

Лекция 25

- Тема: Биологически важные 5-ти и 6-ти членные гетероциклические соединения.
- Бициклические соединения

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(биологически важные гетероциклические соединения)

Гетероциклическими соединениями называют соединения, содержащие циклы, в которых один или большее число атомов являются элементами, отличительными от углерода. Элементами, которые участвуют вместе с углеродом в образовании цикла называются гетероатомами («гетеро» -иной).

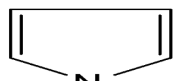
Наиболее хорошо изученными и широко распространенными являются циклические соединения кислорода, азота и серы.

Гетероциклы как теоретически, так и практически имеют большое значение.

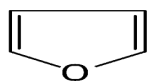
Большое значение гетероциклических соединений объясняется тем, что на их долю приходятся более 50 % всех известных природных соединений, входящих в состав жизненно необходимых ферментов, красящих веществ крови и растений (гемина и хлорофилла), нуклеиновых кислот, многих витаминов, лекарственных веществ.

Классификация

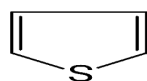
В зависимости от числа атомов, входящих в гетероцикл, различают: трех-, четырех-, пяти-, шестичленные и т.д. Они могут содержать один, два и более гетероатомов, одинаковых и разных. Трех- и четырехчленные гетероциклические соединения обычно неустойчивы. Они были рассмотрены среди соединений с открытой цепью (например, окись, этилен). Там же были охарактеризованы некоторые пяти- и шестичленные гетероциклические соединения, сходные по своим свойствам с соединениями с открытой цепью (лактоны и лактамы).



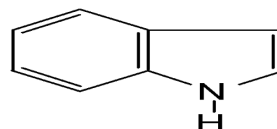
пиррол



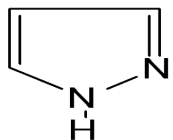
фуран



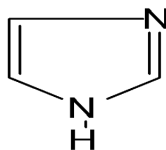
тиофен



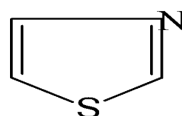
индол



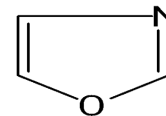
пиразол



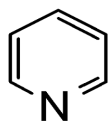
имидазол



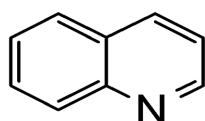
тиазол



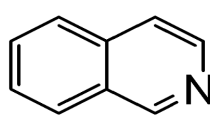
оксазол



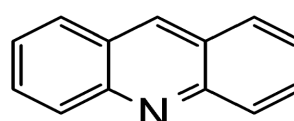
пиридин



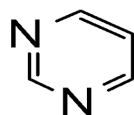
хинолин



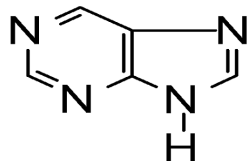
изохинолин



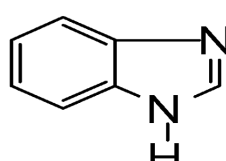
акридин



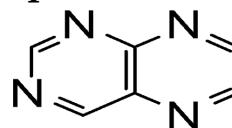
пиримидин



пурин



бензимидазол

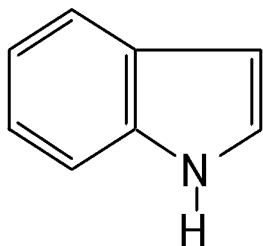


птеридин

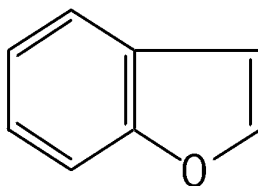
Номенклатура

Как видно из вышеприведенных названий соединений, для гетероциклов обычно пользуются эмпирическими (тривиальными) названиями. Для обозначения мест заместителей в циклах атомы нумеруют, обычно начиная с гетероатома. Если в гетероцикле содержится несколько различных гетероатомов, то нумерация проводится в следующем порядке O, S, NH, N. Согласно систематической (международной) номенклатуре ИЮПАК названия моноциклических гетероциклов отражают: а) число членов в цикле; б) природу и число гетероатомов; в) насыщенность кольца.

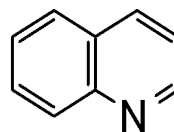
Природа гетероатома обозначается приставками: -аза (N), -окса (O), -тия (S). Размер цикла основанием (корнем) слова: -ир (3), -ет (4), -ол (5), -ин (6)



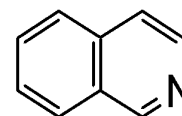
индол или
бензопиррол



кумарин
(бензофуран)

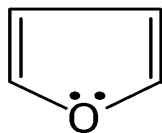


хинолин

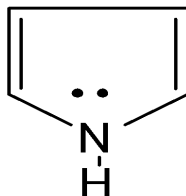


изохинолин

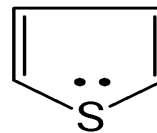
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Важнейшими пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом являются: фуран, пиррол, тиофен.



фуран

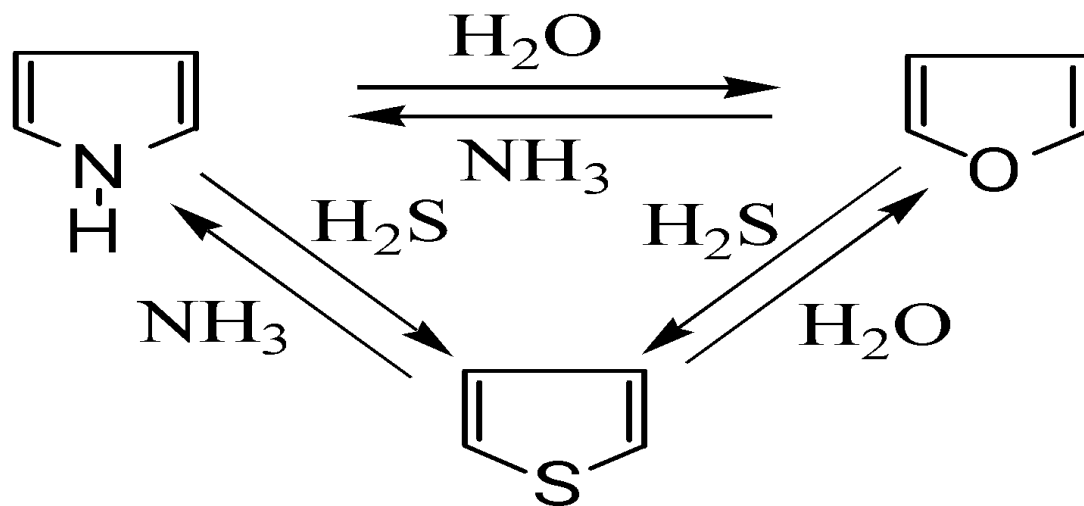


пиррол



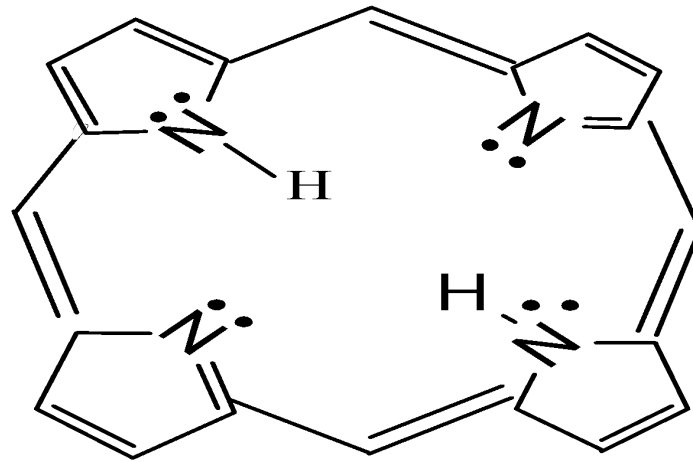
тиофен

Взаимопревращение гетероциклов (цикл Юрьева Ю.К. 1936 г.). Ю.К. Юрьев показал, что пиррол, фуран и тиофен довольно легко превращаются друг в друга, если нагревать их пары с парами воды с сероводородом или же с аммиаком в присутствии нагретого катализатора Al_2O_3 при 400°C .

