

# **ХЕТЕРОЦИКЛИЧНИ СОЕДИНЕНИЈА**

# Содржина

Ароматични петочлени хетероциклични соединенија

- *Петочлени хетероциклични соединенија со еден хетероатом*
- *Петочлени алифатични хетероциклични соединенија со еден хетеро атом*
- *Петочлени хетероциклични соединенија со два хетеро атома*

- **Шесточлени хетероциклични соединенија**
- **Шесточлени хетероциклични соединенија со еден хетеро атом**
- **Шесточлени хетероциклични соединенија со два хетеро атома**
- **Хетероциклични соединенија со кондензирани прстени**
- **Соединенија составени од повеќе кондензирани хетероциклични прстени**

- Во градбата на прстенот, освен атоми на јаглеродот, учествуваат **еден или повеќе атоми на други елементи** (хетероатоми). Во прстенот може да бидат вградени различни атоми, но најважни се оние соединенија кои содржат атоми на **азот, кислород и сулфур**.

- Имаат многу важна физиолошка улога. Можеби една од најважните улоги е онаа во нуклеинските киселини во кои редоследот на поврзување на неколку хетероциклични азотни соединенија во долгите синџири ги одредуваат наследните својства.

- Најраспространети се петочлените и шесточлените хетероциклични соединенија со еден или повеќе хетероатоми, кои се, како и кај карбоцикличните соединенија и најстабилни.

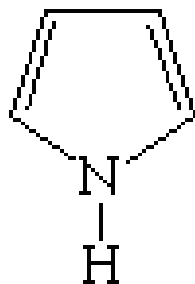
- Валентните агли меѓу атомите во прстенот не се разликуваат суштински од валентните агли помеѓу  $sp^3$ , односно  $sp^2$  хибридизацијата кај јаглеродните атоми. Причина за тоа е еднаквата хибридизација на атомот на азотот, кислородот и сулфурот со хибридизацијата на јаглеродот, како и релативно малиот волумен на овие атоми (слични се на волуменот на  $>CH_2$ ), што значи дека заменувањето со  $-CH_2$  или  $-CH=$  групите во прстенот со еден од овие атоми нема да ја наруши значително геометријата на молекулата.

# **Ароматични петочлени хетероциклични соединенија**

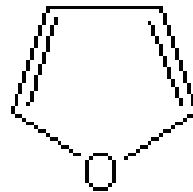
*Петочлени хетероциклични соединенија со еден хетероатом, Петочлени алифатични хетероциклични соединенија со еден хетероатом, Петочлени хетероциклични соединенија со два хетеро атоми*



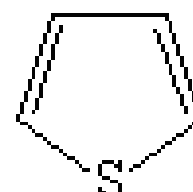
# Петочлени хетероциклични соединенија со еден хетероатом



Пирол



Фуран

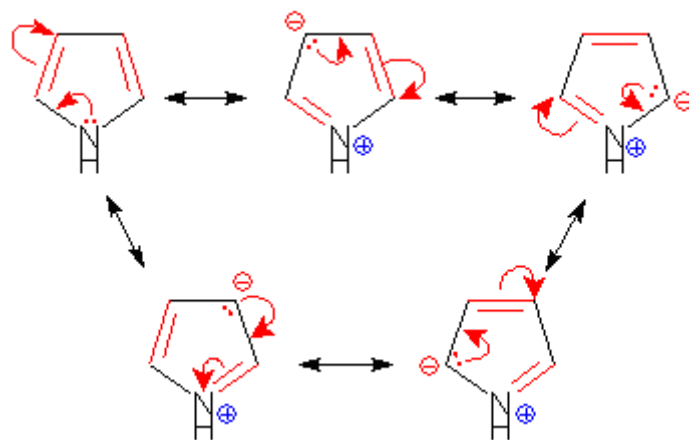


Тиофен

Општа формула

- Пиролот, фуранот и тиофенот даваат електрофилни супституциски продукти бидејќи тие се *ароматични соединенија*.
- Секој има 6  $\pi$  електрони во цикличниот конјугиран систем од  $p$  орбитали кои се преклопуваат.

