

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

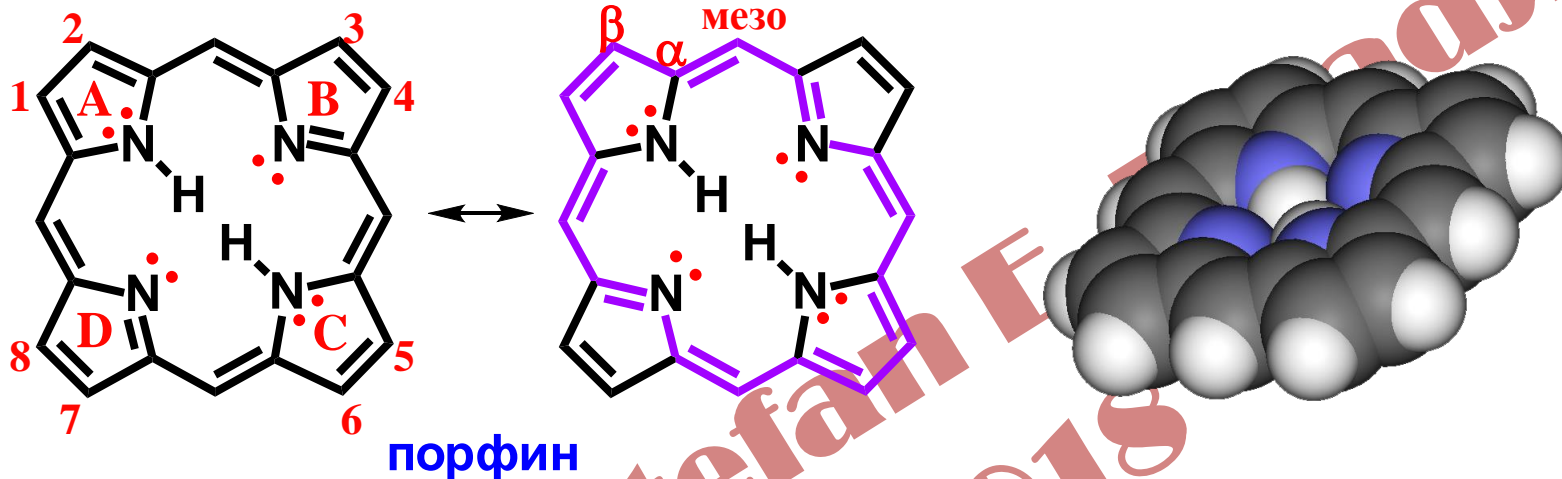
34. Тетрапиролови пигменти – порфирины, хемин, хлорофил, билирубин, витамин В₁₂. Съединения, съдържащи кондензирани фуранов, пиролов или тиофенов пръстен с бензеново ядро. Индол, индоксил, индиго. Синтез на индол по Фишер. Биохимично важни производни на индола: триптофан, триптамин, серотонин.

Характеристика: Пигментите на живота, **хлорофил и хем**, са макроциклени тетрапироли.

Биохимично важни съединения имат скелет състоящ се от разглежданите три петатомни хетероцикъла и кондензирани към тях ароматни ядра.

Порфирини

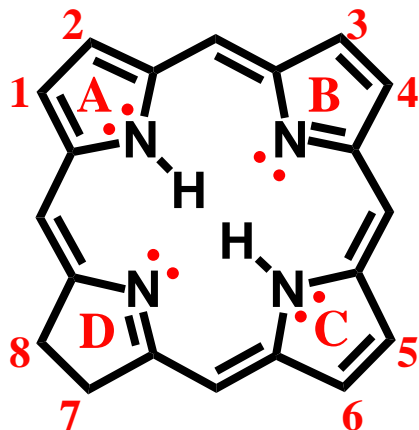
Порфинът е основополагащата им структура. Състои се от 4 пиолови пръстена съединени с $-\text{CH}=\text{}$ (метинови) мостове.



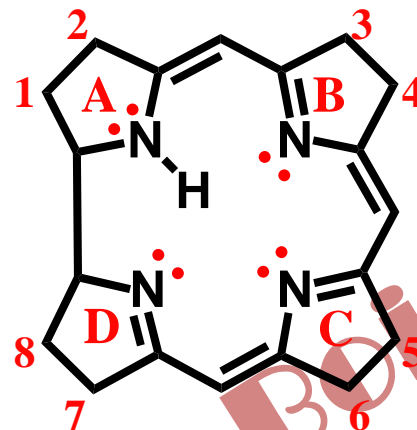
Планарен макроцикъл с 26 спрегнати π електрона, 18 от които (виолетово) формират оптимална ароматна система (правило на Хюкел $4.4+2$ или дори $4.6+2$) с голяма стабилизация от делокализация. Експериментално е установена еквивалентност на всички 4 N атома поради тавтомерия. Червено съединение, което поглъща синя светлина поради малка ΔE разлика HOMO-LUMO.

β -Заместените порфини се наричат порфирини.

Хлорин и корин



хлорин



корин

Хлоринът е също 16-членен тетрапиролов макроцикъл, но се различава от порфина по частично хидрирано ядро D.

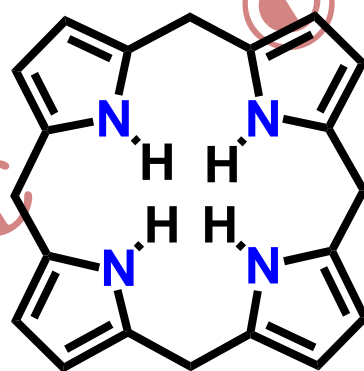
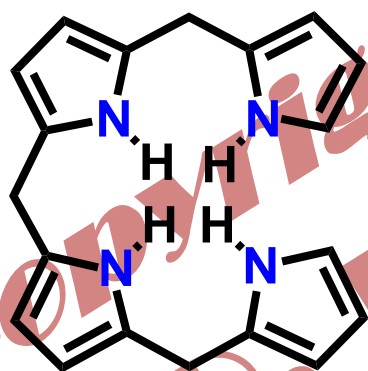
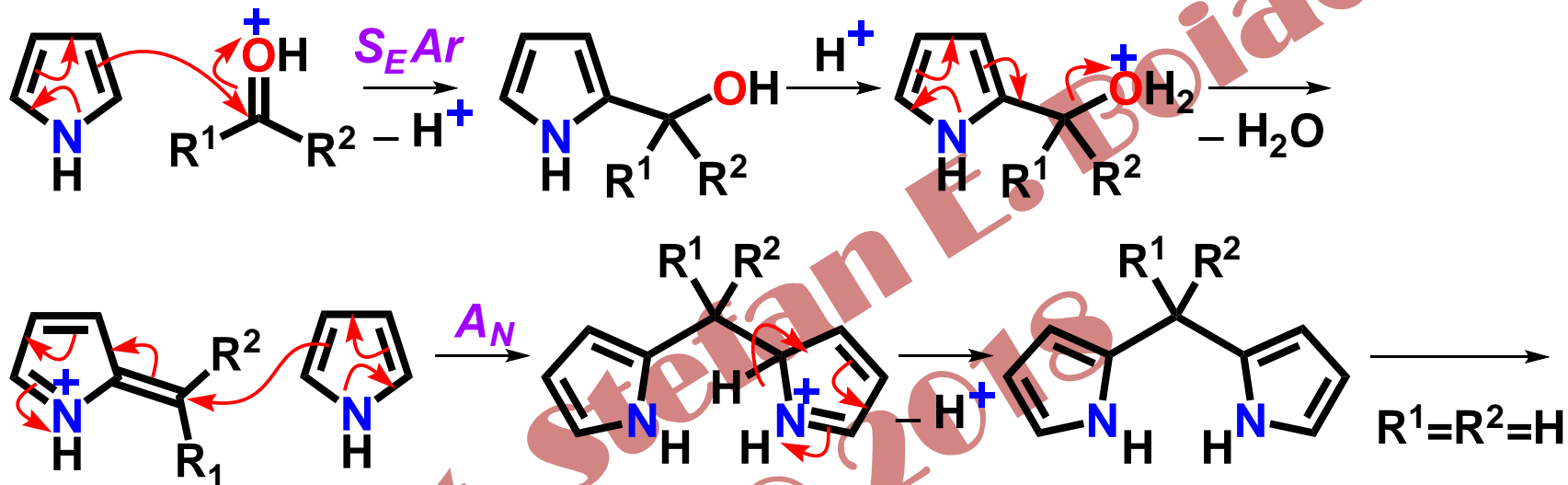
Притежава делокализирана ароматна π -система. Структурна единица със зелен цвят.

Коринът има директно свързани ядра A и D; липсва един метинов мост. Няма циклена делокализирана π -система. Цветът на негови производни е розов.

И трите макроцикъла са слаби основи и NH киселини. Образуват стабилни хелатни комплекси с метални йони.

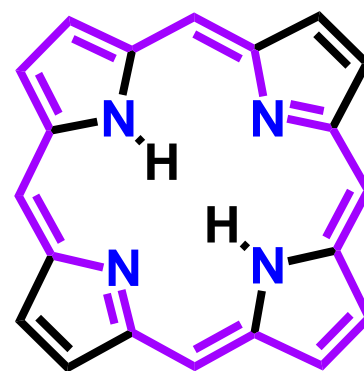
Комплексообразуването става чрез заместване на H атом от NH групите и координационно свързване с другите N атоми от хетеропръстена.

Синтез на порфиново ядро – от (заместен) пирол и алдеhid (кетон) до мезо заместени порфирини. Окислителна крайна стъпка дава по-стабилната удължена 18 π електронна система, отколкото 4 изолирани ароматни пиолови ядра.



няма удължена
ароматна система

(O)



18 π електронна
ароматна система

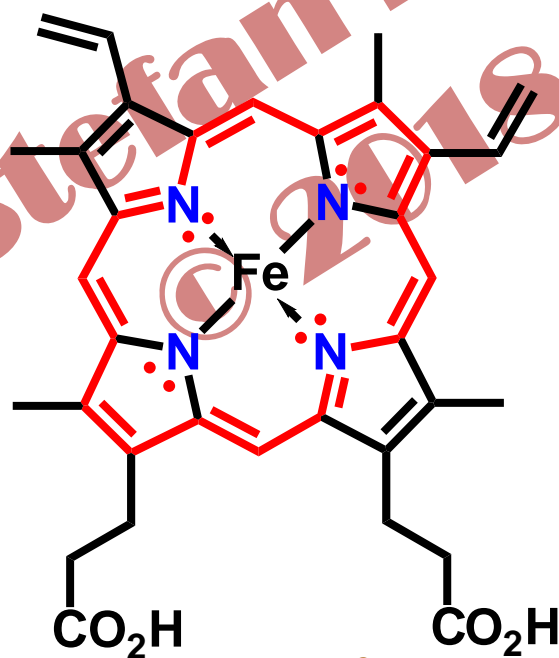
Хем – хелатен комплекс на **протопорфирин IX с Fe^{2+}** . Кислород-пренасящата молекула в комплекса хемоглобин; кофактор (простетична група) в хемоглобин. Намира се също в миоглобин, цитохром с, пероксидаза и каталаза.

Когато хем е **окислен до Fe^{3+}** – **Хемин**, който не може да пренася кислород. Хемин се изолира *in vitro* от тъкани и кръв на бозайници като HCl сол.

Формално – две йонни и две координационни връзки, но те са неразличими.

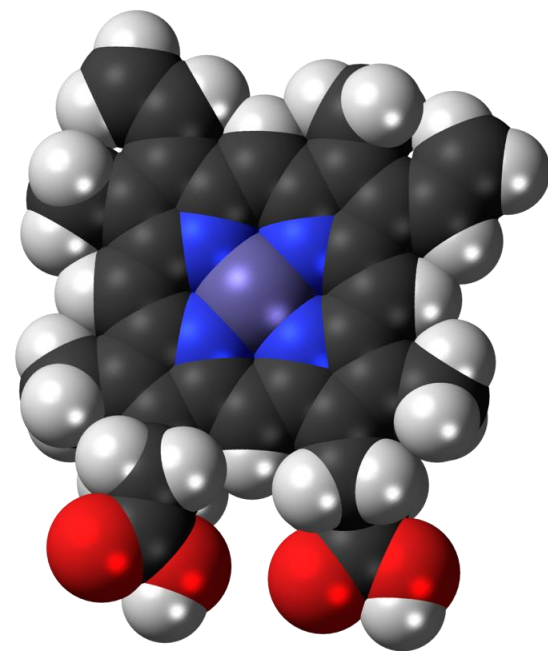
Координационното число на Fe е 6.

Останалите две места се заемат от N в хистидин и H_2O , O_2 , CO , CN^- , (смърт).



хем Fe^{2+}

хемин Fe^{3+}



Структурата на хемин е доказана от Ханс Фишер.

Образование: химия и медицина

**Работил с Емил Фишер в
Медицинска клиника, Мюнхен.**

Кариера в

Технически Университет, Мюнхен 1921-1945



1881-1945

Нобелова награда по химия 1930 г.:

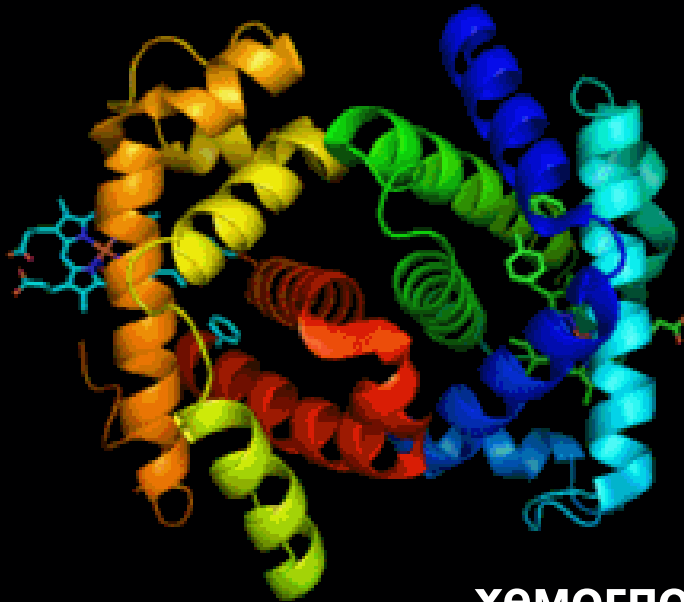
«за изследванията му върху строежа на хемин и хлорофил, по-специално за синтез на хемин»

Един от първите, осъзнал взаимната връзка и приликата в структурата на червения пигмент в кръвта и зеления в растенията (Вилщетер, също в Мюнхен е работил по структурата на хлорофила, Нобелова награда по химия 1915).

Много по-късно установява структурата на билирубин, 1942 г.

Хемоглобинът (Hb или Hgb) е желязо-съдържащ metalloпротеин, който **транспортира кислород в червените кръвни клетки** на гръбначни животни. Комплексът хемоглобин е съставен от четири глобуларни (кълбовидни) протеинови субединици (две α 141 АК и две β 146 АК, $M \sim 68000$) и четири хема. В организацията помежду им не участват ковалентни връзки. Една молекула хемоглобин свързва и пренася 4 O_2 молекули наведнъж.

Всяка човешка червена кръвна клетка има около 270 милиона такива хемоглобинови супрамолекули.



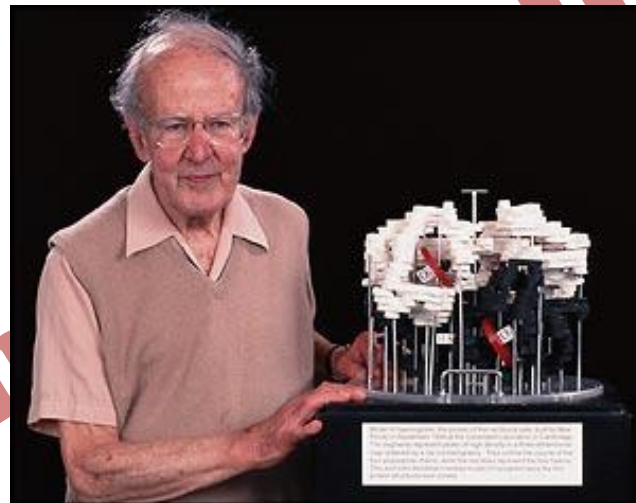
хемоглобин

Миоглобинът е едноверижен глобуларен протеин, 153 АК, който също съдържа хем. Главен **носител на кислород** протеин в мускулната тъкан.

