

Гетероциклические соединения

- Азолы: классификация
- Общие подходы к синтезу
- Типичные свойства
- Важнейшие производные

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

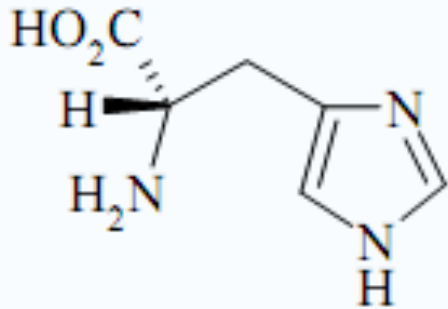
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

- Азолы: важнейшие представители

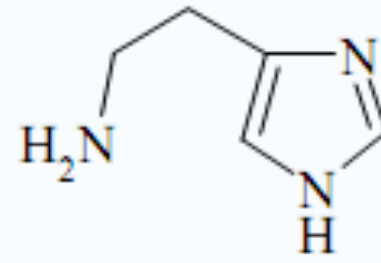
SZ Vars



ГИСТИДИН

SZ Vars

SZ Var

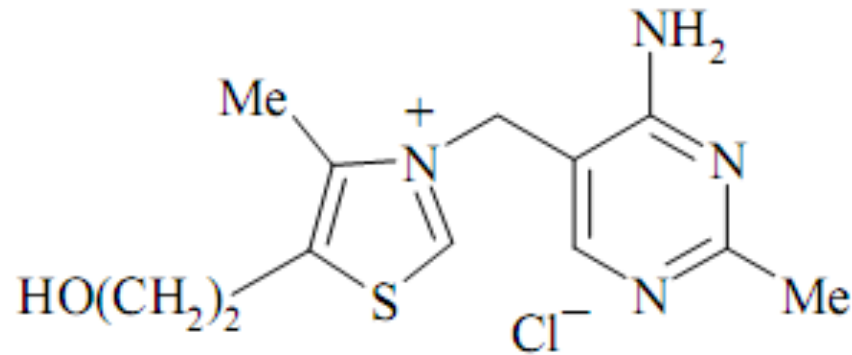


ГИСТАМИН

SZ Varsadze's lectures

SZ Varsadze's lectures

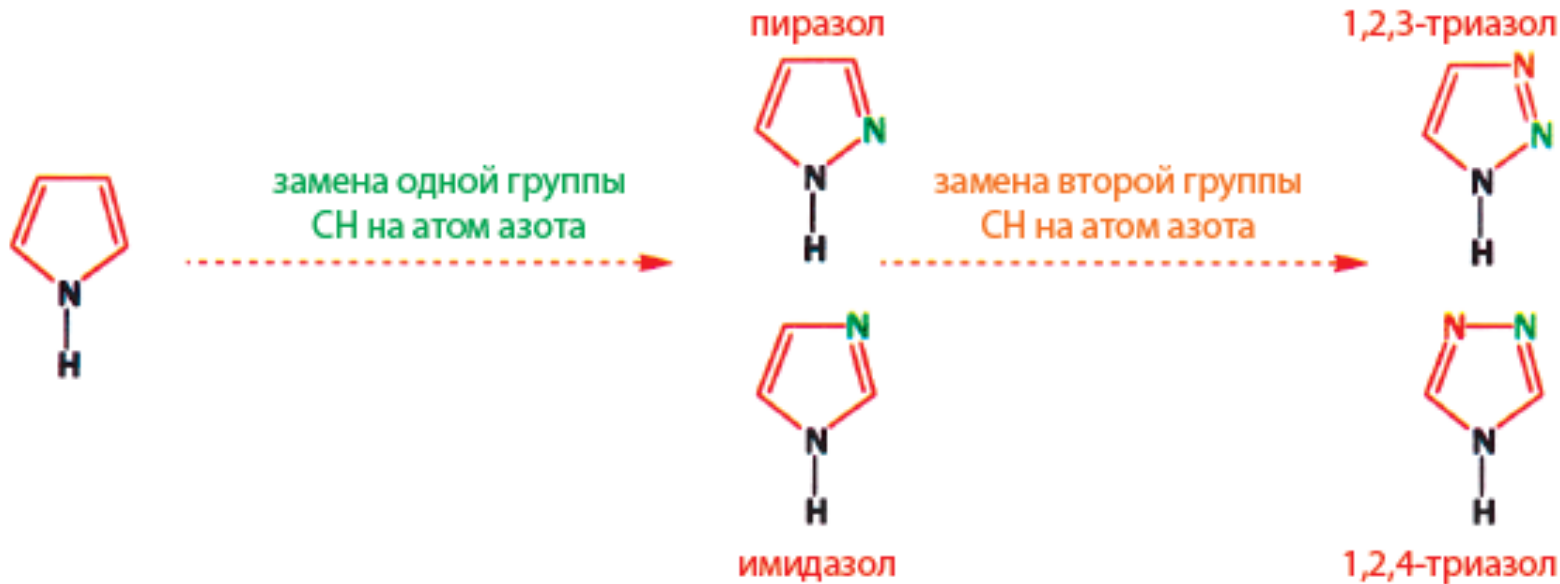
SZ Va

тиамин (витамин В₁)

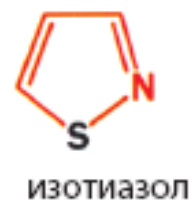
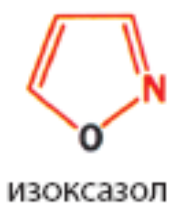
SZ Va

SZ Varsadze's lectures

• Азолы: классификация, номенклатура

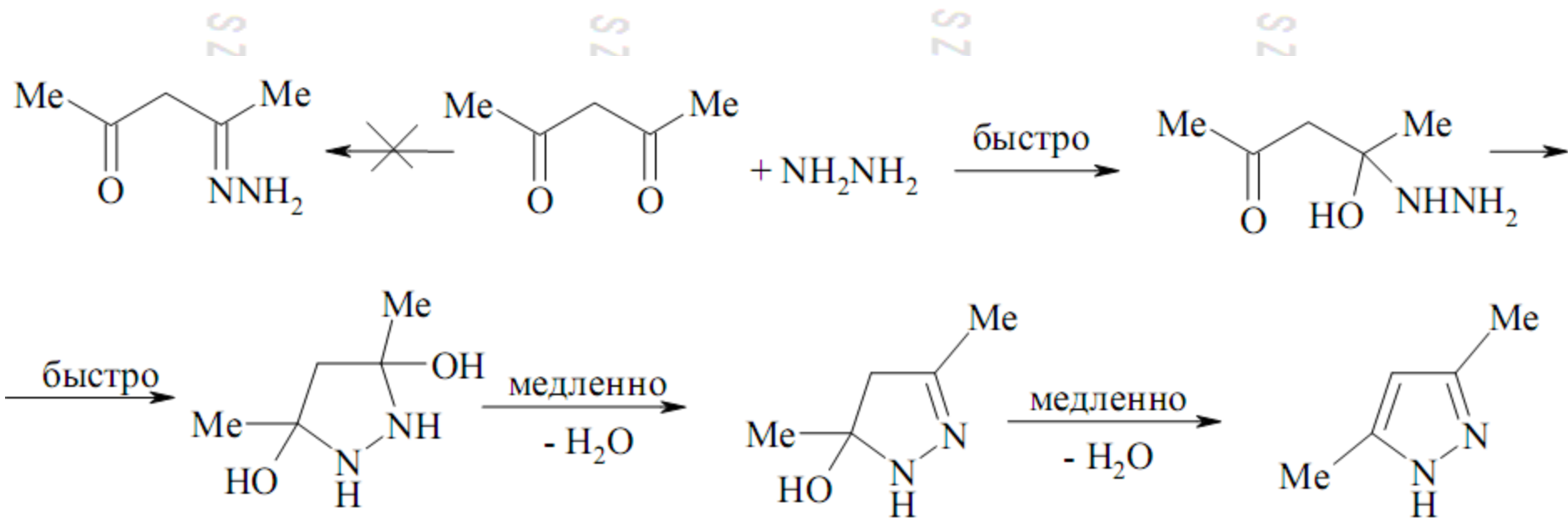
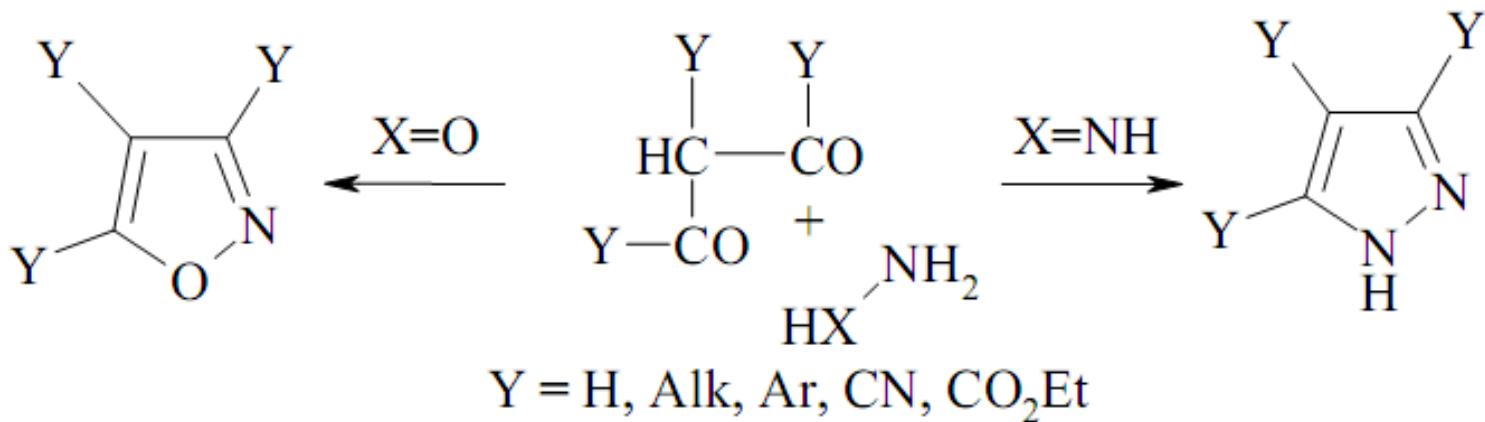


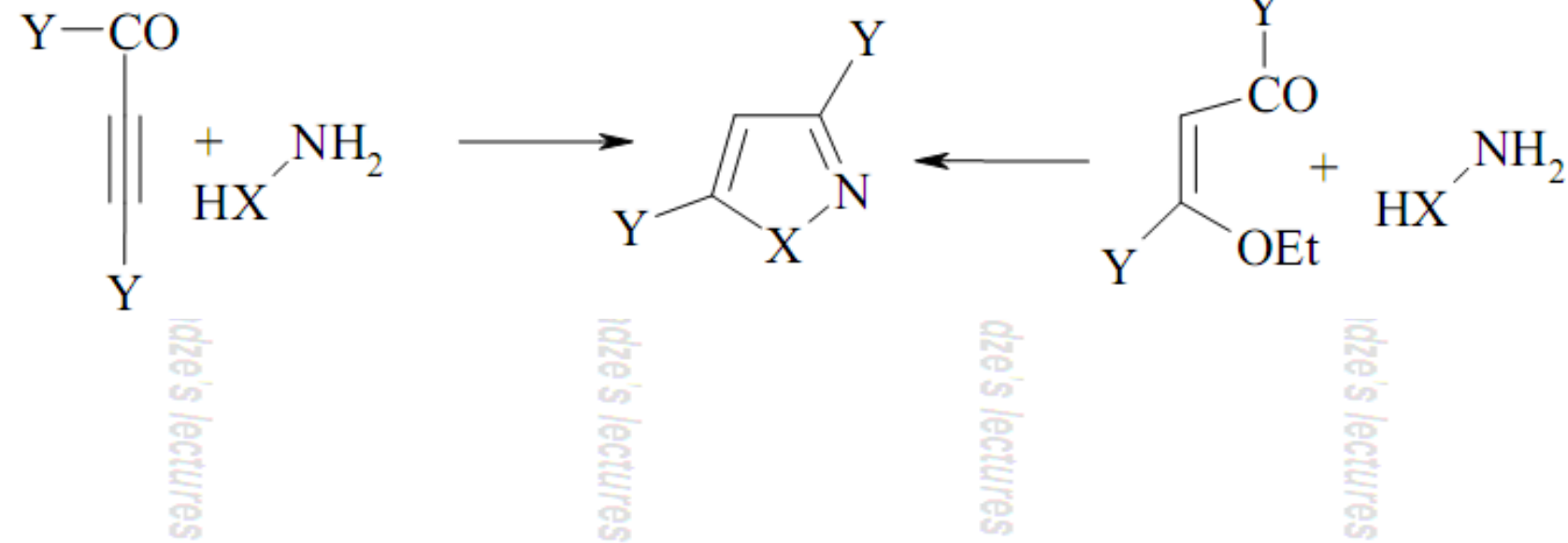
arsadze's lectures



arsadze's lectures

• 1,2-Азолы: синтез

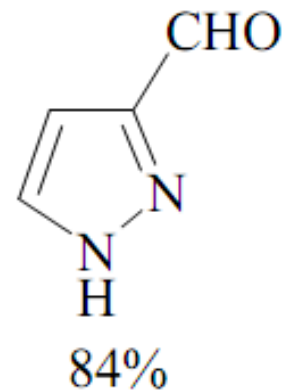
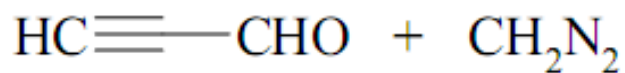




