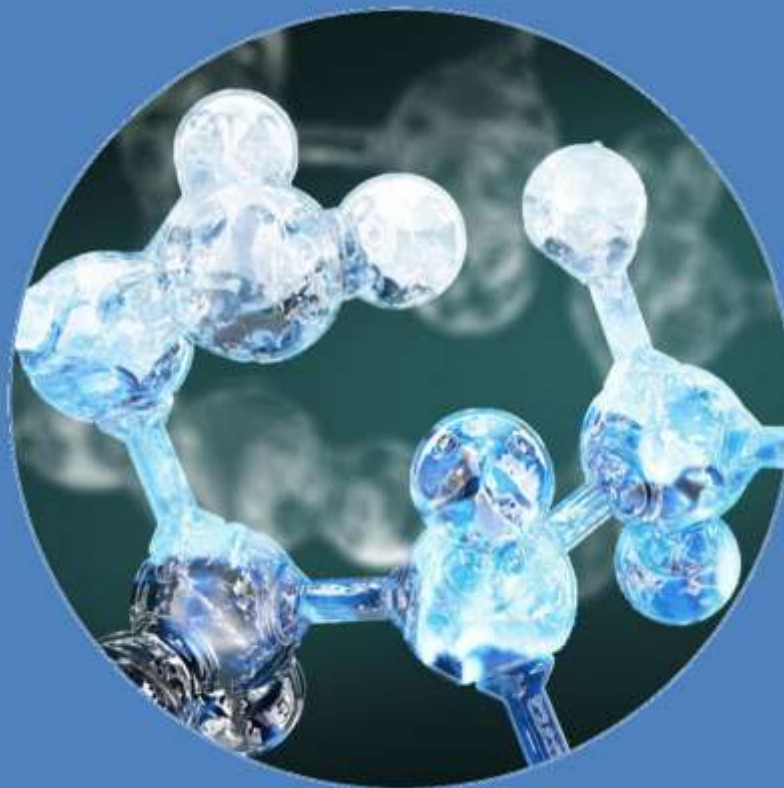


Гетероциклічні сполуки. Будова, властивості.



Лектор: викладач кафедри біологічної та
біоорганічної хімії, к.біол.н. Хміль Д.О.

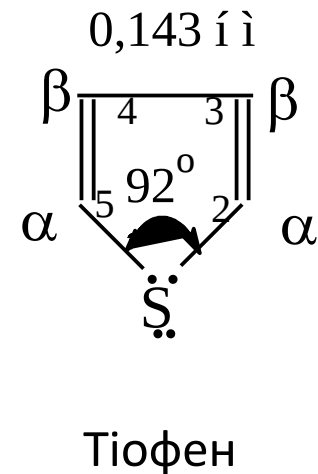
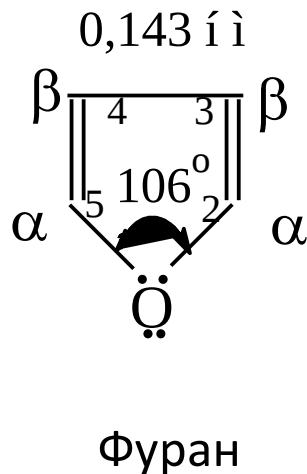
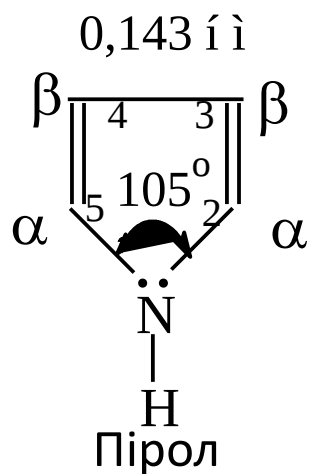
План лекції

1. Класифікація гетероциклічних сполук
2. П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом
3. П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами
4. Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом
5. Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АРОМАТИЧНІ СПОЛУКИ

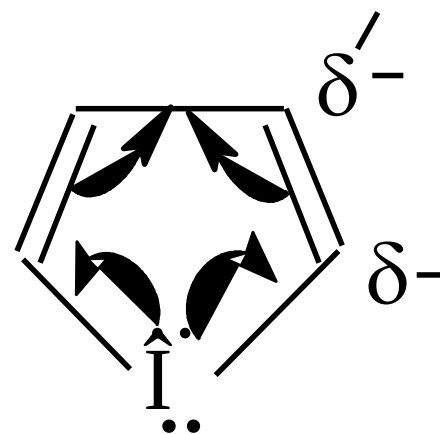
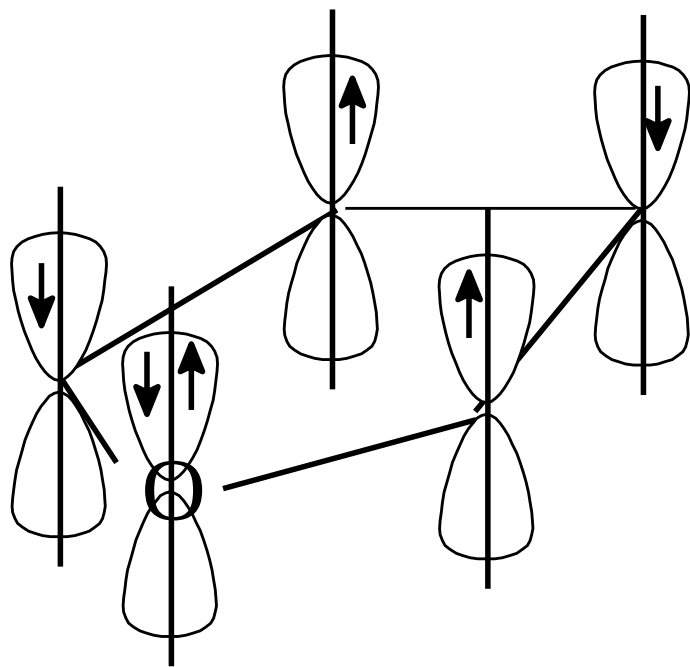
- Гетероциклічні сполуки - речовини, що містять у молекулах цикли, у яких один або більше атомів є елементами, відмінними від вуглецю, (O, S, N, P тощо). Гетероциклічні сполуки, як правило, мають ароматичний характер.
- Їх класифікують:
- 1. За загальним числом атомів у циклі (три-, чотири-, п'ятичленні, тощо);
- 2. За кількістю гетероатомів (1, 2, 3 тощо);
- 3. За природою гетероатомів

П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ



П'ятичленні гетероцикли можна розглядати, як продукт заміщення в бензеновому ядрі фрагмента —CH=CH— на гетероатом з неподіленою парою електронів

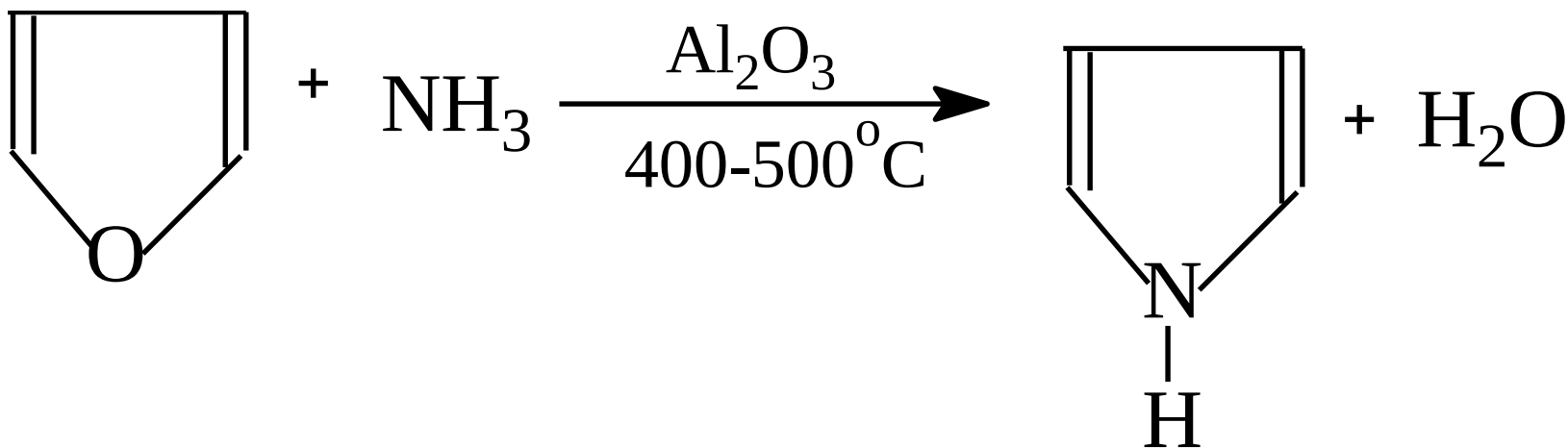
р-Обіталь гетероатома, на якій розташована неподілена пара електронів вступає в спряження з π -орбіталями двох π -зв'язків, утворюючи циклічну спряжену π -електронну систему, у якій на 5-ти спряжених орбіталях знаходяться 6 електронів (4 р-електрони від двох подвійних зв'язків і два від гетероатома). Така циклічна спряжена система відповідає правилу Хюккеля, а значить має ароматичний характер.



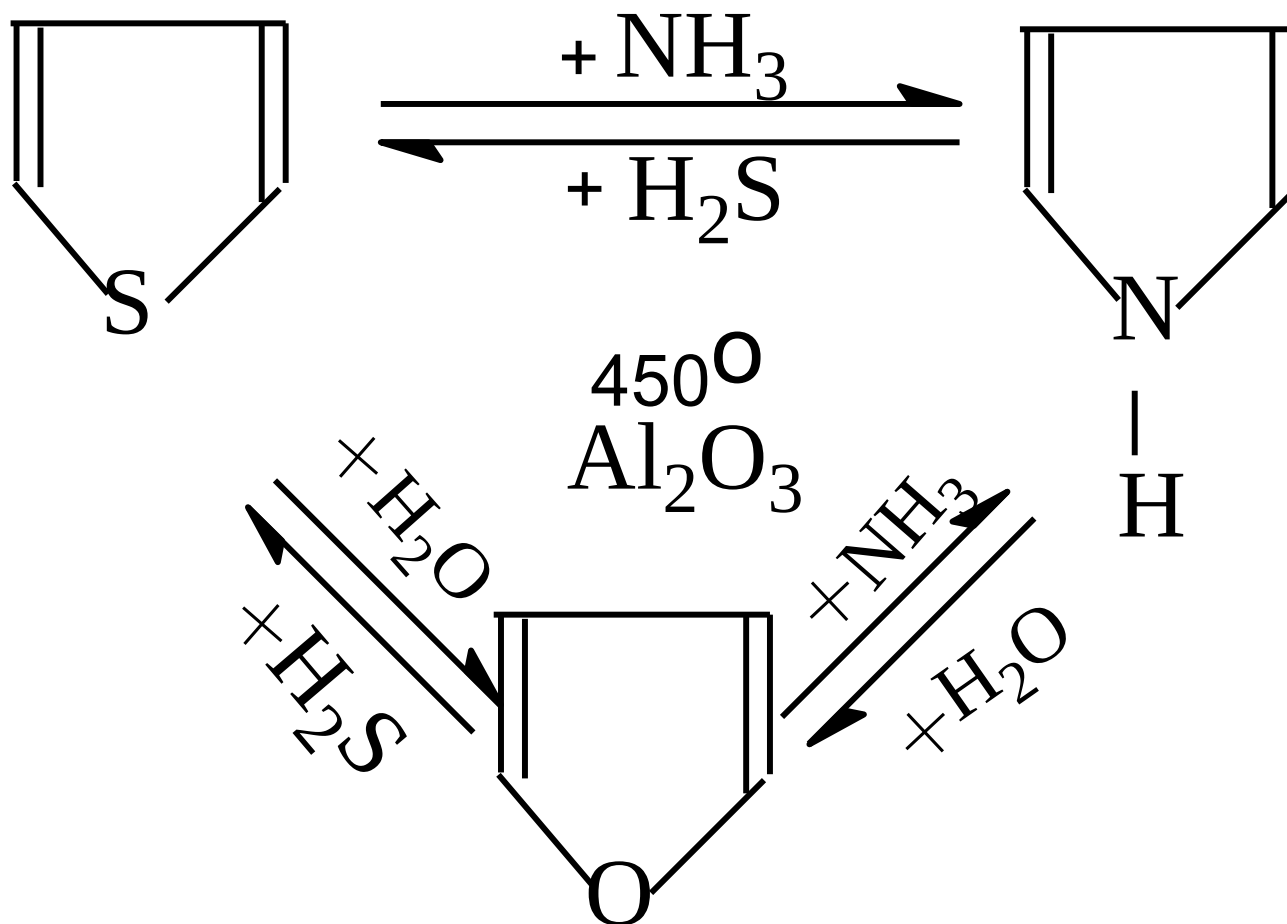
ПІРОЛ І ЙОГО ПОХІДНІ

Одержання

- Пірол одержують з фурану і аміаку (Ю.К.Юр'єв, 1936)



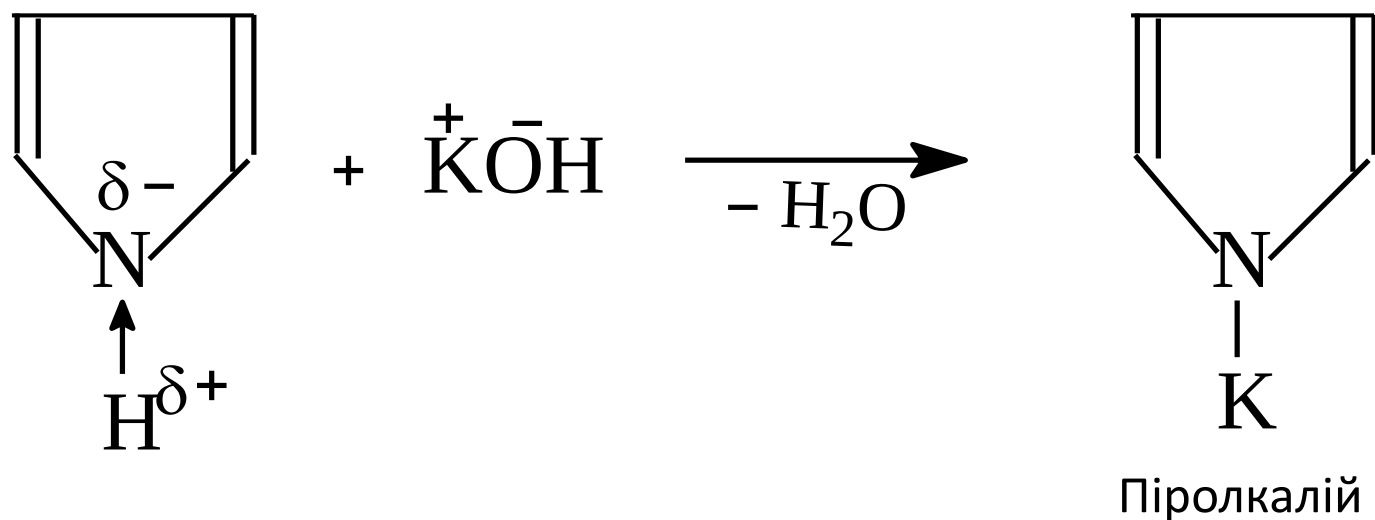
Аналогічним шляхом вдається замінити один гетероатом на інший (взаємне перетворення циклів за Юр'євим)

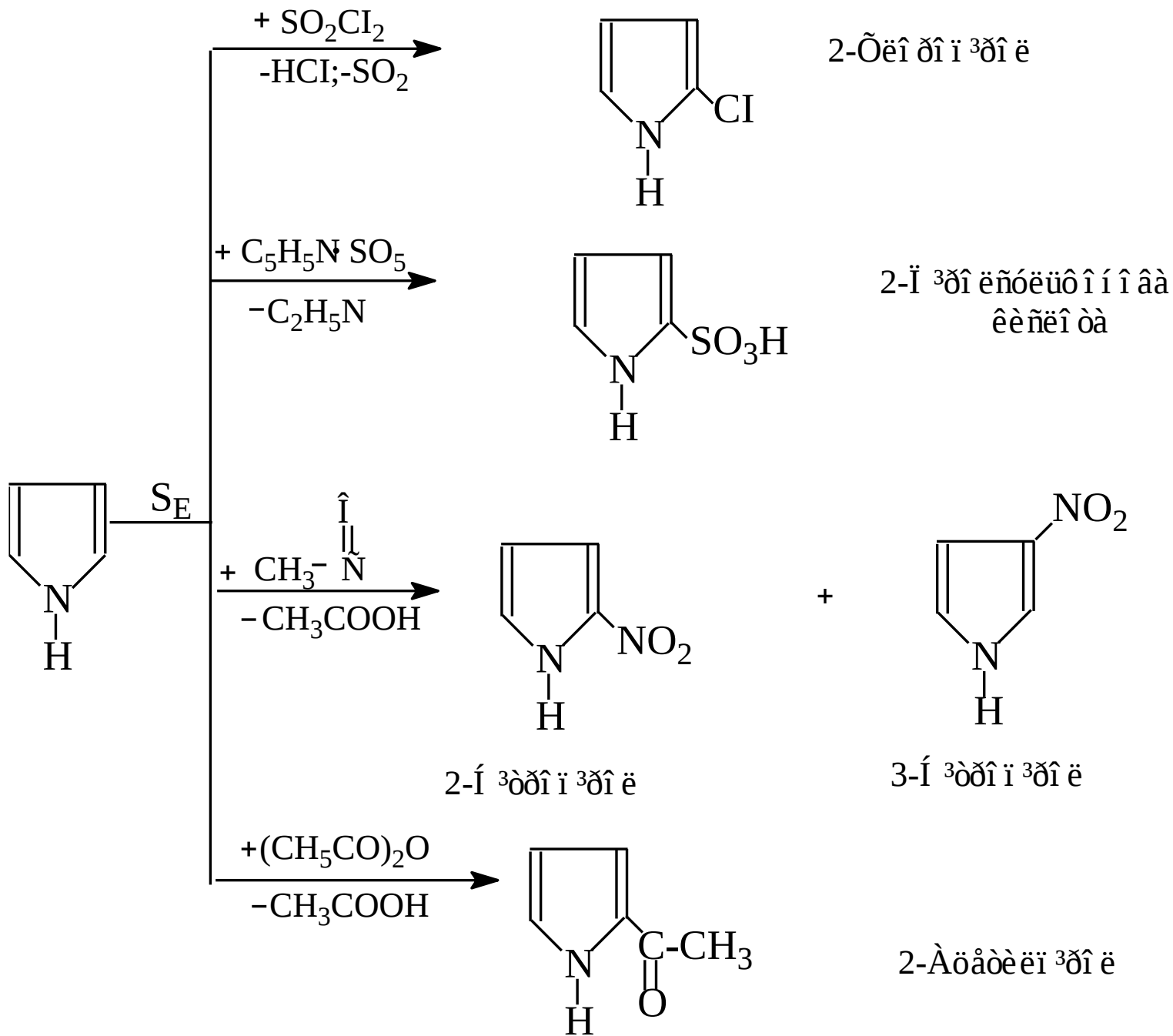


Хімічні властивості

- Кисотно-основні властивості**

Завдяки участі неподіленої пари електронів атома азоту в спряженні, пірол є дуже слабкою основою і одночасно слабкою кислотою (за силою кислоти порівняний з етанолом). Як слаба кислота він утворює солі, які у воді повністю гідролізовані.

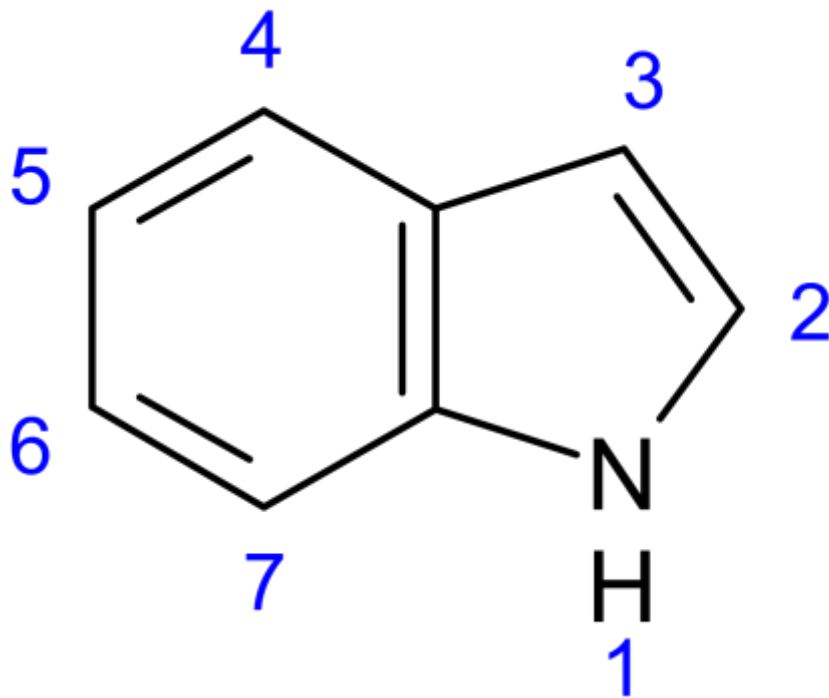




Конденсовані гетероцикли на основі піролу

Індол - ароматична гетероциклічна органічна сполука, що складається з конденсованих бензольного та пірольного кілець. Цей гетероцикл є основним структурним елементом амінокислоти триптофан.

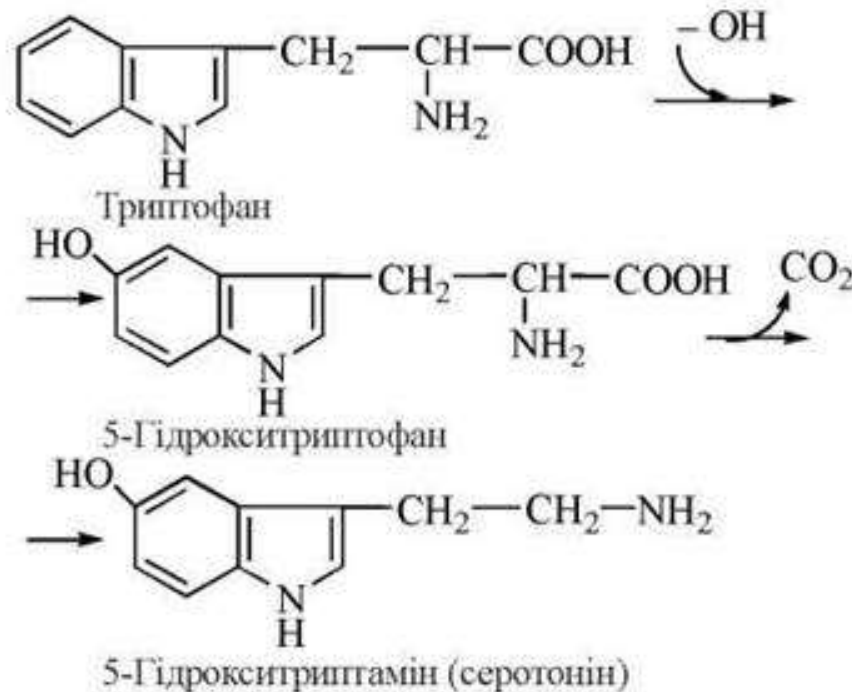
Хімія індолу розвивалась завдяки популярному барвнику індиго. Індол було отримано з індиго через ізатин та оксиіндол Баєром в 1886 році. Він же й встановив його будову.



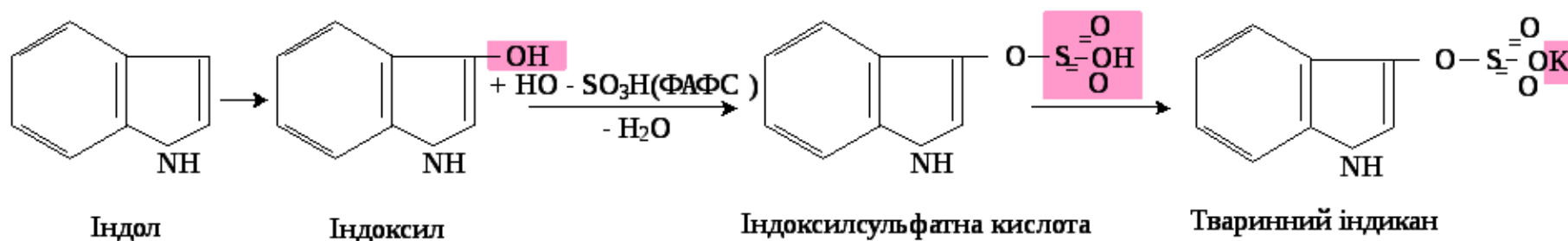
Триптофан - ароматична альфа-амінокислота. Існує в двох оптично ізомерних формах - L і D і у вигляді рацемату (DL).

L-триптофан є протеїногенною амінокислотою і входить до складу білків всіх відомих живих організмів. Відноситься до ряду гідрофобних амінокислот, оскільки містить ароматичне ядроіндолу. Бере участь в гідрофобних і стекінг-взаємодіях.

Серотонін - біогенний амін, що міститься головним чином в тромбоцитах. В організмі постійно циркулює до 10 мг серотоніну. Від 80 до 95% його кількості організмі синтезується і зберігається в ентерохромафінних клітинах ШКТ. Серотонін утворюється з триптофану в результаті декарбоксилювання.



Індикан (калієва сіль 3-гідроксиіндолілсірчаної кислоти) — один з кінцевих продуктів азотистого обміну, який виділяється із сечею. Він утворюється в нирках з 3-гідроксиіндолілсірчаної кислоти, яка є продуктом знешкодження індолу. Останній надходить в кров з товстого кишечника, де утворюється з **триптофану** внаслідок гниття білків. Індол є токсичною речовиною. У клітинах печінки індол спочатку окиснюється до 3-гідроксиіндолу — **індоксилу**, а далі поєднується із сірчаною кислотою, утворюючи індоксилсірчану кислоту. Калієва або натрієва сіль цієї кислоти має назву індикан. При надлишку індикану сеча набуває коричневого кольору. За кількістю цієї речовини в сечі людини роблять висновок про інтенсивність процесів гниття білків у товстому кишечнику, а також про функціональний стан печінки.



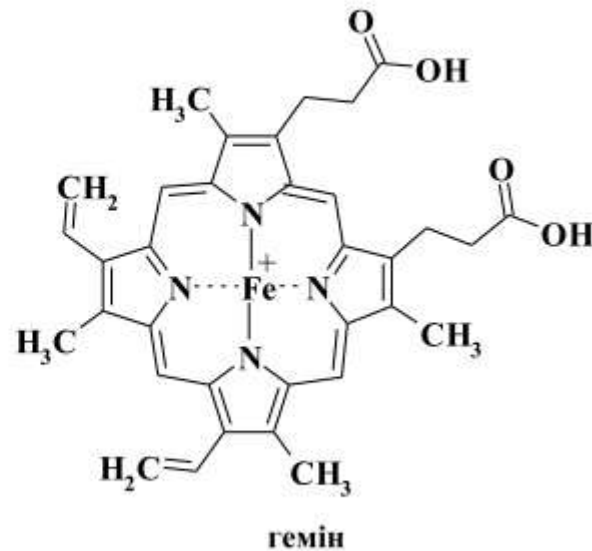
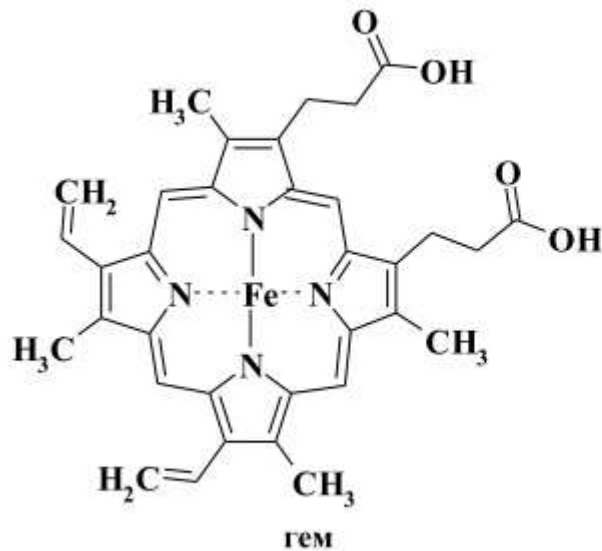
Пірол входить до складу **порфіріну**, на основі якого побудований **гем** - пігмент крові, що забезпечує процес дихання, **хлорофілу** - зеленого пігменту рослин, відповідального за процес фотосинтезу, **вітаміну В12**, **пігментів жовчі** та ін. Гем також входить до складу **цитохромів** - ферментів, що забезпечують перенесення електронів, а отже, процесів окиснення і відновлення в біохімічних реакціях. Хлорофіл і гем синтезуються в живій клітині з **порфобіліногену**.



За хімічною будовою **гем** є комплексом порфіну з Fe (II). Гем у комплексі із білком глобіном утворює складний хромопротеїд – **гемоглобін**. При гідролізі гемоглобіну гем легко окиснюється на повітрі до **геміну**, який містить Fe (III). Будова геміну була встановлена Г.Фішером у 1929 р., і в тому ж році його було синтезовано.

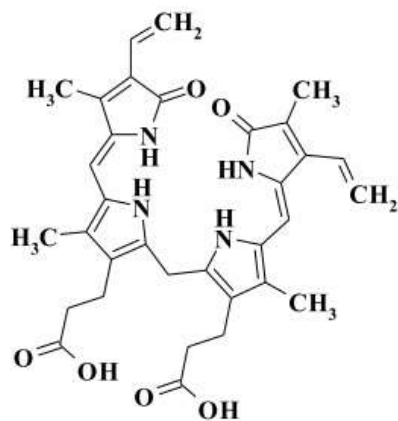
Гемоглобін в організмі виконує функцію перосника кисню до тканин.

Під час цього процесу молекула кисню зворотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну. Оксид карбону (II) та солі синільної кислоти утворюють з гемоглобіном стабільні комплекси, блокуючи його.

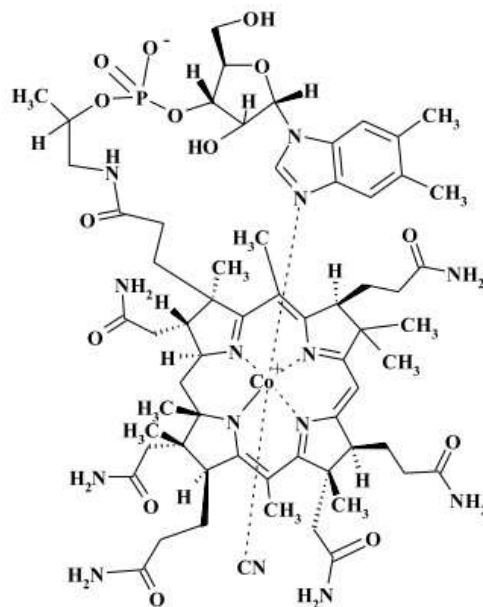


Пігменти жовчі утворюються внаслідок окисної деструкції гему. Один із них – **білірубін**, жовтий пігмент, який відповідає за характерне жовте забарвлення шкіри при захворюванні на жовтуху.

Вітамін B12 вперше було виділено з печінки теплокровних тварин К. Фолкерсом у 1949 р., а будова була встановлена лише у 1956 р. за допомогою рентгеноструктурного аналізу. В основі вітаміну лежить частково гідроване кільце порфіну в комплексі з атомом Кобальту та ціанід-іоном. Тому його ще називають **ціанокобаламін**. У медичній практиці він використовується для лікування анемії, захворювань нервової системи та печінки.



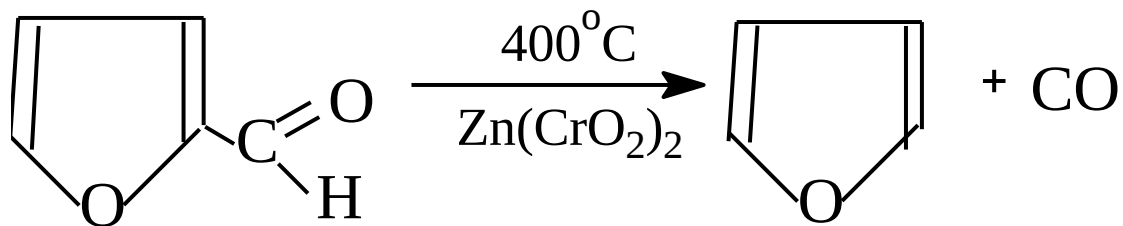
білірубін



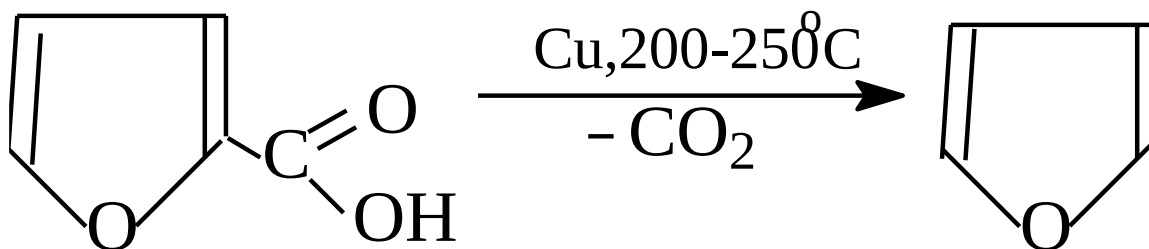
вітамін B₁₂ (ціанокобаламін)

ФУРАН ТА ЙОГО ПОХІДНІ

- Фуран - безбарвна рідина із запахом хлороформу.
- **1. Одержання**
 - *Основний промисловий метод добування фурану - декарбонілування фурфуролу*

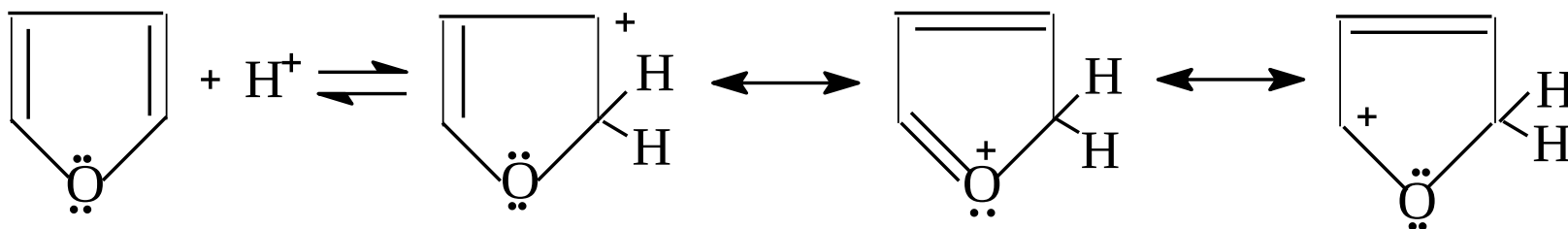


- *Декарбоксилювання 2-фуранкарбонової (пірослизової) кислоти*



Хімічні властивості

Фуран під дією кислот легко протонується за α -вуглецевим атомом, втрачаючи при цьому ароматичні властивості.



Утворений спряжений катіон далі обсмолюється або полімеризується з розривом циклу. Таке руйнування структури під дією кислот називається *ацидофобністю*.

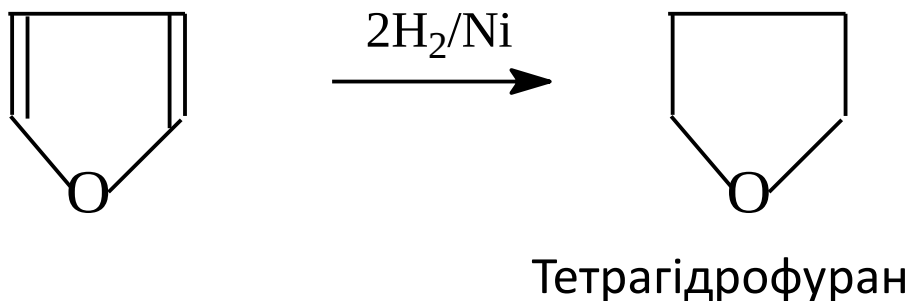
При введенні у фурановий цикл електроноакцепторних замісників стійкість гетероциклу до дії кислот підвищується.

Реакції електрофільного заміщення

- Незважаючи на низьку стабільність фуран здатний до реакцій електрофільного заміщення (сульфування, нітрування, ацилювання, галогенування), хоча умови цих реакцій сильно відрізняються від тих, в яких реагує бензен. Це пов'язано, в першу чергу з високою ацидофобністю фурану.
- Як уже зазначалось, у α, α' -положеннях фурану спостерігається підвищена електронна густина. Тому в реакціях S_E утворюються переважно α -похідні.

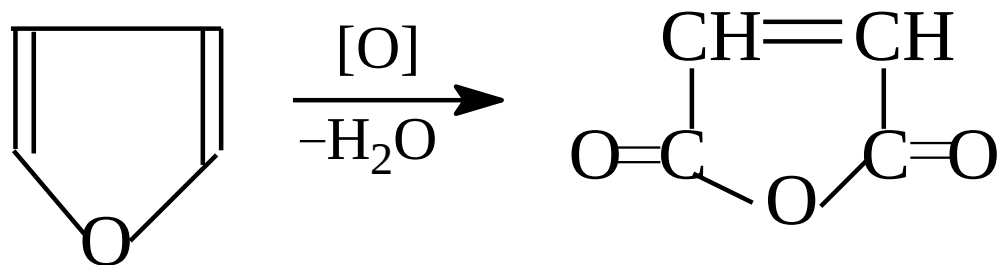
Реакції приєднання

- При каталітичному гідруванні фуран перетворюється у тетрагідрофуран

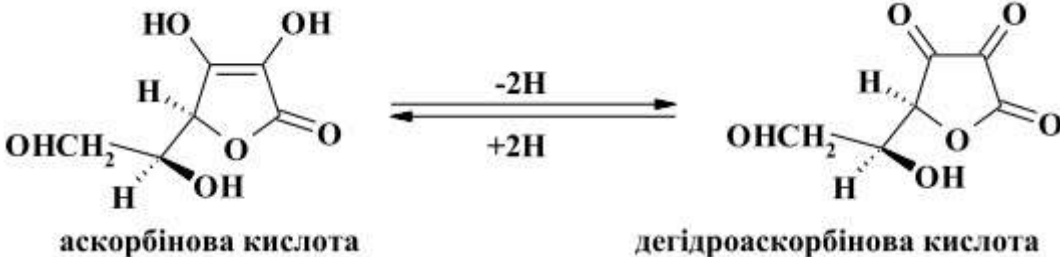


Реакція окиснення

При окисленні фурану отримують малеїновий ангідрид.



Фуранові сполуки також зустрічаються в природних сполуках. Тетрагідрофуранове кільце входить до складу **вітаміну С**, який зустрічається у багатьох овочах та фруктах. Нестача вітаміну С викликає захворювання **цингу**, а також зменшує опірність організму до інфекційних захворювань. **Аскорбінова кислота** (γ-лактон-2,3-дегідро-L-гулонової кислоти) – сильний відновник. При окисненні вона перетворюється на дегідроаскорбінову кислоту, котра досить легко відновлюється.



Роль **вітаміну С** в організмі пов'язана з його участю в окисно-відновних процесах, вуглеводному обміні, згортанні крові, нормалізації проникності капілярів, у синтезі стероїдів та регенерації тканин.

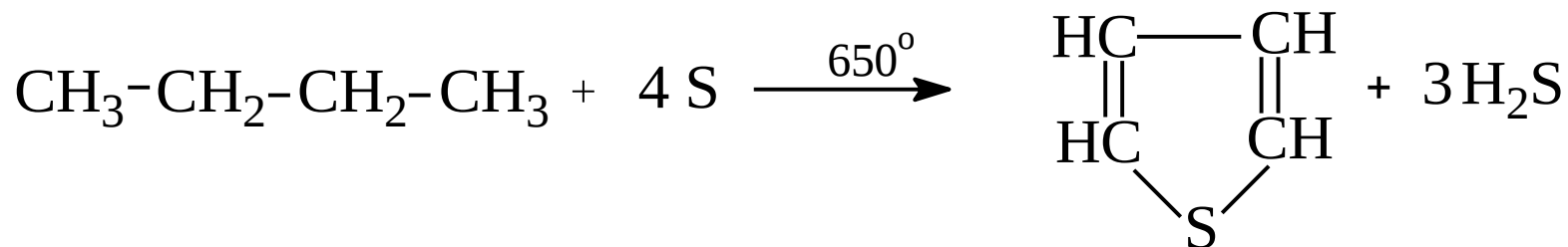
Аскорбінова кислота – синергіст гормону кортину, гонадотропних гормонів, тіаміну, вітамінів групи Р.

ТІОФЕН ТА ЙОГО ПОХІДНІ

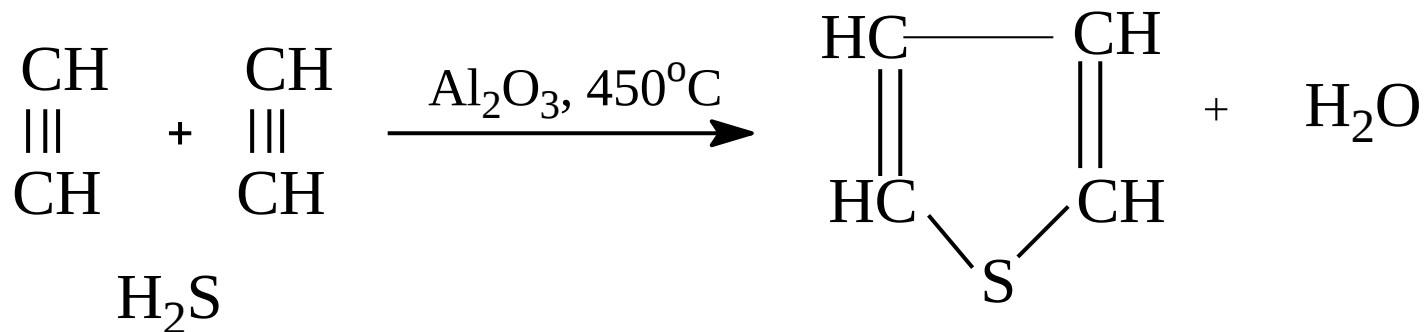
- Тіофен є найстійкішим із п'ятичленних гетероциклів. Він не має ацидофобних властивостей (не боїться кислот).
- Підвищена стабільність тіофену пояснюється здатністю атома сірки надавати вакантні d-орбіталі для делокалізації π -електронів, а також великим атомним радіусом атома сірки, завдяки чому утворюється цикл з меншими викривленнями валентних кутів, а значить і з меншим напруженням циклу.

Одержання

- Тіофен виділяють з кам'яновугільної смоли або синтезують з бутану і сірки

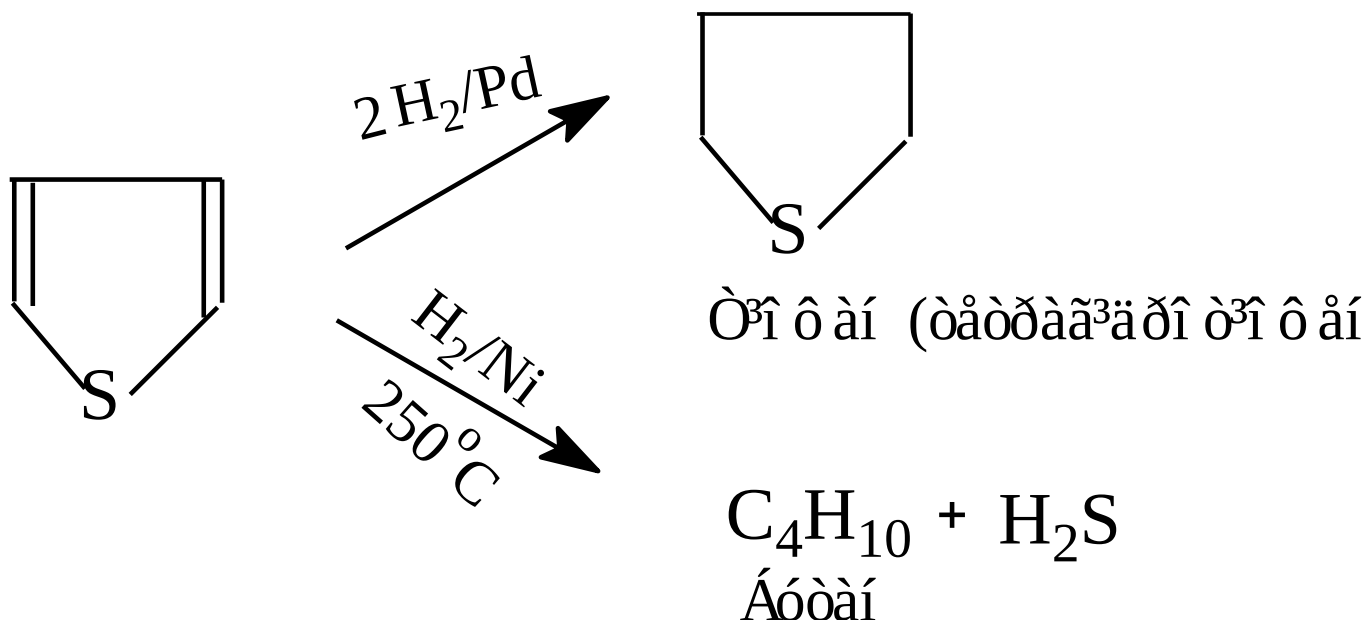


- При взаємодії ацетилену з сірководнем також утворюється тіофен.



