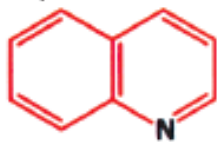


• Важные представители

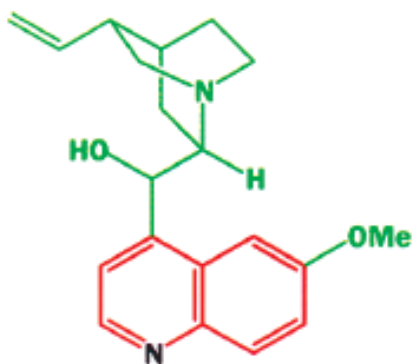
3.хинолин

Один из двух бензопиридинов, находящих широкое применение



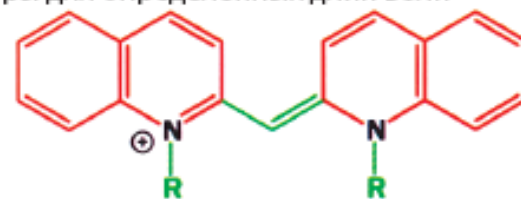
хинолин

Содержится в природном противомаларийном препарате хинин



хинин

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

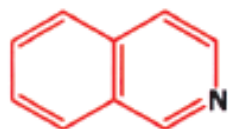


цианиновый краситель

- Важные представители

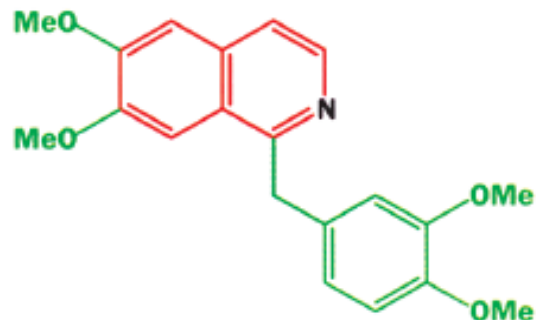
4. Изохинолин

Второй бензопиридин, находящий широкое применение



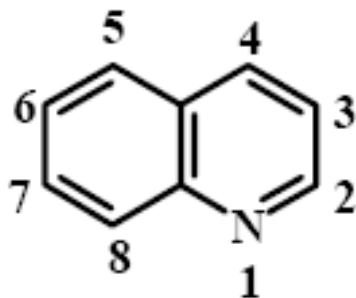
изохинолин

Содержится в природных бензилизохинолиновых алкалоидах типа папаверина



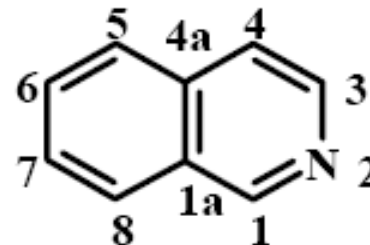
папаверин –
бензилизохинолиновый алкалоид

- Классификация, номенклатура, нумерация



pKa

4.94



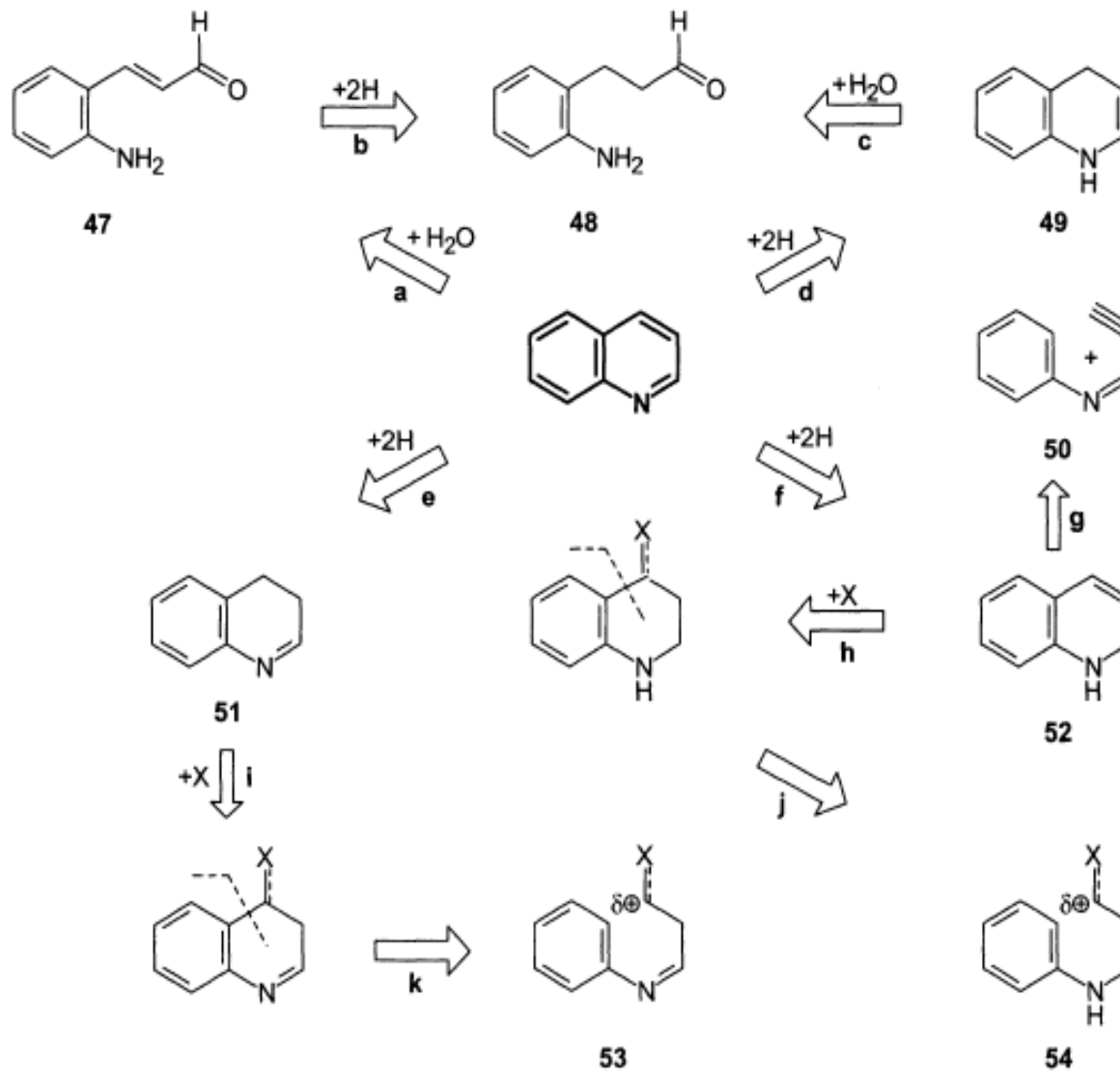
5.40

Какие сборки скелетов этих гетероциклов можно предложить?

Какую связь стоит замыкать последней?

Имеет ли смысл функционализировать хинолин и изохинолин или все же лучше закладывать функции на стадии планирования синтеза гетероциклического ядра? (обсудить в конце)

