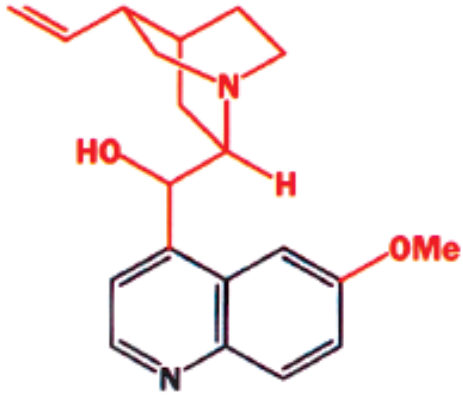


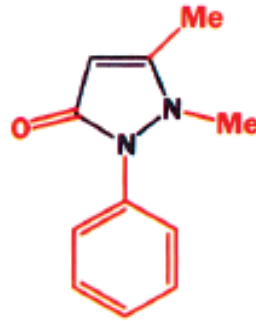
Гетероциклические соединения

- Классификация
- Электронное строение
- Общие подходы к синтезу
- Типичные свойства
- Важнейшие производные

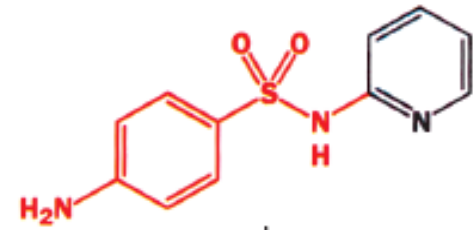
• Примеры важных гетероциков



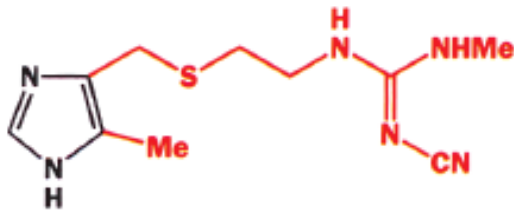
хинин



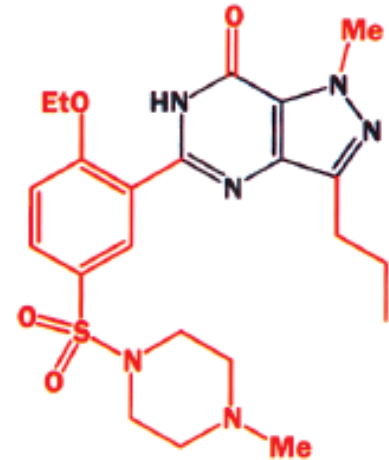
антипирин



сульфапиридин

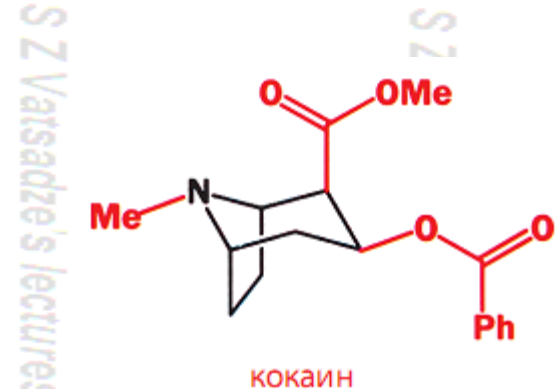
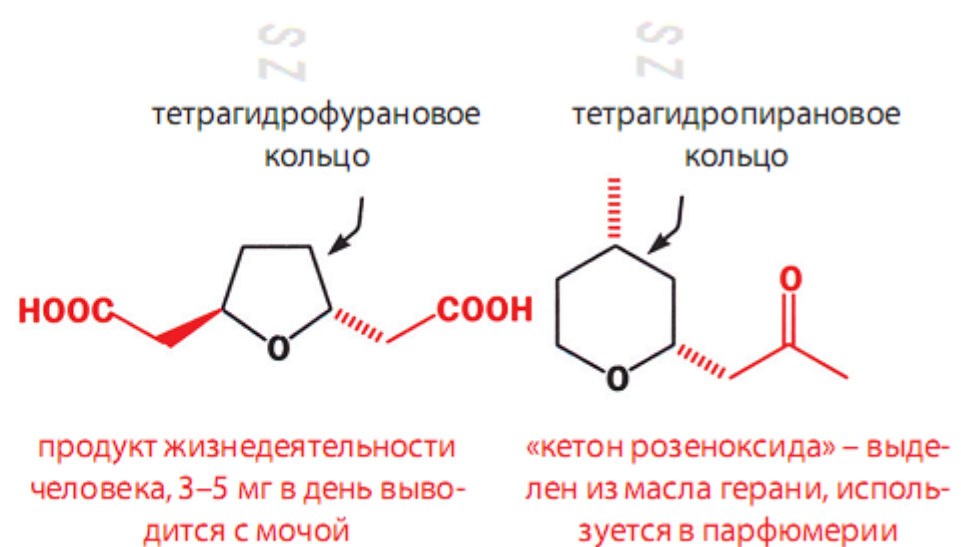
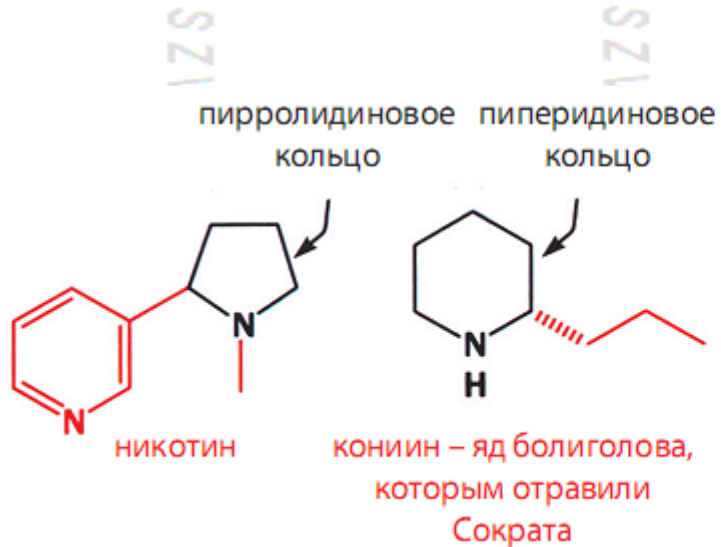


тагамет



виагра

Гетероциклы в природе



- Классификация, номенклатура

S Z Varsadze's

1. Имидазол

Наиболее важный пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота

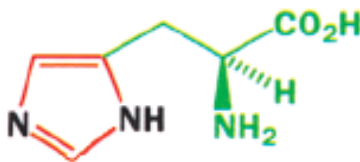


имидазол

Varsadze's lectures

S Z Varsadze's

Часть аминокислоты гистидина, который встречается в белках и играет очень важную роль в механизме действия ферментов

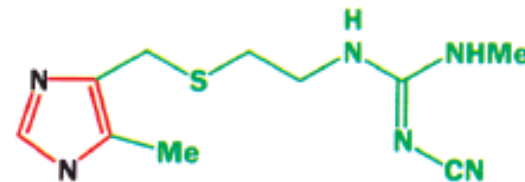


аминокислота гистидин

Varsadze's lectures

S Z Varsadze

Замещенный имидазол – существенная составляющая противовоспалительного препарата циметидин



противовоспалительный препарат циметидин (тагамет), селективный миметик гистидина

Varsadze's lectures

S Z Varsadze

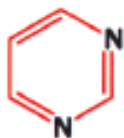
Varsadze's lectures

- Классификация, номенклатура

S Z Vatsadze's /e

2. Пиримидин

наиболее важный шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота

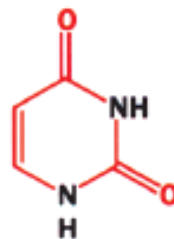


пиримидин

es

S Z Vatsadze's /e

Три замещенных пиримидина входят в состав ДНК и РНК, например урацил

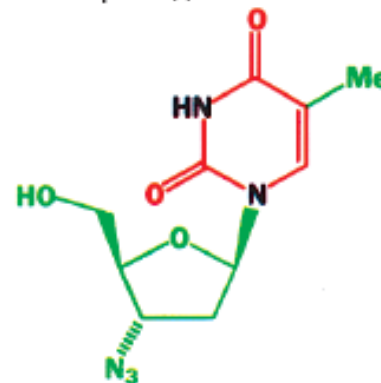


урацил

es

S Z Vatsadze's /

Многие противовирусные препараты, особенно анти-ВИЧ-лекарства, представляют собой модифицированные фрагменты ДНК и содержат пиримидины



анти-ВИЧ-препарат AZT,
азидотимидин

es

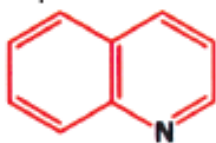
S Z Vatsadze's /

es

- Классификация, номенклатура

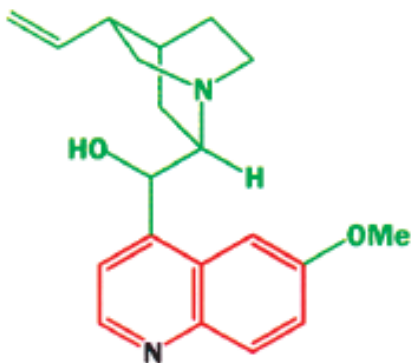
3. Хинолин

Один из двух бензопиридинов, находящих широкое применение



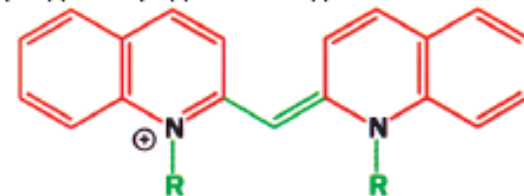
хинолин

Содержится в природном противомаларийном препарате хинин



хинин

Цианиновые красители, используемые в цветной фотографии как сенсibilizаторы для определенных длин волн

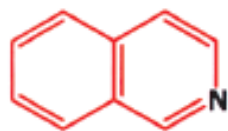


цианиновый краситель

- Классификация, номенклатура

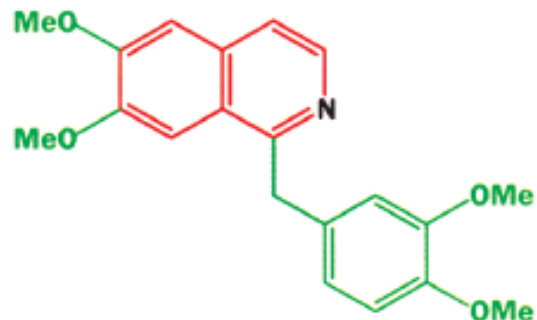
4. Изохинолин

Второй бензопиридин, находящий широкое применение



изохинолин

Содержится в природных бензилизохинолиновых алкалоидах типа папаверина



папаверин –
бензилизохинолиновый алкалоид

- Классификация, номенклатура

S Z Varsadze's lectu

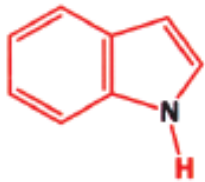
S Z Varsadze's lectu

S Z Varsadze's lect

S Z Varsadze's lect

5. Индол

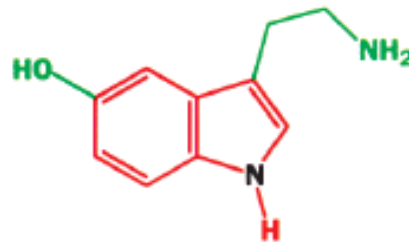
Наиболее важный бензопиррол



индол

lectures

Содержится в белках в виде триптофана и в мозгу в виде нейротрансмиттера серотонина (5-гидрокситриптамин)

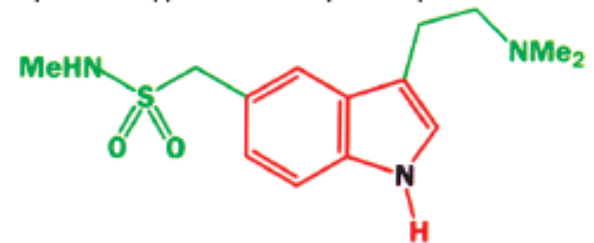


серотонин – нейротрансмиттер

lectures

lectures

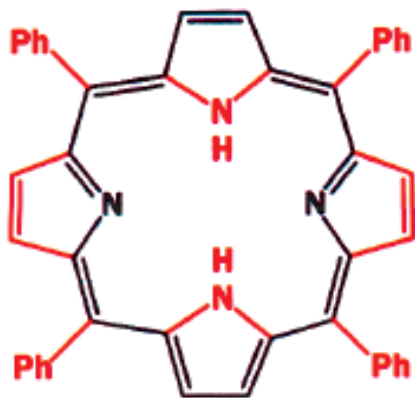
Важные современные лекарства на основе серотонина включают суматриптан для терапии мигрени и ондансетрон – противорвотное для химиотерапии рака



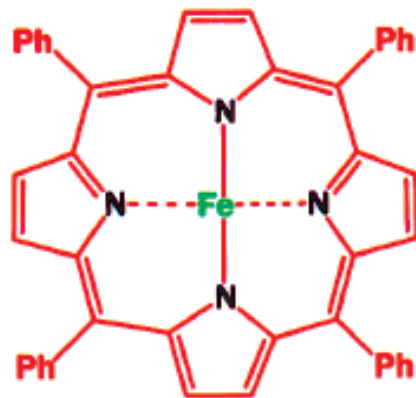
суматриптан

lectures

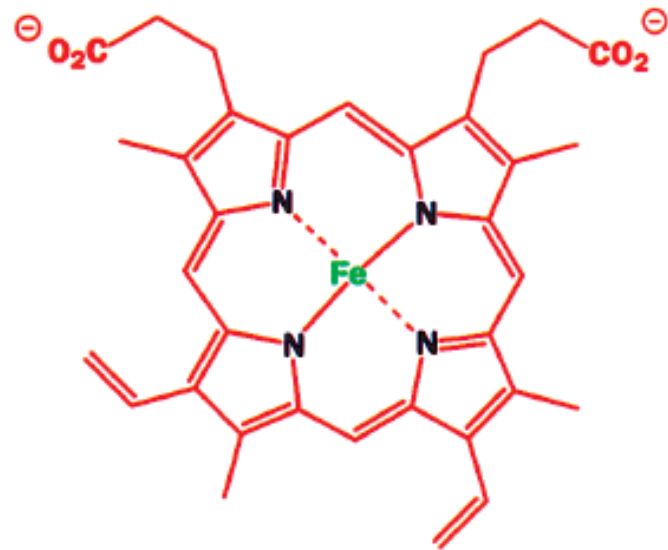
• Классификация, номенклатура



18π-электронная система порфирина



комплекс железо – порфирин



порфиринат железа в гемоглобине

- Исторический момент...

