



ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ И БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Лекция

Пятичленные гетероциклические соединения.

1. Гетероциклические соединения (ГЦ). Классификация.
2. Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом. Особенности химических свойств. Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.
3. Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств. Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Лектор: кандидат биологических наук, доцент **Атавина Ольга Васильевна**

Цели лекции:

1. **Обучающая** - Сформировать знания о строении, номенклатуре и реакционной способности пятичленных гетероциклов.
2. **Развивающая** – Расширить кругозор обучающихся на основе интеграции знаний; развивать логическое мышление.
3. **Воспитательная** – Содействовать формированию у обучающихся устойчивого интереса к изучению дисциплины «Органическая химия»

1. Гетероциклические соединения (ГЦ).

Классификация.

Гетероциклическими называют циклические органические соединения, в состав цикла которых, помимо атомов углерода входят один или несколько атомов других элементов (гетероатомов).

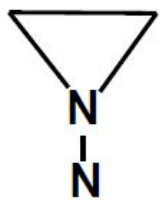


Классификация

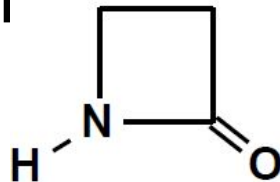
I. По числу атомов в цикле различают:

трёх-, четырёх-, пяти-, шестичленные

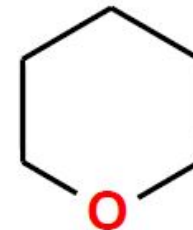
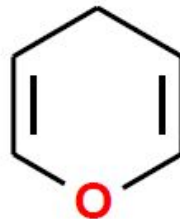
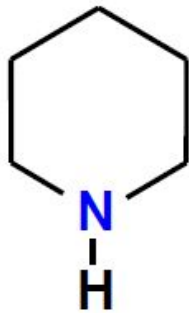
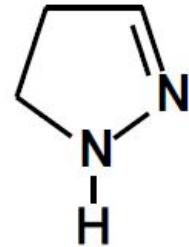
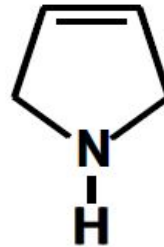
гетероциклы (наибольшее значение имеют пяти- и шестипятичленные)



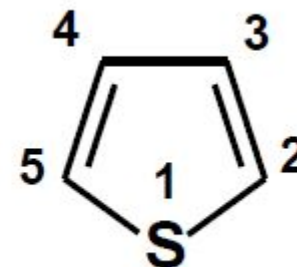
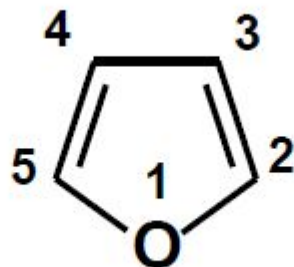
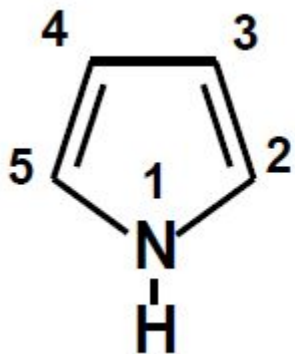
этиленимин
(азиридин)



β-лактам



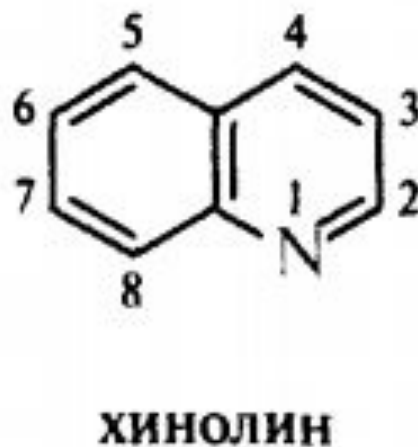
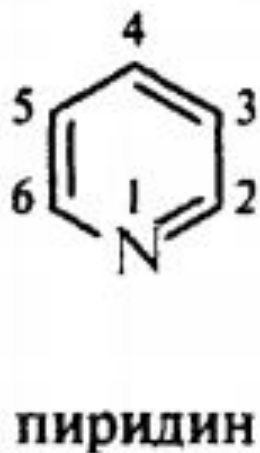
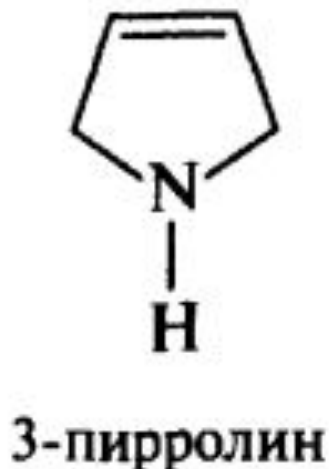
II. По природе гетероатома различают: кислород-, азот-, серусодержащее ГЦ.



III. По степени насыщенности различают:

насыщенные, ненасыщенные, ароматические

ГЦ.

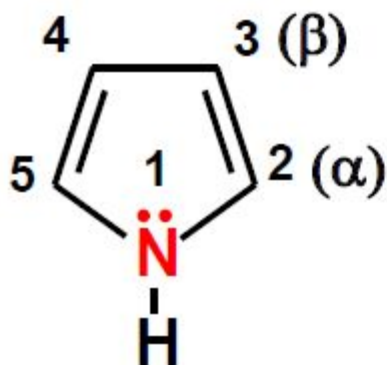


Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом. Особенности химических свойств.

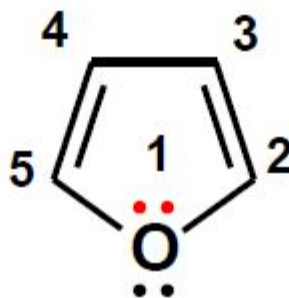
2. Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом.

Особенности химических свойств.

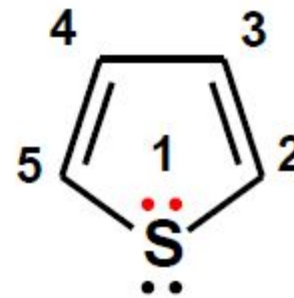
Наибольшее значение имеют пиррол, фуран, тиофен.



пирро
л



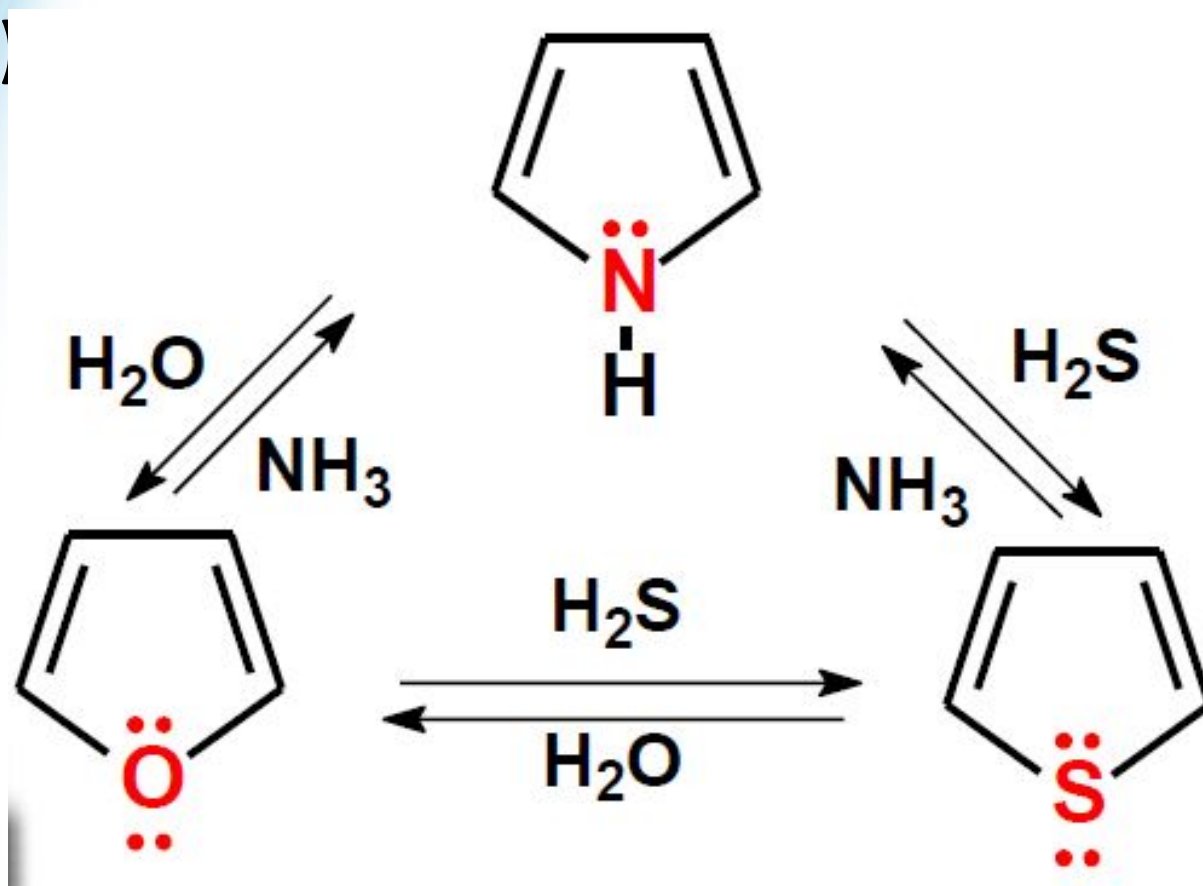
фура
н



тиофе
н

Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом. Особенности химических свойств.

Переходы между ними осуществляются при температуре около 400°C в присутствии катализатора – оксида алюминия (превращения Юрьева)



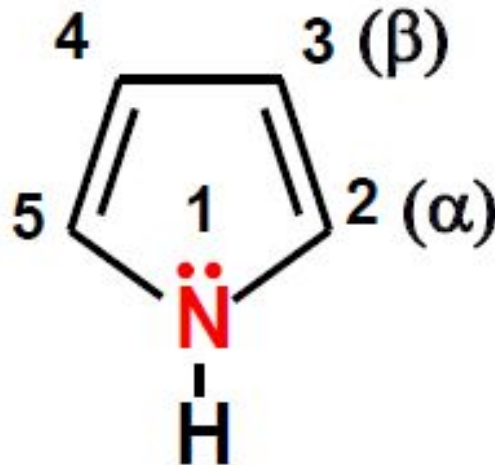
Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом. Особенности химических свойств.

Данные соединения относятся к так называемым π-избыточным системам (так как на 5 атомов цикла приходится 6 электронов ароматического кольца), то есть эти соединения обладают повышенной электронной плотностью внутри кольца и, таким образом, повышенной склонностью вступать в реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом и легко окисляются.

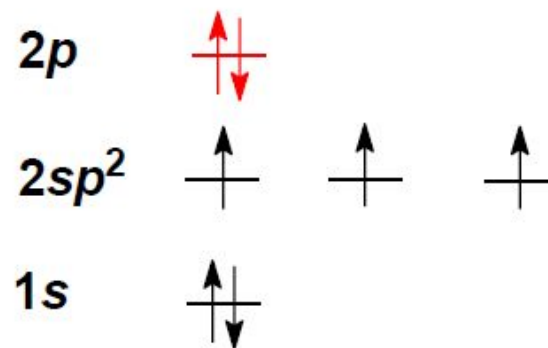
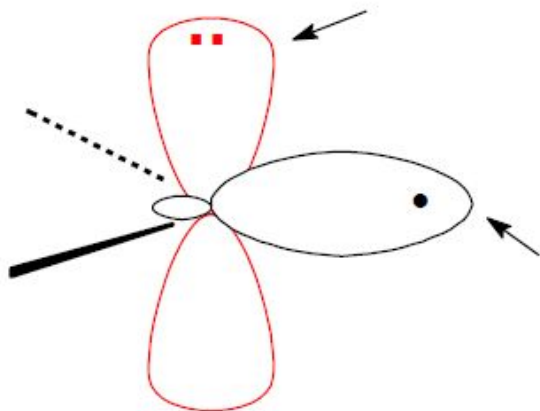
Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом. Особенности химических свойств.

Пиррол наиболее важен среди пятичленных ароматических ГЦ. Это бесцветная жидкость (температура кипения 131°C), практически нерастворимая в воде, быстро темнеющая на воздухе.

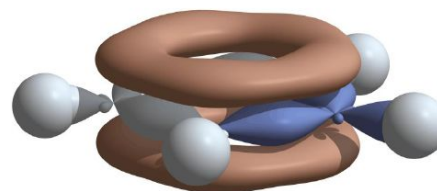
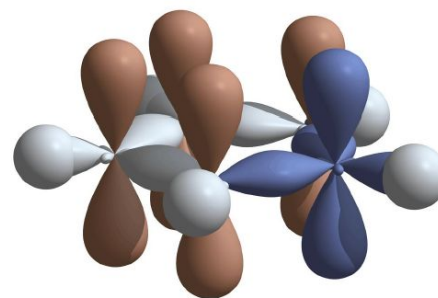
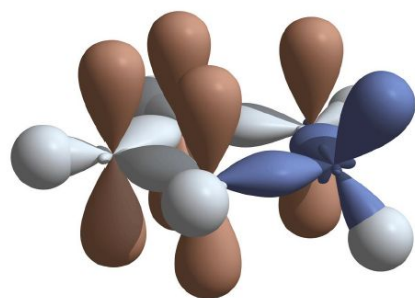
Атомы углерода, находящиеся рядом с гетероатомом, обозначают α более удаленные – β .