• Нуклеофильные свойства



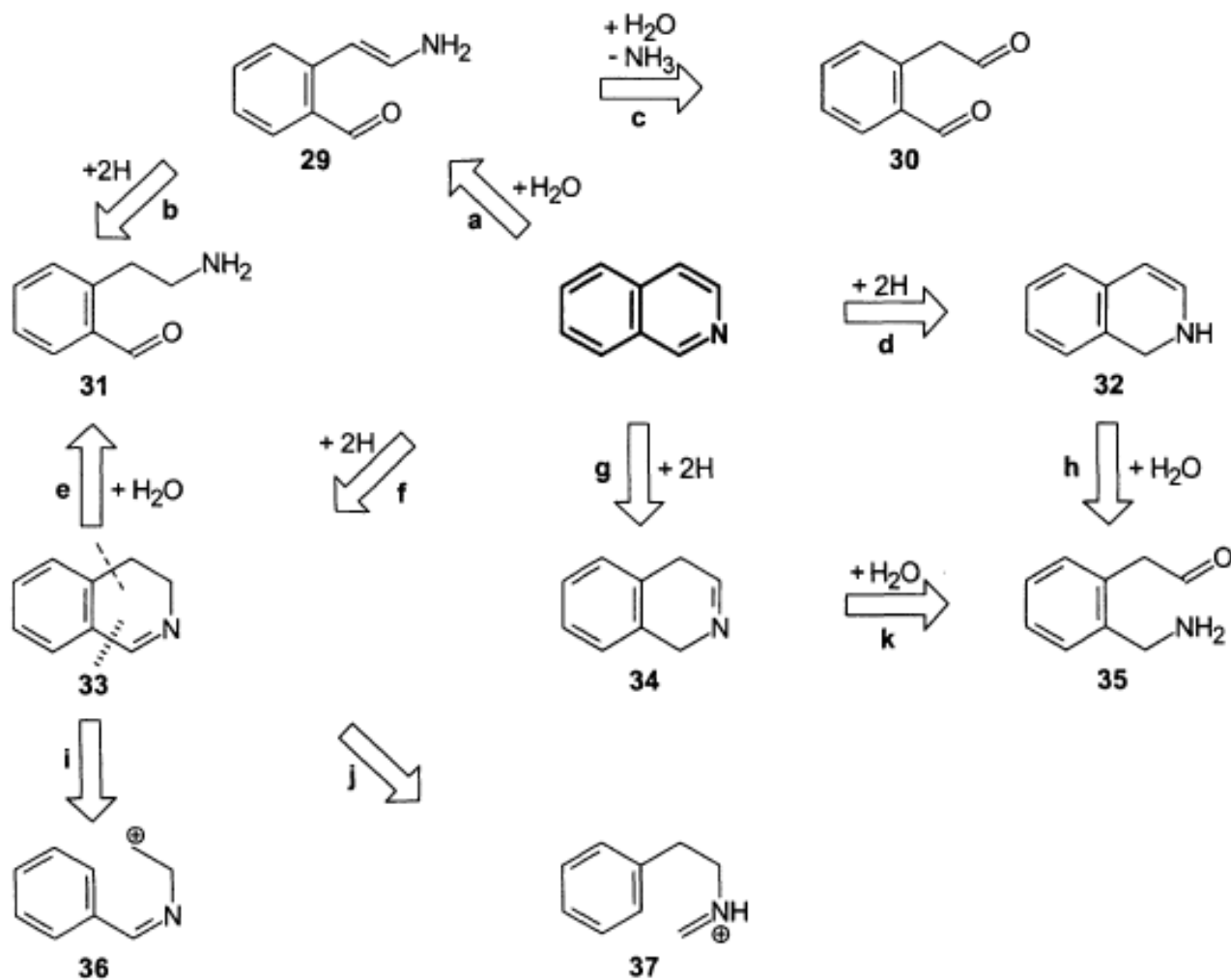
• Нуклеофильные свойства

SZVA

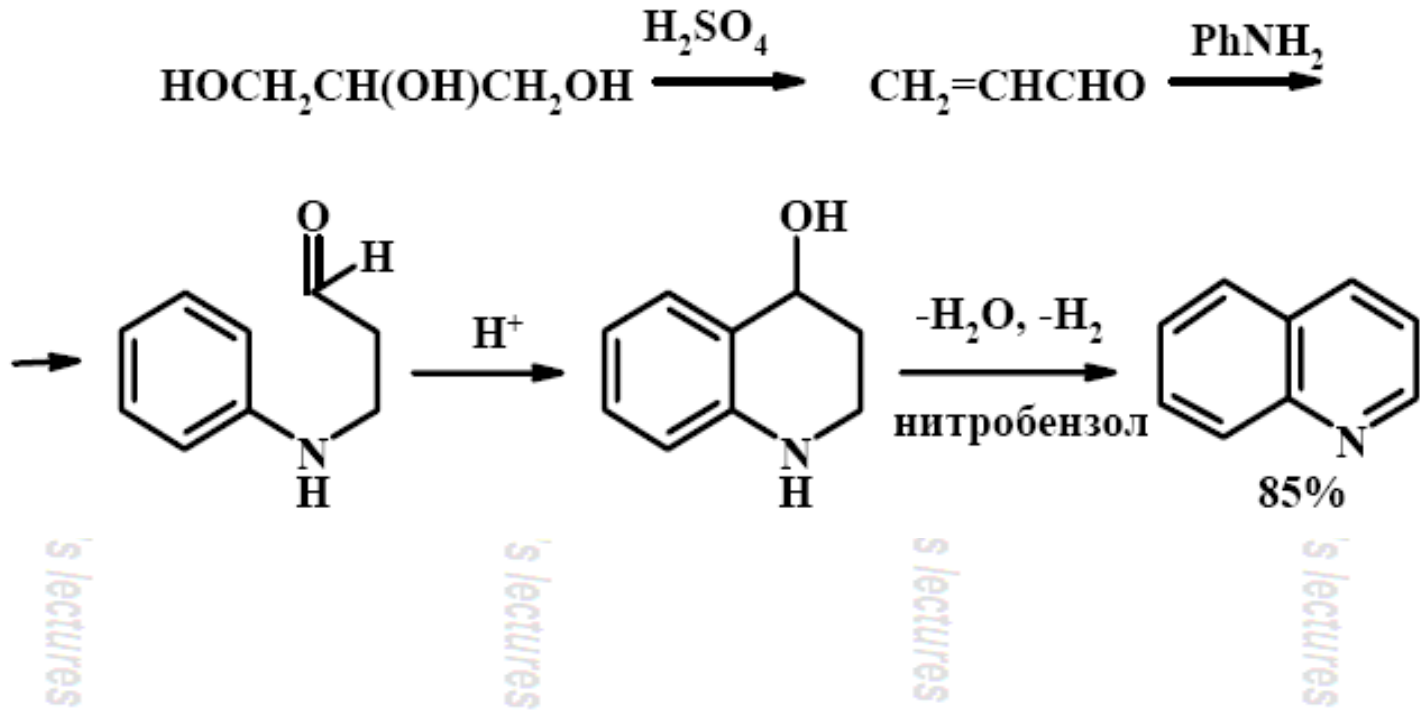
SZVA

SZV

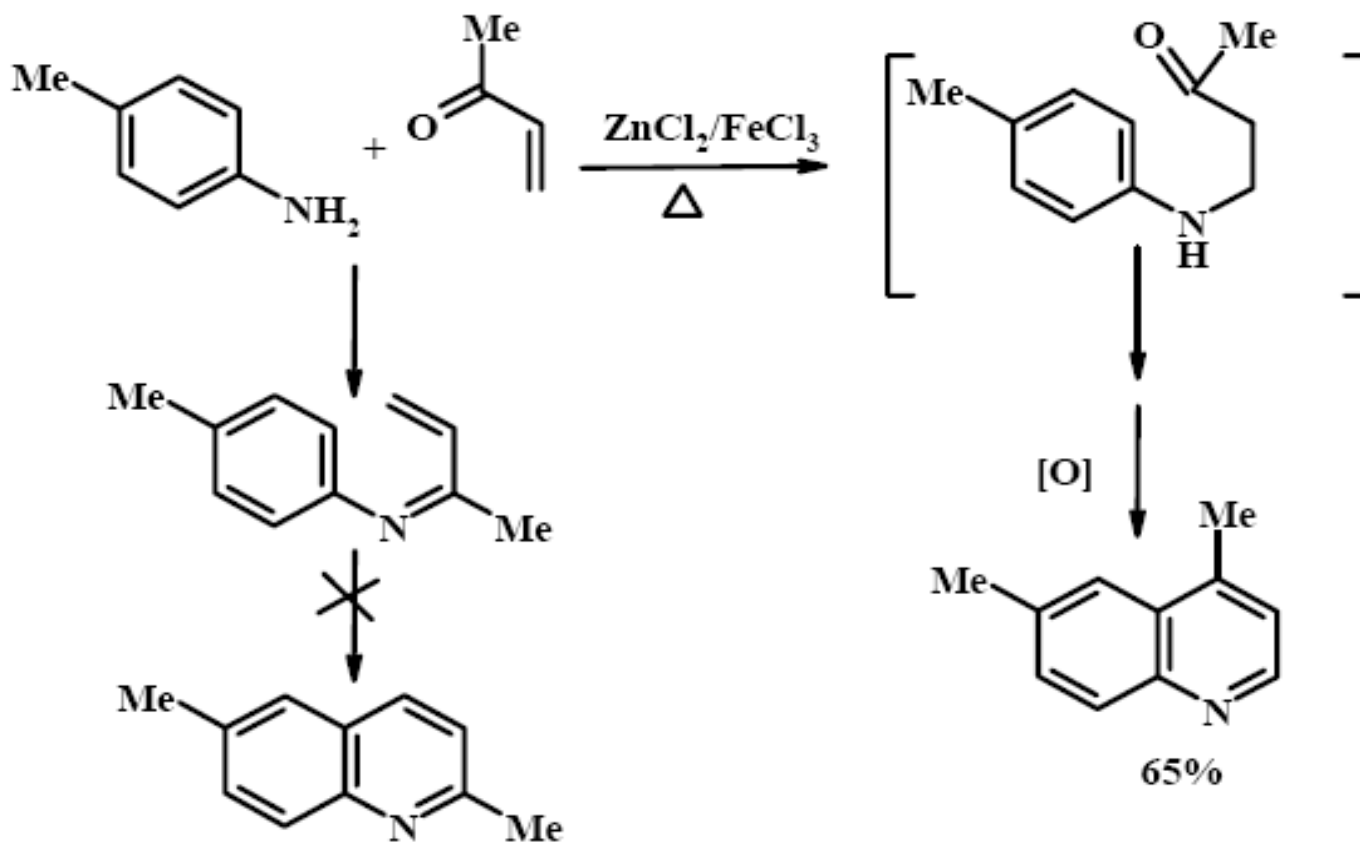
SZV



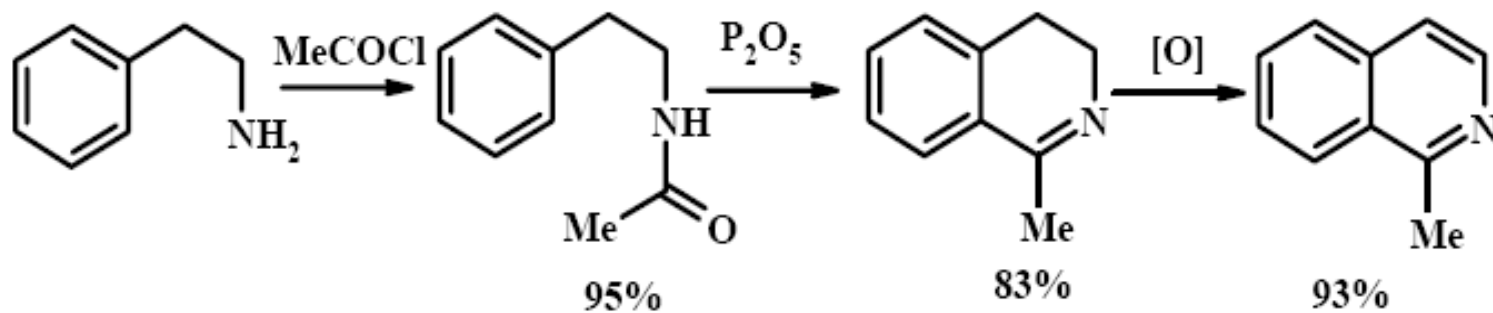
Синтез Скраупа (C4-C4a)



Синтез Дёбнера-Миллера (C4-C4a)



Синтез Бишлера-Напиральского (N-C8a)



- Реакционная способность

Большинство реакций хинолинов и изохинолинов аналогичны реакциям пиридинов.

Алкил-, amino- и гидроксипроизводные с заместителями в положениях 2 и 4 хинолина и в положении 1 изохинолина проявляют те же свойства, что и соответствующие пиридины:

- Таутомерия
- СН-кислотность
- Замещение

Как и в молекуле нафталина, электрофильная атака кинетически предпочтительна по альфа-положениям.

• Электрофильное замещение

Электрофильное замещение в хинолинах и изохинолинах идет только по бензольному кольцу в положения 5 и 8, все реакции идут в катионах хинолиния и изохинолиния.

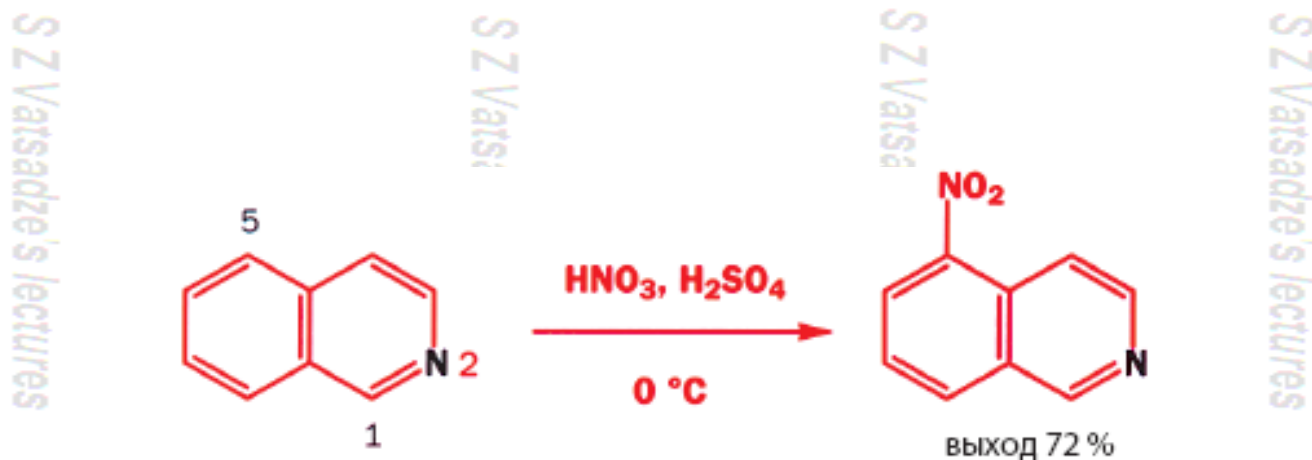
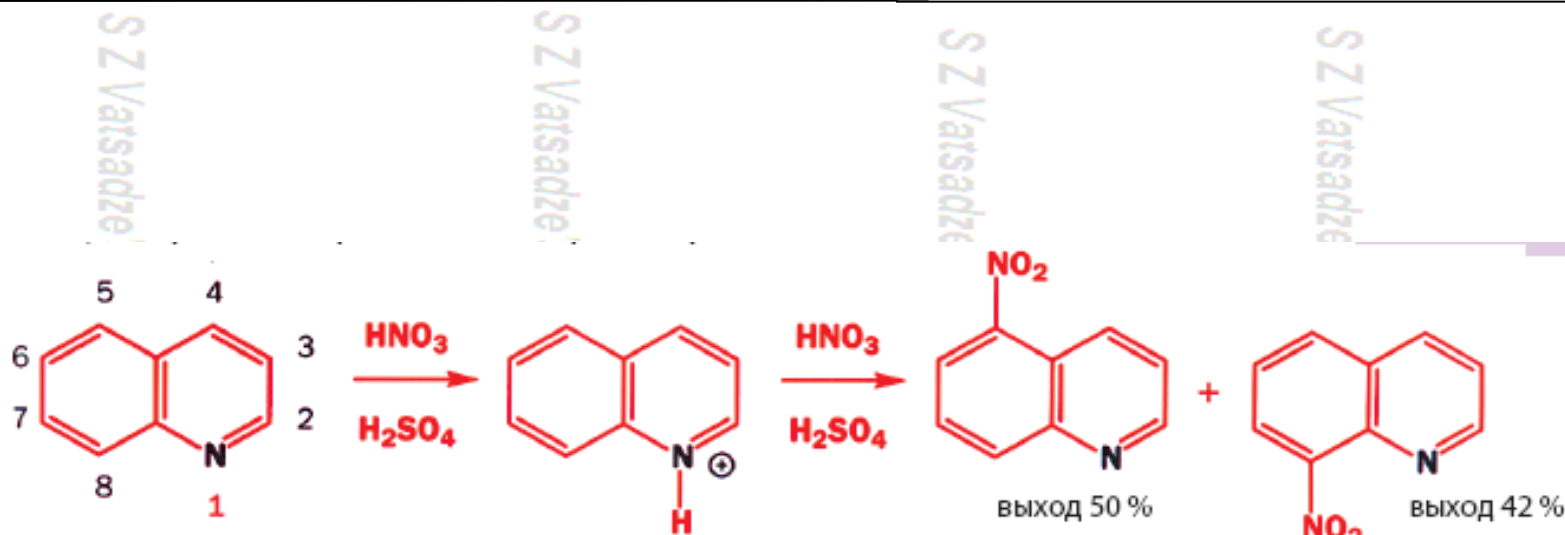
Электрофил	Реагенты и условия	Основные продукты
Хинолин		
D^+	D_2SO_4 (70%), 150°C	8-
NO_2^+	$HNO_3, H_2SO_4, 0^\circ C$	5- и 8- (1:1)
Br^+	$Br_2, AlCl_3, 80^\circ C$	5-*
SO_3	$H_2SO_4, SO_3, 90^\circ C$	8-**
Изохинолин		
D^+	D_2SO_4 (90%), 180°C	5-
NO_2^+	$HNO_3, H_2SO_4, 0^\circ C$	5- и 8- (9:1)
Br^+	$Br_2, AlCl_3, 75^\circ C$	5-*** (78%)

* образуется некоторое количество 8-бромхинолина; при избытке брома получают 86% 5,8-дибромхинолина

** при 220°C образуется 5-хинолинсульфокислота, при 300°C 5- и 8-сульфопродукты перегруппировываются в термодинамически более стабильный 6-изомер

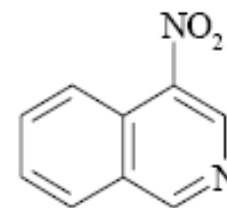
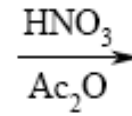
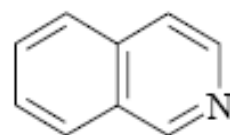
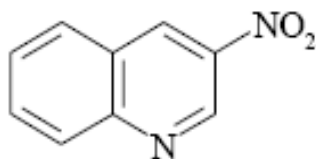
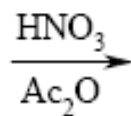
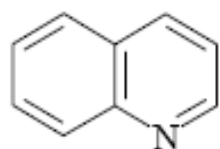
*** при использовании 2 моль брома образуется 5,8-дибромизохинолин.

• Электрофильное замещение



- Электрофильное замещение

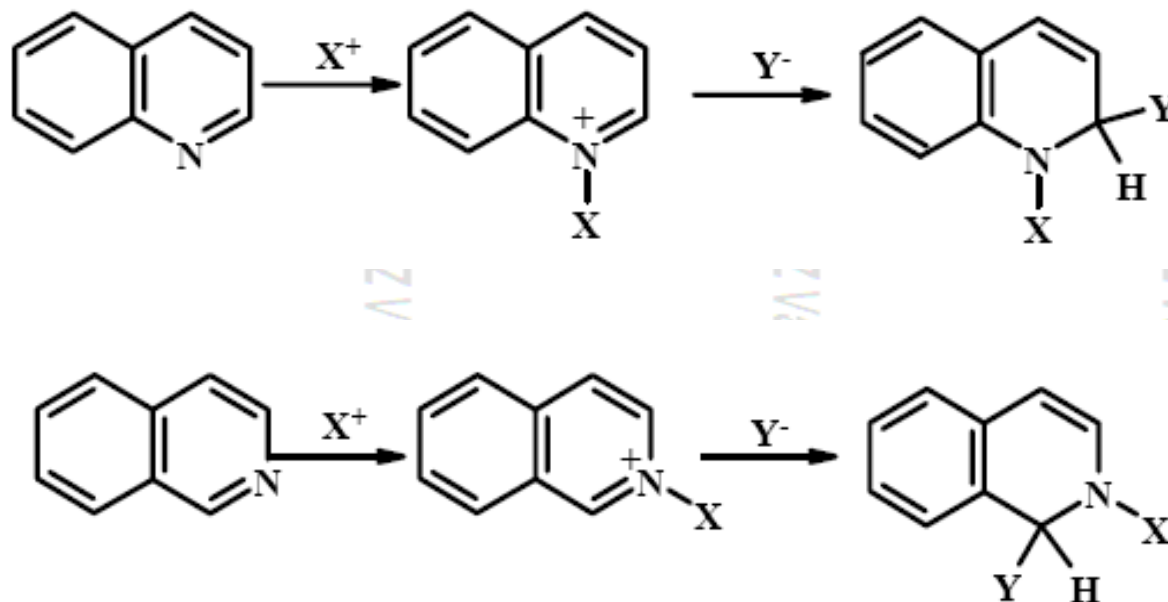
Однако:



Низкие выходы...

