

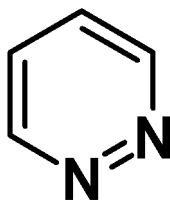
Химия биологически активных веществ

Лекция 8

Диазины

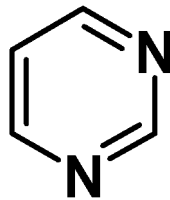


1. Общая характеристика диазинов



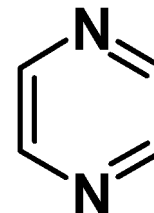
пиридазин

1,2-дiazин



пиримидин

1,3-дiazин

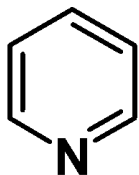


пиразин

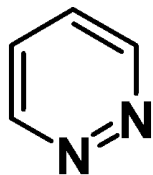
1,4-дiazин

дiazины менее ароматичны, чем пиридин

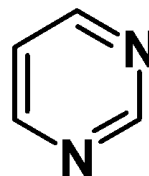
Энергия делокализации



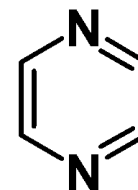
155.4 кДж/моль



92.4 кДж/моль



142.8 кДж/моль



138.6 кДж/моль

Вступает в реакцию
диенового синтеза
с малеиновым ангидридом

незамещенные диазины еще менее склонны к реакциям электрофильного замещения, чем пиридин

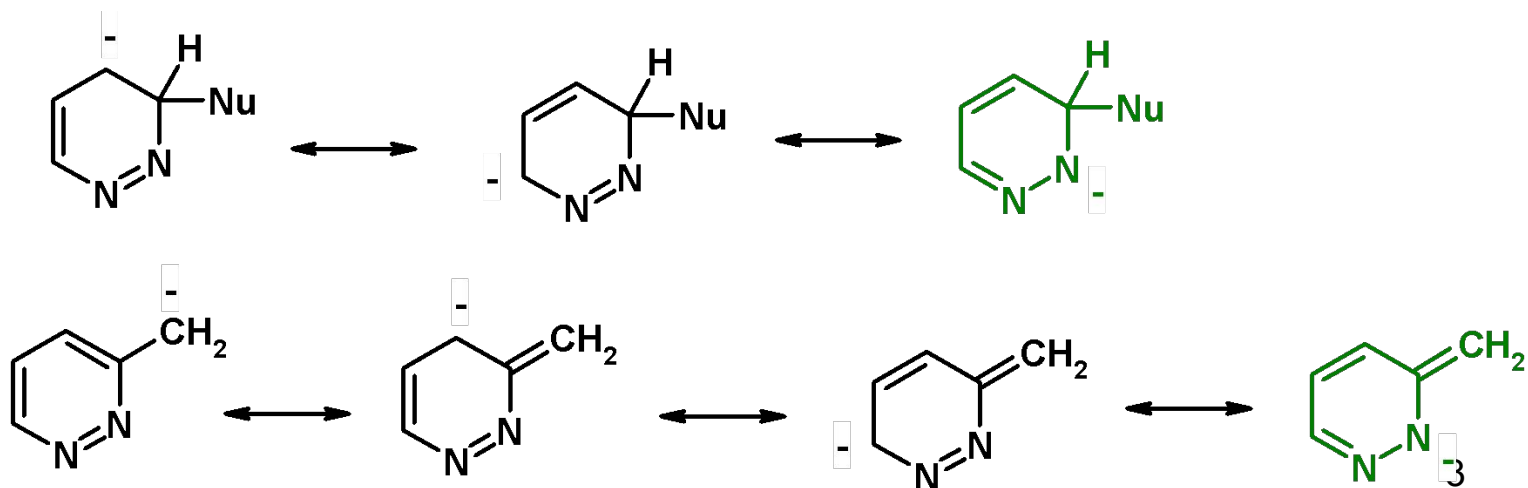
облегчена атака диазинов нуклеофильными реагентами по сравнению с пиридином.

Увеличение числа атомов азота в цикле приводит к понижению энергии π -молекулярных орбиталей, в особенности тех, для которых участие р-орбиталей гетероатома наибольшее. Т.о. увеличение числа атомов азота в цикле затрудняет электрофильную атаку, но способствует атаке нуклеофилами.

Все атомы углерода в молекулах диазинов расположены в орто- или пара-положениях относительно гетероатома, за исключением атома С-5 в пиримидине

Интермедиаты, образуемые при присоединении нуклеофилов к этим атомам углерода, а также при депротонировании алкильных заместителей в этих положениях, резонансно стабилизированы с участием гетероатомов.

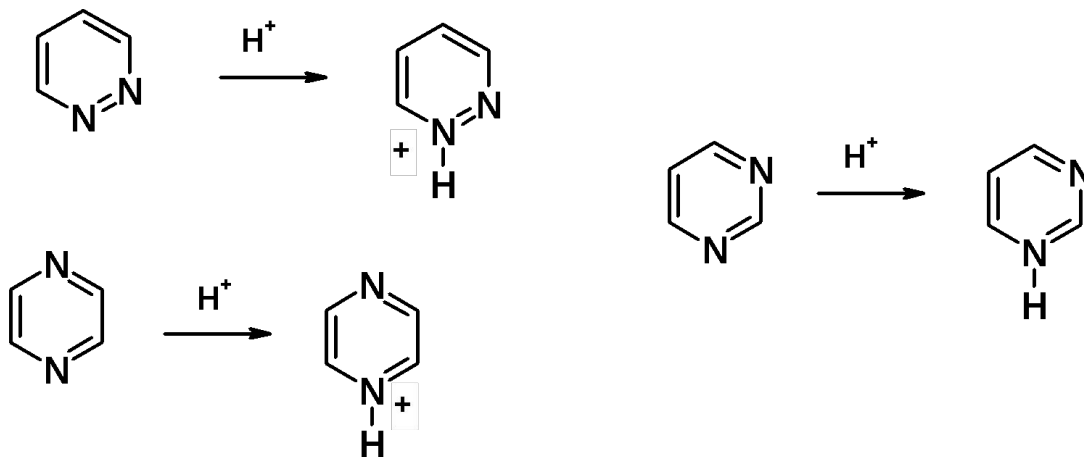
В положении 3 пиридазина



Катионы, образующиеся при электрофильной атаке по атому азота диазинов, менее стабильны, чем соответствующие катионы пиридиния

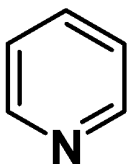
Диазины труднее образуют четвертичные соли и N-оксиды

Диазины в меньшей степени, чем пиридин, проявляют свойства оснований

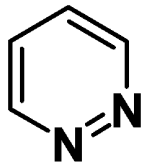


Основные свойства

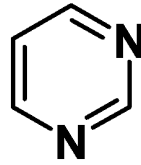
Значения pK_a



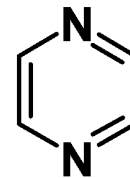
5.2



2.3

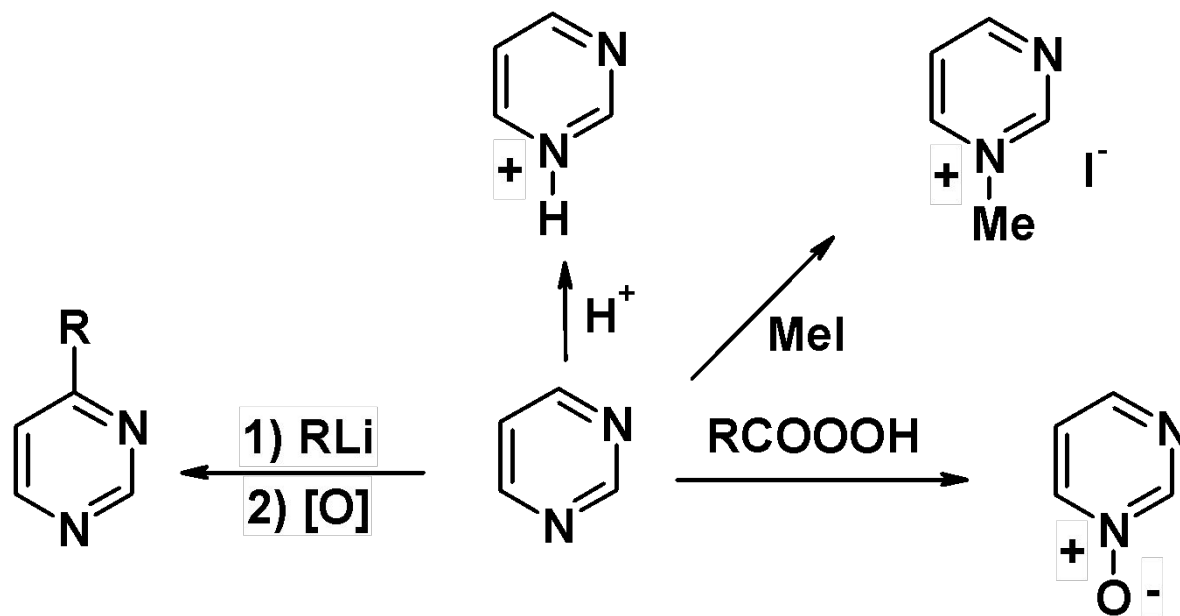


1.3

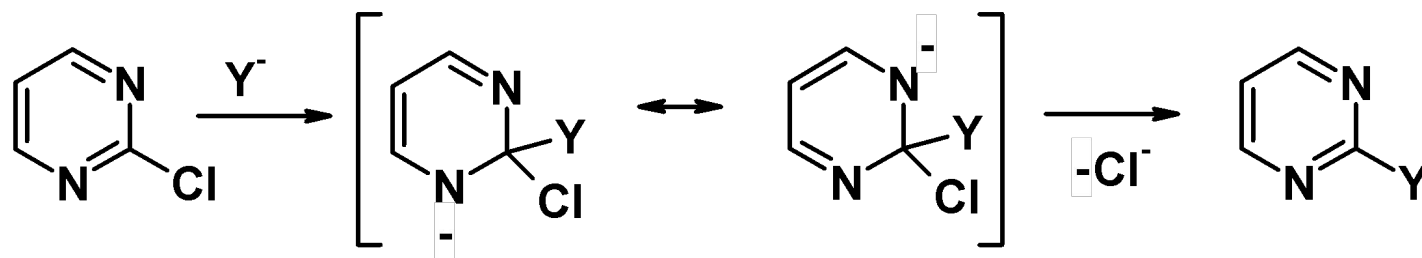


0.65

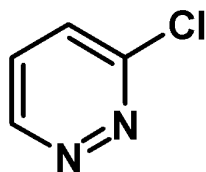
Типичные реакции диазинов на примере пиридина



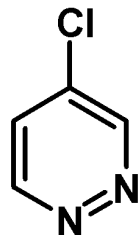
Галогенпроизводные диазинов, содержащие атомы галогена в α - или γ -положении относительно атома азота, чрезвычайно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения



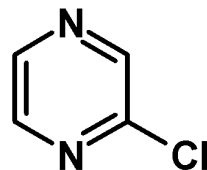
Относительные скорости замещения хлора 4-нитрофенолят-анионом
(условия: 4-NO₂C₆H₄OH, MeOH, 50 °C)



