

Лекция 12



**Биологически активные
гетерофункциональные
производные ароматического и
гетероциклического рядов**

План

12.1. Биологически активные производные ароматического ряда

12.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом азота

12.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота

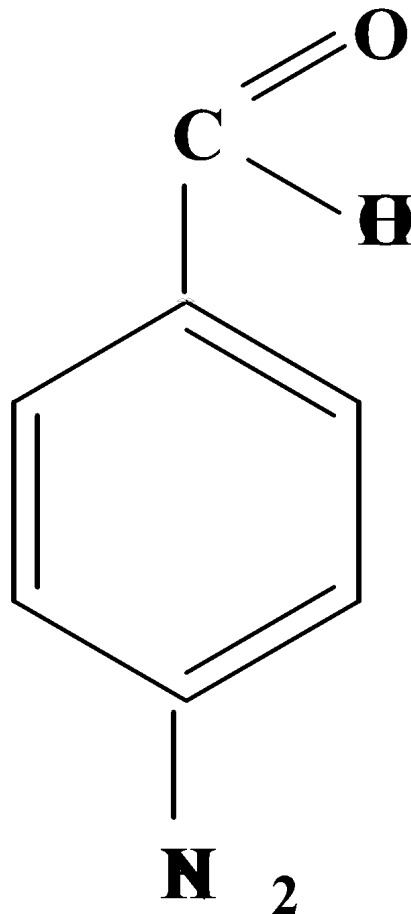
12.4. Пятичленные гетероциклы с двумя атомами азота

12.5. Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота

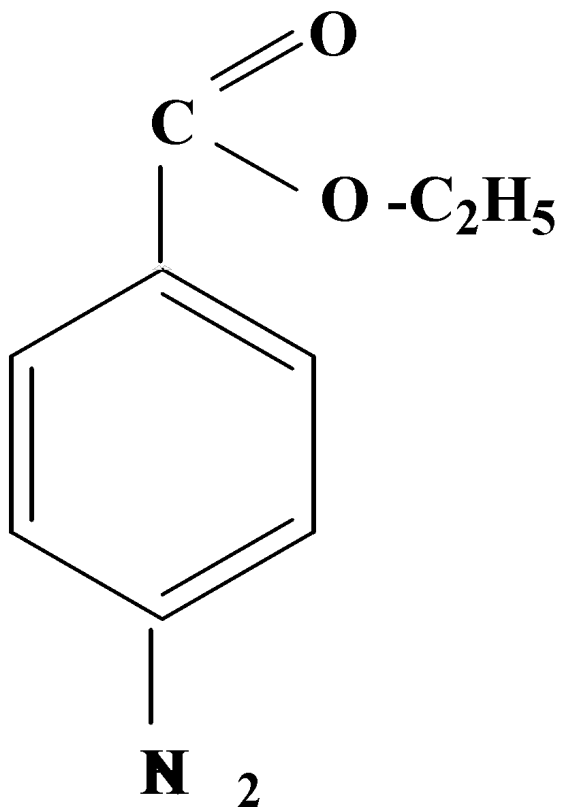
12.6. Понятие об алкалоидах

12.1. Биологически активные производные ароматического ряда

Производные п-аминобензойной кислоты



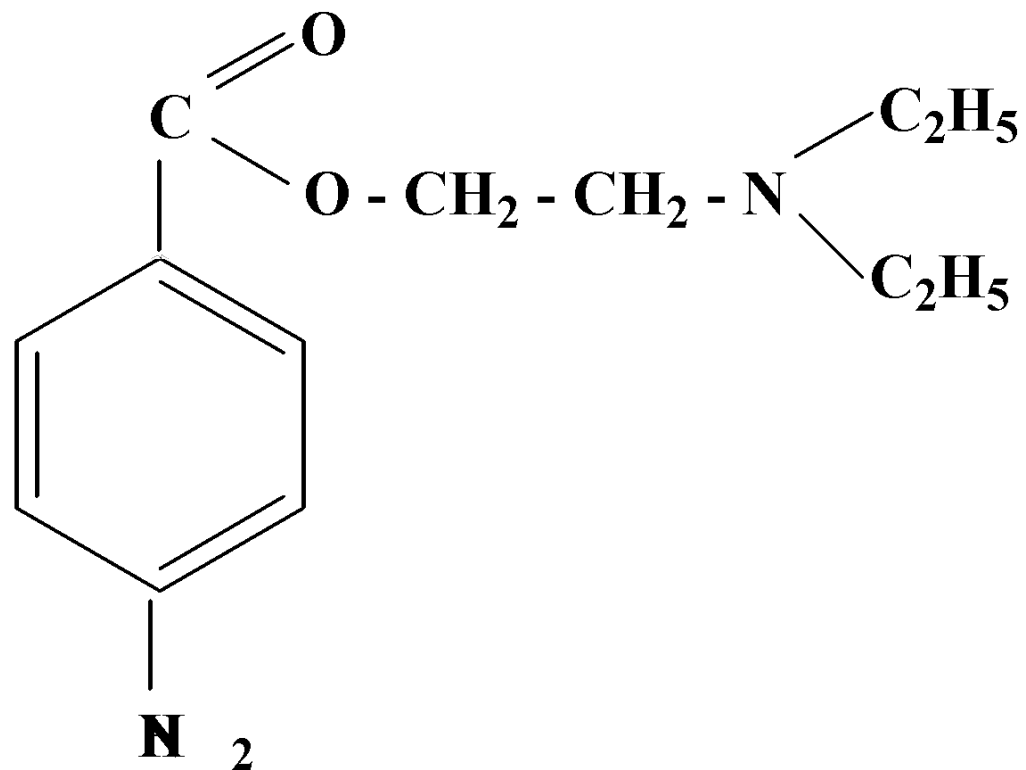
ПАБК



Анестезин

Этиловый эфир

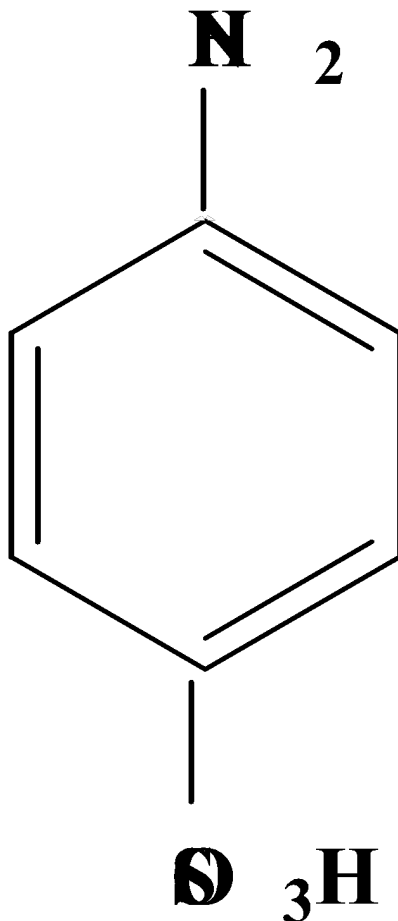
**p-амино-бензойной
кислоты**



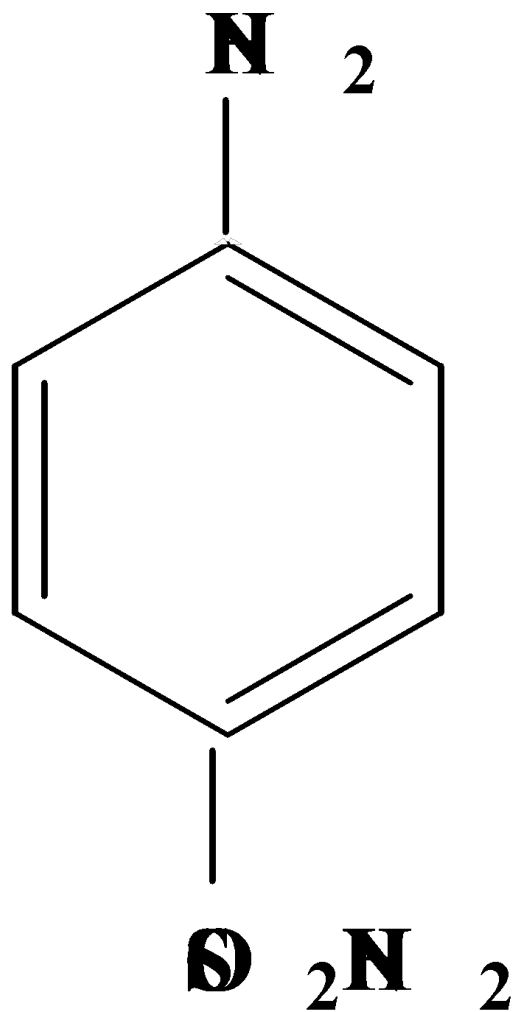
Новокаин

**β-диэтиламиноэтиловый
эфир ПАБК**

Производные сульфаниловой кислоты

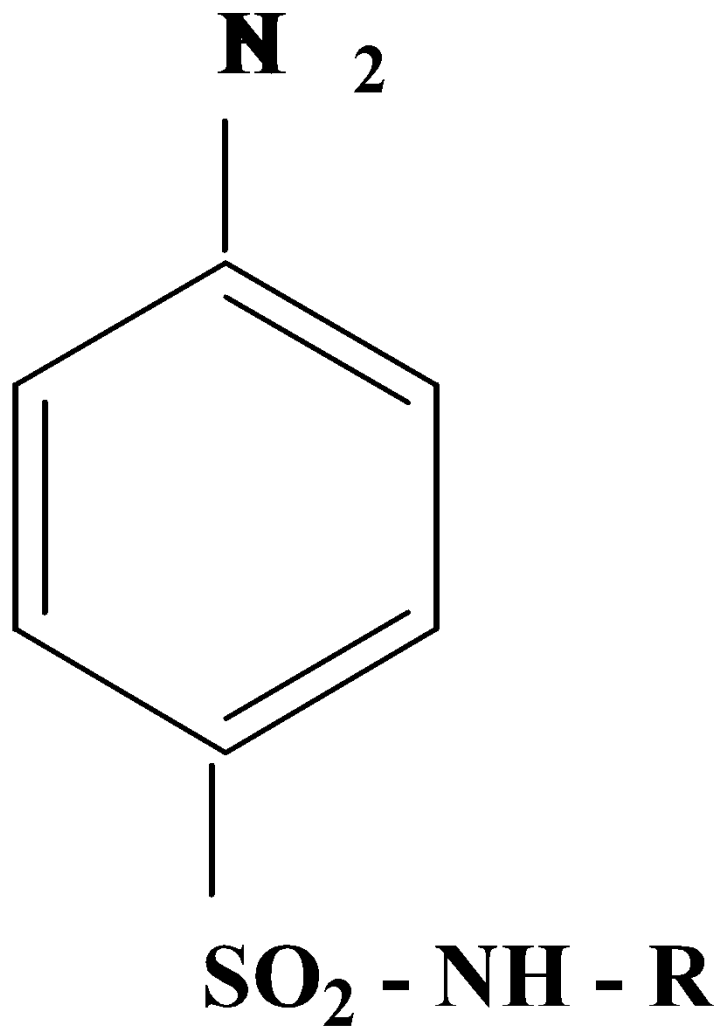


Сульфаниловая кислота



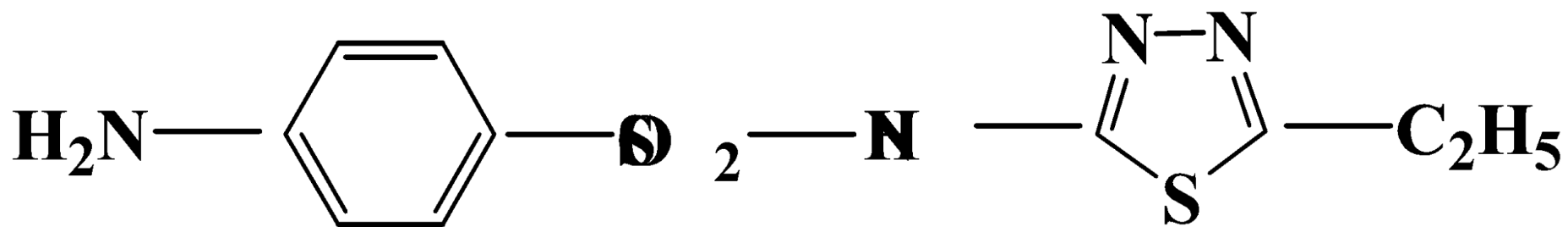
Сульфаниламид
стрептоцид

Общая формула сульфаниламидов



Производные сульфаниловой кислоты

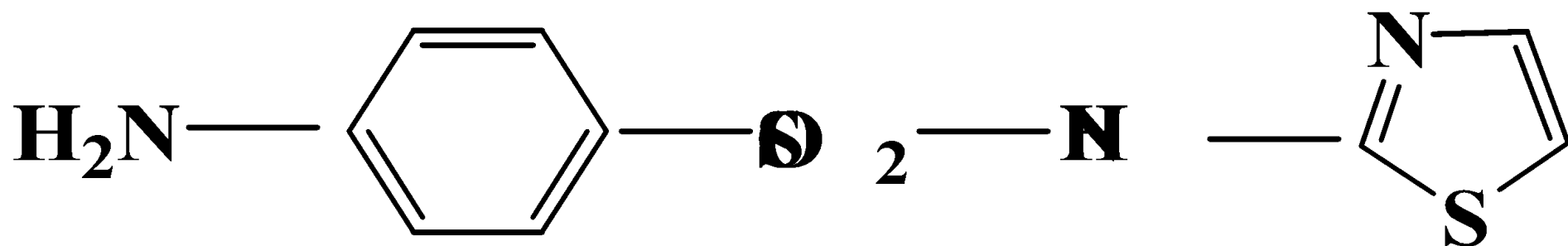
сульфаниламиды



Этазол (тиадиазол)

Производные сульфаниловой кислоты

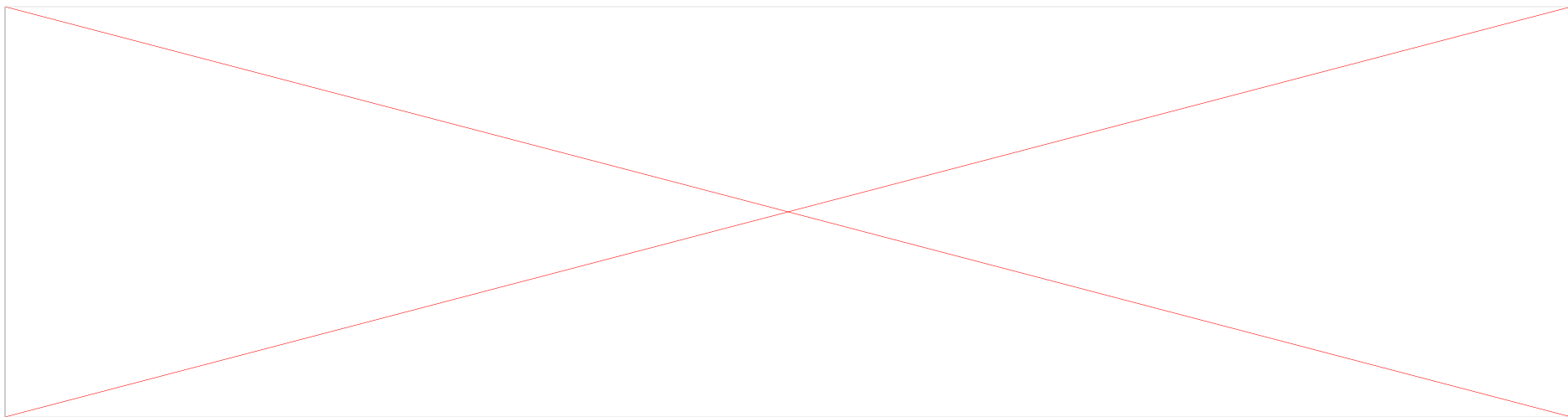
сульфаниламиды



Норсульфазол (тиазол)

Производные сульфаниловой кислоты

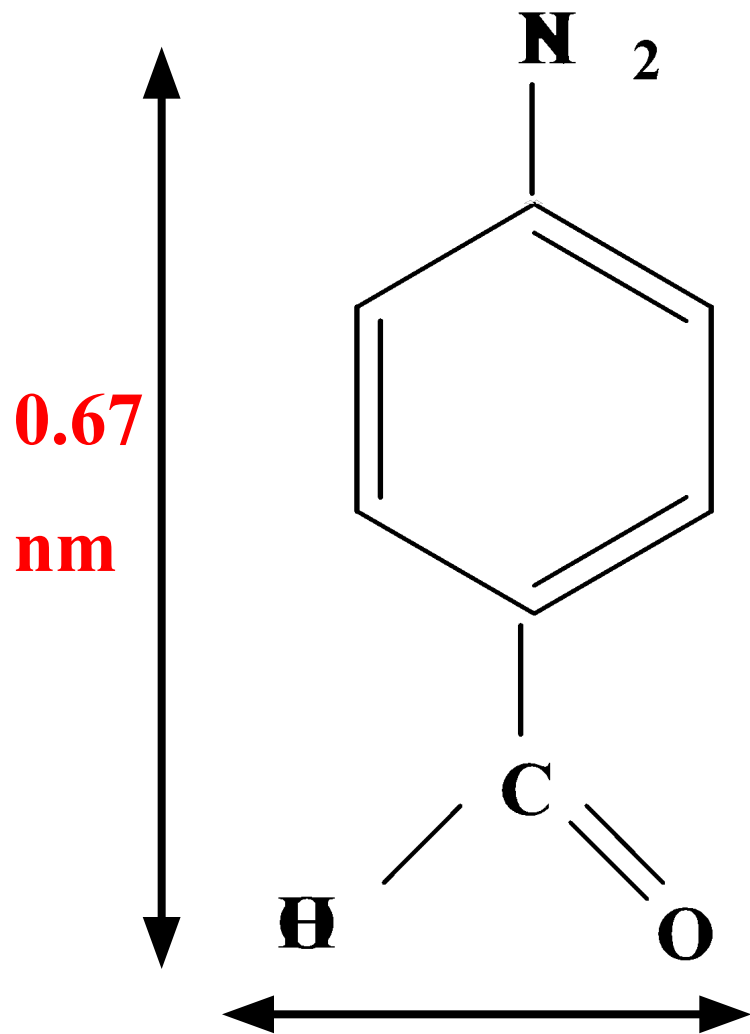
сульфаниламиды



Сульфадиметоксин

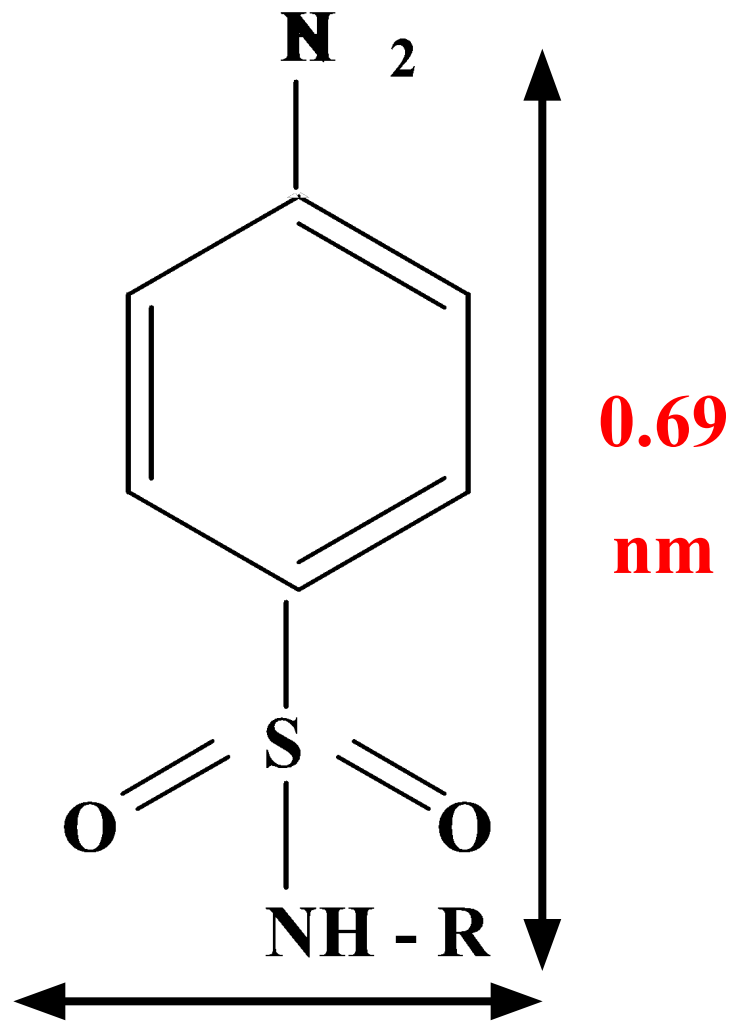
Антибактериальное действие:

сульфаниламиды являются антагонистами по отношению к п-аминобензойной кислоте, участвующей в биосинтезе фолиевой кислоты, которая является фактором роста для микроорганизмов



0.67 nm

ПАБК

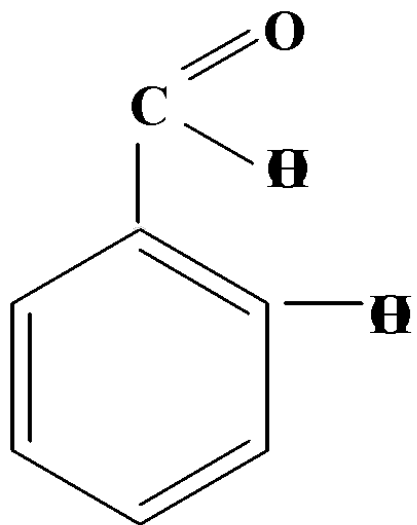


0.69 nm

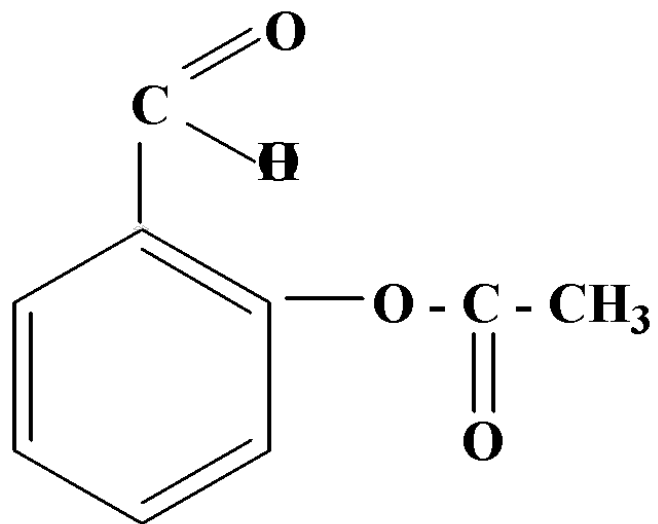
0.24 nm

сульфаниламид

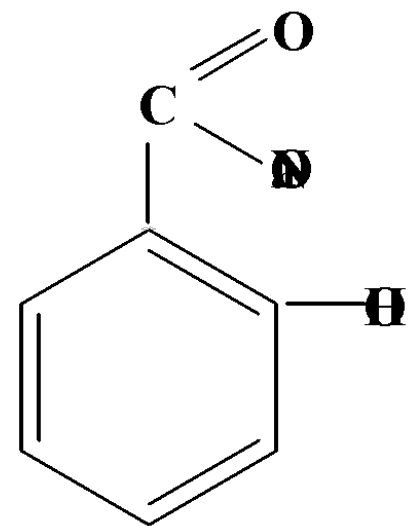
Производные салициловой кислоты



**Салициловая
кислота**



**Ацетилсалициловая
кислота (Аспирин)**

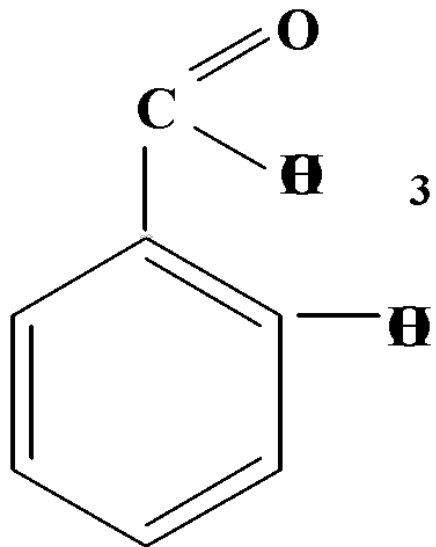


**Салицилат
натрия**

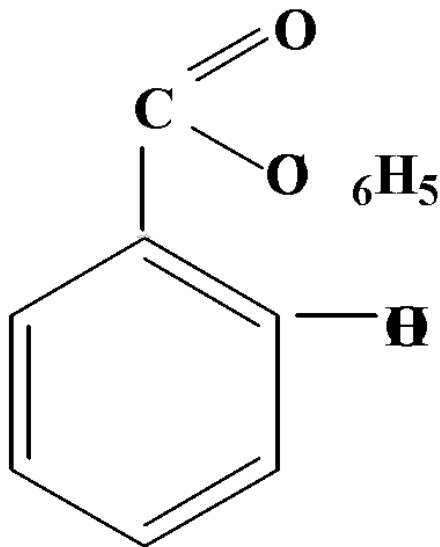
Ацетилсалициловая кислота

Аспирин обладает анальгетическим, жаропонижающим, противовоспалительным действием, улучшает реологические свойства крови

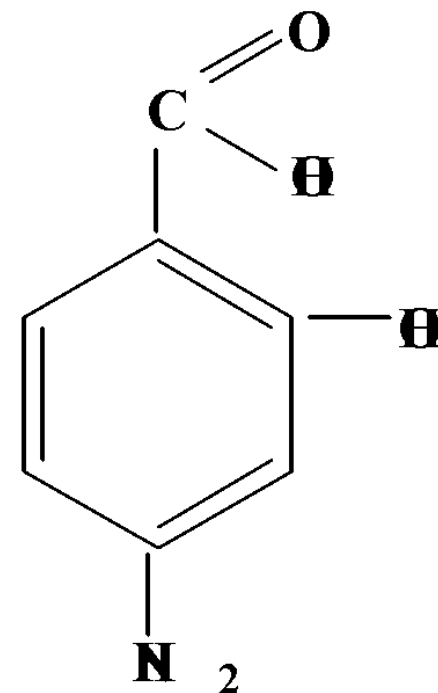
Производные салициловой кислоты



Метил-
салицилат



Фенилсалицилат
Салол



p-аминосалициловая
кислота

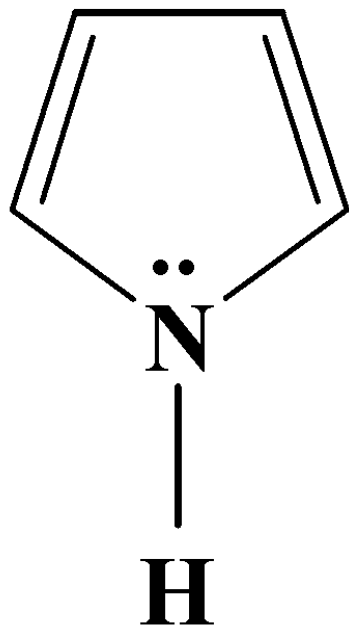
Метилсалицилат – жаропонижающее средство, применяется наружно, в мазях

Фенилсалицилат применяется как дезинфицирующее средство при кишечных заболеваниях

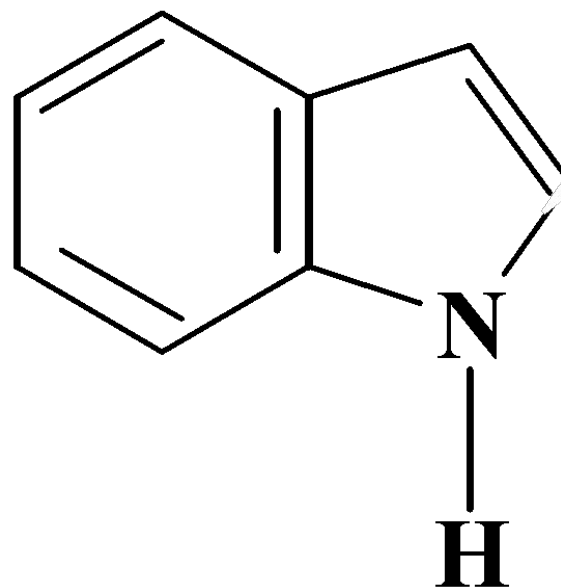
p-аминосалициловая кислота обладает противотуберкулезным действием

12.2. Пятичленные гетероциклы с одним атомом азота

Преимущественное положение среди биологически активных веществ занимают соединения, структурную основу которых составляют азотсодержащие гетероциклы



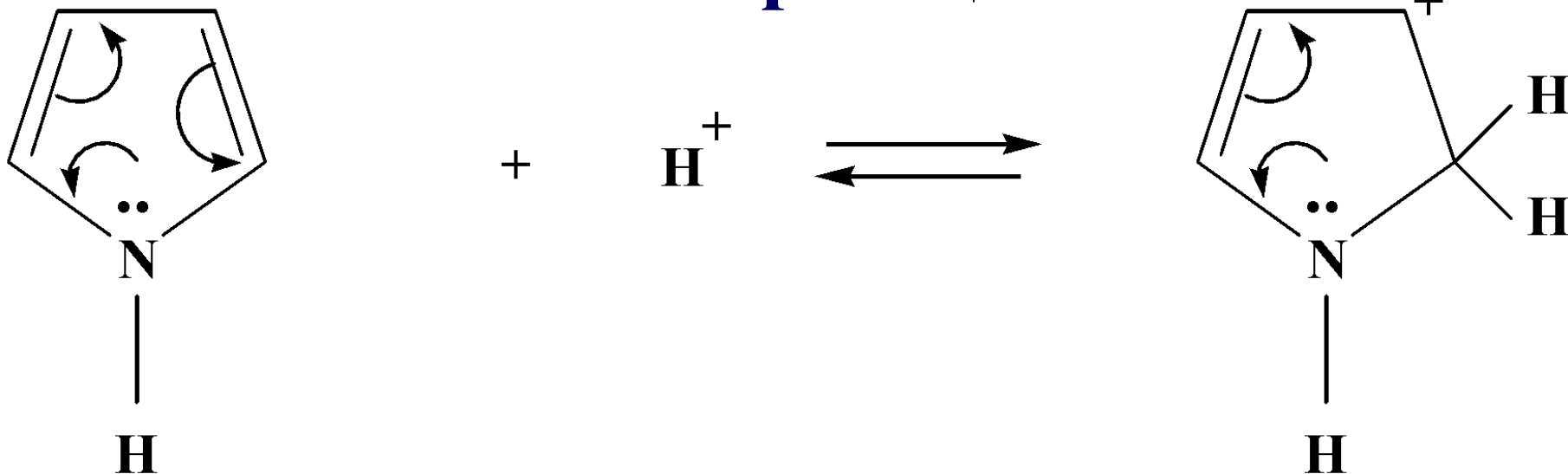
Пиррол



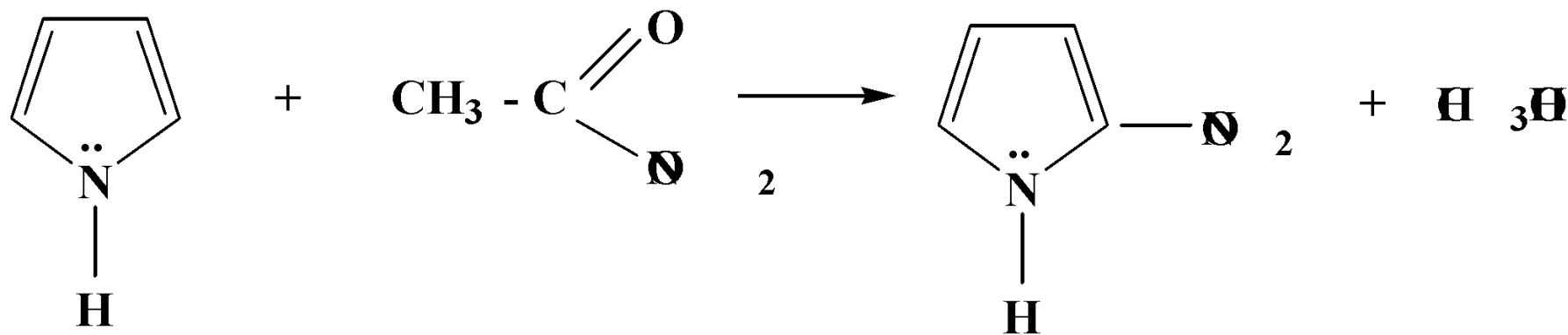
Бензпиррол

Индол

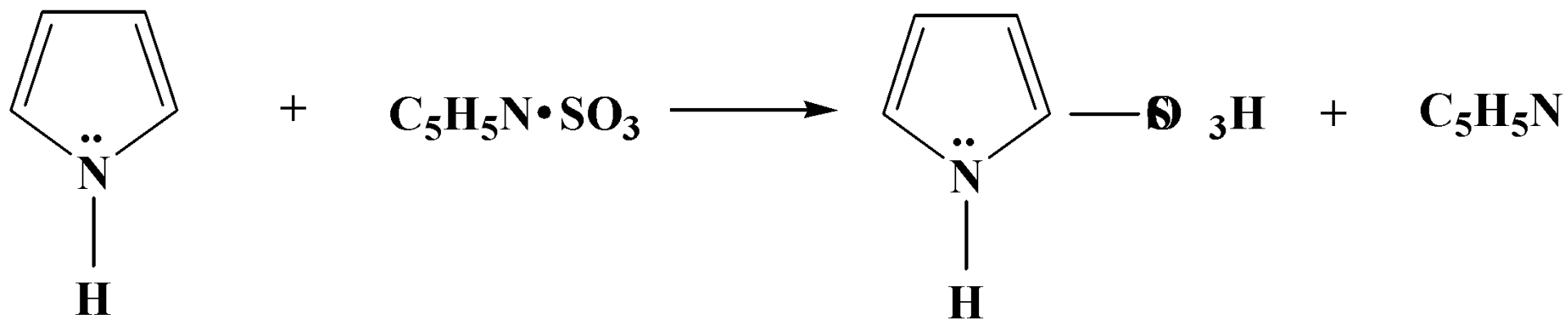
Пиррол ацидофобен, в присутствии сильных минеральных кислот легко протонируется в α -положение, что приводит к потере ароматичности, дальнейшему осмолению или полимеризации



Пиррол – π -избыточное ароматическое соединение, для него в большей степени характерны реакции S_E , которые протекают легче, чем у бензола, заместитель направляется преимущественно в **α -положение**

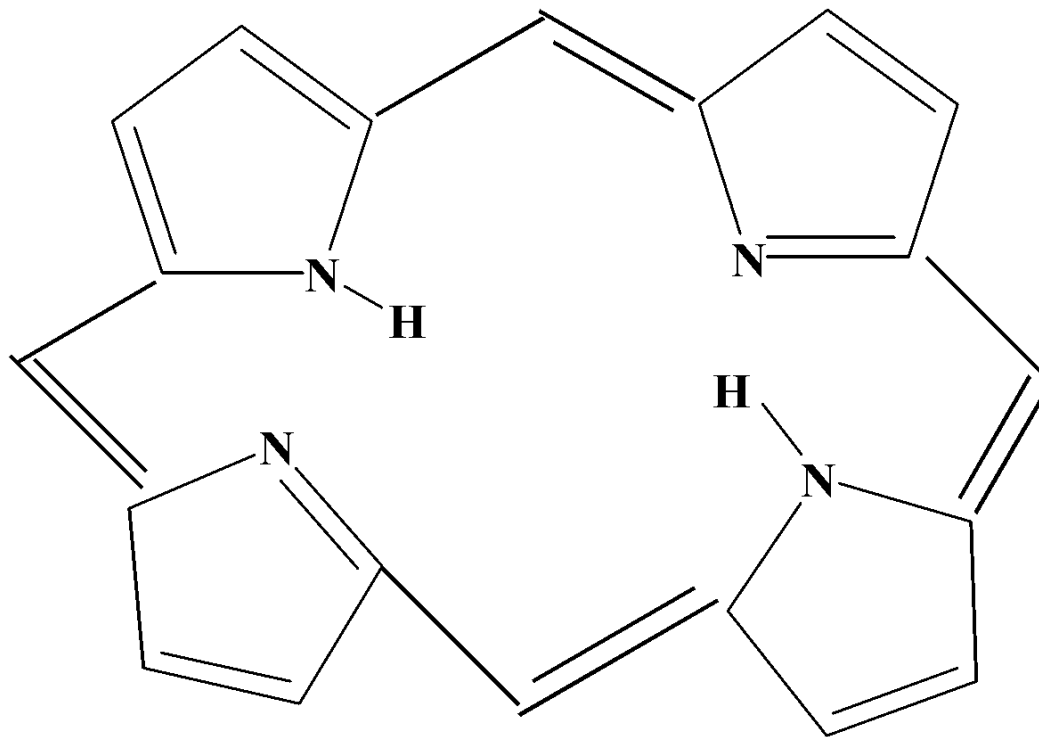


Ацидофобность пиррола учитывается при выборе реагентов для S_E , их проводят либо в щелочной среде, либо используют комплексы электрофильных реагентов с основаниями



