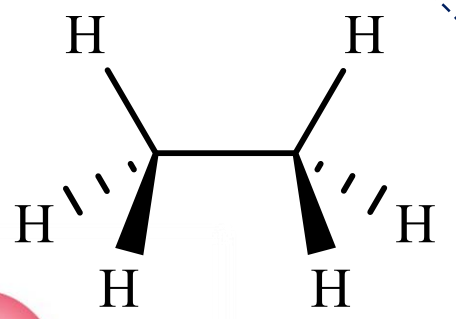
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Кафедра общей и биоорганической химии

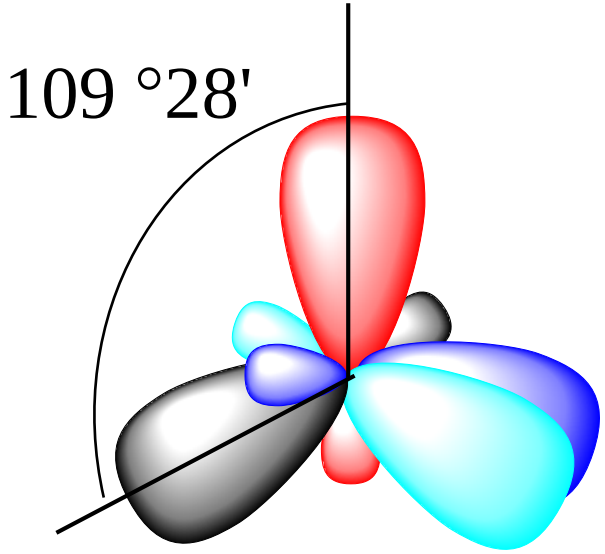
Сопряжение и ароматичность. Биологически важные гетероциклические соединения

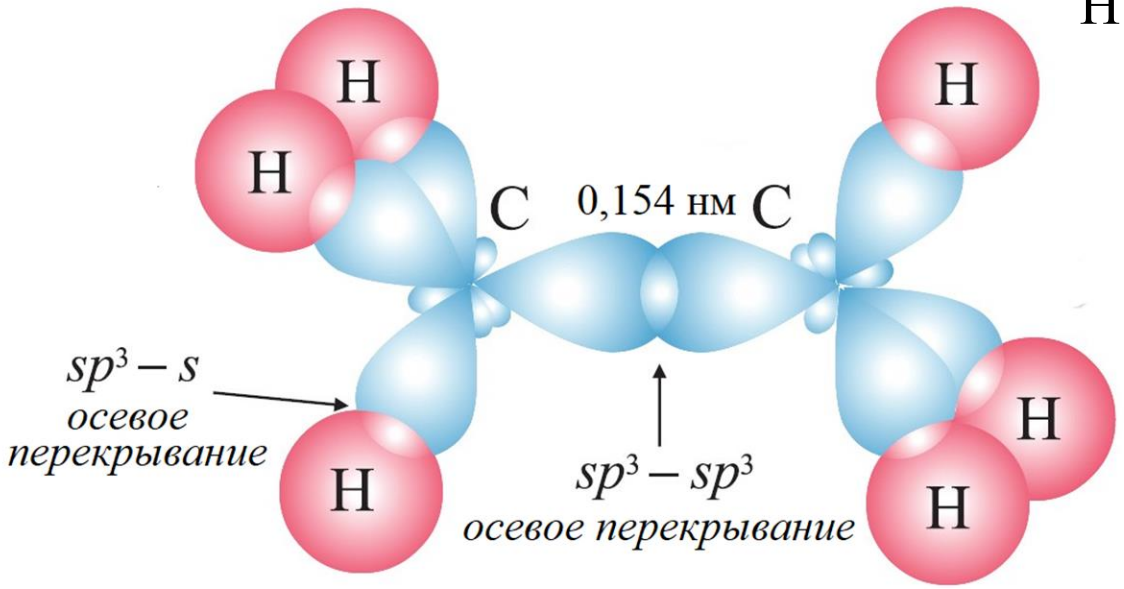
σ-связь

Образование σ-связи



sp^3-Гибридизация

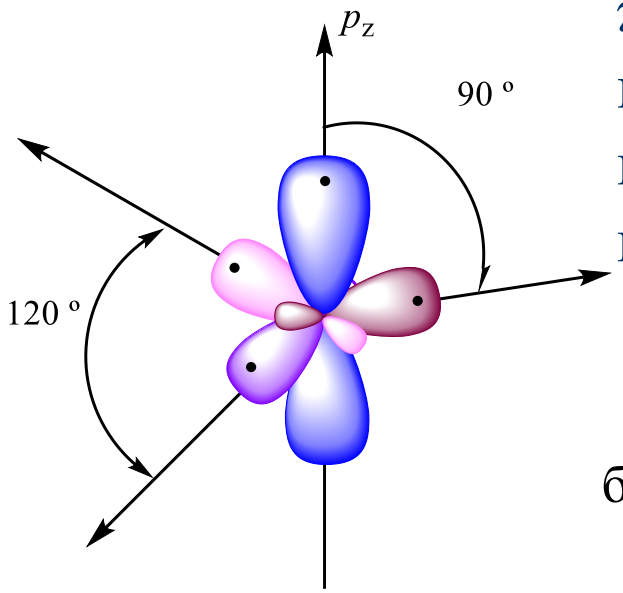




σ-Связь – это одинарная ковалентная связь, образованная при перекрывании АО по прямой (оси), соединяющей ядра двух связываемых атомов с максимальным перекрыванием на этой прямой.

π-связь

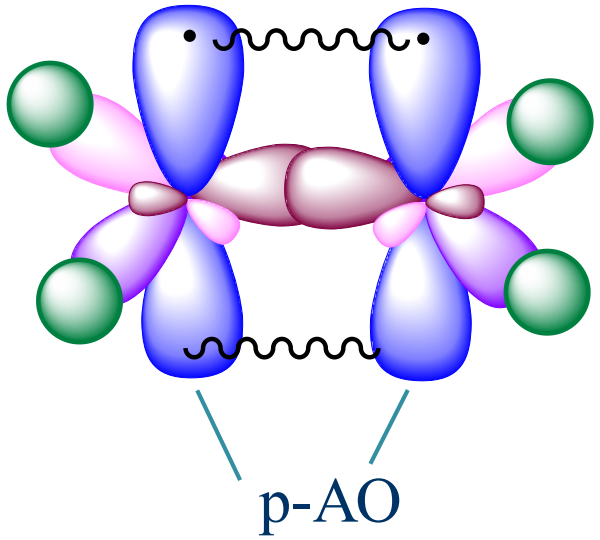
sp^2-Гибридизация

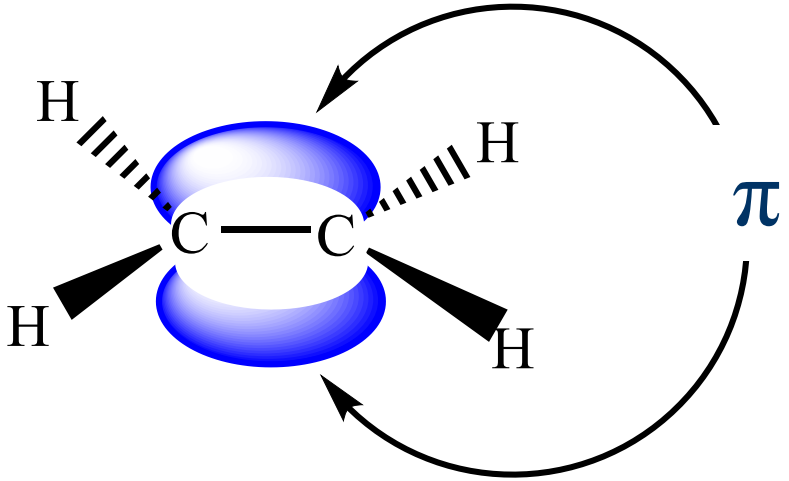


π-Связь – это связь, образованная при боковом перекрывании негибридизованных p-АО с максимальным перекрыванием над и под плоскостью σ-связей.

Образование π-связи

боковое перекрывание





$H_2C{=}CH_2$

Полиненасыщенные соединения с двойной связью

Двойные связи

Изолированные

$H_2C=CH-(CH_2)_n-CH=CH_2$

$n \geq 1$

Локализованная связь

ковалентная связь, электроны которой поделены между ядрами двух атомов

$H_2C=CH-CH=CH-(CH_2)_n-CH_3$

Сопряженные

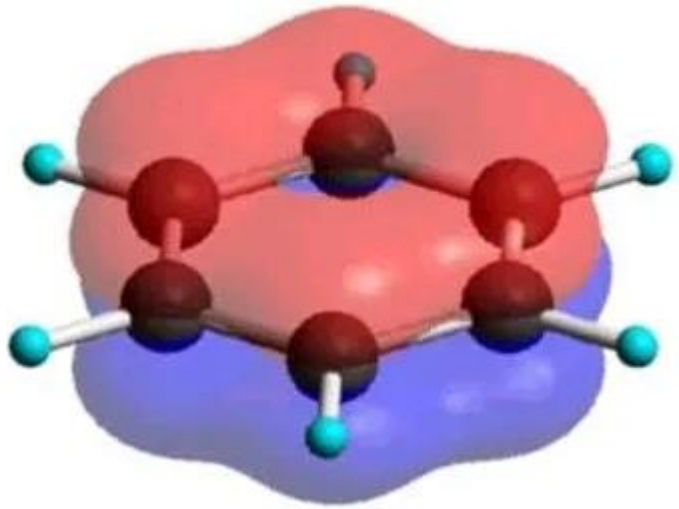
Делокализованная связь

ковалентная связь, молекулярные орбитали которой охватывают более двух атомов

Сопряжение

Сопряжение – это образование в молекуле единого делокализованного электронного облака в результате перекрывания негибридизованных *p*-орбиталей.

