

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОЛЕКУЛ. ЛЕКЦИЯ 9.

Гетероциклические соединения

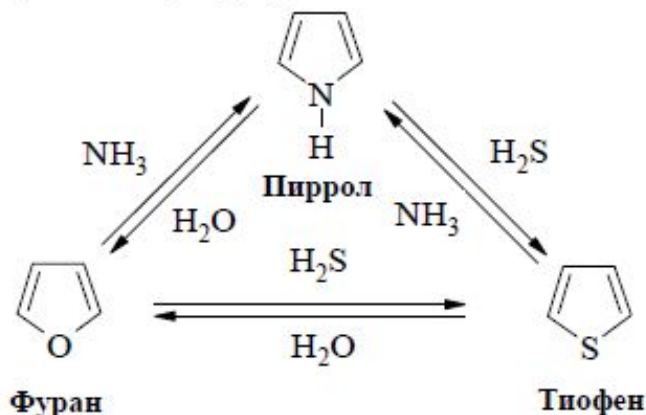
Гетероциклическими – называют циклические органические соединения, в состав цикла которых, кроме атомов углерода, входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов) – O, N, S.

Граф логической структуры



Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

В эту группу входят пятичленные ароматические гетероциклы: **пиррол, фуран и тиофен**. Все три гетероцикла связаны друг с другом взаимными переходами ($t^\circ = 400^\circ$, Al_2O_3)



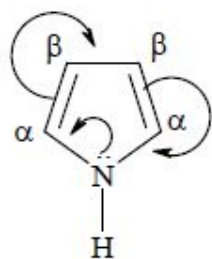
Пиррол, фуран и тиофен относятся к так называемым « **π -избыточным**», гетероциклам, т.е. к соединениям с повышенной электронной плотностью внутри кольца, так как шестизлектронное π -облако делокализовано в них на 5 атомах цикла. Эти гетероциклы обладают **ароматичностью** (правило Хюккеля):

- циклическая система является **плоской**;
- имеет **непрерывную** цепь сопряжения;
- содержит **$(4n + 2)$** π -обобщенных электронов, где n – любое натуральное число: 1, 2, 3, которое определяется размером или числом циклов.

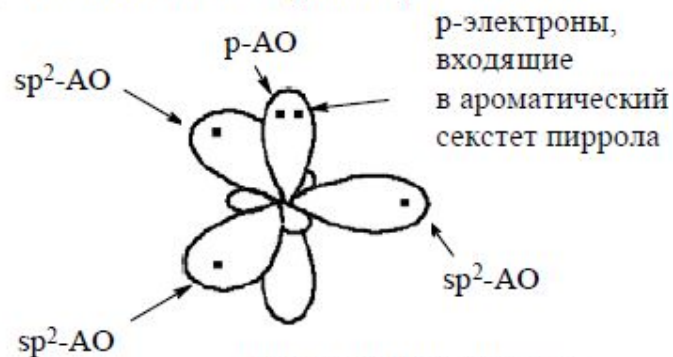
Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

Так в **пирроле** от атома азота в ароматический секстет включается находящаяся на негибридизованной p-орбитали неподеленная пара электронов. Три электрона на sp^2 -гибридных орбиталях участвуют в образовании трех σ -связей. Атом азота в таком электронном состоянии получил название **пиррольного**.

Наиболее реакционноспособным в пятичленных гетероциклах является α -положение. Если оно занято, то заместитель вступает в β -положение.



Пиррол



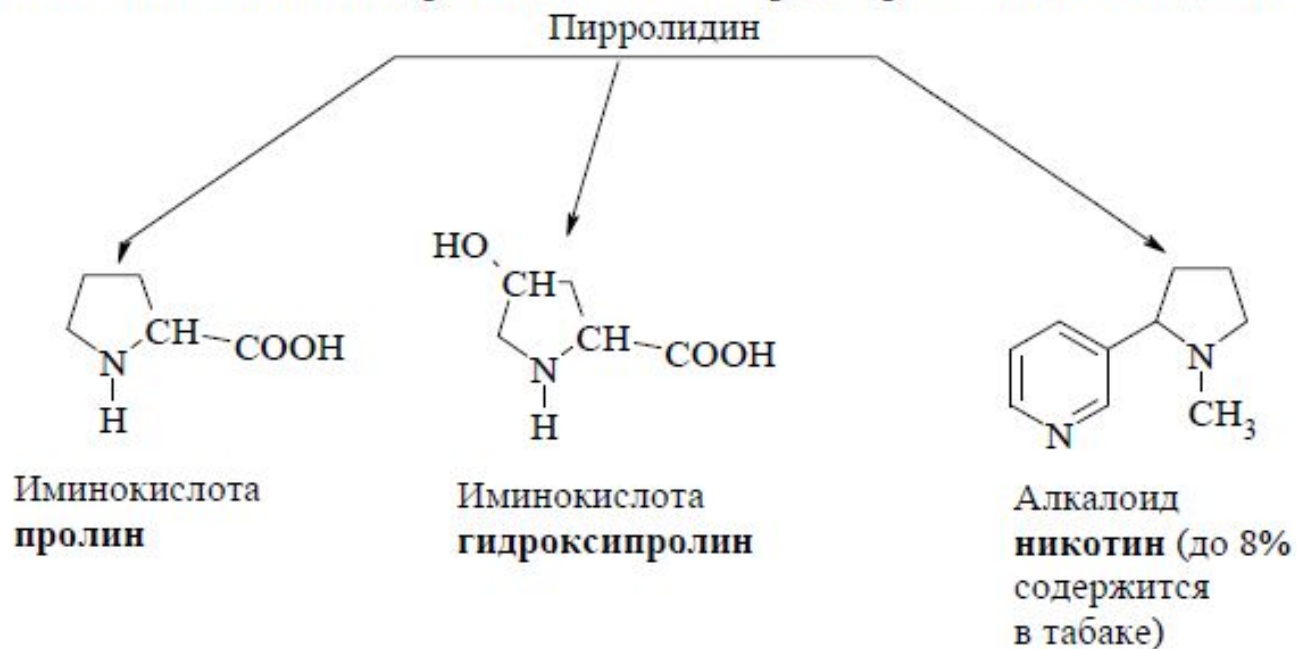
Пиррольный атом азота -
- л-электроноизбыточная
система

Пиррол способен к **восстановлению** в присутствии H_2 , процесс идет ступенчато:



Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

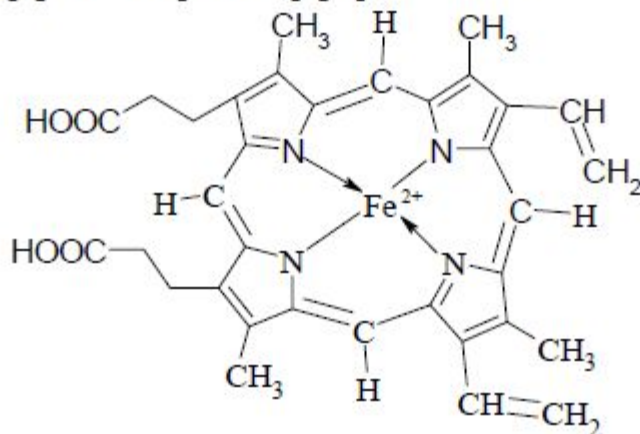
Пирролидин (циклический вторичный амин) обладает сильноосновными свойствами. Его ядро входит в состав ряда органических соединений.



Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

Тетрапиррольные соединения – важная группа азотсодержащих природных веществ, в состав которых входят четыре пиррольных кольца

Пиррол → Порфин → Протопорфирин → Гем



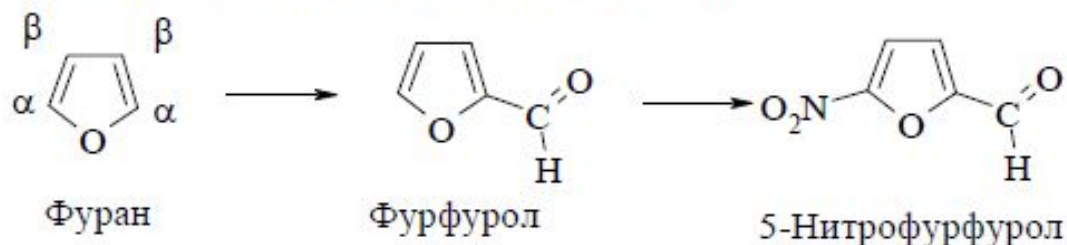
Гем

Гем – содержит атом двухвалентного железа, связанного с порфирином – это **протетическая** группа сложного белка гемоглобина (кислородпереносящего).

Комплекс порфирина с железом входит в состав ряда ферментных систем: **цитохромы, каталаза, пероксидаза**. Комплекс порфирина с магнием является основой молекулы **хлорофилла**. Пиррольные ядра, связанные с кобальтом, входят в состав **витамина В₁₂** (цианкобаламина), который необходим для нормального кроветворения.

Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

Фуран и его производные напоминают соединения пиррольного ряда, они легко вступают в реакции электрофильного замещения – нитруются, сульфатируются. Заместитель при этом вступает в α -положение. Фуран способен к реакциям восстановления, окисления.

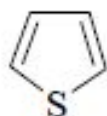


Нитропроизводные фуранового ряда являются лекарственными средствами – **фурацилин**, **фуразомедон**, которые эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерии, брюшном тифе). Фуран входит в состав наркотических веществ – **морфина**, **героина**, **кодеина** и др.

Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом



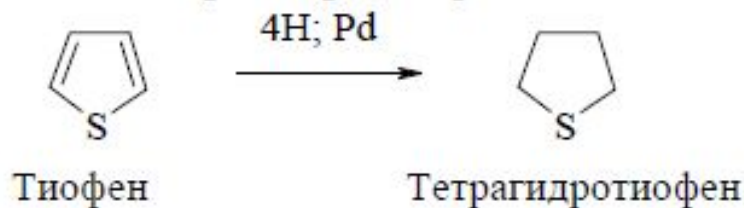
Морфин – обладает сильным обезболивающим действием. В его состав входит фенантреновая структура. Известно возникновение привыкания к морфину, что приводит к развитию наркомании.



Тиофен – из рассматриваемых пятичленных гетероциклических соединений с одним гетероатомом наиболее близок к бензолу по химическим и физиче-

ским свойствам (температура кипения тиофена 84°C, бензола 80°C). Тиофен содержится в каменноугольной смоле. Тиофен и его производные входят в состав **ихтиоловой мази**, обладающей противовоспалительным, антисептическим и местным обезболивающим действиями.

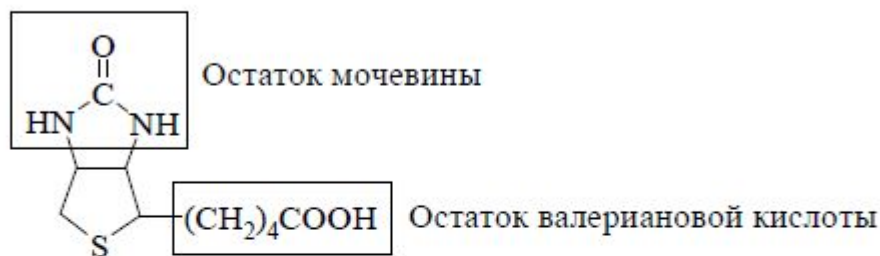
Восстановление тиофена в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию **тетрагидротиофена**.



Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

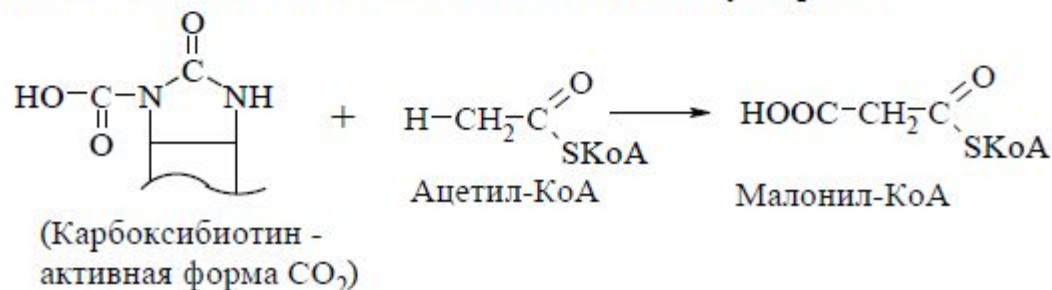
Производным тетрагидротиофена является **биотин** (витамин «Н»), отсутствие которого в пище нарушает обмен белков и жиров в организме и ведет к кожным заболеваниям.

Молекула биотина представляет собой бициклическую систему, в которой тетрагидротиофеновое кольцо, содержащее остаток валериановой кислоты, конденсировано с мочевиной.



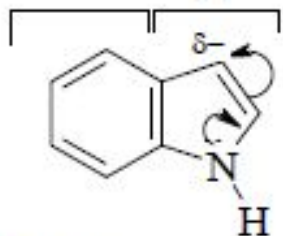
Биотин

Биотин принимает участие в реакциях переноса карбоксильных групп в организме, образует активную форму CO_2 . Примером служит **образование малонил-КоА** из ацетил-КоА и диоксида углерода:



Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

бензол пиррол



Индол
(бензпиррол)

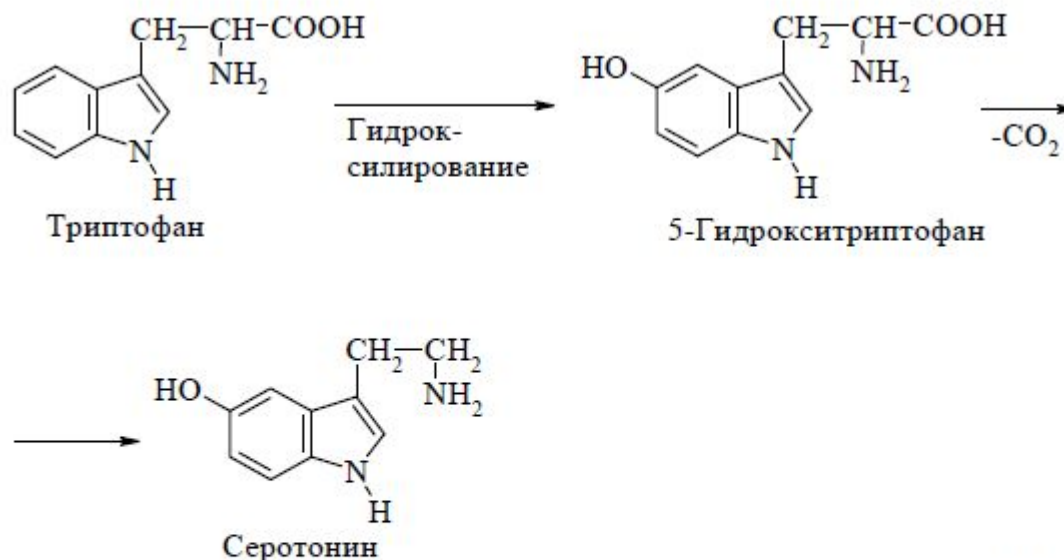
Индол (бензпиррол) представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, в состав которого входят бензольное и пиррольное ядра, имеющие общее сочленение.

Индол ароматичен. Подобно нафталину, его обобщенная π -система содержит 10 электронов ($4n + 2$, при $n=2$). По свойствам индол напоминает пиррол. Он практически не обладает основными свойствами, в некоторых реакциях ведет себя как слабая NH-кислота, быстро темнеет на воздухе из-за окисления. Активно вступает в реакции электрофильного замещения, причем наиболее реакционноспособным оказывается β -положение пиррольного ядра индола.

Многие производные индола встречаются в природе и обладают разнообразной биологической активностью.

Пятичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

Триптофан (α -амино- β -индолилпропионовая кислота) аминокислота, входящая в состав белков. В процессе метаболизма триптофан способен к гидроксильрованию, декарбоксилированию, давая 5-гидрокситриптамин (**серотонин**).

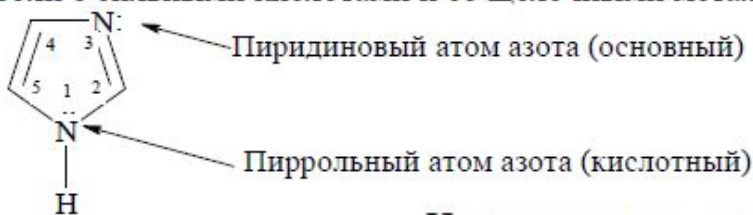


Серотонин является одним из медиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена в организме ведет к развитию психозов. Серотонин входит в состав некоторых биологически активных веществ, резко нарушающих психическую деятельность. Так псилоцибин, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), вызывающие зрительные галлюцинации, содержат в своем составе серотонин.

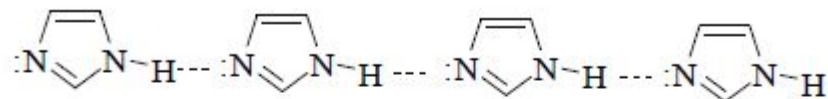
Пятичленные гетероциклы с 2 гетероатомами и их производные

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами более стабильны, и для них характерна меньшая активность в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом. Они проявляют склонность к таутомерным превращениям и к образованию межмолекулярных водородных связей.

Имидазол представляет собой пятичленный гетероцикл с двумя атомами азота, находящимися в первом и третьем положениях кольца. Один из этих атомов аналогичен атому азота в **пирроле** (см. стр. 105) и ответственен за слабокислотные свойства имидазола, другой похож на "**пиридиновый**" атом азота (см. стр. 112) и обуславливает слабоосновные свойства имидазола. Таким образом, имидазол является амфотерным соединением, он образует соли с сильными кислотами и со щелочными металлами.



Наличие в молекуле имидазола NH-кислотной группировки и основного атома азота служат причиной образования **межмолекулярных ассоциатов** за счет водородных связей.



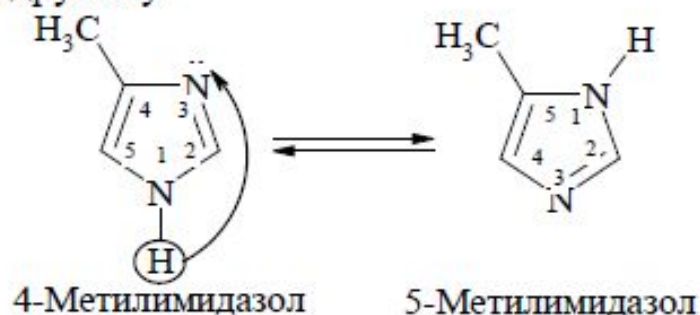
Ассоциат имидазола

Следствием такой ассоциации является быстрый межмолекулярный водородный обмен, который приводит к прототропной таутомерии у некоторых гетероциклов.

Пятичленные гетероциклы с 2 гетероатомами и их производные

Таутомерия – это равновесная динамическая изомерия. Сущность её заключается во взаимном превращении изомеров с переносом какой-либо подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности.

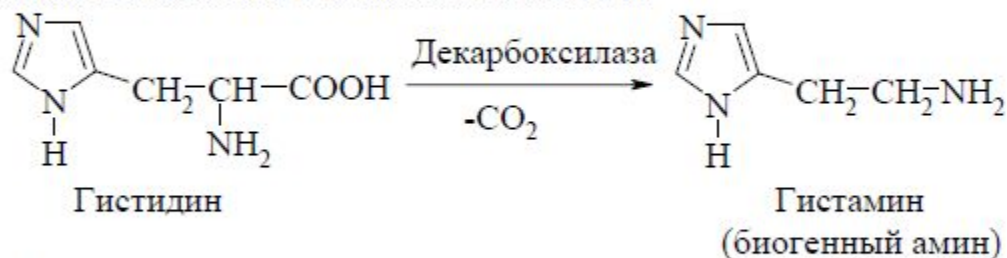
Прототропная таутомерия – это перенос протона внутри молекулы от одного атома к другому:



Переход водорода осуществляется настолько быстро (приблизительно 10 раз в секунду), что выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные имидазолы не представляется возможным ("быстрая" таутомерия). Многие производные имидазола встречаются в природе и имеют большое биологическое значение. Наиболее важны – аминокислота **гистидин** и продукт её декарбоксилирования **гистамин**.

Пятичленные гетероциклы с 2 гетероатомами и их производные

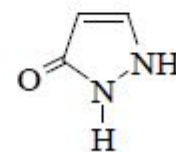
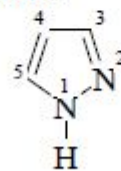
Гистидин (α -амино- β -имидазолилпропионовая кислота) входит в состав многих белков, в том числе в состав гемоглобина. В гемоглобине за счет "пиридинового" атома азота имидазольного фрагмента этой кислоты, белок глобин связывается с атомом железа гема.



Особенности строения имидазольного кольца объясняют важность участия гистидина в некоторых ферментативных реакциях (кислотный и основной катализ).

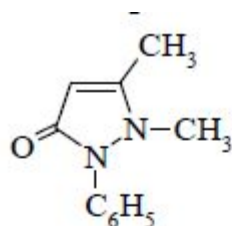
Пиразол – изомер имидазола. Атомы азота в цикле пиразола расположены рядом. В химическом поведении этих двух изомеров много общего. Подобно имидазолу пиразол амфотерен и склонен к образованию ассоциатов. Для монозамещенных производных пиразола характерна **прототропная таутомерия** (см. стр. 110).

Производные пиразола в природе не обнаружены, однако на его основе созданы важные лекарственные средства. Большинство из них – производные **пиразолона-5**

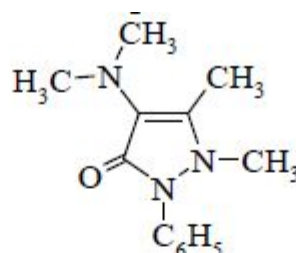


Пятичленные гетероциклы с 2 гетероатомами и их производные

Лекарственные средства пиразолонового ряда



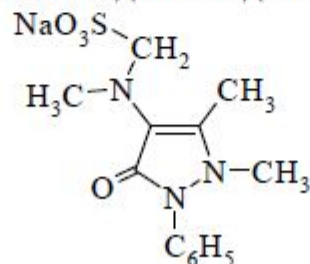
Антипирин
(2,3-диметил-1-фенил-
пиразолон-5)



Амидопирин
(2,3-диметил-1-фенил-
4-диметиламинопиразолон-5)

Антипирин и **амидопирин** широко применяются в медицине как жаропонижающие, болеутоляющие и успокаивающие средства. Синтезируются из ацетоуксусного эфира конденсацией его с фенилгидразином.

Анальгин – является сульфопроизводным амидопиринна. По активности и скорости действия превосходит амидопирин и антипирин.

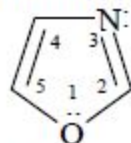


Анальгин

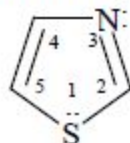
Пятичленные гетероциклы с 2 гетероатомами и их производные

Лекарственные средства пиразолонового ряда

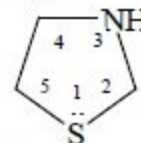
Оксазол и тиазол – представители пятичленных гетероциклических соединений с двумя различными гетероатомами. Их можно рассматривать как кислородный и серный аналоги имидазола, содержащие вместо NH-группы соответственно атом кислорода или серы.



Оксазол

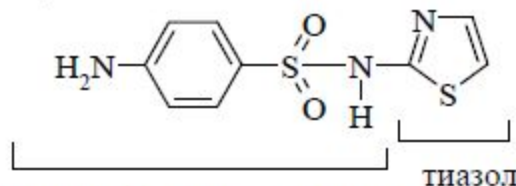


Тиазол



Тиазолидин

Оксазол и тиазол – слабые основания, с трудом вступающие в реакции электрофильного замещения. Тиазольный цикл входит в состав **витамина В₁** (тиамина), **кофермента кокарбоксылазы**, а также некоторых лекарственных веществ, например, **норсульфазола**. Цикл полностью гидрированного тиазола – **тиазолидин** – является структурным фрагментом антибиотиков пенициллинов.

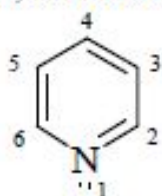


Фрагмент белого стрептоцида

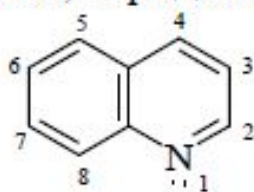
Норсульфазол

Шестичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

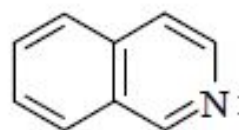
В эту группу входят ароматические гетероциклические соединения, содержащие шестичленное кольцо с одним гетероатомом азота: пиридин, хинолин, изохинолин, акридин



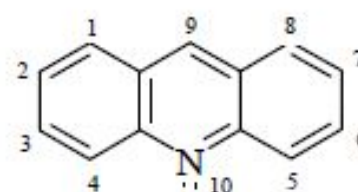
Пиридин



Хинолин



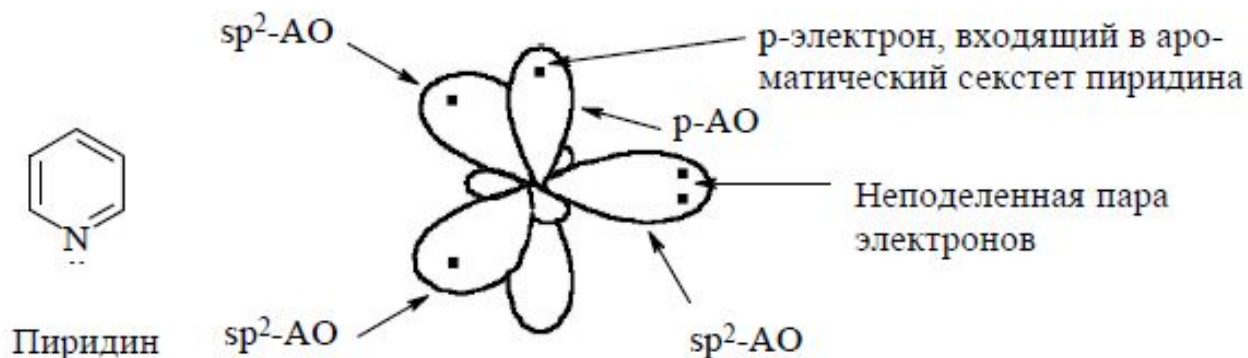
Изохинолин



Акридин

Пиридин C_5H_5N наиболее важный из природных шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом. Имеет характерный неприятный запах, ядовит, вдыхание его паров может привести к тяжелому поражению нервной системы. Пиридин представляет собой ароматическое гетероциклическое соединение, обладающее основными свойствами. Наличие гетероатома приводит к неравномерному распределению электронной плотности. Так, в пиридине атом азота находится в состоянии sp^2 -гибридизации (две из трех sp^2 -гибридных орбиталей образуют σ -связи). Он поставляет в ароматический секстет один p-электрон.

Шестичленные гетероциклы с 1 гетероатомом



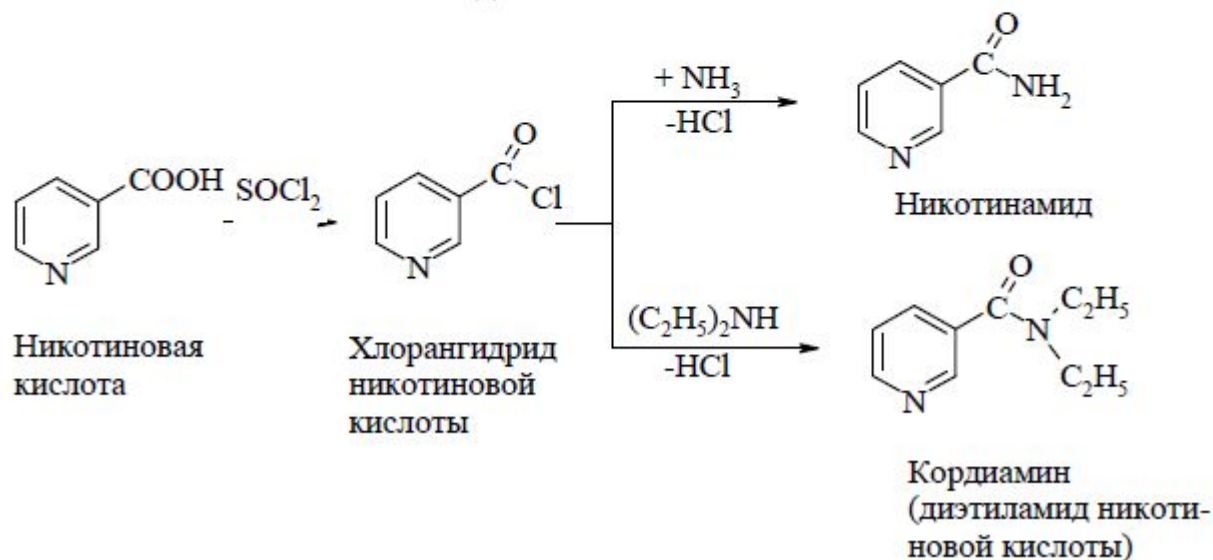
Пиридиновый атом азота - π-недостаточная (π-электронодефицитная) система

Свободная неподеленная пара электронов на sp²-гибридной орбитали определяет свойства пиридина как основания. В результате большей электроотрицательности по сравнению с атомом углерода, пиридиновый атом азота понижает электронную плотность на атомах углерода ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым атомом азота называют π-недостаточными (π-электронодефицитными) ароматическими системами. В результате этого пиридин труднее вступает в реакции электрофильного замещения, труднее окисляется, но легче гидрируется.

Шестичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

Никотиновая кислота и её амид, **никотинамид**, получили известность как две формы **витамина РР**, применяющегося в медицине для лечения пеллагры (антипеллагрический витамин).

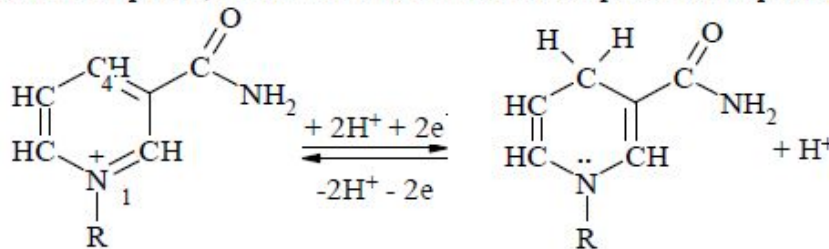
Никотинамид является составной частью ферментных систем дегидрогеназ, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме (**НАД-никотинамидадениндинуклеотид**), а диэтиламид никотиновой кислоты – **кордиамин** служит эффективным стимулятором центральной нервной системы. Они могут быть получены из никотиновой кислоты обычными методами:



Шестичленные гетероциклы с 1 гетероатомом

Схема участия системы НАД (никотинамидадениндинуклеотида)
в процессах окисления-восстановления в организме

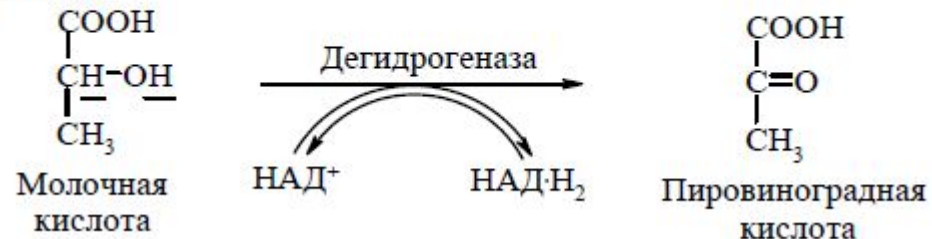
НАД⁺ является коферментом сложных ферментов дегидрогеназ, который способен быть акцептором водорода от окисляемого вещества и превращаться сам в восстановленную форму (НАД•Н₂ или НАД•Н + Н⁺), после чего может выступать в роли восстановителя, отдавая принятые водороды метаболиту, и превращаясь вновь в **окисленную форму (НАД⁺)**. Местом присоединения водорода в этом сложном веществе является **никотинамид**: к четвертому атому присоединяется протон и электрон, к первому – электрон, а второй протон остается в системе, создавая кислую реакцию среды; двойные связи в кольце при этом перемещаются:



НАД⁺

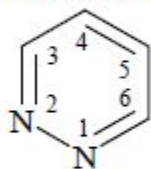
(окисленная форма)

Все НАД – зависимые дегидрогеназы осуществляют процессы окисления в организме путем дегидрирования (гидридный Н⁻ перенос), реакции обратимы:

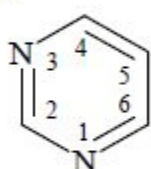


Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

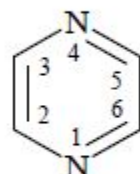
В эту группу входят три изомерных шестичленных гетероцикла – пиридазин, пиримидин, пиразин.



Пиридазин
(1,2-диазин)

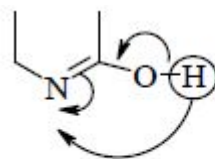


Пиримидин
(1,3-диазин)

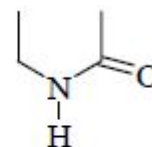


Пиразин
(1,4-диазин)

Введение второго атома азота в шестичленное кольцо ещё больше понижает активность гетероциклического ядра (по сравнению с пиридином) в реакциях электрофильного замещения. Основность диазинов при этом также уменьшается. Введение электронодонорных – OH- и NH₂- групп в молекулу заметно повышает их реакционную способность. Особенно важны гидрокси- и аминопроизводные пиримидина – **урацил, тимин и цитозин** – компоненты нуклеиновых кислот. Для них характерна **лактим-лактаминная таутомерия**, которая возникает за счет перехода водорода между азотом и кислородом.

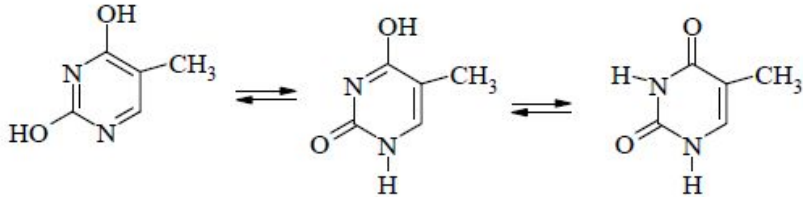


Лактимная форма

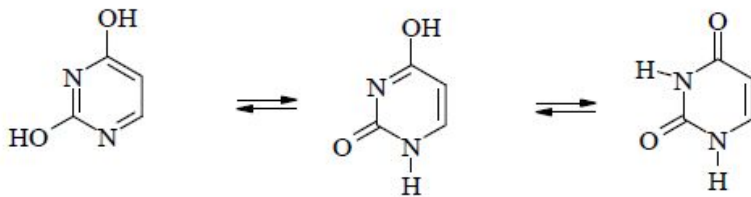


Лактаминная форма

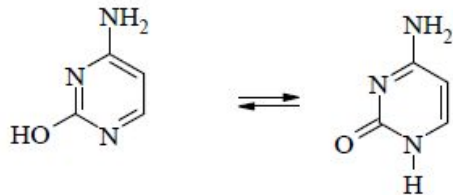
Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)



Тимин (5-метилурацил)



Урацил (2,4-дигидропиримидин)



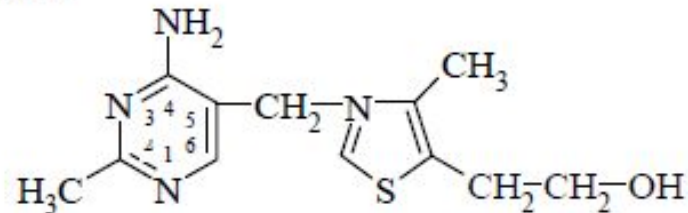
Цитозин (4-амино-2-гидропиримидин)



В большинстве случаев **лактаменная форма (оксоформа)** в равновесии преобладает. Для этих соединений характерно наличие прочных межмолекулярных водородных связей:

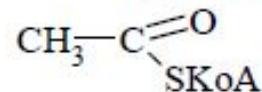
Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

Тиамин (витамин В₁) – один из важнейших витаминов – содержит два гетероциклических кольца – пиримидиновое и тiazольное, связанные метиленовой группой.



Тиамин (витамин В₁)

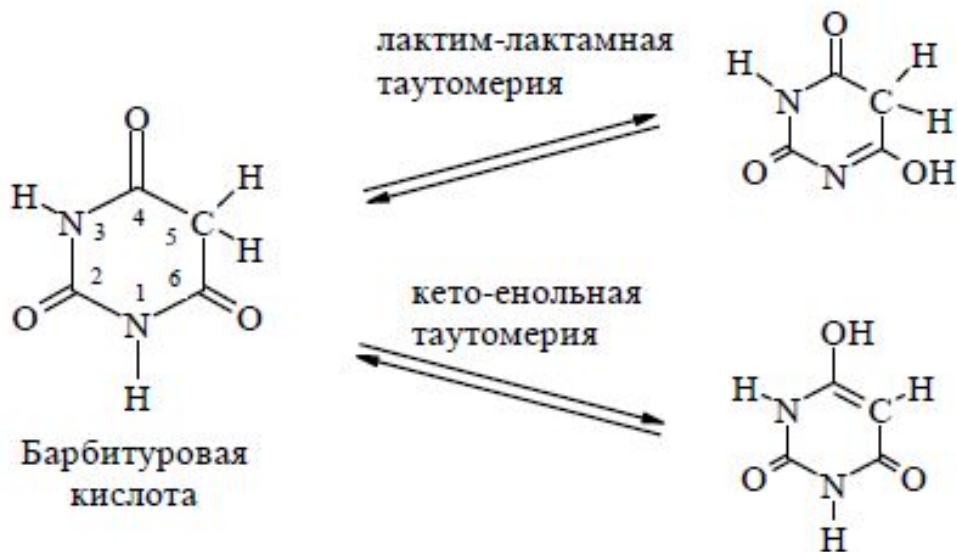
Недостаток витамина В₁ в пище приводит к тяжелому заболеванию, известному на востоке под названием "бери-бери". Это заболевание в прошлом веке особенно часто поражало японских рыбаков, чей рацион питания на судах состоял главным образом из очищенного риса. Потребность в витамине В₁ связана с тем, что он входит в структуру кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетоникислот и синтезе ацетилкоэнзима А



Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

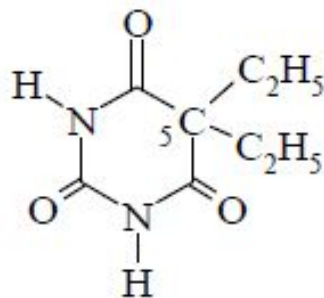
Барбитуровая кислота и ее производные

Содержат пиримидиновое кольцо и образуют два вида таутомерных форм:

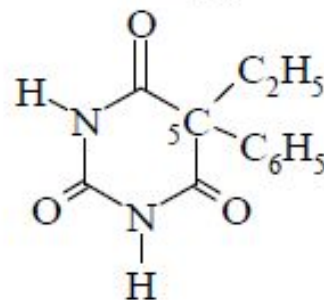


Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

Производные барбитуровой кислоты относятся к снотворным веществам наркотического действия. Основные химические модификации барбитуровой кислоты связаны с присоединением к C₅ различных структур.



Барбитал
(веронал, 5,5-диэтил-
барбитуровая кислота)



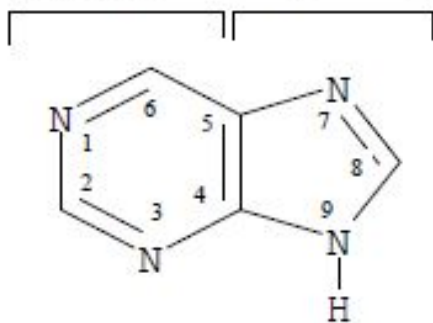
Фенобарбитал
(люминал, 5-этил-5-фенил-
барбитуровая кислота)

Непрерывное применение барбитуратов в течение длительного периода приводит к развитию привыкания и может быть причиной лекарственной зависимости (психической и физической). Отмена препарата при наличии лекарственной зависимости сопровождается тяжелыми психическими и соматическими нарушениями (синдром абстиненции). Возникают беспокойство, раздражительность, страх, рвота, нарушение зрения, судороги и др. В тяжелых случаях может наступить смерть.

Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

Пурин и его производные

Ядро пири-
мидина Ядро имидазола



Пурин

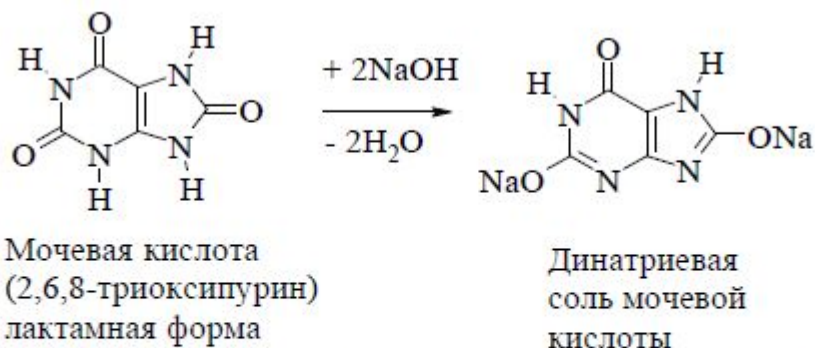
роксн- и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

Пурин – бициклическое гетероциклическое соединение, образованное конденсированными ядрами пиримидина и имидазола.

Пуриновая система ароматична (отвечает правилу Хюккеля). Пурин устойчив к действию окислителей, хорошо растворим в воде, образует соли как с сильными кислотами, так и со щелочными металлами. Наиболее важны гид-

Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

Мочевая кислота конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Мочевая кислота двухосновна, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах. Соли мочевой кислоты называют **уратами**. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например, при подагре, а также в виде почечных камней, вызывая сильные боли.



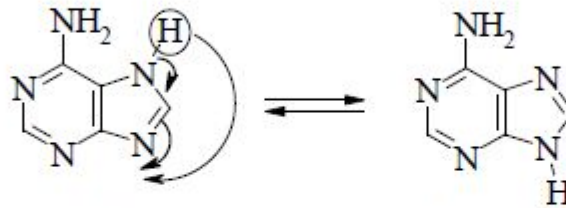
Качественная реакция на мочевую кислоту – мурексидная проба: при нагревании ее с азотной кислотой и последующем добавлении аммиака к охлажденной реакционной смеси появляется интенсивное фиолетовое окрашивание.

Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

Аминопурины – компоненты нуклеиновых кислот

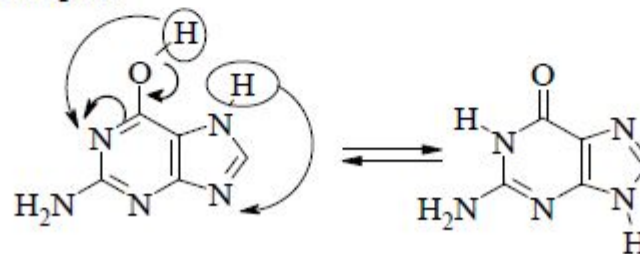
Из аминопуринов наиболее важны 6-аминопурин или **аденин**, 2-амино-6-гидроксипурин или **гуанин**, являющиеся обязательными компонентами нуклеиновых кислот.

Для **аденина** возможна **прототропная таутомерия** за счет миграции водорода между N₇ и N₉ в имидазольном кольце:



Аденин (таутомерные формы)

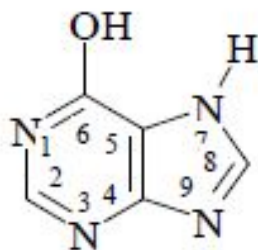
Для **гуанина**, кроме прототропной таутомерии возможна **лактим-лактаминная таутомерия**.



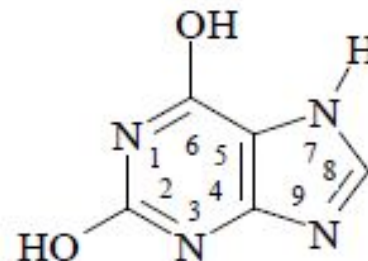
Гуанин (таутомерные формы)

Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

В процессе обмена веществ в организме (*in vivo*) и вне организма (*in vitro*), под действием HNO_2 происходит дезаминирование аденина и гуанина с образованием соответственно гипоксантина и ксантина, которые являются предшественниками мочевой кислоты при распаде амнопуринов.



Гипоксантин
(6-гидроксипуриин)

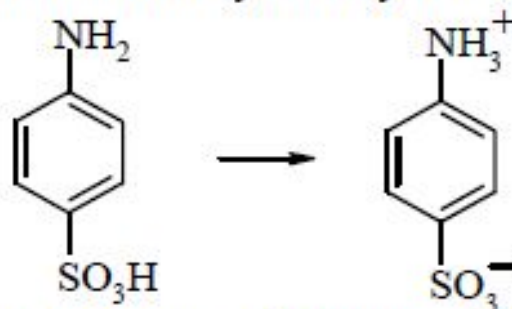


Ксантин
(2,6-дигидроксипуриин)



Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)

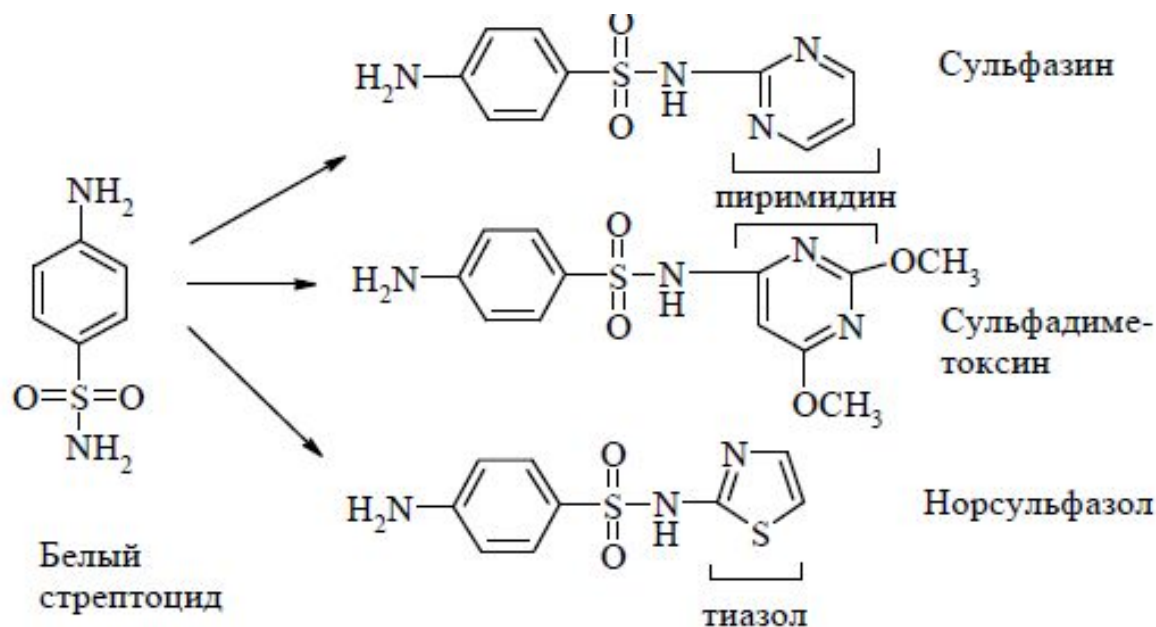
Сульфаниловая кислота (парааминобензолсульфокислота) получается путем сульфирования анилина. Она существует в виде биполярного иона.



Сульфаниловая кислота имеет большое значение для производства красителей, лекарственных форм. Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид), известный под названием **белый стрептоцид**, является родоначальником группы лекарственных веществ, обладающих антибактериальной активностью и называемых **сульфаниламидами**.



Шестичленные гетероциклы с 2 атомами азота (диазины)



Антибактериальное действие сульфаниламидов основано на том, что они являются антиметаболитами *para*-аминобензойной кислоты (ПАБК), которая является фактором роста микроорганизмов. Амид сульфаниловой кислоты имеет структурное сходство с ПАБК, конкурирует с ней, блокируя метаболические реакции микроорганизмов, и в тоже время не влияет на организм человека.