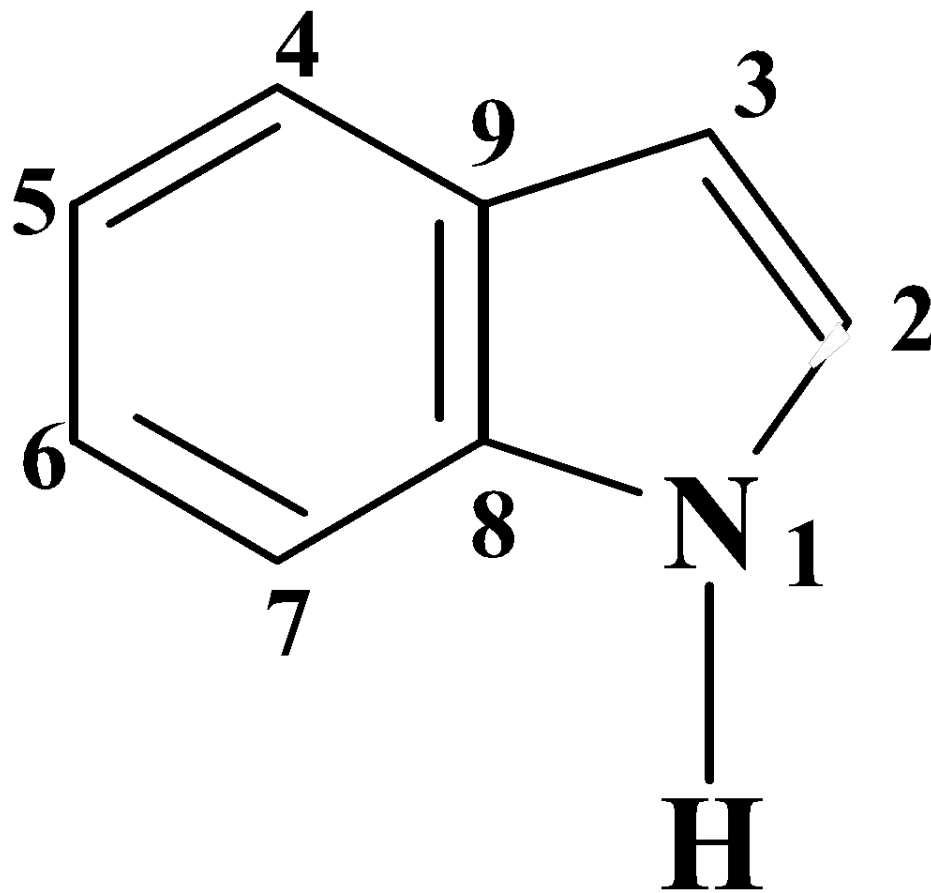
**Пиррол и его производные
синтезируются в процессе
жизнедеятельности
животных и растений,
применяются в медицине и
фармацевтической
промышленности**

4 пиррольных кольца образуют циклическую сопряженную систему порфин, которая входит в состав хлорофилла, гемоглобина и цитохромов. Порфиновое кольцо обладает высокой термодинамической устойчивостью, его энергия сопряжения ≈ 840 кДж/моль. Порфиновый цикл может содержать различные заместители



ПОРФИН

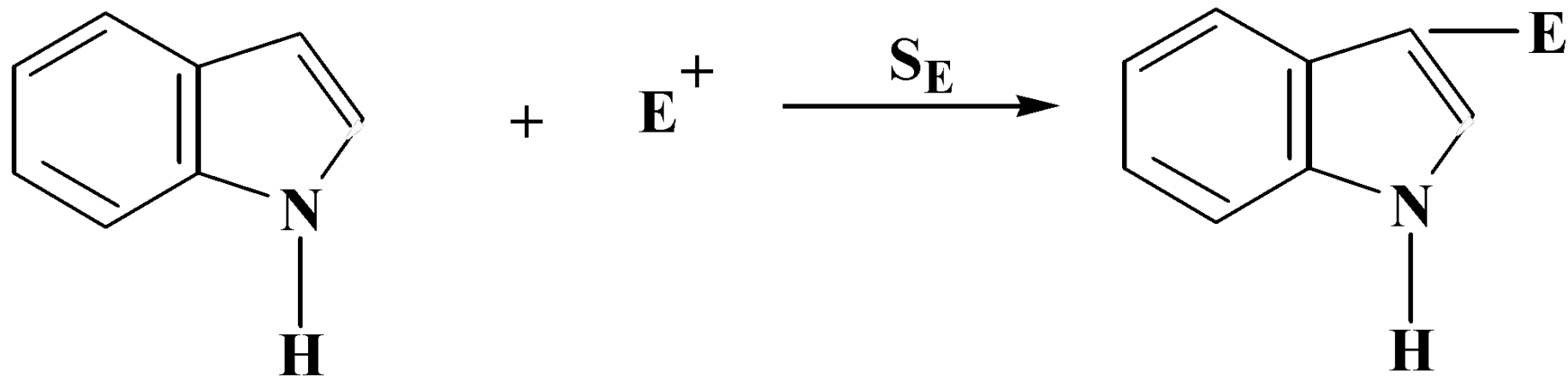
ИНДОЛ



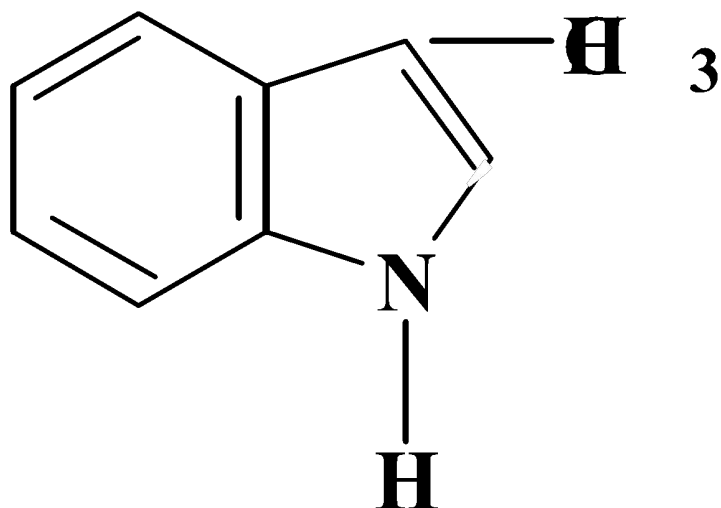
**Индол – б/ц кристаллическое вещество,
его циклическая система входит в состав
многих природных веществ –
аминокислот, алкалоидов**

**Индол – ароматическое соединение,
содержит 10 π -электронов, по
химическим свойствам сходен с
пирролом, но в отличие от него, реакции
 S_E протекают по β -положению**

Реакции S_E для индола

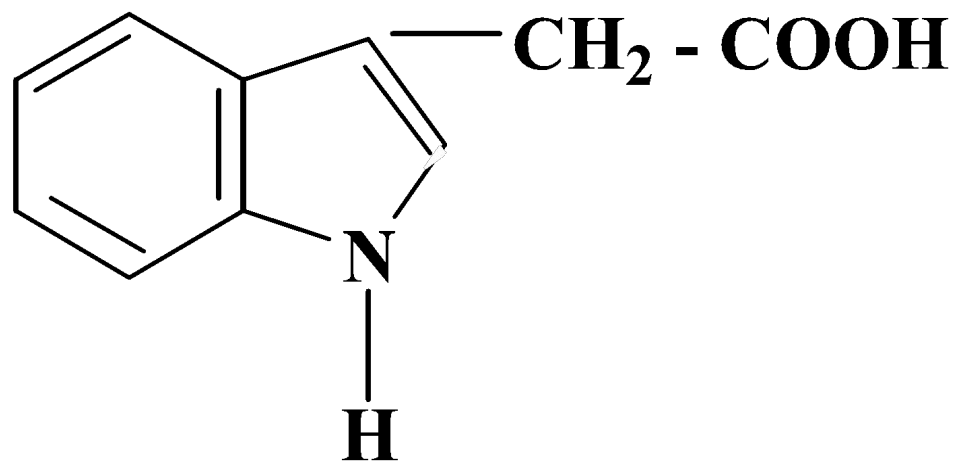


Производные индола



Метилиндол

Скатола



Индолил-3-уксусная кислота

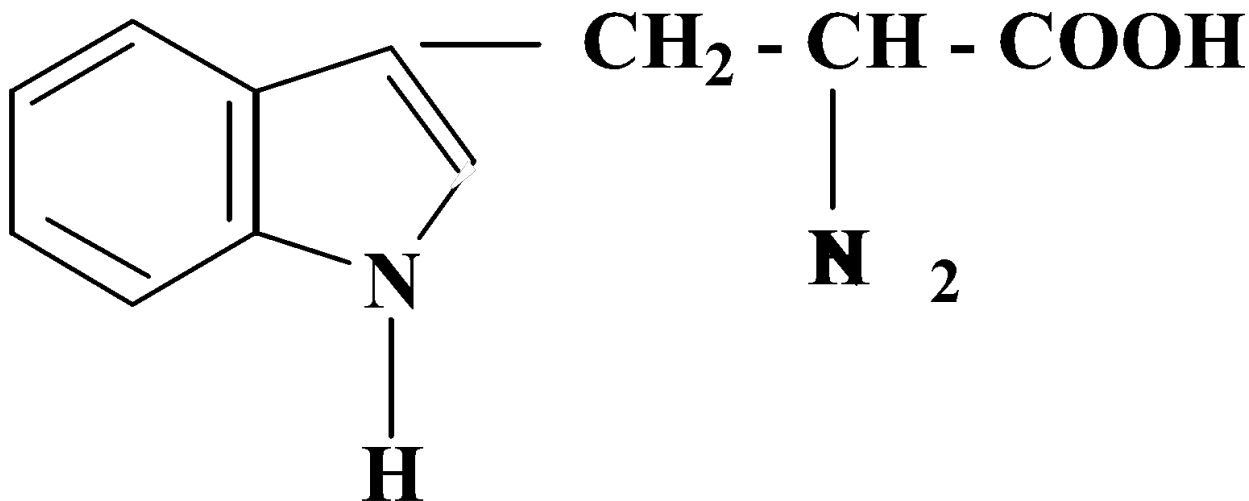
Гетероауксин

Скато́л образуется в живом организме как конечный продукт азотистого обмена веществ

Гетероауксин - кристаллическое вещество – природный гормон, стимулятор роста растений, оказывает стимулирующий эффект в малых дозах