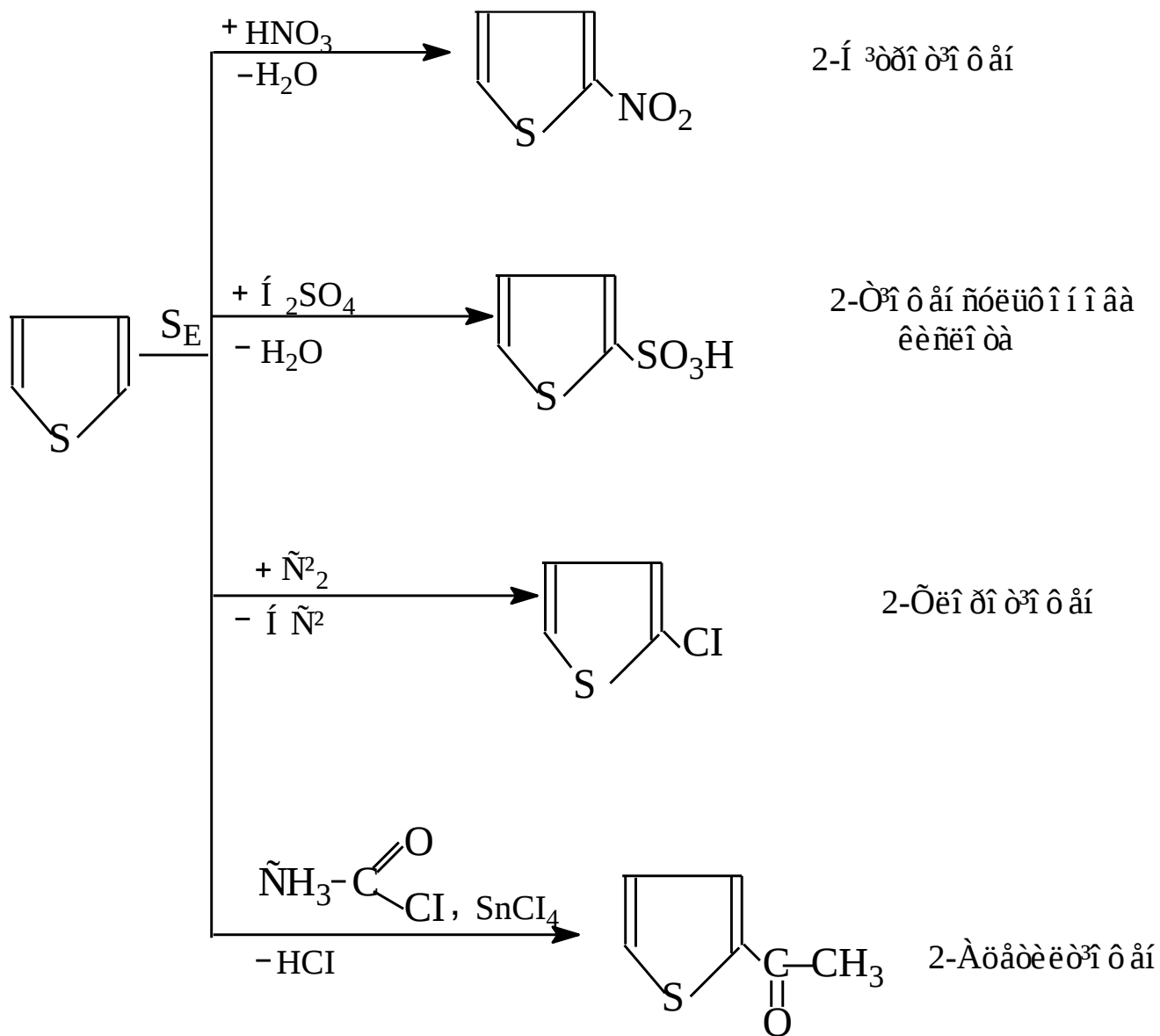
Хімічні властивості

- Реакції каталітичного гідрування**



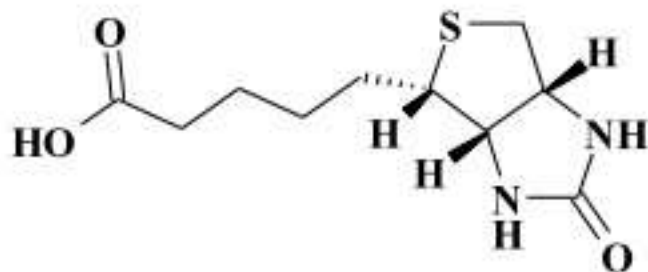
- Ця реакція називається реакцією десульфування і використовується для очищення нафти від сірковмісних домішок, які є отрутою для каталізаторів процесу крекінгу.

Реакції електрофільного заміщення



Похідні тіофену не досить поширені в живій природі. Частіше вони зустрічаються у грибах та деяких вищих рослинах.

Біотин (вітамін Н) – має у своєму складі повністю гідровані тіофеновий та імідазольний цикли, а боковий ланцюг представлений залишком валеріанової кислоти. Біотин вперше було виділено із яєчного жовтка у 1935 році.

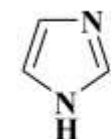


Біотин (вітамін Н)

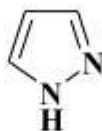
Особливо багаті на біотин нирки, печінка, горіхи, боби, картопля. Він бере участь у біосинтезі вищих жирних кислот, білків, пуриновому обміні та ін. При недостатчі біотину в організмі спостерігаються нервово-трофічні розлади, себорейний дерматит, стан в'ялості, втрата апетиту, біль у м'язах.

П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

Представниками групи п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома гетероатомами є імідазол, піразол, тiazол, оксазол, ізоксазол та інші.



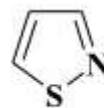
імідазол



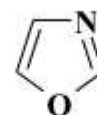
піразол



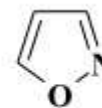
тіазол



ізотіазол



оксазол



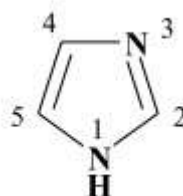
ізоксазол

Оскільки в цих сполуках принаймні один з гетероатомів є Нітроген, вони дістали назву **азоли**.

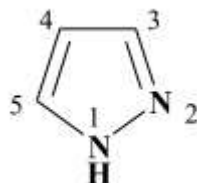
Усі наведені гетероцикли є ароматичними системами. Неподілена пара атома Нітрогену піридинового типу не бере участі в утворенні ароматичного секстету та надає гетероциклам основних властивостей. Крім цього, атом Нітрогену піридинового типу, маючи більшу електронегативність, ніж атом Карбону, знижує електронну густину на останніх, а тому у порівнянні з фураном, піролом та тіофеном знижує реакційну здатність азолів в реакціях електрофільного заміщення.

ІМІДАЗОЛ. ПІРАЗОЛ.

Імідазол є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми Нітрогену розміщені в 1,3 положенні. Це безбарвна кристалічна речовина (т.пл. 90°C , т. кип. 256°C), добре розчинна у воді, етанолі та ефірі. В неполярних розчинниках імідазол за допомогою міжмолекулярних водневих зв'язків утворює асоціати лінійної структури.



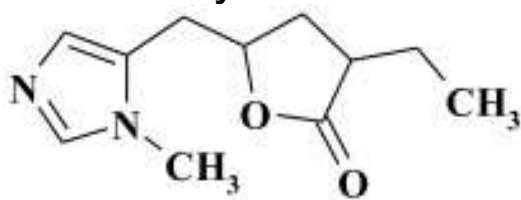
Піразол є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми нітрогену розміщені в 1,2 положенні. Це – безбарвна кристалічна речовина (т.пл. 70°C , т.кип. 187°C) зі слабким запахом піридину; добре розчиняється у воді, етанолі та етері. В неполярних розчинниках існує у формі димерів та тримерів.



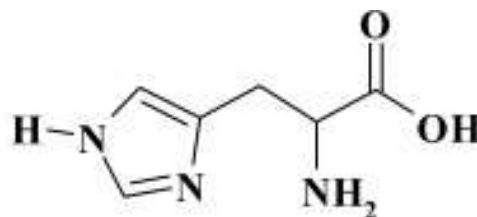
НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

Серед похідних імідазолу важливе значення мають такі природні сполуки, як алколоїд **пілокарпін**, α -амінокислота гістидин і біогенний амін – **гістамін**.

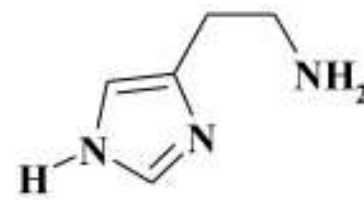
Пілокарпін використовують для зниження внутрішньоочного тиску та лікування глаукоми. Гістидин у вигляді L-конфігурації входить до складу багатьох білків. Його хлороводнева сіль застосовується в медицині при лікуванні гепатитів, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. При ферментативному декарбоксилюванні гістидин перетворюється в **гістамін**. Зазвичай гістамін в організмі знаходиться в неактивних лабільних комплексах з білками. При патологічних станах (опіки, відмороження, алергічні захворювання і т.д.) гістамін виділяється у вільному вигляді. Вільний гістамін викликає спазм гладкої мускулатури, розширює капіляри та збільшує їх проникність, збільшує секрецію шлункового соку.



пілокарпін



гістидин

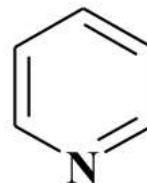


гістамін

ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

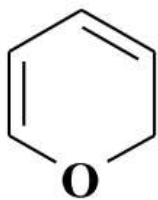
Найважливіші представники даної групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група – гетероцикли, що містять один атом **Нітрогену** і друга - гетероцикли, що містять один атом **Оксигену**.

До першої групи відноситься **піридин**.

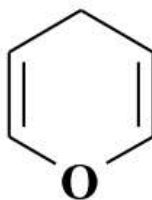


піридин

До другої групи відносять **α -піран, γ -піран**.



α -піран



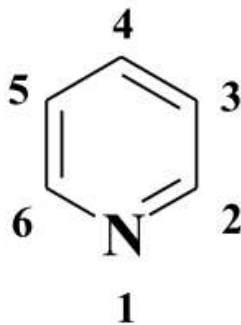
γ -піран

ПІРИДИН

Піридин - шестичленний гетероцикл з одним атомом Нітрогену. Безбарвна рідина (т.кіп. 115°C) з характерним неприємним запахом. Без обмежень змішується з водою та практично з усіма органічними розчинниками. З водою (41.3 мас %) утворює азеотропну суміш з температурою кипіння 93.6°C .

Вперше піридин був отриманий з фракцій кам'яновугільної смоли у 1849 році Андерсеном. За хімічною будовою піридин можна розглядати як аналог бензену, у якого одна CH -група заміщена на атом Нітрогену.

Нумерація циклу починається з атома Нітрогену. Іноді для позначення положення радикалів використовують грецькій алфавіт. Положення 2 та 6 називають α і α' , положення 3 і 5 – β, β' , положення 4 – γ .



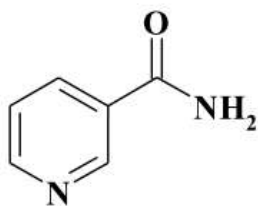
Хімічні властивості піридину

Піридин є ароматичною 6 π -електронною системою, яка утворюється за рахунок π -електронів трьох подвійних зв'язків кільця. Неподілена пара електронів атома Нітрогену лежить в площині, перпендикулярній площині π -системи кільця і не бере участі в створенні ароматичного секстету. Звідси витікають два дуже важливих для хімії піридину наслідки: по-перше, атом Нітрогену володіє основними і нуклеофільними властивостями, по-друге, за рахунок більшої, ніж у Карбону, електронегативності атома Нітрогену ядро піридину отримує π -дефіцитність, оскільки електронна щільність в кільці розподілена нерівномірно і частково локалізована на атомі Нітрогену.

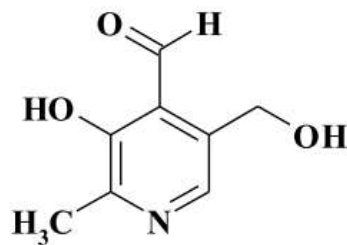
Нуклеофільність кільцевого атома Нітрогену виявляється в його здібності до алкілювання і ацилювання. При алкілюванні утворюються стійкі піридинієві солі.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

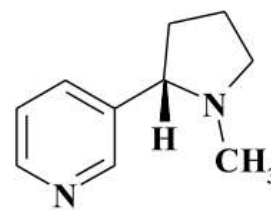
Піридинове кільце часто входить до складу як природних так і синтетичних біологічно активних сполук. Серед природних сполук слід відмітити нікотин, нікотинамід, піродоксаль, нікотинамідаденіндинуклеотид.



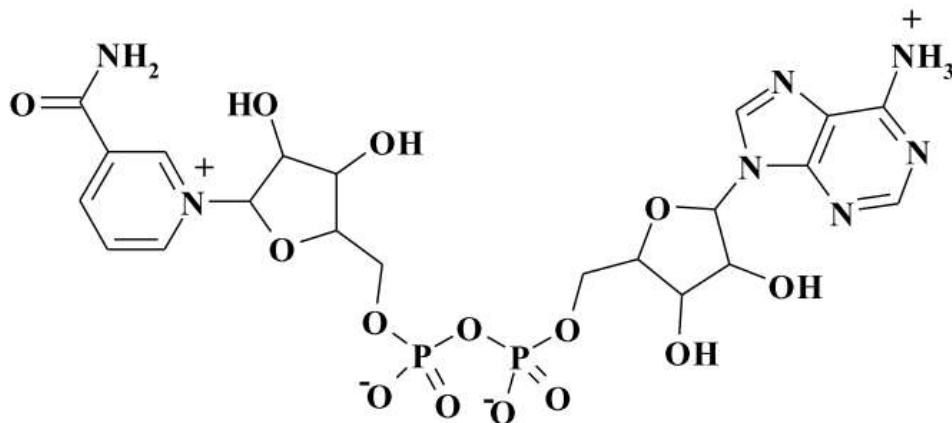
нікотинамід



піридаксаль

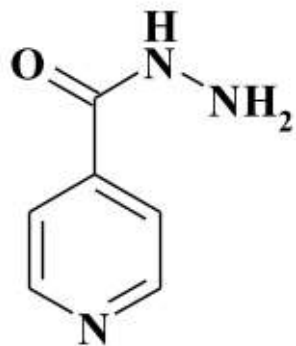


нікотин

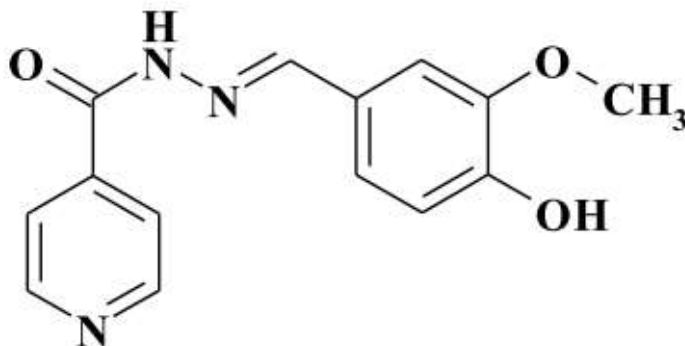


нікотинамідаденіндинуклеотид

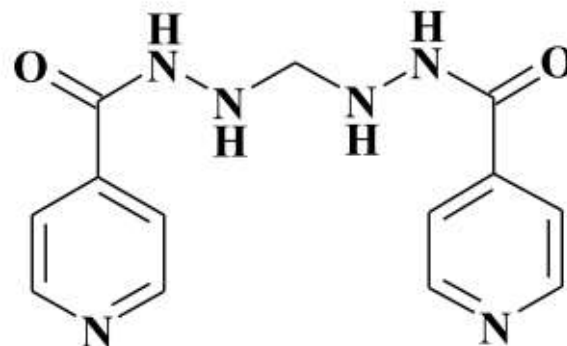
Синтетичні похідні піридину знайшли широке застосування. Зокрема серед синтетичних лікарських препаратів слід відмітити **тубазід**, **фтивазід** та **метазід** які використовуються для лікування туберкульозу.



тубазід

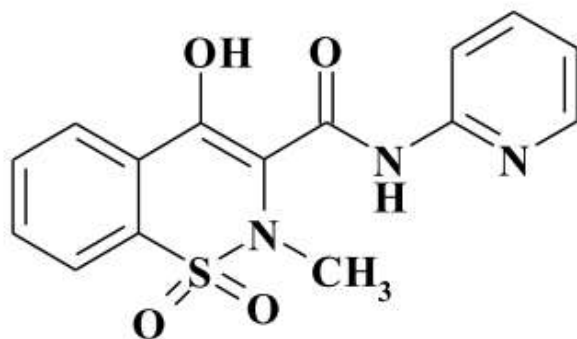


фтивазід

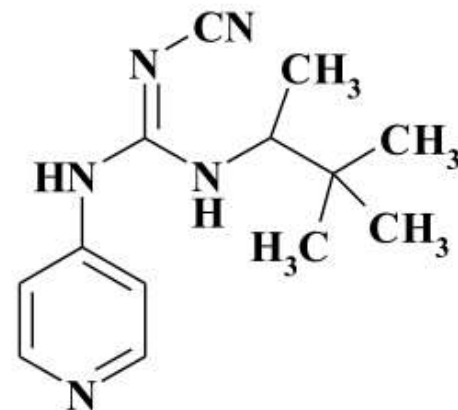


метазід

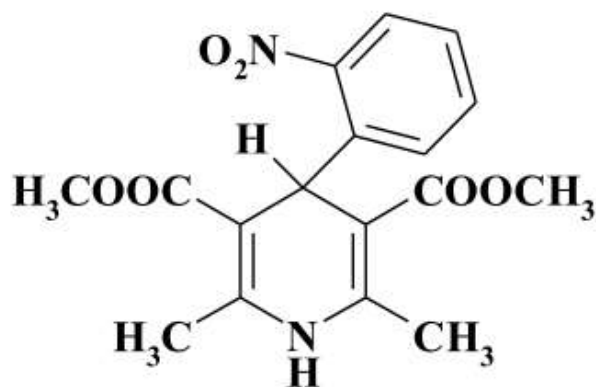
Піроксикам використовується в якості протизапального препарату, **ніфедипін** та **амлодипіл** – препарати для лікування стенокардії, а **пінацидил** ефективний для лікування гіпертонії.



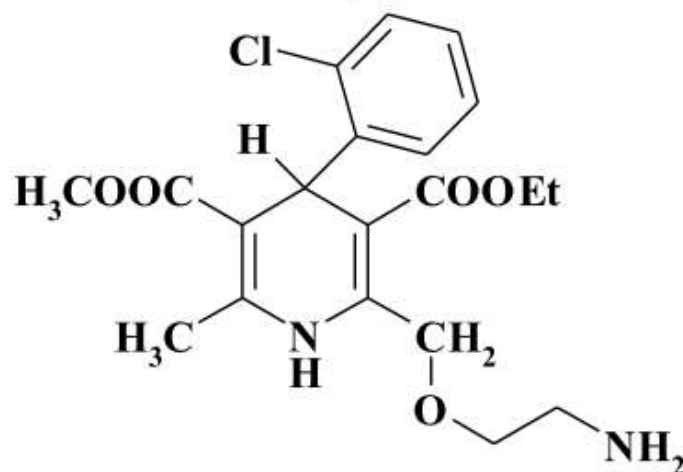
піроксикам



пінацидил



ніфедипін



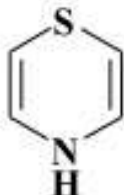
амлодипіл

Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

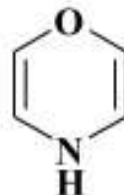
Найважливіші представники даної групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група містить гетероцикли, що мають два або більше атоми Нітрогену, а друга - гетероцикли, що містять атом Нітрогену та інші гетероатоми.



піримідин



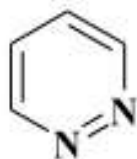
4H-1,4-тіазин



4H-1,4-оксазин



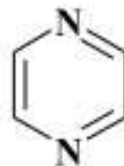
1,3,5-тріазин



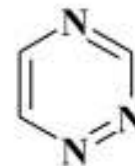
піридазин



1,2,3-тріазин



піразин

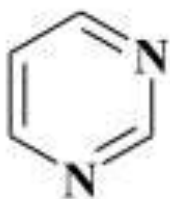


1,2,4-тріазин

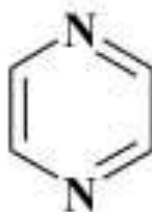
ДІАЗИНИ

За будовою та властивостями ці сполуки багато в чому нагадують піридин. Вони мають замкнену спряжену систему із шести π -електронів та мають ароматичний характер. Неподільні пари гетероатомів не беруть участь у спряженні та надають діазинам основних властивостей.

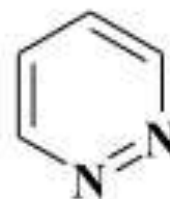
Піримідин є кристалічною речовиною з характерним запахом (т.пл. $22,5^{\circ}\text{C}$, т. кип. $123-124^{\circ}\text{C}$). Легко розчиняється у воді, етанолі, діетиловому ефірі.



піримідин



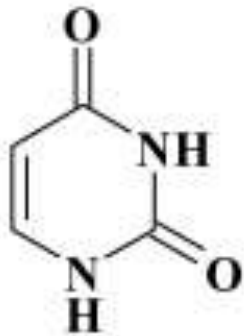
піразин



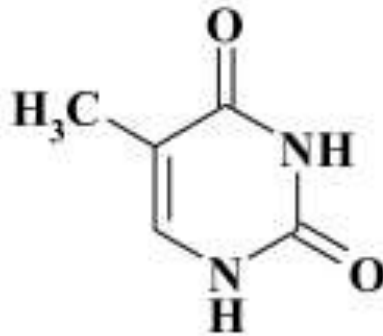
піридазин

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

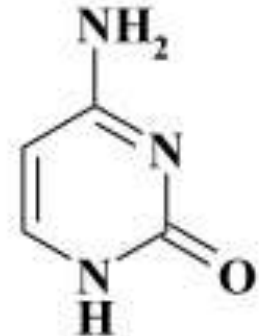
В першу чергу слід відмітити **піримідинові основи** - це **урацил**, **тимін**, **цитозин**, які входять до складу нуклеїнових кислот.



урацил

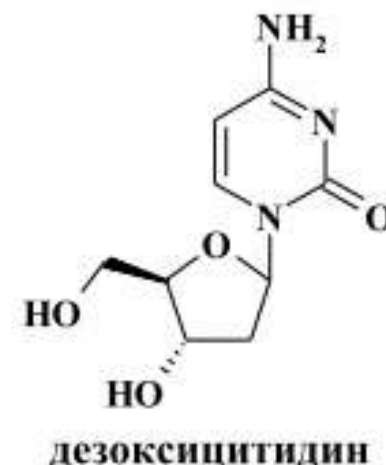
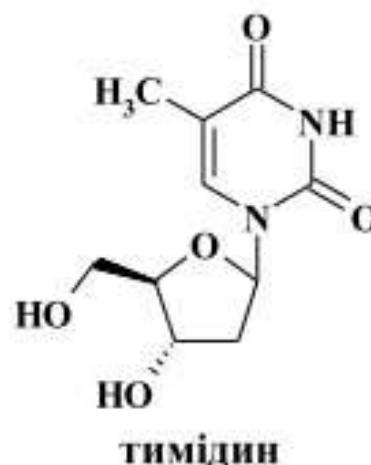
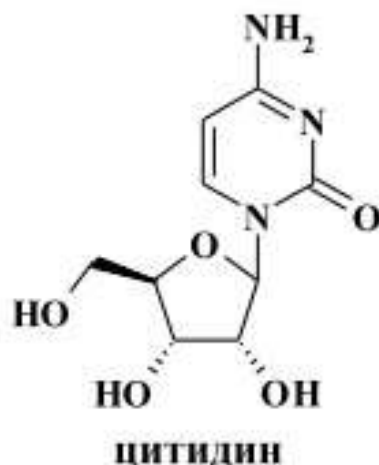
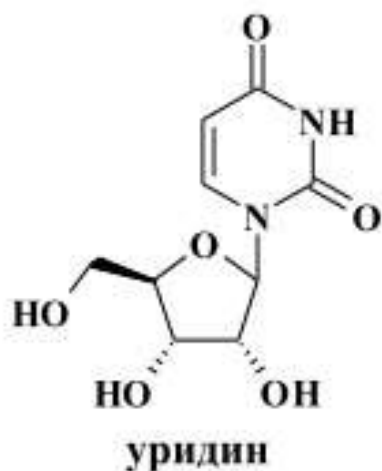


тимін



цитозин

Вони утворюють N-глікозиди із D-рибозою та 2-дезоксид-Д-рибозою, які називаються **нуклеозидами**.

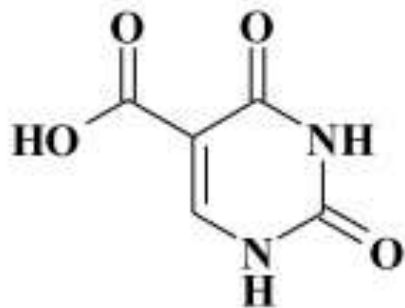


Уридин та цитидин входять до складу РНК, а **тимідин та дезоксицитидин** до складу ДНК.

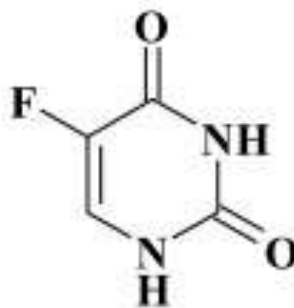
Піримідинове ядро входить до складу **вітаміну В1(тіаміну)** та ферменту карбоксилази.

Оротова кислота є попередником у біосинтезі піримідинових кислот. В медицині вона застосовується як стимулятор обмінних процесів при різних захворюваннях.

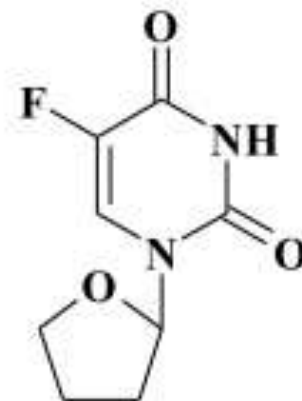
Фторурацил є антиметаболітом, а його модифікація - **фторафур** є протипухлинним засобом.



оротова кислота



фторурацил



фторафур

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.