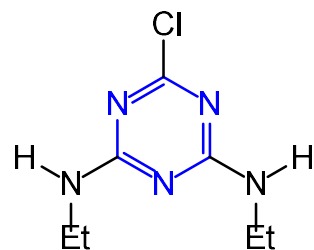


Związki heterocykliczne – synteza i wykorzystanie w chemii medycznej

Chemia wybranych klas związków heteroaromatycznych

1. godzina

1. Przykłady związków heterocyklicznych

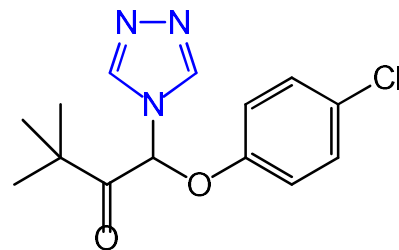


klasa ukł. heterocyklicznego

1,3,5-triazyna

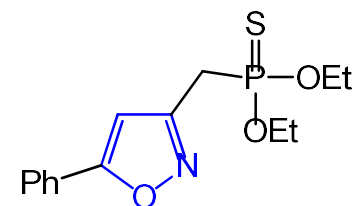
zw. stosowany jako:

herbicyd



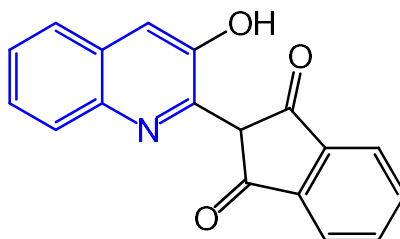
1,2,4-triazol

fungicyd



izoksazol

insektycyd

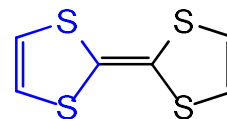


klasa ukł. heterocyklicznego

chinolina

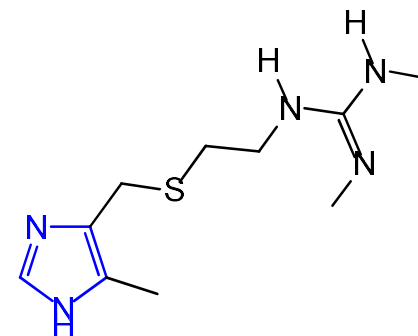
zw. stosowany jako:

barwnik



1,3-ditiol

organiczny
przewodnik

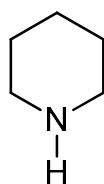


imidazol

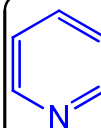
lek przeciw-wrzodowy

2. Definicja i racjonalizacja budowy

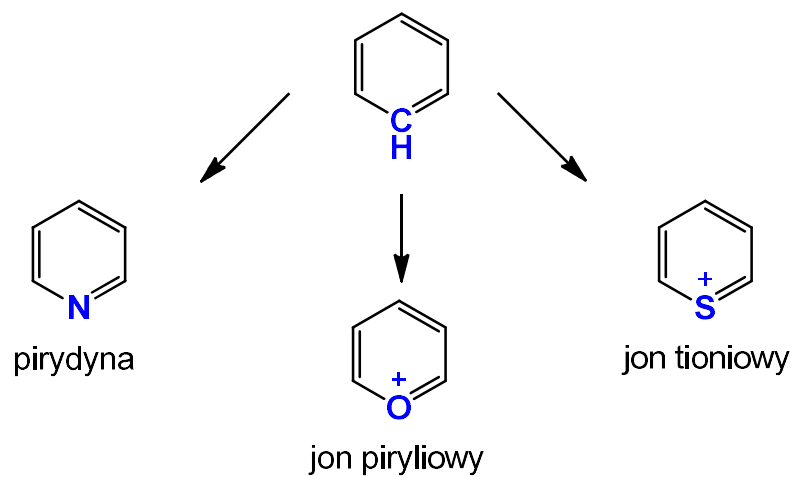
Każdy związek cykliczny, zawierający przynajmniej jeden atom inny niż atom węgla (heteroatom) – zwykle N, O, S



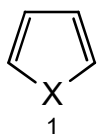
piperydyna
niearomatyczny zw. heterocykliczny



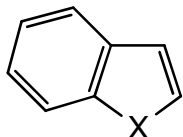
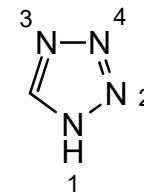
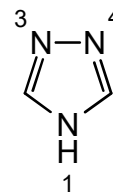
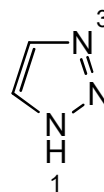
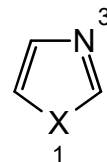
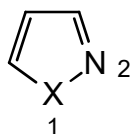
pirydyna
aromatyczny zw. heterocykliczny



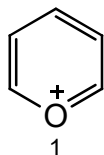
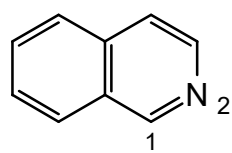
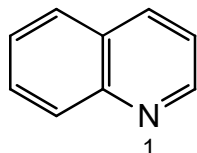
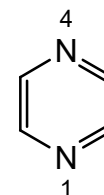
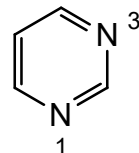
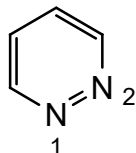
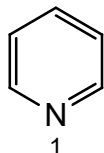
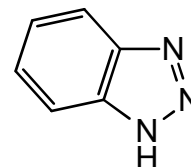
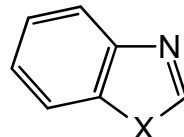
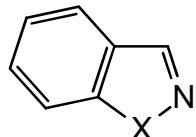
3. Klasyfikacja



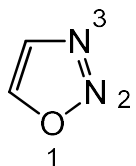
X = O, S, NH



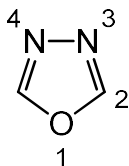
X = O, S, NH



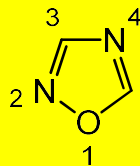
3.1. Azole - przykłady



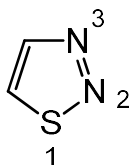
1,2,3-oksadiazol



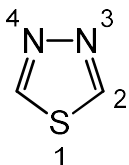
1,3,4-oksadiazol



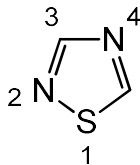
1,2,4-oksadiazol



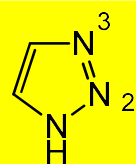
1,2,3-tiadiazol



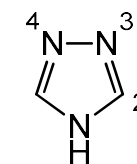
1,3,4-tiadiazol



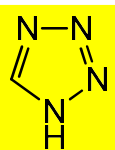
1,2,4-tiadiazol



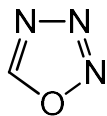
1,2,3-triazol



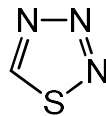
1,3,4-triazol



tetrazol

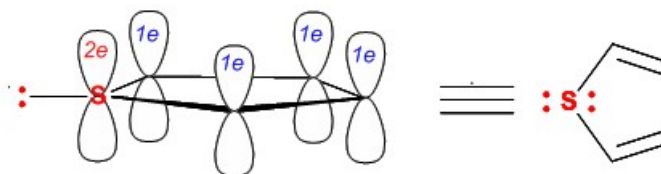
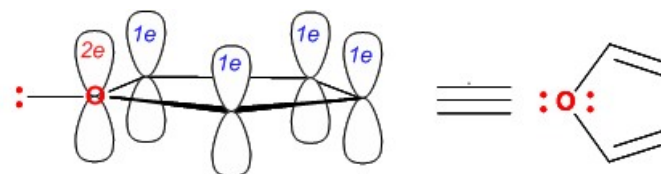
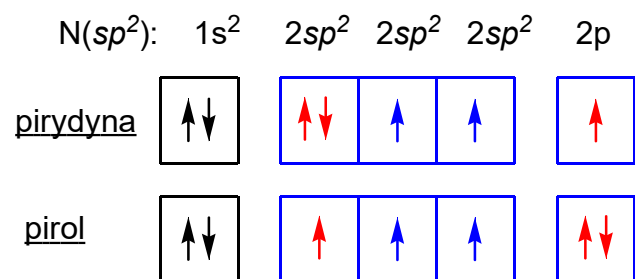
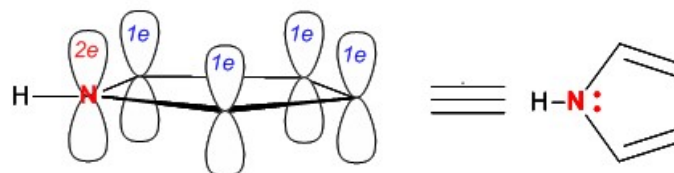
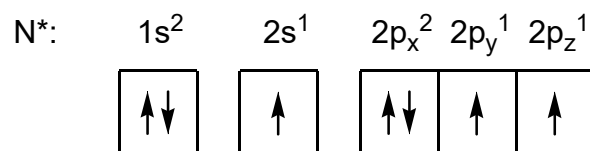
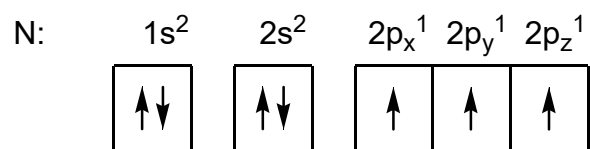
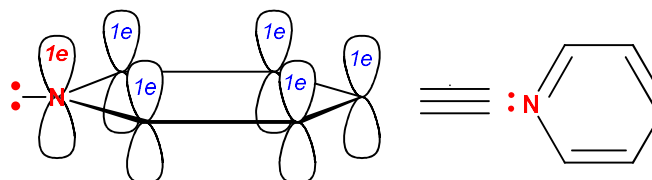
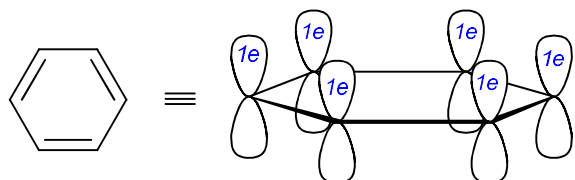


oksatriazol



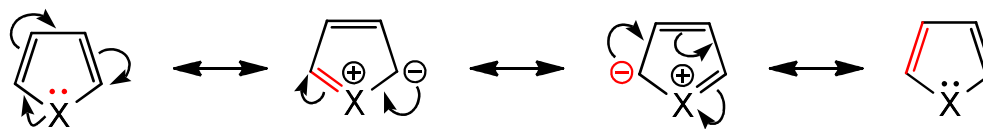
tiatriazol

4. Aromatyczność

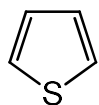


5. Struktury rezonansowe

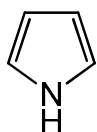
5.1. Związki z jednym heteroatomem



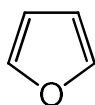
Aromatyczny charakter pirolu, tiofenu i furanu-porównanie



>

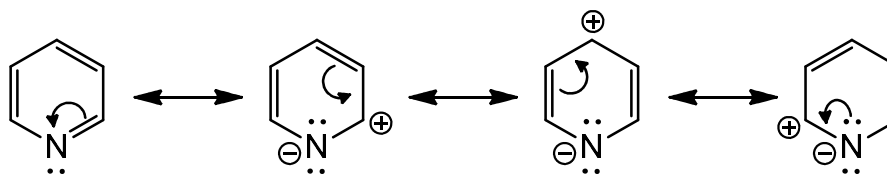


>

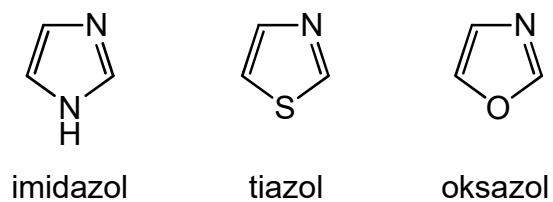


Im bardziej elektroujemny jest heteroatom, tym bardziej ograniczona jest delokalizacja elektronów π .

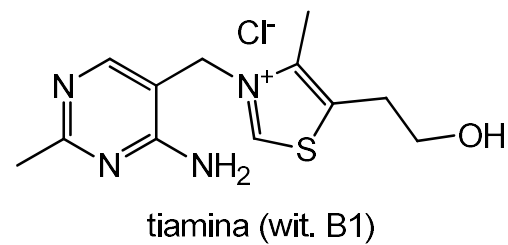
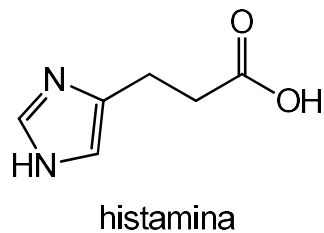
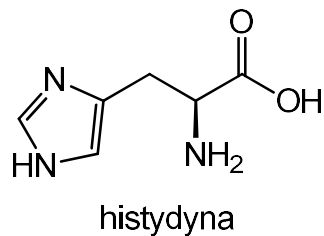
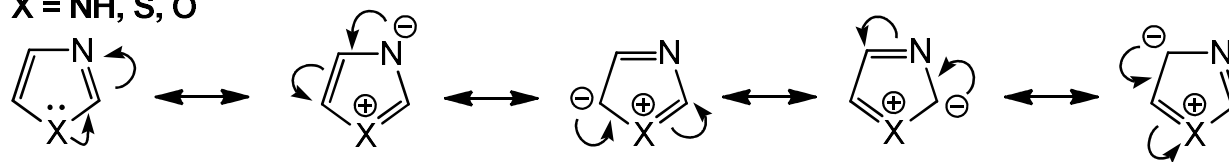
wzrost elektroujemności heteroatomu
malejący stopień aromatyczności



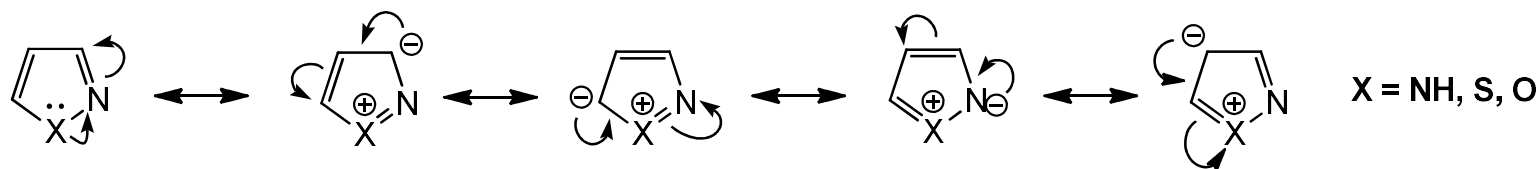
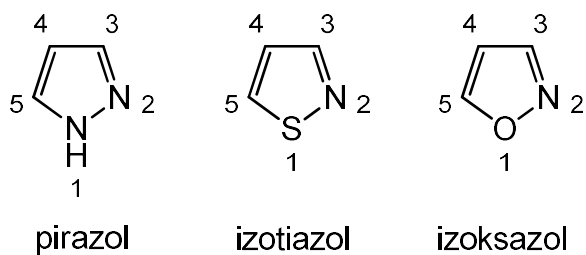
5.2. Związki 5-ciocłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,3



$X = \text{NH}, \text{S}, \text{O}$



5.3. Związki 5-cioczłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,2



6. Nazewnictwo związków heterocyklicznych

6.1. Wodorki macierzyste

ROZDZIAŁ P-2 WODORKI MACIERZyste

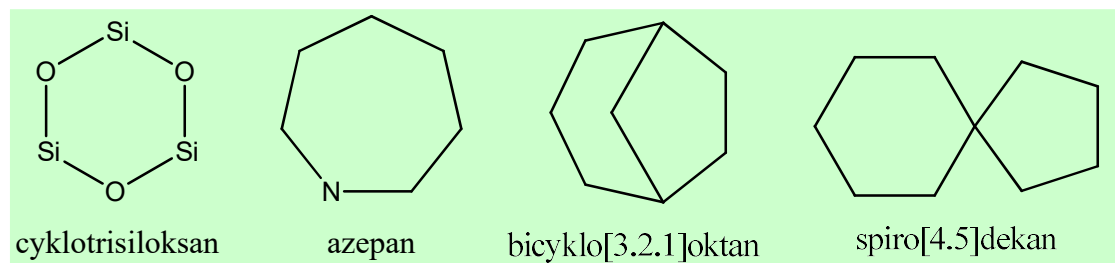
P-20 WPROWADZENIE

Macierzysty wodorek jest strukturą, której nazwa po dodaniu afiksów wskazujących podstawniki utworzy nazwę określonego związku. Nazwa macierzystego wodorku precyzyjnie określa liczbę atomów wodoru dołączonych do jego szkieletu.

Acykliczne wodorki macierzyste są zawsze nasycone i nierozgałęzione, na przykład pentan i trisilan.

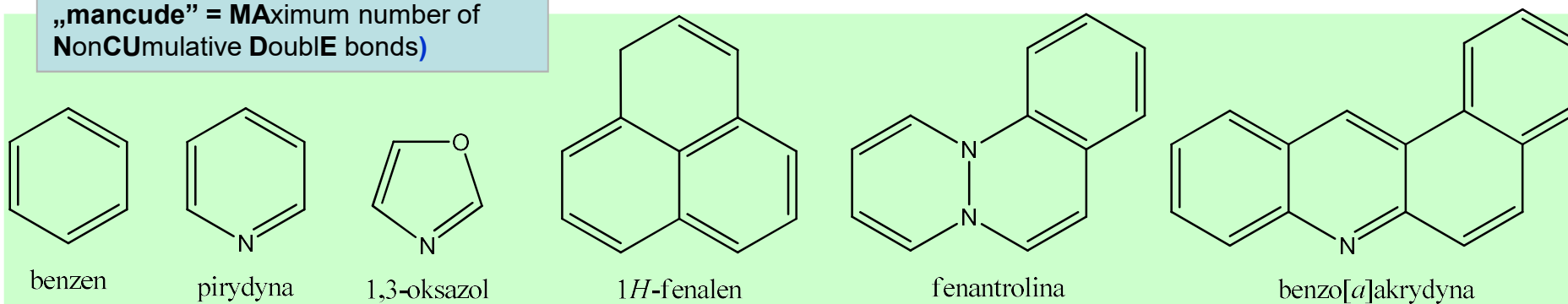
Cykliczne wodorki macierzyste są:

- albo całkowicie nasycone, na przykład cyklopentan, cyklotrisiloksan, azepan, bicyklo[3.2.1]oktan i spiro[4.5]dekan



- albo całkowicie nienasycone, to znaczy, że mają maksymalną liczbę nieskumulowanych wiązań podwójnych, na przykład benzen, pirydyna, 1,3-oksazol, 1*H*-fenalen, fenantrolina i benzo[*a*]akrydyna.

(związki **mancude**, termin „mancude” = **MA**ximum number of **NonCU**mulative **Double** bonds)



Istnieją również wodorki macierzyste częściowo nasycone, na przykład spiro[1,3-dioksolano-2,1'-[1*H*]inden] a także kombinacje cyklicznych i acyklicznych wodorków, o zachowanych nazwach tradycyjnych, na przykład toluen.

6.2. Tworzenie i numerowanie nazw Hantzsch-Widmana

P-22.2.2 Heteromonocykliczne wodorki macierzyste z pierścieniami od 3 do 10 członowymi (nazwy Hantzsch-Widmana)

Heteromonocykliczne wodorki macierzyste o pierścieniach nie więcej niż 10 członowych i zawierających jeden lub więcej heteroatomów nazywane są przy użyciu rozszerzonego systemu Hantzsch-Widmana.

P-22.2.2.1 Tworzenie i numerowanie nazw Hantzsch-Widmana

P-22.2.2.1.1 Nazwy Hantzsch-Widmana tworzy się przez łączenie przedrostka (lub przedrostków) zamiennych ('a') dla heteroatomu(ów) szkieletu (Tabela 2.4) z rdzeniem wskazującym wielkość pierścienia i stopień uwodornienia (Tabela 2.5). Końcową samogłoskę 'a' pomiędzy przedrostkami 'a' i pomiędzy przedrostkiem 'a' i rdzeniem usuwa się.

Związkami nienasyconymi są:

- związki mające maksymalną liczbę nieskumulowanych wiązań podwójnych i
- związki mające co najmniej jedno podwójne wiązanie.

Obecność pojedynczego heteroatomu decyduje o numeracji w związku monocyklicznym. Heteroatom otrzymuje lokant 1 i w niepodstawionych pierścieniach numeracja biegnie zgodnie ze wskazówkami zegara.

6.3. Przedrostki i rdzenie nazw w systemie Hantzcha-Widmana

$$\text{nazwa} = \text{przedrostek zamienny (lub przedrostki zamienne) ('a') dla heteroatomu(ów) szkieletu (Tabela 2.4)} + \text{rdzeń wskazujący wielkość pierścienia i stopień uwodornienia (Tabela 2.5).}$$

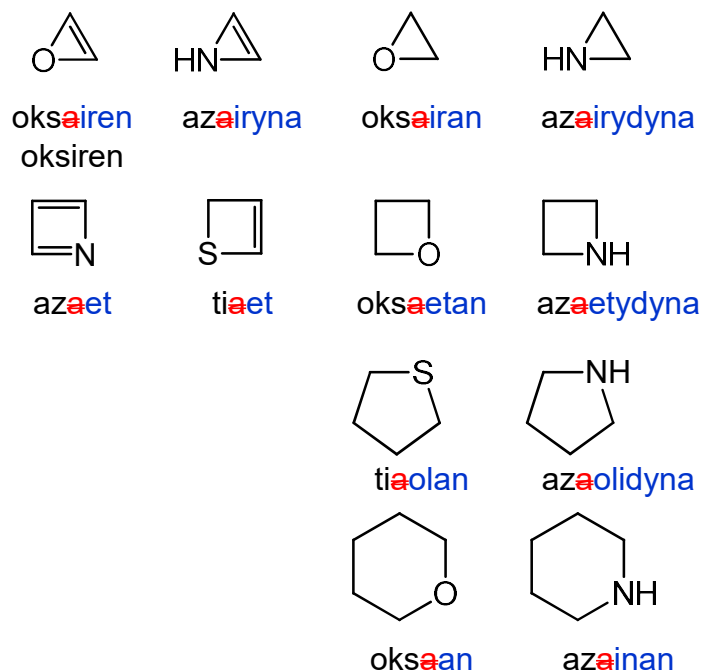
Tabela 2.4 Przedrostki w systemie Hantzcha-Widmana (w malejącym porządku starszeństwa)

Pierwiastek	fluor	chlor	brom	jod	tlen	siarka	selen	selena	azot	fosfor	arsen
Przedrostek	fluora	chlora	broma	joda	oksa	tia	tellur	tellura	aza	fosfa	arsa
Pierwiastek	bizmut	krzem	german	cyna	ołów	bor	glin	gal	ind	tal	antymon
Przedrostek	bizma	sila	germa	stanna	plumba	bora	aluma (nie alumina)	gala	indiga (nie inda)	tala	styba

Tabela 2.5 Rdzenie nazw w systemie Hantzcha-Widmana

Wielkość pierścienia	Nienasycony	Nasycony
3	iren/iryndyna	iran/iryndyna
4	et	etan/etyndyna
5	ol	olan/olidyna
6A (O, S, Se, Te, Bi)	in	an
6B (N, Si, Ge, Sn, Pb)	in	inan
6C (F, Cl, Br, I, P, As, Sb, B, Al, Ga, In, Tl)	inin	inan
7	epin	epan
8	ocyn	okan
9	onin	onan
10	ecyn	ekan

Przykłady:

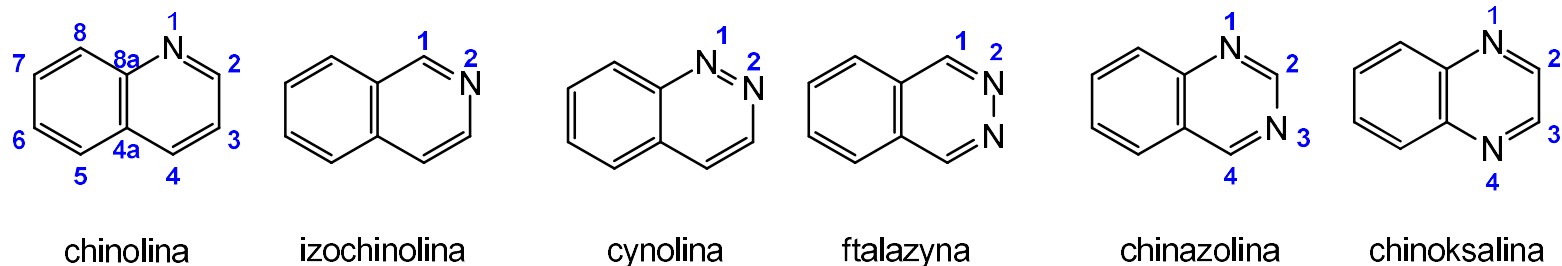
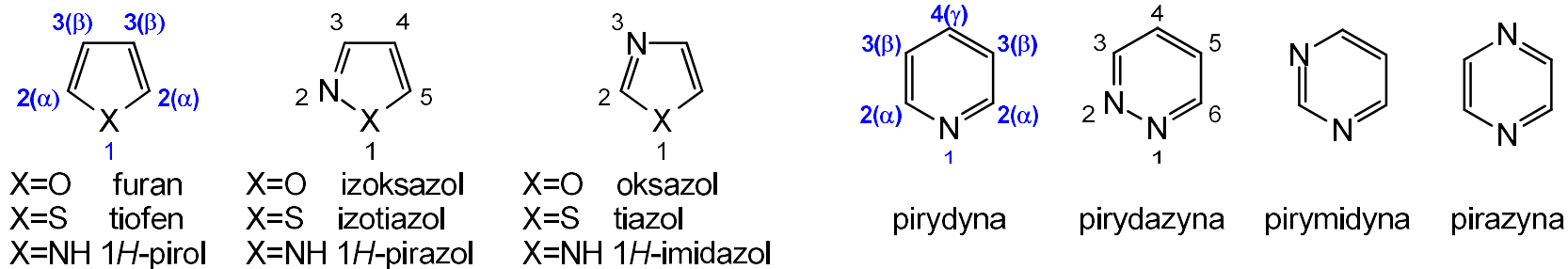


6.4. Zachowane nazwy heteromonocykli

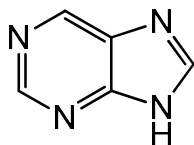
P-22.2.1 Zachowane nazwy heteromonocykli (przykłady wybrane na potrzeby wykładu)

Zachowane nazwy heteromonocykli 'mancude' i ich chalkogenowych analogów przedstawia Tabela 2.2.

Tabela 2.2 Zachowane nazwy heteromonocyklicznych **mancude** wodorków macierzystych



7H-puryna

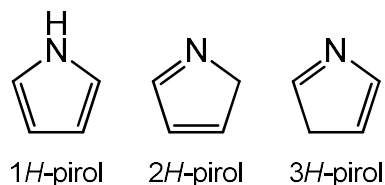


9H-puryna

specyficzna numeracja

6.5. Wskazany atom wodoru

P-14.7.1 Wskazany atom wodoru. W pewnych okolicznościach konieczne jest **zasygnalizowanie w nazwie pierścienia lub układu pierścieniowego mancude**, to znaczy takiego, który zawiera maksymalną liczbę nieskumulowanych wiązań podwójnych, i jedną lub więcej **pozycji w których nie ma wiązania podwójnego**. Jeżeli w tych pozycjach znajdują się atomy wodoru to można uszczegółowić nazwę wskazując pozycję jednego lub większej liczby atomów wodoru; osiąga się to dodając na początku nazwy pisaną kursywą literę '*H*' poprzedzoną odpowiednim lokantem liczbowym każdego z tych atomów.



W pierwszym przykładzie 'wskazany atom wodoru' pozwala zlokalizować jeden atom wodoru w pozycji '1' pierścienia pirolu; w drugim przykładzie 'wskazany atom wodoru' oznacza 'ekstra' atom wodoru w pozycji 2, to znaczy jeden atom wodoru więcej, niż gdyby w tej pozycji było podwójne wiązanie. W trzecim przykładzie to samo dotyczy pozycji 3.

Tego rodzaju wskazany atom wodoru poprzedza nazwę macierzystego wodorku.

W ogólnej nomenklaturze można pominąć wskazany atom wodoru (patrz P-25.7.1.3)

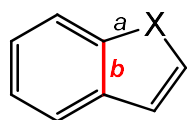
i 1*H*-pirol można nazwać po prostu pirolem. Jednakże w nazwie preferowanej przez IUPAC należy wymieniać lokant i symbol '*H*'.

2. godzina

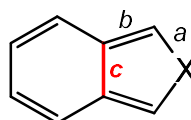
6.6. Heteromonocykliczne składniki skondensowane z pierścieniem benzenu

P-25.2.2.4 Heteromonocykliczne składniki skondensowane z pierścieniem benzenu

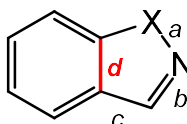
Skondensowane z pierścieniem benzenu pięcio- lub więcej członowe heteromonocykle (benzoheterocykle), jeśli nie są na liście zachowanych nazw w Tabeli 2.8, nazywa się umieszczając lokant (lokanty) wskazujący pozycję (pozycje) heteroatomu (heteroatomów) przed nazwą zawierającą przedrostek skondensowania 'benzo' a za nim **nazwę zachowaną albo systematyczną nazwę Hantzsch-Widmana** albo nazwę utworzoną w nomenklaturze zamiennej ('a') szkieletu jak opisano w P-25.2.21.2. Wymieniane lokanty odnoszą się do całkowitej bicyklicznej struktury. Tak jak w nazwach Hantzsch-Widmana, lokanty umieszczane są w porządku odpowiadającym porządkowi wymieniania heteroatomów w heterocyklicznym składniku. Lokant '1' jest zawsze przypisywany atomowi heterocyklicznego składnika sąsiadującemu z atomem skondensowania. Heteroatomom przypisuje się najniższe lokanty jako zespołowi bez względu na ich rodzaj. Jeżeli istnieje możliwość wyboru, najniższe lokanty przypisuje się zgodnie ze starszeństwem przedrostków 'a' (patrz Tabela 2.4). W ogólnej nomenklaturze, jeśli nazwa jest jednoznaczna, lokanty można pominąć. W preferowanych nazwach IUPAC lokanty muszą być wymienione. Literę 'o' w przedrostku 'benzo' można pominąć jeśli po niej występuje samogłoska. Wskazany atom wodoru, jeśli jest obecny, umieszcza się na początku nazwy.



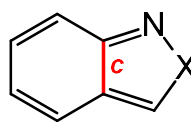
X=O **benzofuran**
X=S benzo[**b**]tiofen
X=NH 1*H*-indol



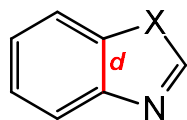
X=O izobenzofuran
X=S benzo[**c**]tiofen
X=NH 2*H*-izoindol



X=O benzo[**d**]izoksazol
X=S benzo[**d**]izotiazol
X=NH 1*H*-indazol



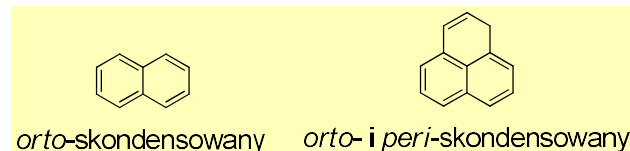
X=O benzo[**c**]izoksazol
X=S benzo[**c**]izotiazol
X=NH 2*H*-indazol



X=O benzo[**d**]oksazol
X=S benzo[**d**]tiazol
X=NH 1*H*-benzo[**d**]imidazol

6.7. Tworzenie nazw skondensowanych

P-25.3 TWORZENIE NAZW SKONDENSOWANYCH

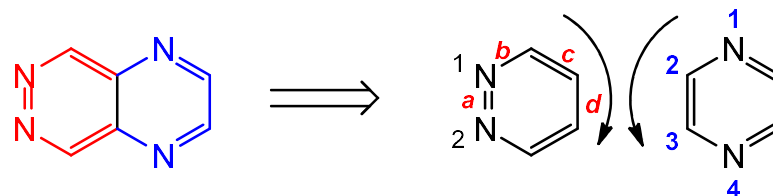


orto-Skondensowane oraz orto- i peri-skondensowane policykliczne układy pierścieni z maksymalną liczbą nieskondensowanych wiązań podwójnych (mancude), nie mające przyjętej zachowanej nazwy lub nazwy systematycznej opisanej w podrozdziale P-25.1 i P-25.2, nazywa się umieszczając przed nazwą składnika pierścieniowego lub układu pierścieni (**składnik macierzysty**, *inaczej podstawa nazwy*) określenie innego (innych) składnika (składników) (**składniki przyłączone**). Układy pierścieni skondensowanych w preferowanych nazwach IUPAC patrz P-52.2.4.

Izomery rozróżnia się przez umieszczenie liter w sposób ciągły na każdym obwodowym boku składnika macierzystego (włączając boki, których lokanty są wyróżnione literami, na przykład 2a,3a) używając liter pisanych kursywą *a*, *b*, *c*, etc., zaczynając od *a* dla boku o numeracji '1,2', *b* dla '2,3' etc. Przed literą możliwie wcześniej występującą w alfabecie, wskazującą bok, z którym nastąpiło skondensowanie, umieszcza się, jeśli jest taka potrzeba, liczby określające położenie przyłączenia drugiego składnika. Wybiera się możliwie niskie liczby zgodne z numeracją związku **i ich porządek dostosowuje się do kierunku umieszczania liter w macierzystym składniku**. W tym dokumencie te litery i liczby są umieszczone przy strukturach pierścieni lub układów pierścieni.

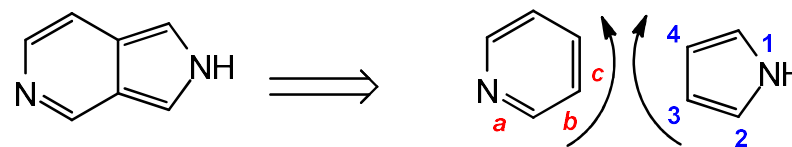
P-25.3.2.2.2 Przedrostki dla przyłączonych składników

pirazyno[2,3-*d*]pirydazyna
(lokanty '1,2' w pirydazynie preferowane względem lokantów '1,4' w pirazynie)

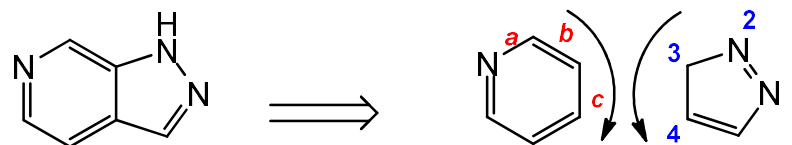


Lokanty (zielone) wynikłe z kierunku numerowania obwodowych atomów szkieletu

2*H*-pirolo[3,4-*c*]pirydyna
[pirydyna (pierścień 6) preferowany względem pirolu (pierścień 5)]



1*H*-pirazolo[3,4-*c*]pirydyna
[pirydyna (pierścień 6) preferowany względem pirazolu (pierścień 5)]



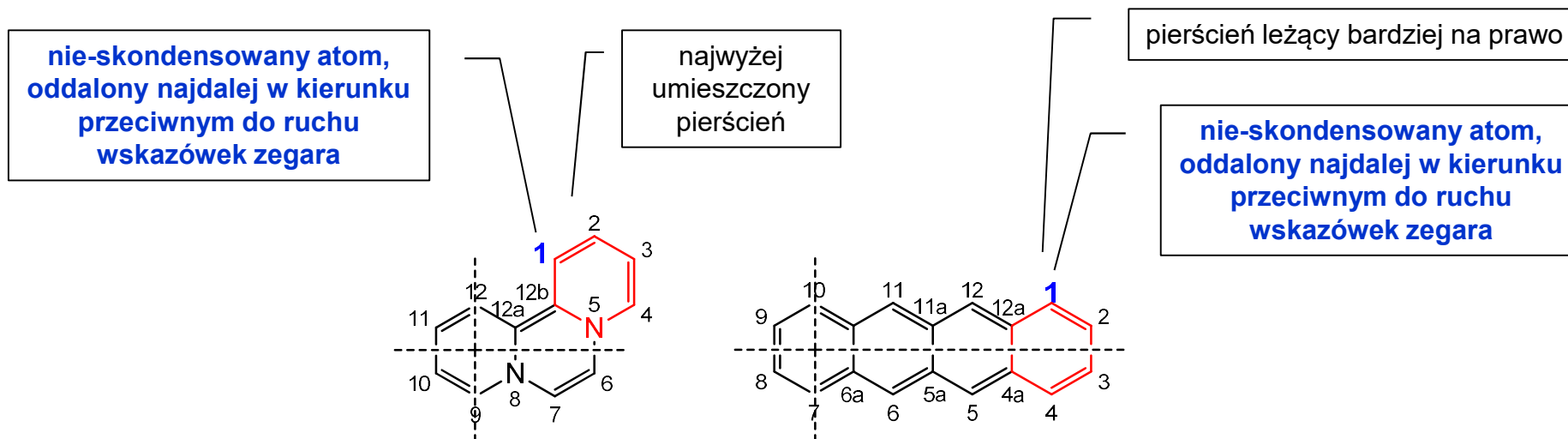
6.8. Numerowanie obwodowych atomów szkieletu

P-25.3.3.1 Numerowanie obwodowych atomów szkieletu

P-25.3.3.1.1 Numerowanie obwodowych atomów w preferowanej orientacji rozpoczyna się od najwyżej umieszczonego pierścienia. Jeżeli istnieje więcej niż jeden taki pierścień, wybiera się leżący bardziej na prawo. Numerowanie rozpoczyna się **od nie-skondensowanego atomu** w wybranym pierścieniu, **oddalonym najdalej w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara** i kontynuuje **w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek wokół systemu**, obejmując też **heteroatomy na złączach pierścieni, ale nie atomy węgla na złączach**. Każdy atom węgla na złączach otrzymuje taki sam numer jak najbliższy poprzedzający nieskondensowany atom szkieletu, modyfikowany literami 'a', 'b', 'c' itd.

Preferowana orientacja, tzn. umieszczenie wzoru w układzie współrzędnych, aby:

- maksymalna liczba pierścieni leżała na linii poziomej i
- maksymalna liczba pierścieni znajdowała się w prawym, górnym kwadrancie.

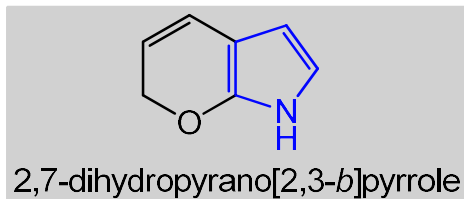


P-25.3.3.1.2. (b) niskie lokanty przypisuje się heteroatomom w kolejności: F > Cl > Br > I > **O** > **S** > Se > Te > **N** > P > As > Sb > Bi > Si > Ge > Sn > Pb > B > Al > Ga > In > Tl.

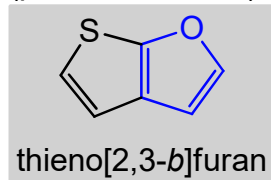
6.9. Składnik macierzysty - kryteria wyboru

Składnik macierzysty, to składnik zawierający (kryteria wyboru):

1. azot,



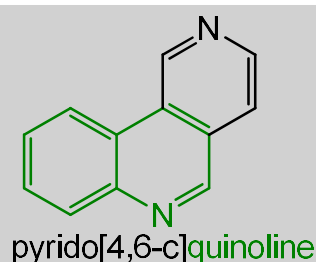
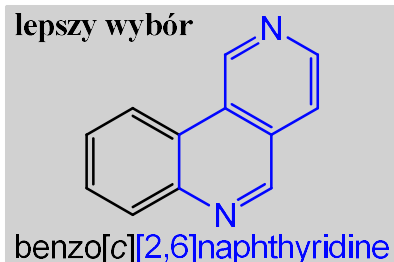
2. (heteroatom inny niż azot) o wyższym priorytecie (p. P-25.3.3.1.2b),



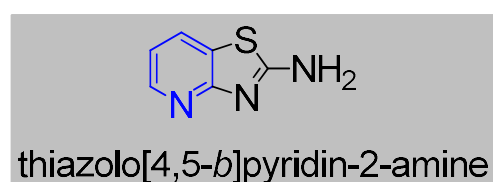
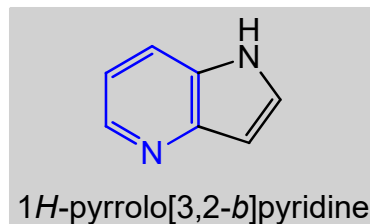
tieno, furo, imidazo, pirydo,
pirymido = P-25.3.2.2.3
Zachowane przedrostki

3. jak najwięcej pierścieni (np. bicykliczny układ skondensowany lub układ policykliczny posiadający nazwę zwyczajową ,

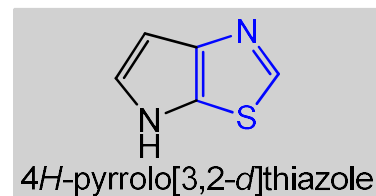
lepszego wyboru



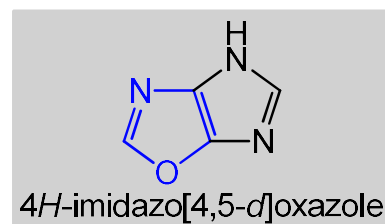
4. największy pierścień,



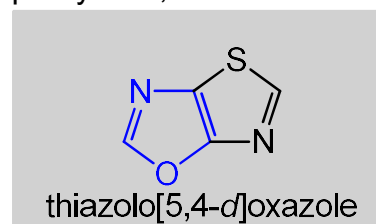
5. najwięcej heteroatomów,



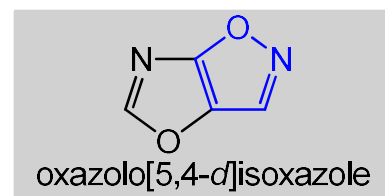
6. najwięcej heteroatomów różnego rodzaju,



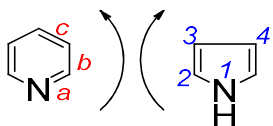
7. największą liczbę heteroatomów o największym priorytecie,



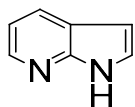
8. heteroatomy o najniższych lokantach.



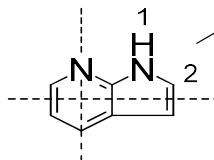
6.10. Przykłady



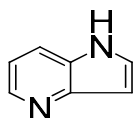
Dlaczego taki łącznik?
 Atomy C pirolu w kolejności spotykania podczas okrążania pierścienia
 pirydyny od at. N do boku skondensowania, zgodnie z kierunkiem literowania



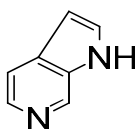
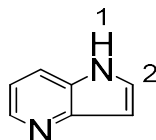
1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine



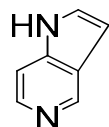
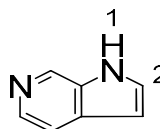
Dlaczego taka numeracja obwodowa?
 Pokazane kierunki numerowania zgodne
 z P-25.3.3.1.1 i P-25.3.3.1.2



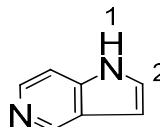
1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine



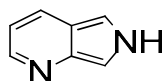
1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine



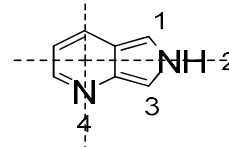
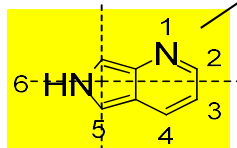
1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine



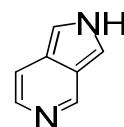
*The Chemistry of Heterocycles, Second Edition. By T. Eicher, S. Hauptmann, 2003
 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, s. 6-11.*



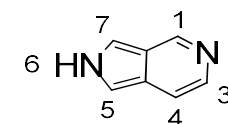
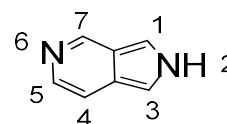
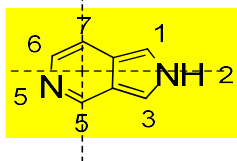
6H-pyrrolo[3,4-b]pyridine



niższy lokant heteroatomu

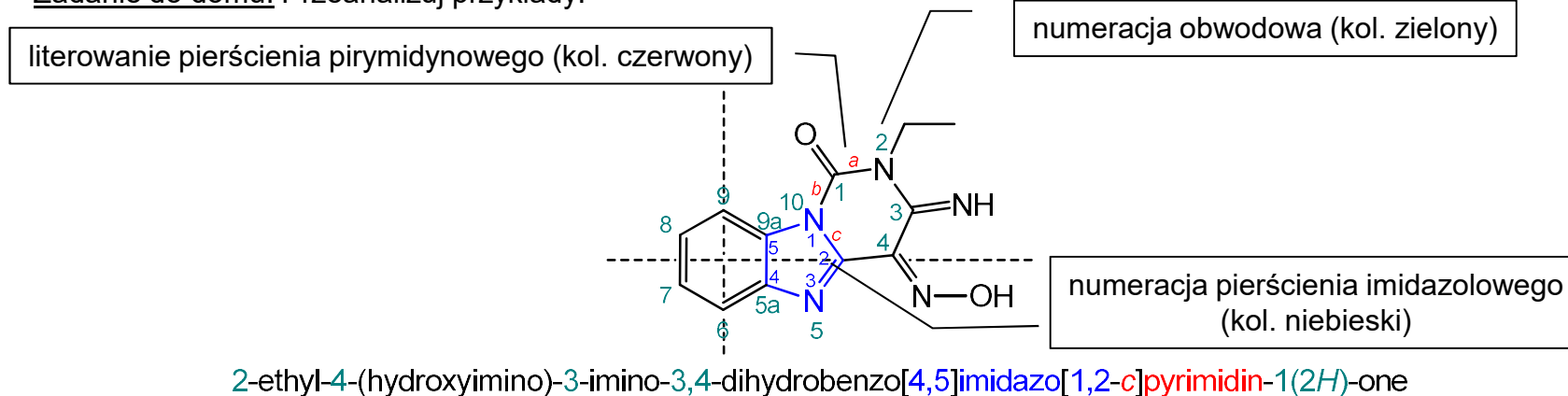


2H-pyrrolo[3,4-c]pyridine

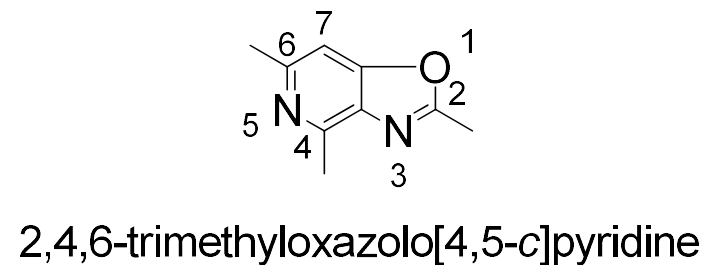
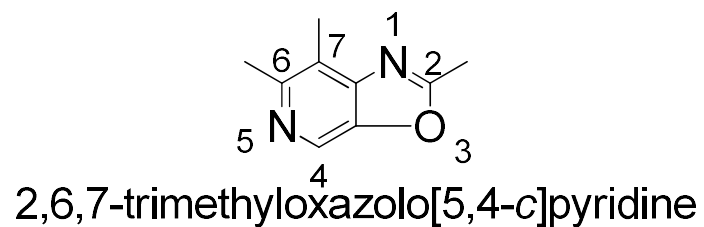


6.11. Zadanie do domu

Zadanie do domu. Przeanalizuj przykłady:



G. A. M.Nawwar, N. M. Grant, R. H. Swellem, S. A. M. Elseginy *Der Pharma Chemica* **2013**, 5, 241-255.



7. Tautomeria

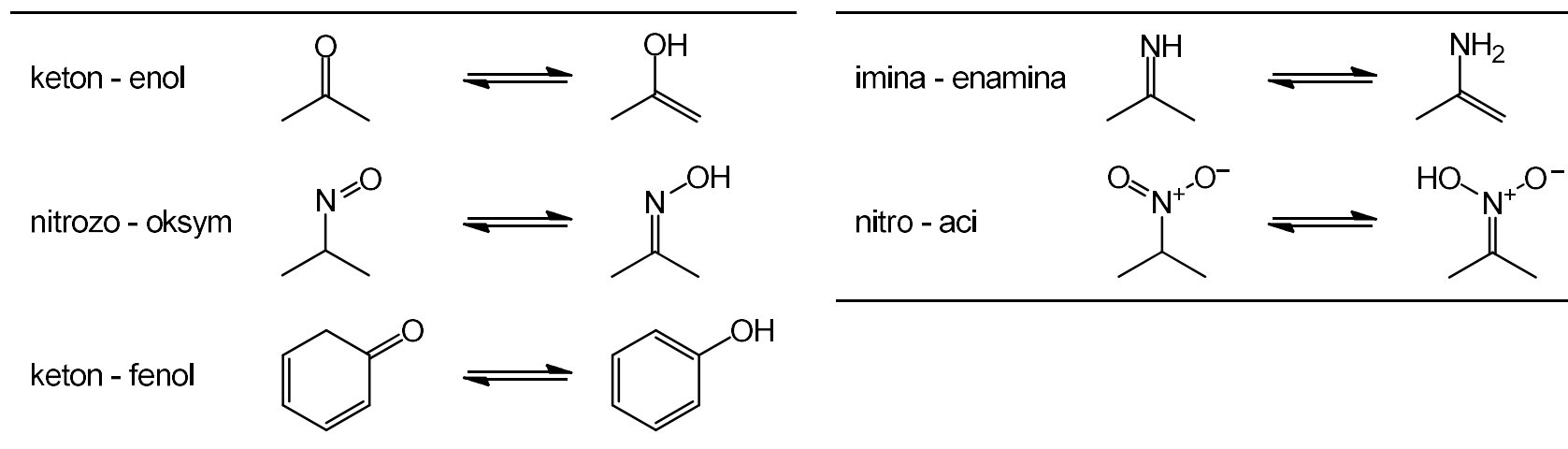
Informacje ogólne, przypomnienie

Tautomeria – występowanie związku organicznego w postaci mieszaniny wzajemnie przekształcających się izomerów, pozostających w równowadze. Aby izomery mogły być rozpatrywane jako tautomery, to: (a) ich wzajemne przekształcenie musi być łatwe (niska energia aktywacji wzajemnego przekształcenia i niewielka różnica energii potencjalnej tautomerów), i (b) muszą współistnieć.

Tautomeria – zasadnicze rodzaje:

- prototropowa (tautomery różnią się położeniem protonu),
- elementotropowa (tautomery różnią się położeniem grupy funkcyjnej),
- anionotropowa (tautomery różnią się położeniem ładunku ujemnego),
- kationotropowa (tautomery różnią się położeniem ładunku dodatniego),
- typu pierścień – łańcuch (zmiana położenia protonu skutkuje otwarciem lub utworzeniem pierścienia),
- walencyjna (szybka izomeryzacja polegająca na tworzeniu i zrywaniu wiązań pojedynczych i/lub podwójnych bez migracji atomów lub grup, włączając proton; nie mylić z rezonansem).

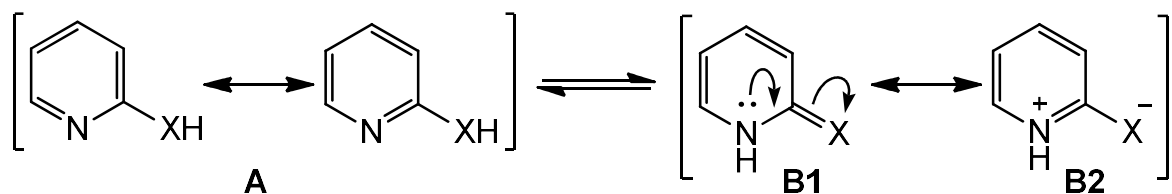
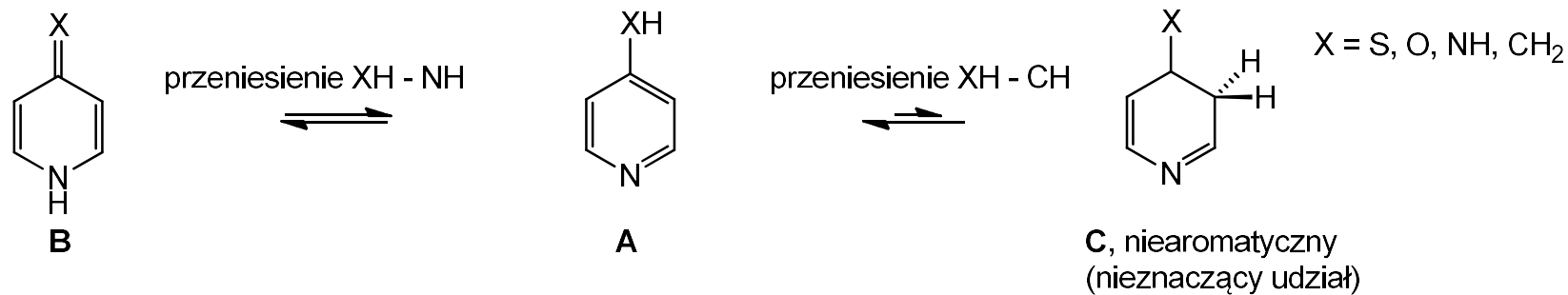
Tautomeria prototropowa, przypomnienie



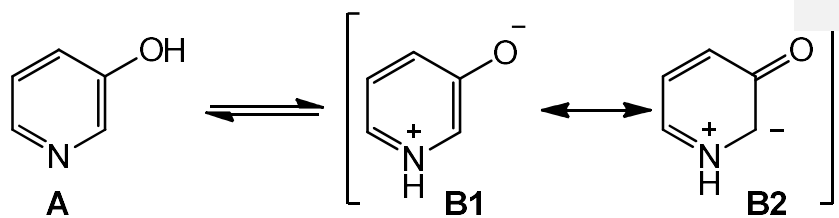
7.1. Prototropowa z udziałem podstawnika

7.1.1. Związki 6-ciocłonowe

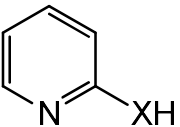
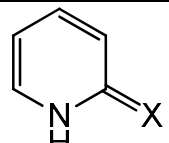
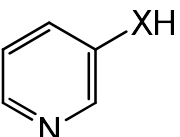
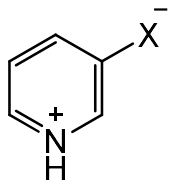
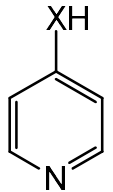
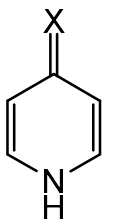
7.1.1.a. Pirydyny



wzrost elektroujemności X $\equiv$ wzrost udziału **B2**
skutek: przesunięcie stanu równowagi w stronę tautomeru **B**

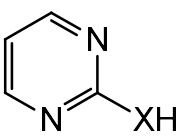
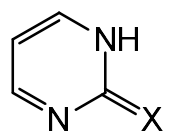


7.1.1.a. Pirydyny cd.

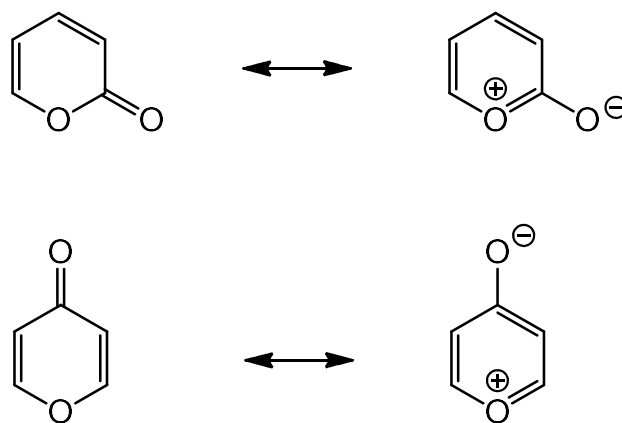
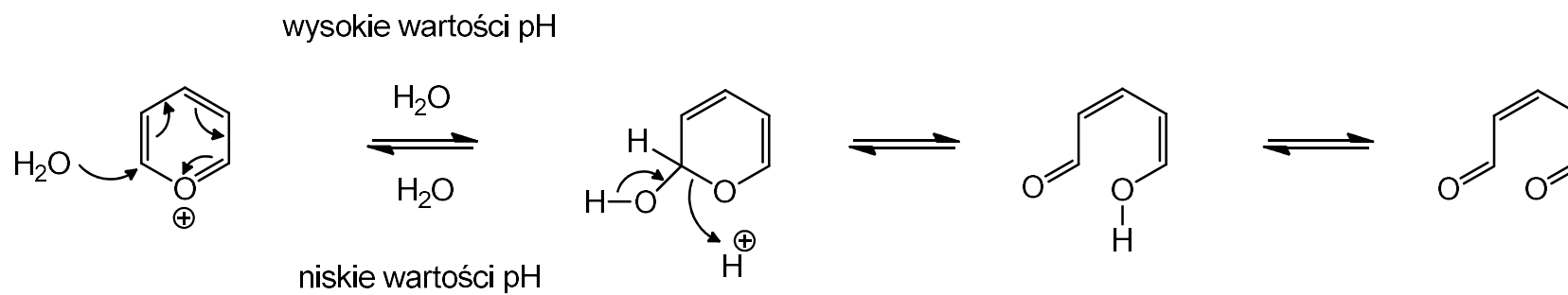
tautomer A	tautomer B	tautomer przeważający w stanie równowagi:	X =	S	O	NH	CH ₂
 $X = S$ merkapto $X = O$ hydroksy $X = N$ amino	 tiono okso imino			B	B	A	A
 $X = S$ merkapto $X = O$ hydroksy $X = N$ amino	 tiono okso imino			B	B	A	A
 $X = S$ merkapto $X = O$ hydroksy $X = N$ amino	 tiono okso imino			B	B	A	A

elektroujemność:

S > O > N > C

tautomer A	tautomer B	tautomer C	tautomer przeważający w stanie równowagi:	X =	S	O	NH	CH ₂
 $X = S$ merkapto $X = O$ hydroksy $X = N$ amino	 tiono okso imino	 tiono okso imino			B ≈ C	B ≈ C	A	-

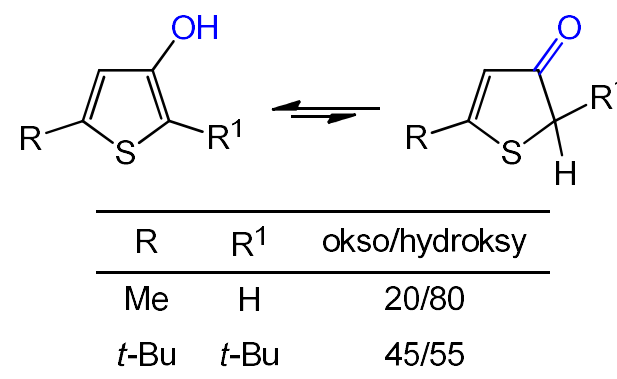
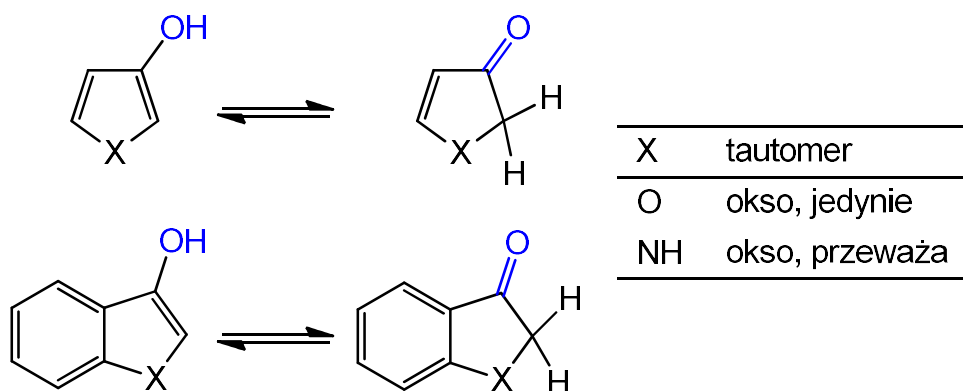
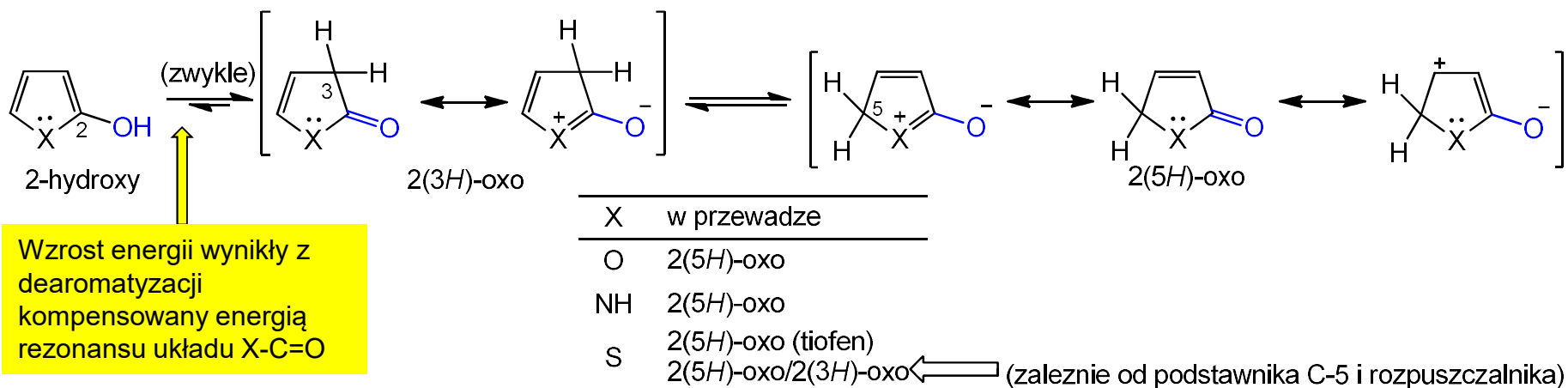
7.1.1.b. Pirony



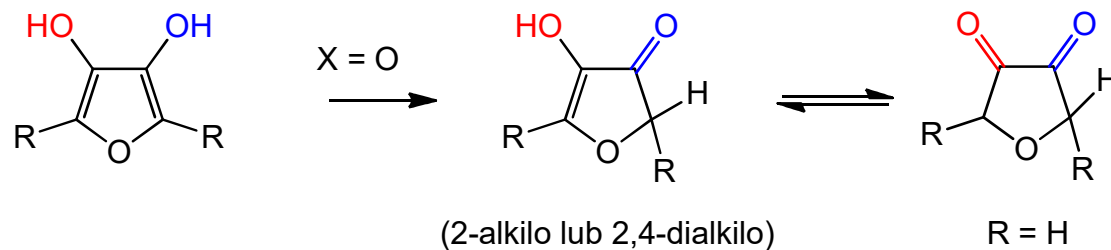
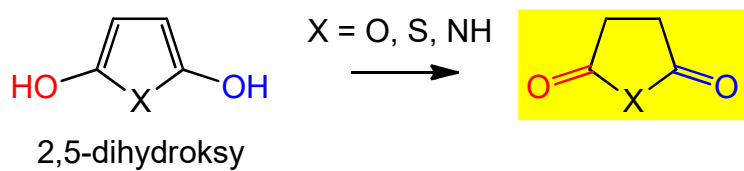
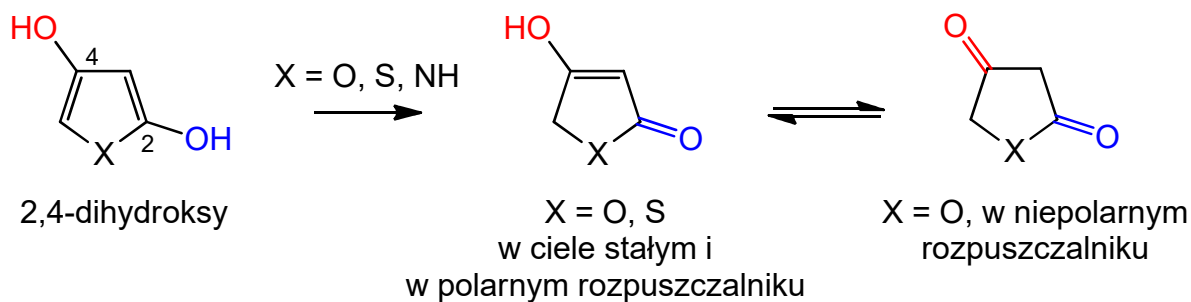
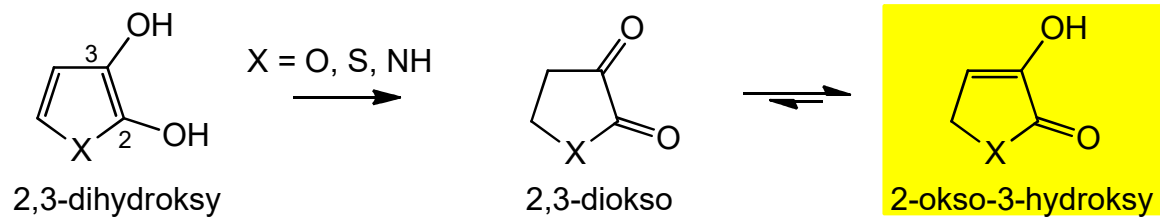
7.1.2. Związki 5-ciocłonowe z jednym heteroatomem

7.1.2.a. Tautomeria okso-hydroksy

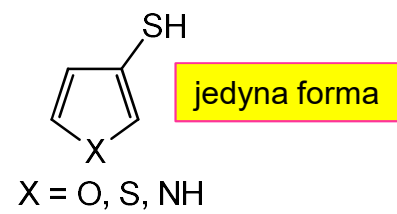
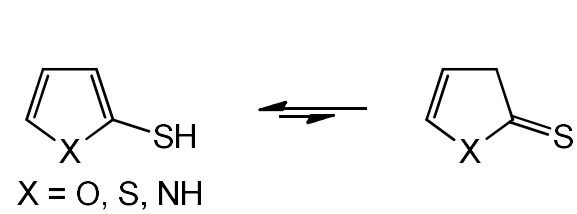
7.2.2.a1. Monohydroksypochodne



72.2.a2. Dihydroksypochodne

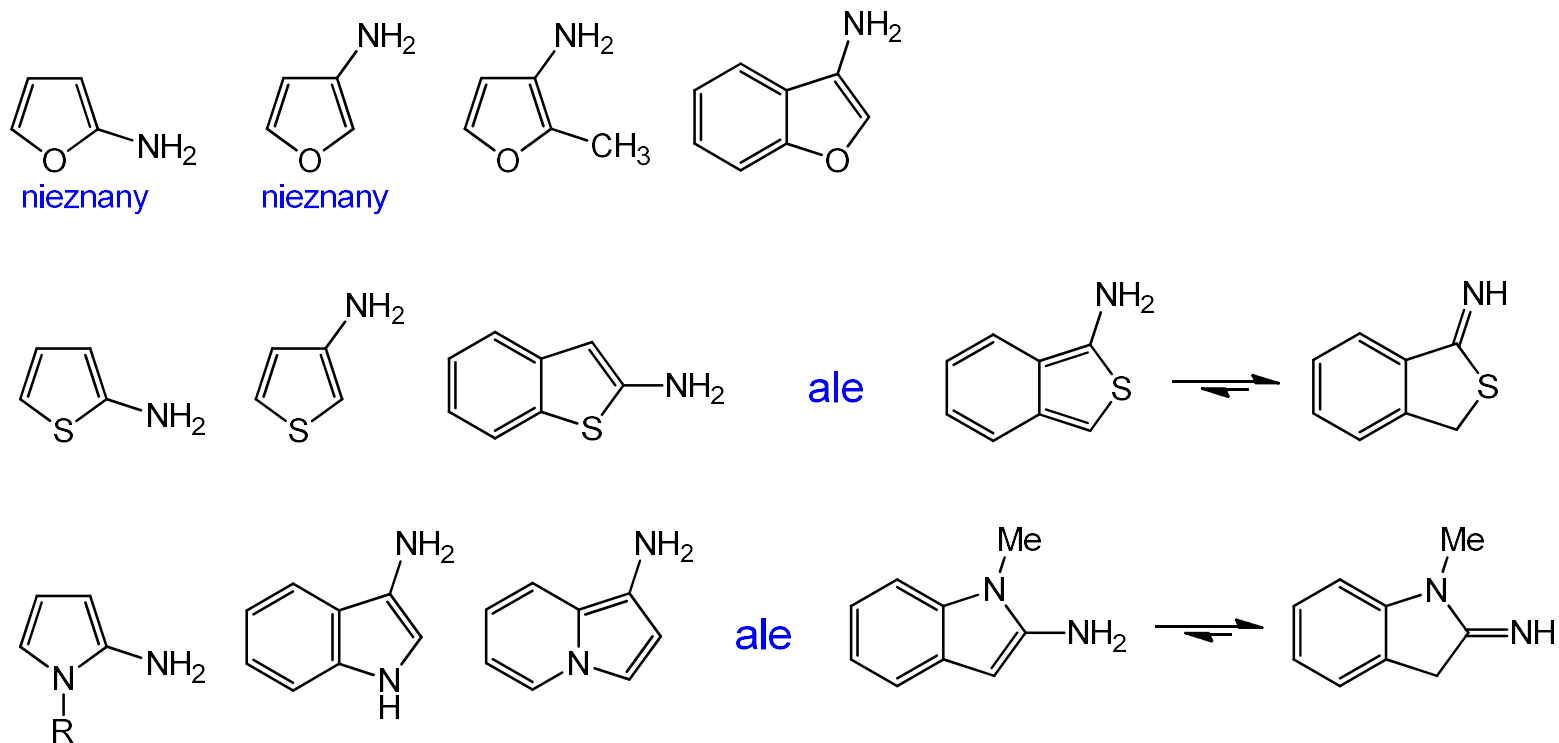


7.2.2.b. Tautomeria tiono-merkapto

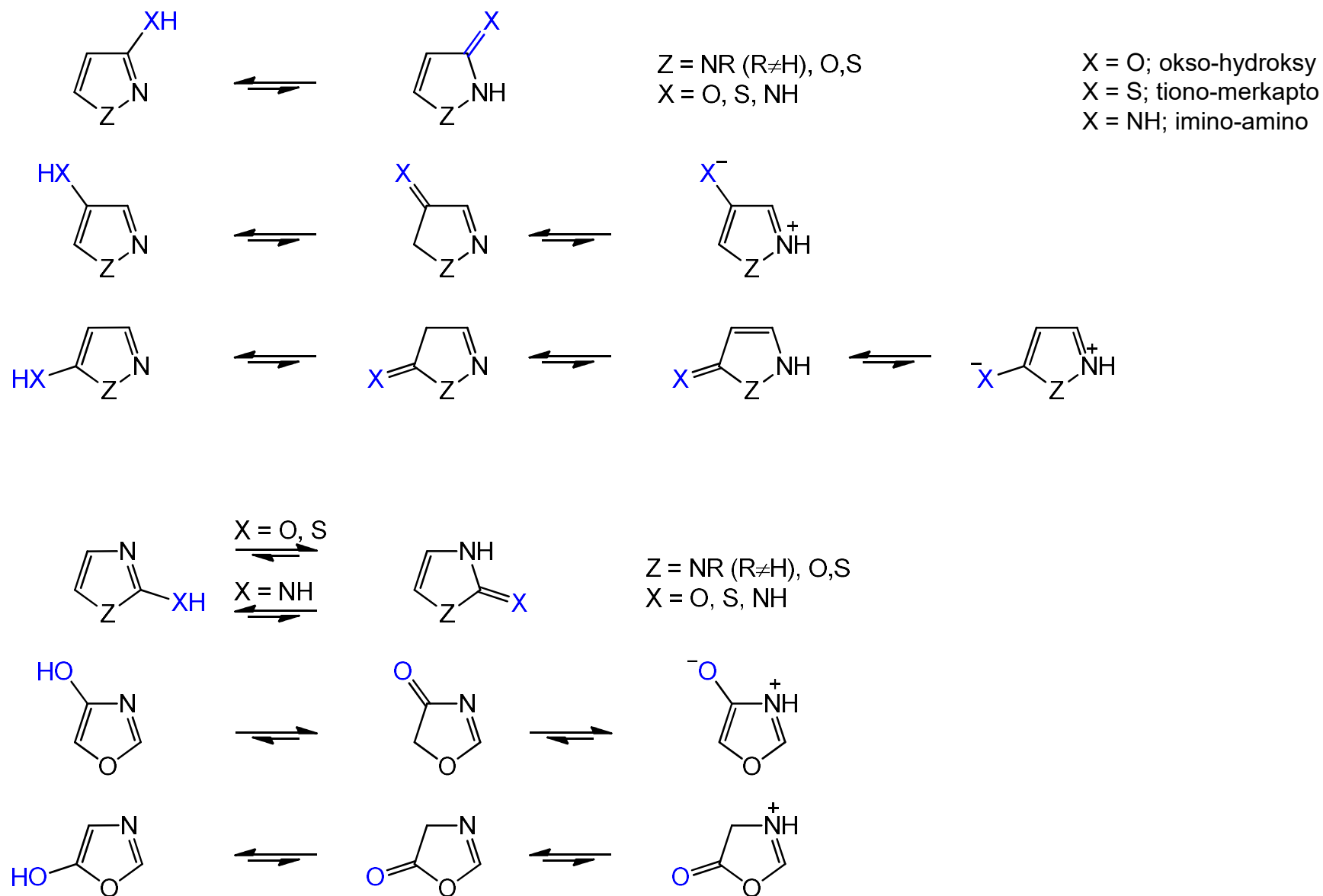


3. godzina

7.2.2.c. Tautomeria imino-amino

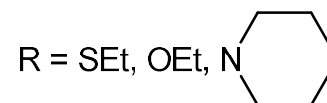
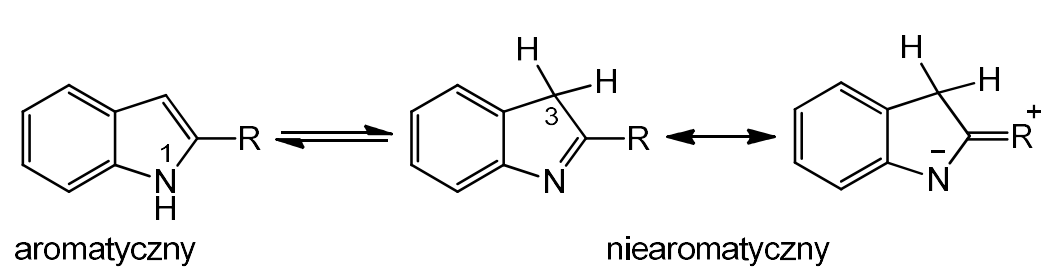
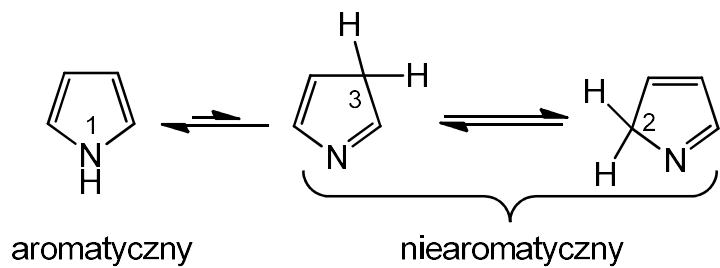


7.3.3. Związki 5-cioczłonowe z dwoma i więcej heteroatomami



7.2. Prototropowa annularna

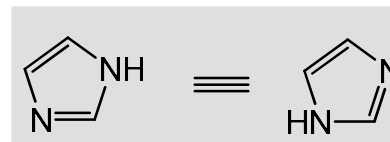
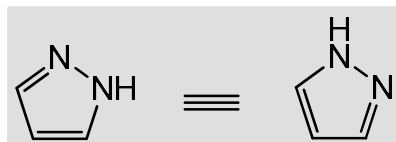
7.2.1. Związki 5-cioczłonowe z jednym heteroatomem



→ wzrost charakteru
elektronodonorowego

→ przesunięcie stanu równowagi

7.2.2. Związki 5-ciocłonowe z dwoma i więcej heteroatomami



struktury równoważne

A	B	przeważa:	w fazie gazowej	w roztworze
 $\mu = 4.55 \text{ D}$	 $\mu = 1.2 \text{ D}$		B	A/B
 $\mu = 4.55 \text{ D}$	 $\mu = 1.2 \text{ D}$		B	A
 $\mu = 4.55 \text{ D}$	 $\mu = 1.2 \text{ D}$		B	A

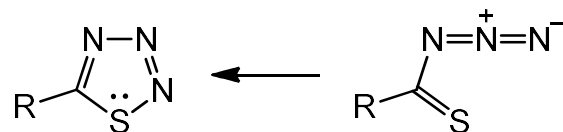
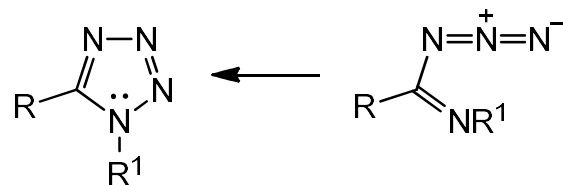
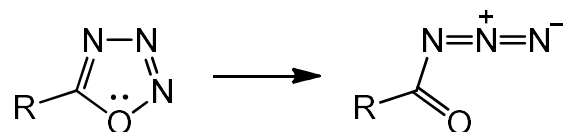
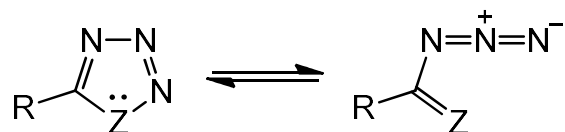
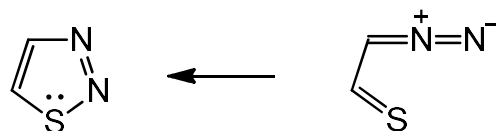
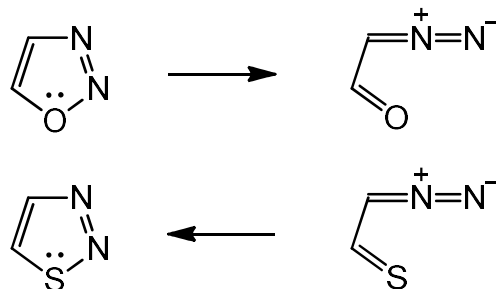
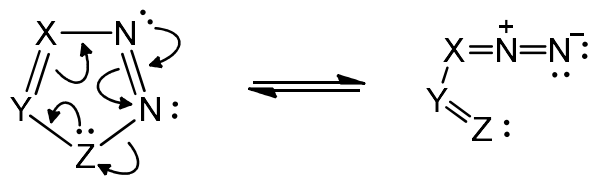
W roztworze rolę odrywa:

- polarność rozpuszczalnika,
- występowanie wiązań wodorowych,
- temperatura.

Polarny rozpuszczalnik stabilizuje tautomer o niższej wartości momentu dipolowego.

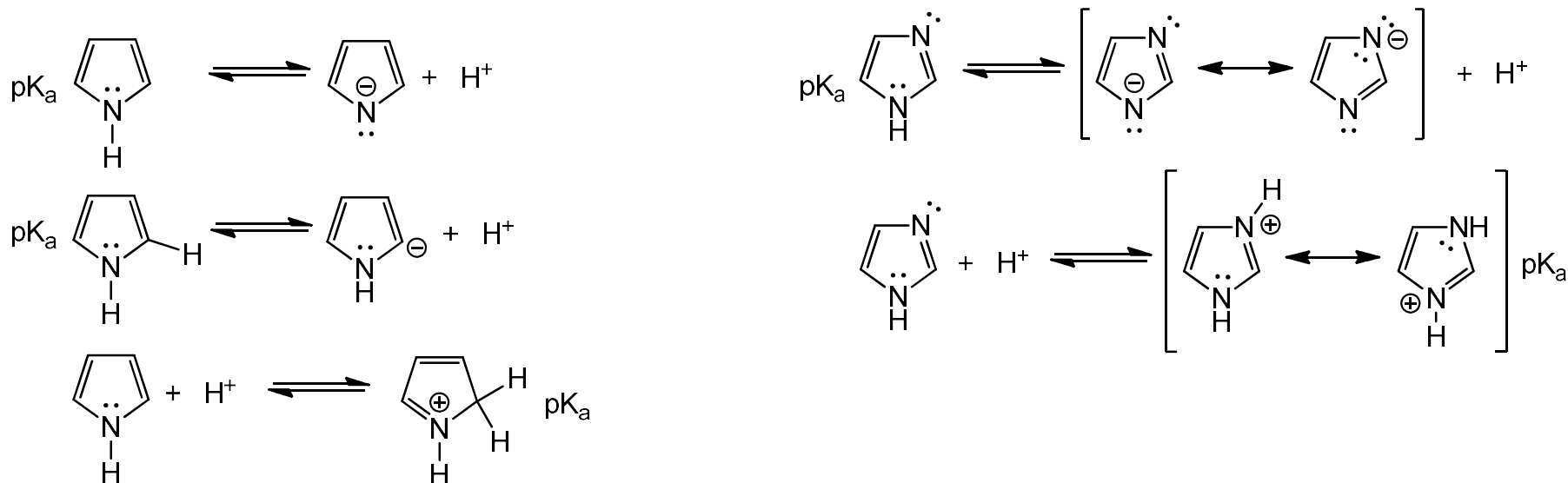
7.3. Walencyjna

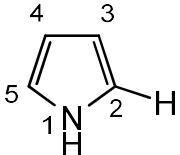
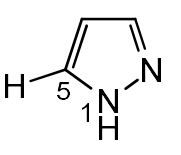
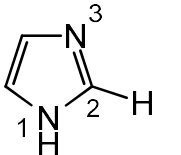
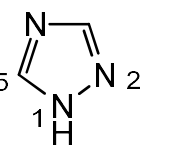
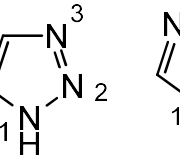
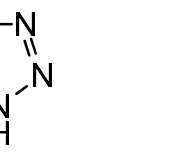
■ walencyjna (szybka izomeryzacja polegająca na tworzeniu i zrywaniu wiązań pojedynczych i/lub podwójnych bez migracji atomów lub grup, włączając proton; nie mylić z rezonansem).



8. Właściwości kwasowo-zasadowe

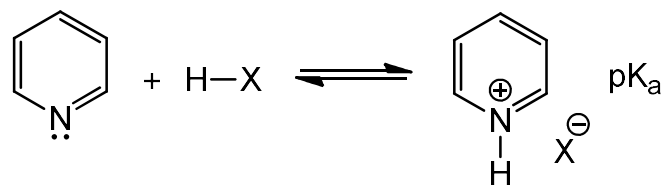
8.1. Pirol i azole

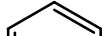
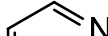
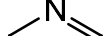


							
deprotonowanie (kwas)	pK _a (N1)	17.51	14.21	14.4	10.04	9.26	4.98
	pK _a	39.5 (C2)	35.9 (C5)	33.7 (C2)	26.2 (C5)		
protonowanie (zasada)	pK _a	-3.8 (C2)	2.48 (N2)	6.9 (N3)	2.45 (N4)	1.15 (N3)	-2.68

J. Catalan, J. L. M. Abboud, J. Elguero *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, 41, 187-274.

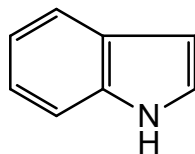
8.2. Pirydyna i diazyny



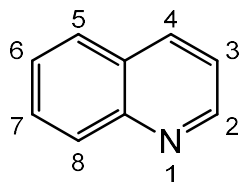
				
pK _a	5.2	2.3	1.3	0.6

Me	6.0	5.7	6.0
NH ₂	6.9	6.1	9.2
Cl	0.7	2.8	3.8
NO ₂	-2.6	0.6	1.6

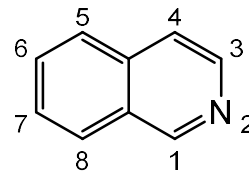
8.3. Indol, chinolina i izochinolina



indol
 $pK_a = 17$

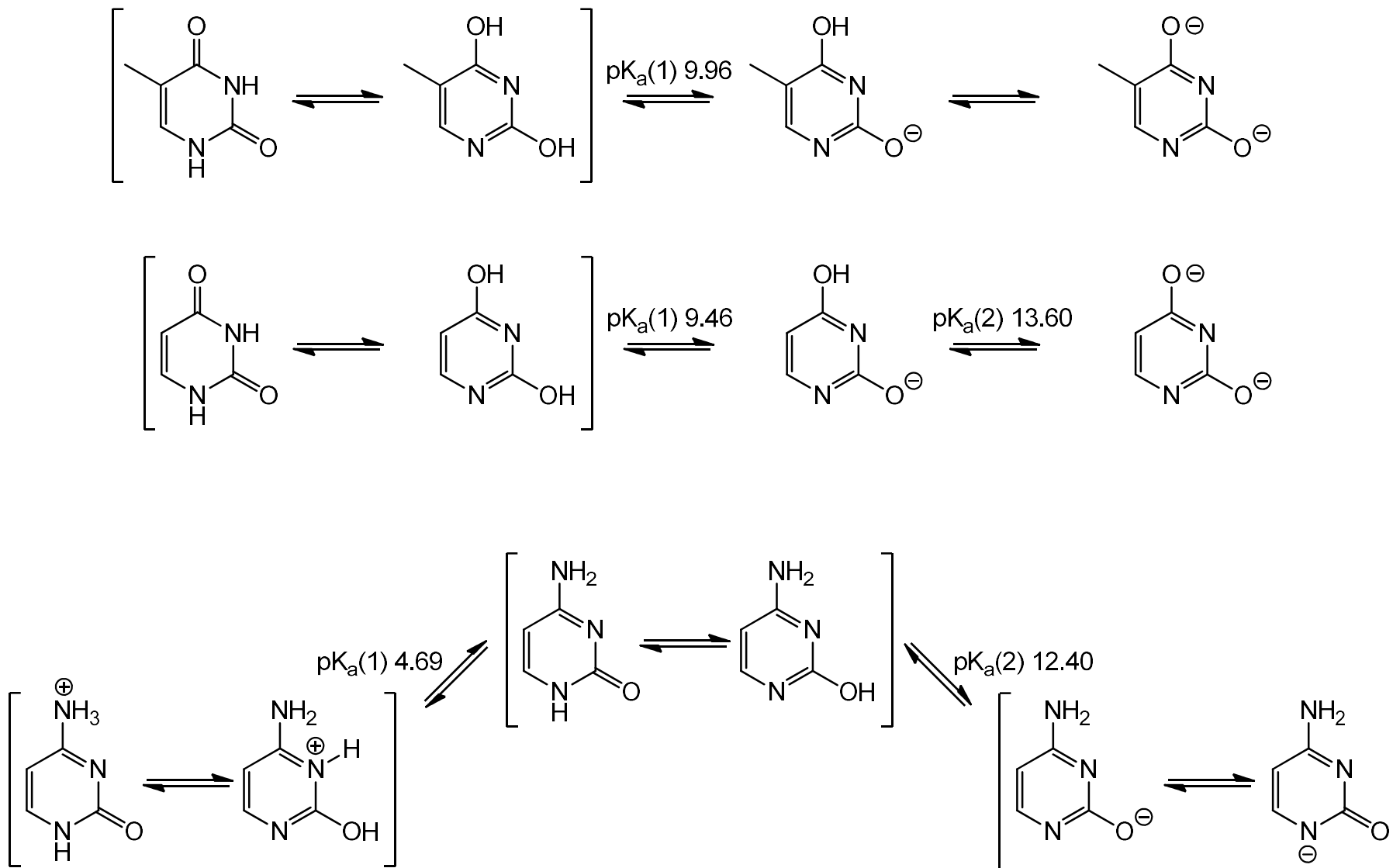


chinolina
 $pK_a = 4.9$
t.w. = 237 °C



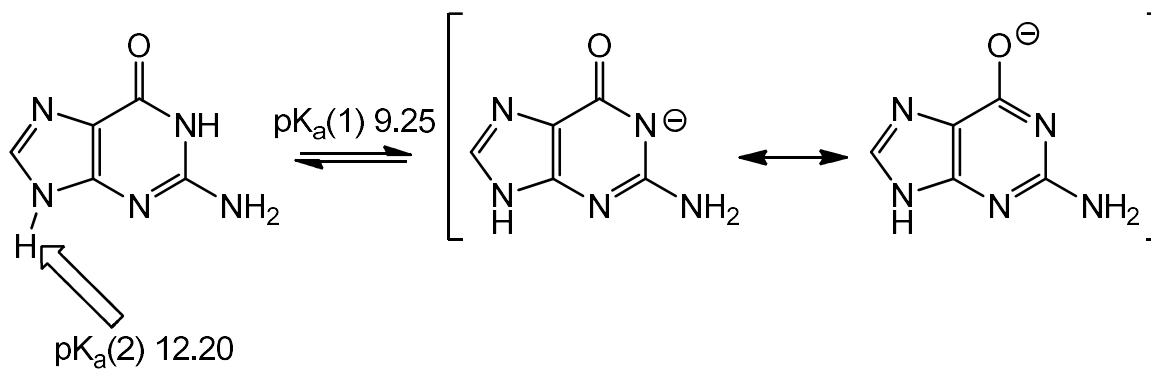
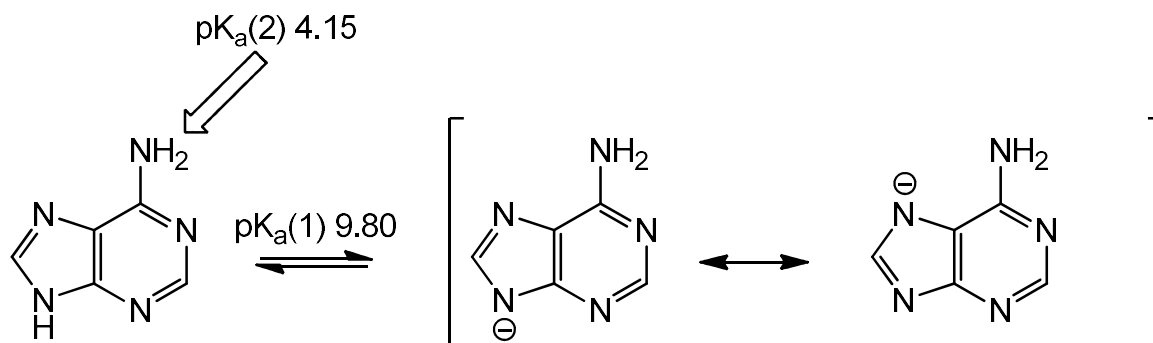
izochinolina
 $pK_a = 5.1$

8.4. Pirymidynowe zasady nukleinowe



S. Ganguly, K. K. Kundu *J. Can. Chem.* **1994**, 72, 1120-1126.

8.5. Purynowe zasady nukleinowe

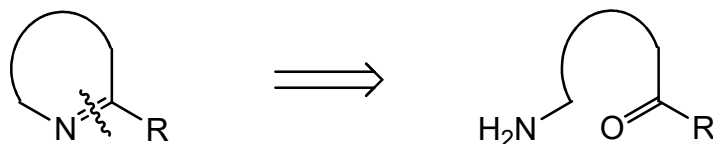
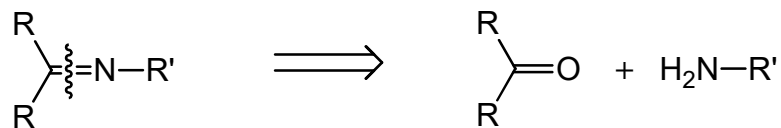
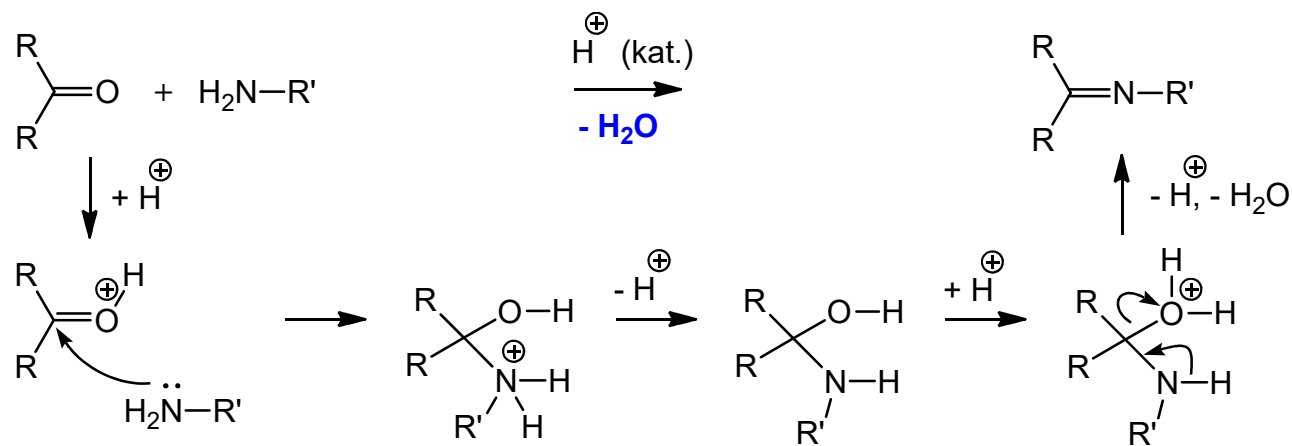


S. Tyagi, S. Gencaslan, U. P. Singh *J. Chem. Eng. Data* **2003**, 48, 925-932.

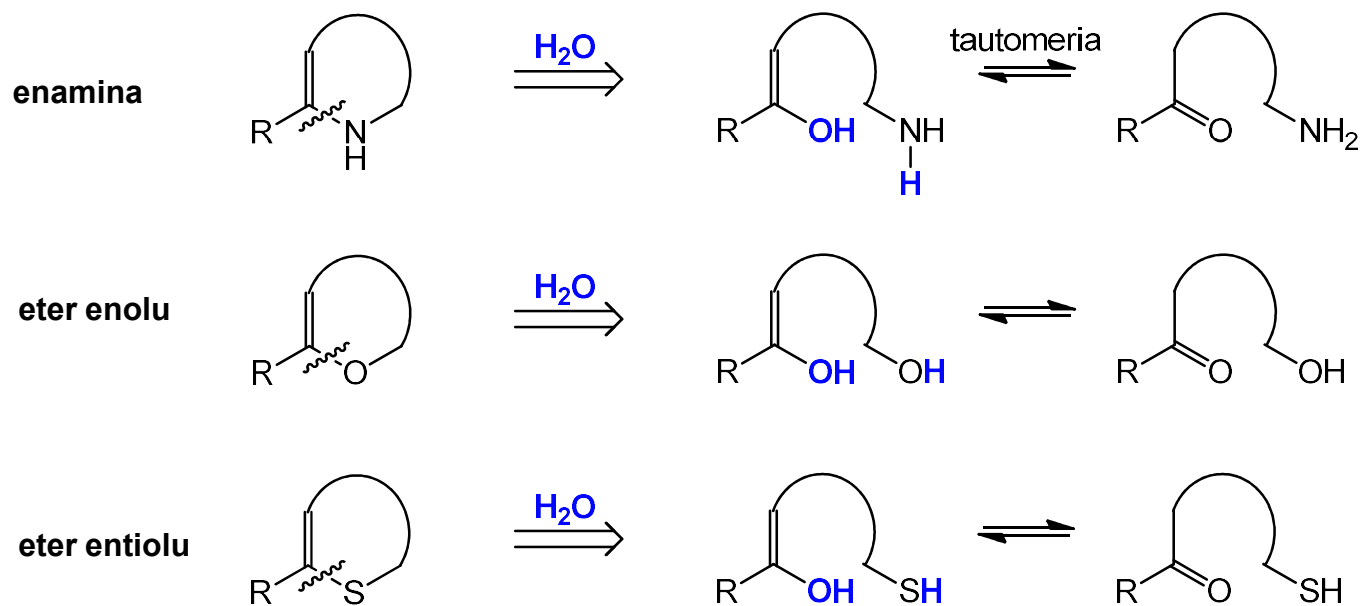
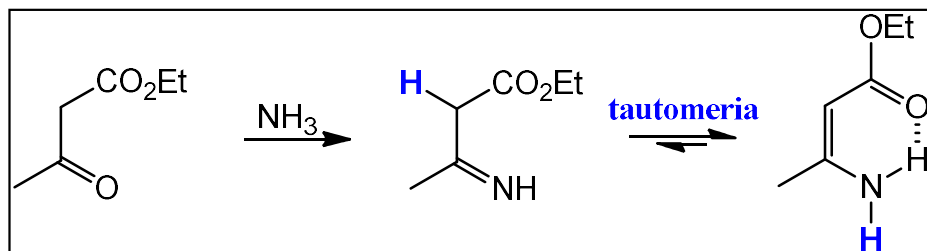
H. F. W. Taylor *J. Chem. Soc.* **1948**, 765-766.

9. Analiza dyskonekcyjna

9.1. Analogia do cyklicznych imin

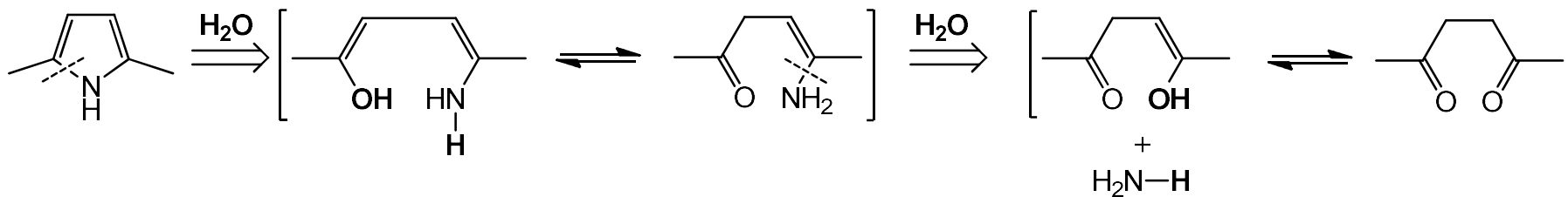


9.2. Analogia do cyklicznych enamin, eterowy enoli i eterów entoli

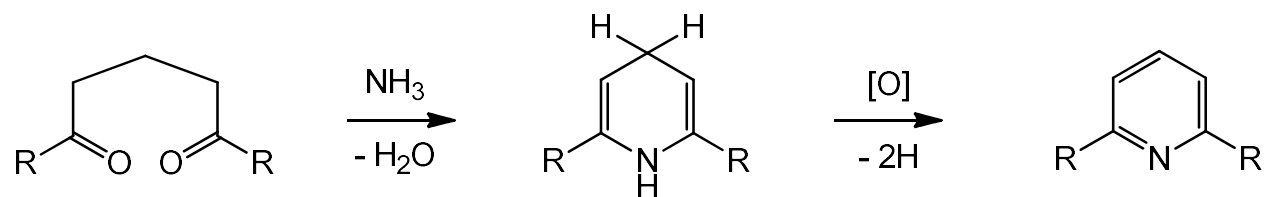
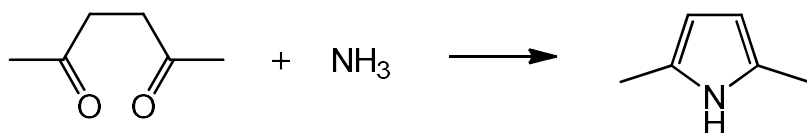


9.3. Pirol i pirydyna

Dyskonekcja



Synteza

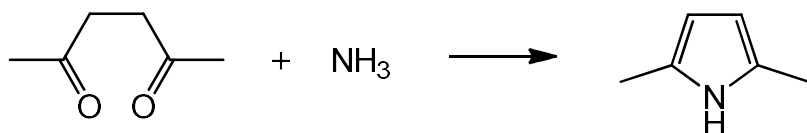


4. godzina

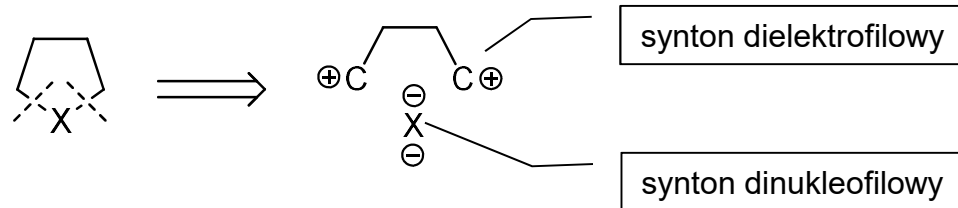
10. Strategie konstruowania pierścienia heterocyklicznego

10.1. Strategia (4+1) lub (5+1)

Strategia 4 + 1

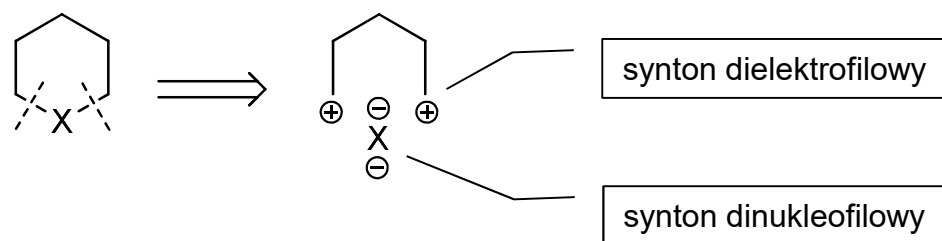
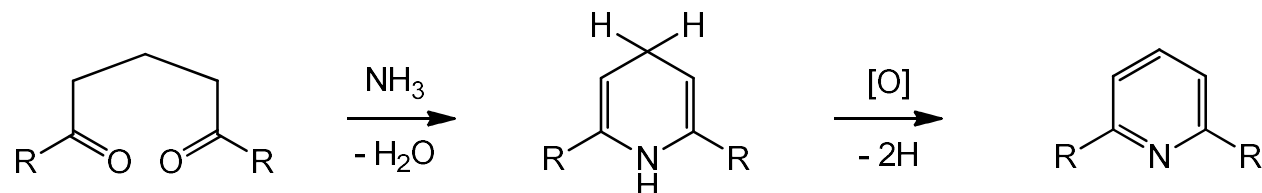


X = heteroatom



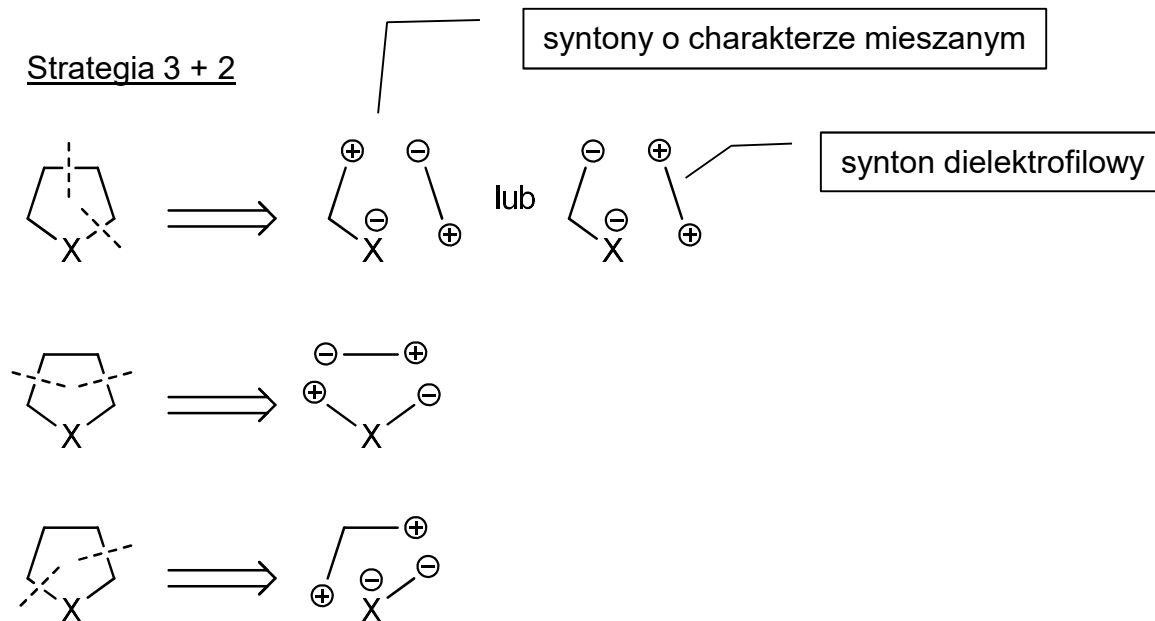
Syntony: liczba i charakter atomów wniesionych do pierścienia (tutaj) heteroaromatycznego

Strategia 5 + 1

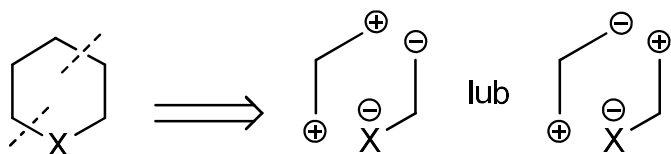


10.2. Strategia (3+2) lub (3+3)

Strategia 3 + 2



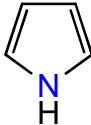
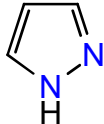
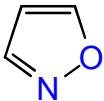
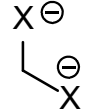
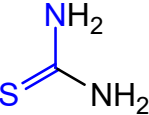
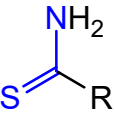
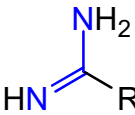
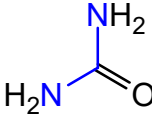
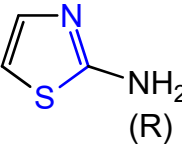
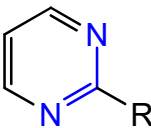
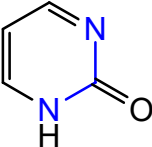
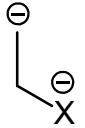
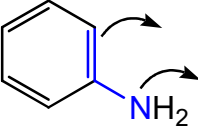
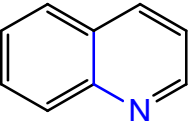
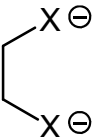
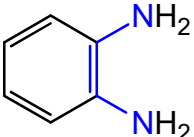
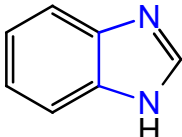
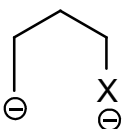
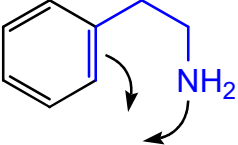
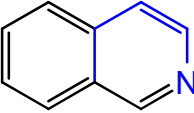
Strategia 3 + 3



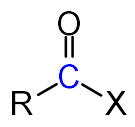
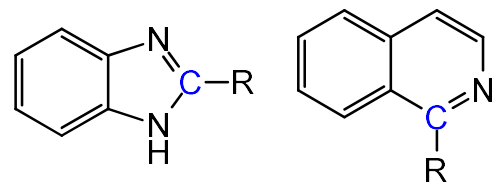
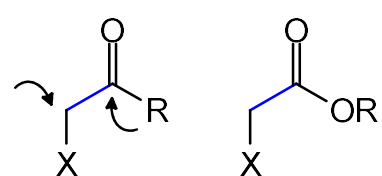
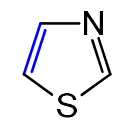
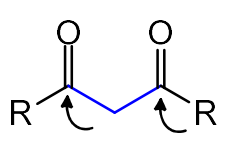
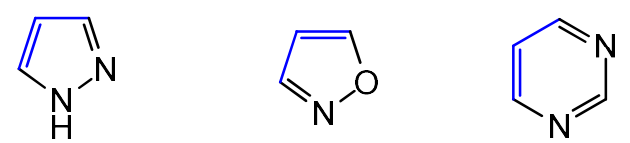
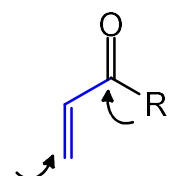
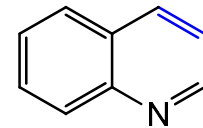
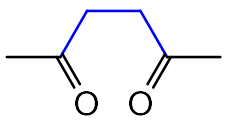
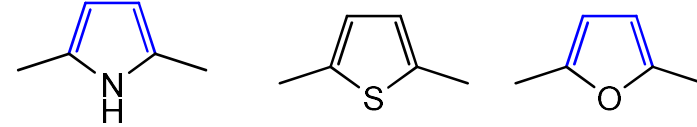
11. Reagenty do syntezy – klasyfikacja

11.1. Reagenty nukleofilowe

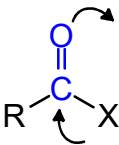
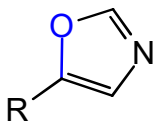
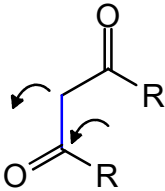
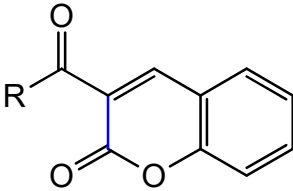
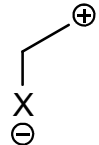
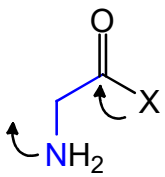
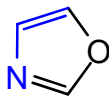
Synton: liczba i charakter atomów
wniesionych do pierścienia (tutaj)
heteroaromatycznego

Synton	Reagent			Przykład układu heteroaromatycznego		
$\ominus X \ominus$	NH_3	H_2O	H_2S			
$\ominus X - X \ominus$	H_2N-NH_2	H_2N-OH				
$X \ominus$ 			 			
						
						
						

11.2. Reagenty elektrofilowe

Synton	Reagent	Przykład układu heteroaromatycznego
$\oplus C \oplus$		
$\oplus - \oplus$		
$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ \oplus \end{array}$		
$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ \oplus \end{array}$		
$\begin{array}{c} \oplus \\ \\ \oplus \end{array}$		

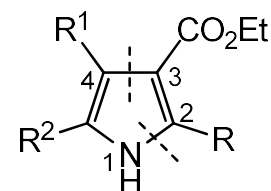
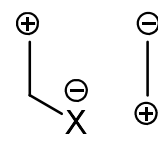
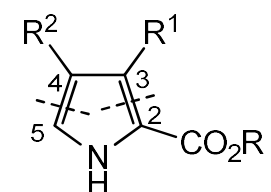
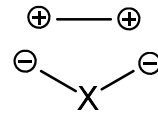
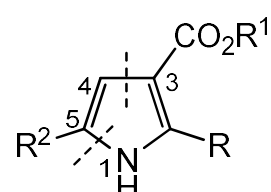
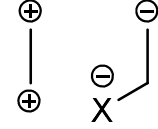
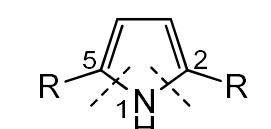
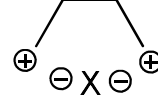
11.3. Reagenty o charakterze mieszanym (z centrum elektrofilowym i nukleofilowym)

Synton	Reagent	Przykład układu heteroaromatycznego
$\oplus - X \ominus$		
$\oplus - \ominus$		
		

12. Metody otrzymywania

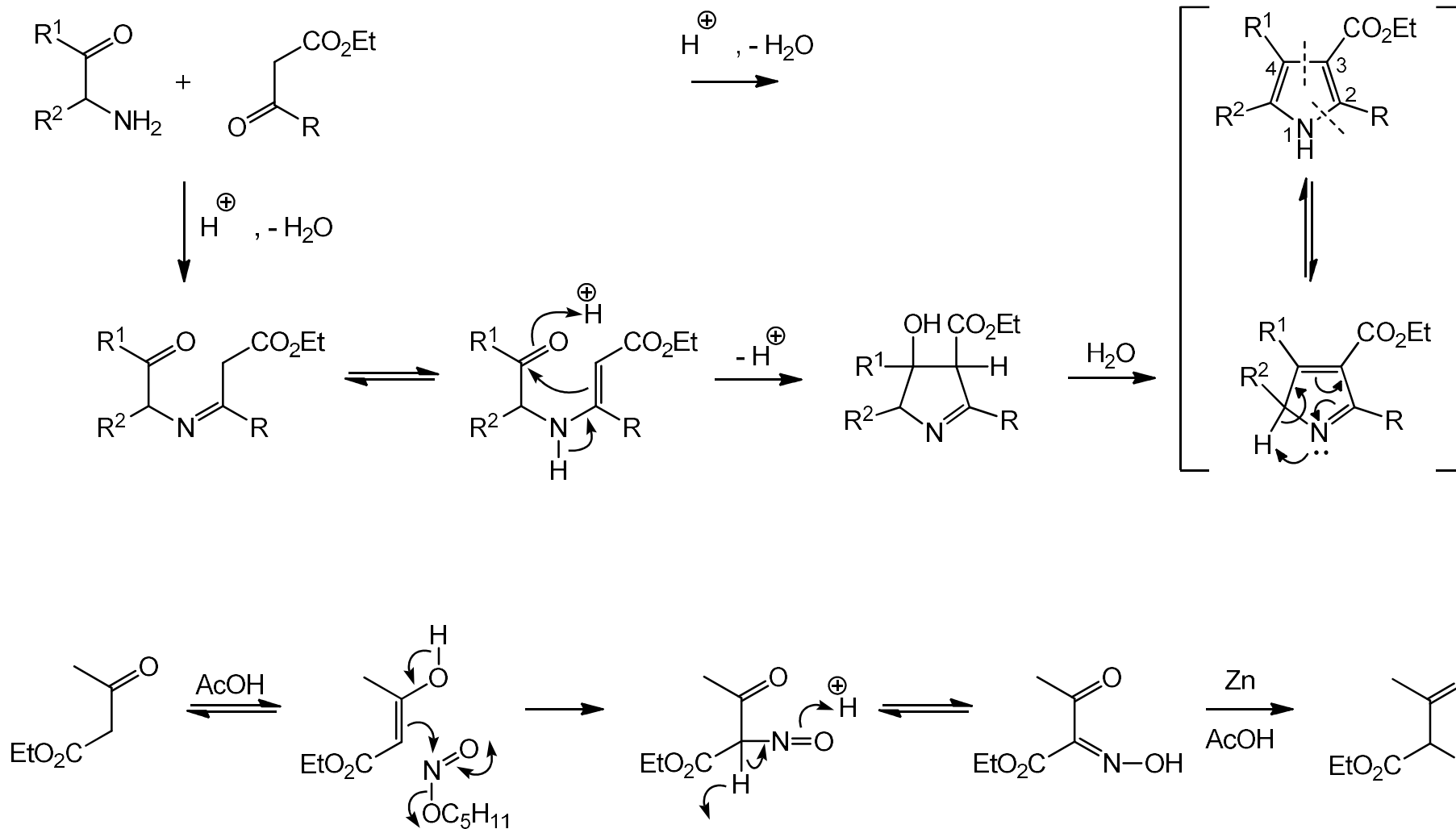
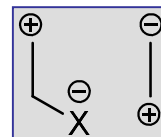
12.1. Pierścienie 5-cioczłonowe z jednym heteroatomem

12.1.1. Pirole

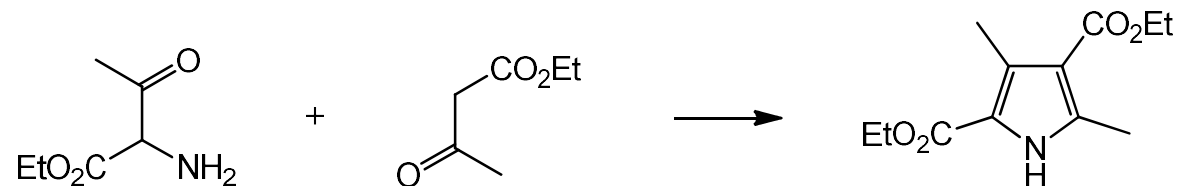
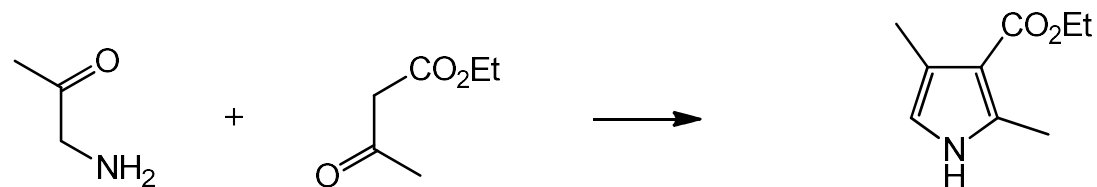
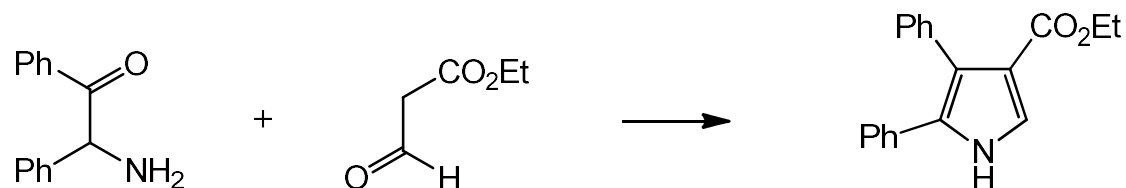
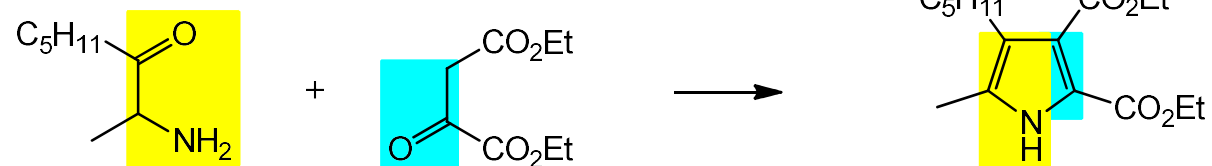
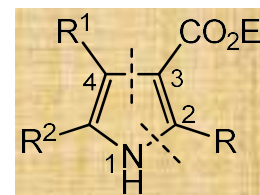
Pirol	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
	1-2, 3-4	3+2		Knorra
	2-3, 4-5	3+2		Bartona-Zarda
	3-4, 5-1	3+2		Hantzsch
	1-2, 5-1	4+1		Paala-Knorra

12.1.1.a. Metoda Knorra

Kondensacja α -aminoketonów z 1,3-diketonem lub β -ketoestrem.

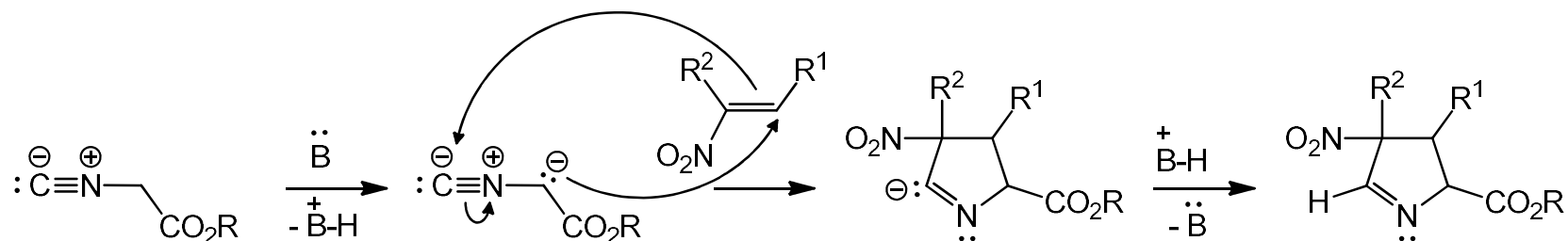
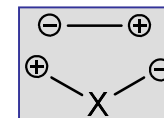


12.1.1.a. Metoda Knorra, przykłady

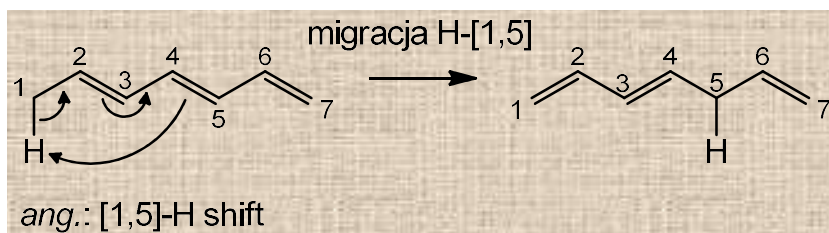
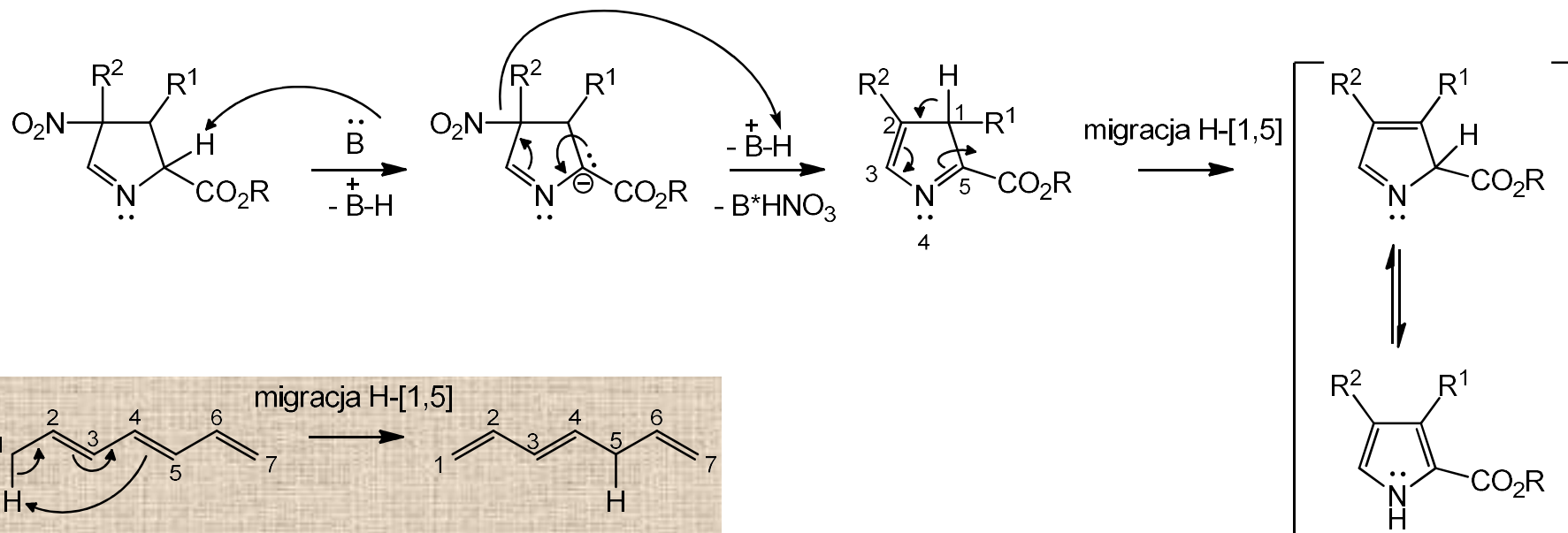


12.1.1.b. Metoda Bartona-Zarda

Kondensacja α -izocyjanoketonów (α -izocyjanoestrów) z winylowym nitrozwiazkiem.

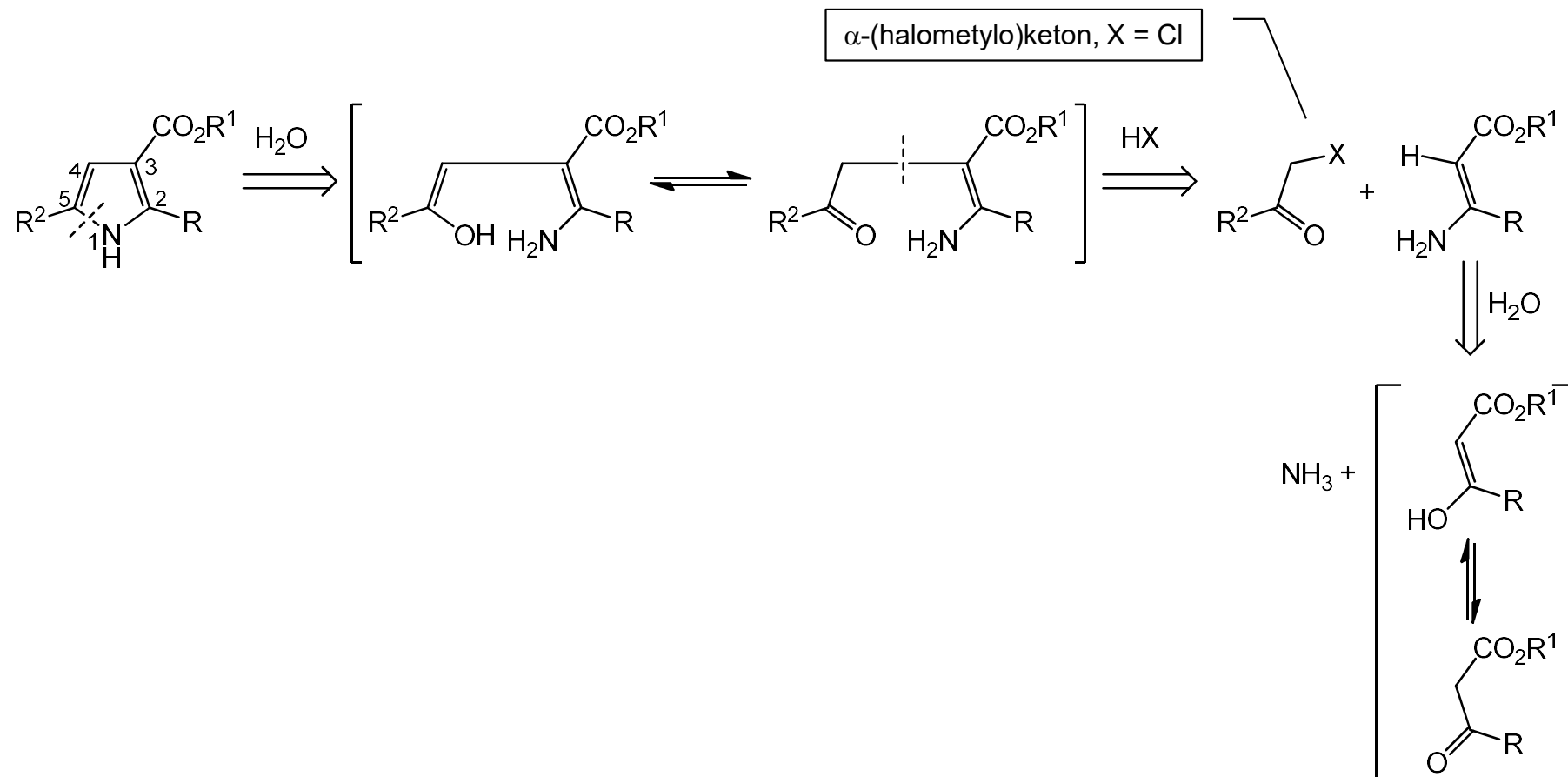
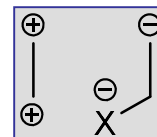


α -izocyjanoketon,
 α -izocyjanoester

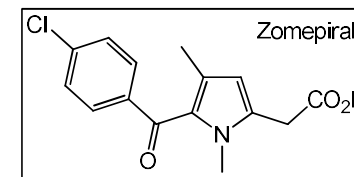


12.1.1.c. Metoda Hantzsha

Kondensacja (chlorometylo)ketonów z β -ketoestrem i NH_3 lub aminą 1°.

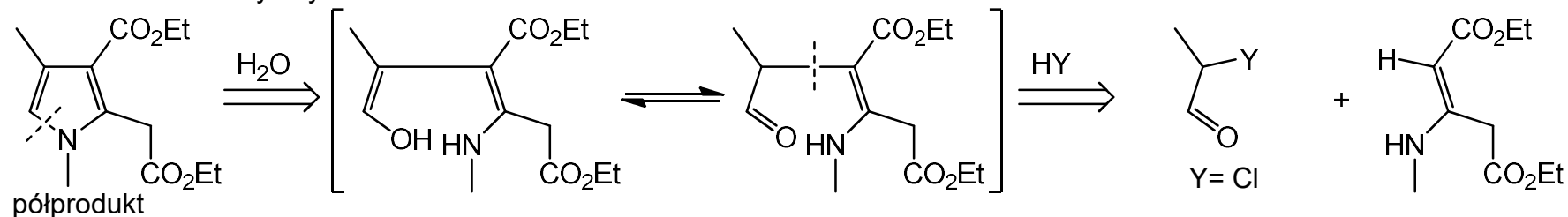


12.1.1.d. Analiza dyskonekcyjna półproduktu do syntezy zomepiraku

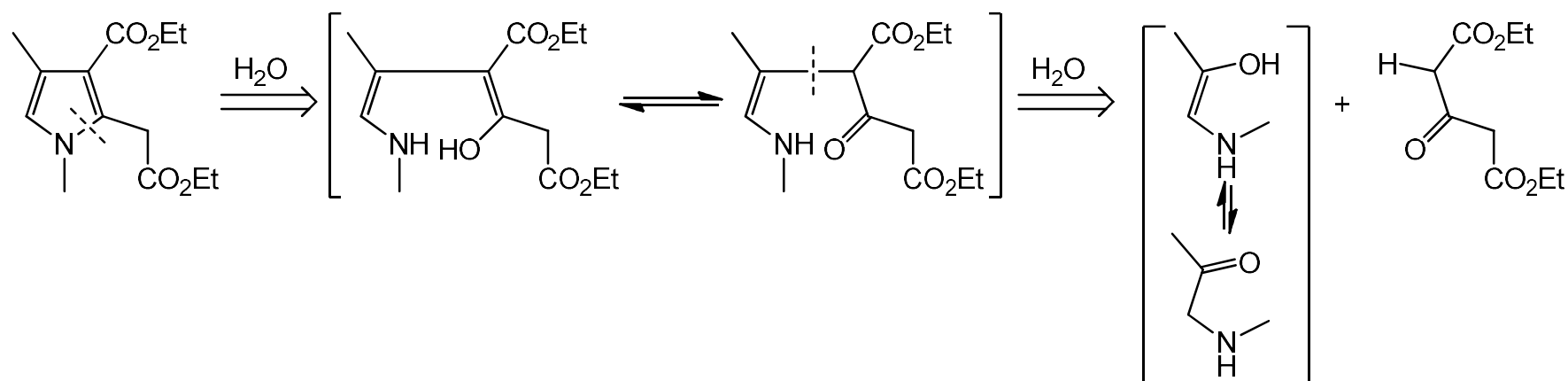


Y = grupa dobrze odchodząca

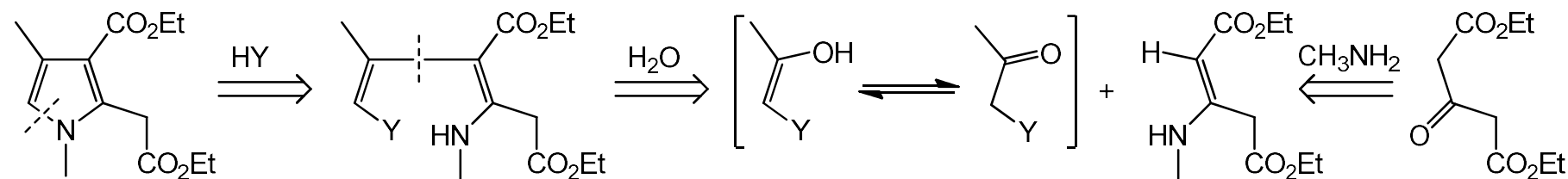
1. Wariant - niekorzystny



2. Wariant - niekorzystny



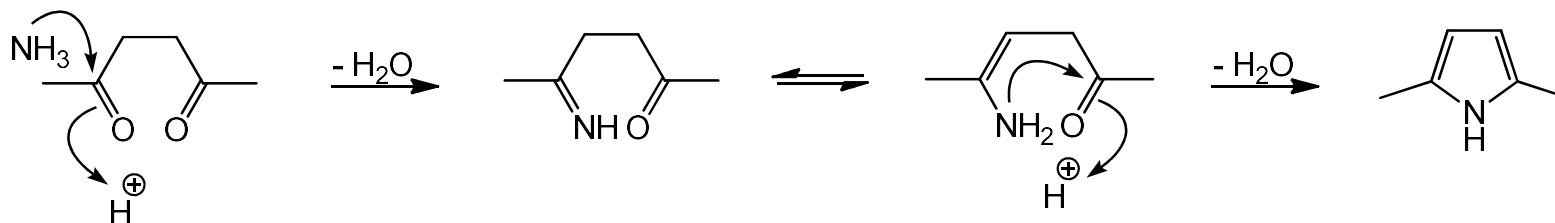
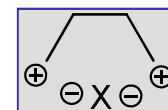
3. Wariant – korzystny (metoda Hantzsch, zmodyfikowana, na czym polega modyfikacja?)



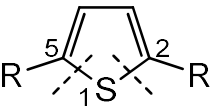
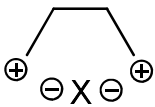
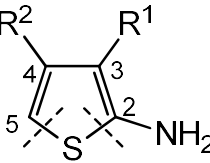
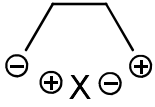
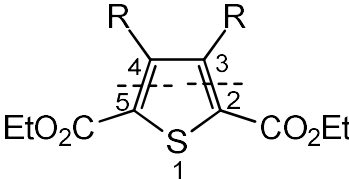
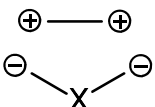
[J. R. Carson](#), [S. Wong](#) *J. Med. Chem.*, 1973, 16 (2), pp 172–174

12.1.1.e. Metoda Paala-Knorra

Kondensacja związków 1,4-dikarbonylowych z amoniakiem lub aminą 1°.



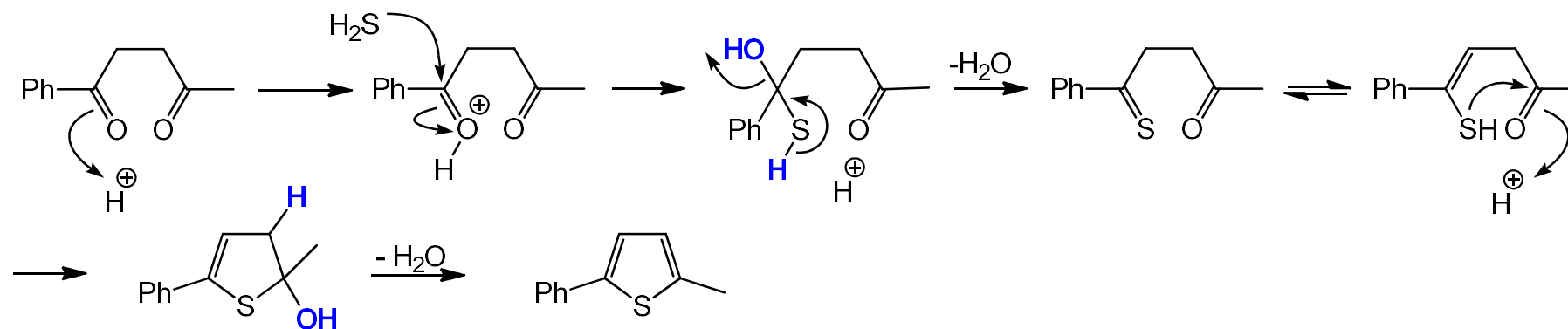
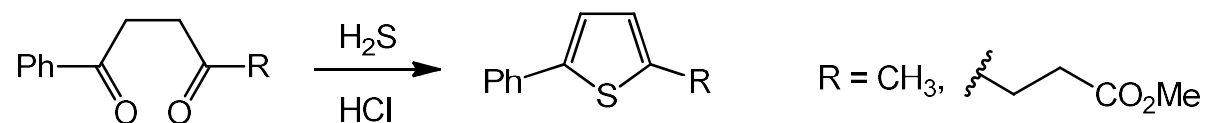
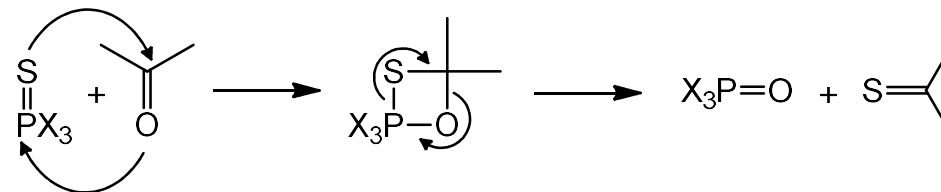
12.1.2. Tiofeny

Tiofen	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
	1-2, 5-1	4+1		Paala
	1-2, 5-1	4+1		Gewalda
	2-3, 4-5	3+2		Hinsberga

5. godzina

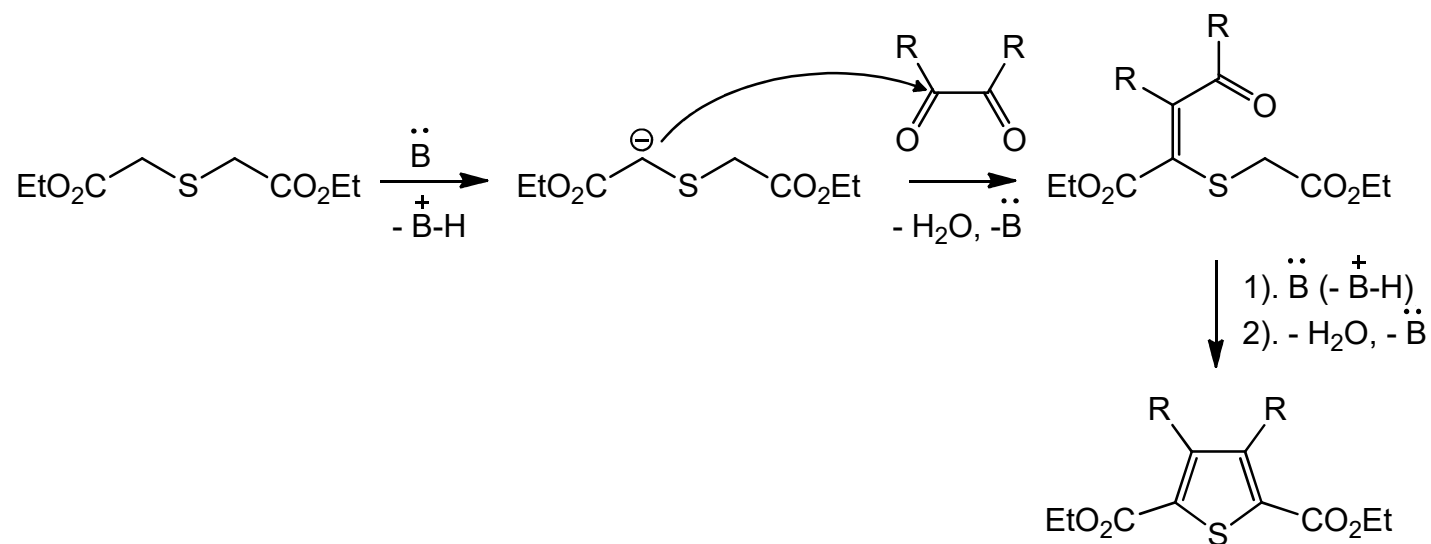
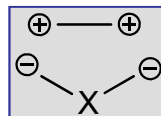
R1C(=O)CCCC(=O)R
 $\xrightarrow[\text{R = CH}_3 \text{ lub Ph}]{\text{P}_2\text{S}_5}$
R1c1cc(R)sc1

R1C(=O)CCCC(=O)R
 $\xrightarrow{\text{P}_2\text{S}_5}$
R1C(=S)CCCC(=S)R
 $\rightarrow$
R1c1cc(R)sc1



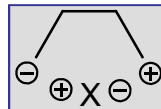
12.1.2.b. Metoda Hinsberga

Kondensacja α -diketonów i dialkilo tiodioctanów.

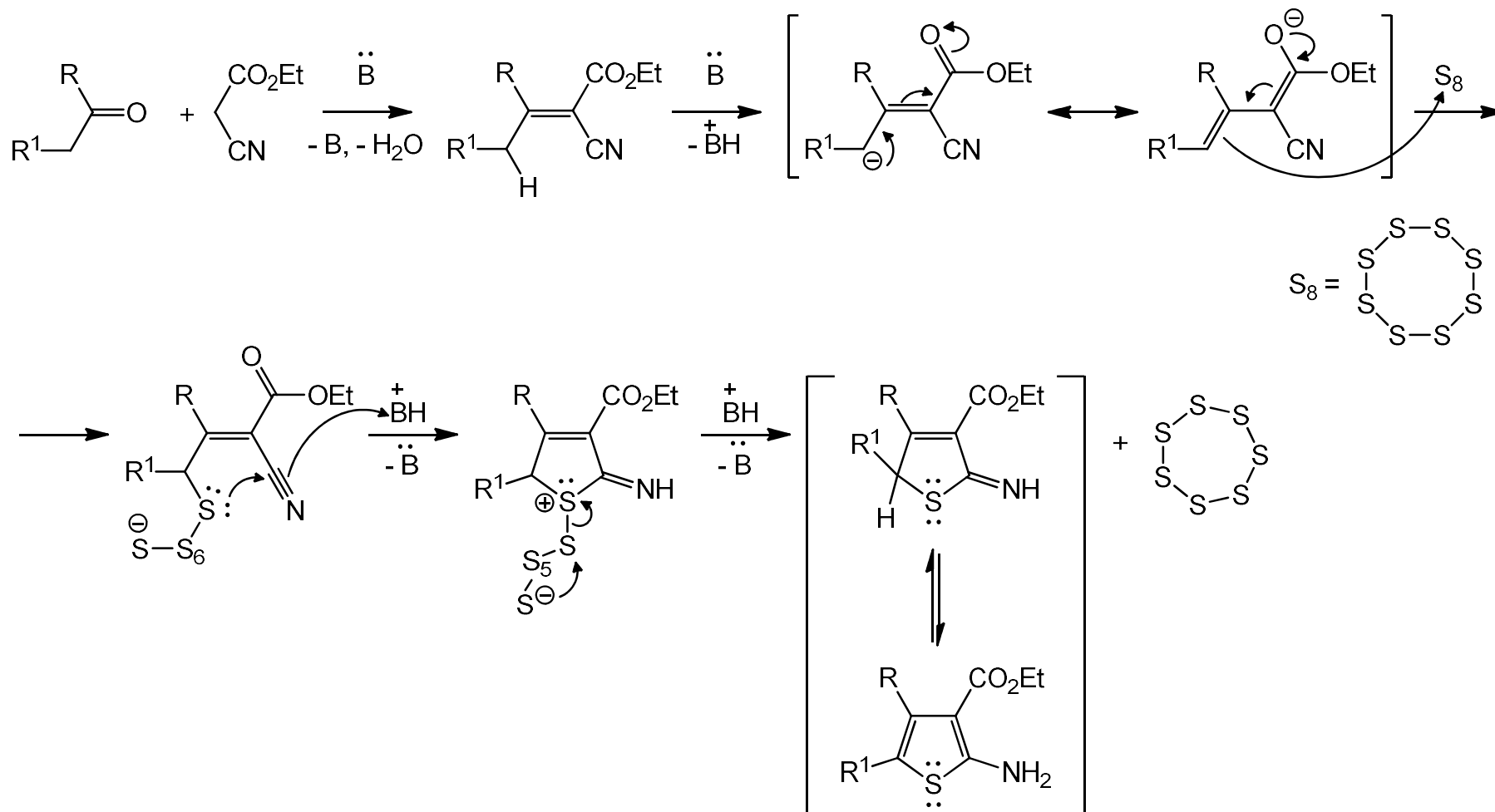


J. Am. Chem. Soc. **1965**, 87, 1379-1742.

12.1.2.c. - Metoda Gewalda (2-aminotiofeny)

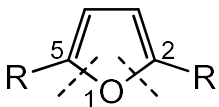
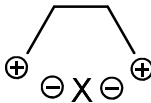
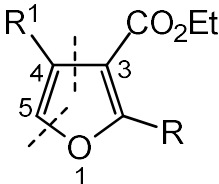
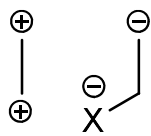


Cyklizacja aldehydów (ketonów lub związków 1,3-dikarbonylowych) z aktywnymi nityrami (malononitryl, lub cyjanooctany) i siarką elementarną.



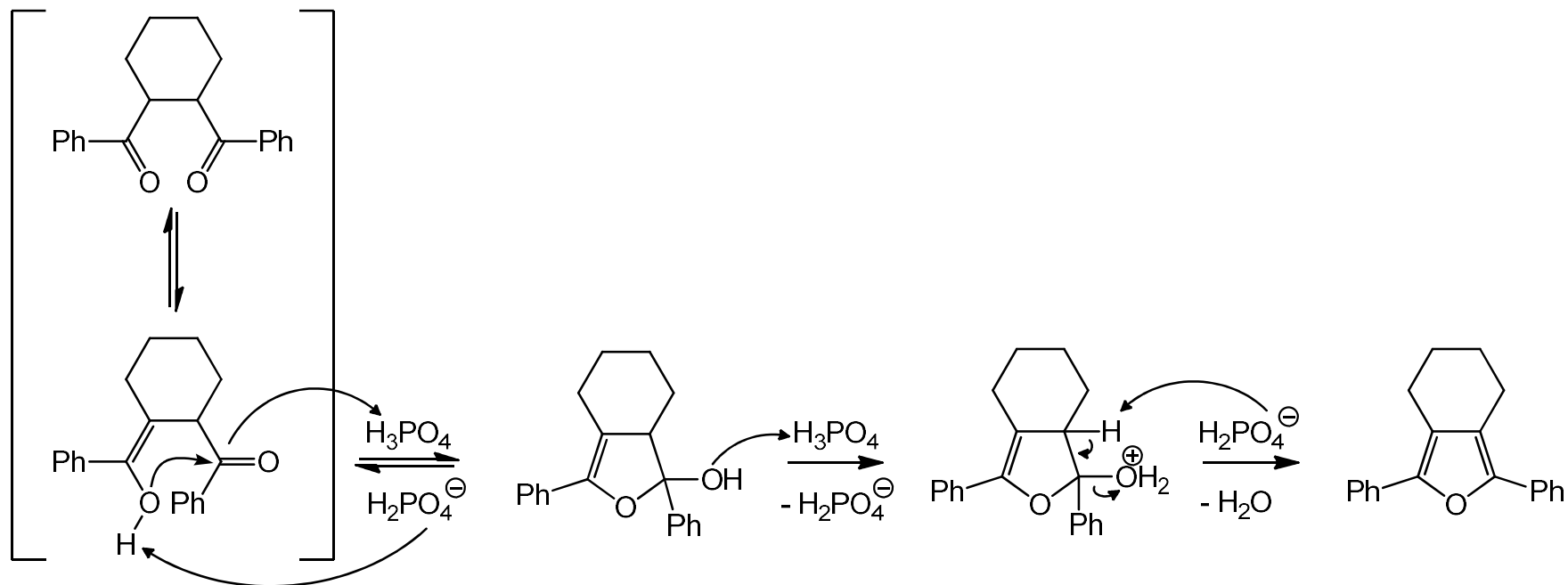
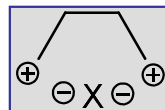
J. J. Li, *Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003, 2006; s. 261.

12.1.3. Furany

Furan	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
	1-2, 5-1	4+1		Paal-Knorr
	3-4, 5-1	3+2		Feista-Benary'ego

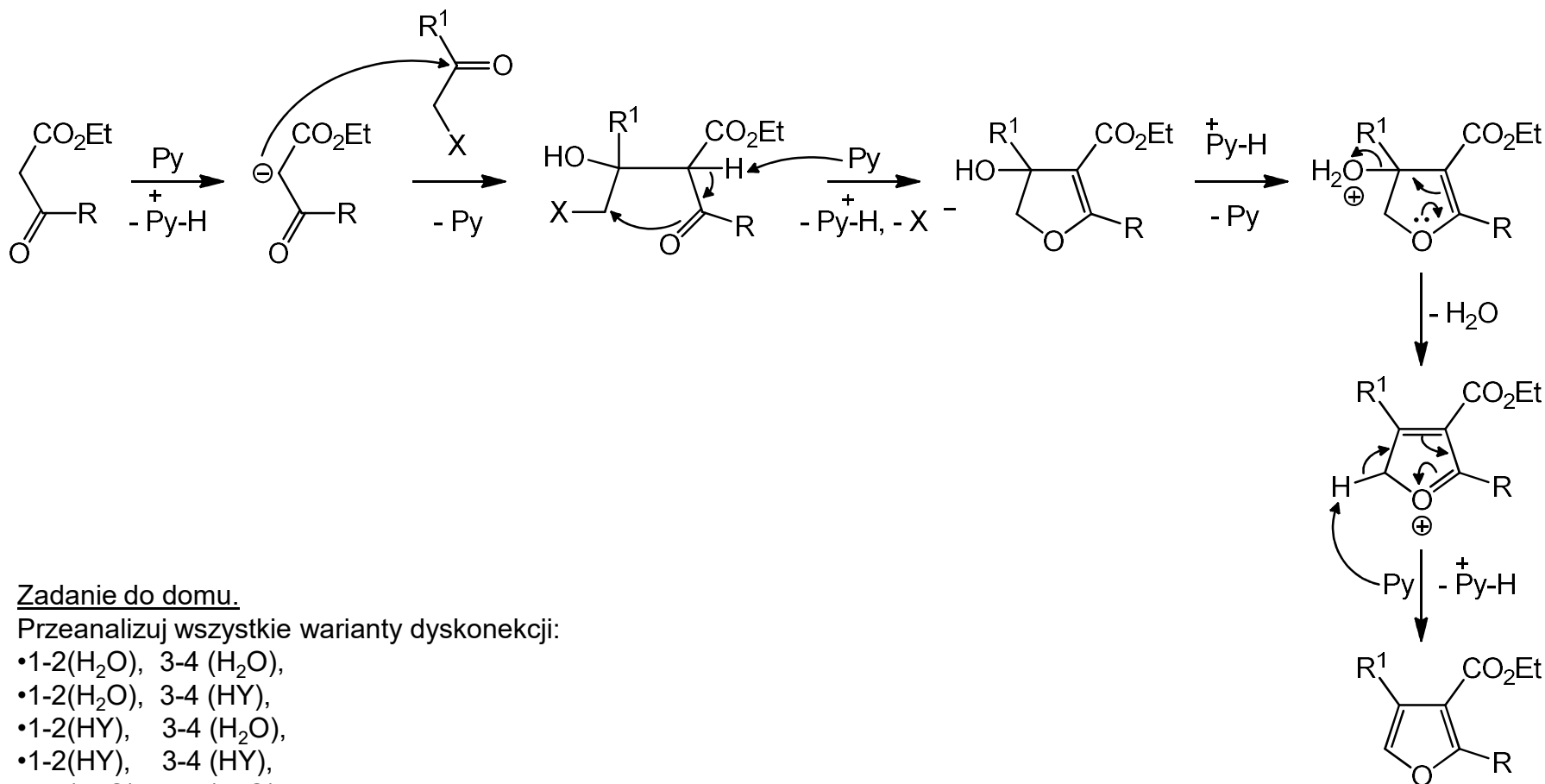
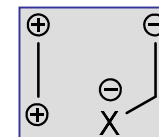
12.1.3.a. Metoda Paala-Knorra

Wewnątrzcząsteczkowa kondensacja 1,4-diketonów.



12.1.3.b. Metoda Feista-Benary'ego

Kondensacja α -(halometylo)ketonów ze związkiem 1,3-dikarbonylowym (1,3-diketonem, β -ketoestrem).



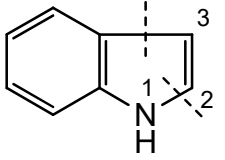
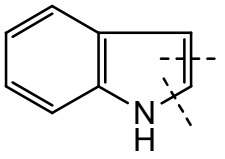
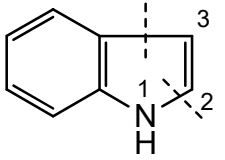
Zadanie do domu.

Przeanalizuj wszystkie warianty dyskonekcji:

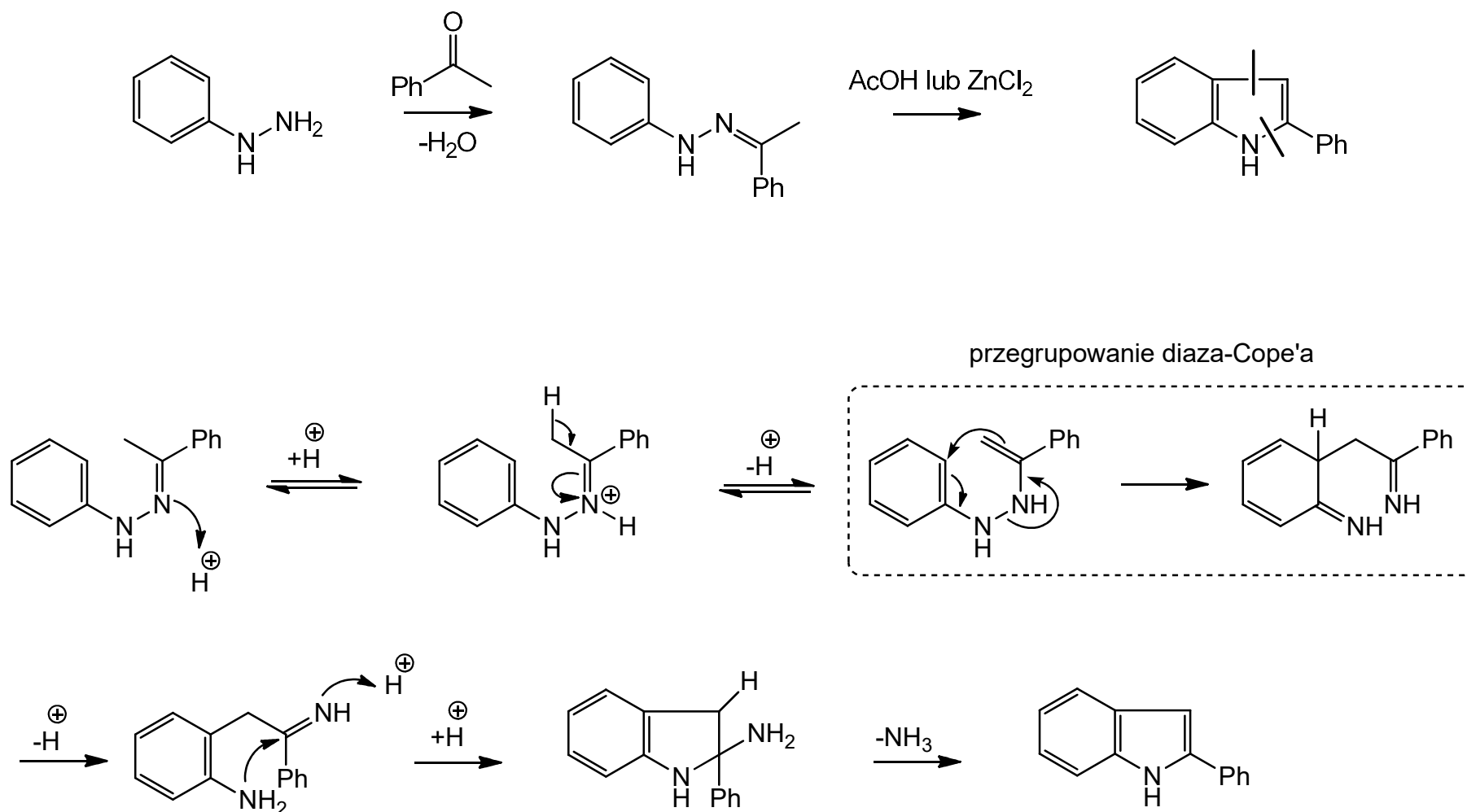
- 1-2(H₂O), 3-4 (H₂O),
- 1-2(H₂O), 3-4 (HY),
- 1-2(HY), 3-4 (H₂O),
- 1-2(HY), 3-4 (HY),
- 5-1(H₂O), 3-4 (H₂O),
- 5-1 (H₂O), 3-4 (HY),
- 5-1 (HY), 3-4 (H₂O),
- 5-1 (HY), 3-4 (HY),

Na podstawie tej analizy wykaż zasadność stosowania metody Feista-Benary'ego do otrzymania tego typu pirolu

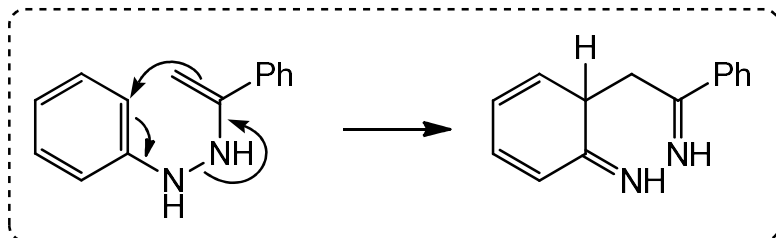
12.2. Indole (Pierścień 5-cioczłonowy z jednym heteroatomem, skumulowane z pierścieniem benzenowym)

Indol	Dyskonekcja	Metoda
	1-2, 3-3a	Fischera
	1-2, 2-3	Leimbgrubera
	1-2, 3-3a	Bischlera (zmodyfikowana)

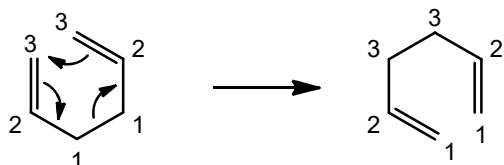
12.2.1. Synteza Fischera



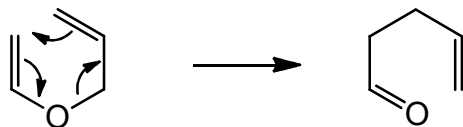
12.2.1.a Racjonalizacja przegrupowania diaza-Cope'a



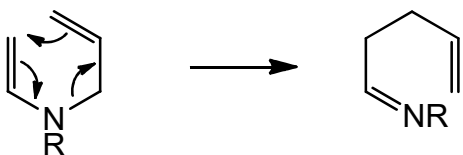
przegrupowanie diaza-Cope'a



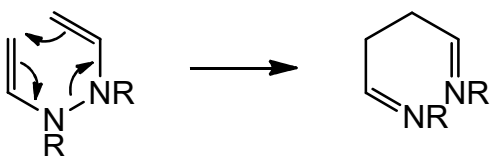
przegrupowanie Cope'a (przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe)



przegrupowanie Claisena

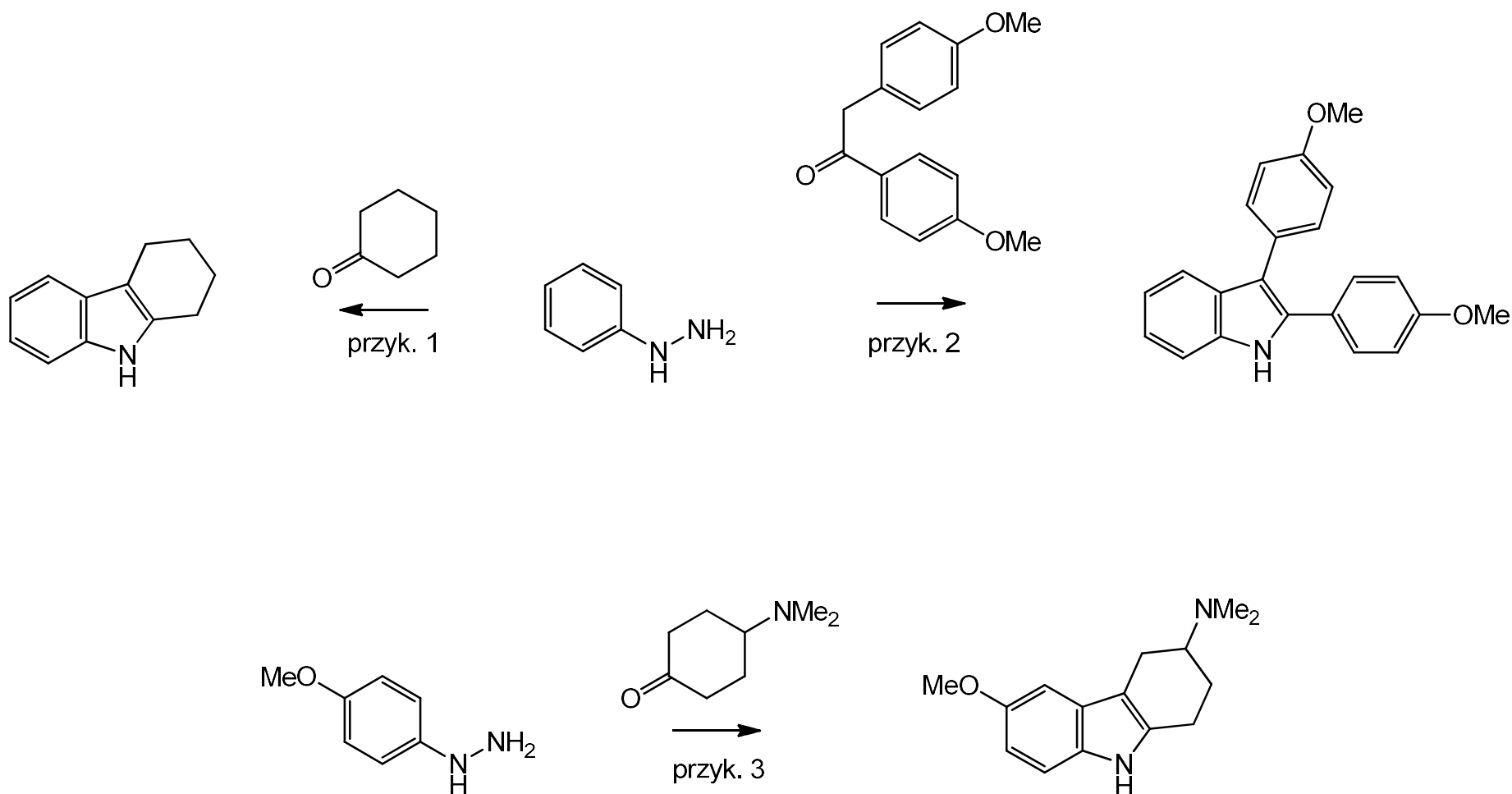


przegrupowanie aza-Cope'a

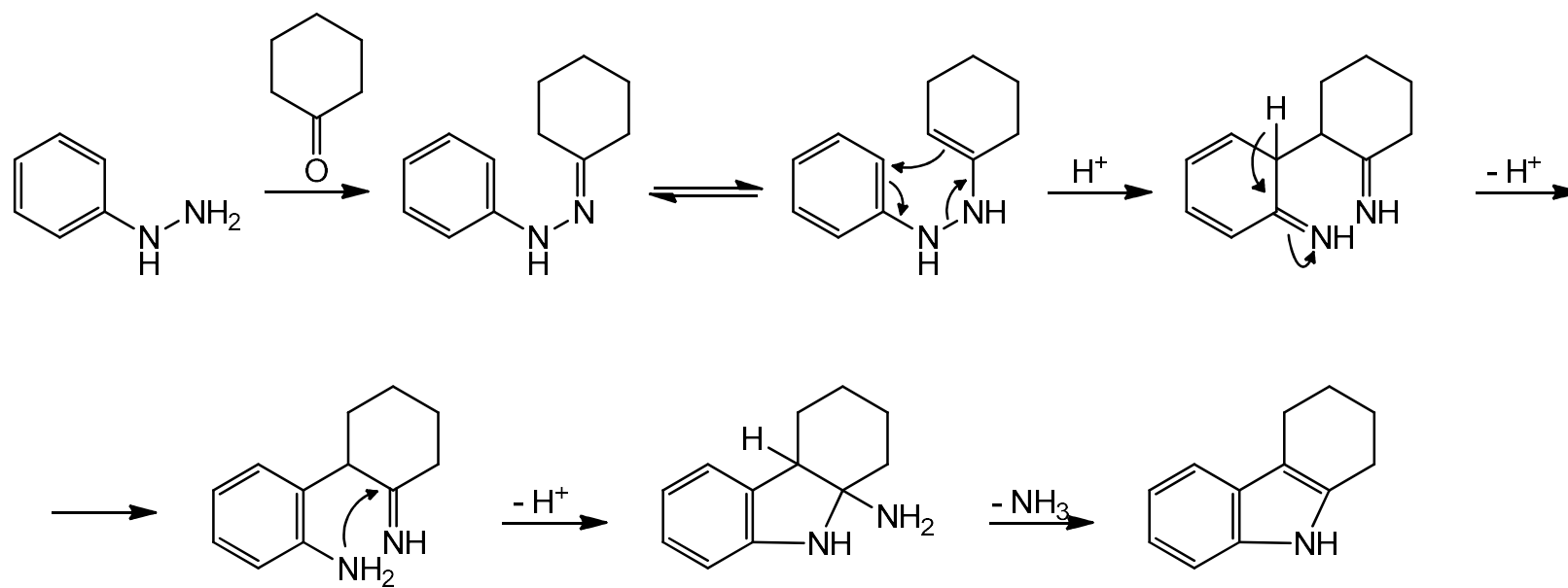


przegrupowanie diaza-Cope'a

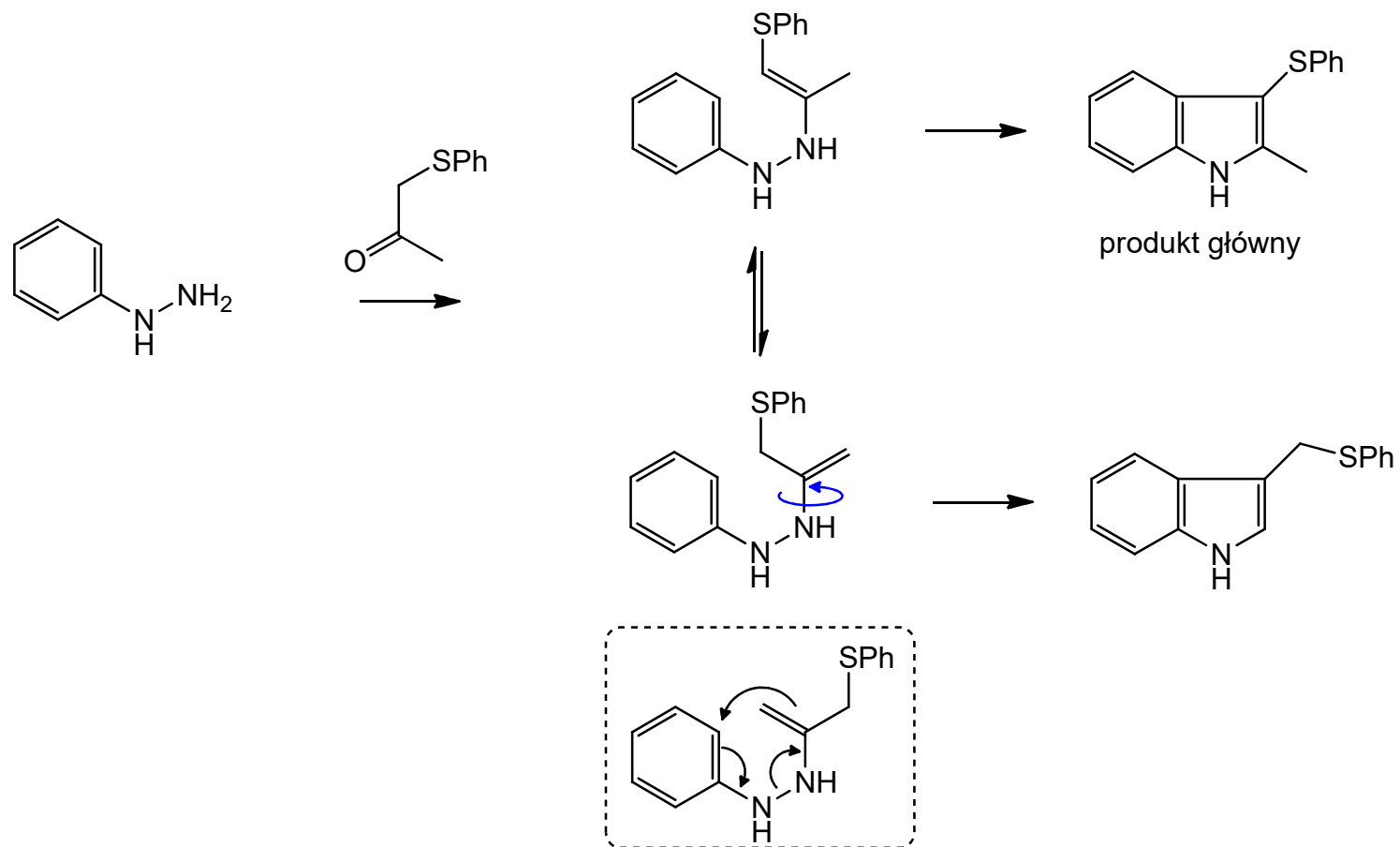
12.2.1.b. Przykłady 1-3



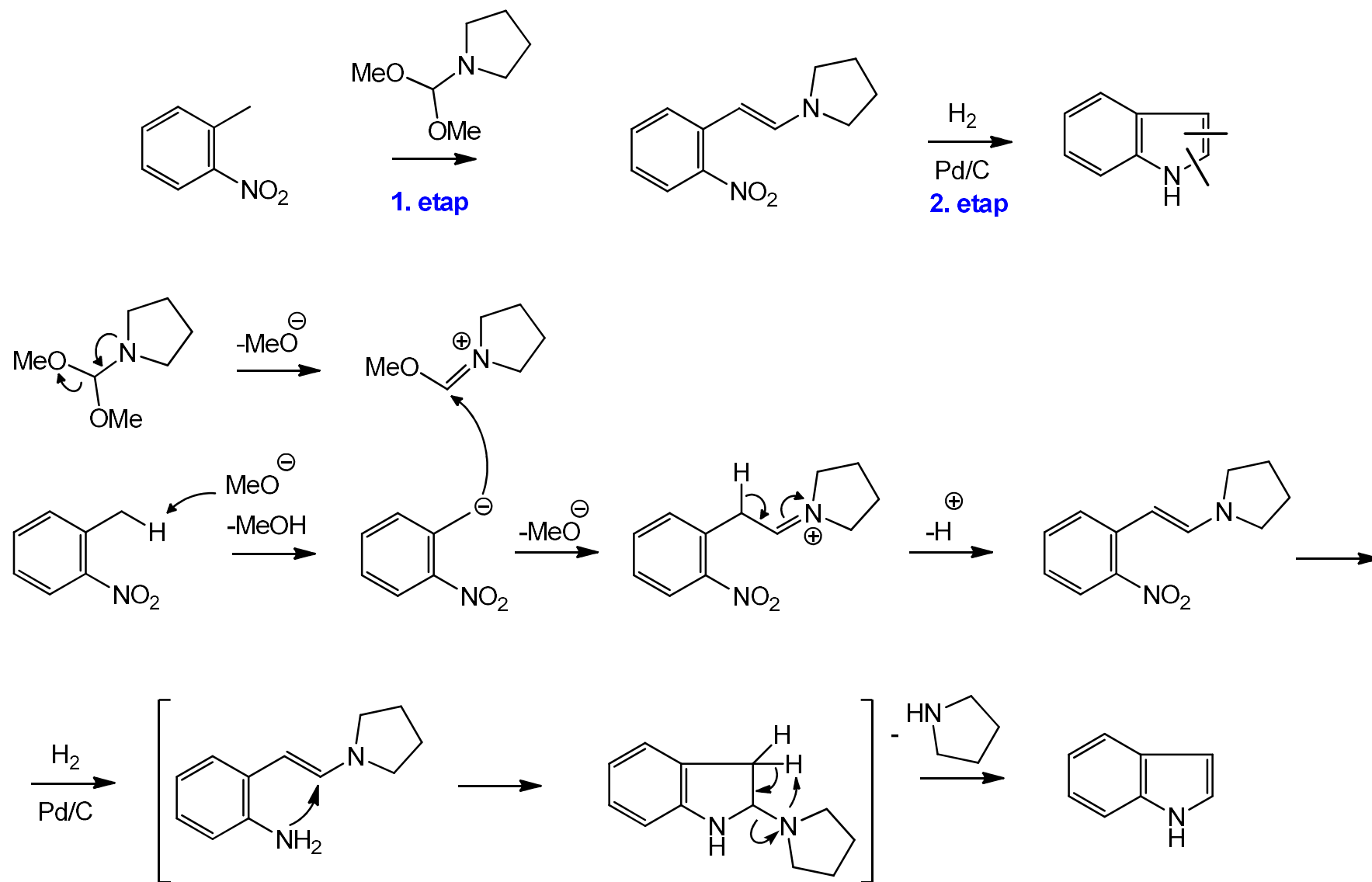
12.2.1.c. Wyjaśnienie przykładu 1



12.2.1.d. Wariant z użyciem niesymetrycznego ketonu

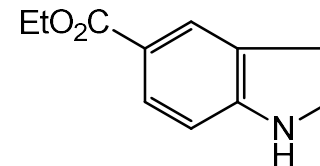
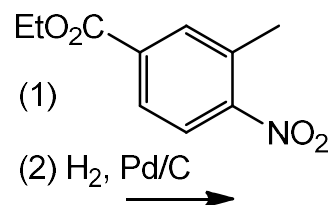
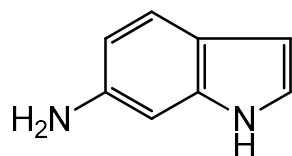
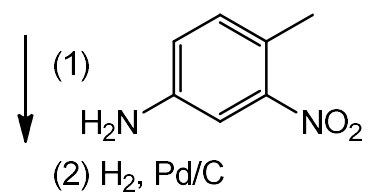
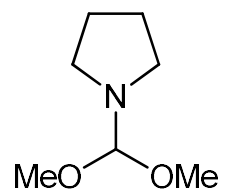
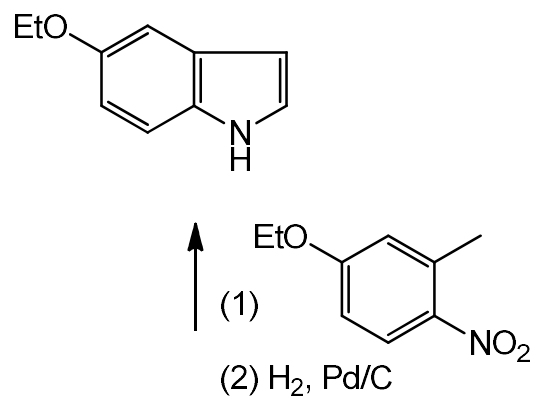


12.2.2. Synteza Leimbgrubera



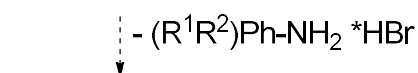
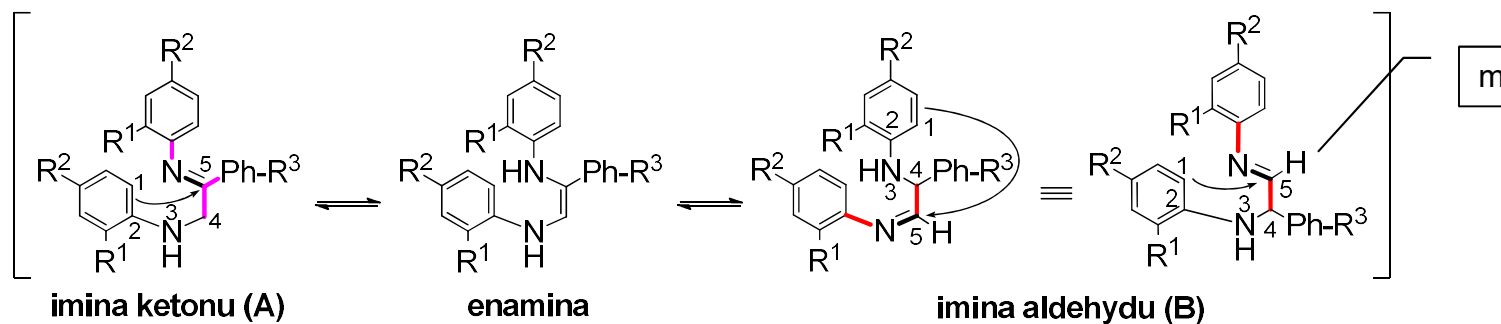
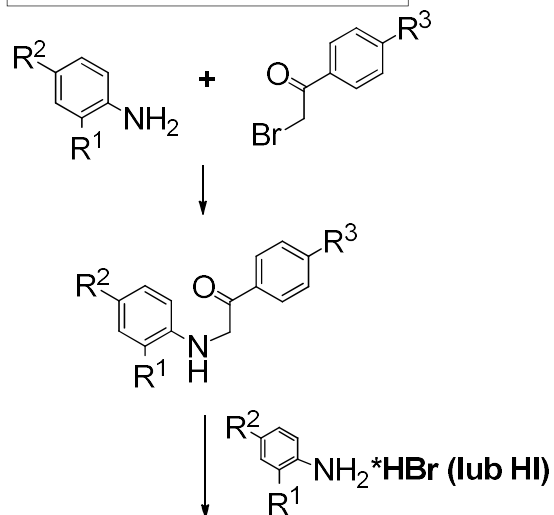
6. godzina

12.2.2.a. Przykłady

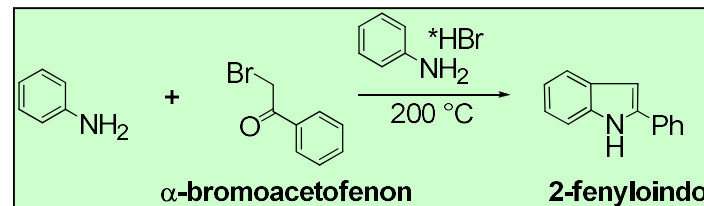


12.2.3. Reakcja Bischlera (wariant klasyczny)

Postulowany mechanizm:

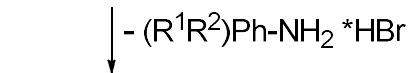


3-aryloindol



Ber. 1881, 14, 171; Ber. 1882, 15, 2480;
Ber. 1892, 25, 2860; Ber. 1893, 26, 1336.

The Chemistry of Indoles. Organic Chemistry, a Series of Monographs, Vol. 18. By *R.J. Sundberg*. Academic Press, New York-London 1970. 1st ed., s. 167.

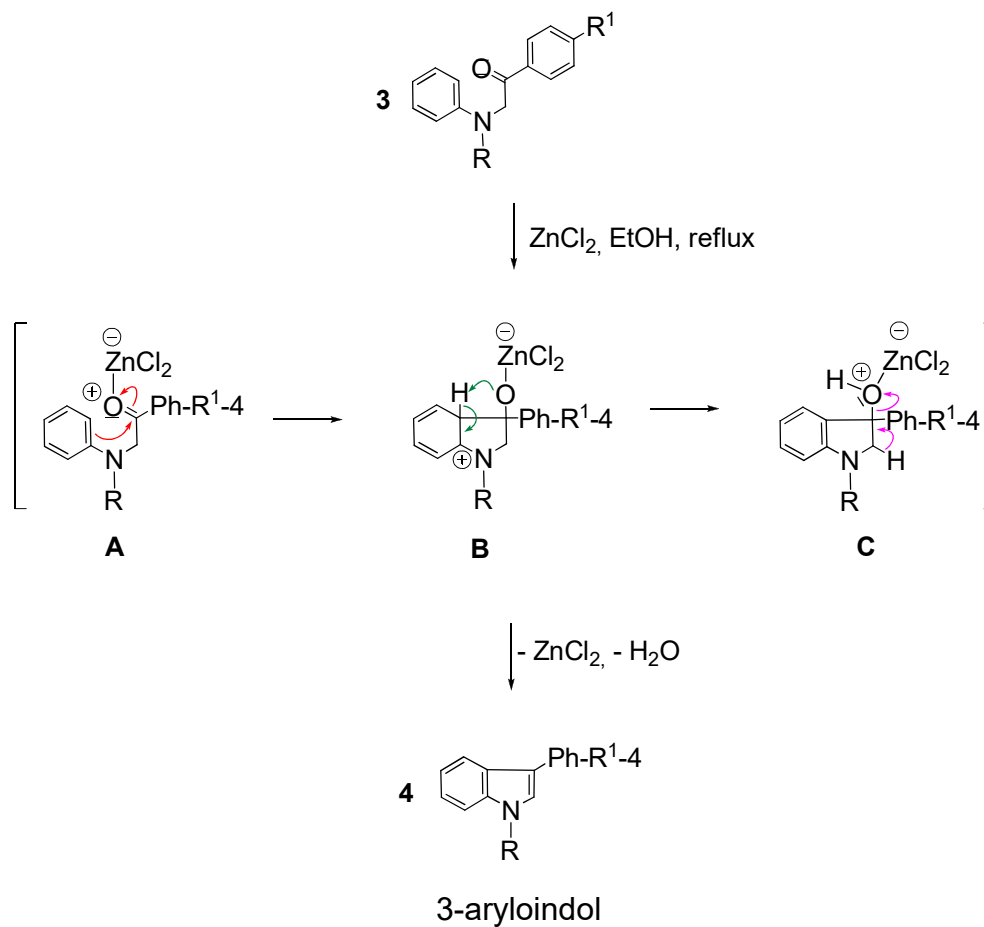


2-aryloindol

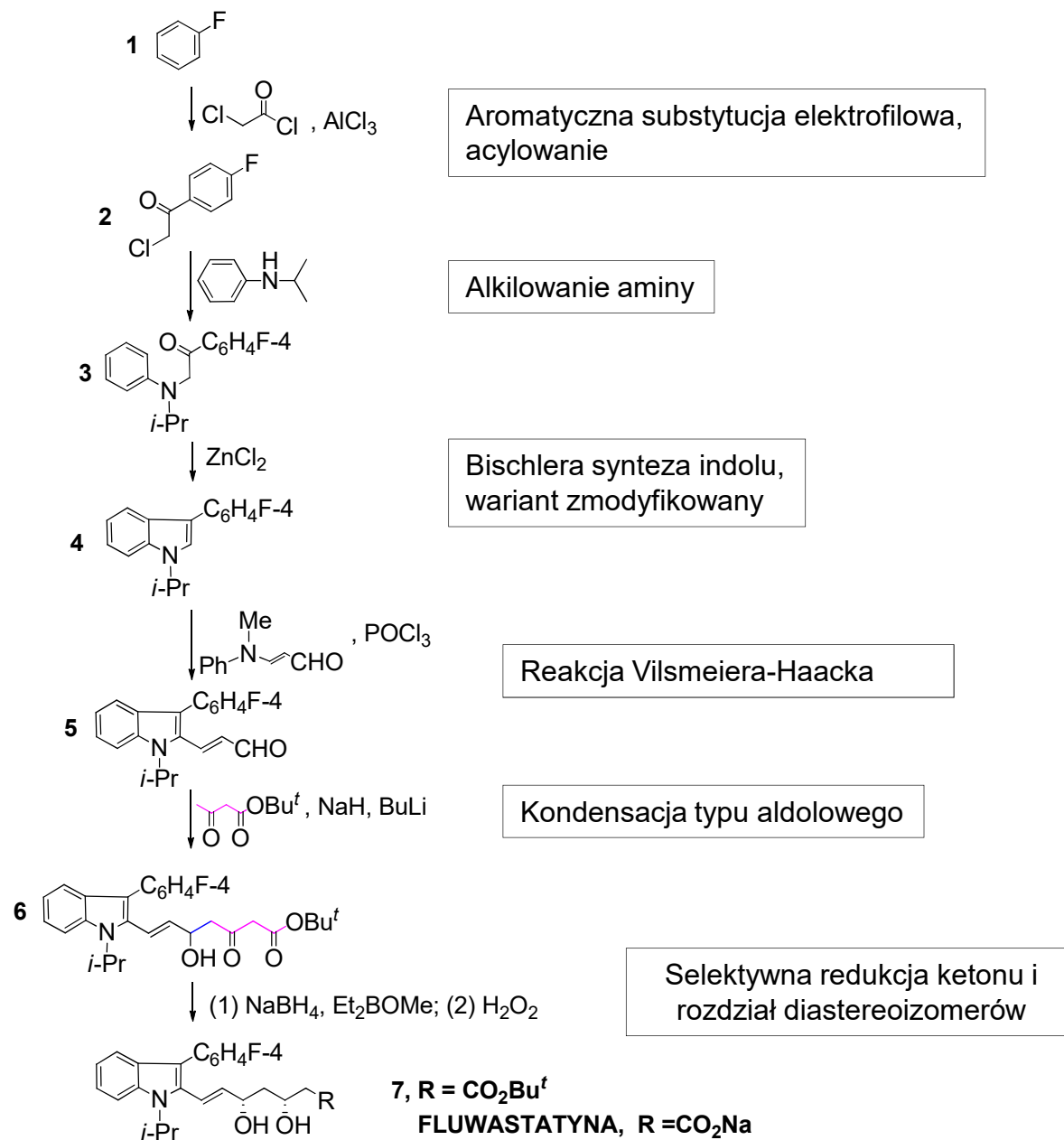
Produkt

12.2.4. Reakcja Bischlera (wariant zmodyfikowany)

Reakcja z dodatkiem ZnCl_2 (5-10 ekw.); w większości przypadków powstają pochodne 3-aryloindolu.

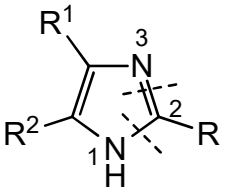
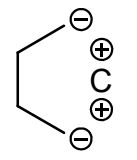
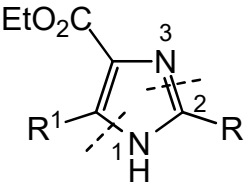
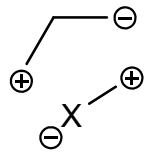
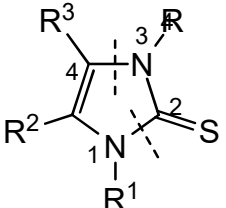
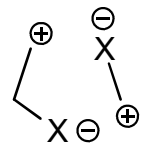


12.2.5. Synteza fluwastatyny



12.3. Pierścienie 5-cioczłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,3

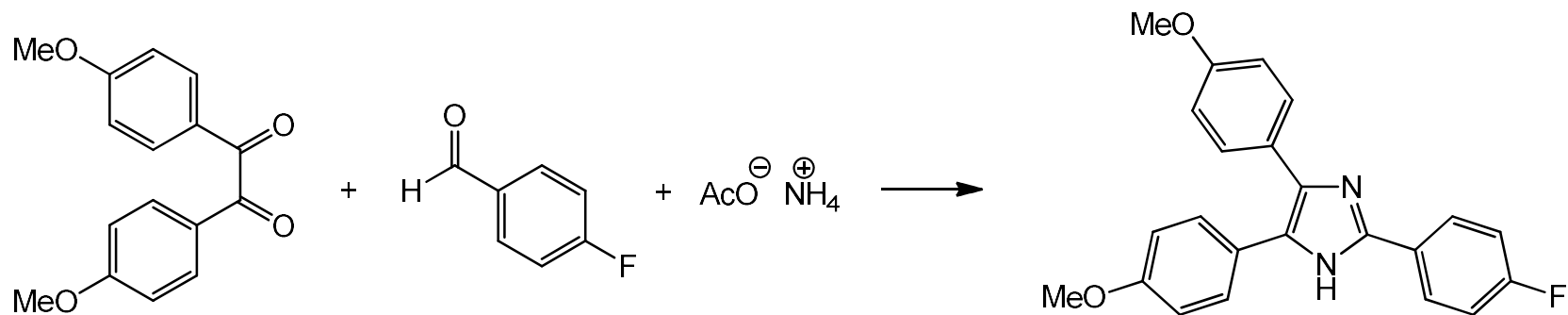
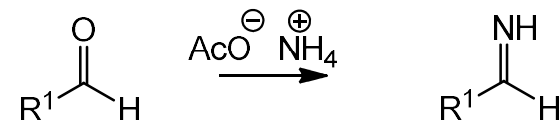
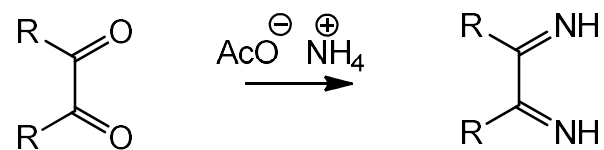
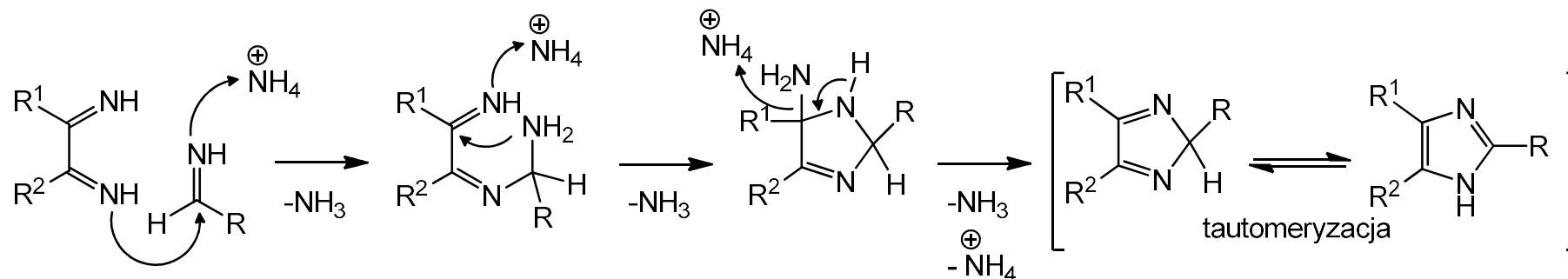
12.3.1. Imidazole

Imidazol	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
	1-2, 2-3	4+1		Debusa-Radziszewskiego
	2-3, 5-1	3+2		Brackeena Tetrahedron Letters, 1994, 35, 1635.
	1-2, 3-4	3+2		Marckwalda

Do domu

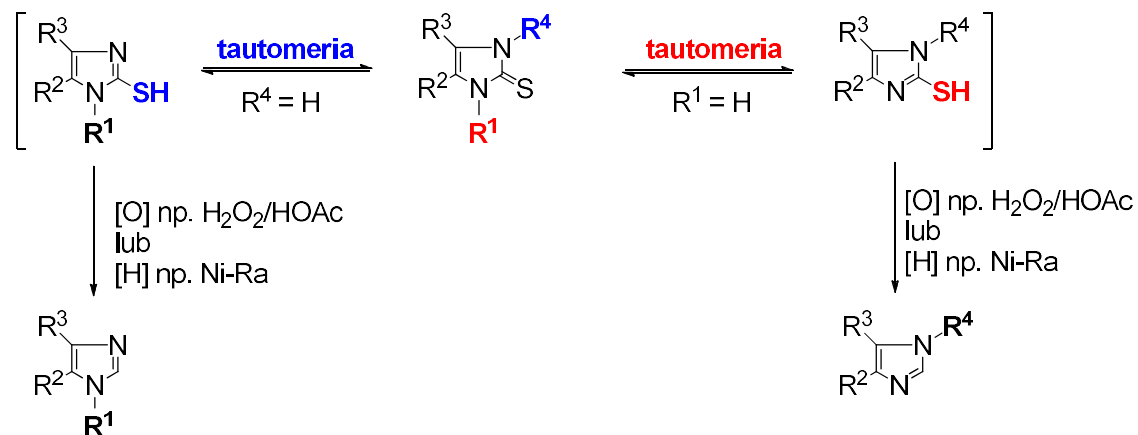
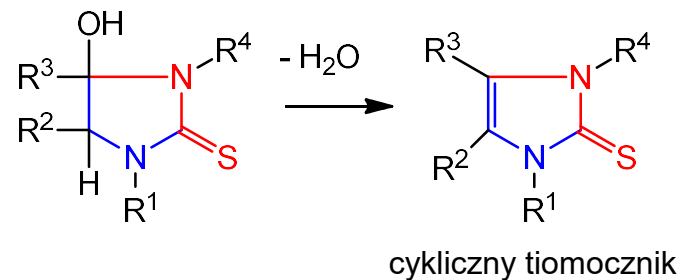
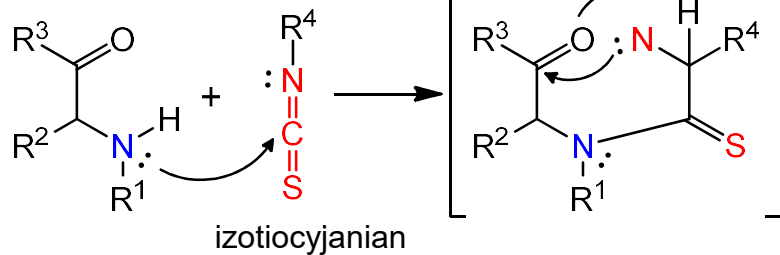
12.3.1.a. Metoda Debusa-Radziszewskiego

Kondensacja 1,2-diketonów (α -ketoladehydów) z aldehydem i NH_3 .

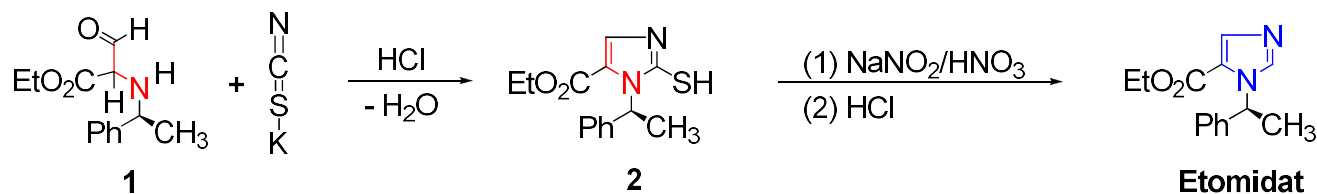


12.3.1.b. Reakcja Marckwalda

α -aminoaldehyd
lub keton



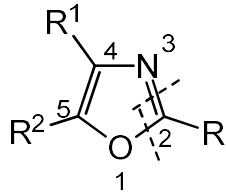
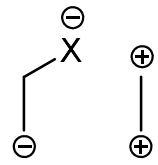
Tetrahedron Lett. 2005, 46, 7315.

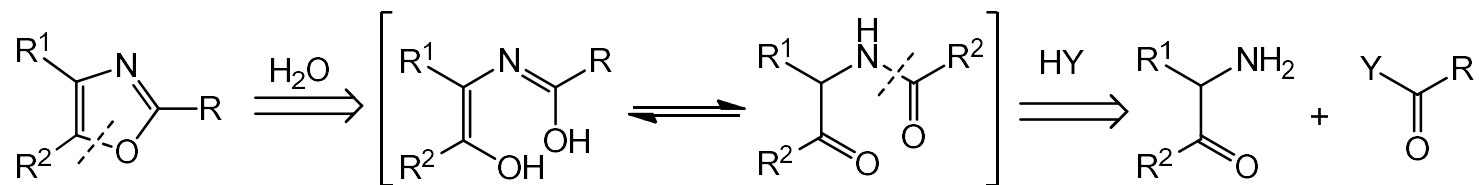


Lek do narkozy niewziewnej

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

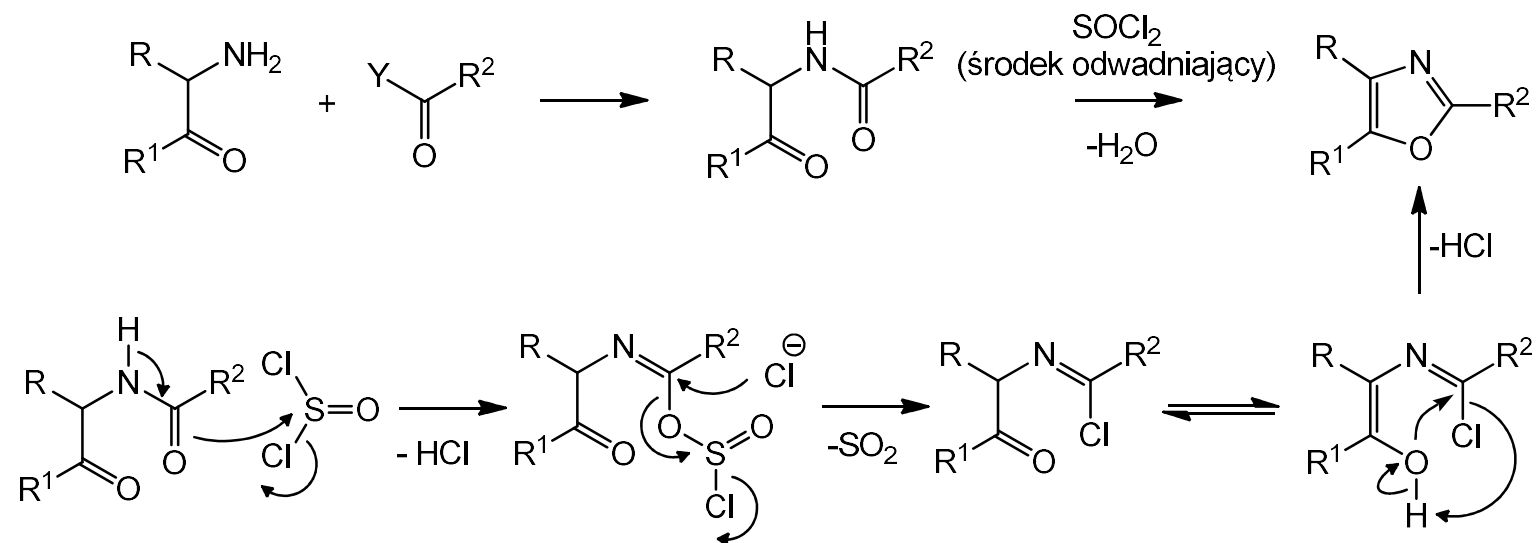
12.3.2. Oksazole

Oksazol	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
	1-2, 2-3	3+2		Robinsona-Gabriela

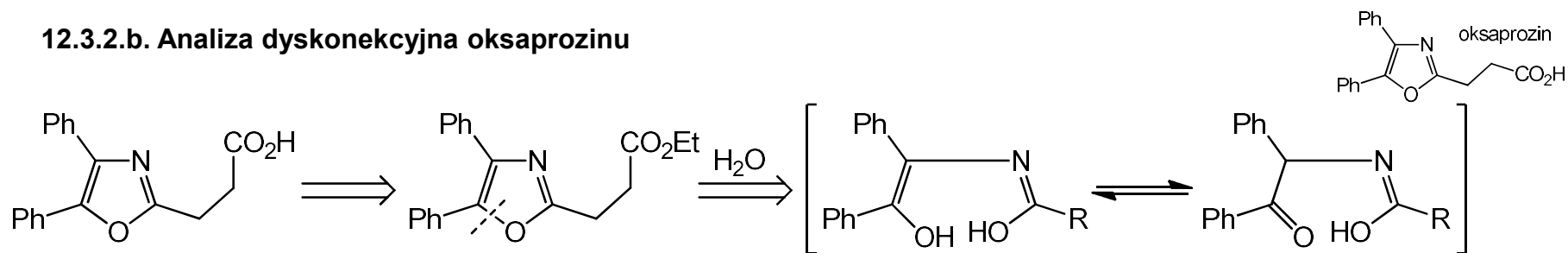


12.3.2.a. Metoda Robinsona-Gabriela

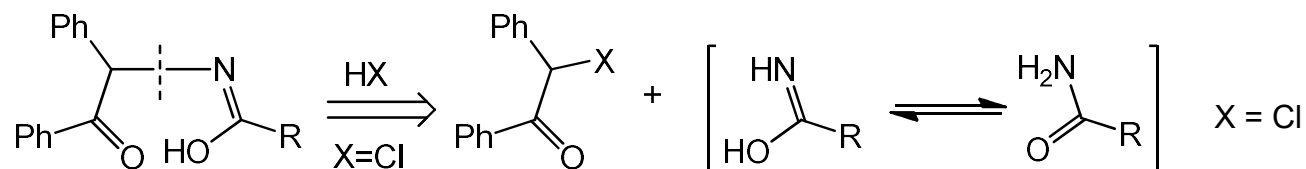
Cyklizacja α -acyloaminoketonów.



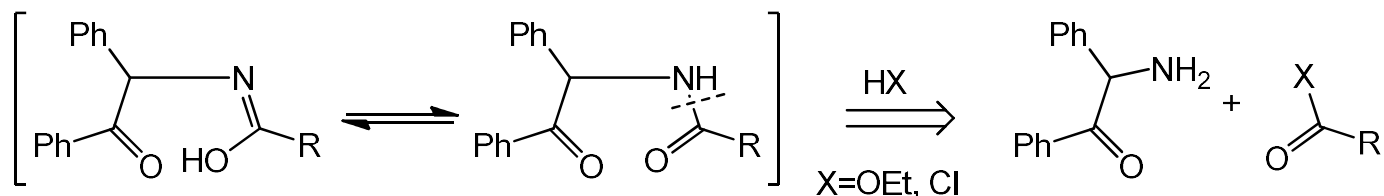
12.3.2.b. Analiza dyskonekcyjna oksaprozinu



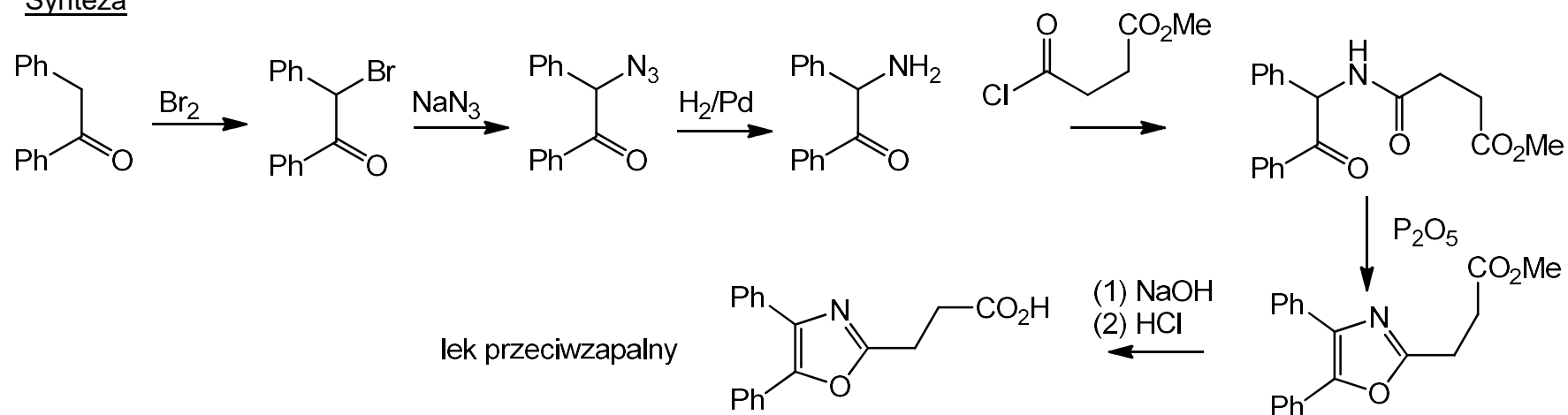
1. Wariant



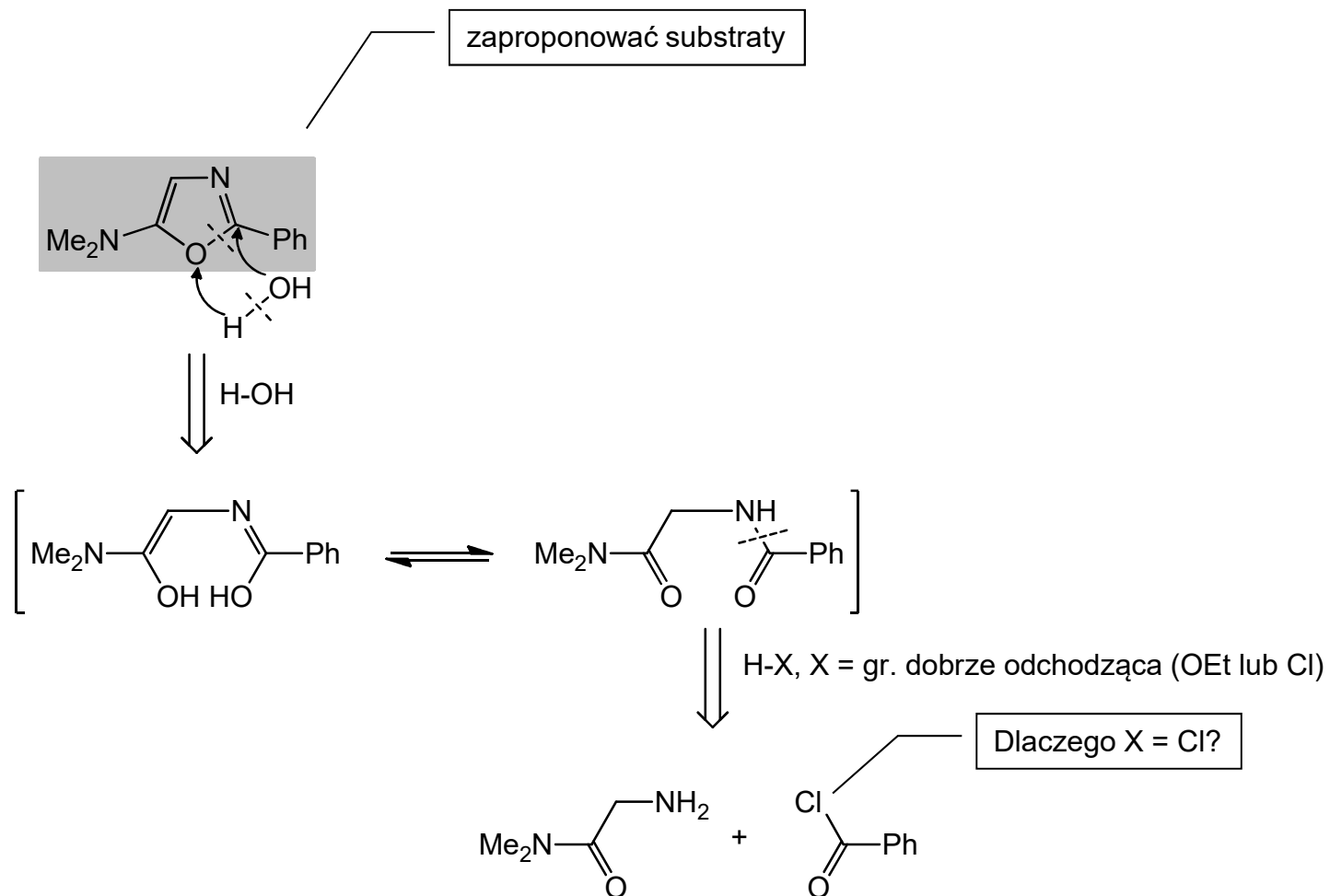
2. Wariant,
korzystniejszy (kiedy X=Cl)



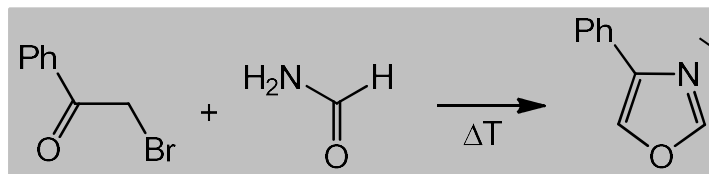
Synteza



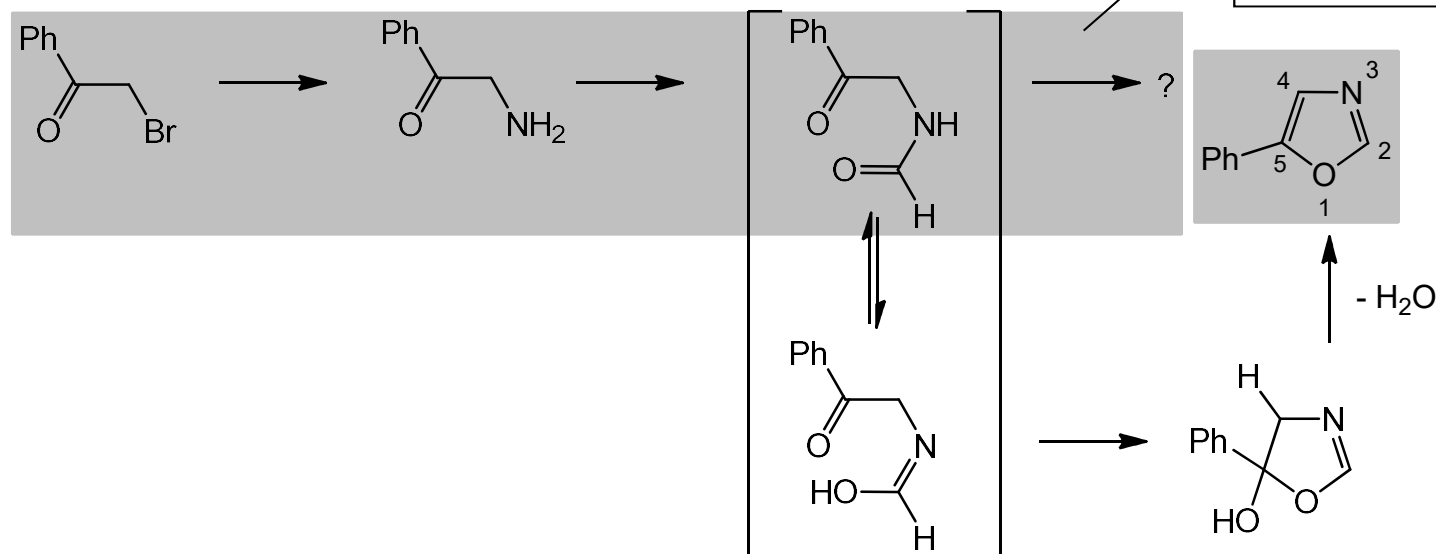
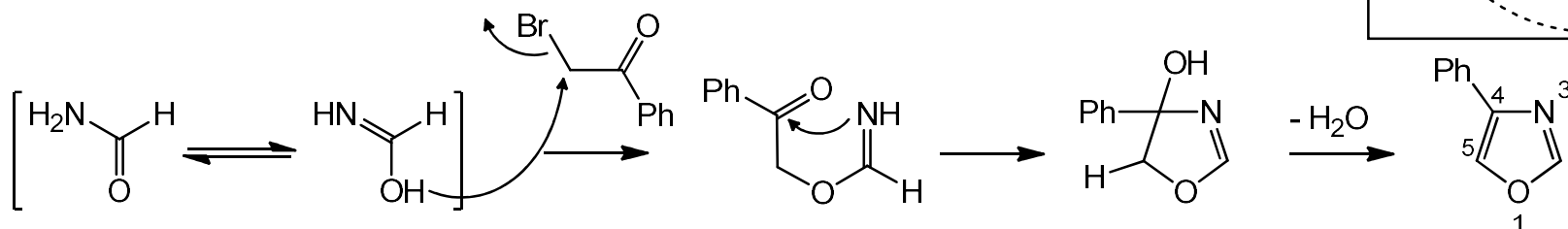
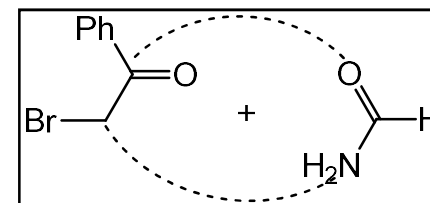
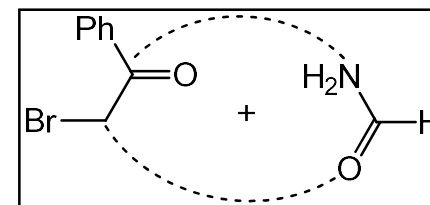
12.3.2.c. Problem nr 1 do rozwiązania



12.3.2.d. Problem nr 2 do rozwiązania

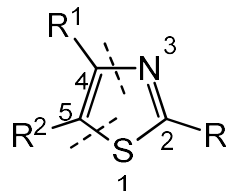
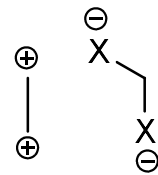


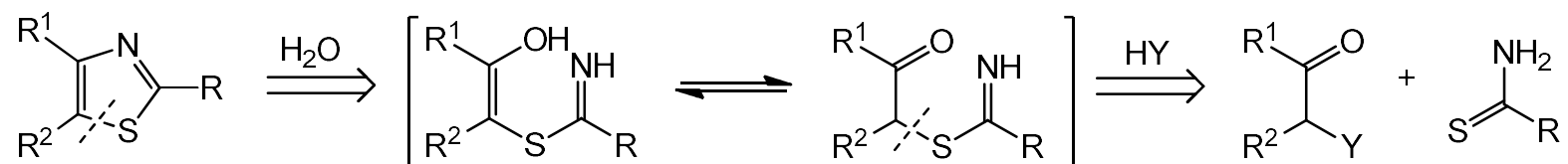
wyjaśnić przebieg reakcji
(synteza Blümlleina-Lewy'ego)



Jaki będzie produkt przekształceń?

12.3.3. Tiazole

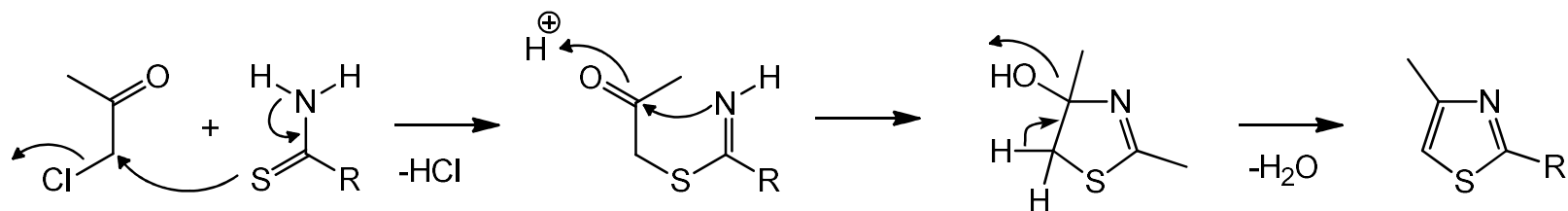
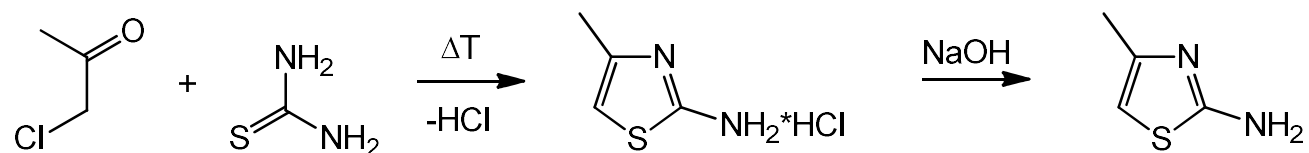
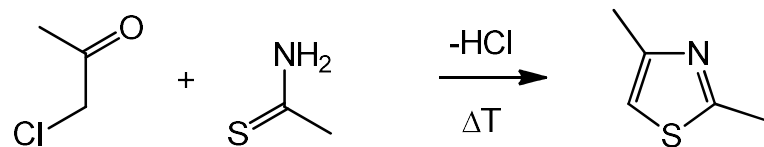
Tiazol	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
	3-4, 5-1	3+2		Robinsona-Gabriela



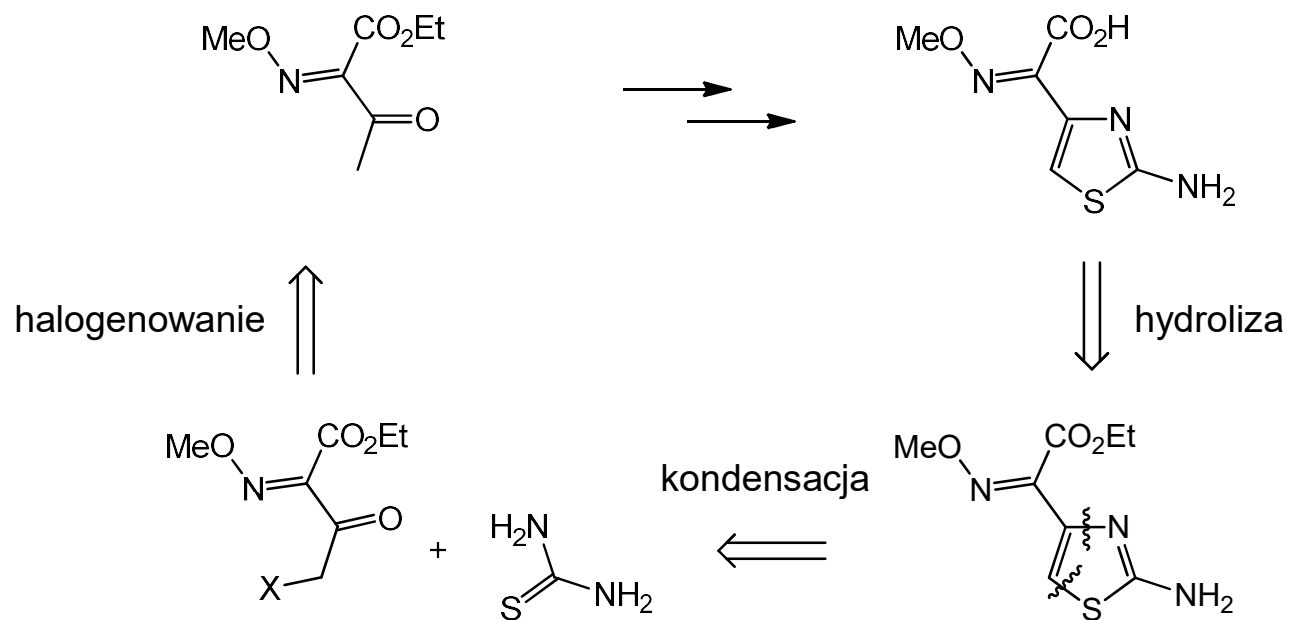
7. godzina

12.3.3.a. Metoda Hantzsch

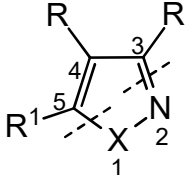
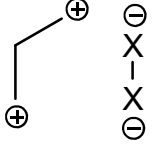
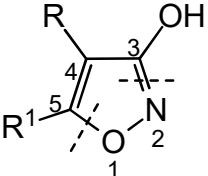
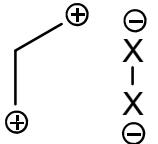
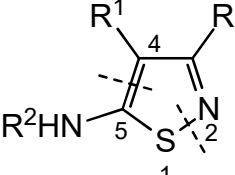
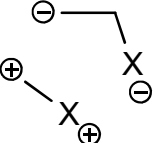
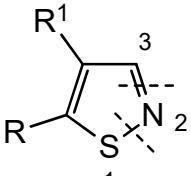
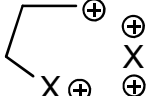
Cyklizacja (chlorometylo)ketonów z tioamidami/tiomocznikami.



12.3.3.b. Problem nr 1 do rozwiązania



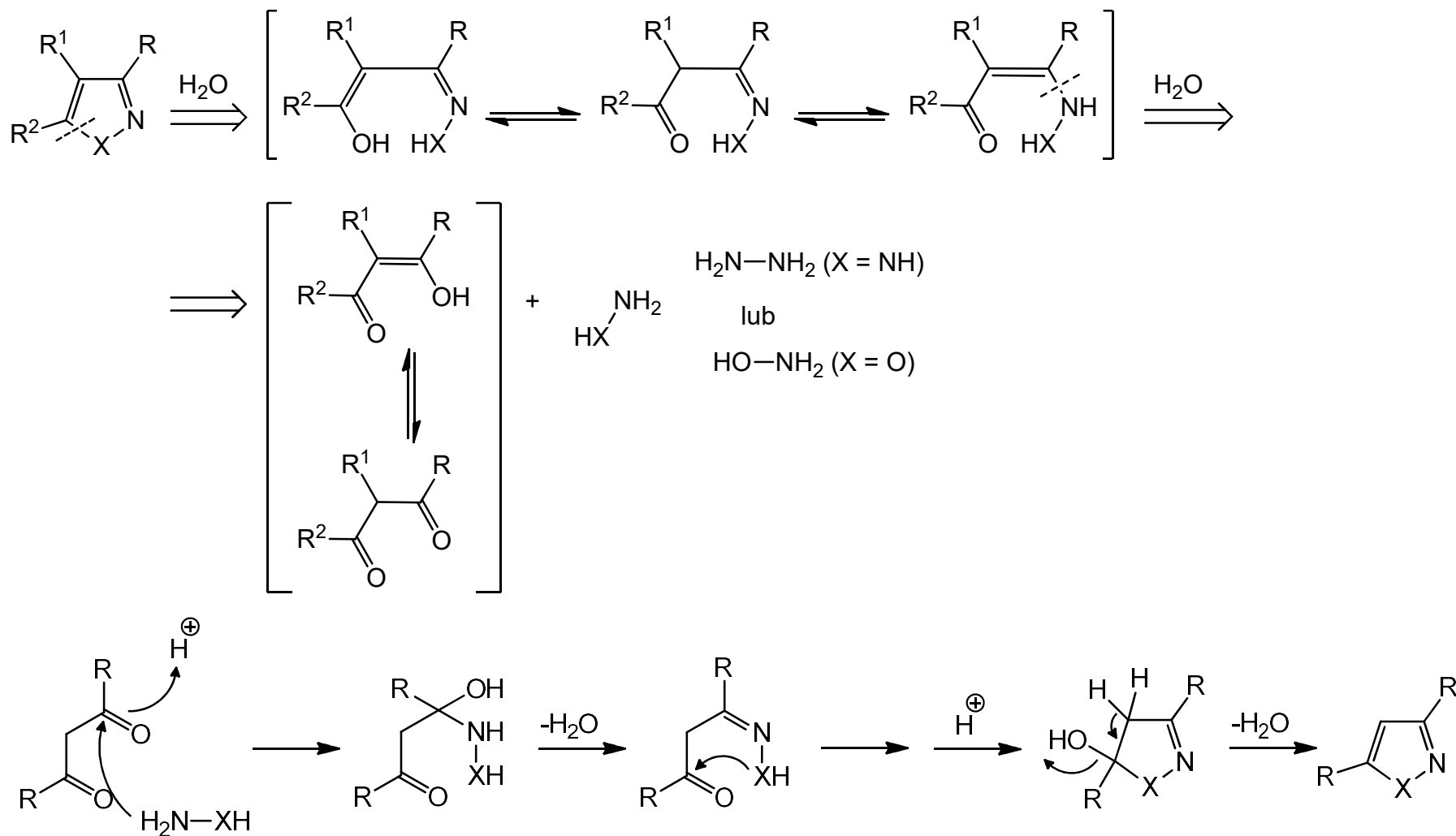
12.4. Pierścienie 5-cioczłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,2

Związek	Dyskonekcja	Strategia	Syntony	Metoda
 X = NH, O	2-3, 5-1	3+2		Knorra
	2-3, 5-1	3+2		Claisena
	1-2, 4-5	3+2		Utlenianie 3-iminotioamidów
	1-2, 2-3	4+1		Cyklokondensacja 3-chloropropenali

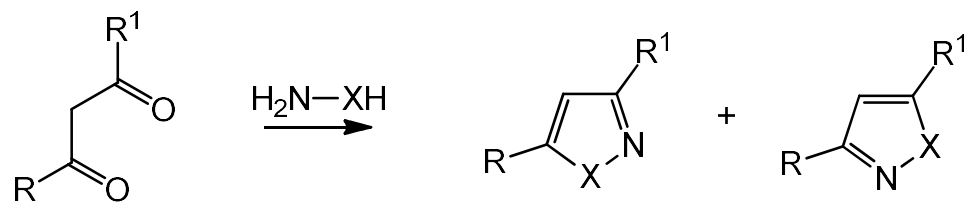
12.4.1. Pirazole i izoksazole

12.4.1.a. Metoda Knorra (pirazole i izoksazole)

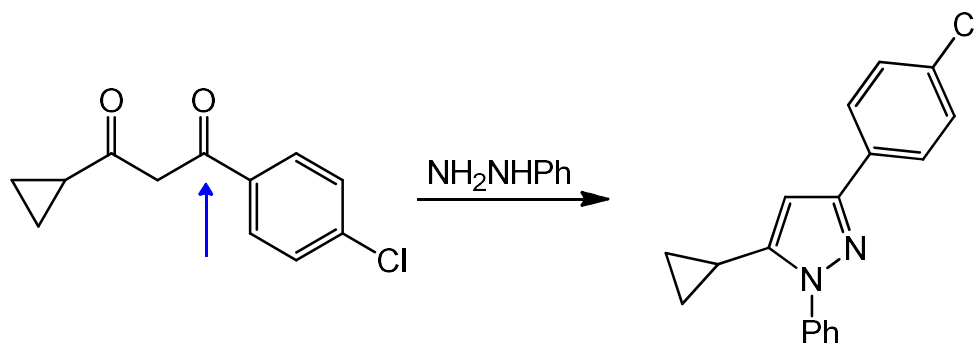
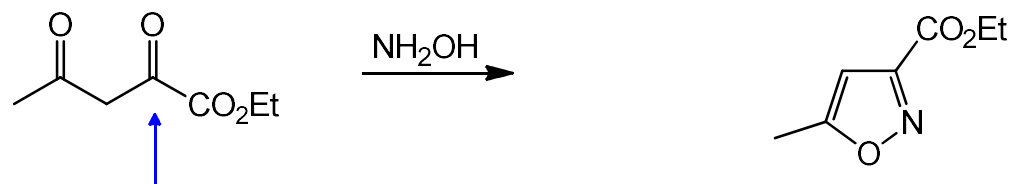
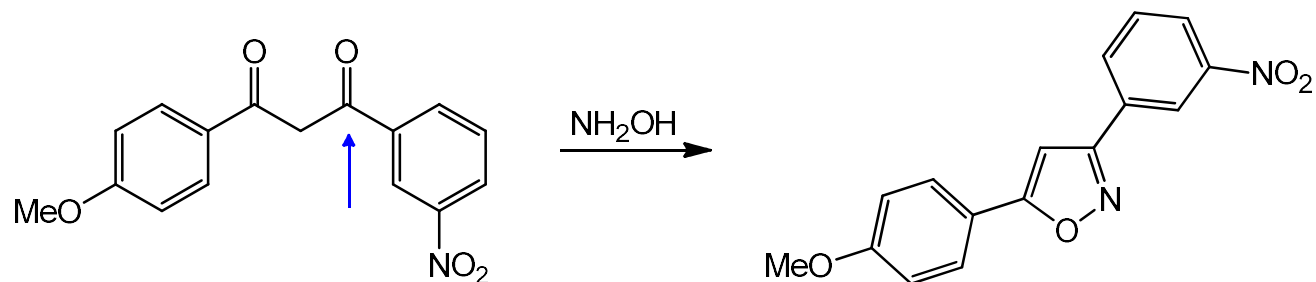
Kondensacja związków 1,3-dicarbonylowych z: hydrazynami, hydrazydami, semikarbazydami i aminoguanidynami. Podstawione hydrazyny dają dwa izomeryczne pirazole.



12.4.1.a1. Przykłady

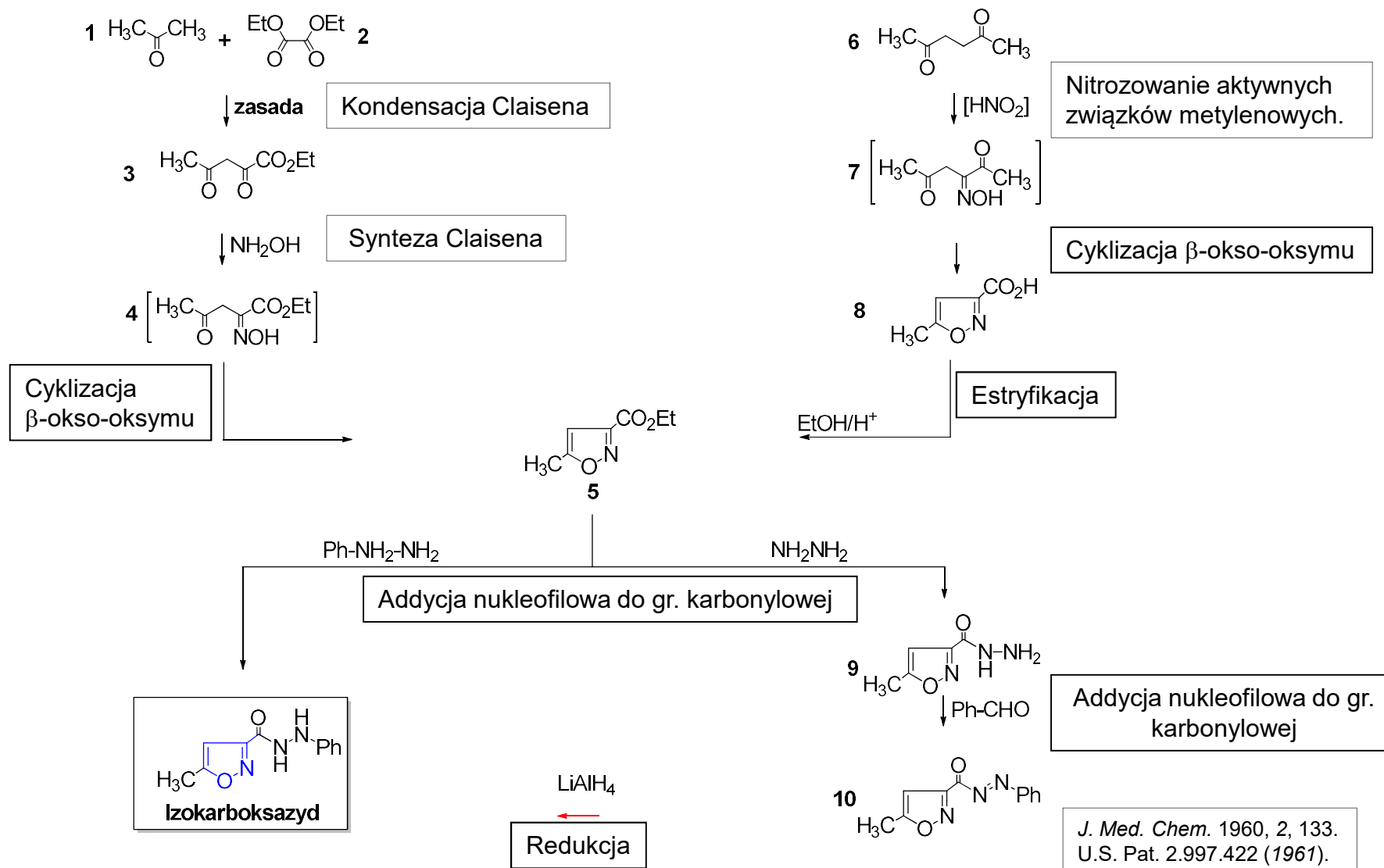


$\text{R} \neq \text{R}^1$
 $\text{X} = \text{O}$ lub NR^2 (niesymetryczne hydrazyny)



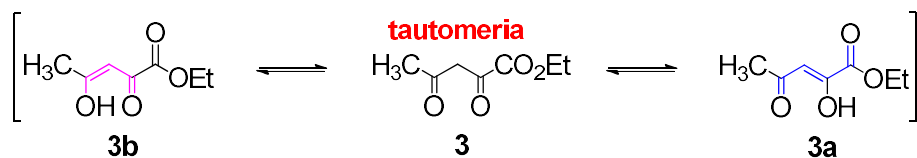
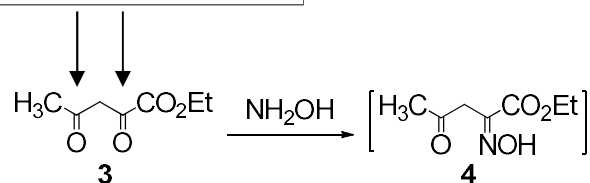
12.4.1.a2. Synteza izokarboksazydu

Lek przeciwdepresyjny, stosowany w depresji opornej na leczenie.

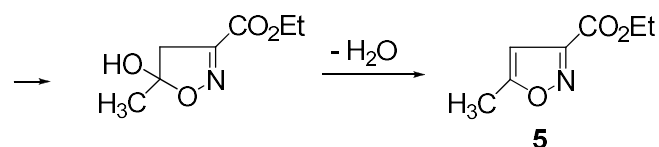
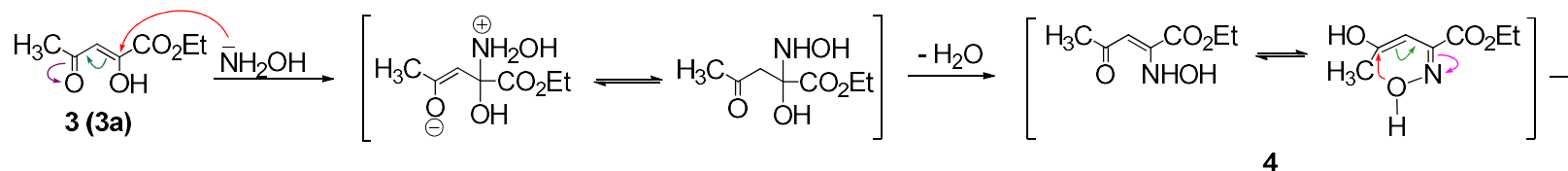


12.4.1.a3. Synteza izokarboksazydu, przebieg syntezy Knorra

Potencjalne centra reakcji

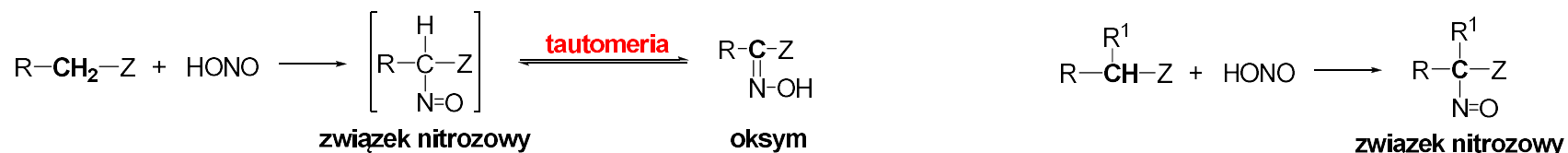


Trwalszy tautomer, sprzężenie rozproszone na większą liczbę atomów węgla.



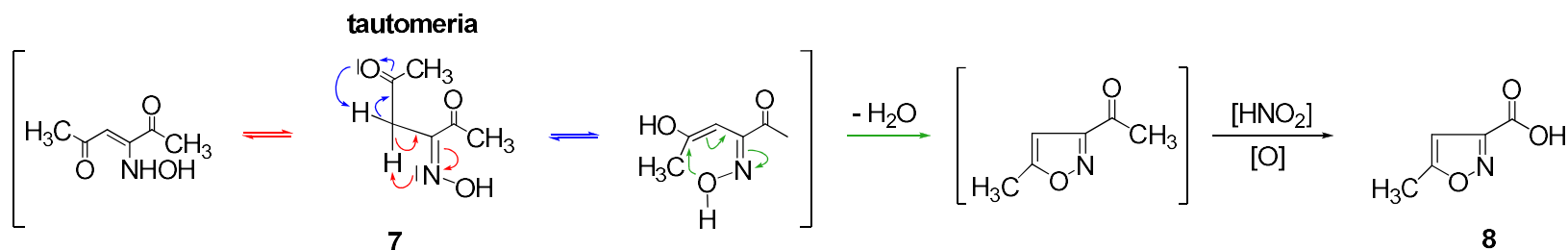
Eicher, T.; Hauptmann, S. „*The chemistry of heterocycles*”, Viley-VCH, 2003.

12.4.1.a4. Synteza izokarboksazydu, alternatywa do syntezy Knorra



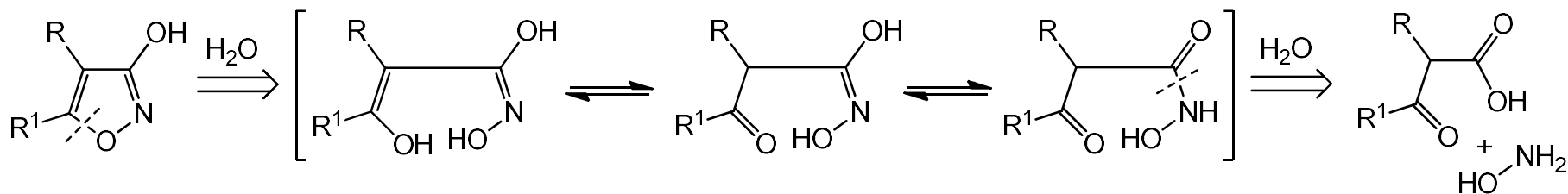
Z = COOR, CHO, COR, CONR₂, COO⁻, CN, NO₂, SOR, SO₂R, SO₂OR, SO₂NR₂

Org. React. 1953, 7, 327.

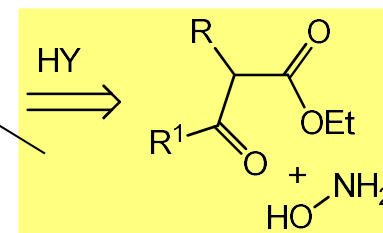


12.4.1.b. Metoda Claisena (izoksazole)

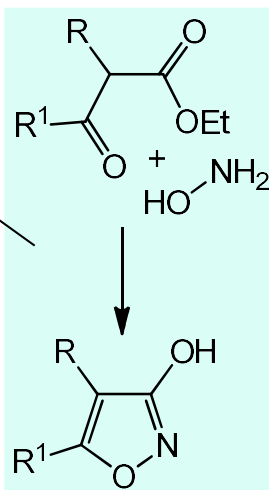
Kondensacja β -ketoestrów z $\text{NH}_2\text{-OH}$



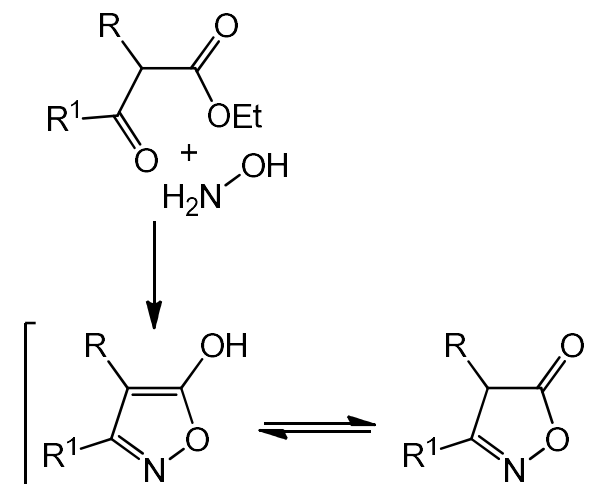
lepszy wybór



kierunek promowany przez
ściśłą kontrolę pH

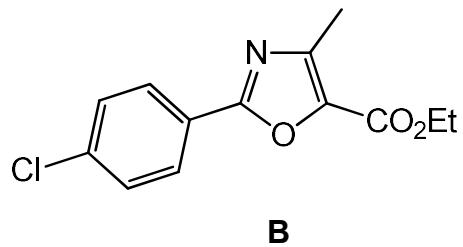
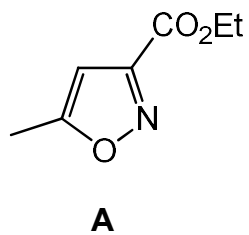


albo



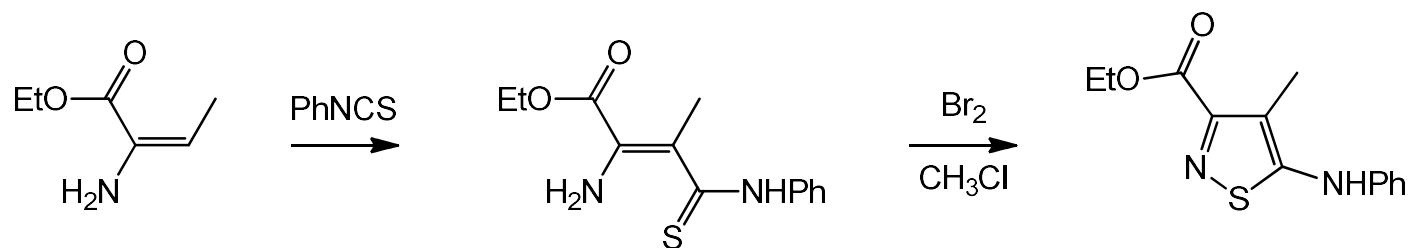
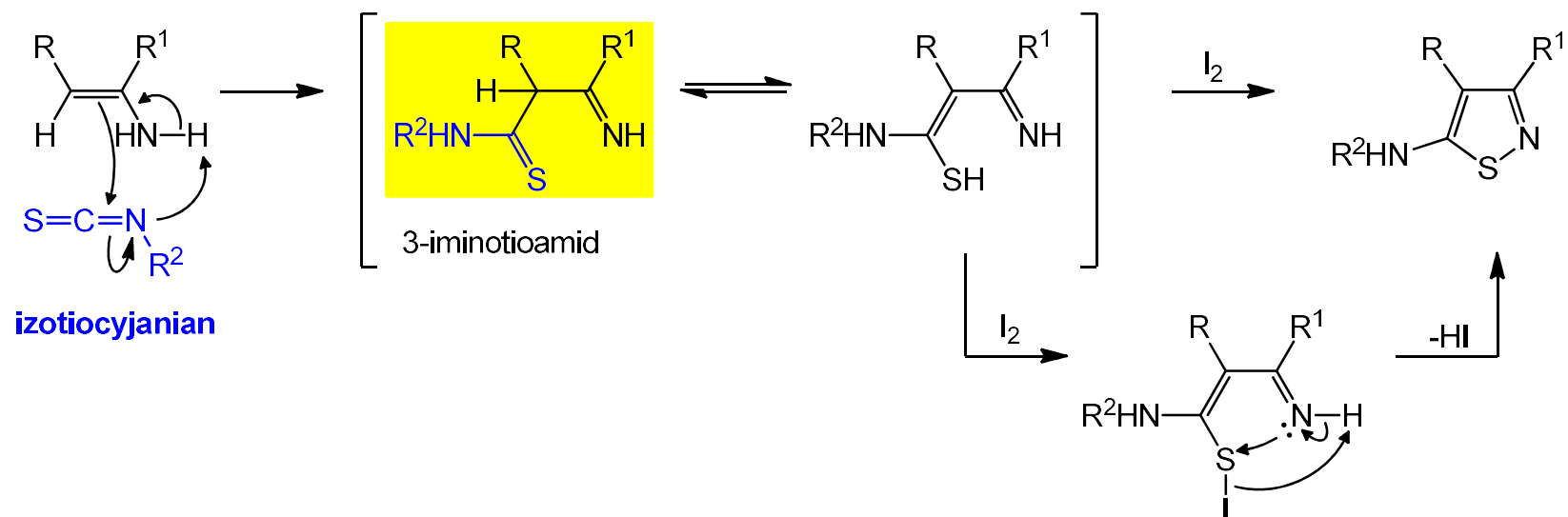
12.4.1.c. Zadanie do domu

Przeprowadź analizę dyskonekcyjną poniższych związków. Rozważ różne dyskonekcje i uzasadnij ostateczny wybór substratów.

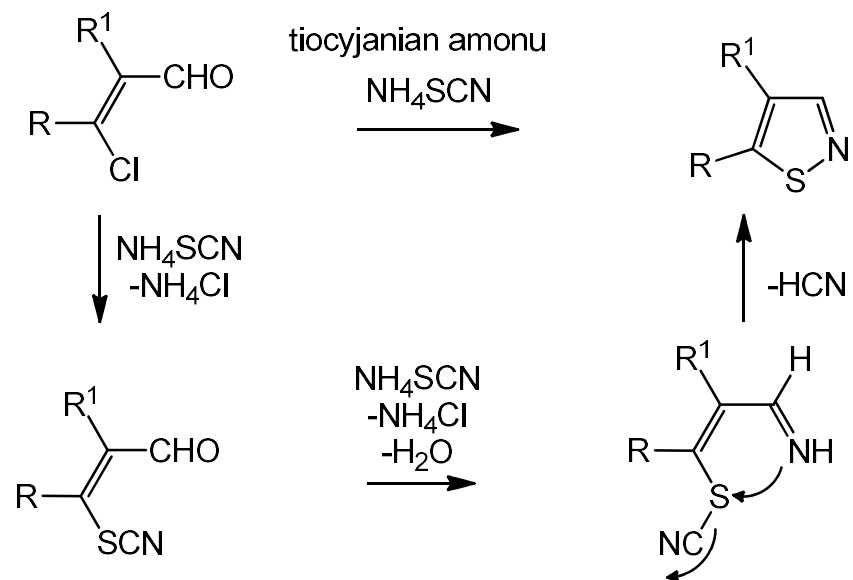


12.4.2. Izotiazole

12.4.2.a. Utlenianie 3-iminotioamidów



12.4.2.b. Cyklokondensacja 3-chloropropenali i tiocyjanu amonu

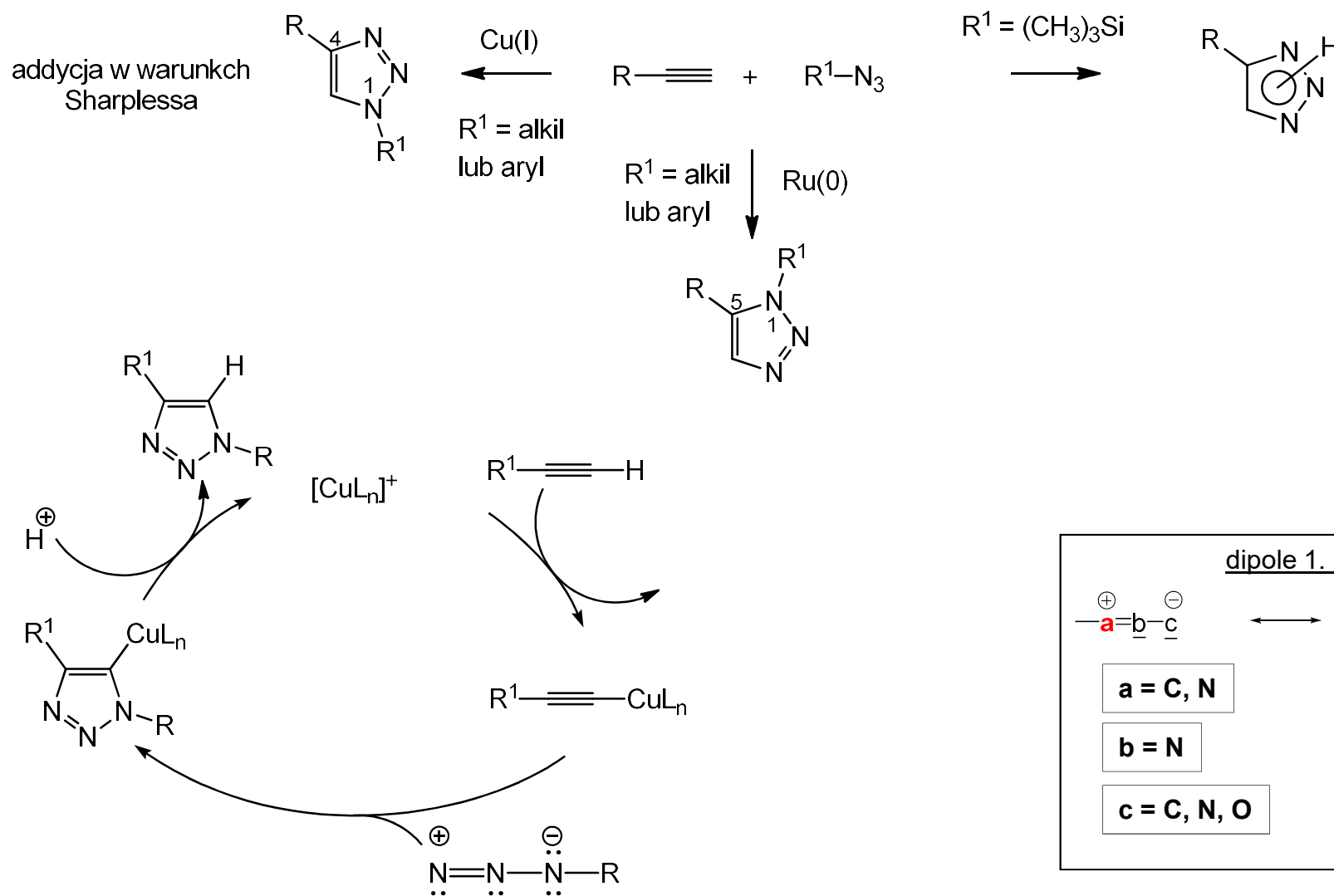


12.5. Pierścienie 5-cioczłonowe z trzema i czterema heteroatomami

Związek					
Dyskonekcja	3-4, 5-1	2-3, 5-1	1-2, 4-5	1-2, 4-5	1-5, 4-5
Strategia	3+2	3+2	3+2		4+1
Syntony					
Metoda	Sharplessa	Einhorna-Brunnera	Ugiego	Passeriniego	

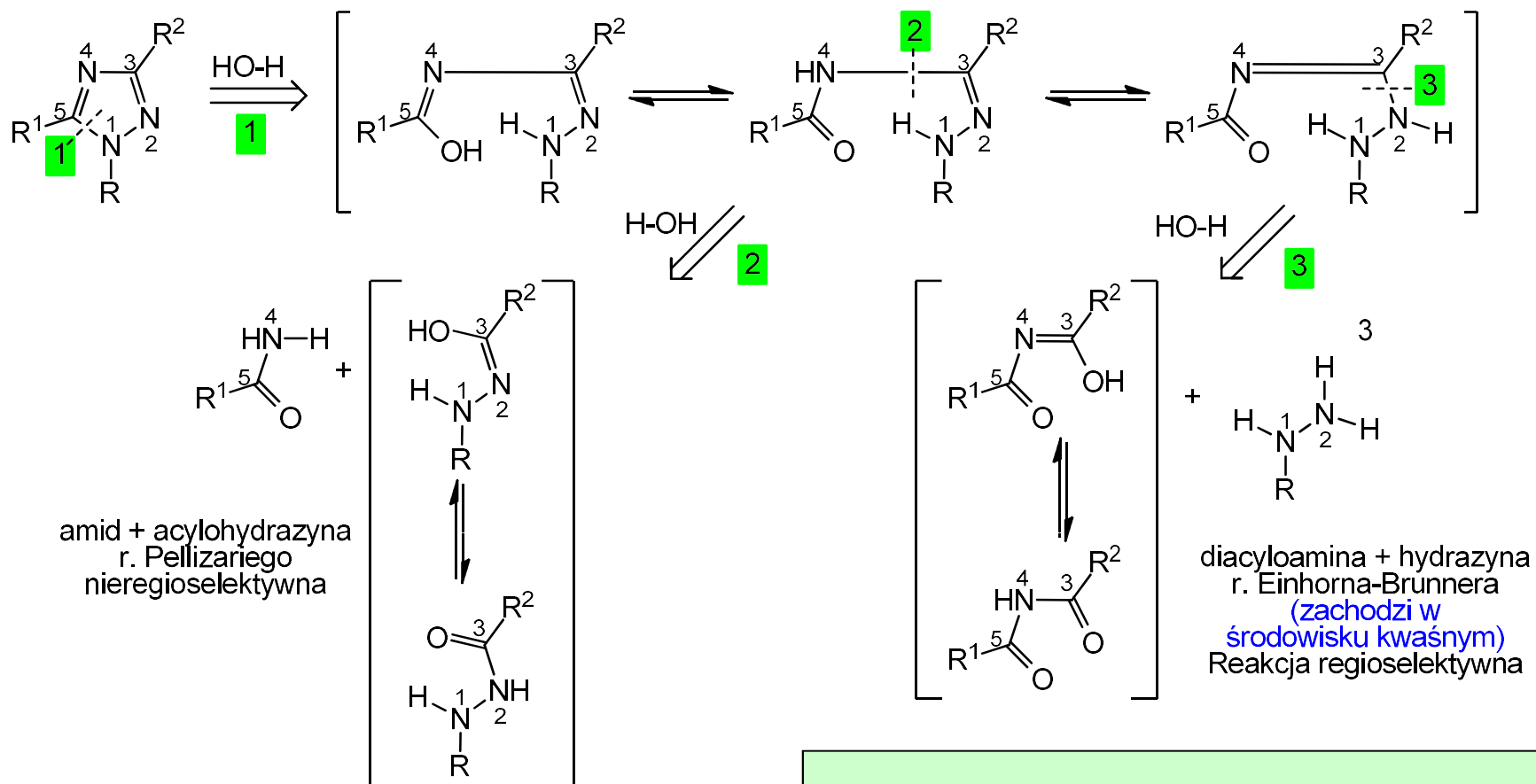
8. godzina

12.5.1. 1,2,3-Triazole, metoda Sharplessa



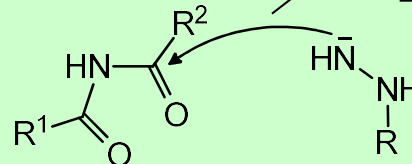
S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188 – 5240.

12.5.2. 1,2,4-Triazole



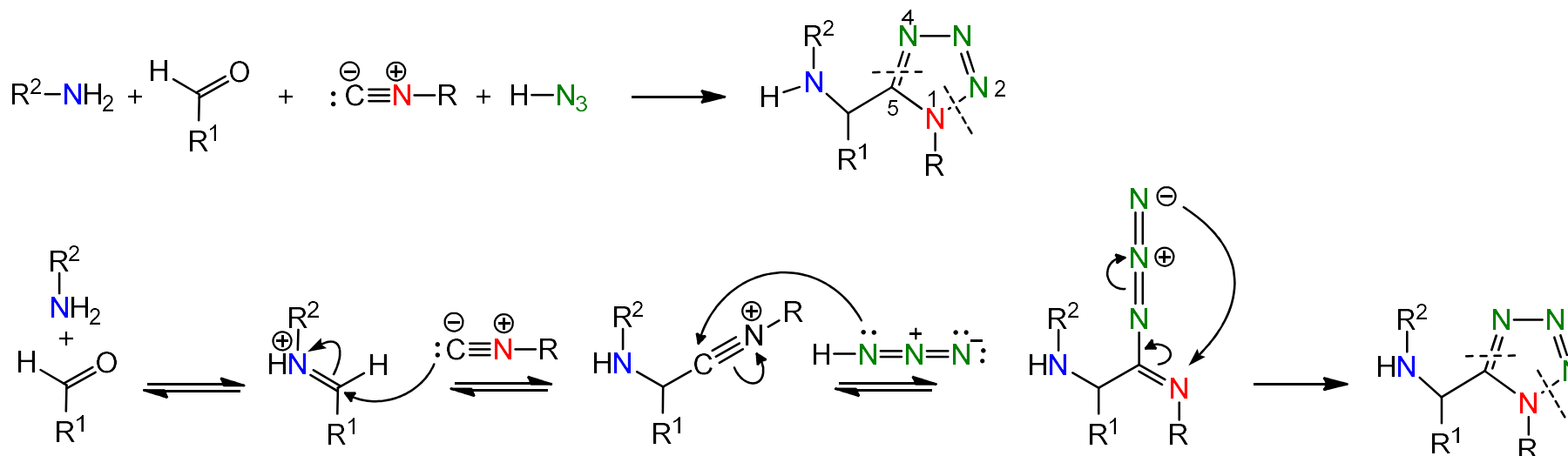
Regioselektywność
r. Einhorna-Brunnera

Do gr. acylowej
od mocniejszego kwasu

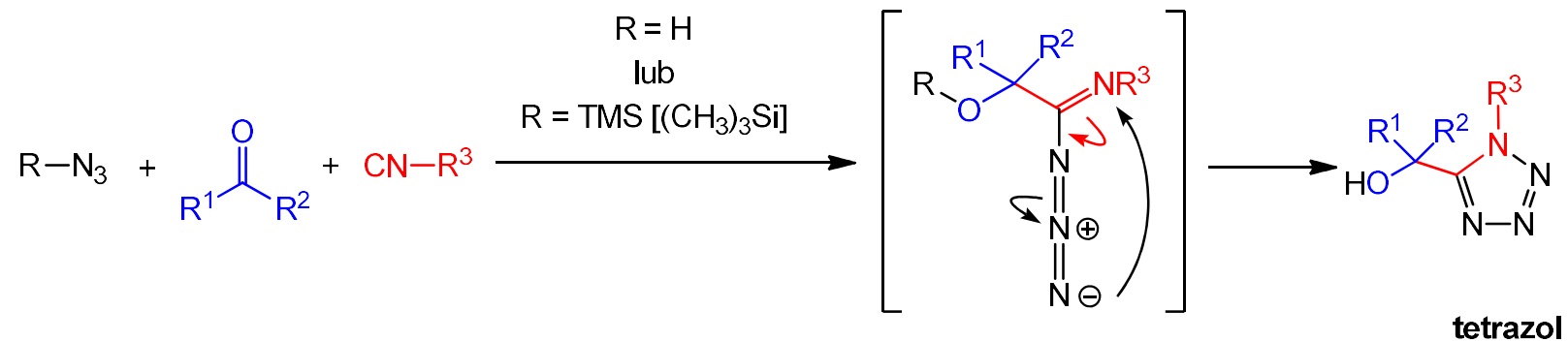


12.5.3. Tetrazole, metoda Ugiego

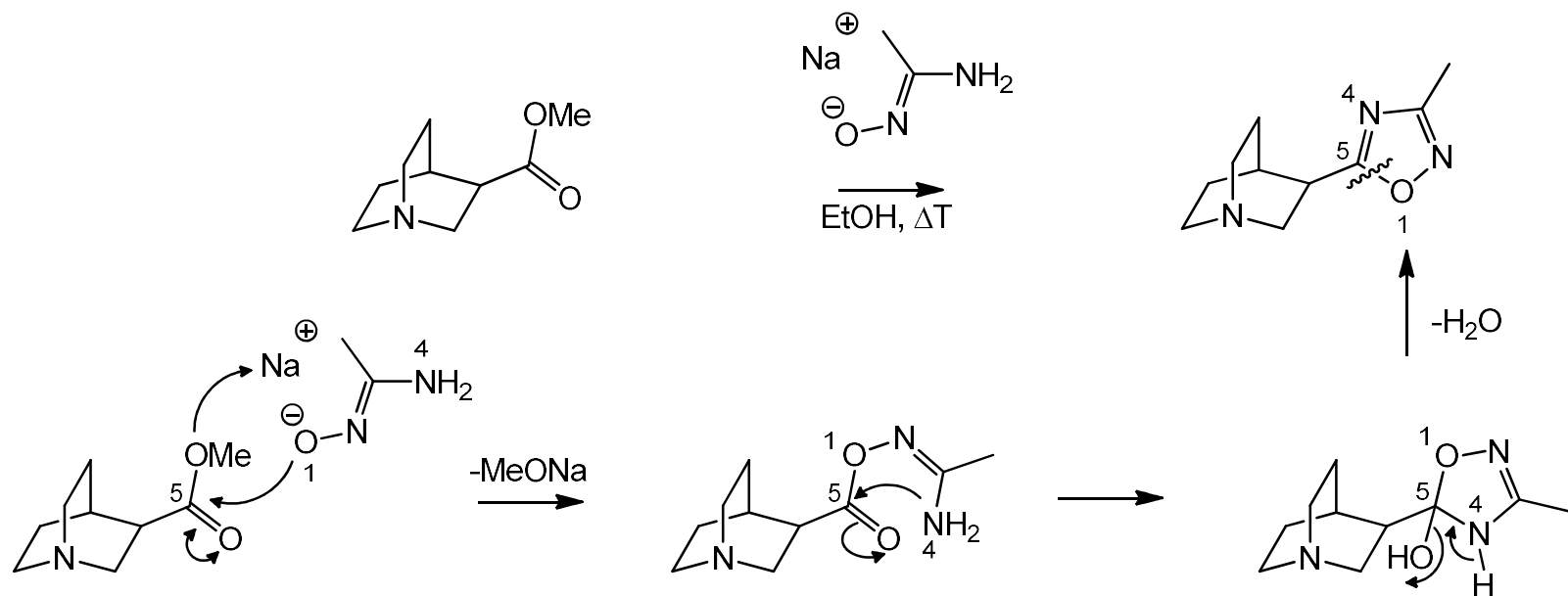
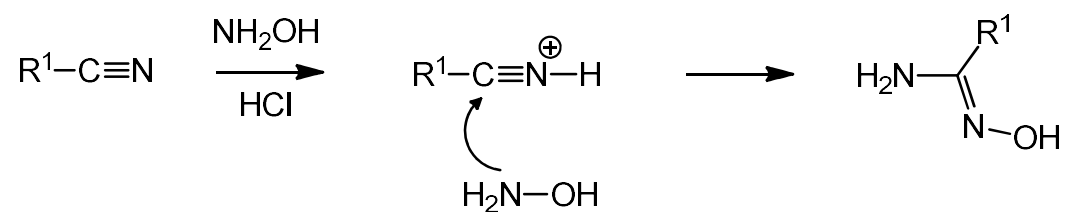
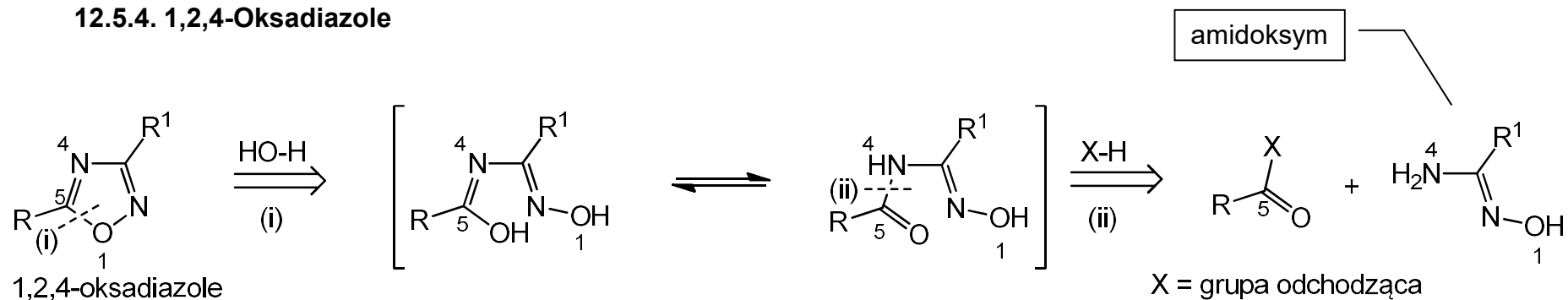
Reakcja czteroskładnikowa



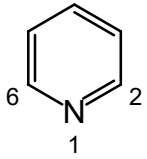
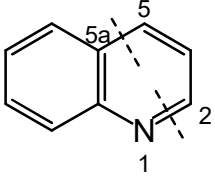
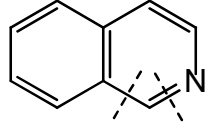
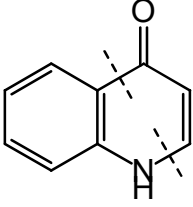
12.5.3. Tetrazole, metoda Passeriniego

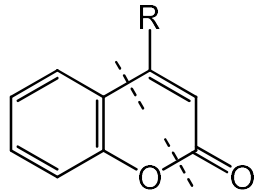
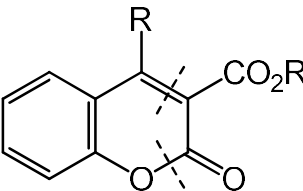
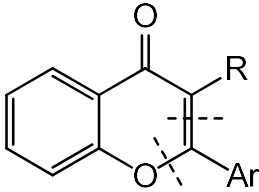


12.5.4. 1,2,4-Oksadiazole



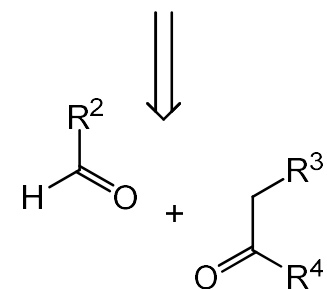
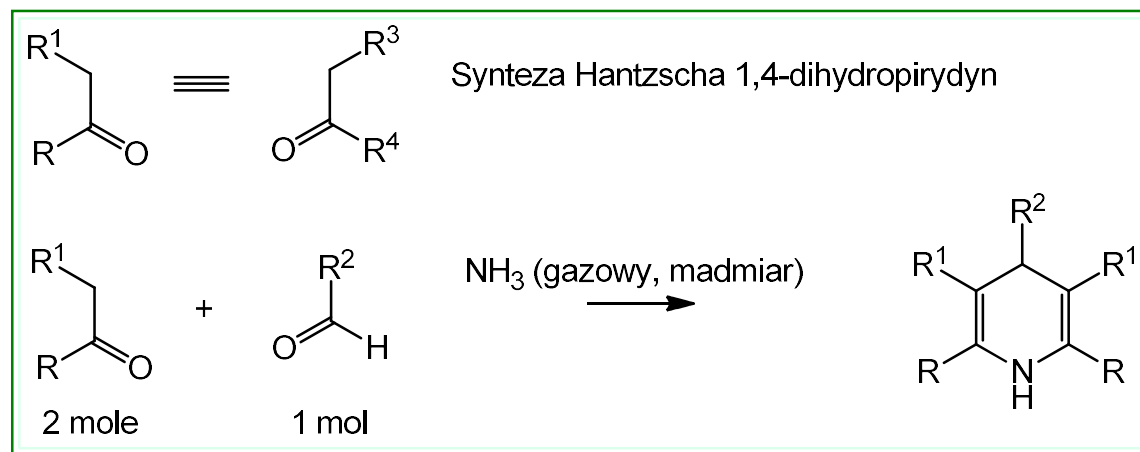
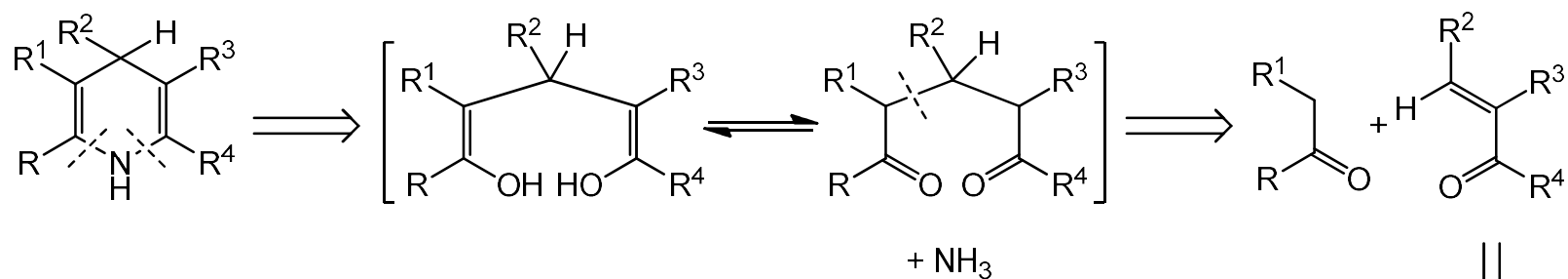
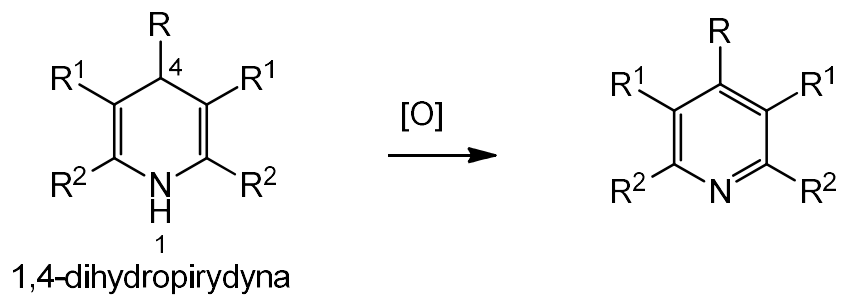
12.6. Pierścienie sześciocznowe z jednym azotem lub tlenem

Związek	Dyskonekcja	Metoda
 1 2 6 pirydyna	1-2, 6-1	ulcenianie 1,4-dihydropirydyn (z syntezy Hantzsch)
 5a 5 1 2 chinolina	1-2, 2-3	Skraupa
 1 8a izochinolina	1-2, 8a-1	Bischlera-Napieralskiego Picteta-Spenglera
 1 2 4a 4-chinolon	1,2, 4-4a	Goulda-Jacobsona

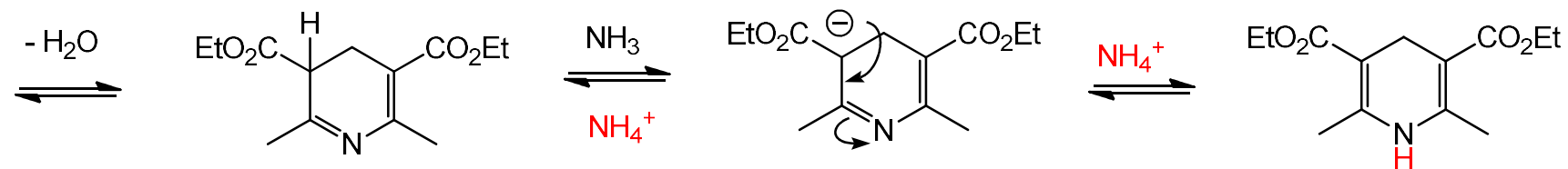
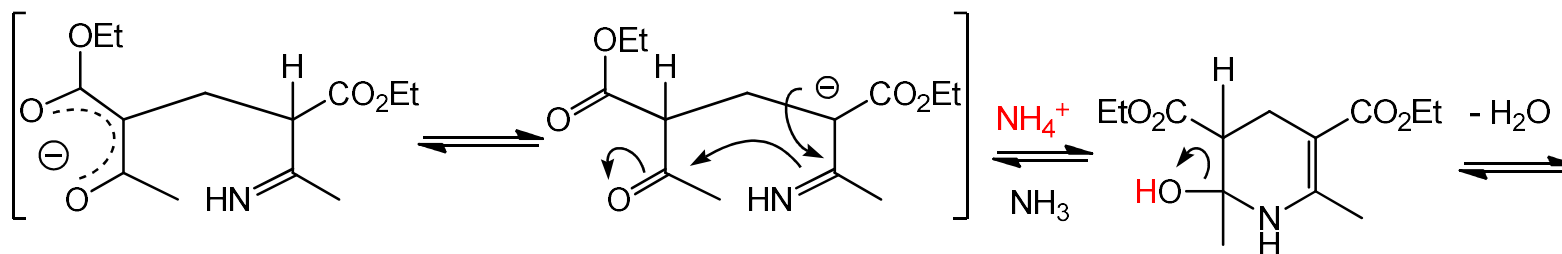
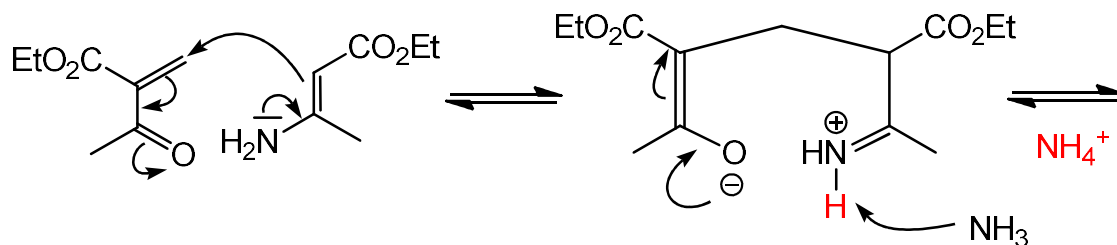
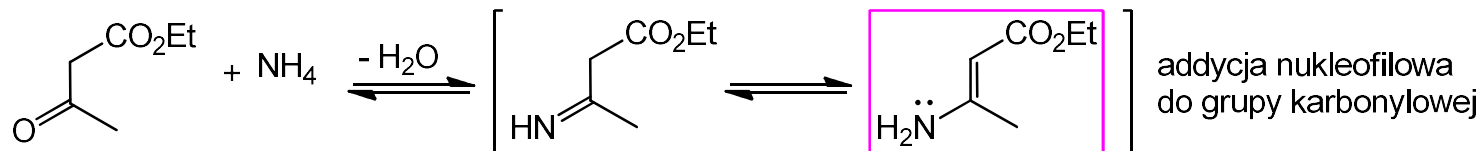
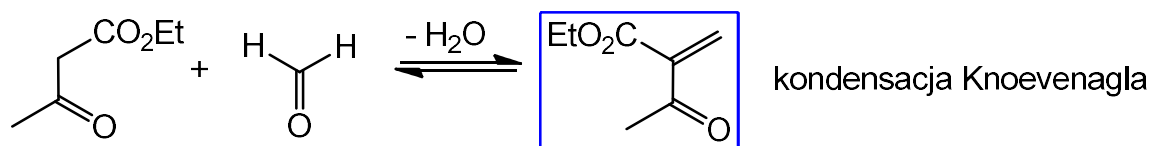
Związek	Dyskonekcja	Metoda
 1 2 4a kumaryny	1-2, 4-4a	reakcja Pechmanna
 1 2 3-4 kumaryny	1-2, 3-4	kondensacja Knoevenagla
 1 2 3 flavony	1-1, 2-3	reakcja Allana-Robinsona

12.6.1. Pirydyny

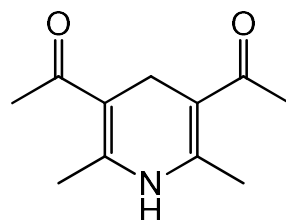
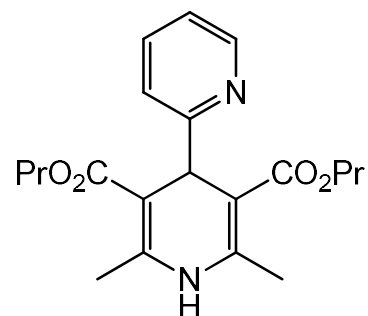
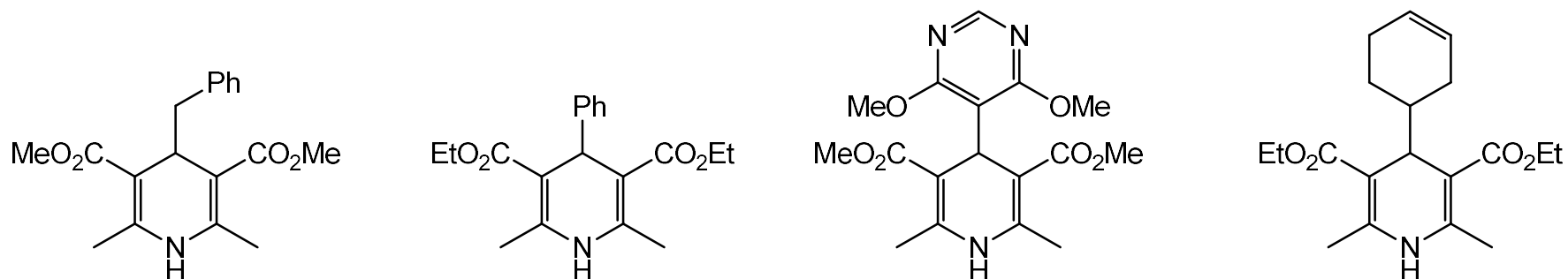
12.6.1.a. Dyskonekcja



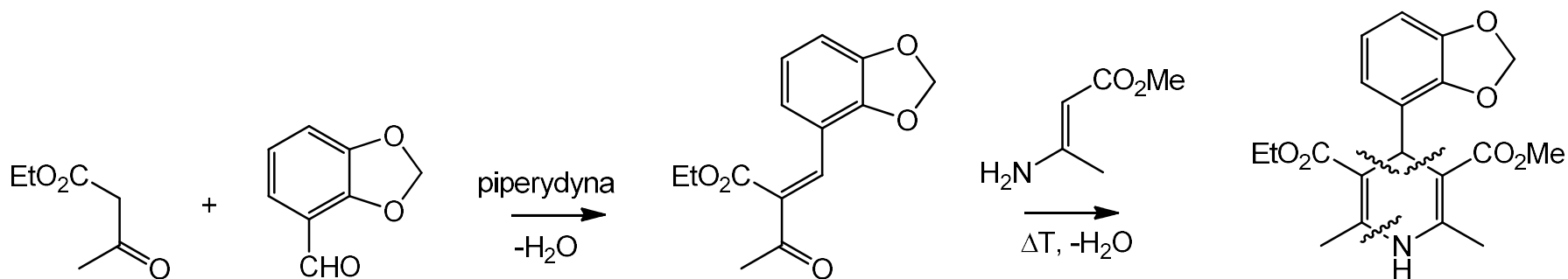
12.6.1.b. Synteza Hantzsch 1,4-dihydropirydyn



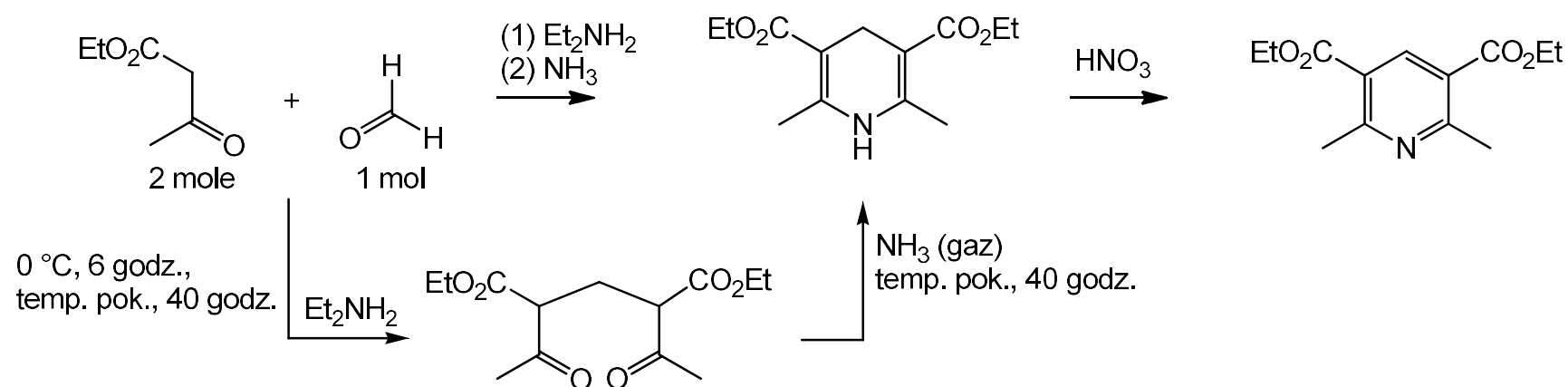
12.6.1.b1. Synteza 1,4-dihydropirydyn, zadanie do domu



Zadanie do domu: zidentyfikować substraty.



12.6.1.b2. Wykorzystanie do syntezy pirydyn, wariant dwuetapowy, zadanie do domu

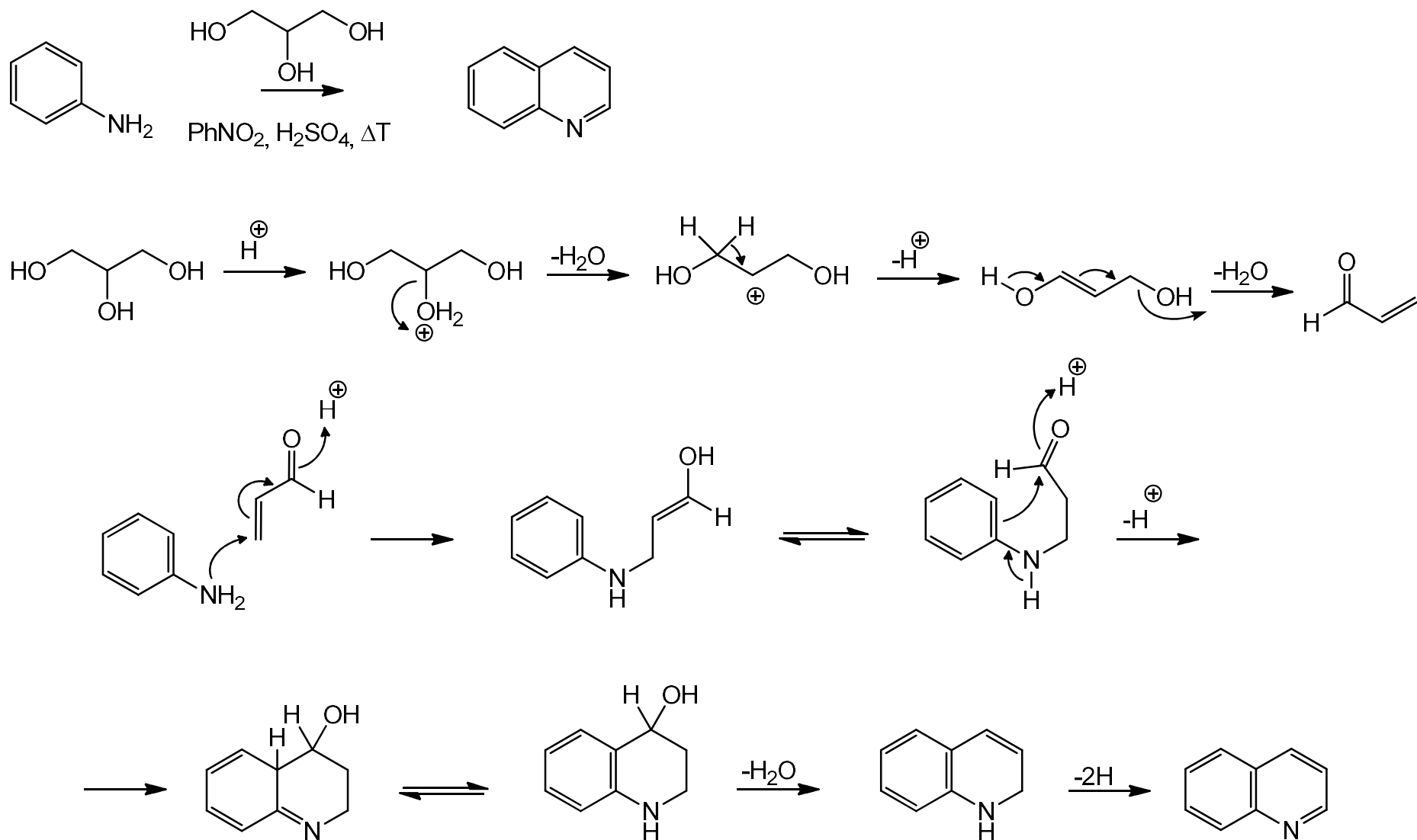


procedura: "Vogel preparatyka organiczna", Wydanie trzecie zmienione, PWN Warszawa 2006, Preparat 8.29, str. 1131.

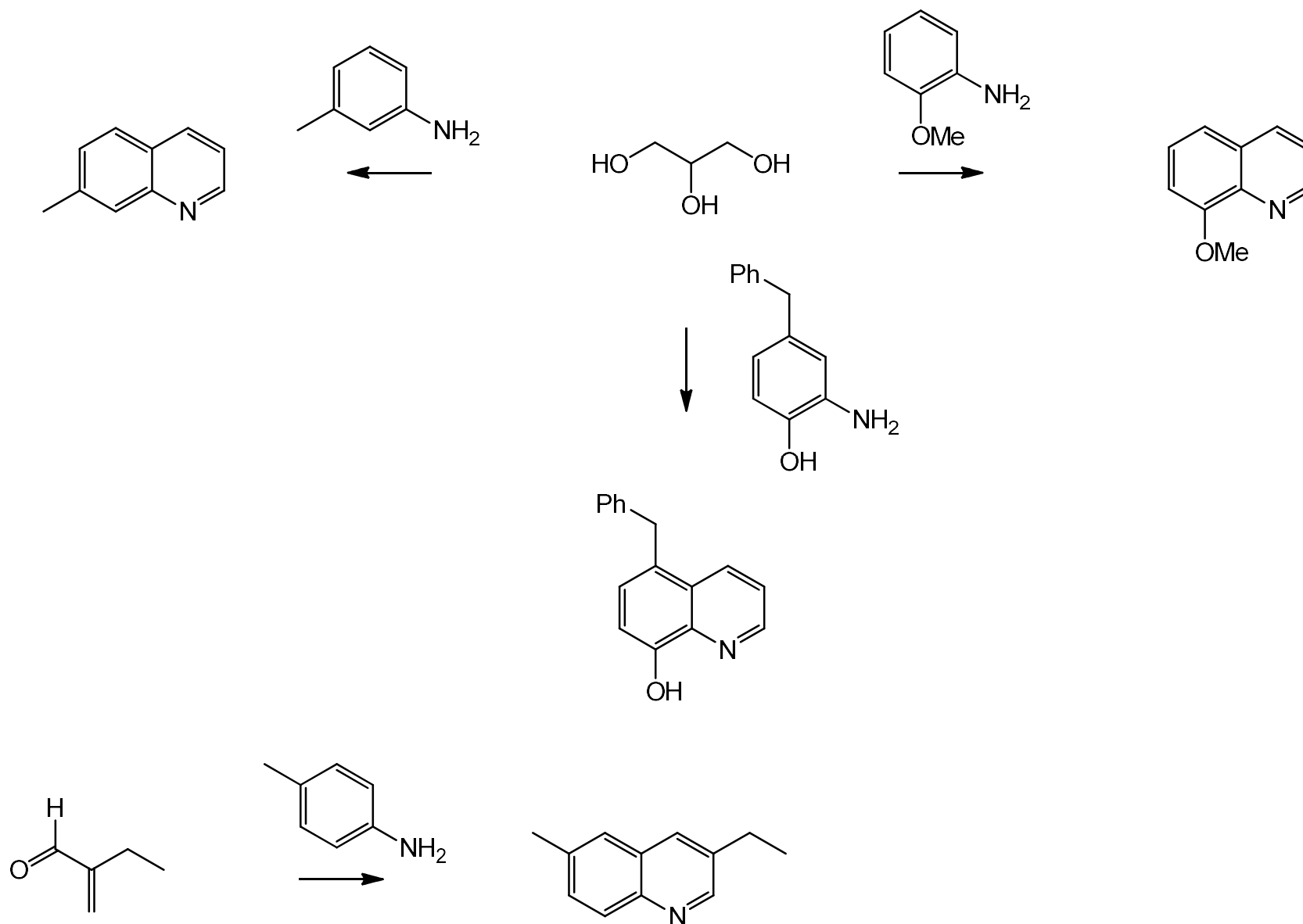
Zadanie do domu: zaproponować przebieg reakcji otrzymywania 1,4-dihydropirydyny.

12.6.2. Chinoliny

12.6.2.a. Synteza Skraupa



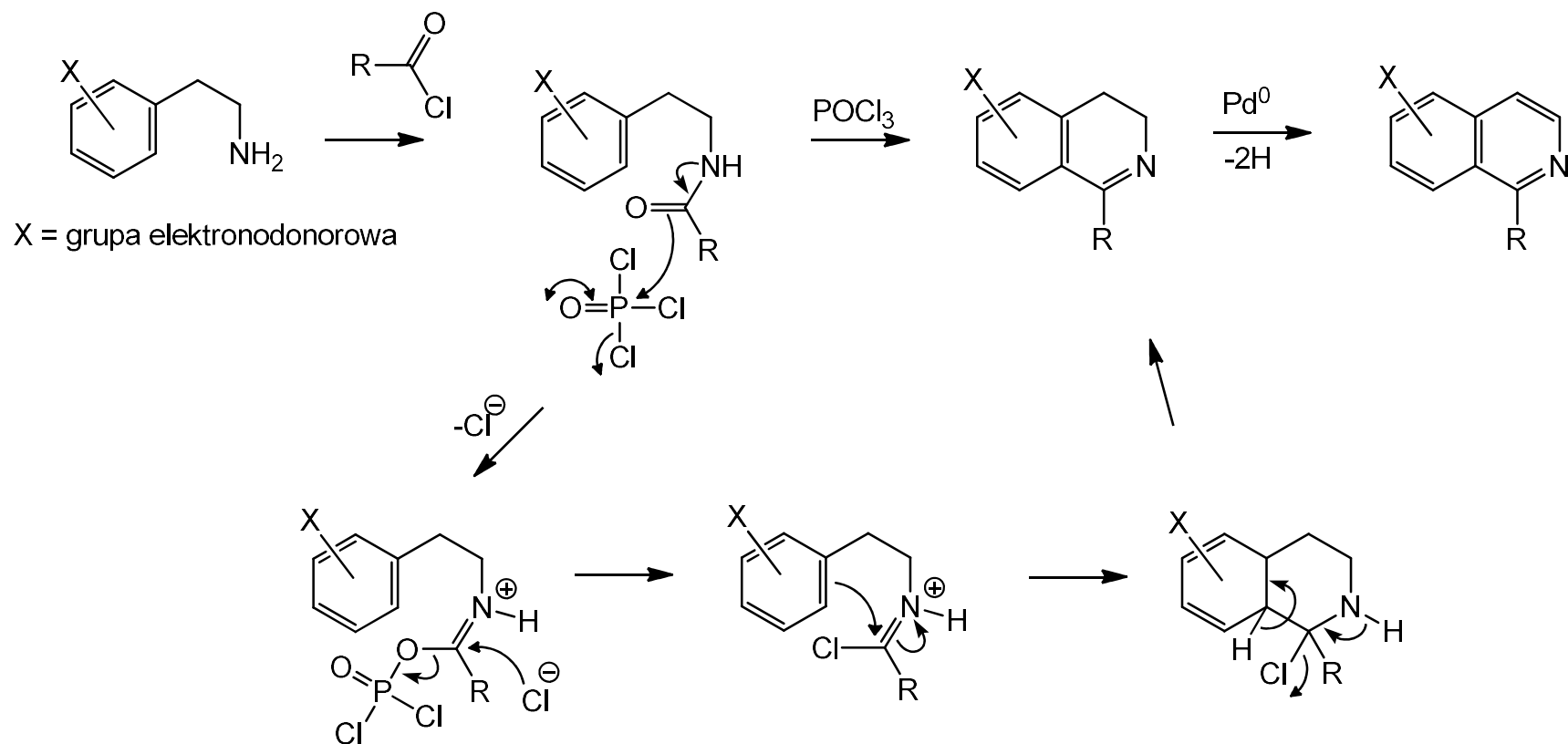
12.6.2.a1. Przykłady



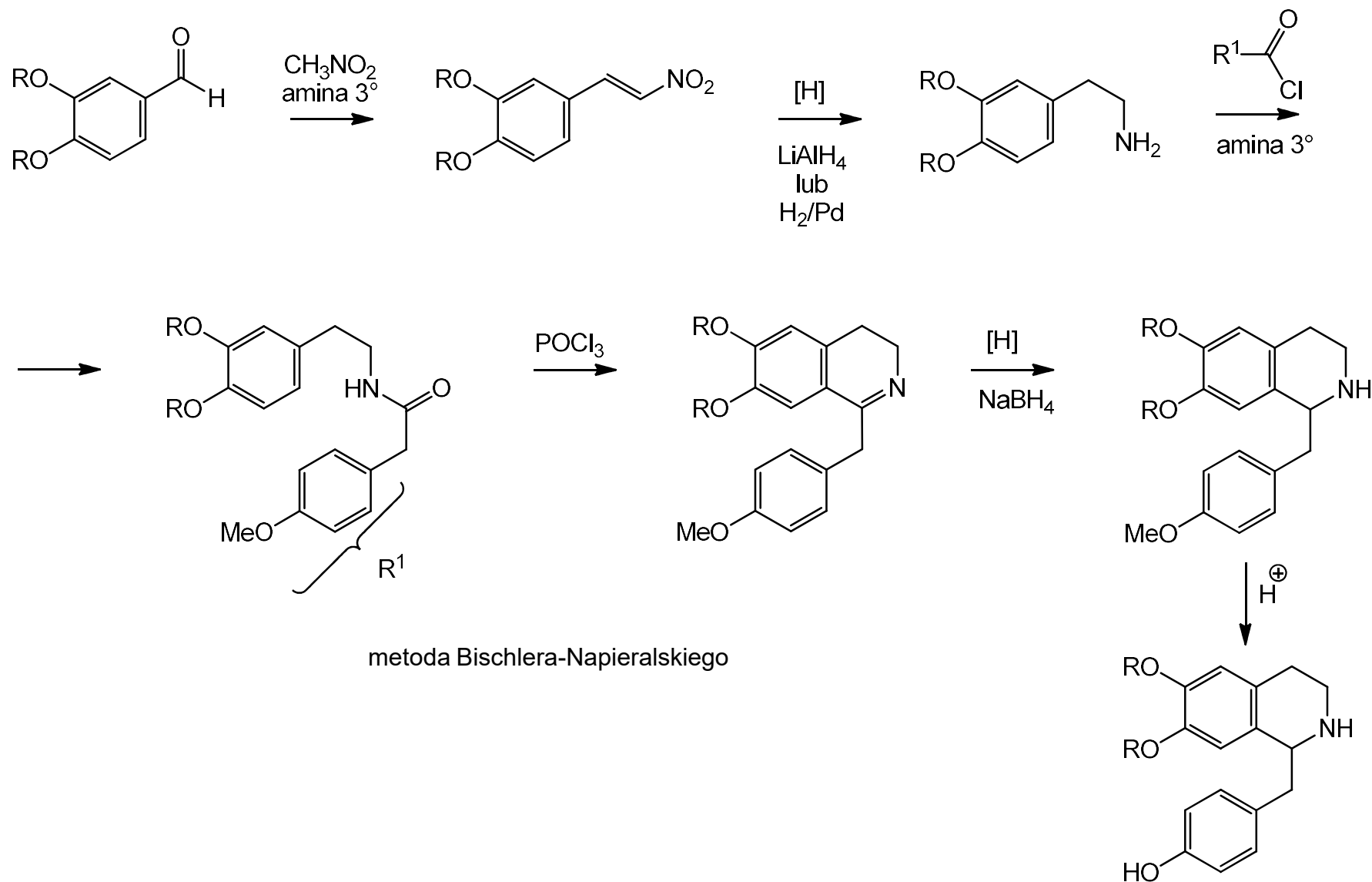
9. godzina

12.6.3. Izochinoliny

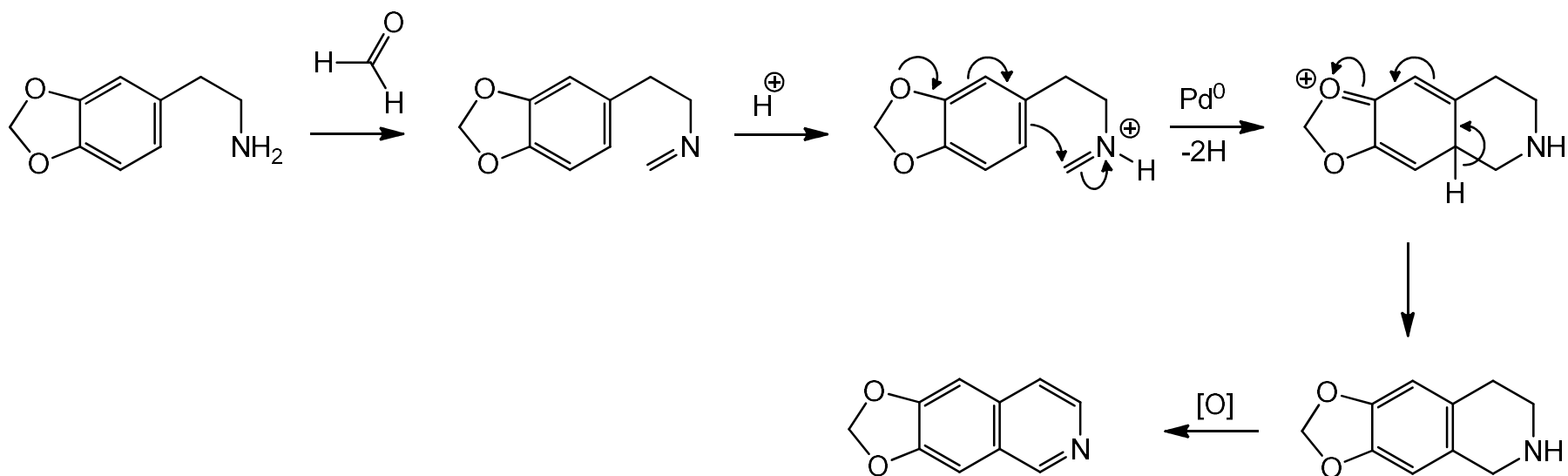
12.6.3.a. Synteza Bischlera-Napieralskiego



12.6.3.a1. Wykorzystanie

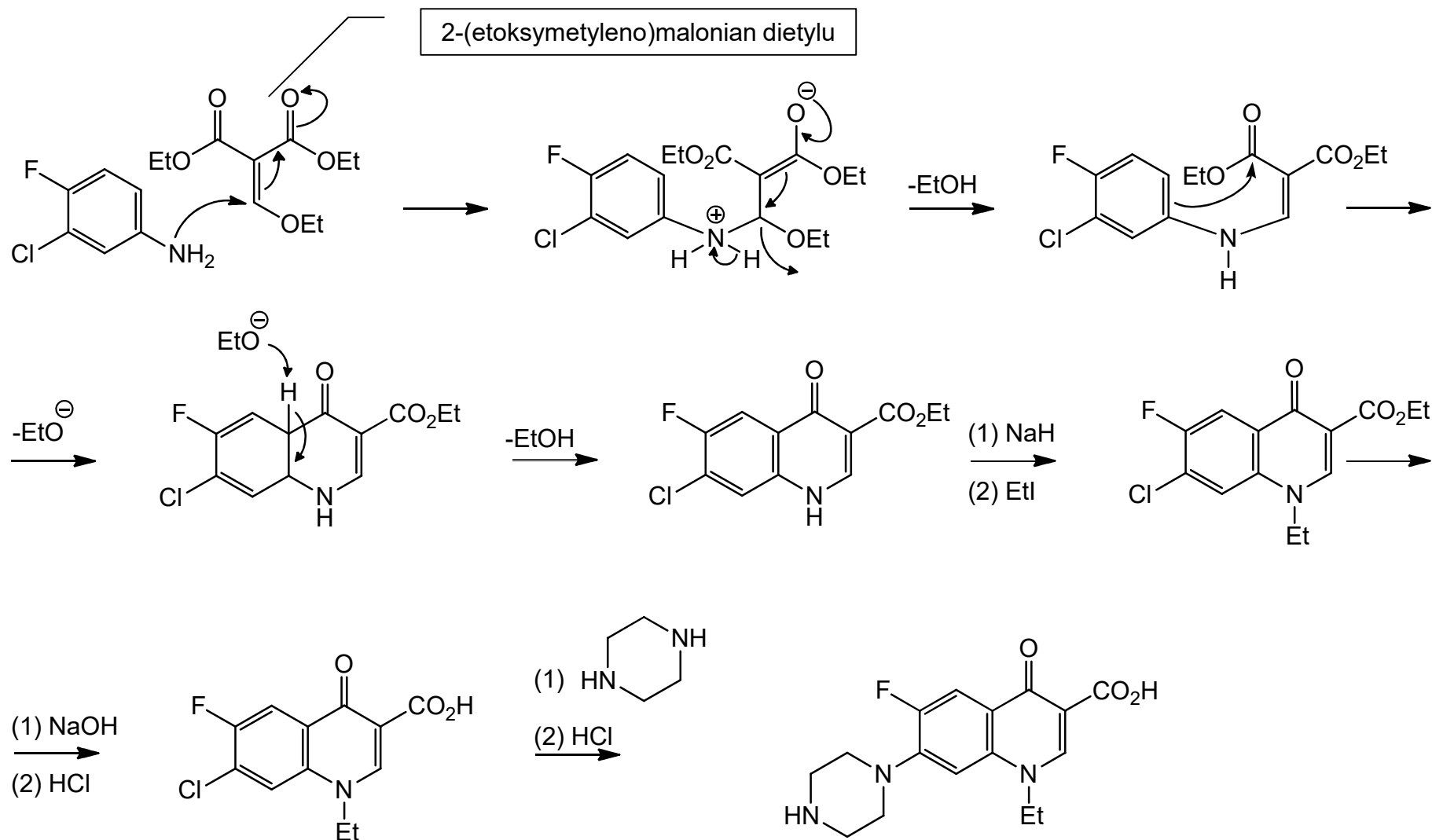


12.6.3.b. Synteza Picteta-Spenglera

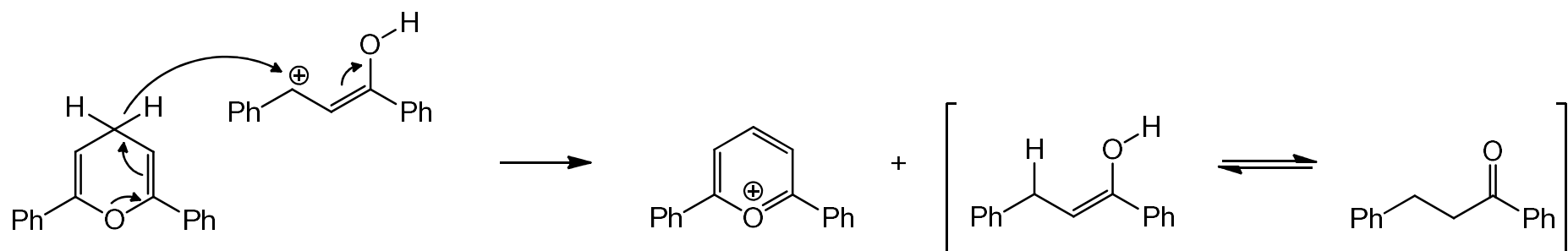
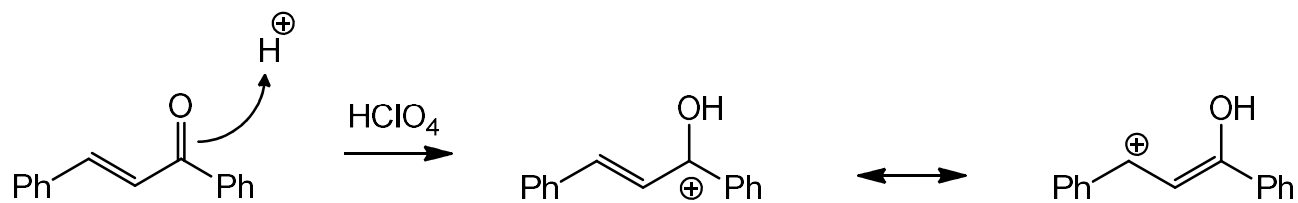
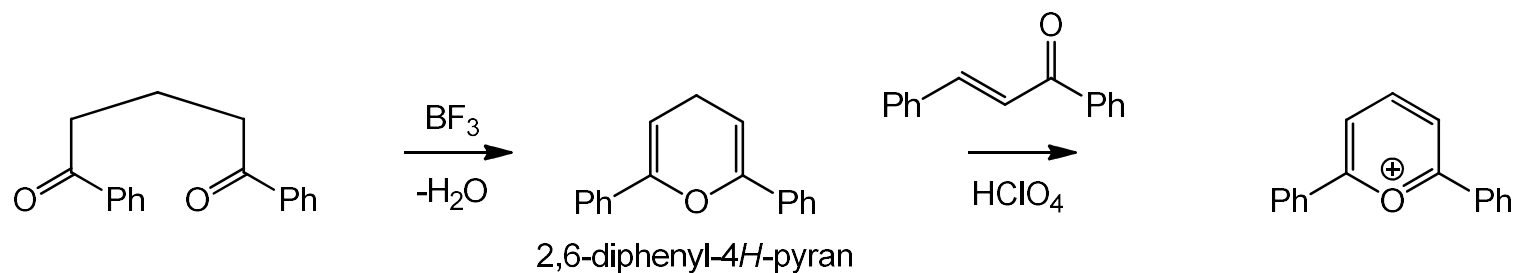


12.6.4. Chinolony

12.6.4.a. Synteza Goulda-Jacobsona

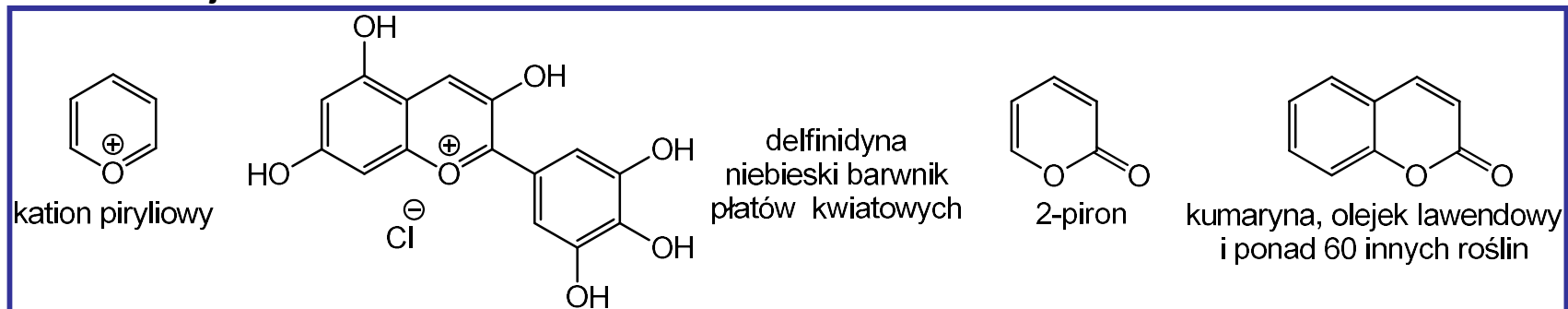


12.7.1. Kationy piryliowe

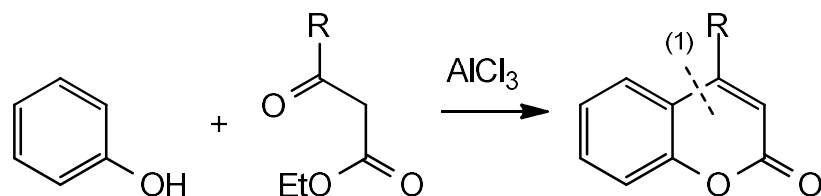


12.7.2. Kumaryny

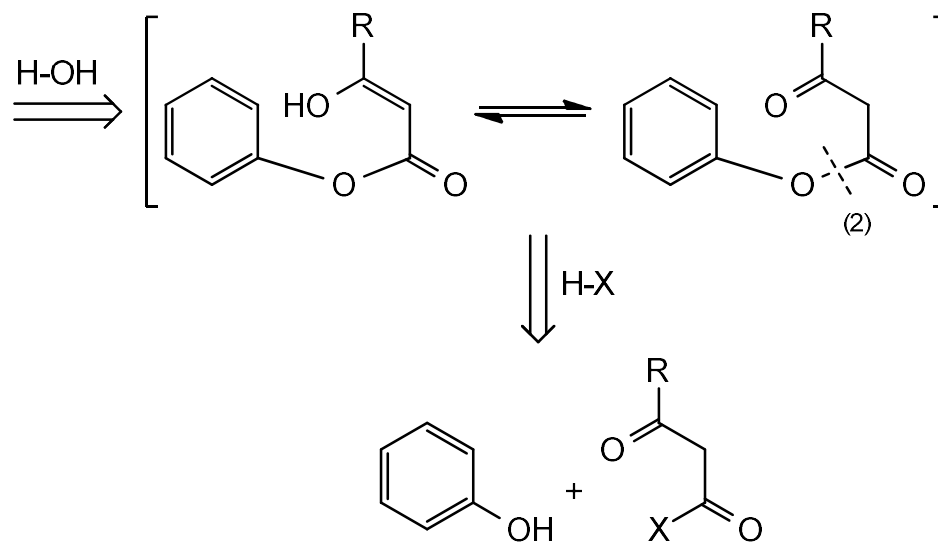
12.7.2.a. Reakcja Pechmanna



Schemat reakcji

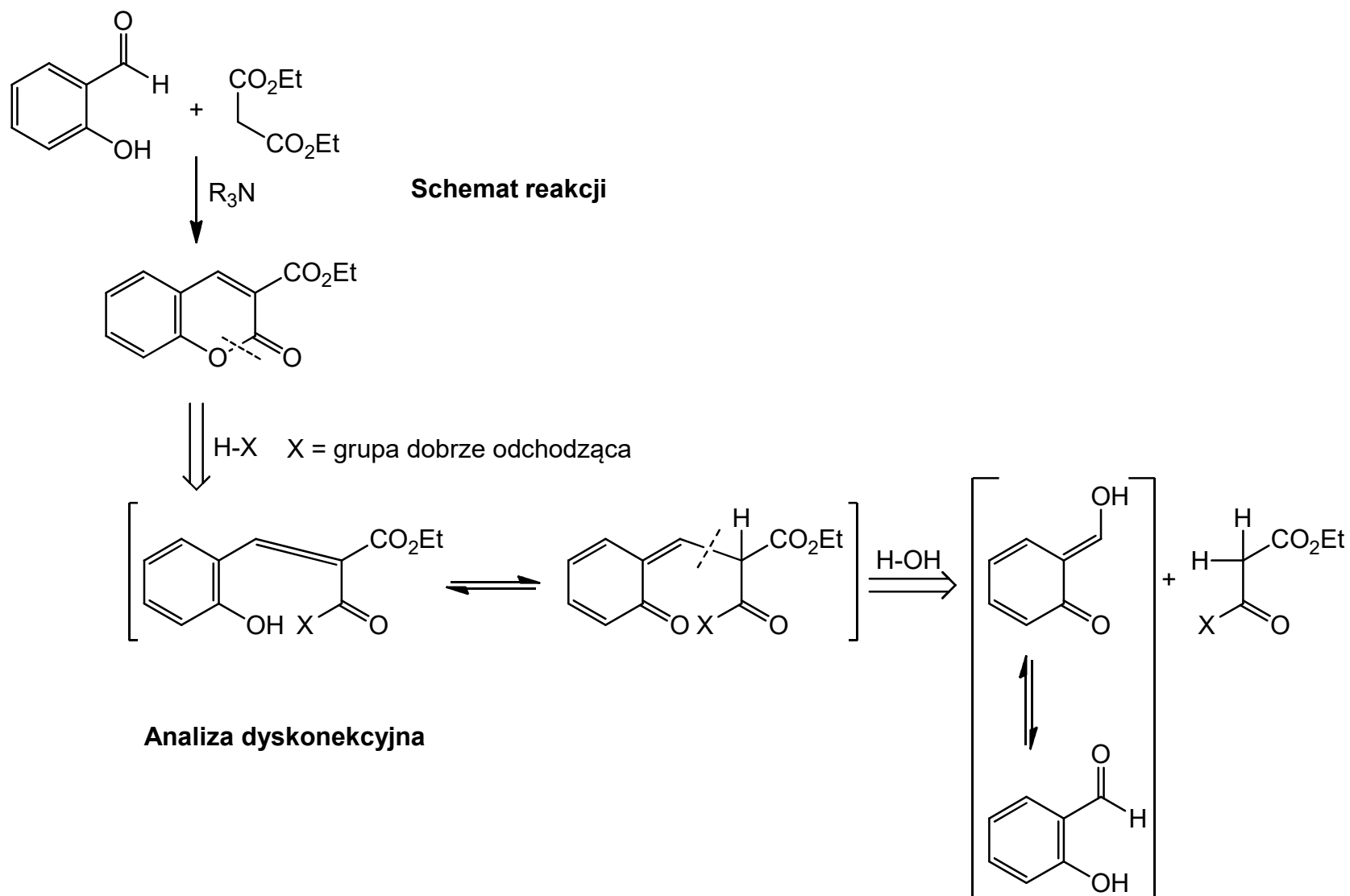


Analiza dyskonekcyjna

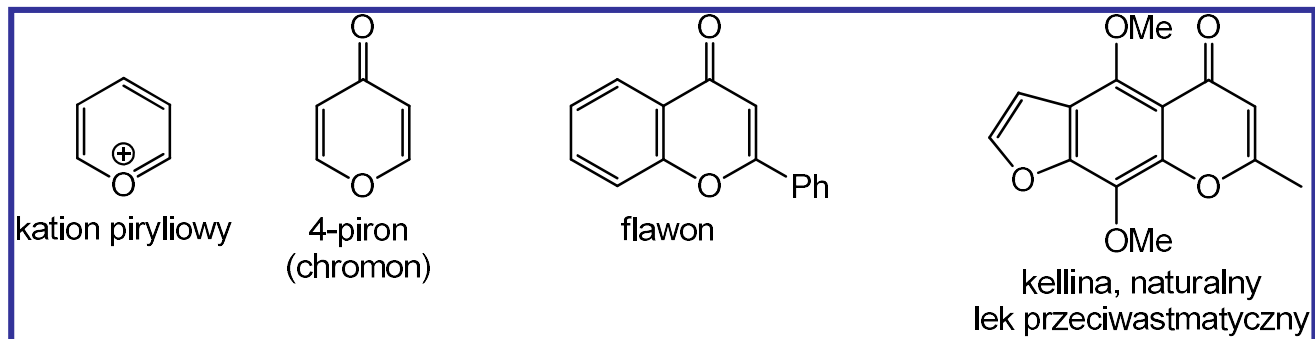


X = grupa dobrze odchodząca

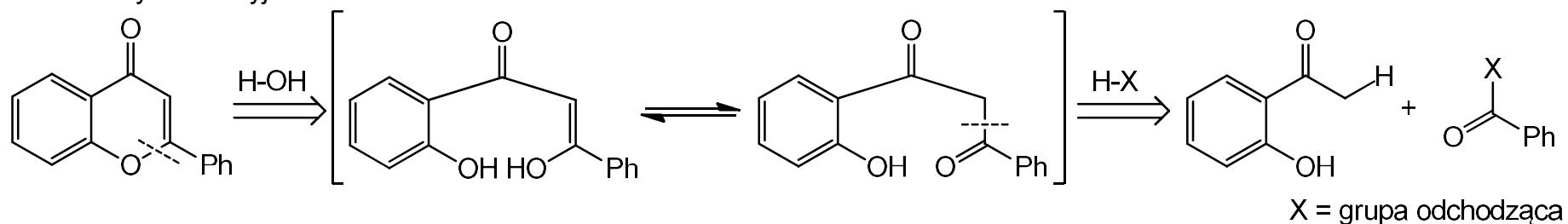
12.7.2.b. Kondensacja Knoevenagla



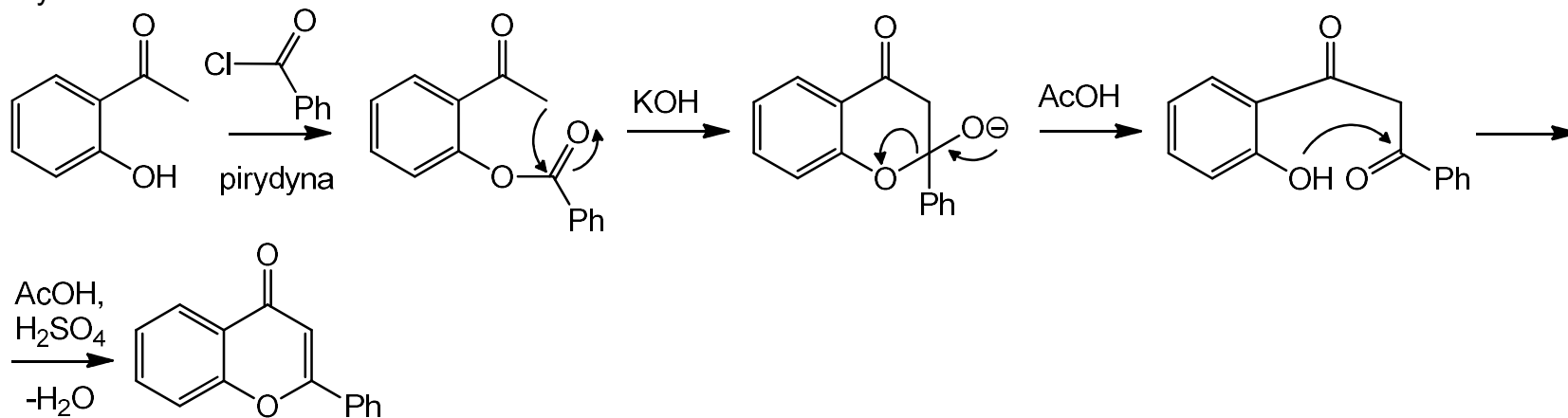
12.7.3. Chromony/flavony – reakcja Allana-Robinsona



Analiza dyskonekcyjna

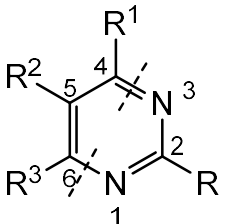


Synteza

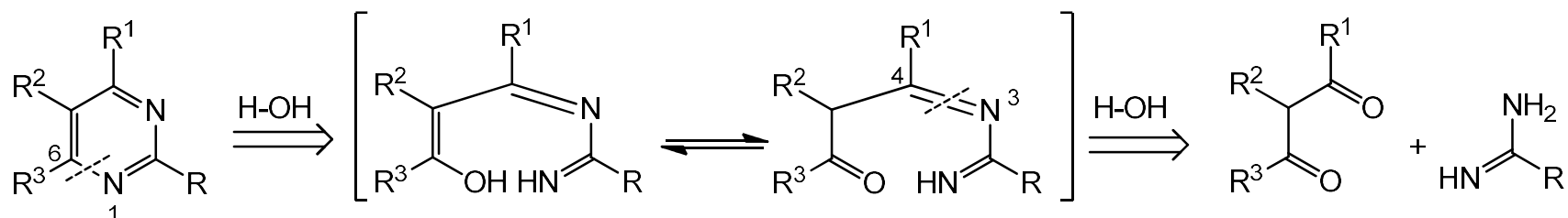


12.8. Pirymidyny

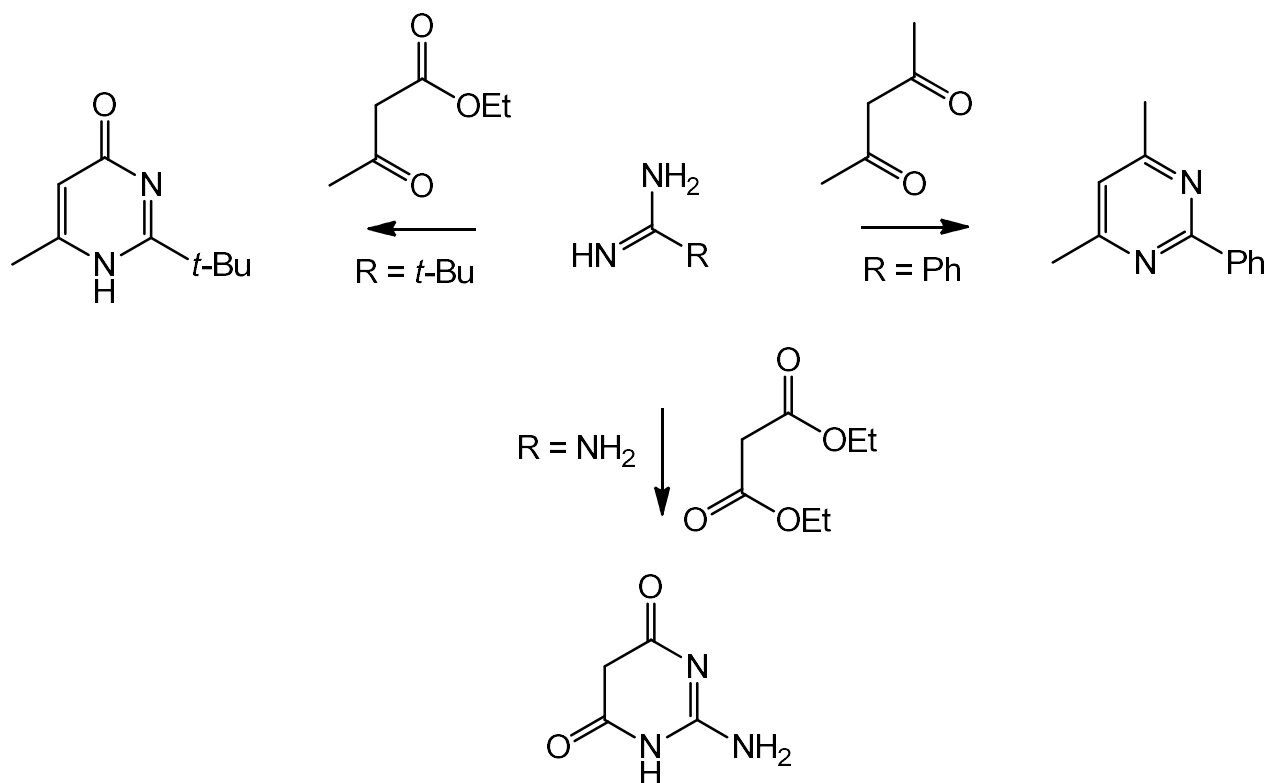
12.8.1. Reakcja Pinnera

Związek	Dyskonekcja	Metoda
	3-4, 6-1	reakcja Pinnera

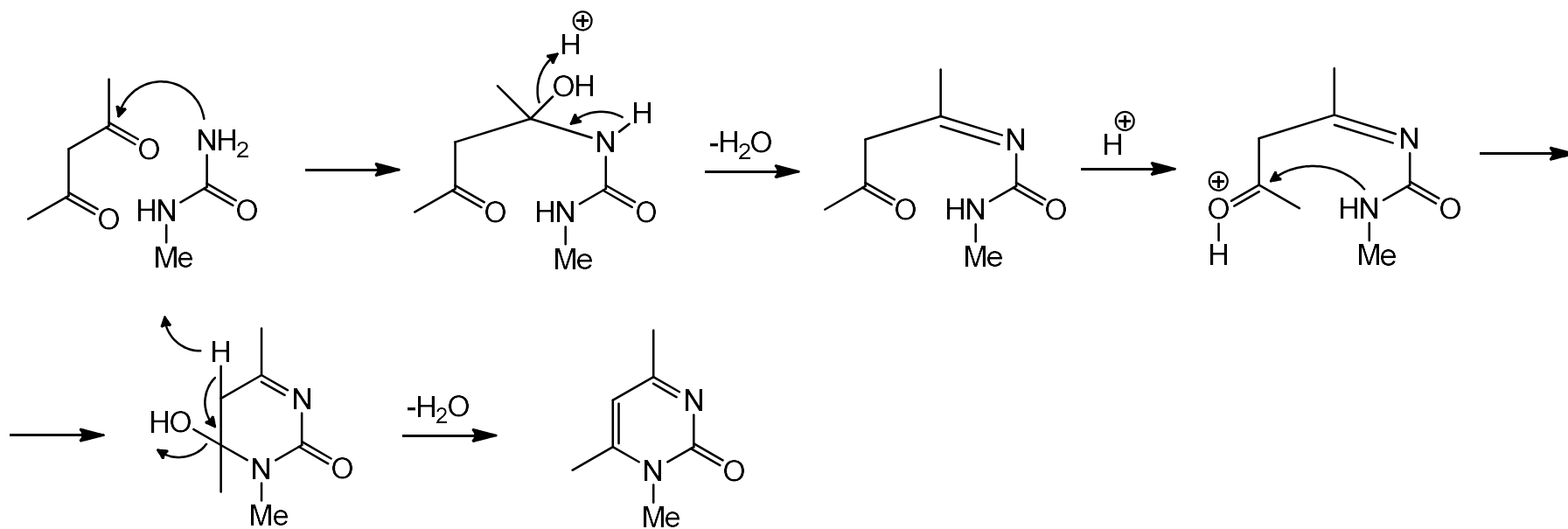
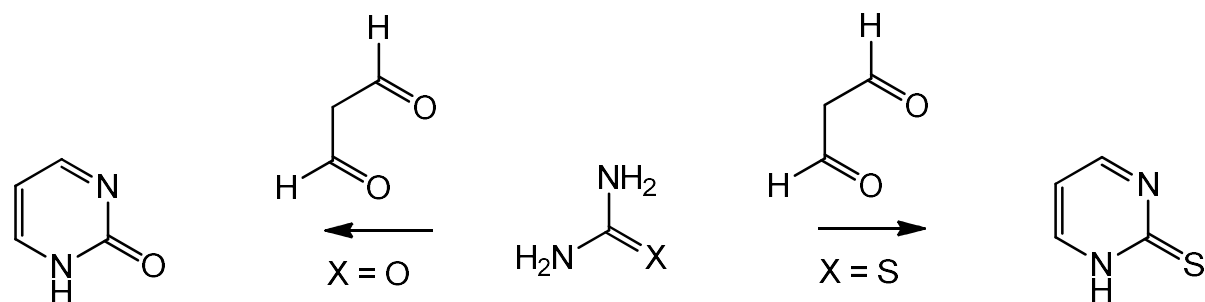
Analiza dyskonekcyjna



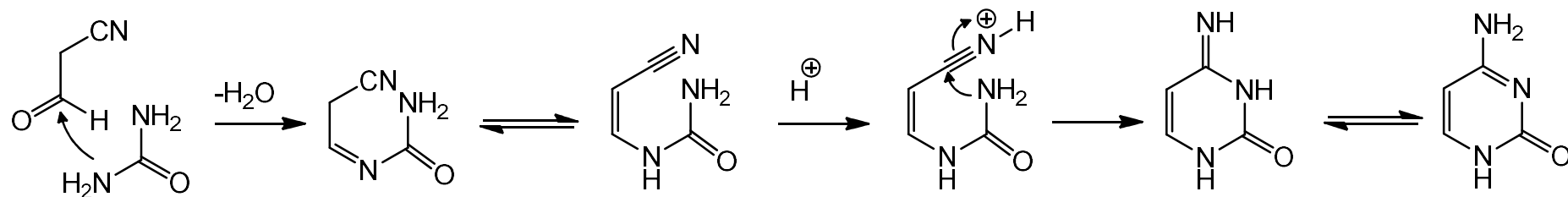
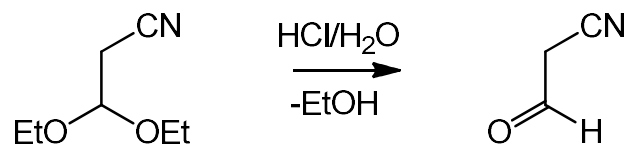
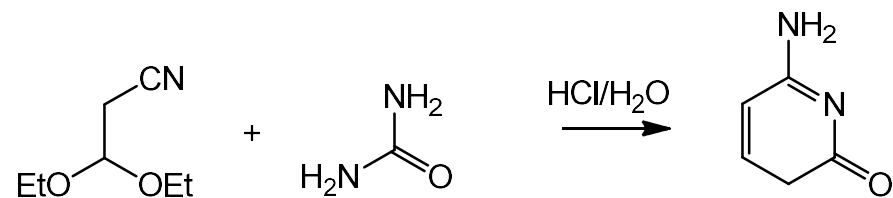
12.8.1.a. Przykłady



12.8.1.b. Przykłady

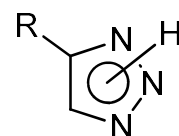
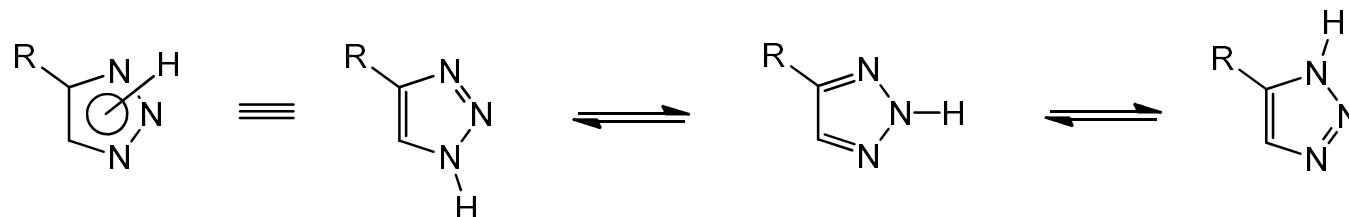


12.8.1.c. Przykłady



13. Reakcje z udziałem atomu azotu

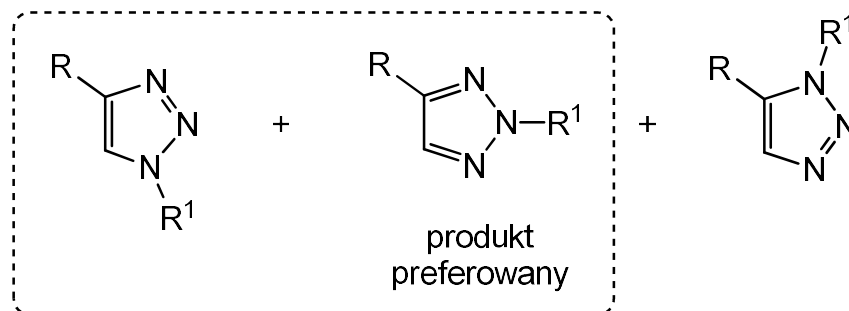
13.1. *NH*-1,2,3-triazole, *N*-alkilowanie lub *N*-acylowanie



R^1 = alkil, acyl

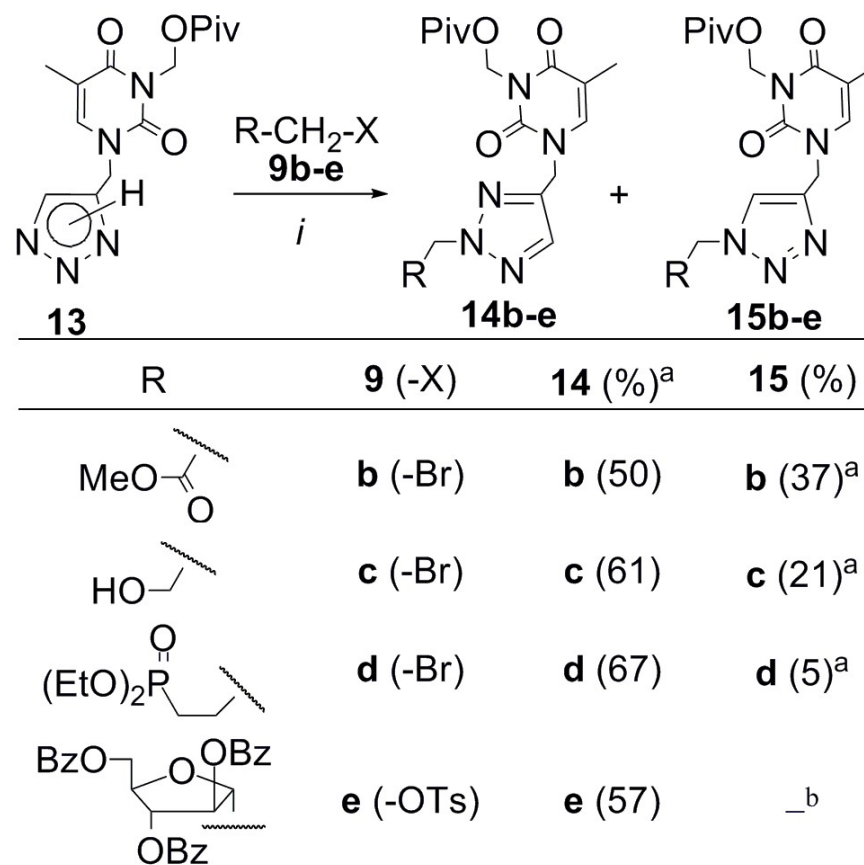
X = grupa odchodząca (halogen, OMs, OTs)

R^1 -X, zasada



10. godzina

13.1.a. Przykłady

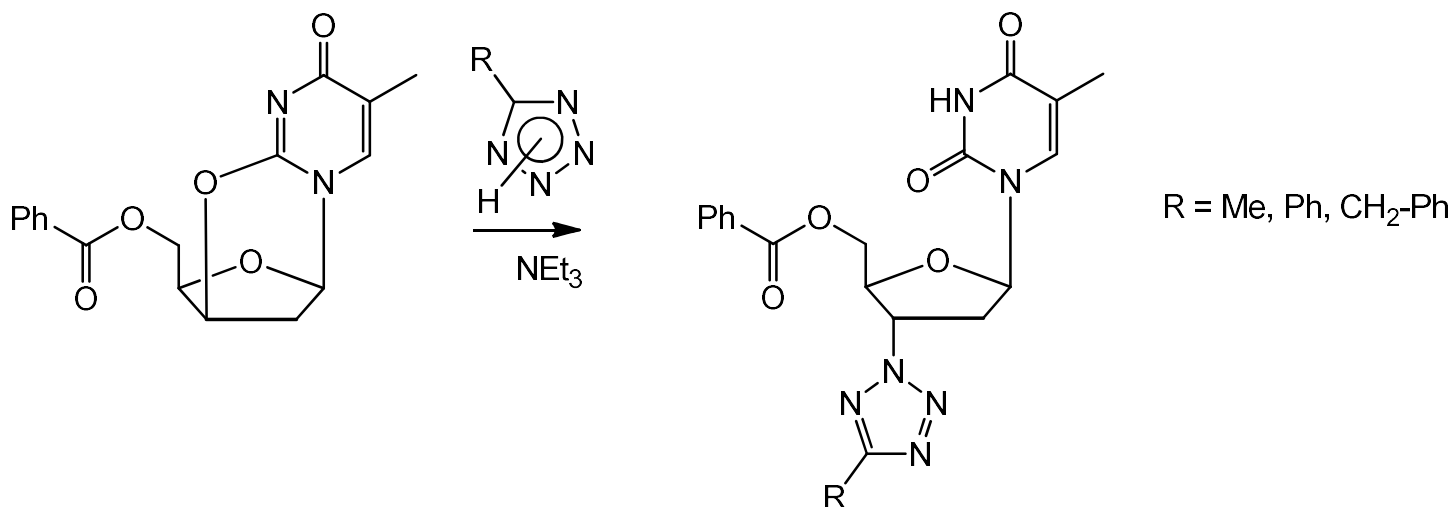
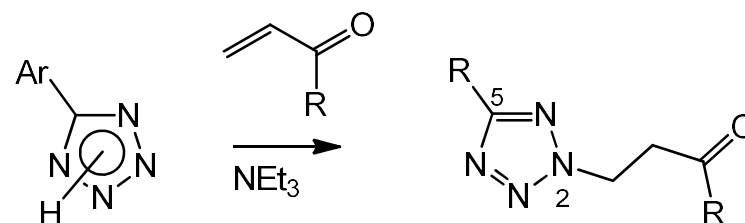
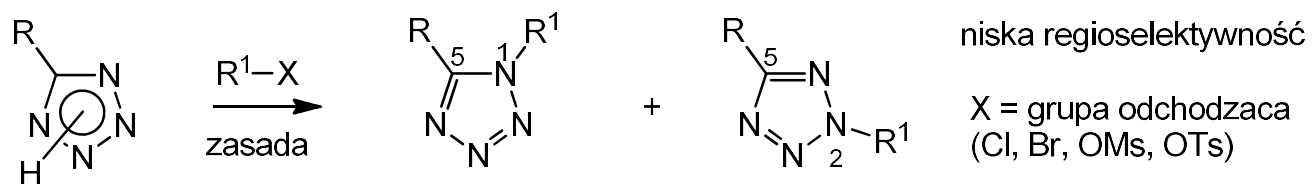


^aIsolated yield. ^bNot isolated from a **14e/15e** mixture of 70/30, respectively, by ¹H NMR. The **14e/15e** combined yield was 69%.

Scheme 3. Reagents and conditions: (i) DBU, DMF, rt, 1d.

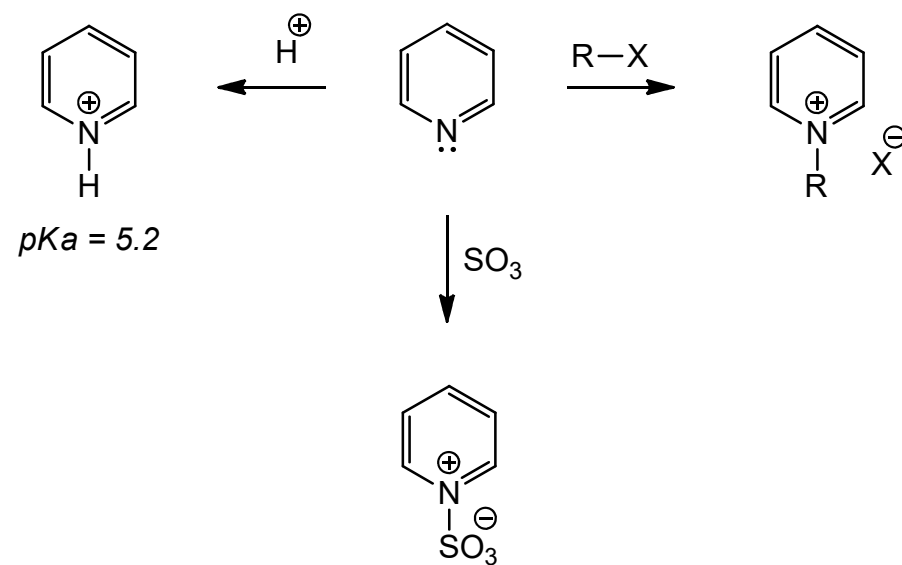
M. Koszytkowska-Stawinska, E. Mironiuk-Puchalska, T. Rowicki *Tetrahedron* **2012**, 68, 214-225.

13.2. 5-Substituted tetrazole, N-alkylation



G. I. Koldobskii, R. B. Kharbush *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, 39, 453-470

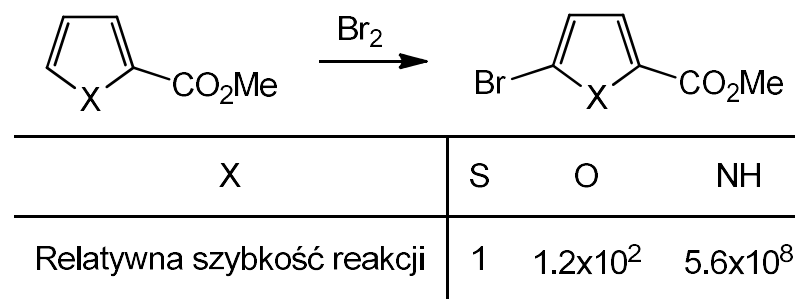
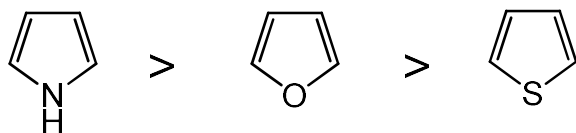
13.3. Pirydyny



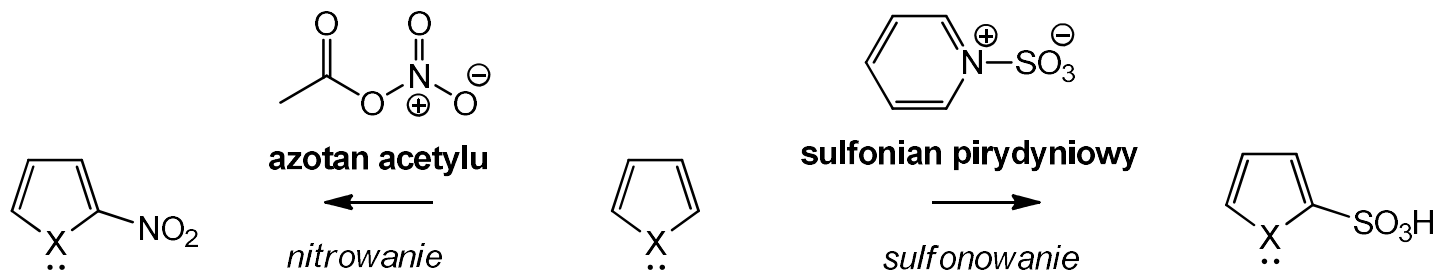
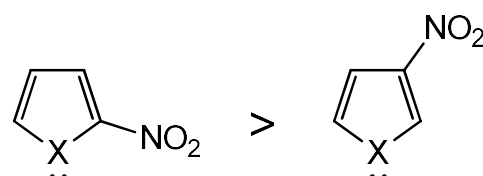
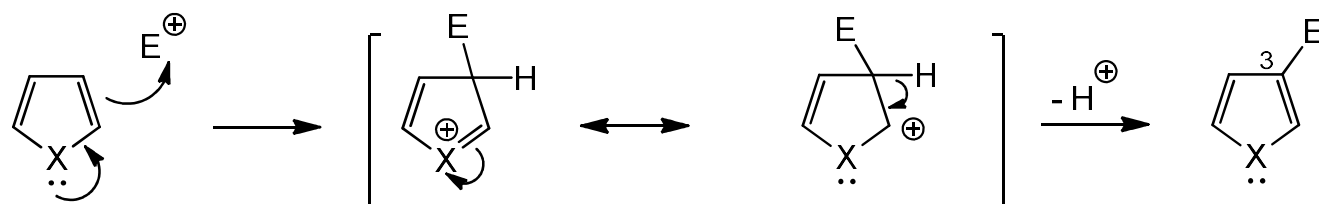
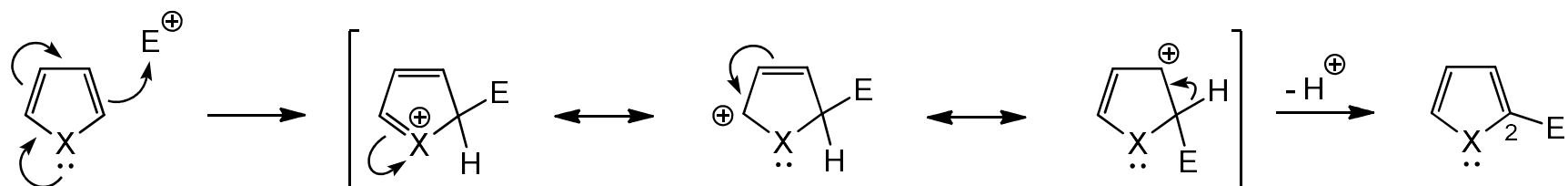
14. Substytucja elektrofilowa – pierścienie 5-cioczłonowe

14.1. Pirole, tiofeny i furany

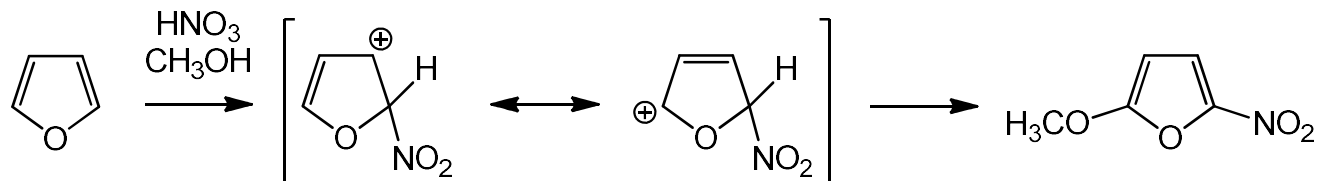
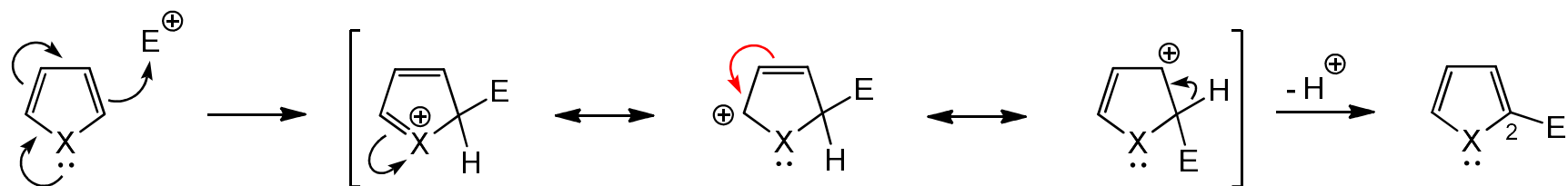
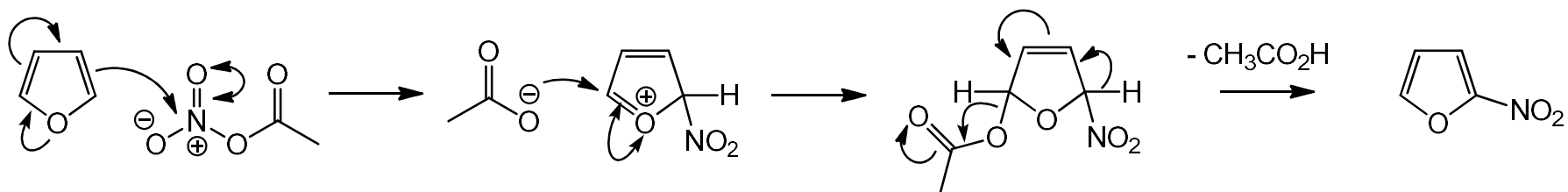
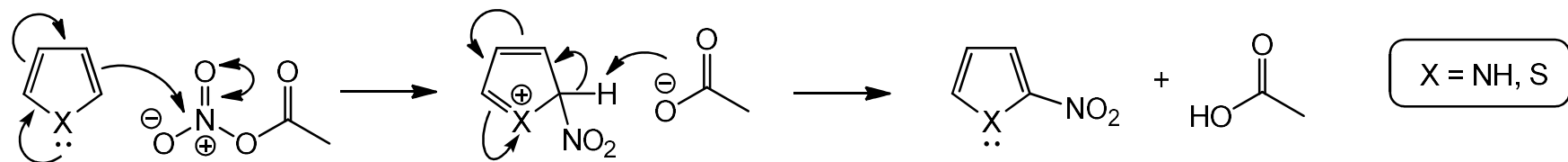
14.1.1. Reaktywność



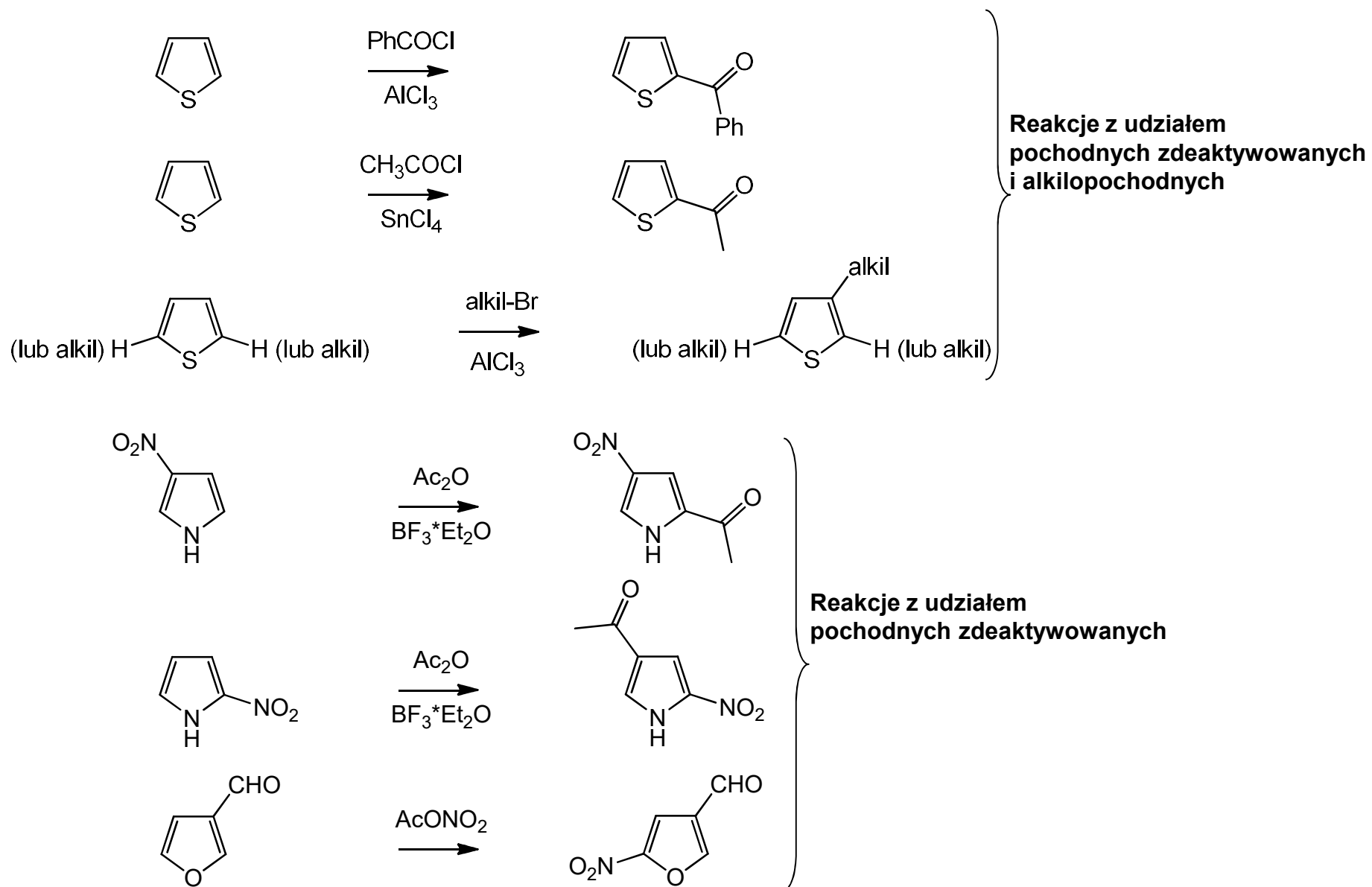
14.1.2. Regioselektywność reakcji



14.1.2.b. Reakcja nitrowania

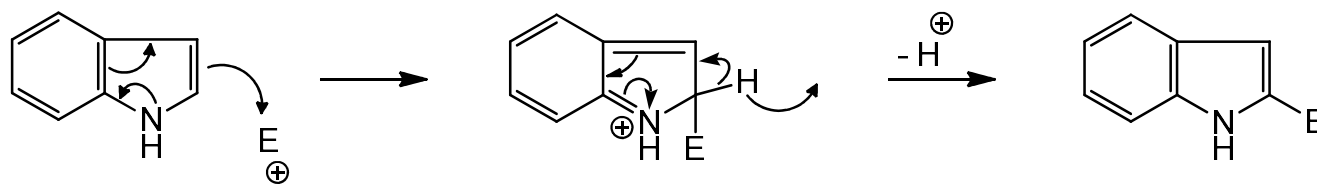
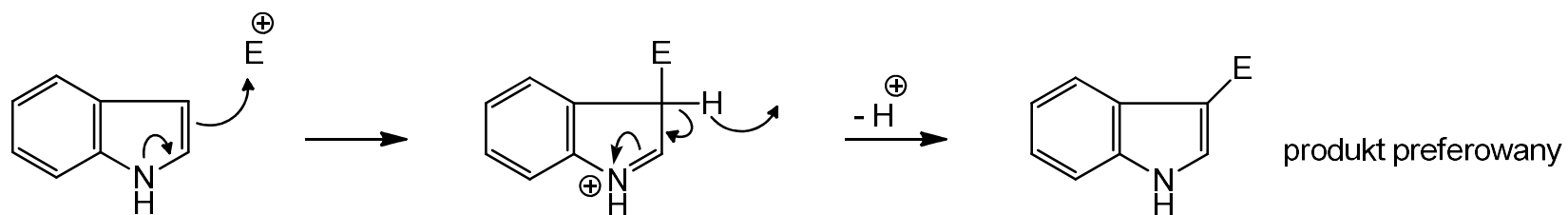


14.1.3.b. Reakcja acylowania Friedla-Craftsa

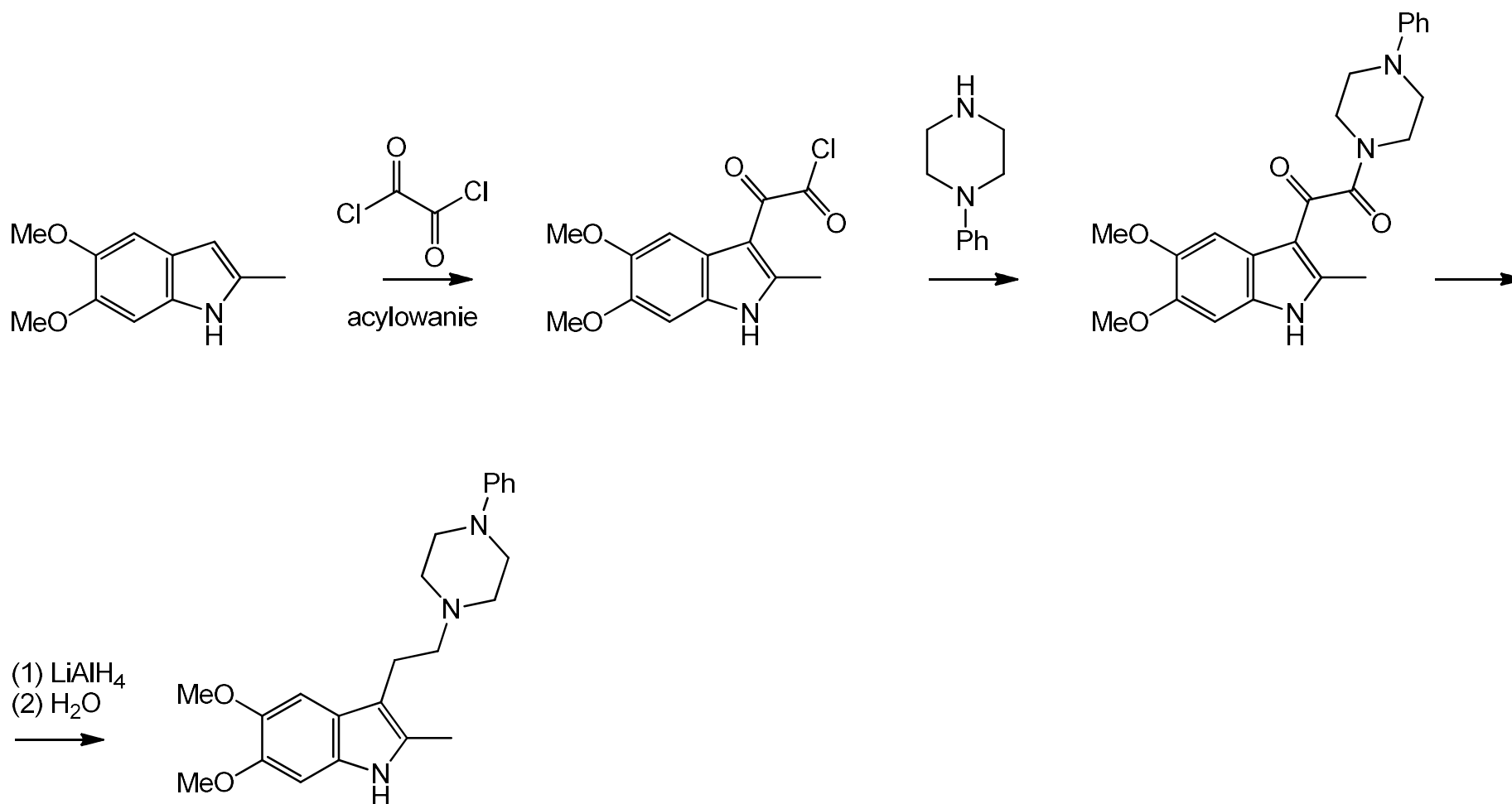


14.2. Indole

14.2.1. Regioselektywność reakcji

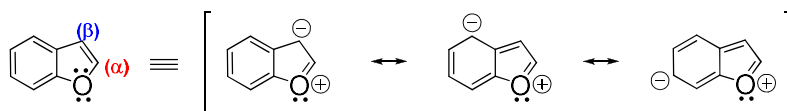


14.2.2. Acylowanie

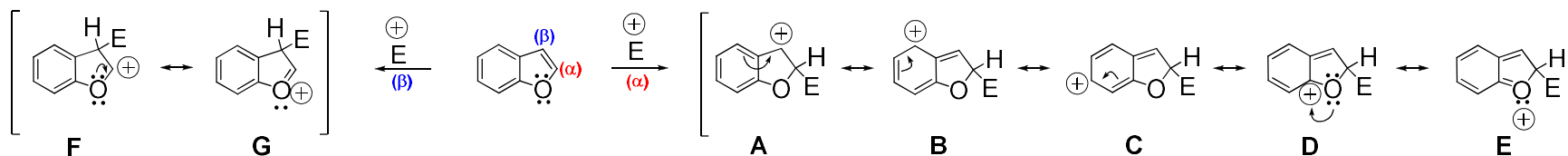


14.3. Benzofurany

14.3.1. Regioselektywność reakcji

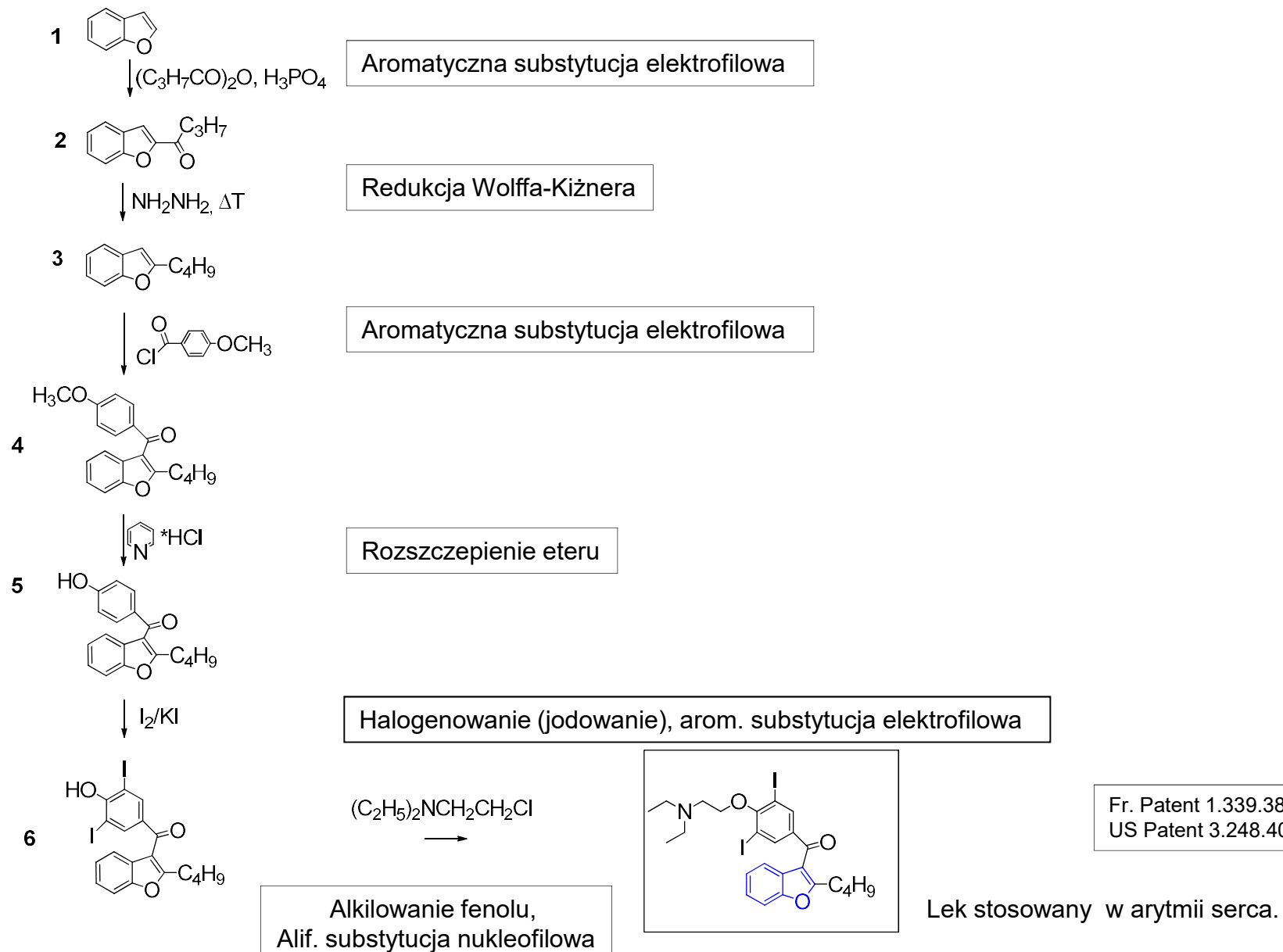


Pierścień heterocykliczny jest reaktywniejszy ze względu na elektronodonorowe właściwości atomu tlenu.
Rozkład ładunków sugeruje większą podatność pozycji (β) pierścienia heterocyklicznego na atak elektrofila

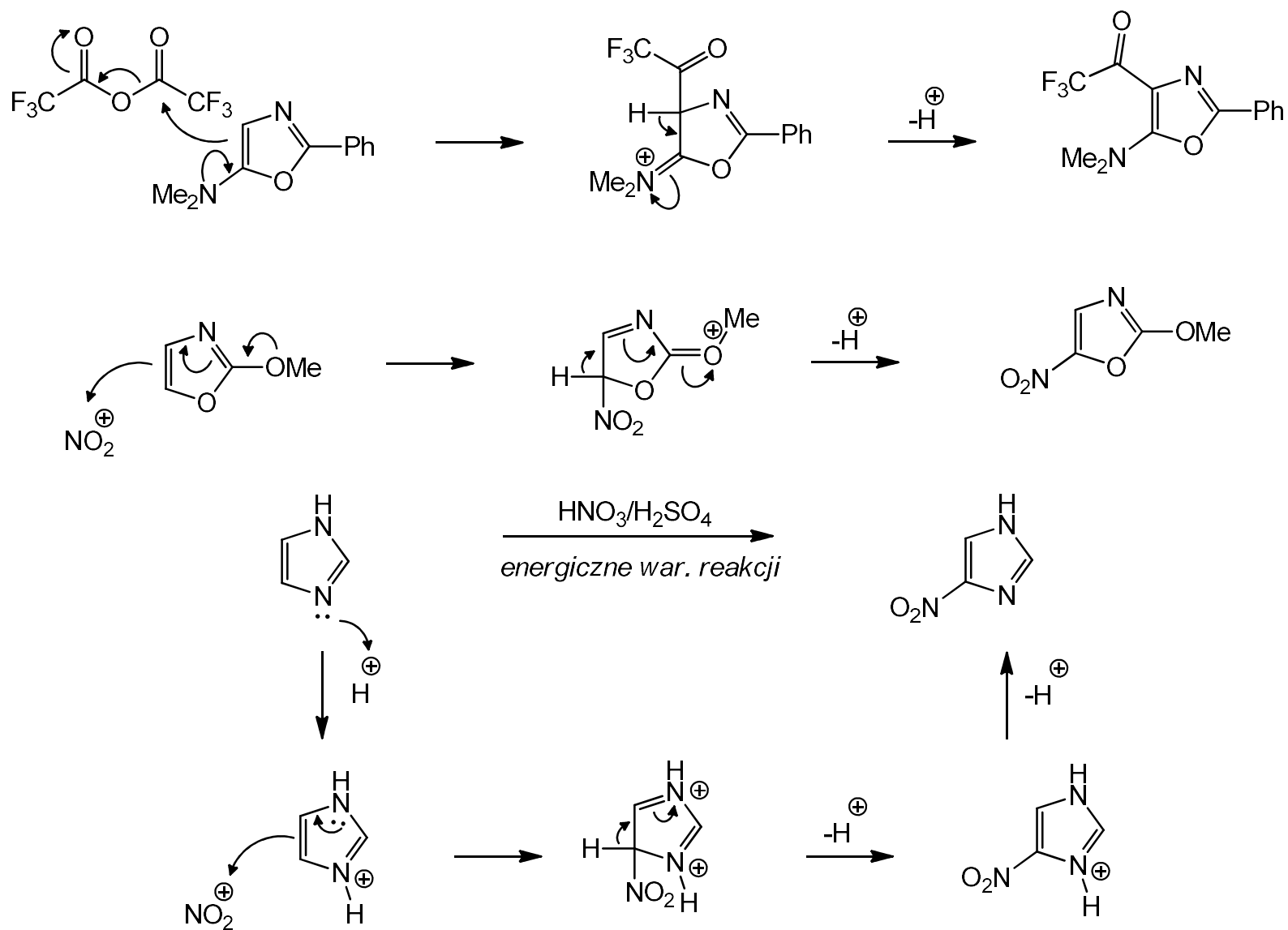


Lepsza stabilizacja kompleksu sigma

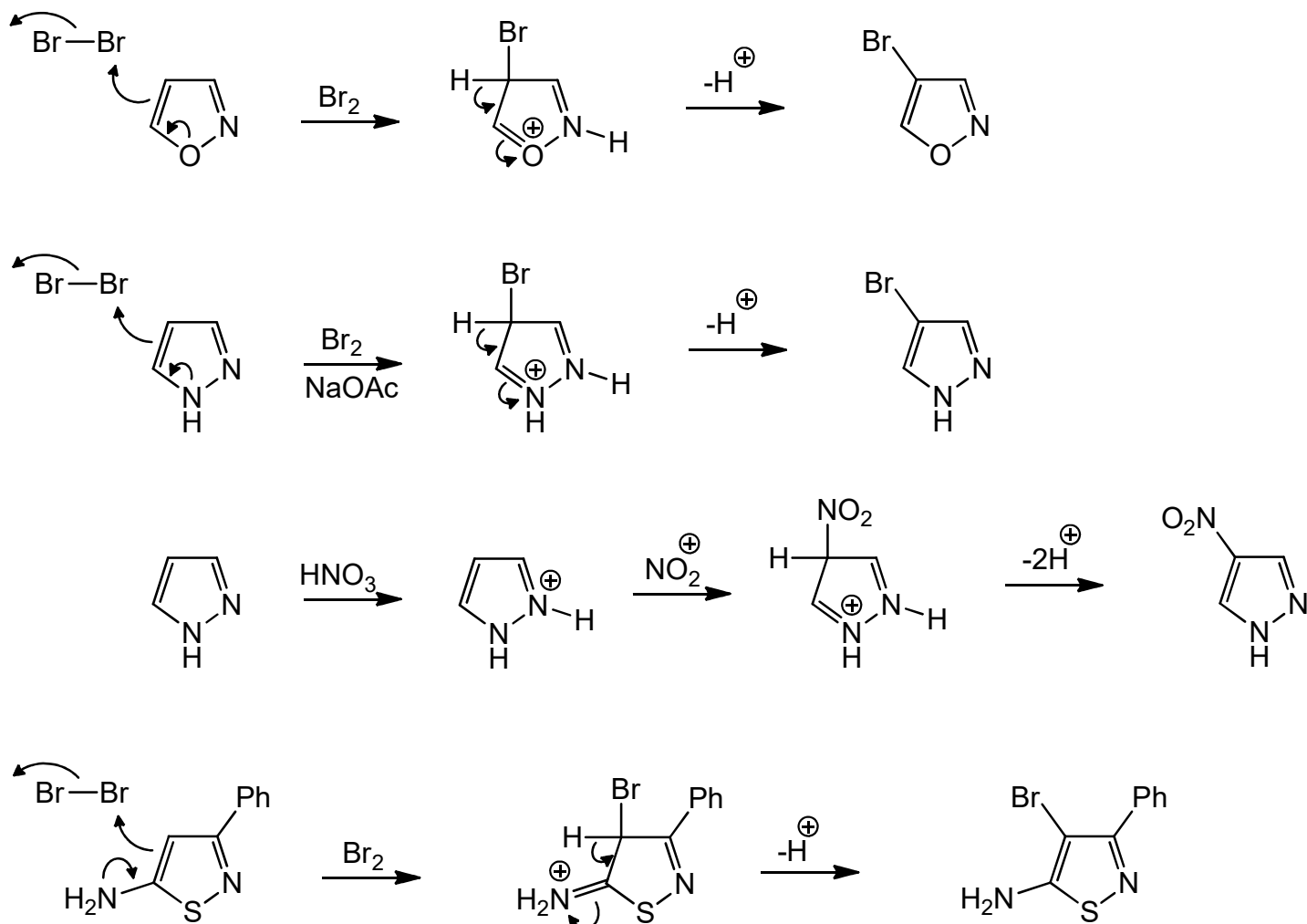
14.3.2. Synteza amiodaronu



14.4. Imidazole, tiazole i oksazole



14.5. Pirazole, izotiazole i izoksazole

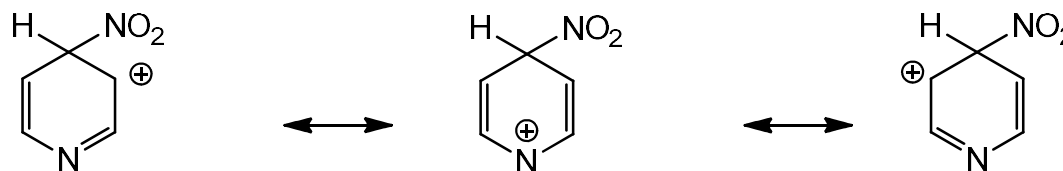
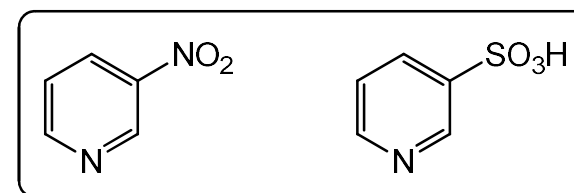
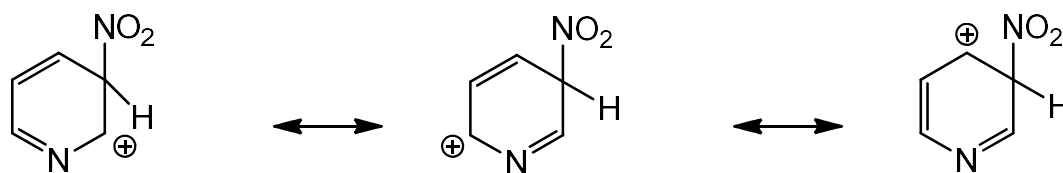
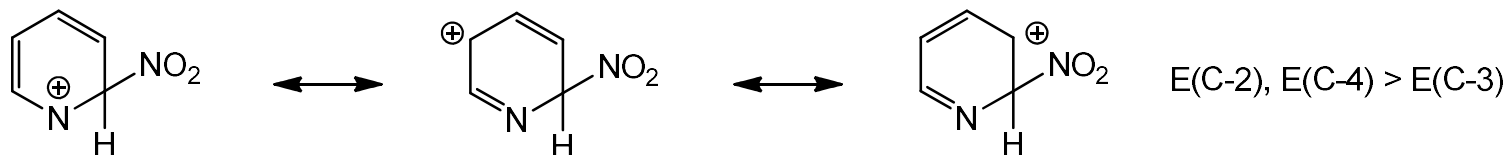
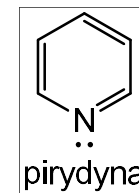


11. godzina

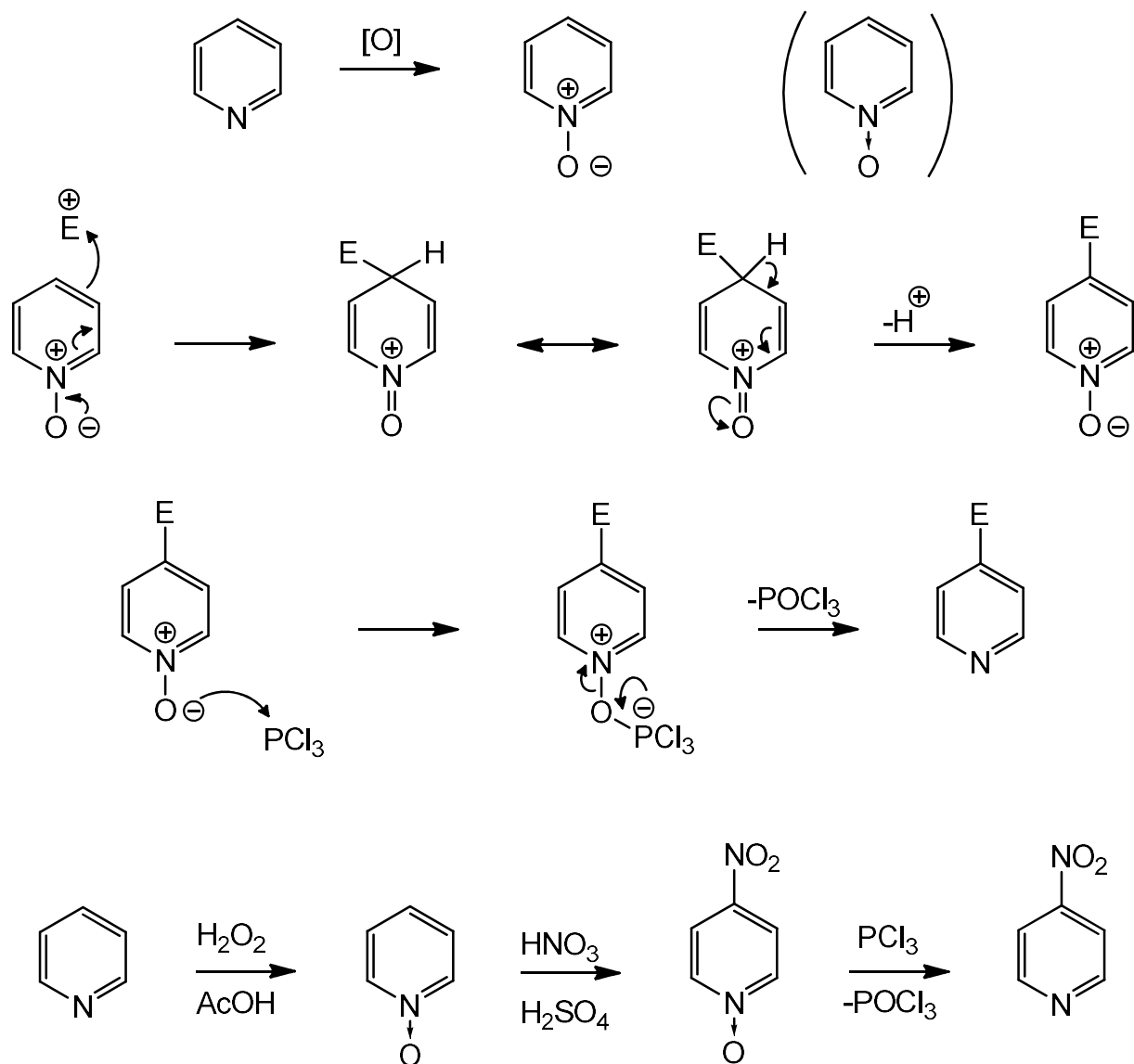
15. Substytucja elektrofilowa – pierścienie 6-cioczłonowe

15.1. Pirydyny

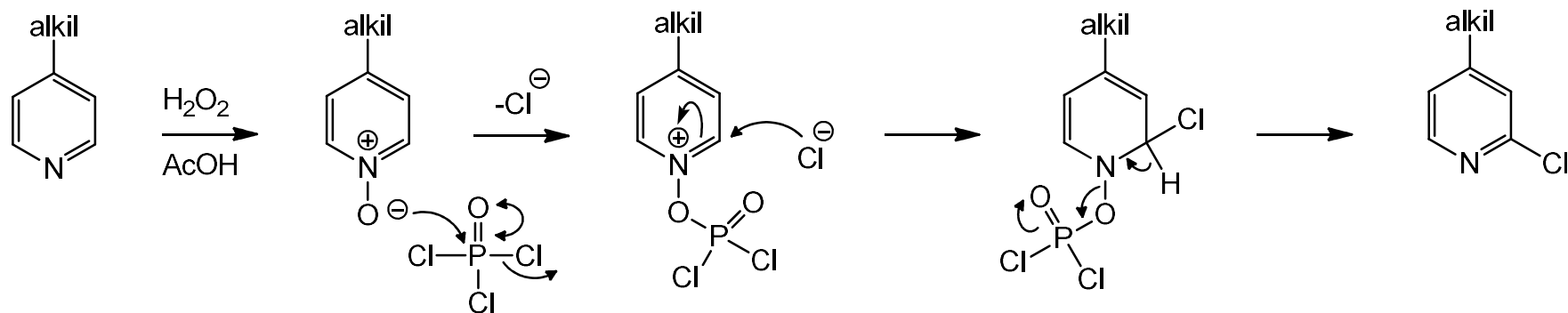
15.1.1. Zdeaktywowana pirydyna



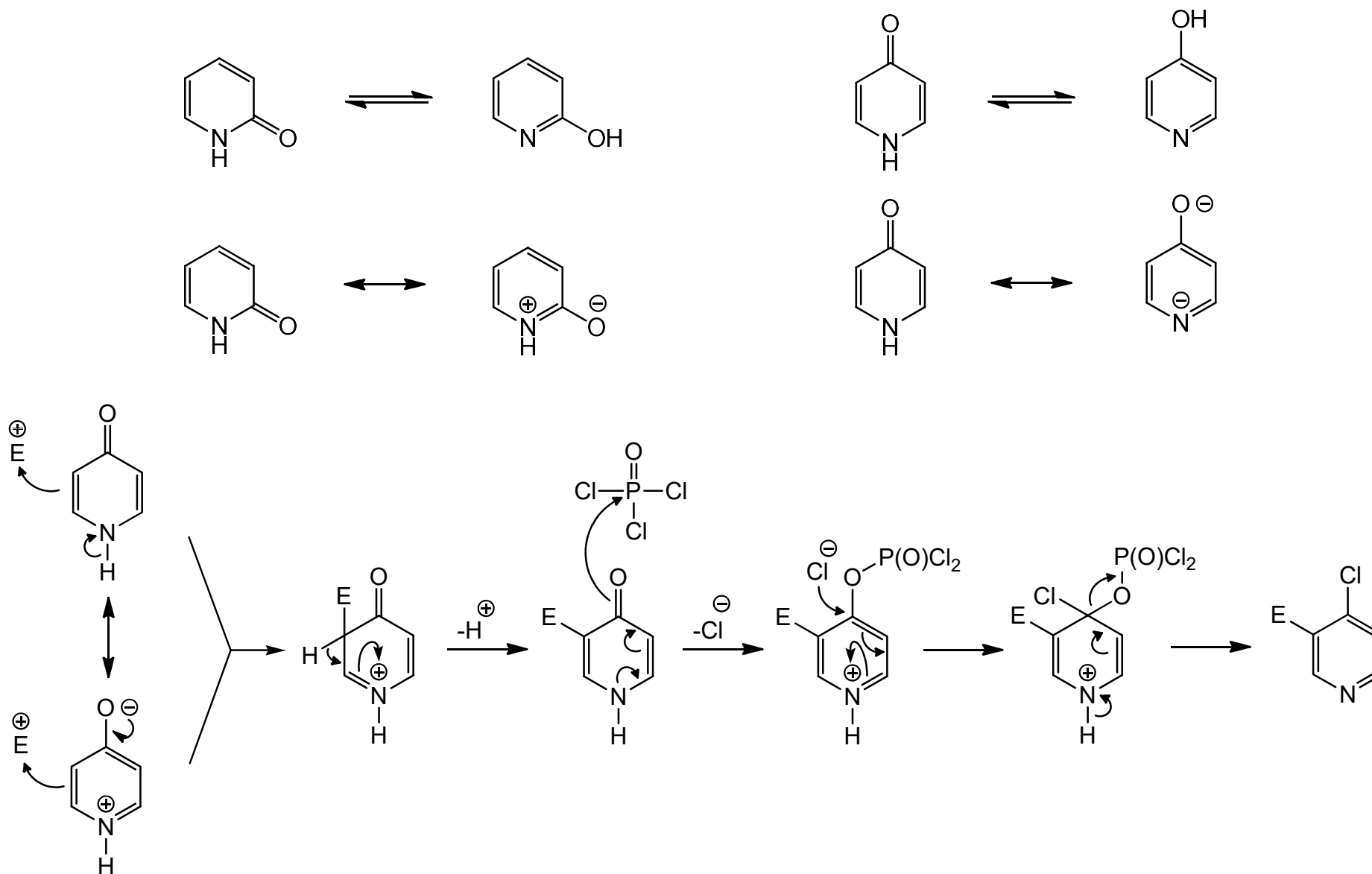
15.1.2. N-Tlenek pirydyny, nitrowanie



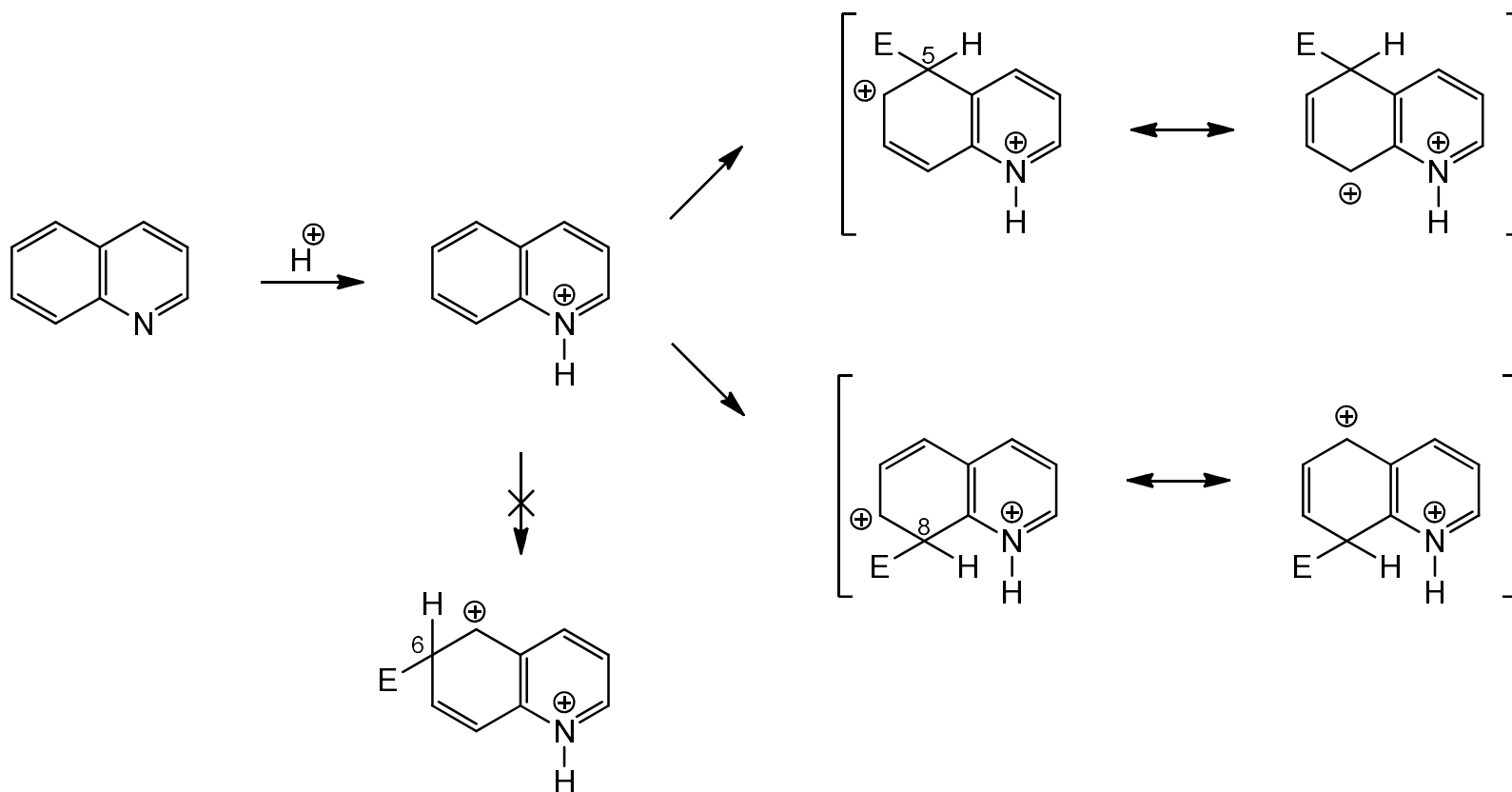
15.1.3 N-Tlenki 4-alkilopirydyn, chlorowanie



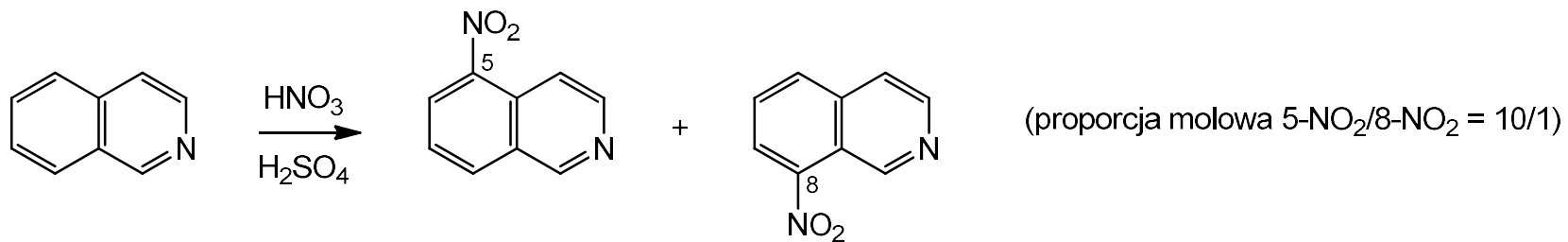
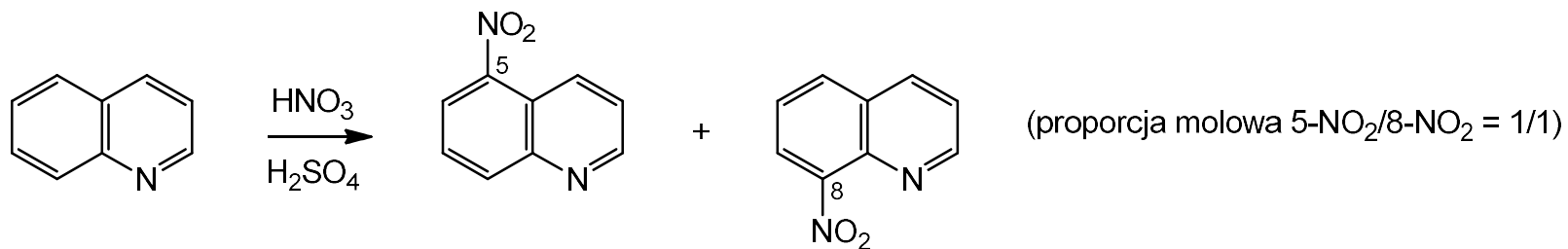
15.1. 4. 2- lub 4-Pirydony



15.2. Chinoliny i izochinoliny
15.2.1. Nitrowanie lub sulfonowanie

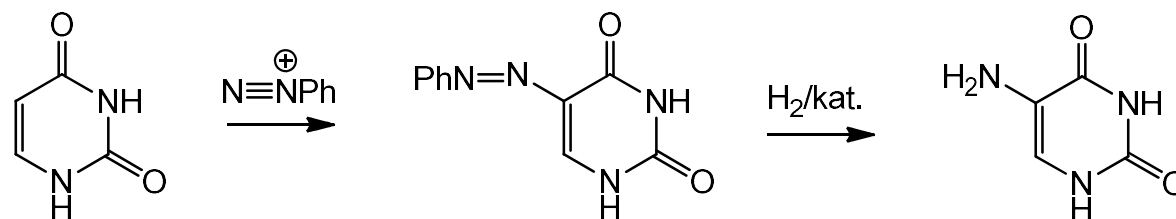
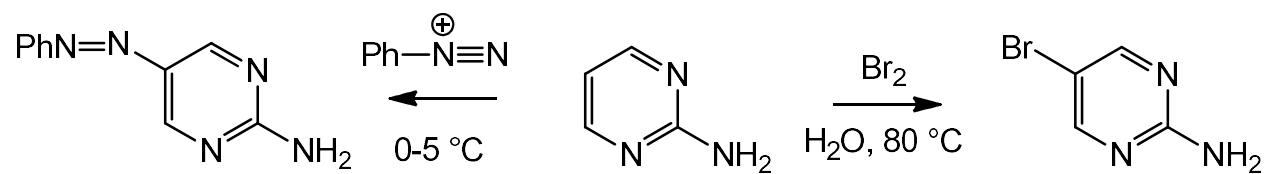
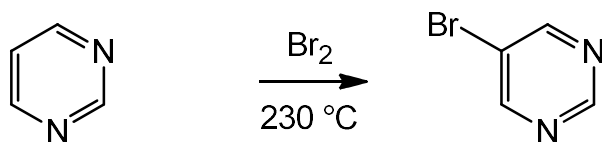


15.2.1.a. Przykłady

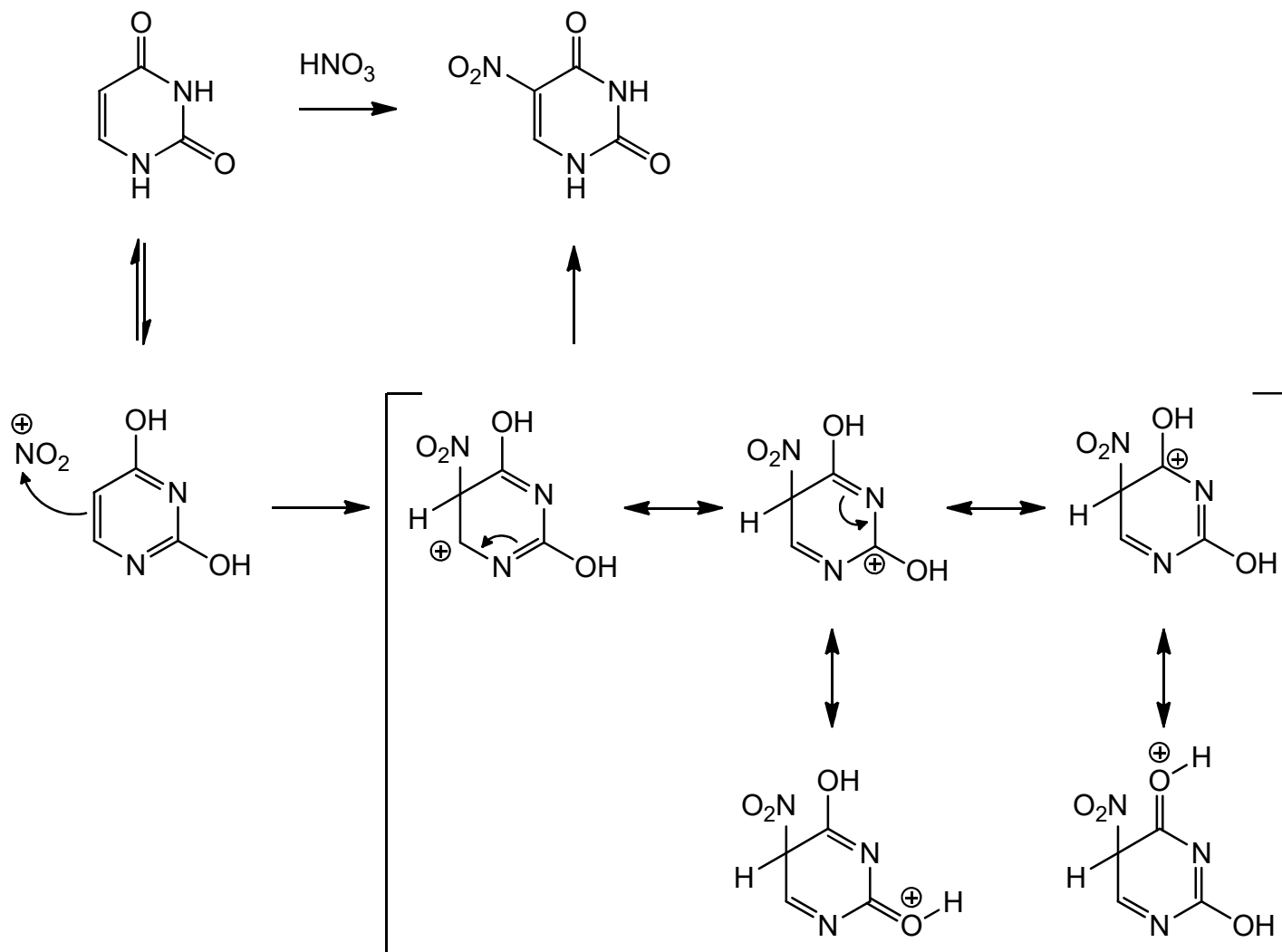


15.4. Pirymidyny

15.4.1. Bromowanie lub sprzężanie z ArN_2^+

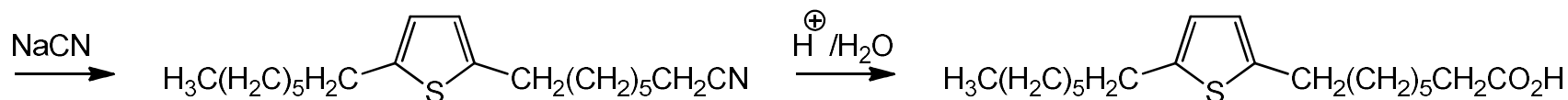
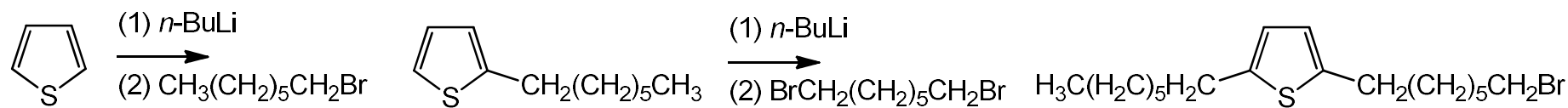
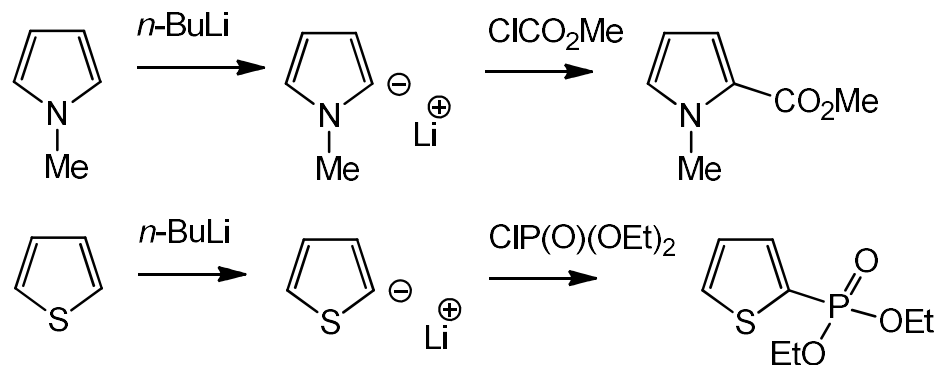
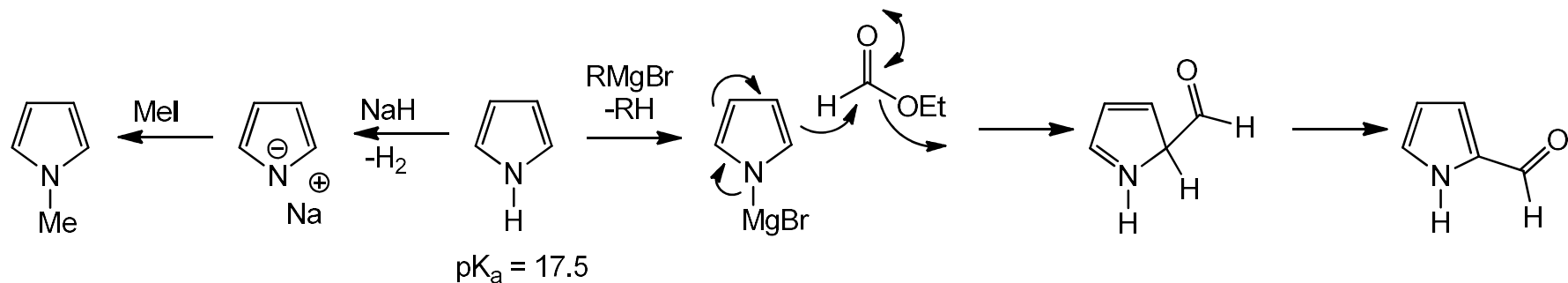


15.4.2. Nitrowanie

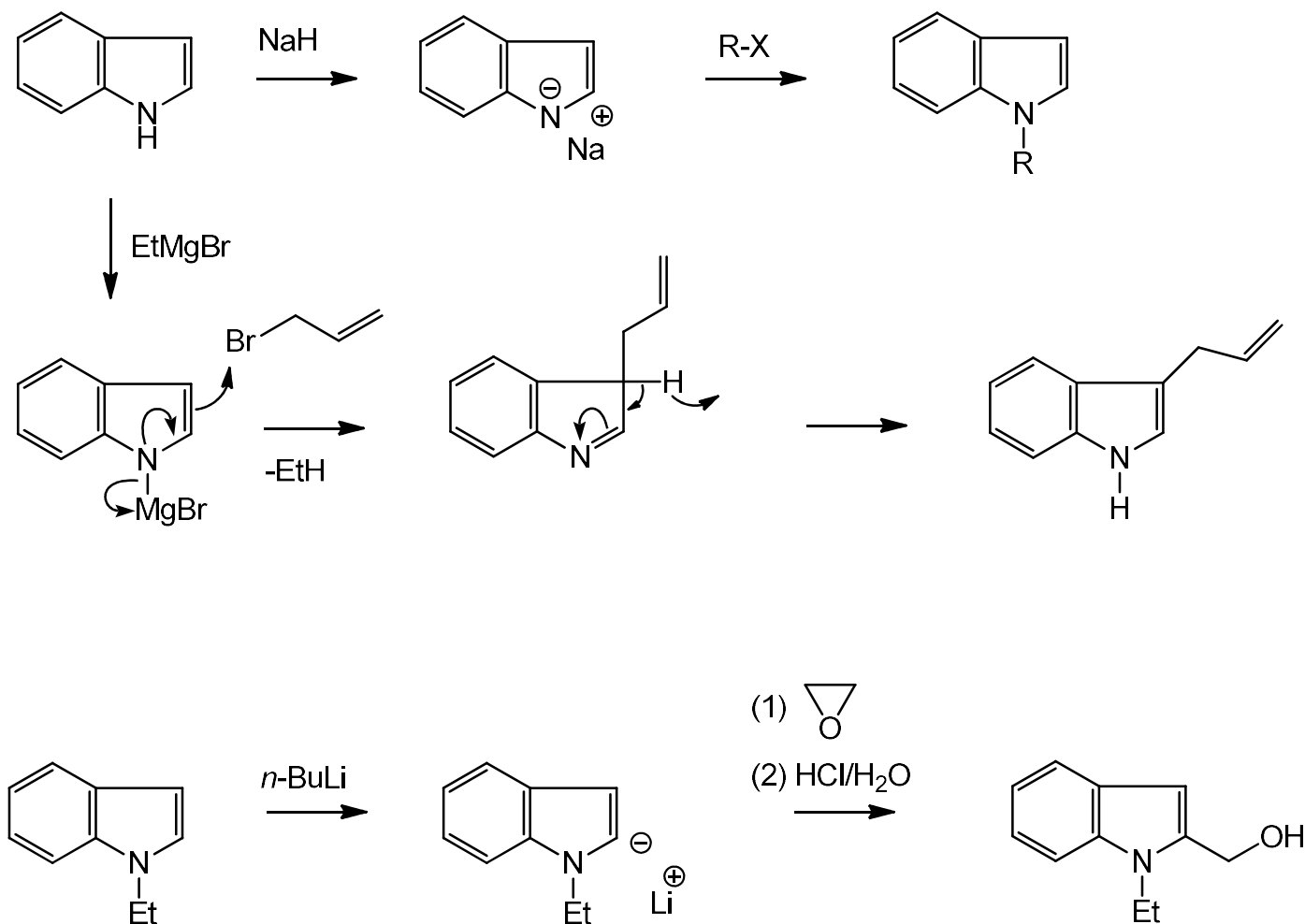


16. Deprotonowanie i chemia anionów

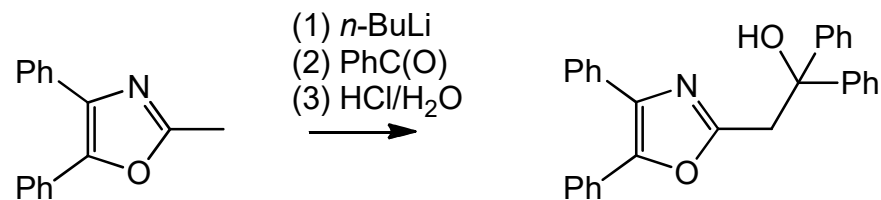
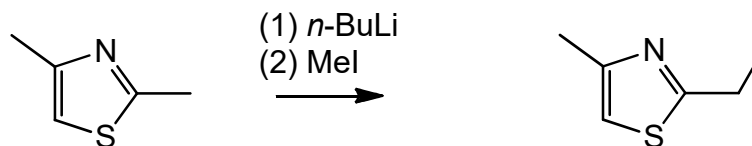
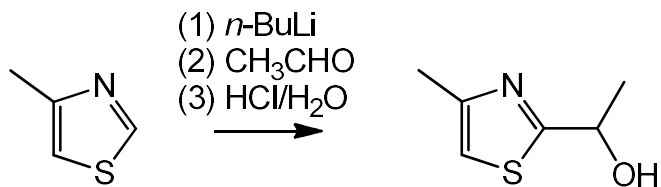
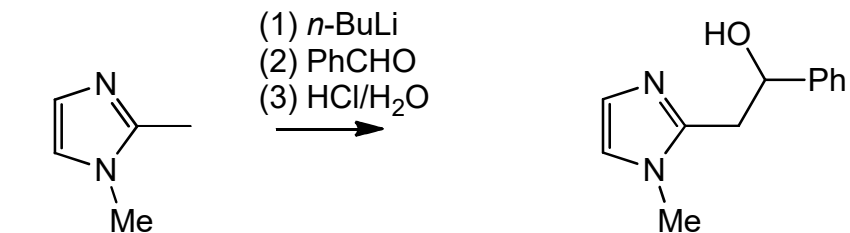
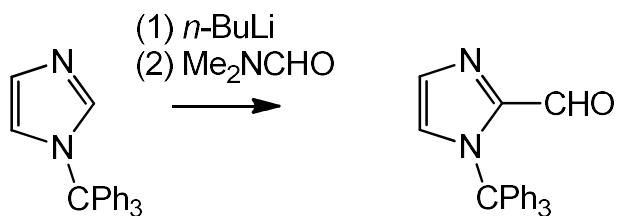
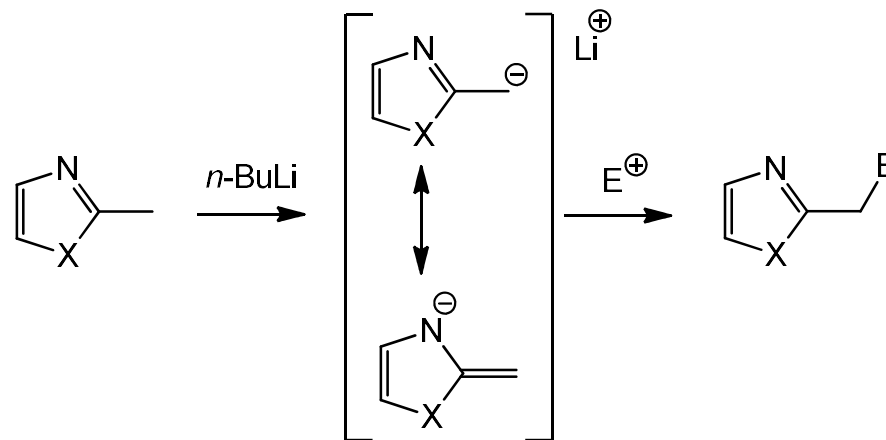
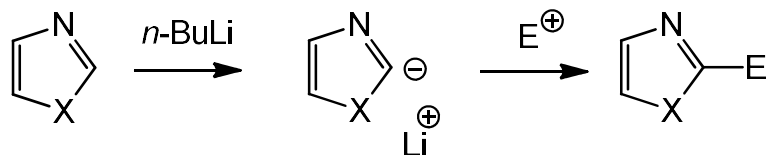
16.1. Pirole, tiofeny i furany



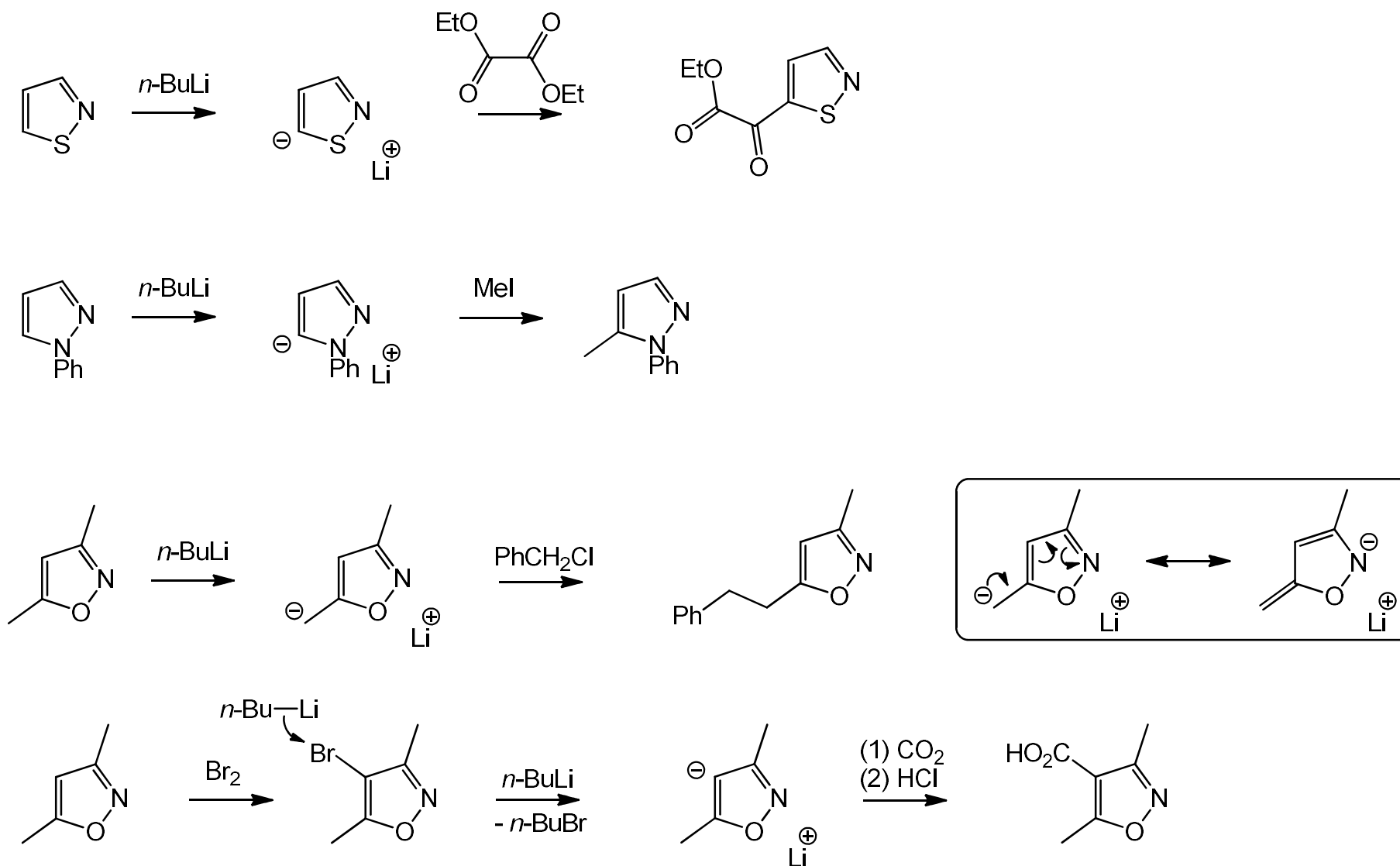
16.2. Indol



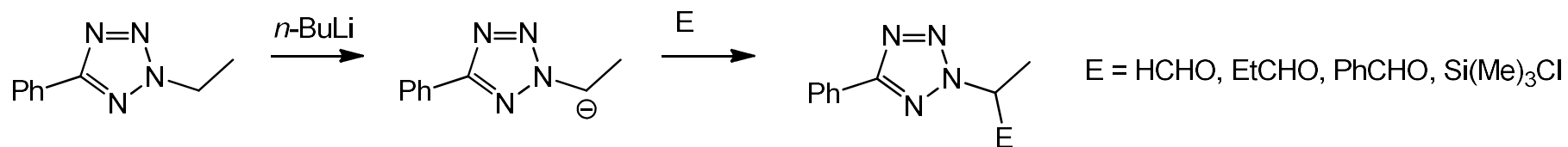
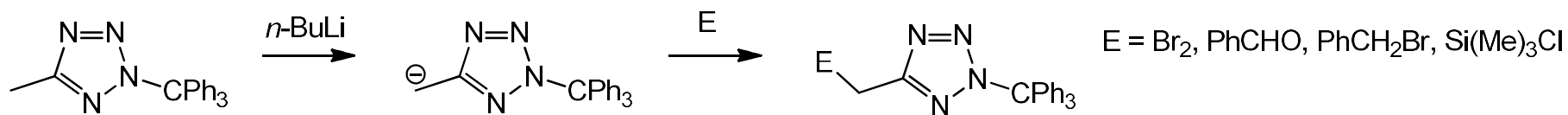
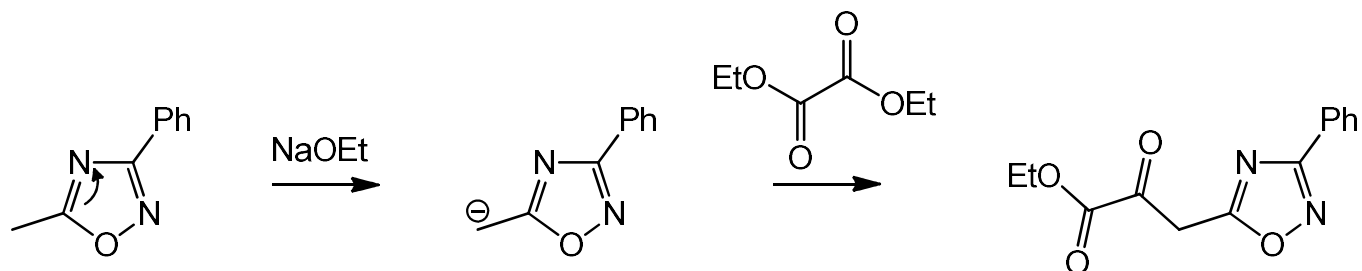
16.3. Imidazole, tiazole i oksazole



16.4. Izotiazole, *N*-podstawione pirazole i 5-metyloizoksazole



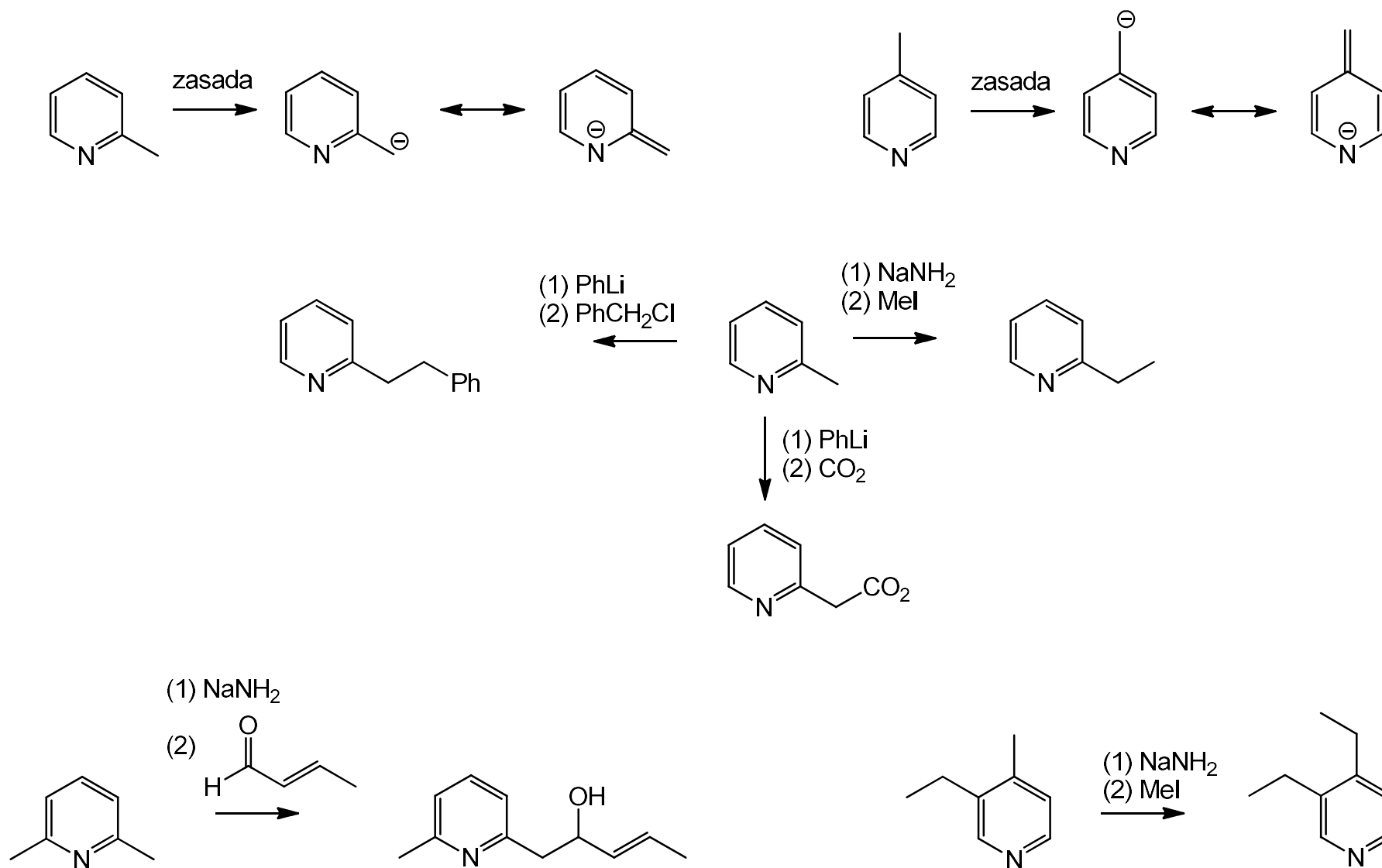
16.5. Azole



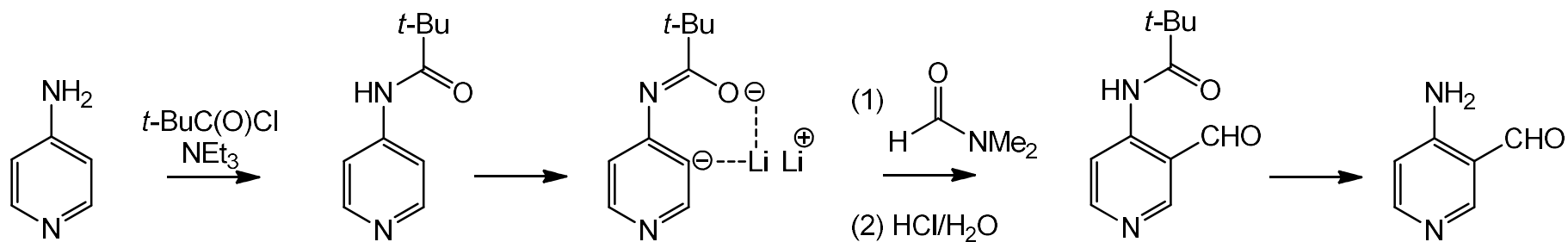
12. godzina

16.6. Pirydyny

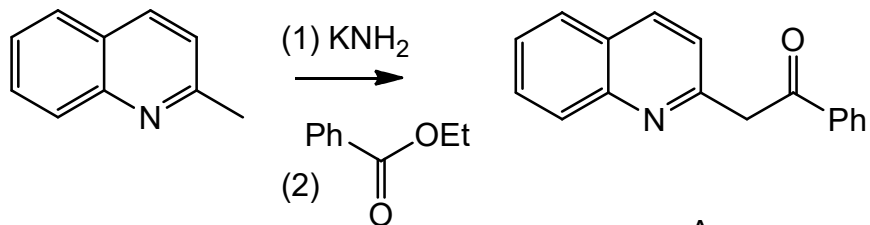
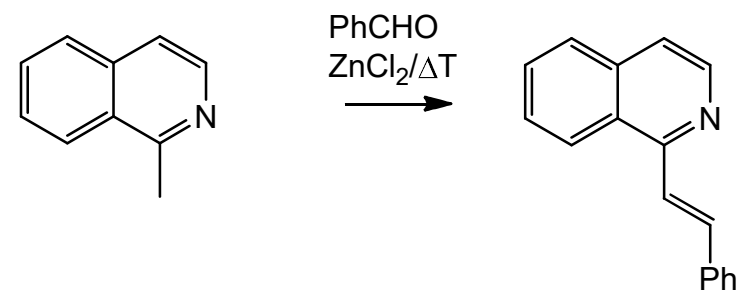
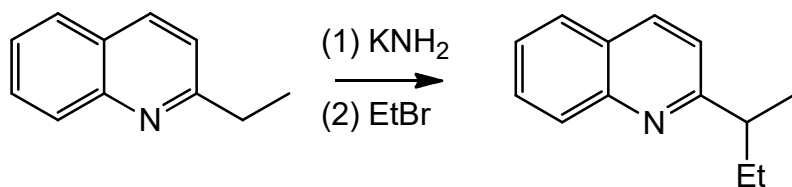
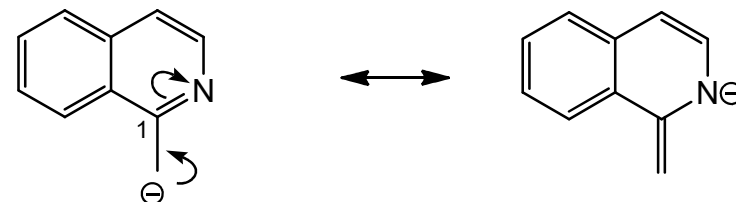
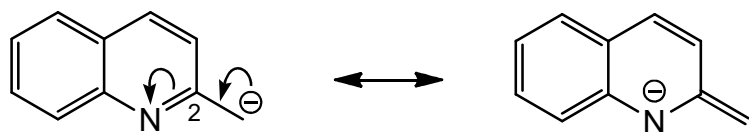
16.6.1 2- lub 4-metylopirydy



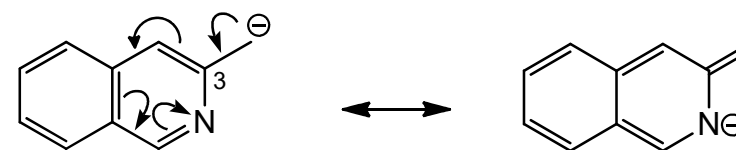
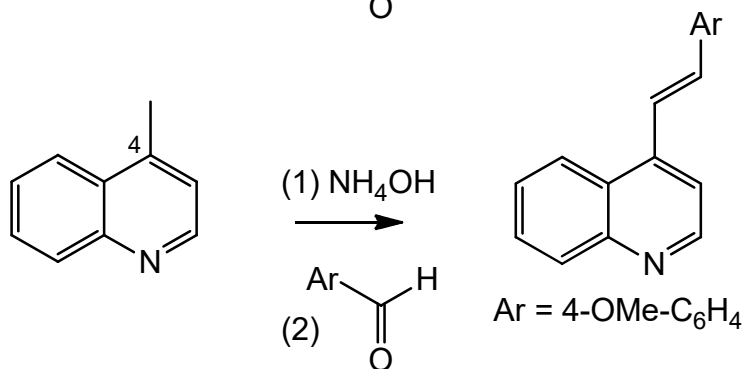
16.6.2. Aminopirydyny



16.6.3. Chinoliny i izochinoliny



utrata charakteru aromatycznego cz. benzenowej

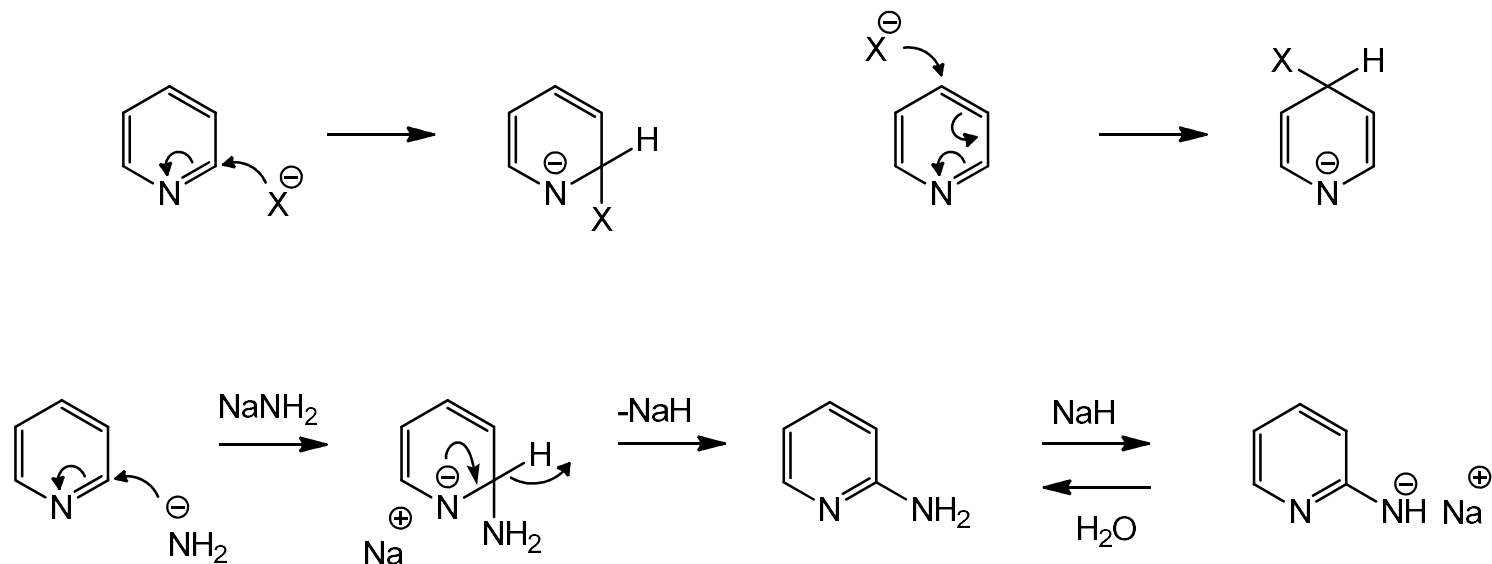


17. Aromatyczna substitucja nukleofilowa

17.1. Atomu wodoru

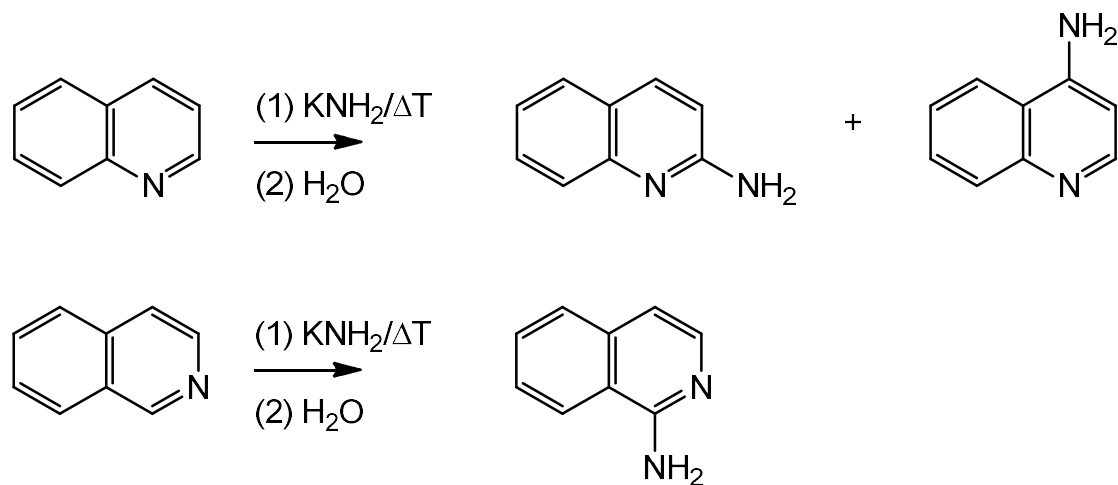
17.1.1. Pirydyny

Reakcja Chichibabina (aminowanie)



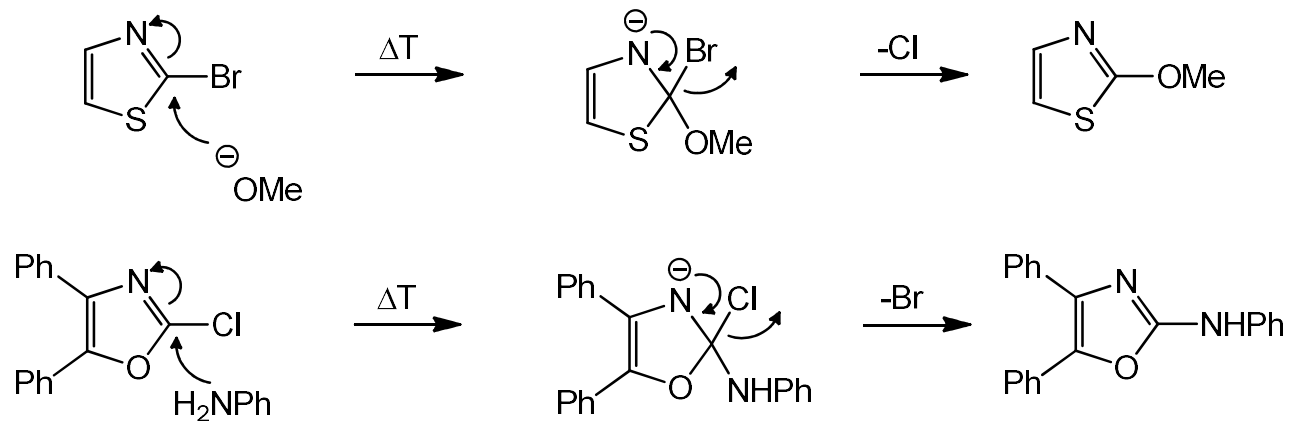
17.1.2. Chinoliny i izochinoliny

Aminowanie

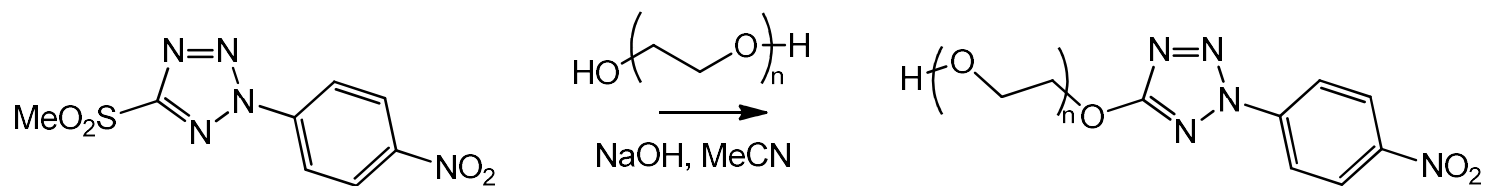
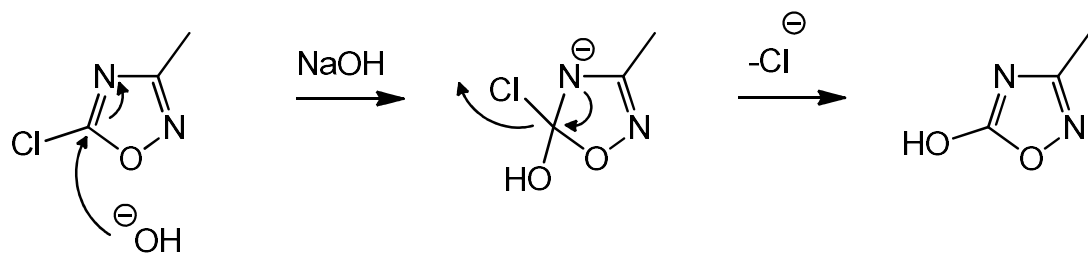


17.2. Halogenu

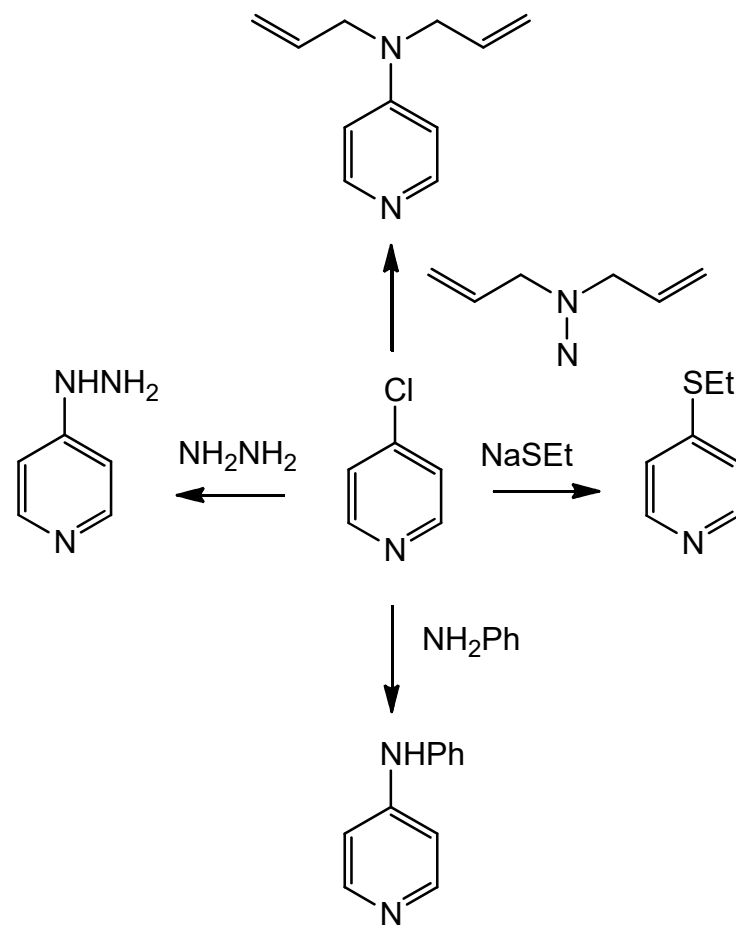
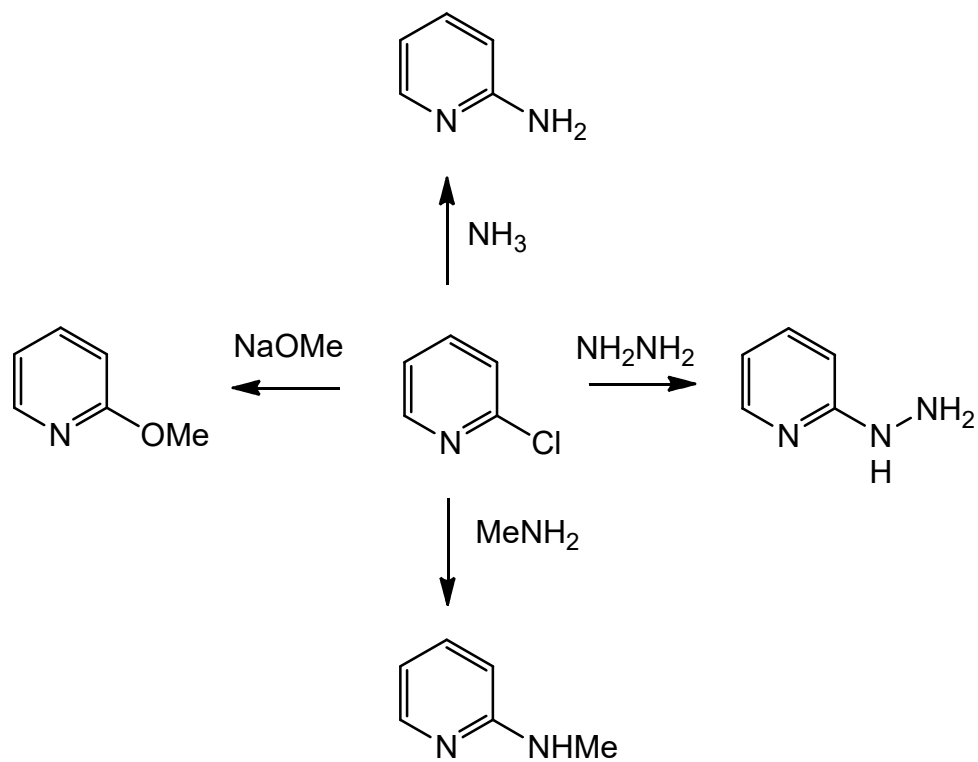
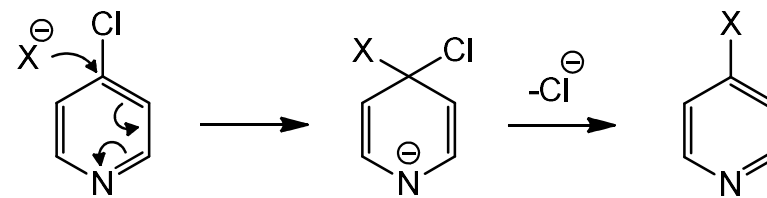
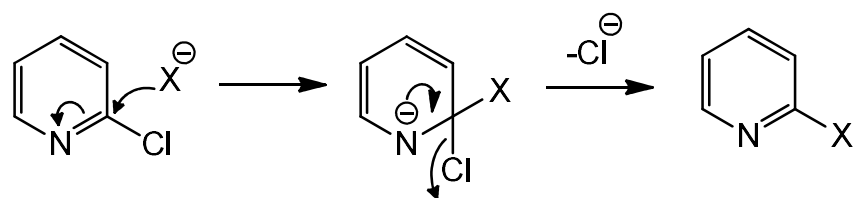
17.2.1. Imidazole, tiazole i oksazole



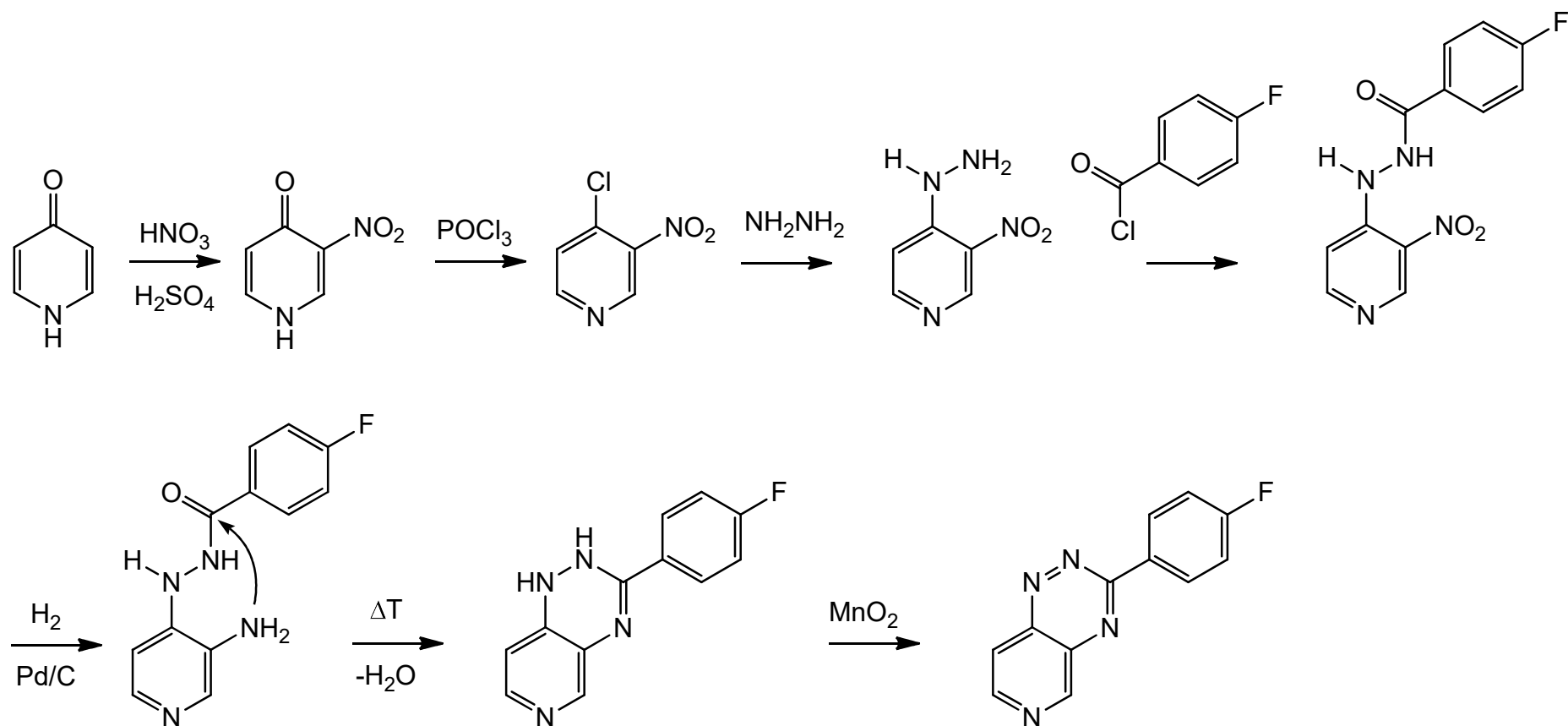
17.2.2. Azole



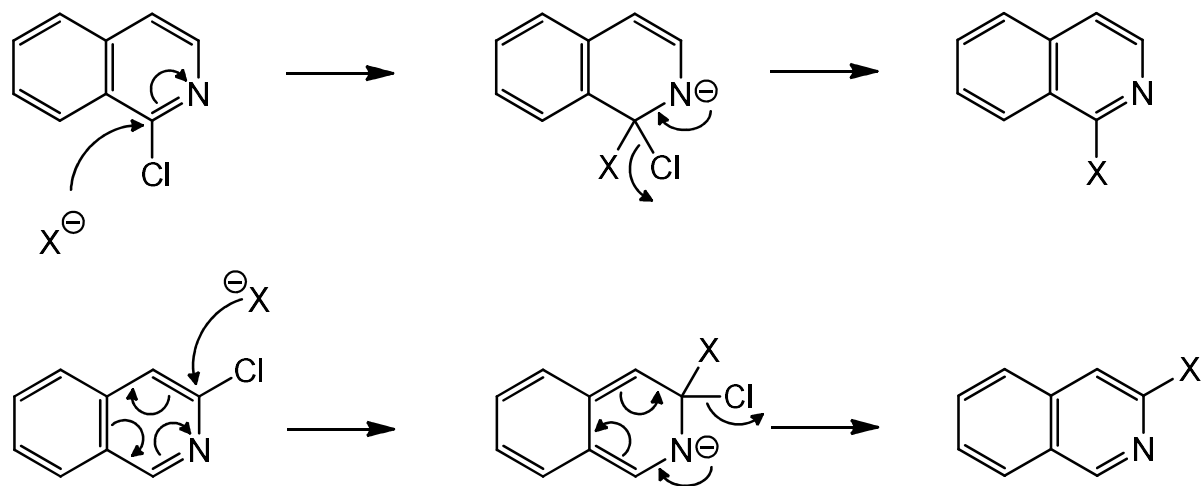
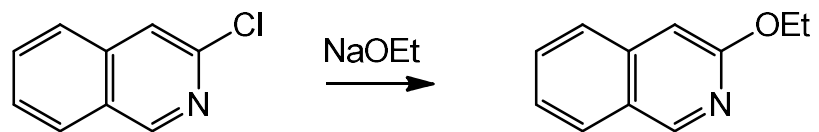
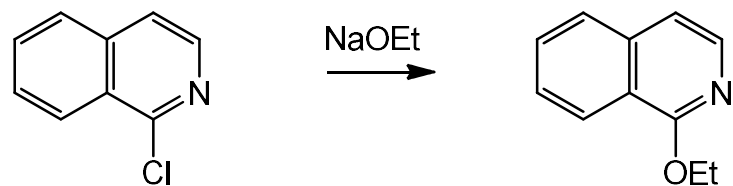
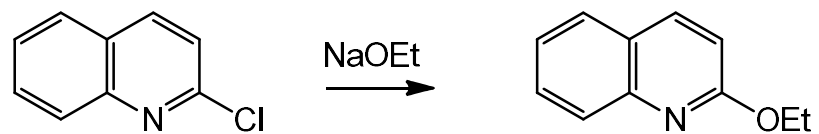
17.2.3. Pirydyny



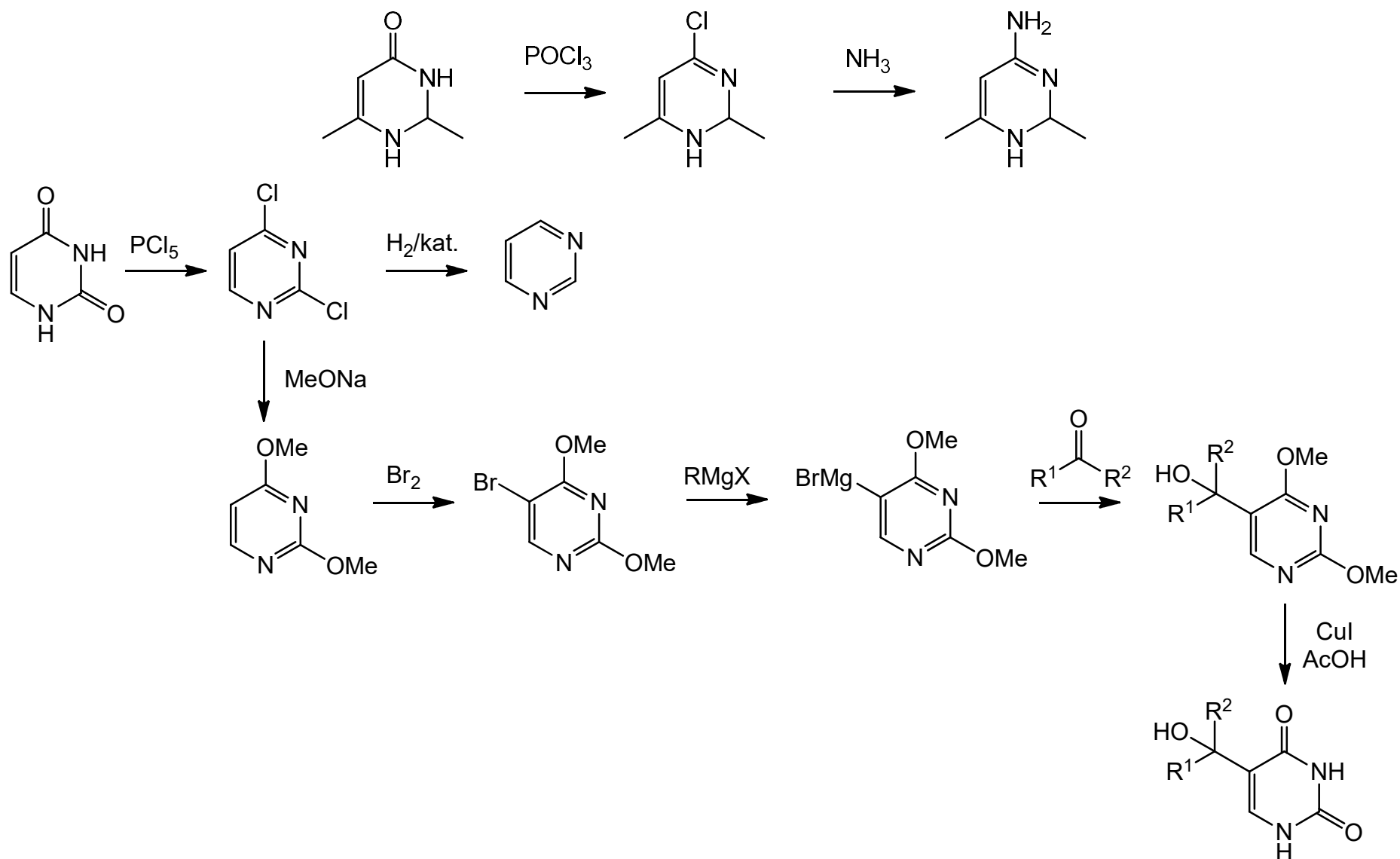
17.2.3.a. Przykład syntezy złożonej pochodnej pirydyny



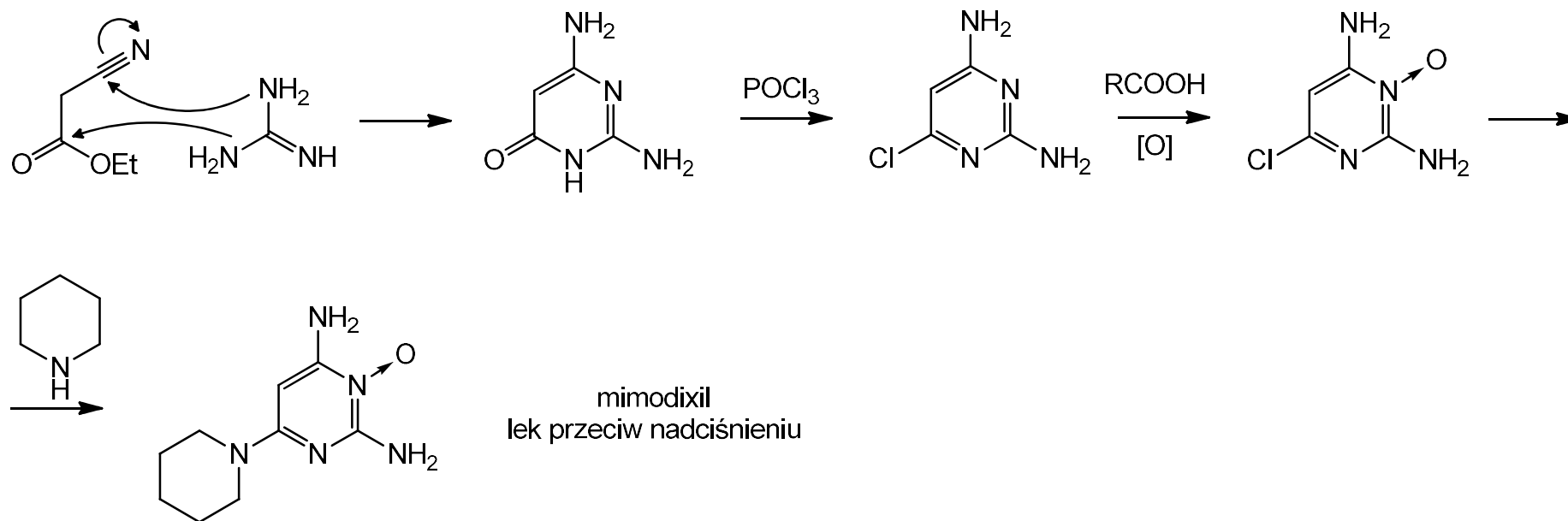
17.2.4. Chinoliny i izochinoliny



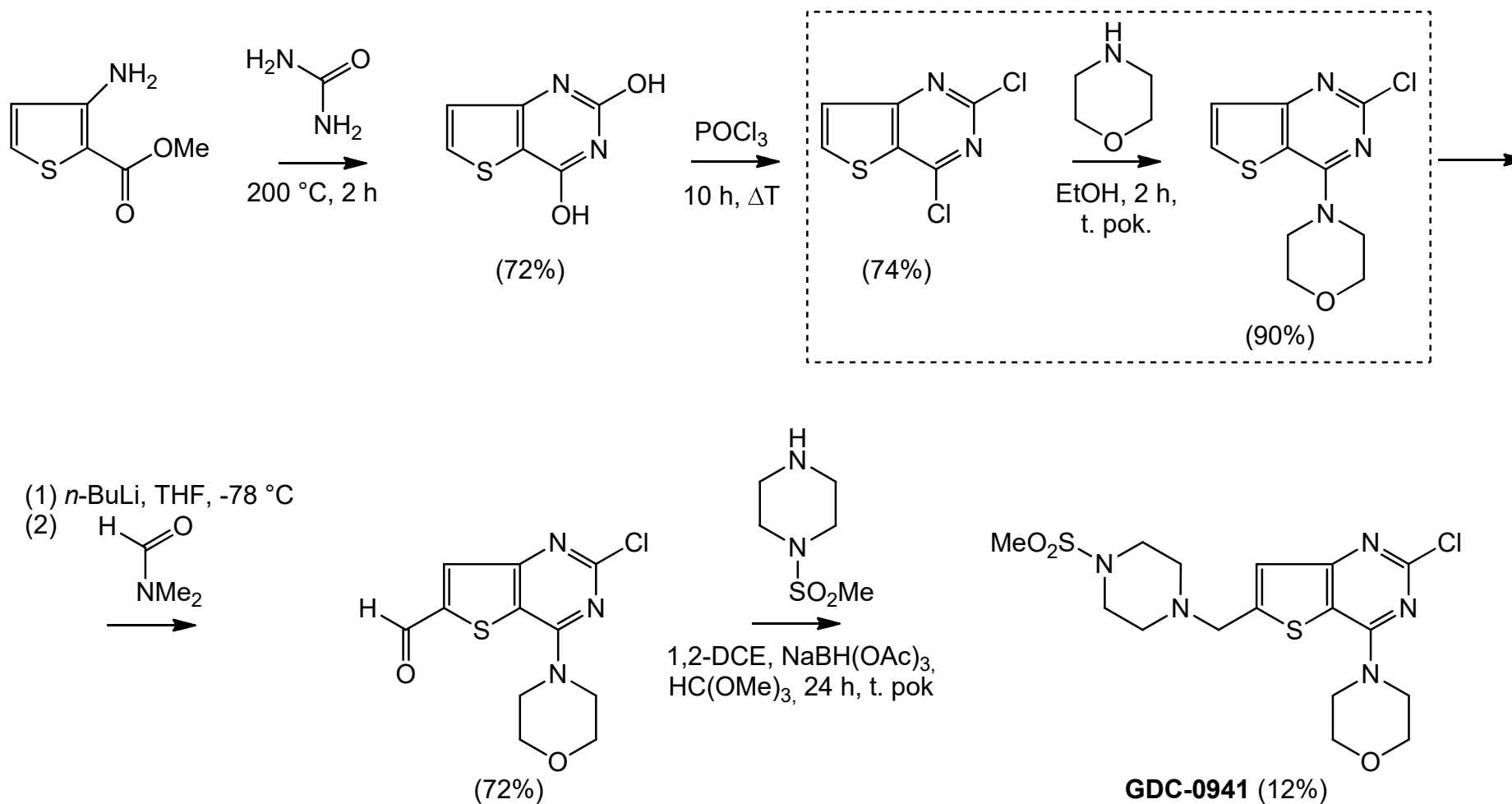
17.2.5. Pirymidyny
17.2.5.a. Przykład (1)



17.2.5.b. Przykład (2)



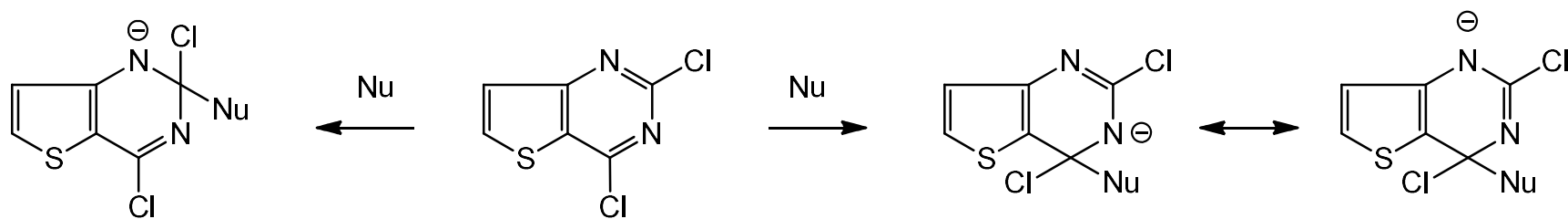
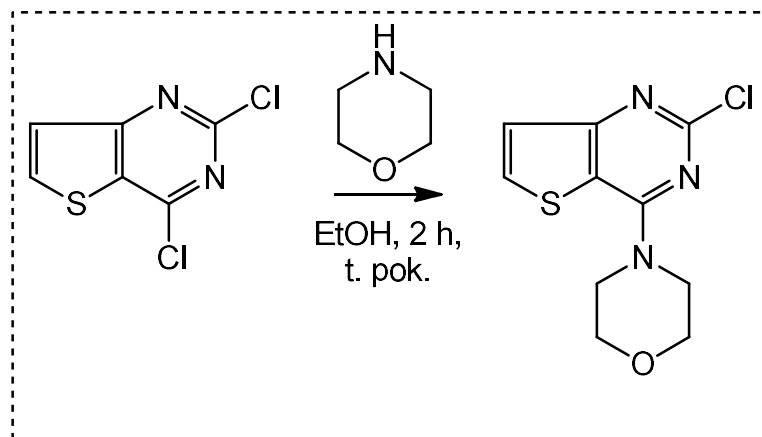
17.2.5.c. Przykład (3)



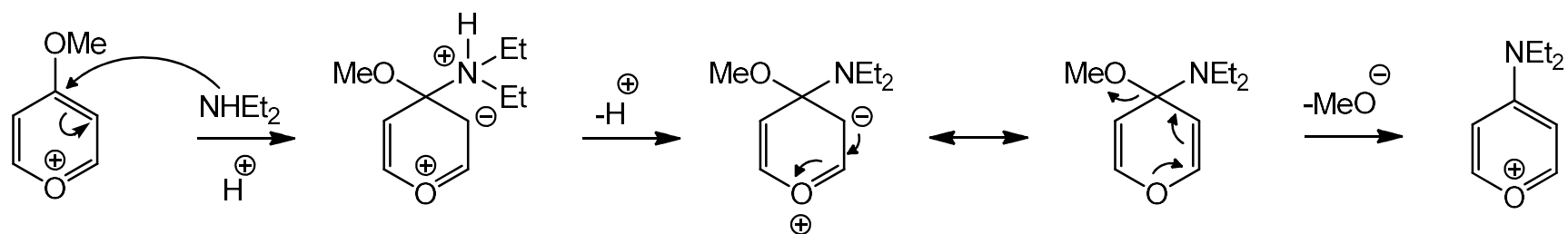
E. Woitun, G. Ohmacker, B. Narr, H. Horsch, R. Kadatz USPat. 3763156(A).

13. godzina

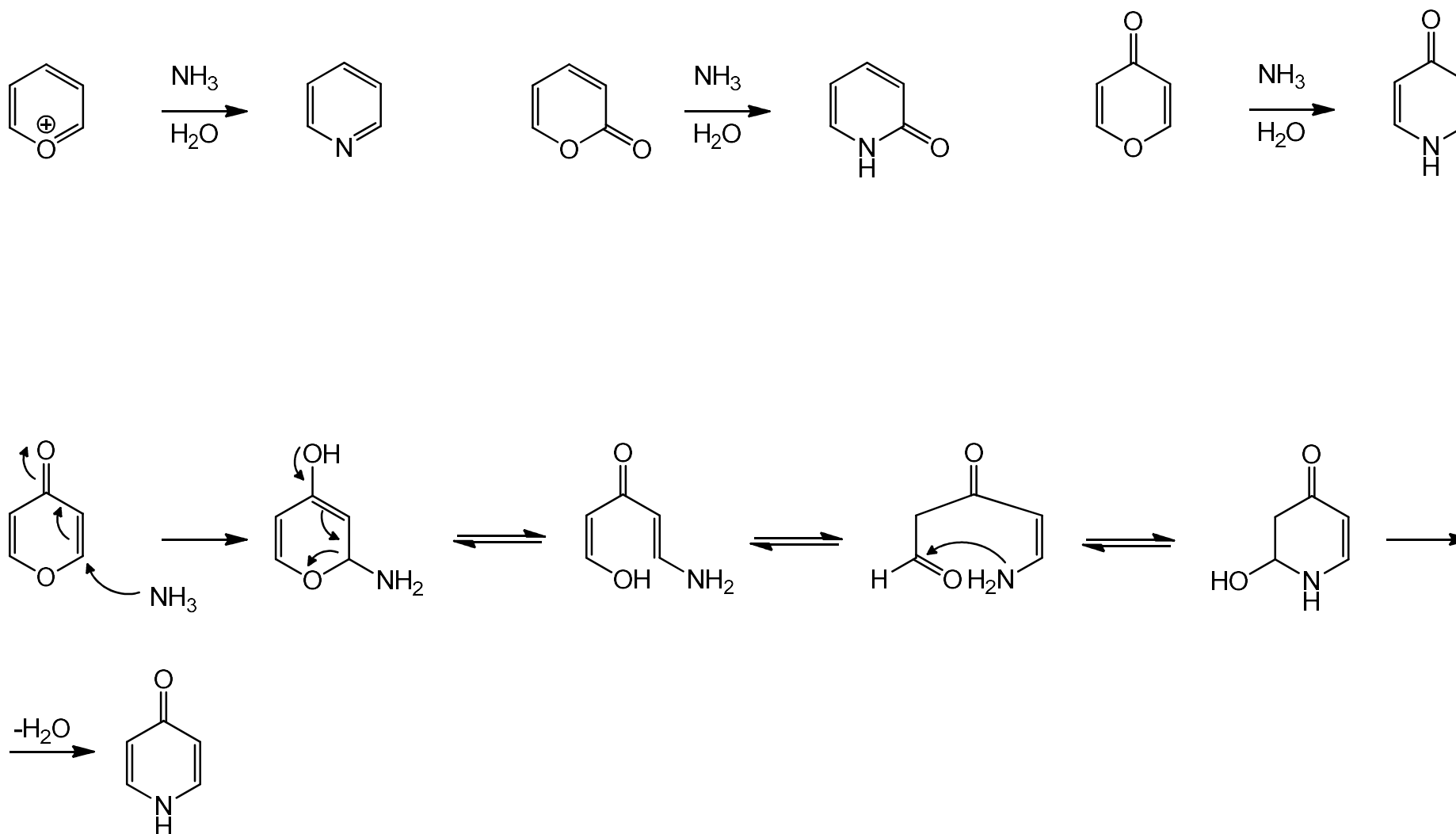
17.2.5.d. Przykład (4)



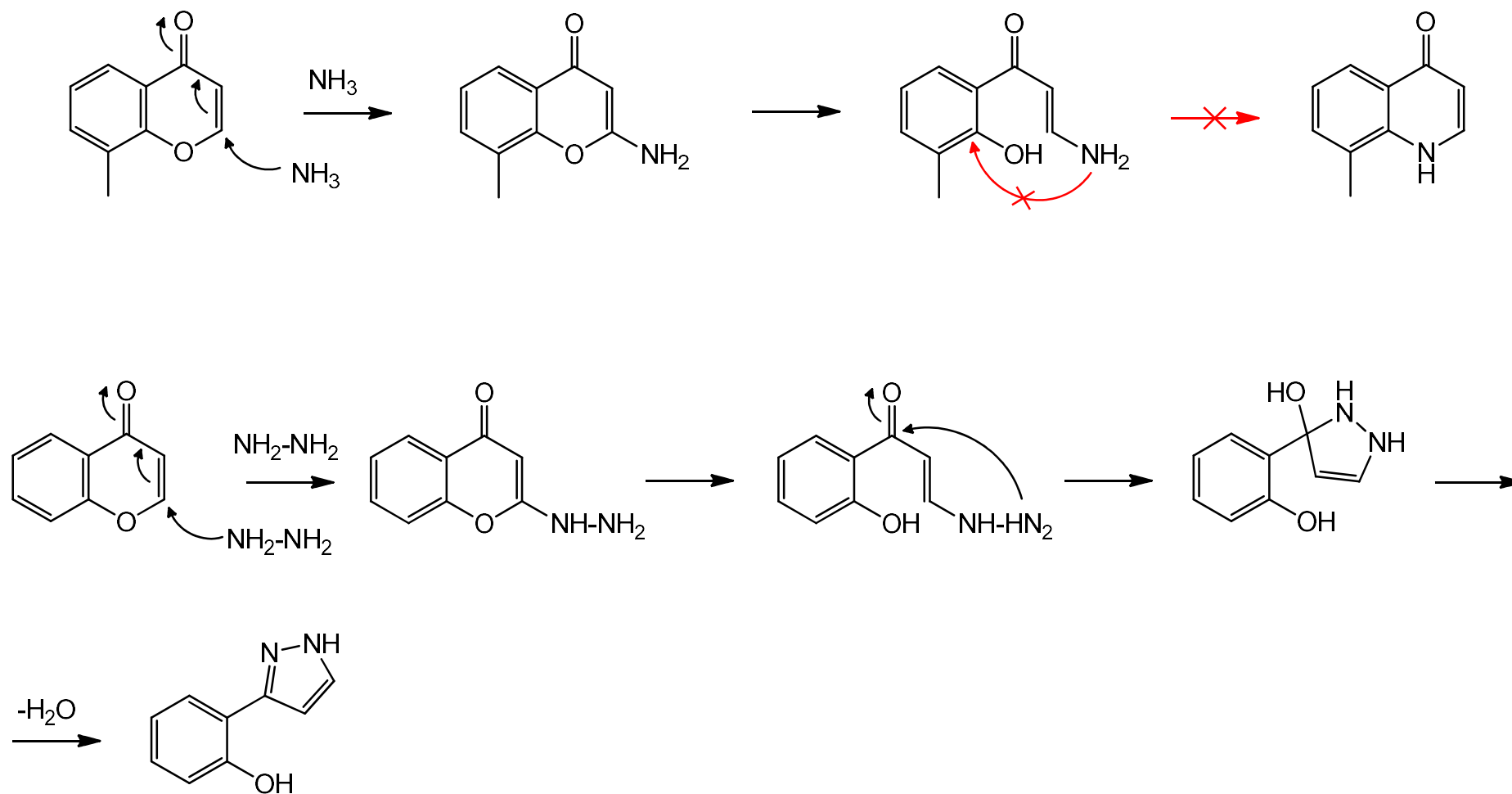
17.3. Innych grup funkcyjnych
 17.3.1. Kationy piryliowe i pirony
 17.3.1.a. Aminowanie



17.3.1.b. Wymiana endocyklicznego atomu tlenu na atom azotu



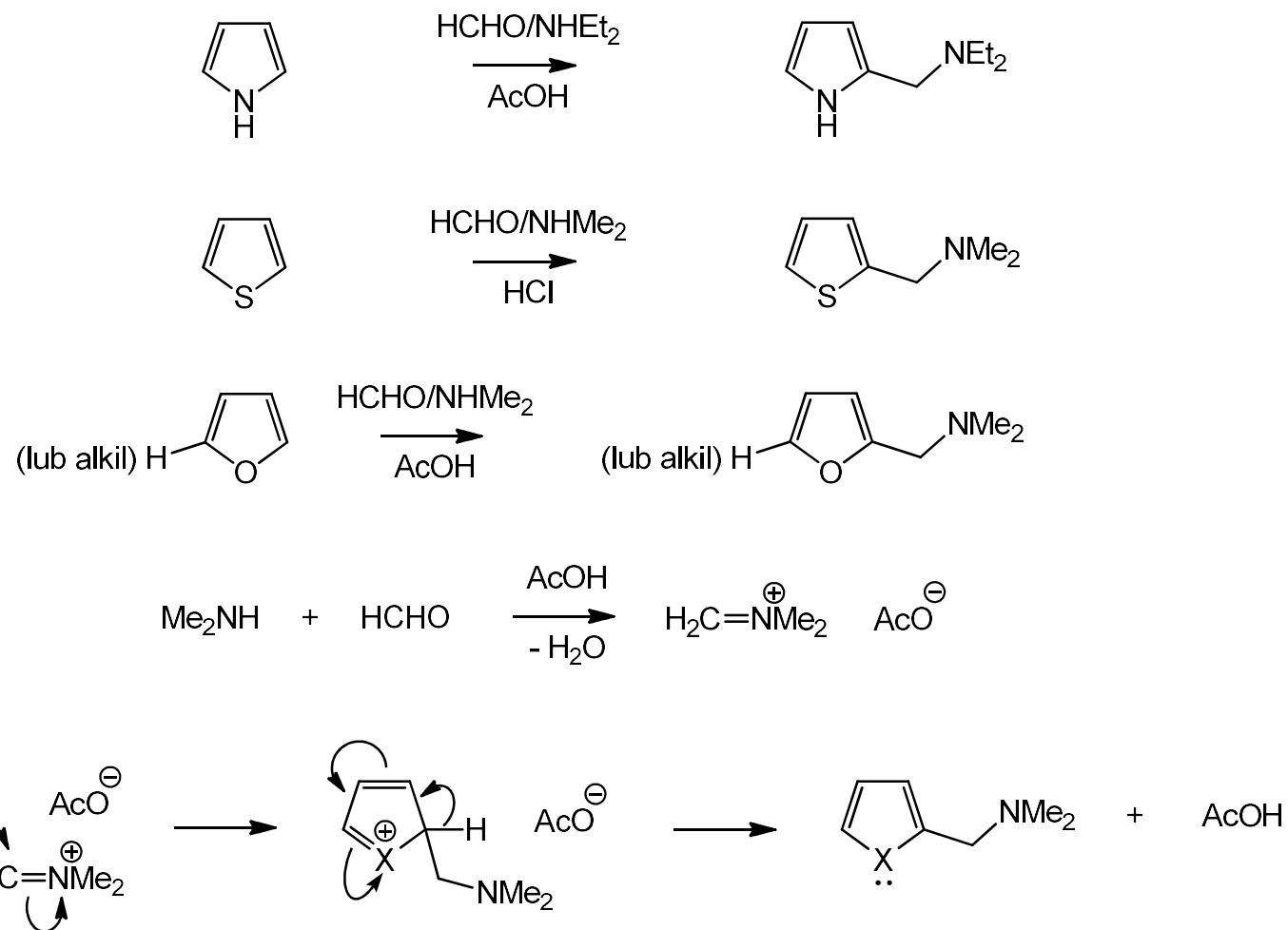
17.3.2. Benzopirony, otwarcie pierścienia heterocyklicznego



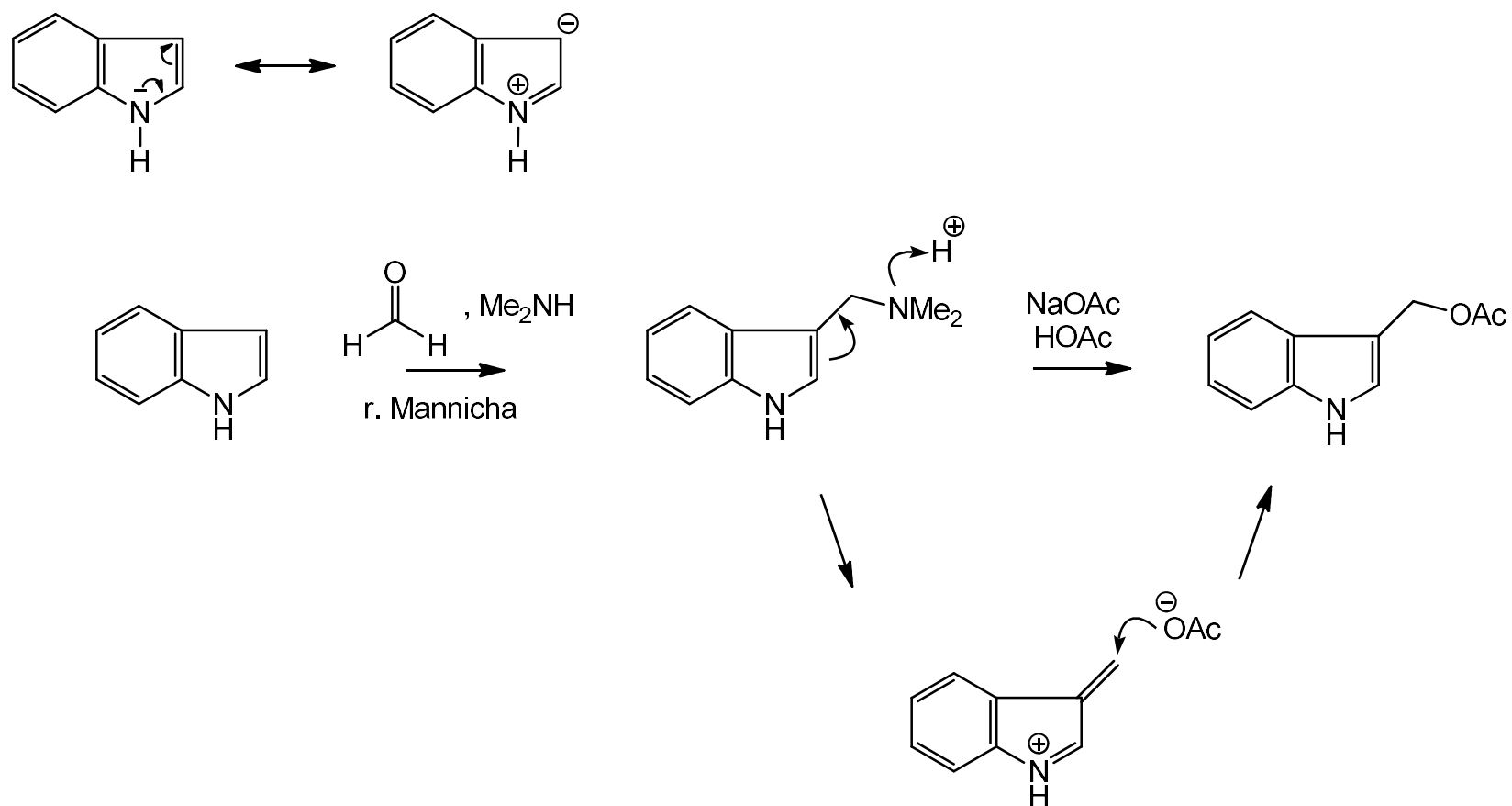
18. Związek heterocykliczny w roli nukleofila

18.1. Reakcja Mannicha

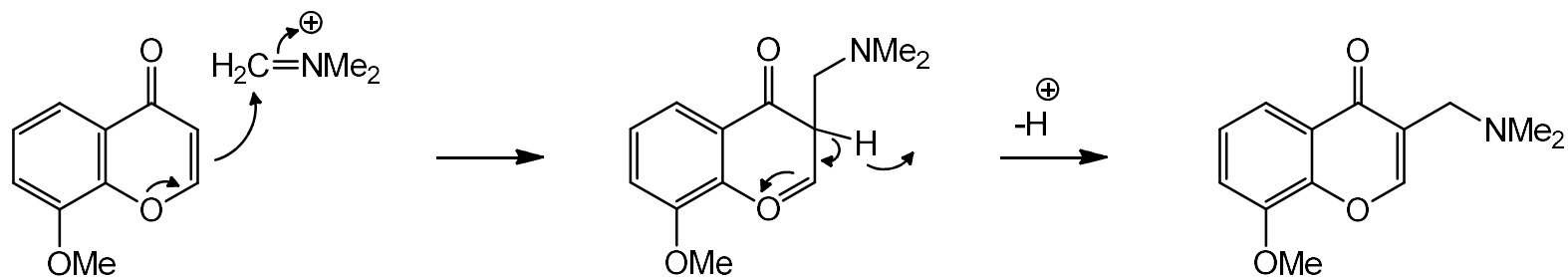
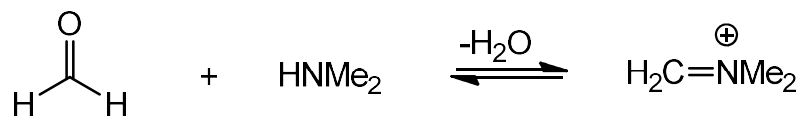
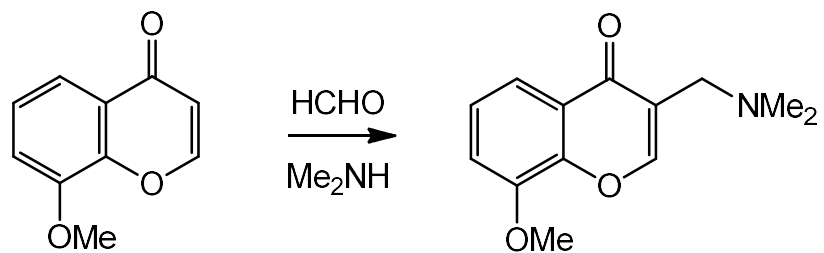
18.1.1. Pirol, tiofen, furan



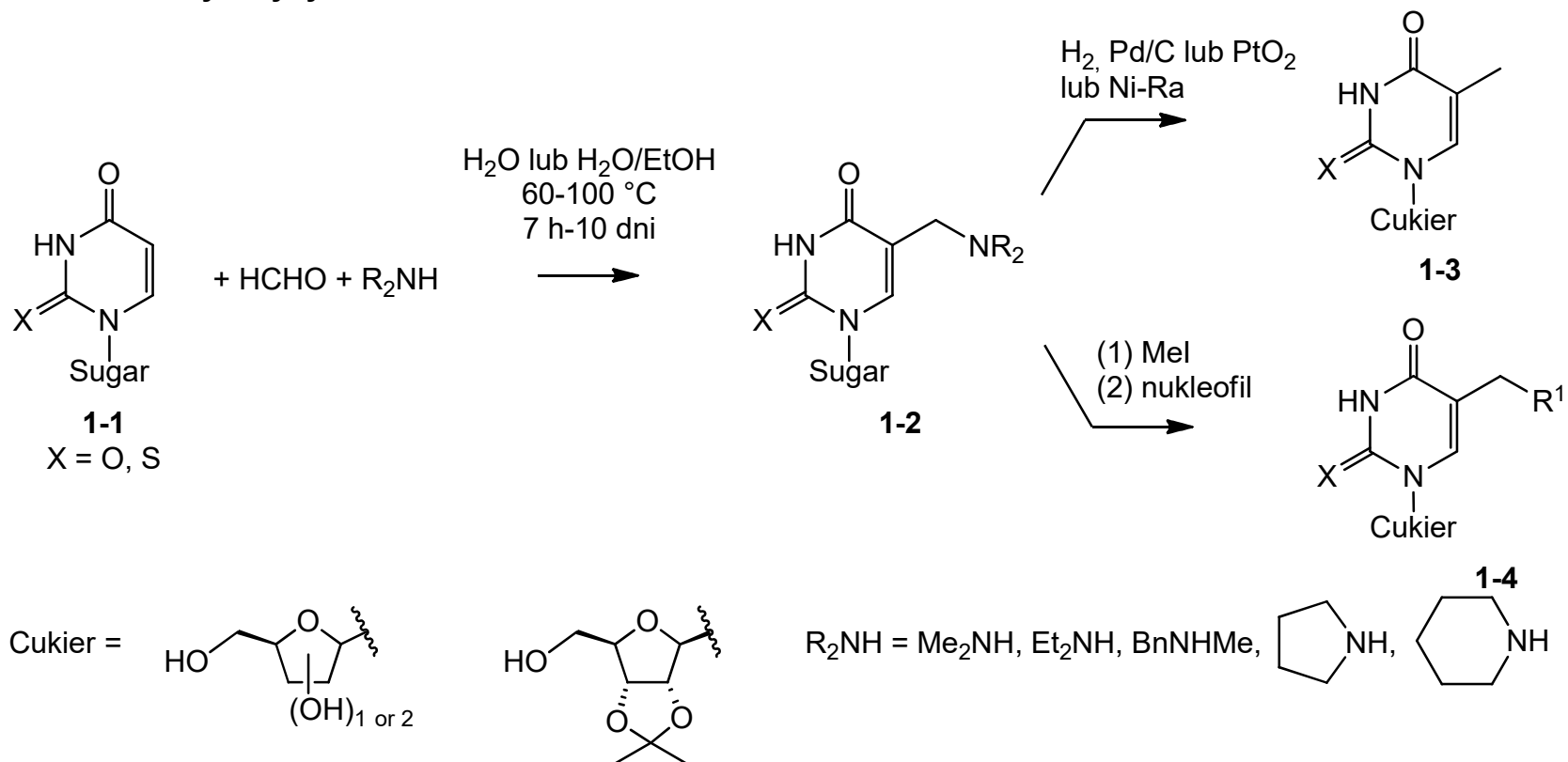
18.1.2. Indol



18.1.3. Benzopirony



18.1.4. Pirymidyny

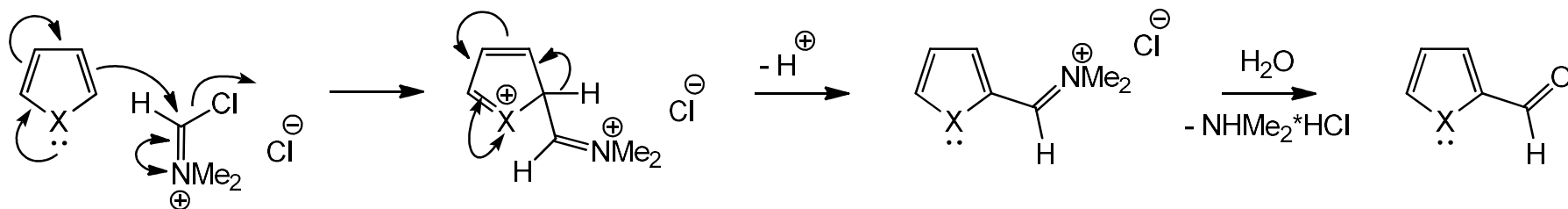
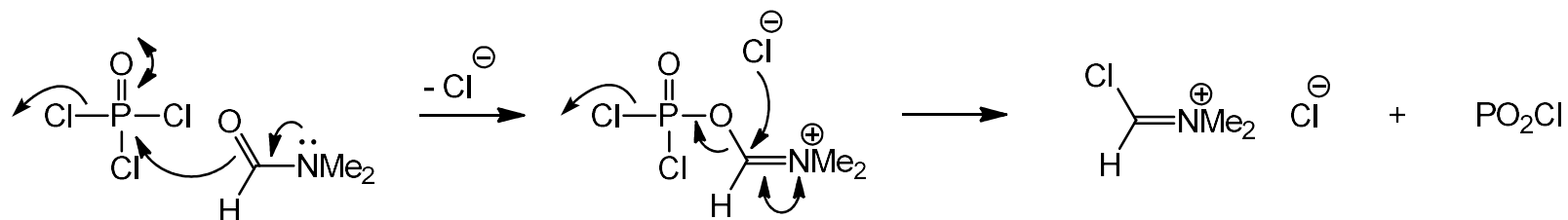


Nukleofil	KCN	NaN ₃	CH ₃ NO ₂					
R ¹								

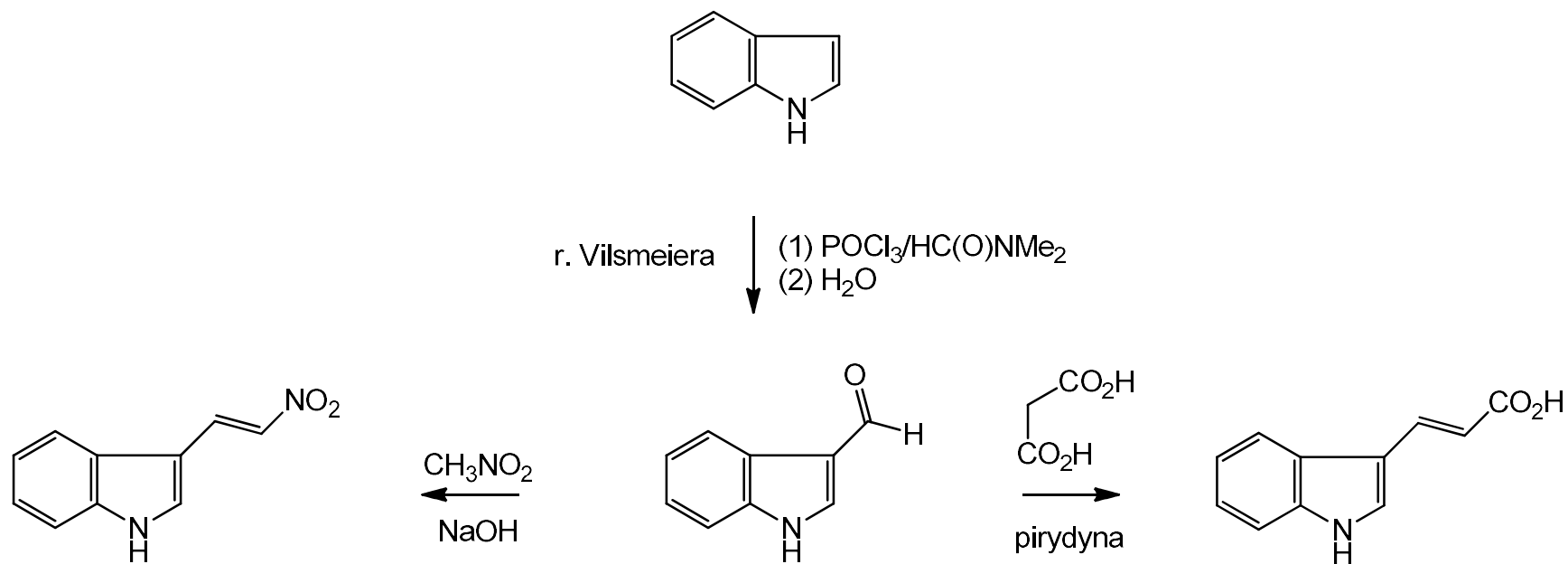
M. Koszytkowska-Stawińska, W. Buchowicz *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1706–1732. (przegląd)

18.2. Reakcja Vilsmeiera

18.2.1. Furan, tiofen



18.2.2. Indol



Związki heterocykliczne – synteza i wykorzystanie w chemii medycznej
Chemia wybranych klas związków hetero aromatycznych
(2018/2019)

1. godzina

1. Przykłady związków heterocyklicznych
2. Definicja i racjonalizacja budowy
3. Klasyfikacja
- 3.1. Azole - przykłady
4. Aromatyczność
5. Struktury rezonansowe
- 5.1. Związki z jednym heteroatomem
- 5.2. Związki 5-cioczłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,3
- 5.3. Związki 5-cioczłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,2
6. Nazewnictwo związków heterocyklicznych
- 6.1. Wodorki macierzyste
- 6.2. Tworzenie i numerowanie nazw Hantzsch-Widmana
- 6.3. Przedrostki i rdzenie nazw w systemie Hantzsch-Widmana
- 6.4. Zachowane nazwy heteromonocykli
- 6.5. Wskazany atom wodoru

2. godzina

- 6.6. Heteromonocykliczne składniki skondensowane z pierścieniem benzeny
- 6.7. Tworzenie nazw skondensowanych
- 6.8. Numerowanie obwodowych atomów szkieletu
- 6.9. Składnik macierzysty - kryteria wyboru
- 6.10. Przykłady
- 6.11. Zadanie do domu
7. Tautomeria
- 7.1. Prototropowa z udziałem podstawnika
- 7.1.1. Związki 6-cioczłonowe
- 7.1.1.a. Pirydyny
- 7.1.1.a. Pirydyny cd.
- 7.1.1.b. Pirony
- 7.1.2. Związki 5-cioczłonowe z jednym heteroatomem
- 7.1.2.a. Tautomeria okso-hydroksy
- 7.2.2.a1. Monohydrosypochodne
- 7.2.2.a2. Dihydrosypochodne
- 7.2.2.b. Tautomeria tiono-merkaptu

3. godzina

- 7.2.2.c. Tautomeria imino-amino
- 7.3.3. Związki 5-cioczłonowe z dwoma i więcej heteroatomami
- 7.2. Prototropowa annularna
- 7.2.1. Związki 5-cioczłonowe z jednym heteroatomem
- 7.2.2. Związki 5-cioczłonowe z dwoma i więcej heteroatomami
- 7.3. Walencyjna
8. Właściwości kwasowo-zasadowe
- 8.1. Pirol i azole
- 8.2. Pirydyna i diazyny

- 8.3. Indol, chinolina i izochinolina
- 8.4. Pirymidynowe zasady nukleinowe
- 8.5. Purynowe zasady nukleinowe
- 9. Analiza dyskonieczna
- 9.1. Analogia do cyklicznych imin
- 9.2. Analogia do cyklicznych enamin, eterowy enoli i eterów entoli
- 9.3. Pirol i pirydyna

4. godzina

- 10. Strategie konstruowania pierścienia heterocyklicznego
- 10.1. Strategia (4+1) lub (5+1)
- 10.2. Strategia (3+2) lub (3+3)
- 11. Reagenty do syntezy – klasyfikacja
- 11.1. Reagenty nukleofilowe
- 11.2. Reagenty elektrofilowe
- 11.3. Reagenty o charakterze mieszanym (z centrum elektrofilowym i nukleofilowym)
- 12. Metody otrzymywania
- 12.1. Pierścienie 5-ciocłonowe z jednym heteroatomem
- 12.1.1. Pirole
- 12.1.1.a. Metoda Knorra
- 12.1.1.a. Metoda Knorra, przykłady
- 12.1.1.b. Metoda Bartona-Zarda
- 12.1.1.c. Metoda Hantzsch
- 12.1.1.d. Analiza dyskonieczna półproduktu do syntezy zomepiraku
- 12.1.1.e. Metoda Paala-Knorra
- 12.1.2. Tiofeny

5. godzina

- 12.1.2.a. Metoda Paala
- 12.1.2.b. Metoda Hinsberga
- 12.1.2.c. - Metoda Gewalda (2-aminotiofeny)
- 12.1.3. Furany
- 12.1.3.a. Metoda Paala-Knorra
- 12.1.3.b. Metoda Feista-Benary'ego
- 12.2. Indole (Pierścienie 5-ciocłonowe z jednym heteroatomem, skumulowane z pierścieniem benzenowym)
- 12.2.1. Synteza Fischera
- 12.2.1.a. Racjonalizacja przegrupowania diaza-Cope'a
- 12.2.1.b. Przykłady 1-3
- 12.2.1.c. Wyjaśnienie przykładu 1
- 12.2.1.d. Wariant z użyciem niesymetrycznego ketonu
- 12.2.2. Synteza Leimbgrubera

6. godzina

- 12.2.2.a. Przykłady
- 12.2.3. Reakcja Bischlera (wariant klasyczny)
- 12.2.4. Reakcja Bischlera (wariant zmodyfikowany)
- 12.2.5. Synteza fluwastatyny
- 12.3. Pierścienie 5-ciocłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,3
- 12.3.1. Imidazole
- 12.3.1.a. Metoda Debusa-Radziszewskiego

- 12.3.1.b. Reakcja Marckwalda
- 12.3.2. Oksazole
- 12.3.2.a. Metoda Robinsona-Gabriela
- 12.3.2.b. Analiza dyskonekcyjna oksaprozinu
- 12.3.2.c. Problem nr 1 do rozwiązania
- 12.3.2.d. Problem nr 2 do rozwiązania
- 12.3.3. Tiazole

7. godzina

- 12.3.3.a. Metoda Hantzsha
- 12.3.3.b. Problem nr 1 do rozwiązania
- 12.4. Pierścienie 5-cioczłonowe z dwoma heteroatomami w pozycji-1,2
- 12.4.1. Pirazole i izoksazole
- 12.4.1.a. Metoda Knorra (pirazole i izoksazole)
- 12.4.1.a1. Przykłady
- 12.4.1.a2. Synteza izokarboksazydu
- 12.4.1.a3. Synteza izokarboksazydu, przebieg syntezy Knorra
- 12.4.1.a4. Synteza izokarboksazydu, alternatywa do syntezy Knorra
- 12.4.1.b. Metoda Claisena (izoksazole)
- 12.4.1.c. Zadanie do domu
- 12.4.2. Izotiazole
- 12.4.2.a. Utlenianie 3-iminotioamidów
- 12.4.2.b. Cyklokondensacja 3-chloropropenali i tiocyjanu amonu
- 12.5. Pierścienie 5-cioczłonowe z trzema i czterema heteroatomami

8. godzina

- 12.5.1. 1,2,3-Triazole, metoda Sharplessa
- 12.5.1a. Przykłady
- 12.5.2. 1,2,4-Triazole
- 12.5.3. Tetrazole, metoda Ugięgo
- 12.5.3. Tetrazole, metoda Passeriniego
- 12.5.4. 1,2,4-Oksadiazole
- 12.6. Pierścienie sześcioczłonowe z jednym azotem lub tlenem
- 12.6.1. Pirydyny
- 12.6.1.a. Dyskonekcja
- 12.6.1.b. Synteza Hantzsha 1,4-dihydropirydyn
- 12.6.1.b1. Synteza 1,4-dihydropirydyn, zadanie do domu
- 12.6.1.b2. Wykorzystanie do syntezy pirydyn, wariant dwuetapowy, zadanie do domu
- 12.6.2. Chinoliny
- 12.6.2.a. Synteza Skraupa
- 12.6.2.a1. Przykłady

9. godzina

- 12.6.3. Izochinoliny
- 12.6.3.a. Synteza Bischlera-Napieralskiego
- 12.6.3.a1. Wykorzystanie
- 12.6.3.b. Synteza Picteta-Spenglera
- 12.6.4. Chinolony
- 12.6.4.a. Synteza Goulda-Jacobsona
- 12.7.1. Kationy piryliowe

- 12.7.2. Kumaryny
- 12.7.2.a. Reakcja Pechmanna
- 12.7.2.b. Kondensacja Knoevenagla
- 12.7.3. Chromony/flavony – reakcja Allana-Robinsona
- 12.8. Pirymidyny
- 12.8.1. Reakcja Pinnera
- 12.8.1.a. Przykłady
- 12.8.1.b. Przykłady
- 12.8.1.c. Przykłady
- 13. Reakcje z udziałem atomu azotu
- 13.1. *NH*-1,2,3-triazole, *N*-alkilowanie lub *N*-acylowanie

10. godzina

- 13.1.a. Przykłady
- 13.2. 5-Podstawione tetrazole, *N*-alkilowanie
- 13.3. Pirydyny
- 14. Substytucja elektrofilowa – pierścienie 5-ciocłonowe
- 14.1. Pirole, tiofeny i furany
- 14.1.1. Reaktywność
- 14.1.2. Regioselektywność reakcji
- 14.1.2.b. Reakcja nitrowania
- 14.1.3.b. Reakcja acylowania Friedla-Craftsa
- 14.2. Indole
- 14.2.1. Regioselektywność reakcji
- 14.2.2. Acylowanie
- 14.3. Benzofurany
- 14.3.1. Regioselektywność reakcji
- 14.3.2. Synteza amiodaronu
- 14.4. Imidazole, tiazole i oksazole
- 14.5. Pirazole, izotiazole i izoksazole

11. godzina

- 15. Substytucja elektrofilowa – pierścienie 6-ciocłonowe
- 15.1. Pirydyny
- 15.1.1. Zdeaktywowana pirydyna
- 15.1.2. *N*-Tlenek pirydyny, nitrowanie
- 15.1.3 *N*-Tlenki 4-alkilopirydyn, chlorowanie
- 15.1. 4- 2- lub 4-Pirydony
- 15.2. Chinoliny i izochinoliny
- 15.2.1. Nitrowanie lub sulfonowanie
- 15.2.1.a. Przykłady
- 15.4. Pirymidyny
- 15.4.1. Bromowanie lub sprzęganie z ArN_2^+
- 15.4.2. Nitrowanie
- 16. Deprotonowanie i chemia anionów
- 16.1. Pirole, tiofeny i furany
- 16.2. Indol
- 16.3. Imidazole, tiazole i oksazole
- 16.4. Izotiazole, *N*-podstawione pirazole i 5-metyloizoksazole
- 16.5. Azole

12. godzina

- 16.6. Pirydyny
- 16.6.1 2- lub 4-metylopirydy
- 16.6.2. Aminopirydyny
- 16.6.3. Chinoliny i izochinoliny
- 17. Aromatyczna substytucja nukleofilowa
- 17.1. Atomu wodoru
- 17.1.1. Pirydyny
- 17.1.2. Chinoliny i izochinoliny
- 17.2. Halogenu
- 17.2.1. Imidazole, tiazole i oksazole
- 17.2.2. Azole
- 17.2.3. Pirydyny
- 17.2.3.a. Przykład syntezy złożonej pochodnej pirydyny
- 17.2.4. Chinoliny i izochinoliny
- 17.2.5. Pirymidyny
- 17.2.5.a. Przykład (1)
- 17.2.5.b. Przykład (2)
- 17.2.5.c. Przykład (3)

13. godzina

- 17.2.5.d. Przykład (4)
- 17.3. Innych grup funkcyjnych
- 17.3.1. Kationy piryliowe i pirony
- 17.3.1.a. Aminowanie
- 17.3.1.b. Wymiana endocyklicznego atomu tlenu na atom azotu
- 17.3.2. Benzopirony, otwarcie pierścienia heterocyklicznego
- 18. Związek heterocykliczny w roli nukleofila
- 18.1. Reakcja Mannicha
- 18.1.1. Pirol, tiofen, furan
- 18.1.2. Indol
- 18.1.3. Benzopirony
- 18.1.4. Pirymidyny
- 18.2. Reakcja Vilsmeiera
- 18.2.1. Furan, tiofen
- 18.2.2. Indol