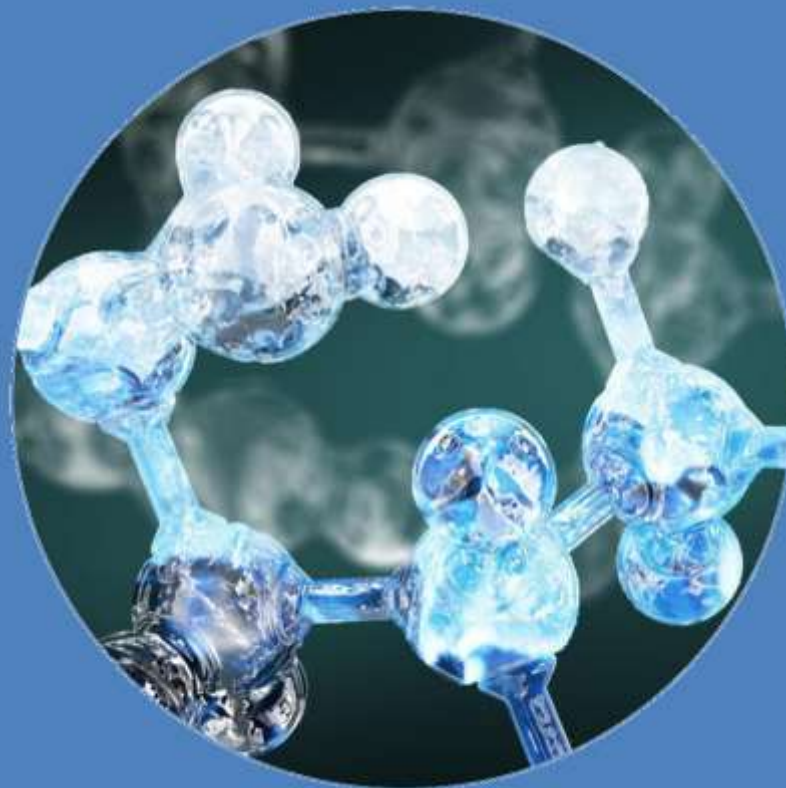


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

## Гетероциклічні сполуки. Будова, властивості.



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

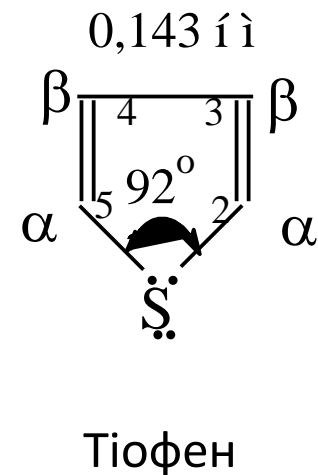
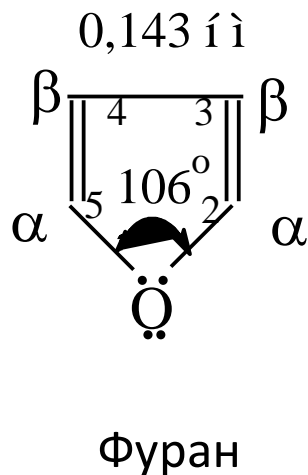
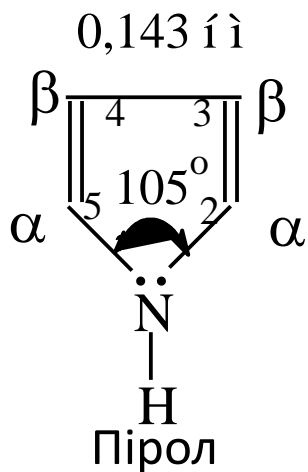
## План лекції

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

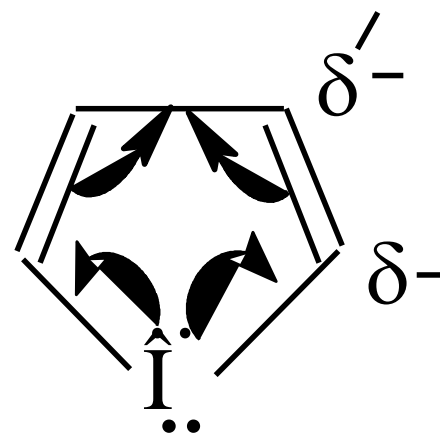
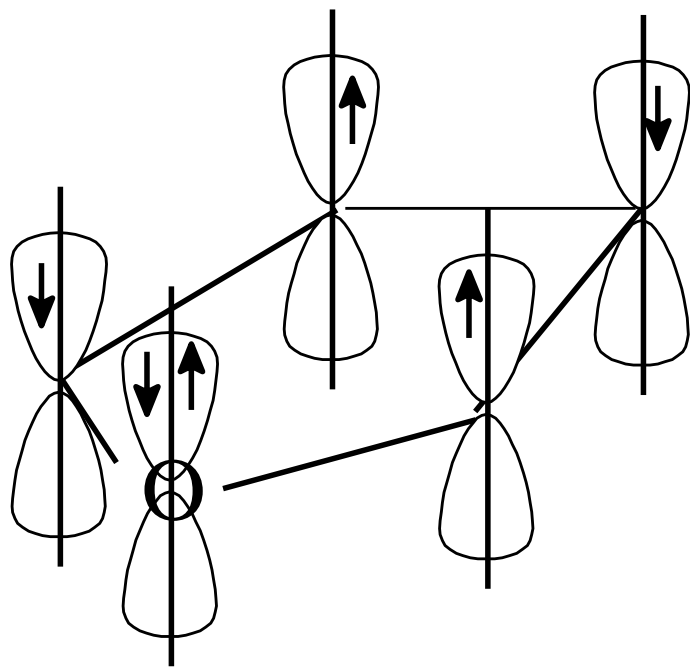
- Гетероциклічні сполуки - речовини, що містять у молекулах цикли, у яких один або більше атомів є елементами, відмінними від вуглецю, (O, S, N, P тощо). Гетероциклічні сполуки, як правило, мають ароматичний характер.
- Їх класифікують:
- 1. За загальним числом атомів у циклі (три-, чотири-, п'ятичленні,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

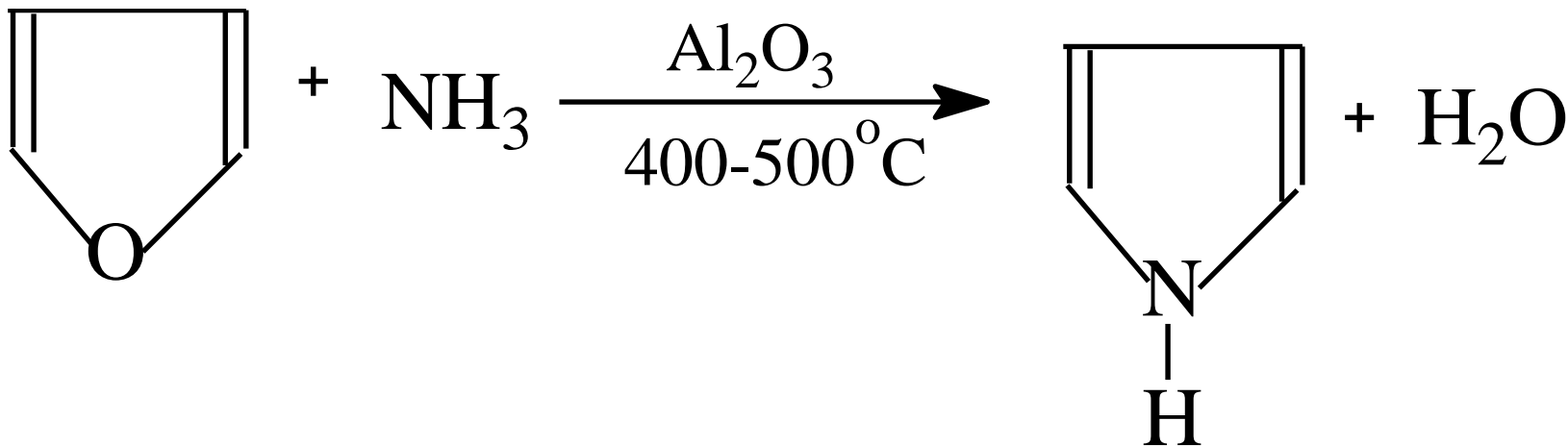
p-Обіталь гетероатома, на якій розташована неподілена пара електронів вступає в спряження з  $\pi$ -орбіталями двох  $\pi$ -зв'язків, утворюючи циклічну спряжену  $\pi$ -електронну систему, у якій на 5-ти спряжених орбіталях знаходяться 6 електронів (4 p-електрони від двох подвійних зв'язків і два від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