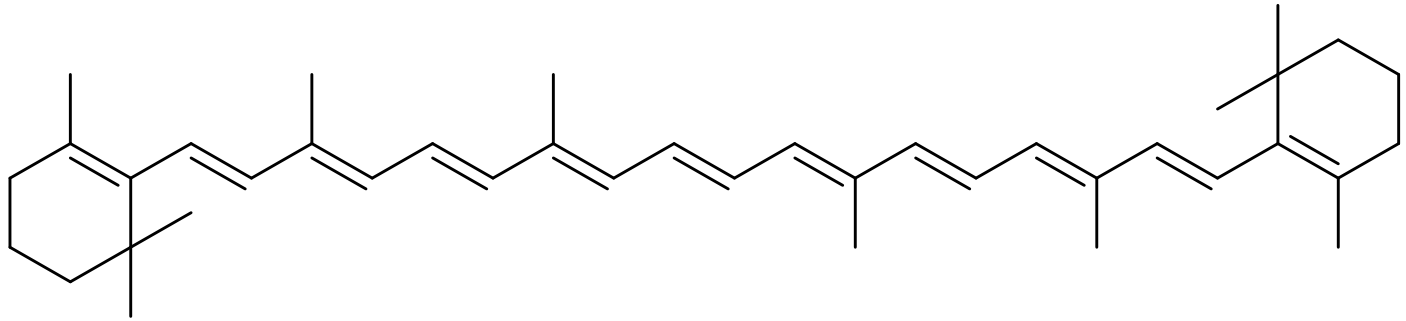
Сопряжение приводит к перераспределению электронной плотности в молекуле и к выравниванию связей по длине и энергии.



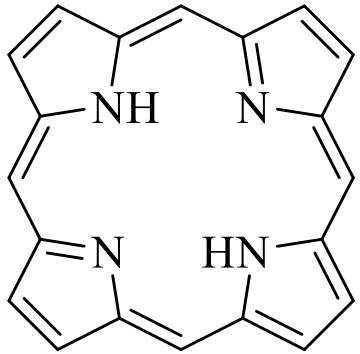
Энергия сопряжения

Энергия сопряжения (резонанса) – **уменьшение энергии молекулы вследствие сопряжения (энергия, которую теряет молекула в результате делокализации).**

Чем больше энергия сопряжения, тем больше термодинамическая устойчивость соединений с сопряженными связями.



β-каротин

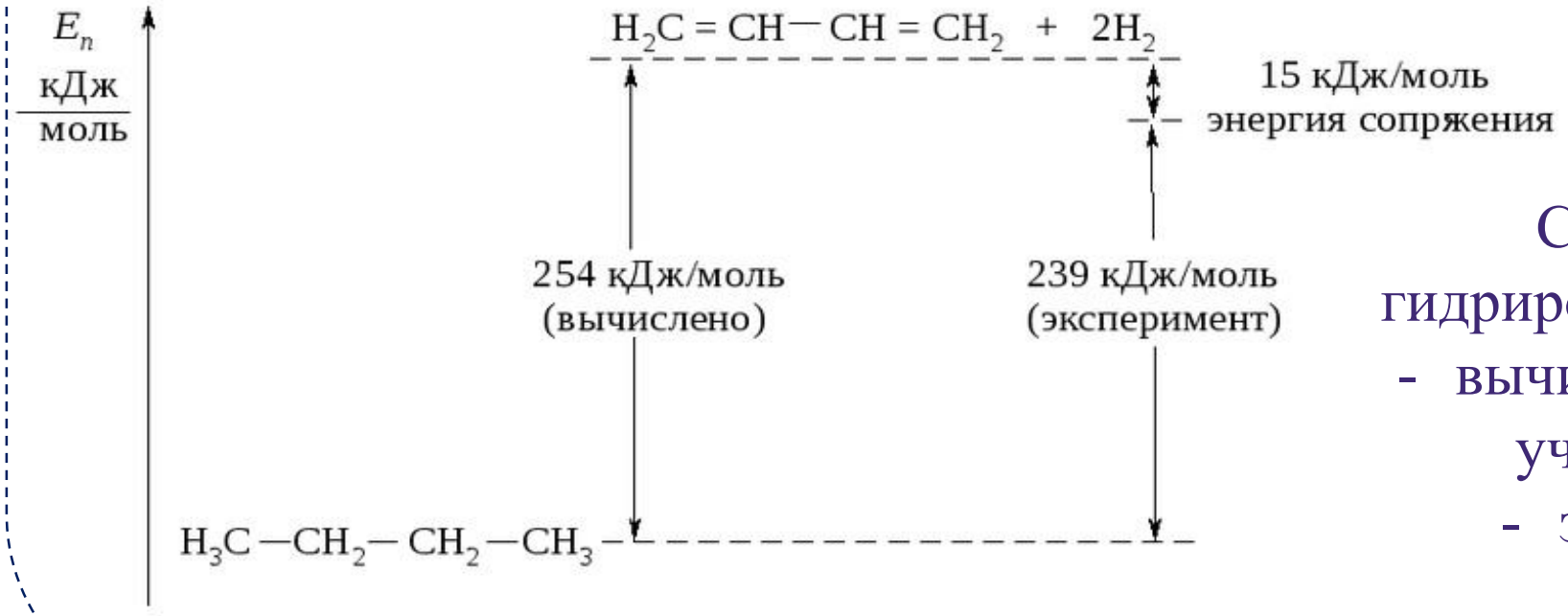


порфин

Энергия сопряжения

Эталоном для сравнительных расчетов величины “уменьшения” энергии служит такая же молекула, но без делокализации.

$$E_{сопр.} = \Sigma E_{локал.связей} - \Sigma E_{сопряж.связей}$$



Сравнение теплот гидрирования бута-1,3-диена:

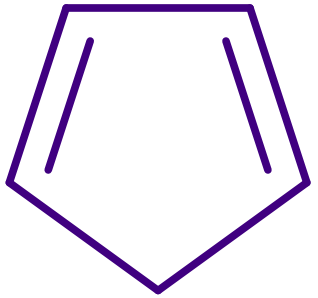
- вычисленное значение без учета π,π-сопряжения
- экспериментально определенное

Типы сопряженных систем

Системы **с открытой** цепью сопряжения

$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$

Бута-1,3-диен

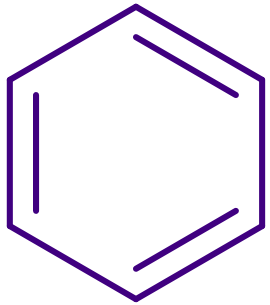


Циклопента-1,3-диен

Типы сопряженных систем

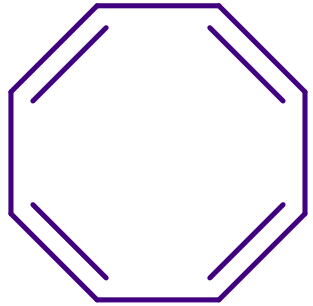
Системы **с замкнутой** цепью сопряжения

Ароматические



Бензол

Неароматические



Циклооктатетраен

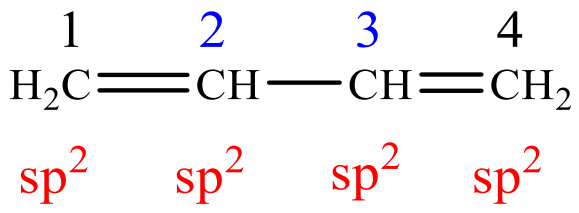
Делокализованное электронное облако **охватывает все атомы цикла**

Типы сопряжения

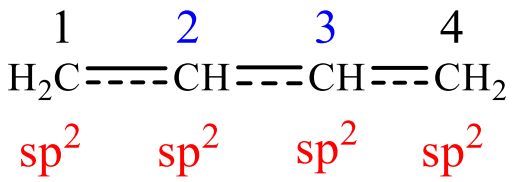
π,π-сопряжение

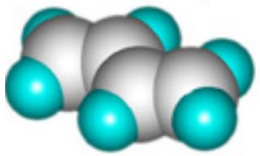
Делокализованные МО принадлежат двум или более π-связям. Возникает в молекулах с чередующимися двойными и одинарными связями.

