

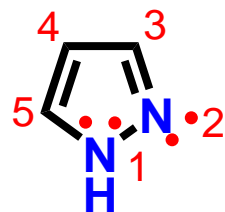
***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

35. Хетероциклени съединения с петатомен пръстен и два хетероатома: оксазоли, диазоли и тиазоли. Номенклатура и електронна характеристика. Реактивност в  $S_E2$  и  $S_N2$  заместителни реакции. Представителни методи за синтез. Пиразолонови лекарствени вещества: антипирин, пирамидон, аналгин. Биологично активни представители: хистамин, пеницилини, цефалоспорини.

**Характеристика:** Петатомните ароматни хетероциклени съединения, които включват в пръстена азотен атом и втори хетероатом, N, O или S, се наричат групово азоли.

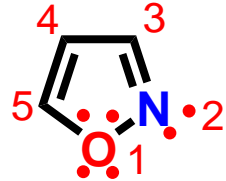
**Номерирането в пръстена започва от O, S или от NH по посока на другия азотен атом, така че да се получи най-малка комбинация от цифри.**

## Номенклатура и електронна характеристика

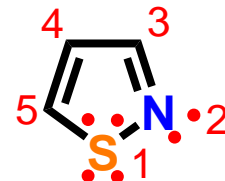


пиразол

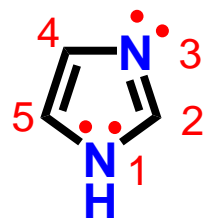
### (1,2-азоли)



изоксазол

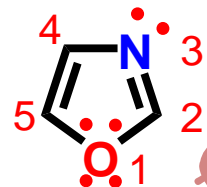


изотиазол

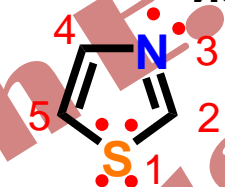


имидазол

### (1,3-азоли)

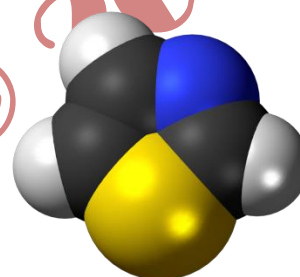
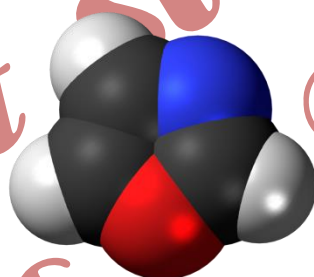
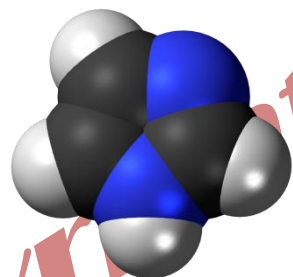


оксазол

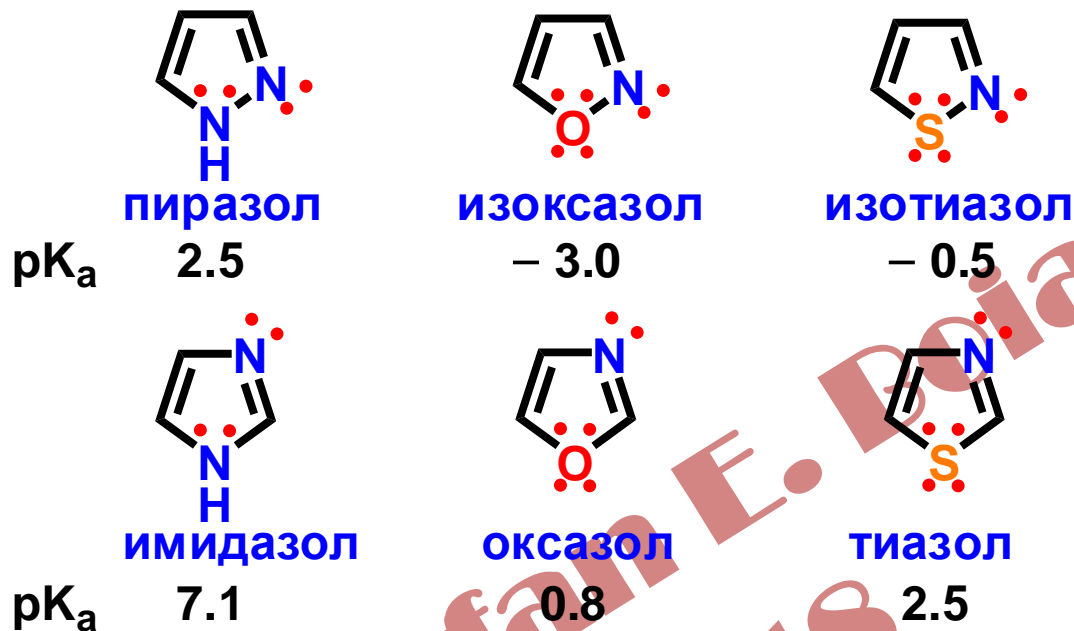


тиазол

изоелектронни с



Всички са ароматни съединения. NH, O и S предоставят електронна двойка към  $\pi$ -секстета, но иминовият N има свободна електронна двойка на  $sp^2$  орбитала, която не участва в ароматния секстет (както в пиридин – Тема 36). Поради това азолиите проявяват основни свойства.



Оксазолът и тиазолът имат сравнима основност, но **имидазолът е много по-базичен**. В 1,2-азолите, основността е намалена значително от съседния хетероатом, напр. пиразолът е много по-слаба основа в сравнение с имидазол (по-голяма pK<sub>a</sub> стойност – по-слаба киселина, но по-силна спрегната основа).

**Забележете pK<sub>a</sub> = 7.1 на имидазол – близко до неутрално pH, с голямо значение в биохимията.**

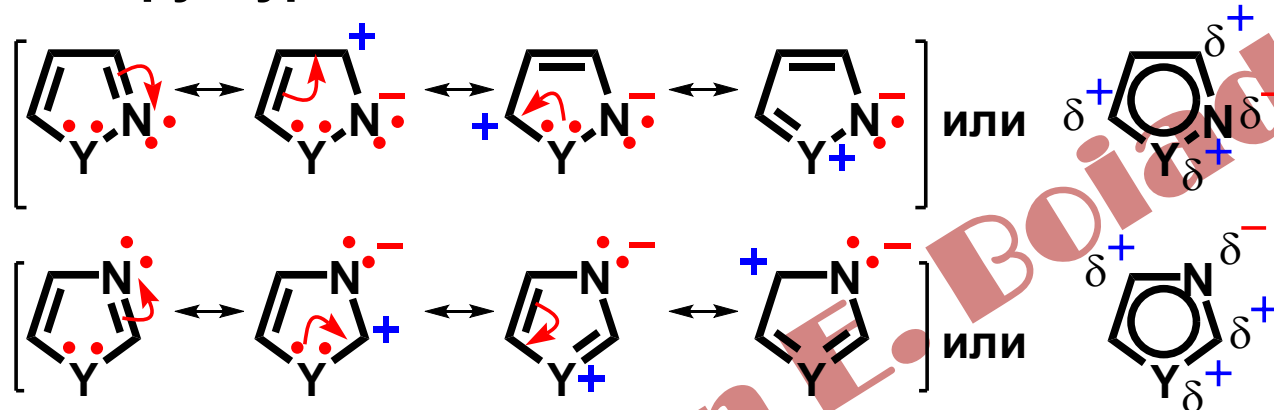
Реакционната способност е комбинация от реактивността, типична за пиридин от една страна, и реактивността на пирол, фуран и тиофен, от друга.

## Реактивност в $S_E2$ и $S_N2$ заместителни реакции

Въпреки очакването, че като 5-атомни ароматни системи азолите биха участвали успешно в електрофилни С-заместителни реакции,  $S_EAr$ , техните  $\pi$ -системи са изтеглени индуктивно към иминовия N (неучастващият с двойка е<sup>-</sup> в  $\pi$ -делокализацията). **Неговото въздействие намалява драстично реакционната способност на азолите в  $S_EAr$  в сравнение с пирол, фуран и тиофен.** Електронната плътност върху С атомите е намалена и по тях може да протичат нуклеофилни заместителни реакции,  $S_N2$ , особено на свързан халоген.

**1,2-Азолите са много по-малко реактивни (някои прости замествания дори не протичат) в  $S_EAr$  отколкото 1,3-азоли.**

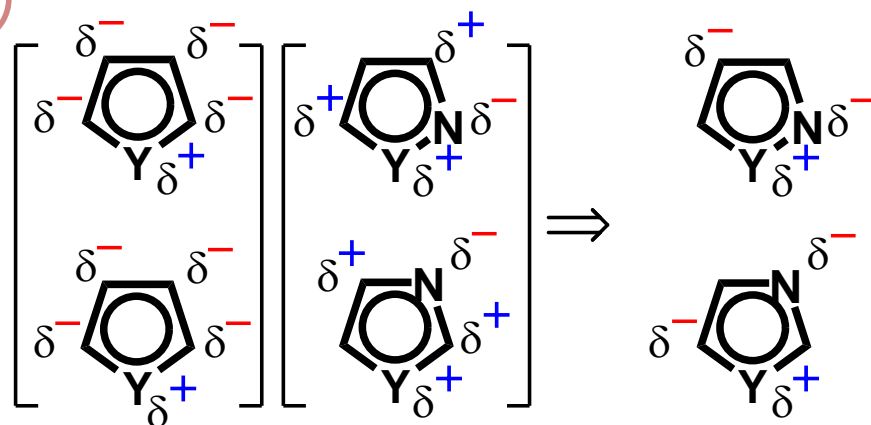
Влиянието на иминовия N върху  $\pi$ -системата може да се изрази с граничните структури:



Те показват силно дезактивиране за  $S_EAr$  на 3- и 5- позициите в 1,2-азоли и на 2- и 4-позициите в 1,3-азоли. Върху това влияние се наслагва електронодонорният ефект на втория хетероатом (в частност N), което е показано вляво:

Следователно, предпочетена атака на електрофил е по C-4 в 1,2-азол и по C-5 в 1,3-азол.

Първият избор за атака от  $E^+$  е иминовият N атом.



## Електрофилно заместване по N

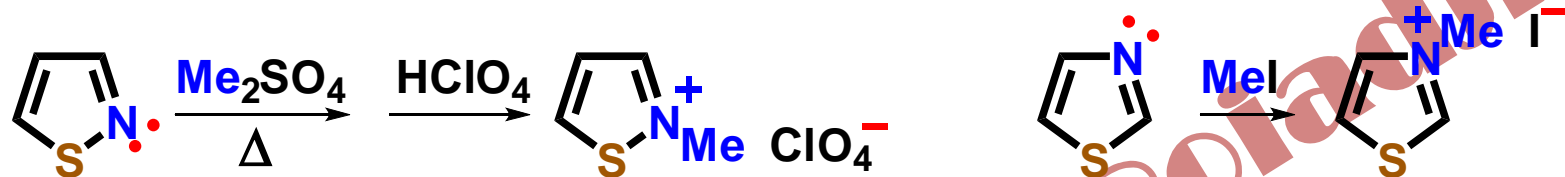
Азолите са с базични свойства и реагират с киселини до азолиеве соли. Катионите на пиразола и имидазола са с еднакво разпределен заряд по двата N атома, от две еквивалентни гранични структури.



Замяната на NH с O или S в останалите азолите води до понижаване на базичността, особено в 1,2-азолите, където вторият хетероатом е съседен на основния N: .

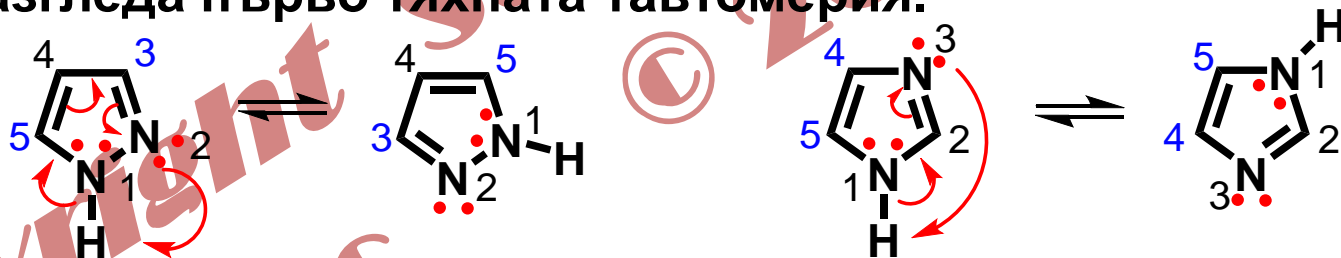
1,3-Азолите са по-силни основи от техните 1,2-аналози.

Азолите реагират с алкилхалогениди. Най-бързо се алкилират пиразол и имидазол, следвани от серните и след тях – кислородните аналози.



**1,3-Азолите реагират по-бързо от 1,2-азолите**, с други думи – относителната нуклеофилност на N: е подобна на относителната основност.

За да се разбере N-алкилирането на пиразол и имидазол, трябва да се разгледа първо тяхната тавтомерия.



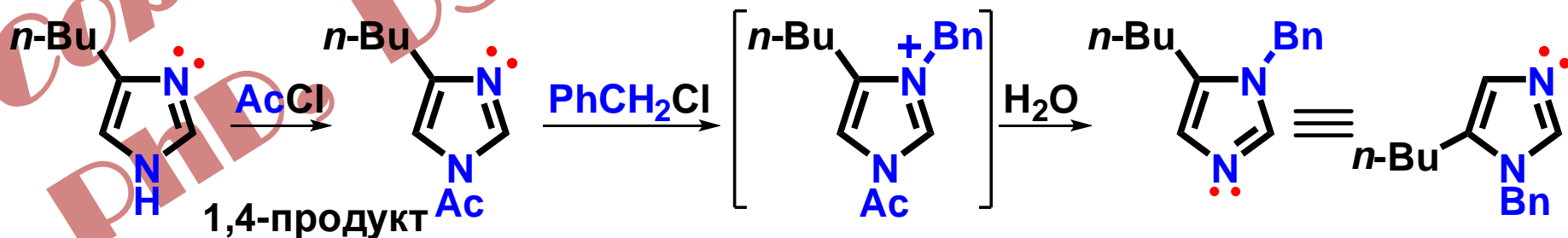
Двата тавтомера се превръщат бързо един в друг. Местата 3- и 5- са еквивалентни в пиразол; местата 4- и 5- са еквивалентни в имидазол за  $S_EAr$  реакция. Разлика в скоростите по стерична причина се появява когато има 3(5)-заместител в пиразол или 4(5)-заместител в имидазол.



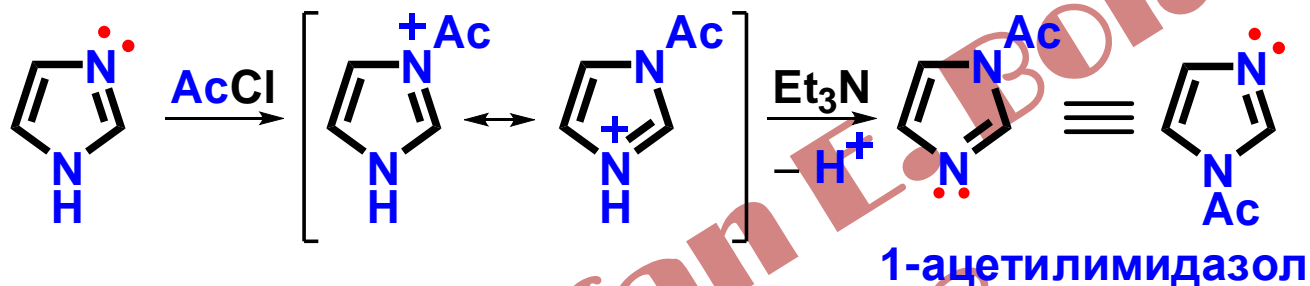
Алкилирането на пиразол води първо до N-алкилпиразолова сол, която се депротонира от участващия пиразол и се алкилира повторно. Отделеният протониран пиразол не може да се алкилира. Затова се получава смес от изходен пиразол, моно- и диалкилиран продукт.



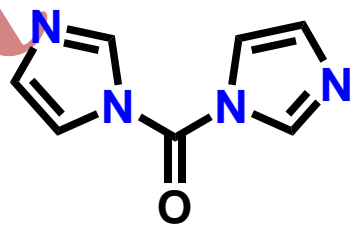
Този проблем може да се избегне когато се алкилира N-анионът на хетероциклите (следва) или се използва N-ацил (или N-сулфонил) защитено производно. То е по-малко нуклеофилно. Ацилирането дава 1,4-продукт по стерична причина (по-запречен N3) и след хидролиза се получава само 1,5-продукт.



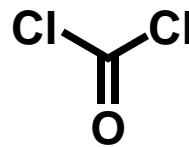
N-Ацилимидазоли се синтезират най-удачно в присъствие на ацилиращия агент и на  $\text{Et}_3\text{N}$  – основа, която отнема протон от междинната N-ацилимидазолова сол. От продукта изглежда, че ацилирането става по N-H, но атакуващ нуклеофил е иминиевият N: .



Карбонилната група в N-ацилимидазоли се атакува лесно от нуклеофили. Това свойство се използва в 1,1'-карбонилдиимидазола, който е безопасен синтетичен еквивалент на силно токсичния фосген. Синтонът, всъщност, е  $\text{O}=\text{C}^{2+}$  .

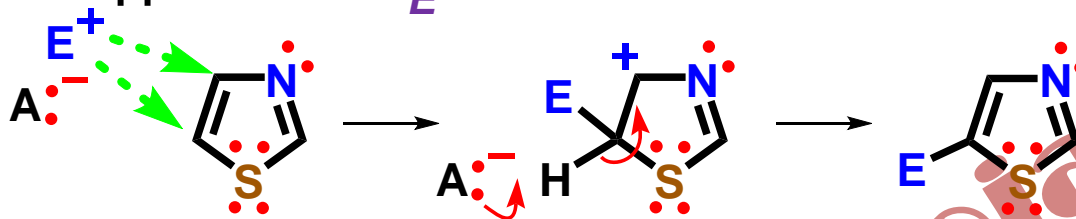


1,1'-карбонилдиимидазол (CDI)

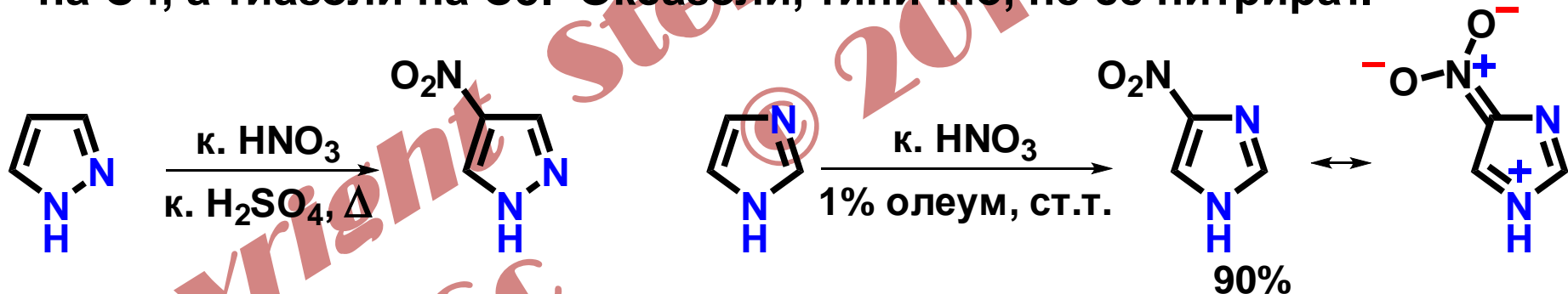


## Електрофилно заместване по С

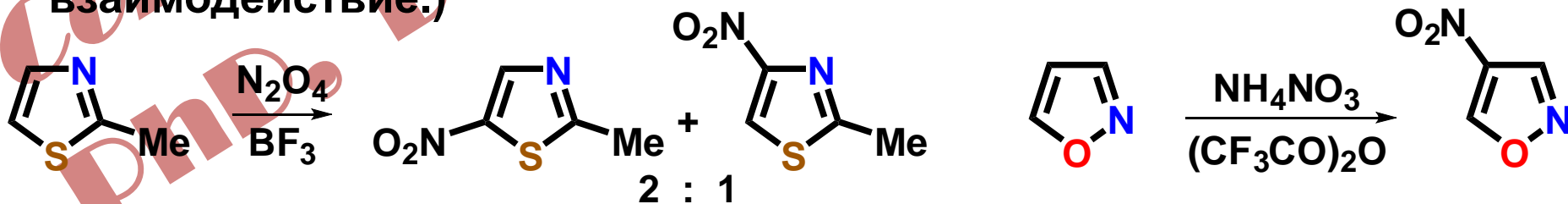
Механизмът е подобен на  $S_EAr$  в бензен.



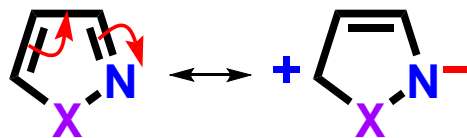
**Нитрирането** илюстрира добре градацията в реактивоспособността. Имидазол се нитрира нормално при ст. т., но тиазол остава непроменен в  $HNO_3$  + олеум при  $160^\circ C$ . 2-Метилтиазол може да се нитрира. Имидазоли обикновено се нитрират на C4, а тиазоли на C5. Оксазоли, типично, не се нитрират.



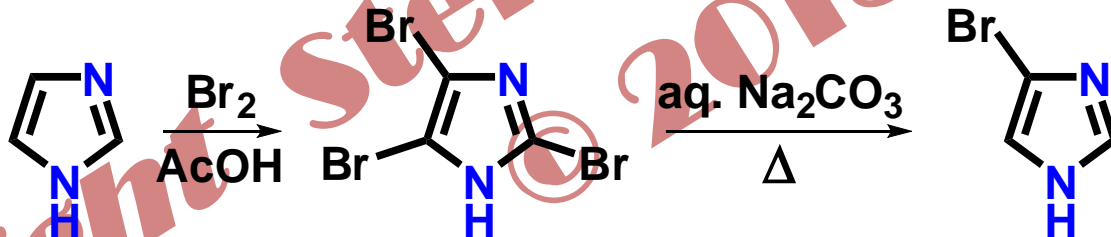
(4-Нитроимидазолът е предпочетен изомер поради push-pull взаимодействие.)



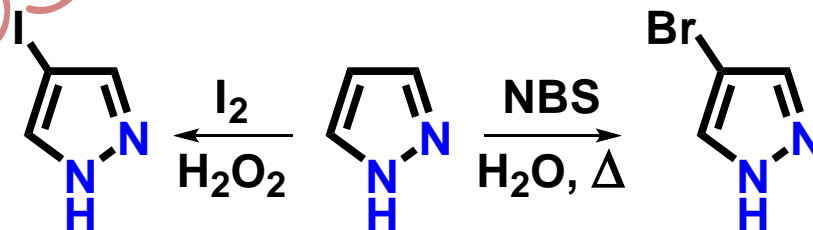
Селективността на електрофилната атака на C4 в 1,2-азоли се дължи на специфичното дезактивиране на C5, както бе показано и по-рано с гранични структури.



**Халогениране** Имидазол се бромтира лесно (до 2,4,5-трибромно производно, вероятно чрез присъединяване-елиминиране по C2,N3-връзката). Тиазоловата система изисква активиране с 2-метилова група и се бромтира на C5. Оксазол не се бромтира директно.

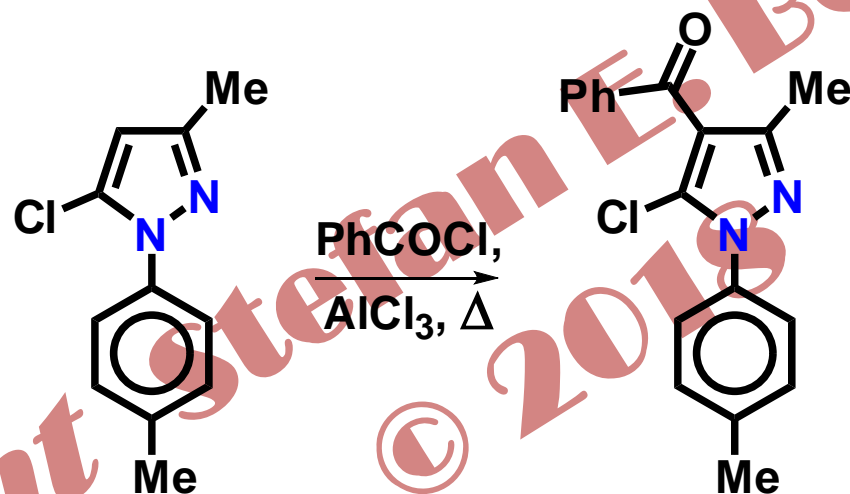


4-Халогенопиразоли са достъпни направо, както и 4-бромозотиазол и 4-изоксазол, но те се получават по-трудно.

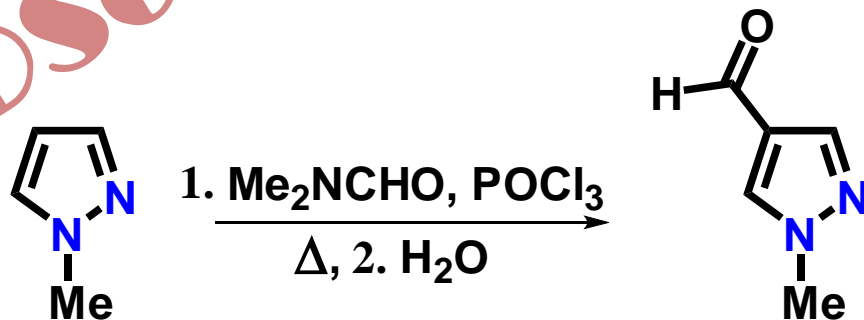


**Ацилиране** Електрофилно заместване с C-електрофили, както в реакции по Фридел-Крафтс, са непознати в азоли. Ацилирането на 1,2- и 1,3-азоли по Фридел-Крафтс не протича поради комплексиране с Люисовата киселина и N дезактивиране.

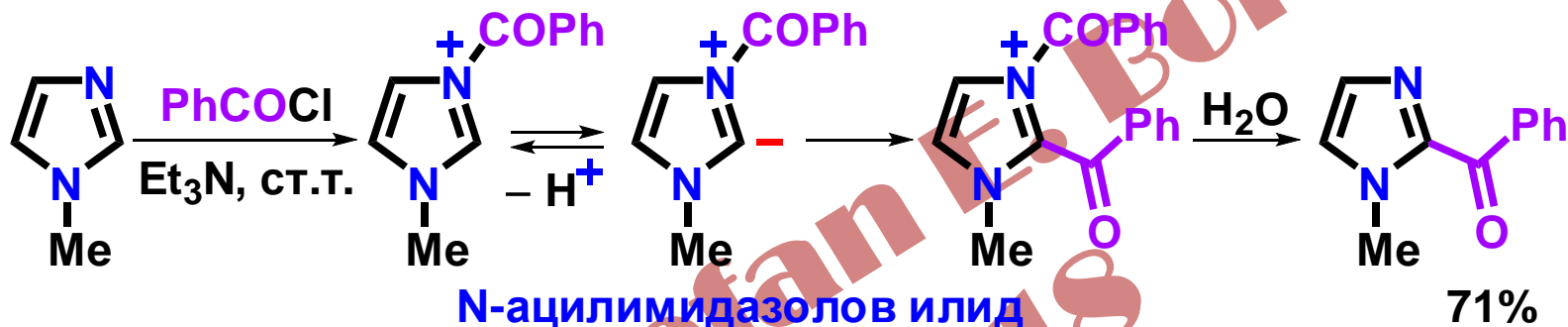
Само N-заместени пиразоли може да се ацилират директно по C.



Формиране по Вилсмайер дава 4-формилпиразол с нисък добив.



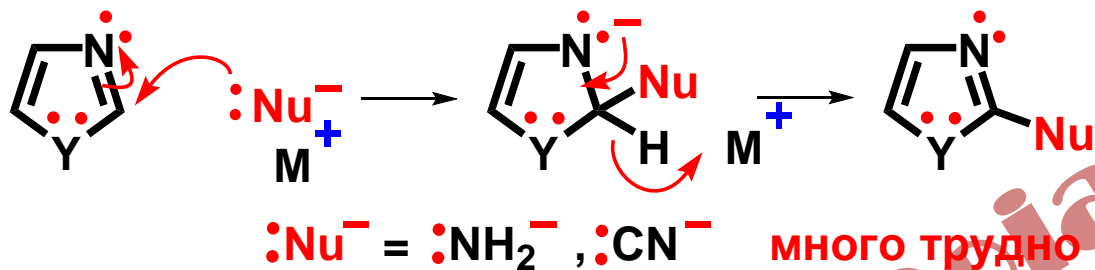
N-Заместен имидазол се ацилира успешно като реакцията преминава през N-ацилимидазолов илид.



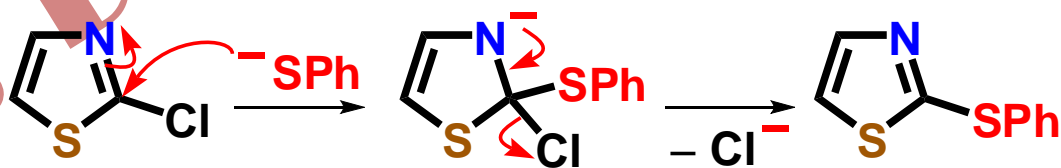
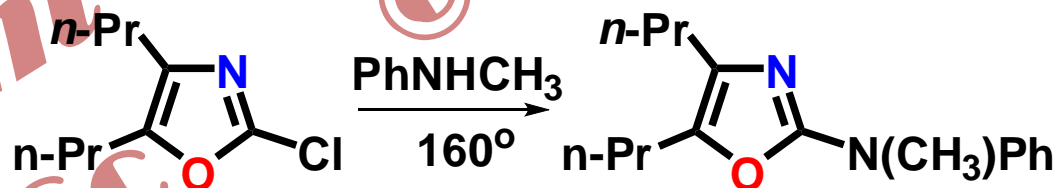
Copyright  
PhD, DSC

Stefan M. Boiadjiev,  
© 2018

Директно нуклеофилно заместване в азоли протича много трудно,

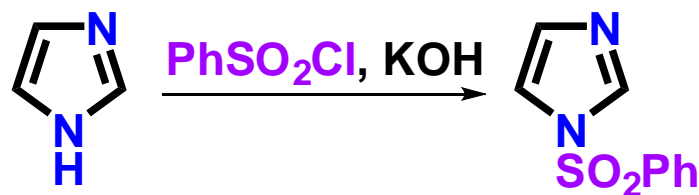
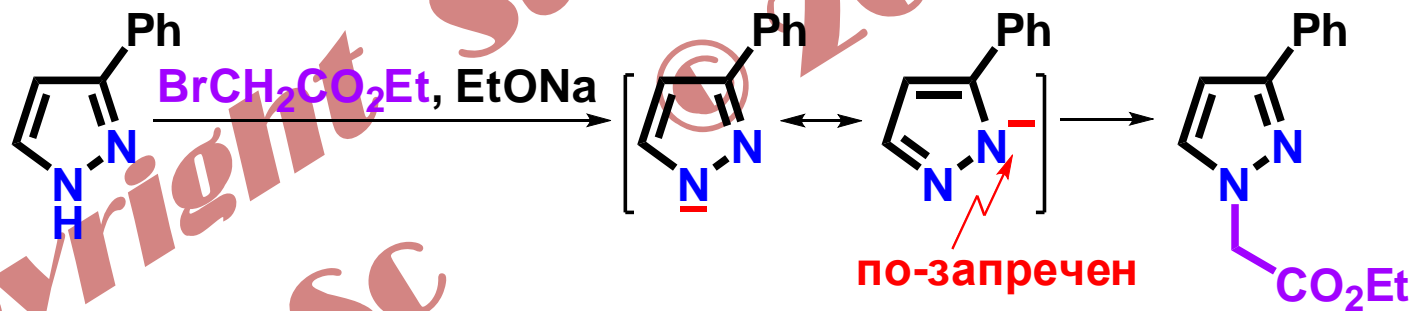


но са известни редица случаи на S<sub>N</sub>2 на C2 халоген с O, S или N нуклеофил.



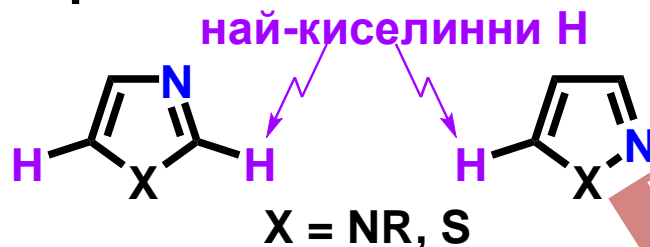
## N-депротониране и N-металиране; C-депротониране / металиране

Пиразол и имидазол са по-силни N-H киселини от пирол (с  $pK_a$  17.5). Генерираният анион е симетричен с две еквивалентни гранични структури. Електрофили реагират по един от двата азотни атома, като възможната разлика отразява различно стерично обкръжение – по-малко запреченият N реагира предпочетено.





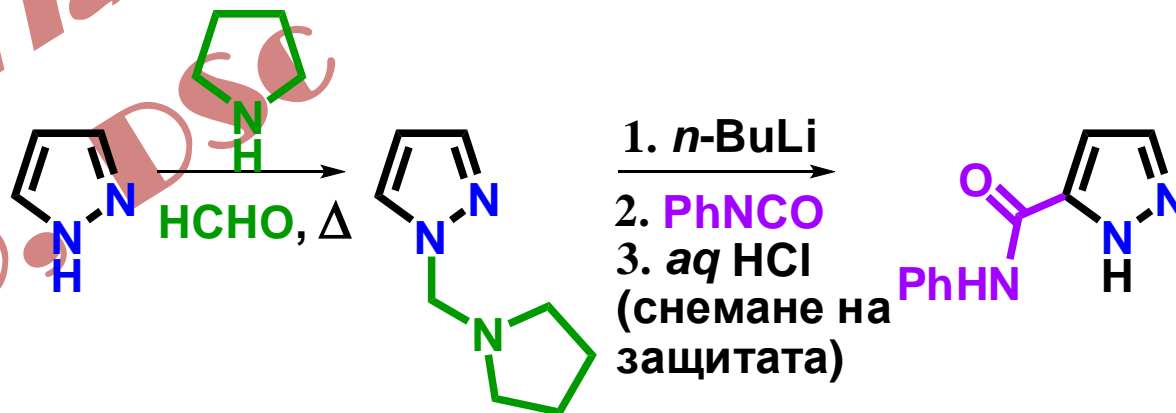
Възможно е директно C-металиране чрез депротониране с *n*-BuLi на най-киселинните H атоми и последваща реакция на аниона с разнообразни електрофили.



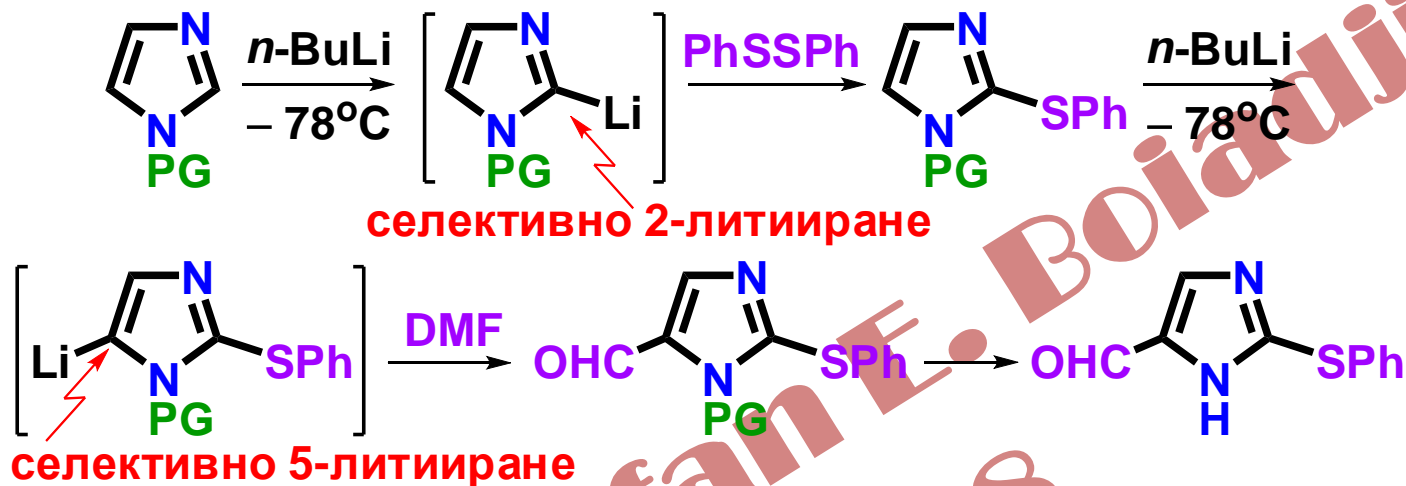
1-Заместени пиразоли и изотиазоли може да се литиират и алкилират на 5-позиция.



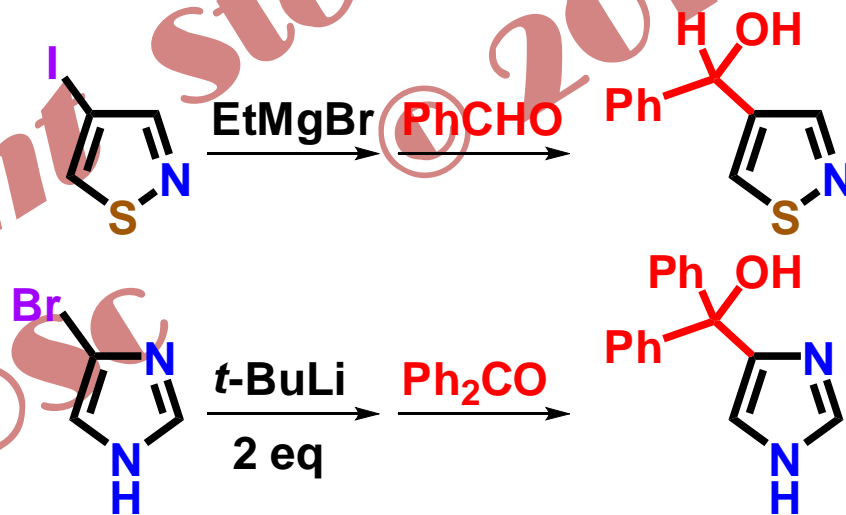
Възможна е временна защита на 1-N в пиразол и следващо депротониране / алкилиране или ацилиране на 5-позиция.



Защитен на 1-N имидазол се депротонира първо селективно на C-2, а повторно на C-5.



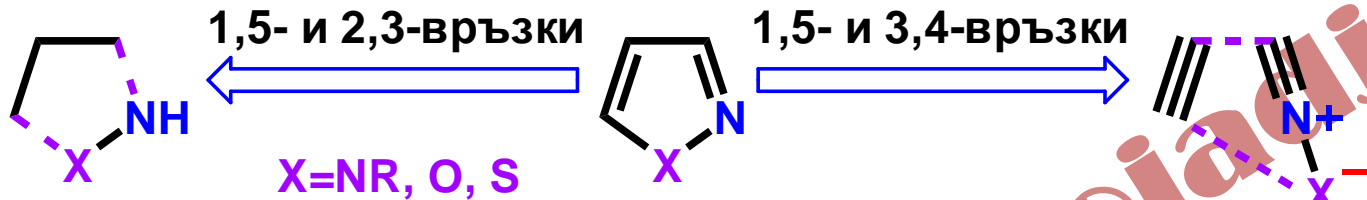
C-Металиране се постига по-лесно чрез метал-халогенен обмен.



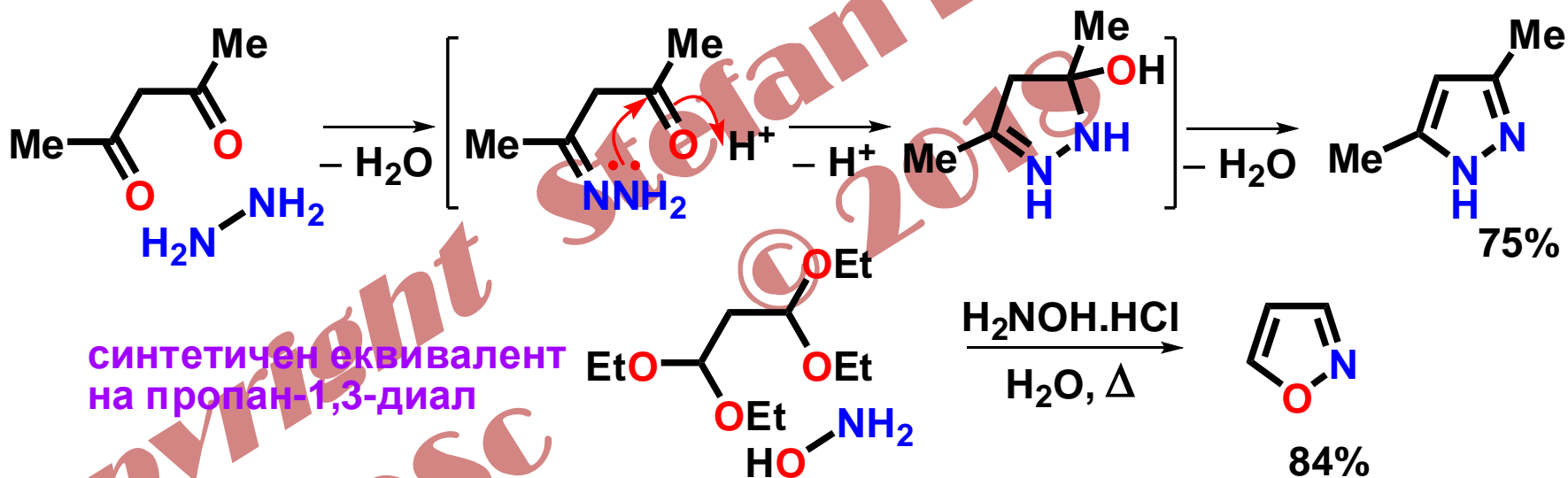
Необходими са 2 eq. база за N-незаместени имидазоли.  
Възможно е трансметалиране на литиран интермедиат.

## Представителни методи за синтез

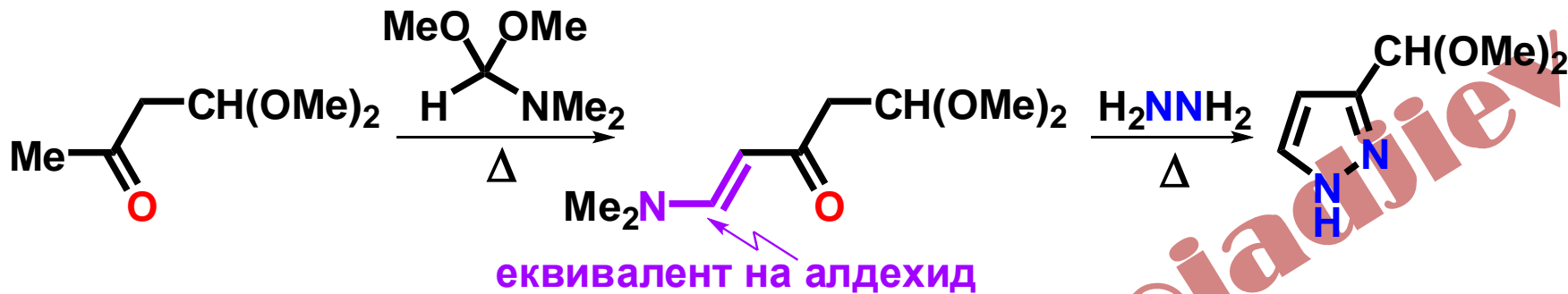
Начини за ретросинтетично разединяване на 1,2-азолов пръстен



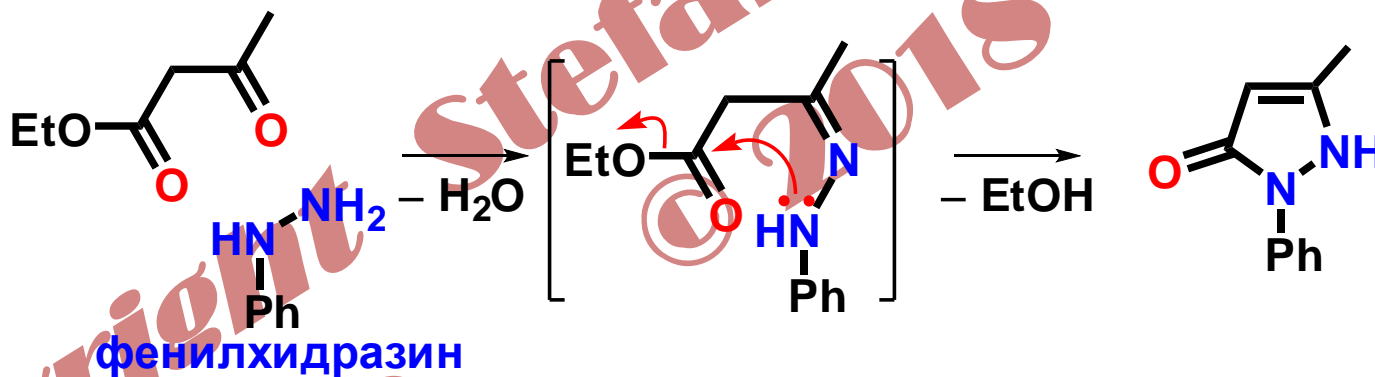
Синтези на пиразоли и изоксазоли от 1,3-дикарбонилни съединения чрез създаване на 1,5- и 2,3-връзките.



Това е най-често използваният път до пиразоли и изоксазоли. Дикарбонилният компонент може да е  $\beta$ -кетоестер или маскиран  $\beta$ -кетоестер.

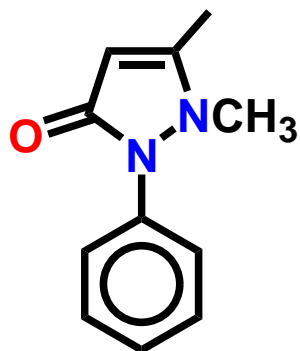


Когато се използва  $\beta$ -кетоестер се получава пиразолон или изоксазолон, поради по-високата степен на окисление на една от  $C=O$  групите (тя става  $C5$ ).

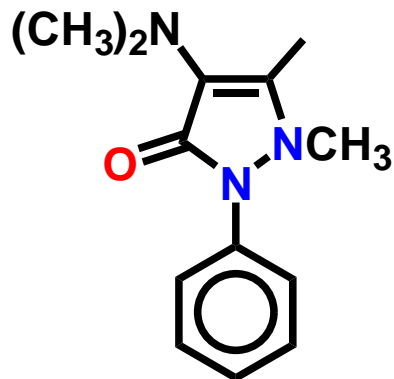


Методът, създаден от А. Кнор 1887 г., има важно индустриално значение. С него и следващи модификации се синтезират първите антипиретици и аналгетици – антипирин, пирамидон и **аналгин**.

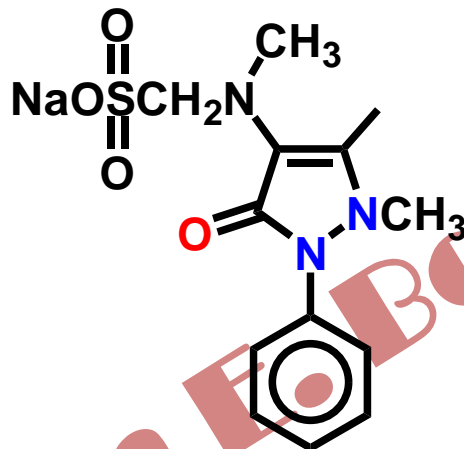
## Пиразолонови лекарствени вещества: антипирин, пирамидон, аналгин



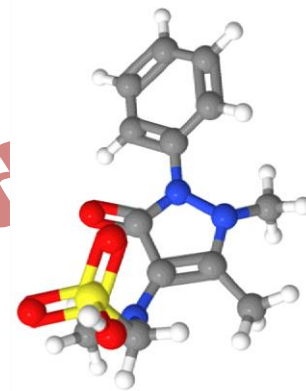
антипирин



пирамидон



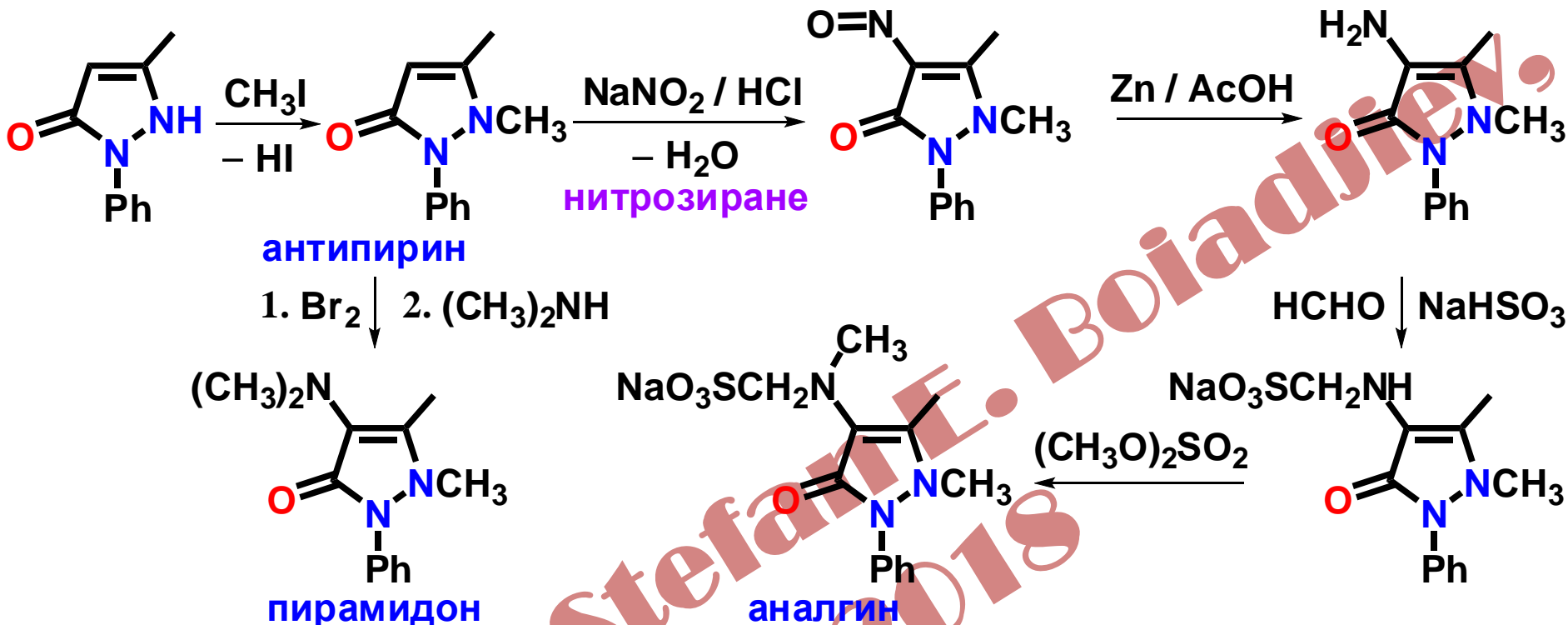
аналгин



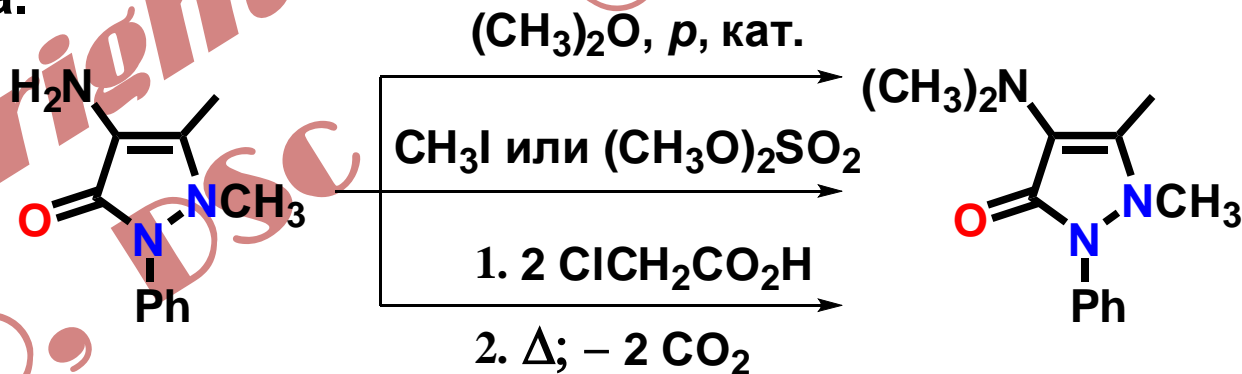
**Антипирин (Phenazone)** е основната структура на модерните антипиретици и аналгетици.

**Пирамидон (Aminophenazone, Aminopyrine)** има същото действие. Употребата му е прекратена поради сериозни странични ефекти.

**Аналгин (Metamizole)** е въведен в 1922 г. в Германия. Прилага се орално или парентерално (инжекционно) за обезболяване срещу силна и хронична болка. Има също антипиретично (намалява треска) и антиспазмодично (отпуска спазми) действие.

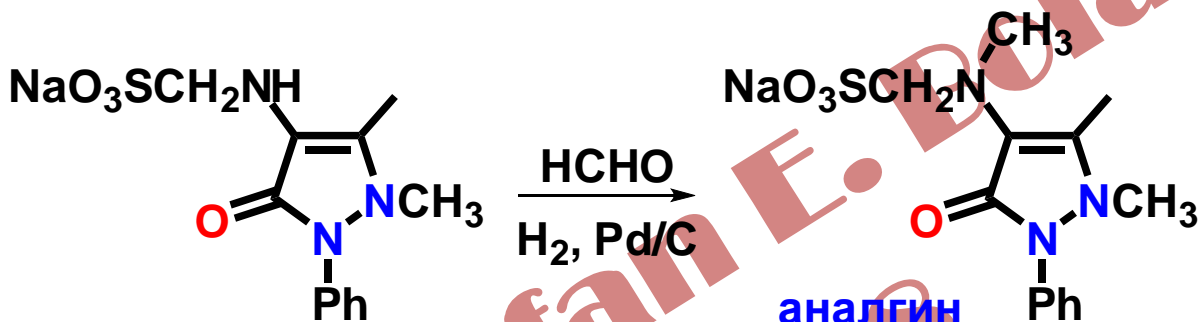


Създадени са редица методи за промишлено получаване на тези лекарства.



Методи за метилиране до пирамидон, който не се прилага повече.

Удобен и по-безопасен метод (без активните алкилиращи агенти метилйодид и диметилсулфат) е каталитичното метилиране с HCHO, водещо до аналгин.

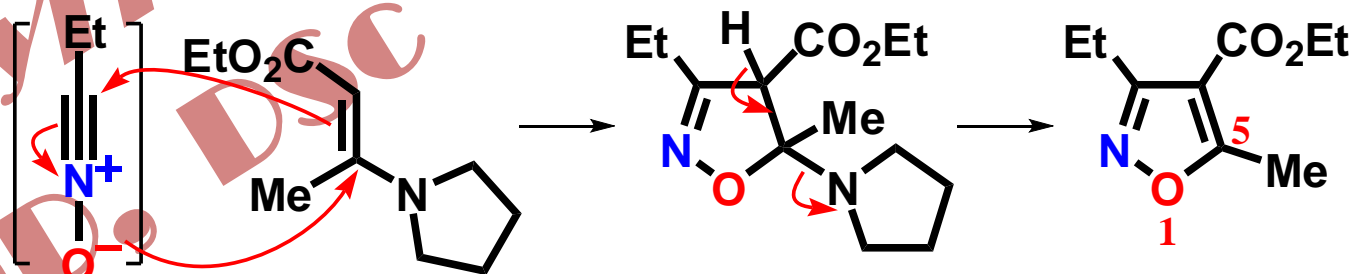
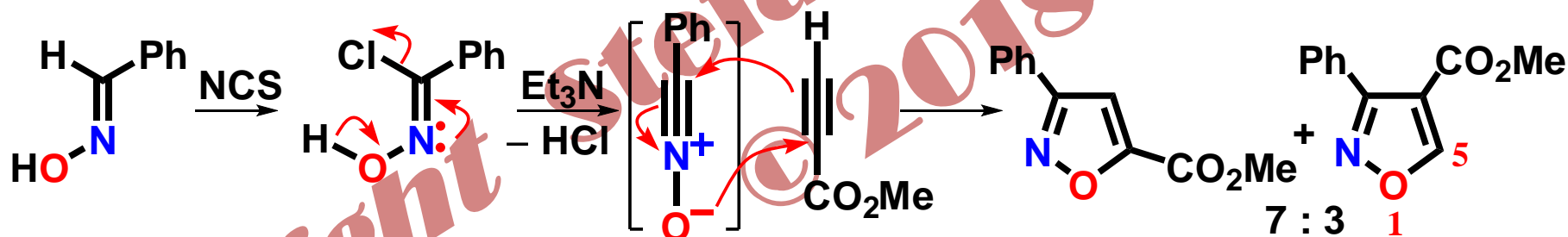


Copyright  
PhD, DSC

Stefan E. P. Diachkov,  
© 2019

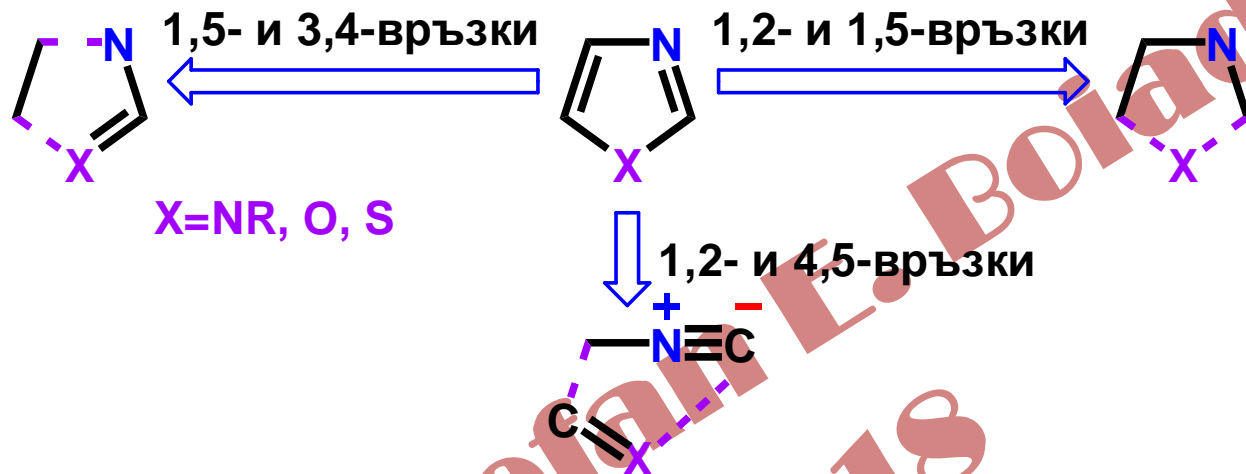
Синтези на пиразоли и изоксазоли чрез създаване на 1,5- и 3,4- връзките – циклоприсъединяване на нитрилоксид към алкин или енамин.

Нитрилоксиди  $R-C\equiv N^+O^-$  се генерират *in situ* чрез дехидратация на  $RCH_2NO_2$  или елиминиране на  $HX$  от халооксим,  $RC(X)=NOH$ . Нитрилоксид се присъединява към алкин давайки директно изоксазол. Присъединяването към алкен води до изоксазолин (4,5-дихидроизоксазол), ако не присъства напускаща група. Такава е енаминовият пиролидин във втория пример.

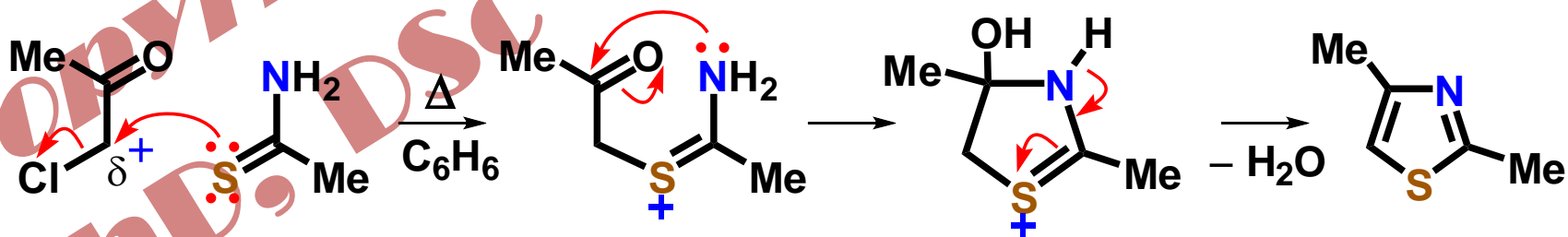




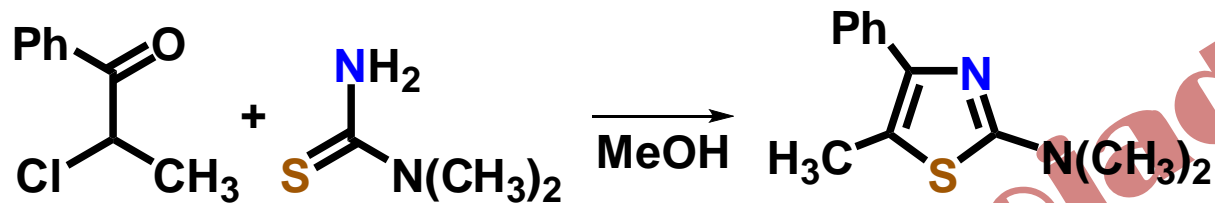
## Синтез на 1,3-азоли – начини за ретросинтетично разединяване на 1,3-азолов пръстен



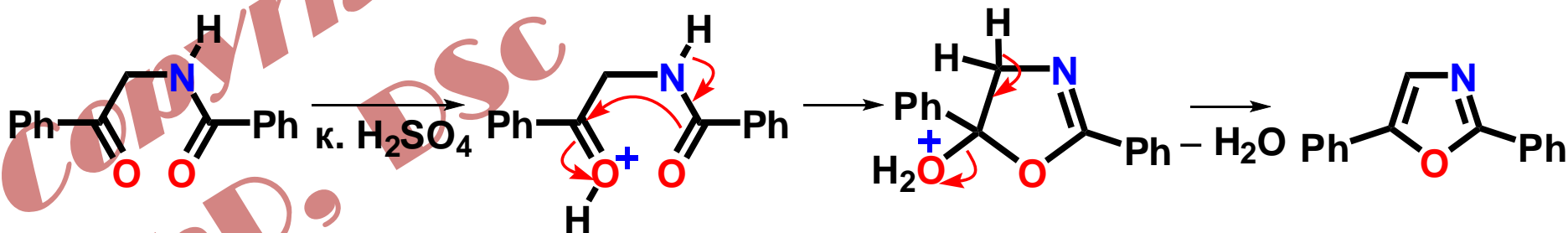
Синтез на имидазоли и тиазоли от  $\alpha$ -халогенокетони, чрез създаване на 1,5- и 3,4-връзките, метод на Ханч 1889 г., който е особено подходящ за получаване на тиазоли. Например, 2,4-диметилтиазол се получава от хлорацетон, ацетамид и  $P_2S_5$  :



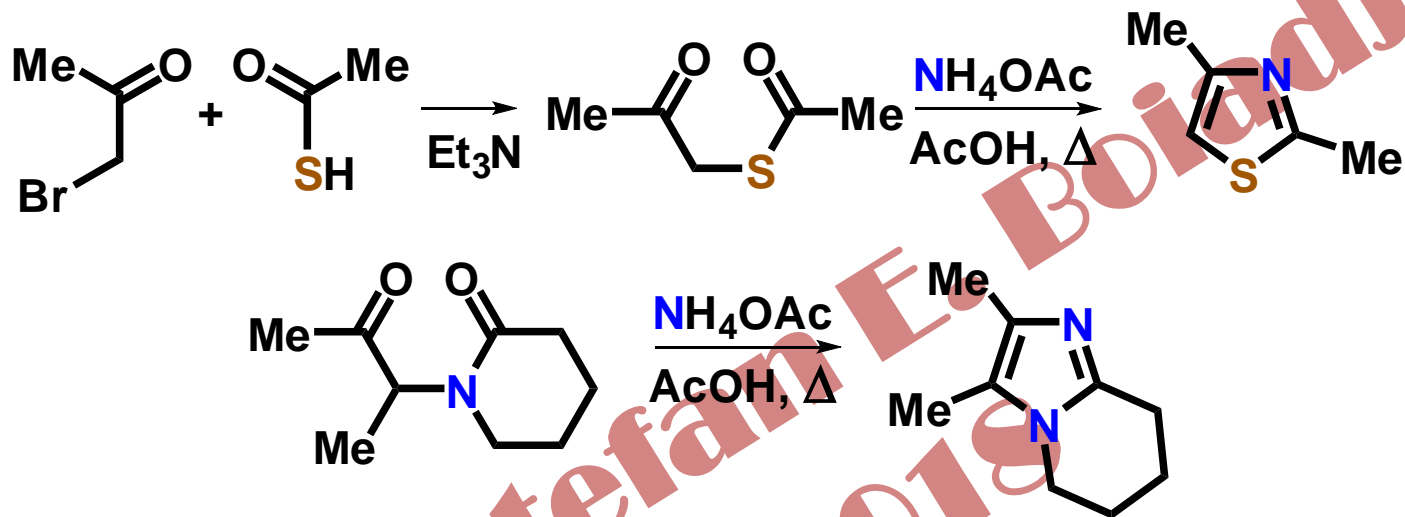
Вместо тиаамид може да се използва тиауреа, което води до 2-аминотиазоли.



Синтез на 1,3-азоли от 1,4-дикарбонилни съединения чрез създаване на 1,2- и 1,5-връзките. Този подход е най-важен за получаване на оксазоли, които произхождат от амиди на  $\alpha$ -аминокетони, след обезводняване в кисела среда (аналогично на синтез по Паал-Кнор на фурани, Тема 33).



Вариации на метода и достъпността на 1,4-дикарбонилното съединение с внедрени N или S атом в него позволяват получаване на заместени имидазоли и тиазоли.

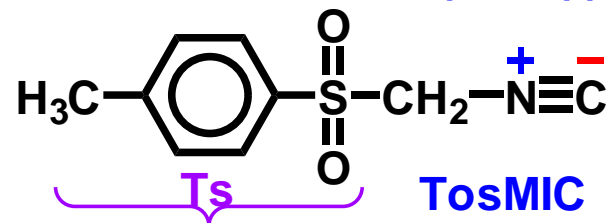


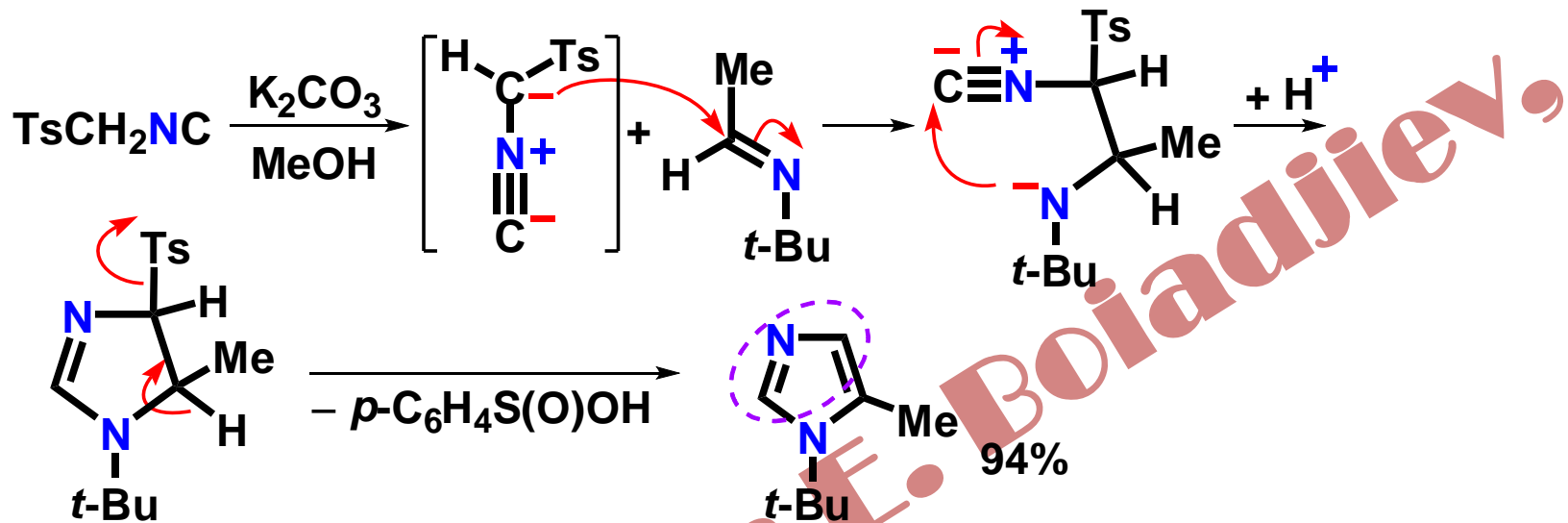
Синтез на 1,3-азоли от TosMIC чрез създаване на 1,2- и 4,5-връзките.

Всички три типа 1,3-азоли може да се получат от този метилизоцианид, който лесно се депротонира от слаба основа.

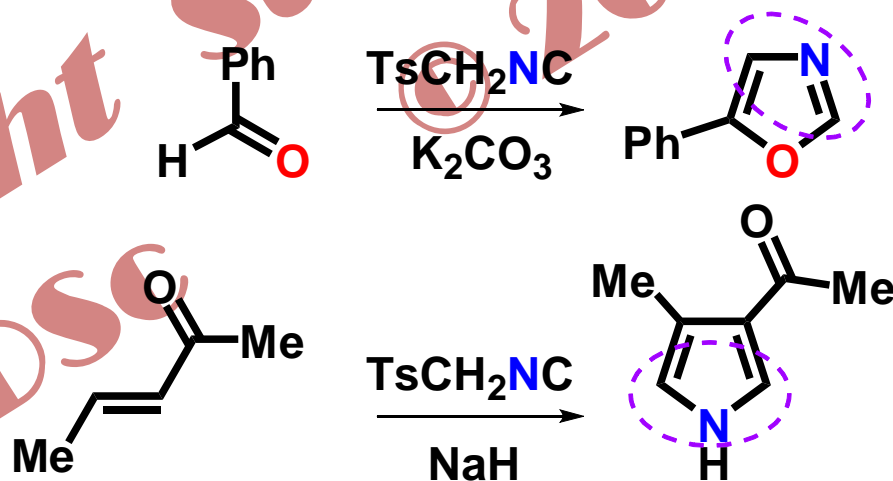
Генерираният анион се присъединява към карбонилен или иминен фрагмент. Следва сключване на пръстен от хетероатома във фрагмента и напускане на *p*-толуенсулфинова к-на.

тозил метилизоцианид





От TosMIC се синтезират оксазоли с киселинен хлорид или алдеhid и се получават триазоли с тиокарбонилно съединение. Пироли също се синтезират ефективно с помощта на TosMIC.



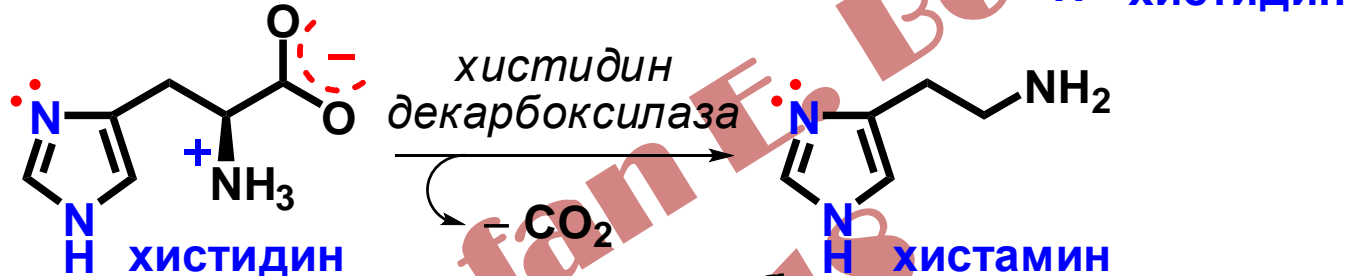
(Фрагментът в овала C–N–C идва от TosMIC.)

**Биологично активни представители: хистамин, пеницилини, цефалоспорини**

**Хистидин** – незаменима аминокиселина.

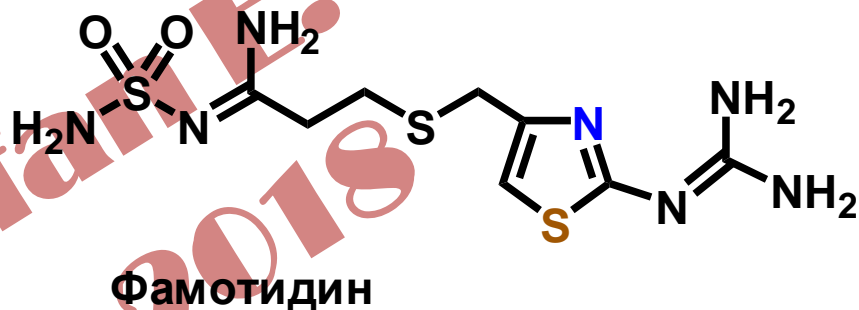
Играе киселинно-основна каталитична роля в активния център на много ензими (Тема 47).

Лиганд на желязото в хем в хемоглобин.



**Хистамин** се получава от ензимно декарбоксилиране на хистидин. Хистаминът е биогенен амин участващ в локален имунен отговор, с който се предизвиква възпаление. Аминът регулира физиологичната функция на червата и е невротрансмитер. Той има мощно съдоразширяващо действие (вазодилататор), в основата на което е анафилаксията. Тя е тежка алергична реакция, често след ухапване от насекоми, от някои храни и медикаменти, предизвикана от освобождаване на голямо количество възпалителен медиатор, като хистамин. Излишък хистамин в синапсите отключва алергична реакция със сърбеж и болка (сенна хрема).

**Антихистаминовите** препарати облекчават алергичните симптоми чрез блокиране действието на хистамина. **Хистаминов антагонист** (антагонист е химичен агент, лекарство, което възпрепятства физиологичния ефект на друга субстанция) е агент, който инхибира образуване или въздействие на хистамина. Класическите антихистамини действат на  $H_1$  хистаминовия рецептор.



**Циметидин** (Cimetidine, Тагамет), съдържащ имидазолов пръстен, е  $H_2$ -рецепторен антагонист на хистамина. Лекарството инхибира отделянето на киселина в стомаха и се използва за третиране на **пептични, стомашни язви** и киселинен рефлукс (heartburn).

За същите показания се предписва **Фамотидин** (Famotidine) с тиазолово ядро. Той също е антагонист на хистаминовия  $H_2$ -рецептор.

**Пеницилини** Всички те са  $\beta$ -лактамни антибиотици с кондензиран тиазолидинов пръстен. Пеницилиновите антибиотици (от мухъл, *Penicillium*) са забележителни с промяната предизвикали в историята. Те са първите високоефективни лекарства срещу тежки заболявания, като сифилис и инфекции със *Staphylococcus*. Открити са в 1928 г. и се прилагат масово от 1942 г.

$\beta$ -Лактамните антибиотици инхибират формирането на пептидогликанни връзки (сшивки) в бактериалната стена.

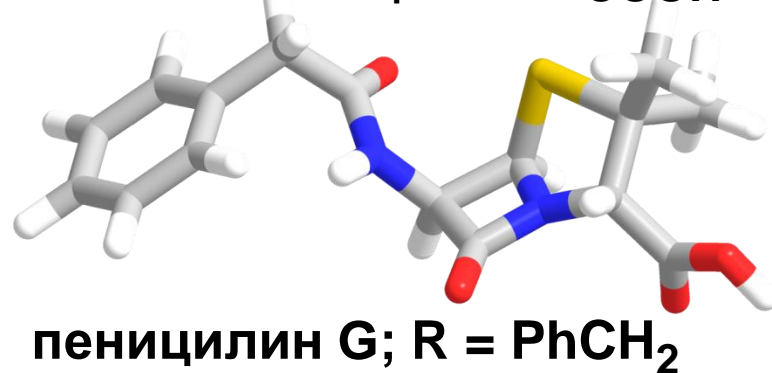
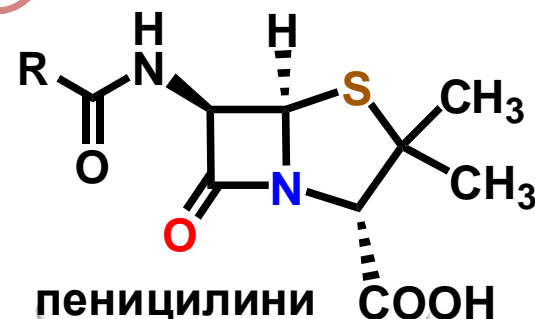


Александър Флеминг (1881-1955)  
Нобел за Физиология или Медицина, 1945

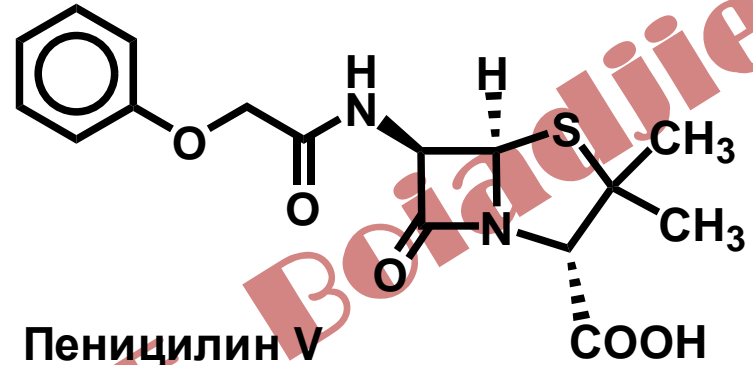
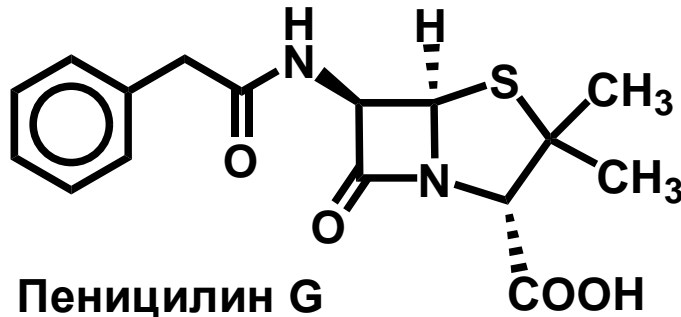
Всички имат основния скелет  
и се различават по групата R.



*Penicillium*



Природни пеницилини – всички срещу стафилококови и стрептококови инфекции:



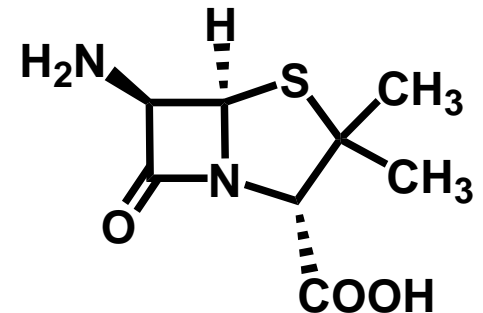
**Пеницилин G** (бензилпеницилин) се прилага интравенозно или мускулно срещу пневмония, сифилис, дифтерия; главно срещу грам-позитивни бактерии.

**Пеницилин V** (феноксиметил пеницилин) се приема орално срещу стрептококов фарингит (инфекция на гърлото), отит и др.

Пеницилините все още се използват масово, но много типове бактерии са развили резистентност.

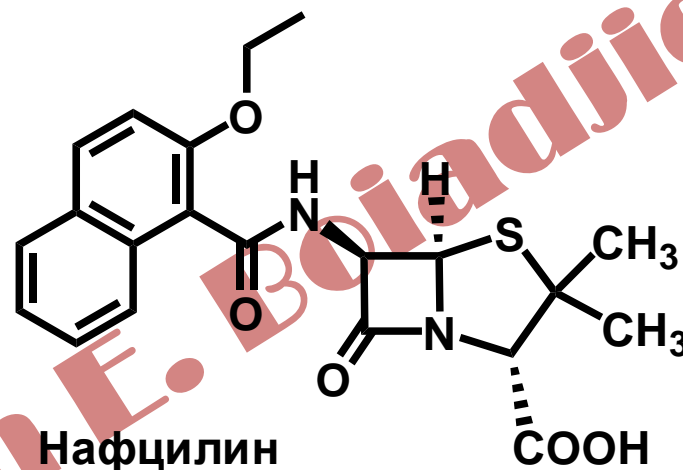
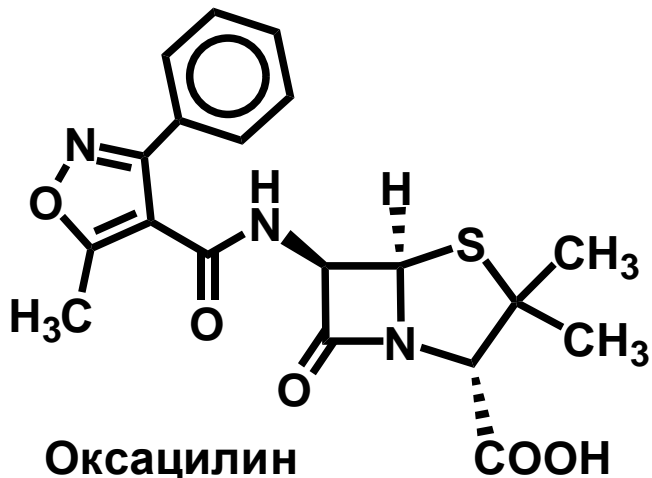
Има опасност от алергии.

Синтезирани са редица производни на **6-аминопенициланова к-на** (от хлебен мухъл, плесен, *Penicillium*) с цел подобряване активността.





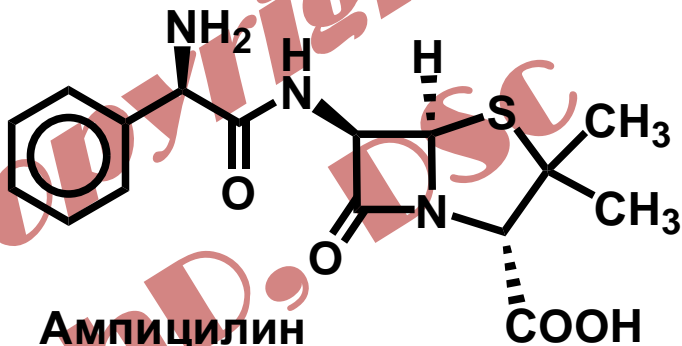
## Синтетични (полусинтетични) пеницилини



**Оксацилин** и **Нафцилин** са устойчиви на ензима  $\beta$ -лактамаза.

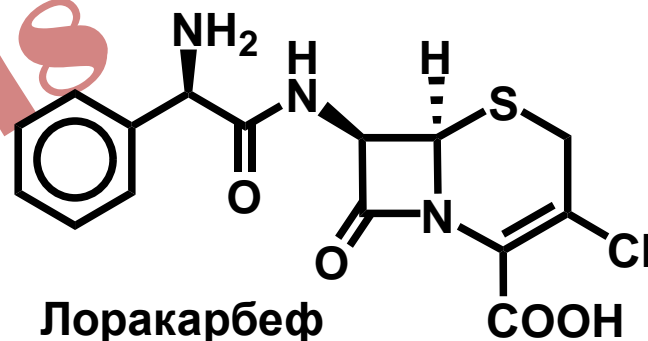
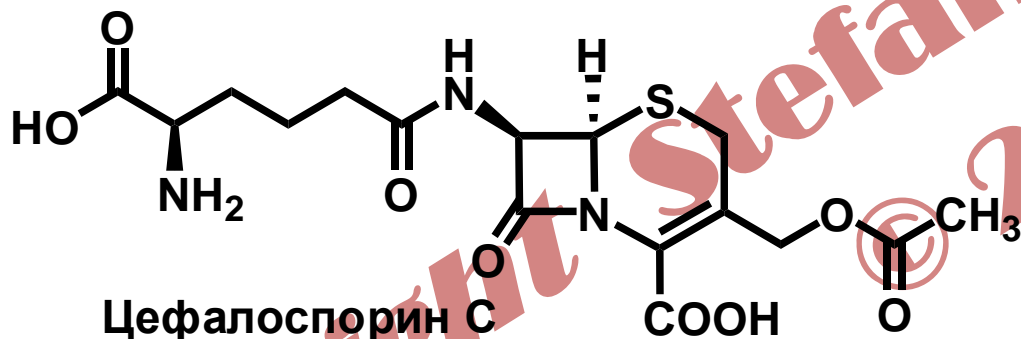
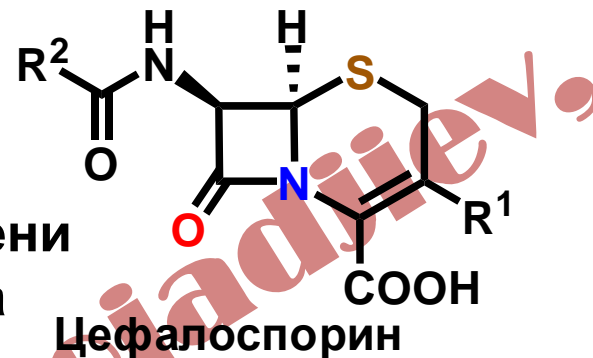
Тези антибиотици са с по-тесен спектър на действие.

Аминопеницилини: **Ампицилин** и **Амоксицилин** – за лечение на инфекции на гърлото, средното ухо, кожата, пикочните пътища.



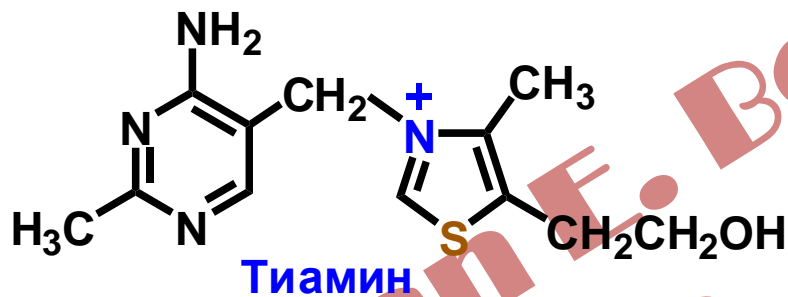
**Цефалоспори́ни** Те също са  $\beta$ -лактамни антибиотици с кондензиран 2,3-дихидро-1,3-тиазинов пръстен (Тема 39). Открити са в 1945 г. в плесени *Cephalosporium* и са въведени в 60-те години. Основният скелет позволява разнообразни модификации на  $R^1$  и  $R^2$ .

Вероятно, повече от 100 различни структурни аналози са клинично прилагани. Те се класифицират в няколко поколения.



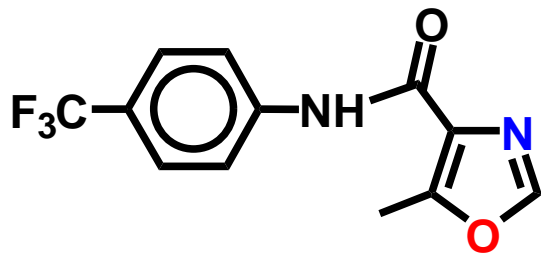
**Цефалоспорин С** е природен, изолиран в 1961 г., не много активен. Синтетичният **Лоракарбеф** е широкоспектърен антибиотик срещу изострени бронхити, пневмонии, фарингити, инфекции на кожата и др.

**Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)** съдържа тиазолов пръстен. Тиамин пирофосфат е коензим в катаболизма на въглехидрати и аминокиселини. Коензимът участва в декарбоксилирането на 2-оксокарбоксилни киселини.

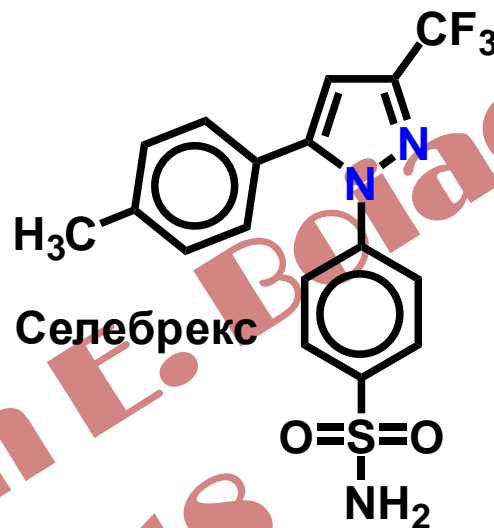


Дефицитът на витамина води до заболяването бери-бери – полиневрит с поражения на периферните нерви, сърдечно-съдовата система и отоци.

Няколко представителни лекарства с големи продажби (данни от 2008 г.):



Лефлуномид

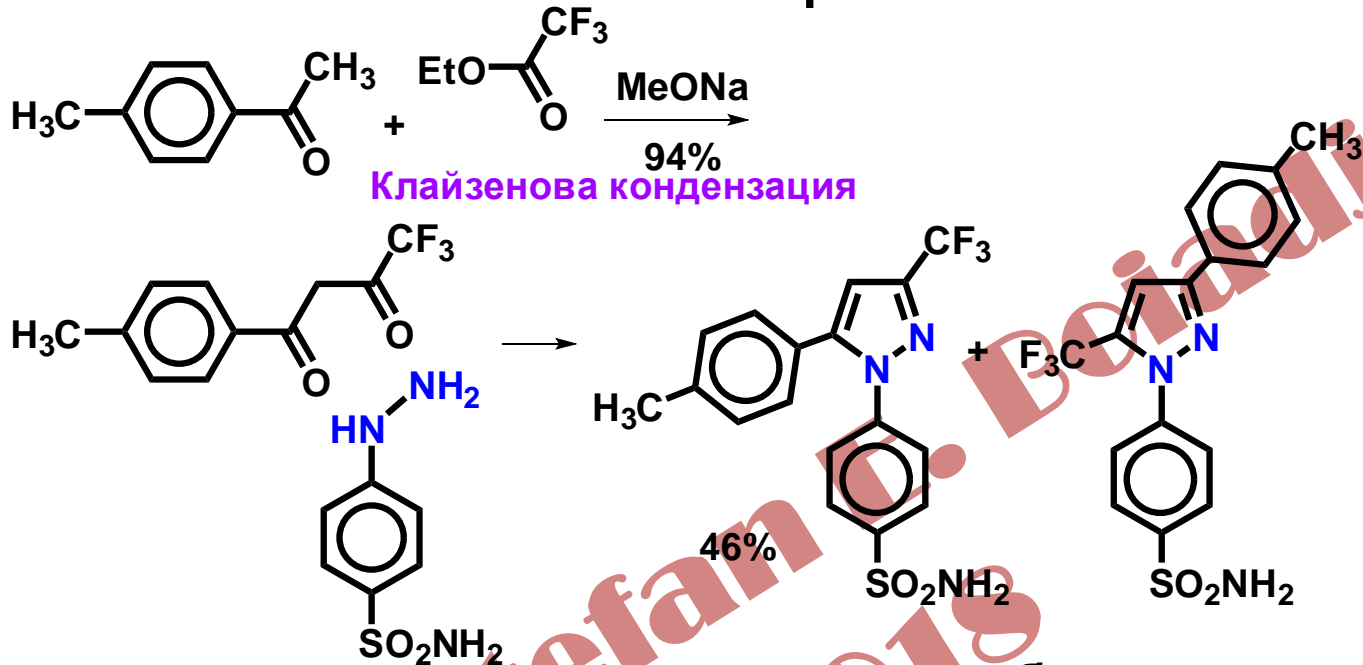


Селебрекс

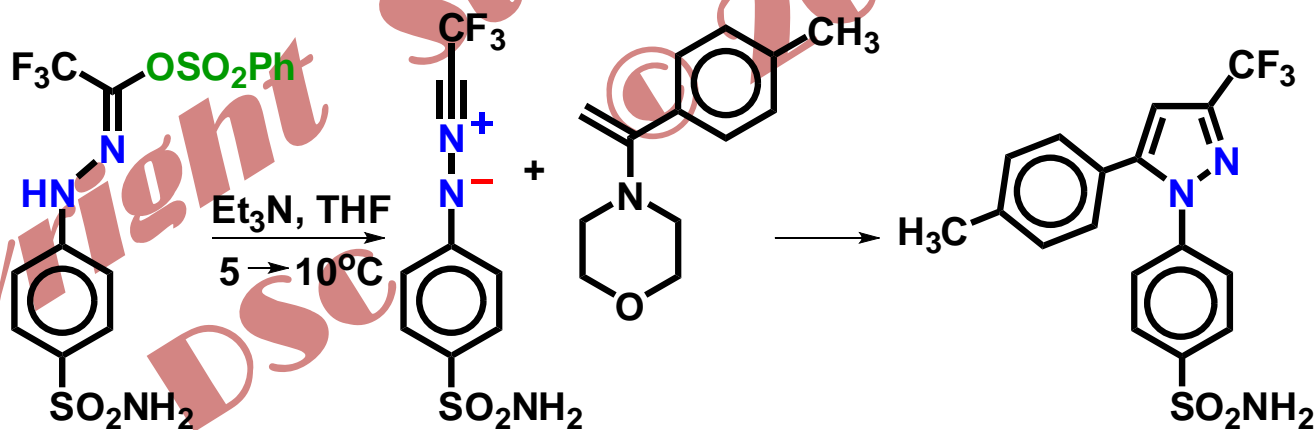
**Лефлуномид** (Arava) е имунопотискащо средство, което инхибира синтез на пиримидини. Прилага се за лечение на ревматоиден артрит (възпаление и подуване на стави, затруднено движение и болка) и псориаатичен артрит.

**Селебрекс** (Celebrex) е NSAID, което е инхибитор на циклооксигеназа-2 (COX-2) – ензимът, произвеждащ простагландини. Някои от тях предизвикват болка и отоци. Лекарството се прилага за облекчаване на симптоми от остеоартрит, ревматоиден артрит, остра болка, включително от менструация.

## Възможни начини за синтез на Селебрекс:



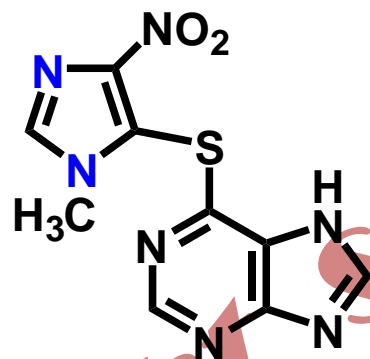
получава се смес от региоизомери, които трябва да се разделят;



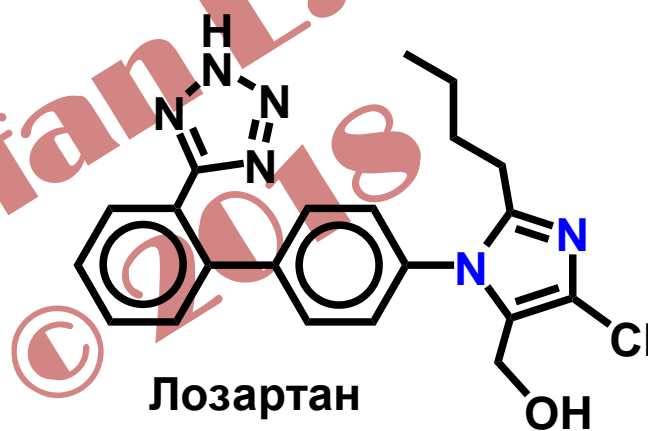
1,3-диполярното циклоприсъединяване на нитрилимин към алкен с напускаща амино група предлага алтернативен, региоселективен път.

**Азатиоприн** (Azathioprine, \$53 млн) е имунопотискащ медикамент след трансплантация или аутоимунно заболяване.

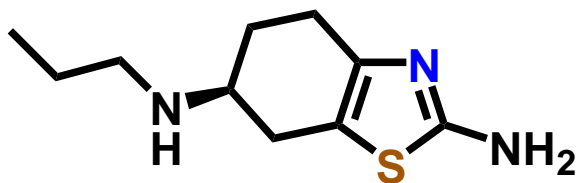
**Лозартан** (Козар, Cozaar, \$690 млн) е средство срещу хипертония и хронична сърдечна недостатъчност.



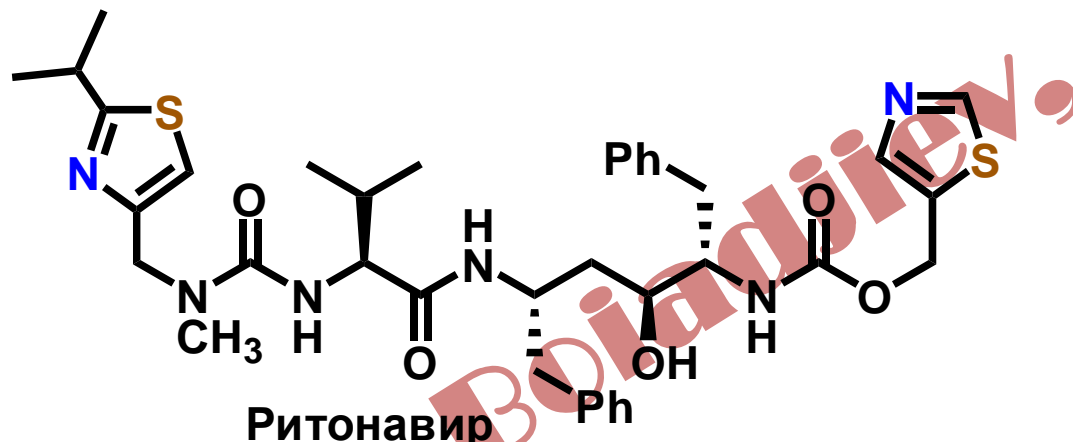
Азатиоприн



Лозартан



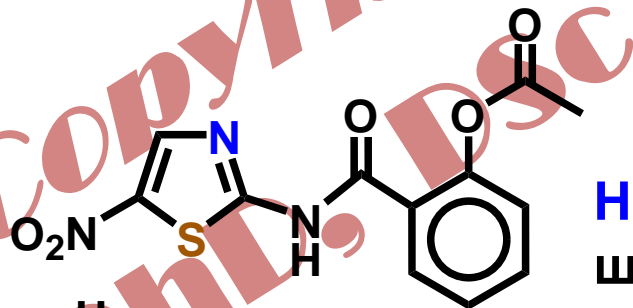
Прамипексол



Ритонавир

**Прамипексол** (Mirapex, \$340 млн) е допаминов агонист, който се прилага за лечение на болестта на Паркинсон; стимулира допаминовите рецептори в мозъка.

**Ритонавир** (Norvir, \$310 млн) е протеазен инхибитор – антивирусен препарат, по-специално срещу ретровируси какъвто е причинителят на HIV/AIDS (**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus / **A**cquired **I**mmune **D**eficiency **S**ndrome, СПИН). Заедно с други лекарства се използва за лечение на хепатит С.



Нитазоксанид

**Нитазоксанид** е антипаразитен препарат с широк спектър на действие; антипротозойно средство.

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**