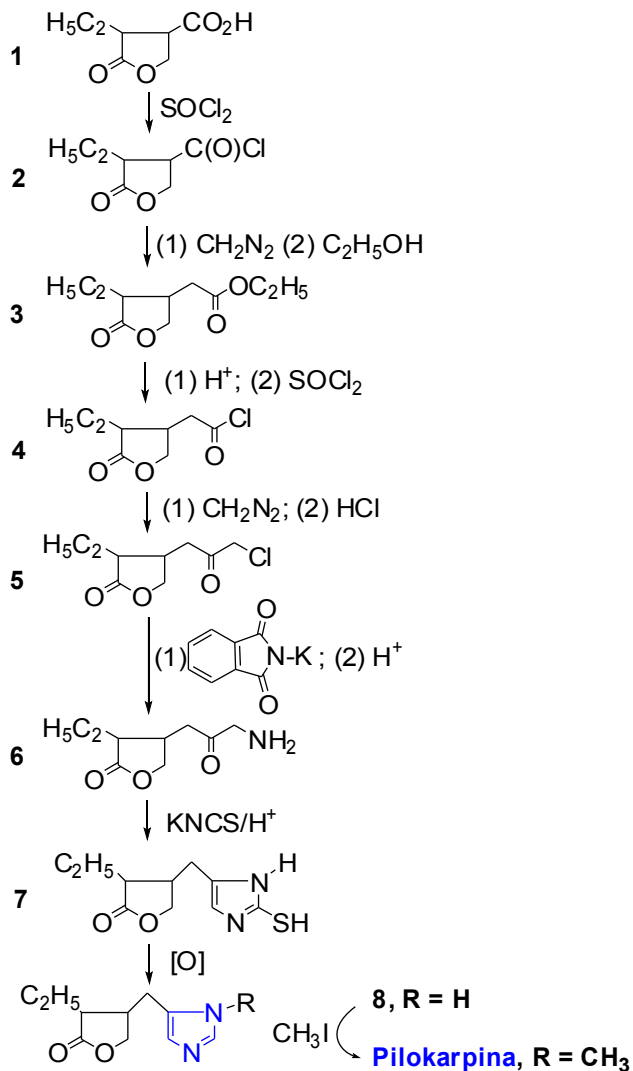


## WYKŁAD 8

### 1. Układy pięcioczłonowe z dwoma heteroatomami

#### 1.1. Pochodne imidazolu - pilokarpina (INN, *pilocarpine*)



Alkaloid stosowany w okulistyce do leczenia jaskry (obniża ciśnienie śródgałkowe) oraz jako odtrutka przy zatruciach atropiną.

*Ber.* 1933, 66, 1187.

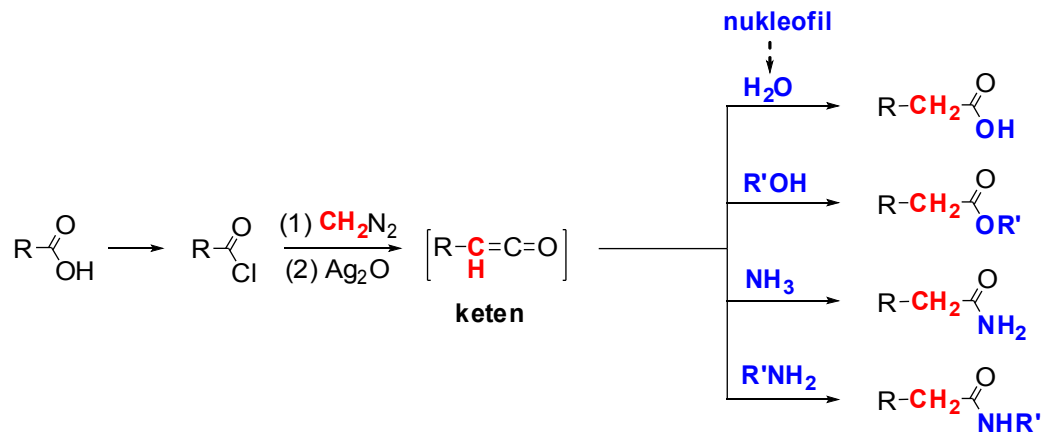
*Ber.* 1933, 66, 1536.

*Ber.* 1935, 68, 850.

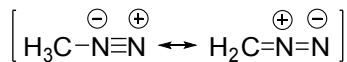
## 1.1.1. Wyjaśnienie przebiegu wybranych etapów

### 1.1.1.A. Synteza Arndta-Eisterta (1935, Wrocław)

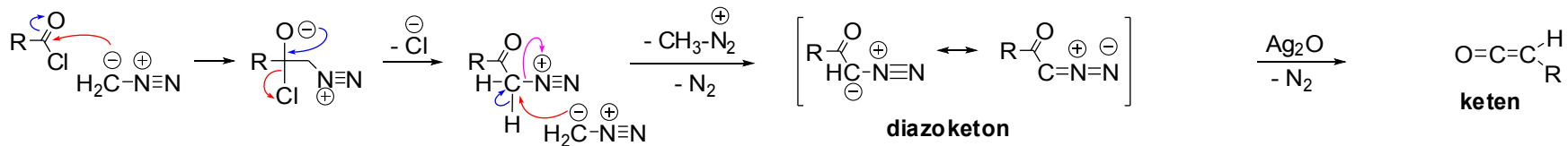
#### Wydłużanie kwasów karboksylowych o $\text{CH}_2$ .



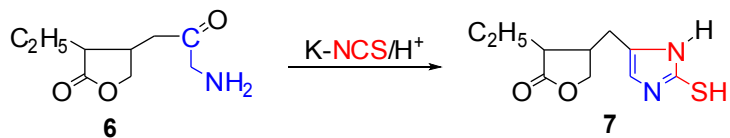
#### Powstawanie ketenu



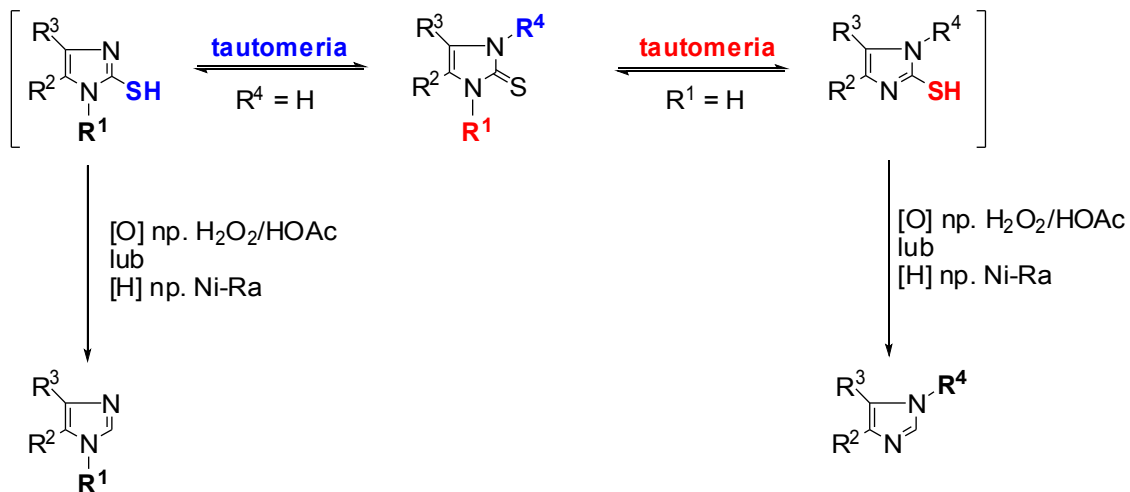
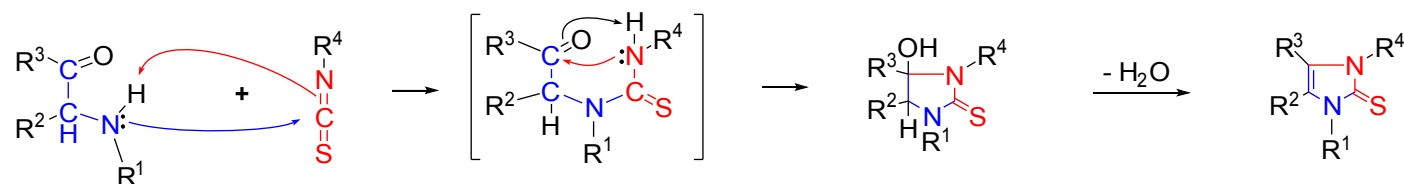
#### Diazometan, struktury rezonansowe



## 1.1.1.B. Reakcja Marckwalda



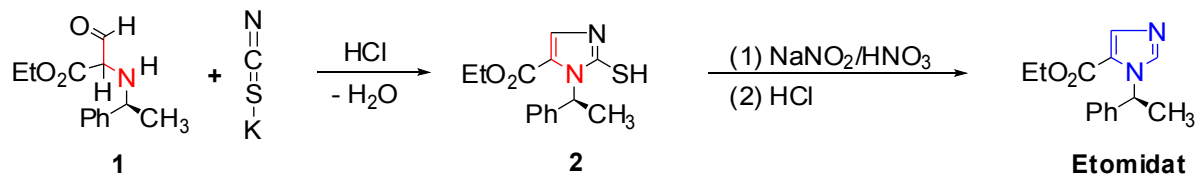
Reakcja ze slajdu 1



Tetrahedron Lett. 2005, 46, 7315.

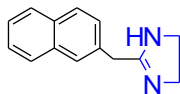
## Wykorzystanie reakcji Marckwalda do syntezy etomidatu (INN, *etomidate*)

Lek do narkozy niewziewnej, czas działania 2.5-20 min., zależny od podanej dawki.

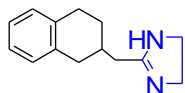


US Pat. 3.354.173 (1967)  
*Arzmein. Forsch.* 1971, 21, 1234.  
*Pharm. Chem. J.* 1978, 12, 195.

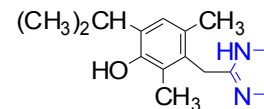
## 1.2. Pochodne imidazoliny



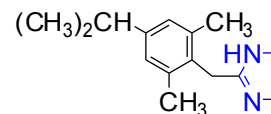
**Nafazolina**  
(INN, *naphazoline*)  
(RINAZIR)



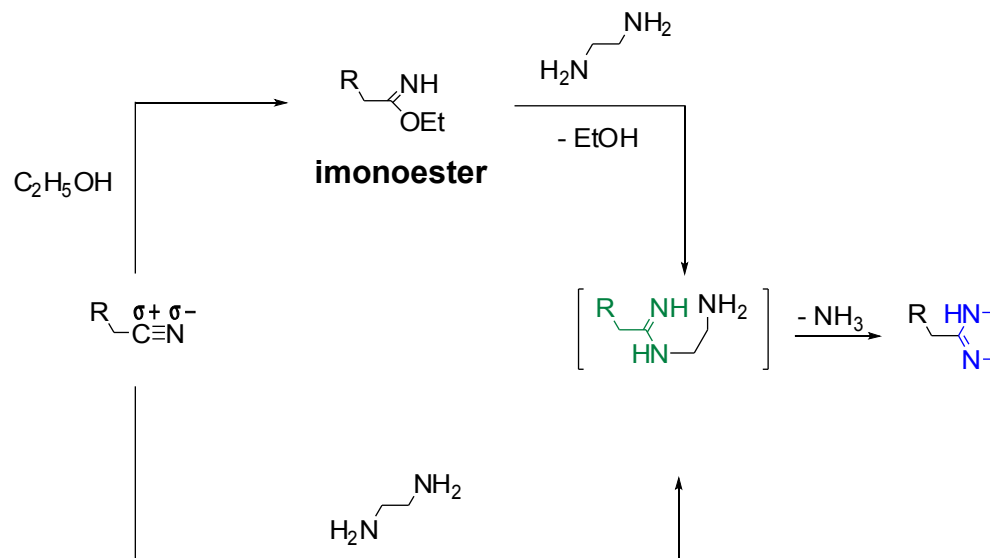
**Tetrahydrozolina**  
(INN, *tetrahydrozoline*)  
(VISINE)



**Oksymetazolina**  
(INN, *oxymetazoline*)  
(AFRIN)



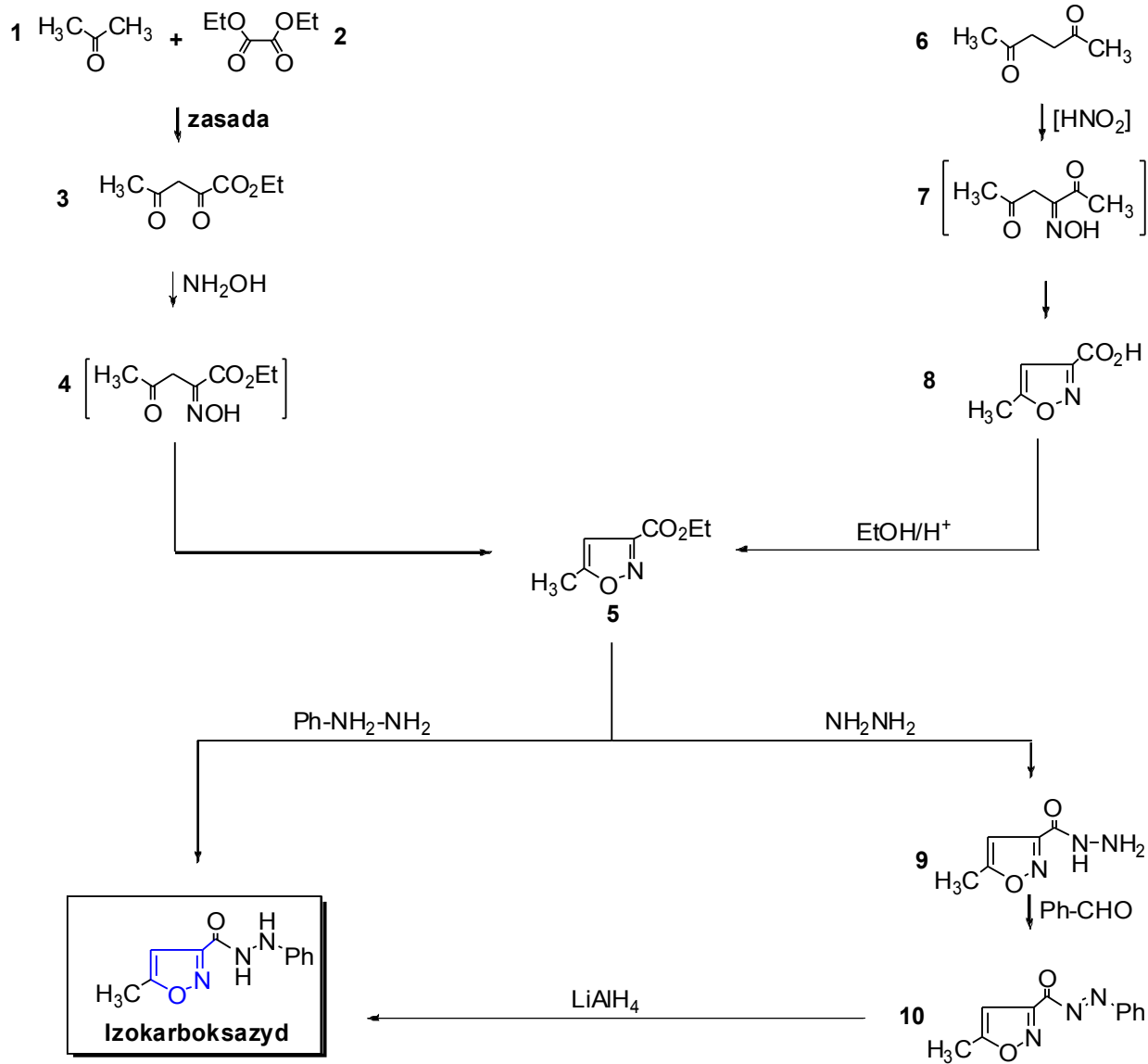
**Ksylometazolina**  
(INN, *xylometazoline*)  
(OTRIVIN)



### 1.3. Pochodne izoksazolu- izokarboksazyd (INN, *isocarboxazid*)

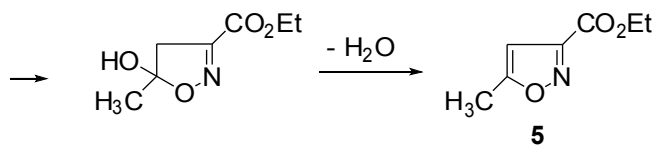
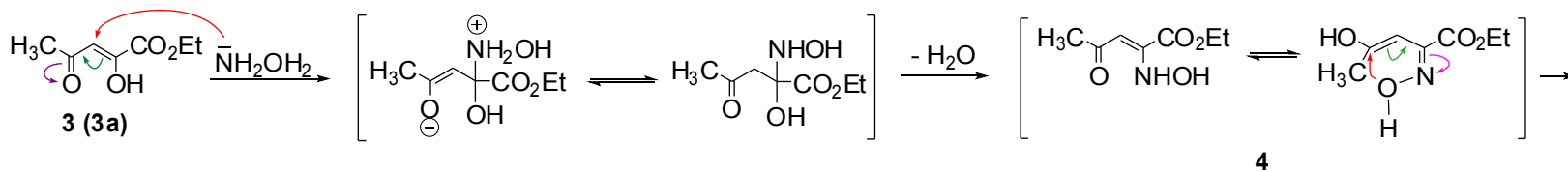
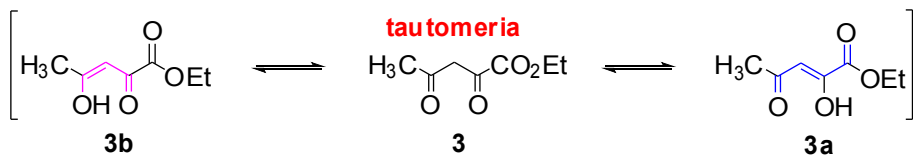
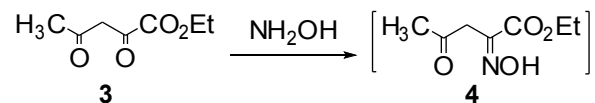
J. Med. Chem. 1960, 2, 133.  
U.S. Pat. 2.997.422 (1961).

Lek przeciwdepresyjny, stosowany w depresji odpornej na leczenie.



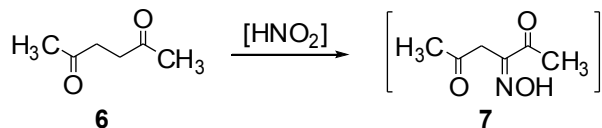
## 1.3.1. Wyjaśnienie przebiegu wybranych etapów

### 1.3.1.A. Synteza Claisena

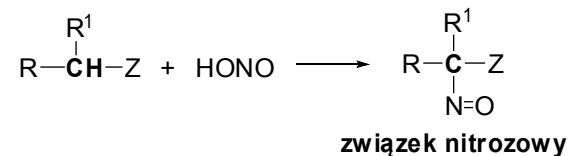
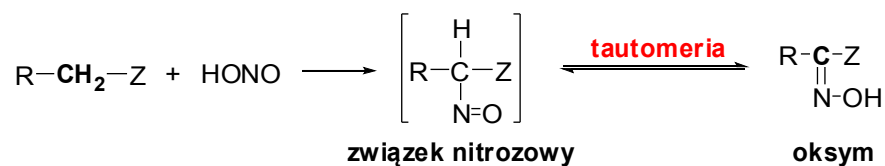




### 1.3.1.B. Powstawanie i cyklizacja oksymu (7)

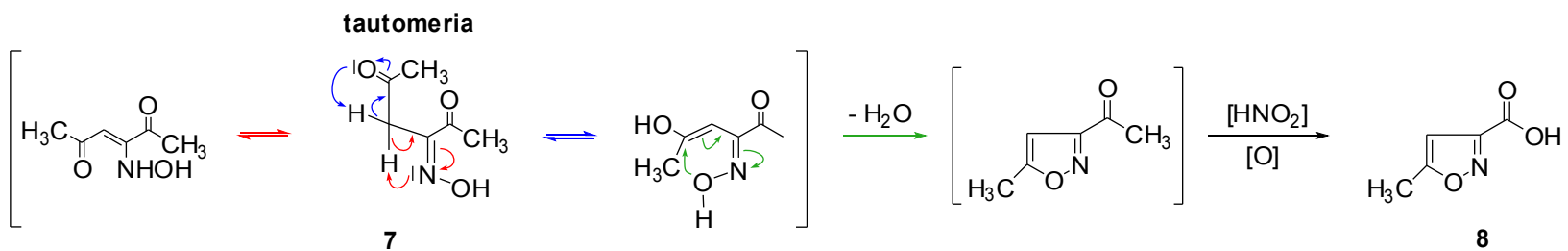


Nitrozowanie aktywnych związków metylenowych



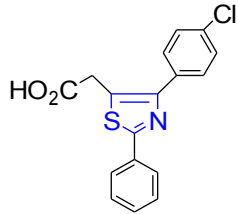
Z = COOR, CHO, COR, CONR<sub>2</sub>, COO<sup>-</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>OR, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>

Org. React. 1953, 7, 327.

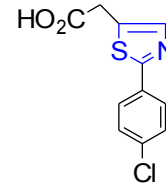


## 1.4. Pochodne tiazolu

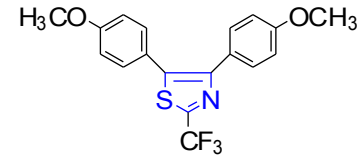
Niesteroidowe leki przeciwzapalne.



Fentiazak (INN, fentiazac)

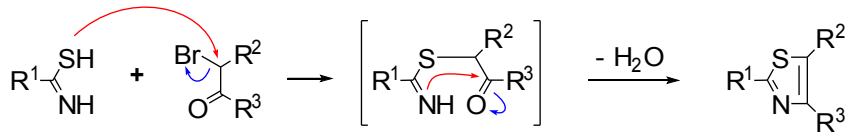
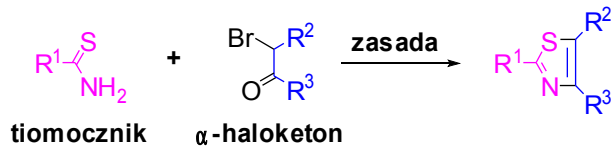


Kwas fenklozowy (INN, fenclozic acid)

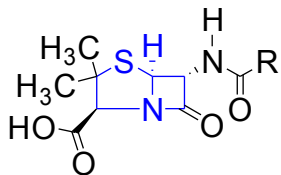


Itazygrel (INN, itazigrel)

## Synteza Hantzsch pochodnych tiazolu



## 1.5. Układ Penanu (ang. *penane*) i Penicyliny (INN, *penicilline*)



Antybiotyki pochodzenia naturalnego o szerokim spektrum działania.

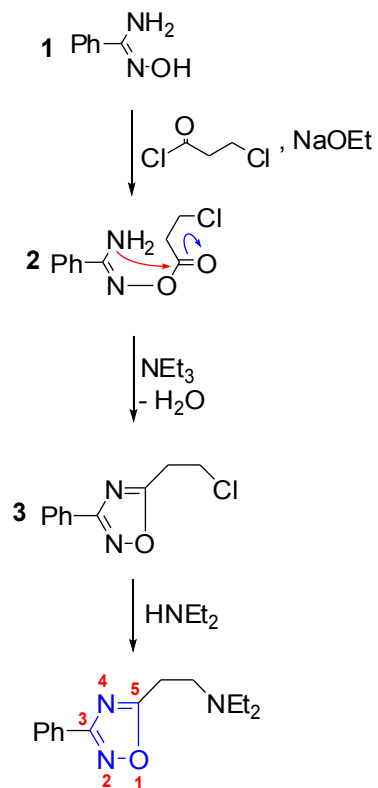
Tzw. penicylina krystaliczna (*Penicilinum crystallisatum*) – mieszanina soli sodowych lub potasowych różnych penicylin o zawartości Penicyliny G powyżej 85%

NAZWA PENICYLINY	R
Penicylina I (F)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Penicylina dwuhydro-F	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Penicylina II (G)	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
Penicylina III (X)	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
Penicylina IV (K)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
Penicylina V	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$
Penicylina O	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

## 2. Układy pięciocłonowe z trzema lub czterema heteroatomami

### 2.1. Pochodne 1,2,4-oksadiazolu - oksolamina (INN, *oxolamine*)

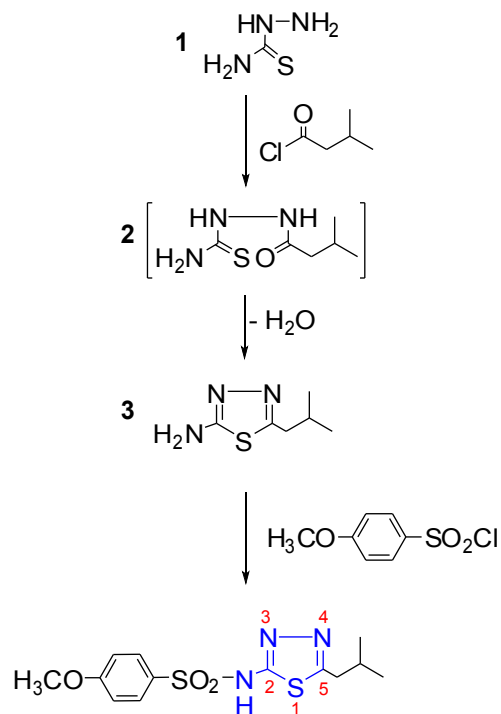
Wziewny lek przeciwzapalny i przeciwkaszlowy.



*Chem. Abstr.* 1962, 56, 11598.

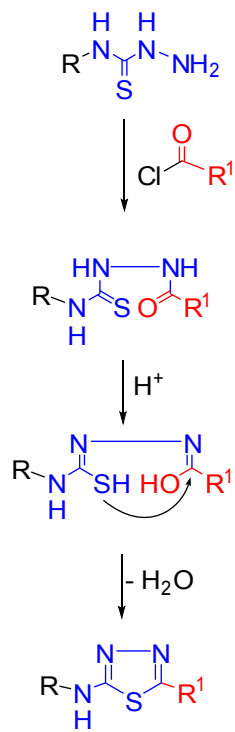
## 2.2. Pochodne 2-amino-1,3,4-tiadiazolu - izobuzol (INN, *isobuzole*)

Środek powodujący obniżenie poziomu cukru we krwi.



*Can. J. Chem.* 1959, 37, 1121.

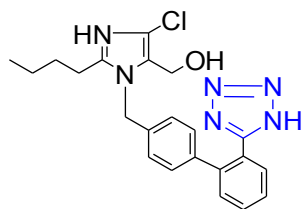
## Ogólna metoda syntezy pochodnych 2-amino-1,3,4-tiadiazolu



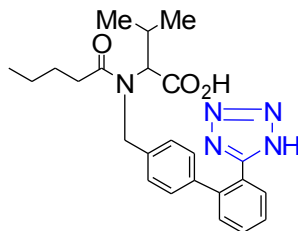
Gupta, R. R.; Kumar, M.; Gupta, V. „*Heterocyclic Chemistry II*” Springer-Verlag, Heidelberg 1999.

## 2.3. Pochodne tetrazolu

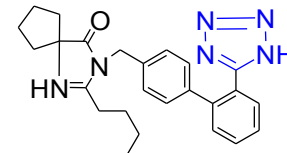
### Leki przeciw nadciśnieniu



**Losartan (INN, *losartan*)**

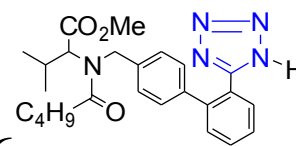
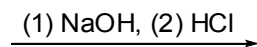
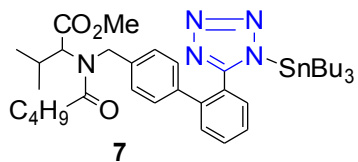
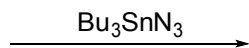
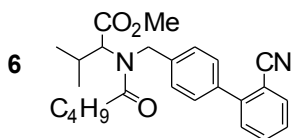
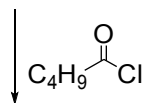
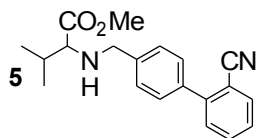
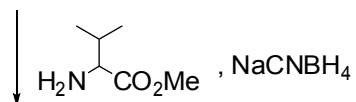
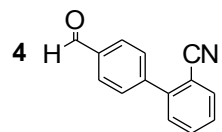
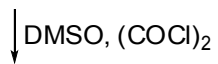
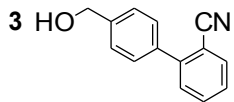
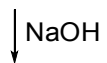
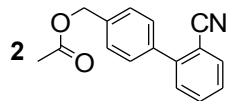
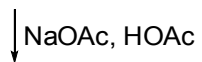
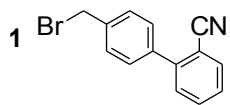


**Walsartan**



**Irbesartan (INN, *ibersartan*)**

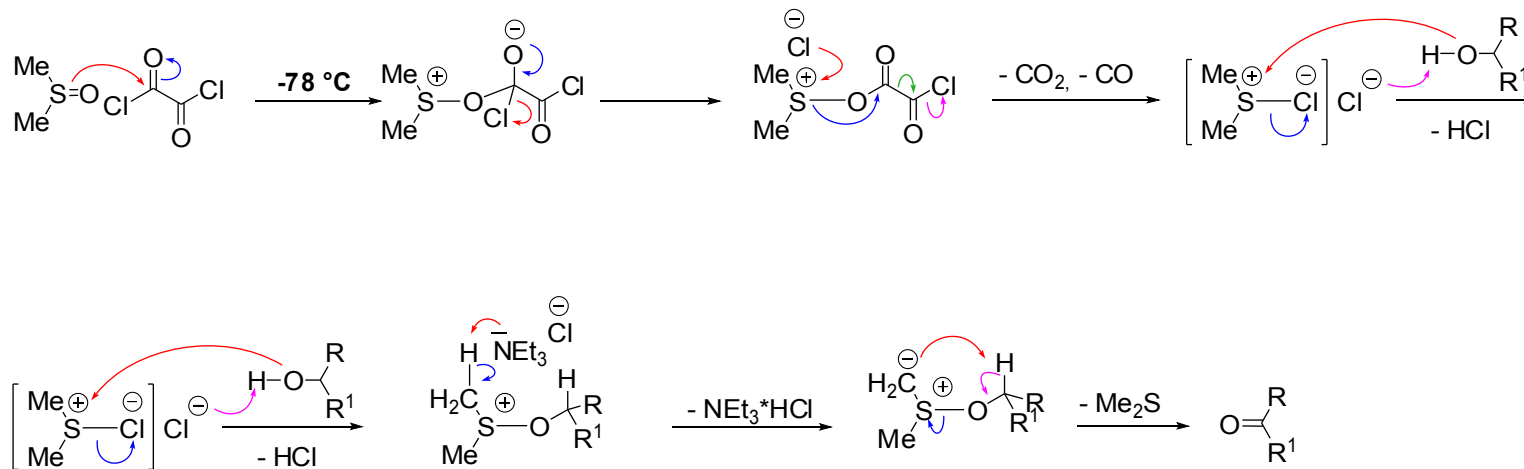
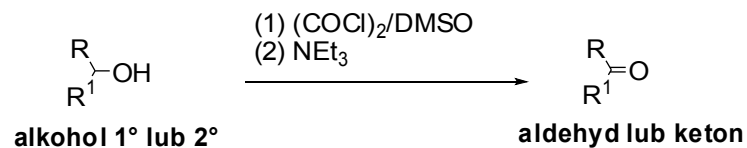
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4, 29.  
*US Patent* 5399578.



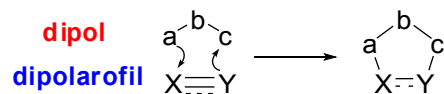


## 2.3.1. Wyjaśnienie przebiegu wybranych etapów

### 2.3.1.A. Utlenianie Swerna



## 2.3.1.B. 1,3-Dipolarna cykloaddycja

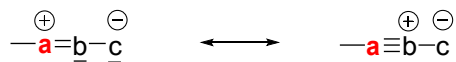


Dipole posiadają sekwencję trzech atomów a—b—c, z których atom (a) ma sekstet elektronowy, a atom (c) ma oktet elektronowy i co najmniej jedną wolną parę elektronową. Nie zawsze są to związki trwałe, wielokrotnie są generowane *in situ*.

Dipolarofile: alkeny, alkiny lub nienasycone układy heteroatomowe jak np.:  
R—C≡N (nitryle),  
R—N=C=S (izotiocyjaniany),  
dwusiarczek węgla (S = C = S),  
dwutlenek węgla (O = C = O).

Padwa, A. „1,3-Dipolar cycloaddition chemistry” Wiley, NY, 1984.

## Dipole 1. rodzaju



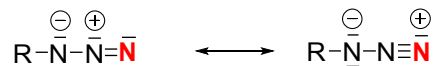
W jednej strukturze mezoemerycznej atom posiadający sekstet elektronowy jest składową wiązania podwójnego, a w drugiej strukturze ten sam atom jest składową wiązania potrójnego.

**a = N, O lub C**

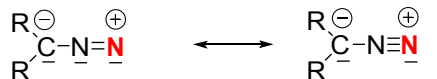
**b = N**

**c = N lub C**

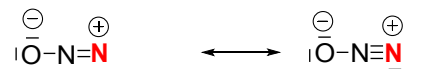
**Azydki (azides)**



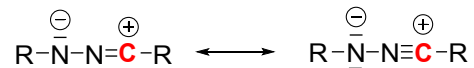
**Diazoalkany (dialzoalkanes)**



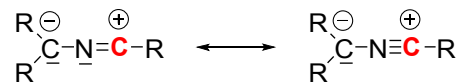
**Podtlenek azotu (nitrous oxide)**



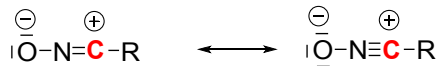
**Iminonitryle (nitrile imines)**



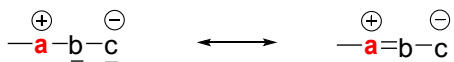
**Ylid azotowy (nitrile ylides)**



**Tlenki nitryli nitrile oxides)**



## Dipole 2. rodzaju



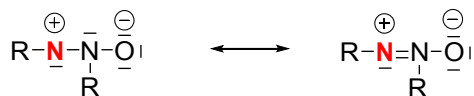
W jednej strukturze mezoemerycznej atom posiadający sekstet elektronowy jest składową wiązań pojedynczego, a w drugiej strukturze ten sam atom jest składową wiązania podwójnego.

a = N, O lub C

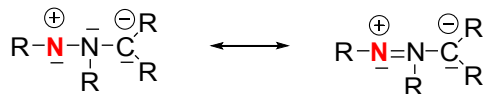
b = N lub O

c = N, O lub C

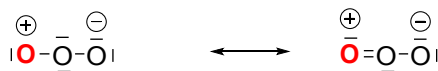
Iminy azometinowe (azomethine imines)



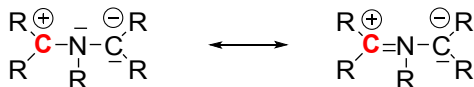
Azoksywiązki (azoxy compounds)



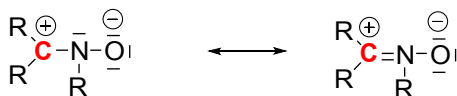
Ozon (ozone)



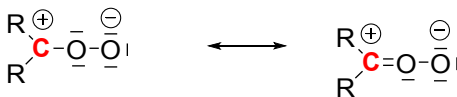
Ylidy azometinowe (azomethine ylids)



Nitrony (nitrones)



Tlenki karbonylu (carbonyl oxides)



# 1,3-Dipolarna cykloaddycja wybranych dipoli do alkinów

