

Метаболиты и родоначальники групп лекарств.

Гетероциклические соединения.

Алкалоиды.

Гетероциклические соединения –

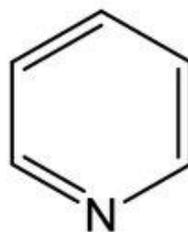
- циклические соединения, содержащие в цикле наряду с атомами С один или несколько неуглеродных атомов (N, O, S) – **гетероатомов**
- Примеры



пиррол



пирролидин



пиридин

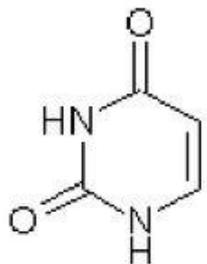
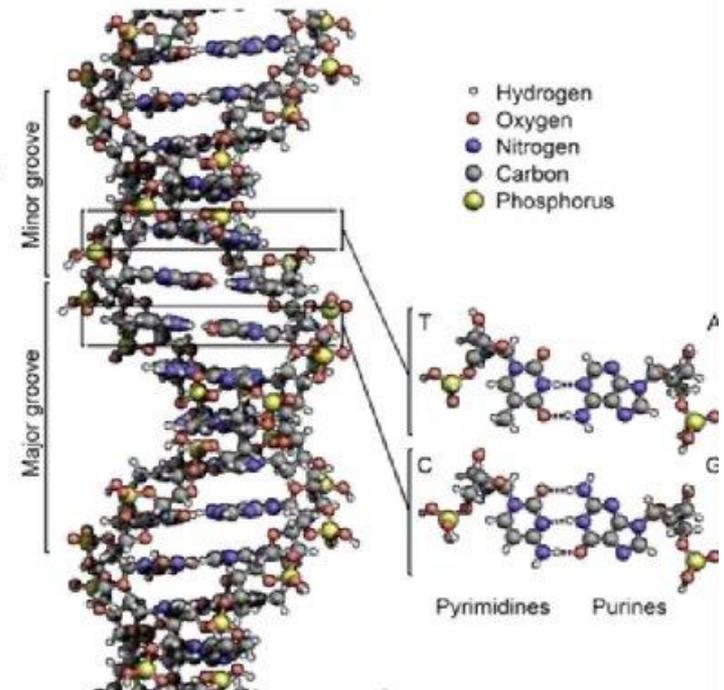


пиперидин

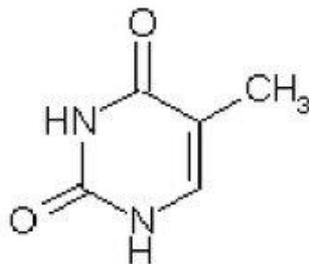
Распространение в природе

Значимость

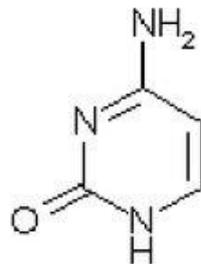
- Ароматические азотсодержащие гетероциклы широко распространены в природе; некоторые из них являются основой важнейших молекул, необходимых для существования живых организмов.



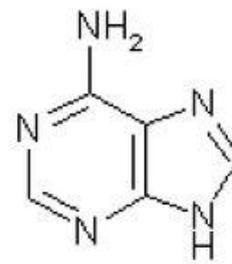
урацил



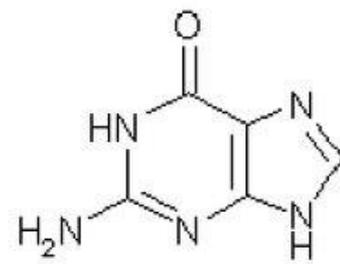
тимин



цитозин

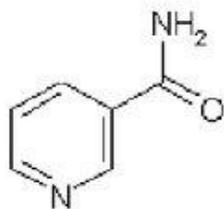


аденин

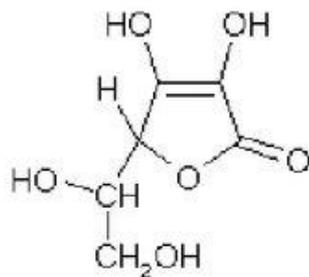


гуанин

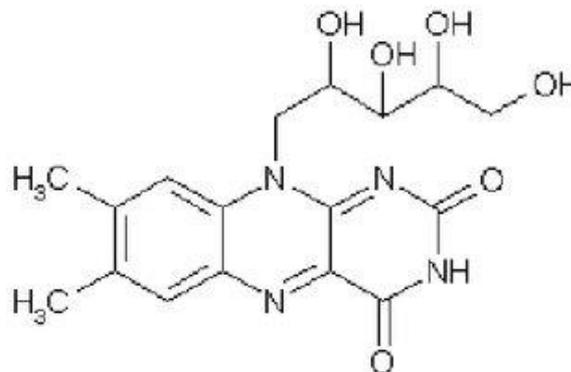
- Самые разнообразные системы гетероциклического ряда являются основой молекул **ВИТАМИНОВ**



никотинамид
(витамин PP)

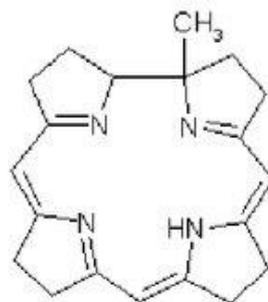


аскорбиновая кислота
(витамин C)

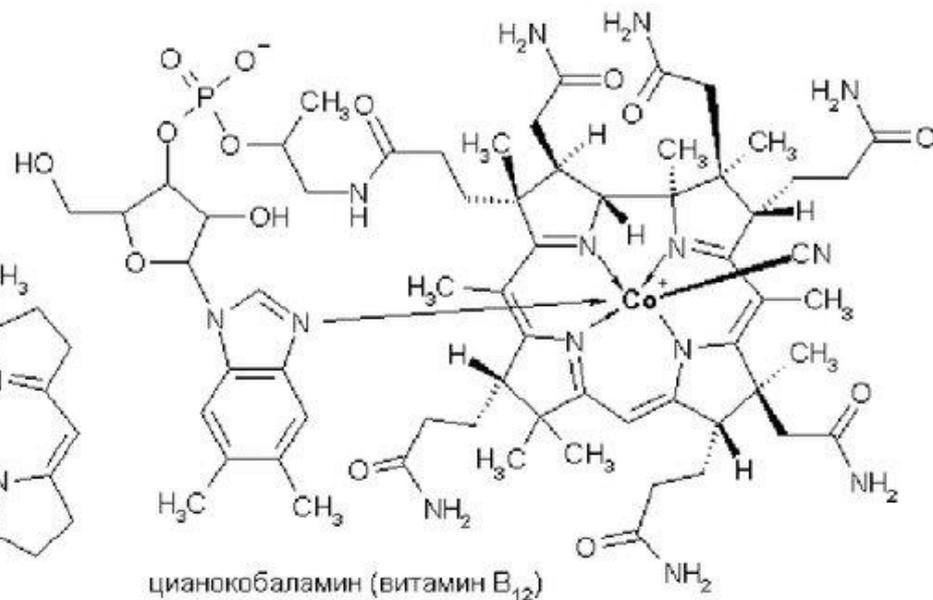


рибофлавин
(витамин B₂)

молекула витамина B₁₂
(цианокобаламина),
представляет собой
производное гетеросистемы
коррина

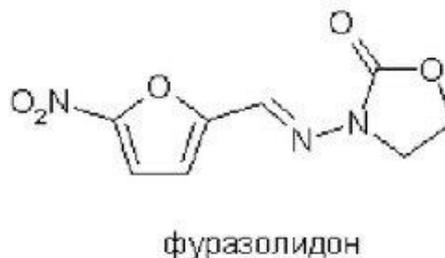
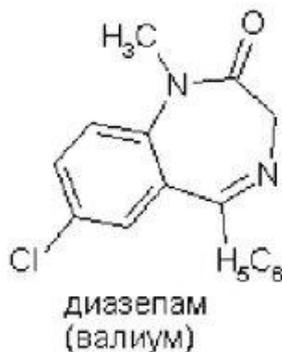
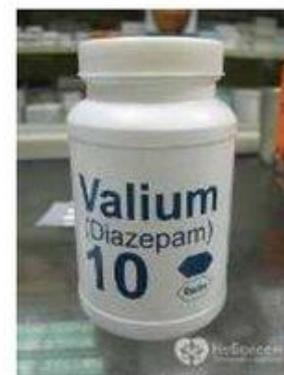
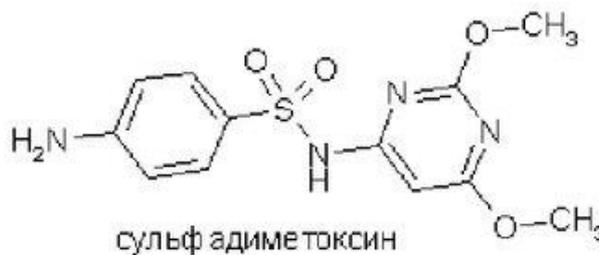
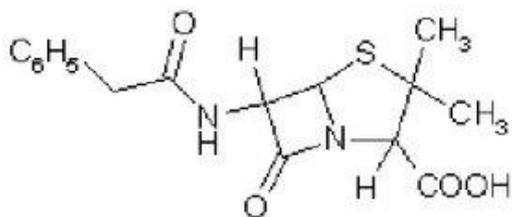
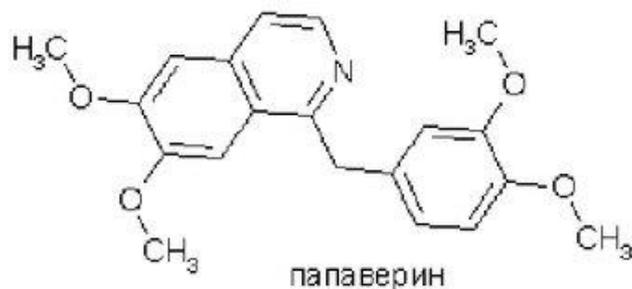
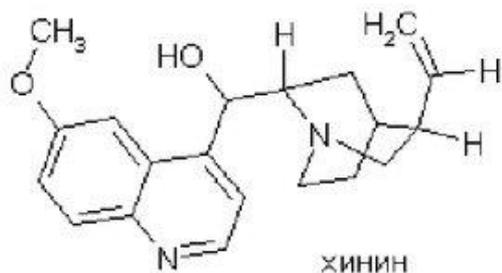


коррин

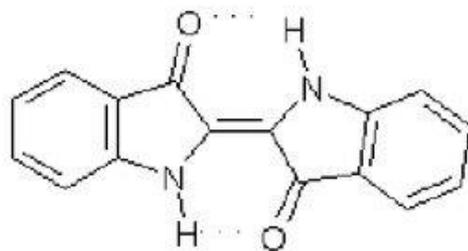


цианокобаламин (витамин B₁₂)

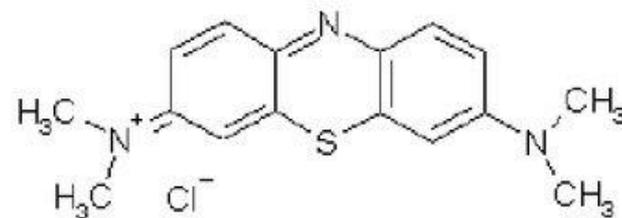
- Большое число производных гетероциклов применяется в качестве **лекарственных средств**