Гипотетическая структура



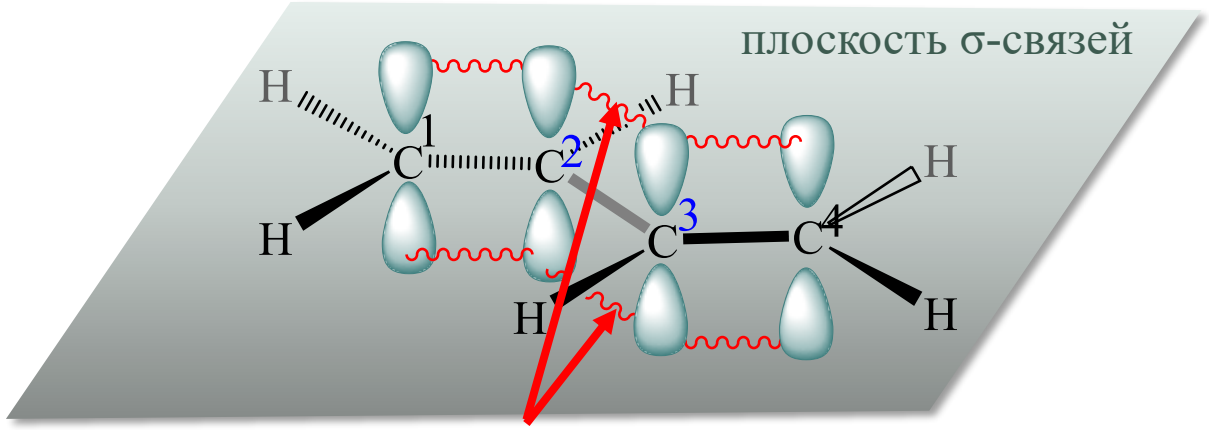
Реальная структура





Модель

Делокализация π-связей в бута-1,3-диене



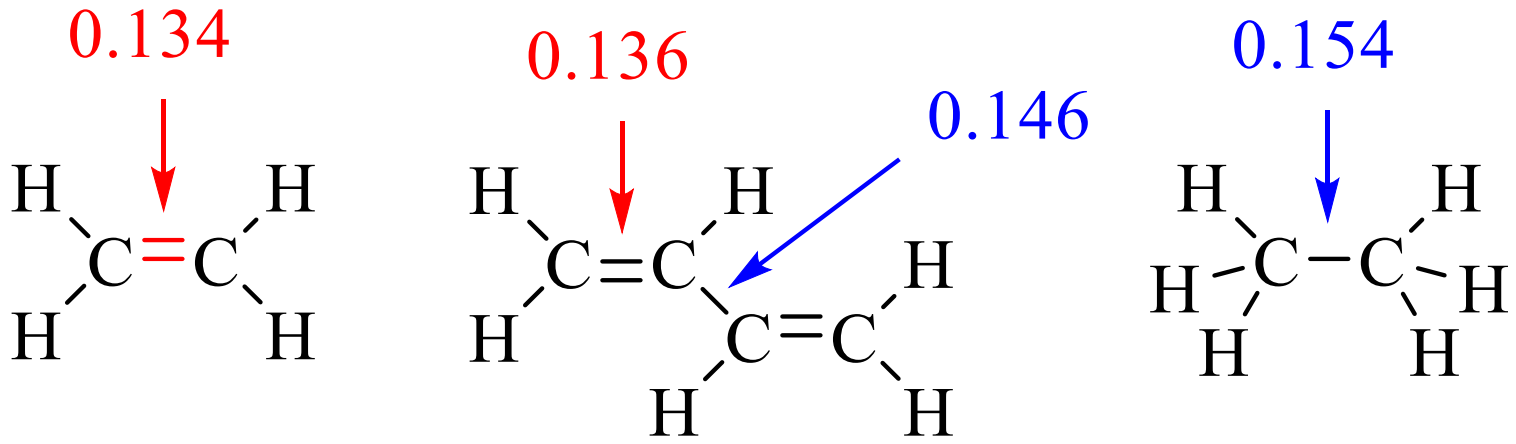
π-перекрывание негибридных p-АО атомов C2 и C3

Для бута-1,3-диена энергия сопряжения 15 кДж/моль

Типы сопряжения

π,π-сопряжение

При делокализации происходит выравнивание связей по длине и энергии



Бута-1,3-диен

Для сравнения:

Длина **локализованной** связи

C=C в этене - 0,134 нм,

C–C в этане - 0,154 нм

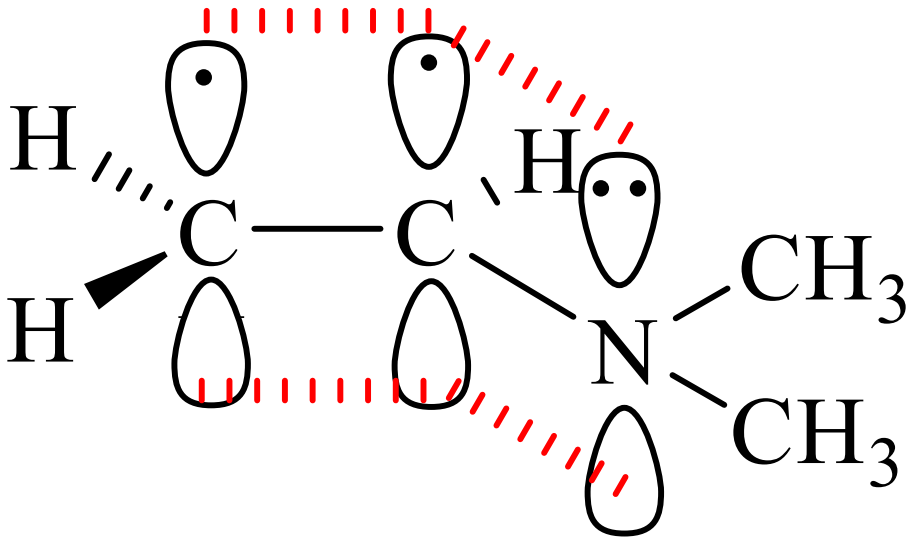
Типы сопряжения

p,π-сопряжение

Орбитали π-связей перекрываются с *p*-орбиталью соседнего атома с образованием единой делокализованной системы π-электронов.

Осуществляется в молекулах, содержащих фрагмент **C=C-Ẍ**,

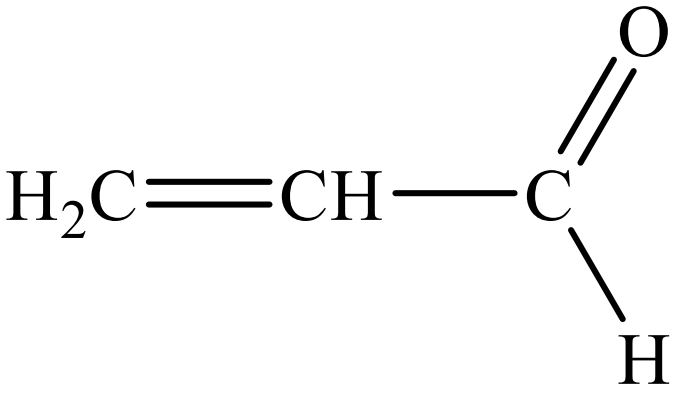
где X – гетероатом, имеющий свободную пару электронов на *p*-АО.



$H_2C{=}CH{-}N(CH_3)_2$

N,*N*-диметилэтенамин

Определите тип сопряжения и графически покажите образование делокализованной связи в соединении:

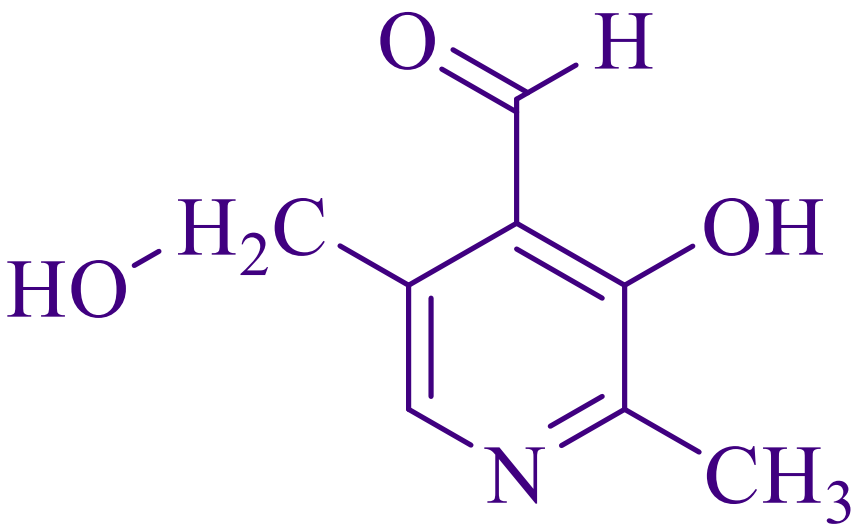


Назовите соединение по заместительной номенклатуре.

Выберите соединения, в молекулах которых есть сопряжение.
Определите тип сопряжения и тип сопряженной системы, графически покажите образование делокализованной связи в выбранных соединениях.

1) **пента-2,4-диеналь**
2) **пента-1,4-диен**
3) **фенол**
4) **пропанол**

Укажите тип сопряжения в молекуле пиридоксаля. Охарактеризуйте участие гетероатомов в сопряжении



Сравнение термодинамической устойчивости соединений по энергии сопряжения

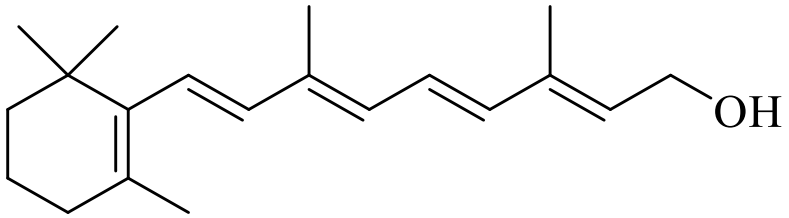
E(сопряжения) ↑ ***E(молекулы)*** ↓ ***Устойчивость*** ↑

Критерии:

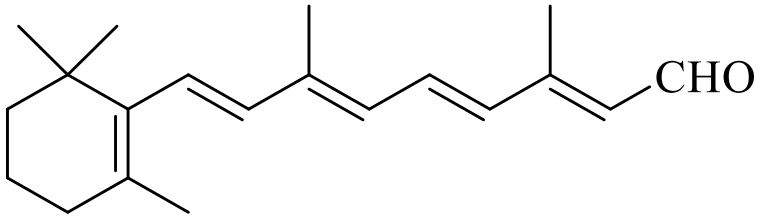
- Соединения, содержащие **сопряженные** связи, более термодинамически устойчивы в сравнении с соединениями, **не содержащими сопряженные** связи;
- Чем **длиннее** цепь сопряженных связей, тем устойчивее соединение;
- **Замкнутые** сопряженные системы более устойчивы, чем **открытые**;
- Замкнутые **ароматические** системы стабильнее, чем замкнутые **неароматические**.