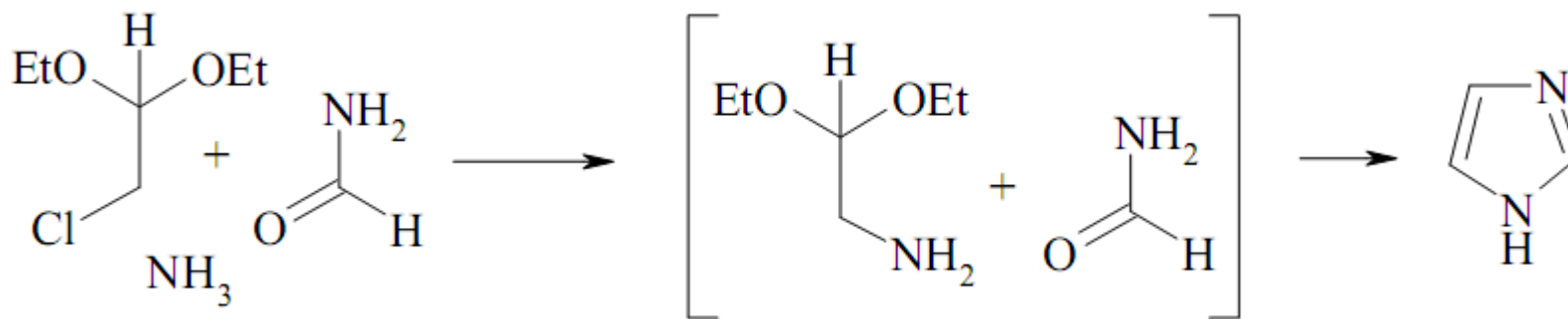
• 1,2-Азолы: синтез

- 1,2-Азолы: синтез

1,3-Диполярное циклоприсоединение (Пехман, 1898 г.)

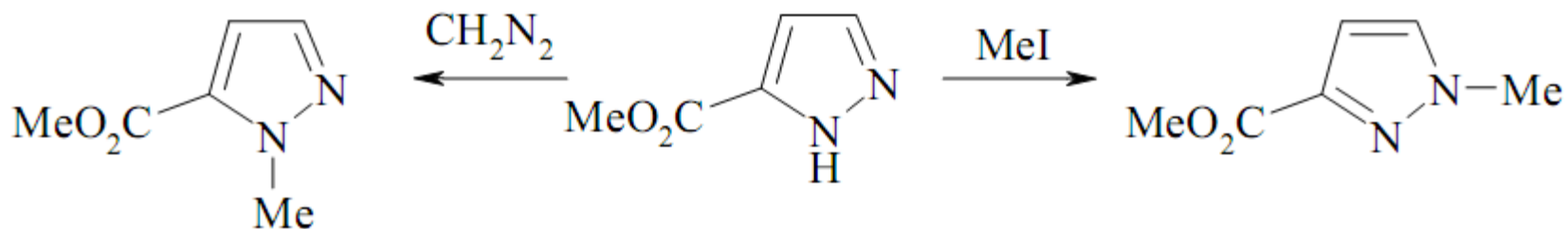


• 1,3-Азолы: синтез



• Пиразол: алкилирование

Трудно указать направление



S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

tsadze's lectures

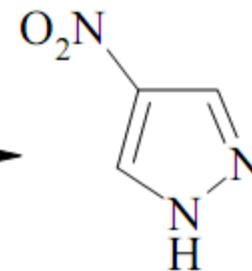
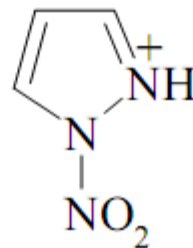
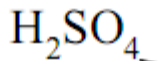
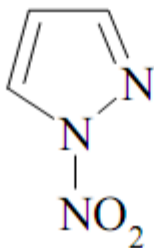
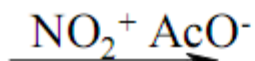
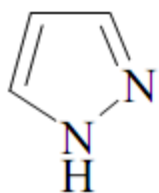
tsadze's lectures

tsadze's lectures

tsadze's lectures

- Пиразол: электрофильное замещение

Идет с трудом по положению 4:



- Имидазол: прототропия, кислотность, основность

SZ Vatsadze's lectures

SZ Vatsadze

SZ Vatsadze

SZ Vatsadze's lectures



два идентичных таутомера
имидазола

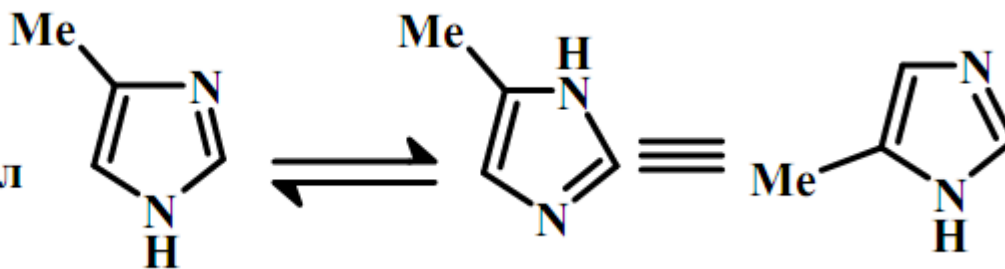
SZ V

SZ V

SZ V

SZ V

4(5)-метилимидазол



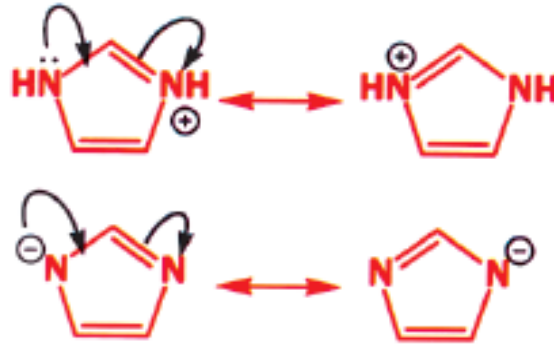
- Имидазол: прототропия, кислотность, основность