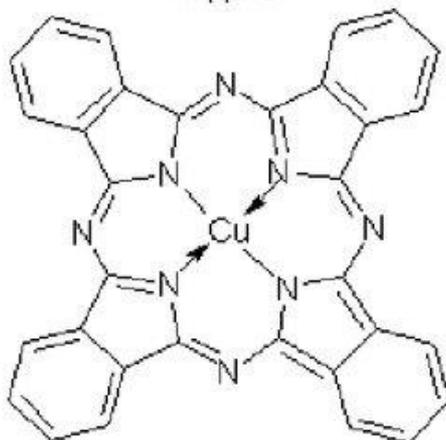
- На основе гетероциклов синтезировано большое количество **красителей**. К синтетическим относятся **синий индиго** и **метиленовый синий**, красный **тиоиндиго**, комплексные нерастворимые фиолетовые пигменты – **фталоцианины**



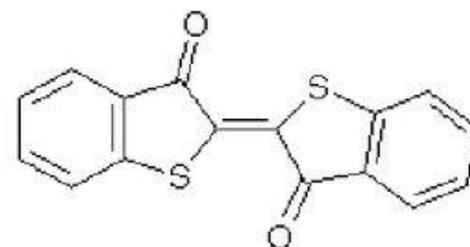
индиго



метиленовый синий

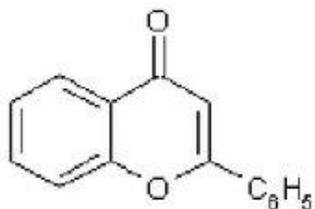


фталоцианин меди

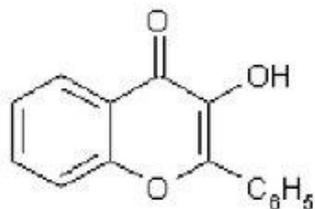


тиоиндиго

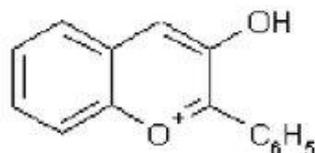
- В растительном мире весьма распространены **флавоны, флавонолы и антоцианидины**. Окраска этих соединений варьируется в широком интервале – от бледно-желтой до темно-фиолетовой.



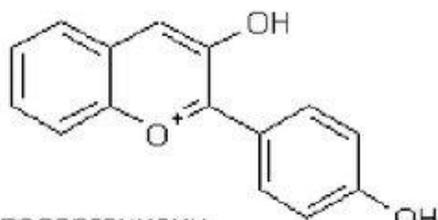
флафон
(бледно-желтый)



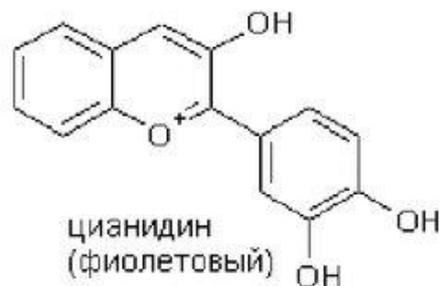
флавонол
(ярко-желтый)



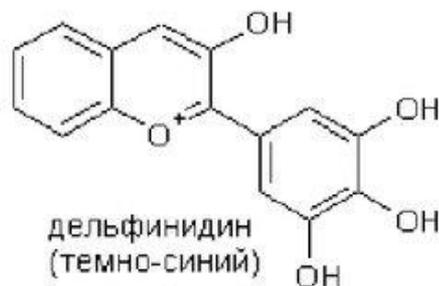
антоцианидин
(красный)



пеларгонидин
(красно-фиолетовый)



цианидин
(фиолетовый)



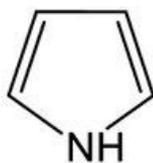
дельфинидин
(темно-синий)



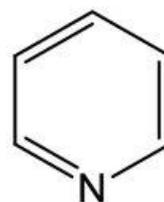
Классификация ГЦ

- По числу атомов, входящих в цикл

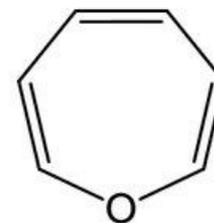
- Пятичленные
- Шестичленные
- Семичленные



пиррол



пиридин



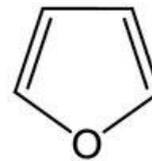
оксепин

- По природе гетероатома

- Азотсодержащие
- Кислородсодержащие
- Серусодержащие



пиррол



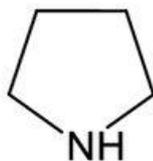
фуран



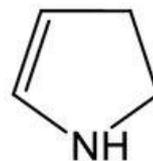
тиофен

- По типу связи

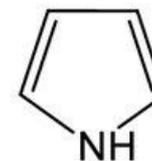
- Предельные
- Непредельные
- Ароматические



пирролидин



пирролин



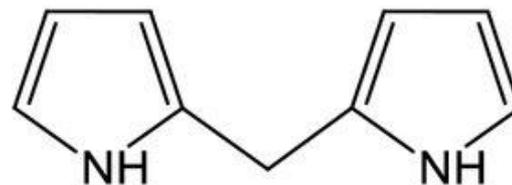
пиррол

- По числу колец (ядер)

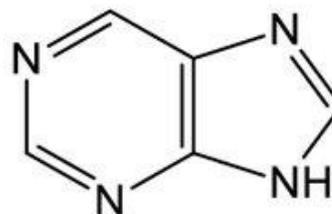
- Одноядерные
- Многоядерные
- С конденсированными ядрами



пиррол



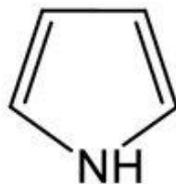
дипиррилметан



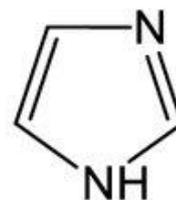
пурин

- По числу гетероатомов

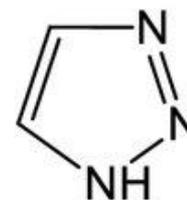
- С одним гетероатомом
- С двумя гетероатомами
- С тремя гетероатомами



пиррол

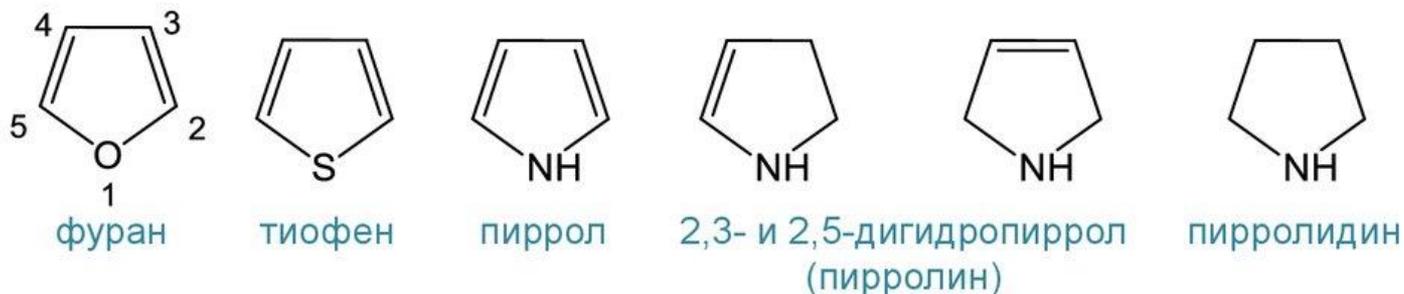


имидазол

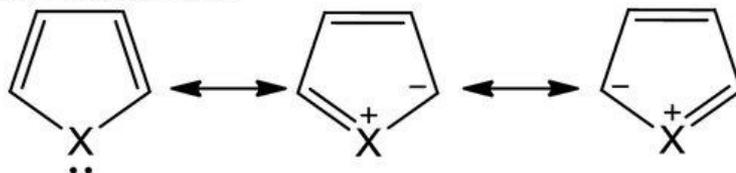


1,2,3-
триазол

Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом



- Фуран, тиофен, пиррол и их гидрированные производные
- 2, 5 – α -положения; 3, 4 – β -положения
- $(4n+2)$ π -электронов – **ароматические соединения**
- Электронная плотность распределена неравномерно: $>$ в α -положениях
- У N, O, S электронная пара вовлекается в общий электронный секстет:



- Реакции S_E идут в α -положения и легче, чем у бензола

Пятичленные гетероароматические соединения

Ароматичность. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом — пиррол, фуран и тиофен — представляют собой плоские пятиугольники с четырьмя атомами углерода и соответствующим гетероатомом — азотом, кислородом или серой — в состоянии sp^2 -гибридизации.



пиррол

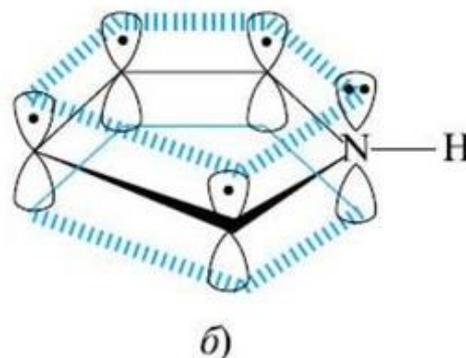
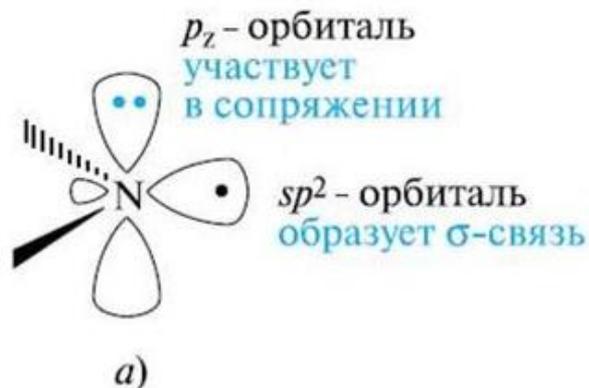


