

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

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

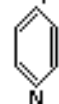


фуран

азотосодержащие



пиррол



пиридин

серусодержащие и др.



тиофен

2. По числу атомов в цикле:

трехчленные



этиленоксид

пятичленные



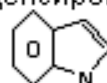
пиррол

шестичленные

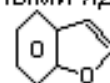


пиридин

и т.д., а также с конденсированными ядрами



индол



кумарон

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

пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

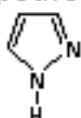


пиррол



фуран

пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



пиразол

шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом



пиридин

шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



пиримидин

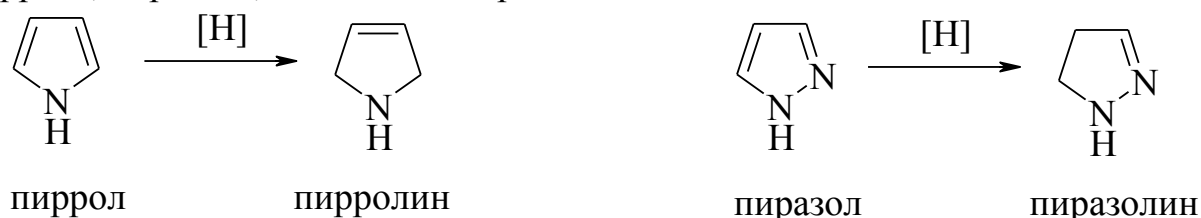
4. По степени насыщенности: насыщенные, ненасыщенные, ароматические.

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.



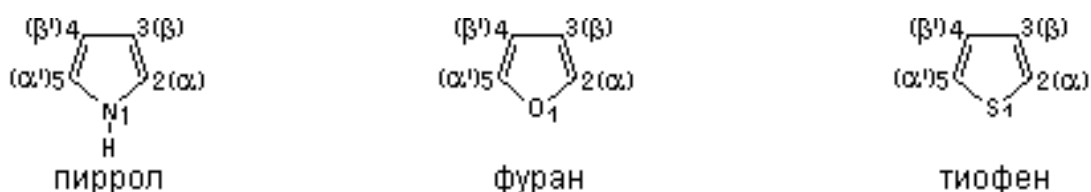
Ароматические гетероциклы по свойствам сходны с бензолом, т.е. имеют сопряженную систему электронов. Для них характерны реакции электрофильного замещения и хорошая устойчивость циклов.

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.

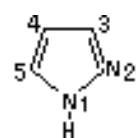
Номенклатуру разберем в основном для ароматических гетероциклов. Названия гетероциклов установились тривиальные и приняты номенклатурой ИЮПАК. Нумерация атомов в молекулах начинается с гетероатома. Если в цикл входят несколько разных гетероатомов, то их нумеруют в следующем порядке: **O, N, S**. Если 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**, **β'**; в шестичленных положениях **2** и **6** – **α**, **α'**, **5** и **3** – **β**, **β'**, положение **4** – **γ**.

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

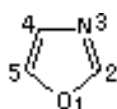
#### Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



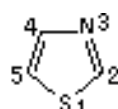
#### Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



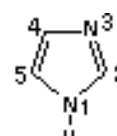
пиразол



оксазол

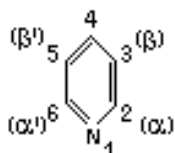


тиазол

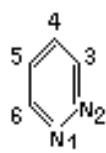


имидазол

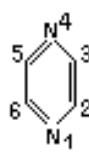
### Шестичленные гетероциклы с одним и двумя гетероатомами



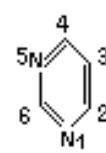
пиридин  
/азобензол/



пиридазин  
/1,2-дiazобензол/



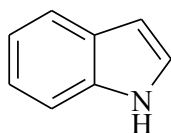
пиразин  
/1,4-дiazобензол/



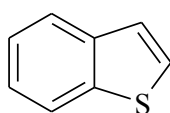
пиримидин  
/1,3-дiazобензол/

### Конденсированные системы гетероциклов

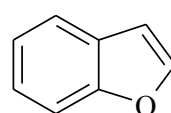
Для гетероциклов с конденсированными ядрами применяют приставку «бенз», часто оставляют тривиальные названия.



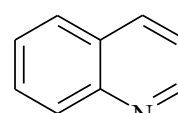
индол (бензопиррол)



бензотиофен

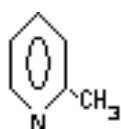


кумарон (бензофуран)

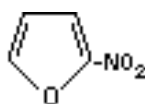


хинолин (бензопиридин)

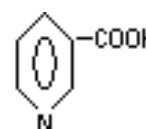
В номенклатуре ИЮПАК имеются и систематические названия для самих гетероциклов, но они пока мало используются. В замещенных гетероциклах названия строятся по общим правилам систематической номенклатуры. Например:



2-метилпиридин  
 $\alpha$ -метилпиридин



2-нитрофуран  
 $\alpha$ -нитрофуран



пиридин-3-карбоновая  
кислота

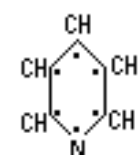
## **§ 2 Химические особенности гетероциклических соединений**

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.

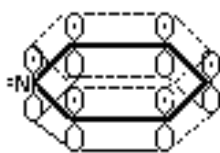
Обычно критерием ароматичности молекул является плоский цикл сопряженных связей, имеющий  $4n+2$  электронов (правило ХЮККЕЛЯ), где  $n$  – ноль или любое положительное целое число. При  $n=1$ , количество электронов равно 6, что соответствует числу  $p$ -электронов в бензоле. Такая же

**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  $sp^2$ -орбитали вне кольца, обеспечивая тем самым основной характер пиридина и подобных ему соединений. Такая система называется "**π-недостаточной**", а азот в этом случае называется "пиридиновым".