Сравнение термодинамической устойчивости соединений по энергии сопряжения

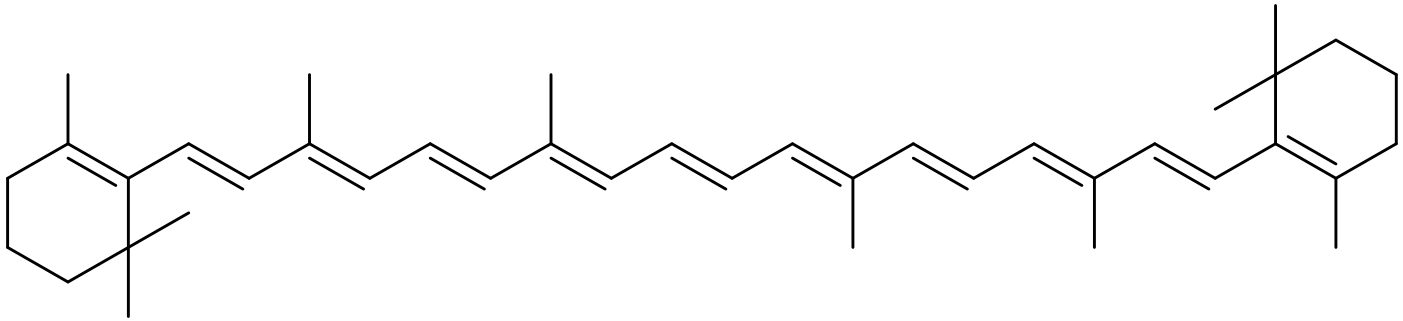
С увеличением длины сопряженной цепи **энергия сопряжения и термодинамическая устойчивость соединения возрастают.**



ретинол



ретиналь



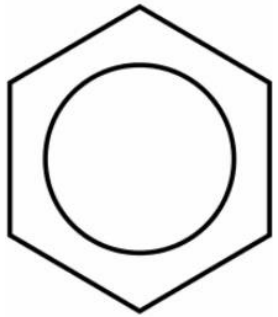
β-каротин

Сравнение термодинамической устойчивости соединений по энергии сопряжения

Замкнутые сопряженные системы более устойчивы, чем открытые системы.

Замкнутая цепь может состоять не только из атомов углерода (карбоциклы), но и содержать гетероатомы (гетероциклы).

Самые термодинамически устойчивые замкнутые системы – **ароматические**.



Бензол

Сравнение термодинамической устойчивости соединений по энергии сопряжения

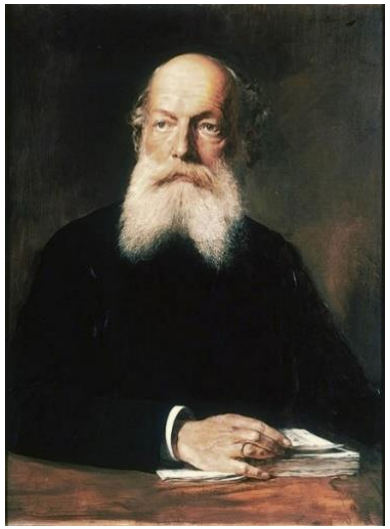
Какое из соединений обладает большей энергией сопряжения?

1) бут-2-еновая кислота или 4-оксобут-2-еновая кислота;

2) 5-аминогекса-2,4-диеналь или
6-аминогекса-2,4-диеналь;

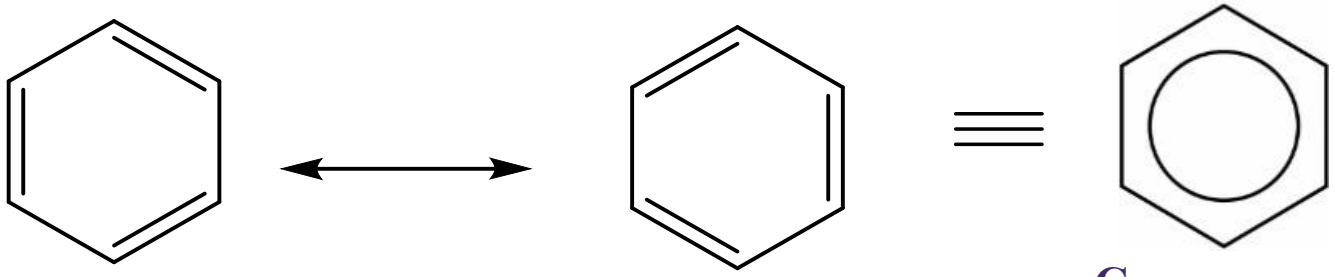
3)циклопента-1,3-диен или фуран

Строение молекулы бензола. Ароматичность



Фридрих Август Кекуле фон Штрадониц 1829-1896

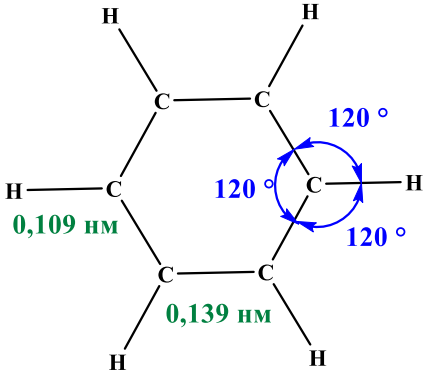
Резонансные структуры бензола по Кекуле

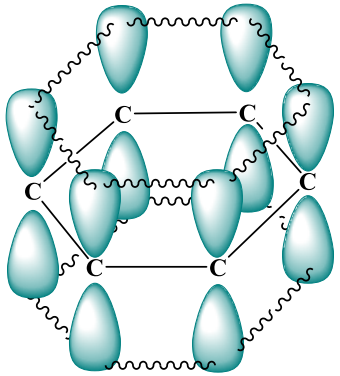


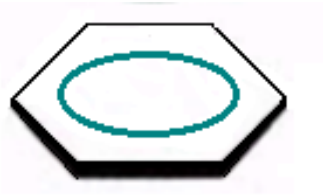
Структуры Кекуле

Структура Полинга

Система σ-связей в молекуле бензола





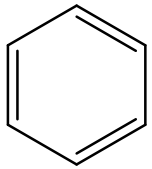


Критерии ароматичности

- **плоский циклический σ-скелет;**
- **сопряженная замкнутая π-электронная система;**
- **правило Хюккеля: количество π-электронов, делокализованных в системе сопряжения, равно 4*n* + 2,**

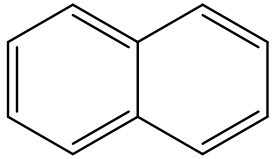
где n — целое число (n = 0, 1, 2, 3,…).