фуран



тиофен

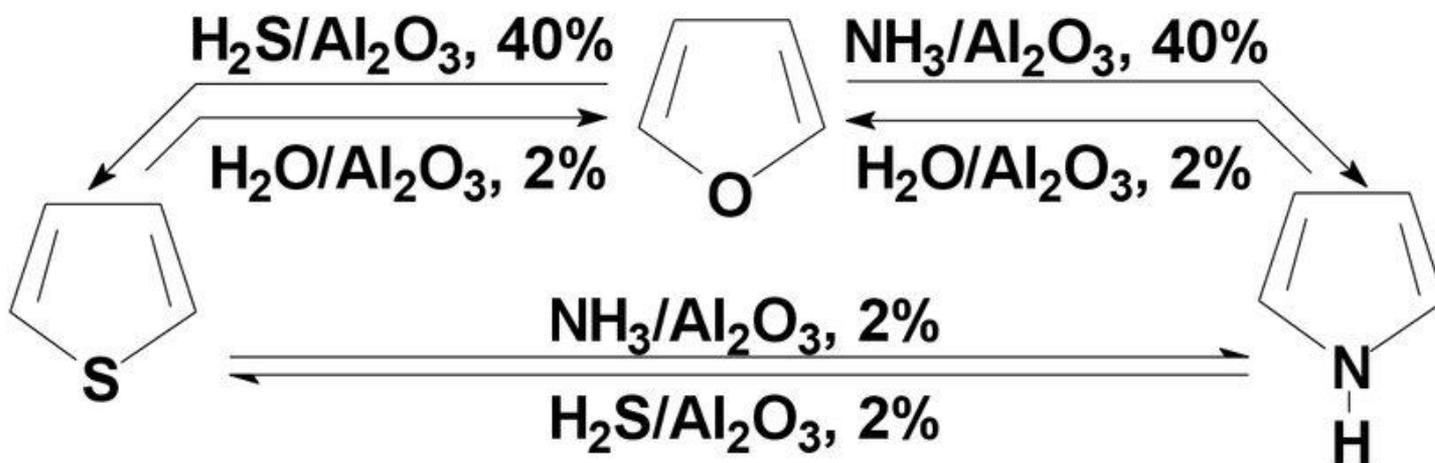
• Все три гетероарена относятся к числу электроноизбыточных гетероциклов: 6 π -электронов распределены между 5 атомами С



Электронное строение пиррольного атома азота (a) и образованной π -сопряженной системы в молекуле пиррола (b). Связи С—Н для упрощения рисунка опущены

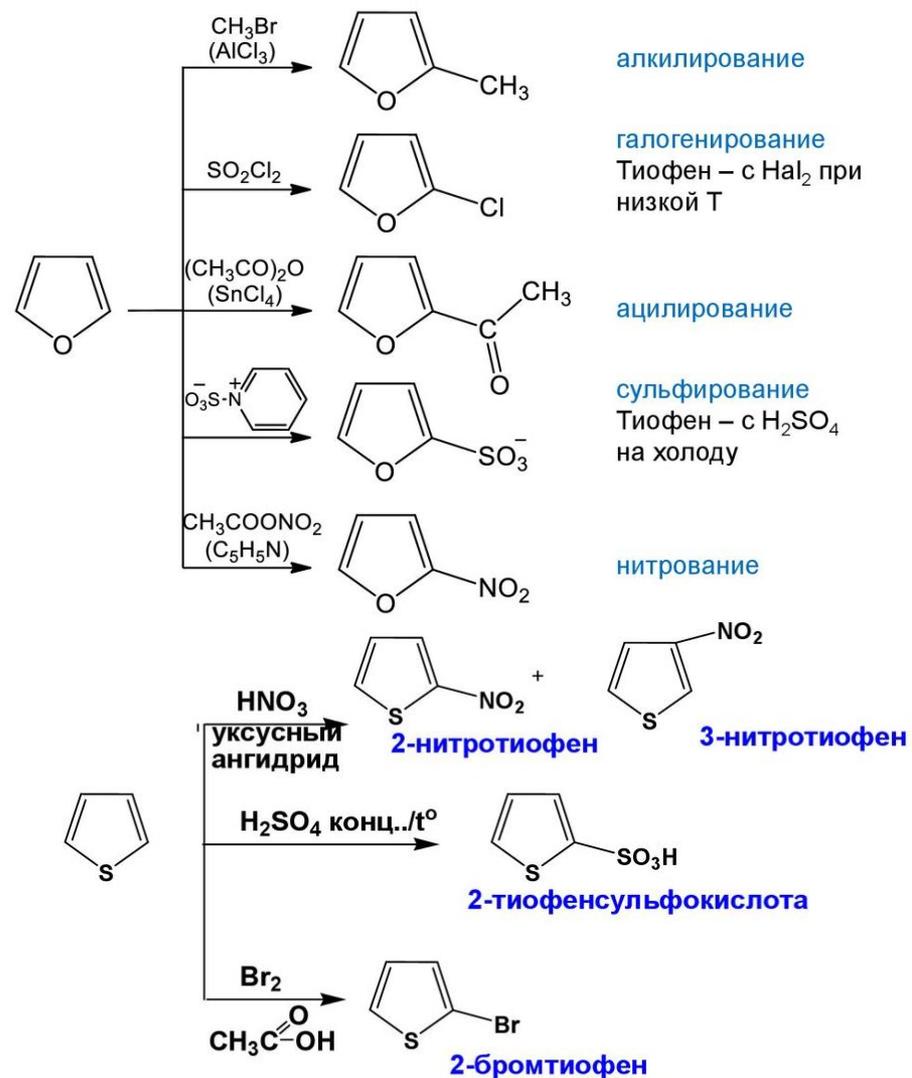
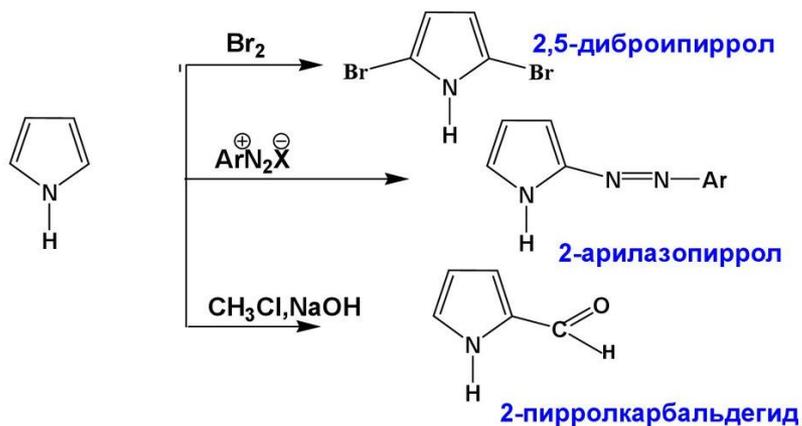
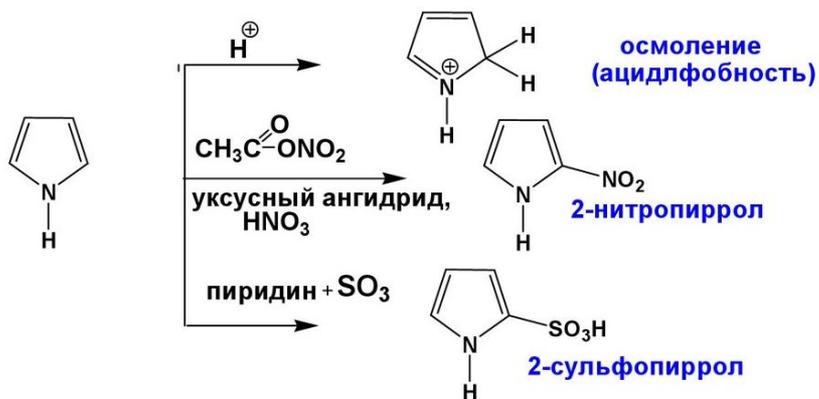
Взаимопревращения фурана, пиррола и тиофена: цикл Юрьева.

Эта реакция может рассматриваться как метод синтеза фурана, пиррола и тиофена

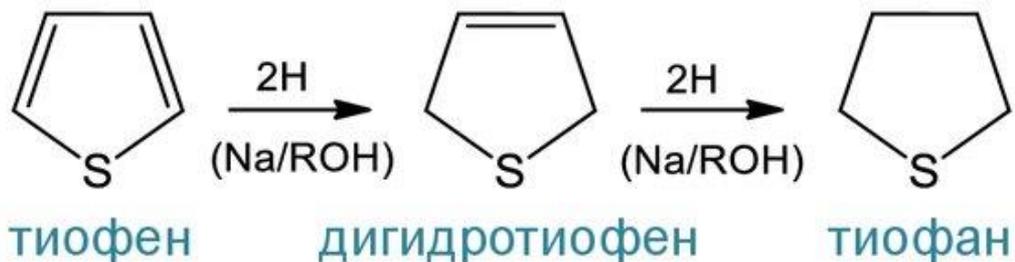
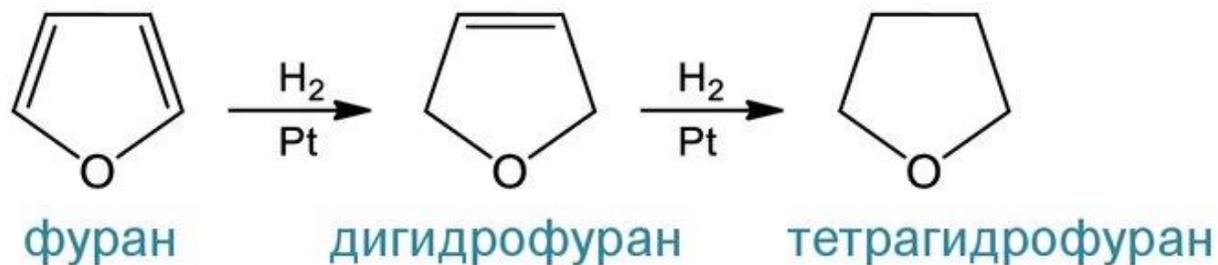
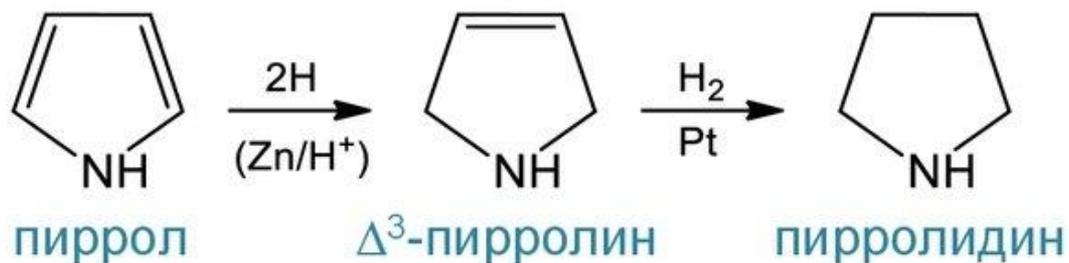


Реакции S_E

- Преимущественное направление в α-положение объясняется **динамическим фактором** (устойчивостью σ-комплексов)

