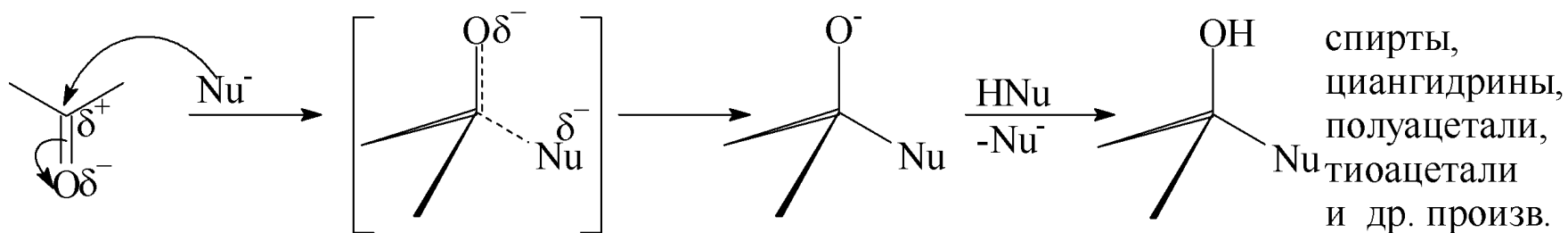
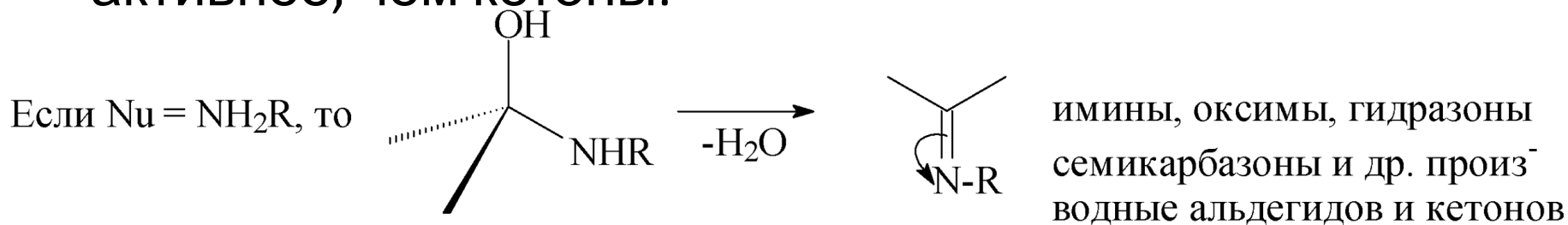


РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СИНТЕЗАХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

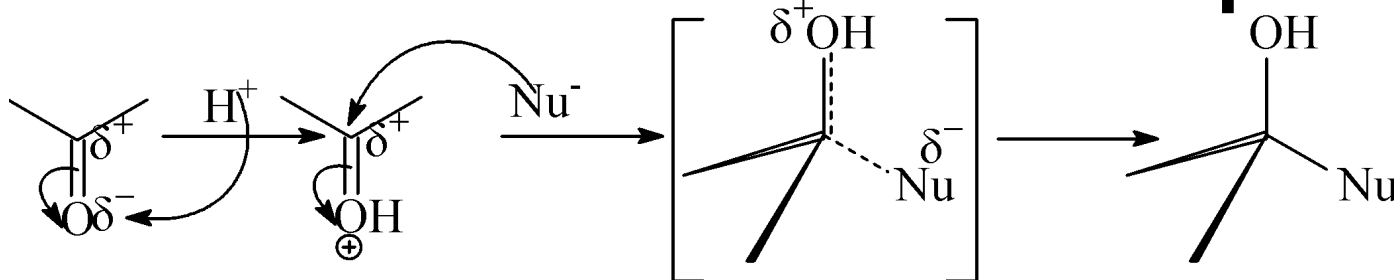
1. Реакции нуклеофила с альдегидами и кетонами



• **Реакционная способность** карбонильных соединений зависит от величины положительного заряда на атоме углерода C=O группы и пространственных препятствий. В связи с этим альдегиды реагируют с нуклеофилами значительно активнее, чем кетоны.



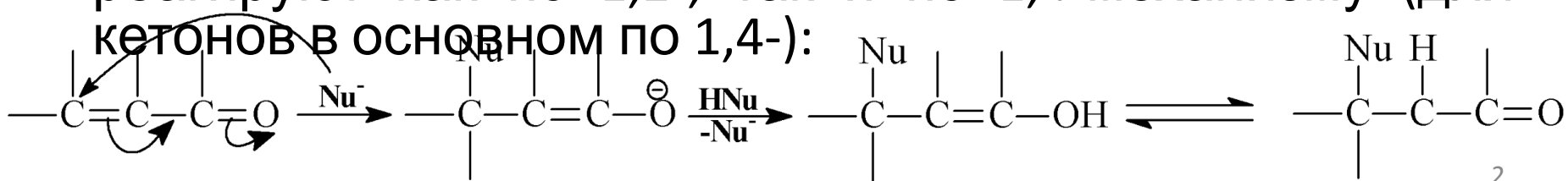
Кислотный и основной катализ реакции



• Протонирование $C=O$ группы приводит к увеличению положительного заряда на атоме углерода и способности атома кислорода принимать электроны. Используют, как правило, *органические кислоты*, т.к. нуклеофилы с минеральными кислотами образуют соли, которые нуклеофилами не являются. Поэтому при понижении pH скорость реакции сначала повышается, а затем уменьшается.

• **Основной катализ** связан с активацией нуклеофилов.

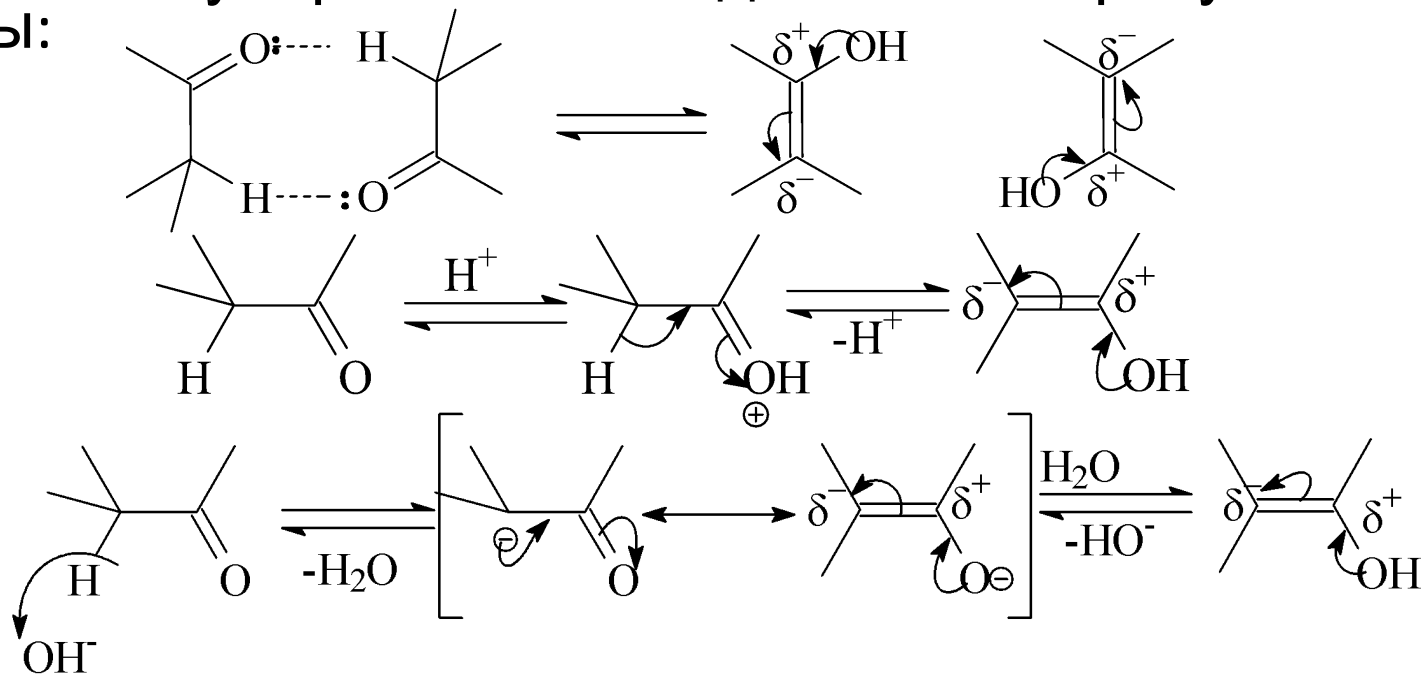
• **2,3-Непредельные карбонильные соединения** реагируют как по 1,2-, так и по 1,4-механизму (для кетонов в основном по 1,4-):



Альдольная и кротоновая конденсации

- разновидность нуклеофильного присоединения по карбонильной группе альдегидов и кетонов;
- реагируют карбонильные соединения, имеющие α -водородный атом**, которые амфотерны и образуют соли как с кислотами, так и основаниями.
- даже в нейтральной среде за счет межмолекулярного взаимодействия образуют **ЕН-ОЛЫ**:

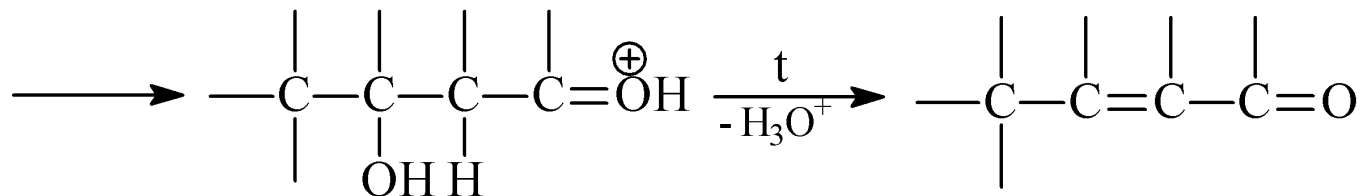
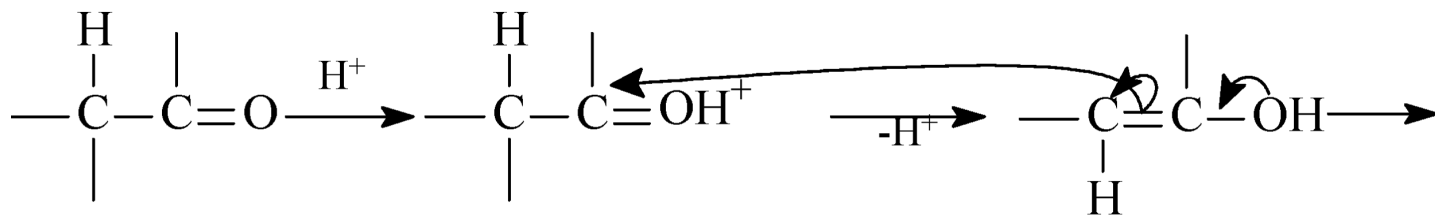
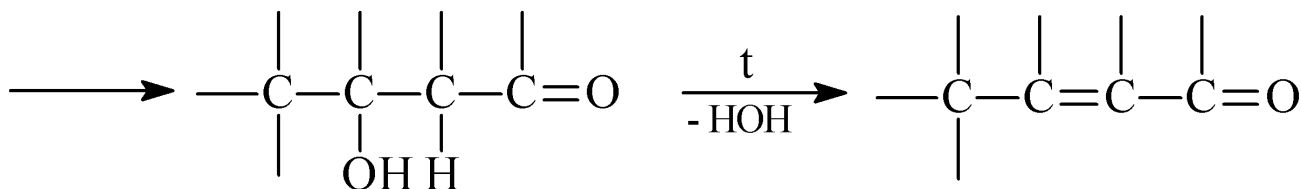
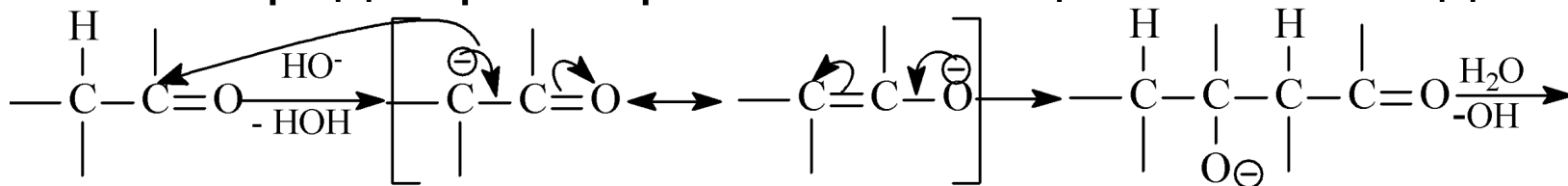
ОЛЫ:



Енолы – выступают в роли **нуклеофила** и **электрофила**.

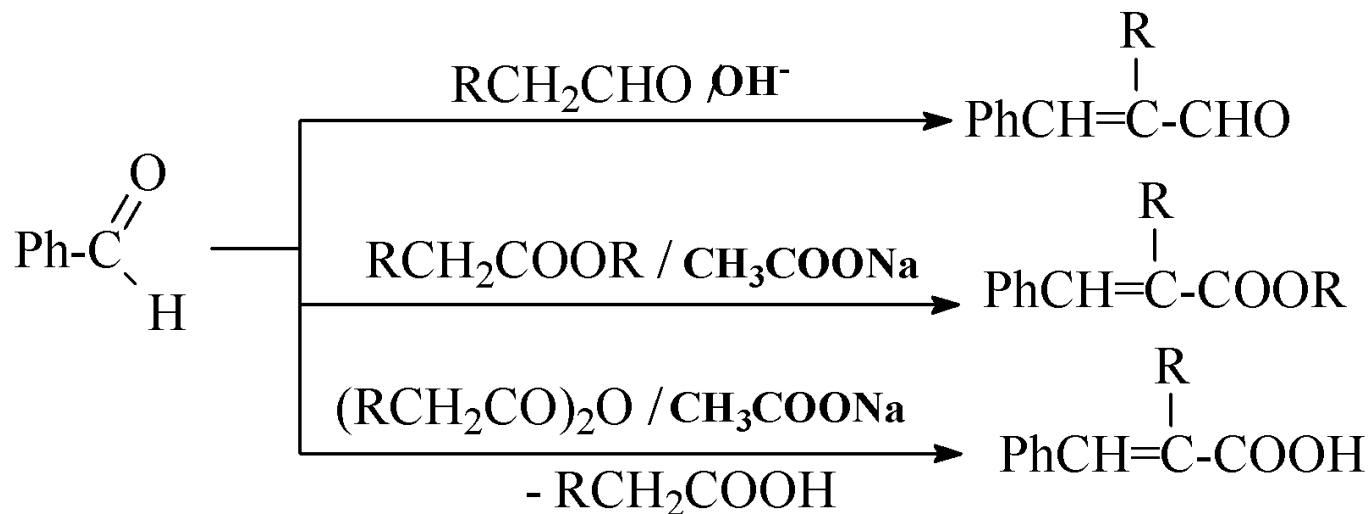
Альдольная и кротоновая конденсации

• **Альдольная** конденсация идет в слабо-щелочной среде на холоду, **кротоновая** - в слабо-щелочной и кислой среде при нагревании с отщеплением воды:

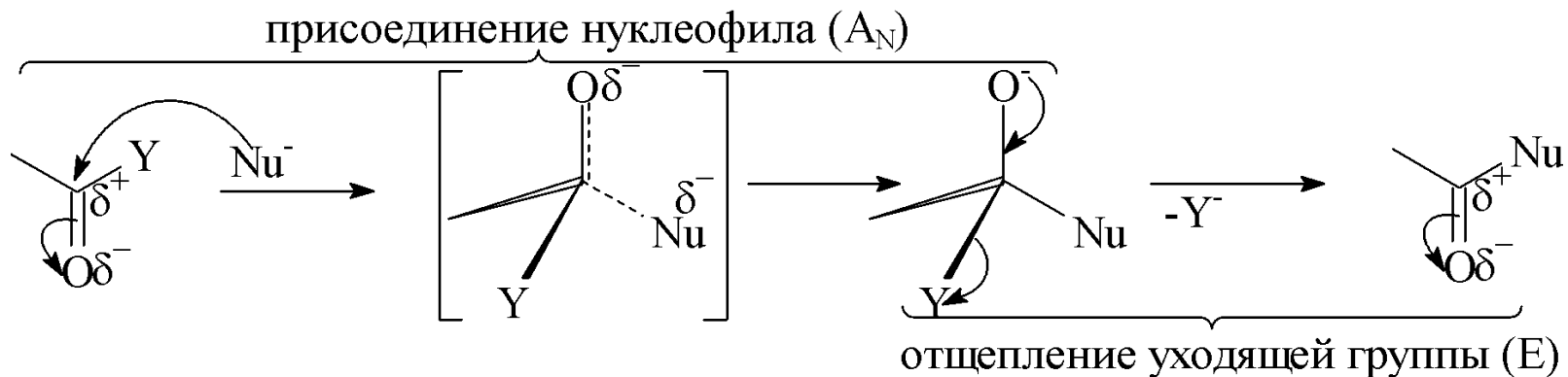


Кротоновая конденсация

- **Кротоновую конденсацию** между ароматическими альдегидами и кетонами и алифатическими альдегидами, кетонами, сложными эфирами и ангидридами алифатических карбоновых кислот называют конденсациями Кляйзена, Перкина и др.

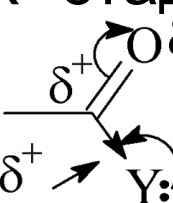


Взаимодействия нуклеофила с ацильными соединениями (S_NAE)



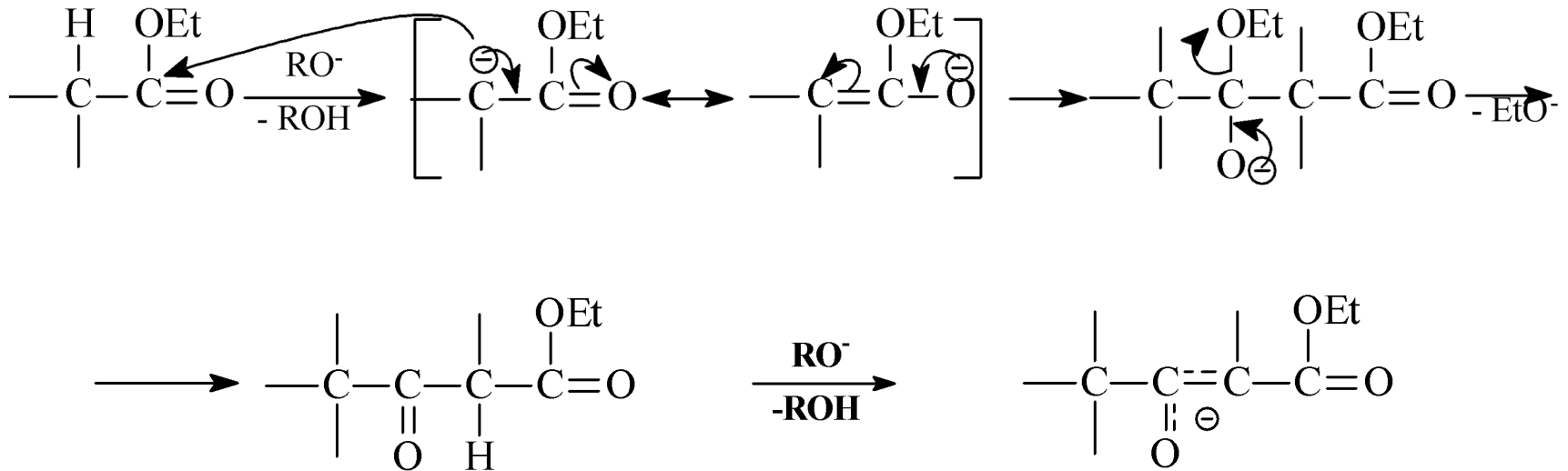
$Y = \text{Hlg}, \text{RCOO}, \text{OH}, \text{OR}, \text{NH}_2, \text{NHR}, \text{NR}_2$ и др.

• **Реакционная способность** ацильных соединений зависит от величины положительного заряда и пространственных факторов (как и у альдегидов и кетонов, т.к. реакция одна и та же), а также от способности уходящей группы «уходить», т.к. весь процесс состоит из двух стадий: присоединение и отщепление.

индукционный эффект - увеличивает δ^+  эффект сопряжения - уменьшает δ^+

Сложноэфирная конденсация Кляйзена

• идет между эфирами карбоновых кислот, имеющими α -водородные атомы в среде спирта в присутствии алкоголятов:

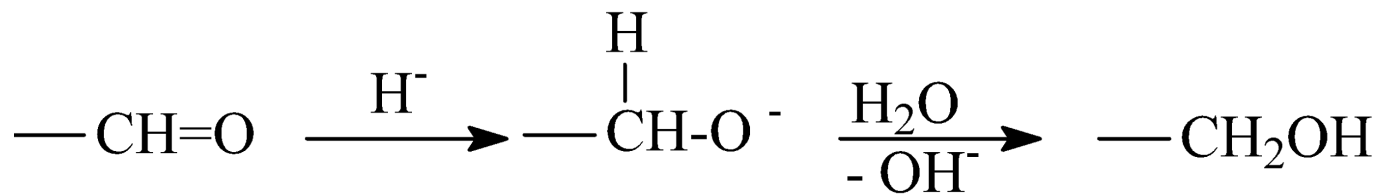
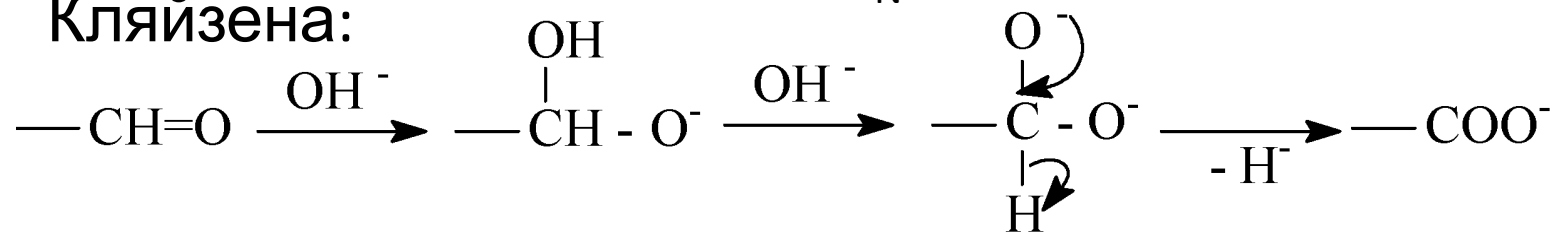


• идет аналогично альдольной конденсации, но после присоединения нуклеофила к атому углерода $C=O$ группы отщепляется уходящая группа (S_NAE).

Реакция Канниццаро

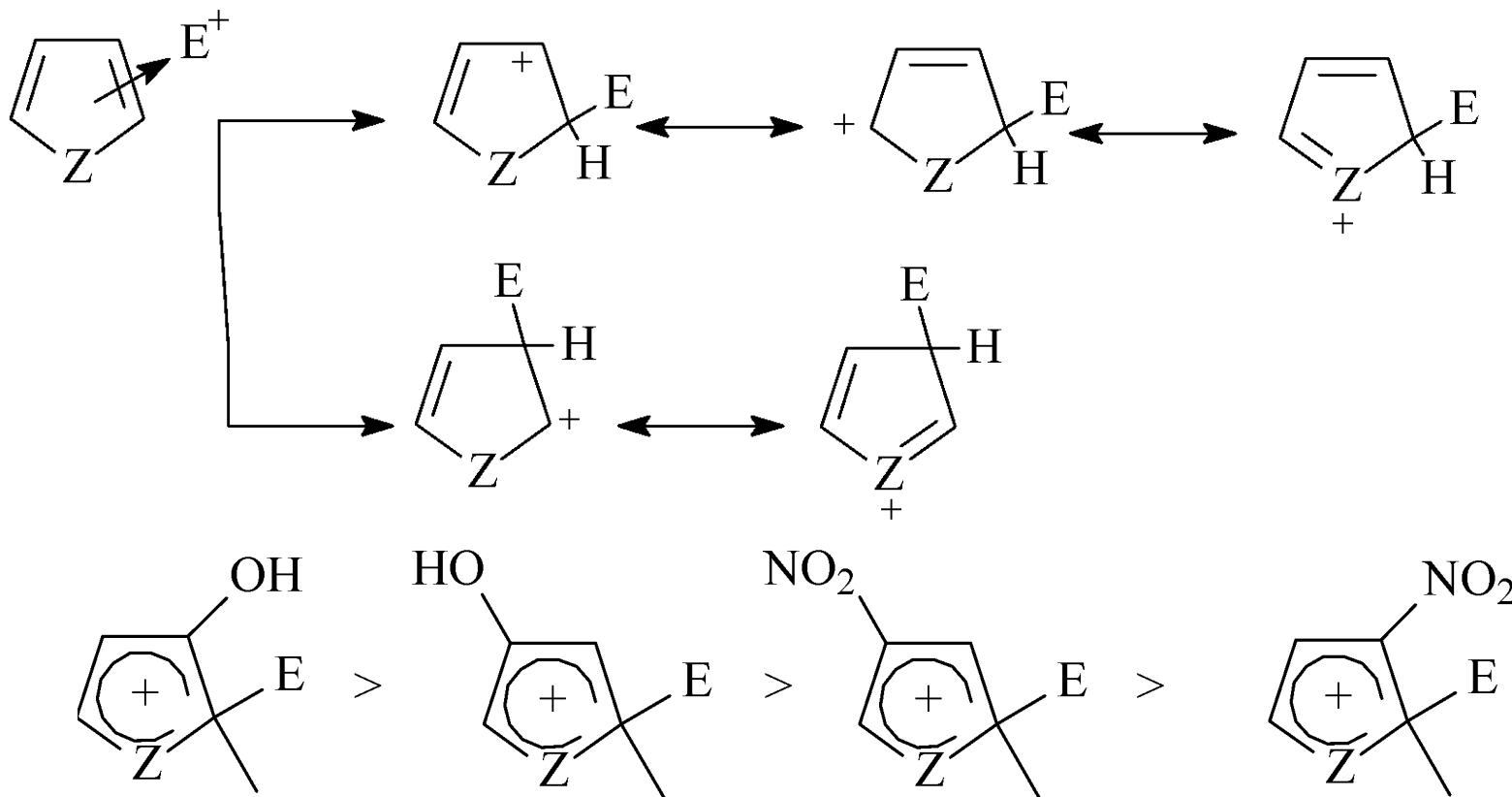


- идет так же по механизму S_NAE , как и реакция Кляйзена:



Направление и скорость реакции S_E в пятичленных гетероциклах с 1^E гетероатомом (5ГЦ1)

– очень активные соединения (6 электронов на 5 атомов), – направляют E^+ в α -положение:

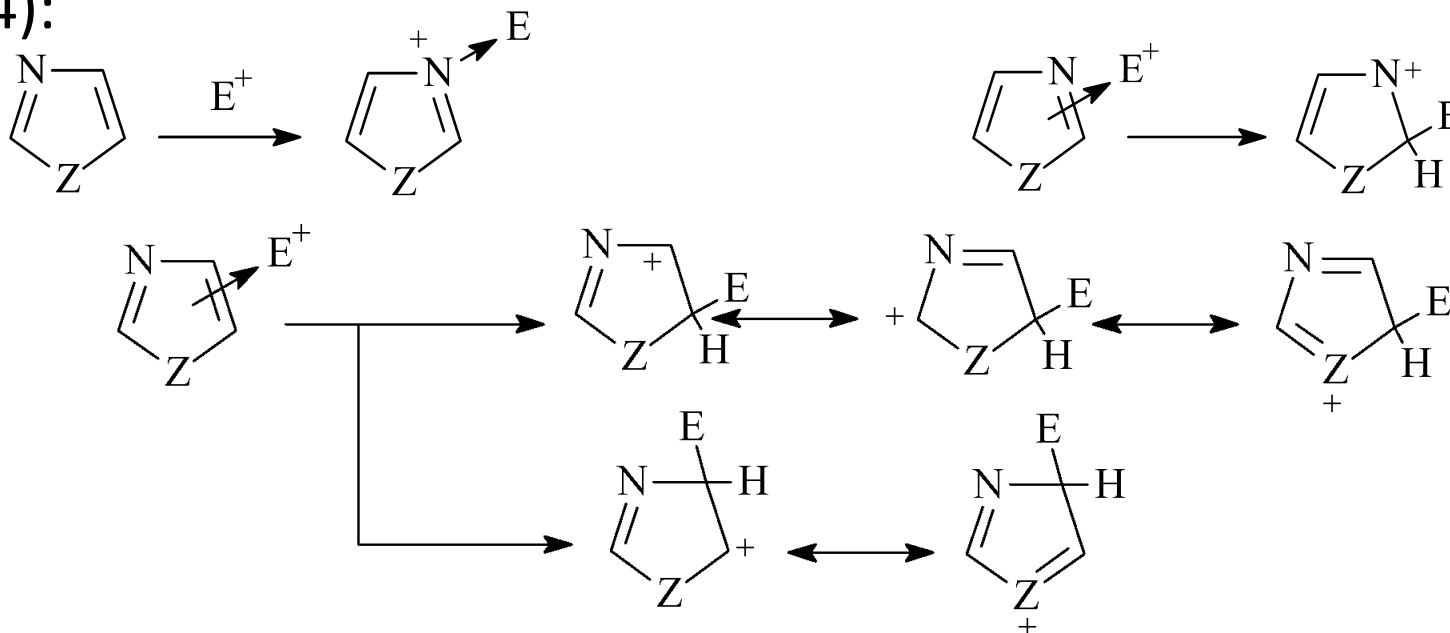


Направление и скорость реакции S_E в пятичленных гетероциклах с 2 гетероатомами (1,3-5ГЦ2)

- в кислых средах реакция сильно затруднена (образуется катион, необходим электронодонорный заместитель); имидазол в щелочной среде реагирует, как фенол (образуется анион)

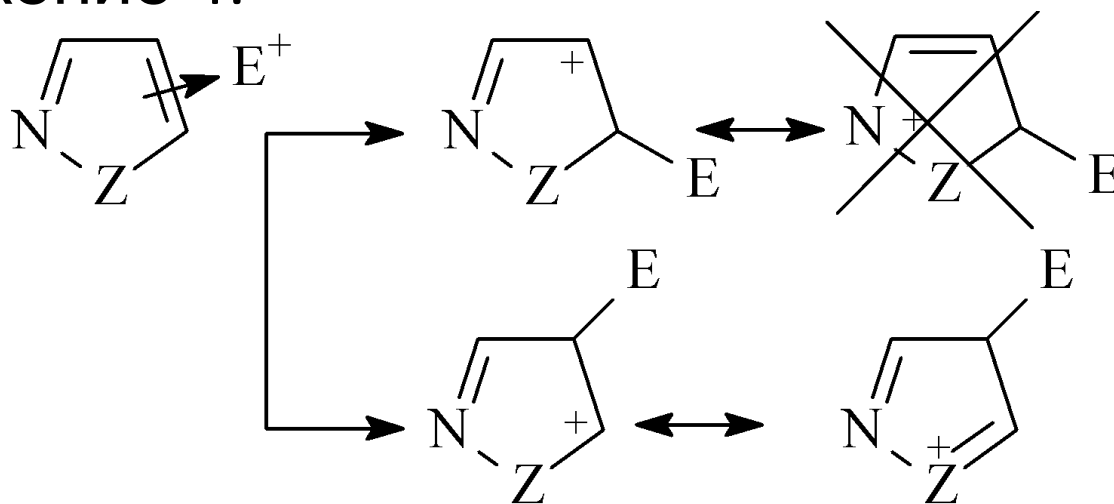
– E^+ направляется по атому азота либо в положение 5

(4):



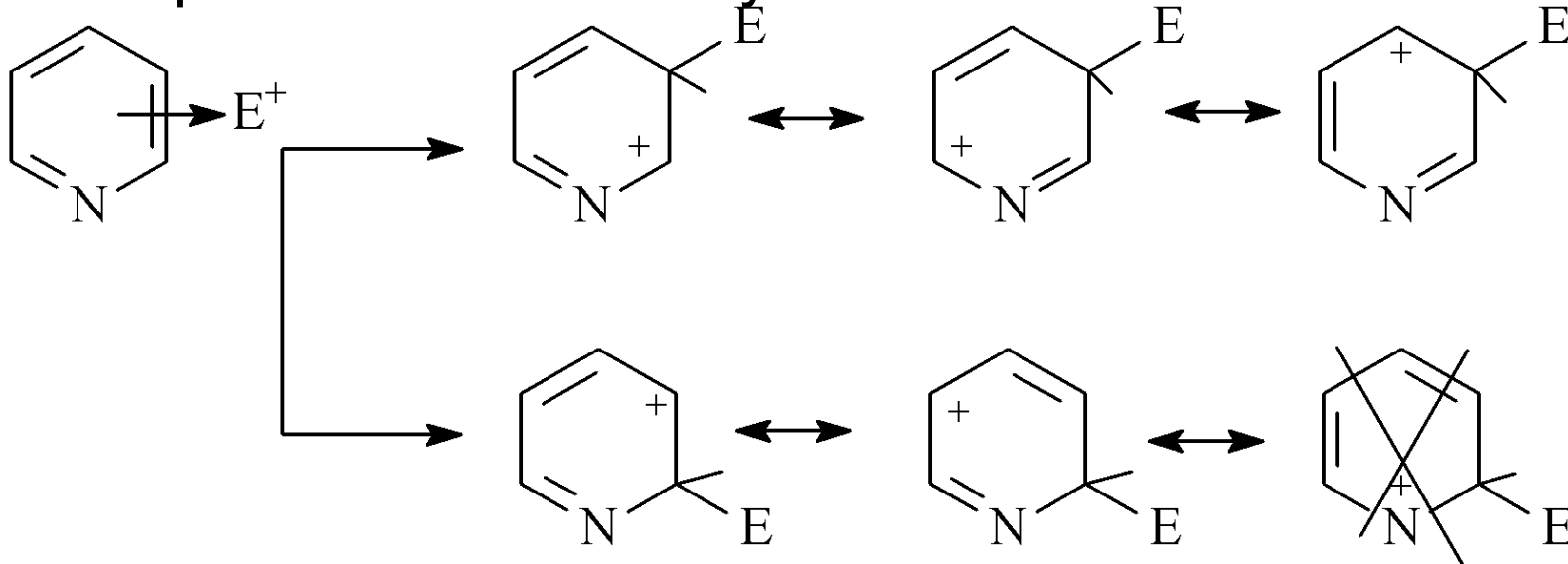
Направление и скорость реакции S_E в пятичленных гетероциклах с 2^E гетероатомами (1,2-5ГЦ2)

- В кислых средах реакция сильно затруднена (образуется катион, необходим электронодонорный заместитель); пиразол в щелочной среде реагирует, как фенол (образуется анион)
- E^+ направляется по атому азота либо в положение 4:



Направление и скорость реакции S_E в шестичленных гетероциклах с 1 гетероатомом (6ГЦ1)

- Реакции E^+ с пиридином, особенно в кислых средах сильно затруднены (образуется катион);
- E^+ направляется по атому азота либо в положение 3:

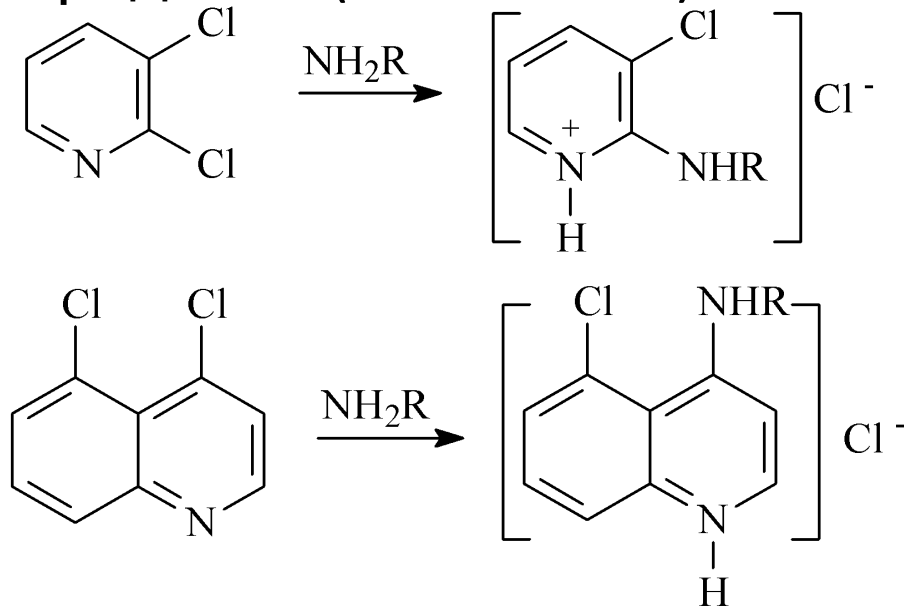


Реакции E^+ с хинолином и изохинолином, особенно в кислых средах идут в бензольное кольцо в альфа-положение.

Особенности нуклеофильного замещения в шестичленных гетероциклах

• **Пиридин** можно рассматривать как аналог нитробензола. 3-Галогенпиридины похожи на галогенбензолы, 2-,4-замещенные аналогичны о- и п-нитрогалогенбензолам, при этом 4-галогенпиридин активнее 2-замещенного.

• Замещение галогена в 2,4-галогенпиридинах (хинолинах) идет по механизму S_NAr , а в 3-галогенпиридинах (хинолинах) – по S_NEA



Особенности нуклеофильного замещения в шестичленных гетероциклах

- В **диазинах** нуклеофильная подвижность атома галогена увеличивается. 2-Хлорпиперазин и 3-хлорпипридазин активнее 2-хлорпипридина, а галогенпипримидины еще активнее.
- 2-Хлорпипримидин реагирует с бутиламином уже при комнатной температуре, а 4-хлорпипримидин трудно выделить в индивидуальном состоянии из-за легкого отщепления хлора.

