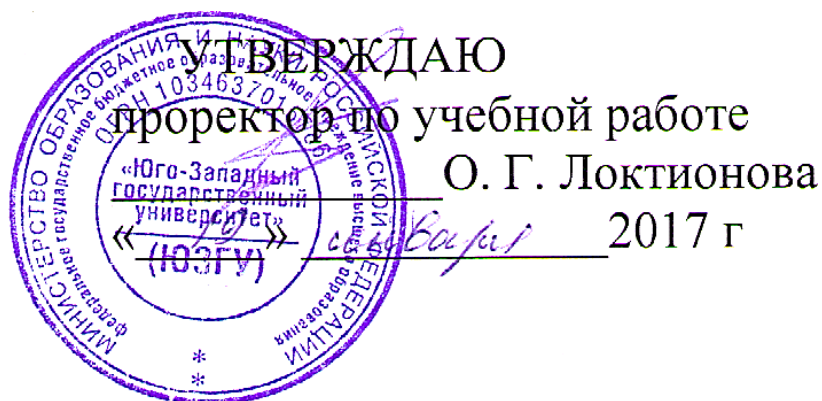


МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)

Кафедра фундаментальной химии и химической технологии



ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ АТОМАМИ АЗОТА

Методические указания к практическим занятиям и самостоятельной
работы по курсу «Химия гетероциклических соединений» для
студентов направления подготовки 04.03.01 «Химия»

Курск 2017

УДК 547 (075.8)

Составитель: Л.М. Миронович

Рецензент:

доктор химических наук, профессор Ф.Ф.Ниязи

Шестичленные гетероциклические соединения с двумя атомами азота: методические указания к практическим занятиям и самостоятельной работы по курсу «Химия гетероциклических соединений» для студентов направления подготовки 04.03.01 «Химия», Юго-Зап. гос. ун-т; сост.: Л.М. Миронович. Курск, 2017, 19 с. Библиогр.: 19 с.

Методические указания предназначены для углубленного изучения химических свойств диазинов и пуринов цикла курса «Химия гетероциклических соединений» для студентов очной формы обучения, а также преподавателей, научных сотрудников, аспирантов и инженеров кафедры фундаментальной химии и химической технологии

Методические указания соответствуют требованиям программы, утвержденной учебно-методическим объединением по курсу химия для студентов направления подготовки 04.03.01 «Химия».

Текст печатается в авторской редакции

Подписано в печать 19.01.17 Формат 60x84 1/16
Усл.печ.л. 1,0 Уч.-изд.л. 0,9 Тираж 100 экз. Заказ. 28 Бесплатно.
Юго-Западный государственный университет.
305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94

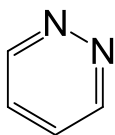
СОДЕРЖАНИЕ

	с
1 Краткие теоретические сведения	4
1.1 Диазины.	4
1.2 Пурины.	9
2 Тестовые задания.	12
3 Задания для самостоятельного решения.	16
Литература.	19

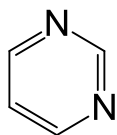
1 КРАТКИЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1 ДИАЗИНЫ

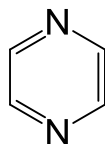
Диазины – шестичленные гетероциклические соединения, содержащие в своем составе два атома азота. Формулы представлены ниже:



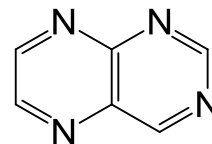
1,2-дiazин,
пиридазин



1,3-дiazин,
пиримидин



1,4-дiazин,
пиазин

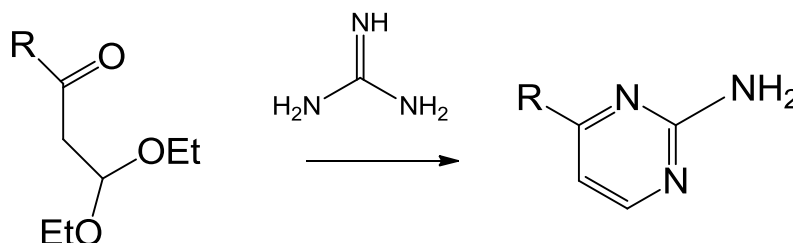
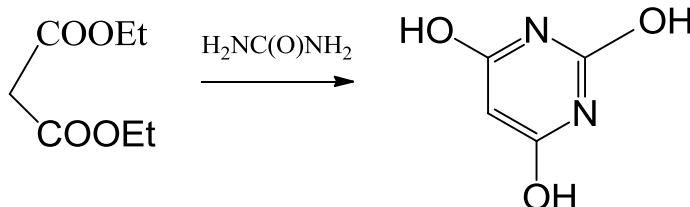


птеридин

Сам пиазин в природе не встречается. Зато пиазиновый цикл часто входит в сложные би- и трициклические системы (например, систему птеридина), которые широко распространены в природе

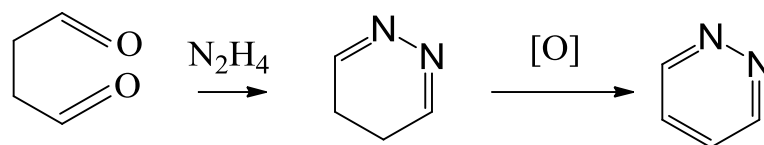
Способы получения зависят от расположения атомов азота в гетероцикле.

1,3-Диазины получают взаимодействием α -дикарбонильных соединений с азотистым нуклеофилом, содержащим фрагмент N-C-N.