Ароматические соединения

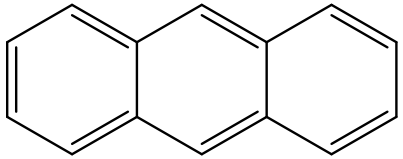


бензол
6π-электронов, *n* = 1

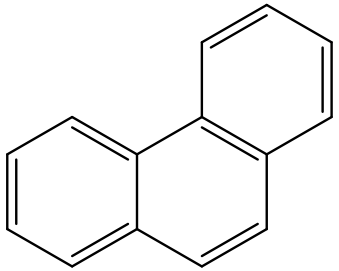
Конденсированные ароматические системы



Нафталин



Антрацен

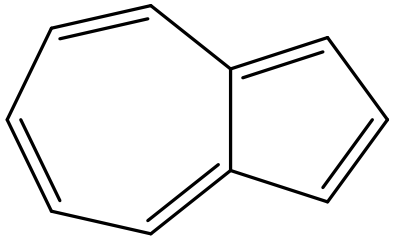


Фенантрен

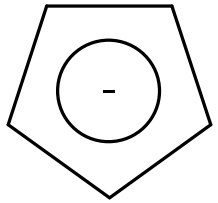
10 π - электронов, n = 2

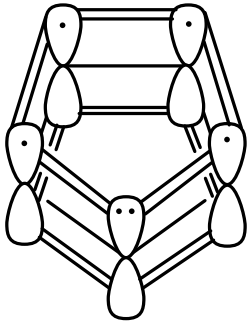
14 π - электронов, n = 3

Небензоидные ароматические соединения

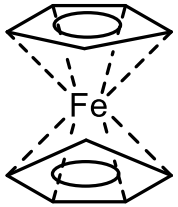


Азулен

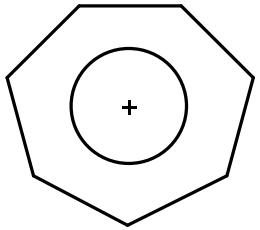


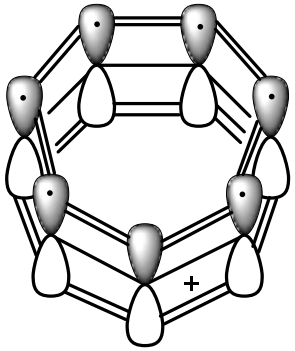


Циклопентадиенид-ион



Ферроцен





Тропилий-катион

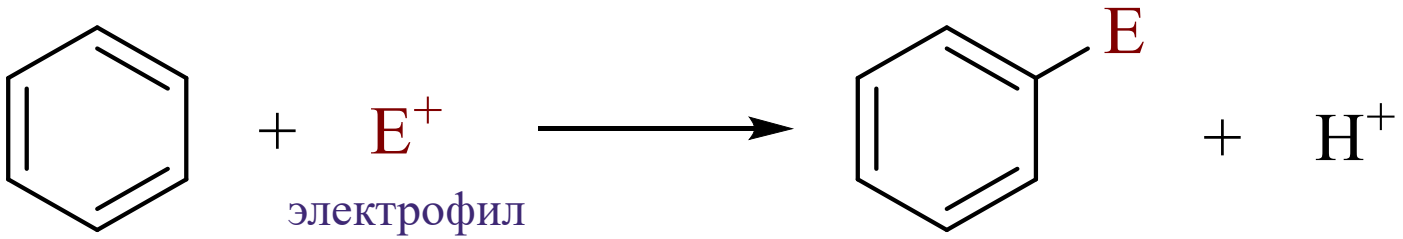
В соответствии с критериями ароматичности установите, какие из приведенных соединений являются ароматическими, и докажите это.

1) толуол
2) циклогексан
3) нафталин
4) 9*H*-пурин

Химические свойства аренов

<u>Химические критерии ароматичности:</u>

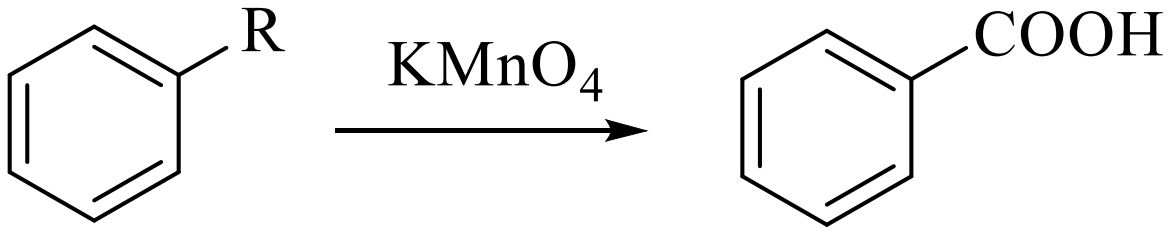
- **Устойчивость к внешним воздействиям (окислению, нагреванию и др.)**
- **Инертность в реакциях присоединения;**
- **Склонность к реакциям электрофильного замещения (S_E);**



Химические свойства аренов

Устойчивость к внешним воздействиям

Окисление алкилбензолов

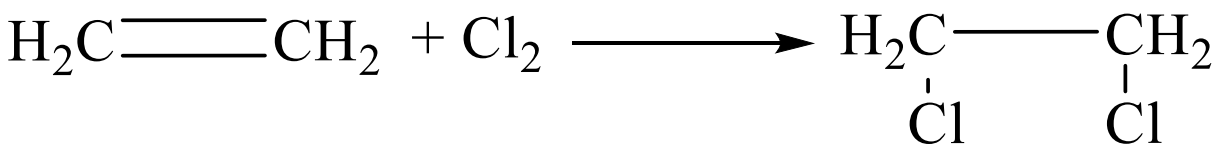


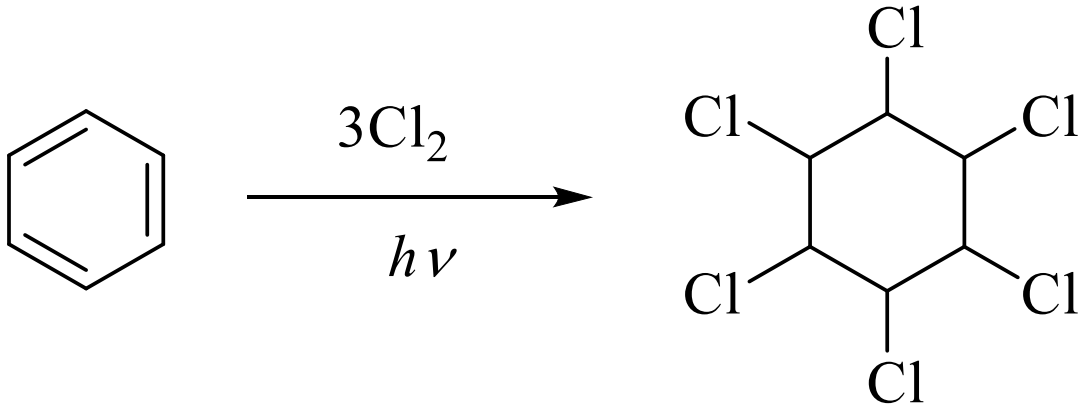
R = $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$

В мягких условиях **окисляются только боковые радикалы.**

Химические свойства аренов

Несмотря на высокую степень ненасыщенности, для аренов **не характерны реакции присоединения**, свойственные алкенам и алкинам.

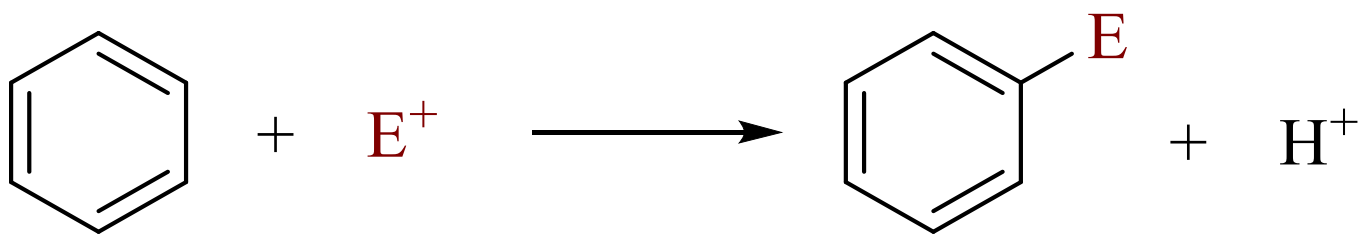




Радикальное хлорирование бензола

Химические свойства аренов

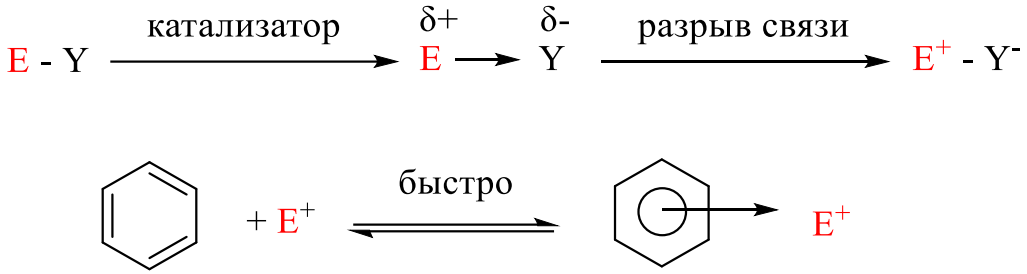
Для аренов **характерны реакции электрофильного замещения S_E**, в результате которых сохраняется ароматичность.



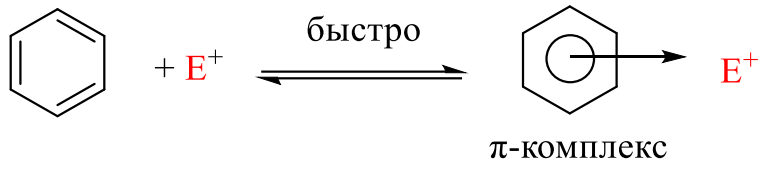
электрофил

Электрофил – частица с недостатком электронной плотности (катион или молекула, имеющая электронодефицитный центр)

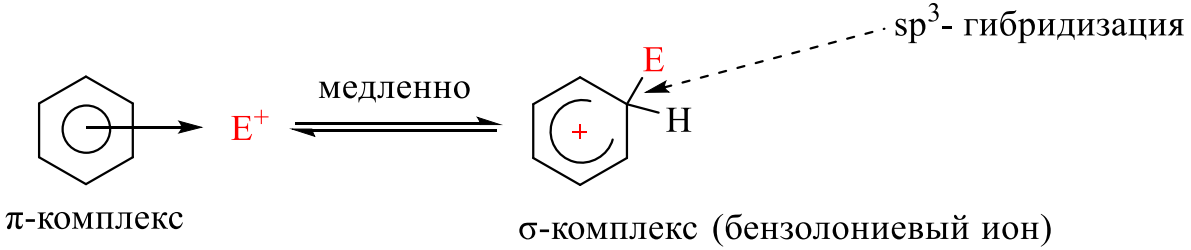
Механизм реакций электрофильного замещения S_E в аренах



