

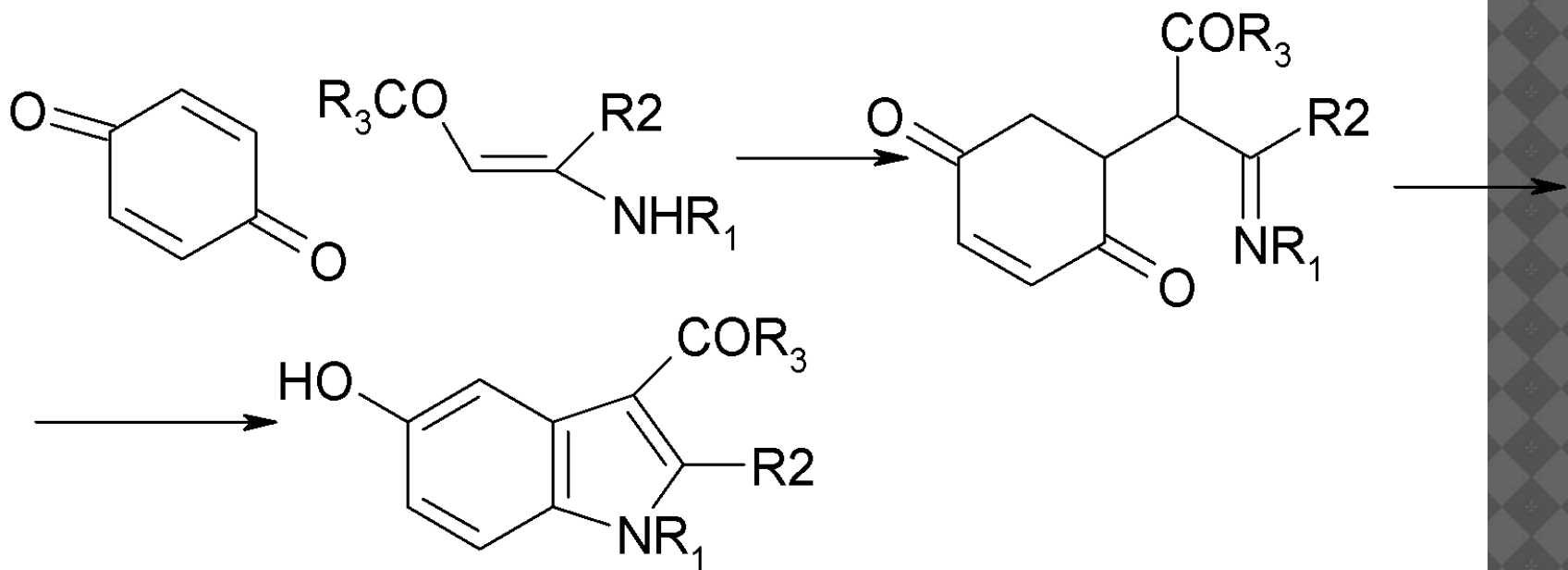
**РАБОТУ ВЫПОЛНИЛ  
СТУДЕНТ 4 КУРСА  
ФАКУЛЬТЕТА ХИМИИ  
И ВЫСОКИХ  
ТЕХНОЛОГИЙ  
ПРОКОПЕНКО ИВАН**

