub>1</sub>, барбітурової кислоти;

**-ознайомитися** з формулами похідних барбітурової кислоти;

**-з'ясувати** поняття лактим-лактамної таутомерії; складати формули лактимної та лактамної форм, кетонної та енольної форм барбітурової кислоти

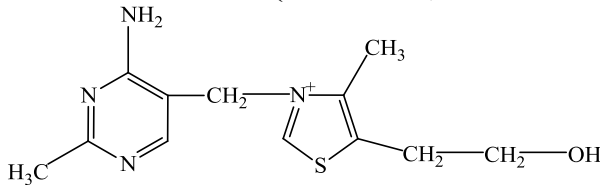
## Піримідин як шестичленний гетероцикл з двома гетероатомами Нітрогену та його похідні



Гідрокси- та амінопохідні піримідину: урацил, тимін, цитозин (буде розглянуто в темі «Нуклеїнові кислоти»)

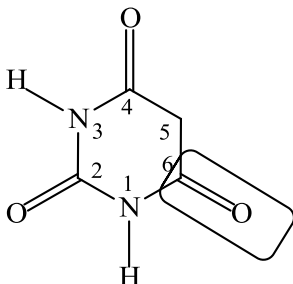
піримідин

**Тіамін (вітамін В<sub>1</sub>)**

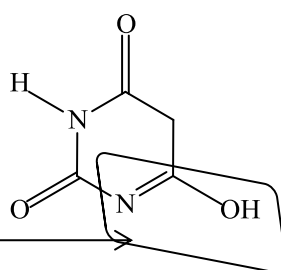


**барбітурова кислота**

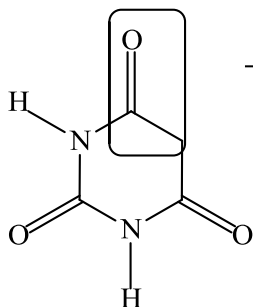
лактамна форма



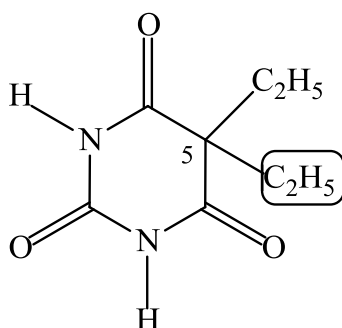
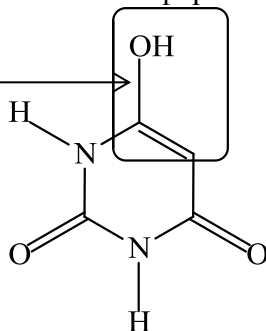
лактимна форма



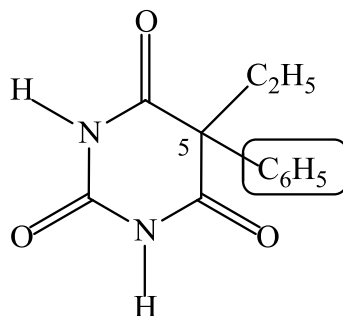
кетонна форма



енольна форма



барбітал ( веронал)



фенобарбітал ( люмінал)

**барбітурати**

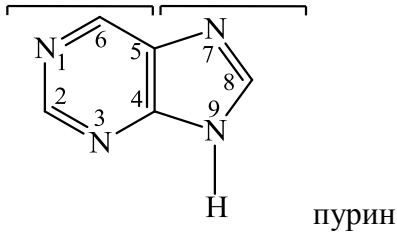
**8 Необхідно знати:** формулу пурину та його похідної-сечової кислоти.

