

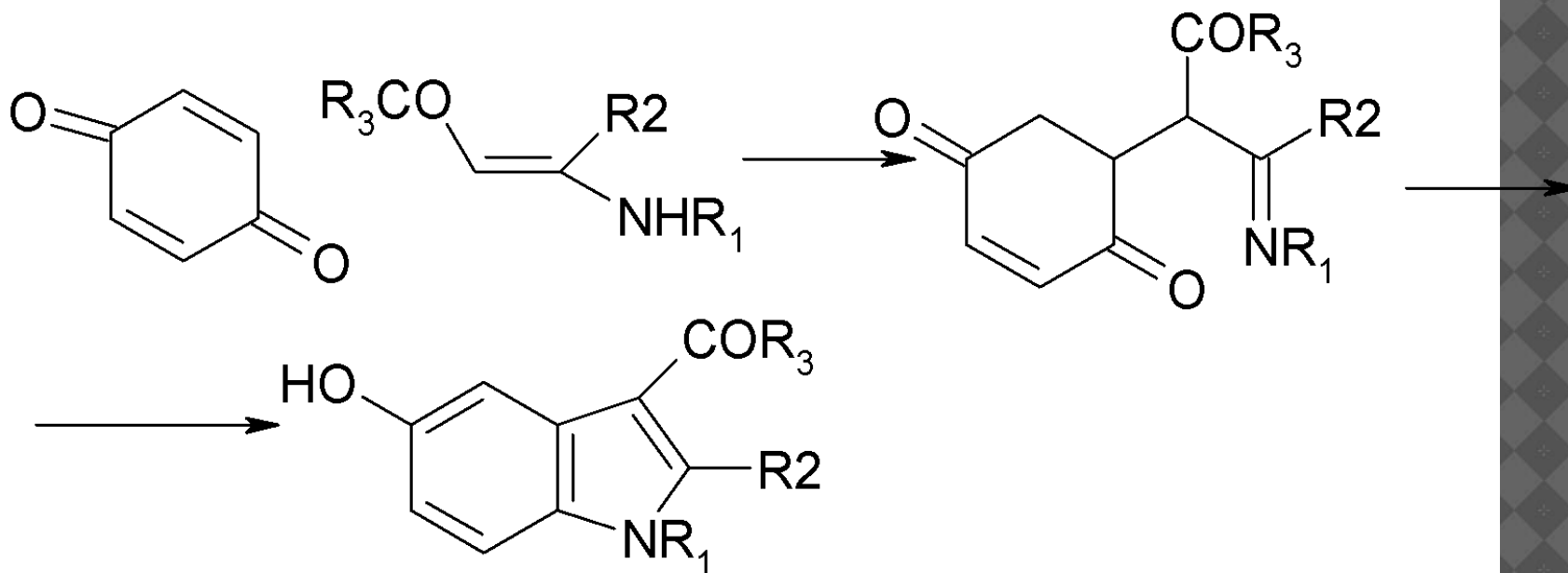
**РАБОТУ ВЫПОЛНИЛ
СТУДЕНТ 4 КУРСА
ФАКУЛЬТЕТА ХИМИИ
И ВЫСОКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ
ПРОКОПЕНКО ИВАН**

