СПбГПМУ

Кафедра общей и медицинской химии

Лекция №1

Ароматические и гетероциклические соединения. Электронная спектроскопия

I. Классификация органических реакций

1) по механизму разрыва связей

$$A—B$$

$$A\bullet + B\bullet$$

Гомолитический разрыв связи

$$A^{+} + B^{-}$$

Гетеролитический разрыв связи

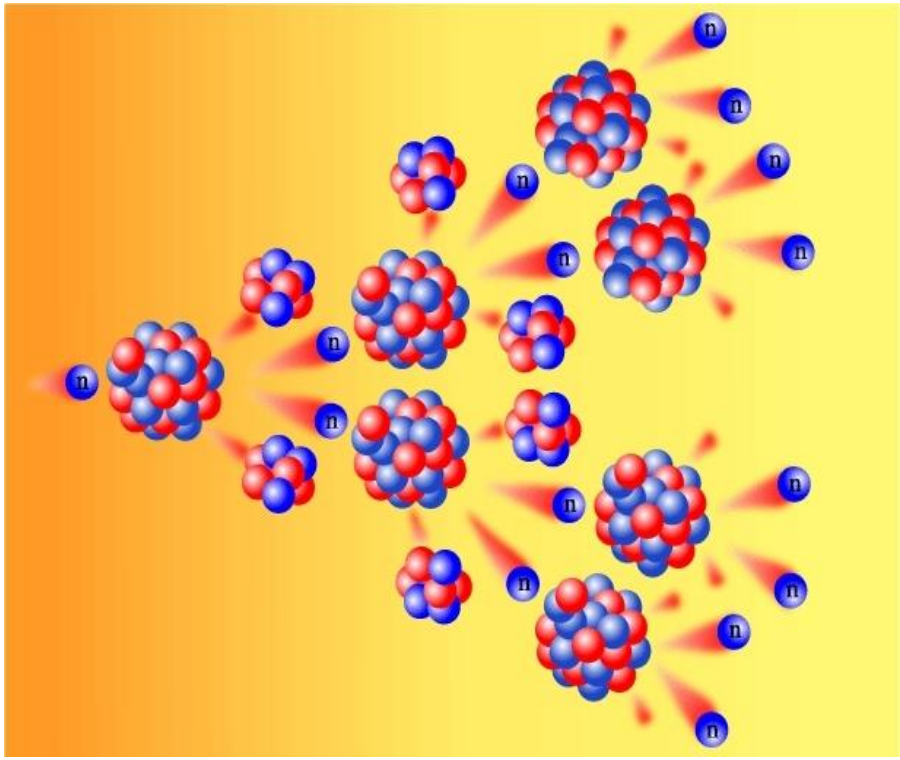
а) Радикальные реакции:

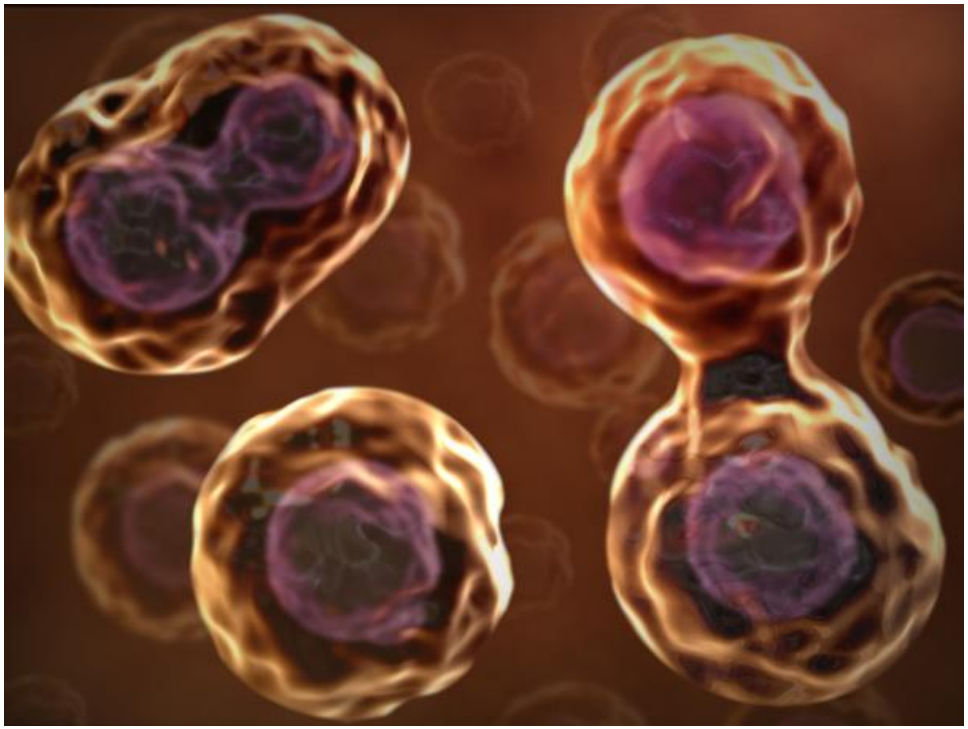
- ***гомолитический разрыв связи:***

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

H·, Cl·, O:, ·OH

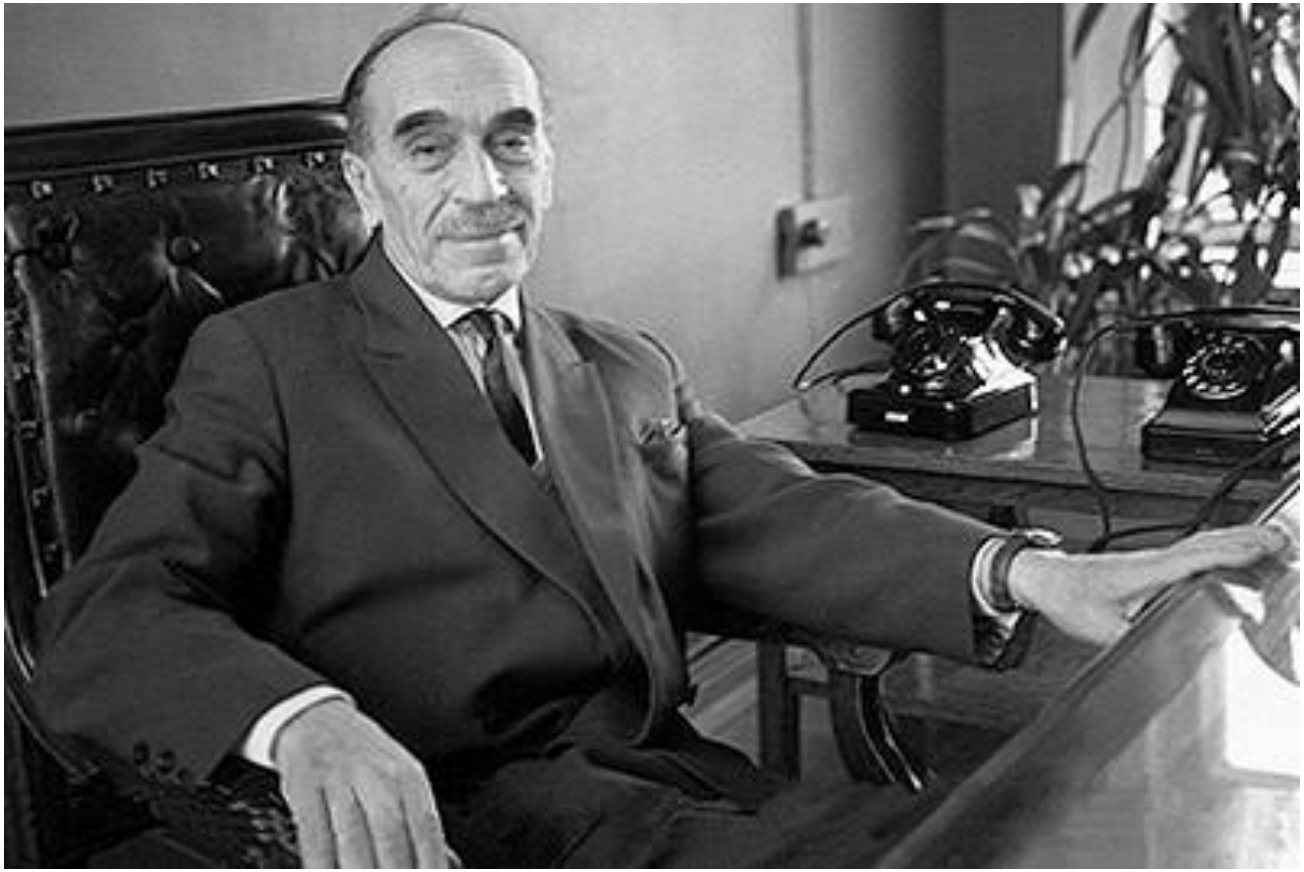
Условия: газовая фаза, свет, неполярный растворитель





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 ē - плотность <u>максимальная</u> или <u>минимальная</u> является самым <u>реакционноспособным.</u>

На реакционную способность влияют:

- ***<u>электронные эффекты заместителей</u>***
- ***<u>наличие сопряжения</u>***
- ***<u>пространственные факторы</u>***

Электронные эффекты заместителей.

Любой атом или группа атомов, замещающая H 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.

$$I_H = 0$$

$$ЭОx < ЭОc\,(sp^3)$$

$$\overset{-\delta_2}{H_3} \longleftarrow \overset{-\delta_1}{H_2} \longleftarrow \overset{+\delta}{X}$$

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

+I эфф. имеют все R, причем для них I эфф. меняется в следующей последовательности: $CH_3 < C_2H_5 < (CH_3)_2CH < (CH_3)_3C$; также +I эфф. характерен для Me и иона O^{2-}.

- I эффект

$$\text{ÝÎ óó} > \text{ÝÎ ñ}(sp^3)$$

$$\overset{+\delta_2}{CH_3} \longrightarrow \overset{+\delta_1}{CH_2} \longrightarrow \overset{-\delta}{Y}$$

$$+\delta_1 \not\ni \delta_2$$

–I эфф.: Hal, NH_2, OH, OR, NO_2, COOH

Изображают I эфф. стрелкой вдоль сигма-связи.

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

МЕЗОМЕРНЫЙ ЭФФЕКТ (ЭФФЕКТ СОПРЯЖЕНИЯ)

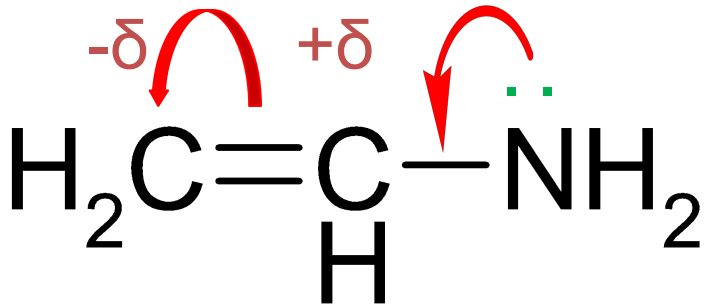
Мезомерный эффект (М) – перераспределение электронной плотности по системе π–связей.

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

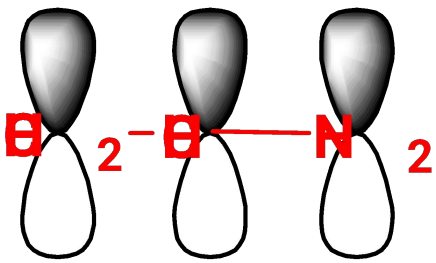
Сопряжение – это выравнивание связей и зарядов в реальной молекуле по сравнению с идеальной.

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

+М эффект (р-π сопряжение)



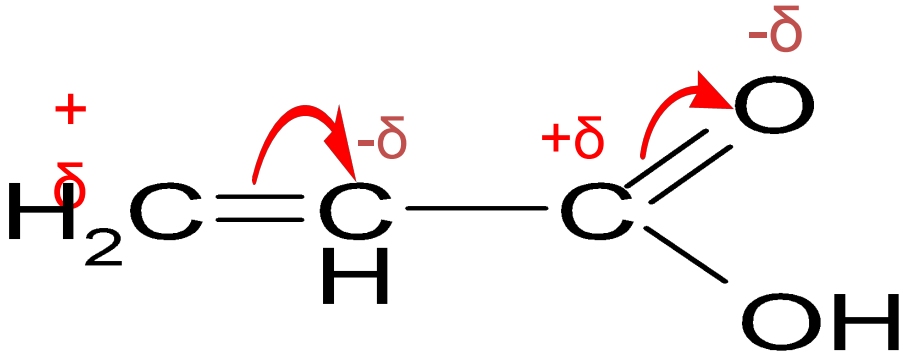
виниламин
(аминоэтен)



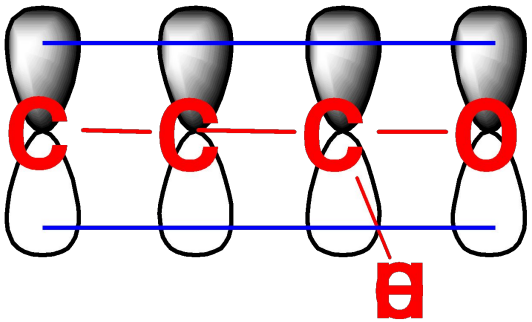
неподеленная пара электронов (р) N образует единое π–делокализованное облако с π–связью, и на дальнем углероде возникает отрицательный заряд.

+ <u>М эфф</u>.: NH_2, OH, OR, Hal, SH, NR_2 имеют гетероатом, участвующий в р-π сопряжении. Заместитель не имеет двойной связи.

- М эффект ($\pi-\pi$ сопряжение)

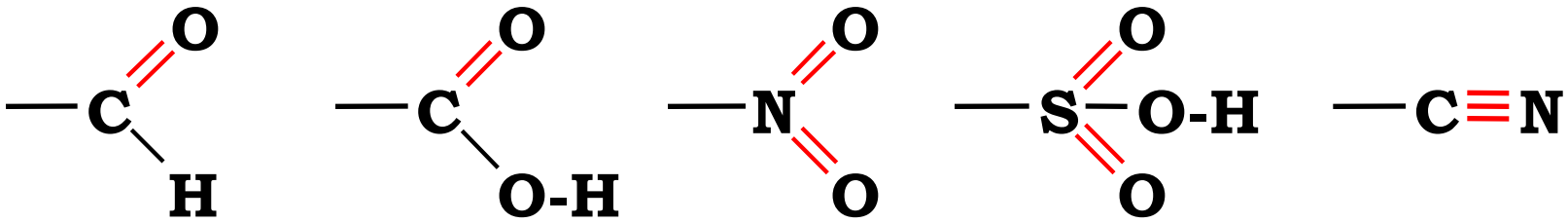


пропеновая (акриловая) кислота



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, SO3H
	(- 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.

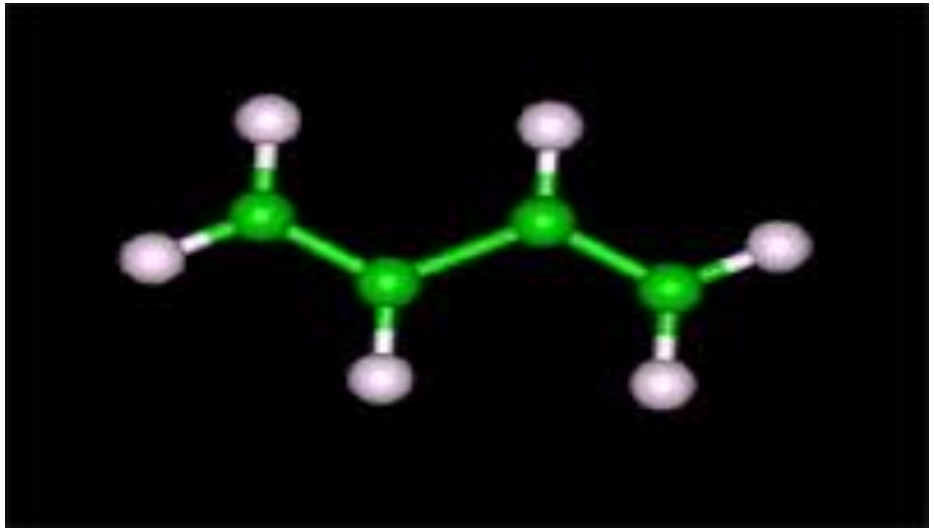
В результате сопряжения молекула становится более ***термодинамически устойчивой*.**

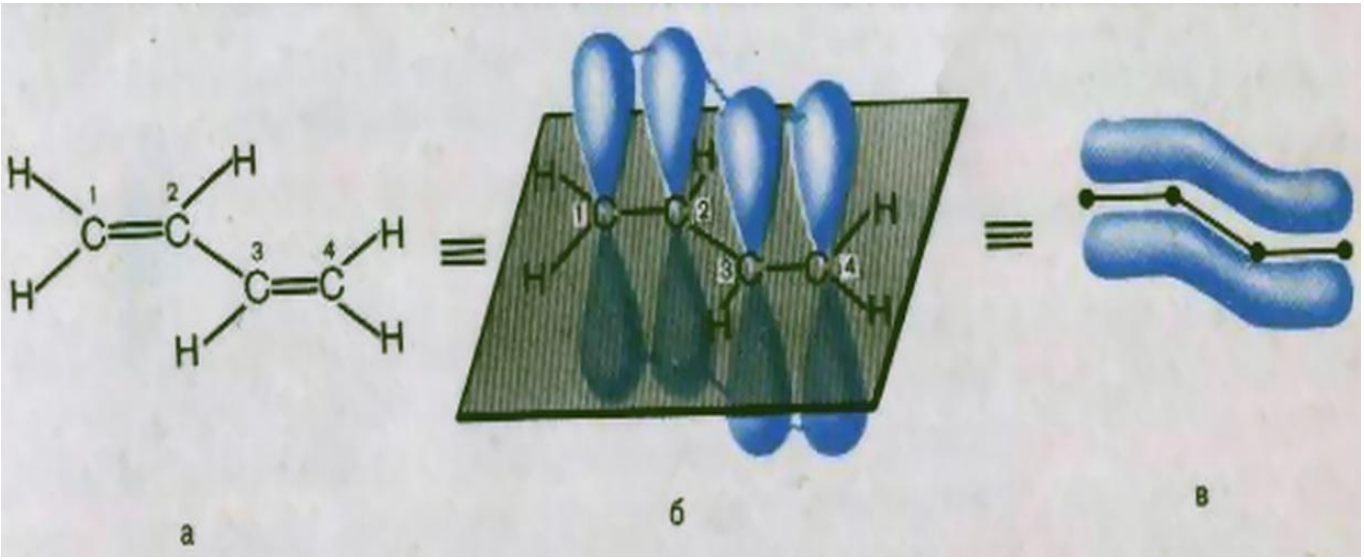
NB! Чем больше энергия сопряжения, тем устойчивее молекула!

В сопряженных системах существует чередование двойной и одинарной связей: = – = – = –

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

бутадиен-1,3: $CH_2 = CH - CH = CH_2$ **Е сопр. = 15 кДж/Моль**

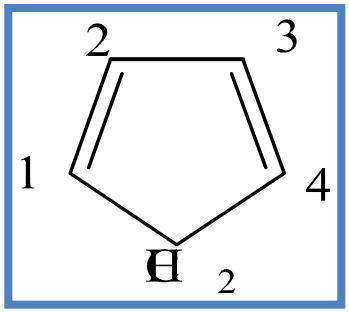



а
б
в

Примеры систем с открытой цепью сопряжения:

а) $CH_2=C(CH_3)-CH=CH_2$ 2-метилбутадиен-1,3 (изопрен)

б)

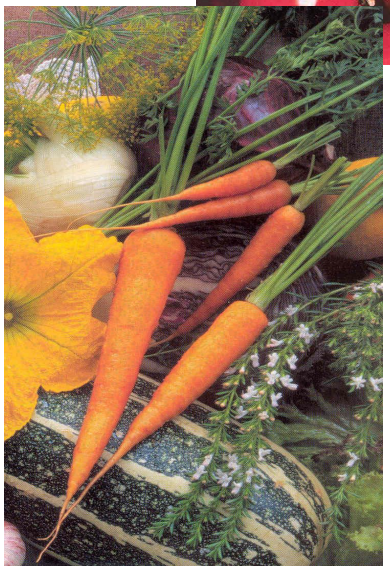


циклопентадиен-1,3

в) $CH_3-CH=CH-CH=CH-COOH$ сорбиновая кислота

СОДЕРЖИТСЯ В СОКЕ РЯБИНЫ, ЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИСЕПТИК.

β–каротин – провитамин А, обуславливает окраску моркови,томатов, масла; имеет сопряженную систему из 11двойных (=) связей. В организме при его расщеплении образуется ретинол – витамин А – (5 =) : витамин роста, его недостаток понижает сопротивление к инфекционным заболеваниям; и ретиналь (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

NB!

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

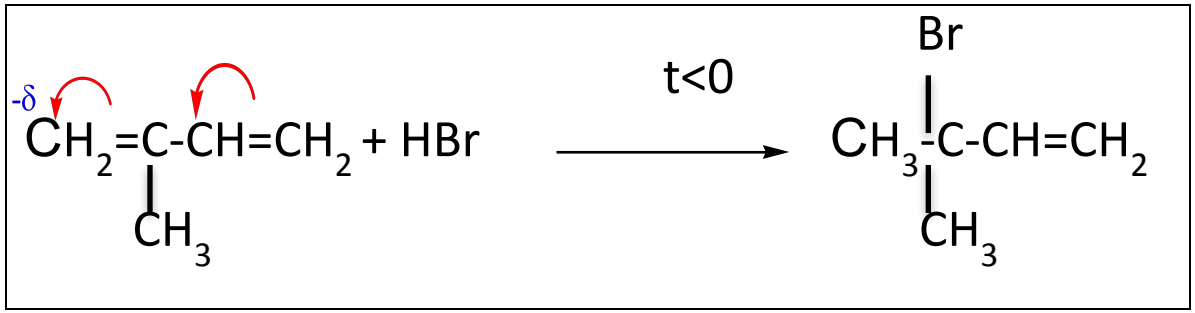
Особенности химической связи в сопряженных системах:

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

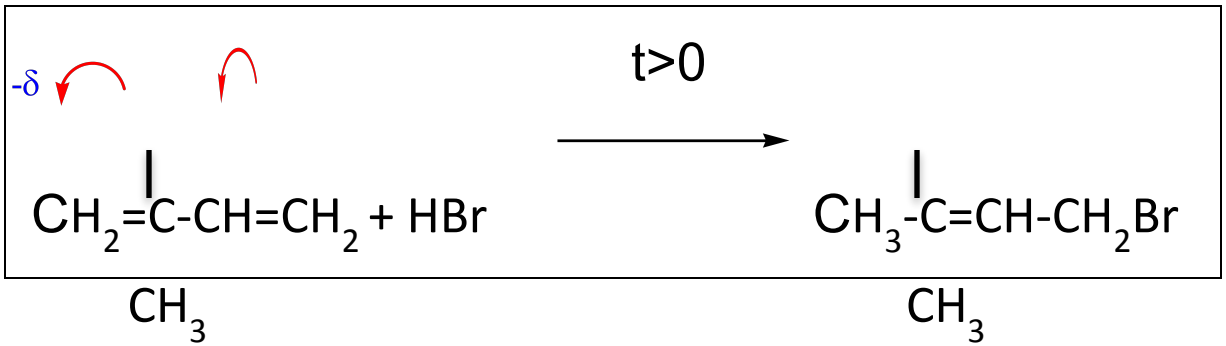
Для систем с открытой цепью сопряжения характерны реакции присоединения – A_E (1,4) или A_E (1,2).

