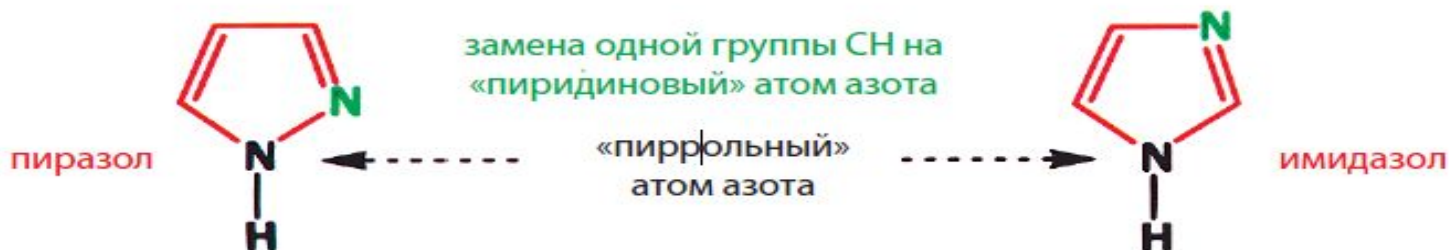


# Пятичленные гетероциклы с двумя и более атомами азота

## Имидазол

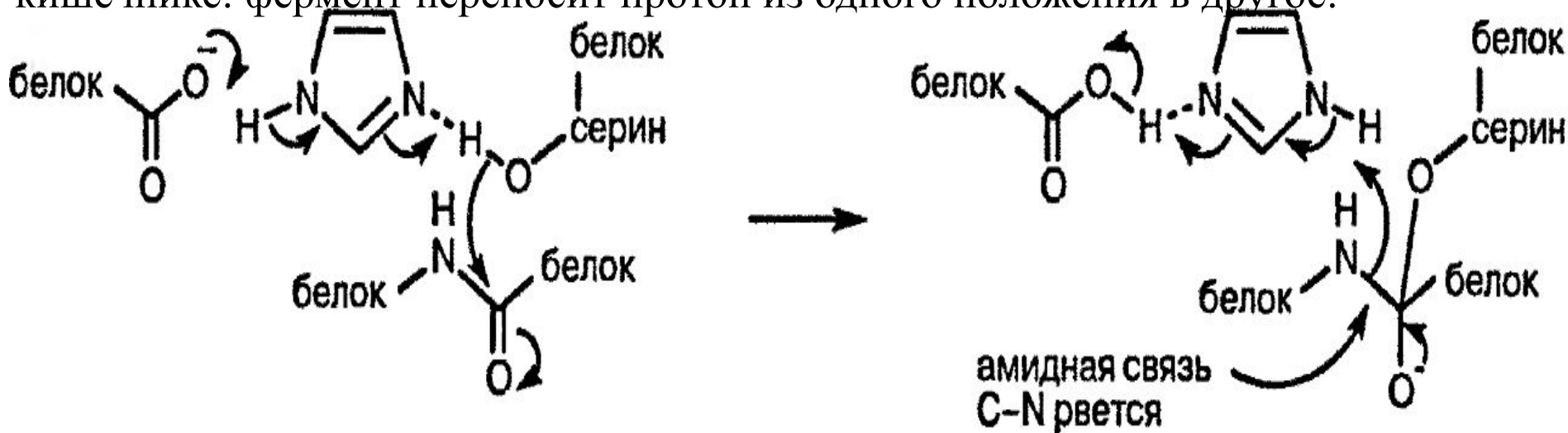


- Только один атом азота может отдавать 2 электрона для образования ароматического секстетта. Атом азота, изображенный на схеме **черным** цветом, называют **пиррольным**, а изображенный **зелёным** цветом – **пирридовым**. Неподделенная пара электронов «черного» атома азота делокализована по кольцу; а неподделенная 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 встречается почти на первом месте из аминокислот в активных центрах!).

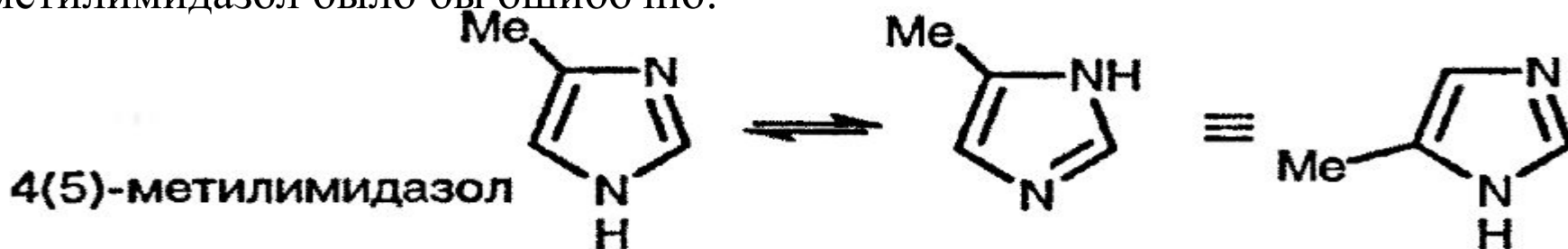


## Имидазол

- 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:



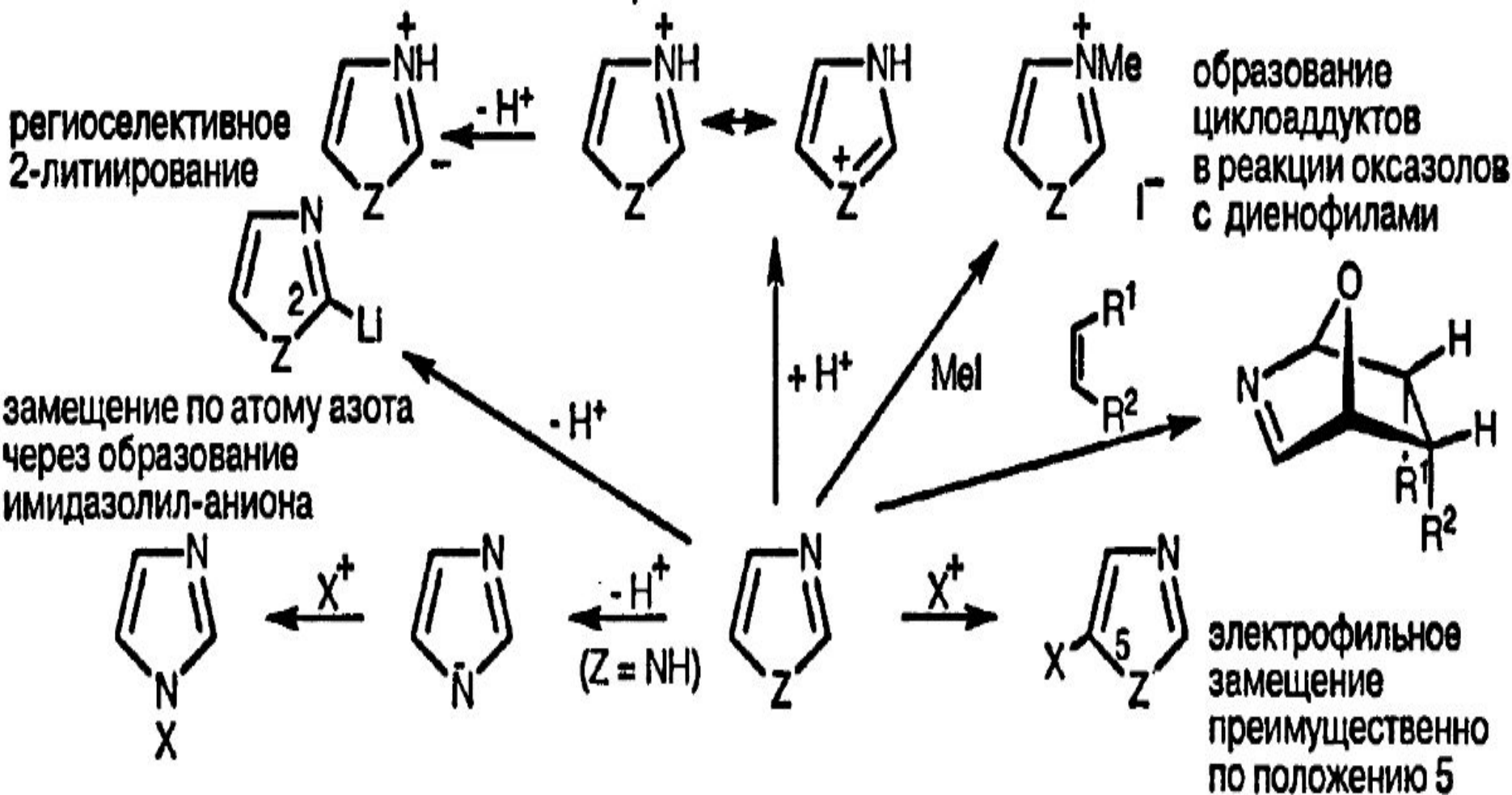
- Имидазол обладает протонной таутомерией. Т.е. назвать соединение 4-метилимидазол было бы ошибочно:



## Реакции 1,3-диазолов

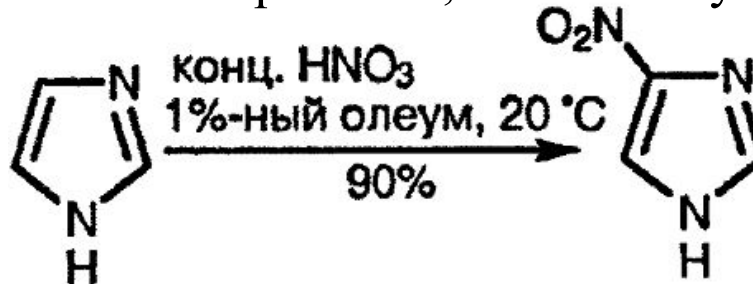
образование 2-илидов  
с депротонированием  
азолиевых солей

электрофильное присоединение  
по иминному атому азота  
с образованием азолиевых солей

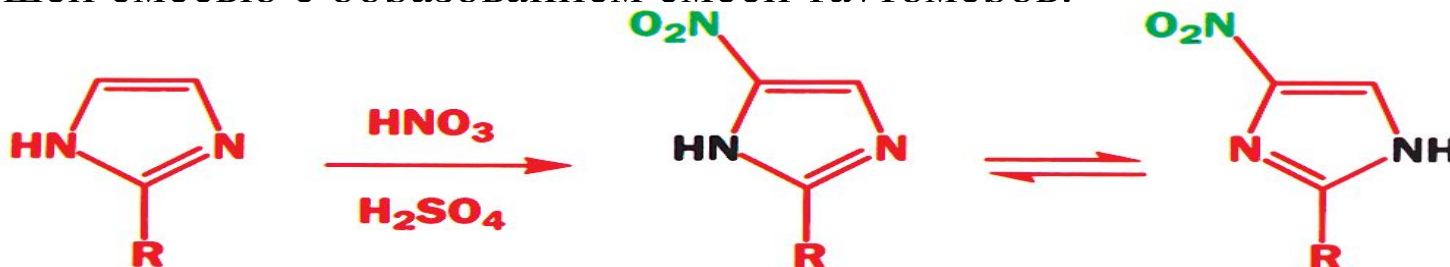


## Имидазол

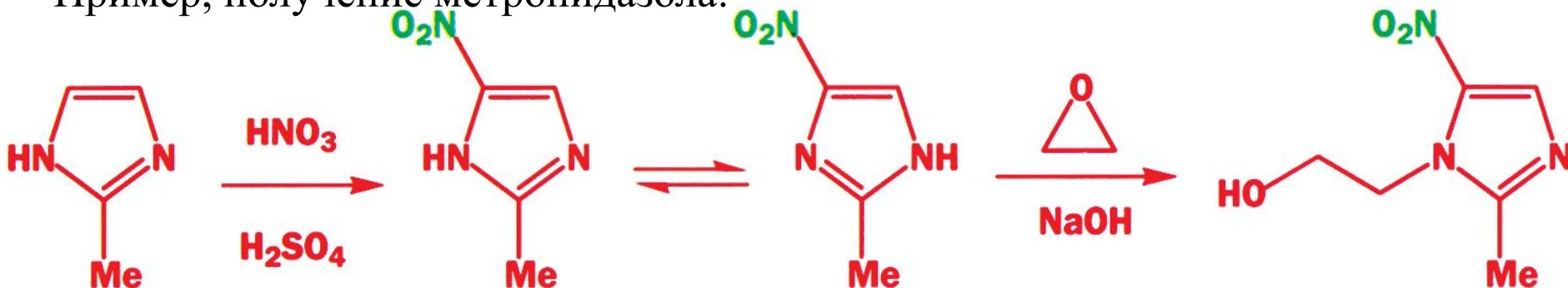
- Имидазол более активен в нитровании, чем толуол, нитруется через образование соли.



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



- Таутомеризацию можно основать 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.



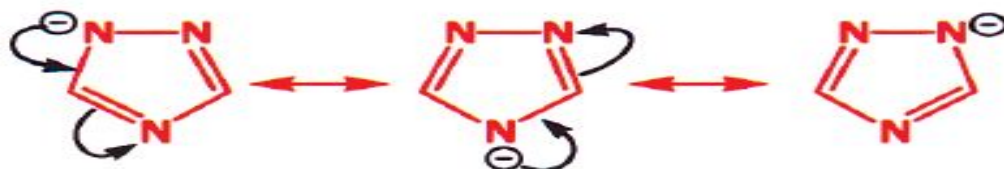
1,2,3-триазол



делокализованный анион



1,2,4-триазол



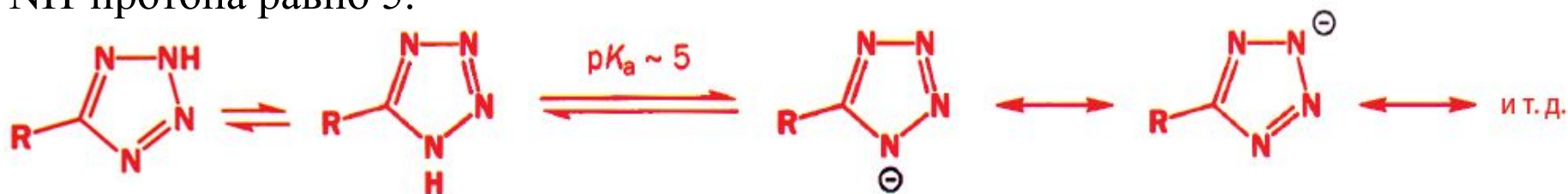
делокализованный анион

- 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.