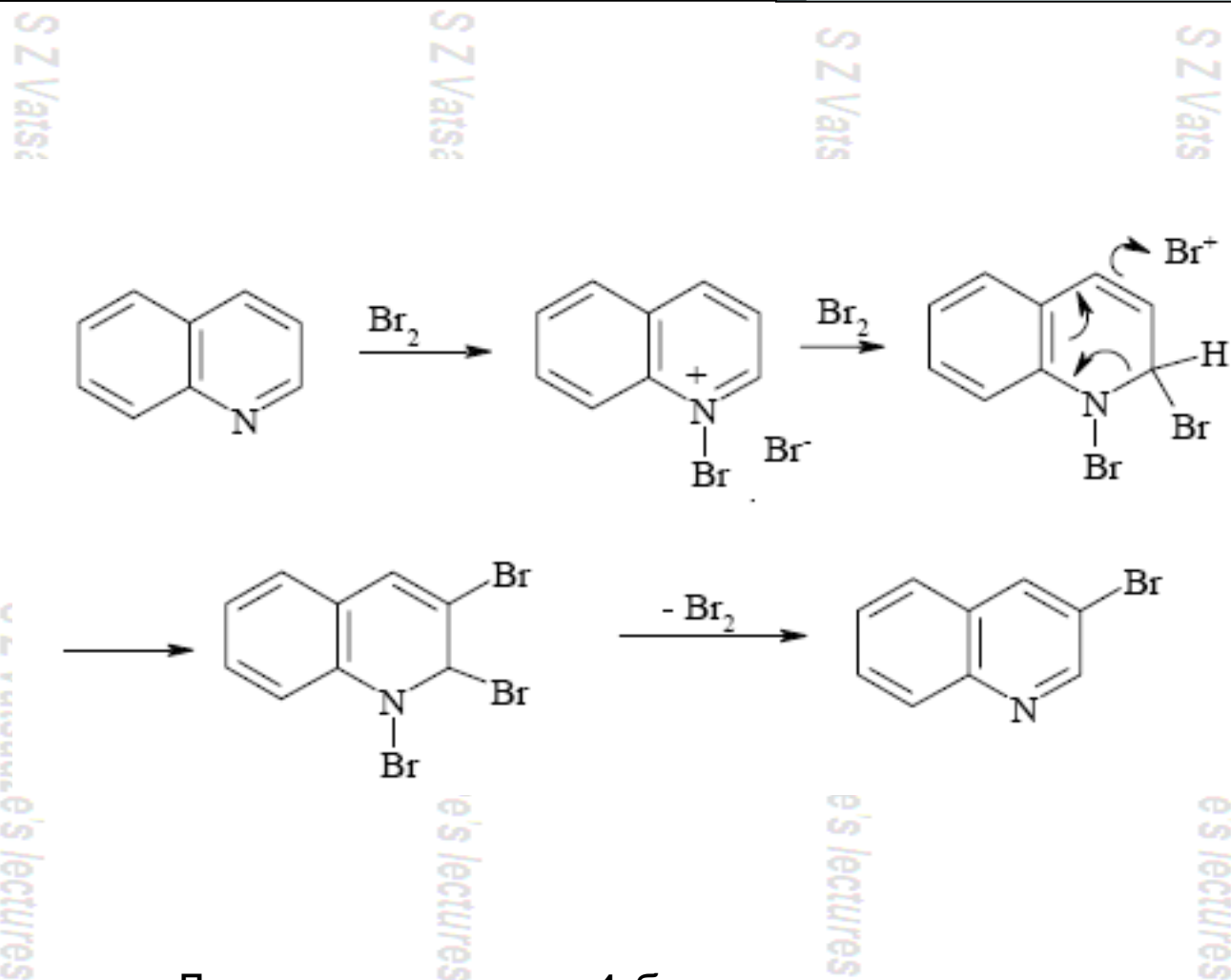
- Электрофильное присоединение

Основным отличием хинолинов и изохинолинов от пиридинов является их склонность к реакциям присоединения по кольцу, содержащему гетероатом.



X = ацил; Y = CN : соединения Рейссейрта

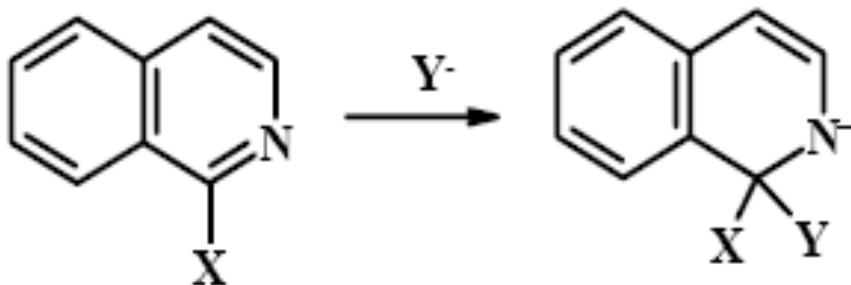
- Присоединение-отщепление



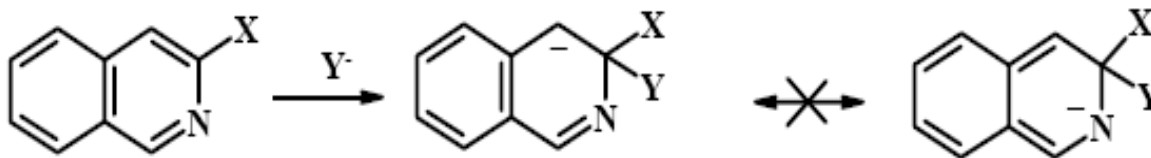
Для изохинолина – 4-бромпроизводное

- Нуклеофильное замещение

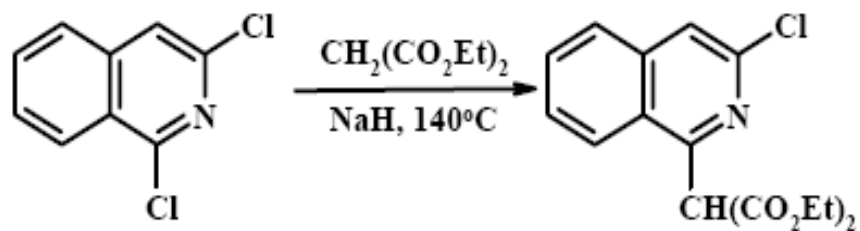
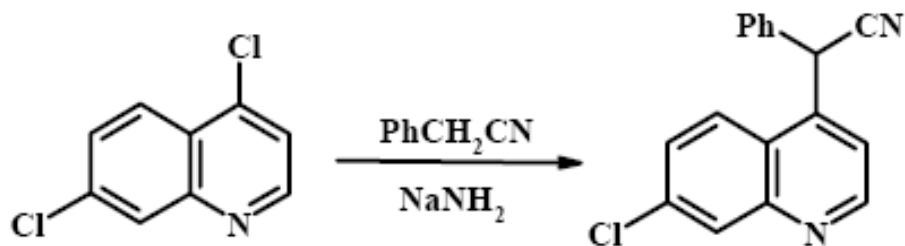
Атомы азота в пиридиновом фрагменте молекул этих гетероциклов активируют их к нуклеофильному замещению, которое для хинолина идет в положения 2 и 4, а для изохинолина – в положение 1.