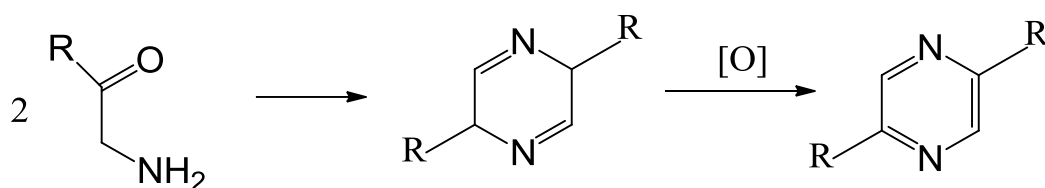


Распространен метод получения 1,3-дiazинов, не содержащих заместителя в положении 2 кольца, взаимодействием α -дикарбонильных соединений с формамидином, а также другие методы.

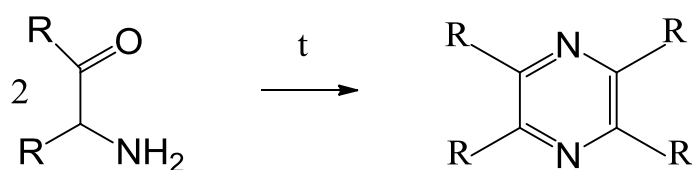
1,2-Диазины. Наиболее широко используется метод синтеза производных пиридазина, который заключается во взаимодействии 1,4-дикетонов с гидразином.



1,4-Диазины. Производные пиразина образуются в результате самоконденсации α -аминокетонов. Образующиеся при этом производные дигидропиразина могут быть превращены в пиразины действием мягких окислителей, например солей двухвалентной ртути. Сам пиразин получают окислением 2,5-диметилпиразина в пиразиндикарбоновую кислоту и последующим ее декарбоксилированием.

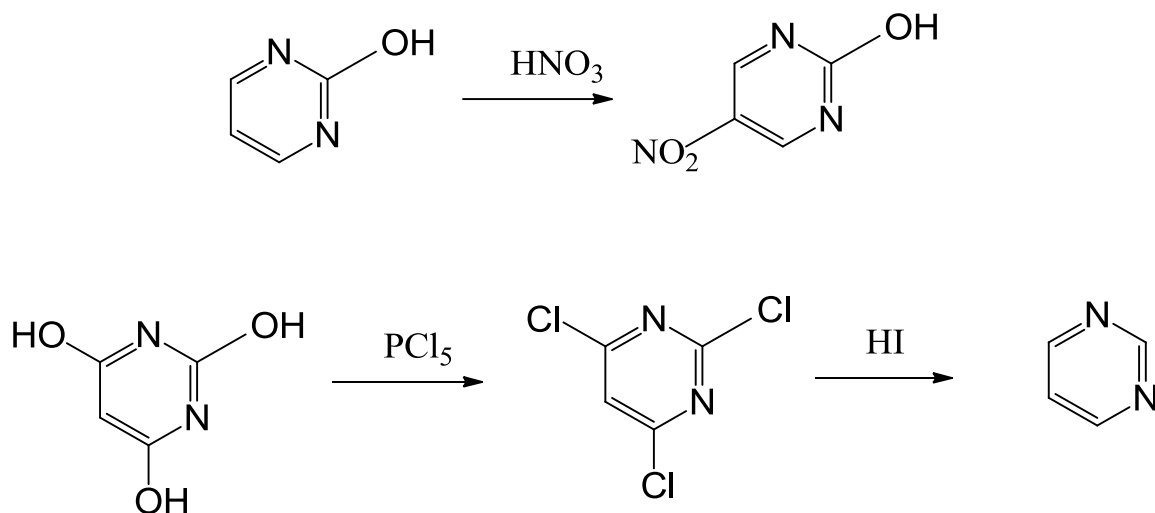


Классический метод получения 1,4-диазинов основан на самоконденсации α -аминоальдегидов или α -аминокетонов при нагревании:

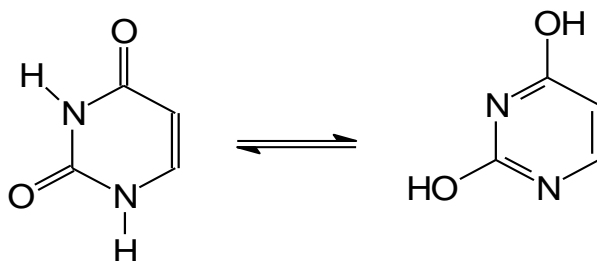


Химические свойства. В составе гетероцикла диазинов присутствуют два электроноакцепторных атома азота, что настолько снижает реакционную способность этих соединений в реакциях электрофильного замещения, что провести их с незамещенными диазинами не удастся. По той же причине диазины являются очень слабыми основаниями, образующими соли только при действии сильных кислот, причем протонированию подвергается лишь один из атомов азота. Алкилирование незамещенных диазинов также происходит только по одному из атомов азота, их окисление надкислотами приводит только к моно-N-оксидам. Введение в состав

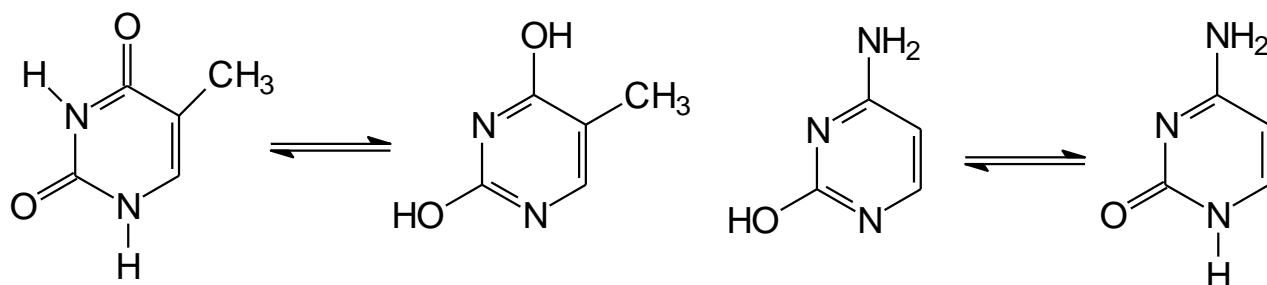
гетероцикла активирующих заместителей, таких как N-оксидная группа, гидроксид- или аминогруппа, позволяет проводить реакции электрофильного замещения. В случае пиримидина эти реакции идут по положению 5 – наименее дезактивированному электроноакцепторным влиянием гетероциклических атомов азота.