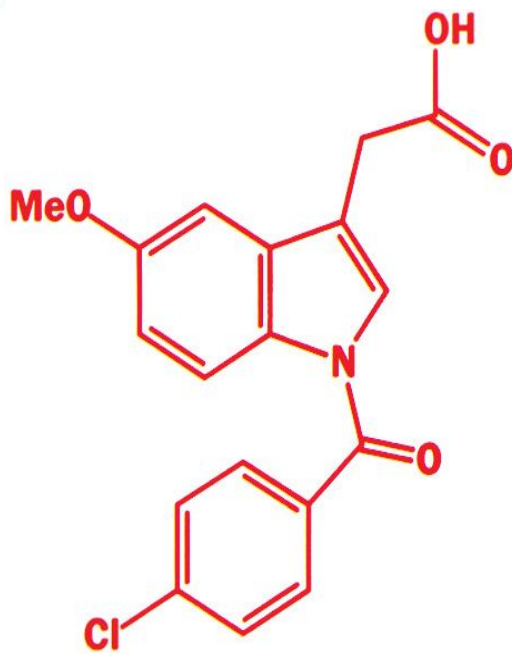


# Тетразол

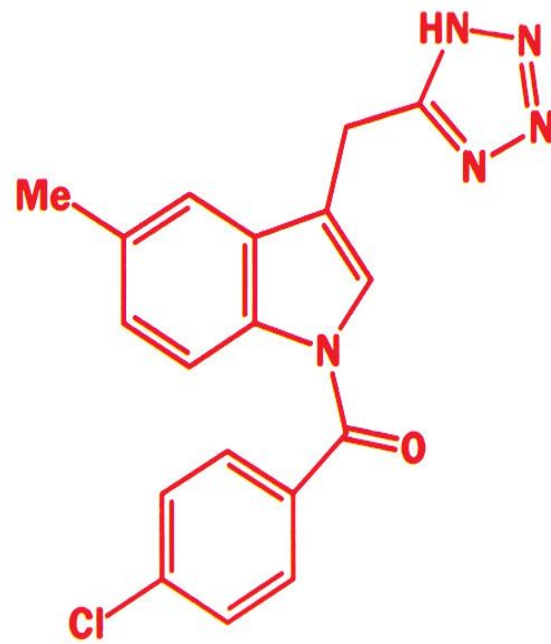
- Для тетразола или замещенных тетразолов существует только один изомер, так как в кольце присутствует только один атом углерода, хотя возможно существование двух таутомеров.
- Основным интересом к тетразолу обусловлен его высокой кислотностью –  $pK_a$  для NH-протона равно 5.



- 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

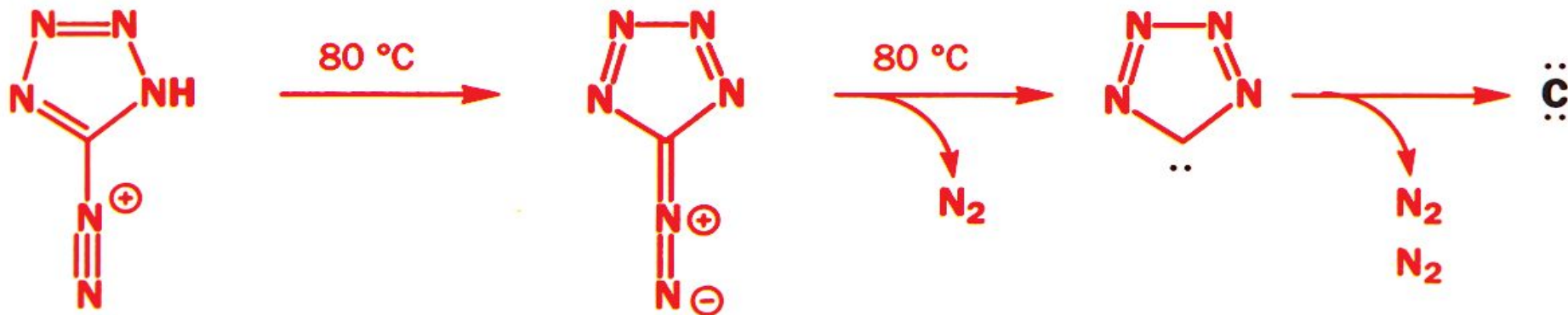


**индометацин**



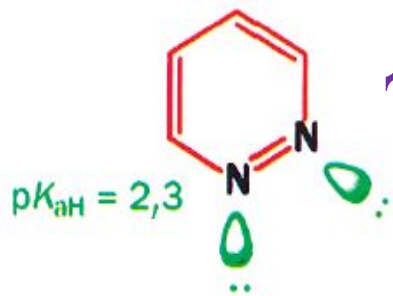
## 5-амино-(1H)-тетразол и пентазол

- Даже если соединение содержит всего два или три атома азота, как, например, в диазометане ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) или азидах ( $\text{RN}_3$ ), оно обладает высокой склонностью к взрыву, потому что может высвободить устойчивый газообразный  $\text{N}_2$ .
- Пентазол слишком не устойчив, чтобы быть выделенным в чистом виде.
- В настоящее время пределом считается диазотетразол с формулой  $\text{CN}_6$ ! Его получают диазотированием 5-аминотетразола, что сначала дает соль диазония.



- Соль диазония исключительно взрывоопасна и с ней следует обращаться с предельной осторожностью. Рекомендуется однократно получать не более 0,75 ммоль вещества. Эфирные растворы несколько стабильнее, однако взрыв может произойти при стоянии в течение часа при  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ .

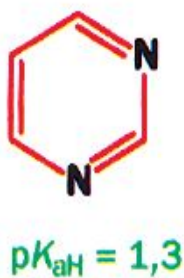
пиридазин



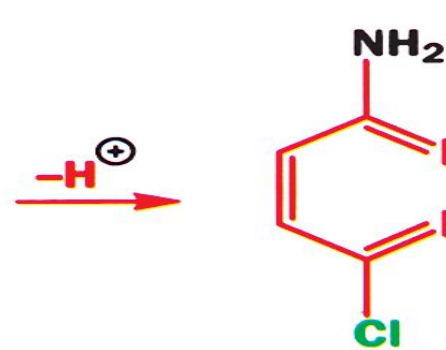
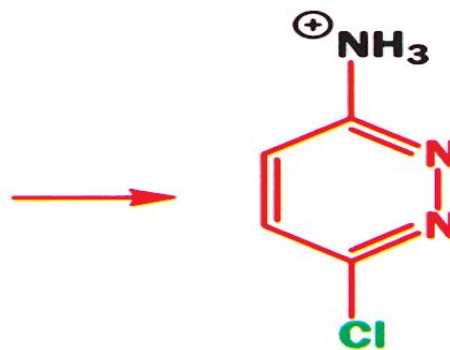
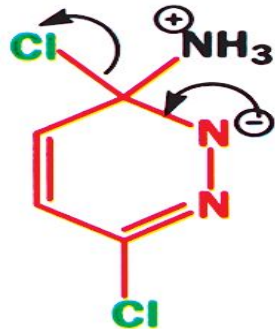
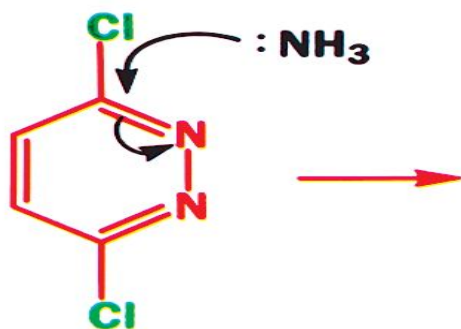
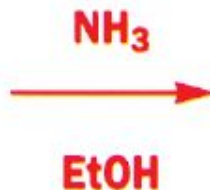
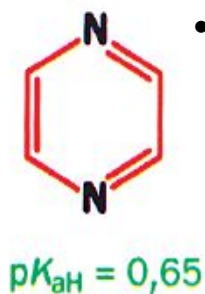
## Добавление атомов азота в шестичленный цикл

- 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 основан, чем два других из-за  $\alpha$ -эффекта.
- ХИМИЯ ЭТИХ электронодефицитных циклов в основном определяется нуклеофильными атаками и замещением уходящих групп типа Cl нуклеофилами типа аминов и спиртов.