Положение 3 изохинолина НЕ активировано



- Нуклеофильное замещение



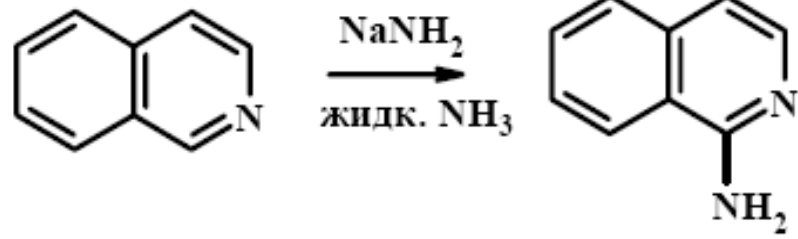
• Реакция Чичибабина

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's

S Z Vatsadze's

S Z Vatsadze's lectures

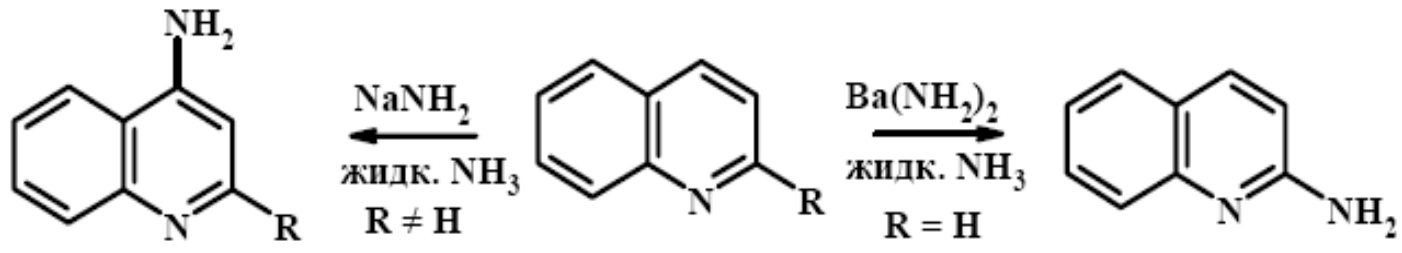


S Z I

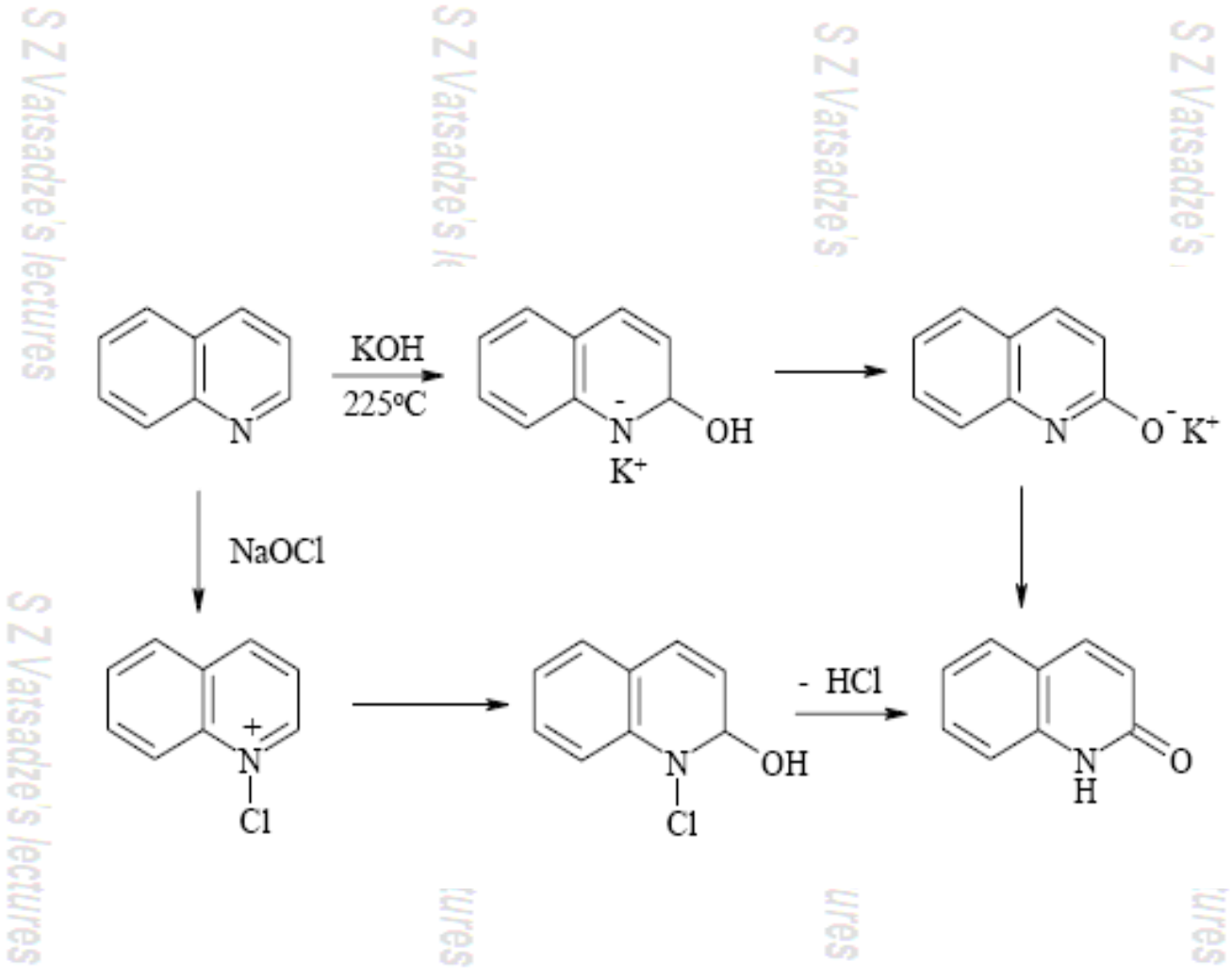
S Z I

S Z I

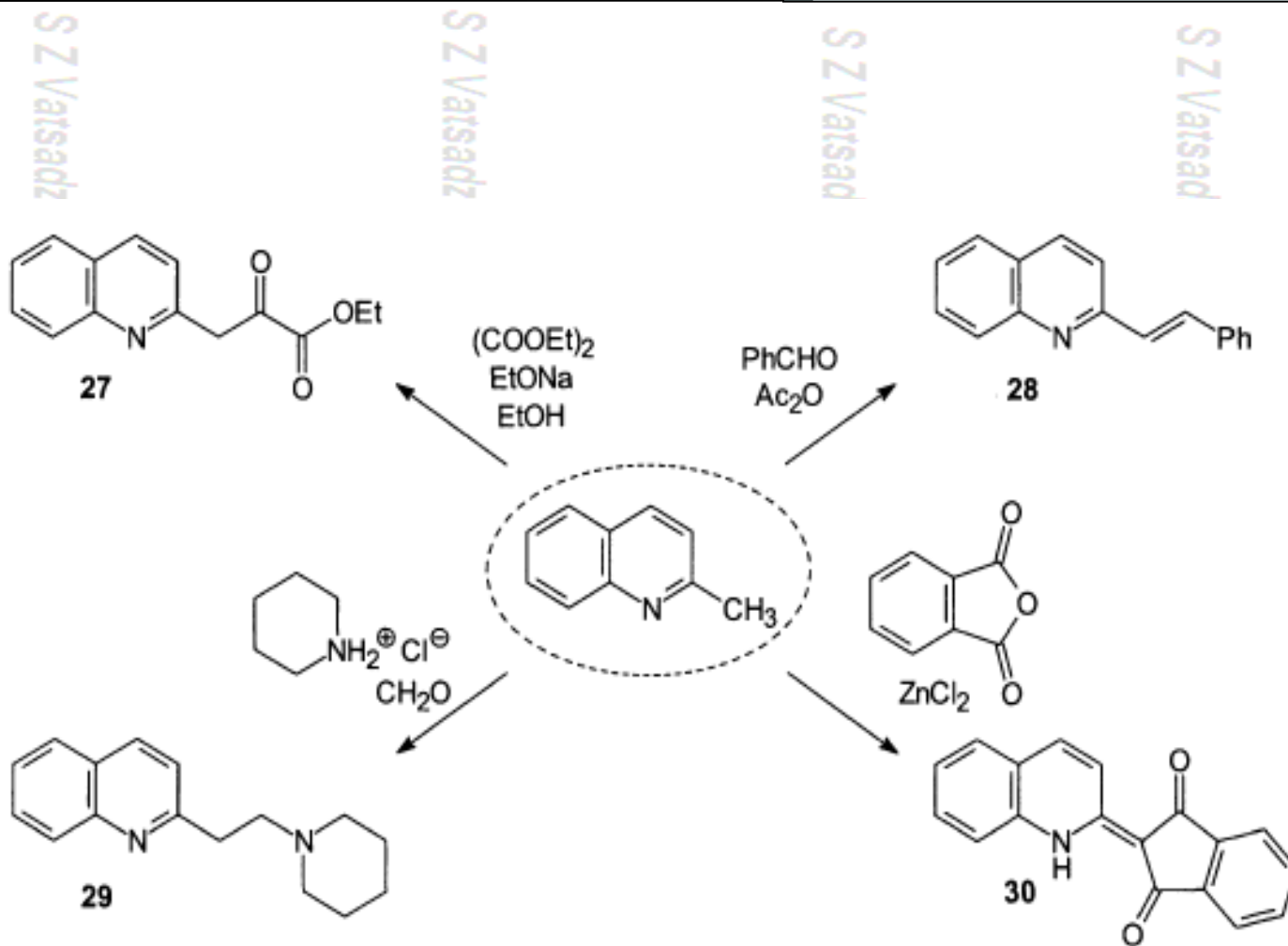
S Z I



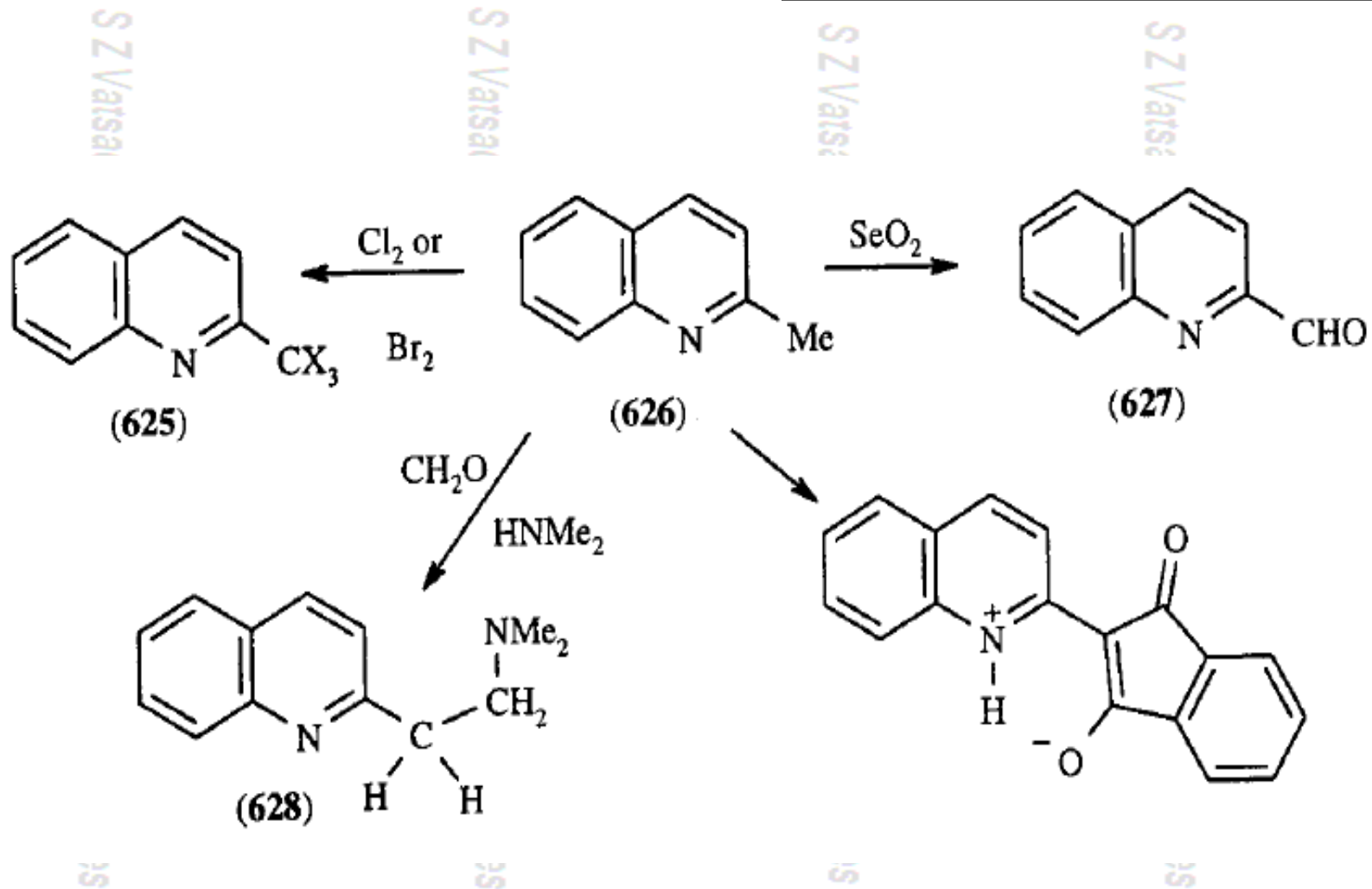
• Нуклеофильное гидроксילирование



- Реакции по альфа-положению

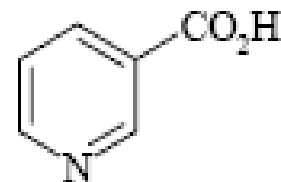
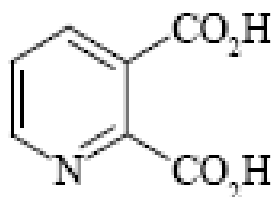
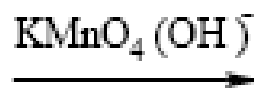
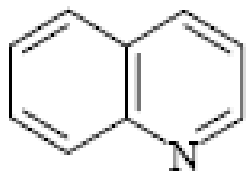


- Реакции по альфа-положению



• Окисление

S Z Vatsadze's



S Z Vatsadze's

S Z Vatsadze's

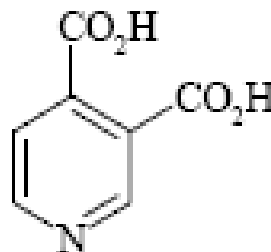
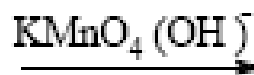
S Z Vatsadze's

ctures

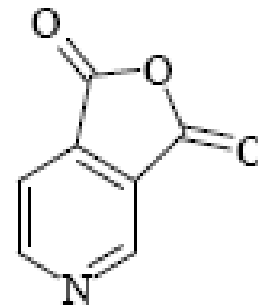
ctures

ctures

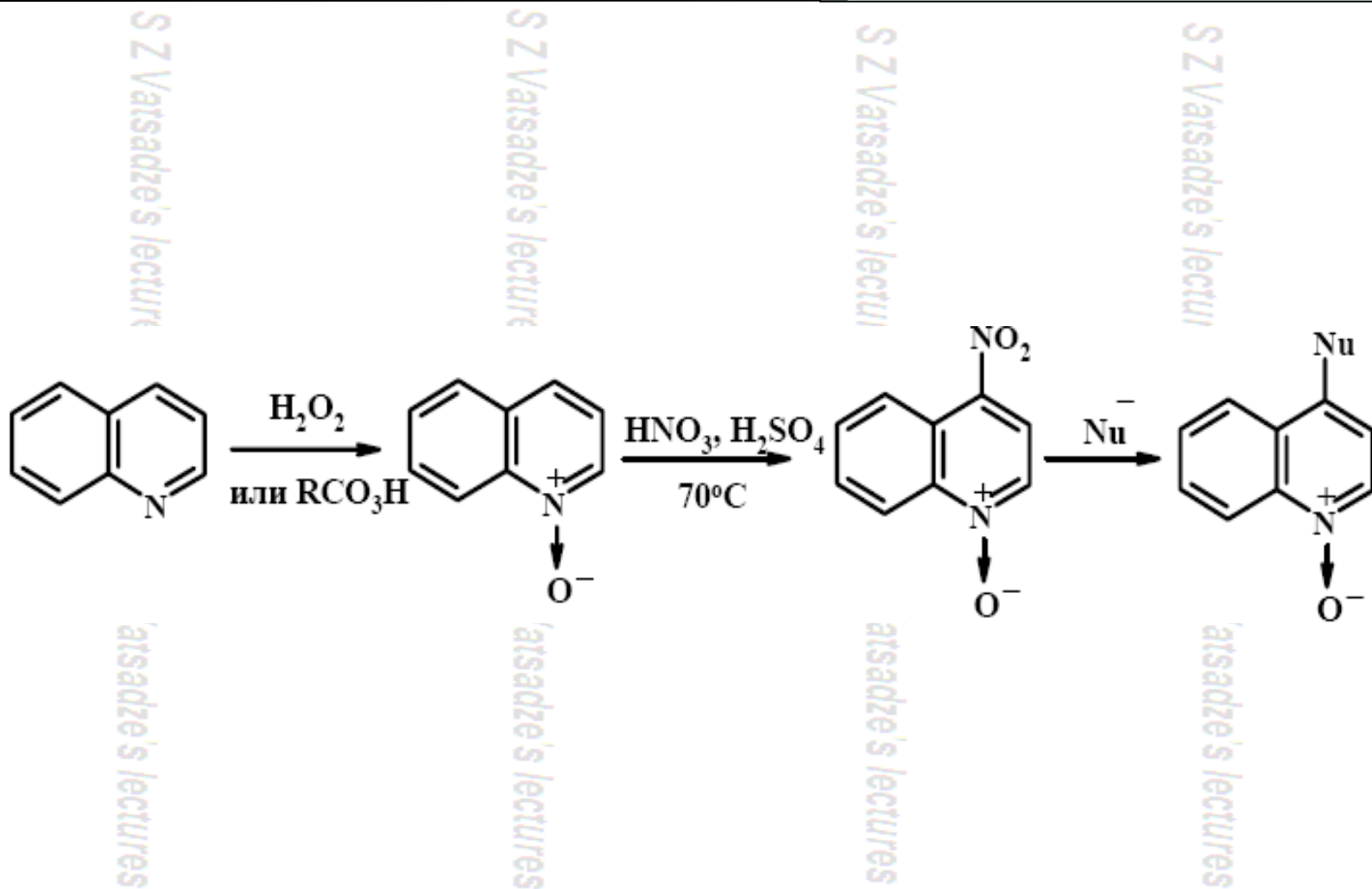
ctures



+



• N-оксид хинолиния



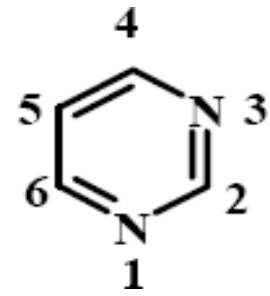
• Пиримидины: общие сведения

S Z Vatsadze's lectures

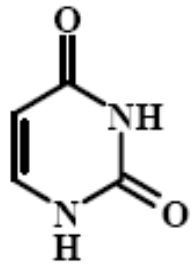
S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