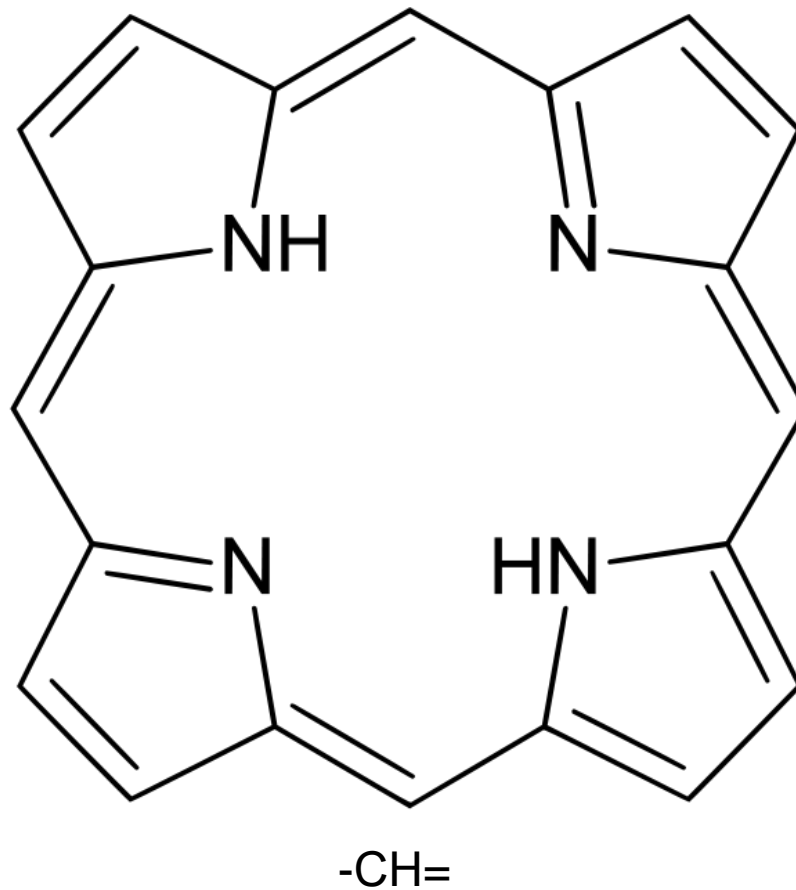
# Резонантни структури на пирилот



# Застапеност на петочлените хетероциклични системи со еден хетероатом во биолошките молекули

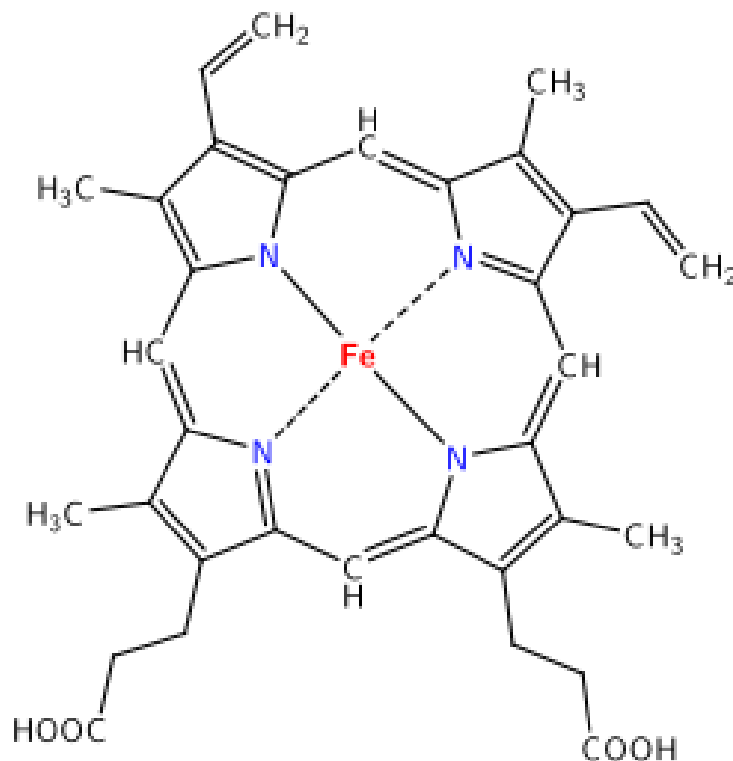
- Најважен дериват на пиролот е *порфирилот*.
- Порфиринскиот систем влегува во состав на некои многу важни природни производи, како што се: *миоглобин, хемоглобин, хлорофил, цитохромите и витамин B12*.

# Порфирин



Четири пиролови прстени поврзани во т.н. порфиринскиот систем со метински мостови (-CH=).

# Хем-хелатен комплекс - резултат на двојните врски во порфириинскиот тетрапиролов систем

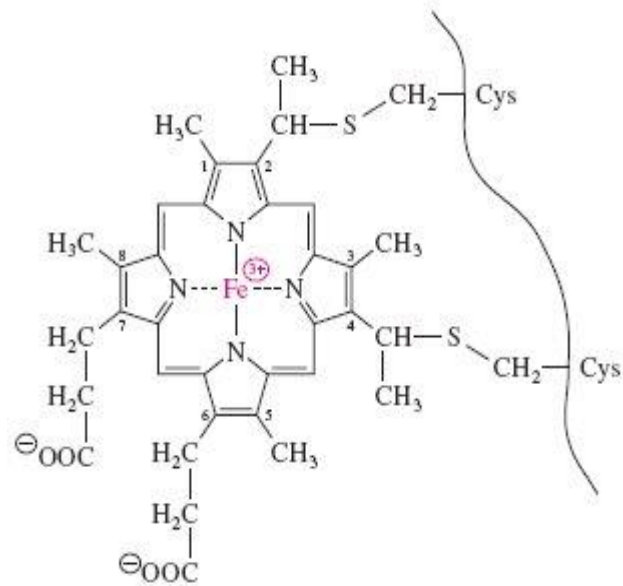


Железото во хемоглобинот секогаш е двовалентно - не учествува во редокс реакциите.

# ***Цитохромот с***

- Припаѓа на класата соединенија наречени цитохроми - присутни во сите аеробни организми.
- Цитохромот с по состав е протеин кој учествува во пренос на електрони и во продукција на енергија во респираторниот синџир кој се одвива во митохондриите.

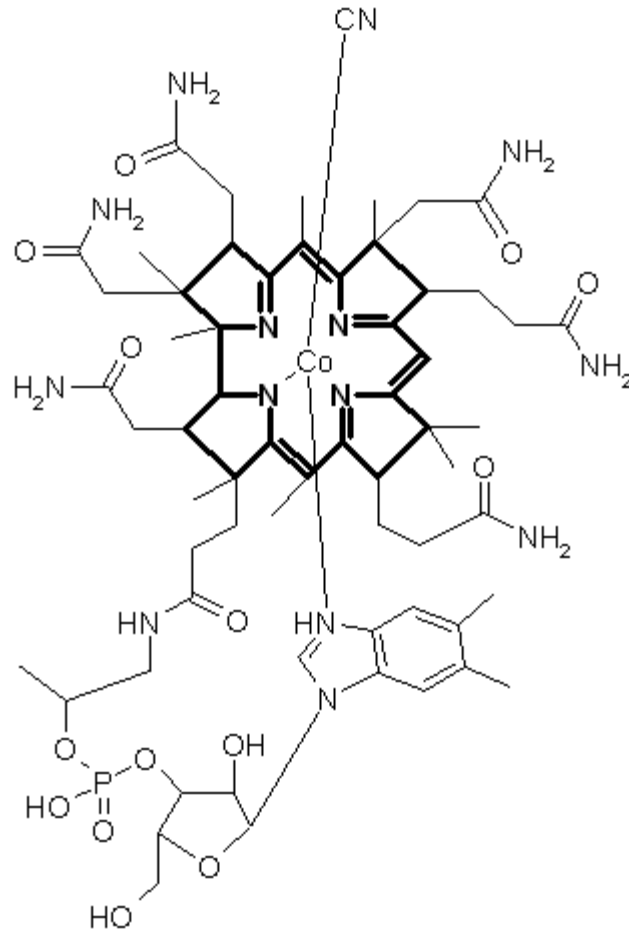
# Цитохром с





- **Цитохром с не врзува кислород, но, за разлика од хемоглобинот, учествува во редокс реакции преку железото. Имено, железото може да прима и испушта електрон, при што се оксидира – редуцира. Ова е принципот на транспорт на електрони во респираторниот синџир.**

