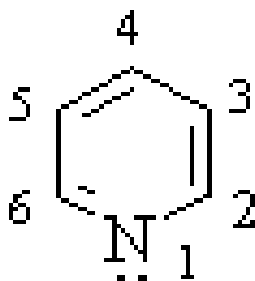


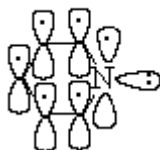
3. Шестиленные азотсодержащие гетероциклы с одним гетероатомами.

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 р-электрон. Неподделенная пара электронов азота в силу своей пространственной ориентации в сопряжении не участвует



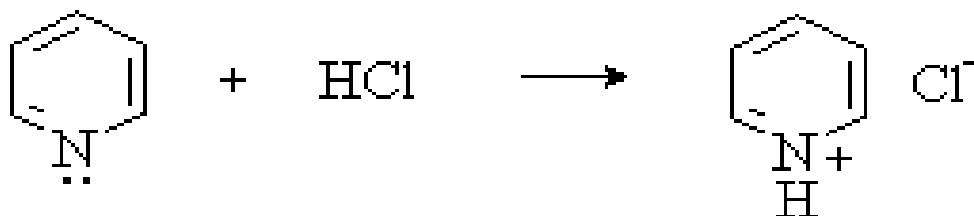
Атом азота действует как акцептор, понижая электронную плотность на атомах углерода цикла. **Поэтому пиридин относят к π -дефицитным гетероциклам.**

Химические свойства

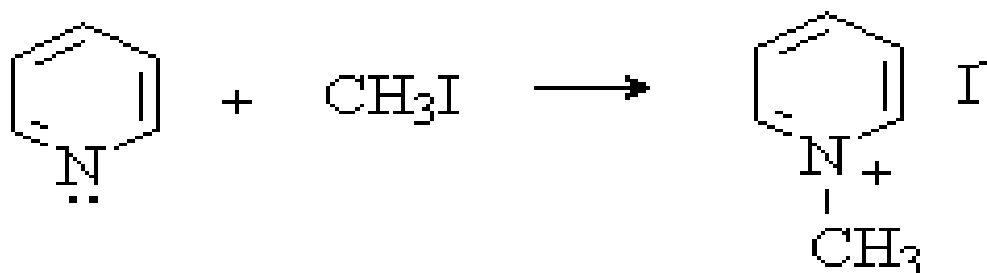
Химические свойства пиридина определяются наличием ароматической системы и основного атома азота.

Основные и нуклеофильные свойства.