Синтез индолов по Неницеску

# СИНТЕЗ НЕНИЦЕСКИ

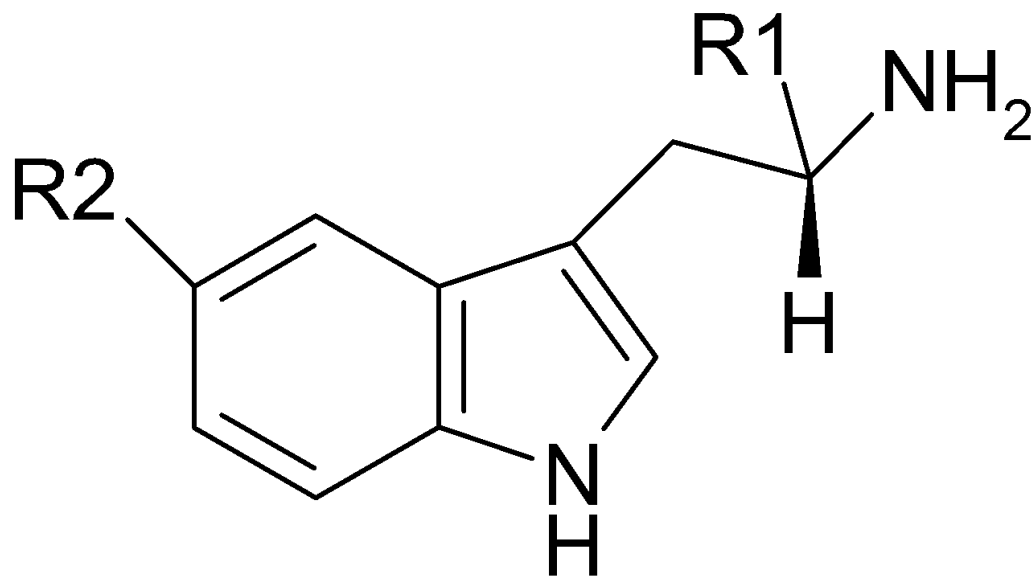
- Синтез Неницески служит исключительно для получения 5-гидроксииндолов, некоторые из которых проявляют биологическую активность. Реакция представляет собой сопряженное присоединение винилогов первичных или вторичных амидов к бензохинону с последующей циклизацией

# РЕАКЦИЯ НЕНИЦЕСКИ



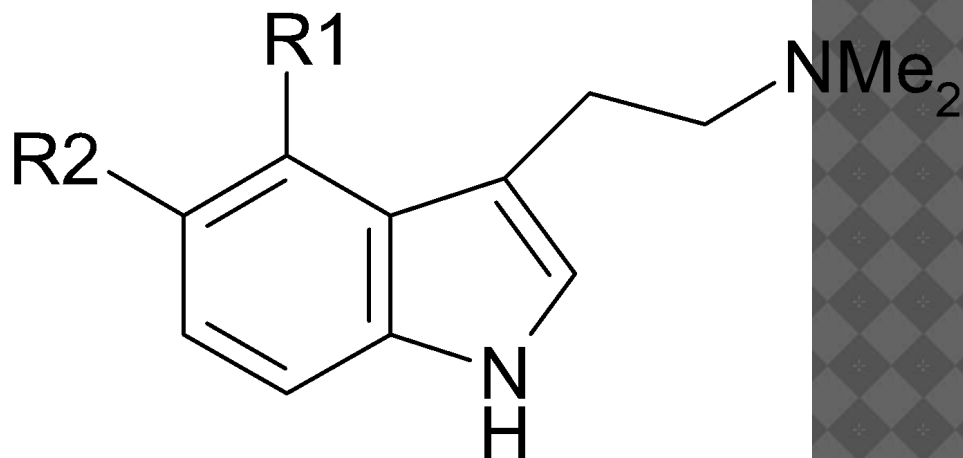
# ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ГИДРОКСИИНДОЛОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

- Среди родственных природных индолов можно назвать триптамин (66), серотонин (67) и N,N-диметиламины 68-70, каждый из которых обладает галлюциногенным действием.



# ГИДРОКСИИНДОЛОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

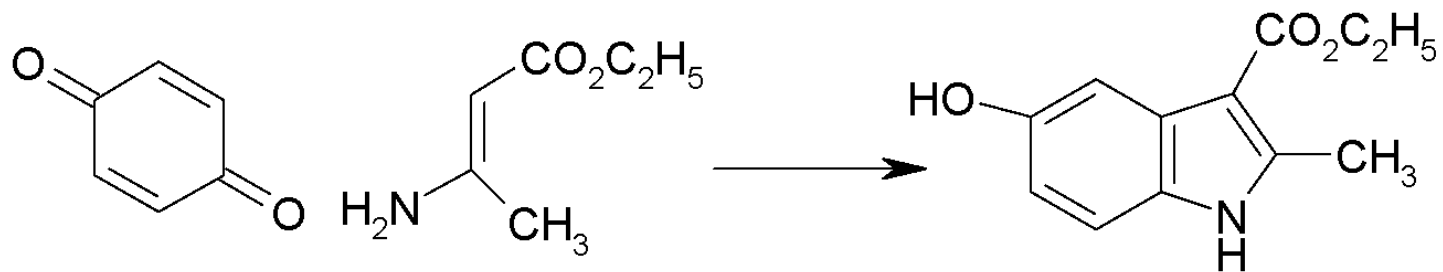
- 65;  $R_1=CO_2H, R_2=H$
- 66;  $R_1=R_2=H$
- 67;  $R_1=H, R_2=OH$
- 68;  $R_1=H, R_2=OH$
- 69;  $R_1=H, R_2=OH$
- 70;  $R_1=OH, R_2=H$   
 $R_1=H, R_2=OMe$



# ИСТОРИЯ РЕАКЦИИ ПОЯВЛЕНИЯ НЕНИЦЕСКИ

- В 1929 г. К. Неницески впервые обнаружил, что при взаимодействии п-бензохинона с этиловым эфиром 3-аминокротоновой кислоты в кипящем
- ацетоне образуется этиловый эфир 5-гидрокси-2-метилиндол-3-карбоновой
- кислоты [73].