В состав РНК, ДНК входят производные 1,3-дiazина, которые могут находиться в таутомерных формах:



Урацил



Тимин

Цитозин

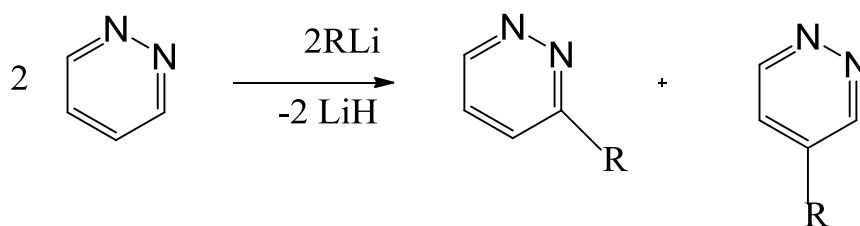
Лактамная форма Лактимная форма Лактимная форма Лактамная форма

Характерна лактам–лактимная таутомерия, при этом преобладает лактамная форма. В растворах образуют водородные связи.

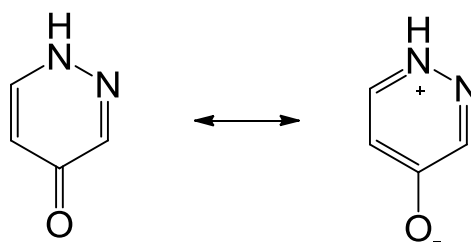
Пиридазин является слабым однокислотным основанием. Он образует соль, например, с CH_3I . Попытки получить двойные соли для пиридазина до сих пор заканчивались неудачей.

Пиридазин инертен по отношению к реакциям электрофильного замещения. Сильные нитрующие агенты либо вообще не действуют на пиридазин, либо обугливают его. Получение галогенпроизводных пиридазина путем прямой электрофильной атаки также происходит с большим трудом. Так, при хлорировании 3,6-дихлорпиридазина с помощью PCl_5 можно получить 3,4,5,6-тетрахлорпиридазин, но с малым выходом. Электрофильная атака по атомам азота осуществляется в реакциях алкилирования и ацилирования пиридазина.

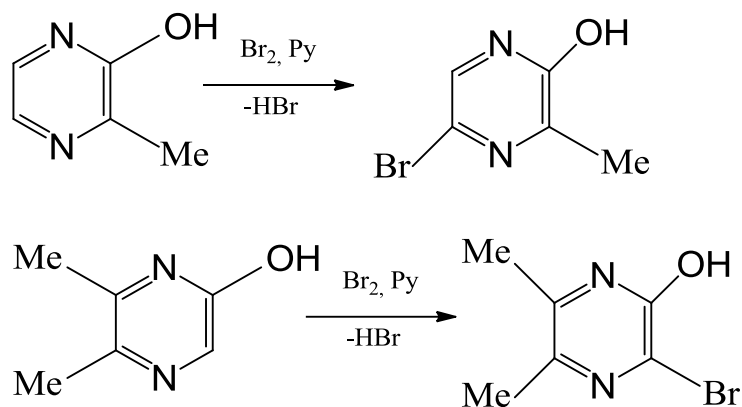
Реакции прямого нуклеофильного замещения для пиридазина тоже мало известны. К ним можно отнести реакцию алкилирования пиридазина с помощью литийорганических соединений:



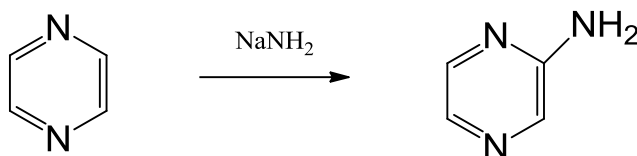
Для пиридазинов характерны таутомерные превращения. Согласно данным УФ- и ИК-спектроскопии пиридазиноны существуют в основном в оксоформе, но в полярных растворителях могут находиться и в цвиттер-ионной форме:



Реакции пиридазина удобно разделить на две группы: реакции по атомам углерода кольца и реакции по атомам азота. Реакции прямого электрофильного замещения по атомам углерода для самого пиридазина осуществить не удалось. Введение галогена в пиридазиновое кольцо оказалось возможным либо при наличии в цикле электронодонорных заместителей, либо в условиях радикального замещения:



Реакции нуклеофильного замещения по атомам углерода пиразина связаны либо с прямым введением нуклеофила в кольцо, либо с замещением функциональной группы в цикле на нуклеофил. К реакциям первого типа относится реакция аминирования пиразина по Чичибабину:

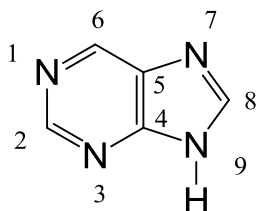


Практическое применение производных пиридазина ограничивается пока областью, связанной с приготовлением лекарственных препаратов. Среди таких препаратов следует отметить апрессин и непрессол, обладающих сильными гипотензивными свойствами.

Пиразиновая структура входит в состав некоторых природных веществ. В составе сложного гетероциклического соединения — птеридина — пиразиновый цикл является фрагментом витамина В₂ — рибофлавина и фолиевой кислоты (витамин В_с).