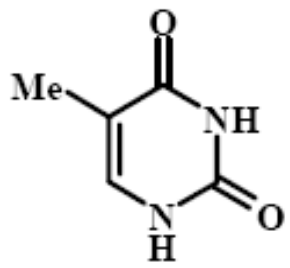


pKa 1.23



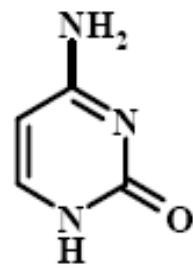
урацил

-3.38
9.5



тимин

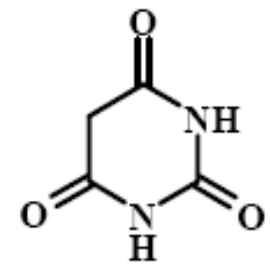
35



цитозин

35

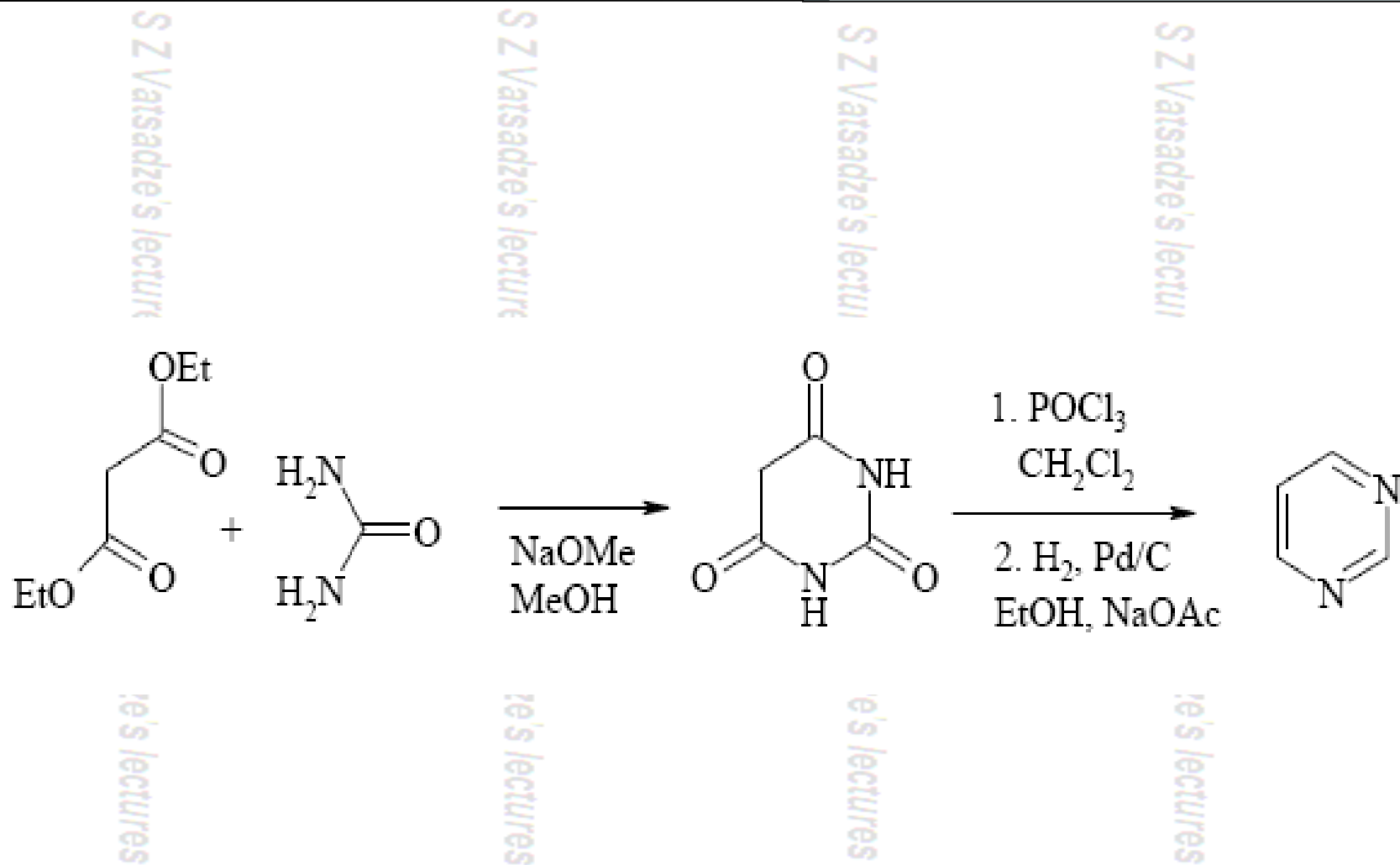
4.61



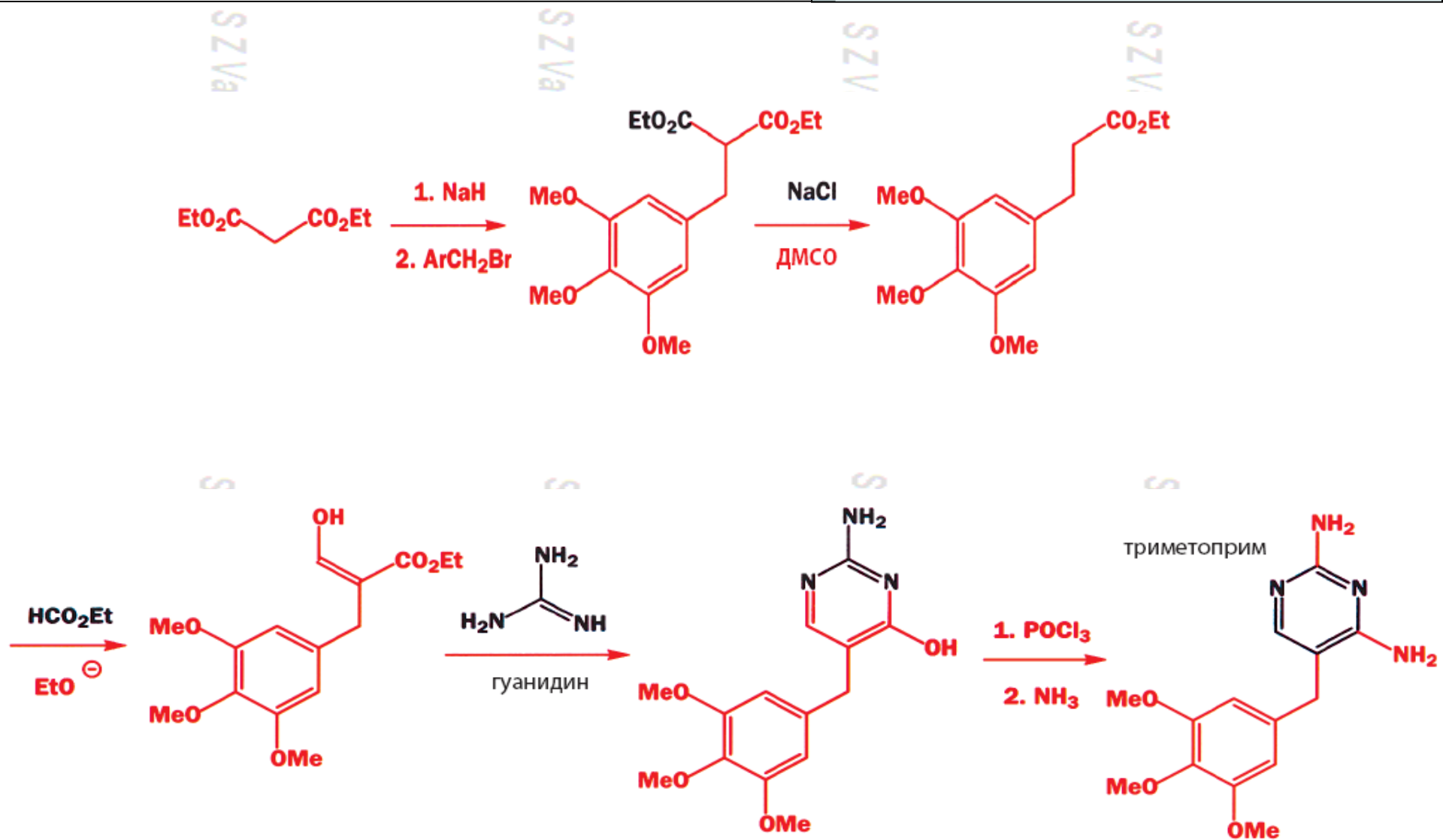
барбитуровая кислота

35

• Пиримидин: синтез



• Синтез пириидинов



- Электрофильное замещение

S Z Vars:

S Z Vars:

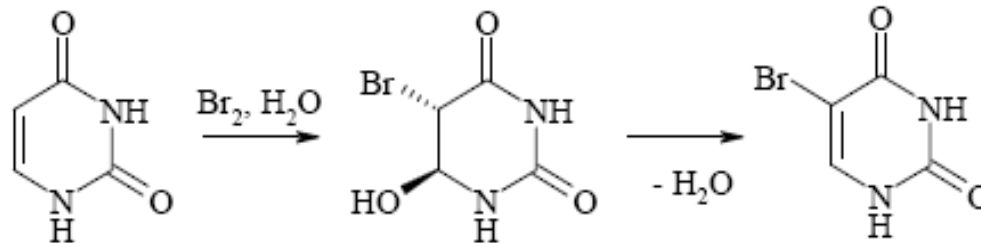
S Z Vars

S Z Vars

Электрофильное замещение в молекуле урацила

Электрофил	Условия реакции	Выход, %
NO_2^+	HNO_3 ($d=1.5$), 75°C	90
Br^+	$\text{Br}_2, \text{H}_2\text{O}$, 100°C	90
Cl^+	N-хлорсукцинимид, AcOH , 50°C	52
F^+	F_2, AcOH , 10°C	92
$\text{CH}_2=\text{N}^+\text{Me}_2$	$(\text{CH}_2\text{O})_n, \text{Me}_2\text{N}$, 78°C	76
$^+\text{CH}_2\text{Cl}$	$(\text{CH}_2\text{O})_n, \text{HCl}$, 80°C	57

tsadze's lectures



tsadze

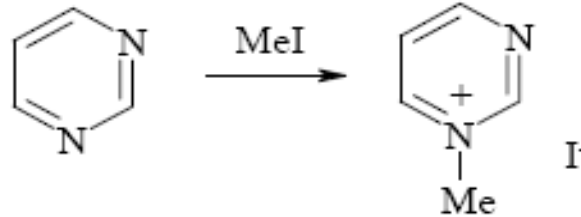
tsadze

tsadze's lectures

- Пиримидины:
нуклеофильные свойства

S Z Varsadze's lectures

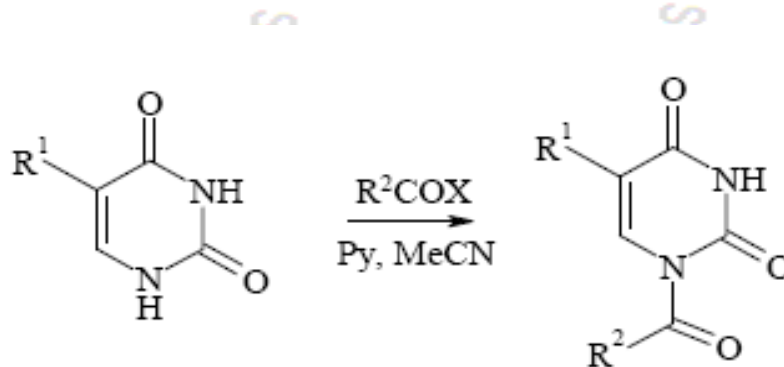
S Z Vars



S Z Var

S Z Varsadze's lectures

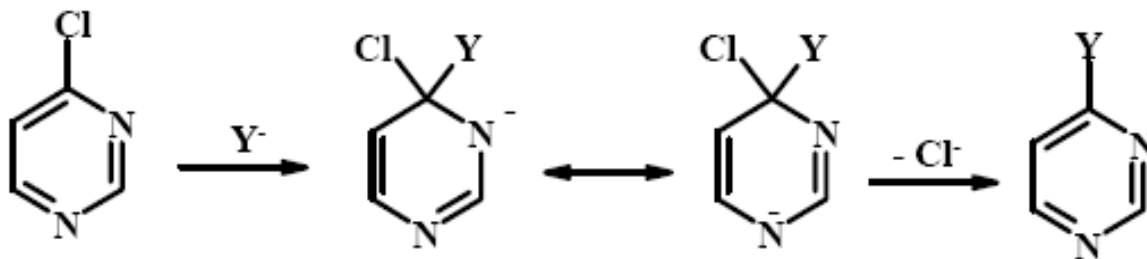
S Z Varsadze's lectures

 $R^1 = H$ - урацил $R^1 = Me$ - тимин

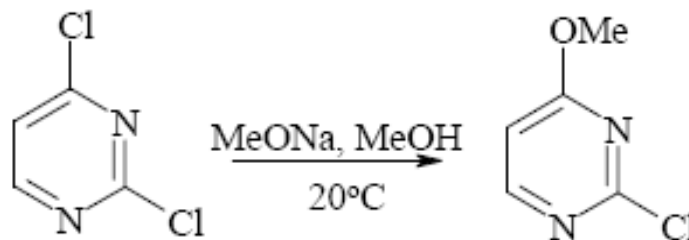
S Z Varsadze's lectures

- Пиримидины:
нуклеофильное замещение

Хорошо уходящие группы в положениях 2, 4 и 6 легко замещаются нуклеофилами.



При этом 4 активнее 2:



- Замещение «активированных» галогенов

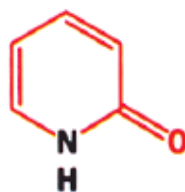
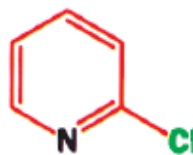
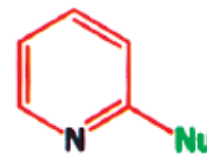
S Z Vatsadze's le

Исключительно важно для пиридонов и хинолонов с превращением в хлорпроизводные и замещением хлора на нуклеофилы. Для хинолонов – для замещения фтора в бензольном кольце

Хорошо работает для циклов с двумя атомами азота (пиридазин, пиримидин и все пиазины) во всех положениях

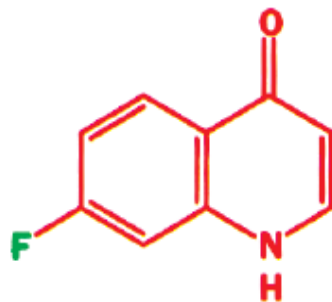
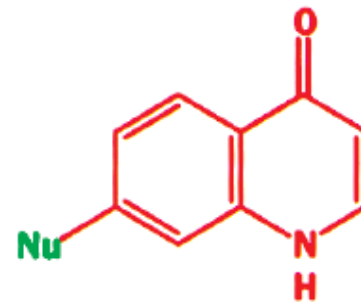
i's lectures

S Z Vatsadze's le

POCl₃Nu[⊖]

i's lectures

S Z Vatsadze's le

Nu[⊖]