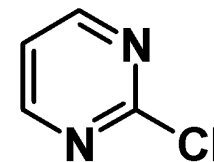
$1.2 \cdot 10^{14}$



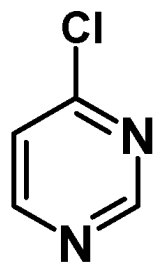
$1.9 \cdot 10^{14}$



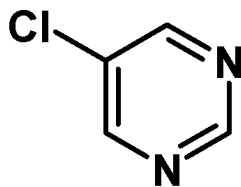
$4.1 \cdot 10^{14}$



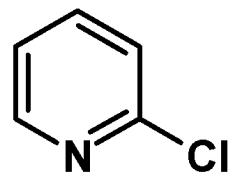
$6.3 \cdot 10^{16}$



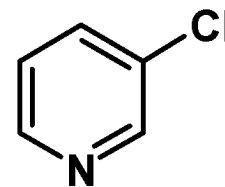
$1.1 \cdot 10^{15}$



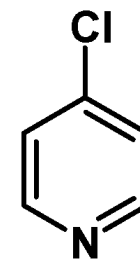
$1.2 \cdot 10^{13}$



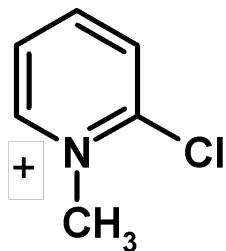
$2.7 \cdot 10^8$



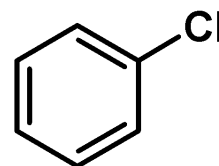
$9.0 \cdot 10^4$



$7.4 \cdot 10^9$



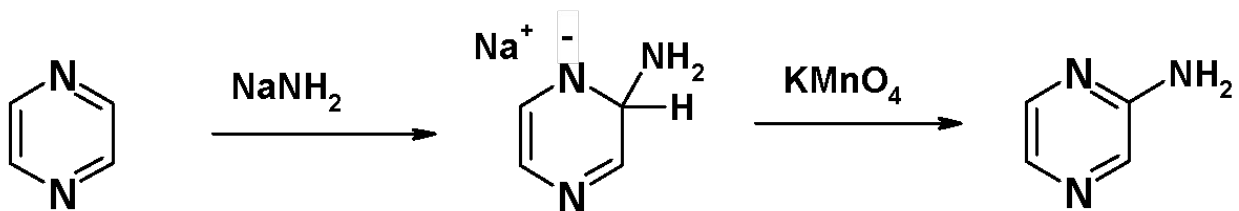
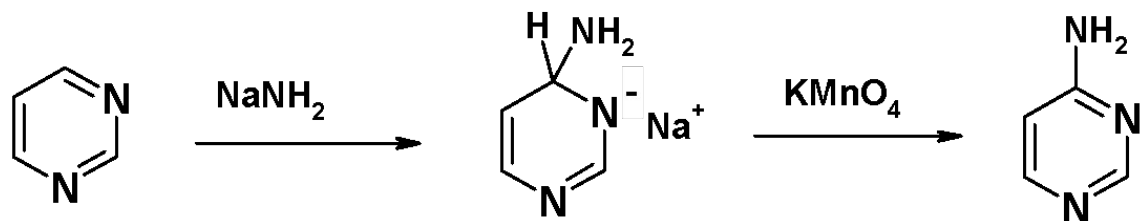
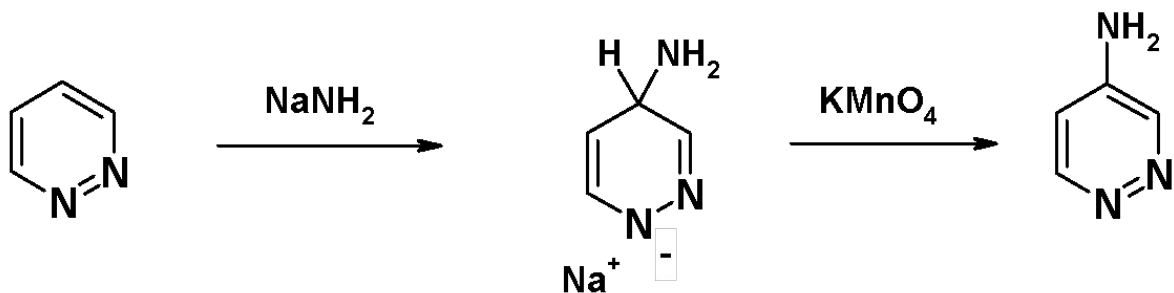
$1.3 \cdot 10^{21}$



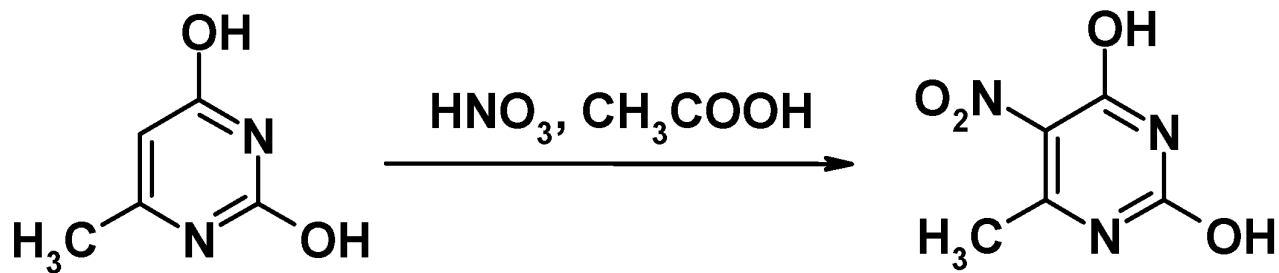
1

Реакция Чичибабина в диазинах

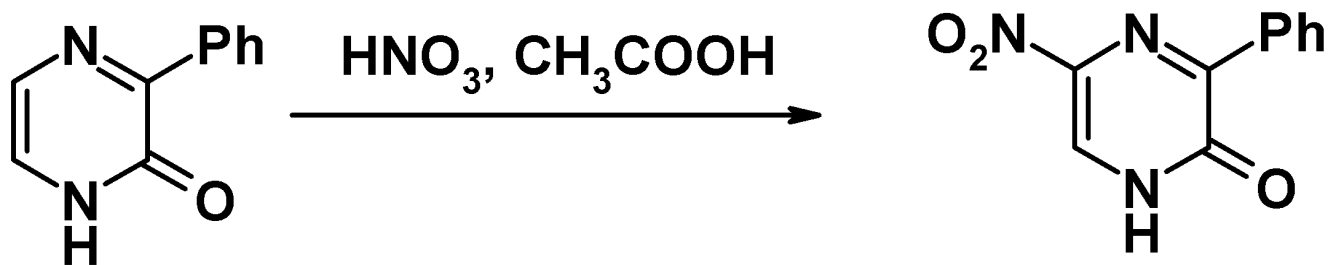
Реакция Чичибабина характерна для диазинов в гораздо меньшей степени, чем для пиридинов



Положение 5 в пиримидиновом кольце является предпочтительным для электрофильной атаки.

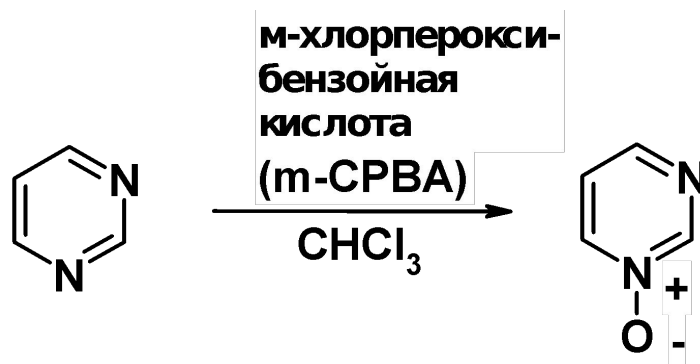
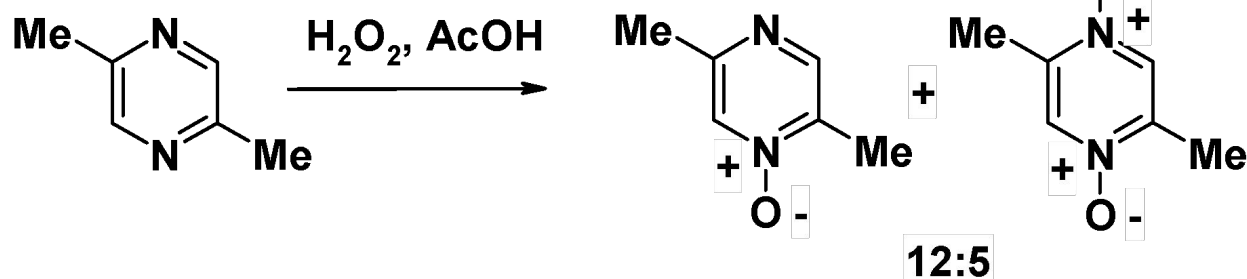
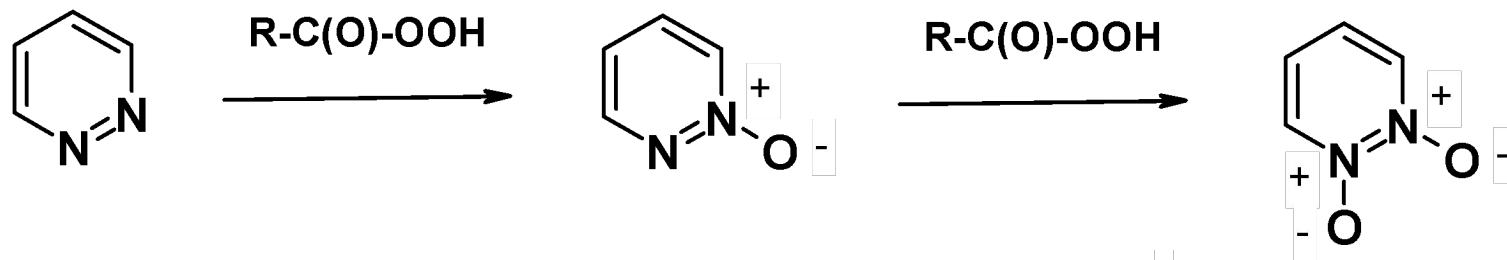