S Z Varsadze's lectures

S Z Vars

S Z Var

S Z Varsadze's lectures



S Z Vars

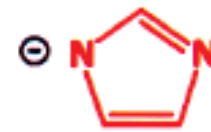
S Z Vars

S Z Vars

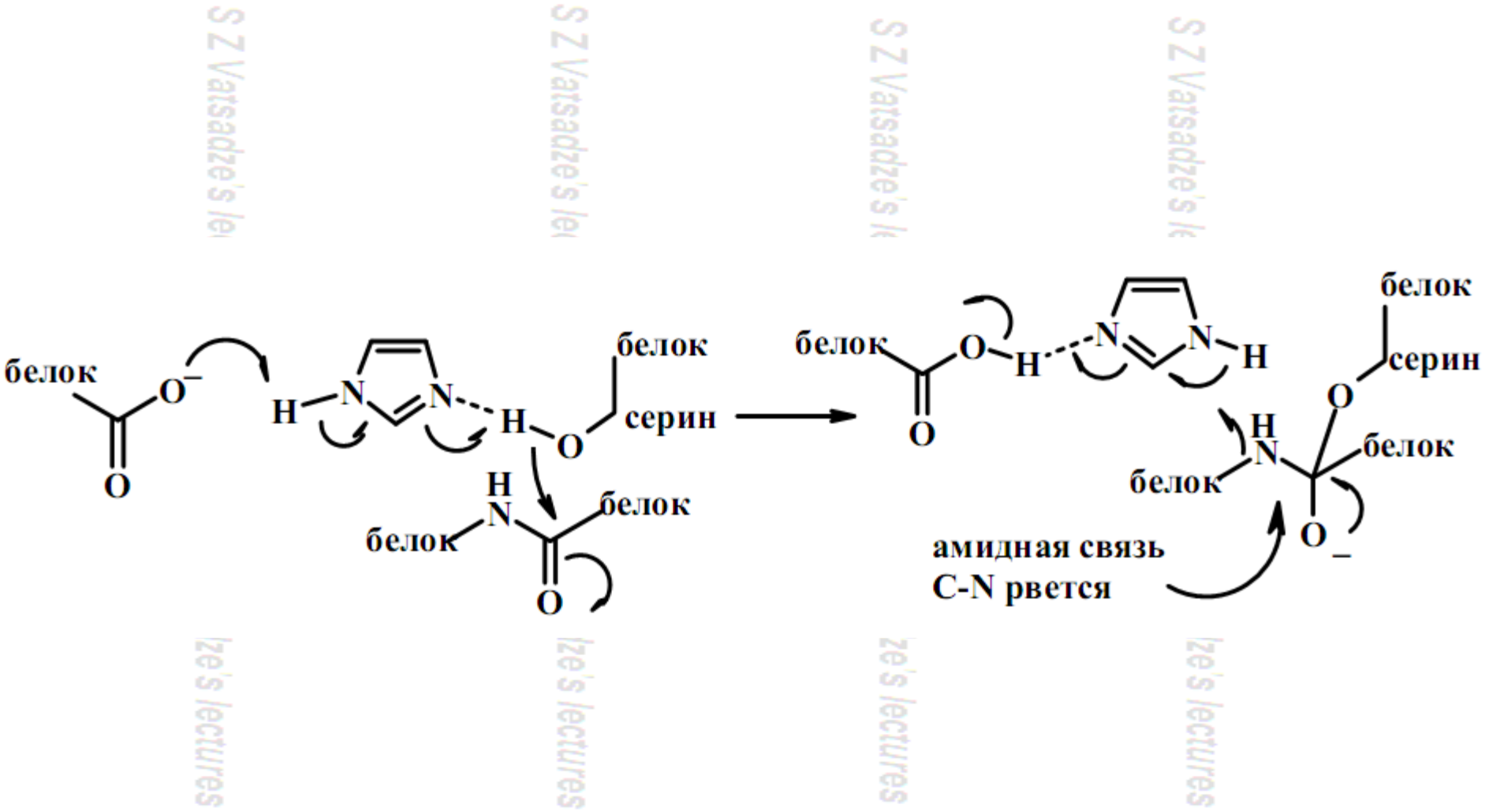
S Z Vars



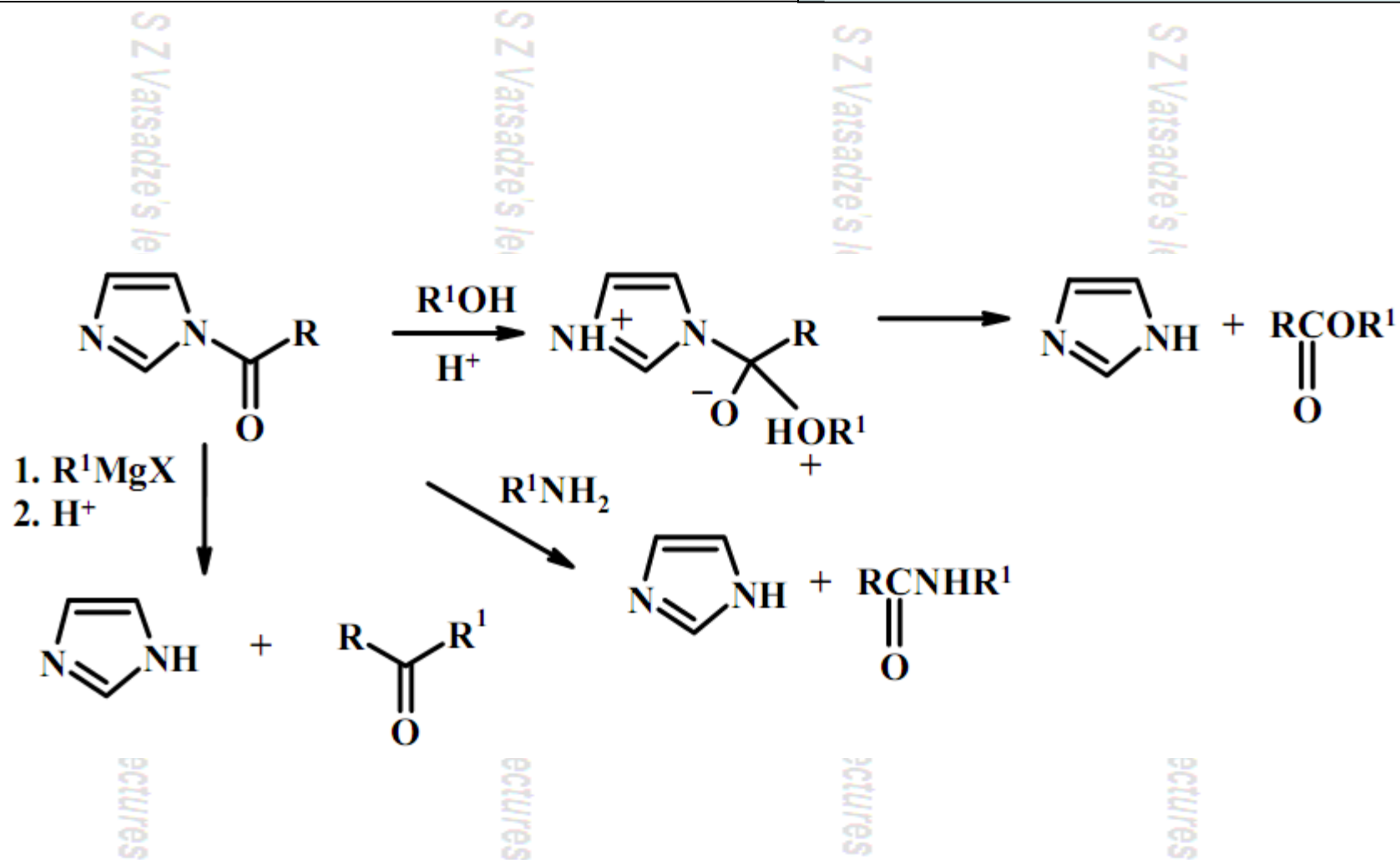
имидазол



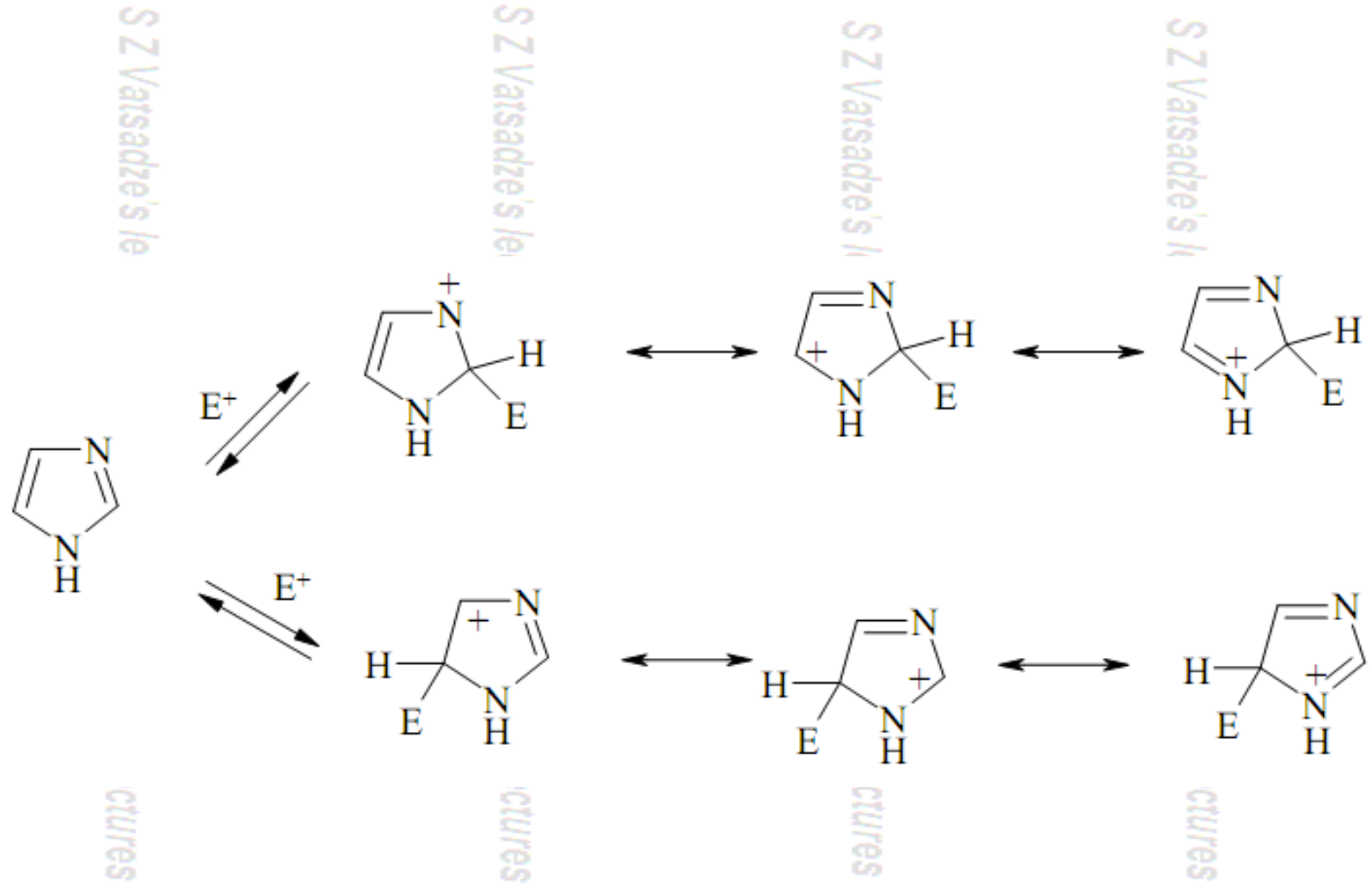
Имидазол: кислотность и основность



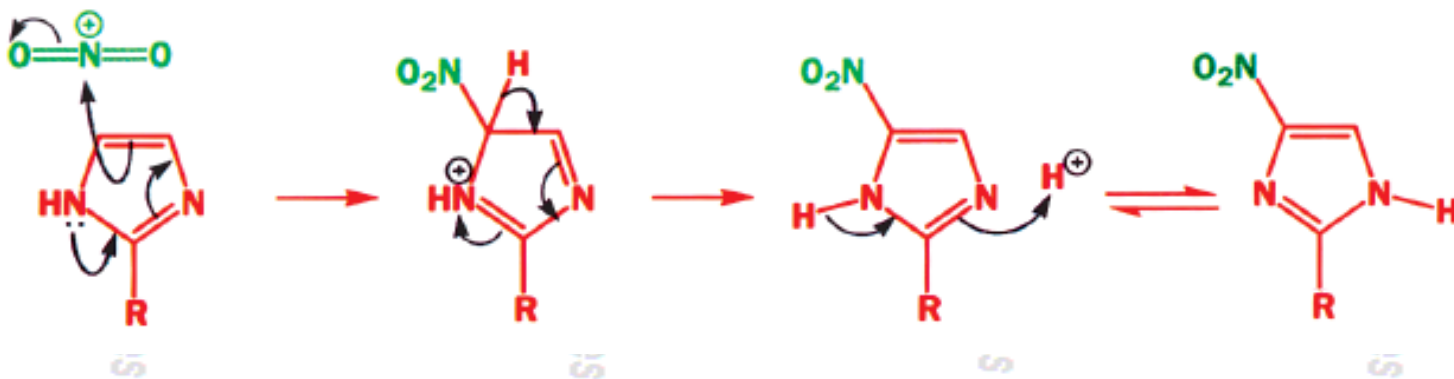
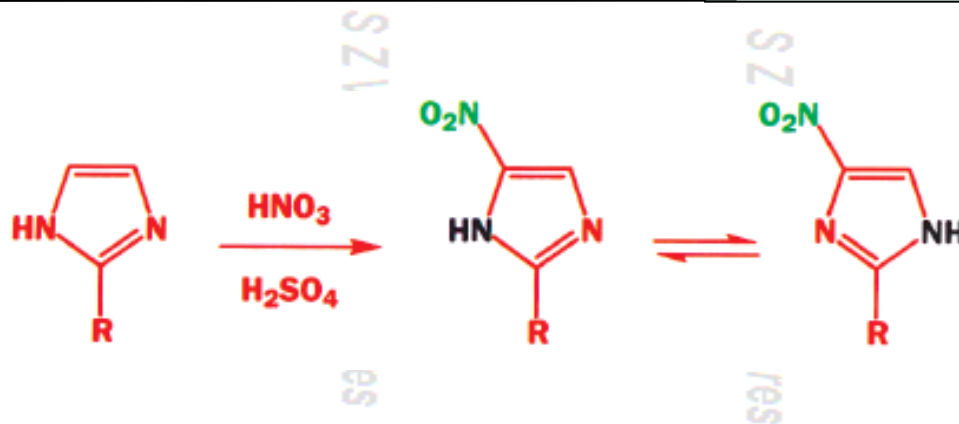
- Имидазол: ацильные производные