Table 1 Significant moments in the history of aromaticity till 1970

Name	Year	Achievement
	<1800	Isolation of natural compounds with various aromas
Faraday	1825	Isolation of benzene (illuminating gas condensate)
Anderson	1849	Discovery of pyridine in bone pyrolysis products
Perkin Jr.	1856	Patent for the manufacture of mauvein
Griess	1858	Diazotization of aniline derivatives, azo dyes
Kolbe	1860	Synthesis of salicylic acid
Kekulé	1865	Benzene formula, aromaticity as structural feature
Erlenmeyer	1866	Naphthalene formula, aromaticity as reactivity
Baeyer	1864	Synthesis of barbituric acid
Hantzsch	1882, 1888	Synthesis of pyridine, thiazole
Meyer	1883	Isolation of thiophene
Bamberger	1891–1893	Pre-sextet formulas for five-membered heterocycles
Fischer	1899	Synthesis of purine
Willstätter	1911	Proof that cyclooctatetraene is not aromatic
Arndt	1924	Electronic delocalization in pyrones
Robinson	1925	Electron sextet
Ingold	1926	Mesomerism
Pauling, Wheland	1930	Resonance, valence bond theory
Pauling	1931	Hybridization, electronegativity
Hückel	1931	Molecular orbital theory, $4n+2$ π -electron rule
Pauling	1936	Paramagnetic susceptibility, magnetic anisotropy
Dewar	1952, 1965	Tropolones, Dewar resonance energy
Doering	1954	Tropylium salts
Huisgen, Ugi	1956	Synthesis of fairly stable pentazoles
Clar	1957–1960	Spectra of acenes, aromatic sextet rules
Breslow	1958	Cyclopropenylium salts
Pople	1958	NMR chemical shifts, ring current
Albert	1959	Bond length equalization
Sondheimer	1962	Annulenes with >10 carbon atoms
Vogel	1964	Methano[10]annulene
Boekelheide	1970	Bridged[14]annulenes

Систематическая номенклатура, наиболее широко используемая для моноциклических гетероциклов, основана на системе, введенной Ганчем и Видеманом еще в XIX веке. С тех пор она несколько раз пересматривалась и расширялась. Современная версия этой системы (расширенная или пересмотренная система Ганча-Видемана) опубликована в 1983 г. и известна как «Рекомендации 1982» IUPAC (“Revision of the extended Hantsch-Wideman system of nomenclature for heteromonocycles”). По этой системе название гетероцикла строится путем объединения стандартного *префикса* или *префиксов* (так называемых «а»-термов, т.к. все они происходят от названия элементов добавлением окончания «а», см табл. 2), обозначающих гетероатомы и стандартной основы, указывающей на размер цикла и на то, насыщенный он или нет (табл. 1). В русскоязычной химической литературе эту часть названия гетеромоноцикла (т.е. основу) часто называют корнем, а иногда – даже суффиксом. Первый слог большинства основ (т.е. истинный корень названия) образован удалением нескольких букв от соответствующего греческого числительного (табл. 1, корни «ир», «ет», «еп»). Основы «ол» для пятичленного и «ин» для шестичленного ненасыщенных циклов происходят от окончаний тривиальных названий наиболее распространенных азотистых гетероциклов соответствующего размера.

Таблица 1. Происхождение первого слога (корня) основ в системе Ганча-Видемана

Число звеньев	Слог (корень)	Его происхождение
3	ир (ir)	три (tri)
4	ет (et)	тетра (tetra)
5	ол (ole)	пиррол (pyrro <u>le</u>)
6	ин (ine)	пиридин (pyridi <u>ne</u>)
7	еп (ep)	гепта (hep <u>ta</u>)

Таблица 3. Система Ганча-Видемана: основы названий (корни с суффиксами)

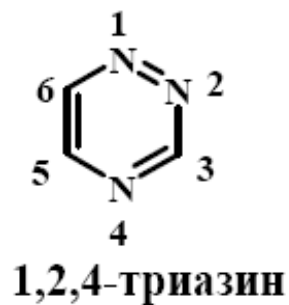
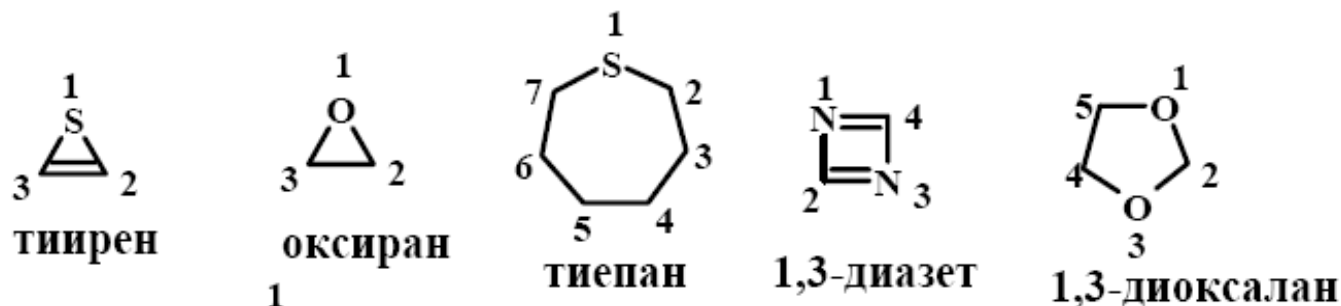
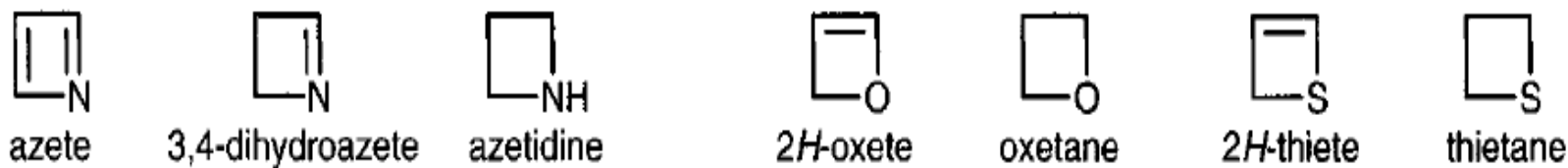
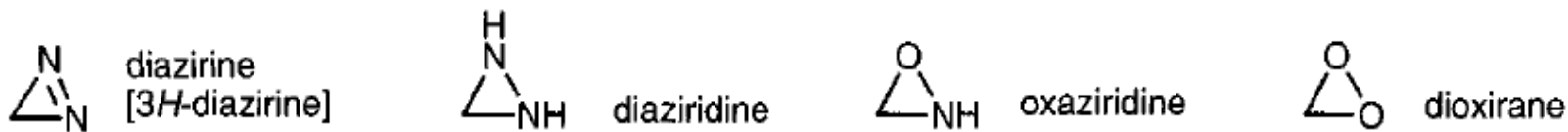
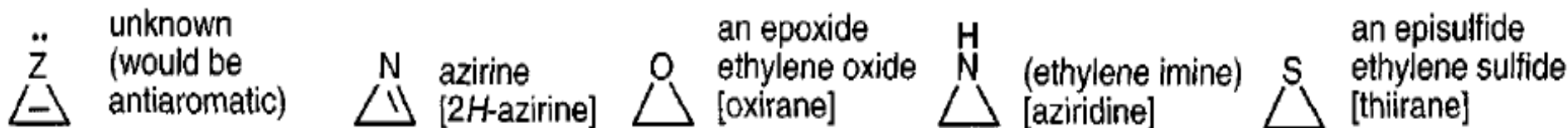
Размер цикла	Ненасыщенный цикл	Насыщенный цикл
3	ирен ¹	иран ²
4	ет	етан ²
5	ол	олан ²
6	ин, инин ³	ан, инан ^{4,5}
7	епин	епан ⁵

Таблица 2. Система Ганча-Видемана: префиксы («a»-термы) в порядке падающего старшинства

Элемент	Валентность	Префикс*
Кислород	II	Окса
Сера	II	Тиа
Азот	III	Аза
Фосфор	III	Фосфа
Кремний	IV	Сила
Бор	III	Бора

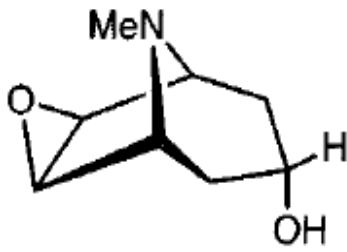
*Последняя буква «a» опускается, если за префиксом следует гласная буква

• Примеры названий

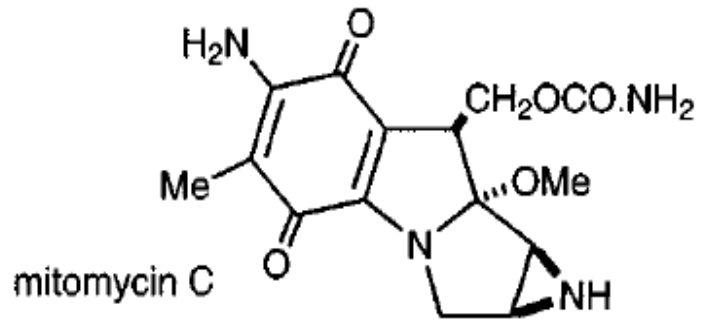


Малые гетероциклы в природе

SZ Va

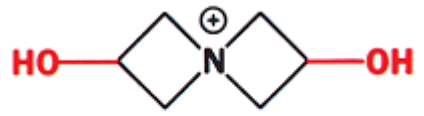
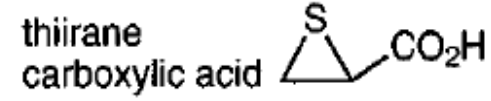


SZ Va



SZ V

SZ V



выделено из зеленой водоросли Chara globularis

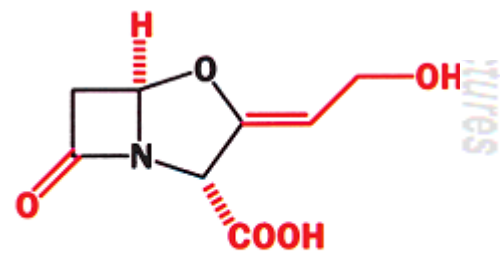
SZ Varsatz

эпоксидный или оксирановый цикл



половой феромон антилопы Grey Duiker

9's lectures

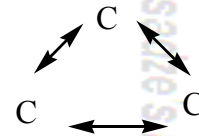
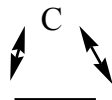
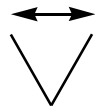
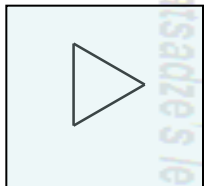


клавулановая кислота – антибиотик

9's lectures

9's lectures

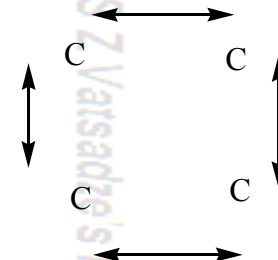
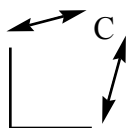
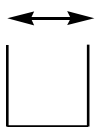
• Общие принципы



Циклизация

[1+2]

[1+1+1]



Циклизация

[1+3]

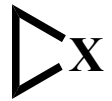
[2+2]

[1+1+1+1]

Освежите прошлый семестр

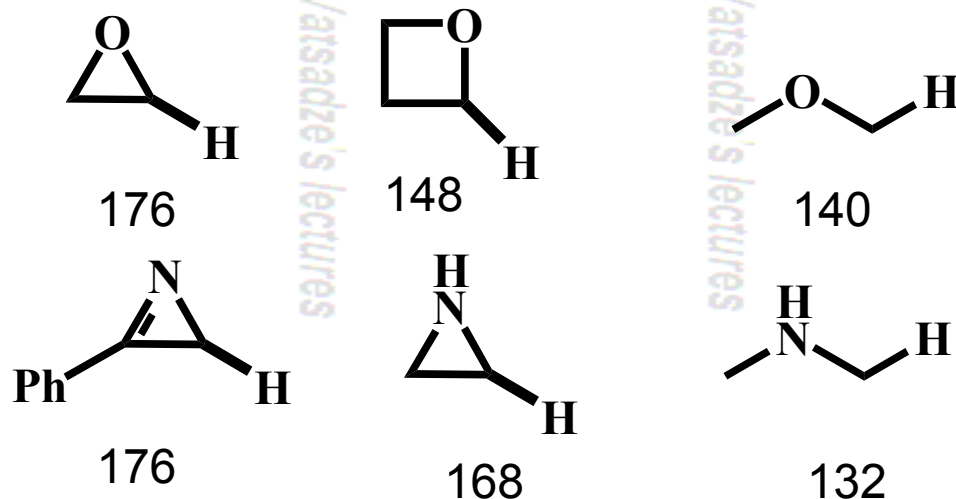
• Строение 3-членных

Малые гетероциклы

	X	Угол СХС	Длина связи		Энергия напряж.
			С-С	С-Х	
	CH ₂	60	1.510	1.510	27.5
	NH	60	1.481	1.475	27.1
	O	61	1.472	1.436	27.2
	S	48.5	1.492	1.819	19.9

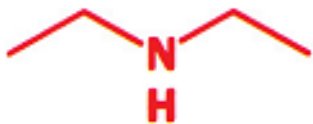
(для ациклических: C-C 1.54; C-O 1.43; C-N 1.47; C-S 1.81)