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



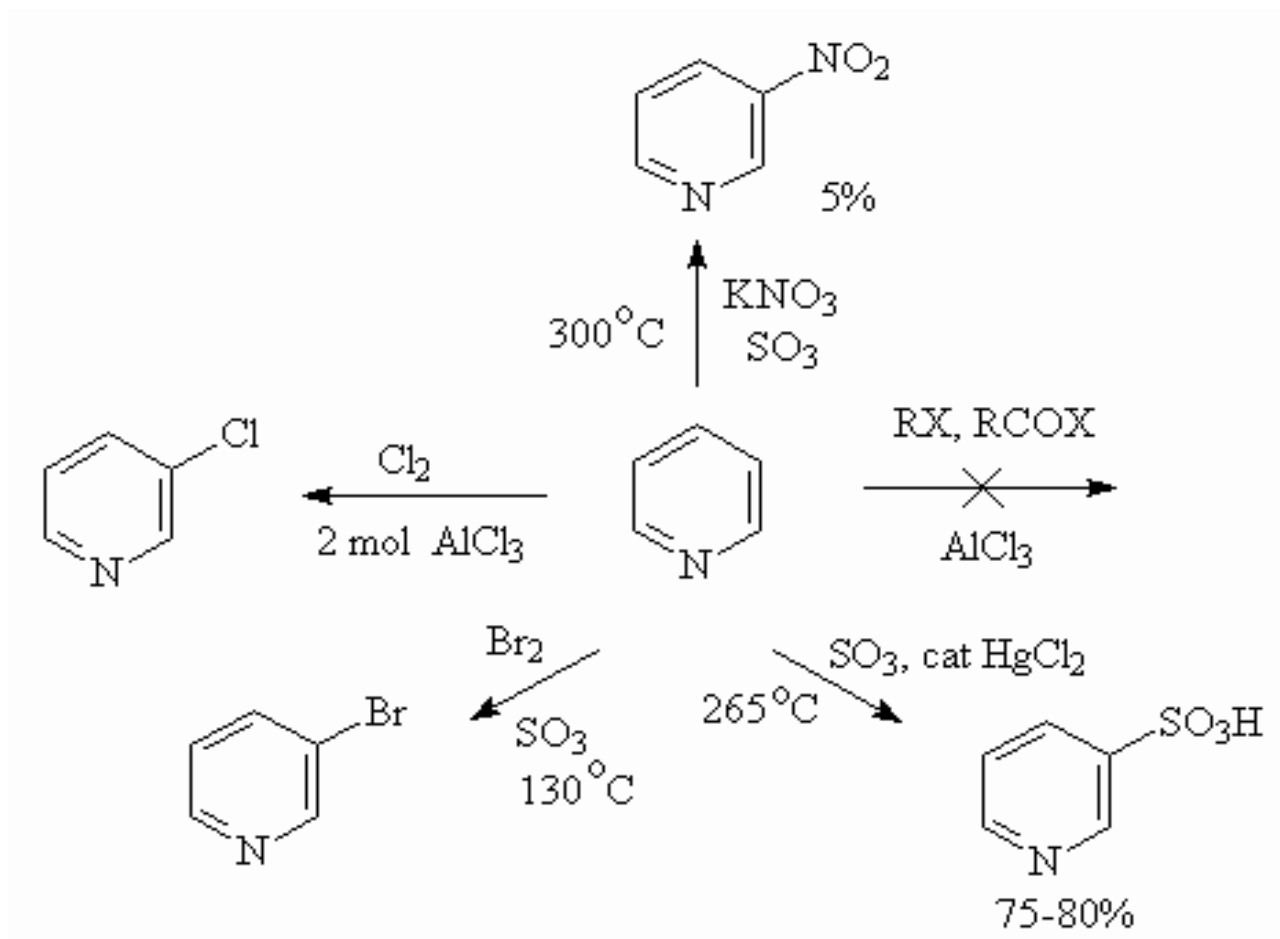
Атом азота пиридина проявляет также нуклеофильные свойства и алкилируется алкилгалогенидами с образованием солей алкилпиридиния.



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⁺

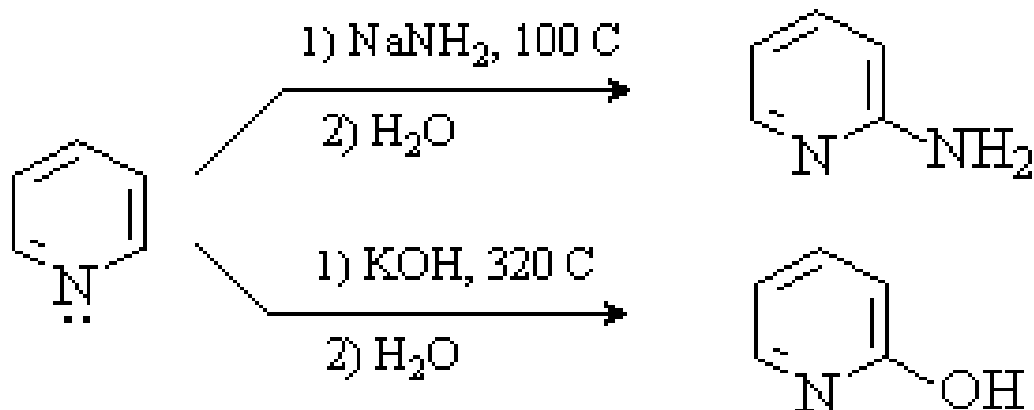
Реакции электрофильного замещения

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.



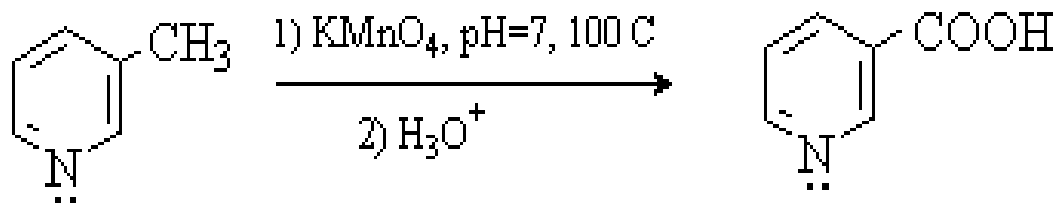
Реакции нуклеофильного замещения

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 Чичибабина) и со щелочами.