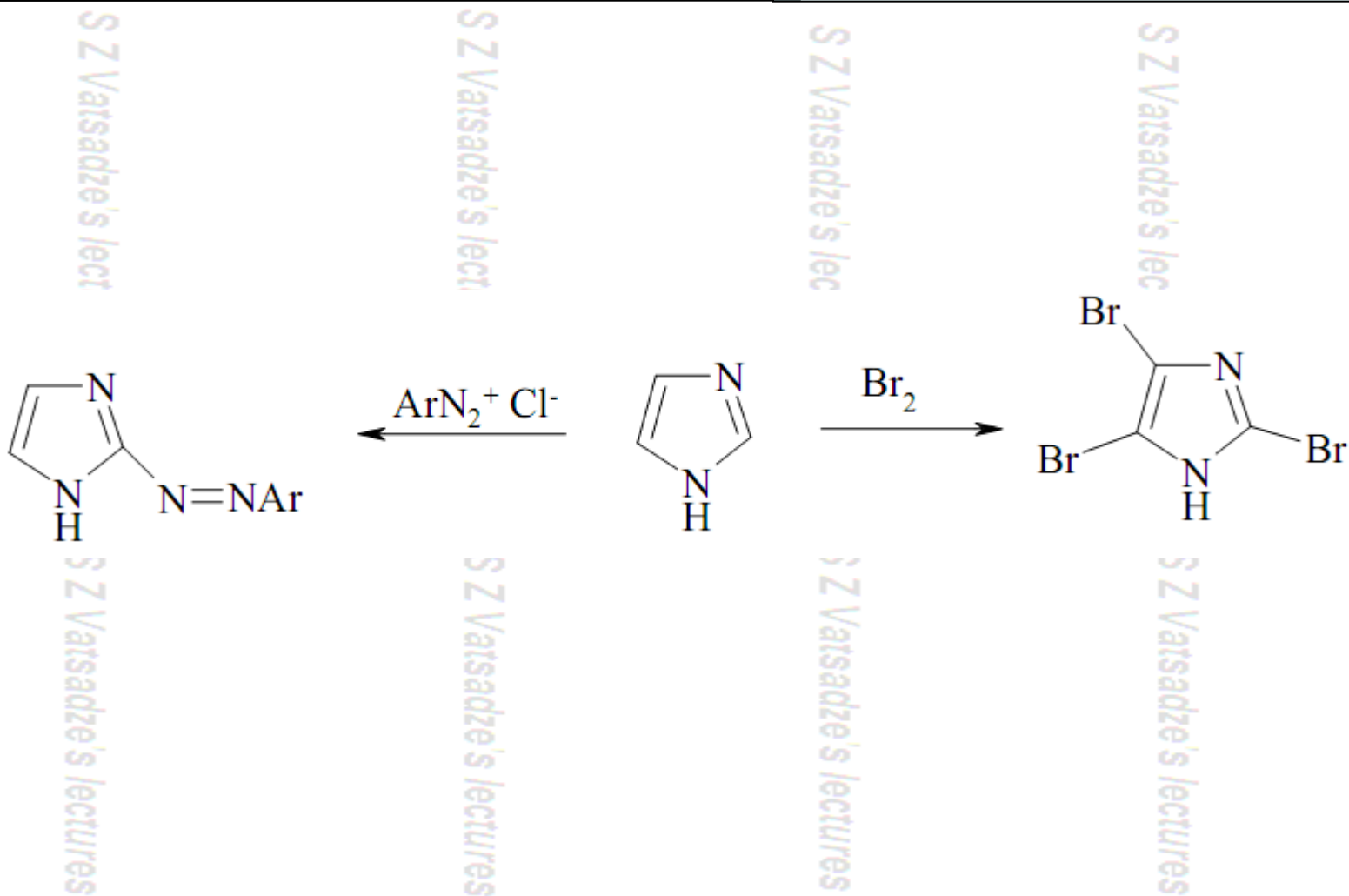
Имидазол: электрофильное замещение



- Имидазол: электрофильное замещение



- Имидазол: электрофильное замещение

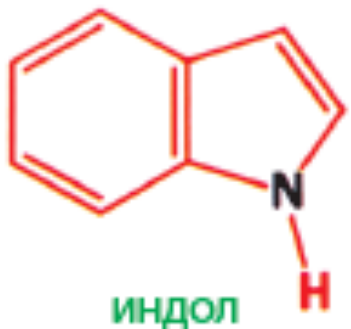


Гетероциклические соединения

- Бензоазолы и бензопиридины: классификация
- Индол
- Общие подходы к синтезу
- Типичные свойства
- Важнейшие производные
- Хинолин и изохинолин

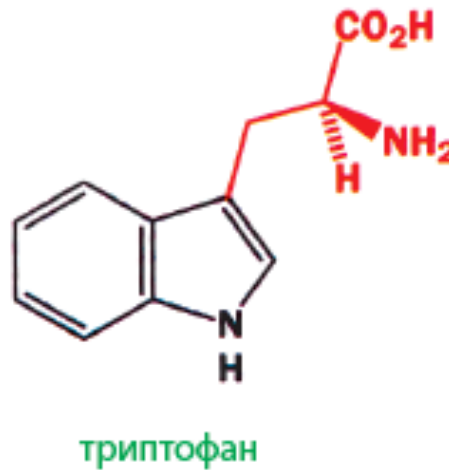
• Важные представители

S Z Var



S Z Vatsadze's lectures

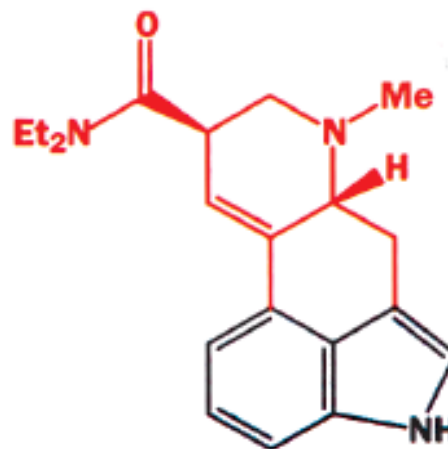
S Z



S Z Vatsadze's lectures

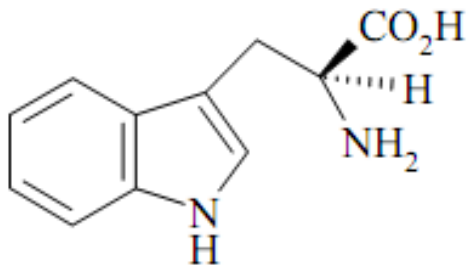
S Z Vatsadze's lectures

S Z

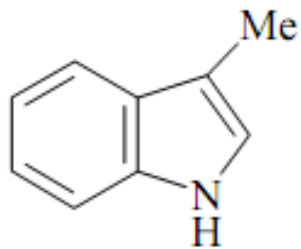


S Z

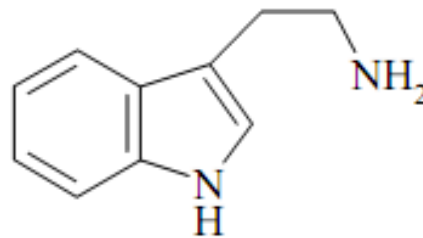
• Важные представители

S Z Vatsadze's lectu

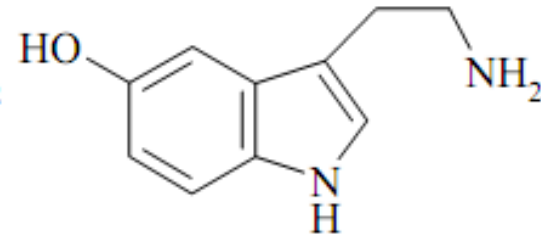
триптофан

*/atsadze's lectures**S Z Vatsadze's lectu*

3-метилиндол (скатол)

*Vatsadze's lectures**S Z Vatsadze's lect*

триптамин

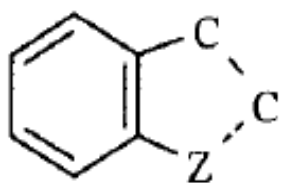
*/atsadze's lectures**S Z Vatsadze's lect*

серотонин

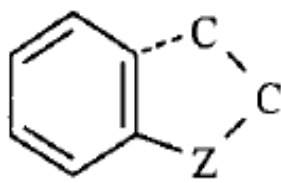
/atsadze's lectures

- Бензоазолы – общие подходы к синтезу

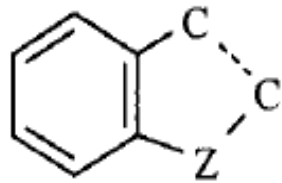
Наиболее удобным и распространенным методом построения индольного бицикла служит аннелирование пиррольного кольца к бензольному. Это определяется доступностью, стабильностью и возможностью получения разнообразных функциональных производных бензольного ряда (в основном производных анилина и их синтетических предшественников).



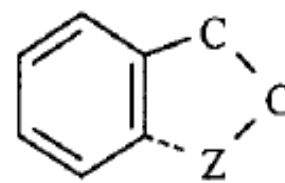
(10)



(11)



(12)

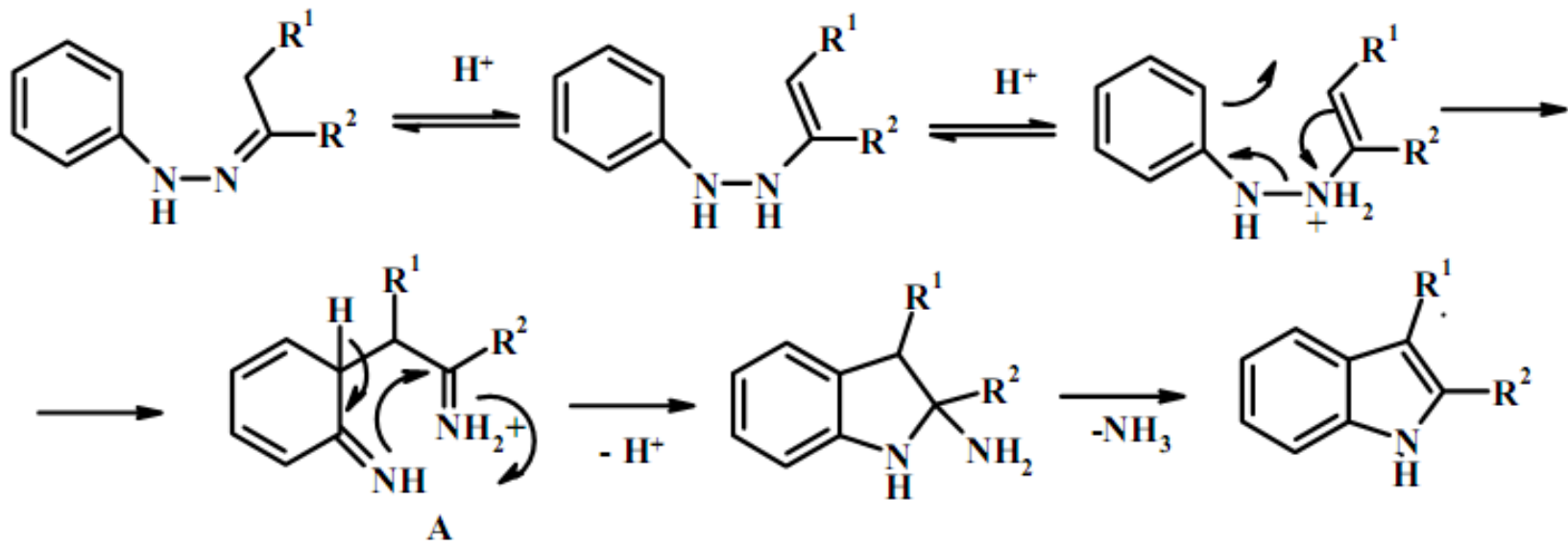
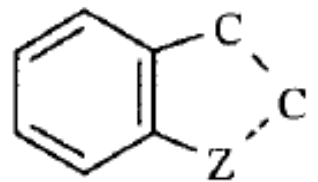


(13)

<i>Ring</i>	<i>Synthesis type</i>	<i>Synthesis name</i>
Indoles	(10)	Nenitzescu
	(10)	Reisert
	(11) ^a	Fischer
	(11)	Bischler
	(11)	Gassman
	(12)	Madelung
	(11)	Heck

• Синтез индолов по Фишеру

Синтез индолов по Фишеру (1883)



S Z Vatsadze's lecture

S Z Vatsadze's lecture

S Z Vatsadze's lecture

S Z Vatsadze's lecture

S

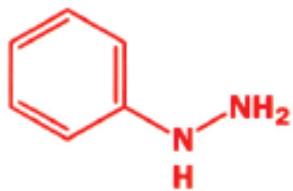
S

S

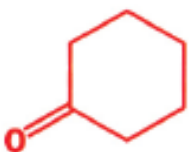
S

• Синтез индолов по Фишеру

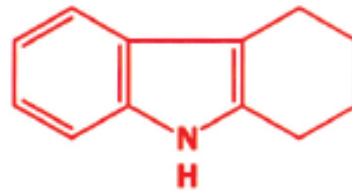
S Z Vatsadze's lectures



S Z Vatsadze

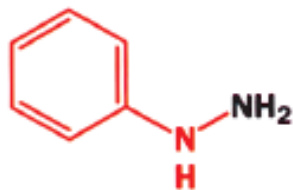


S Z Vatsadze



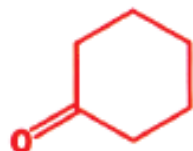
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures



фенилгидразин

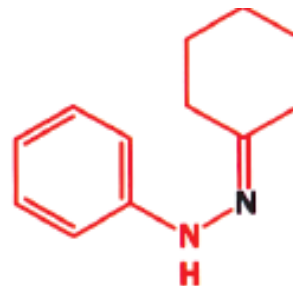
+



ures

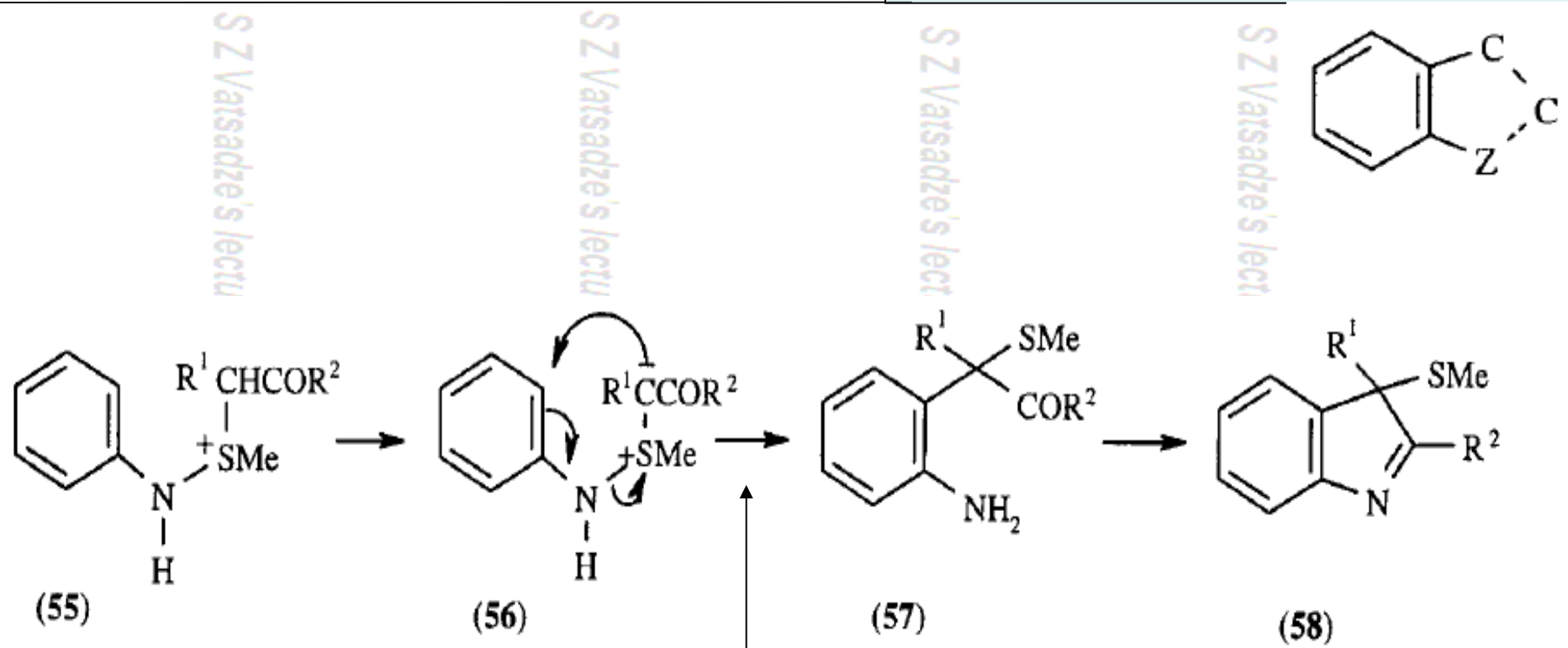


ures

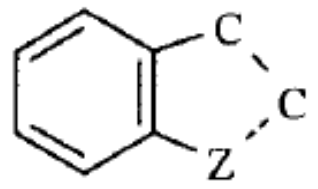


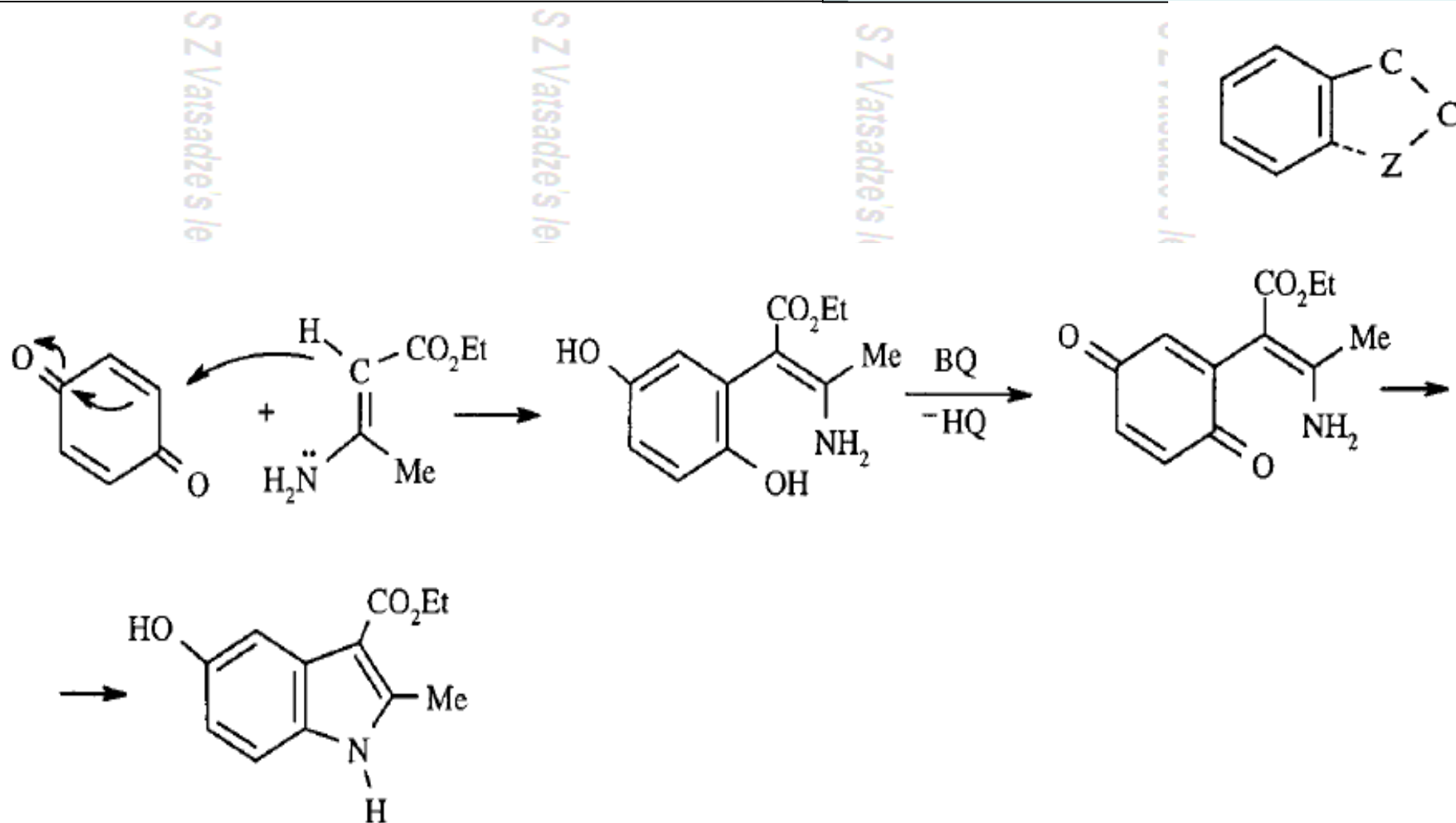
фенилгидразон циклогексанона

ures



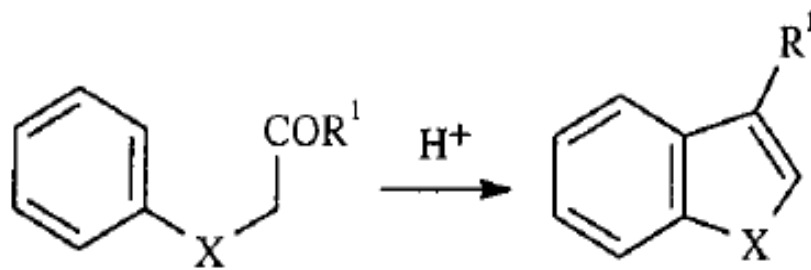
Сравните эту стадию со стадией перегруппировки в синтезе Фишера





Служит для получения важных 5-гидроксииндолов

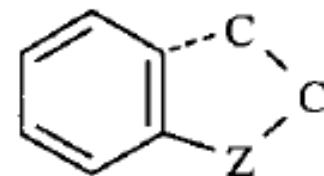
S Z Varsadze's lectures



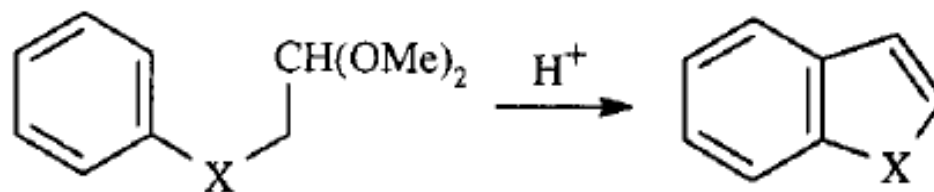
(51) X = NR, O, S

(52)

S Z Varsadze's lectures



S Z Varsadze's lectures

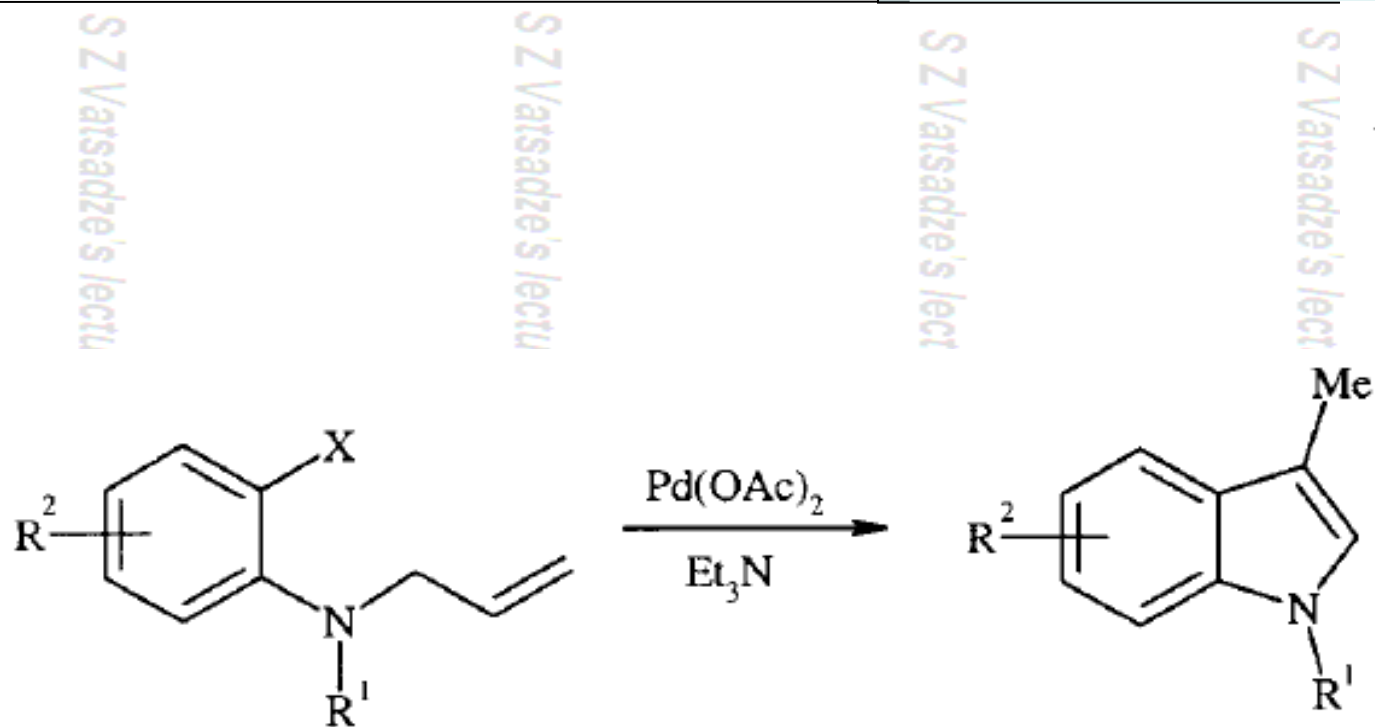


(53) X = NR, O, S, Se

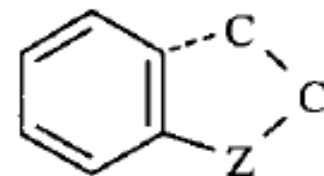
(54)