пиридин

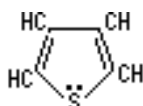


сопряженная система пиридина

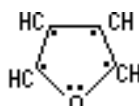


электронное строение атома азота в пиридине

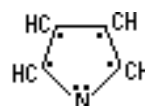
В пятичленных или небензоидных гетероциклах также образуется секстет делокализованных сопряженных p-электронов.



тиофен

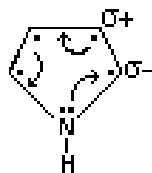


фуран

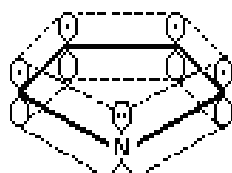


пиррол

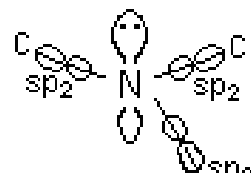
Каждая молекула гетероцикла – плоский пятиугольник. Рассмотрим электронное строение гетероциклов на примере пиррола.



пиррол



сопряженный π-секстет в пирроле

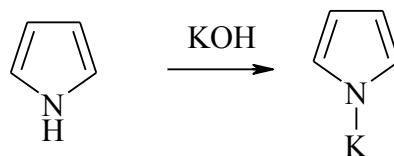


электронное строение атома азота в пирроле

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 неподеленной парой электронов входит в сопряженный ароматический секстет.

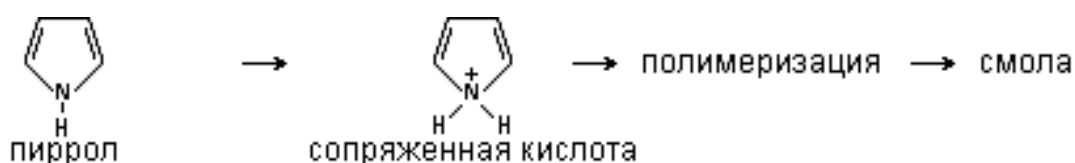
Так как шестиелектронное облако приходится на пяти-центровую

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  $\text{-NH-}$  группе может замещаться на металлы.



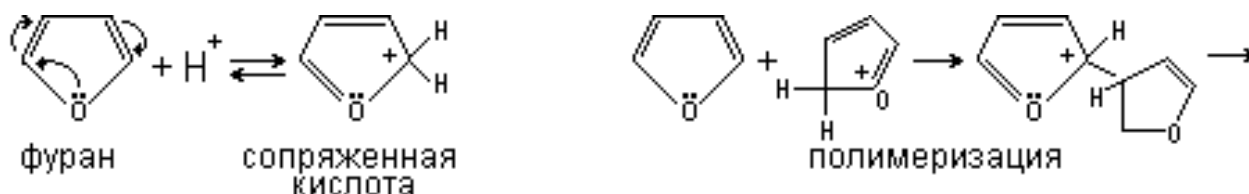
пиррол ( $\text{pK}_a=16,4$ )      пиррол калий

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



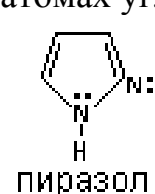
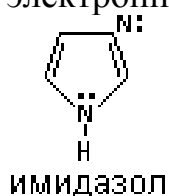
В фуране и тиофене секстет образуют 4 электрона от атомов углерода, а два электрона являются свободной парой атома кислорода и серы, т.е. также являются суперароматической системой и фактически лишены кислотных свойств.

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



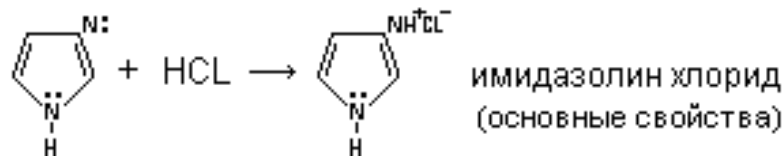
Образующиеся таким образом сопряженные кислоты атакуют молекулу фурана, в результате чего происходит полимеризация. Тиофен по свойствам напоминает бензол, более устойчив по отношению к кислотам, а сера инертна к различным реагентам.

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

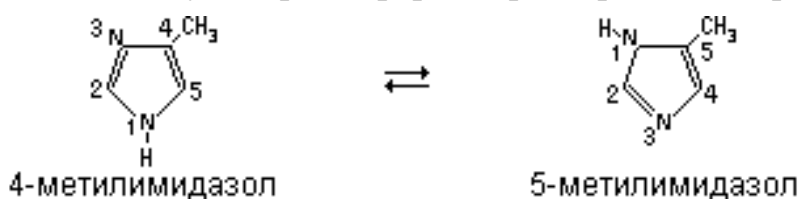


Гетероатомы в этих соединениях по разному используют свои электроны, так в тиазоле у атома азота свободная пара электронов вне цикла и

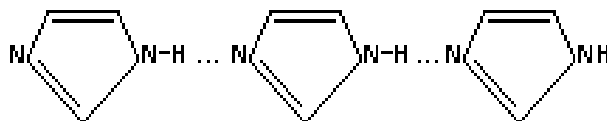
не включается в ароматический секстет, поэтому тиазол является основанием, как и пиридин (пиридиновый атом азота), в имидазоле один атом азота "пиридиновый", проявляющий слабо основные свойства, а другой атом азота имеет "пиррольный характер", проявляющий кислотные свойства, т.е. водород может замещаться 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.



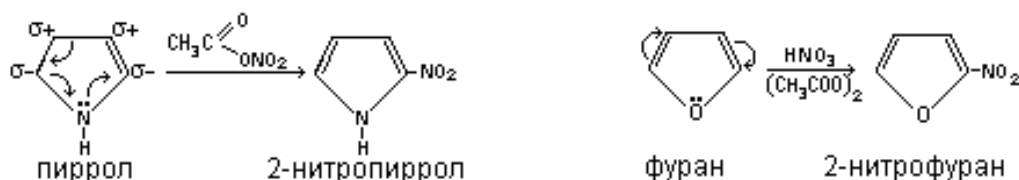
В пиразоле атомы азота расположены рядом, и в отличие от имидазола, он не проявляет ацидофобных свойств, а обладает ясно выраженным основным характером.