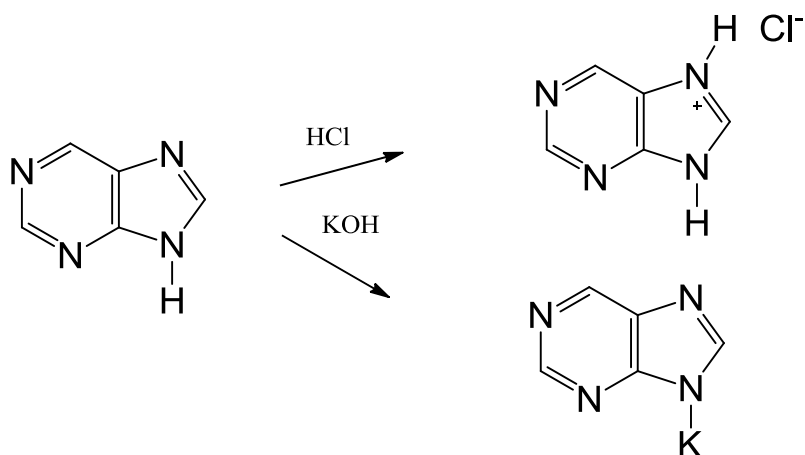
К производным пиримидина относится один из наиболее эффективных и распространенных сульфамидных антибиотиков сульфадимезин. Пиримидиновый фрагмент входит в состав молекулы витамина В₁ или *тиамина*, недостаток которого в организме вызывает нервное заболевание бери-бери. Производные пиримидина, например барбитуровую кислоту ранее использовали как снотворное и как противосудорожное средство (барбитал, барбитал–натрий, люминал и др.). Производные пиримидина: урацил, цитозин, тимин входят в состав рибонуклеиновых и дезоксирибонуклеиновых кислот (РНК, ДНК) — пиримидиновые основания.

1.2 ПУРИНЫ

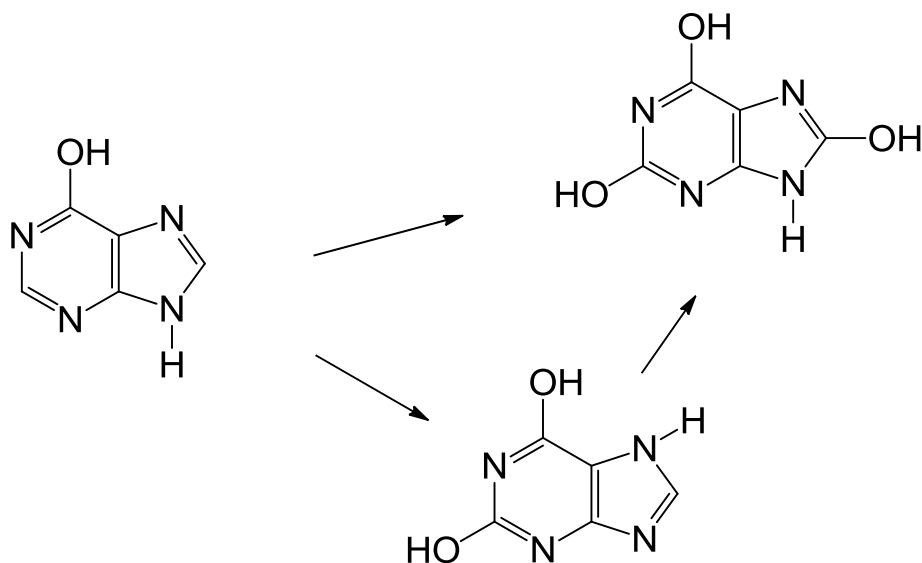


Пурин – ароматический гетероцикл, образованный сконденсированными по общему ребру ядрами пиридина и имидазола. Пурин является амфотерным соединением и

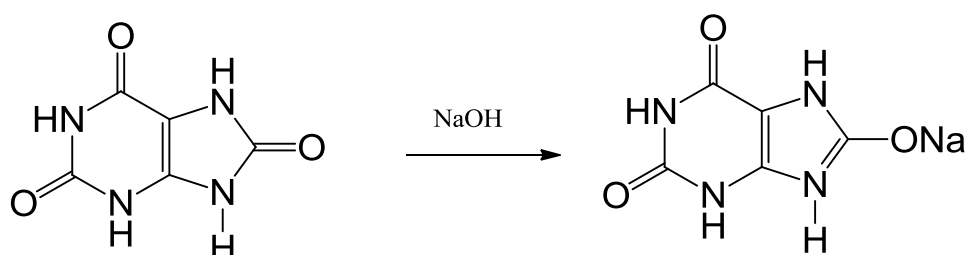
образует соли с сильными кислотами и основаниями.



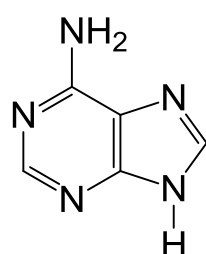
Распространены производные пурина: мочевая кислота, ксантин и гипоксантин, которые образуются в организме в результате гидролиза нуклеиновых кислот.



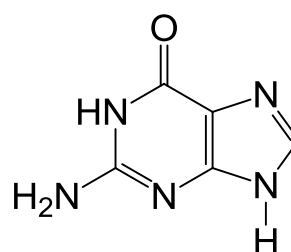
Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуриновых оснований в организме. Соли мочевой кислоты называют уратами, которые при заболеваниях откладываются в почках, суставах.