Окисление и восстановление

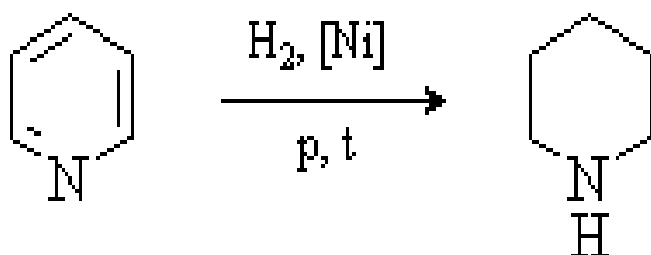
Цикл пиридина устойчив к действию окислителей. Алкилпиридины окисляются с образованием пиридинкарбоновых кислот.



3-метилпиридин
(β-пиколин)

3-пиридинкарбоновая
(никотиновая) кислота

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

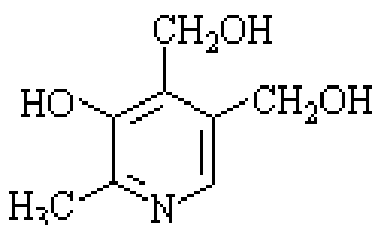


Соли алкилпиридиния легко восстанавливаются комплексными гидридами металлов

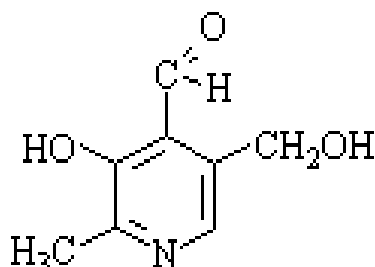
Биологически активные производные пиридина.

Никотиновая кислота 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.

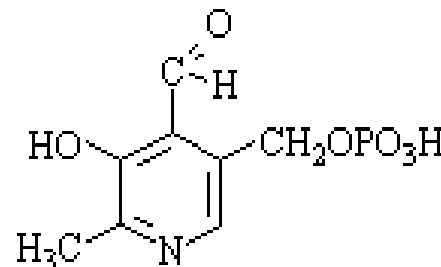
Пиридоксин и **пиридоксаль** – различные формы витамина В₆, предшественники кофермента **пиридоксальфосфата**, участвующего в процессах синтеза аминокислот из кетокислот путем трансаминирования



пиридоксин



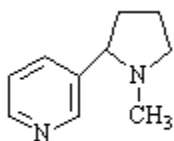
пиридоксаль



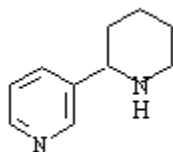
пиридоксальфосфат

Никотинамиадениндинуклеотид – кофермент, участвующий в процессах окисления и восстановления, связанных с переносом гидрид-аниона

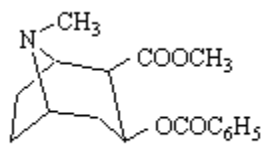
Пиридиновые алкалоиды. Ядро пиридина и пиперидина входит в состав многих алкалоидов – никотина и анабазина (алкалоиды, содержащиеся в листьях табака; чрезвычайно токсичны, используются как инсектициды), атропина (содержится в растениях семейства пасленовых; высокотоксичен; применяется в медицине как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