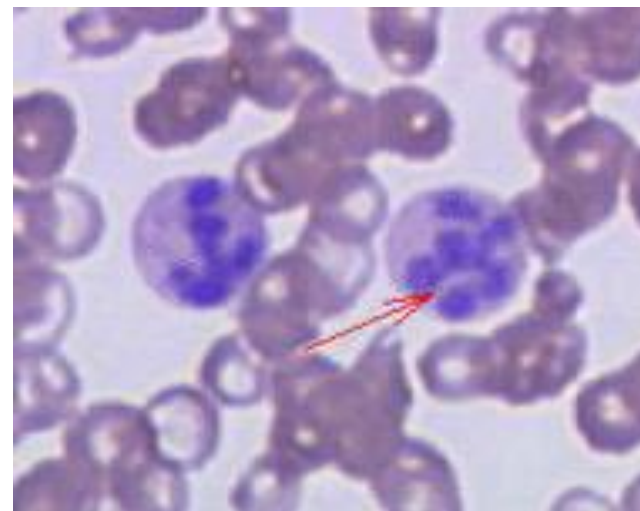
# Витамин В12, цијанокобаламин



Коринскиот систем,  
составен  
дел на витаминот В12  
има една  
метинска група  
помалку од  
порфиринскиот  
прстен и  
во неговиот  
центар се наоѓа јон на  
кобалт.

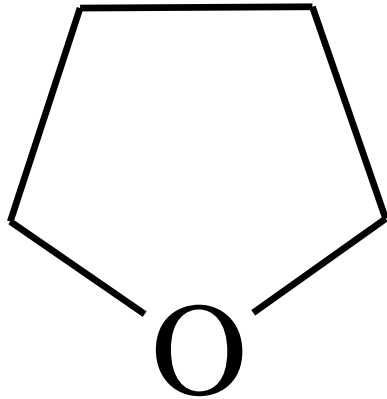
# Витамин В12

- **Дериват на тетрапиролот-влијае на зреење на црвените крвни зрнца, еритроцити.**

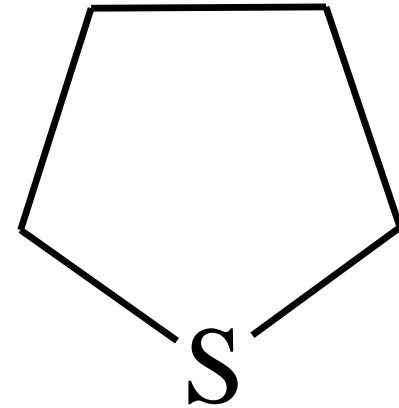


**Хиперсегментирани неутрофили, карактеристични за мегалобластна анемија (пернициозна анемија).**

***Петочлени алифатични  
хетероциклични соединенија со  
еден хетеро атом***



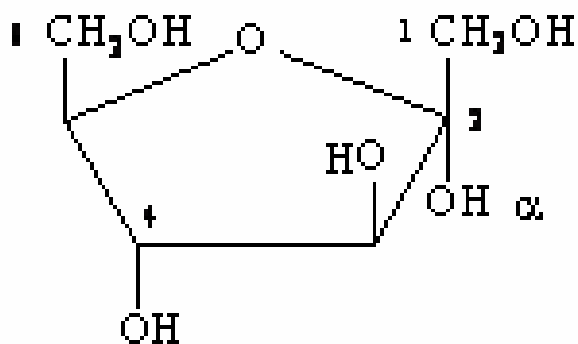
**Тетрахидрофуран**



**Тетрахидротиофен**

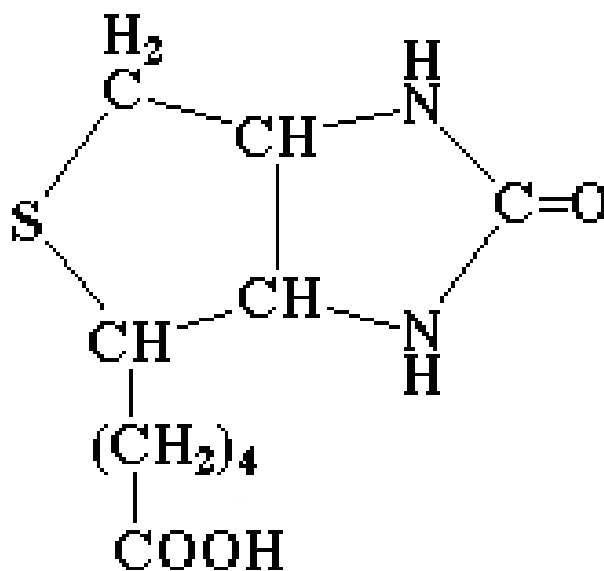
- **Петочлените хетероциклични системи поминуваат во тетрахидродеривати –заситени соединенија со постапна хидрогенизација во присуство на катализатор.**

# Тетрахидрофуранозното јадро влегува во состав на фуранозните форми на моносахаридите и нивните деривати



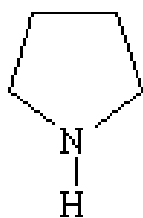
$\alpha$ -D-Рибофураноза

# Тетрахидротиофенскиот прстен влегува во состав на витаминот Н- биотин



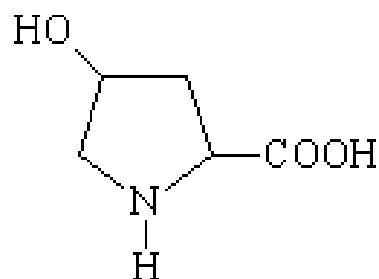
Биотин-  
еден од факторите  
на растење

# Дервати на пиролот

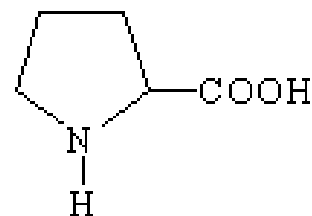


Пирролидин

Секундарен амин



Хидроксипролин



Пролин

Пирролидин 2-карбоксилна киселина



# Пролин

- ✓ Е пиролидин-2-карбоксилна киселина
- ✓ Е единствена аминокиселина со секундарна аминокиселинска група.
- ✓ Тетрахидро дериват на пиридолот е и аминокиселината хидроксипролин.

Азотниот атом од пролинот нема водород, така што во пептидните синџири пролинот не може да формира водородна врска-прекинување на  $\alpha$ -хеликоидната структура на протеините.

