

Лекция № 15

Биологически активные гетероциклические соединения

План

1. Классификация.
2. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом.
3. Шестичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомами.
4. Пяти- и шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота.

Гетероциклическими называют соединения, молекулы которых содержат циклы, включающие наряду с атомами углерода один или несколько гетероатомов. Гетероциклы – самый многочисленный класс органических соединений, включающий около 2/3 всех известных природных и синтетических органических веществ. К гетероциклам относятся многие алкалоиды, витамины, природные пигменты. Они являются структурными фрагментами молекул нуклеиновых кислот и белков. Более 60% наиболее известных и широко употребляемых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями.

1. Классификация

Гетероциклы классифицируют по следующим основным признакам:

- по природе и числу гетероатомов;
- по размеру цикла;
- по степени ненасыщенности.

Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, а также кислород и серу.

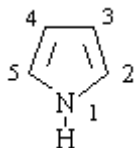
По степени ненасыщенности различают насыщенные, ненасыщенные и ароматические гетероциклы. Гетероциклы неароматического характера по своим свойствам сходны с соответствующими ациклическими соединениями (аминами, амидами, простыми и сложными эфирами и т.д.). 5- и 6-членные гетероциклы, замкнутая сопряженная система которых включает $(4n + 2)$ электрона, обладают ароматическим характером (см. лек. №2). Такие соединения по свойствам родственны бензолу и относятся к ароматическим гетероциклическим соединениям. Для них, как и для бензоидных систем, наиболее характерны реакции замещения. При этом гетероатом выполняет роль “внутренней” функции, определяющей скорость и направление реакций замещения.

Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе. Далее будут рассмотрены азотсодержащие ароматические гетероциклы.

2. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом

Пиррол

Пиррол – 5-членный ароматический гетероцикл с одним атомом азота.



Ароматическая система пиррола включает 6 π -электронов: четыре π -электрона от двойных связей и два – от гетероатома.



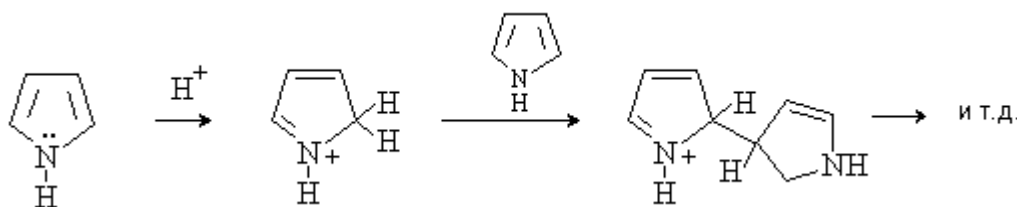
Атом азота с неподделенной парой электронов действует как донор, повышая электронную плотность на атомах углерода цикла. Поэтому пиррол относят к π -избыточным гетероциклам.

Химические свойства

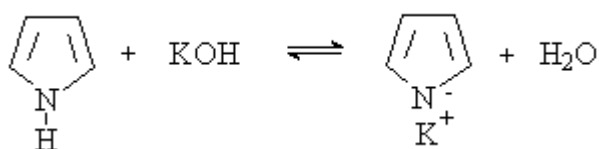
Химические свойства пиррола определяются наличием ароматической системы и полярной связи N-H.

Кисотно-основные свойства

Неподделенная пара электронов азота является частью ароматического секстета электронов, поэтому пиррол практически лишен основных свойств ($pK_{BH^+} \approx -0,3$). Сила пиррола как основания не может быть точно определена, так как он является ацидофобным соединением и полимеризуется под действием кислот.

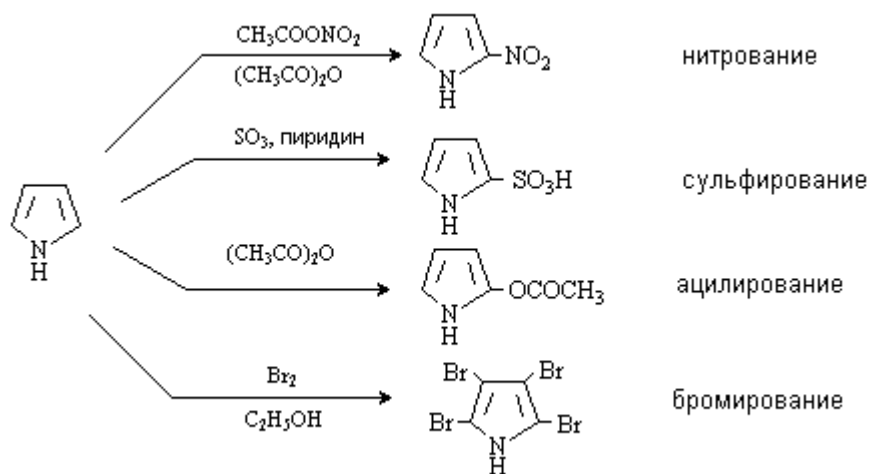


В то же время, наличие полярной связи N-H обуславливает слабые кислотные свойства пиррола ($pK_a=16,5$).