KCCB
¹³C-¹H



• Свойства азиридинов

SZVa

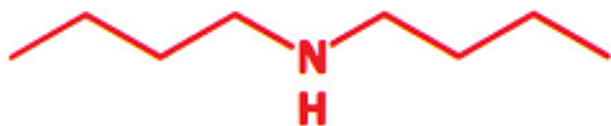


$pK_{aH} = 11,0$

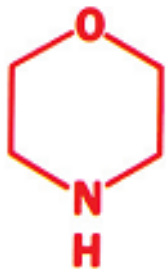
SZVa



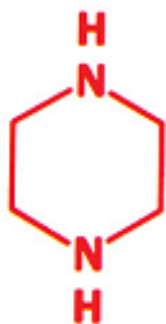
$pK_{aH} = 11,2$



$pK_{aH} = 11,3$



$pK_{aH} = 8,4$



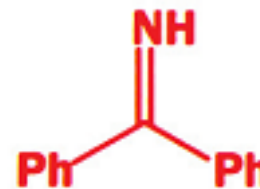
$pK_{aH} = 9,8$ (и 5,7)

SZ Varsadze's lect



$pK_{aH} = 8,0$

SZ Varsadze's lect



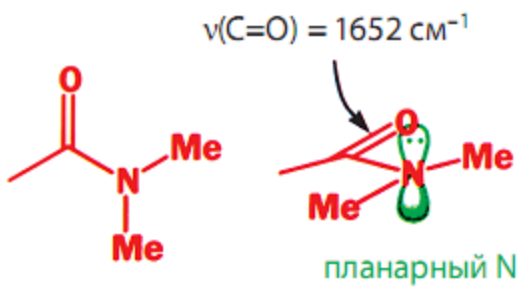
$pK_{aH} = 7,2$

/arsadze's lectures

/arsadze's lectures

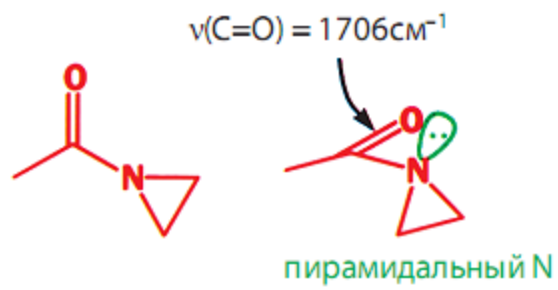
• Свойства азиридинов

S Z Varsadze's lectures



S Z Varsadze's lectures

S Z Varsadze's lectures



Varsadze's lectures

S Z Varsadze's lectures

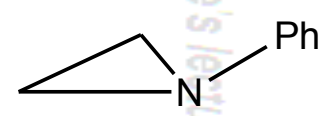
Varsadze's lectures

S Z Varsadze's lectures

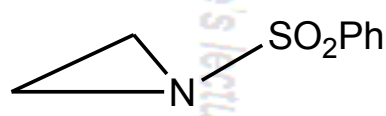
Varsadze's lectures

• Два слова о пирамидальной инверсии.

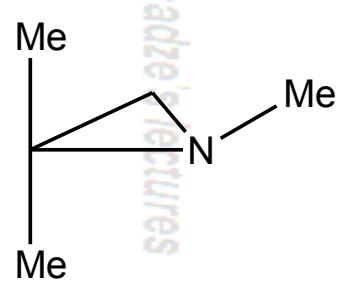
NR_3 20 – 30 кДж/моль



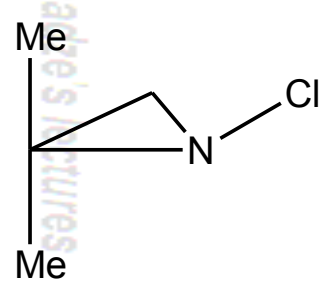
47



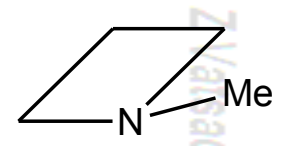
52



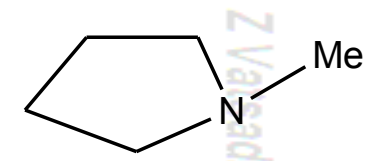
78



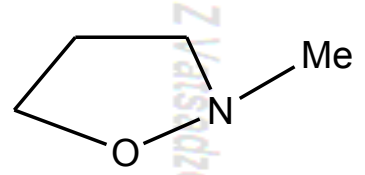
100



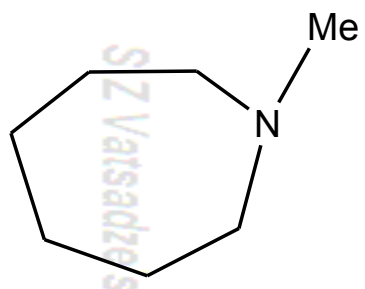
43



34



65

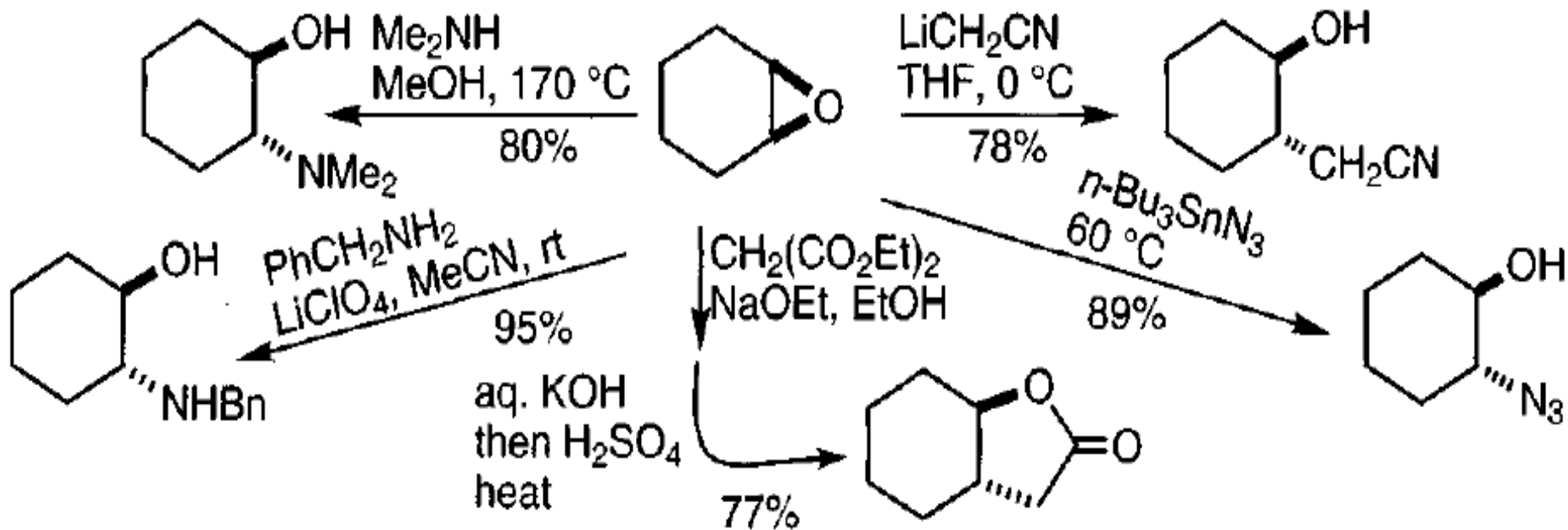


28

6. Конформационный анализ

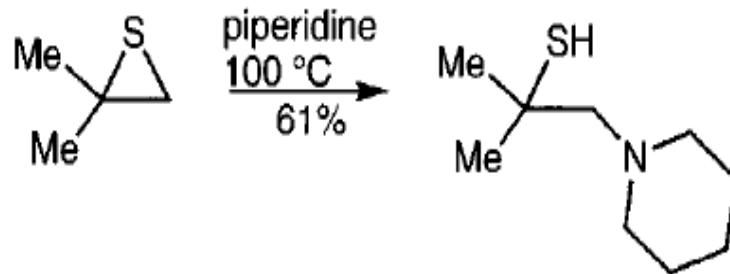
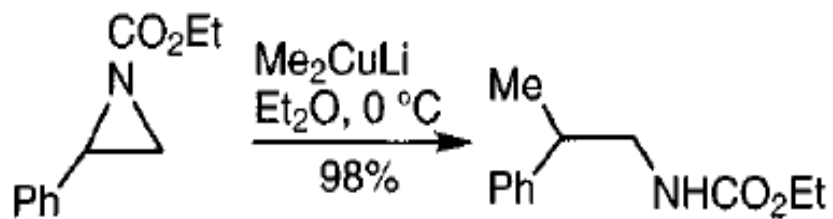
• Реакции 3-членных циклов

Раскрытие цикла под действием нуклеофилов – основная реакция трехчленных насыщенных гетероциклов:

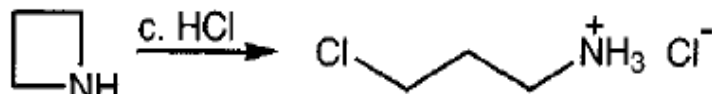
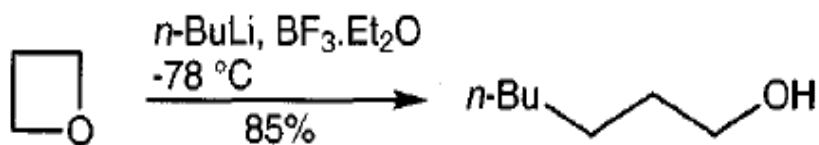


- Реакции 3-членных циклов

Раскрытие цикла под действием нуклеофилов – основная реакция трехчленных насыщенных гетероциклов:



- 4-членные циклы: реакции



- Электронное строение 5- и 6-членных

Потенциалы ионизации с π-ВЗМО (эВ)

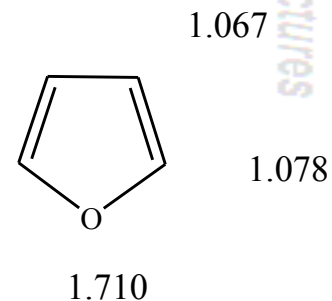
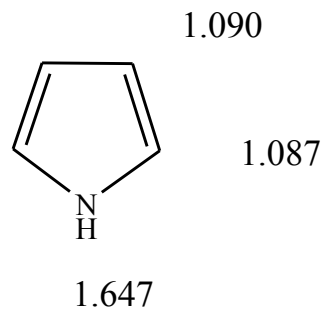
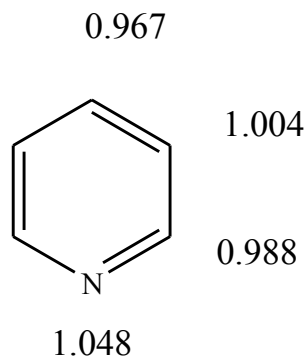
Бензол

9.24

Пиридин	9.73	Пиррол	8.20
Пиридазин (1,2)	10.61	Фуран	8.90
Пиримидин (1,3)	10.41	Тиофен	8.90
Пиразин (1,4)	10.18	Пиразол	9.15
Триазин (1,3,5)	11.67	Имидазол	8.68

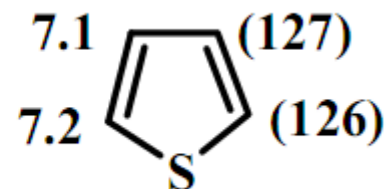
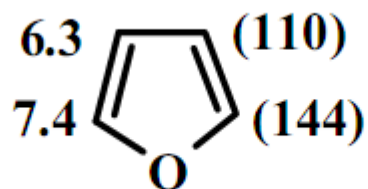
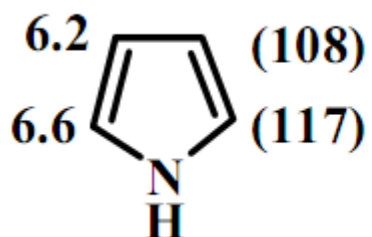
π-дефицитные

π-избыточные

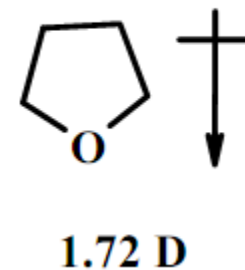
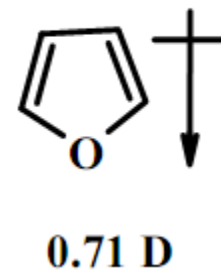
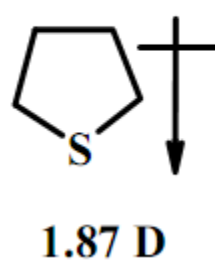
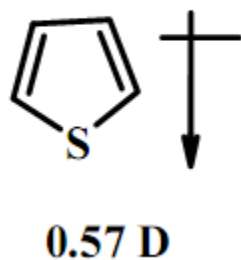
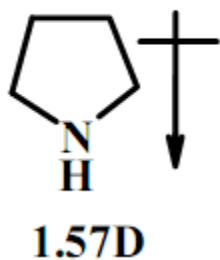
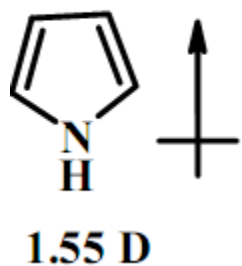