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.

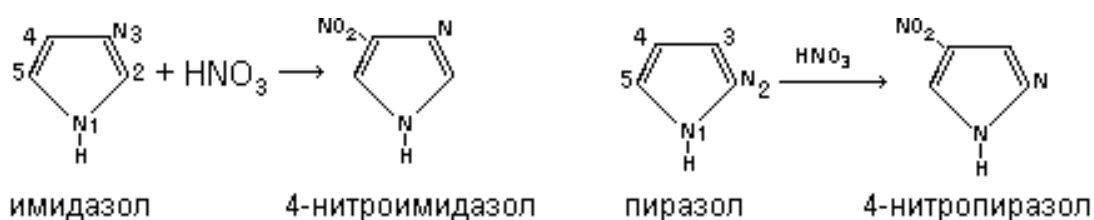
Так как в качестве электрофильных реагентов выступают кислоты, такие как азотная, серная и др., то в данных реакциях учитывается ацидофобность некоторых гетероциклов и в качестве реагентов используют не азотную кислоту, а ацетилнитрат  $\text{CH}_3\text{-C}(=\text{O})\text{ONO}_2$ , а при сульфировании используют комплекс

серного ангидрида с пиридином  $C_5H_5N \cdot SO_3$ .

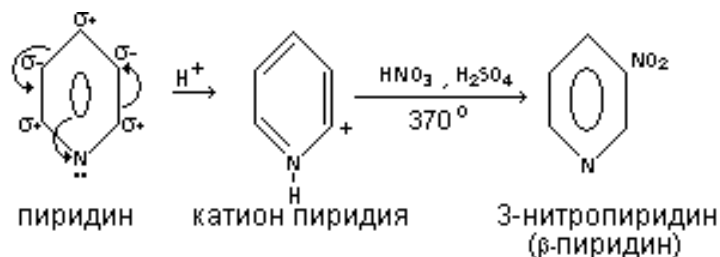
Интересно ведет себя в данных реакциях тиофен, занимая промежуточное положение по реакционной способности между бензолом и фураном. Ацидофобность он не проявляет, поэтому нитруется азотной кислотой, а сульфуруется концентрированной серной кислотой, а также комплексом ангидрида с пиридином.



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

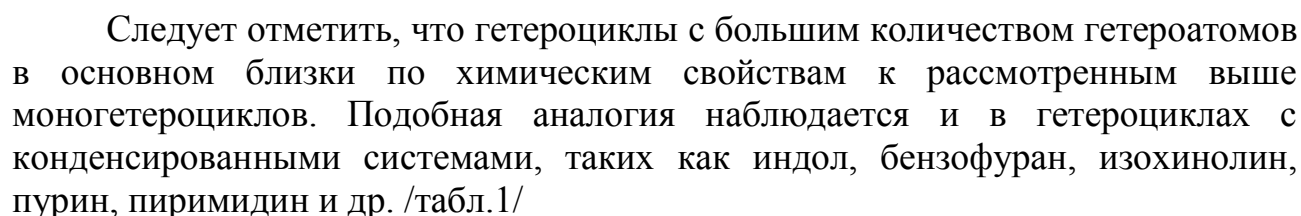
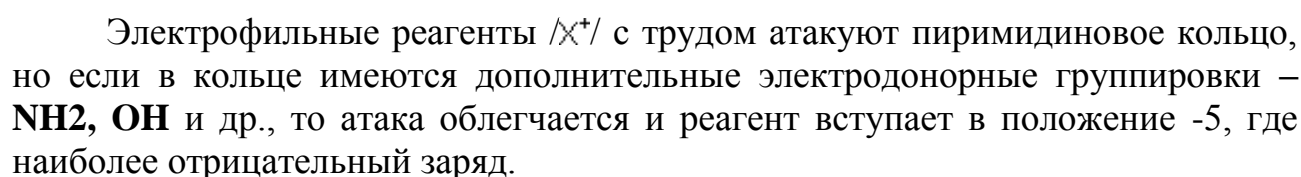


В пиридине электрофильное замещение осуществляется с трудом, отчасти вследствие дезактивирующего действия гетероатома на ядро, отчасти потому, что в кислой среде кольцо еще больше дезактивируется вследствие образования иона пиридия. При этом пиридин дает продукт замещения в основном в положение 3 ( $\beta$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

















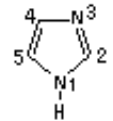
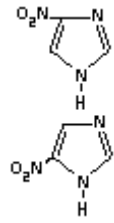
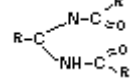
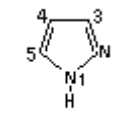
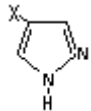
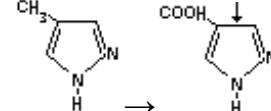

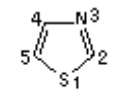
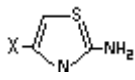
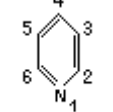
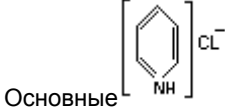


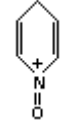
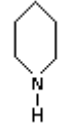
Для гетероциклов с пиридиновым азотом наиболее характерны реакции нуклеофильного замещения. При этом нуклеофильные агенты (амид натрия, алкил лития, гидроокись калия и др.) поступают в положение, где атом азота оказывает наиболее активирующее действие. В пиридине активным в этих реакциях являются  $2, \alpha$ -положение. В  $\alpha$ -положение нуклеофильные реагенты вступают и в соединения с двумя гетероатомами, например, в пиримидине. Пиримидин, благодаря наличию двух атомов азота в кольце, имеет пониженную электронную плотность в положении 2,4 и 6.

Поэтому при аминировании пиримидина амидом натрия образуется 2-амидопиримидин, при реакции с KOH – 2-гидроксипиримидин и т.д.





Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $\chi^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
 пиррол	Жидк. Слабораств. в сп., эф. $t_{пл} = 130^0$ $t_{к} = -18^0$	$5 \cdot 10^{-4}$	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-( $\alpha$ )положение  2-( $\alpha$ )нитропиррол   2-( $\alpha$ )сульфопиррол	С трудом с разрывом цикла	 пирролин $\downarrow [H]$  пирролидин
 фуран	Жидк. Не растворим в воде, сп.,эф. $t_{к} = 30^0$		Нейтрален	$NO_2^+$ нитрование азотной кислотой в уксусном ангидриде(ацидофобен)  $SO_3$ сульфирование	В 2-( $\alpha$ )положение  2-( $\alpha$ )нитрофуран   2-( $\alpha$ )сульфофуран	На воздухе осмоляется	 Тетрагидрофуран
 тиофен	Жидк. не растворим в воде, хорошо в орг раств $t_{пл} = -38^0$ $t_{к} = 84^0$		По свойствам напоминает бензол	Нитруется $HNO_3$ и ацетил нитратом  Сульфируется конц серной кислотой	Менее активен, во 2-( $\alpha$ )положение  2-нитротиофен  2-сульфотиофен		Восстанавливается с трудом. Под действием металлического натрия в жидком аммиаке образует тетрагидропроизводные  2-тиофан

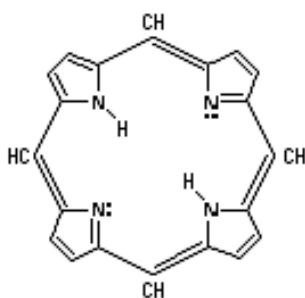
Физико-химические свойства некоторых гетероциклических соединений							
Формула Название	Агрегатное состояние	Кислотно-основные свойства		Электрофильное замещение		Окисление	Восстановление
		$K_B$	Реакции	Реагент $X^+$	Продукты реакции		
1	2	3	4	5	6	7	8
Пятичл енные гетероци клы с двумя гетеро атомами   имидазол	Крист.раств в воде и орг раств $t_{пл} = 90^0$ $t_{к} = 256^0$	$1 \cdot 10^{-7}$	амфотерен	Нитруется, сульфидируется в кисл среде	 В положение – 4 (5)	Под действием   $KMnO_4$ Диацильное производное	
 пиразол	Крист.раств в воде и орг раств $t_{пл} = 70^0$ $t_{к} = 188^0$	$3 \cdot 10^{-12}$	Амфотерен утойчив к действию кислот	Нитруется, сульфидируется 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 $t_{к} = 117^0$	$3 \cdot 10^{-12}$	Подобен пиридину, слабоосновные свойства	Нитруется, сульфидируется	В положении 5 / с трудом При наличии в положении 2 электрононор заместителей/  		
Шестичл енные гетероци клы   пиридин	Жидк хорошо раств в воде и орг раств $t_{пл} = -42^0$ $t_{к} = 115^0$	$1,7 \cdot 10^{-9}$	 Основные Пиридиний хлорид	Электрофильное замещение в положении 3,5 с трудом  	Нуклеофильное замещение ( $Z^- - NH_2, OH$ )  	С трудом $H_2O_2$   Окись пиридиния	[H]   пипиридин

### § 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.

#### 3.1 Природные соединения пиррольного ряда

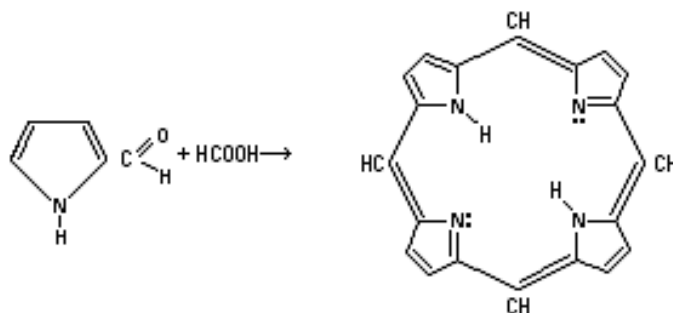
Важнейшим соединением названного ряда является порфин, молекула которого представляет собой сопряженную циклическую систему из четырех пиррольных колец. Это устойчивое соединение ароматического характера. Пиррольные кольца разделены метеновой  $=CH-$  группой в положениях 2 и 5.



ПОРФИН

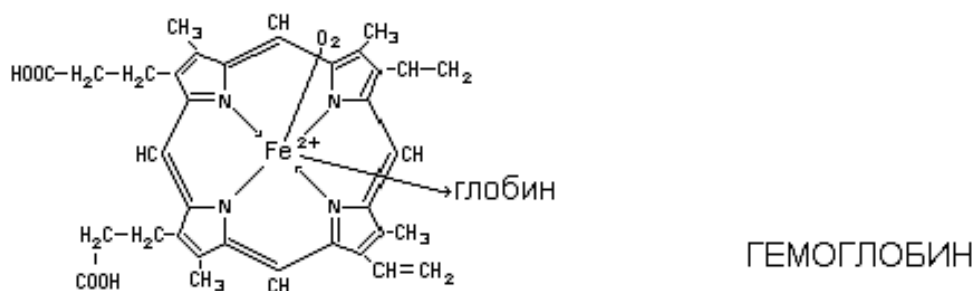
Порфины в свободном виде в природе не встречаются, но их циклическая система найдена в ряде природных соединений, в частности: в гемоглобине, витамине  $B_{12}$ , хлорофиле, цитохромах и т.д.

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

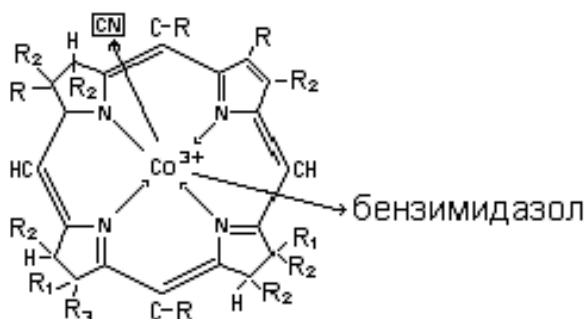


Порфины с углеродистыми заместителями называются порфиринами. Заместители, содержащие кратные связи, способны вступать в сопряжение с

макроциклом и тем самым увеличивать делокализацию  $\pi$ -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 В<sub>12</sub>, пятым лигандом, в этом случае, является группа CN, шестым — атом азота бензимидазола.



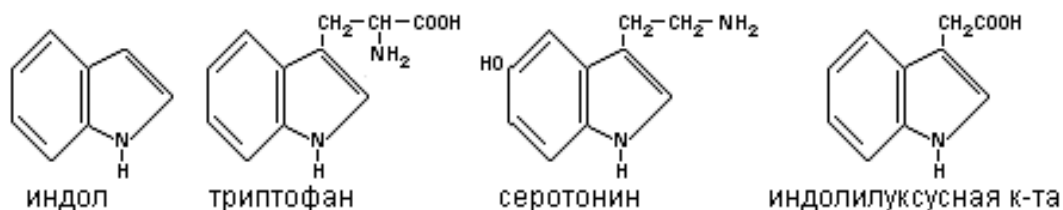
Витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин) необходим для нормального кроветворения. Комплекс магния с порфирином — основа молекулы пигмента хлорофила, при участии которого растение ассимилирует углекислый газ из атмосферы, превращая его и воду в кислород и углеводы.

### 3.2 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  $\beta$ -положение или 3-положение.

Наиболее важное биологическое значение имеют такие вещества,

производные индола, как триптофан, серотонин, индолилуксусная кислота и др.



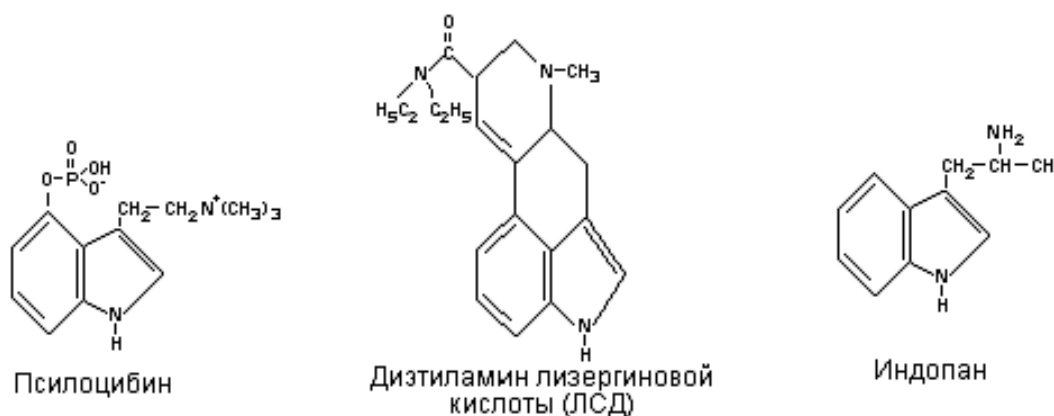
Триптофан или  $\alpha$ -амино- $\beta$ ( $\beta'$ -индолил)уксусная кислота – "незаменимая аминокислота", образующаяся при гниении белков. В зависимости от пути метаболизма триптофана в организме образуются разнообразные производные. Наиболее важное направление превращения триптофана – гидроксилирование 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- $\beta$ -индолилуксусную кислоту и выводится с мочой.

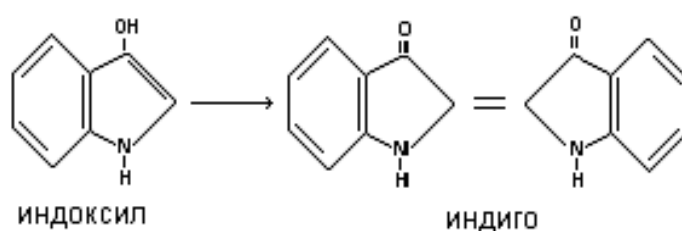
Другой путь превращения триптофана происходит под влиянием гнилостных бактерий в кишечнике животных и человека. При этом образуется ядовитый триптамиин, который при окислении дает  $\beta$ -индолилуксусную кислоту, называемую еще гетероауксином /ИУК/, последняя декарбоксилируется, превращаясь в 3-метилиндол или скатол. Скатол обладает неприятным запахом экскрементов. Общую схему превращения триптофана можно представить следующим образом:

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.

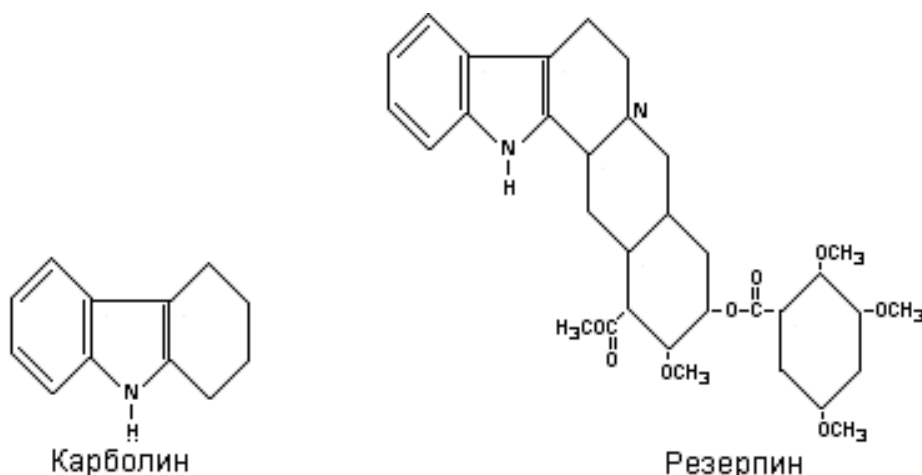
Так в мексиканских грибах семейства Psilocybe находится псилоцибин, вызывающий зрительные галлюцинации, а из спорыньи злаковых получают диэтиламид лизергиновой кислоты, являющейся антагонистом серотонина. Синтетический лекарственный препарат индопан обладает антидепрессивным действием.



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



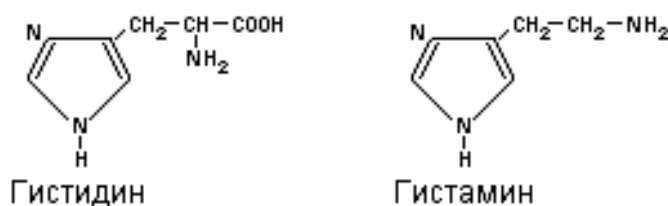
В основе алкалоидов *Naraja* лежит линейная трициклическая структура, родственная одновременно индолу и пиридину: родоначальное соединение такого типа циклов носит название  $\beta$ -карболина. Сходное строение имеют более важные алкалоиды *Iohimbe*, из них наиболее важное значение имеет резерпин. Это 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.



### 3.3 Биологическое значение производных имидазола

Одним из важных природных производных имидазола является аминокислота – гистидин, представляющий собой  $\alpha$ -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.

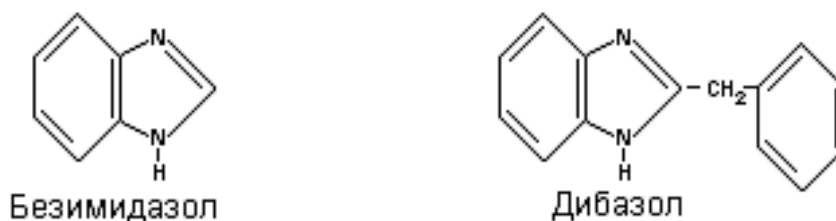
При ферментативном разложении гистидин, как и другие  $\alpha$ -аминокислоты, декарбоксилируется, превращаясь в гистамин, оказывающий сильное физиологическое действие. Он уже в малых дозах резко понижает кровяное давление и расширяет капилляры, а также активизирует гладкую мускулатуру, усиливая перистальтику.



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).

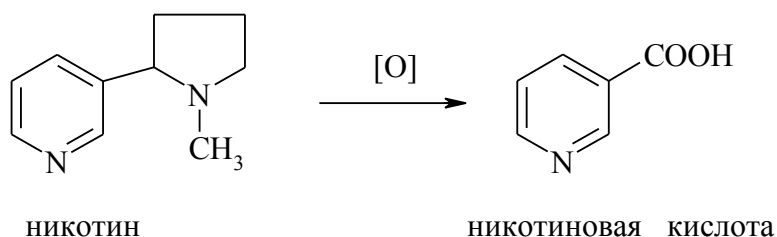
Другим важным производным имидазола является бензимидазол, представляющий собой конденсированную систему бензола и имидазольного кольца. Бензимидазол входит в состав многих природных веществ, в частности витамина  $B_{12}$ , а также лекарственных средств, например, дибазола /2-бензилбензимидазол/, понижающего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



### 3.4 Природные соединения, родственные пиридину

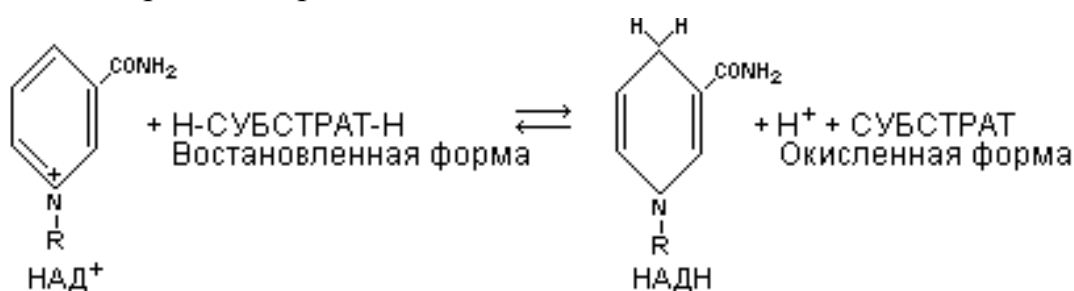
Ядро пиридина входит в состав молекулы алкалоида-никотина, который в виде солей лимонной и яблочной кислоты содержится в листьях табака. Никотин – бесцветная маслянистая жидкость, летучая.

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.



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<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>/ 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<sup>+</sup>, пиридинеевое кольцо переходит в 1,4-ди-гидропиридиновый фрагмент.

Данный процесс обратим.



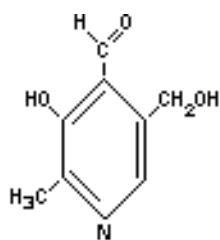
В молекуле НАДН ароматичность пиридиниевого цикла нарушается, что связано с потерей стабильности, а значит энергия НАДН будет выше, чем у НАД<sup>+</sup>, т.е. происходит запас энергии в НАДН. Эта энергия затем расходуется в других биохимических процессах, требующих энергетических затрат.

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

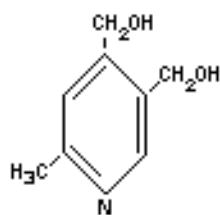
Витамины группы В<sub>6</sub>, также содержащие в молекулах ядро пиридина,



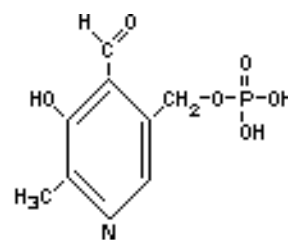
входят в структуры ферментов, регулирующих белковый обмен и катализирующих такие реакции, как переаминирования и декарбоксилирования аминокислот. Примерами витаминов группы В<sub>6</sub> являются пиридоксаль, пиридоксол, пиридоксальфосфат.



Пиридоксаль

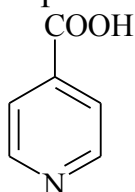


Пиридоксол

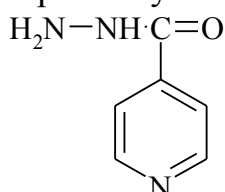


Пиридоксальфосфат

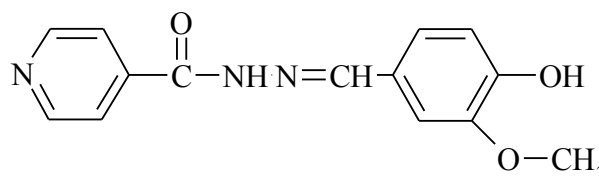
Следует отметить и производные изоникотиновой кислоты /γ-пиридинкарбоновой кислоты/. К ним относятся противотуберкулезные лекарственные препараты: тубазид, фтивазид и др.



изоникотиновая  
кислота



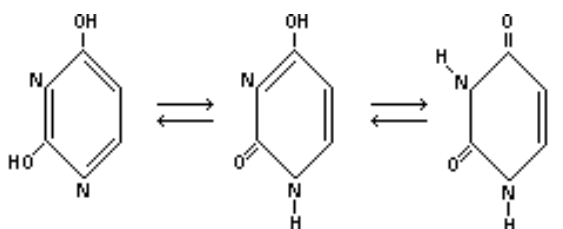
тубазид



фтивазид

### 3.5 Природные соединения, родственные пиридину

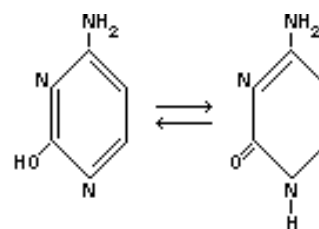
Пиримидиновый цикл содержится в тимине, цитозине и урациле, называемыми пиримидиновыми основаниями. Пиримидиновые основания входят в состав нуклеиновых кислот и ряда коферментов. Для пиримидиновых оснований характерна лактим-лактаминная таутаметрия.



Лактим

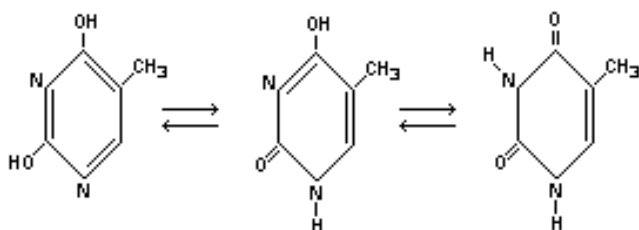
Лактам

УРАЦИЛ /2,4 - дигидроксипиримидин/



Цитозин

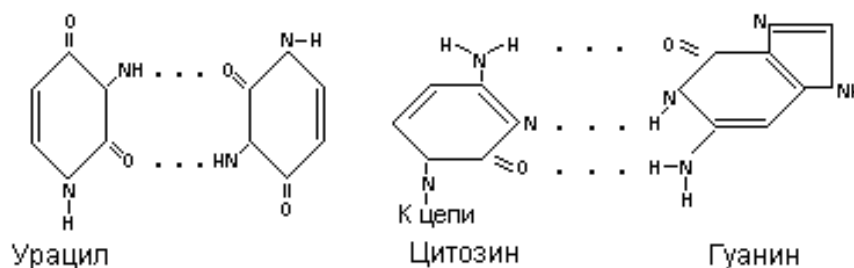
/4 - амино, 2 - гидроксипиримидин/



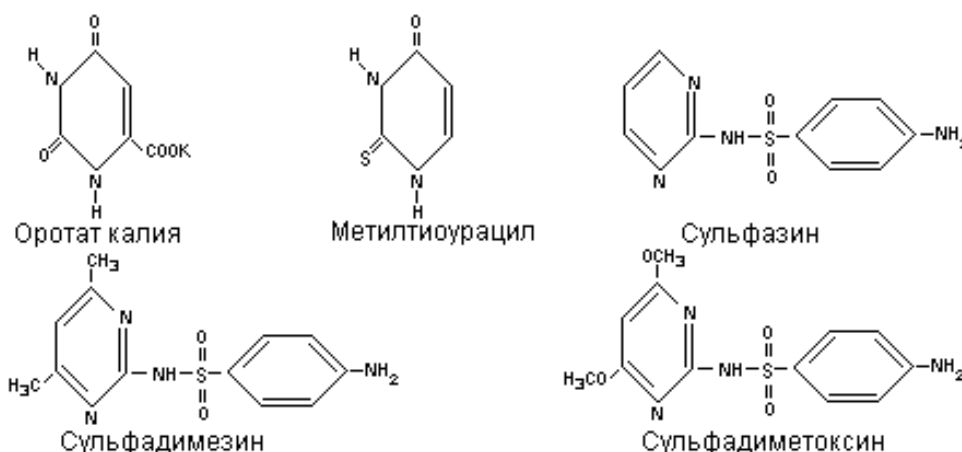
ТИМИН /2,4 - дигидрокси, 5 - метилпиримидин/ /5 - метилурацил/

Обычно лактамная форма в равновесии преобладает, что играет

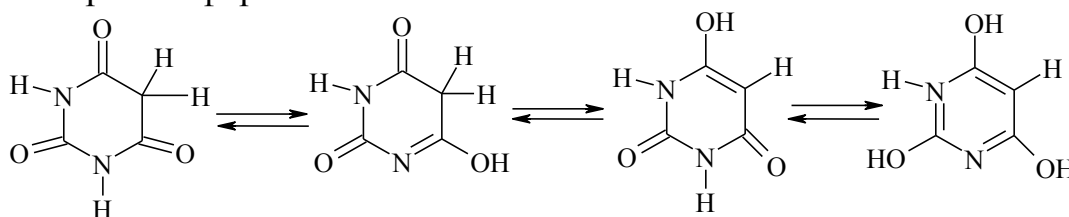
большое значение в формировании структуры нуклеиновых кислот, так как лактамная форма дает возможность образовывать прочные водородные связи.