Триптофан

Незаменимая L - (-) – аминокислота,
необходимая для синтеза белков



**Продукты биологического
расщепления триптофана:**

скатол, гетероауксин,

триптамин – биогенный амин,

серотонин – нейромедиатор

**головного мозга, нарушение его
обмена приводит к шизофрении**

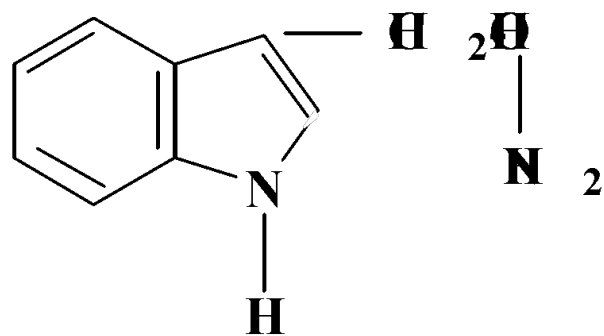
и другим психическим

заболеваниям

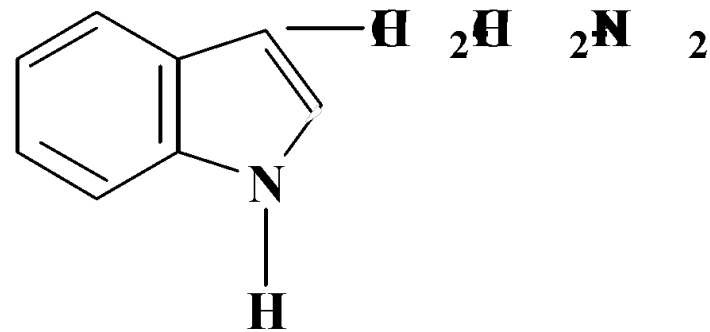
Пути метаболизма триптофана

5-ГИДРОКСИТРИПТОФАН

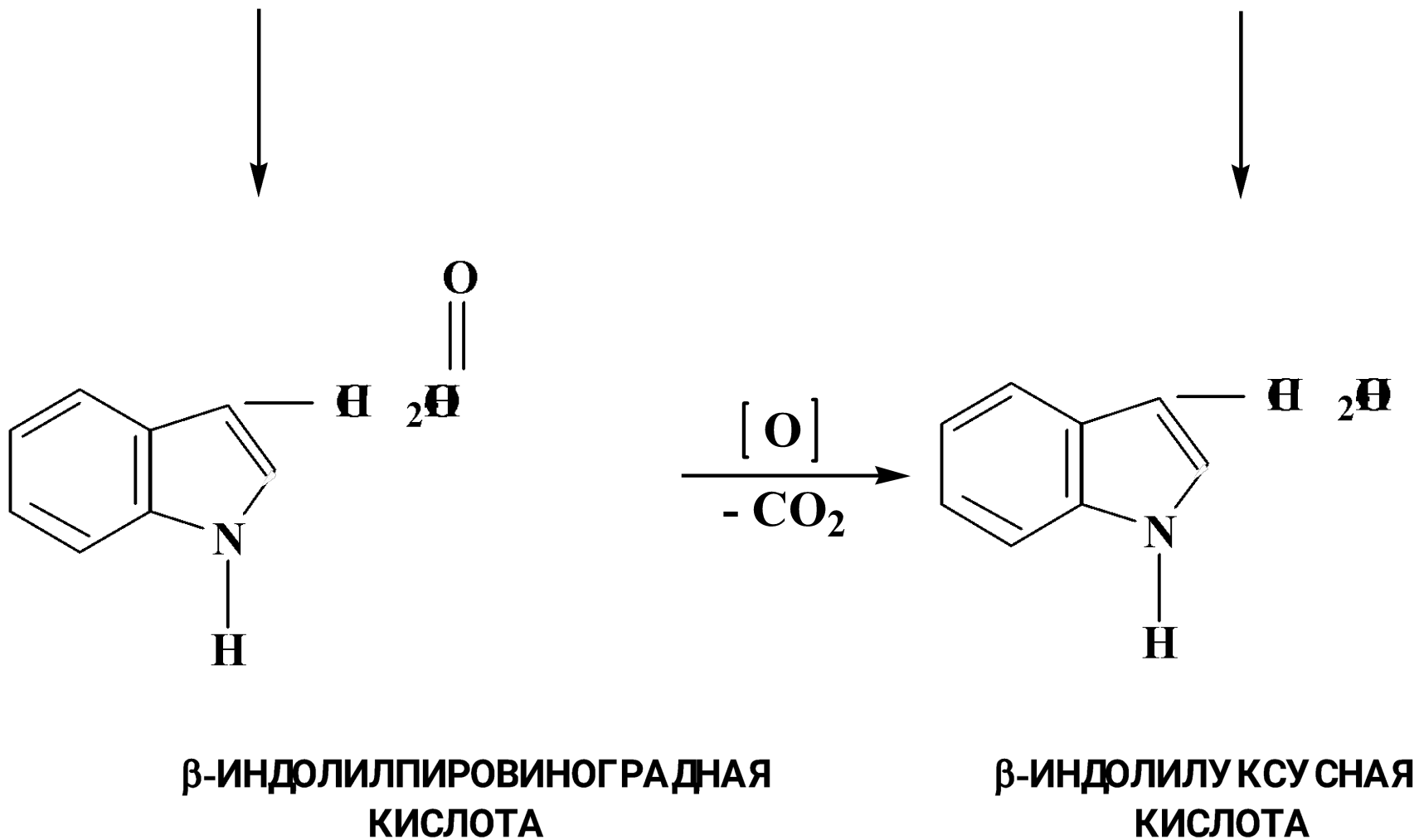
5-ГИДРОКСИТРИПТАМИН
СЕРОТОНИН



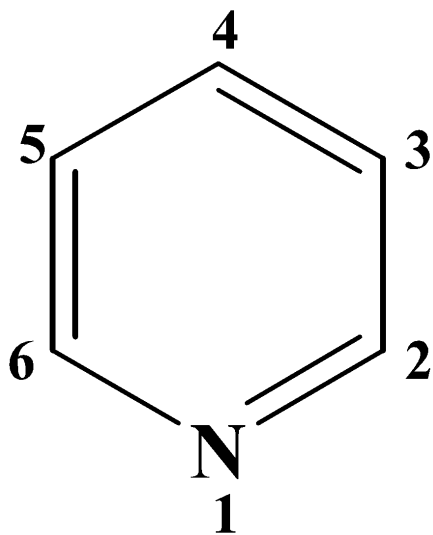
ТРИПТОФАН



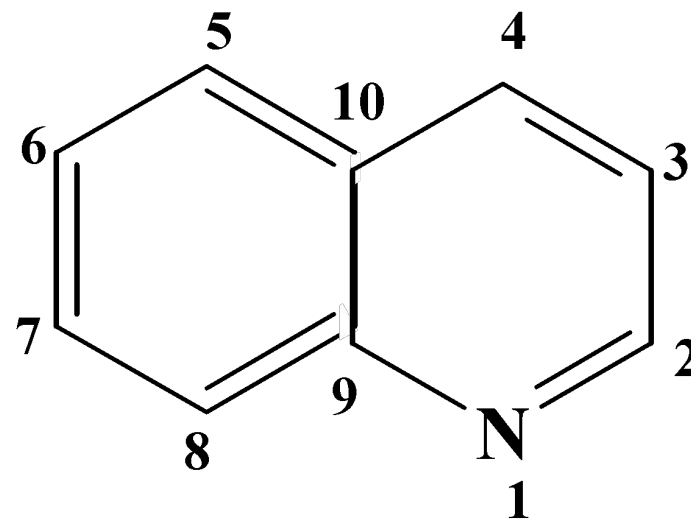
ТРИПТАМИН



12.3. Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота

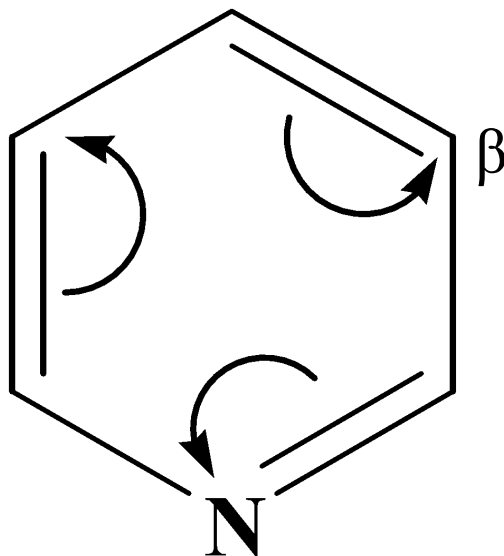


ПИРИДИН

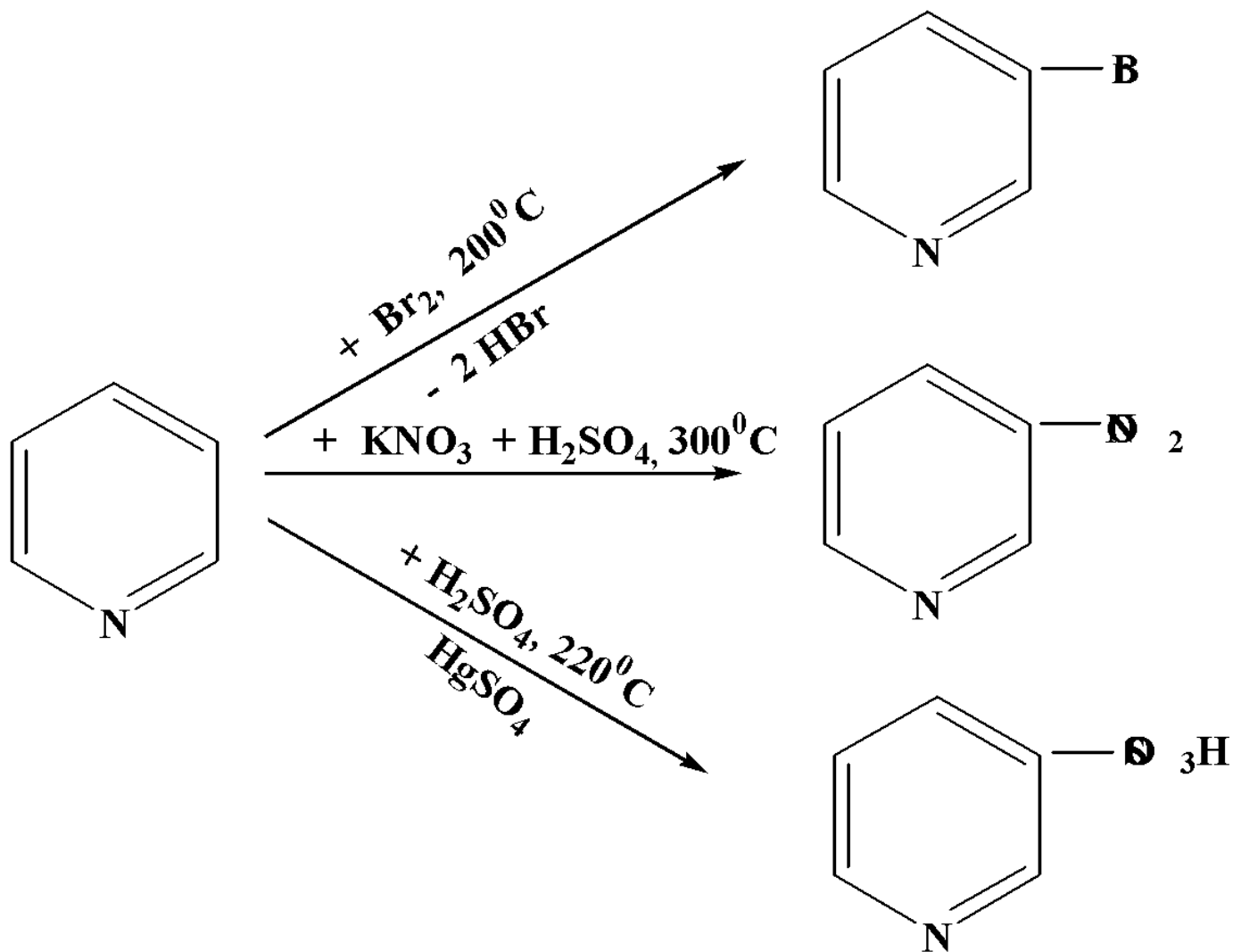


ХИНОЛИН

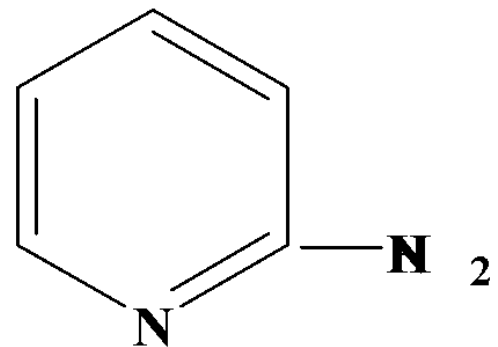
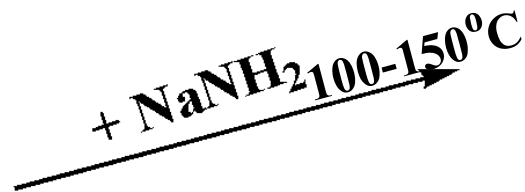
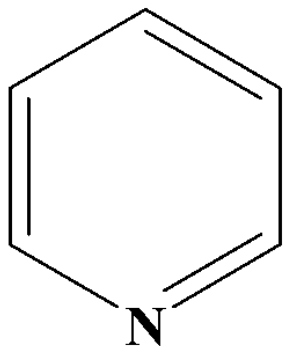
Пиридин является π -недостаточной ароматической системой, максимальная электронная плотность сосредоточена на атоме N, вследствие его высокой электроотрицательности. Электронная плотность в β -положениях выше, чем α -, это и объясняет его химические свойства



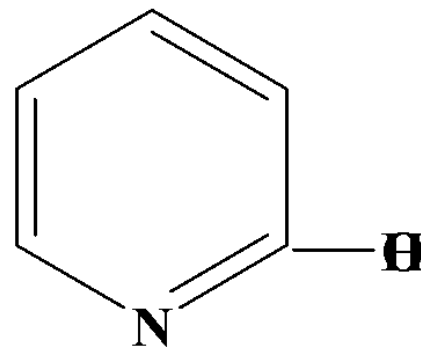
Реакции S_E протекают намного тяжелее, чем для бензола и преимущественно в β -положение



Реакции S_N для пиридина



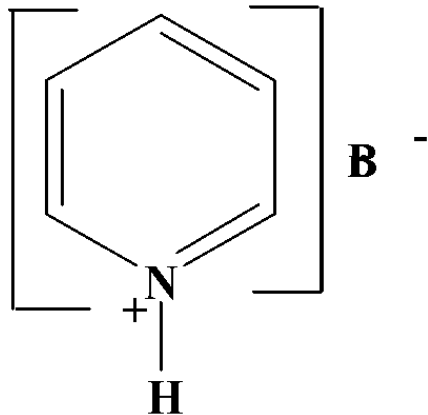
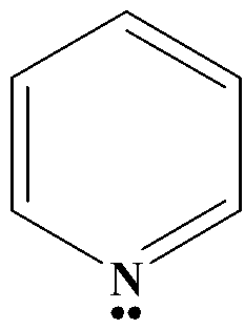
α -аминопиридин



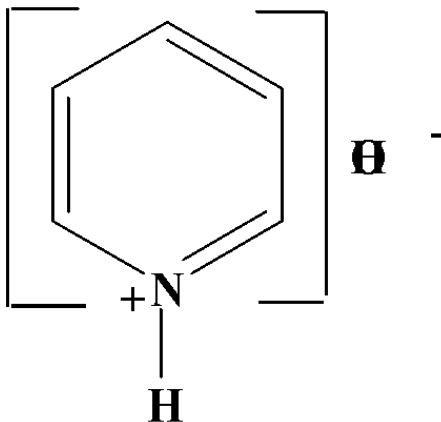
α -гидроксипиридин

Пиридин и его гомологи проявляют слабые основные свойства (близки по основным свойствам к третичным аминам).

Это связано с наличием атома азота как аммониевого центра. Он образует четвертичные соли с сильными кислотами

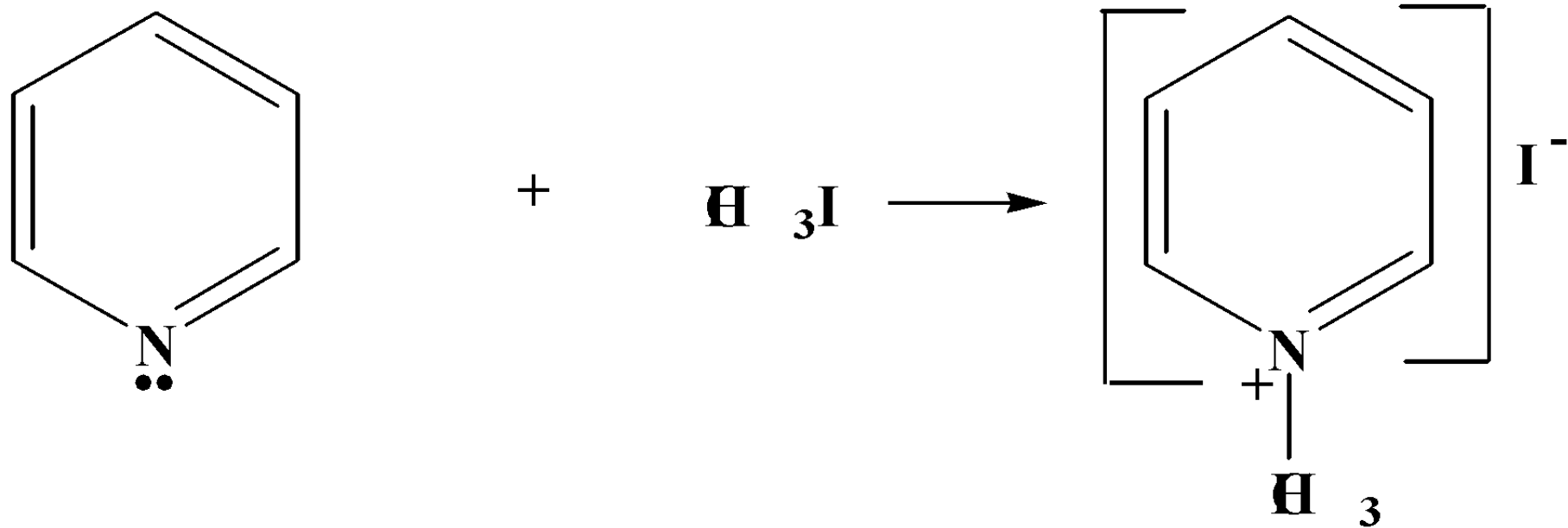


**Пиридиний
бромид**



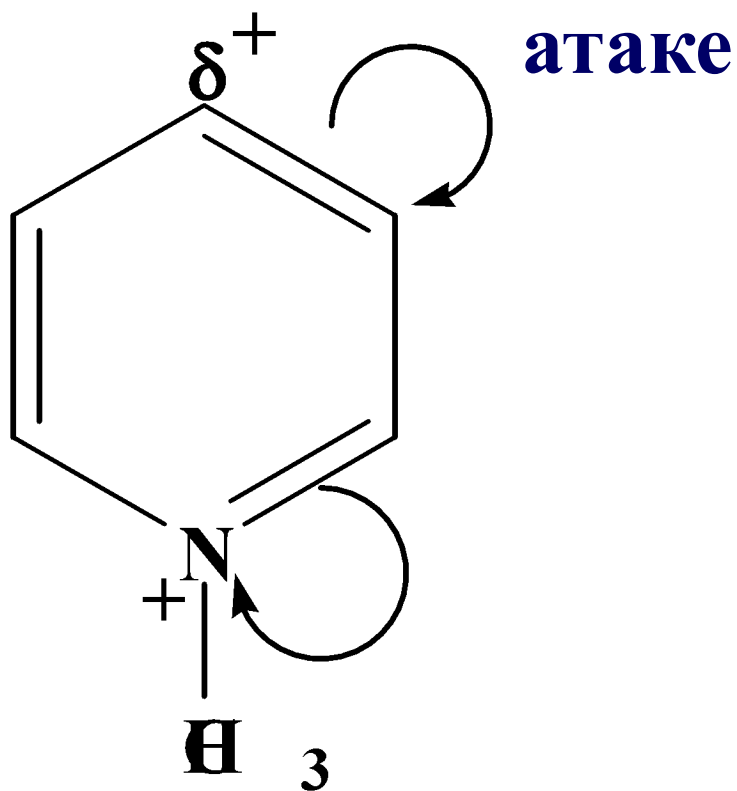
**Пиридиний
гидроксид**

Пиридин легко взаимодействует с галогеналкилами

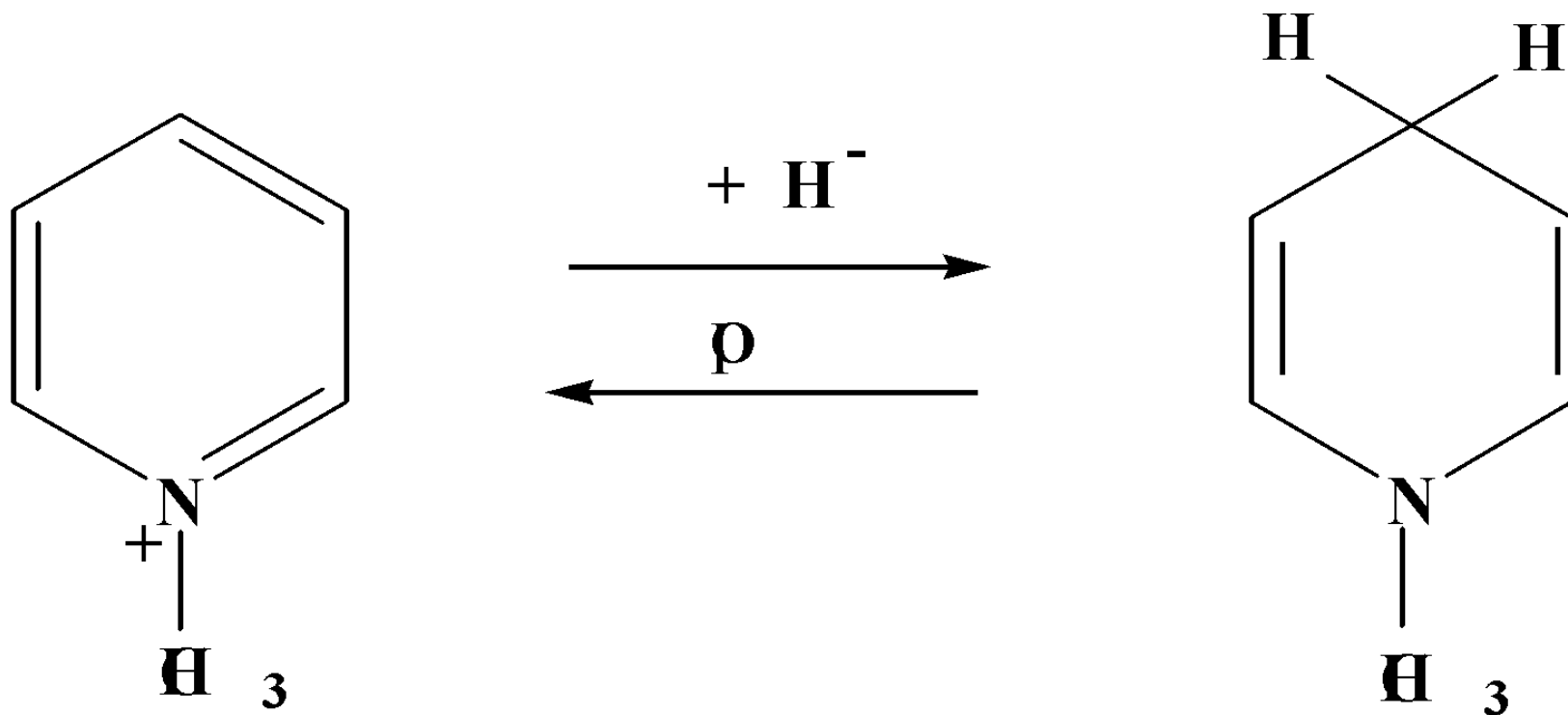


N-метилпиридиний

В соединениях типа **N-метилпиридиний** за счет положительно заряженного атома азота, гетероциклическое кольцо становится еще более электронодефицитным и поэтому чрезвычайно восприимчиво к нуклеофильной