- Электронное строение 5-членных

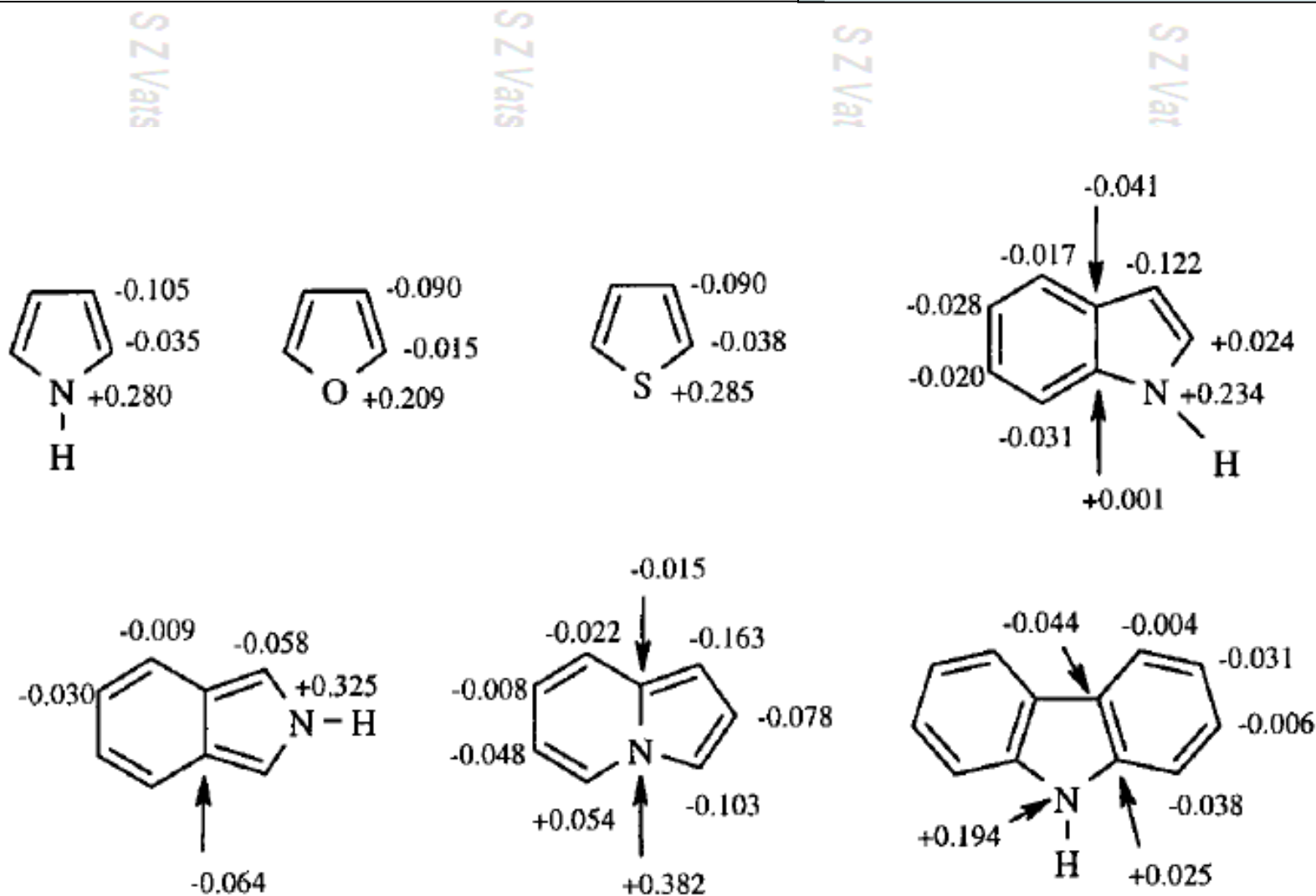
Данные ЯМР-спектроскопии:



Дипольные моменты

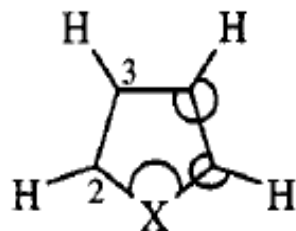


- Электронное строение 5-членных



Scheme 3 π -Electron charges in molecules of some five-membered heterocycles

- Геометрическое строение 5-членных



Bond length (Å)	$X = NH$	$X = O$	$X = S$	$X = Se$	$X = Te$
X-C(2)	1.370	1.362	1.714	1.855	2.055
C(2)-C(3)	1.382	1.361	1.370	1.369	1.375
C(3)-C(4)	1.417	1.430	1.423	1.433	1.423
C(2)-H	1.076	1.075	1.078	1.070	1.078
C(3)-H	1.077	1.077	1.081	1.079	1.081
<i>Bond angle (degrees)</i>					
C(2)XC(5)	109.8	106.5	92.17	87.76	82.53
XC(2)C(3)	107.7	110.65	111.47	111.56	110.81
C(2)C(3)C(4)	107.4	106.07	112.45	114.55	117.93
XC(2)H	121.5	115.98	119.85	121.73	124.59
C(2)C(3)H	125.5	127.83	123.28	122.59	121.04

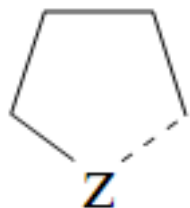
S Z Varsadze

S Z Varsadze

S Z Varsadze

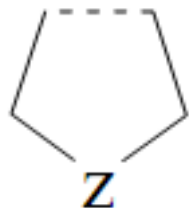
S Z Varsadze

Типы образующихся связей



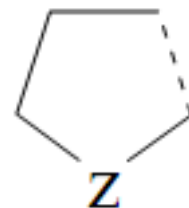
C - Z

idze's lectures



C₍₃₎-C₍₄₎

idze's lectures



C₍₂₎-C₍₃₎

idze's lectures

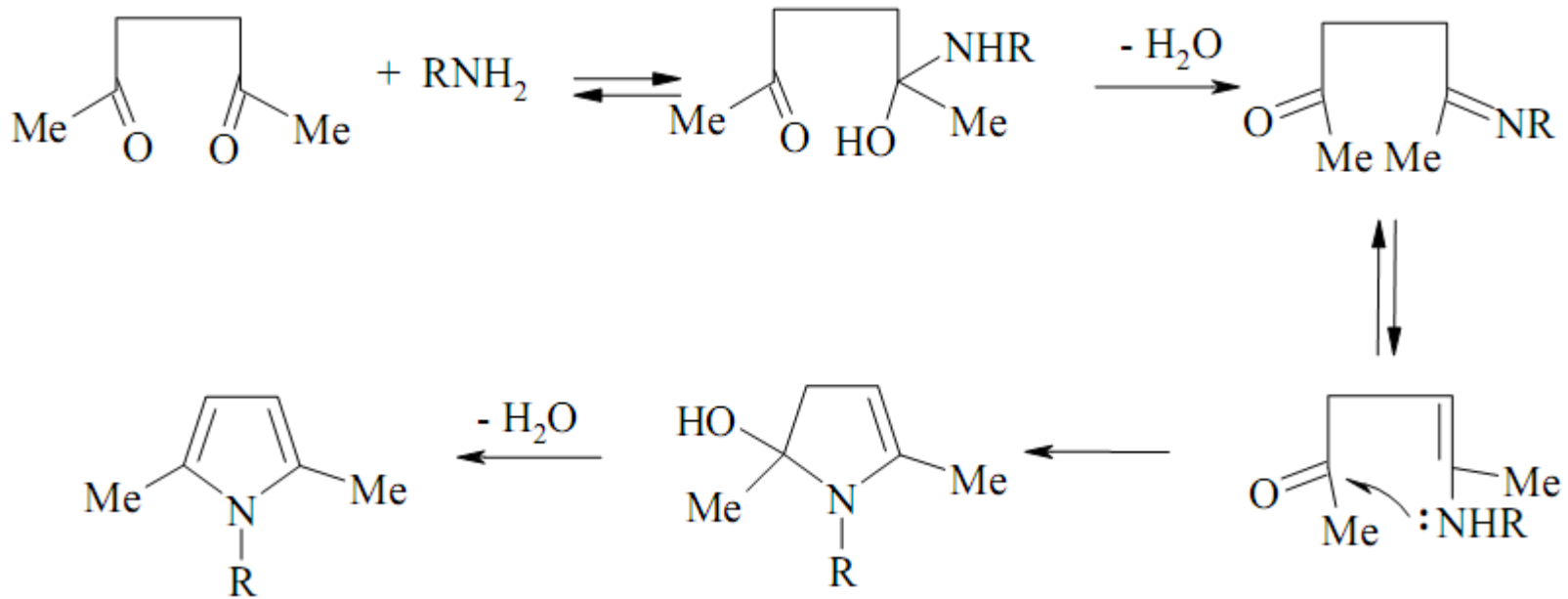
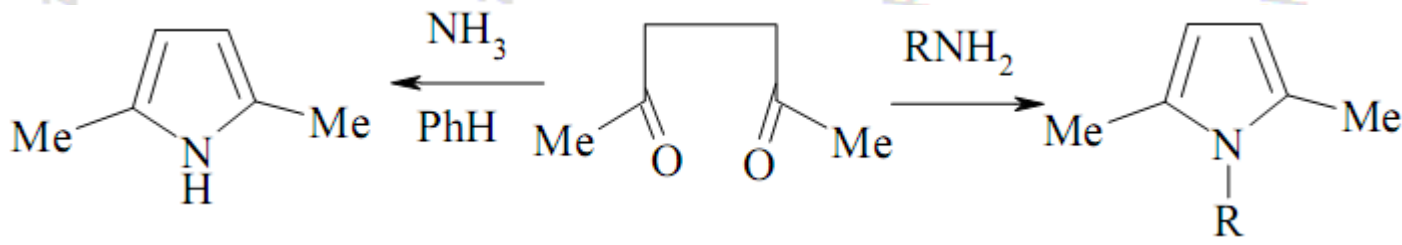


C₍₂₎-C₍₃₎+C₍₄₎-C₍₅₎

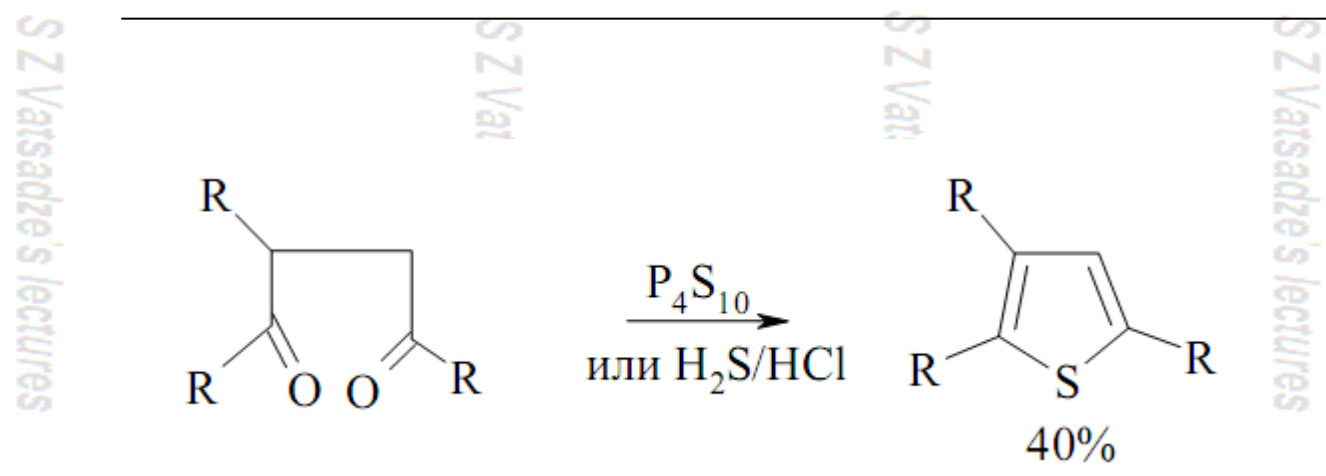
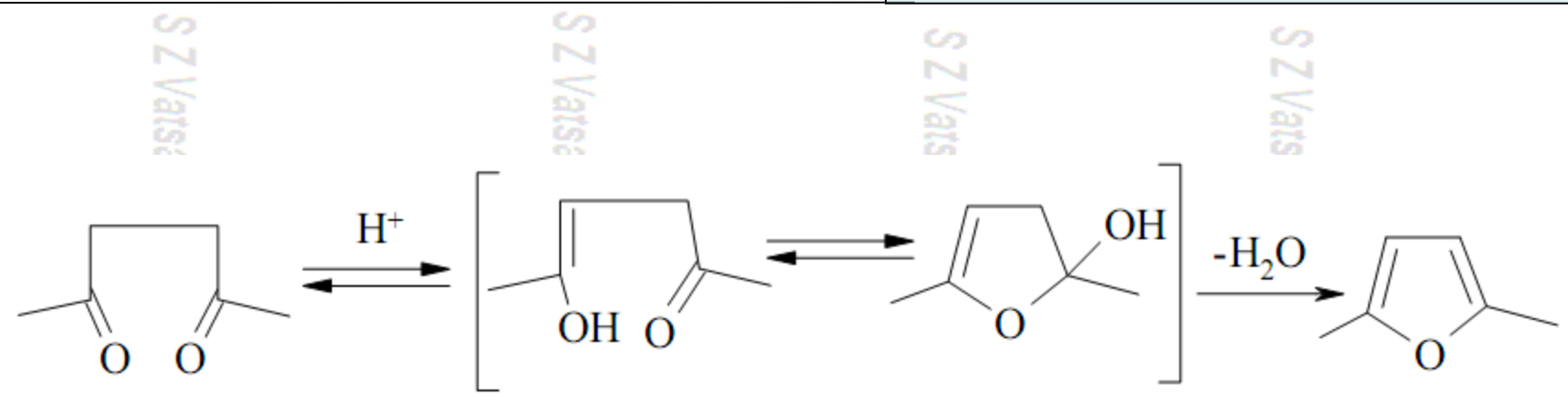
idze's lectures

• Синтезы: Пааль-Кнорр

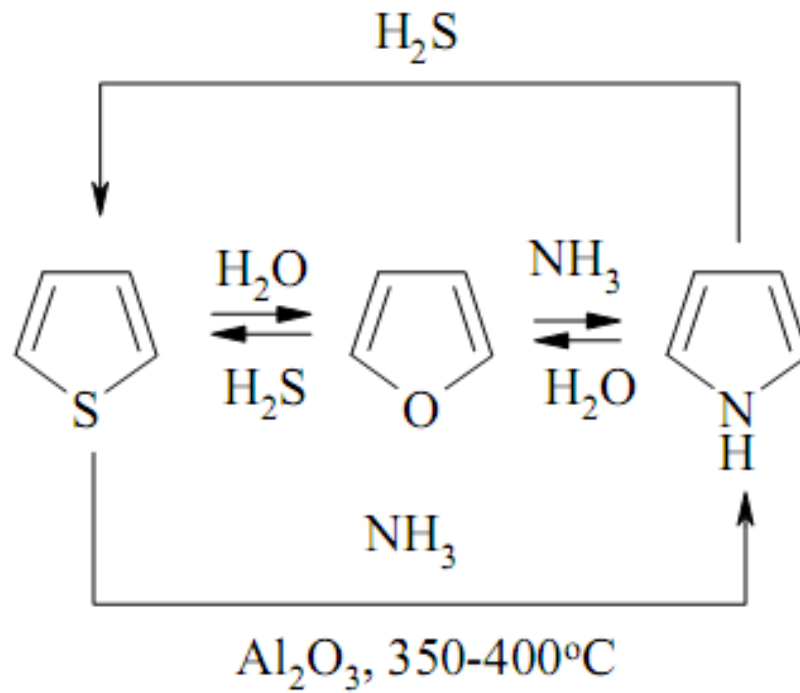
Взаимодействие 1,4-дикарбонильных соединений с NH_3 , RNH_2 , H_3O^+ , P_2S_5