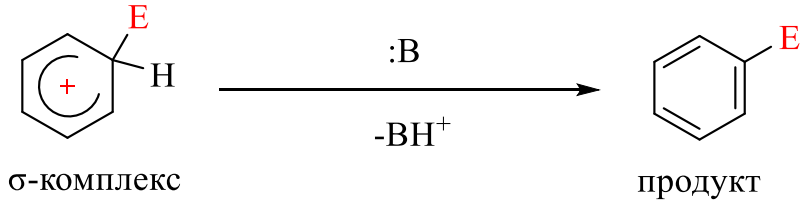
Генерирование электрофильного реагента



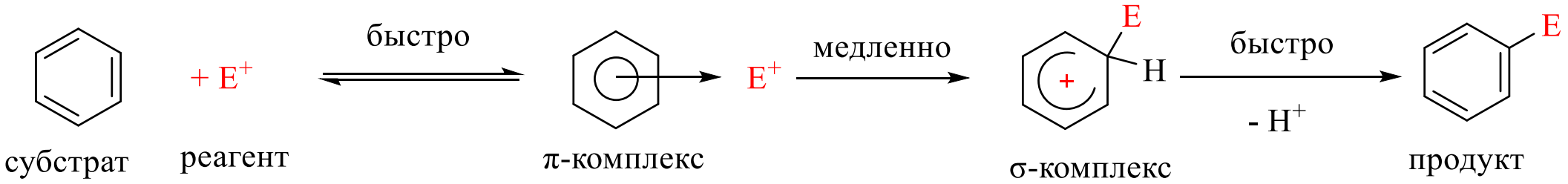
Образование π-комплекса



Образование σ-комплекса



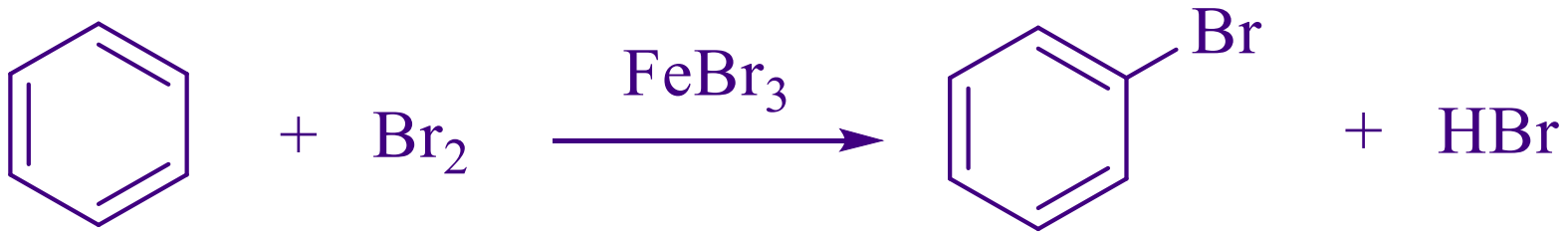
Стабилизация σ-комплекса



Реакция электрофильного замещения

Реакции электрофильного замещения S_E

1. Галогенирование

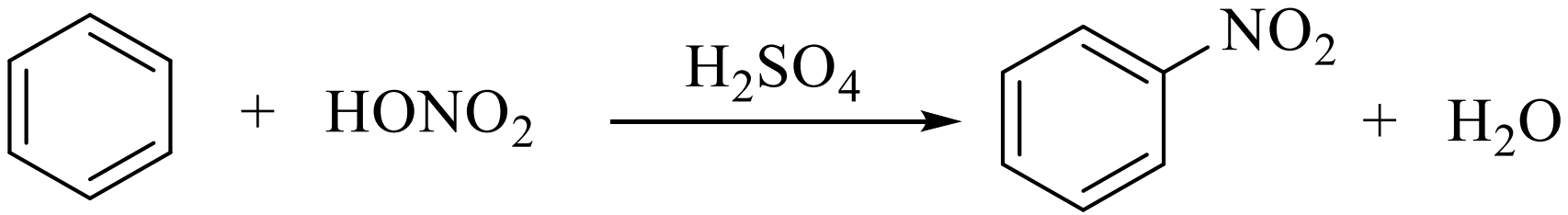


$$Br{-}Br + FeBr_3 \rightleftharpoons \overset{\delta+}{Br}\text{- - -}Br\text{- - - -}\overset{\delta-}{FeBr_3}$$

комплекс с катализатором

Реакции электрофильного замещения S_E

2. Нитрование



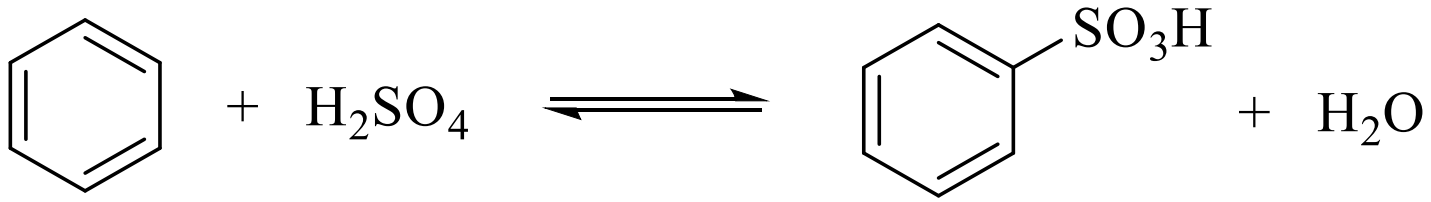
$$HO\ddot{O}-NO_2 + HOSO_3H \rightleftharpoons H_2\overset{+}{O}-NO_2 + HSO_4^-$$

$$H_2\overset{+}{O}-NO_2 + HOSO_3H \rightleftharpoons NO_2^+ + H_3O^+ + HSO_4^-$$

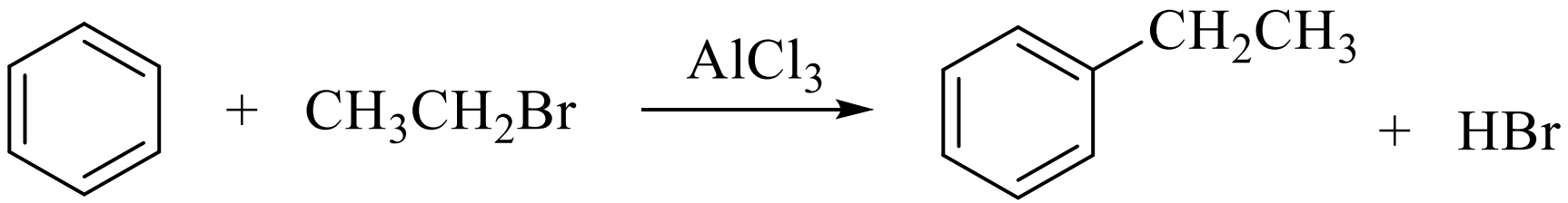
электрофил

Реакции электрофильного замещения S_E

3. Сульфирование



4. Алкилирование (по Фриделю-Крафтсу)



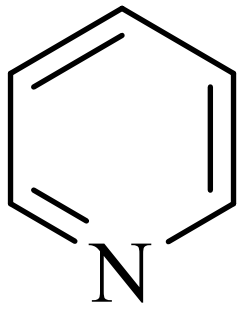
этилбензол

$$\overset{\delta+}{CH_3CH_2} \longrightarrow \overset{\delta-}{Br} + AlBr_3 \rightleftharpoons \overset{\delta+}{CH_3CH_2}\text{--}Br\text{---}\overset{\delta-}{AlBr_3}$$

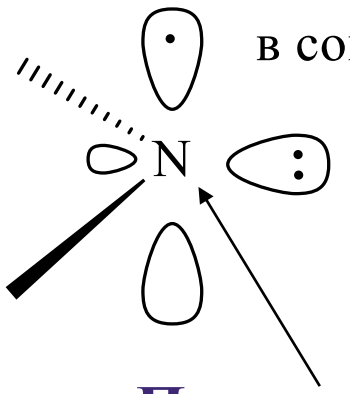
комплекс с катализатором

Влияние гетероатома на строение и свойства аренов

Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом



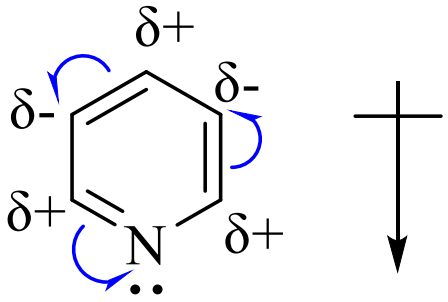
Пиридин



p_z - орбиталь участвует в сопряжении

sp^2 - орбиталь неподеленная пара электронов

Пиридиновый атом



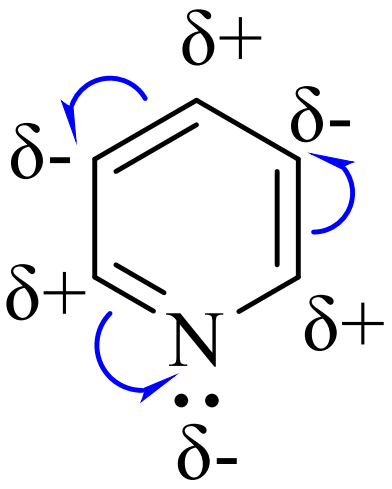
Пиридин, μ = 2,26 D

Электронная плотность смещена к атому азота, что приводит к ее дефициту на атомах углерода - **π-дефицитные (π-недостаточные) системы**

