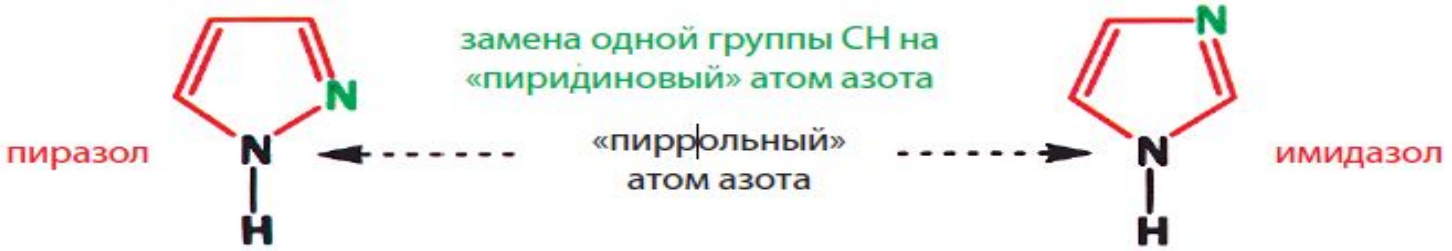
Пятичленные гетероциклы с двумя и более атомами азота

Имидазол

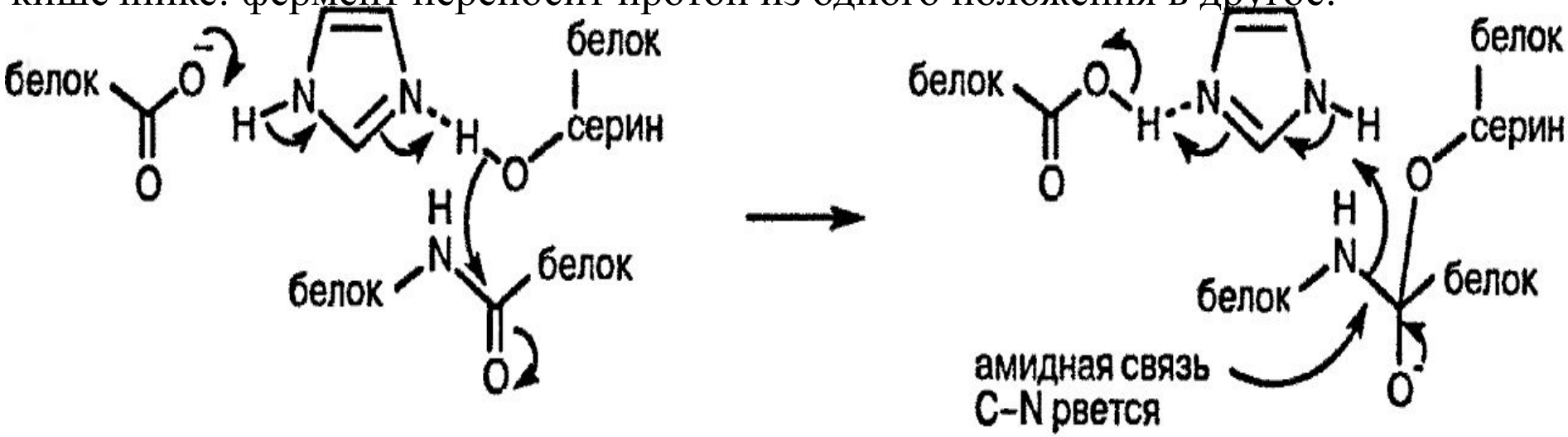


- Только один атом азота может отдавать 2 электрона для образования ароматического секстета. Атом азота, изображенный на схеме **черным** цветом, называют **пиррольным**, а изображенный **зелёным** цветом – **пиридиновым**. Неподеленная пара электронов «черного» атома азота делокализована по кольцу; а неподеленная пара электронов «зеленого» атома азота локализована на sp^2-орбитали. Мы можем ожидать от таких соединений свойств, промежуточных между свойствами пиррола и пиридина.
- Имидазол – более сильное основание, чем пиррол или пиридин, его значение pK_{aH} равно 7. При этом имидазол также более кислотный, чем пиррол: его pK_a 14,5.
- Природа использует это свойство имидазола в белках, где он входит в состав аминокислоты гистидина, которая может участвовать как нуклеофильная, основная или кислотная группа в реакциях ферментов (по частоте встречаемости на первом месте из аминокислот в активных центрах!).

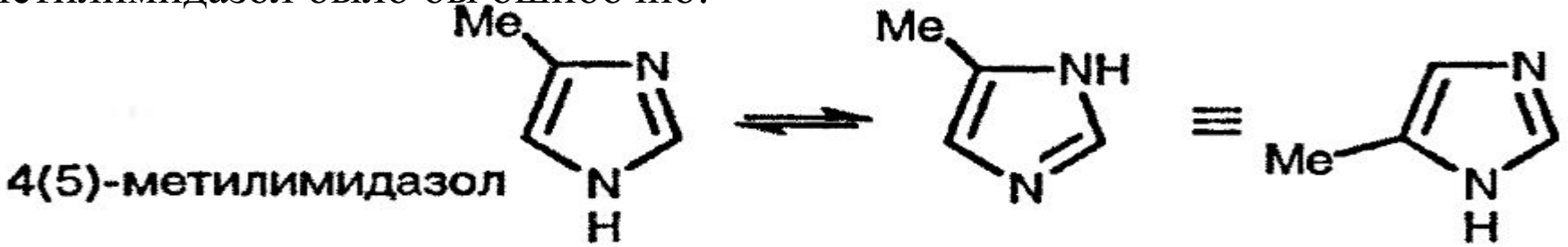
Имидазол

• Имидазол является хорошим донором и акцептором водородных связей.

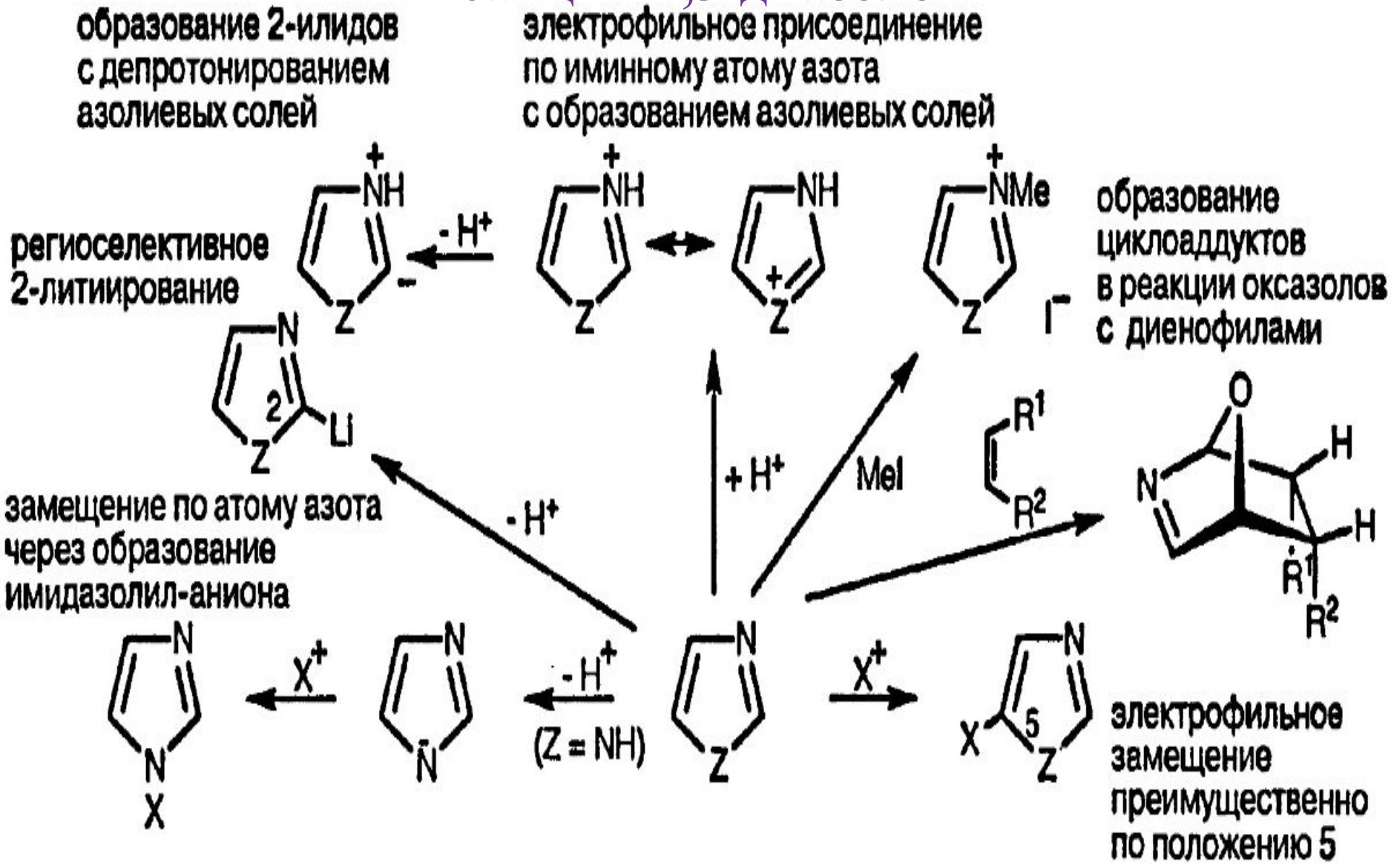
• Это свойство играет ключевую роль в деятельности некоторых ферментов, например, химотрипсина, который отвечает за гидролиз амидных связей в тонком кишечнике: фермент переносит протон из одного положения в другое:



• Имидазол обладает протонной таутомерией. Т.е. назвать соединение 4-метилимидазол было бы ошибочно:

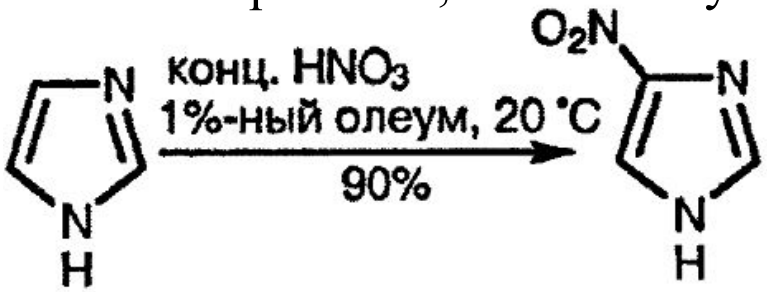


Реакции 1,3-диазолов



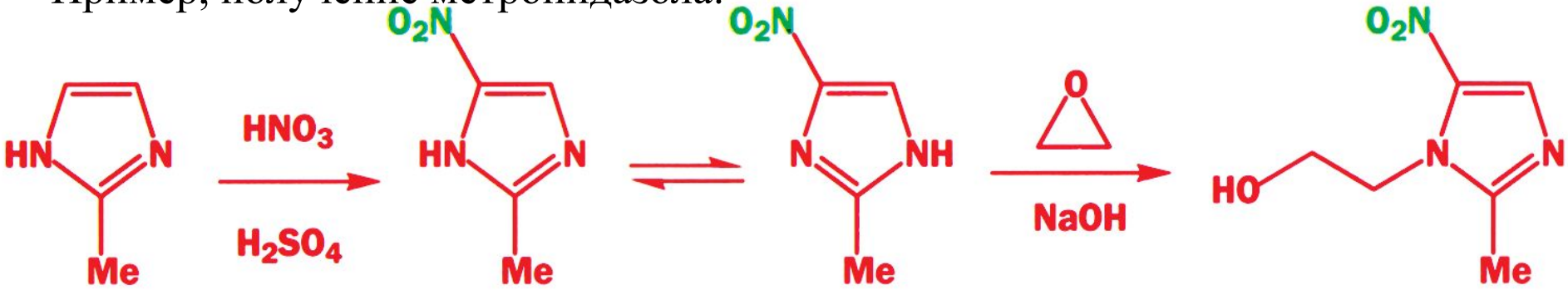
Имидазол

- Имидазол более активен в нитровании, чем толуол, нитруется через образование соли.



- Имидазол с заместителем в положении 2 (между атомами азота) нитруется нитрующей смесью с образованием смеси таутомеров.

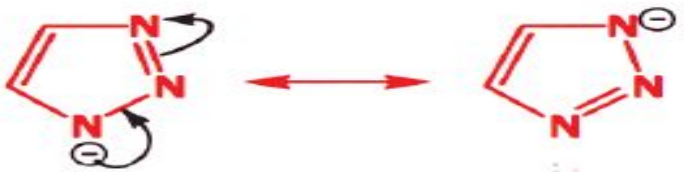
- Таутомеризацию можно основить алкилированием одного из атомов азота. Пример, получение метронидазола:



Триазолы

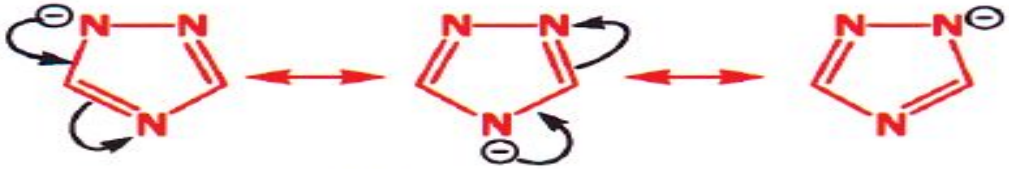
- Существуют два триазола, каждый из которых содержит по одному атому азота пиррольного типа и по два атома азота пиридинового типа. Оба триазола способны к таутомеризации. При этом для 1,2,3-изомера таутомеры идентичны, и оба образуют единственный анион.

1,2,3-триазол



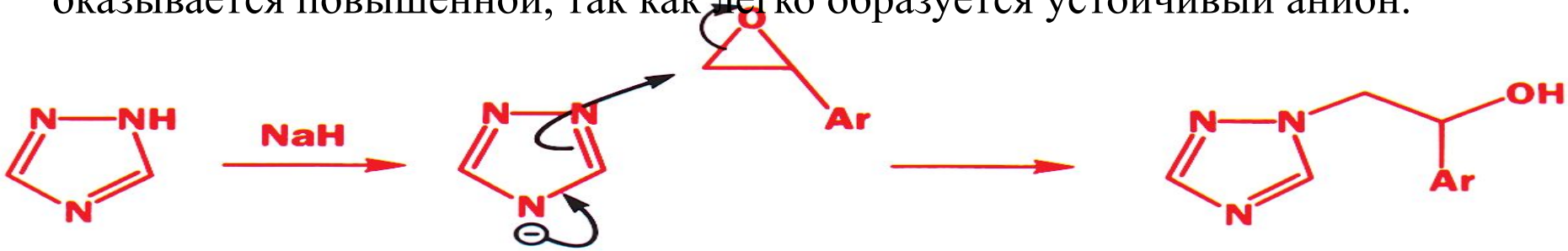
делокализованный анион

1,2,4-триазол



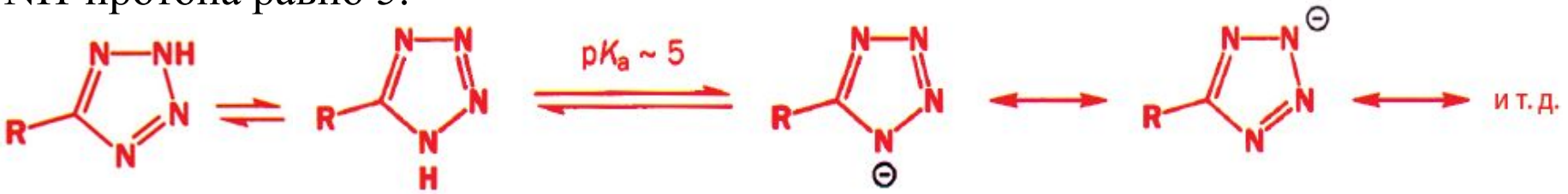
делокализованный анион

- 1,2,4-Триазол более важен, так как является основой современных сельскохозяйственных фунгицидов и противогрибковых лекарственных препаратов для человека. Дополнительный атом азота делает соединение более похожим на пиридин, т. е. менее основным, но при этом кислотность оказывается повышенной, так как легко образуется устойчивый анион.