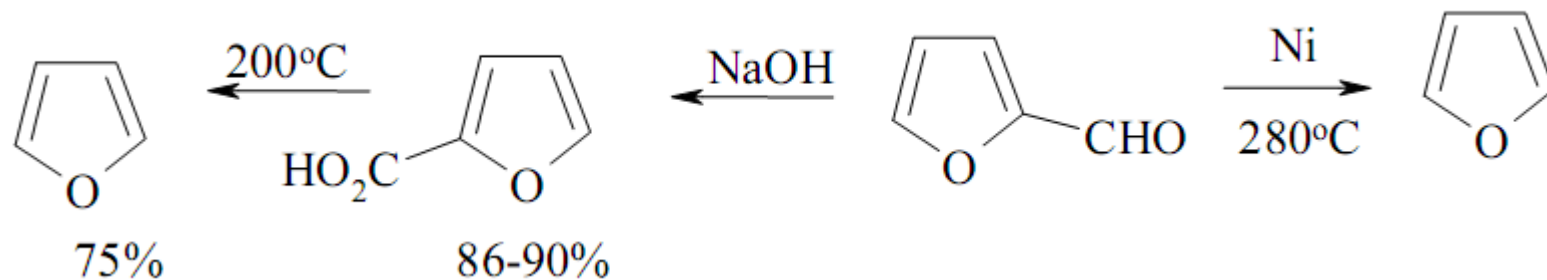
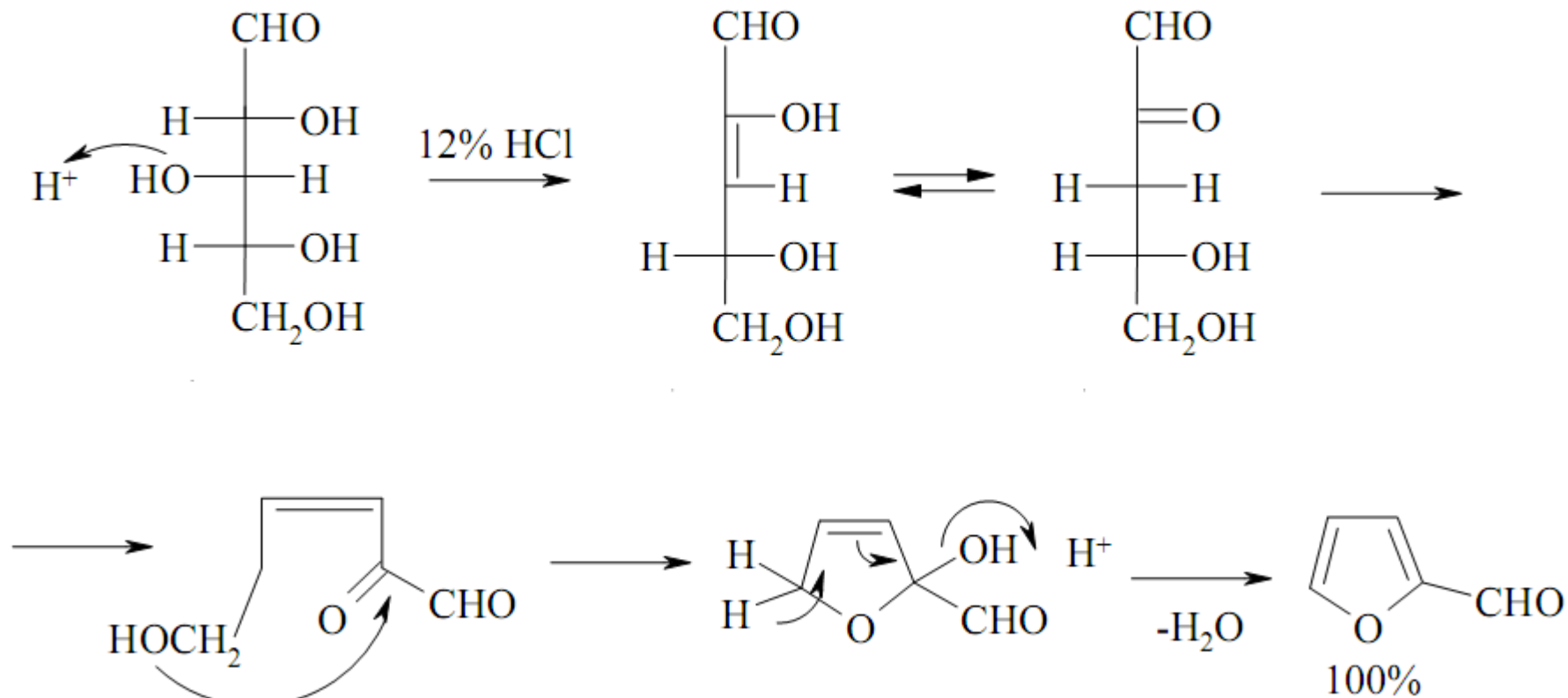
• Синтезы: Пааль-Кнорр



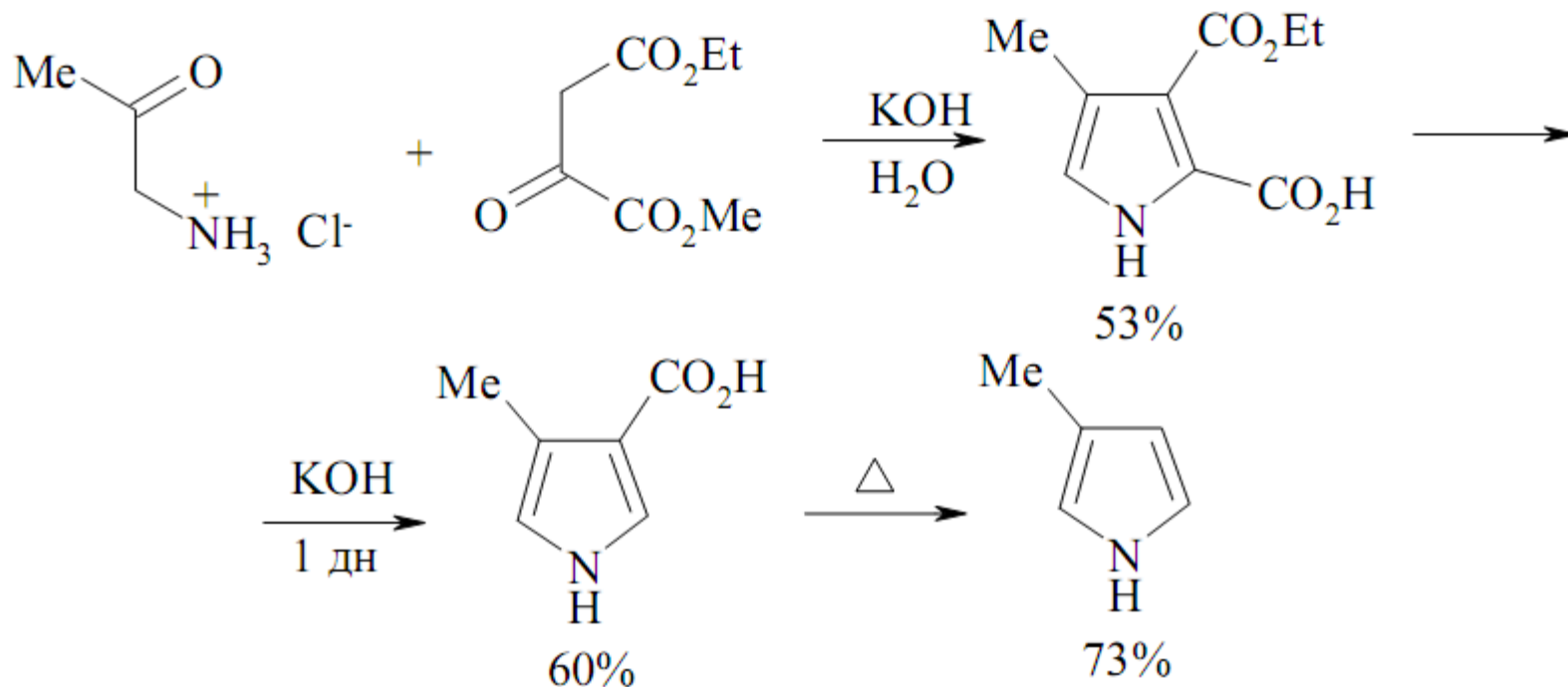
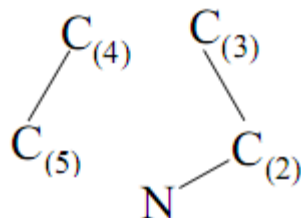
- Синтезы: реакция Юрьева (1936)