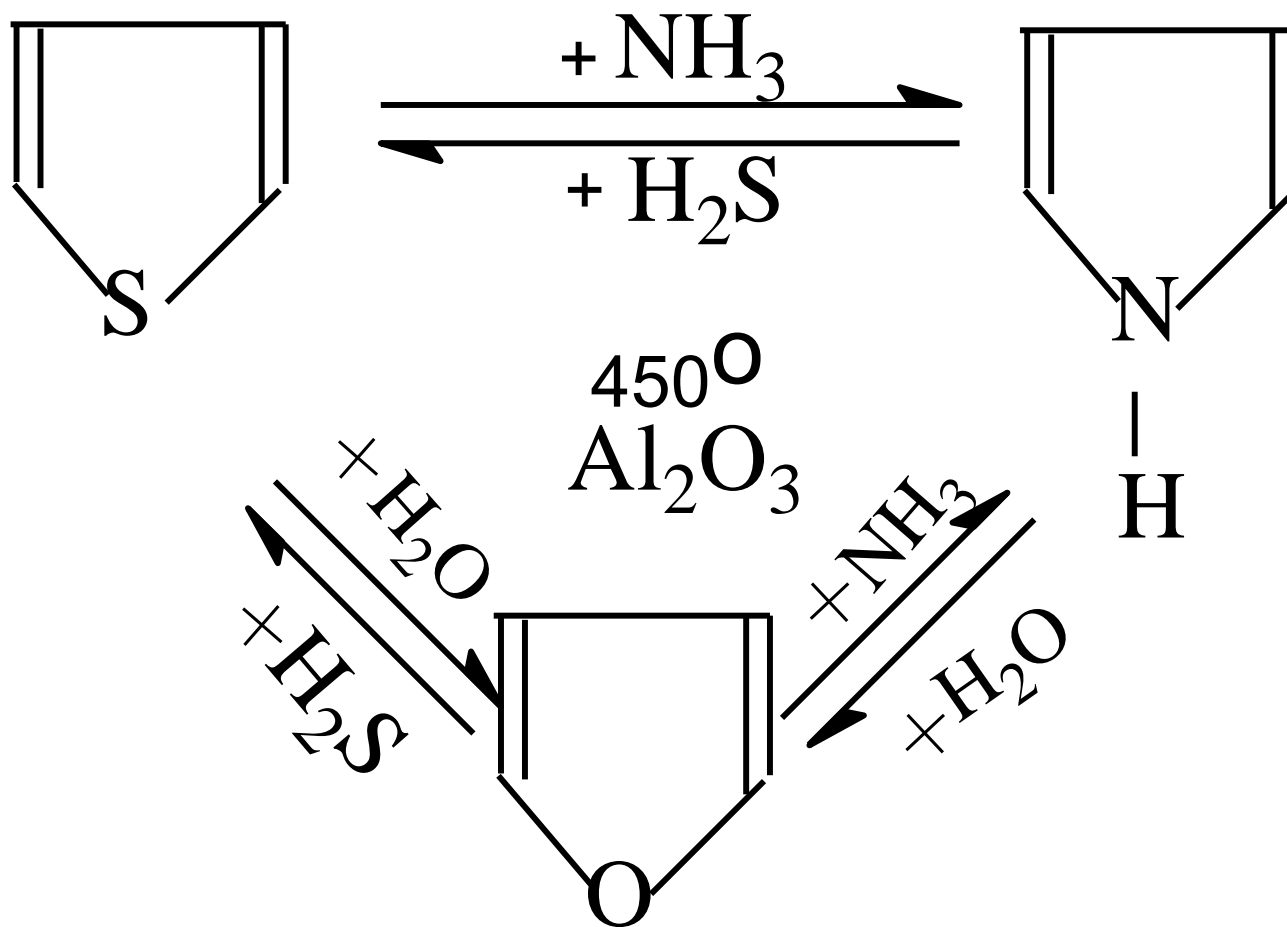
# ПІРОЛ І ЙОГО ПОХІДНІ

## Одержання

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



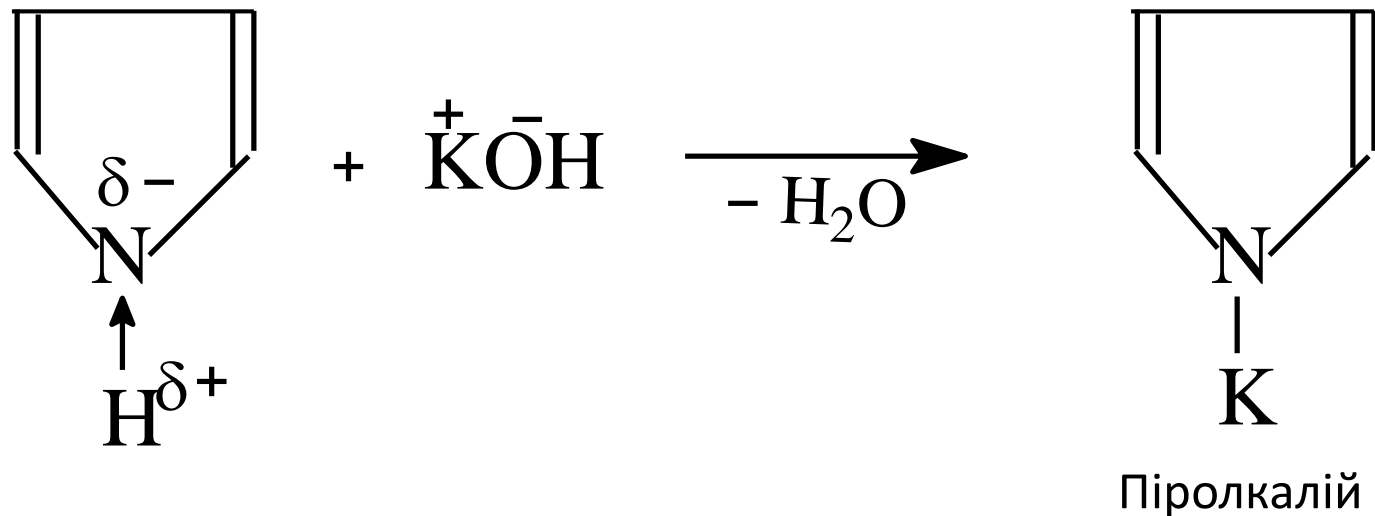
Аналогічним шляхом вдається замінити один гетероатом на інший (взаємне перетворення циклів за Юр'євим)

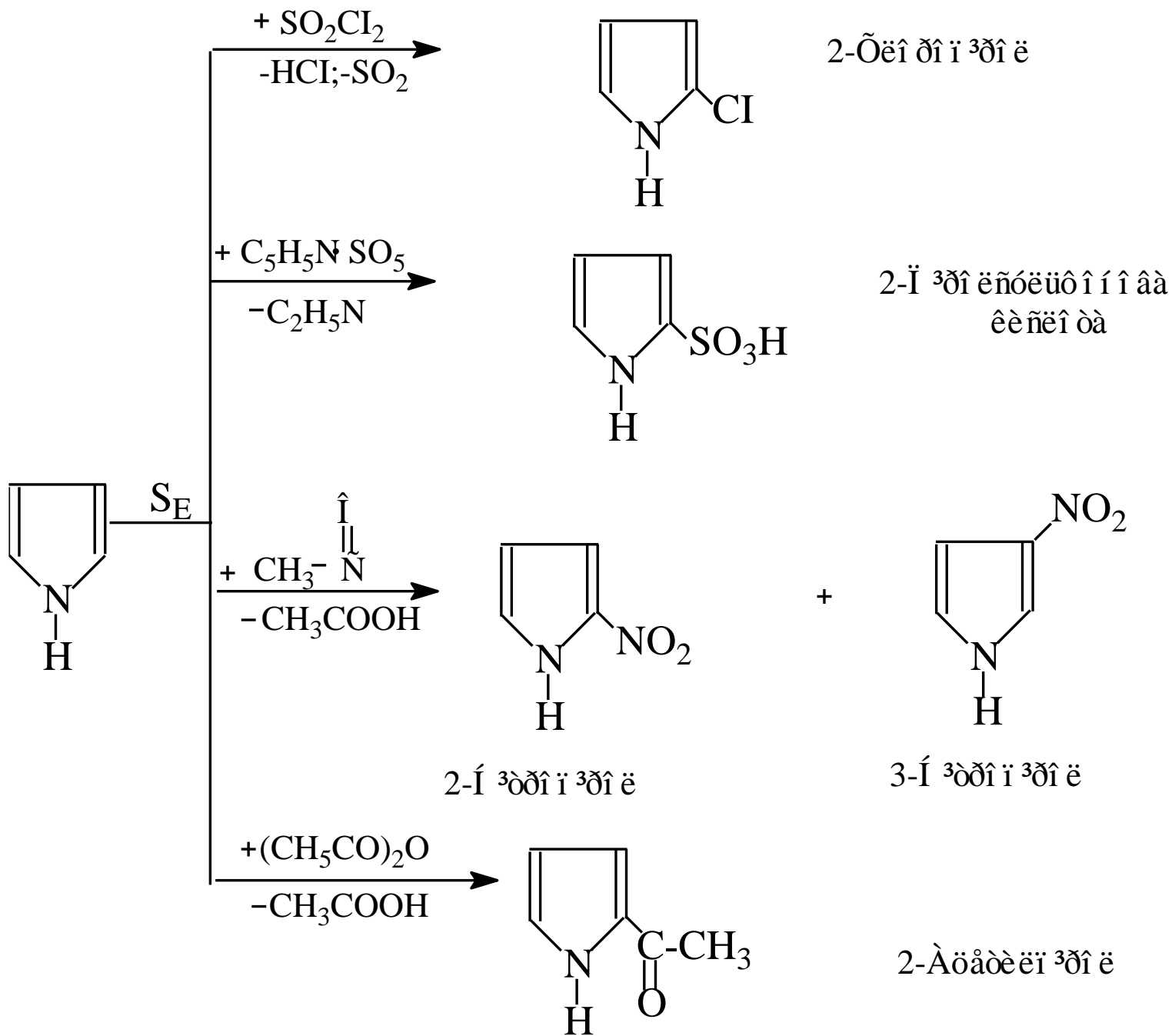


# Хімічні властивості

- Кислотно-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.

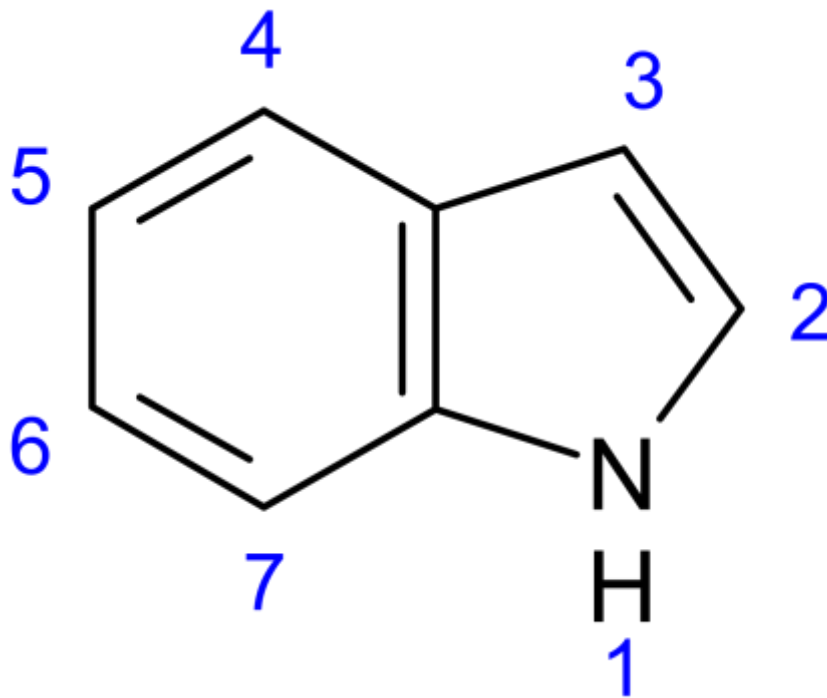




# Конденсовані гетероцикли на основі піролу

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

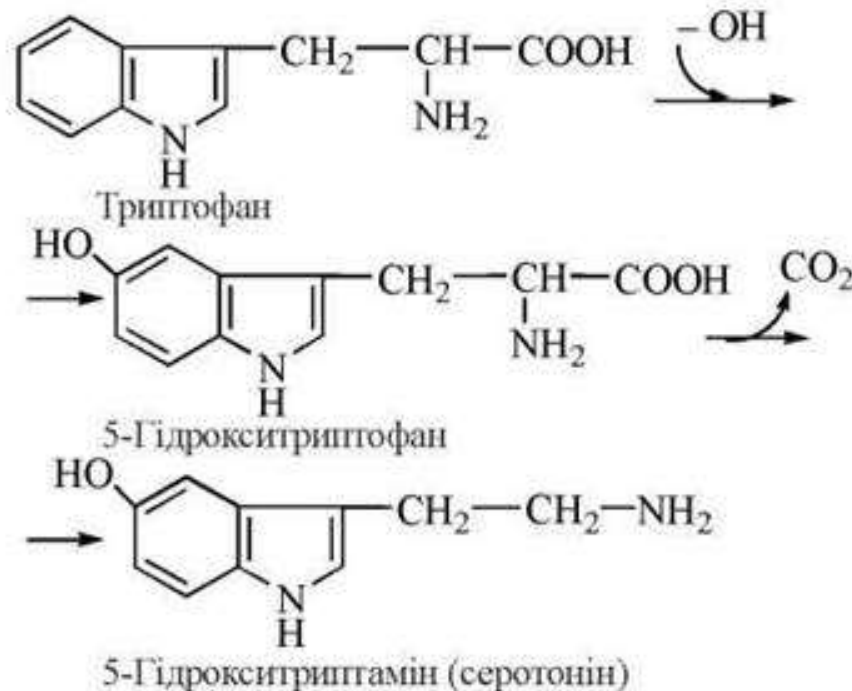
Хімія індолу розвивалась завдяки популярному барвнику індиго. Індол було отримано з індиго через ізатин та оксиіндол Баєром в 1886 році. Він же й встановив його будову.



**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 кількостей організмі синтезується і зберігається в ентерохромафінних клітинах ШКТ. Серотонін утворюється з триптофану в результаті декарбоксілювання.



**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.

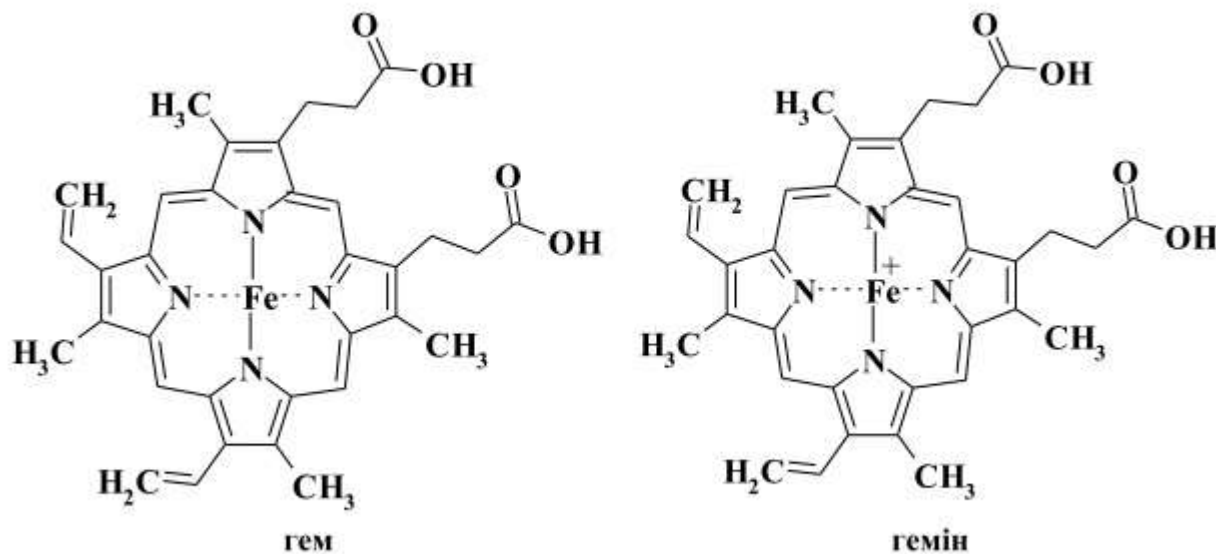


**Пірол** входить до складу **порфірину**, на основі якого побудований **гем** - пігмент крові, що забезпечує процес дихання, **хлорофілу** - зеленого пігменту рослин, відповідального за процес фотосинтезу, **вітаміну В12**, **пігментів жовчі** та ін. Гем також входить до складу **цитохромів** - ферментів, 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 порфірину 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.

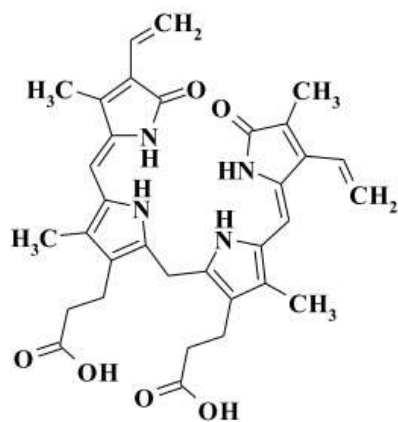
**Гемоглобін** в організмі виконує функцію перосника кисню до тканин. Під час цього процесу молекула кисню зворотно реагує з гемоглобіном з утворенням оксигемоглобіну. Оксид карбону (II) та солі синільної кислоти утворюють з гемоглобіном стабільні комплекси, блокуючи його.



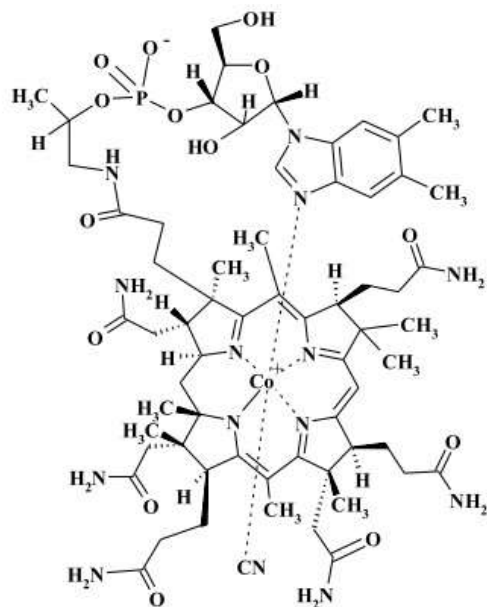
**Пігменти жовчі** утворюються внаслідок окисної деструкції гему.

Один із них – **білірубін**, жовтий пігмент, який відповідає за характерне жовте забарвлення шкіри при захворюванні на жовтуху.

**Вітамін В12** 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.



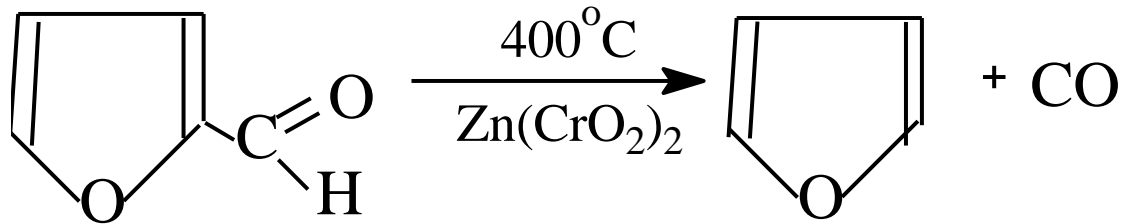
білірубін



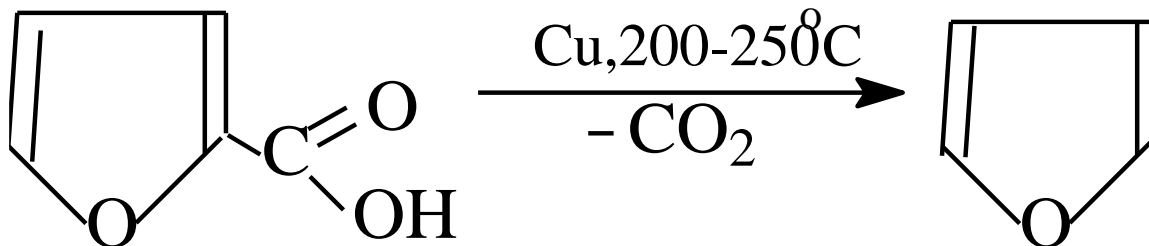
вітамін В<sub>12</sub> (ціанокобаламін)

# ФУРАН ТА ЙОГО ПОХІДНІ

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

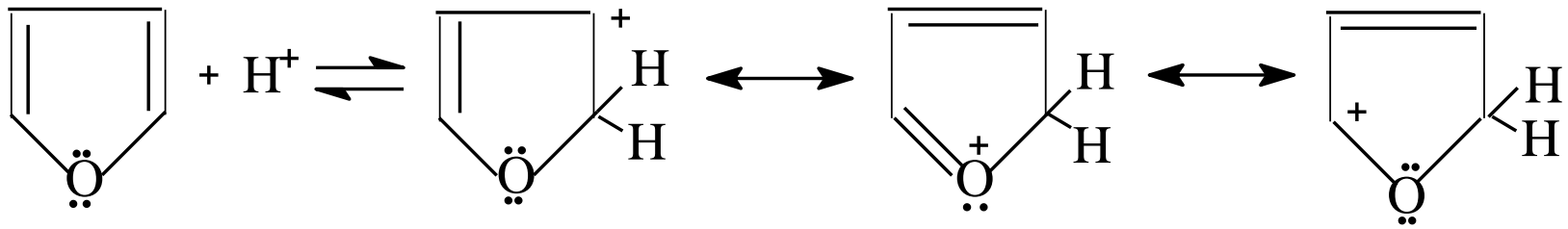


- *Декарбоксілювання 2-фуранкарбонової (пірослизової) кислоти*



# Хімічні властивості

Фуран під дією кислот легко протонується за  $\alpha$ -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*.

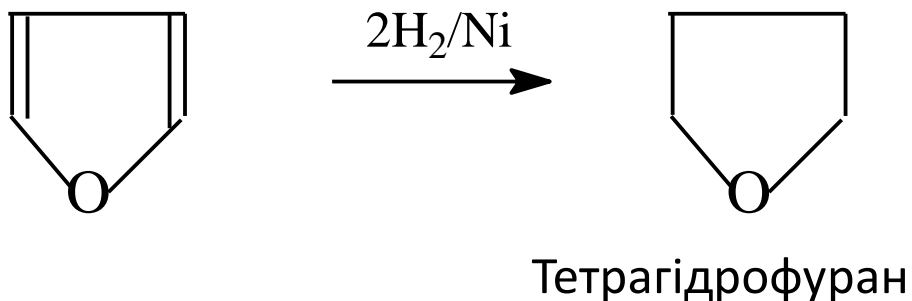
При введенні у фурановий цикл електроноакцепторних замісників стійкість гетероциклу до дії кислот підвищується.

## *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  $\alpha, \alpha'$ -положеннях фурану спостерігається підвищена електронна густина. Тому в реакціях  $S_E$  утворюються переважно  $\alpha$ -похідні.

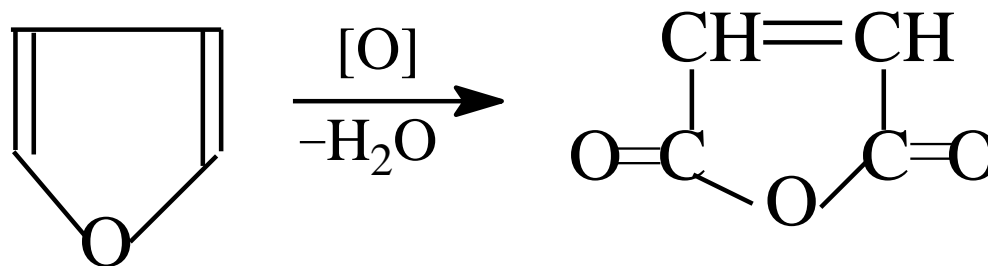
## ***Реакції приєднання***

- При каталітичному гідруванні фуран перетворюється у тетрагідрофуран

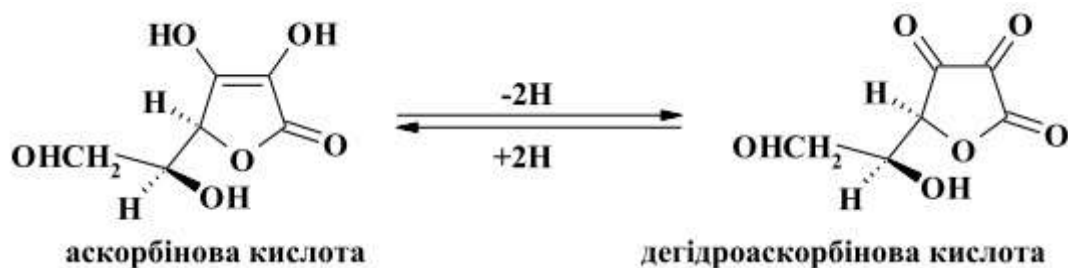


## ***Реакція окиснення***

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** ( $\gamma$ -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.

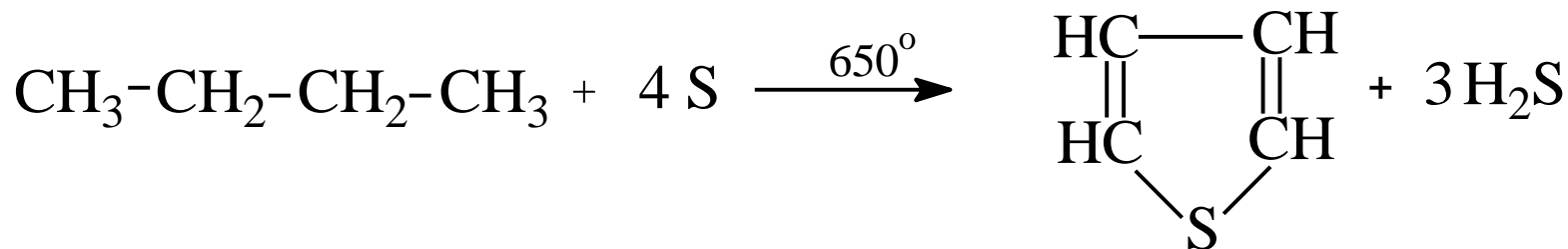
**Аскорбінова кислота** – синергіст гормону кортину, гонадотропних гормонів, тіаміну, вітамінів групи Р.

## ТІОФЕН ТА ЙОГО ПОХІДНІ

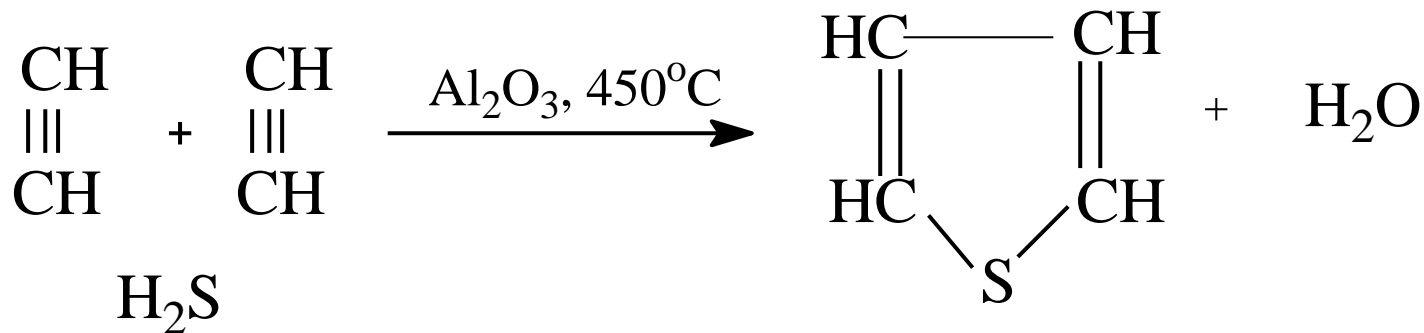
- Тіофен є найстійкішим із п'ятичленних гетероциклів. Він не має ацидофобних властивостей (не боїться кислот).
- Підвищена стабільність тіофену пояснюється здатністю атома сірки надавати вакантні d-орбіталі для делокалізації  $\pi$ -електронів, а також великим атомним радіусом атома сірки, завдяки чому 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

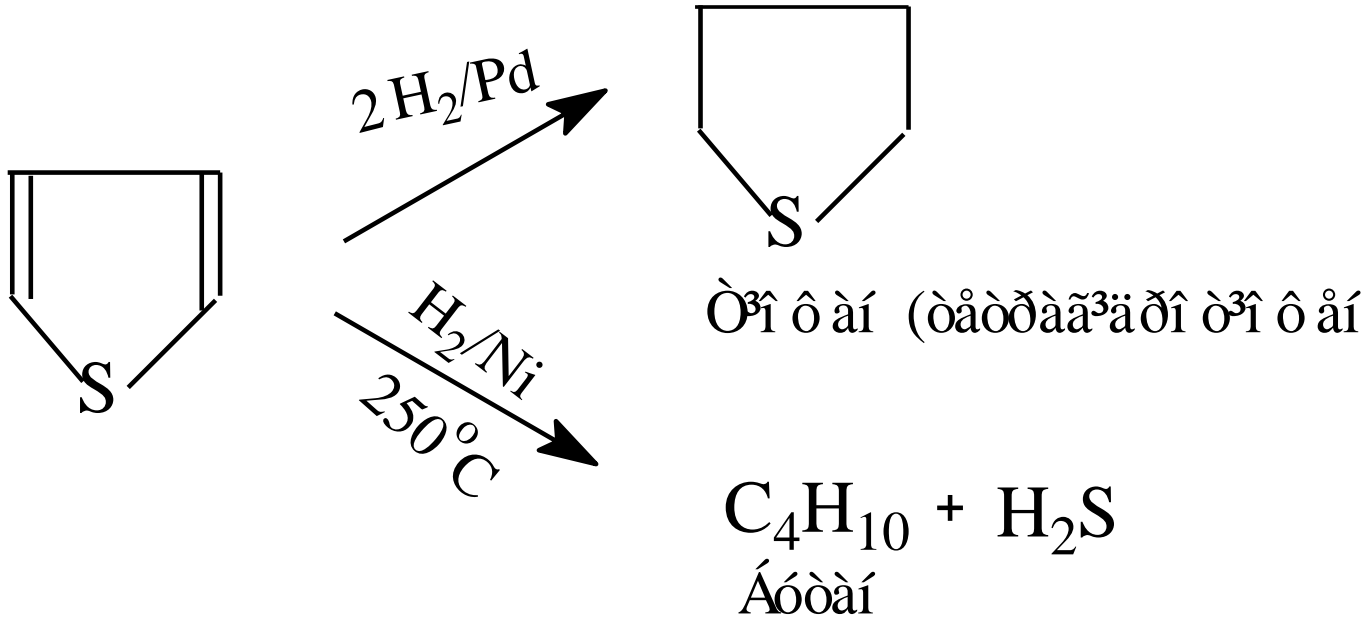


- При взаємодії ацетилену з сірководнем також утворюється тіофен.



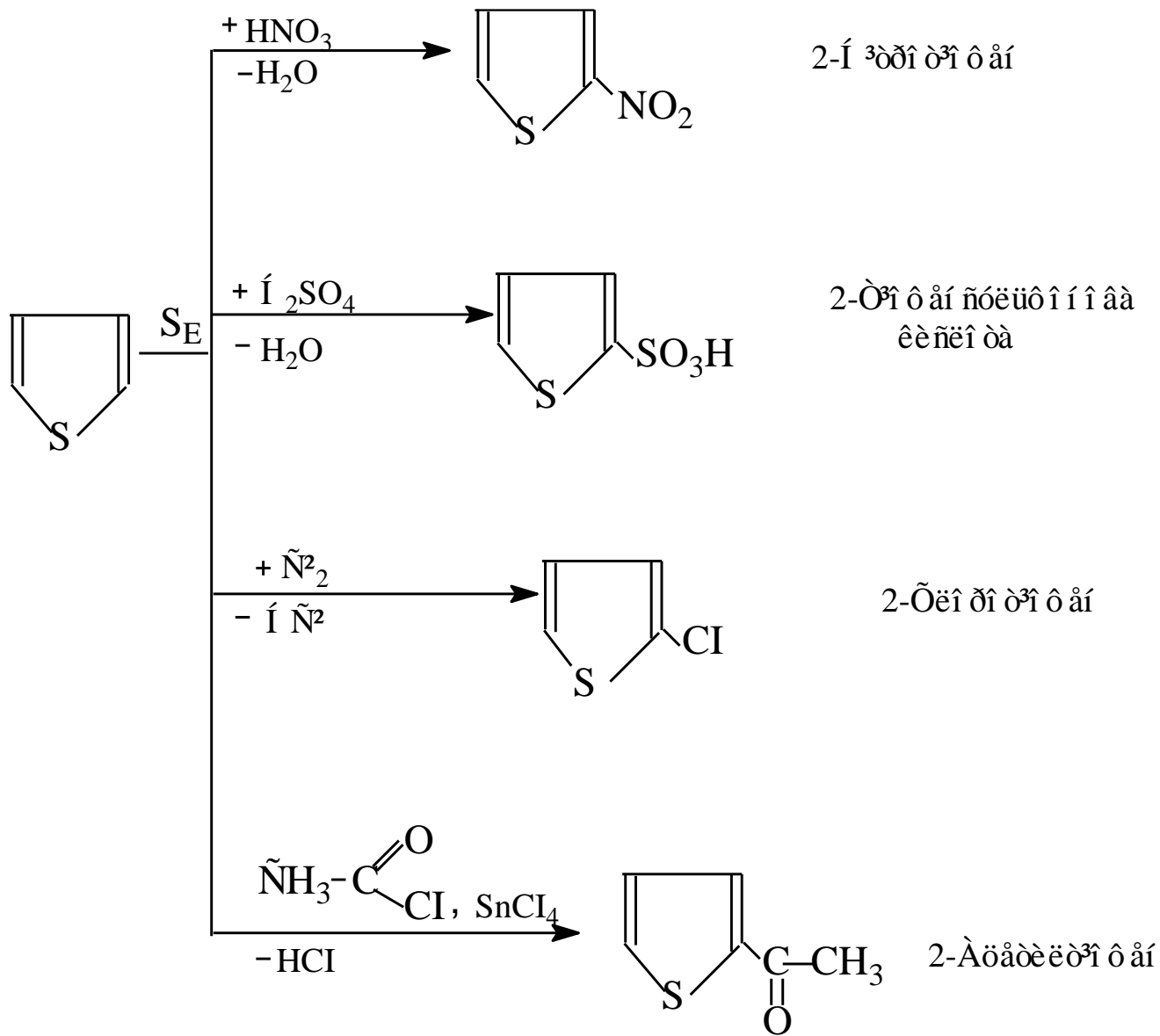
# Хімічні властивості

- **Реакції каталітичного гідрування**



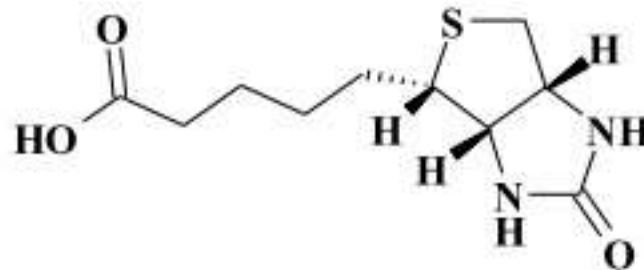
- Ця реакція називається реакцією десульфування і використовується для очищення нафти від сірковмісних домішок, які є отрутою для каталізаторів процесу крекінгу.

# 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.

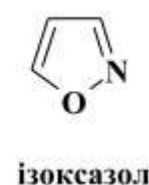
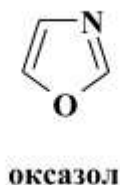
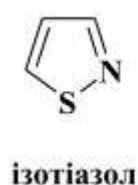
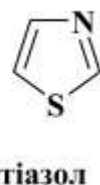
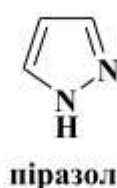
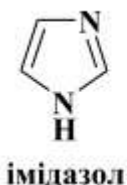


**Біотин (вітамін Н)**

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, тіазол, оксазол, ізоксазол та інші.

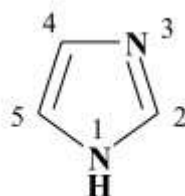


Оскільки в цих сполуках принаймні один з гетероатомів є Нітроген, вони дістали назву **азоли**.

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.  $90^{\circ}\text{C}$ , т. кип.  $256^{\circ}\text{C}$ ), добре розчинна у воді, етанолі та ефірі. В неполярних розчинниках імідазол за допомогою міжмолекулярних водневих зв'язків утворює асоціати лінійної структури.



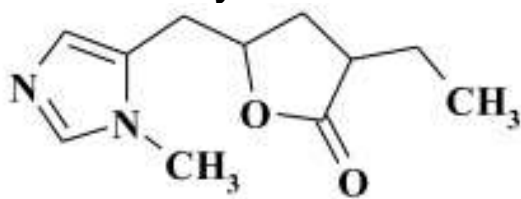
**Піразол** є п'ятичленною гетероциклічною ароматичною системою, у якій атоми нітрогену розміщені в 1,2 положенні. Це – безбарвна кристалічна речовина (т.пл.  $70^{\circ}\text{C}$ , т.кип.  $187^{\circ}\text{C}$ ) зі слабким запахом піридину; добре розчиняється у воді, етанолі та етері. В неполярних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



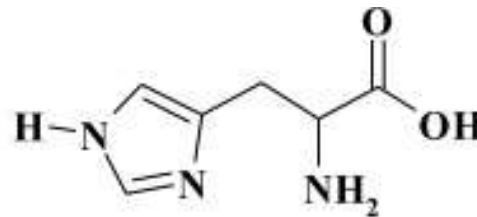
## НАЙВАЖЛИВІШІ ПОХІДНІ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З ДВОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

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

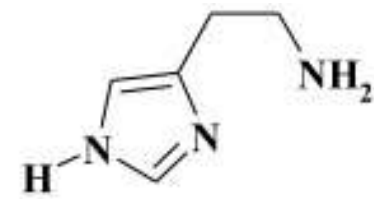
**Пілокарпін** використовують для зниження внутрішньоочного тиску та лікування глаукоми. Гістидин у вигляді L-конфігурації входить до складу багатьох білків. Його хлороводнева сіль застосовується в медицині при лікуванні гепатитів, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. При ферментативному 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

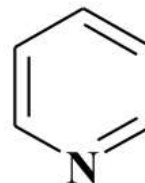


гістамін

# ШЕСТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

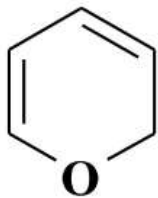
Найважливіші представники даної групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група – гетероцикли, що містять один атом **Нітрогену** і друга - гетероцикли, що містять один атом **Оксигену**.

До першої групи відноситься **піридин**.

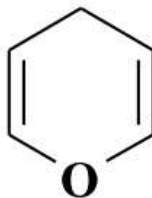


**піридин**

До другої групи відносять  **$\alpha$ -піран,  $\gamma$ -піран**.



**$\alpha$ -піран**



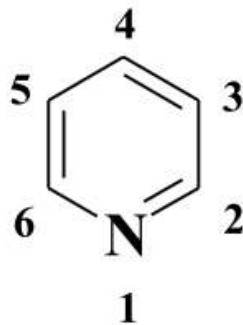
**$\gamma$ -піран**

# 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 СН-група заміщена на атом Нітрогену.

Нумерація циклу починається з атома Нітрогену. Іноді для позначення положення радикалів використовують грецькій алфавіт. Положення 2 та 6 називають  $\alpha$  і  $\alpha'$ , положення 3 і 5 –  $\beta, \beta'$ , положення 4 –  $\gamma$ .



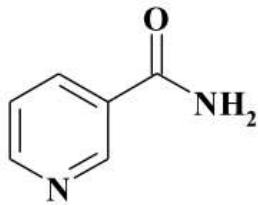
## Хімічні властивості піридину

Піридин є ароматичною  $\pi$ -електронною системою, яка утворюється за рахунок  $\pi$ -електронів трьох подвійних зв'язків кільця. Неподілена пара електронів атома Нітрогену лежить в площині, перпендикулярній площині  $\pi$ -системи кільця і не бере участі в створенні ароматичного секстету. Звідси витікають два дуже важливі 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  $\pi$ -дефіцитність, оскільки електронна щільність в кільці розподілена нерівномірно і частково локалізована на атомі Нітрогену.

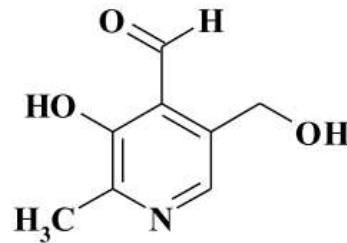
Нуклеофільність кільцевого атома Нітрогену виявляється в його здібності до алкілування і ацилювання. При алкілуванні утворюються стійкі піридинієві солі.

# ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

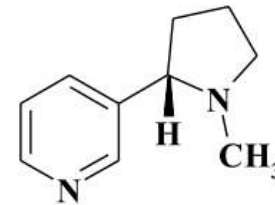
Піридинове кільце часто входить до складу як природних так і синтетичних біологічно активних сполук. Серед природних сполук слід відмітити нікотин, нікотинамід, піродоксаль, нікотинамідаденіндинуклеотид.



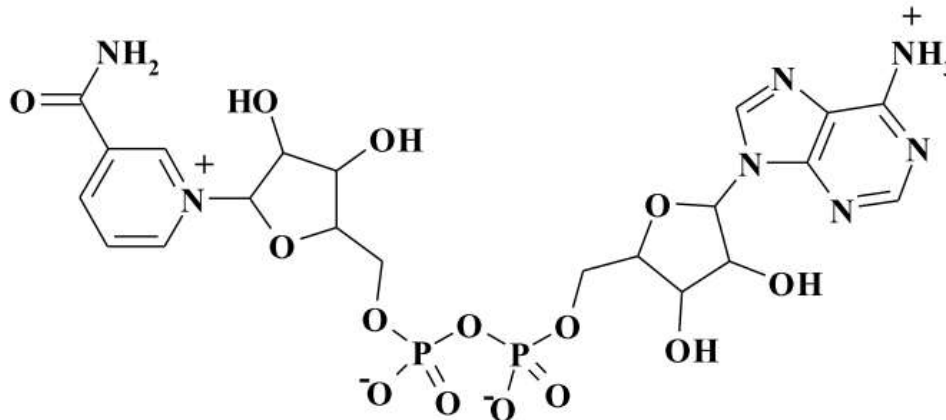
нікотинамід



піридаксаль

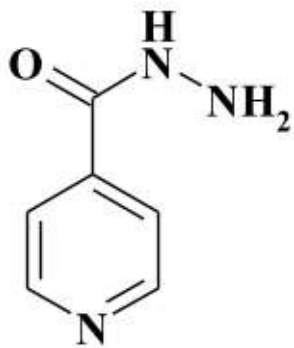


нікотин

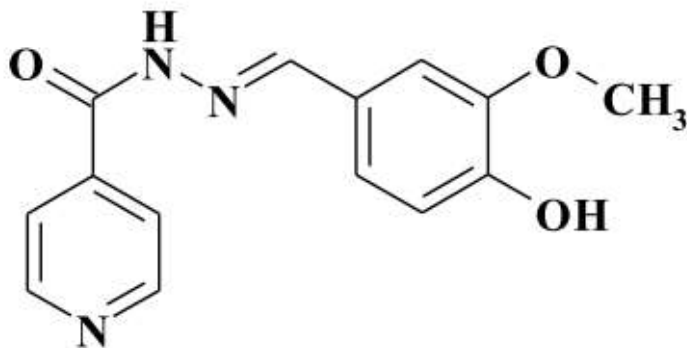


нікотинамідаденіндинуклеотид

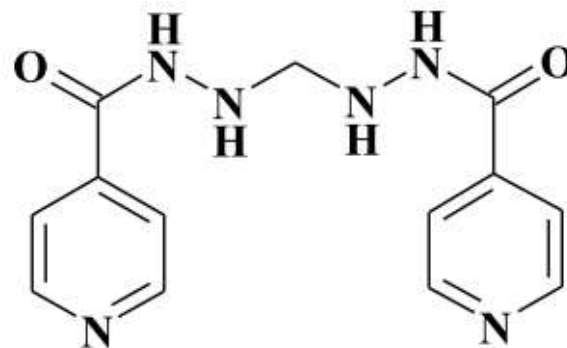
Синтетичні похідні піридину знайшли широке застосування. Зокрема серед синтетичних лікарських препаратів слід відмітити **тубазід**, **фтивазід** та **метазід** які використовуються для лікування туберкульозу.



тубазід

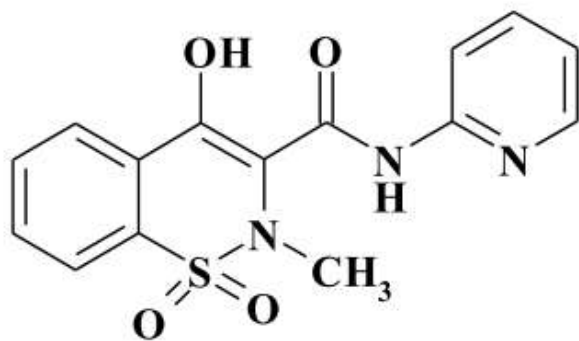


фтивазід

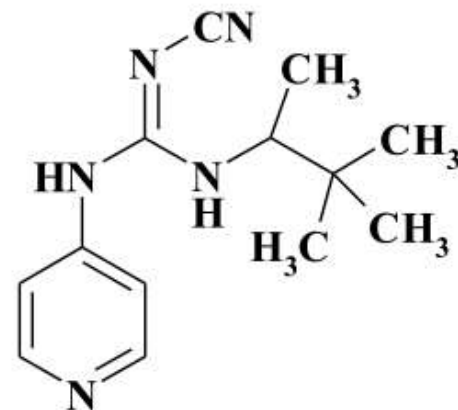


метазід

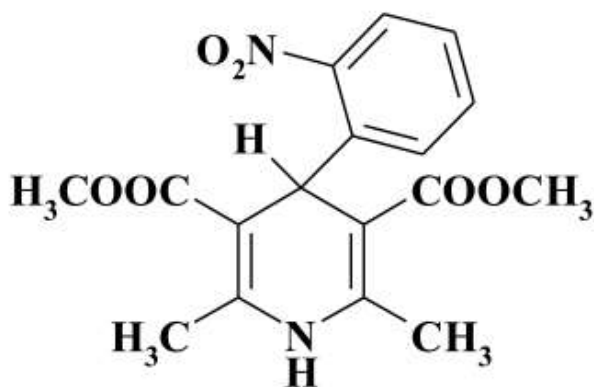
**Піроксикам** використовується в якості протизапального препарату, **ніфедипін** та **амлодипіл** – препарати для лікування стенокардії, а **пінацидил** ефективний для лікування гіпертонії.



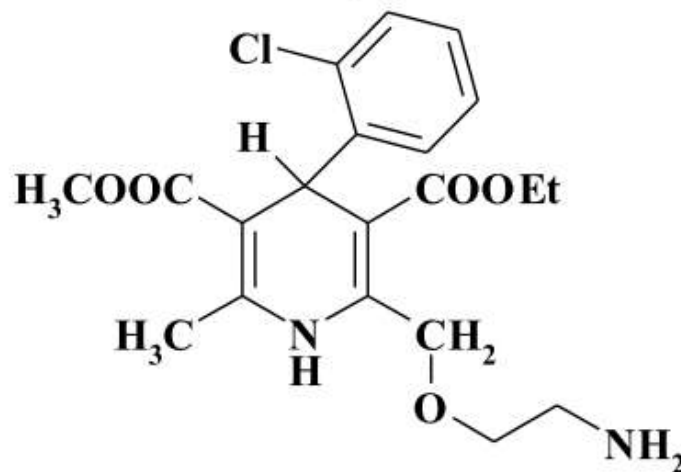
**піроксикам**



**пінацидил**



**ніфедипін**



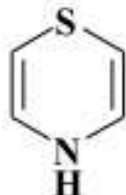
**амлодипіл**

## Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

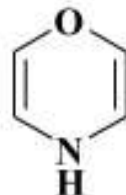
Найважливіші представники даної групи сполук можна поділити на дві групи. Перша група містить гетероцикли, що мають два або більше атоми Нітрогену, а друга - гетероцикли, що містять атом Нітрогену та інші гетероатоми.



піримідин



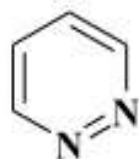
4H-1,4-тіазин



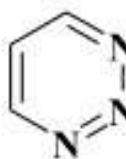
4H-1,4-оксазин



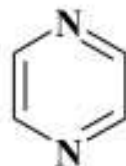
1,3,5-тріазин



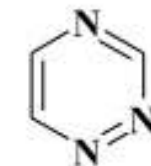
піридазин



1,2,3-тріазин



піразин

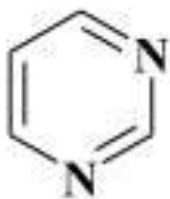


1,2,4-тріазин

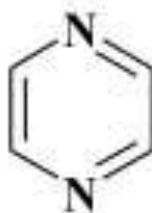
## ДІАЗИНИ

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

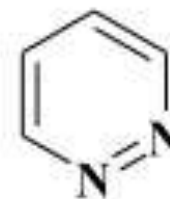
**Піримідин** є кристалічною речовиною з характерним запахом (т.пл.  $22,5^{\circ}\text{C}$ , т. кип.  $123-124^{\circ}\text{C}$ ). Легко розчиняється у воді, етанолі, діетиловому ефірі.



піримідин



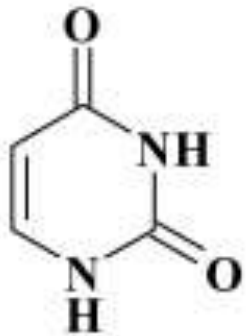
піразин



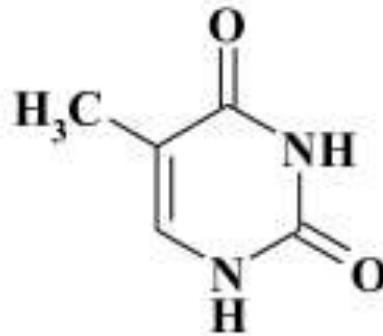
піридазин

## ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ШЕСТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ДЕКІЛЬКОМА ГЕТЕРОАТОМАМИ

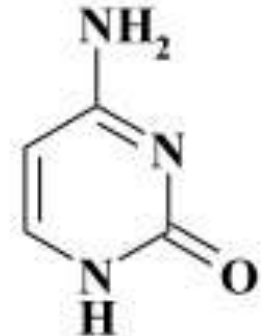
В першу чергу слід відмітити **піримідинові основи** - це **урацил**, **тимін**, **цитозин**, які входять до складу нуклеїнових кислот.



урацил

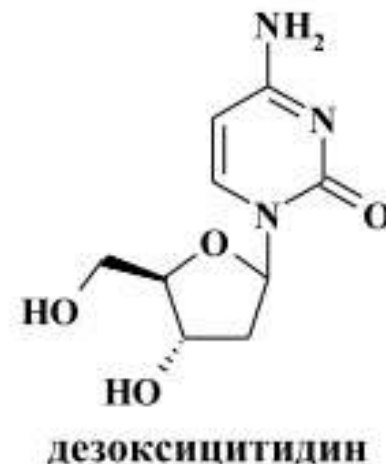
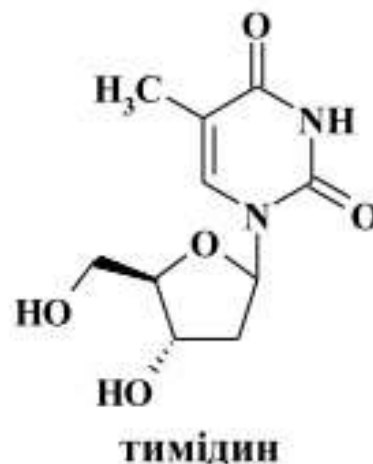
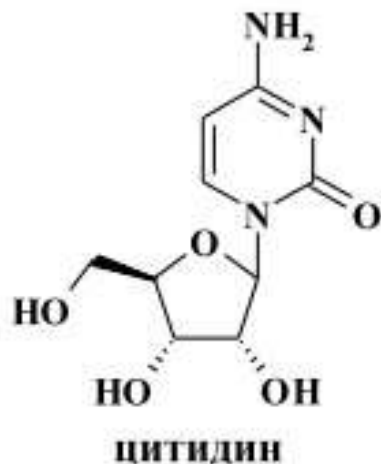
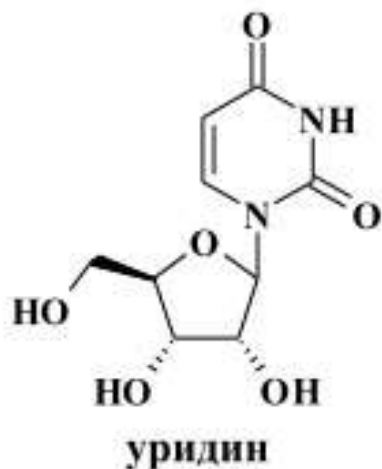


тимін



цитозин

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

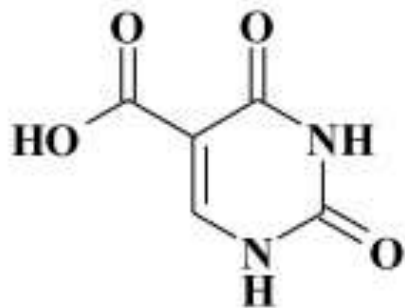


**Уридин та цитидин** входять до складу РНК, а **тимідин та дезоксицитидин** до складу ДНК.

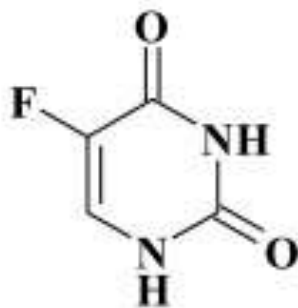
Піримідинове ядро входить до складу **вітаміну В1(тіаміну)** та ферменту карбоксилази.

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

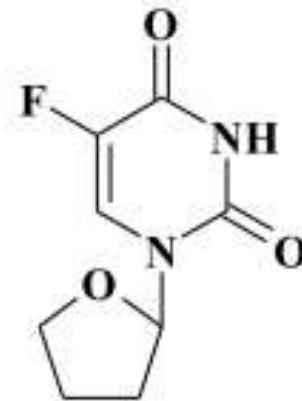
**Фторурацил** є антиметаболітом, а його модифікація - **фторафур** є протипухлинним засобом.



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.