S Z Varsadze's lectures

• Синтез по Хеку



$\text{X} = \text{Br}, \text{I}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{SO}_2\text{Me} \text{ etc.}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{OMe}, \text{NO}_2 \text{ etc.}$



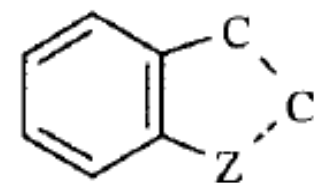
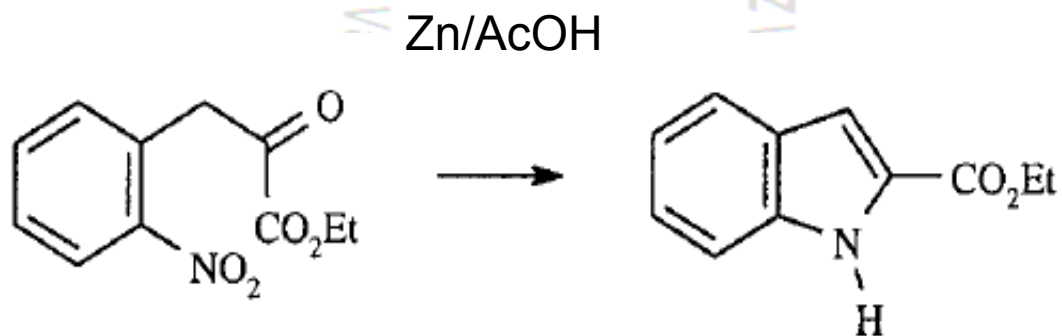
s/lectures

s/lectures

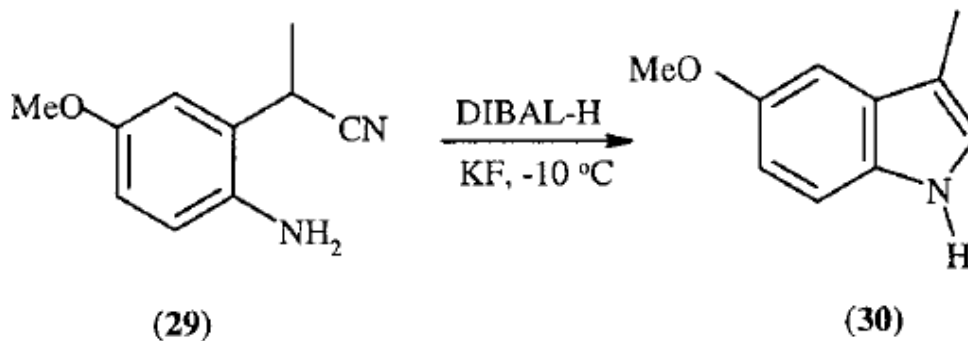
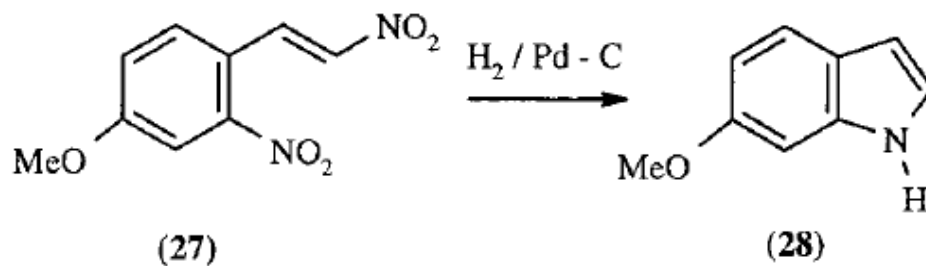
s/lectures

s/lectures

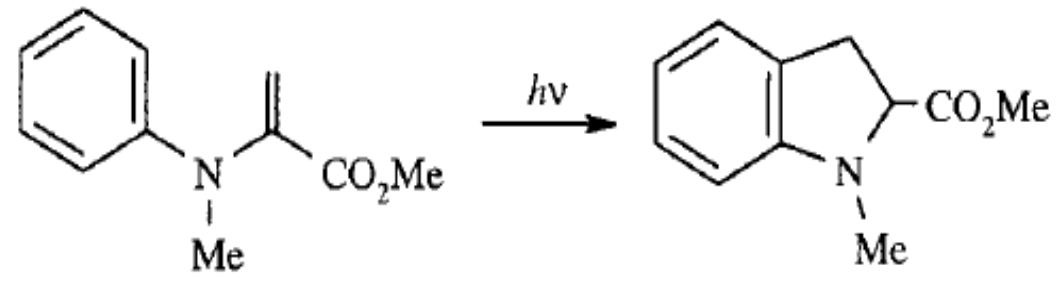
• Синтез Рейссерта



Аналоги:



S Z Varsadze's lectures



S Z Varsad

S Z Varsa

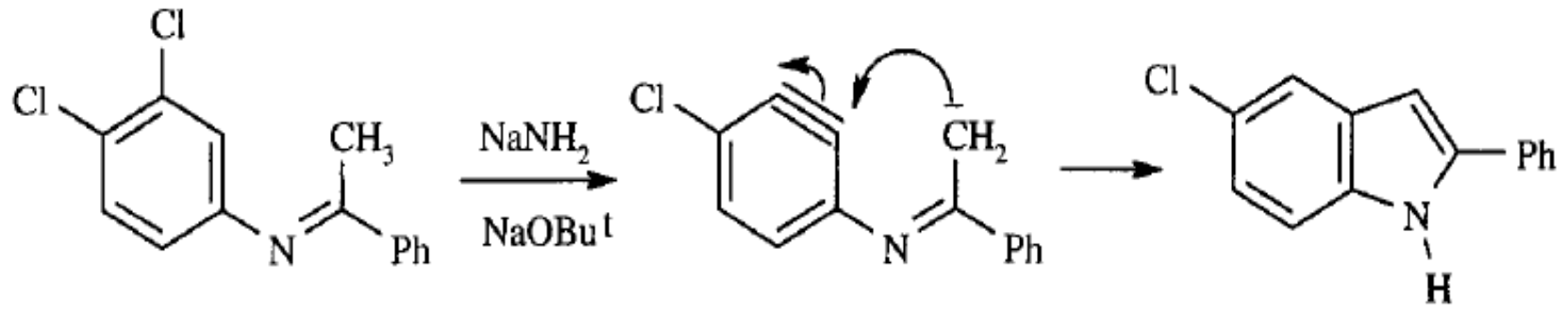
S Z Varsadze's lectures

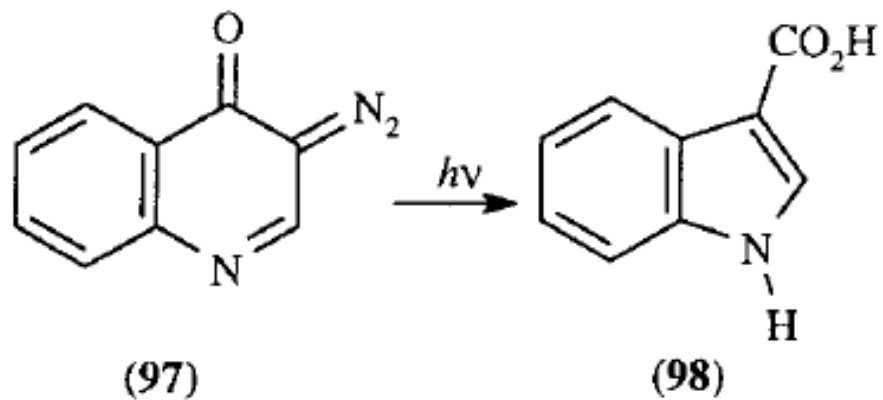
S Z

S Z

S Z

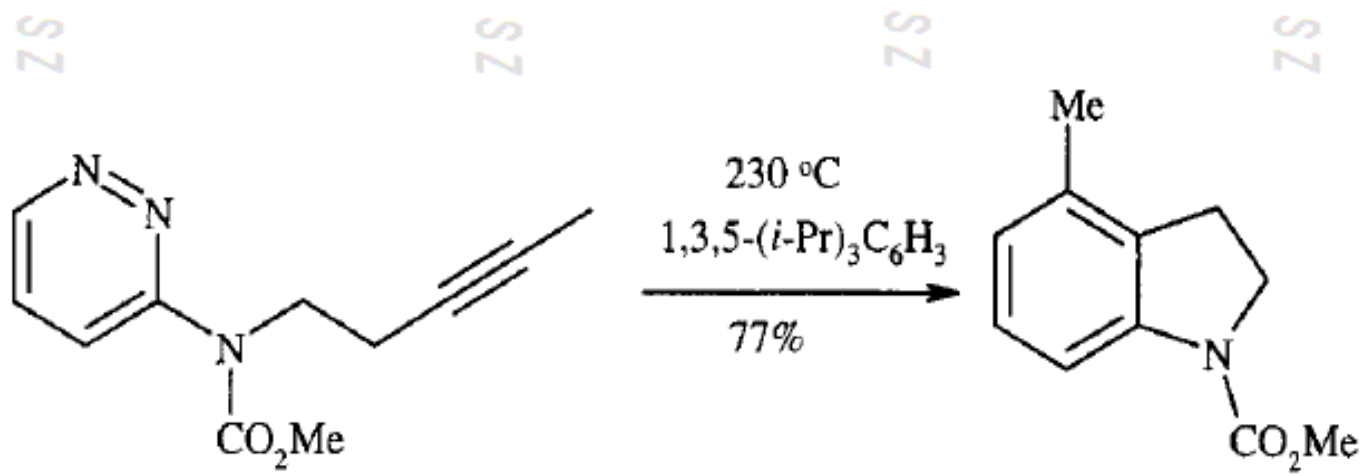
S Z





S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures



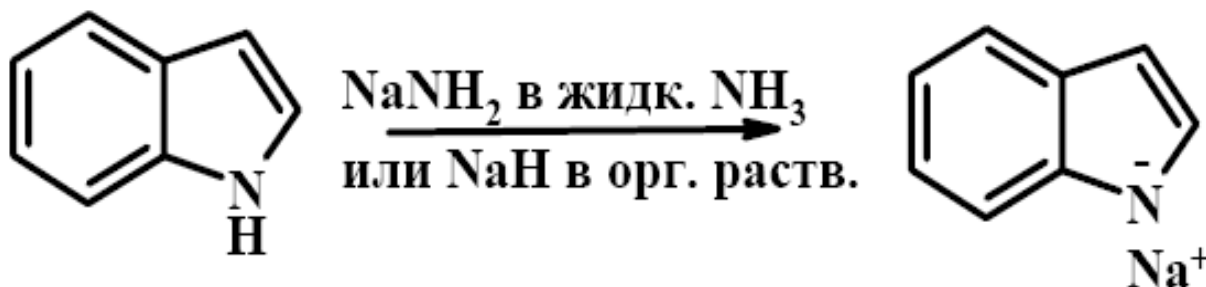
S Z

S Z

S Z

S Z

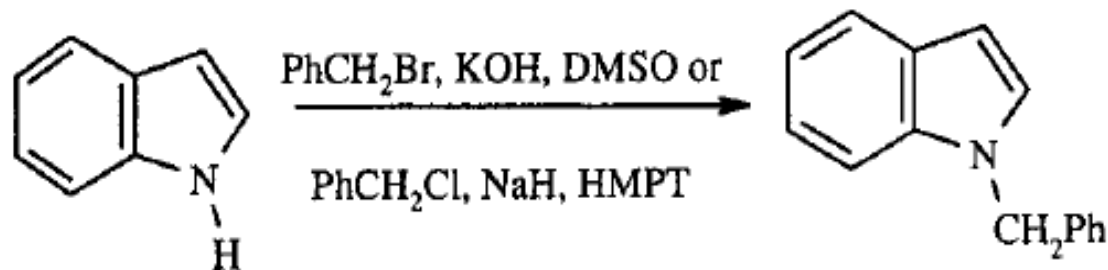
pK_a индола = 16.97 и -3.6 (по какому положению протонируется?
Какой димерный продукт может быть выделен?)