Структурата на хемоглобиновия тетрамер е установена от Макс Перуц, 1959 г., и на миоглобина – от Джон Кендрю, 1958 г., с рентгеноструктурен анализ (X-ray).



М. Перуц Д. Кендрю



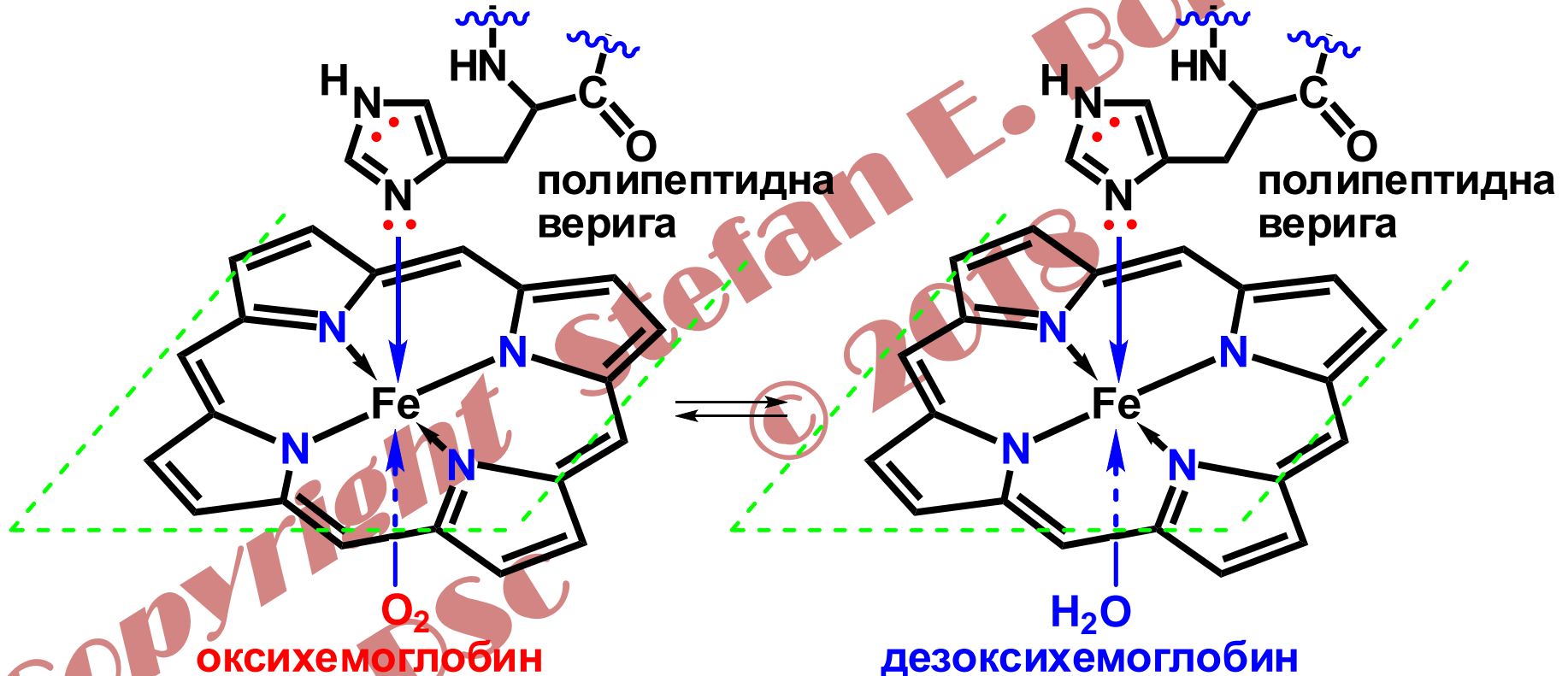
М. Перуц с модел хемоглобин

Нобелова награда по химия 1962 г.:
«за техните изследвания на
структурата на глобуларни
протеини»



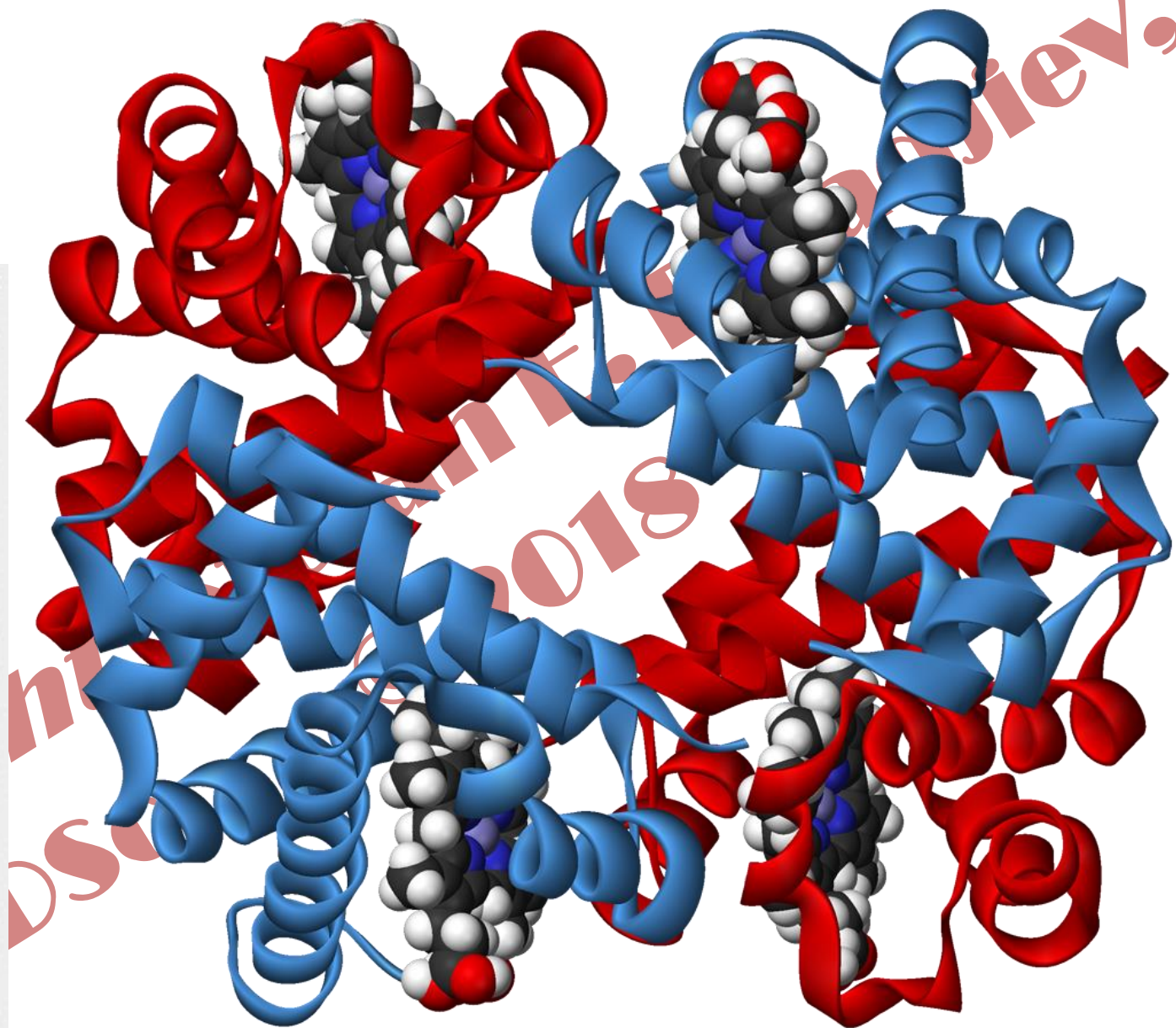
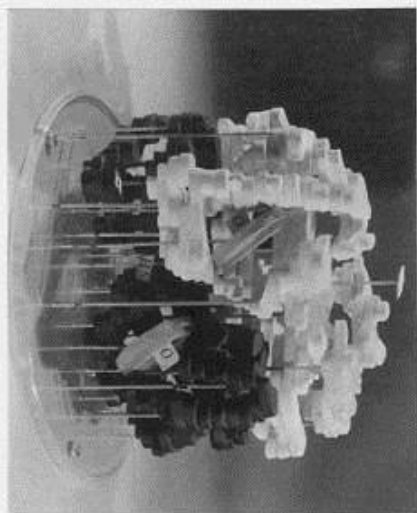
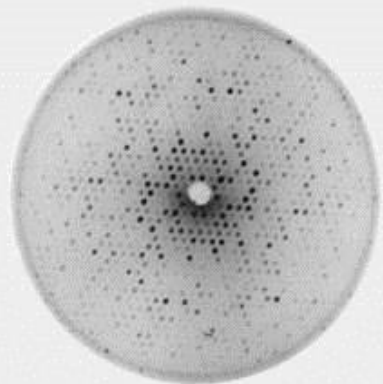
Д. Кендрю с модел миоглобин

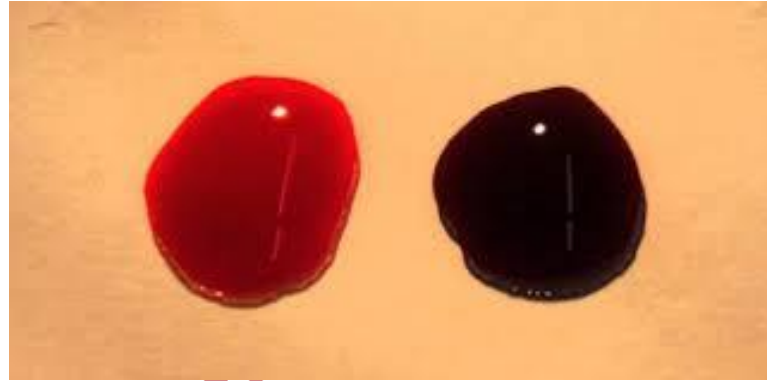
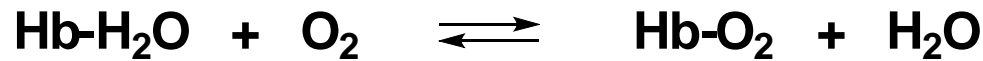
Fe^{2+} е координиран с 4 N атома от порфириновото ядро. От едната страна на неговата плоскост се намира **остатък от хистидин** в глбина, чийто N е координационно свързан с Fe^{2+} . На противоположната страна се намира шестият лиганд (донор). Когато той е O_2 се образува **оксихемоглобин**.



След освобождаване на O_2 в клетките на тъканите, към белите дробове се връща **дезоксихемоглобин**.

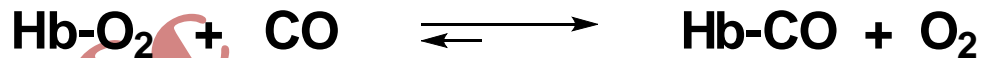
Координиране
на 4 хема към
четирите α
спирални
протеинови
субединици.





оксигенирана кръв деоксигенирана кръв,
ярко-червена; артериална венозна

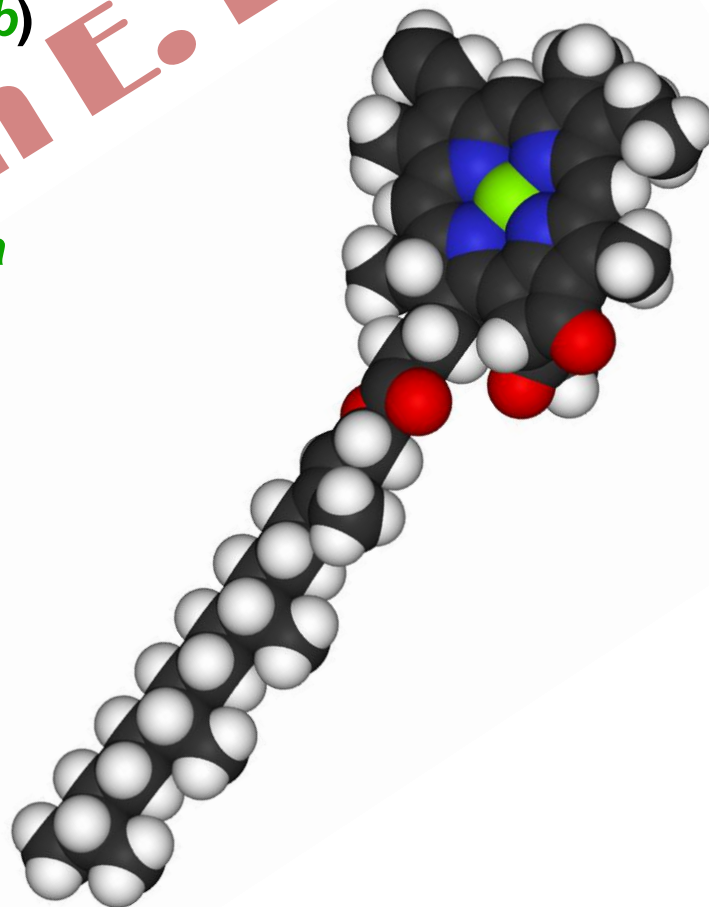
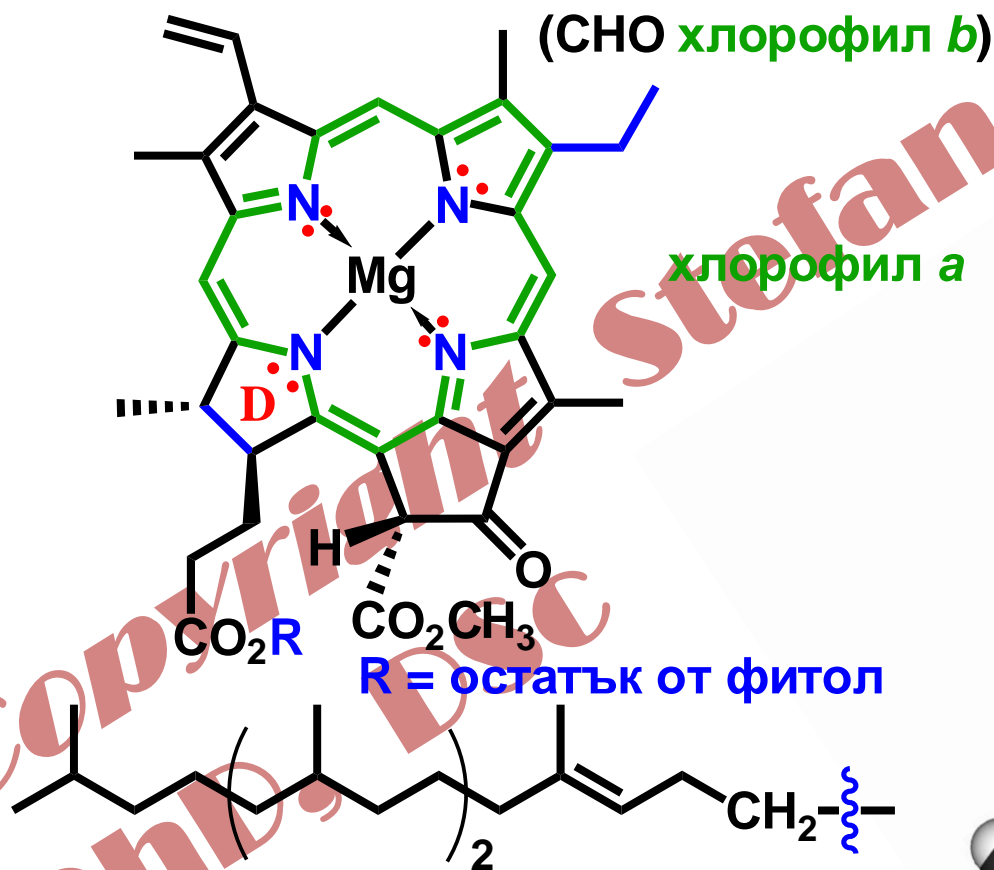
Хемът може да координира и други електронодонорни лиганди вместо O_2 , напр. CO или CN^- . И в двата случая се блокира пренасянето на O_2 , което може да е фатално. Токсичното действие на CO се дължи на изместено силно вдясно равновесие когато се формира **карбоксиемоглобин**.



