

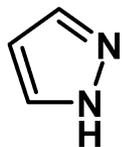
# Химия биологически активных веществ

## Лекция 7

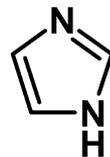
Пятичленные гетероциклы  
с двумя гетероатомами - азолы



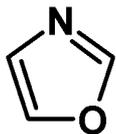
## Азолы, содержащие два гетероатома: 1,2-азолы и 1,3-азолы



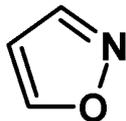
пиразол



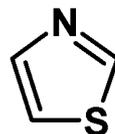
имидазол



оксазол



изоксазол

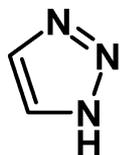


тиазол

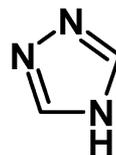


изотиазол

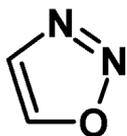
## Азолы, содержащие три и четыре гетероатома



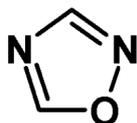
1,2,3-триазол



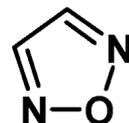
1,2,4-триазол



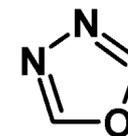
1,2,3-оксадиазол



1,2,4-оксадиазол



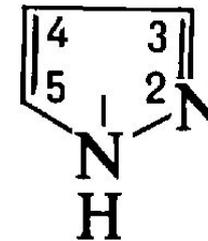
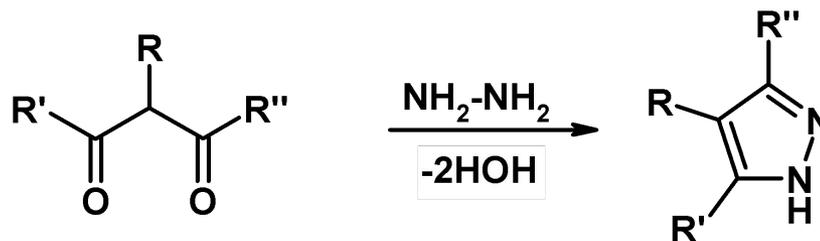
1,2,5-оксадиазол



1,3,4-оксадиазол

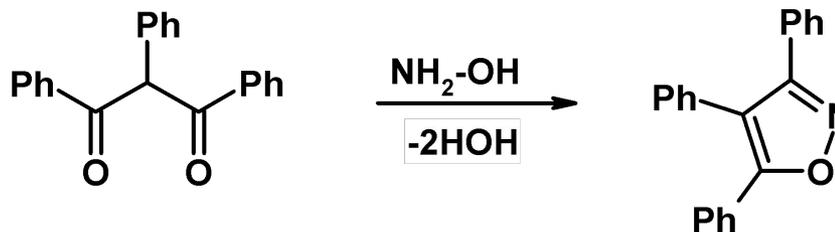
## Синтез пиразола

Из 1,3-дикарбонильных соединений и гидразина

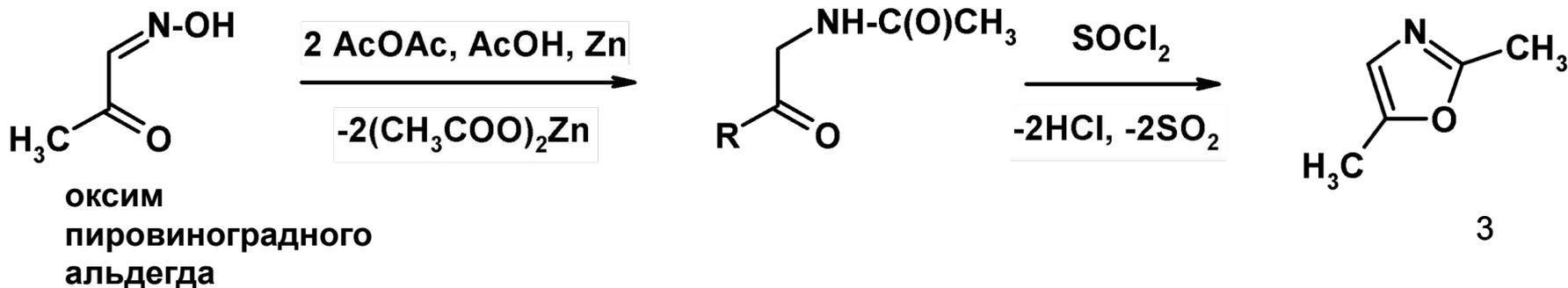


## Синтез изоксазола

Взаимодействие гидросиламина с β-дикарбонильными соединениями

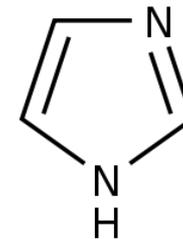
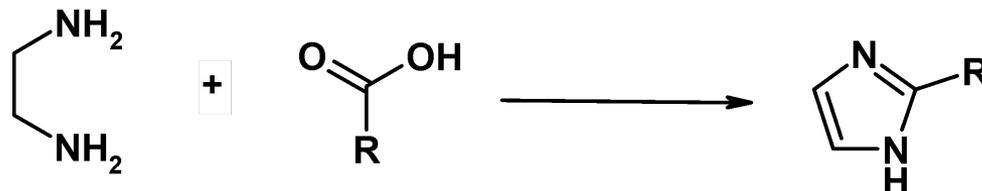


## Синтез оксазола

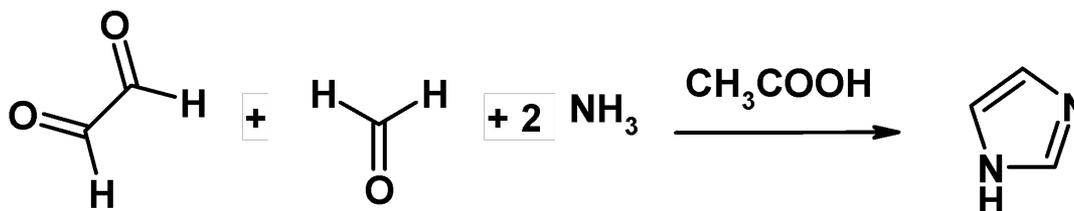


## Синтез имидазола

Взаимодействие этилендиамина со спиртами, альдегидами, кислотами или сложными эфирами при 400 °С в присут. Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