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

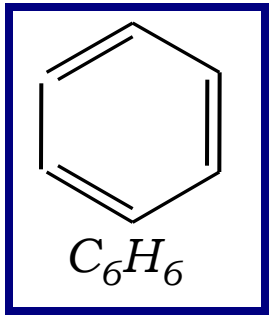
A_E (1,4)

СИСТЕМЫ С ЗАМКНУТОЙ ЦЕПЬЮ СОПРЯЖЕНИЯ (АРОМАТИЧЕСКИЕ)

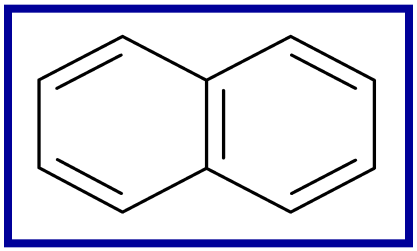
Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации называются **ароматическими.**

Öèêëè÷åñêèå ñî ï ðÿæåí í û å ñèñò åì û

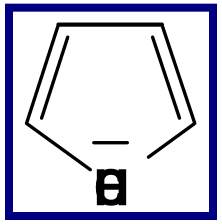
Карбоциклические



C_6H_6

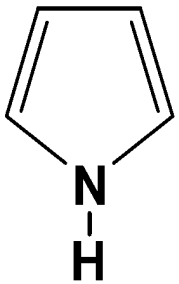


нафталин $C_{10}H_8$

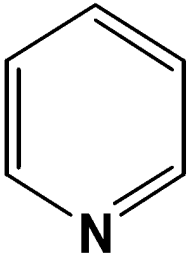


циклопентадиениланион

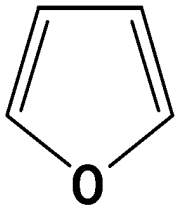
Ãåò åðî öèêëè÷åñêèå (O, S, N)



ï èððî ë



ï èðèäèí

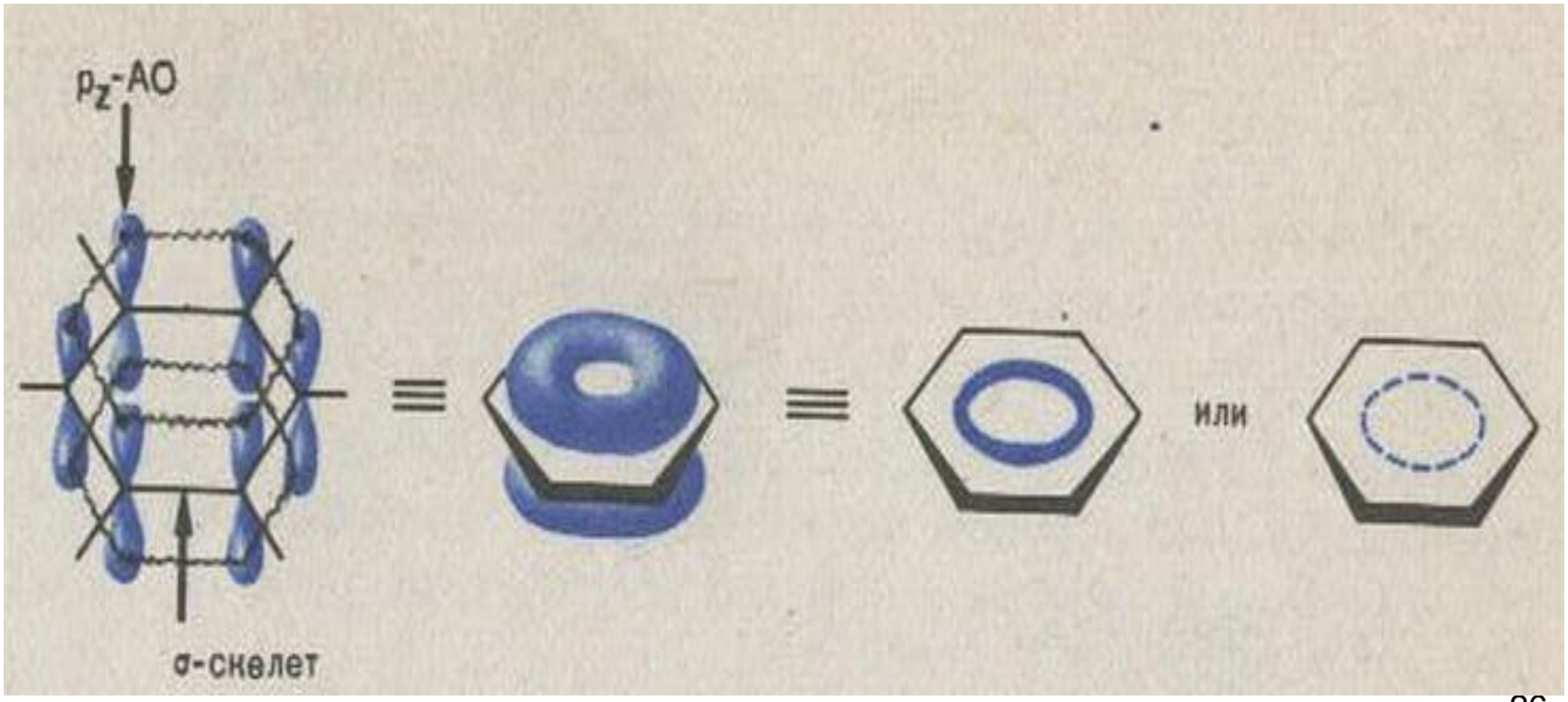


ô óðàí

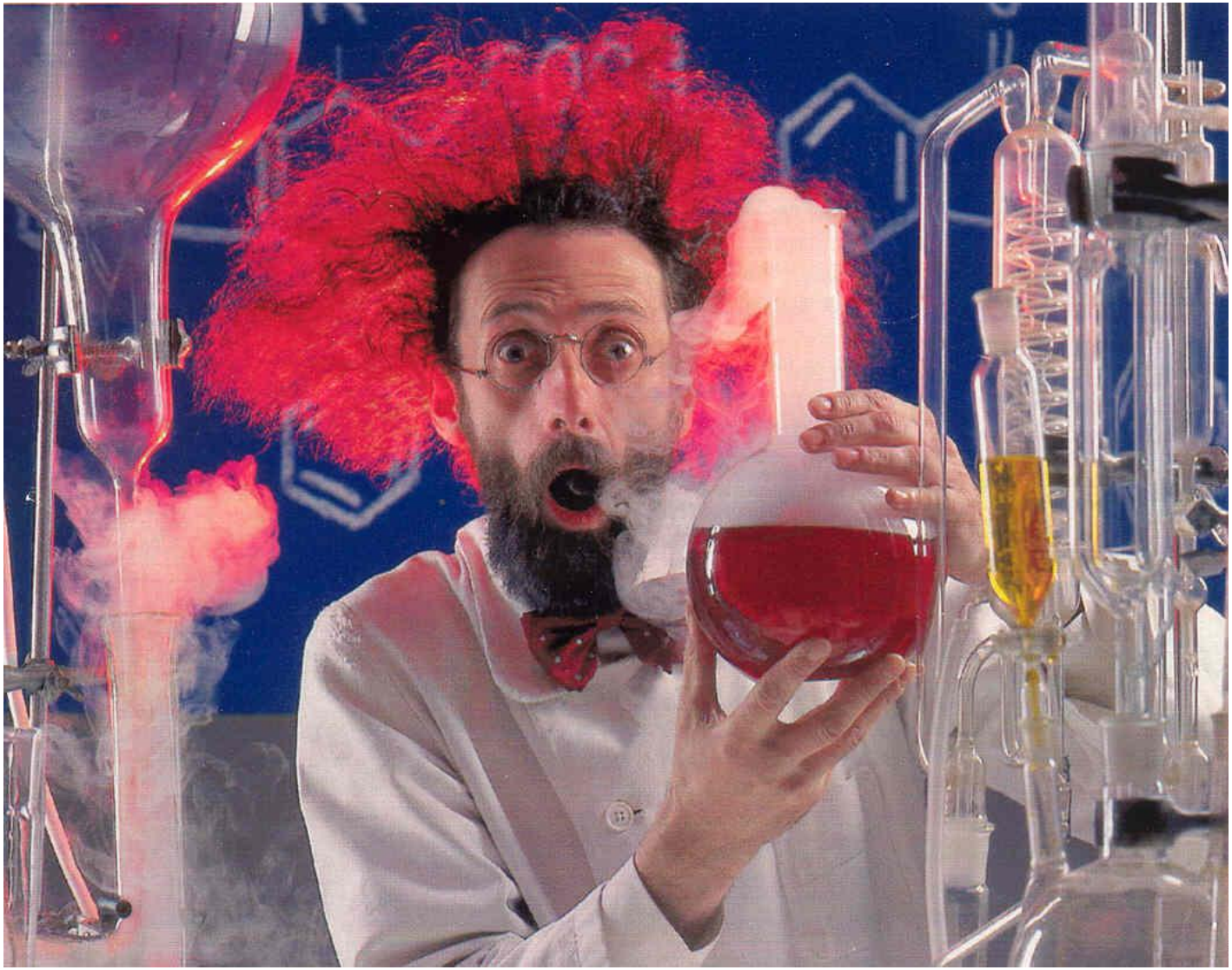
Условия ароматичности

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

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



ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗОЛА



Для ароматических УВ характерны реакции, обусловленные замкнутой цепью сопряжения.

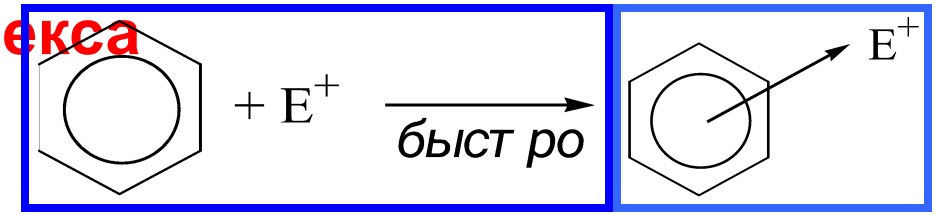
- **Устойчивость к окислению (энергия сопряжения =150 кДж/моль) ;**
- **Способность к реакциям S_E (сохраняющим ароматичность)**
- **Относительная устойчивость к реакциям присоединения А (жесткие условия).**

Общая схема S_E

а) Образование электрофильной частицы под действием катализатора:

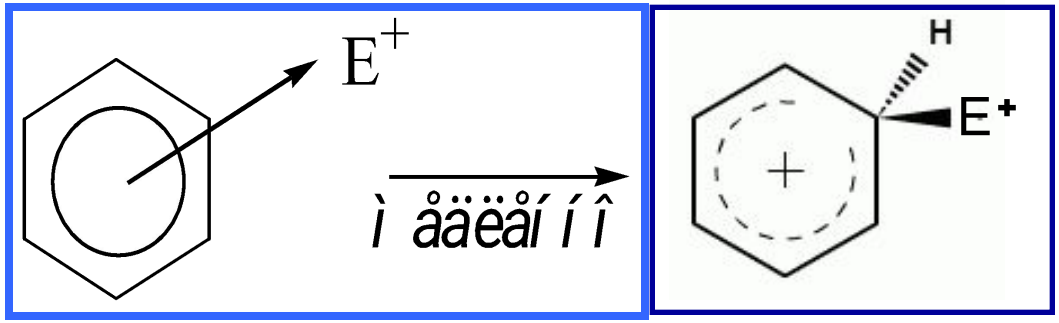
$$\overset{+\delta}{E} - \overset{-\delta}{Nu} \xrightarrow{\text{кат.}} E^+ + Nu^-$$

б) Образование π-комплекса



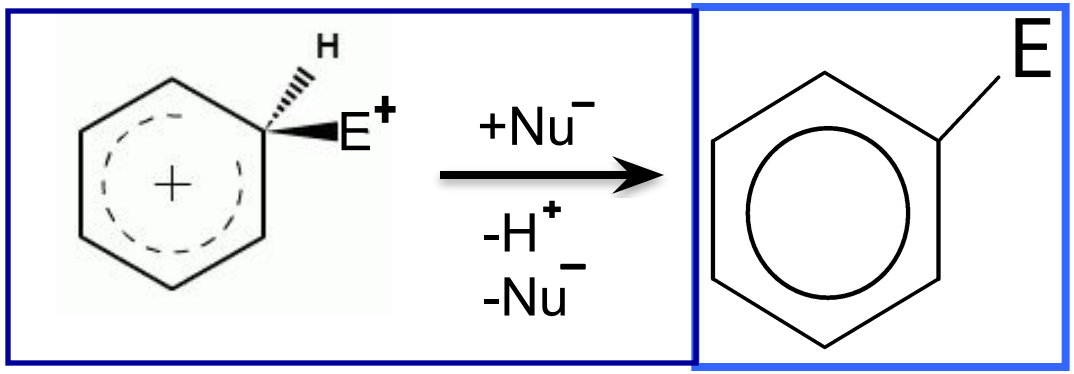
***π–комплекс*: нехимическое соединение, π–облако содержит 6 электронов, ароматический характер не нарушен.**

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**: $AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$

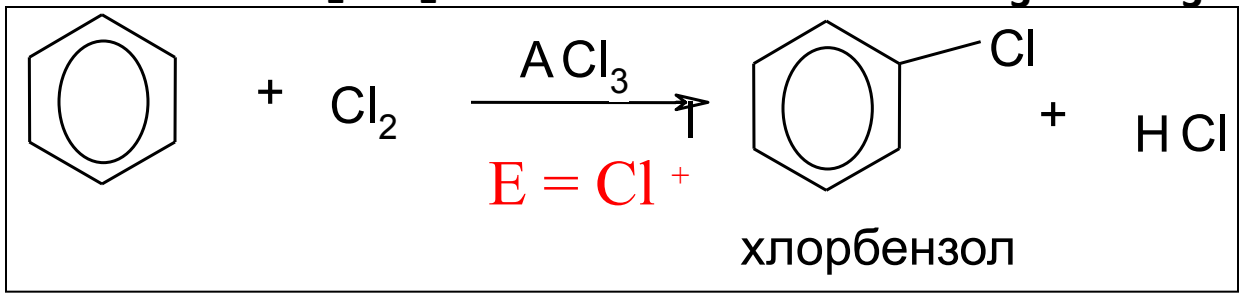
5) **Ацилирование** - образование кетонов (реакция Фриделя-Крафтса)

Реагент: RCOCl, **катализаторы**: $AlCl_3$, $FeBr_3$

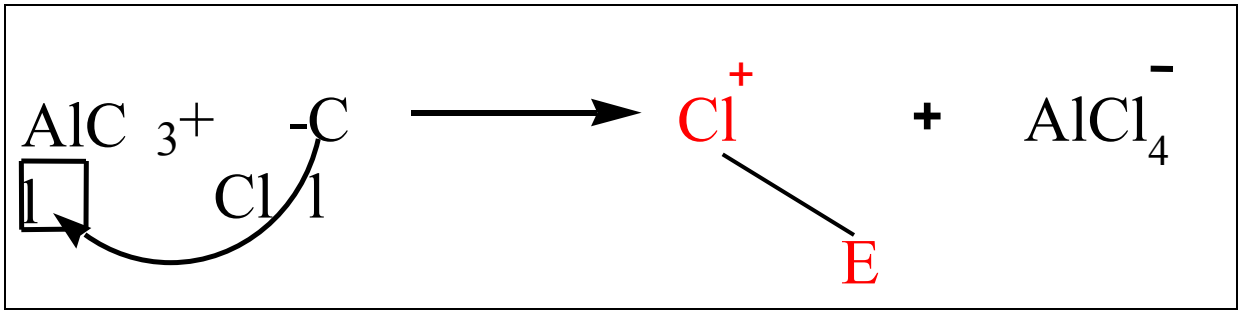
Химические реакции

1) Галогенирование

Реагенты: Cl_2, Br_2 катализаторы: $AlCl_3$, $FeBr_3$

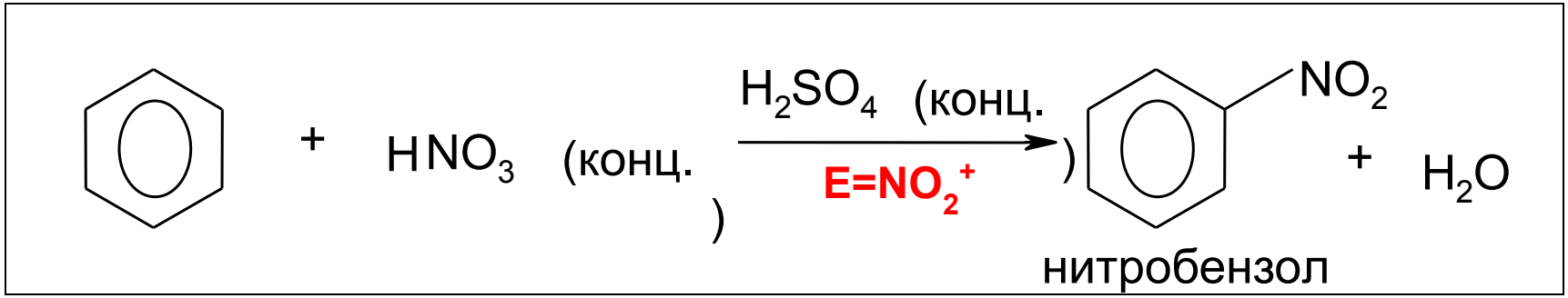


Образование электрофильной частицы под действием катализатора:



2) Нитрование

Реагент: $HNO_{3\ (конц.)}$; УСЛОВИЯ: $H_2SO_{4\ (конц.)}$

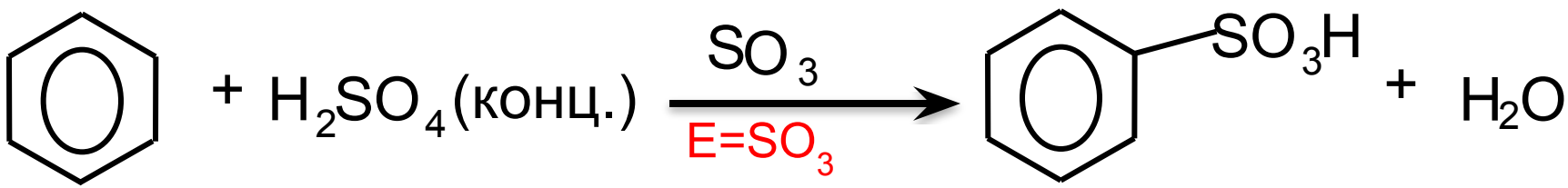


Образование электрофильной частицы под действием катализатора:

$$HNO_3 + 2\,H_2SO_4 \longrightarrow \underset{E}{NO_2^+} + 2HSO_4^- + H_3O^+$$

3) Сульфирование-

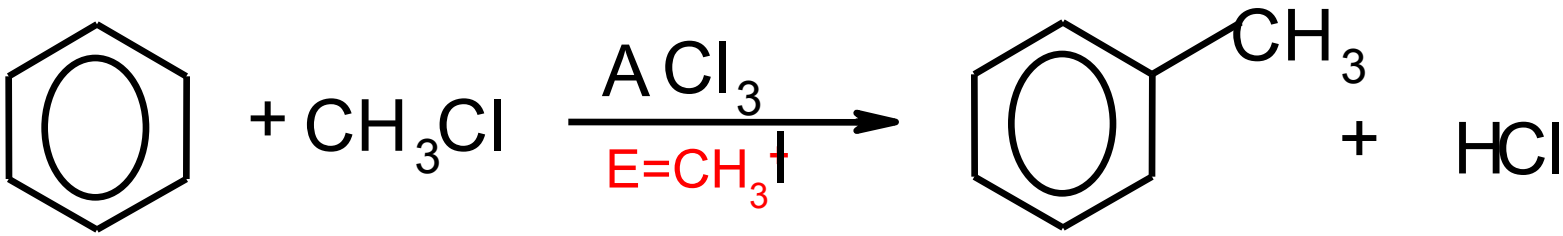
Реагент H_2SO_4 конц. (SO_3)



бензолсульфокислота

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

Реагенты R – Г, катализаторы $AlCl_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$



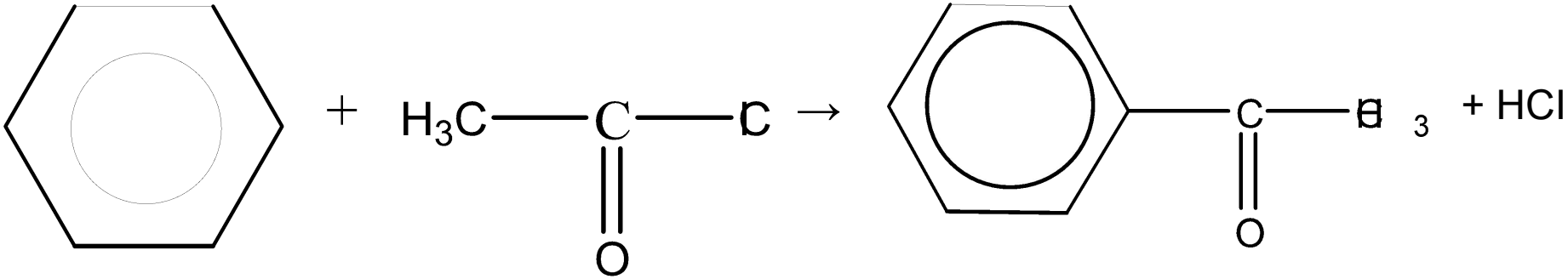
метилбензол (толуол)

5) Ацилирование **(реакция Фриделя-Крафтса)-**

образуются смешанные кетоны.

Реагенты - RCOГ (галогенангидрид карбоновой кислоты),

катализаторы $AlCl_3$,FeBr3



ацетилхлорид

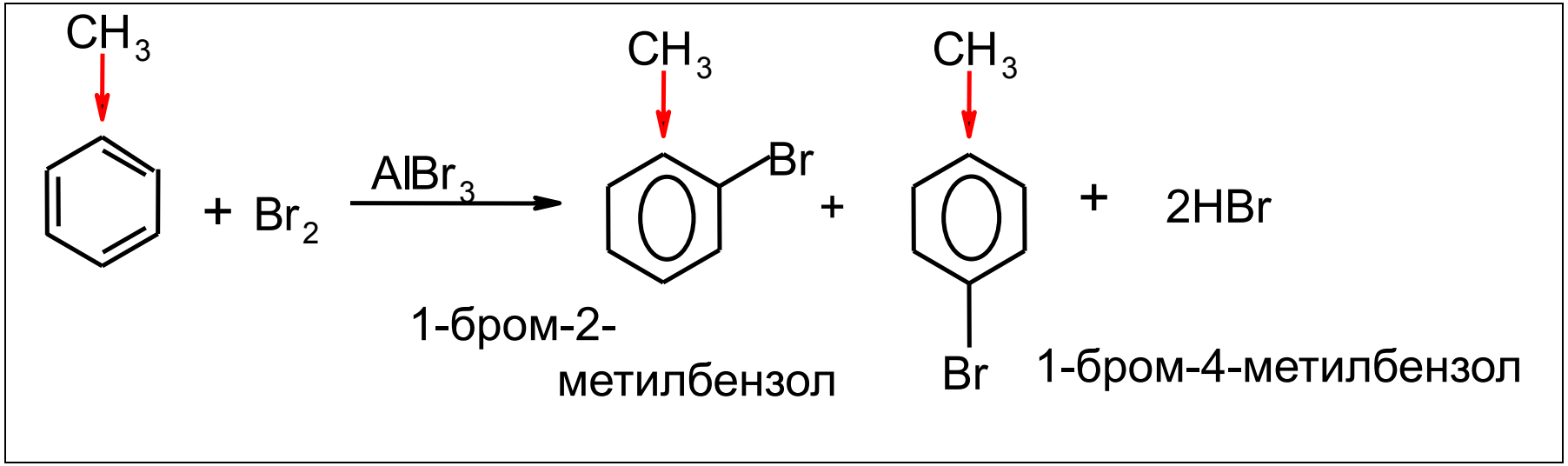
Метилфенилкетон

ПРАВИЛА ЗАМЕЩЕНИЯ В БЕНЗОЛЬНОМ КОЛЬЦЕ

NB!

1. **Первый заместитель встает в любое положение и влияет на распределение электронной плотности в кольце.**

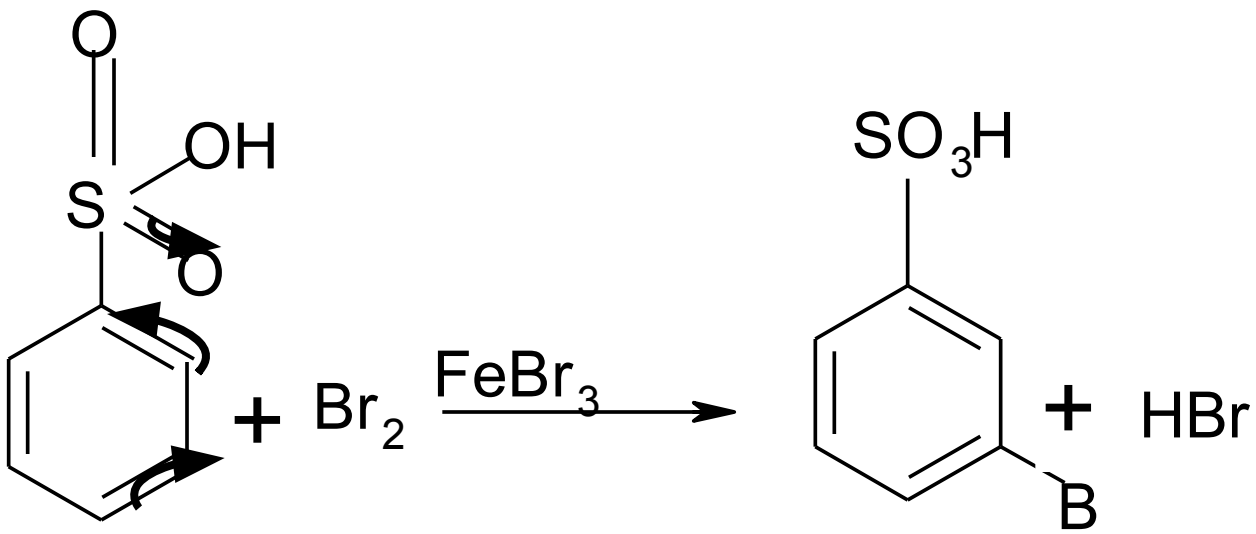
2. **По влиянию на распределение электронной плотности заместители делятся на два рода.**



<u>Заместители первого рода</u> - <u>орто- ,пара – ориентанты</u>, усиливают электронную плотность в кольце (ЭД), активируют реакции S_E: R, CH_2=CH- , OH, NHR, NR_2, NH_2, OR , (Cl, Br, I-ЭА)

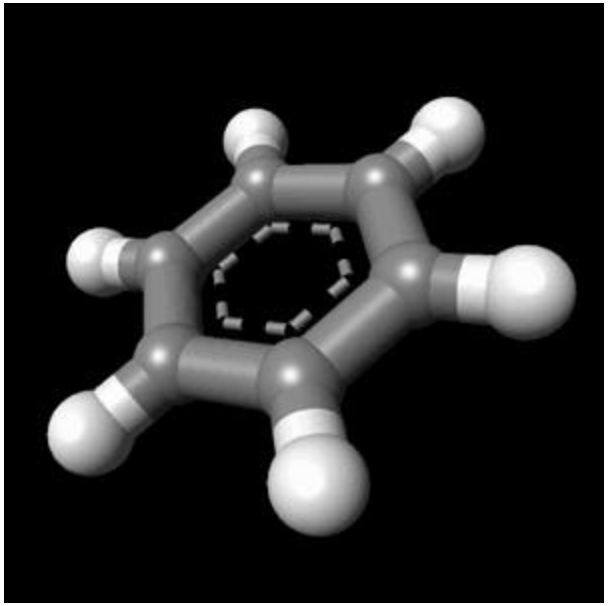
Заместители второго рода – мета – ориентанты (ЭА), уменьшают электронную плотность в кольце, дезактивируют реакции S_E :

>C=O, -COOH, -NO_2, -SO_3H, -C≡N



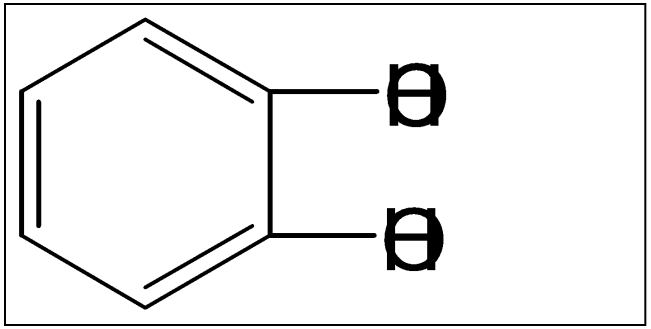
3-бромбензолсульфокислота

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ БЕНЗОЛА

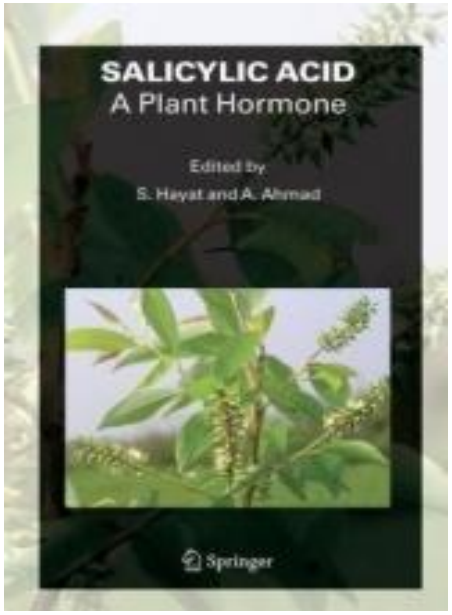


Фенолокислоты

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



2-гидроксибензойная кислота (салициловая)



ЭФИРЫ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

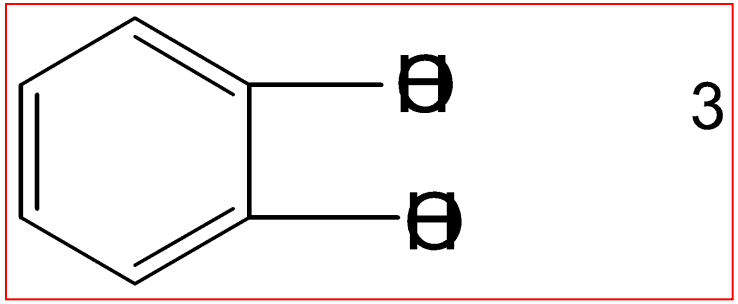
Метилсалицилат

Methylii salicylas

Метиловый эфир салициловой кислоты.

