

ЗАНЯТИЕ № 4

Тема: Химия биологически активных соединений. Гетероциклические соединения.

Учебно-целевые задачи: Ознакомиться со строением и химическим поведением некоторых биологически значимых гетероциклических соединений.

Перечень практических навыков.

- ✓ самостоятельно работать со справочной и учебной литературой, превращать прочитанное в средство для решения типовых задач;
- ✓ активно использовать номенклатурные правила по органической и неорганической химии и номенклатуру органических и неорганических соединений;
- ✓ на основании периодического закона и строения электронных оболочек атомов прогнозировать свойства и взаимодействие химических элементов и их соединений, применяемых в фармации, и решать соответствующие этим превращениям количественные задачи;
- ✓ проводить простой учебно-исследовательский эксперимент на основе овладения основными приемами техники работ в лаборатории, выполнять расчеты, оформлять результаты, формулировать выводы
- ✓ методикой планирования и проведения эксперимента, включающего синтез и способы идентификации полученных веществ,

Гетероциклическими называют соединения с замкнутой цепью, включающей не только атомы углерода, но и атомы других элементов – гетероатомы. Такие системы весьма разнообразны. Теоретически любой атом, способный образовывать не менее двух ковалентных связей, может участвовать в образовании цикла. Наиболее хорошо изученными и широко распространенным являются циклические соединения кислорода, серы и азота. Гетероциклы могут содержать три, четыре, пять, шесть и более число атомов. Аналогично карбоциклическим соединениям наиболее устойчивыми из них являются пяти и шестичленные гетероциклы. Гетероциклические соединения большое значение имеют в природе. Они входят в состав витаминов, гормонов, нуклеиновых кислот, алкалоидов и ферментов. Многие из них входят в состав лекарственных препаратов, например, таких, как анальгин, пентальгин, кордиамин, амидопирин и др.

§ 1 Классификация и номенклатура

Гетероциклы могут быть классифицированы по нескольким признакам

1. По признаку, входящих в цикл гетероатомов:

кислородосодержащие



фуран

азотосодержащие



пиррол



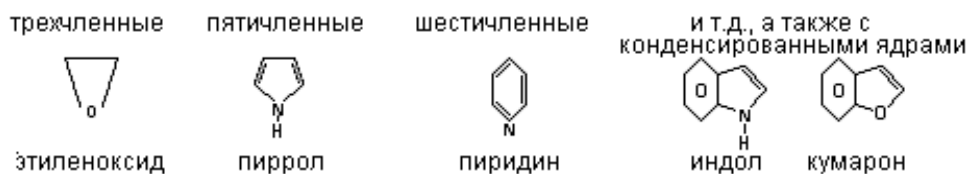
пиридин

серусодержащие и др.

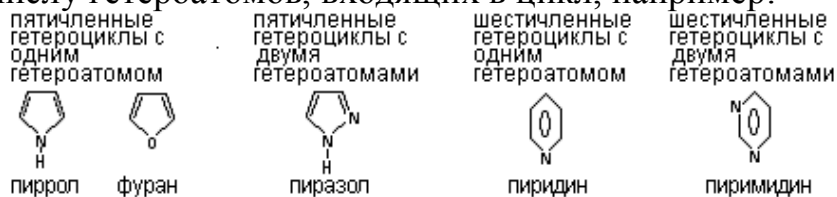


тиофен

2. По числу атомов в цикле:

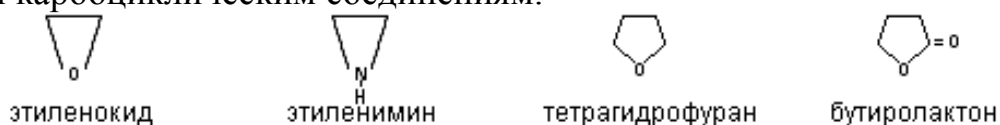


3. По числу гетероатомов, входящих в цикл, например:

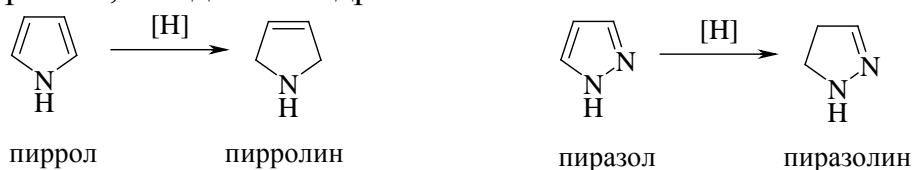


4. По степени насыщенности: насыщенные, ненасыщенные, ароматические.

К насыщенным гетероциклам относятся простые циклические эфиры, имины, лактоны, циклические ангидриды. По химическим свойствам они подобны карбоциклическим соединениям.



Ненасыщенные гетероциклы представляют собой продукты неполного гидрирования другой группы гетероциклов – ароматических, например, пиррола, пиразола, имидазола и др.



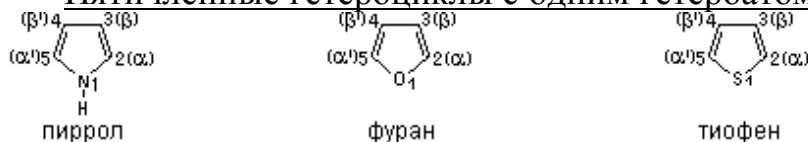
Ароматические гетероциклы по свойствам сходны с бензолом, т.е. имеют сопряженную систему электронов. Для них характерны реакции электрофильного замещения и хорошая устойчивость циклов.

Ароматические гетероциклы наиболее широко распространены в природе, поэтому им будет уделено наибольшее внимание. Ароматические гетероциклы – огромный класс соединений. Простейшими из них можно назвать пиррол, фуран, тиофен и др.