В состав РНК и ДНК входит аденин и гуанин:

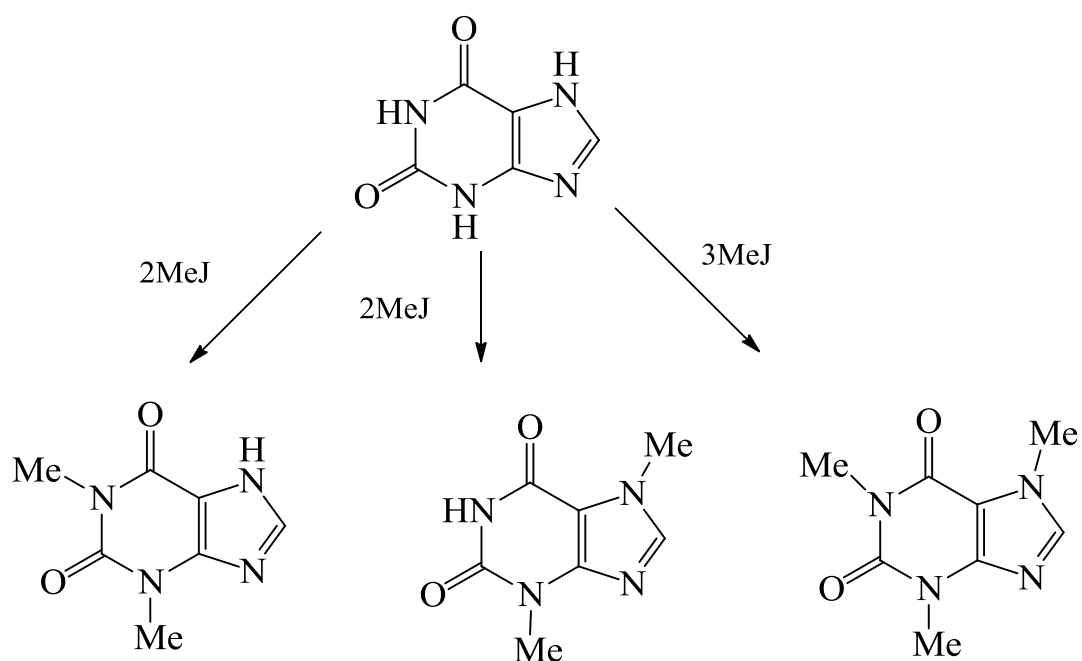


Аденин



Гуанин

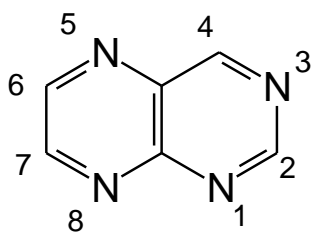
В результате метилирования по атомам азота ксантина получают: теofilлин, теобромин, кофеин, которые оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему



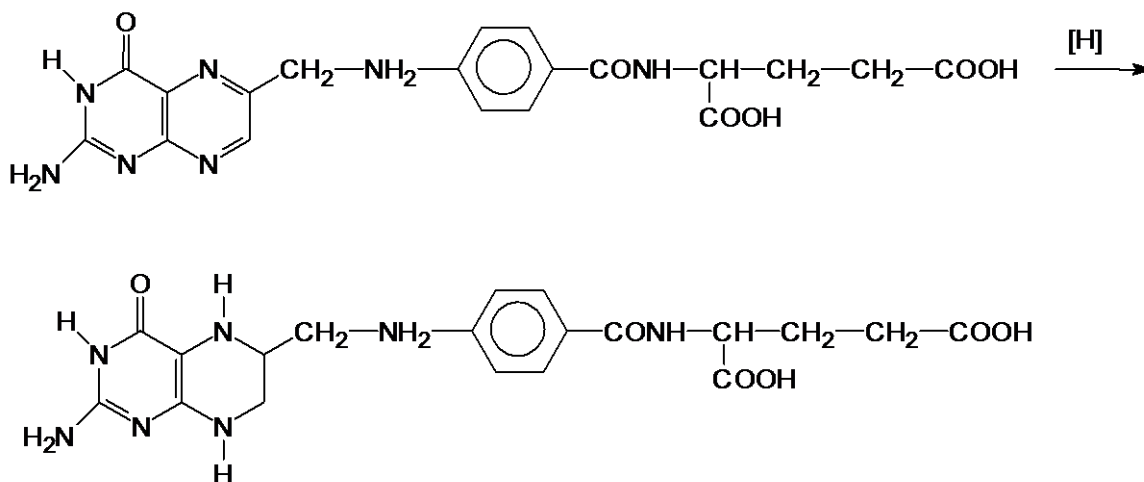
Теofilлин

Теобромин

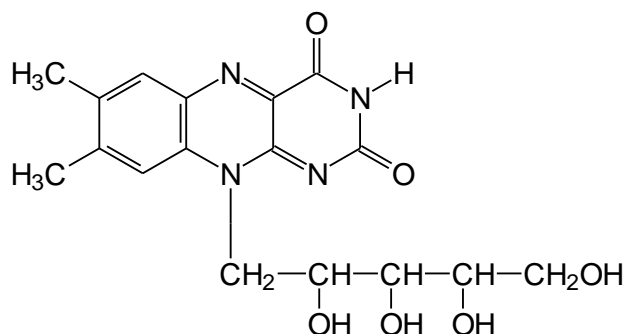
Кофеин



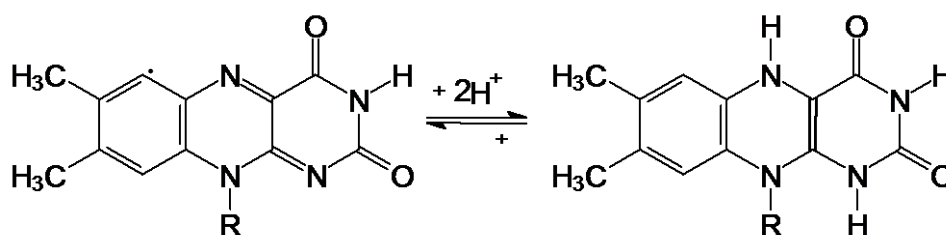
Птеридин – ароматический гетероцикл, построенный из ядер пиридина и пиазина с общим ребром. Впервые выделен в 1895 г. Входит в состав фолиевой кислоты, которая является стимулятором роста микроорганизмов. Витамин В_с стимулирует белковый и углеводный обмен, участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот.



