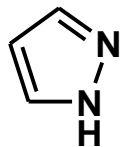


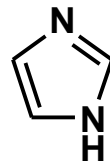
**Дәріс 14. Бесмүшелі екі және үш
гетероатомдары бар гетероциклді
қосылыстар**

Дәріскер: доцент Ескалиева Б.К.

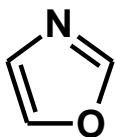
Екі гетероатомнан құралған азолдар : 1,2-азол және 1,3-азол



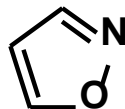
пиразол



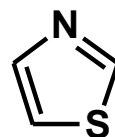
имидазол



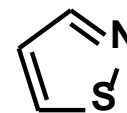
оксазол



изоксазол

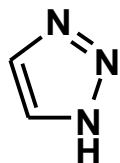


тиазол

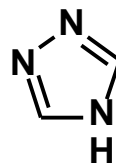


изотиазол

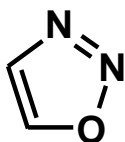
Үш және төрт гетероатомды азолдар



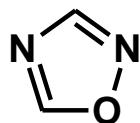
1,2,3-триазол



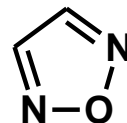
1,2,4-триазол



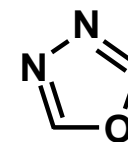
1,2,3-оксадиазол



1,2,4-оксадиазол



1,2,5-оксадиазол



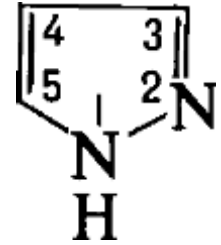
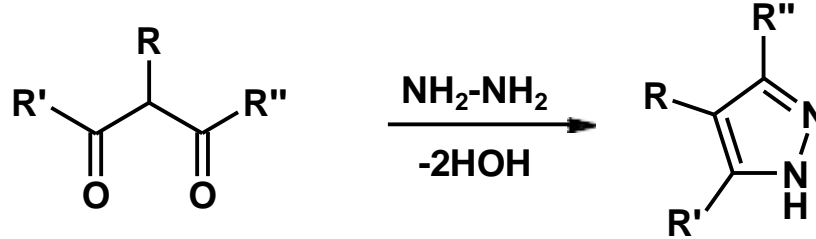
1,3,4-оксадиазол

2

2

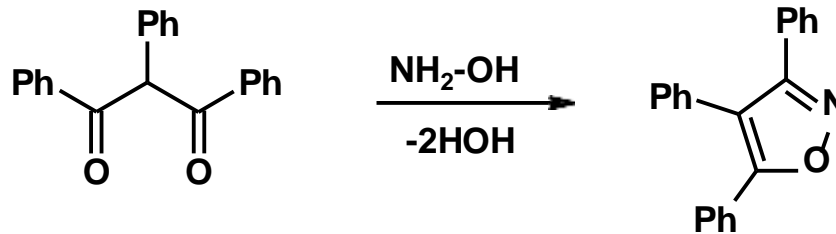
Пиразол синтезі

1,3-дикарбонильді қосылыстары мен гидразин арқылы:

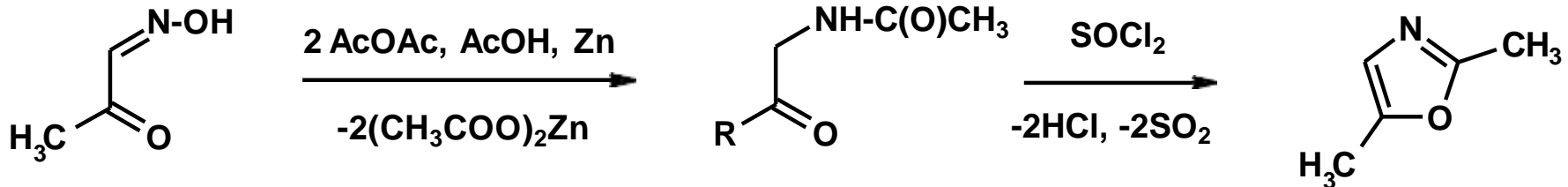


Изоксазол синтезі

β -дикарбонильді қосылыстармен гидроксилламиннің әрекеттесуі арқылы:



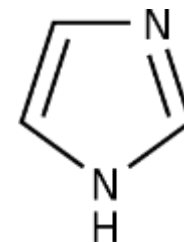
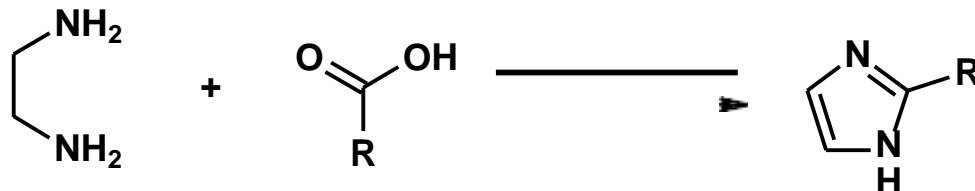
Оксазол синтезі



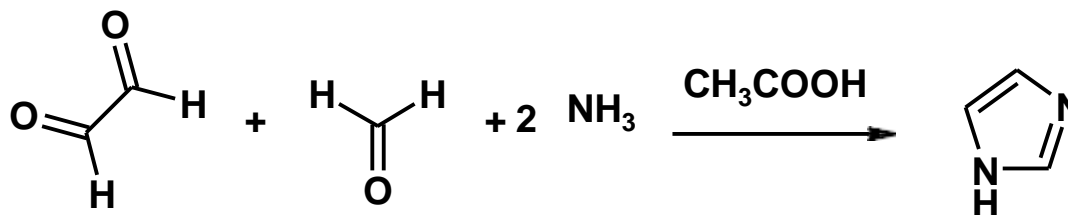
Пирожүзім
альдегидінің
оксими

Имидазол синтезі

Этилендиаминнің спирттермен, альдегидтермен әрекеттесуі, қышқылдар немесе эфирлер 400°C температурада болады. Pt/Al₂O₃.