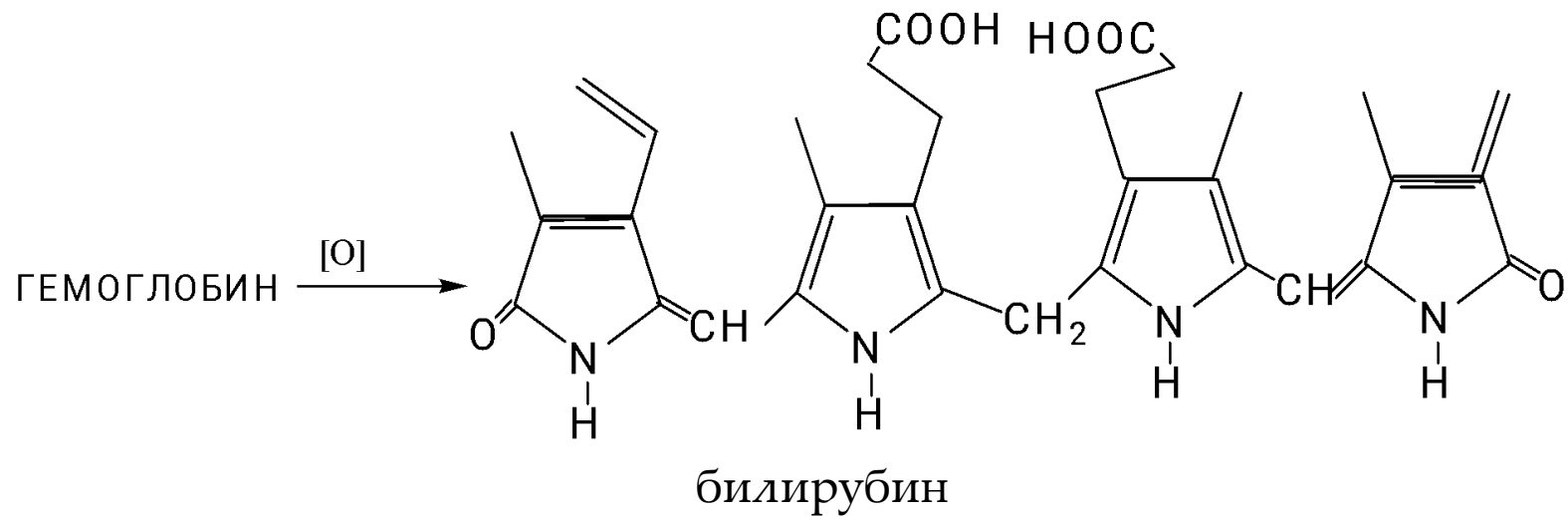


Пиррольный цикл входит в состав порфина - соединения, лежащего в основе двух биологически весьма важных веществ: красного вещества крови - гемоглобина, переносящего кислород из легких в каждую клетку тела, является хромопротеидом, состоящим из белка глобина и окрашенной в красный цвет небольшой части - гема. Гем является порфирином, содержащим Fe (II). Продукт окисления гема – гемин содержит Fe (III). Хлорофилл - зеленый краситель растений и водорослей, принимающий участие в процессах фотосинтеза содержит Mg(II).

Порфин является устойчивой ароматической системой. Плоский макроцикл порфина представляет собой сопряженную систему из 26 π -электронов (11 двойных связей и 2 неподеленные пары электронов пиррольных атомов азота). Большая энергия сопряжения (200 ккал/моль) свидетельствует о высокой стабильности порфина.

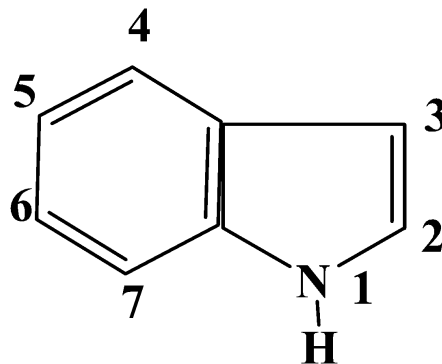


Порфирины в природе находятся в виде комплексов с металлами. Комплекс порфирина с магнием является основой молекулы хлорофилла. Комплекс с двухвалентным железом является основой гемоглобина. При биологическом окислении гемоглобина и других гемосодержащих белков образуются окрашенные вещества, содержащие линейную тетрапиррольную систему, так называемые билирубиноиды. Их наиболее важный представитель билирубин имеет желто-коричневую окраску, нерастворим в воде.



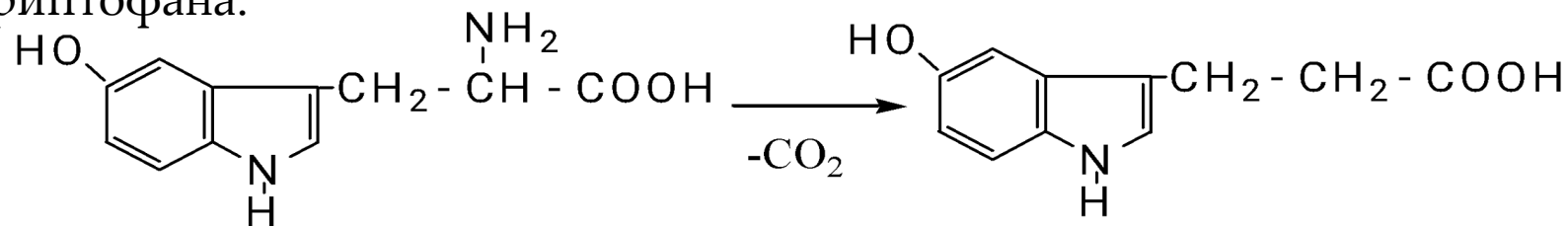
Билирубин и билирубиноиды являются пигментами желчи, часть которых выделяется с мочой, придавая ей характерный желтый оттенок. При желтухе, в результате чрезмерного разрушения гемосодержащих белков, в крови постепенно накапливаются пигменты желчи, что сопровождается пожелтением кожи.