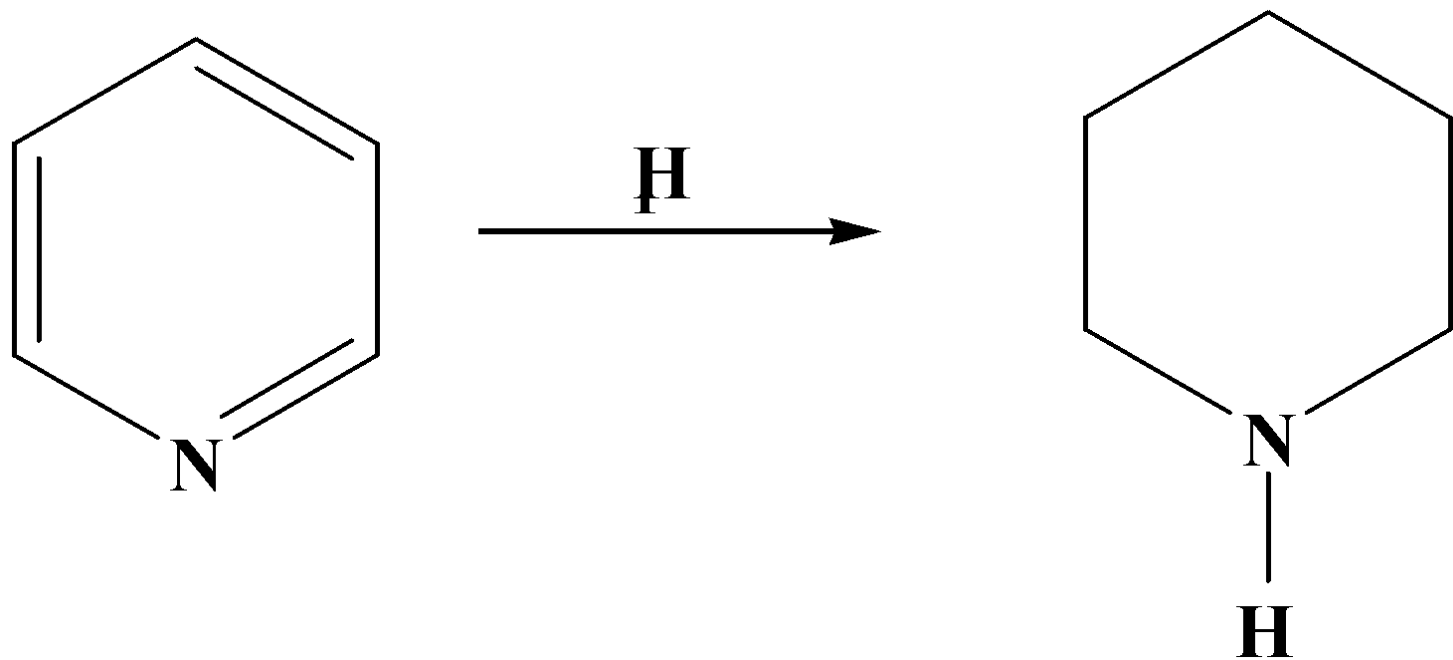


Действие сильного нуклеофила – гидрид иона (H^-) приводит к восстановлению



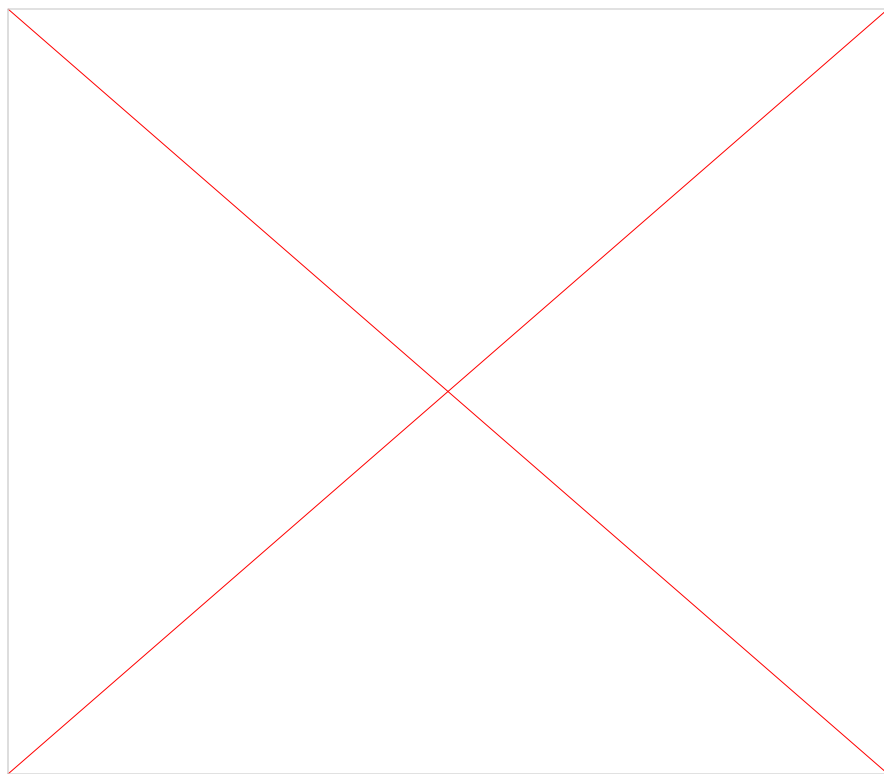
1,4-дигидро N-метилпиридин

Пиридин легко восстанавливается до пиперидина



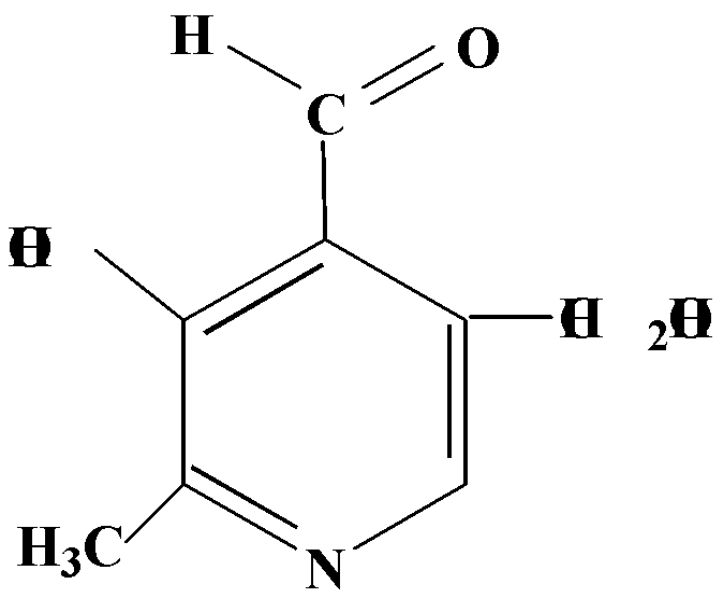
Пиперидин

**Пиперидиновое кольцо входит в состав
одного из наиболее эффективных
анальгетиков – промедола**

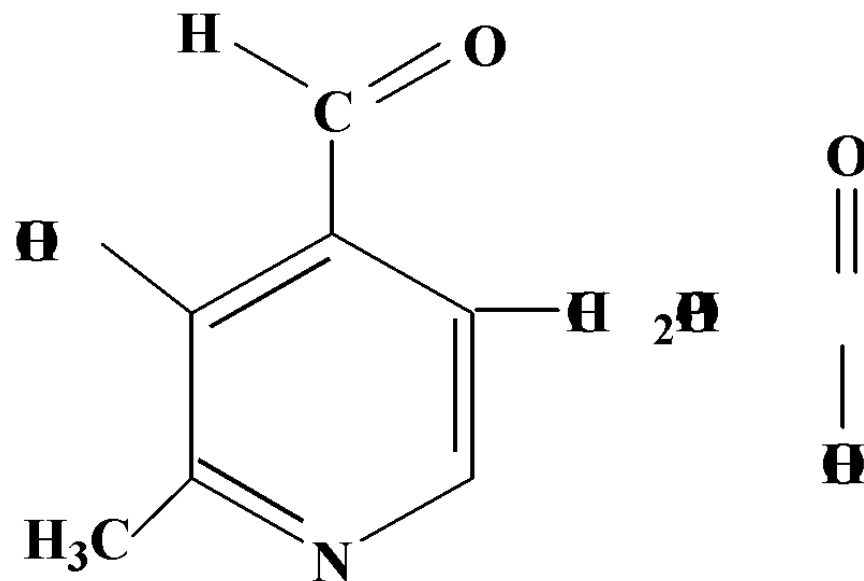


Промедол

Пиридин и пиперидин входят в состав алкалоидов, пиридиновое кольцо входит в состав витаминов В₆ и кофермента – пиридоксальфосфата



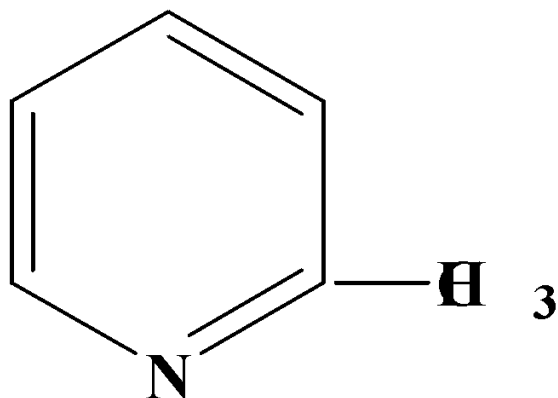
Пиридоксаль



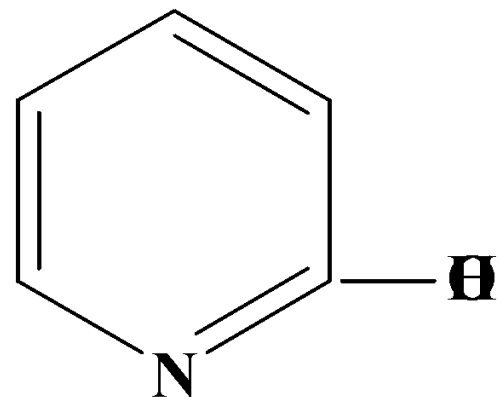
Пиридоксальфосфат

**Пиридин входит в состав
никотиновой кислоты и ее амида
(витамин РР), который является
структурной единицей коферментов
НАД⁺ и НАДФ⁺**

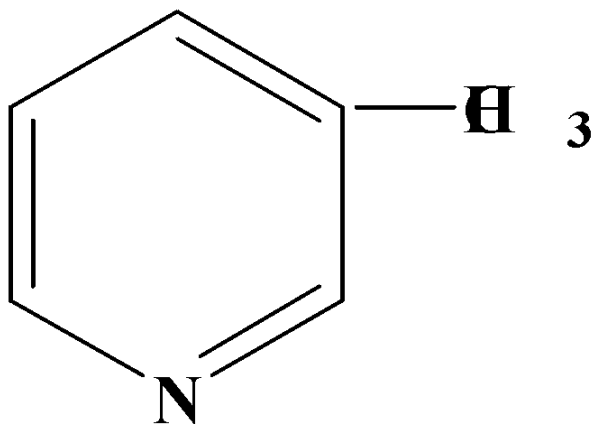
**Известны 3 кислоты, содержащие
пиридин. Они образуются
окислением соответствующих
пиколинов**



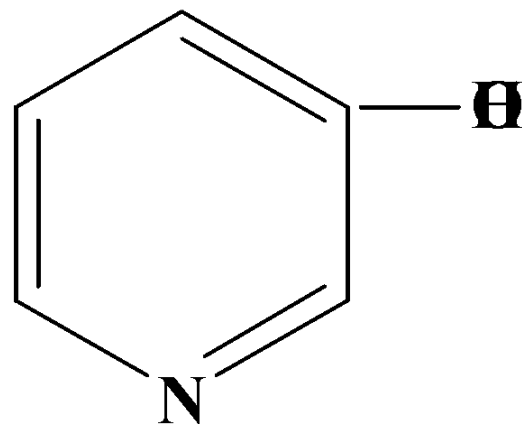
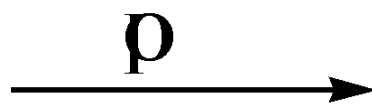
α -ПИКОЛИН



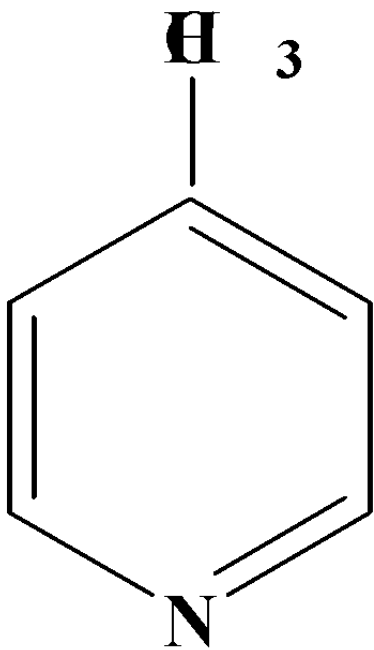
ПИКОЛИНОВАЯ КИСЛОТА



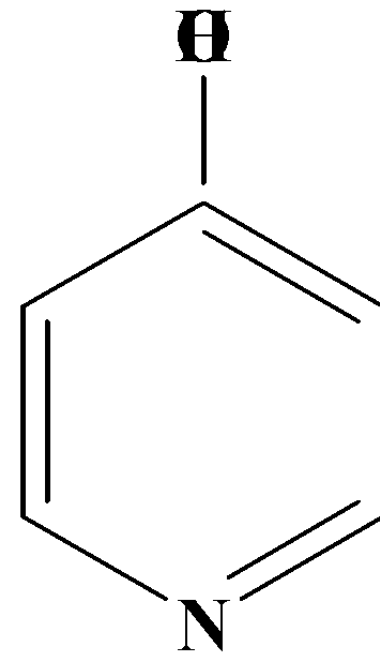
β-пиколин



Никотиновая кислота



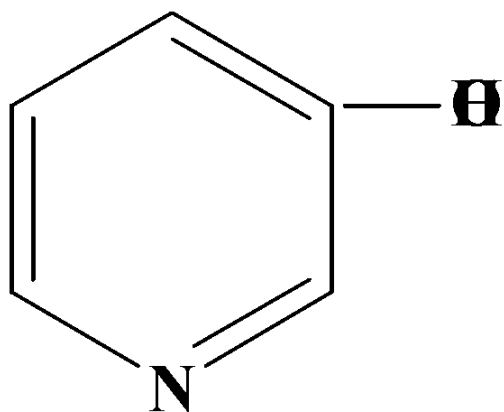
γ-пиколин



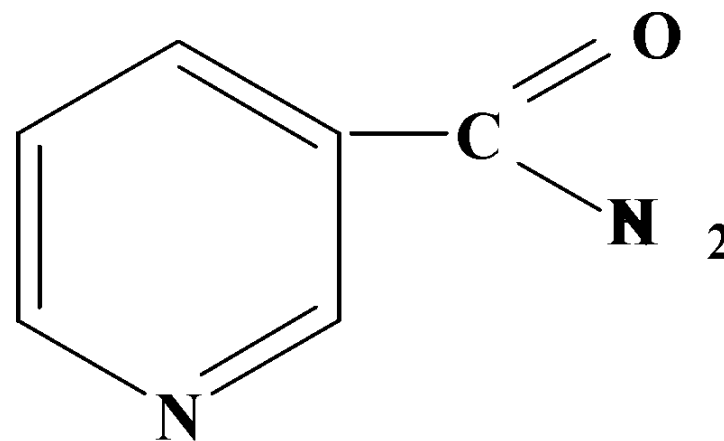
Изоникотиновая кислота

Никотиновая кислота относится к слабым ОН-кислотам, по свойствам напоминает бензойную кислоту: образует сложные эфиры, галогенангидриды, амиды, при нагревании декарбоксилируется. Никотиновая кислота и ее амид – витамин РР (Pelagra preventive), предупреждающий пеллагру - средство для лечения пеллагры

Витамин РР

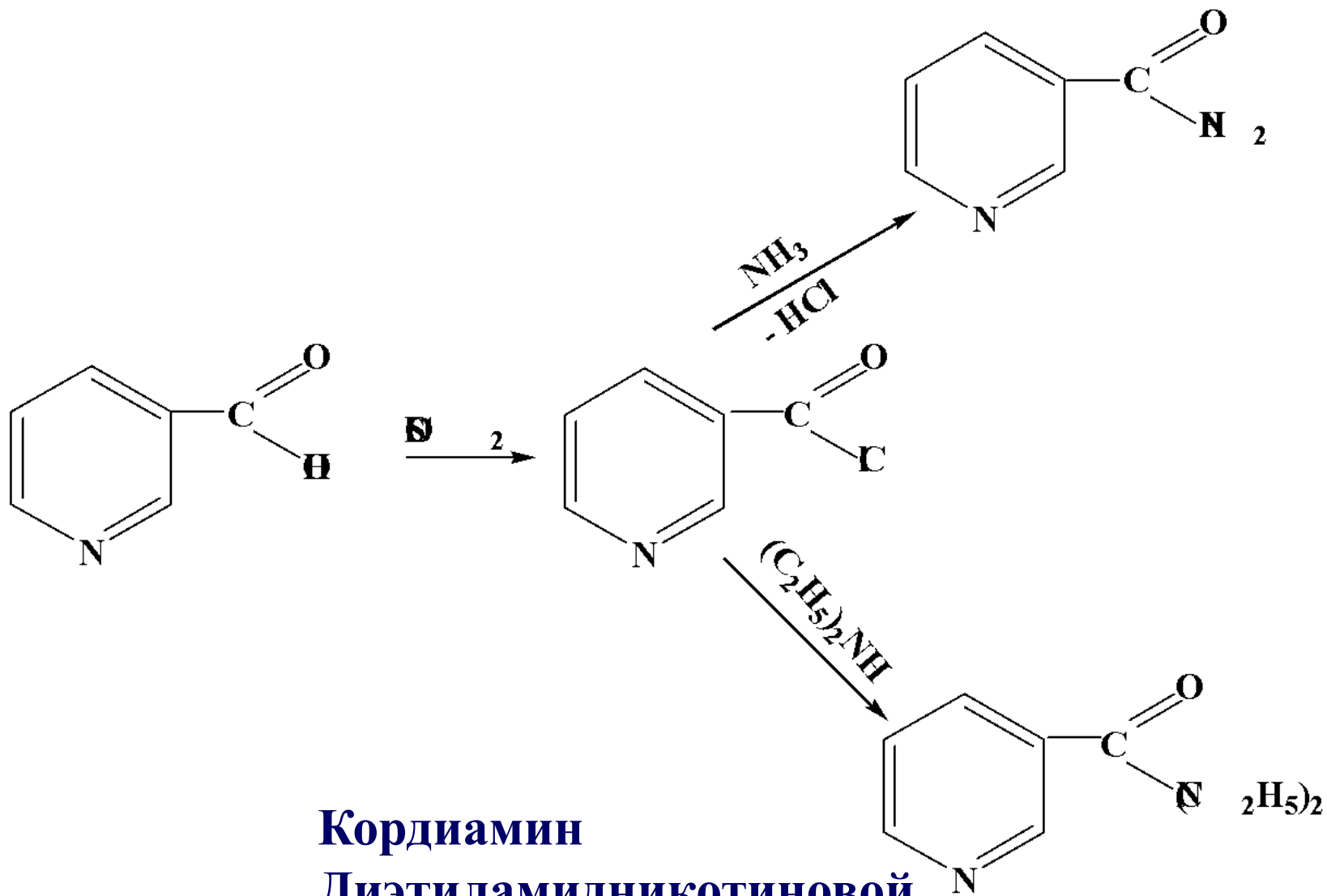


Никотиновая кислота



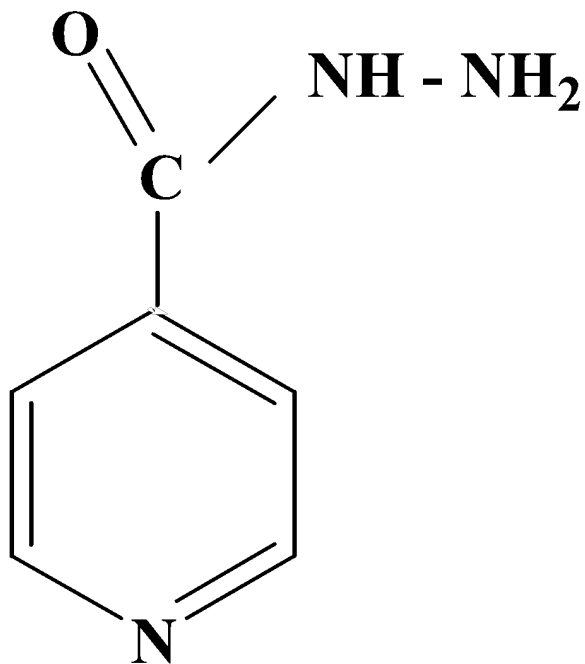
Никотинамид

Никотинамид синтезируют из никотиновой кислоты



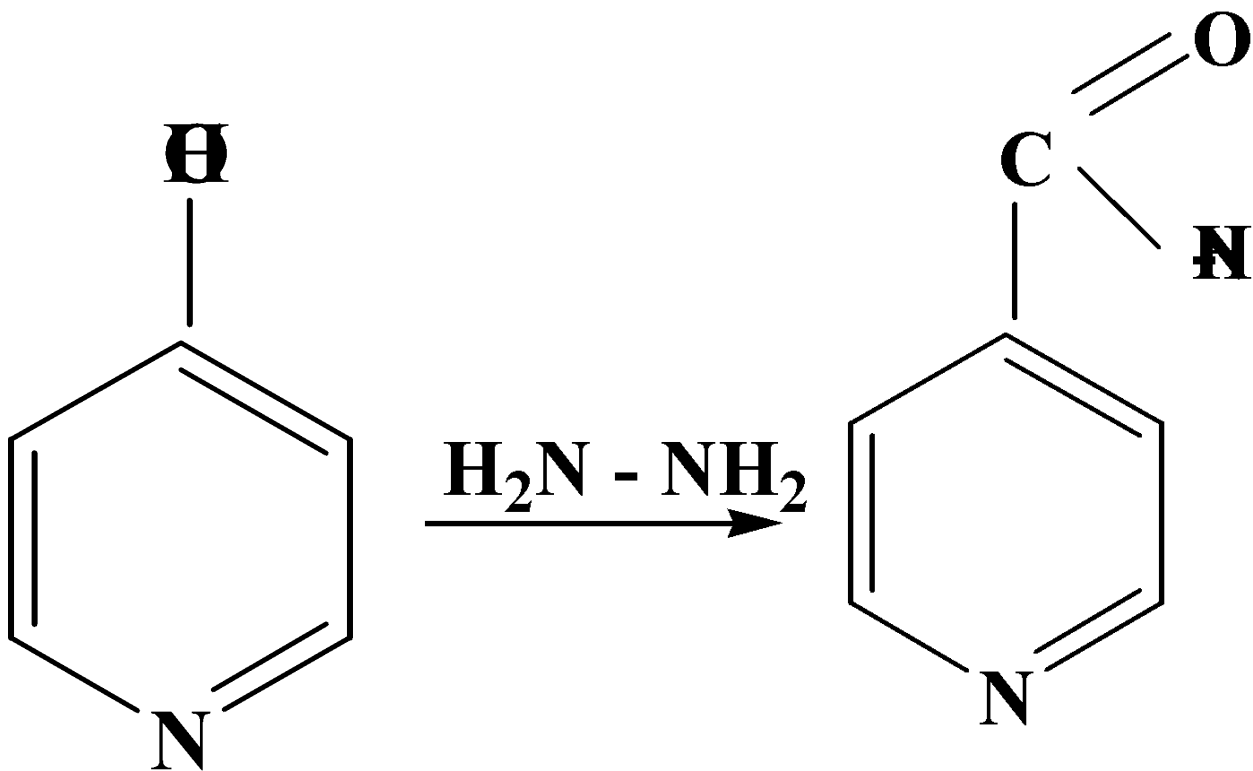
Кордиамин
Диэтиламидникотиновой
кислоты

На основе производных изоникотиновой кислоты созданы лекарственные препараты изониазид (тубазид) и фтивазид. Эти препараты широко применяются при лечении различных форм туберкулеза