# ИСТОРИЯ РЕАКЦИИ ПОЯВЛЕНИЯ НИЦИЕСКИ



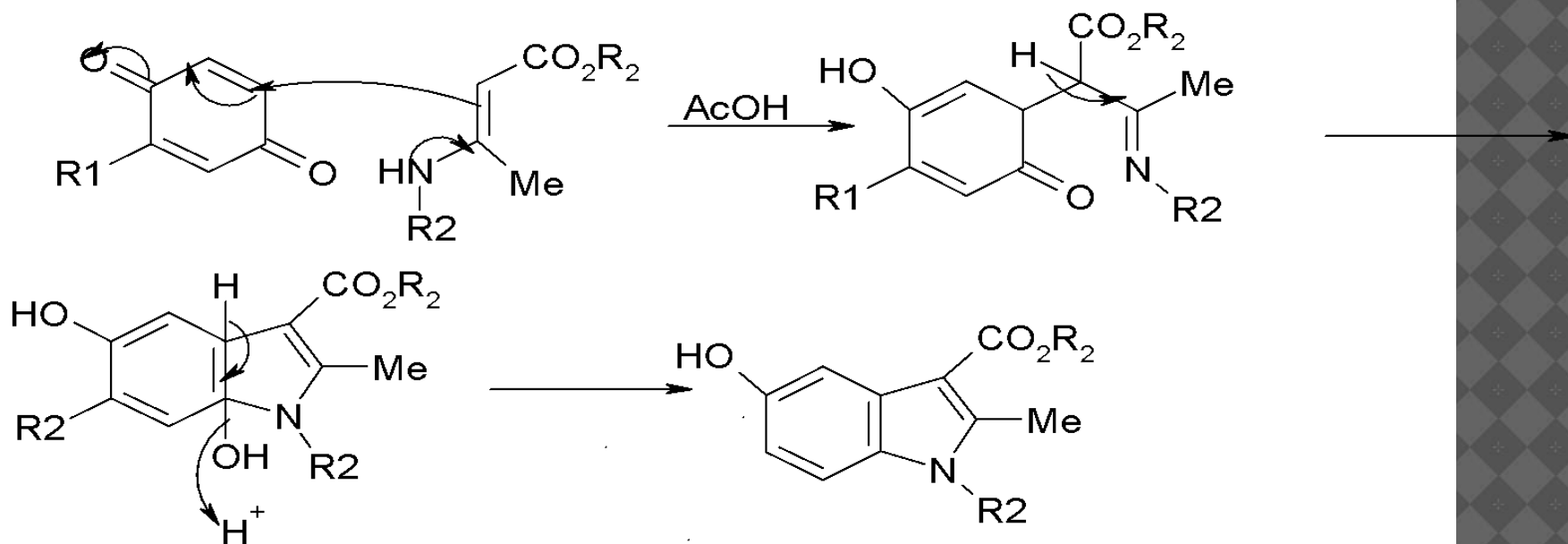
# ИСТОРИЯ РЕАКЦИИ ПОЯВЛЕНИЯ НЕНИЦЕСКИ

- Эта реакция была незаслуженно забыта до 1950-х гг., когда интерес
- к химии меланина, серотонина и родственных производных 5-гидроксииндола стимулировал исследование разнообразных способов синтеза соединений этого класса. Публикация этого подробного обзора [74] хорошо отражает возросший интерес исследователей к реакции Неницески.



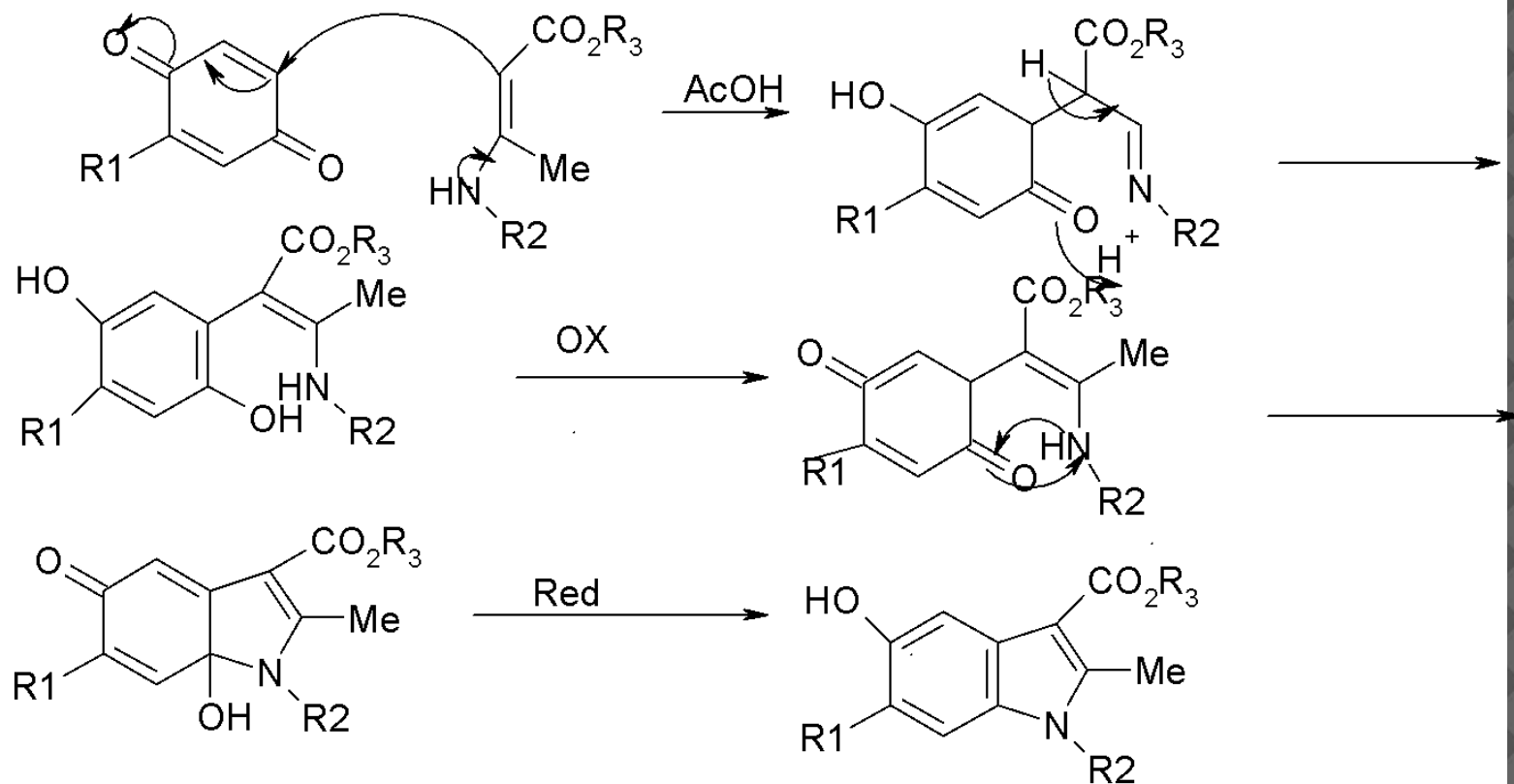
# МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Существует два возможных механизма реакции Неницеску[75]



# МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Альтернативный маршрут реакции представлен на следующей схеме:



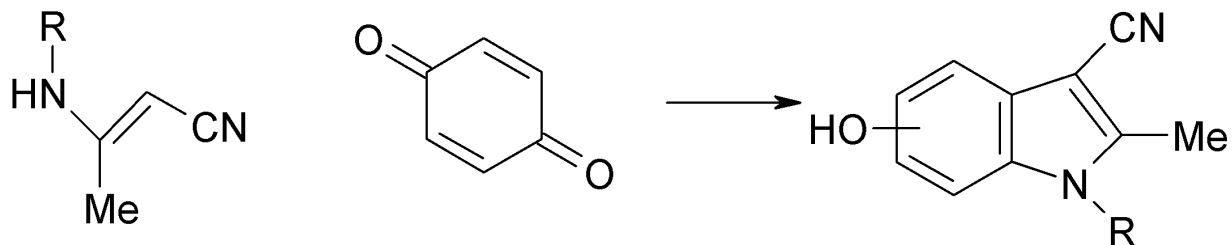
# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Где Ox- окислитель, Red- восстановитель
- Межмолекулярный процесс окисления-восстановления, по-видимому,
- включает в себя бимолекулярный комплекс с переносом заряда[76].
- Направление реакции Неницески в значительной степени зависит от
- строения енамина и гораздо меньше от структуры кетона[74]. Так, на
- примере 2,6-дибромхинона было показано[77], что при переходе от N-метил-
- к N-арил-β-цианоенаминам направление реакции меняется: в первом случае
- преимущественно образуются 5-гидроксииндолы, во втором- 6-гидрокси-производные.

# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

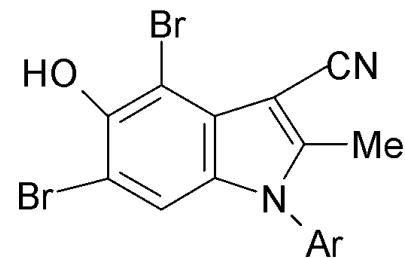
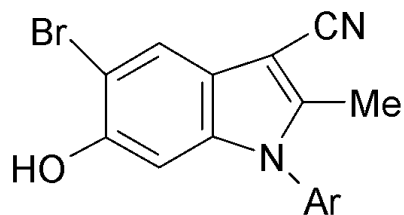
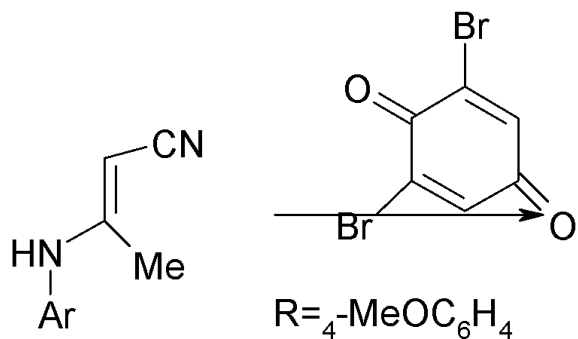
- По мере роста электроноакцепторности  $\beta$ -заместителя в исходном енамине увеличивается склонность к образованию  $\alpha$ -гидроксиизомеров.
- В случае  $\beta$ -нитроенаминов это направление становится доминирующим
- не только для  $N$ -арил-, но и для  $N$ -метиленаминов.

# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ



R=Me, <sub>5</sub>-OH(5%)

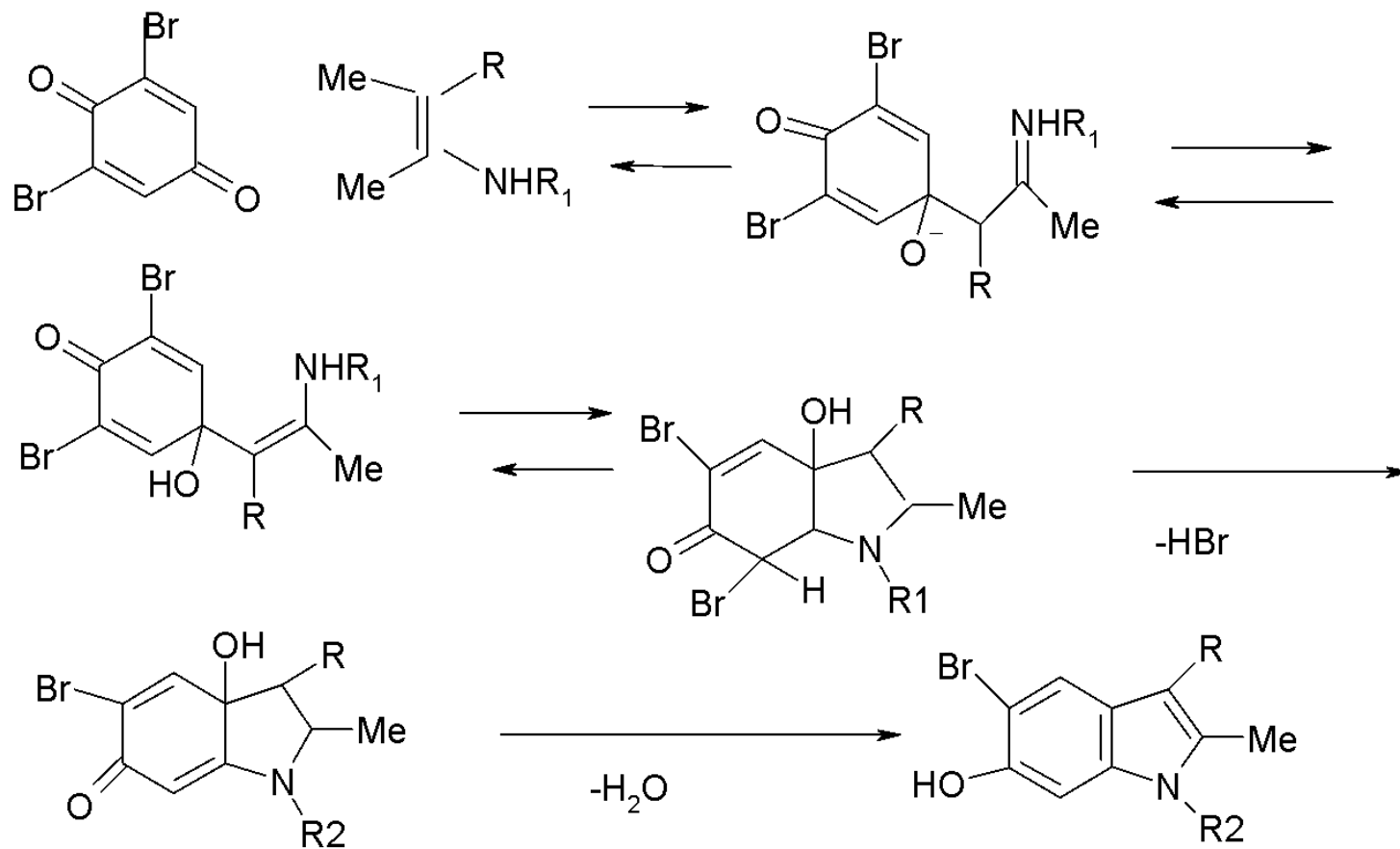
R=Ar, <sub>6</sub>-OH



# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕЛИ

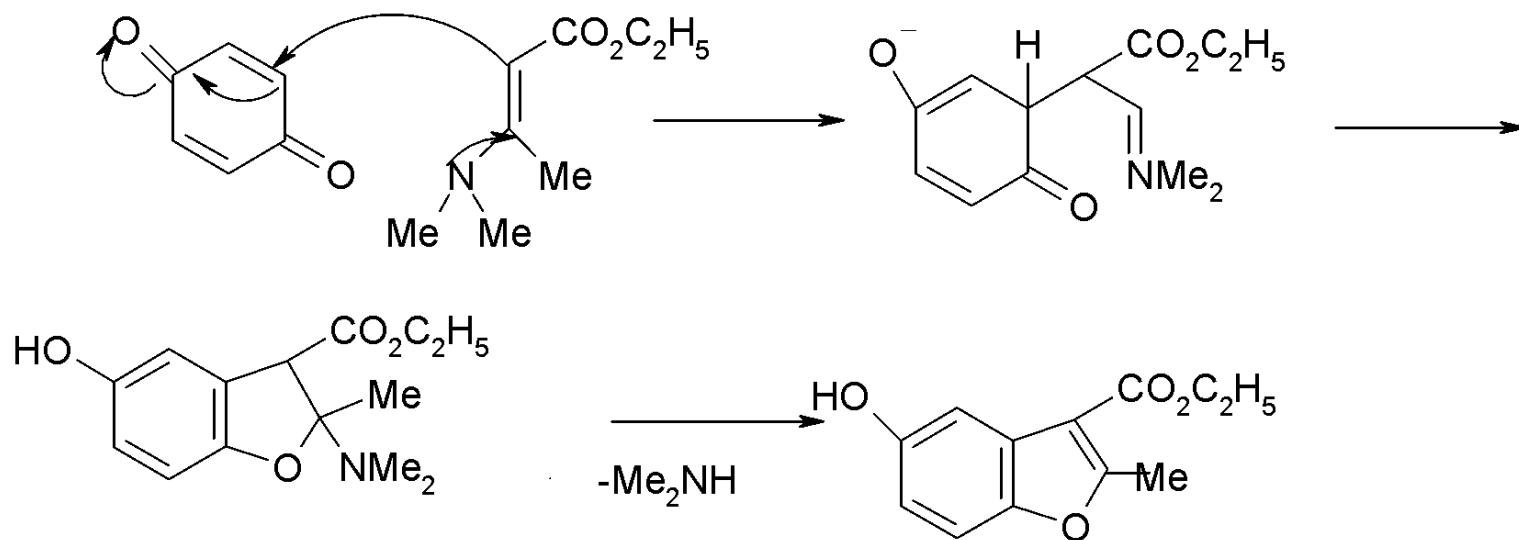
- Замена N-метильного заместителя на арильный прежде всего сказывается
- на снижении электронной плотности в β-положении енамина. Это в свою
- очередь приводит к уменьшению скорости присоединения енамина к хинону,
- причём менее электронодефицитное положение<sup>2</sup> более чувствительно
- к такому снижению скорости, чем атом углерода карбонильной группы. Поскольку первый тип присоединения ответственен за образование 5-гидрокси-индолов, а второй - 6-гидроксииндолов, то доминирующим процессом становится образование последних. Образование 6-гидроксииндола можно представить следующей схемой:

# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ



# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- При использовании N,N-дизамещённых енаминов в реакции Неницеску
- вместо 5-гидроксииндолов образуются соответствующие 5-гидоксибензо-фураны [78, 79].