Индол (бензопиррол) и его производные



К биологически активным производным индола в первую очередь относится аминокислота-триптофан и продукты его метаболических превращений. Триптофан образуется при гидролизе белков, он является «незаменимой» аминокислотой.

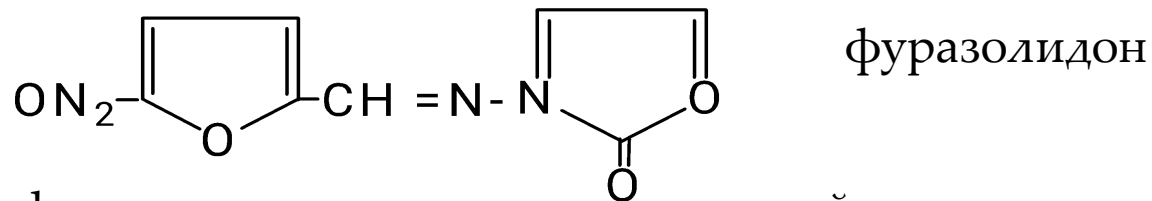
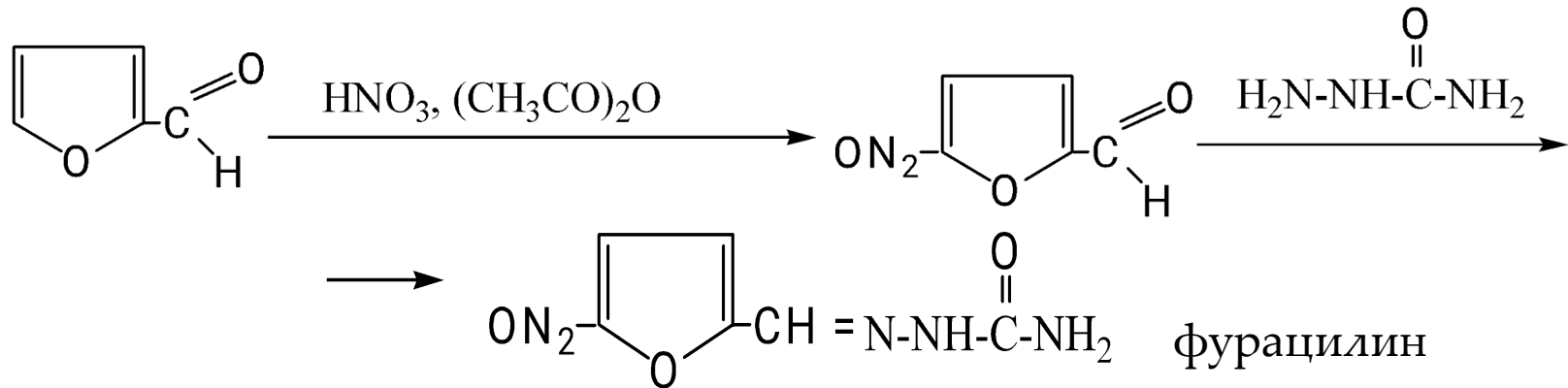
Серотонин (5-окситриптамин) образуется при декарбоксилировании 5-окситриптофана:



Серотонин вещество, регулирующее кровяное давление и необходимое для нормальной деятельности головного мозга. Нарушение обмена серотонина вызывает симптомы шизофрении.

Медико- биологическое значение фурана и тиафена

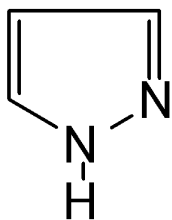
Одним из основных исходных веществ для получения лекарственных препаратов является фурфурол (фуран-2-карбальдегид), получается в промышленности в больших количествах путем переработки клетчатки. Из фурфурола получают 5-нитрофурфурол. Из 5-нитрофурфурола получают фурацилин, фуразолидон и другие бактерицидные препараты.



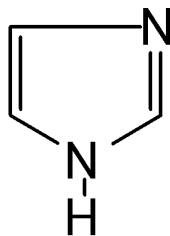
Фурацилин и фуразолидон используют при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами. Производные тиофена входят в состав ихтиоловой мази, оказывающей противовоспалительное, антисептическое и местное обезболивающее действие.

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

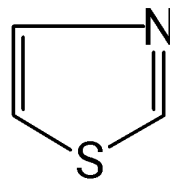
Из пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами рассмотрим азолы, т.е. такие гетероциклы, у которых оба или хотя бы один гетероатом является атомом азота. К важнейшим азолам относятся пиразол, имидазол, тиазол, оксазол.



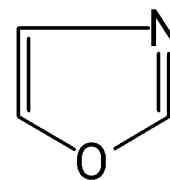
Пиразол



Имидазол



Тиазол



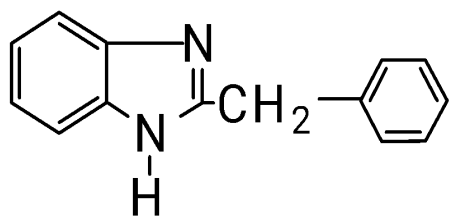
Оксазол

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами проявляют меньшую активность в реакциях электрофильного замещения по сравнению с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом. Электрофильное замещение идет в 4-ом положении, а если оно занято, то в 5 положении.

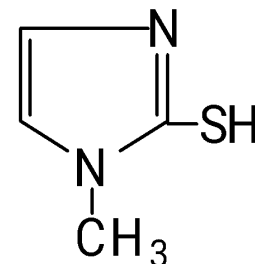
Из этих гетероциклов рассмотрим пиразол, имидазол и тиазол более подробно, так как они входят в состав важнейших синтетических биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Природным производным имидазола является α -аминокислота гистидин или β -(4-имидазолил)-аланин, которая при ферментативном декарбоксилировании превращается в гистамин, обладающим сильным физиологическим действием (понижает кровяное давление), его избыток вызывает аллергию. Цикл имидазола является основным элементом скелета ряда алкалоидов (пилокарпин) и нуклеиновых кислот.

Бензимидазол - гетероцикл, в котором имидазольный цикл конденсирован с бензольным. Он входит в состав ряда природных веществ, в частности витамина B_{12} , а также лекарственных средств, например, дибазола (2-бензилбензимидазола), понижающего артериальное давление и мерказолила (лечение щитовидной железы).



Дибазол

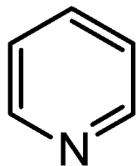


Мерказолил

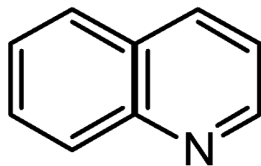
Тиазол и его медико - биологическое значение. Цикл тиазола входит в состав ряда лекарственных препаратов, витамина B_1 , а цикл тиазолидина содержится в составе молекул пенициллина.

Шестичленные и конденсированные гетероциклические соединения

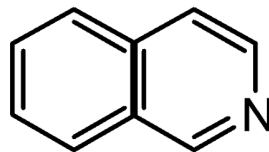
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. К важнейшим шестичленным гетероциклам с одним гетероатомом азота относится пиридин. Наряду с пиридином, большое значение имеют конденсированные системы, в которых цикл пиридина сочетается с одним и двумя ядрами бензола.



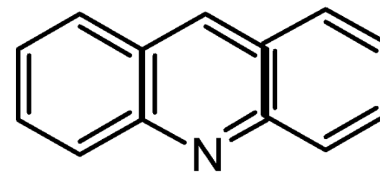
пиридин



хинолин



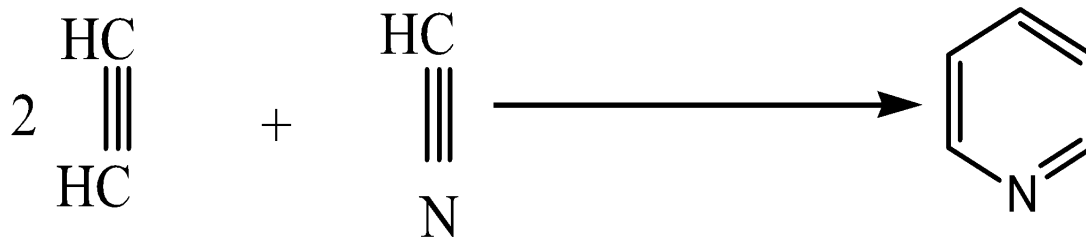
изохинолин



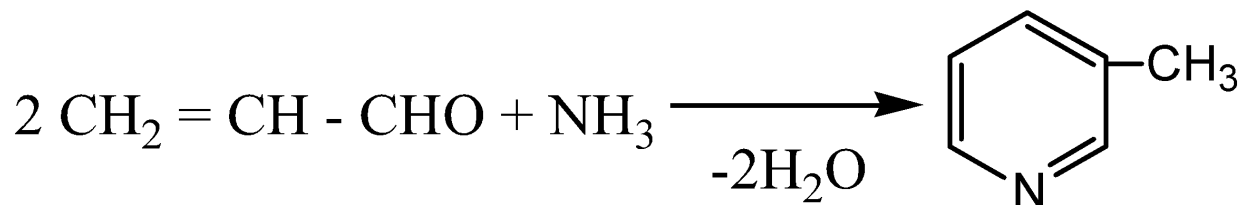
акридин

Эти гетероциклы можно представить как вещества аналогичные бензолу, нафталину и антрацену, в которых одна группа СН замещена атомом азота.

Способы синтеза пиридина. 1) Из ацетилена и синильной кислоты. Смесь ацетилена и синильной кислоты пропускают через раскаленную трубку.



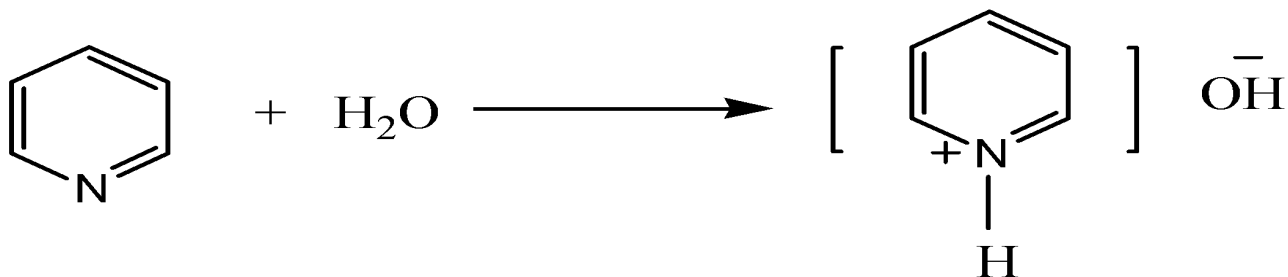
2) Из акролеина и аммиака путем конденсации.



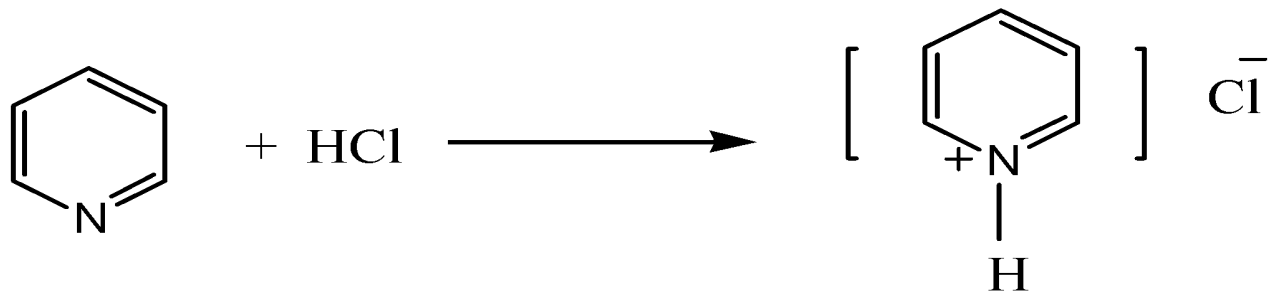
β - пиколин

Строение и химические свойства пиридина. π - электронный секстет придает молекуле пиридина выраженный ароматический характер. Значение энергии резонанса близко к бензолу. Вследствие большей электроотрицательности атома азота, связанного двойной связью с атомом углерода, π -электронная плотность кольца смещена в направлении гетероатома, причем, положительные заряды появляются в α - и γ -положениях. В результате пиридин труднее вступает в реакции электрофильного замещения

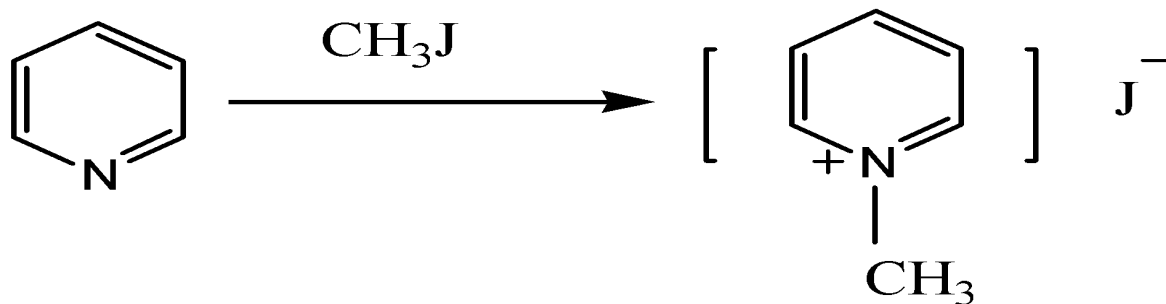
Основные свойства пиридина. Водные растворы пиридина окрашивают лакмус в синий цвет, так как пиридин, подобно аминам, образует с водой соединение, аналогичное гидроксиду аммония NH_4OH



С сильными минеральными и органическими кислотами пиридин дает хорошо кристаллизующиеся соли:



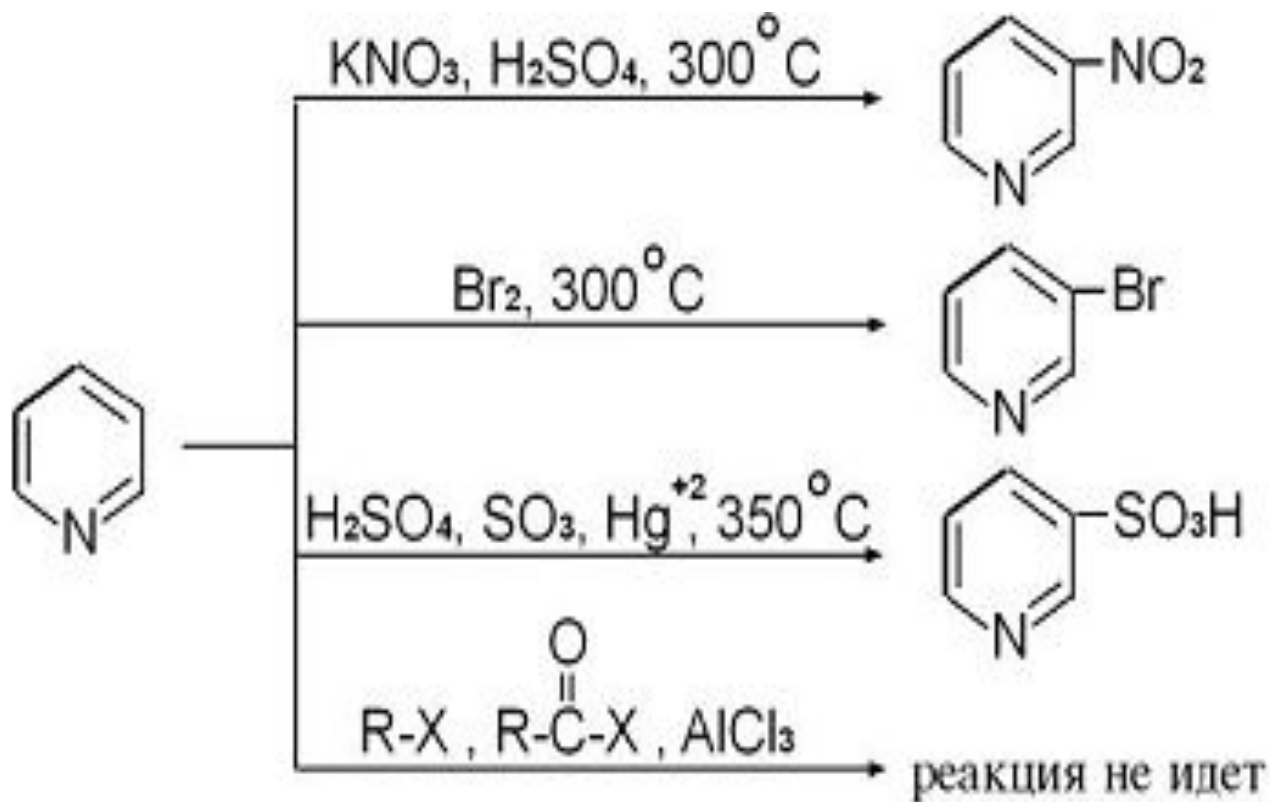
Пиридин, вступая в реакции с галогеналканами, образует соли пиридиния:



йодид N- метилпиридиния

Реакции электрофильного замещения в пиридине

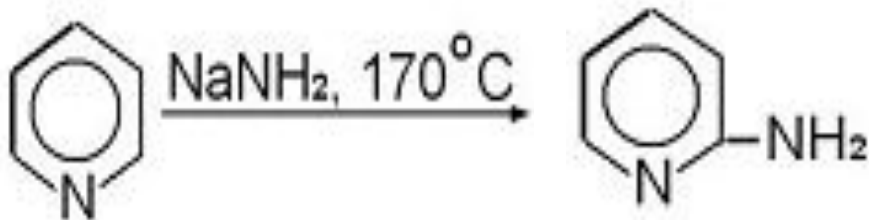
Вследствие дезактивирующего влияния атома азота пиридин обладает пониженной активностью по отношению к электрофильным реагентам. Он нитруется, сульфуруется и галогенируется только в очень жестких условиях, а в реакции ацилирования и алкилирования не вступает.



Реакции нуклеофильного замещения в пиридине

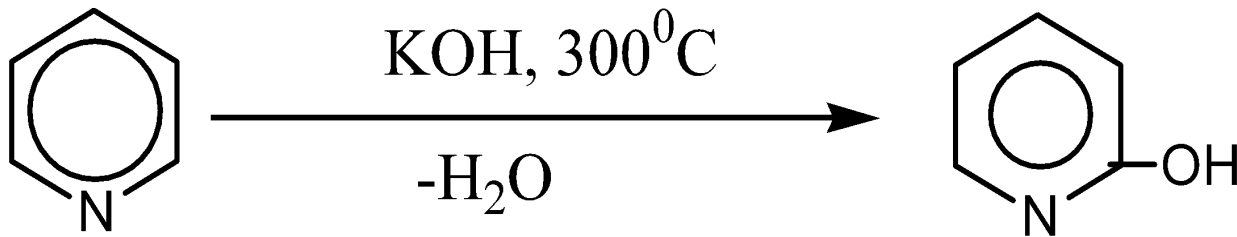
Пиридина может вступать в реакции нуклеофильного замещения. Нуклеофильное замещение протекает легко в положениях 2 (α) и 4 (γ).

Реакция Чичибабина А.Е.



2-аминопиридин

Реакция пиридина с KOH, образуется 2-гидроксипиридин

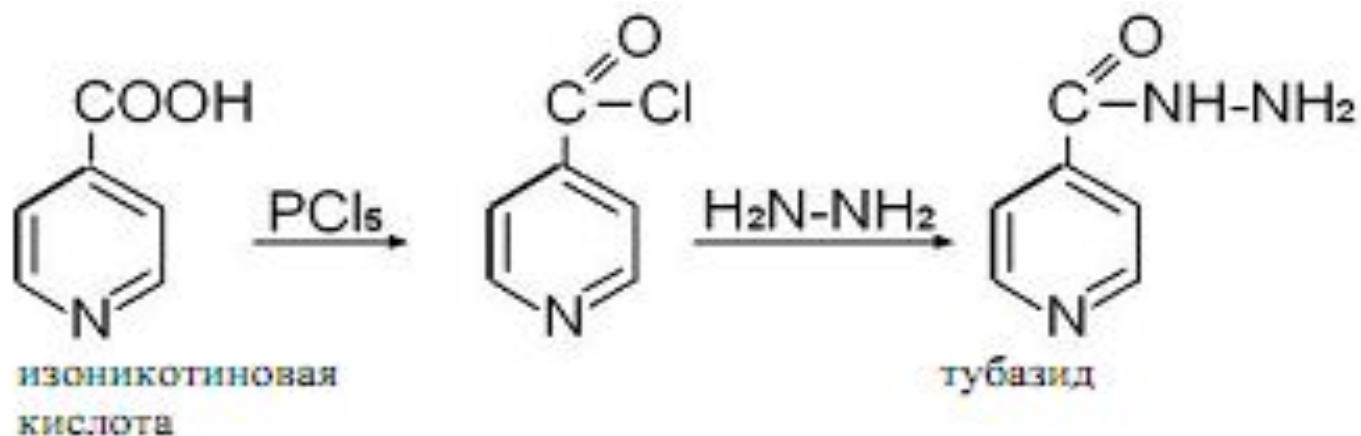


Реакции окисления гомологов пиридина. При окислении β - пиколина образуется никотиновая кислота. Из никотиновой кислоты можно получить витамин РР и кордиамин.

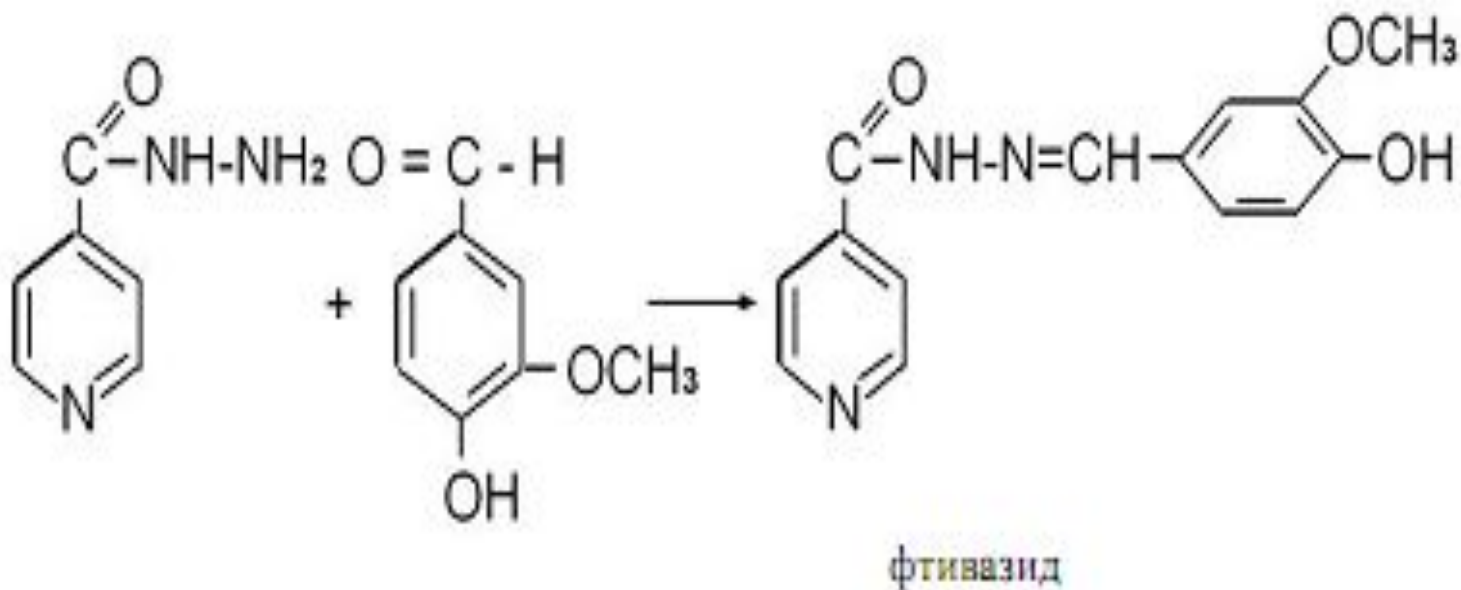


Недостаток витамина РР вызывает заболевание, называемое пеллагрой. Никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме, а диэтиламид никотиновой кислоты кордиамин - служит эффективным стимулятором центральной нервной системы.

Из изоникотиновой кислоты можно получить тубазид по схеме:



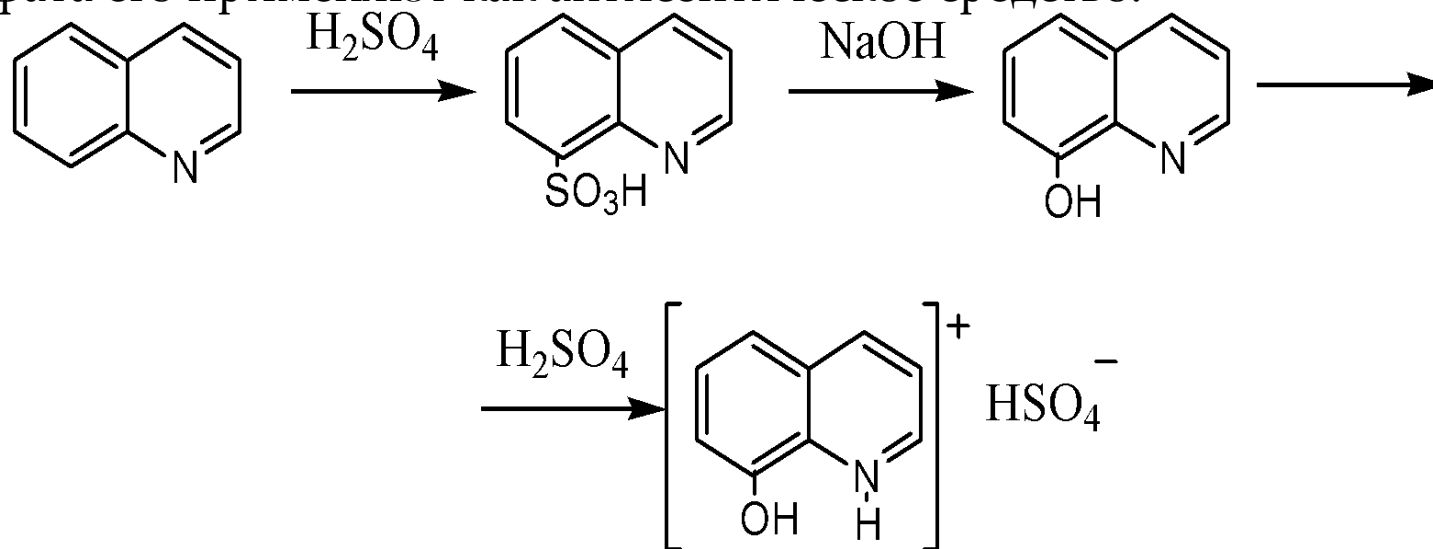
Из тубазида можно получить фтивазид путем конденсации с ванилином:



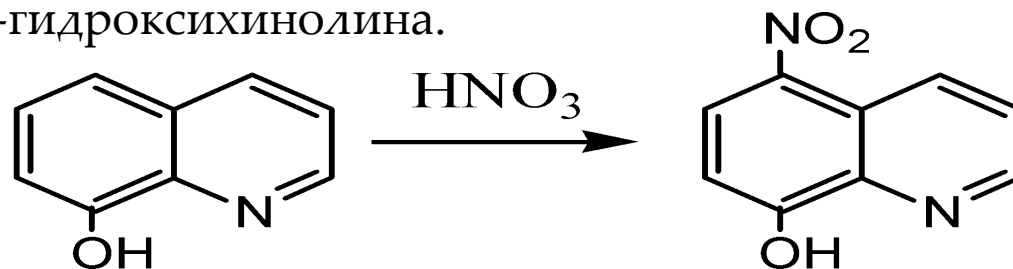
Тубазид, и фтивазид применяются как противотуберкулезные препараты.

Значение производных хинолина

Ядро хинолина входит в состав некоторых алкалоидов и лекарственных средств. При сульфировании хинолина получается 8-хинолинсульфокислота, которую путем сплавления со щелочью переводят в 8-гидроксихинолин (оксин). В виде сульфата его применяют как антисептическое средство.



