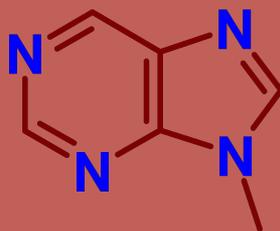


Химия биологически активных веществ

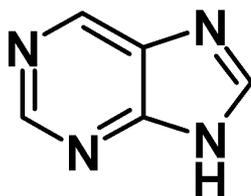
Лекция 9

Пурины



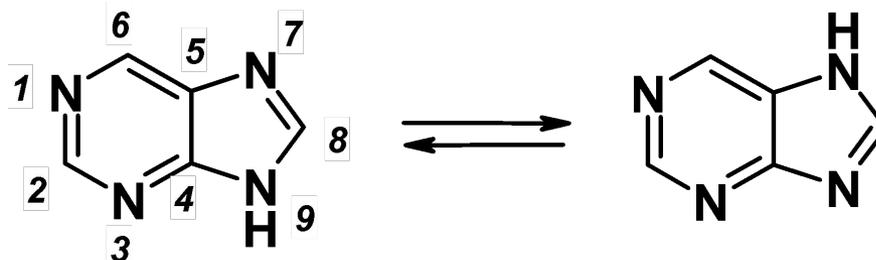
Строение пурина

Пурином называется гетероциклическая система, состоящая из аннелированных пиримидинового и имидазольного колец.



пурин (9H-имидазо[4,5-d]пиримидин)

π-дефицитная ароматическая система



прототропная таутомерия

1H- и 3H-пурины не обнаружены

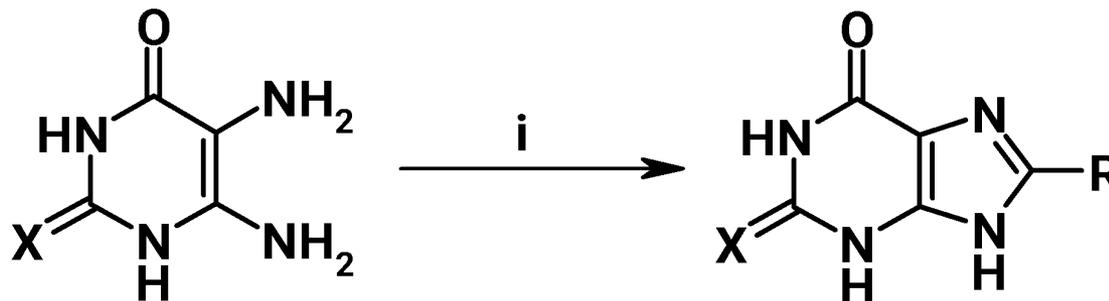
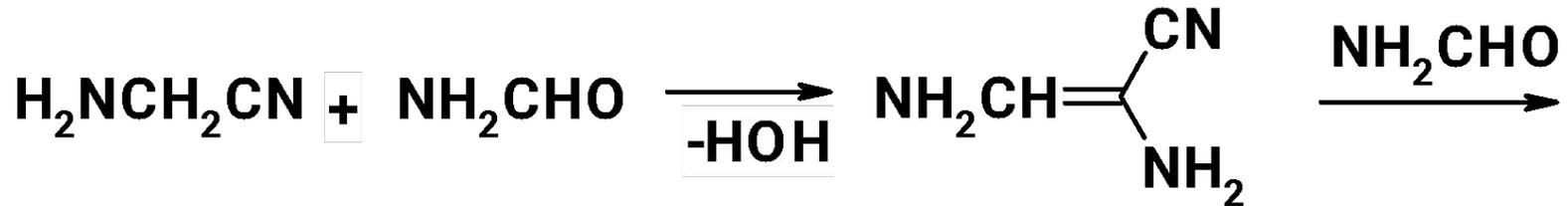
9H-пурин

7H-пурин

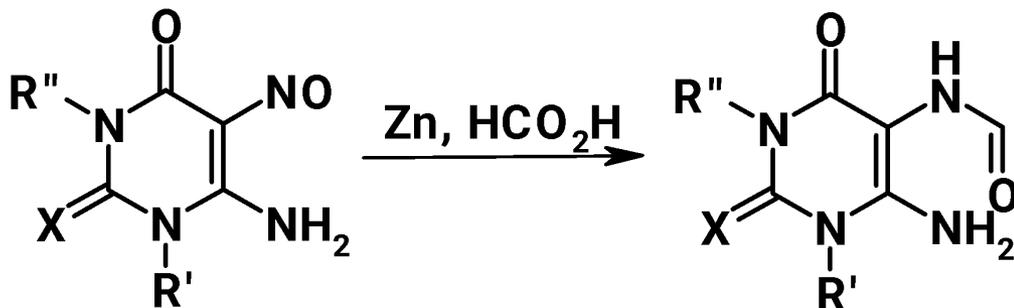
Методы синтеза пуринов

Синтез Траубе

Пурин синтезируют циклизацией 4,5-диаминопиримидина, который, в свою очередь, может быть получен взаимодействием аминокетонитрила с формамидом (250 °С)



Восстановление нитрозаминоурацилов

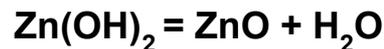
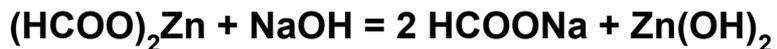


Реакция нитрозирования более региоселективна, чем нитрование. Кроме того, восстановление нитрозогруппы идет в более мягких условиях.

При каталитическом гидрировании выход высокий, однако конечные продукты содержат примесь полициклических соединений зеленого цвета, от которых не удавалось очистить препараты, и они не соответствовали Фармстатье по цвету.

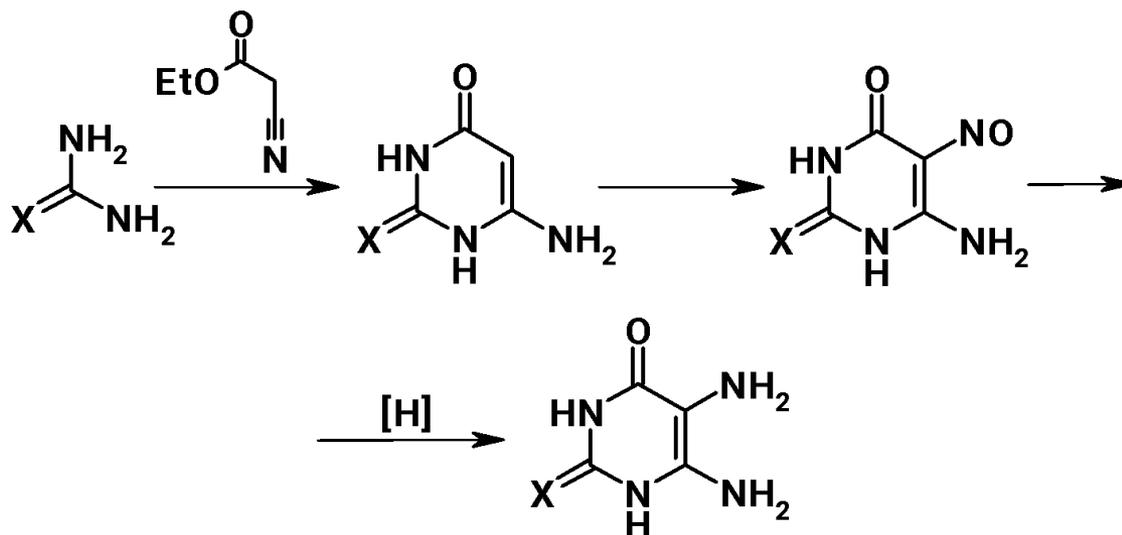
Недостатки использования условий Zn, HCOOH:

- Требуется дорогая цинковая пыль высокой чистоты
- В стоках содержатся ионы цинка, несмотря на то, что основная масса формиата цинка перерабатывается в цинковые белила.

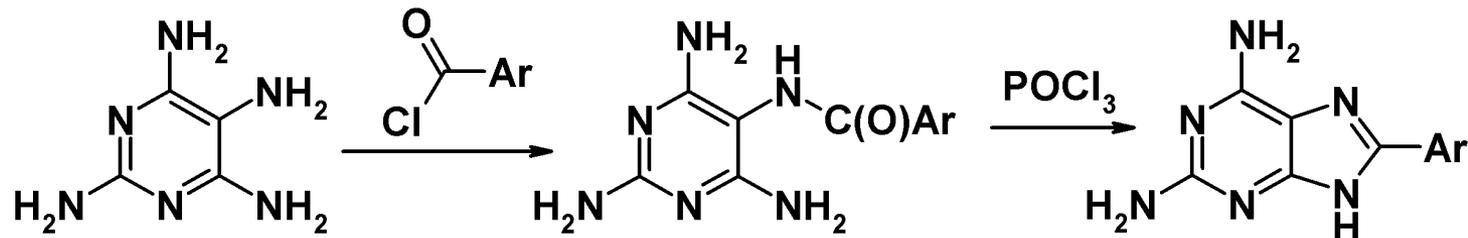


Наиболее экологически чистый способ – восстановление нитрозаминоурацилов муравьиной кислотой на никеле Ренея. При этом одновременно с восстановлением происходит реакция формилирования, так же как и при восстановлении цинком. Практически отсутствуют отходы.

СИНТЕЗЫ ПИРИМИДИНОВЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ



Синтез 8-замещенных пуринов с использованием ацилирующих агентов



Исходные диаминопириимидины получают реакцией сочетания моноаминопириимидина с ионом арилдiazония с последующим восстановлением или синтезом кольца

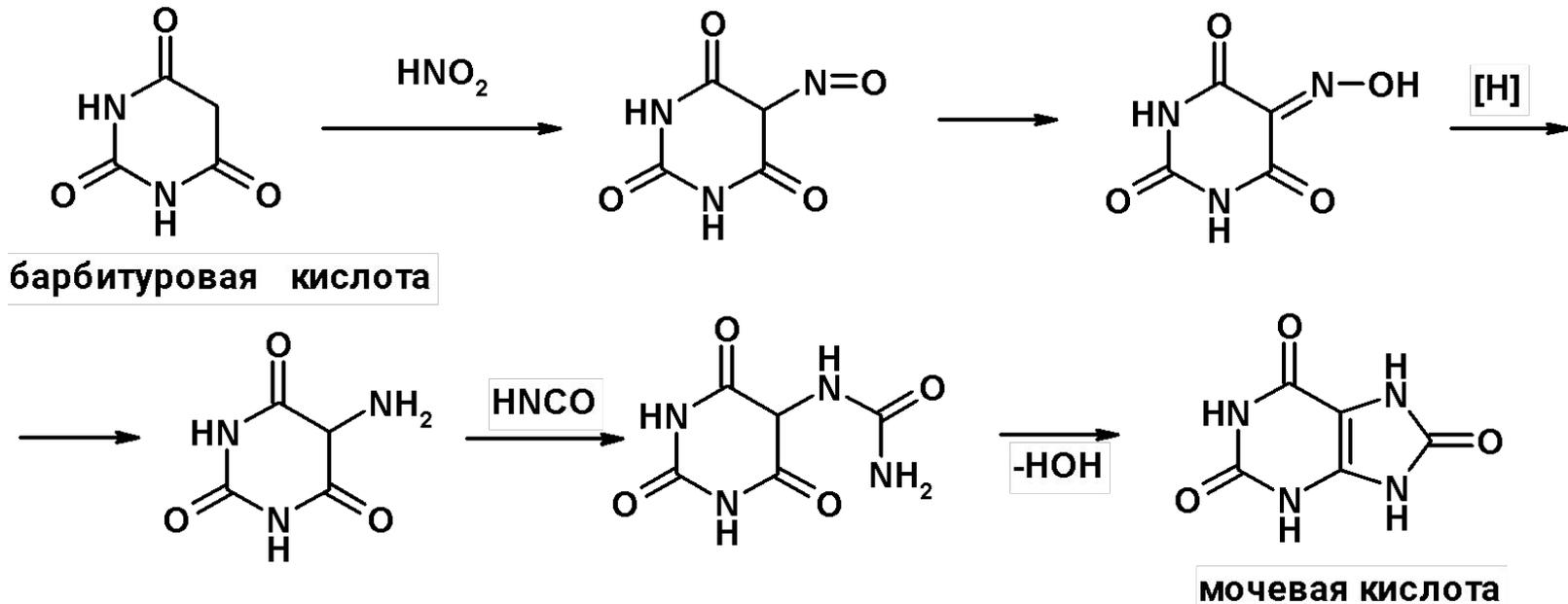
Синтез Фишера

Мочевая кислота может быть синтезирована из барбитуровой кислоты.

Первая стадия синтеза – нитрозирование – происходит в положение 5 с образованием нитрозопроизводного, которое изомеризуется в оксим. Оксимную группу восстанавливают в аминогруппу, и полученный амин вводят во взаимодействие с изоциановой кислотой.

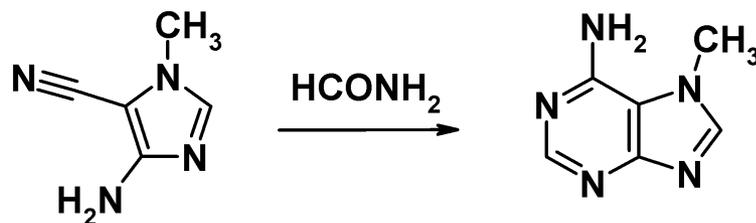
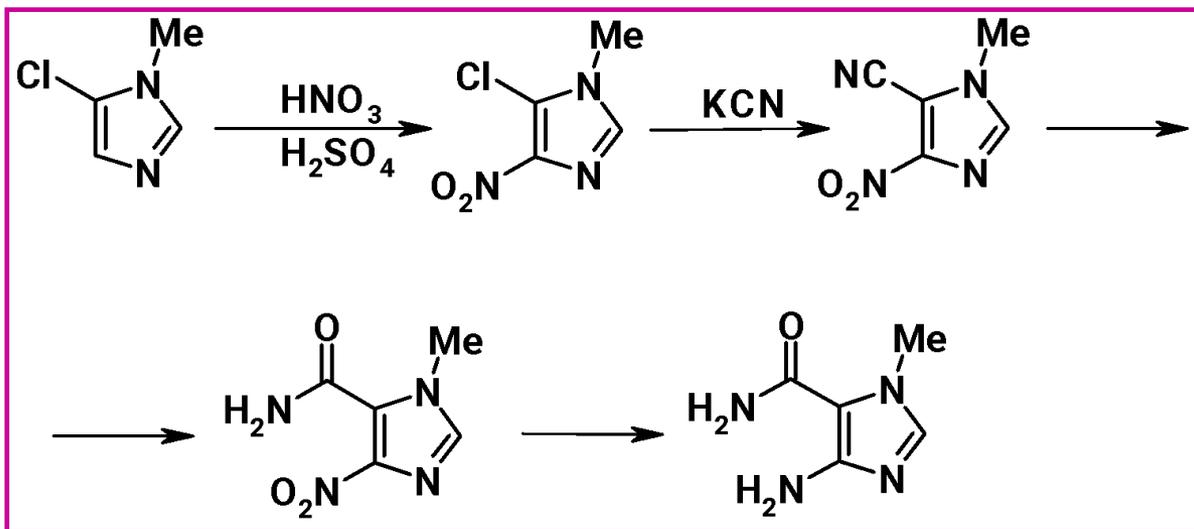
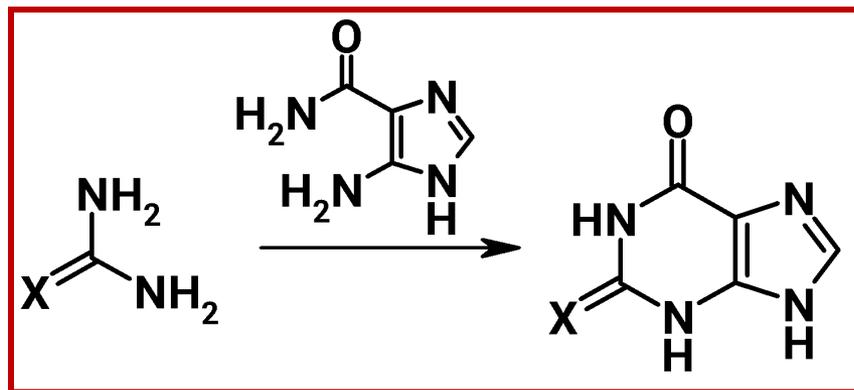
В результате этой реакции формируется фрагмент мочевины.

Завершающая стадия процесса – дегидратация с замыканием имидазольного цикла



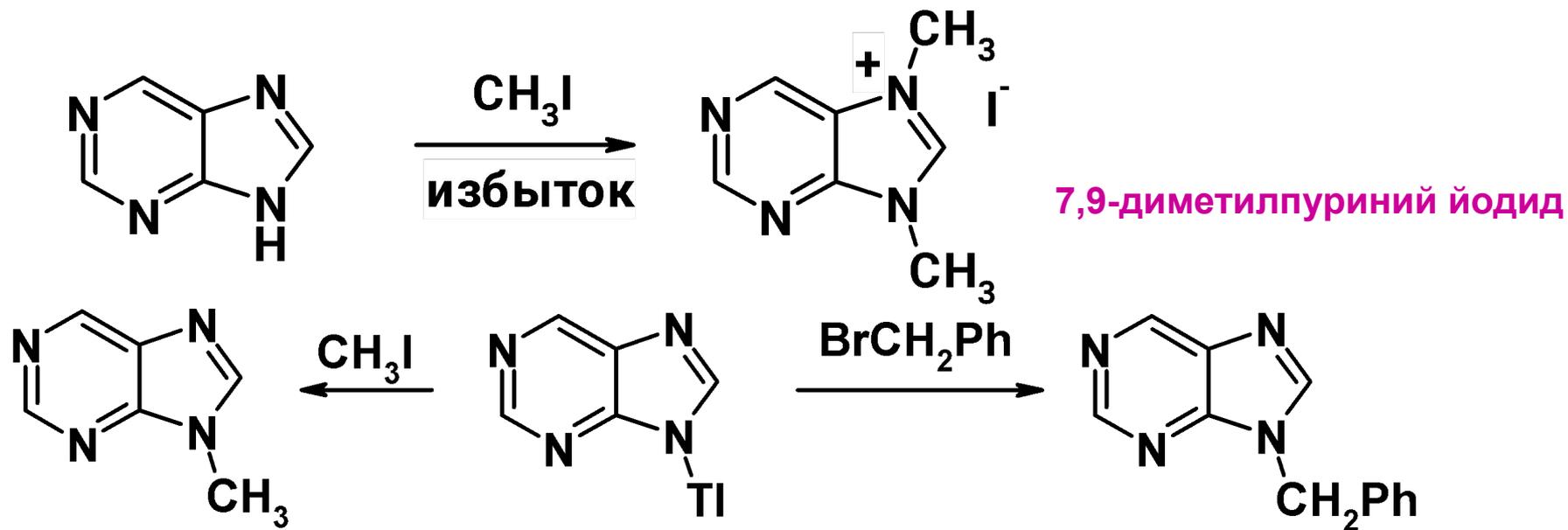
Мочевая кислота – одно из ключевых соединений в синтезе производных пурина – выполняет в организме птиц и рептилий ту же роль, что и мочевина у млекопитающих – в виде этого соединения удаляется избыток азота. Мочевая кислота вырабатывается также и в организме человека, а ее соли (ураты) откладываются в виде камней в суставах (подагра) и в почках (мочекаменная болезнь) при нарушениях в обмене веществ.

СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛА



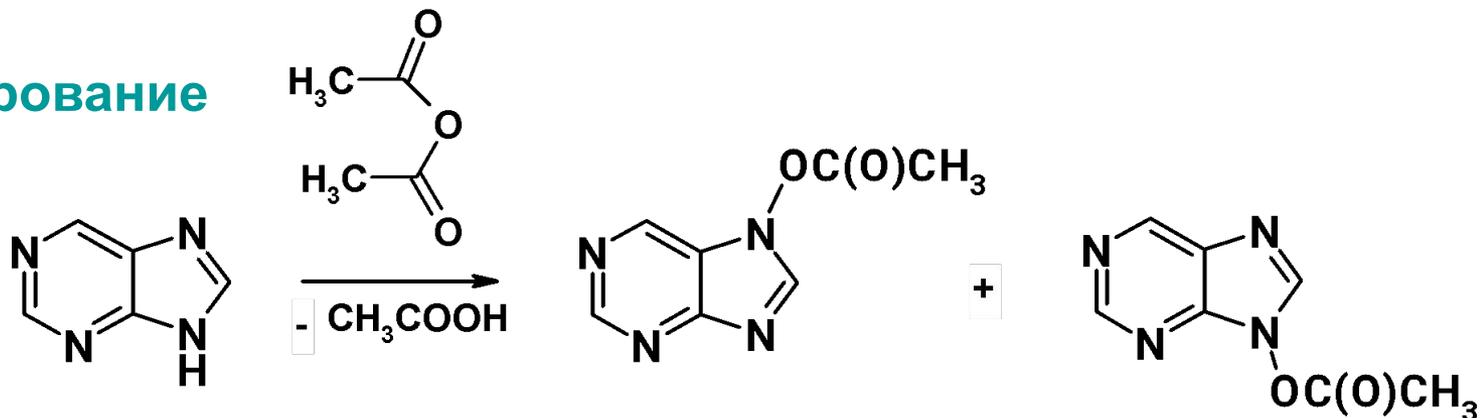
Химические свойства пуринов

Алкилирование



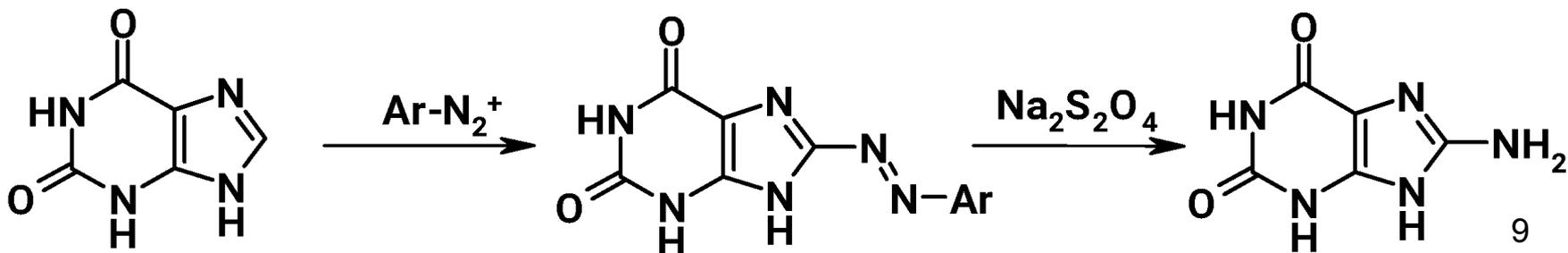
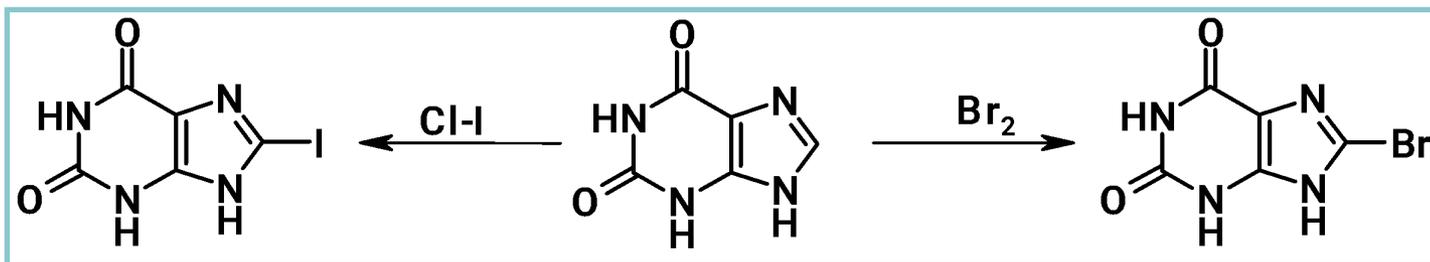
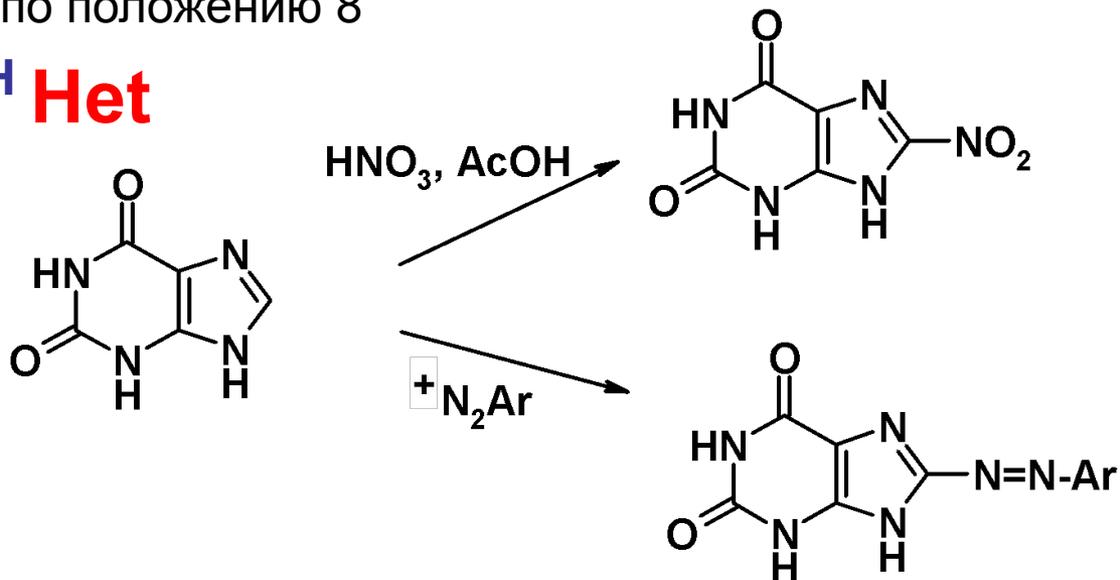
При наличии объемного заместителя в положении 6 алкилирование идет преимущественно по положению 9, а не 7.

Ацилирование



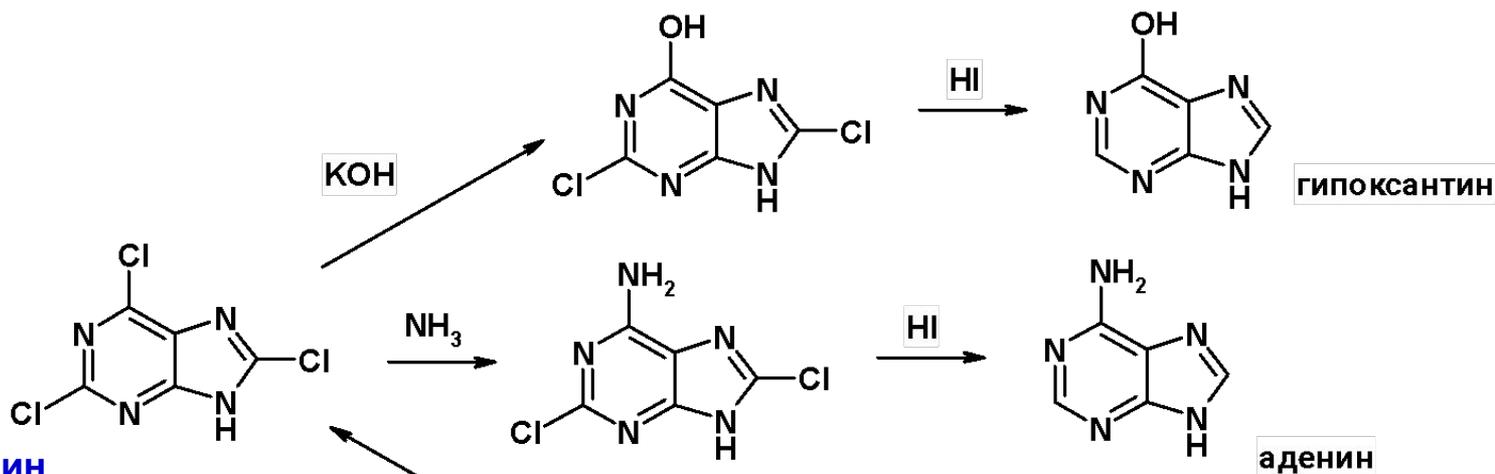
Электрофильное замещение по атомам углерода характерно только для производных пурина с активирующими заместителями и идет всегда по положению 8

Реакции S_E^H Het

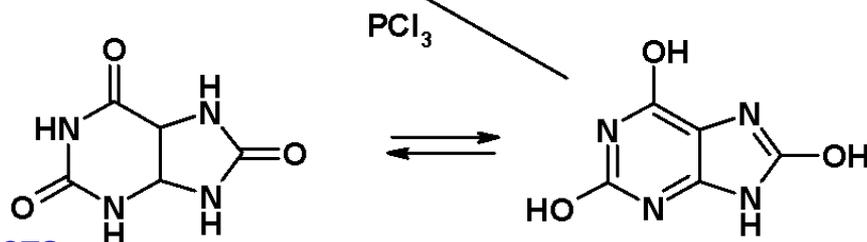


Реакции нуклеофильного замещения в трихлорпурине

трихлорпурин



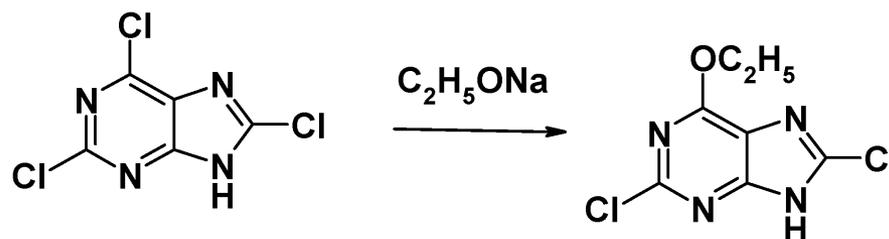
мочевая кислота



Гидродехлорирование атомов хлора, сохранившихся в молекуле после реакции с нуклеофилом

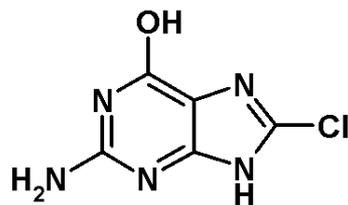
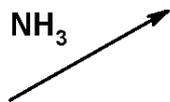
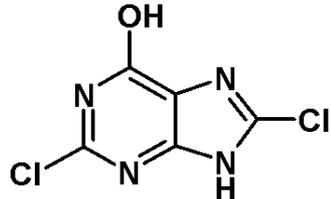
Нуклеофильная подвижность атомов хлора в трихлорпурине изменяется в ряду 6 > 2 > 8, то есть при действии нуклеофилов атомы хлора в пиримидиновом кольце замещаются легче, чем в имидазольном, что согласуется с электроноакцепторным влиянием двух гетероциклических атомов азота.

легче всего протекает замещение хлора в положении 6

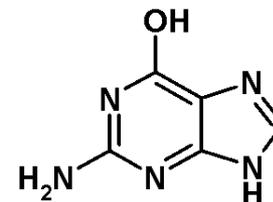


Реакции 6-окси-2,8-дихлорпурина

В несколько
более жестких
условиях



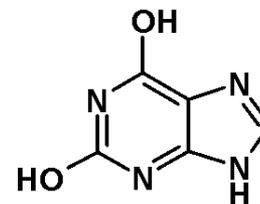
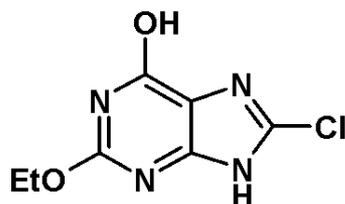
6-окси-2-амино-8-хлорпурин



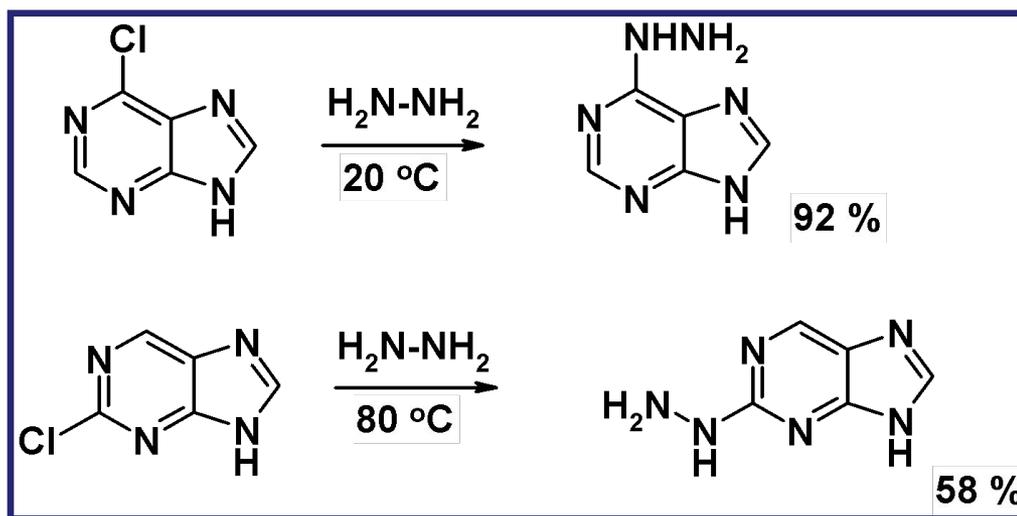
гуанин



6-окси-2,8-дихлорпурин



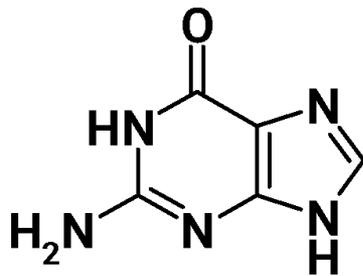
ксантин



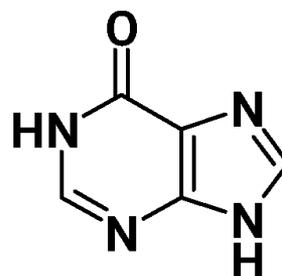
Характеристика производных пурина



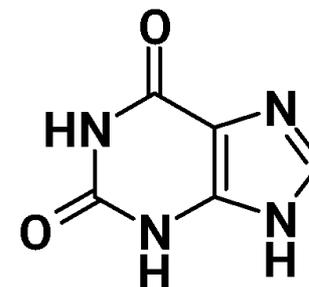
аденин



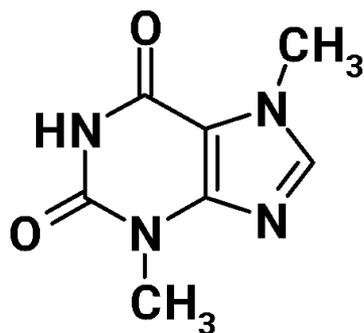
гуанин



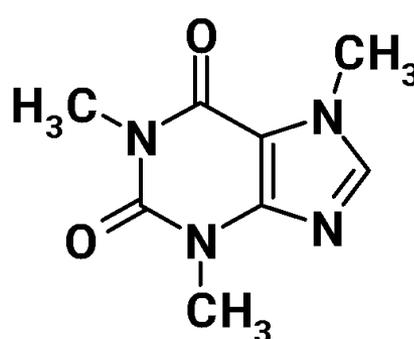
гипоксантин



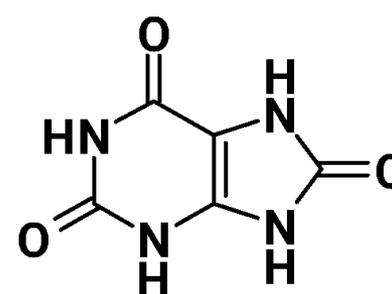
ксантин



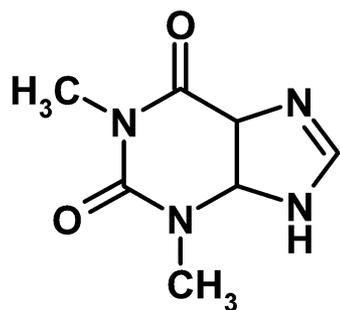
теобромин



кофеин



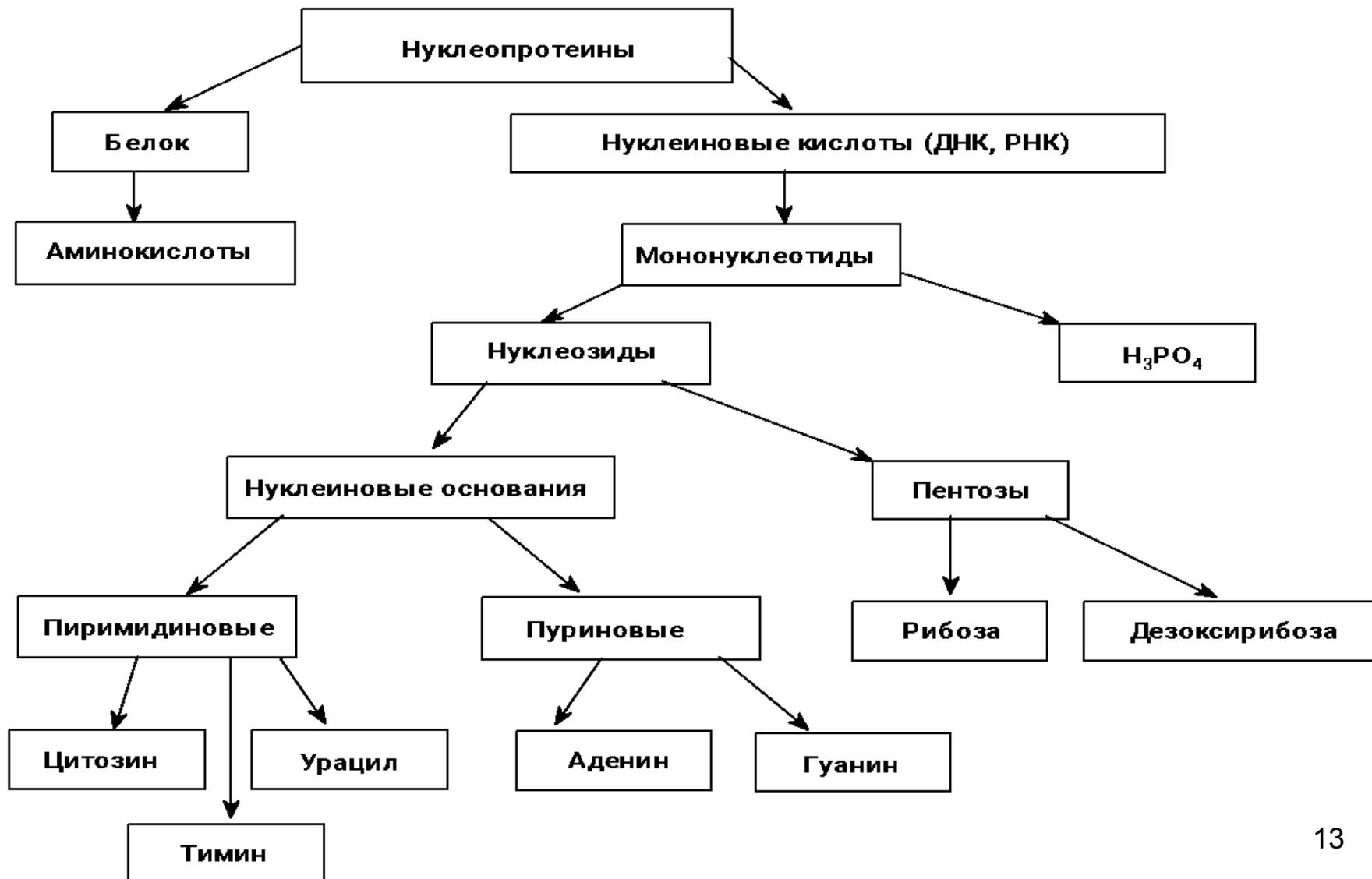
мочевая кислота



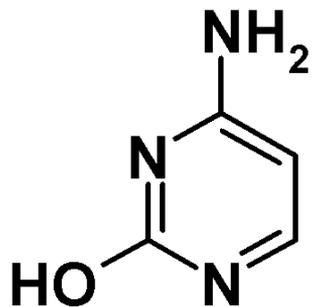
теофиллин

К **пуриновым алкалоидам** относятся метилированные производные ксантина – теобромин (содержится в какао), кофеин (кофе и чай) и теофиллин (чай)

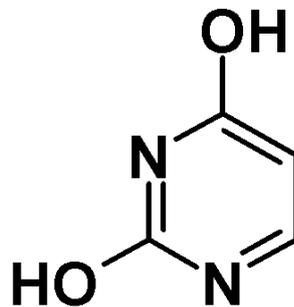
Нуклеиновые кислоты



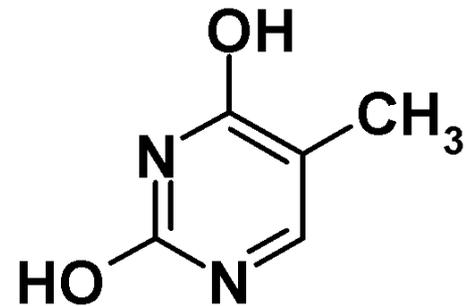
Азотистые основания



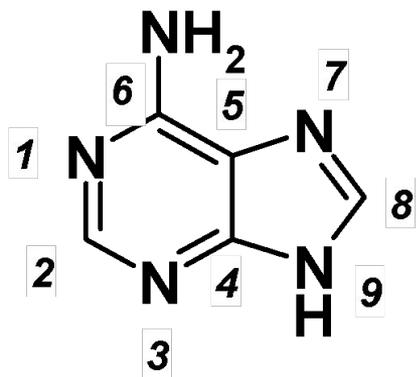
ЦИТОЗИН



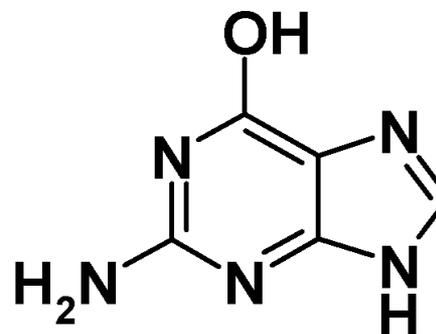
урацил



ТИМИН

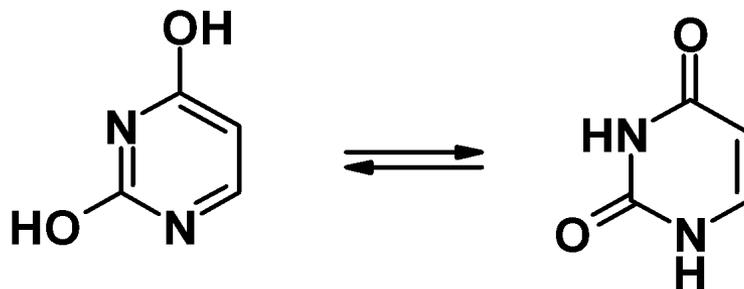


аденин (6-аминопурин)



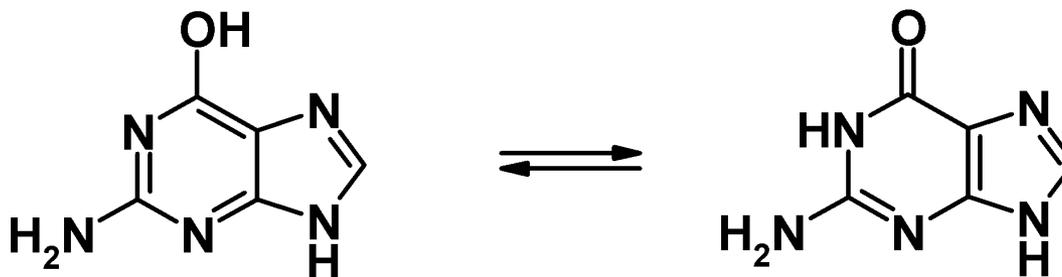
гуанин

Таутомерные превращения азотистых оснований

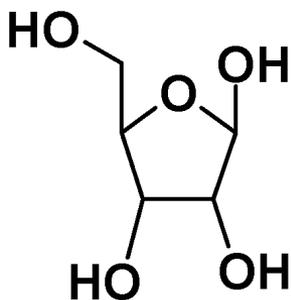


енольная (лактимная)
форма

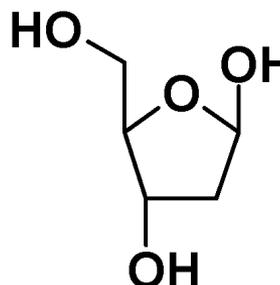
кетонная (лактаминная)
форма



Пентозы

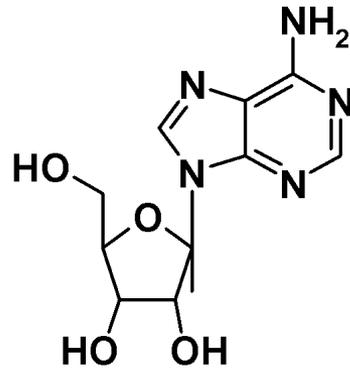


β-D-рибоза

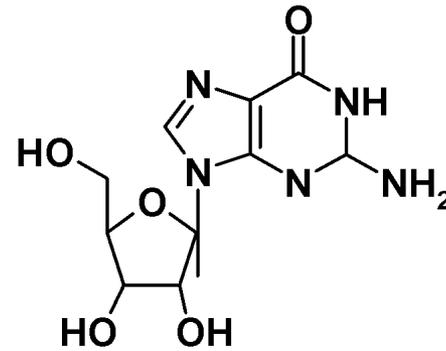


β-D-2-деоксирибоза

Нуклеозиды

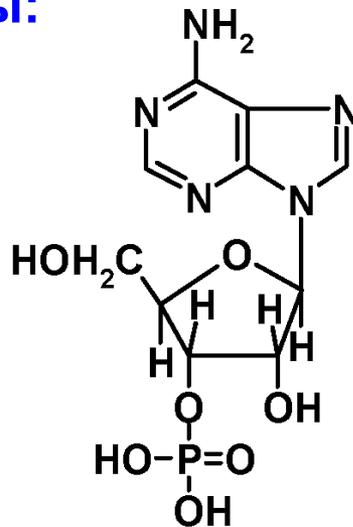


аденозин (А)

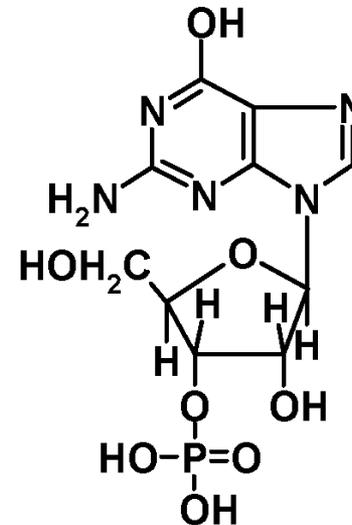


гуанозин (Г)

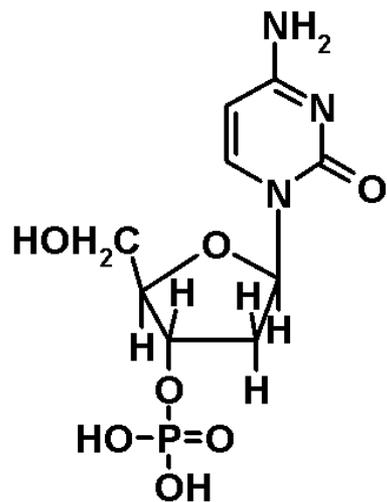
Рибонуклеотиды:



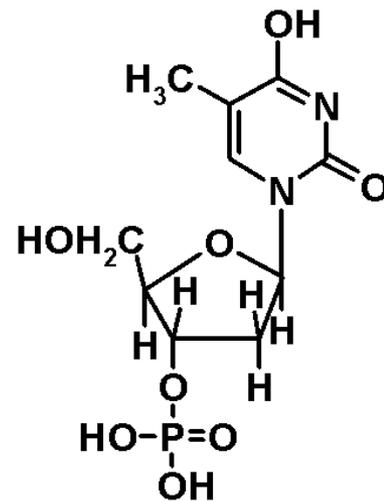
аденозин-монофосфат
(АМФ)



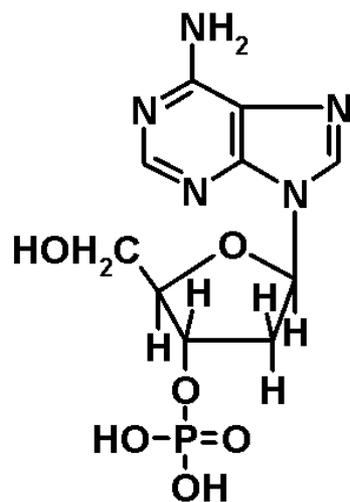
гуанозин-монофосфат
(ГМФ)



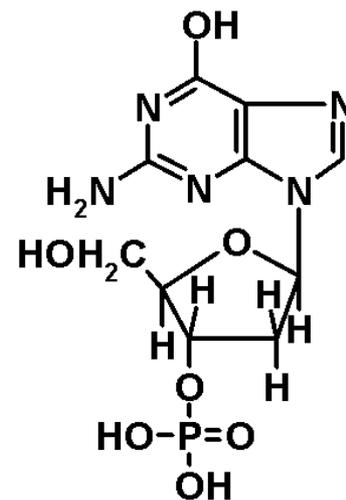
дезоксицитидин-
монофосфат (дЦМФ)



дезокситимидин-
монофосфат (дТМФ)

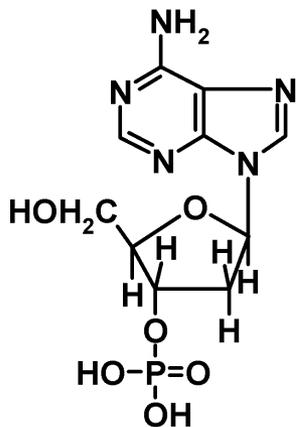


дезоксиаденозин-
монофосфат (дАМФ)

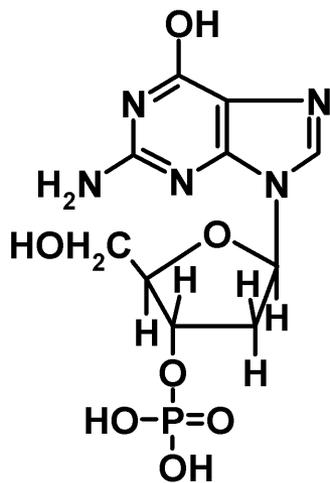


дезоксигуанозин-
монофосфат (дГМФ)

Дезоксирибонуклеотиды:

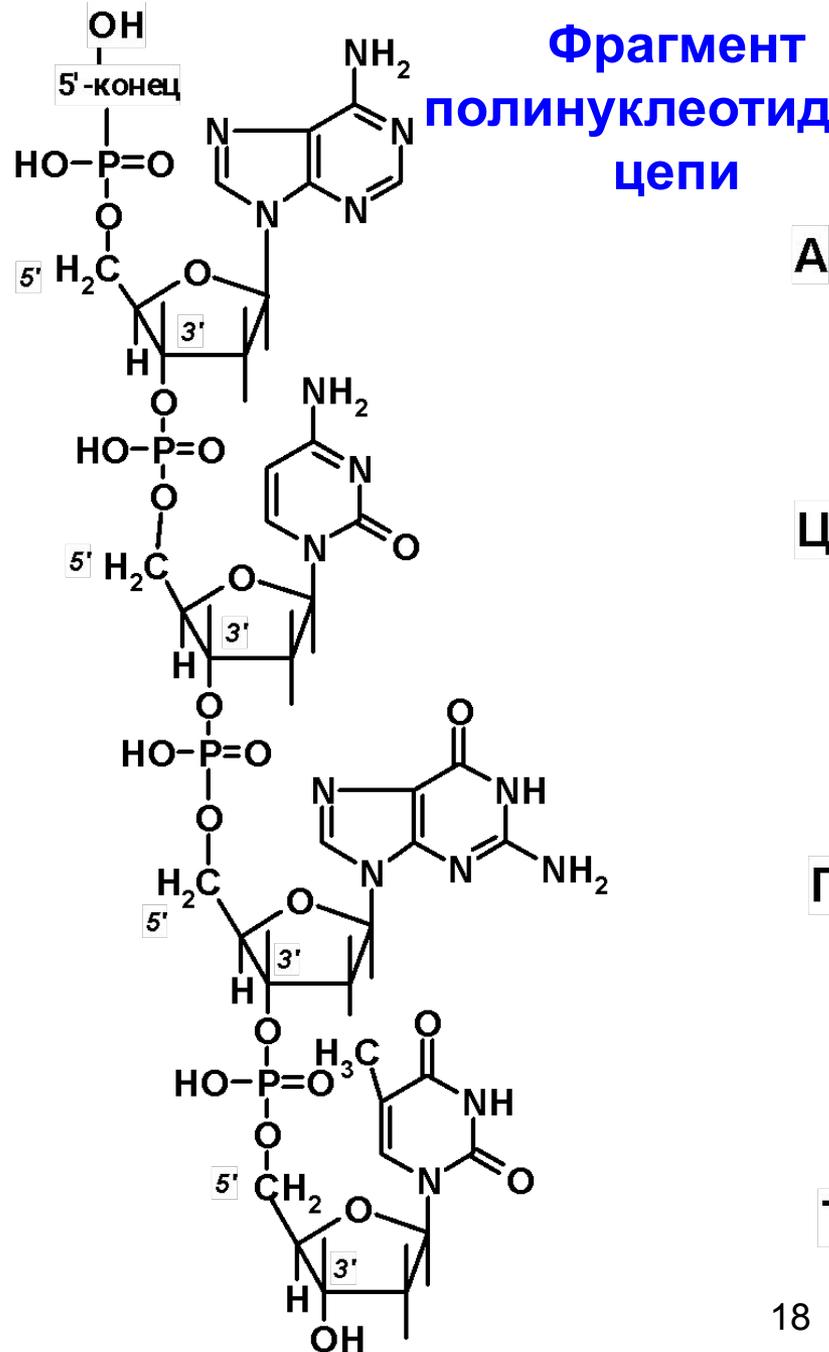


дезоксиаденозин-
монофосфат (дАМФ)

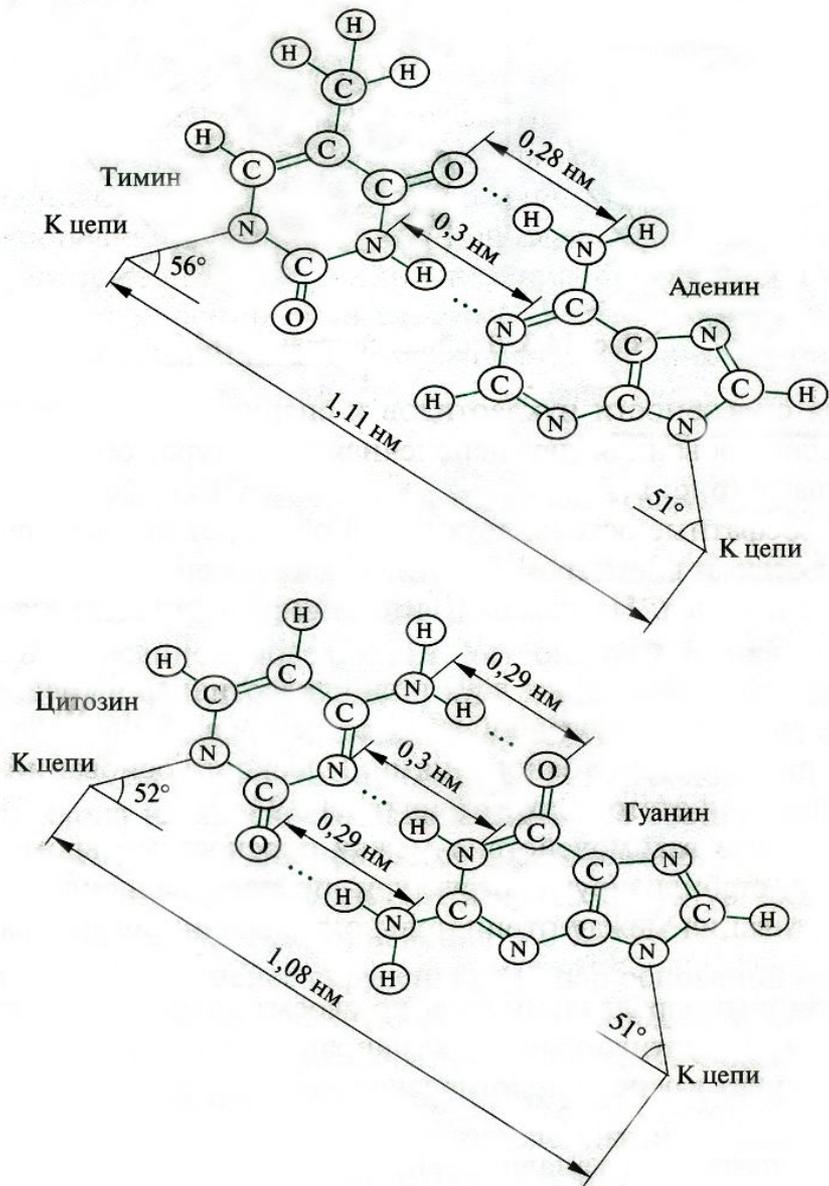


дезоксигуанозин-
монофосфат (дГМФ)

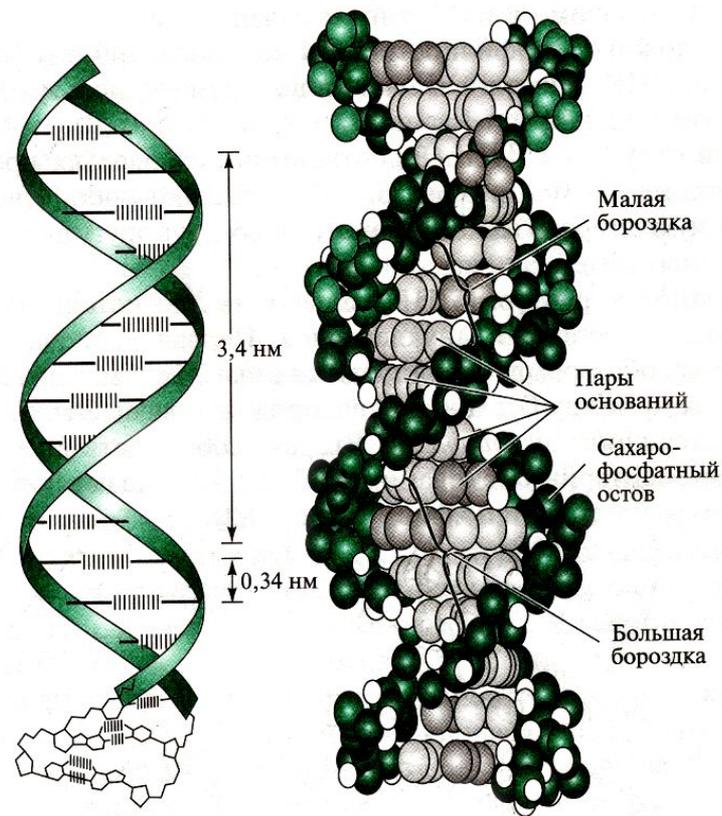
Фрагмент полинуклеотидной цепи



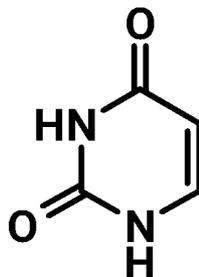
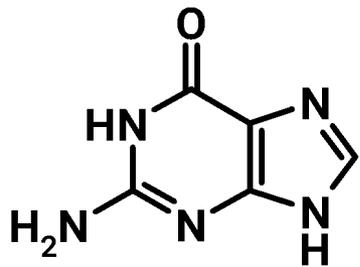
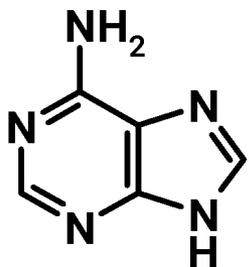
Комплементарные пары



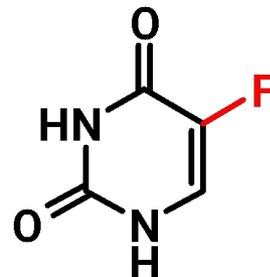
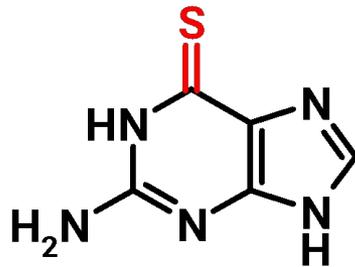
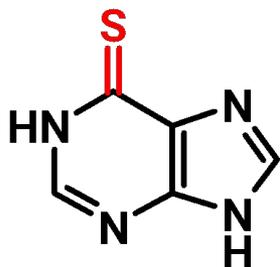
Вторичная структура ДНК



ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ



метаболиты



антиметаболиты

6-меркаптопурин

6-тиогуанин

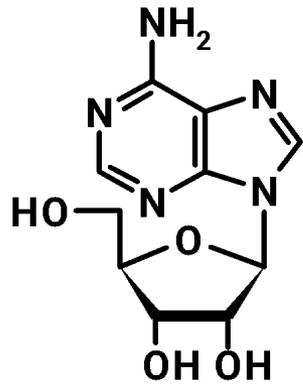
5-фторурацил



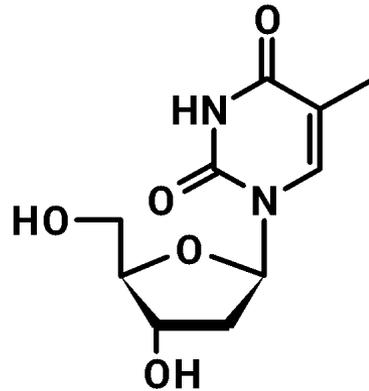
6-Меркаптопурин применяют для лечения заболеваний:

Острый миелоблейкоз, обострения хронического миелоблейкоза, хорионэпителиома матки, ретикулёзы, острый лимфобластный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз.

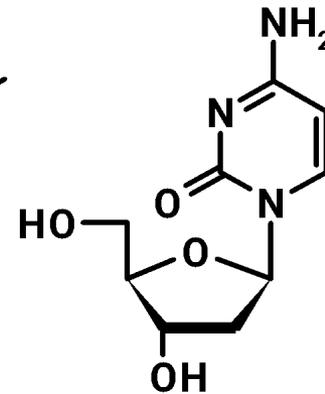
антагонисты вирусной ДНК-полимеразы и обратной транскриптазы



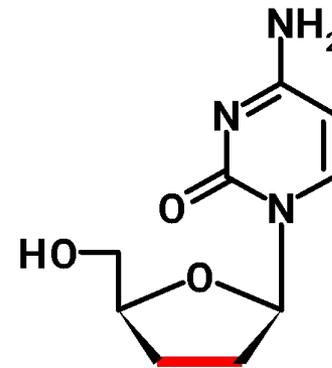
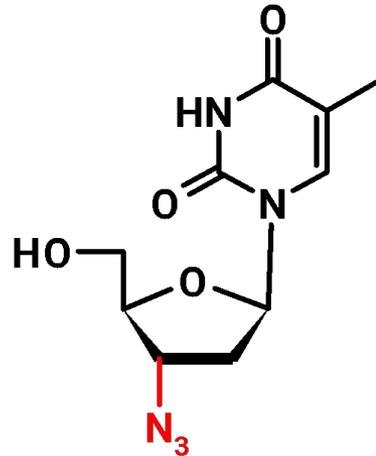
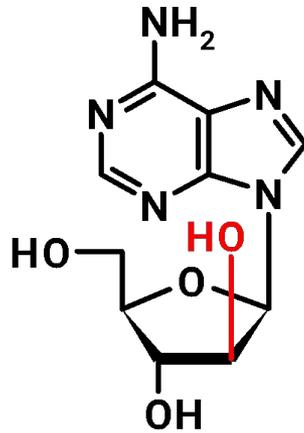
видарабин



азидотимидин

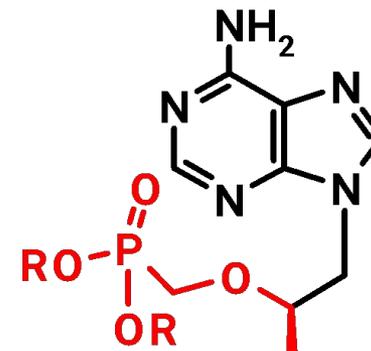
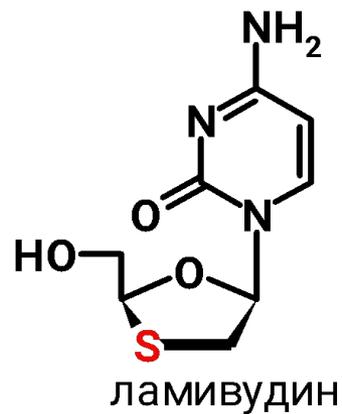
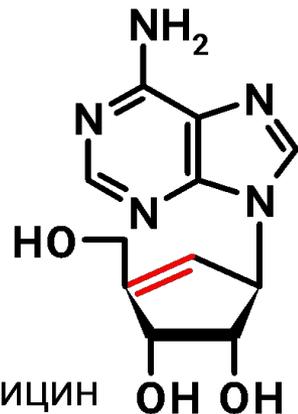


зальцитабин

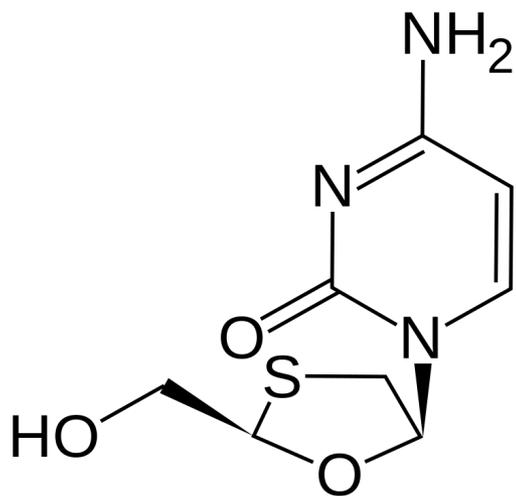


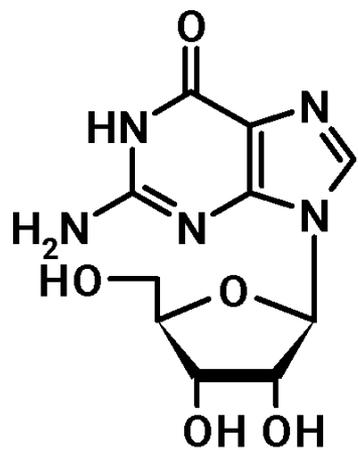
Показания для применения видарабина

Заболевания, вызываемые Herpes simplex типов 1 и 2, в т.ч. кератит, кератоконъюнктивит, рецидивирующий генитальный герпес, энцефалит.

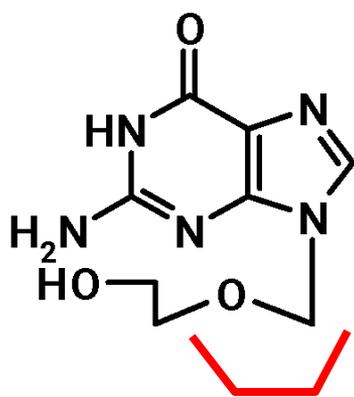


Ламивудин - противовирусное средство, применяемое в составе комбинированной антиретровирусной терапии, активное в отношении ВИЧ и гепатита В.

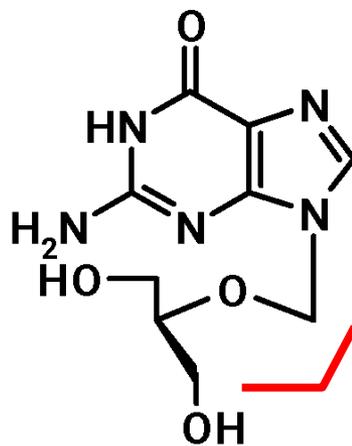




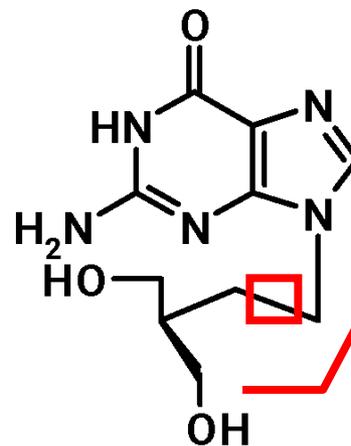
гуанозин



ацикловир



ганцикловир



пенцикловир

Ацикловир - противовирусный препарат, особенно эффективный в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса (лишай) и ветряной оспы. Ацикловир является аналогом пуринового нуклеозида дезоксигуанозина, нормального компонента ДНК.



Курс лекций является частью учебно-методического комплекса
«Химия биологически активных веществ»

автор:

- Носова Эмилия Владимировна, д.х.н., доцент кафедры органической химии УрФУ
- Учебно-методический комплекс подготовлен на кафедре органической и биомолекулярной химии

химико-технологического института УрФУ

Никакая часть презентации не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения авторов