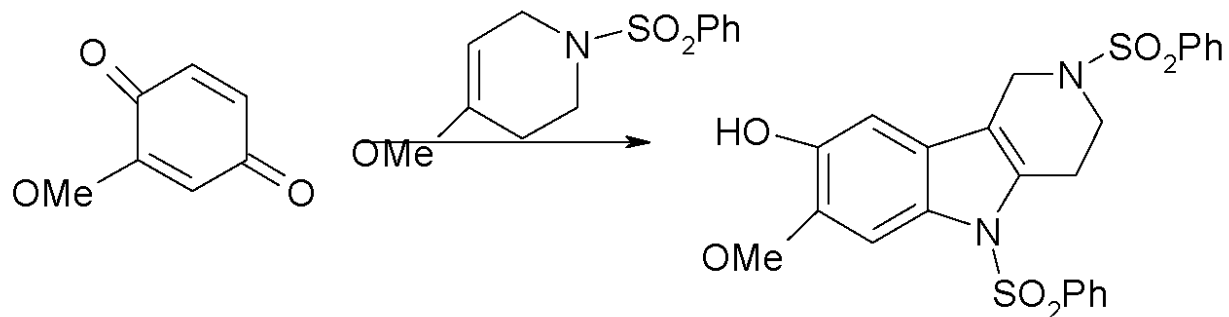




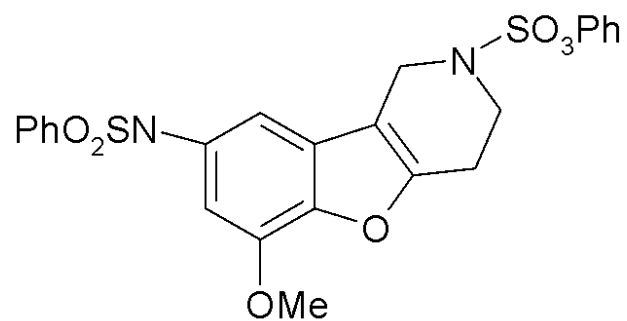
# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Альтернативой реакции Неницеску можно считать весьма интересный
- метод получения 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов, основанный на катализируемой кислотами Льюиса циклоконденсации еноловых эфиров пиперидона-4
- с 2-метокси-4-(N-фенилсульфонил)-1,4-бензохинониминами [80]. Моноимины
- бензохинона взаимодействуют с еноловым эфиром пиперидона-4 с образованием как  $\gamma$ -карболиновых производных 32, так и тетрагидробензо[4,5]фуоро-[3,2-c]пиридинов 33 в зависимости от используемой кислоты Льюиса.

# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ



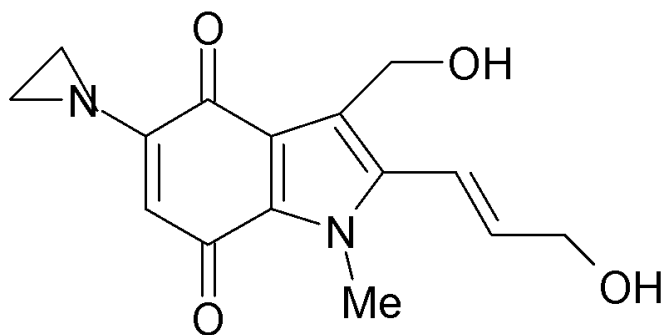
or



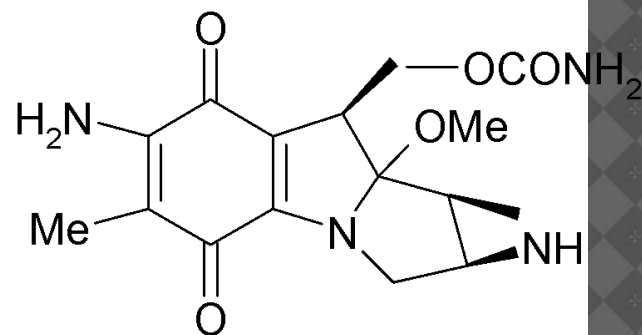
# РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- В 1995 г. реакция Неницеску была использована для синтеза ключевого интермедиата при получении нового синтетического индолохинона E09,
- структура и функции которого близки Митомицину С- антибиотику с противоопухолевой активностью, выделенному из культуры гриба *Streptomyces caespitosus*[81]

# РЕАКЦИЯ НЕЦИНЕСКИ



EO<sub>9</sub>



СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!!!!!!!!!!!!!!!