### Пурин та його похідні

ядро піримідину

ядро імідазолу

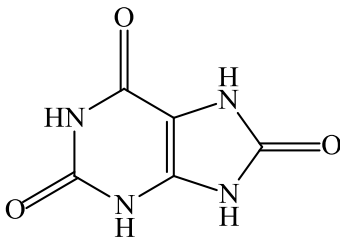




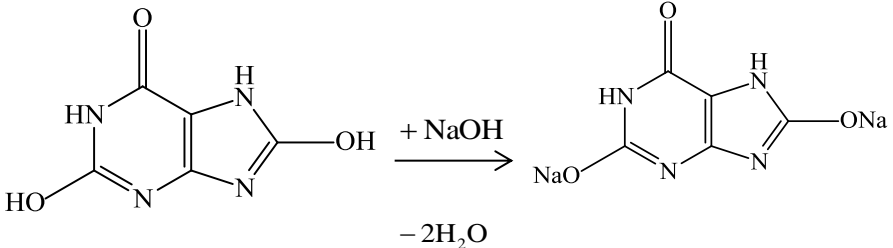
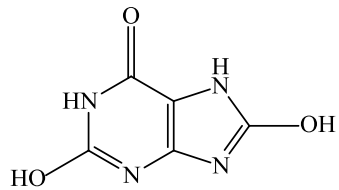
Гідрокси- та амінопохідні пурину: аденін, гуанін (буде розглянуто в темі «Нуклеїнові кислоти»)

сечова кислота(2,6,8-триоксипурин)

лактамна форма



лактимна форма



сечова кислота -  
двохосновна кислота

динатрієва сіль сечової  
кислоти

**9 Необхідно знати:** склад нуклеїнових кислот, склад і будову нуклеозидів та нуклеотидів;

- **вміти складати формули** пуринових та піримідинових основ, відповідних нуклеозидів та нуклеотидів, рівняння їх гідролізу;

- **пояснювати** типи хімічних зв'язків між моносахаридами та: азотистою основою і ортофосфатною кислотою



# НУКЛЕЇНОВІ КИСЛОТИ. МОНОНУКЛЕОТИДИ. МОНОНУКЛЕОЗИДИ

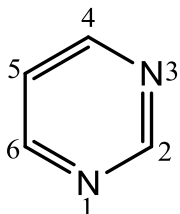
Нуклеїнові кислоти – природні біополімери, які складаються з багатьох мононуклеотидів, сполучених між собою 3', 5' - фосфодіестерними зв'язками.

## Класифікація і структурні компоненти нуклеїнових кислот



# Нуклеїнові (азотисті) основи Піримідинові (похідні піримідину)

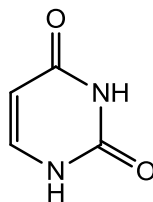
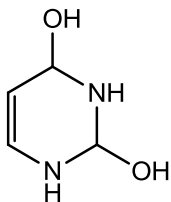
## Піримідин



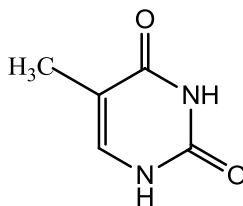
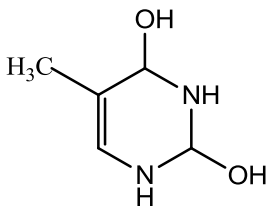
### Лактимна форма

### Лактамна форма

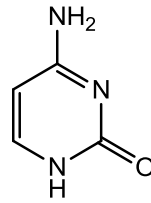
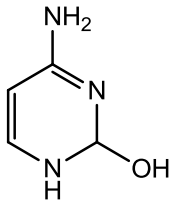
#### Урацил (2-OH, 4-OH)



#### Тимін (2-OH, 4-OH, 5-CH<sub>3</sub>)

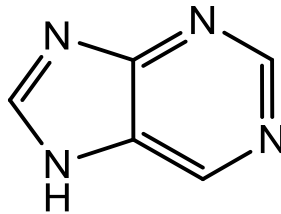


#### Цитозин (2-OH, 4-NH<sub>2</sub>)

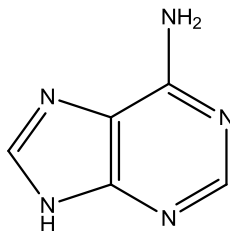


## Пуринові (похідні пурину)

### Пурин



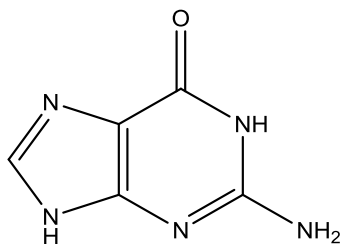
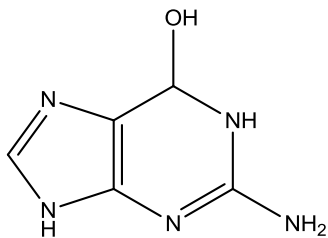
### Аденін