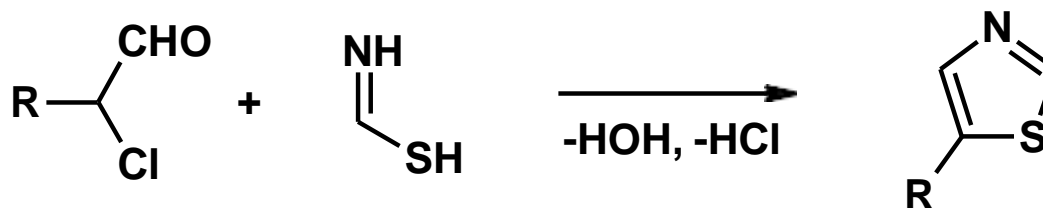


Глиоксал, формальдегид және аммиакпен

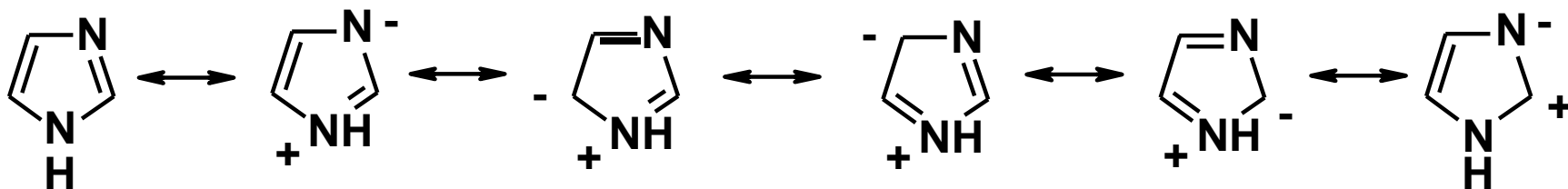
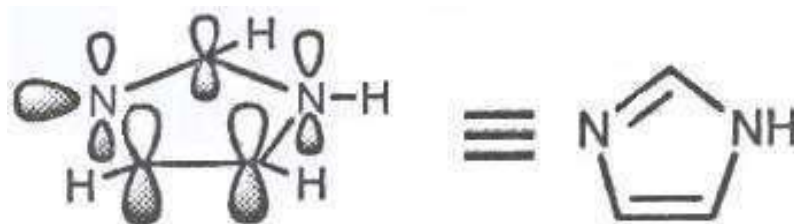


Тиазол синтезі

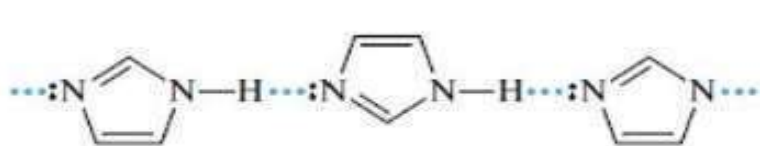
α -галогенкетондардың немесе α -галогенальдегидтердің тиоамидтермен өзара әрекеттесуі



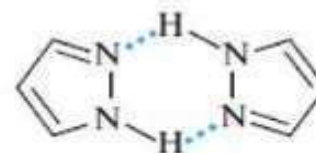
Азолдардың құрылымы



Имидазол мен пиразол амфотерлік сипатқа ие. Кристалды күйде және полярлы емес еріткіштерде олар молекулааралық ассоциациялар түзеді. Имидазол ассоциациясының құрамы 20 молекулаға дейін құралады, ал пиразол димер және тример ретінде болады:



ассоциат имидазола



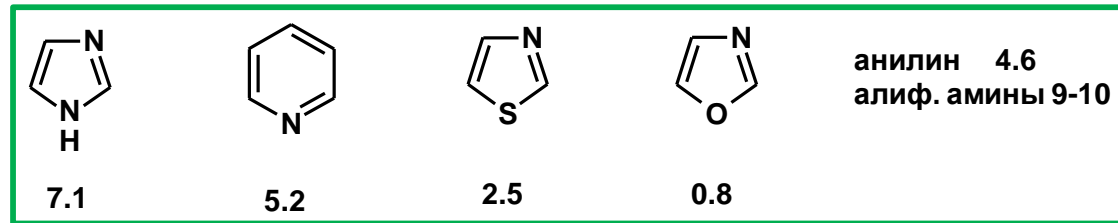
димер пиразола

Қышқылдық және негіздік қасиеттері

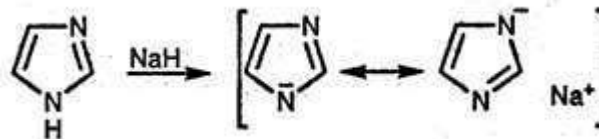
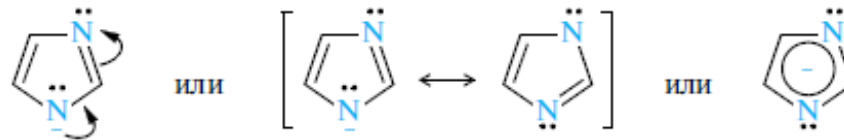
Қышқылдық және негіздік қасиеттері. Азолдар пиридин азотының атомына байланысты негізі болып табылады. Сонымен, имидазол пиридинге қарағанда күшті негіз ($pK_{vi} + 7,0$), ол екі азот атомының қатысуымен конъюгат қышқылында зарядтың делокализациясымен түсіндіріледі:



Азолдардың негізділін пиридинмен салыстыру

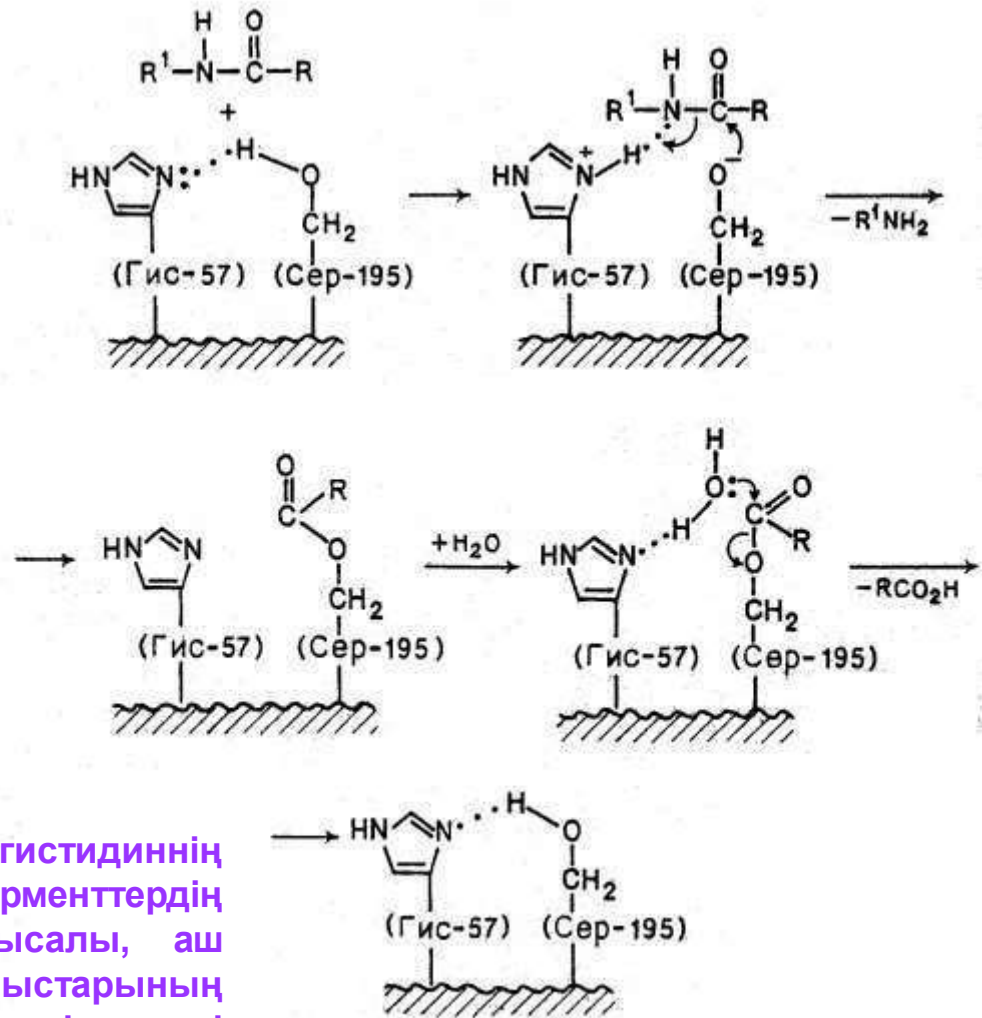


Қышқылдық қасиет диазолдардың имидазол мен пирролға ғана тән, бұл олардың NH-қышқылдық орталығына байланысты. Екі гетероцикл де пирролдың қышқылдығынан айтарлықтай жоғары (pK , олар 14,2-ге тең). Мұның себебі имидазолат ионының мысалында көрсетілгендей, екі азот атомы қатысатын конъюгаттық негізде теріс зарядтың жақсырақ делокализациясы болып табылады:



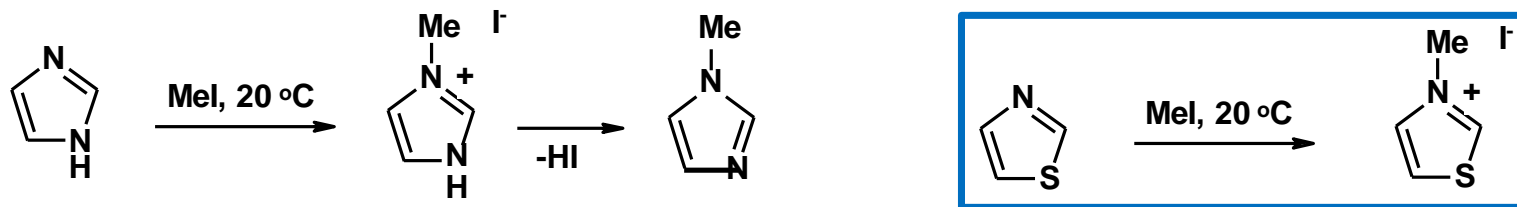
Имидазол pK_a 14.2
Пиррол pK_a 17.5

Амидтік байланыстың гидролизі химотрипсиннің әсерінен

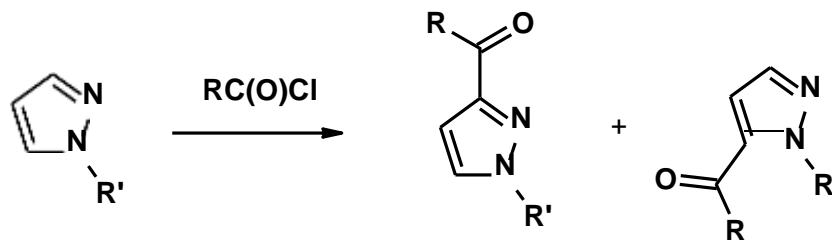


Имидазолдың амфотериясы құрамында гистидиннің имидазол сақинасы бар кейбір ферменттердің қызметінде орталық рөл атқарады, мысалы, аш ішектегі пептидтердің амидтік байланыстарының гидролизіне жауап беретін ас қорыту ферменті химотрипсин: фермент протонды бір позициядан екінші позицияға ауыстырады, бұл имидазол ядросының амбидентті сипатымен қамтамасыз етіледі.