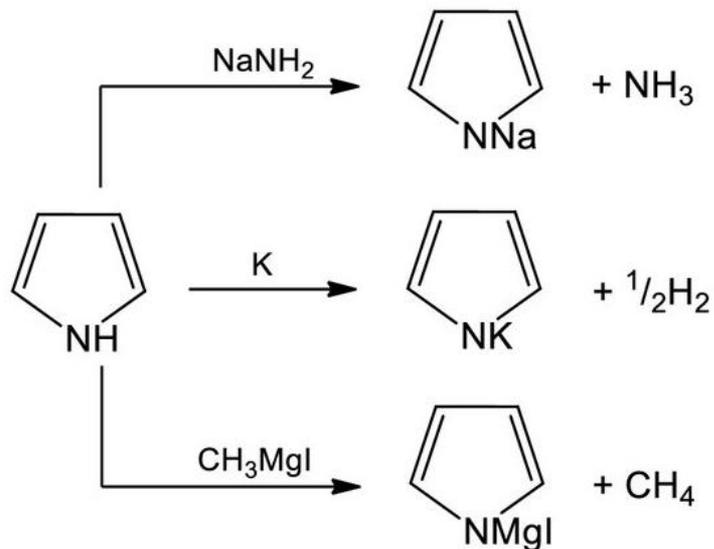


Реакции восстановления



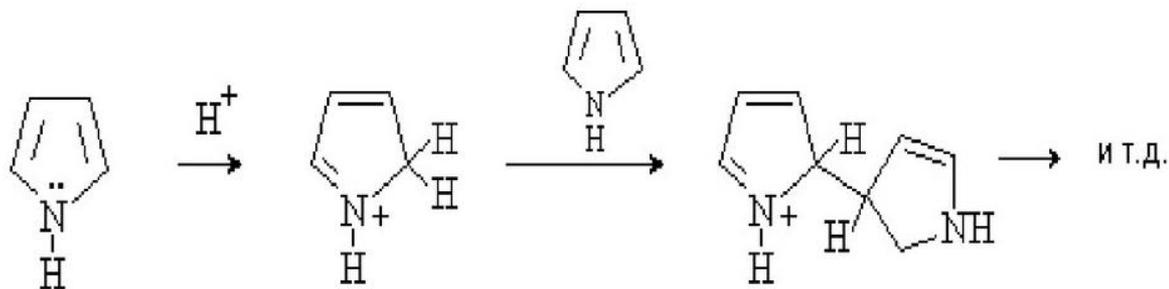
Кислотные свойства

Пиррол обладает очень слабыми кислотными свойствами (как фенол)

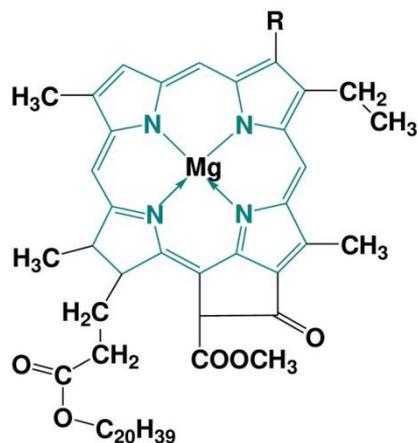


Ацидофобность

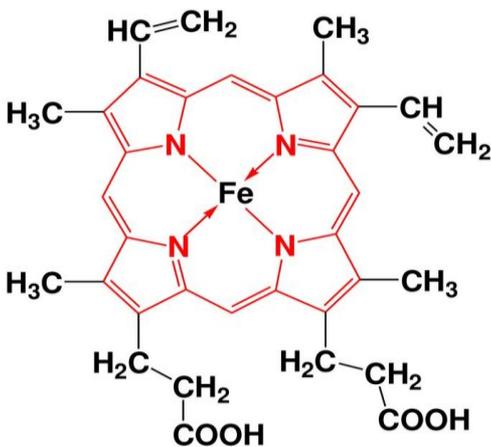
Пиррол и фуран полимеризуются под действием кислот



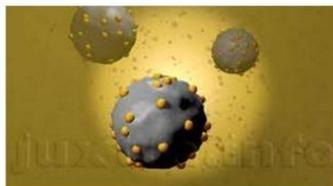
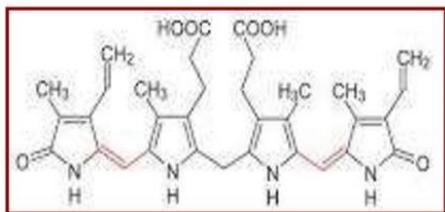
Пиррол образует кольца из четырех пиррольных циклов – порфиновые, (если водород замещается, то – порфириновые). Входит в состав хлорофилла, гемоглобина.



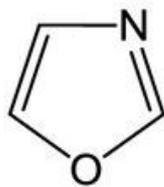
При биологическом окислении в печени гемоглобина и других порфиринсодержащих метаболитов образуются билирубиноиды. Они содержат линейную тетрапиррольную структуру.



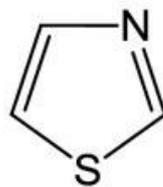
Наиболее важный - билирубин имеет оранжевую окраску. Билирубины-пигменты желчи.



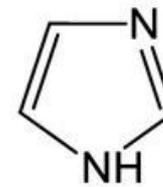
Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами



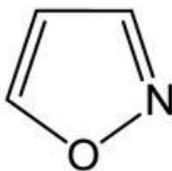
оксазол



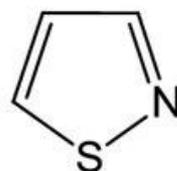
тиазол



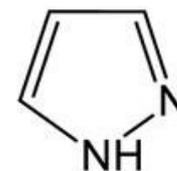
имидазол



изоксазол

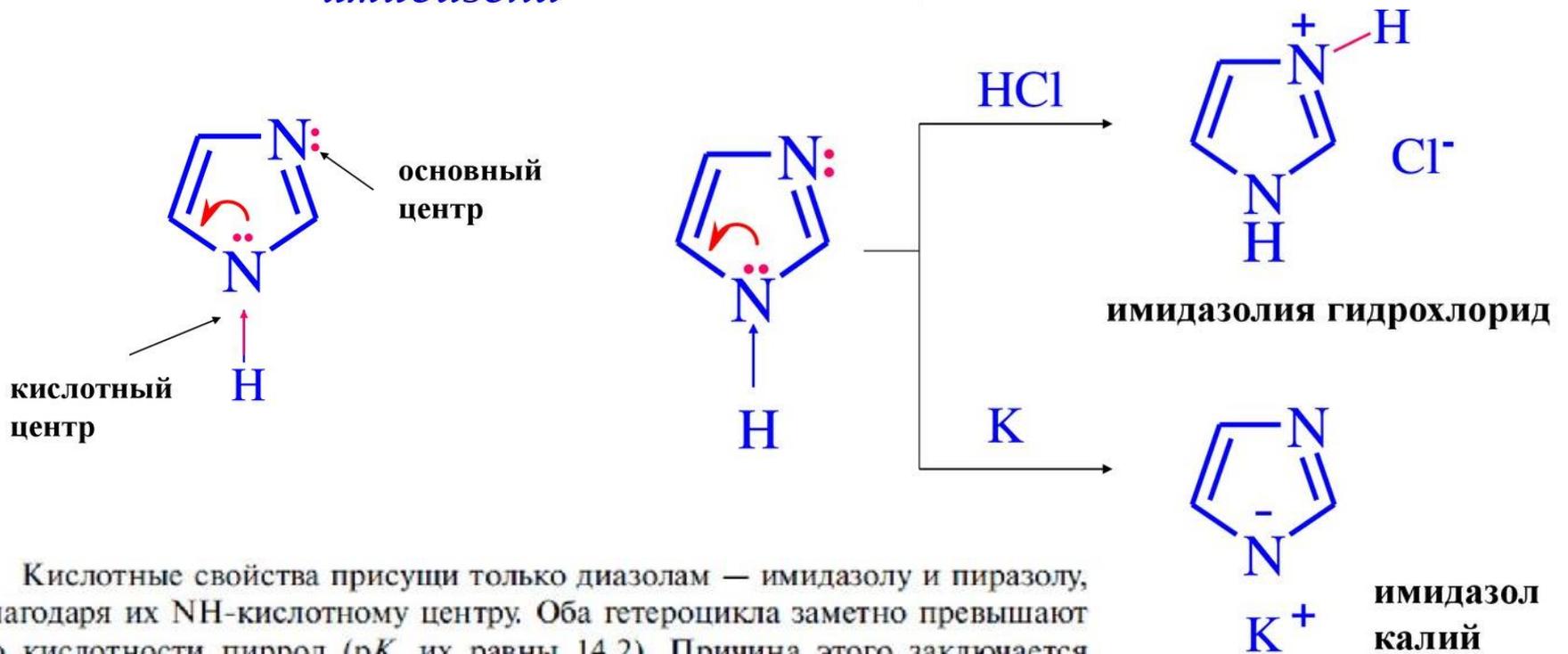


изотиазол

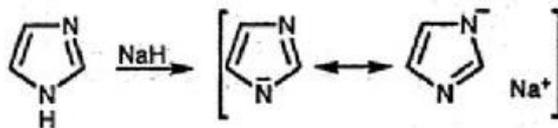
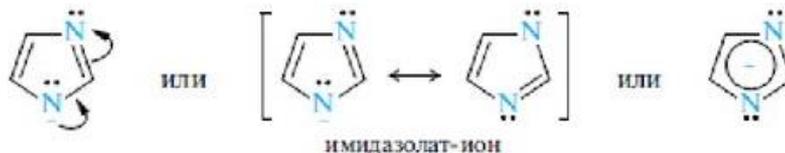


пирозол

Кисотно-основные свойства имидазола

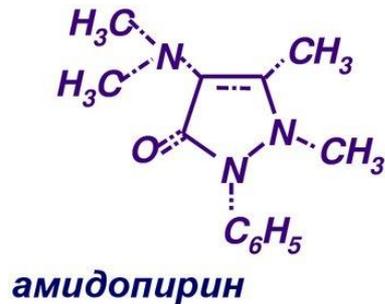
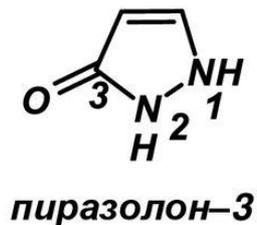


Кислотные свойства присущи только диазолам — имидазолу и пиразолу, благодаря их NH-кислотному центру. Оба гетероцикла заметно превышают по кислотности пиррол (pK_a их равны 14,2). Причина этого заключается в лучшей делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании с участием обоих атомов азота, как показано на примере имидазолат-иона:

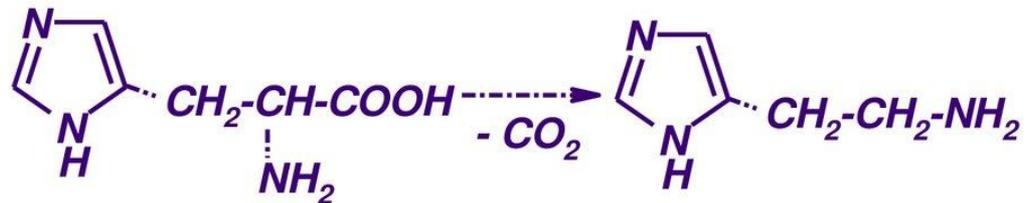


Имидазол pK_a 14.2
Пиррол pK_a 17.5

Пиразолон-3 и лекарственные средства на его основе



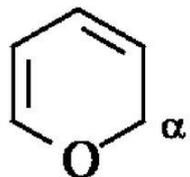
Биологически активные производные имидазола



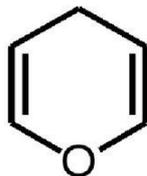
- входит в состав многих белков -
глобина. Участвует в
ферментативных реакциях
(кислотный и основной катализ)

- биогенный амин, продукт
декарбоксилирования гистидина,
имеет отношение к аллергическим
реакциям организма

Шестичленные неароматические гетероциклические соединения с одним атомом кислорода