Рибофлавин (витамин В₂) является фактором нормального роста млекопитающих.

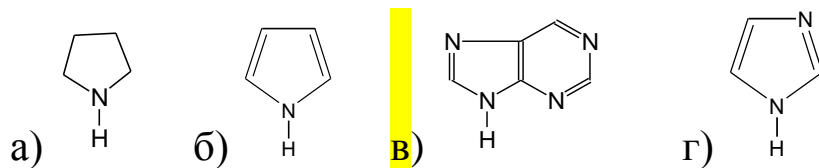


Входит в состав ФАД, который является переносчиком протона в окислительно-восстановительных реакциях организма.

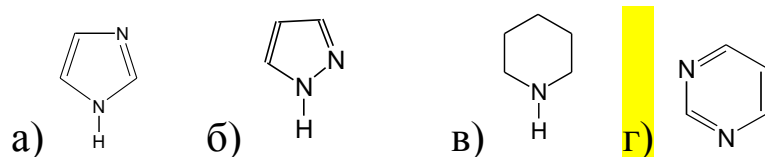


2 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

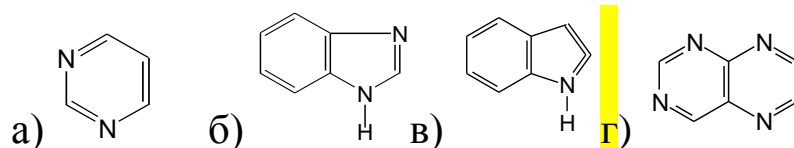
1 Из приведенных формул выберите формулу пурина



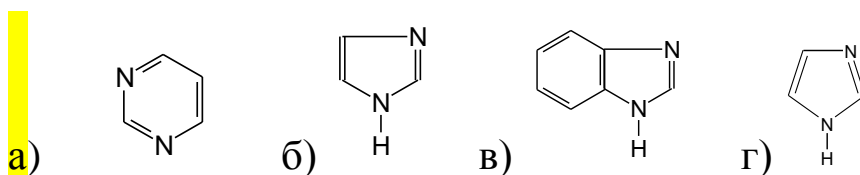
2 Из приведенных формул выберите формулу пиримидина



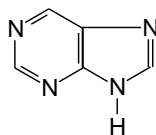
3 Из приведенных формул выберите формулу птеридина



4 В приведенной формуле имеются только гетероатомы пиридинового типа



5 В формуле пурина имеется



а) только гетероатом пиридинового типа б) только гетероатом пиррольного типа в) гетероатомы пиридинового и пиррольного типа г) затрудняюсь с ответом

6 К π -дефицитным системам относят

а) пиррол; б) тиофен; **в)** пиримидин; г) индол

7 Пиримидин обладает

а) только основными свойствами; б) только кислотными свойствами; в) нейтральными свойствами; г) кислотно-основными свойствами

8 Пурин обладает

а) только основными свойствами; б) только кислотными свойствами; в) нейтральными свойствами; **г)** кислотно-основными свойствами

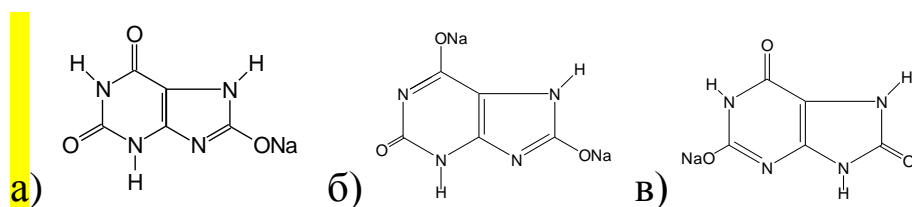
9 Пиридазин обладает

а) только основными свойствами; б) только кислотными свойствами; в) нейтральными свойствами; г) кислотно-основными свойствами

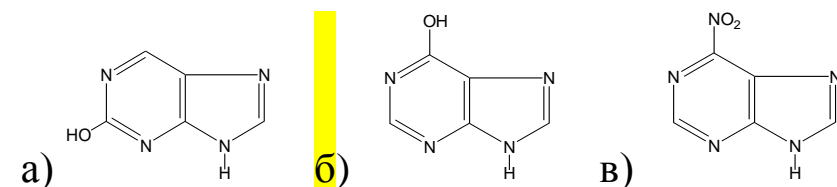
10 При действии азотистой кислоты на 4-амино-1,3-дiazин-2(1H)-он образуется

а) 5-нитро-4-амино-1,3-дiazин-2(1H)-он; **б)** 4-гидрокси-1,3-дiazин-2(1H)-он;
в) окрашенный раствор; г) 4-нитрозо-1,3-дiazин-2(1H)-он

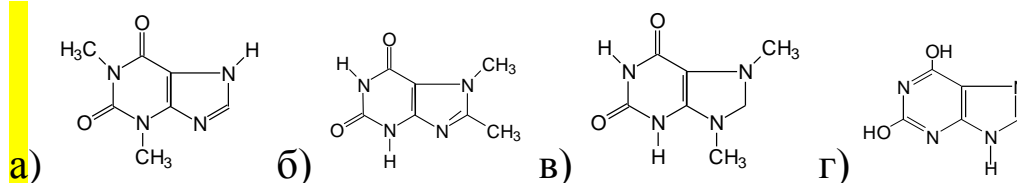
11 При действии 1 моль едкого натрия на мочевую кислоту образуется



