

**ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ
ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Литература к лекции:

1. *Дж. Джоуль, К. Миллс*, Химия гетероциклических соединений. М. «Мир», 2004. Глава 3, с. 81-92.
2. *Т. Джилкрист*. Химия гетероциклических соединений. М. «Мир», 1996. Глава 4, с. 78-151.
3. *Joule J.A., Mills K.*, Heterocyclic Chemistry, A John Wiley & Sons, Ltd., Publ. 2010. Part 6, pp. 107-114.
4. *Quin L.D., Tyrell J.A.*, Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. A John Wiley & Sons, Ltd., Publ. 2010. Chapter 4, pp. 58-97.

Общая классификация гетероциклических систем

А. По степени насыщенности

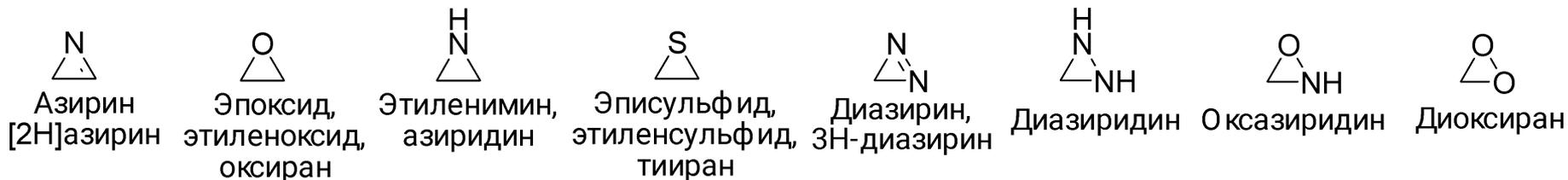
1. Насыщенные и частично насыщенные;
2. Ароматические

Б. По размеру цикла

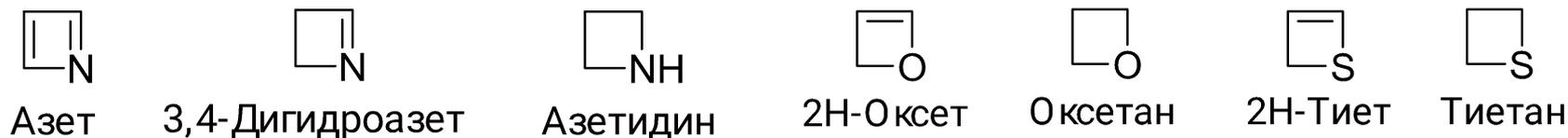
1. Трехчленные
2. Четырехчленные;
3. Пятичленные /ароматические и неароматические/;
4. Шестичленные /ароматические и неароматические/;
5. Семичленные;
6. Циклы с большим числом атомов, в т.ч. макроциклы

Насыщенные и частично насыщенные гетероциклические системы

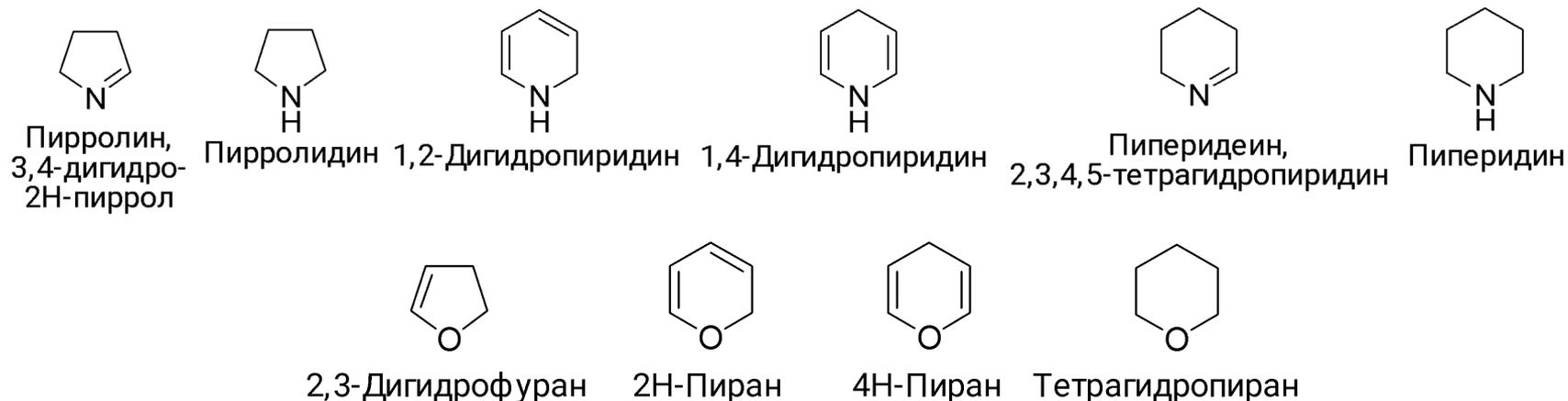
Трехчленные гетероциклы:



Четырехчленные гетероциклы:



Пяти- и шестичленные гетероциклы:



Реакции, которые используют для построения гетероциклических систем

1. Реакции циклизации или реакции замыкания цикла

Процессы, при которых замыкание цикла связано с образованием **одной** связи.

2. Реакции циклоприсоединения

Процессы, связанные с формированием одновременно **двух** связей будущего цикла и не сопровождающиеся элиминированием малых молекул

Оптимальный план синтеза гетероциклической системы

Ключевые задачи:

1. Выбрать **одну** из связей будущей циклической системы, образование которой **наиболее удобно** на стадии циклообразования;
2. Определить степень ненасыщенности образующегося циклического соединения и возможность его окисления;
3. Установить, **на каком этапе**, т.е. до, на или после стадии циклообразования, целесообразно ввести необходимые заместители в циклическую структуру.