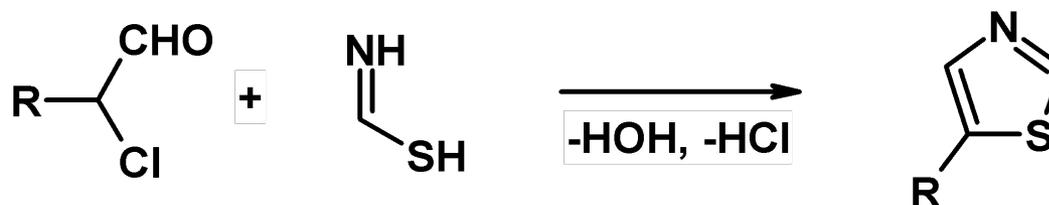


Из глиоксаля, формальдегида и аммиака

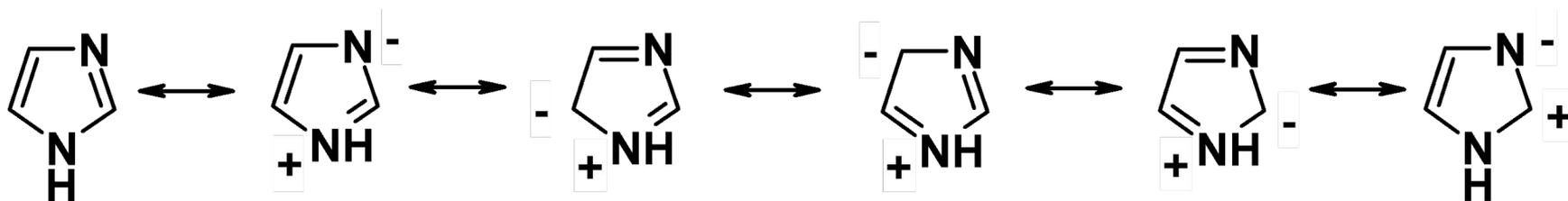
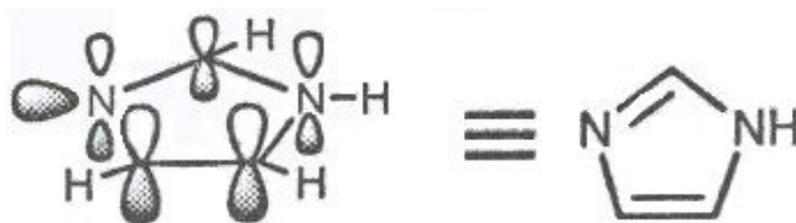


## Синтез тиазола

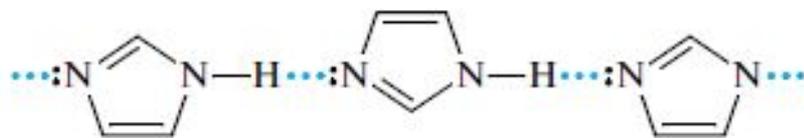
Взаимодействие α-галогенкетонов или α-галогенальдегидов с тиамидами



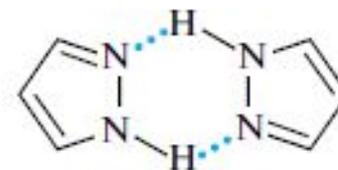
## Строение азолов



Имидазол и пиразол проявляют амфотерный характер. В кристаллическом состоянии и в неполярных растворителях они образуют межмолекулярные ассоциаты. Ассоциаты имидазола содержат до 20 молекул, а пиразол существует в виде димеров и тримеров:



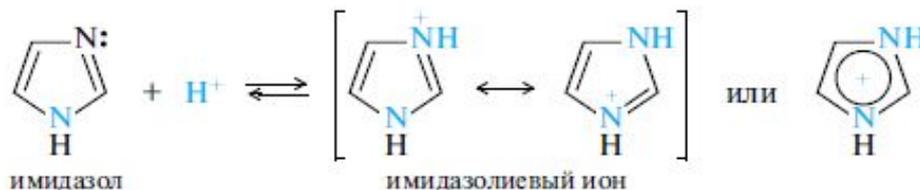
ассоциат имидазола



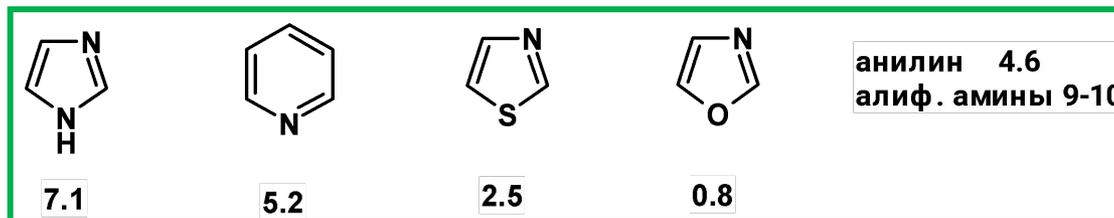
димер пиразола

# Основность, кислотность

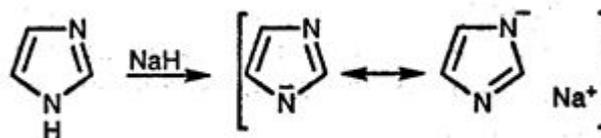
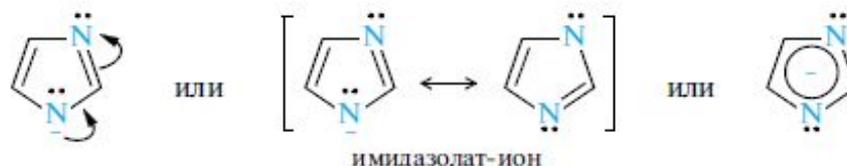
**Кислотные и основные свойства.** Азолы обладают основностью благодаря пиридиновому атому азота. Так, имидазол более сильное основание ( $pK_{BH^+}$  7,0), чем пиридин, что объясняется делокализацией заряда в сопряженной кислоте с участием обоих атомов азота:



Основность азолов  
в сравнении с пиридином

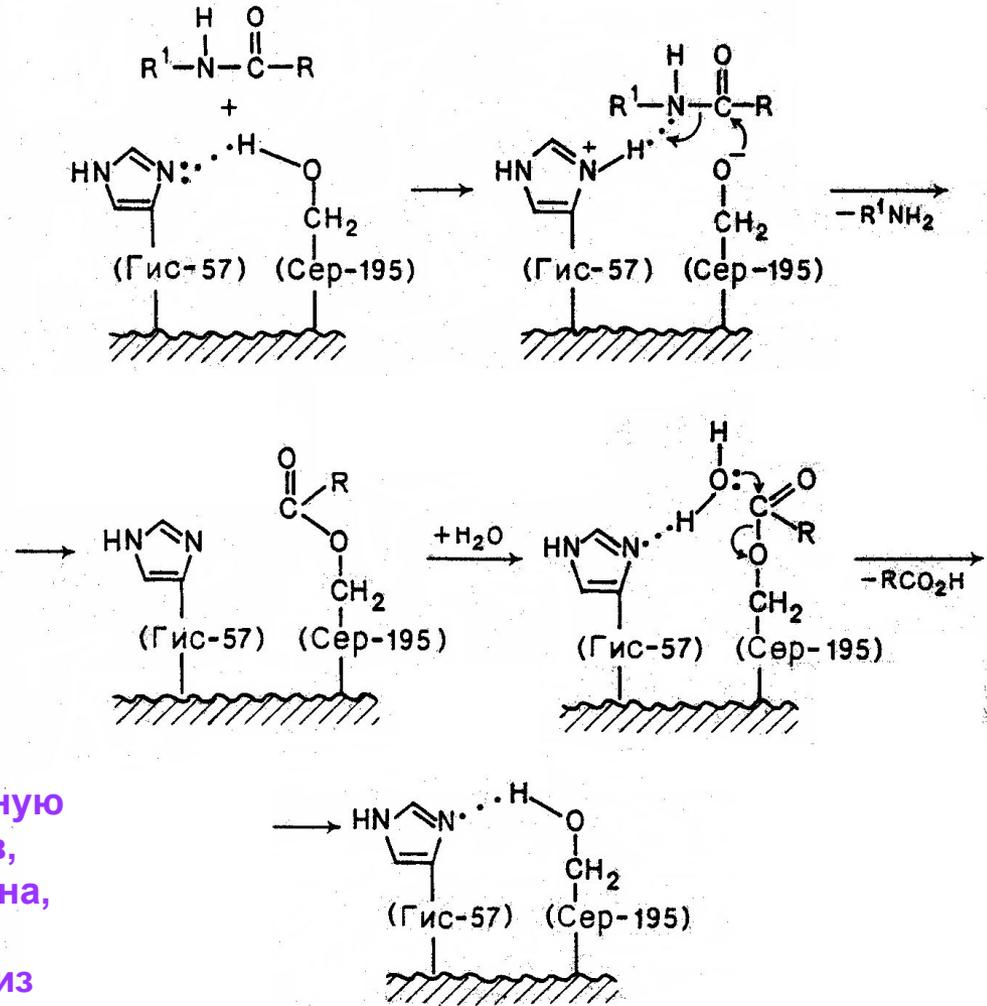


Кислотные свойства присущи только диазолам — имидазолу и пиразолу, благодаря их NH-кислотному центру. Оба гетероцикла заметно превышают по кислотности пиррол ( $pK_a$  их равны 14,2). Причина этого заключается в лучшей делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании с участием обоих атомов азота, как показано на примере имидазолат-иона:



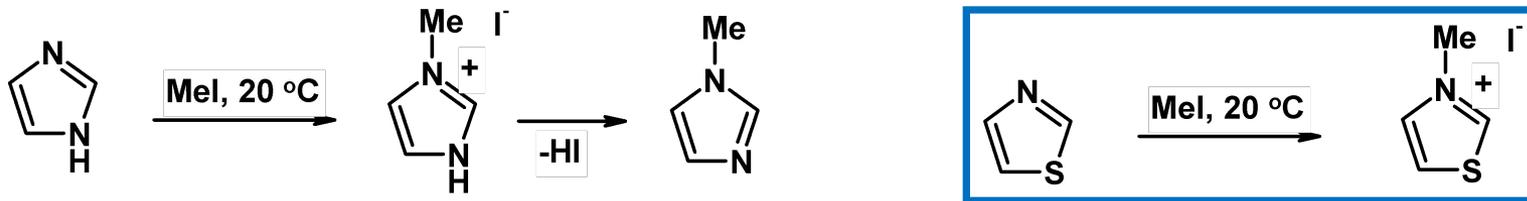
Имидазол  $pK_a$  14.2  
Пиррол  $pK_a$  17.5

# Гидролиз амидной связи под действием химотрипсина

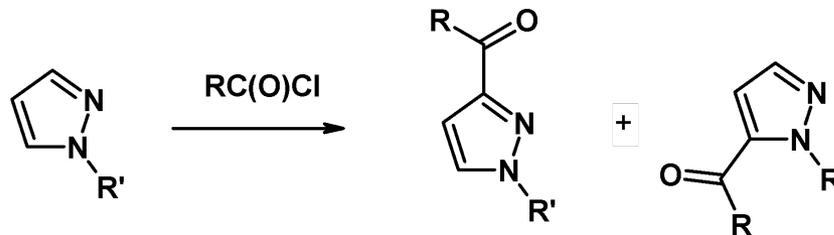


Амфотерность имидазола играет центральную роль в деятельности некоторых ферментов, содержащих имидазольное кольцо гистидина, например пищеварительного фермента химотрипсина, который отвечает за гидролиз амидных связей пептидов в тонкой кишке: фермент переносит протон из одного положения в другое, что обеспечивается амбидентным характером имидазольного ядра.