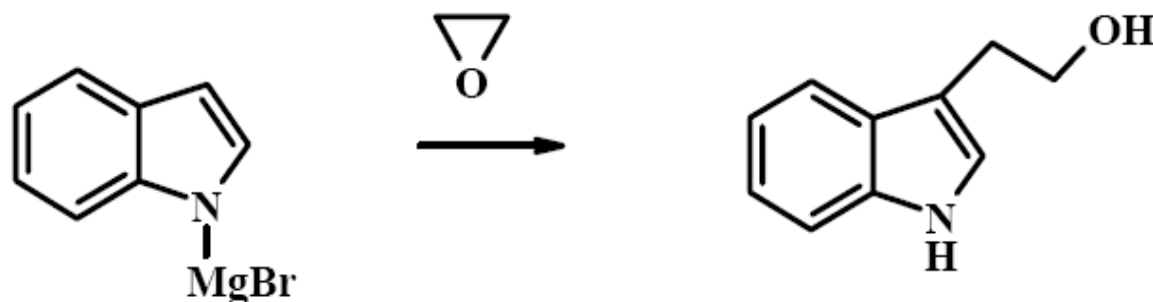
N-замещенные индолы литируются во 2-е положение, которое далее может быть функционализировано реакциями с электрофилами (ср. с пирролом)

• Кислотность индолов

Как и в случае пиррола, для ионных солей натрия и калия алкилирование идет по атому азота, особенно в случае жестких электрофилов. К такому же результату приводит использование диполярных апротонных растворителей, эффективно сольватирующих катион металла.

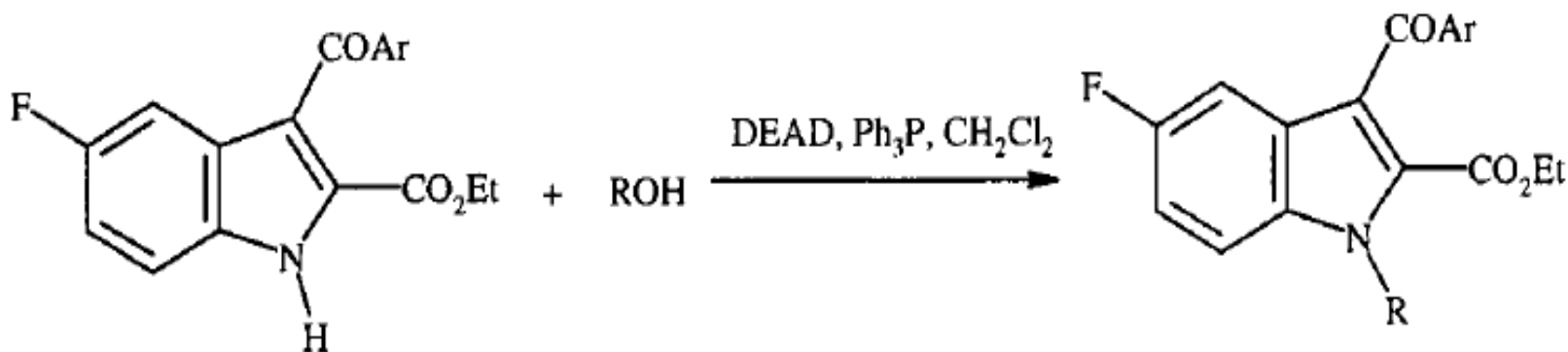


Соли лития и магния алкилируются по положению 3, например:

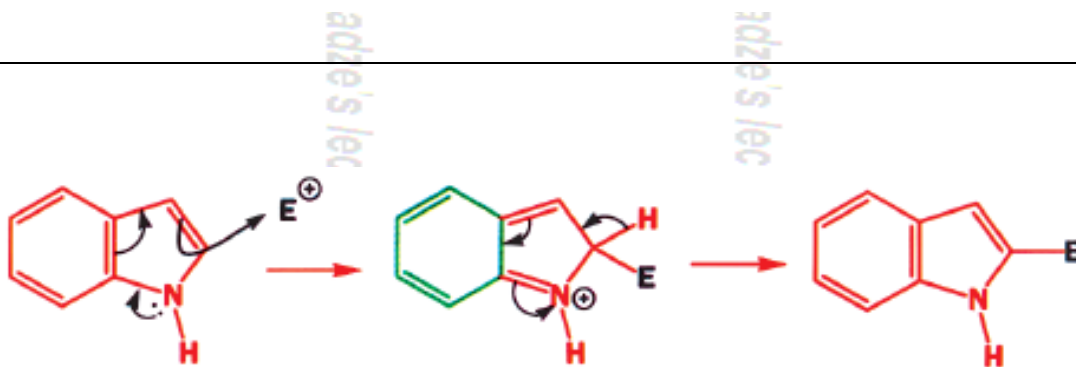
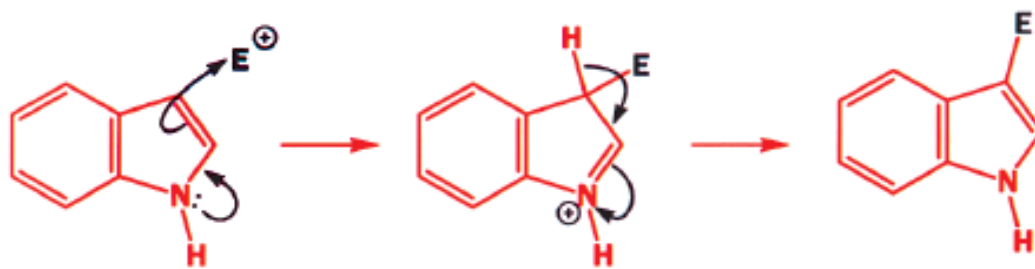
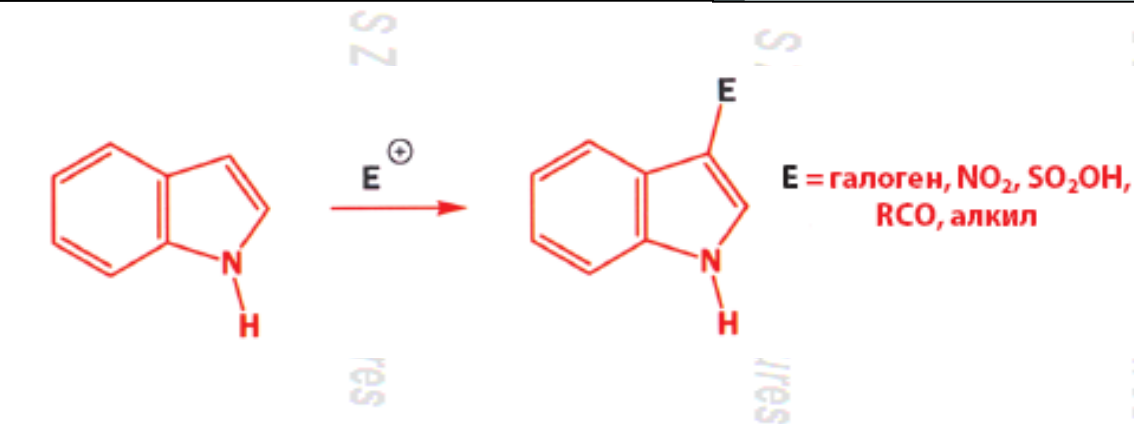


• Кислотность индолов

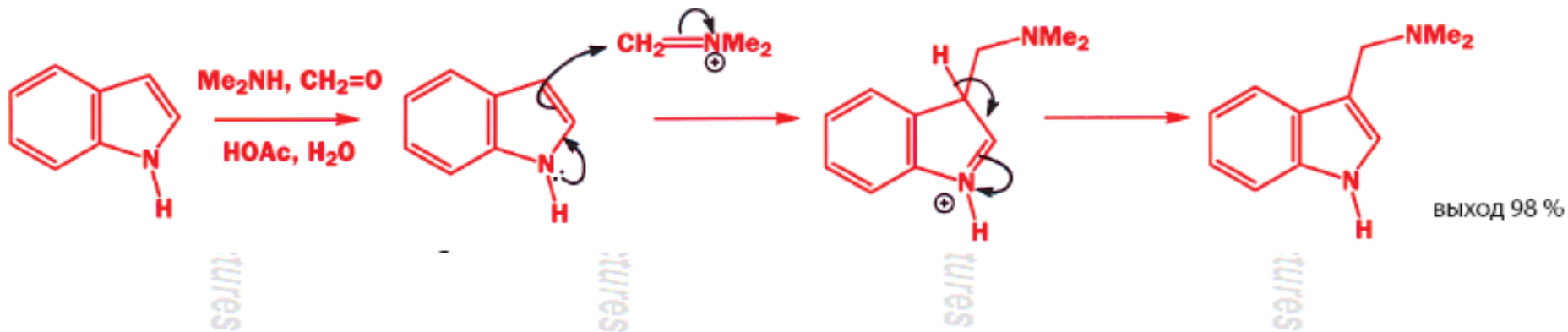
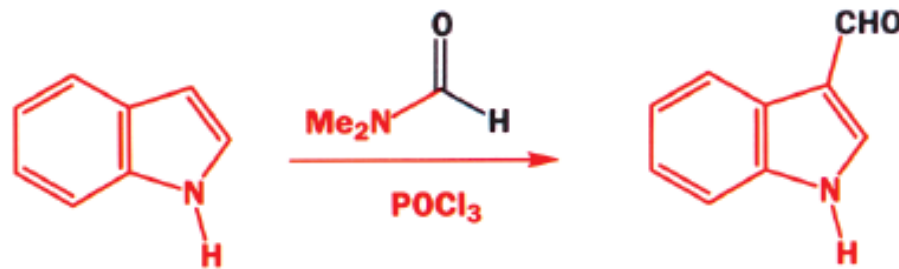
Для достаточно акцепторных индолов возможна реакция Мицунобу:



- Электрофильное замещение



- Электрофильное замещение



- Электрофильное замещение

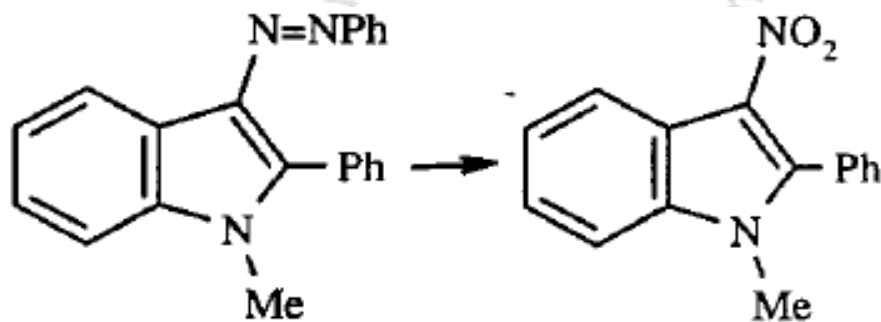
Реакции электрофильного замещения

Вступающая группа	Реагенты и условия
NO ₂	PhCONO ₂
Br	N-бромсукцинимид, CCl ₄ , 80°C
Cl	N-хлорсукцинимид, MeOH, 20°C
CHO	Me ₂ NCHO, POCl ₃ , 25-30°C
COMe	Ac ₂ O, нагревание
CH ₂ CH ₂ NO ₂	CH ₂ =CHNO ₂ , 0-20°C
CH ₂ CH ₂ COMe	CH ₂ =CHCOMe, AcOH, Ac ₂ O, 100°C
CH ₂ NMe ₂	CH ₂ O, Me ₂ NH, AcOH, 20°C
N=N-Ph	PhN ₂ ⁺ Cl ⁻ , водн. KOH, 0°C
SO ₃ H	Pu · SO ₃ , нагревание

Группы вводятся в 3-е положение. При наличии заместителя в 3-м положение первоначальная атака все равно идет на это положение!