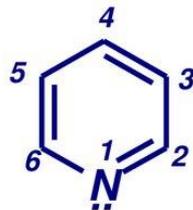


α -пиран
2H-пиран



γ -пиран,
4H-пиран

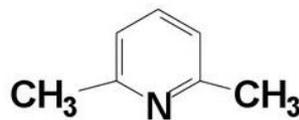
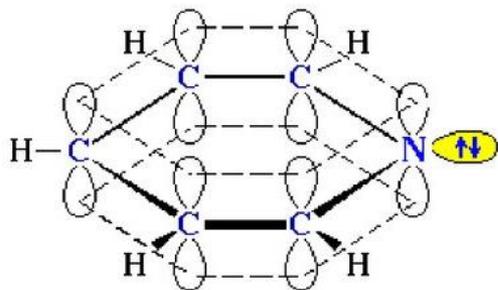
Шестичленные ароматические гетероциклические соединения с одним атомом азота – азины



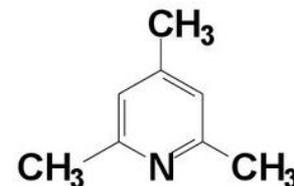
пиридин – азин

Шестичленные ГЦ с одним гетероатомом

- **Пиридин** представляет собой электронный аналог бензола, в котором одна группа CH заменена атомом азота. В отличие от пиррола, атом азота в нейтральной молекуле пиридина образует две σ - и одну π -связь. Неподделенная пара электронов атома азота в сопряжение не вступает



2,6-диметилпиридин
(2,6-лутидин)

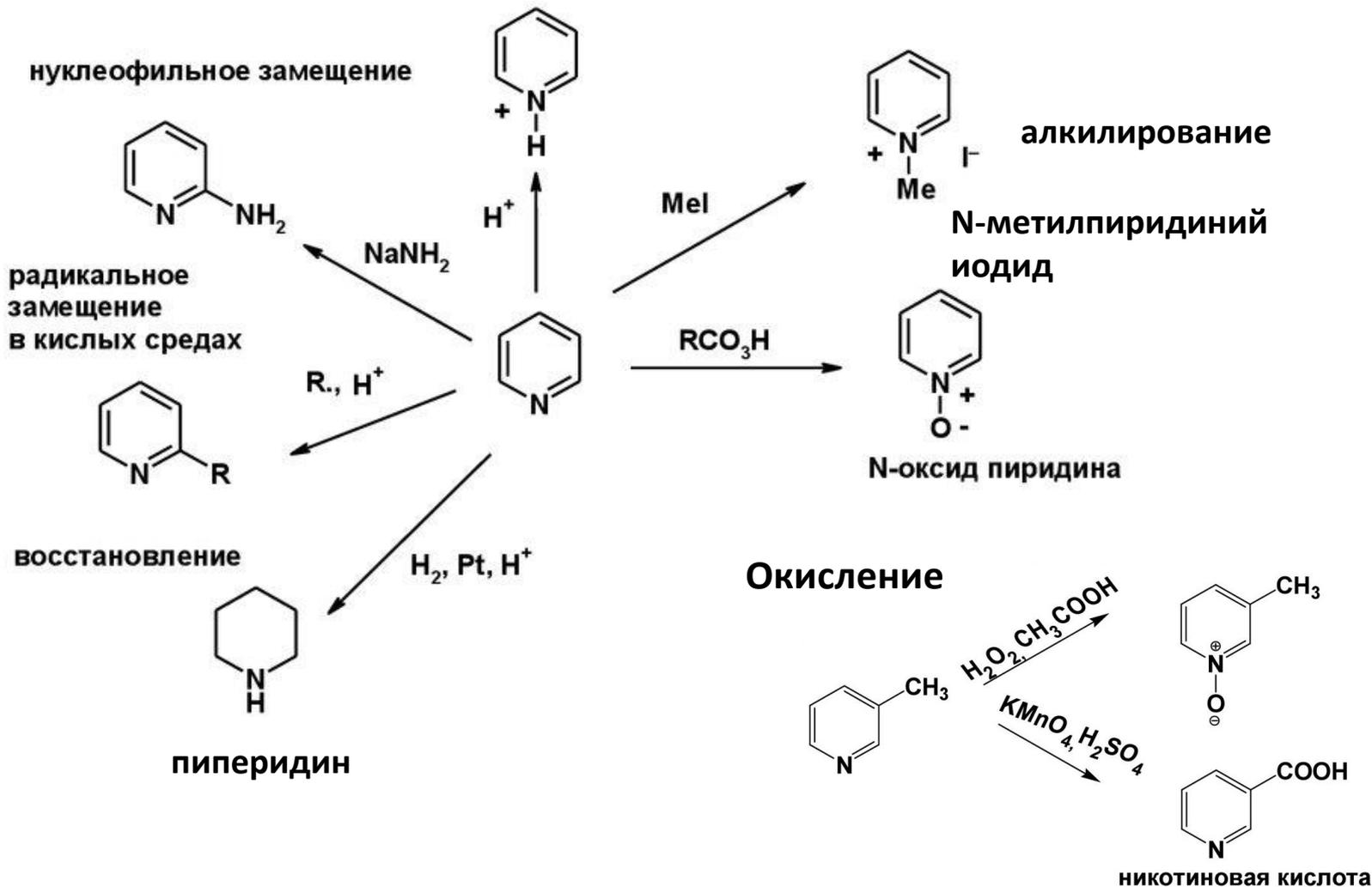


2,4,6-триметилпиридин
(симм-коллидин)

Типичные реакции пиридина

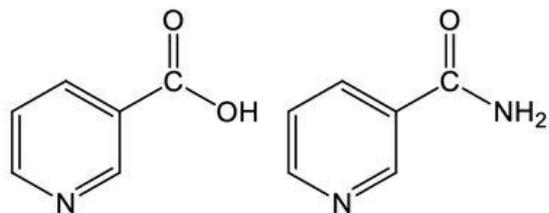
Пиридин вступает в реакции электрофильного замещения гораздо медленней, чем бензол, напоминая в этом отношении нитробензол. Активность же пиридииний- катиона еще ниже.

Электрофильное присоединение по атому азота с образованием пиридииниевых солей



Биологически активные вещества с ядром пиридина

Витамин PP – никотиновая кислота, никотинамид



Участвует в синтезе нуклеиновых кислот, аминокислот, регулирует работу органов кроветворения. При недостатке - пеллагра (поражение кожи, дерматит, диарея, бессонница, депрессия)

Содержится

в свинине, рыбе, арахисе, помидорах, петрушке, шиповнике, мяте



Арагонс

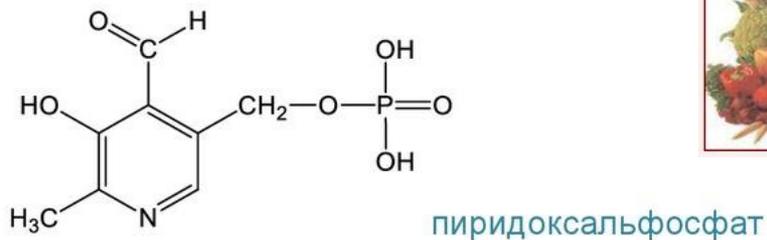
Витамин B₆ – пиридоксин



пиридоксол

пиридоксамин

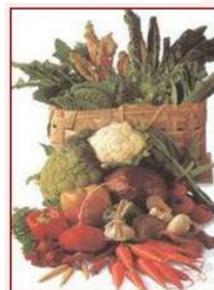
пиридоксаль



пиридоксальфосфат

Участие в обмене аминокислот, жиров, работе нервной системы, снижает уровень холестерина.

При недостатке - анемия, дерматит, судороги, расстройство пищеварения



Содержится: сое, бананах, в морепродуктах, картофеле, моркови, бобовых

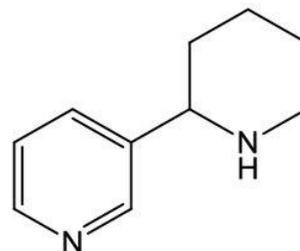
Биологически активные вещества с ядром пиридина

Алкалоиды группы никотина

Алкалоиды – азотсодержащие органические основания, встречающиеся в растениях и, как правило, обладающие физиологической активностью

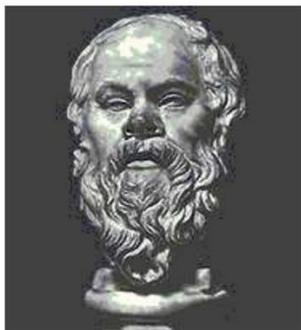
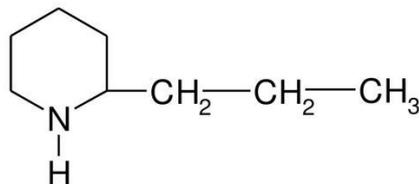
Никотин – алкалоид табака (род *Nicotiana*), ганглиоблокатор, действующий на н-холинорецепторы центральной и особенно периферической нервной системы, активируя их в малых и угнетая в больших дозах

Анабазин – выделен из ежовника (*Anabasis aphylla*), применяется как инсектицид, оказывает возбуждающее действие на дыхательные центры



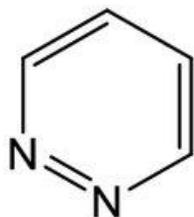
Кониин

Яд, выделенный из болиголова: этим веществом был отравлен Сократ.

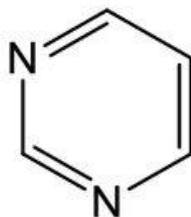


Шестичленные ГЦ с двумя гетероатомами

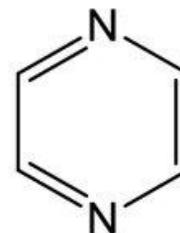
Диазины



пиридазин

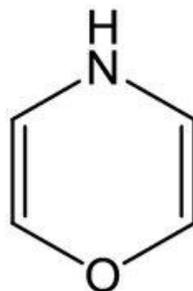


пиримидин

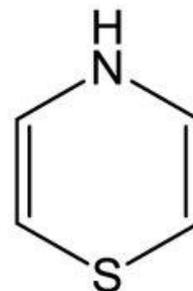


пирозин

Азины



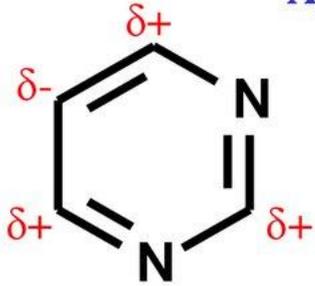
оксазин



тиазин

Пиридин

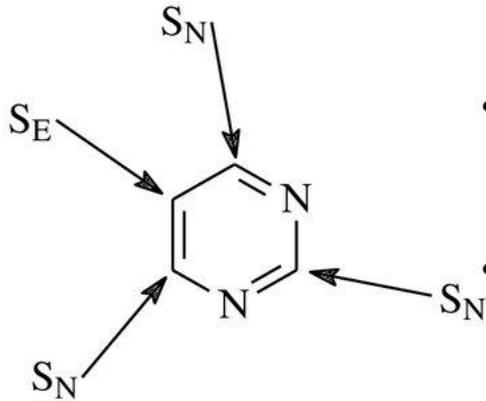
Ароматическое соединение $4n+2=6$ $n=1$



- Пиридиновый азот проявляет акцепторные свойства ($-\text{NO}_2$), в результате значительно понижается реакционная способность по сравнению с пиридином к реакциям S_E электрофильным реагентам.

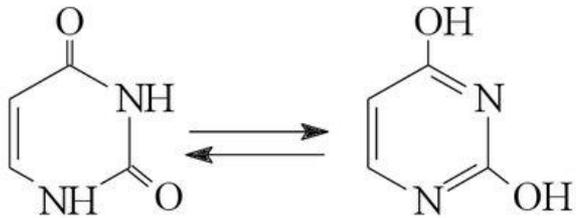
- Увеличивается активность в реакциях нуклеофильного замещения.

- S_E возможны только при наличии в кольце ЭД заместителей NH_2 , OH у C_5 .



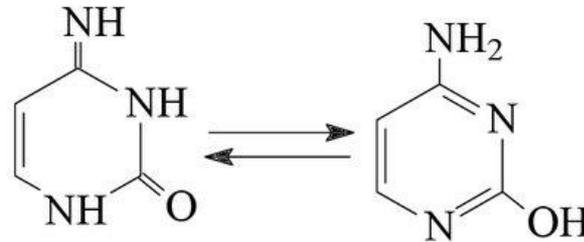
- Сопряжение π -электронов
- Бесцветное кристаллическое вещество
- $T_{\text{пл}} 22^\circ\text{C}$, $T_{\text{кип}} 124^\circ\text{C}$
- Хорошо растворим в воде
- Не дает щелочной реакции, но образует соли с сильными кислотами
- Реакции S_N – легко в положения 2, 4, 6

Пиримидиновые азотистые основания



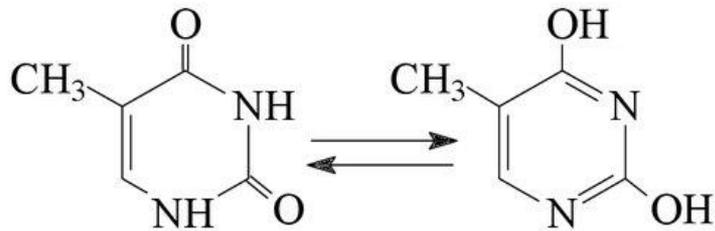
Урацил

лакта́м лакти́м
лакта́м-лакти́мная таутоме́рия



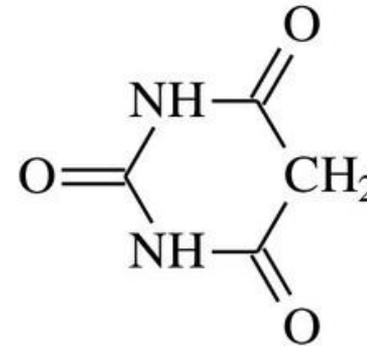
Цитозин

лакта́м-лакти́мная+ ими́но-ами́нная
таутоме́рия



тимин (5-метилурацил)

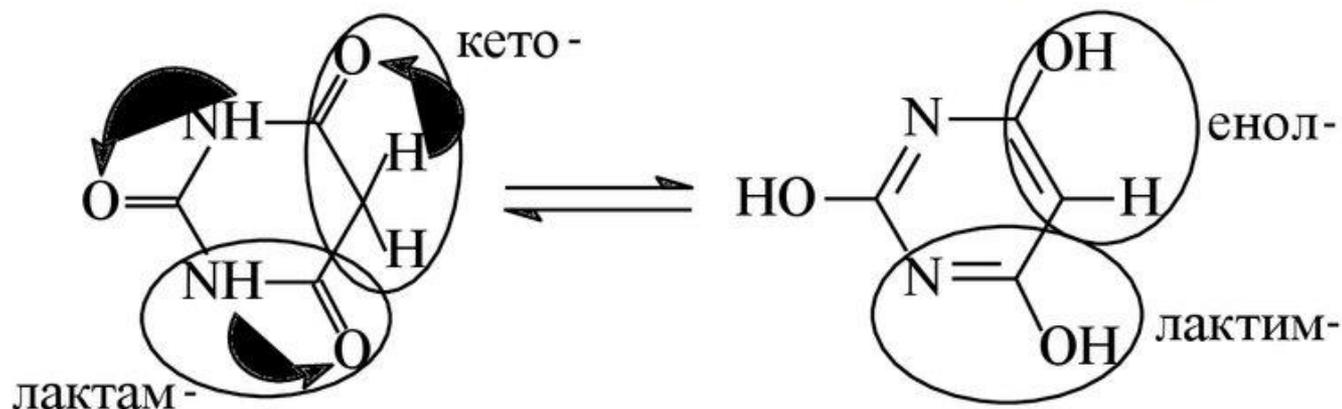
Барбитуровая кислота



барбитуровая кислота

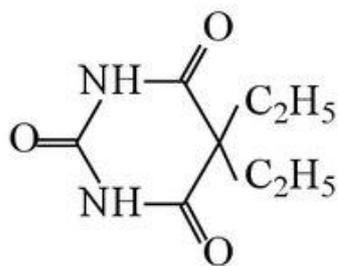
Барбитуровая кислота

Лактам-лактимная и кето-енольная таутомерия

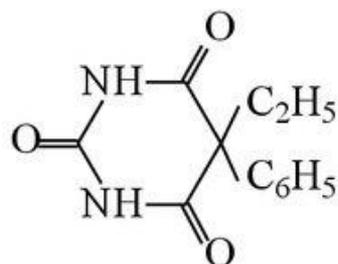


кетон-форма
лактим-

енольная форма
лактимная



5,5-диэтилбарбитуровая
кислота
(барбитал)



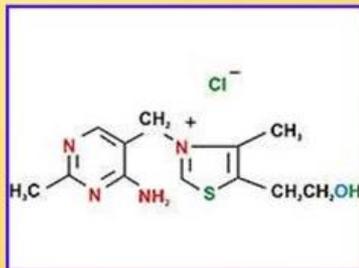
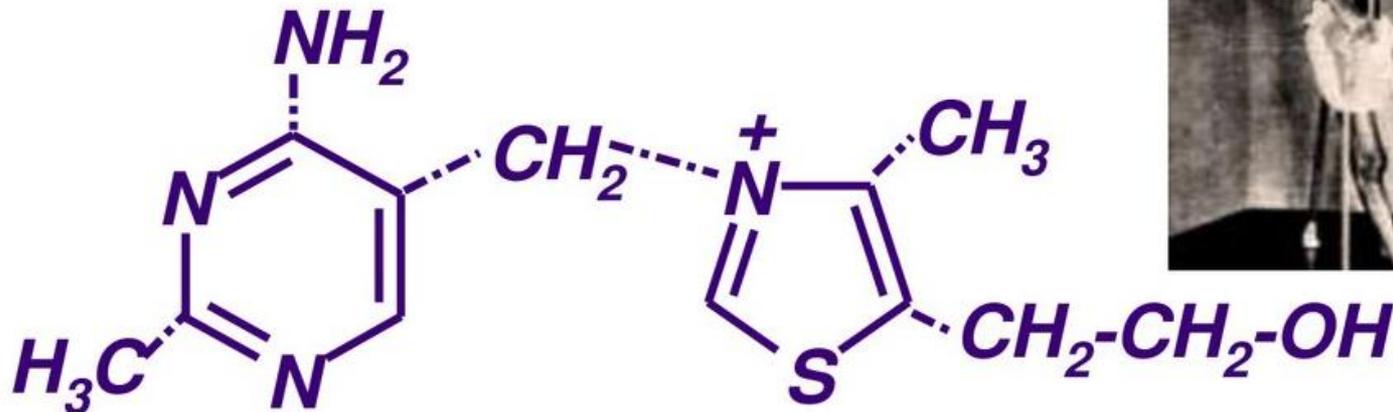
5-этил-5-фенил-барбитуровая
кислота

Витамин В1 (тиамин) антиневритный

Участвует в обмене веществ, регулирует циркуляцию крови и кроветворение, работу гладкой мускулатуры, активизирует работу мозга. При недостатке-заболевание Бери-бери (поражение нервной системы, отставание в росте, слабость и паралич конечностей).

Авитаминоз: болезнь бери-бери.

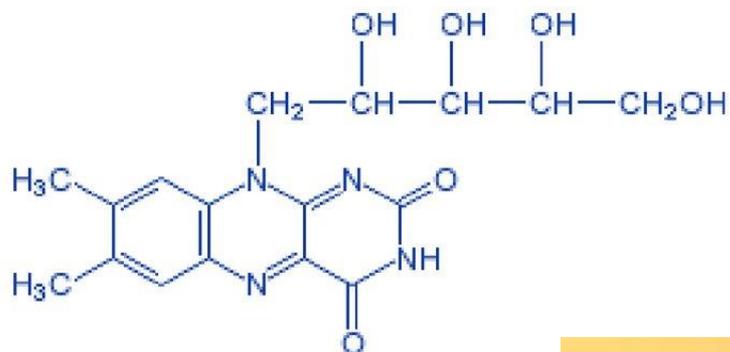
Гипервитаминоз: для тиамина не характерен. Парентеральное введение витамина В₁ в большой дозе может вызвать анафилактический шок.



Содержится:
в орехах,
апельсинах,
хлебе
грубого помола,
мясе птицы,
зелени.



Витамин В₂ (рибофлавин)
Называют фактор роста



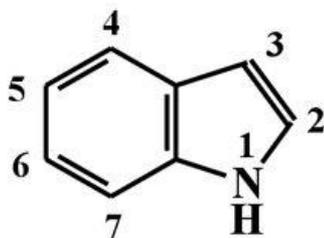
Регулирует обмен веществ, участвует в кроветворении, снижает усталость глаз, облегчает поглощение кислорода клетками. При недостатке - слабость, снижение аппетита, воспаление слизистых оболочек, нарушение функций зрения

Содержится:
в мясе,
молочных продуктах,
зеленых овощах,
зерновых и бобовых
культурах.



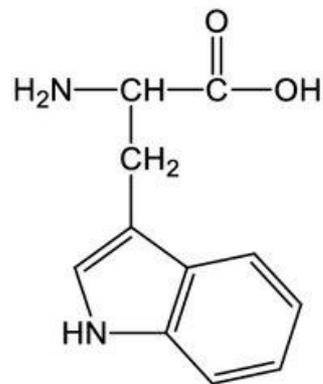
Конденсированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Индол



Производные индола – биологически активные вещества

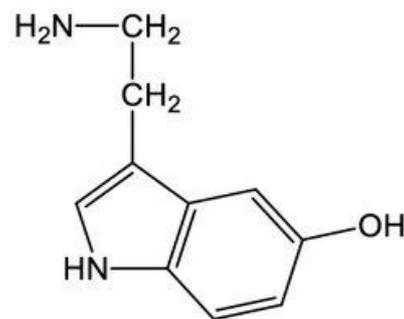
Триптофан –
незаменимая
аминокислота



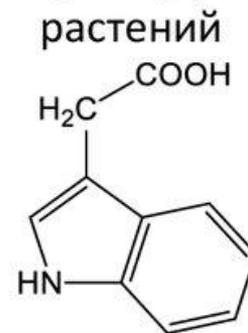
Триптамин –
сосудосуживающее
действие



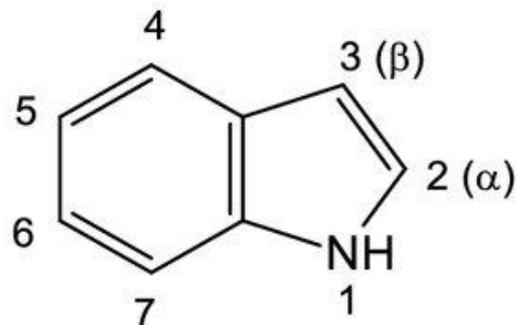
Серотонин –
медиатор цнс



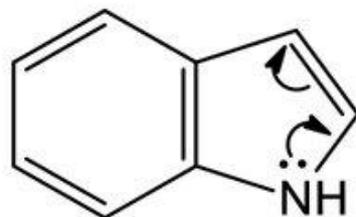
**Индолилуксусная
кислота
(гетероауксин)** –
стимулятор роста



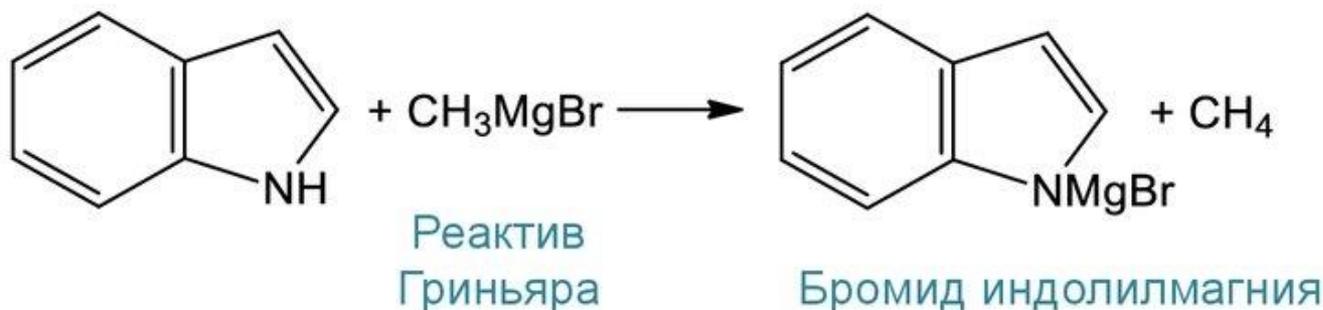
Электронное строение



- Ядра неравноценны
- Повышенная электронная плотность на β -углеродном атоме

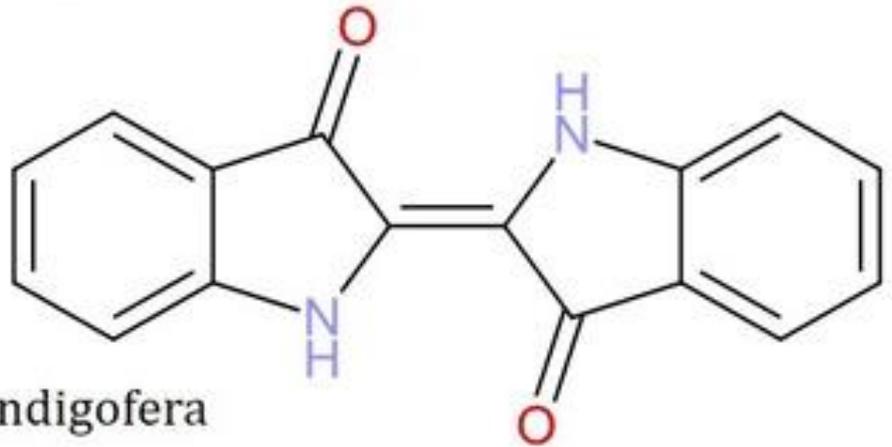


- **Реакции S_E** – в β -положение
- Нитрование, галогенирование, азосочетание – **сходство с пирролом**
- Замещение H на металл – **сходство с пирролом**



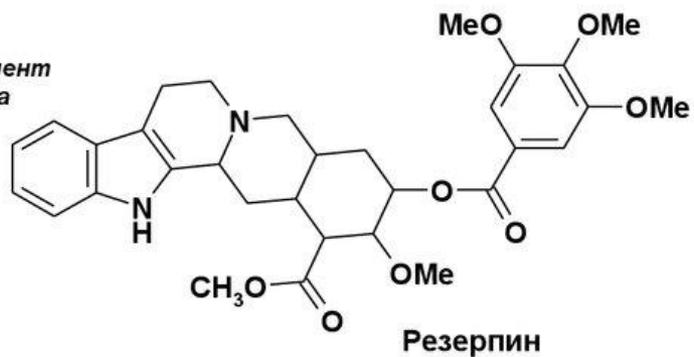
Индиго

- ✓ Распространенный краситель синего цвета
- ✓ В природе добывается из растений, таких как *Indigofera tinctoria* (на фото) и *Isatis tinctoria*
- ✓ В настоящее время промышленно синтезируется циклизацией N-фенилглицина с дальнейшим окислением кислородом воздуха



Алкалоиды - производные индола

фрагмент
индола



фрагмент
индола



Резерпин – алкалоид, проявляющий гипотензивное и успокаивающее действие.

Стрихнин – очень ядовитый алкалоид, содержащийся в семенах чилибухи (*Strychnos nux-vomica*), которые называют “рвотными орешками”.

Чилибуха

раувольфии
змеиной
*Rauwolfia
serpentina*

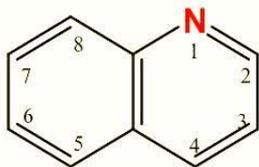


Конденсированные шестичленные

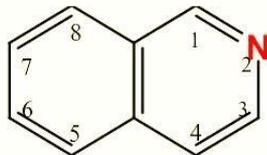
ГЦ

Хинолин (бензпиридин) - конденсированная система, образованная бензольным и пиридиновым ядрами.

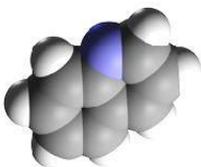
Структурный изомер хинолина – изохинолин:



Хинолин



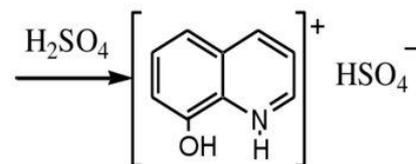
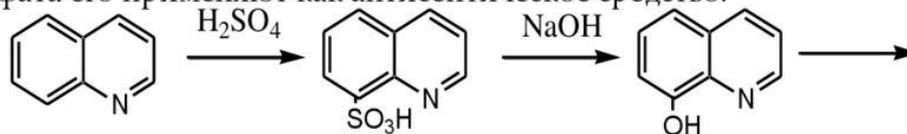
Изохинолин



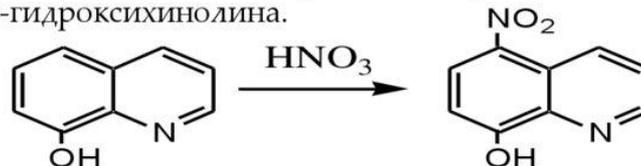
- Плоский циклический σ -скелет
- 10 π -электронов в едином сопряжении

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).

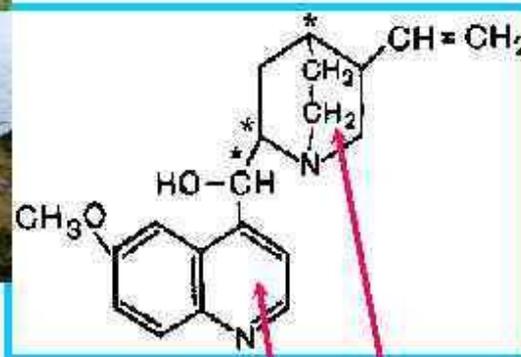
До Второй мировой войны хинин был единственным антималярийным препаратом, хотя он имеет побочные действия – головные боли, шум в ушах. Когда доставка хинной коры с Явы была прервана войной, были предприняты чрезвычайные меры для получения синтетических антималярийных препаратов. Недавно хинин снова приобрел значение как антималярийный препарат – для лечения устойчивой к хлорохину формы малярии (молниеносной трехдневной малярии). Хинин оказывает парализующее действие на сердце и центральную нервную систему. При отравлении хинином смерть наступает в результате паралича дыхательного центра и сердца.



Хинное дерево

Хинин и его производные обладают жаропонижающим и антималярийным действием

Хинин – алкалоид, выделенный из коры хинного дерева (*Cinchona officinalis*)

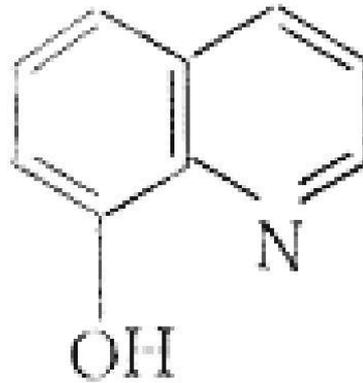


хинолин
хинуклидин

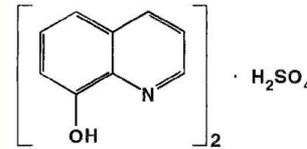
Производные 8-гидроксихинолина -

- многочисленная группа ЛС, обладающих антибактериальной, противопаразитарной и противогрибковой активностью:

- **Хинозол**
- **Хлорхинальдол**
- **Нитроксилин (5-НОК)**
- **Энтеросептол**



8-гидроксихинолин (оксин)



Chinosolum – Хинозол.
8-Оксихинолина сульфат.

Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета. Легко растворим в воде.

Лекарственные формы: растворы, присыпки, мази, суппозитории.

Антисептик

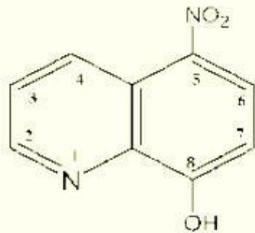


Хлорхинальдол

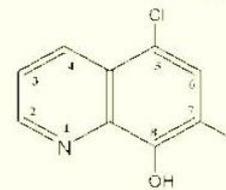
По химической структуре и механизму действия хлорхинальдол близок к выпускавшемуся ранее препарату энтеросептолу



Нитроксилин/*Nitroxolinum*



8-Гидрокси-5-нитрохинолин / 5-НОК



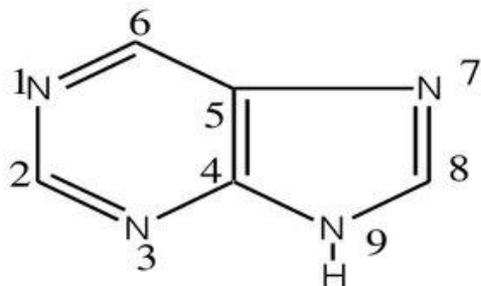
8-Гидрокси-7-йод-5-хлорхинолин

Энтеросептол / *Enteroseptolum*

Описание: желтоватые кристаллы; практически нерастворим в воде, растворим в ДМФА. **Антибактериальное и антипротозойное действие.** Применяют внутрь при различных формах дизентерии и колитов.