Амино- и гидроксигруппы нивелируют влияние атомов азота

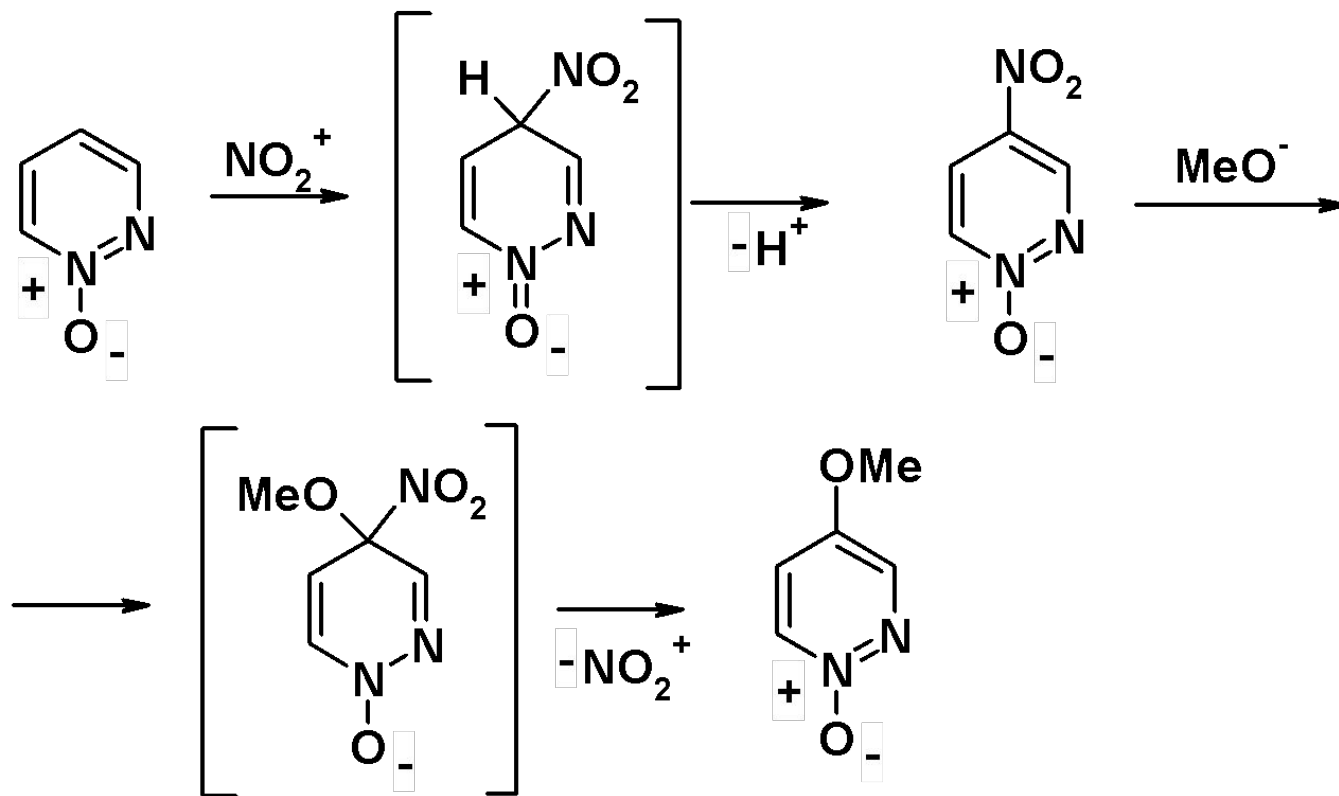


Образование N-оксидов диазинов

моно- и ди-N-оксиды

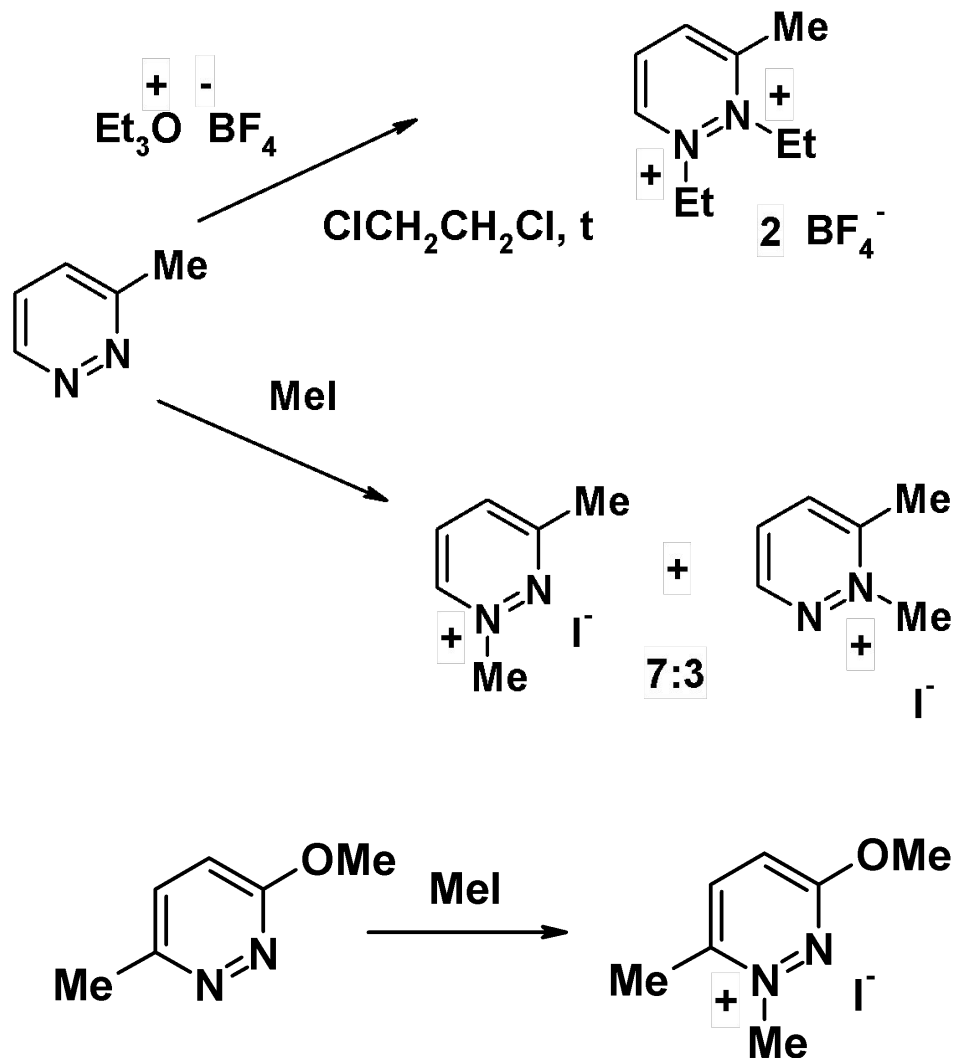


Синтезы на основе N-оксидов диазинов

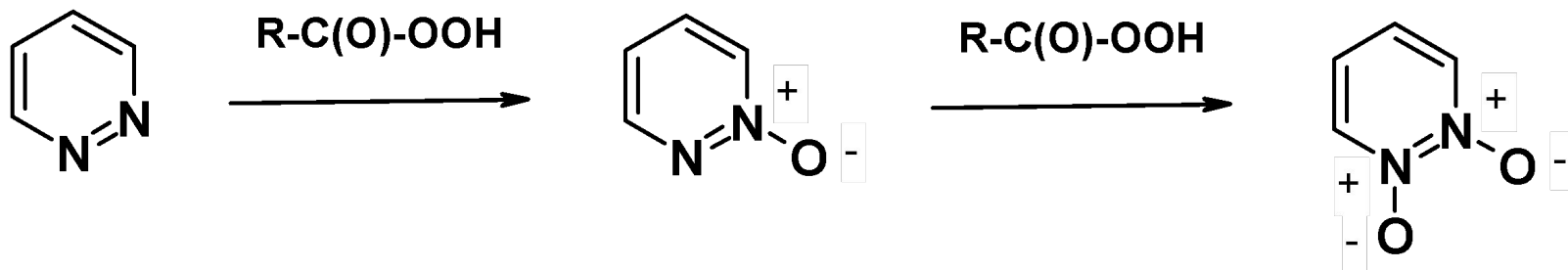


2. Пиридазин

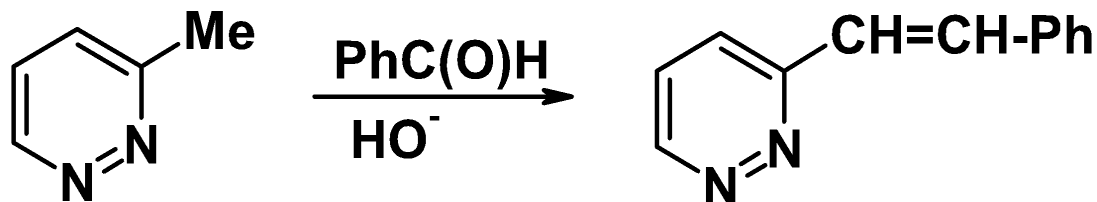
Алкилирование пиридазина: с алкилгалогенидами образует соли по одному атому азота, с оксониевыми солями - по обоим



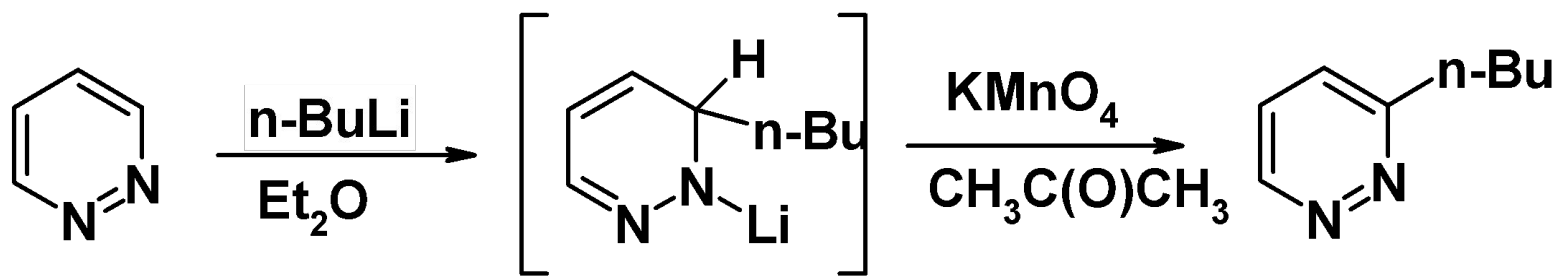
Образование моно- и ди-N-оксидов



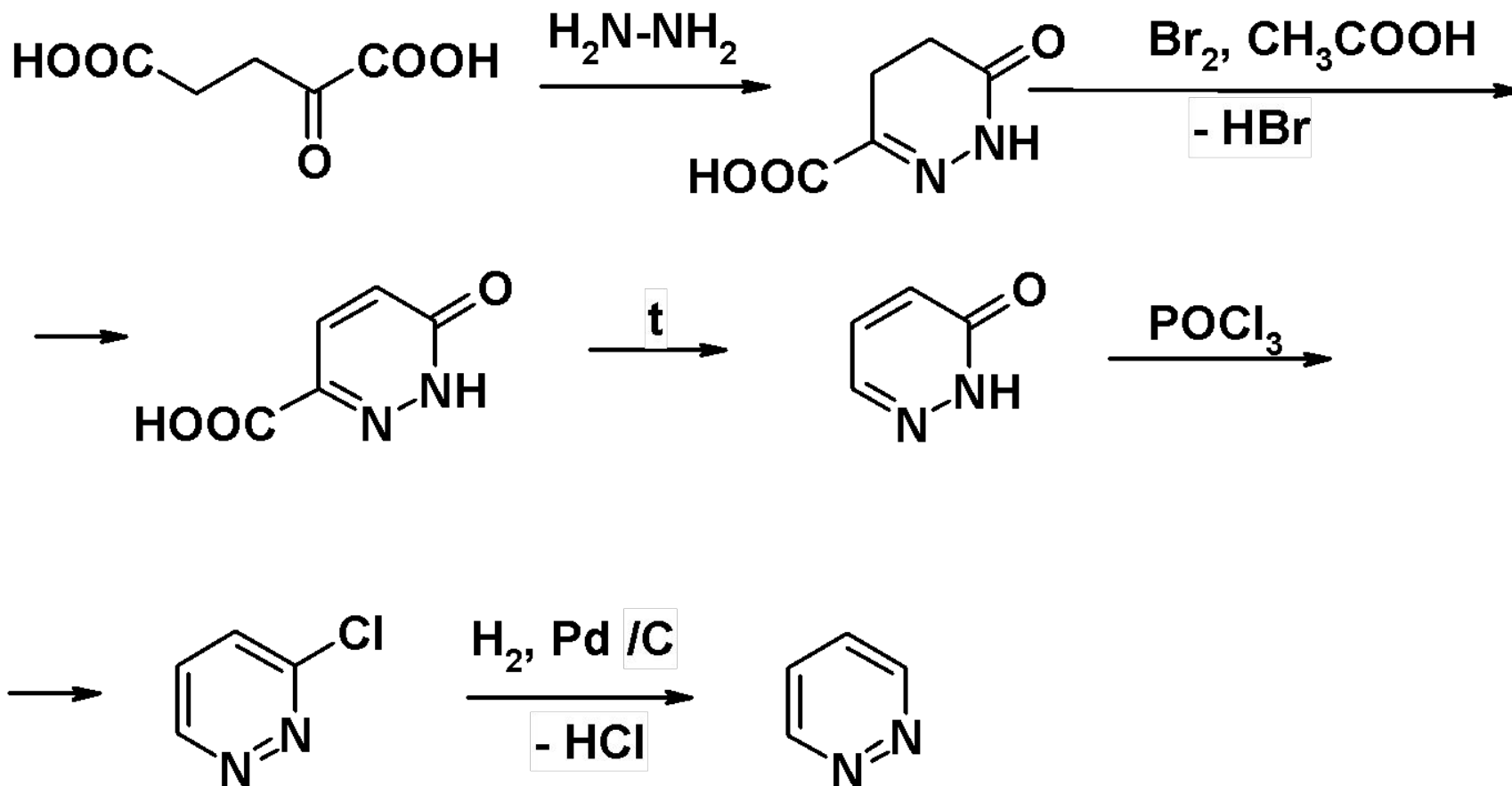
Для 3- и 4-метилпиридазинов характерна конденсация с бензальдегидом по метильной группе