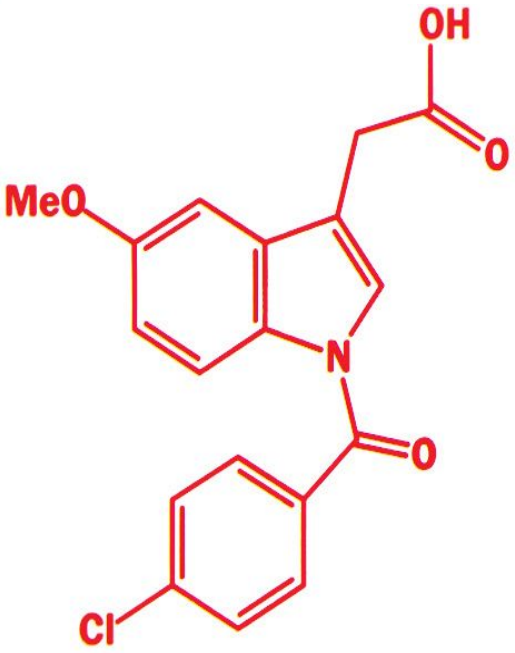


Тетразол

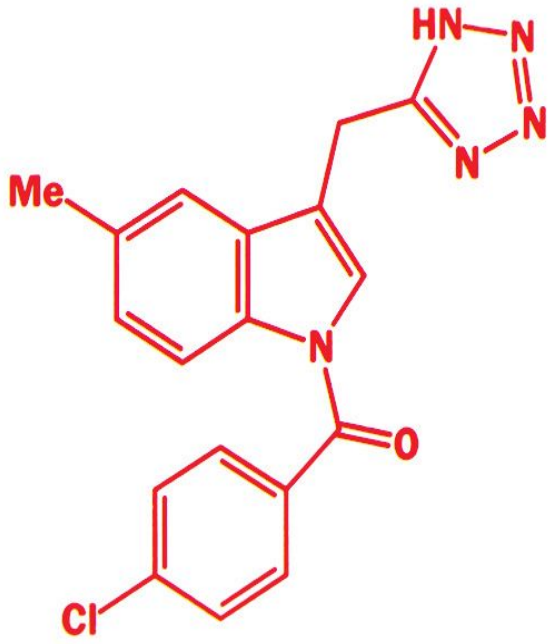
- Для тетразола или замещенных тетразолов существует только один изомер, так как в кольце присутствует только один атом углерода, хотя возможно существование двух таутомеров.
- Основной интерес к тетразолу обусловлен его высокой кислотностью – pK_a для NH-протона равно 5.



- Тетразолы используют при получении лекарственных препаратов для замены группы CO_2H в тех случаях, когда карбоксильная группа обладает нежелательными свойствами. Пример: противоартритный индометацин и его

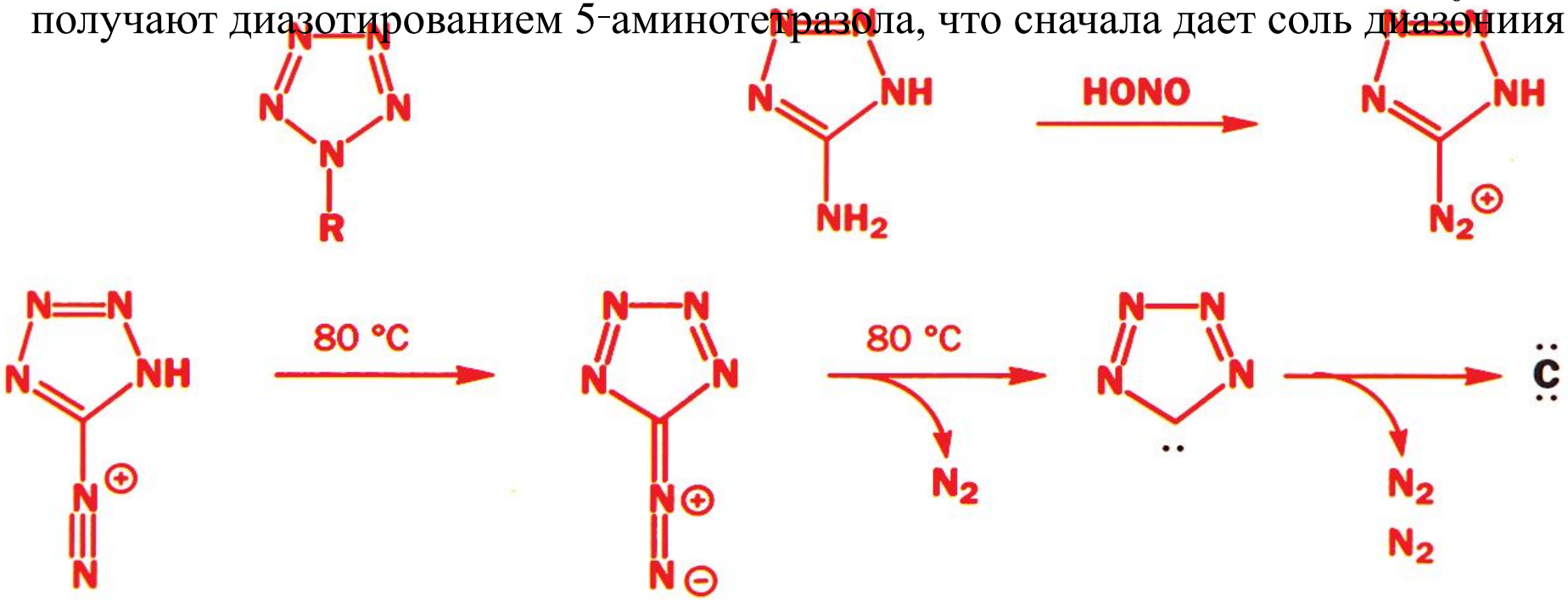


индометацин



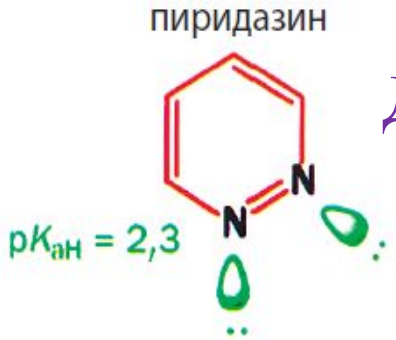
5-амино-(1H)-тетразол и пентазол

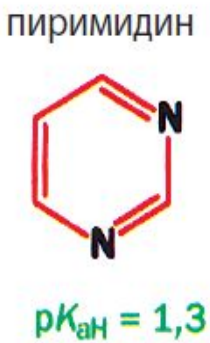
- Даже если соединение содержит всего два или три атома азота, как, например, в диазометане (CH_2N_2) или азидах (RN_3), оно обладает высокой склонностью к взрыву, потому что может высвободить устойчивый газообразный N_2.
- Пентазол слишком не устойчив, чтобы быть выделенным в чистом виде.
- В настоящее время пределом считается диазотетразол с формулой CN_6! Его получают диазотированием 5-аминотетразола, что сначала дает соль диазония.

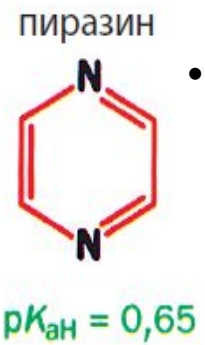


- Соль диазония исключительно взрывоопасна и с ней следуют обращаться с предельной осторожностью. Рекомендуется однократно получать не более 0,75 ммоля вещества. Эфирные растворы несколько стабильнее, однако взрыв может произойти при стоянии в течение часа при –70 °C.

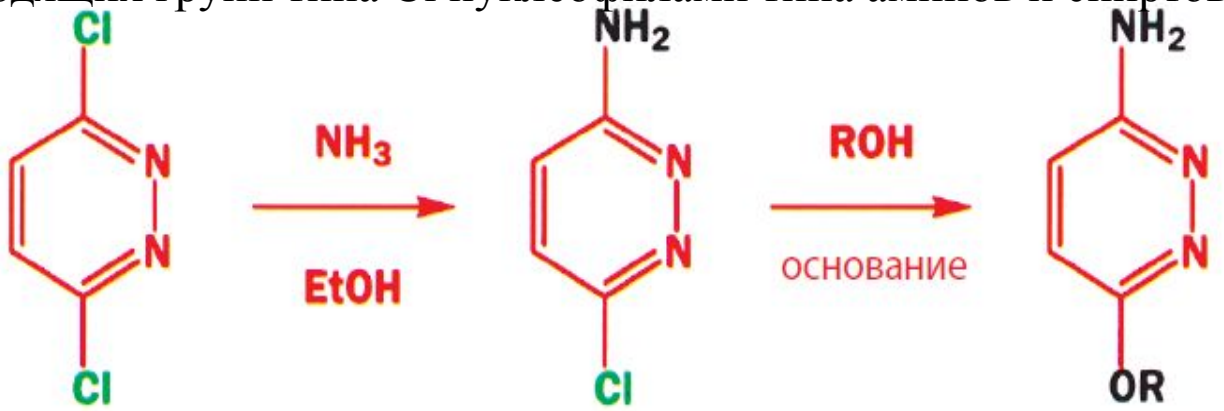
Добавление атомов азота в шестичленный цикл