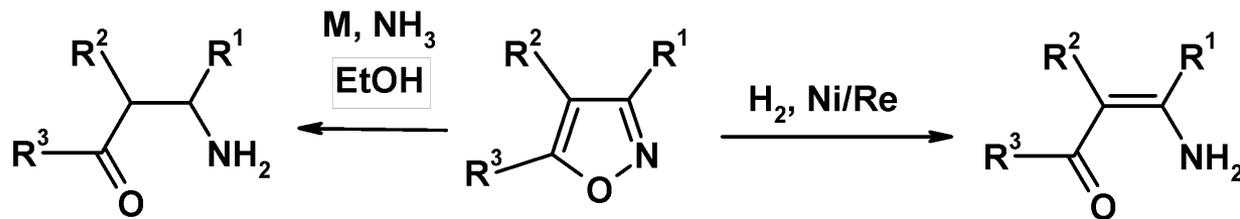
## Реакции алкилирования



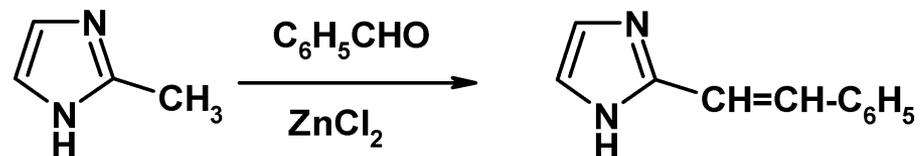
## Реакции ацилирования



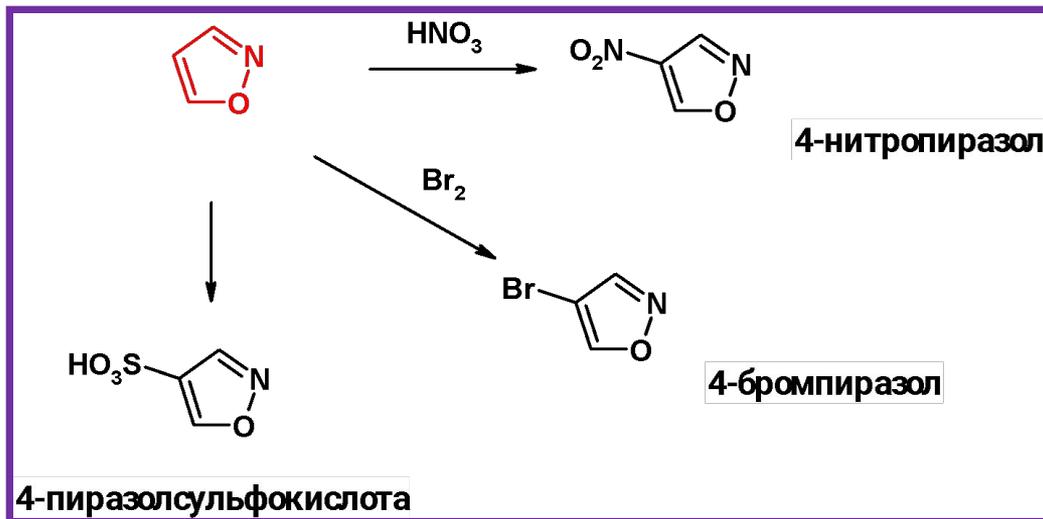
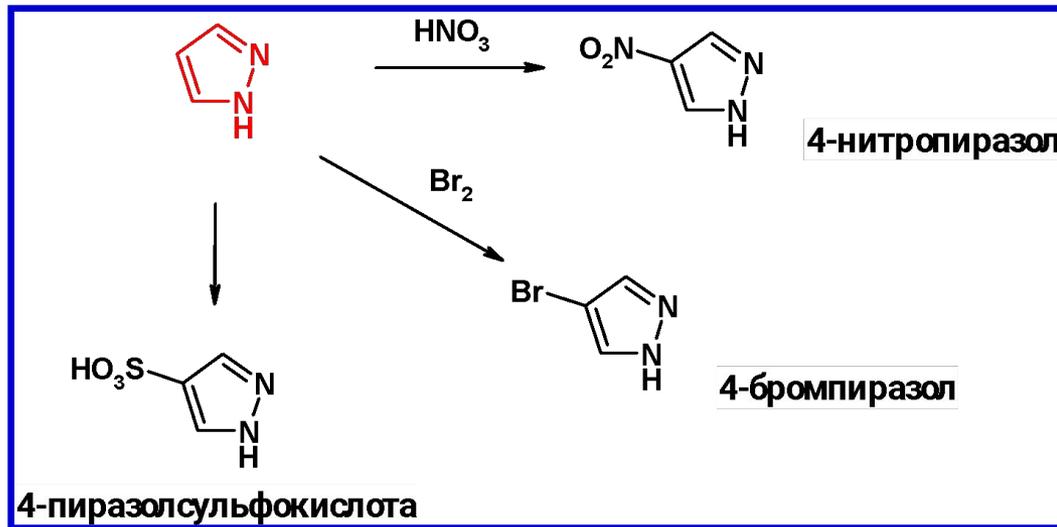
## Расщепление цикла