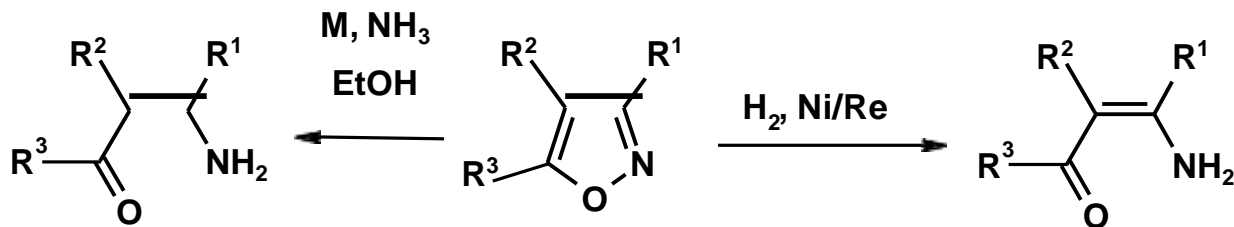
Алқилдеу реакциясы



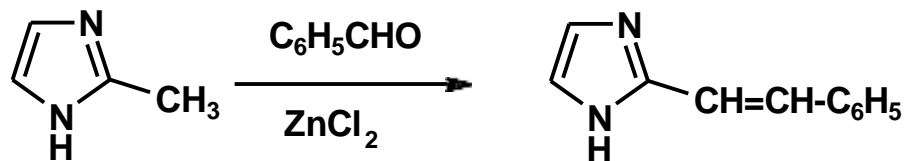
Ацилдеу реакциясы



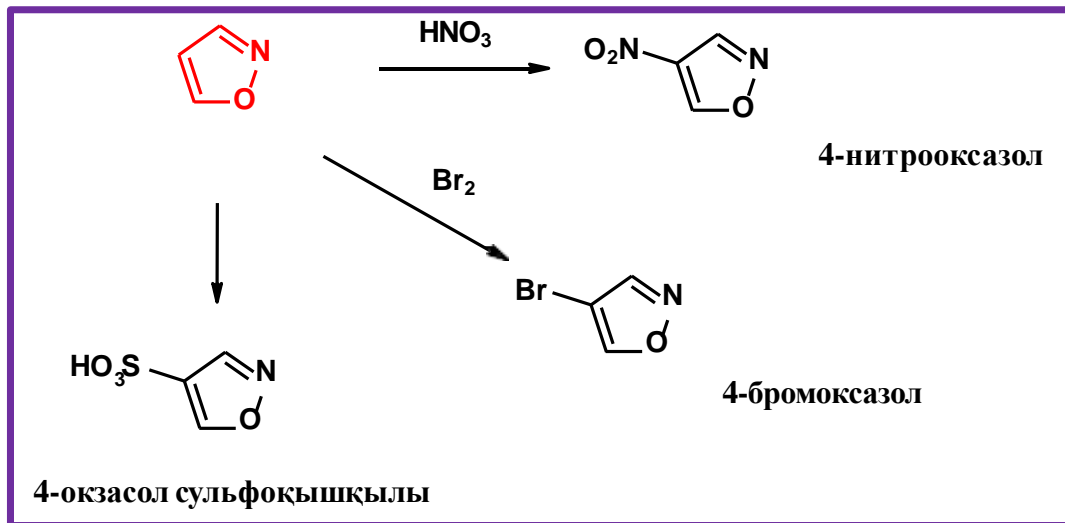
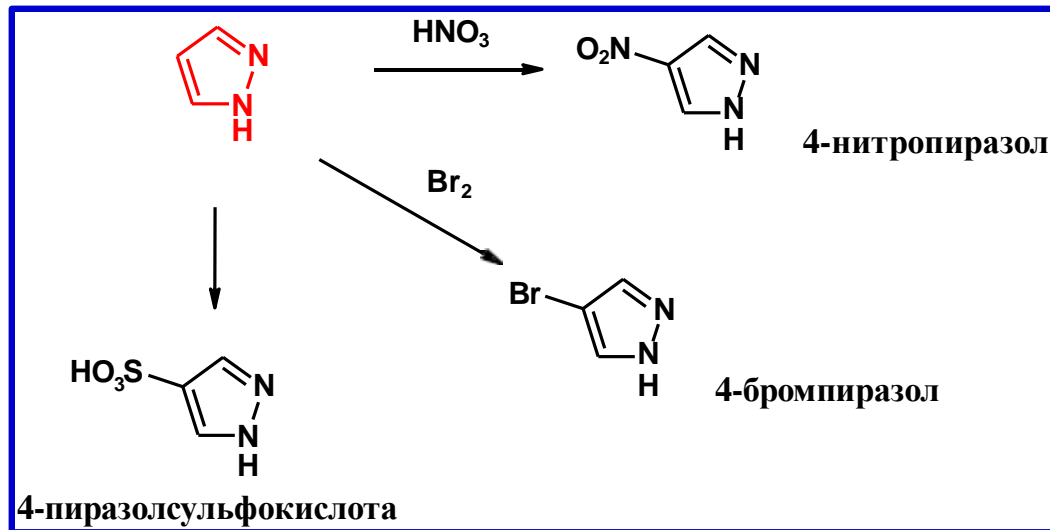
Циклды бөлу