Влияние гетероатома на строение и свойства аренов

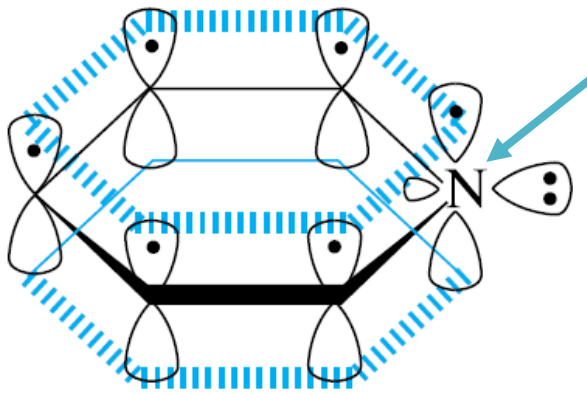
π-недостаточные гетероциклы

- Электронная плотность в кольце **уменьшается**
- Избыток электронной плотности **в β-положении**
- Пара электронов гетероатома **не участвует в сопряжении**



- **Хуже** вступают в реакции S_E
- Замещение **в β-положение**
- Атом азота может присоединять протон

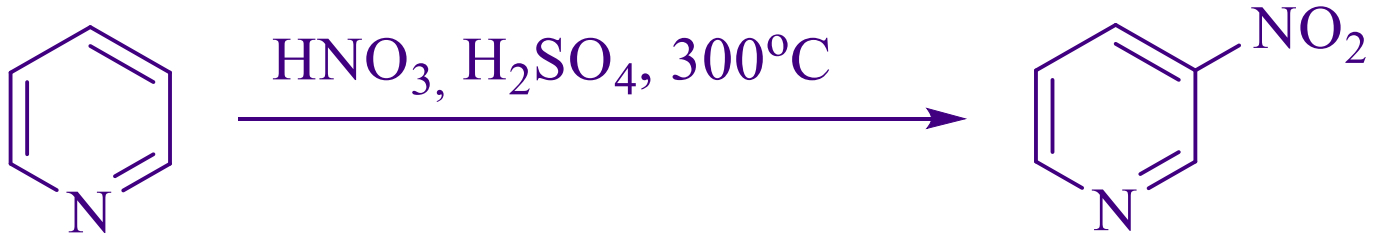
Пиридиновый атом N



π - Недостаточные системы. Химические свойства

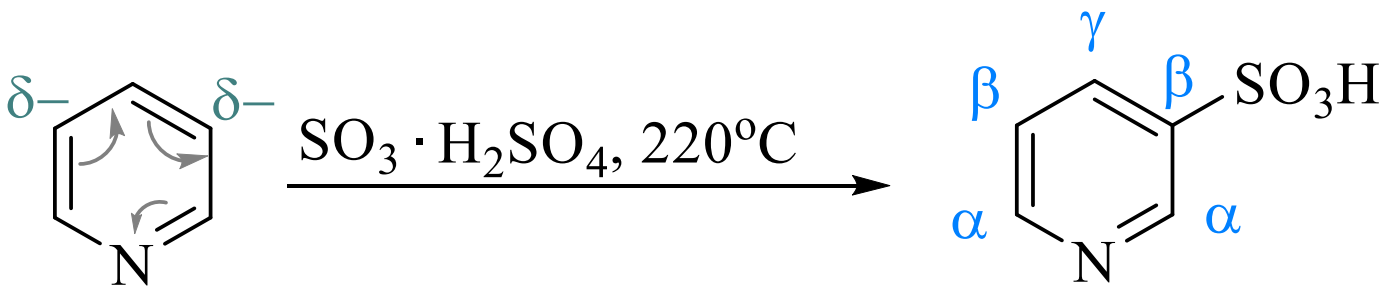
Замещение **в жестких условиях** , в **β-положение**

Нитрование



3-нитропиридин, 15%

Сульфирование

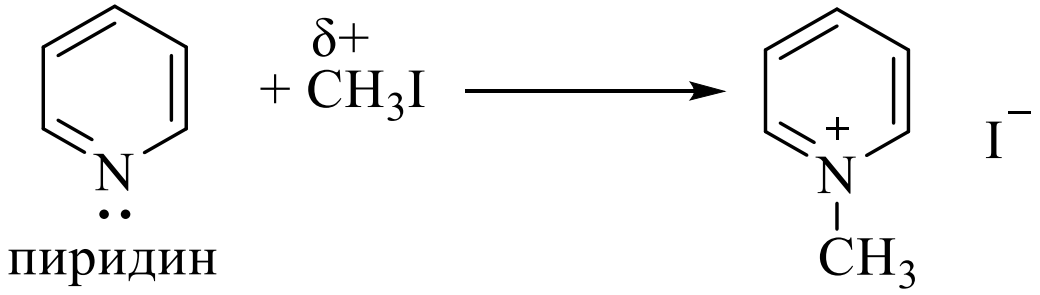


Пиридин-3-сульфокислота

π - Недостаточные системы. Химические свойства

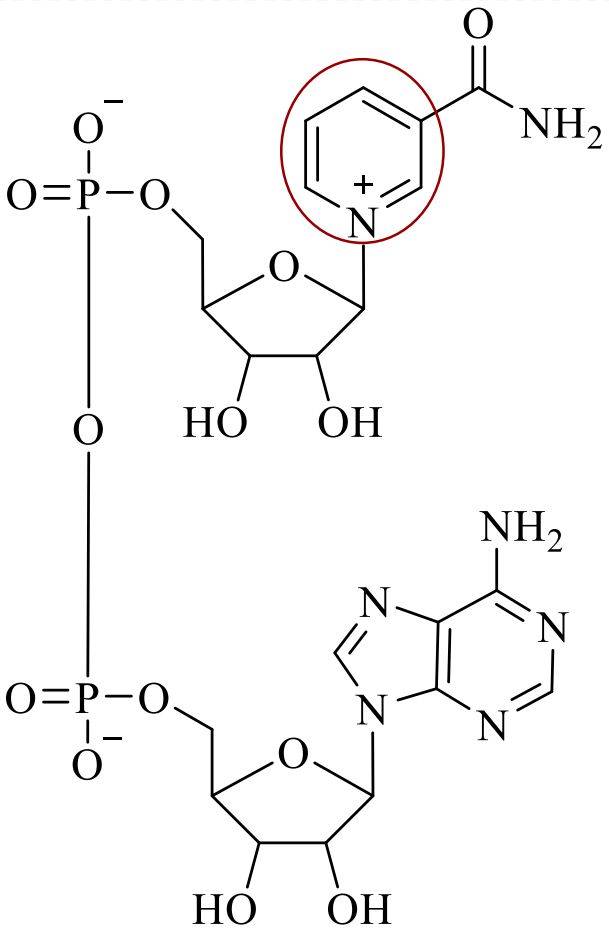
Электрофильное замещение в пиридине осуществляется с трудом и, как правило, с невысокими выходами продуктов.
Некоторые реакции этого типа вовсе **не идут с пиридинами** (например, алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу).

Алкилирование
(присоединение к атому азота)



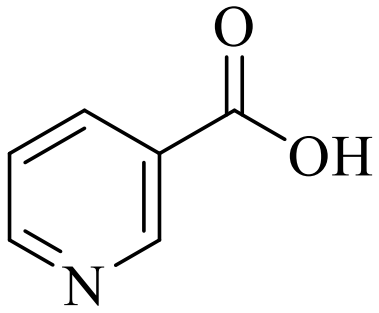
N-метилпиридиний иодид

Биологически важные соединения, содержащие пиридин



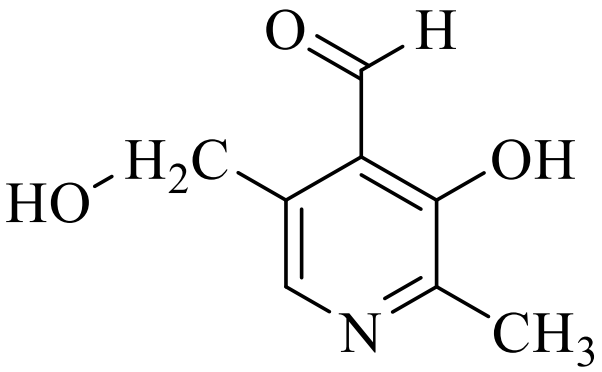
НАД$^+$

Никотинамидаденин-динуклеотид



Никотиновая кислота

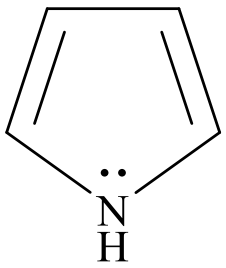
(ниацин, витамин PP)



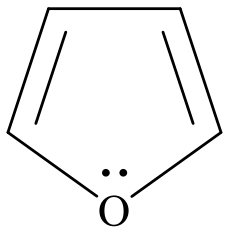
Пиридоксаль

Влияние гетероатома на строение и свойства аренов

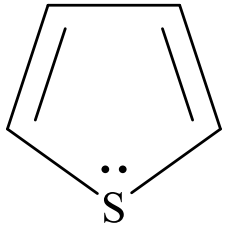
Пятичленные ароматические гетероциклы с одним гетероатомом