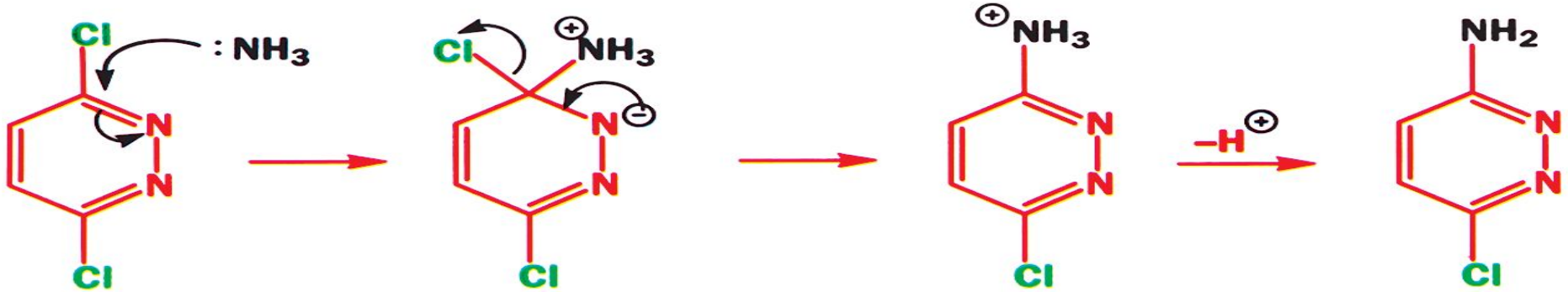




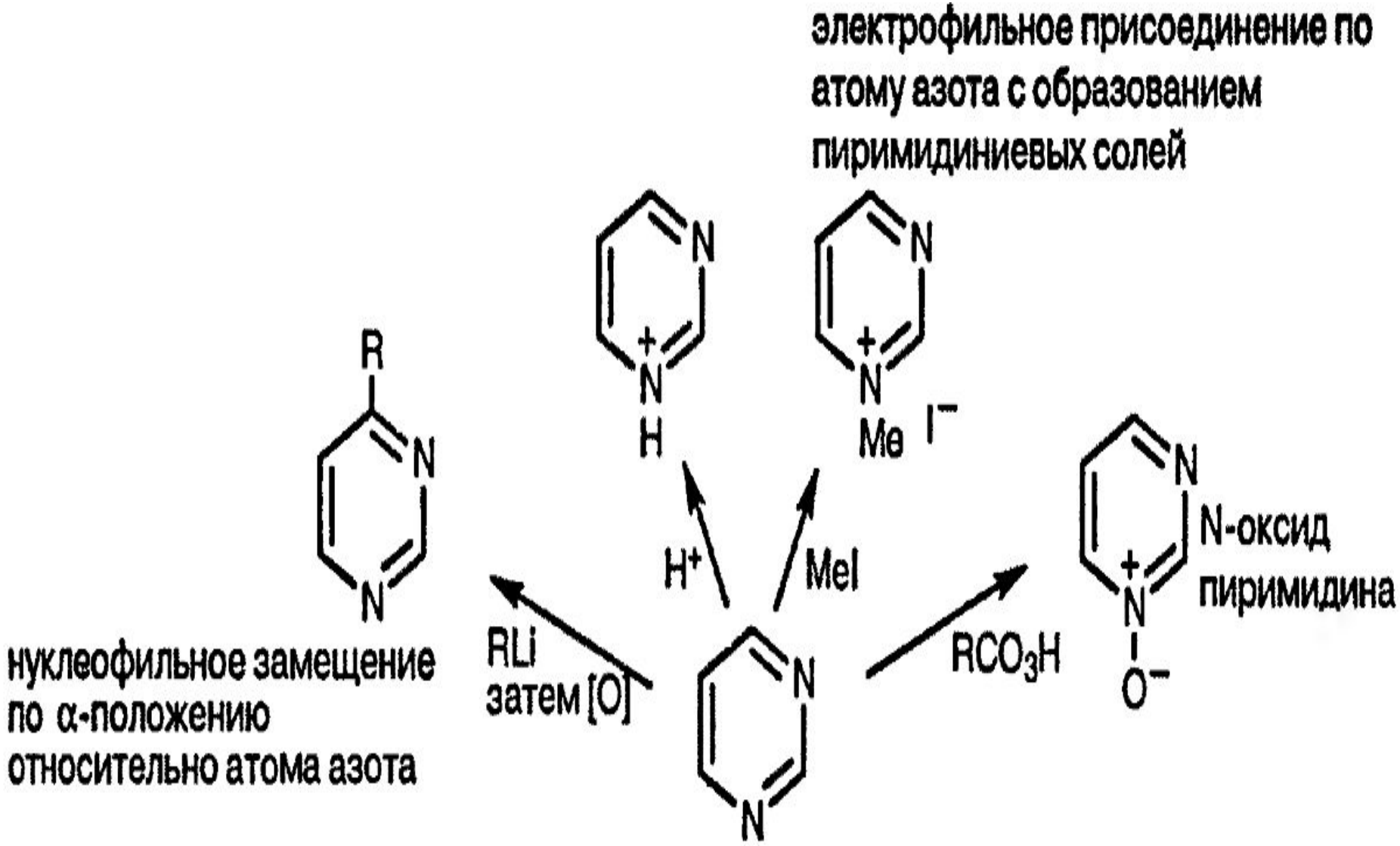


- Пиримидин более важен, чем два других гетероцикла, так как входит в структуры ДНК и РНК. Все три соединения настолько слабые основания, что едва ли их вообще можно считать основаниями. Пиридазин чуть более основен, чем два других из-за α-эффекта.
- Химия этих электронодефицитных циклов в основном определяется нуклеофильными атаками и замещением уходящих групп типа Cl нуклеофилами типа аминов и спиртов.



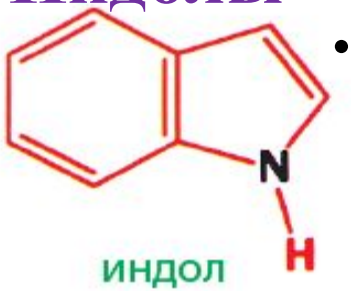


Типичные реакции диазинов



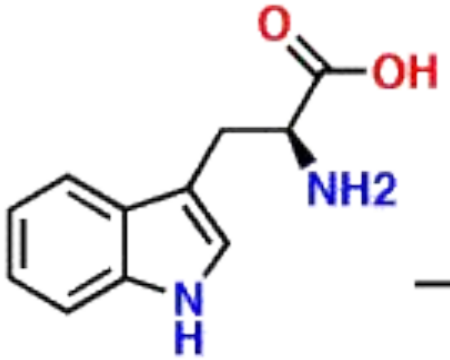
Гетероциклы, конденсированные с бензолом

Индолы – это пирролы, конденсированные с бензолом

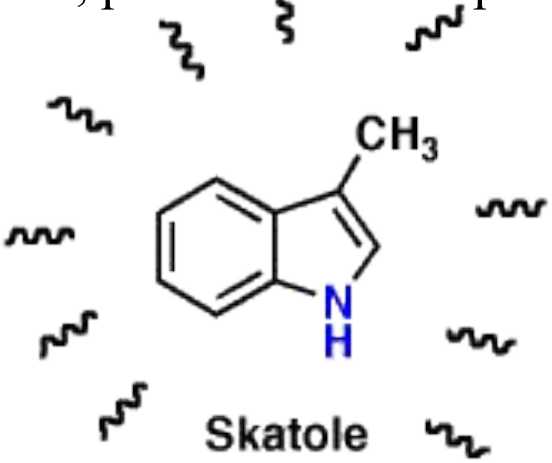


индол

- Индол – важная гетероциклическая система, входящая в состав аминокислоты триптофана, в состав серотонина и т.д. Индол является основой большого числа лекарств (например, индометацина), группы индольных алкалоидов, например, стрихнин и LSD, растительные гормоны ауксины.