Распределение электронов sp^2 -гибризованного атома азота в пирроле по орбиталям



Строение молекулы пиррола



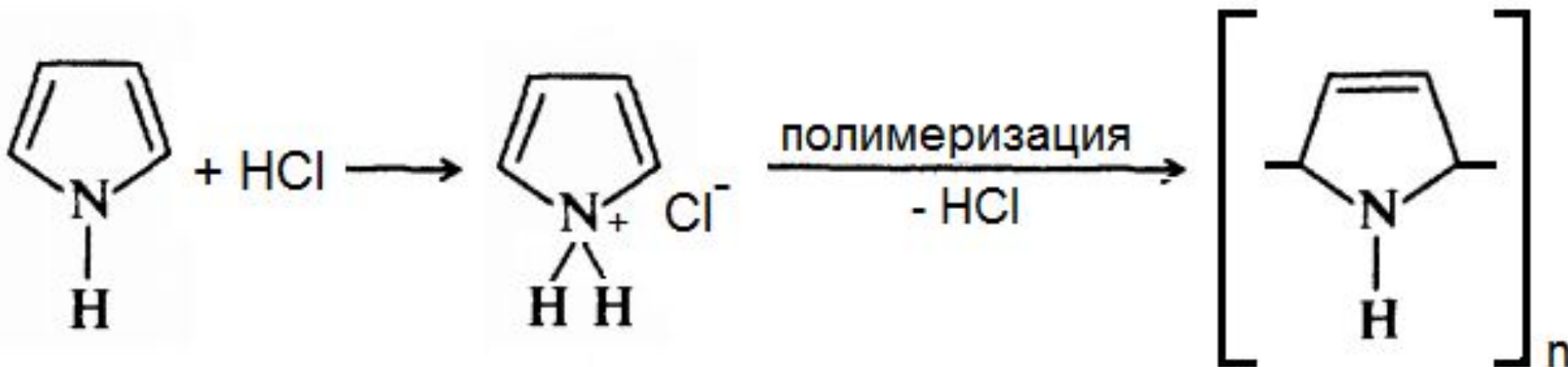
Химические свойства

1) Кислотно-основные свойства.

Ацидофобность.

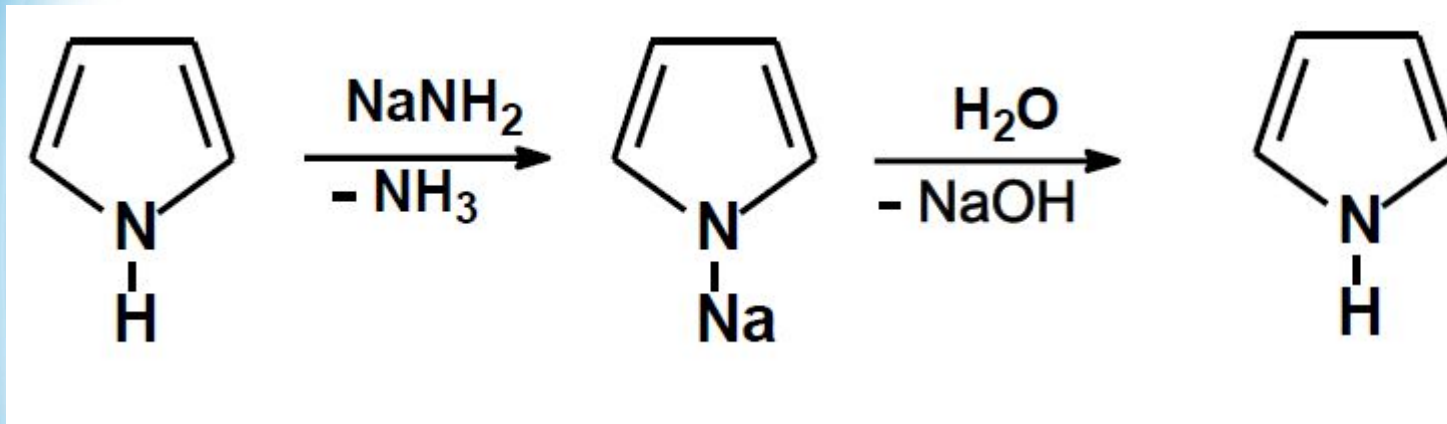
Так как неподеленная пара атома азота является частью аром($pK_{BH^+} -3.8$) σ секстета, пиррол практически лишен основных свойств

Пиррол является *ацидофобным*, то есть не выдерживающим присутствия кислот



При взаимодействии с натрием, калием, амидом натрия NH-группа пиррола проявляет кислотные свойства (pK_a 17.5).

Получающиеся соли разлагаются водой, образуя исходный пиррол и гидроксид щелочного металла:

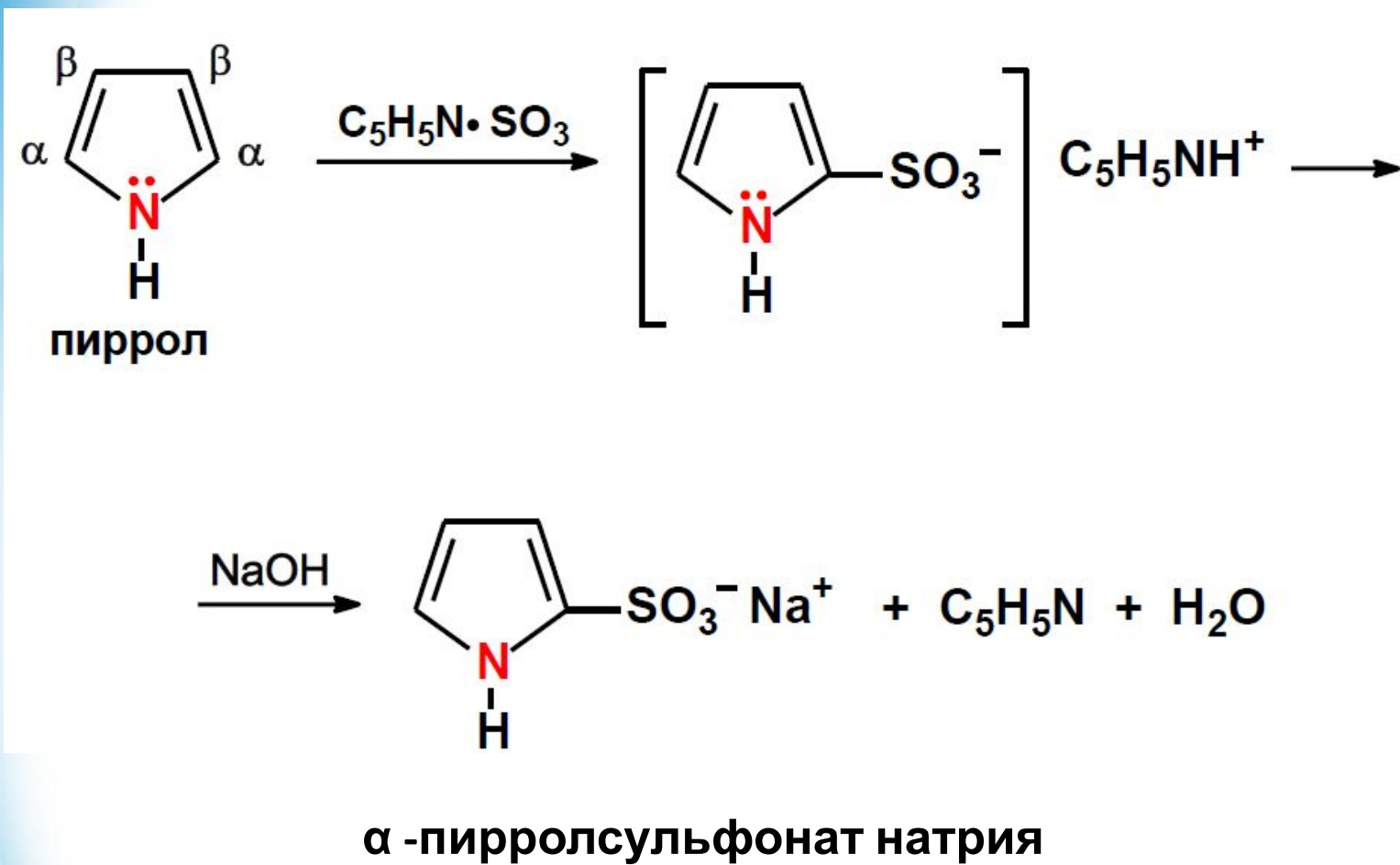


Пятичленные ГЦ с одним гетероатомом. Особенности химических свойств.

2) Реакции электрофильного замещения.

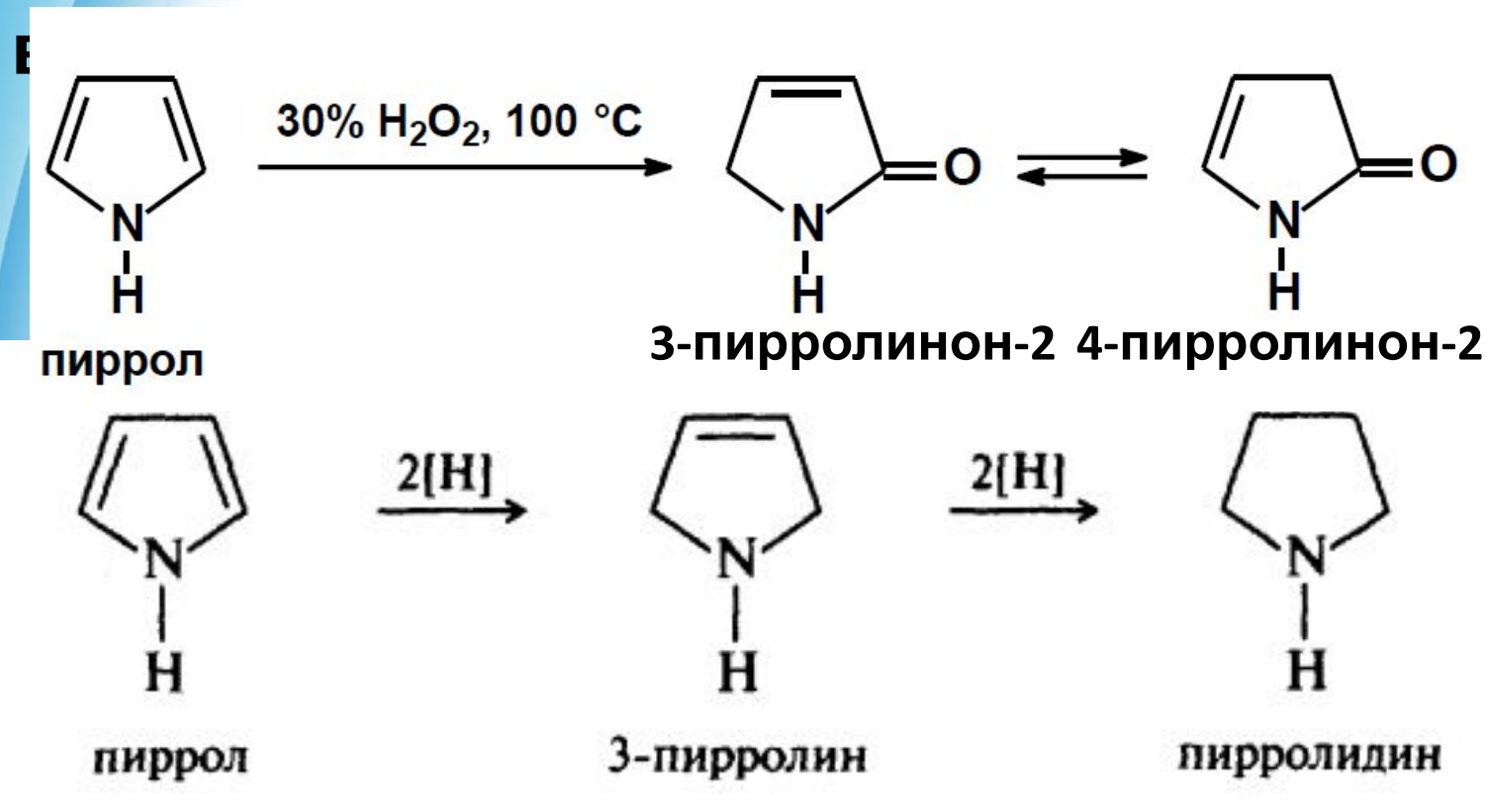
В реакциях электрофильного замещения (галогенирование, алкилирование, сульфирование, нитрование) наиболее реакционными являются α -положения. При этом необходимо учитывать ацидофобность пиррола. Обычно электрофильное замещение в пирроле осуществляют, проводя реакции в щелочной среде или используя комплексы электрофильных реагентов с основаниями, такими, как пиридин.

Например, сульфирование пиррола пирдинсульфотриоксид ($C_5H_5N \cdot SO_3$) :



Таким образом, кислая среда на всех стадиях процесса исключается.

3. Реакции окисления и



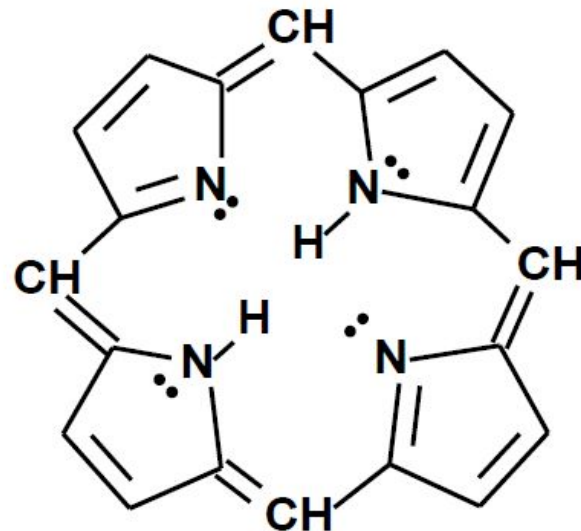
Конечный продукт восстановления – пирролидин обладает сильноосновными свойствами, его ядро входит в состав лекарственных средств, некоторых алкалоидов

Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

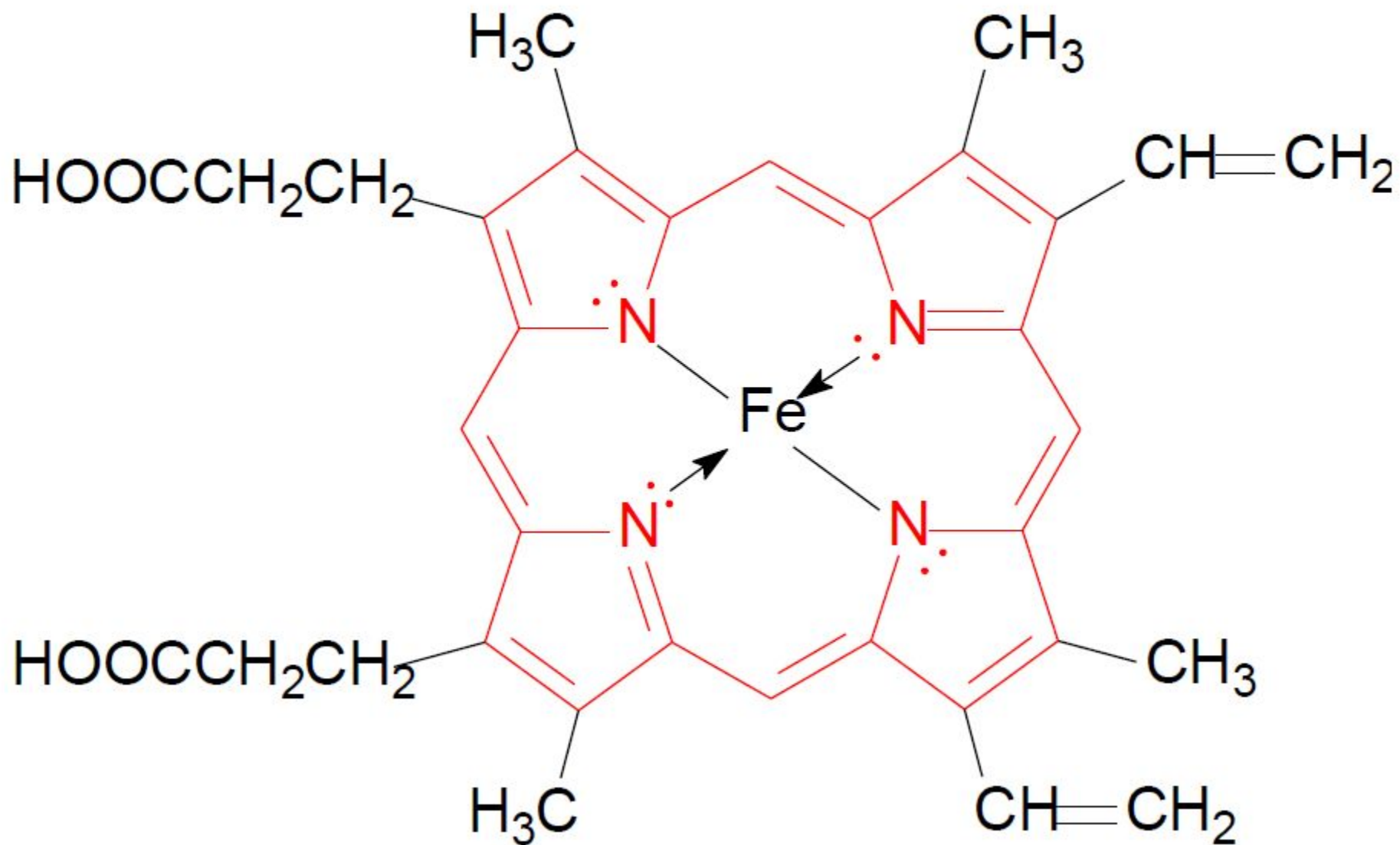
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

Наиболее важными производными пиррола являются:

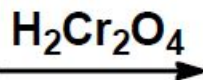
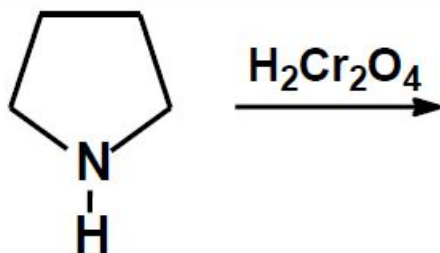
1) Порфин – циклическая сопряженная система, включающая четыре пиррольных кольца. Входит в состав хлорофилла, гемоглобина, цитохромов.



Гем

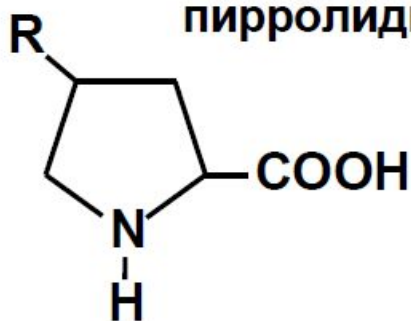


Биологически важные производные пиррола

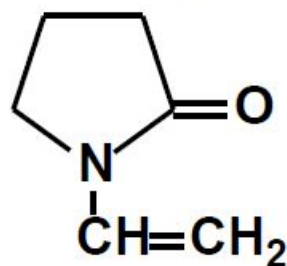


пирролидин

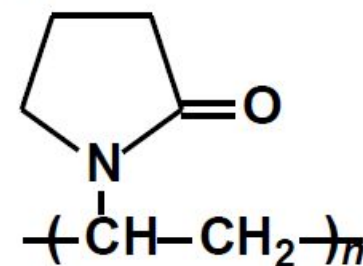
4-аминомасляная кислота
(ГАМК, аминолон)



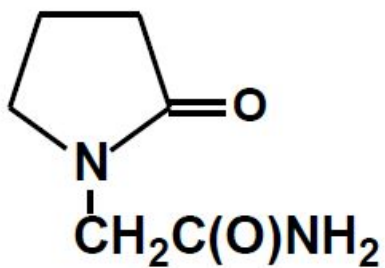
пролин (R = H)
4-гидроксипролин (R = OH)



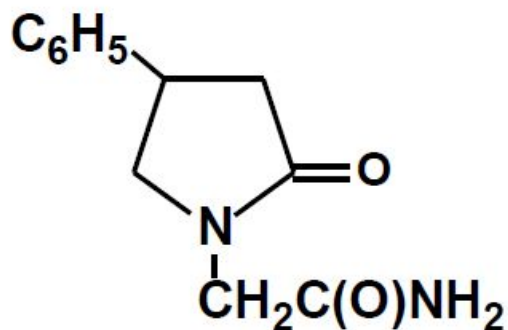
1-винилпирролидон-2



поливинилпирролидон



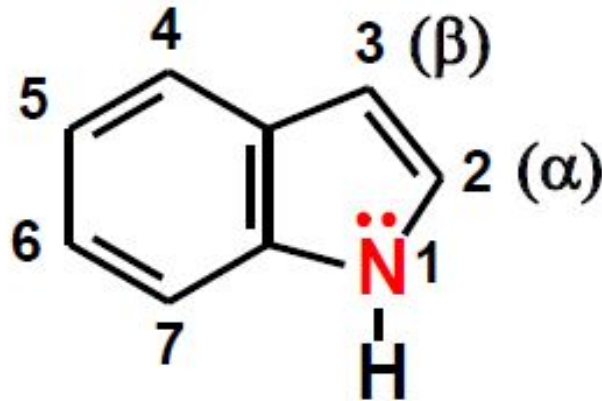
пиррацетам



фенотропил

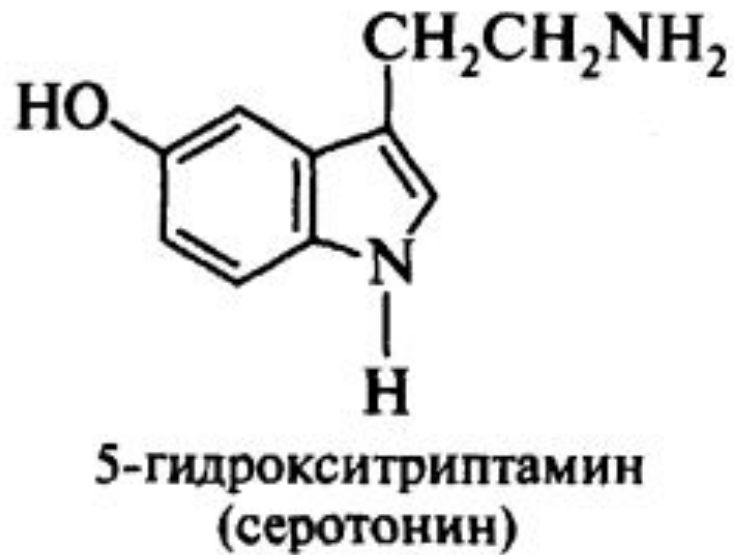
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

2) Индол (бензопиррол) – бициклическое ароматическое соединение из пиррола и бензола:



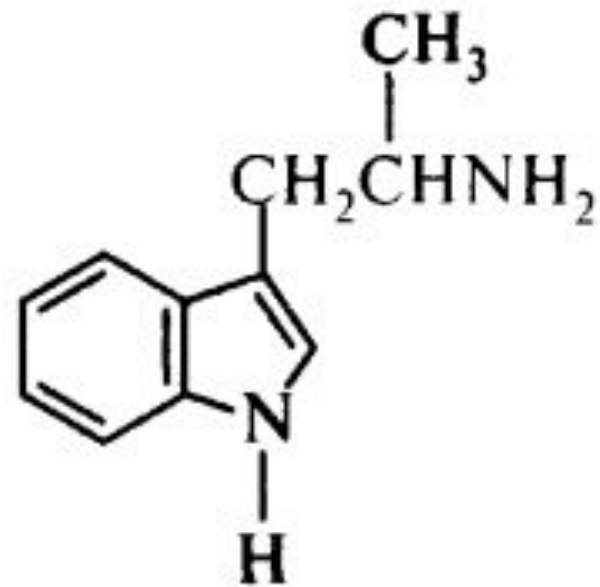
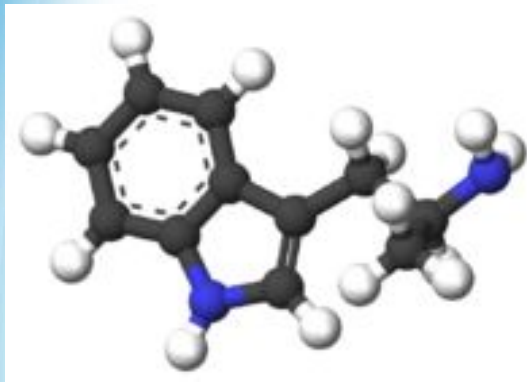
К биологически активным производным индола относятся в первую очередь аминокислота триптофан и продукты ее метаболических превращений, например, серотонин – один из нейромедиаторов головного мозга.

Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.



Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

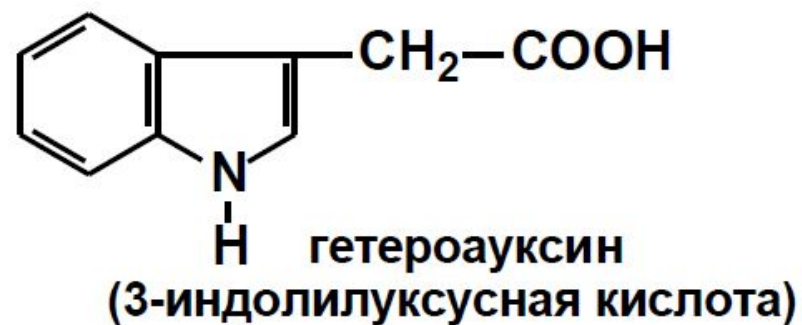
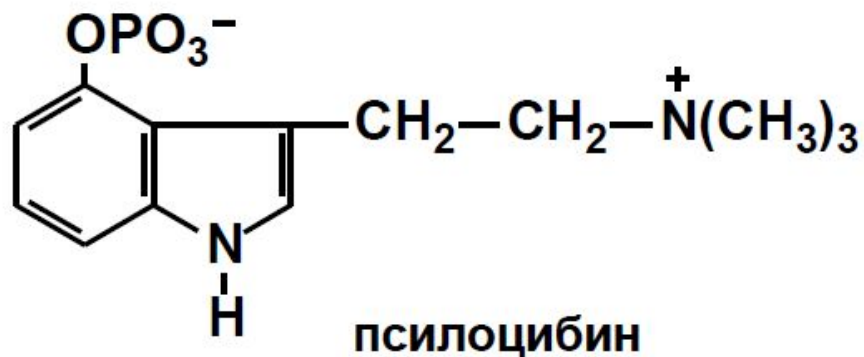
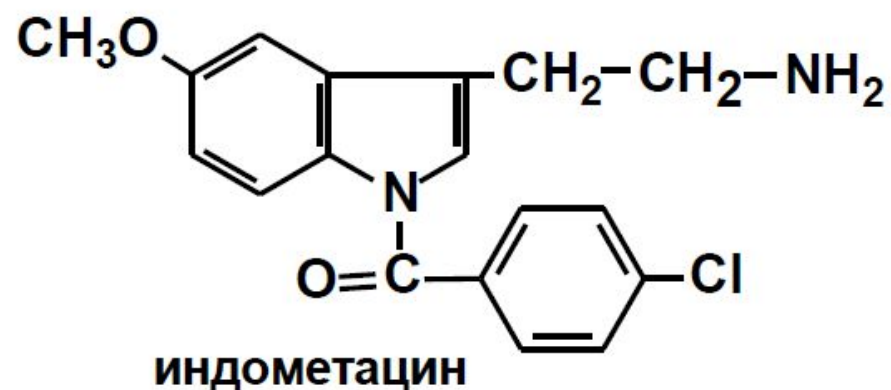
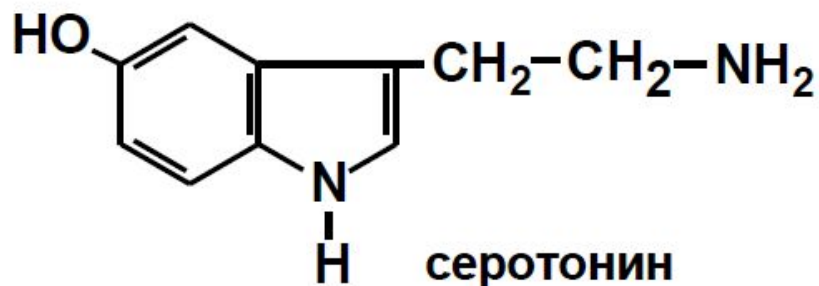
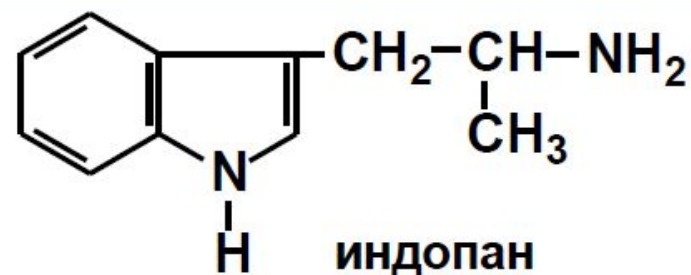
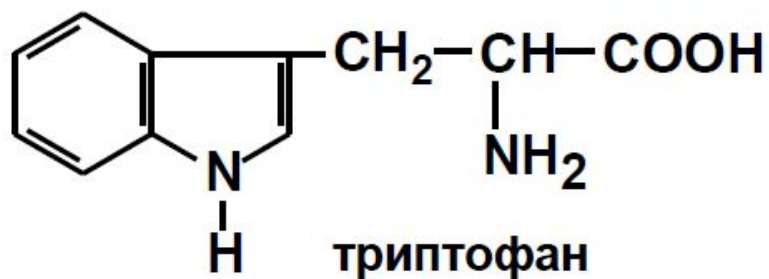
Синтетическое лекарственное средство индольного ряда α -метилтриптамин (индопан) – соединение, оказывающее антидепрессивное и психоактивирующее действие



**α -метилтриптамин
(индопан)**

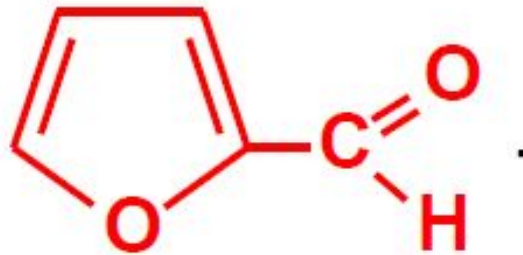


Биологически важные производные индола



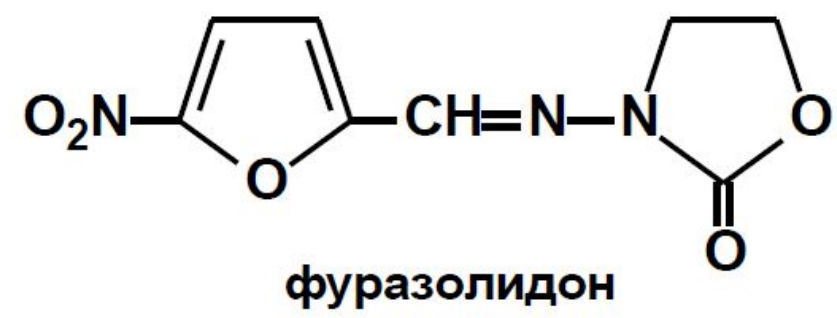
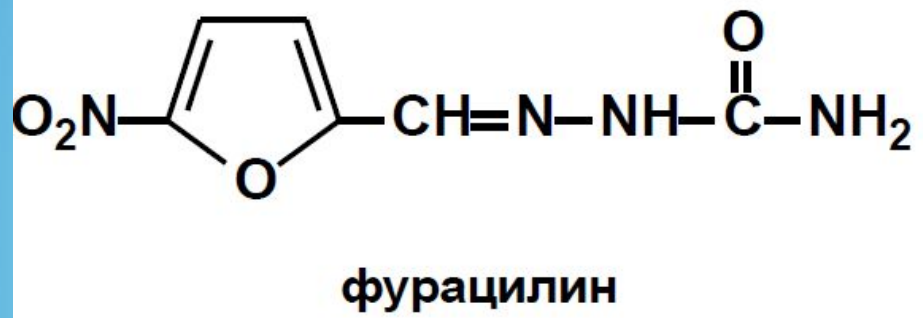
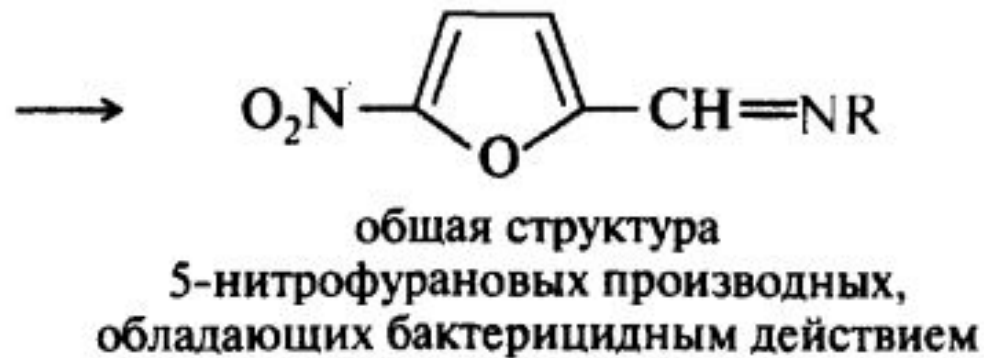
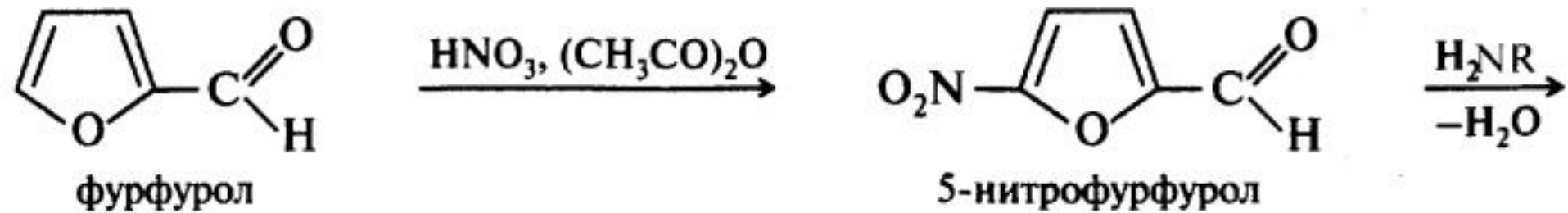
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

К производным фурана относится фуран-2-карбальдегид (фурфурол). Из него получают 5-нитропроизводные, обладающие сильными бактерицидными свойствами, например, фурацилин и фуразолидон, которые эффективны при гнойно-воспалительных процессах, вызываемых микроорганизмами (дизентерия, брюшной тиф и др.



фурфурол

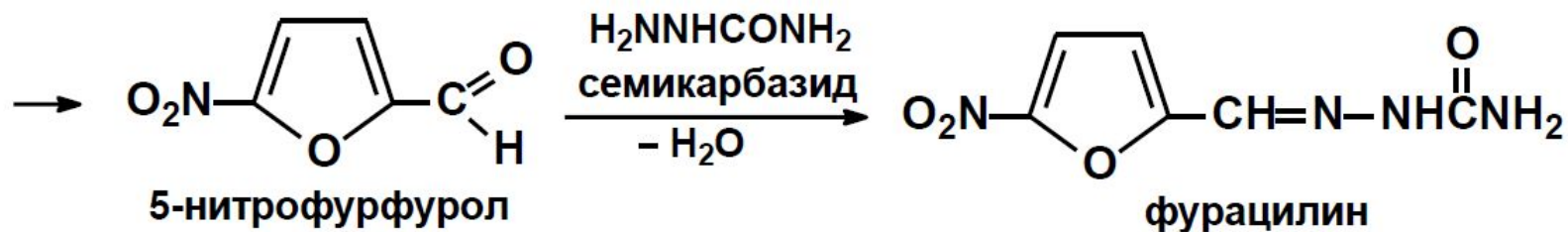
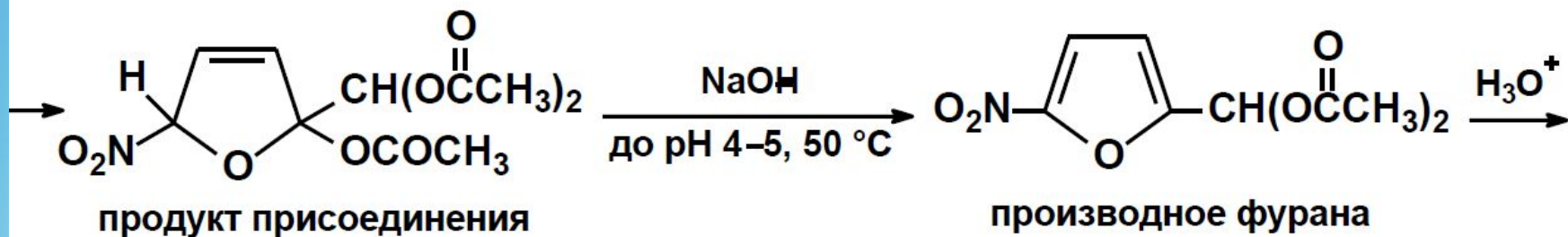
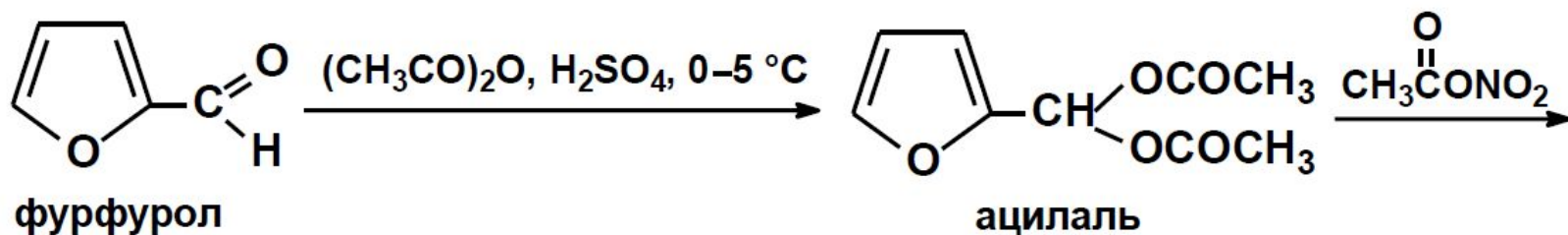
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом



семикарбазон 5-нитрофурфурола



Синтез фурацилина



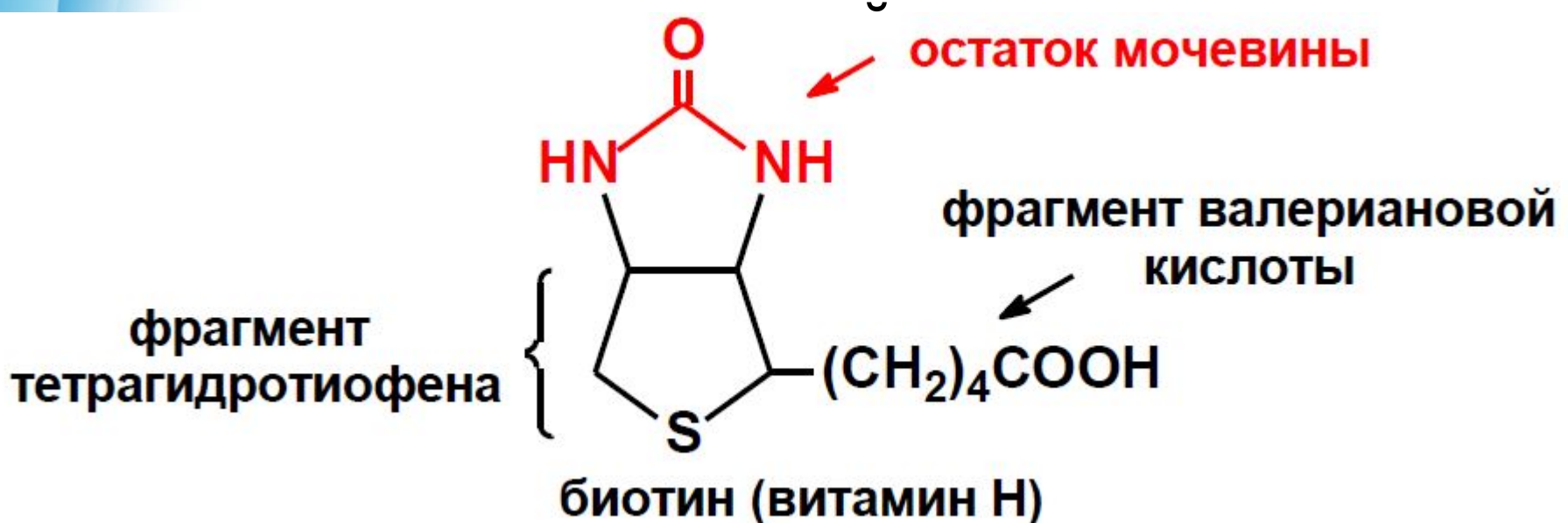
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

Производные тиофена входят в состав ихтиоловой мази, оказывающей противовоспалительное, антисептическое и местное обезболивающее действие.



Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с одним гетероатомом.

Производным тетрагидротиофена является биотин (витамин Н), отсутствие которого в пище нарушает обмен белков и жиров в организме и ведет к кожным заболеваниям. Молекула биотина представляет собой бициклическую систему, в которой тетрагидротеофеновое кольцо, содержащее фрагмент валериановой кислоты,





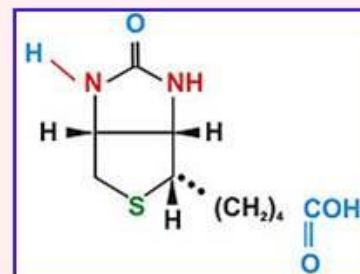
ВИТАМИН

H

Влияет на сон и аппетит, состояние кожи и волос, уровень холестерина в крови



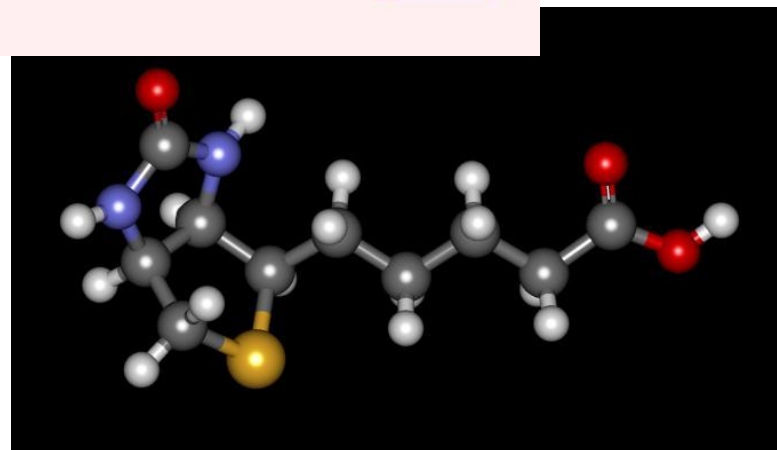
Содержится:
в капусте, грибах, бобовых, землянике, кукурузе, мясе



БИОТИН

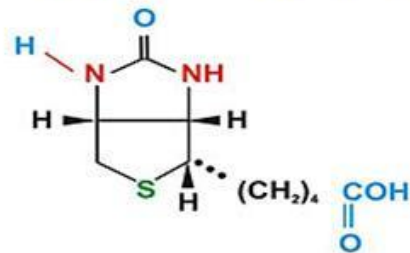


Источники витамина H (биотина)



Биотин(витамин Н):

БИОТИН, водорастворимый витамин; кофермент, участвующий в реакциях переноса CO_2 к органическим соединениям, напр. при биосинтезе жирных кислот. Наиболее богаты биотином печень, почки, горох, бобы. В организме животных и человека синтезируется микрофлорой кишечника. Недостаток биотина вызывает главным образом поражения кожи. Эмпирическая формула: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$.

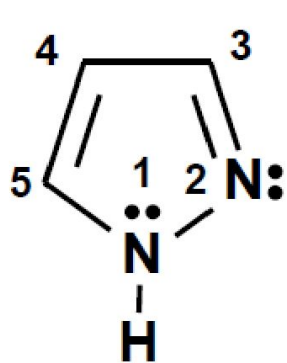


Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств.

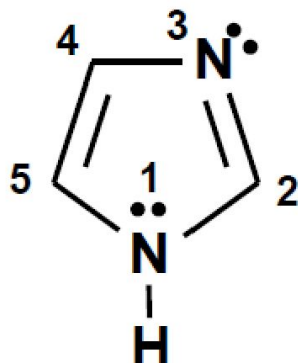
3. Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами.

Особенности химических свойств.

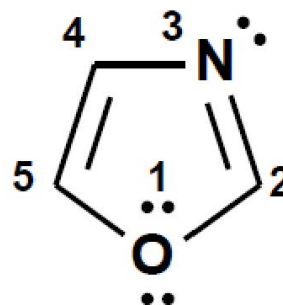
Наибольшее значение имеют:



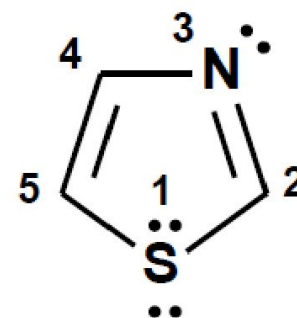
пирозол
тиазол



имидазол



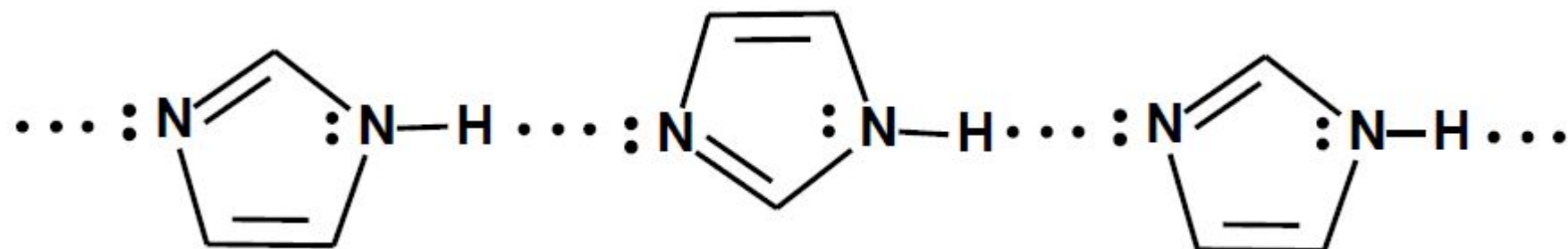
оксазол



Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств.

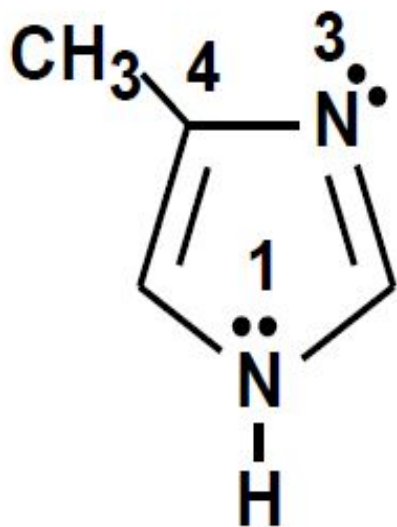
Они проявляют способность к таутомерным превращениям и склонны к образованию межмолекулярных водородных связей.

Например, для имидазола:

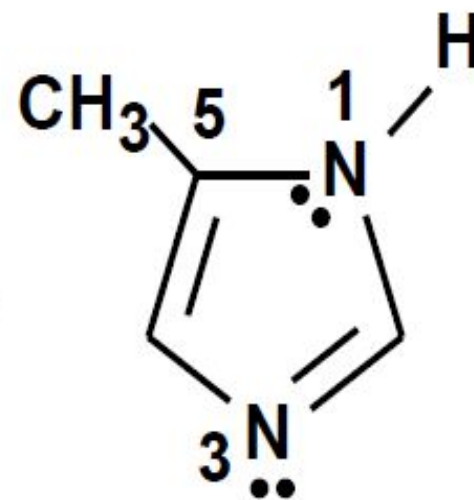


Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств.

Следствием ассоциации является быстрый межмолекулярный водородный обмен, который приводит к прототропной таутомерии у некоторых монозамещенных имидазолов, например:



4-
метилимидазо
л



5-
метилимидазо
л

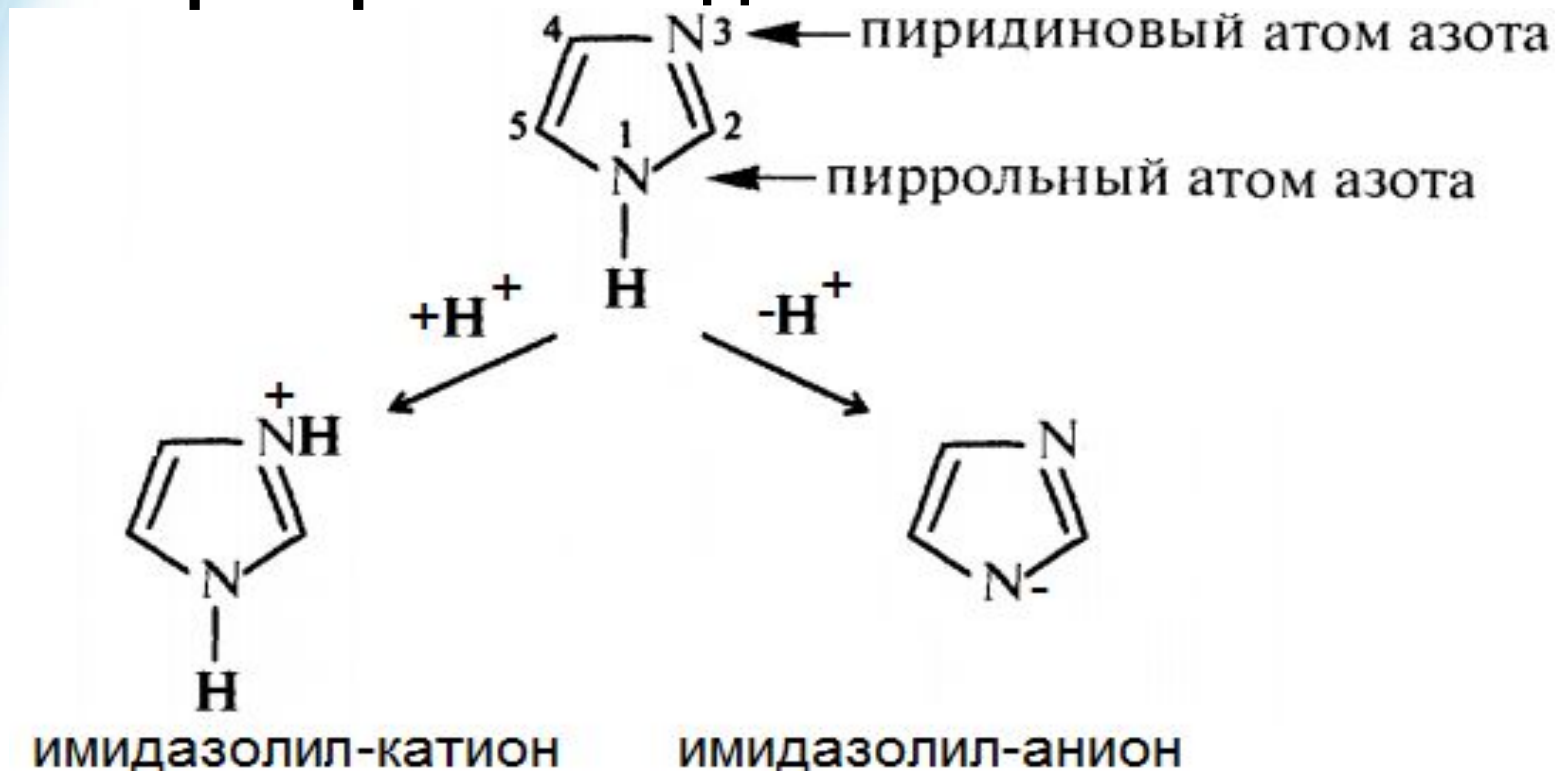
Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств.

Переход атома водорода осуществляется ≈ 10 раз в секунду, поэтому выделить индивидуальные 4- или 5-монозамещенные невозможно, для приведенных соединений используют обозначение:

4(5)-метилимидазол.

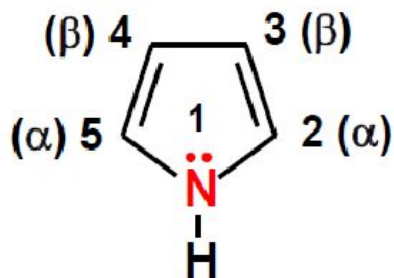
Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств.
За счет наличия пиррольного и

пиридинового атомов азота имидазол
является амфотерным соединением:

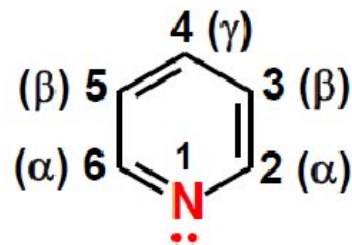


Он образует соли с сильными кислотами и щелочными металлами.

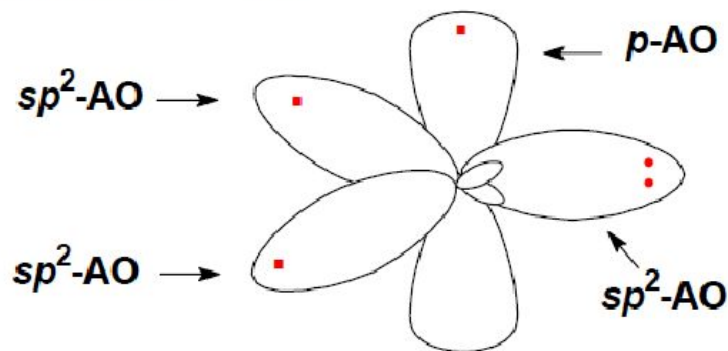
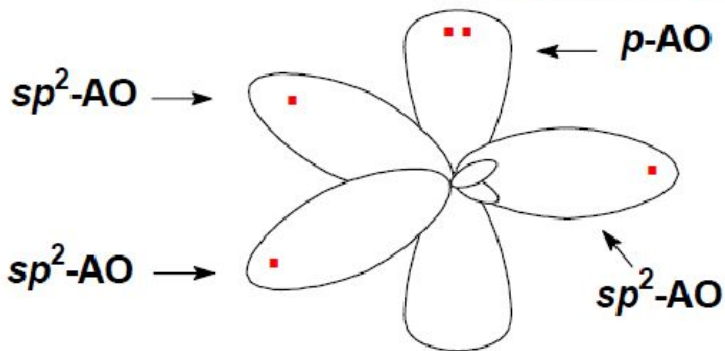
Пиррол



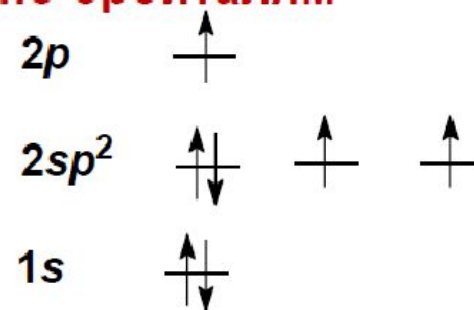
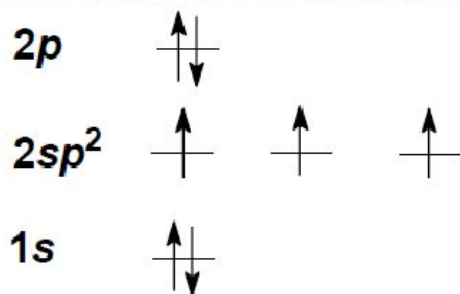
Пиридин



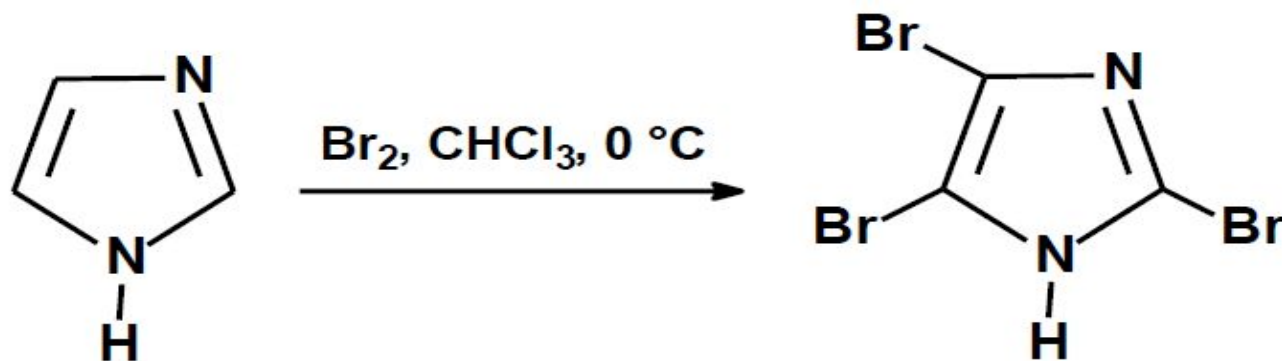
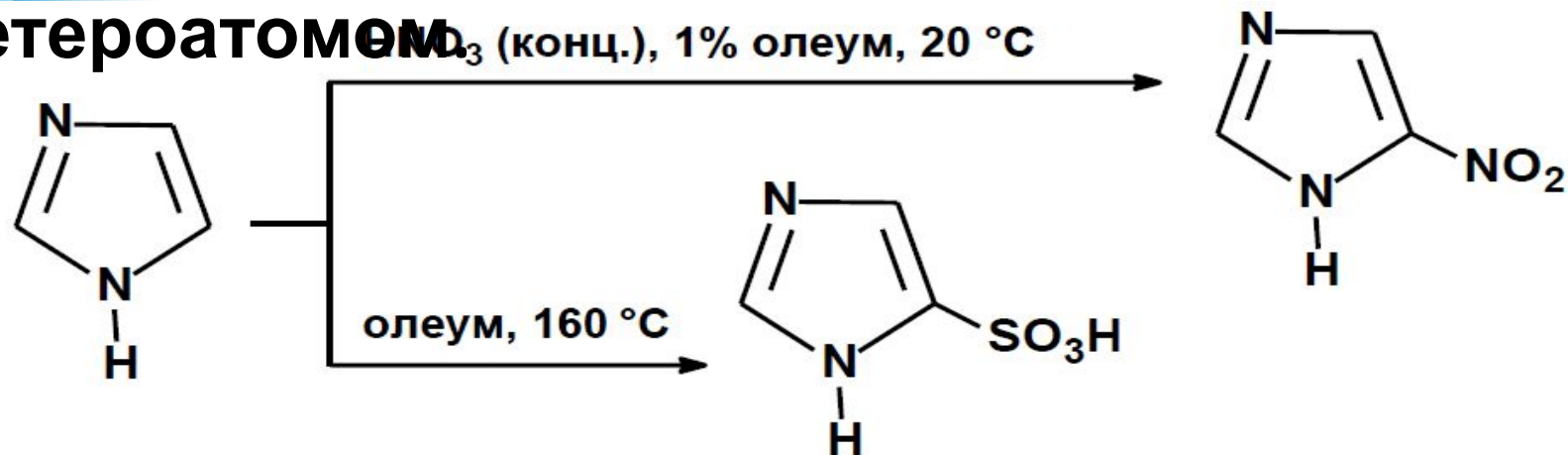
Гибридизация атома азота — sp^2



Распределение электронов атома азота по орбиталям



В реакциях электрофильного замещения имидазол менее реакционноспособен по сравнению с пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом.



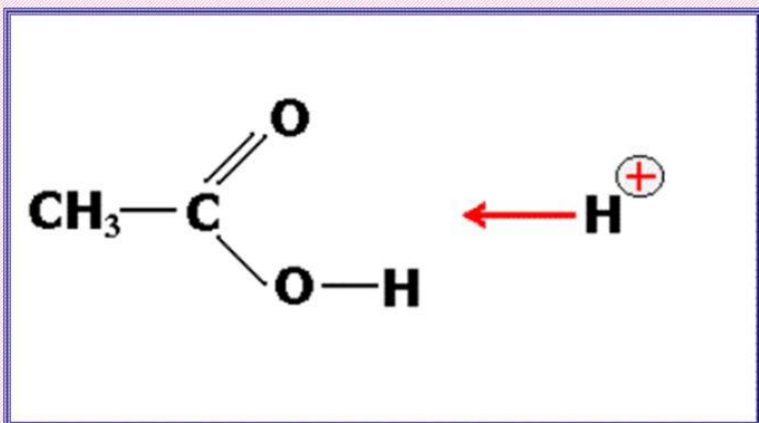
Имидазол обладает высокой устойчивостью к большинству окислителей и восстановителей.

Но при действии пероксидов цикл размыкается с образованием оксамида
 $\text{H}_2\text{NCOSONH}_2$

Пятичленные ГЦ с двумя гетероатомами. Особенности химических свойств.

Являясь одновременно и донором, и акцептором протонов, имидазол и его производные обладают уникальной способностью катализировать реакции нуклеофильного замещения в функциональных производных карбоновых кислот.

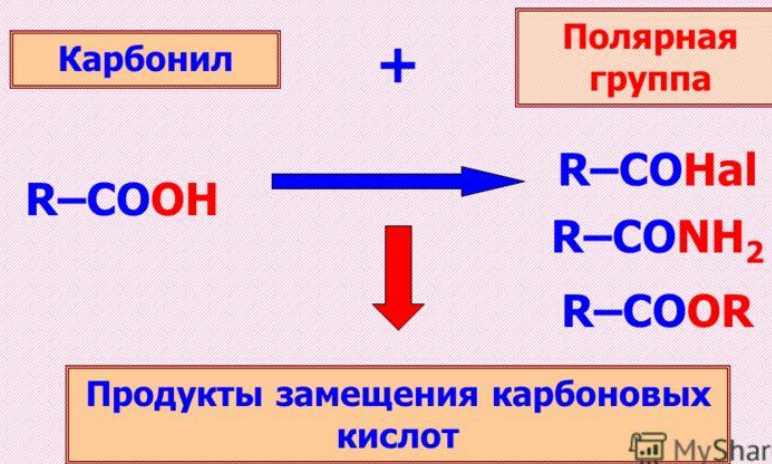
Этерификация



Механизм реакции – нуклеофильное замещение

Кислота – катализатор (донор протона)

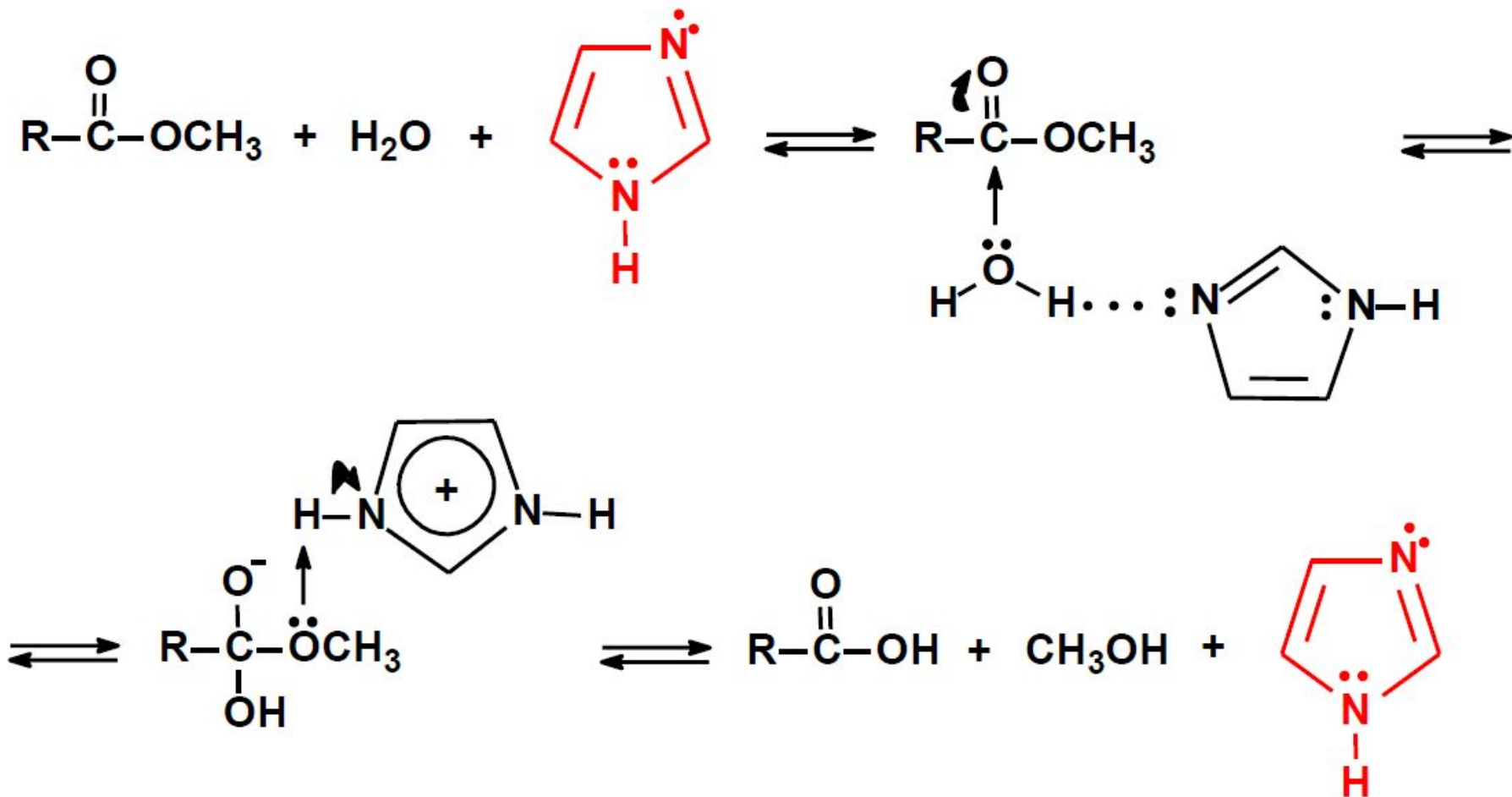
Функциональные производные карбоновых кислот



Продукты замещения карбоновых кислот

MyShared

Имидазол как катализатор гидролиза сложных эфиров



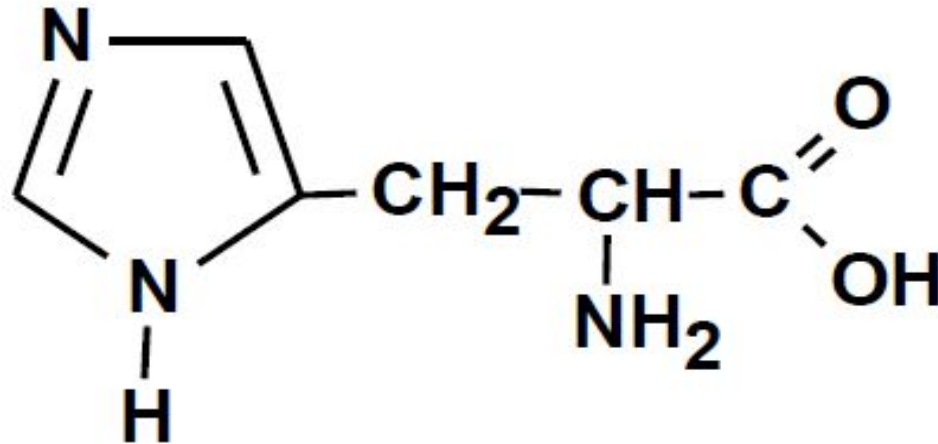
Имидазольный фрагмент в составе аминокислоты гистидина, входящего в структуру фермента, оказывает каталитическое действие в реакциях ферментативного гидролиза.

Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

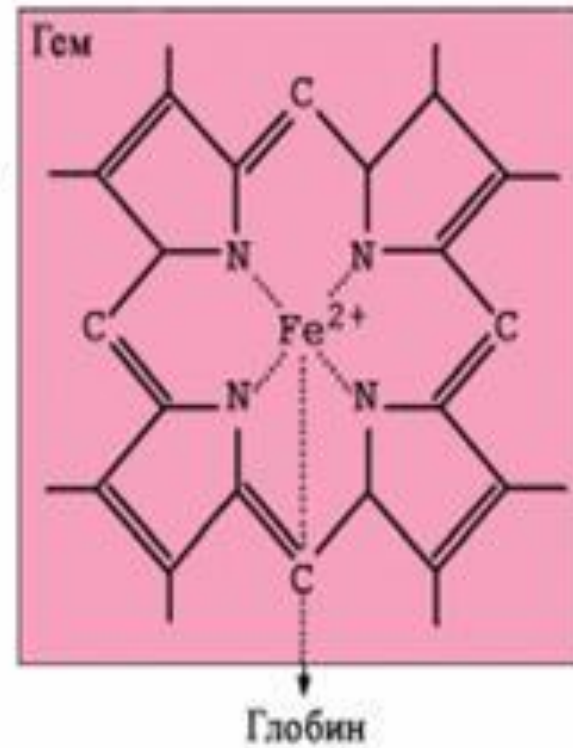
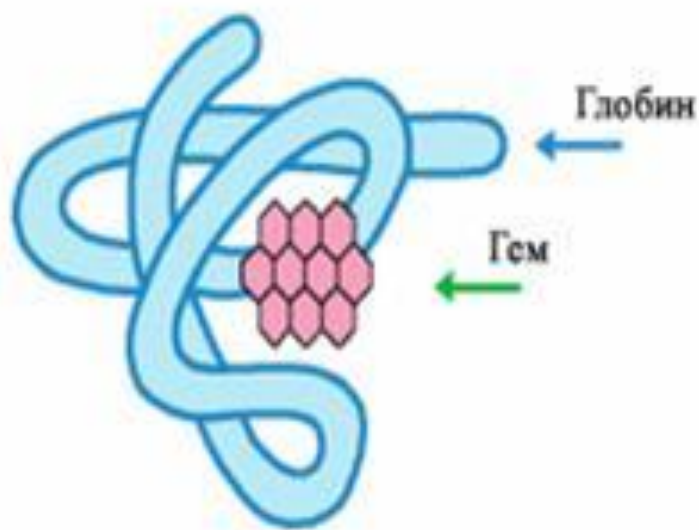
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Производными имидазола являются:

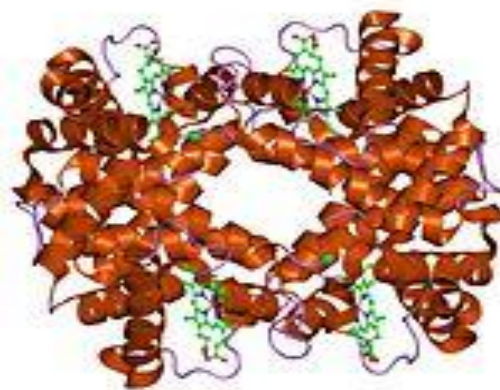
1) Гистидин (α -амино- β -[4(5)-имидазолил] пропионовая кислота)



Входит в состав многих белков, в том числе

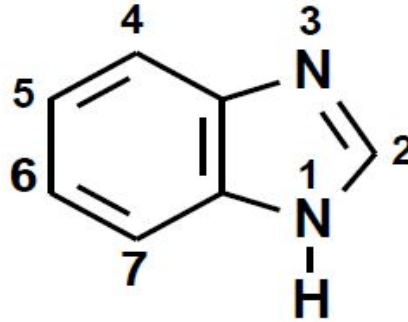


Молекула гемоглобина и его формула

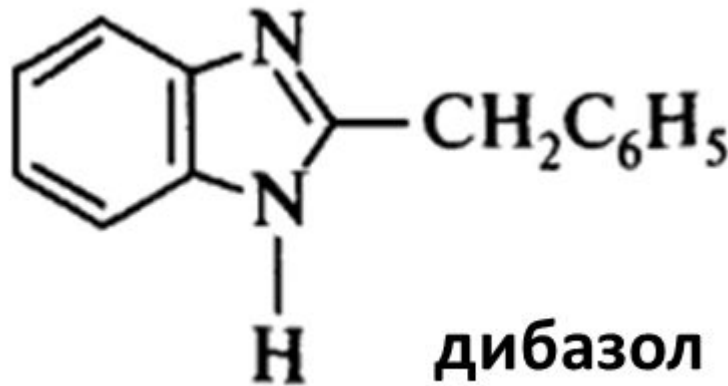


Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

2) Бензимидазол

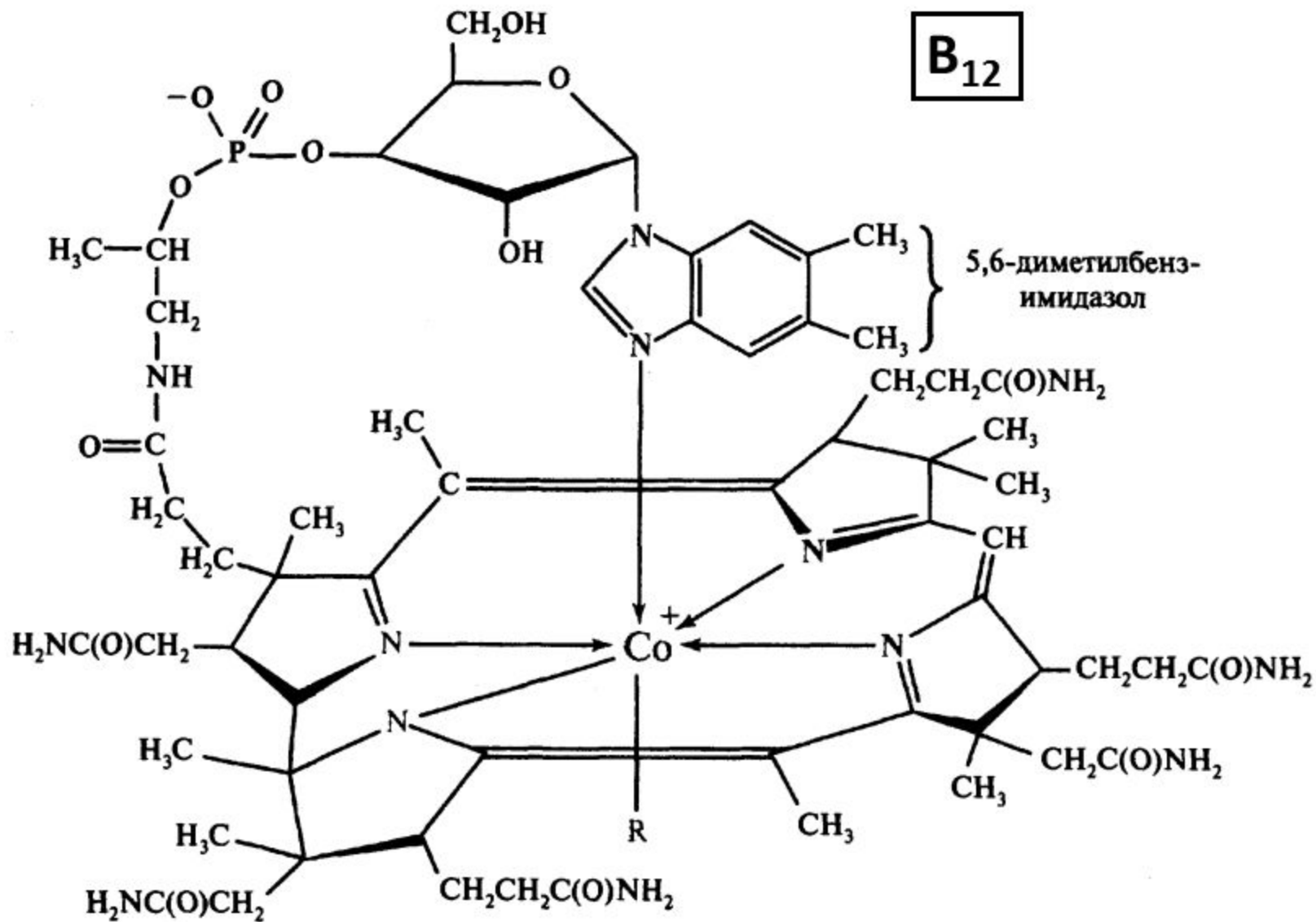


Входит в состав витамина В₁₂, а также препарата дибазола (2-бензилбензимидазола), понижающего артериальное давление.



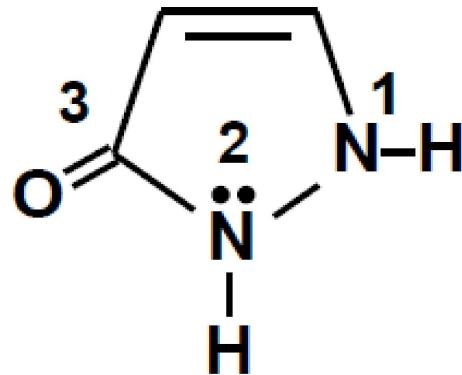
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

B₁₂



Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Наиболее известным производным пиразола является пиразолон-3 (пиразолон-5), на основе которого созданы лекарственные средства – антипирин, амидопирин, анальгин, которые широко используются как жаропонижающие, болеутоляющие средства.



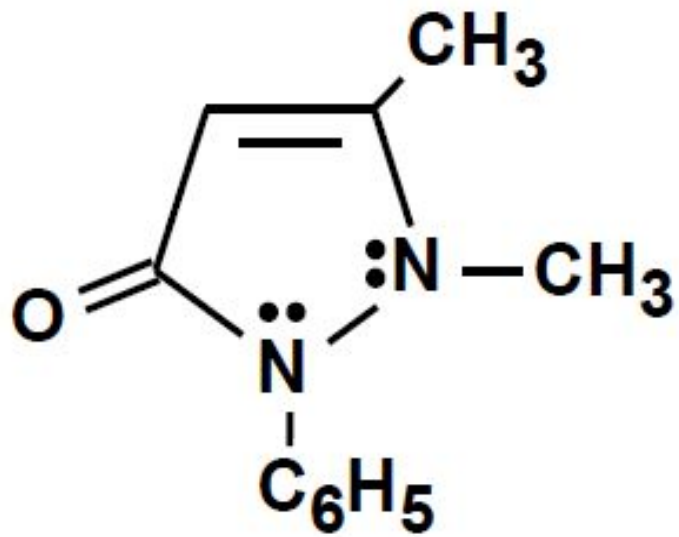
История открытия

- Людвиг Кноэр, в Германии на рубеже XIX-XX веков, открыл антипирин, который можно считать прототипом ацетилсалициловой кислоты (аспирина), ацетаминофена (парацетамола) и метамизола (анальгина, дипирона). В клиническую практику анальгин (метамизол) был впервые внедрен в Германии в 1922 году.

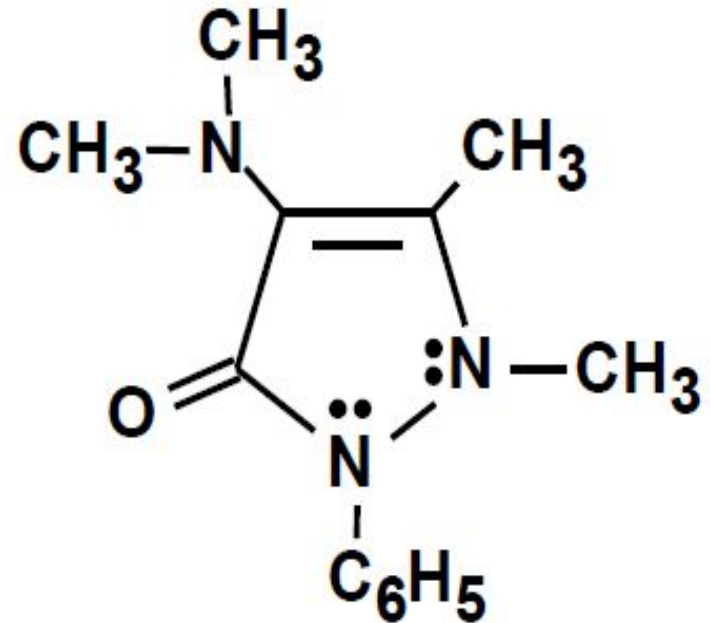


Первая форма выпуска аспирина

Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

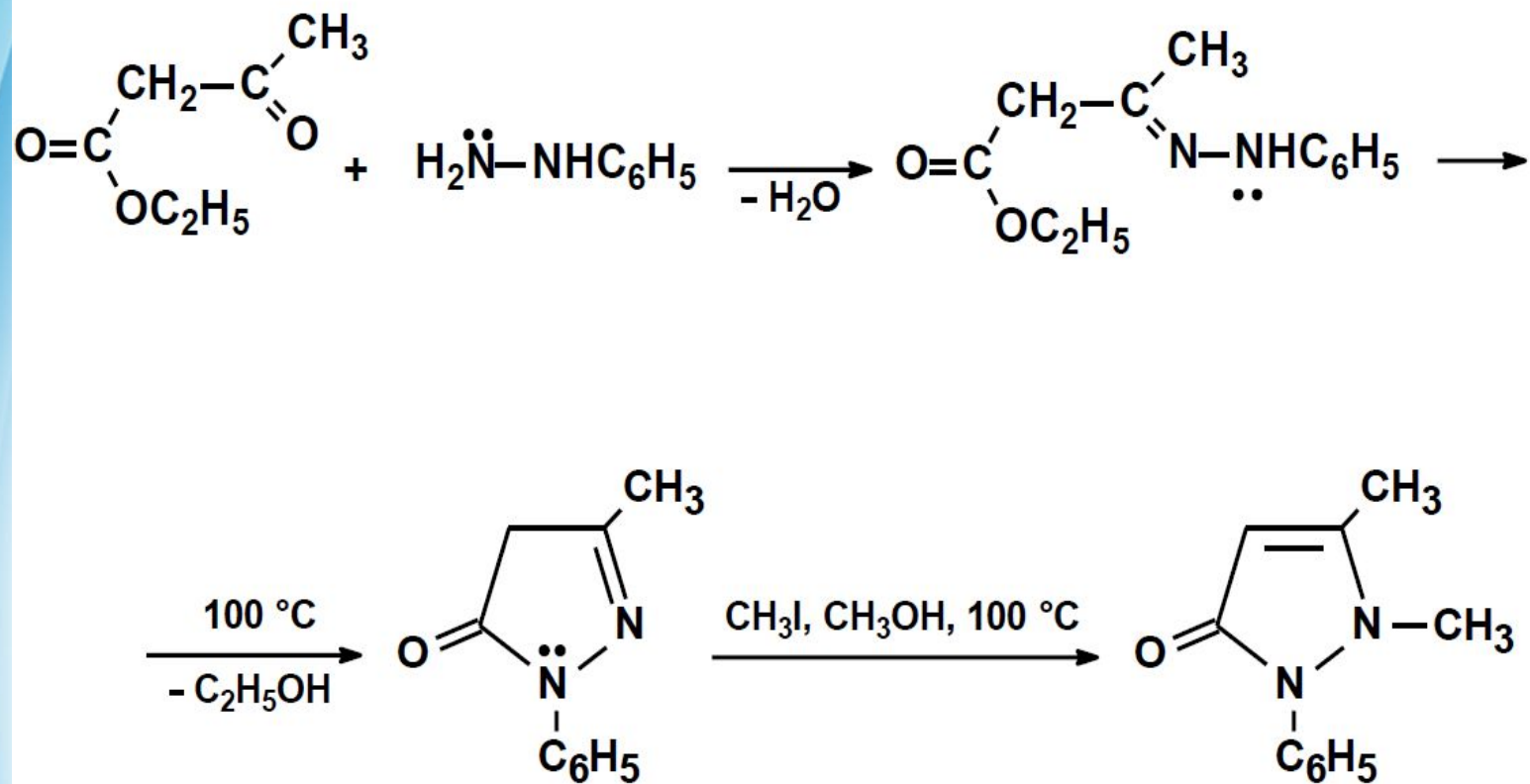


Антипирин



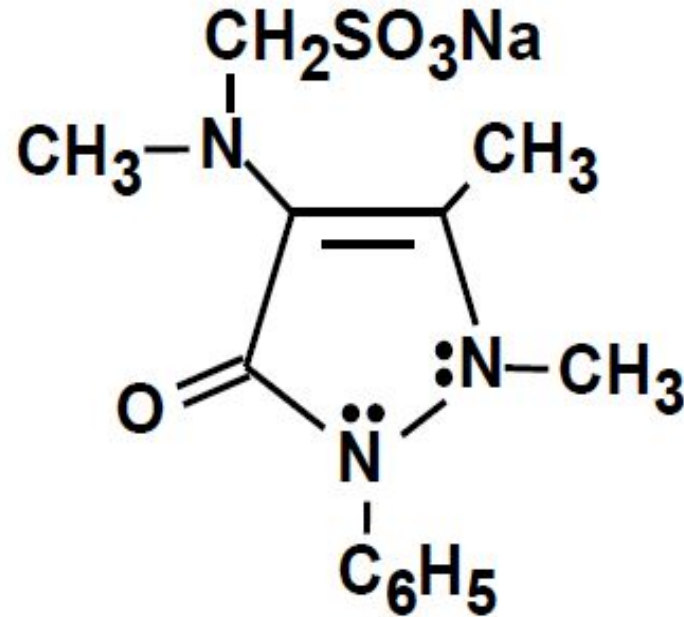
амидопирин

Синтез антипирина

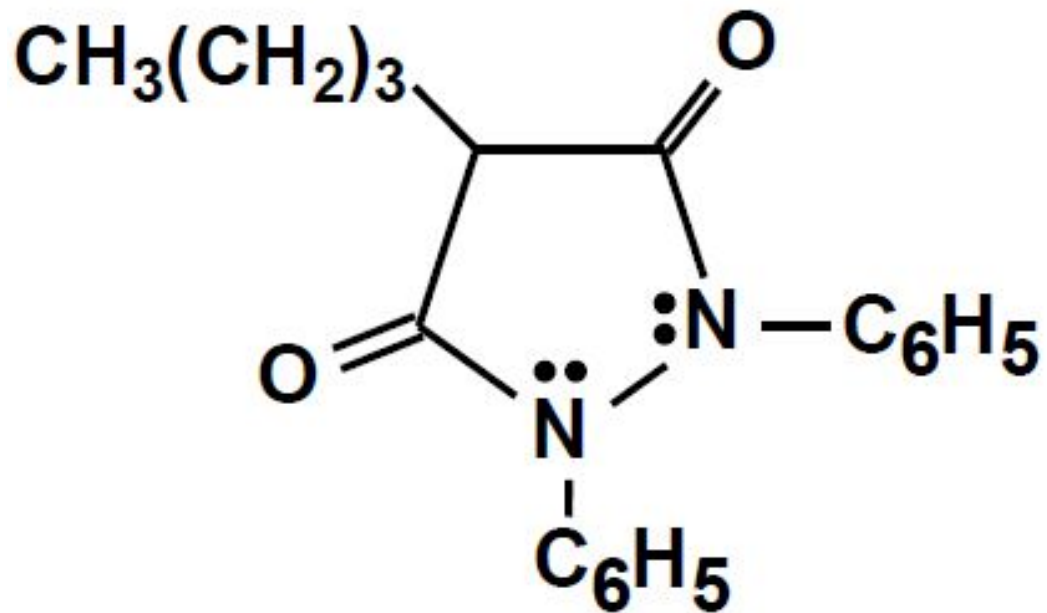


Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Анальгин, по активности и скорости действия превосходящий амидопирин и антипирин, является сульфопроизводным амидопирина:

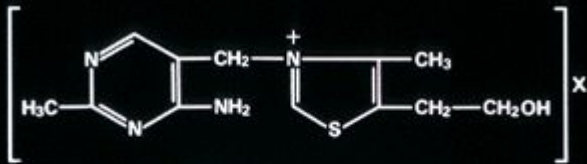
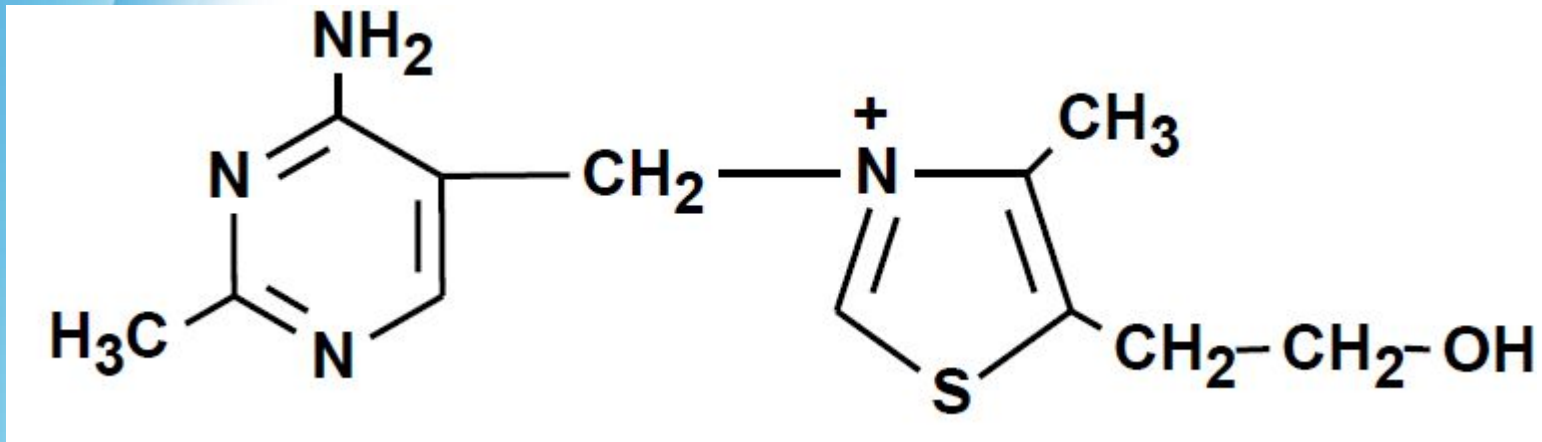


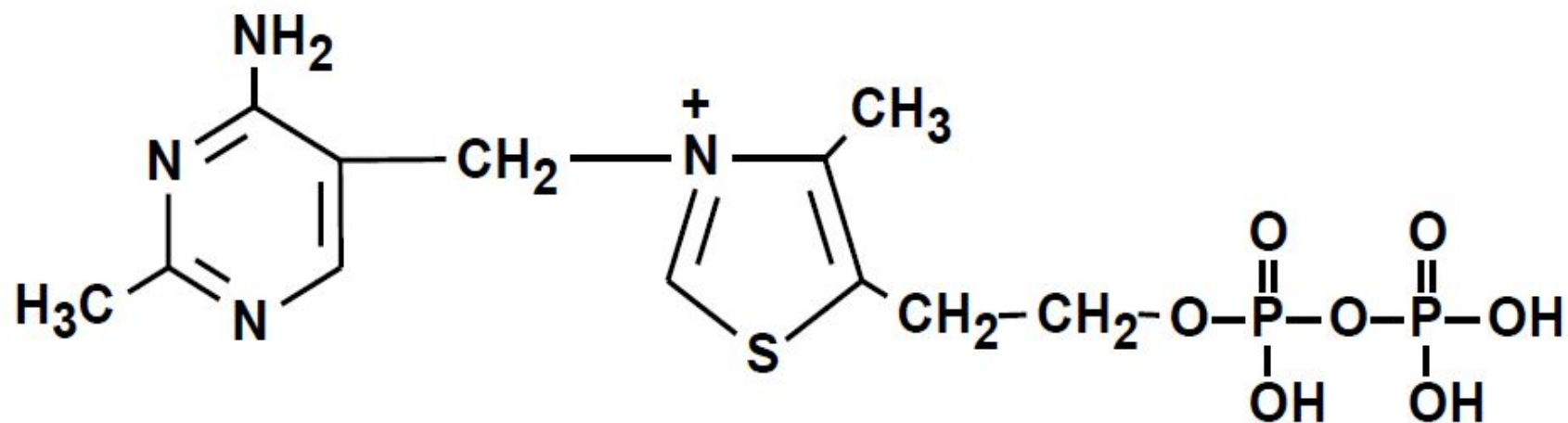
Противовоспалительным действием обладает также бутадион — диоксоаналог пиразолона-3 :



Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Тиазольный цикл входит в состав витамина В₁ (тиамина) и кофермента кокарбоксилазы.





Тиаминдифосфат (кокарбоксилаза)



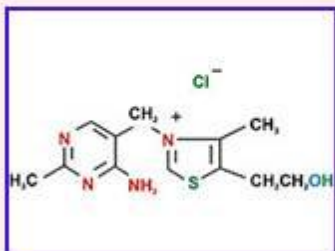
ВИТАМИН

B₁

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



**Т
И
А
М
И
Н**

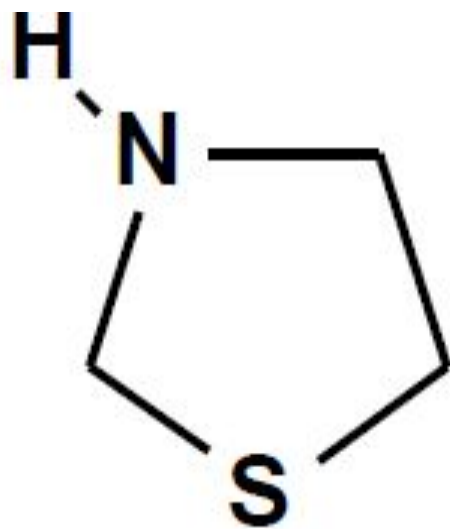


Содержится:
в орехах,
апельсинах,
хлебе
грубого помола,
мясе птицы,
зелени.



Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Цикл полностью гидрированного тиазола – тиазолидин - является структурным фрагментом антибиотиков-пенициллинов.



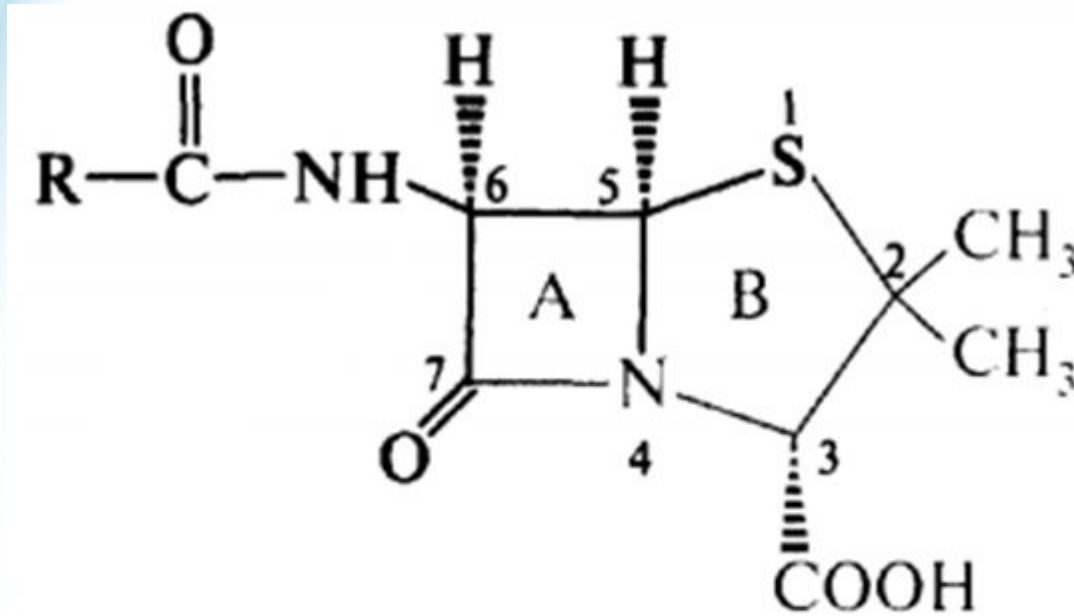
Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

В основе структуры пенициллинов лежит пенициллановая кислота, содержащая два конденсированных гетероциклических кольца – пятичленное тиазолидиновое (В) и четырехчленное β -лактамное (А).



Медико-биологическое значение производных пятичленных ГЦ с двумя гетероатомами. Лекарственные средства на их основе.

Природные и полусинтетические пенициллины представляют собой N-ацилированные производные 6-аминопенициллановой кислоты:



**общая структура пенициллинов
как ацильных производных
6-аминопенициллановой кислоты
($R = C_6H_5CH_2, C_6H_5OCH_2$)**