Возможные подходы к конструированию целевой гетероциклической молекулы (ретросинтетический анализ тиазольной системы)

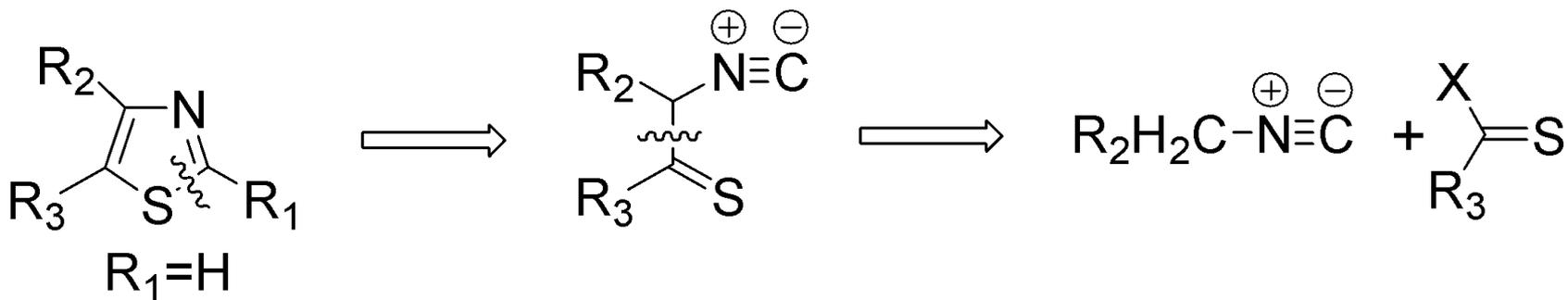
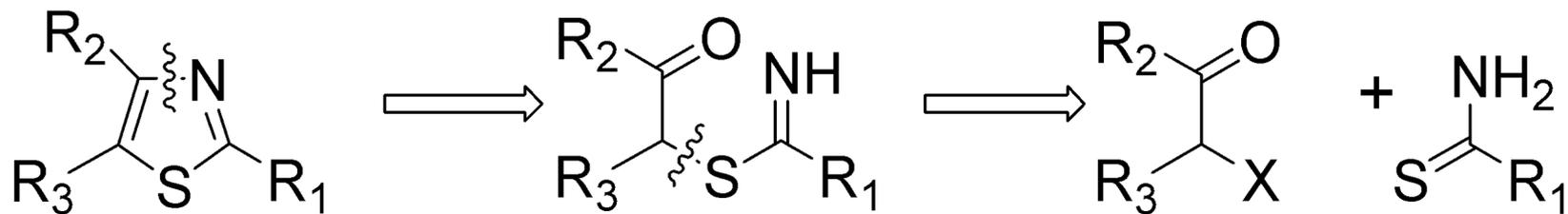
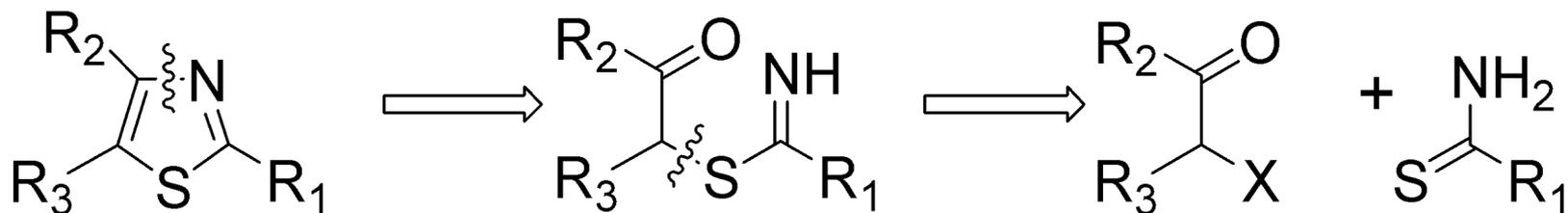
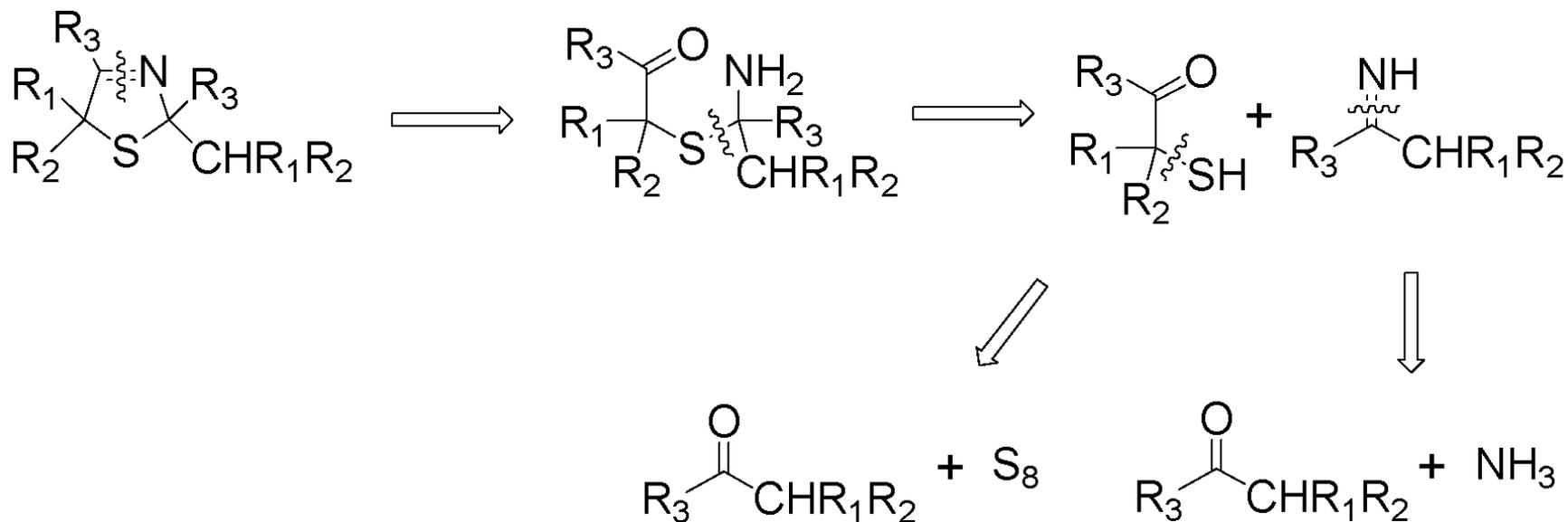


Схема синтеза 2,5-дигидротиазола из кетона, серы и аммиака при комнатной температуре



Asonger F., Offermanns H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, 6, 907.

Реакции замыкания цикла

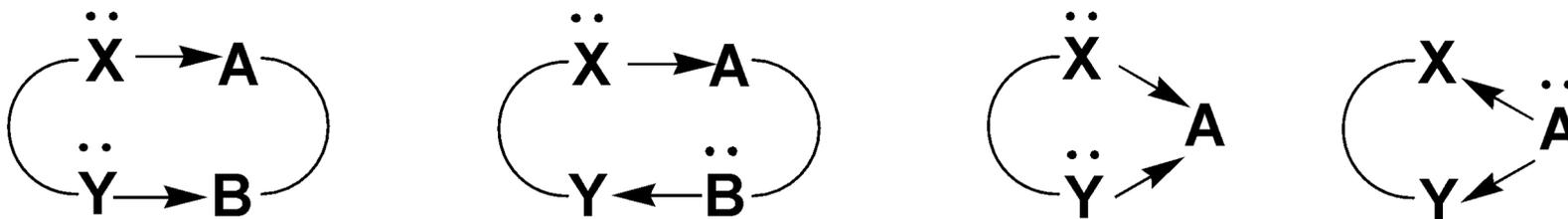
Наиболее важные типы реакций:

1. Нуклеофильное замещение при насыщенном атоме углерода;
2. Нуклеофильное присоединение к ненасыщенному атому углерода;
3. Нуклеофильное присоединение-элиминирование.

Другие реакции, приводящие к замыканию цикла:

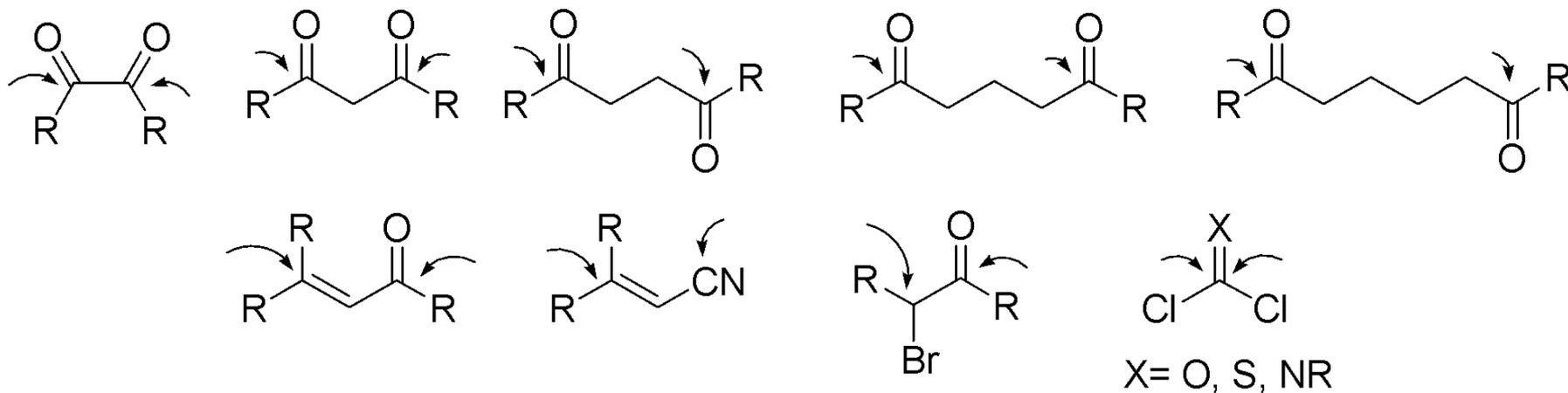
1. Внутримолекулярные радикальные циклизации;
2. Электроциклические реакции замыкания цикла с участием сопряженной π -электронной системы;
3. Реакции с участием карбенов и нитренов.

Возможные типы взаимодействий нуклеофил-электрофил



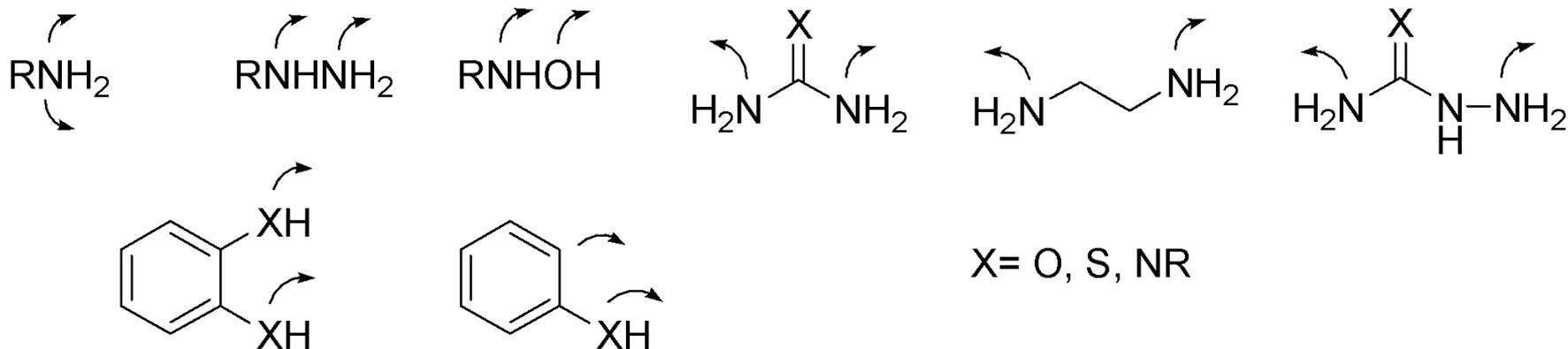
Примеры «строительных блоков» различного типа, которые используются в синтезах гетероциклических систем

Реагенты с двумя электрофильными центрами

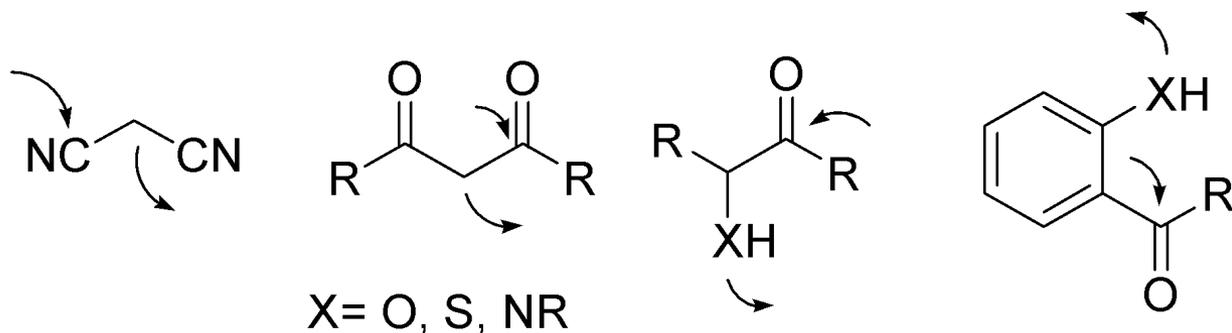


Примеры «строительных блоков» различного типа, которые используются в синтезах гетероциклических систем

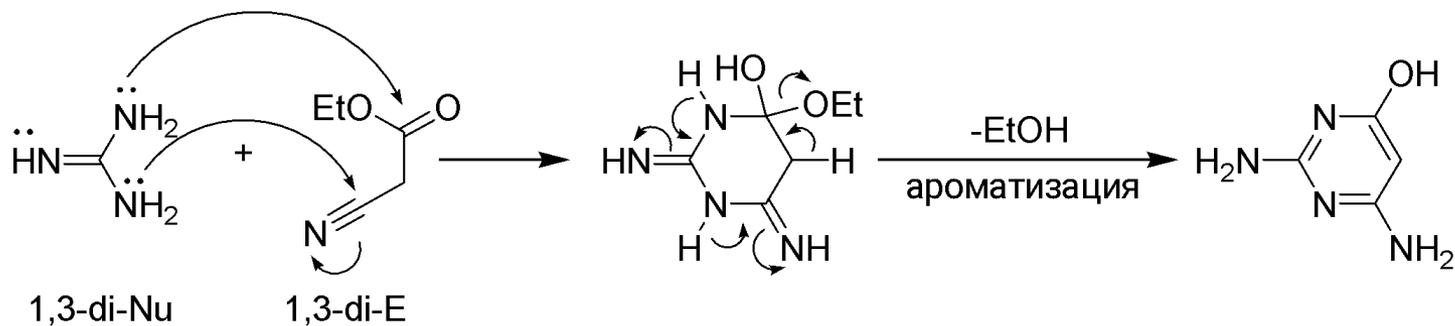
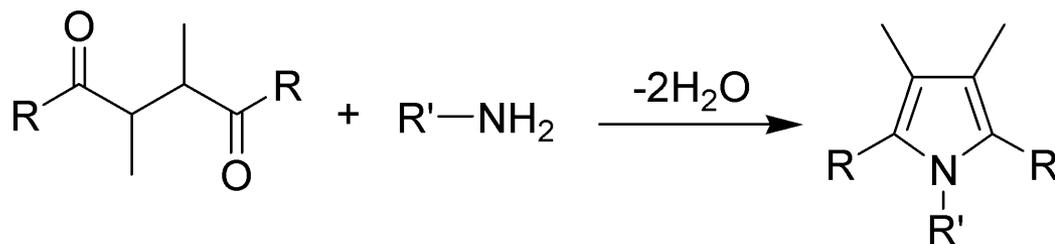
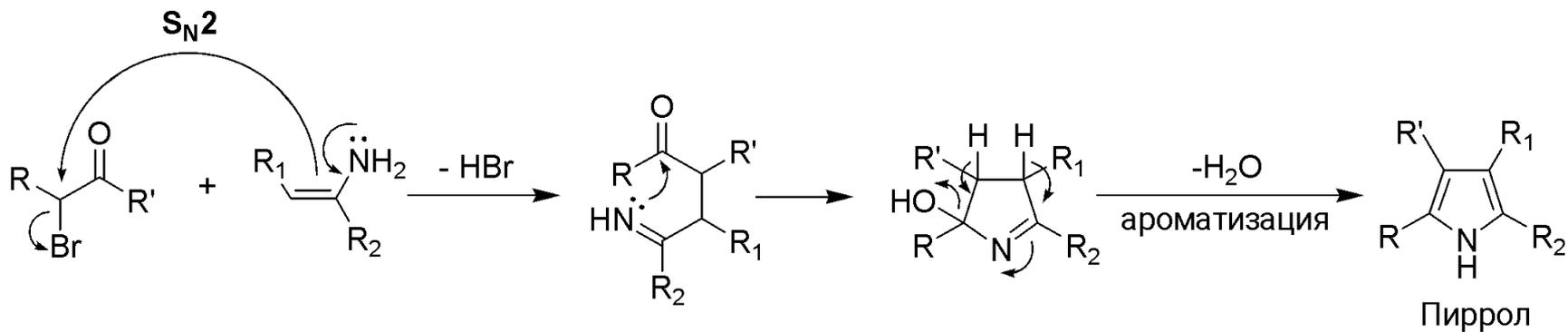
Реагенты с двумя нуклеофильными центрами



Реагенты с нуклеофильными и электрофильными центрами



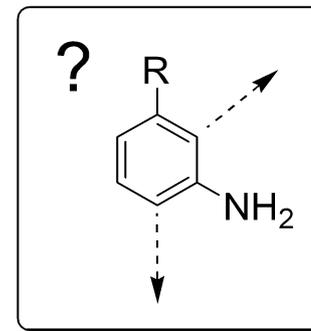
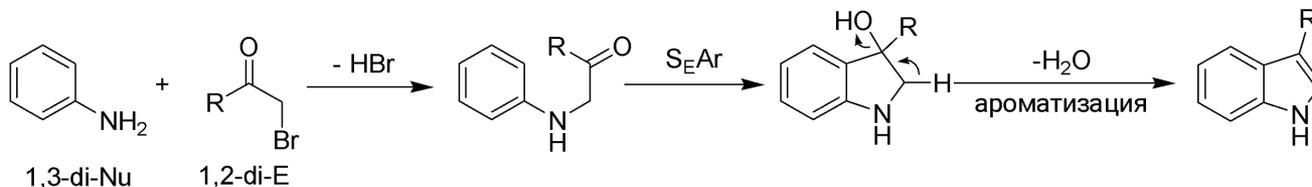
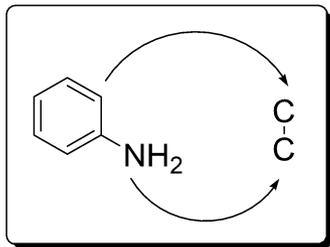
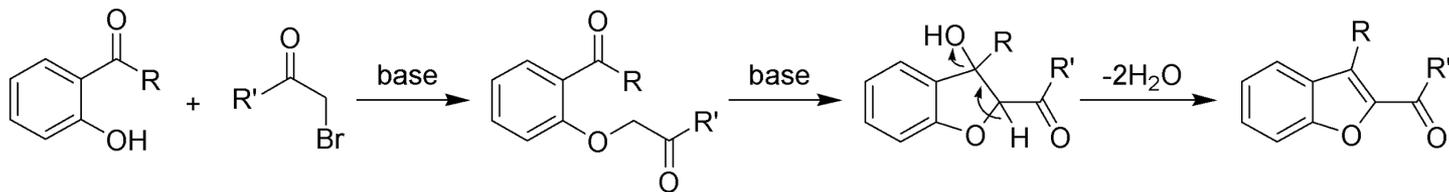
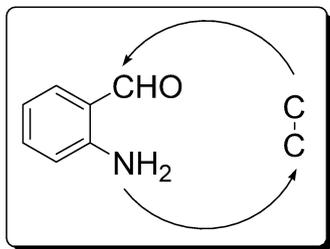
Примеры нуклеофильно-электрофильных циклизаций



Синтез бензоконденсированных гетероциклов: аннелирование гетероциклического кольца к бензольному

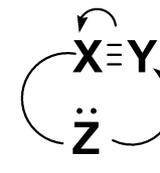
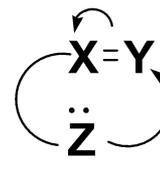
Основные подходы:

1. Использование ди-орто-производных бензола;
2. Использование монозамещенных бензолов, в которых орто-положения реагируют как нуклеофилы (т.е. подвергаются электрофильной атаке).



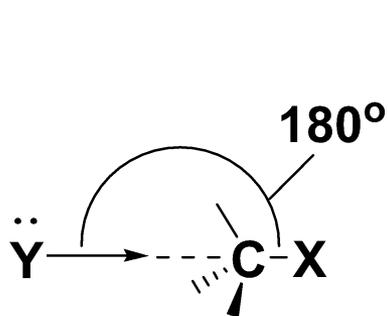
Варианты замыкания цикла при нуклеофильно-электрофильном взаимодействии

/номенклатура А. Болдуина/

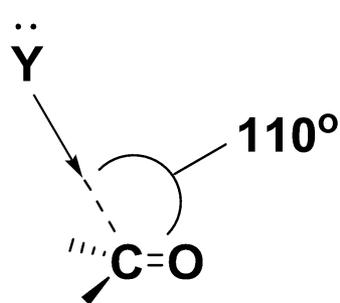


sp^3 X: экзо-т ет sp^2 X: экзо-т риг sp X: экзо-диг sp^2 Y: эндо-т риг sp Y: эндо-диг

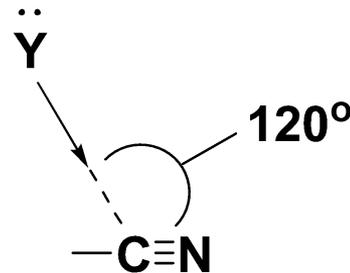
Предпочтительная геометрия переходных состояний при нуклеофильной атаке.



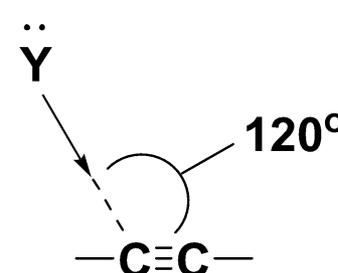
а



б



в



г

а. Tenud L., Farooq S., Seibl J., Eschenmoser A., *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53, 2095.

б. Burgi B., Dunitz J.D., Shefter E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5065.

в. Procter G., Britton D., Dunitz J.D., *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 471.