пиримидин



пиразин



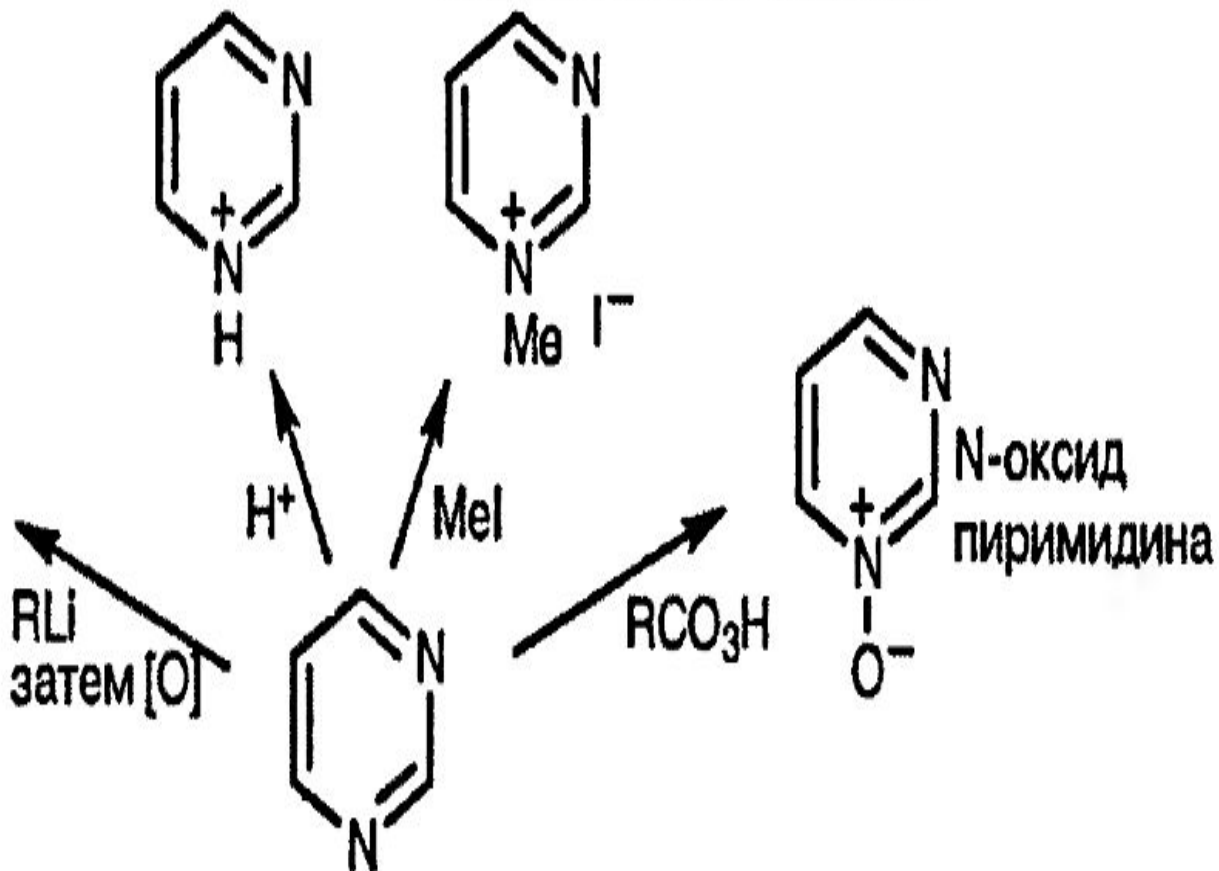


# Типичные реакции диазинов

электрофильное присоединение по атому азота с образованием пиримидиниевых солей



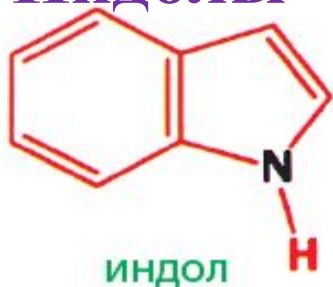
нуклеофильное замещение по  $\alpha$ -положению относительно атома азота



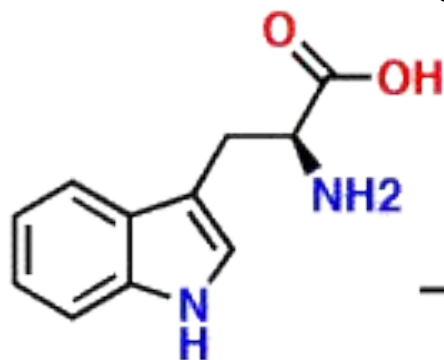
N-оксид пиримидина

# Гетероциклы, конденсированные с бензолом

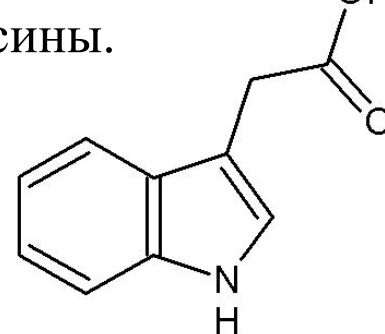
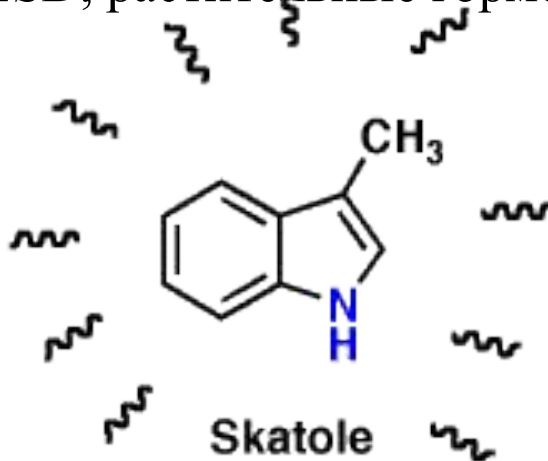
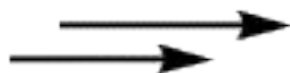
## Индолы – это пирролы, конденсированные с бензолом



- 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

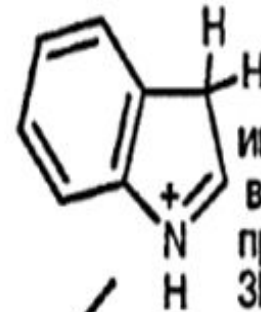
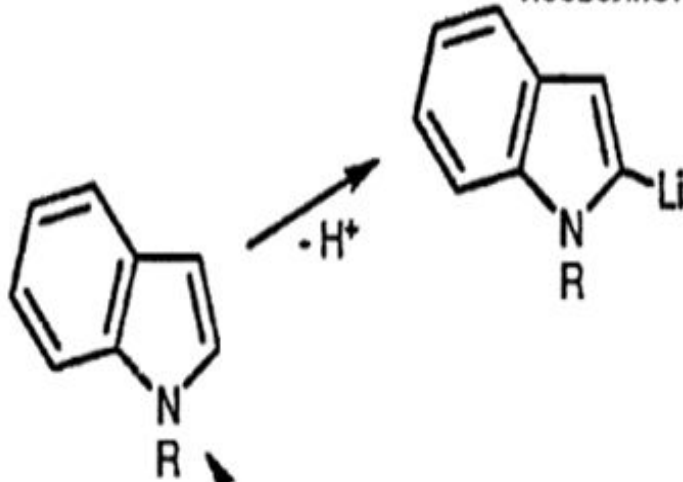