### Гуанін

Лактимна форма

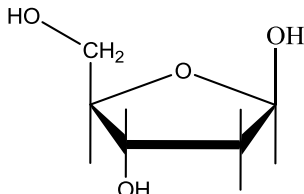
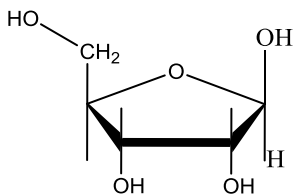
Лактамна форма



**β-пентози**

**β-рибоза**

**β-дезоксирибоза**

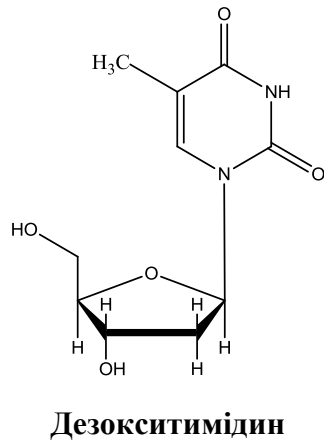
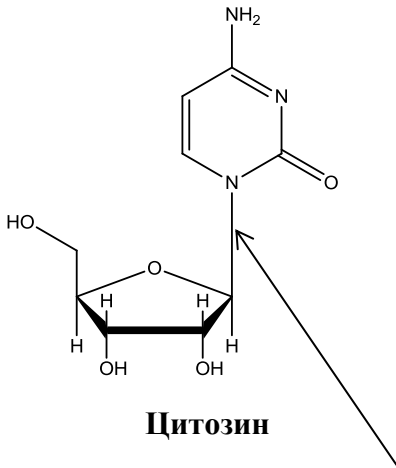


## Будова нуклеозидів

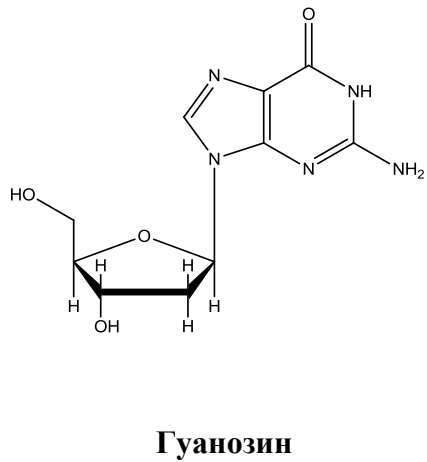
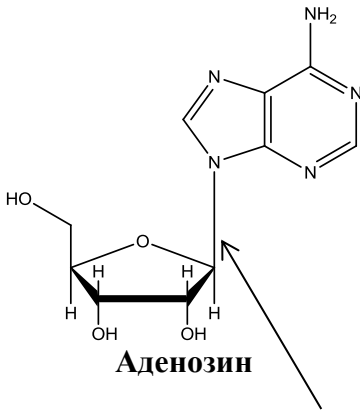
**Нуклеозиди** – N-глікозиди рибози або дезоксирибози та азотистої основи.

**Мононуклеозид** = нуклеїнова (азотиста) основа + рибоза  
або дезоксирибоза.

**N-глікозидний зв'язок** піримідинові основи утворюють за рахунок C<sub>1</sub>' атому β-пентози та N<sub>1</sub> атому піримідинової або N<sub>9</sub> - пуринової азотистих основ.