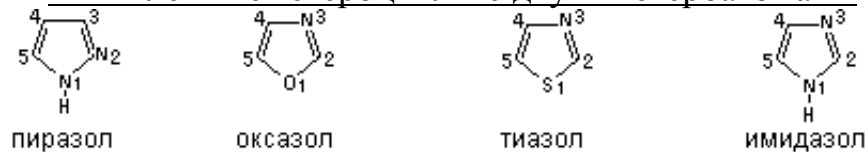
Номенклатуру разберем в основном для ароматических гетероциклов. Названия гетероциклов установились тривиальные и приняты номенклатурой ИЮПАК. Нумерация атомов в молекулах начинается с гетероатома. Если в цикл входят несколько разных гетероатомов, то их нумеруют в следующем порядке: *O*, *N*, *S*. Если же пишется *-NH-* группа и третичный атом азота, то нумерацию начинают с азота, входящего в группу *-NH-*, т.е. в этом случае соблюдается такой порядок: *O*, *S*, *NH*, *N*. Часто вместо цифр для обозначения атомов углерода в молекулах гетероцикла вводятся буквенные обозначения, так в пятичленных циклах положения **2** и **5** обозначают α и α' , **3** и **4** – β , $\square\square\beta'$; в шестичленных положениях **2** и **6** – α , α' , **5** и **3** – β , $\square\square\beta'$, положение **4** – γ .

Гетероциклы с несколькими гетероатомами рассматривают как системы, у которых группа *-OH* заменена на гетероатом. В этом случае за основу берут название простого гетероатома с приставкой окса, если кислород, аза – если азот и тиа – для серы.

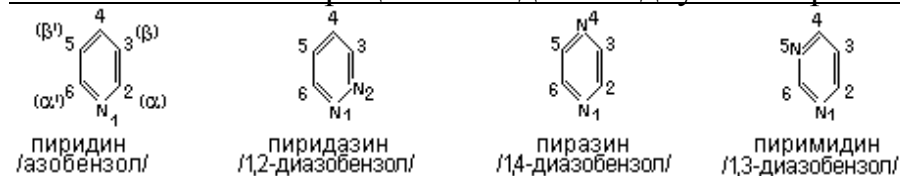
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

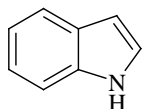


Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами

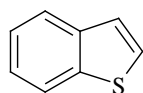


Конденсированные системы гетероциклов

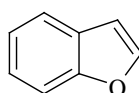
Для гетероциклов с конденсированными ядрами применяют приставку «бенз», часто оставляют тривиальные названия.



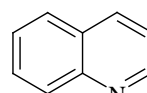
индол (бензопиррол)



бензотиофен

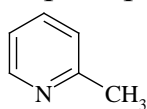


кумарон (бензофуран)

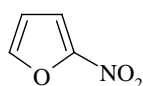


хинолин (бензопиридин)

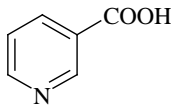
В номенклатуре ИЮПАК имеются и систематические названия для самих гетероциклов, но они пока мало используются. В замещенных гетероциклах названия строятся по общим правилам систематической номенклатуры. Например:



2-метилпиридин



2-нитрофуран



3-пиридинкарбоновая кислота

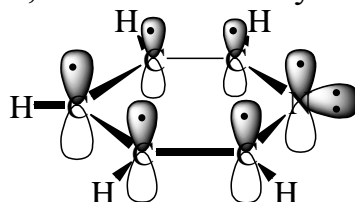
§ 2 Химические особенности гетероциклических соединений

К ароматическим гетероциклам относятся такие соединения, которые проявляют свойства, подобные бензолу, а именно, более склонны к реакциям замещения, чем к реакциям присоединения, устойчивы по отношению к восстановителям и окислителям и т.д.. Указанные особенности в химическом поведении гетероциклов связаны с их электронным строением.

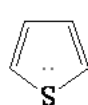
Обычно критерием ароматичности молекул является плоский цикл сопряженных связей, имеющий $4n+2$ электронов (правило ХЮККЕЛЯ), где n – ноль или любое положительное целое число. При $n=1$, количество электронов равно 6, что соответствует числу p-электронов в бензоле. Такая же 6π -электронная сопряженная система имеется и в гетероциклических молекулах.

Рассмотрим электронное строение шестичленных гетероциклов, например пиридина, отличающегося от бензола тем, что вместо группы –СН в пиридине содержится азот. Измерения длины связей, дипольных моментов, УФ

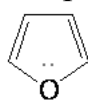
спектров показало, что длина связей в гетероциклах имеет промежуточное значение между простыми и двойными связями. Для образования **6π**-электронной системы в молекуле пиридина используется по одному электрону от каждого атома углерода и азота, при этом у атома азота остается по свободной паре электронов на sp^2 -орбиталях вне кольца, обеспечивая тем самым основной характер пиридина и подобных ему соединений. Такая система называется "**π**-недостаточной", а азот в этом случае называется "пиридиновым"



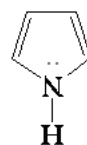
В пятичленных или небензоидных гетероциклах также образуется секстет делокализованных сопряженных p-электронов.



тиофен

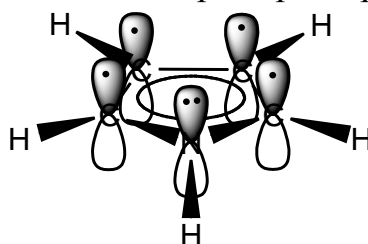


фуран



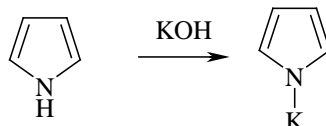
пиррол

Каждая молекула гетероцикла – плоский пятиугольник. Рассмотрим электронное строение гетероциклов на примере пиррола.



Электроны азота под влиянием соседних связей располагаются также особым образом, а именно три электрона на sp^2 -гибридных орбиталях, участвуют в образовании трех σ -связей (две расходятся на атомы углерода, а одна на водород). Негибридизованная p-орбиталь с неподделенной парой электронов входит в сопряженный ароматический секстет.