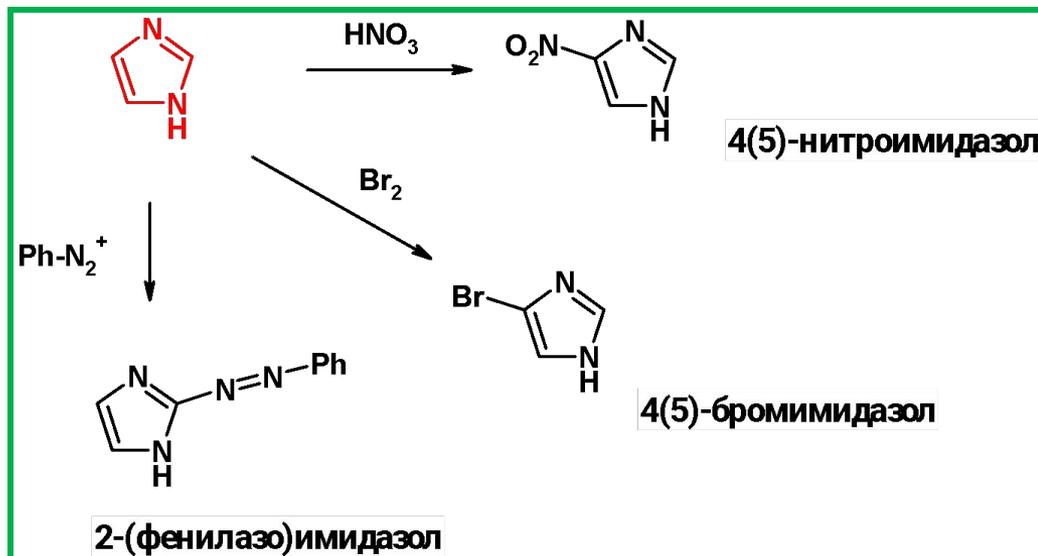
## Реакции метильных производных



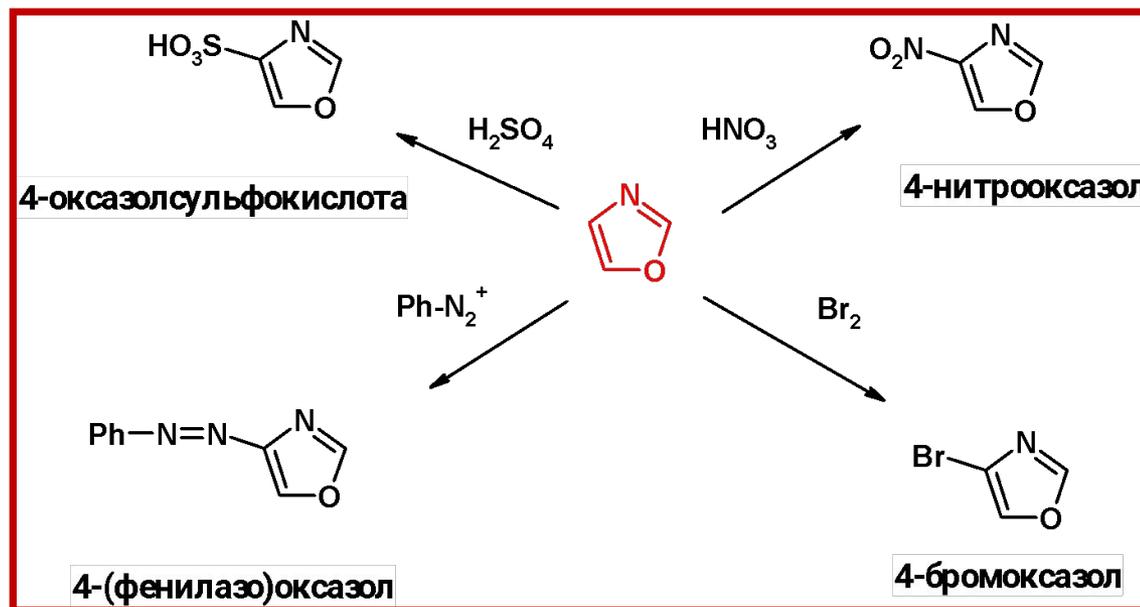
## Электрофильное замещение в 1,2-азолах



## Электрофильное замещение в 1,3-азолах

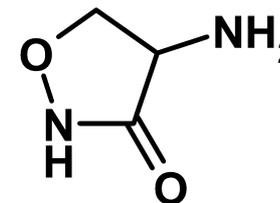


Производные тиазола обычно с трудом вступают в реакции электрофильного замещения, что обусловлено N-протонированием или комплексообразованием с кислотами Льюиса в условиях реакции. Незамещенный тиазол не вступает в реакцию нитрования даже при использовании азотной кислоты в олеуме при 160 °С



## Биологически активные вещества – производные азолов

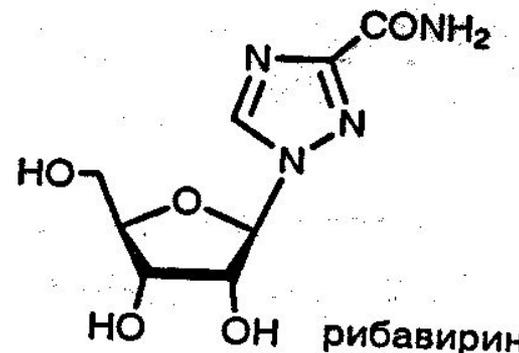
**Циклосерин** (D-4-амино-3-изоксазолидинон) – антибиотик, выделенный из культуральной жидкости актиномицетов различных видов (*Streptomyce sgaryphalus*, *S. lavendulae*, *S. nagasakiensis*, *S. orchidaceus* и др.). В промышленности циклосерин получают химическим синтезом из этилового эфира акриловой кислоты.

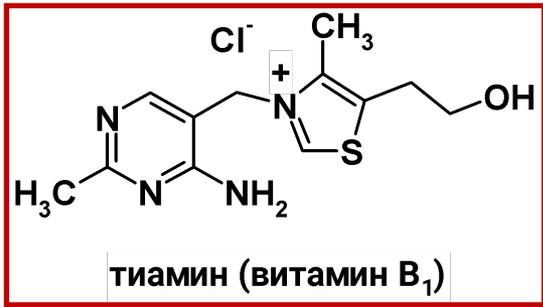


Циклосерин активен против микобактерий, некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Механизм антибактериального действия связан с подавлением ферментов аланинрацемазы и D-аланил-D-аланинсинтетазы, участвующих в синтезе пептидогликана клеточной стенки. Циклосерин применяют и как противотуберкулезное средство.