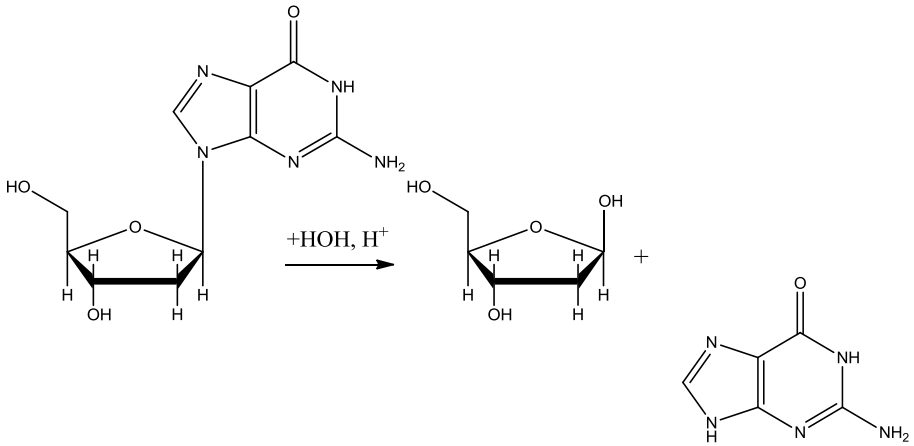
**$N_1 - C'$  -глікозидний зв'язок**



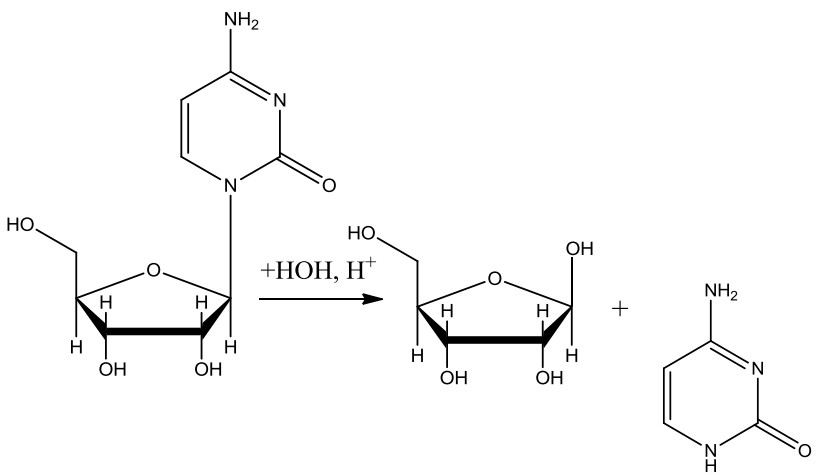
**$N_9 - C'$  -глікозидний зв'язок**

### **Гідроліз нуклеозидів**





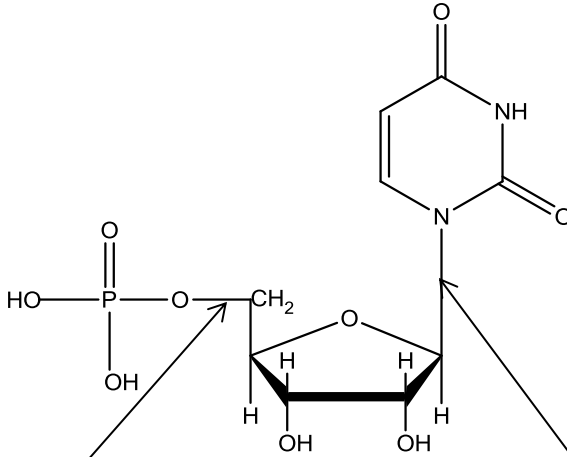
**Дезоксигуанозин**    **Гідроліз**    **β-D-дезоксирибозураноза**    **Гуанін**



**Цитидин**    **Гідроліз**    **β-D-рибофураноза**    **Цитозин**

# Будова нуклеотидів

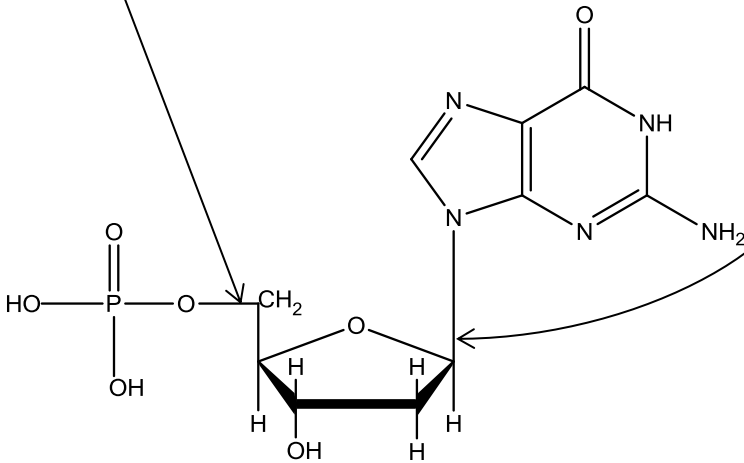
Мононуклеотид = мононуклеозид +  $\text{H}_3\text{PO}_4$