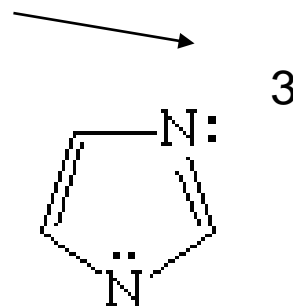
# Петочлени хетероциклични соединенија со два хетеро атоми

Не е вклучен во градбата на  $\pi$ -секстетот -им дава базни особини.



Пиразол

2



Имидазол

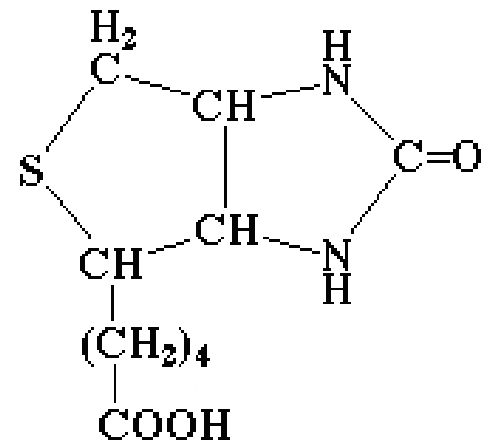
Вметнување на уште еден хетеро атом во прстенот **го нарушува распоредот на електронската густина** (се намалува заради негативниот индуктивен ефект на другиот хетероатом,), така што овие молекули **се помалку реактивни** во реакциите на електрофилна супституција во однос на хетероцикличните соединенија со еден хетеро атом во прстенот.

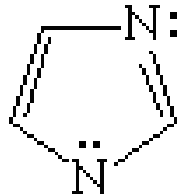
# ***Деривати на имидазолот***

# Имидазоловото јадро

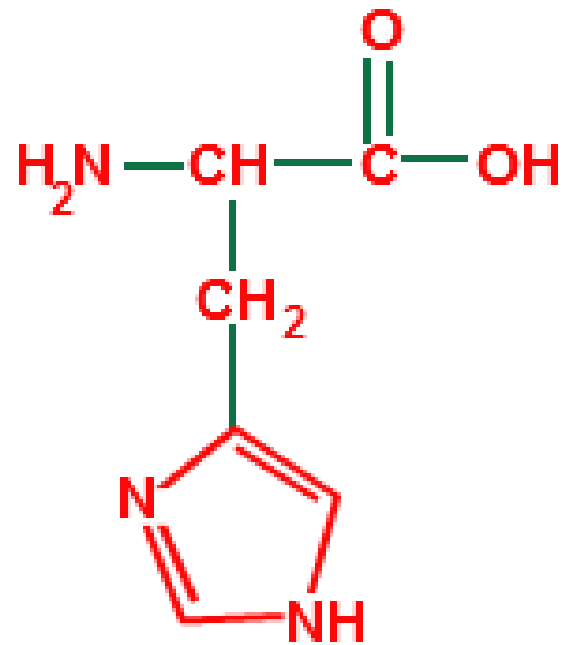
Се наоѓа во неколку биолошки системи:

- Амино киселината хистидин
- Хистамин
- Молекулата на витамин Н.



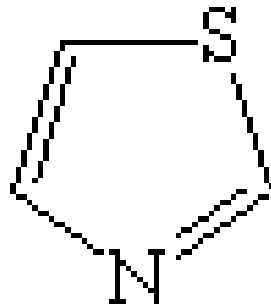


Имидазол



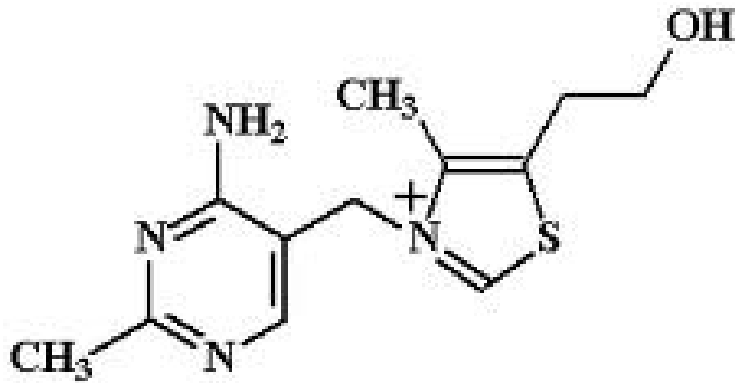
Во физиолошки услови 50% од молекулата на хистидинот е протонирана. Хистидинскиот остаток во неутрална средина може да прими или да оддаде  $H^+$  јон ( $pK_a$  6,5 – 7)- значаен катализатор во кисело-базните катализи.

# *Тиазолот*



Тиазол

Составен дел на витаминот  
В1 (тиамин).



Тиамин (Витамин В<sub>1</sub>)

Учествува во процесот на оксидативна декарбоксилација на ацетил коензим А, како еден од коензимите на пируват дехидрогеназниот комплекс.

# **Шесточлени хетероциклични соединенија**



## ***Шесточлени хетероциклични соединенија со еден хетеро атом***

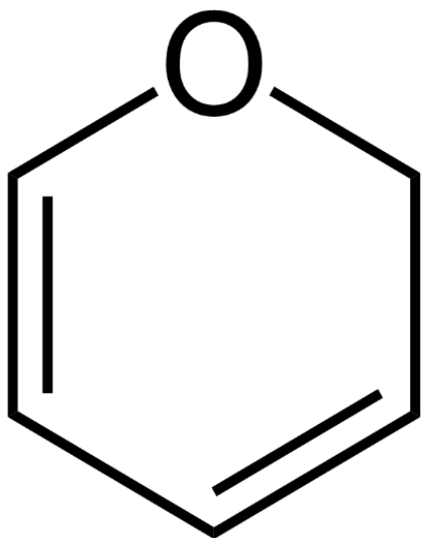
- ✓ Се изведуваат со замена на -CH= (метинска) група на бензенот со некој хетеро атом.
- ✓ Се ароматични соединенија -  $(4n+2)$  делокалозирани  $\pi$ -електрони како и бензенот.