Tryptophan

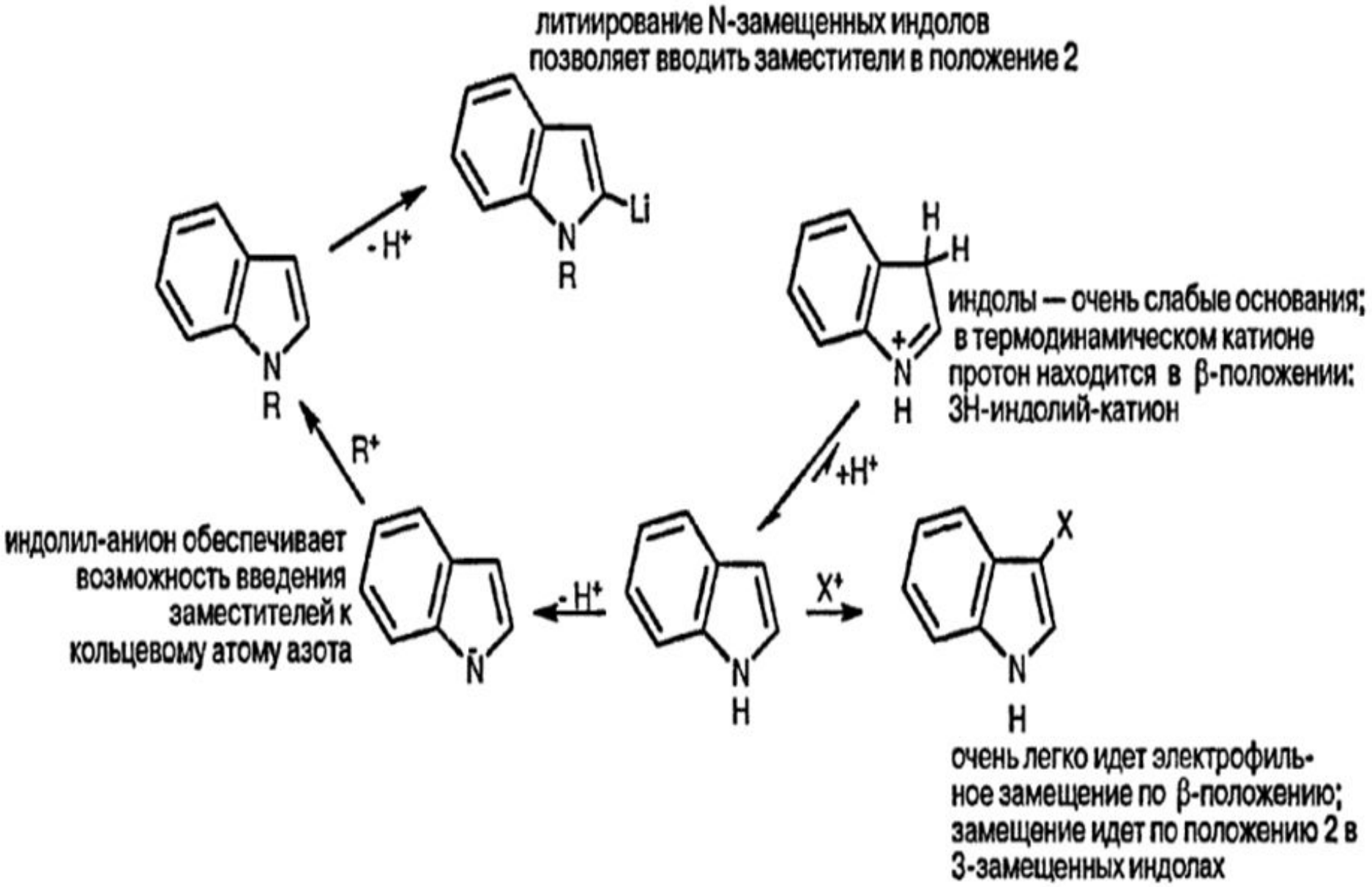


Skatole

ауксин

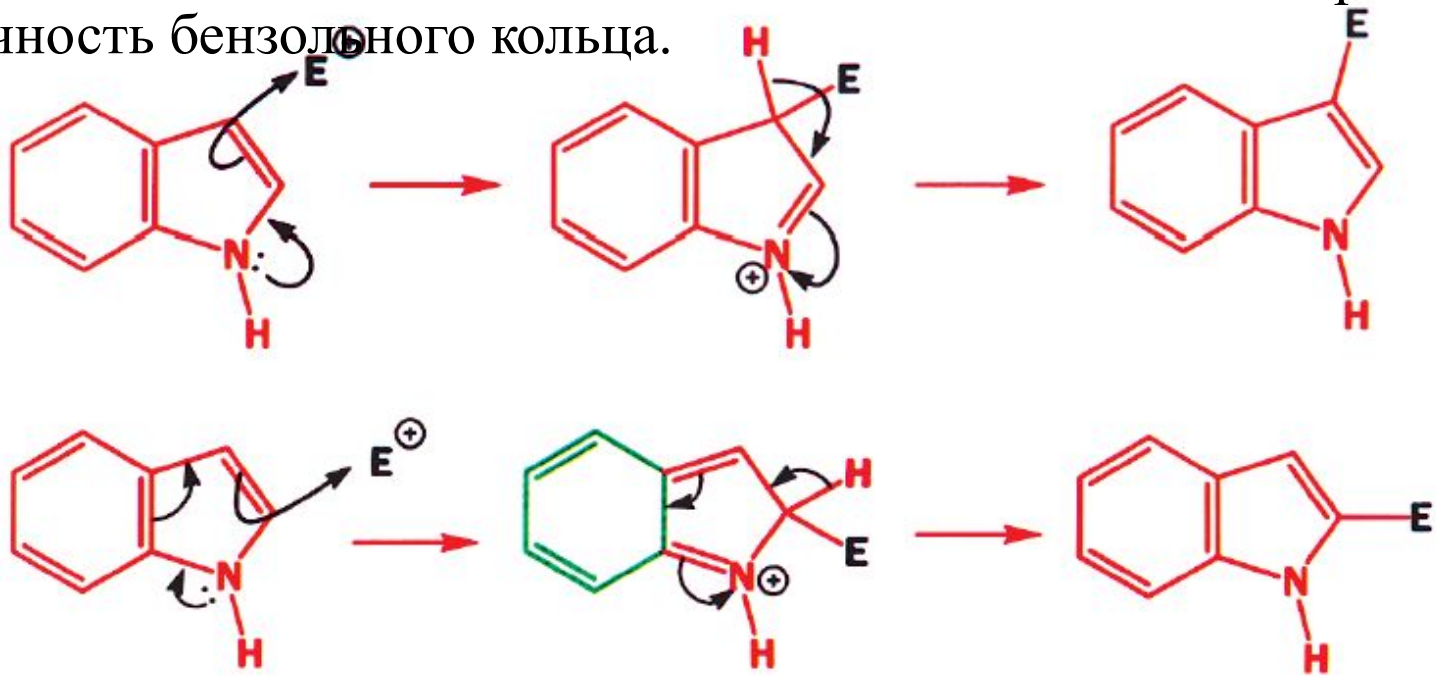
- Химию индола можно представить как химию пиррола с присоединенным неактивным бензольным кольцом. Например, электрофильное замещение всегда протекает по пиррольному кольцу.
- Но пиррол и индол отличаются: в индоле электрофильное замещение происходит в положение 3 почти для всех реагентов. В этот список можно включить галогенирование, нитрование, сульфирование, ацилирование и

Реакции индолов

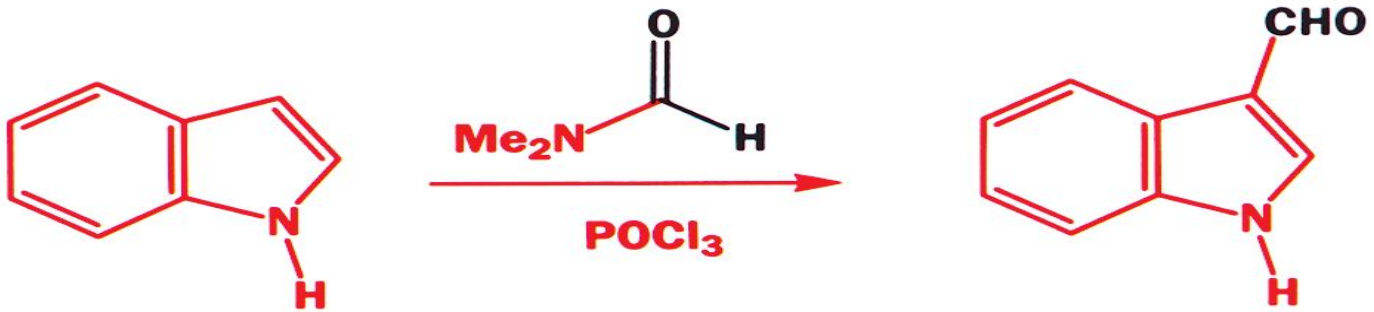


Реакции индолов

- При реакции по положению 3 сохраняется достаточно изолированная енаминная система в пятичленном цикле и не затрагивается ароматичность бензольного кольца.