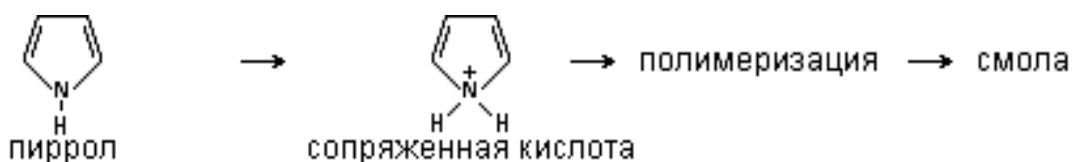
Так как шестиэлектронное облако приходится на пяти-центровую систему, то она называется суперароматической в отличие от шестичленных гетероциклов, а азот называется "пиррольным". За счет пиррольного азота гетероциклическая система приобретает слабокислотный характер, т.е. водород в **-NH-** группе может замещаться на металлы.



пиррол ($pK_a=16,4$)

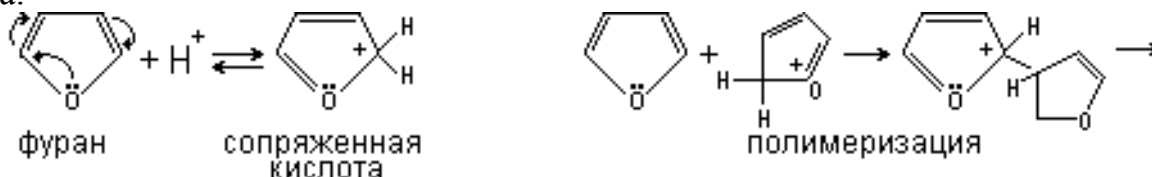
пиррол калий

При действии кислот пиррол проявляет ацидофобные свойства, при этом происходит нарушение ароматических свойств и образование неустойчивой диеновой системы с последующей полимеризацией.



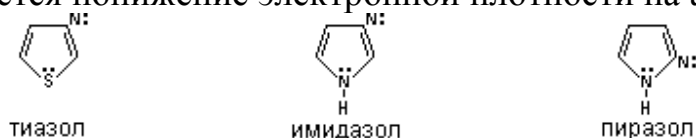
В фуране и тиофене секстет образуют 4 электрона от атомов углерода, а два электрона являются свободной парой атома кислорода и серы, т.е. также являются суперароматической системой и фактически лишены кислотных свойств.

Фуран, подобно пирролу ацидофобен, протонирование под действием кислот происходит, по-видимому предпочтительно по углеродным атомам ядра.

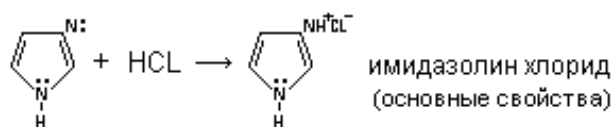


Образующиеся таким образом сопряженные кислоты атакуют молекулу фурана, в результате чего происходит полимеризация. Тиофен по свойствам напоминает бензол, более устойчив по отношению к кислотам, а сера инертна к различным реагентам.

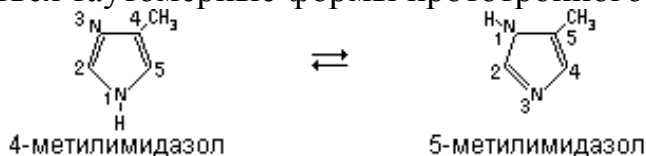
В соединениях с двумя гетероатомами, таких как тиазол, имидазол и пиазол наблюдается понижение электронной плотности на атомах углерода.



Гетероатомы в этих соединениях по разному используют свои электроны, так в тиазоле у атома азота свободная пара электронов вне цикла и не включается в ароматический секстет, поэтому тиазол является основанием, как и пиридин (пиридиновый атом азота), в имидазоле один атом азота "пиридиновый", проявляющий слабо основные свойства, а другой атом азота имеет "пиррольный характер", проявляющий кислотные свойства, т.е. водород может замещаться на металл.



Таким образом, имидазол представляет собой амфотерное соединение. В такого типа соединениях атом водорода становится подвижным и в результате могут образовываться таутомерные формы прототропного характера.



Поэтому для приведенных выше соединений используют обозначения 4-/5-/метилимидазол, это значит, что метильная группа в одном таутомере занимает положение 4, а в другом 5. Кроме того, за счет водородных связей в данных соединениях могут образовываться ассоциаты.



В пирazole атомы азота расположены рядом, и в отличие от имидазола, он не проявляет ацидофобных свойств, а обладает ясно выраженным основным характером.

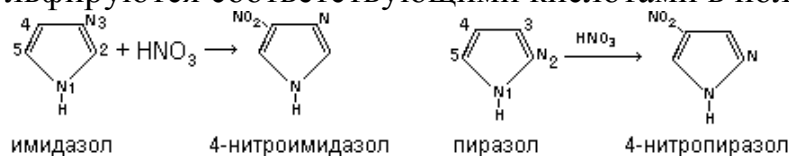
Ароматические свойства гетероциклов проявляются и в способности этих соединений вступать предпочтительно в реакции электрофильного замещения. При этом у пятичленных гетероциклов по сравнению с шестичленными данное свойство проявляется в большей степени. Объясняется такой факт тем, что перераспределение электронной плотности в пятичленных гетероциклах происходит с повышением нуклеофильности атомов углерода и особенно в положении 2 или 5. Если же заняты эти места, то заместитель направляется к 3-му или 4-му атому углерода. При этом более активными в данной реакции являются пиррол и фуран. Тиофен же менее реакционноспособен. Имидазол и пиразол также вступают в реакции электрофильного замещения, но менее активно по сравнению с моногетероциклами. Заместители атакуют в пиразоле и имидазоле положение 4.

Так как в качестве электрофильных реагентов выступают кислоты, такие как азотная, серная и др., то в данных реакциях учитывается ацидофобность некоторых гетероциклов и в качестве реагентов используют не азотную кислоту, а ацетилнитрат, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{ONO}_2$. Ульфированию используют комплекс серного ангидрида с пиридином $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{SO}_3$.

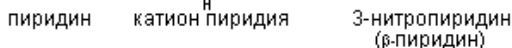
Интересно ведет себя в данных реакциях тиофен, занимая промежуточное положение по реакционной способности между бензолом и фураном. Ацидофобность он не проявляет, поэтому нитруется азотной кислотой, а сульфируется концентрированной серной кислотой, а также комплексом ангидрида с пиридином.



Пиразол и имидазол более устойчивы к действию кислот, поэтому они нитруются и сульфируются соответствующими кислотами в положение 4 или 5.




В пиридине электрофильное замещение осуществляется с трудом, отчасти вследствие дезактивирующего действия гетероатома на ядро, отчасти потому, что в кислой среде кольцо еще больше дезактивируется вследствие образования иона пиридиния. При этом пиридин дает продукт замещения в основном в положение 3 (β -положение).

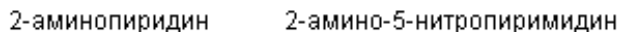



Поэтому при аминировании пириимидина амидом натрия образуется 2-амидопириимидин, при реакции с КОН – 2-гидроксипириимидин и т.д.






 2-аминопиридин 2-амино-5-нитропиридин






Индол



Бензофуран



Бензотиофен

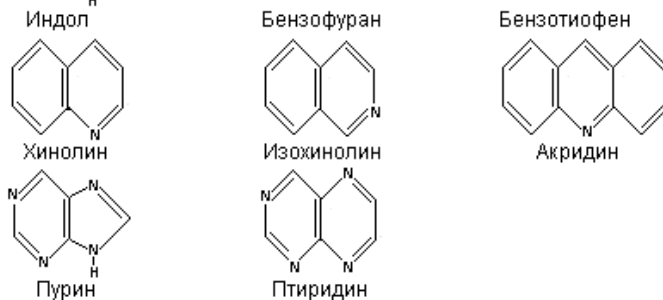















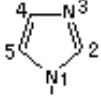
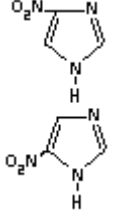
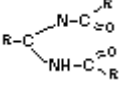
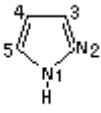
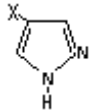
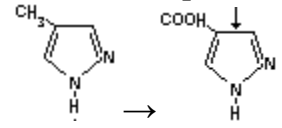



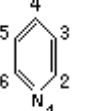
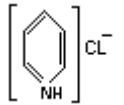






Таблица 1

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		K_B	Реакции	Реагент x^+	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
 пиррол	Жидк. Слаборас- тв. в сп., эф. $t_{пл} = 130^\circ$ $t_{к} = -18^\circ$	$5 \cdot 10^{-4}$	Слабо- кислотные, замещение водорода в - NH группе на металл (реагент $NaNH_2$)  пирролнатрий	Ацидофобен NO_2^+ нитрование ацетилнитратом SO_3 сульфирование с помощью комплекса $C_5H_5N \cdot SO_3$	Направление заместителя 2-(α)положение  2-(α)нитропиррол  2-(α)сульфопиррол	С трудом с разрывом цикла	 пирролин   пирролидин
 фуран	Жидк. Не растворим в воде, сп., эф. $t_{к} = 30^\circ$		Нейтрален	NO_2^+ нитрование азотной кислотой в уксусном ангидриде (ацидоф- обен) SO_3 сульфирование	В 2-(α)положение  2-(α)нитрофуран 	На воздухе осмоляется	 Тетрагидрофуран

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
ФормулаНазвание	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		K_B	Реакции	Реагент x^+	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
					2-(α)сульфофуран		
 тиофен	Жидк. не растворим в воде, хорошо в орг раств $t_{пл} = -38^0$ $t_k = 84^0$		По свойствам напоминает бензол	Нитруется HNO_3 и ацетил нитратом Сульфируется конц серной кислотой	Менее активен, во 2-(α)положение  2-нитротиофен  2-сульфотиофен		Восстанавливается с трудом. Под действием металлического натрия в жидком аммиаке образует тетрагидропроизводные  2-тиофан
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами  имидазол	Крист. раств в воде и орг раств $t_{пл} = 90^0$ $t_k = 256^0$	$1 \cdot 10^{-7}$	амфотерен	Нитруется, сульфируется в кисл среде	 В положение – 4 (5)	Под действием $KMnO_4$  Диацильное производное	

Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		K_B	Реакции	Реагент x^+	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
 пиразол	Крист. ра- ств в воде и орг раств tпл= 70° тк=188°	$3 \cdot 10^{-12}$	Амфотерен устойчив к действию кислот	Нитруется, сульфируется в жестких условиях	С трудом в положение – 4 (X^+) 	Под действием $KMnO_4$ окислятся гомологи пиразола 	Восстановление водородом / кат Pt  неустойчив
 тиазол	Жидк хорошо раств в воде и орг раств тк=117°	$3 \cdot 10^{-12}$	Подобен пиридину, слабоосновные свойства	Нитруется, сульфируется	В положении 5 / с трудом При наличии в положении 2 электродонор заместителей/ 		
Шести- член- ные гетеро- циклы  пиридин	Жидк хорошо раств в воде и орг раств tпл= -42° тк=115°	$1,7 \cdot 10^{-9}$	Основные  Пиридиновый хлорид	Электрофильное замещение в положении 3,5 с трудом 	Нуклеофильное замещение ($Z^- - NH_2, OH^-$) 	С трудом H_2O_2  Окись пиридина	[H]  пиперидин