- **Се ароматични соединенија - имаат  $4n+2$  делокалозирани  $\pi$ -електрони како и бензенот;**
- **Зголемување на електронската густина на јаглеродните атоми во прстенот ( $\pi$ -дефицитарни соединенија) - хетероатомот се однесува како деактивиращка група поради замената на метинската група со електронегативен хетероатом;**
- **Имаат намалена реактивност на реакциите на електрофилна супституција во однос на бензенот.**

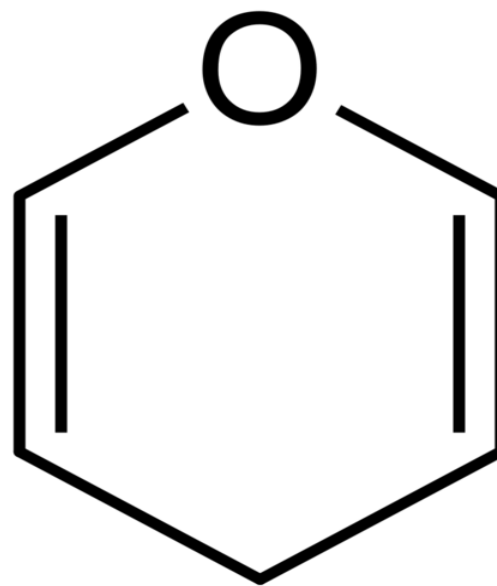
# Најзначајни хетероциклични соединенија

Се:

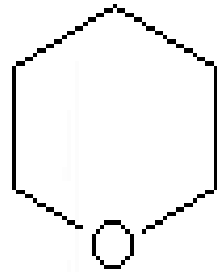
- со кислород – *пиран*,
- со азот - *пиридин*.



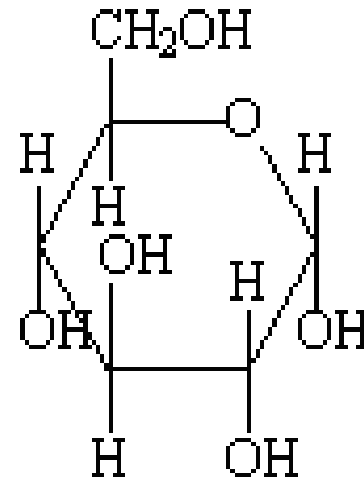
2H пиран



4 H пиран



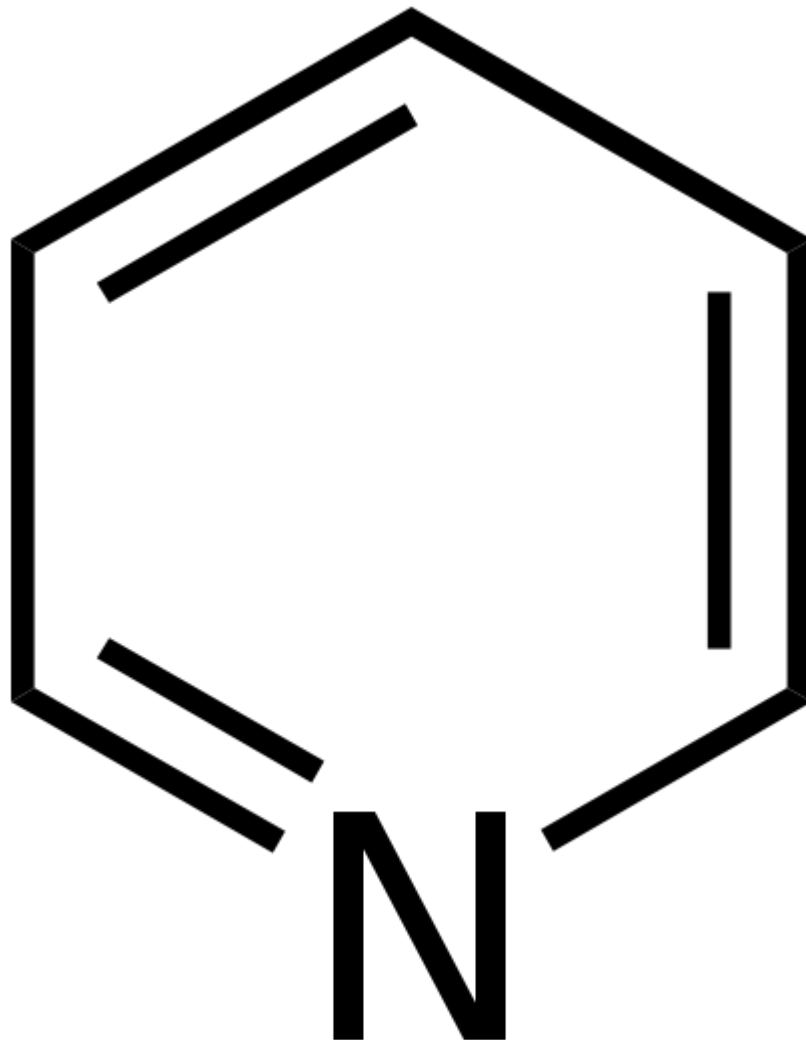
Тетрахидропиран



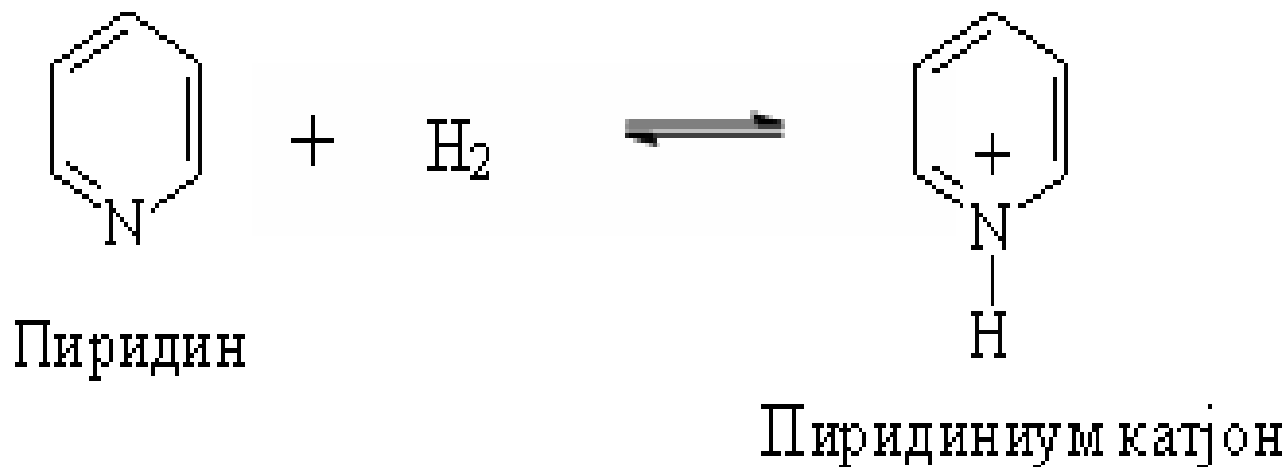
$\alpha$ -D-глюкопираноза

Со целосна хидрогенизација на пиранот се создава тетрахидропиран- влегува во состав на сложените јаглени хидрати.