Синтез индолов по Неницеску

СИНТЕЗ НЕНИЦЕСКИ

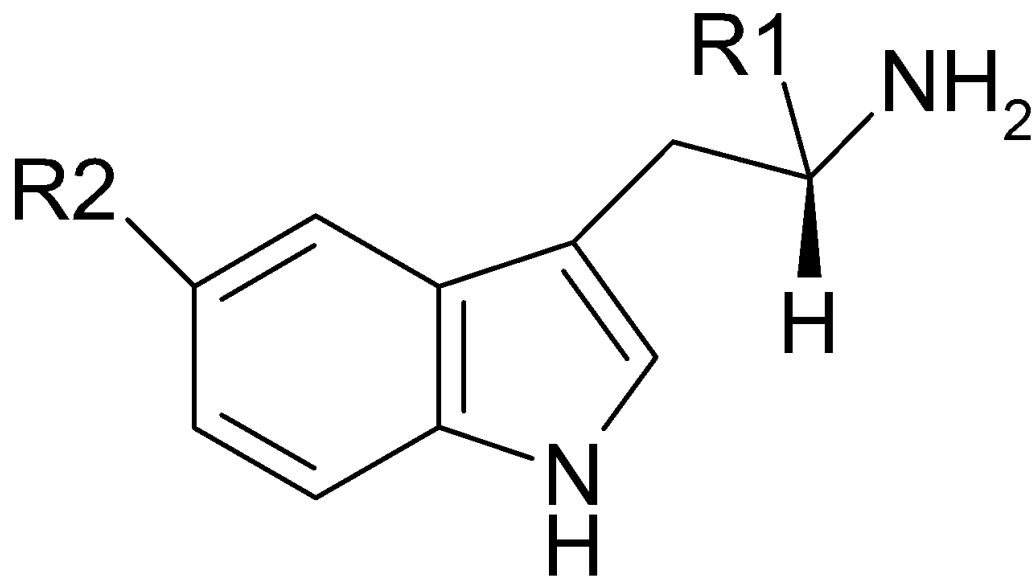
- Синтез Неницески служит исключительно для получения 5-гидроксииндолов, некоторые из которых проявляют биологическую активность. Реакция представляет собой сопряженное присоединение винилогов первичных или вторичных амидов к бензохинону с последующей циклизацией

РЕАКЦИЯ НЕНИЦЕСКИ



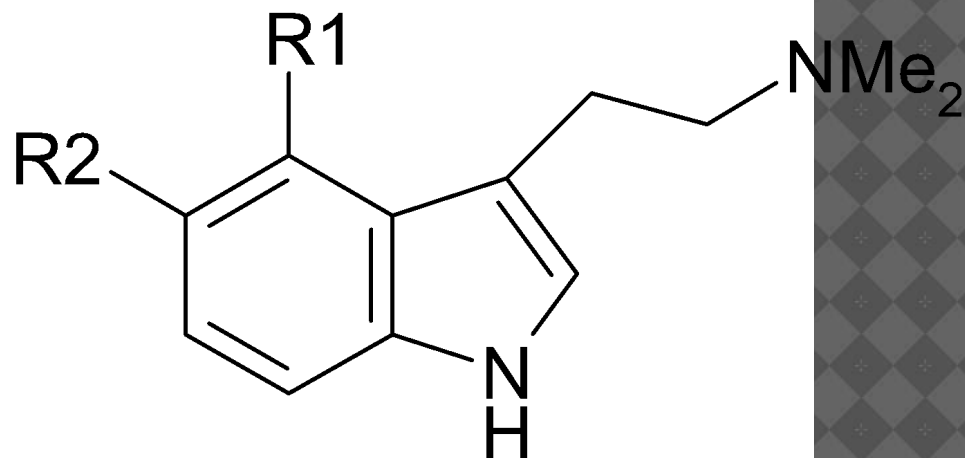
ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ГИДРОКСИИНДОЛОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

- 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

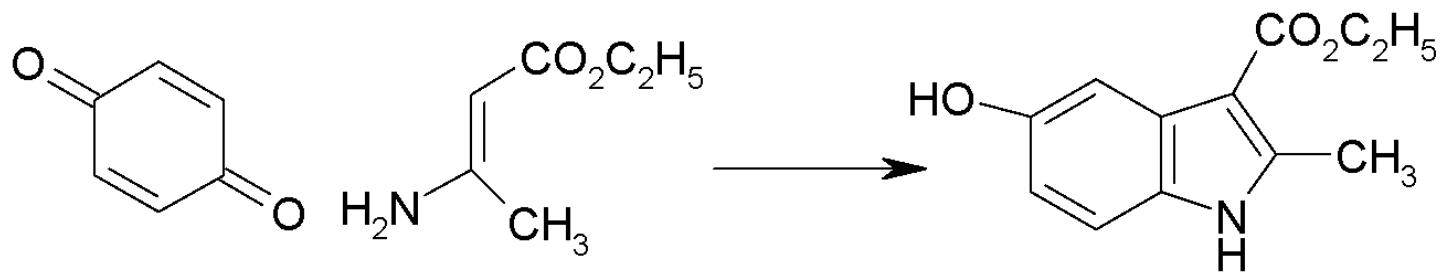
- 65; $R_1 = \text{CO}_2\text{H}, R_2 = \text{H}$
- 66; $R_1 = R_2 = \text{H}$
- 67; $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$
- 68; $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$
- 69; $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$
- 70; $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$
 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}$