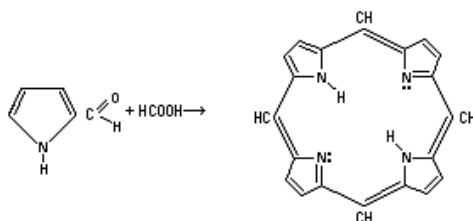
§ 3 Биологическое значение производных гетероциклического ряда

Гетероциклические соединения родоначального ряда (пиррол, фуран, тиофен и др.) в природе почти не встречаются, но их производные широко распространены и имеют очень важное биологическое значение. Многие из них синтезируются в процессе жизнедеятельности животных и растений. Строение этих соединений часто оказывается очень сложным и установление их структуры представляет одну из сложнейших задач для химиков-органиков и биохимиков. Рассмотрим некоторые природные соединения гетероциклического ряда, имеющих важное физиологическое значение.

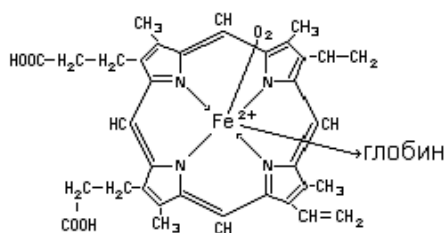
Природные соединения пиррольного ряда. Важнейшим соединением названного ряда является порфин, молекула которого представляет собой сопряженную циклическую систему из четырех пиррольных колец. Это устойчивое соединение ароматического характера. Пиррольные кольца разделены метеновой $=CH-$ группой в положениях 2 и 5.

Порфины в свободном виде в природе не встречаются, но их циклическая система найдена в ряде природных соединений, в частности: в гемоглобине, витамине B_{12} , хлорофиле, цитохромах и т.д.

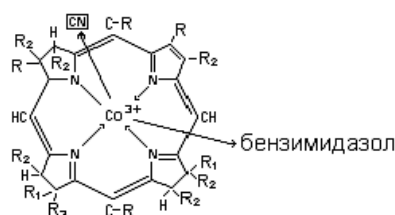
Впервые порфин был синтезирован Г.Фишером в 1929 году из пирролальдегида и муравьиной кислоты.



Порфины с углеродистыми заместителями называются порфиринами. Заместители, содержащие кратные связи, способны вступать в сопряжение с макроциклом и тем самым увеличивать делокализацию π -электронного облака в цикле, что придает таким соединениям большую устойчивость. Поэтому эти вещества представляют собой в основном тугоплавкие кристаллические вещества. Порфирины в природе находятся в виде комплексов с металлами. Комплекс с железом представляет собой простетическую группу важных гемопroteидов: гемоглобин, цитохромы, ферменты (каталаза, пероксидаза и др.). В молекулах этих веществ железо обычно двухвалентно и такие комплексы называются гемами. Железо имеет координационное число шесть. Четыре места занимают пиррольные кольца, пятое место занимает белок глобин, а шестое кислород. Комплекс с белком называется гемоглобином.



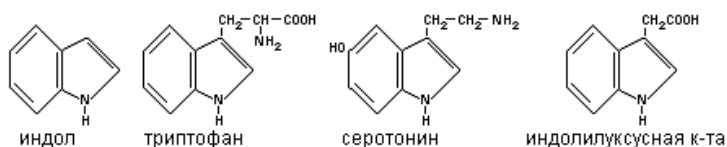
В цитохроме С строение гема такое же, но пятым лигандом является азот аминокислоты—гистидина, а шестым атомом серы аминокислоты—метионина. Комплекс кобальта с порфириновым циклом представляет собой витамин В₁₂, пятым лигандом, в этом случае, является группа CN, шестым — атом азота бензимидазола.



Витамин В₁₂ (цианокобаламин) необходим для нормального кроветворения. Комплекс магния с порфирином — основа молекулы пигмента хлорофила, при участии которого растение ассимилирует углекислый газ из атмосферы, превращая его и воду в кислород и углеводы.

Природные соединения индола. Индол — конденсированное гетероциклическое соединение состоящее из бензольного и пиррольного колец. По химическим свойствам напоминает пиррол (ацидофобен, проявляет слабокислотные свойства, вступает в реакции электрофильного замещения), но электрофильные реагенты в отличие от пиррола в основном вступают в β -положение или 3-положение.

Наиболее важное биологическое значение имеют такие вещества, производные индола, как триптофан, серотонин, индолилуксусная кислота и др.