С литийорганическими соединениями пиридазины реагируют по положению 3,



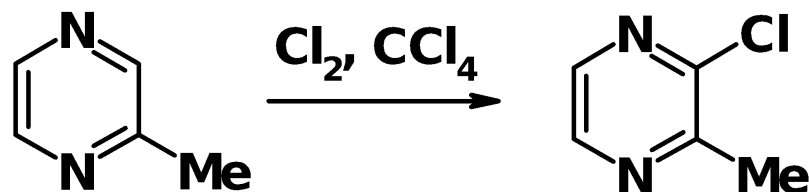
Синтез пиридазина взаимодействием гидразина с α -кетоглутаровой кислотой



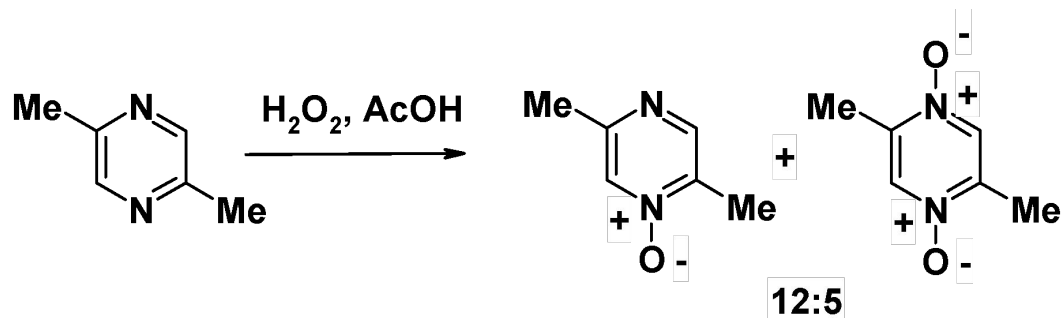
3. ПИРАЗИН

Химические свойства пиразина

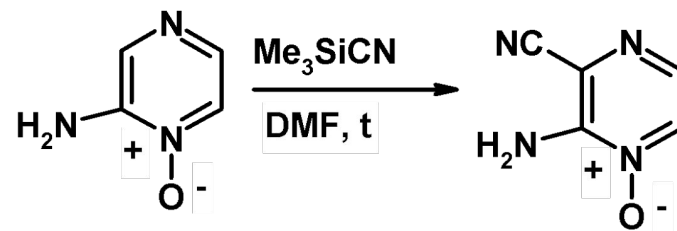
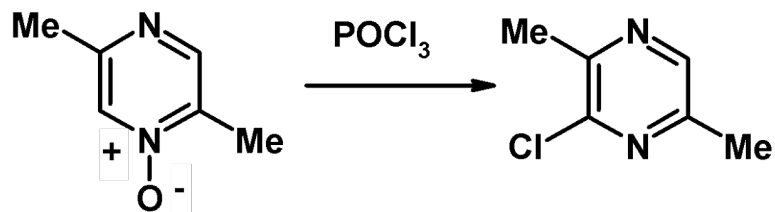
Хлорирование 2-метилпиразина проходит в весьма мягких условиях, наиболее вероятен механизм присоединения-элиминирования



Окисление до N-моно- или диоксида

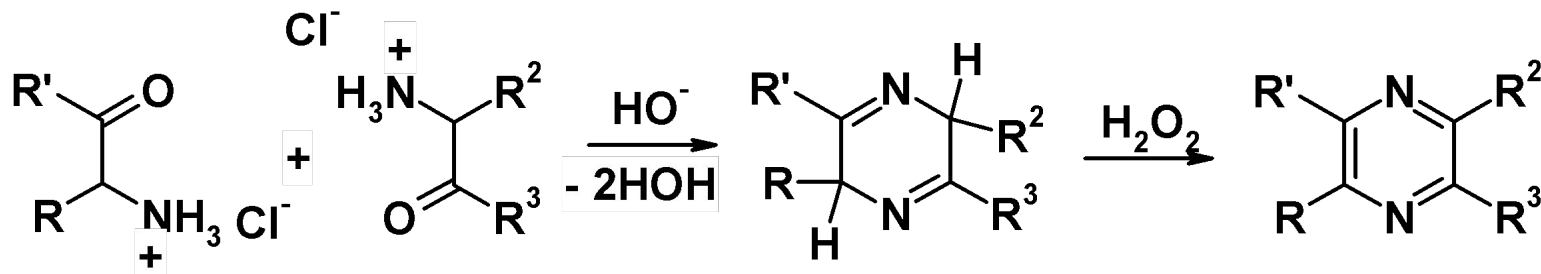


Реакции N-оксидов пиразина с нуклеофилами

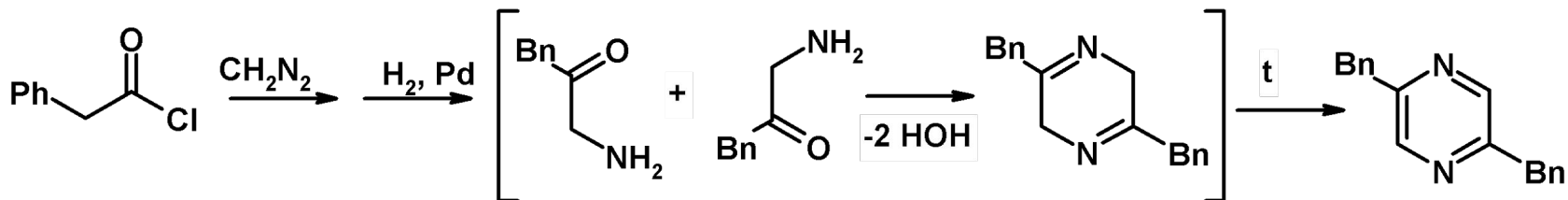


Методы синтеза пиразина и его производных

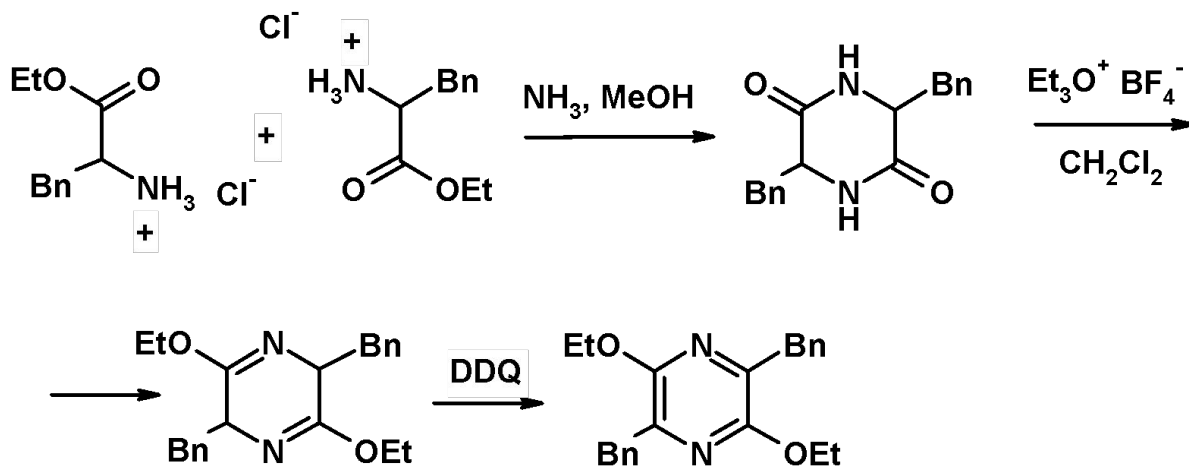
Конденсация 2-аминокарбонильных соединений



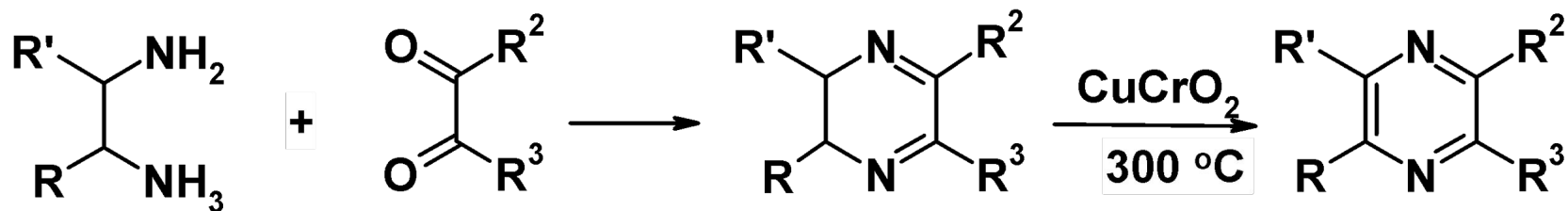
В ряде случаев 2-аминокарбонильные соединения образуются *in situ* из diazo ketones



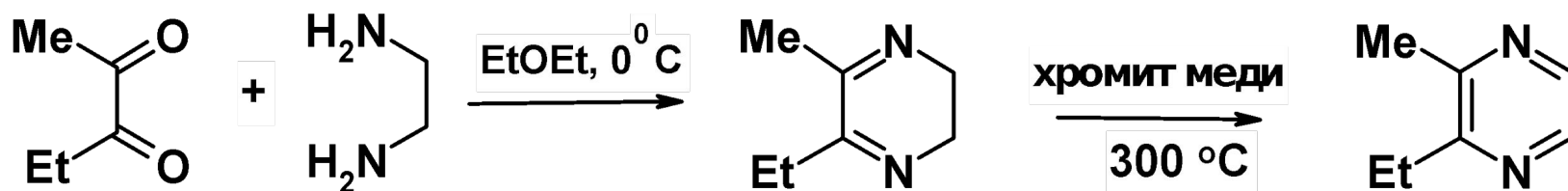
Конденсация эфиров аминокислот



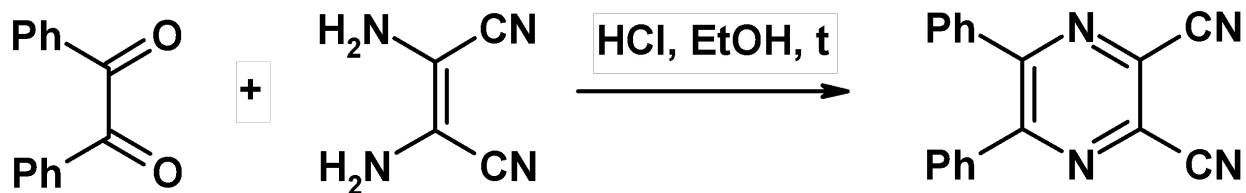
Из 1,2-дикарбонильных соединений и 1,2-диаминов