**ЦМФ** (цитидинмонофосфат)

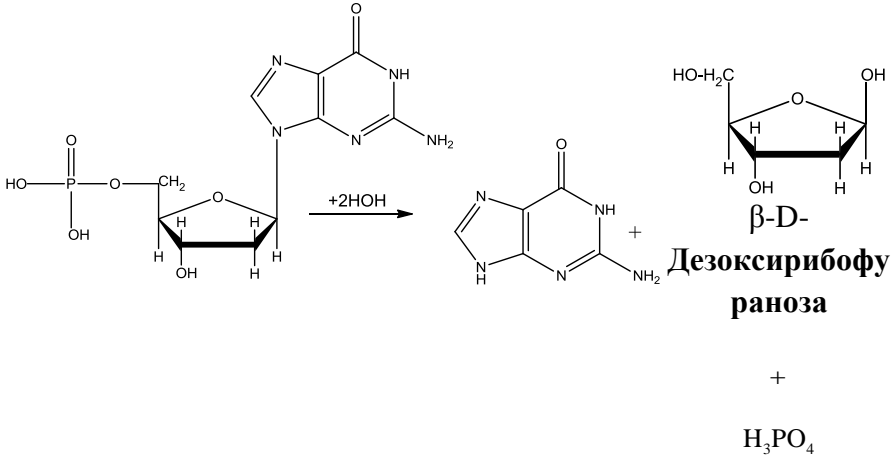
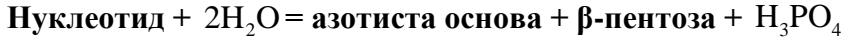
Складноестерний зв'язок

N-глікозидний зв'язок



**д-ГМФ** (дезоксигуанінмонофосфат)

# Гідроліз нуклеотидів



**Дезоксигуанозинфосфат**

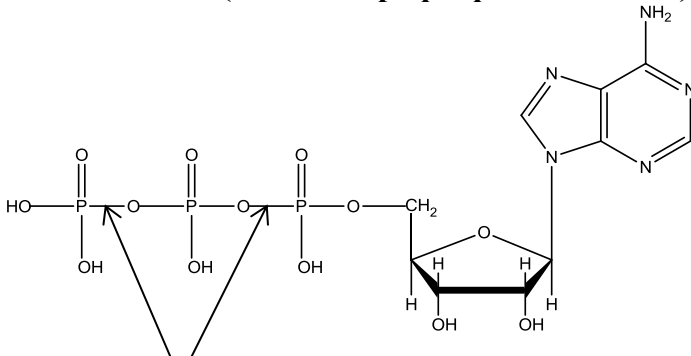
**Гуанін**

**Ортофосфатна**

**кислота**

## Будова АТФ

**АТФ (аденозинтрифосфатна кислота)**



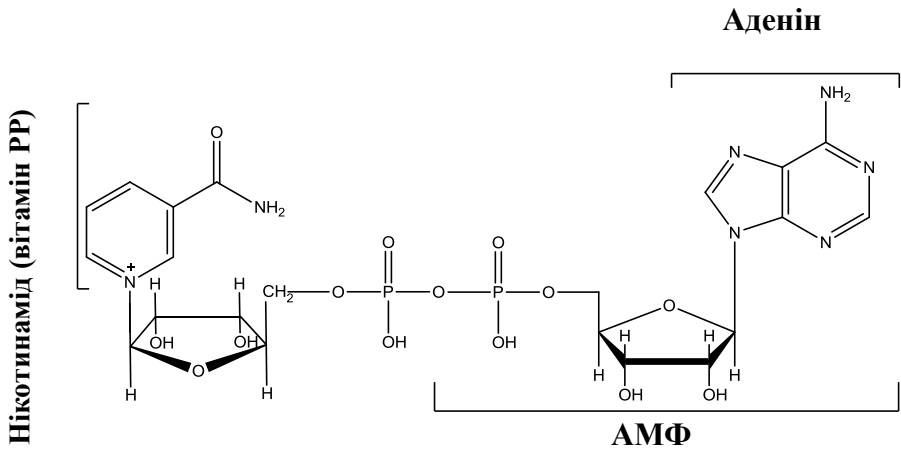
**Ангідридні (макроергічні зв'язки)**



Внаслідок розщеплення макроергічного зв'язку між залишками ортофосфатної кислоти виділяється 32 кДж/моль енергії.

