

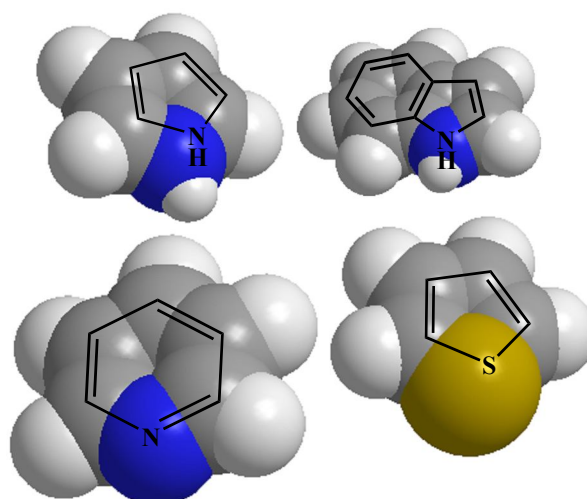
Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«Российский государственный педагогический университет
имени А.И.Герцена»

ФАКУЛЬТЕТ ХИМИИ

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ПЯТИ- И ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ИЛИ НЕСКОЛЬКИМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ
(МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА)



Санкт-Петербург
2008

Печатается по решению кафедры органической химии
РГПУ им. А.И.Герцена.

Учебное пособие предназначено для студентов факультета химии и содержит задачи и упражнения для самостоятельной работы студентов по разделу «Пяти- и шестичленные гетероциклы с одним или несколькими гетероатомами» курса органической химии. Большой выбор задач даст возможность использовать предлагаемый материал для составления индивидуальных домашних заданий, для проведения практических занятий и контроля текущей успеваемости. Задачи носят как частный (посвящены изомерии, номенклатуре, строению и реакционной способности рассматриваемых соединений), так и комплексный характер, то есть охватывают способы получения, химические свойства, механизмы реакций, что должно способствовать развитию представлений о реакционной способности данных соединений, о генетических связях между отдельными представителями класса гетероциклов. Выполнение предлагаемых заданий поможет связать теоретические знания с решением практических задач, закрепить и углубить изучаемый материал.

Составители: профессор, д.х.н. Зобачева М.М.,
доцент, к.х.н. Макаренко С.В.

Научный редактор: профессор, д.х.н. Берестовицкая В.М.

Рецензент: доцент, к.х.н. Ефимова Т.П.

© Зобачева М.М., Макаренко С.В., 2008

ВВЕДЕНИЕ

В современном курсе органической химии значительное место занимает химия гетероциклических соединений. Столь большое внимание к этому разделу обусловлено тем, что гетероциклические соединения различной природы служат структурными элементами синтетически и биологически важных веществ, а также обладают целым рядом других полезных свойств.

Области применения гетероциклических соединений чрезвычайно широки: они преобладают среди лекарственных препаратов, средств, используемых в ветеринарии, находят применение как антиоксиданты, ингибиторы коррозии и разнообразные присадки, красители и пигменты.

Одна из причин широкого использования гетероциклических соединений – возможность тонко манипулировать их структурой для достижения модификацией необходимых свойств. Разнообразие структур гетероциклических систем обусловлено возможностью замены одного гетероатома на другой и изменения положения одного и того же гетероатома в кольце. Другой вариант модификации многих гетероциклов – возможность введения в их структуру функциональных групп либо в качестве заместителей, либо непосредственно в циклическую систему.

Среди многообразия гетероциклических соединений важное место занимают пяти- и шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом, такие как пиррол, фуран, тиофен, пиридин и хинолин. Достаточно сказать, что пиррол входит в качестве составной части во многие природные соединения, в том числе хлорофилла, необходимого для фотосинтеза у высших растений, и гемоглобина – переносчика кислорода у млекопитающих, а также витамина В₁₂, пигментов желчи и др.

Особый интерес представляют гетероциклические соединения ряда пиразола, пиримидина и его производных. Многие из них имеют первостепенную важность для живых систем, они служат ключевыми компонентами в биологических процессах. Так, например, пиримидиновые и пуриновые основания входят в состав нуклеотидов, нуклеиновых кислот и коферментов. Витамин В₁ (тиамин) в виде пирофосфата участвует во многих ферментативных реакциях, идущих в организме.

Из пуриновых оснований природного происхождения также следует отметить гипоксантин и ксантин; выделенные из листьев чая алкалоиды кофеин и теофиллин, а также содержащийся в бобах какао алкалоид теобромин.

Система имидазола входит в состав важной аминокислоты гистидина и продукта ее декарбоксилирования гистамина, участвующего в регуляции жизненно важных функций организма и играющего важную роль в патогенезе ряда болезненных состояний.

Дизолы и диазины широко используются для производства лекарственных препаратов.

Пиразол составляет основу молекул старейших жаропонижающих и болеутоляющих средств – антипирина, амидопирина и анальгина.

К лекарственным препаратам с имидазольной системой относятся такие средства, как циметидин, используемый для лечения пептической язвы, природный антибиотик азомицин, метронидазол – средство борьбы с кишечными инфекциями, бифоназол и клотримазол, обладающие противогрибковой активностью, и дибазол, понижающий кровяное давление.

Важным классом пиримидиновых соединений являются барбитураты, применяемые в качестве седативных препаратов. Некоторые диаминопроизводные пиримидина, такие как пириметамин и триметоприм, используются как противовоспалительные средства. Препарат миноксидил обладает сосудорасширяющим действием и используется для лечения гипертонической болезни, зидовудин применяется как препарат для лечения СПИДа.

Некоторые аналоги аденина и гуанина известны как потенциальные химиотерапевтические средства. Тиогуанин и меркаптопурин успешно используются для лечения острой лейкемии, азатиоприн применяется как иммунодепрессант, ацикловир используется для лечения инфекционного заболевания, вызванного вирусом герпес.

В современной программе курса органической химии с элементами супрамолекулярной химии раздел, посвященный химии гетероциклических соединений, занял значительно больший объем нежели прежде.

В связи с тем, что в существующих учебниках по органической химии химия гетероциклических соединений представляется небольшими разделами, проф. В.М.Берестовицкой и проф. Э.С.Липиной написано учебное пособие «Химия гетероциклических соединений». Представлялось рациональным создать и специальный сборник задач и упражнений, необходимых для проверки и закрепления, приобретенных студентами знаний.

Выбирая задачи и упражнения, мы стремились к тому, чтобы студенты максимально использовали ранее приобретенные знания о наиболее важных синтетических методах в области алифатических и ароматических соединений. Было подобрано и разработано 118 задач и упражнений. В методическую разработку включены задания, охватывающие пятичленные гетероциклы ряда пиррола, фурана, тиофена, индола, а также шестичленные азотсодержащие гетероциклические соединения ряда пиридина и хинолина. Для гетероциклов, содержащих два атома азота приведены задачи, относящиеся к соединениям пиразола и имидазола, а также – пиримидина и пурина.

Большой выбор задач даст возможность использовать предлагаемый материал для составления индивидуальных домашних заданий, для проведения практических занятий и контроля текущей успеваемости.

В данной работе представлены не только задачи, но и решения. Рассмотрены и механизмы реакций. При подборе задач были использованы

различные учебные пособия, а также опыт, накопленный преподавателями нашей кафедры.

Рекомендуемая литература:

Учебники

1. Берестовицкая В.М., Липина Э.С. Химия гетероциклических соединений: Учебное пособие. – СПб: Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена, 2007, Ч.1.
2. Юровская М.А., Куркин А.В., Лукашёв Н.В. Химия ароматических гетероциклических соединений: методическая разработка для студентов 3 курса. – М.: Издательство МГУ, 2007.
3. Джоуль Дж., Миллос К. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 2004.
4. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 1996.
5. Общая органическая химия / под. ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы / под ред. П.Г.Сэммса – пер. с англ. / под ред. Н.К.Кочеткова. – М.: Химия, 1985.
6. Терней А. Современная органическая химия. М.: Мир, Т.1, Т.2, 1981.
- Гауптман З., Грефе Е., Ремане Х. Органическая химия. – М.: Химия, 1979.
7. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. М.: Мир, Т.1, Т.2, 1978.
8. Неницеску К.Д. Органическая химия. М.: Химия, 1977.
9. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия. М.: Мир, 1974.
10. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии. М. Химия, Т.1, Т.2, 1974.
11. Пакетт Л. Основы современной химии гетероциклических соединений. – М.: Мир, 1971.
12. Неницеску К.Д. Органическая химия, 2 т. – М.: Издательство иностранной литературы, 1963.
13. Каррер П. Курс органической химии. М.: Госхимиздат, 1960.

Задачники

1. Курц А.Л. Задачи по органической химии с решениями /А.Л.Курц, М.В.Ливанцов, А.В.Чепраков, Л.И.Ливанцова, Г.С.Зайцева, М.М.Кабачник: 2-е изд., исправл. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006.
2. Сборник задач по органической химии / под ред. А.Е. Агрономава. – М.: Издательство МГУ, 2000.
3. Вопросы и задачи по органической химии. Учебное пособие для вузов. Под ред. Н.Н.Суворова. М.: Высшая школа, 1988.
4. Альбицкая В.М., Серкова В.И. Задачи и упражнения по органической химии: учебное пособие для вузов. М.: Высшая школа, 1983.
5. Агрономов А.Е., Болесов И.Г., Потапов В.М., Фосс В.Л., Чуранов С.С., Шабаров Ю.С. Задачи и упражнения по органической химии. М.: изд-во МГУ, 1971.

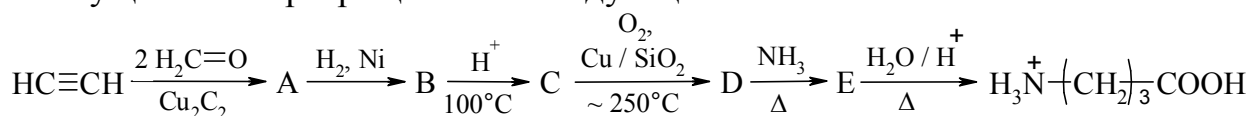
ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

П И Р Р О Л , Ф У Р А Н , Т И О Ф Е Н , И Н Д О Л

1. В какой последовательность и почему уменьшается ароматичность следующих соединений: тиофен, фуран, пиррол, бензол?
2. Способность пиррола, фурана и тиофена вступать в реакции S_E сопоставляют с реакционной способностью соединений ароматического ряда. С какими представителями и почему рассматривается сходство? Приведите такой ряд.

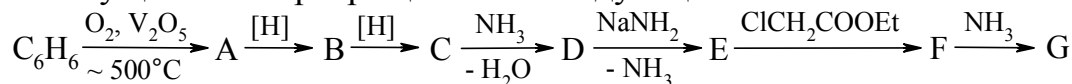
П И Р Р О Л

3. Приведите схему синтеза 2,4-диметилпиррола из аминокетона и ацетона.
4. Используя метод **Кнорра**, синтезируйте метиловый эфир 2-метил-4,5-диэтил-3-пирролкарбоновой кислоты.
5. Осуществите превращения по следующей схеме:



Укажите к каким классам относятся соединения **C**, **D** и **E**?

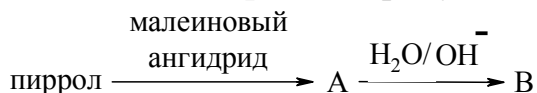
6. Осуществите превращения по следующей схеме:



Соединение **C** может быть получено также окислением тетрагидрофурана при 250°C с использованием медного катализатора (порошка), нанесенного на силикагель (SiO_2). Используя историческую (тривиальную) номенклатуру, назовите соединения **A**, **B**, **C** и **D**. Каково практическое значение продукта **G**?

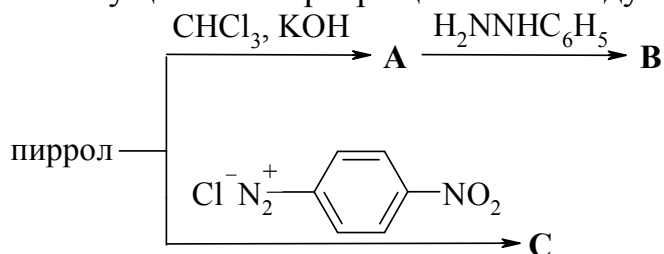
7. Каким образом, имея в качестве исходного соединения малоновый эфир и 1,3-дибромпропан, синтезировать пирролидин- α -карбоновую кислоту?
8. Составьте схему синтеза 4-(*n*-толил)-2-пирролидона, используя нитрометан, *n*-толуиловый альдегид и малоновый эфир. Приведите два возможных пути синтеза 4-нитро-3-(*n*-толил)-2-карбоэтоксиэтилбутаноата – промежуточного продукта при синтезе целевого вещества. Чем объяснить большую устойчивость в условиях щелочного гидролиза амидной связи пирролидонового цикла по сравнению со сложноэфирной?

9. В отличие от фурана пиррол реагирует с малеиновым ангидридом как СН-кислота, вступая в реакцию нуклеофильного присоединения (эта реакция получила название «**заместительного присоединения**»). Осуществите превращения по следующей схеме и рассмотрите механизм реакции щелочного гидролиза продукта **A**:



10. Чем объяснить тот факт, что при взаимодействии пиррола с магнийбромметилом выделяется метан? Какие свойства пиррола характеризует эта реакция? Чем они обусловлены? Приведите уравнение реакции.

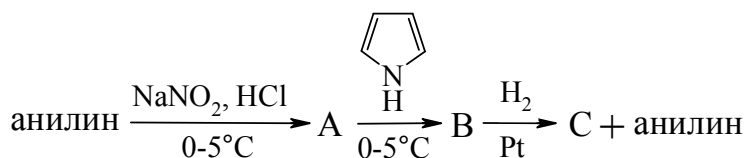
11. Осуществите превращение по следующей схеме:



Приведите механизмы реакции вещества **A** с фенилгидразином и **реакции азосочетания** с участием пиррола.

12. Получите из пиррола 2-этилпирролидин и сравните их основные свойства.

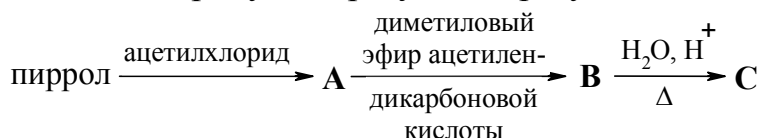
13. Осуществите превращения по следующей схеме:



Какой вывод о реакционной способности пиррола можно сделать на основании его взаимодействия с соединением **A**?

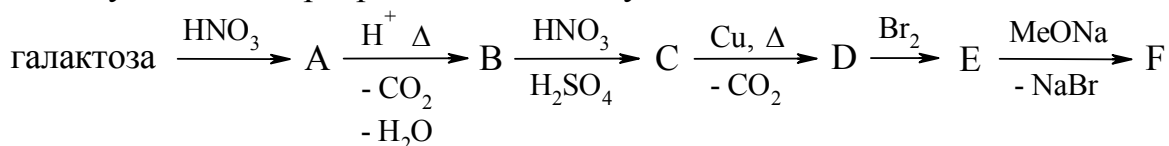
14. В отличие от самого пиррола его N-ацильные производные способны вступать в **реакцию Дильса-Альдера** с некоторыми диенофилами. Чем можно объяснить этот экспериментальный факт? Приведите схему подобной реакции, используя в качестве диенофила – метиловый эфир 3-бромпропиновой кислоты.

15. Какой продукт образуется в результате следующих превращений?



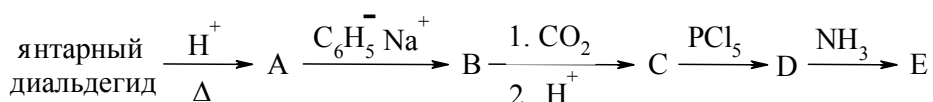
Ф У Р А Н

16. Осуществите превращения по следующей схеме:



Почему продукт В можно нитровать азотной кислотой (в отличие от фурана и 2-метилфурана)? Приведите механизм реакции с метилатом натрия.

17. Осуществите превращения по следующей схеме:

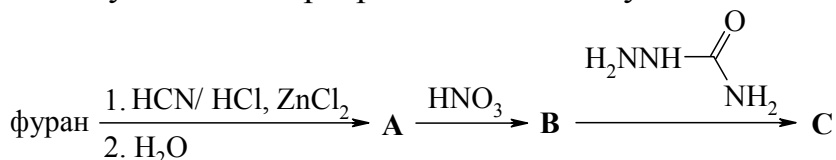


Приведите механизм реакций, приводящих к образованию продуктов А, С, Е. Какие свойства проявляет фуран при образовании продукта В?

18. У какого из соединений: фурана, пиррола или тиофена наиболее выражены свойства диена с сопряженными двойными связями?

Приведите для него схему **реакции Дильса-Альдера** с а) малеиновым ангидридом; б) диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты.

19. Осуществите превращения по следующей схеме:

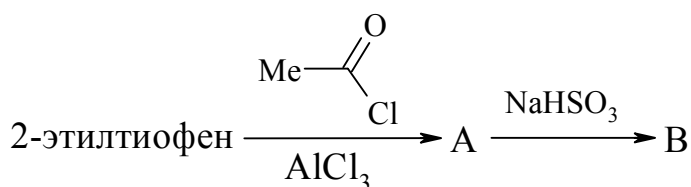


Почему продукт А можно нитровать азотной кислотой (в отличие от фурана)? Каково практическое значение продукта С?

20. Фуран уже на холоду гидролизуется водным раствором азотной кислоты. Приведите схему этой реакции. Как доказать, что продуктом реакции является альдегид? Приведите две качественные реакции для подтверждения образования последнего.

21. Какое соединение образуется, если фурфурол подвергнуть нитрованию азотной кислотой в уксусном ангидриде, а затем полученное соединение нагреть с семикарбазидом? Какой катализатор следует использовать в реакции продукта нитрования с семикарбазидом, приведите ее механизм. Какое практическое применение имеет конечное полученное вещество?

22. Установите строение вещества $\text{C}_5\text{H}_3\text{ClO}_2$, которое окисляется, образуя вещество $\text{C}_5\text{H}_3\text{ClO}_3$. Последнее при нагревании превращается в α -хлорфуран. Предложите качественную реакцию на функциональную группу в соединении установленного строения.

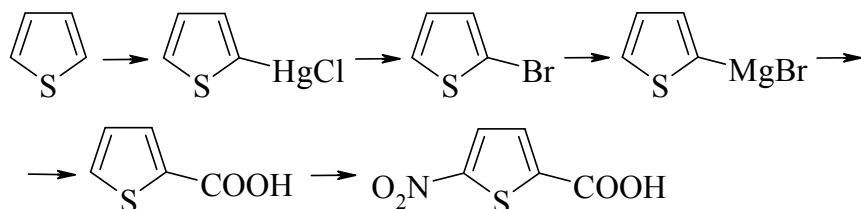


Приведите механизм реакции с гидросульфитом натрия.

30. Какое вещество образуется, если α -метилтиофен подвергнуть хлорированию (1 моль Cl_2) при 50°C , а затем полученный продукт окислить концентрированным раствором перманганата калия? Приведите необходимые схемы превращений, назовите конечный продукт.

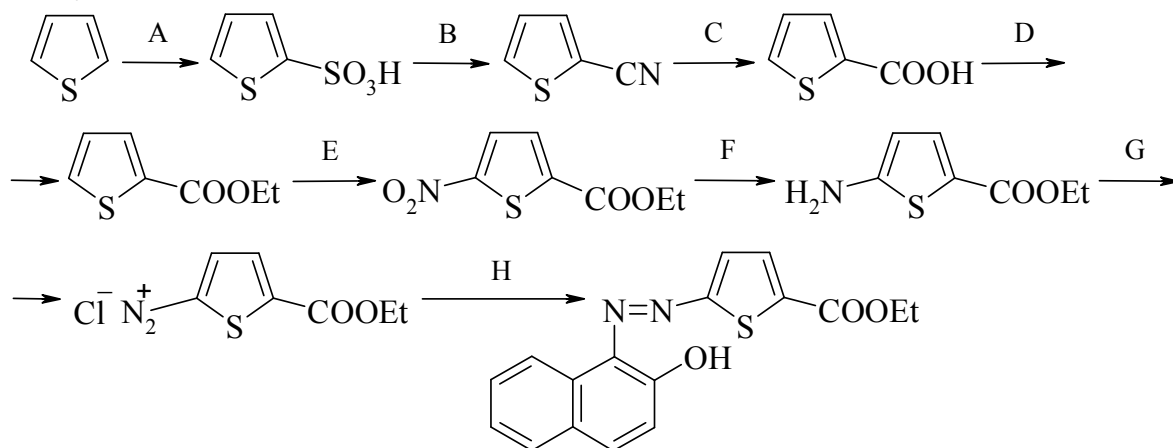
31. С помощью каких реакций можно осуществить переход от тиофена к α -метилпирролу?

32. При действии каких реагентов можно осуществить превращения по следующей схеме:

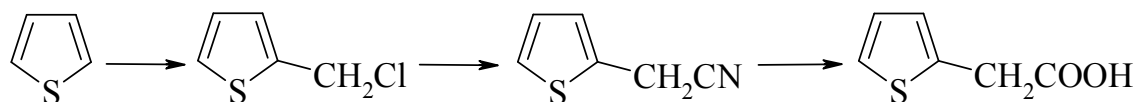


Приведите механизм последней реакции.

33. При действии каких реагентов можно осуществить превращения по следующей схеме:



34. 2-Тиенилуксусная кислота является промежуточным продуктом при синтезе полусинтетического антибиотика – *цефалотина*. Предложите схему синтеза 2-тиенилуксусной кислоты, которая включала бы следующие стадии:



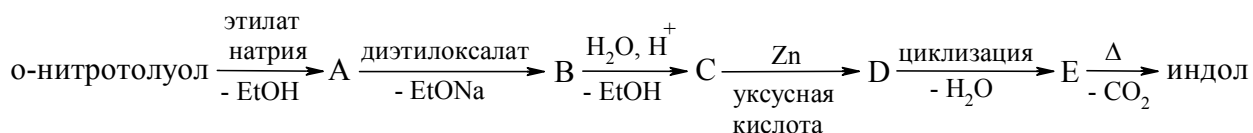
Приведите механизм реакции синтеза α -хлорметилтиофена.

В качестве сырья для получения тиюфена может быть использован бутан, 1,4-дикарбонильное соединение или фуран (**реакция Юрьева**). Какой из трех путей синтеза наиболее рационален?

35. Установите строение соединения состава C_6H_6OS , если известно, что оно реагирует с фенилгидразином, не взаимодействует с аммиачным раствором оксида серебра, а при окислении превращается в α -тиофенкарбоновую кислоту. Приведите схемы указанных реакций.

И Н Д О Л

36. Рейссертом был предложен синтез индола, основанный на реакции диэтилоксалата с *o*-нитротолуолом как нуклеофильным агентом. Заполните следующую схему превращений.

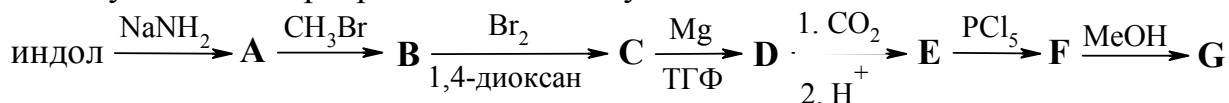


37. Получите а) α -метилиндол; б) β -метилиндол и в) α -индолкарбоновую кислоту из фенилгидразонов соответствующих алифатических карбонильных соединений (**реакция Фишера**).

38. Какой продукт образуется при взаимодействии индола с пиридинсульфотриоксидом? Чем объясняется направление замещения? Почему индол нельзя вводить в реакцию сульфирования с серной кислотой?

39. Из индола и необходимых веществ синтезируйте 3-индолилуксусную кислоту. Какова биологическая функция этого вещества?

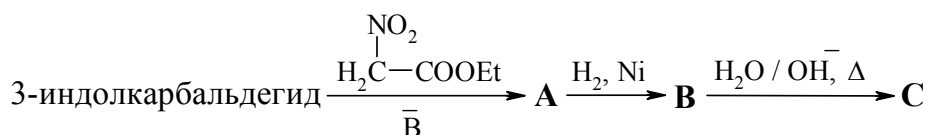
40. Осуществите превращения по следующей схеме:



Назовите соединение **G** по систематической номенклатуре.

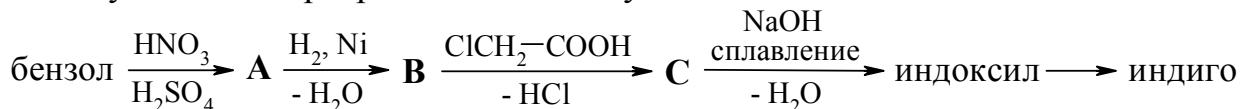
41. N-бензоиндол весьма легко хлорируется, образуя монохлорпроизводное. Какая часть молекулы оказывается наиболее реакционноспособной? Какое строение можно приписать продукту хлорирования, на основании того факта, что при нагревании с минеральными кислотами он легко гидролизуется с образованием оксиндола? Чем можно объяснить направление реакции хлорирования?

42. Каково практическое значение продукта, образующегося в результате превращений по следующей схеме?



Объясните, почему гидролиз следует проводить в щелочной среде?

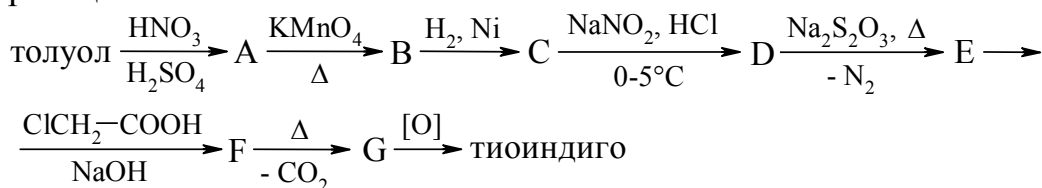
43. Осуществите превращения по следующей схеме:



Приведите схему взаимного перехода лейкоиндиго и синего индиго. Чем объясняется растворимость лейкоиндиго в щелочной среде?

44. Какое строение будут иметь индигоидные красители, полученные из указанных ниже соединений аналогично классическому синтезу индиго из анилина: а) о-толуидина; б) β-нафтиламина; в) 2-амино-4-метоксибензойной кислоты. Составьте схемы реакций.

45. Первый чисто красный кубовый краситель – тиюиндиго – *красный В* (*циба красный*) – был получен, исходя из антраниловой кислоты. Заполните схему превращений, приводящих к образованию тиюиндиго, и приведите механизм реакции C→D.



46. Установлено, что так называемый *античный фиолетовый пурпур* представляет собой 6,6'-диброминдиго. Это было доказано синтезом его из 1-метил-2-нитро-4-аминобензола. Составьте схему указанного синтеза, используя превращения через диазосоединение и реакции классического синтеза индиго из анилина.

П О Р Ф И Н

47. Приведите структурную формулу порфина, докажете ароматичность этого гетероцикла.

48. Порфин не встречается в природе, но может быть синтезирован из пиррола и формальдегида в условиях кислотного катализа. Приведите схему синтеза аналогичным путем тетраметилпорфирина.

49. Приведите структурную формулу порфина и, учитывая способность этого соединения проявлять амфотерные свойства, укажите центры основности и кислотности.

50. Порфирины – это частично или полностью замещенные по периферическим атомам углерода порфины. Приведите структурную формулу наиболее важного порфирина – протопорфирина.

51. Укажите (приведите название и краткую характеристику) наиболее важные природные соединения, которые содержат в качестве структурного компонента фрагмент порфина.

52. Наиболее важным химическим свойством порфириновых макроциклов можно рассматривать комплексообразование. Укажите катионы каких металлов образуют комплексы с такими порфириновыми системами как гем, хлорофилл и витамин В₁₂. Приведите схему образования гема из протопорфирина.

53. Билирубиноиды (тетрапирролы с открытой цепью) образуются в процессе окислительного расщепления гема. Приведите структурную формулу наиболее важного представителя этих веществ – билирубина. Исходя из формулы билирубина определите положение порфиринового цикла, которое подвергается расщеплению при образовании этого вещества.

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

П И Р И Д И Н И Х И Н О Л И Н

1. Антигипертензивный (снижающий кровяное давление) препарат *нифедипин* является 2,4-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(*o*-нитрофенил)-1,4-дигидропиридином. Предложите схему синтеза этого соединения на основе метода Ганча.

2. Исходя из ацетоуксусного эфира, ацетальдегида и аммиака осуществите синтез 2,4,6-триметилпиридина. Какой продукт образуется при окислении последнего и дальнейшем нагревании продукта окисления с известью?

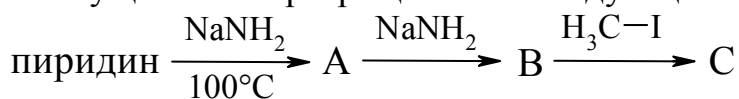
3. Анилин, пиридин, пиррол и пиперидин обладают основными свойствами. Какая из приведенных констант основности (K_B): $1,58 \cdot 10^{-3}$; $1,7 \cdot 10^{-9}$; $5 \cdot 10^{-10}$; $\sim 2 \cdot 10^{-14}$ относится к каждому из указанных соединений? Расположите эти вещества в ряд по уменьшению основности и объясните причины наблюдаемой закономерности.

4. Сравните основность пиридина, 4-нитропиридина и 4-диметиламинопиридина. Рассмотрите структуру соответствующих катионов пиридиния.

5. Известно, что галогенбензолы, в том числе хлорбензол, за счет -I эффекта атома галогена обладают пониженной реакционной способностью в реакциях S_EAr . Напротив, алкилбензолы за счет +I эффекта алкильных групп проявляют повышенную реакционную способность. Дайте объяснение тому факту, что и 2,6-дитретбутилпиридин и 2,6-дихлорпиридин в реакциях S_EAr , например, нитрования, проявляют значительно большую реакционную способность, чем сам пиридин?

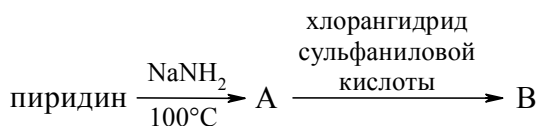
6. Из пиридина и других необходимых веществ синтезируйте β -оксипиридин. Используйте методы, применяемые при синтезе фенола.

7. Осуществите превращения по следующей схеме:



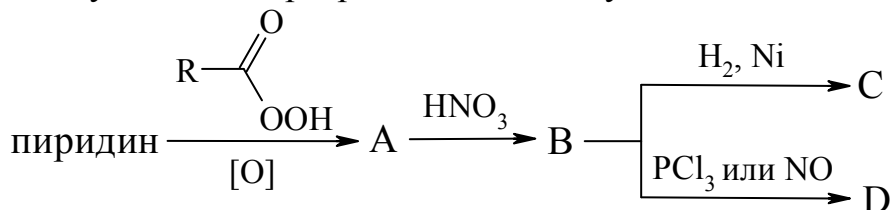
Приведите механизм реакций аминирования и алкилирования.

8. Осуществите превращения по следующей схеме:



Каково практическое значение вещества **B**?

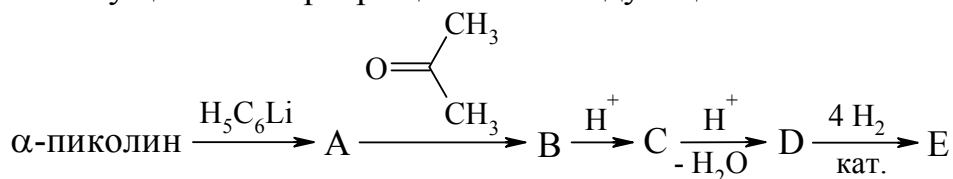
9. Осуществите превращения по следующей схеме:



Приведите механизм реакции нитрования.

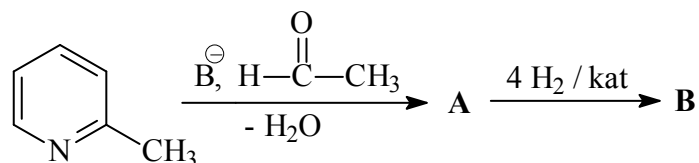
10. Какие из изомерных метилпиридинов (α -, β -, γ -пиколины) являются наиболее сильными СН-кислотами и почему? Введите соответствующий пиколлин в реакцию с β -нитростиролом, подвергните полученное соединение восстановлению (H_2 , Ni , 20°C). Какой из атомов азота продукта восстановления проявляет более сильные основные свойства?

11. Осуществите превращения по следующей схеме:



Приведите механизм реакции с ацетоном и сравните основность α -пиколина и продукта **E** (назовите его).

12. Осуществите превращения по следующей схеме:



Приведите механизм реакции с уксусным альдегидом и сравните основность α -пиколина и продукта **B**.

13. Установите строение соединения состава $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$, если его восстановление и последующее взаимодействие образующегося продукта с азотистой кислотой приводит к 4-пиридону. Осуществите синтез соединения установленного строения, исходя из пиридина и других необходимых веществ.

14. Приведите продукты реакций следующих аминов с азотистой кислотой в воде в присутствии соляной кислоты (при температуре $0-5^\circ\text{C}$):

- а) β-аминопиридина; б) α-аминопиридина;
- в) α-N-метиламинопиридина; г) 2-аминохинолина;
- д) 5-аминохинолина.

15. Литий-органические соединения по-разному реагируют с N-алкилзамещенным пирролом и пиридином. Так, при взаимодействии *трет.*-бутиллития с N-метилпирролом выделяется изобутан, а в случае реакции с пиридином образуется α-*трет.*-бутилпиридин. Какими свойствами гетероциклов можно объяснить этот факт? Приведите соответствующие схемы реакций.

16. Объясните, почему аминирование (KNH_2) 3-хлорпиридина приводит к образованию смеси аминопиридинов, а алкоксилирование (CH_3ONa) 2-хлорпиридина к образованию единственного продукта реакции. Рассмотрите механизмы этих превращений.

17. Имея пиридин, бензол и необходимые неорганические соединения синтезируйте α-пиридиламид сульфаниловой кислоты (*сульфидин*).

18. Из пиридина и других необходимых веществ синтезируйте амид никотиновой кислоты. Каково практическое значение этого соединения?

19. Чем объяснить тот факт, что электрофильное и нуклеофильное замещение хинолина протекают, как правило, за счет разных колец? Приведите реакции нитрования и гидроксирования хинолина.

20. Какие продукты образуются при сульфировании хинолина олеумом при 90°C и при взаимодействии хинолина с амидом натрия при 100°C? Чем объясняется направление реакции?

21. Установите строение соединения состава $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$, если в результате его окисления хромовым ангидридом образуется 8-хиолинкарбоновая кислота. Приведите схему реакции. Подтвердите химическими реакциями наличие карбоксильной группы в продукте окисления.

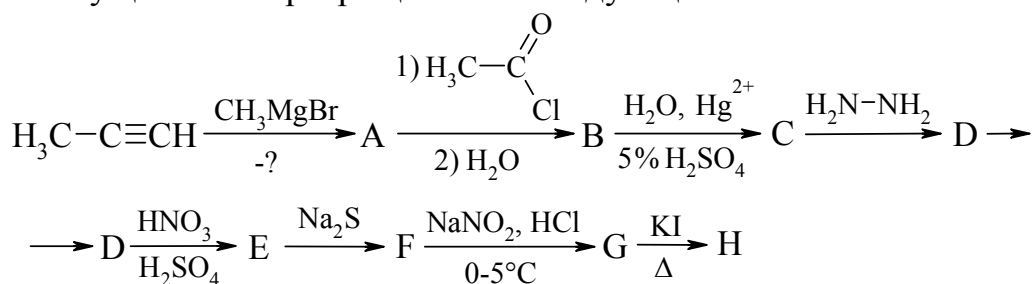
22. Синтезируйте 8-оксихиолин а) из хинолина; б) по методу **Скраупа**.

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ДВУМЯ ГЕТЕРОАТОМАМИ

П И Р А З О Л

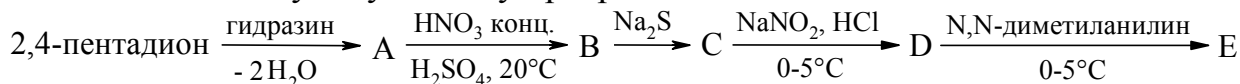
1. Какое дикарбонильное соединение необходимо ввести в реакцию с гидразином, чтобы получить 3,5-диметилпиразол? Что произойдет, если на полученное соединение подействовать последовательно кислотой и щелочью?

2. Осуществите превращения по следующей схеме:

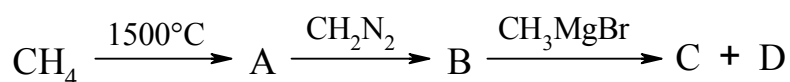


Приведите механизм реакции, приводящей к превращению соединения **F** в вещество **G**. Почему эта реакция проводится при пониженной температуре?

3. Заполните следующую схему превращений:



4. Осуществите превращения по следующей схеме:



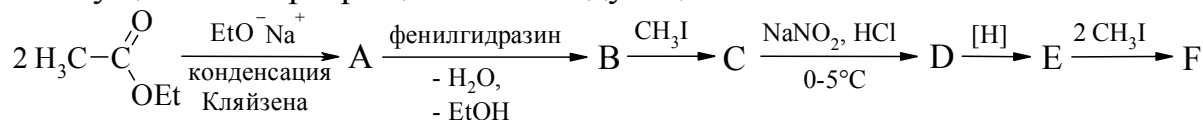
Назовите продукты реакций. О каких свойствах продукта **B** свидетельствует его взаимодействие с магнийбромметилом?

5. Взаимодействие ацетоуксусного эфира с фенилгидразином приводит к образованию 1-фенил-3-метилпиразолон-5, способного к таутомерным превращениям. За счет какой таутомерной формы этот гетероцикл реагирует с хлоридом *n*-нитрофенилдиазония? Приведите указанные реакции и рассмотрите механизм **реакции азосочетания**.

6. Какой замещенный пиразол можно получить при взаимодействии гидразина и ацетилаcetона? Осуществите его нитрование, затем восстановите полученный продукт и подвергните его диазотированию, а

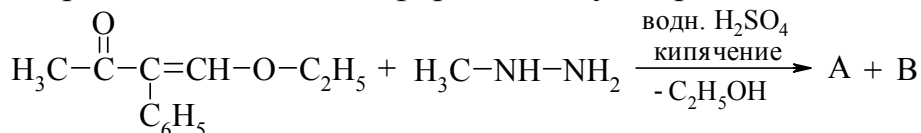
далее введите в **реакцию азосочетания** с β -нафтолом. В какой среде и почему следует проводить **реакцию азосочетания**?

7. Осуществите превращения по следующей схеме:



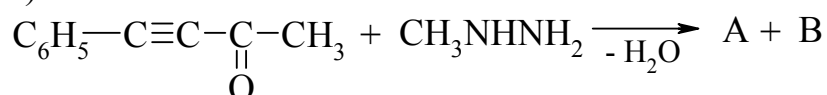
Приведите механизм **конденсации Кляйзена**.

8. Когда в синтезе производных пиразола используют несимметричное дикарбонильное соединение и гидросиламин или монозамещенный гидразин, то часто получают смесь двух продуктов. Осуществите превращения по следующей схеме, зная, что виниловый эфир гидролизуеться в кислой среде, с образованием альдегидной группы. Приведите механизм гидролиза винилового эфира. Почему гидролиз идет только в кислой среде?

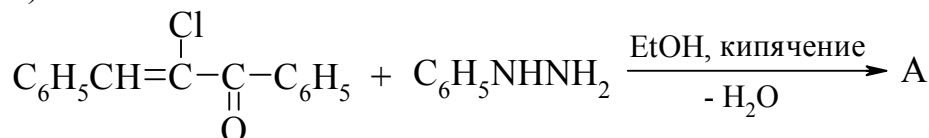


9. Пиразолы можно получить при конденсации гидросиламина или гидразина с α, β -ацетиленкарбонильными соединениями или с α, β -олефиновыми карбонильными компонентами, замещенными либо у α -, либо у β -углеродного атома легко отщепляющейся группой. Недостатком этого метода является образование в некоторых случаях смеси изомеров. Осуществите превращения по следующим схемам:

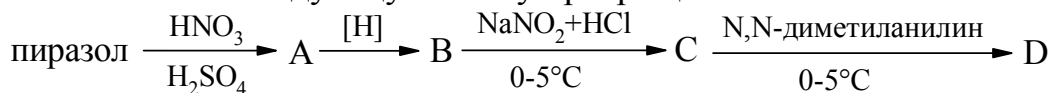
а)



б)



10. Заполните следующую схему превращений:



11. Приведите структурные формулы соединений, образующихся при взаимодействии 4-метилпиразола с а) пропионилхлоридом и б) бромистым метилом в нейтральной среде. Какой из атомов азота и почему выступает в качестве нуклеофила? Рассмотрите возможный механизм обеих реакций.

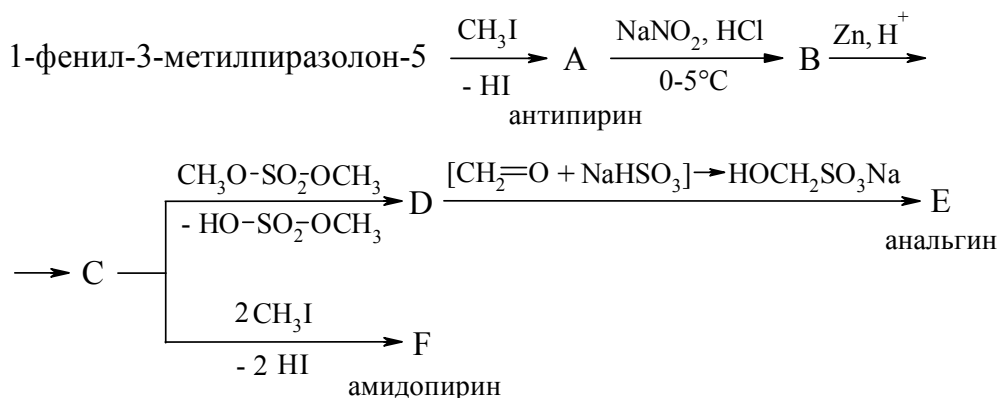
12. Сравните условия реакций хлорирования, нитрования и сульфирования пиридина и пиразола. Чем можно объяснить тот факт, что последний

хлорируется без катализатора в четыреххлористом углероде (т.кип. 77°C), нитруется при 20°C и сульфируется без катализатора при 160°C? Чем определяется направление этих реакций, по какому механизму они протекают?

13. 5-N,N-Диметиламинопиразол вступает в реакцию азосочетания, в частности реагирует с *n*-нитрофенилдиазонием. За счет какого атома и почему протекает эта реакция? В каком направлении пошла бы реакция 5-аминопиразола с этим диазосоединением?

14. Образование какого продукта можно ожидать в результате кипячения 3,4-дихлорпиразола со спиртовым раствором этилата натрия?

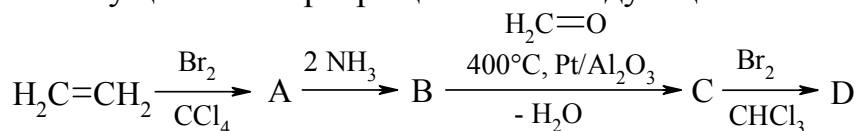
15. 1-Фенил-3-метилпиразолон-5 используется для синтеза таких лекарственных препаратов, как *антипирин*, *амидопирин* и *анальгин*. Синтез этих препаратов, включающий ряд общих стадий, представлен следующей схемой.



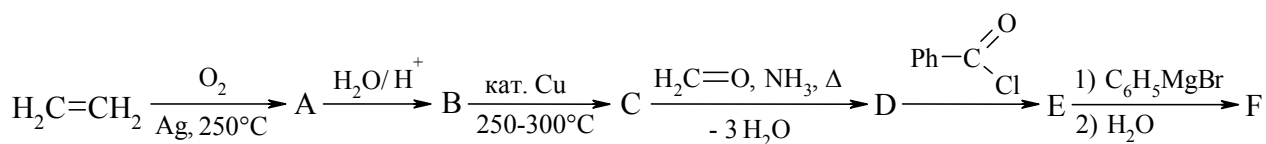
Заполните эту схему, приведите структурные формулы промежуточных и конечных продуктов, рассмотрите строение веществ, обоснуйте направление атаки электрофильным реагентом того или иного реакционного центра.

И М И Д А З О Л

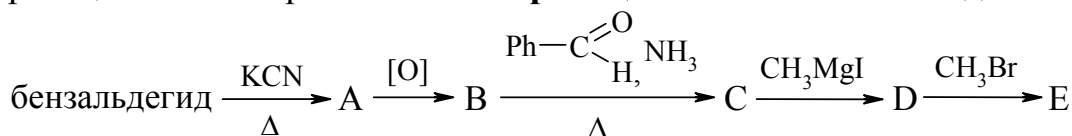
16. Осуществите превращения по следующей схеме:



17. Заполните схему превращений, приведите механизм реакции образования соединения **E**. Химически подтвердите наличие функциональной группы в соединении **F**.

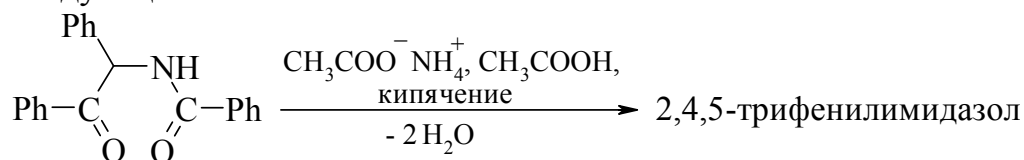


18. Приведите структурные формулы промежуточных и конечных продуктов реакций. Рассмотрите механизм **реакции бензоиновой конденсации**.



19. Взаимодействие хлористого оксалила с мочевиной приводит к образованию парабановой кислоты (имидазол-2,4,6-триона). Водный раствор этой кислоты нейтрален, однако с сильными основаниями она образует устойчивые соли, в том числе калиевую и аммонийную. Чем можно объяснить проявление кислотных свойств парабановой кислоты?

20. Методы синтеза 1,3-диазолов не являются такими общими, как в случае 1,2-диазолов. Один из более общих способов основан на циклизации ацильных производных α -аминокетонов. Этот метод аналогичен **синтезу Пааля-Кнорра**. Синтезируйте 2,4,5-трифенилимидазол, пользуясь следующей схемой:



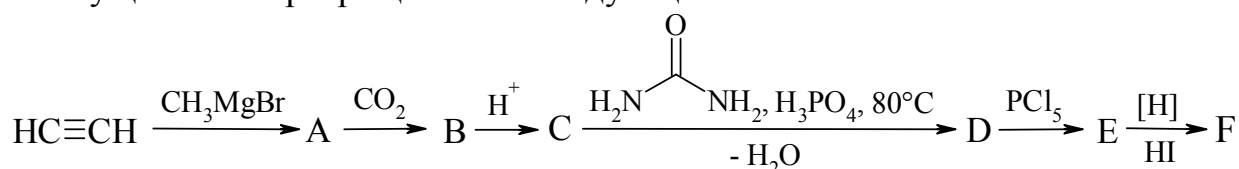
21. Объясните, почему сульфирование имидазола протекает с использованием горячего 50% олеума, в то время как бромирование легко идет без катализатора в мягких условиях (раствор хлороформа, кипящего при 61°C).

22. Декарбоксилирование аминокислоты – гистидина – приводит к образованию биологически активного амина – гистамина. Объясните, как и почему различается основность атомов азота в молекуле гистамина?

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С НЕСКОЛЬКИМИ ГЕТЕРОАТОМАМИ

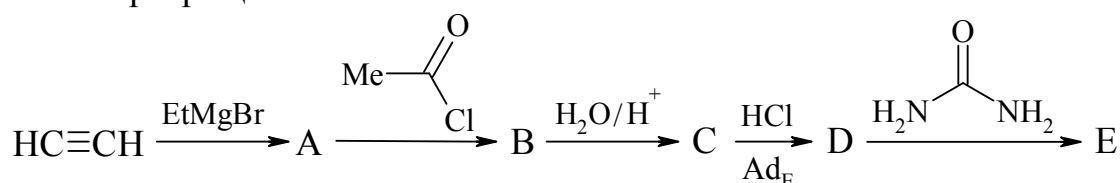
П И Р И М И Д И Н

1. Осуществите превращения по следующей схеме:



Назовите соединение **D**. В какой таутомерной форме оно реагирует с галогенидом фосфора? Сравните основные свойства продукта **F** и пиридина.

2. Синтезируйте 4-метил-2-оксипиримидин, основываясь на следующей схеме превращений:

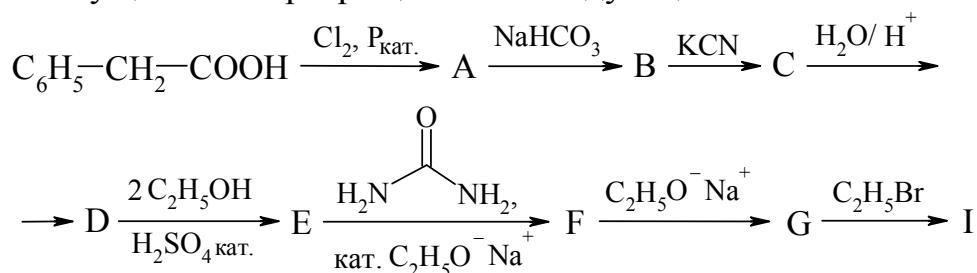


3. Из малонового эфира и мочевины с использованием в качестве катализатора этилата натрия синтезируйте барбитуровую кислоту. Приведите схему таутомерного равновесия этого соединения в растворе.

4. Из малонового эфира и мочевины получите барбитуровую кислоту и превратите ее в пиримидин.

5. Приведите схему синтеза *веронала* (5,5-диэтилбарбитуровой кислоты), исходя из малонового эфира и необходимых веществ. Каково практическое значение этого соединения?

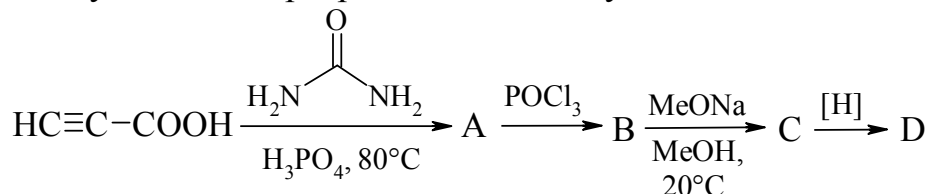
6. Осуществите превращения по следующей схеме:



Каково практическое значение конечного продукта? В какой форме он существует в кристаллическом состоянии? Какой вид таутомерии характерен

для него в растворе? Почему продукт **A** необходимо превращать в натриевую соль?

7. Осуществите превращения по следующей схеме:



Рассмотрите механизм реакции, приводящей к образованию продукта **C**. Чем можно объяснить различную подвижность атомов галогена в положениях 4- и 2- продукта **B**?

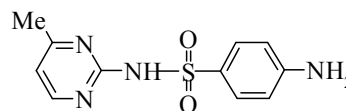
8. Приведите схему синтеза *фенобарбитала* (5-этил-5-фенилбарбитуровой кислоты), исходя из фенилмалонового эфира и необходимых веществ. Каково практическое значение этого соединения? Для синтеза фенилмалонового эфира используйте этиловый эфир фенилуксусной кислоты.

9. В отличие от пиримидина, его замещенные, содержащие донорные заместители вступают в реакции S_EAr . За счет какого положения пиримидинового цикла 2-гидрокси-5-метилпиримидин взаимодействует с хлоридом *n*-нитрофенилдиазония? Приведите указанную реакцию, рассмотрите ее механизм. Чем определяется выбор термических условий реакция азосочетания?

10. Какие продукты образуются при нитровании 2-амино-4-гидрокси-пиримидина и 4-амино-6-гидрокси-пиримидина? Почему 2,4- и 4,6-дигидрокси-пиримидины нитруются в более мягких условиях, чем аминогидрокси-пиримидины?

11. Из 5-нитропиримидина синтезируйте 5-йодпиримидин.

12. Используя в качестве исходных веществ – 4-метил-2-гидрокси-пиримидин, анилин и другие необходимые реагенты, предложите схему синтеза одного из лучших сульфамидных препаратов – *метилсульфамина*



13. Какой из двух хлорпиримидинов: 5-хлорпиримидин или 2-хлорпиримидин будет легче вступать в реакцию S_N с анилином? Почему? Рассмотрите механизм реакции.

14. Какой из двух метилпиримидинов: 4- или 5-метилпиримидин проявляет свойства СН-кислоты и взаимодействует с бензальдегидом в присутствии

$ZnCl_2$. Каково строение продукта конденсации, если его окисление концентрированным раствором $KMnO_4$ в кислой среде приводит к смеси бензойной и 4-пиримидинкарбоновой кислот?

15. Пиримидин не вступает в реакции S_EAr . Синтезируйте 5-нитропиримидин, используя урацил.

П У Р И Н Ы

16. Из мочевой кислоты (2,6,8-тригидроксипурина) и других необходимых веществ синтезируйте аденин (6-аминопурин).

17. Из мочевой кислоты и других необходимых веществ синтезируйте ксантин (2,6-дигидроксипурин). В какой форме это соединение существует в кристаллическом состоянии?

18. Из мочевой кислоты и других необходимых веществ синтезируйте гуанин (6-гидрокси-2-аминопурин).

19. Из мочевой кислоты и других необходимых веществ получите пурин.

20. Из мочевой кислоты и других необходимых веществ синтезируйте 6-амино-2-гидроксипурин.

21. Из мочевой кислоты и других необходимых веществ синтезируйте 6-гидроксипурин (гипоксантин). В какой форме это соединение существует в кристаллическом состоянии?