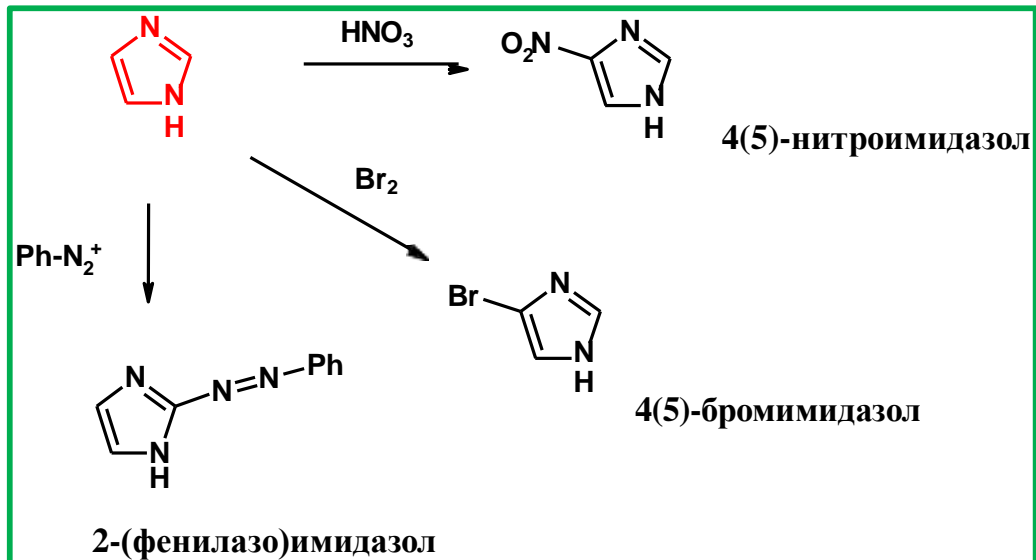
Метил туындыларының реакциялары



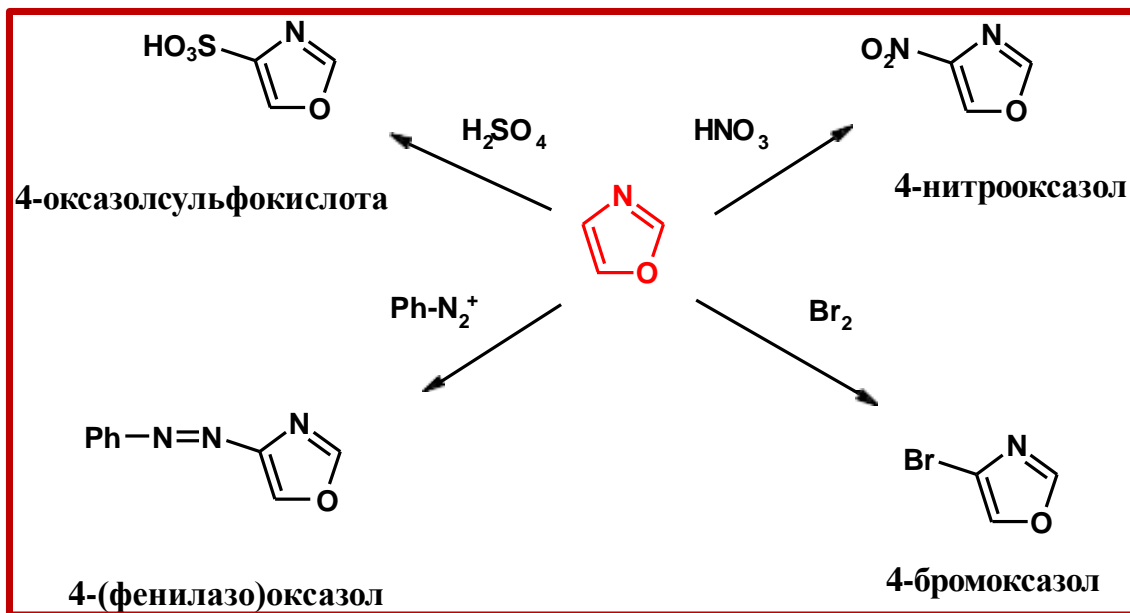
1,2-азолдағы электрофильді орынбасу



1,3-азолдағы электрофильді орынбасу

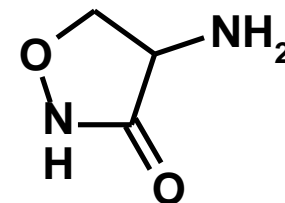


Тиазол туындылары әдетте электрофильді алмастыру реакцияларына өрең түседі, бұл N-протондау немесе комплекс түзілуіне байланысты немесе реакция жағдайында Льюис қышқылдарымен түсіндіріледі. Алмастырылмаған тиазол 160°C кезінде олеумда азот қышқылын қолданған кезде де нитрлеу реакциясына түспейді.