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

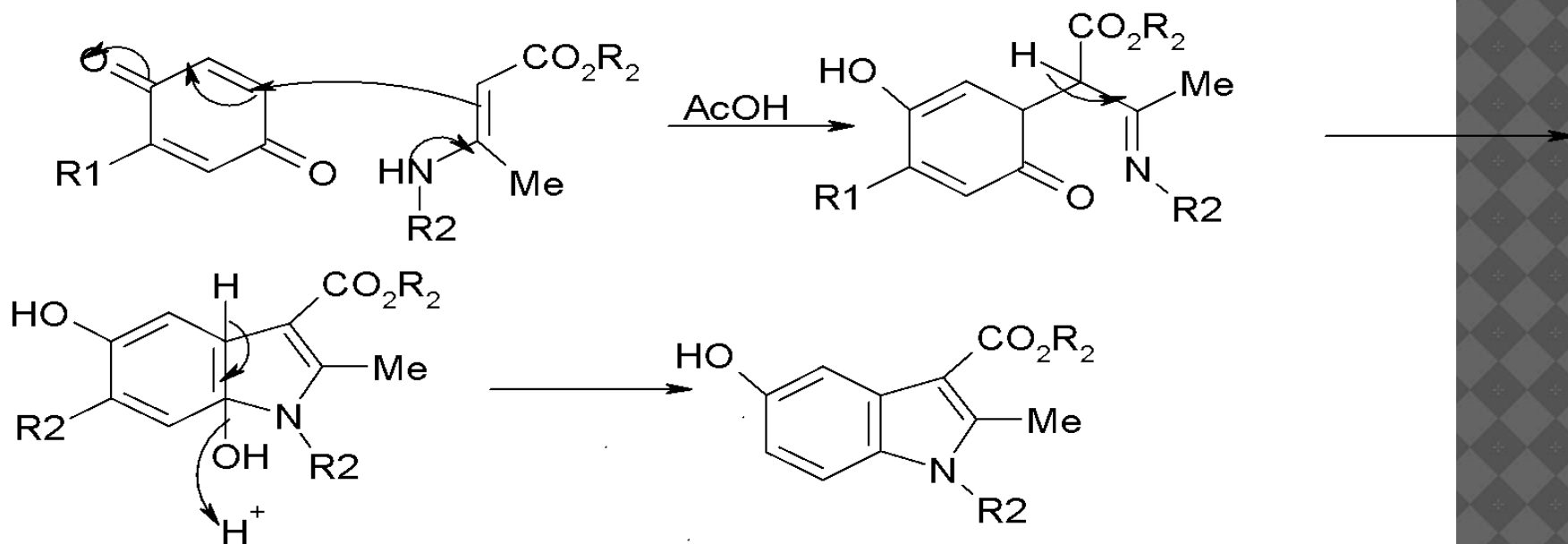


ИСТОРИЯ РЕАКЦИИ ПОЯВЛЕНИЯ НЕНИЦЕСКИ

- 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.