Реакции электрофильного замещения

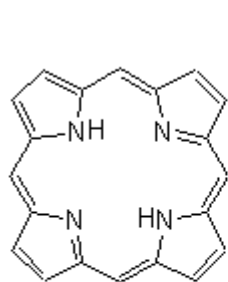
Пиррол, как π -избыточный гетероцикл, легко вступает в реакции электрофильного замещения. Активность пиррола по отношению к электрофилам выше, чем у бензола, и близка к активности анилина и фенола. Электрофильное замещение направляется преимущественно в положение 2. Из-за ацидофобности пиррола S_E -реакции проводятся в отсутствии кислот.



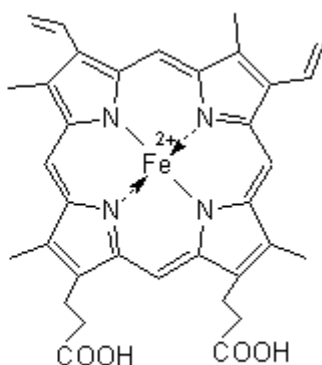
Биологически активные производные пиррола.

Тетрапиррольные соединения содержат ароматический макроцикл *порфин*, включающий четыре пиррольных кольца.

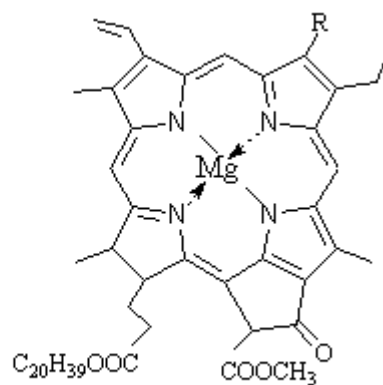
Замещенные порфины называют *порфиринами*. В виде комплексов с металлами порфирины и частично гидрированные порфирины входят в состав важных природных соединений – *гема* (протетической группы гемоглобина – содержащегося в эритроцитах основного белка дыхательного цикла, переносчика кислорода от органов дыхания к тканям), зеленого пигмента растений *хлорофилла*, *витамина B₁₂*.



Порфин



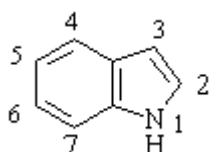
Гем



Хлорофиллы *a* ($\text{R}=\text{CH}_3$) и *b* ($\text{R}=\text{CHO}$)

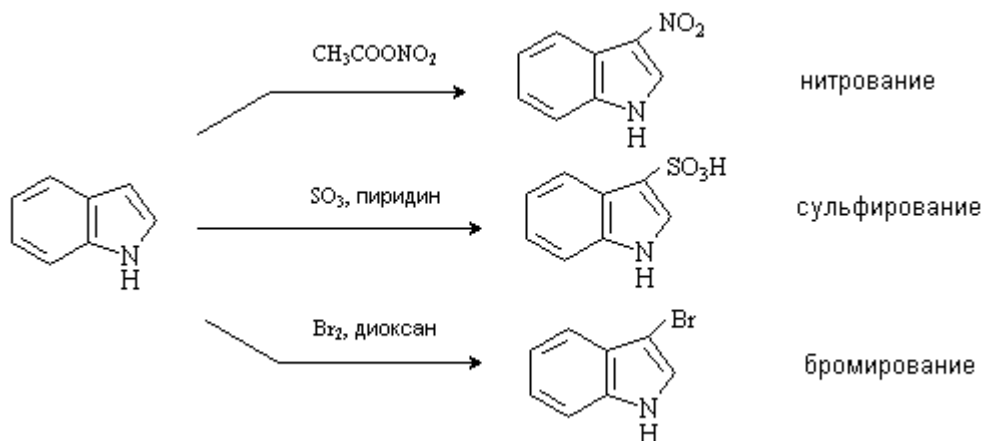
Индол

Индол – ароматическое гетероциклическое соединение, содержащее конденсированные бензольный и пиррольный циклы.



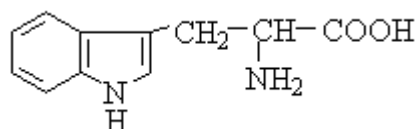
Химические свойства

Химические свойства индола аналогичны свойствам пиррола. Он практически не обладает основными свойствами, ацидофобен, является слабой NH-кислотой. Активно вступает в реакции электрофильного замещения, при этом заместитель вступает в положение 3 пиррольного кольца.

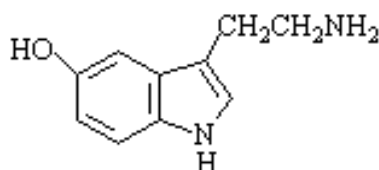


Биологически активные производные индола.

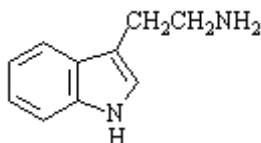
Триптофан – незаменимая (не синтезируется в организме человека) аминокислота, входящая в состав животных и растительных белков.