ауксин

- 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

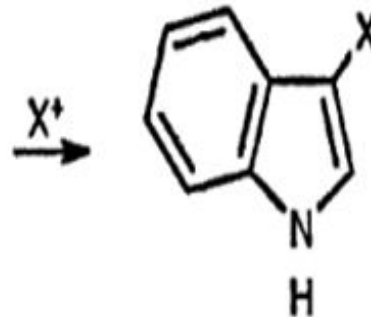
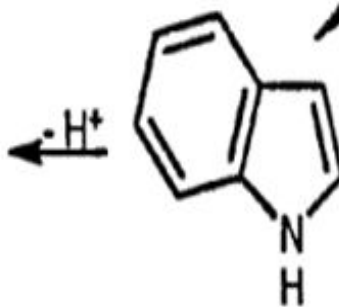
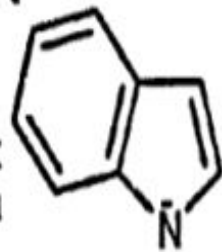
# Реакции индолов

литоирование N-замещенных индолов  
позволяет вводить заместители в положение 2



индолы — очень слабые основания;  
в термодинамическом катионе  
протон находится в  $\beta$ -положении;  
3H-индолий-катион

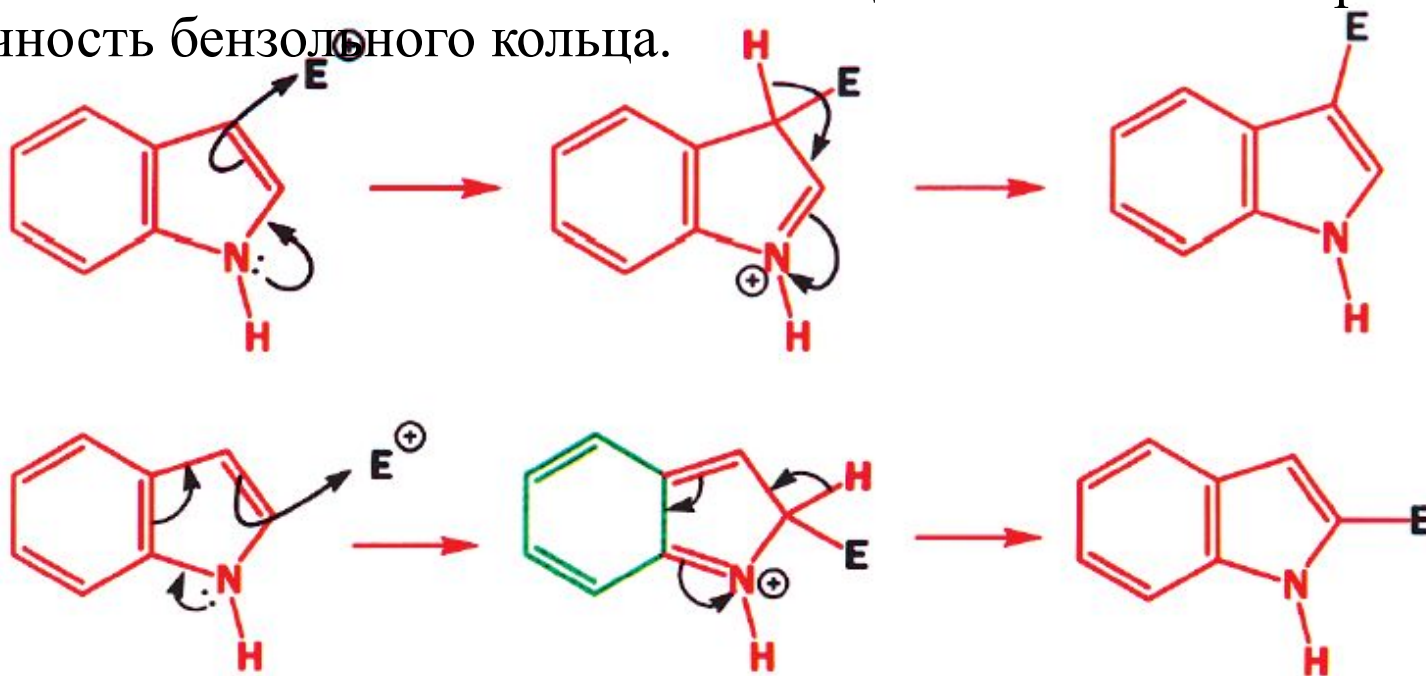
индолил-анион обеспечивает  
возможность введения  
заместителей к  
кольцевому атому азота



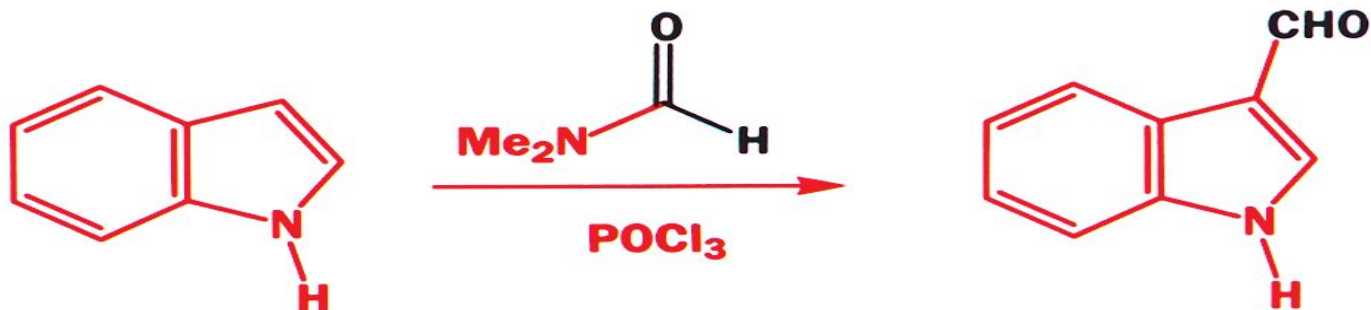
очень легко идет электрофильное замещение по  $\beta$ -положению;  
замещение идет по положению 2 в 3-замещенных индолах