Многие производные пириимидина используются в качестве терапевтических средств. Так, калиевая соль урацил-6-карбоновой, (оротовой), кислоты – стимулятор обменных процессов, метилтиоурацил применяется при лечении заболеваний, связанных с нарушением функции щитовидной железы, а ряд сульфамидных препаратов (сульфазин, сульфадимезин, сульфадиметоксин и др.) применяются в качестве эффективных антибактериальных средств.



Другой большой класс пириимидиновых препаратов составляют соединения, в основе которых лежит 2,4,6-триоксипириимидин или барбитуровая кислота. Три гидроксильные группы придают барбитуровой кислоте сильные кислотные свойства (сильнее уксусной кислоты), а также способствуют образованию нескольких таутомерных форм-лактим-лактальные и кето-енольные. Преобладающий таутомер барбитуровой кислоты – триоксоформа.

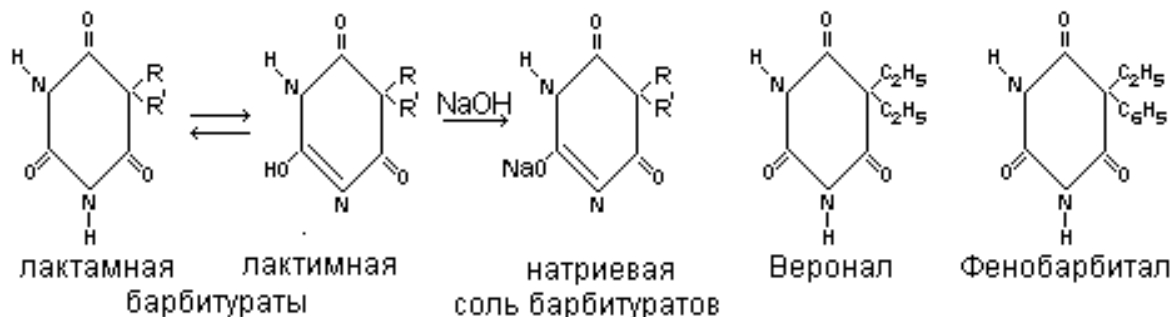


триоксоформа (лактам)

триоксоформа (лактим)

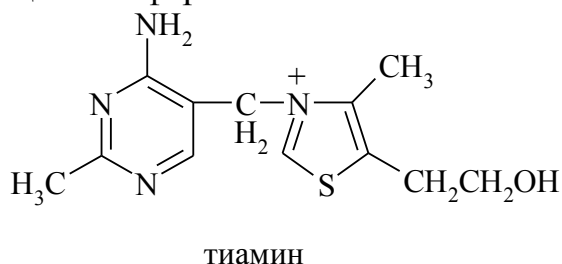
Производные барбитуровой кислоты, содержащие заместители у атома

C-5, называют барбитуратами. Эти соединения существуют только в лактим-лактаминной 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  $R = C_2H_5$ ,  $R' = C_6H_5$ ; барбитал  $R = C_2H_5$   $R' = C_5H_{11}$  /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  $\alpha$ -кетокислот и синтеза ацетилкофермента А.

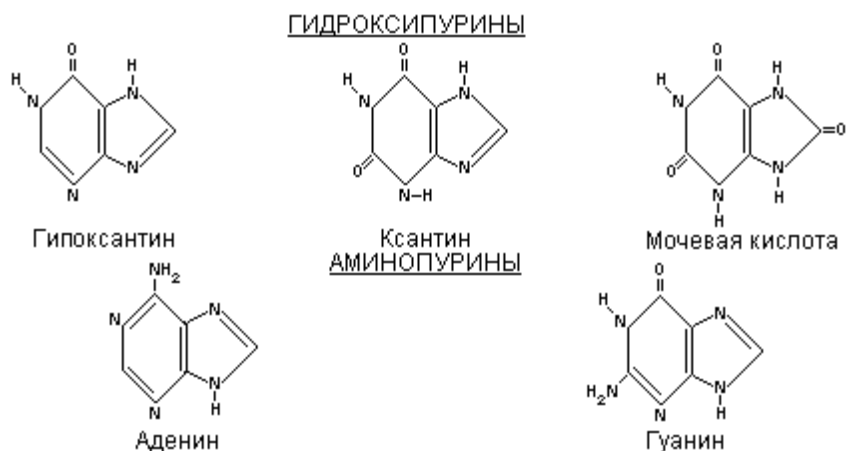


### 3.6 Природные соединения, родственные пурину

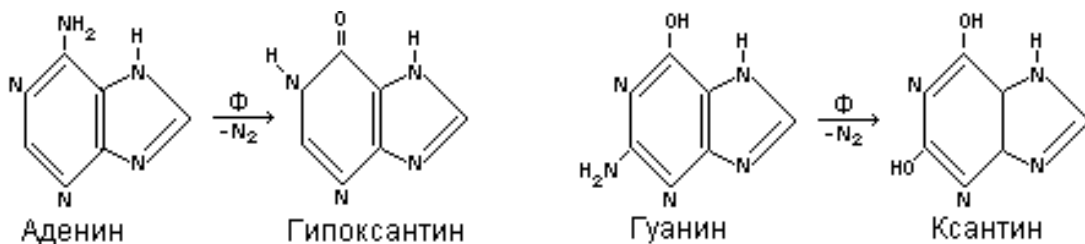
Пурин представляет собой бициклическое соединение, состоящее из пиримидинового и имидазольного колец. Производные пурина имеют исключительное биологическое значение прежде всего потому, что некоторые его окси- и аминопроизводные входят наряду с пиримидиновыми основаниями в структуру нуклеиновых кислот 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.

### 3.7 Нуклеотиды-мономерные единицы нуклеиновых кислот

Гидроксипурины, такие как 6-гидроксипурин или гипоксантин: 2,6-дигидроксипурин, или ксантин, а также 2,6,8-тригидроксипурин или мочева 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.