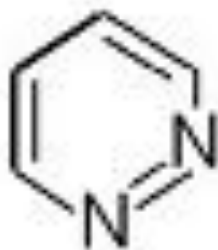
Бактерицидным действием обладает 8-гидрокси-5-нитрохинолин (5-НОК)-продукт нитрования 8-гидроксихинолина.



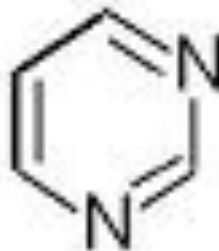
Сильное действие на микроорганизмы, вызывающие кишечные инфекции, оказывает 8-гидрокси-7-иод-5-хлорхинолин (энтеросептол).

Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

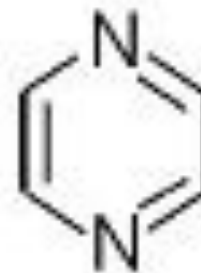
Шестичленные гетероциклические соединения с двумя гетероатомами, из которых один - атом азота, носят общее название азинов. Соединения, содержащие в цикле два атома азота, называются диазинами, азот и кислород - оксазинами, азот и серу тиазинами:



пиридазин
(1,2-диазин)

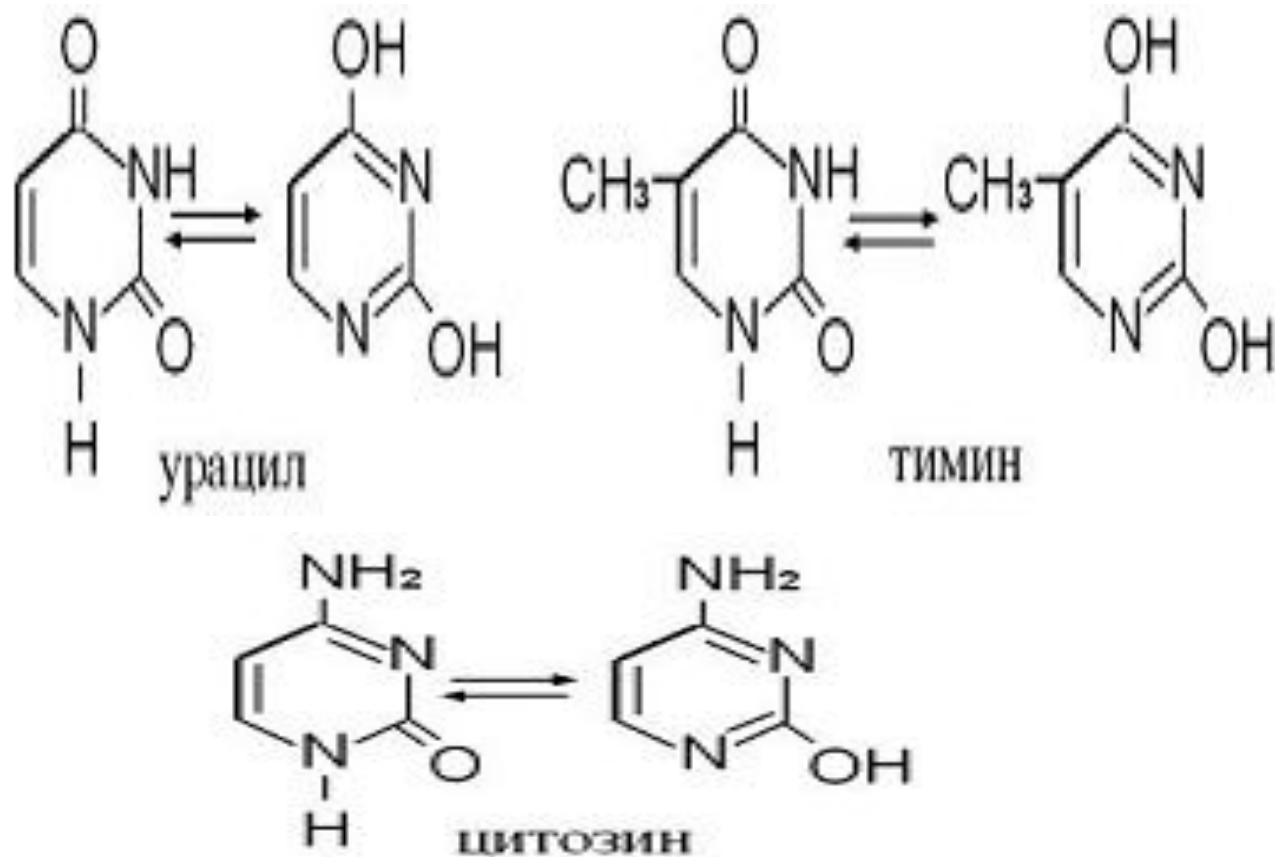


пиримидин
(1,3-диазин)



пиразин
(1,4-диазин)

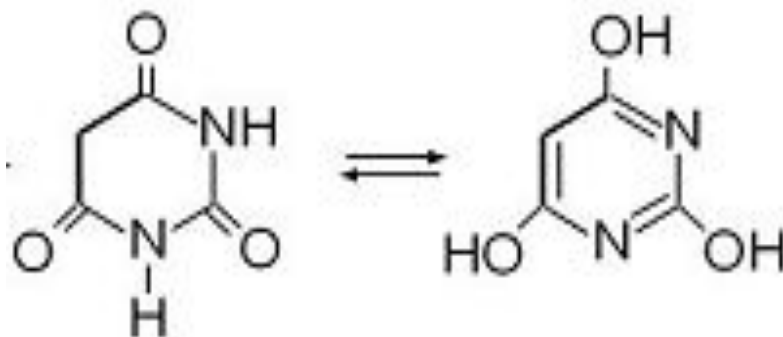
Из диазинов пиримидин и его производные играют исключительно важную роль во многих биологических процессах. Подобно имидазольному, пиримидиновые циклы входят в состав многих биологически важных веществ: нуклеиновых кислот, некоторых витаминов, коэнзимов, пуринов, лекарственных препаратов и т.д.



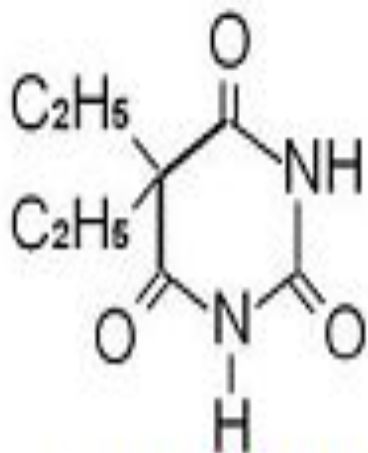
Лактим- лактамная таутомерия урацила, тимина и цитозина

Фторпроизводные урацила и тимина являются лекарственными препаратами для лечения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка, толстой и ободочной кишок, поджелудочной железы).

