



Кафедра общей и медицинской химии

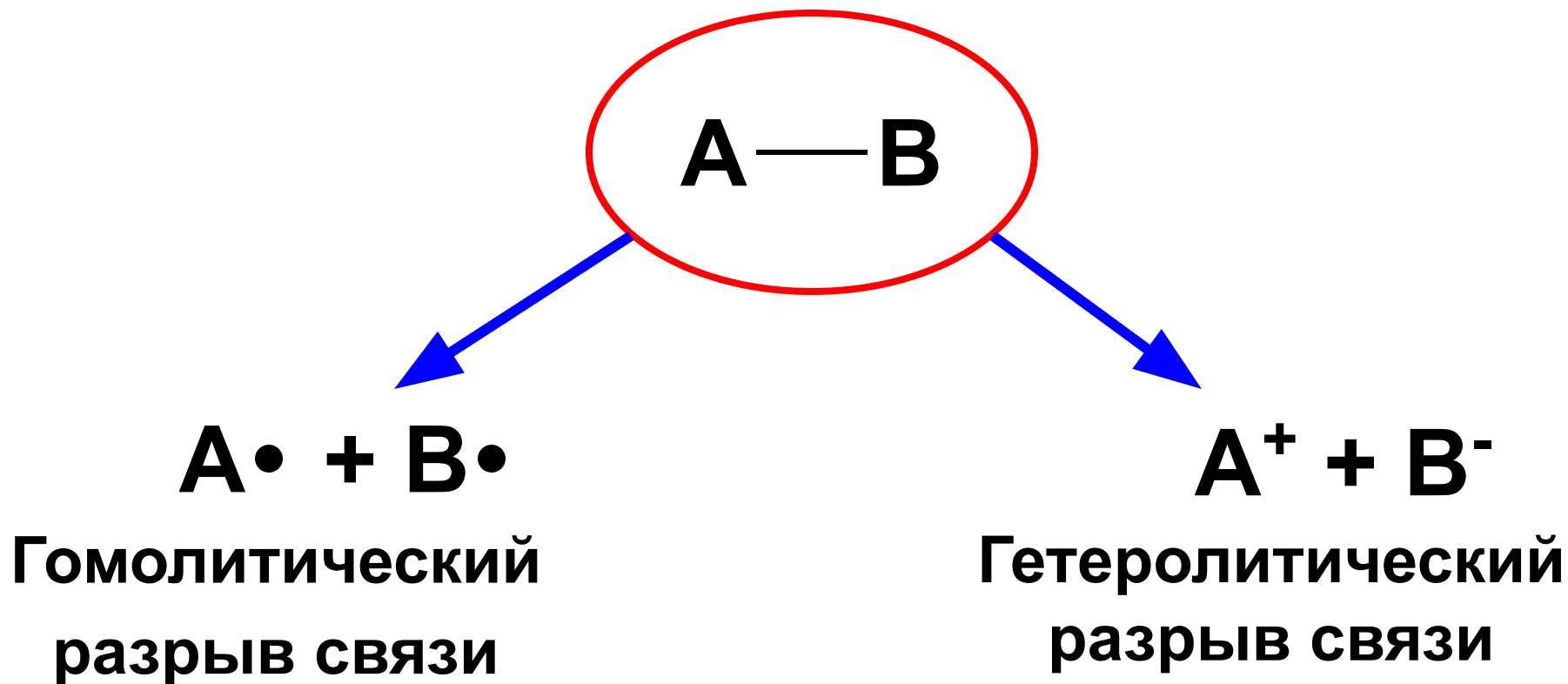
## Лекция №1

**Ароматические и гетероциклические  
соединения.**

**Электронная спектроскопия**

# I. Классификация органических реакций

1) по механизму разрыва связей



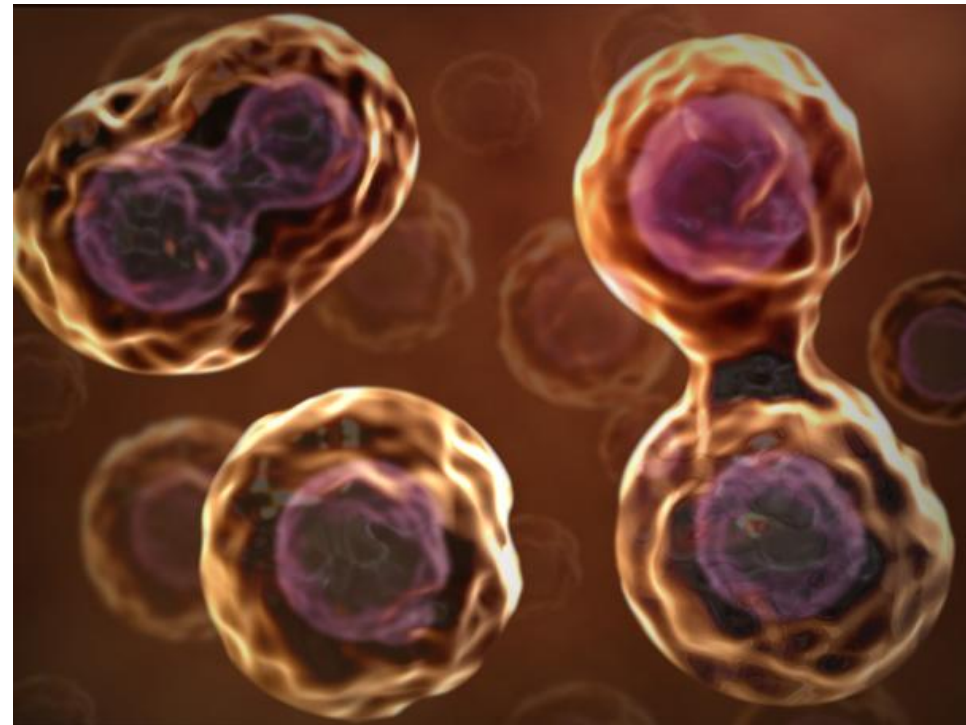
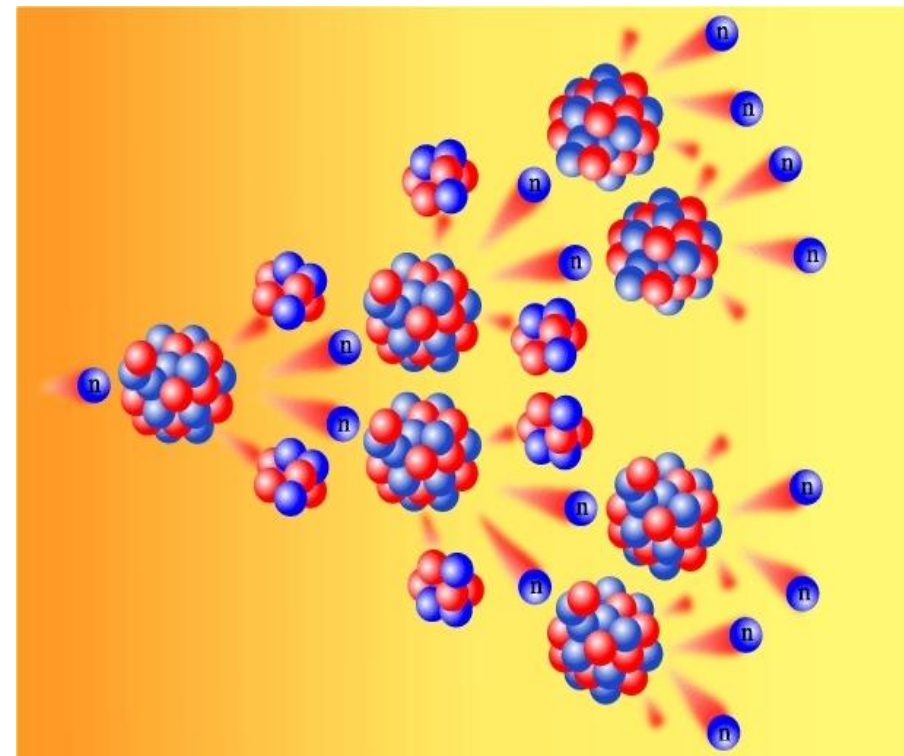
## а) Радикальные реакции:

- гомолитический разрыв связи:

$A\cdot + B\cdot$  - свободные радикалы (R) - очень активные частицы, стремятся к образованию связей

$H\cdot, Cl\cdot, O\cdot, \cdot OH$

Условия: газовая фаза, свет, неполярный растворитель



# **Н.Н. Семенов (1896-1986г.)**

- **Лауреат Нобелевской премии (1956 г.)**
- **Создатель теории механизма свободно-радикальных(цепных) реакций**



## б) Ионные реакции:

- гетеролитический разрыв связи
- образуются *положительные* частицы-электрофилы E ( $\epsilon$ )

( $H^+$ ,  $NO_2^+$ ,  $Br^+$ ,  $SO_3$  и т.д.)

- *отрицательные* частицы – нуклеофилы –  $Nu^-$

( $H^-$ ,  $OH^-$ ,  $NH_2^-$ ,  $H_2O$  и т.д.)

Условия протекания ионных реакций:

полярные растворители

**в) Синхронные реакции – разрыв старых и образование новых связей происходят одновременно.**



## 2) По конечному результату:

**S:** (реакции замещения, англ. [Substitution](#))

**S<sub>R</sub>** - алканы

**S<sub>E</sub>** - арены

**S<sub>N</sub>** - галогенпроизводные, спирты, карбоновые кислоты

**A:** (реакции присоединения, англ. [Addition](#))

**A<sub>R</sub>** – алкены, алкины

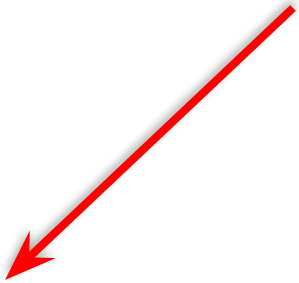
**A<sub>E</sub>** – алкены, алкины

**A<sub>N</sub>** – альдегиды, кетоны

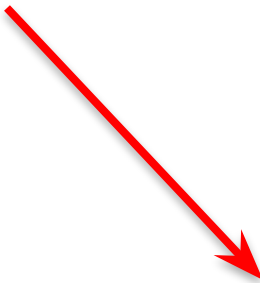
**E** (реакции отщепления, англ. [Elimination](#))

**ОВР** (окислительно-восстановительные)

3) По числу частиц, принимающих участие в элементарной стадии:



**Мономолекулярные**  
**(S<sub>N1</sub>)**



**Бимолекулярные**  
**(S<sub>N2</sub>)**



## II. Электронные эффекты заместителей.

Участок молекулы, где  $\bar{\rho}$  - плотность максимальная или минимальная является самым реакционноспособным.

На реакционную способность влияют:

- электронные эффекты заместителей
  - наличие сопряжения
  - пространственные факторы

# Электронные эффекты заместителей.

*Любой атом или группа атомов, замещающая Н в исходном соединении, называется заместителем.*

Влияние заместителей определяется электронными эффектами:  
индуктивным (I) и мезомерным (M).

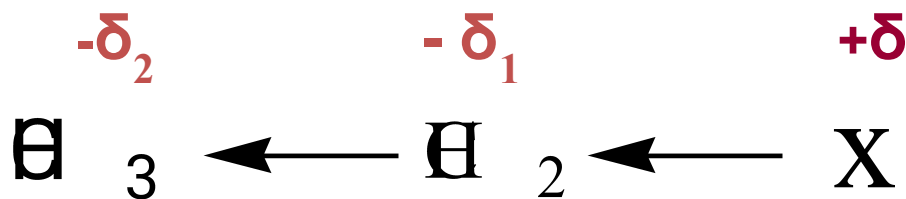
# Индуктивный эффект

Индуктивный эффект – перераспределение электронной плотности по системе  $\sigma$ -связей, вызванное разной электроотрицательностью (ЭО) атомов.

**+I эфф.**

$$I_H = 0$$

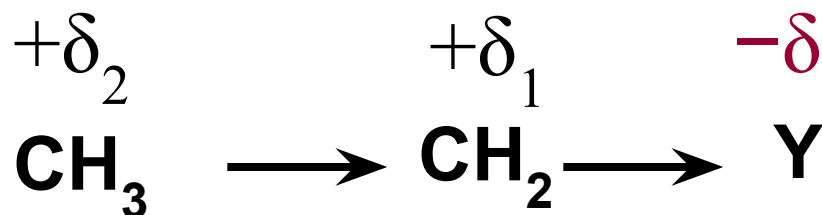
$$\text{ЭО}_X < \text{ЭО}_C (sp^3)$$



$$|\delta_1| > |\delta_2|$$

+I эфф. имеют все R, причем для них I эфф. меняется в следующей последовательности:  $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < (\text{CH}_3)_2\text{CH} < (\text{CH}_3)_3\text{C}$ ; также +I эфф. характерен для Me и иона  $\text{O}^{2-}$ .

## -I эффект



**-I эффект.: Hal, NH<sub>2</sub>, OH, OR, NO<sub>2</sub>,  
COOH**

Изображают I эфф. стрелкой вдоль сигма-связи.

I эфф. **затухает** через 3–4 атома углерода из-за малой поляризуемости сигма-связи C–C.

## МЕЗОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ (ЭФФЕКТ СОПРЯЖЕНИЯ)

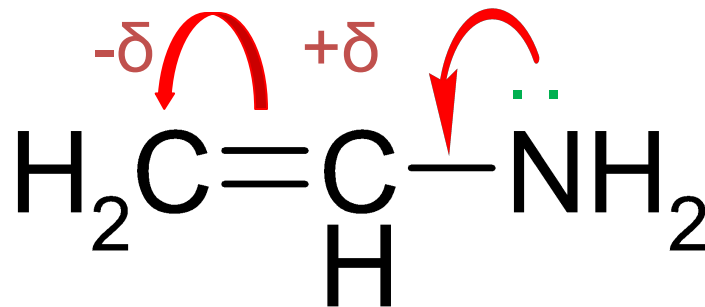
*Мезомерный эффект (M) – перераспределение электронной плотности по системе  $\pi$ -связей.*

M эфф., в отличие от I эфф., возникает лишь там, где появляется сопряжение.

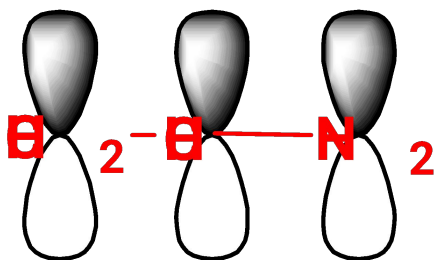
**Сопряжение** – это выравнивание связей и зарядов в реальной молекуле по сравнению с идеальной.

Сопряжение возникает в результате образования единого  $\pi$ -делокализованного облака, принадлежащего более чем двум атомам.

## +M эффект (p-π сопряжение)



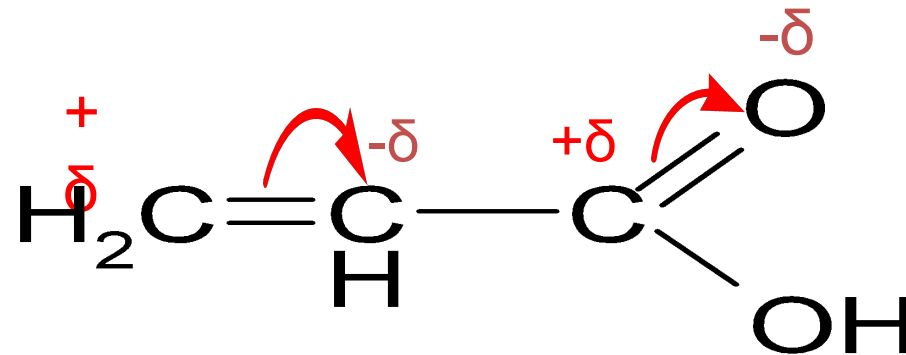
виниламин  
(аминоэтен)



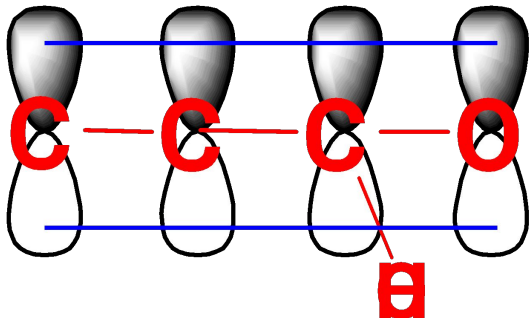
неподеленная пара электронов (p) N образует единое π-делокализованное облако с π-связью, и на дальнем углероде возникает отрицательный заряд.

+ M эфф.:  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{Hal}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{NR}_2$  имеют гетероатом, участвующий в p-π сопряжении. Заместитель не имеет двойной связи.

- М эффект ( $\pi-\pi$  сопряжение)

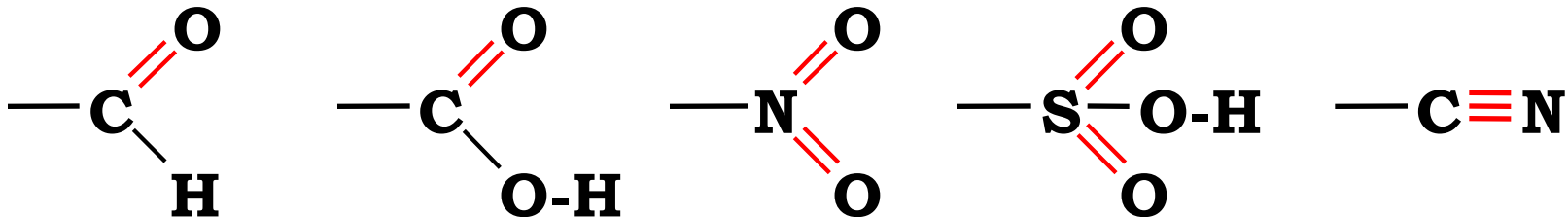


пропеновая  
(акриловая)  
кислота



Две  $\pi$ -связи C=C и C=O объединяются в единое  $\pi$ -делокализованное облако, оно смещается в сторону более ЭО кислорода, происходит уменьшение электронной плотности в  $\pi$ -связи C=C.

- М эфф. – заместитель имеет  $\pi$ -связь:



Суммарный эффект заместителей складывается из **I** и **M** эффектов.

В результате заместители делятся на:

- 1) электронодонорные (ЭД);
- 2) электроноакцепторные (ЭА).

ЭД	(+ M > - I)	OH, OR, NH <sub>2</sub> , NHR, NR <sub>2</sub> , SH
	(+ I)	R
ЭА	(- I, - M)	COOH, CHO, NO <sub>2</sub> , CN, SO <sub>3</sub> H
	(- I > + M)	F, Cl, Br, I



# Сопряженные системы



## С открытой цепью сопряжения

- имеют начало и конец сопряжения
- Представители:
  - бутадиен-1,3
  - изопрен
  - циклопентадиен- (1,3)
  - сорбиновая кислота
  - $\beta$ -каротин



## С замкнутой цепью сопряжения

- **циклическое сопряжение**  
Представители:
  - арены
  - гетероциклические соединения



## Системы с открытой цепью сопряжения

**СОПРЯЖЕНИЕ** – это выравнивание связи по энергии и по длине, вызванное образованием  $\pi$  –единого делокализованного облака.

**ЭНЕРГИЯ СОПРЯЖЕНИЯ** – понижение энергии реальной молекулы, по сравнению с молекулами с изолированными связями.

В результате сопряжения молекула становится более ***термодинамически устойчивой***.

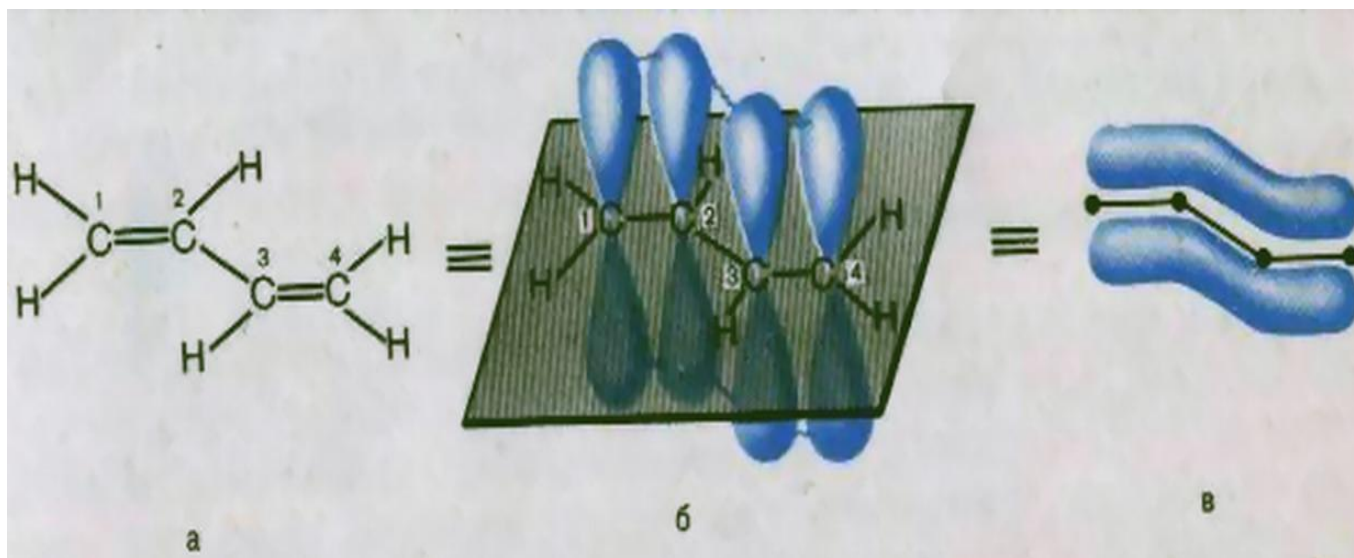
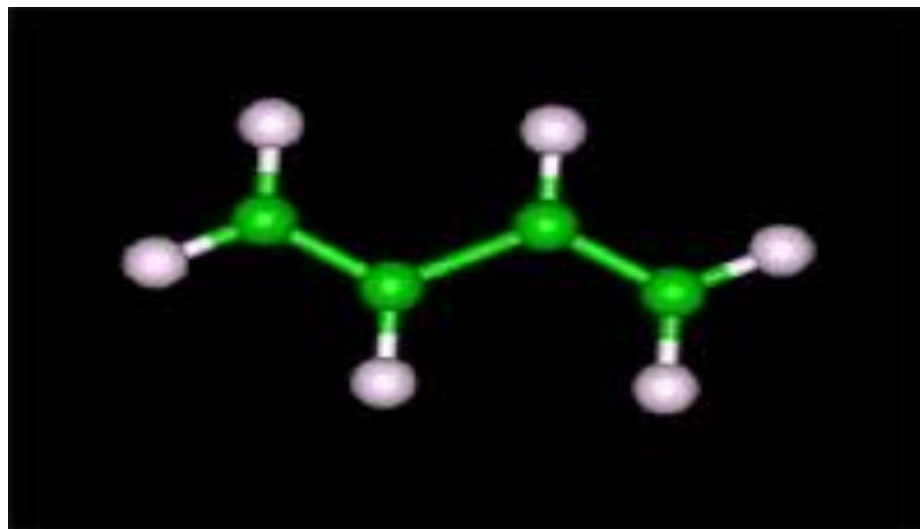
**NB!** Чем больше энергия сопряжения, тем устойчивее молекула!

В сопряженных системах существует чередование двойной и одинарной связей:  $= - = - = -$

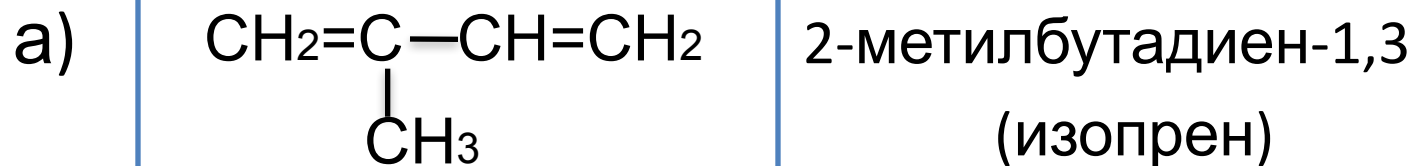
Если имеется начало и конец сопряжения – это открытая цепь сопряжения.

бутадиен-1,3:  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH}_2$   $E_{\text{сопр.}} = 15 \text{ кДж/Моль}$

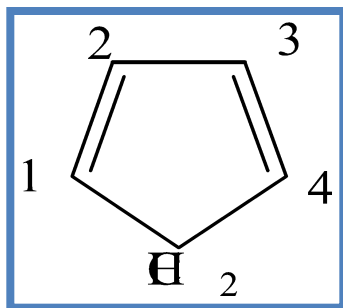




## Примеры систем с открытой цепью сопряжения:

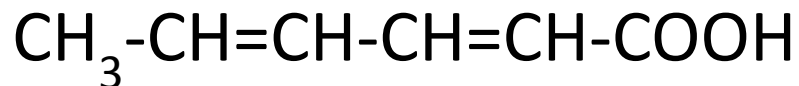


б)



циклопентадиен-1,3

в)

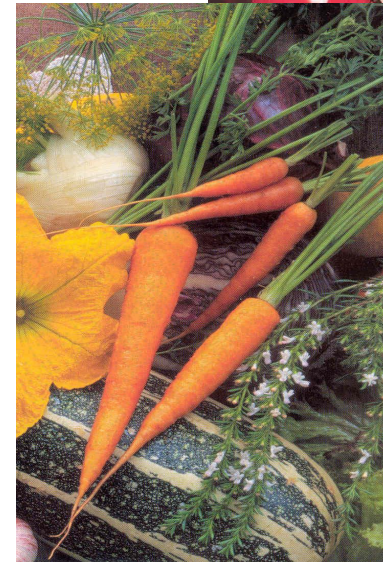
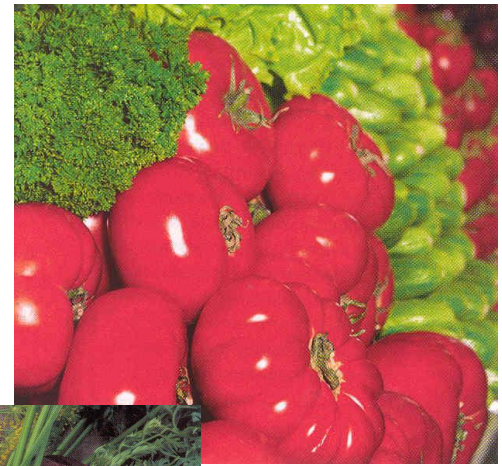


сорбиновая кислота

СОДЕРЖИТСЯ В СОКЕ РЯБИНЫ,  
ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИСЕПТИК.



**β-каротин** – провитамин **А**, обуславливает окраску моркови, томатов, масла; имеет сопряженную систему из **11 двойных (=)** связей. В организме при его расщеплении образуется **ретинол** – витамин **А** – (**5 =**) : витамин роста, его недостаток понижает сопротивление к инфекционным заболеваниям; и **ретинаяль** (**6 =**): отвечает за поглощение света в зрительном нерве.



**Чем длиннее цепь сопряжения, тем устойчивее молекула к внешним воздействиям!**

## ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ СОПРЯЖЕННЫХ СИСТЕМ С ОТКРЫТОЙ ЦЕПЬЮ СОПРЯЖЕНИЯ



Химическое поведение молекулы обусловлено природой химической связи, распределением электронной плотности.

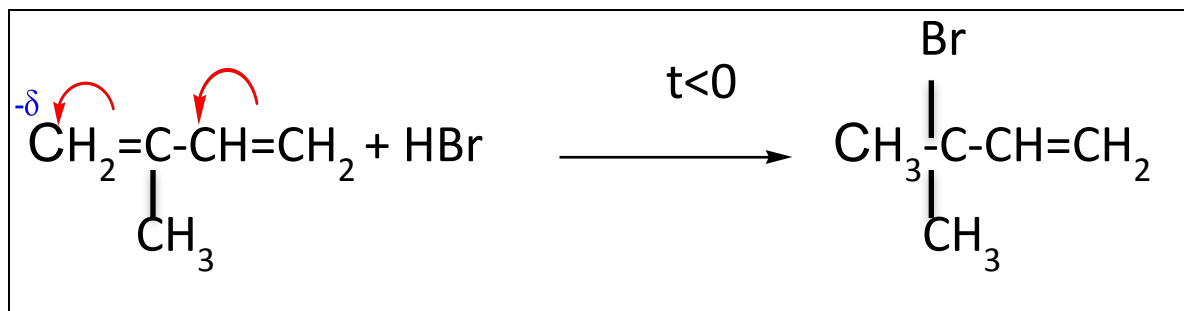
### Особенности химической связи в сопряженных системах:

- 1) Образование  $\pi$ -делокализованного облака, единого для всей молекулы
- 2) Выравнивание длины связи
- 3) Легкая поляризуемость  $\pi$ -облака

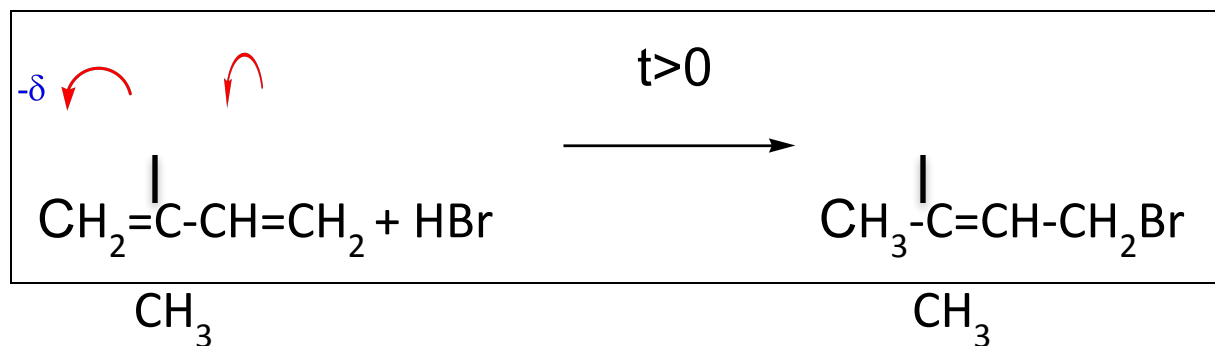
Для систем с открытой цепью сопряжения характерны реакции присоединения –  $A_E(1,4)$  или  $A_E(1,2)$ .

Соотношение продуктов 1,4-присоединения и 1,2-присоединения зависит от:

- 1) природы алкадиена
- 2) электрофильного реагента
- 3) от условий протекания реакции ( $t$ , природы растворителя)



3-бром-3-метилбутен-1  
 $A_E(1,2)$ .



1-бром-3-метилбутен-2

$A_E(1,4)$

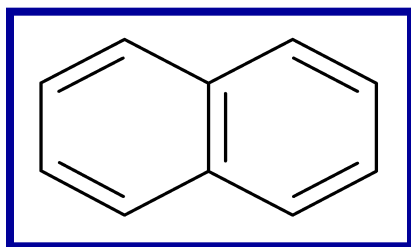
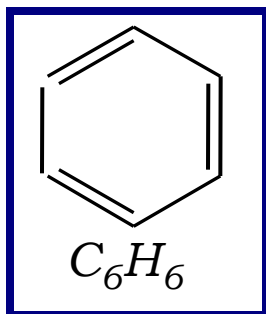


# СИСТЕМЫ С ЗАМКНУТОЙ ЦЕПЬЮ СОПРЯЖЕНИЯ (АРОМАТИЧЕСКИЕ)

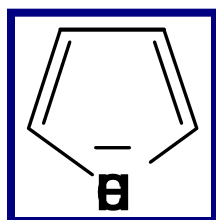
Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации называются ароматическими.

Öèëëè÷ãñêèå ñî ì ðÿæáí í û å ñèñò àì û

**Карбоциклические**

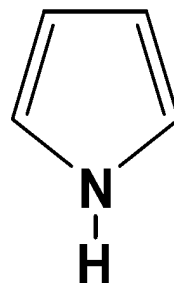


нафталин  $C_{10}H_8$

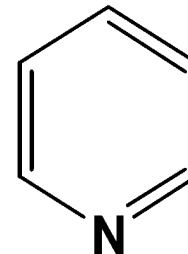


циклопентадиениланион

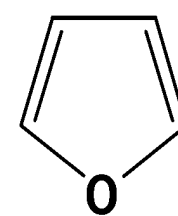
Ããò åðí öèëëè÷ãñêèå (O, S, N)



ï èððî ë



ï èðèäèí

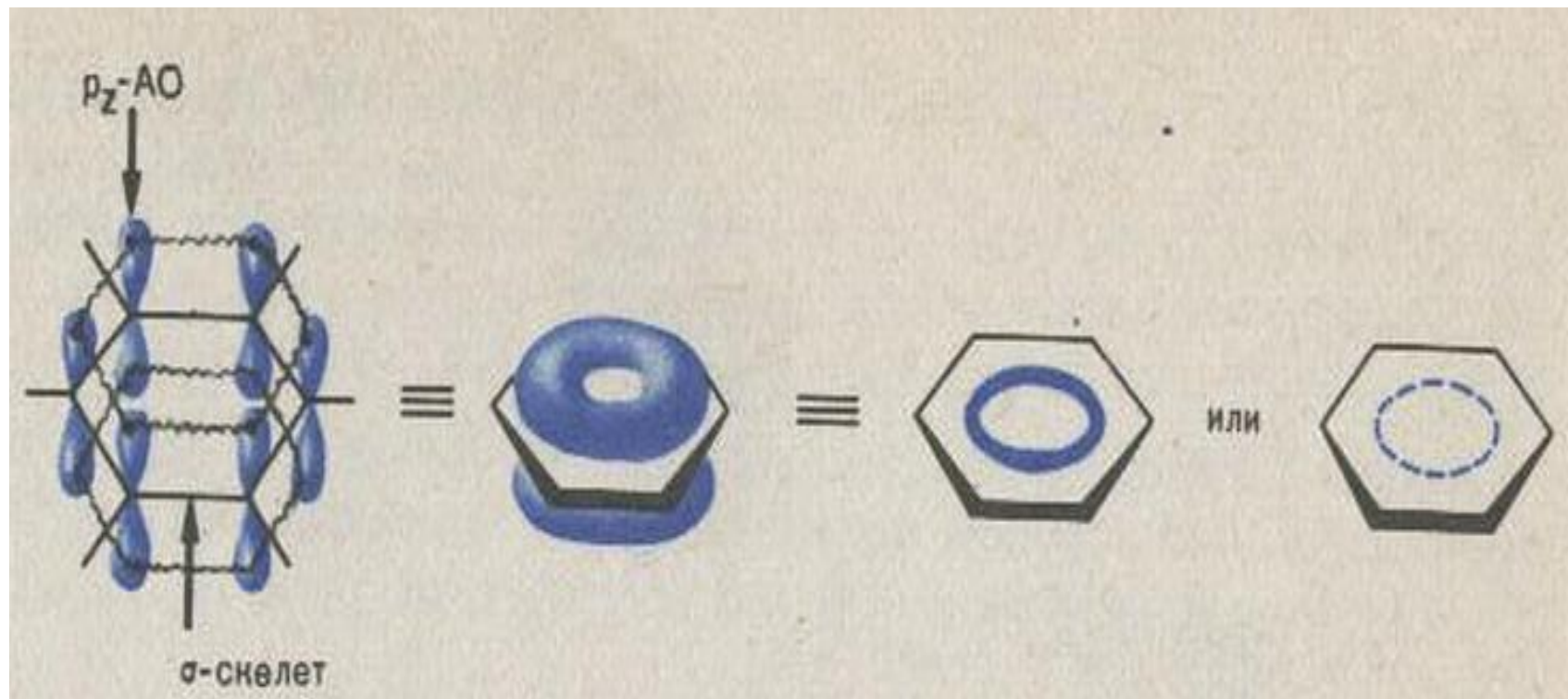


ô óðáí

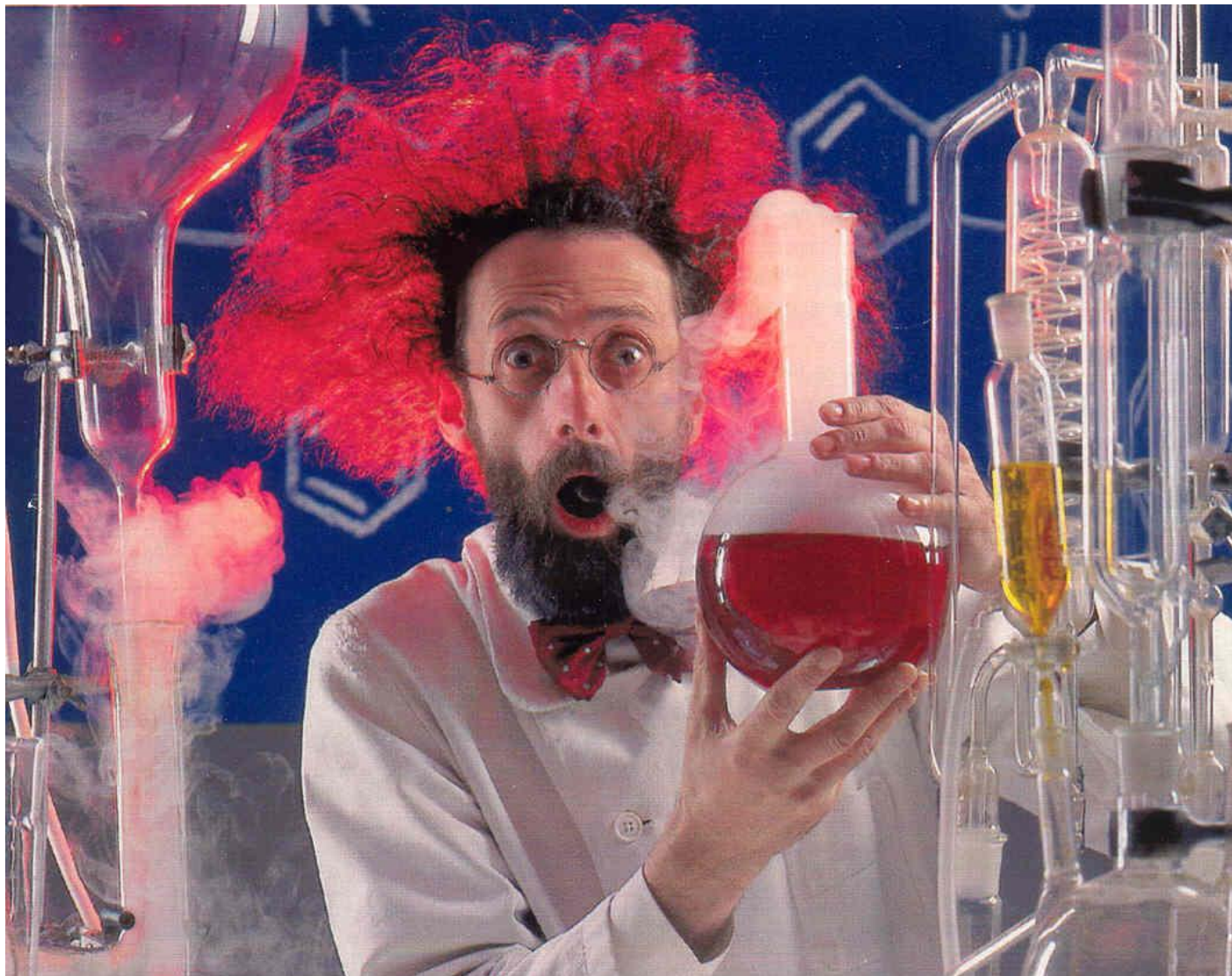
## Условия ароматичности

1) Молекула должна иметь плоский замкнутый скелет из  $\sigma$ -связей,  $sp^2$ -гибридизацию атомов и единую  $\pi$ -сопряженную систему p-е ( **$\pi$ -облако**), охватывающую все атомы цикла.

2) Число электронов в  $\pi$ -облаке, по правилу Хюккеля, равно  $4n+2$ , где  $n=1, 2, 3, 4\dots$



# ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОЛА

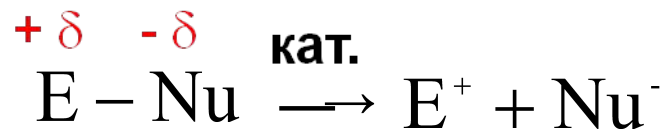


Для ароматических УВ характерны реакции, обусловленные замкнутой цепью сопряжения.

- Устойчивость к окислению (энергия сопряжения =150 кДж/моль) ;
- Способность к реакциям  $S_E$  (сохраняющим ароматичность)
- Относительная устойчивость к реакциям присоединения А (жесткие условия).

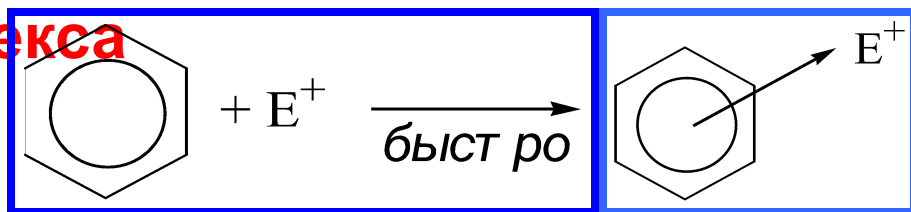
## Общая схема S<sub>E</sub>

а) Образование электрофильной частицы под действием катализатора:



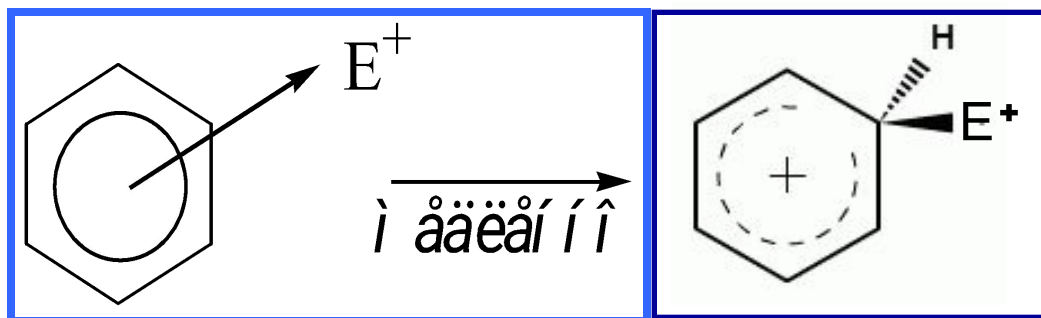
б) Образование  $\pi$ -

комплекса



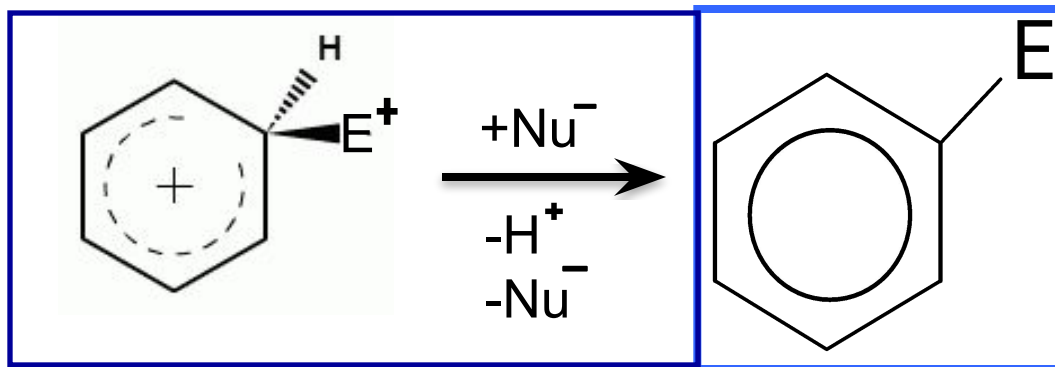
**$\pi$ -комплекс**: нехимическое соединение,  $\pi$ -облако содержит 6 электронов, ароматический характер не нарушен.

## в) Образование $\sigma$ -комплекса



**$\sigma$ -комплекс:** неароматический, так как в кольце 4 электрона, а не 6 (как требует правило Хюккеля), углерод в  $sp^3$ -гибридизации, а не в  $sp^2$ , геометрия неплоская.

## г) отщепление водорода ( $H^+$ ), возврат к ароматичности:

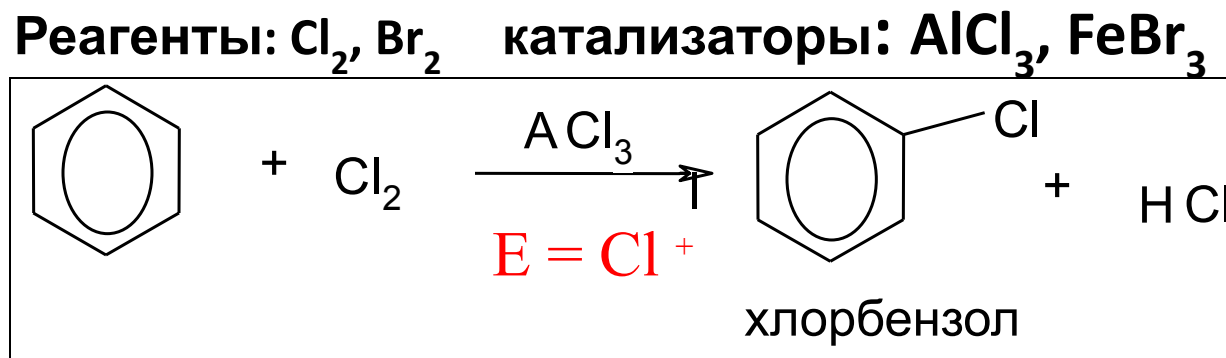


# Химические реакции

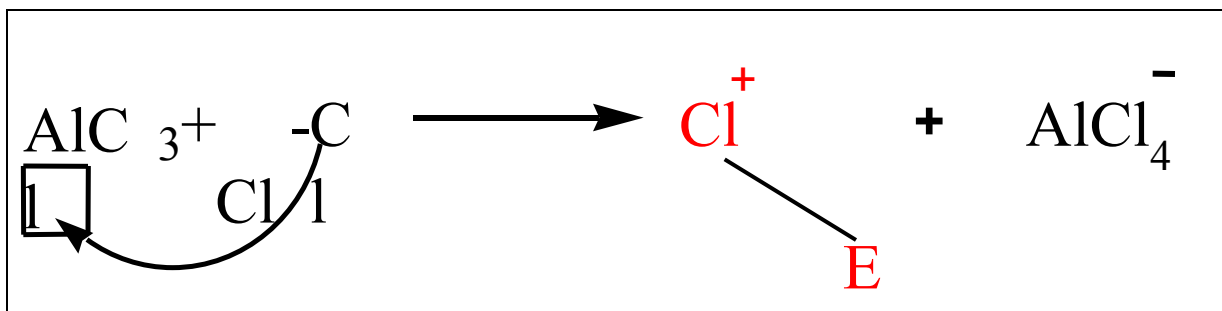
- 1) Галогенирование: Реагенты:  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ; катализаторы:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$
- 2) Нитрование: Реагент:  $\text{HNO}_3$  (конц.); УСЛОВИЯ:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.)
- 3) Сульфирование: Реагент:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц. ( $\text{SO}_3$ )
- 4) Алкилирование – образование гомологов бензола (реакция Фриделя-Крафтса): Реагент: R-Г (Г-Cl, Br, I), катализатор:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$
- 5) Ацилирование - образование кетонов (реакция Фриделя-Крафтса)  
Реагент:  $\text{RCOCl}$ , катализаторы:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$

# Химические реакции

## 1) Галогенирование



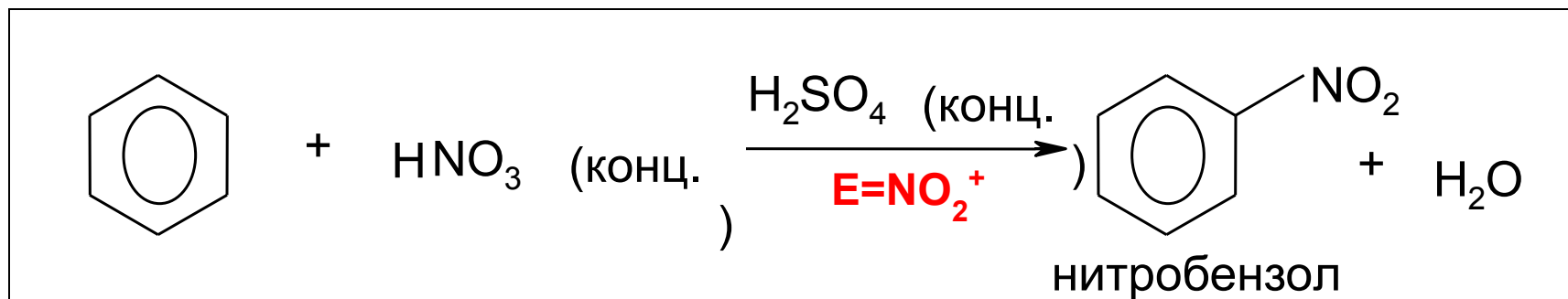
Образование электрофильной частицы под действием катализатора:



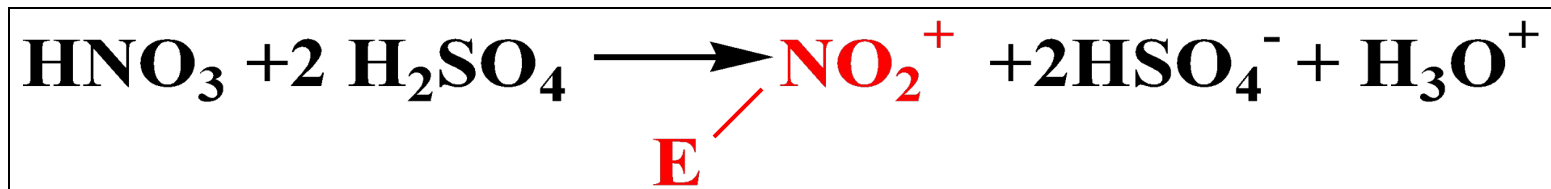


## 2) Нитрование

Реагент:  $\text{HNO}_3$  (конц.); УСЛОВИЯ:  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.)

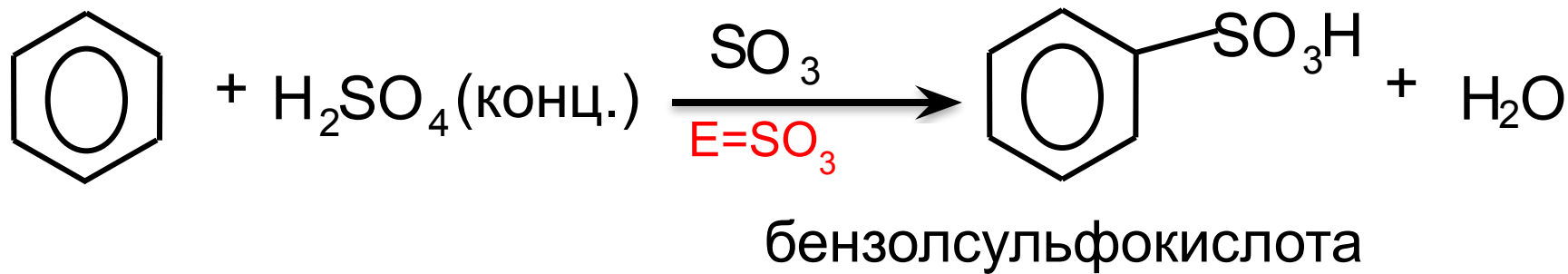


Образование электрофильной частицы под действием катализатора:



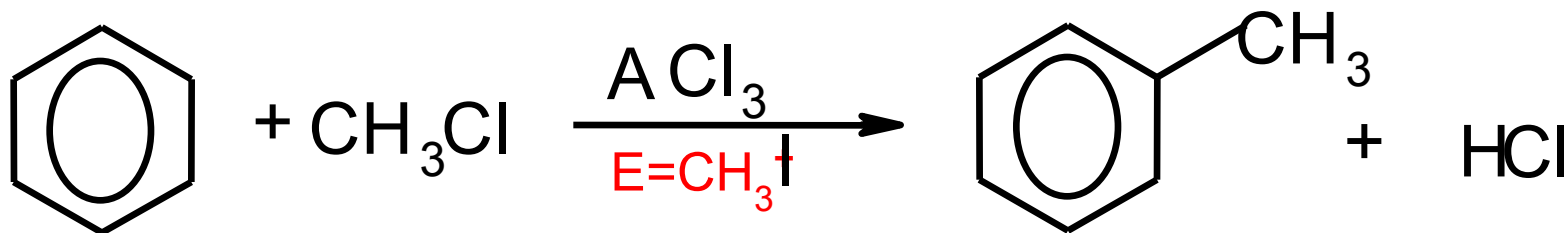
### 3) Сульфирование-

Реагент  $\text{H}_2\text{SO}_4$  конц. ( $\text{SO}_3$ )



**4) Алкилирование** – образование гомологов бензола (реакция Фриделя-Крафтса)

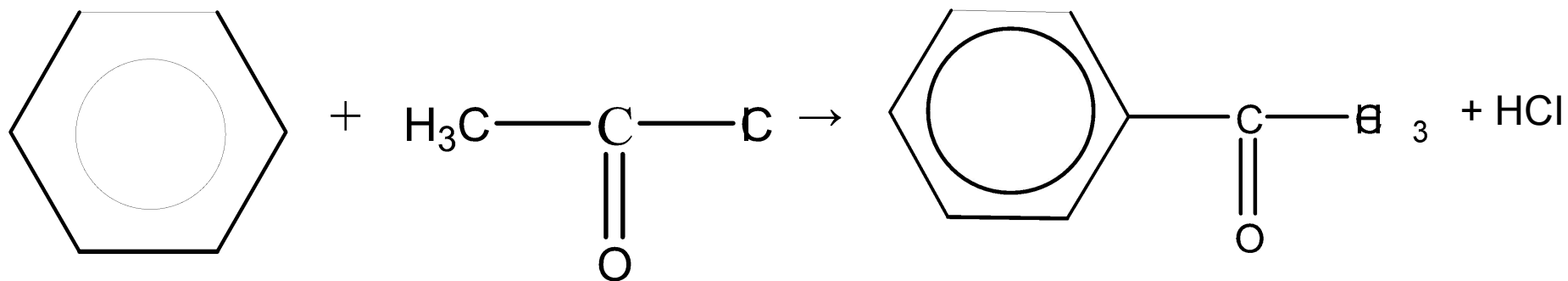
Реагенты R – Г, катализаторы  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeBr}_3$



метилбензол (толуол)

**5) Ацилирование** (реакция Фриделя-Крафтса)-  
образуются смешанные кетоны.

Реагенты -  $\text{RCOГ}$  (галогенангидрид карбоновой кислоты),  
катализаторы  $\text{AlCl}_3, \text{FeBr}_3$



ацетилхлорид

**Метилфенилкетон**

# **ПРАВИЛА ЗАМЕЩЕНИЯ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ**



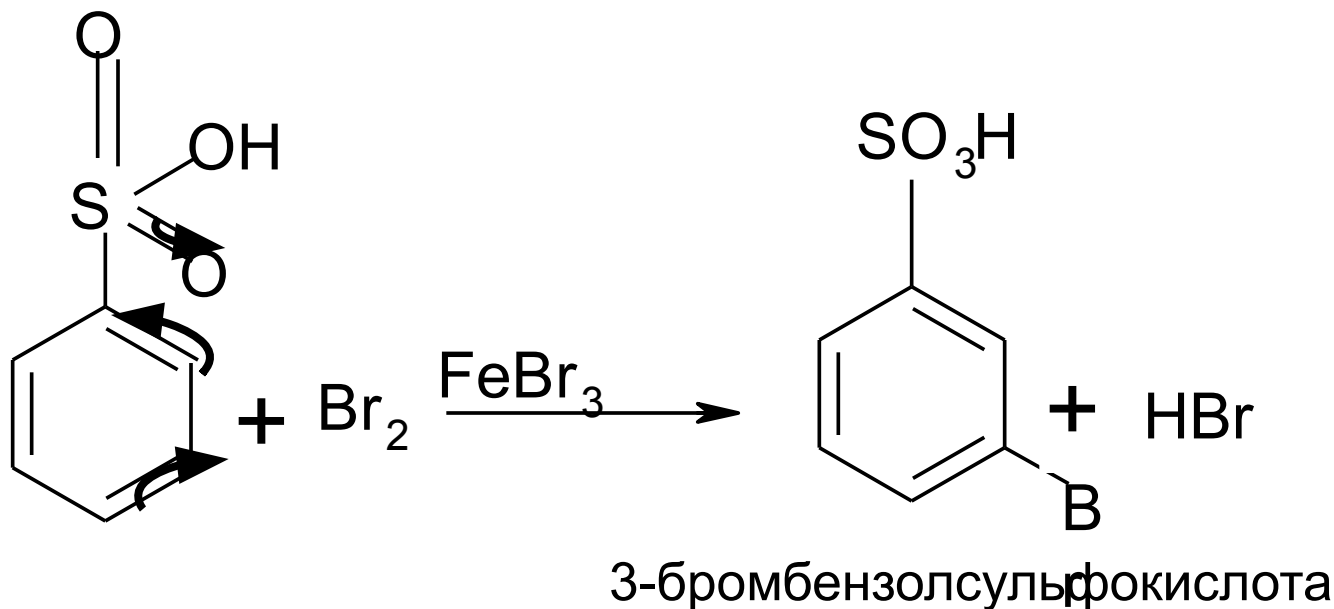
**NB!**

- 1. Первый заместитель встает в любое положение и влияет на распределение электронной плотности в кольце.**
- 2. По влиянию на распределение электронной плотности заместители делятся на два рода.**

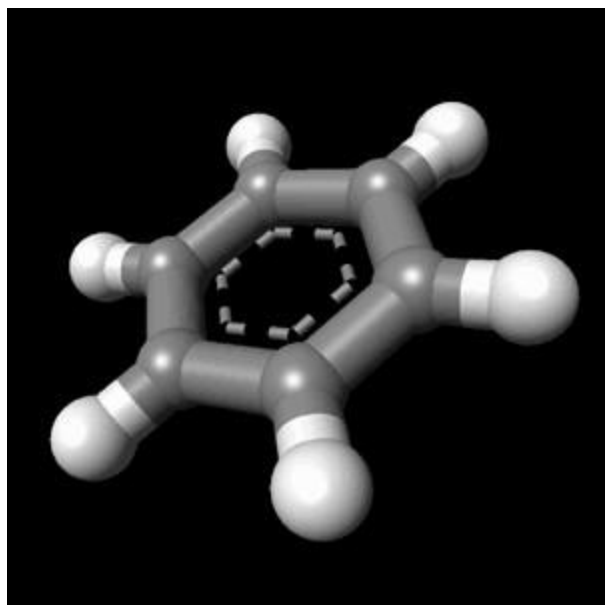


**Заместители второго рода – мета – ориентанты (ЭА), уменьшают электронную плотность в кольце, дезактивируют реакции S<sub>E</sub> :**

**>C=O, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -C≡N**



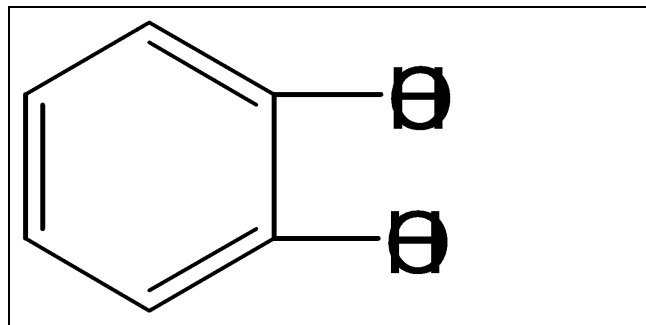
# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БЕНЗОЛА



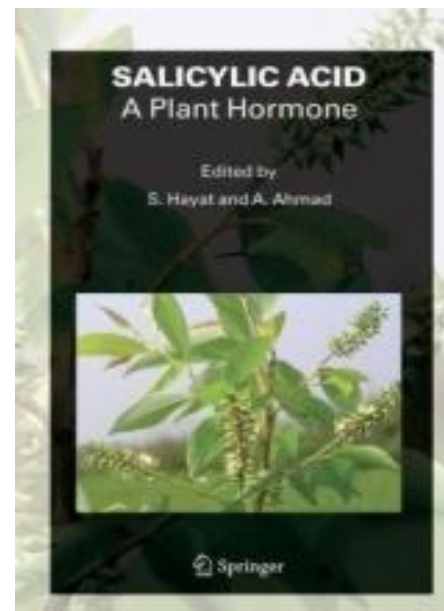


# Фенолокислоты

Фенолокислоты — это ароматические кислоты, в молекуле которых одновременно с карбоксильной группой имеется фенольный гидроксил. Наибольшую физиологическую активность проявляет - о-гидроксibenзойная, или салициловая,



2-гидроксibenзойная кислота  
(салициловая)

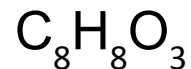


# ЭФИРЫ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

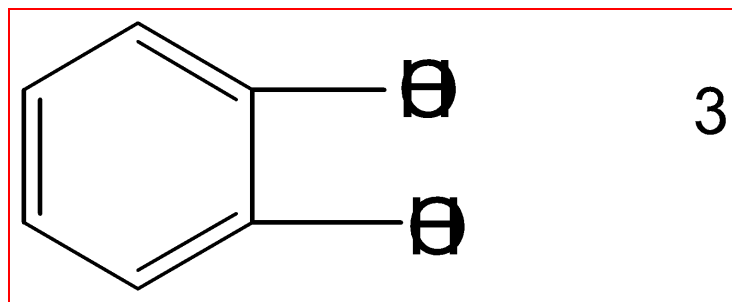
## Метилсалицилат

Methyl salicylas

*Метилловый эфир салициловой кислоты.*



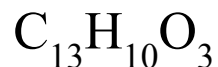
Производные салициловой кислоты – физиологически активные вещества. Одно из них производное – метилсалицилат.



**Применяется** наружно (из-за раздражающего действия) как обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное средство, чаще в смеси с хлороформом и жирными маслами для втирания при суставном ревматизме.

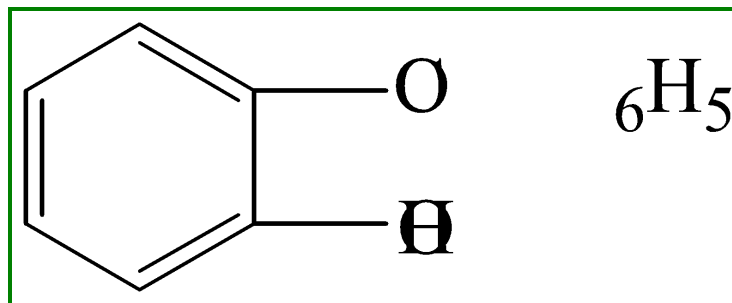
# Фенилсалицилат (салол)

Phenylii salicylas



*Фениловый эфир салициловой кислоты.*

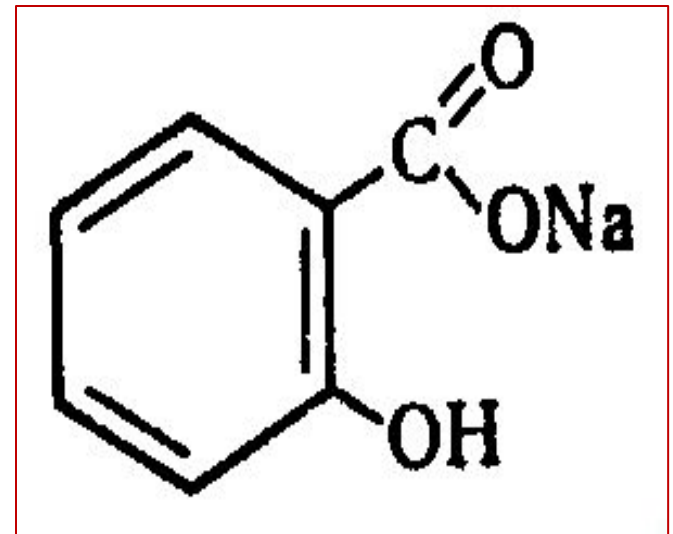
Ф. является эфиром салициловой кислоты и фенола. Впервые он был **получен** М. В. Ненцким в 1886 г.



Обладая способностью проходить желудок неизменным, фенилсалицилат **применяется** часто в качестве материала для покрытия пилюль, когда бывает необходимость, чтобы эти пилюли прошли без изменения через желудок и выделили свои ингредиенты в кишечнике.

# Салицилат натрия

**Натрия салицилат** — лекарственное средство, **анальгетик** и **антипиретик** из группы производных салициловой кислоты. Основной профиль применения — **в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства**. Относится к возможным заменам ацетилсалициловой кислоты для чувствительных к ней людей.

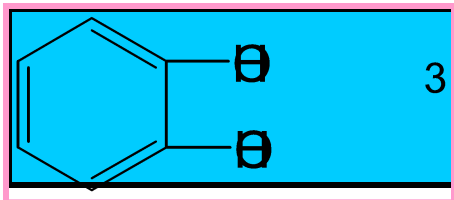


# Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Acidum acetylsalicylicum



*2-(ацетилокси)-бензойная кислота.*



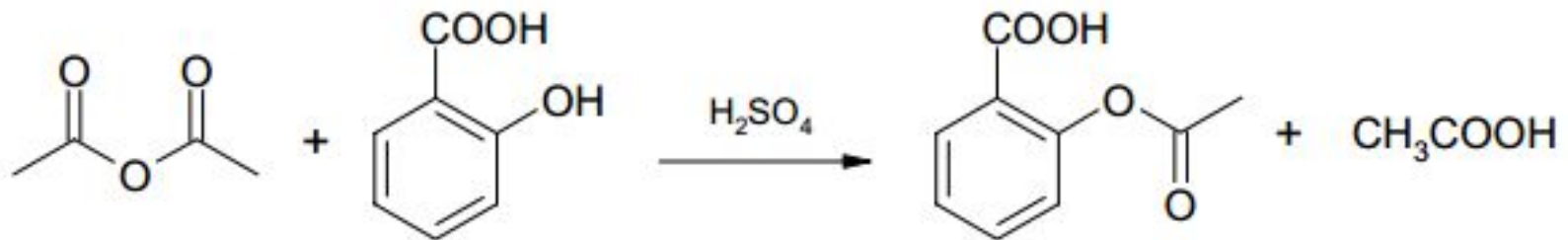
Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении **Таволге (род Spireae)**. Отсюда её первоначальное название – спировая кислота, с которым связано название аспирин («а» обозначает ацетил).

Ацетилсалициловая кислота в **природе не найдена.**



Таволга вязолистная  
художник (с) В. Щербинкин  
для книги А. Онегова "Лечись травани"

# Синтез аспирина из салициловой кислоты и уксусного ангидрида

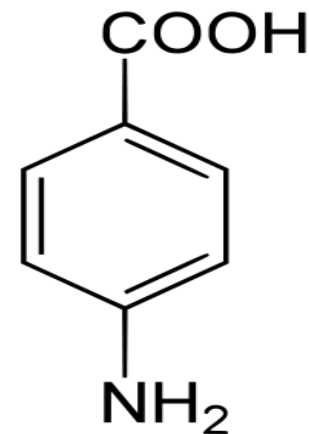


# пара-Аминобензойная кислота (ПАБК) и ее производные.

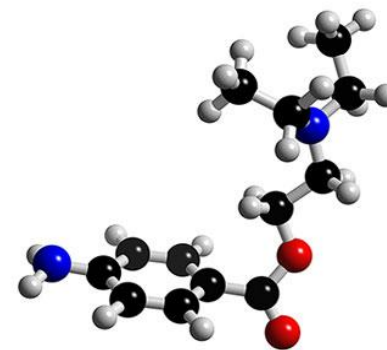
**п-Аминобензойная кислота** обладает свойствами как ароматических кислот, так и ароматических аминов. Ее называют фактором роста микроорганизмов, поскольку **ПАБК** участвует в синтезе фолиевой кислоты (витамина  $B_9$ ).

**Эфиры** ароматических аминокислот обладают общим свойством — способностью вызывать **местную анестезию**

В медицине используют **анестезин** (этиловый эфир ПАБК) и **новокаин** (Р-диэтил-иноэтиловый эфир ПАБК).



п-Аминобензойная кислота



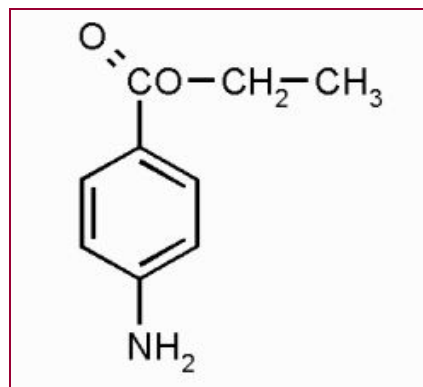
НОВОКА  
ИН

## Анестезин и новокаин

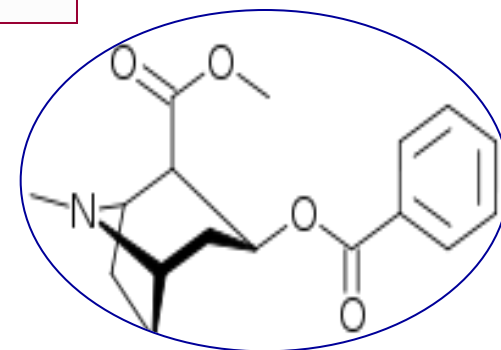
несколько уступают по силе анестезирующего действия **кокаину**, широко употреблявшемуся ранее в медицинской практике.

Замена **кокаина** **новокаином** вызвана тем, что при его хроническом применении развивается **лекарственная зависимость (кокаинизм)**.

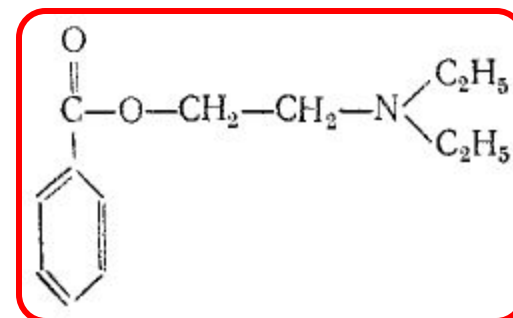
**Новокаин** в основе своей структуры имеет те же фрагменты, что и **кокаин**.



**анестезин**



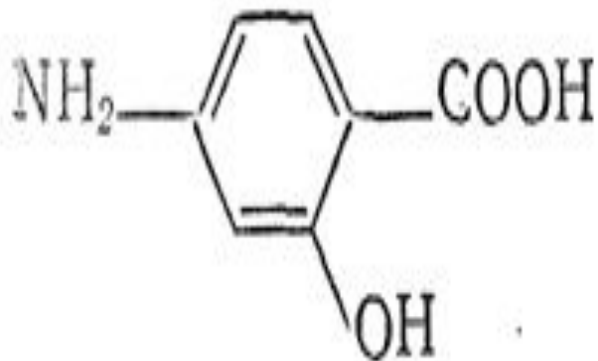
**кокаин**



**новокаин**



# Пара-аминосалициловая кислота



**Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)** была одним из первых синтетических препаратов, предложенным для специфического лечения туберкулеза.

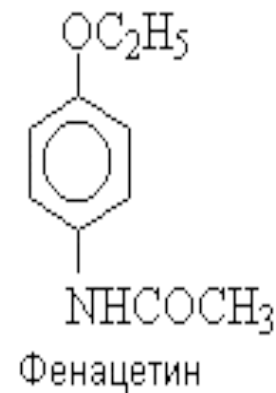
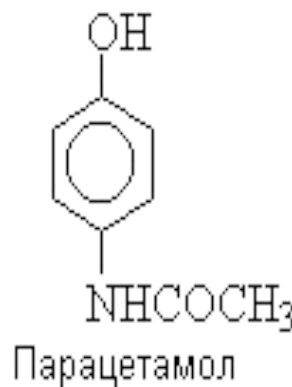
**Препарат обладает бактериостатическим действием только против туберкулезных бактерий.**

**В отношении других микробов ПАСК неактивна.**



# Производные пара-аминофенола

В прошлом **фенацетин** широко применялся в медицинской практике, однако в последние годы в связи с возможными токсическими явлениями применение фенацетина стало ограниченным.



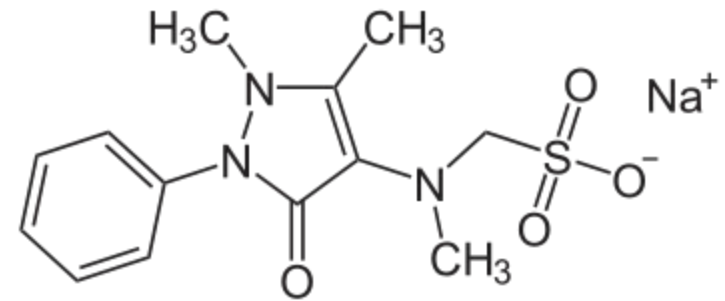
**ПАРАЦЕТАМОЛ (Paracetamolum)** По болеутоляющей активности парацетамол существенно не отличается от фенацетина; Основными преимуществами парацетамола являются меньшая токсичность, меньшая способность вызывать образование метгемоглобина. Вместе с тем этот препарат может также вызывать побочные эффекты;

# Анальгин

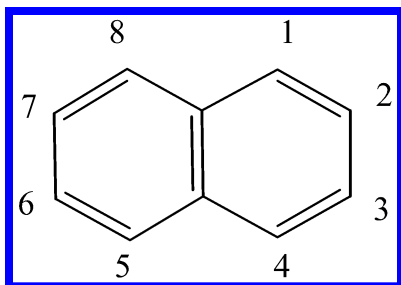
**Анальгин** (Метамизол натрия) - лекарственное средство, **анальгетик** и антипиретик из группы пиразолонов. Синтезирован Людвигом Кнорром в 1920 году.

Во многих странах изъят из оборота в связи с риском развития агранулоцитоза.

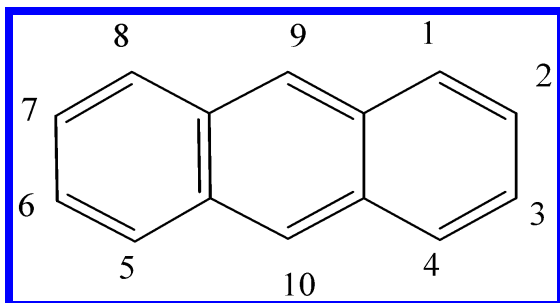
При возникновении агранулоцитоза вероятность смертельного исхода оценивают примерно в 7% — в случае доступности медицинской помощи



# АРОМАТИЧЕСКИЕ МНОГОЯДЕРНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

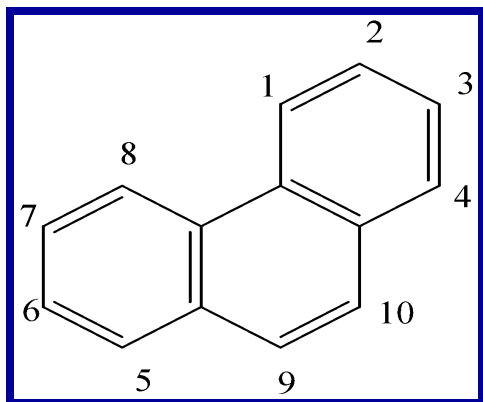


$C_{10}H_8$  - нафталин C -  $sp^2$  -плоский скелет  
 $4 \times 2 + 2 = 10 \bar{e}$  – по правилу Хюккеля



$C_{14}H_{10}$  - антрацен

$4 \times 3 + 2 = 14 \bar{e}$

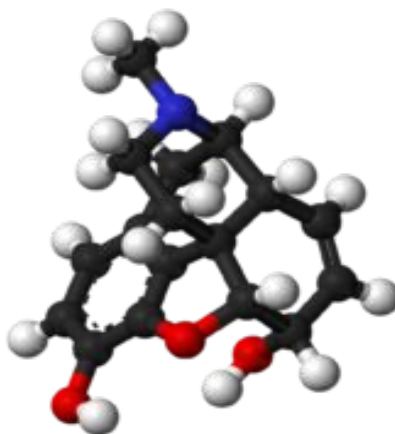
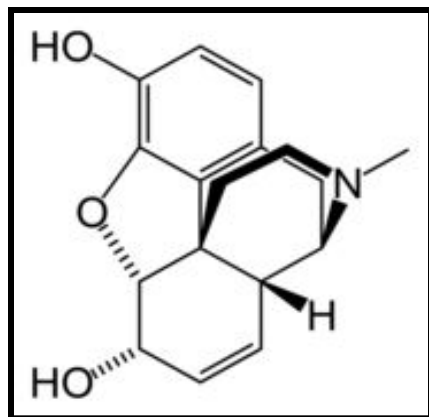


$C_{14}H_{10}$  фенантрен

$4 \times 3 + 2 = 14 \bar{e}$

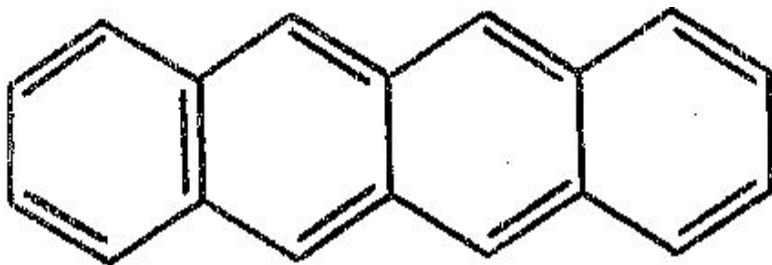
$\pi$ -электронное облако охватывает  
все атомы углерода циклов

Многие биоактивные вещества имеют аналогичную структуру, поэтому конденсированные углеводороды используют в синтезе лекарственных препаратов. Например, **структура фенантрена лежит в основе стероидов и алкалоидов ряда морфина.**

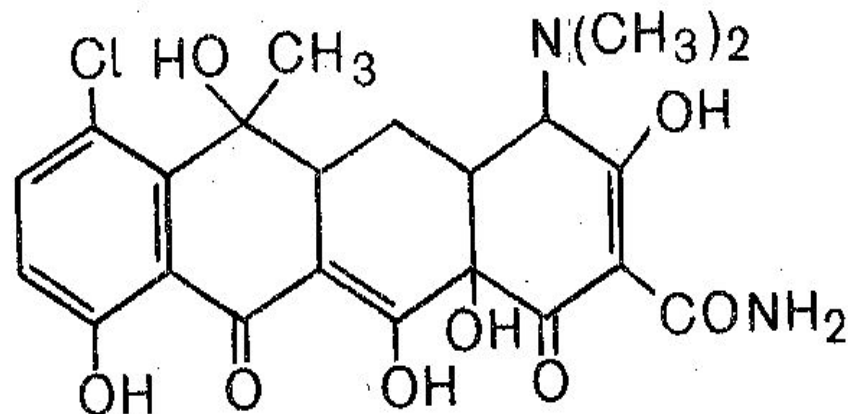


- Структура тетрацена – в тетрациклиновых антибиотиках.

- Эти антибиотики представляют собой производные частично гидрированного **нафтацена** – соединения, состоящего из четырех линейно конденсированных шестичленных карбоциклов. Тетрациклины обладают широким спектром антимикробного действия и могут быть использованы даже при вирусных заболеваниях.



Тетрацен  
(нафтацен)

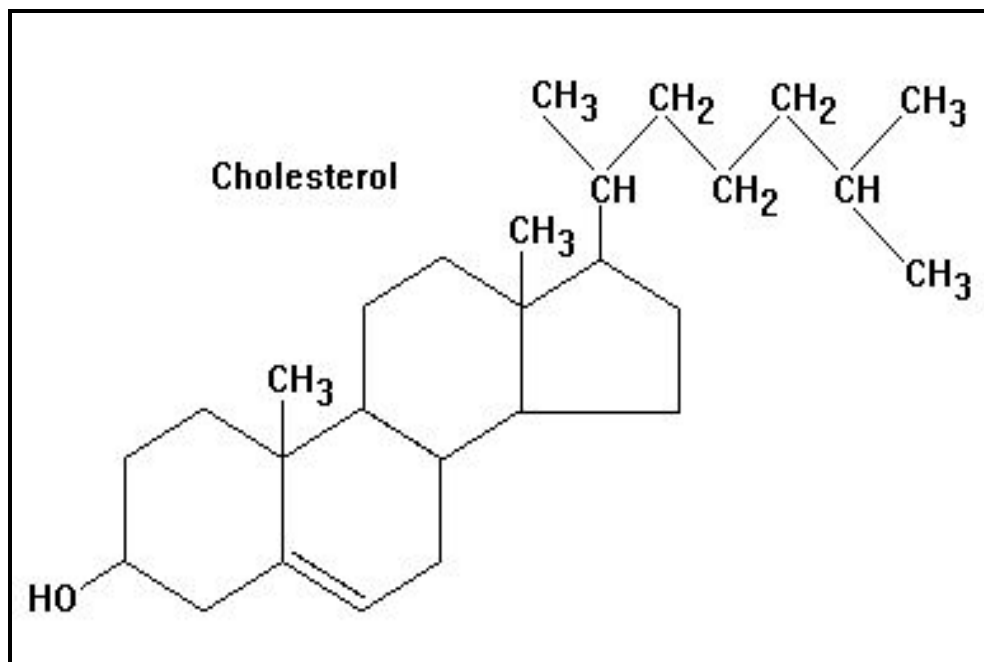


Биомицин

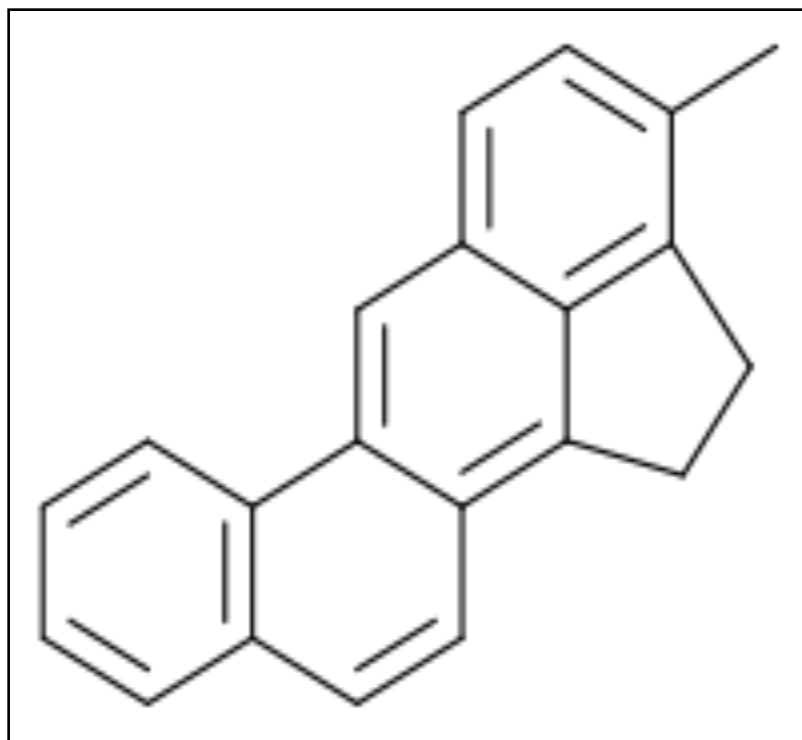


Некоторые многоядерные конденсированные углеводороды обладают канцерогенными свойствами. Они изучаются в связи с проблемами раковых заболеваний.

- Из холестерина в организме может образовываться метилхолантрен

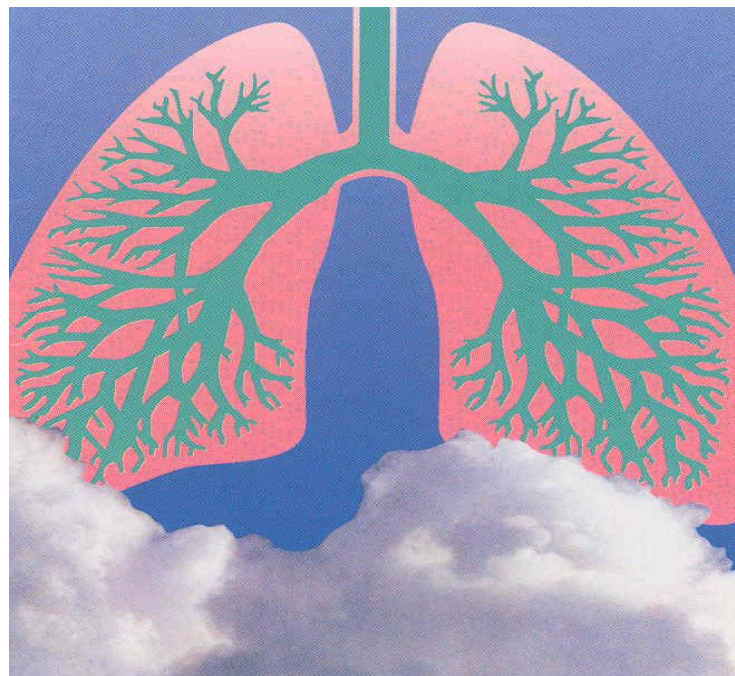
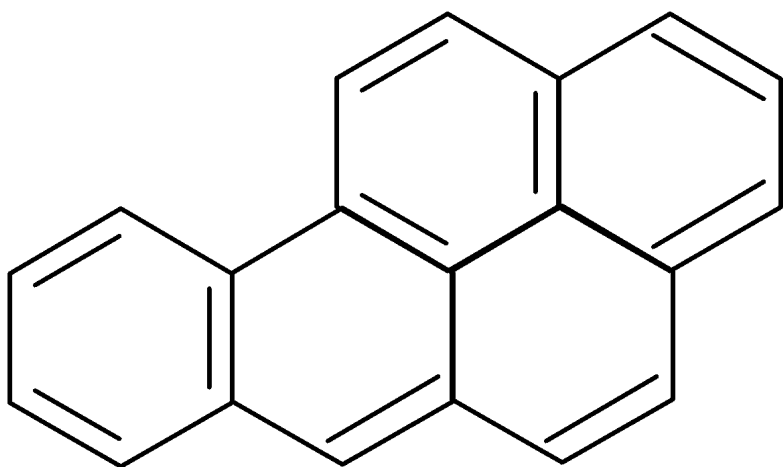


- **Метилхолантрен** - сильнейший канцероген. Образованный в организме при нарушении обмена холестерина, он накапливается в предстательной железе, вызывает рак простаты.





- 3, 4 – бензпирен содержится в табачном дыме, легко окисляется по связям (1,2 и 3,4). Вступает во взаимодействие с  $\text{NH}_2$ - группами гуанина (в ДНК), что приводит к **необратимым** изменениям в **ДНК** и возникновению раковых заболеваний клеток.



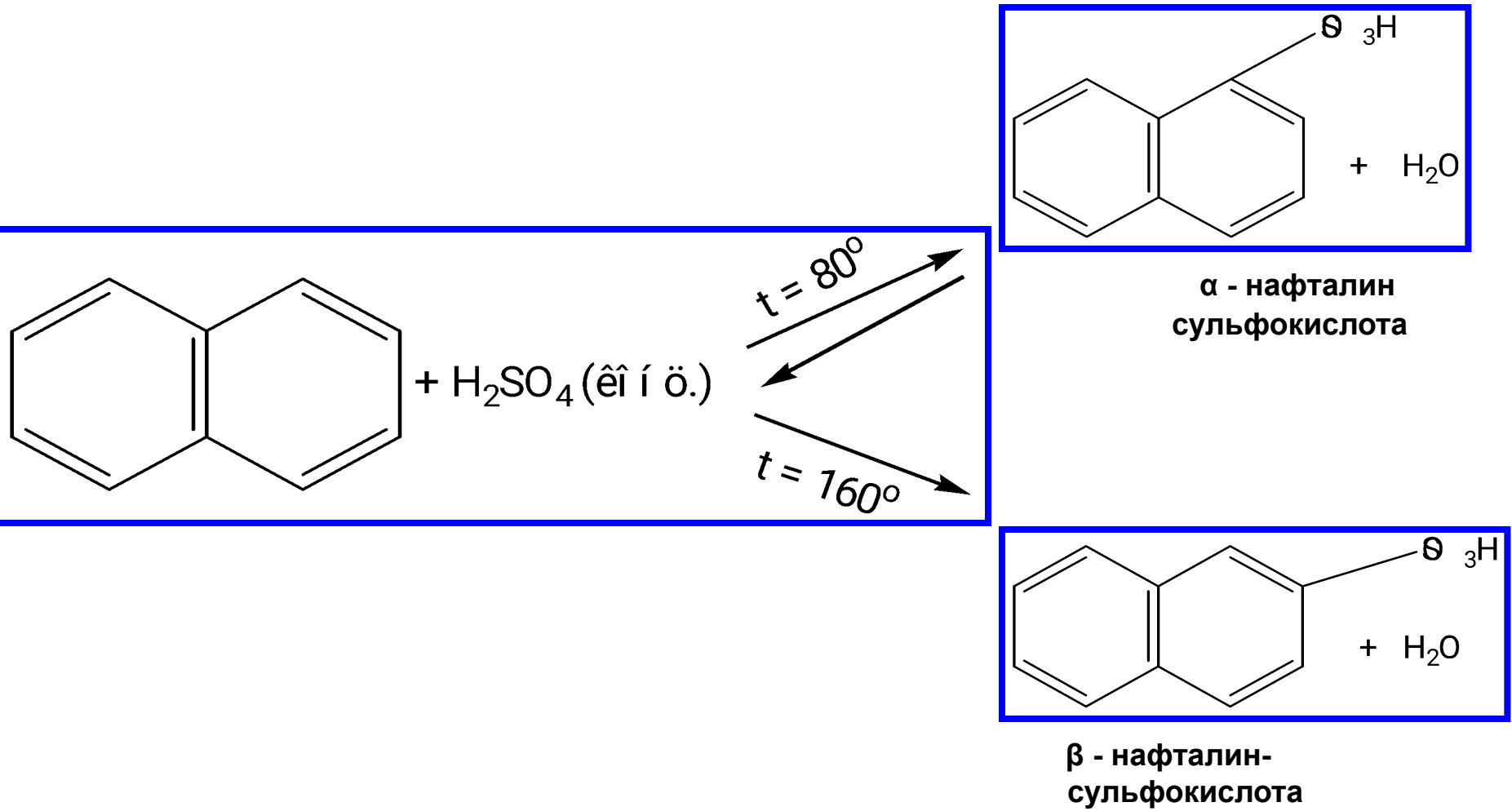
## Химические свойства конденсированных систем

Химические свойства подобны свойствам бензола, но в связи с неполной выравненностью электронной плотности имеют особенности:

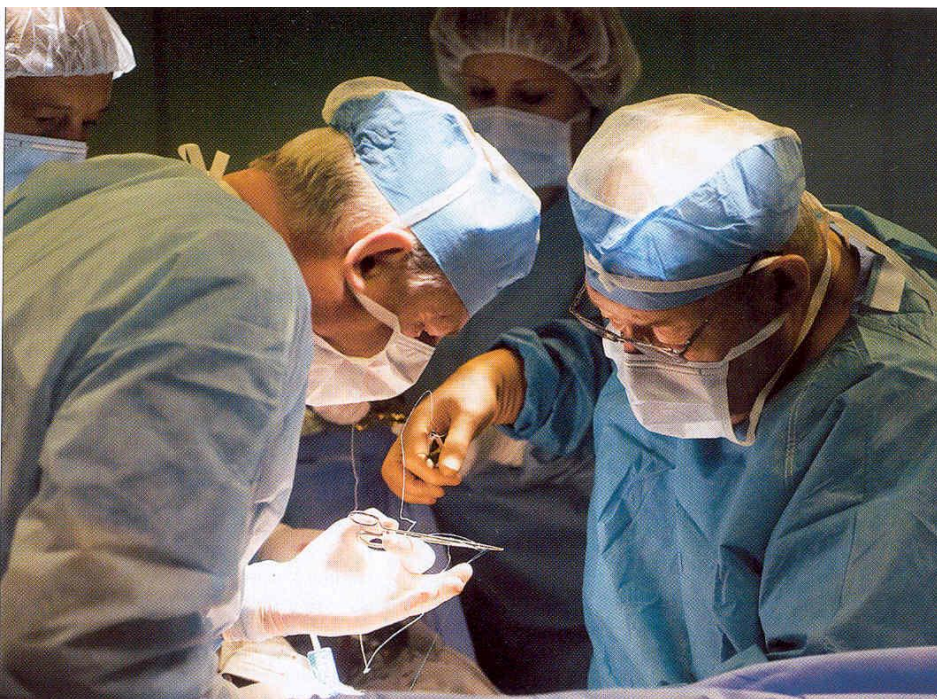
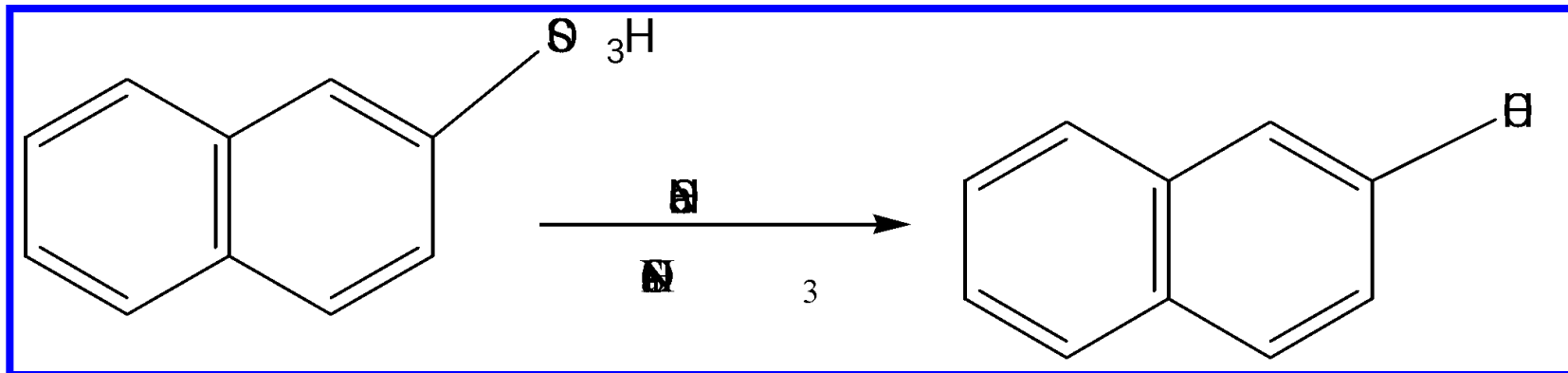
а)  $S_E$  протекают легче, чем в бензоле

б) достаточно активны в реакциях присоединения и окисления

1.  $S_E$  протекают в более **мягких условиях**, чем в бензоле  
Для нафталина образуется преимущественно  **$\alpha$ -продукт**

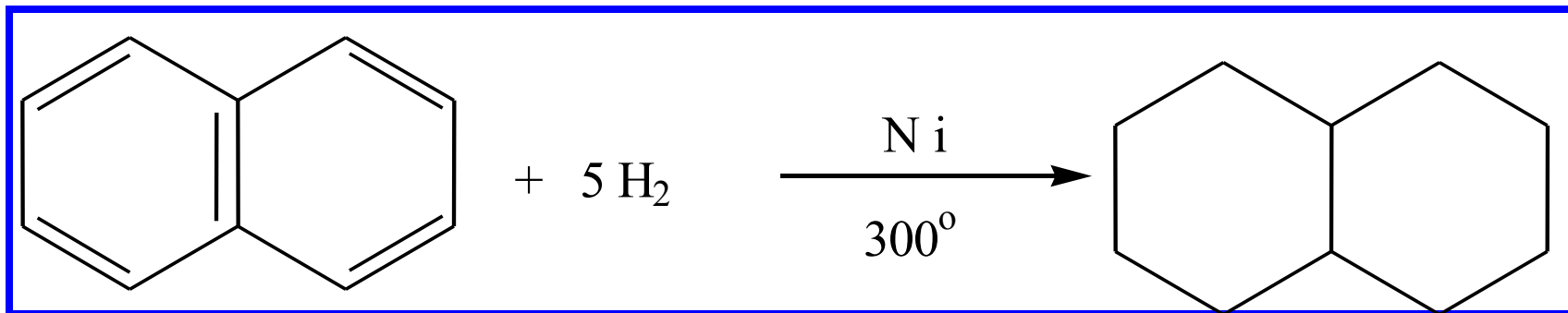


Замена сульфогруппы на гидроксильную в  $\beta$ -нафталинсульфокислоте приводит к образованию  $\beta$ -нафтола, который используется в медицине как дезинфицирующее средство.

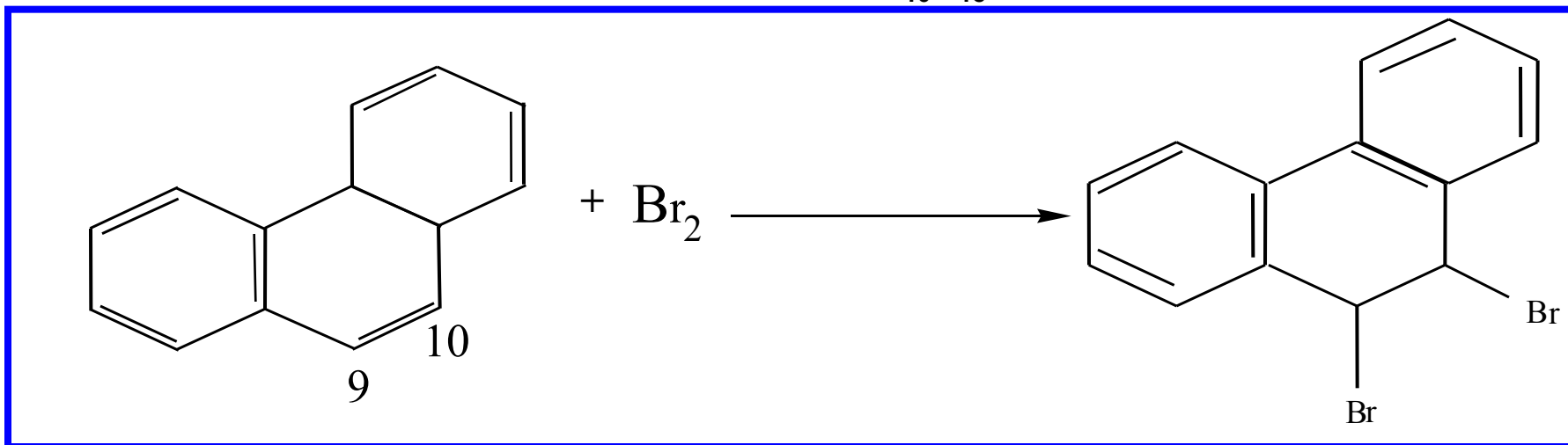


2. Реакции присоединения протекают **легче** в **фенантрене** и **антрацене**, чем в нафталине (в положениях 9, 10).

$C_6H_6 < \text{нафталин} < \text{фенантрен, антрацен}$  (в пол. 9, 10)

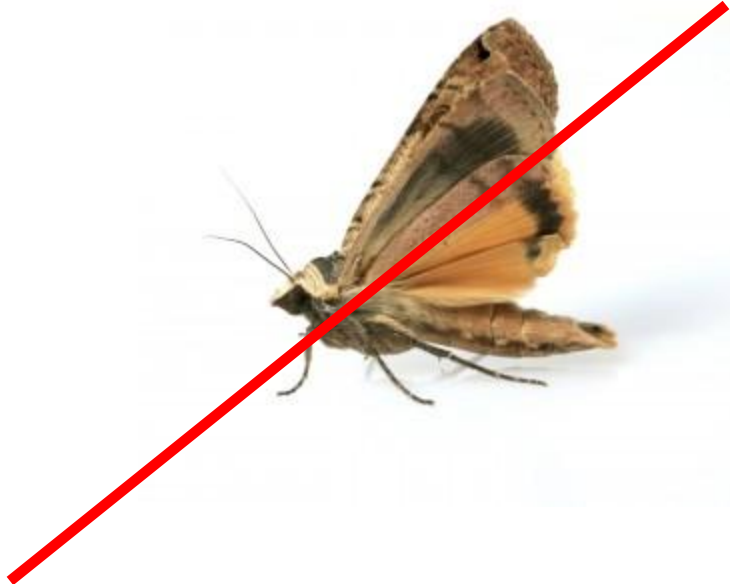
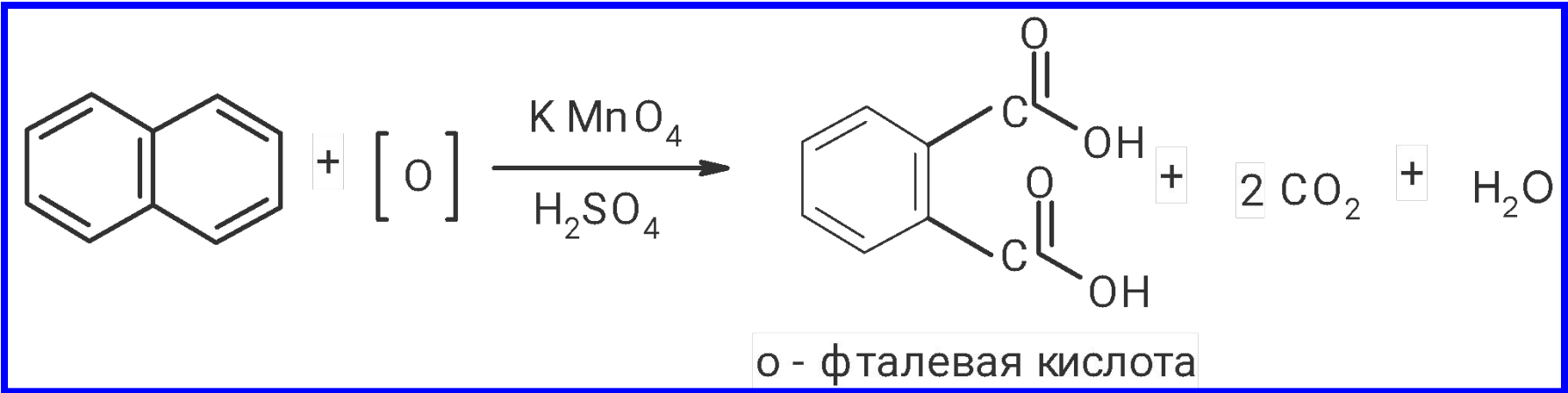


$C_{10}H_{18}$  – декалин (декагидронафталин)

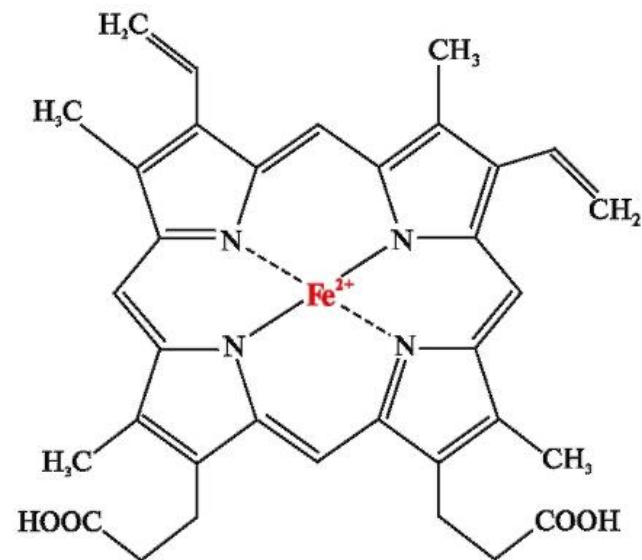
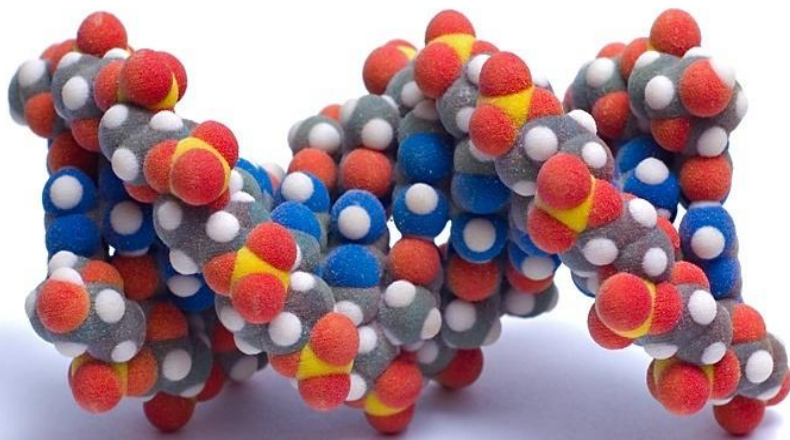


9, 10 – дибром- 9, 10 – дигидрофенантрен

### 3. Менее устойчивы к окислению



# Биологически важные гетероциклические соединения



# БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

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





# Гетероциклические соединения



## Пятичленные гетероциклы

( $\pi$ -избыточные)

- - С одним гетероатомом
- - С двумя гетероатомами

## Шестичленные гетероциклы

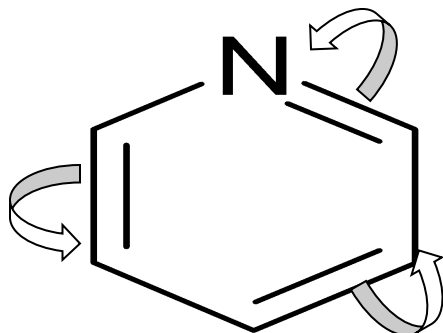
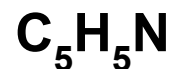
( $\pi$ -недостаточные)

- - С одним гетероатомом
- - С двумя гетероатомами

# Шестичленные гетероциклы.

## $\pi$ - НЕДОСТАТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ

### I. ПИРИДИН



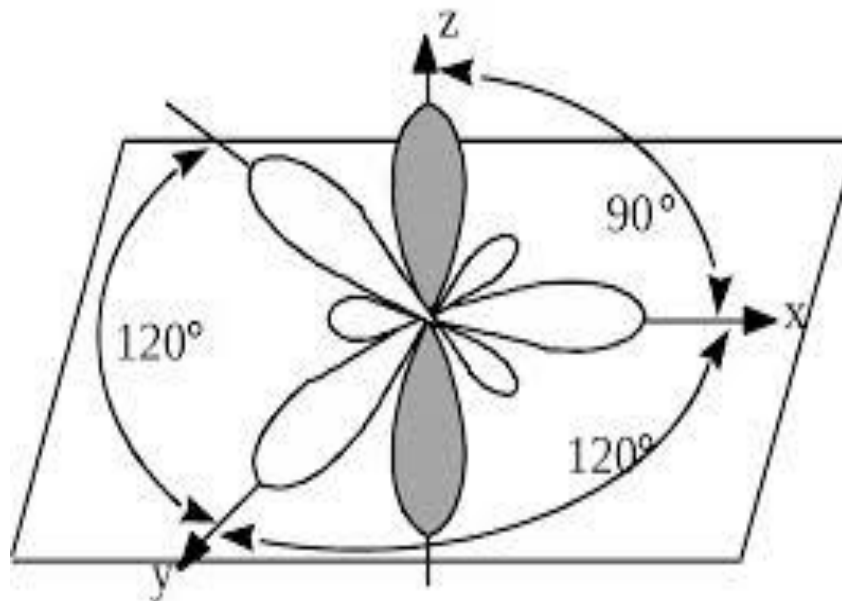
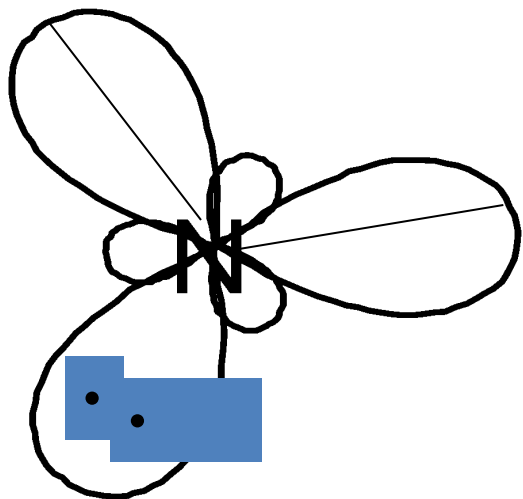
-CH- заменили на -N= (в молекуле бензола  $\text{C}_6\text{H}_6$ )

### Доказательства ароматичности:

- 1) **Плоский скелет из  $\sigma$ -связей**, N – в  $sp^2$
- 2)  $\pi$  -  $\bar{e}$  облако замкнуто, содержит  $4 \times 1 + 2 = 6 \bar{e}$  ( **правило Хюккеля**)

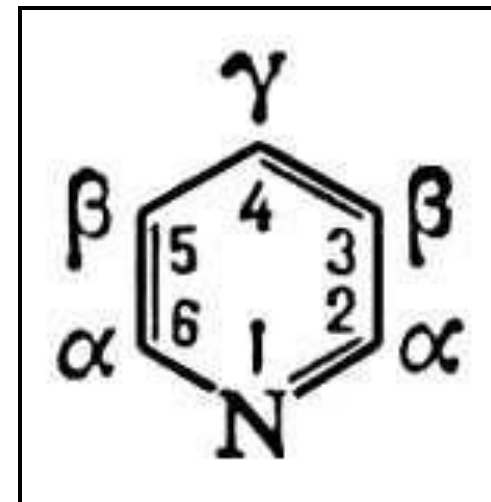
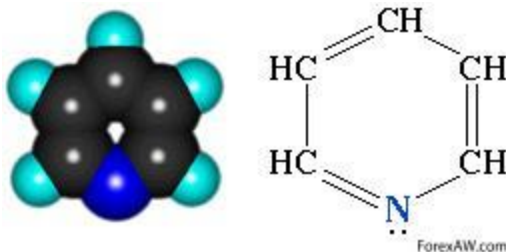
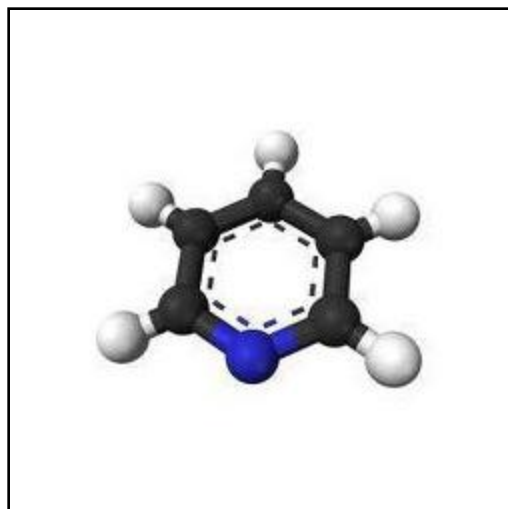
N вступает в  $\pi - \pi$  сопряжение и оттягивает электронную плотность на себя ( $\text{ЭО}_N > \text{ЭО}_C$ ), в результате в кольце пиридина **электронная плотность меньше, чем в  $\text{C}_6\text{H}_6$ .**

**Атом N называют пиридиновым** – на внешней  $sp^2$ -гибридной атомной орбитали располагается неподеленная электронная пара, которая придаёт основные свойства  $C_5H_5N$ .



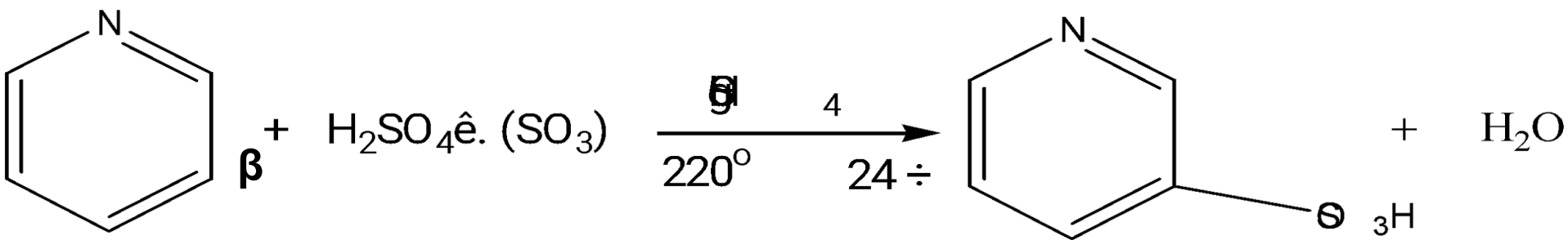
# ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА π-недостаточных систем

- 1) Реакции  $S_E$ . Меньшая реакционная способность, новый заместитель встает в β-положение.
- 2) Основные свойства (у атома N).
- 3) Реакции  $S_N$  (в α -положение)



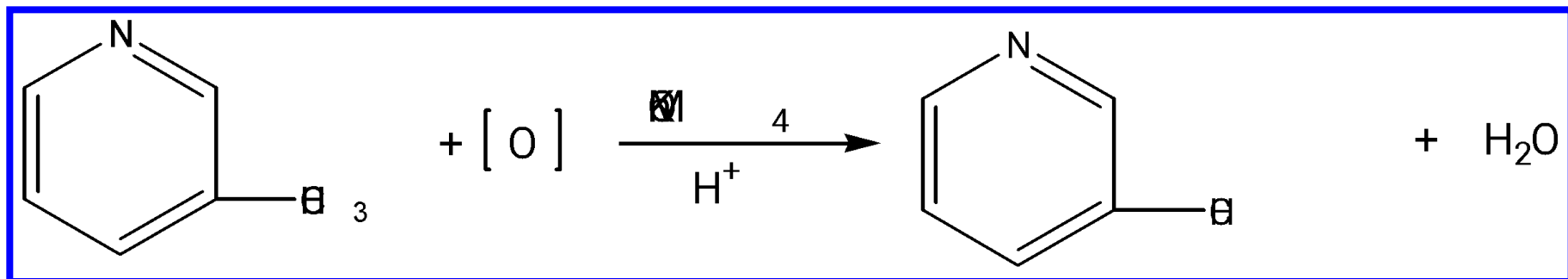
# 1) Реакции SE.

## а) сульфирование



$\beta$  – пиридинсульфо кислота -  
антиметаболит,  
структурный аналог –  
 $\beta$  – пиридинкарбоновой кислоты.  
(витамина РР)

# Окисление гомологов

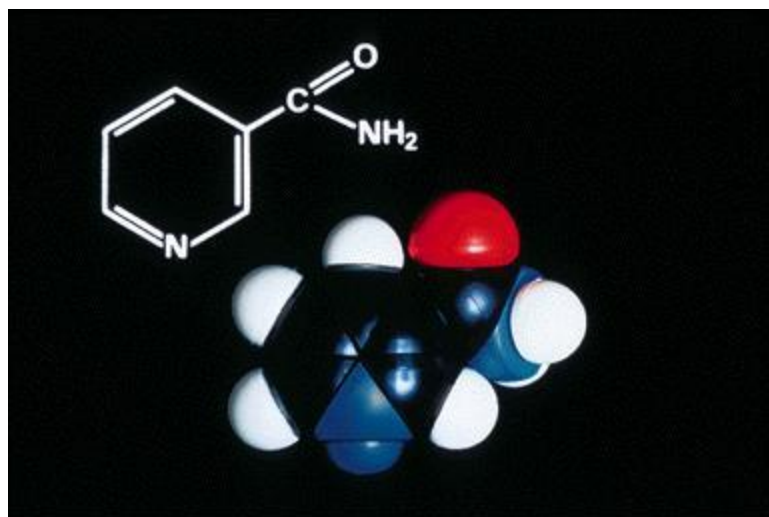
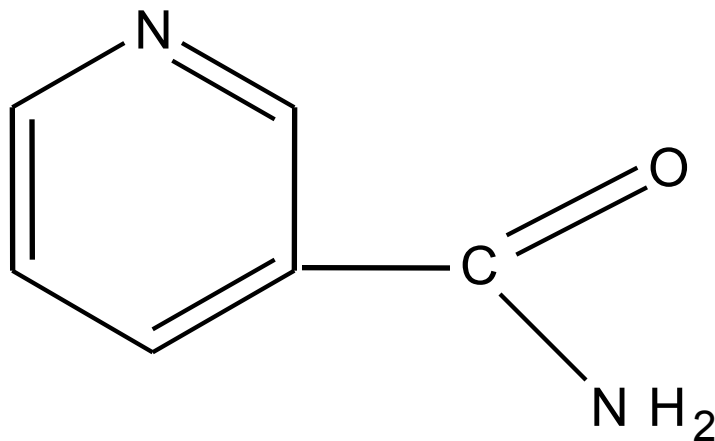


$\beta$  - пиколин  
( $\beta$  - метилпиридин )

$\beta$  – пиридинкарбоновая  
кислота (Никотиновая к-та  
или витамин РР)



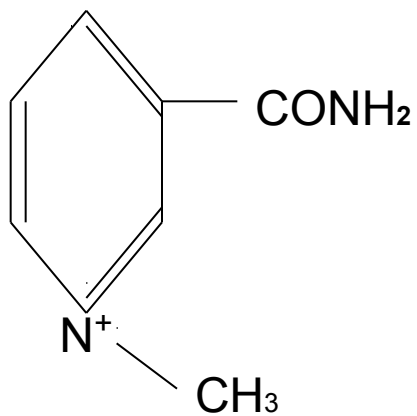
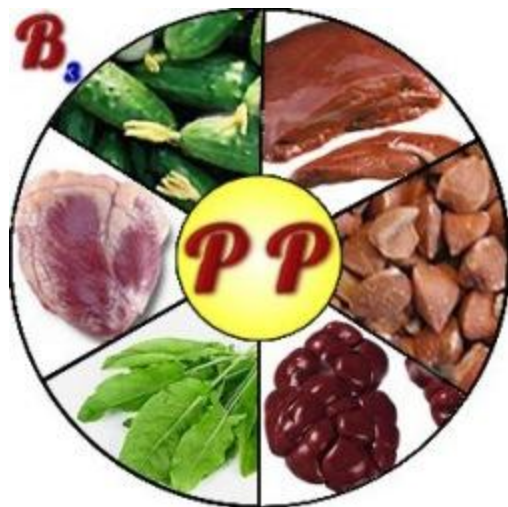
# Никотинамид – вторая форма витамина РР



ForexAW.com



- В организме свободная **НИКОТИНОВАЯ** кислота быстро превращается в **амид** никотиновой кислоты.
- **Избыток** никотиновой кислоты и её амида **выводится** из организма с мочой в виде, главным образом, **N-метилникотинамида** и частично некоторых других их производных.

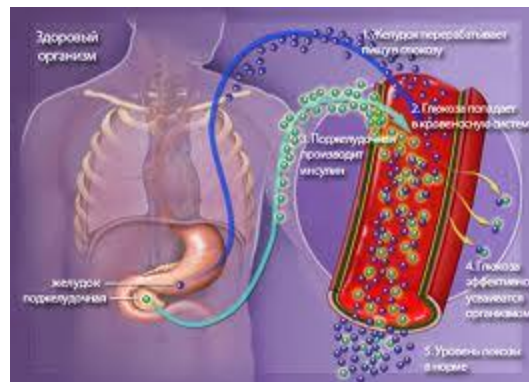
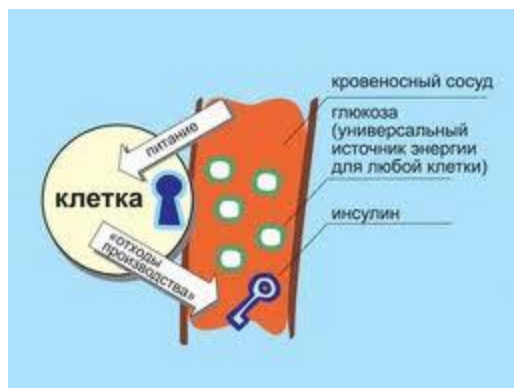


N- метилникотинамид

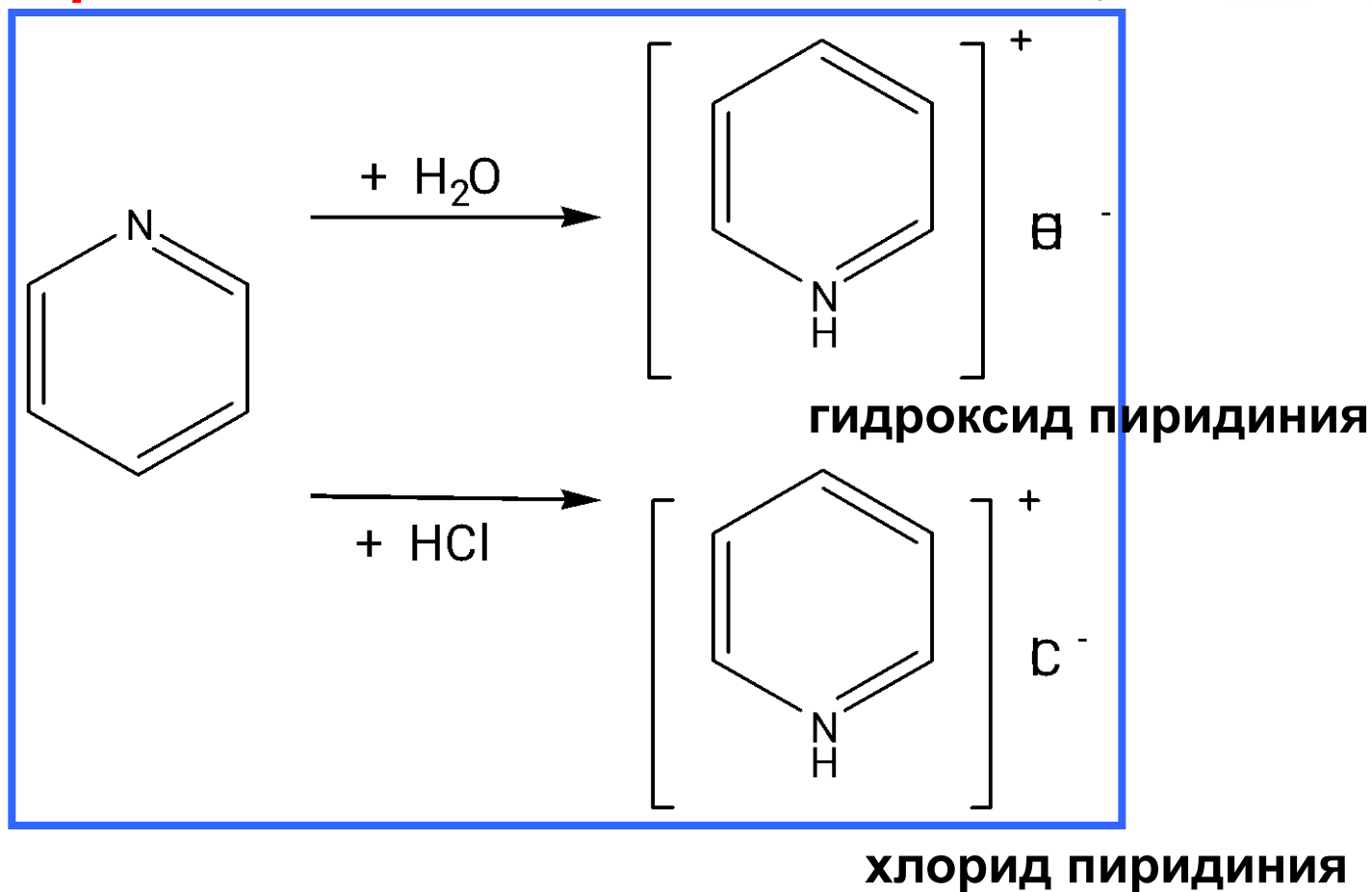
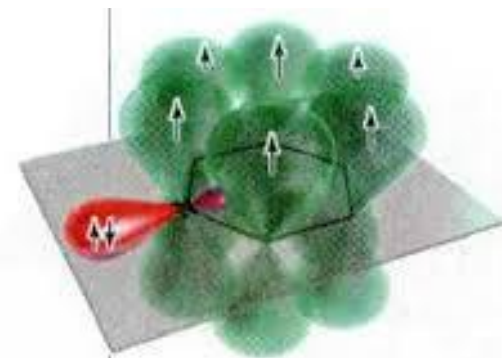




- **Амид никотиновой** кислоты применяется в медицине как лекарственное средство при таких заболеваниях как:
- **Диабет**. Способно в определенной степени предотвращать повреждение поджелудочной железы, приводящее к утрате организмом способности вырабатывать собственный инсулин.
- **Остеоартрит**. Никотинамид также уменьшает боли и улучшает подвижность суставов при остеоартрите.
- **Профилактика и лечение пеллагры**

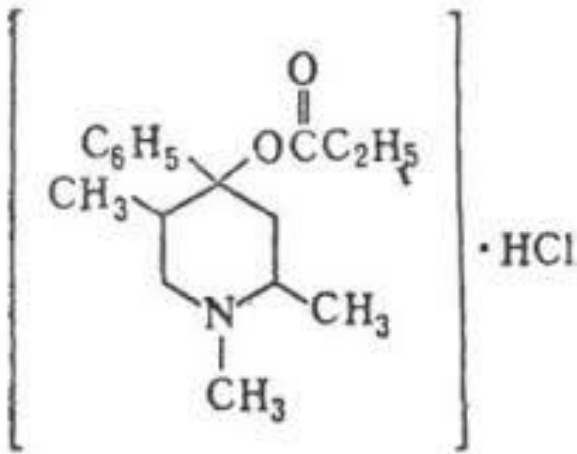
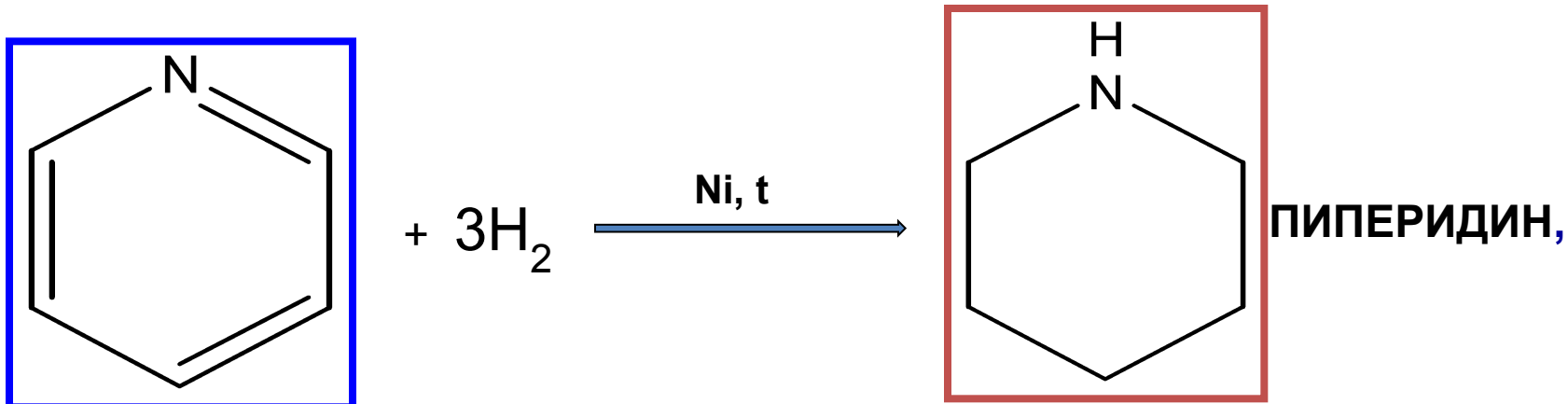


**2. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА** проявляются при присоединении **H<sup>+</sup>**, образуется катион **пиридиния**



### 3. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ (ГИДРИРОВАНИЕ)

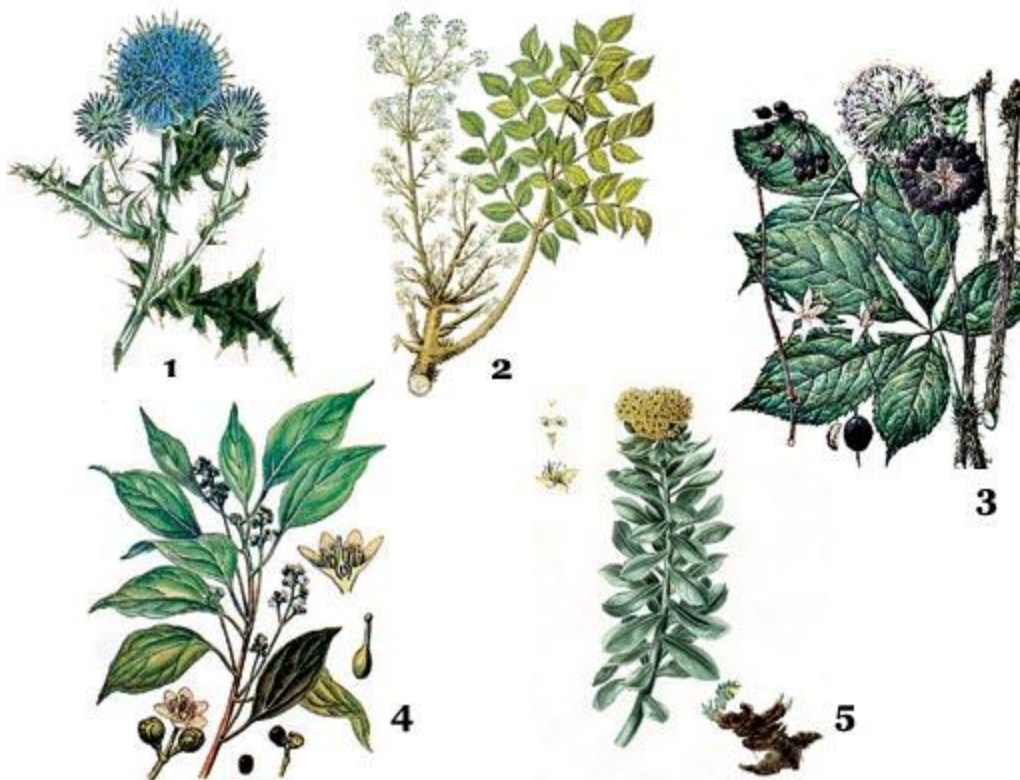
ПРОТЕКАЮТ В БОЛЕЕ МЯГКИХ УСЛОВИЯХ, ЧЕМ В  $C_6H_6$



ВХОДИТ В СОСТАВ  
промедола

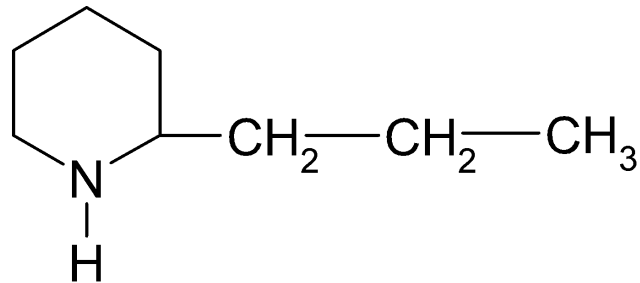
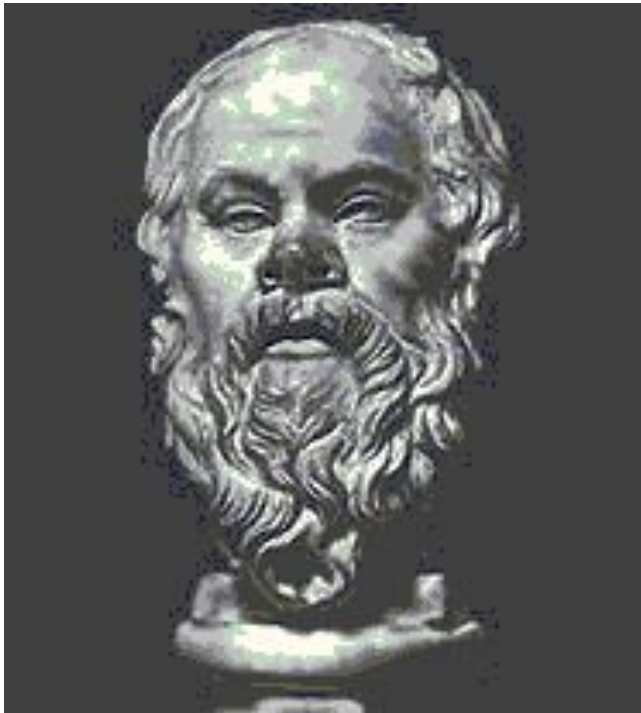
# Пиперидин и пиридин

- Встречаются во многих алкалоидах: никотин, конииин
- **Алкалоиды** — гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие выраженным физиологическим действием



# Кониин-производное пиперидина

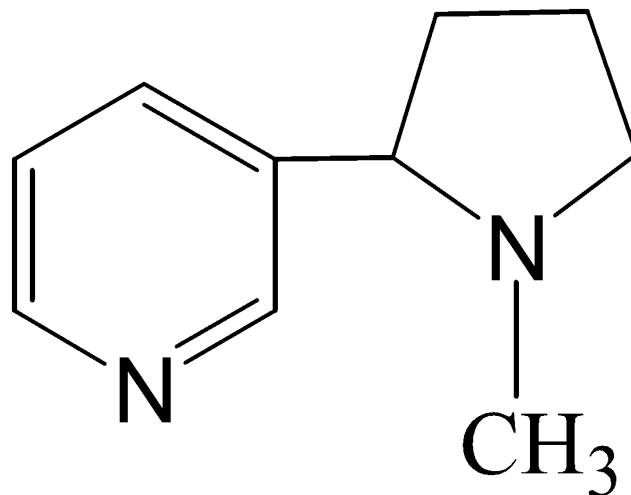
яд, выделенный из болиголова: этим веществом был отравлен Сократ



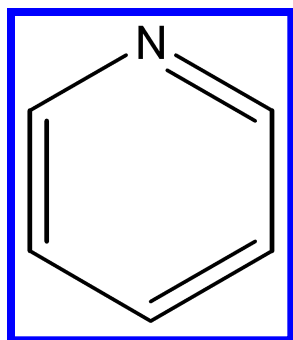
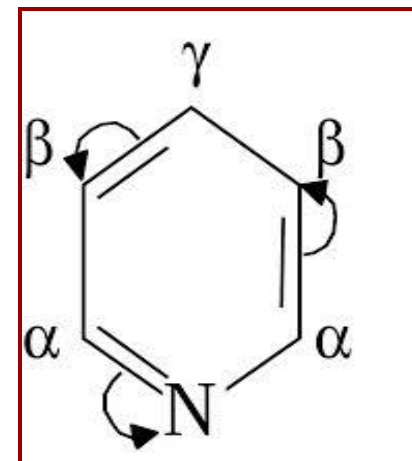
# Никотин

Молекула никотина содержит ядро пиридина и метилированного у азота пирролидина (гидрированного пиррола):

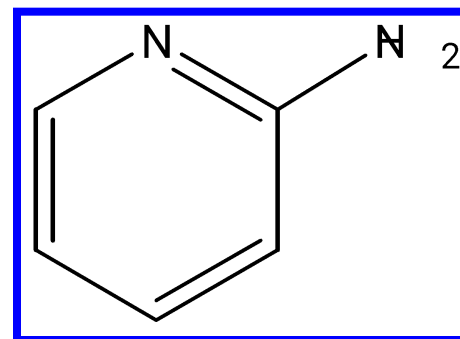
Никотин в виде солей лимонной и яблочной кислот **содержится** в листьях табака, откуда его и получают. Содержание никотина в табаке достигает 3% и более.



**4. РЕАКЦИИ  $S_N$**  –Заместитель встает  
в  $\alpha$  –положение, где электронная плотность  
наименьшая



$\alpha$



+

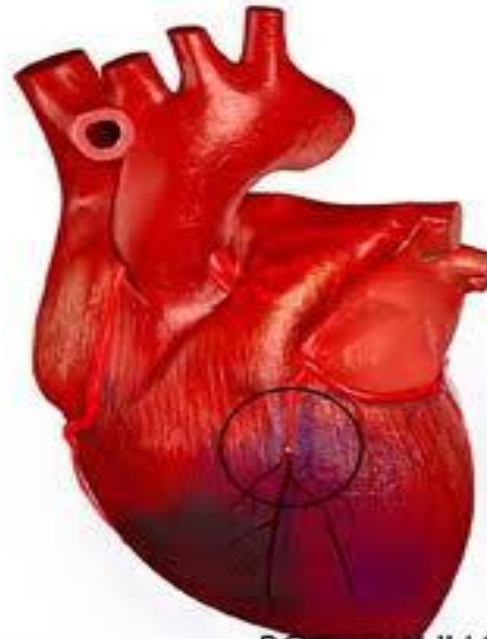


$\alpha$  – аминопиридин



# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

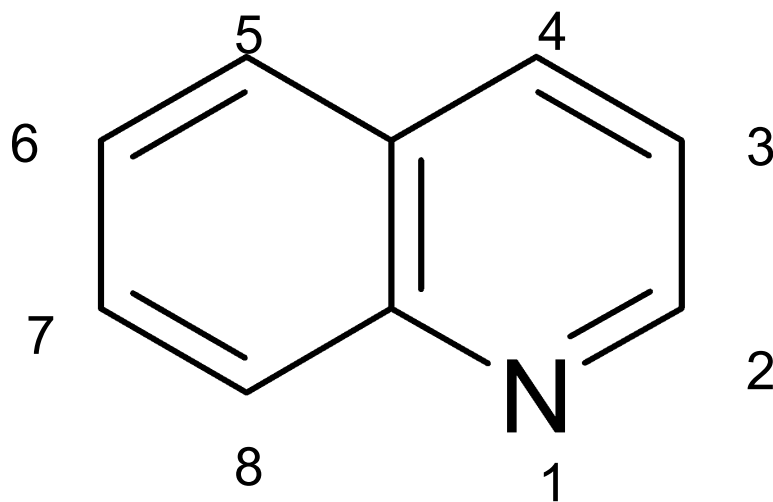
- ВДЫХАНИЕ ПАРОВ ПИРИДИНА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ТЯЖЕЛОМУ ПОРАЖЕНИЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
- ГОМОЛОГ ПИРИДИНА  $\beta$  – ПИКОЛИН ПРЕВРАЩАЕТСЯ В НИКОТИНОВУЮ КИСЛОТУ, НИКОТИНАМИД, КОТОРЫЕ ИЗВЕСТНЫ КАК ДВЕ ФОРМЫ ВИТАМИНА РР,
- ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ – КОРДИАМИН – ЭФФЕКТИВНЫЙ СТИМУЛЯТОР ЦНС
- ПИПЕРИДИН ВХОДИТ В СОСТАВ ПРОМЕДОЛА, ВСТРЕЧАЕТСЯ ВО МНОГИХ алкалоидах.





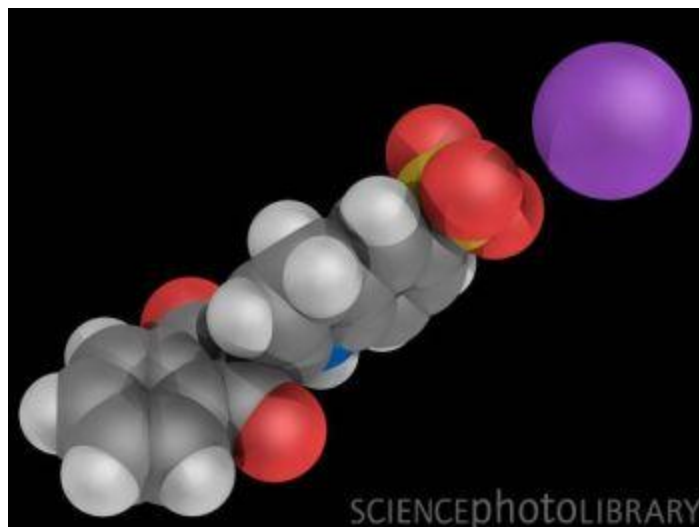
**II. Хинолин** (**бензопиридин**) – ароматическое соединение, содержит **пиридиновое и бензольное** кольцо, относится к  $\pi$ -недостаточным системам.

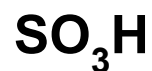
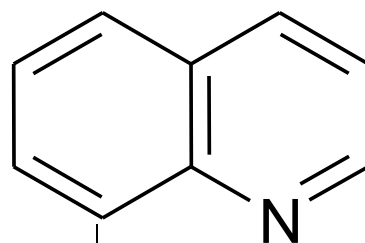
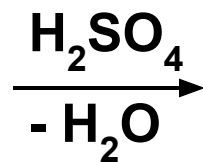
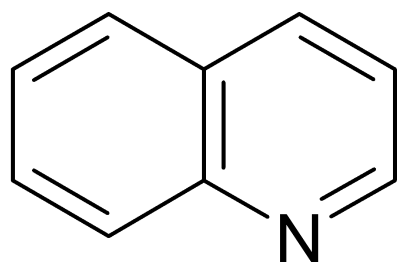
Имеет плоский  $\sigma$ -скелет и единую сопряженную систему из десяти p – электронов.



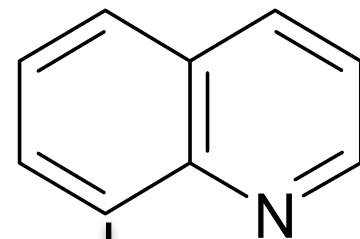
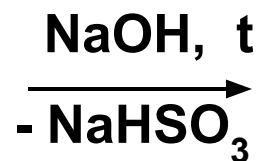
# ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ХИНОЛИНА

- 1) В реакциях  $S_E$  атаке подвергается **бензольное** кольцо (кольцо пиридина является  $\pi$  – недостаточным).  
Замещение протекает в положении **5 или 8**.
- 2) В реакции  $S_N$  может вступать только  $\pi$  – недостаточное **пиридиновое** кольцо (положения **2 и 4**).





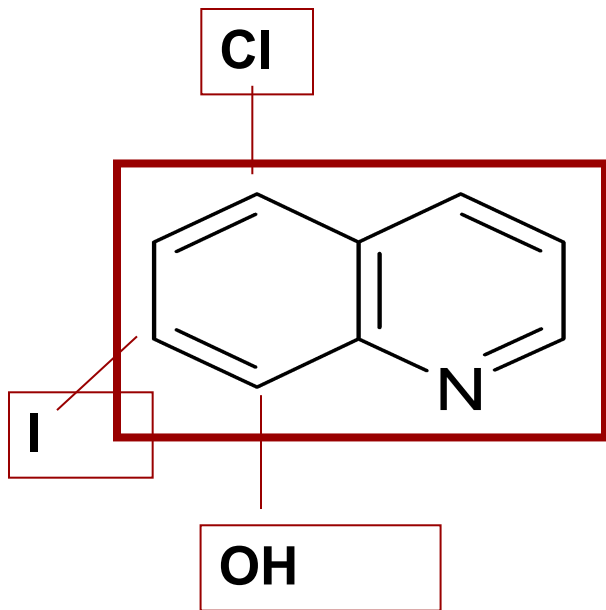
хинолин-8-  
сульфо кислота



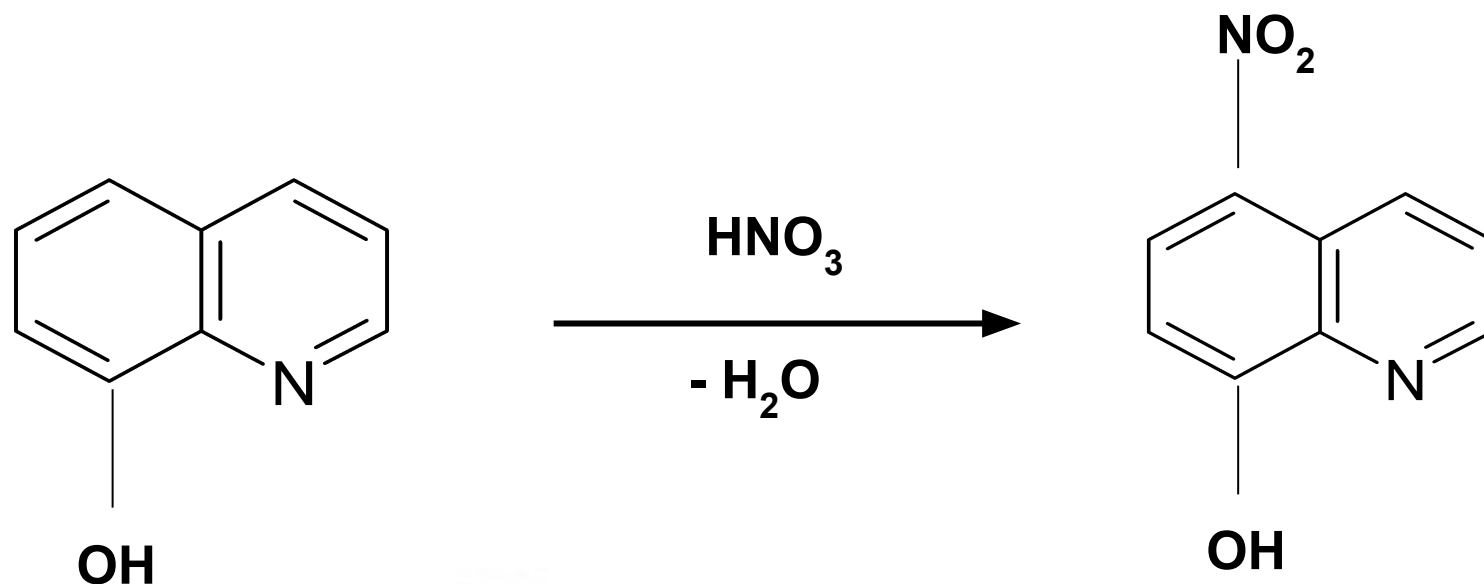
8-гидрокси-  
хинолин

Реакция сульфирования лежит в основе  
получения 8 – гидроксихинолина.

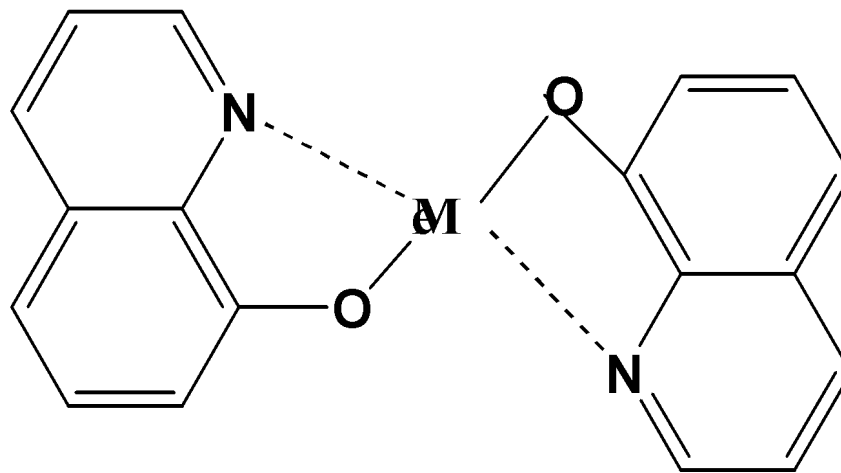
Антибактериальным действием обладают такие производные 8 – гидроксихинолина, как *энтеросептол* (8 – гидрокси – 7 иод – 5 хлорхинолин)



и **нитроксолин**, или 5 – НОК (8 – гидрокси – 5 – нитрохинолин), который может быть получен нитрованием 8 – гидроксихинолина

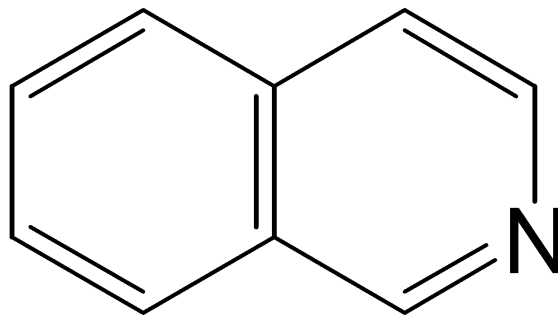


**Бактерицидное действие** средств на основе 8 – гидроксихинолина заключается в их способности **связывать в прочные комплексы ионы Me (Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, V<sup>3+</sup> и другие)**. Таким путем происходит выведение микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности кишечных бактерий.

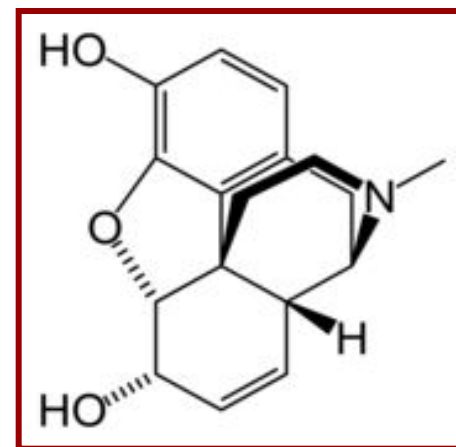


**хелат 8-гидроксихинолина**

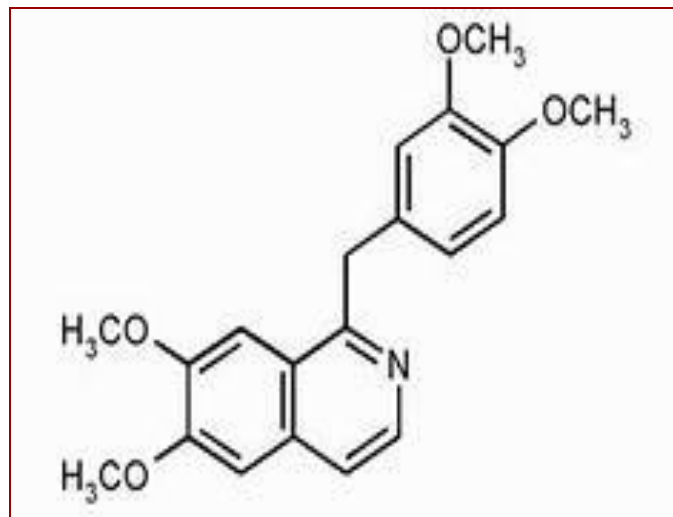
### III. ИЗОХИНОЛИН



**ВХОДИТ В СОСТАВ АЛКАЛОИДОВ РЯДА  
МОРФИНА**



**И ПАПАВЕРИНА**



Применяют **морфин** как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся сильными **болевыми** ощущениями.





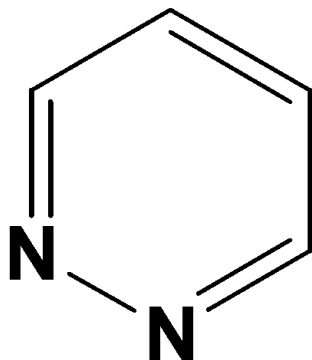
А так же при подготовке к операции, при бессоннице, иногда при сильном кашле.



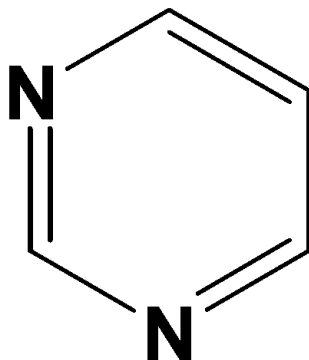
## Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

Гетероциклы, содержащие два атома азота называются **диазины** и различаются взаимным расположением атомов азота.

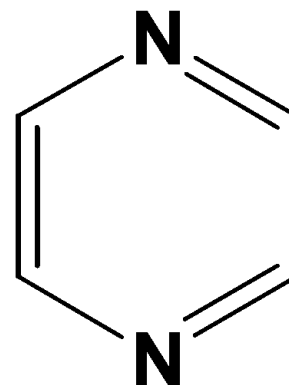
**пиридазин**



**пиримидин**

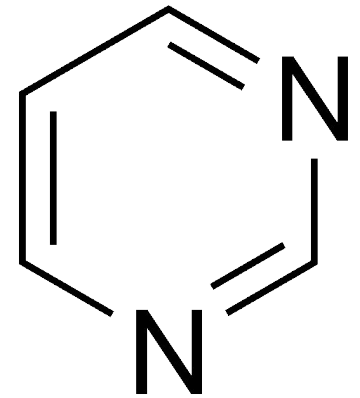


**пиразин**

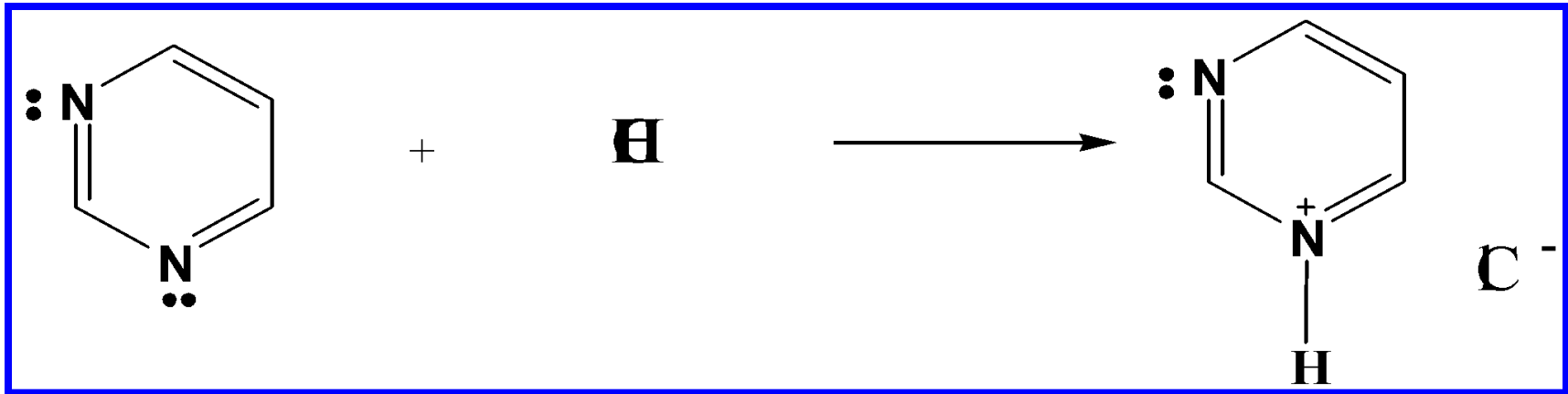


## IV. Пиримидин

### *Особенности реакционной способности*



- 1) менее основное соединение, чем пиридин  
(2N конкурируют)



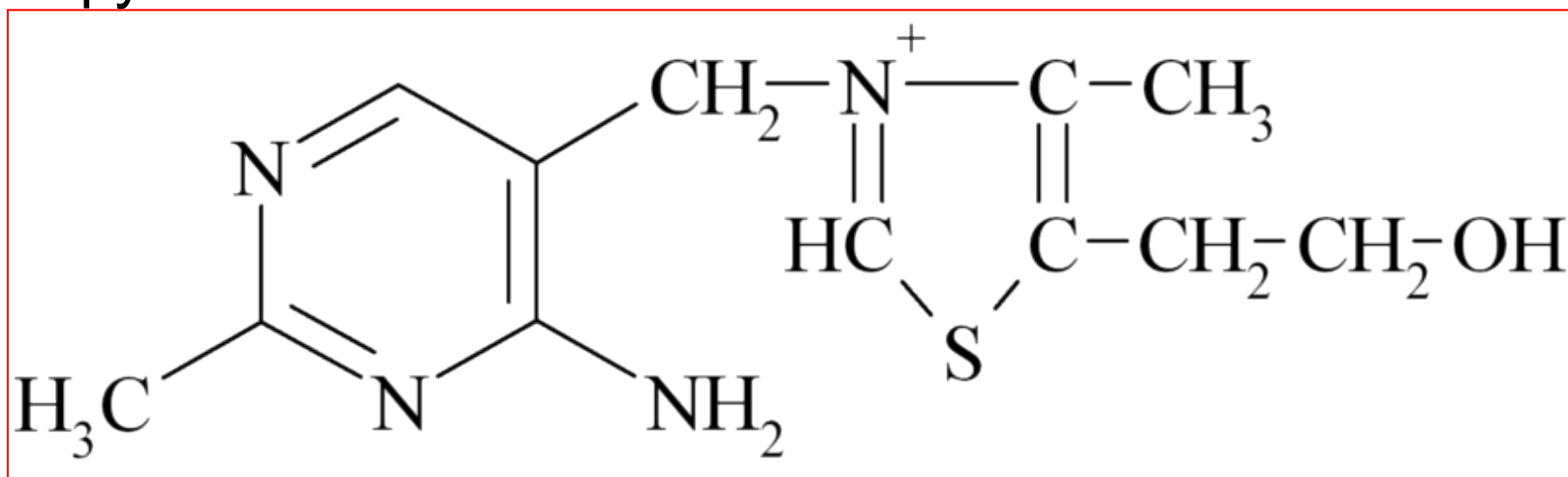
- 2) Почти не вступает в реакцию  $S_E$

## Биологическое значение

1) **входит в состав:**

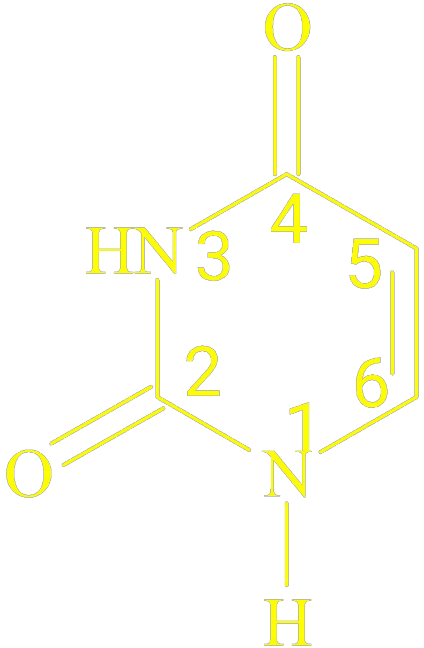
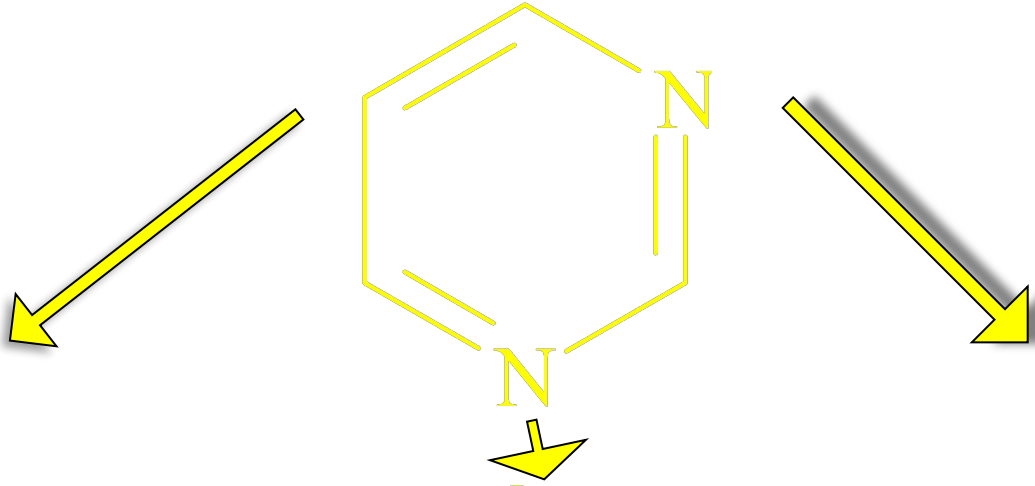
а) **нуклеиновых кислот** в форме  $\text{NH}_2$  – и  $\text{OH}$  – производных пиримидин (**урацил, тимин, цитозин**)

б) **витамина  $\text{B}_1$  – тиамина**, одного из важнейших витаминов.  $\text{B}_1$  содержит два гетероциклических кольца – пиридиновое и тиазольное, связанные метиленовой группой

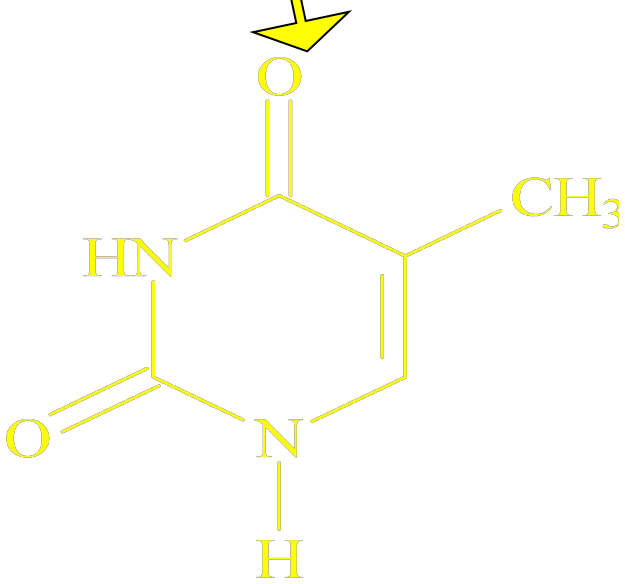


# Пиримидиновые основания

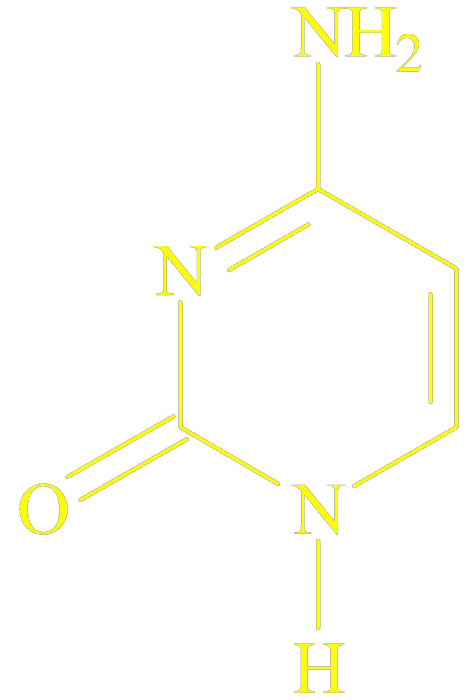
## Пиримидин



Урацил Ura  
(2,4-диоксопиримидин)



Тимин Thy  
(5-метил-2,4-  
диоксопиримидин,  
5-метилурацил)



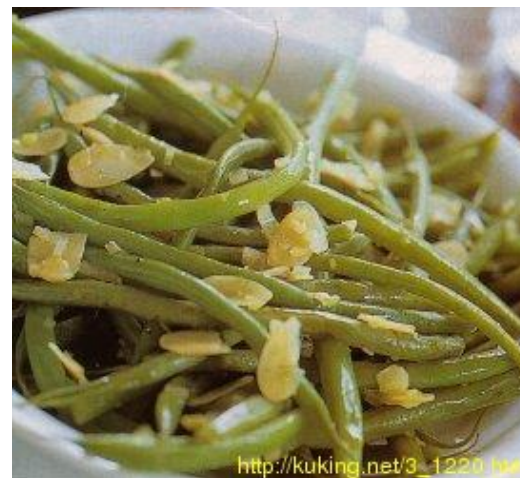
Цитозин Cyt  
(4-амино-2-  
оксопиримидин) <sup>93</sup>

# Свойства тиамина

- Играет важную роль в метаболизме углеводов и жиров.
- Незаменим для утилизации глюкозы
- Поддерживает работу сердца, нервной и пищеварительной систем.
- Недостаток витамина в пище приводит к тяжелому заболеванию «бери-бери»



# Источники витамина тиамина



# Пятичленные гетероциклические соединения



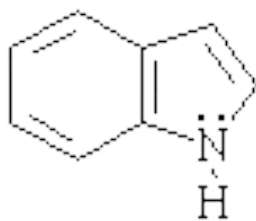
пиррол



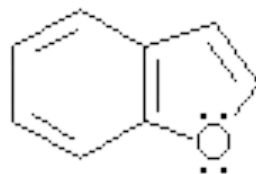
фуран



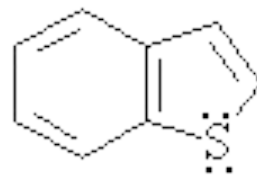
тиофен



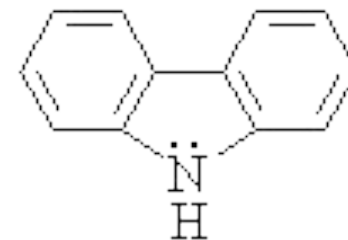
индол



бензофуран



бензотиофен



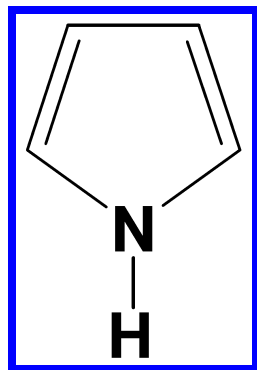
карбазол



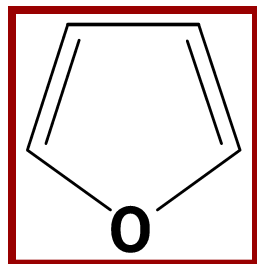
## Пятичленные гетероциклические

### $\pi$ – избыточные системы

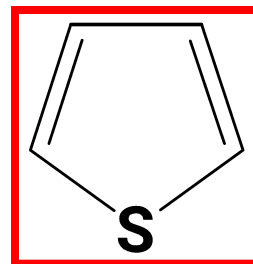
пиррол



фуран



тиофен

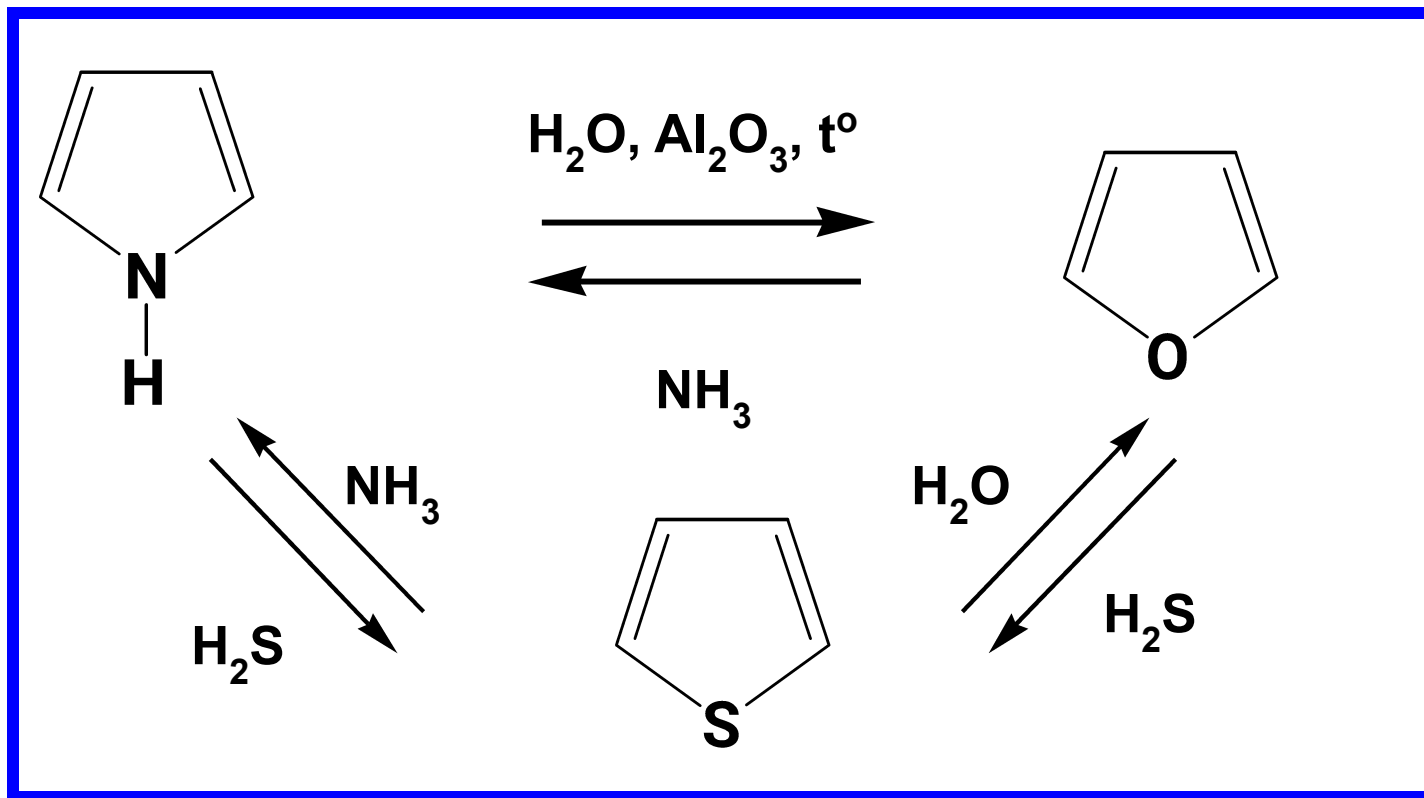


### ДОКАЗАТЕЛЬСТВА АРОМАТИЧНОСТИ

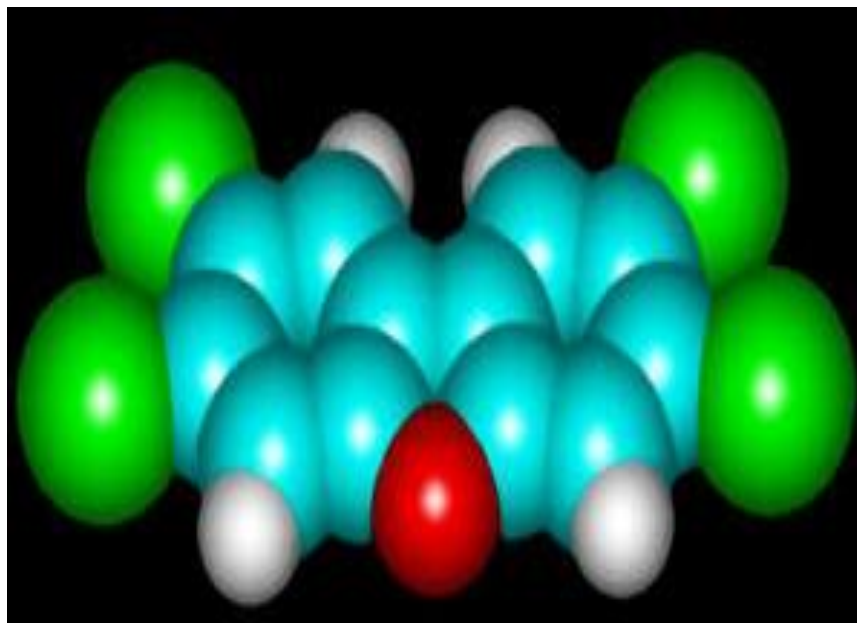
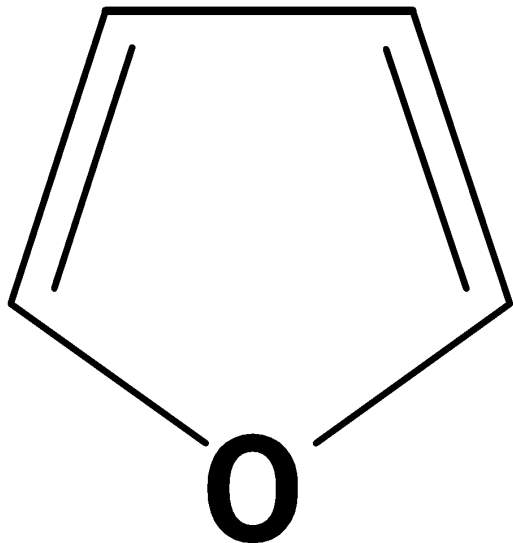
- 1) Замкнутые циклические плоские скелеты (атомы углерода и азота в  $sp^2$  гибридизации)
- 2)  $4n + 2 = 4 \times 1 + 2 = 6 (\bar{e})$

$\pi$  – избыточные, т.к. N(O) вступает в  $p$ - $\pi$  сопряжение, электронная плотность в кольце увеличивается, кроме того, 6  $\bar{e}$  приходится на 5 атомов цикла. В результате электронная плотность в пирроле больше чем в  $C_6H_6$

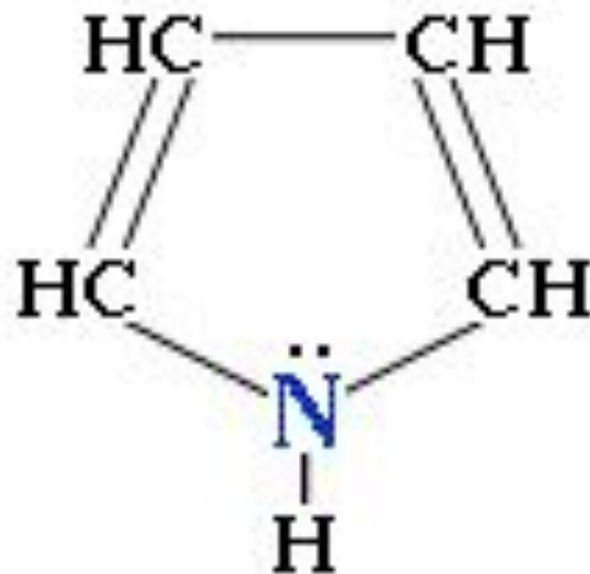
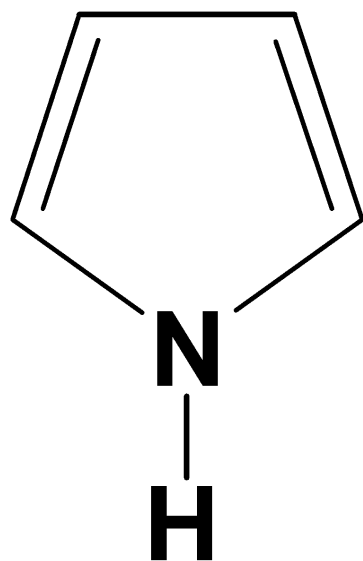
# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ



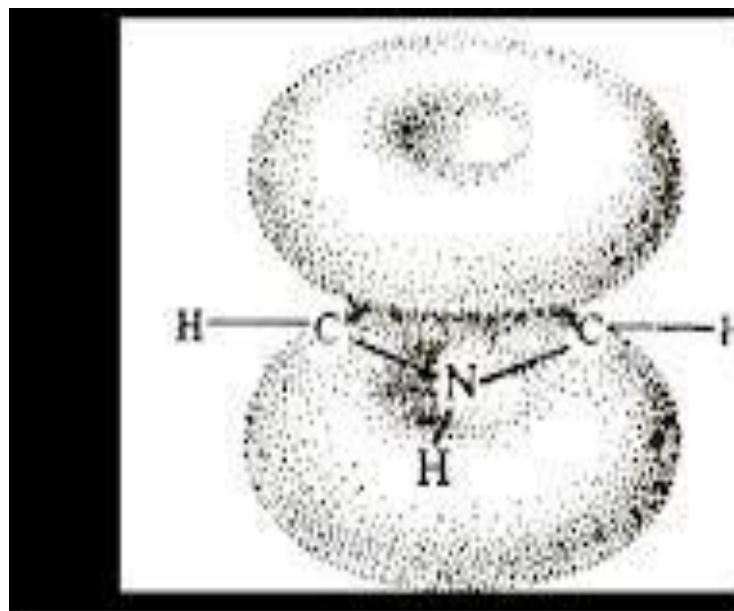
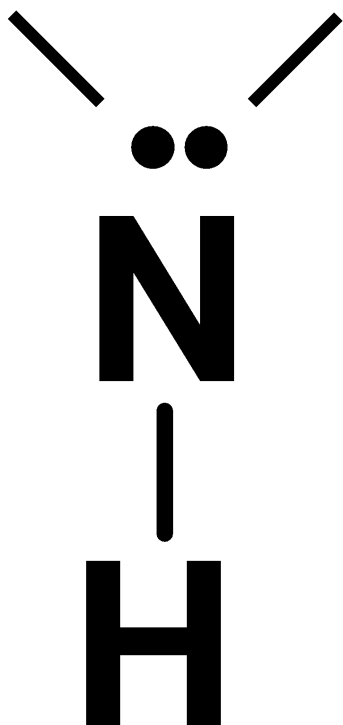
# I. ФУРАН



# ПИРРОЛ



**Пиррольный атом азота имеет неподеленную электронную пару и участвует в p-π сопряжении. Связь N–H ослабляется, и пиррол проявляет кислотные свойства.**



# ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА π-избыточных систем

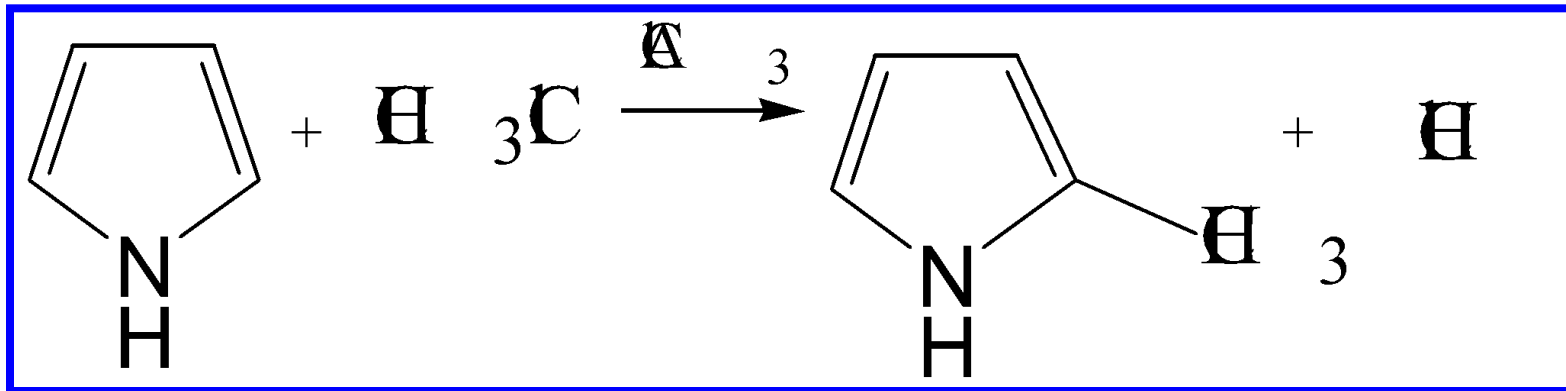
1) **Реакции  $S_E$** . Большая реакционная способность, чем у  $C_6H_6$ , заместитель встает в α –положение, где сосредоточена большая электронная плотность:

- а) алкилирование
- б) галогенирование
- в) ацилирование
- г) сульфирование
- д) нитрование

2) **Слабокислые свойства** - образование солей.

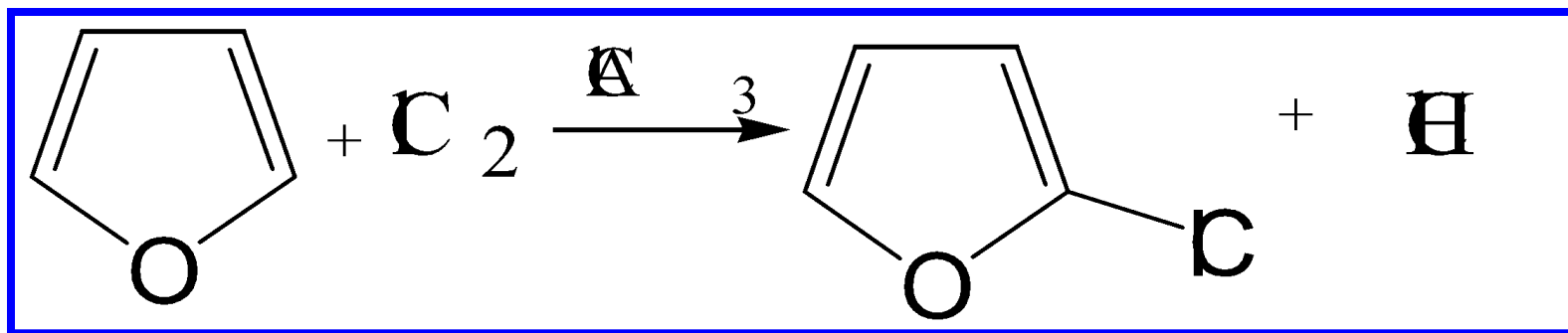
# 1. Реакции S<sub>E</sub>

## а) алкилирование



α-метилпиррол

## б) галогенирование



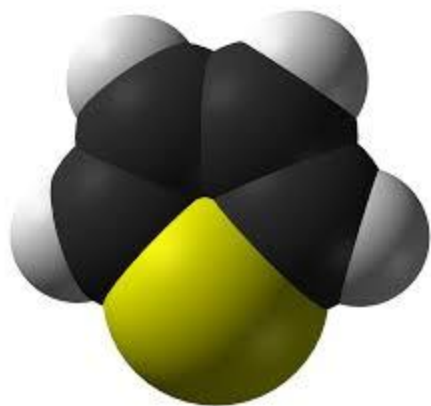
$\alpha$ -хлорфуран



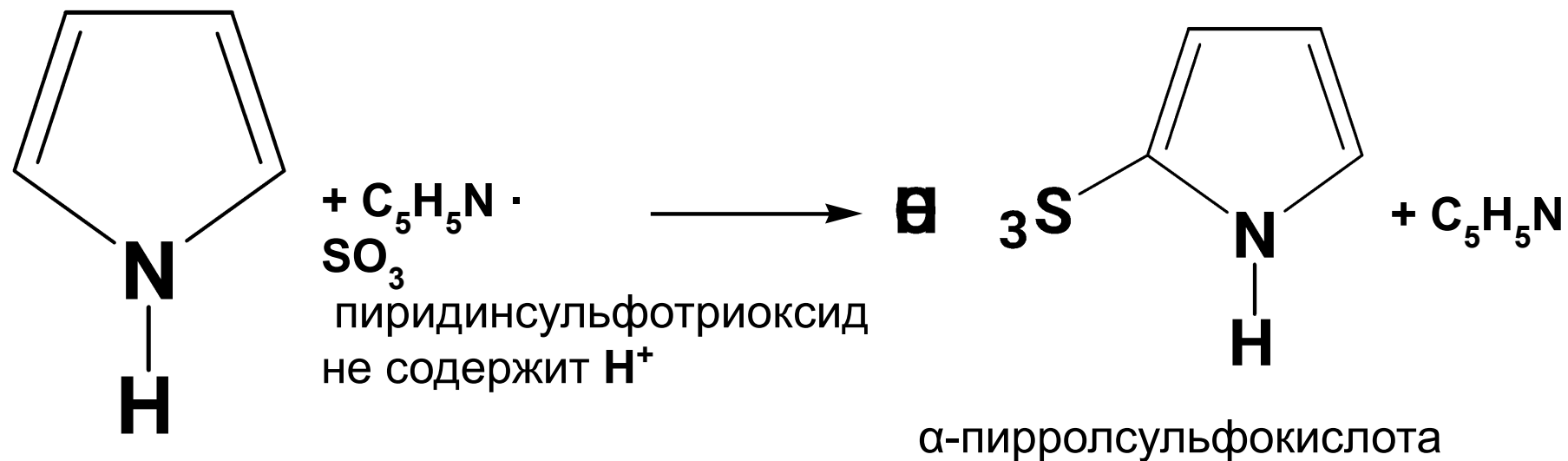
**Пиррол** и **фуран** обладают свойствами ацидофобности (т.е. разрушаются в кислой среде.

Реагент не должен содержать  $H^+$  )

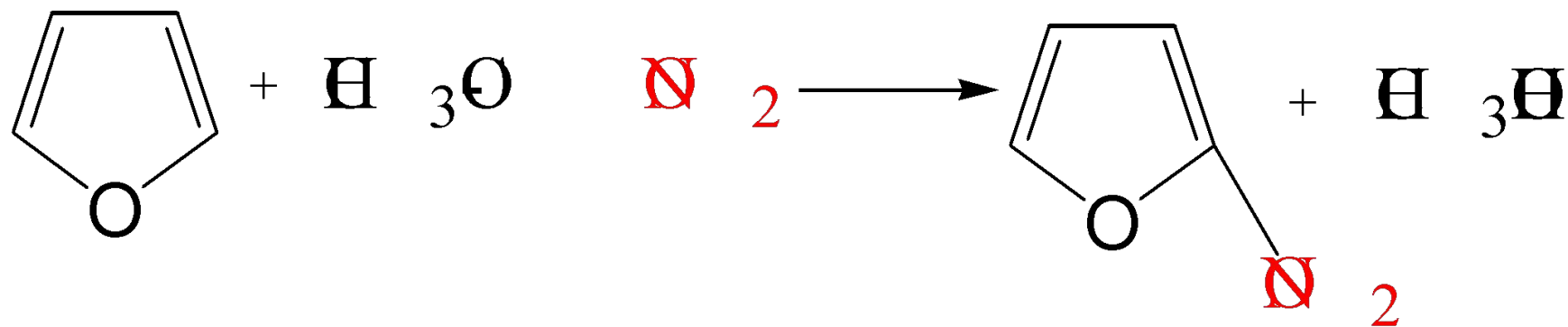
**Тиофен** – более ароматичен, не боится кислоты.



## б) сульфирование



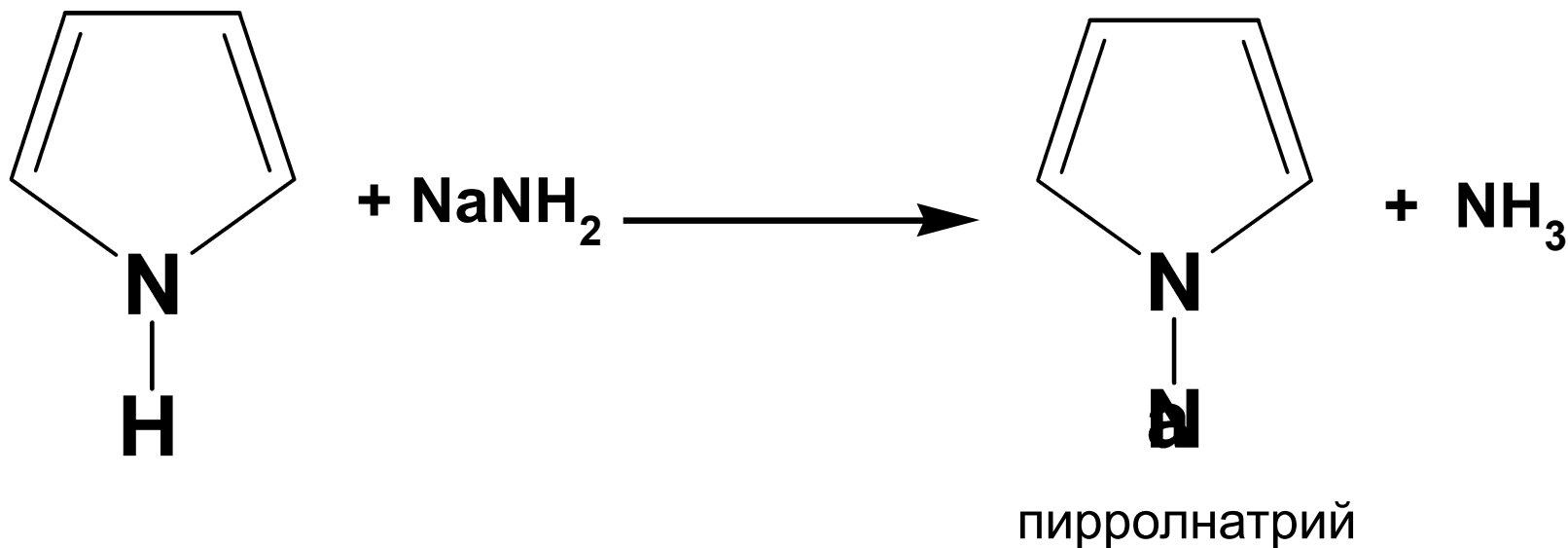
## г) нитрование



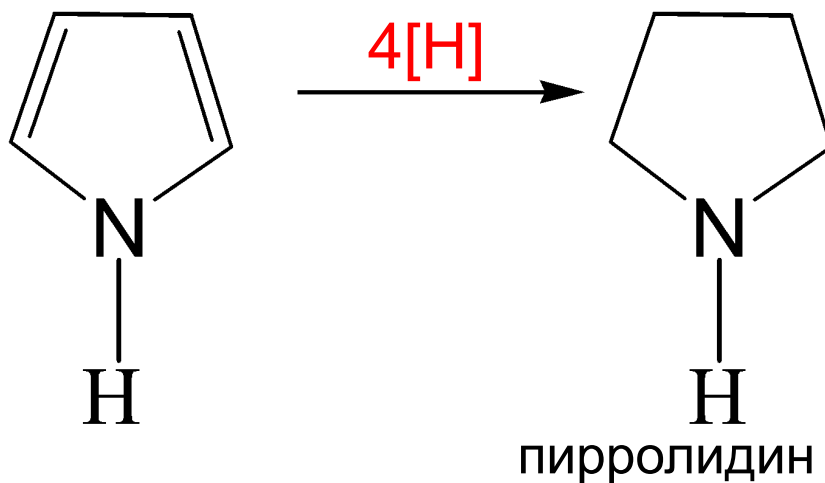
ацетилнитрат  
не содержит  $\text{H}^+$

$\alpha$ -нитрофуран

2) Слабокислые свойства (H замещается на Me, образуются соли)

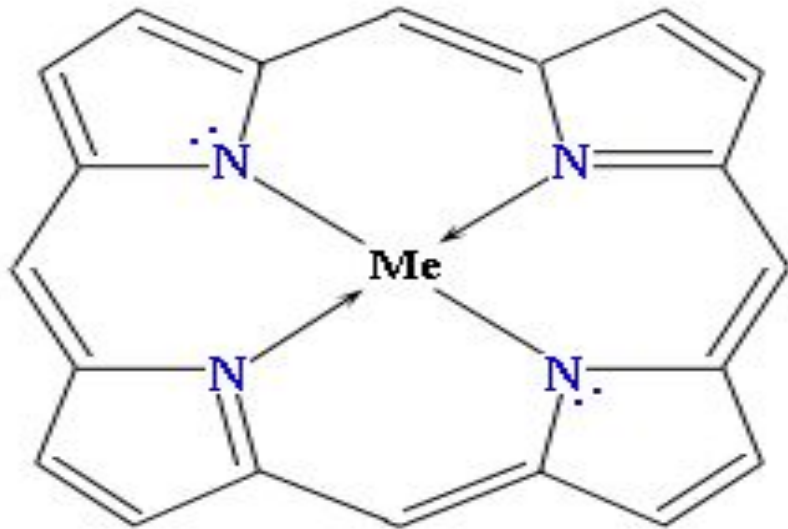


### 3) восстановление пиррола:



Входит в состав лекарственных средств, некоторых алкалоидов,  $\alpha$ -аминокислоты пролина.

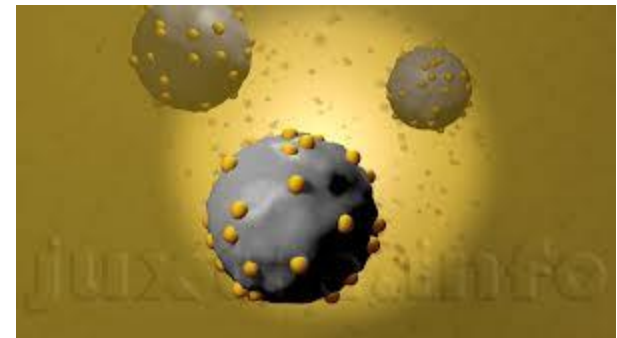
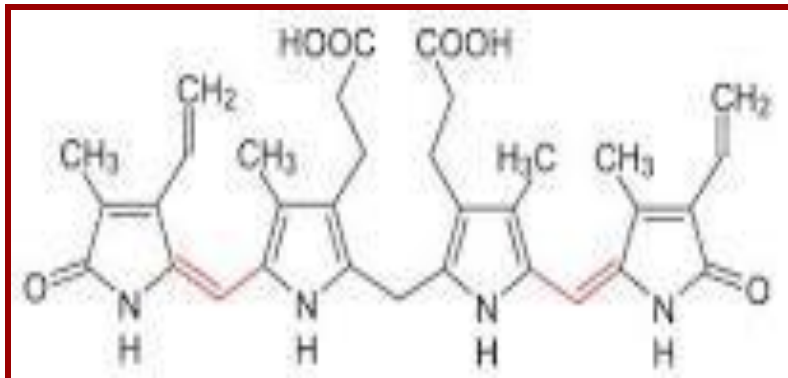
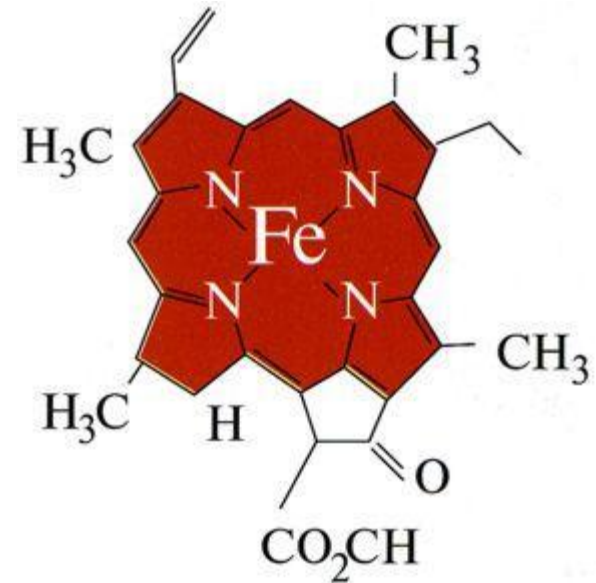
**Пиррол** образует кольца из четырех пиррольных циклов – **порфиновые**, (если водород замещается, то – порфириновые). Входит в состав **хлорофилла**, **гемоглобина**.



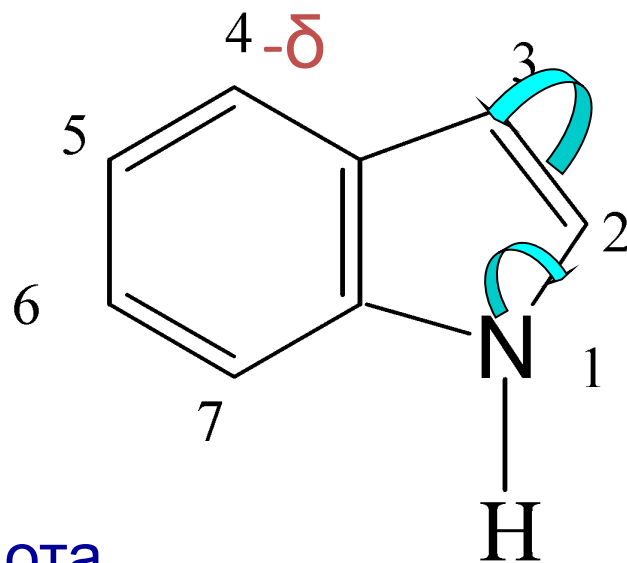
• При биологическом окислении в печени **гемоглобина** и других **порфириносодержащих метаболитов** образуются **билирубиноиды**.

• Они содержат линейную тетрапиррольную структуру.

• Наиболее важный - **билирубин** имеет оранжевую окраску. Билирубины - пигменты желчи



## V. ИНДОЛ (БЕНЗОПИРРОЛ)

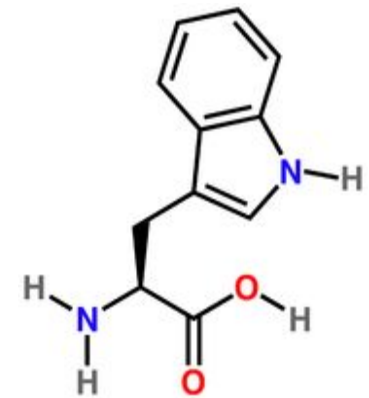


- Слабая NH-кислота.
- Вступает в реакции  $S_E$  (положение 3).
- Биологически активные производные – триптофан и продукты его метаболизма (серотонин)

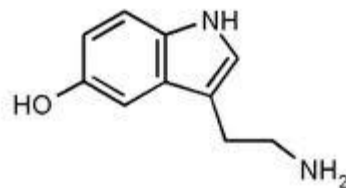


# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

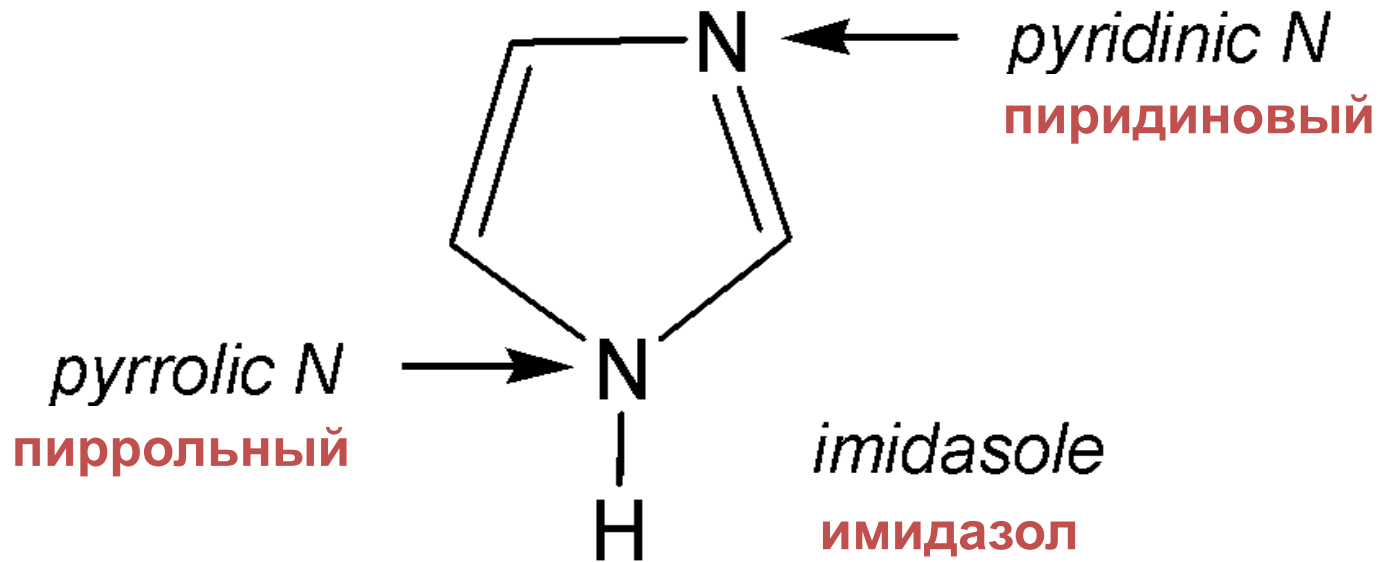
**Триптофан** –  $\alpha$ -амино- $\beta$ -( $\beta'$ -индолил) пропионовая кислота. Входит в состав полипептидов растительных и животных организмов. Участвует в реакции гидроксирования (получение 5-гидрокситриптофана, который подвергается декарбоксилированию с образованием 5-гидрокситриптамина(серотонина))



**Серотонин** является одним из нейромедиаторов головного мозга. Нарушение его нормального обмена ведет к шизофрении. Гормон удовольствия.



# VI.Имидазол

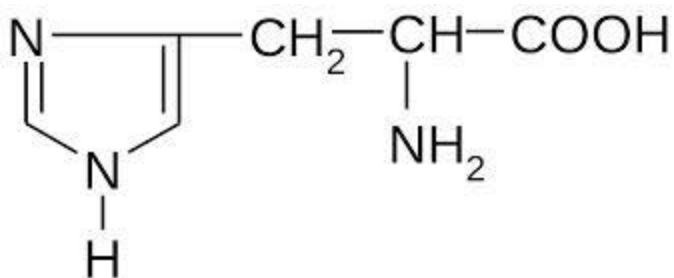


# Имидазол - амфотерное соединение

1. Проявляет **слабокислотные** свойства за счет **пиррольного N**
2. **Слабосновные** – за счет **пиридинового N**
  - образует соли с сильными кислотами и щелочными металлами
  - **NH кислотная** группа и **-N= основная** образуют **межмолекулярные водородные связи**

# Биологически активные производные имидазола

Гистидин -



$\alpha$ -амино- $\beta$ -(4(5)'-имидазолил) пропионовая кислота.

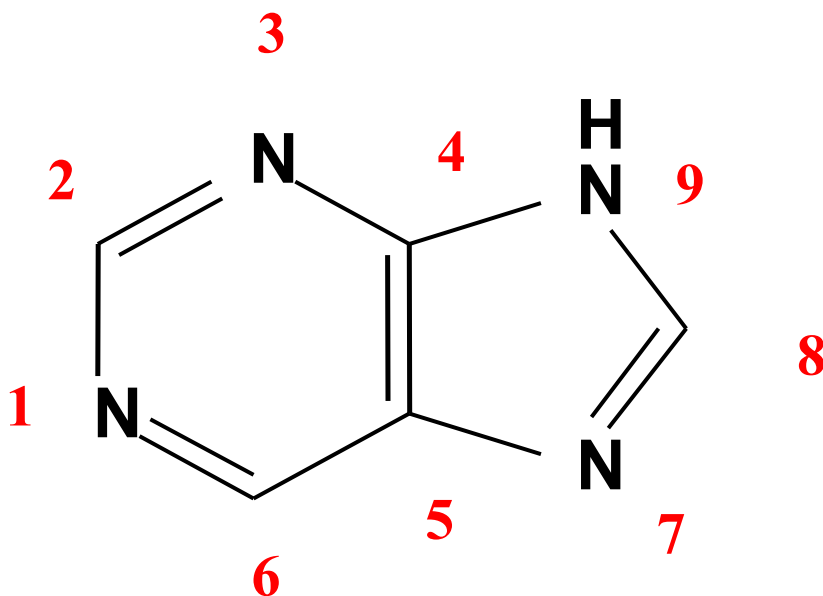
Входит в состав многих белков-глобина  
Участвует в ферментативных реакциях  
(кислотный и основной катализ)

**Гистамин** – биогенный амин, продукт декарбоксилирования гистидина, имеет отношение к аллергическим реакциям организма



## VII.Пурин

Важнейшая конденсированная гетероциклическая система – **пурин** состоит двух сочлененных колец – *имидазола* и *пиримидина*.



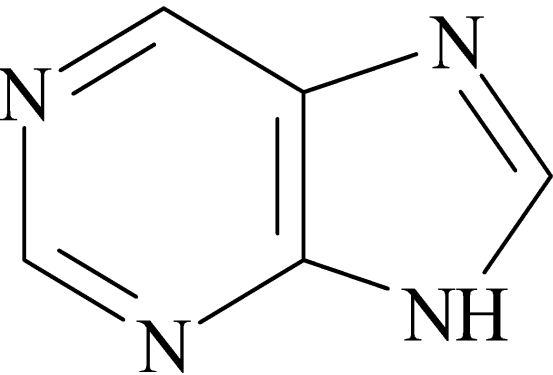
**пурин**

# Свойства пурина

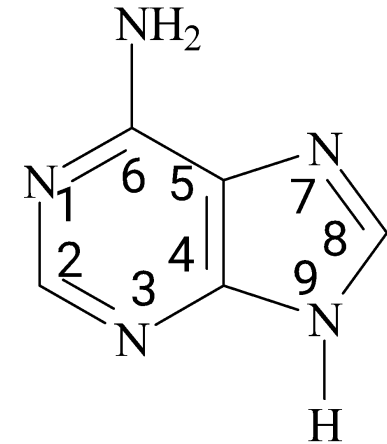
- 1) Устойчив к действию окислителей
- 2) Хорошо растворяется в воде
- 3) Амфотерен, образует соли не только с сильными кислотами, но (благодаря наличию NH – группы) и со щелочными Me.

**!** Наиболее важны гидроксиды – и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

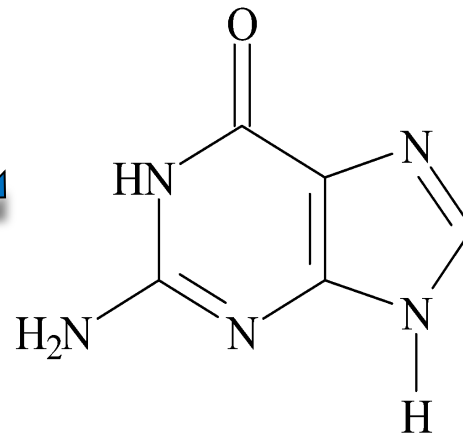
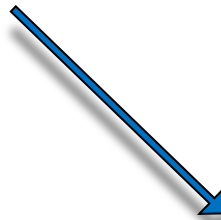
# Пуриновые основания, входящие в состав РНК и ДНК.



Пурин



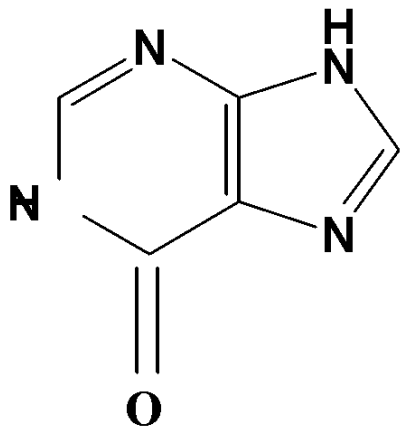
Аденин  
(6-аминопурин)



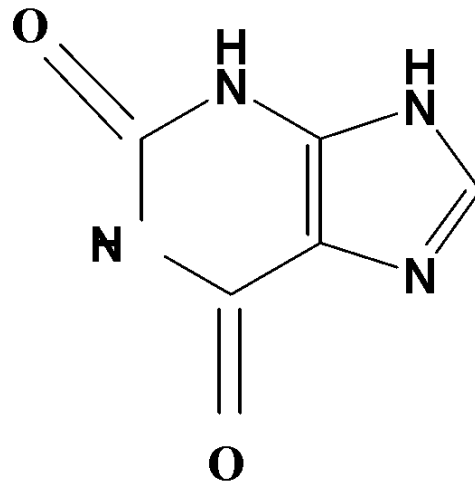
Гуанин Gua  
(2-амино-6-оксопурин)

# Гипоксантин, ксантин, мочевая кислота –

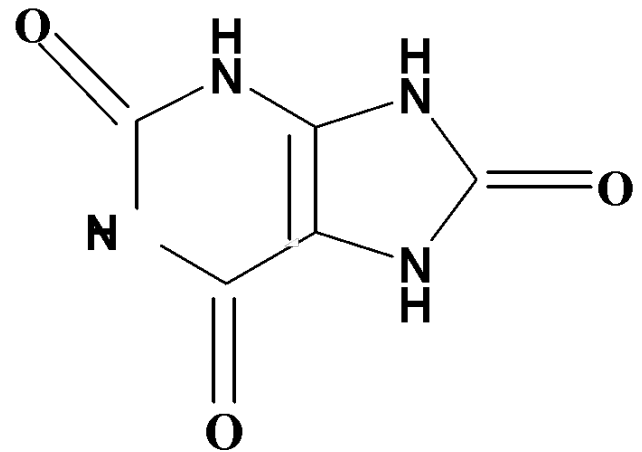
продукты превращения нуклеиновых кислот в организме



**ГИПОКСАНТИН**



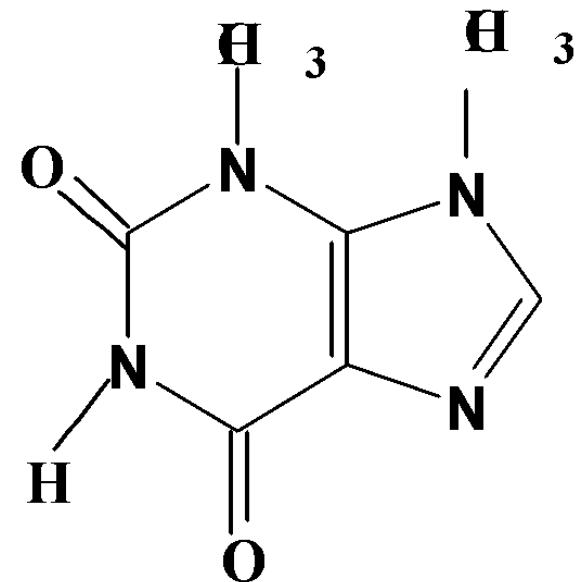
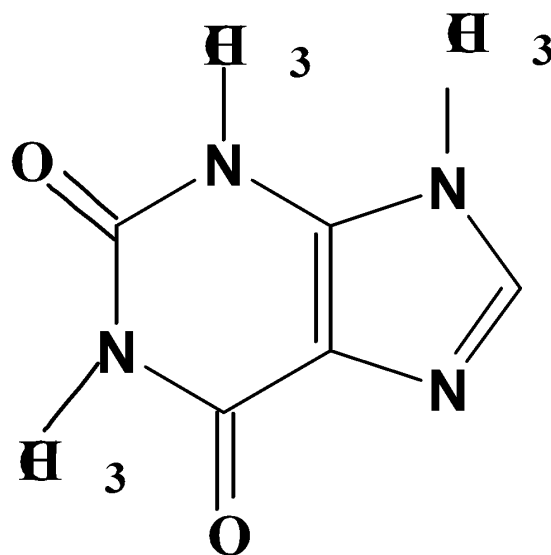
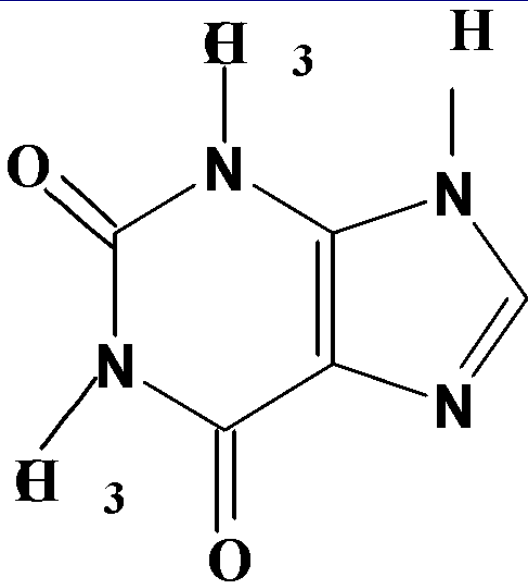
**КСАНТИН**



**МОЧЕВАЯ КИСЛОТА**



# К пуриновым алкалоидам относятся:



**теофиллин**  
(чай)

**кофеин**  
(чай, кофе)

**теобромин**  
(какао)

**Эти алкалоиды оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему.**

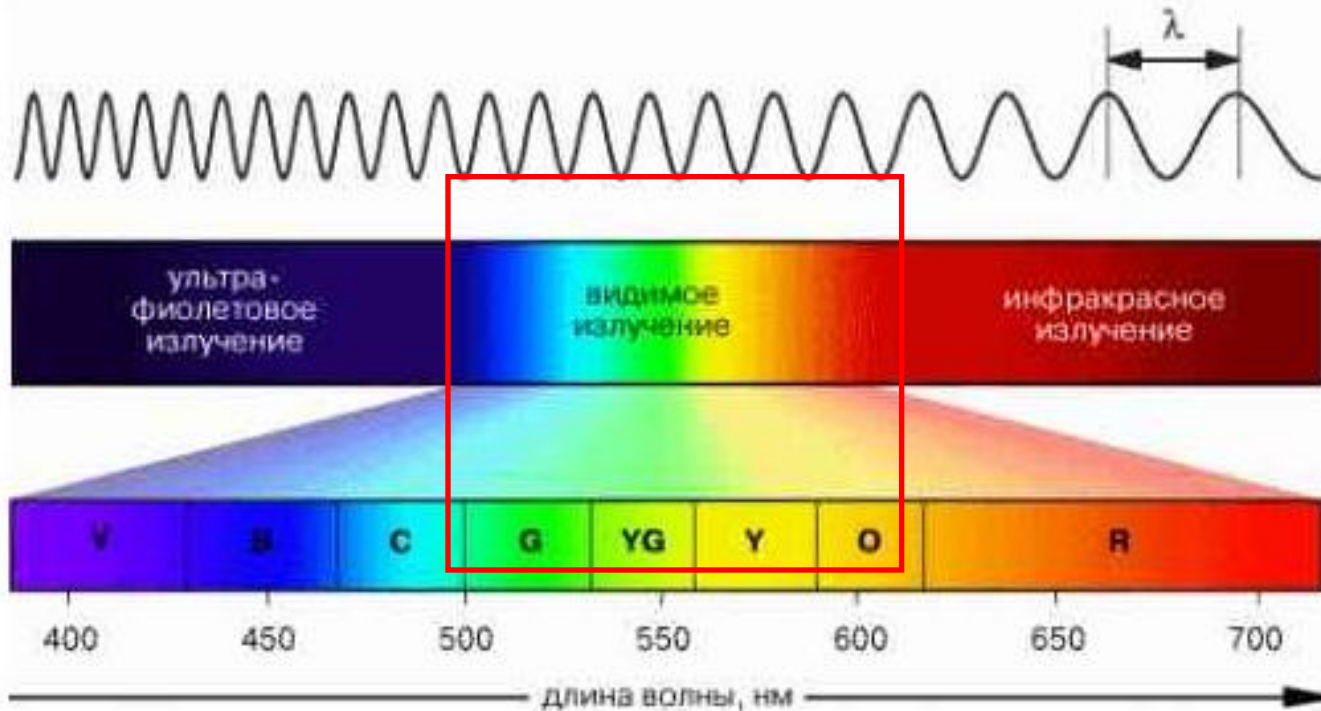


# **Электронная спектроскопия (ультрафиолетовая)**

# Электронная

# спектроскопия

При поглощении молекулой вещества электромагнитного излучения, соответствующего УФ (180-400 нм) и видимой (400-800 нм) областям спектра происходит определенный переход валентных электронов с занятых орбиталей основного электронного состояния на вакантные орбитали возбуждённого.



Большинство электронных переходов в молекулах проявляются в диапазоне 200-750 нм, который подразделяется на два

поддиапазона

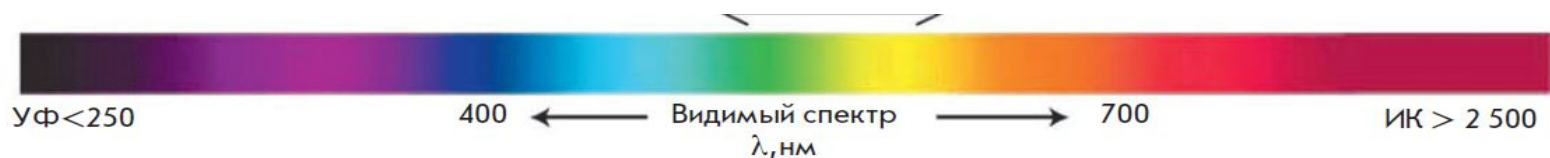
**200-400 нм — ближняя ультрафиолетовая область;**

Ультрафиолетовая(УФ) спектроскопия изучает поглощение органическими веществами света в ультрафиолетовой области спектра (длина волны от 200 до 400 нм).

Излучение с такой длиной волны поглощают только соединения, содержащие *π-связи (C=C, C=O и др.)*.

**400-750 нм — область видимого света**

(область чувствительности человеческого глаза.)



Энергия электронного перехода  $\Delta E$  связана с частотой электромагнитного излучения  $\nu$  и длиной волны  $\lambda$  соотношением

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda,$$

где  $h$ -постоянная Планка, а  $c$ -скорость света

- Возможны четыре типа электронных переходов со связывающих и несвязывающих орбиталей основного состояния на разрыхляющие орбитали возбуждённого состояния:

$\sigma \rightarrow \sigma^*$	$n \rightarrow \sigma^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$	$n \rightarrow \pi^*$
-------------------------------	--------------------------	-------------------------	-----------------------

Для этих переходов характерны разные значения  $\Delta E$

Используемые обозначения  $\sigma$ ,  $\sigma^*$ ,  $\pi$ ,  $\pi^*$ ,  $n$  означают следующее:

$\sigma$ ,  $\sigma^*$  - уровни простых  $\sigma$  -связей: O-H, N-H, C-H, C-C, C-O, C-N, C-Hal и др.

$\pi$ ,  $\pi^*$  - уровни кратных  $\pi$  -связей: C=C, N=N, C=N, C=O и др.

$n$  - уровень несвязывающих неспаренных электронов, не участвующих в образовании химических связей:

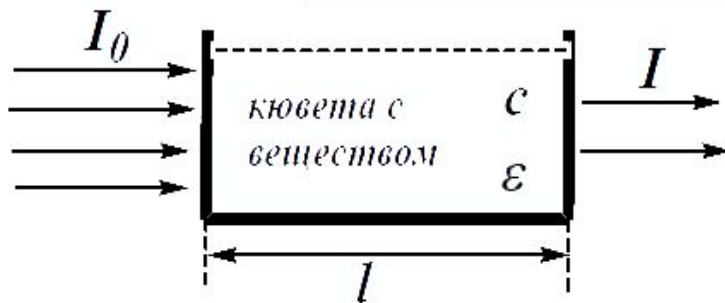
O: , N ,S: , Hal: и др.

**Наиболее информативны полосы поглощения, обусловленные  $\pi$ -  $\pi^*$  и  $n$  -  $\pi^*$  переходами, особенно в сопряженных системах.**

Электронный спектр записывается в виде графика зависимости интенсивности поглощения (оптической плотности  $D$ ) от длины волны  $\lambda$ , выражаемой в нм или волнового числа  $\nu$  ( $1/\lambda$ ), выражаемого в  $\text{см}^{-1}$ .

Связь оптической активности  $D$  и молярной концентрации поглощающего вещества в растворе показывает основной закон оптической спектроскопии - **закон Бугера –Ламберта –Бера-**

$$D = \lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon \times c \times l$$



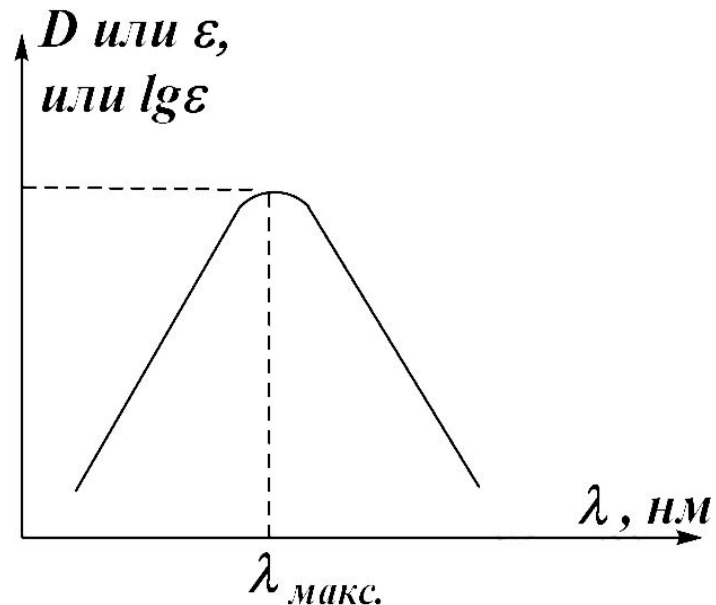
$D$ — оптическая плотность;  $\varepsilon$ -  
молярная экстинция .(молярный  
коэффициент погашения).

$I_0$ -интенсивность падающего света  
 $I$ -интенсивность прошедшего через  
раствор света

$C$ -концентрация вещества, моль/л;

$l$  — длина пути света, см;

- Электронные спектры поглощения в УФ- и видимой областях (называемые просто УФ-спектрами) характеризуются графиком в координатах  $D$  (или  $\lg D$ ) и  $\lambda$  (или  $\nu$ ).



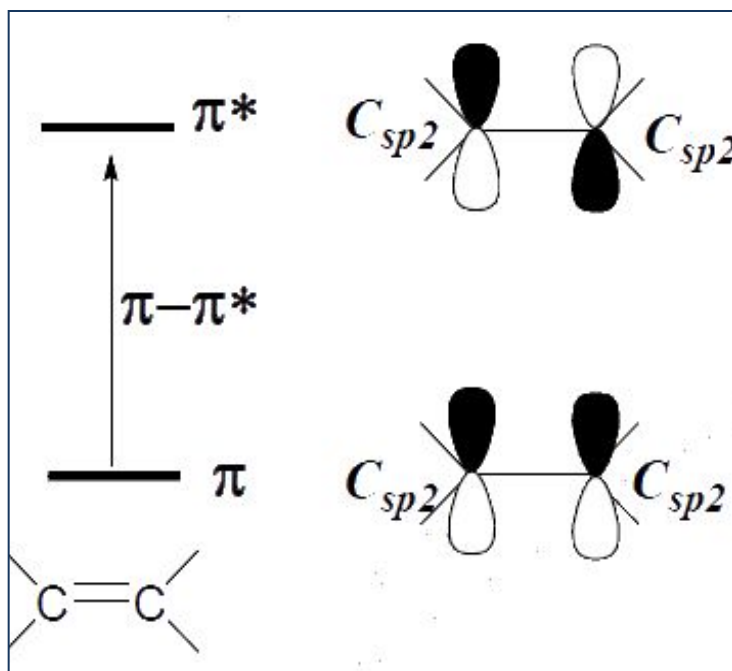
- При описании веществ обычно приводят только значения длины волны и интенсивности в максимуме полосы поглощения ( $\lambda_{\text{макс}}$  и  $D$  или  $\varepsilon$ )



# Связь УФ-спектров со строением молекул

- Положение полос поглощения в УФ- спектре зависит от строения молекул
- Структурные группы (кратные связи, ароматические фрагменты), обуславливающие избирательное поглощение УФ-света, называются **хромофорами**,.
- **Ауксохромы** - группы ,вступающие в p,π-сопряжение с хромофорами (NH<sub>2</sub>,OH,SH и др.)
- Поглощение изолированных хромофоров обусловлено π –π\* и (или n-π) электронными переходами, особенно в сопряженных системах

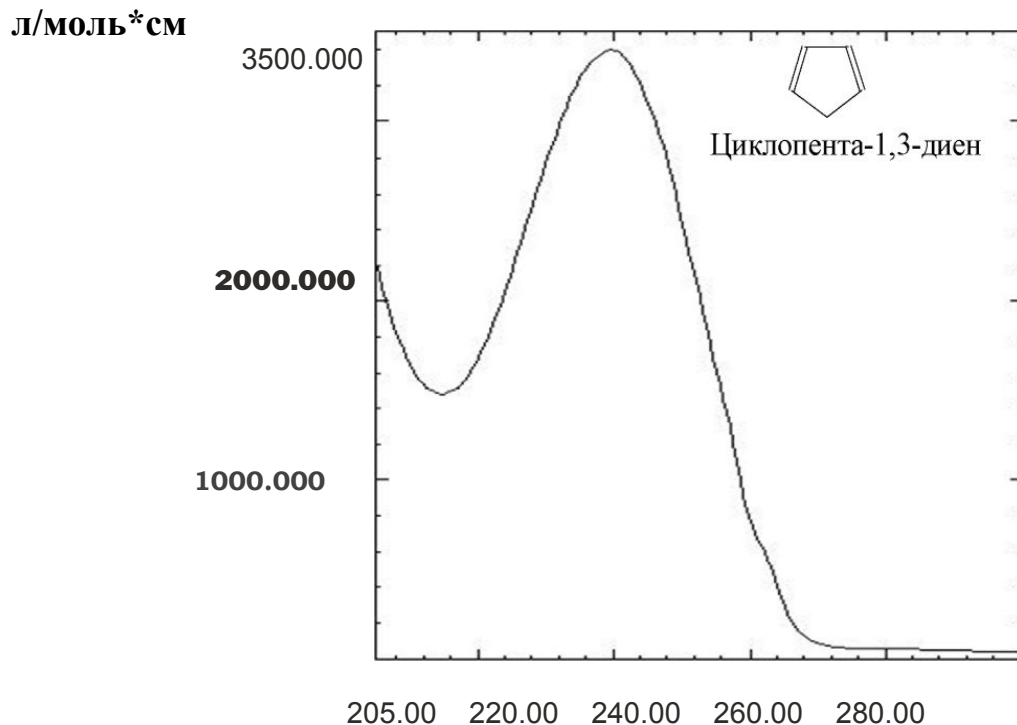
- Ненасыщенные соединения с изолированными кратными связями имеют полосы поглощения, соответствующие  $\pi - \pi^*$  переходу в области 170-200нм.



**Метод электронной спектроскопии чувствителен к наличию в молекуле сопряженных фрагментов.**

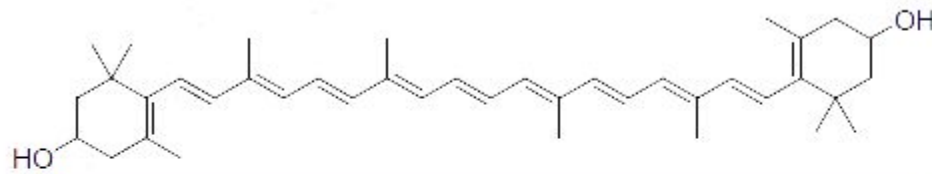
Вещества, не имеющие двойных связей, не поглощают УФ-излучения

- УФ –спектр обычно состоит из одной широкой полосы поглощения, положение которой указывает на окружение двойной связи в молекуле. Чем большее число двойных связей в молекуле образует цепь сопряжения, тем больше длина волны поглощаемого света.
- Сравним длины волн поглощаемого света в циклопентадиене (2 двойные связи и каротиноидных пигментах)**  
**УФ-спектр циклопента-1,3-диена**

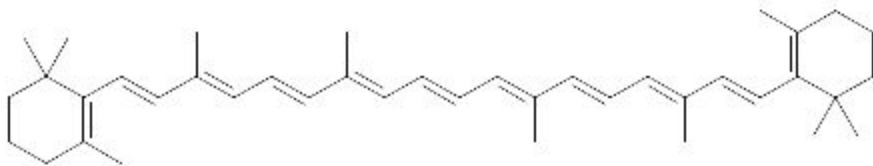


$\lambda_{\text{макс}} = 240\text{нм}$

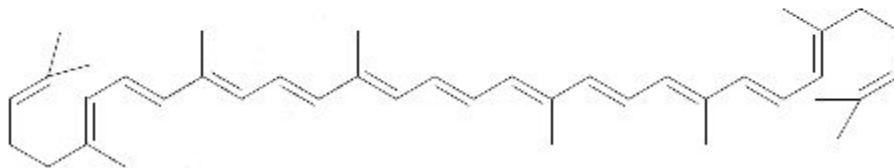
# Природные каротиноидные пигменты



**ЛЮТЕИН (яичный  
желток),  
жёлтый цвет,  
 $\lambda_{\text{макс.}} = 430 \text{ нм}$**

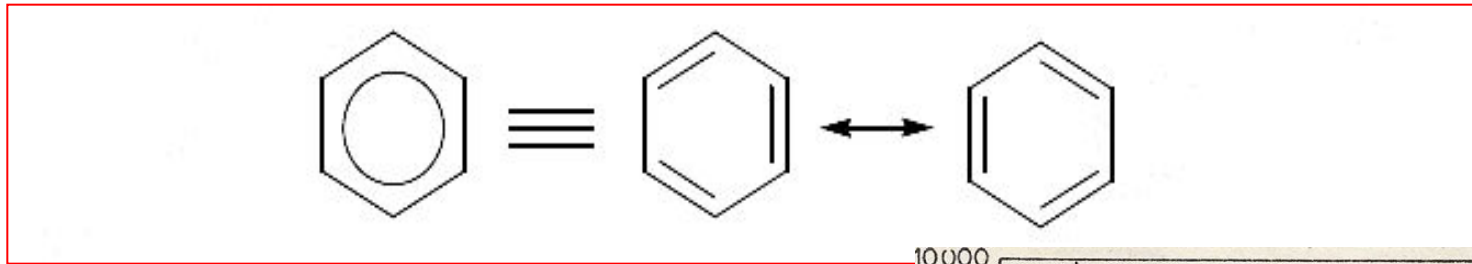


**$\beta$ -КАРОТИН (морковь),  
жёлто-оранжевый цвет,  
 $\lambda_{\text{макс.}} = 453 \text{ нм}$**

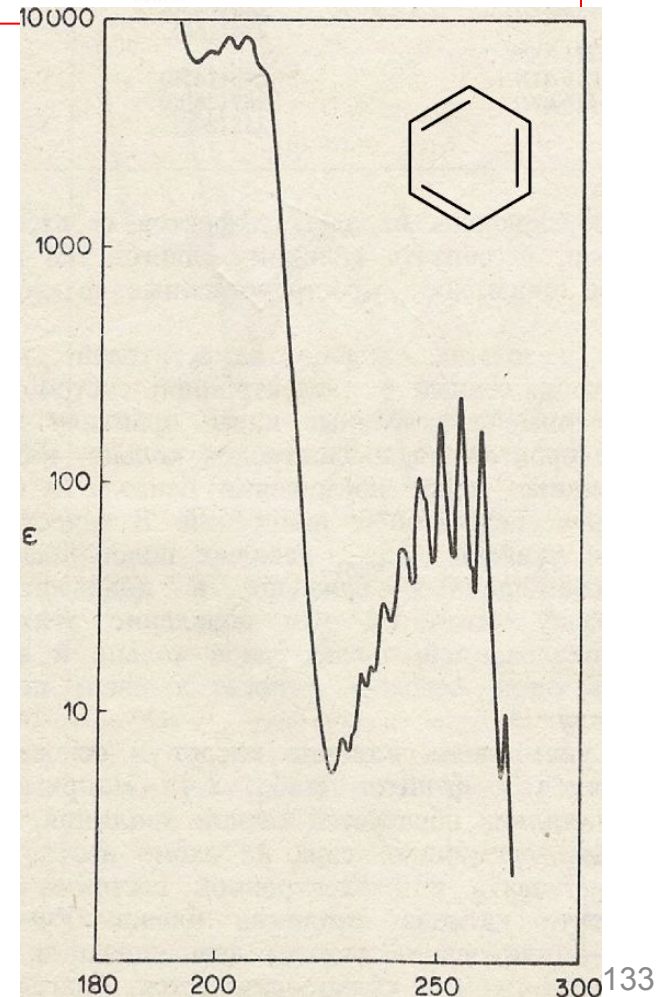


**ЛИКОПИН (томаты,  
шиповник),  
красный цвет,  
 $\lambda_{\text{макс.}} = 500 \text{ нм}$**

# Бензол

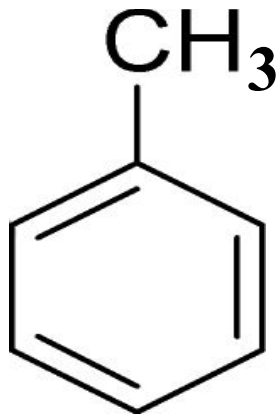


- Соединения, содержащие бензольные кольца и гетероциклы, имеют в УФ-спектрах интенсивные полосы поглощения
- Для бензола характерны три полосы поглощения:
  - 180 нм, 204 нм и в области 230-260- нм (ряд полос).
- Они обусловлены  $\pi$ - $\pi^*$  переходами.

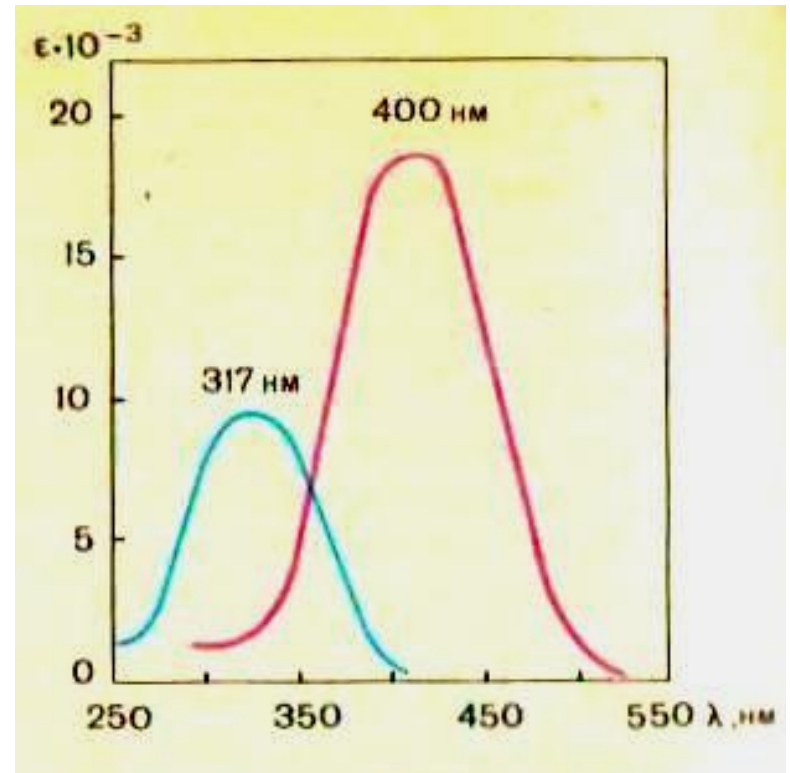


## Замещённые бензолы

Если ароматическое кольцо сопряжено с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями, а также кратными связями, то наблюдается значительное батохромное смещение (смещение в длинноволновую часть спектра) полос поглощения с увеличением их интенсивности.

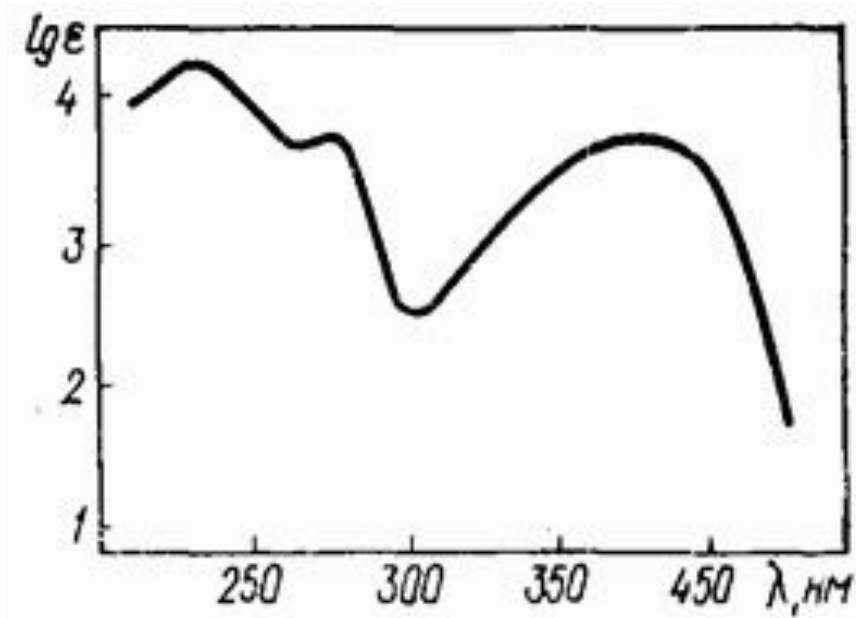


$\lambda = 262$  нм ( $\epsilon = 230$ )  
 $208$  нм ( $\epsilon \sim 7.9 \times 10^3$ )  
толуол



Спектр п-нитрофенола и п-нитрофенолята

- Кроме того, возможно появление полос поглощения, обусловленных электронным переходом с вкладом **внутримолекулярного переноса заряда (ВПЗ)**.
- В этих случаях происходит уменьшение электронной плотности в одном фрагменте молекулы с увеличением её- в другом.
- Полосы поглощения соединений, содержащих в бензольном кольце одновременно **электронодонорные и электроноакцепторные заместители** (например нитроанилин), имеют сложное происхождение



УФ –спектр  
нитроанилина

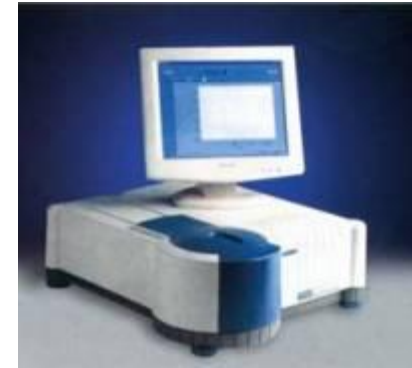
Для интерпретации таких спектров используют **квантово-химические расчеты**. Они позволяют идентифицировать полосы поглощения, обусловленные переходами **с вкладом ВПЗ от донора к кольцу, от кольца к акцептору и от донора к акцептору**.



# Схема оптического спектрометра



## УФ- спектрофотометры



Спектрофотометры серии DU 800

УФ-спектрофотометр “Lambda 35”  
(Perkin-Elmer, США)



Однолучевой спектрофотометр ЮНИКО 2800, диапазон 190-1100 нм,



# Регистрация электронных спектров

Рабочий диапазон спектрометров 200-750 нм.

Можно регистрировать спектры газов, жидкостей и твердых тел.

Для получения спектра необходимо — 0.1-1 мг вещества.

Спектры обычно регистрируют в виде растворов в гексане, этаноле, воде и др. растворителях в кюветах из кварца (прозрачен до 180 нм).

Источники излучения — дейтериевые (180-400 нм), вольфрамогалогенные (400-800 нм) лампы.

- **Применение метода электронной спектроскопии**
- **Идентификация органических соединений**-сравнение спектра исследуемого соединения со спектрами соединений известной структуры.
- Изучение **кинетики и контроль за ходом реакции.**
- Изучение **пространственного строения.**
- **Количественный анализ** содержания действующих компонентов в составе лекарственной формы



*СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ!*