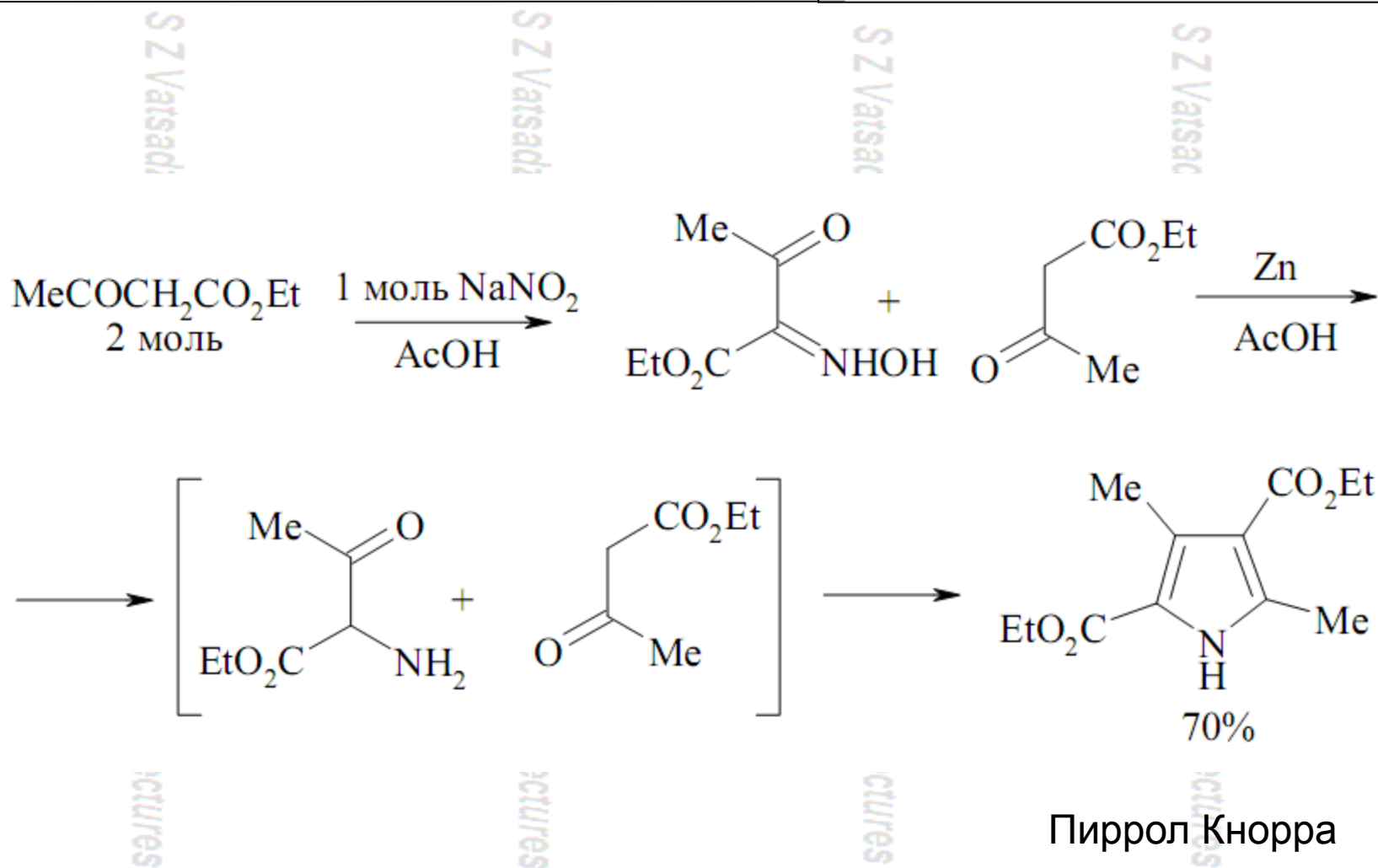
• Синтезы: фурфурол



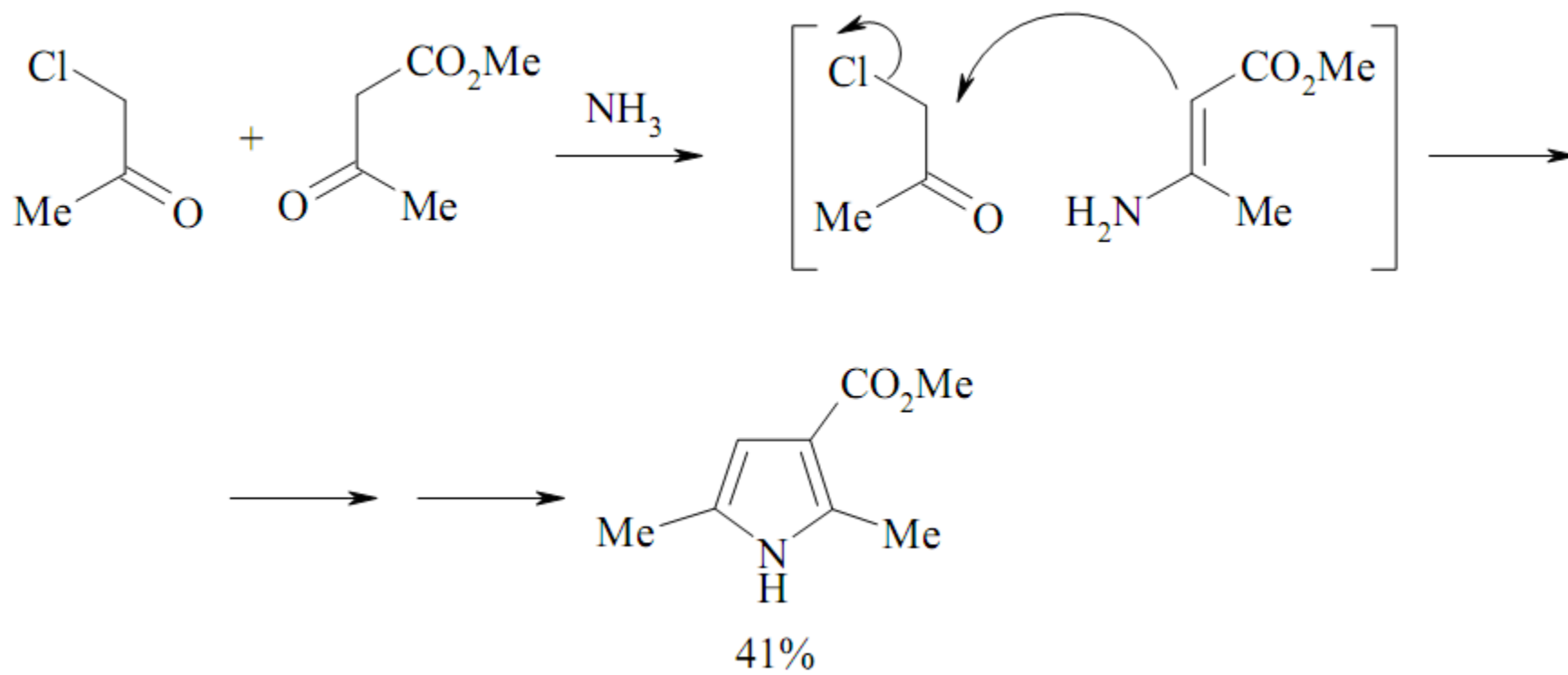
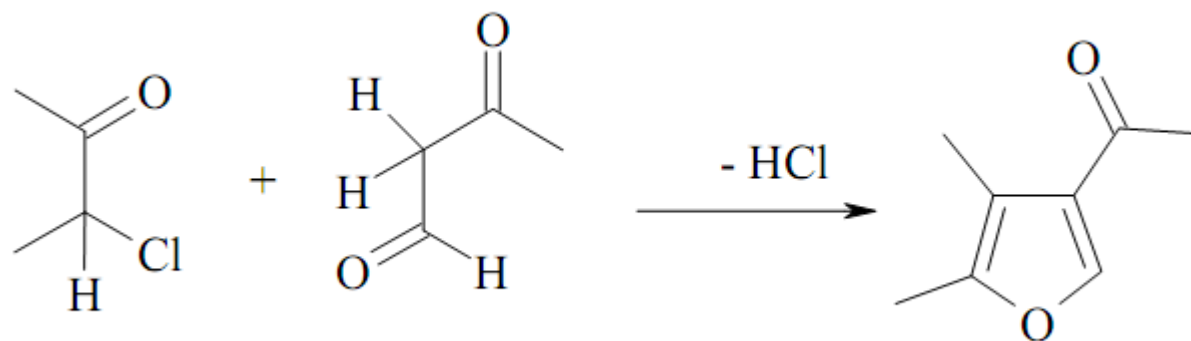
Двухкомпонентный синтез пирролов (синтез Кнорра) из α -аминокетонов (фрагмент C₍₃₎-C₍₂₎-N) и 1,3-дикарбонильных соединений (фрагмент C₍₄₎-C₍₅₎)

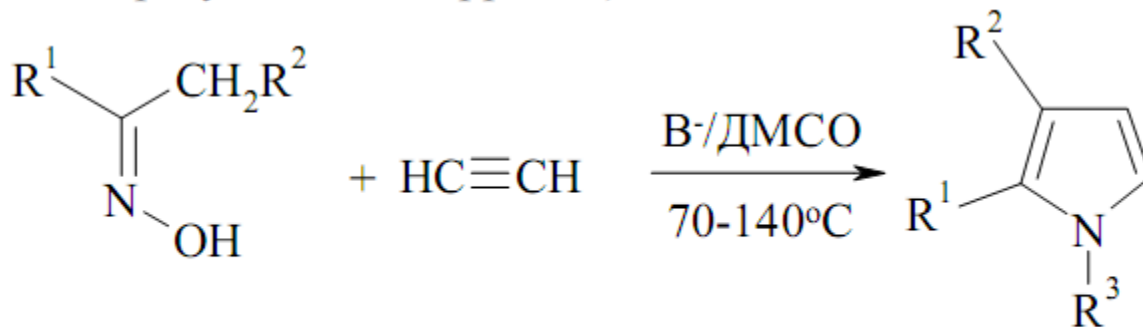


• Синтезы: Кнорр



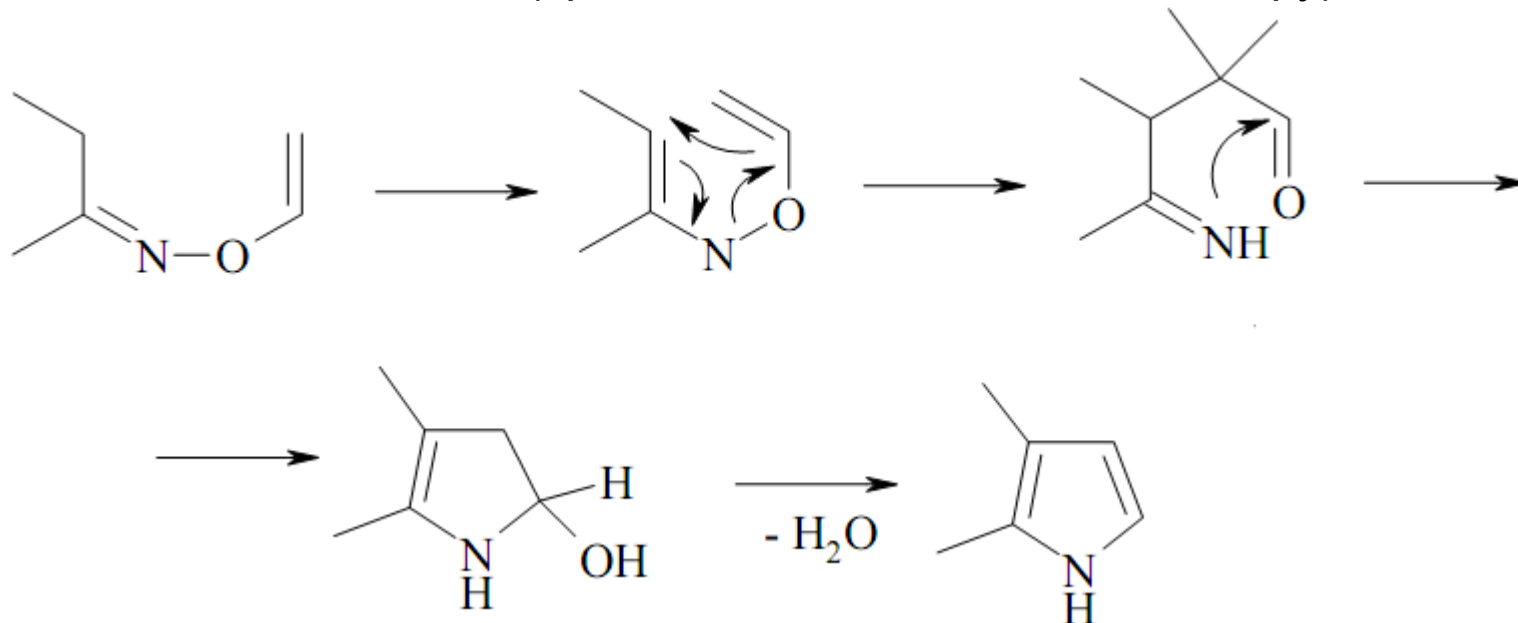
• Синтезы: Фейст-Бенари и Ганч



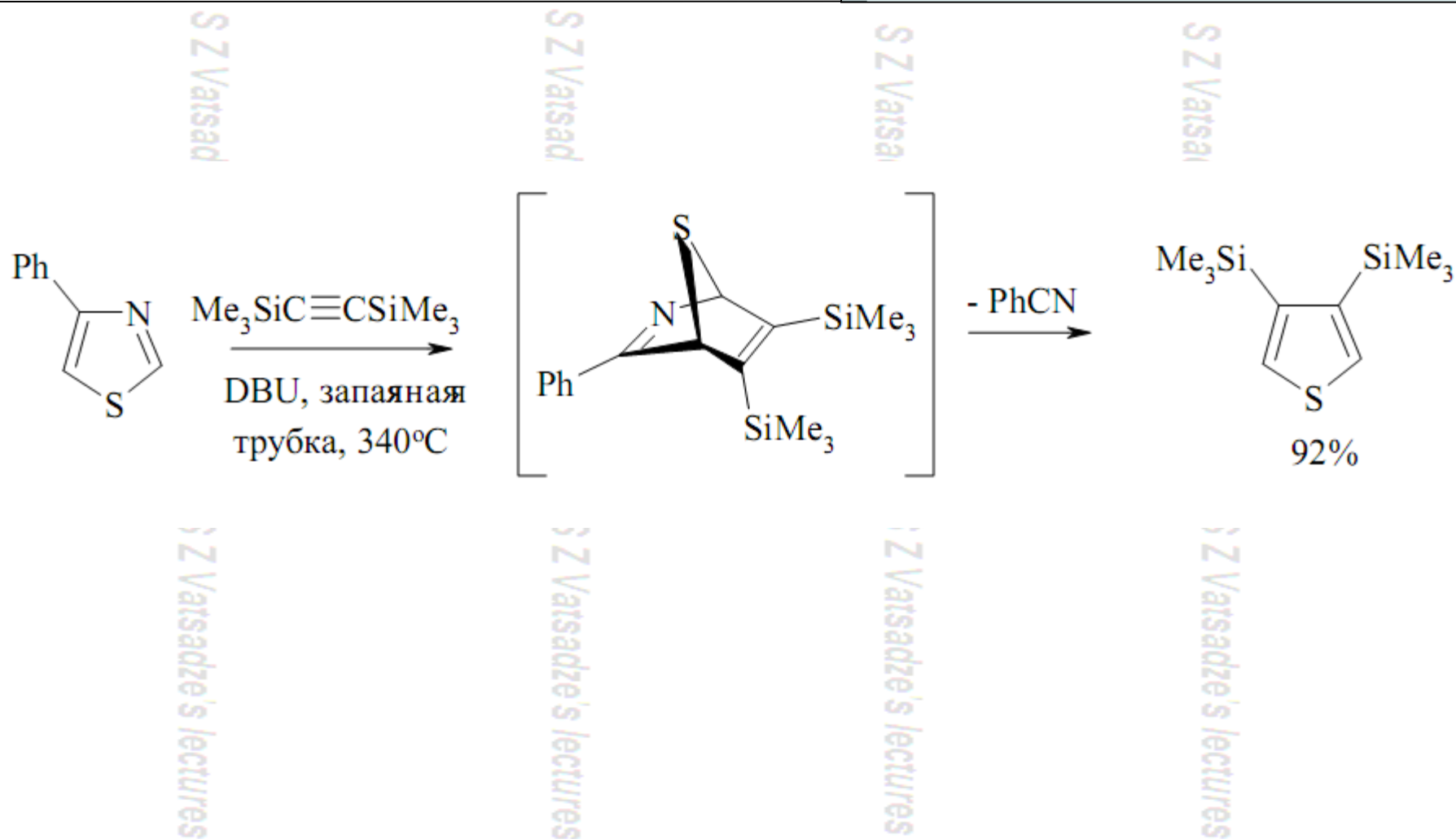


B = MOH, MOR, Alk₄N⁺; M = Na, Li, Cs; R³ = H, CH=CH₂

Механизм (ср. с синтезом индолов по Фишеру):

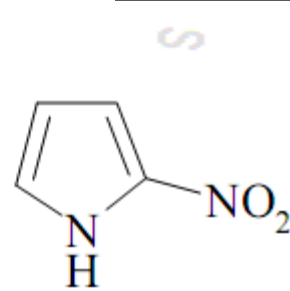


- Синтезы: Дильс-Альдер/гетеро-ретро-Дильс-Альдер



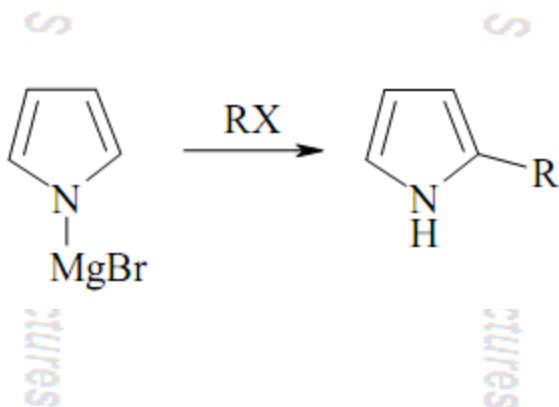
- Свойства: пиррол

S Z Vatsadze's lectures

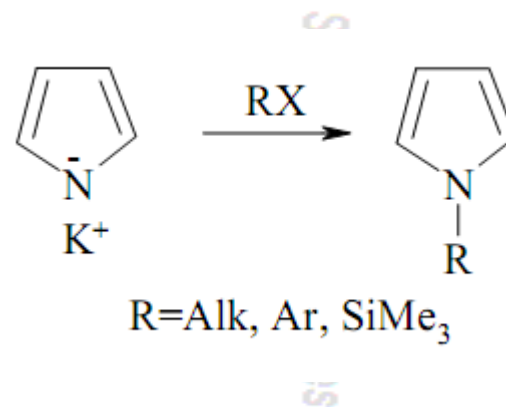
 $pK_a=17.5$  $pK_a=10.6$

S Z Vatsadze's lectures

(что вы помните про основность пиррола?)