# Реакции индолов

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

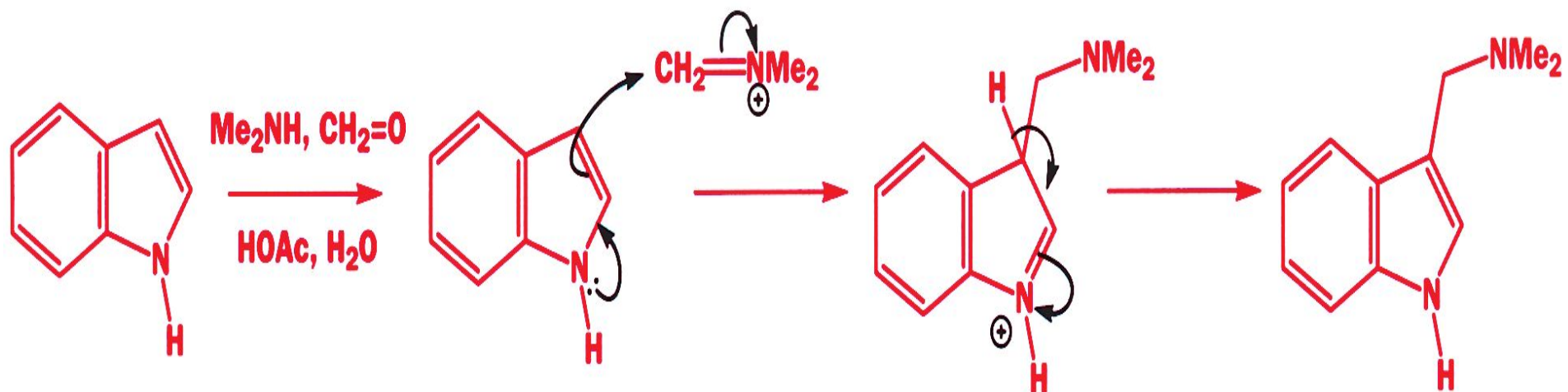


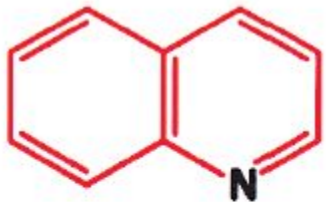
- Пример: формилирование по Вильсмейеру.



# Реакции индолов

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





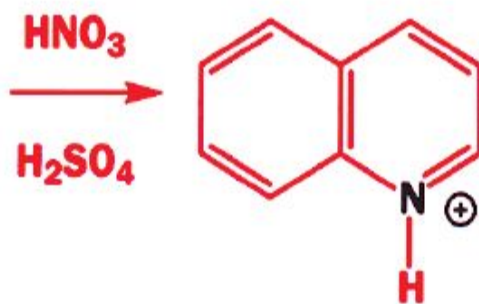
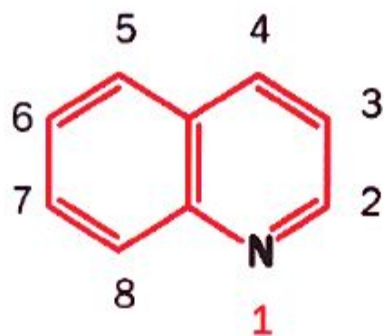
ХИНОЛИН



ИЗОХИНОЛИН

## Конденсация цикла с пиридином – ХИНОЛИНЫ И ИЗОХИНОЛИНЫ

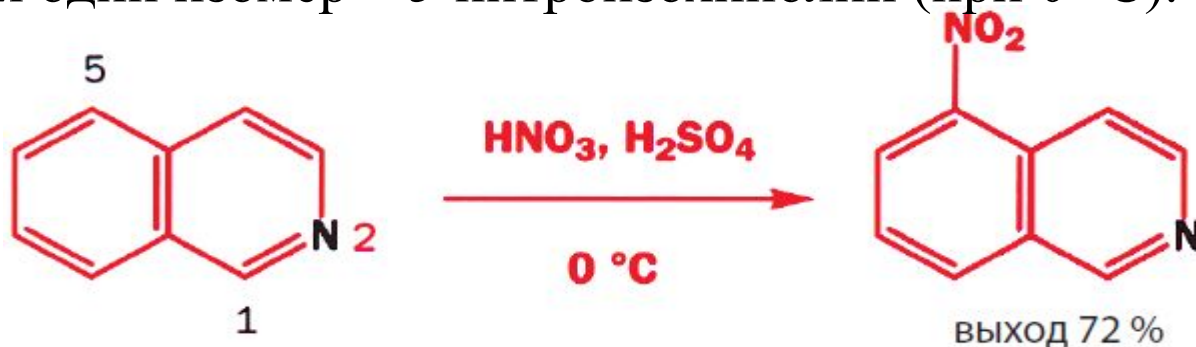
- Бензольное кольцо может конденсироваться с пиридином двумя способами. Хинолин входит в структуру хинина, а изохинолин образует основу изохинолиновых алкалоидов.
- Химия хинолина представляет собой смесь химии бензола и пиридина. Электрофильное замещение протекает в бензольное кольцо, а нуклеофильное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



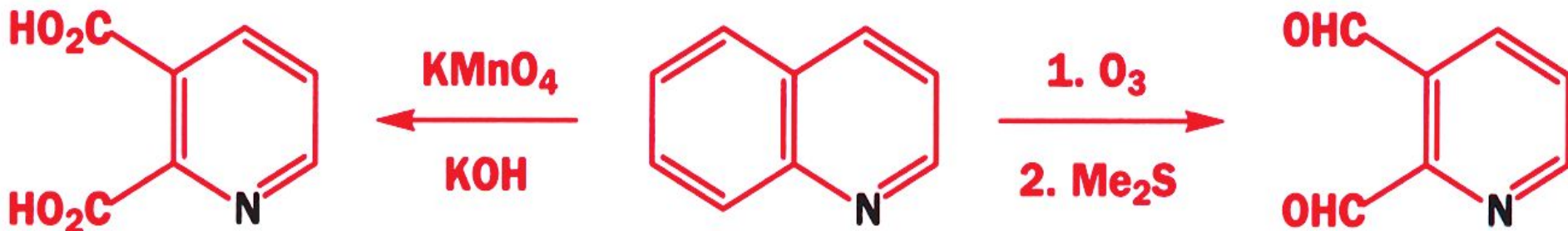
- Хлорирование дает пять продуктов - хлорированных хинолинов разной структуры.

# Хинолины и изохинолины

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

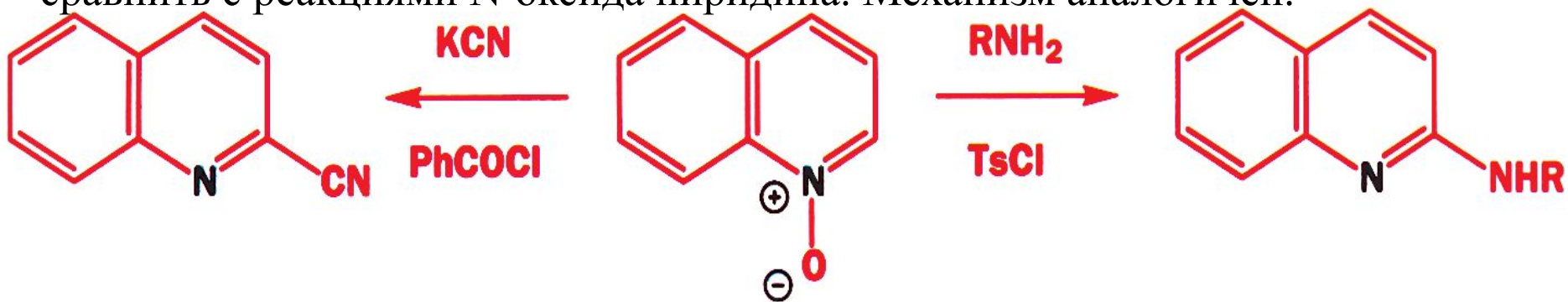


- Из-за проблем с селективной функционализацией, большинство заместителей вводятся в хинолин в процессе синтеза самого бицикла из простых предшественников. Однако существует пара довольно необычных и интересных реакций хинолина.
- Энергичное окисление происходит по электроноизбыточному бензольному кольцу,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