$C_8H_8O_3$

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.

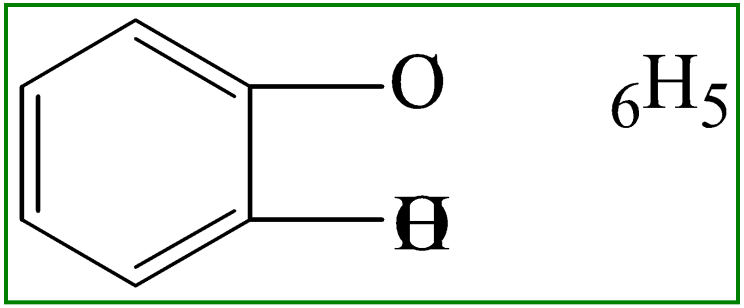
Фенилсалицилат (салол)

Phenylii salicylas

$C_{13}H_{10}O_3$

Фениловый эфир салициловой кислоты.

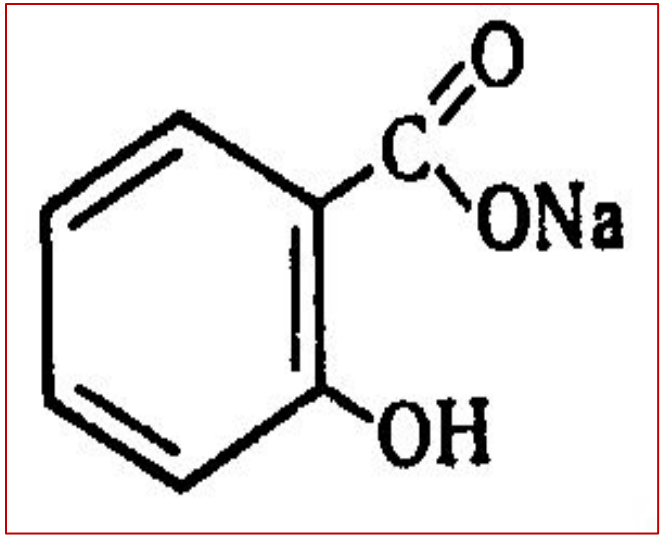
Ф. является эфиром салициловой кислоты и фенола. Впервые он был **получен** М. В. Ненцким в 1886 г.



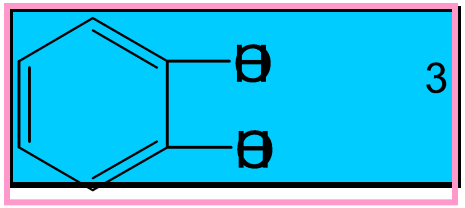
Обладая способностью проходить желудок неизмененным, фенилсалицилат **применяется** часто в качестве материала для покрытия пилюль, когда бывает необходимость, чтобы эти пилюли прошли без изменения через желудок и выделили свои ингредиенты в кишечнике.

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

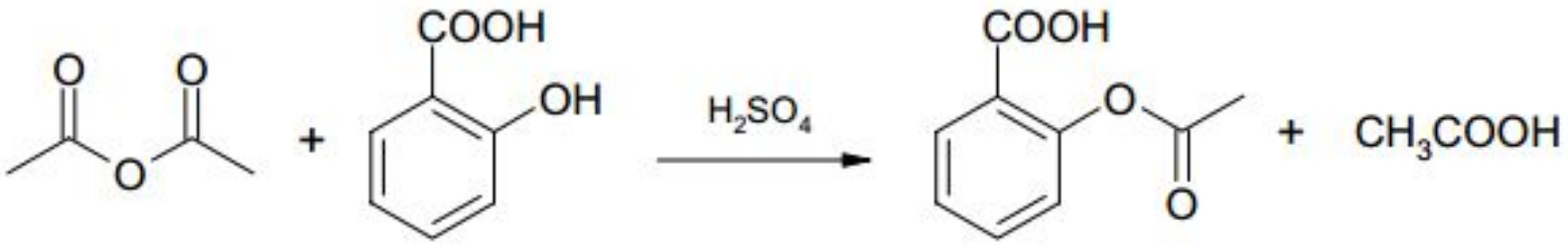
$C_9H_8O_4$

2-(ацетилокси)-бензойная кислота.

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

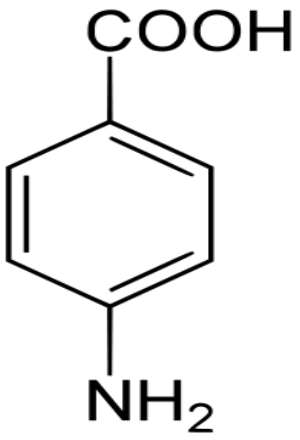
Ацетилсалициловая кислота в **природе не найдена.**

Синтез аспирина
из салициловой кислоты и уксусного ангидрида



пара-Аминобензойная кислота (ПАБК) и ее производные.

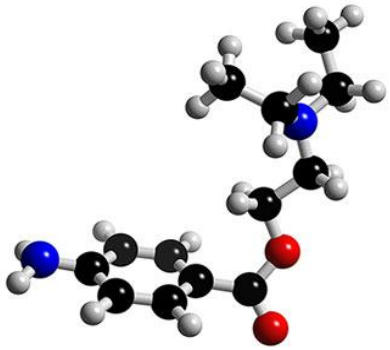
п-Аминобензойная кислота обладает свойствами как ароматических кислот, так и ароматических аминов. Ее называют фактором роста микроорганизмов, поскольку ПАБК участвует в синтезе фолиевой кислоты (витамина B_9).



п-Аминобензойная кислота

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

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

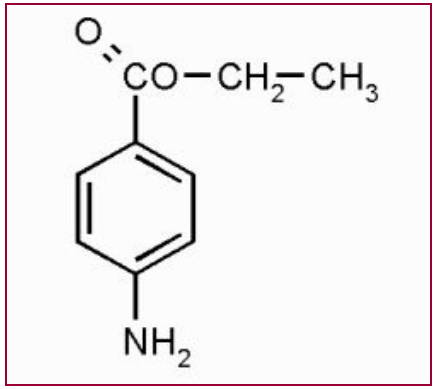


новокаин

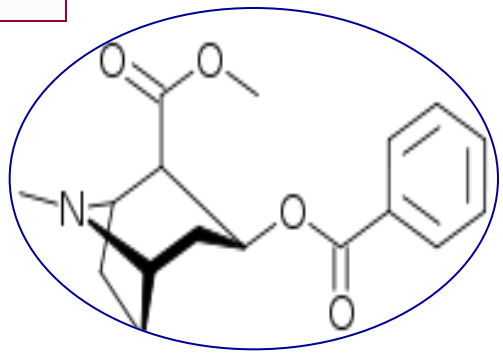
Анестезин и **новокаин** несколько уступают по силе анестезирующего действия **кокаину,** широко употреблявшемуся ранее в медицинской практике.

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

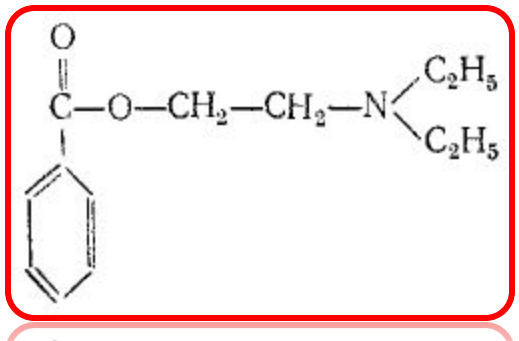
Новокаин в основе своей структуры имеет те же фрагменты, что и кокаин.



анестезин

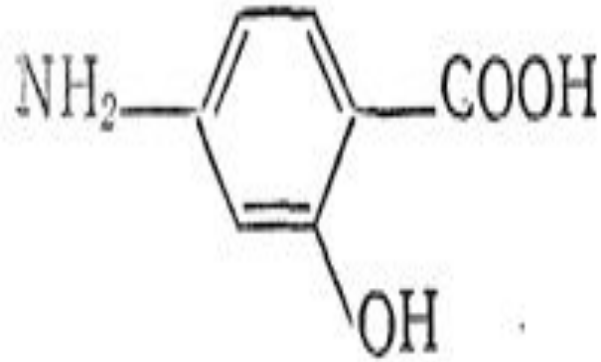


кокаин



новокаин

Пара-аминосалициловая кислота



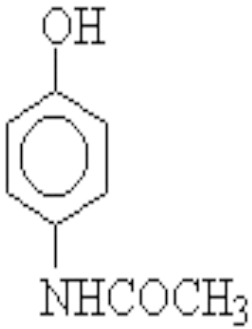
Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК) была одним из первых синтетических препаратов, предложенным для специфического лечения туберкулеза.

Препарат обладает бактериостатическим действием только против туберкулезных бактерий.

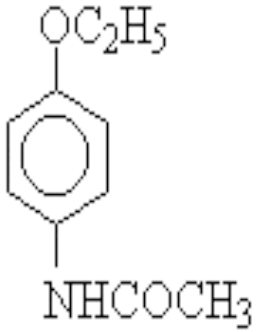
В отношении других микробов ПАСК неактивна.

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



Фенацетин

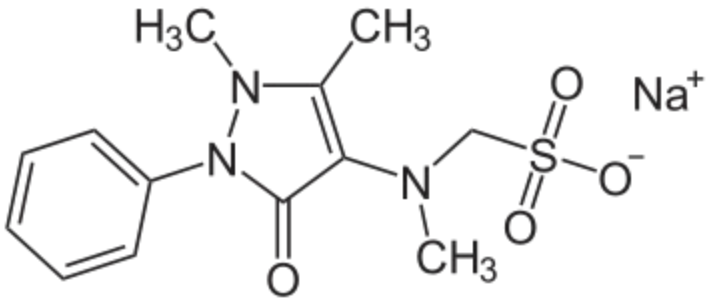
ПАРАЦЕТАМОЛ (Paracetamolum) По болеутоляющей активности парацетамол существенно не отличается от фенацетина; Основными преимуществами парацетамола являются меньшая токсичность, меньшая способность вызывать образование метгемоглобина. Вместе с тем этот препарат может также вызывать побочные эффекты;

Анальгин

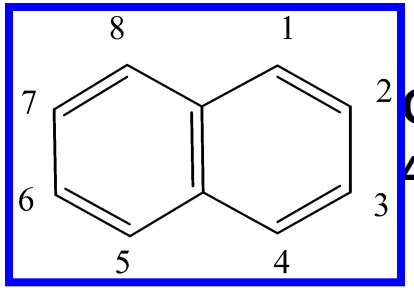
Анальгин (Метамизол натрия) - лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы пиразолонов. Синтезирован Людвигом Кнорром в 1920 году.

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

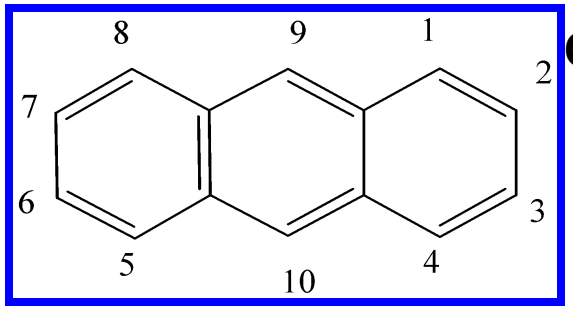


АРОМАТИЧЕСКИЕ МНОГОЯДЕРНЫЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

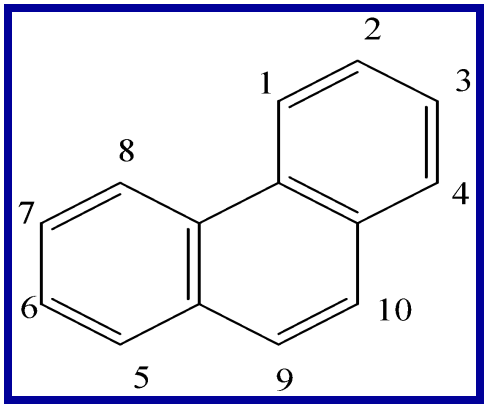


$C_{10}H_8$ - нафталин C - sp^2 -плоский скелет

4 x 2 + 2 = 10 ē – по правилу Хюккеля



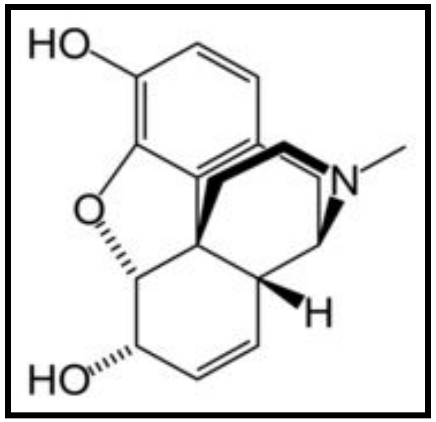
$C_{14}H_{10}$ - антрацен 4 x 3 + 2 = 14 ē

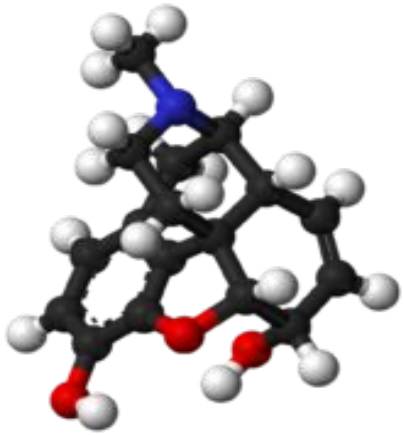


$C_{14}H_{10}$ фенантрен 4 x 3 + 2 = 14 ē

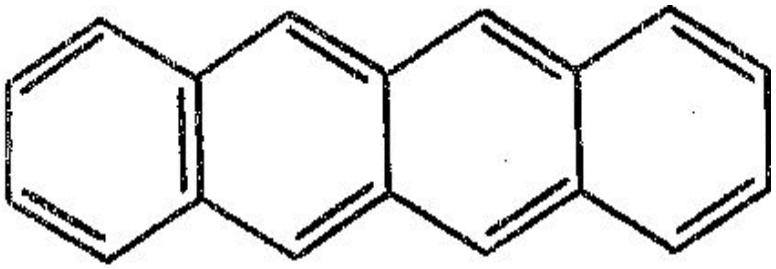
π-электронное облако охватывает все атомы углерода циклов

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.

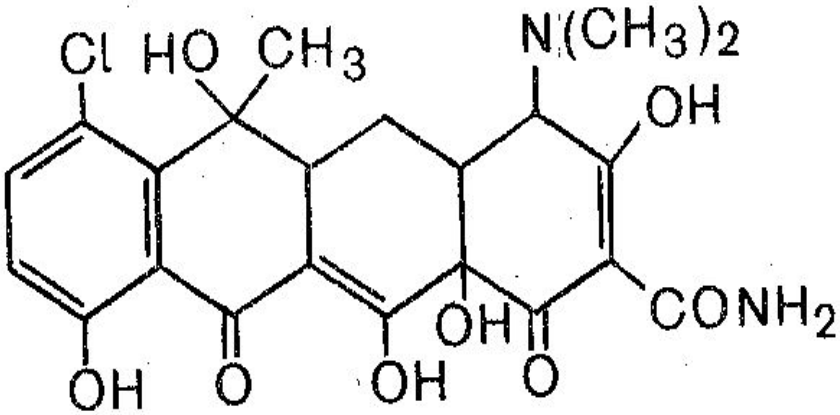




- **Структура тетрацена – в тетрациклиновых антибиотиках.**
- Эти антибиотики представляют собой производные частично гидрированного нафтацена – соединения, состоящего из четырех линейно конденсированных шестичленных карбоциклов. Тетрациклины обладают широким спектром антимикробного действия и могут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



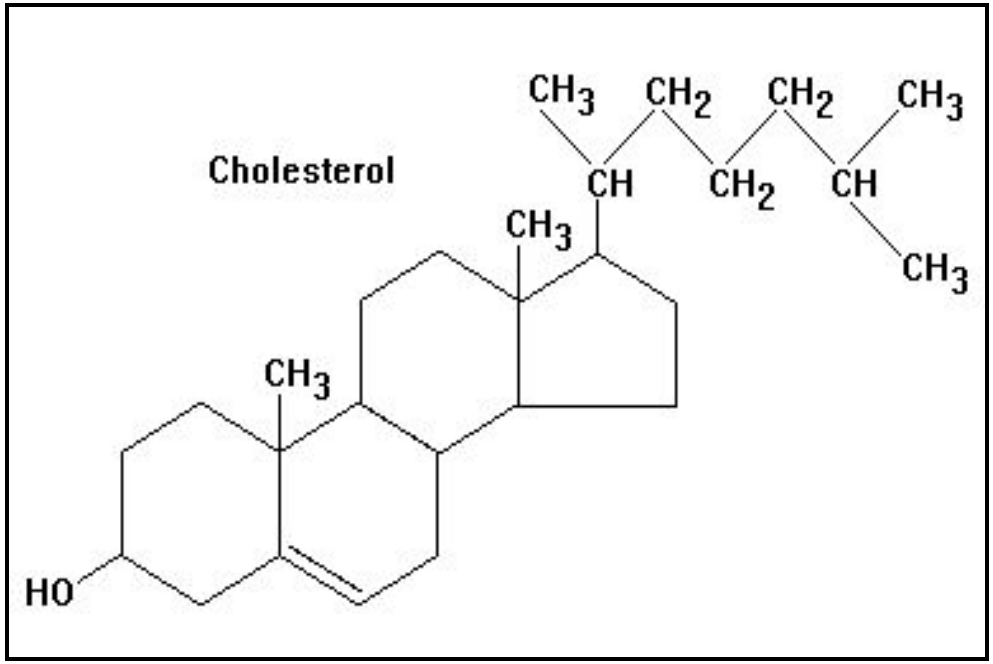
Тетрацен
(нафтацен)



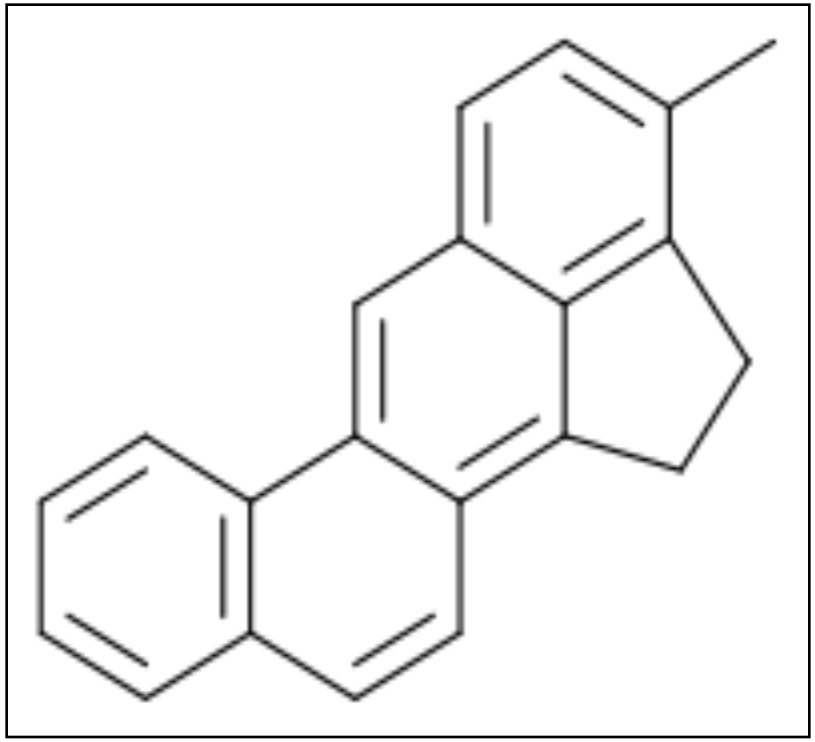
Биомицин

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

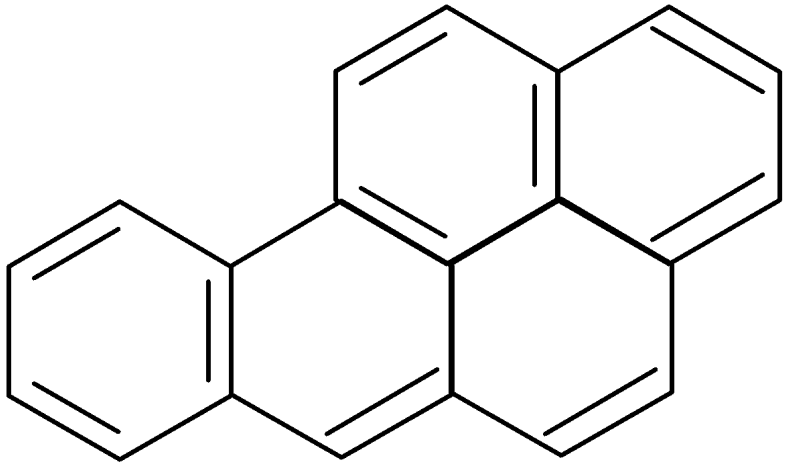
- Из холестерина в организме может образовываться метилхолантрен

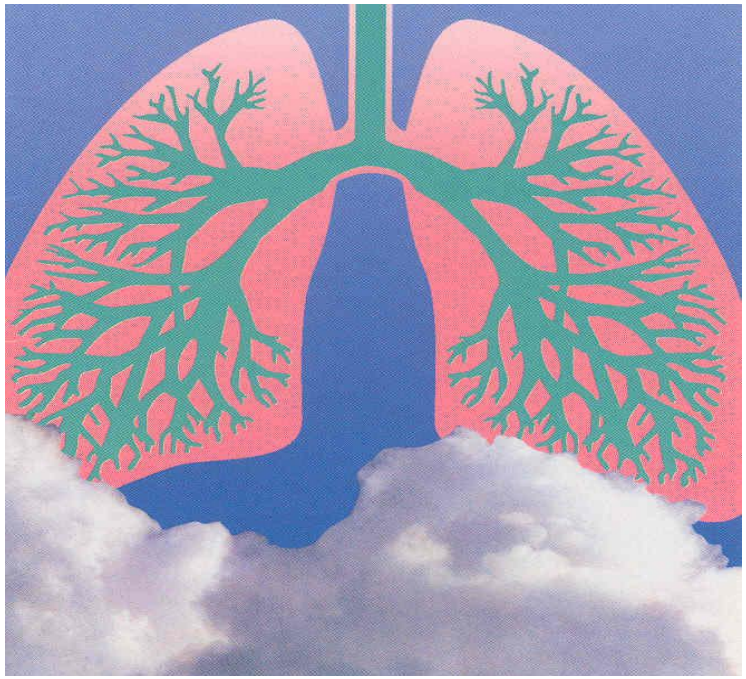


- Метилхолантрен - сильнейший канцероген.Образованный в организме при нарушении обмена холестерина, он накапливается в предстательной железе, вызывает рак простаты.