Описание: мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета. Практически не растворим в воде. **Противомикробное ЛС.** **Показания:** Инфекции мочевыводящих путей: пиелонефрит, цистит, уретрит и др. *Нитроксилин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выводится через почки. Особые указания: моча на фоне лечения окрашивается в желто-красный цвет.*

Конденсированные гетероциклические соединения

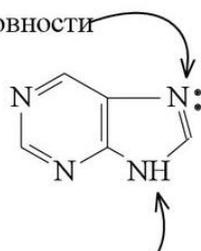


Соединения этого класса имеют большое биологическое значение. Они содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также в виде N-гликозидов (нуклеозиды), фосфорилированных гликозидов (нуклеотидов) и нуклеиновых кислот (см. тема нуклеиновые кислоты). Пуриновое ядро является фрагментом некоторых 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.

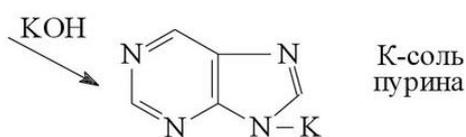
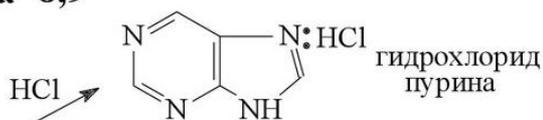
Центр основности: $pK_b=11,7$ ($pK_a = pK_{bH^+} = 14 - 11,7 = 2,3$)

Центр кислотности $pK_a=8,9$

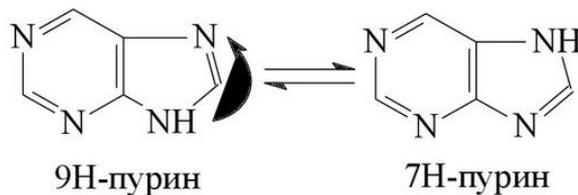
Центр основности



Центр кислотности

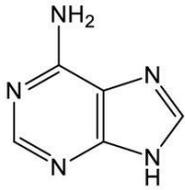
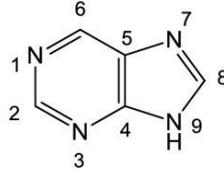


**Азольная
(прототропная)
таутомерия в
имидазольном цикле**

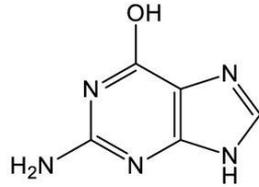


Пуриновые основания

- Производные **пурина**
- Высокая степень сопряжения π -электронов
- Бесцветное кристаллическое вещество, растворимое в воде



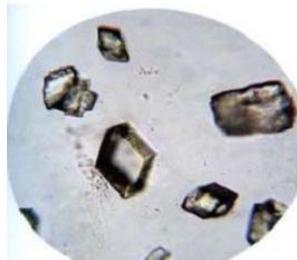
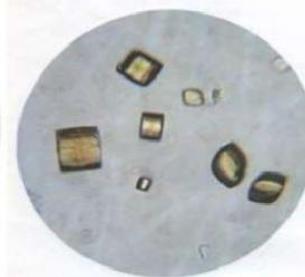
аденин
(6-аминопурин)



гуанин
(2-амино-6-оксипурин)

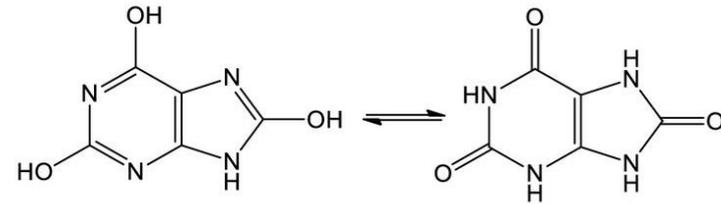
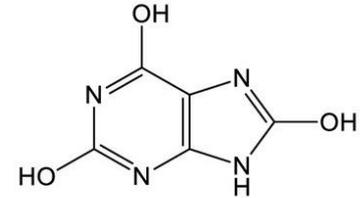
Соли мочевой кислоты

Мочевая кислота и ее соли – ураты плохо растворимы в воде, поэтому при нарушении обмена веществ возможно ее отложение в суставах (подагра)



Мочевая кислота

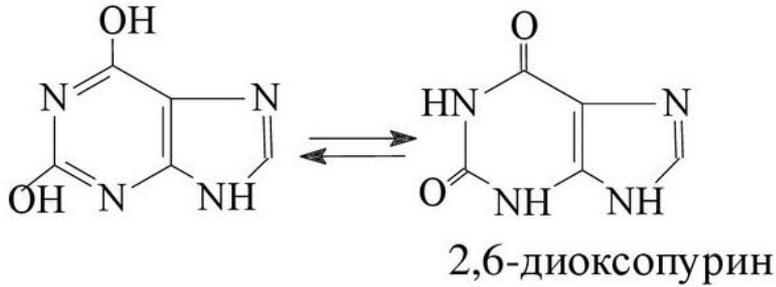
- **2,6,8-триоксипурин**
- Продукт обмена N у рептилий и птиц
- Двухосновная кислота (положения 2, 8)
- Кето-енольная таутомерия



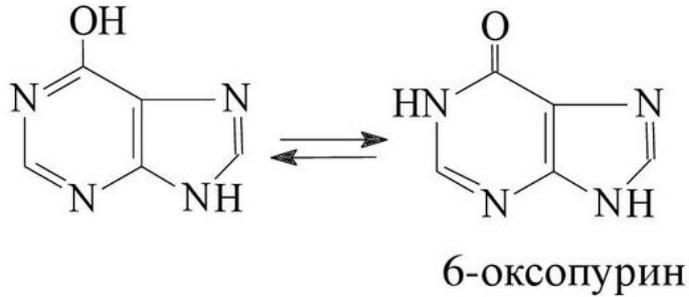
Имеют разнообразную форму и размеры: в виде точильного камня, веретена, ромба, бруска, бочонка, неправильного шестигранника. Могут собираться в розетки, мелкие пучки и снопы. Окрашены в золотисто-желтый, кирпично-красный, рубиново-красный, желто-коричневый цвет в зависимости от интенсивности окраски мочи пигментами. При лейкемии могут встречаться почти бесцветные кристаллы. В резкокислой моче могут образовывать иглы, в слабокислой – бочонки и точильные камни.

Ксантины

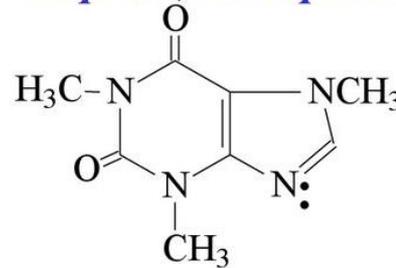
2,6-дигидроксипурин - ксантин



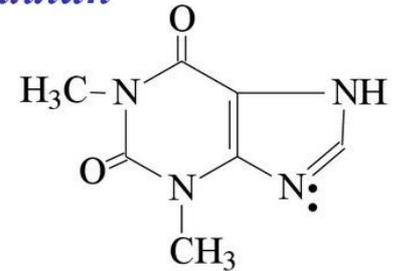
6-гидроксипурин - гипоксантин



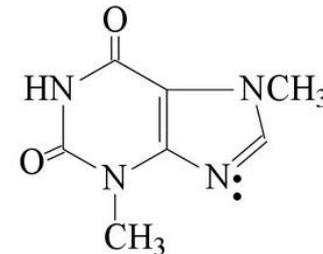
Метилированные ксантины – это алкалоиды – кофеин, теобромин, теофиллин



1,3,7-триметил-ксантин
кофеин

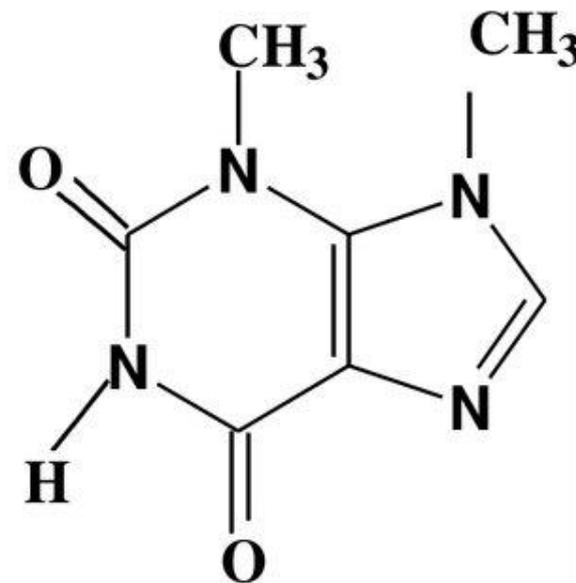
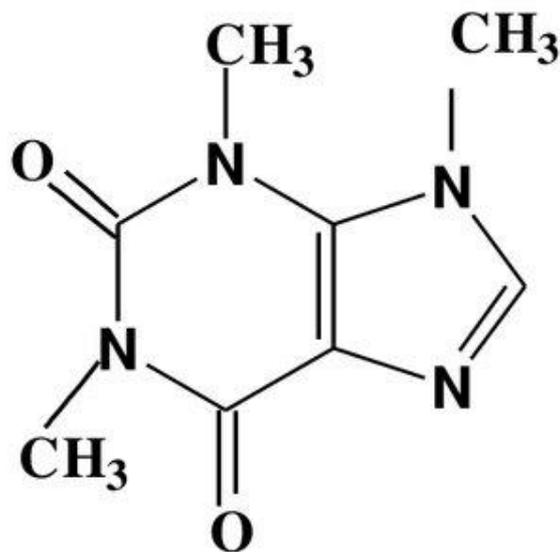
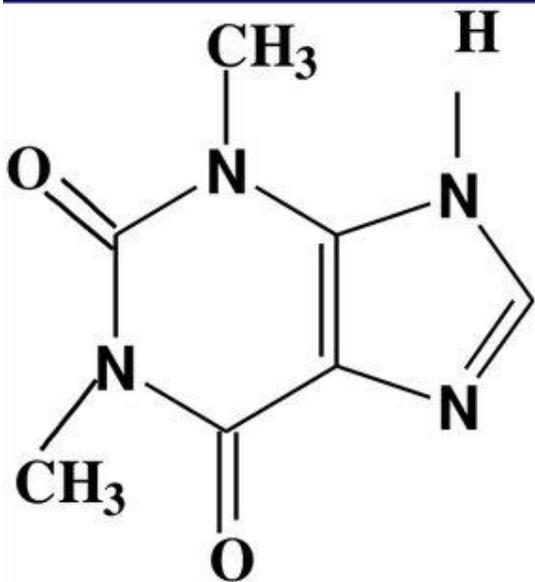


1,3-диметил-ксантин
теофиллин



3,7-диметил-ксантин
теобромин

Пуриновые алкалоиды



теофиллин
(чай)

кофеин
(чай, кофе)

теобромин
(какао)

Эти алкалоиды оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему.