# Хинолины и изохинолины

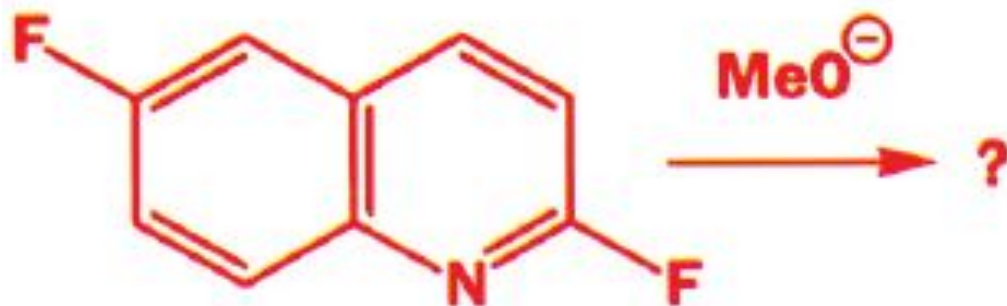
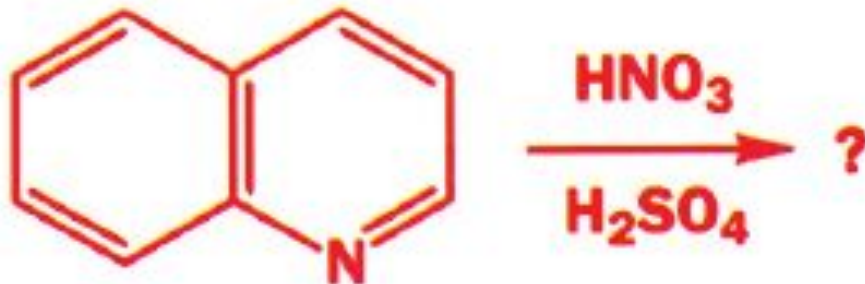
- Интересное нуклеофильное замещение происходит при обработке N-оксида хинолина алкилирующими агентами в присутствии нуклеофилов. Эти два примера показывают, что замещение происходит по положению 2, что можно сравнить с реакциями N-оксида пиридина. Механизм аналогичен.





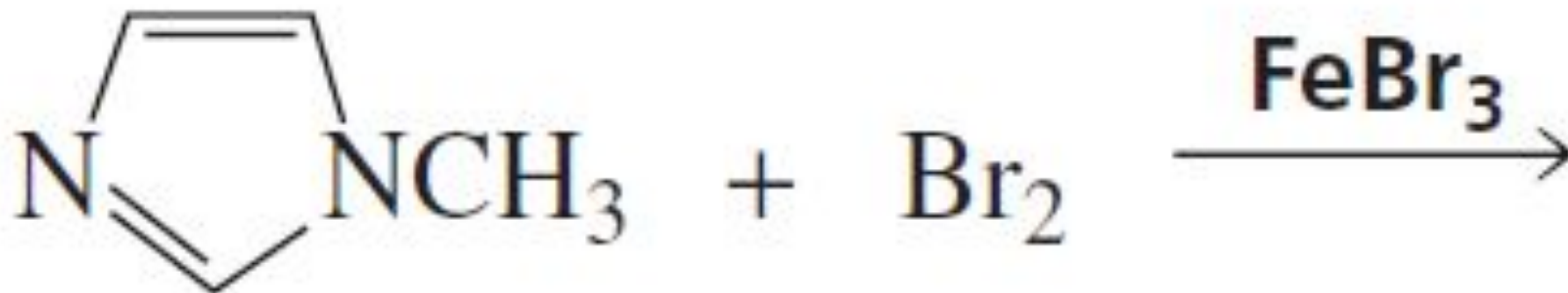
# Задания

- Нарисуйте продукт монозамещения:



## Задания

- Нарисуйте продукт реакции имидазола с  $\text{NaOCl} - \text{C}_3\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_2$
- Нарисуйте продукт монозамещения:



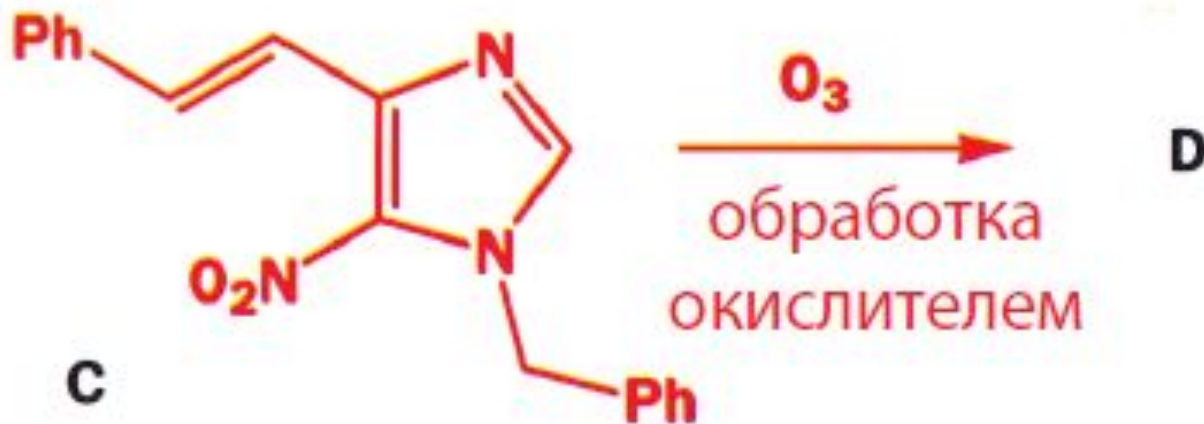
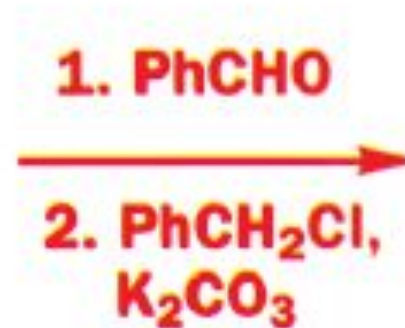
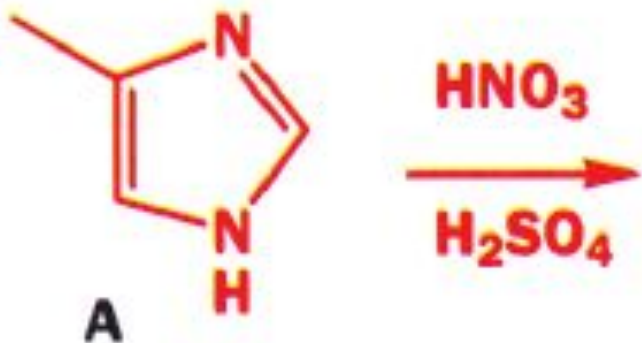
## Задания

- Объясните образование продукта ацилирования индола по Фриделю–Крафтсу.