**Тубазид, изониазид
Гидразид изоникотиновой
кислоты**

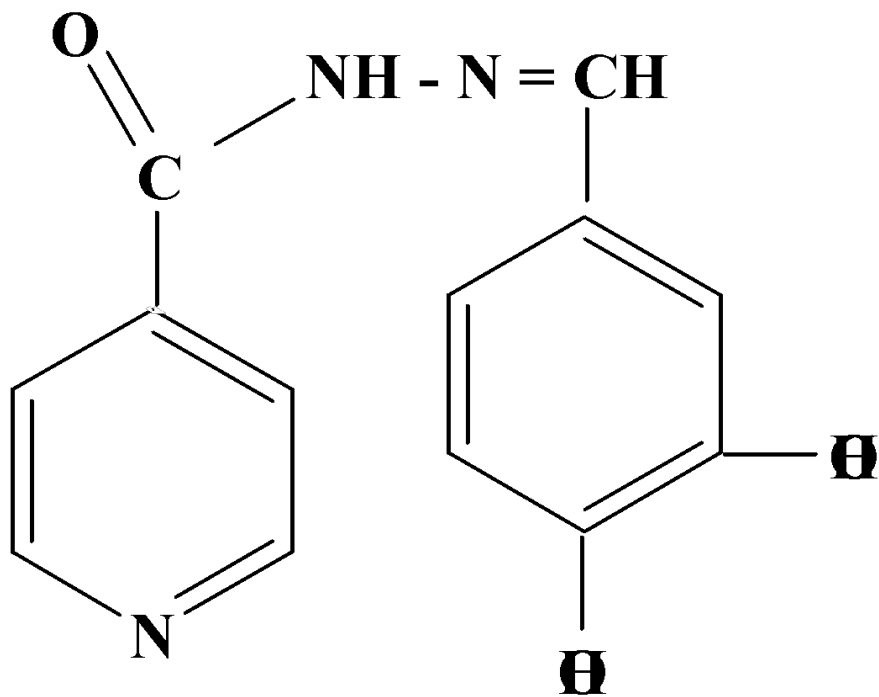
Схема получения тубазид



2

Тубазид

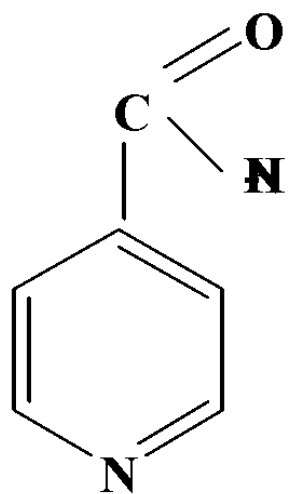
Фтивазид



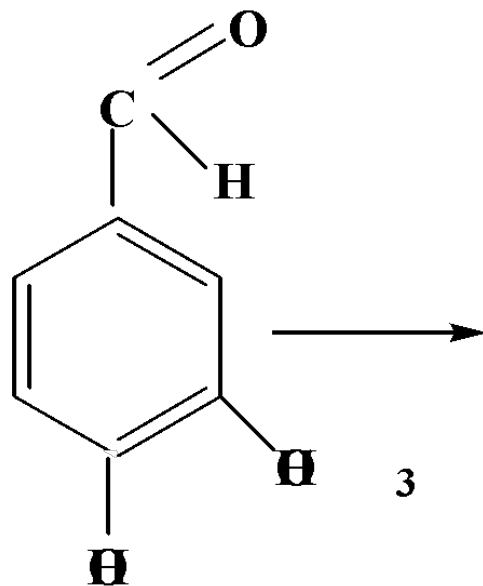
4-гидрокси-3-метокси-
бензилиденгидразид-
изоникотиновой к-ты

3

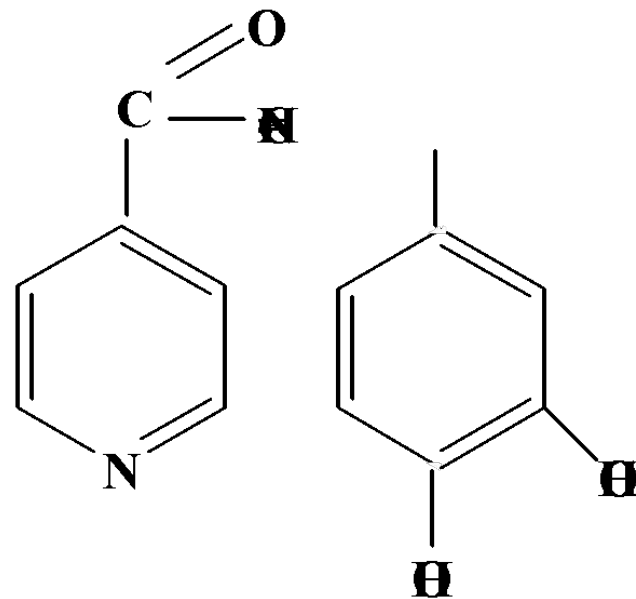
Схема получения фтивазида



2
+



3



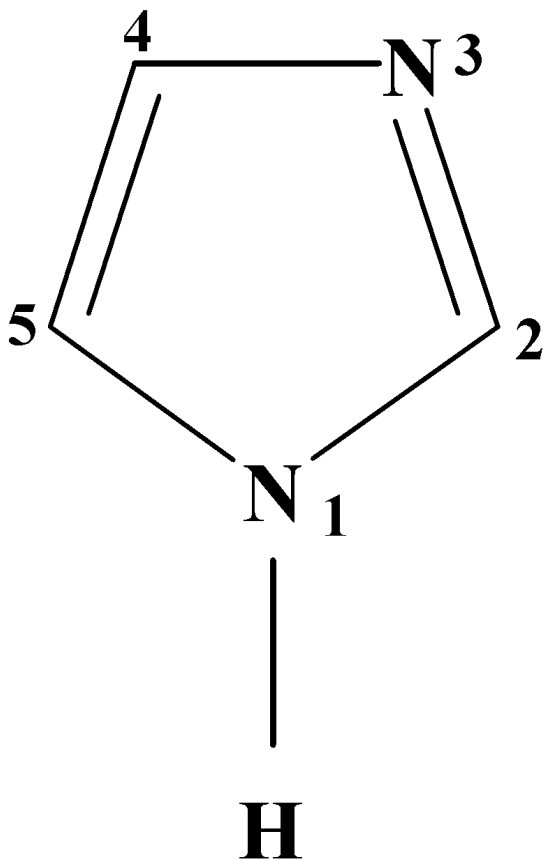
3

Тубазид

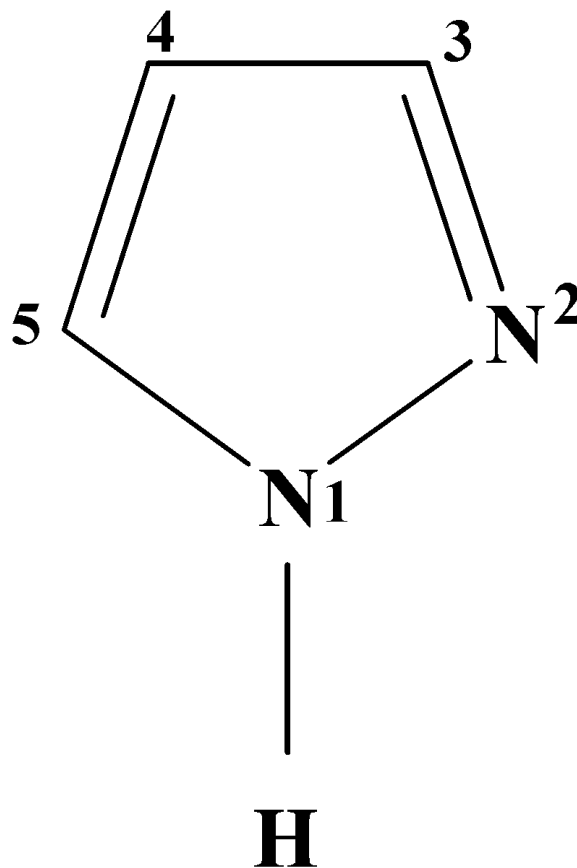
Ванилин

Фтивазид

12.4. Пятичленные гетероциклы с 2-мя атомами азота (азолы)

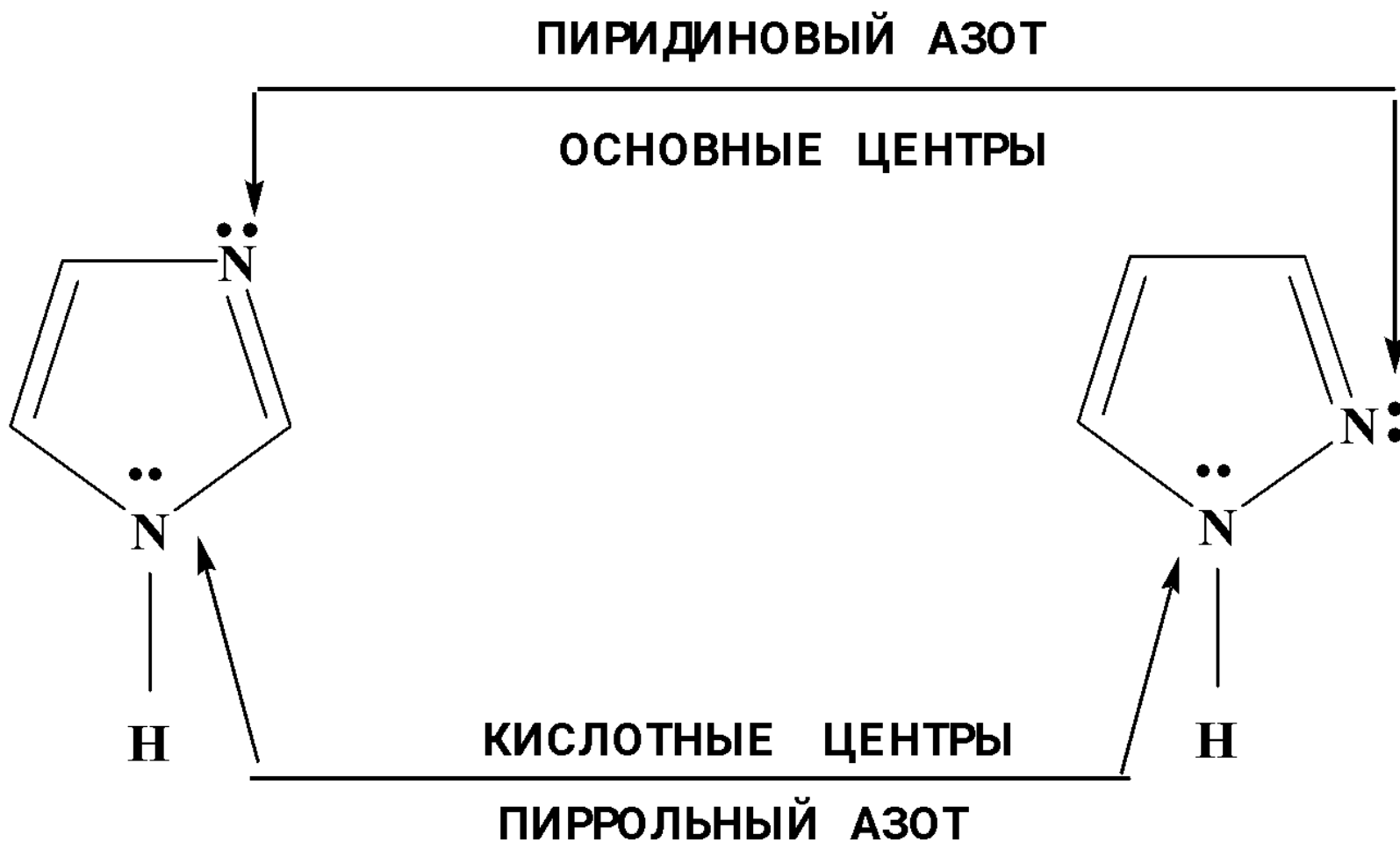


ИМИДАЗОЛ

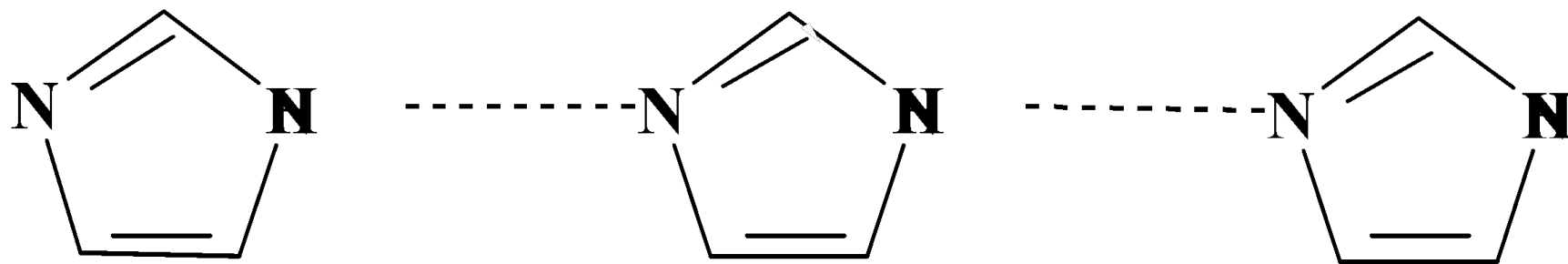


ПИРАЗОЛ

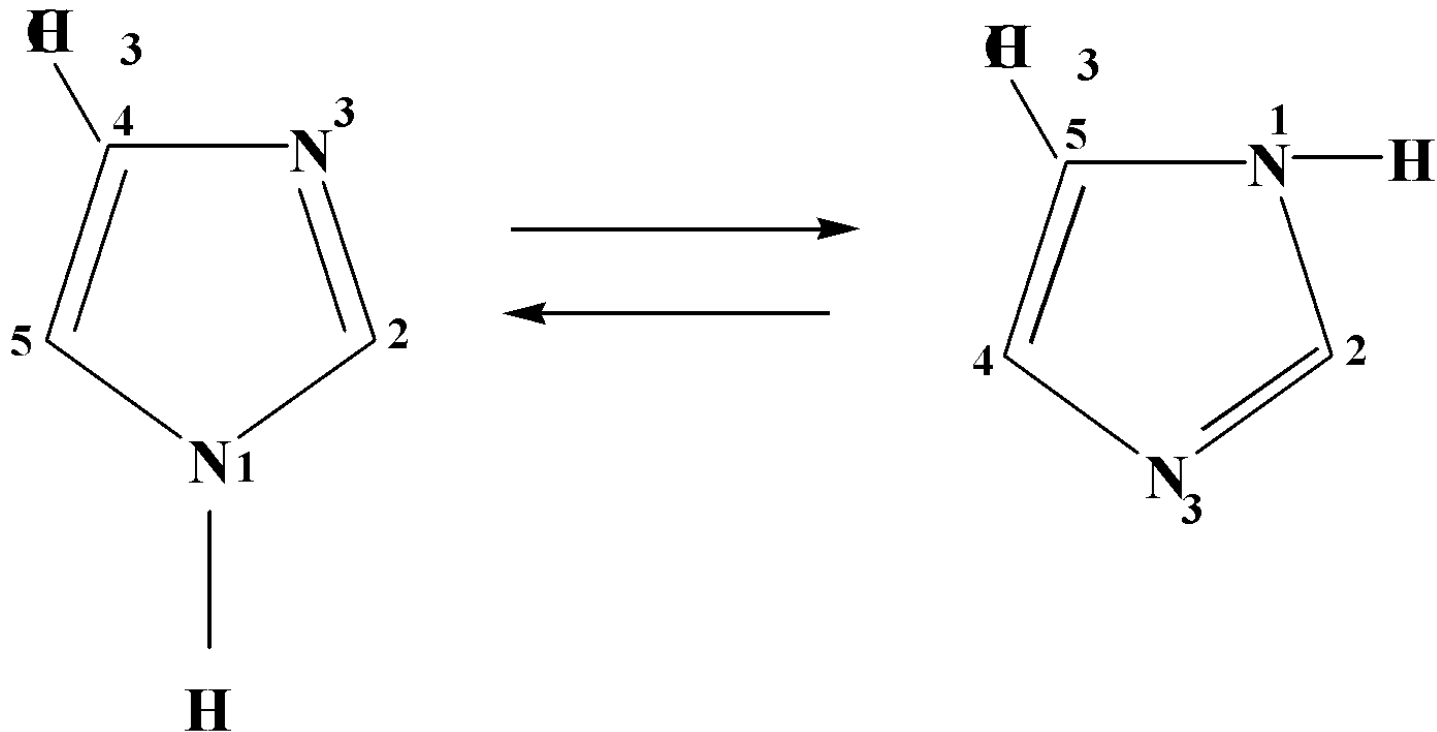
В молекулах этих соединений имеются разные атомы азота: пиридиновый (основный центр) и пиррольный (кислотный центр), т.е. эти соединения проявляют амфотерные свойства



Пиразол и имидазол существуют в виде ассоциатов за счет образования межмолекулярных водородных связей



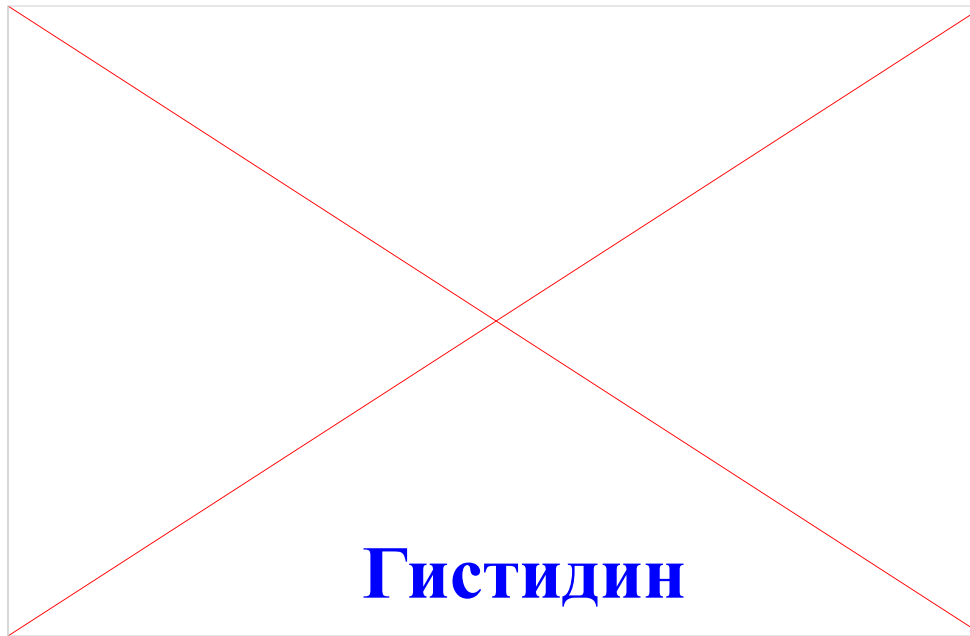
Следствием такой ассоциации является быстрый водородный обмен, который в свою очередь является причиной **прототропной таутомерии** у производных этих гетероциклов и пурина