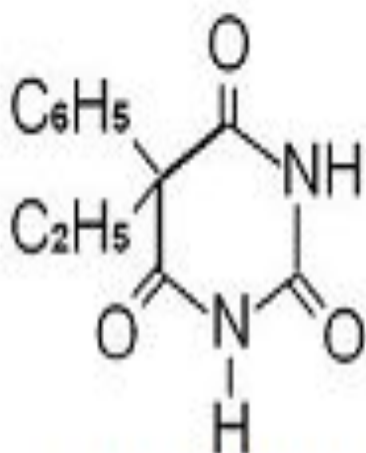
К производным пиримидина относится **барбитуровая кислота**



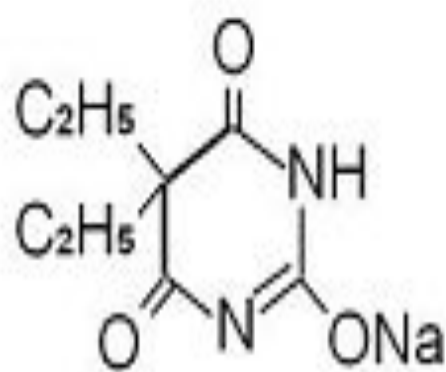
Практическое значение в медицине имеют производные барбитуровой кислоты, они являются снотворными средствами



5,5-диэтилбарбиту-
ровая кислота
(веронал)

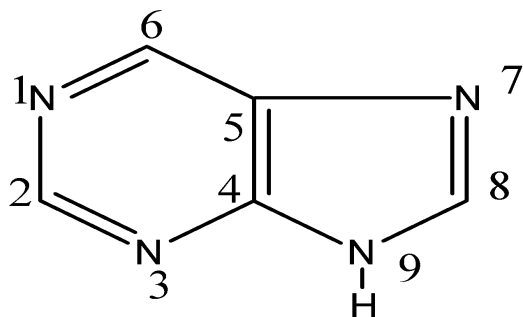


5-этил-5-фенилбарбиту-
ровая кислота
(люминал)

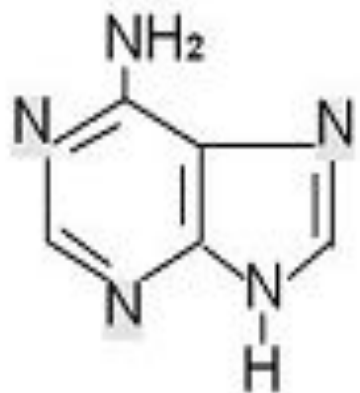


барбитал-натрия
(мединал)

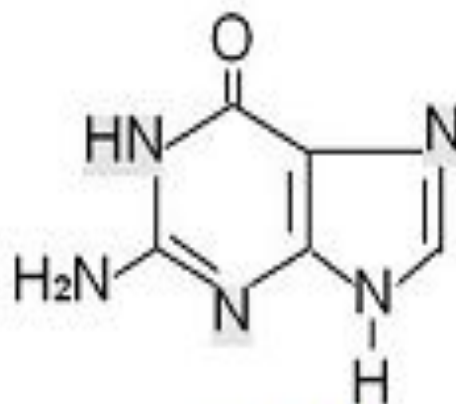
Конденсированные гетероциклические соединения



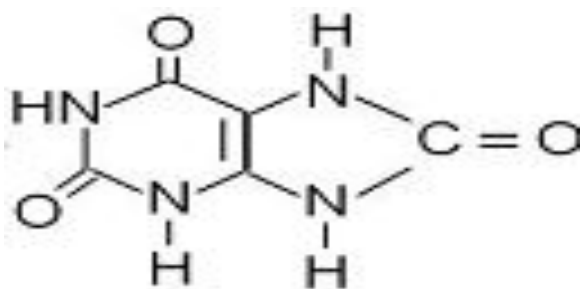
Соединения этого класса имеют большое биологическое значение. Они содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также в виде N-гликозидов (нуклеозиды), фосфорилированных гликозидов (нуклеотидов) и нуклеиновых кислот (см. тема нуклеиновые кислоты). Пуриновое ядро является фрагментом некоторых алкалоидов. И наконец, возрастающий интерес к пурину обусловлен поиском эффективных лекарственных средств по борьбе со злокачественными опухолями. Производными пурина являются аденин, гуанин, мочевая кислота и другие вещества.



аденин
(6-аминопурин)

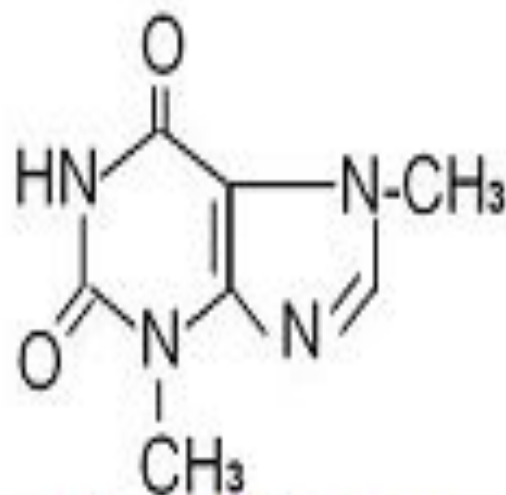


гуанин
(2-амино-6-оксопурин)

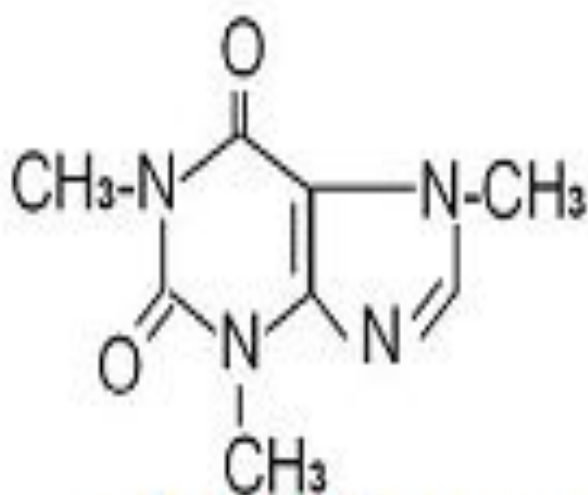


мочевая кислота

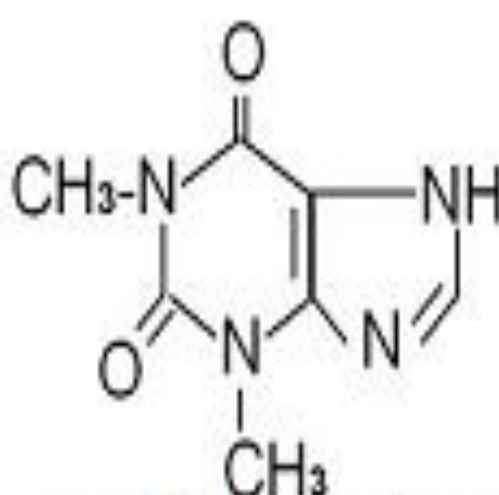
Соли мочевой кислоты называют уратами. При некоторых нарушениях в организме они откладываются в суставах, например при подагре, а также в виде камней в почках.



теобромин (3,7-диметилксантин)



кофеин (1,3,7-триметилксантин)



теофиллин (1,3-диметилксантин)

Они содержатся в чае, какао и кофе