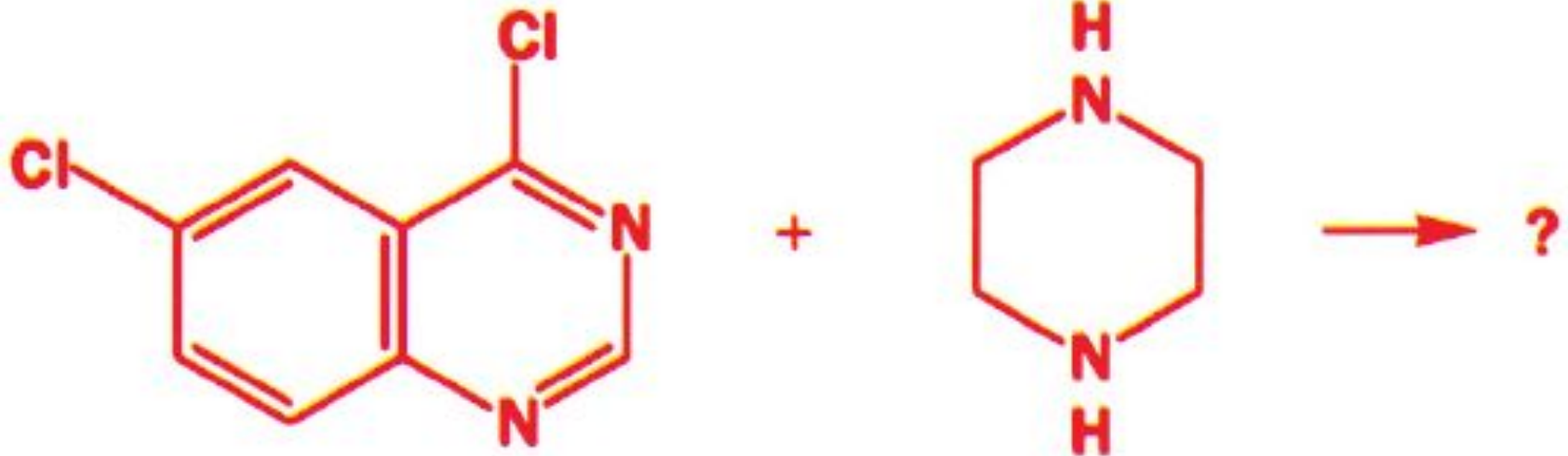
# Задания

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



# Задания

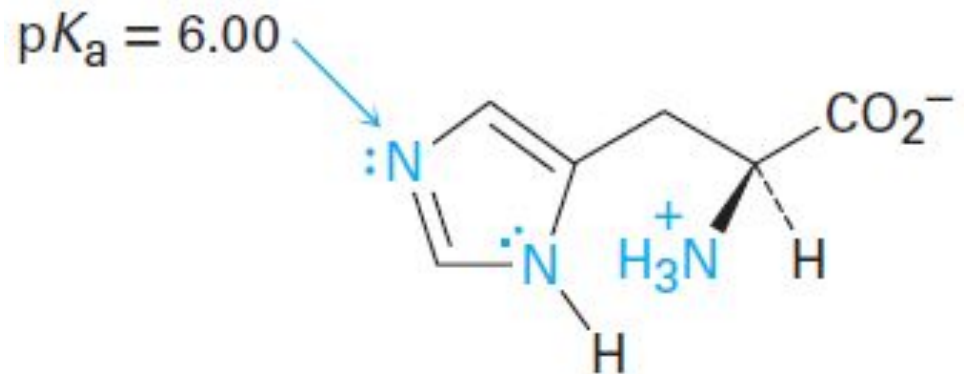
- Нарисуйте структуру продукта:



## Задания

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

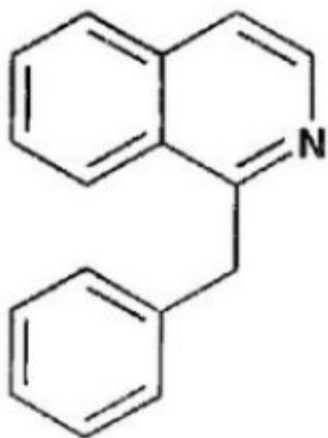
$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{so} \quad \log \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$



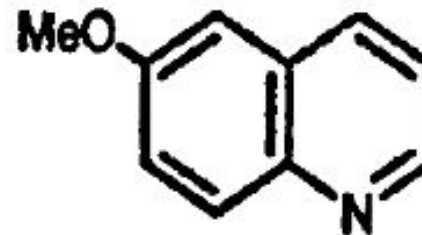
Histidine

## Задания

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

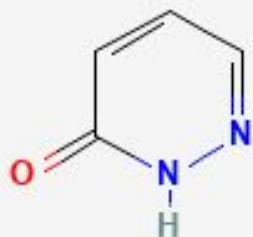


1-бензилизохинолин



## Задания

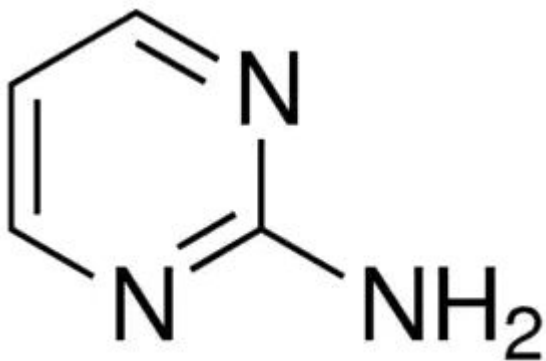
- Нарисуйте структуру продуктов взаимодействия пиридазин-3-она с  $\text{POCl}_3$ , а затем с  $\text{NaOMe}$





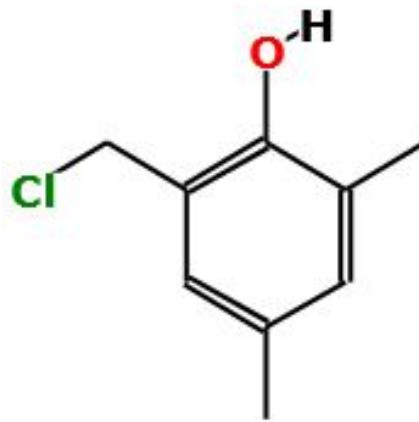
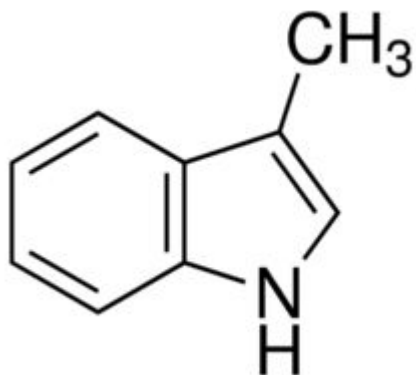
## Задания

- Нарисуйте структуру продуктов взаимодействия 2-аминопиридина с  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , далее диметиламин



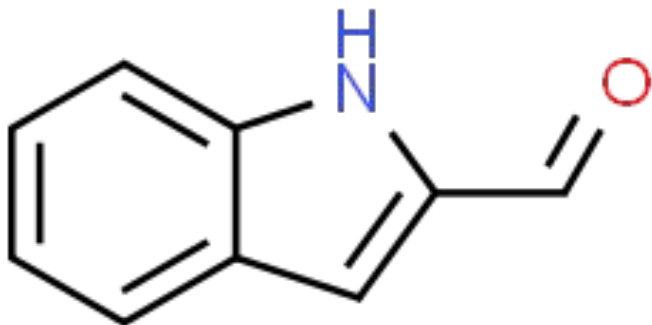
## Задания

- 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  $\text{NaN}$  и далее  $\text{Ph}_3^+\text{PC}^-\text{H}-\text{CH}_2\text{Br}$



## Задания

- Нарисуйте способ превращения пиридона в амин. Амин пронитровали, получив соединение **A**. Его  $^1\text{H}$  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).