Серотонин – биогенный амин, продукт метаболизма триптофана. Обладает высокой биологической активностью, является нейромедиатором головного мозга.



Триптамин – токсичный биогенный амин, продукт декарбоксилирования триптофана.

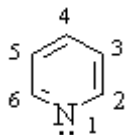


Индольные алкалоиды. Алкалоиды – гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие ярко выраженным физиологическим действием. Индольное кольцо входит в состав многих алкалоидов – резерпина (содержится в растениях рода раувольфия; используется как успокаивающее и понижающее кровяное давление средство), стрихнина (содержится в семенах растения чилибухи; используется как тонизирующее средство), лизергиновой кислоты (алкалоид спорыньи; диэтиламид лизергиновой кислоты - ЛСД - сильное галлюциногенное средство).

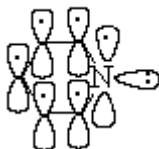
3. Шестиленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомами.

Пиридин

Пиридин – 6-членный ароматический гетероцикл с одним атомом азота.



Ароматическая система пиридина включает 6 π -электронов и подобна ароматической системе бензола: каждый атом цикла подает в ароматический секстет один p -электрон. Неподеленная пара электронов азота в силу своей пространственной ориентации в сопряжении не участвует



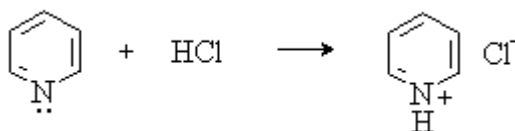
Атом азота действует как акцептор, понижая электронную плотность на атомах углерода цикла. Поэтому пиридин относят к π -дефицитным гетероциклам.

Химические свойства

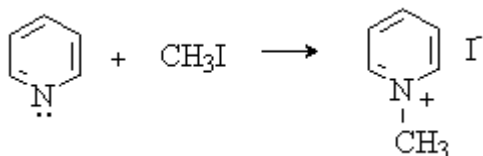
Химические свойства пиридина определяются наличием ароматической системы и основного атома азота.

Основные и нуклеофильные свойства.

Пиридин проявляет слабые основные свойства ($pK_{BH^+} = 5,23$) за счет неподеленной пары электронов азота и с кислотами образует соли пиридиния.



Атом азота пиридина проявляет также нуклеофильные свойства и алкилируется алкилгалогенидами с образованием солей алкилпиридиния.

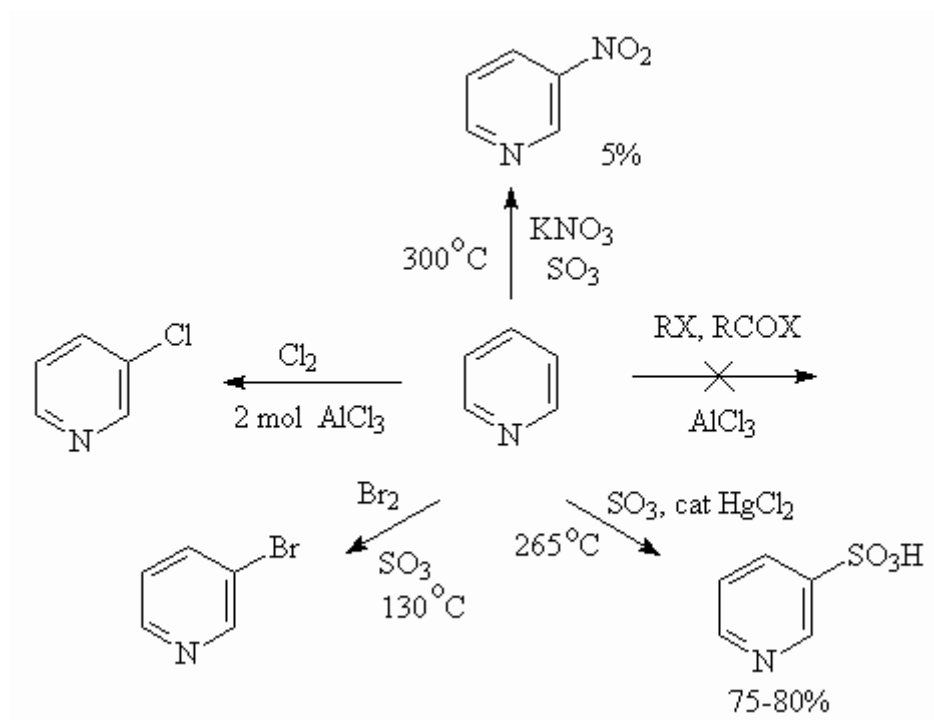


Соли алкилпиридиния легко взаимодействуют с нуклеофильными реагентами, в том числе с комплексными гидридами металлов ($NaBH_4$), с образованием продуктов присоединения. Подобные процессы лежат в основе механизма действия кофермента НАД⁺ (см. лек. № 19).