## Нуклеотидні коферменти

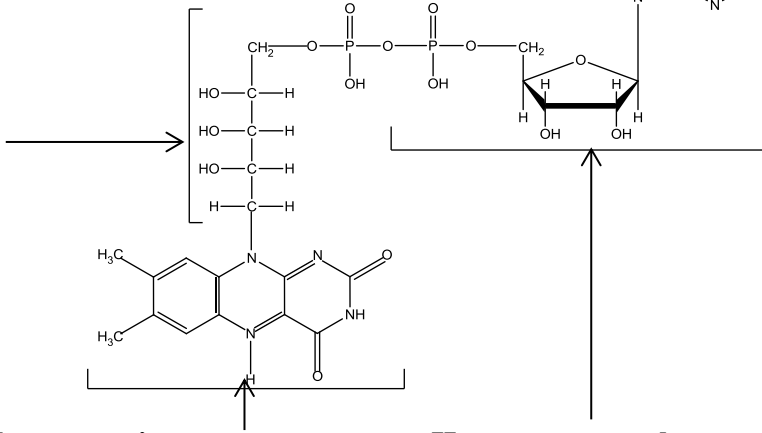
**НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид)-кофермент НАД-залежних дегідрогеназ**



**НАДФ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат)**

**ФАД (флавінаденіндинуклеотид) –кофермент ФАД-залежних дегідрогеназ**

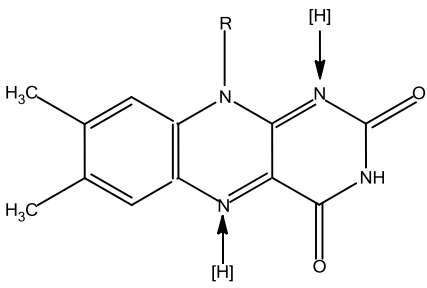
Фрагмент рибітолу



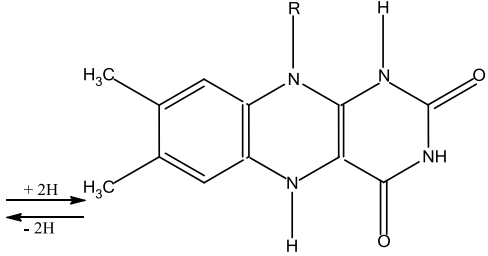
Фрагмент ізоалоксазину  
(флавін)

Нуклеотидний фрагмент -  
АМФ

Флавін + В<sub>2</sub> = рибофлавін

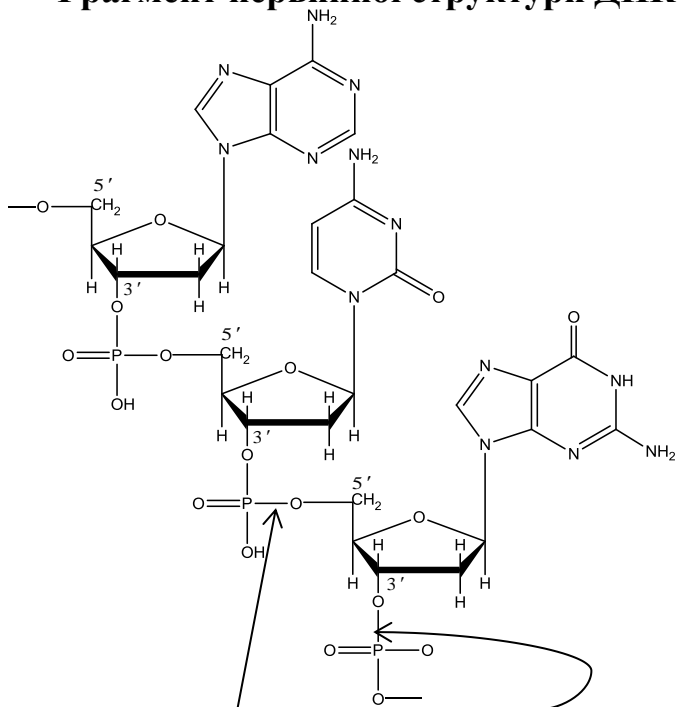


Фрагмент ФАД  
(окиснена форма)



Фрагмент ФАДН<sub>2</sub>  
(відновлена форма)

# Фрагмент первинної структури ДНК



**3', 5'-фосфодіестерні зв'язки**