- 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

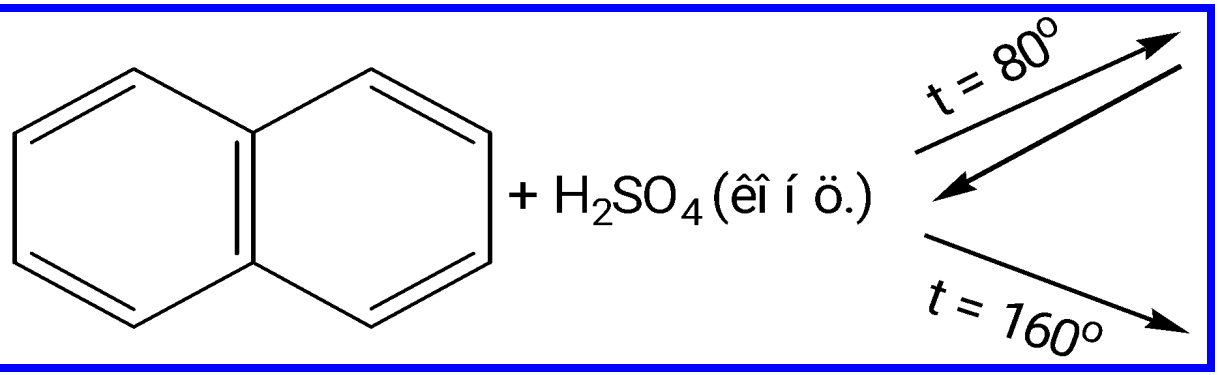
Химические свойства подобны свойствам бензола, но в связи с неполной выравненностью электронной плотности имеют особенности:

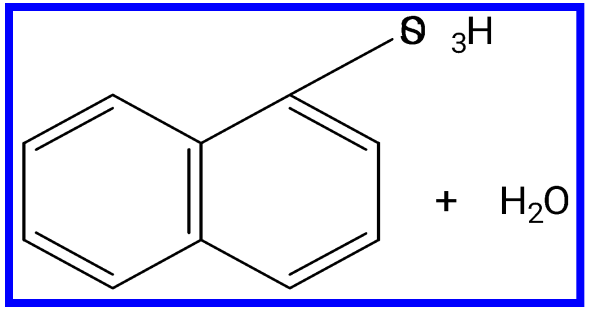
а) S_E протекают легче, чем в бензоле

б) достаточно активны в реакциях присоединения и окисления

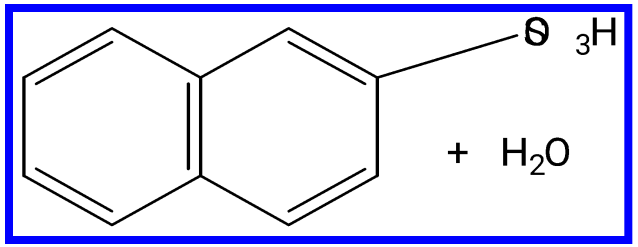
1. S_E протекают в более мягких условиях, чем в бензоле

Для нафталина образуется преимущественно α-продукт



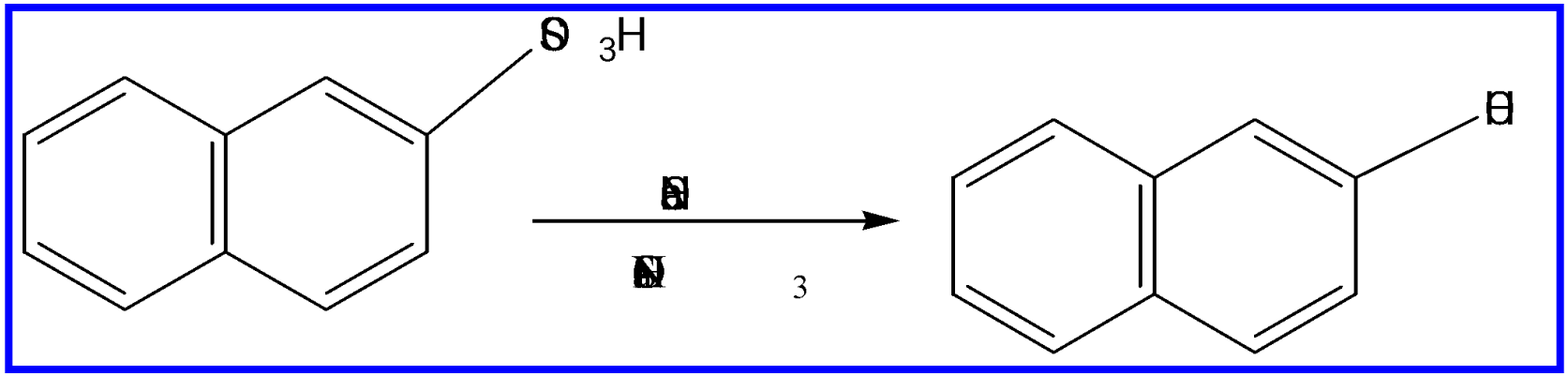


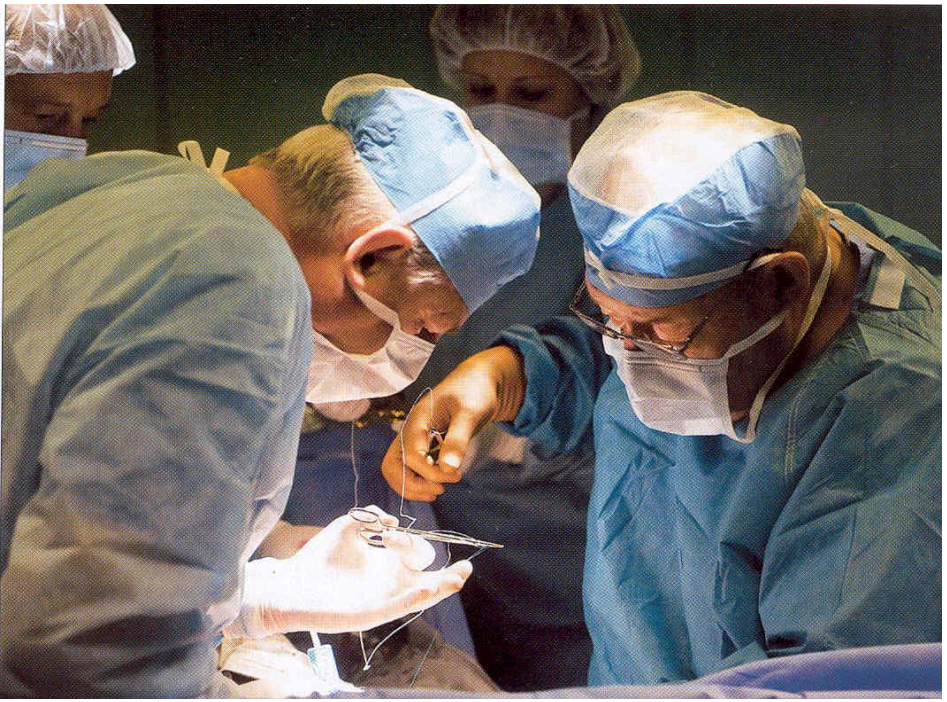
α - нафталин сульфокислота



β - нафталин-сульфокислота

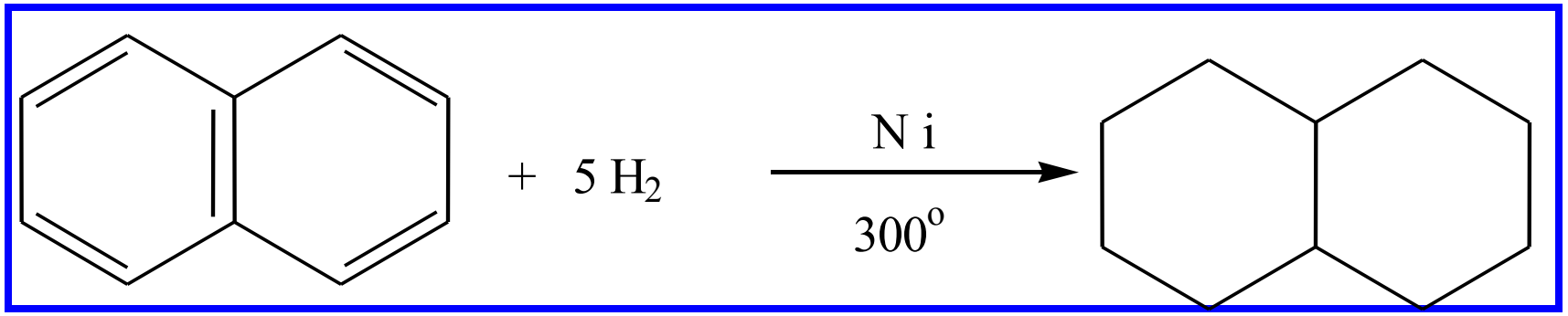
Замена сульфогруппы на гидроксильную в β– нафталинсульфокислоте приводит к образованию β – нафтола, который используется в медицине как дезинфицирующее средство.



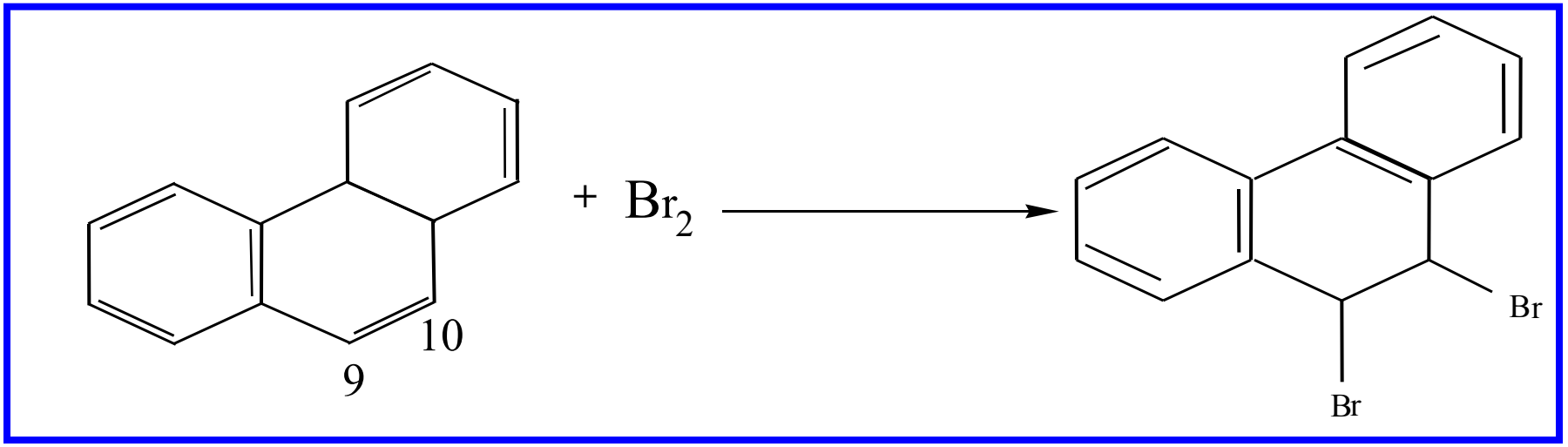


2.Реакции присоединения протекают легче в фенантрене и антрацене, чем в нафталине (в положениях 9, 10).

C_6H_6 < нафталин < фенантрен, антрацен (в пол. 9, 10)

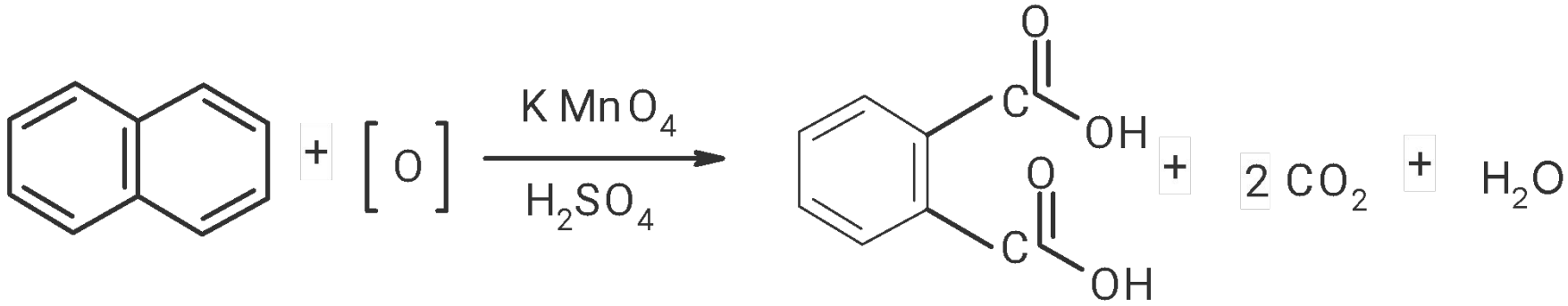


$C_{10}H_{18}$ – декалин (декагидронафталин)

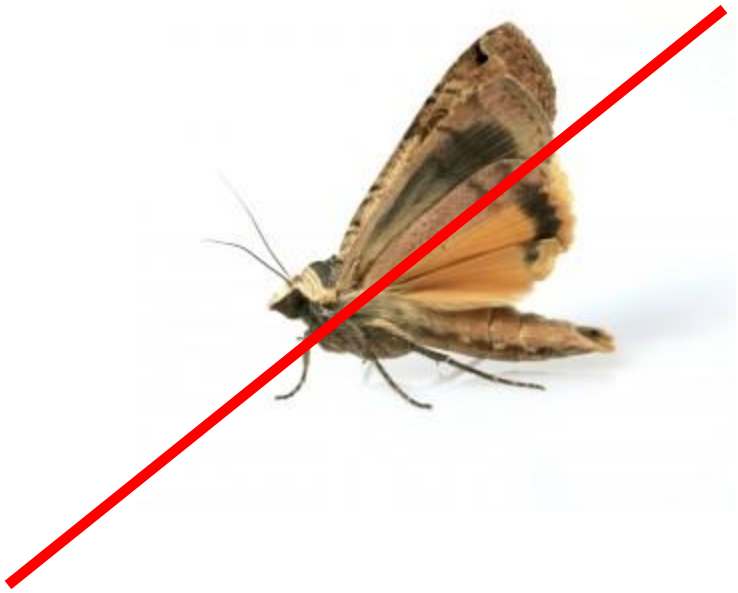


9, 10 – дибром- 9, 10 – дигидрофенантрен

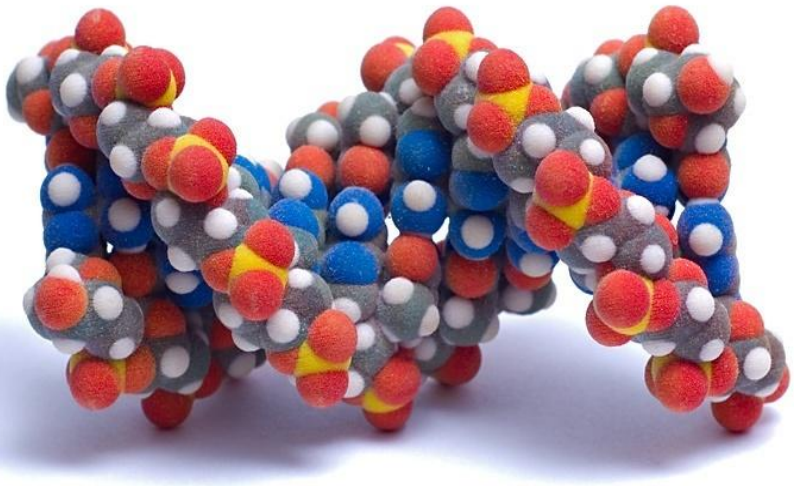
3. Менее устойчивы к окислению

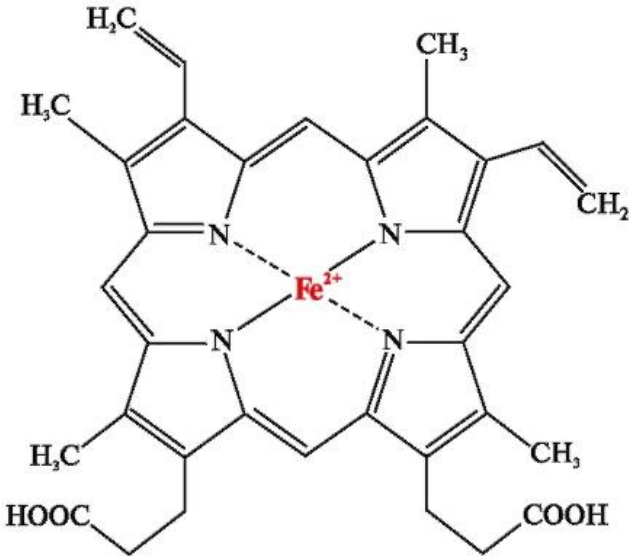


о - фталевая кислота



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

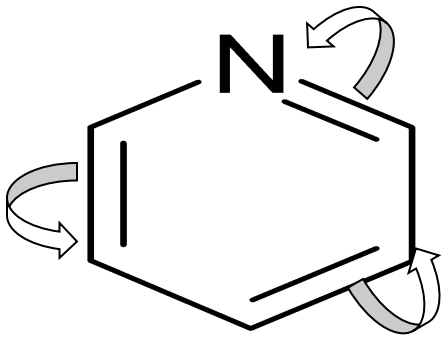
Шестичленные гетероциклы

(π-недостаточные)

- - С одним гетероатомом
- - С двумя гетероатомами

Шестичленные гетероциклы.

π - НЕДОСТАТОЧНЫЕ СИСТЕМЫ



I. ПИРИДИН C_5H_5N

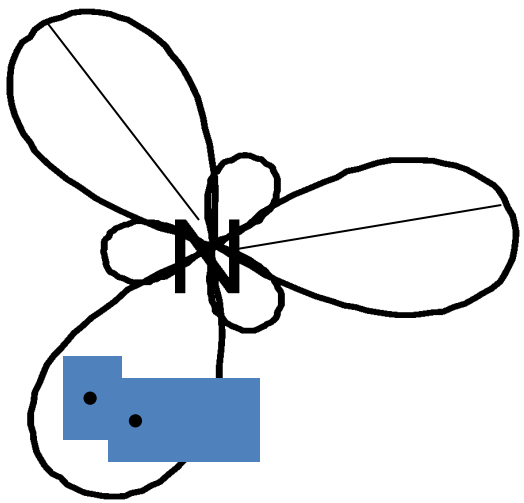
-CH- заменили на -N= (в молекуле бензола C_6H_6)

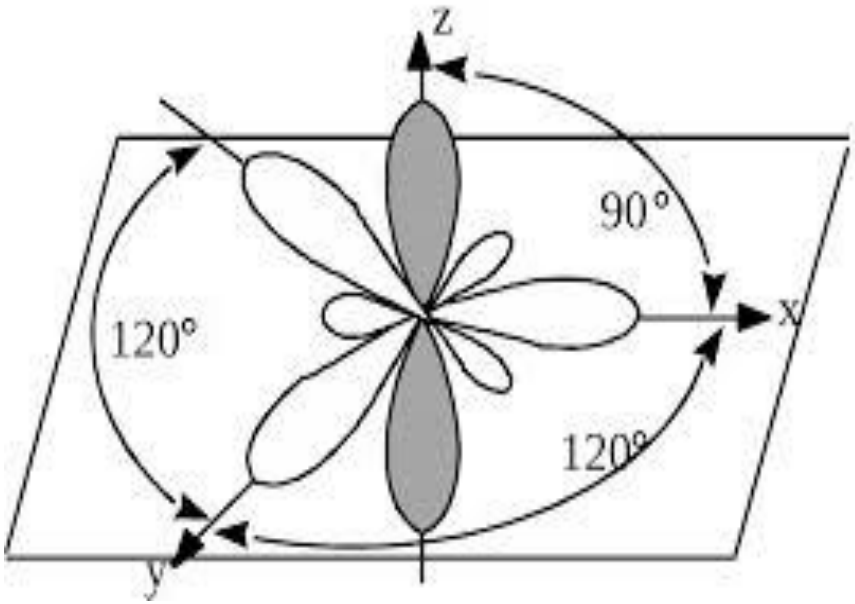
Доказательства ароматичности:

1) Плоский скелет из σ-связей, N – в SP^2
2) π - ē облако замкнуто, содержит 4 x 1 + 2 = 6 ē (правило Хюккеля)

N вступает в $\pi - \pi$ сопряжение и оттягивает электронную плотность на себя ($ЭО_N > ЭО_C$), 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.



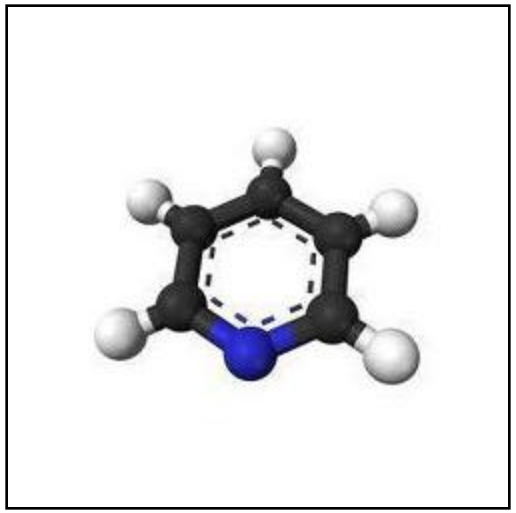


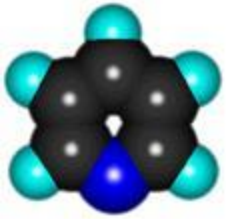
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА π-недостаточных систем

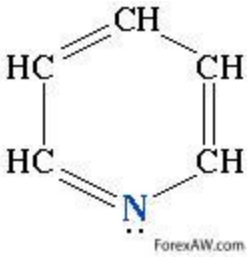
1) **Реакции S_E.** Меньшая реакционная способность, новый заместитель встает в β-положение.

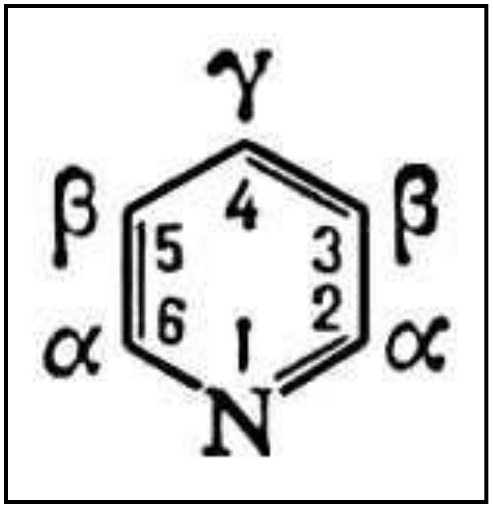
2) **Основные свойства** (у атома N).

3) Реакции S_N (в α -положение)



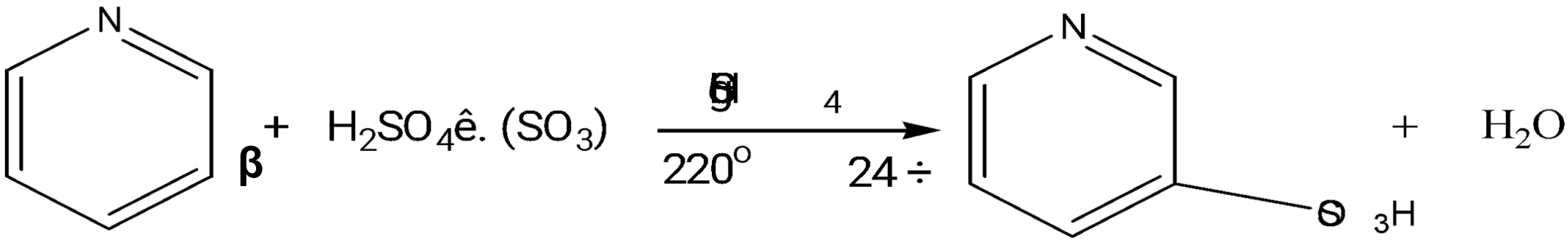






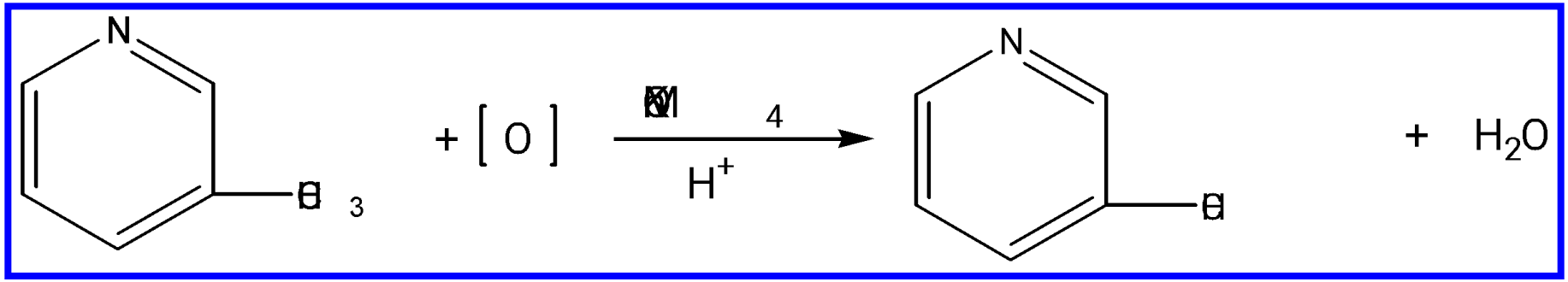
1) Реакции SE.

а) сульфирование



β – пиридинсульфокислота - антиметаболит,
структурный аналог –
β – пиридинкарбоновой кислоты.
(витамина PP)

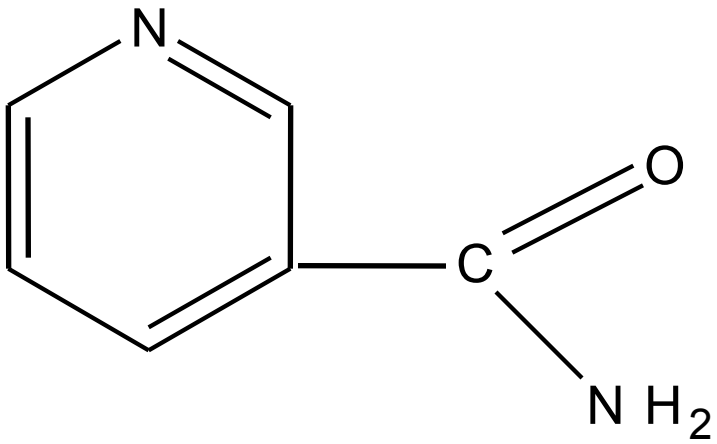
Окисление гомологов

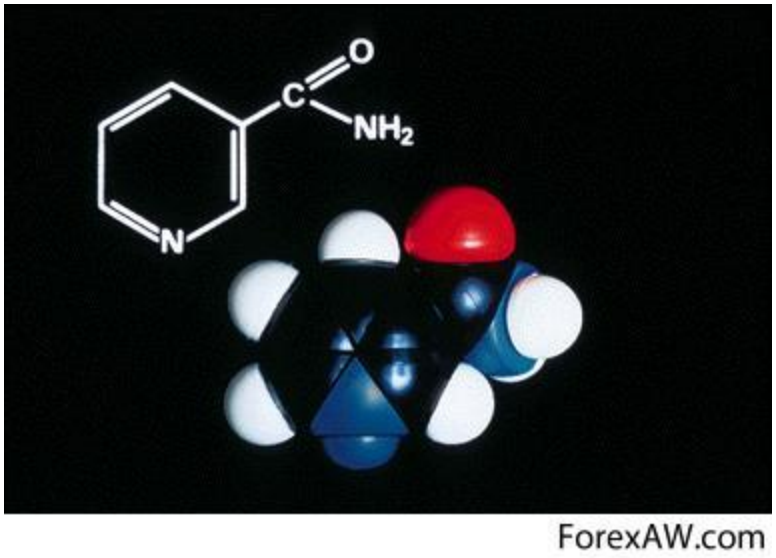


β - пиколин
(β – метилпиридин)

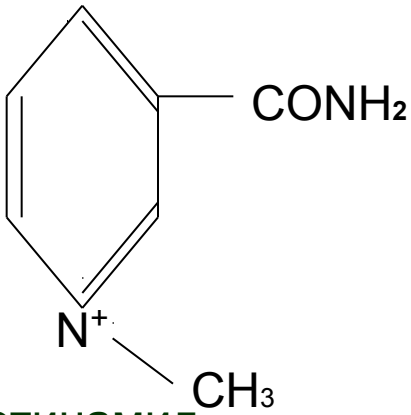
β – пиридинкарбоновая кислота (Никотиновая к-та или витамин PP)

Никотинамид – вторая форма витамина PP





- 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.