НИКОТИН



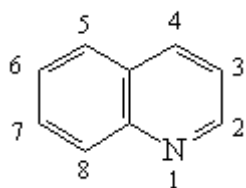
АНАБАЗИН



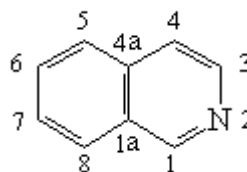
КОКАИН

Хинолин и изохинолин

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



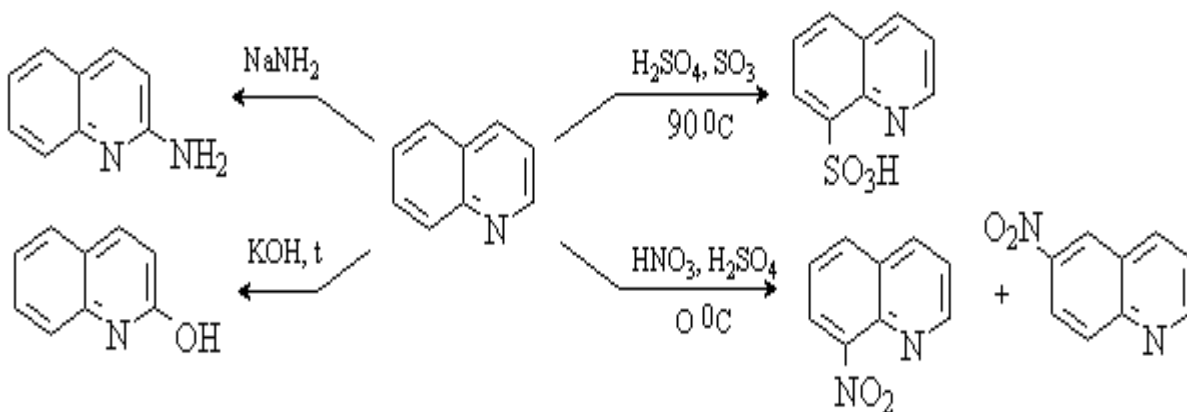
ХИНОЛИН



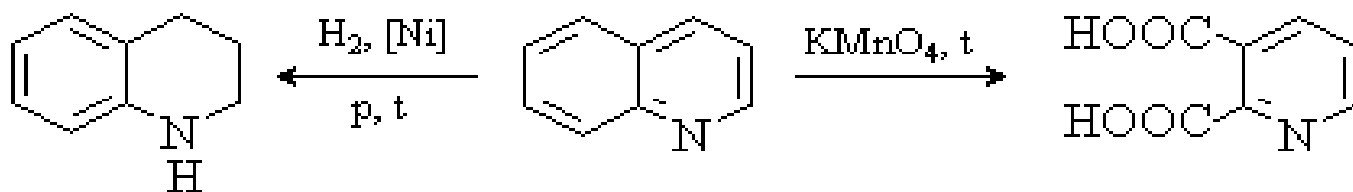
ИЗОХИНОЛИН

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.

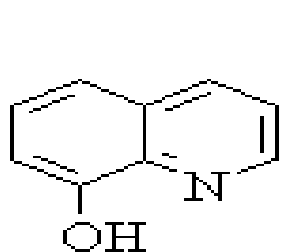


При каталитическом гидрировании хинолина в первую очередь затрагивается пиридиновый цикл. При окислении разрушается бензольный цикл и образуется 2,3- пиридиндикарбоновая кислота.

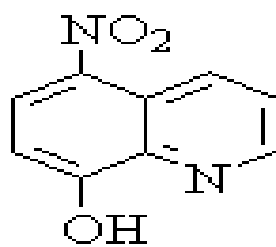


Биологически активные производные хинолина и изохинолина.

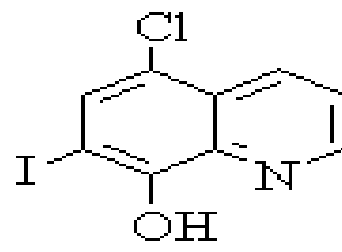
8-Гидроксихинолин и его производные – 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК) и 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин (энтеросептол) – обладают сильным бактерицидным действием и используются как противовоспалительные и антисептические средства.



8-гидроксихинолин

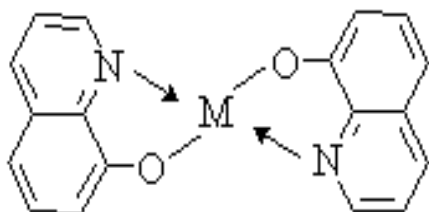


5-НОК



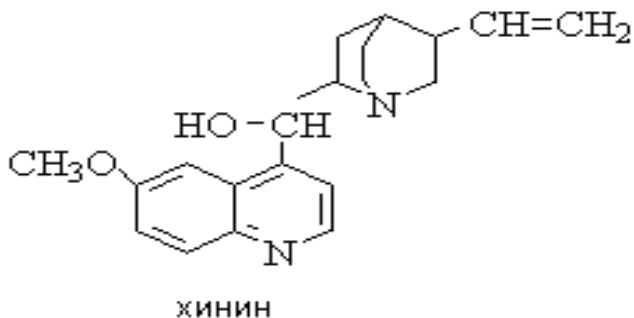
энтеросептол

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.

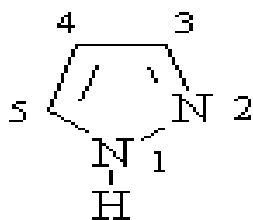
Алкалоиды опия: *морфин* - сильнейшее болеутоляющее средство, наркотик; *папаверин* - спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.



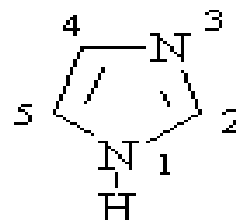
4. Пяти- и шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота.

Имидазол. Пиразол.

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



Пиразол

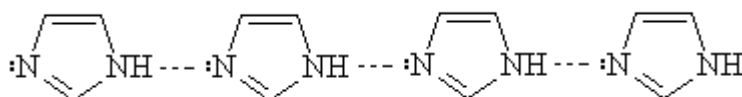


Имидазол

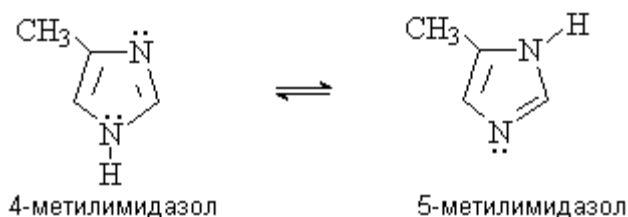
Ароматические системы имидазола и пиразола включают по 6 π -электронов. При этом один из атомов азота цикла подает в ароматическую систему один p -электрон (*пиридиниевый* атом азота), другой атом азота – неподеленную пару электронов (*пиррольный* атом азота).

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.

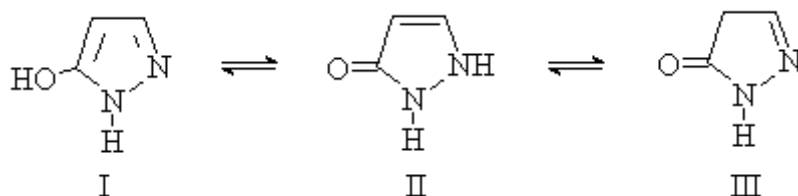


Следствием такой ассоциации являются высокие температуры кипения и быстрый водородный межмолекулярный обмен между пиррольным и пиридиновым атомами азота, который в случае замещенных гетероциклов приводит к существованию таутомеров.



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

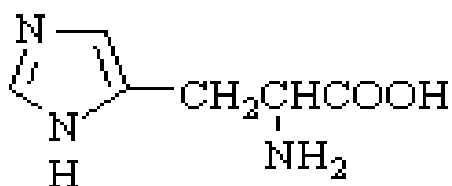
Особый вид таутомерии характерен для 5-гидроксипиразолов (пиразолонов-5). В растворе они существуют в виде равновесной смеси гидроки-(I) и оксо-(II,III) таутомерных форм.



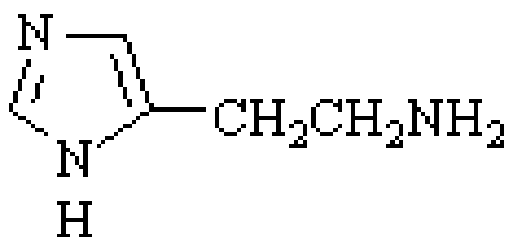
В кристаллическом состоянии наиболее устойчива форма II.

Биологически активные производные имидазола и пиразола.

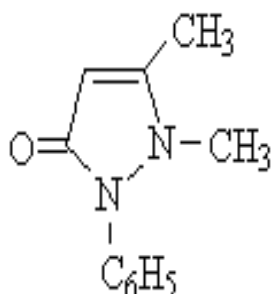
ГИСТИДИН - α -аминокислота, входящая в состав многих белков, в том числе гемоглобина; в составе ферментов осуществляет кислотный и основной катализ за счет амфотерных свойств имидазольного цикла.



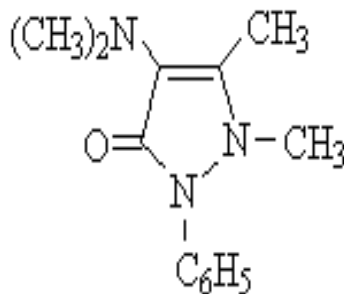
Гистамин – биогенный амин, продукт декарбоксилирования гистидина; обеспечивает аллергические реакции организма.



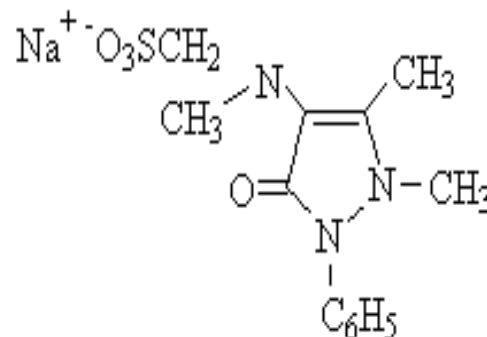
Производные пиразолона-5 - *антипирин*, *амидопирин*, *анальгин* – ненаркотические анальгетики, жаропонижающие и противовоспалительные средства.



Антипирин



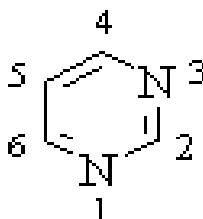
Амидопирин



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.

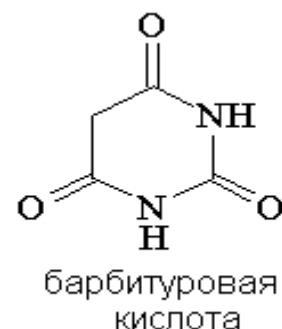
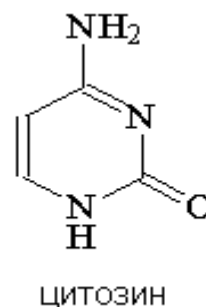
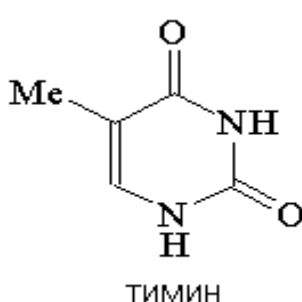
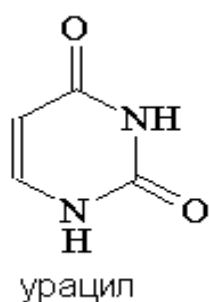
Пиримидин является более слабым основанием, чем пиридин, за счет

электроноакцепторного влияния второго атома азота ($pK_{BH^+} = 1,3$).

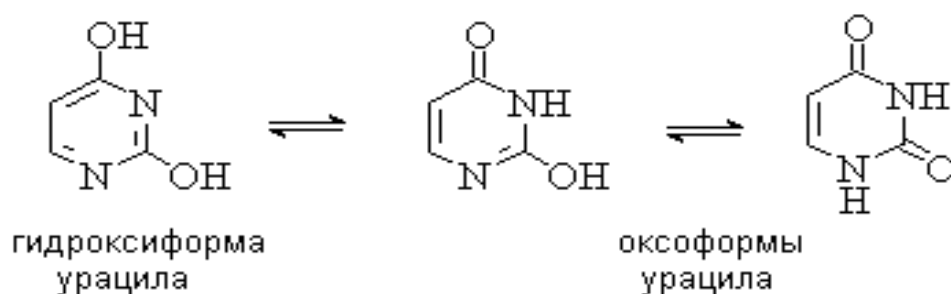
Снижение, по сравнению с пиридином, электронной плотности на атомах углерода кольца приводит к инертности пиримидина по отношению к электрофильным реагентам и окислителям. Реакции нуклеофильного замещения и восстановления в ядре пиримидина, напротив, протекают легче, чем в пиридине.

Биологически активные производные пиримидина.

Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пириимидина.

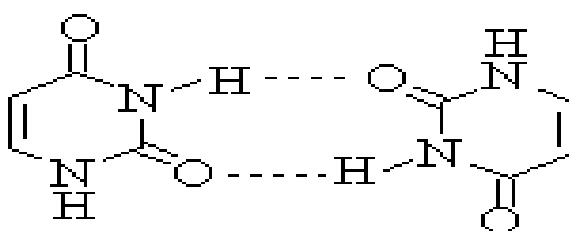


Урацил, тимин и цитозин – нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Существуют в таутомерных оксо- и гидроксиформах, переходы между которыми осуществляются за счет миграции протона между кислородом и азотом кольца.



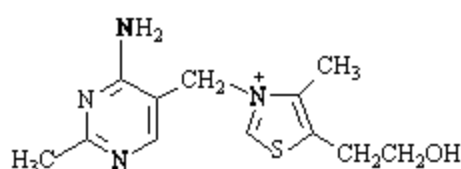
Наиболее стабильными являются оксо-форма для цитозина и диоксо-формы для урацила и тимина.

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.

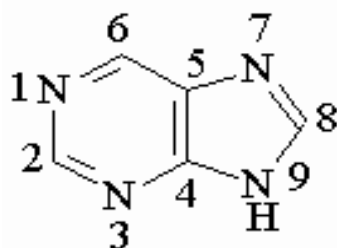


Тиамин (витамин B₁) содержит два гетероцикла – пиримидин и тиазол.

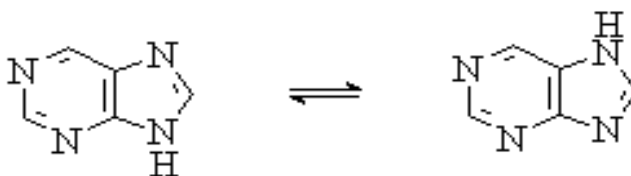
Тиамин является предшественником кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетокислот и синтезе кофермента А.

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.

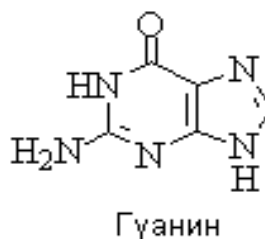
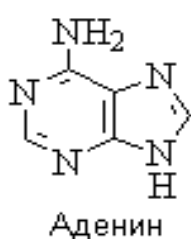


Пурин является амфотерным соединением и образует соли с сильными кислотами (по атому азота имидазольного цикла) и щелочными металлами (по NH-группе). При действии алкилирующих реагентов (метилюдид, диметилсульфат) дает 9-N-алкилпроизводные. Реакции замещения у атомов углерода ароматического кольца характерны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

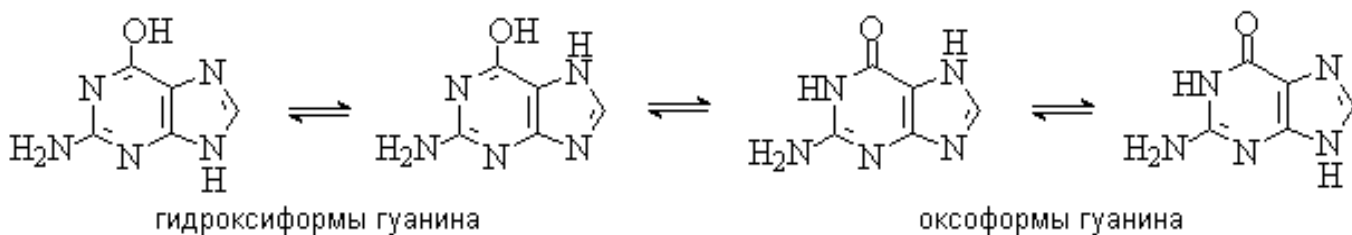
Биологически активные производные пурина.

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.

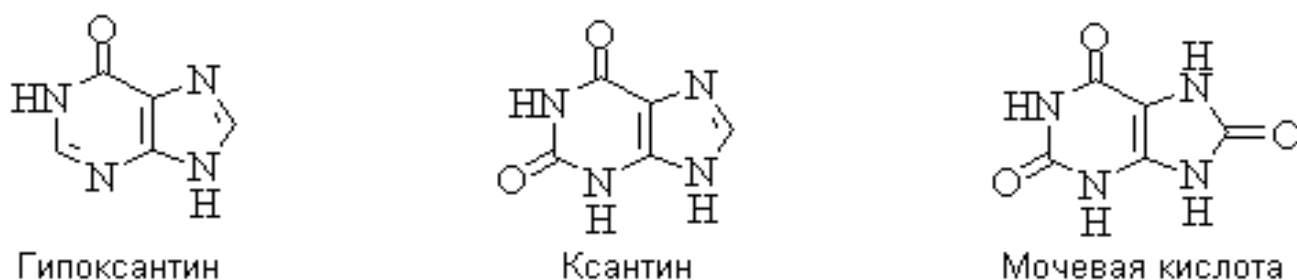


Для аденина известны две таутомерные формы, являющиеся результатом миграции протона между атомами азота имидазольного цикла. У гуанина, кроме того, существуют таутомерные гидрокси- и оксоформы.



Стабильными таутомерными формами гуанина являются оксо-формы.

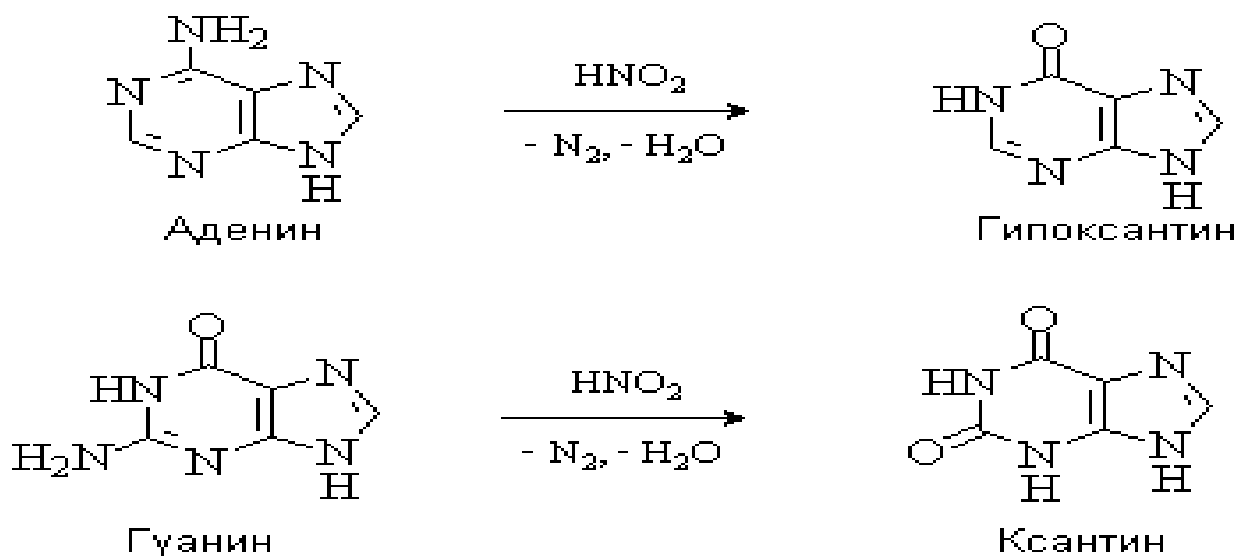
Гидроксипурины – *гипоксантин, ксантин, мочевая кислота* – продукты метаболизма пуриновых оснований.



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

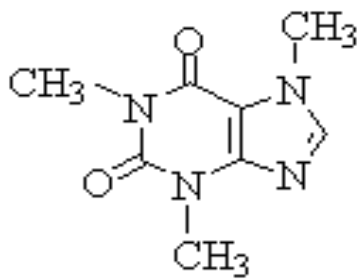
Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой. Соли мочевой кислоты – *ураты* – откладываются в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

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

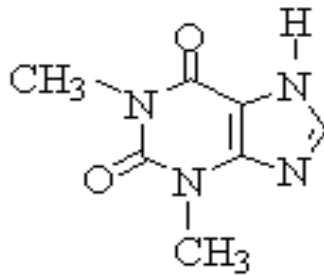


Такие превращения пуриновых оснований в составе нуклеиновых кислот приводят к мутациям.

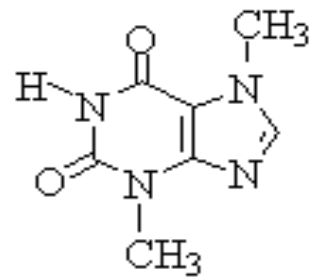
Пуриновые алкалоиды – кофеин, теofilлин, теобромин – метилированные по азоту производные ксантина; содержатся в чае, кофе, какао-бобах.



Кофеин



Теofilлин



Теобромин

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