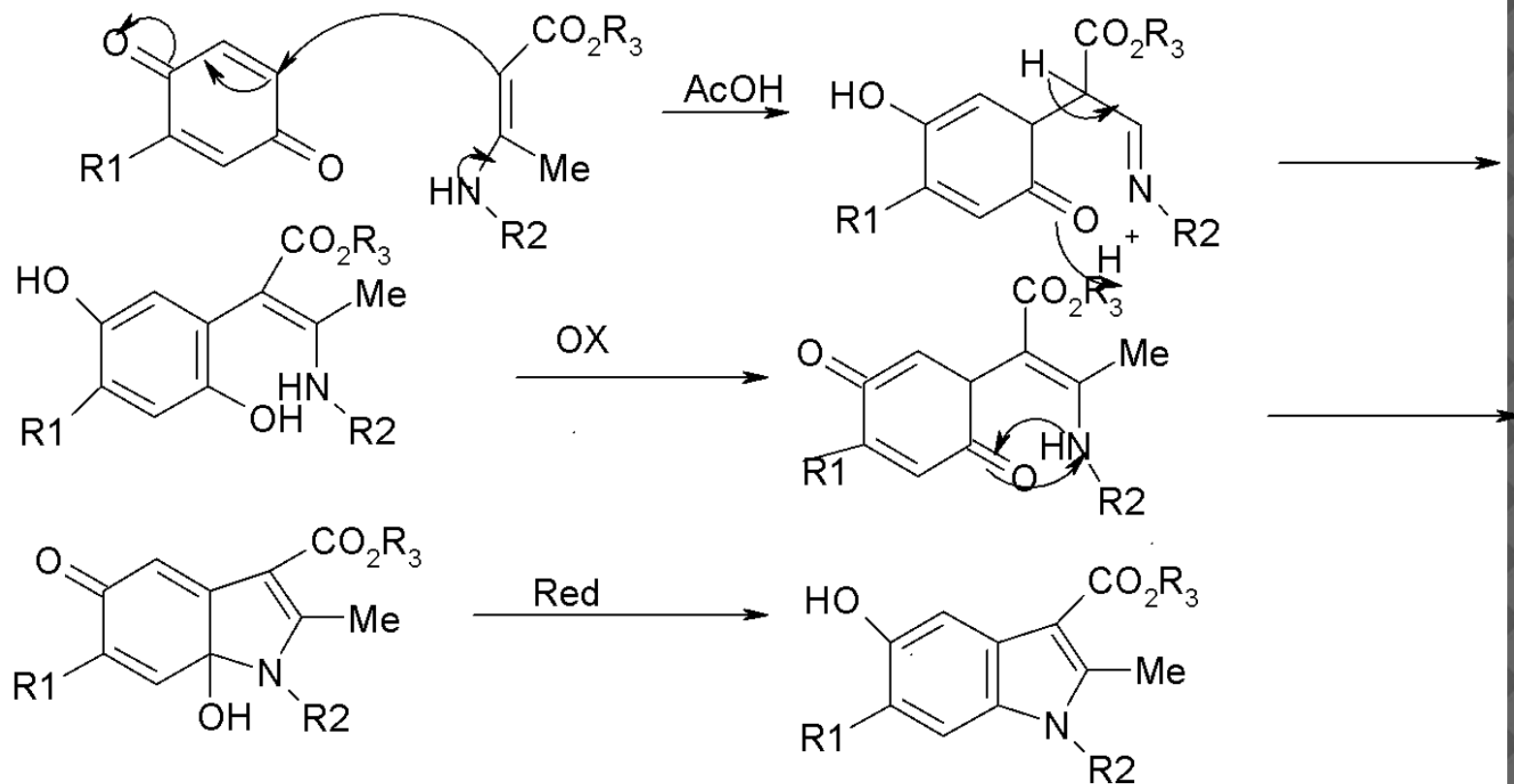
МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Существует два возможных механизма реакции Неницеску[75]



МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Альтернативный маршрут реакции представлен на следующей схеме:



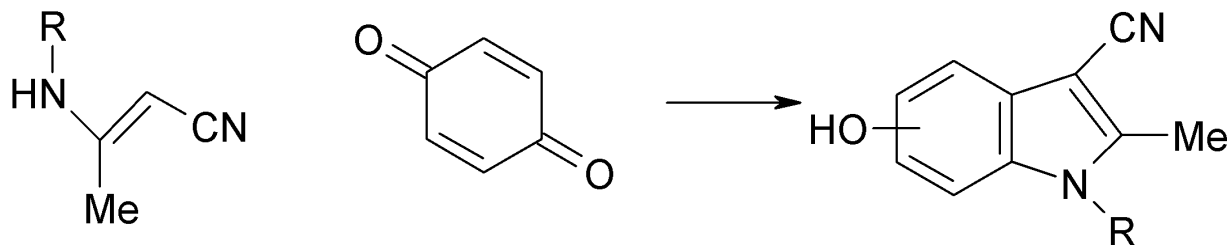
РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- 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