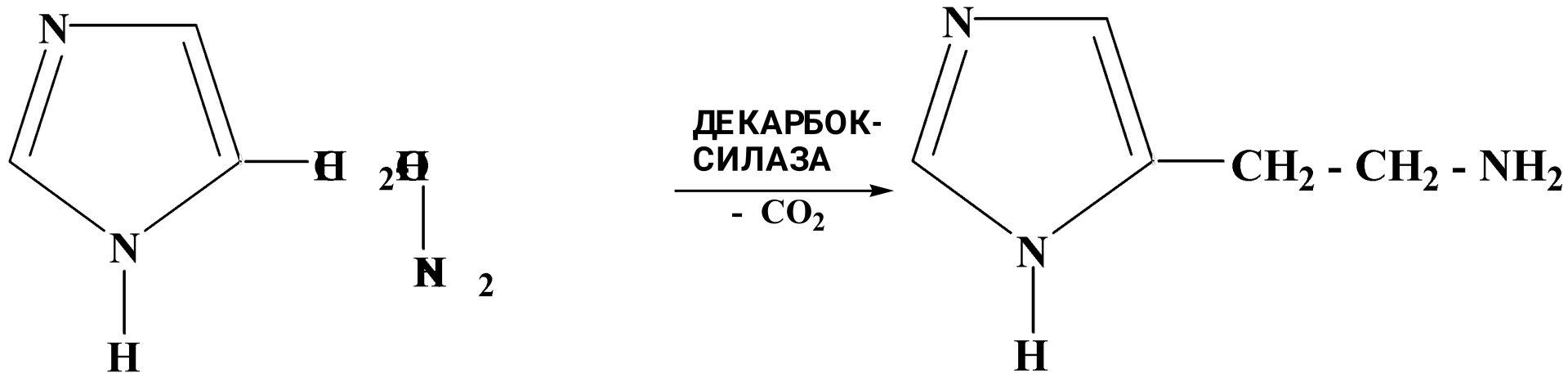
Переход водорода осуществляется очень быстро (10 раз в секунду)

Выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные производные имидазола невозможно

Из биологически активных производных имидазола большое значение имеет α -АМК-гистидин



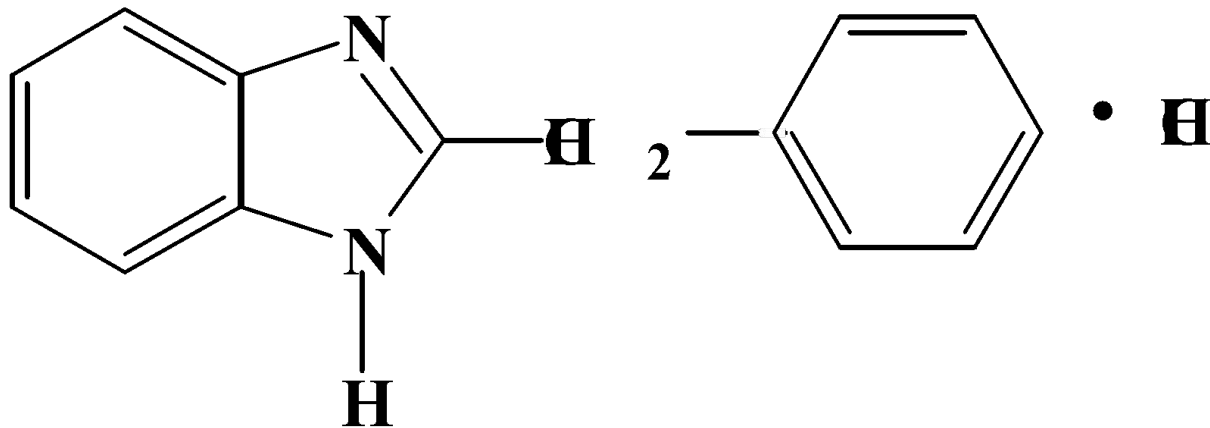
Гистидин при декарбоксилировании легко превращается в биогенный амин –
ГИСТАМИН



Гистамин

Гистамин – гормоноподобное вещество, участвующее в регуляции жизненно-важных функций организма: вызывает расширение капилляров, понижение АД, сокращение гладкой мускулатуры, усиление секреции желудочного сока, усиливает перистальтику. Повышение содержания гистамина в крови – один из симптомов аллергических заболеваний. Широкий спектр физиологического действия обусловил его применение в качестве лекарственного препарата

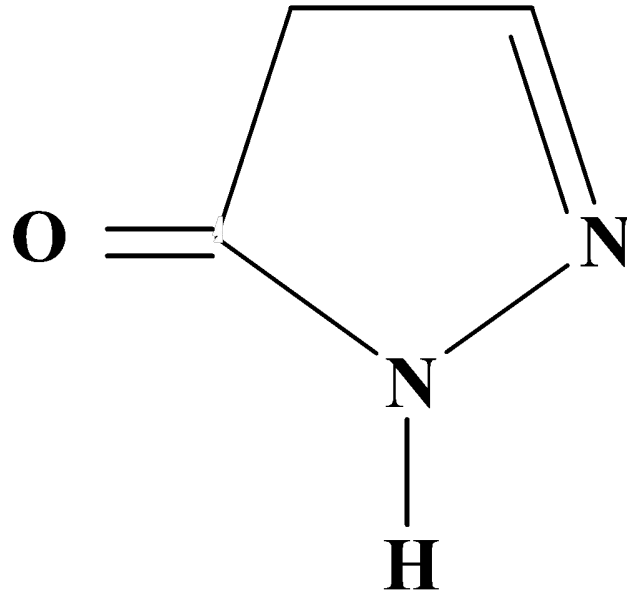
На основе производных имидазола создан ряд синтетических лекарственных препаратов с разносторонней биологической активностью: стимулятор дыхания – этимизол; сосудорасширяющий препарат со спазмолитическим гипотензивным действием – дибазол



ДИБАЗОЛ

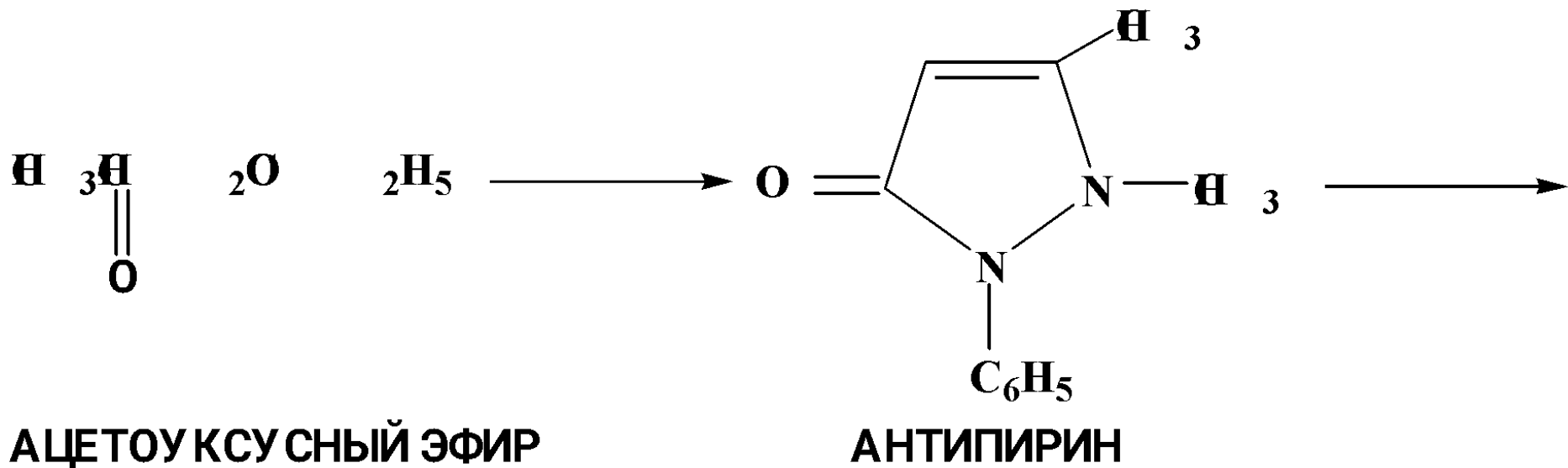
Пиразол и его производные в природе не встречаются, но на основе пиразола синтезирована группа известных **анальгетических средств** - антипирин, амидопирин, аналгин

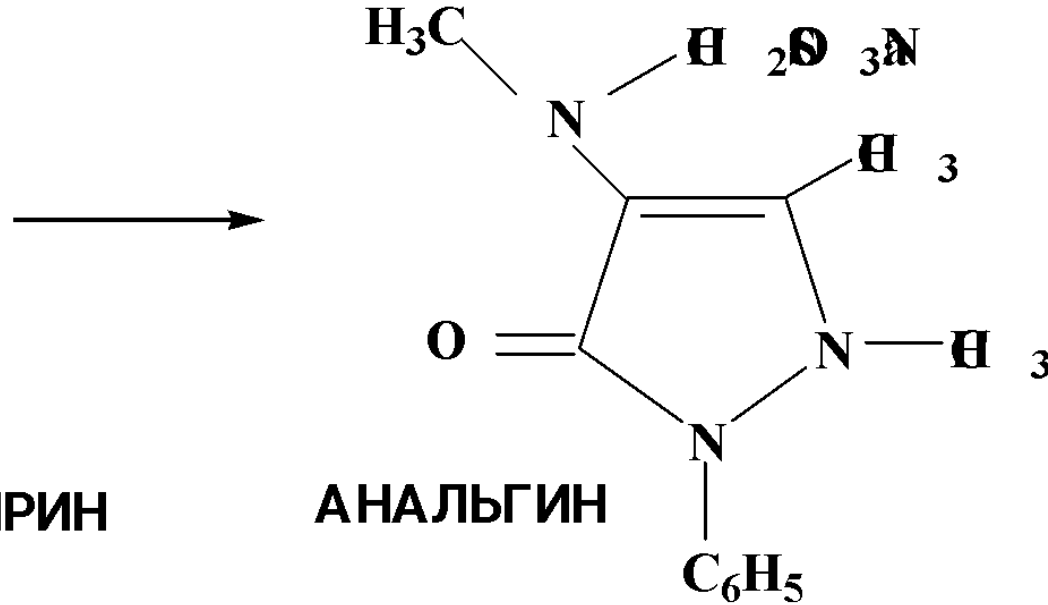
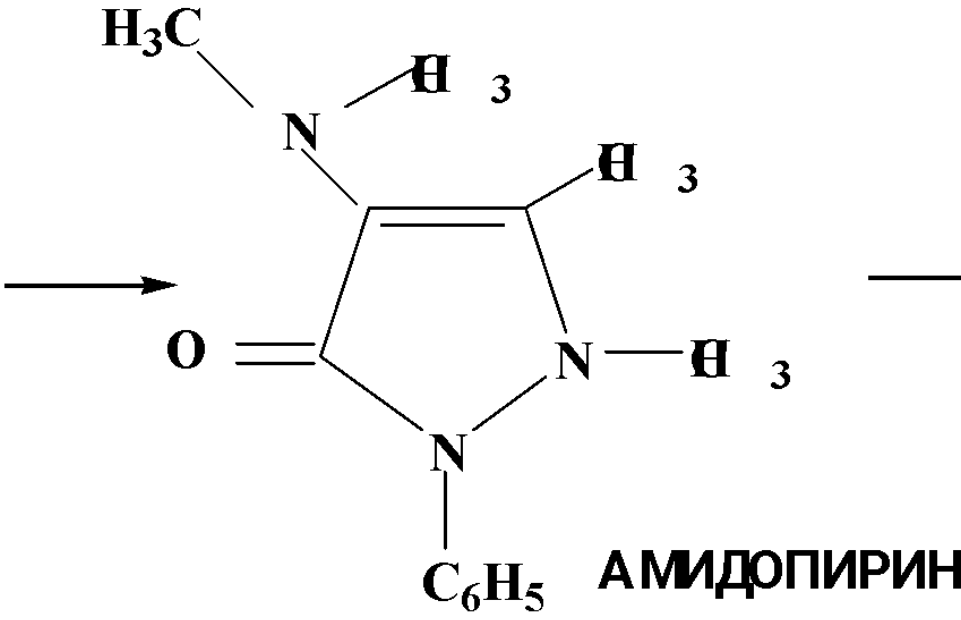
Пиразолон-5 лежит в основе получения анальгетических препаратов



Пиразолон-5

Схема синтеза анальгетических препаратов

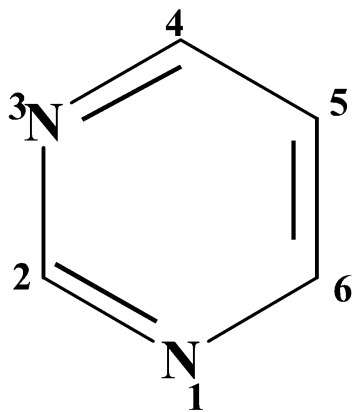




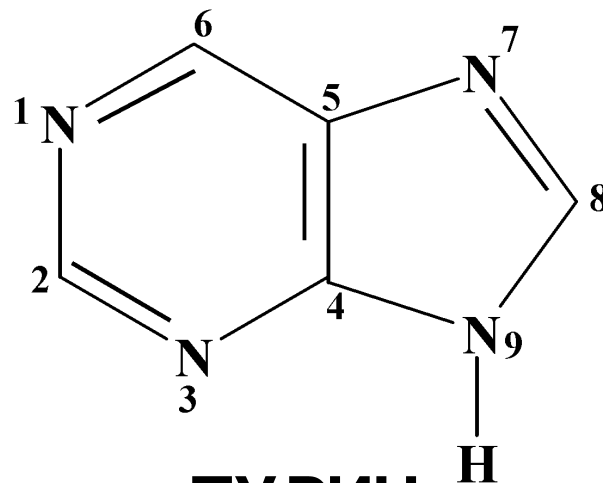
Антипирин и амидопирин обладают более выраженным жаропонижающим, а анальгин – обезболивающим действием

12.5 Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота

Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота в виде различных производных наиболее широко распространены в природе



ПИРИМИДИН



ПУРИН

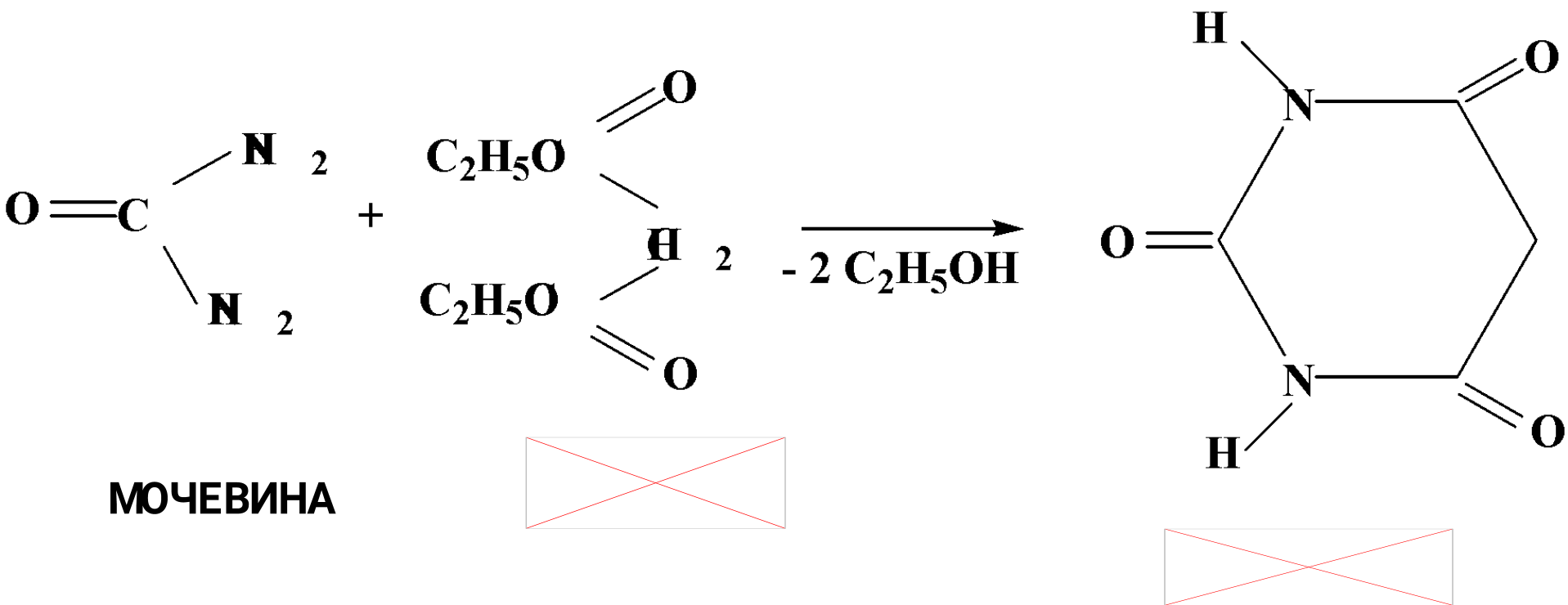
**Пиримидиновое ядро лежит в основе
входящих в состав нуклеиновых
кислот гетероциклических оснований
(урацил, тимин, цитозин).**

**Пиримидиновое кольцо является
структурной единицей пурина (лежит
в основе – аденина и гуанина), входит
в состав ферментов, алкалоидов,
лекарственных препаратов, витамина**

B₁

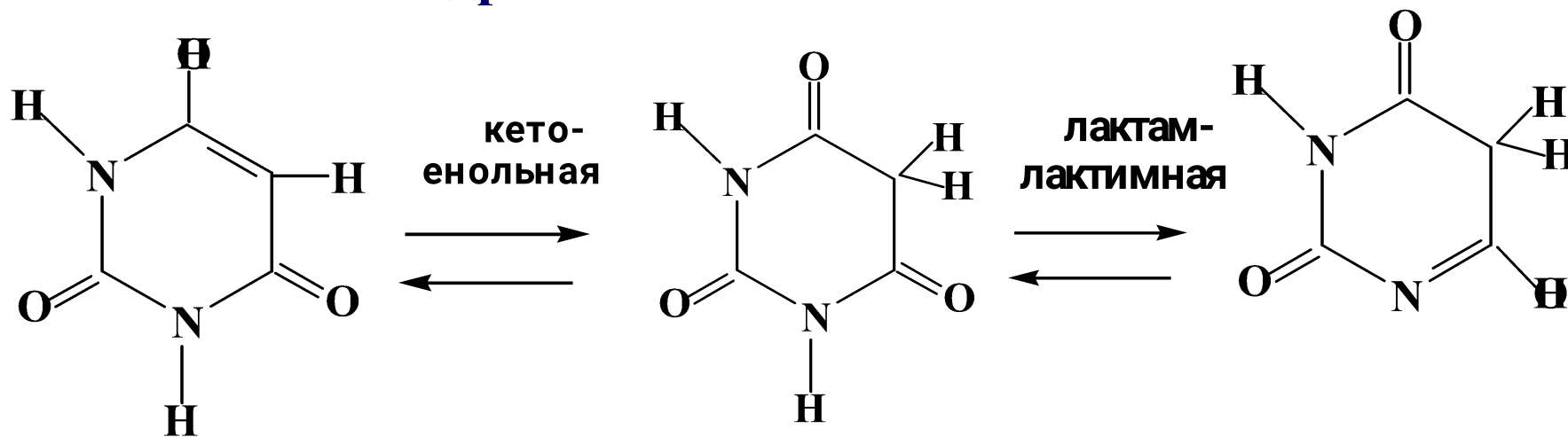
Гидроксипроизводные пириимидина

Барбитуровая кислота – циклический уреид
малоновой кислоты,



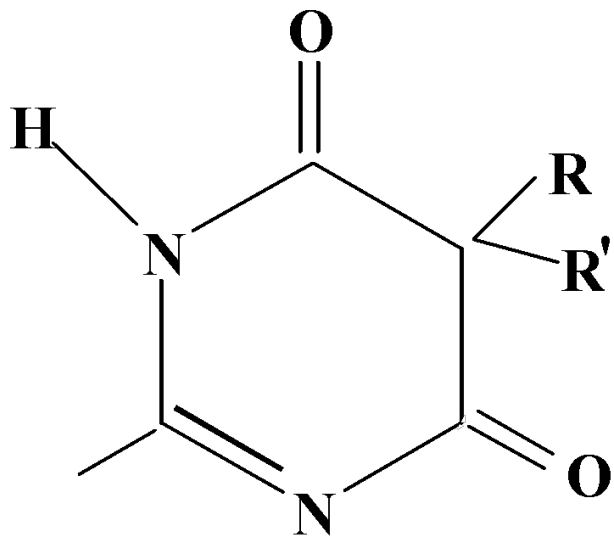
Для барбитуровой кислоты
характерны 2 типа таутомерии –
кето-енольная и лактам-лактимная