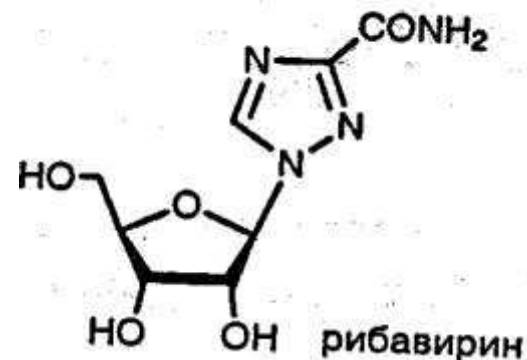
Биологиялық белсенді заттар Азол туындылары

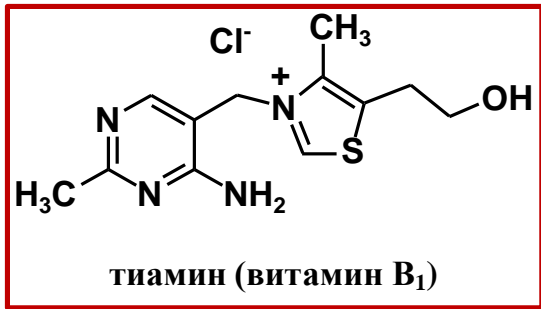
Циклосерин (D-4-амин-3-изоксазолидинон) –
культуралық сұйықтықтан оқшауланған антибиотик
әр түрлі актиномицеттер (*Streptomyces garyphalus*,
S. lavendulae, *S. nagasakiensis*, *S. orchidaceus* және т.б.).
Өнеркәсіпте циклосерин акрил қышқылының этил эфирінен
химиялық синтез арқылы алынады



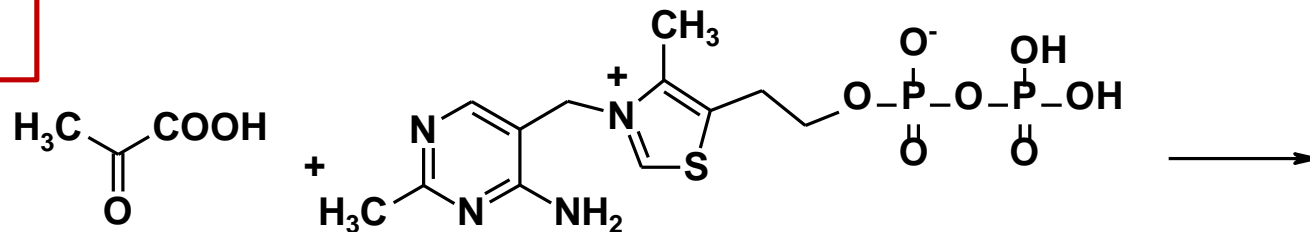
Циклосерин микробактерияларға қарсы белсенді,
кейбір грам-позитивті және грам-теріс бактериялар.
Бактерияға қарсы әсер ету механизмі басумен байланысты
аланинрацемаза және D-аланил-D-аланин синтетаза ферменттері,
жасуша қабырғасының пептидогликан синтезіне қатысады.
Циклосерин туберкулезге қарсы агент ретінде де қолданылады.

Рибавирин – нәрестелердегі өкпе
инфекцияларын емдеу үшін қолданылатын
вирусқа қарсы препарат.



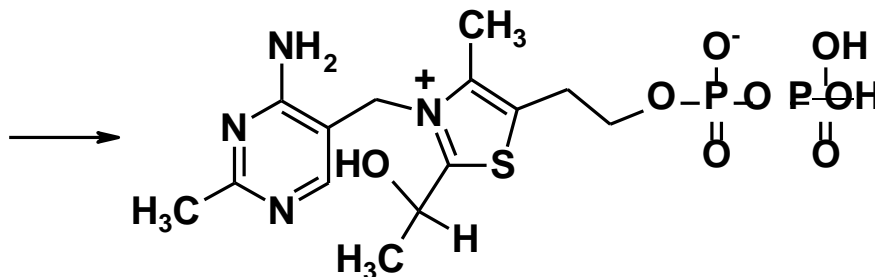
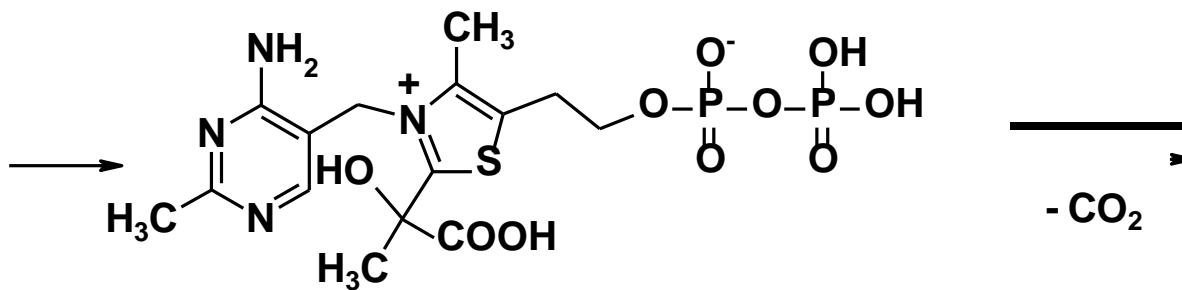


Тиаминпирофосфат (кокарбоксилаза)
декарбоксилаз коферменті болып табылады.