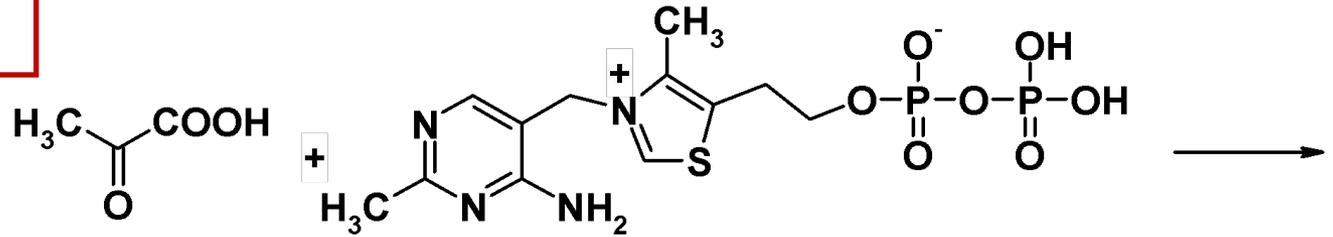
---

**Рибавирин** – противовирусный препарат, используемый для лечения легочных инфекций у младенцев



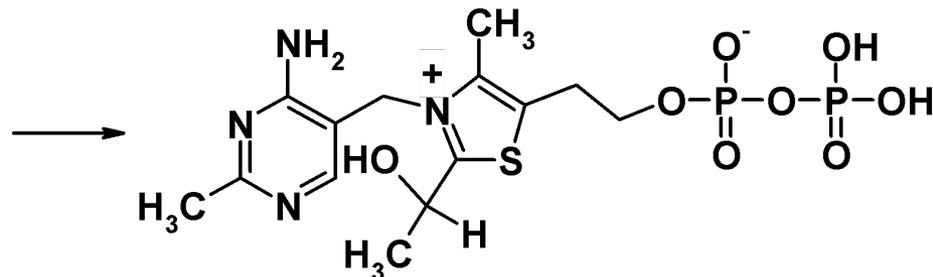
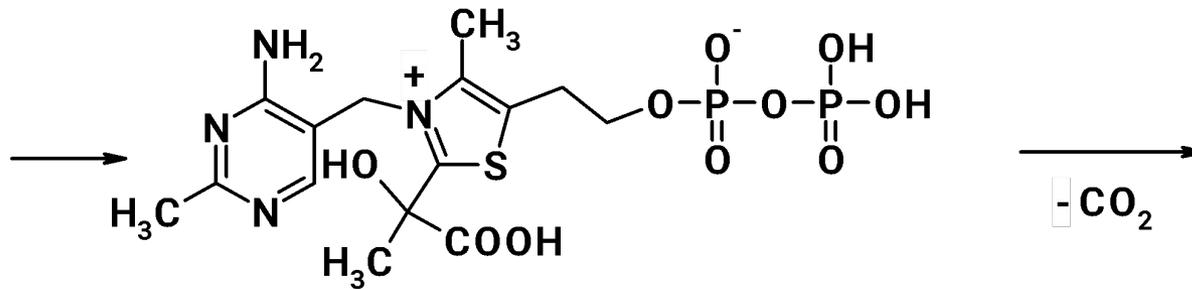


Тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза) является коферментом декарбоксилаз.



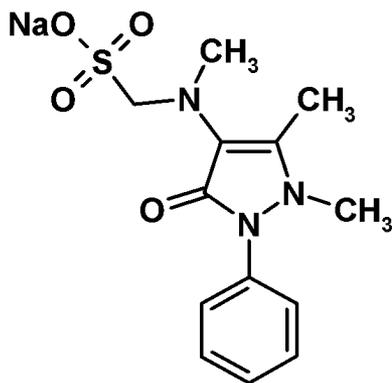
пировиноградная кислота

тиаминпирофосфат

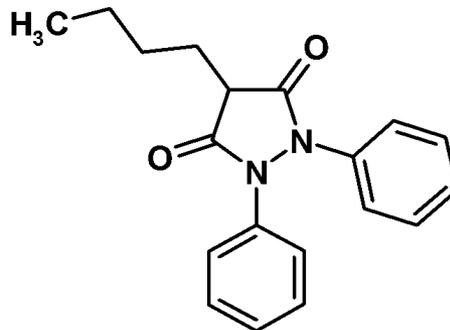


оксиэтилтиаминпирофосфат

Анальгин (натрия 2,3-диметил-1-фенил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфоната гидрат) - анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее средство.