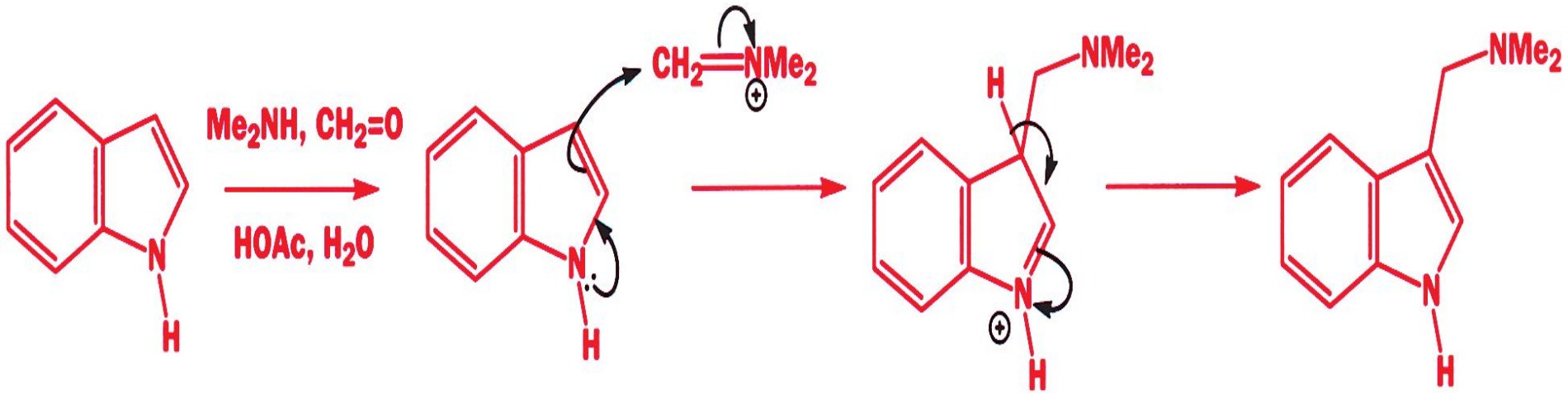


- Пример: формилирование по Вильсмейеру.

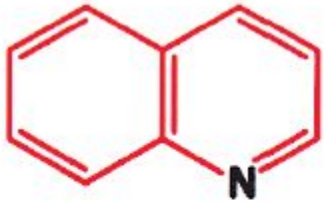


Реакции индолов

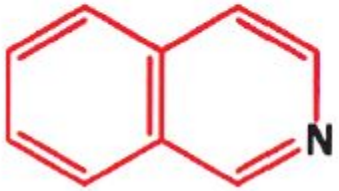
- Реакция Манниха в случае индолов работает так же хорошо, как и для пиррола или фурана.



Конденсация цикла с пиридином – хинолины и изохинолины



ХИНОЛИН



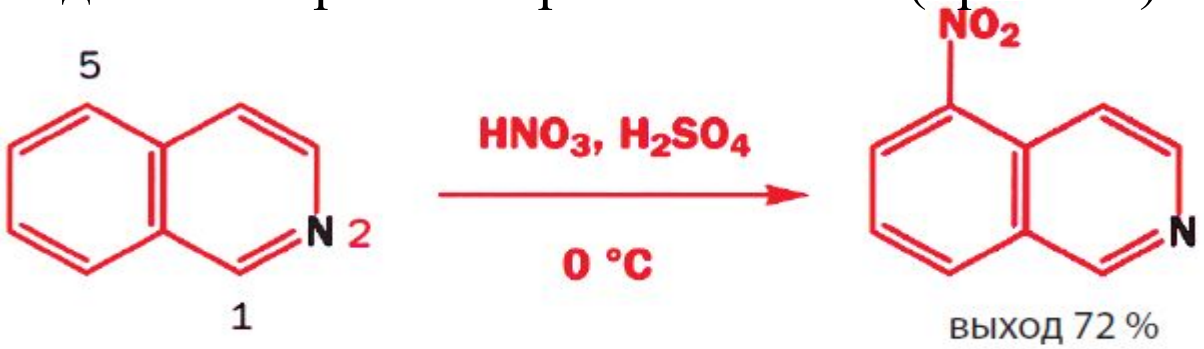
ИЗОХИНОЛИН

- Бензольное кольцо может конденсироваться с пиридином двумя способами. Хинолин входит в структуру хинина, а изохинолин образует основу изохинолиновых алкалоидов.
- Химия хинолина представляет собой смесь химии бензола и пиридина. Электрофильное замещение протекает в бензольное кольцо, а нуклеофильное – в пиридиновое. Так, нитрование хинолина дает два продукта – 5-нитрохинолин и 8-нитрохинолин – примерно в одинаковых количествах.

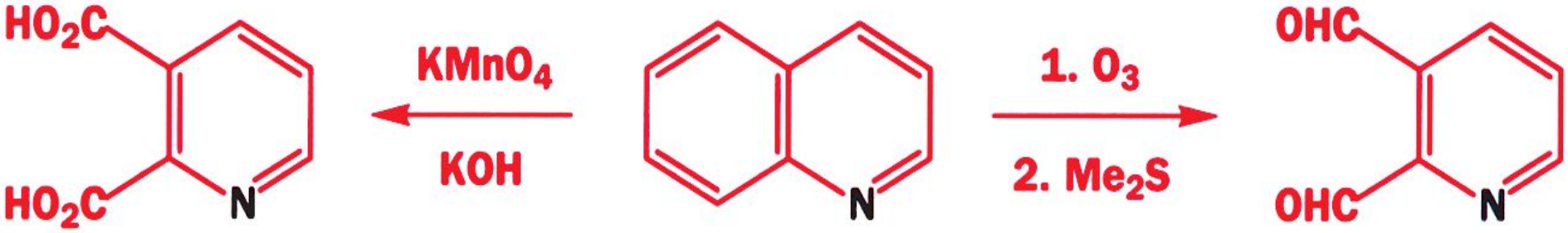
- Хлорирование дает пять продуктов - хлорированных хинолинов разной структуры.

Хинолины и изохинолины

- Нитрование изохинолина протекает более однозначно, и с выходом 72 % образуется один изомер – 5-нитроизохинолин (при 0 °С).

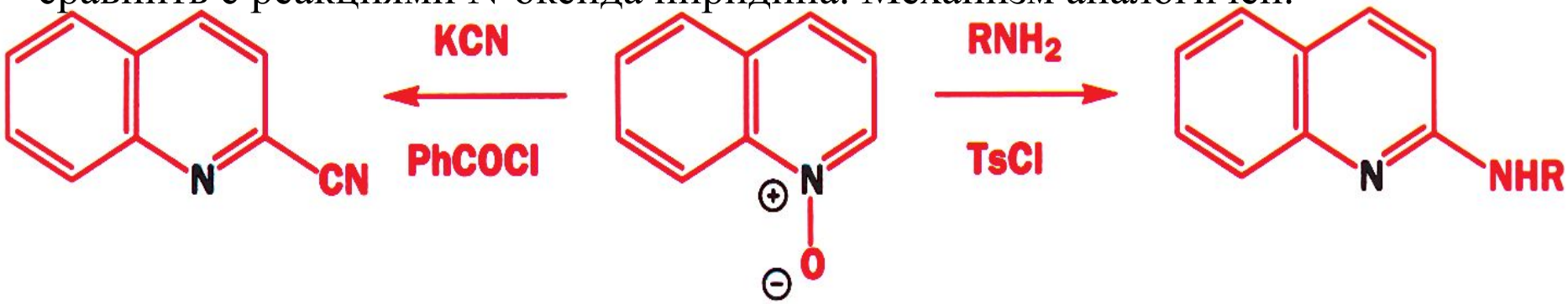


- Из-за проблем с селективной функционализацией, большинство заместителей вводятся в хинолин в процессе синтеза самого бицикла из простых предшественников. Однако существует пара довольно необычных и интересных реакций хинолина.
- Энергичное окисление происходит по электроноизбыточному бензольному кольцу, которое при этом разрушается, оставляя



Хинолины и изохинолины

- Интересное нуклеофильное замещение происходит при обработке N-оксида хинолина алкилирующими агентами в присутствии нуклеофилов. Эти два примера показывают, что замещение происходит по положению 2, что можно сравнить с реакциями N-оксида пиридина. Механизм аналогичен.