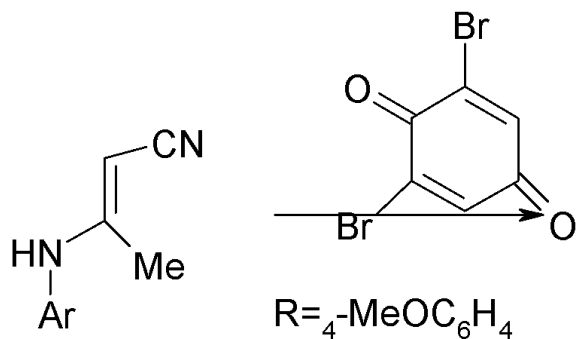
- По мере роста электроноакцепторности β -заместителя в исходном енамине увеличивается склонность к образованию α -гидроксиизомеров.
- В случае β -нитроенаминов это направление становится доминирующим
- не только для N-арил-, но и для N-метиленаминов.

РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

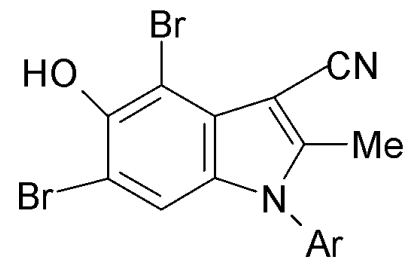
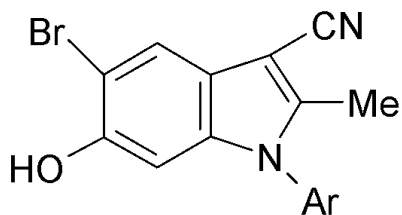


R=Me, ₅-OH(5%)