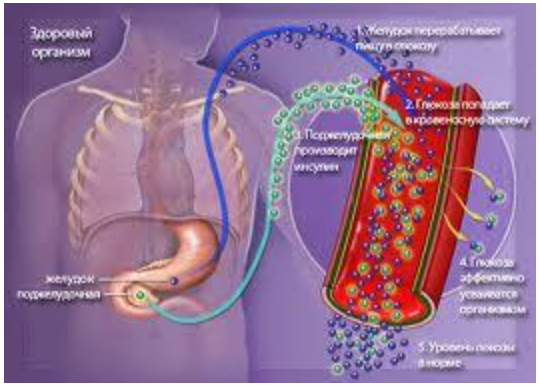


N- метилникотинамид

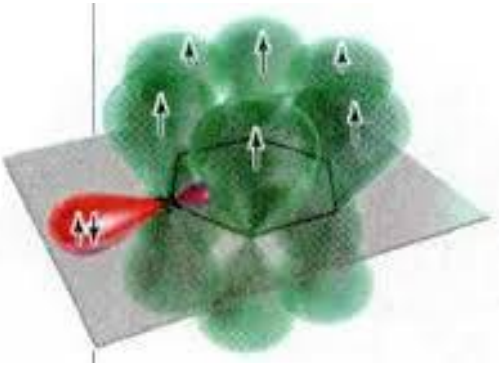
- Амид никотиновой кислоты применяется в медицине как лекарственное средство при таких заболеваниях как:

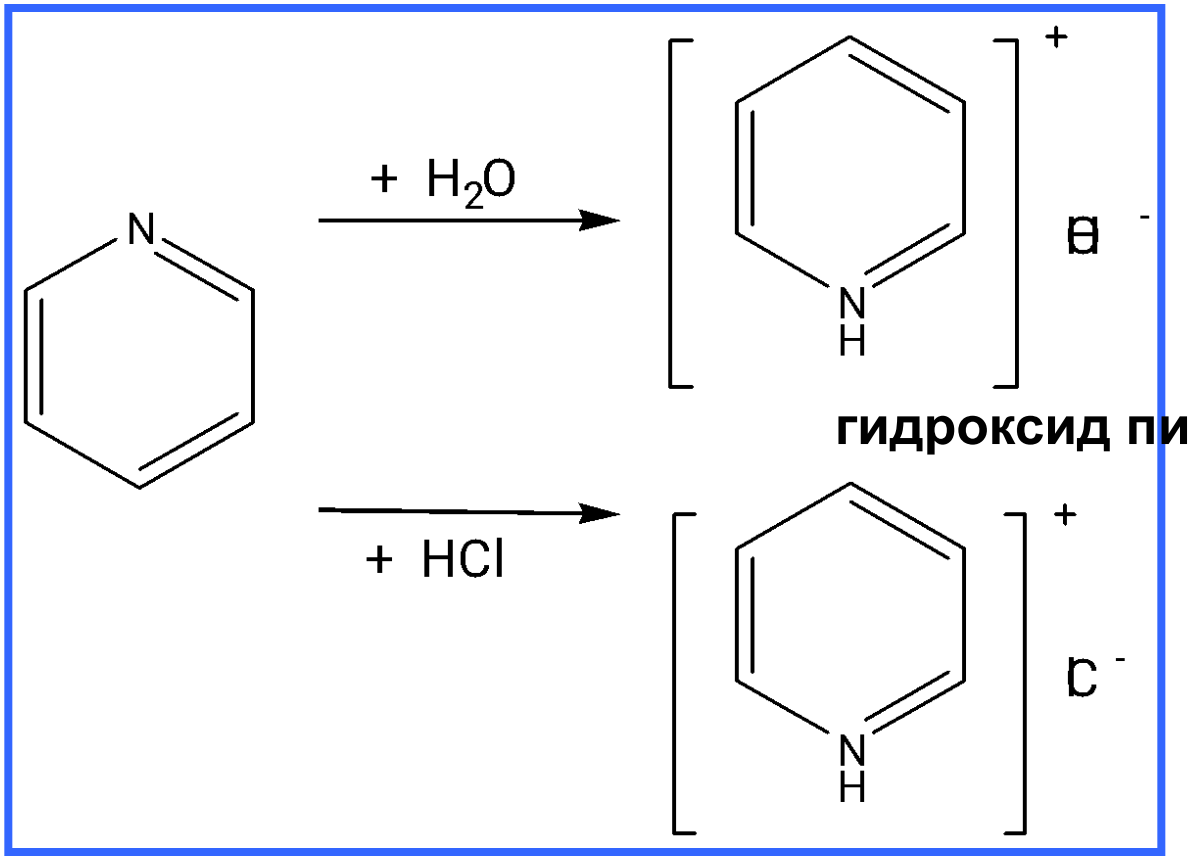
- Диабет. Способно в определенной степени предотвращать повреждение поджелудочной железы, приводящее к утрате организмом способности вырабатывать собственный инсулин.

- 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



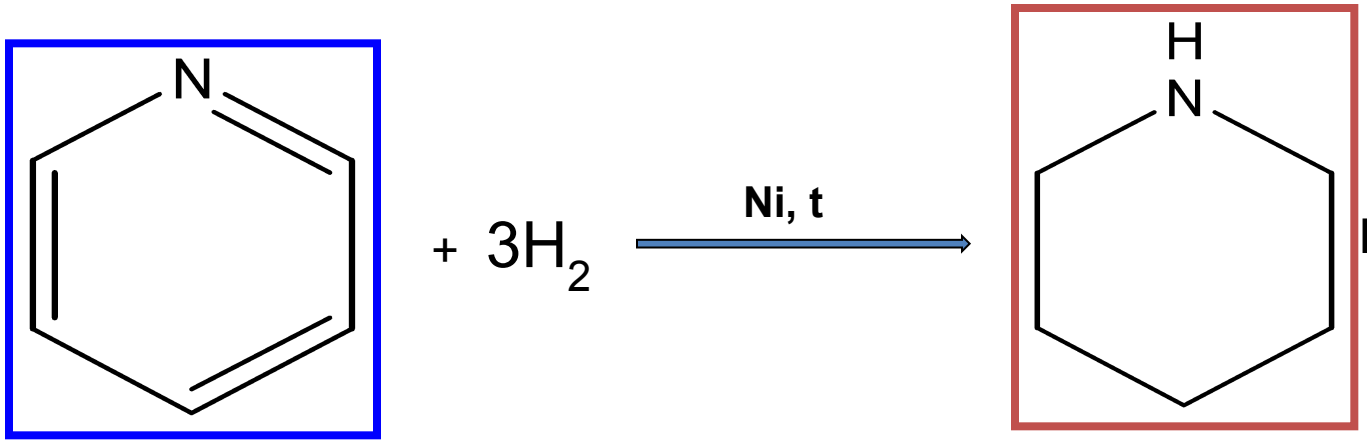


гидроксид пиридиния

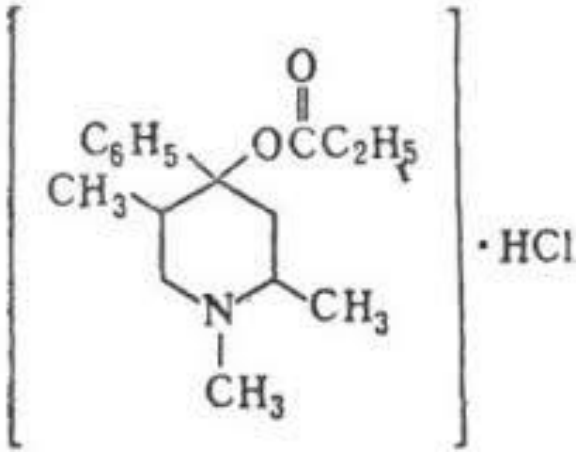
хлорид пиридиния

3. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ (ГИДРИРОВАНИЕ)

ПРОТЕКАЮТ В БОЛЕЕ МЯГКИХ УСЛОВИЯХ, ЧЕМ В C_6H_6



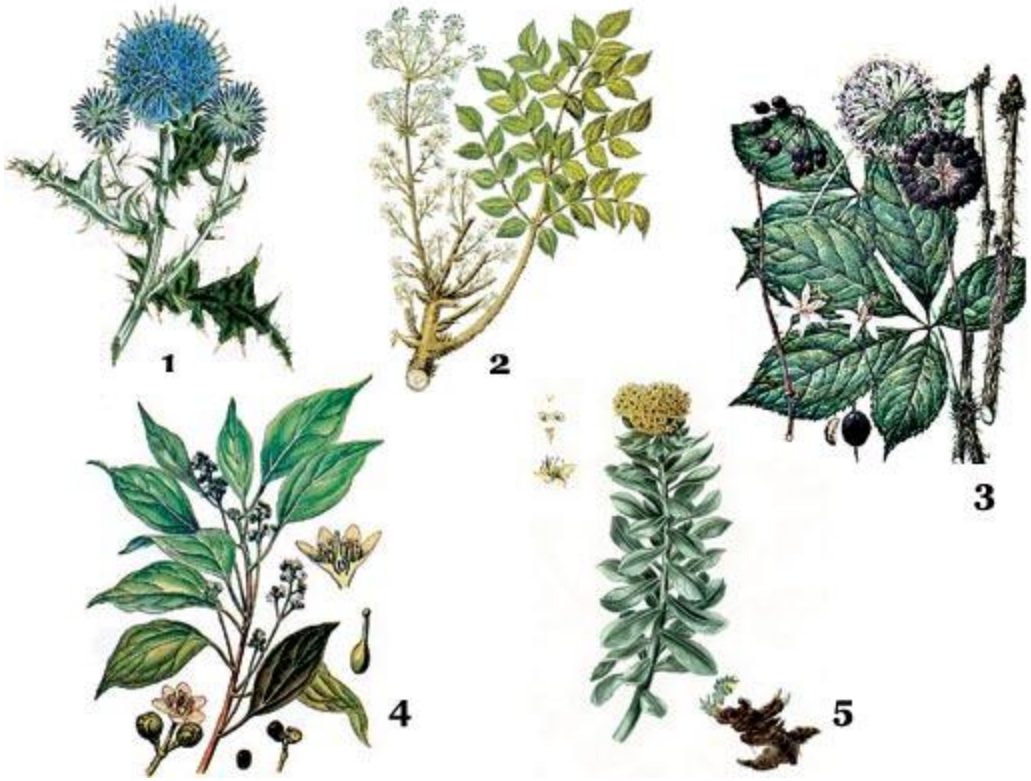
ПИПЕРИДИН,



входит в состав промедола

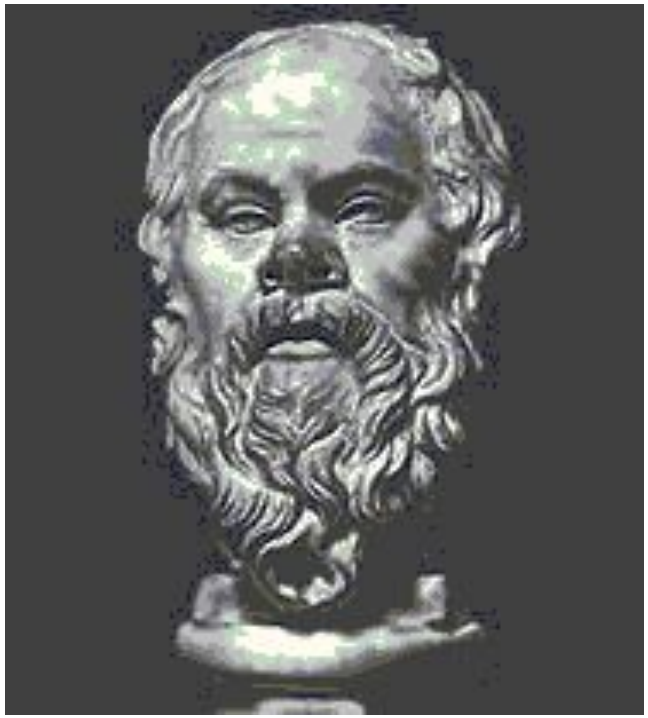
Пиперидин и пиридин

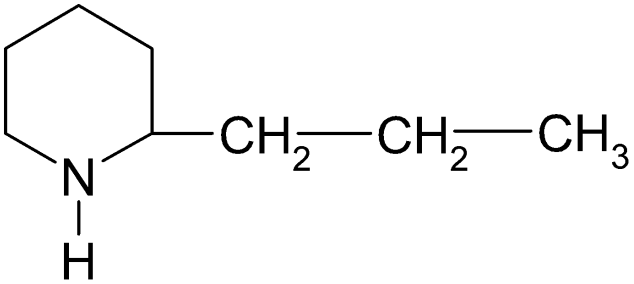
- Встречаются во многих алкалоидах: никотин, кониин
- **Алкалоиды** – гетероциклические азотсодержащие основания растительного происхождения, обладающие выраженным физиологическим действием



Кониин-производное пиперидина

яд, выделенный из болиголова: этим веществом был отравлен Сократ

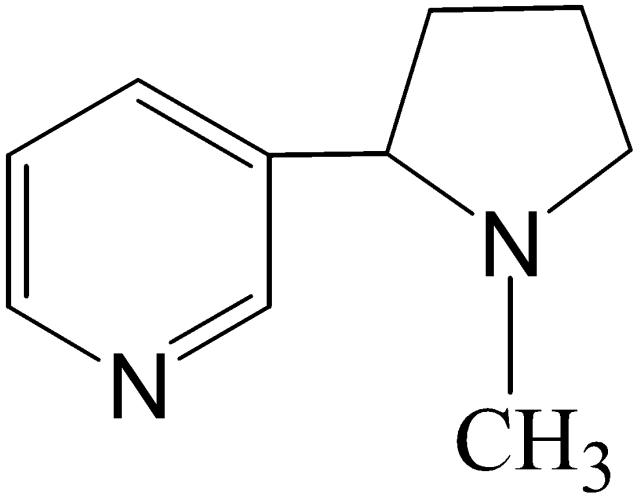




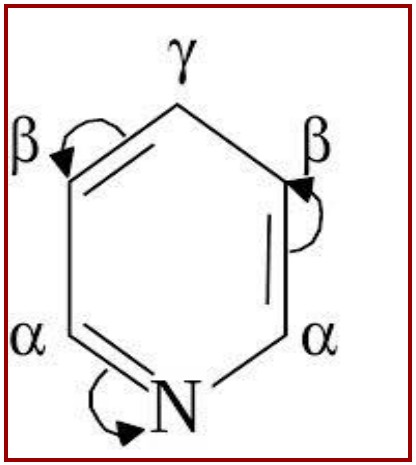
Никотин

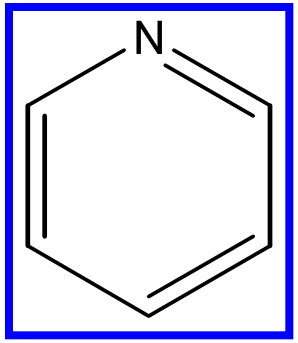
Молекула никотина содержит ядро пиридина и метилированного у азота пирролидина (гидрированного пиррола):

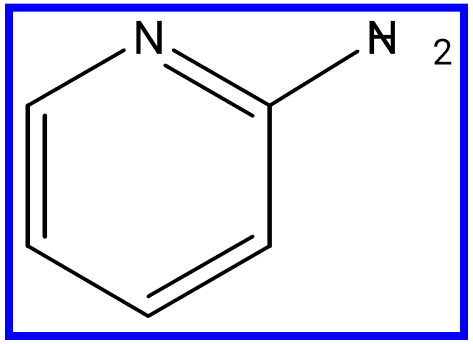
Никотин в виде солей лимонной и яблочной кислот **содержится** в листьях табака, откуда его и получают. Содержание никотина в табаке достигает 3% и более.



4. РЕАКЦИИ S_N –Заместитель встает в α –положение,где электронная плотность наименьшая





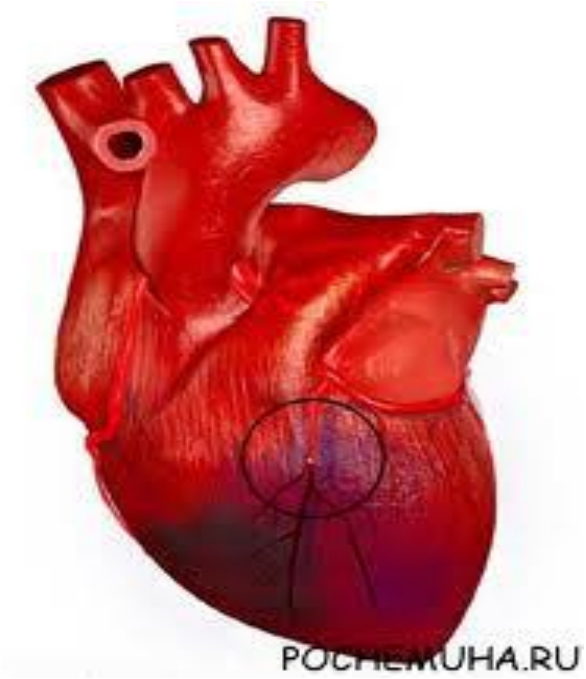
α + $NaNH_2$ → 

+ NaH

α – аминопиридин

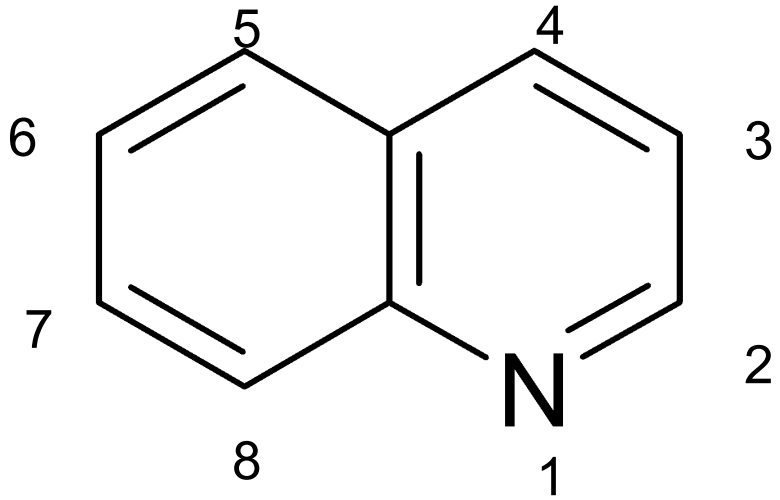
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

- 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 PP,
- 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.

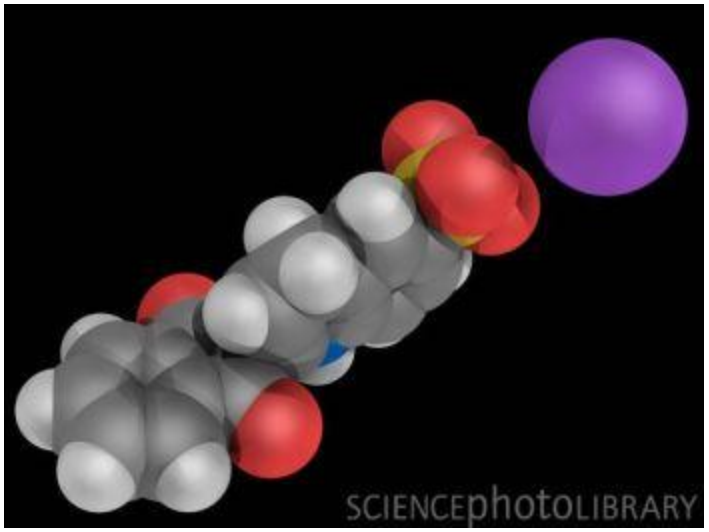
Имеет плоский σ-скелет и единую сопряженную систему из десяти р – электронов.

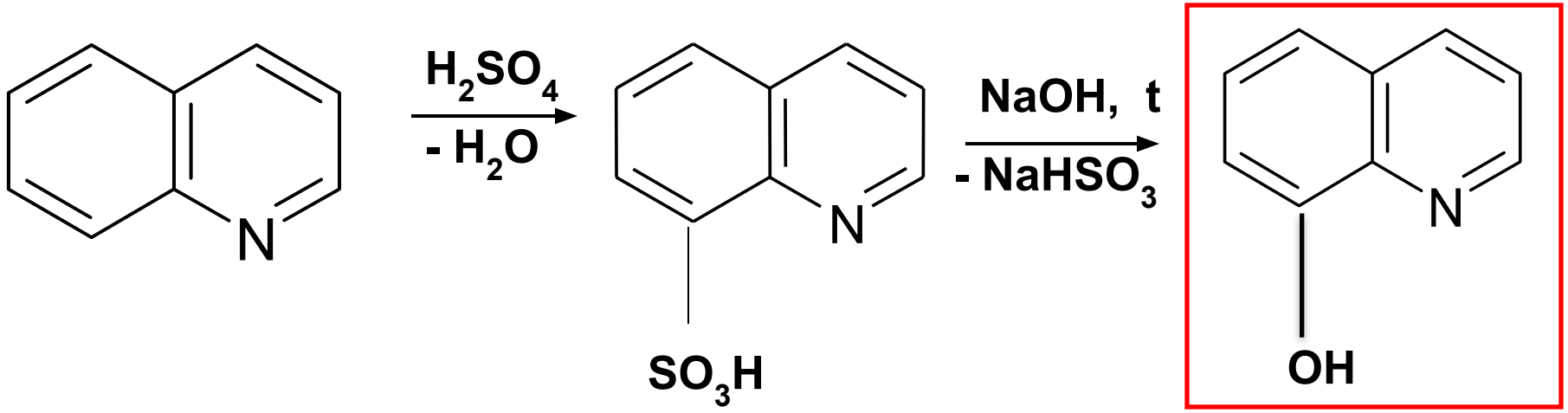


ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ ХИНОЛИНА

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).



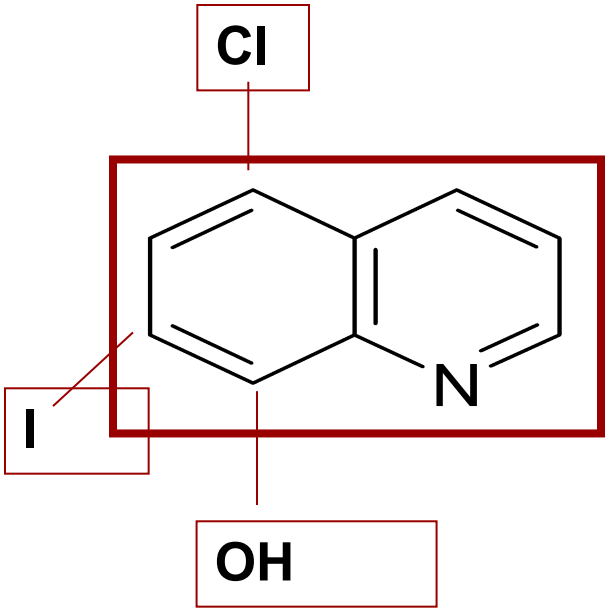


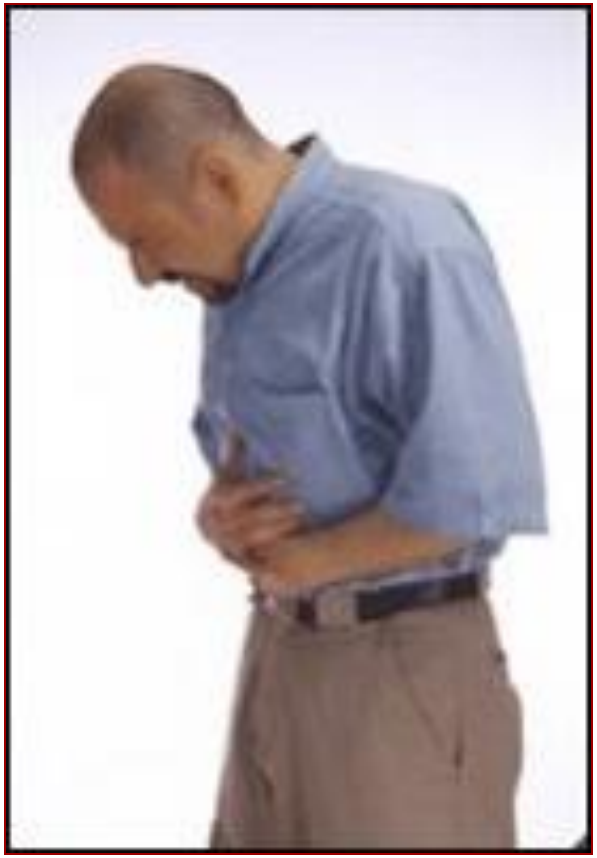
хинолин-8-сульфокислота

8-гидрокси-хинолин

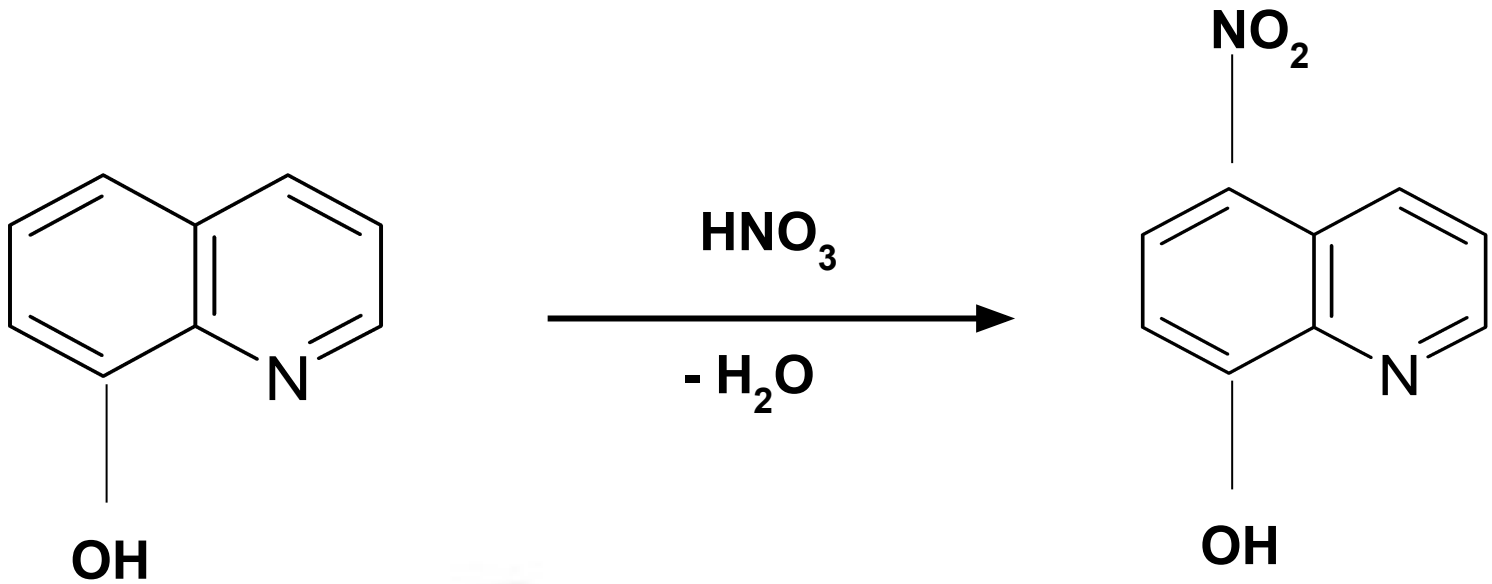
Реакция сульфирования лежит в основе получения 8 – гидроксихинолина.