Реакции электрофильного замещения

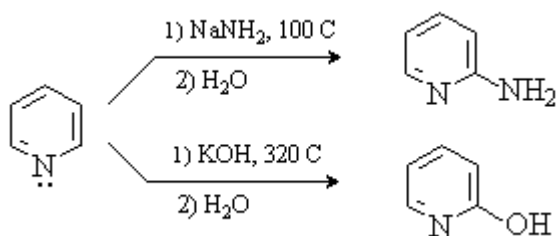
Реакции электрофильного замещения для пиридина идут с большим трудом, что обусловлено π -дефицитностью ядра и способностью атома азота образовывать соли с протонными кислотами и комплексы с кислотами Льюиса, что еще больше

уменьшает нуклеофильность ядра. По способности к электрофильному замещению пиридин напоминает нитробензол. Атака электрофилами идет по положению 3.



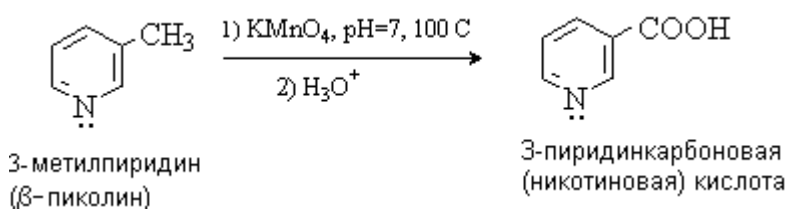
Реакции нуклеофильного замещения

Наиболее характерными для пиридина являются реакции нуклеофильного замещения, которые идут по положениям 2 и 4. Примерами таких реакций является взаимодействие пиридина с амидом натрия (реакция Чичибаина) и со щелочами.

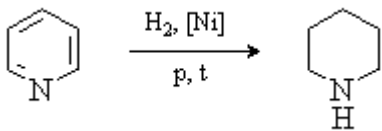


Окисление и восстановление

Цикл пиридина устойчив к действию окислителей. Алкилпиридины окисляются с образованием пиридинкарбоновых кислот.



Пиридин гидрируется в жестких условиях с образованием насыщенного гетероцикла – пиперидина.

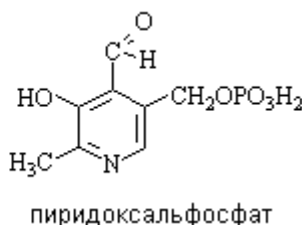
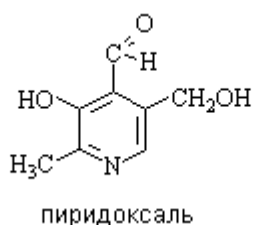
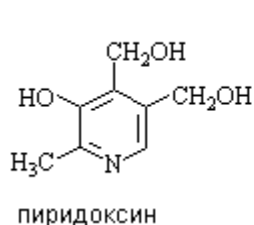


Соли алкилпиридиния легко восстанавливаются комплексными гидридами металлов (см. выше).

Биологически активные производные пиридина.

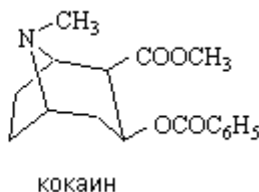
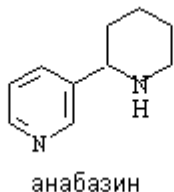
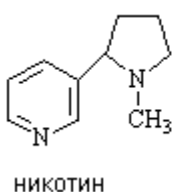
Никотиновая кислота (см. выше) и ее амид - *никотинамид* - две формы витамина РР. Никотинамид является составной частью ферментативных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме. Диэтиламид никотиновой кислоты - *кордиамин* - эффективный стимулятор центральной нервной системы.

Пиридоксин и *пиридоксаль* - различные формы витамина В₆, предшественники кофермента *пиридоксальфосфата*, участвующего в процессах синтеза аминокислот из кетокислот путем трансаминирования (см. лек. №16).



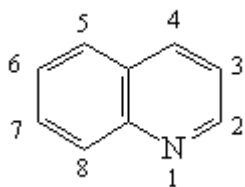
Никотинамиадениндинуклеотид - кофермент, участвующий в процессах окисления и восстановления, связанных с переносом гидрид-аниона (см. лек. №19).

Пиридиновые алкалоиды. Ядро пиридина и пиперидина входит в состав многих алкалоидов - никотина и анабазина (алкалоиды, содержащиеся в листьях табака; чрезвычайно токсичны, используются как инсектициды), атропина (содержится в растениях семейства пасленовых; высокотоксичен; применяется в медицине как средство, вызывающее расширение зрачка), кокаина (содержится в листьях коки; стимулирует и возбуждает нервную систему, известен как одно из первых местноанестезирующих и наркотических средств).

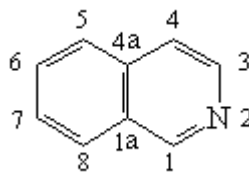


Хинолин и изохинолин

Хинолин и изохинолин - ароматические гетероциклические соединения, содержащие конденсированные бензольный и пиридиновый циклы.