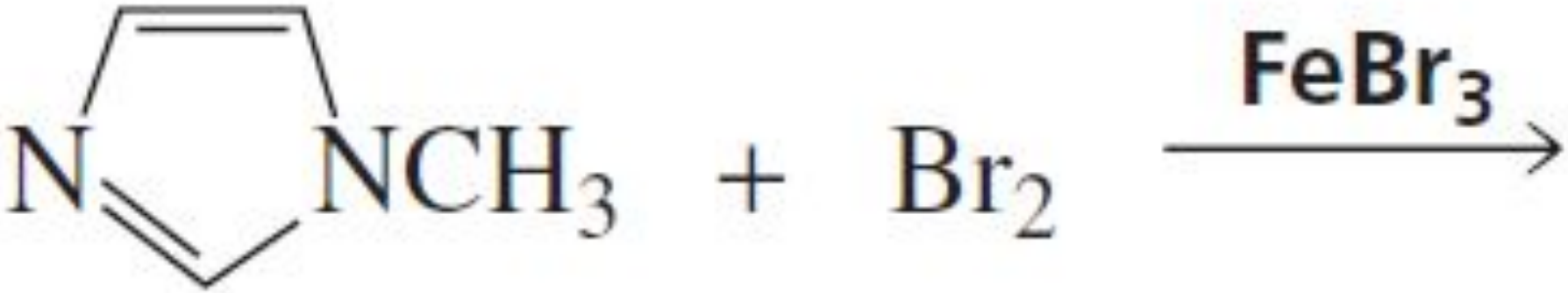


Задания

- Нарисуйте продукт монозамещения:

Задания

- Нарисуйте продукт реакции имидазола с NaOCl – $C_3H_2Cl_2N_2$
- Нарисуйте продукт монозамещения:

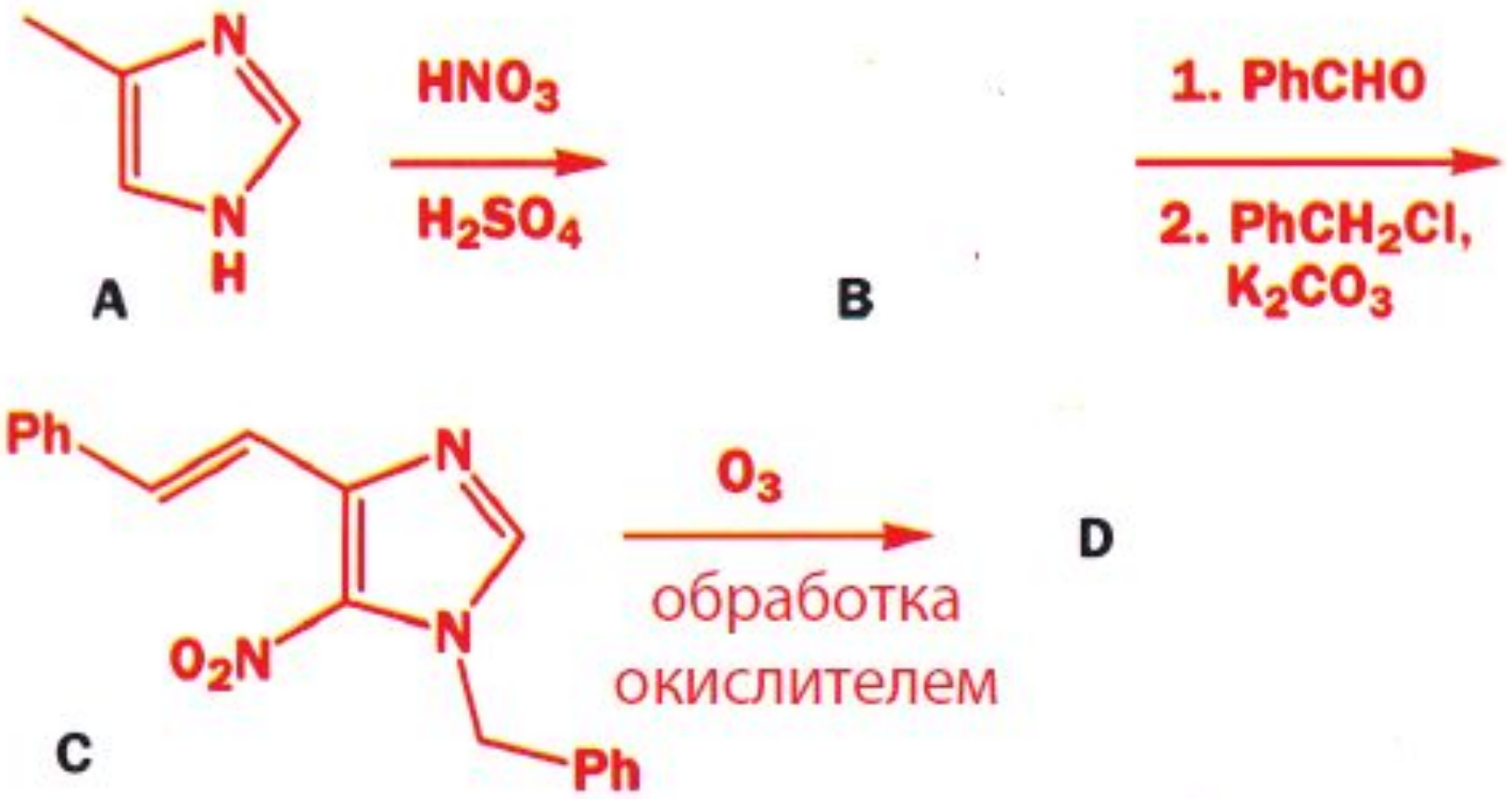


Задания

- Объясните образование продукта ацилирования индола по Фриделю–Крафтсу.

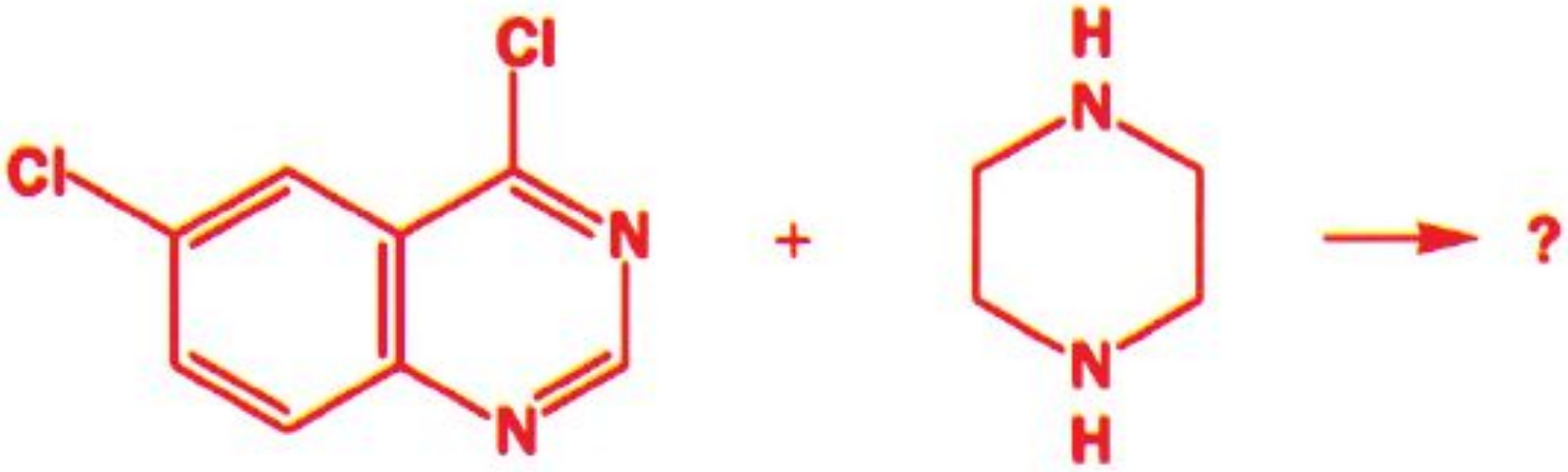
Задания

- Нарисуйте структуры продуктов **B, D**:



Задания

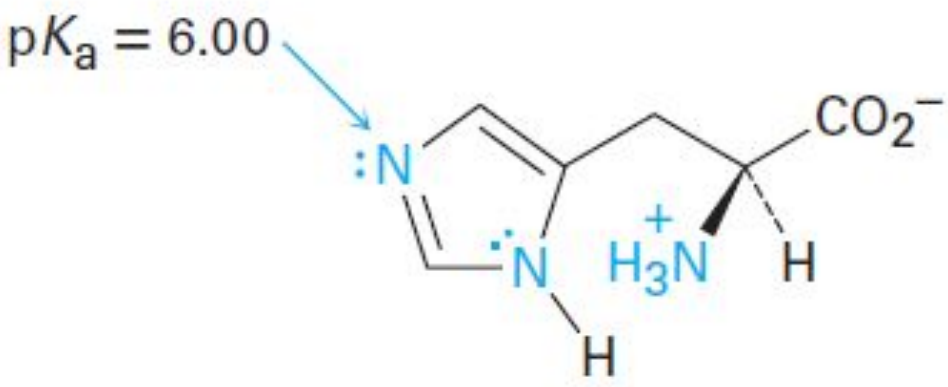
- Нарисуйте структуру продукта:



Задания

- Почему протонированный пиримидин (pKa = 1,0) более кислый, чем протонированный пиридин (pKa = 5,2)?
- Каков процент протонирования атома азота имидазола в гистидине при физиологическом pH 7,37?