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

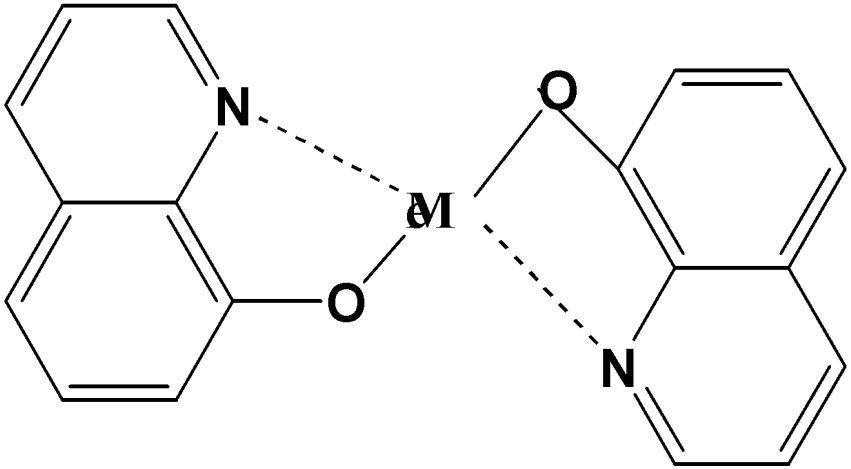




и *нитроксолин,* или 5 – НОК (8 – гидрокси – 5 – нитрохинолин), который может быть получен нитрованием 8 – гидроксихинолина

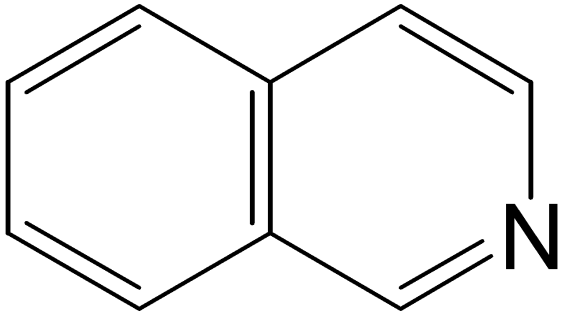


Бактерицидное действие средств на основе 8 – гидроксихинолина заключается в их способности связывать в прочные комплексы ионы Me (Co^{2+}, Cu^{2+}, Bi^{3+} и другие). Таким путем происходит выведение микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности кишечных бактерий.

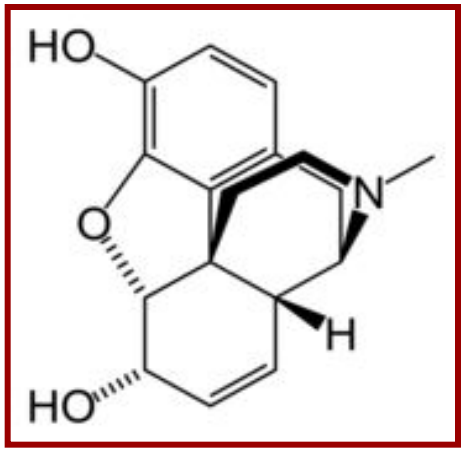


хелат 8-гидроксихинолина

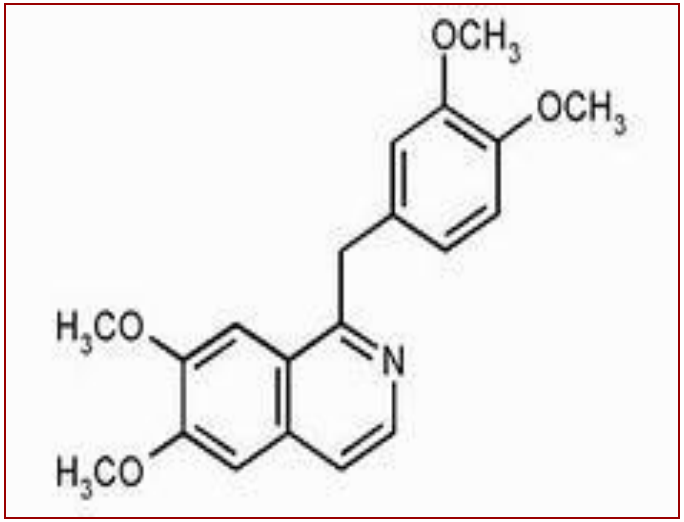
III. ИЗОХИНОЛИН



ВХОДИТ В СОСТАВ АЛКАЛОИДОВ РЯДА МОРФИНА



И ПАПАВЕРИНА



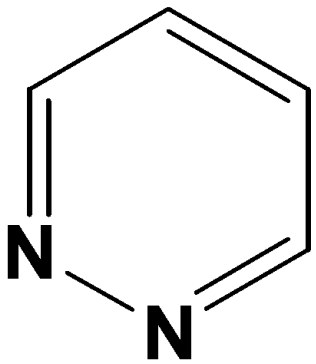
Применяют **морфин** как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся сильными **болевыми** ощущениями.

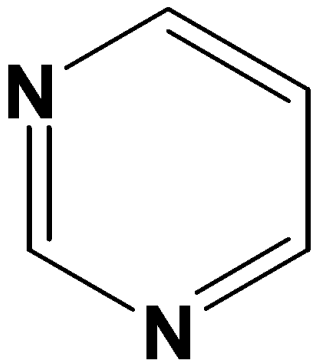
А так же при подготовке к операции, при бессоннице, иногда при сильном кашле.

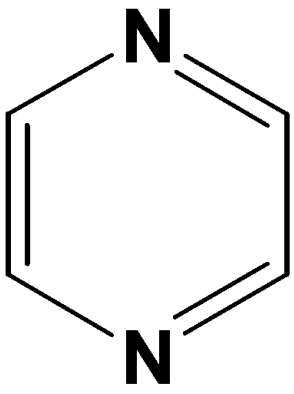
Шестичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами

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

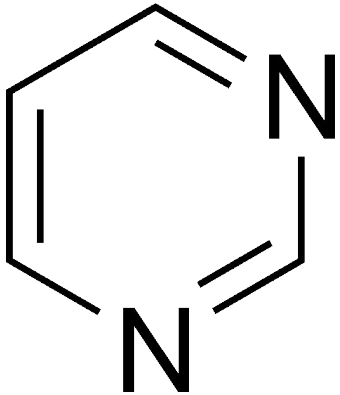
пиридазин **пиримидин** **пиразин**





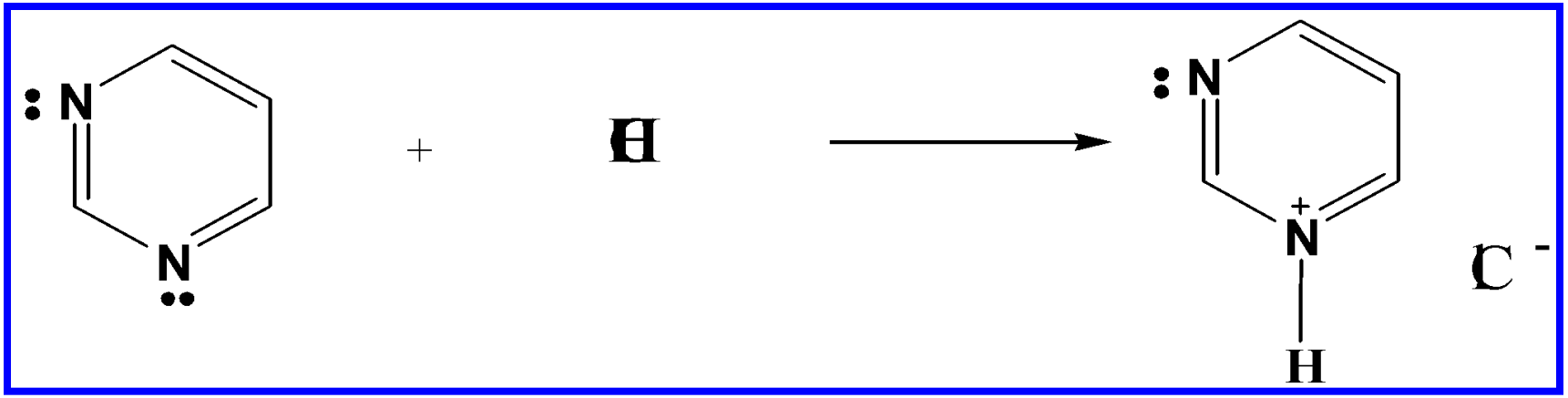


IV. Пиримидин



Особенности реакционной способности

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



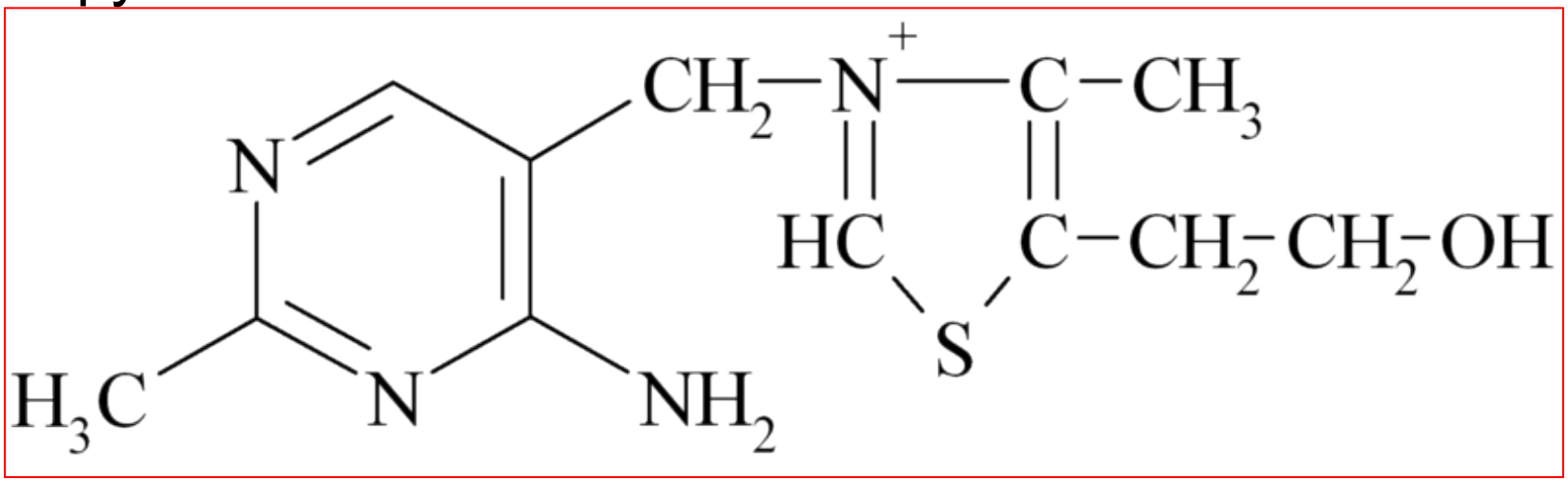
2) Почти не вступает в реакцию S_E

Биологическое значение

1) **входит в состав:**

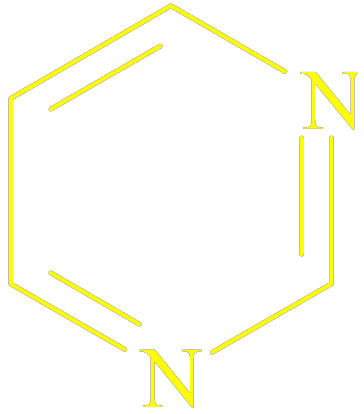
а) **нуклеиновых кислот в форме NH_2 – и OH – производных пиримидин (урацил,тимин,цитозин)**

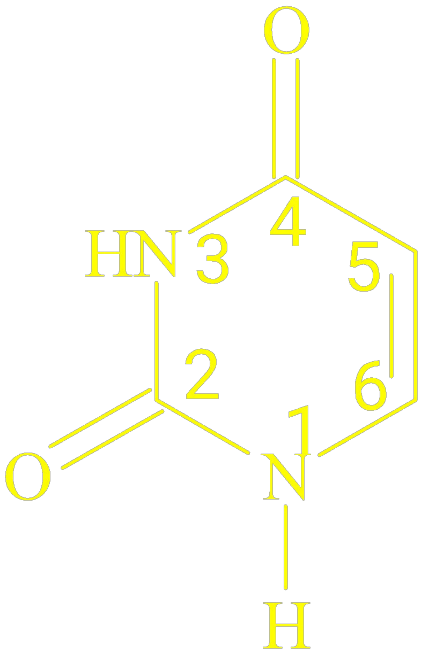
б) **витамина B_1 – тиамина**, одного из важнейших витаминов. B_1 содержит два гетероциклических кольца – пиридиновое и тиазольное, связанные метиленовой группой



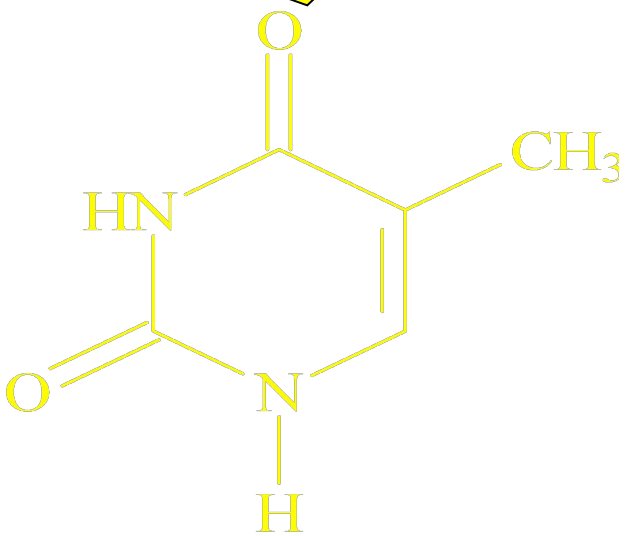
Пиримидиновые основания

Пиримидин

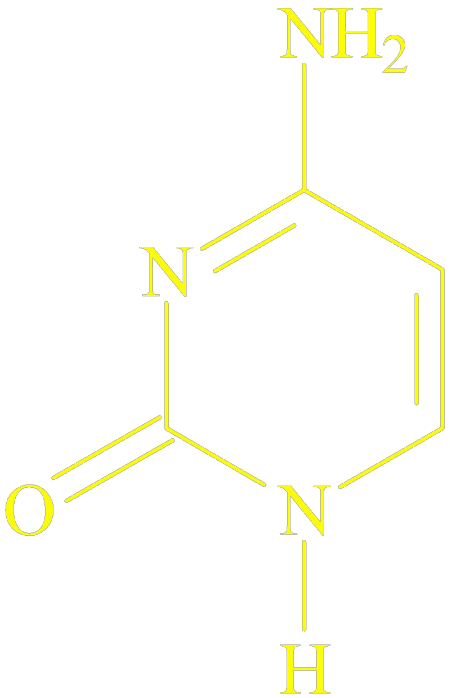




Урацил Ura
(2,4-диоксопиримидин)



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

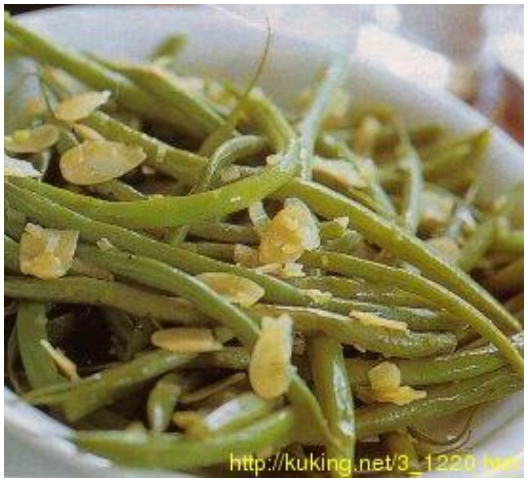


Цитозин Cyt
(4-амино-2-
оксопиримидин)

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

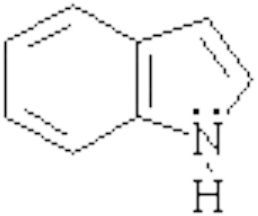


Пятичленные гетероциклические соединения

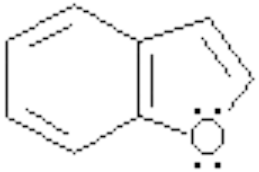
пиррол

фуран

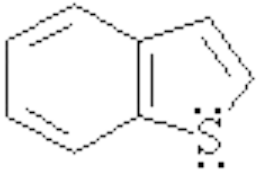
тиофен



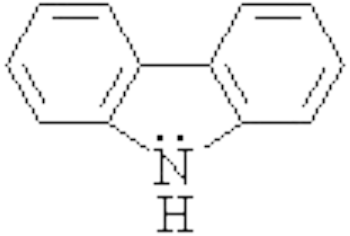
индол



бензофуран



бензотиофен

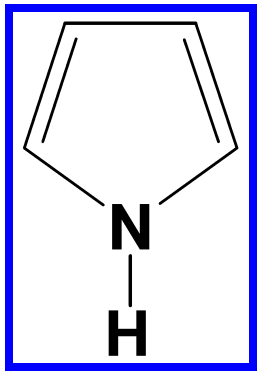


карбазол

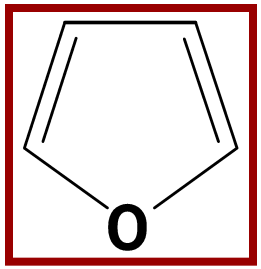
Пятичленные гетероциклические

π – избыточные системы

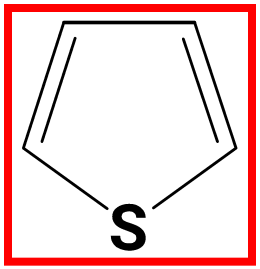
пиррол



фуран



тиофен



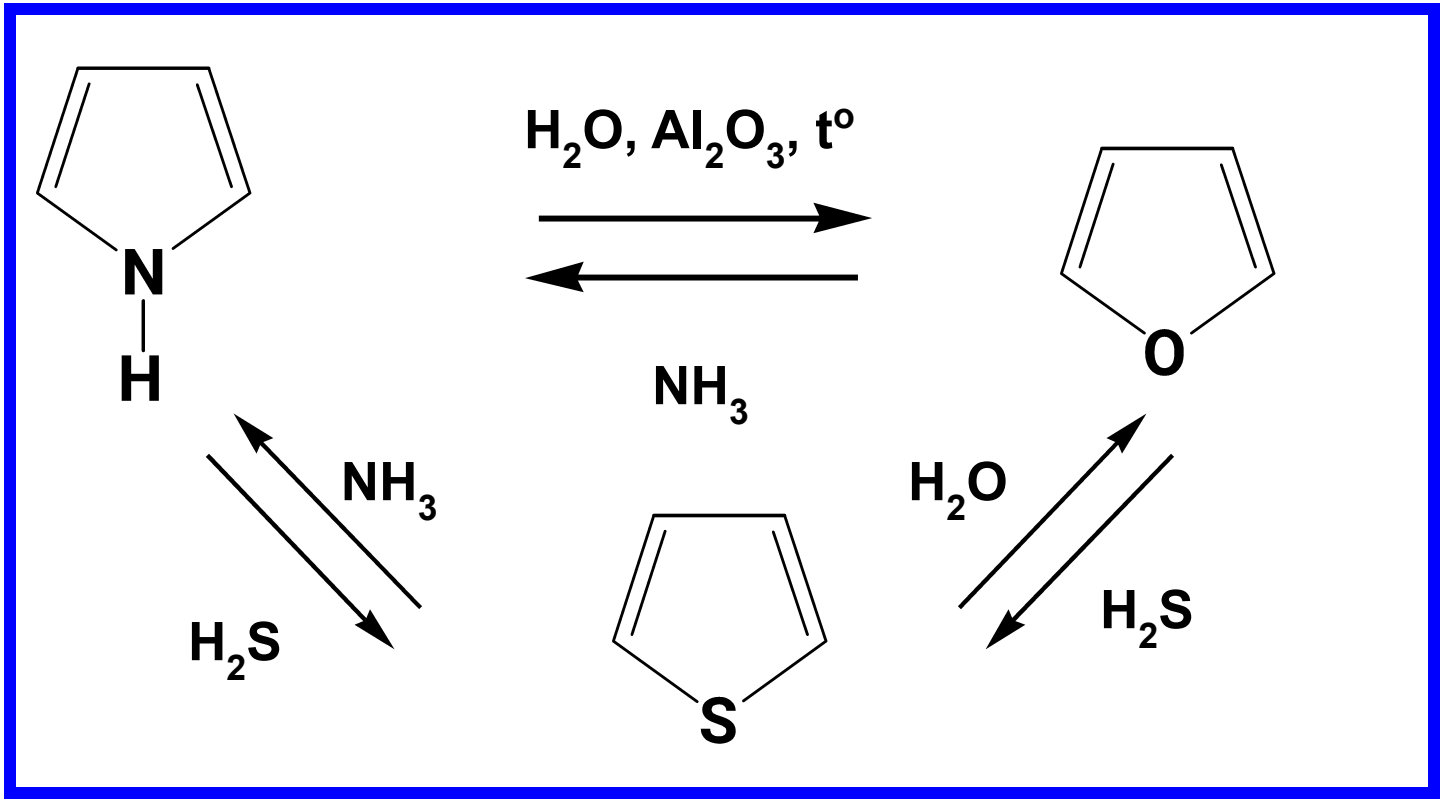
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА АРОМАТИЧНОСТИ

1) Замкнутые циклические плоские скелеты (атомы углерода и азота в sp^2 гибридизации)

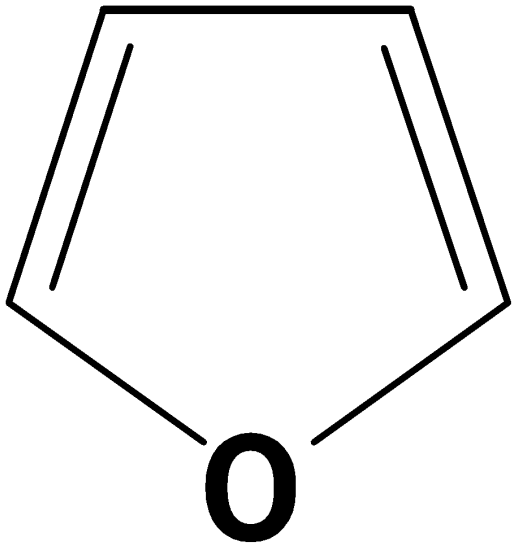
2) $4n + 2 = 4 \times 1 + 2 = 6$ ($\bar{e}$)

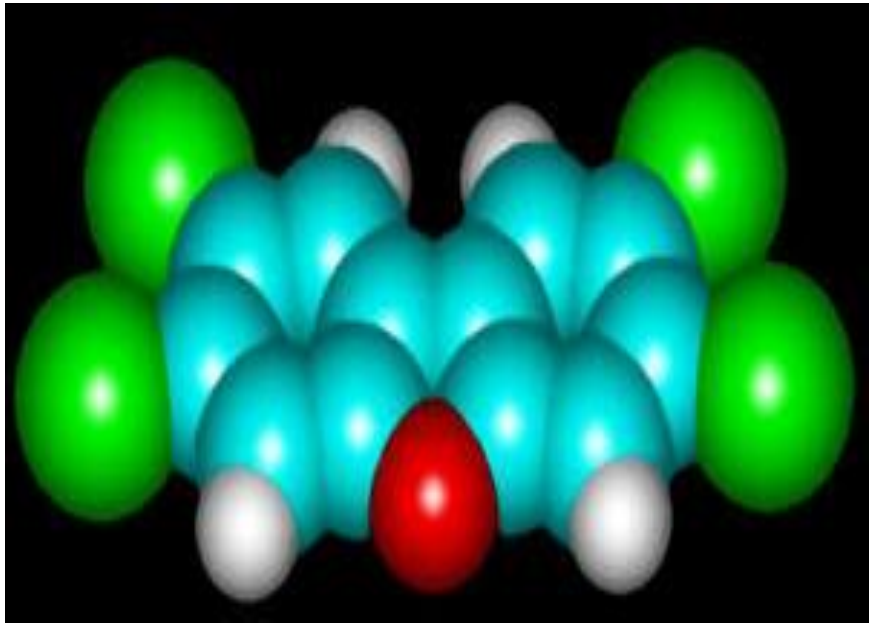
π – избыточные,т.к. N(O) вступает в p-π сопряжение,электронная плотность в кольце увеличивается, кроме того, 6 $\bar{e}$ приходится на 5 атомов цикла. В результате электронная плотность в пирроле больше чем в C_6H_6

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ



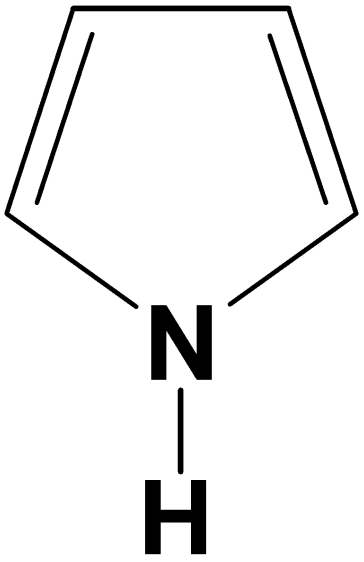
I. ФУРАН

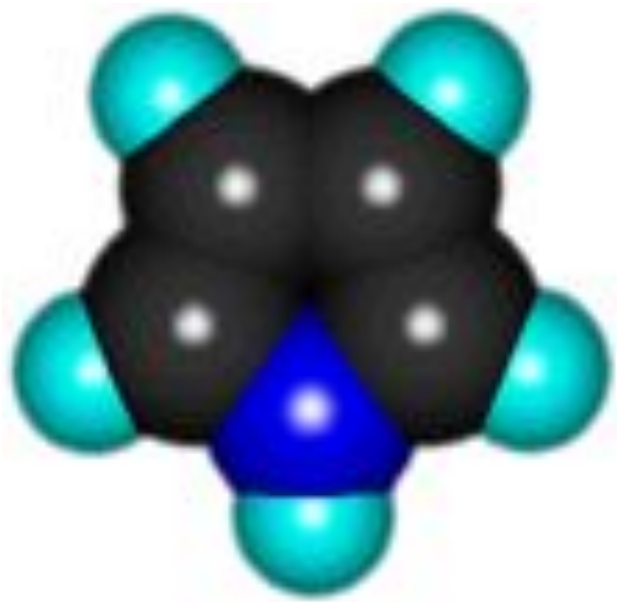

O

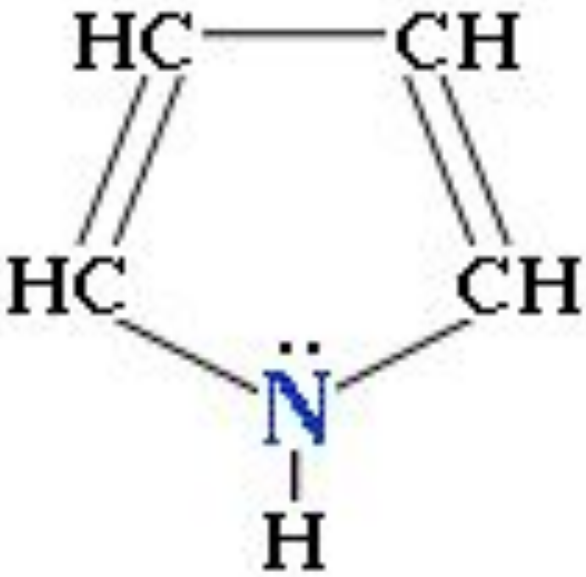


Nitrofural
ФУРАЦИЛИН
Раствор для наружного применения, спиртовой 0,066%
ФУРАЦИЛИН
20 мл

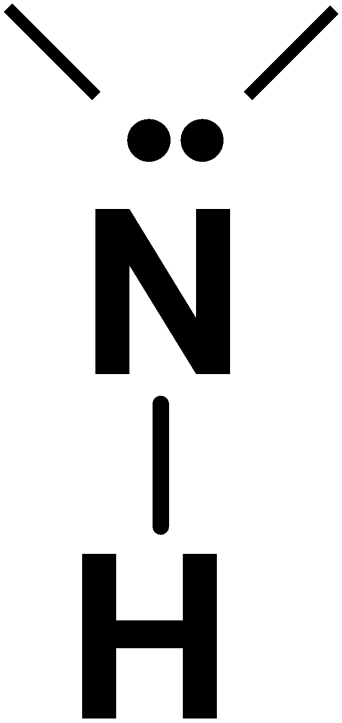
ПИРРОЛ

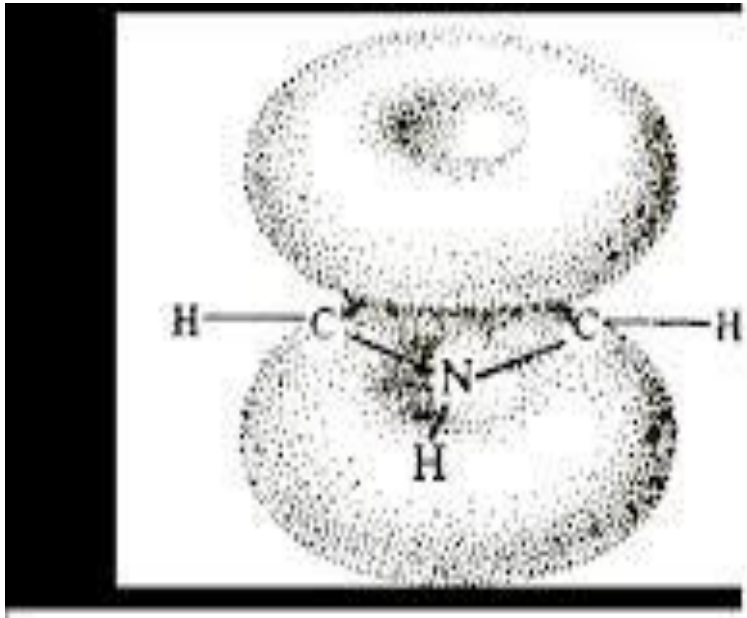






Пиррольный атом азота имеет неподеленную электронную пару и участвует в р- π сопряжении. Связь N–H ослабляется, и пиррол проявляет кислотные свойства.





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

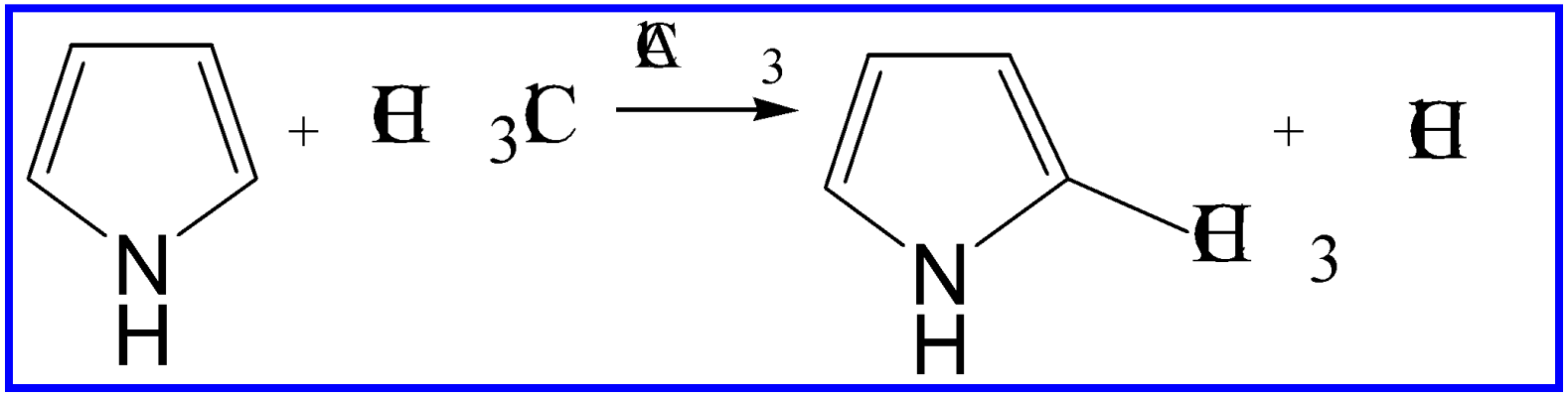
г) сульфирование

д) нитрование

2) Слабокислые свойства - образование солей.

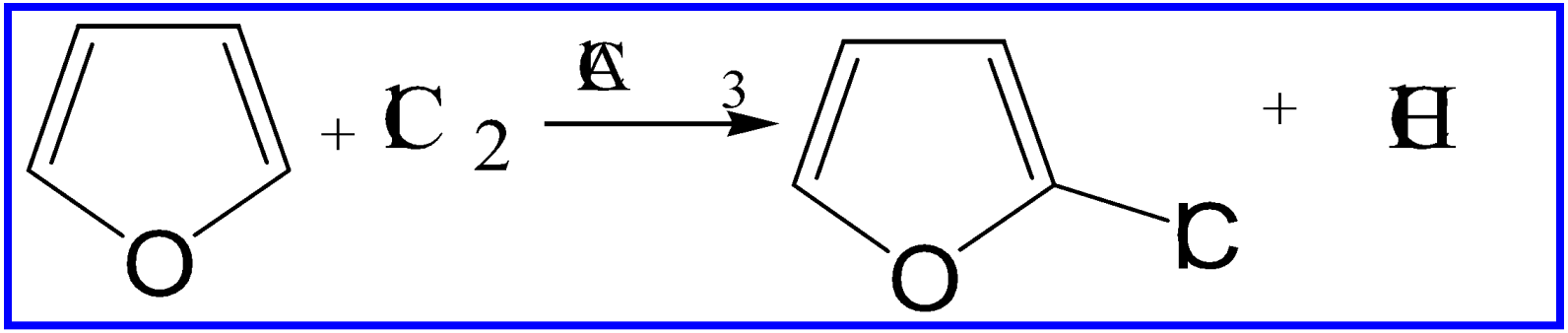
1. Реакции S_E

а) алкилирование



α-метилпиррол

б) галогенирование

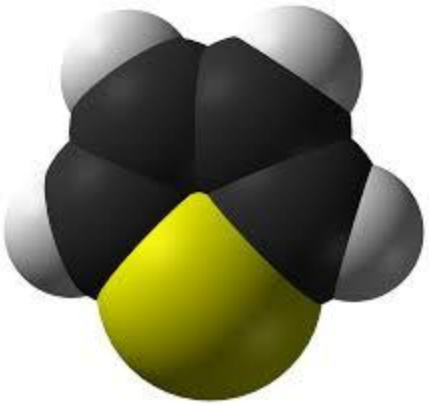


α-хлорфуран

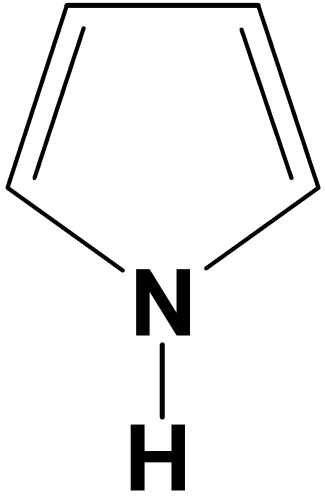
Пиррол и **фуран** обладают свойствами ацидофобности (т.е. разрушаются в кислой среде.

Реагент не должен содержать H^+)

Тиофен – более ароматичен, не боится кислоты.



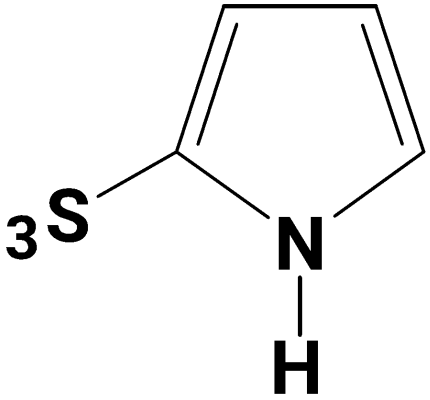
б) сульфирование



$+ C_5H_5N \cdot SO_3$

пиридинсульфотриоксид

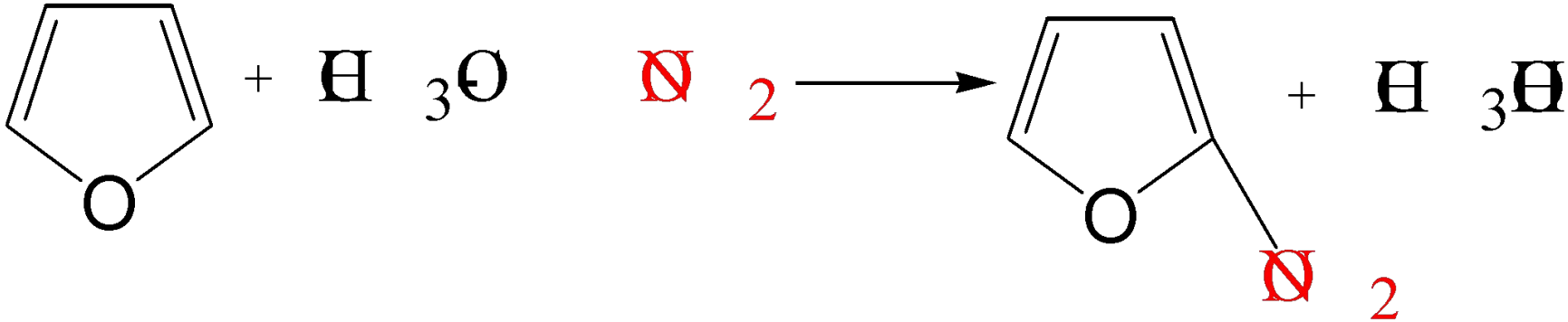
не содержит H^+



$+ C_5H_5N$

α-пирролсульфокислота

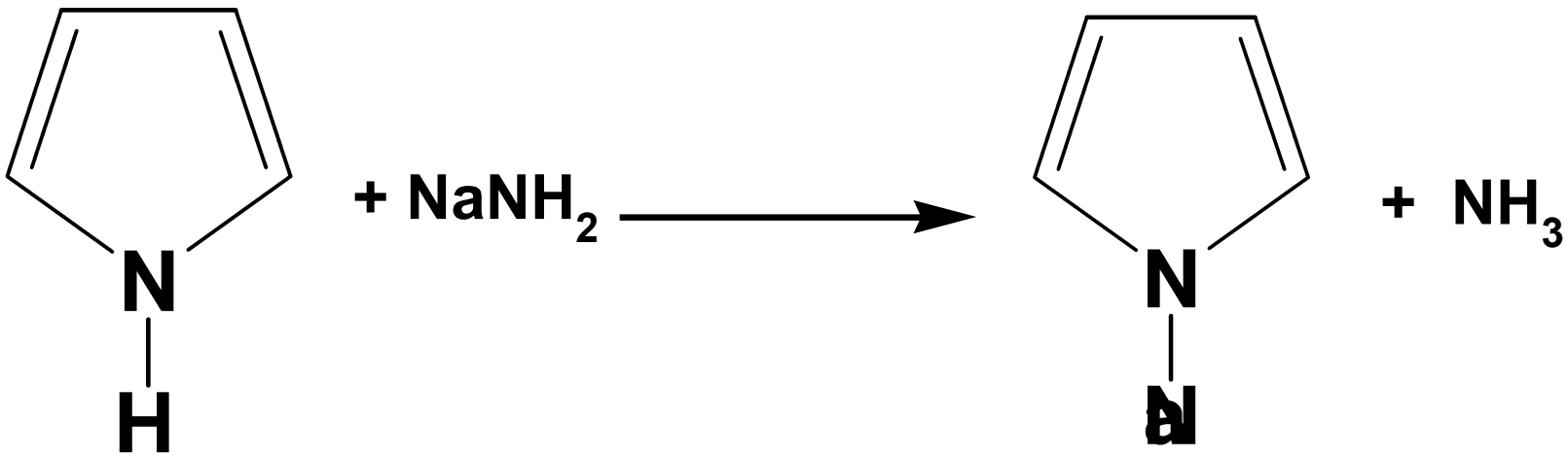
г) нитрование



ацетилнитрат
не содержит H^+

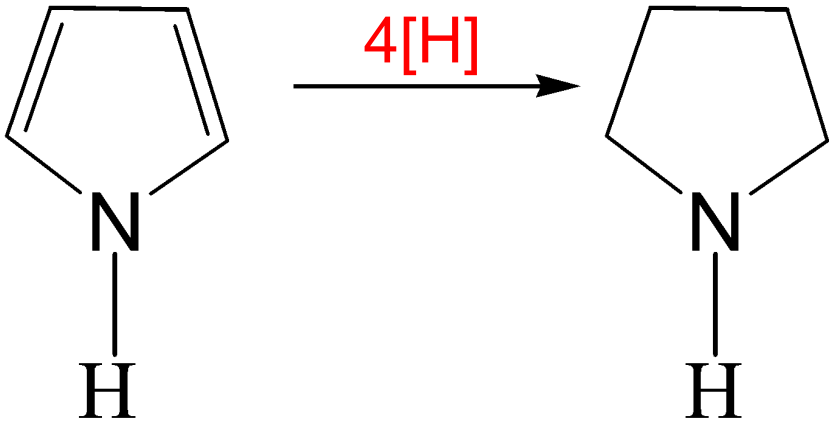
α-нитрофуран

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



пирролнатрий

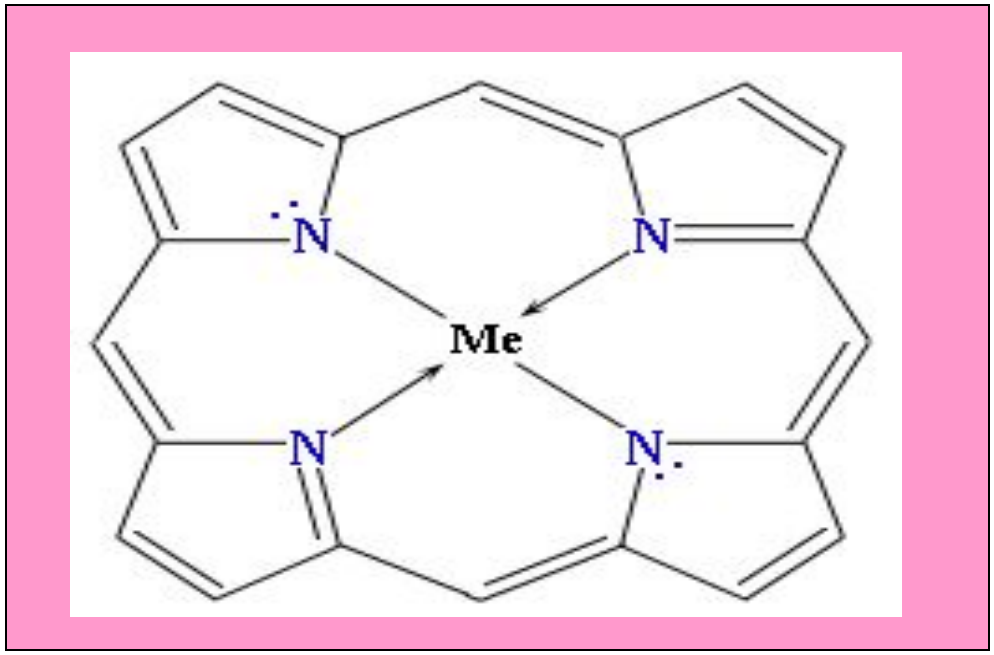
3) восстановление пиррола:



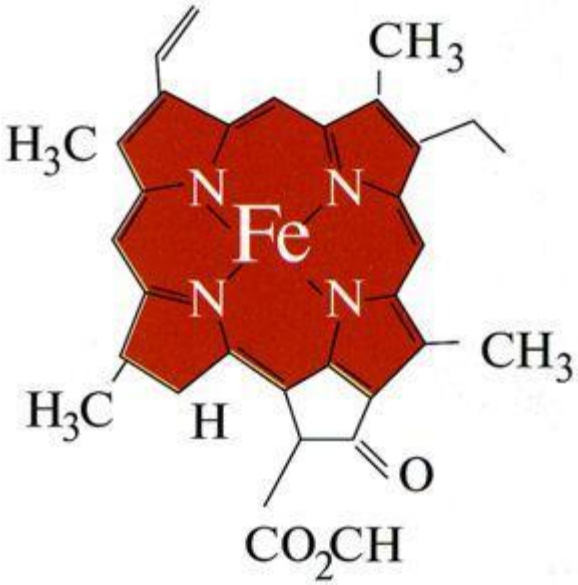
пирролидин

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

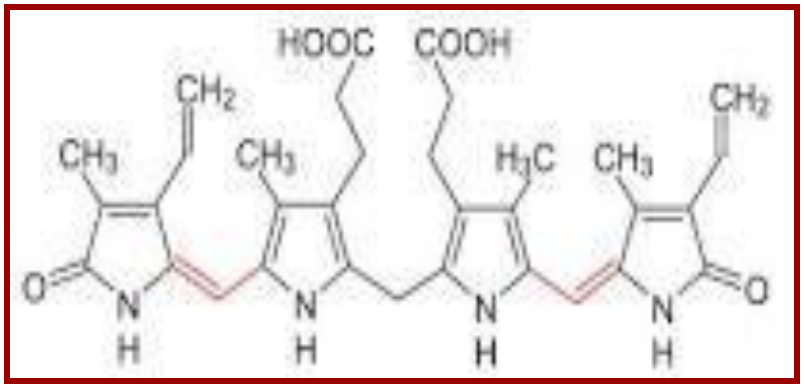
Пиррол образует кольца из четырех пиррольных циклов – **порфиновые,** (если водород замещается, то – порфириновые). Входит в состав **хлорофилла, гемоглобина**.

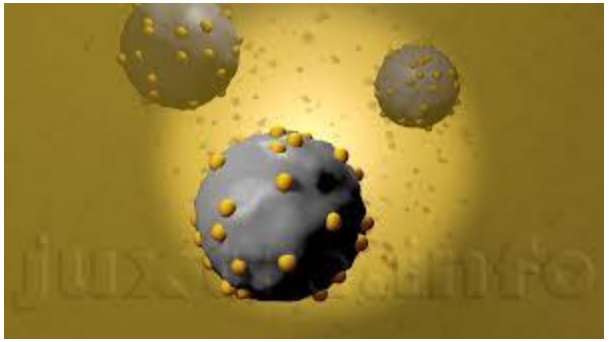


- При биологическом окислении в печени гемоглобина и других порфиринсодержащих метаболитов образуются билирубиноиды.
- Они содержат линейную тетрапиррольную структуру.

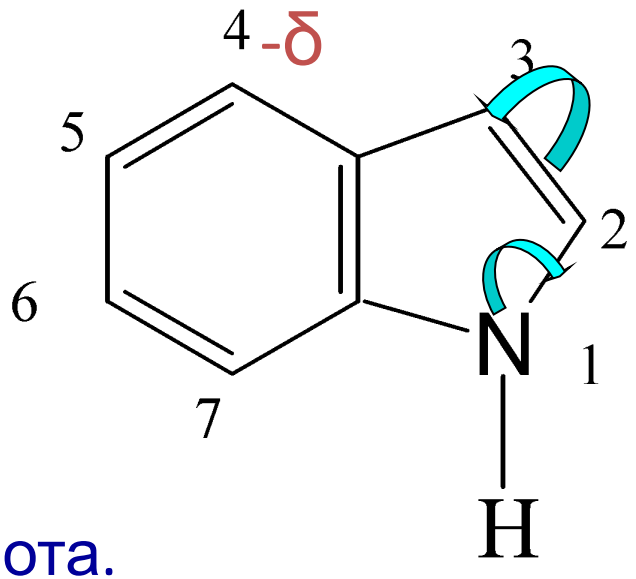


- Наиболее важный - билирубин имеет оранжевую окраску.Билирубины - пигменты желчи





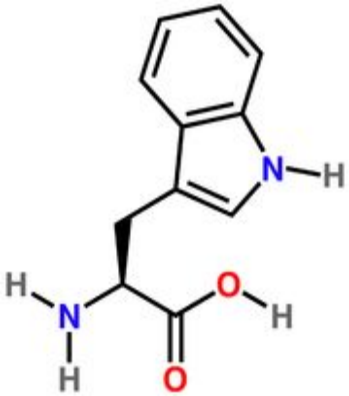
V. ИНДОЛ (БЕНЗОПИРРОЛ)



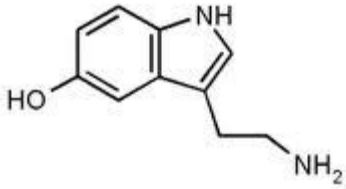
- Слабая NH-кислота.
- Вступает в реакции S_E (положение 3).
- Биологически активные производные –триптофан и продукты его метаболизма (серотонин)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

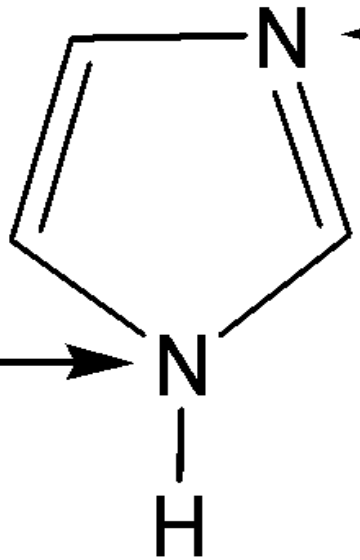
Триптофан – α-амино-β-(β‘-индолил) пропионовая кислота. Входит в состав полипептидов растительных и животных организмов. Участвует в реакции гидроксилирования (получение 5-гидрокситриптофана, который подвергается декарбоксилированию с образованием 5-гидрокситриптамина(серотонина)



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



VI.Имидазол



pyridinic N
пиридиновый

pyrrolic N
пиррольный

imidasole
имидазол

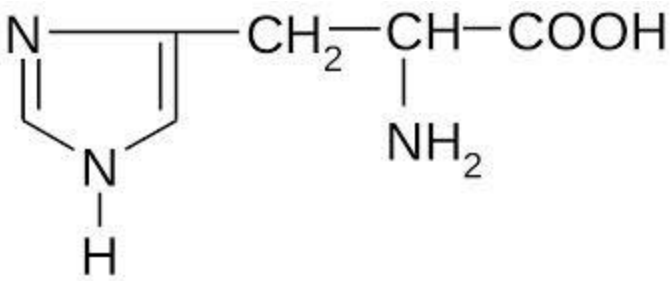
Имидазол - **амфотерное** соединение

1. Проявляет **слабокислотные** свойства за счет **пиррольного N**
2. **Слабоосновные** – 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.

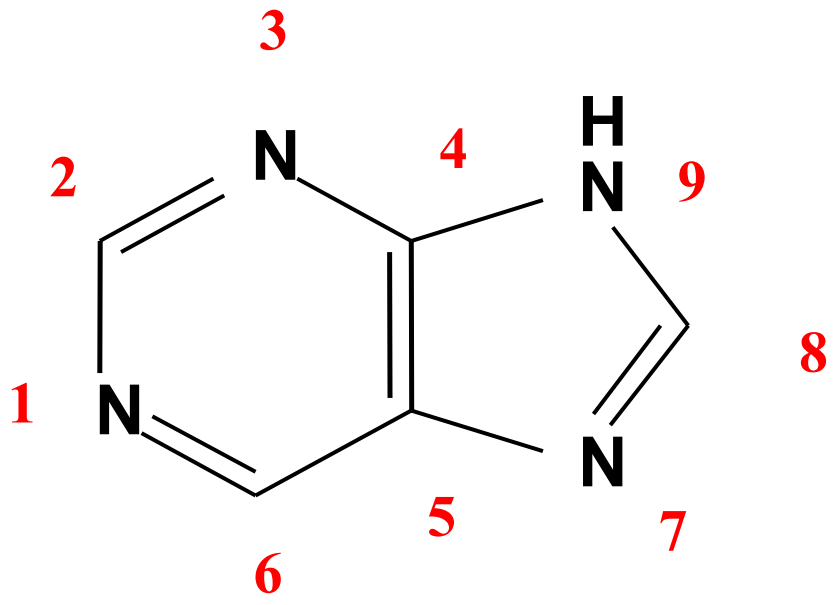


Входит в состав многих белков-глобина
Участвует в ферментативных реакциях (кислотный и основной катализ)

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

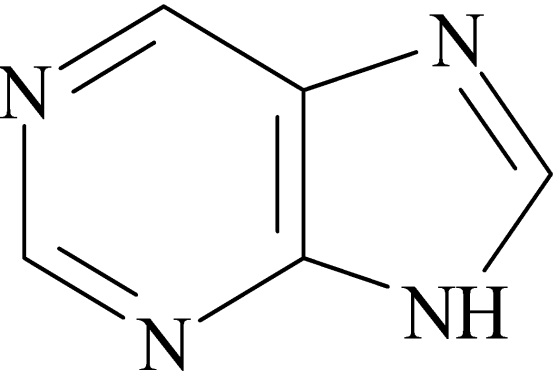
1) Устойчив к действию окислителей

2) Хорошо растворяется в воде

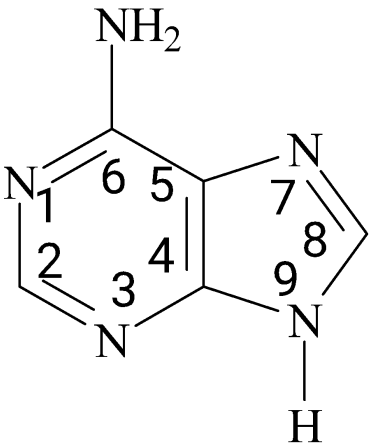
3) Амфотерен, образует соли не только с сильными кислотами, но (благодаря наличию NH – группы) и со щелочными Ме.

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

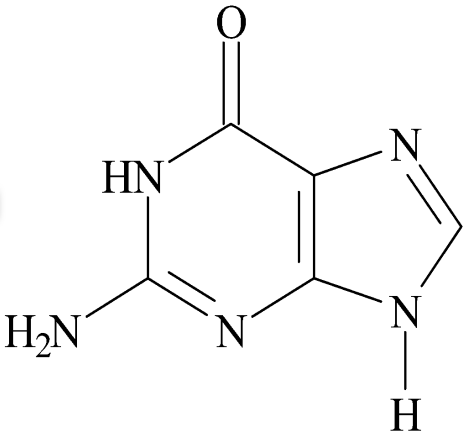
Пуриновые основания, входящие в состав <u>РНК и ДНК.</u>



Пурин

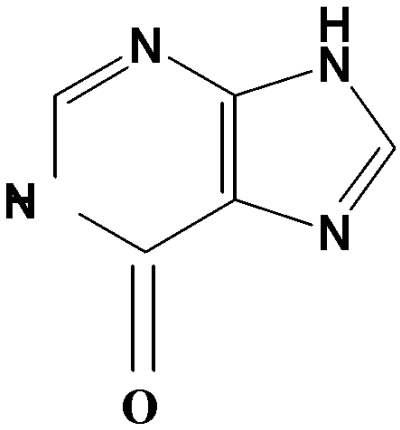


Аденин
(6-аминопурин)

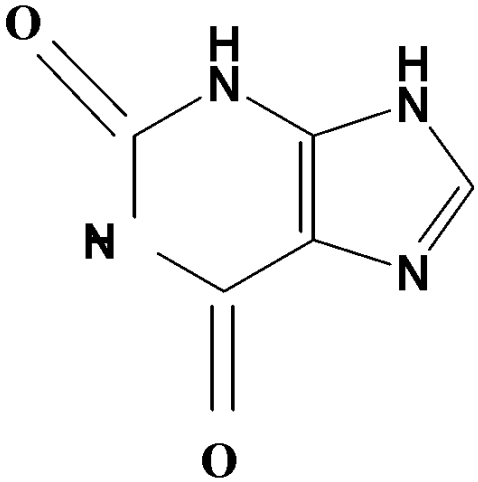


Гуанин Gua
(2-амино-6-оксопурин)

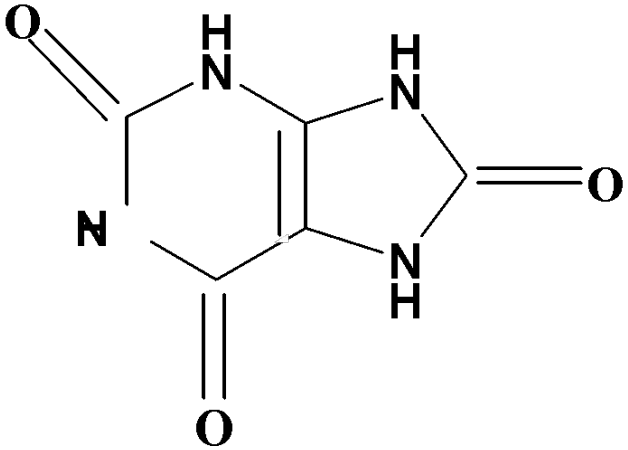
Гипоксантин, ксантин, мочевая кислота – продукты превращения нуклеиновых кислот в организме



гипоксантин

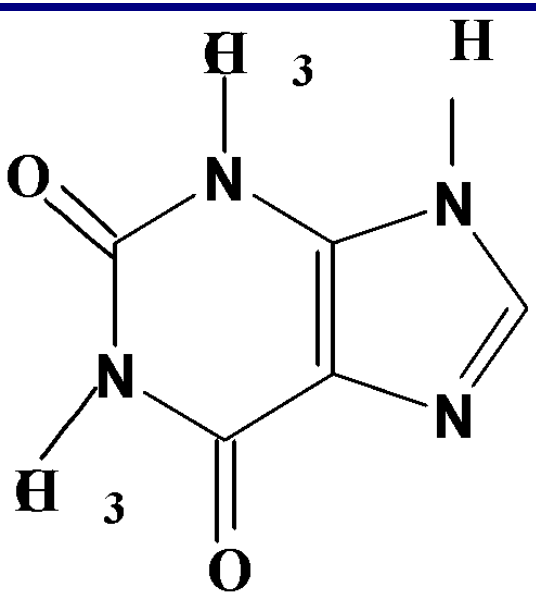


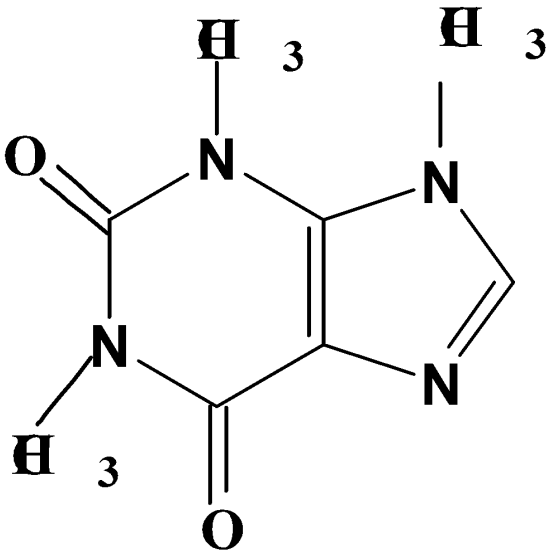
ксантин

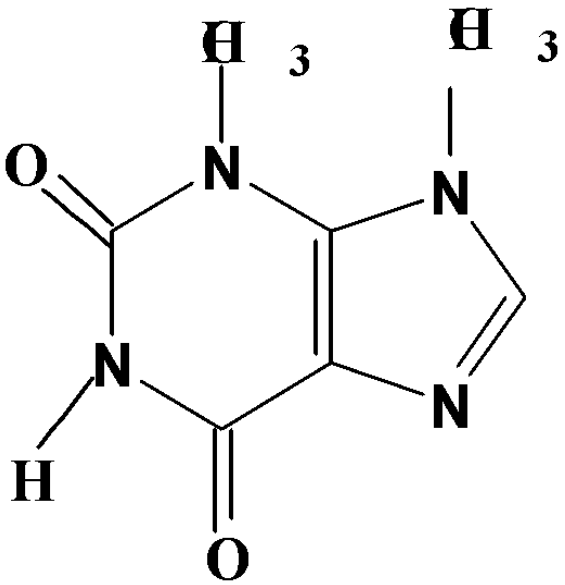


мочевая кислота

К пуриновым алкалоидам относятся:







теофиллин (чай)

кофеин (чай, кофе)

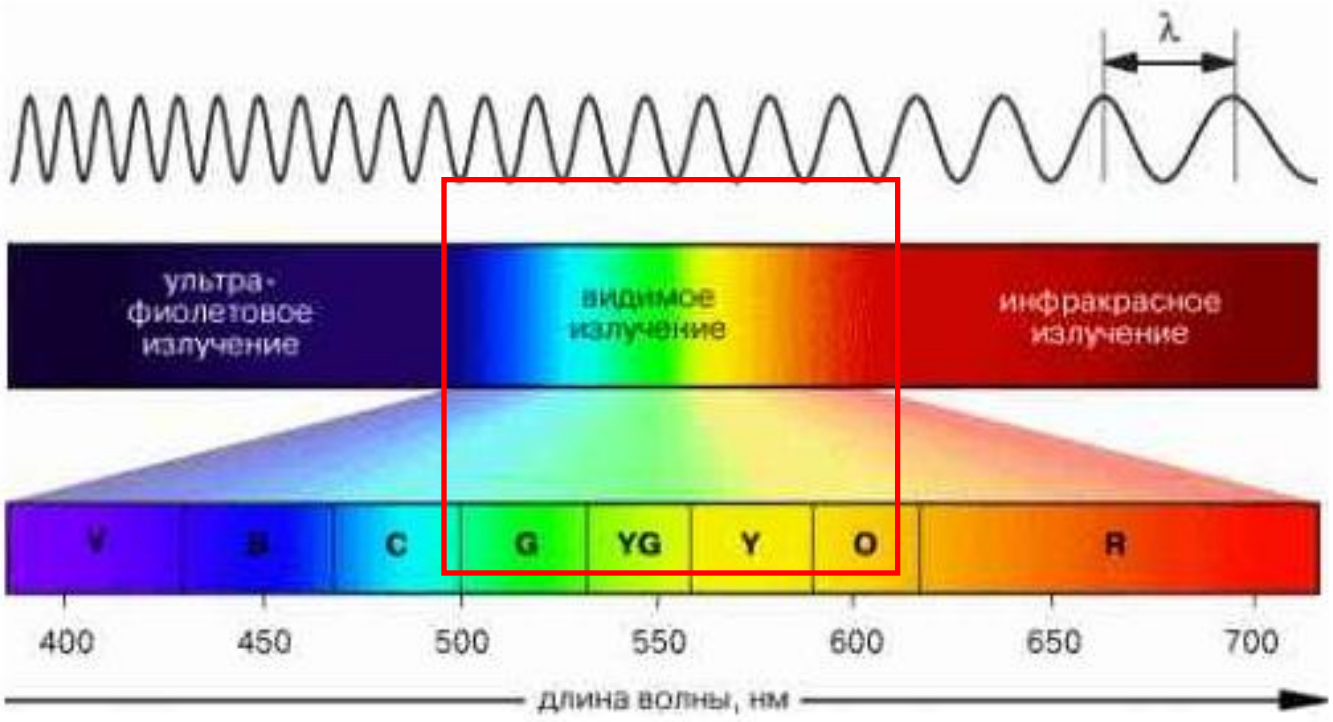
теобромин (какао)

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 (400-800нм) 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 ***П- 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/ λ), 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).

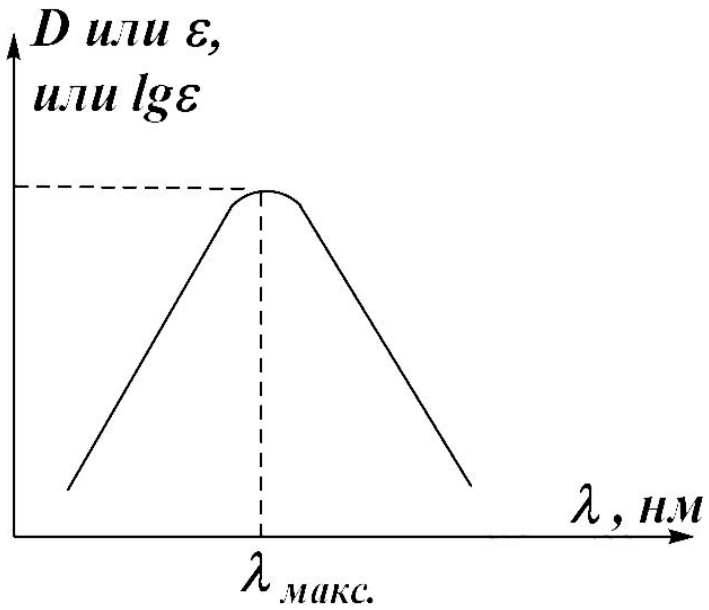
I_0-интенсивность падающего света

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 ($\lambda_{макс}$ и D или (ε)

Связь УФ-спектров со строением молекул

- **Положение полос поглощения в УФ- спектре зависит от строения молекул**

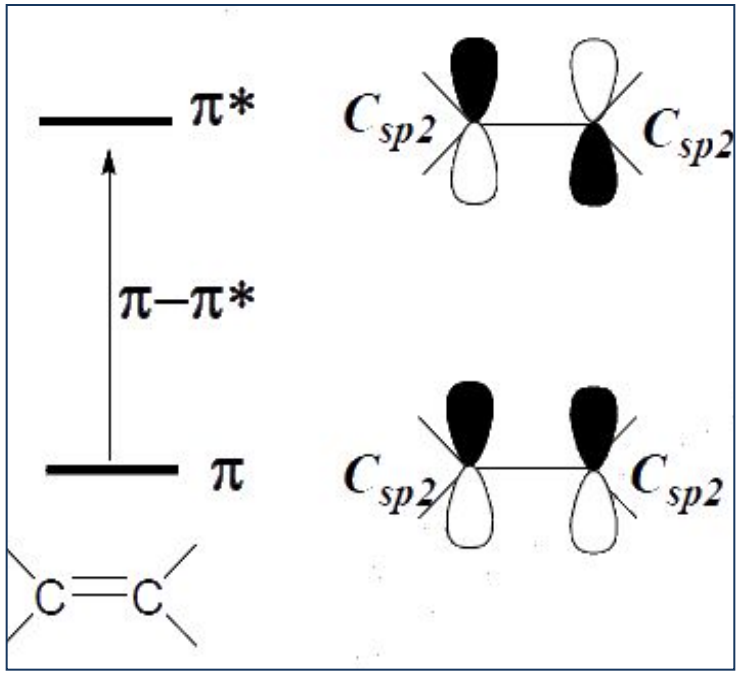
- **Структурные группы (кратные связи, ароматические фрагменты), обусловливающие избирательное поглощение УФ-света, называются хромофорами,.**
- **Ауксохромы - группы ,вступающие в р,π-сопряжение с хромофорами**

  (NH_2,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 π – π*переходу в области 170-200нм.**

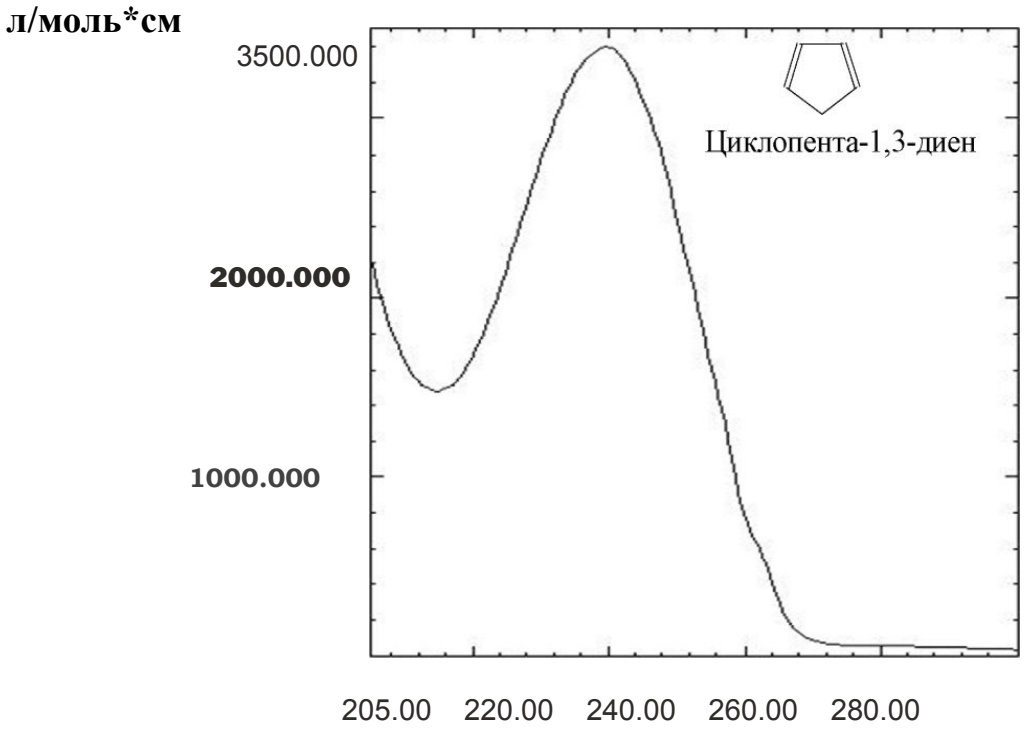


Метод электронной спектроскопии чувствителен к наличию в молекуле сопряженных фрагментов.

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

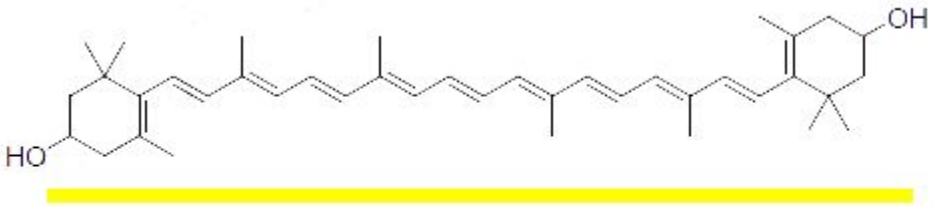
- УФ –спектр обычно состоит из одной широкой полосы поглощения, положение которой указывает на окружение двойной связи в молекуле. Чем большее число двойных связей в молекуле образует цепь сопряжения, тем больше длина волны поглощаемого света.
- **Сравним длины волн поглощаемого света в циклопентадиене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

УФ-спектр циклопента-1,3-диена

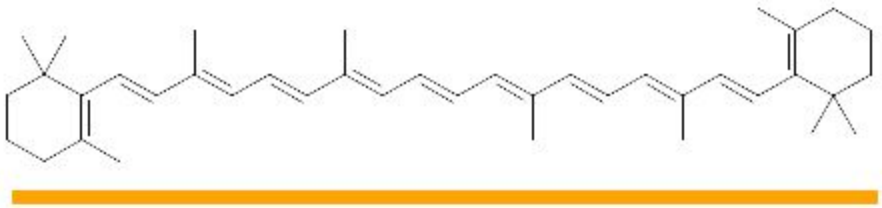


Λмакс =240нм

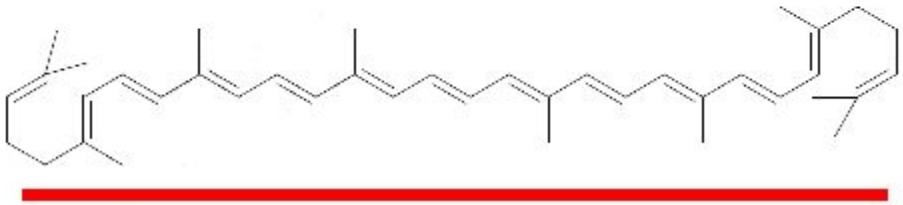
Природные каротиноидные пигменты



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

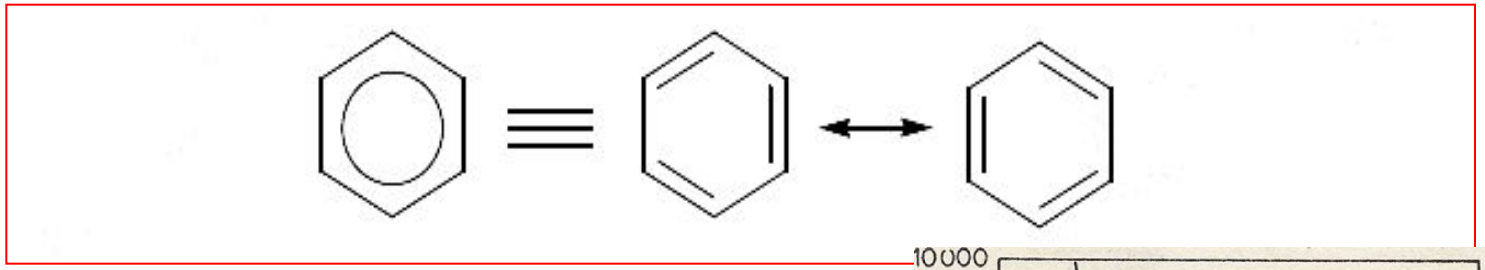


β-каротин (морковь), жёлто-оранжеый цвет, $\lambda_{макс.}$ = 453 нм



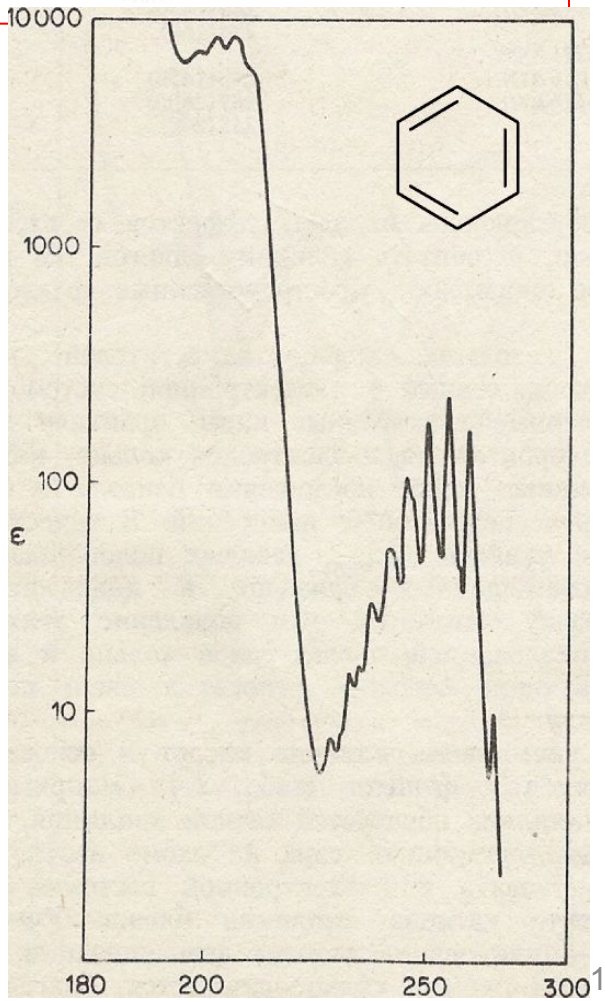
ликопин (томаты, шиповник), красный цвет, $\lambda_{макс.}$ = 500 нм

Бензол



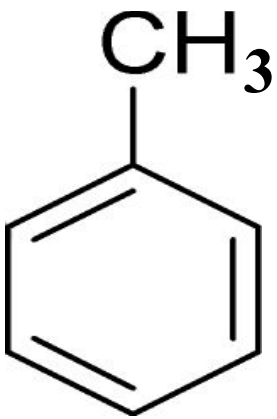
- **Соединения,содержащие бензольные кольца и гетероциклы, имеют в УФ-спектрах интенсивные полосы поглощения**

- **Для бензола характерны три полосы поглощения:**
- **180 нм,204 нм и в области 230-260- нм (ряд полос).**
- **Они обусловлены <u>π-π*</u>** ***<u>переходами.</u>***



Замещённые бензолы

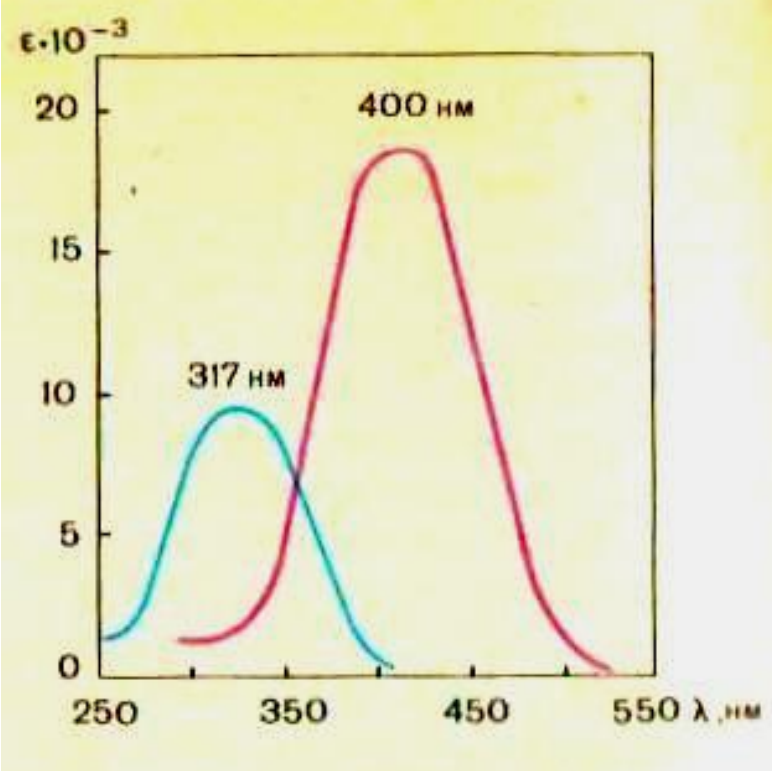
Если ароматическое кольцо сопряжено с электронодонорными или электроноакцепторными заместителями, а также кратными связями, то наблюдается значительное батохромное смещение (смещение в длинноволновую часть спектра) полос поглощения с увеличением их интенсивности.



λ =262 нм (ε= 230)

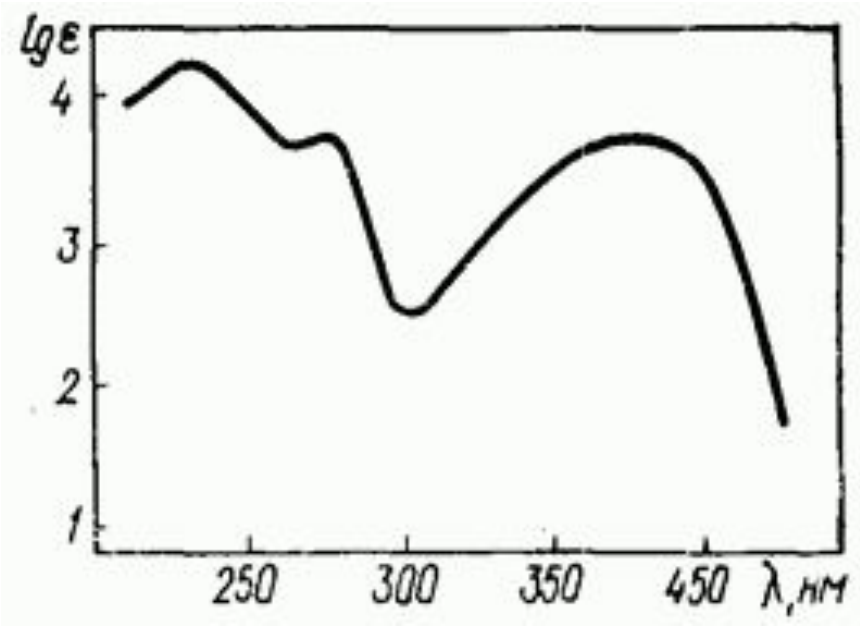
λ =208 нм (ε~ 7.9 x10^3)

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 электронодорные и электроноакцепторные заместители (например нитроанилин), имеют сложное происхождение

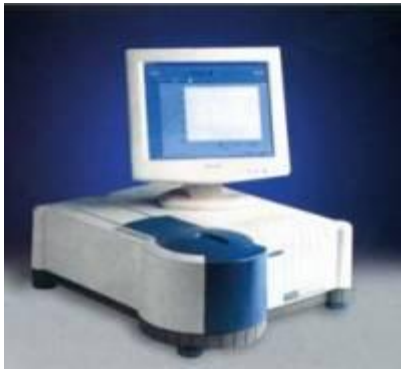


УФ –спектр нитроанилина

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 их 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

СПбГПМУ

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!