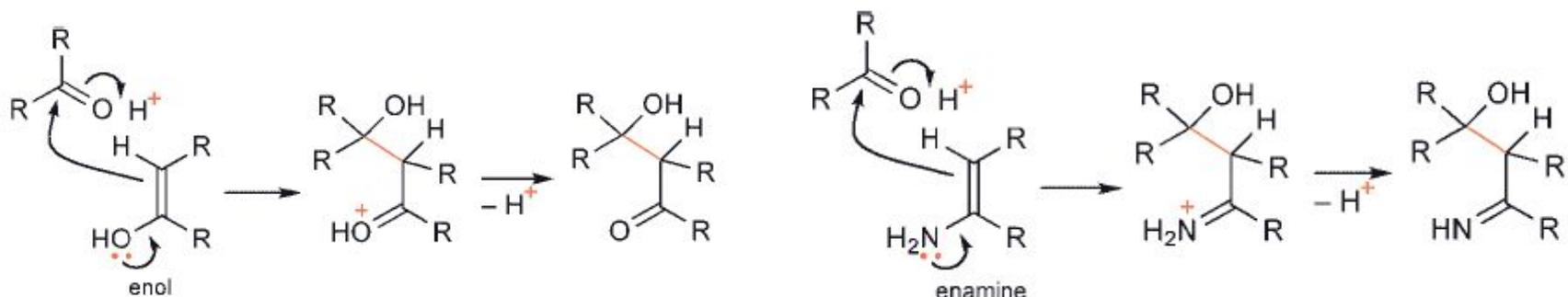
г. Eisenstein O., Procter G., Dunitz J.D., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2538.

Синтез ароматических гетероциклических систем

Реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе – наиболее часто встречающийся тип взаимодействия при получении ароматических пяти- и шестичленных гетероциклов

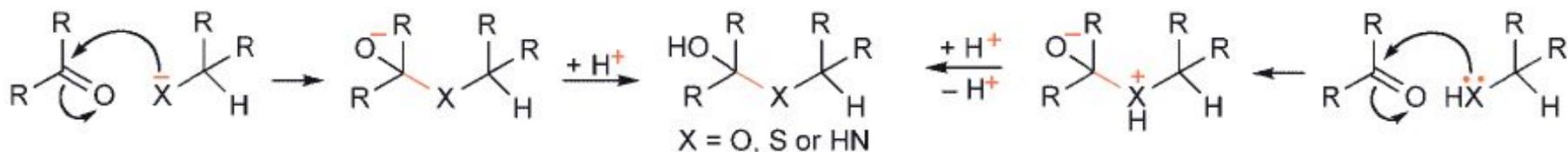
А. Образование связи углерод-углерод:

Нуклеофил: β -атом углерода енола, енолят-аниона или енамина

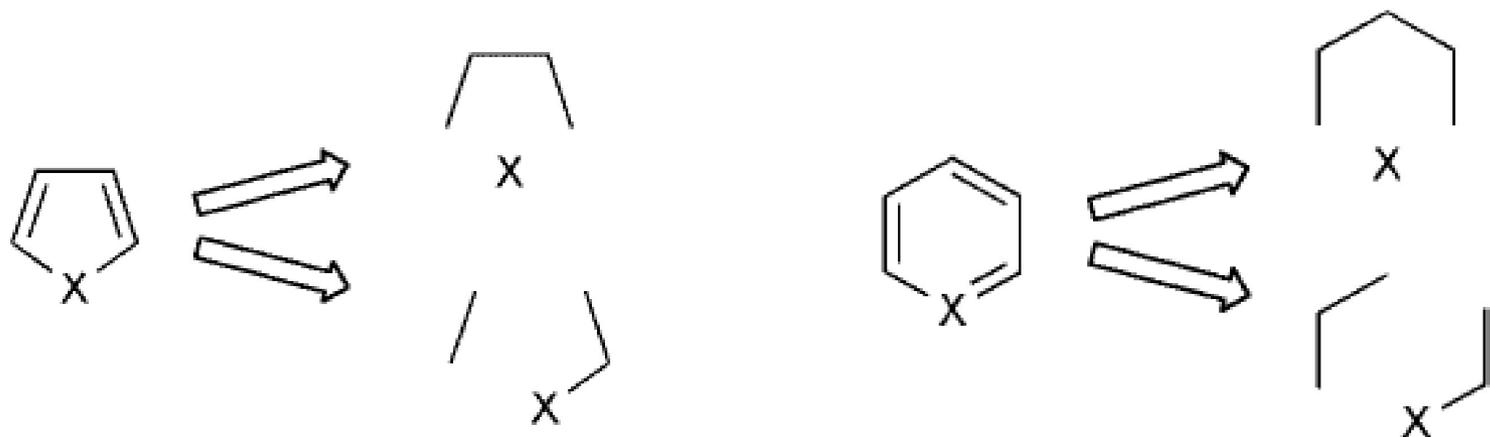


Б. Образование связи углерод-гетероатом

Нуклеофил: анионный или нейтральный гетероатом



Типичные комбинации реагентов



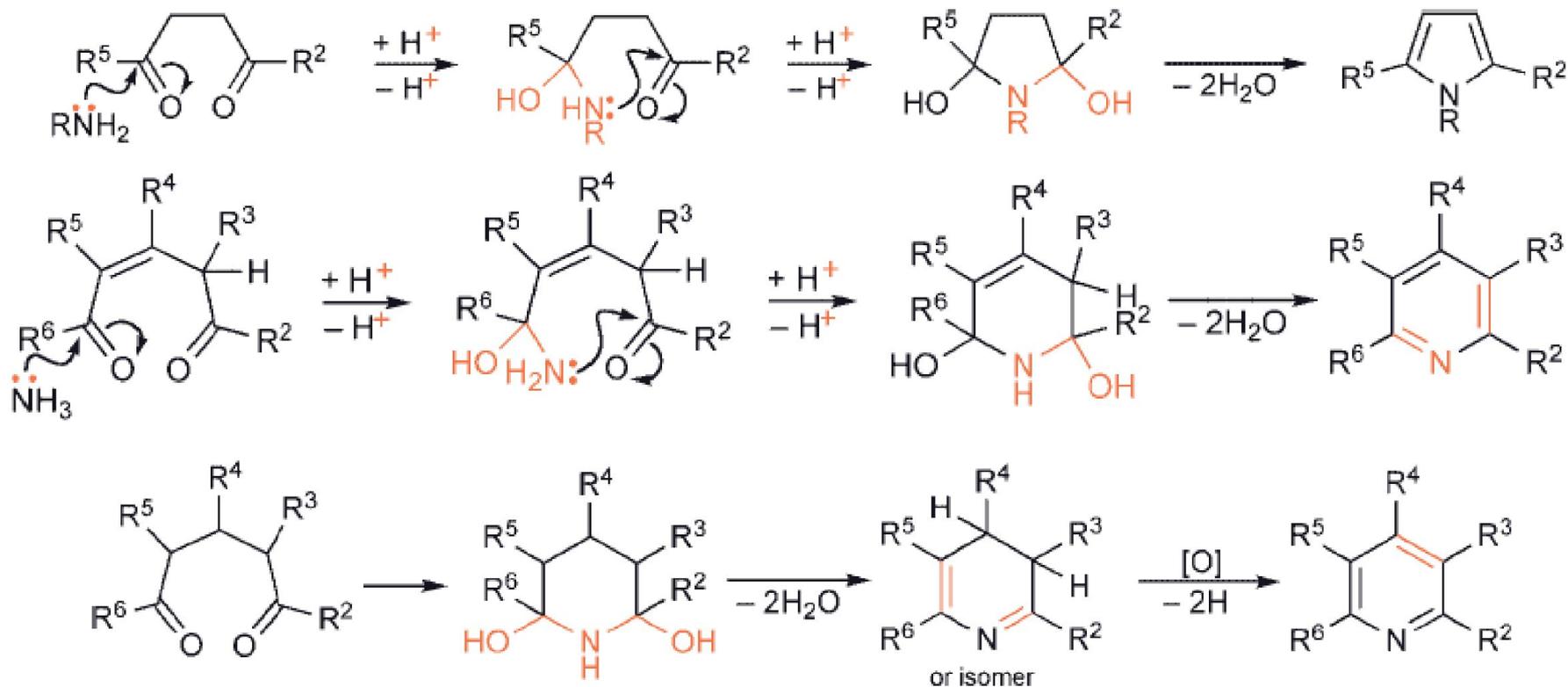
Основные подходы:

1. Замыкание цикла в результате образования связи углерод-гетероатом. Скелет будущей молекулы присутствует в ациклическом предшественнике.
2. Замыкание цикла с образованием одной связи углерод-гетероатом и одной связи углерод-углерод.

Как реализуются на практике эти подходы?

Примеры синтезов пяти- и шестичленных ароматических гетероциклов

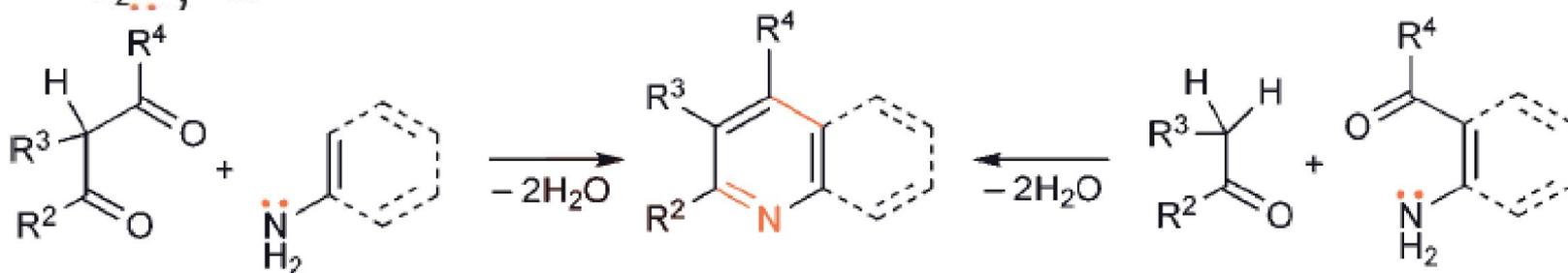
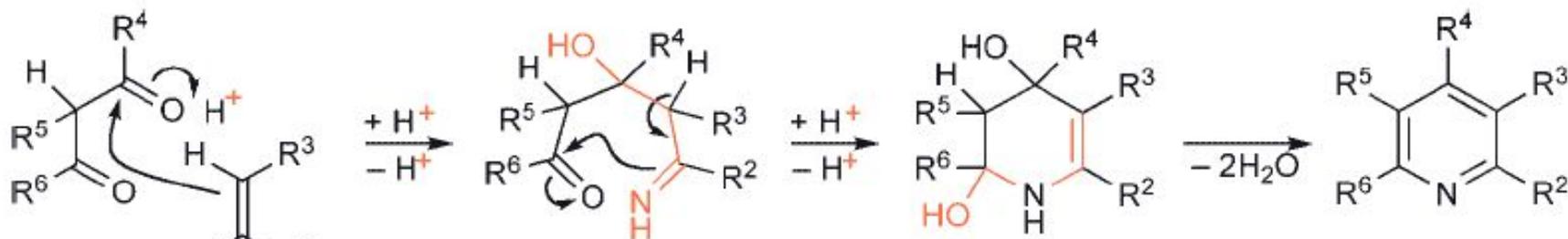
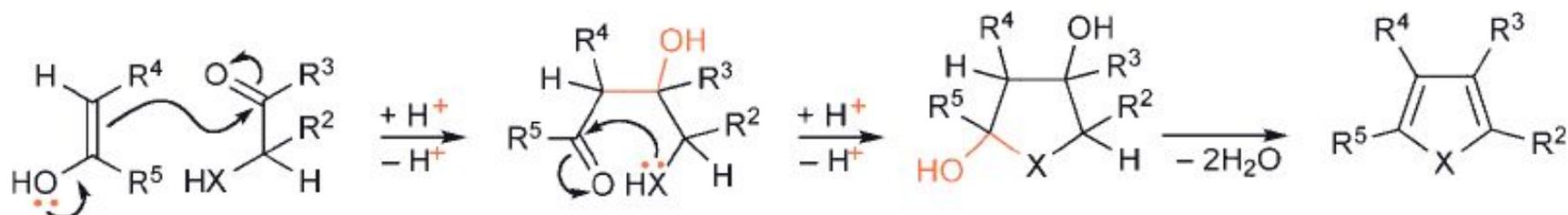
1. Образование связи углерод-гетероатом:



Как реализуются на практике эти подходы?

Примеры синтезов пяти- и шестичленных ароматических гетероциклов

2. Образование связей углерод-углерод и углерод-гетероатом:



Электроциклические реакции в синтезе гетероциклических соединений

Основные типы реакций:

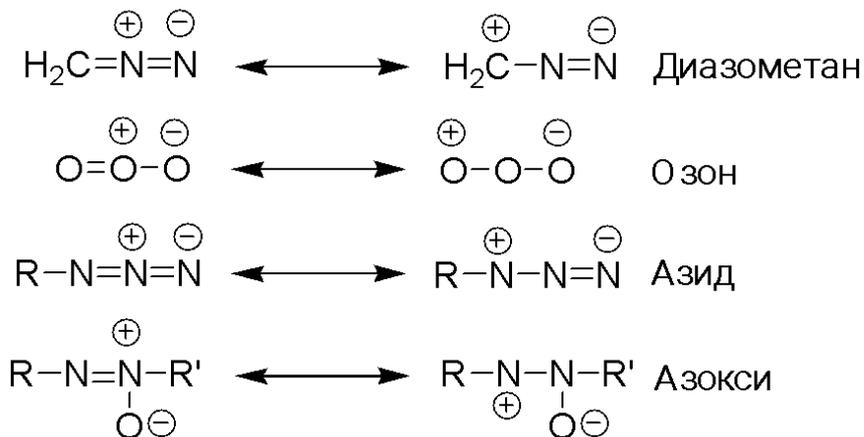
1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение;
2. Азареакция Дильса-Альдера.

Общие комбинации, приводящие к образованию пятичленных гетероциклов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения:

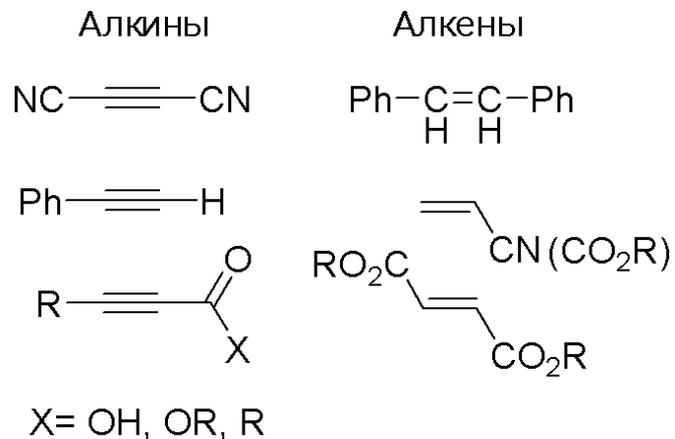


1,3 - Dipolar cycloaddition chemistry , Vols.1 and 2, Ed. Padwa A., Wiley - Interscience, **1984**.

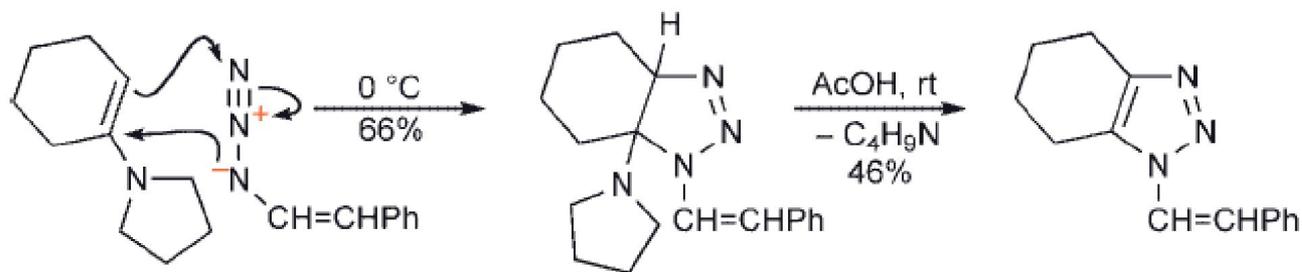
1,3-Диполи



Диполярофилы



Пример реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения



Merged Cycloaddition–Cycloreversion Processes

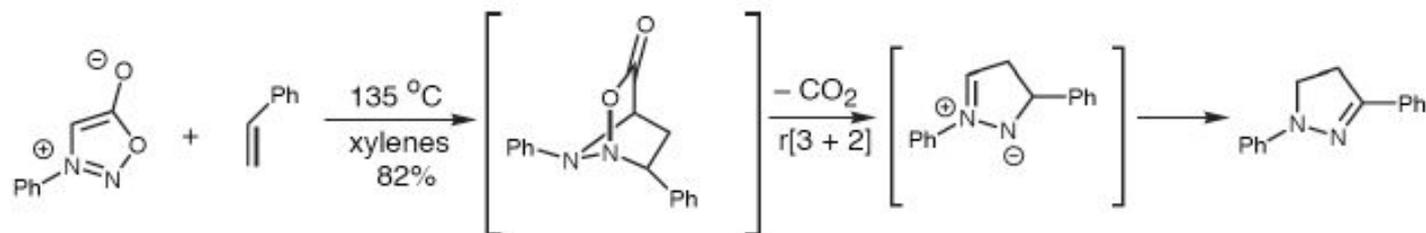
Evans Group Seminar

May 3, 2002

Mr. George Borg

[3 + 2]–r[3 + 2] Reactions of Sydnones

- Reactions of sydnones with alkenes produce 2-pyrazolines:



Huisgen, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 552-563.