R=Ar, ₆-OH



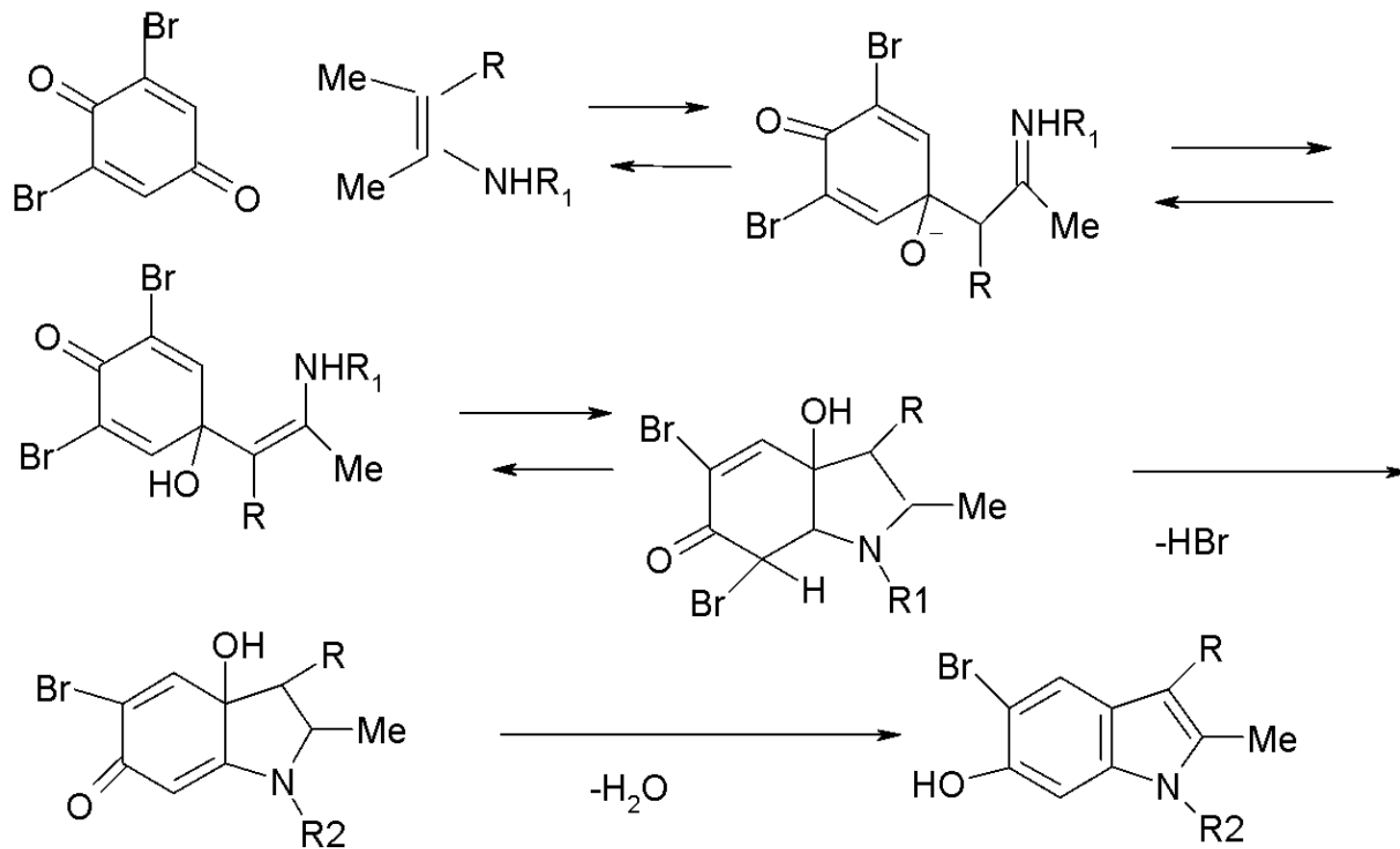
R=₄-MeOC₆H₄



РЕАКЦИИ НЕНИЦЕЛИ

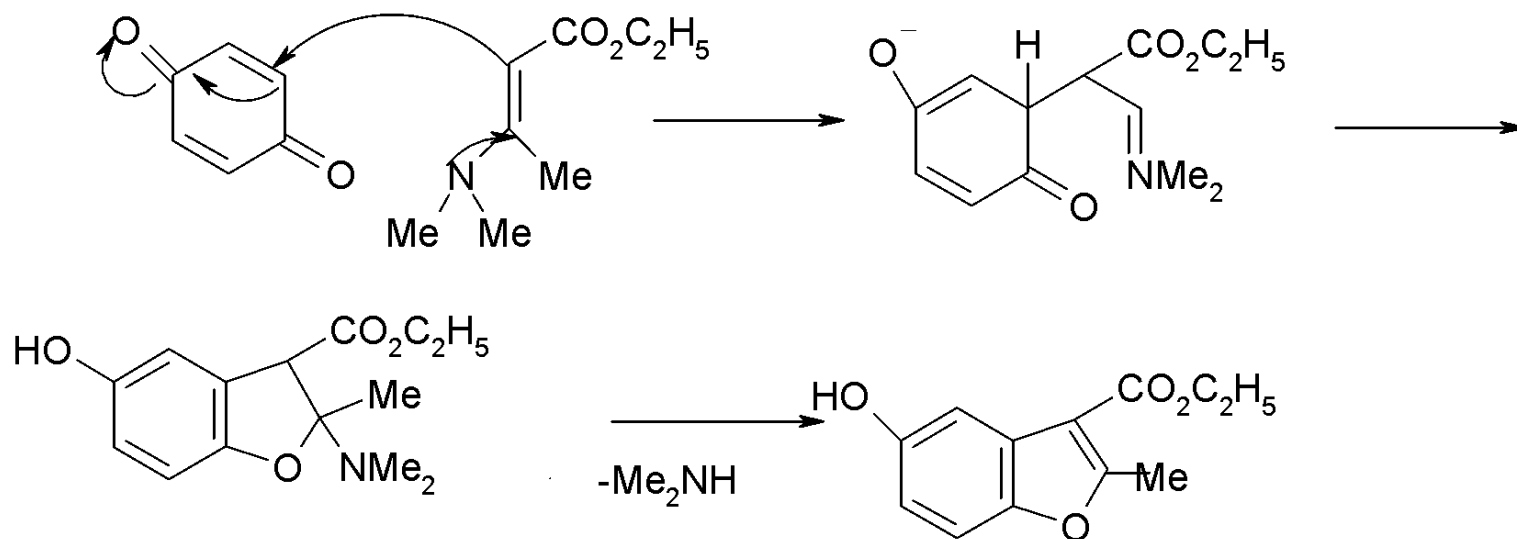
- Замена N-метильного заместителя на арильный прежде всего сказывается
- на снижении электронной плотности в β-положении енамина. Это в свою
- очередь приводит к уменьшению скорости присоединения енамина к хинону,
- причём менее электронодефицитное положение² более чувствительно
- к такому снижению скорости, 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

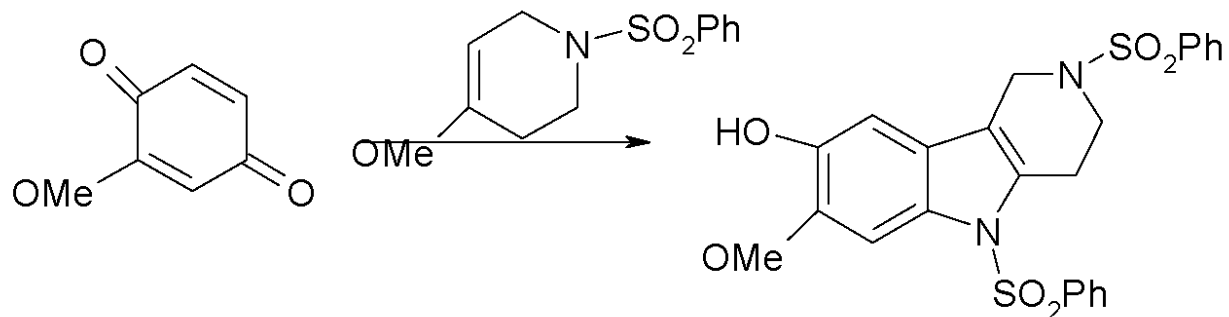
- При использовании N,N-дизамещённых енаминов в реакции Неницеску
- вместо 5-гидроксииндолов образуются соответствующие 5-гидоксибензо-фураны [78, 79].



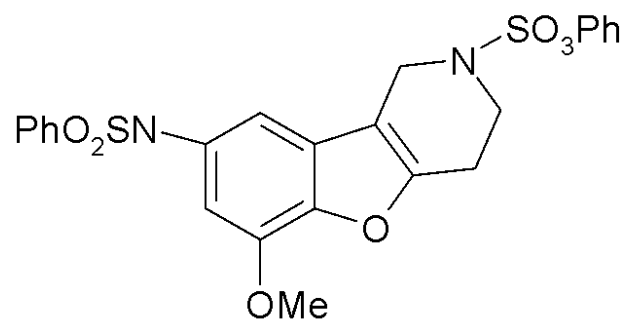
РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- Альтернативой реакции Неницеску можно считать весьма интересный
- метод получения 1,2,3,4-тетрагидро- γ -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 γ -карболиновых производных 32, так и тетрагидробензо[4,5]фуоро-[3,2-c]пиридинов 33 в зависимости от используемой кислоты Льюиса.

РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ



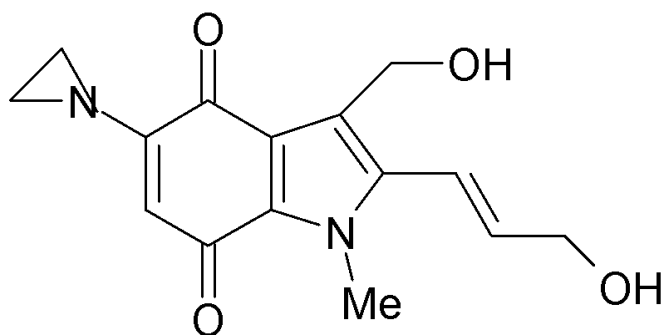
or



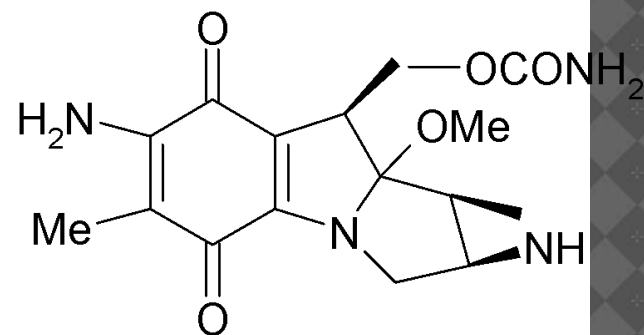
РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКИ

- 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



EO₉



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!!!!!!!!!!!!!