# Пиридин

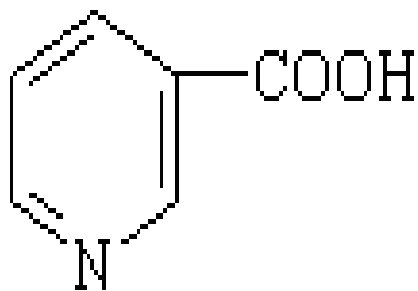


Стабилно  
ароматично шесточлено  
хетероциклично соединение  
со азот како хетеро атом.

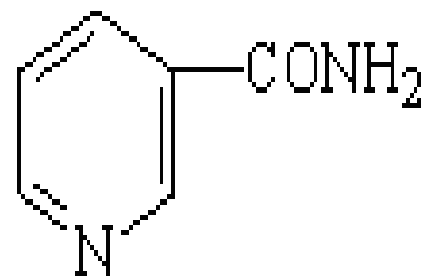


- Слободната електронска двојка на атомот на азот ( $sp^2$  хибридизирана орбитала);
- не е вклучен во  $\pi$ -електронскиот секстет, **-базни својства** (со киселините гради пиридиниум соли).

# Деривати на пиридин



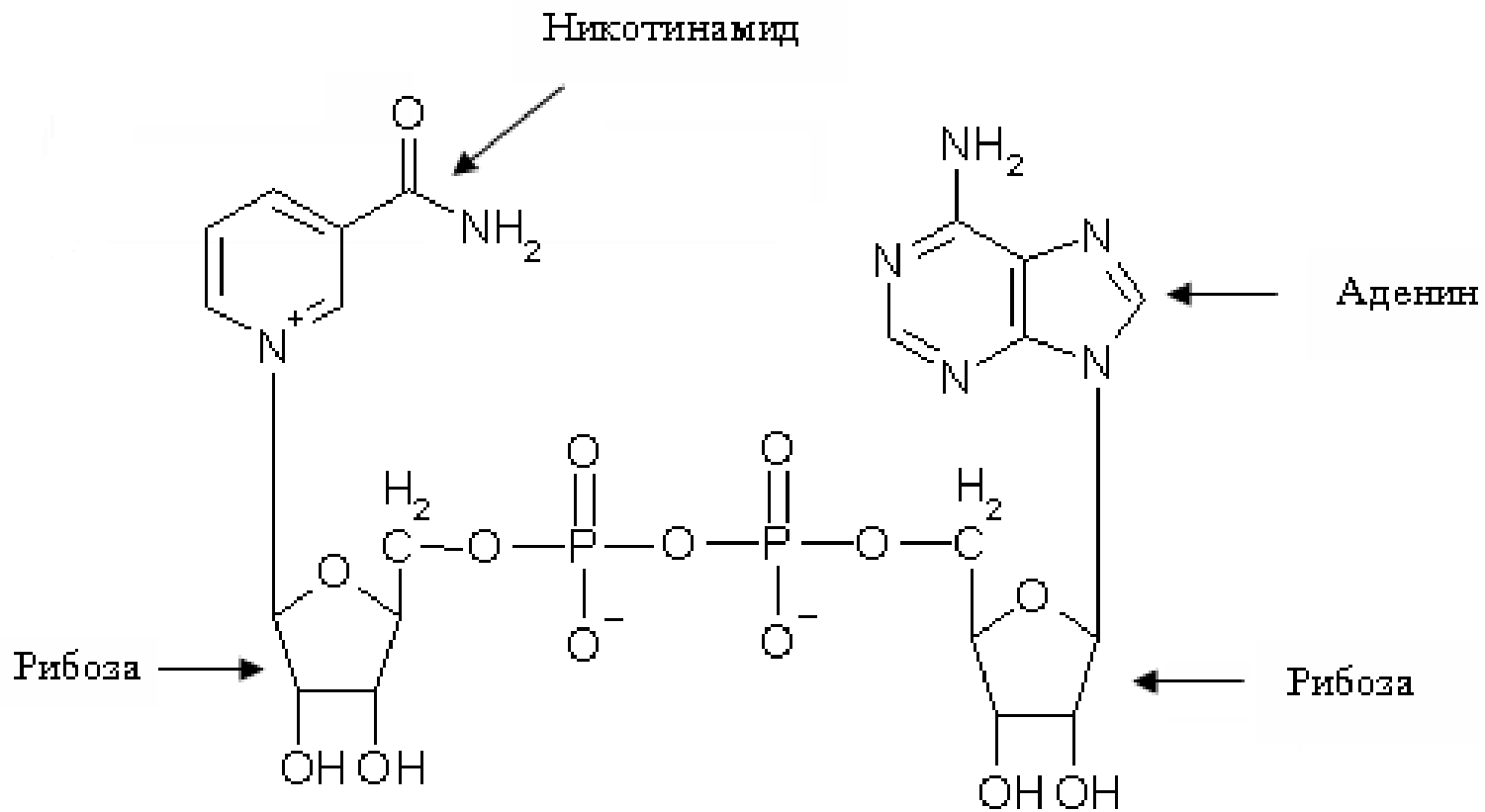
Никотинска киселина



Никотинамид

**Заедно се составен дел на витаминот В3 ниацин или витамин РР, како и NAD<sup>+</sup>, коензим на многу ензими вклучени во катализирање на оксидо-редукциските процеси во организмот.**

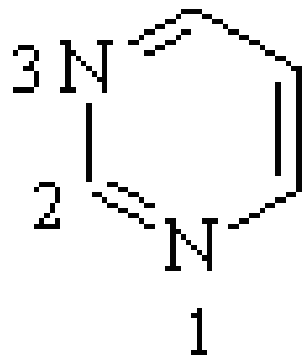




Никотинамид адениндинуклеотид

***Шесточлени  
хетероциклични  
соединенија со два хетеро  
атома***

**Пиримидин и пурин**

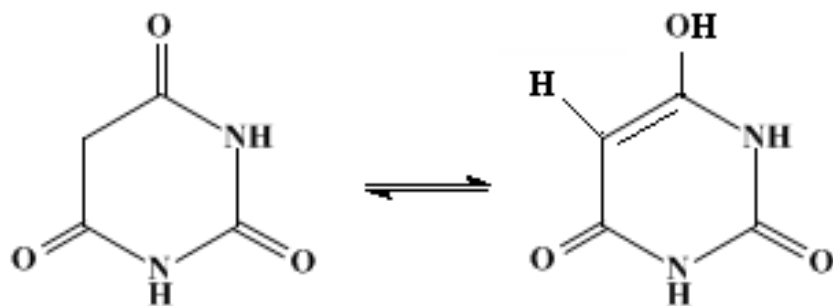


Пири мидин

**sp<sup>2</sup>-хибридизирани атоми ;  
два атома азот од  
пиридински тип-  
во реакциите на  
електрофилна супституција  
-инертна молекула.**

