Тема 10: **Биологически активные гетероциклы. Нуклеиновые кислоты**

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

Гетероциклические соединения очень разнообразны. Их классифицируют согласно следующим структурным признакам:

• природа гетероатома;

• число гетероатомов;

• размер цикла;

• степень насыщенности.

В зависимости от природы гетероатома различают, в частности, азот-, кислород-, серосодержащие гетероциклические соединения. Гетероциклы с этими гетероатомами наиболее важны в связи с их биологической ролью.

По числу гетероатомов гетероциклические соединения подразделяют на гетероциклы с одним, двумя и т. д. гетероатомами. При этом гетероатомы могут быть как одинаковыми, так и разными.

Размер цикла может быть различным, начиная с трехчленного. Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные циклы, содержащие в качестве гетероатомов азот, кислород, серу. В таких соединениях валентные углы между атомами в цикле существенно не отличаются от обычных валентных углов*sp3-*или sр2-гибридизованного атома углерода. Причина этого заключается в одинаковой гибридизации атомов С, N, О, S исравнительно небольших размерах указанных атомов, близких по размеру к группе СН2, поэтому замена группировки -СН2- или -СН= в цикле на такой гетероатом практически не изменяет геометрию молекулы.

Гетероциклы могут быть ароматическими, насыщенными и ненасыщенными.

**Номенклатура**

Названия ароматических гетероциклов, как правило, тривиальные, и они приняты номенклатурой ИЮПАК.

В моноциклических соединениях нумерация атомов всегда начинается от гетероатома (примеры нумерации приведены выше). В гетероциклах с несколькими одинаковыми гетероатомами эти атомы получают наименьшие номера. Если имеются два атома азота с различным электронным строением (-N= и -NH-), то нумерацию ведут от фрагмента -NH-, как показано нп примерах пиразола и имидазола. В гетероциклах с разными гетероатомами старшим считается кислород, далее сера и затем азот.

**Кислотно-основные и нуклеофильные свойства**

Основные свойства гетероциклических соединений обусловлены неподеленной парой электронов гетероатома, способной присоединять протон. Такими свойствами обладает пиридиновый атом азота, у которого n-электроны находятся на sp2-гибридной орбитали и не вступают в сопряжение. Пиридин является основанием и с сильными кислотами образует *пиридиниевые соли,* подобные аммониевым солям.

Аналогично основные свойства проявляют и другие гетероциклы, содержащие пиридиновый атом азота. Так, имидазол и пиразол образуют соли с минеральными кислотами за счет пиридинового атома азота.

В то же время пиррольный атом азота может служить центром кислотности. Пиррол ведет себя, как слабая NH-кислота, поэтому протон будет отщепляться только при действии очень сильных оснований, например амида натрия NaNH2 или гидрида натрия NaH. За счет пиррольного атома азота в реакциях со щелочными металлами также образуются соли, которые легко гидролизуются.

Так,взаимодействие пиридина с галогеноалканами приводит к образо ванию *алкилпиридиниевых солей.*

**Особенности реакций электрофильного замещения**

Пиррол и фуран относятся к π-избыточным системам. У них легче протекают реакции электрофильного замещения по сравнению с бензолом. Следует, однако, учитывать, что сильные кислоты, часто применяемые при электрофильном замещении, атакуют атомы углерода π-избыточных гетероциклов, что приводит к образованию смесей полимерных продуктов, не имеющих практического применения. Способность гетероциклических соединений подвергаться глубоким превращениям под действием кислот называют *ацидофобностью* (боязнью кислот), а сами гетероциклы - *ацидофобными.*

**ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ** **Гетероциклы с одним гетероатомом**

Важнейшим представителем пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом является пиррол. К пиррольным соединениям относят конденсированную систему **индола** и полностью насыщенный аналог пиррола - пирролидин, которые входят в состав сложных по структуре молекул хлорофиллов, гема крови и алкалоидов, например никотина и тропана. Так, в основеструктуры гема и хлорофиллов лежит тетрапиррольная система **порфина.**

Индол. По химическим свойствам эта ароматическая система очень напоминает пиррол. Индол также ацидофобен и практически лишен основных свойств. При взаимодействии с сильными основаниями ведет себя, как слабая NH-кислота.

**Фуран.** Соединения фуранового ряда не обнаружены в продуктах метаболизма животных организмов, но они встречаются в растительном мире. Известны многие лекарственные средства, содержащие фурановое ядро, часто в комбинации с другими гетероциклами. Примерами служат противомикробные препараты **фурацилин** и **фуразолидон.**

**Гетероциклы с двумя гетероатомами**

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами, один из которых азот, имеют общее название *азолы.* Важнейшими из них являются имидазол, пиразол и тиазол. Эти соединения, в отличие от пятичленных гетероциклов с одним гетероатомом, не разрушаются при действии кислот (т. е. неацидофобны), а образуют с ними соли.

**Имидазол.** Этот гетероцикл является структурным фрагментом белковой аминокислоты гистидина и продукта ее декарбоксилирования - биогенного амина **гистамина.**

Имидазол, конденсированный с бензольным кольцом – **бензимидазол** - входит в состав ряда природных веществ, в частности витамина В12, а также вазодилатирующего средства **дибазола** (2-бен- зилбензимидазола).