Если оба компонента несимметричны, образуется 2 изомерных пиразина



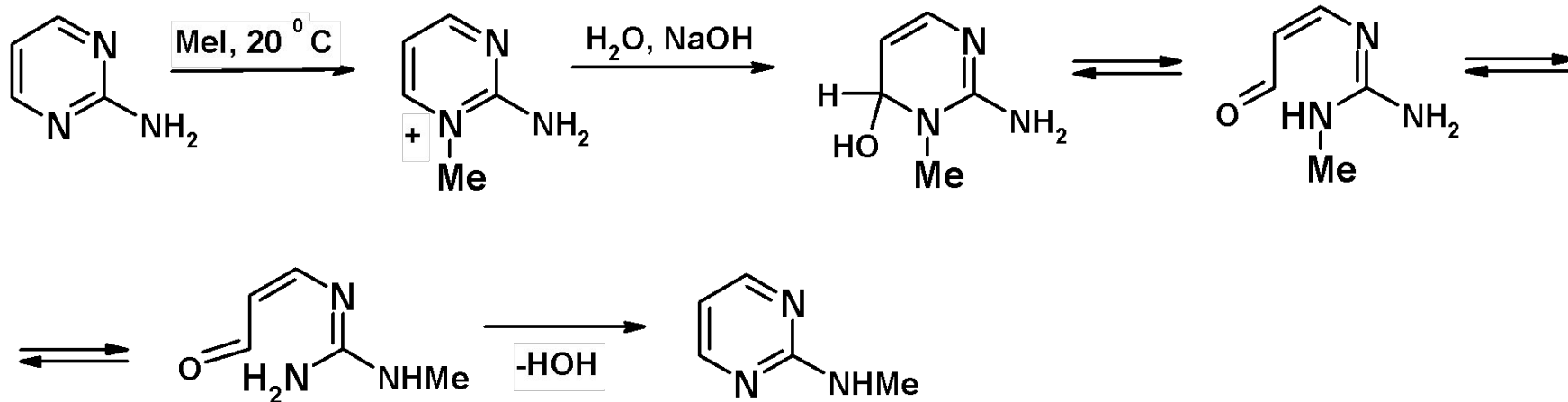
Использование 1,2-диаминоалкенов



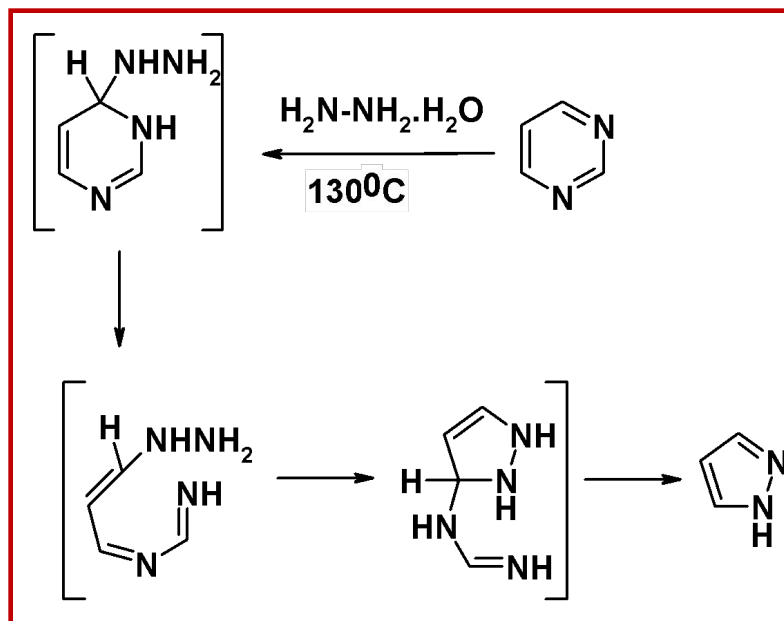
4. ПИРИМИДИН

Химические свойства пириимидина

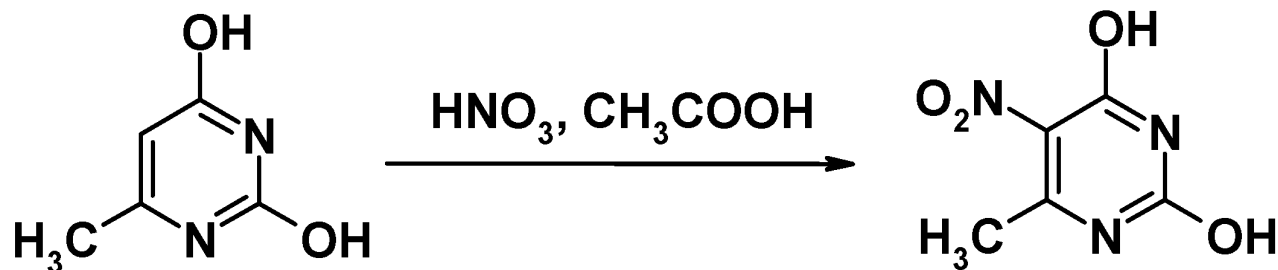
Перегруппировка Димрота



Нуклеофильные реакции часто происходят с раскрытием цикла и сопровождаются последующей рециклизацией

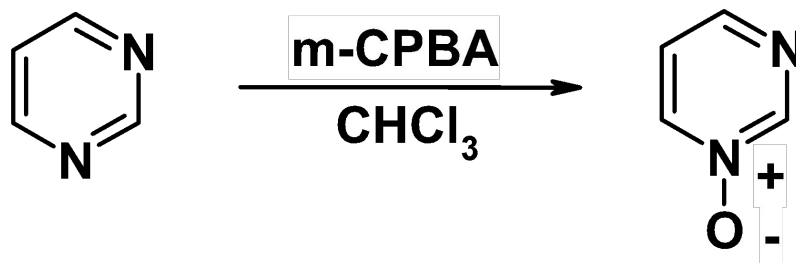


Положение 5 в пиримидиновом кольце является предпочтительным для электрофильной атаки.

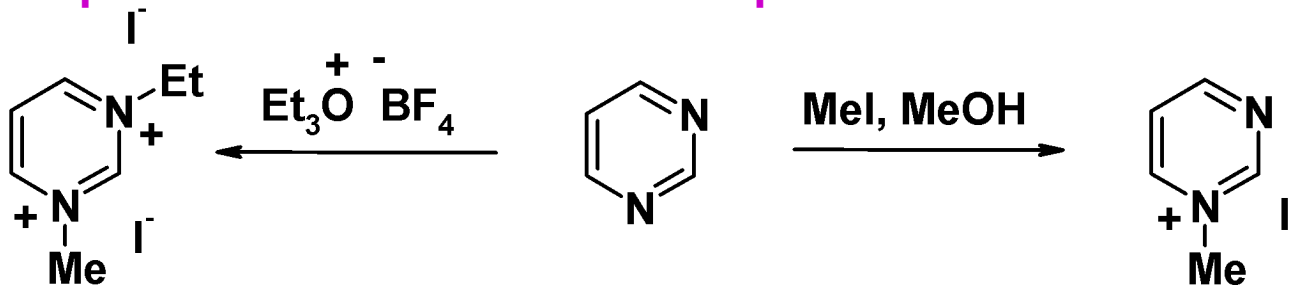


Амино- и гидроксигруппы нивелируют влияние атомов азота

Окисление пиримидинов H_2O_2 и надкислотами приводит к N-оксиду

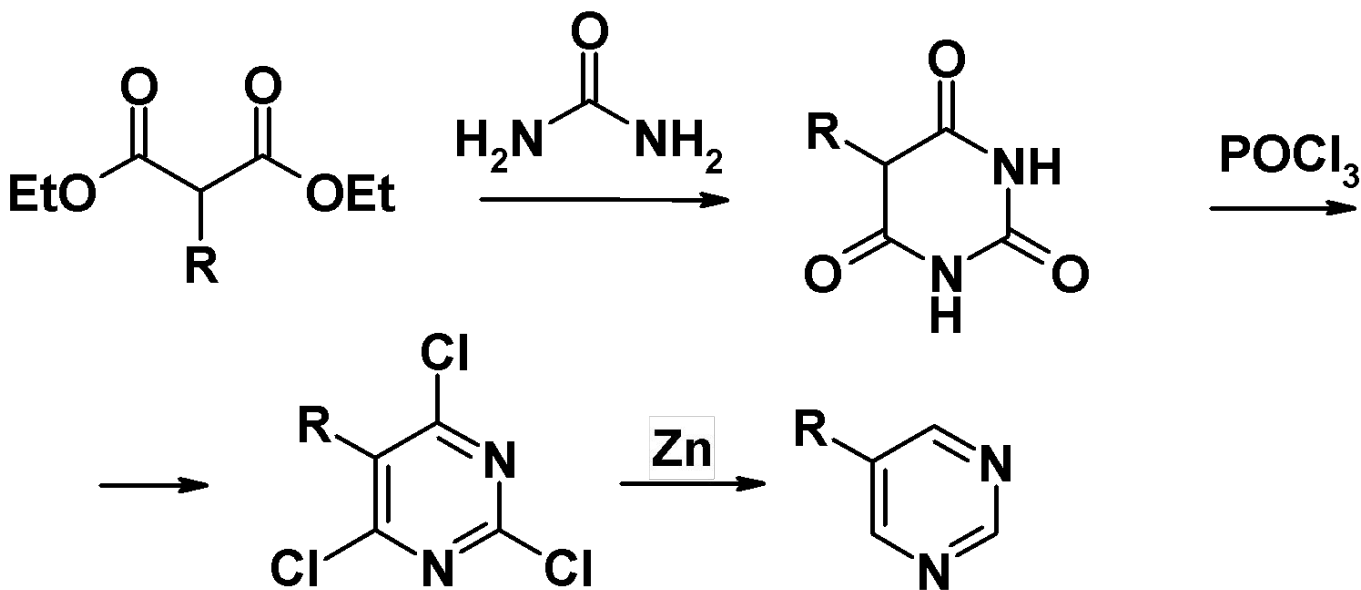
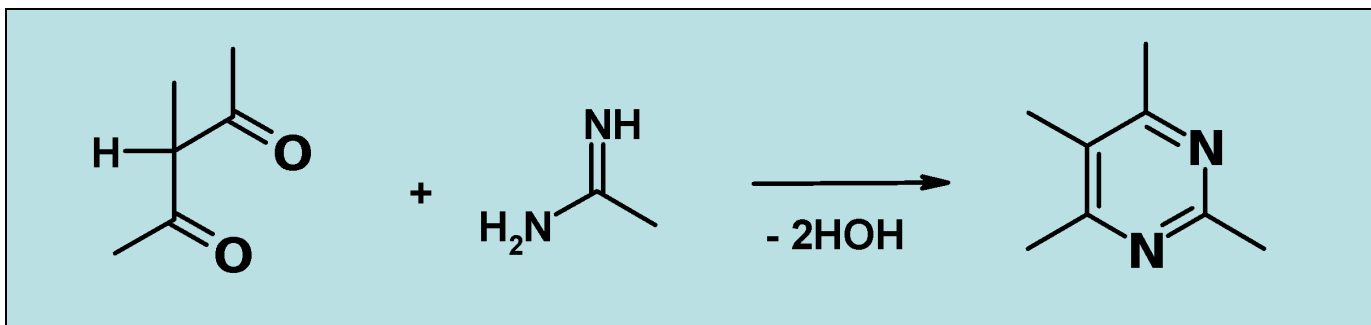


