



Кафедра общей и медицинской химии

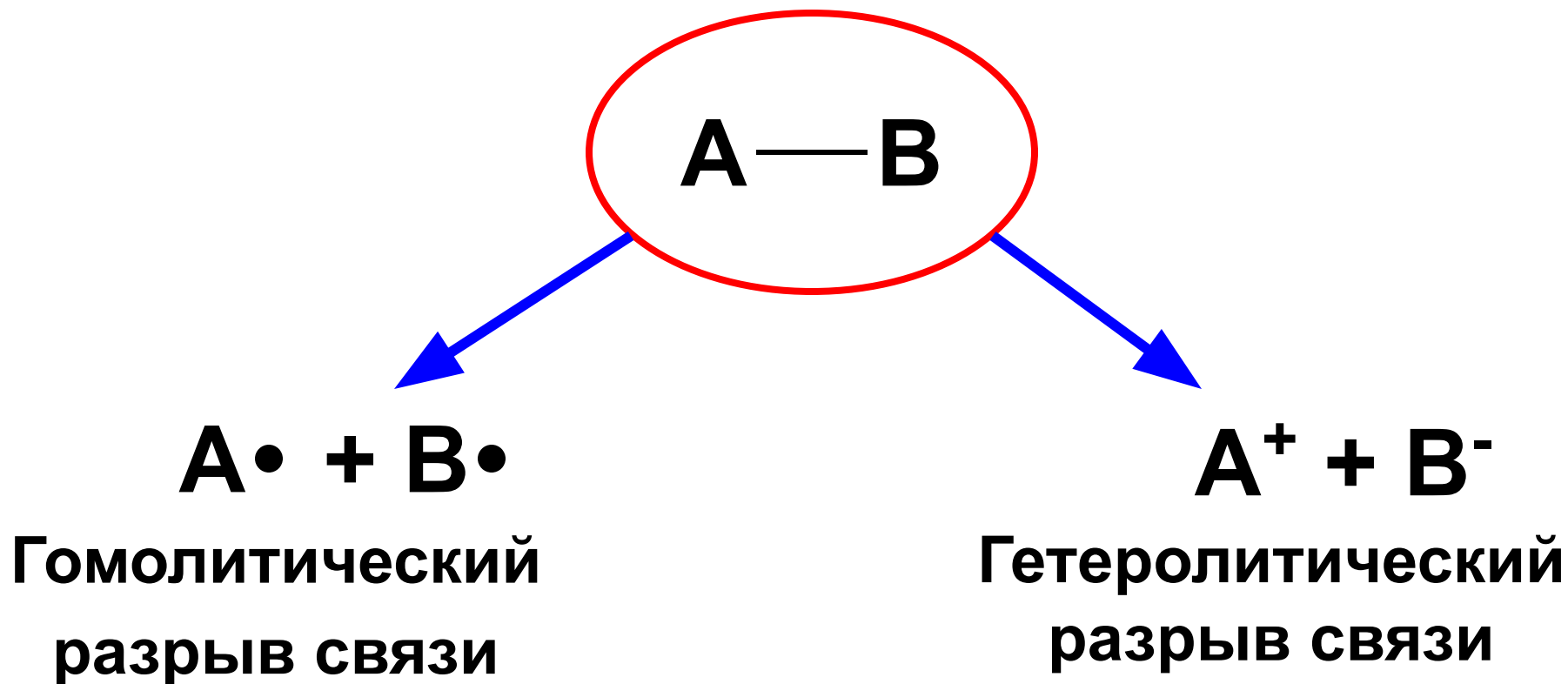
Лекция №1

**Ароматические и гетероциклические
соединения.**

Электронная спектроскопия

I. Классификация органических реакций

1) по механизму разрыва связей



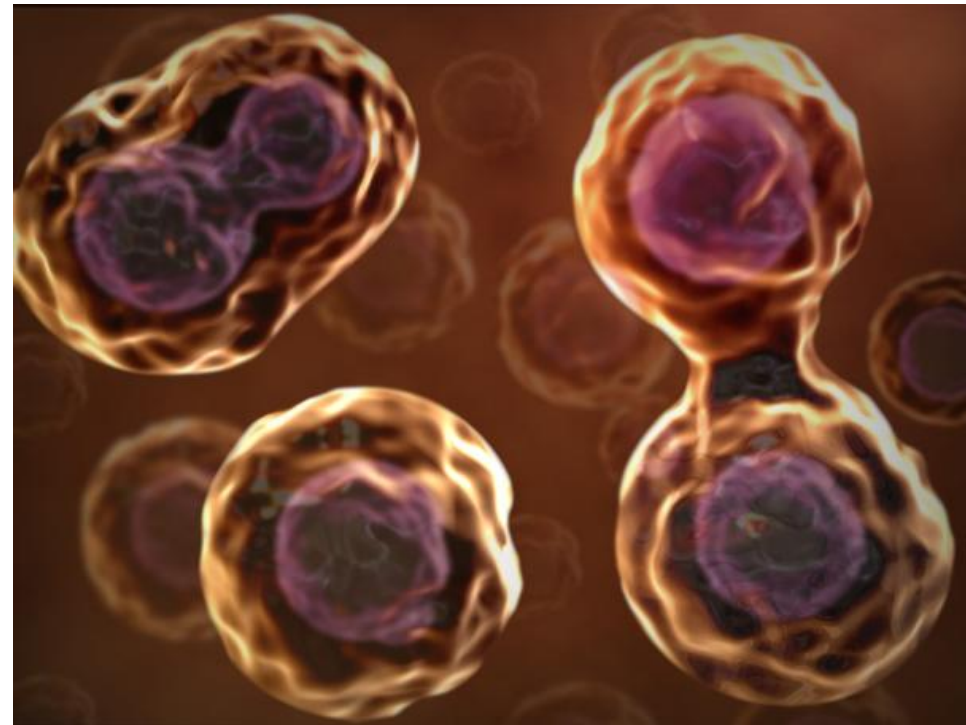
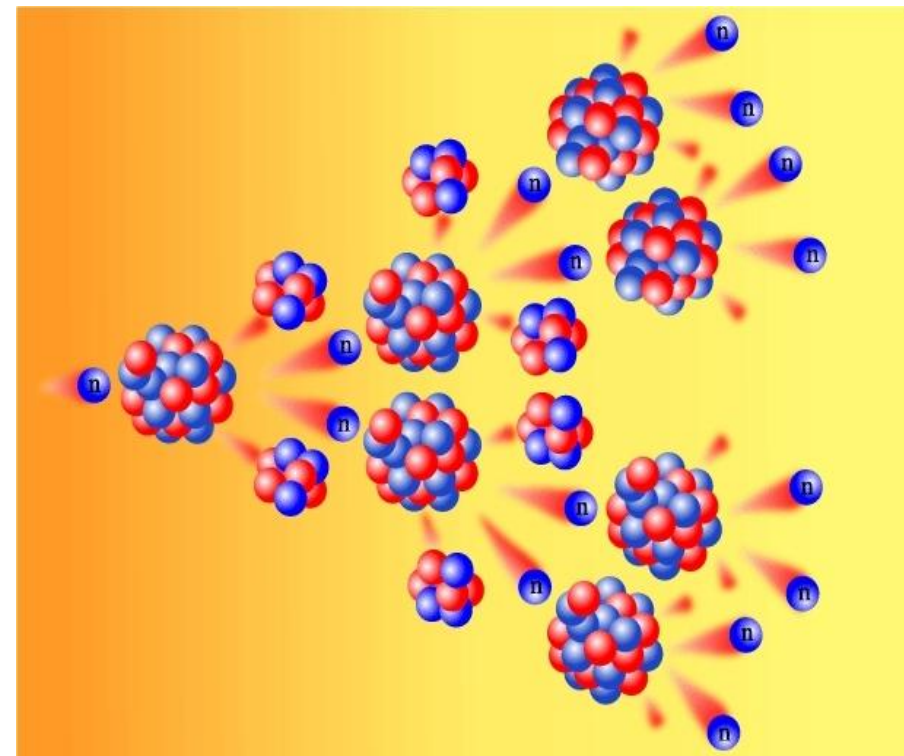
а) Радикальные реакции:

- 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 (ϵ)

(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_R - алканы

S_E - арены

S_N - галогенпроизводные, спирты, карбоновые кислоты

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

A_R – алкены, алкины

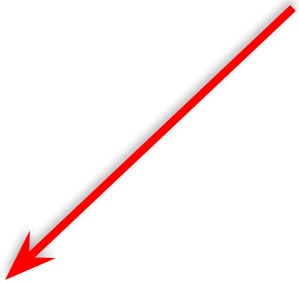
A_E – алкены, алкины

A_N – альдегиды, кетоны

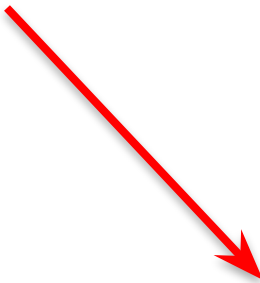
E (реакции отщепления, англ. [Elimination](#))

ОВР (окислительно-восстановительные)

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



Мономолекулярные
(S_{N1})



Бимолекулярные
(S_{N2})

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).

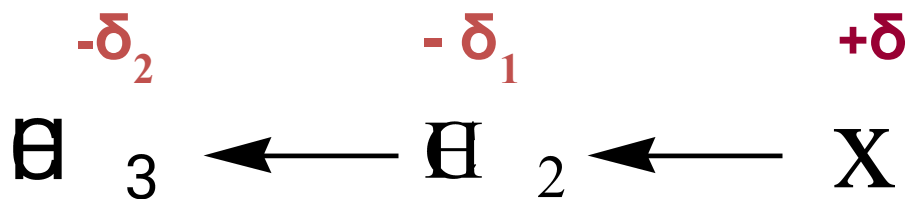
Индуктивный эффект

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

+I эфф.

$$I_H = 0$$

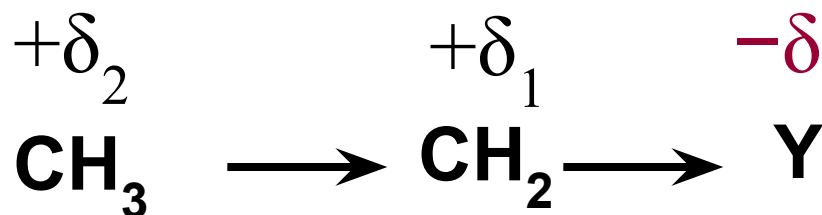
$$\text{ЭО}_X < \text{ЭО}_C (sp^3)$$



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

+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 O^{2-} .

-I эффект



**-I эффект.: Hal, NH₂, OH, OR, NO₂,
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)

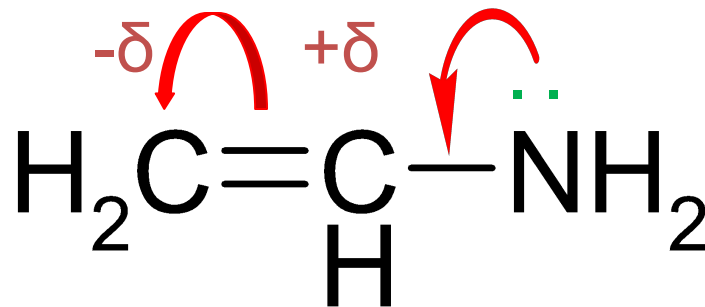
Мезомерный эффект (M) – перераспределение электронной плотности по системе π -связей.

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

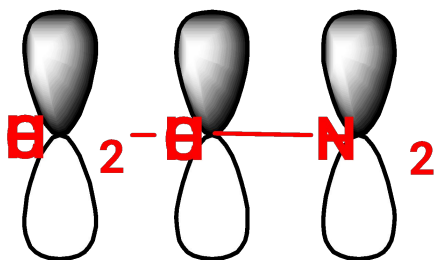
Сопряжение – это выравнивание связей и зарядов в реальной молекуле по сравнению с идеальной.

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

+M эффект (p-π сопряжение)



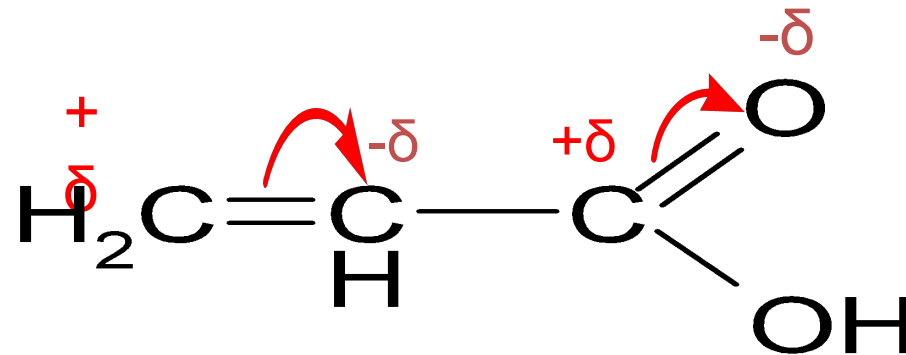
виниламин
(аминоэтен)



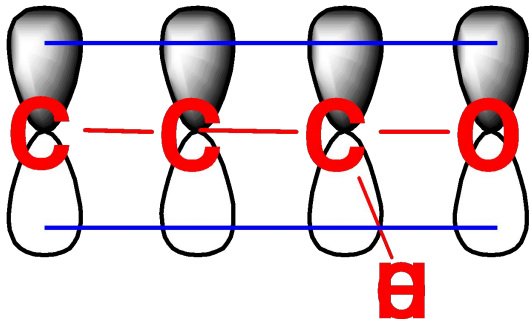
неподеленная пара электронов (p) N образует единое π-делокализованное облако с π-связью, и на дальнем углероде возникает отрицательный заряд.

+ M эфф.: NH_2 , OH , OR , Hal , SH , NR_2 имеют гетероатом, участвующий в p-π сопряжении. Заместитель не имеет двойной связи.

- М эффект ($\pi-\pi$ сопряжение)

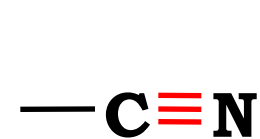
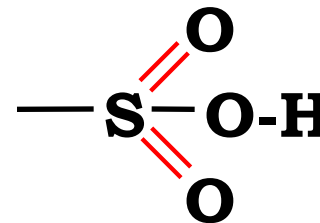
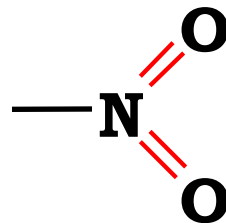
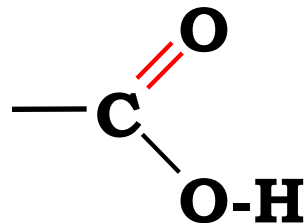
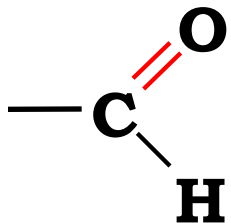


пропеновая
(акриловая)
кислота



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

- М эфф. – заместитель имеет π -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 ₂ , NHR, NR ₂ , SH
	(+ I)	R
ЭА	(- I, - M)	COOH, CHO, NO ₂ , CN, SO ₃ 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
 - β -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 π –единого делокализованного облака.

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

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

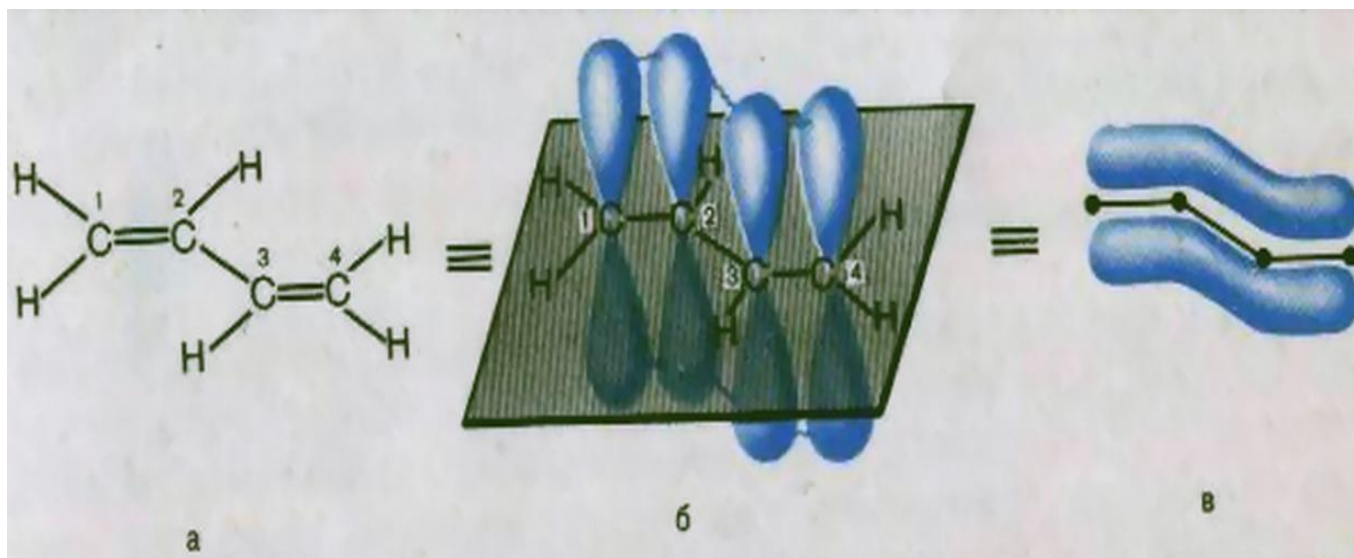
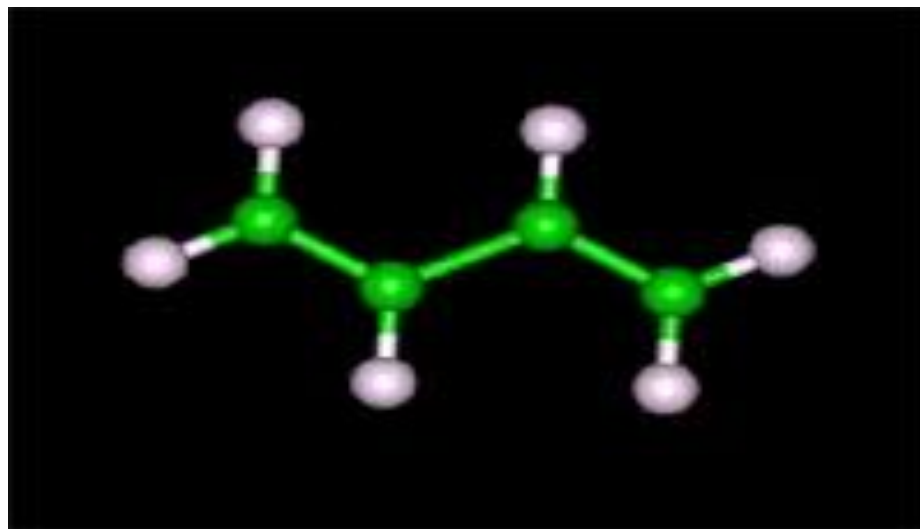
NB! Чем больше энергия сопряжения, тем устойчивее молекула!

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

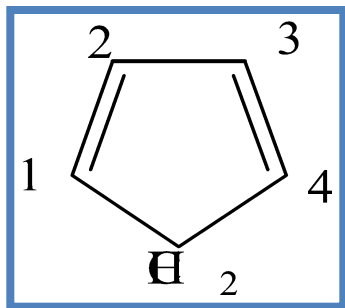
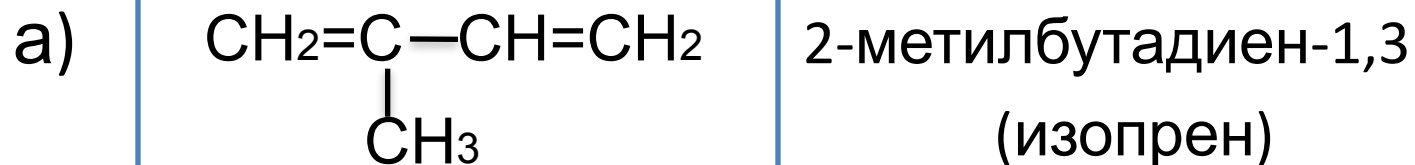
Если имеется начало и конец сопряжения – это открытая цепь сопряжения.

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





Примеры систем с открытой цепью сопряжения:



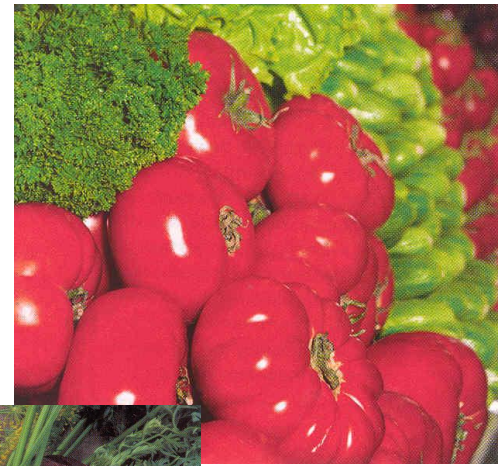
циклопентадиен-1,3



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.

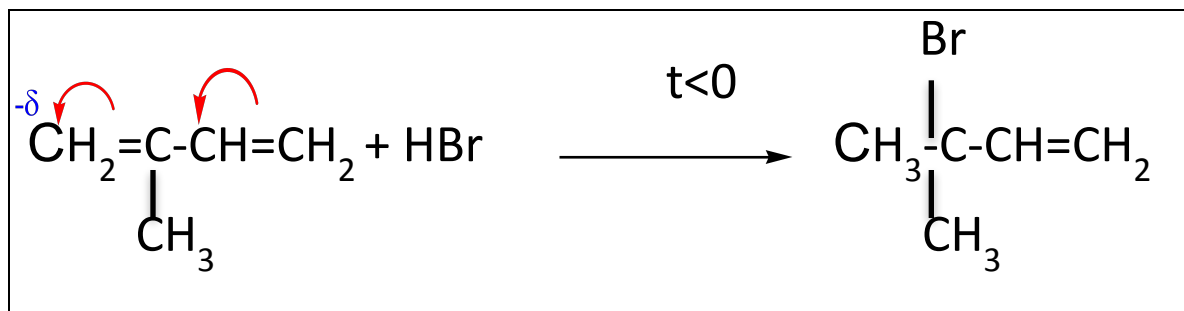
Особенности химической связи в сопряженных системах:

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

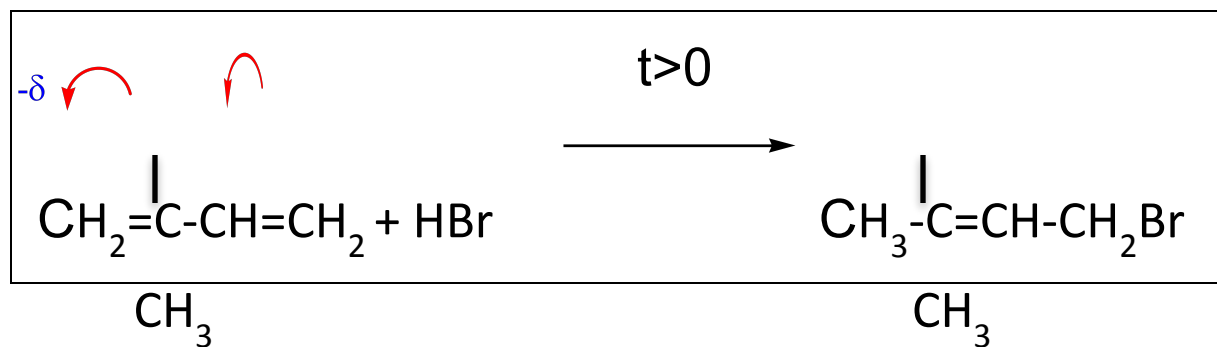
Для систем с открытой цепью сопряжения характерны реакции присоединения – $A_E(1,4)$ или $A_E(1,2)$.

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

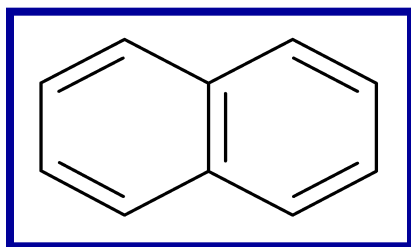
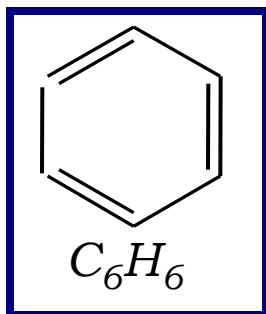
$A_E(1,4)$

СИСТЕМЫ С ЗАМКНУТОЙ ЦЕПЬЮ СОПРЯЖЕНИЯ (АРОМАТИЧЕСКИЕ)

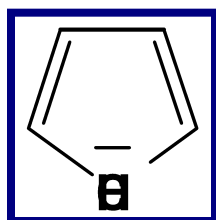
Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации называются ароматическими.

Однородные анионы и катионы (O, S, N)

Карбоциклические

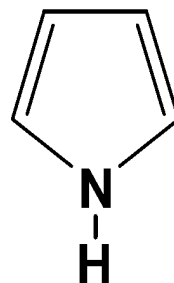


нафталин $C_{10}H_8$

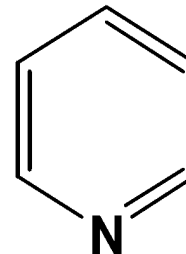


циклопентадиениланион

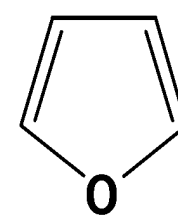
Ароматические гетероциклы (O, S, N)



пиррол



пиридин

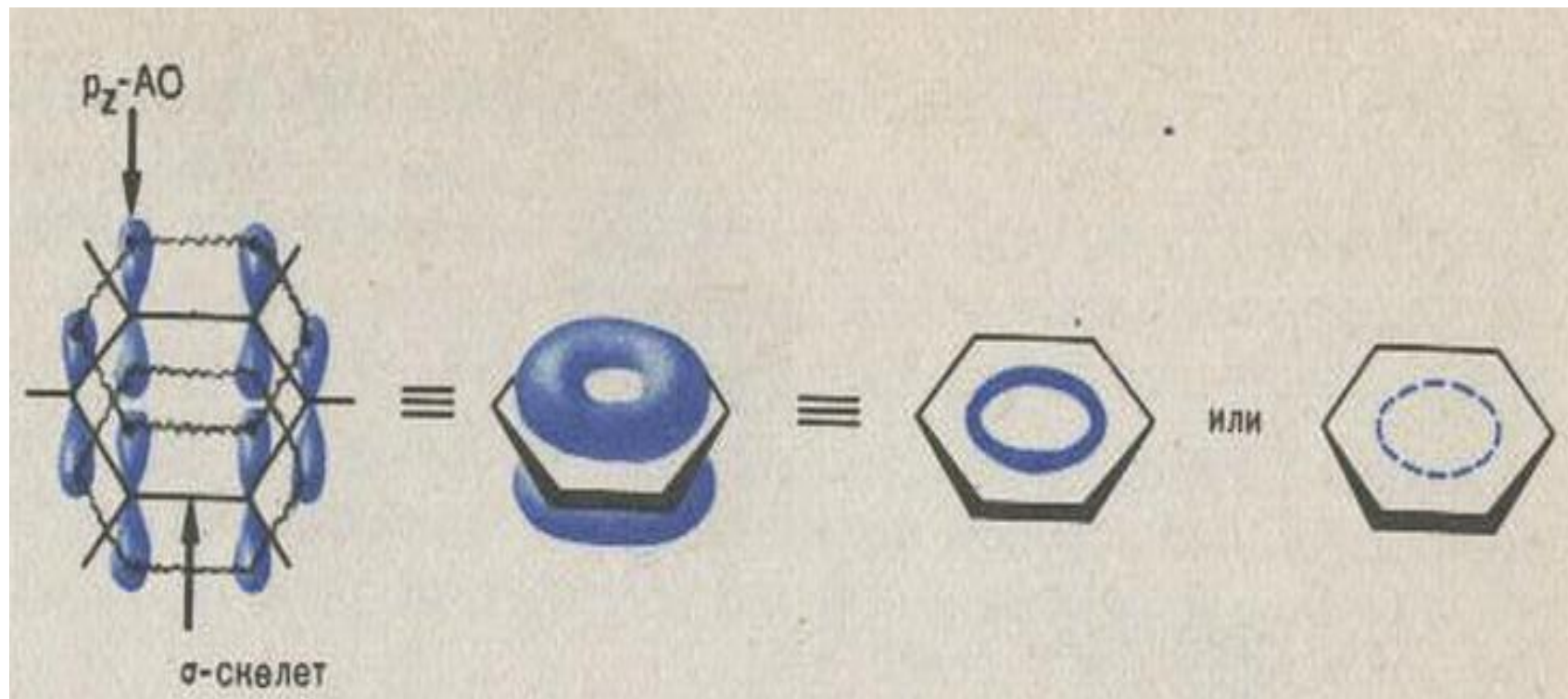


фуран

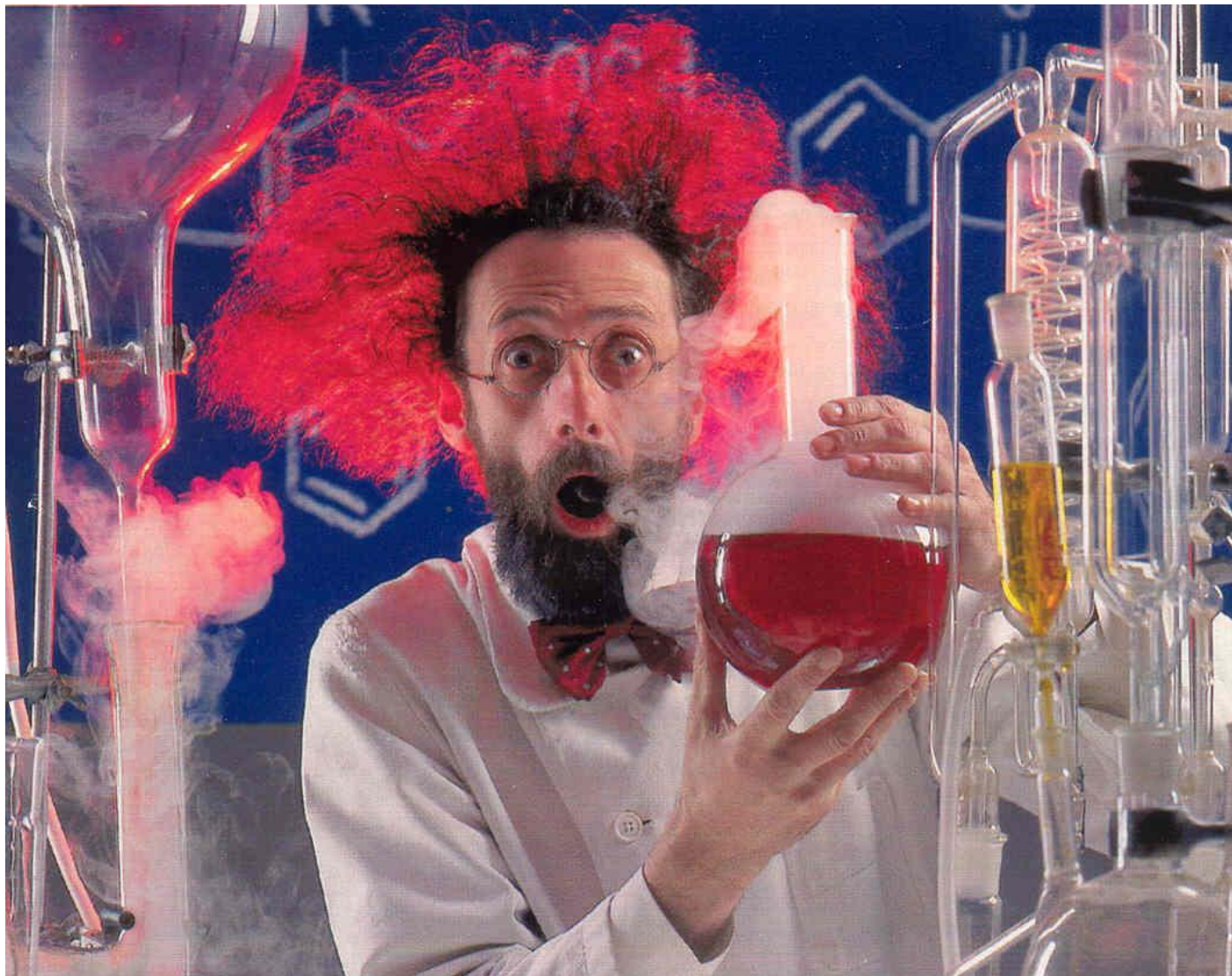
Условия ароматичности

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

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



ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОЛА

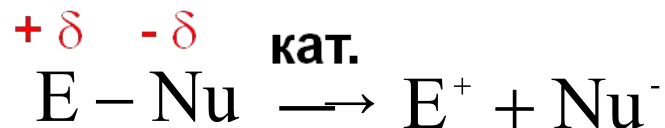


Для ароматических УВ характерны реакции, обусловленные замкнутой цепью сопряжения.

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

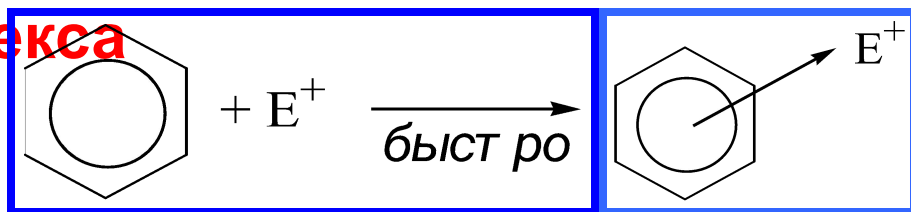
Общая схема S_E

а) Образование электрофильной частицы под действием катализатора:



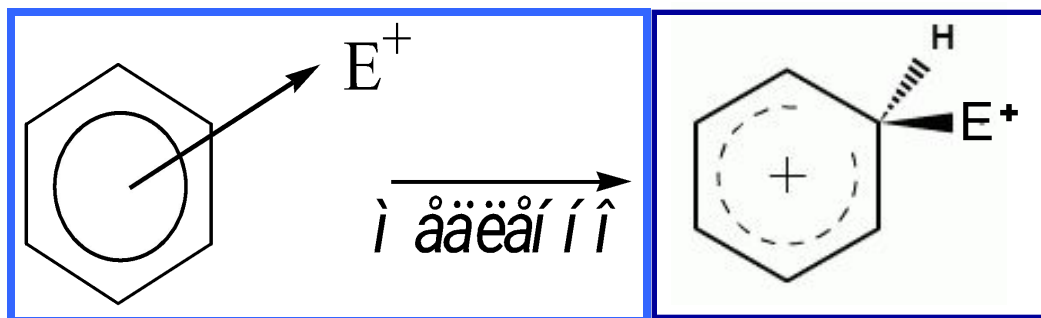
б) Образование π -

комплекса



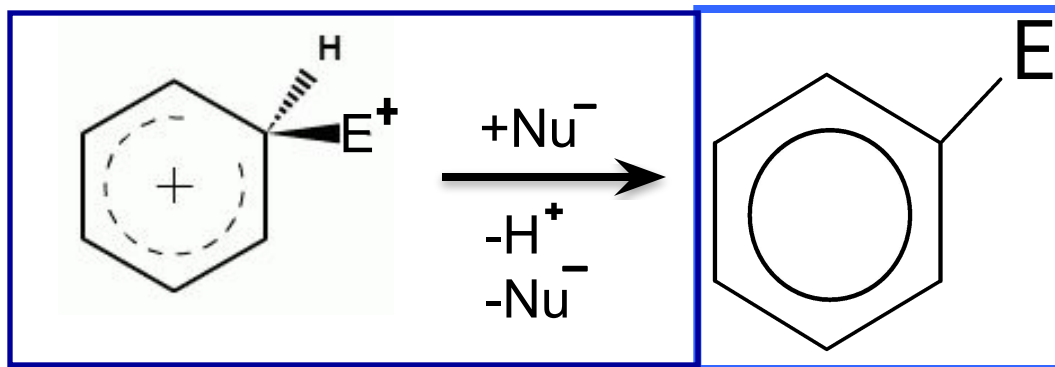
π -комплекс: нехимическое соединение, π -облако содержит 6 электронов, ароматический характер не нарушен.

в) Образование σ -комплекса



σ -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:

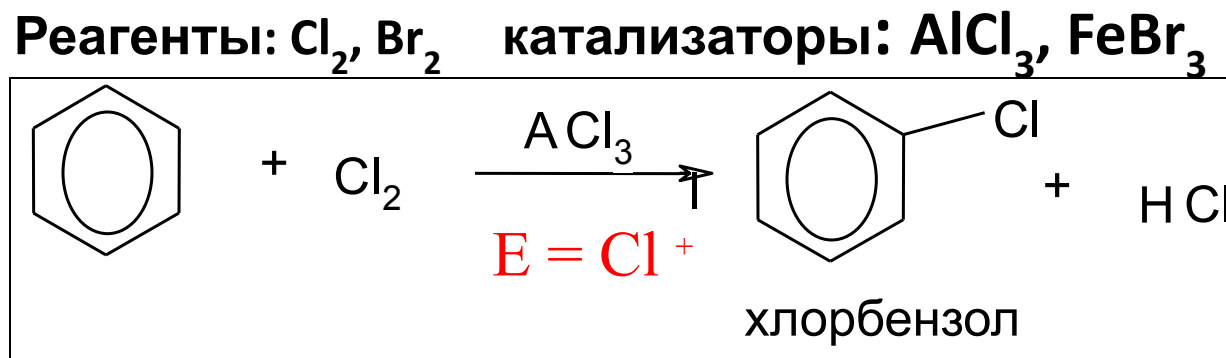


Химические реакции

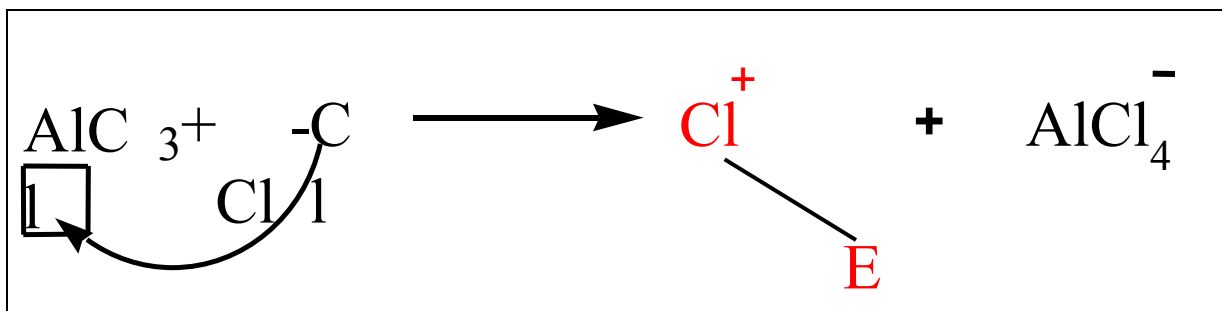
- 1) Галогенирование: Реагенты: Cl_2 , Br_2 ; катализаторы: AlCl_3 , FeBr_3
- 2) Нитрование: Реагент: HNO_3 (конц.); УСЛОВИЯ: H_2SO_4 (конц.)
- 3) Сульфирование: Реагент: H_2SO_4 конц. (SO_3)
- 4) Алкилирование – образование гомологов бензола (реакция Фриделя-Крафтса): Реагент: R-Г (Г-Cl, Br, I), катализатор: AlCl_3 , FeCl_3 , FeBr_3
- 5) Ацилирование - образование кетонов (реакция Фриделя-Крафтса)
Реагент: RCOCl , катализаторы: AlCl_3 , FeBr_3

Химические реакции

1) Галогенирование

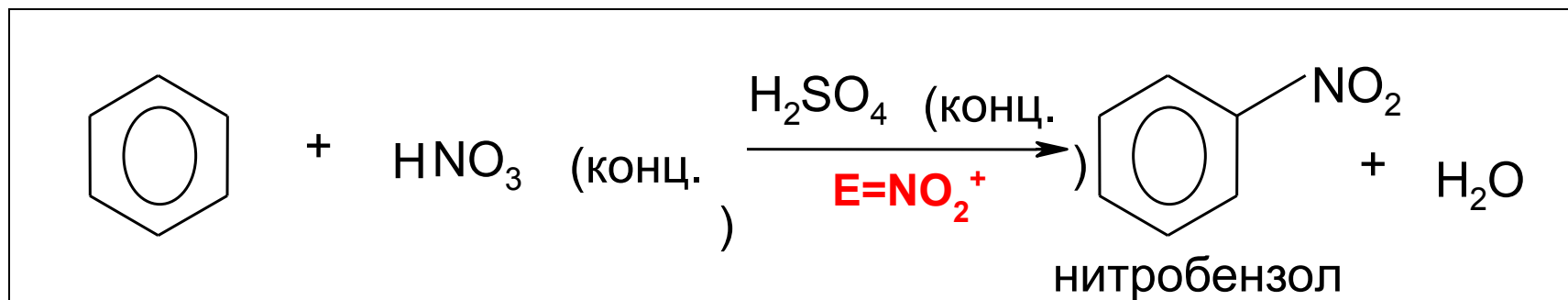


Образование электрофильной частицы под действием катализатора:

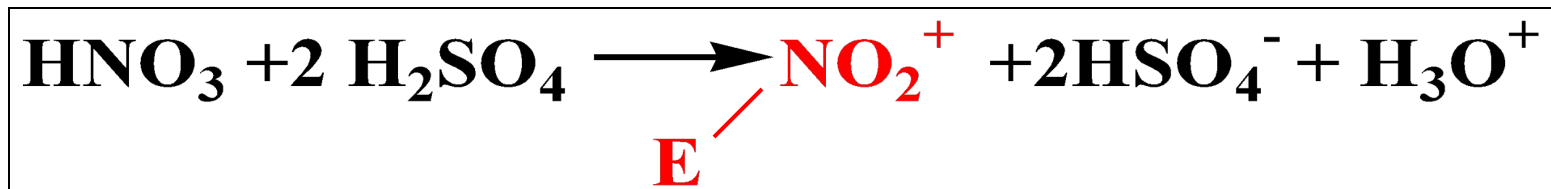


2) Нитрование

Реагент: HNO_3 (конц.); УСЛОВИЯ: H_2SO_4 (конц.)

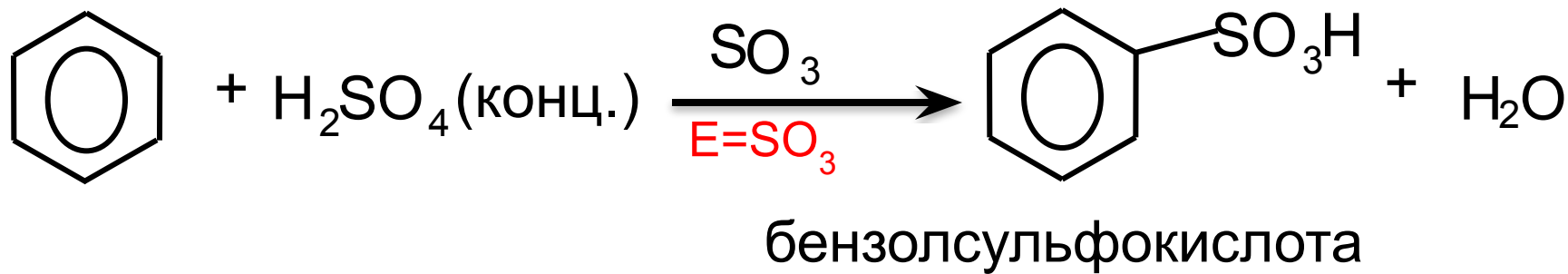


Образование электрофильной частицы под действием катализатора:



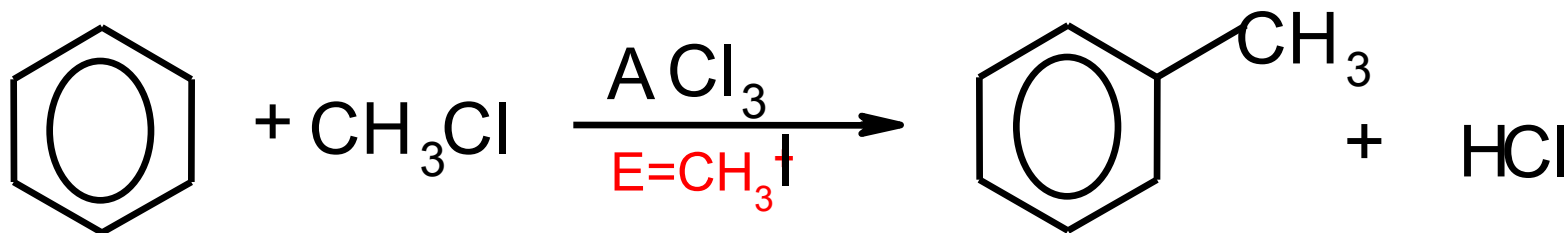
3) Сульфирование-

Реагент H_2SO_4 конц. (SO_3)



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

Реагенты R – Г, катализаторы AlCl_3 , FeCl_3 , FeBr_3

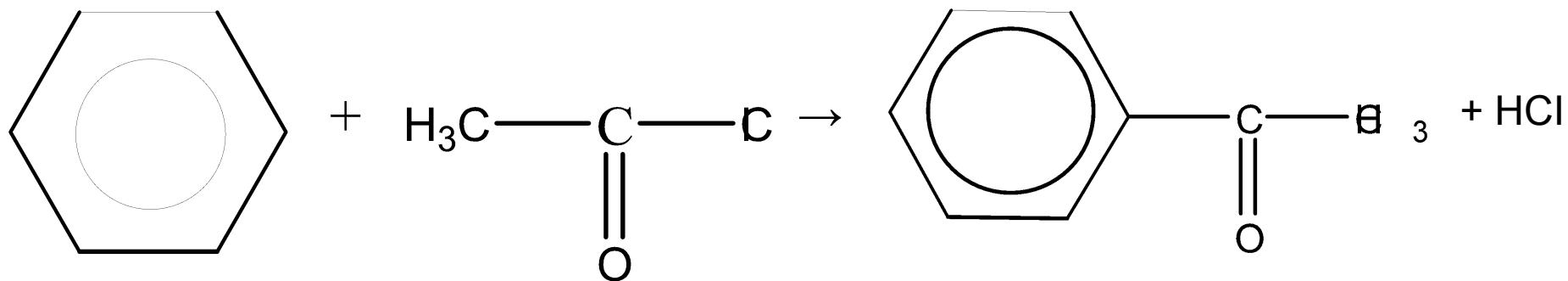


метилбензол (толуол)

5) Ацилирование (реакция Фриделя-Крафтса)-

образуются смешанные кетоны.

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



ацетилхлорид

Метилфенилкетон

ПРАВИЛА ЗАМЕЩЕНИЯ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ

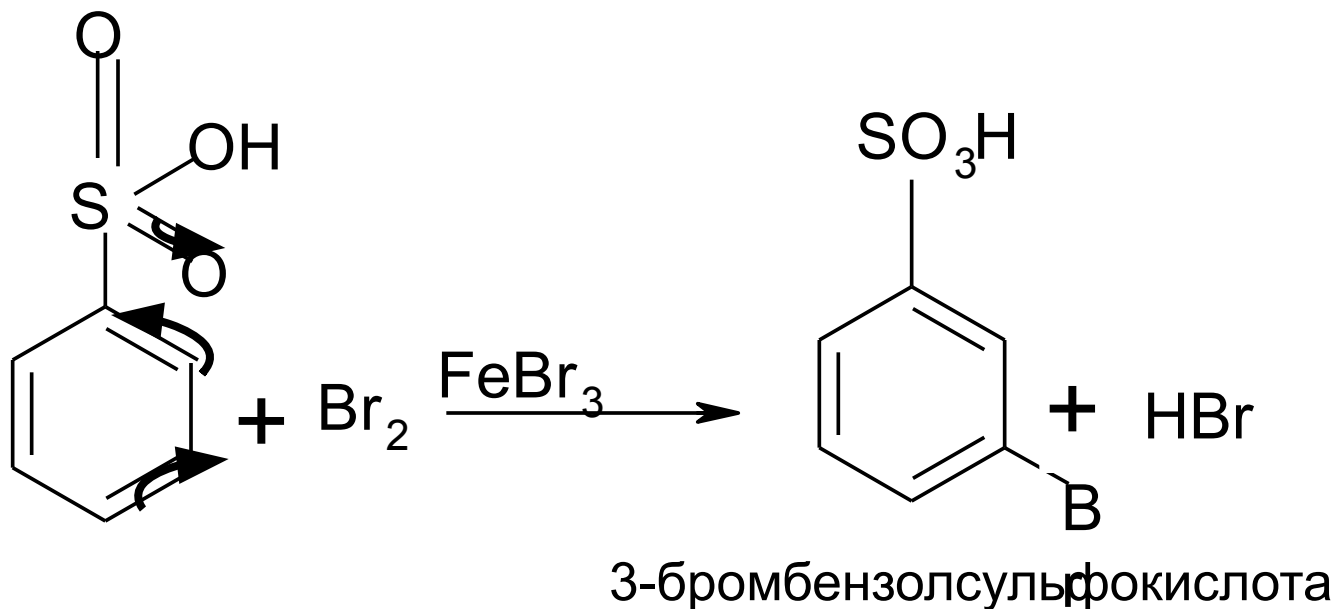


NB!

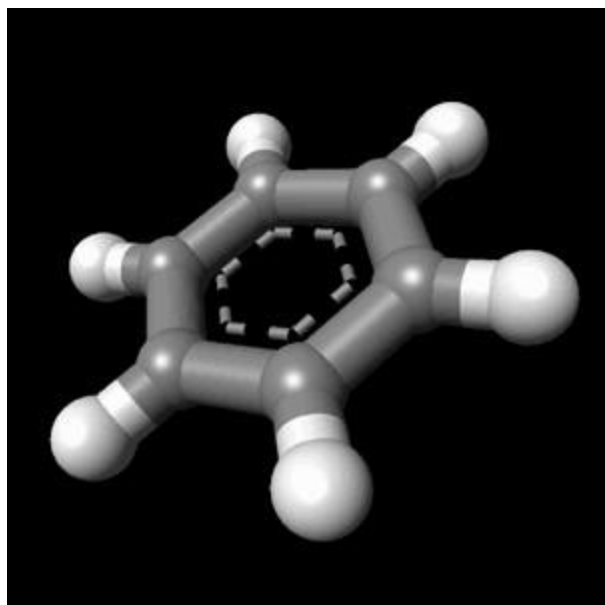
- 1. Первый заместитель встает в любое положение и влияет на распределение электронной плотности в кольце.**
- 2. По влиянию на распределение электронной плотности заместители делятся на два рода.**

Заместители второго рода – мета – ориентанты (ЭА), уменьшают электронную плотность в кольце, дезактивируют реакции S_E :

$>C=O$, $-COOH$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-C\equiv N$

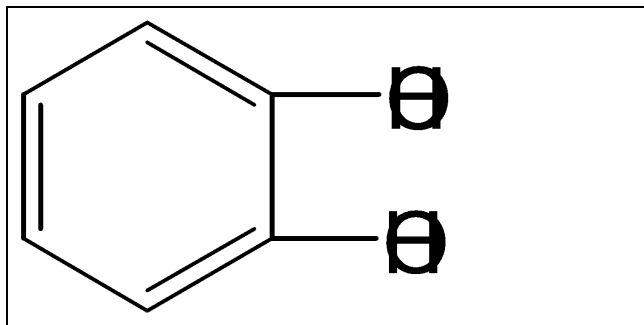


ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БЕНЗОЛА

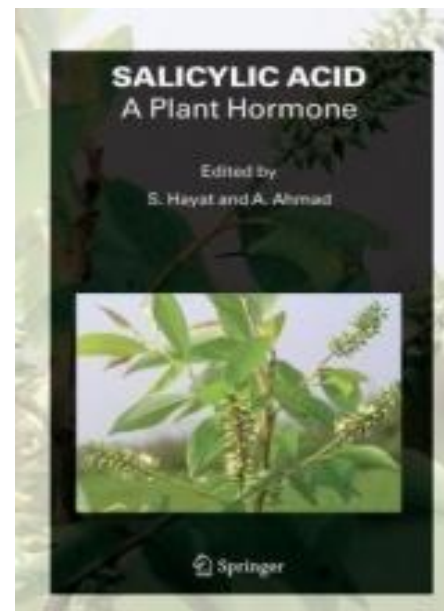


Фенолокислоты

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)

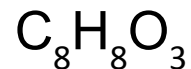


ЭФИРЫ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

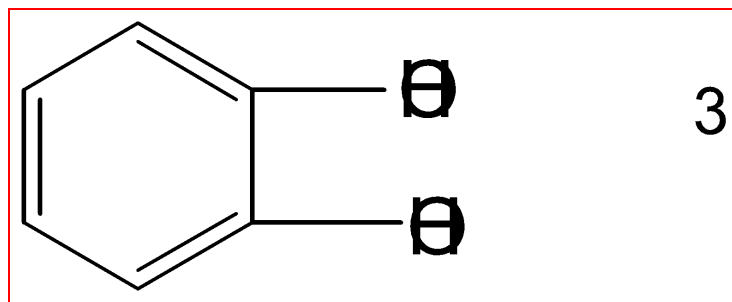
Метилсалицилат

Methyl salicylas

Метилловый эфир салициловой кислоты.



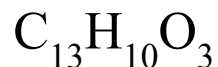
Производные салициловой кислоты – физиологически активные вещества. Одно из них производное – метилсалицилат.



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.

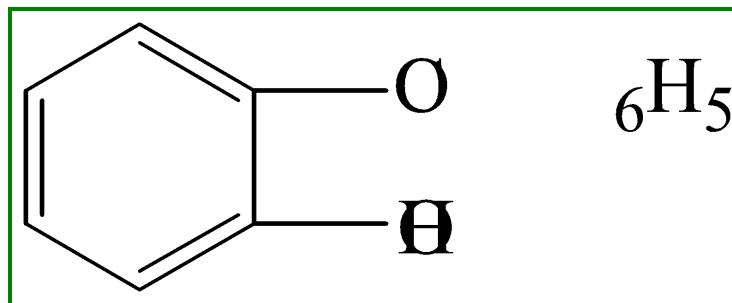
Фенилсалицилат (салол)

Phenylii salicylas



Фениловый эфир салициловой кислоты.

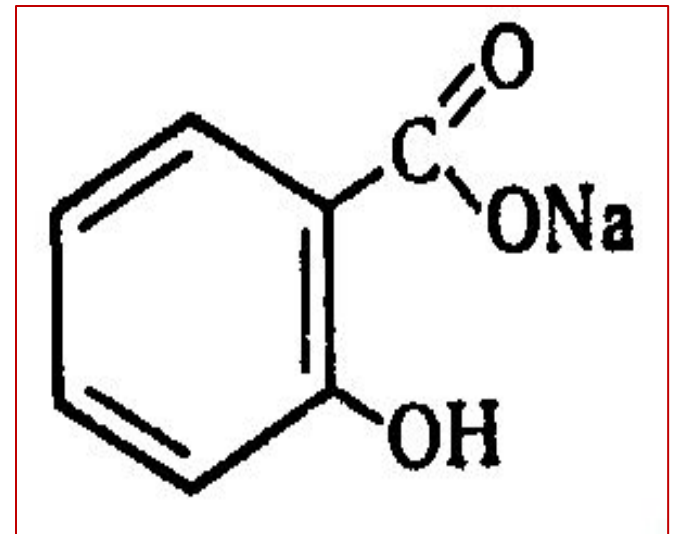
Ф. является эфиром салициловой кислоты и фенола. Впервые он был **получен** М. В. Ненцким в 1886 г.



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.

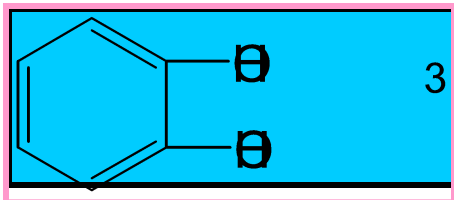


Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Acidum acetylsalicylicum



2-(ацетилокси)-бензойная кислота.



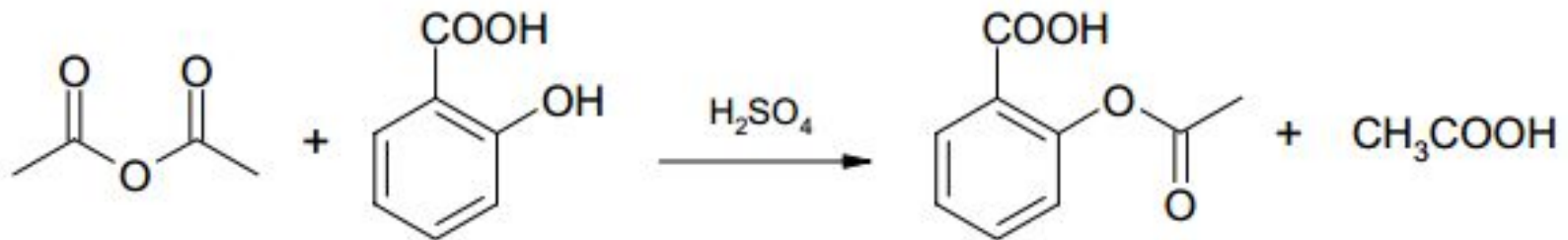
Салициловая кислота впервые была получена путем окисления салицилового альдегида, содержащегося в растении **Таволге (род Spireae)**. Отсюда её первоначальное название – спировая кислота, с которым связано название аспирин («а» обозначает ацетил).

Ацетилсалициловая кислота в **природе не найдена.**



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

Синтез аспирина из салициловой кислоты и уксусного ангидрида

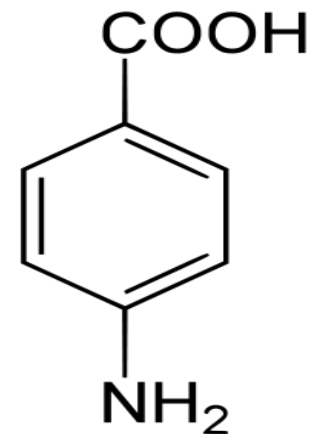


пара-Аминобензойная кислота (ПАБК) и ее производные.

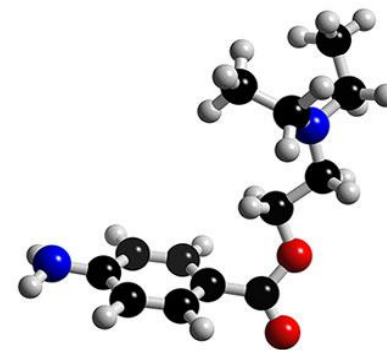
п-Аминобензойная кислота обладает свойствами как ароматических кислот, так и ароматических аминов. Ее называют фактором роста микроорганизмов, поскольку **ПАБК** участвует в синтезе фолиевой кислоты (витамина B_9).

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



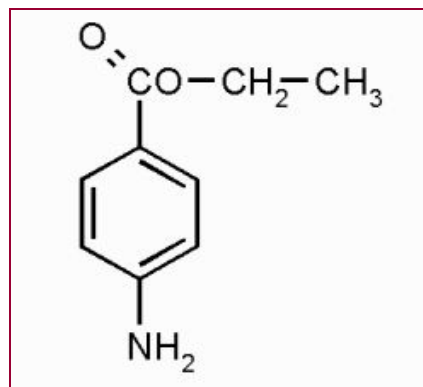
НОВОКА
ИН

Анестезин и новокаин

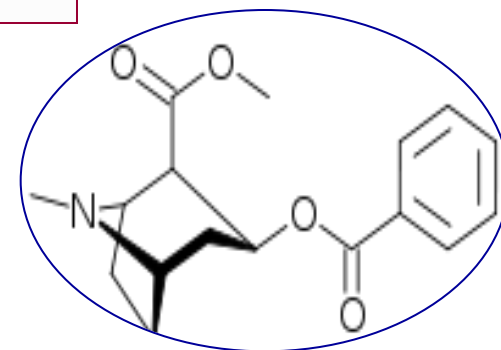
несколько уступают по силе анестезирующего действия **кокаину**, широко употреблявшемуся ранее в медицинской практике.

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

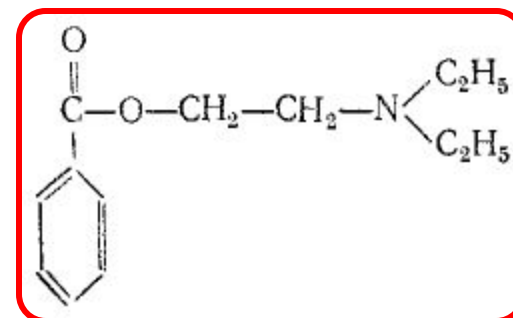
Новокаин в основе своей структуры имеет те же фрагменты, что и **кокаин**.



анестезин

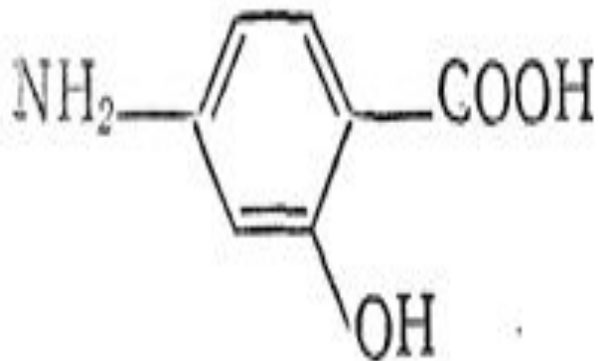


кокаин



новокаин

Пара-аминосалициловая кислота



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

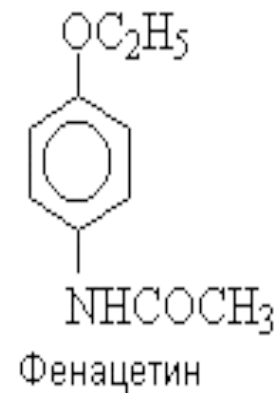
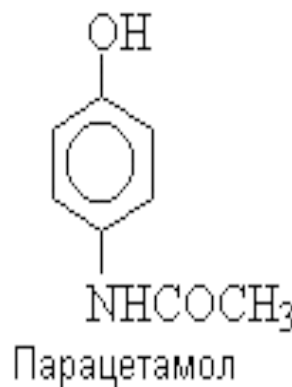
Препарат обладает бактериостатическим действием только против туберкулезных бактерий.

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.



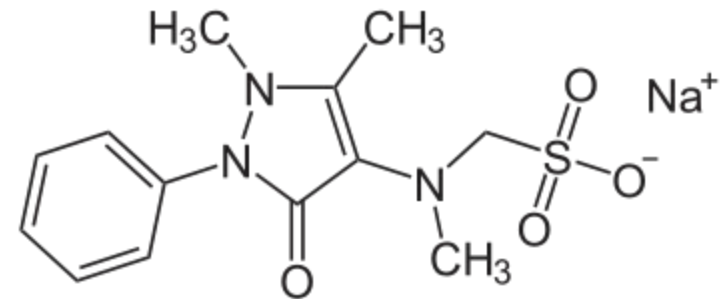
ПАРАЦЕТАМОЛ (Paracetamol) По болеутоляющей активности парацетамол существенно не отличается от фенацетина; Основными преимуществами парацетамола являются меньшая токсичность, меньшая способность вызывать образование метгемоглобина. Вместе с тем этот препарат может также вызывать побочные эффекты;

Анальгин

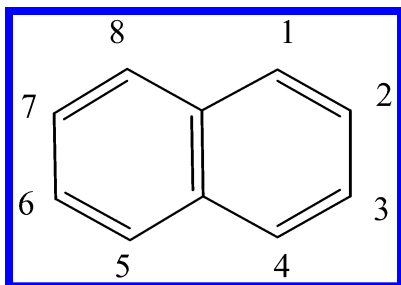
Анальгин (Метамизол натрия) - лекарственное средство, **анальгетик** и антипиретик из группы пиразолонов. Синтезирован Людвигом Кнорром в 1920 году.

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

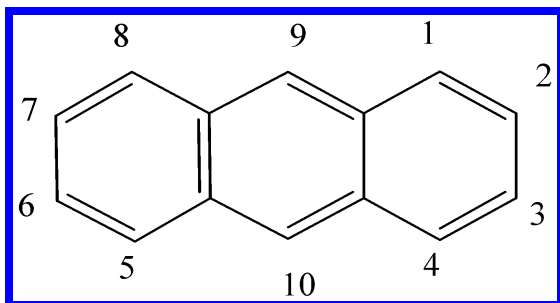
При возникновении агранулоцитоза вероятность смертельного исхода оценивают примерно в 7% — в случае доступности медицинской помощи



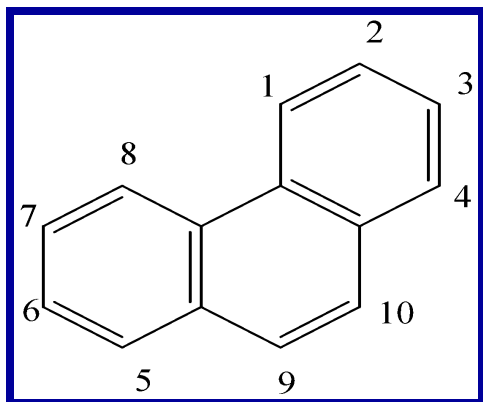
АРОМАТИЧЕСКИЕ МНОГОЯДЕРНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ



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

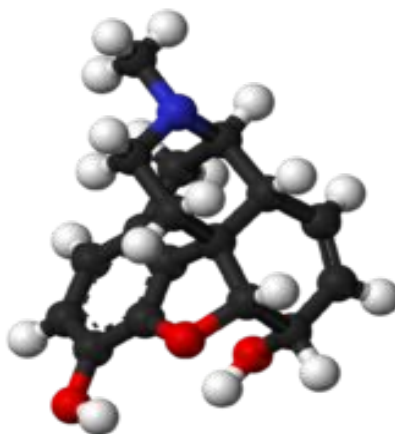
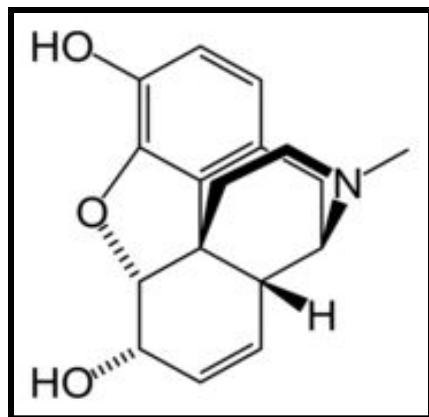


$C_{14}H_{10}$ - антрацен $4 \times 3 + 2 = 14 \bar{e}$



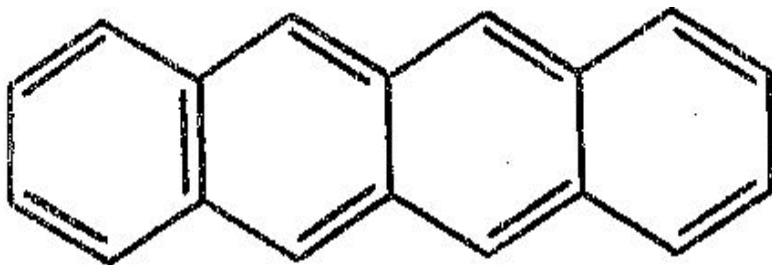
$C_{14}H_{10}$ фенантрен $4 \times 3 + 2 = 14 \bar{e}$
 π -электронное облако охватывает
все атомы углерода циклов

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.**

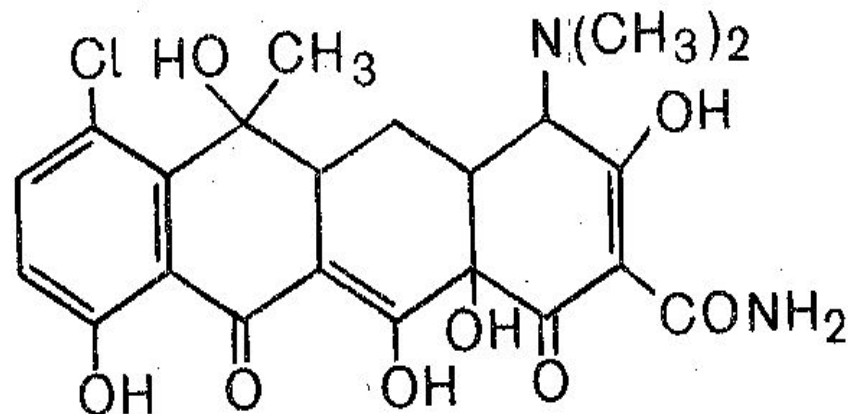


- Структура тетрацена – в тетрациклиновых антибиотиках.

- 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)

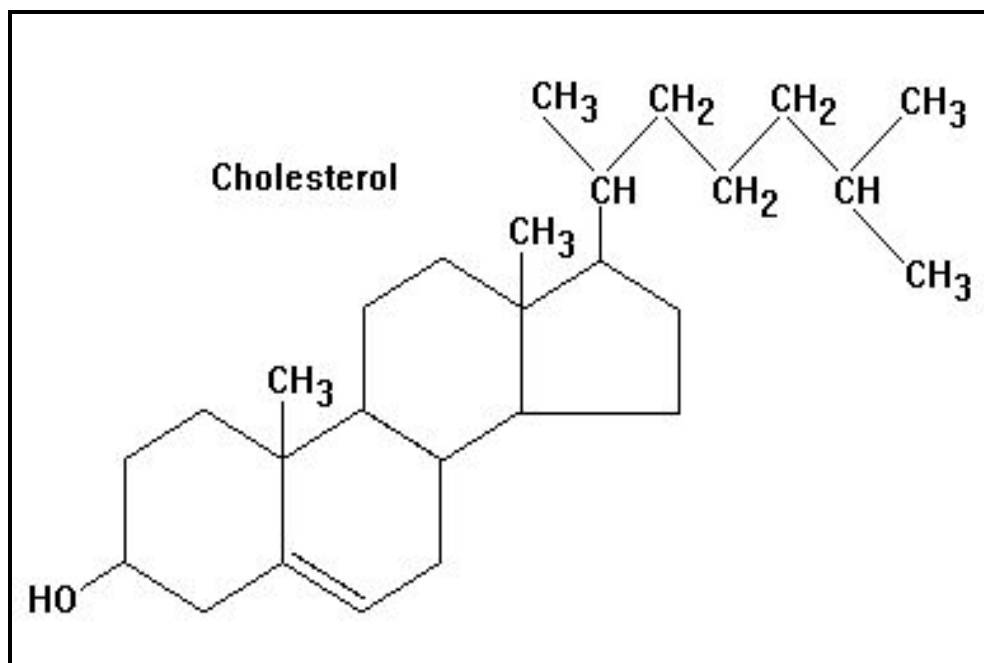


Биомицин

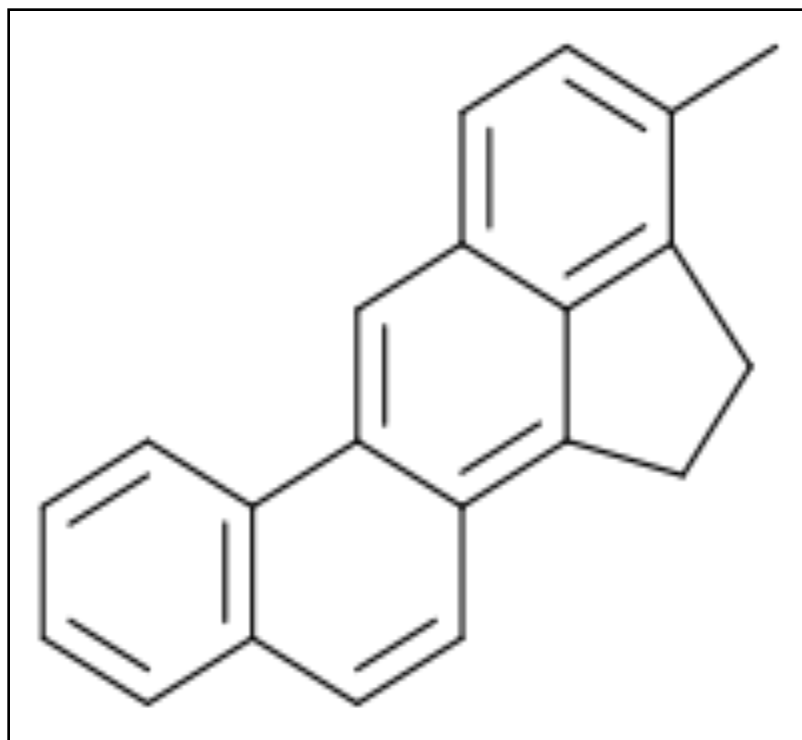


Некоторые многоядерные конденсированные углеводороды обладают канцерогенными свойствами. Они изучаются в связи с проблемами раковых заболеваний.

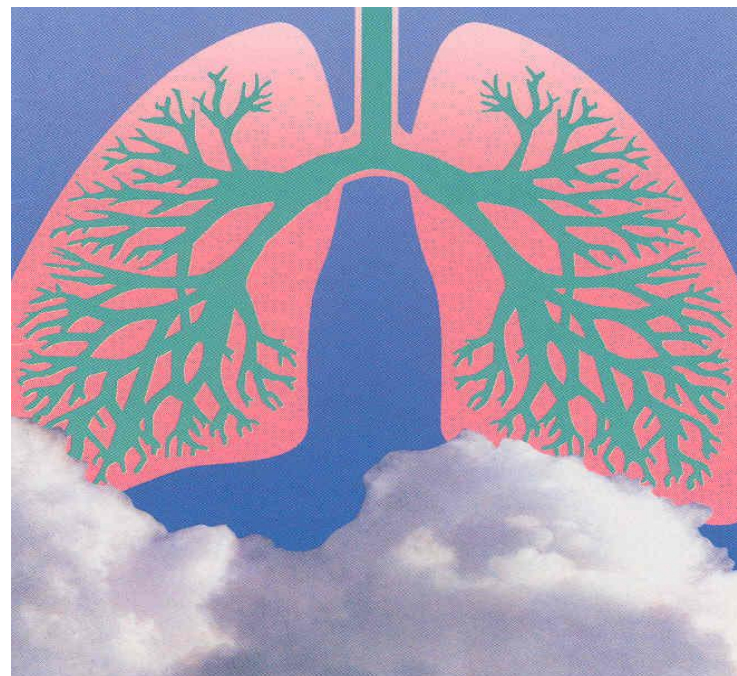
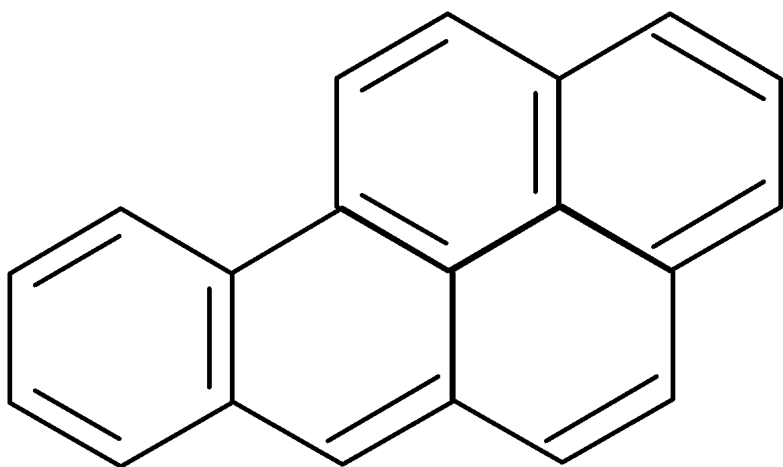
- Из холестерина в организме может образовываться метилхолантрен



- **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 NH_2 - группами гуанина (в ДНК), что приводит к **необратимым** изменениям в **ДНК** и возникновению раковых заболеваний клеток.



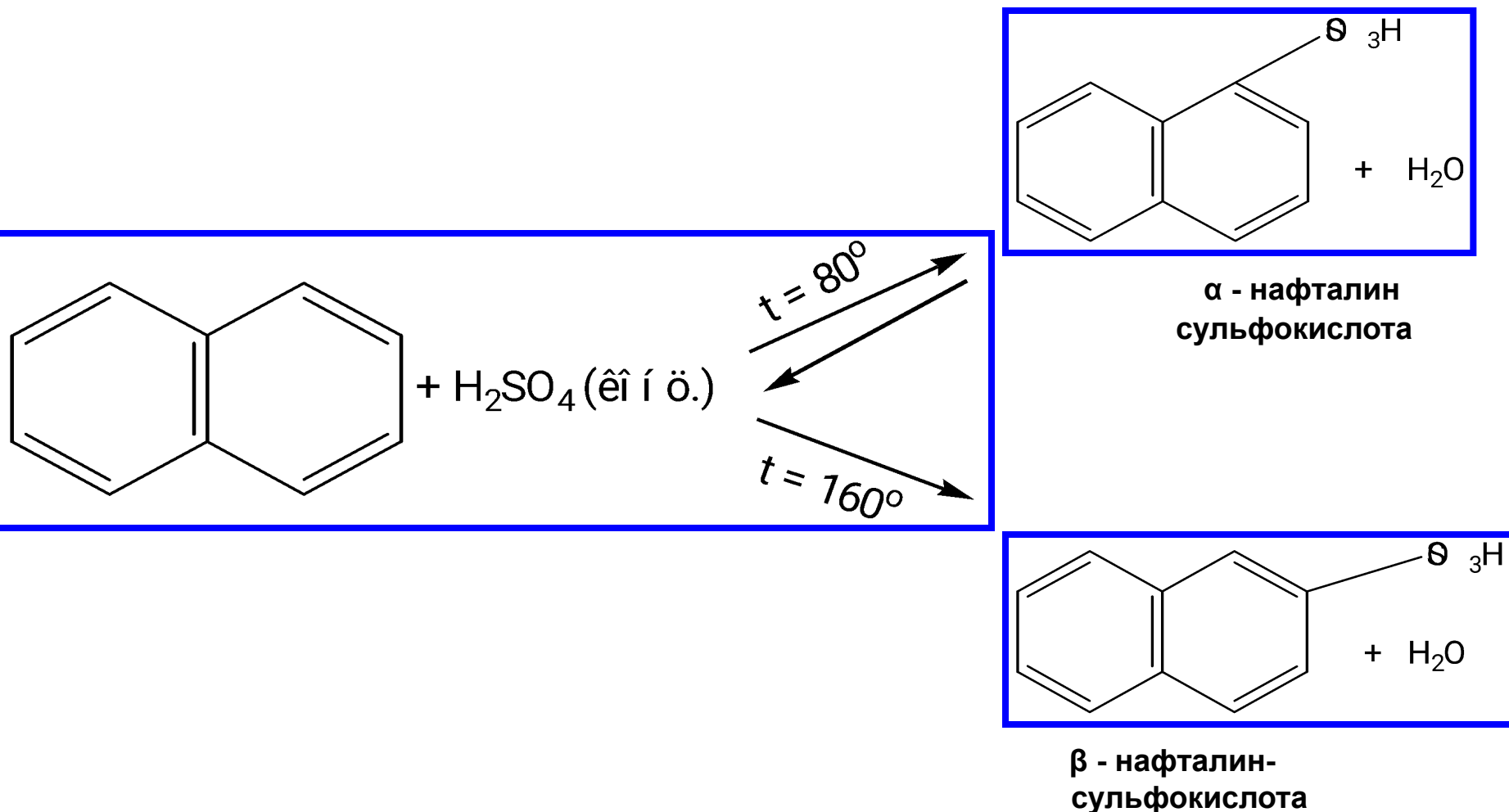
Химические свойства конденсированных систем

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

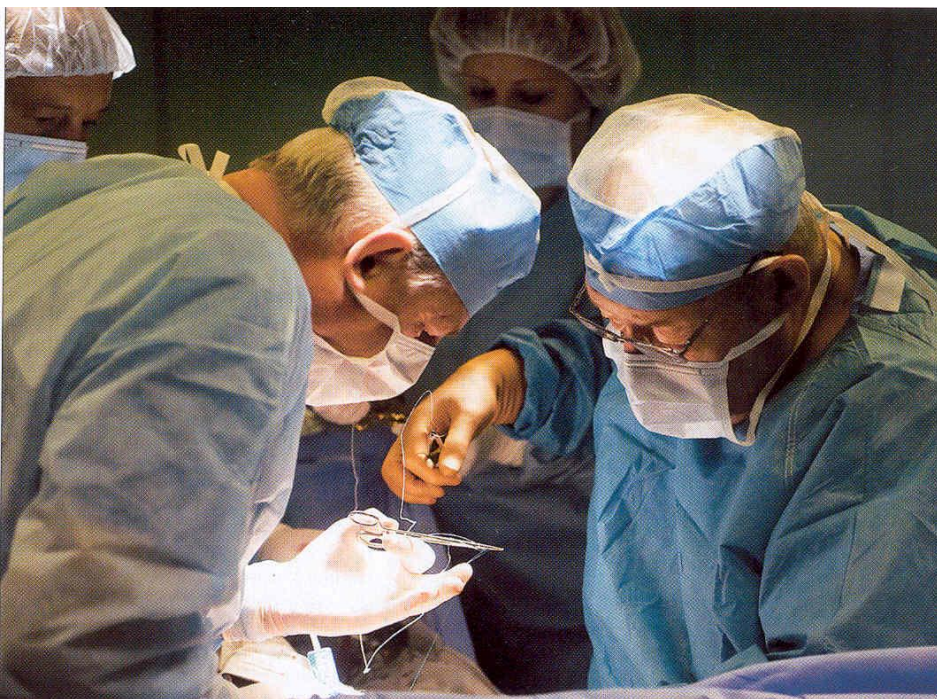
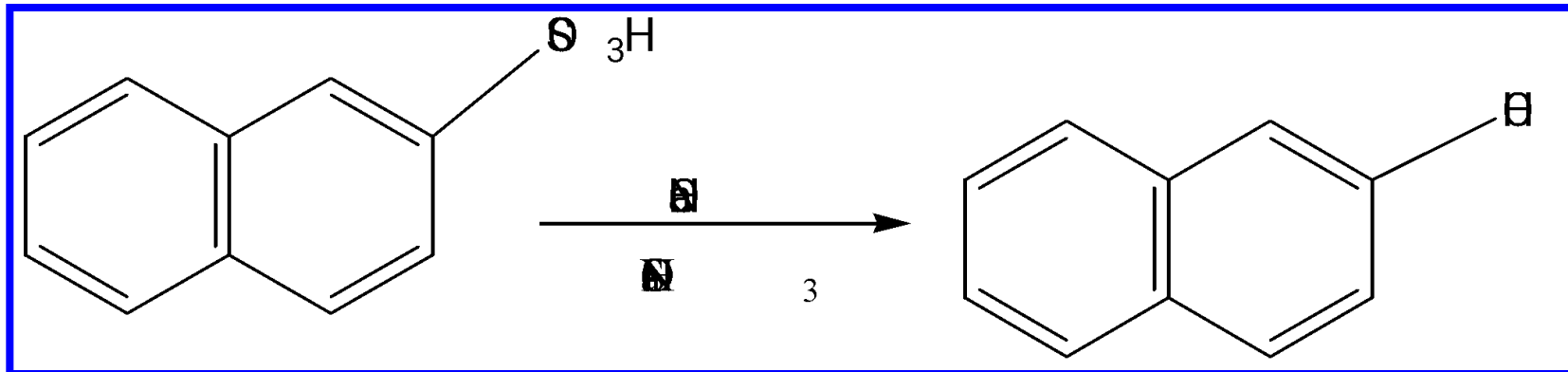
а) S_E протекают легче, чем в бензоле

б) достаточно активны в реакциях присоединения и окисления

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

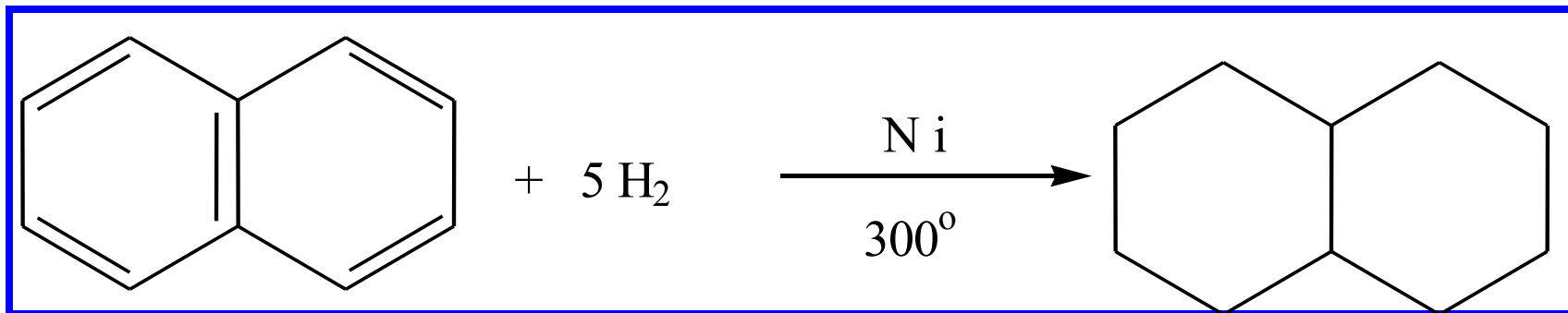


Замена сульфогруппы на гидроксильную в β -нафталинсульфокислоте приводит к образованию β -нафтола, который используется в медицине как дезинфицирующее средство.

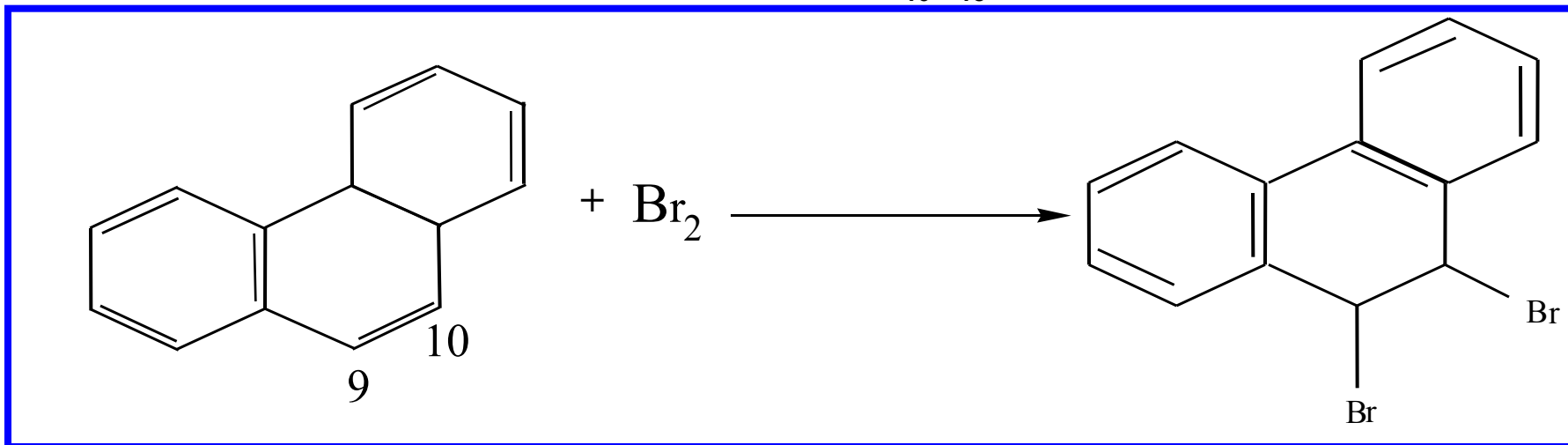


2. Реакции присоединения протекают **легче** в **фенантрене** и **антрацене**, чем в нафталине (в положениях 9, 10).

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

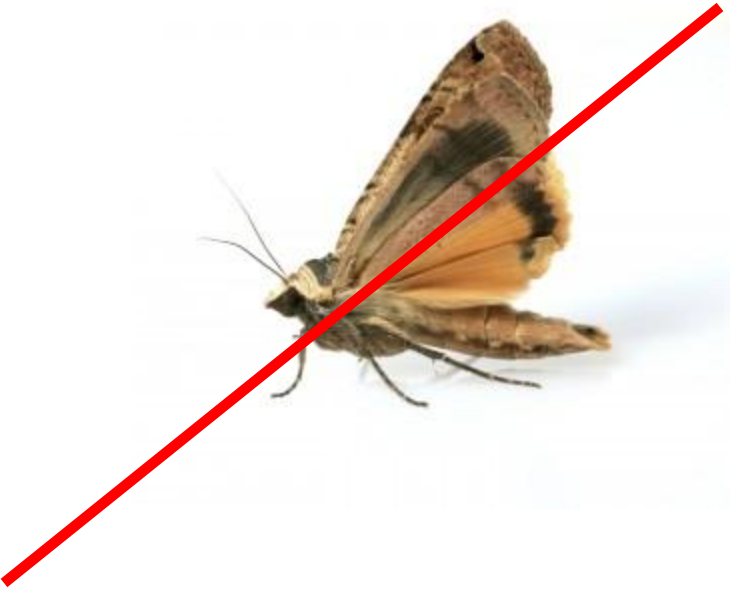
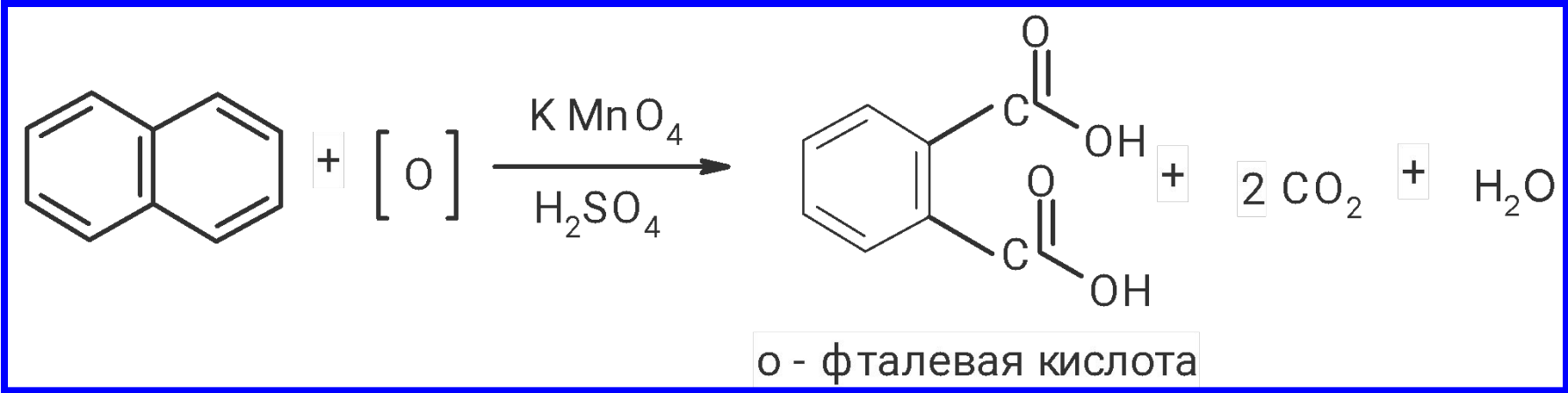


$C_{10}H_{18}$ – декалин (декагидронафталин)

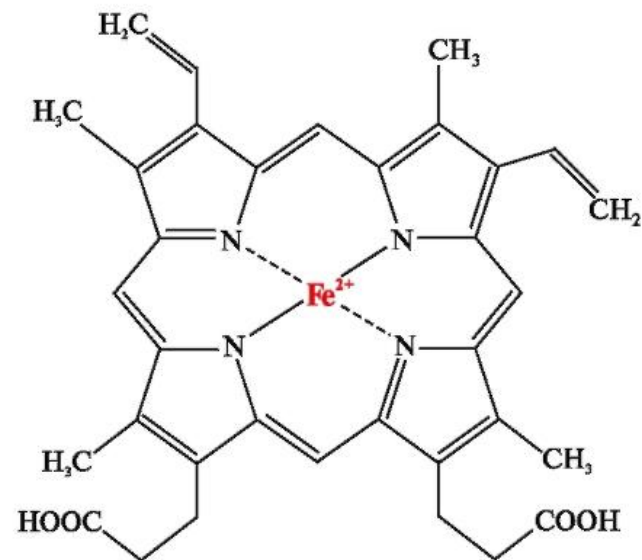
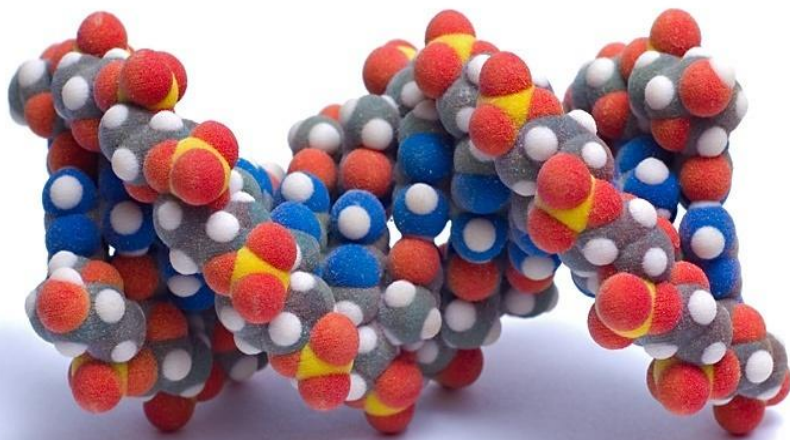


9, 10 – дибром- 9, 10 – дигидрофенантрен

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

(π -избыточные)

- - С одним гетероатомом
- - С двумя гетероатомами

Шестичленные гетероциклы

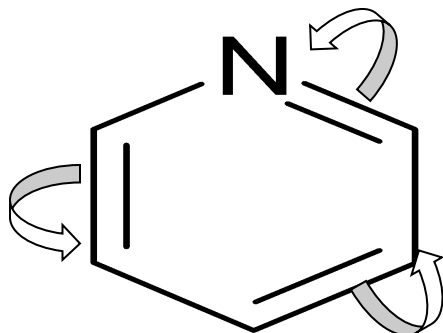
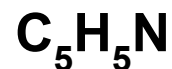
(π -недостаточные)

- - С одним гетероатомом
- - С двумя гетероатомами

Шестичленные гетероциклы.

π - НЕДОСТАТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ

I. ПИРИДИН



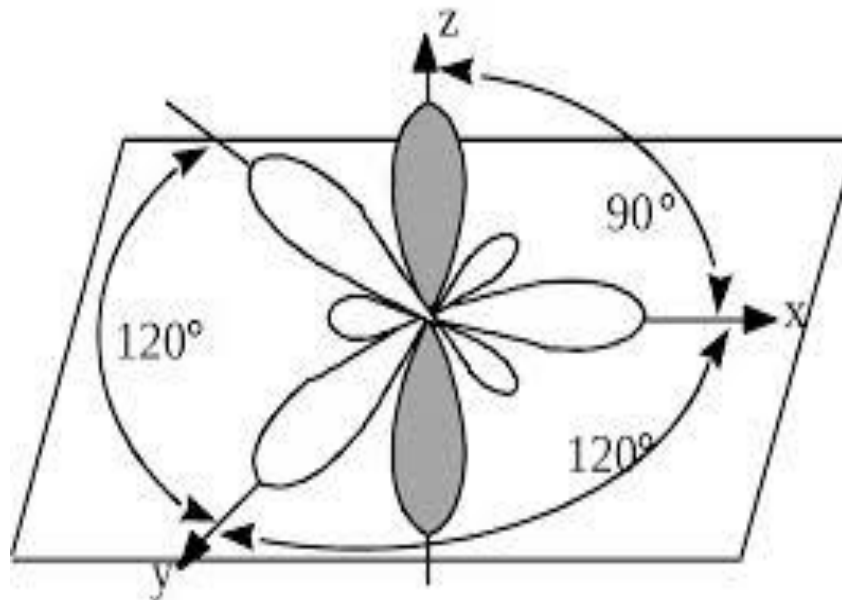
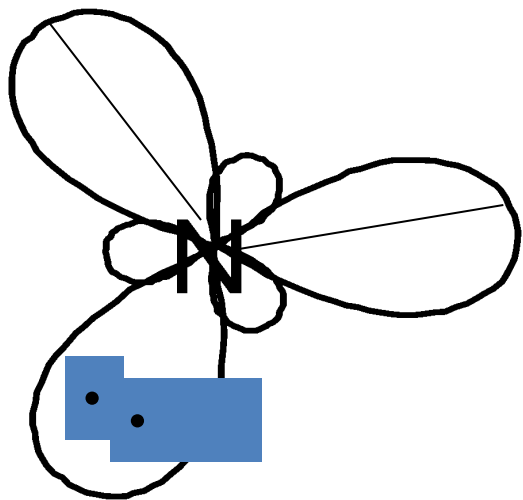
-CH- заменили на -N= (в молекуле бензола C_6H_6)

Доказательства ароматичности:

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

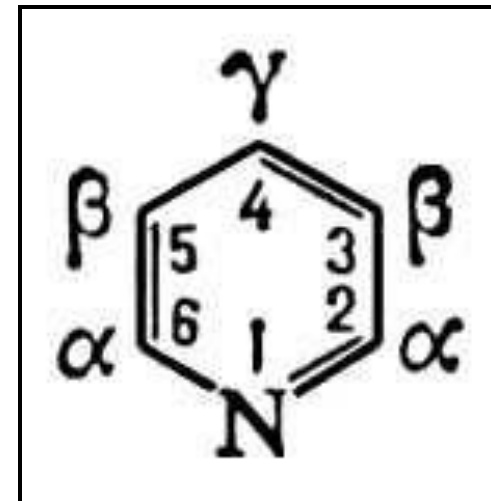
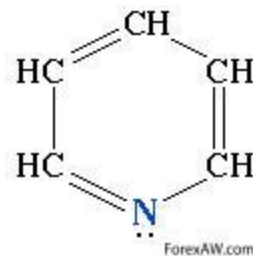
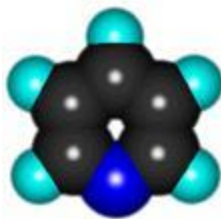
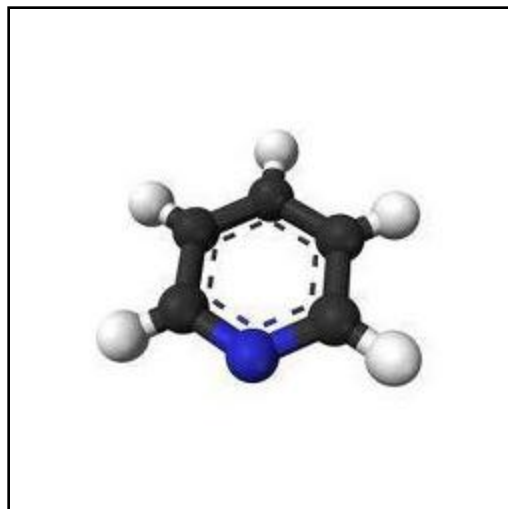
N вступает в $\pi - \pi$ сопряжение и оттягивает электронную плотность на себя ($\text{ЭО}_N > \text{ЭО}_C$), в результате в кольце пиридина **электронная плотность меньше, чем в C_6H_6 .**

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



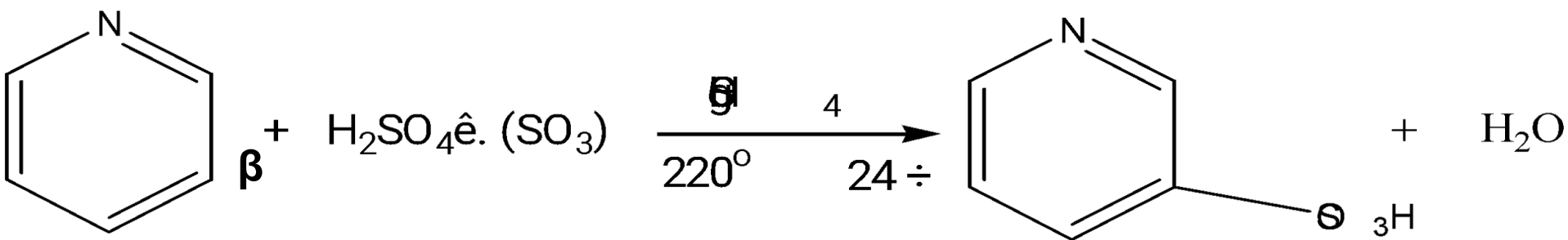
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА π-недостаточных систем

- 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)



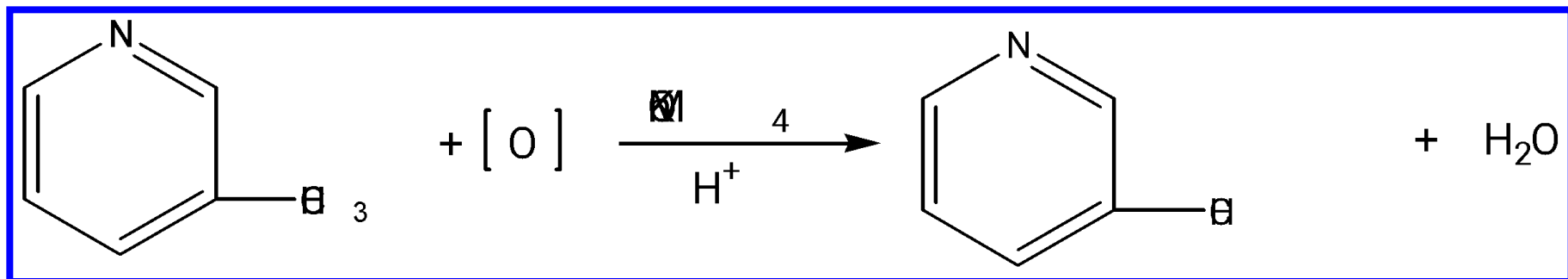
1) Реакции SE.

а) сульфирование



β – пиридинсульфо кислота -
антиметаболит,
структурный аналог –
 β – пиридинкарбоновой кислоты.
(витамина РР)

Окисление гомологов

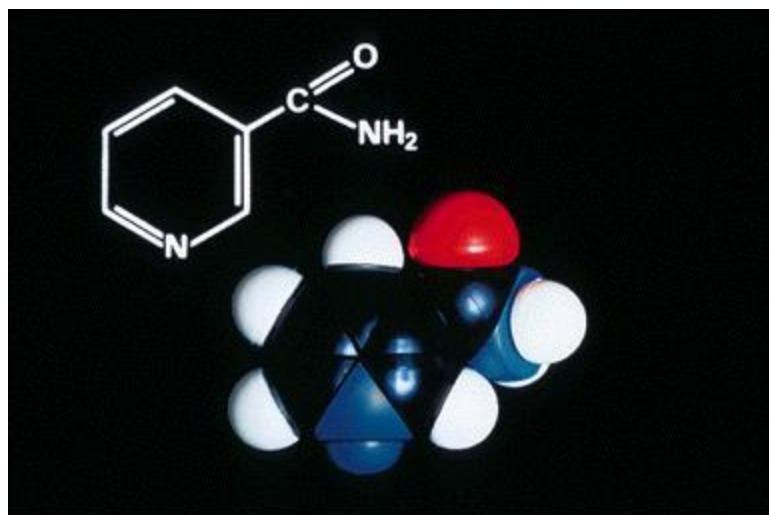
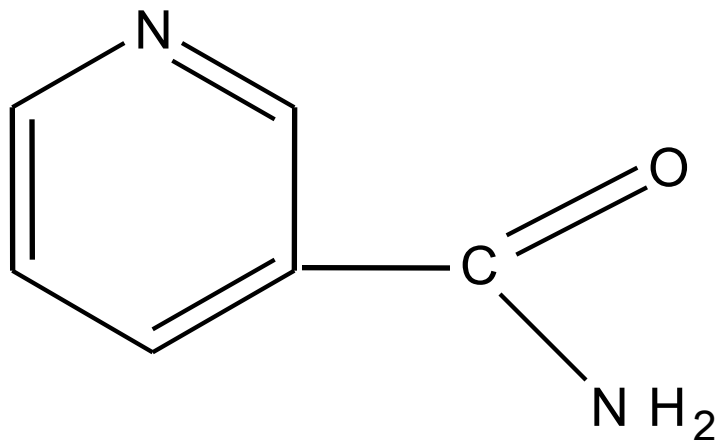


β - пиколин
(β - метилпиридин)

β - пиридинкарбоновая
кислота (Никотиновая к-та
или витамин РР)



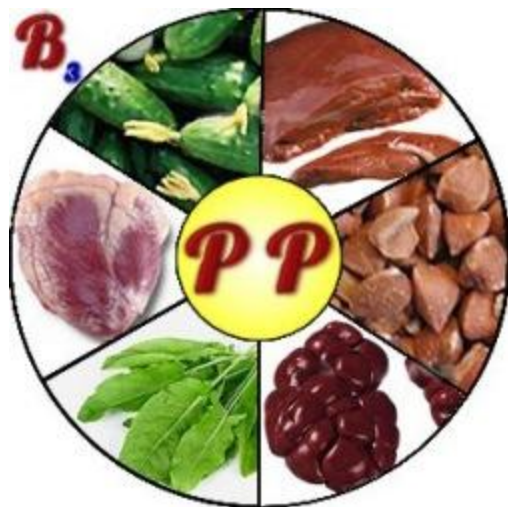
Никотинамид – вторая форма витамина РР



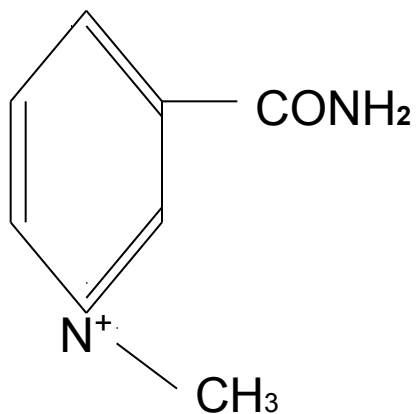
ForexAW.com



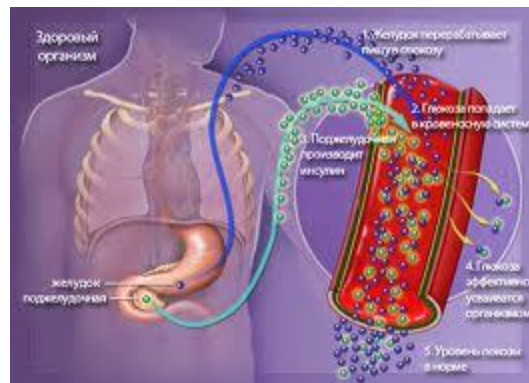
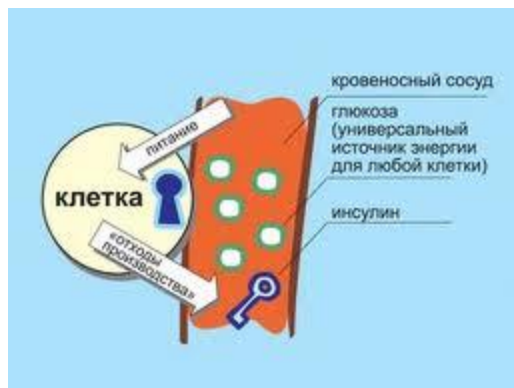
- В организме свободная **НИКОТИНОВАЯ** кислота быстро превращается в **амид** никотиновой кислоты.
- **Избыток** никотиновой кислоты и её амида **выводится** из организма с мочой в виде, главным образом, **N-метилникотинамида** и частично некоторых других их производных.



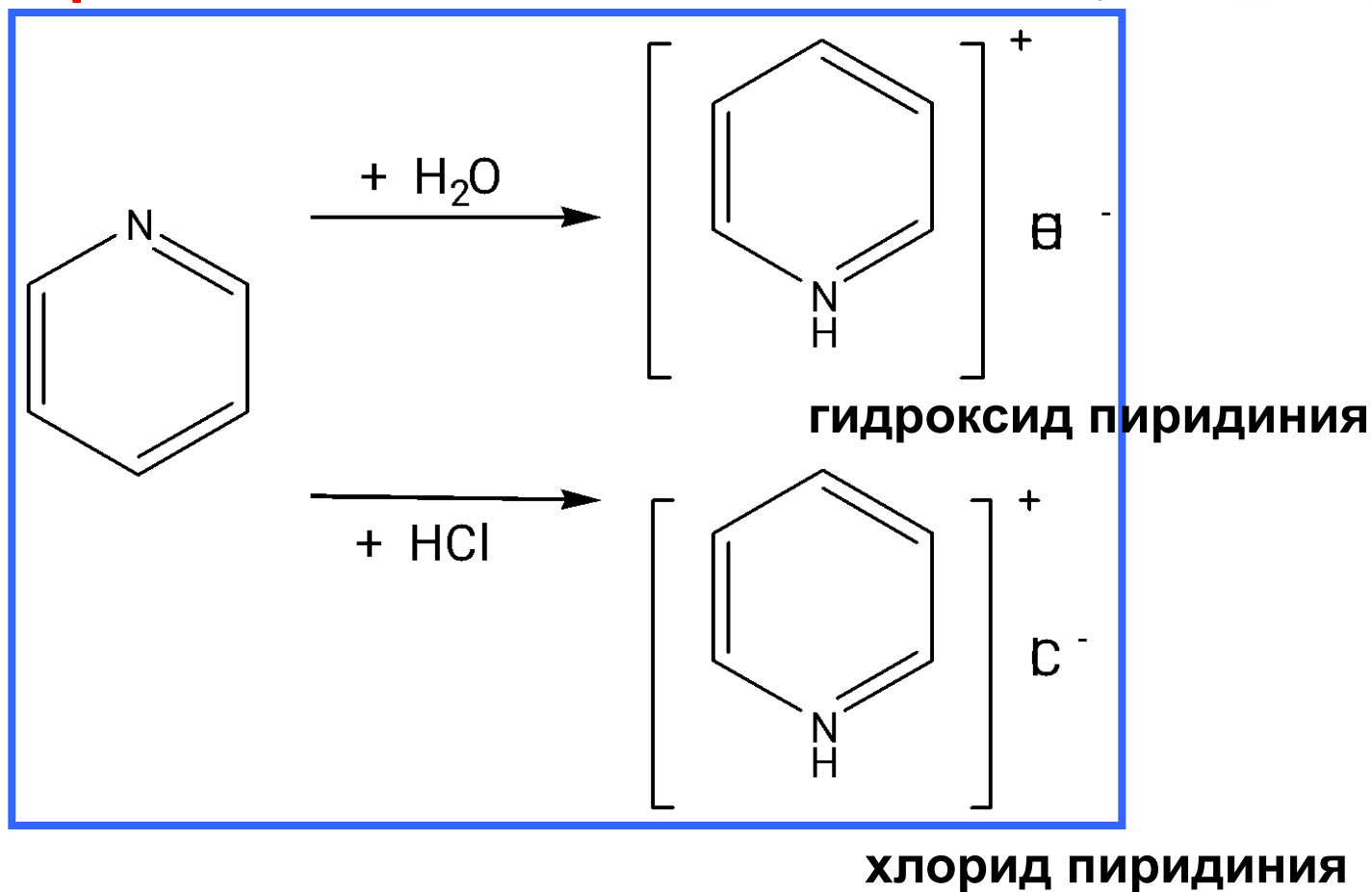
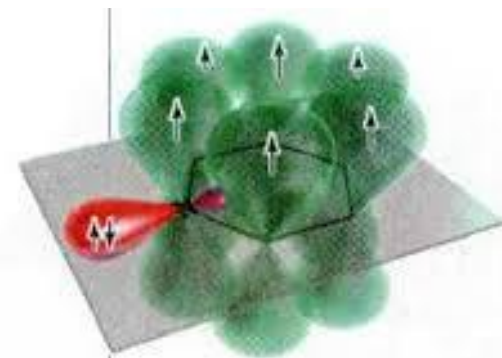
N- метилникотинамид



- **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**

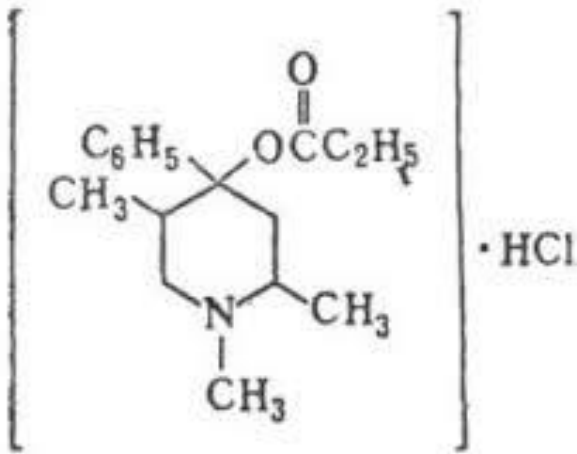
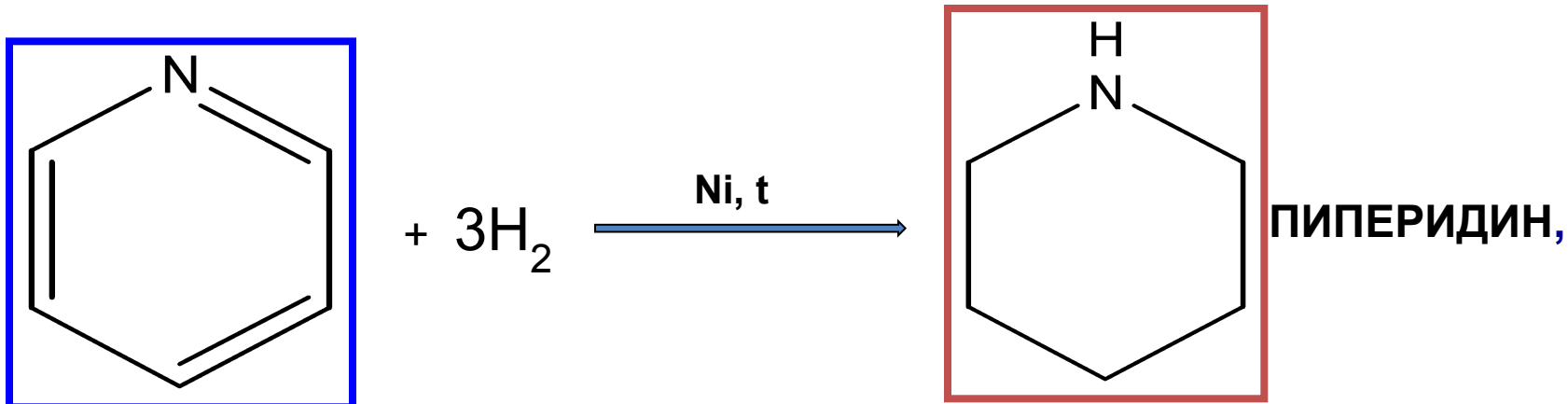


2. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА проявляются при присоединении **H⁺**, образуется катион **пиридиния**



3. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ (ГИДРИРОВАНИЕ)

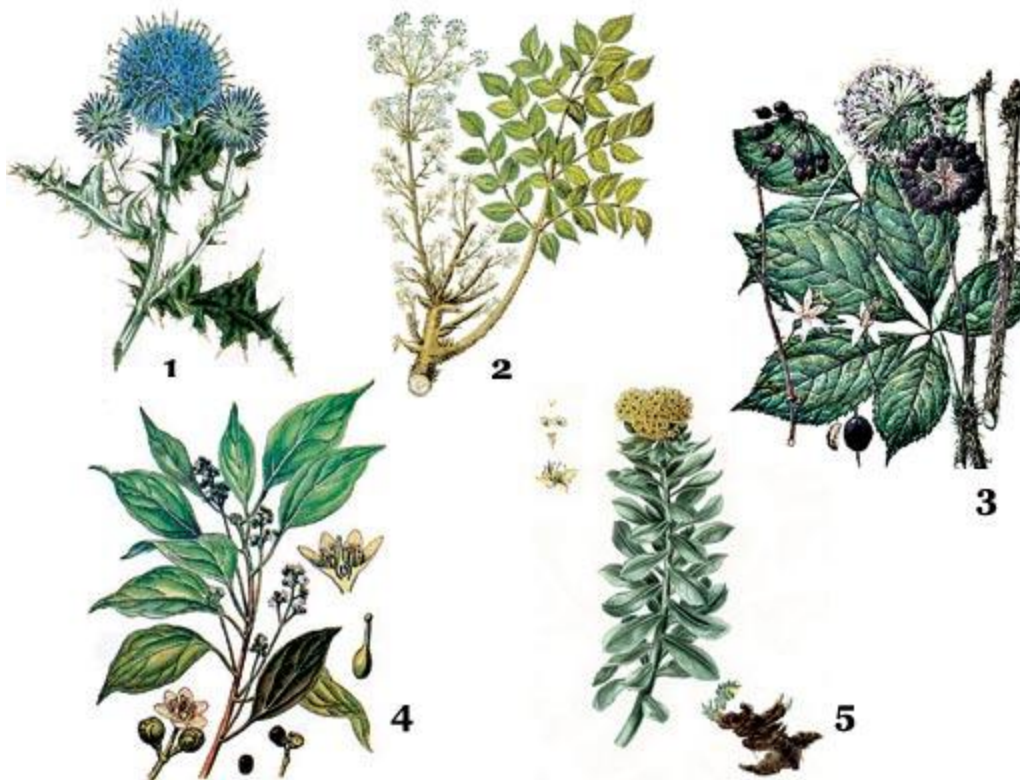
ПРОТЕКАЮТ В БОЛЕЕ МЯГКИХ УСЛОВИЯХ, ЧЕМ В C_6H_6



ВХОДИТ В СОСТАВ
промедола

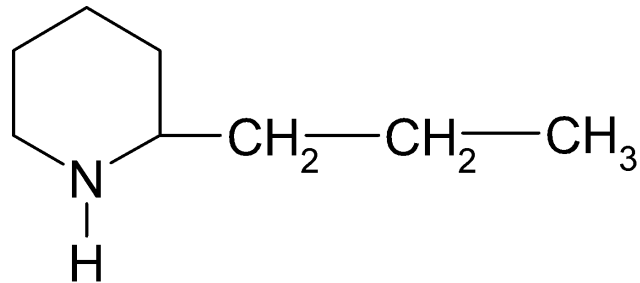
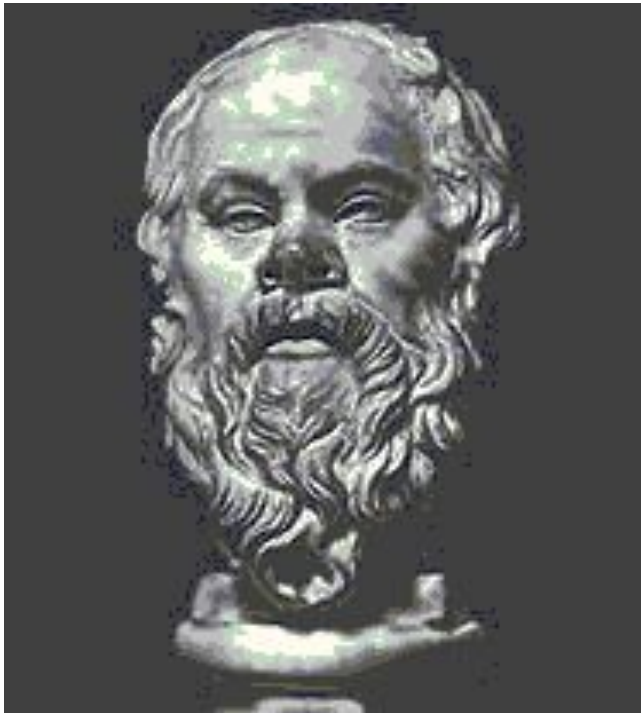
Пиперидин и пиридин

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



Кониин-производное пиперидина

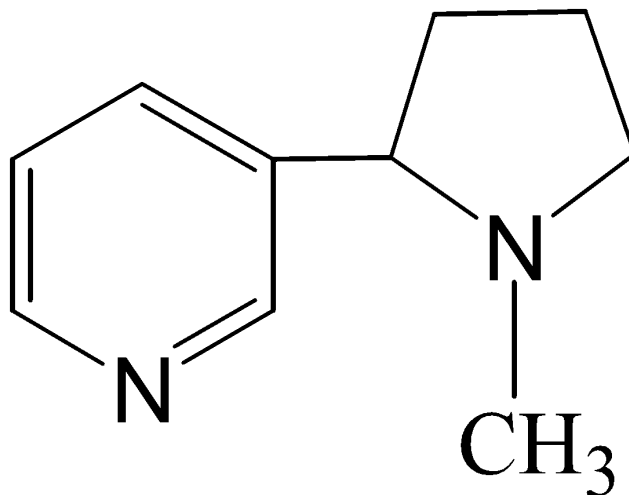
яд, выделенный из болиголова: этим веществом был отравлен Сократ



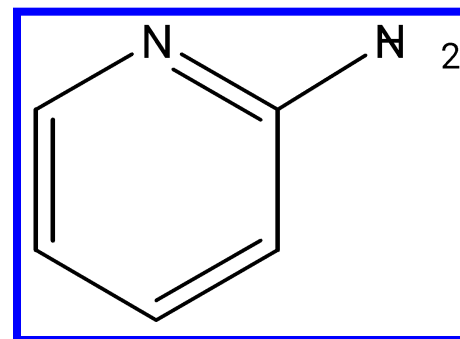
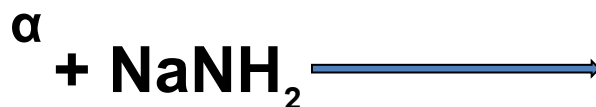
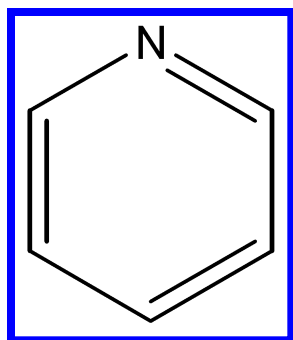
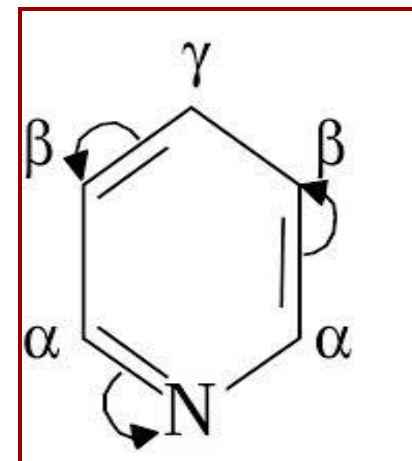
Никотин

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 α –положение, где электронная плотность
наименьшая

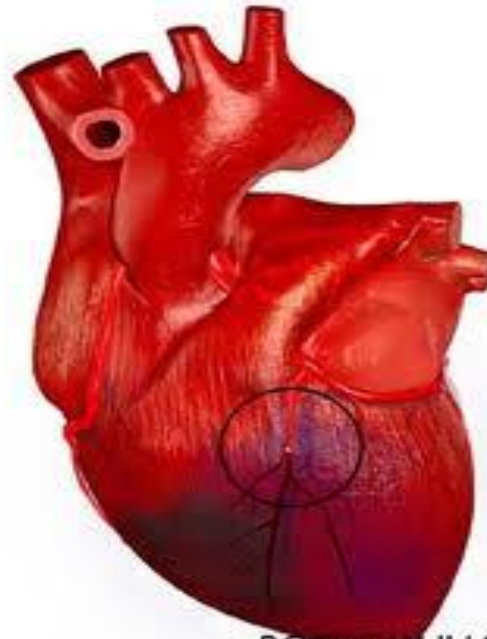


α – аминопиридин



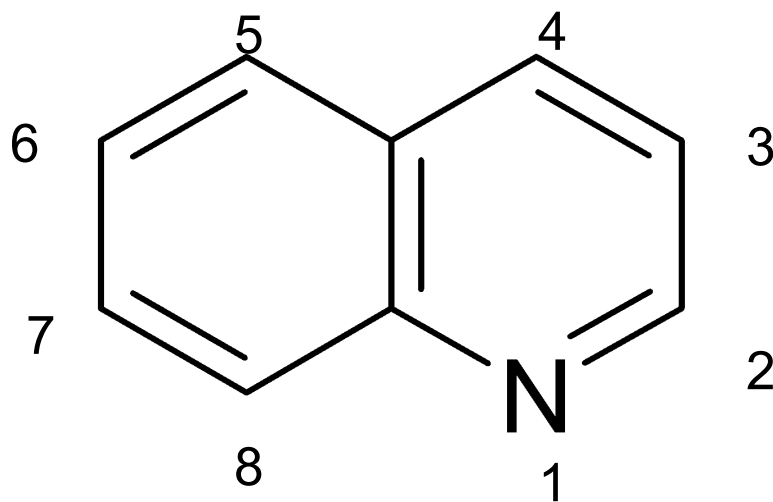
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

- ВДЫХАНИЕ ПАРОВ ПИРИДИНА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ТЯЖЕЛОМУ ПОРАЖЕНИЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
- ГОМОЛОГ ПИРИДИНА β – 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.



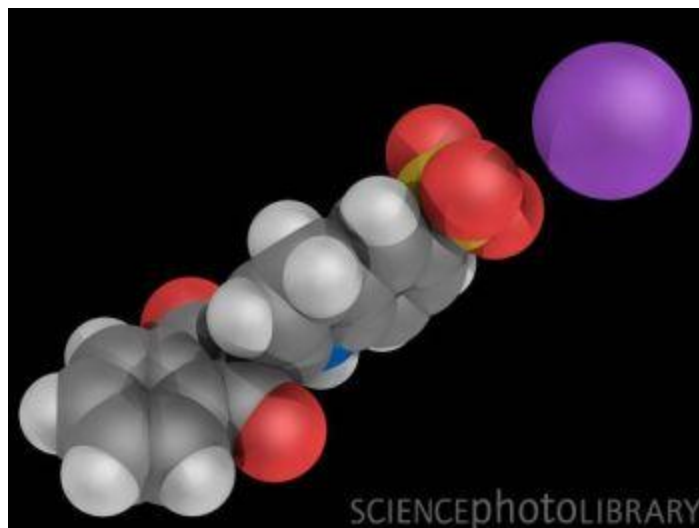
II. Хинолин (**бензопиридин**) – ароматическое соединение, содержит **пиридиновое и бензольное** кольцо, относится к π -недостаточным системам.

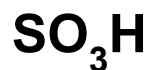
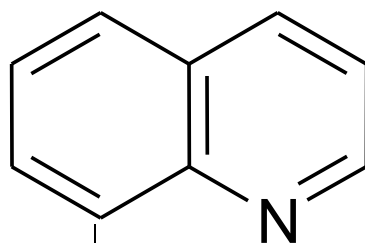
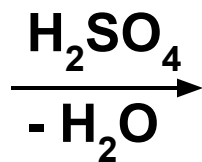
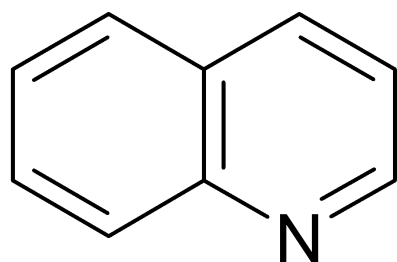
Имеет плоский σ -скелет и единую сопряженную систему из десяти p – электронов.



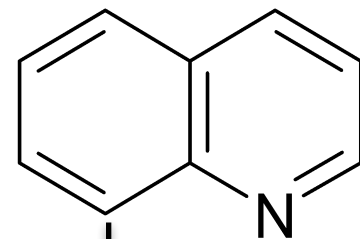
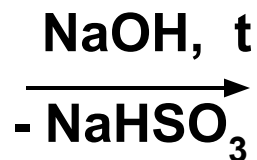
ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ХИНОЛИНА

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





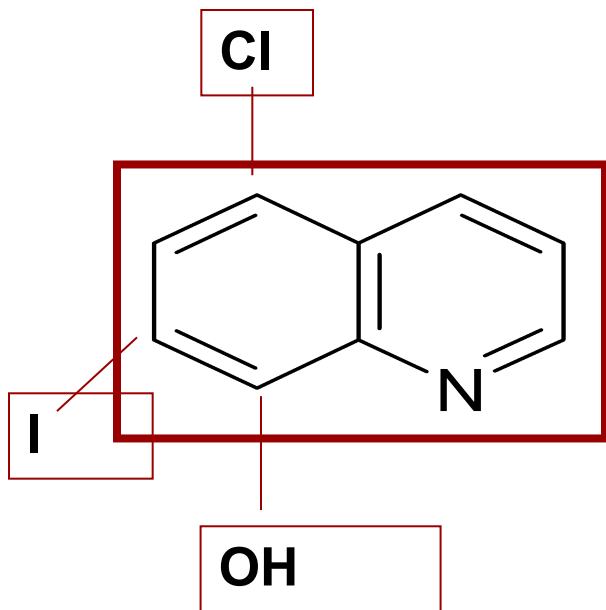
хинолин-8-
сульфо кислота



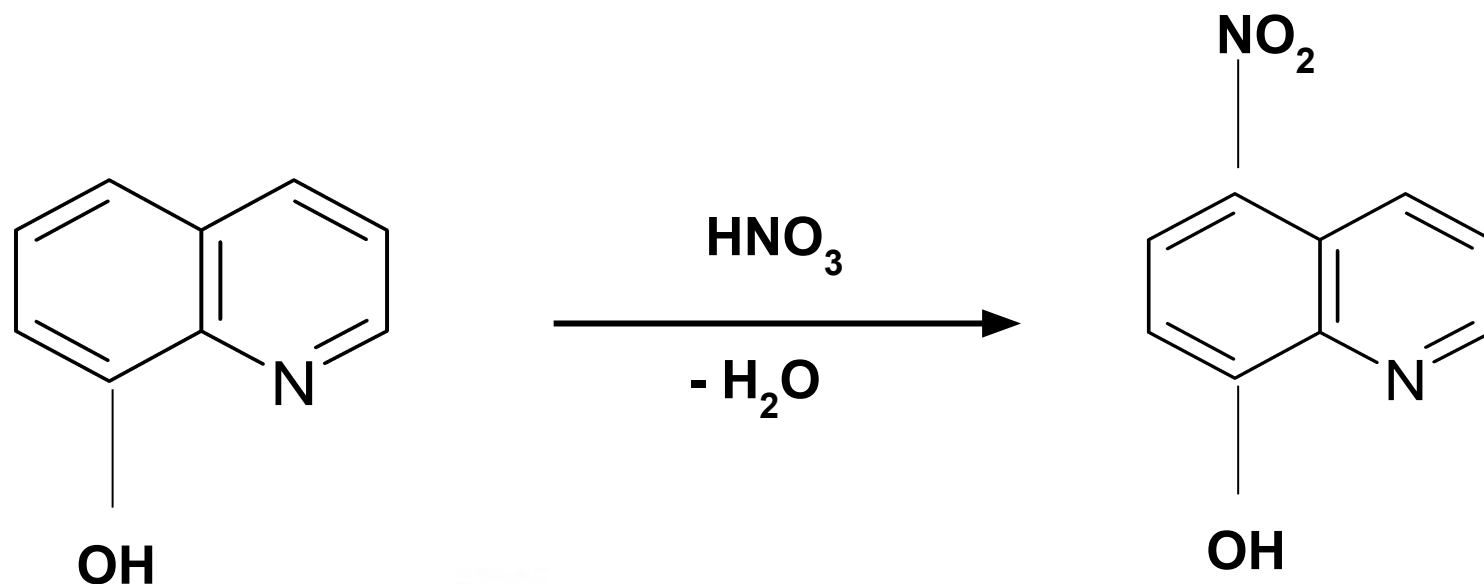
8-гидрокси-
хинолин

Реакция сульфирования лежит в основе
получения 8 – гидроксихинолина.

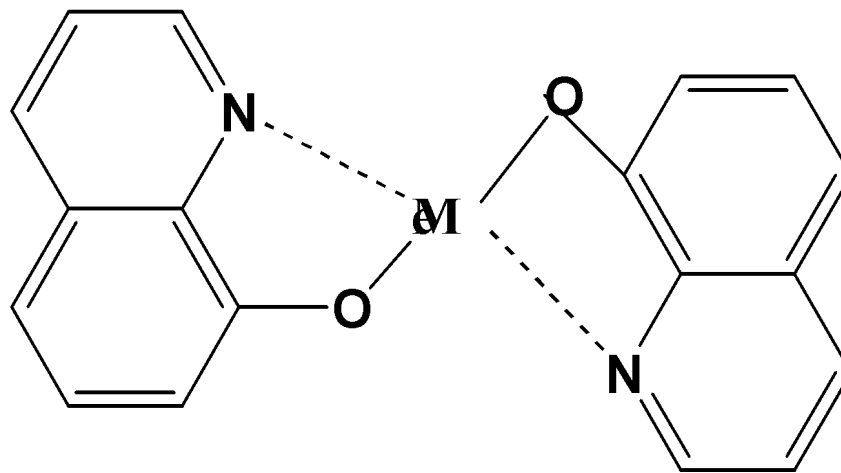
Антибактериальным действием обладают такие производные 8 – гидроксихинолина, как *энтеросептол* (8 – гидрокси – 7 иод – 5 хлорхинолин)



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

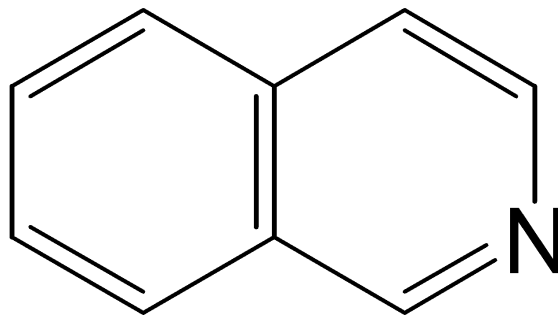


Бактерицидное действие средств на основе 8 – гидроксихинолина заключается в их способности **связывать в прочные комплексы ионы Me (Co²⁺, Cu²⁺, V³⁺ и другие)**. Таким путем происходит выведение микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности кишечных бактерий.

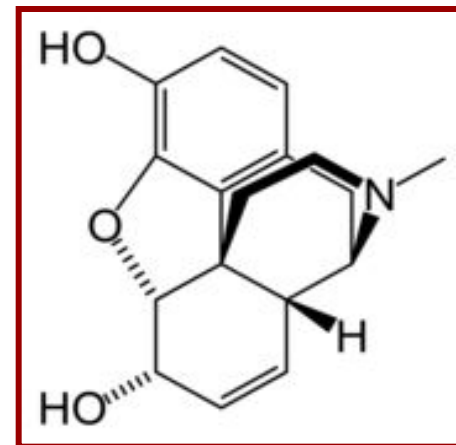


хелат 8-гидроксихинолина

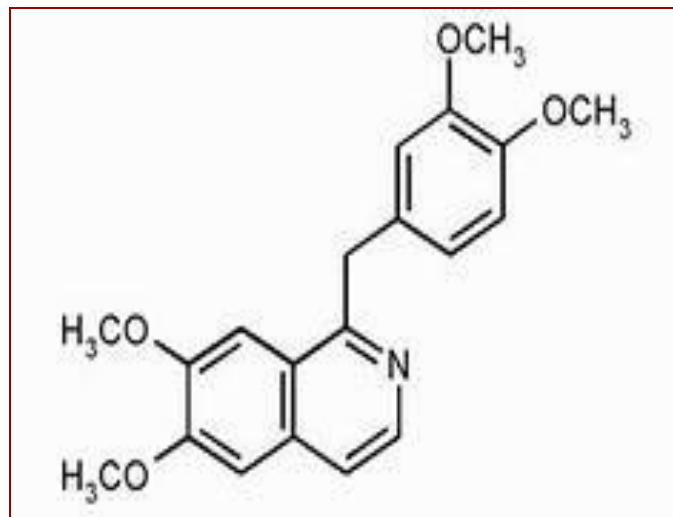
III. ИЗОХИНОЛИН



**ВХОДИТ В СОСТАВ АЛКАЛОИДОВ РЯДА
МОРФИНА**



И ПАПАВЕРИНА



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



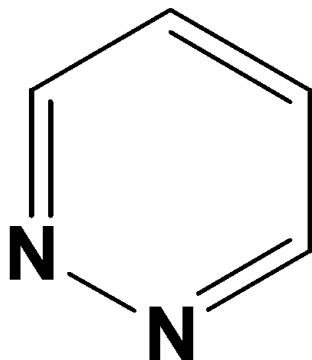
А так же при подготовке к операции, при бессоннице, иногда при сильном кашле.



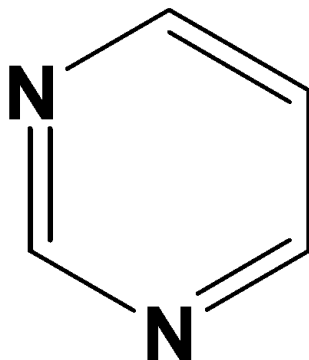
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

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

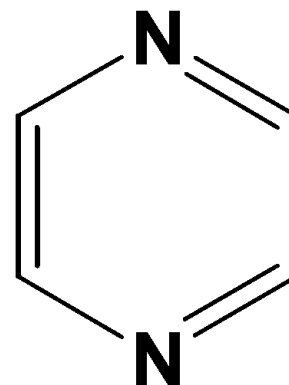
пиридазин



пиримидин

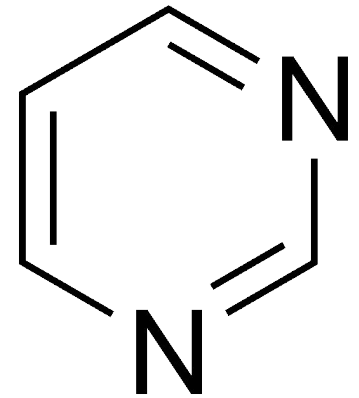


пирозин

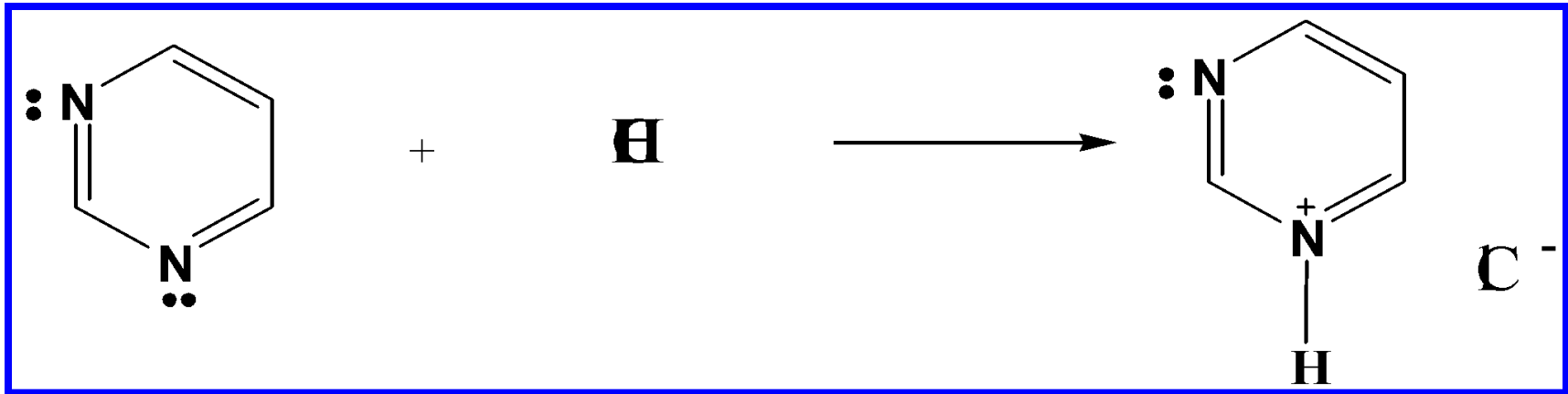


IV. Пиримидин

Особенности реакционной способности



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



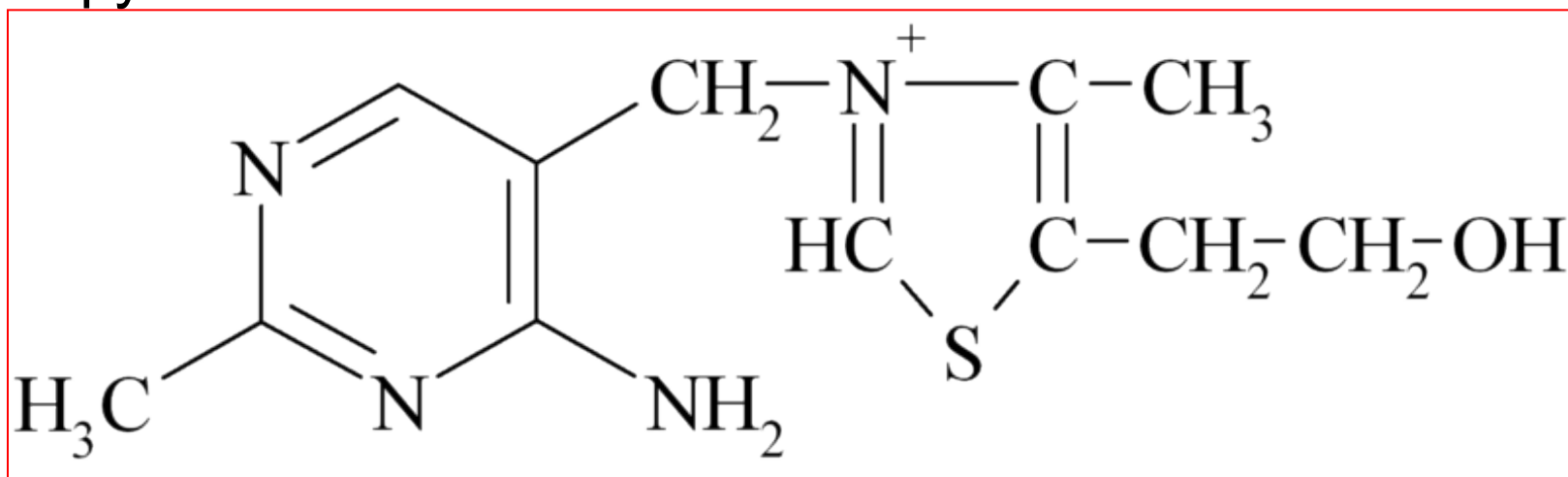
- 2) Почти не вступает в реакцию S_E

Биологическое значение

1) входит в состав:

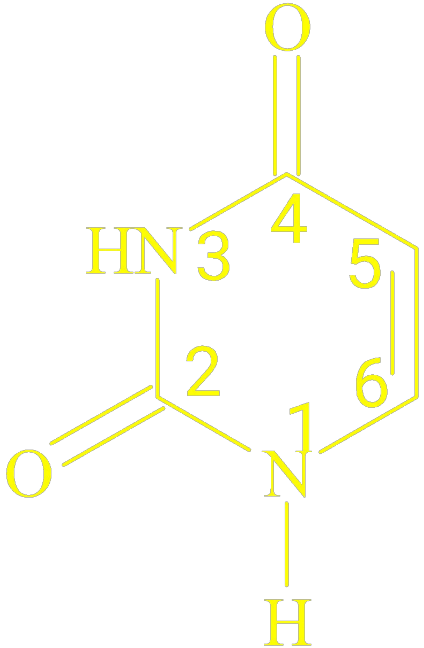
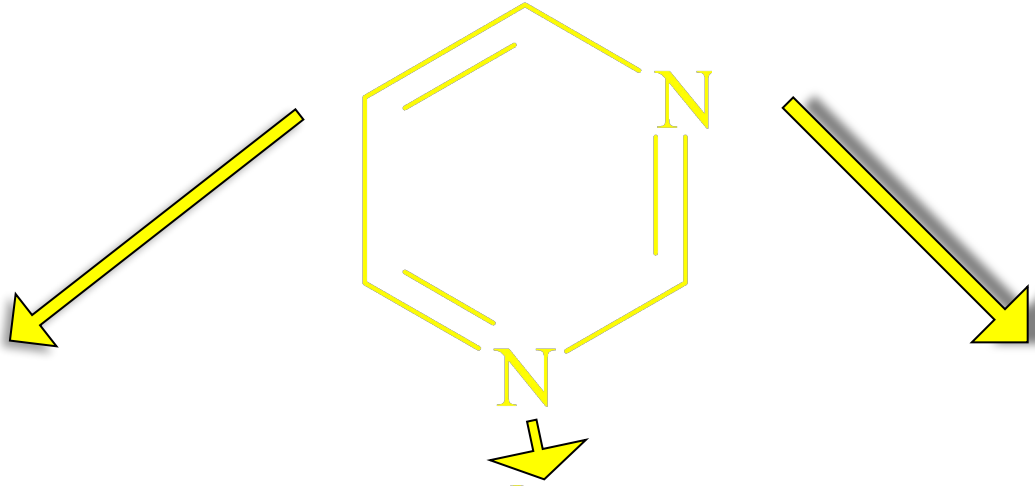
а) **нуклеиновых кислот** в форме NH_2 – и OH – производных пиримидин (**урацил, тимин, цитозин**)

б) **витамина B_1 – тиамина**, одного из важнейших витаминов. B_1 содержит два гетероциклических кольца – пиридиновое и тиазольное, связанные метиленовой группой

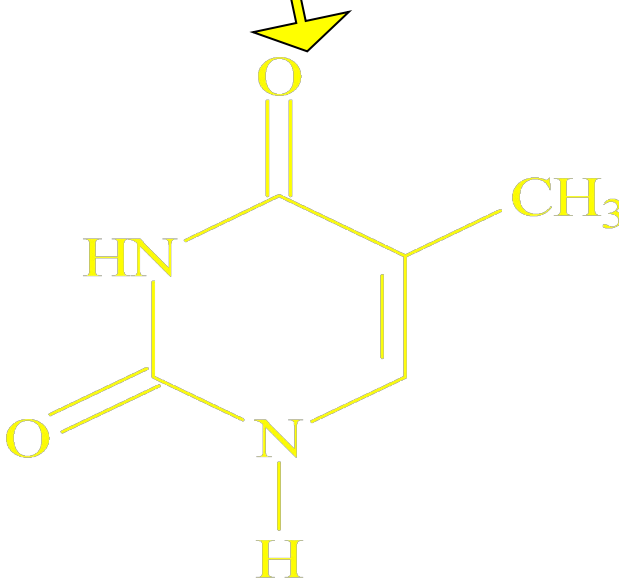


Пиримидиновые основания

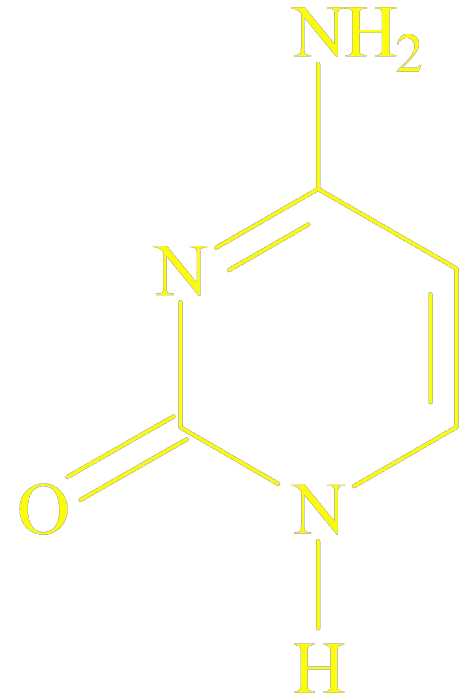
Пиримидин



Урацил Ura
(2,4-диоксопиримидин)



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



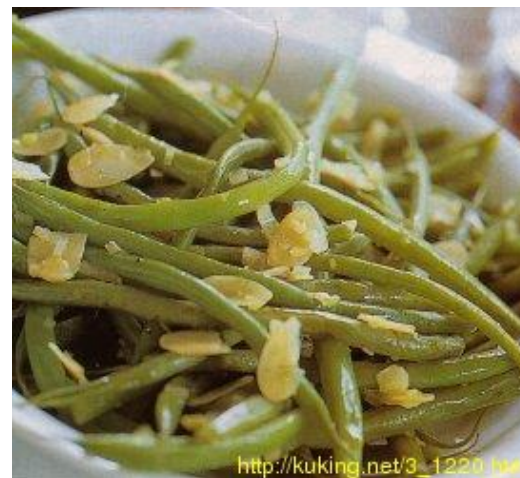
Цитозин Cyt
(4-амино-2-
оксопиримидин) ⁹³

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



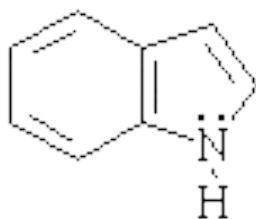
пиррол



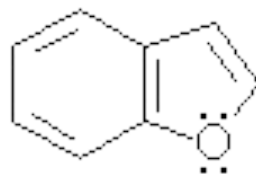
фуран



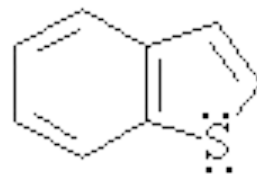
тиофен



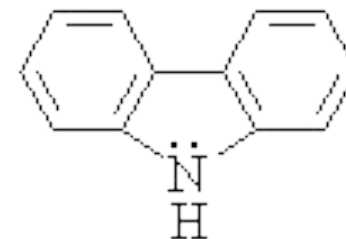
индол



бензофуран



бензотиофен

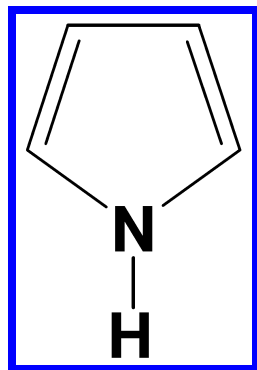


карбазол

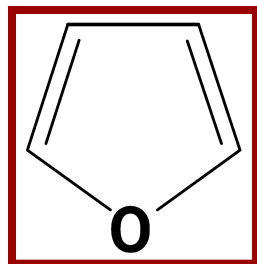
Пятичленные гетероциклические

π – избыточные системы

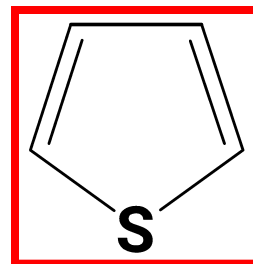
пиррол



фуран



тиофен

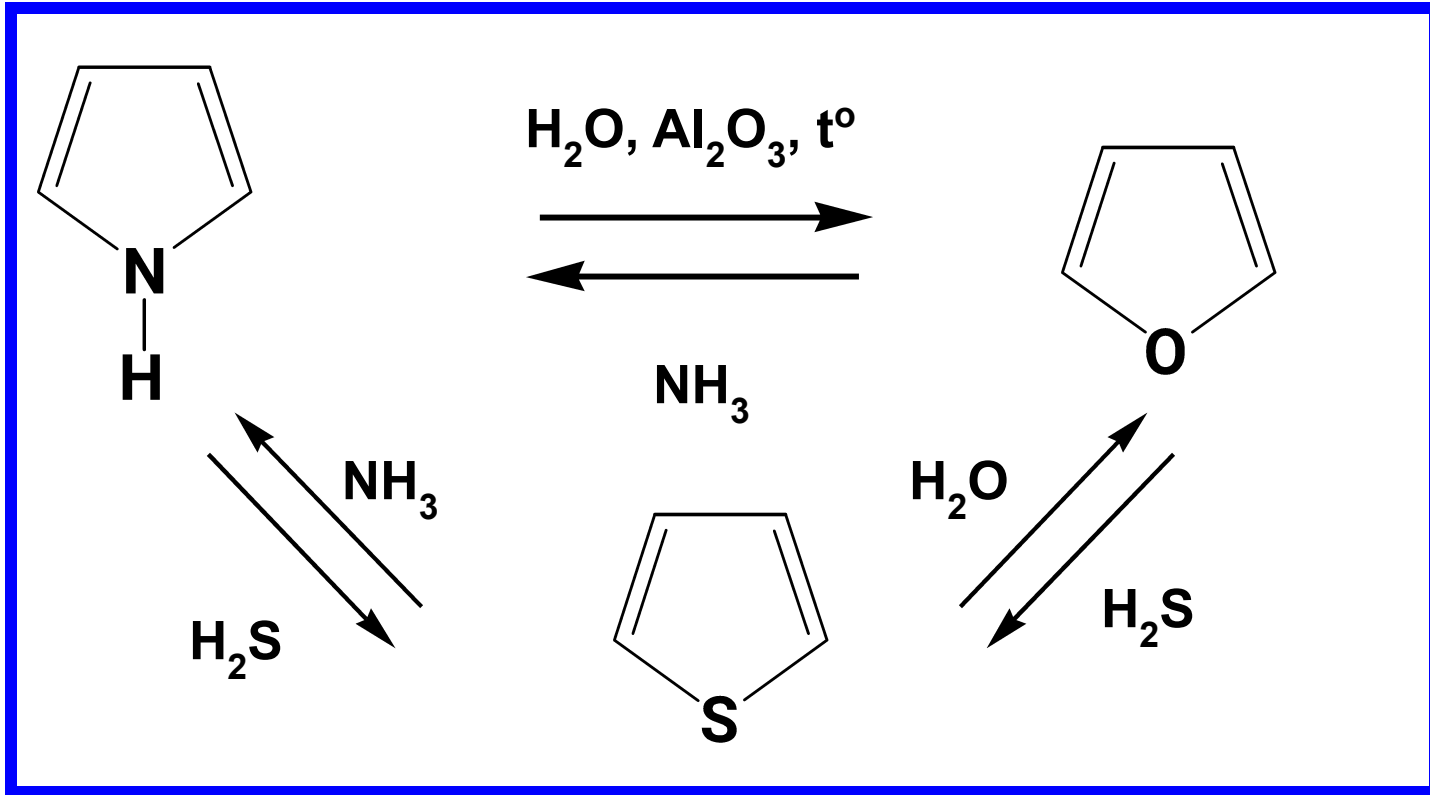


ДОКАЗАТЕЛЬСТВА АРОМАТИЧНОСТИ

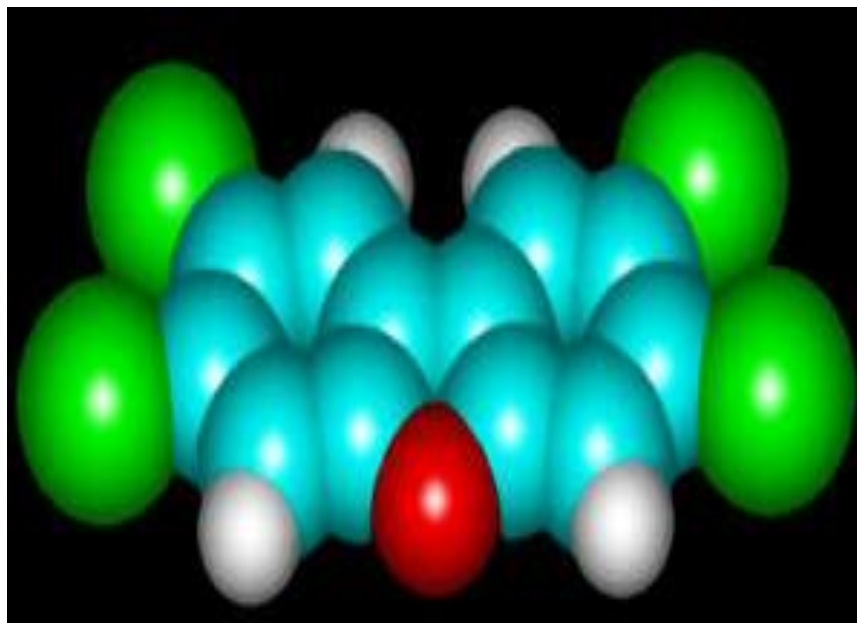
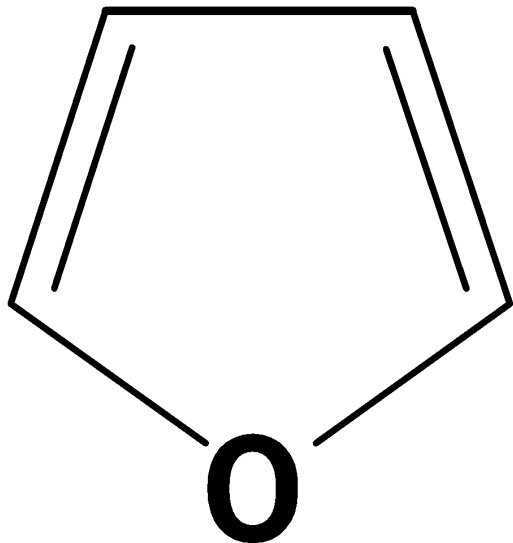
- 1) Замкнутые циклические плоские скелеты (атомы углерода и азота в sp^2 гибридизации)
- 2) $4n + 2 = 4 \times 1 + 2 = 6 (\bar{e})$

π – избыточные, т.к. N(O) вступает в p - π 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

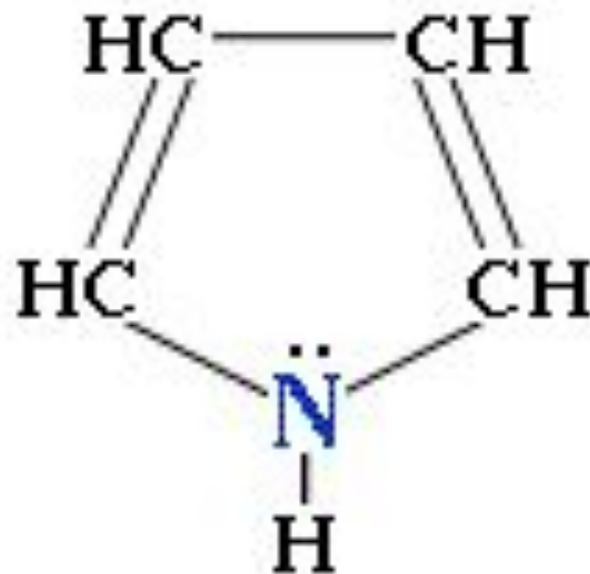
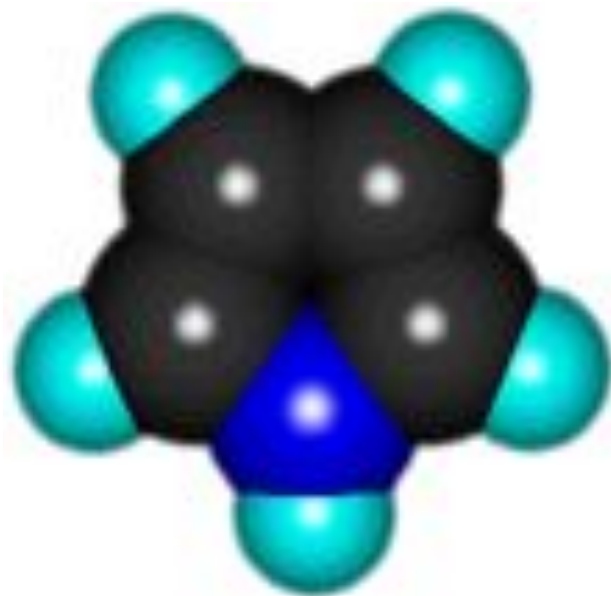
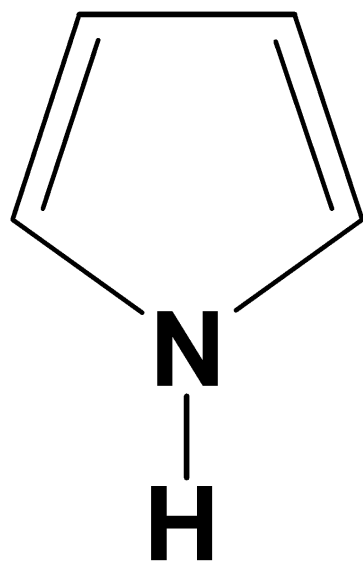
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ



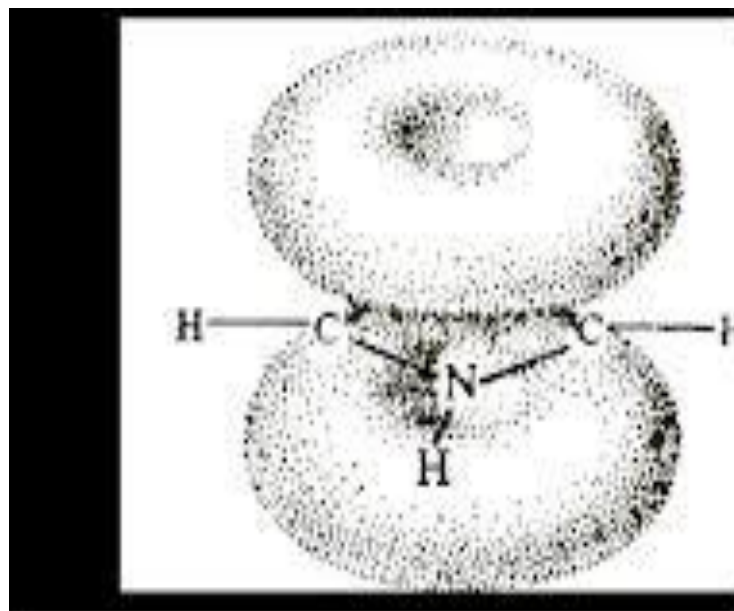
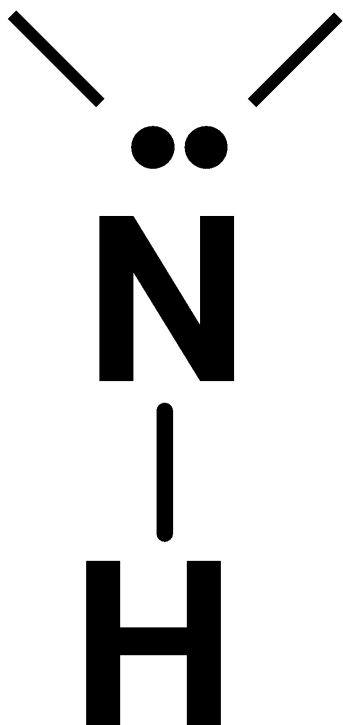
I. ФУРАН



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

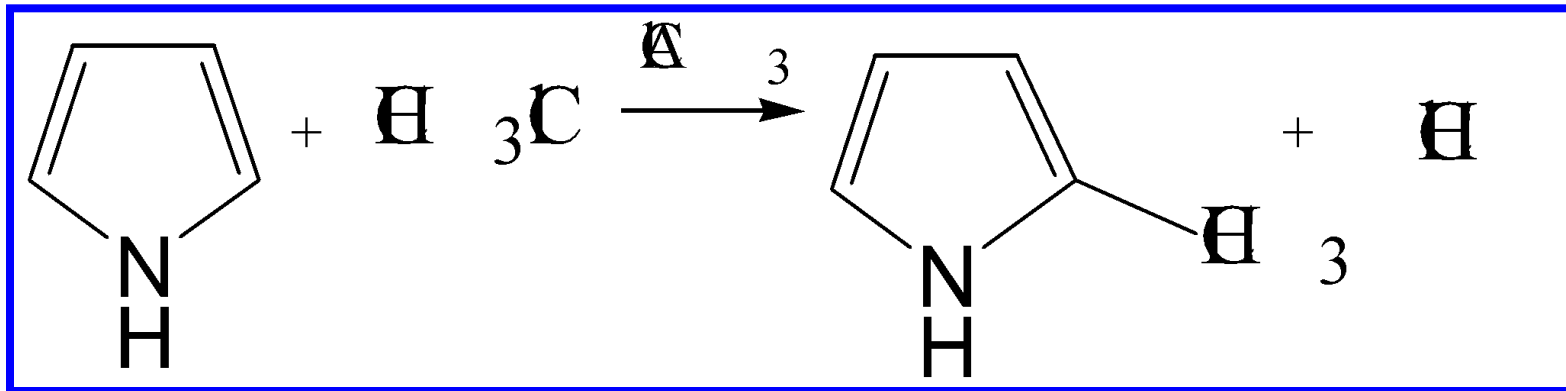
1) **Реакции S_E** . Большая реакционная способность, чем у C_6H_6 , заместитель встает в α –положение, где сосредоточена большая электронная плотность:

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

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

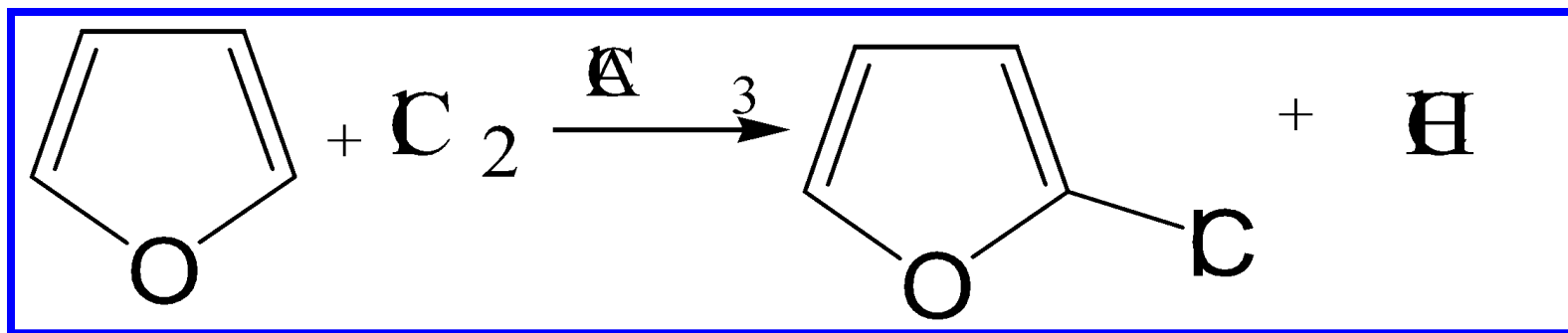
1. Реакции S_E

а) алкилирование



α-метилпиррол

б) галогенирование



α -хлорфуран

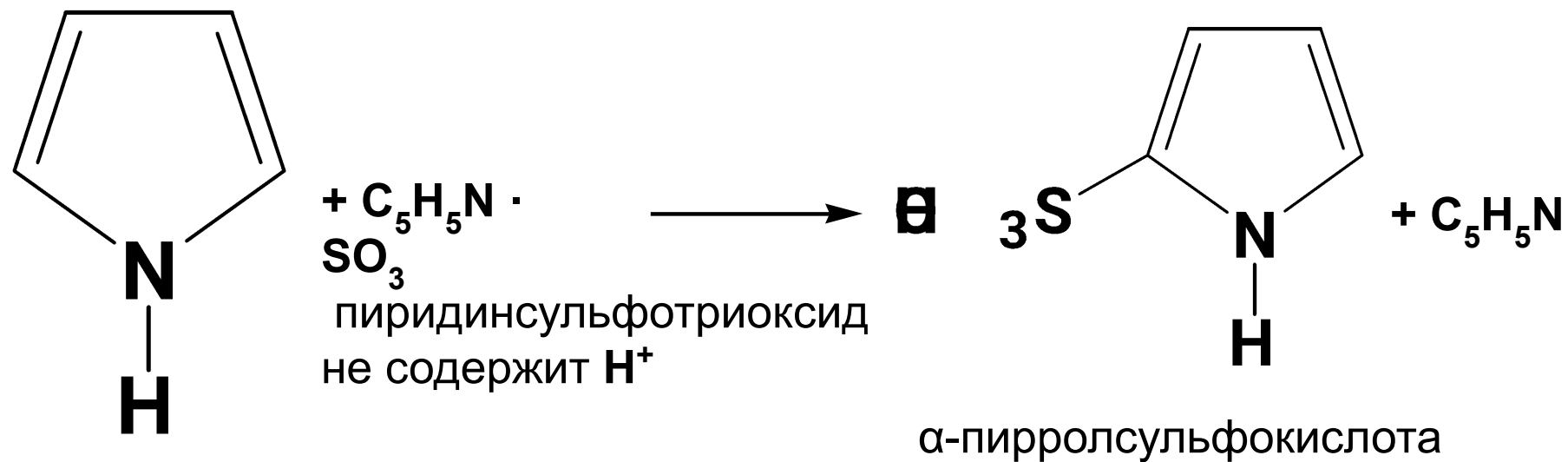
Пиррол и **фуран** обладают свойствами ацидофобности (т.е. разрушаются в кислой среде.

Реагент не должен содержать H^+)

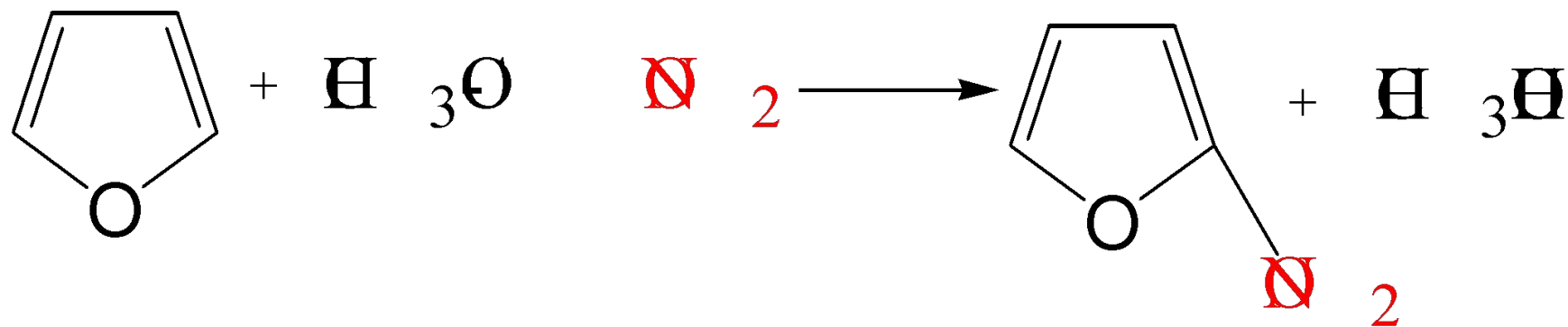
Тиофен – более ароматичен, не боится кислоты.



б) сульфирование



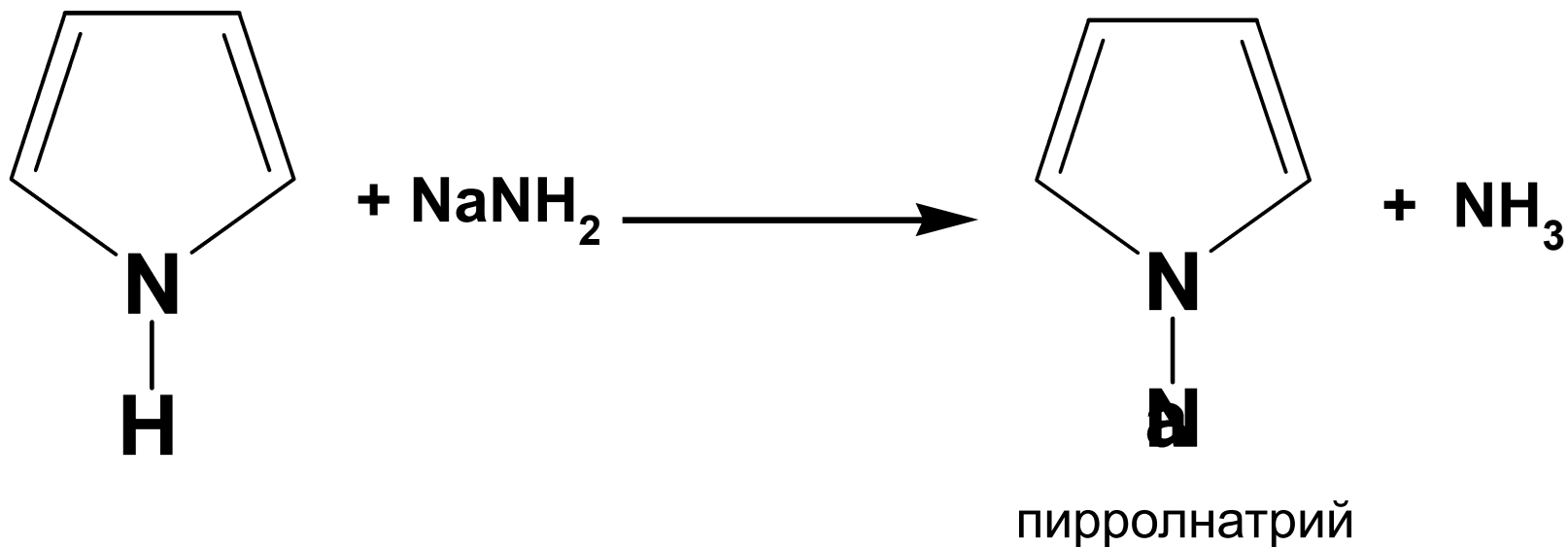
г) нитрование



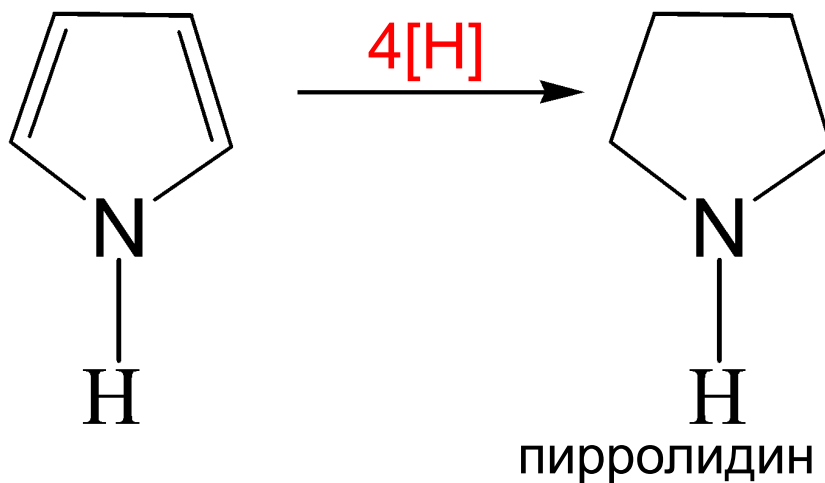
ацетилнитрат
не содержит H^+

α -нитрофуран

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

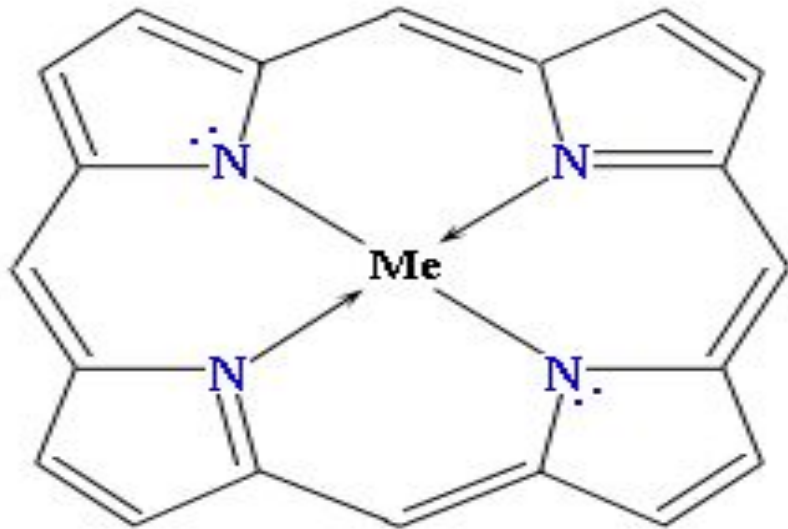


3) восстановление пиррола:



Входит в состав лекарственных средств, некоторых алкалоидов, α -аминокислоты пролина.

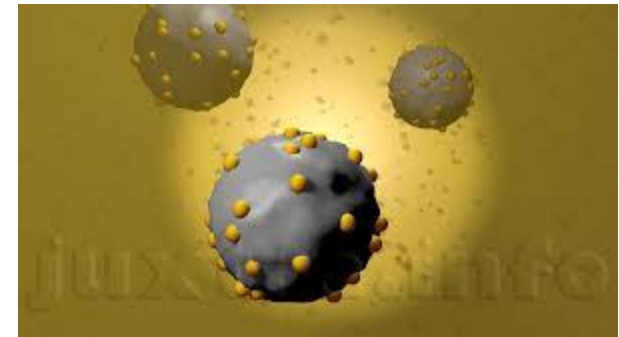
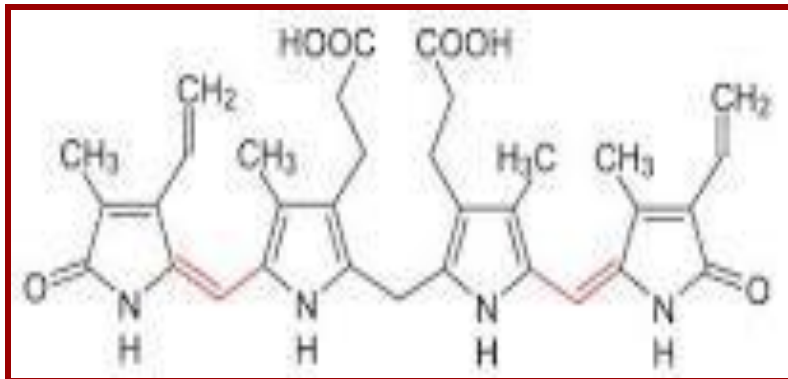
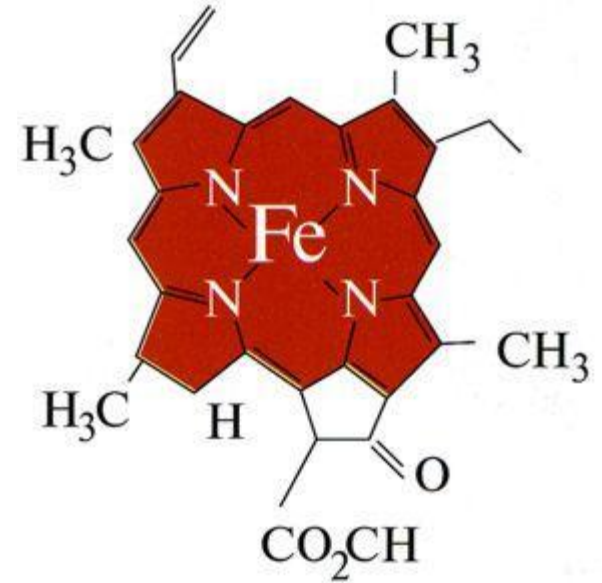
Пиррол образует кольца из четырех пиррольных циклов – **порфиновые**, (если водород замещается, то – порфириновые). Входит в состав **хлорофилла**, **гемоглобина**.



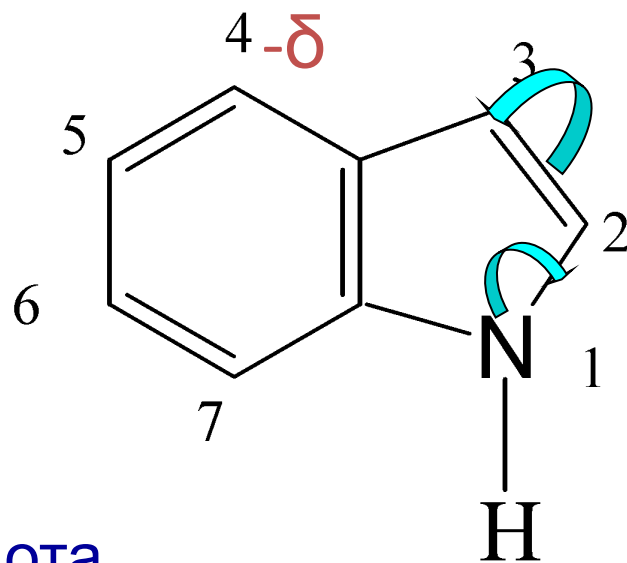
• При биологическом окислении в печени **гемоглобина** и других **порфириносодержащих метаболитов** образуются **билирубиноиды**.

• Они содержат линейную тетрапиррольную структуру.

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



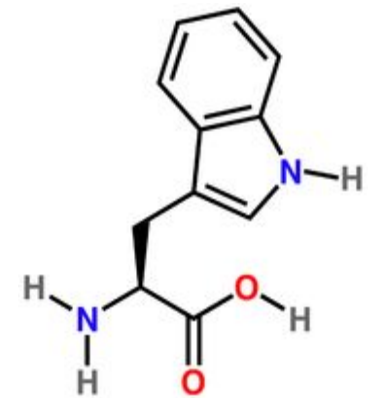
V. ИНДОЛ (БЕНЗОПИРРОЛ)



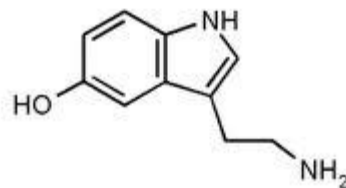
- Слабая NH-кислота.
- Вступает в реакции S_E (положение 3).
- Биологически активные производные – триптофан и продукты его метаболизма (серотонин)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

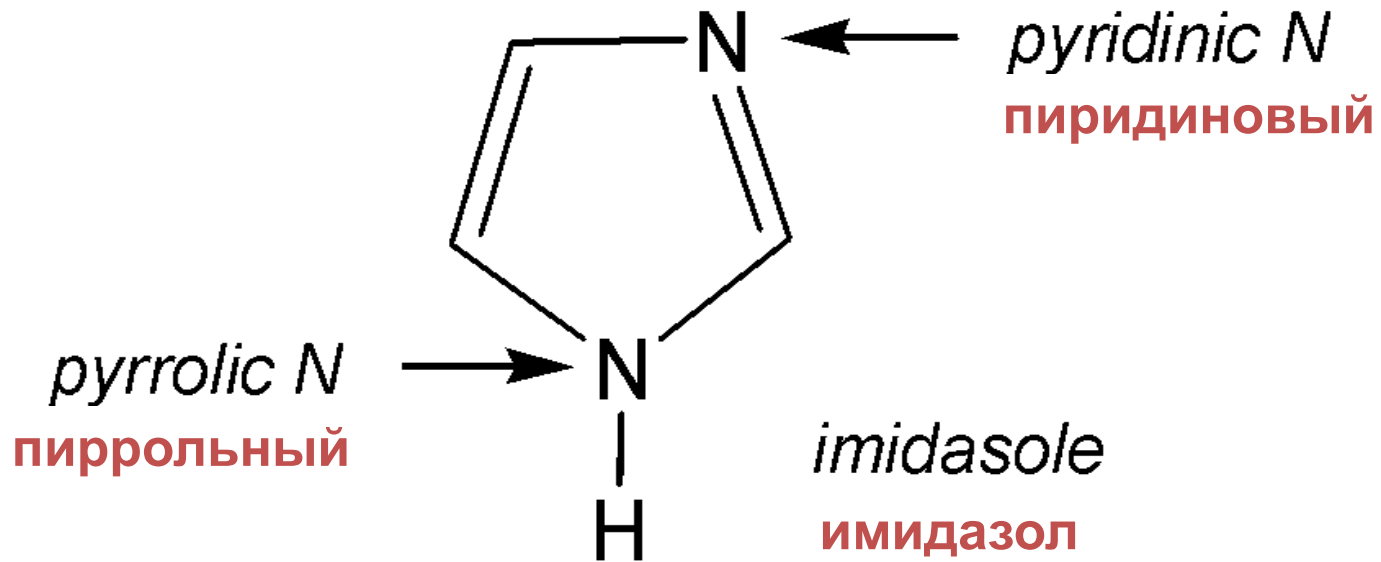
Триптофан – α -амино- β -(β' -индолил) пропионовая кислота. Входит в состав полипептидов растительных и животных организмов. Участвует в реакции гидроксирования (получение 5-гидрокситриптофана, который подвергается декарбоксилированию с образованием 5-гидрокситриптамина(серотонина))



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



VI.Имидазол

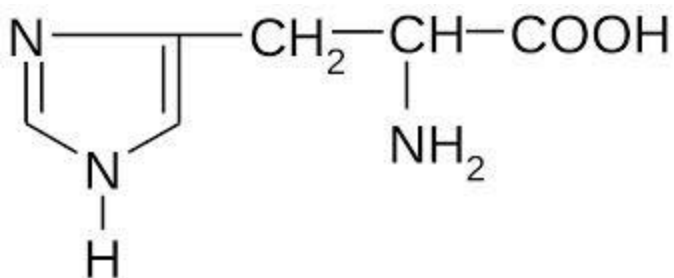


Имидазол - амфотерное соединение

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 -



α -амино- β -(4(5)'-имидазолил) пропионовая кислота.

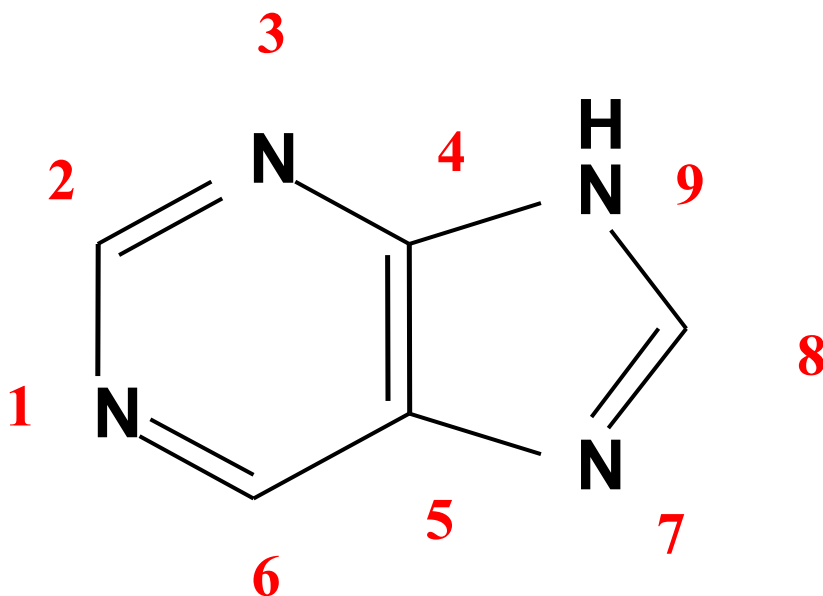
Входит в состав многих белков-глобина
Участвует в ферментативных реакциях
(кислотный и основной катализ)

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*.



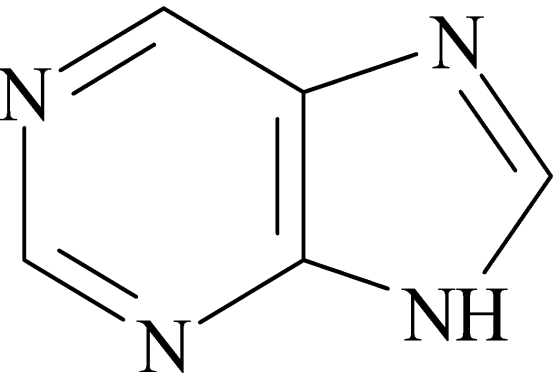
пурин

Свойства пурина

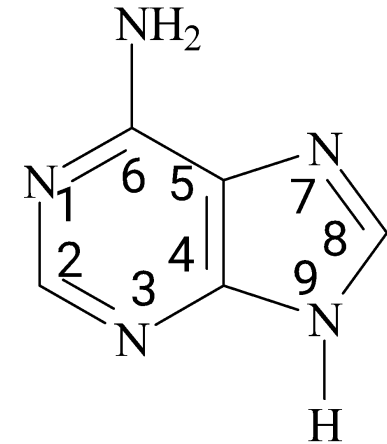
- 1) Устойчив к действию окислителей
- 2) Хорошо растворяется в воде
- 3) Амфотерен, образует соли не только с сильными кислотами, но (благодаря наличию NH – группы) и со щелочными Me.

! Наиболее важны гидроксид- и аминопурины, принимающие активное участие в процессах жизнедеятельности.

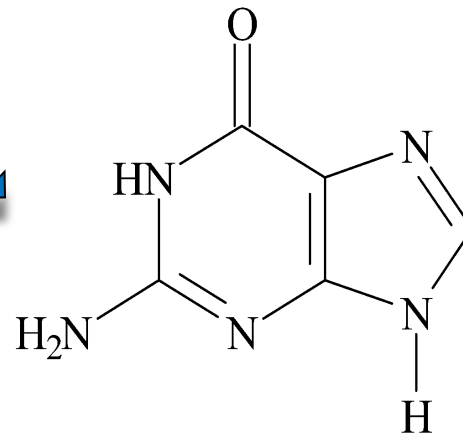
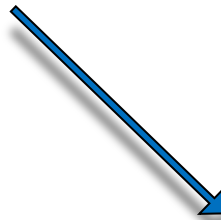
Пуриновые основания, входящие в состав РНК и ДНК.



Пурин



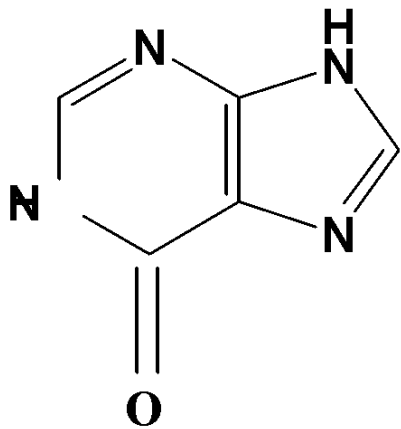
Аденин
(6-аминопурин)



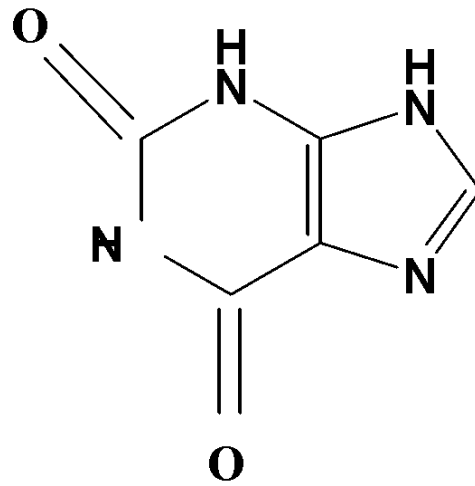
Гуанин Gua
(2-амино-6-оксопурин)

Гипоксантин, ксантин, мочевая кислота –

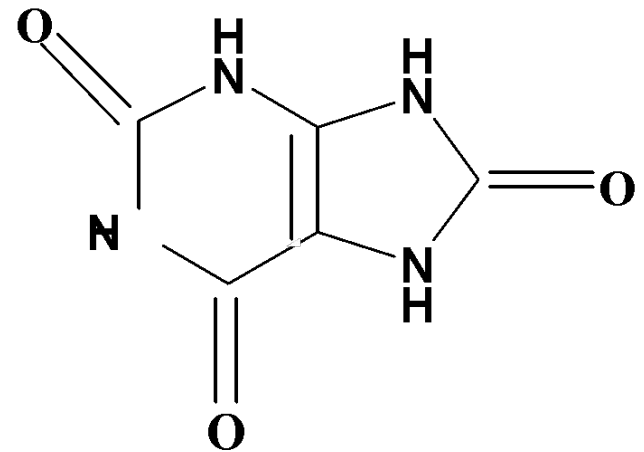
продукты превращения нуклеиновых кислот в организме



ГИПОКСАНТИН

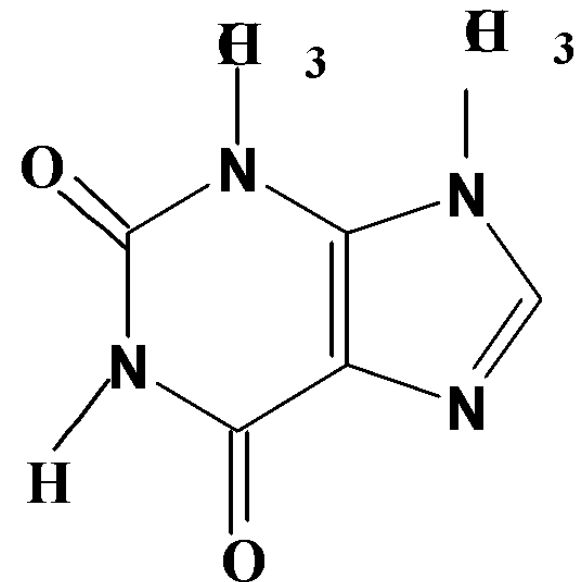
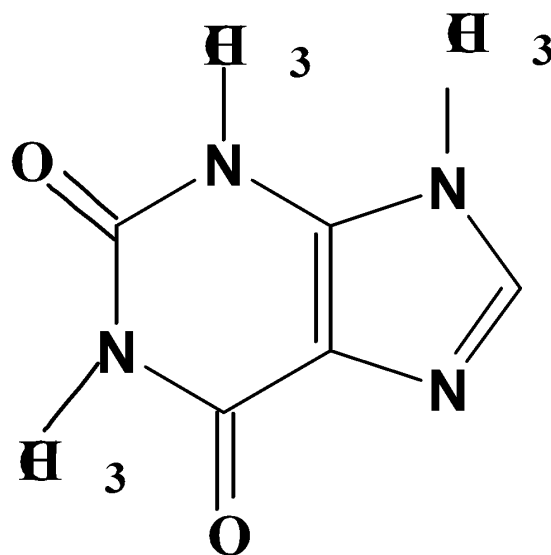
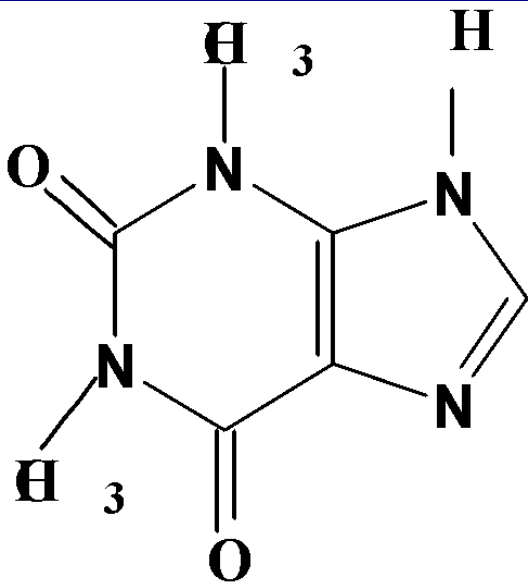


КСАНТИН



МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

К пуриновым алкалоидам относятся:



теофиллин
(чай)

кофеин
(чай, кофе)

теобромин
(какао)

Эти алкалоиды оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему.

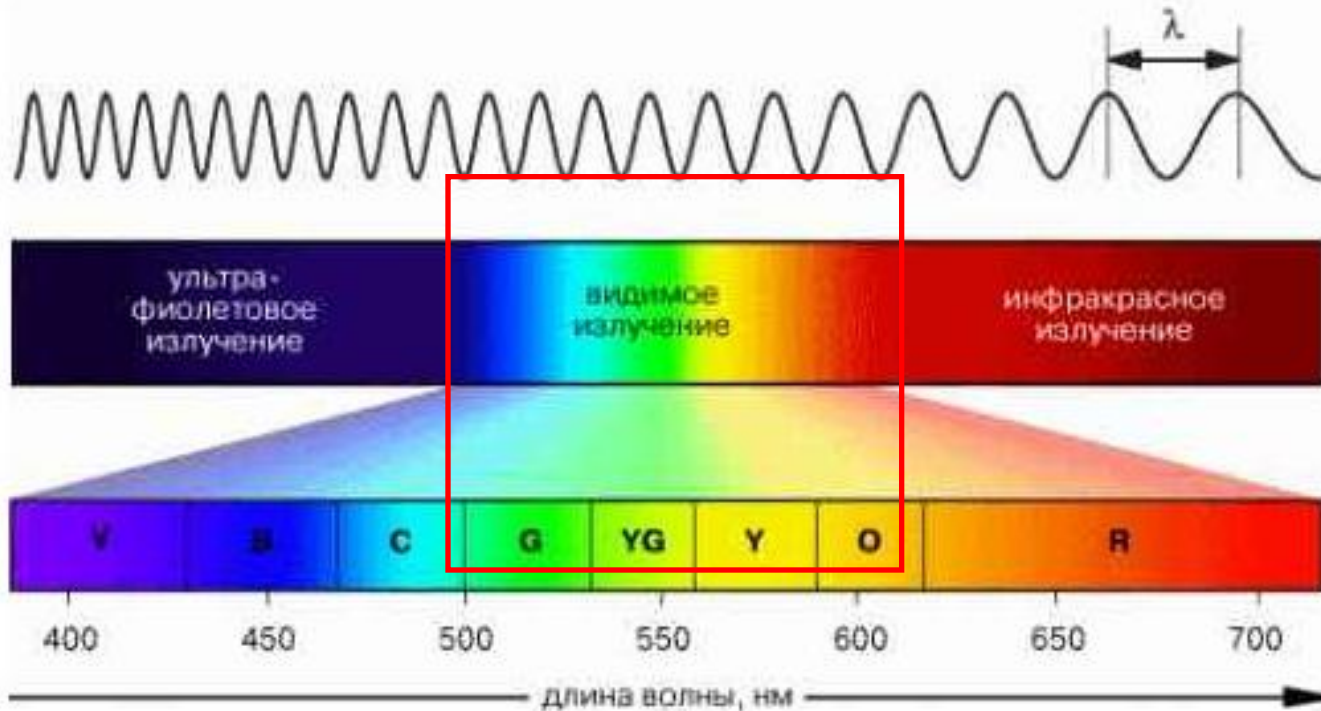


Электронная спектроскопия (ультрафиолетовая)

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

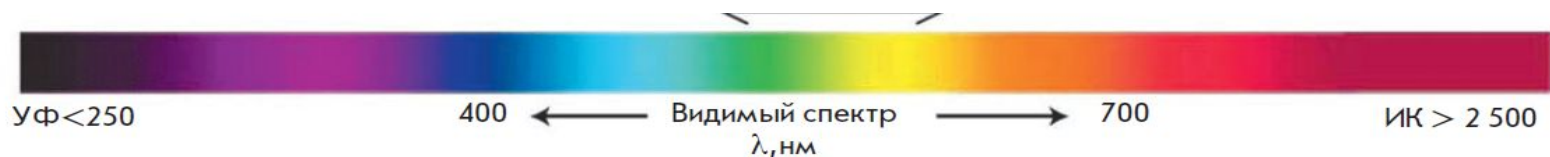
200-400 нм — ближняя ультрафиолетовая область;

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 ΔE связана с частотой электромагнитного излучения ν и длиной волны λ 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 ΔE

Используемые обозначения σ , σ^* , π , π^* , n означают следующее:

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

π , π^* - уровни кратных π -связей: C=C, N=N, C=N, C=O и др.

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

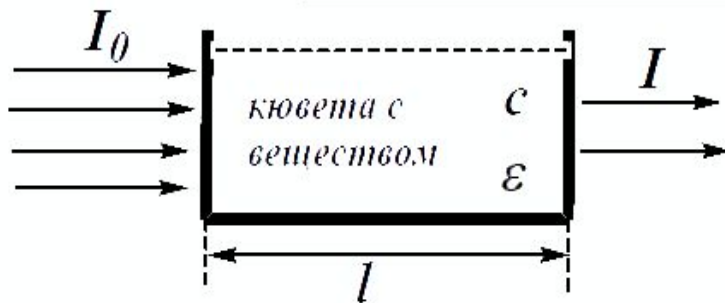
O: , N ,S: , Hal: и др.

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

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

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

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



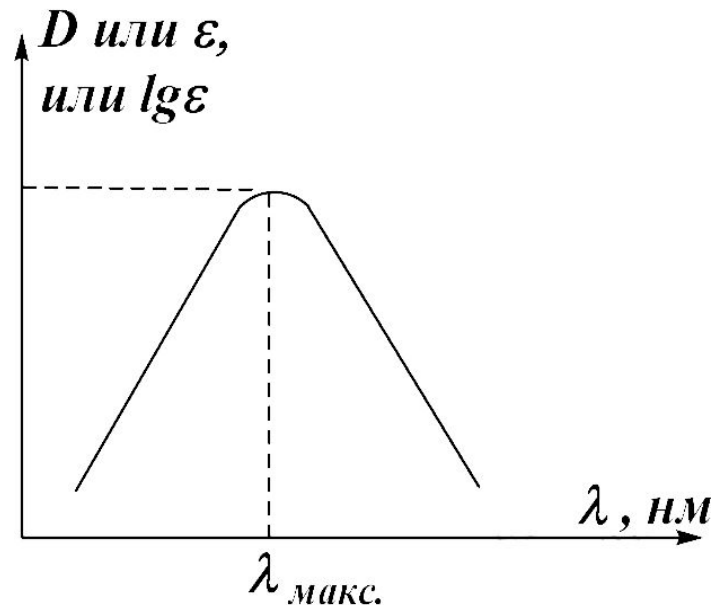
D — оптическая плотность; ε - молярная экстинция .(молярный коэффициент погашения).

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 λ (или ν).

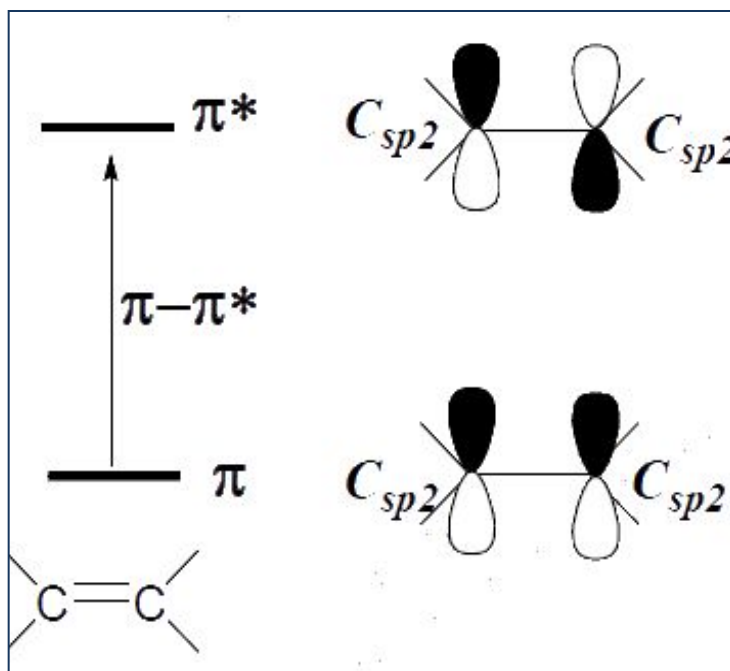


- При описании веществ обычно приводят только значения длины волны и интенсивности в максимуме полосы поглощения ($\lambda_{\text{макс}}$ и D или ε)

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 (NH₂,OH,SH и др.)
- Поглощение изолированных хромофоров обусловлено π –π* и (или n-π) электронными переходами, особенно в сопряженных системах

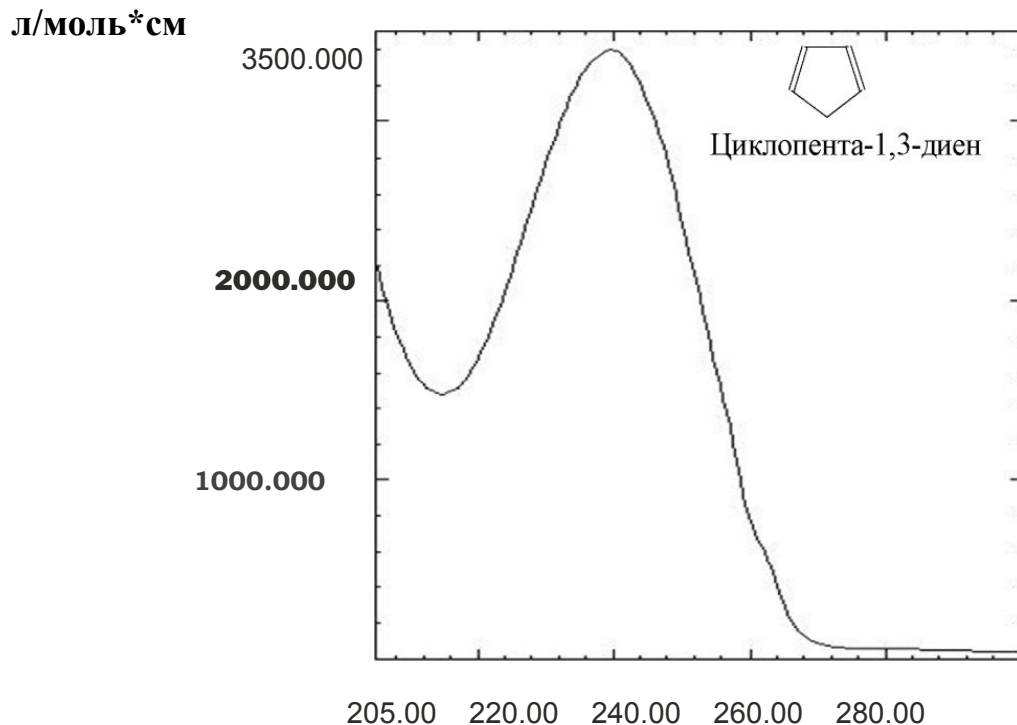
- Ненасыщенные соединения с изолированными кратными связями имеют полосы поглощения, соответствующие $\pi - \pi^*$ переходу в области 170-200нм.



Метод электронной спектроскопии чувствителен к наличию в молекуле сопряженных фрагментов.

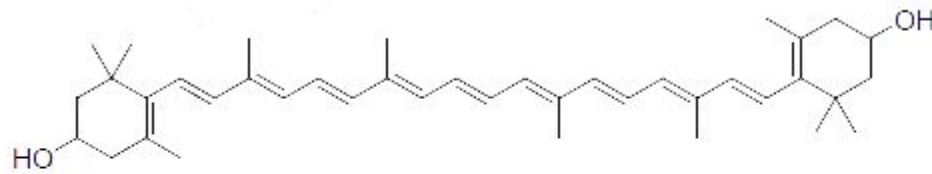
Вещества, не имеющие двойных связей, не поглощают УФ-излучения

- 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

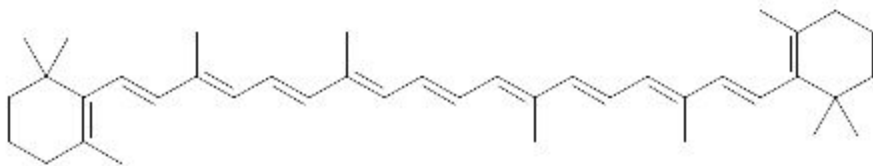


$\lambda_{\text{макс}} = 240\text{нм}$

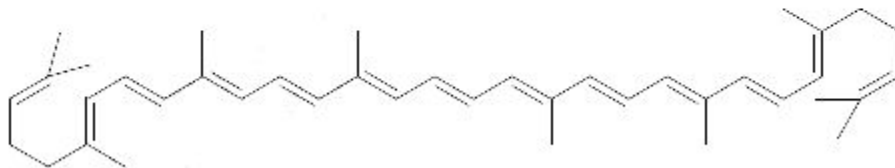
Природные каротиноидные пигменты



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

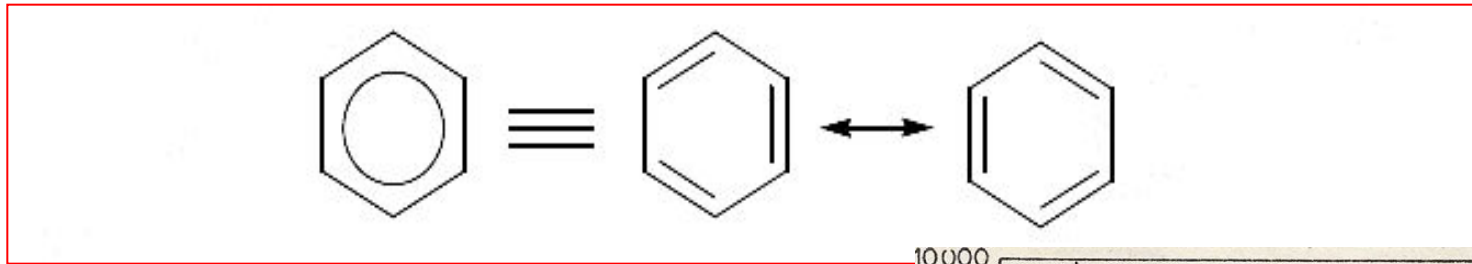


**β -КАРОТИН (морковь),
жёлто-оранжевый цвет,
 $\lambda_{\text{макс.}} = 453 \text{ нм}$**

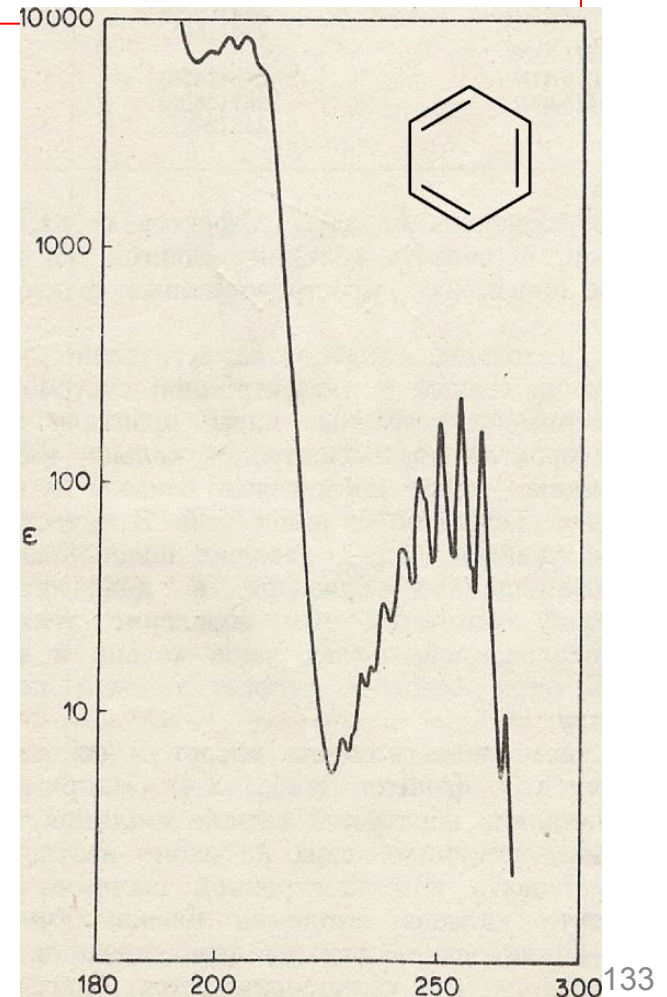


**ЛИКОПИН (томаты,
шиповник),
красный цвет,
 $\lambda_{\text{макс.}} = 500 \text{ нм}$**

Бензол

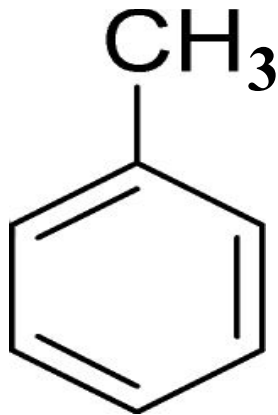


- Соединения, содержащие бензольные кольца и гетероциклы, имеют в УФ-спектрах интенсивные полосы поглощения
- Для бензола характерны три полосы поглощения:
 - **180 нм, 204 нм** и в области **230-260- нм** (ряд полос).
- Они обусловлены π - π^* переходами.

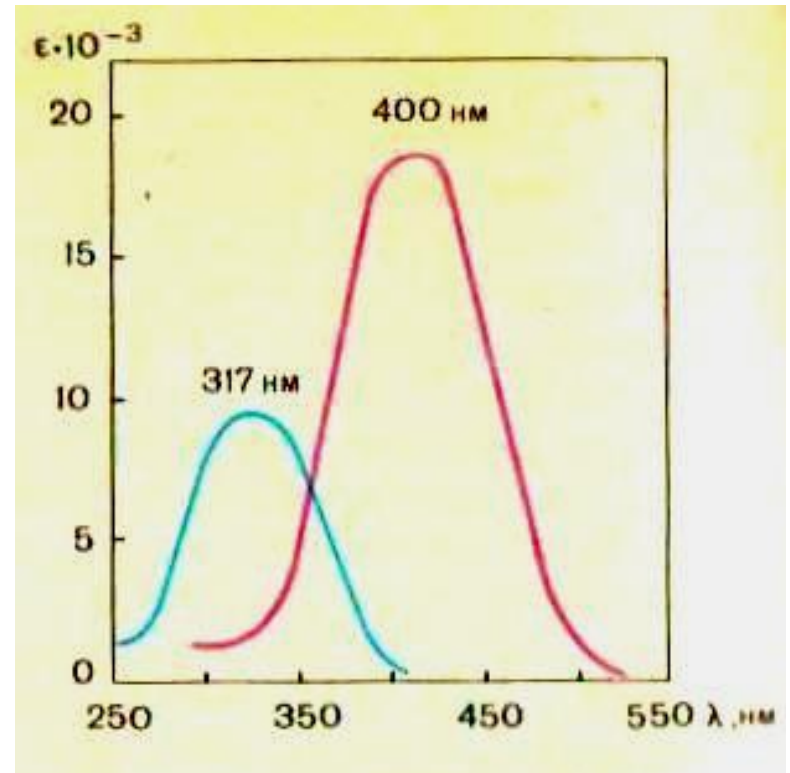


Замещённые бензолы

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

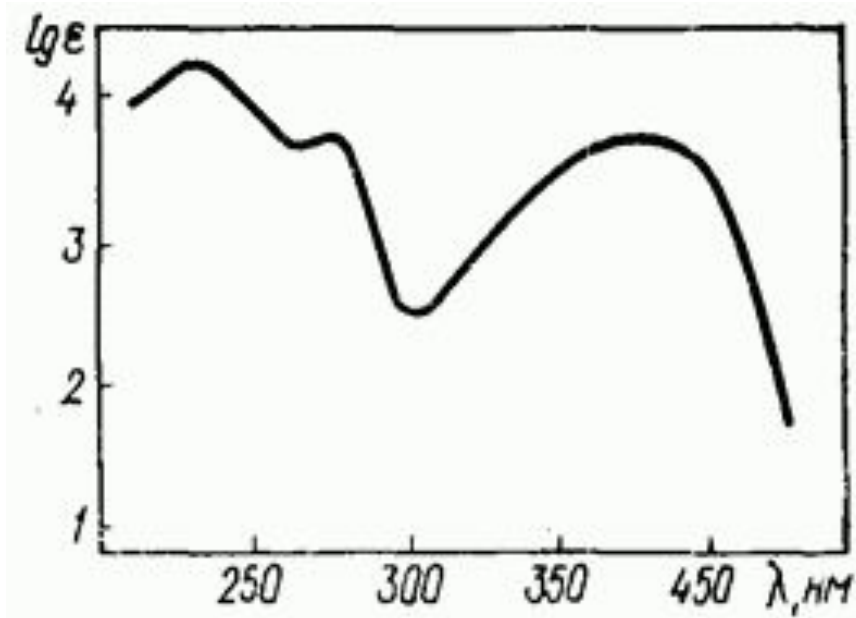


$\lambda = 262$ нм ($\epsilon = 230$)
 208 нм ($\epsilon \sim 7.9 \times 10^3$)
толуол



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



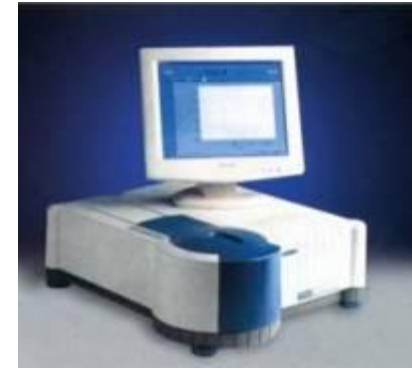
УФ –спектр
нитроанилина

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!*