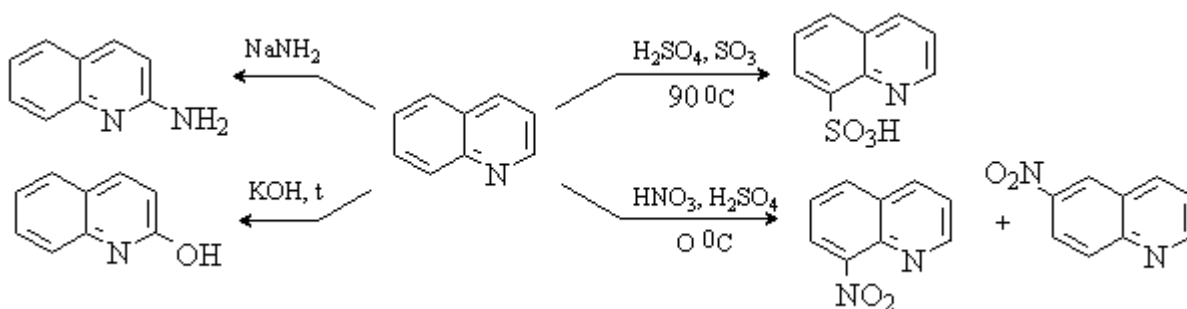
ХИНОЛИН



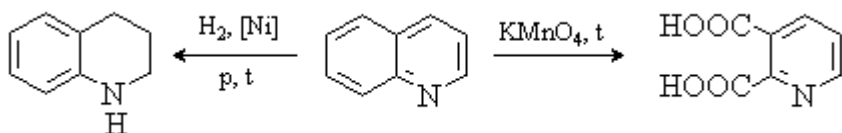
ИЗОХИНОЛИН

Химические свойства

Химические свойства хинолина и изохинолина аналогичны свойствам пиридина. Они обладают основными и нуклеофильными свойствами и образуют соли при протонировании сильными кислотами и при алкилировании алкилгалогенидами. Реакции электрофильного замещения протекают по наименее электронодефицитному бензольному кольцу и направляются в хинолине в положения 6 и 8. Нуклеофильные реагенты атакуют пиридиновый цикл хинолина в положение 2.

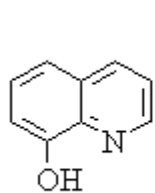


При каталитическом гидрировании хинолина в первую очередь затрагивается пиридиновый цикл. При окислении разрушается бензольный цикл и образуется 2,3- пиридиндикарбоновая кислота.

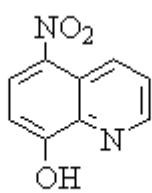


Биологически активные производные хинолина и изохинолина.

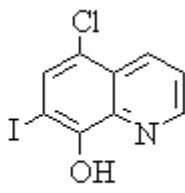
8-Гидроксихинолин и его производные – 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК) и 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин (энтеросептол) – обладают сильным бактерицидным действием и используются как противовоспалительные и антисептические средства.



8-гидроксихинолин

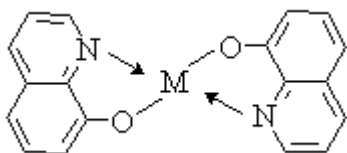


5-НОК



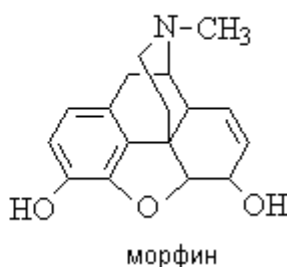
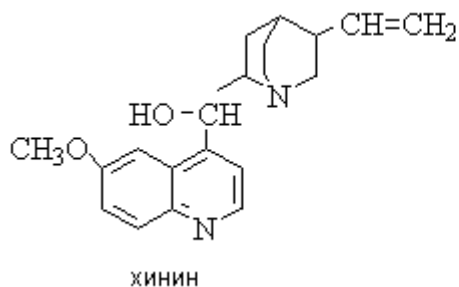
энтеросептол

Действие этих препаратов основано на образовании прочных хелатных комплексов с ионами металлов. Таким образом происходит связывание микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности бактерий.



Хинин - алкалоид коры хинного дерева, эффективное противомаларийное средство.

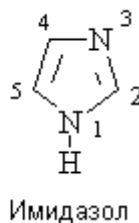
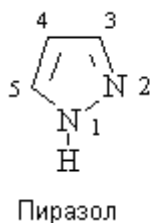
Алкалоиды опия: *морфин* - сильнейшее болеутоляющее средство, наркотик; *папаверин* - спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.



4. Пяти- и шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота.