Образование моно- и бисчетвертичных солей

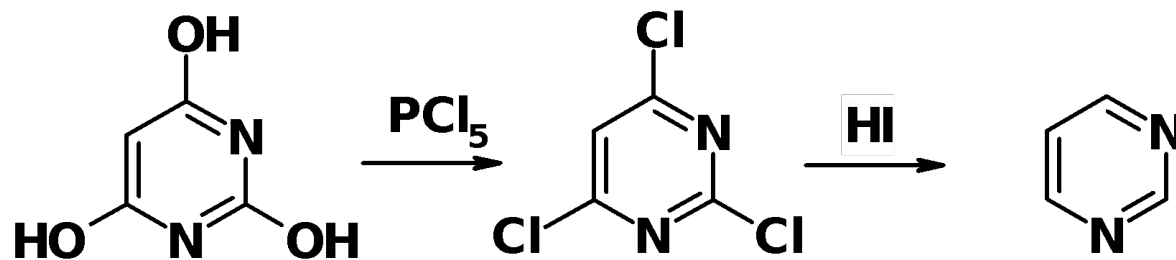


Методы синтеза пиримидинов

Конденсация β -карбонильных соединений (или их эквивалентов, например ацеталей, енаминов и др.) с формамидом, амидинами, мочевиной, тиомочевиной или гуанидином

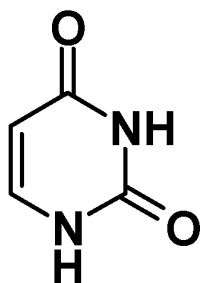


Применение барбитуровой кислоты

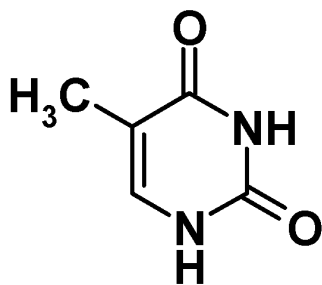


барбитуровая
кислота

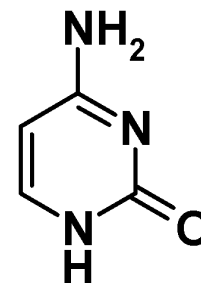
В состав нуклеиновых кислот входят:



Урацил

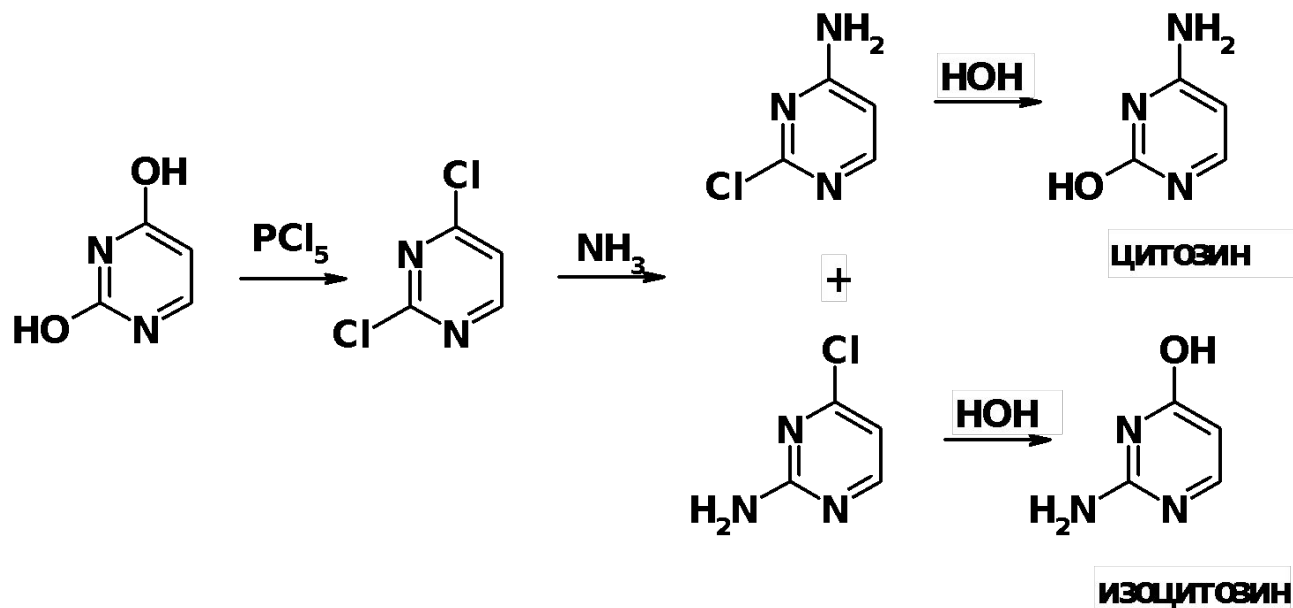


Тимин

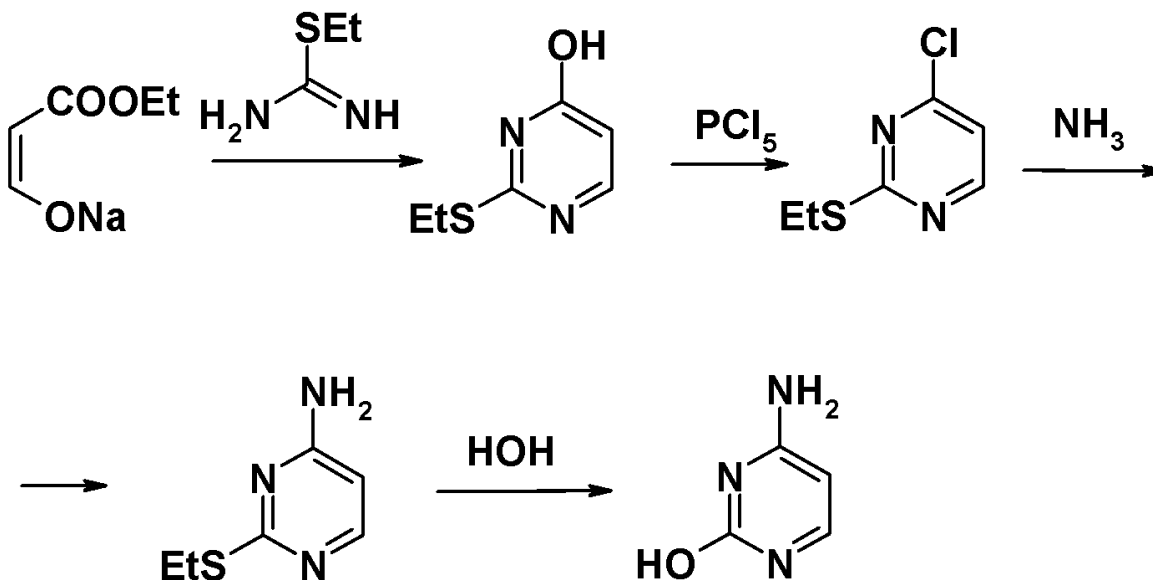


Цитозин

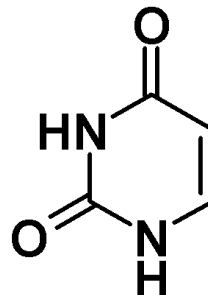
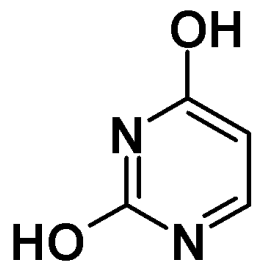
Синтез цитозина



Другой метод синтеза цитозина - конденсация натриевой соли формилуксусного эфира с S-этилтиомочевиной



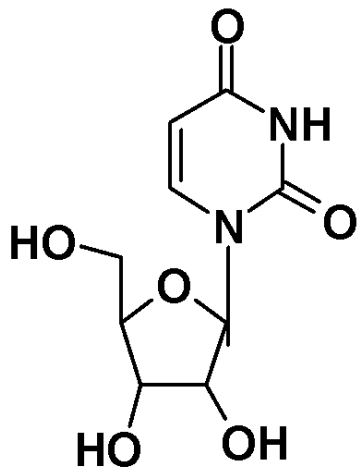
Таутомерные превращения пиримидиновых оснований



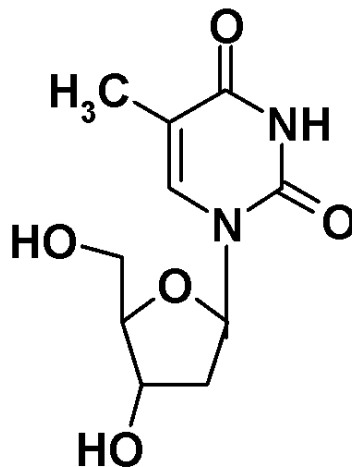
енольная (лактимная)
форма

кетонная (лактаменная)
форма

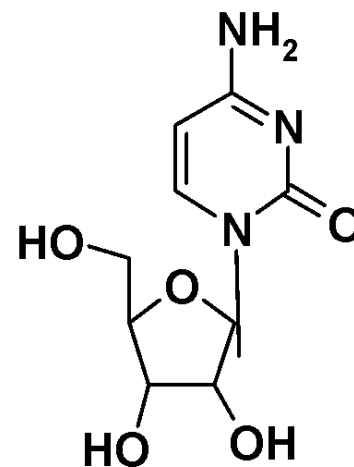
Нуклеозиды



уридин (У)

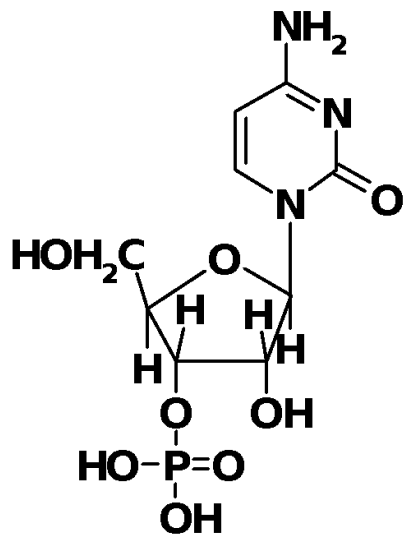


дезокситимидин (dT)

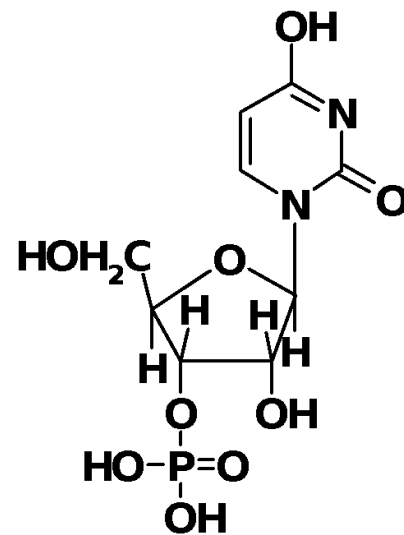


цитидин (Ц)

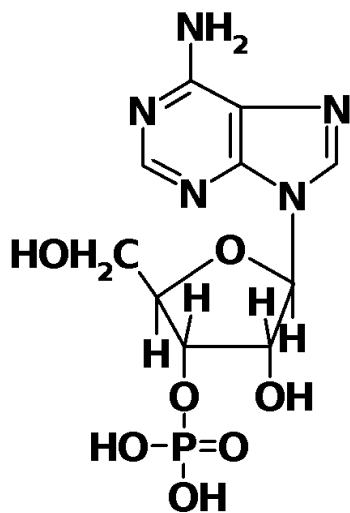
Нуклеотиды



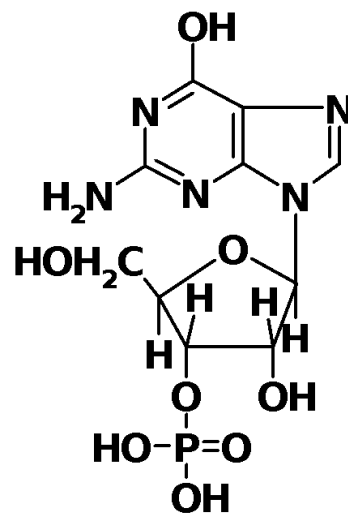
цитидин-монофосфат
(ЦМФ)