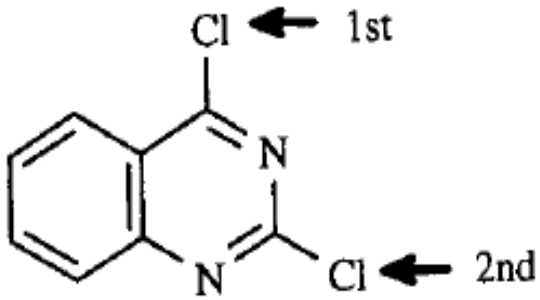
i's lectures

S Z Vatsadze's le

i's lectures

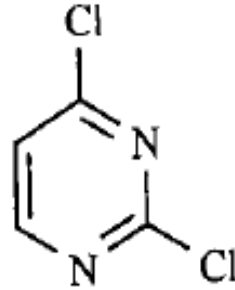
- Замещение «активированных» галогенов

S Z Vatsadze's lectures



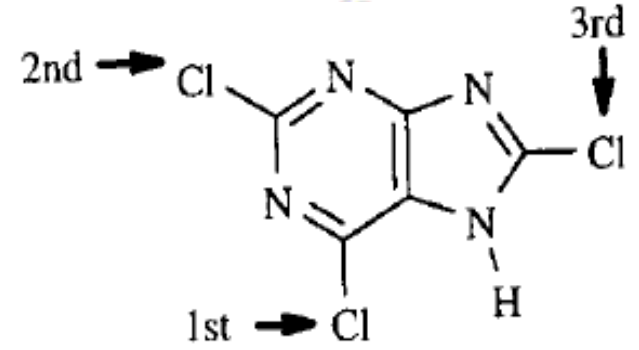
sadzze's lectures

S Z Vatsadze's lectures



sadzze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

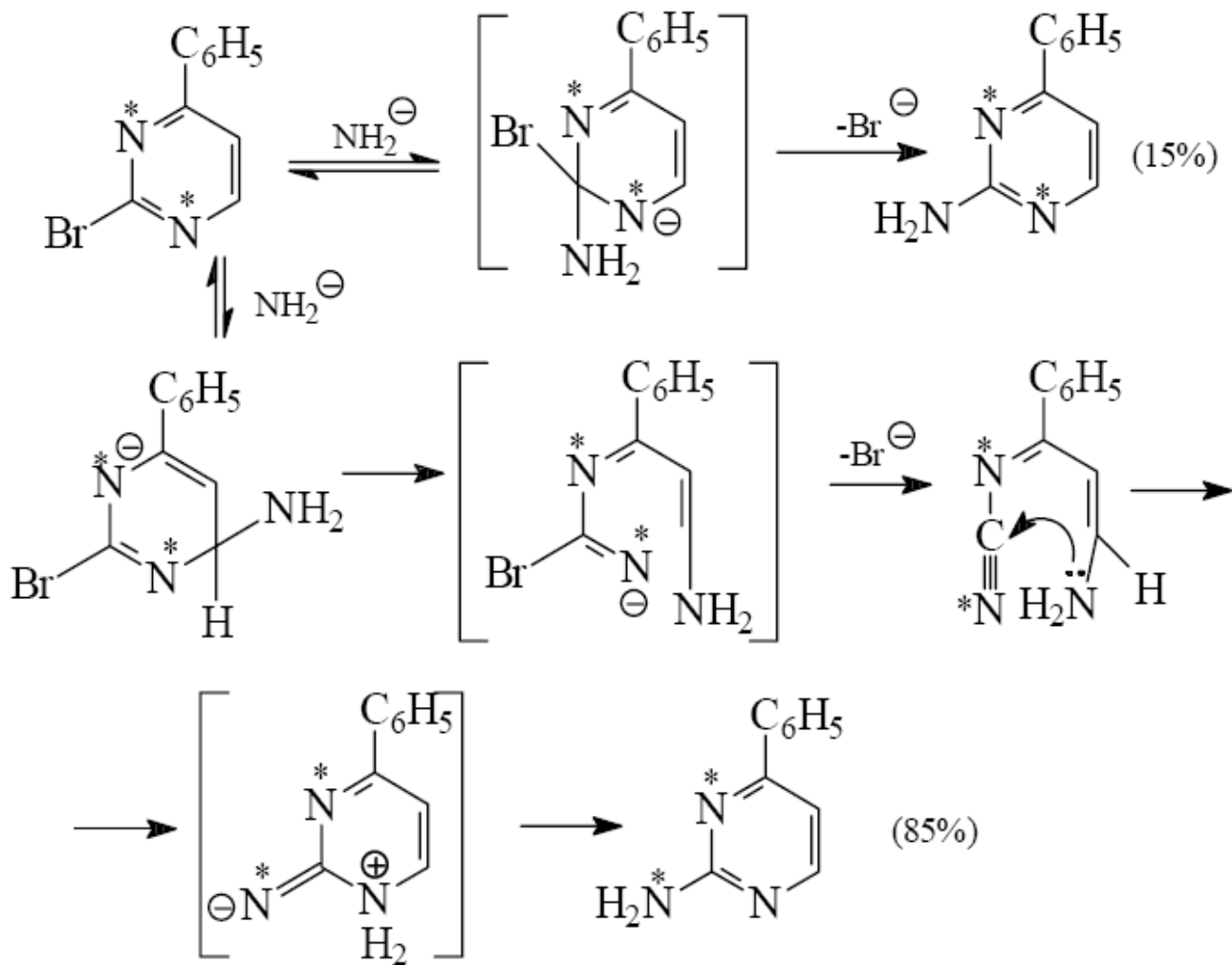


sadzze's lectures

S Z Vatsadze's lectures

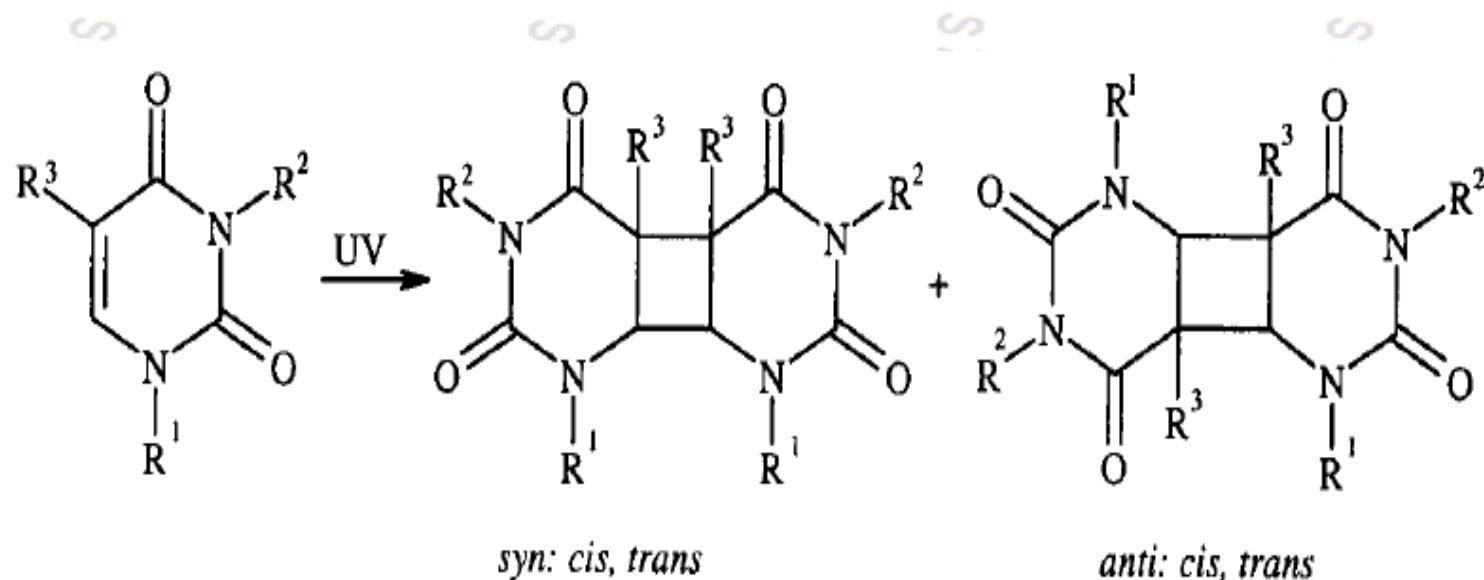
sadzze's lectures

Addition of Nucleophile followed by Ring Opening and Ring Closure



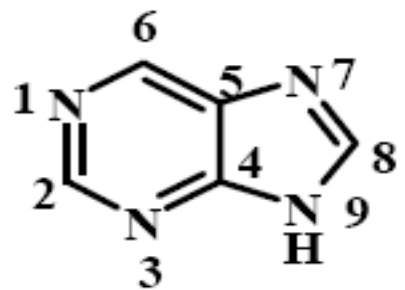
- Фотодимеризация урацила и тимина

Uracil and thymine, their 5- and/or 6-substituted derivatives, *N*-alkyl derivatives and their nucleosides and nucleotides, dimerize in solution when irradiated by UV light in the range 200–300 nm to yield cyclobutane dimers (Scheme 50). This reaction also occurs in living tissue between adjacent thymine residues in a polynucleotide to form cyclobutane-type dimers, which are lethal in a variety of organisms. Photolyases repair damaged DNA by utilizing the energy of near-UV or visible light (300–500 nm) to cleave the cyclobutane ring of the dimer (94JA3115). In the dimerization of uracils two regioisomers are formed in which the pyrimidine rings can be regarded as parallel or anti-parallel, and which are referred to as *syn* (432) or *anti* (433), respectively. Each regioisomer can have a *cis* or *trans* form in which the pyrimidine rings are on the same or opposite side of the cyclobutane plane.



• Пурины: общие сведения

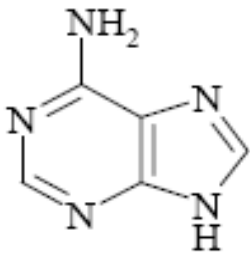
S Z Varsadze's lectures



S Z Varsadze's lectures

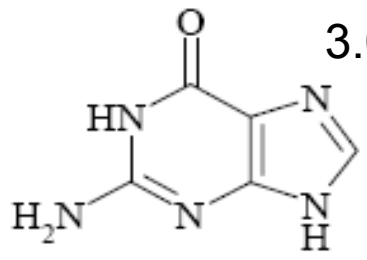
S Z Varsadze's lectures

4.25



аленин

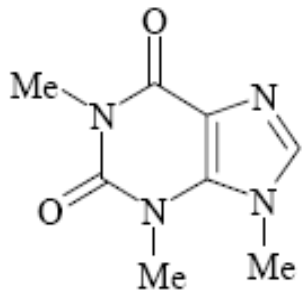
3.0



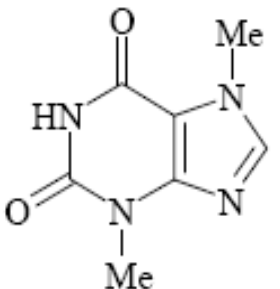
гванин

S Z Varsad

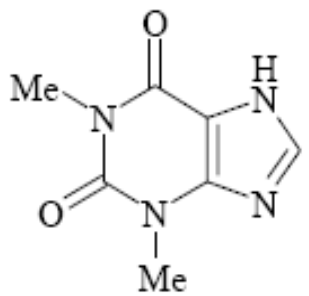
S Z Varsad



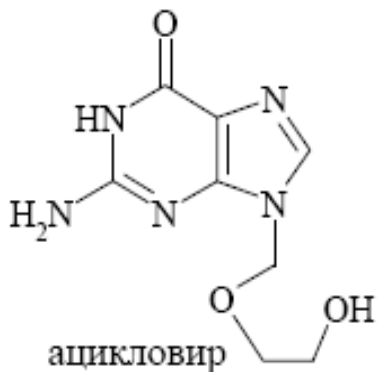
кофеин



теобромин

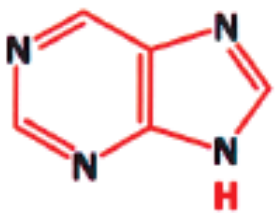


теофиллин



ацикловир

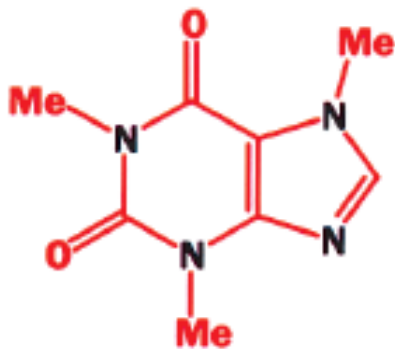
- Классификация, номенклатура



пурин

e's lectures

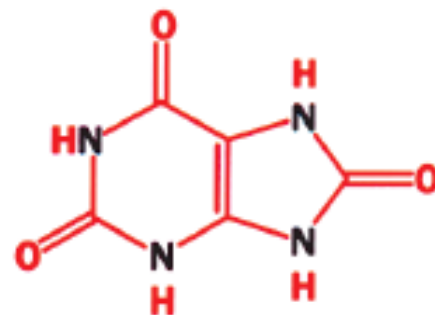
S Z Vatsadze's lecture



кофеин

e's lectures

S Z Vatsadze's lecture



мочевая кислота

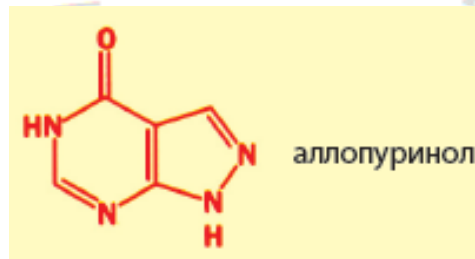
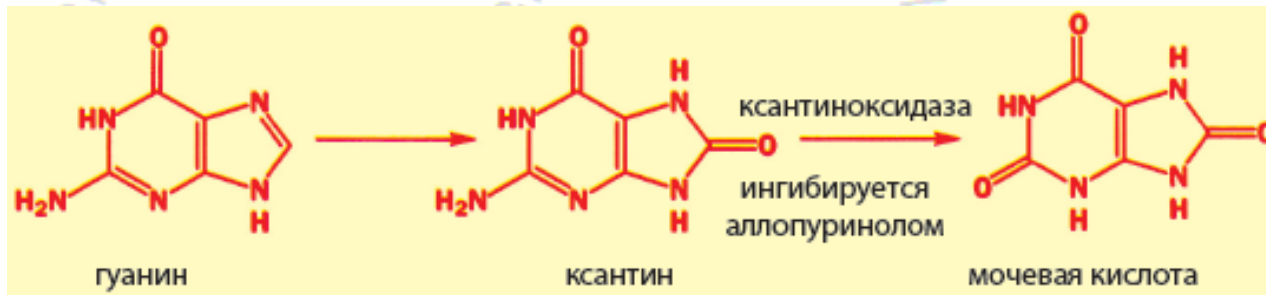
e's lectures

S Z Vatsadze's lecture

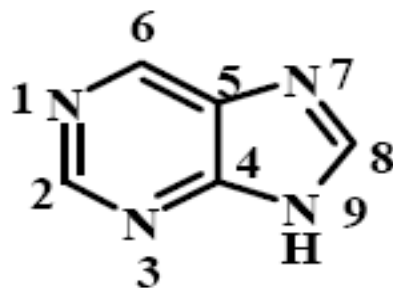
S Z Vatsadze's lecture

e's lectures

- Классификация, номенклатура



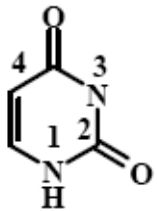
- Пурины: общие сведения по реакционной способности



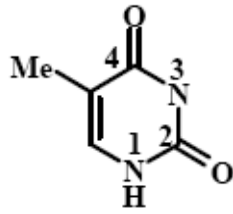
Бромирование идет по положению 8.