анальгин

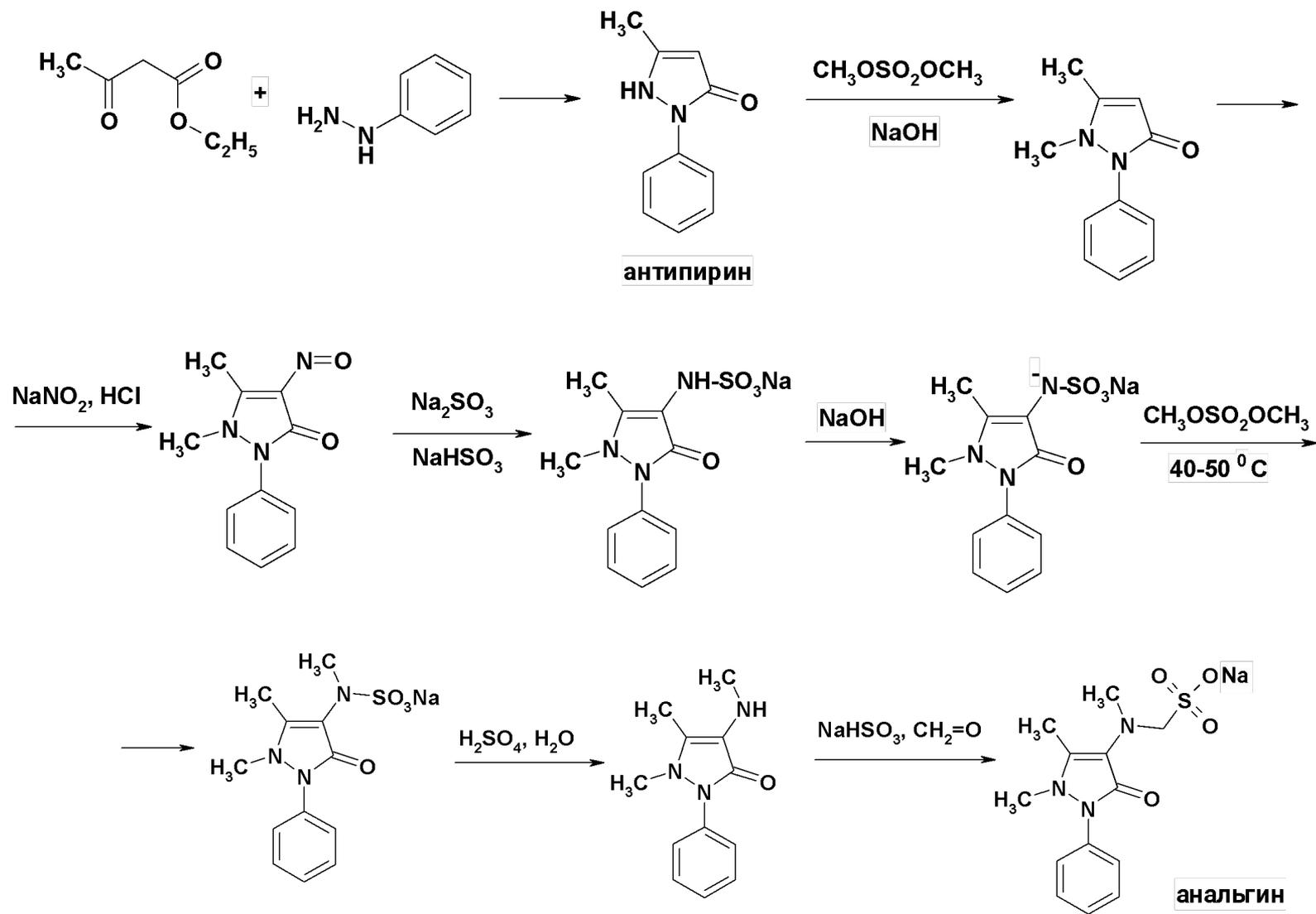


бутадион

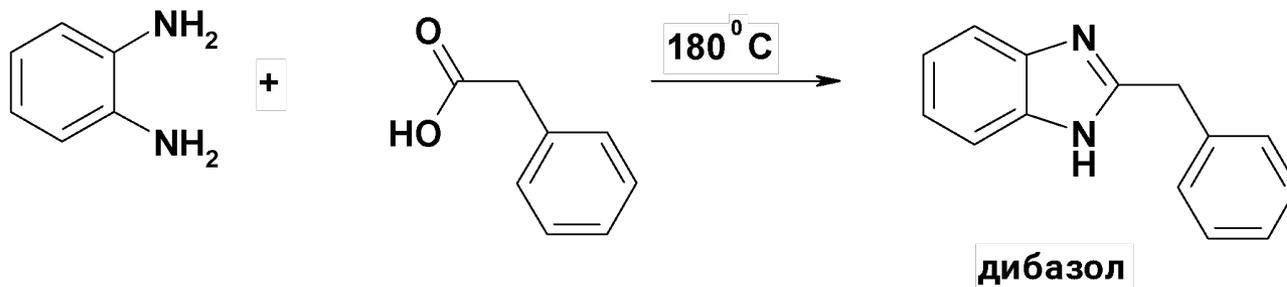
Бутадион (1,2-дифенил-4-н-бутил-3,5-пиразолидиндион) является относительно сильным ингибитором биосинтеза простагландинов, превосходя в этом отношении ацетилсалициловую кислоту. Применяют для лечения ревматизма в острой форме, острых, подострых и хронических ревматоидных полиартритов, инфекционных неспецифических полиартритов, болезни Бехтерева, подагры, псориатических артритов, узловатой эритемы, малой хореи.