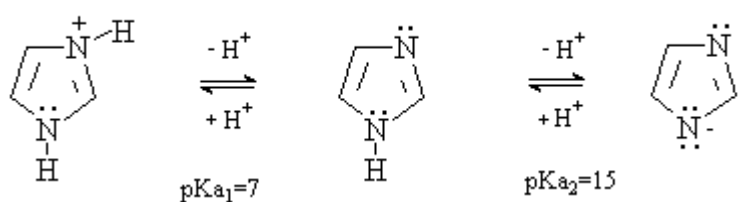
Имидазол. Пиразол.

Имидазол и пиразол – 5-членные ароматические гетероциклы, содержащие два атома азота.

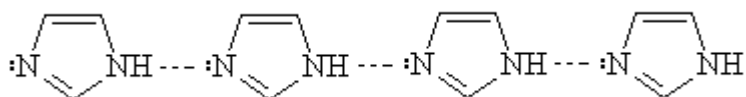


Ароматические системы имидазола и пиразола включают по 6 π -электронов. При этом один из атомов азота цикла подает в ароматическую систему один p -электрон (*пиридиниевый* атом азота), другой атом азота – неподеленную пару электронов (*пиррольный* атом азота).

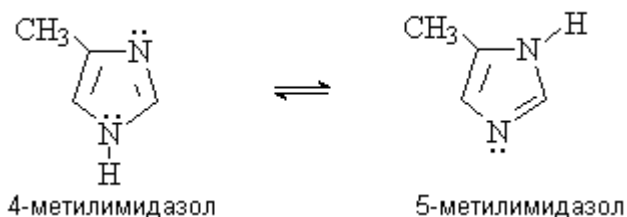
Имидазол и пиразол содержат в молекуле кислотный центр (связь N-H) и основной центр (пиридиниевый атом азота) и являются амфотерными соединениями. При этом основные свойства преобладают над кислотными.



В результате присутствия в молекуле одновременно кислотного и основного центров имидазол и пиразол ассоциированы за счет образования межмолекулярных водородных связей.

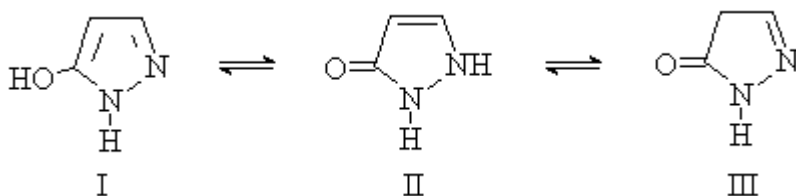


Следствием такой ассоциации являются высокие температуры кипения и быстрый водородный межмолекулярный обмен между пиррольным и пиридиновым атомами азота, который в случае замещенных гетероциклов приводит к существованию таутомеров.



Таутомерные формы быстро превращаются друг в друга и не могут быть выделены в индивидуальном состоянии.

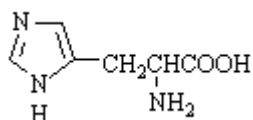
Особый вид таутомерии характерен для 5-гидроксипиразолов (пиразолонов-5). В растворе они существуют в виде равновесной смеси гидрокси-(I) и оксо-(II,III) таутомерных форм.



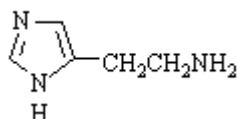
В кристаллическом состоянии наиболее устойчива форма II.

Биологически активные производные имидазола и пиразола.

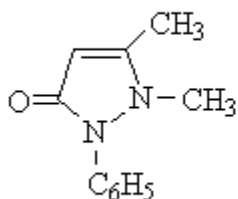
Гистидин - α -аминокислота, входящая в состав многих белков, в том числе гемоглобина; в составе ферментов осуществляет кислотный и основной катализ за счет амфотерных свойств имидазольного цикла.



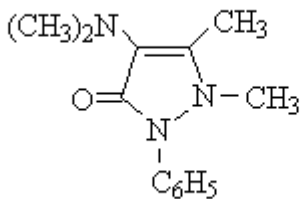
Гистамин – биогенный амин, продукт декарбоксилирования гистидина; обеспечивает аллергические реакции организма.



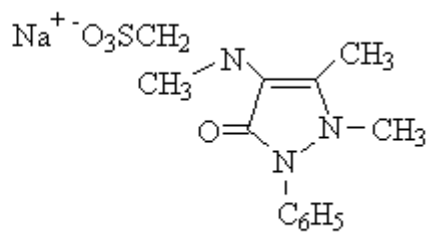
Производные пиразолона-5 - *антипирин, амидопирин, анальгин* – ненаркотические анальгетики, жаропонижающие и противовоспалительные средства.



Антипирин



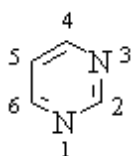
Амидопирин



Анальгин

Пиримидин

Пиримидин – 6-членный ароматический гетероцикл с двумя атомами азота.



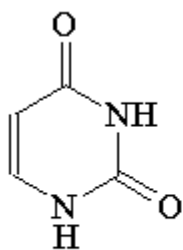
Ароматическая система пиримидина включает 6 π -электронов и подобна ароматической системе пиридина: каждый атом цикла, в том числе и оба атома азота, подают в ароматический секстет один p -электрон.