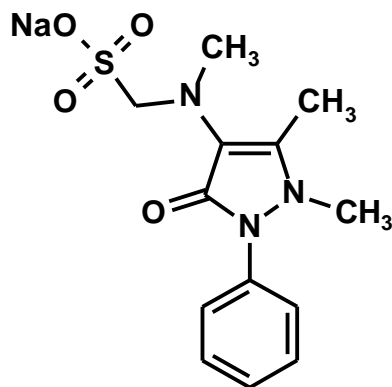
пировиноградная
кислота

тиаминпирофосфат

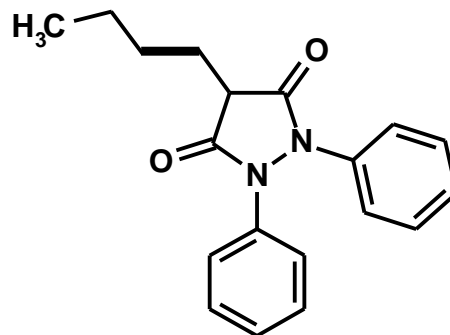


оксиэтилтиаминпирофосфат

Анальгин (натрий 2.3-диметил-1-фенил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат гидрат) - анальгетиктер, кабынуға қарсы, антипиретиктер.



анальгин

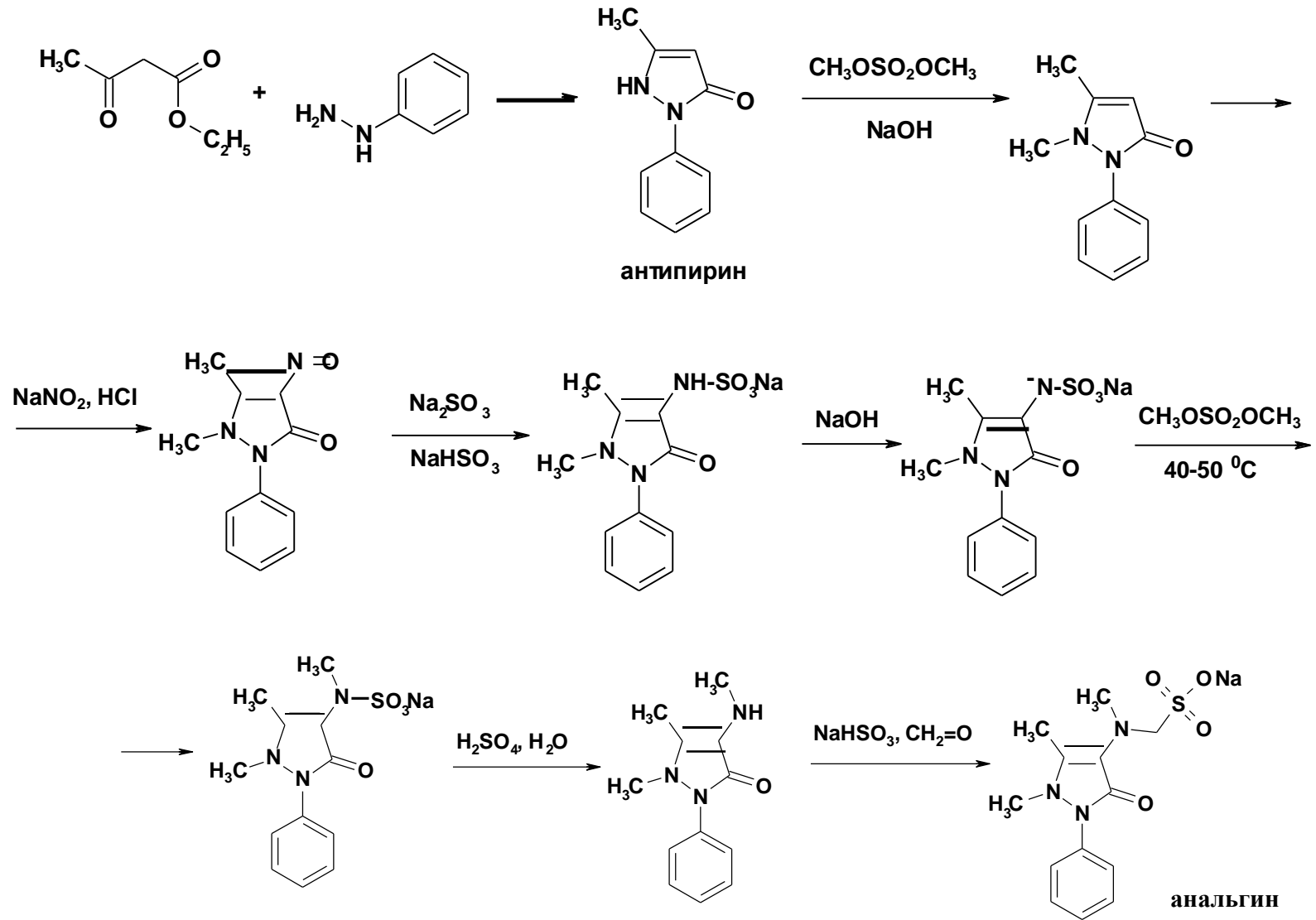


бутадион

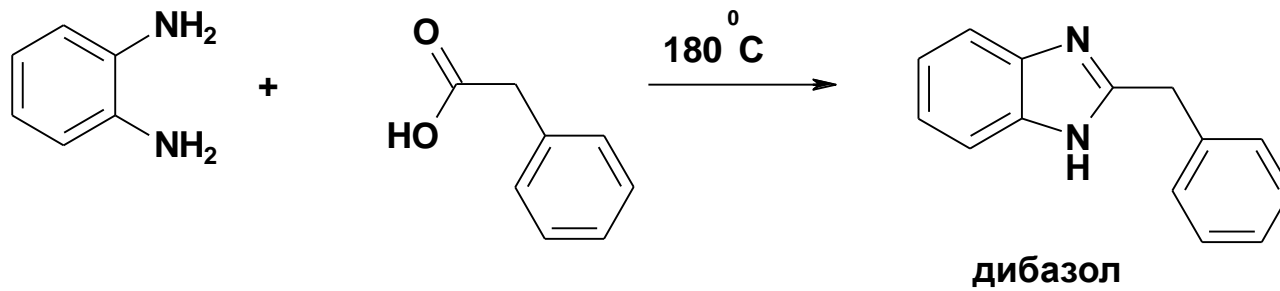
Бутадион (1.2-дифенил-4-н-бутил-3.5-пиразолидиндион) болып табылады салыстырмалы түрде простагландиндер биосинтезінің күшті ингибиторы. осыған байланысты ацетилсалицил қышқылы. Ревматизмді жедел түрде емдеу үшін қолданылады, жедел, субакуталық және созылмалы ревматоидты полиартрит, жұқпалы спецификалық емес полиартрит, Бехтерев ауруы, подагра, псориаз артрит, түйінді эритема, кіші хоррея.