уридин-монофосфат
(УМФ)

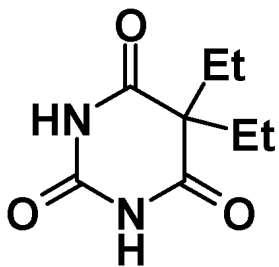


аденозин-монофосфат
(АМФ)

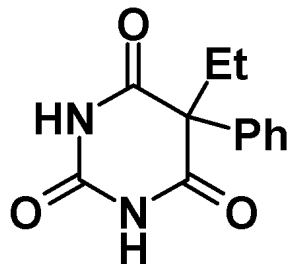


гуанозин-монофосфат
(ГМФ)

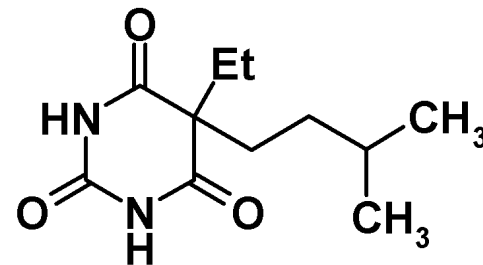
Барбитураты используются в качестве снотворного



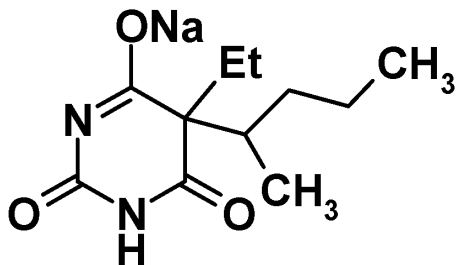
Барбитал



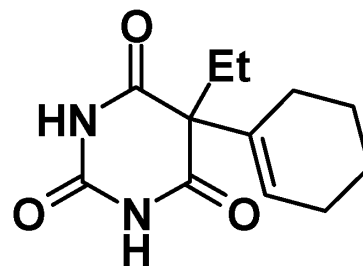
Фенобарбитал



Барбамил



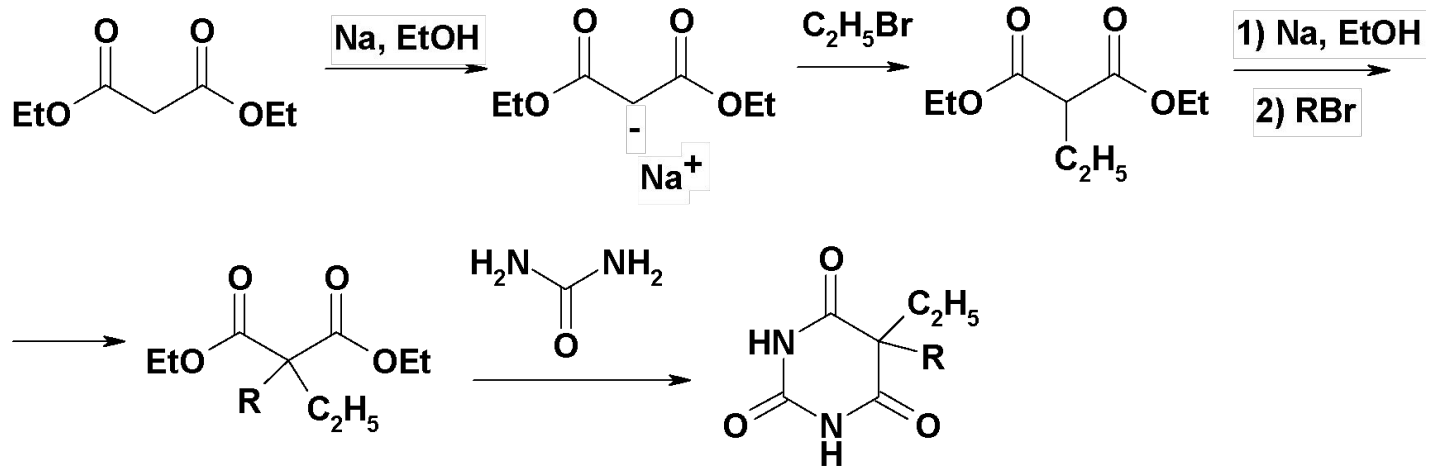
Этаминал-натрий



Циклобарбитал



Схема синтеза барбитуратов на основе малонового эфира и мочевины



R = C_2H_5 (барбитал), $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (барбамил)



Комбинированный препарат беллатаминал

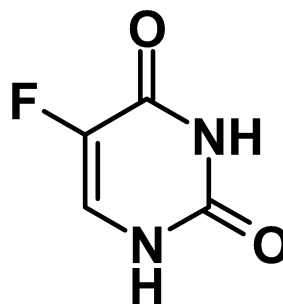
Действующие вещества:

эрготамина тартрат – 0,3 мг;

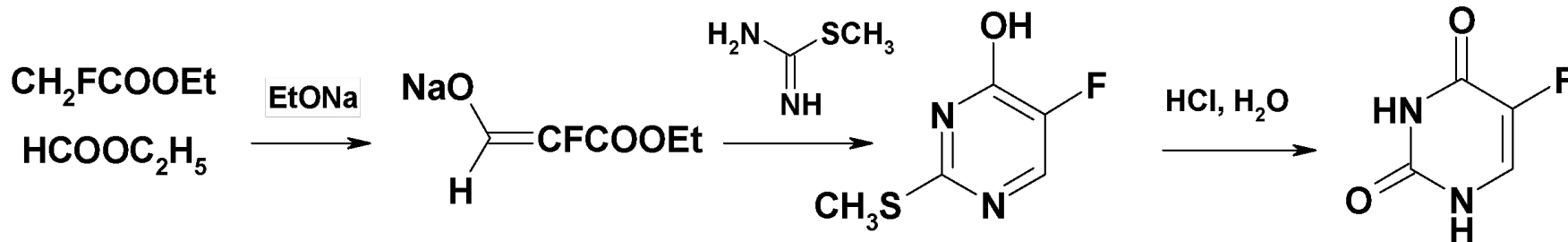
сумма алкалоидов красавки – 0,1 мг;

фенобарбитал – 20 мг в 1 таблетке.

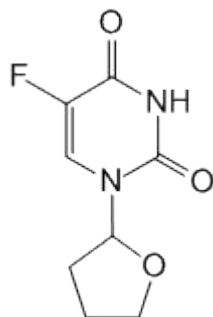
Фторурацил – противоопухолевый препарат



Циклоконденсация енолята α-фтор-β-кетоефира с изотиомочевино



Фторафур

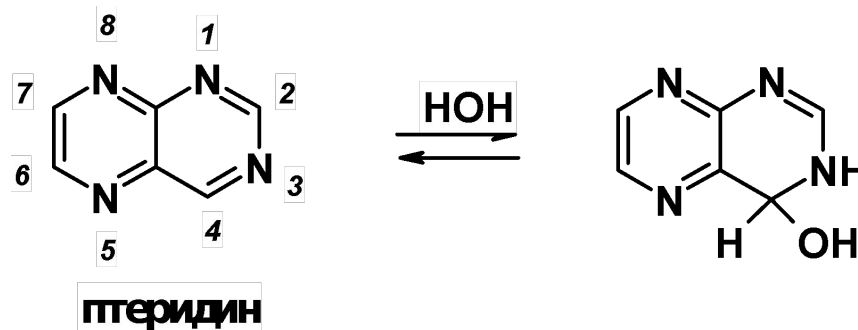


Противоопухолевое действие обусловлено нарушением синтеза ДНК и РНК. Образующийся в результате гидролиза фторурацил ингибирует фермент тимидилатсинтетазу и синтез ДНК, внедряется в структуру РНК вместо урацила, делая ее дефектной, и ингибирует клеточную пролиферацию. Менее токсичен и лучше переносится больными, чем 5-фторурацил.

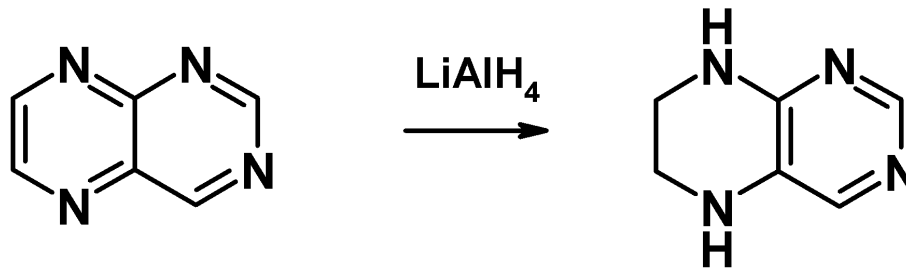
Птеридин (пиразино[2,3-d]пиримидин)



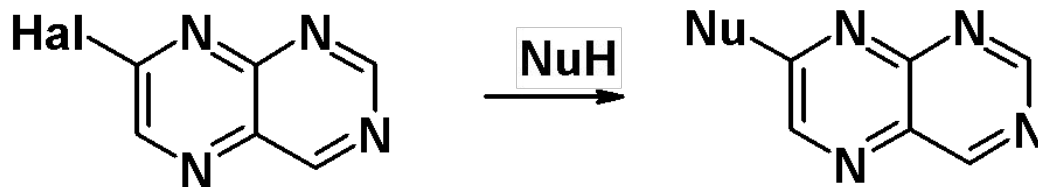
Птеридин в водном растворе проявляет свойства основания (рКа 11,21) и кислоты (рКа 4,79)



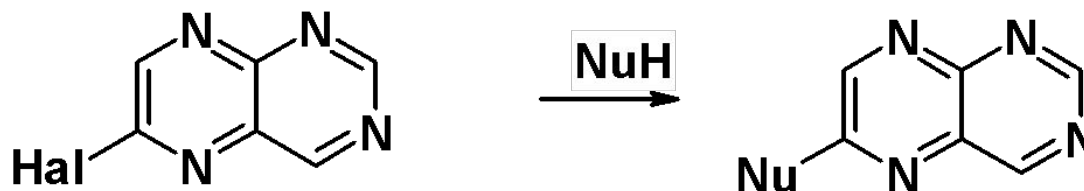
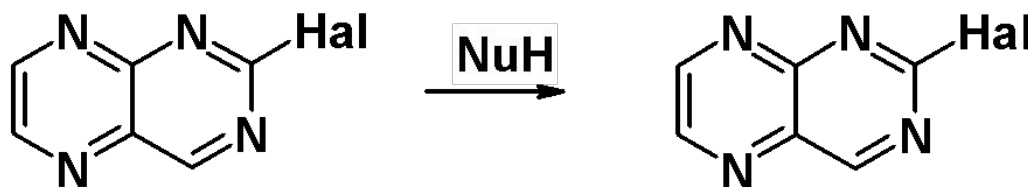
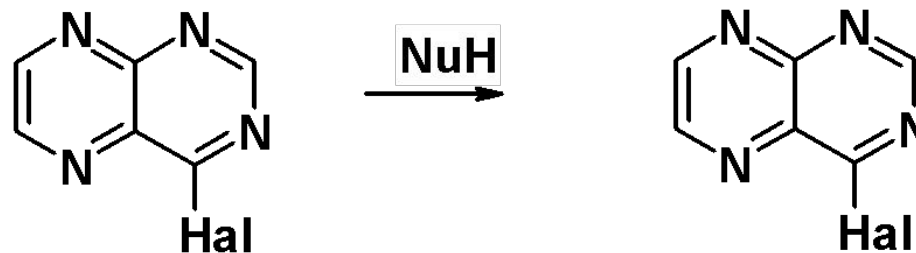
Восстановление птеридина LiAlH_4 приводит к 5,6,7,8-тетрагидроптеридину



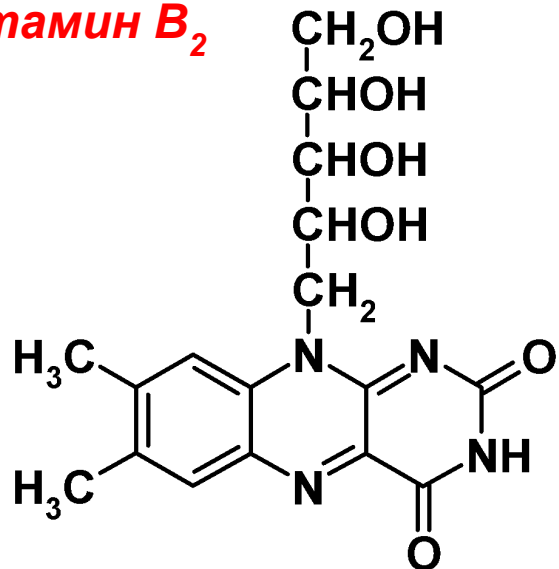
Нуклеофильное замещение галогена



подвижность
галогена
в зависимости
от положения
падает в ряду
7 > 4 > 2 > 6.