Химические свойства пиримидина подобны свойствам пиридина. Пиримидин является более слабым основанием, чем пиридин, за счет

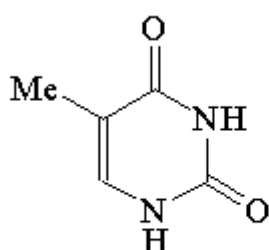
электроноакцепторного влияния второго атома азота ($pK_{BH^+} = 1,3$). Снижение, по сравнению с пиридином, электронной плотности на атомах углерода кольца приводит к инертности пиримидина по отношению к электрофильным реагентам и окислителям. Реакции нуклеофильного замещения и восстановления в ядре пиримидина, напротив, протекают легче, чем в пиридине.

Биологически активные производные пиримидина.

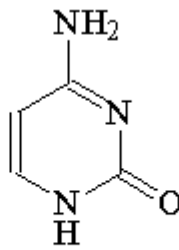
Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пиримидина.



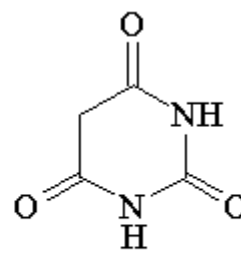
урацил



тимин

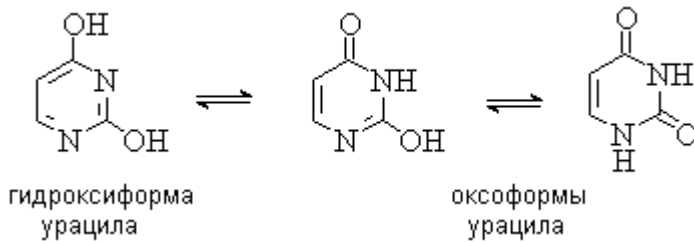


цитозин



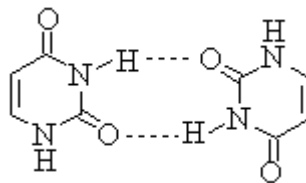
барбитуровая кислота

Урацил, тимин и цитозин – нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Существуют в таутомерных оксо- и гидроксиформах, переходы между которыми осуществляются за счет миграции протона между кислородом и азотом кольца.



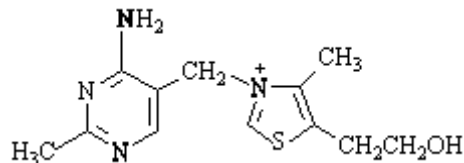
Наиболее стабильными являются оксо-форма для цитозина и диоксо-формы для урацила и тимина.

Оксо-формы нуклеиновых оснований образуют прочные межмолекулярные водородные связи.



Ассоциация такого типа играет важную роль в формировании структуры ДНК.

Барбитуровая кислота и ее производные – **барбитураты** (веронал, люминал) – снотворные и противосудорожные средства.

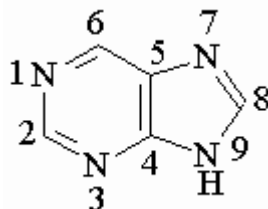


Тиамин (витамин B₁) содержит два гетероцикла – пиримидин и тиазол.

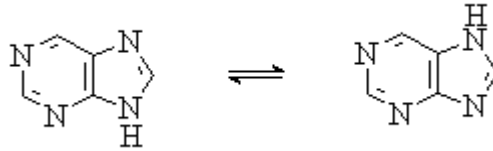
Тиамин является предшественником кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетокислот и синтезе кофермента А.

Пурин

Пурин – ароматическое гетероциклическое соединение, содержащее конденсированные пиримидиновый и имидазольный циклы.



Пурин, подобно имидазолу, существует в виде двух таутомерных форм. Более стабильной является форма с атомом водорода в положении 7.

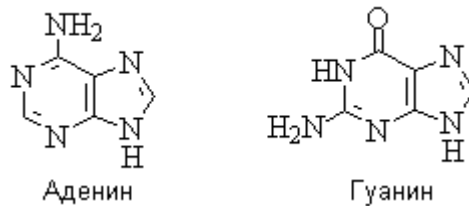


Пурин является амфотерным соединением и образует соли с сильными кислотами (по атому азота имидазольного цикла) и щелочными металлами (по NH-группе). При действии алкилирующих реагентов (метилюидид, диметилсульфат) дает 9-N-алкилпроизводные. Реакции замещения у атомов углерода ароматического кольца характерны только для замещенных пуринов.

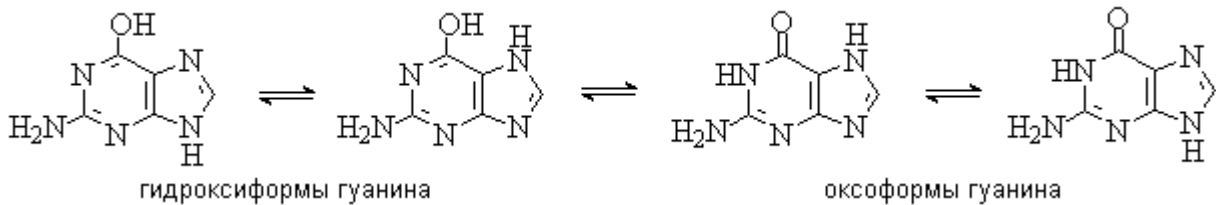
Биологически активные производные пурина.

Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пурина.

Аденин и гуанин - нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, в том числе нуклеотидных коферментов, нуклеиновых кислот.

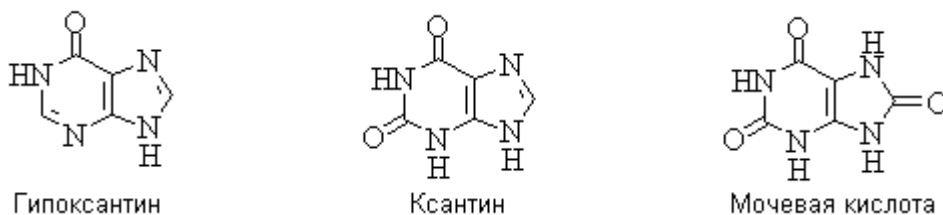


Для аденина известны две таутомерные формы, являющиеся результатом миграции протона между атомами азота имидазольного цикла. У гуанина, кроме того, существуют таутомерные гидрокси- и оксоформы.



Стабильными таутомерными формами гуанина являются оксо-формы.

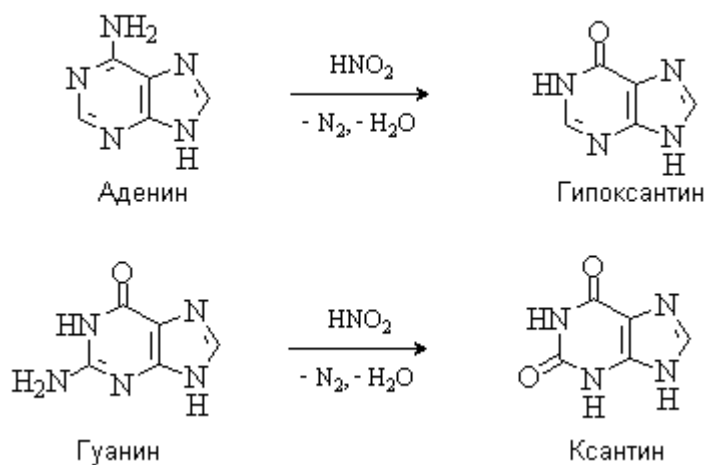
Гидроксипурины – *гипоксантин, ксантин, мочевая кислота* – продукты метаболизма пуриновых оснований.



Для них, как и для гуанина, характерны таутомерные превращения между гидрокси- и оксо-формами. Наиболее стабильными являются оксо-формы.

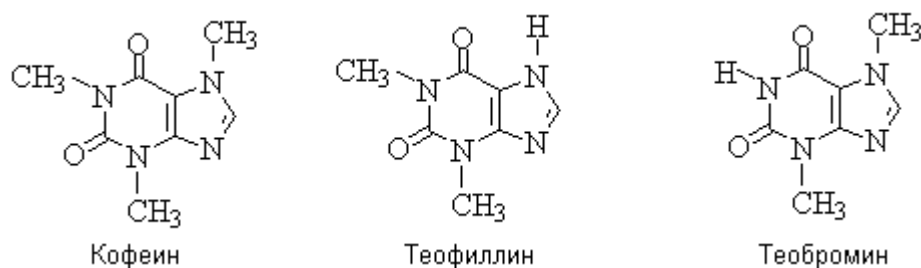
Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой. Соли мочевой кислоты – *ураты* – откладываются в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

In vitro аденин и гуанин могут быть превращены соответственно в гипоксантин и ксантин дезаминированием под действием азотистой кислоты.



Такие превращения пуриновых оснований в составе нуклеиновых кислот приводят к мутациям.

Пуриновые алкалоиды – кофеин, теofilлин, теобромин – метилированные по азоту производные ксантина; содержатся в чае, кофе, какао-бобах.



Кофеин – эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца. Теофиллин и теобромин менее эффективны, однако обладают сильными мочегонными свойствами.

Уважаемый посетитель, Вы зашли на сайт как незарегистрированный пользователь. Мы рекомендуем Вам [зарегистрироваться](#) либо войти на сайт под своим именем.

ВНИМАНИЕ! Если вы не можете скачать файл пишите об этом в комментариях, предварительно [почитав это](#)

Другие новости по теме:

- [Лекция № 13. Амины](#)
- [Лекция № 14. Гидроксиды и оксокислоты](#)
- [Лекция №4 Органические кислоты и основания](#)
- [Лекция № 12. Карбоновые кислоты](#)

- [Лекция № 8. Арены](#)