**Пиразол.** Производные пиразола в природе не обнаружены. Наиболее известным производным пиразола является **пиразолон,** одна из изомерных форм которого приведена ниже. На основе пиразолона созданы анальгетические средства - **анальгин, бутадион** и др.

**Тиазол.** В цикле тиазола содержатся два разных гетероатома. Структура тиазола встречается в составе важных биологически активных веществ - **тиамина**(витамина В1) и ряде сульфаниламидных препаратов, например, противомикробного средства **фталазола.**

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

**ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ** **Гетероциклы с одним гетероатомом**

**Пиридин.** Этот наиболее типичный представитель ароматических гетероциклов проявляет большинство химических свойств ароматических соединений: легче вступает в реакции замещения, чем присоединения; его атомы углерода устойчивы к действию окислителей. Он термодинамически устойчив.

Структура полностью насыщенного пиридина - пиперидина - лежит в основе анальгетика **промедола.**

Важными производными пиридина являются некоторые витамины группы В, выступающие в роли структурных элементов коферментов. Ниже приведены различные формы витамина В6, участвующие в виде фосфатов в реакции биосинтеза α-аминокислот.

***Никотиновая и изоникотиновая кислоты и их производные.*** Никотиновая кислота и ее амид – **никотинамид** - известны как две формы витамина РР. Никотинамид является составной частью ферментных систем, ответственных за окислительно-восстановительные процессы в организме, а диэтиламид никотиновой кислоты- **кордиамин** - служит эффективным стимулятором ЦНС.

На основе изоникотиновой кислоты синтезированы противотуберкулезные средства **изониазид** (тубазид) - гидразид этой кислоты и его производное **фтивазид.**

**Хинолин и изохинолин.** Эти конденсированные системы по свойствам подобны пиридину: проявляют основные свойства, способны образовывать четвертичные соли.

Ядро хинолина входит в состав противомикробного средства **нитроксолина** (5-НОК).

**Гетероциклы с двумя гетероатомами**

В этой группе наиболее важными являются гетероциклы, содержащие два атома азота. Они имеют общее название *диазины* и различаются взаимным расположением атомов азота.

Для 2-гидроксипроизводных гетероциклов, содержащих фрагмент -N=C-OH, типична *лактим-лактамная таутомерия* как частный случай прототропной таутомерии. Взаимопревращение таутомерных форм связано с переносом протона от гидроксильной группы, напоминающей фенольную группу ОН, к основному центру - пиридиновому атому азота и обратно. В полярных растворителях и в кристаллическом состоянии лактамные формы явно преобладают, что связано с большим сродством к протону атома азота, нежели атома кислорода.

Три пиримидиновых основания – **урацил** (2,4-дигидроксипи- римидин), **тимин** (2,4-дигидрокси-5-метилпиримидин) и **цитозин** (4-амино-2-гидроксипиримидин) - являются компонентами нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Пиримидиновые основании практически только в лактамной форме

К производным пиримидина относится **барбитуровая кислота** (2,4,6-тригидроксипиримидин), которая может существовать в нескольких таутомерных формах. В кристаллическом состоянии барбитуровая кислота имеет строение триоксопроизводного , которое преобладает и в растворе.

Барбитуровая кислота легко образует соли при действии щелочей. Ее весьма высокая кислотность (pKa 3,9) обусловлена эффективной делокализацией отрицательного заряда в барбитурат-ионе с участием двух атомов кислорода.

Широкое применение в медицине нашли *барбитураты* - производные барбитуровой кислоты, у которых в положении 5 находятся два (реже - один) углеводородных заместителя. С начала ХХ в. В качестве снотворных средств использовались **барбитал** (веронал), **фенобарбитал** (люминал). Последний применяют в настоящее время как противоэпилептическое средство.

Барбитураты также обладают определенной кислотностью (например, pKa барбитала равен 7,9). Некоторые из них применяются в виде натриевых солей, например **барбитал-натрий,** что обусловлено хорошей растворимостью таких солей в воде.

Представителем шестичленных гетероциклических соединений с *двумя* я существуют *различными гетероатомами* (азота и серы) служит **фенотиазин.**

**Конденсированные гетероциклы**

Из систем с двумя конденсированными гетероциклами важное значение имеют соединения *пуринового* ряда, в частности гидроксипурины и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

**Гидроксипурины**

**Гипоксантин** (6-гидроксипурин), **ксантин** (2,6-дигидроксипурин) и **мочевая кислота** (2,6,8-тригидроксипурин) образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот. Ниже они изображены в лактамной форме, в которой находятся в кристаллическом состоянии.

У гидроксипуринов возможна как лактим-лактамная таутомерия, так и *таутомерия азолов,* связанная с миграцией атома водорода от атома N-7 к N-9, как показано на примере гипоксантина.

**НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ.**

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярная масса которых колеблется от 25 тыс. до 1 млн и более. Полимерные цепи нуклеиновых кислот построены из мономерных единиц - нуклеотидов, в связи с чем нуклеиновые кислоты называют полинуклеотидами.

Углеводными компонентами служат пентозы - D-рибоза и 2-дезоксирибоза. В зависимости от этого нуклеиновые кислоты делятся на *рибонуклеиновые* (РНК), содержащие рибозу, и *дезоксирибонуклеиновые* (ДНК), содержащие дезоксирибозу.

ДНК содержатся в основном в ядрах клеток, РНК находятся преимущественно в рибосомах, а также протоплазме клеток. РНК непосредственно участвуют в биосинтезе белка.