**Гради водородни врски  
со молекулите на водата-добра растворливост.**

# Деривати на пиримидинокт



Кето форма

Енолна форма

Барбитурна киселина

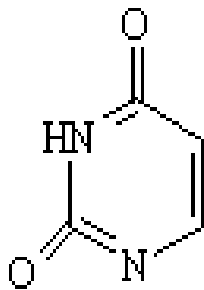
2,4,6-  
Триоксипиримидин-  
Барбитуратна  
киселина

# ***Деривати на пиримидинок***

**Пиримидински бази - влегуваат во состав на нуклеинските киселини:**

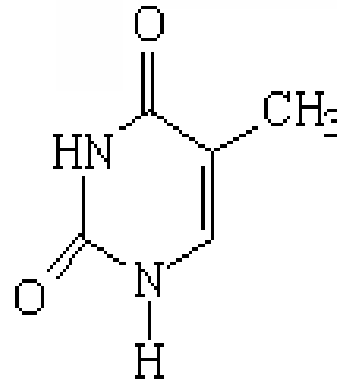
- 1. урацил,***
- 2. тимин и***
- 3. цитозин.***

# Пиримидински бази



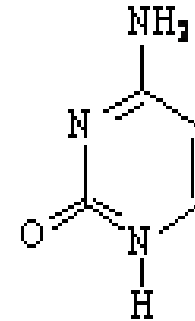
Урацил

(2,4-диоксипиримидин)



Тимин

(2,4-диокси-5-метилпиримидин)



Цитозин

(4-амино-2-оксипиримидин)

**Подлегуваат на кето-енолна изомерија, тавтомерија,  
но во нуклеинските киселини се наоѓаат исклучиво во кето форма.**

**Хетероциклични соединенија  
со кондензирани прстени**

**Два или повеќе прстени кои содржат хетеро атоми може да се кондензираат како меѓу себе, така и со карбоциклични системи.**

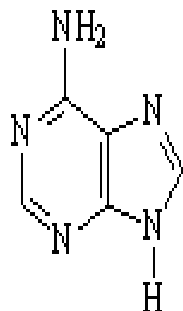
**Најважни соединенија се оние со два кондензирани прстени од кои едниот е секогаш шесточлен прстен-биолошки најважни се со два кондензирани прстена (шесточлен и петочлен).**



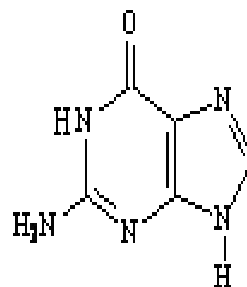
**Пуринот се создава со кондензација на пиримидинот и имидазолот.**

**Најважни деривати на пуринот се пуринските бази аденин и гванин кои влегуваат во состав на нуклеинските киселини.**

# Деривати на пуринот



Аденин  
(6-аминопурин)



Гванин  
(2-амино-6-оксипурин)

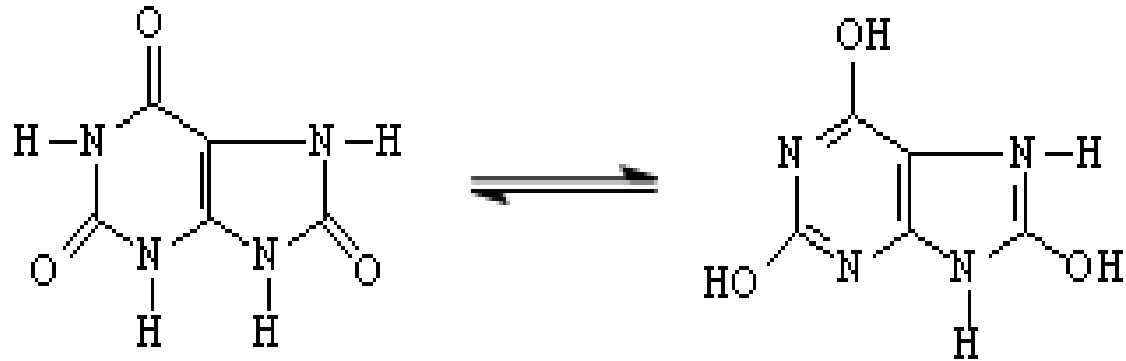
Влегуваат во состав на нуклеинските киселини

# **Метаболизам на пуринските бази**

**Со оксидација со соодветни ензими тие се претвораат:**

- **аденинот во хипоксантин,**
- **гванинот во ксантин,**

**а со понатамошна нивна оксидација во мочна киселина.**



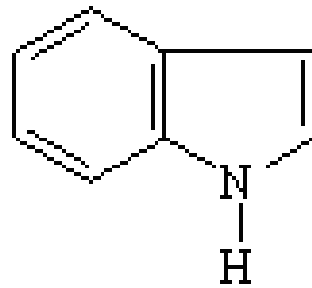
Кето форма

Енолна форма

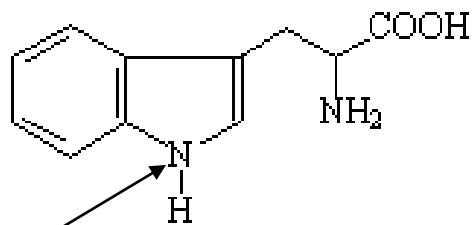
### Мочна киселина

Двобазна киселина, слабо растворлива во вода, растворлива во бази и притоа гради соли *урати* овозможуваат излучување на азотот од организмот