Нуклеофильное замещение легче протекает по положению 6.

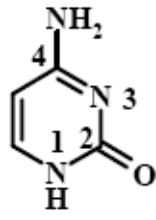
• Нуклеиновые кислоты, нуклеозиды, нуклеотиды



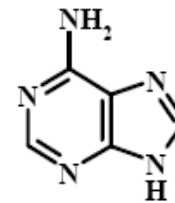
урацил



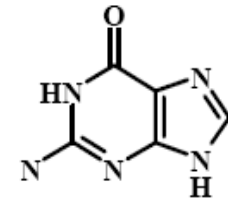
тимин



цитозин

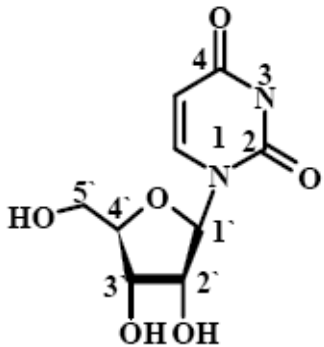


аденин

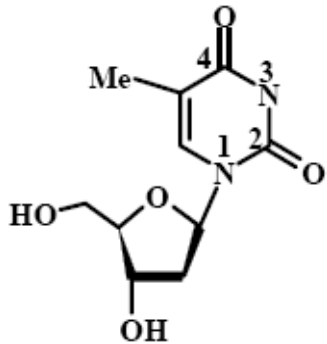


гуанин

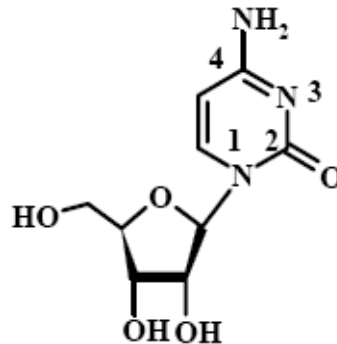
Нуклеозиды:



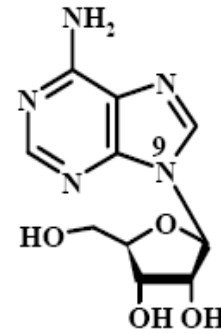
уридин



тимидин

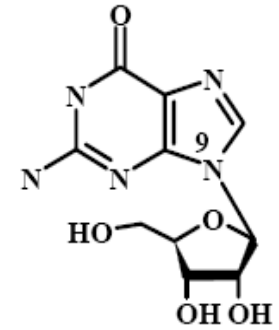


цитидин



аденозин

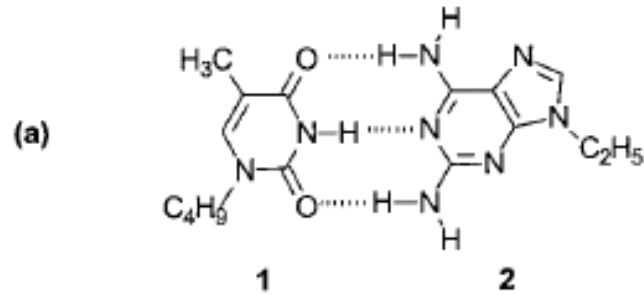
Нуклеозиды:



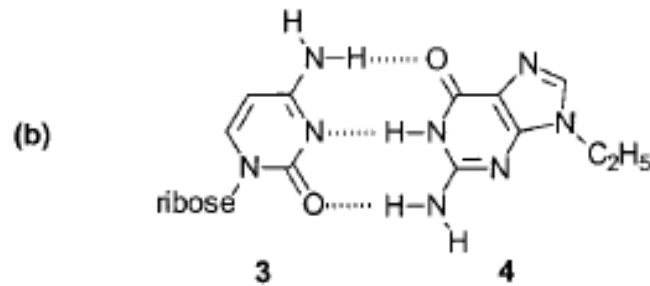
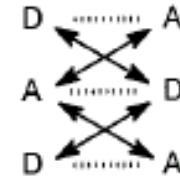
гуанозин

Нуклеотиды: + фосфат (5')

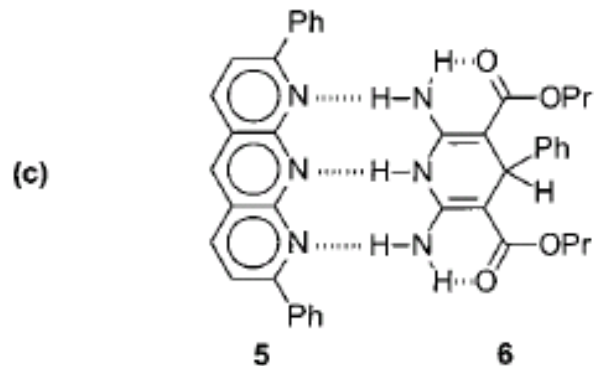
Различные варианты множественных ВС (Meijer)



$$K_a = 10^2 - 10^3 \text{ M}^{-1}$$



$$K_a = 10^4 - 10^5 \text{ M}^{-1}$$



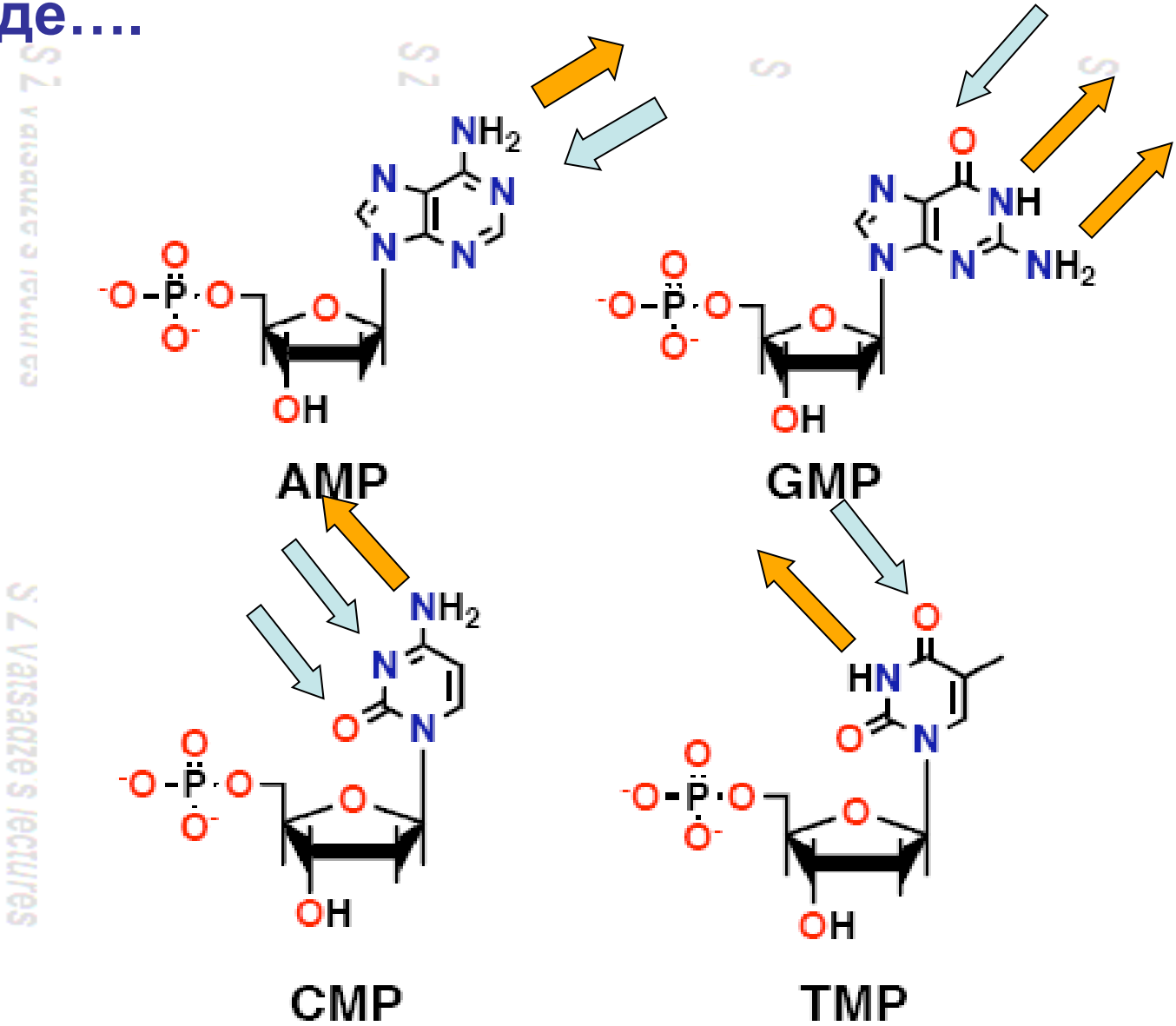
$$K_a > 10^5 \text{ M}^{-1}$$



..... = (attractive) hydrogen bond

= attractive secondary interaction
 = repulsive secondary interaction

Водородная связь играет важнейшую роль в Природе....

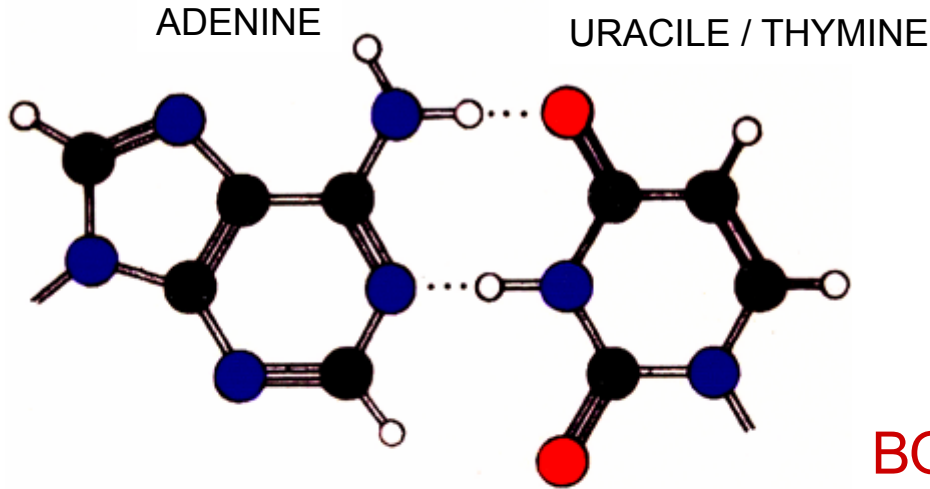


S2 Vaisquez's lectures

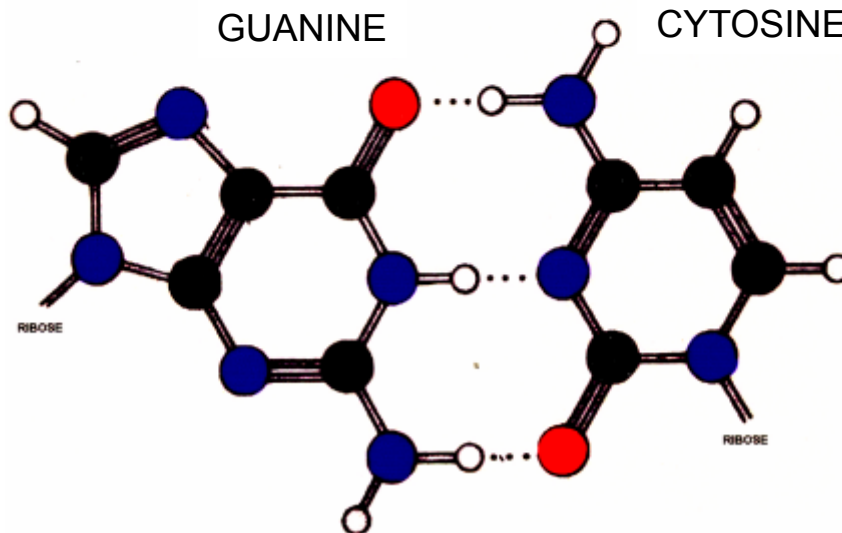
S7 Vaisquez's lectures

Водородная связь играет важнейшую роль в Природе....

ДВЕ



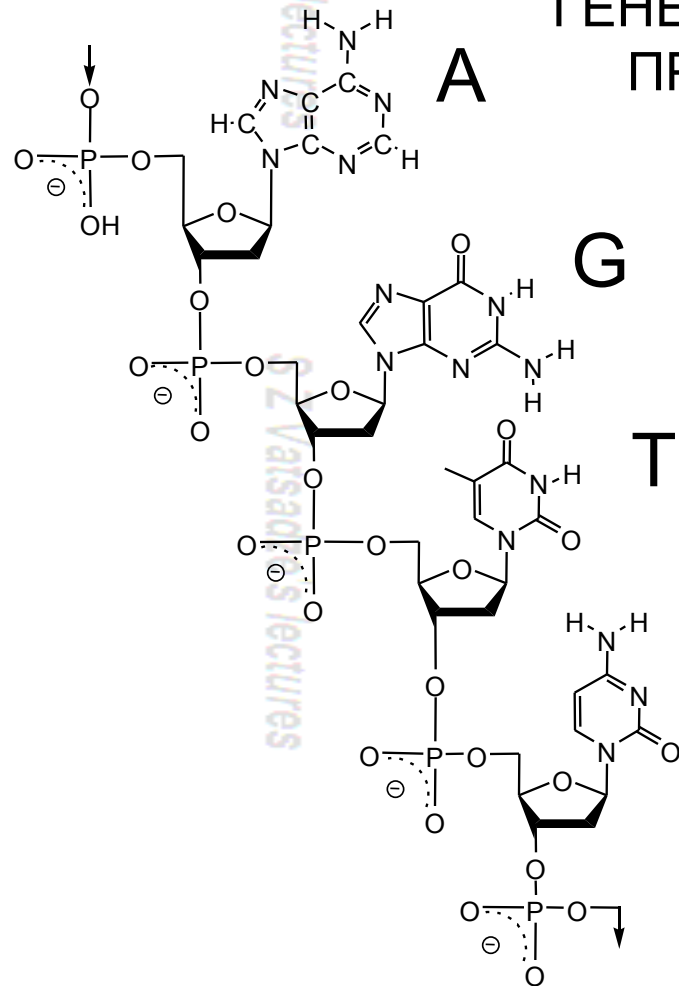
ТРИ



ВОДОРОДНЫЕ связи
между
КОМПЛЕМЕНТАРНЫМИ
сайтами

ДВОЙНАЯ СПИРАЛЬ нуклеиновых кислот

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ПРОГРАММА,
записанная
четырьмя
буквами



SZVa

SZVa

SZV

SZV

Таким образом, если подвести итог важнейшим принципам строения ДНК, то это будут

1. *Нерегулярность.*

Существует регулярный сахарофосфатный остов, к которому присоединены азотистые основания. Их чередование нерегулярно.

2. *Антипараллельность.*

ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, ориентированных антипараллельно. 3'-конец одной расположен напротив 5'-конца другой.

3. *Комплементарность (дополнительность).*

Каждому азотистому основанию одной цепи соответствует строго определенное азотистое основание другой цепи. Соответствие задается тем, что пурин и пиримидин в паре образуют водородные связи, причём в паре А-Т две водородные связи, в паре Г-Ц - три.

4. *Наличие регулярной вторичной структуры.*

Две комплементарные, антипараллельно расположенные полинуклеотидные цепи образуют правые спирали с общей осью.

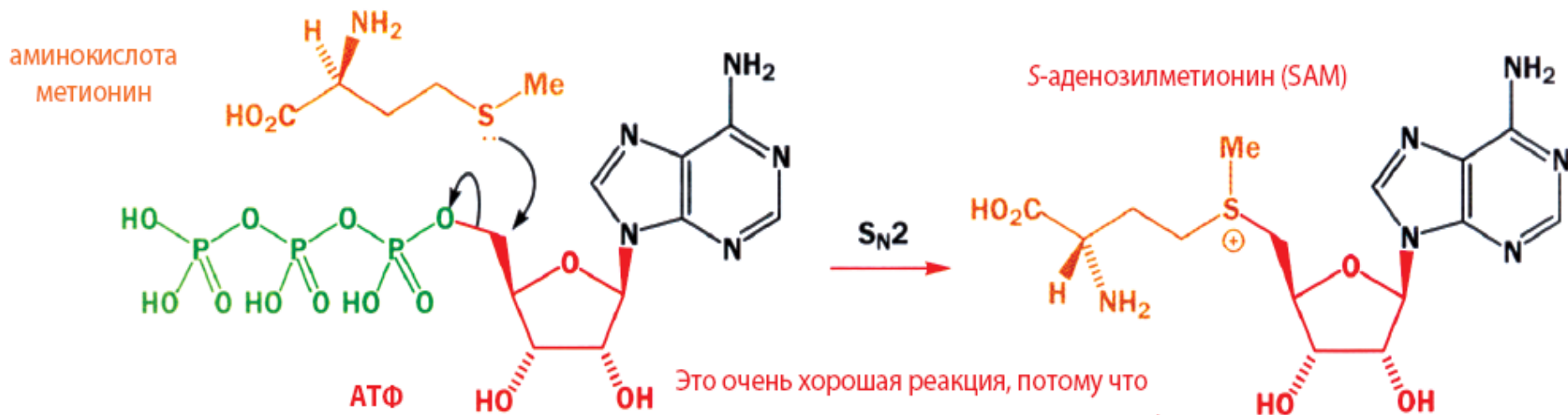
- **Нуклеиновые кислоты, нуклеозиды, нуклеотиды**

Важнейшие отличия между ДНК и РНК, а также важнейшие виды РНК приведены в таблицах.

Отличия между ДНК и РНК.

	ДНК	РНК
Сахар	Дезоксирибоза	Рибоза
Азотистые основания	А, Т, Г, Ц	А, У, Г, Ц
Вид и количество цепей в молекуле	<p>Линейные молекулы</p> <p>Редко - кольцевые</p> <p>99.99% двойная спираль</p>	<p>Линейные молекулы</p> <p>99.99% одноцепочечные</p>
Важнейшие виды РНК	Размер в нуклеотидах (<i>E. coli</i>)	
м-РНК - информационные (матричные) РНК 2-3%	75-3000	
т-РНК - транспортные РНК 15-16%	75-95	
р-РНК - рибосомные РНК 80-85%	120-1500-31000	

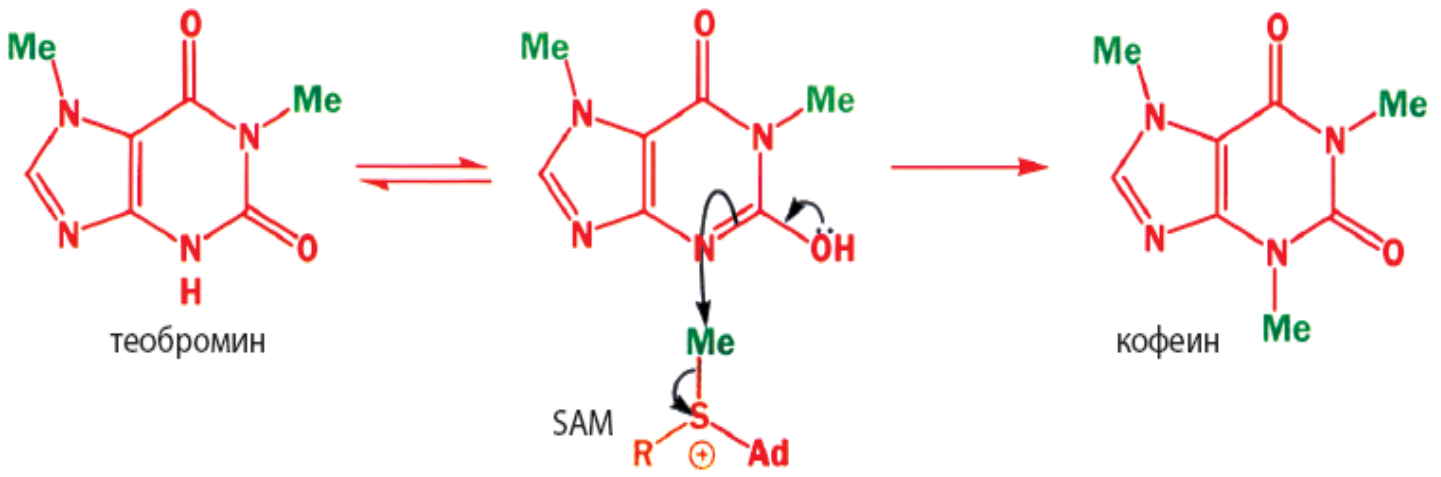
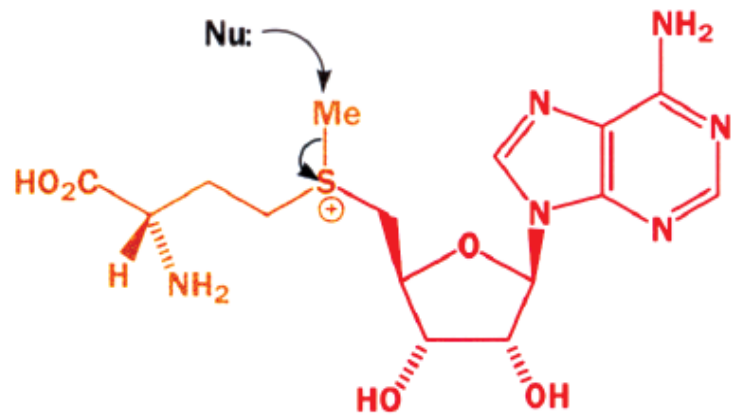
- Пурины в природе



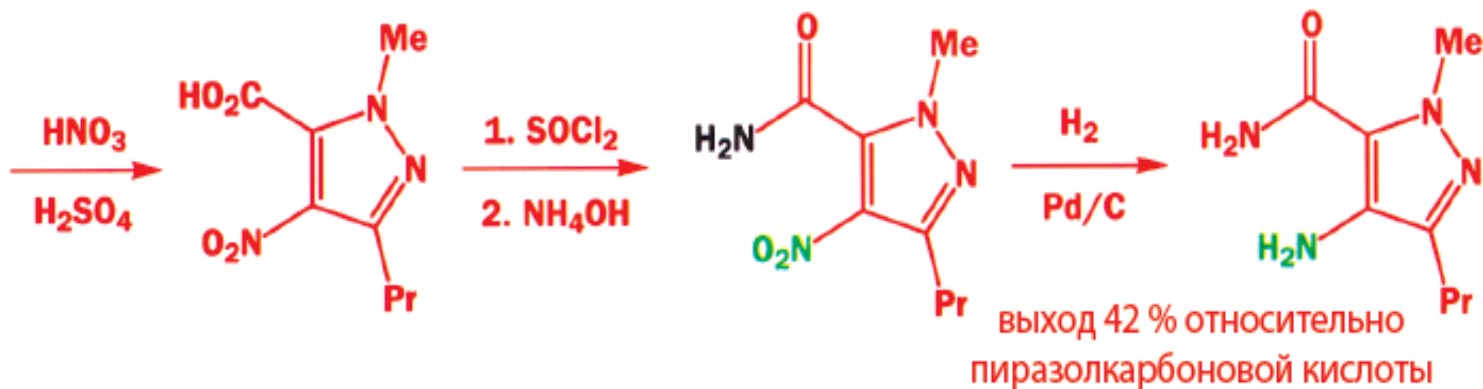
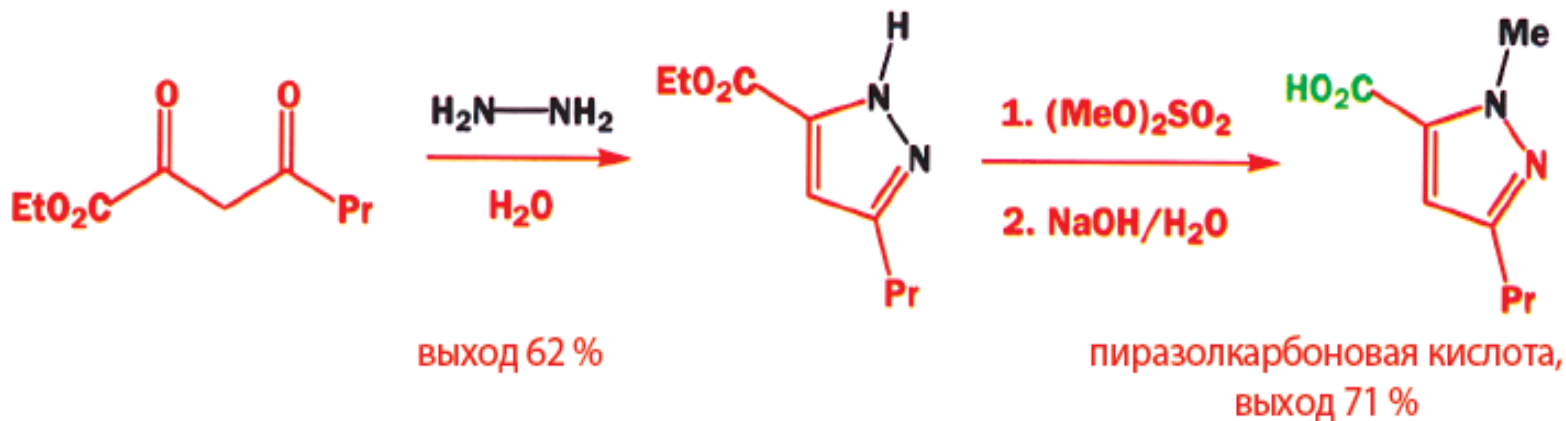
Это очень хорошая реакция, потому что

- сера является сильным мягким нуклеофилом,
- трифосфат является хорошей уходящей группой,
- замещение у первичного атома углерода происходит легко.

Нуклеофильная атака по SAM – природному метилирующему агенту

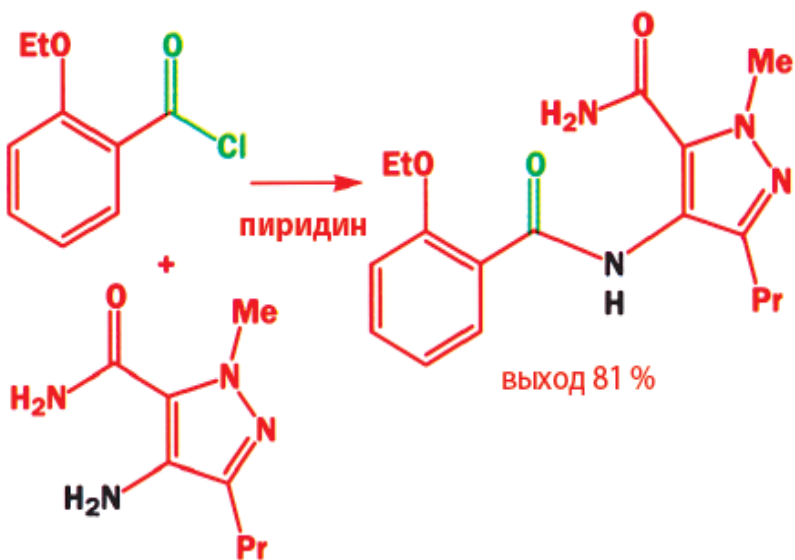


- Синтез виагры: сборка пиризолного цикла



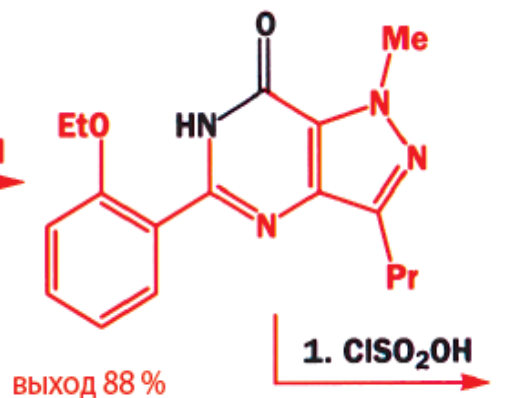
- Синтез виарги: сборка пиримидинового цикла

S Z Varsadze's /e

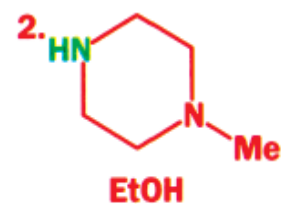


S Z Varsadze's /e

NaOH



1. ClSO₂OH



виарга, выход 88 %

