

**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

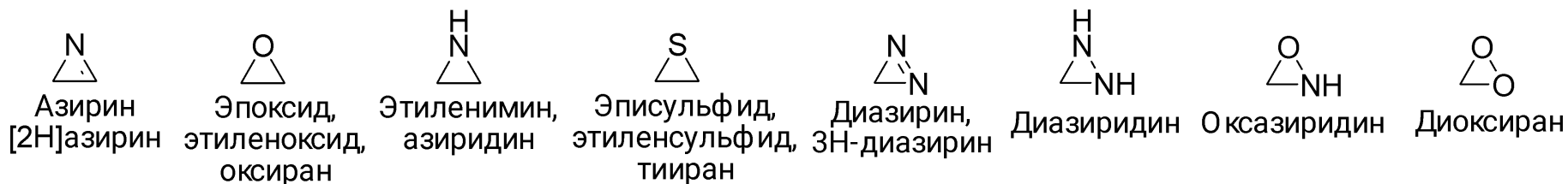
1. Насыщенные и частично насыщенные;
2. Ароматические

## Б. По размеру цикла

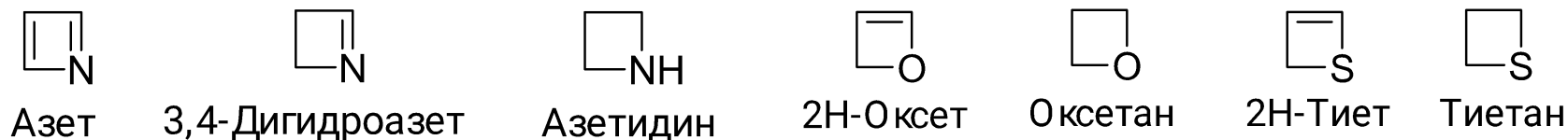
1. Трехчленные
2. Четырехчленные;
3. Пятичленные /ароматические и неароматические/;
4. Шестичленные /ароматические и неароматические/;
5. Семичленные;
6. Циклы с большим числом атомов, в т.ч. макроциклы

# Насыщенные и частично насыщенные гетероциклические системы

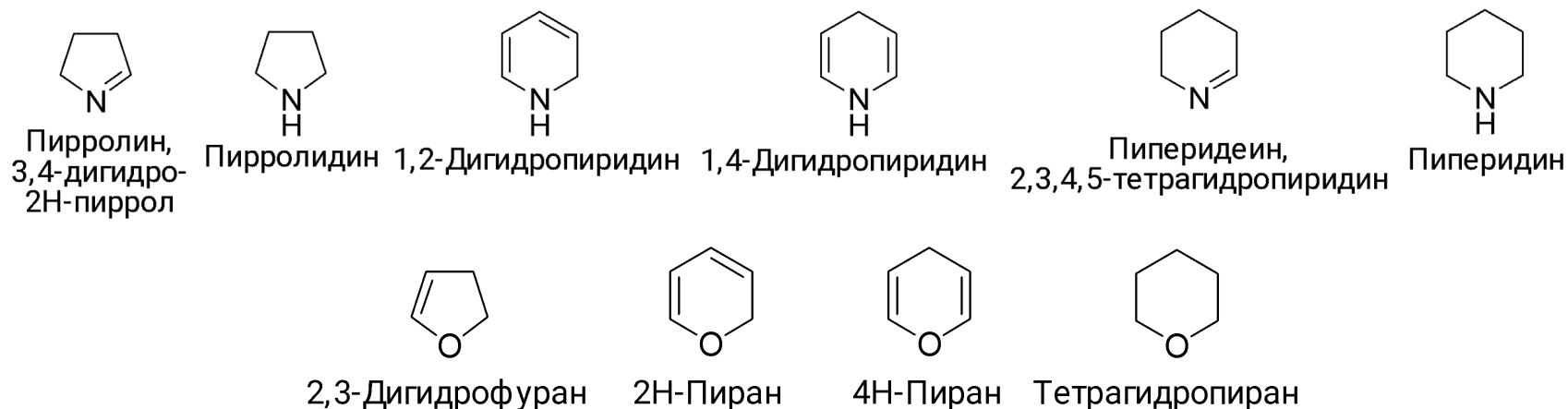
## Трехчленные гетероциклы:



## 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

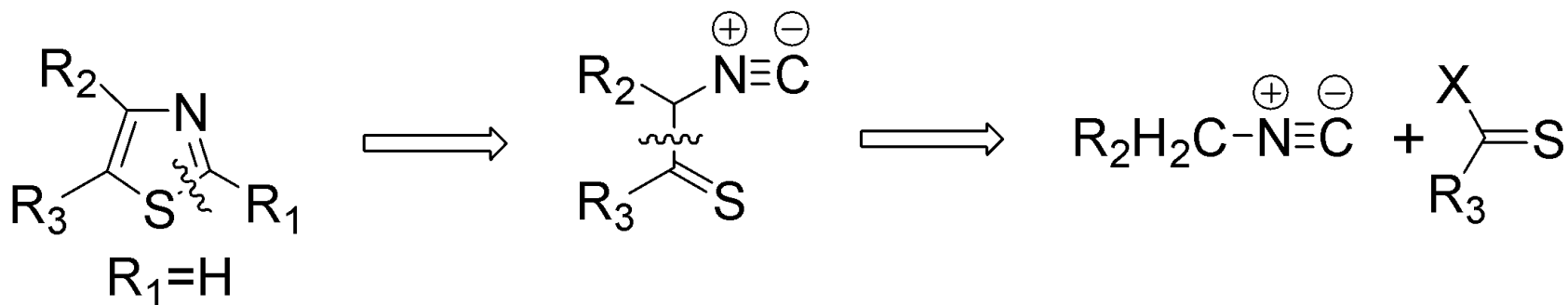
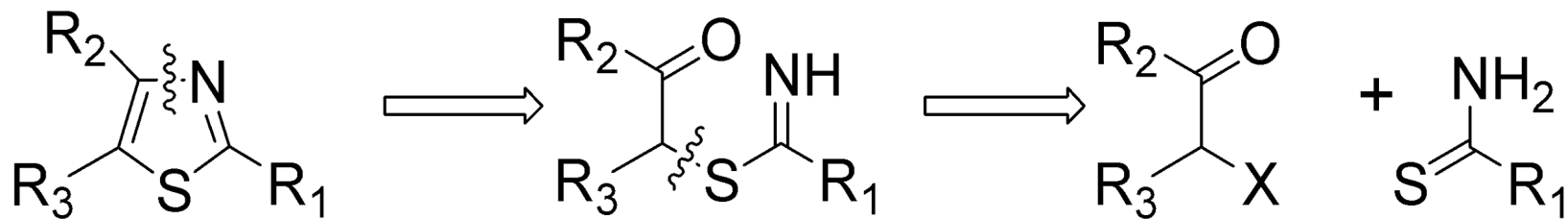
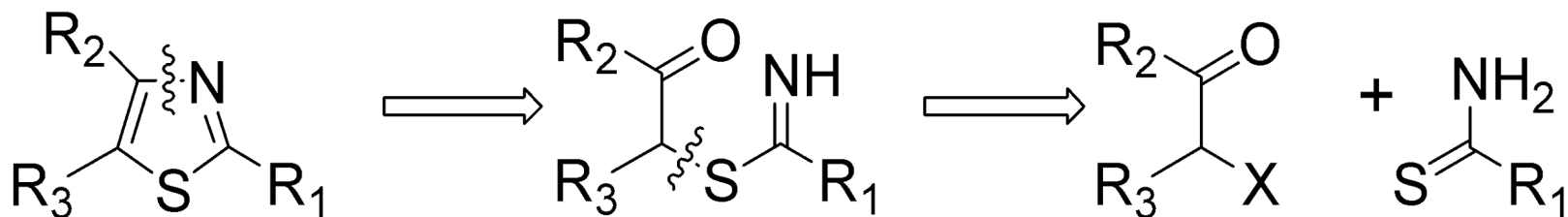
Процессы, связанные с формированием одновременно **двух** связей будущего цикла и не сопровождающиеся элиминированием малых молекул

# Оптимальный план синтеза гетероциклической системы

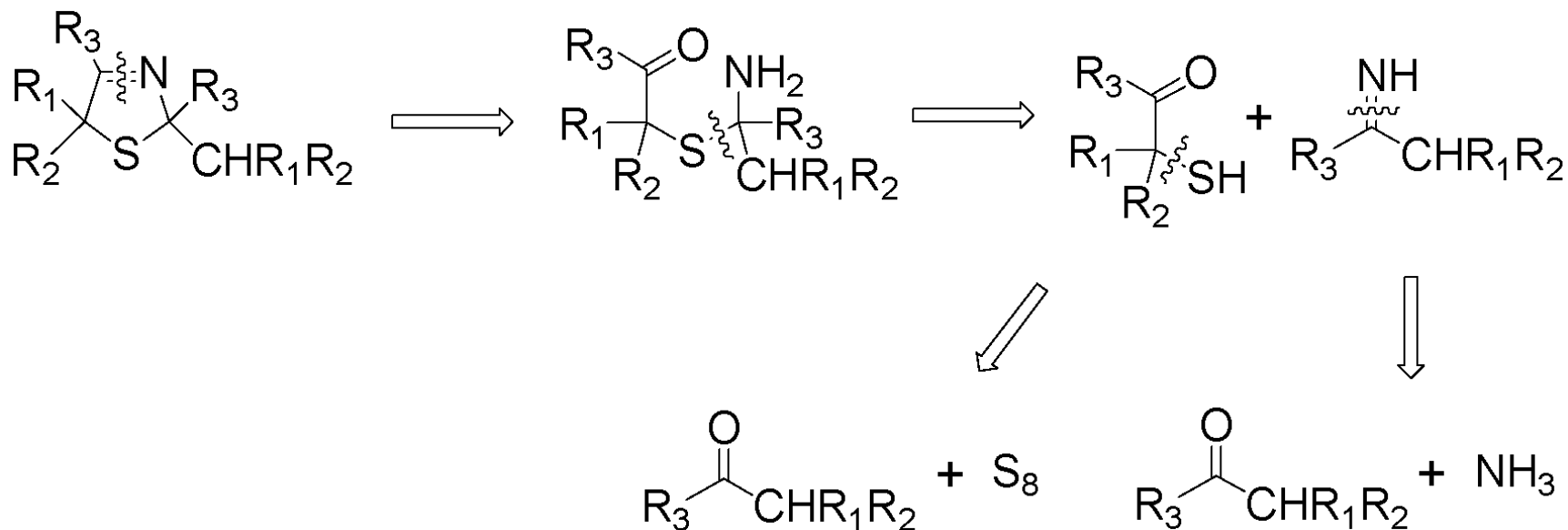
## Ключевые задачи:

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

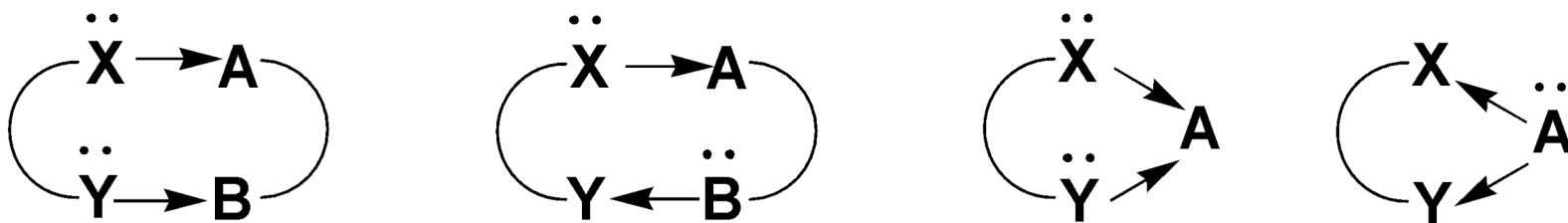
## Наиболее важные типы реакций:

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

## Другие реакции, приводящие к замыканию цикла:

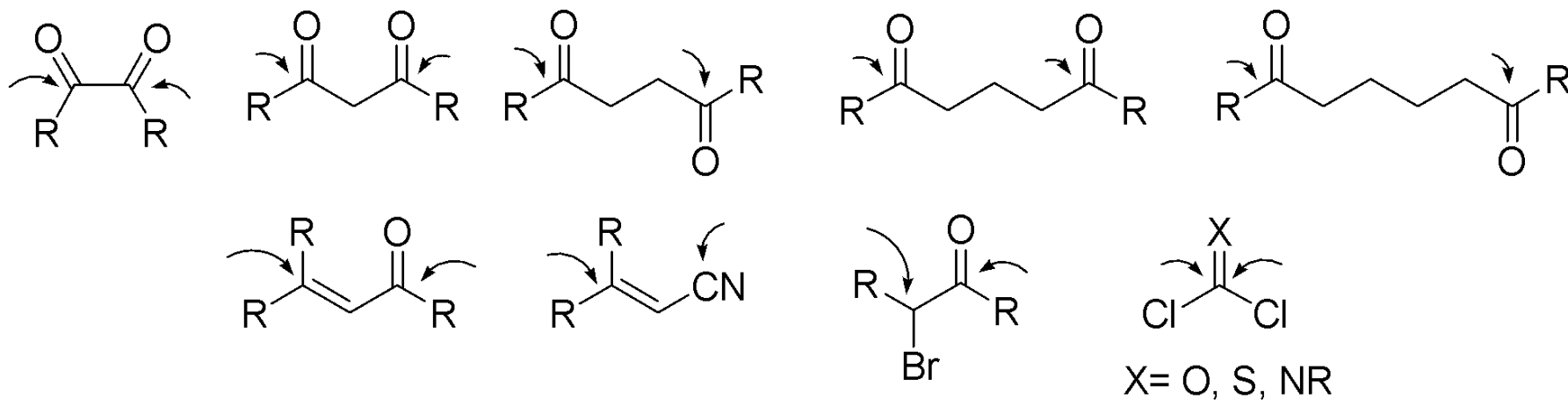
1. Внутримолекулярные радикальные циклизации;
2. Электроциклические реакции замыкания цикла с участием сопряженной  $\pi$ -электронной системы;
3. Реакции с участием карбенов и нитренов.

## Возможные типы взаимодействий нуклеофил-электрофил



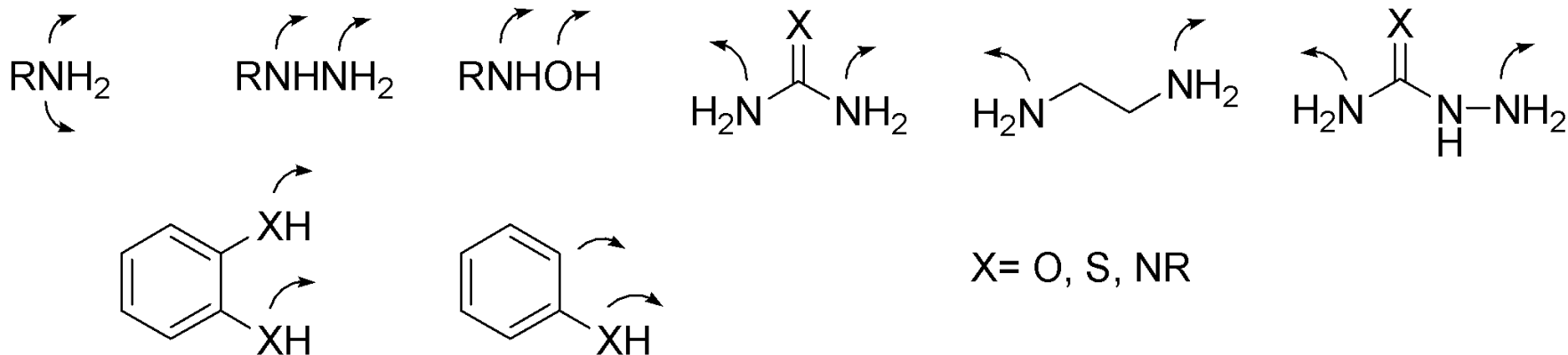
Примеры «строительных блоков» различного типа, которые используются в синтезах гетероциклических систем

Реагенты с двумя электрофильными центрами

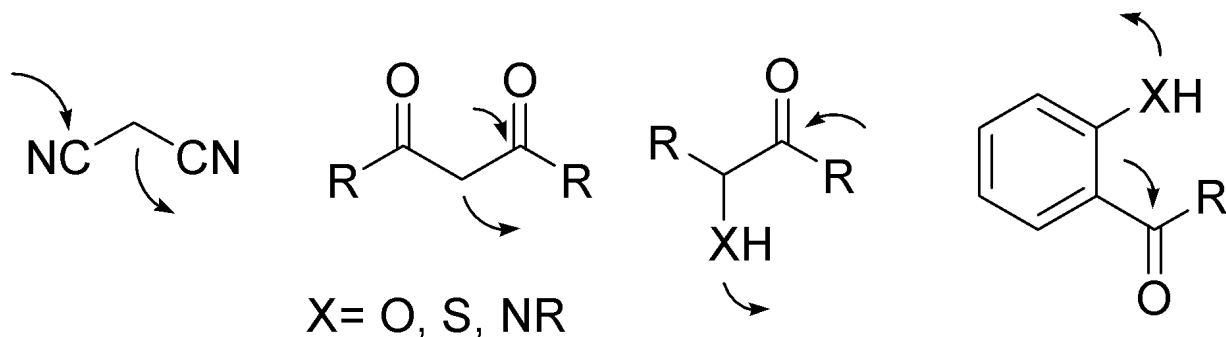


# Примеры «строительных блоков» различного типа, которые используются в синтезах гетероциклических систем

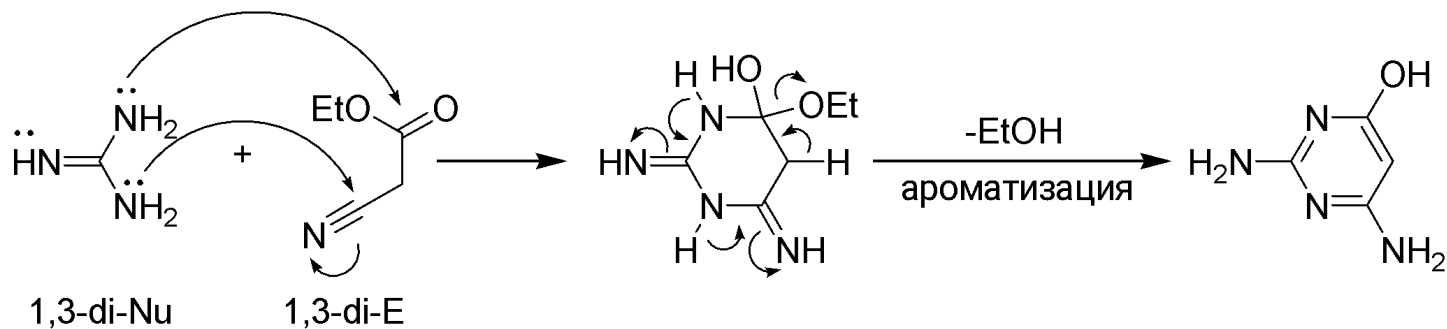
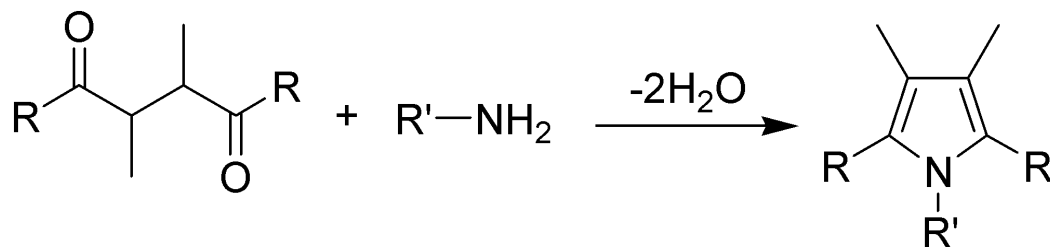
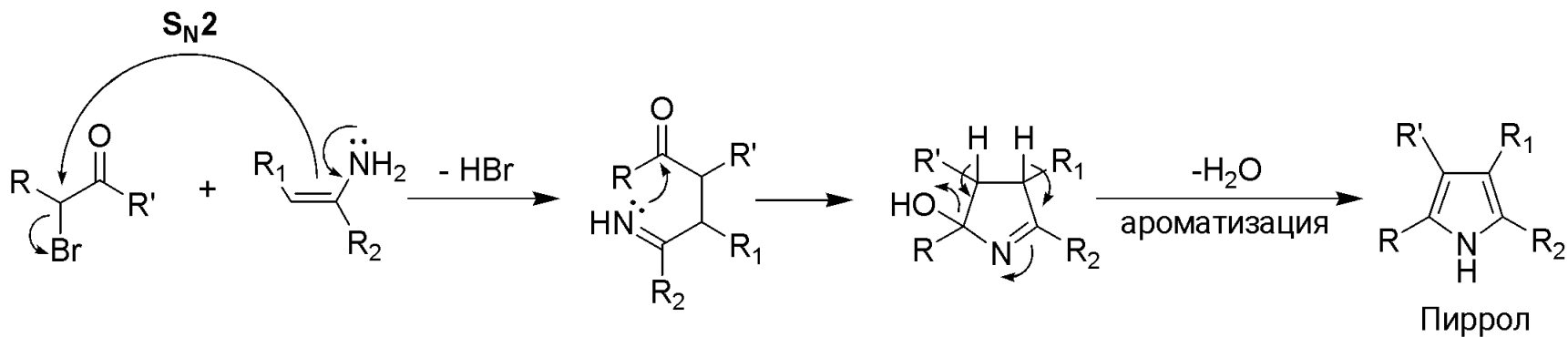
Реагенты с двумя нуклеофильными центрами



Реагенты с нуклеофильными и электрофильными центрами



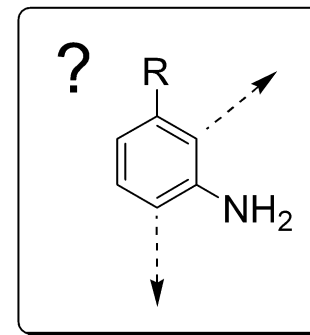
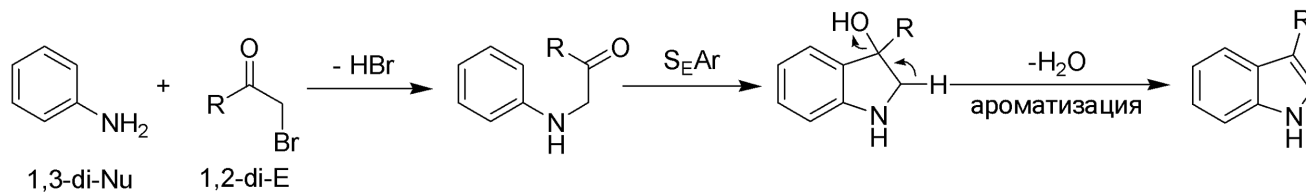
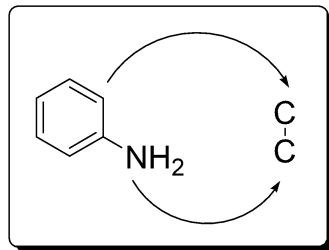
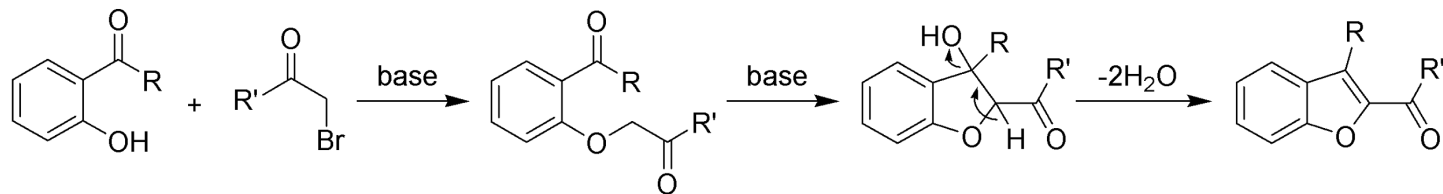
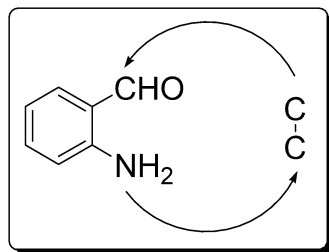
# Примеры нуклеофильно-электрофильных циклизаций



# Синтез бензоконденсированных гетероциклов: аннелирование гетероциклического кольца к бензольному

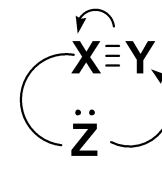
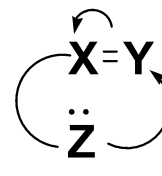
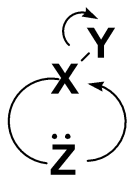
Основные подходы:

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



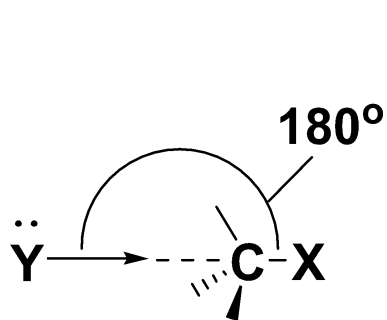
# Варианты замыкания цикла при нуклеофильно-электрофильном взаимодействии

/номенклатура А. Болдуина/

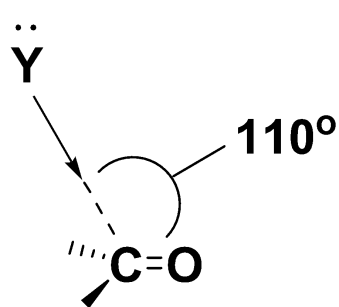


$sp^3$  X: экзо-т ет     $sp^2$  X: экзо-т риг     $sp$  X: экзо-диг     $sp^2$  Y: эндо-т риг     $sp$  Y: эндо-диг

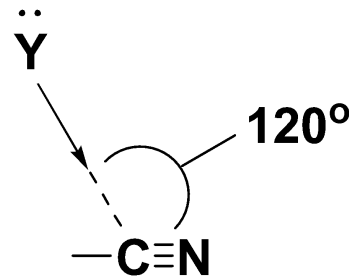
Предпочтительная геометрия переходных состояний при нуклеофильной атаке.



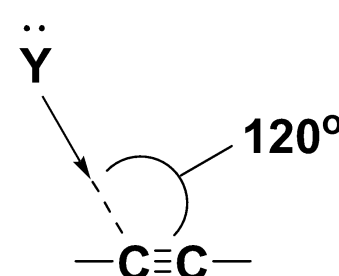
**а**



**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.

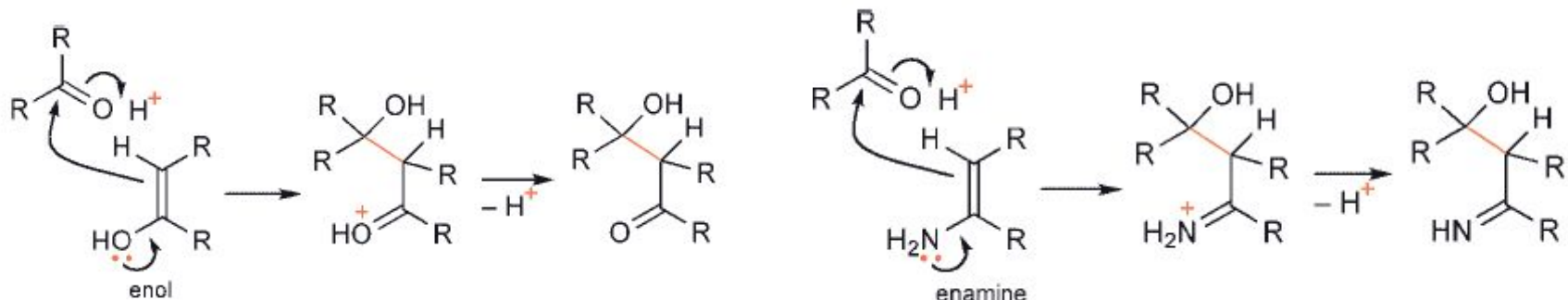
г. Eisenstein O., Procter G., Dunitz J.D., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2538.

# Синтез ароматических гетероциклических систем

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

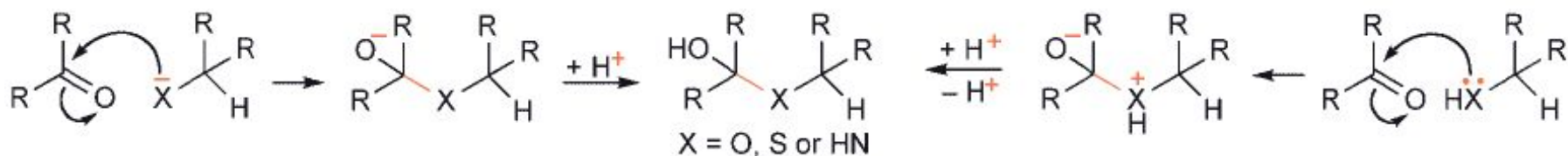
А. Образование связи углерод-углерод:

**Нуклеофил:**  $\beta$ -атом углерода енола, енолят-аниона или енамина

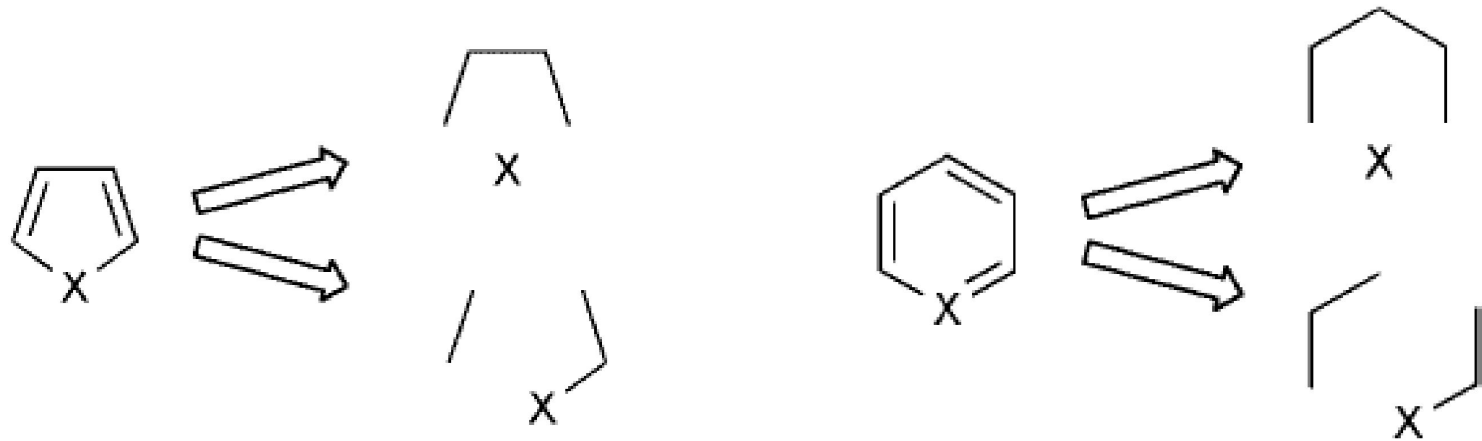


Б. Образование связи углерод-гетероатом

**Нуклеофил:** анионный или нейтральный гетероатом



# Типичные комбинации реагентов



## Основные подходы:

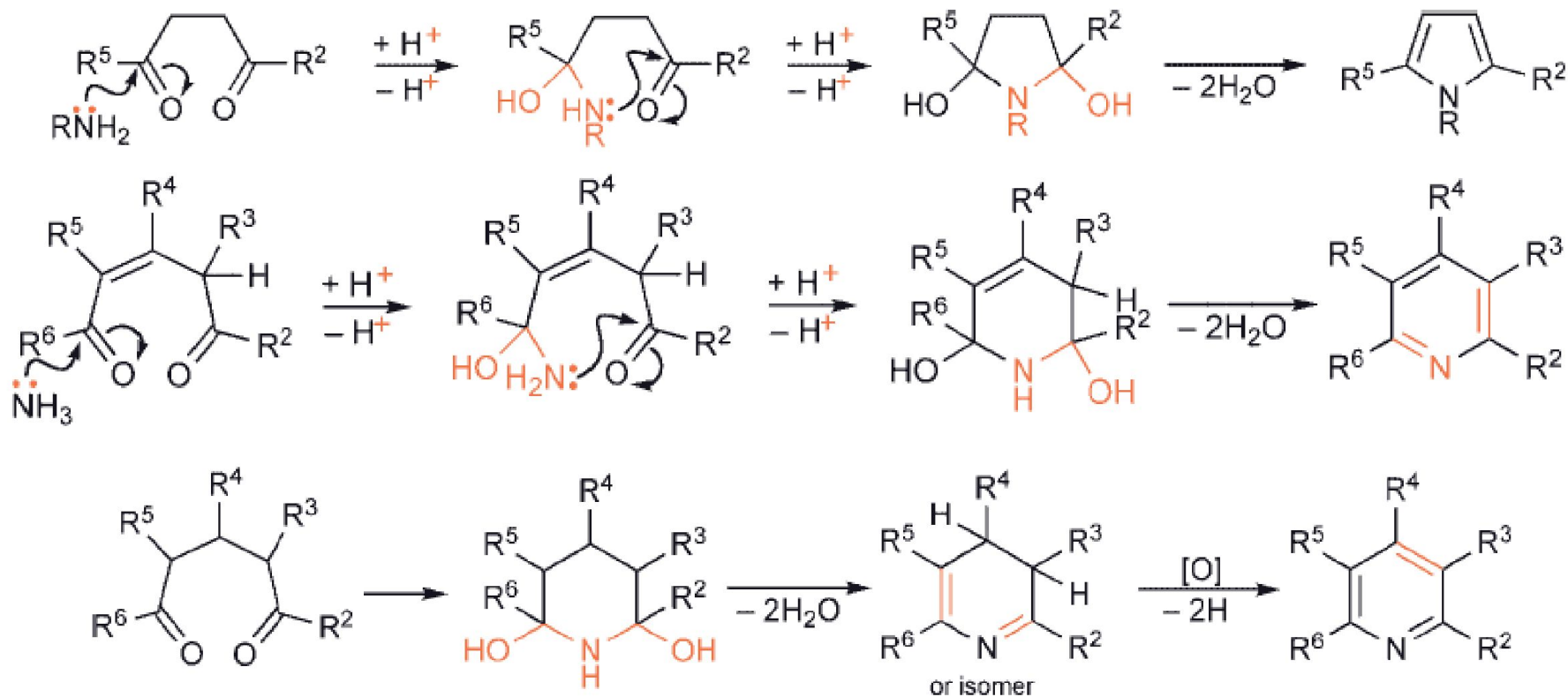
1. Замыкание цикла в результате образования связи углерод-гетероатом. Скелет будущей молекулы присутствует в ациклическом предшественнике.
2. Замыкание цикла с образованием одной связи углерод-гетероатом и одной связи углерод-углерод.



# Как реализуются на практике эти подходы?

Примеры синтезов пяти- и шестичленных ароматических гетероциклов

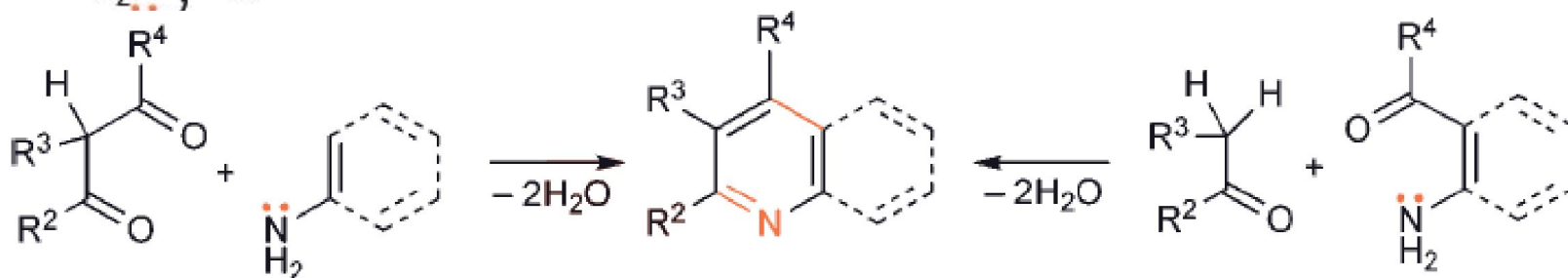
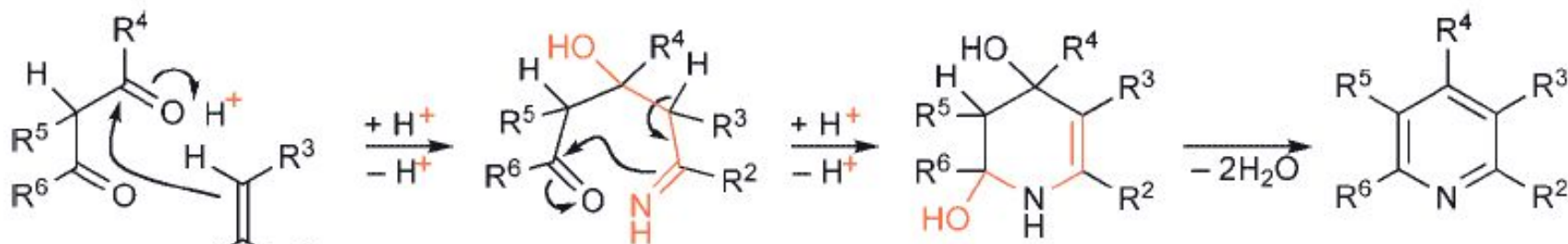
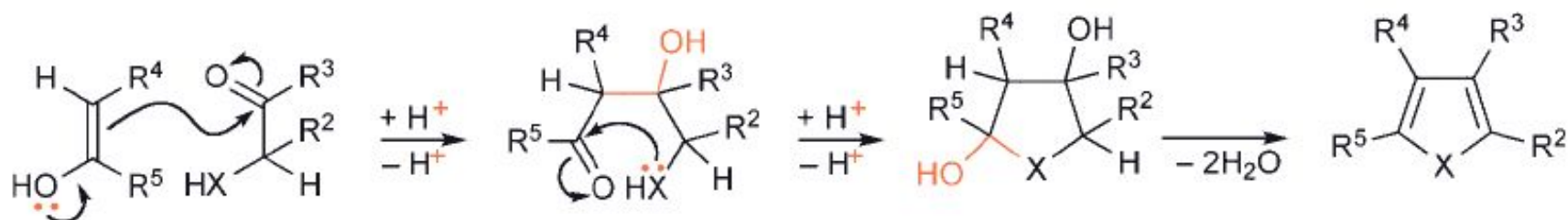
## 1. Образование связи углерод-гетероатом:



# Как реализуются на практике эти подходы?

Примеры синтезов пяти- и шестичленных ароматических гетероциклов

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

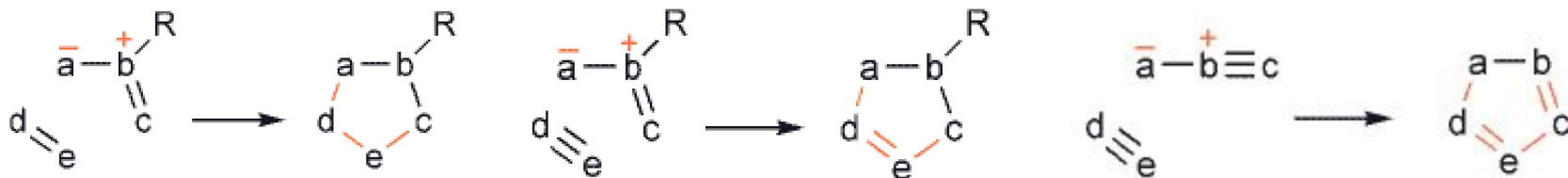


# Электроциклические реакции в синтезе гетероциклических соединений

Основные типы реакций:

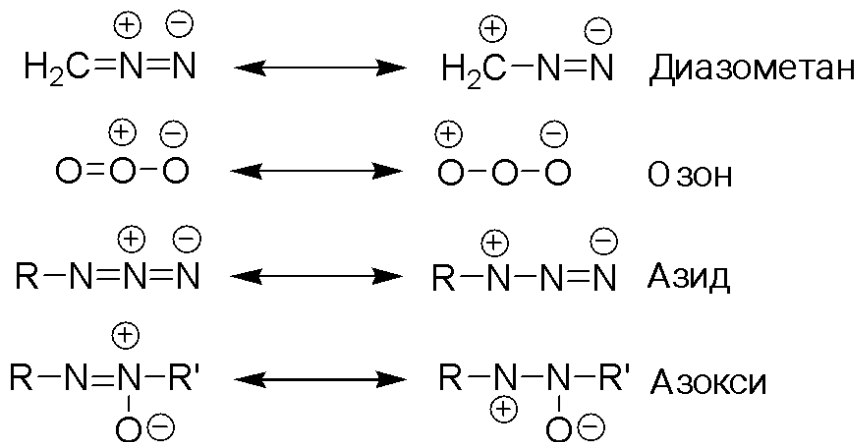
1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение;
2. Азареакция Дильса-Альдера.

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

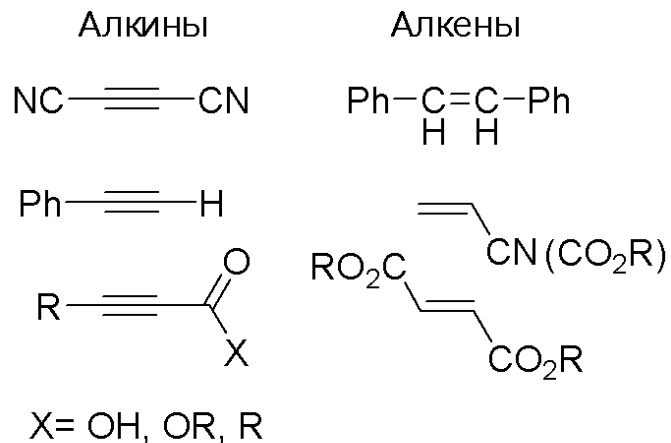


*1,3 - Dipolar cycloaddition chemistry* , Vols.1 and 2, Ed. Padwa A., Wiley - Interscience, **1984**.

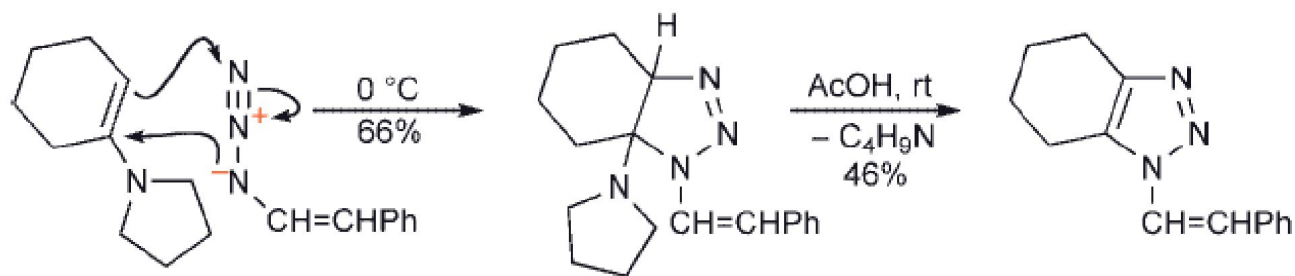
## 1,3-Диполи



## Диполярофилы



## Пример реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения



## Merged Cycloaddition–Cycloreversion Processes

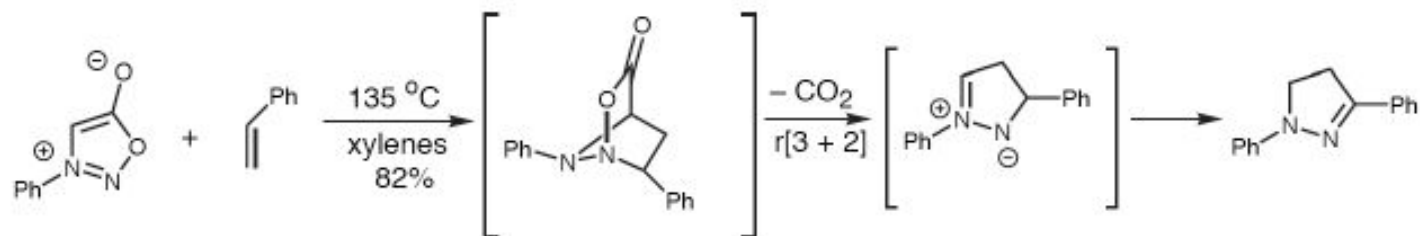
Evans Group Seminar

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.