Енольный гидроксил



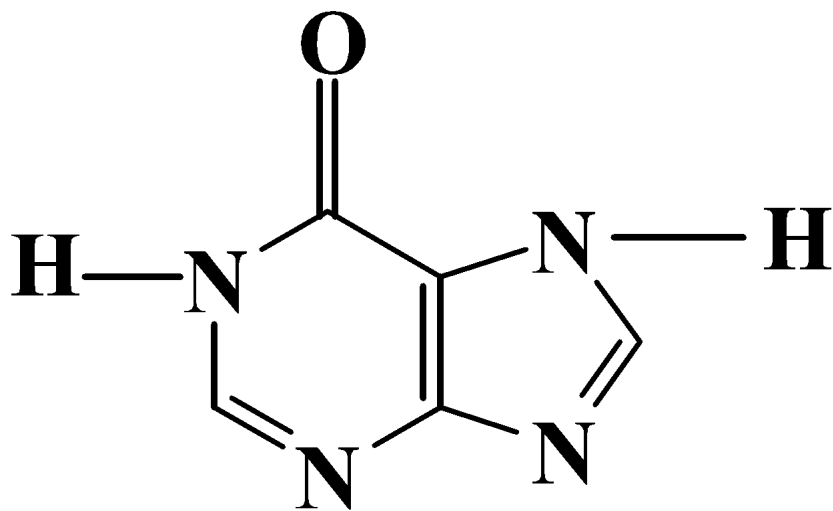
Кислотные свойства барбитуровой кислоты обусловлены енольным гидроксиллом (по силе превосходит уксусную кислоту). 5,5-дизамещенные барбитуровой кислоты называют барбитуратами, применяются в качестве снотворных противосудорожных препаратов

Общая формула барбитуратов

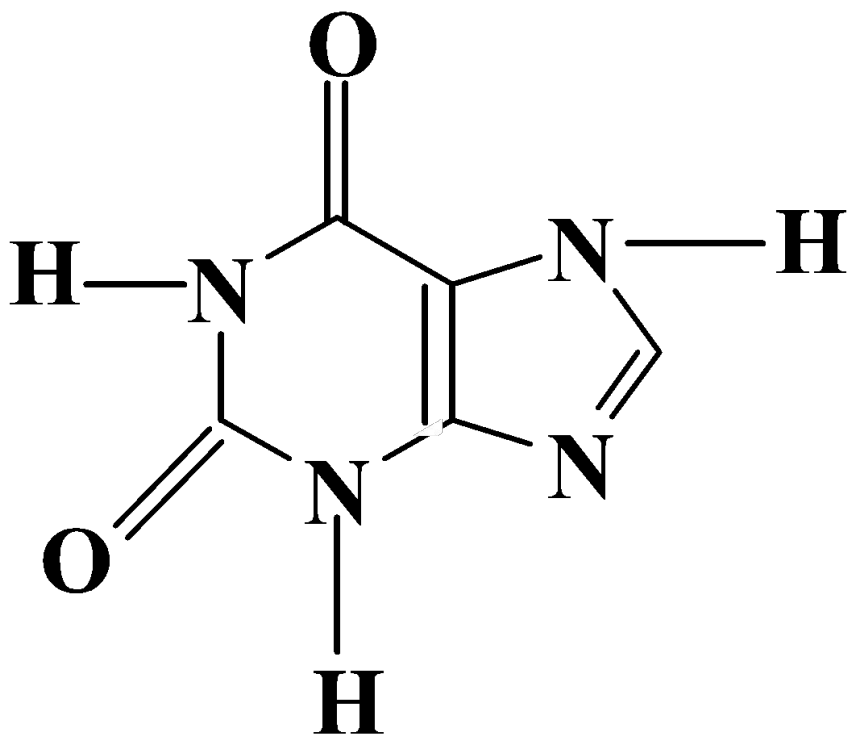


$R = R' = -C_2H_5$	Барбитал
$R = R' = -C_2H_5$	Веронал
$R = C_2H_5$ $R' = C_6H_5$	Фенобарбитал
$R = C_2H_5$ $R' = C_6H_5$	Люминал

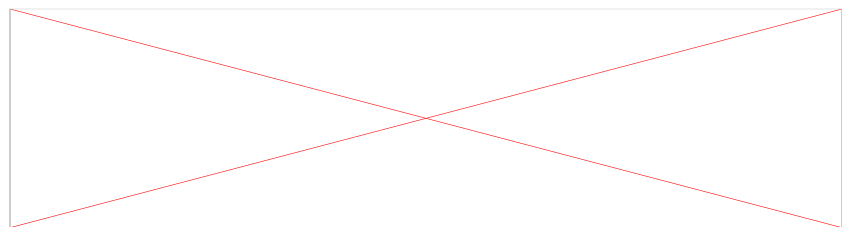
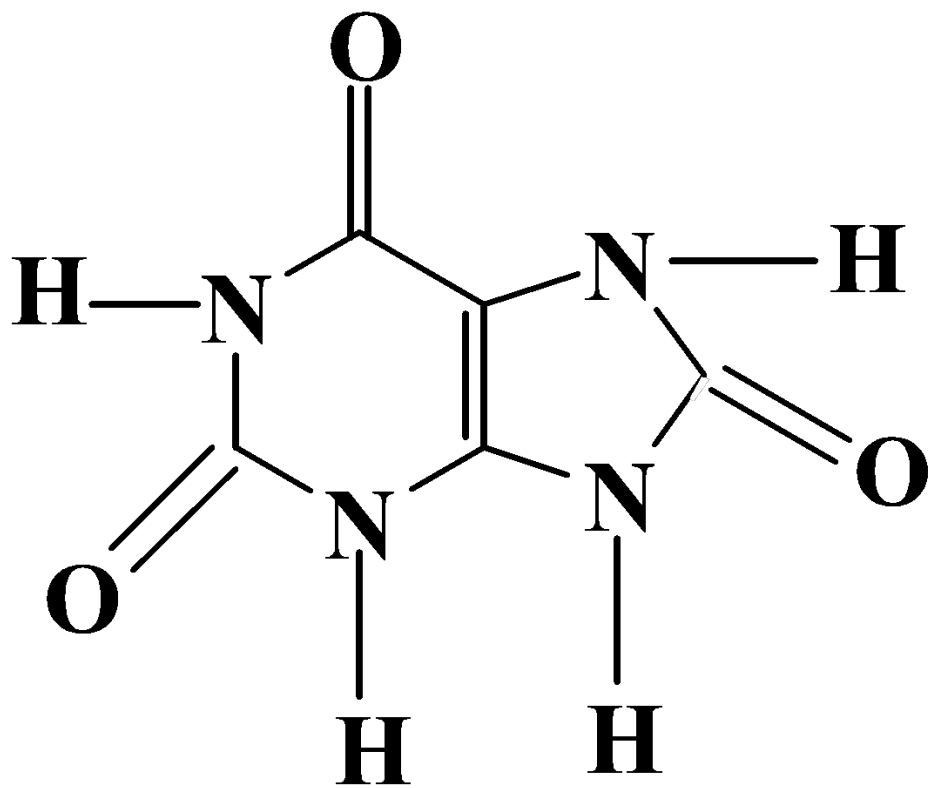
Гидрокси-производных пурина



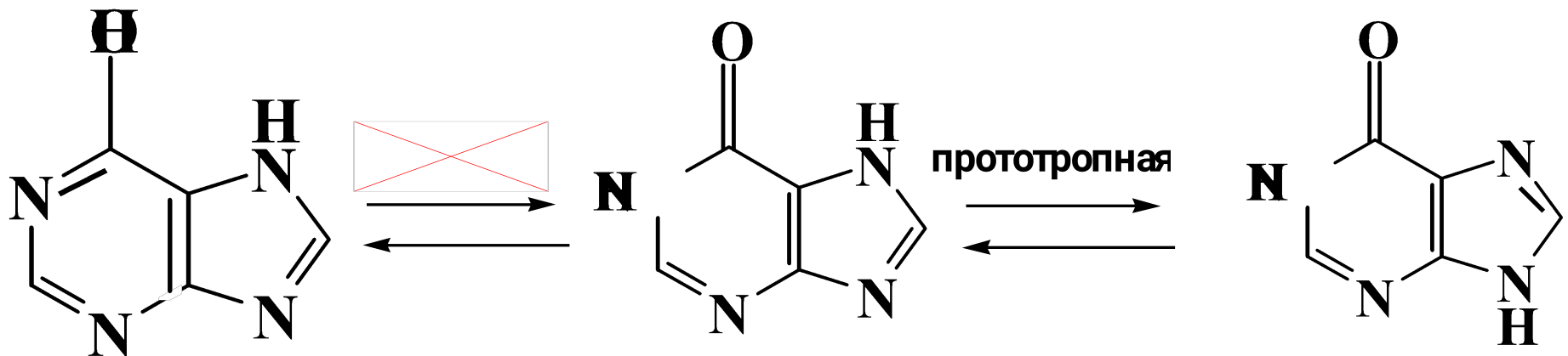
ГИПОКСАНТИН
6 - ОКСОПУРИН
6 - ГИДРОКСИПУРИН



КСАНТИН
2,6 - ДИОКСОПУРИН
2,6 - ДИГИДРОКСИПУРИН



Гидроксипризводные - продукты превращения нуклеиновых кислот в организме. Для них возможна лактам-лактимная и прототропная таутомерия. В кристаллическом виде эти гидроксипроизводные существуют преимущественно в **лактамной форме**



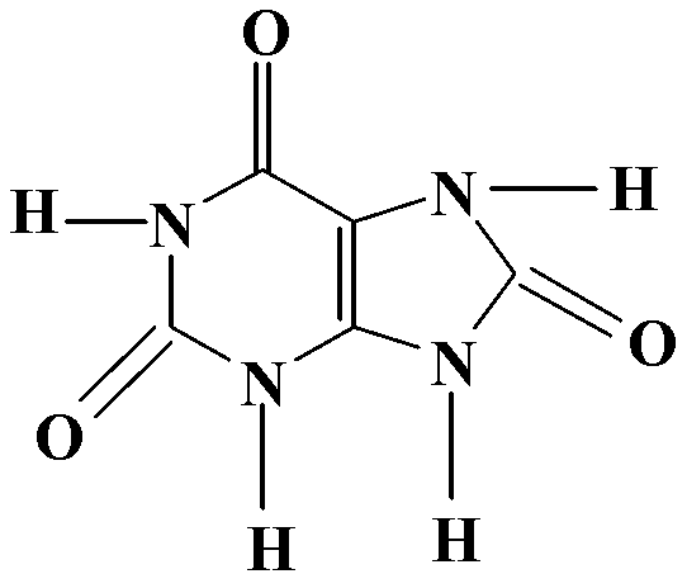
Лактим

Лактам

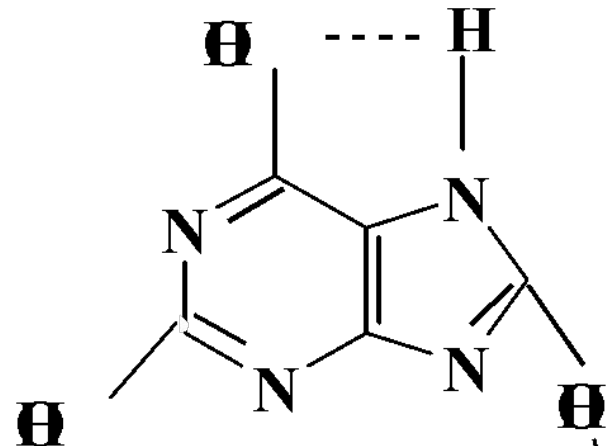
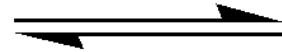
Мочевая кислота – конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Впервые была открыта Шееле (1776 г) в камнях мочевого пузыря, т.к. она является продуктом азотистого обмена в организме. Это бесцветное кристаллическое вещество, труднорастворимое в воде, легко не плавясь при нагревании разлагается

Мочевая кислота двухосновная, кислотный характер обусловлен ОН-группами в лактимной форме

Лактам-лактимная таутомерия



ЛАКТАМНАЯ ФОРМА



ЛАКТИМНАЯ ФОРМА

Кислотные гидроксилы

**ОН-группа в б-положении не
проявляет кислотных свойств из-за
наличия внутримолекулярной
водородной связи**

**Соли мочевой кислоты называют
уратами, при нарушениях обмена
могут откладываться в суставах и в
виде почечных камней**

12.6. Понятие об алкалоидах

Алкалоиды – гетероциклические азотсодержащие соединения растительного происхождения, для которых характерна высокая физиологическая активность

Метилированные ксантины

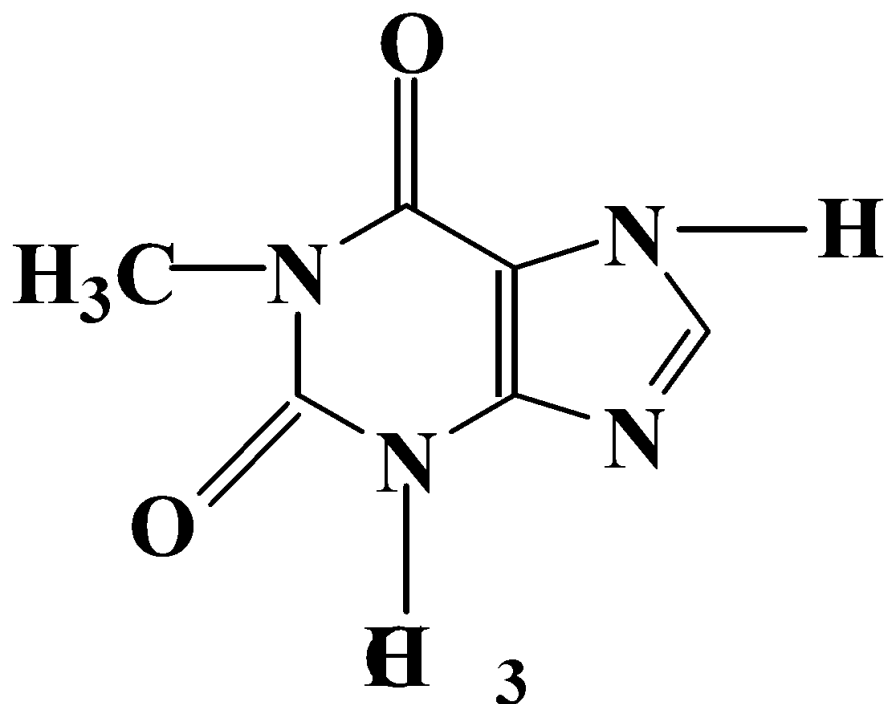
**составляют группу пуриновых
алкалоидов. К ним относят:**

теофиллин, теобромин, кофеин,

**они находят широкое применение
в медицине, которое основано на
их стимулирующем действии на
ЦНС и сердце**

Метилированные ксантины

Пуриновые алкалоиды

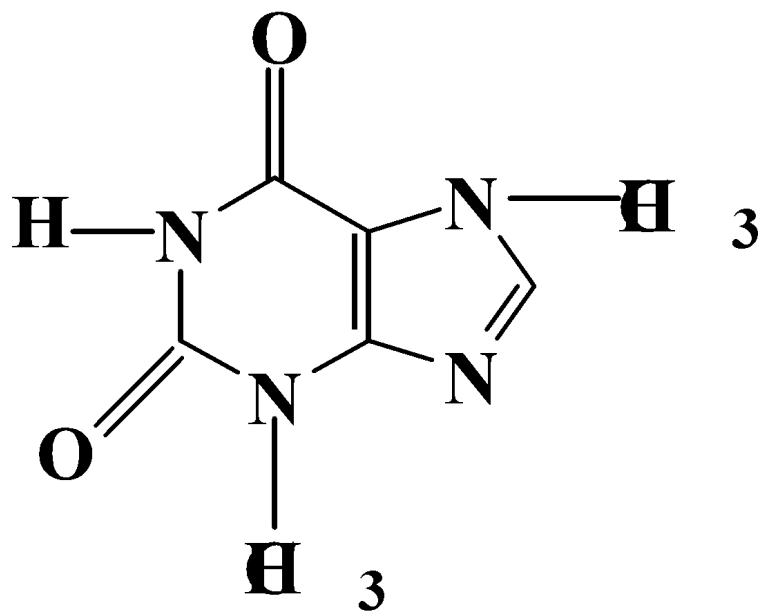


Теофиллин

1,3-диметилксантин

Метилированные ксантины

Пуриновые алкалоиды

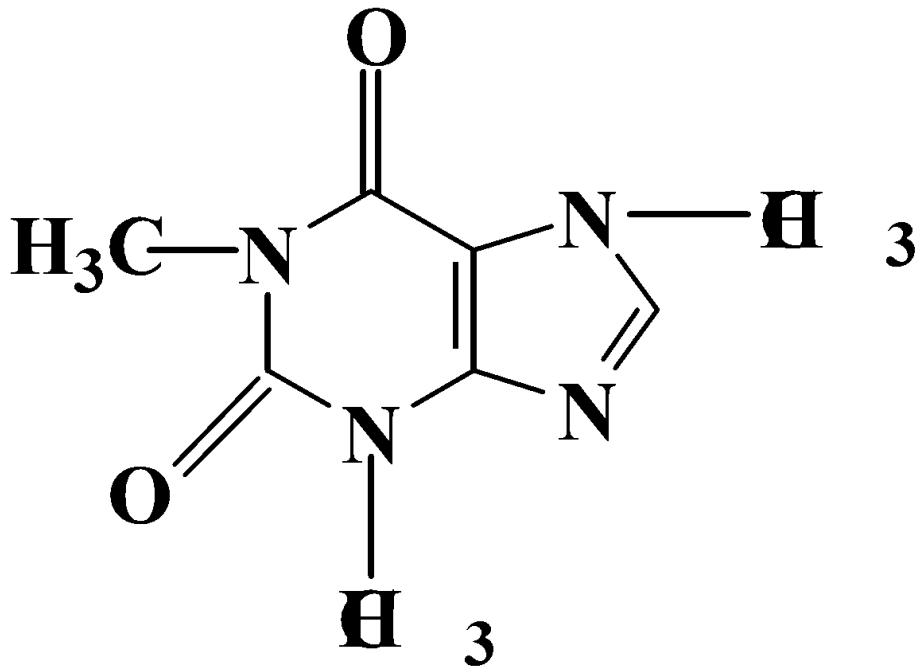


Теобромин

3,7-диметилксантин

Метилированные ксантины

Пуриновые алкалоиды



Кофеин

1,3,7-триметилксантин

Теofilлин содержится в листьях
чая, **теобромин** – в бобах какао,
кофеин – в кофе

Теofilлин и **теобромин** обладают в
большей степени мочегонным и
расширяющим сосуды действием

Кофеин обладает наиболее сильным
возбуждающим действием

**Благодарим
за внимание !**