# СИНТЕЗ АНАЛЬГИНА



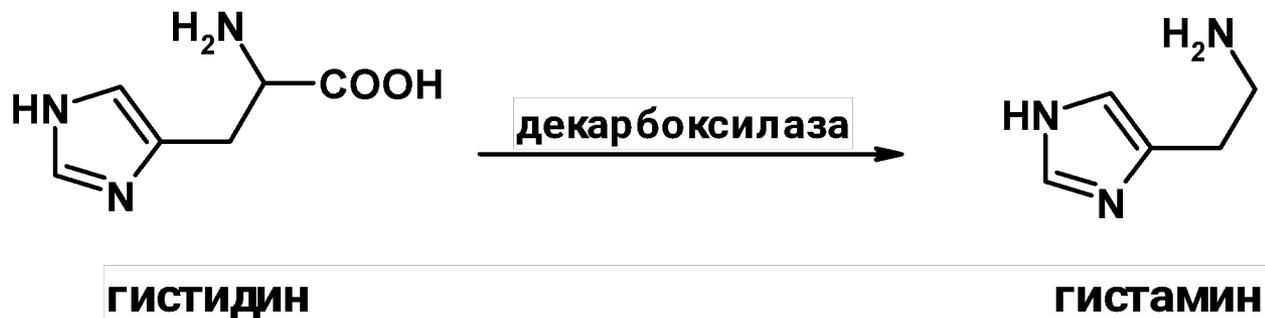
# ДИБАЗОЛ



Гипотензивный препарат

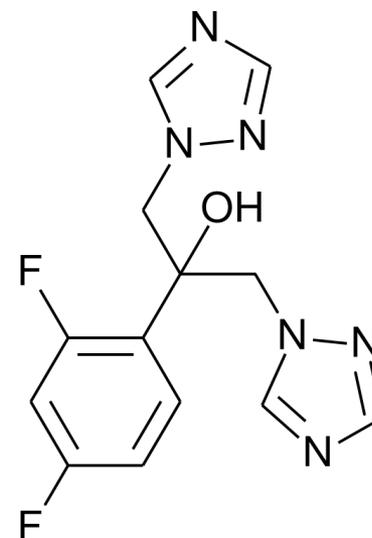
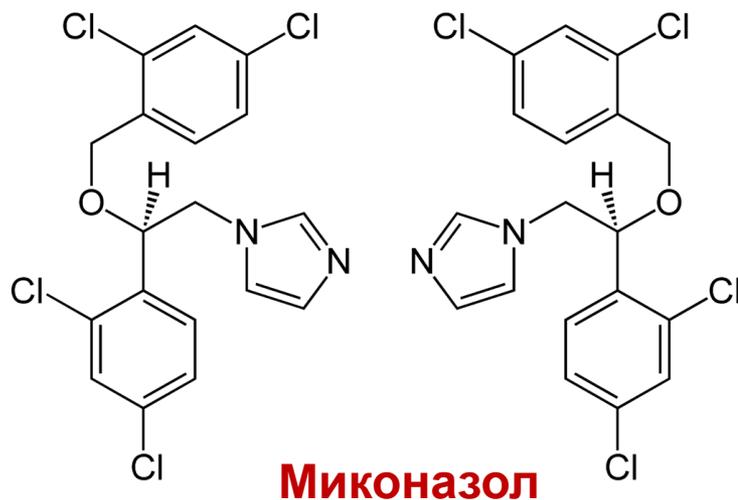


**Гистидин** - незаменимая аминокислота; содержится в разных органах, входит в состав карнозина - азотистого экстрактивного вещества мышц. Гистидина гидрохлорид предложен для применения при лечении гепатитов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Имеются также данные о благоприятном влиянии препарата на липопротеиновый обмен у больных атеросклерозом. При декарбоксилировании гистидина в организме образуется гистамин.



**Димедрол** (гидрохлорид  $\beta$ -диметиламиноэтилового эфира бензгидрола)  
( $C_6H_5$ )<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·HCl - антигистаминное средство, предотвращает вызванные гистамином сокращения гладкой мускулатуры кишечника и бронхов, повышение проницаемости стенок сосудов и развитие отеков; оказывает угнетающее влияние на центральную нервную систему.

## Противогрибковые средства



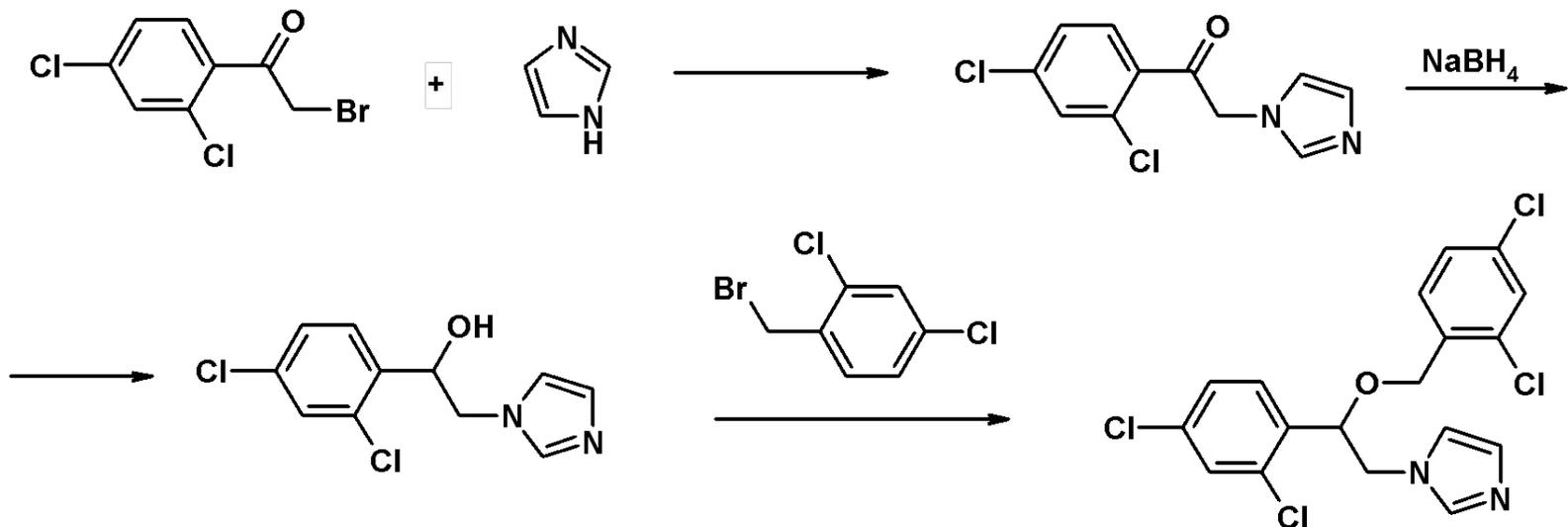
**Флуконазол**

применяют для лечения и профилактики кандидоза и некоторых других микозов

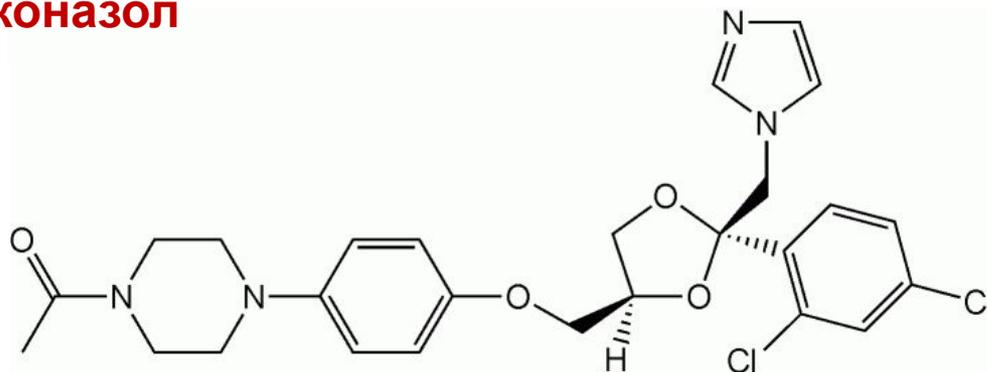
препарат для местного лечения большинства грибковых заболеваний



## Синтез миконазола



## Кетоконазол



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса  
«Химия биологически активных веществ»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ

лектор

Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической химии  
химико-технологического института УрФУ

**Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в  
какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов**