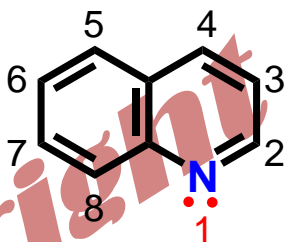


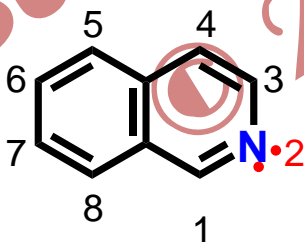
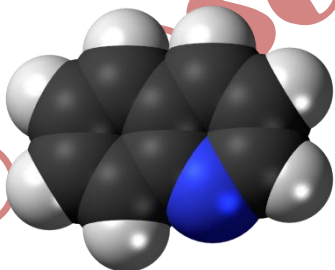
***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**  
**© 2018**

37. **Хинолин, изохинолин, акридин. Строеж и реакционна способност. Синтез на хинолини по Скрауп (Дьобнер-Милер) и по Фридлендер. Синтез на изохинолини по Бишлер-Напиералски и по Померанц-Фрич. Хинолинови и изохинолинови алкалоиди: хинин, папаверин, морфин.**

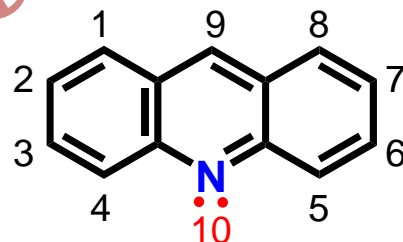
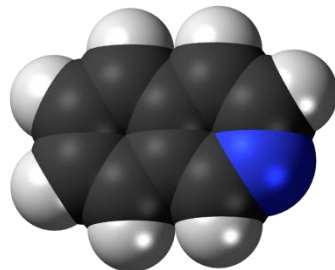
**Характеристика:** Хинолин и изохинолин са електронни аналози на нафтаген. Акридин е електронен аналог на антрацен. (Припомнете: Теми 10 и 36)



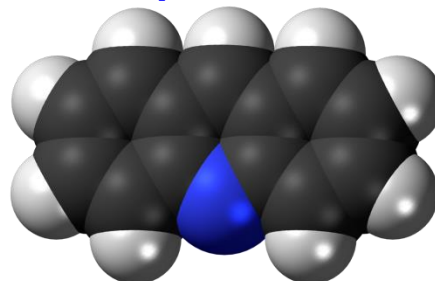
**хинолин**



**изохинолин**



**акридин**

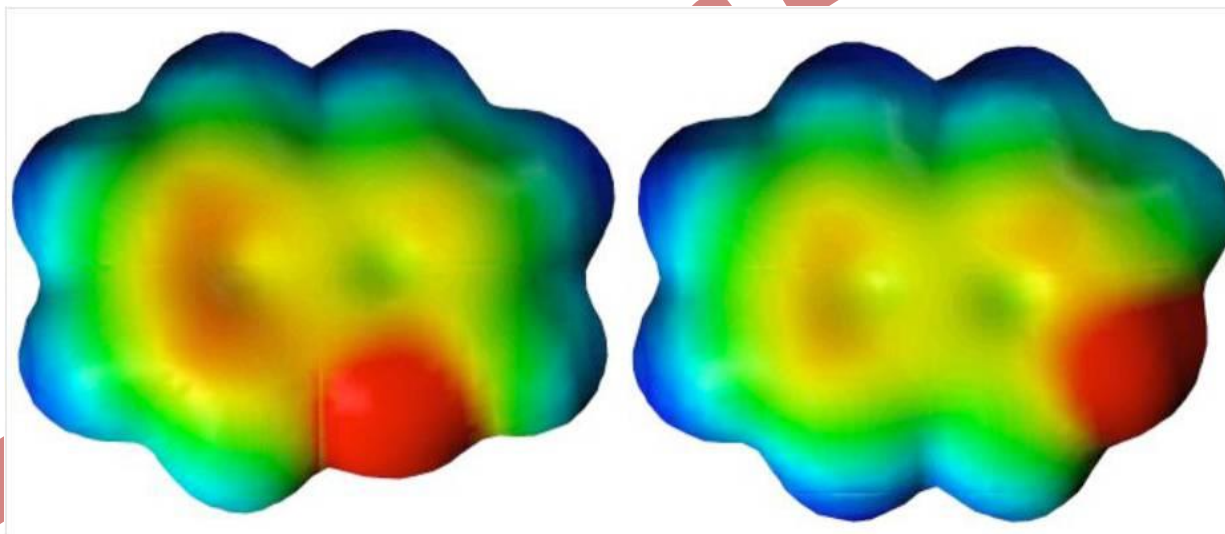


**Планарни, ароматни молекули.**

## Строеж и реакционна способност на хинолин и изохинолин

Молекулите им съдържат пиридиново ядро с кондензирано бензеново ядро. Затова имат аспекти на реакционна способност на нафтаден и пиридин, напр. образуват соли и N-оксиди.  $pK_a$  4.9 на хинолин и  $pK_a$  5.4 на изохинолин.

Съдържат 10  $\pi$ -електронна ароматна система, по-слабо стабилизирана от тази на бензена и пиридина. Електронната плътност е изтеглена към N атом.

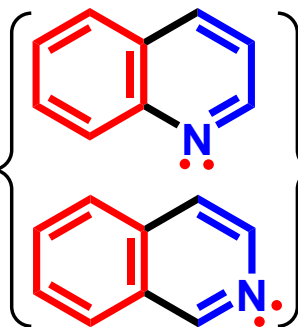


Следователно, електрофили атакуват предпочетено бензеновото ядро, а нуклеофили – пиридиновото.

Поради паралел между хинолин и изохинолин, примерите за техните реакции с  $E^+$  и  $Nu^-$  са произволно избрани.

## Реакционна способност към електрофили

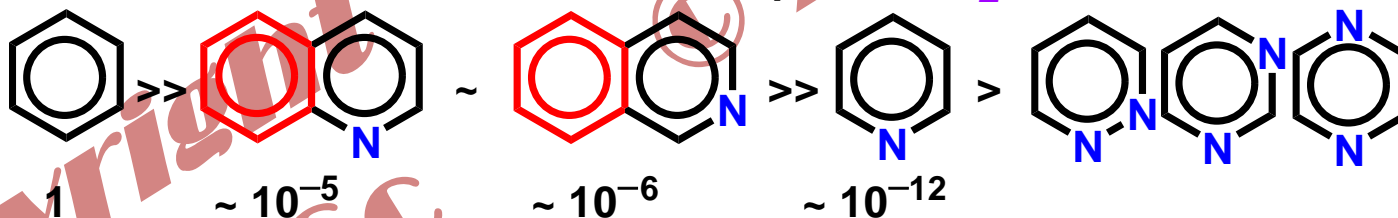
по-голяма електронна  
плътност;  
(като бензен)



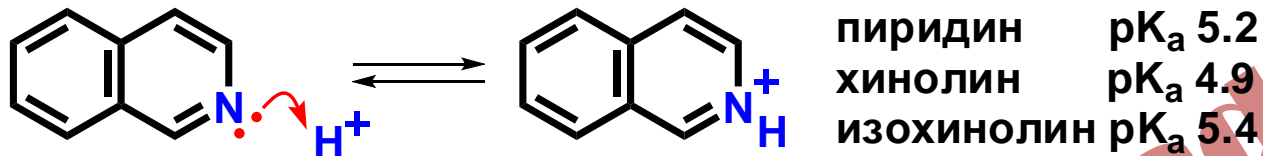
по-малка електронна  
плътност; ел. недостиг  
(като пиридин)

$S_{EAr}$  реакциите протичат по-бързо отколкото в пиридин, но по-бавно от тези в нафтален.

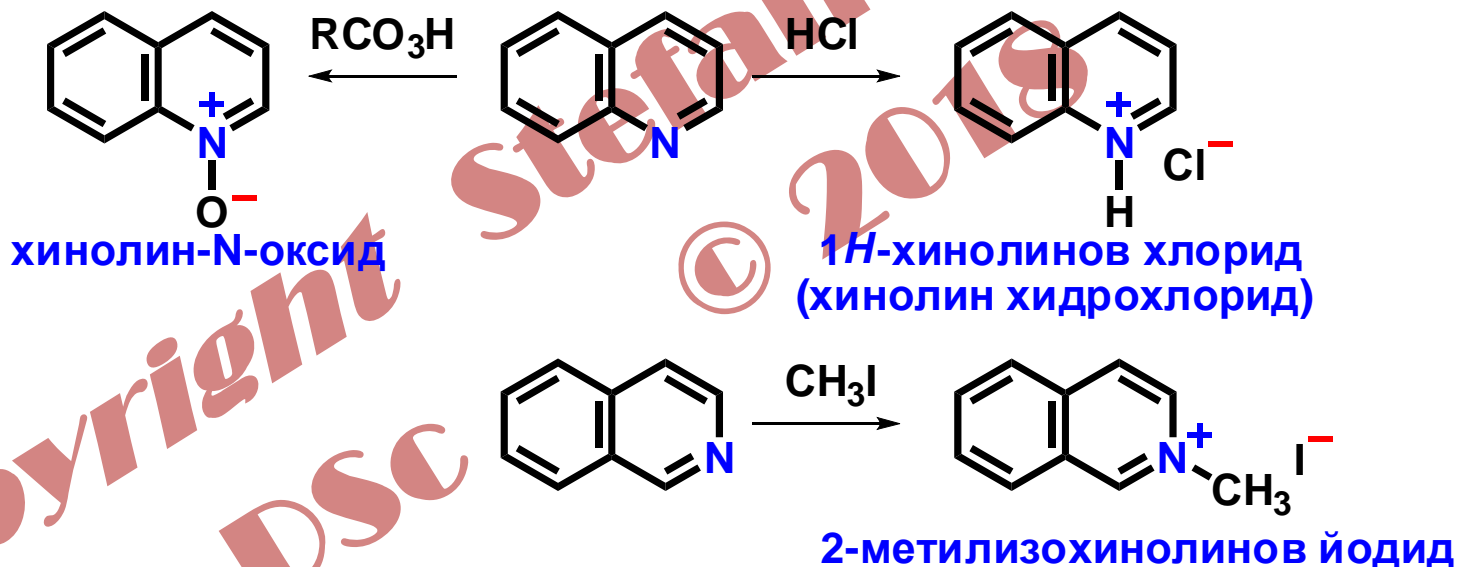
Относителна скорост на  $S_{EAr}$



## Електрофилни присъединителни реакции



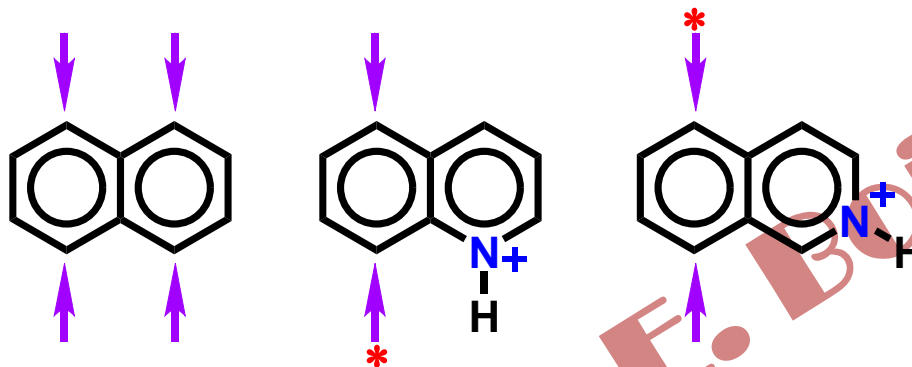
С киселини или електрофилни халогениди,  $E^+$  се присъединява към азотния атом до хинолинови и изохинолинови соли, а с перкиселини се образува N-оксид.



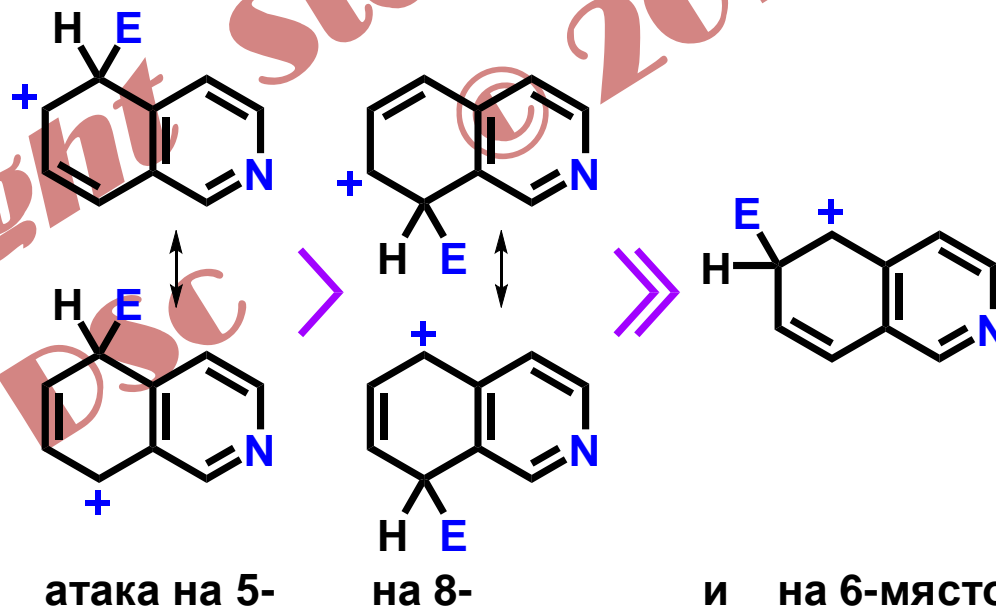
Присъединяването на електрофил към N в хинолин и изохинолин е много лесно.

## Електрофилни заместителни реакции

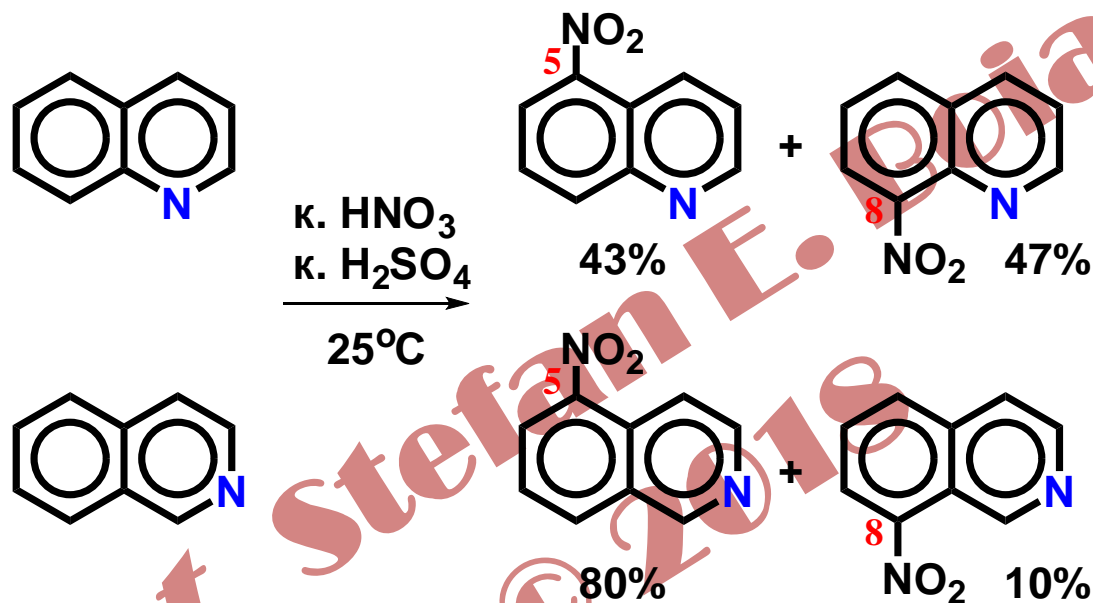
В силно кисела среда,  $S_EAr$  протичат през амониева сол.



Региоселективност – главно на 5- и 8- място. Тя се определя от стабилизацията чрез делокализация на междинния катион, който е по-малко стабилен в случай на атака по позиция 6- и 7-.



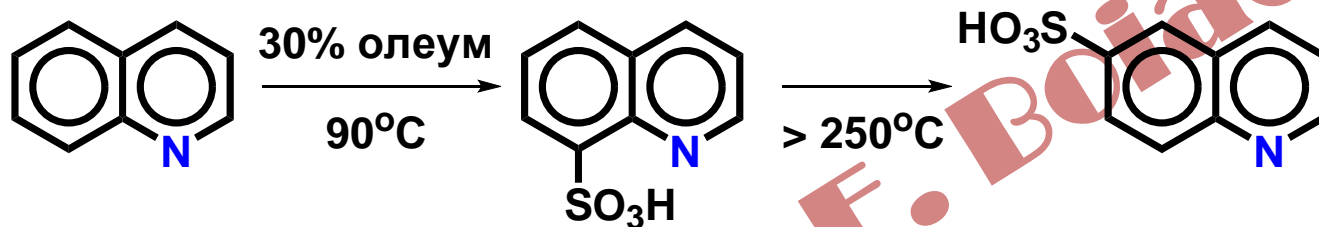
**Нитрирането** на хинолин (с участие на катиона му) дава почти еднакви количества 5- и 8-нитрохинолин. Нитрирането на изохинолин води предимно до 5-нитроизохинолин.



**Бромирането** в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  протича с подобна региоселективност.

**Ацилиране и алкилиране** по Фридел-Крафтс обикновено **не е възможно**.

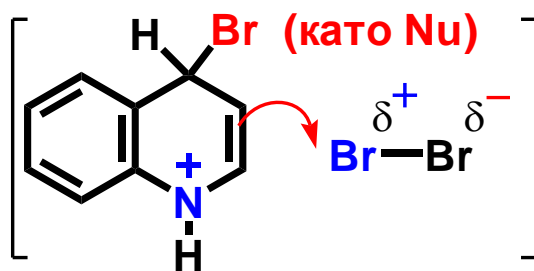
**Сулфонирането** на хинолин при по-ниска температура дава обичайния продукт, хинолин-8-сулфонова киселина. При значително по-висока температура се получава продукт от термодинамичен контрол.



**Халогениране** по друг механизъм може да даде 3-бромохинолин или 4-бромизохинолин. В първата стъпка, присъединяване на  $H^+$  към N и на Nu (Br) към пиридиновото ядро (разлика от самия пиридин) дава междинен енамин. Към него електрофилно се присъединява бром.

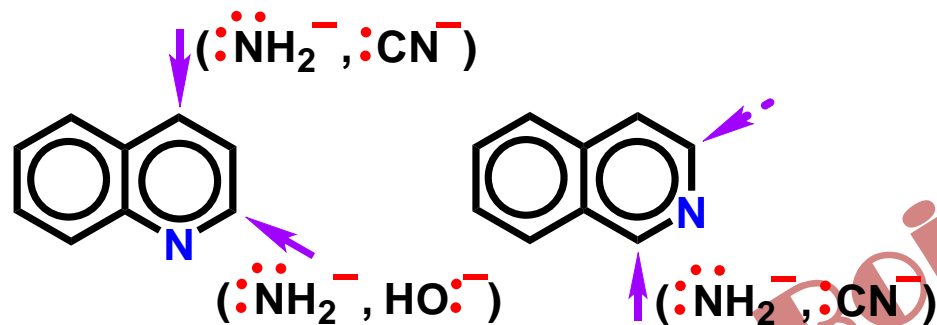


през

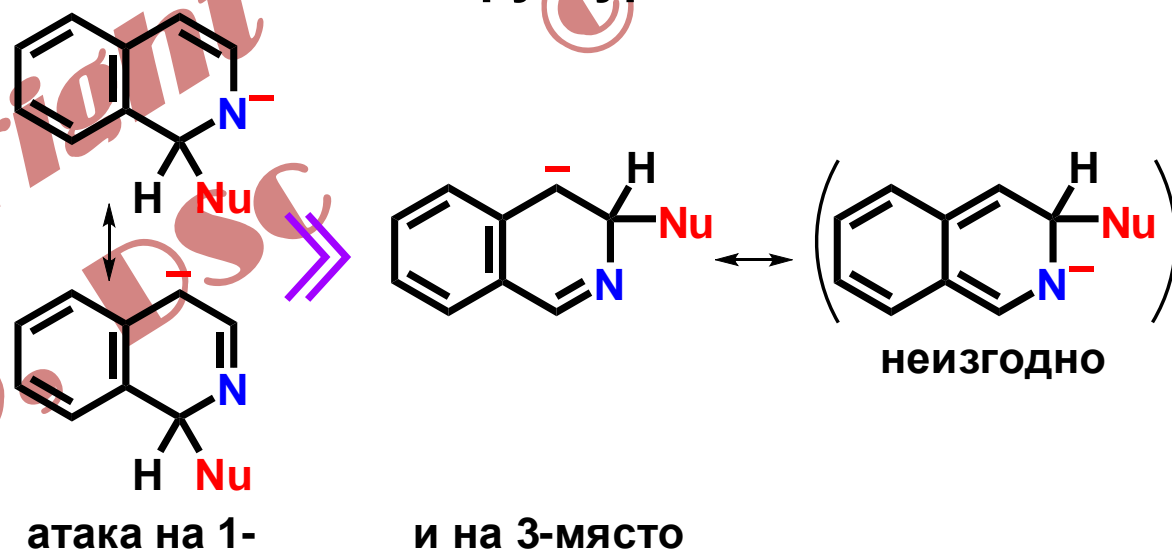




## Нуклеофилни заместителни реакции; $S_NAr$



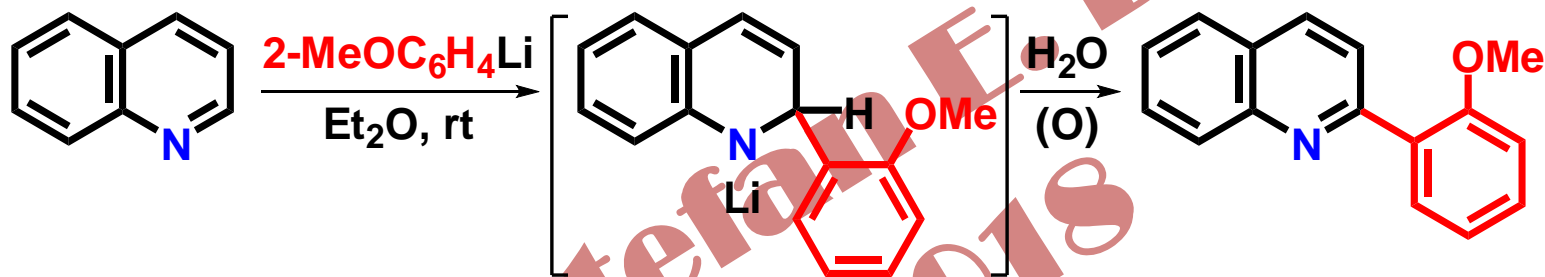
Хинолин и изохинолин са по-реактивоспособни в хетероядрото от пиридин. Региоселективността се определя от най-електронодефицитните атоми, които са *орто*- и *пара*-спрямо N. Решаваща за 1-региоселективността в изохинолин е невъзможността за делокализация на отрицателния заряд от 3-атака върху N, което би нарушило бензеновата структура.



## $S_NAr$ реакции с въглеродни нуклеофили

Ариллитиеви реагенти реагират по C-2 в хинолин.

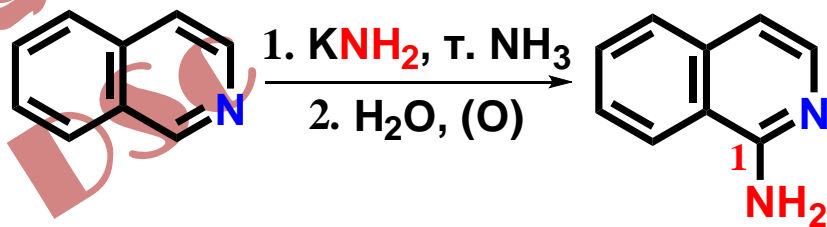
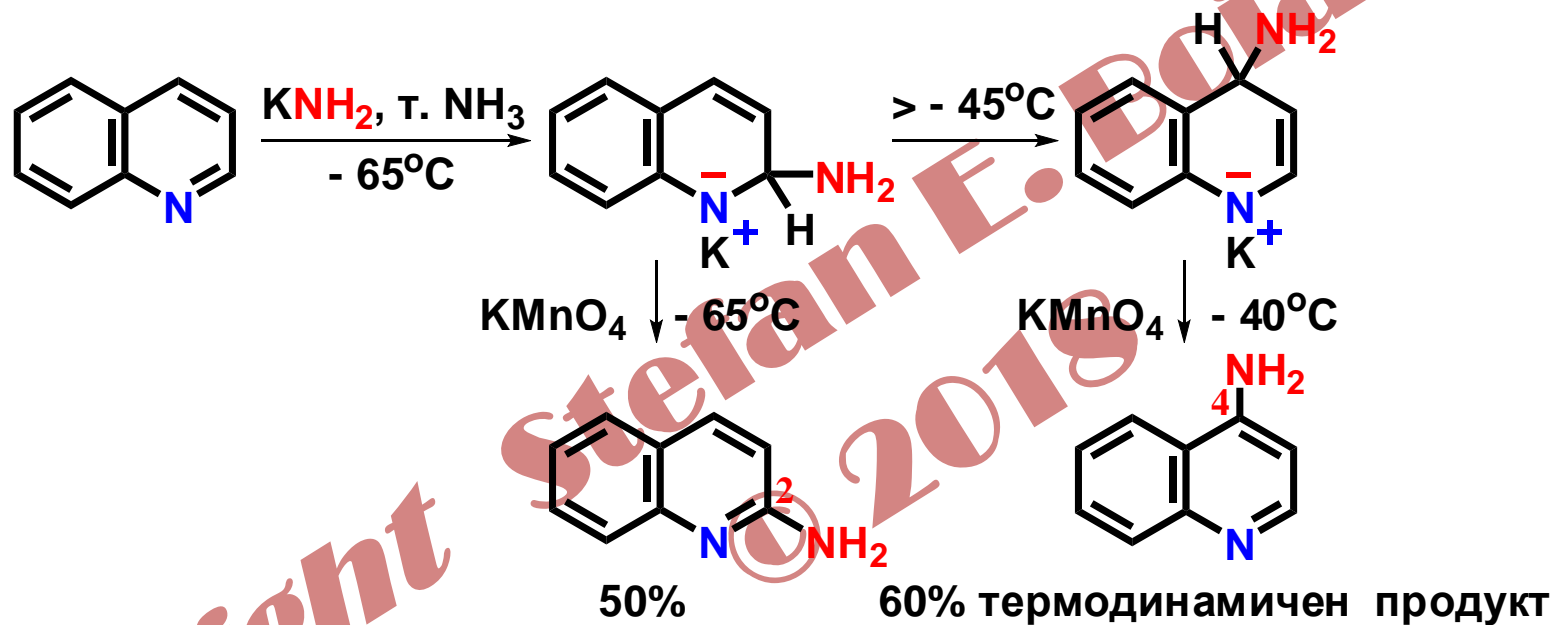
Органолитиеви реагенти реагират по C-1 в изохинолин. И в двата случая е необходимо окисление за възстановяване на ароматността.



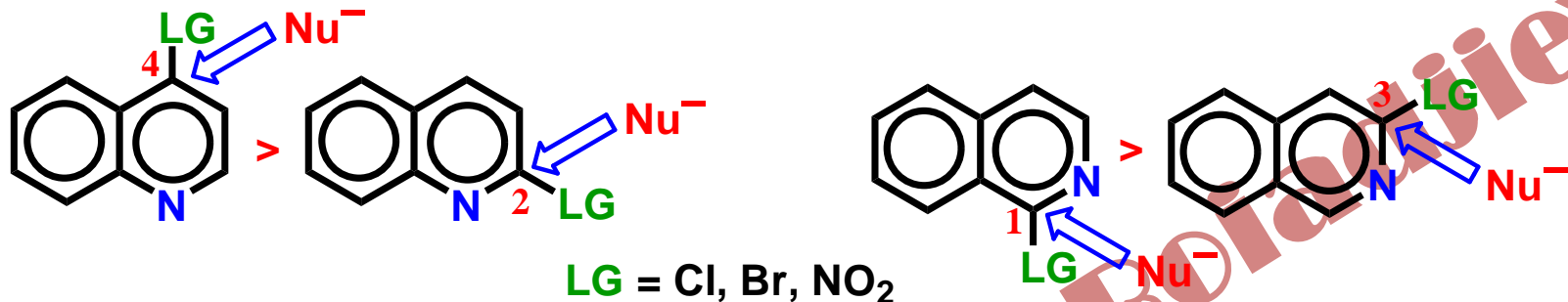
Заместване с  $\text{CN}^-$  на 2- място в хинолин се реализира след превръщането му в N-тозилхинолинова сол. Тя присъединява цианиден йон и след това се елиминира *p*-толуенсулфинатна група – общо  $S_N$  заместване на 2-H атом.

## $S_NAr$ реакция с азотен нуклеофил; реакция на Чичибабин

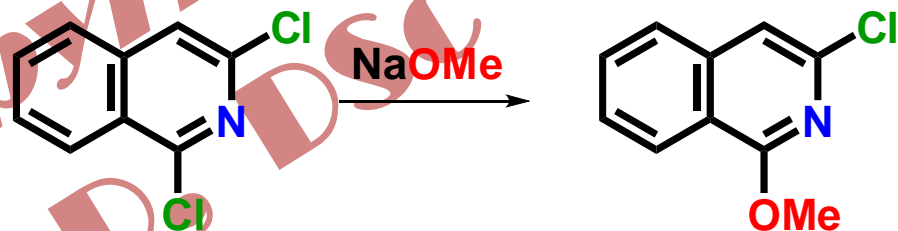
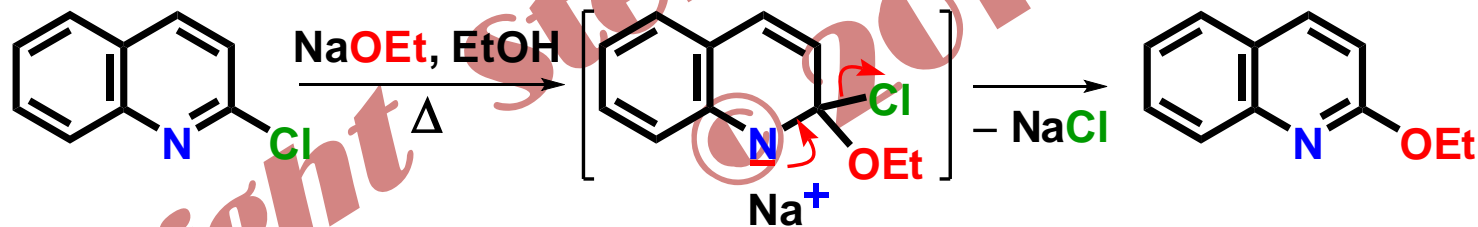
Региохимията в реакция между хинолин и алкален amid зависи от условията. Изохинолинът дава главно 1-аминоизохинолин.



## Нуклеофилно заместване на напускаща група



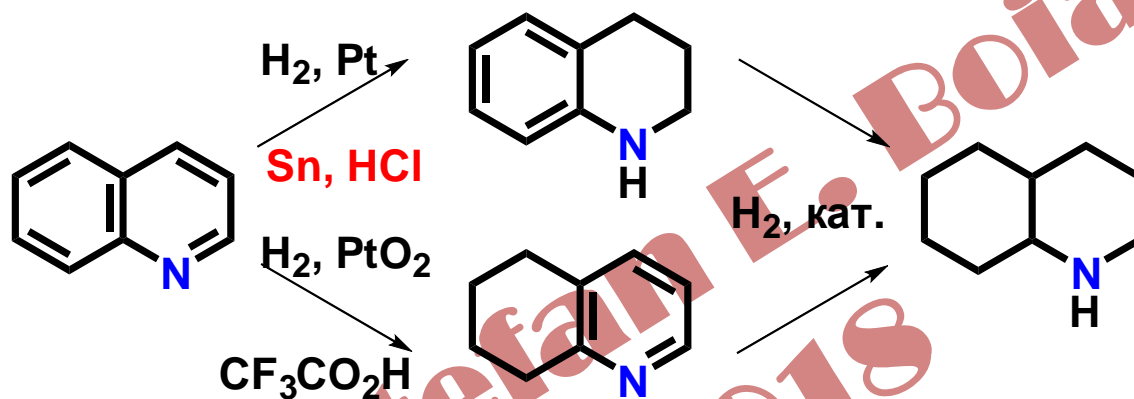
В заместени изохинолини е силно предпочетено заместването на група от 1- място в сравнение с 3-. 3-Халоген може да се замести в твърди условия, NaOMe в DMSO при 100°C.



Халогени в останалите позиции се заместват както в бензена.

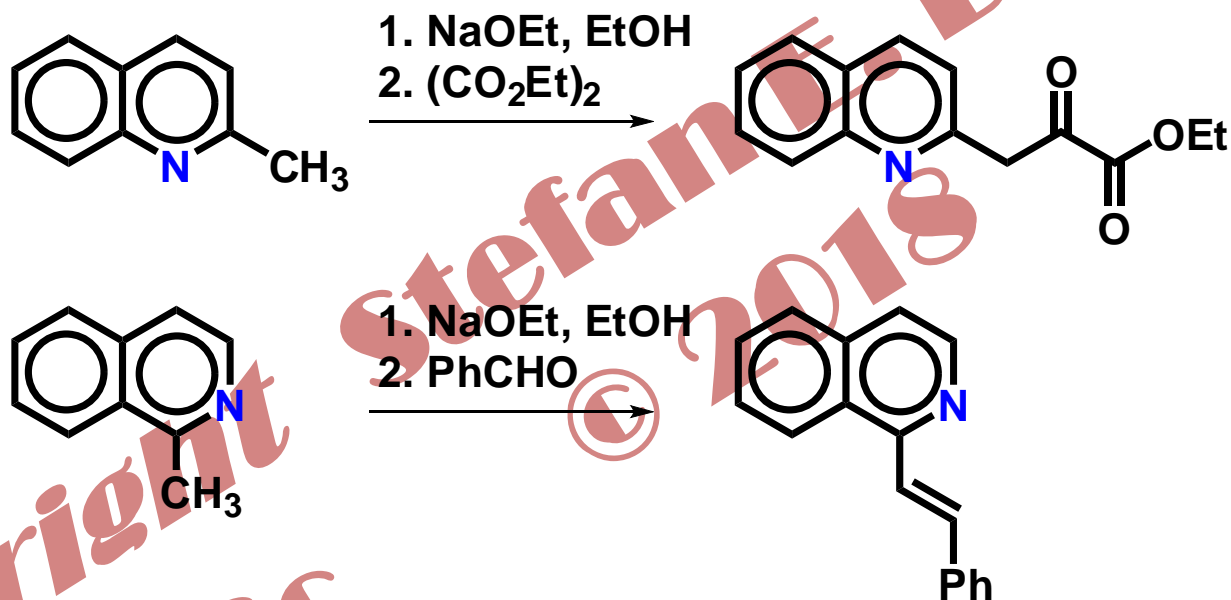
## Редукция

Разработени са редица методи за частична, селективна или пълна редукция. Хетероцикленият пръстен се редуцира много по-лесно от бензеновия.



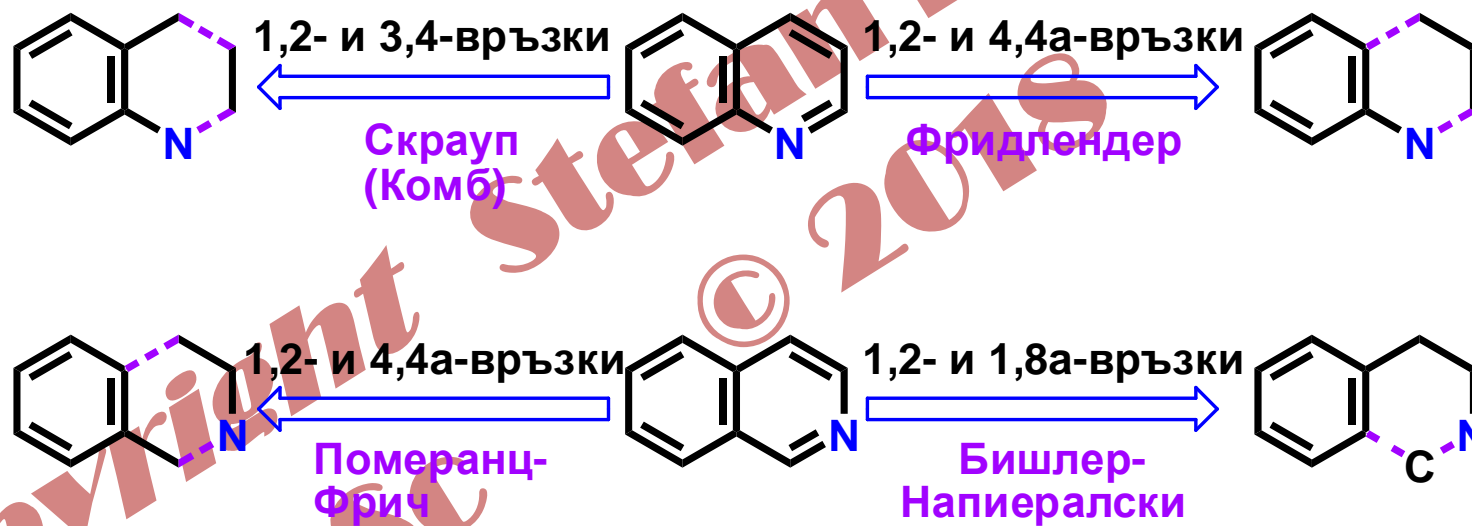
Хидридни реагенти редуцират селективно пиридиновото ядро на N-алкилхинолинови и N-алкилизохинолинови соли.

Както в пиридин  $\alpha$ - и  $\gamma$ -алкилови групи, водородните атоми на бензилна позиция в 2- и 4-алкилхинолини и 1-алкилизохинолини са киселинни. Кондензационни реакции с алкилови групи на тези активирани позиции може да се осъществят с базичен или киселинен катализ.

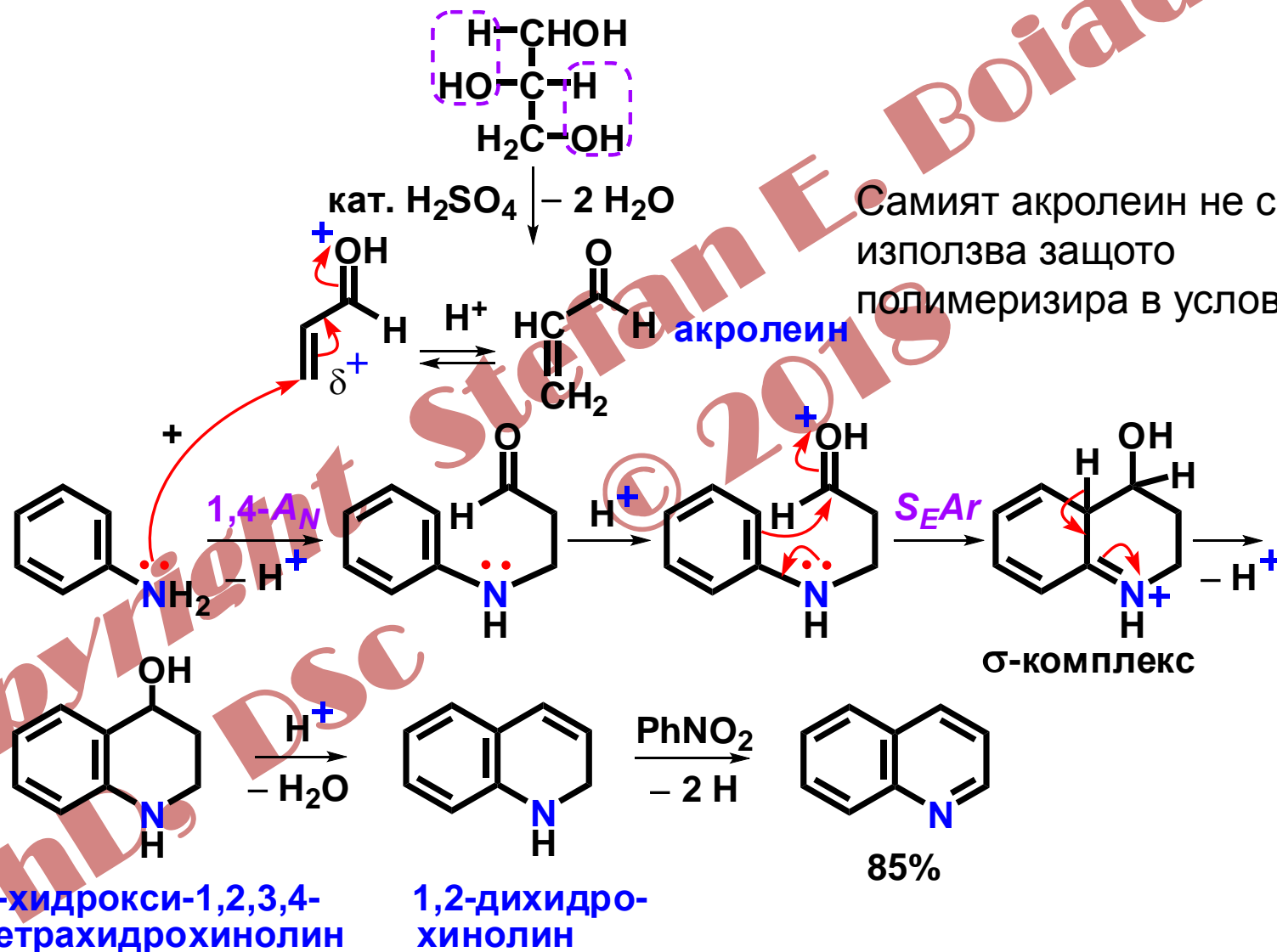


## Синтез на хинолини по Скрауп (Дъобнер-Милер)

Формирането на хетеропръстена може да стане ретросинтетично по няколко начина, започвайки от анилини и карбонилни фрагменти (Скрауп, Фридлендер) до хинолини или от арилкарбонилни съединения (Померанц-Фрич) и 2-арилетиламини (Бишлер-Напиералски) до изохинолини.

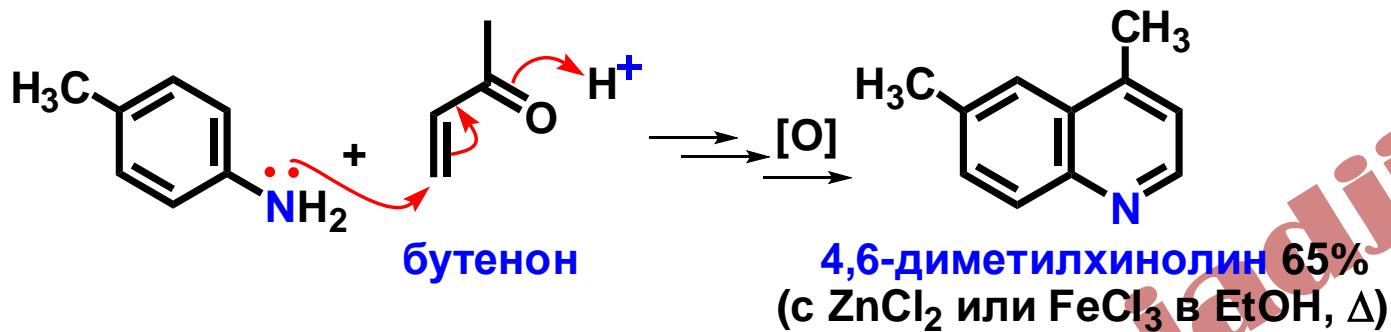


Класическият **синтез на Скрауп** (1880 г.) използва глицерол, к.  $H_2SO_4$  (от които се образува акролеин *in situ*), анилин, нитробензен (мек окислител, или  $I_2$ ) и  $FeSO_4$  (инхибитор на иначе много екзотермична, неконтролируема реакция) при  $> 120^\circ C$ .



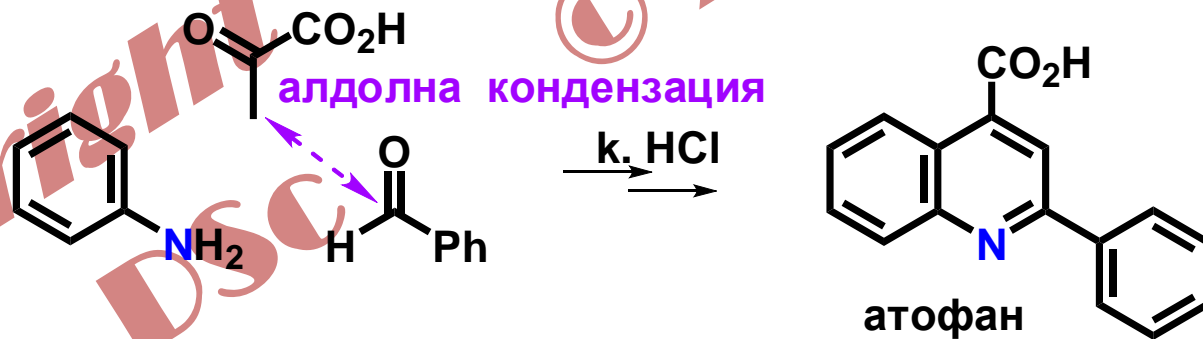
Самият акролеин не се използва защото полимеризира в условията.





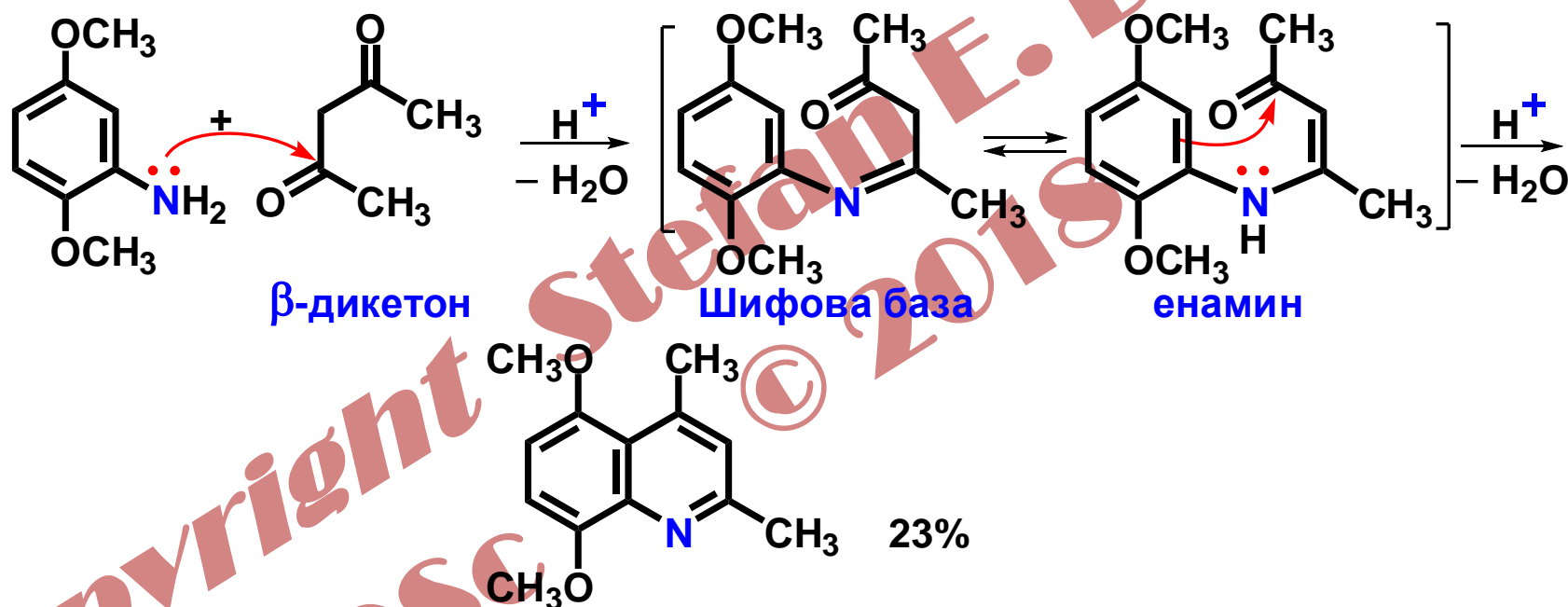
Кондензацията между анилин и  $\alpha,\beta$ -ненаситено карбонилно съединение до хинолини е известна също като **реакция на Дьобнер-Милер** (1883 г.). В някои източници се счита, че включва диспропорциониране на хидрокси интермедиата.

Пример е синтезът на стария аналгетик и лекарство срещу подагра атофан. То не се използва повече поради токсичен ефект.



В първоначална стъпка става алдолна кондензация между  $\alpha$ -кетокиселина (пирогроздена) и бензалдехид до  $\beta,\gamma$ -ненаситена- $\alpha$ -кетокиселина, която реагира с анилина.

По-късно проведен от Комб синтез (1888 г.) използва кондензация на анилини с  $\beta$ -дикарбонилни съединения, водеща първо до Шифова база. Тя изомеризира в  $\beta$ -ариламино-енон, който се циклизира и след обезводняване се получават хинолини.



2- или 4-оксо-1H-хинолини се получават по подобен механизъм от анилин и  $\beta$ -кетоестер, напр. етил ацетацетат.

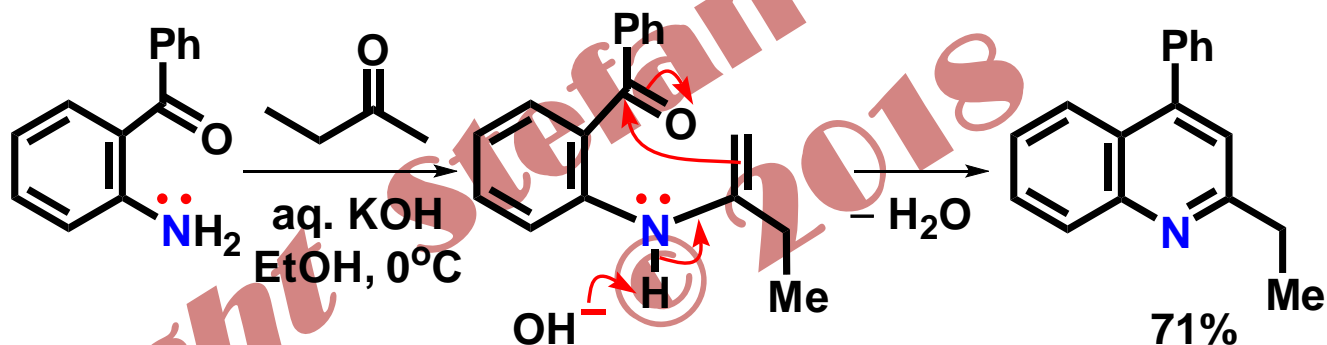
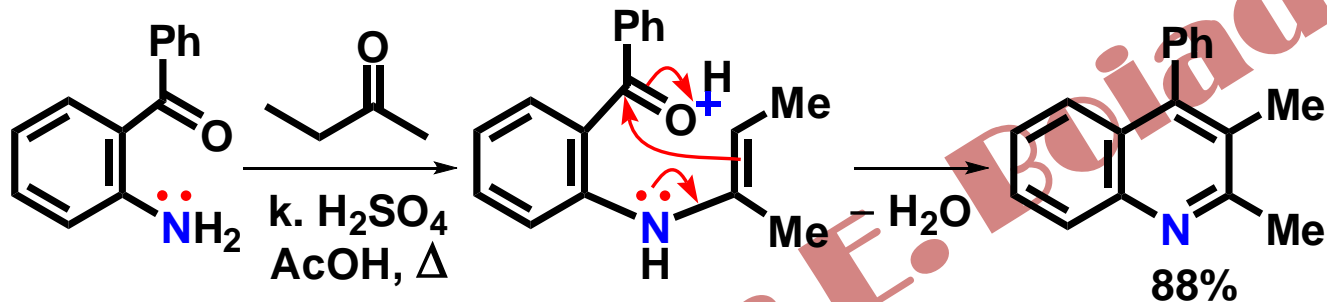
## Синтез на хинолини по Фридлендер

Тази реакция, вероятно е най-очевидният метод за синтез на хинолини чрез формиране на две двойни връзки в хетеропръстена – 1,2- като имин и 3,4- C=C от алдолна кондензация. Един *орто*-амино-арилалдехид или -кетон реагира с кетон (до имин). Последният има  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>, които са киселинни и участват в алдолна кондензация.



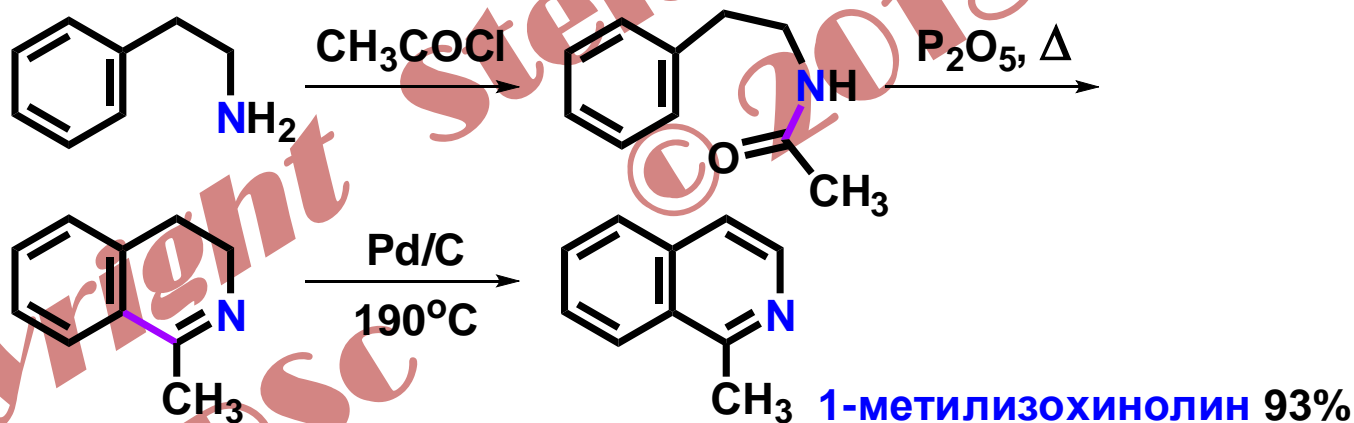
Вариации в изходните ациланилини не са лесно достъпни.

Средата за кондензацията по Фридлиндер може да е силно киселинна или силно основна. В зависимост от това се получават региоизомерни продукти в добър добив.

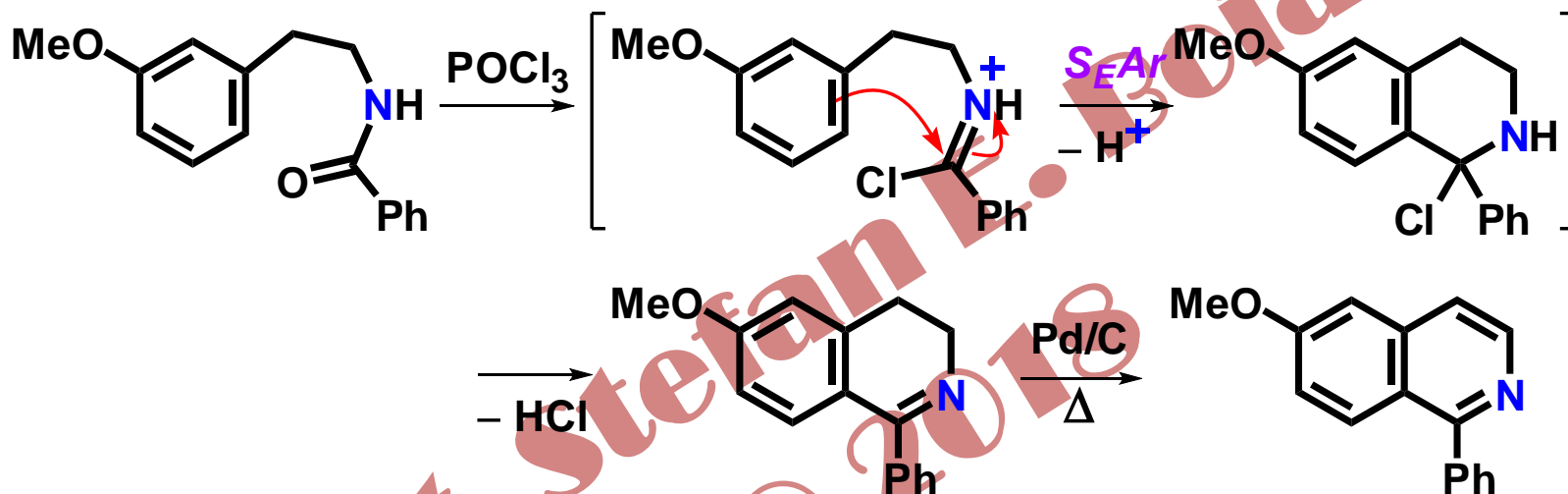


## Синтез на изохинолини по Бишлер-Напиералски

Един от най-популярните методи, описан в 1893 г. и все още често прилаган. В предварителна стъпка се формира 1,2-връзката чрез тривиално превръщане на 2-арилетанамин в амид. Следва образуване на 1,8a-връзката чрез циклизация на амида, най-често с  $\text{POCl}_3$  или  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ , до 3,4-дихидроизохинолин. Той се дехидрогенира лесно с  $\text{Pd/C}$  или окислява с мек окислител до ароматна система.

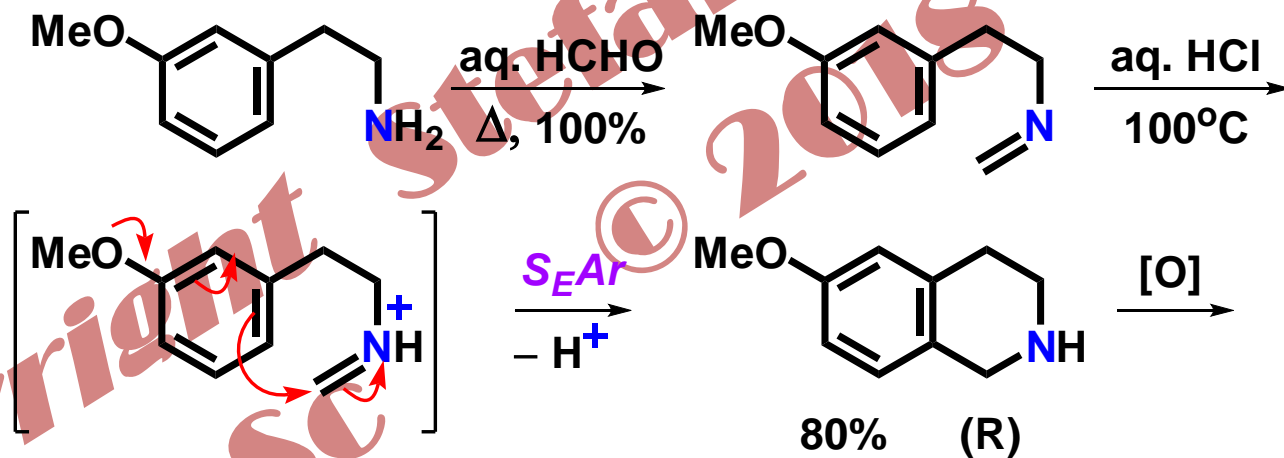


Механизмът включва вътрешномолекулярна  $S_EAr$  и е показан в по-усложнен вариант с участие на имин-естер на фосфора, вместо **хлориминиев йон** (същия тип както в реакция на Вилсмайер), като приложение за синтез на алкалоида папаверин.

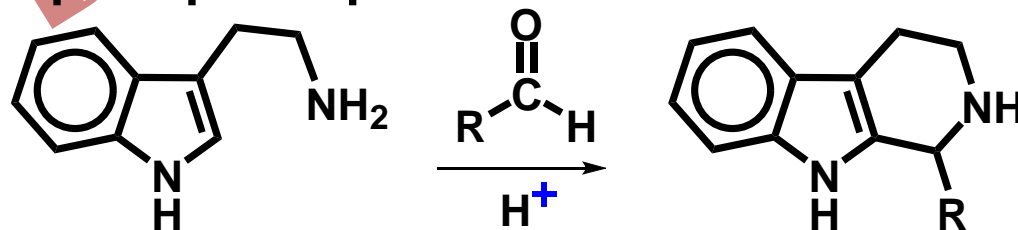


Поради характера на  $S_EAr$ , циклизацията става на *пара*-място спрямо електронодонорна, активираща група в бензена когато присъства, както е показано в примера.

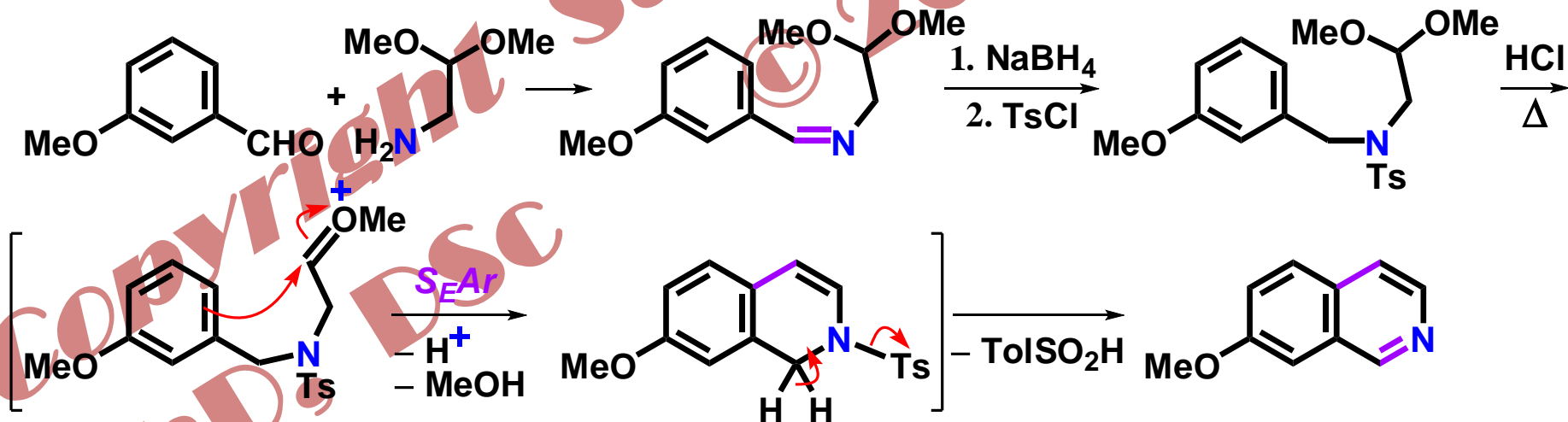
**Само информативно** – не се разглежда в Тема 37 реакцията на **Пикте-Шпенглер**. Тя протича по идентичен механизъм както реакцията на Бишлер-Напиералски. За сключване на 1,2,3,4-тетрахидроизохинолиновия пръстен са необходими електронодонорни групи в бензеновия пръстен. Подходът се използва за синтез на тетраhydroизохинолини без или с 1-заместител. Те може да се окислят до изохинолини. Тетрахидроизохинолиновият скелет е от значение в химията на алкалоиди и фармацевтични продукти.



Класическият пример е с триптамин:



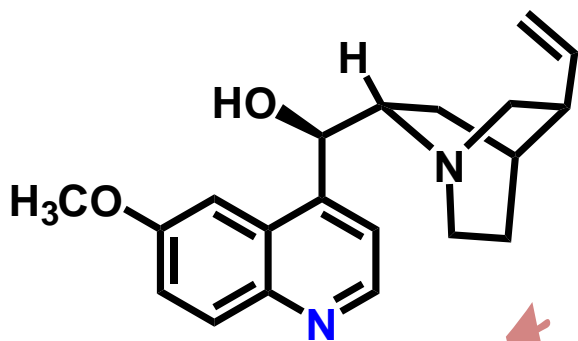
Само информативно – не се разглежда в Тема 37 реакцията на Померанц-Фрич за синтез на изохинолини. Първо се формира 1,2-връзката чрез кондензация на арилалдехид и аминокетал диметилацетал (защитен CHO). Въпреки че така полученият имин може да се циклизира директно, по-ефективно е той да се редуцира и продуктът – амин да се защити като тозиламид. Той се циклизира в кисела среда по  $S_{EAr}$  с образуване на 4,4a-връзката и след ароматизация елиминира метанол и *пара*-толуенсулфинова киселина (забележете: S променя степента си на окисление).





## Хинолинови и изохинолинови алкалоиди

**Хинин** Изолиран в 1820 г. и добиван до II Световна война от кората на хининово дърво от рода *Cinchona* (заедно с диастереомерния **хинидин**). Подобните алкалоиди **цинхонидин** и **цинхонин** се срещат в друг вид растение *Cinchona*.



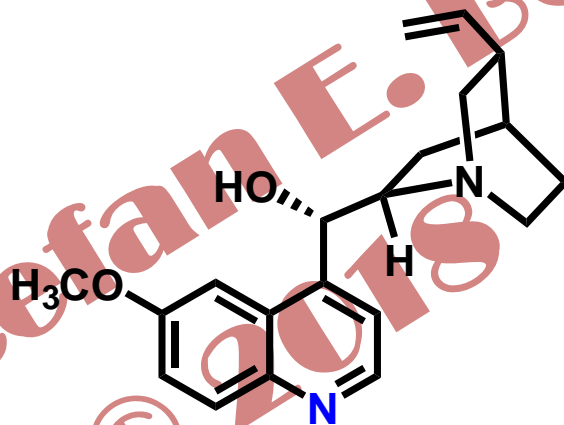
**Хинин**

антималариен

(**Цинхонидин** - без  $\text{CH}_3\text{O}$  ;



хининово дърво *Cinchona pubescens*;



**Хинидин**

антиаритмично

**Цинхонин** - без  $\text{CH}_3\text{O}$ )

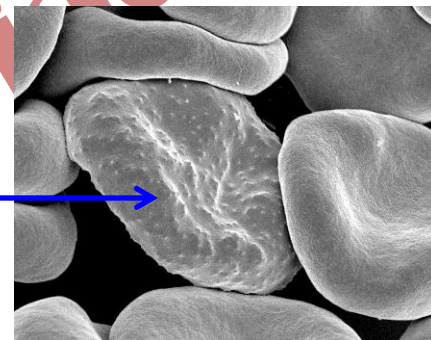


негова кора

**Хининът е първото ефективно лекарство срещу малария.** Той убива маларийните плазмодии и е ценно, все още употребявано, антималярийно средство. Малария се разпространява от женски комари. Болестта засяга ~ 500 млн души годишно с поне 1-3 млн смъртни случаи.



инфектирана с малария  
червена кръвна клетка



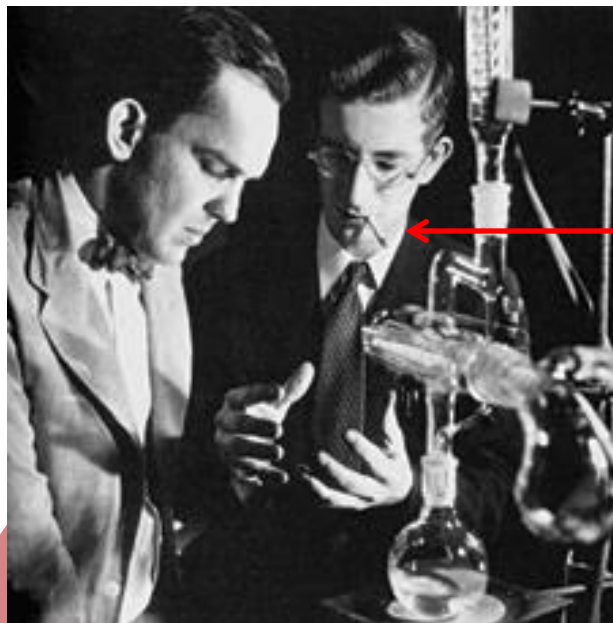
Хининът притежава антипиретично (намалява телесната температура и треска), аналгетично (болкоуспокояващо) и противовъзпалително действие. Има специфичен, **много горчив вкус**. Британците в Индия смесват лекарствения хинин с джин за да подобрят вкуса му – коктейл джин + тоник.

С добре известния си квантов добив, хининът е флуоресцентен стандарт. (тоник флуоресцира под UV светлина)

Хинин се използва като лиганд в асиметрично дихидроксилиране по Шарплес.



По време на II Световна война източниците на хинин са силно ограничени, което налага опити за синтетично получаване на хинин. Робърт Б. Удуърд и Уилиам Дьоринг постигат тотален (формален) синтез на хинин в 1944 г.



Дьоринг

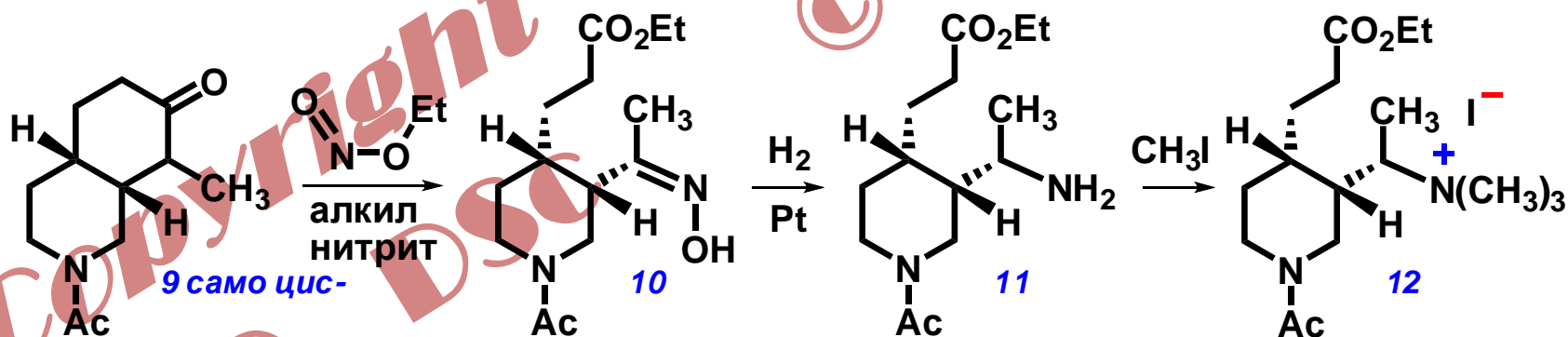
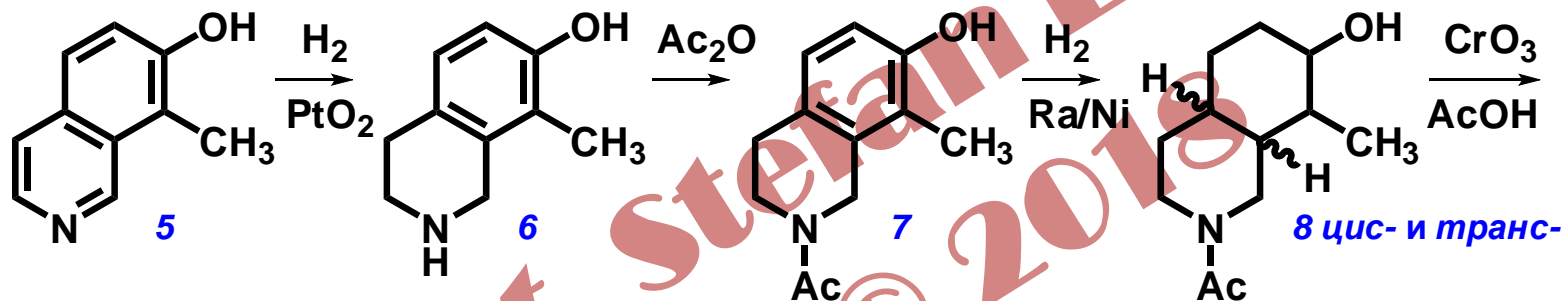
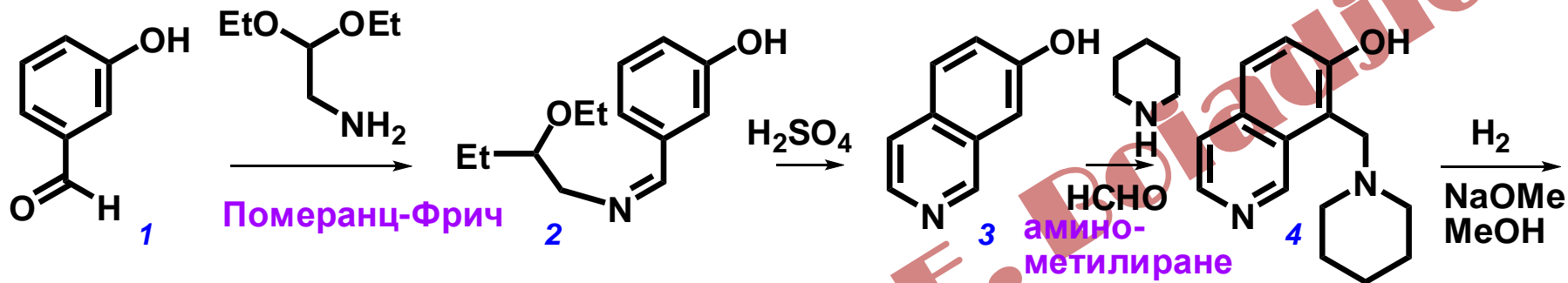
Удуърд

← в лабораторията !

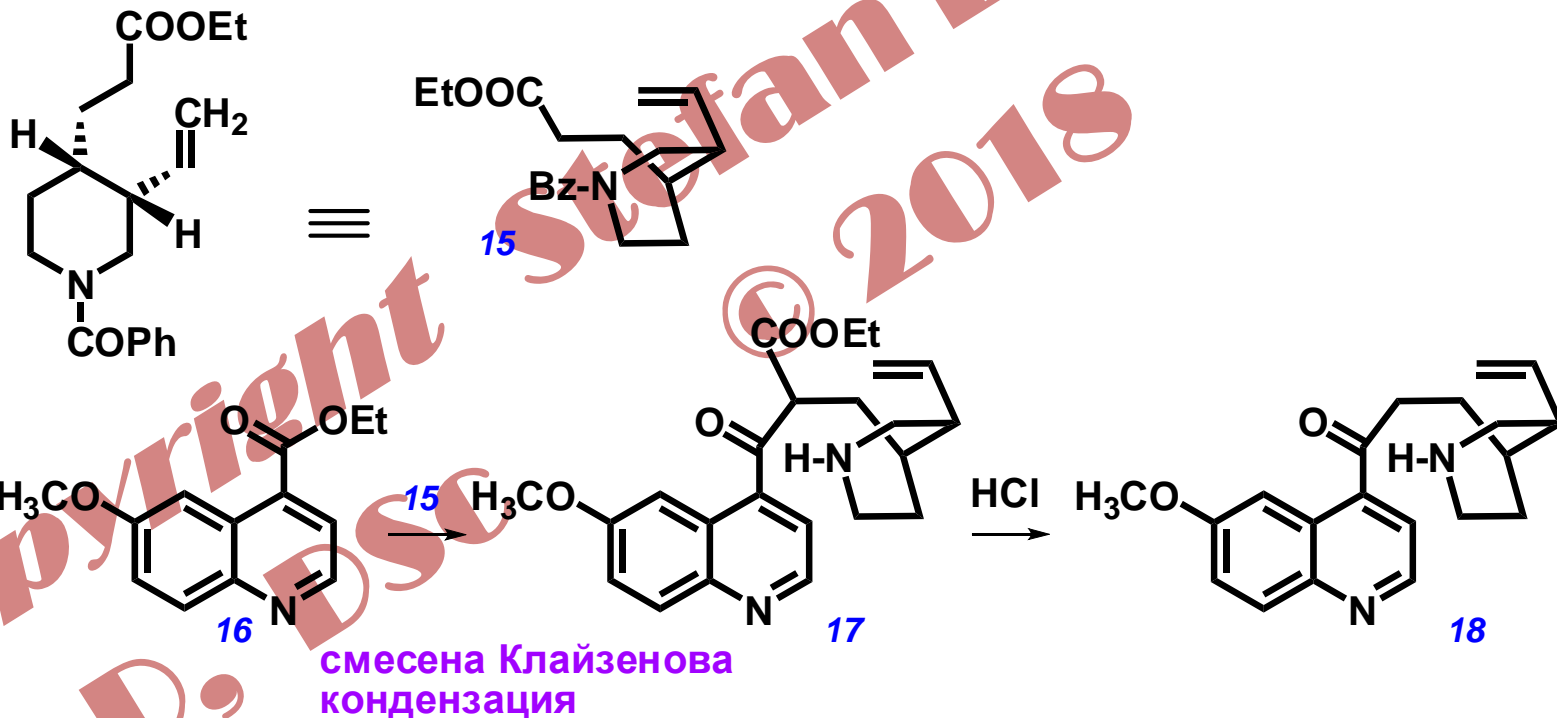
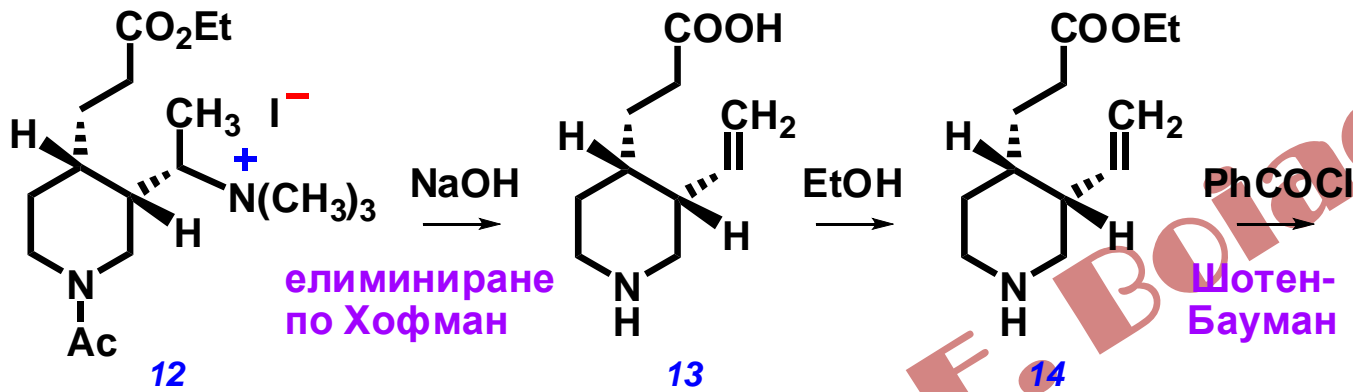
Изящната синтетична последователност започва алогично от стабилна ароматна изохинолинова система за да се изгради наситения азотсъдържащ бицикъл.

Някои от превръщанията в следващите (само илюстративни схеми) са Ви познати като фундаментални реакции.

# Не се изисква в Темата!



# Не се изисква в Темата!

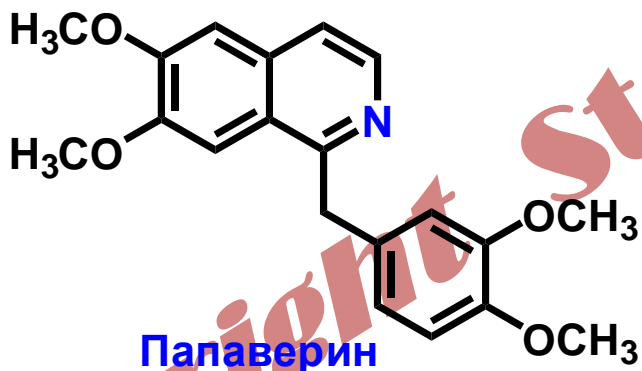


→ разделяне на енантиомерите

→ хинин по литературни данни

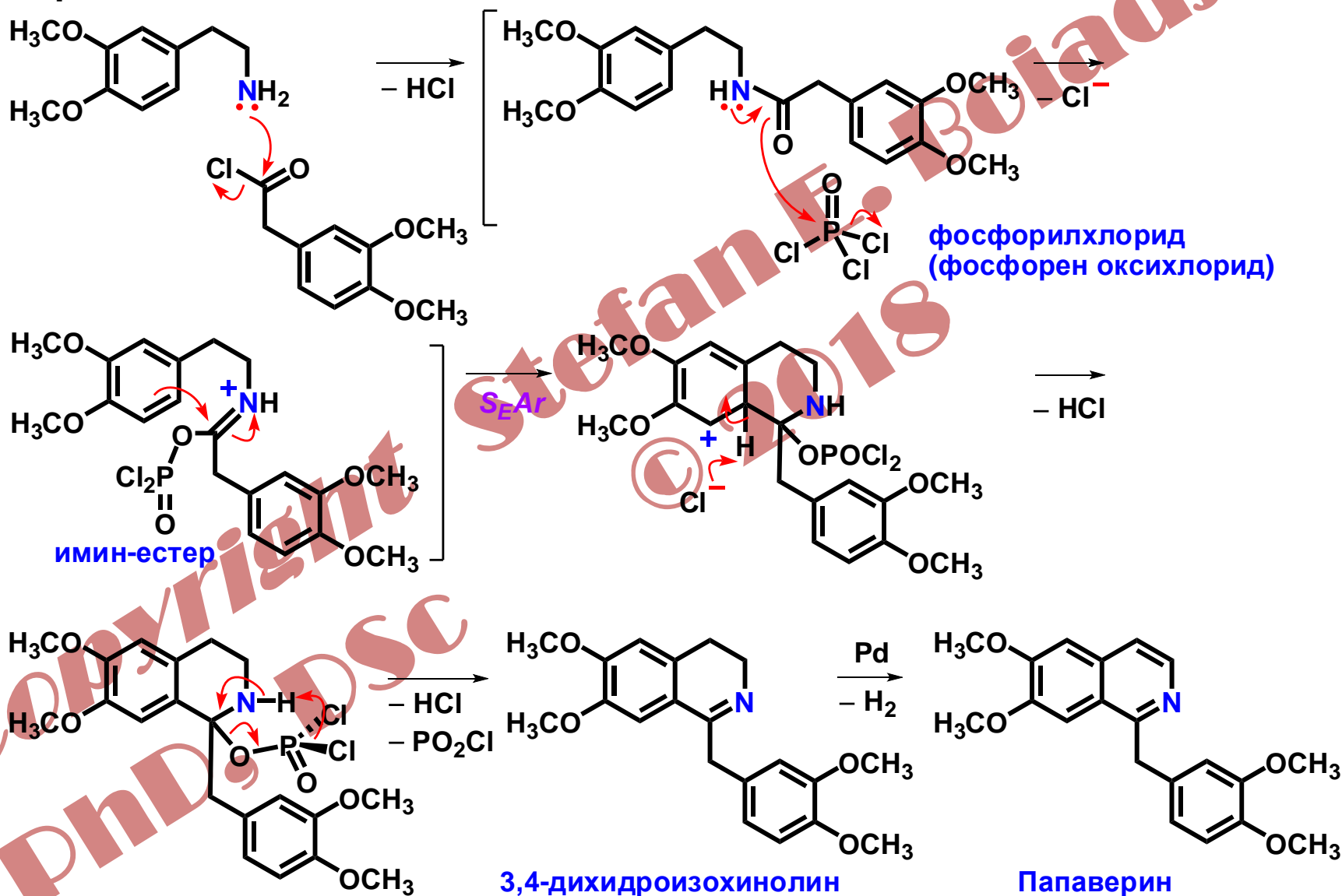
**Папаверин е алкалоид в опиума** (изсушен латекс) от опиумен мак. Открит е в 1848 г. от Г. Мерк – основателя на главна химична и фармацевтична компания.