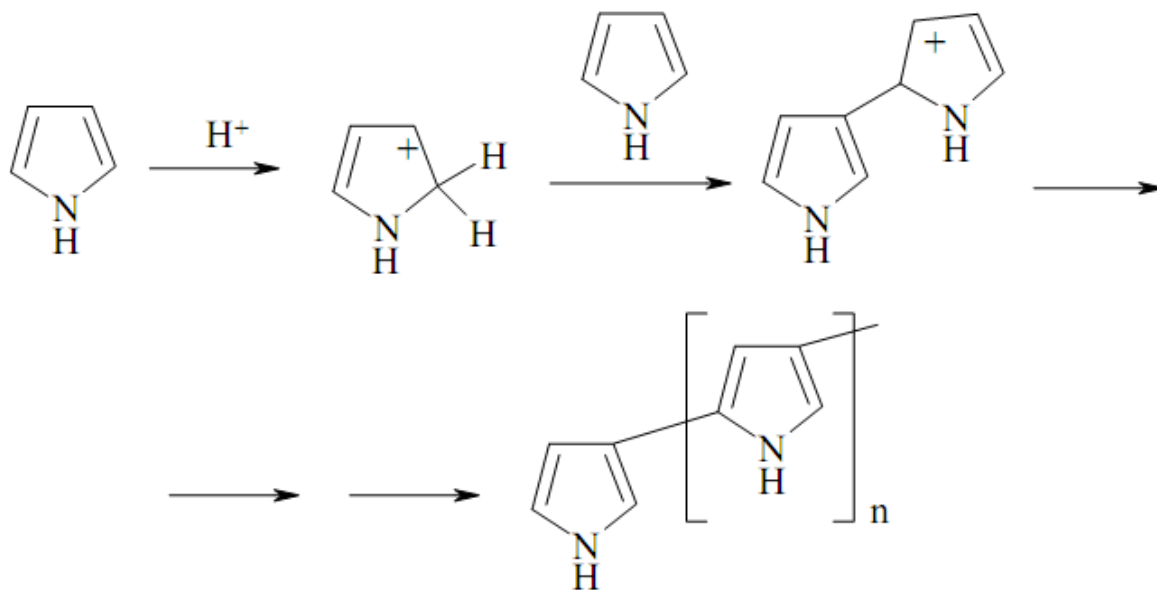


S Z Vatsadze's lectures

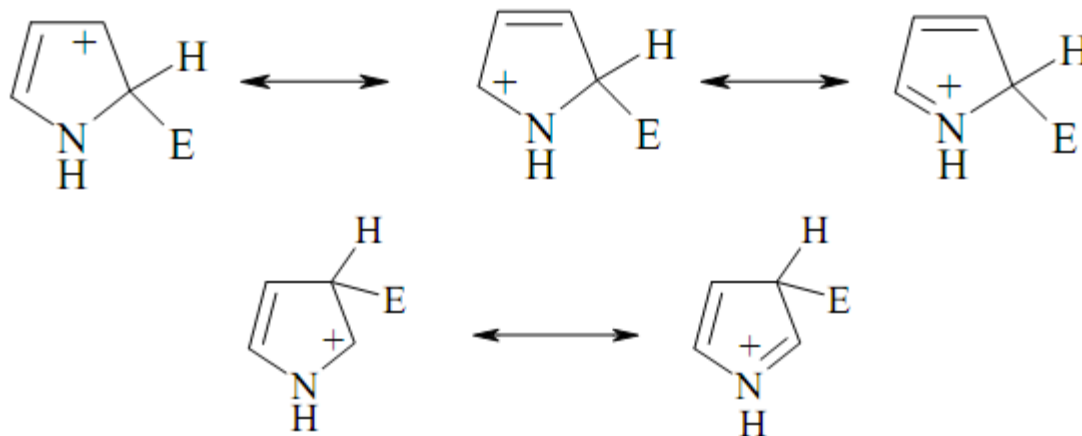


- Свойства: пиррол

Ацидофобность – протонирование по углероду!



S_{EAr}



- Свойства: пиррол

Гетероциклы

S Z Vatsa

S Z Vatsa

S Z Vatsa

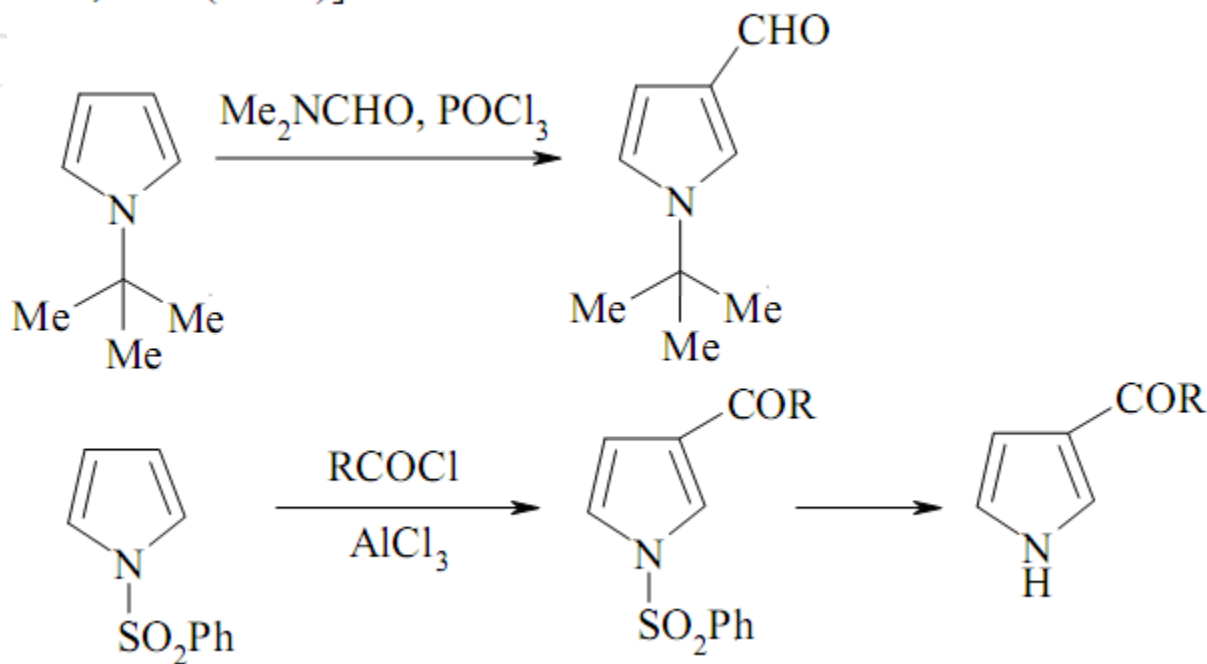
S Z Vatsa

Вводимая функциональная группа	Условия и реагенты	Продукты замещения		
		2-	3-	2,5-
NO ₂	HNO ₃ , Ac ₂ O, 20°C	+	+*	
Cl	SOCl ₂ , эфир	+		+
Br	NBS (N-бромсукцинимид)	+		
CHO	Me ₂ NCHO, POCl ₃	+		
COMe	MeC≡NH ⁺ BF ₄ ⁻ , H ₂ O	+		
CH ₂ CH ₂ COMe	H ₂ C=CHCOMe	+		
CH ₂ NMe ₂	CH ₂ O, Me ₂ NH, H ⁺	+		
SO ₃ H	SO ₃ -Py	+		
MeS	MeSCl, K ₂ CO ₃	+		+
N=NPh	PhN ₂ ⁺ Cl ⁻	+		

* Соотношение изомеров 14:1

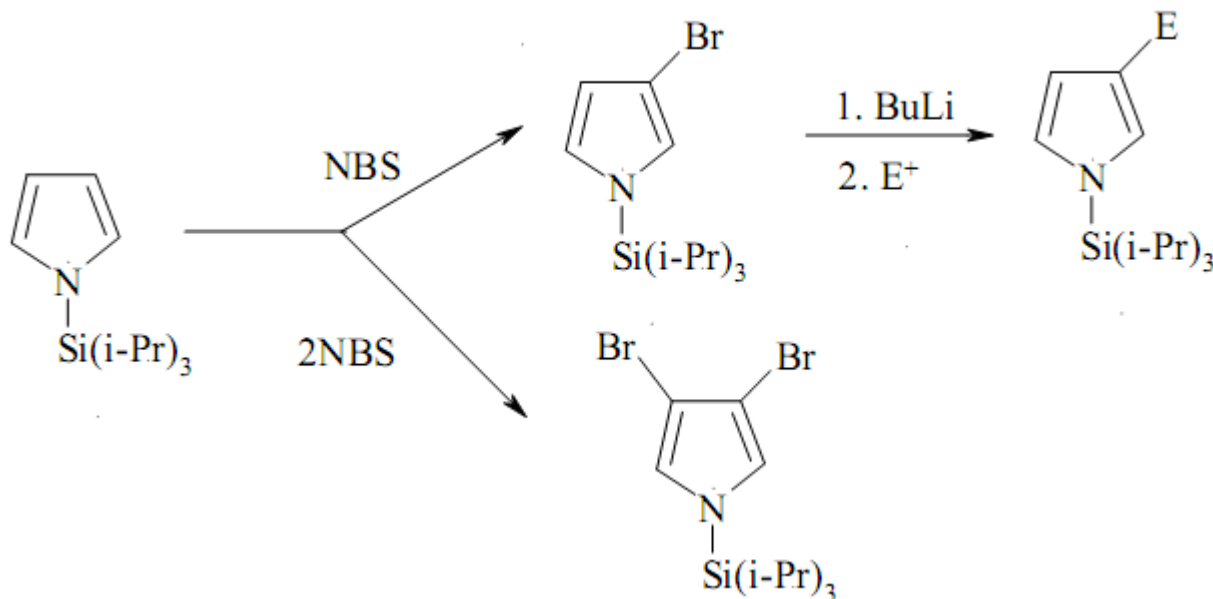
• Свойства: пиррол

Введение заместителя в 3 положение: блокирование 2-го



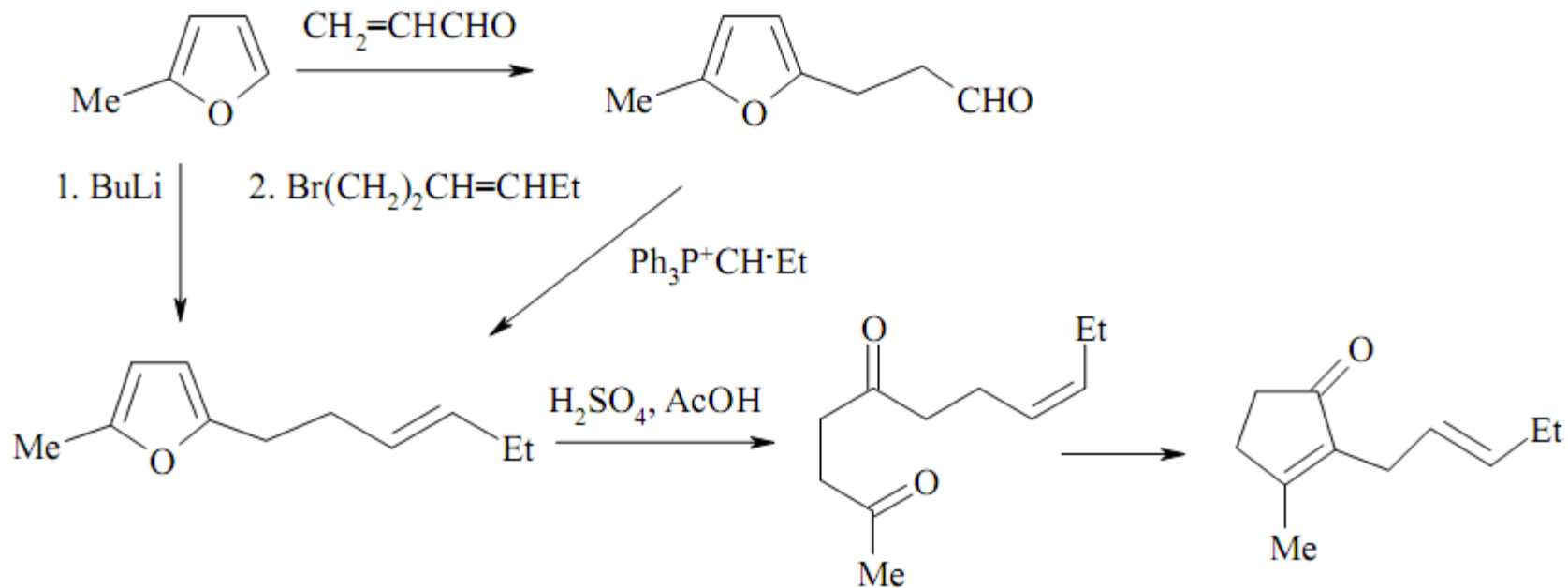
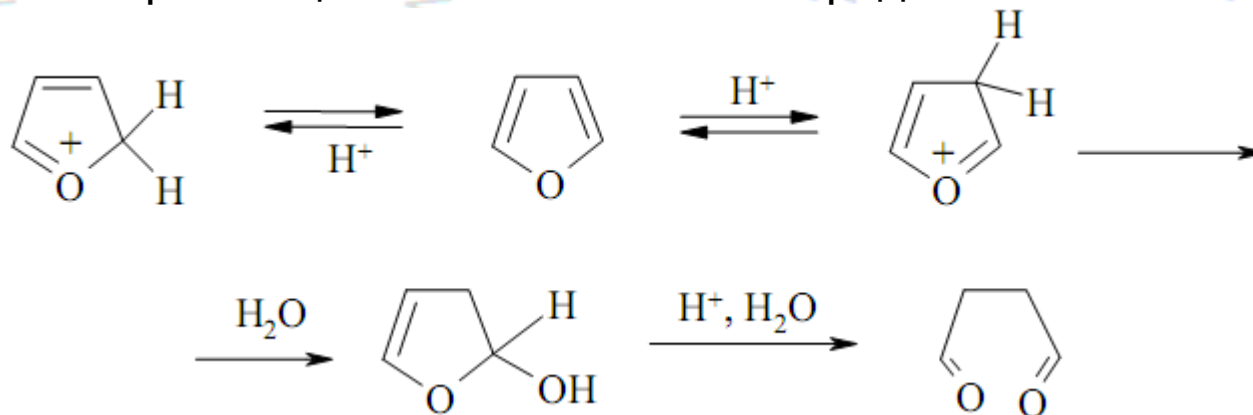
• Свойства: пиррол

Крайне важный способ функционализации ВСЕХ гетероциклов – бромирование/литирование/электрофилирование