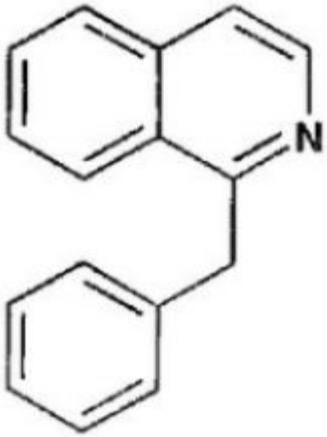
$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]} \qquad \text{so} \qquad \log\frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$



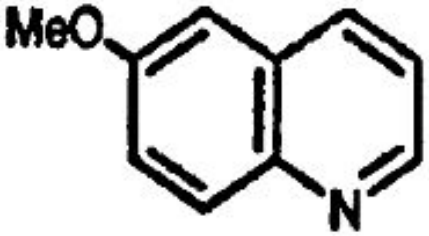
Histidine

Задания

- Нарисуйте структуру продуктов мононитрования, образующихся с высоким выходом из 1-бензилизохинолина, 6-метоксихинолина

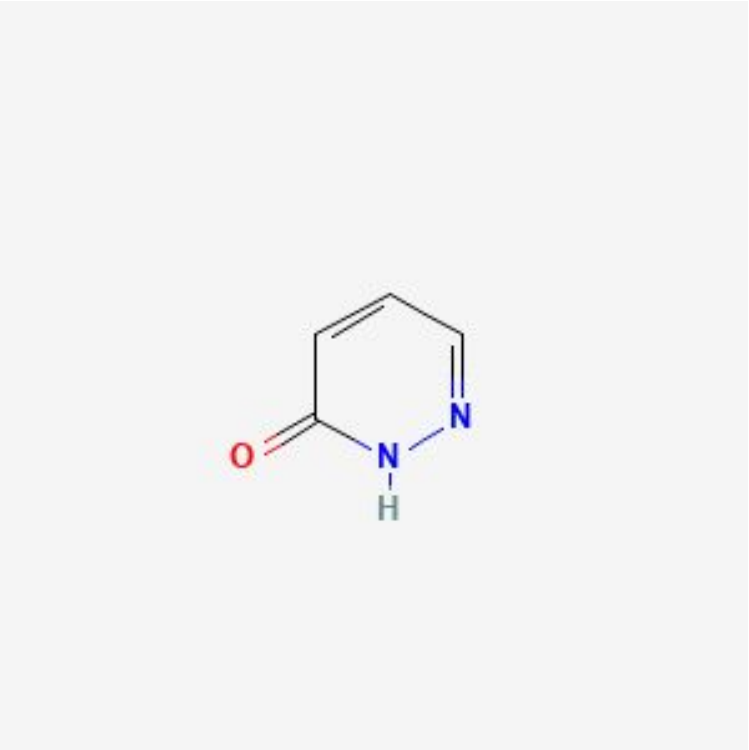


1-бензилизохинолин



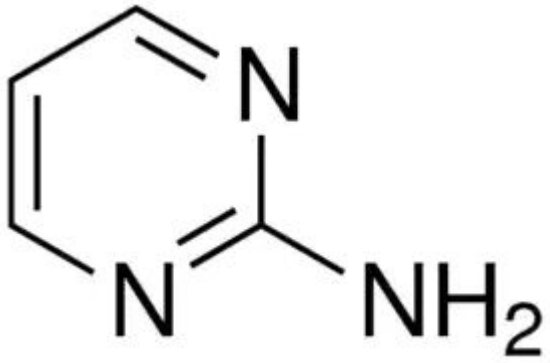
Задания

- Нарисуйте структуру продуктов взаимодействия пиридазин-3-она с $POCl_3$, а затем с NaOMe



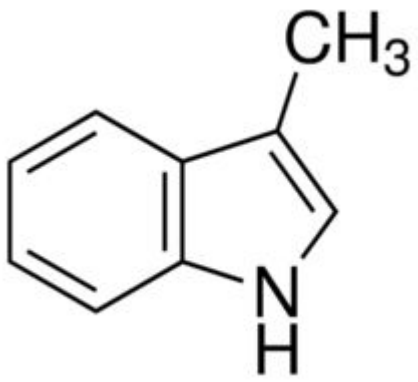
Задания

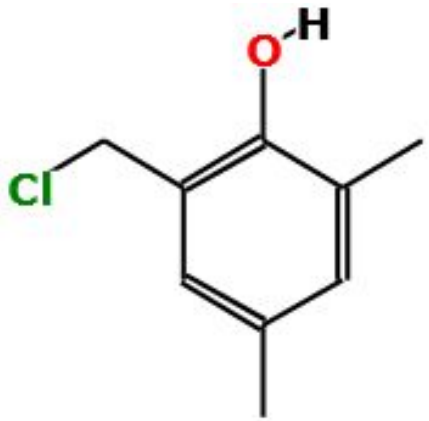
- Нарисуйте структуру продуктов взаимодействия 2-аминопиримидина с $NaNO_2$/HCl, 0 °C, далее диметиламин



Задания

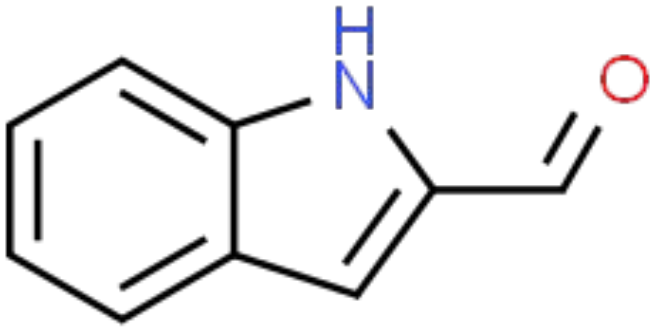
- Нарисуйте структуру тетрациклического конденсированного соединения, образующегося из 3-метилиндола в реакции с 2-гидрокси-3,5-диметилбензилхлоридом:

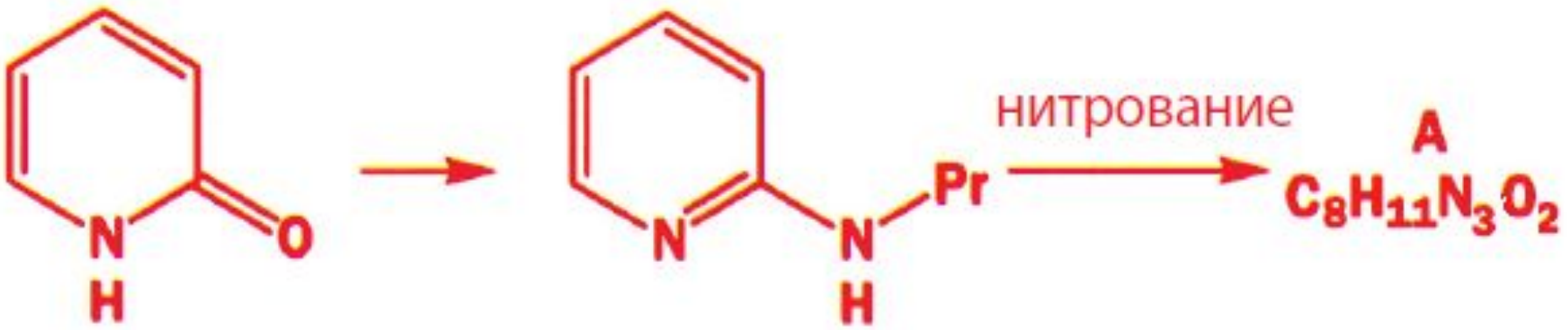




Задания

- Нарисуйте структуру трициклического конденсированного продукта, образующегося из 2-формилиндола при обработке NaH и далее $Ph_3^+PC^-H\text{-}CH_2Br$



Задания

- Нарисуйте способ превращения пиридона в амин. Амин пронитровали, получив соединение **A**. Его ^{1}H ЯМР спектр:
- 1,0 (3H, t, *J* 7 Гц), 1,7 (2H, секстет, *J* 7 Гц), 3,3 (2H, t, *J* 7 Гц), 5,9 (1H, ушир. s.), 6,4 (1H, d, *J* 8 Гц), 8,1 (1H, dd, *J* 8, 2 Гц) и 8,9 (1H, d, *J* 2 Гц).