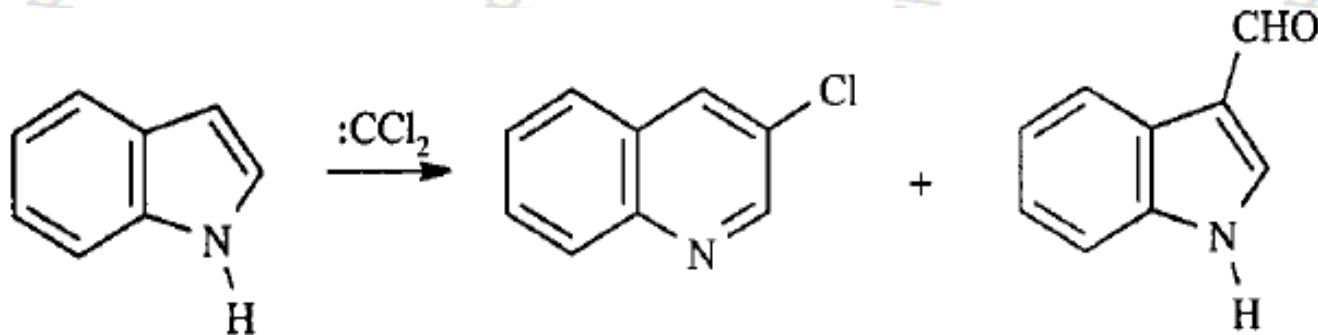
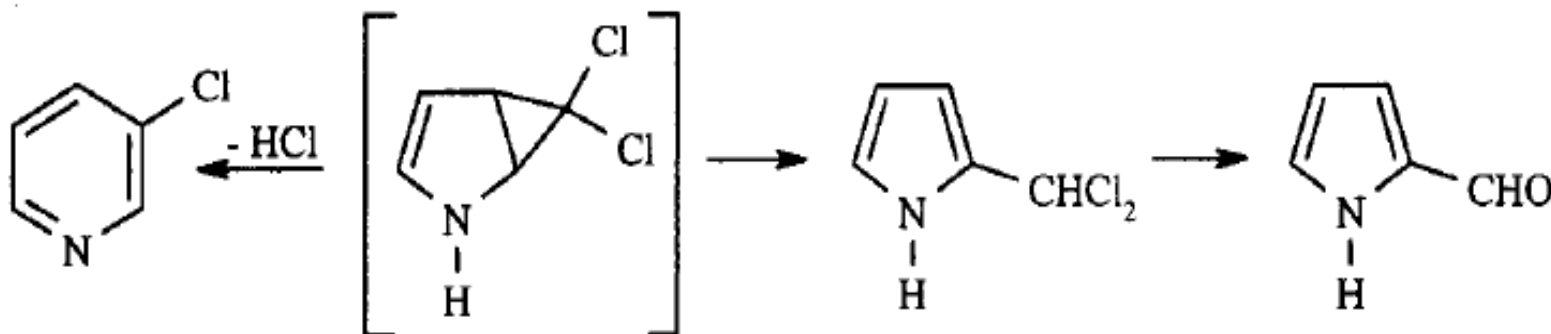
- Электрофильное замещение

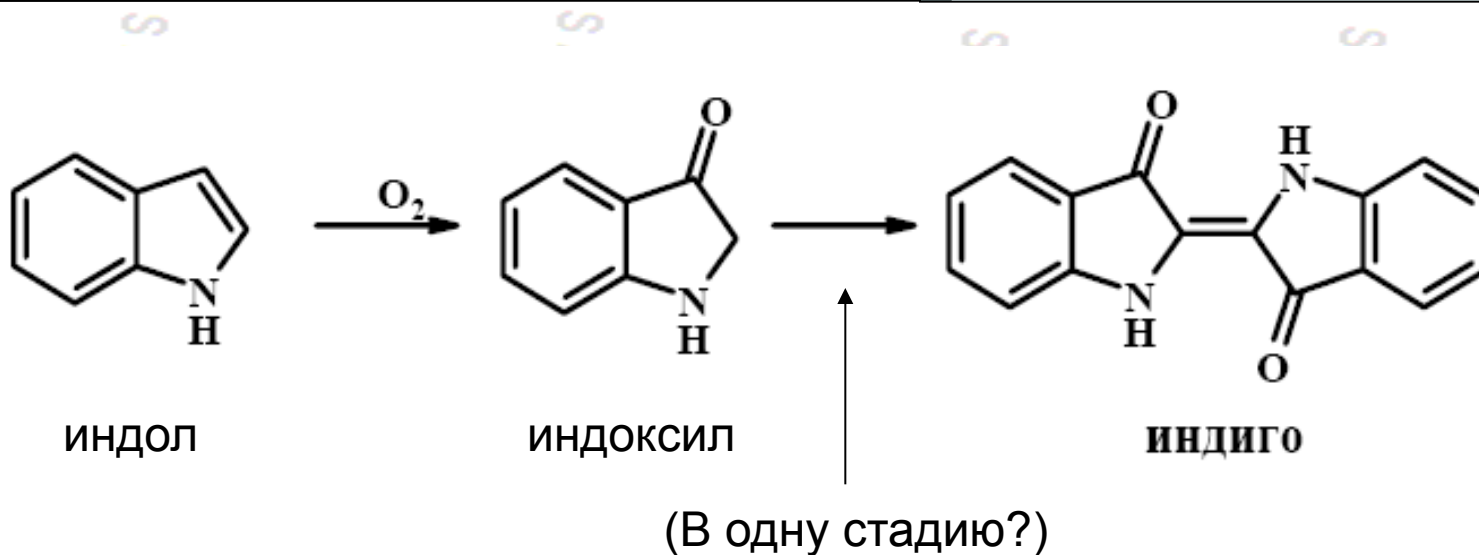
Ипсо-замещение – при комнатной температуре в азотной к-те



- Электрофильное замещение

Реакция с дихлоркарбеном

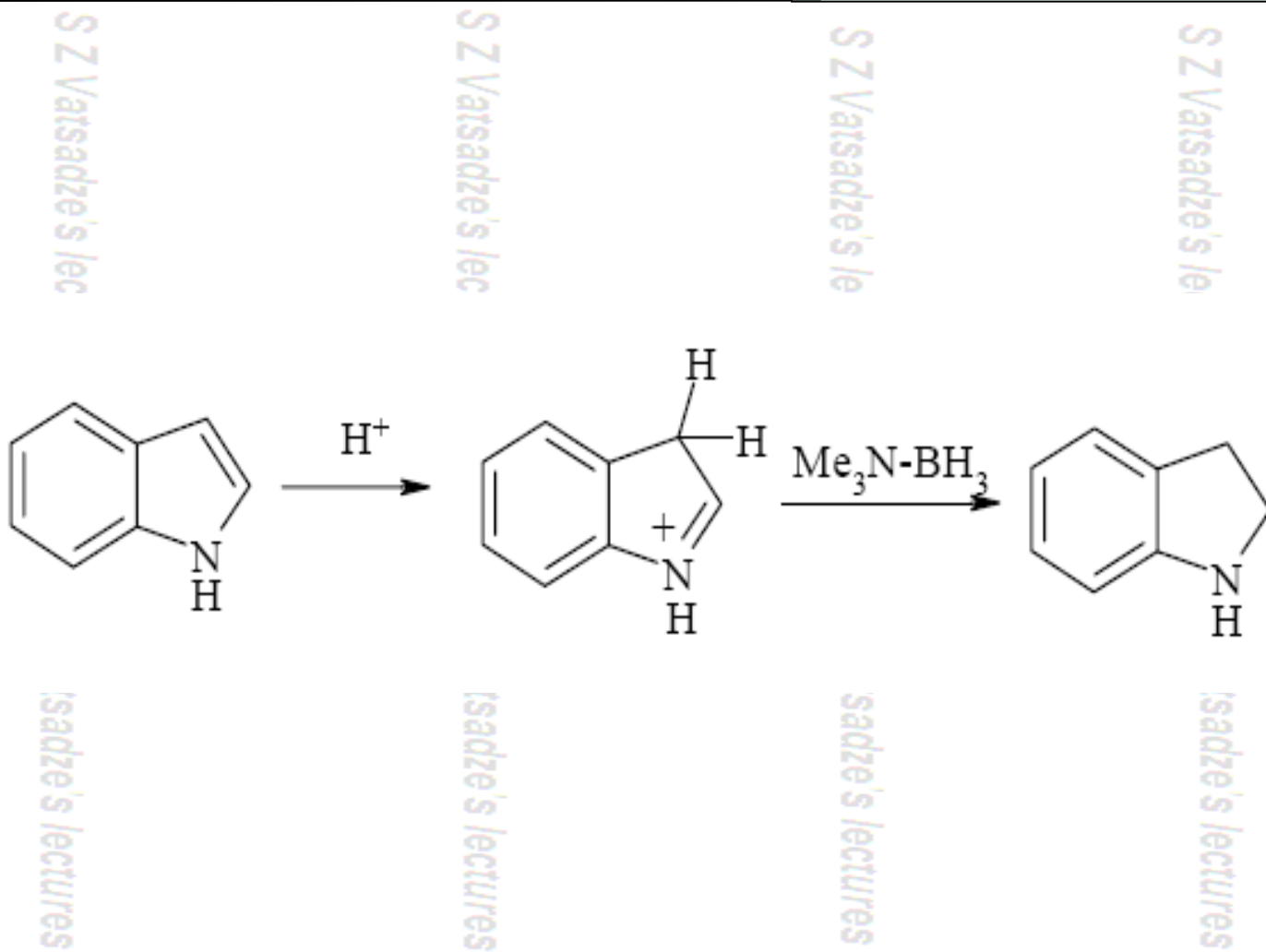




Синтез изатина:

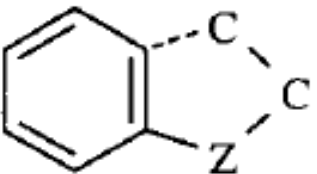


• Восстановление



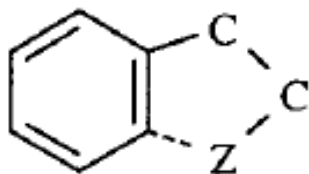
- Синтез по Хеку

S Z Varsadze's lectures



S Z Varsadze

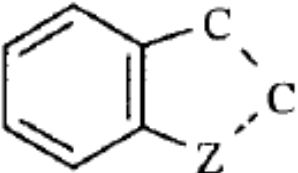
S Z Varsadze's lectures



S

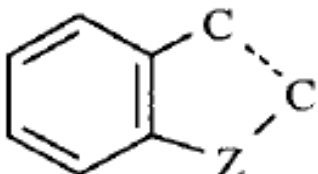
tures

S Z Varsadze's lectures



S Z Varsad

S Z Varsadze's lectures



S Z Varsadze's lectures