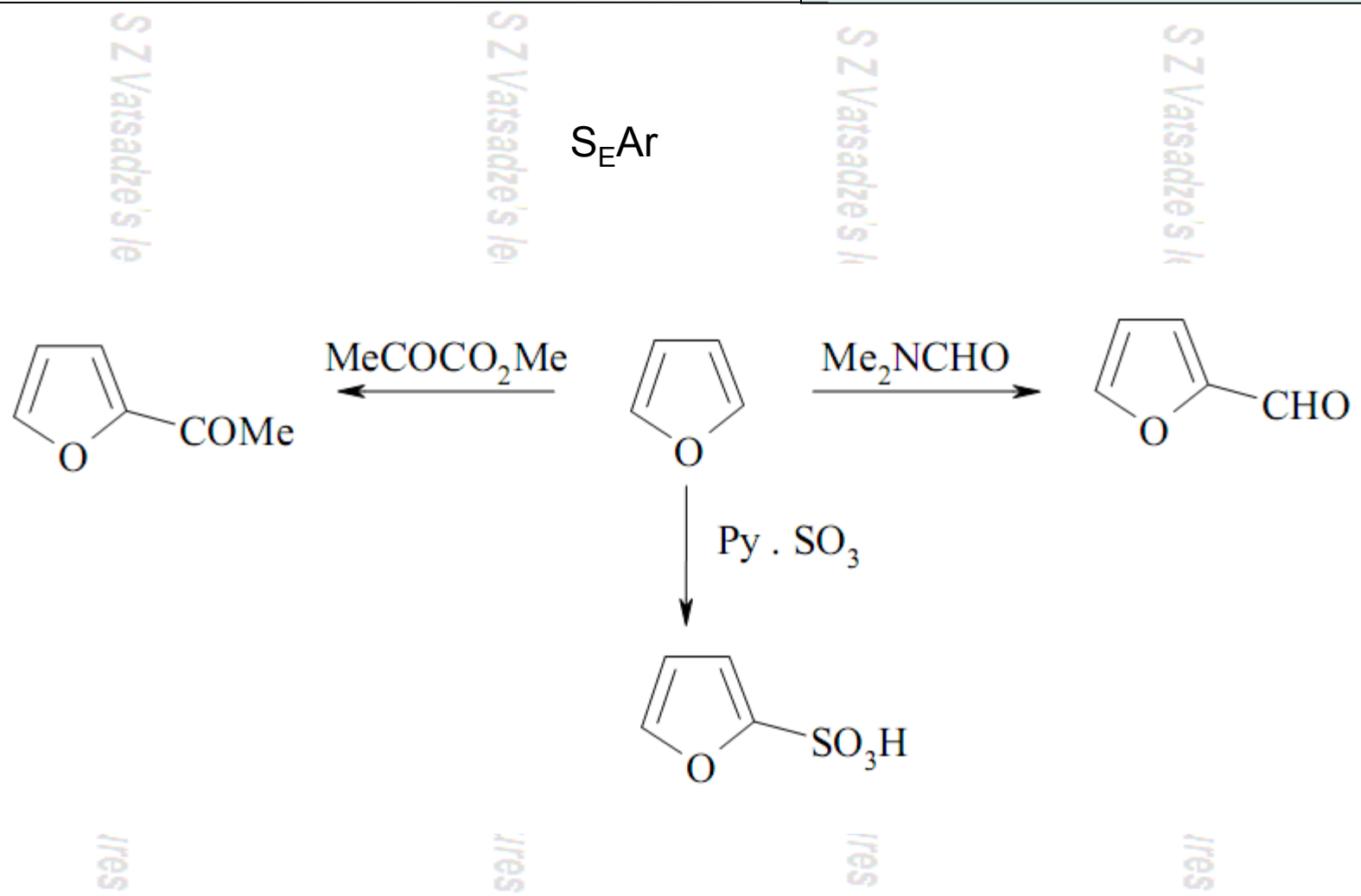


- Свойства: фуран

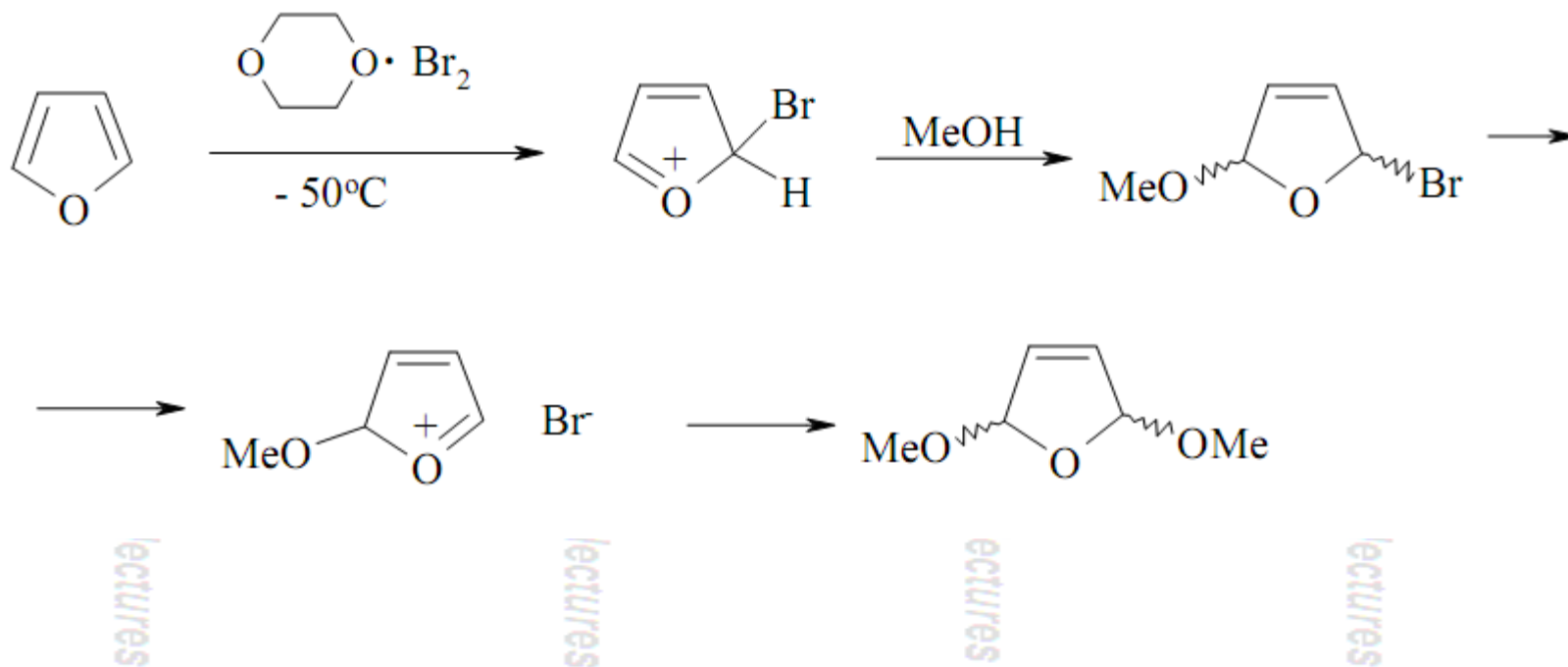
Раскрытие цикла в сильноокислой среде:



• Свойства: фуран

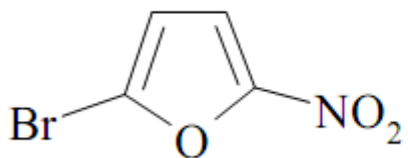


Реакции с электрофилами часто идут как в 1,3-диенах:

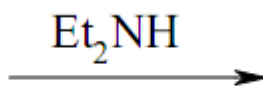


- Свойства: фуран

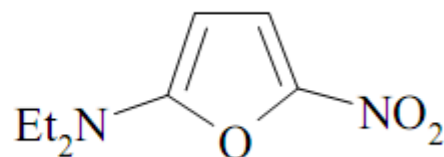
S Z Vatsadze's lect



S Z Vatsadze's lect

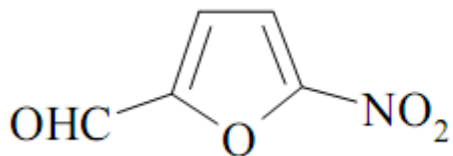
 S_NAr 

S Z Vatsadze's lec

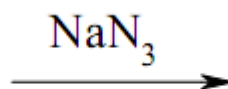


S Z Vatsadze's lec

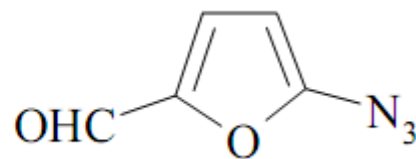
S Z Vats



S Z Vats



S Z Vats



S Z Vats

res

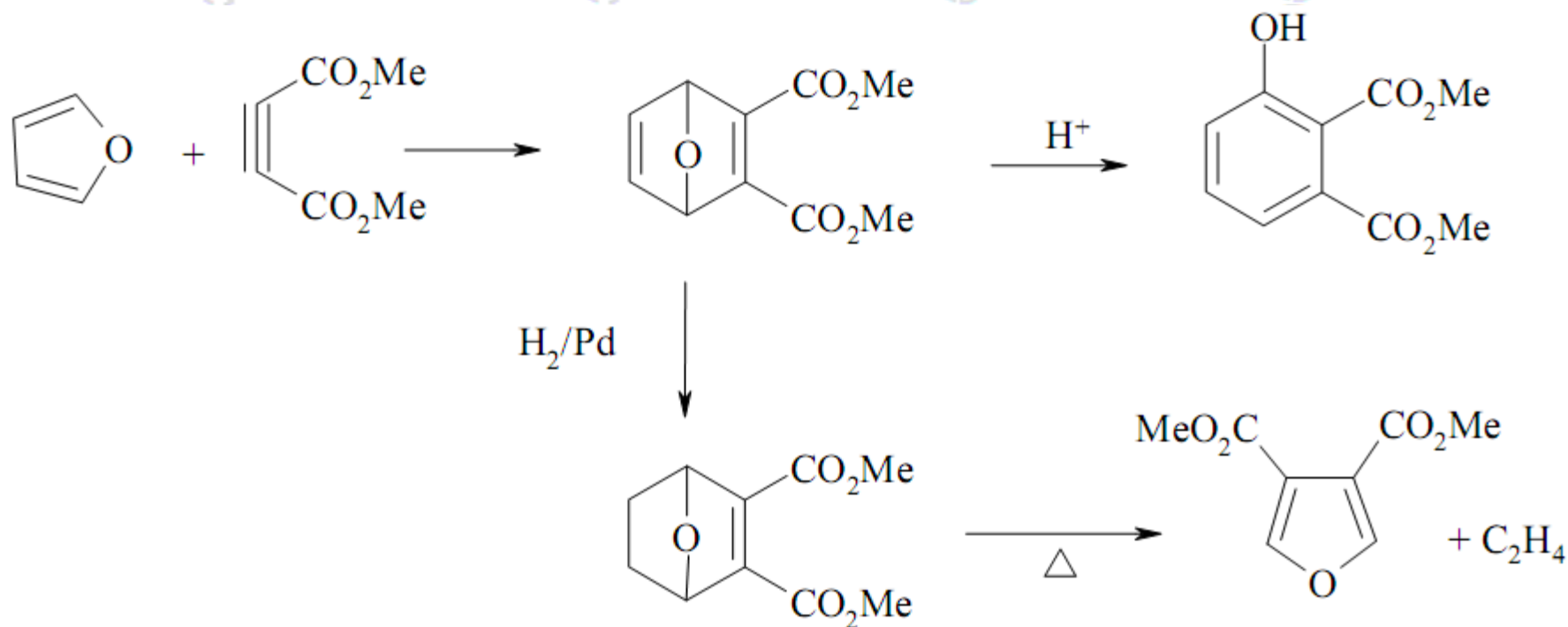
res

res

res

• Свойства: фуран

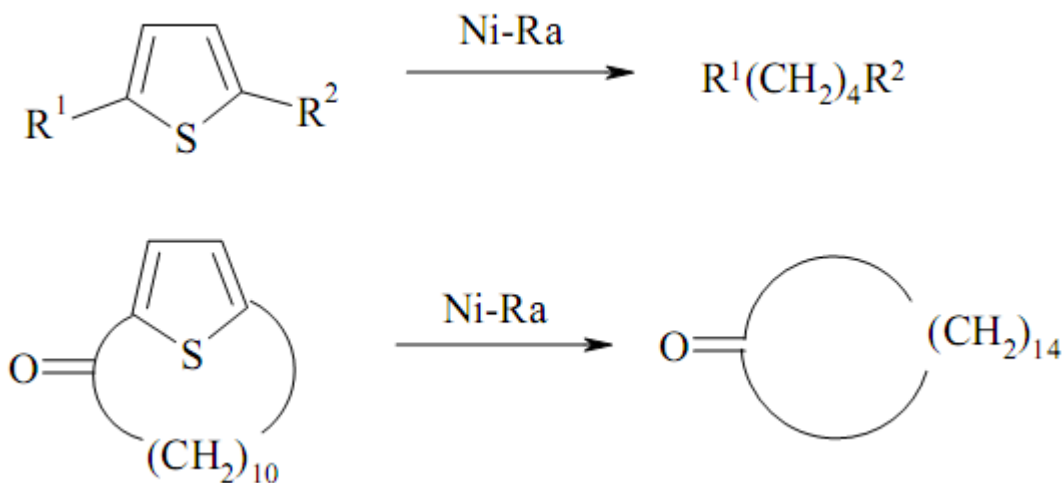
[4+2]-циклоприсоединение



• Свойства: тиофен

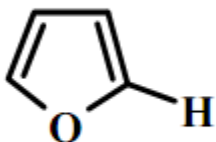
Электрофильное замещение идет в положение 2.

Важнейшая особенность – возможность восстановительной десульфуризации:

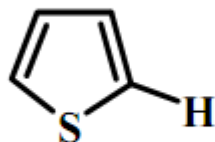


- Свойства: металлизирование

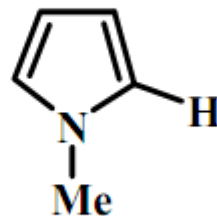
Величины pK_a при депротонировании в ТГФ



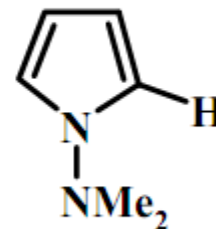
35.6



33.0



39.5



37.1

Возможно моно-2- и ди-2,5-металлизирование

Также можно металлизировать бромзамещенные

Как селективно получить 2- и 3-бромтиофены для дальнейшего металлизирования?