Папаверинът има силен, директен и неспецифичен релаксиращ ефект върху гладката мускулатура – спазмолитик. Използва се за лечение на стомашно-чревни, бъбречни, жлъчни, уретрални и др. спазми и е вазодилатор. Формите като хидрохлорид се прилагат венозно или мускулно инжекционно, орално и др.

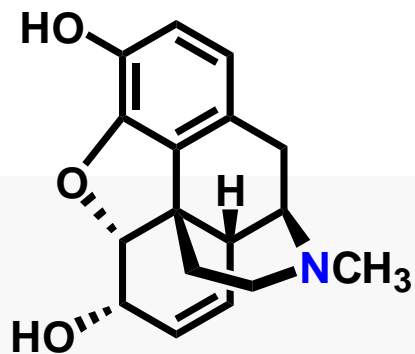


Папаверинът се различава по структура и по фармакологично действие от останалите (подобни на морфин аналгетици) опиумни алкалоиди (**опиати**). Съединението присъства в някои търговски комбинации с морфин и кодеин, напр. Омнопон.

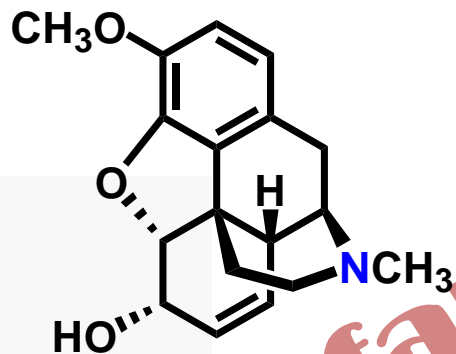
Синтез на папаверин от достъпните 2-(3,4-диметоксифенил)етанамин и 3,4-диметоксифенилацетил хлорид по реакция на Бишлер-Напиералски. Показан е механизъм с имин-естер на фосфора, вместо опростения хлор-имин.



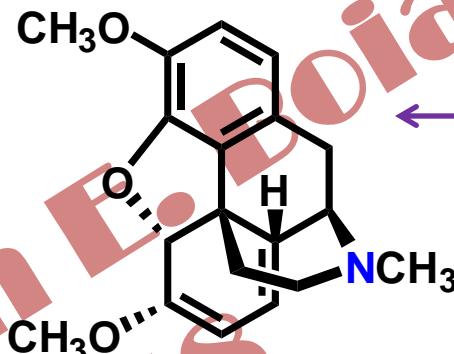
**Морфин** Изсушеният опиум от мак съдържа 12% морфин, който синтетично се превръща в нелегалния хероин. Опиумът съдържа още кодеин, носкапин, тебаин, нарцеин. Фирмата Мерск започва продажба на инжекционна форма в 1827 г.



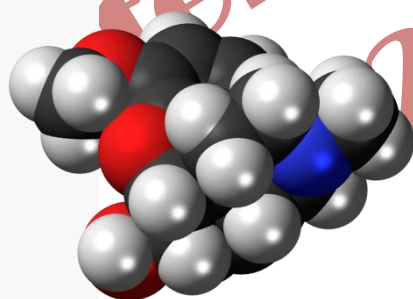
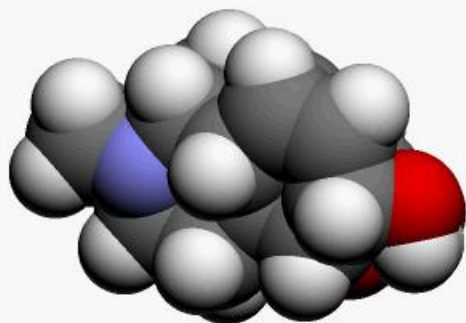
морфин



кодеин



тебаин



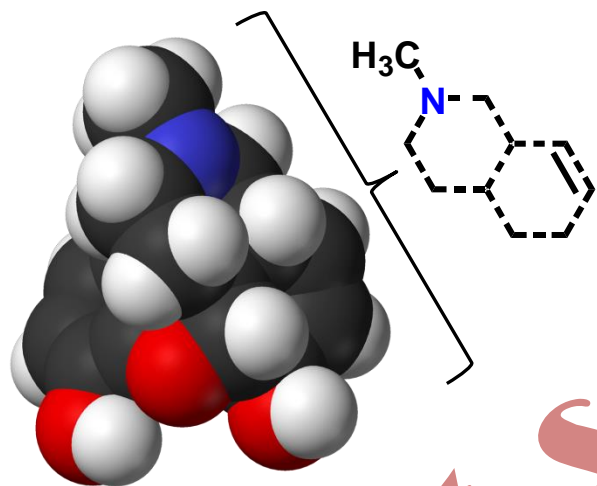
Първият изолиран алкалоид (1805 г.), наречен на бога на сънищата Морфей, Morpheus, защото предизвиква сън.



Морфей и Ирис (богиня на дъгата)



**Морфинът е много силно болкоуспокояващо**, което се прилага при тежки травми, рак, миокарден инфаркт, астма. Влияе направо на ЦНС. Наркотично вещество (опиат), към който **силно се привиква** (морфинизъм).



морфин

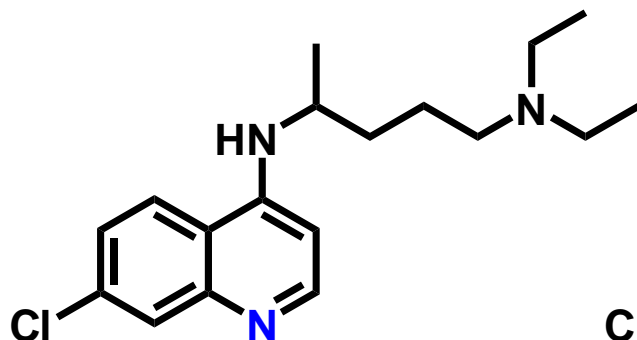


морфинистки 1905 г.

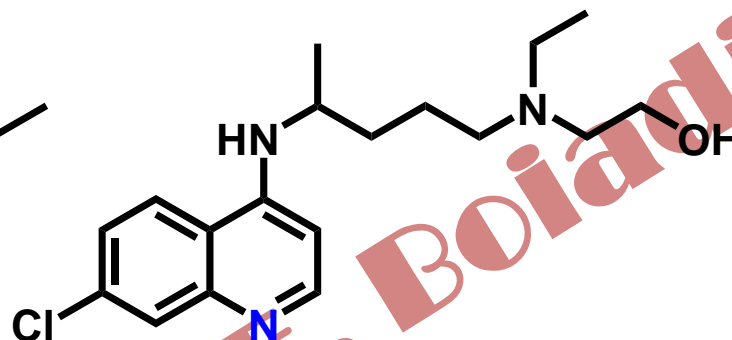
Потенциално опасни странични ефекти са потискане на дишането (асфикция), рязко спадане на кръвното налягане, наркомания.

**Кодеинът** е опиат, аналгетик и **противокашлично** средство.

Няколко представителни лекарства, съдържащи хинолиново или изохинолиново ядро, с големи продажби (данни от 2008 г.):

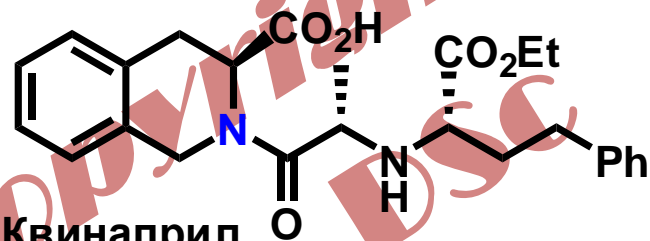


Хлорохин  
малария



Хидроксихлорохин  
малария, ревматоиден артрит

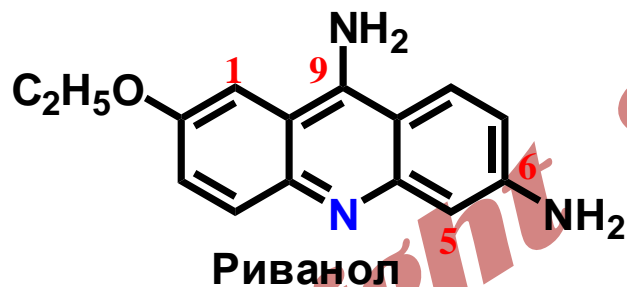
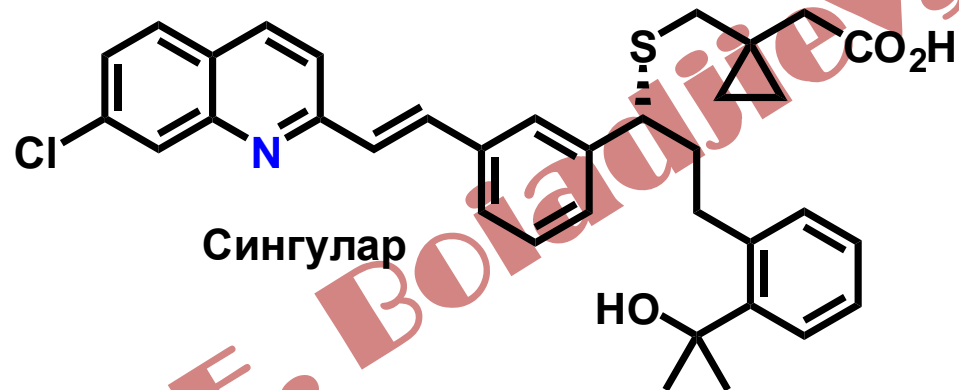
**Хлорохин** (Resochin, <sup>®</sup>Bayer) и **Хидроксихлорохин** (генерици; \$ 74 млн) за профилактика и лечение на малария, особено при паразитна резистентност, както и за ревматоиден артрит и лупус.



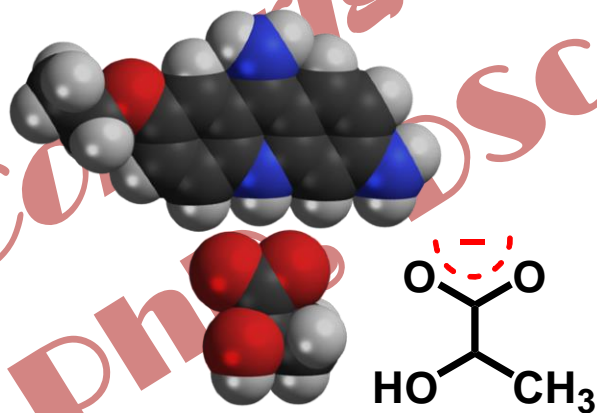
Квинаприл

**Квинаприл** (Quinapril, \$ 133 млн) е АСЕ инхибитор. Прилага се за лечение на високо кръвно налягане (антихипертензивен) и на сърдечна недостатъчност.

**Сингулар** (Singulair, Montelukast, <sup>®</sup>Merck, \$ 2.9 млрд) блокира ефекта на левкотриени, които причиняват стеснение и оток на дихателните пътища в белия дроб. Използва се за лечение на астма и е антиалергичен, срещу сезонна сенна хрема.



**Риванол** (2-етокси-6,9-диаминоакридин; жълто-оранжев) е стар антисептичен препарат за външно третиране на повърхностни порезни и оперативни рани, язви на кожата, изгаряния, инфектирани дерматити и др. Ефективен е срещу грам-положителни стрептококи и стафилококи и е неефективен срещу грам-отрицателни бактерии. Прилага се в компреси като 0.1% воден разтвор на етакридин лактат.



***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**