# Индол

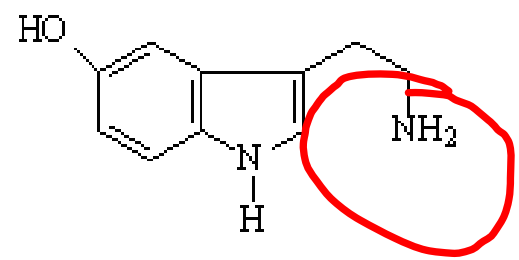
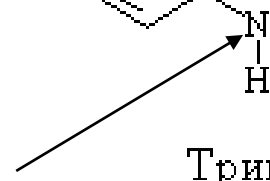


Индол (бензопирол)

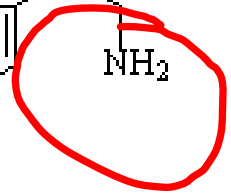


Триптофан

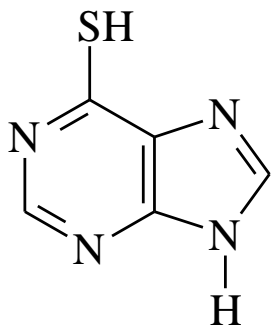
Индол



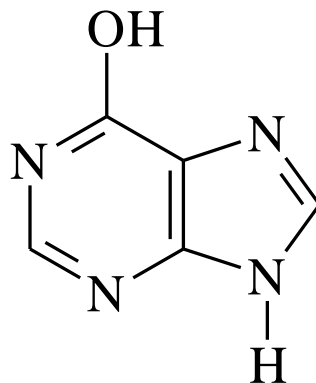
Серотонин



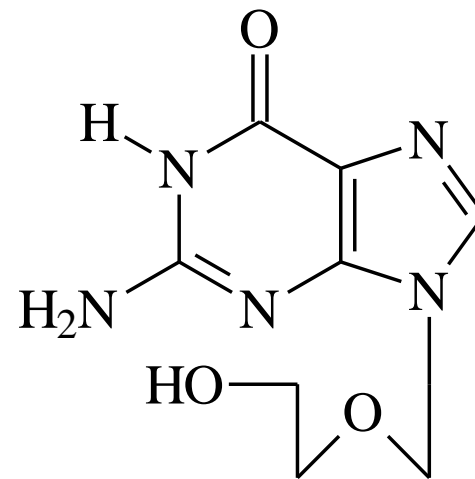
# Медицинско значење на дериватите на пурилот



6-меркаптопурин –  
Антитуморски својства



Алопуринол



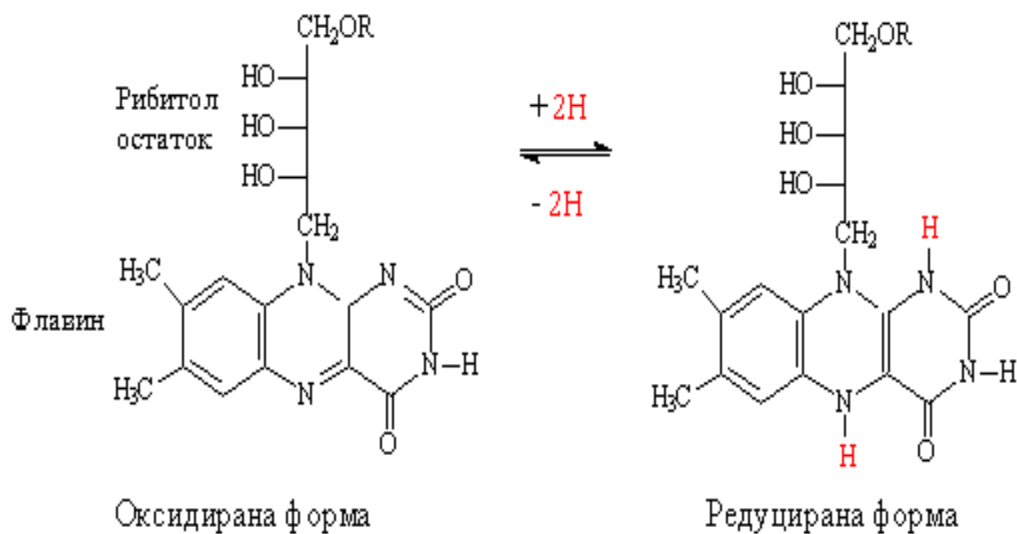
Ацикловир

***Соединенија составени од повеќе  
кондензирани хетероциклични  
прстени***

**Рибофлавин (витамин В2),  
фолна киселин**

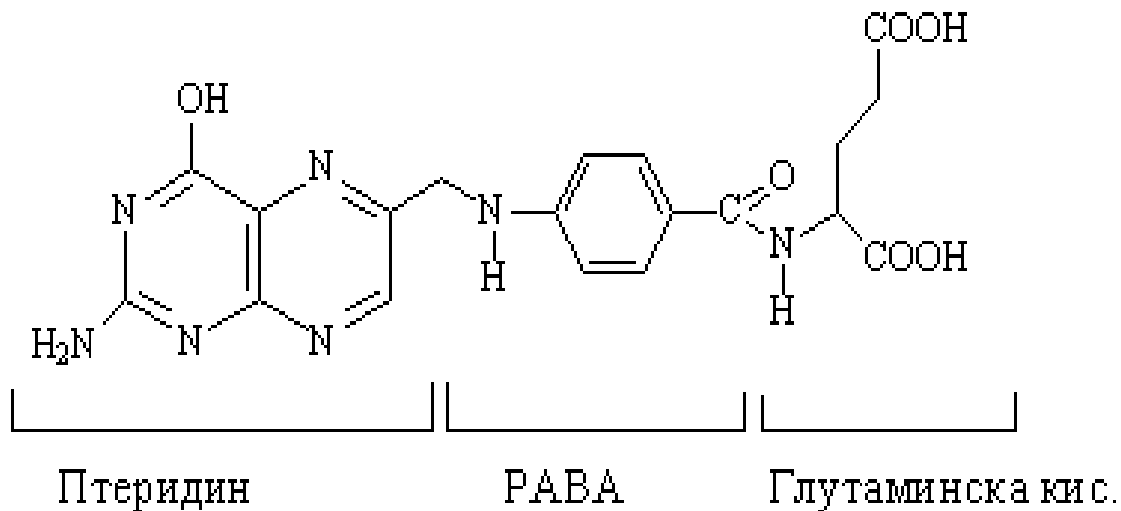


# Рибофлавин



Рибофлавин (витамин В2)-коензим на флавопротеините

# Фолна киселина



Составен дел на коензимот тетраhydrofolна киселина  
(коензим F)

-трансферази кои пренесуваат еден јаглероден остаток.