

Биологически активные гетероциклические соединения

План

1. Классификация.
2. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом.
3. Шестичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом.
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:

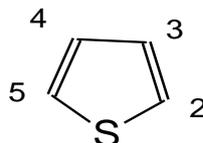
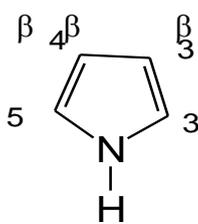
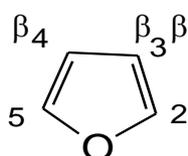
- по природе и числу гетероатомов;
- по размеру цикла;
- по степени ненасыщенности.

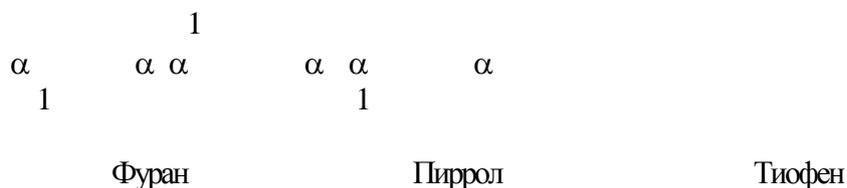
Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, а также кислород и серу.

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. 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.

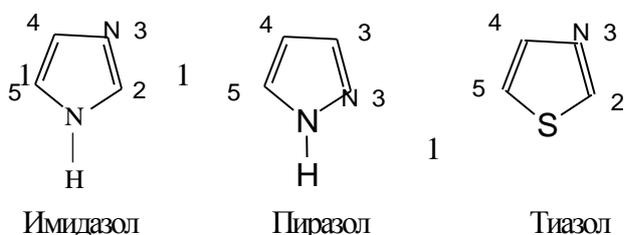
Наиболее распространенными являются пяти- и шестичленные гетероциклы с одним или двумя гетероатомами, отличающиеся сравнительно большой прочностью.

К представителям пятичленных ароматических гетероциклов относятся следующие важнейшие соединения:





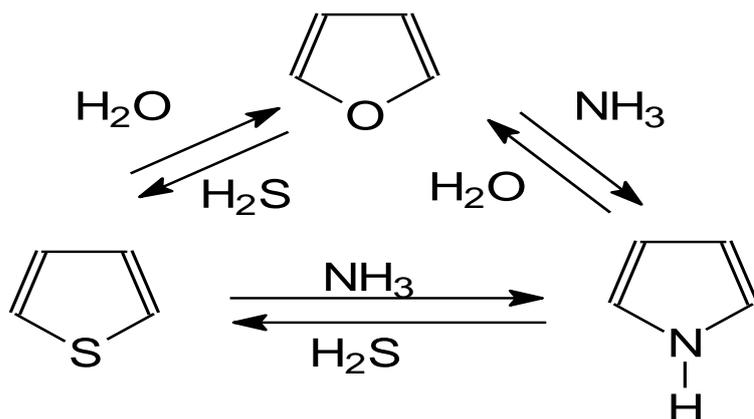
Примерами пятичленных ароматических гетероциклов с двумя гетероатомами могут служить:



Важнейшими представителями шестичленных ароматических гетероциклов с одним и двумя гетероатомами являются:



Так, например, пятичленные ароматические гетероциклы – пиррол, фуран и тиофен – генетически связаны между собой и взаимопревращаются при нагревании (400°C) в присутствии катализатора (Al_2O_3). Эти превращения известны как цикл Юрьева:

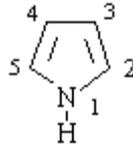


Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе. Далее будут рассмотрены азотсодержащие ароматические гетероциклы.

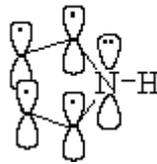
2. Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомом

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.



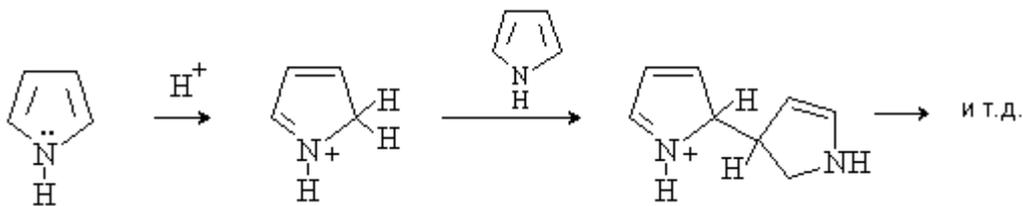
Атом азота с неподеленной парой электронов действует как донор, повышая электронную плотность на атомах углерода цикла. Поэтому **пиррол** относят к **π -избыточным гетероциклам**.

Химические свойства

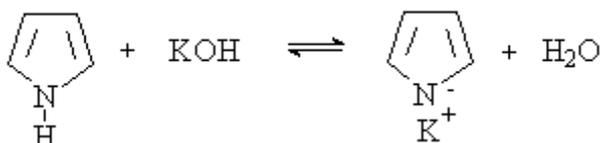
Химические свойства пиррола определяются наличием ароматической системы и полярной связи N-H.

Кисотно-основные свойства

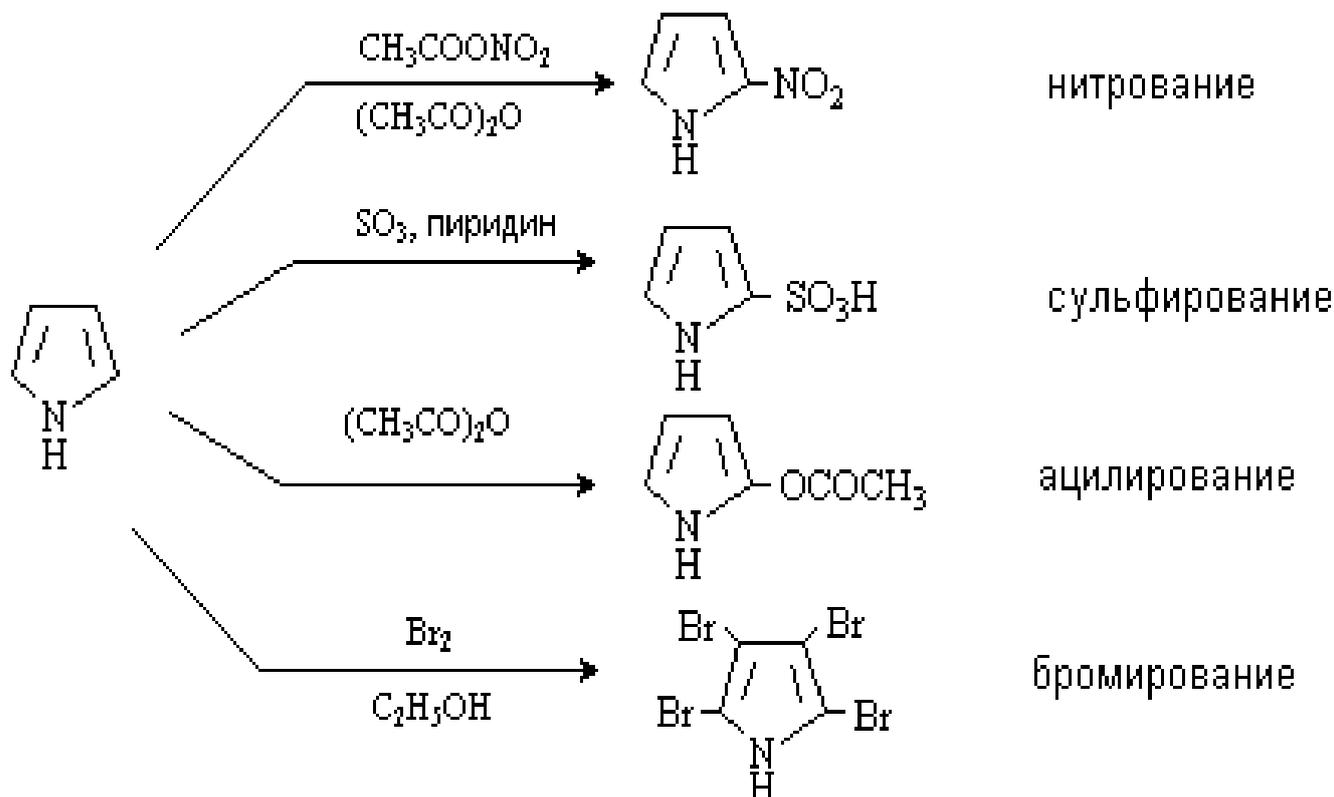
Неподеленная пара электронов азота является частью ароматического секстета электронов, поэтому пиррол практически лишен основных свойств. Сила пиррола как основания не может быть точно определена, так как он является ацидофобным соединением и полимеризуется под действием кислот.



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



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.

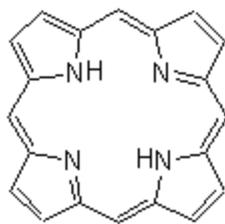


Биологически активные производные пиррола.

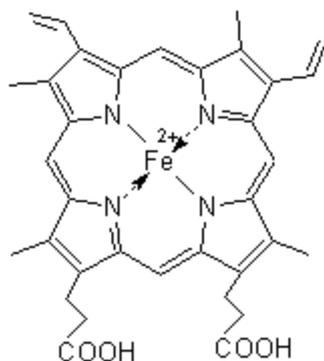
Тетрапиррольные соединения содержат ароматический макроцикл *порфин*, включающий четыре пиррольных кольца.

Замещенные порфины называют *порфиринами*. В виде комплексов с металлами порфирины и частично гидрированные порфирины входят в состав важных природных соединений – *гема*

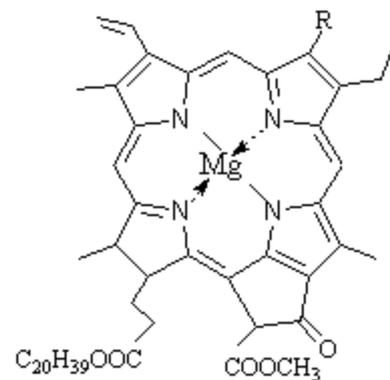
(простетической группы гемоглобина – содержащегося в эритроцитах основного белка дыхательного цикла, переносчика кислорода от органов дыхания к тканям), зеленого пигмента растений *хлорофилла*, *витамина B₁₂*.



Порфин



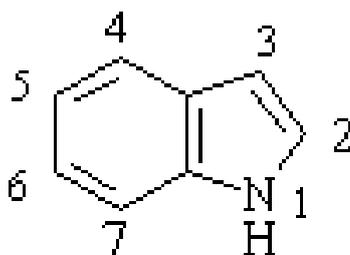
Гем



Хлорофиллы а (R=CH₃) и б (R=CHO)

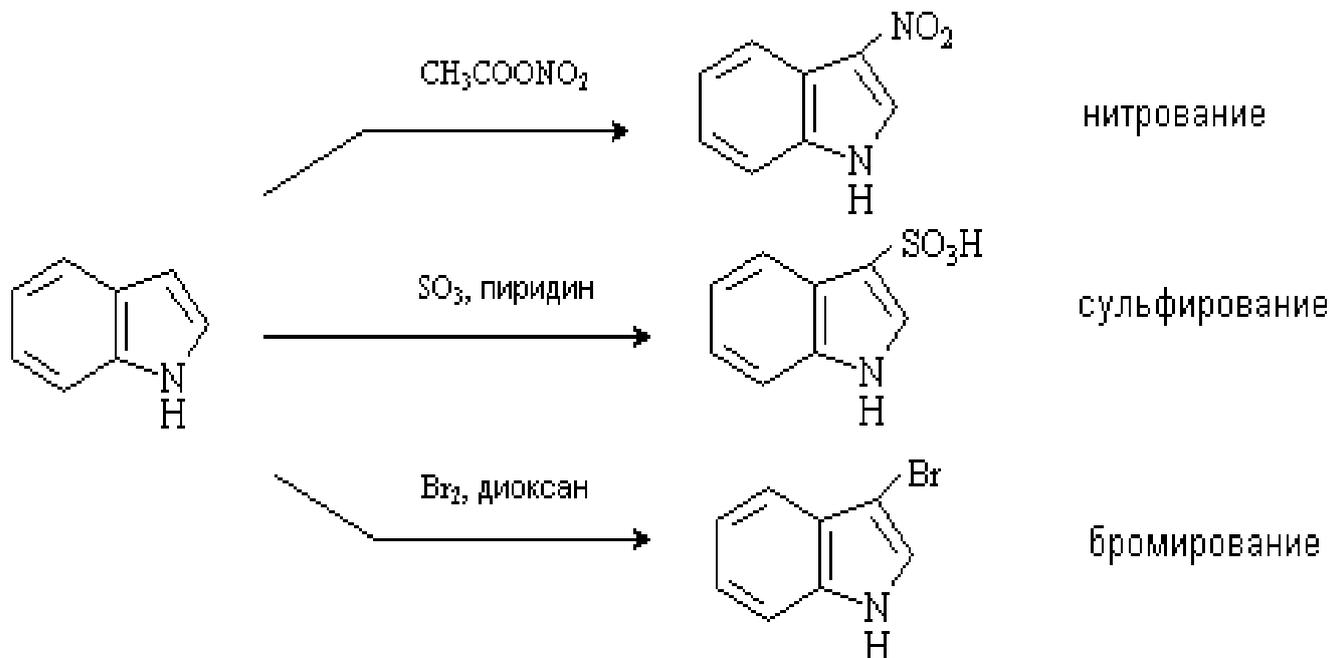
Индол

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



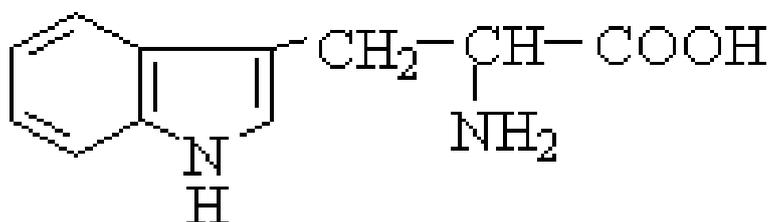
Химические свойства

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.

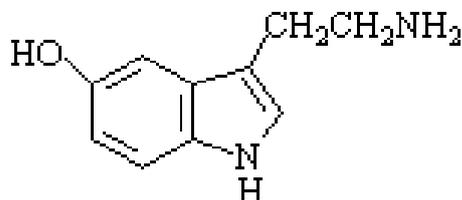


Биологически активные производные индола.

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.