12 При действии азотистой кислоты на 6-аминопурин образуется



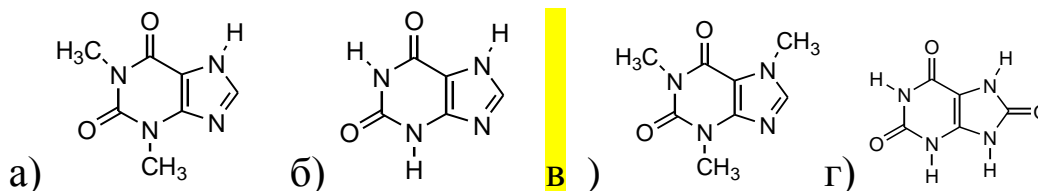
13 При метилировании 2 моль йодистого метила ксантина образуется



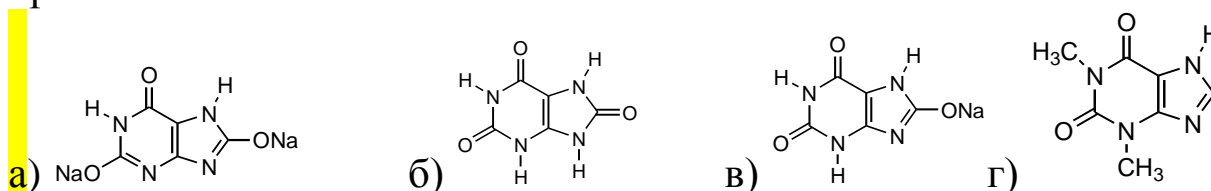
14 В водных растворах щелочей мочевая кислота образует

а) кислые и средние соли; б) только кислые соли; в) только средние соли; г) основания

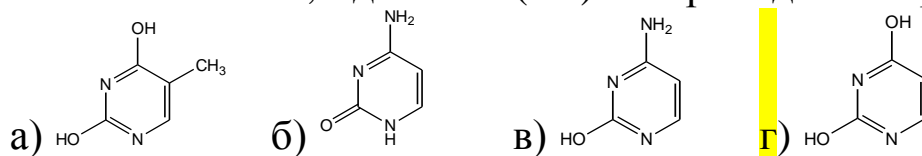
15 Выберите формулу соединения, которая образуется при полном метилировании ксантина



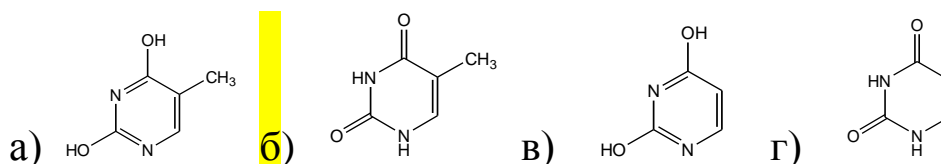
16 Обработка мочевой кислоты избытком едкого натра приводит к образованию



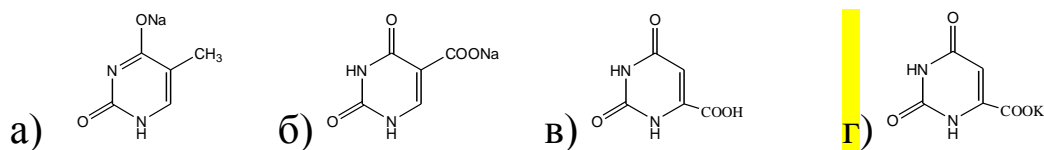
17 Действие нитрита натрия в присутствии соляной кислоты на 4-амино-5-метил-1,3-дiazин-2(1H)-он приводит к образованию



18 Из приведенных формул выберите лактамную форму тимина



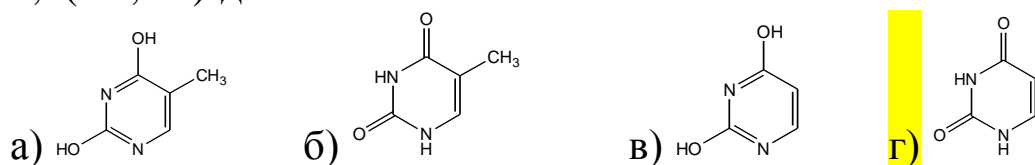
19 При действии едкого калия на оротовую кислоту образуется



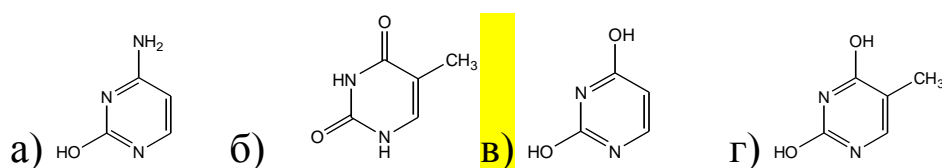
20 При полном метилировании ксантина *in vitro* образуется

а) оротовая кислота; б) теобромин; в) теофелин; г) кофеин

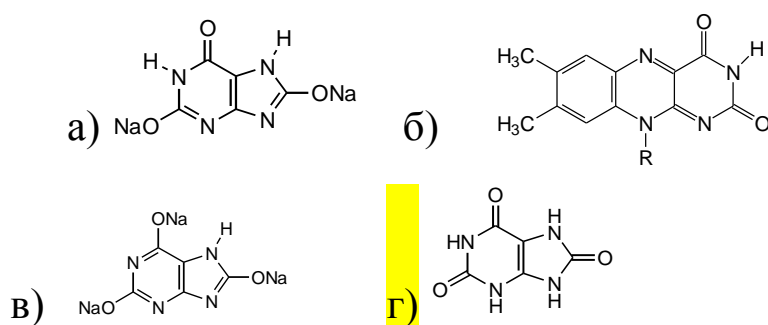
21 Из приведенных формул выберите лактамную форму 1,3-дiazин-2,4(1*H*,2*H*)-диона



22 При окислении 5-амино-1,3-дiazин-2(1*H*)-она образуется



23 При окислении ксантина в организме человека образуется



24 Гетероатом пиридинового типа на атомах углерода гетероцикла электронную плотность

а) уменьшает; б) увеличивает; в) не изменяет; г) затрудняюсь с ответом

25 Гетероатом пиррольного типа на атомах углерода гетероцикла электронную плотность

а) уменьшает; б) увеличивает; в) не изменяет; г) затрудняюсь с ответом

26 1,4-Дiazин является

а) слабой NH-кислотой; б) слабым NH-основанием; в) нейтральной молекулой; г) слабой кислотой и слабым основанием

27 Пурин является

а) слабой NH-кислотой; б) слабым NH-основанием; в) нейтральной молекулой; г) слабой кислотой и слабым основанием

28 1,2-Диазин относят к

а) π -избыточным системам; б) π -дефицитным системам; в) насыщенным системам; г) частично насыщенным системам

29 Для диазинов характерны реакции

а) нуклеофильного присоединения; б) электрофильного присоединения; в) окисления; г) электрофильного замещения

30 1,3-Диазины

а) соответствуют правилу Хюккеля; б) не соответствуют правилу Хюккеля; в) имеют неплоское строение; г) имеют прерванную цепь сопряжения

31 При действии соляной кислоты на 1,4-дiazин

а) протирование по атомам азота не проходит; б) протонирование по атомам азота проходит только при УФ-облучении; в) протонируется один атом азота; г) протонируются два атома азота

32 Если ароматическое соединение имеет шестичленный цикл и два атома азота, то он содержит префикс и корень

а) аза-, тиа-, ин; б) аза-, ин-, ди; в) аза-, тиа-, ол; г) аза-, ол-, ди

3 ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1 Исходя из урацила получите цитозин. Напишите реакции. Какой побочный продукт при этом получается?

2 Используя 1,3-дiazин-2,4(1*H*,3*H*)-дион получите 2,4-дихлор-1,3-дiazин. Напишите реакции.

- 3 Используя 4-амино-2-метилсульфанил-1,3-дiazин получите 4-амино-2-гидрокси-1,3-дiazин. Напишите реакцию. Какое название она носит?
- 4 Что такое лактим-лактамина таутомерия? Покажите на примере 4-амино-2-гидрокси-1,3-дiazина.
- 5 Используя 4-гидрокси-2-метилсульфанил-1,3-дiazин получите 4-амино-2-метилсульфанил-1,3-дiazин. Напишите реакцию.
- 6 Напишите все известные Вам методы получения 1,3-дiazина. Какие из них являются классическими?
- 7 Напишите все известные Вам методы получения 1,2-дiazина. Какие из них являются классическими?
- 8 Напишите все известные Вам методы получения 1,4-дiazина. Какие из них являются классическими?
- 9 Напишите все известные Вам методы получения пурина или его производных. Какие из них являются классическими?
- 10 Какие реакции характерны для дiazинов? Напишите не менее двух реакций электрофильного замещения в производных 1,3-дiazина.
- 11 Напишите не менее 3-х реакций нуклеофильного замещения в дiazинах.
12. Напишите реакции взаимодействия 1,2-дiazина с хлористоводородной кислотой и йодистым метилом.
- 13 Напишите реакцию получения N-оксида 1,3-дiazина.
- 14 Напишите реакцию взаимодействия мочевины с 5,6-диамино-1,3-дiazин-2,4(1H, 3H)-дионом. Назовите продукт реакции.
- 15 Дайте общую характеристику пурина. Напишите реакции, отображающие кислотно-основные свойства пурина.

16 Исходя из 2,6,8-трихлорпурина получите аденин. Напишите реакции.

17 Исходя из 2,6,8-трихлорпурина получите гипоксантин и ксантин. Напишите реакции.

18 Исходя из 2,6,8-трихлорпурина получите гуанин. Напишите реакции.

19 Дайте общую характеристику пуриновых алкалоидов. Почему несмотря на большое процентное содержание кофеина в чайном листе (5%) его позволяют употреблять людям с недостаточной сердечной деятельностью?

20 Какое действие пуриновые алкалоиды оказывают на человека? Какой алкалоид оказывает максимальное действие на центральную нервную систему? Какой алкалоид сильнее стимулирует сердечную деятельность?

21 Напишите реакции метилирования мочевой кислоты двумя молями йодистого метила и избытком йодистого метила. Назовите продукты? Почему шоколад и какао оказывают возбуждающее действие на детей?

22 Можно ли из гуанина получить ксантин? Напишите реакцию. В какое соединение переходит ксантин в организме человека?

23 Напишите лактамную и лактимную формы мочевой кислоты.

24 Напишите лактамную и лактимную форму гуанина. В какой форме реагирует гуанин с рибозой при синтезе, например фрагмента РНК.

25 В какой форме – лактимной или лактамной реагирует мочевая кислота с ионами натрия? Напишите реакции. Как называют полученные соединения и чем они вредны для человека?

26 Приведите схему превращений в синтезе мочевой кислоты по Траубе.

27 Приведите схему превращений в синтезе мочевой кислоты по Фишеру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Джоуль, К. Миллс. Химия гетероциклических соединений (Пер. с англ). М.: Мир. – 2009. – 728с.
2. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. Учеб. пособие для ун-тов. – М.: Высш. школа, 1978. - 559 с.
3. Петров А.А. Органическая химия: учебник для вузов / А.А. Петров, Х.В. Бальян, А.Т. Трощенко / Спб.:2002. – 624 с.
4. Березин Б.Д. Курс современной органической химии: учебное пособие для вузов / Б.Д. Березин, Д.Б. Березин / М.: Высш. шк. – 1999. – 768 с.