

Гетероциклические соединения

- Классификация гетероциклических соединений
- Производные пиrolа
- Производные имидазола и пиразола
- Производные индола
- Гетероциклические соединения, содержащие конденсированные бензольный и пиридиновый циклы
- Производные пиримидина
- Производные пурина

Гетероциклические соединения

Гетероциклическими называют соединения, молекулы которых содержат циклы, включающие наряду с атомами углерода один или несколько гетероатомов: O, N, S.

К гетероциклическим соединениям (ГЦС) 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.

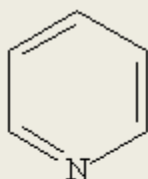
Классификация ГЦС

Гетероциклы классифицируют по следующим основным признакам:

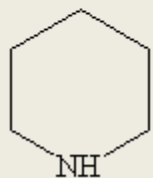
- по природе и числу гетероатомов (простые и сложные)



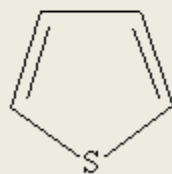
фуран



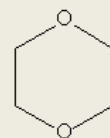
пиридин



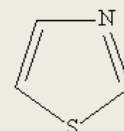
пиперидин



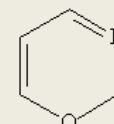
тиофен



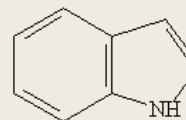
диоксан



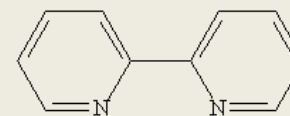
тиазол



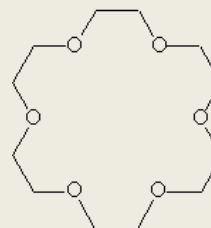
оксазин



индол



бипиридил



краун-эфир

Простые ГЦС
(моноядерные)

Сложные ГЦС

- по степени ненасыщенности – насыщенные (пиперидин, диоксан), ненасыщенные (фуран, пиридин, тиофен) и ароматические гетероциклы
- по числу циклических фрагментов в молекуле - моноциклические (моноядерные) и полициклические (полиядерные). Причем, циклы могут быть конденсированные (содержать два общих атома, например, индол), либо соединенные простой связью (например, бипиридил). В природе наиболее распространены пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, а также кислород и серу.

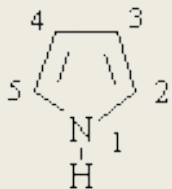
Моноциклические ГЦС - все простые ГЦС ; из сложных - диоксан, тиазол, оксазин.

Полициклические ГЦС - индол, бипиридин (бициклические) , порфин и его производные (тетрациклические)

- **краун-эфир**ы (crown англ. – корона), содержащие свыше четырех гетероатомов и более десяти звеньев в структуре цикла (звеном называют фрагмент из двух химически связанных атомов (рис. 2)).

азотсодержащие ароматические гетероциклы

Производные пиrolа



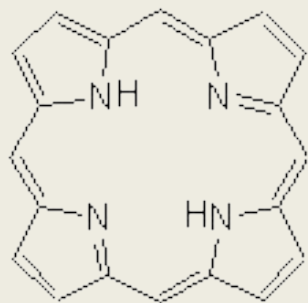
Пирол

Производные пиrolа:

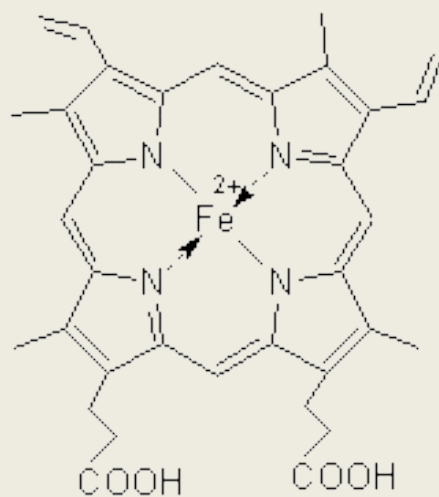
Тетрапиррольные соединения

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

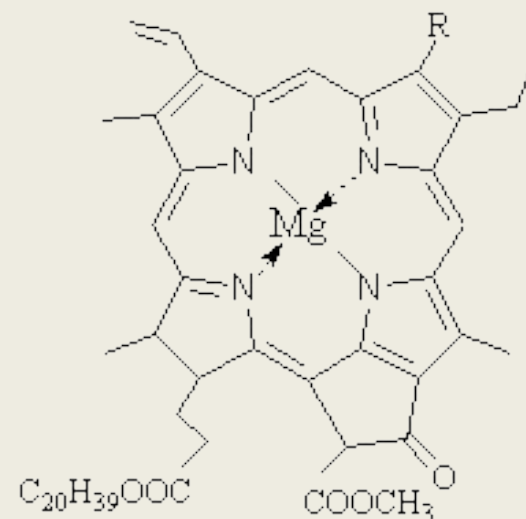
Замещенные порфины называют *порфиринами*. В виде комплексов с металлами порфирины и частично гидрированные порфирины входят в состав *гема* (простетической группы гемоглобина – содержащегося в эритроцитах основного белка дыхательного цикла, переносчика кислорода от органов дыхания к тканям), зеленого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



Порфин



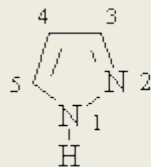
Гем



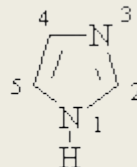
Хлорофиллы *a* (R=CH₃) и *b* (R=CHO)

Производные имидазола и пиразола

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



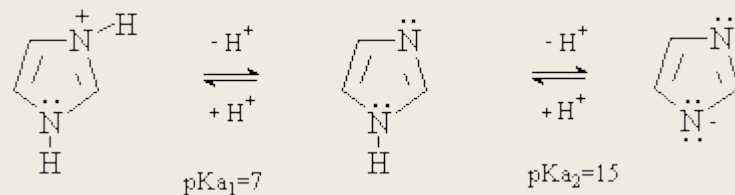
Пиразол



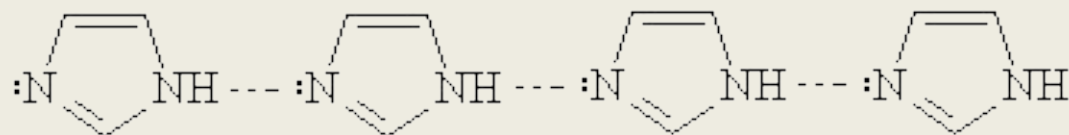
Имидазол

Ароматические системы имидазола и пиразола включают по 6 p - 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).

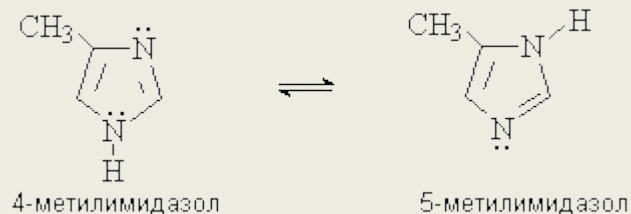
Имидазол и пиразол содержат в молекуле кислотный центр (связь N-H) и основной центр (пиридиниевый атом азота) и являются амфотерными соединениями. При этом основные свойства преобладают над кислотными.



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

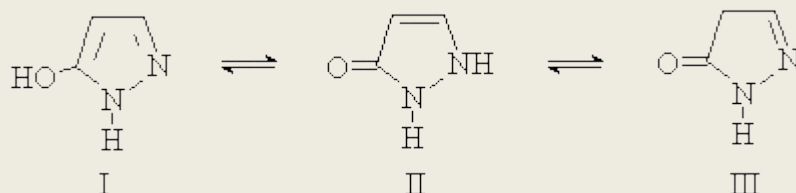


Следствием такой ассоциации являются высокие температуры кипения и быстрый водородный межмолекулярный обмен между пиррольным и пиридиновым атомами азота, который в случае замещенных гетероциклов приводит к существованию таутомеров.



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

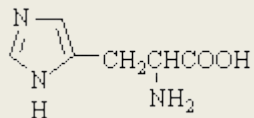
Особый вид таутомерии характерен для 5-гидроксипиразолов (пиразолонов-5). В растворе они существуют в виде равновесной смеси гидроки-(I) и оксо-(II,III) таутомерных форм.



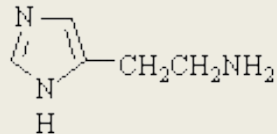
В кристаллическом состоянии наиболее устойчива форма II.

Биологически активные производные имидазола и пиразола

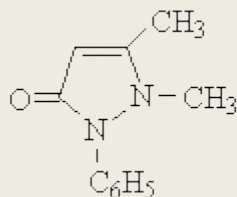
Гистидин - α -аминокислота, входящая в состав многих белков, в том числе гемоглобина; в составе ферментов осуществляет кислотный и основной катализ за счет амфотерных свойств имидазольного цикла.



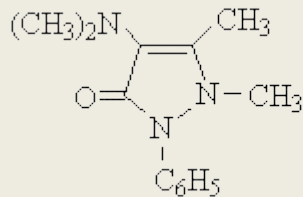
Гистамин – биогенный амин, продукт декарбоксилирования гистидина; обеспечивает аллергические реакции организма.



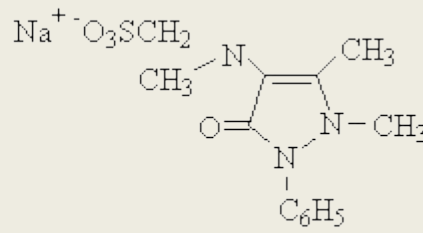
Производные пиразолона-5 - *антипирин*, *амидопирин*, *анальгин* – ненаркотические анальгетики, жаропонижающие и противовоспалительные средства.



Антипирин



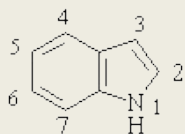
Амидопирин



Анальгин

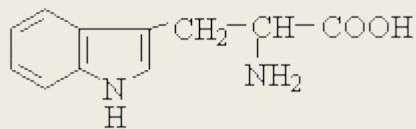
Производные индола

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

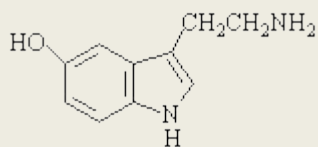


Индол

Биологически активные производные индола



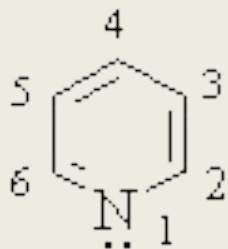
Триптофан – незаменимая (не синтезируется в организме человека) аминокислота, входящая в состав животных и растительных белков.



Серотонин

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

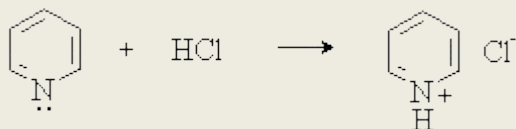
Производные пиридина



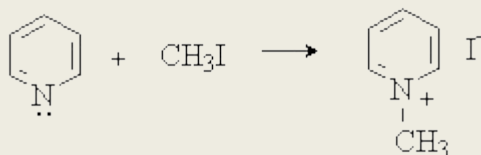
Пиридин – моноциклическое соединение, представляющий 6-членный ароматический гетероцикл с одним атомом азота с неподделенной парой электронов .

Основные и нуклеофильные свойства.

Благодаря наличию неподеленной пары электронов азота пиридин проявляет слабые основные свойства и с кислотами образует соли пиридиния.



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

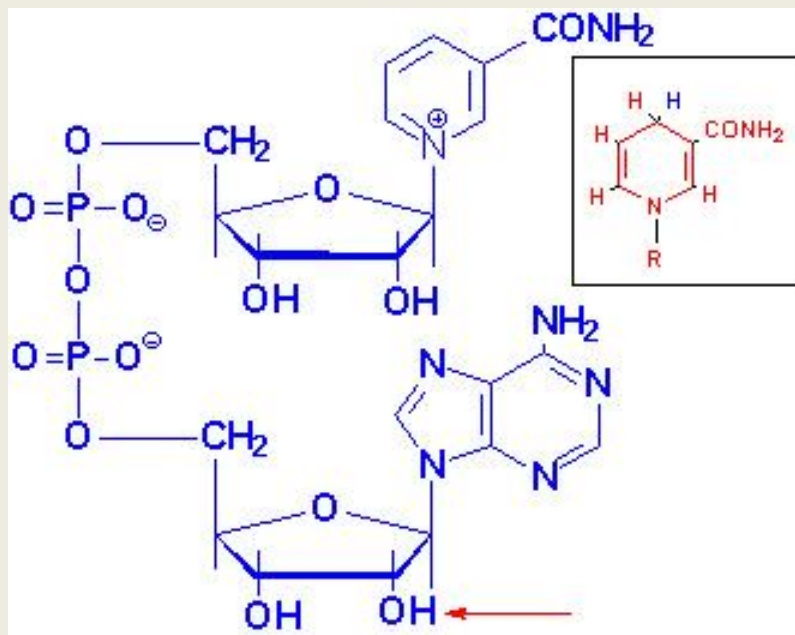


Подобные процессы лежат в основе механизма действия кофермента НАД⁺.

Никотиновая кислота (ниацин) и ее амид - *никотинамид* - две формы витамина РР.

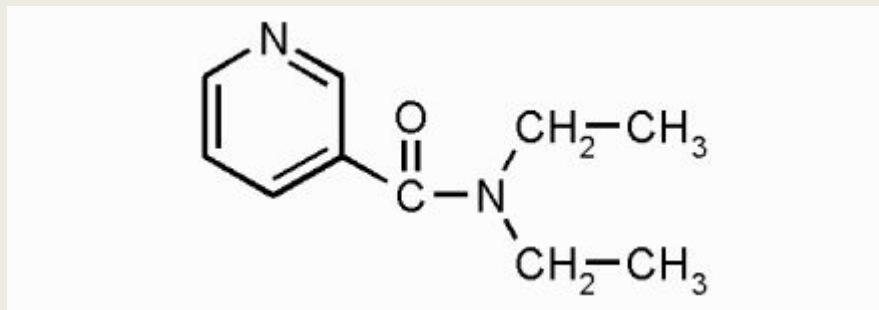
Биологическая роль ниацина (никотинамида):

- Входит в состав **NAD⁺** и **NADP⁺** дегидрогеназ и участвует в начальном этапе биологического окисления
- обеспечивает слаженную работу антиоксидантных систем, содержащих сульфгидрильные группы (глутатион).



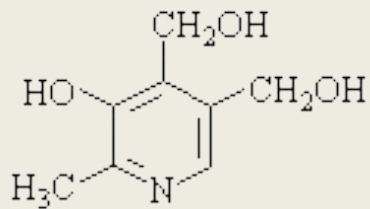
NAD⁺

Диэтиламид никотиновой кислоты – *кордиамин* – эффективный стимулятор центральной нервной системы.

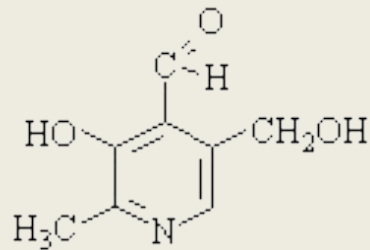


кордиамин

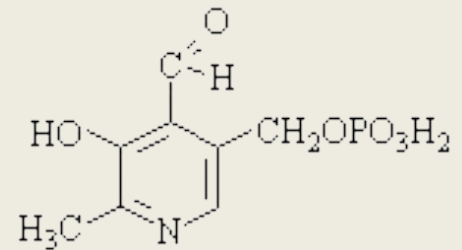
Пиридоксин и пиридоксаль – различные формы витамина В₆, предшественники кофермента *пиридоксальфосфата*, участвующего в процессах синтеза аминокислот из кетокислот путем трансаминирования.



пиридоксин



пиридоксаль

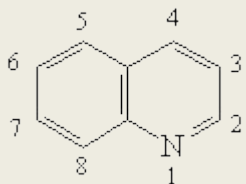


пиридоксальфосфат

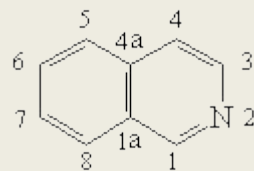
Пиридиновые алкалоиды.

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 местно анестезирующих и наркотических средств).

Гетероциклические соединения, содержащие конденсированные бензольный и пиридиновый циклы.



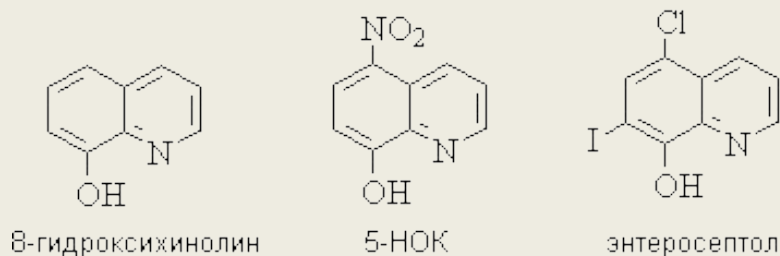
Хинолин



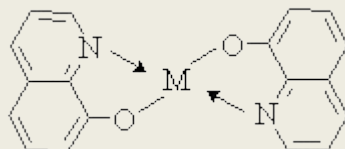
Изохинолин

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.

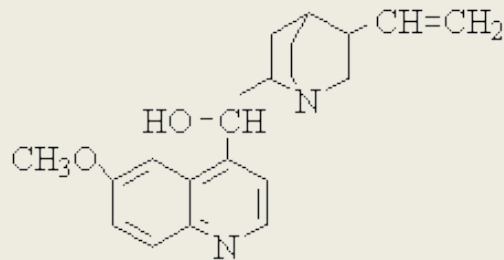


Действие этих препаратов основано на образовании прочных хелатных комплексов с ионами металлов. Таким образом происходит связывание микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности бактерий.

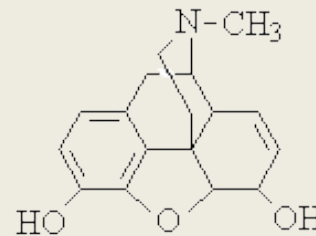


Хинин - алкалоид коры хинного дерева, эффективное противомаларийное средство.

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



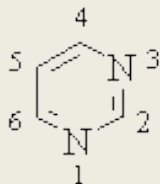
хинин



морфин

Производные пиридина

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



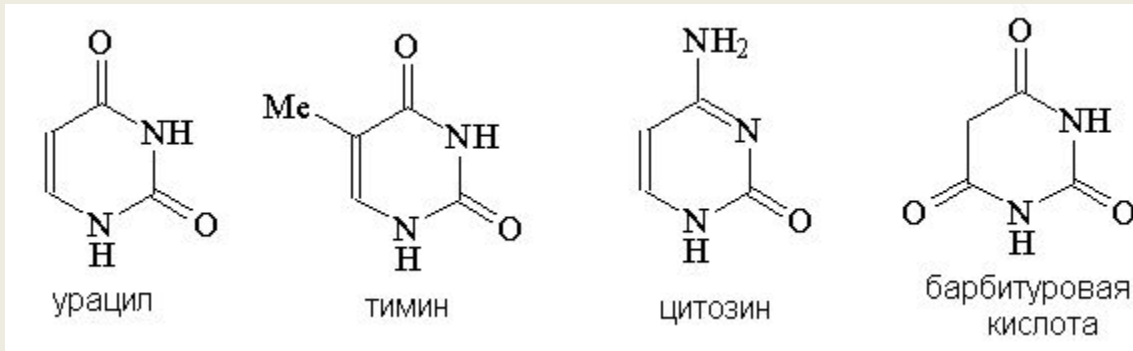
Ароматическая система пиримидина включает 6 p-электронов и подобна ароматической системе пиридина: т.е. каждый атом цикла, в том числе и оба атома азота, подают в ароматический секстет один p-электрон.

Химические свойства пиримидина подобны свойствам пиридина.

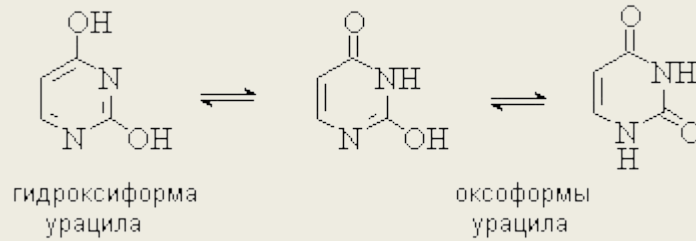
Пиримидин является более слабым основанием, чем пиридин, за счет электроноакцепторного влияния второго атома азота (=1,3). Снижение, по сравнению с пиридином, электронной плотности на атомах углерода кольца приводит к инертности пиримидина по отношению к электрофильным реагентам и окислителям. Реакции нуклеофильного замещения и восстановления в ядре пиримидина, напротив, протекают легче, чем в пиридине.

Биологически активные производные пириимидина

Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пириимидина

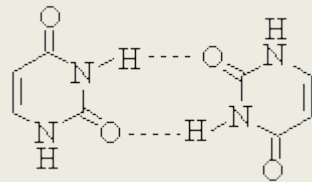


Урацил, тимин и цитозин – нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот. Существуют в таутомерных оксо- и гидроксиформах, переходы между которыми осуществляются за счет миграции протона между кислородом и азотом кольца.



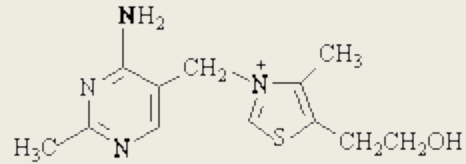
Наиболее стабильными являются оксо-форма для цитозина и диоксо-формы для урацила и тимина.

Оксо-формы нуклеиновых оснований образуют прочные межмолекулярные водородные связи.



Ассоциация такого типа играет важную роль в формировании структуры ДНК.

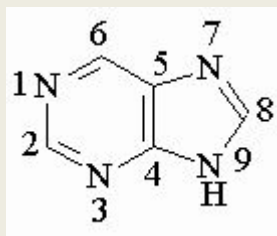
Барбитуровая кислота и ее производные – *барбитураты* (веронал, люминал) – снотворные и противосудорожные средства.



Тиамин (витамин B₁) содержит два гетероцикла – пиримидин и тиазол. Тиамин является предшественником кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α-кетокислот и синтезе кофермента А.

Производные пурина

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.

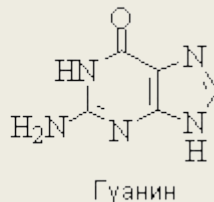
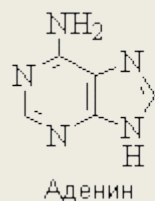


Пурин является амфотерным соединением и образует соли с сильными кислотами (по атому азота имидазольного цикла) и щелочными металлами (по NH-группе).

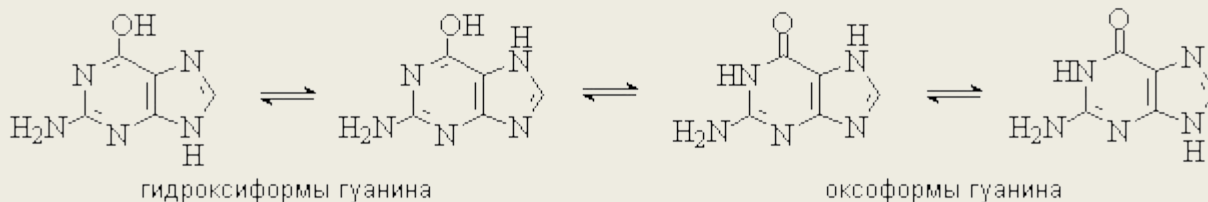
Биологически активные производные пурина

Важную биологическую роль играют гидрокси- и аминопроизводные пурина.

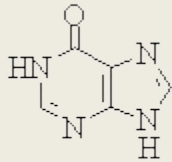
Аденин и гуанин - нуклеиновые основания; входят в состав нуклеозидов, нуклеотидов, в том числе нуклеотидных коферментов, нуклеиновых кислот.



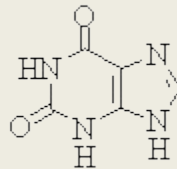
Для аденина известны две таутомерные формы, являющиеся результатом миграции протона между атомами азота имидазольного цикла. У гуанина, кроме того, существуют таутомерные гидрокси- и оксоформы.



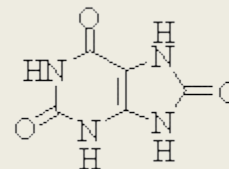
Продуктами метаболизма пуриновых оснований являются *гипоксантин*, *ксантин*.



Гипоксантин



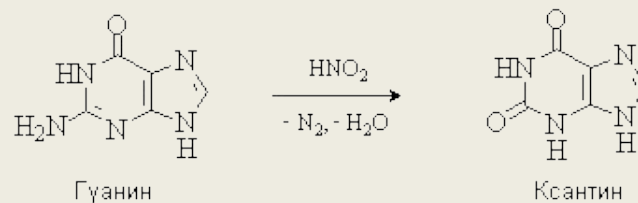
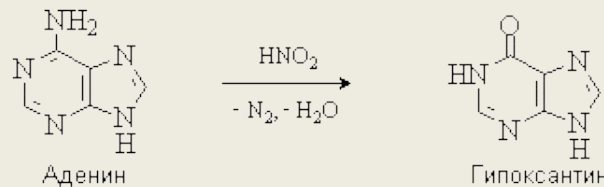
Ксантин



Мочевая кислота

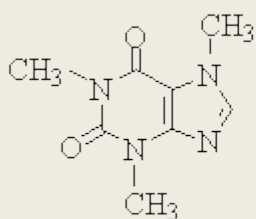
Конечным продуктом метаболизма пуринов в организме является мочевая кислота, которая выделяется с мочой. Соли мочевой кислоты – *ураты* – откладываются в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

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

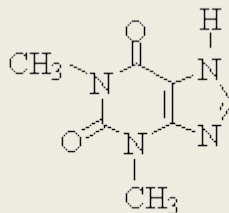


Такие превращения пуриновых оснований в составе нуклеиновых кислот приводят к мутациям.

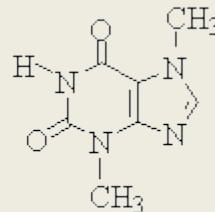
Пуриновые алкалоиды – кофеин, теofilлин, теобромин – метилированные по азоту производные ксантина; содержатся в чае, кофе, какао-бобах.



Кофеин



Теofilлин



Теобромин

Кофеин – эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца.

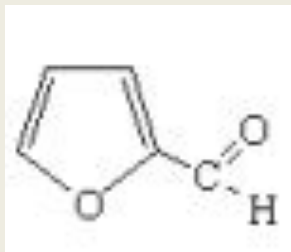
Теofilлин и теобромин менее эффективны, однако обладают сильными мочегонными свойствами.

Фураны

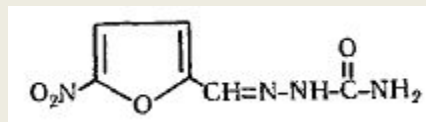
Представляет собой бесцветное масло, легко окисляется при стоянии.

Биологически активные производные фурана

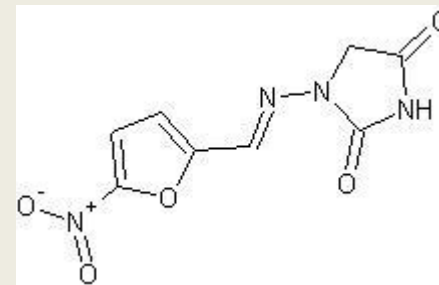
Нитрофураны, обладает бактерицидными свойствами – фурацилин, фурадонин, фуразидин



фурфурол



фурацилин



Фурадонин