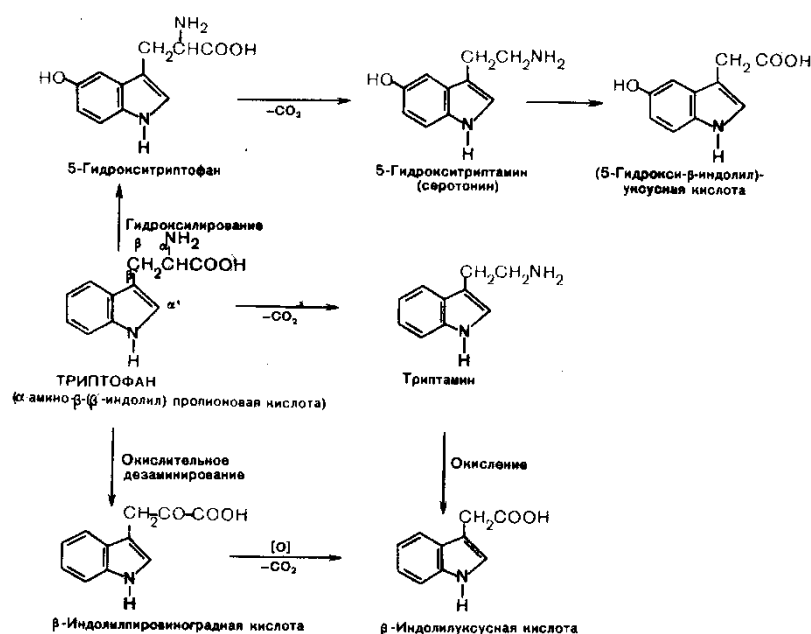


Триптофан или α -амино- β (β' -индолил)уксусная кислота — "незаменимая аминокислота", образующаяся при гниении белков. В зависимости от пути метаболизма триптофана в организме образуются разнообразные производные. Наиболее важное направление превращения триптофана — гидроксилирование с образованием серотонина. Серотонин, или 5-окситриптамин — гормон, повышающий кровяное давление и вместе с тем регулирующий психическую деятельность. Предполагается, что серотонин является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена в организме ведет к шизофрении. В норме серотонин окисляется в 5-гидрокси- β -индолилуксусную кислоту и выводится с мочой. Другой путь превращения триптофана происходит под влиянием гнилостных бактерий в кишечнике животных и человека. При этом

образуется ядовитый триптамин, который при окислении дает β -индолилуксусную кислоту, называемую еще гетероауксином /ИУК/, последняя декарбоксилируется, превращаясь в 3-метилиндол или скатол. Скатол обладает неприятным запахом экскрементов. Общую схему превращения триптофана можно представить следующим образом (схема 1):

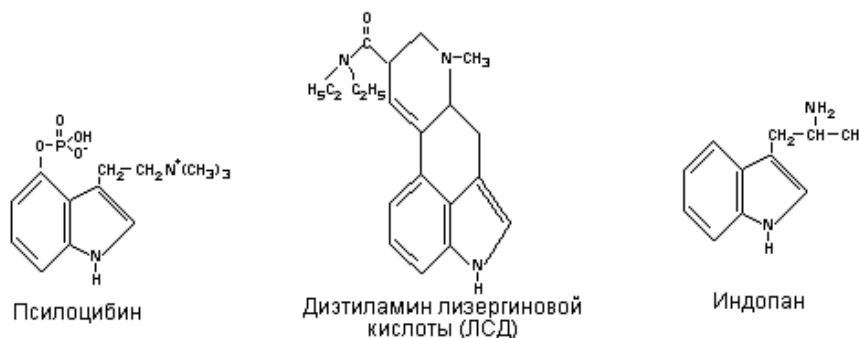
Схема 1

Метаболизм триптофана

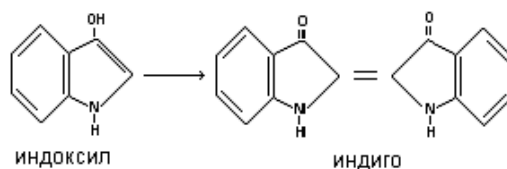


Есть другие пути превращения триптофана, например, окислительный распад по связи C2-C3, приводящих к орто-аминофенолу, орто-аминобензойной кислоте и т.д.. Индольное кольцо входит также в состав так называемых галлюциногенов, при введении которых в организм человека происходит нарушение психической деятельности.

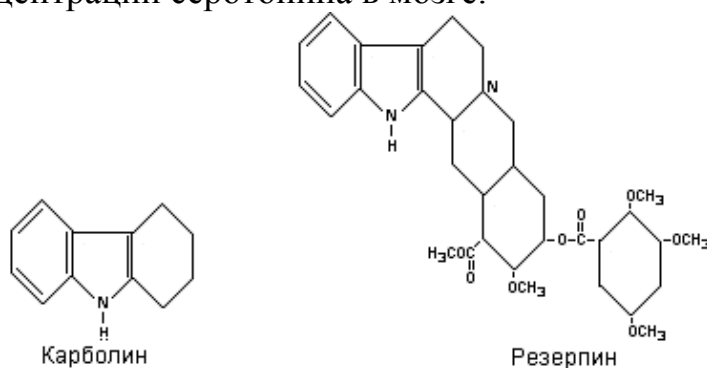
Так в мексиканских грибах семейства *Psilocybe* находится псилоцибин, вызывающий зрительные галлюцинации, а из спорыньи злаковых получают диэтиламин лизергиновой кислоты, являющейся антагонистом серотонина. Синтетический лекарственный препарат индопан обладает антидепрессивным действием.



Индол входит также в состав синего красителя-индиго, полученного окислением индоксила, содержащегося в соке растения вида *Indigotera*.

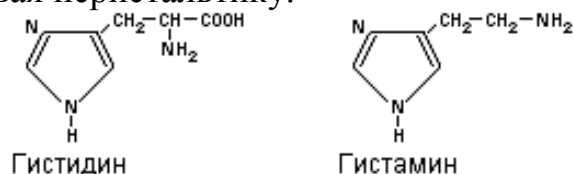


В основе алкалоидов *Nargaja* лежит линейная трициклическая структура, родственная одновременно индолу и пиридину: родоначальное соединение такого типа циклов носит название β -карболина. Сходное строение имеют более важные алкалоиды *Iohimbe*, из них наиболее важное значение имеет резерпин. Это соединение находит широкое применение при лечении гипертонической болезни, а также как успокаивающее средство (транквилизатор), действующий на центральную нервную систему. Транквилизирующее действие, по-видимому, обусловлено понижением концентрации серотонина в мозге.



Биологическое значение **производных имидазола**. Одним из важных природных производных имидазола является аминокислота – гистидин, представляющий собой α -амино-4/5/-имидазолил пропионовой кислоты. Гистидин входит в состав многих белков, в том числе глобина. В гемоглобине пиридиновый атом азота имидазольного кольца гистидина, входящего в глобин, связывается с атомом железа гема.

При ферментативном разложении гистидин, как и другие α -аминокислоты, декарбоксилируется, превращаясь в гистамин, оказывающий сильное физиологическое действие. Он уже в малых дозах резко понижает кровяное давление и расширяет капилляры, а также активизирует гладкую мускулатуру, усиливая перистальтику.

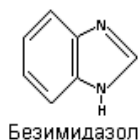


Действию гистамина приписывают некоторые аллергические реакции, например, такое заболевание, как крапивница. Поэтому существует в настоящее время большое количество антигистаминных препаратов – димедрол, супрастин, тавегил и др.

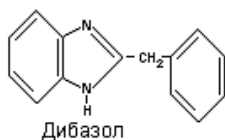
Большую роль играет гистидин во многих ферментативных реакциях кислотно-основного характера, за счет того, что имидазольное кольцо имеет два вида азота – "пиррольный" в **NH** группе, и "пиридиновый". Обладая амфотерными свойствами, гистидин способен осуществлять кислотный по

"пиррольному азоту" и основной - по "пиридиновому азоту" – катализ. Так, входя в состав пищеварительного фермента химотрипсина, гистидин участвует в кислотно-основном гидролизе пептидных связей, образованных ароматическими аминокислотами (фенилаланин, тирозин, триптофан).

Другим важным производным имидазола является бензимидазол, представляющий собой конденсированную систему бензола и имидазольного кольца. Бензимидазол входит в состав многих природных веществ, в частности витамина B_{12} , а также лекарственных средств, например, дибазола /2-бензилбензимидазол/, понижающего кровяное давление.



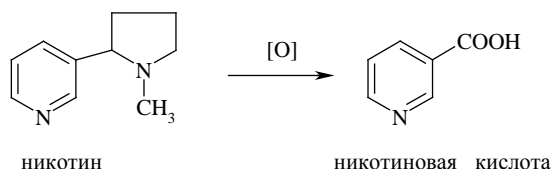
Бензимидазол



Дибазол

Природные соединения, родственные пиридину. Ядро пиридина входит в состав молекулы алкалоида-никотина, который в виде солей лимонной и яблочной кислоты содержится в листьях табака. Никотин – бесцветная маслянистая жидкость, летучая.

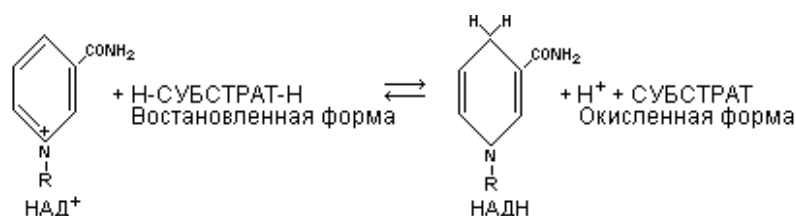
Никотин – сильное основание, легко окисляется на воздухе, превращаясь в никотиновую кислоту. Небольшие количества никотина возбуждают нервную систему, большие дозы очень ядовиты. Несколько миллиграммов его вызывают паралич дыхательных центров. В больших количествах никотин применяется (тысячи тонн) в качестве инсектицида для борьбы с вредителями сельского хозяйства.



никотин

никотиновая кислота

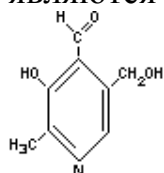
Никотиновая кислота и ее амид, также важный в биологическом плане производные пиридина. Эти соединения известны, как две формы витамина РР, применяющегося в медицине для лечения пеллагры. Кроме того, никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме. Важными ферментами такого типа можно назвать дегидрогеназы-никотинамидадениндинуклеотид /НАД/ и его фосфат /НАДФ/, существующие в окисленной /НАД⁺, НАДФ⁺/ и восстановленной /НАДН, НАДФН/ формах. Структурный фрагмент этих дегидрогеназ-никотинамидный остаток в виде пиридиниевого катиона. В результате восстановления за счет присоединения гидрид-иона к НАД⁺, пиридинеевое кольцо переходит в 1,4-ди-гидропиридиновый фрагмент. Данный процесс обратим.



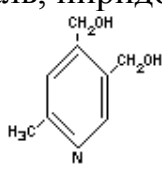
В молекуле НАДН ароматичность пиридинового цикла нарушается, что связано с потерей стабильности, а значит энергия НАДН будет выше, чем у НАД⁺, т.е. происходит запас энергии в НАДН. Эта энергия затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

Никотинамид является составной частью лекарственного препарата кордиамина (диэтиламид никотиновой кислоты), являющийся эффективным стимулятором центральной нервной системы.

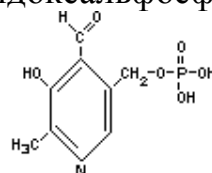
Витамины группы В₆, также содержащие в молекулах ядро пиридина, входят в структуры ферментов, регулирующих белковый обмен и катализирующих такие реакции, как переаминирования и декарбоксилирования аминокислот. Примерами витаминов группы В₆ являются пиридоксаль, пиридоксол, пиридоксальфосфат.



Пиридоксаль

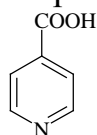


Пиридоксол

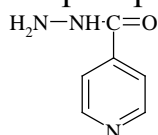


Пиридоксальфосфат

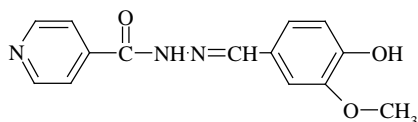
Следует отметить и производные изоникотиновой кислоты /γ-пиридинкарбоновой кислоты/. К ним относятся противотуберкулезные лекарственные препараты: тубазид, фтивазид и др.



изоникотиновая
кислота

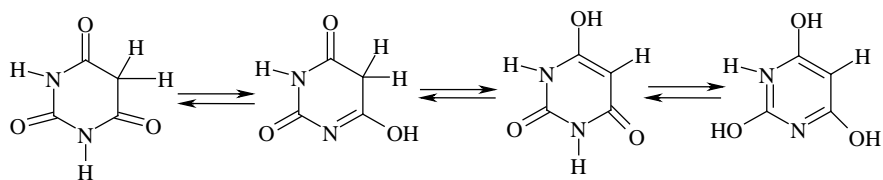


тубазид



фтивазид

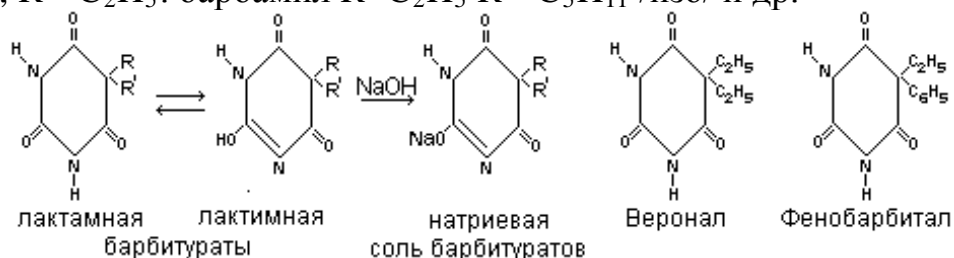
Природные соединения, родственные пиримидину. Пиримидиновый цикл содержится в тимине, цитозине и урациле, называемыми пиримидиновыми основаниями. Пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот и ряда коферментов. Для пиримидиновых оснований характерна лактим-лактазная таутаметрия.



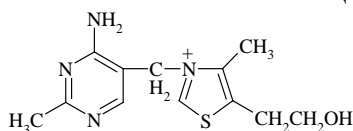
триоксоформа (лактам)

триоксиформа (лактим)

Производные барбитуровой кислоты, содержащие заместители у атома С-5, называют барбитуратами. Эти соединения существуют только в лактим-лактамной форме и легко образуют со щелочами нерастворимые в воде соли, при этом в молекуле барбитурата на металл замещается только один атом водорода. Барбитураты широко применяются в качестве снотворных средств. К ним относятся: веронал $R, R' = C_2H_5$, фенобарбитал $R = C_2H_5$, $R' = C_6H_5$; барбамил $R = C_2H_5$, $R' = C_5H_{11}$ /изо/ и др.



Пиримидиновое кольцо входит и в состав важного витамина тиамина. Тиамин – витамин B_1 , недостаток которого в организме вызывает заболевание "бери-бери". Тиамин, необходимая составная часть пищи человека. Потребность в витамине связана с тем, что он входит в состав кофермента кокарбоксилазы, принимающего участие в декарбоксилировании α -кетокислот и синтеза ацетилкофермента А.

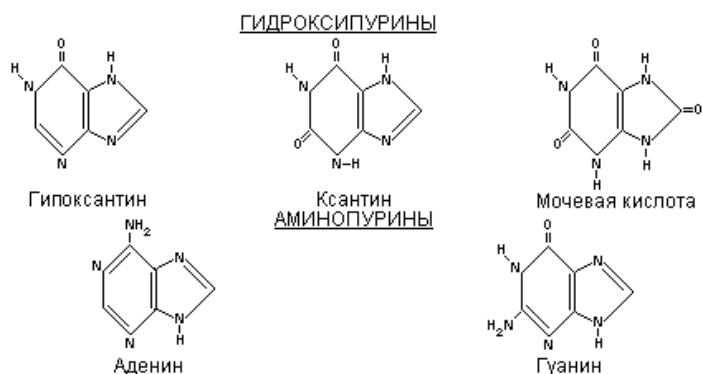


тиамин

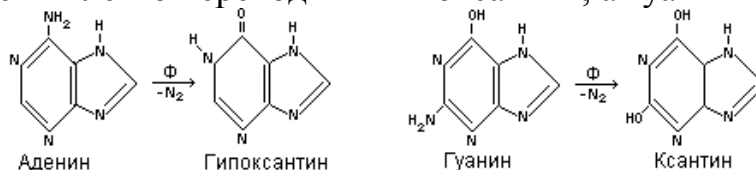
Природные соединения, родственные пурина. Пурин представляет собой бициклическое соединение, состоящее из пиримидинового и имидазольного колец. Производные пурина имеют исключительное биологическое значение прежде всего потому, что некоторые его окси- и аминопроизводные входят наряду с пиримидиновыми основаниями в структуру нуклеиновых кислот и имеют, таким образом, отношение к программированию синтеза белков в организме и к явлениям наследственности. Сюда же относятся ряд других жизненно важных веществ, таких как АТФ-переносчик энергии в биохимических реакциях и фосфорилирующий агент. Аминопроизводные пуринов – аденин и гуанин – обязательные компоненты нуклеотидов и нуклеозидов. Многие нуклеозиды применяются при лечении злокачественных опухолей, так как обладают антибиотической активностью.

Нуклеотиды-мономерные единицы нуклеиновых кислот. Гидроксипурины, такие как 6-гидроксипурин или гипоксантин: 2,6-дигидроксипурин, или ксантин, а также 2,6,8-тригидроксипурин или

мочевая кислота, образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот.



Все эти соединения являются амфотерными, для них возможны и лактим лактамная таутометрия и прототропная. Кроме того, под действием ферментов аденин легко переходит в гипоксантин, а гуанин в ксантин.



Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма человека и животных, особенно много мочевой кислоты в экскрементах птиц. Мочевая кислота плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя кислые и средние соли, называемые уратами. При некоторых нарушениях в организме откладываются малорастворимые соли /чаще мочекислые соли аммония/ в суставах при подагре, а также в виде почечных камней.

Огромное значение в медицине имеют метилированные ксантины, которые относятся к группе алкалоидов: теофиллин, теобромин и кофеин. Их природными источниками являются листья чая, зерна кофе, бобы, какао. Теофиллин и теобромин обладают сильными мочегонными свойствами. Кофеин обычно применяется в медицине как эффективное средство, возбуждающее центральную нервную систему и стимулирующее работу сердца.