АНАЛЬГИН СИНТЕЗИ



ДИБАЗОЛ



Гипотензивный препарат



Гистидин-маңызды амин қышқылы; әртүрлі органдарда кездеседі, карнозиннің құрамына кіреді, бұлшықеттердің азотты экстрактивті заты. Гистидин гидрохлориді гепатиттерді емдеуде қолдану үшін ұсынылған, асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасы.

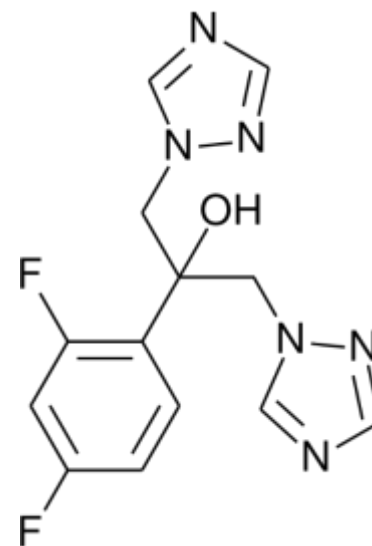
Сондай-ақ, препараттың пайдалы әсері туралы мәліметтер бар атеросклерозбен ауыратын науқастарда липопротеин алмасуына. Гистидиннің декарбоксилденуімен денеде гистамин түзіледі.



Димедрол (бензгидролдың β-диметиламиноэтил эфирінің гидрохлориді)

$((C_6H_5)_2CHOCH_2CH_2N(CH_3)_2 \cdot HCl$ - антигистамин, гистаминнен туындаған тегіс жиырылулардың алдын алады ішек және бронх бұлшықеттері, өткізгіштігінің жоғарылауы тамыр қабырғалары мен ісінудің дамуы; орталық жүйке жүйесіне депрессиялық әсер етеді.

Зеңге қарсы препараттар



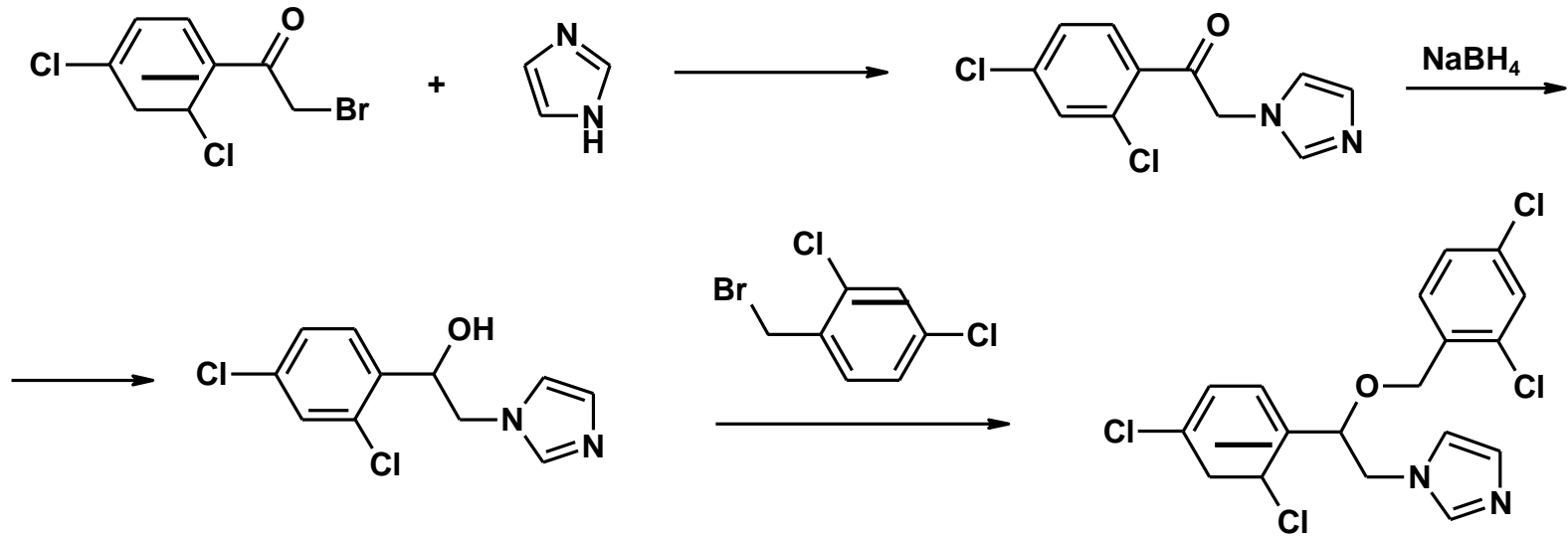
Флуконазол

емдеу үшін қолданылады және кандидоздың алдын алу және кейбір басқа микоздар

зең ауруларының көпшілігін жергілікті емдеуге арналған препарат



Миконазол синтезі



Кетоконазол