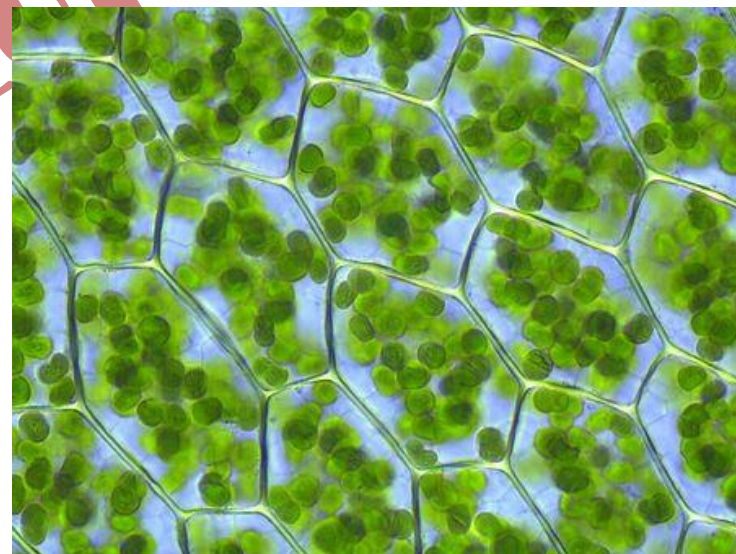
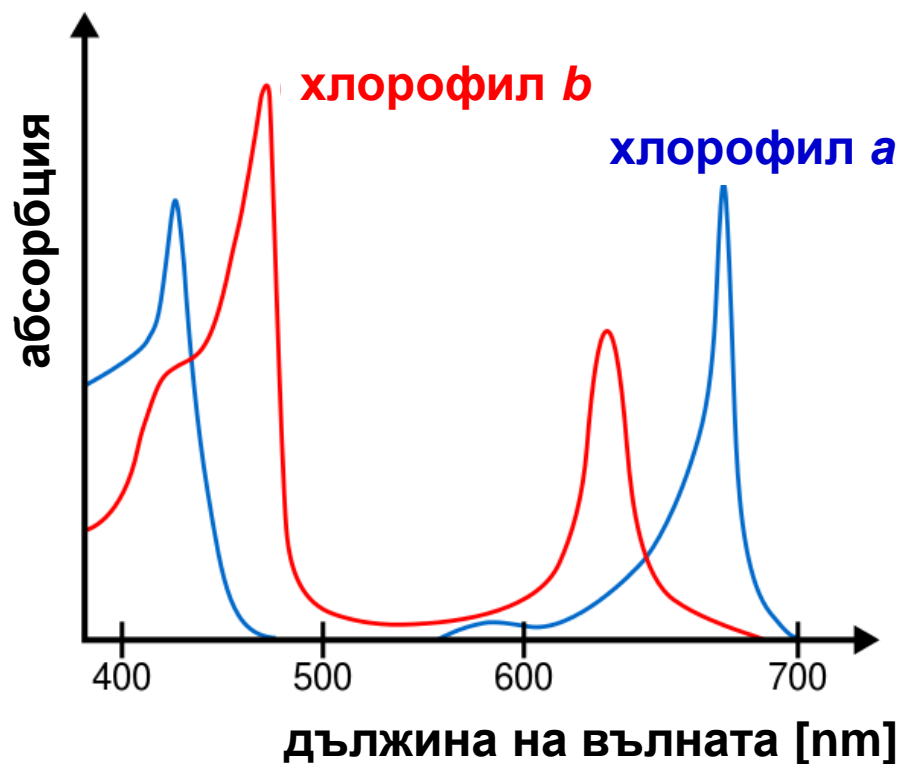
Въглеродният оксид е много добър лиганд за Fe . **Хемоглобинът свързва предпочетено и ефективно въглероден оксид в сравнение с кислорода (около 240:1)**. Стабилността на комплекса е голяма и Hb-CO не освобождава бързо CO .

Хлорофил *a* , хлорофил *b*

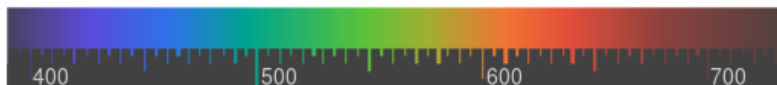
Зелени пигменти в растения и микроорганизми, които фотосинтезират. Те улавят слънчева светлина и поставят началото на жизнения цикъл. Хлорофил *b* има алдехидна група в пръстен В, вместо CH_3 . Те са Mg комплекси на хлорин с оптимална 18 π електронна циклена ароматна система.



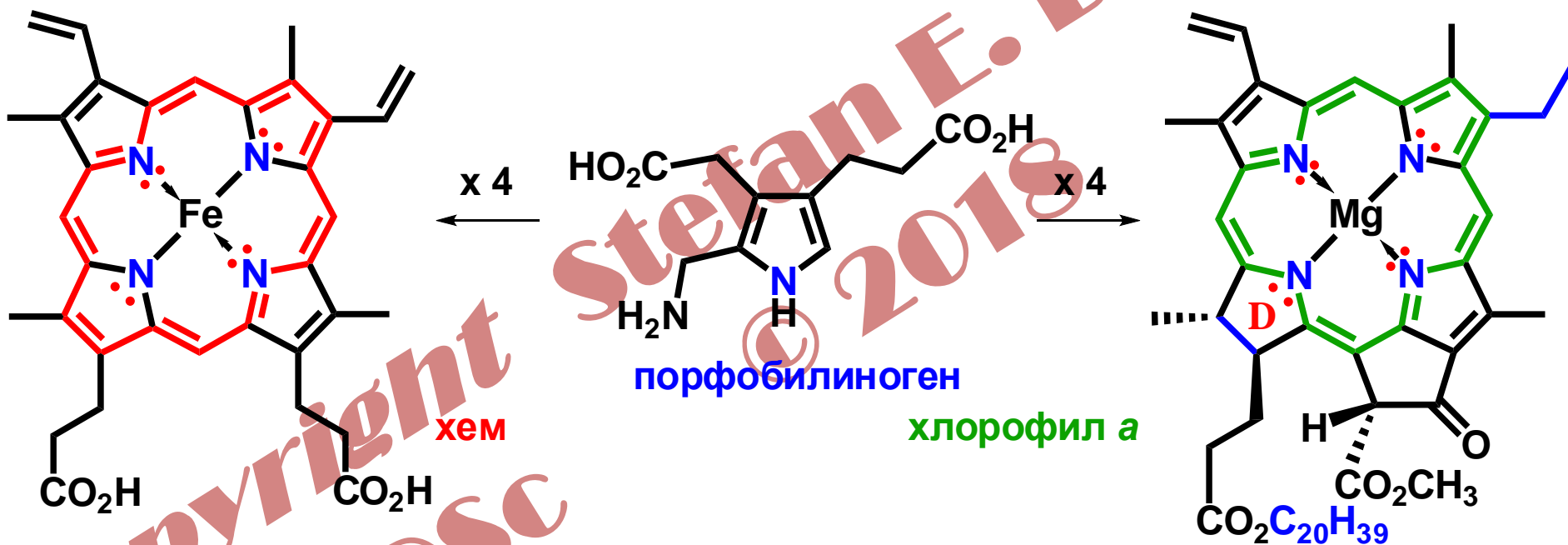
Дългата въглеродородна опашка на хлорофила го прикачва към хидрофобната мембрана на хлоропласт. Хлорофилът абсорбира в синята и червената област и затова се явява зелено оцветен. Фотосинтетичните пигменти превръщат енергията на погълнатите фотони в химична енергия, която се използва за биосинтез на монозахариди от CO_2 и H_2O .



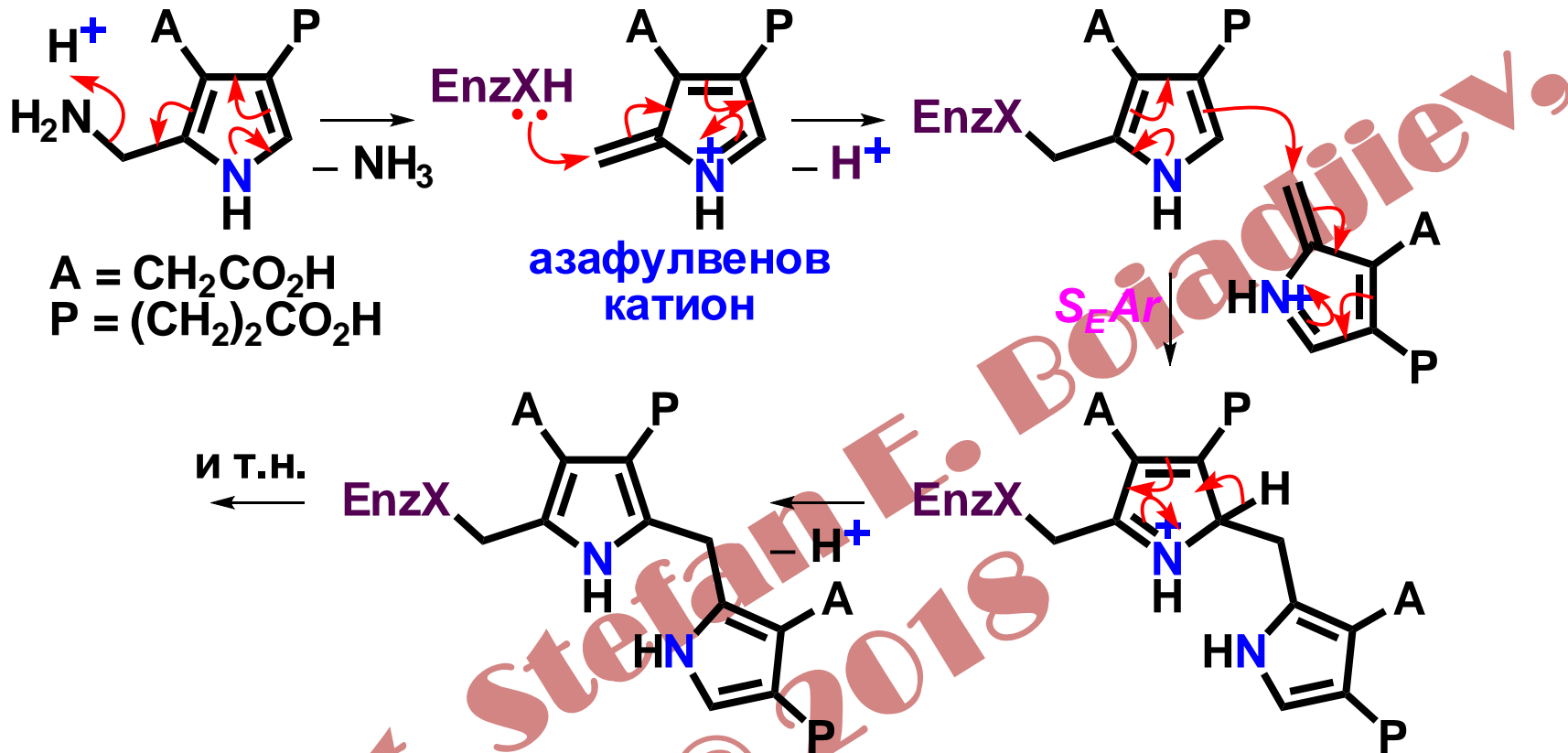
хлоропласти под микроскоп



Биосинтезът на хем и хлорофил започва от глицин и сукцинилCoA, които дават δ -аминолевулинова к-на ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$). Две нейни молекули кондензират до **порфобилиноген** (PBG). Първите 4 стъпки в каскада от 8 последователни, ензимно катализирани реакции са еднакви за хем, хлорофил и витамин B_{12} .



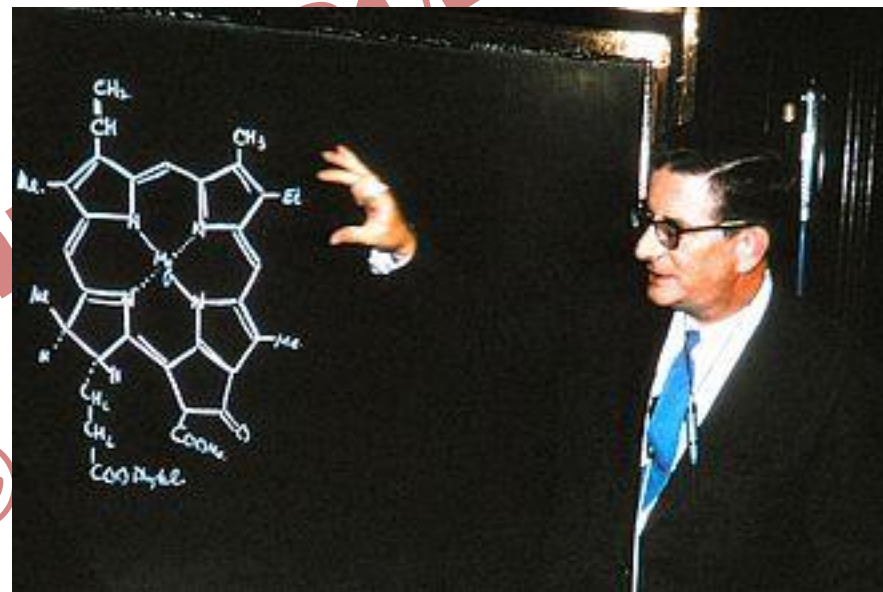
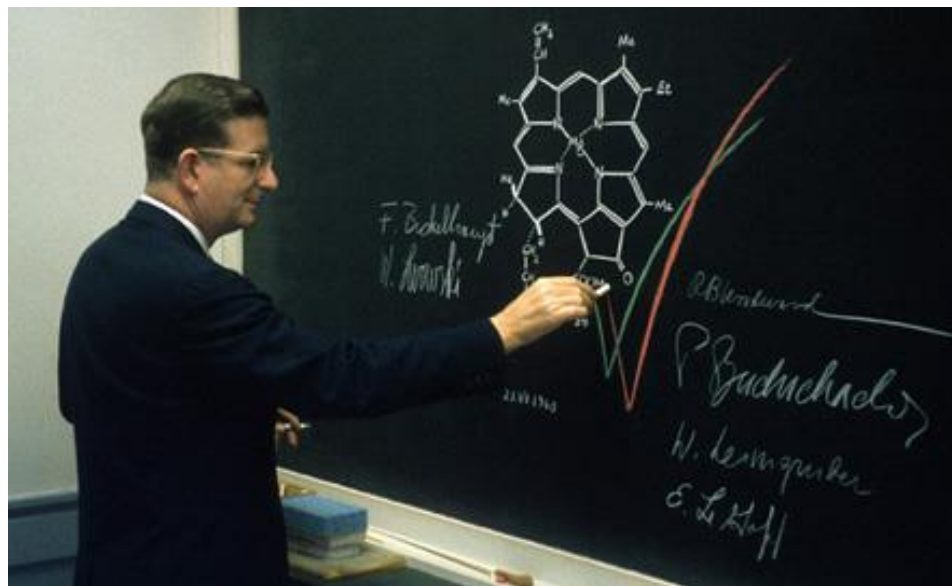
Без подробности, биосинтезът е разбираем от основите на пириоловата химия (Тема 33) – много висока електронна плътност в PBG ядрото и способност за автокондензация с катионен интермедиат, след лесно напускане на амино групата.



Азафулвенов катион атакува α -свободна пиролова позиция в типична S_EAr реакция. Още три молекули електрофилен азафулвенов йон се прикачват до линеен тетрапирол (хидрокси-метилбилан), с регулярно подредени остатъци $-CH_2CO_2H$ и $-CH_2CH_2CO_2H$. Макроциклизацията до уропорфириноген III се съпътства с „обръщане“ на четвъртото пиролово ядро (D), което е в резултат на спиро интермедиат. **Консервативен път в биологията** – уропорфириноген III е общ в биосинтез на хем, хлорофил и витамин B_{12} .

Тоталният синтез на хлорофил а е постигнат в 1960 г. от Робърт Б. Удуърд.

1965 Нобелова награда по химия за «изключителни постижения в **изкуството на органичния синтез**» (и в Тема 08)



✓ Означава – изпълнено

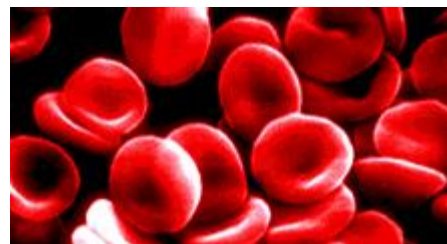
1965 г. лекция

Билирубин

Краен катаболитен, отпаден продукт от хем.

Извънсъдов

(екстраваскуларен) път за отстраняване на червени кръвни клетки. Той се извършва в черен дроб, костен мозък, слезка (далак) – RES, след мембранни промени от остаряване или повреди.



еритроцити

Фагоцитоза или лизис

Хемоглобин

Глобин

Хем

Билирубин

Аминокиселини

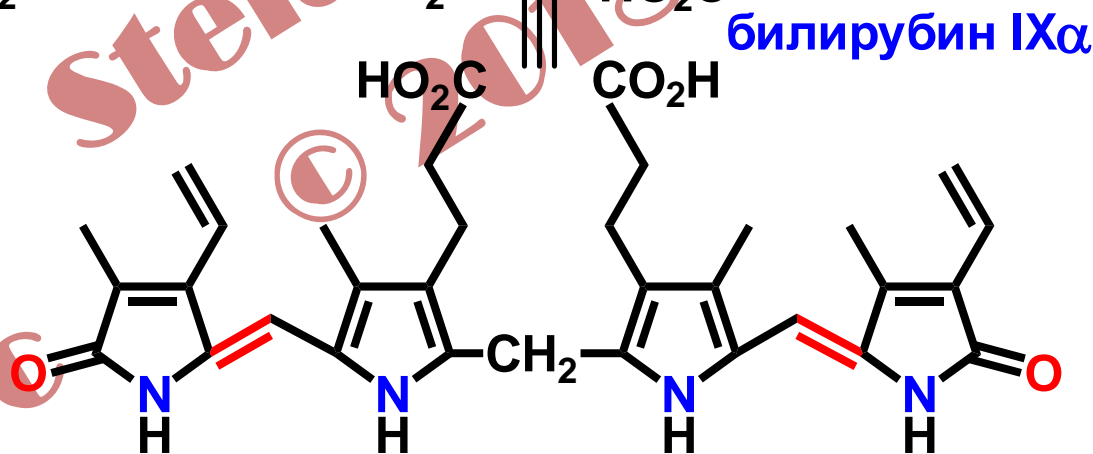
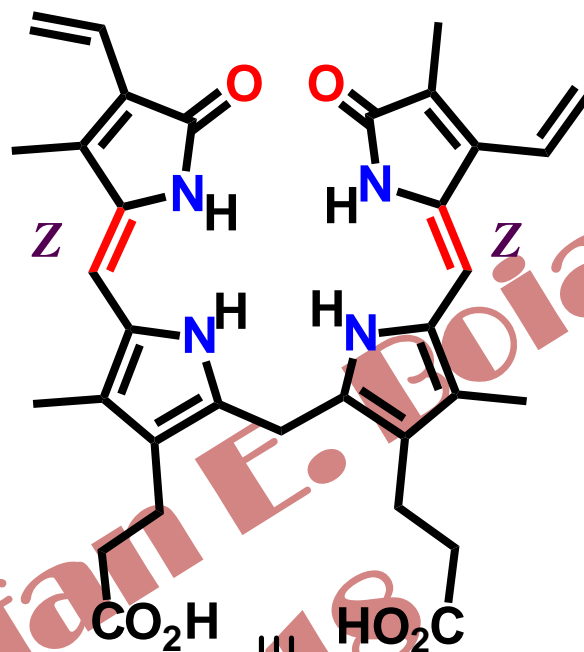
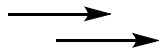
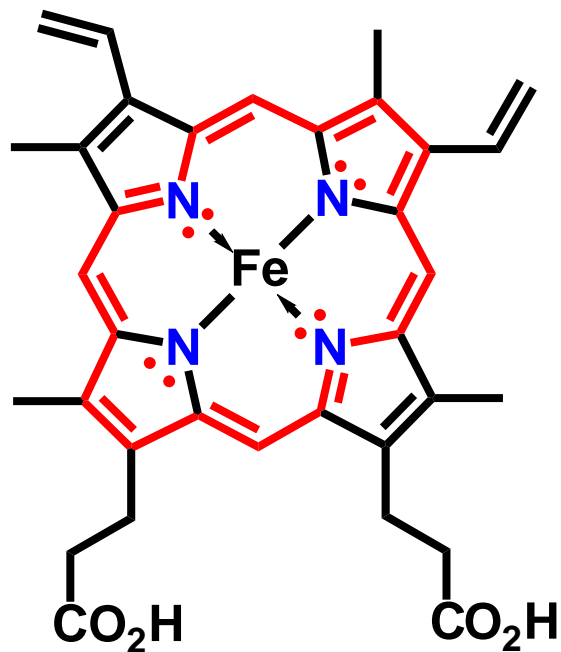
Fe²⁺

Трансферин,
Феритин

Резерв аминокиселини
за други цели

Отделяне

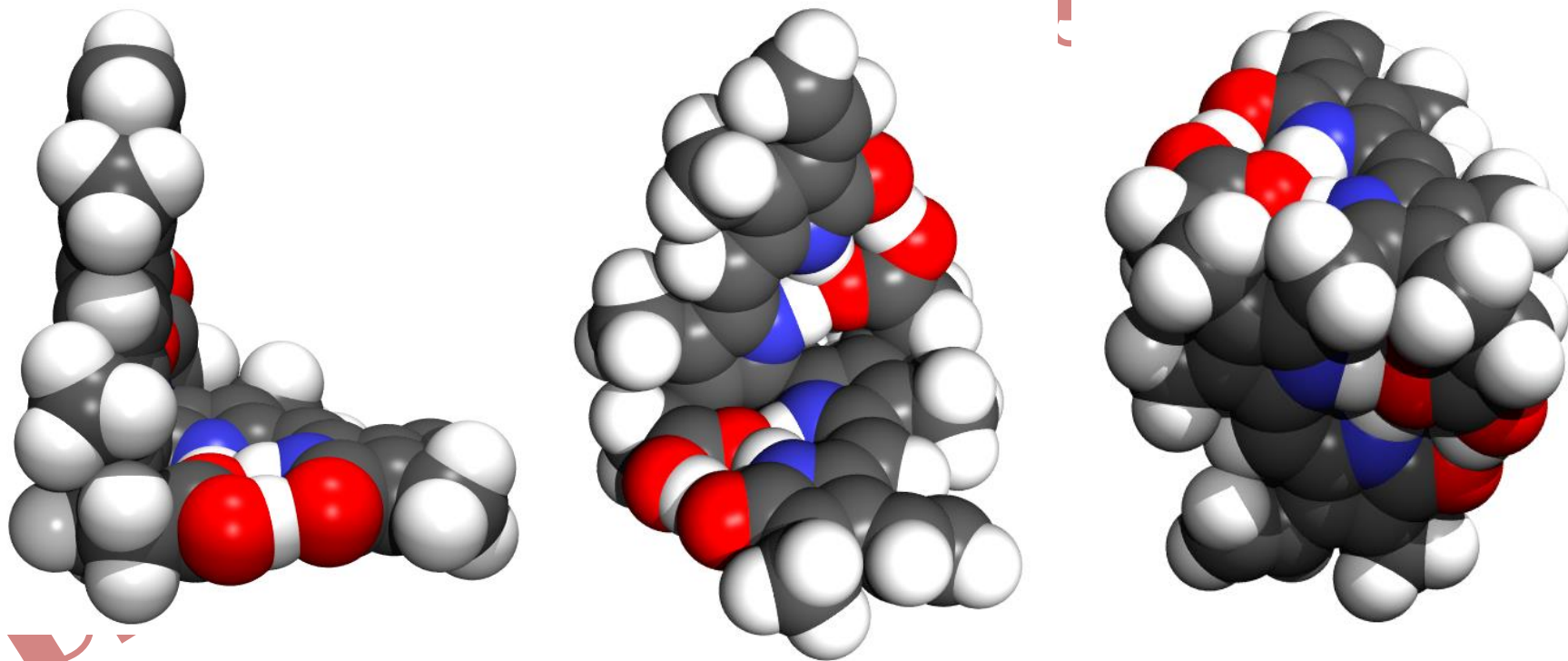




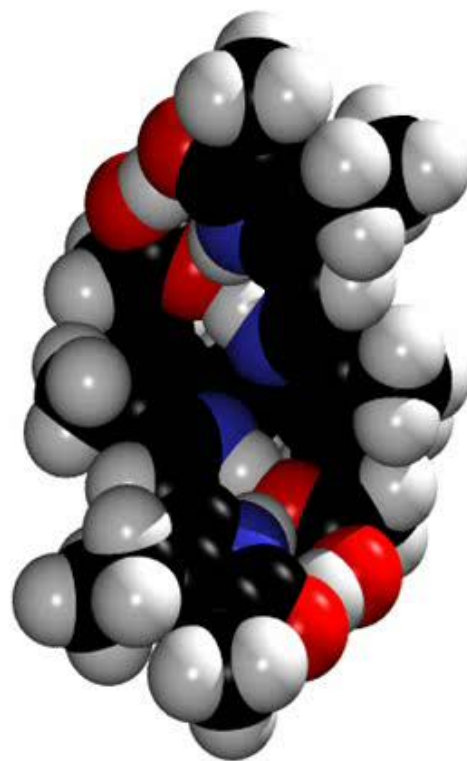
Линеен тетрапирол, който се проявява при жълтеница (индикация за чернодробно заболяване). Неонаталната жълтеница е в резултат на засилена хемолиза и непълноценен чернодробен ензим.

Билирубинът е съединение със странни свойства – неразтворим във вода и метанол, но разтворим в хлороформ и други неполярни разтворители. Липофилен е. Не се екскретира директно, а е необходимо свързване в черния дроб с глюкуронова киселина.

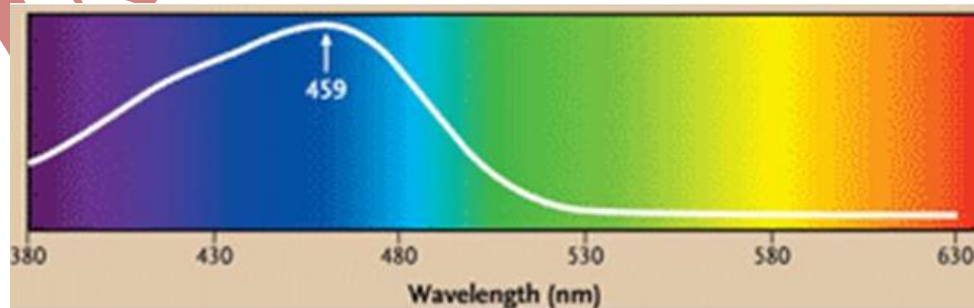
Свойствата се обясняват с конформационната структура на билирубина. Молекулата е сгъната в средата и полярните фрагменти са „неутрализирани“ поради формиране на 6 вътрешномолекулни водородни връзки.



От собствени изследвания – конформационен анализ на билирубин и доказване на най-стабилната му конформация

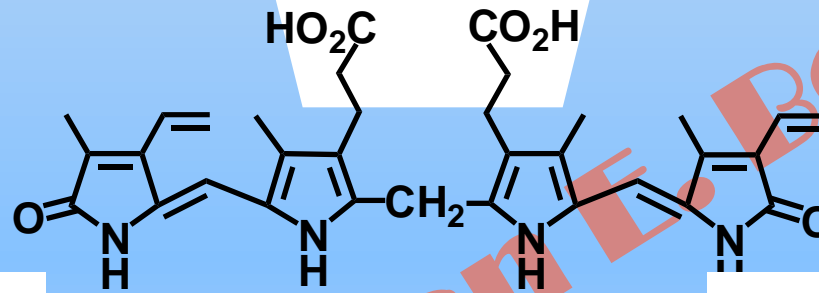
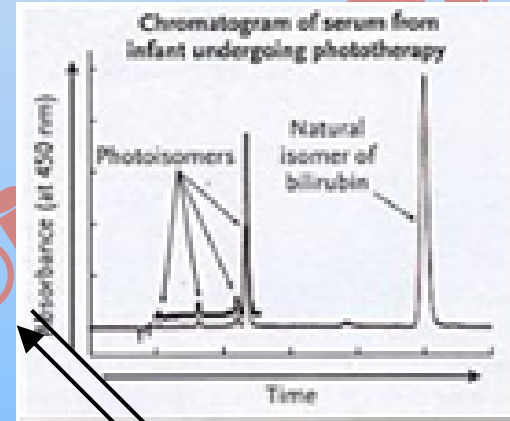
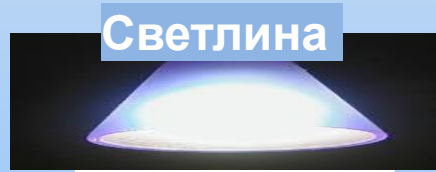


Взаимна връзка между 3D структура и свойства – идеален пример е фототерапията на неонатална жълтеница.



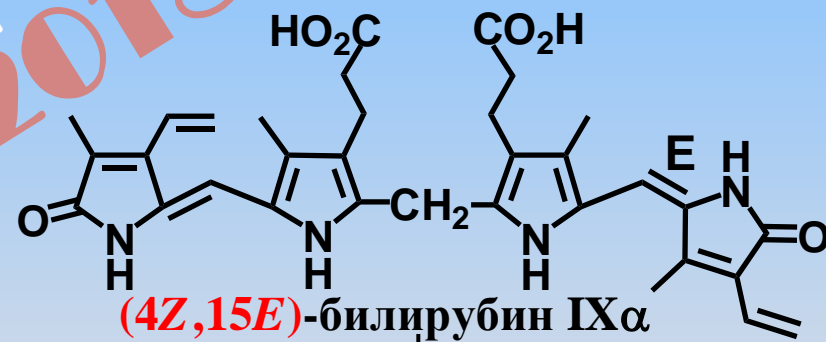
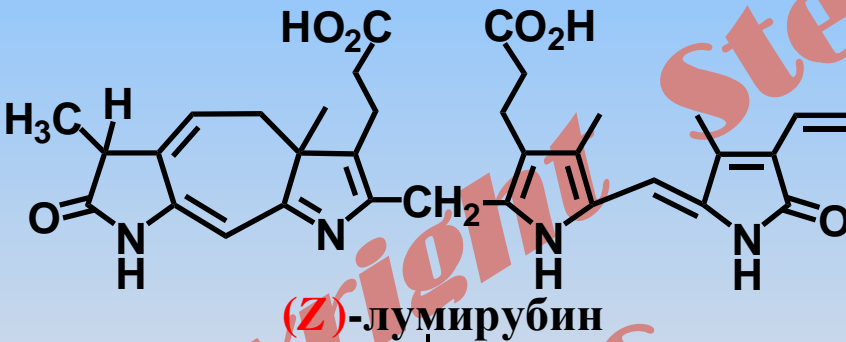
СОР
PhD,

Молекулна основа на фототерапията на неонатална жълтеница:



Структурни изомери

Конфигурационни изомери



жлъчка,
урина

жлъчка

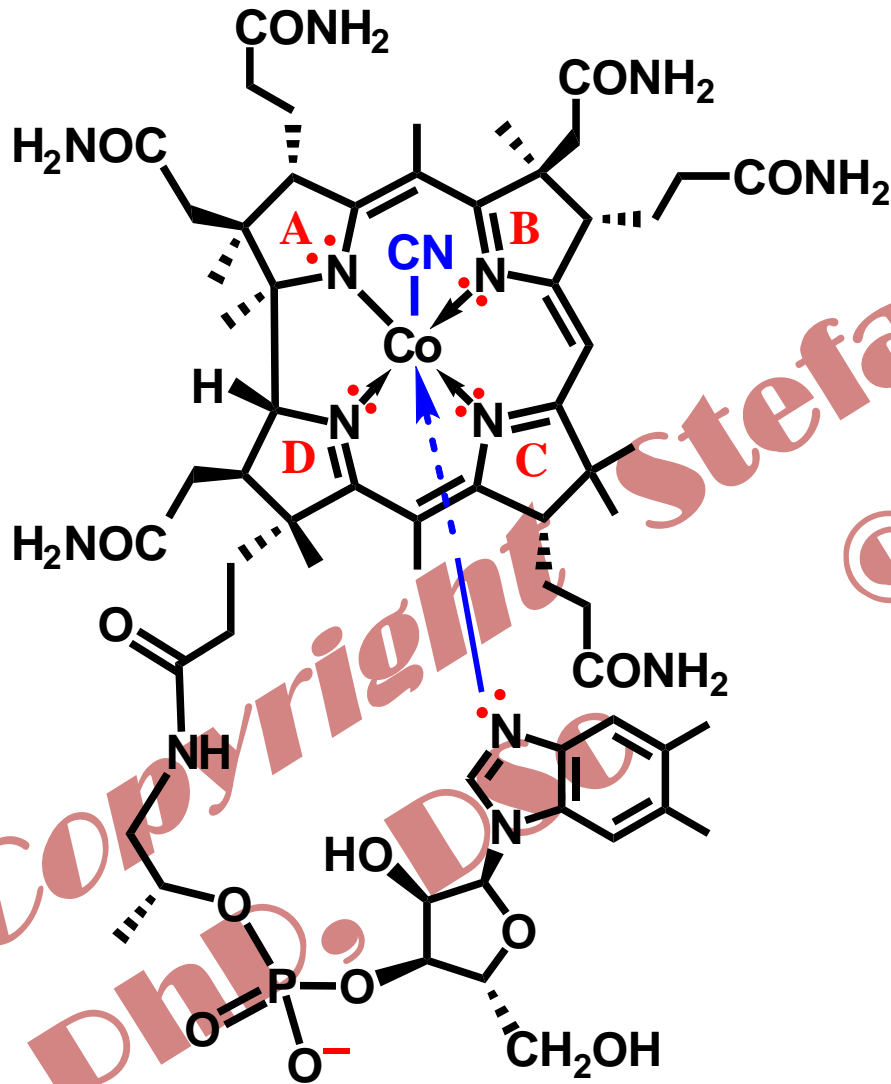
урина

Безцветни продукти
на окисление

Copyright © 2018
PhD, DSC

Витамин В₁₂

(цианокобаламин е един витамер, други – вместо CN имат за шести лиганд OH, CH₃ или 5'-дезоксиаденозилна група), съдържа кобалтов (II) комплекс с коринов лиганд.



Заместителите са амиди на А и Р остатъци. Към ядро D е свързан нуклеотиден остатък с база диметилбензимидазол. Октаедрично координиран Co. Ковалентната връзка C–Co е един от първите случаи на C–метална връзка в биологията. И четирите форми са червено оцветени кристали и с розов воден разтвор.



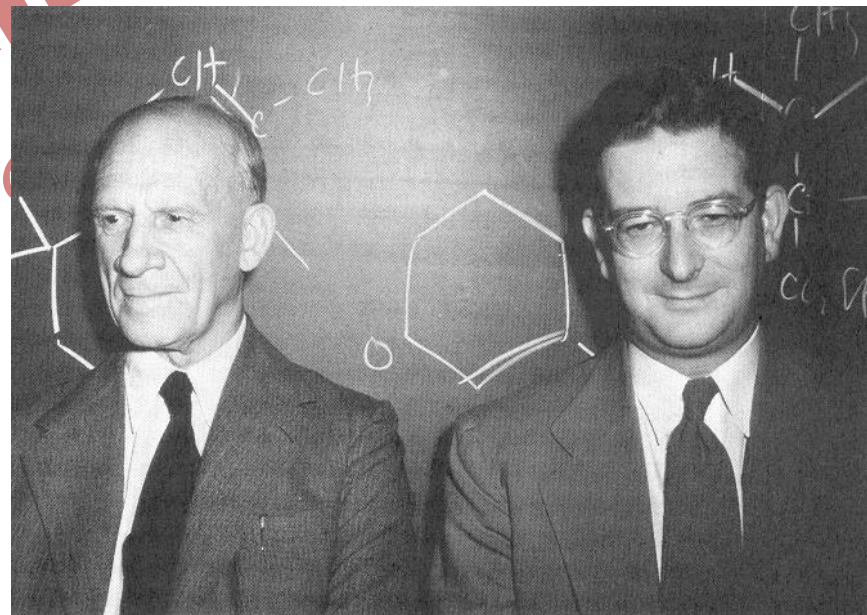
метилкобаламин

Витаминът е изолиран в 1948 г. Структурата му е установена в 1955 г. от Дороти Ходжкин.



Нобелова награда по химия, 1964 г. «за определяне чрез техники с рентгенови лъчи на структурите на важни биохимични вещества» (включително първата структура на стероид, 1945 г. на пеницилин, 1949 г.)

Тоталният лабораторен синтез е от групите на Робърт Б. Удуърд и Алберт Ешенмозер, 1972 г. Класическо тържество на органичния синтез след „състезание“ между групи с > 100 докторанти и сътрудници.



Сър Робърт Робинсън Робърт Б. Удуърд
И двамата – синтетици от най-висок ранг,
но гледат в различни посоки...

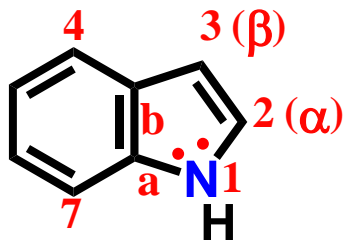
Витамин В₁₂ играе възлова роля в нормалната функция на мозъка и нервната тъкан. Участва в биохимията на всяка клетка, в синтез на ДНК, в метаболизма на мастни киселини и аминокиселини.

Нито гъби, нито растения и животни, включително човек, биосинтезират витамин В₁₂. Само бактерии имат необходимите ензими. Хората не абсорбират витамина от симбиотични бактерии, а го получават с храната. Богати източници са месо, особено черен дроб, риба, птици, млечни продукти и други от животински произход.

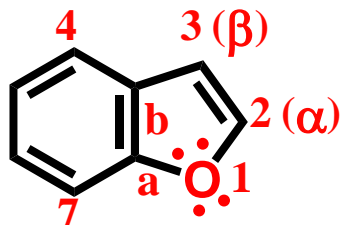
Злокачествена анемия се развива от недостиг на витамин В₁₂. Той спомага за лечението ѝ. Усвояването на витамина е затруднено в напреднала възраст и има риск от негов недостиг.

Съединения, съдържащи кондензирани пиолов, фуранов или тиофенов пръстен с бензеново ядро

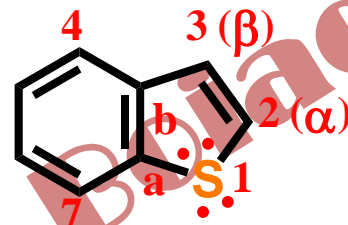
Те са:



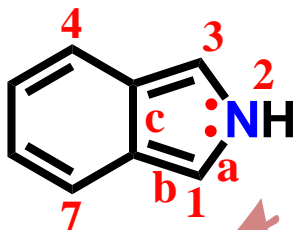
индол
(бензо[b]азол)



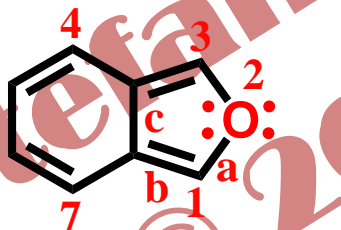
1-бензофуран
бензо[b]фуран



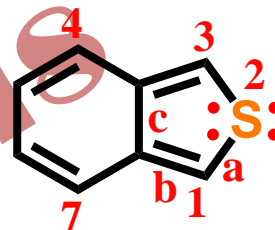
1-бензотиофен
бензо[b]тиофен)



изоиндол
(бензо[c]азол)



2-бензофуран
бензо[c]фуран
(са по-стари наименования)



2-бензотиофен
бензо[c]тиофен)

Може да се срещнат наименованията: 1*H*-индол и само бензофуран, бензотиофен за [b] кондензираните, както и изобензофуран, изобензотиофен за [c] кондензираните.

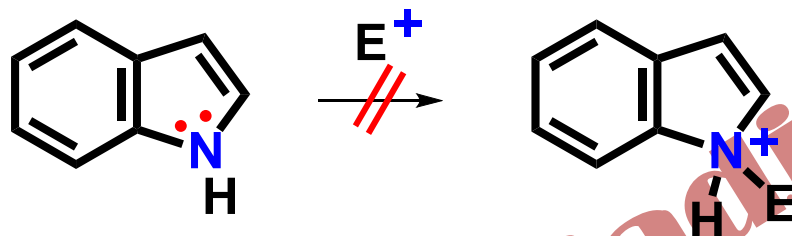
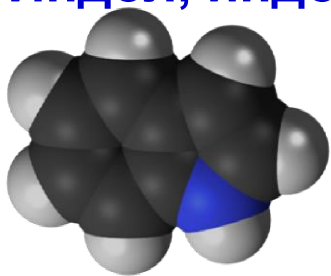
Всички те са изоелектронни с нафталена. Съдържат по $10 \pi e^-$ в двата пръстена и са ароматни системи. Ароматният характер нараства в реда: бензофуран \leq индол $<$ бензотиофен, подобно на ароматността фуран $<$ пирол $<$ тиофен. Петатомният хетеропръстен има понижена ароматност в сравнение с бензеновия и повишена електронна плътност на 3-място.



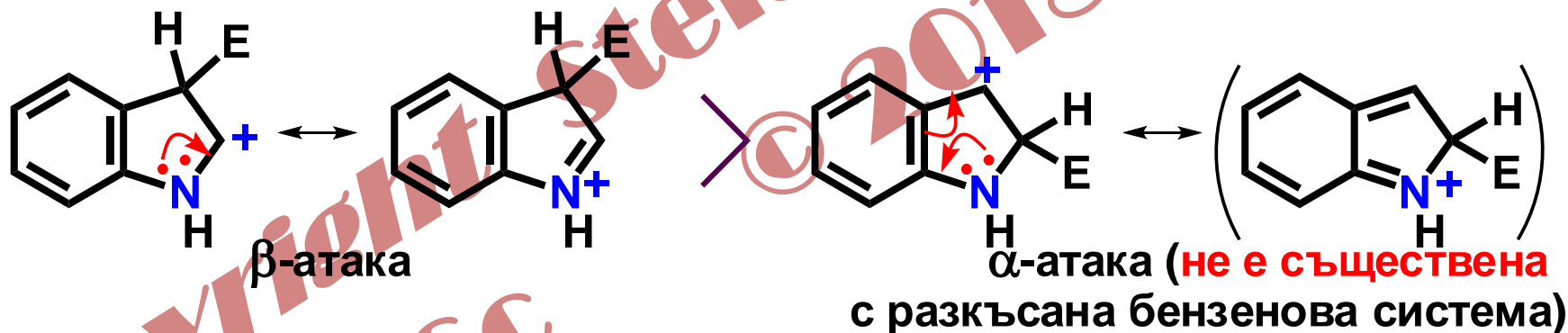
Заместителните S_{EAr} реакции (халогениране, нитриране, сулфониране) протичат с предпочетена електрофилна атака на 3-място и по аналогичен на арените механизъм. Получават се главно 3-заместени (β -заместени) халогено-, нитро-, сулфо- и др. производни на бензофурана, индола и бензотиофена.

От по-голям интерес е химията на индола, който е структурна единица във важни биохимични и фармацевтични съединения.

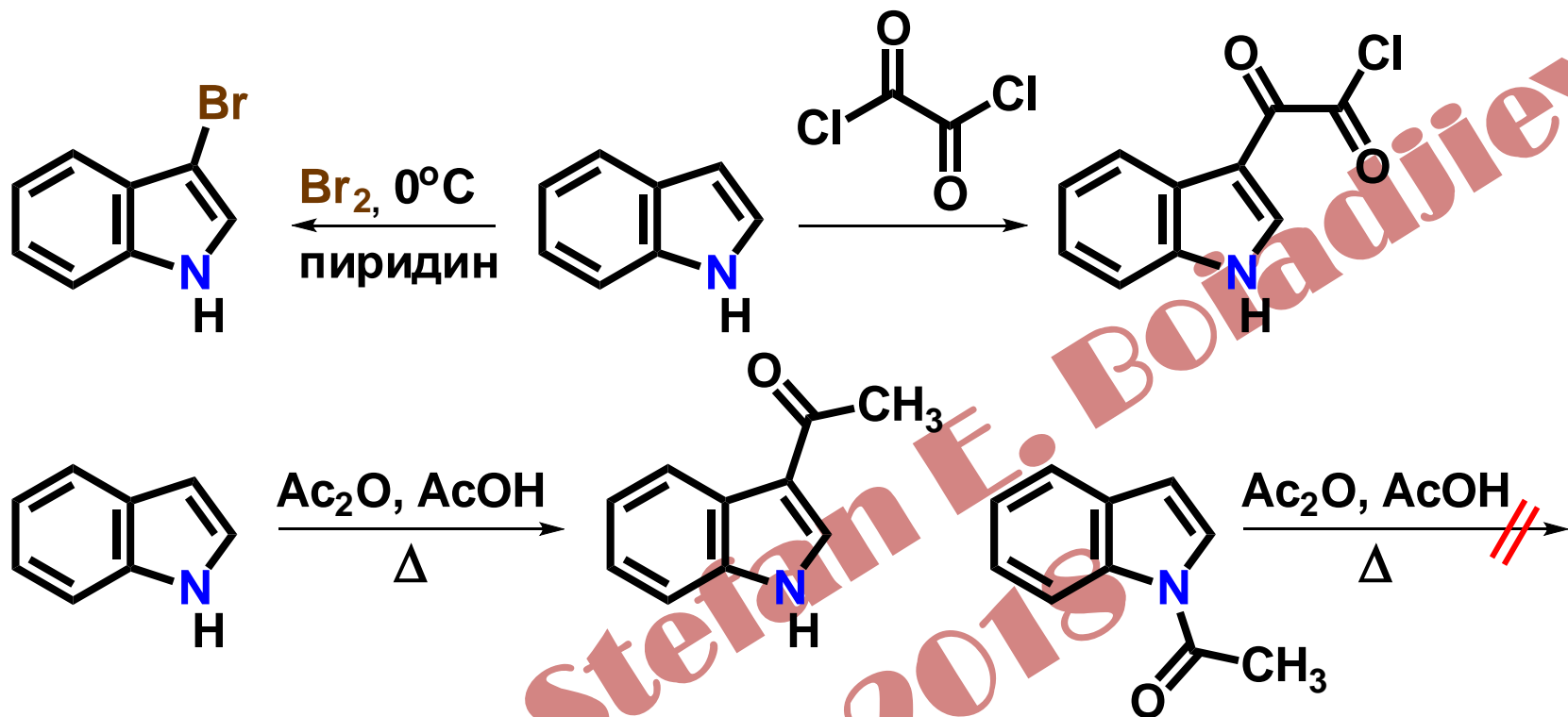
Индол, индоксил, индиго



Индолите не проявяват базични свойства – те не образуват соли чрез протониране на азота защото това би разрушило ароматността и би дало йон с локализиран заряд. По същата причина електрофили не се присъединяват към N, а участват в заместване по C – предимно на 3- позиция.



Селективността се дължи на по-голяма стабилизация на междинния йон от β -атака. Делокализацията на заряда след α -атака не е толкова ефективна; в една от малко вероятните структури бензеновото ядро не е запазено.

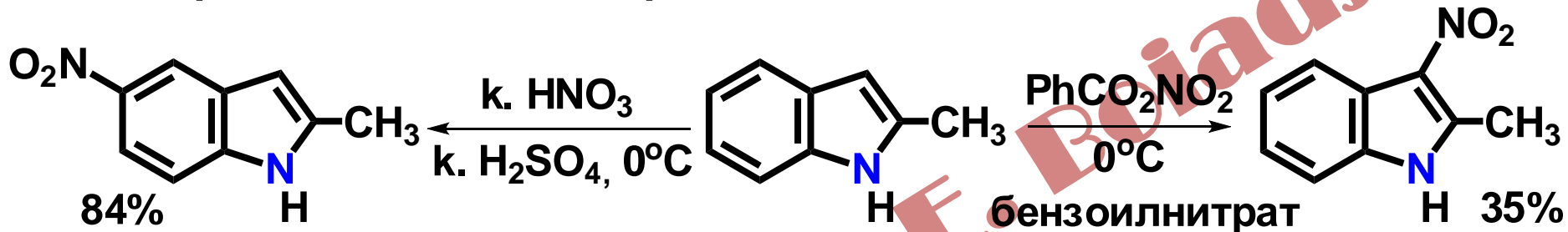


Бромиране на индол се извършва само с Br_2 .

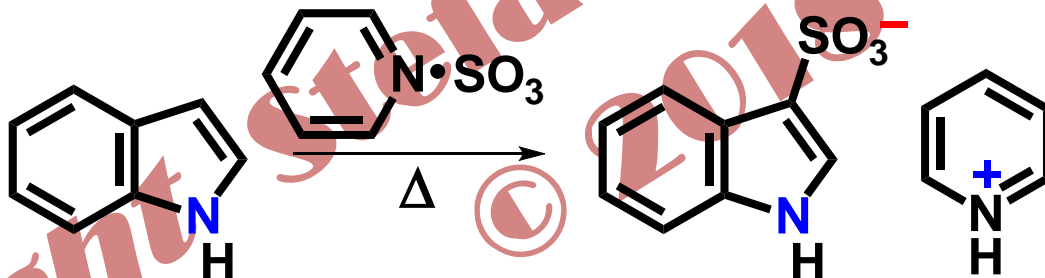
Ацилиране с активни ацилхлориди не изисква Фридел-Крафтс катализатор.

Ацетиране на 3-позиция е успешно, но N-ацилиран индол не реагира в същите условия.

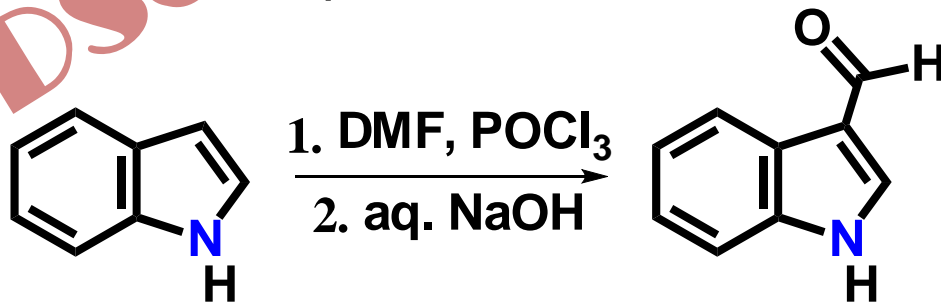
Нитриране на незаместен индол води до полимеризация. В стандартни условия се нитрира 5-място в бензеновото ядро, а с мекия реагент, бензоилнитрат – 3-място.



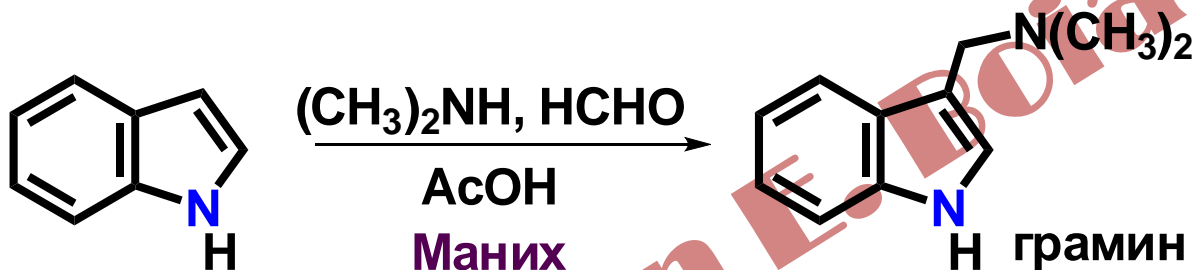
Сулфониране протича с комплекса пиридин-серен триоксид.



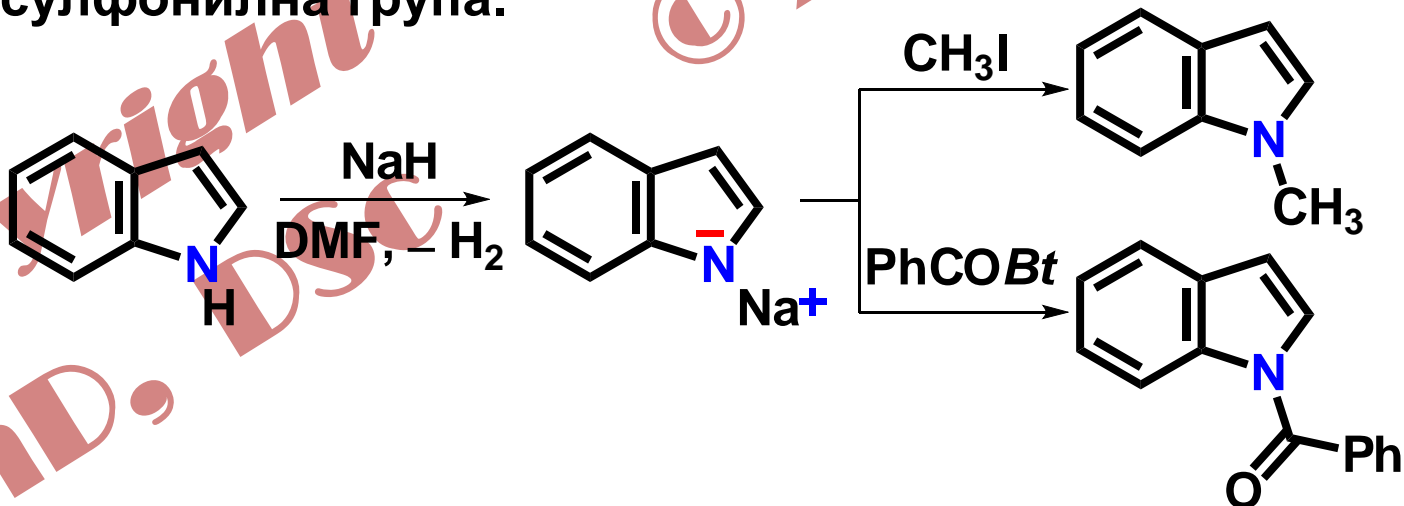
3-Формилиндол се получава лесно по реакция на Вилсмайер, както в пирол (Теми 18 и 33).



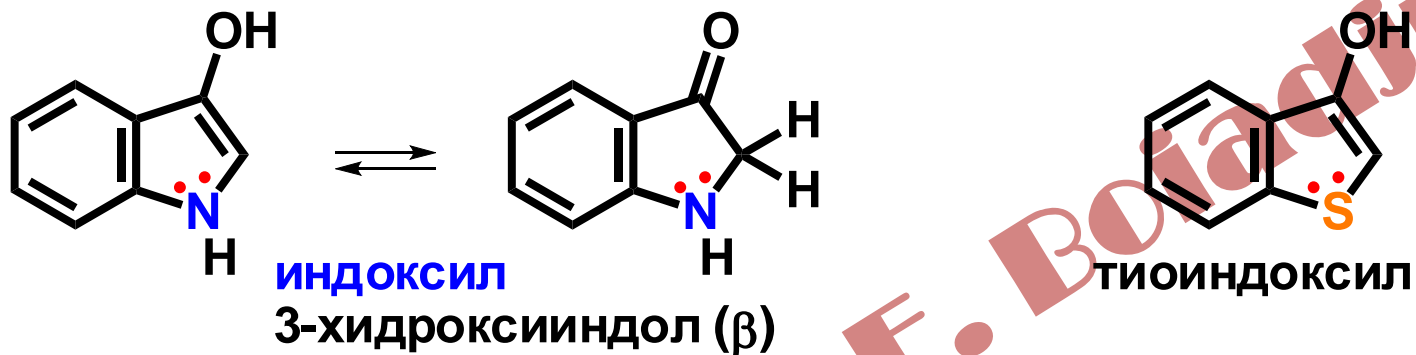
β -Селективност се наблюдава и в реакцията на Маних, от атака на слаб иминиев електрофил, $[\text{H}_2\text{C}=\text{NR}_2]^+$. Продуктът, грамин, се използва за модификация на страничната верига, след кватернизирание на N и напускане на RNMe_2 група.



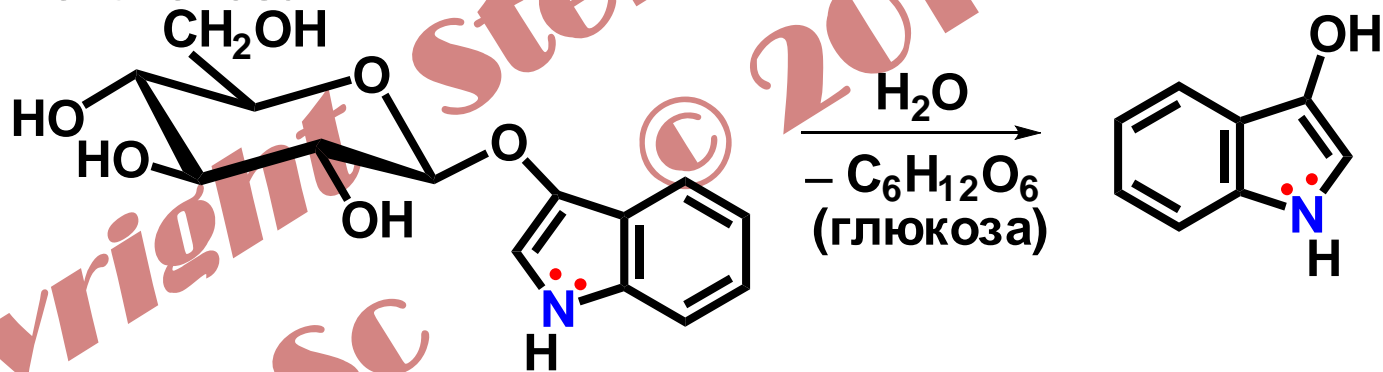
Индолът е слаба киселина. Той може да се депротонира и анионът да се алкилира или ацилира по N (*Bt* = бензотриазол-1-ил). Този подход се използва за защита на N с *t*-Вос и фенилсулфонилна група.



Индоксил е 3-хидроксииндол съществуващ в две тавтомерни форми, каквито са познати и за серния му аналог.



Индоксил се изолира след хидролиза на гликозид, в който е свързан с глюкоза.



Структурата му е важна защото с мек окислител, какъвто е атмосферният кислород, дава багрилото **индиго**.

Индиго – багрило с дълга и забележителна история за химията. Първото писмено доказателство за употреба е от 1289 г. Адолф фон Байер определя структурата на индиго и го синтезира за пръв път, 1870 г.

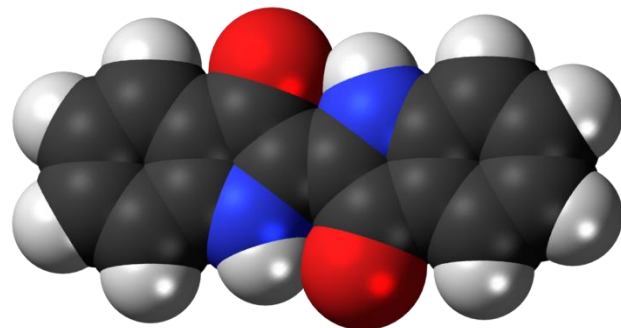
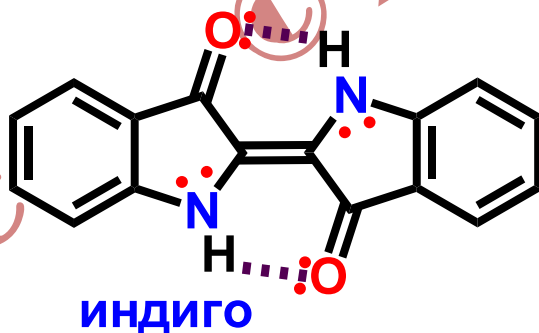
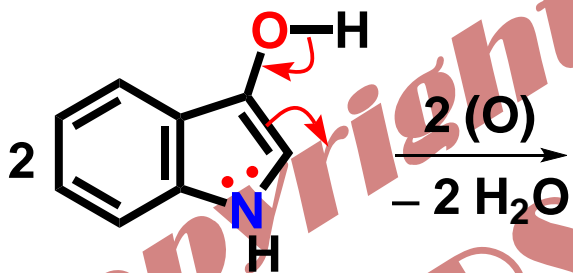


1835-1917



индиго от природен източник

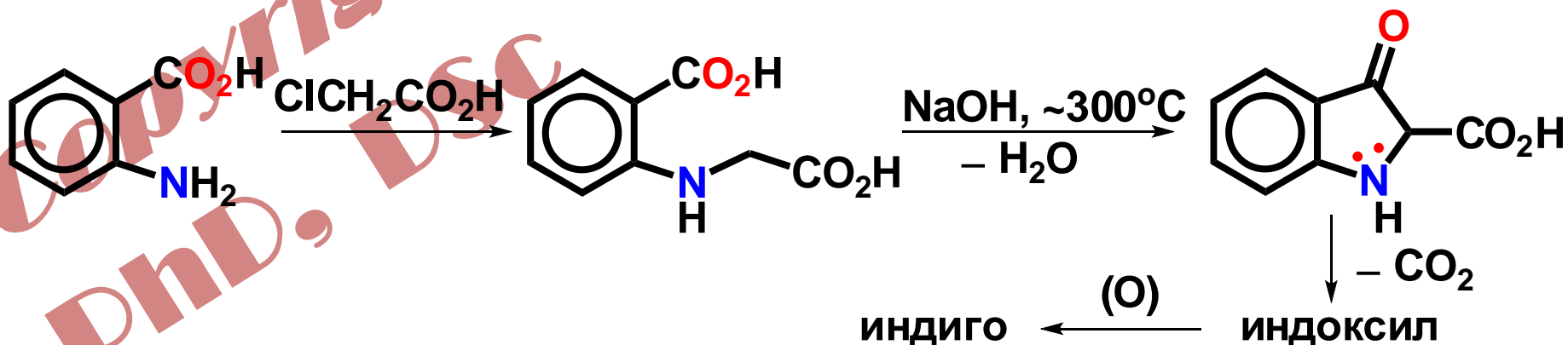
Нобелова награда по химия, 1905 г. за «признание на неговата дейност за напредъка на органичната химия и химична индустрия чрез работата му по органични багрила и хидроароматни съединения»



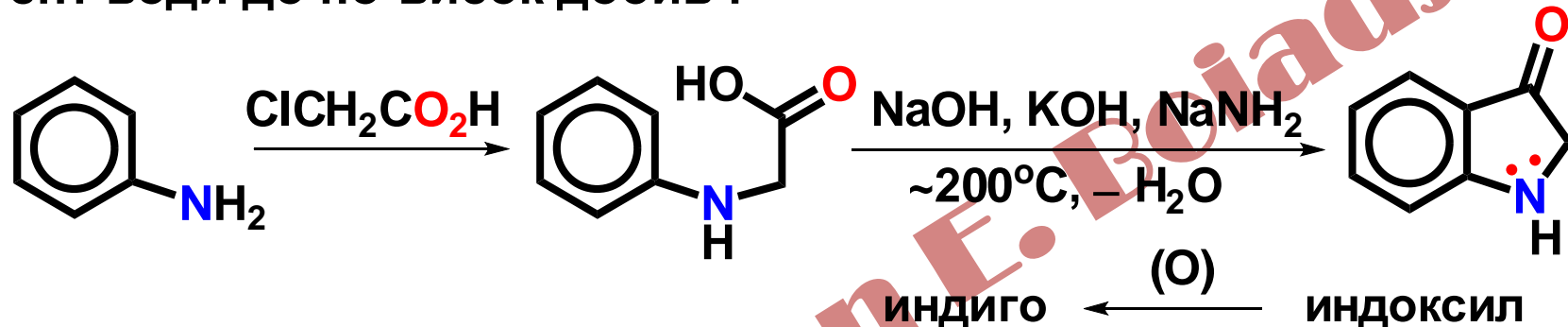
(*E*)- (*транс*-) Изомерът е енергетично стабилизирани с вътрешно-молекулни водородни връзки. *Цис*-изомерът изглежда непознат в свободно състояние.

Багрилото (неразтворимо във вода) се използва за оцветяване в синьо на разнообразни тъкани и материали, като се превръща в разтворимата, редуцирана по С=C, безцветна форма, **левкоиндиго**. След излагане на въздух, то се окислява до синьо върху тъканта.

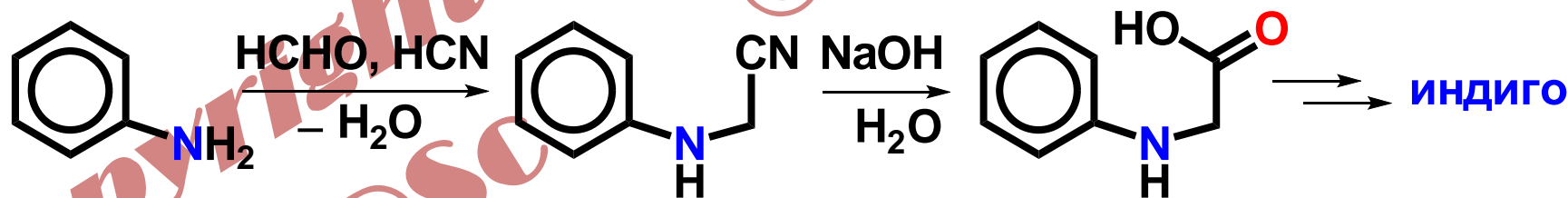
Днес багрилото се асоциира с цвета на „сини дънки“ – 6-10 грама за чифт. Недостигът на индиго от природни източници, главно от Индия, Южна Америка и Средния изток, и имайки предвид икономическата важност, налага създаване на > 30 метода за синтез на индиго. Класическите са от фирмите BASF и Hoechst. Понастоящем годишното производство на синтетично индиго се преценява на ~ 20 000 тона. Първият индустриално приложим метод (1890 г.) започва от антранилова киселина и хлороцетна киселина, последвано от циклизация в стопена NaOH.



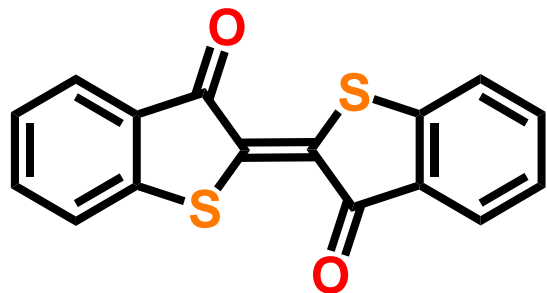
Модифицирана версия, 1901 г., започва от по-евтиния анилин и добавянето към стопилката на NaNH_2 като мощен дехидратиращ агент води до по-висок добив :



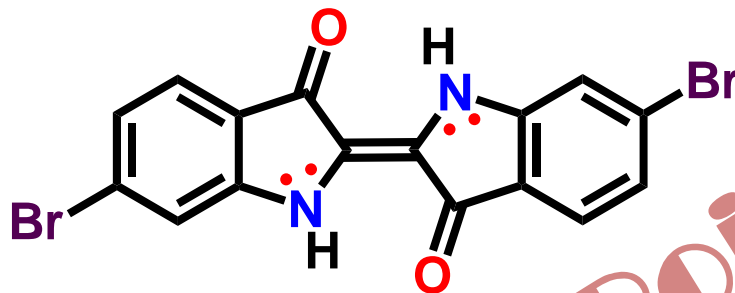
По-икономичен метод (1925 г.) не използва хлороцетна киселина и разчита на N-цианометилване на анилин за въвеждане на глициновия остатък.



Аналози на индиго



тиоиндиго

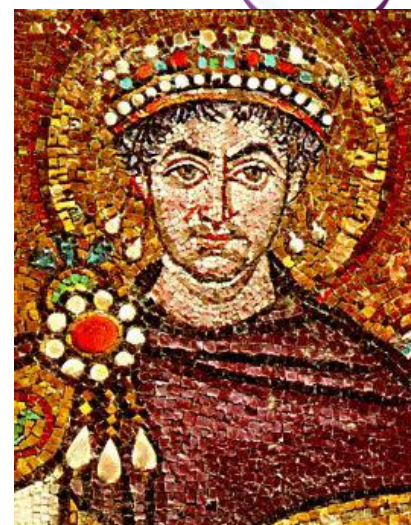


тиренско пурпурно

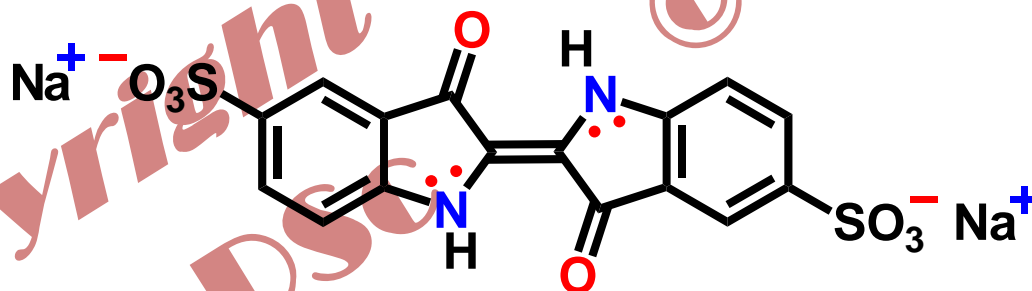


Теоиндиго – багрило за полиестерни тъкани в червено-виолетово;

Тиренско пурпурно (императорско виолетово) – скъпо виолетово багрило от морски охлюви. Използвано за оцветяване на луксозни материали в Римската империя.



императорска виолетова тога

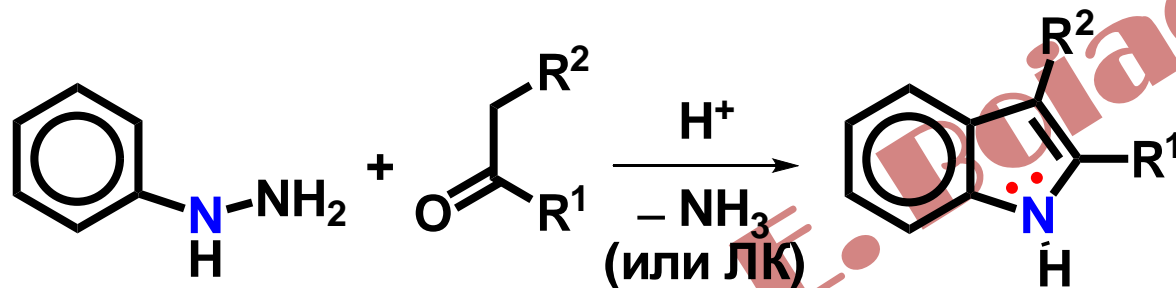


индиго кармин

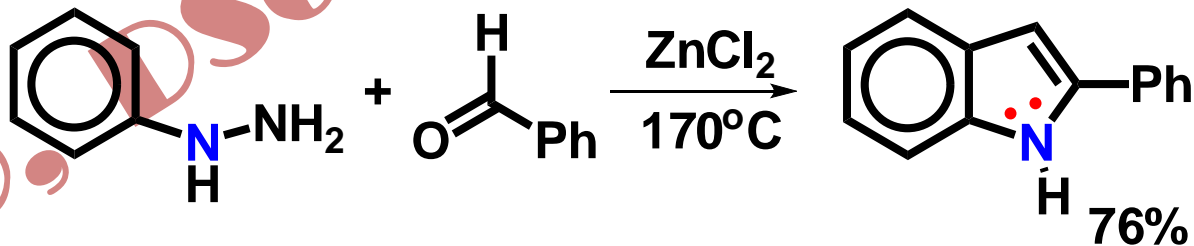
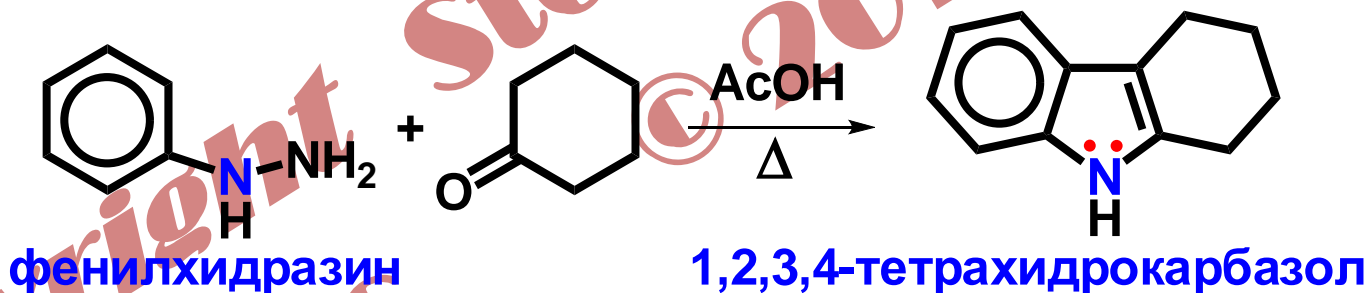
Индиго кармин – синьо-зелено водоразтворимо; оцветител на храни, E132, и медицинско багрило.

Синтез на индол по Фишер

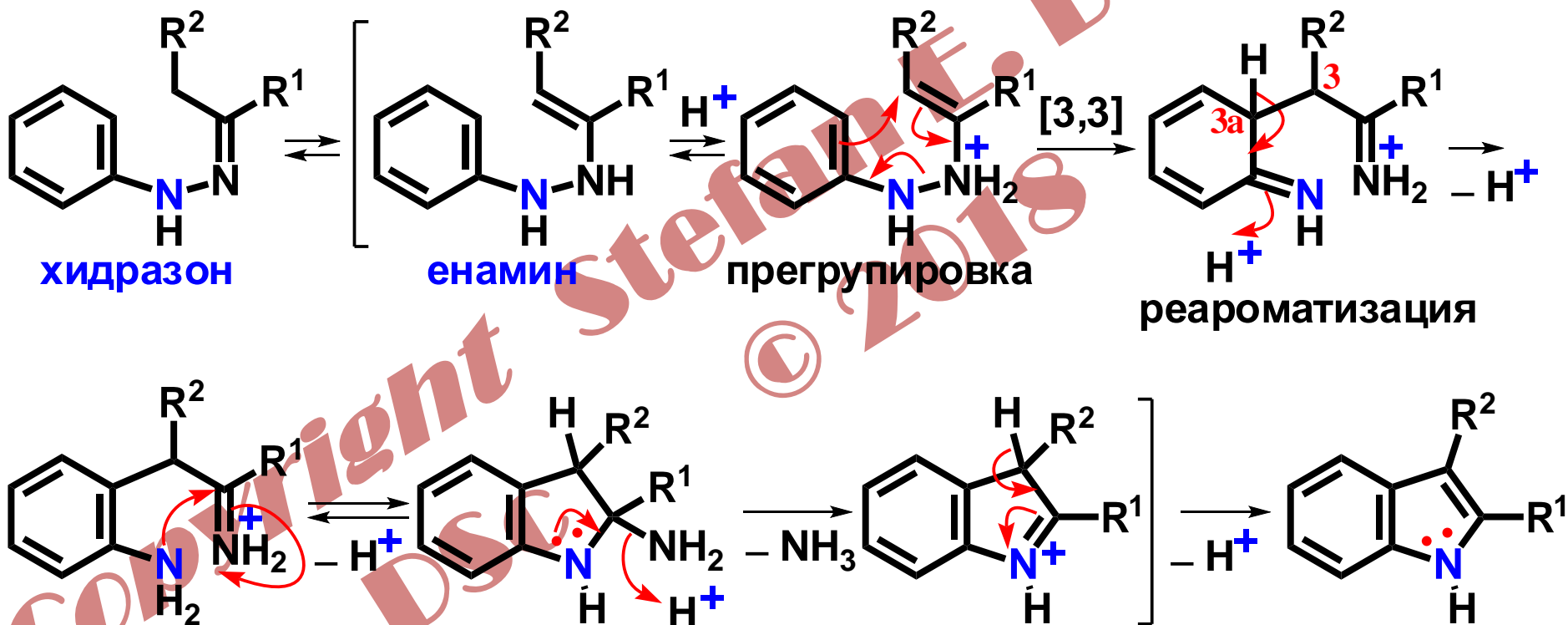
Класически, 1883 г., път до индоли, който използва арилхидразон от алдехид или кетон в кисела среда.



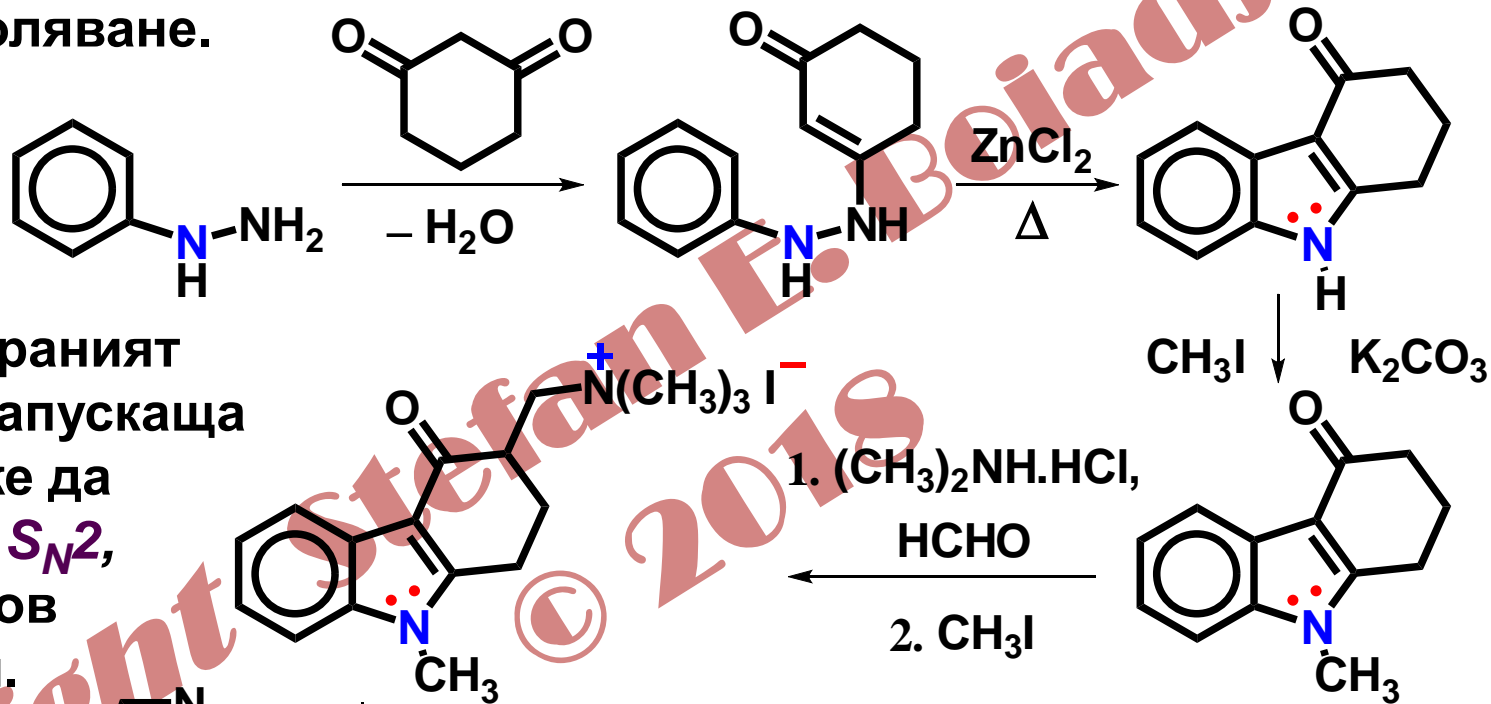
Удобно е да се провежда в една стъпка, без изолиране на хидразона, например:



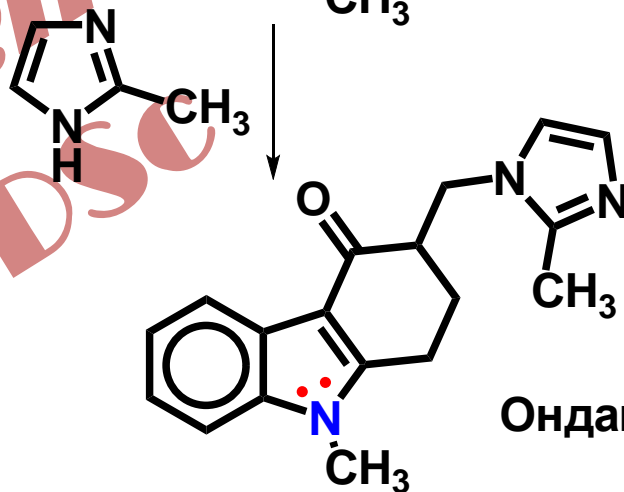
Първоначално образуваният хидразон тавтомеризира до енамин. Той се протонира и прегрупира електроциклично, [3+3]. След възстановяване на ароматността, се сключва петатомният пръстен. Интермедиатът елиминира амоняк и каталитичен протон до индол.



Приложение на индолов синтез по Фишер към лекарството Ондансетрон (Zofran, GSK; антиеметик) за лечение на хора с гадене и повръщане, индуцирано от химио- или радиотерапия на раково заболяване.



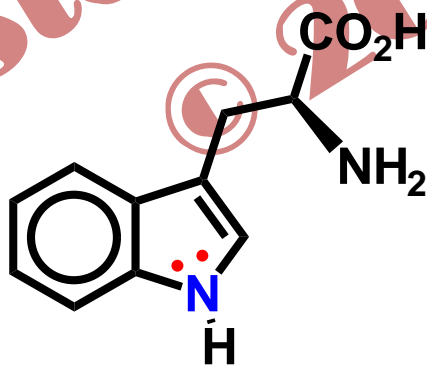
Кватернизираният N е добра напускаща група и може да се замести, $\text{S}_{\text{N}}2$, с имидазолов азотен атом.



Ондансетрон

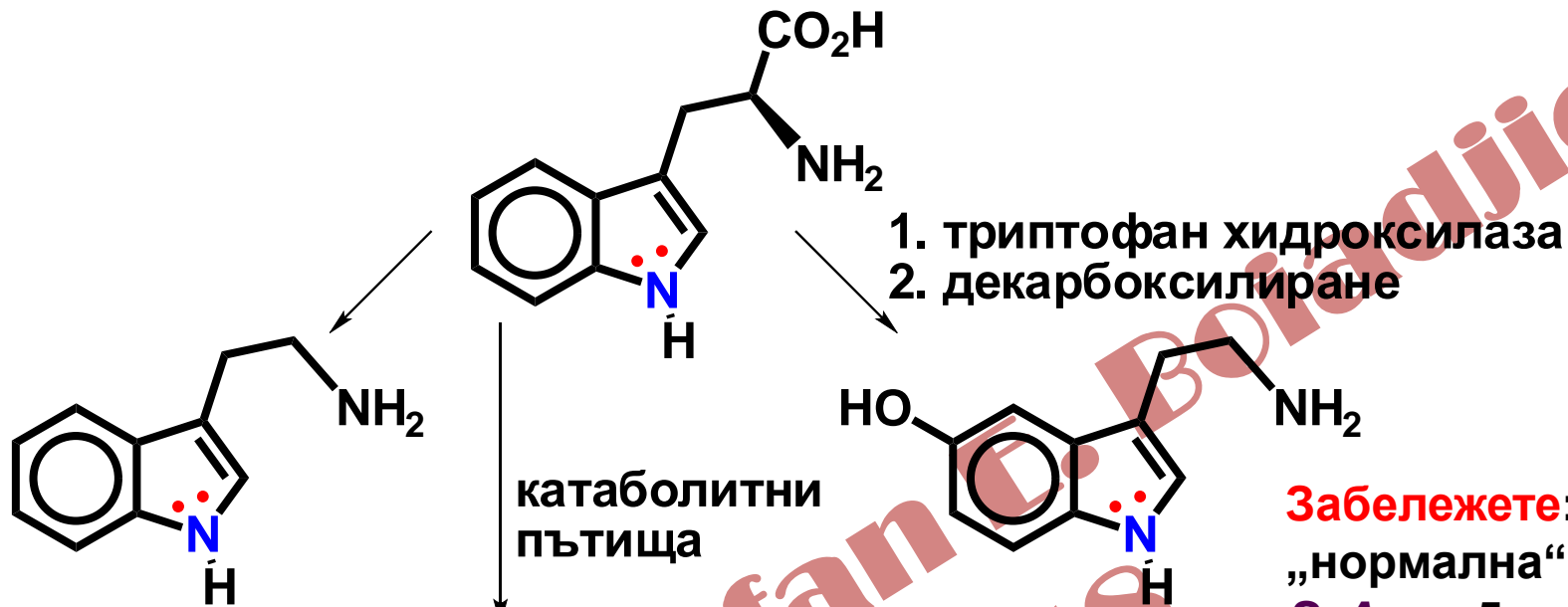
Биохимично важни производни на индола: триптофан, триптамин, серотонин

Триптофан е една от незаменимите α -аминокиселини, която изгражда нашите протеини. Това означава, че аминокиселината не се синтезира в нашето тяло и трябва да се приеме с храната. Тя е с неполярен, ароматен остатък от индол. Хората се снабдяват с триптофан от всякакъв вид месо, мляко, шоколад, яйца, овес, банани. Популярен мит е, че пуешкото месо е „много богато“ с триптофан. Всъщност съдържанието му е типично за птиче месо.



триптофан

Триптофанът е биопредшественик на невротрансмитерите серотонин и мелатонин.



триптамин

1. окислително деаминиране
2. декарбоксилиране

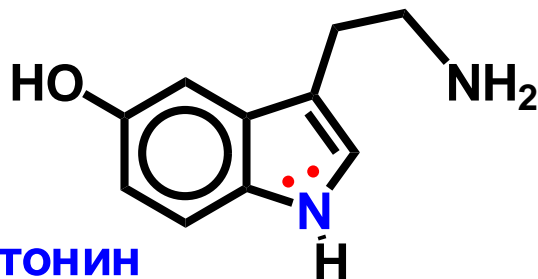
серотонин

индолилоцетна к-на

скатол

Забележете:
„нормална“ химия –
 S_EAr на 5- място

Триптамин – среща се в микроколичества в мозъка на бозайници. Предполага се, че е невромодулатор и невротрансмитер. Алкалоид в растения, участващ в биосинтеза на индол-3-илоцетна киселина, която е хормон в растенията (ауксин; регулира растежа им).



серотонин

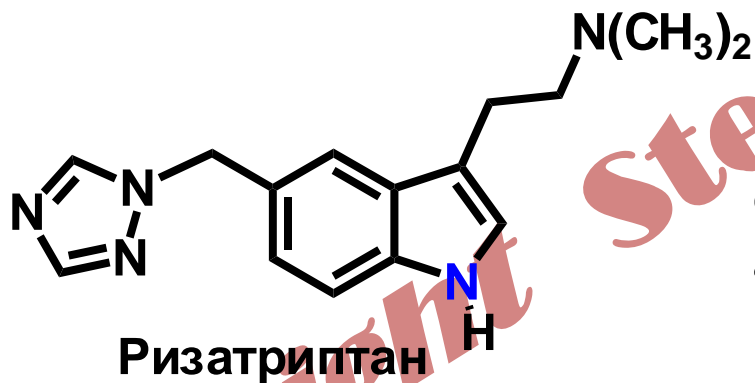
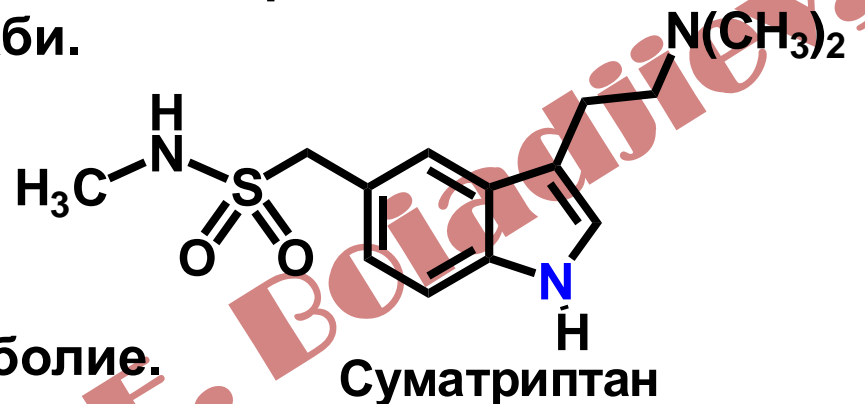
Серотонин – невротрансмитер, който популярно се свързва с усещане за щастие; **«хормон на доброто настроение»**.

Среща се главно в храносмилателния тракт, в тромбоцитите и в централната нервна система. Той регулира движението на червата. Има роля в регулиране на настроението, телесната температура, съня и апетита. Установено е отношението на серотонин към остаряването, ученето и паметта. Предполагано е, че склонност към агресивно поведение е свързана с ниско ниво на серотонин и подобни регулаторни системи; стрес.

Няколко класа лекарства – антидепресанти, антипсихотици, антимигрени – са насочени към рецепторите на серотонин. За лечение на депресия се е прилагал L-триптофан (предшественик на серотонин). Шоколадът увеличава нивото на серотонин в кръвта. Вероятно затова стресирани хора нерядко посягат към шоколад, чрез който се задейства подобряване на настроението.

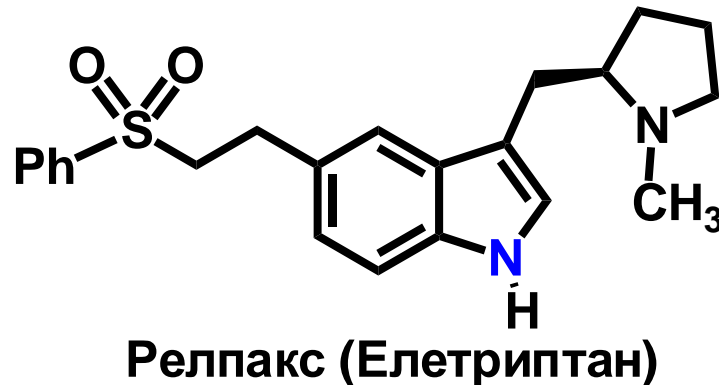
Няколко лекарства съдържат индолово ядро, с многомилионни годишни продажби.

Суматриптан (Imitrex®, Imigran; GlaxoSmithKline) се прилага за лечение на мигрена и силно главоболие. Той е серотонинов агонист.

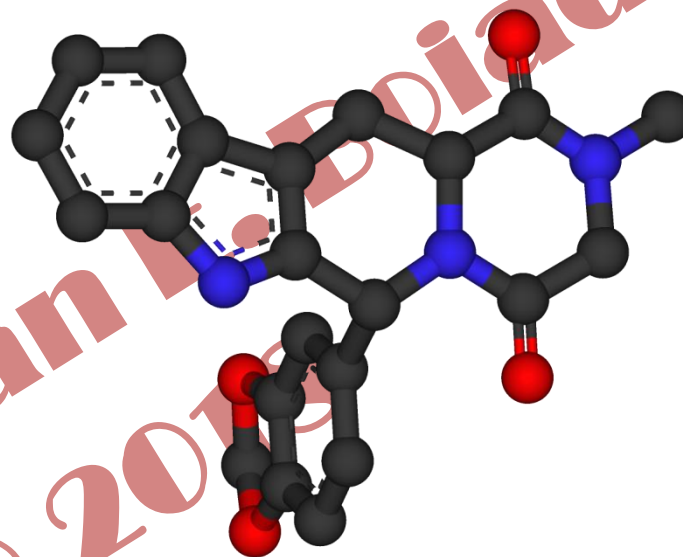
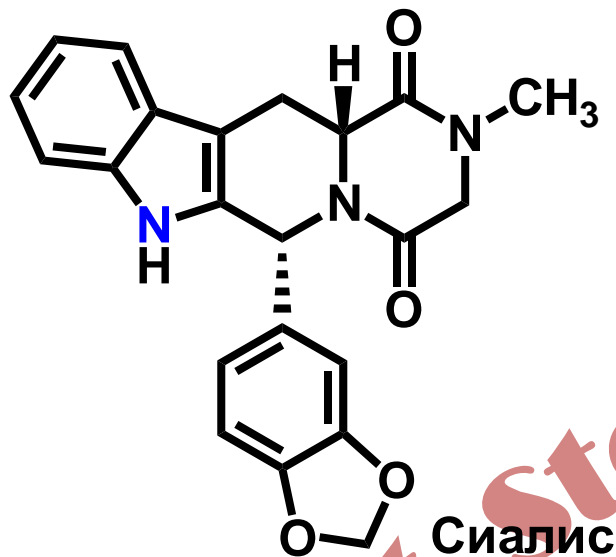


Ризатриптан (Maxalt®; Merck) е срещу мигренни болки. Също агонист на серотонинов рецептор.

Релпакс (Relpax®; Pfizer) е срещу мигренни болки с или без аура. Свива кръвоносните съдове около мозъка. Агонист на серотонин.



Сиалис (Tadalafil®), Eli Lilly) за лечение на мъже с еректилна дисфункция. Отпуска кръвоносните съдове. Одобрен (2009 г.) и за лечение на пулмонарна артериална хипертония.

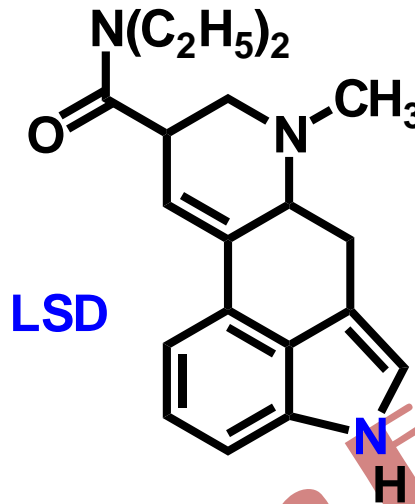


Copyright
PhD, DSC

© 2019

Stefan N. Diachkov

само за сведение



ЛСД (Диетиламид на лизергиновата киселина; LSD, **Lysergsäure**diethylamid) е полусинтетично производно от ерготов алкалоид в паразитната гъба мораво рогче (показана в ръж).

ЛСД е много мощно **психоактивно съединение, халюциноген**. Психологичните му ефекти са разнообразни и често се описват с интензивни визуални халюцинации и нереални илюзии. Може да въздейства и с отрицателни емоции – паника, параноя, желание за нараняване на други хора. Не се наблюдава физическо или психическо пристрастяване към съединението.

Масовата му употреба се свързва с „хипи революцията“ от 60-те.

***Copyright* Stefan E. Boiadjiev, PhD**
© 2018