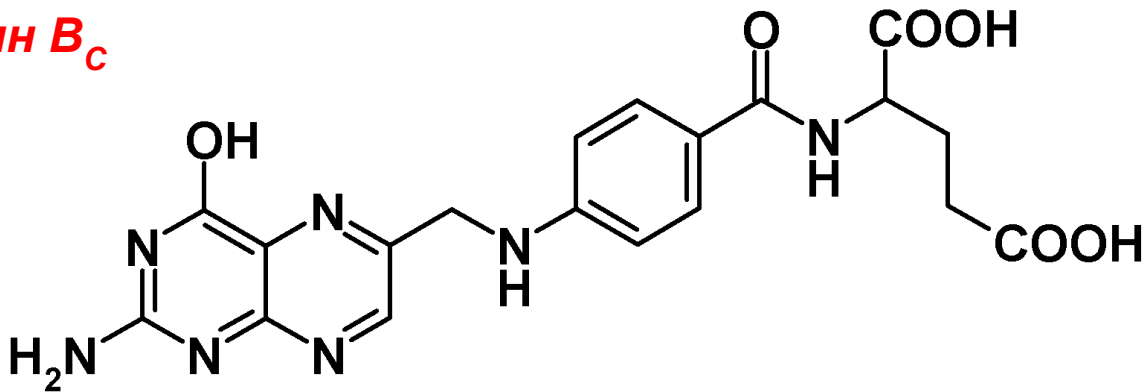
Витамин В₂



рибофлавин

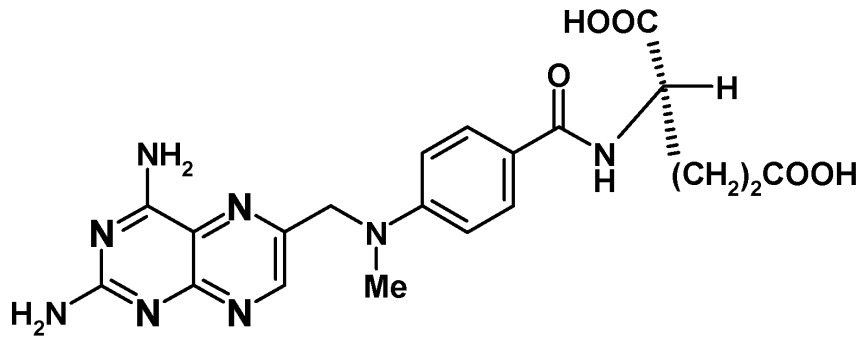
Недостаток витамина В₂ приводит к остановке роста организмов, мышечной слабости, воспалениям слизистой. Заболеваниями кожи, характерными для гиповитаминоза В₂, являются себорейный дерматит, облысение, нарушение эпителия кожи. Часто наблюдаются заболевания глаз, проявляющиеся в воспалении роговицы, кератитах. Авитаминоз В₂ является причиной образования катаракты и помутнения кристаллика.

Витамин В_с

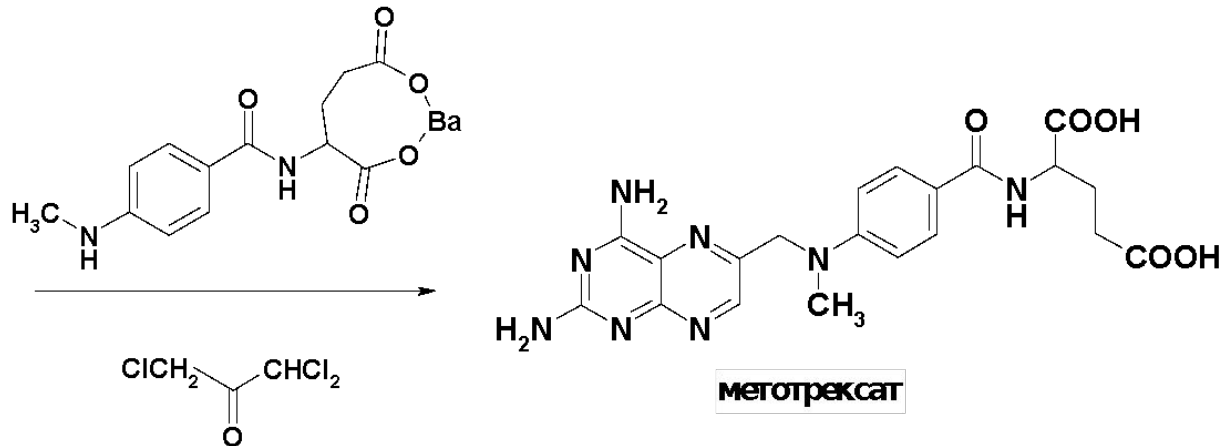
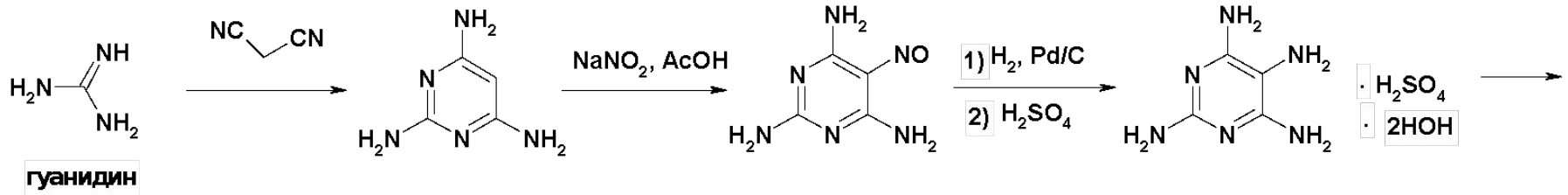


фолиевая кислота

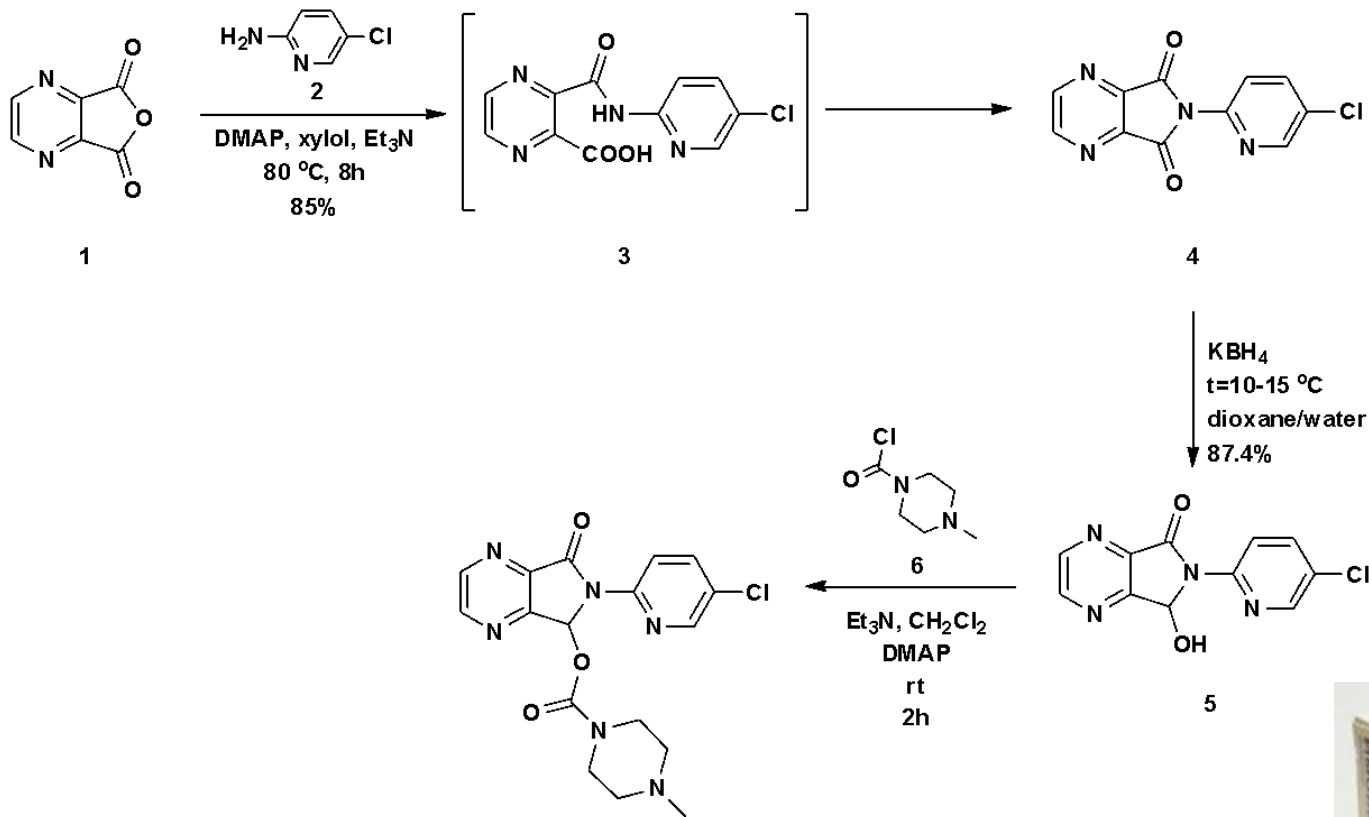
МЕТОТРЕКАТ



Противоопухолевое средство **метотрекат** получают трехкомпонентной конденсацией с участием сернокислой соли 2,4,5,6-тетрааминопиримидина, трихлорацетона и бариевой соли p-N-метиламинобензоил-L-глутаминовой кислоты.

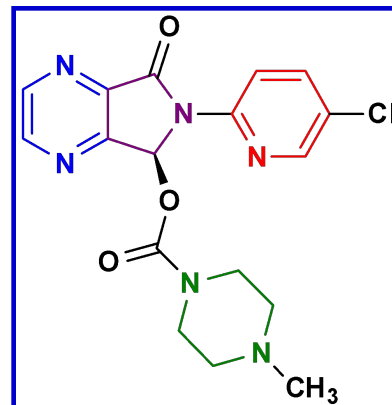


Зопиклон



(±)-Zopiclone

7



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса
«Химия биологически активных веществ»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической и биомолекулярной химии УГТУ-УПИ

Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической химии
химико-технологического института УрФУ

Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов