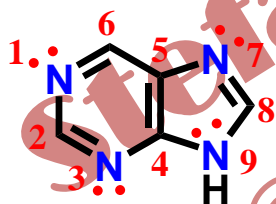
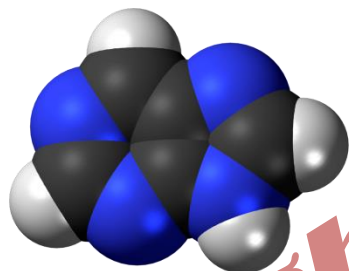


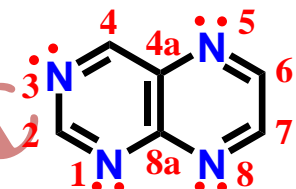
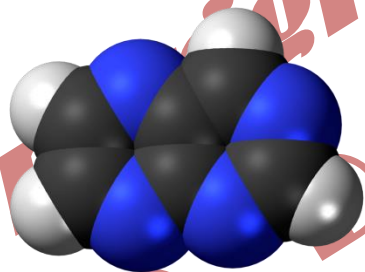
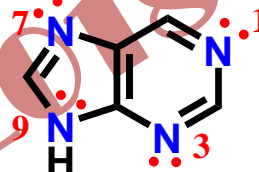
***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**
© 2018

40. **Пурин и птеридин. Синтез на пурини и птеридини. Ксантин и пикочна киселина: киселинност. Пуринови алкалоиди. Пуринови азотни бази в нуклеинови киселини. Фолиева киселина и рибофлавин (витамин B₂).**

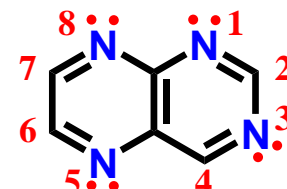
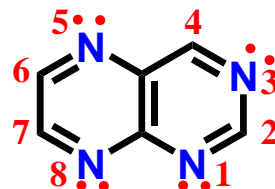
Характеристика: Пурин се състои от кондензирани пиримидинов и имидазолов пръстени. Птеридин се състои от кондензирани пиримидинов и пиазинов пръстени.



пурин формула в нуклеотиди
(специална номерация)



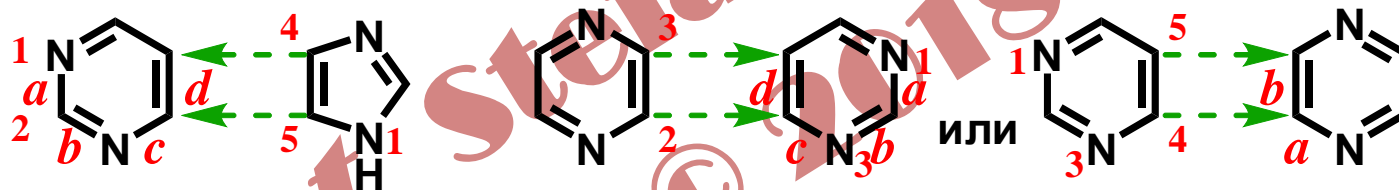
птеридин
често използвана



по IUPAC

От химията на пурина може да се очаква познание за взаимното влияние между електроно-дефицитния пиримидинов пръстен и електроно-изобилния имидазолов пръстен.

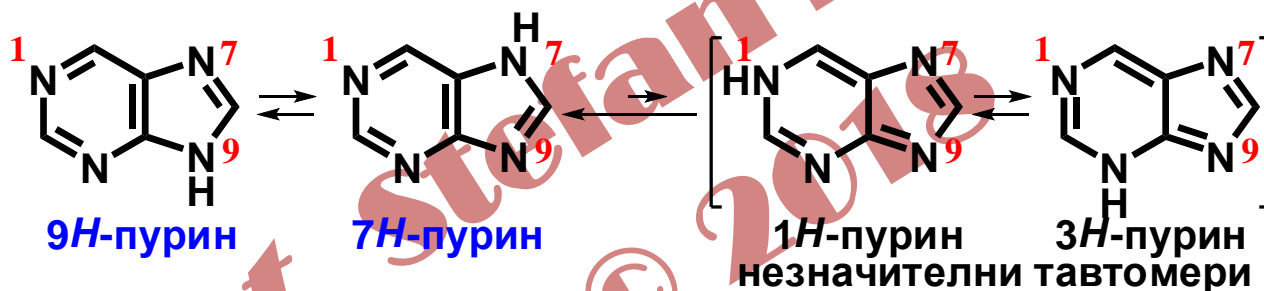
Номенклатурата на полициклени хетероароматни съединения е извън настоящия курс, но двата разглеждани тук представители предлагат прости примери. Пуринът (одобрено име по IUPAC) може да се обозначи като **имидазо[4,5-*d*]пиримидин** (пиримидът е по-старшият). Цифрите показват местата на кондензация на първо споменатия хетероцикъл, ако той се разглежда индивидуално. Буквата (с *италик*) обозначава връзката във втория хетероцикъл, към която е кондензиран първият, като *a* е между атоми 1 и 2, *b* – между 2 и 3 и т.н.



Птеридинът (одобрено име по IUPAC) може да се нарече **пиразино[2,3-*d*]пиримидин** (не е сигурно дали пиримидо[4,5-*b*]пиазин е приемливо).

Пурин и птеридин имат ароматен характер, обусловен от **10 π -електронна система**, както в нафтаден. Един от N атоми в пурина не проявява основен характер защото електронната му двойка е заета в ароматната система.

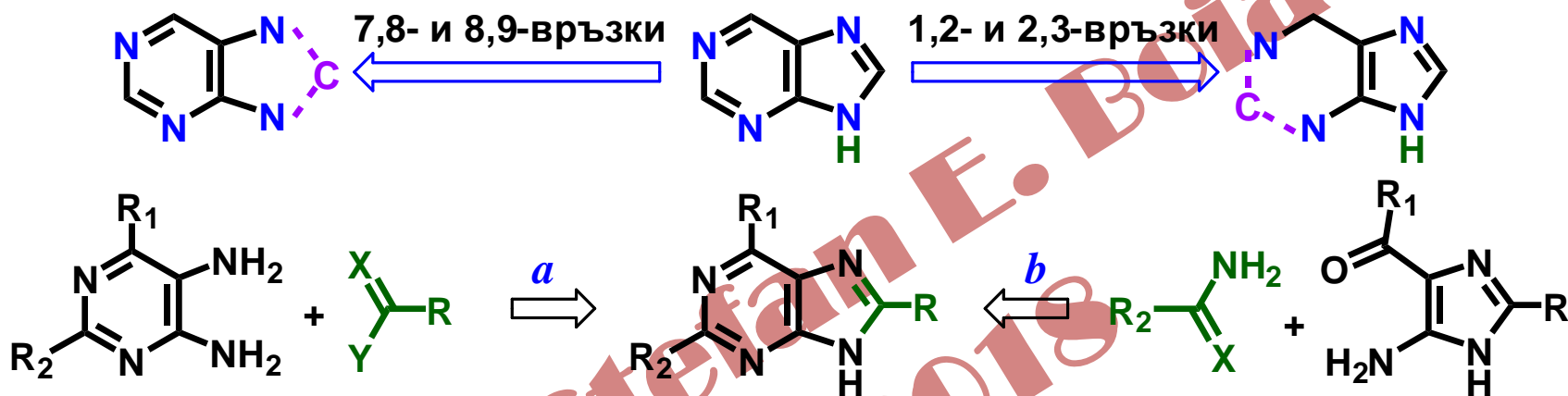
Въпреки че пурини може теоретично да съществуват като 4 тавтомера, само **7H-** и **9H-**формите имат значение.



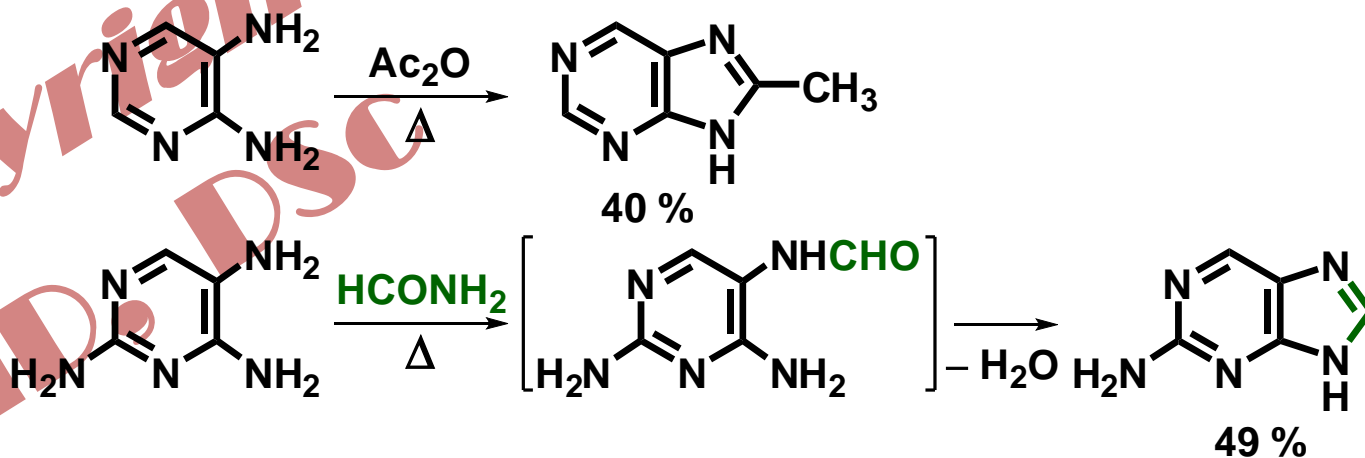
Биологично важните амино- производни съществуват като **амино тавтомери** и окси- производните – като **карбонилни тавтомери** (лактамна форма) в ДНК / РНК и в структурата на фолат и рибофлавин.

Синтез на пурини и птеридини

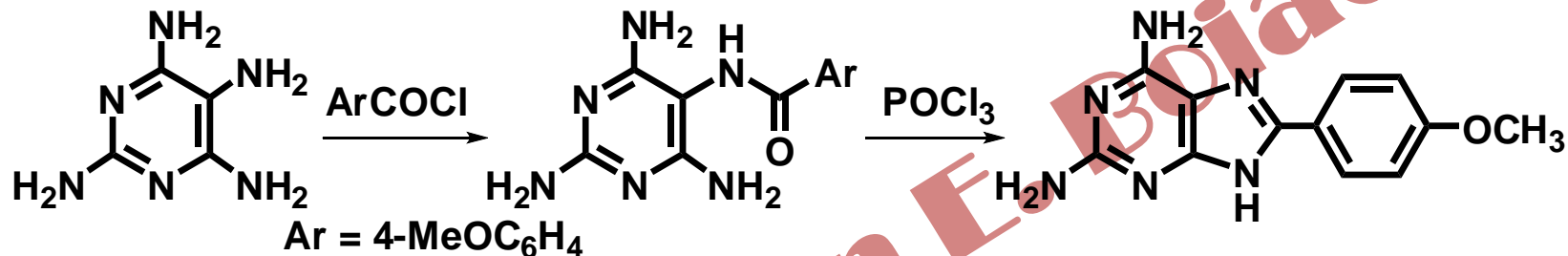
Пуриновото ядро може да се склучи чрез циклизација на 4,5-диаминопиримидини или на производни от 5-аминоимидазол-4-карбоксилна киселина.



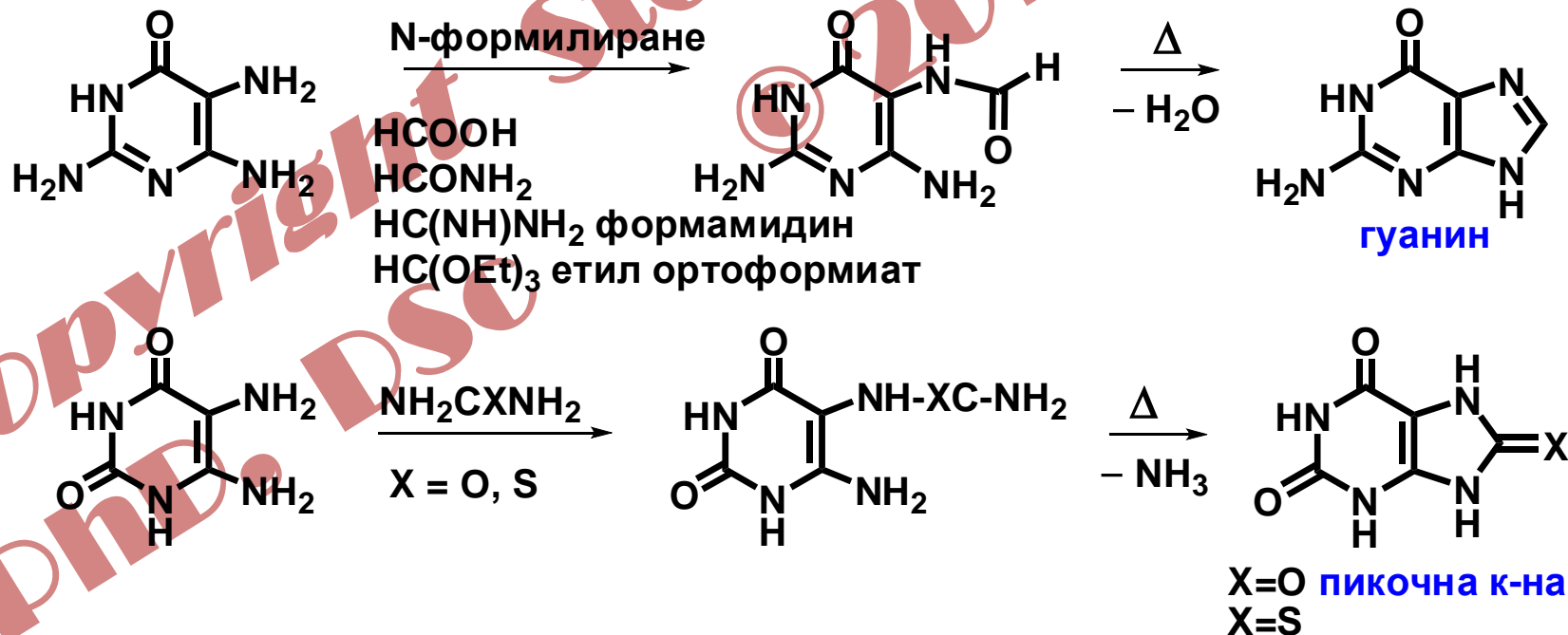
По класическиот синтез на Траубе, пат *a*, се формираат 7,8- и 8,9-врџките.



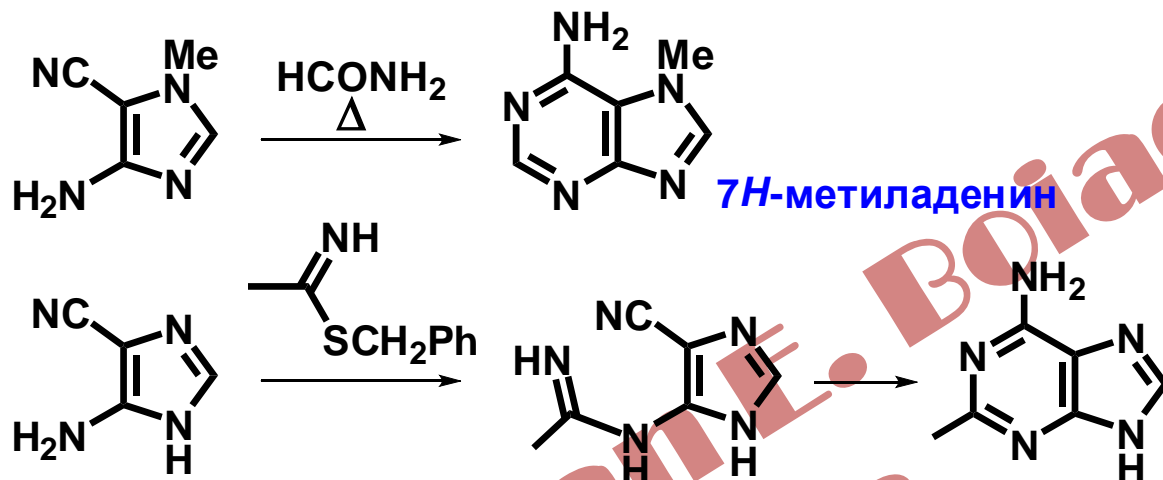
Заместени на С-8 пурини са достъпни когато за ацилиране на 4,5-диаминопиримидина се използва по-висша от мравчената киселина. В някои от тези случаи е необходима двустъпкова процедура: образуване на амид и циклизация.



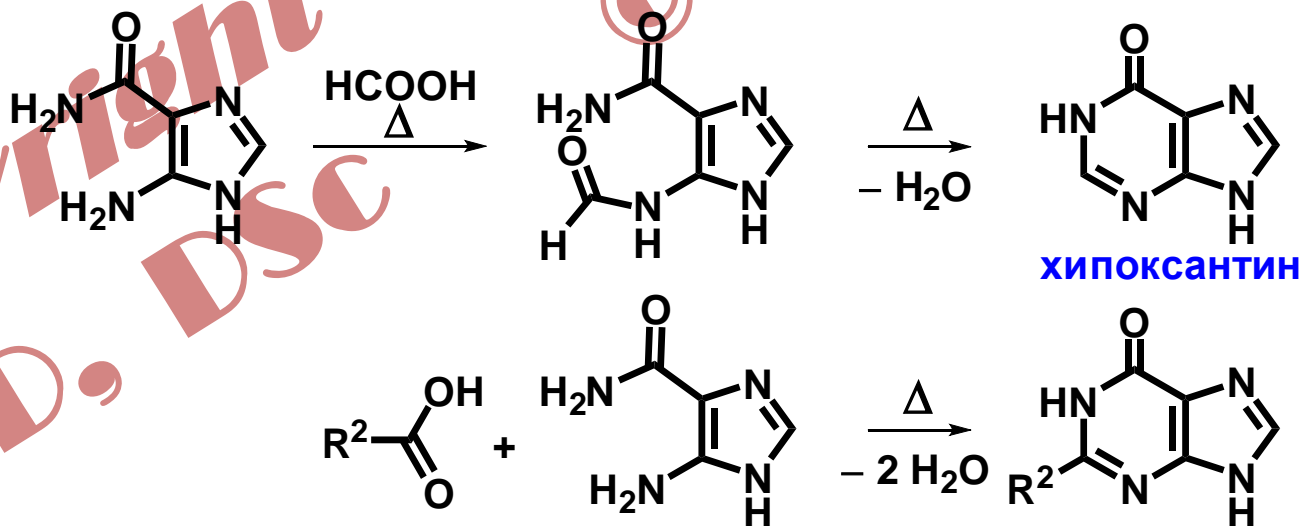
Когато се използват изходни 4,5-диаминопиримидинони се формират производни на гуанин или пикочна киселина.



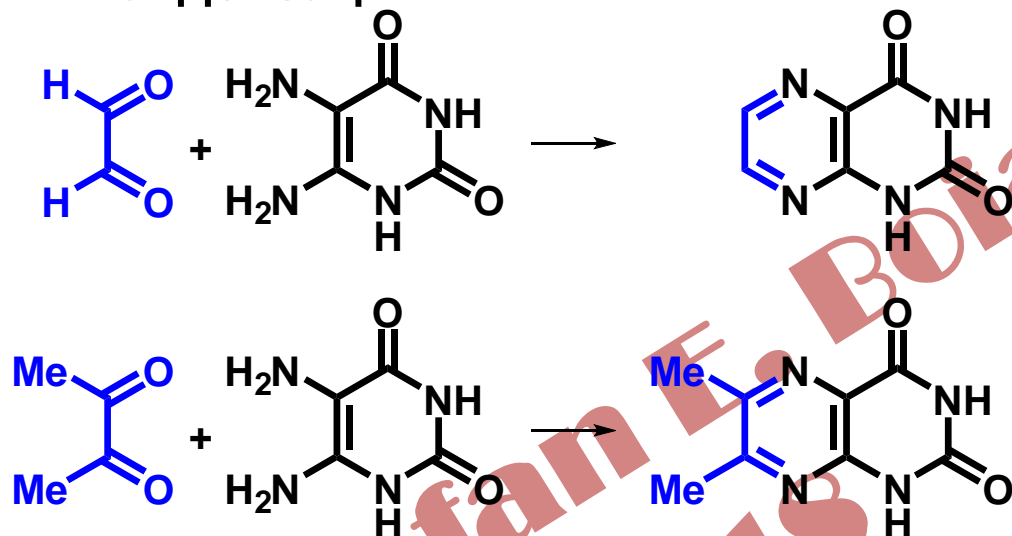
5-Амино-4-цианоимидазол циклизира с производни на карбоксилна киселина до заместени аденини.



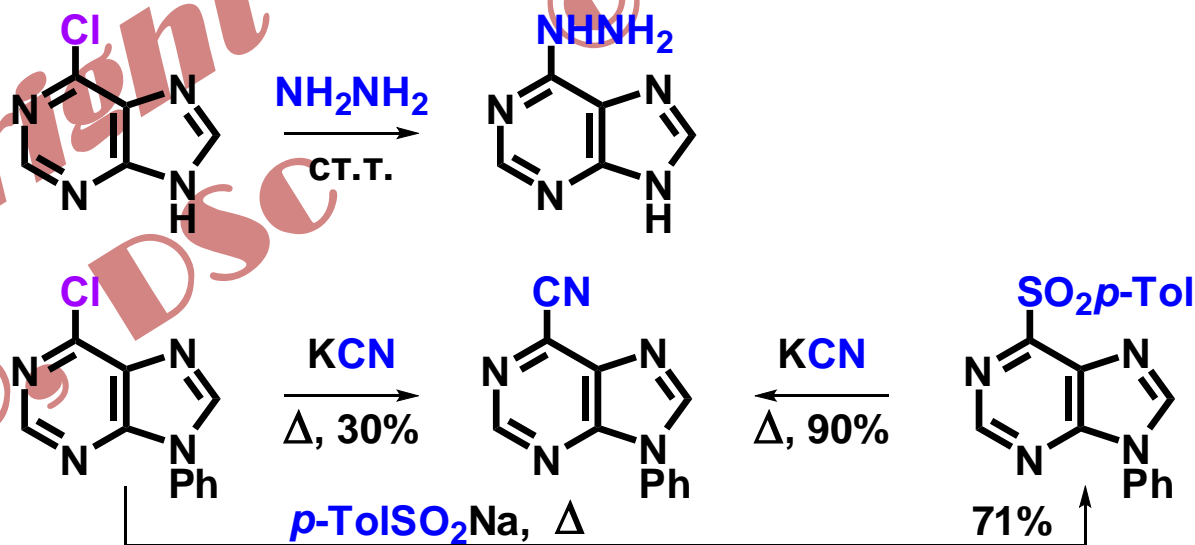
5-Аминоимидазол-4-карбоксамид е едно от достъпните изходни съединения за синтез на пурины чрез формиране на 1,2- и 2,3-връзките. Продуктите са оксо- производни на пурина.



Някои прости птеридини и оксоптеридини се синтезират по подобни двойни кондензации.

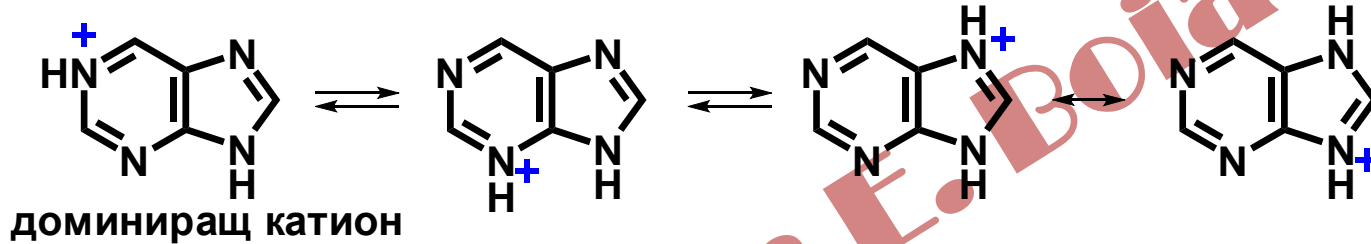


Значително по-често се използва нуклеофилно заместване на халоген в пурин, особено имайки предвид лесно достъпния от пикочна киселина 2,6,8-трихлоропурин.



Електрофилно присъединяване по N в пурини

Самият пурин е слаба основа, $pK_a = 2.5$ за протонирания. Катионът е предпочетен на N-1.

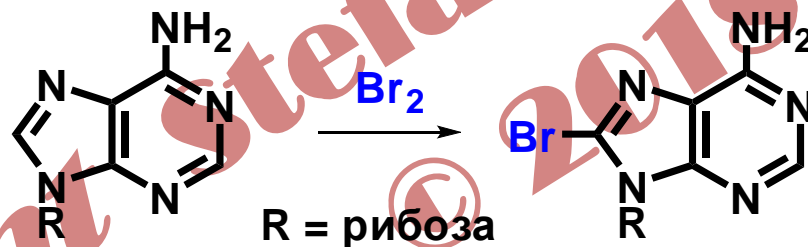
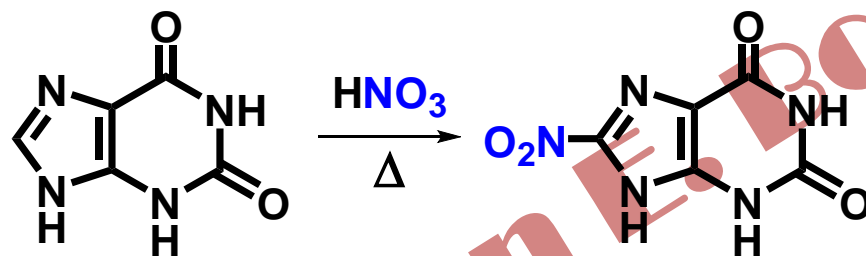


Амино производните са по-силни основи, напр. аденинът има $pK_a = 4.0$ на протонираната единствено на N-1 форма.

Като киселина, пуринът има $pK_a = 8.9$ (за 9-NH).

Електрофилно заместване по въглерод

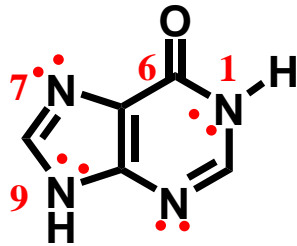
Просто построени пурины не реагират в S_{EAr} . Амино- и оксо-заместени пурины са активирани и реагират по C-8.



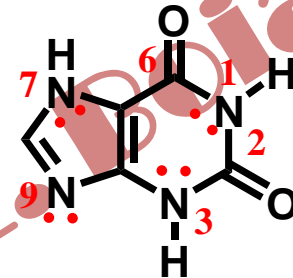
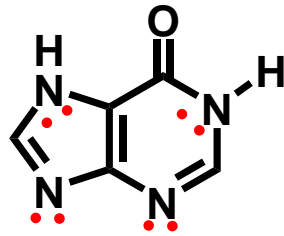
Нуклеофилно заместване беше споменато като метод за модифициране на пурины.

Ксантин и пикочна киселина. Киселинност на пикочна киселина.
Хипоксантинът е 1*H*-пурин-6(9*H*)-он и ксантинът е 1*H*-пурин-2,6-дион (по IUPAC е 3,7-дихидропурин-2,6-дион).

Хидроксипуриновите таавтомерни форми не са стабилни.



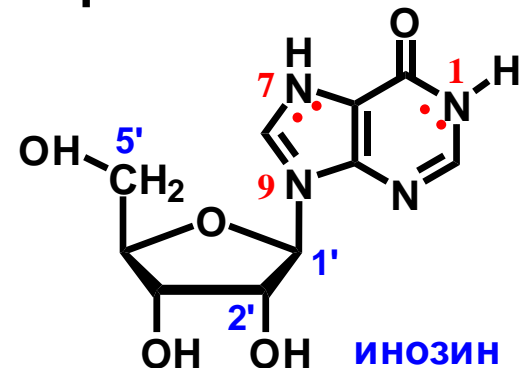
хипоксантин най-стабилна форма
1*H*-пурин-6(9*H*)-он



ксантин

(IUPAC 3,7-дихидропурин-2,6-дион)
(1*H*-пурин-2,6-дион)

Хипоксантин е природно пуриново производно, което понякога присъства като антикодон в **транспортна РНК (tRNA)** под формата на нуклеозида **инозин**. Хипоксантин е необходима добавка към някои клетъчни, бактериални и паразитни култури като субстрат и източник на азот.

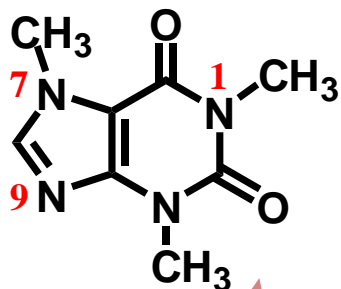


ИНОЗИН

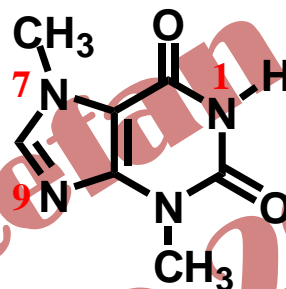
Ксантин се среща у човека като резултат на пуринов катаболизъм (разграждане на гуанин). Впоследствие се окислява до пикочна киселина.

Пуринови алкалоиди

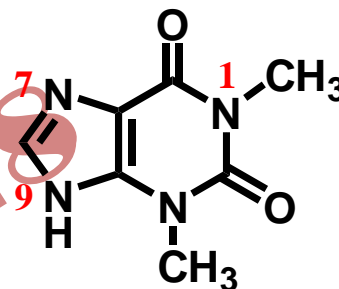
Някои стимуланти, които са пуринови алкалоиди съдържат заместен с метилови групи ксантинов скелет.



кофеин
1,3,7-триметил-
пурин-2,6-дион



теобромин
3,7-диметил-
пурин-2,6-дион



теофилин
1,3-диметил-
пурин-2,6-дион

Алкалоиди

в кафе и чай, в какаови зърна и чай, в чай.

В една чаша кафе се съдържат 80-180 mg кофеин, в зависимост от качеството на зърната и начина на приготвяне.

Алкалоидите кофеин, теобромин и теофиллин са **психоактивни субстанции**. Те имат общо физиологично действие:

- ✓ стимулират централна нервна система
- ✓ участват пулса
- ✓ увеличават кръвното налягане !
- ✓ отпускат гладката мускулатура
- ✓ увеличават свиваемостта и ефективността на сърцето
- ✓ засилват кръвния поток през бъбреците (**диуретичен ефект**)
- ✓ имат до известна степен **антивъзпалителен ефект**

Кофеинът има ергогенно (в спорта – ергоген е допинг, увеличаващ физическо изпълнение) действие – нараства способността на човек за умствен или физически труд.

Но на каква цена?

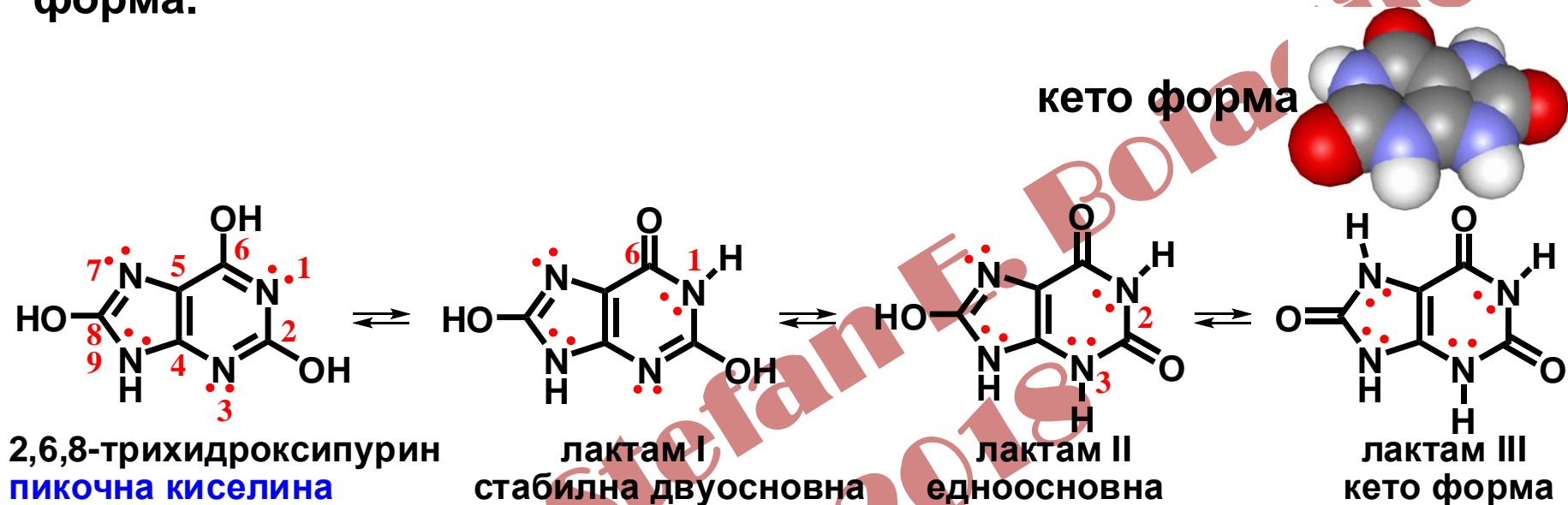


Паяжина от некофеиниран ; от кофеиниран паяк

Парацелз: “**Само дозата разграничава отровата от лекарството**”.

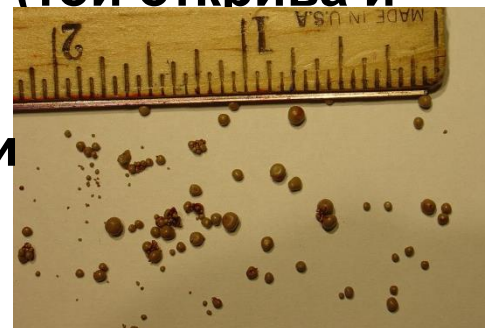


Пикочна киселина Тя е слаба, двуосновна киселина, която е 2,6,8-трихидроксипурин, но се описва най-добре с монолактамна форма.



Пикочната киселина е **краен окислен продукт от метаболизма на пурини** в хора и висши примати, който се отделя с урината. Тя е краен продукт от белтъчната обмяна у птиците и затова се среща в гуано. Изолирана е в 1776 г. от Карл В. Шееле (той открива и O_2) от бъбречни камъни.

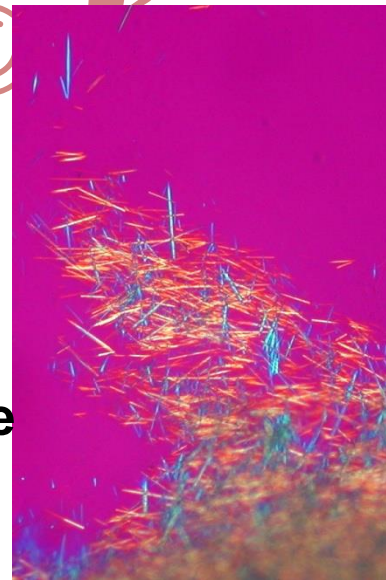
Бъбречни камъни
от куче (скала в
инч).



Дисоциационните константи на пикочната киселина са $pK_{a1} = 5.8$ и $pK_{a2} = 10.3$. В силна основа тя е дианион, нормален, по-добре разтворим във вода урат. В биологични условия, pH, или в присъствие на въглеродна киселина / карбонатни йони формира моноанион, кисел уратен йон (на C-2 е OH в кристален депозит от подагра), тъй като pK_{a2} е по-голяма от pK_{a1} на въглеродната киселина.

Киселите урати може да кристализират и да се отлагат в ставите, сухожилията и заобикалящите ги тъкани, което причинява болестта **подагра**. Тя се манифестира с чести, много болезнени атаки от остър **възпалителен артрит** (зачервени, подути, горещи стави).

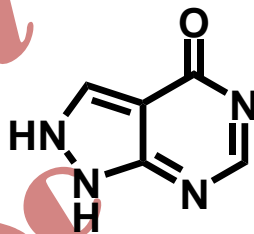
Микроскопични кристали пикочна киселина моносодиева сол в ставите се образуват при подагра.



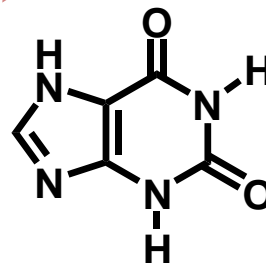
Подобен рН-чувствителен ефект в урината води до **бъбречни уратни камъни**. Те често комплицират случаите на подагра.

Първо предписание в случай на атака от подагра (без диагностициран метаболитен синдром) е намаляване консумацията на храни, богати на пурины, особено месо, включително рибно, черен дроб и фруктоза (за да се намали АДФ, АМФ и т.н. до оксопурины).

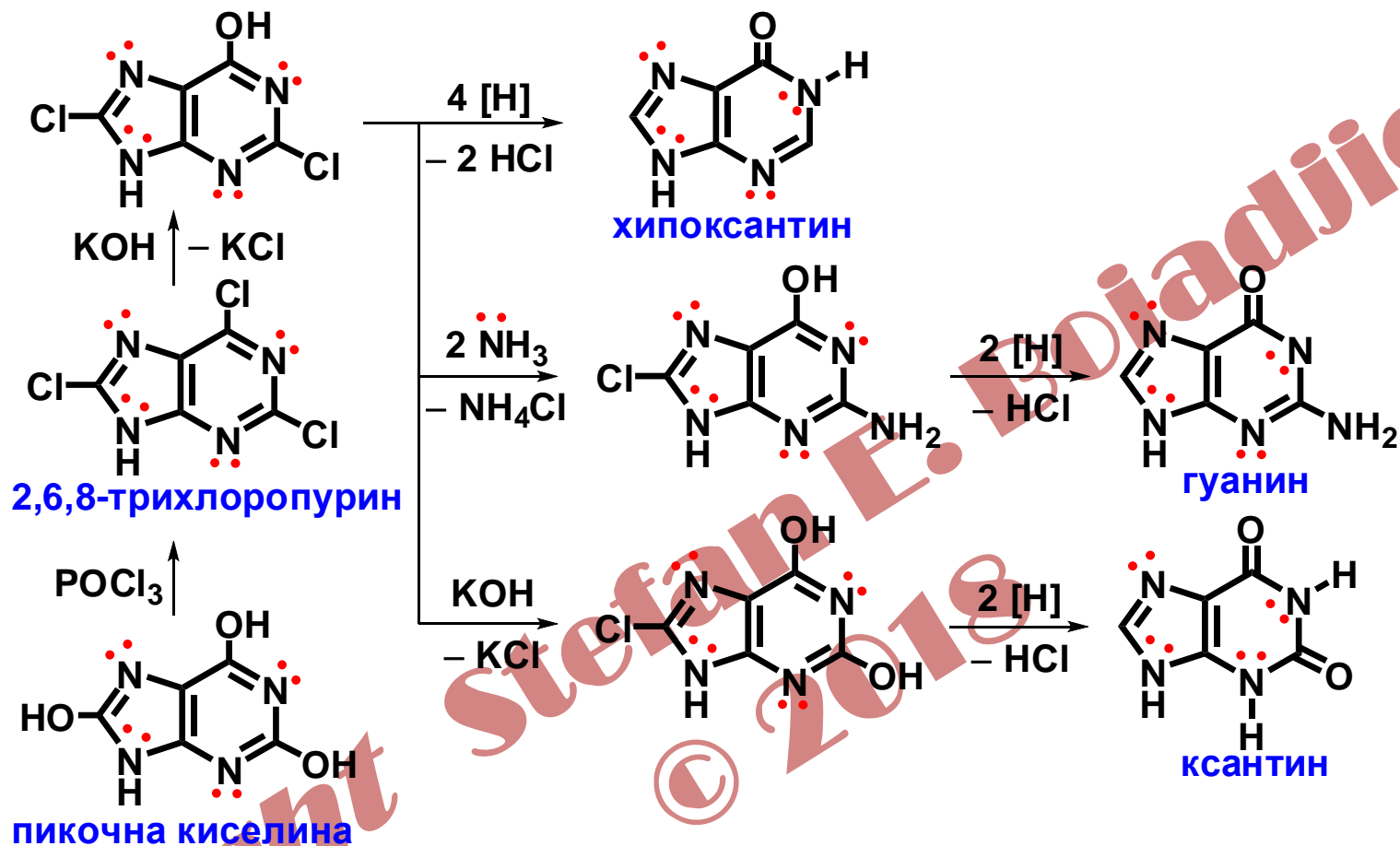
За профилактика срещу следващи епизоди на подагра се използва **Милурит** (Алопуринол). Той е инхибитор на ензима ксантин оксидаза. Забележете структурното сходство с ксантин.



Милурит



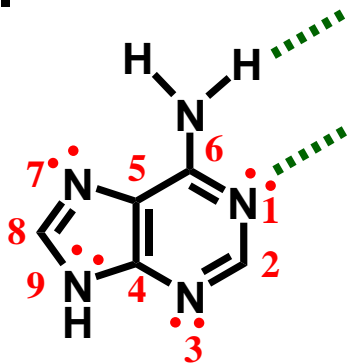
ксантин



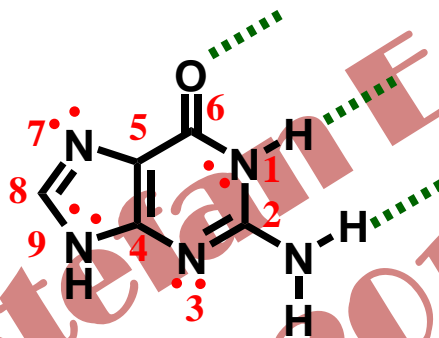
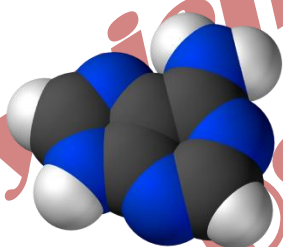
Пикочна киселина се превръща лесно с POCl_3 в 2,6,8-трихлоропурин. Той е изходно съединение за редица оксопурины, получени след реакции на нуклеофилно заместване. Хлорният атом на С-6 се замества най-лесно, селективно по $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ със запазване на 2-Cl. Различни нуклеофили може да заместват останалите хлорни атоми.

Пуринови азотни бази в нуклеинови киселини

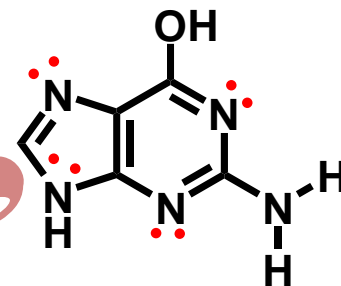
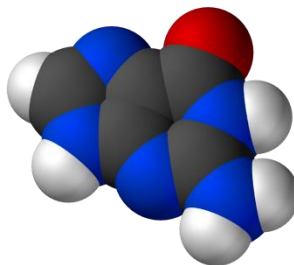
Също толкова важни за живите организми, както пиримидиновите бази (Тема 39), са **пуриновите бази аденин и гуанин**, които участват в структурата на нуклеиновите киселини (Тема 42). **Гуанинът в РНК и ДНК е в 6-кето тавтомерна форма, лактам.**



Аденин (А)
6-аминопурин
в РНК и ДНК



Гуанин (G)
2-амино-6-хидроксипурин
в РНК и ДНК

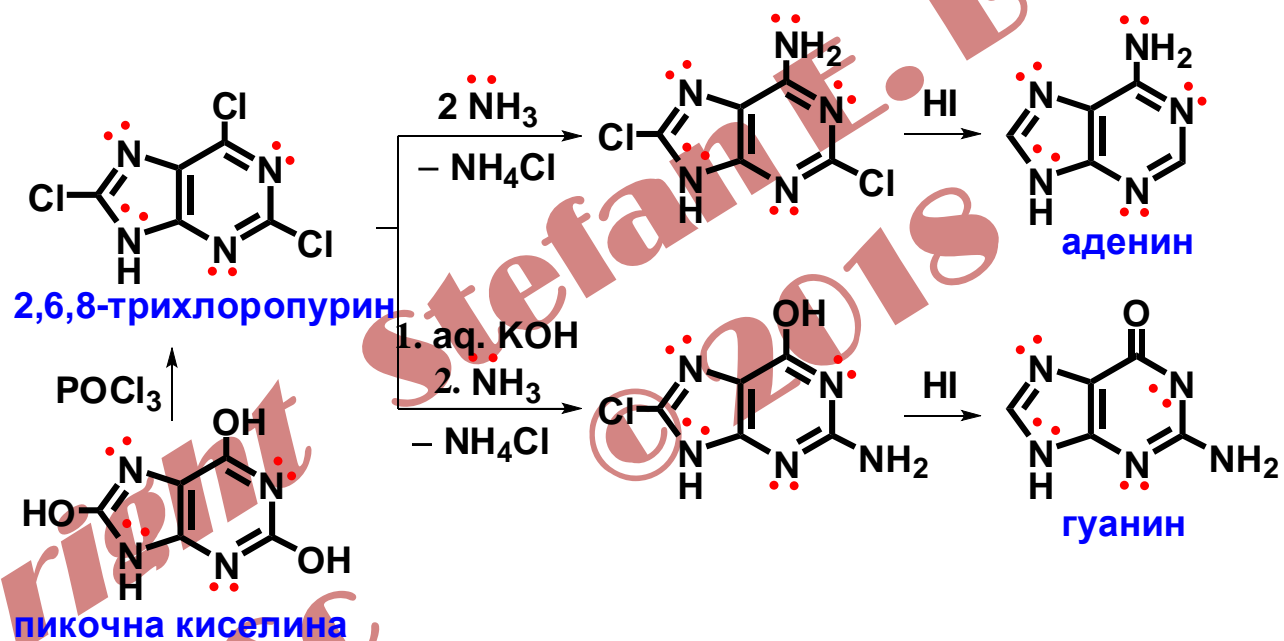


не е предпочетена

Пуриновите бази аденин и гуанин са свързани към рибоза в РНК или към 2-дезоксирибоза в ДНК използвайки азотния атом N-9.

Аденин може да се получи след селективна S_NAr с NH_3 само на 6-Cl в 2,6,8-трихлоропурин и отстраняване на останалите два хлорни атома чрез редукция.

Гуанин се синтезира също от 2,6,8-трихлоропурин, но първата S_NAr е с хидроксиден йон, а втората – с NH_3 и следваща редукция за премахване на 8-Cl.

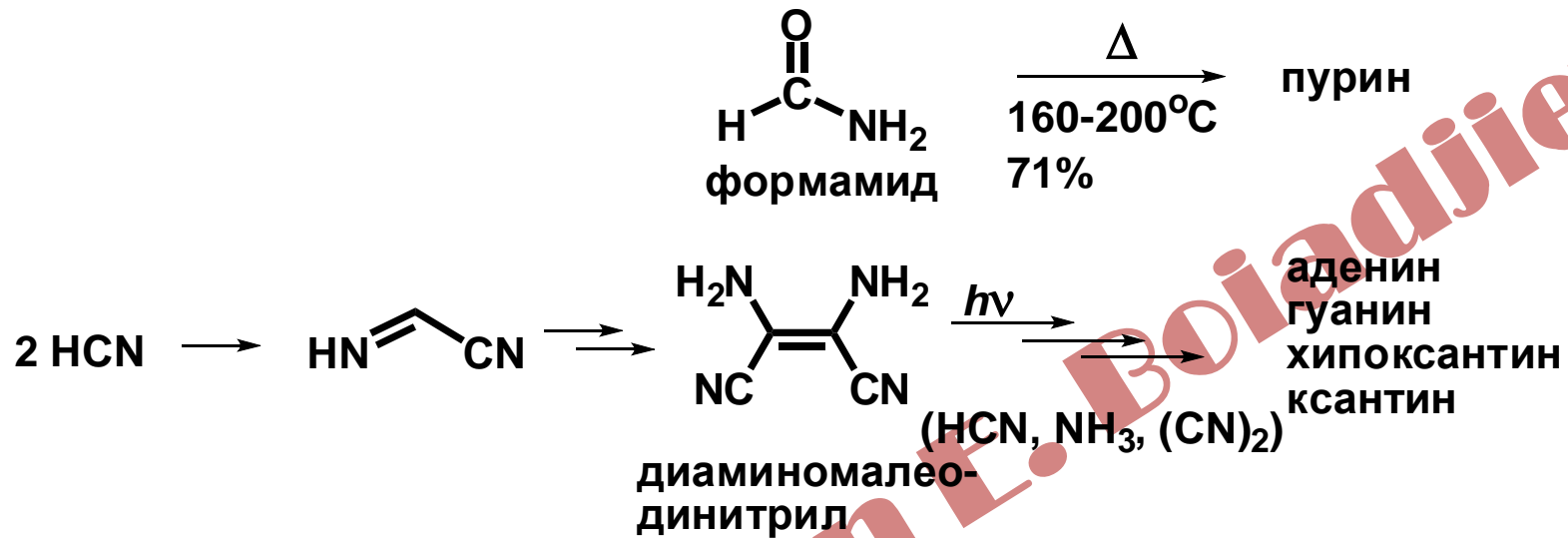


От тази последователност следва, че реакционната способност на местата свързани с хлорни атоми е $6 > 2 > 8$.

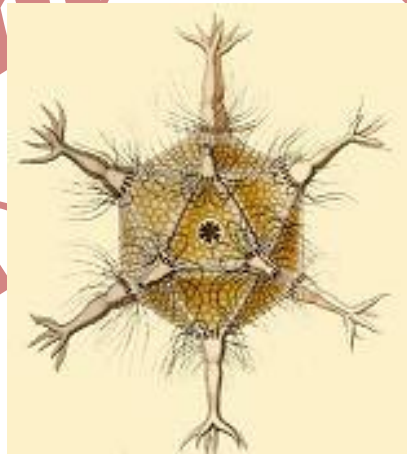
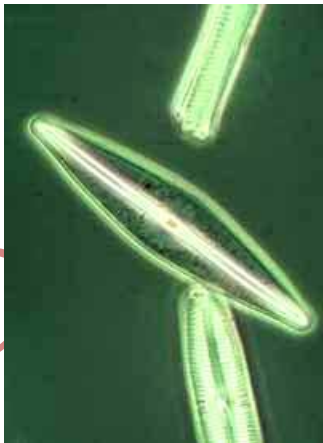
Аденинът и гуанинът са планарни, ароматни системи. Тази планарност, заедно с планарността на цитозина, урацила и тимина има важно значение за вторичната структура на ДНК и РНК – за сдвояването на пуринова с пиримидинова база.

(Опишете типа и участието на N атоми в тях.)

Аденинът е пуриново производно с най-разнообразни роли в биохимията: **клетъчно дишане**, под формата на доставчика на енергия **аденозин трифосфат (АТФ, АТР)**, **кофакторите** **никотинамид аденин динуклеотид (НАД, NAD)** и **флавин аденин динуклеотид (ФАД, FAD)**, в синтез на протеини, като химичен **компонент на ДНК и РНК**.

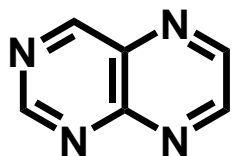


Няколко екзотични реакции в екстремни условия (пребиотична атмосфера), които дават пурин или негови биологично важни производни са дискутирани във връзка с произхода на живота.

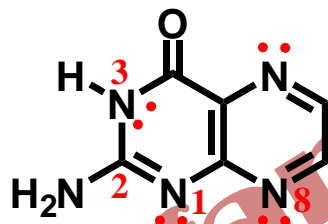


Фолиева киселина

Първите птерини, производни на птеридин, са изолирани от крила на пеперуди, откъдето идва общото наименование “птерини” (гръцки πτερον , птерон – крило).

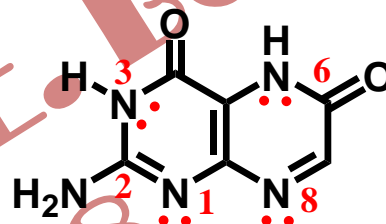


птеридин



птерин

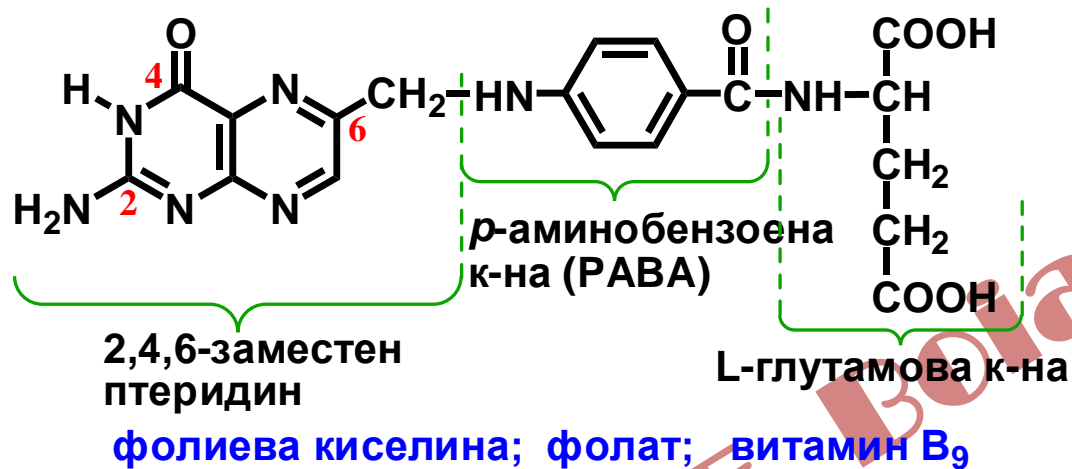
2-аминоптеридин-4(3H)-он



ксантоптерин

Птериновото ядро е структурен компонент във фолиева киселина (фолат). Някои птерини са природни пигменти, отговорни за оцветяването в биологичния свят. Птерини са кофактори в ензимен катализ.

Жълто оцветеният ксантоптерин се среща в крилата на пеперуди и в урината на бозайници.



Фолиевата киселина (фолат, витамин B₉) съдържа функционално важните фрагменти на пиразино[2,3-*d*]пиримидин (птеридин) и С-6 ариламинометиллов заместител, който се състои от ПАБК и глутамат.

Съединението е изолирано от листа (лат. *folium* – лист) на спанак, 4 тона!

Витамин B₉ е крайно необходим за многобройни биохимични реакции, в които е кофактор, напр. фолат-зависими биосинтетични реакции са пренос на метилова група за синтез на L-метионин, пренос на формилна група и др. Част от фолата, тетраhydroфолат (хидриран пиразинов пръстен), е съществен в биосинтеза на пуринови и пиримидинови бази, следователно на ДНК и РНК.

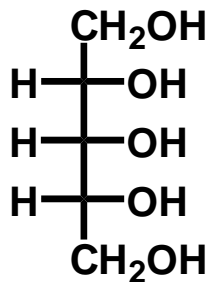
Човешкото тяло се нуждае от фолат за да се синтезира ДНК, РНК и да се поправят грешки в ДНК. Витаминът е изключително важен в периоди на интензивно клетъчно делене и растеж. Потребността на бременна от фолат е двойна!

Водоразтворимият витамин B_9 е задължителен за правилното развитие на плода по време на бременност. Фолати са необходими за изграждането на костния мозък на ембриона, за правилното развитие на гръбначния стълб и мозъка. Възрастните и особено децата изискват фолиева киселина, заедно с B_{12} , за нормална еритропоеза и предпазване от анемия.

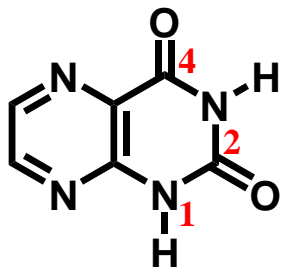
Хората не синтезират фолиева киселина. Тя се доставя от храната: черен дроб (най-богат), спанак, лапад, маруля, житни кълнове, яйчен жълтък, пълнозърнест хляб.

Фолат се прилага за лечение на анемия причинена от недостиг на витаминна.

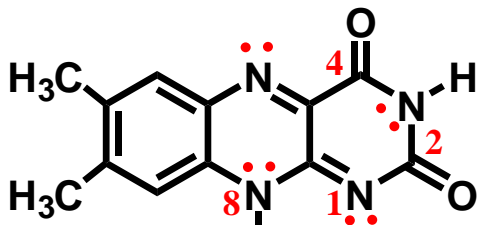
Рибофлавин (витамин В₂)



рибитол

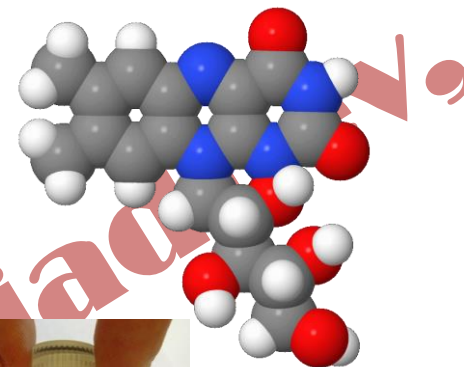


птеридин-2,4-дион



рибофлавин

витамин В₂



Рибофлавинът е бензоптеридиново производно свързано с остатък от рибитол (редуцирана до алкохол рибоза; не е рибозил). От тези два компонента идва и името рибофлавин: “рибоза” и “флавин”; лат. *flavus* – жълт цвят на пръстенната част.

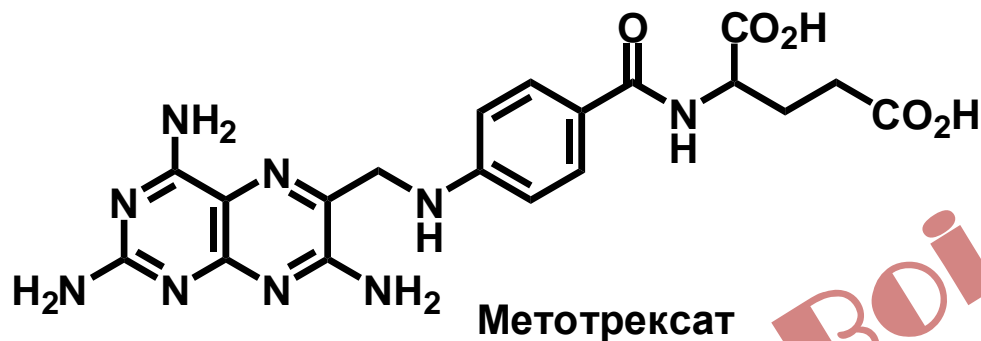
Рибофлавин е познат като витамин В₂, хранителна микросъставка. Хранителните източници са яйцата, зелени зеленчуци, мляко и месо.

Витамин В₂ е необходим за клетъчното дишане. Активните форми на рибофлавина са коензими в окислително-редукционни биореакции, които използват коензимите **флавин мононуклеотид (ФМН, FMN)** и **флавин аденин динуклеотид (ФАД, FAD)**.

Някои от функциите на рибофлавин са :

- флавопротеини в електрон-транспортната верига;
- FAD е необходим за окислението на пиридоксал;
- първичната форма на витамин В₆ (пиридоксал фосфат) е FMN-зависима;
- окислението на пируват, α -кетоглутарат и разклонени аминокиселини изисква FAD в съответните дехидрогенази;
- ацил CoA дехидрогеназите използват FAD за окисление на мастни киселини;
- ретинол (витамин А) се окислява с участието на FAD; синтезът на активната форма на фолат е FADH₂-зависима

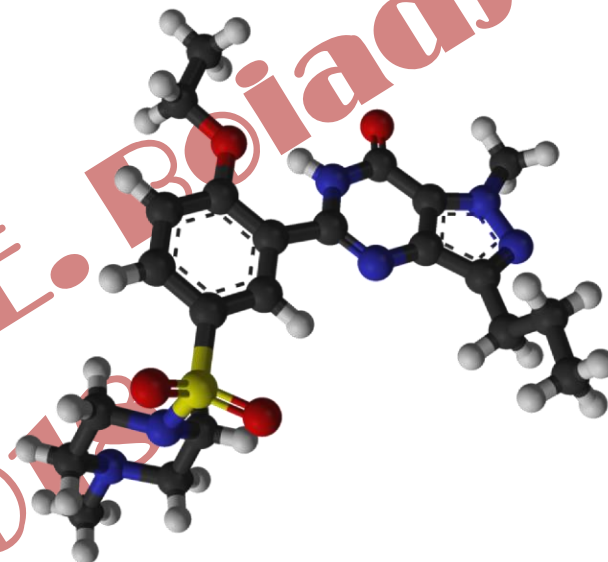
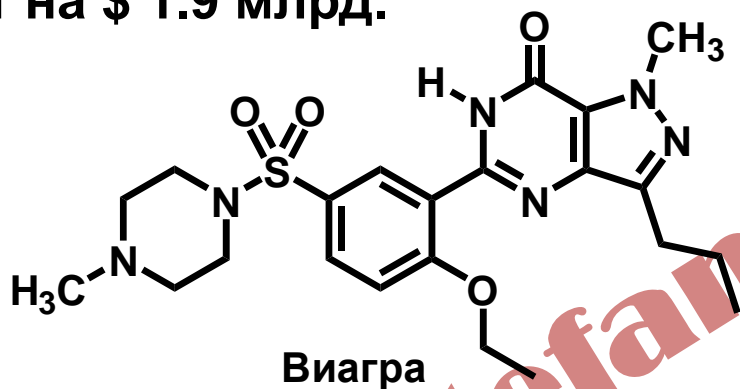
и др.



Метотрексат (Methotrexate, 1947 г., Lederle Laboratories сега част от Pfizer) е едно от първите, широко прилагани лекарства за лечение на рак. Метотрексат е хемотерапевтичен (цитостатик) и имунопотискащ агент. Използва се за терапия на рак на гърдата, бели дробове, остеосаркома, левкемия и за някои автоимунни заболявания, като тежък псориазис и ревматоиден артрит.

Copyright © 2019
PhD, DSC

Виагра (Viagra, Sildenafil, 1998 г., Pfizer) е първото одобрено лекарство срещу еректилна дисфункция, импотентност. В структурата си съдържа кондензирани 4-пиримидоново и пиразолово ядра. Продажбите в 2008 г. възлизат на \$ 1.9 млрд.



Структура на виагра от кристалографски анализ

Левитра (Levitra, Vardenafil, 2005 г., Bayer) има невключен в курса хетероцикъл. Използва се също срещу еректилна дисфункция. Виж Тема 34 за **Сиалис** със същото действие.



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