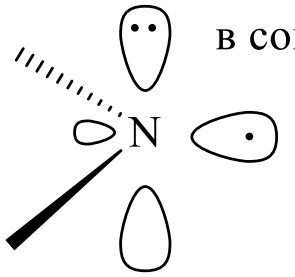
пиррол



фуран



тиофен



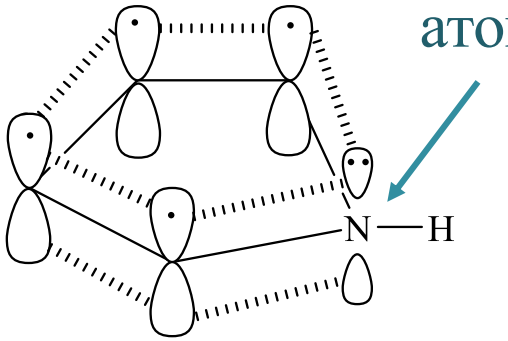
p_z - орбиталь участвует в сопряжении

sp^2 - орбиталь образует σ-связь

Влияние гетероатома на строение и свойства аренов

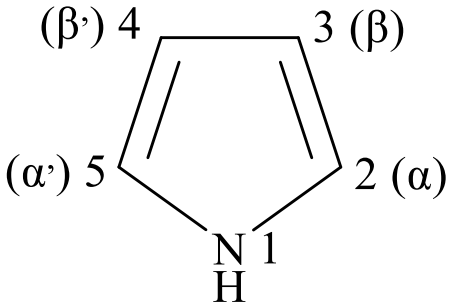
Пятичленные ароматические гетероциклы

- Электронная плотность в кольце **увеличивается**
- Избыток электронной плотности **в α-положении**
- Пара электронов гетероатома **участвует в сопряжении**



Пиррольный атом азота

- **Легче** вступают в реакции S_E
- Замещение в **α-положение**
- Ацидофобия



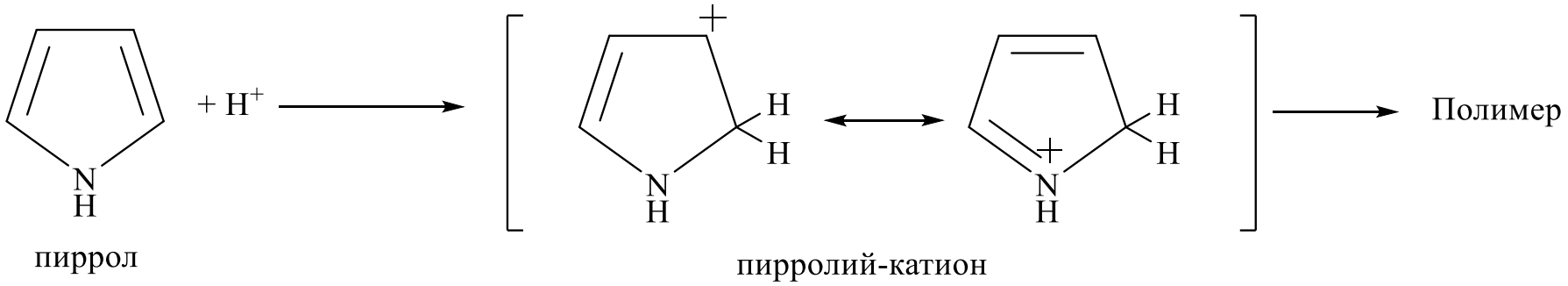
π-избыточные гетероциклы:

число электронов, образующих ароматическую систему, превышает общее число атомов в цикле (на 5 атомов 6 электронов).

Группа пиррола. Химические свойства

Пиррол – ацидофобное соединение.

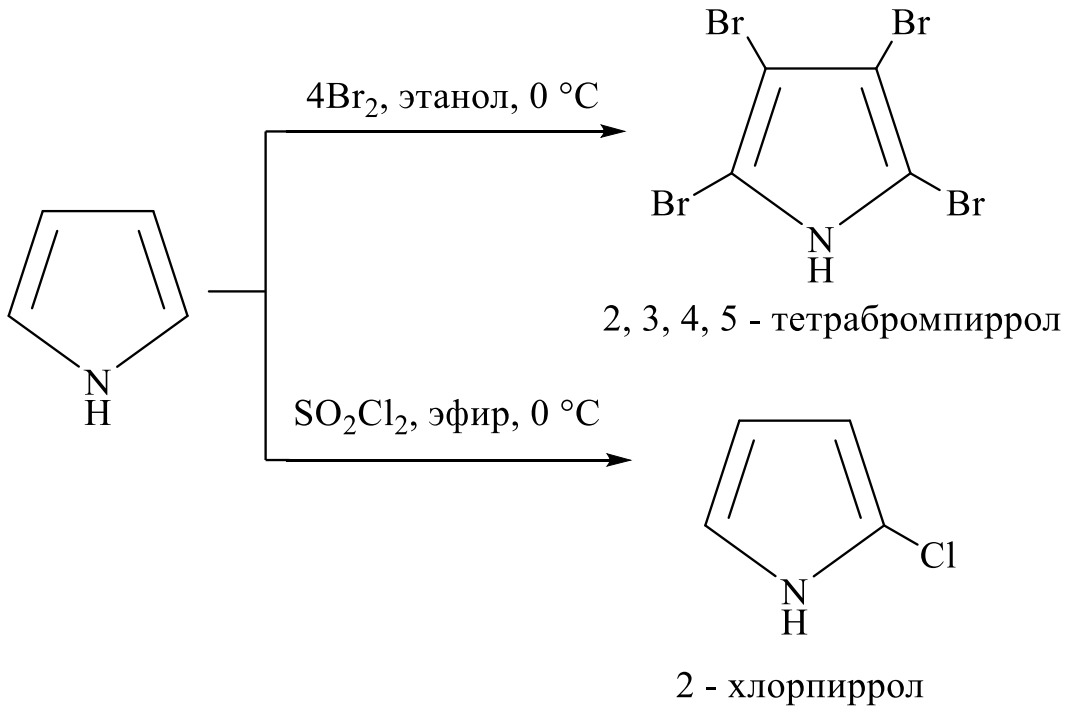
Ацидофобность – свойство соединений подвергаться глубоким превращениям под действием кислот



Группа пиррола. Химические свойства

Реакции электрофильного замещения

Галогенирование

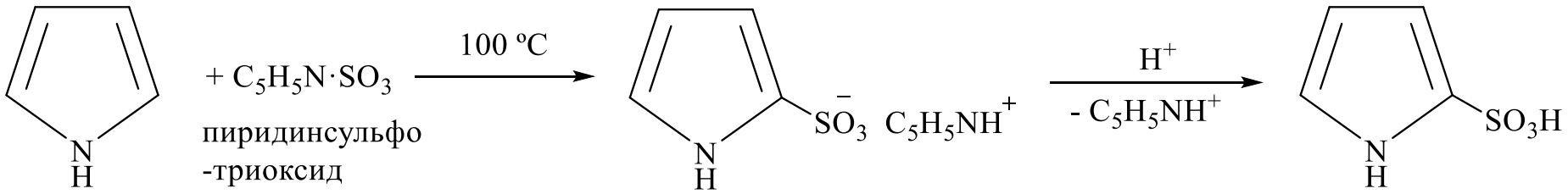


Пиррол настолько **легко** подвергается галогенированию, что без соблюдения специальных условий образуются стабильные тетразамещенные продукты. В особо мягких условиях и без избытка реагента может быть получен неустойчивый 2-хлоропиррол.

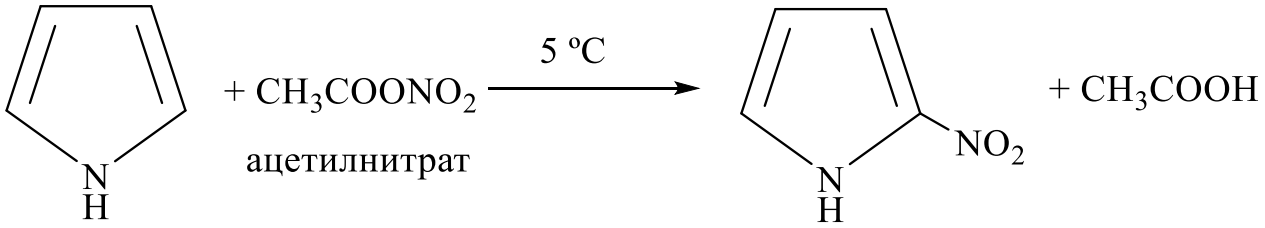
Группа пиррола. Химические свойства

Реакции электрофильного замещения

Сульфирование



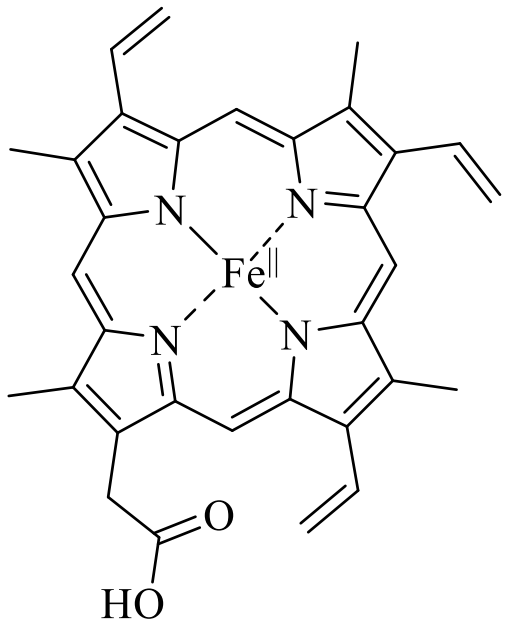
Нитрование



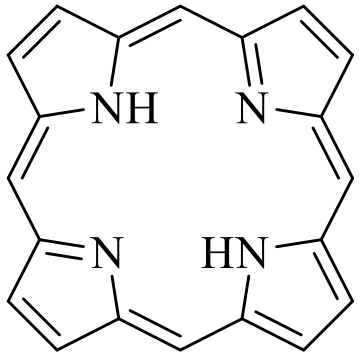
2-нитропиррол, 83%

Пирролсодержащие биологически важные соединения

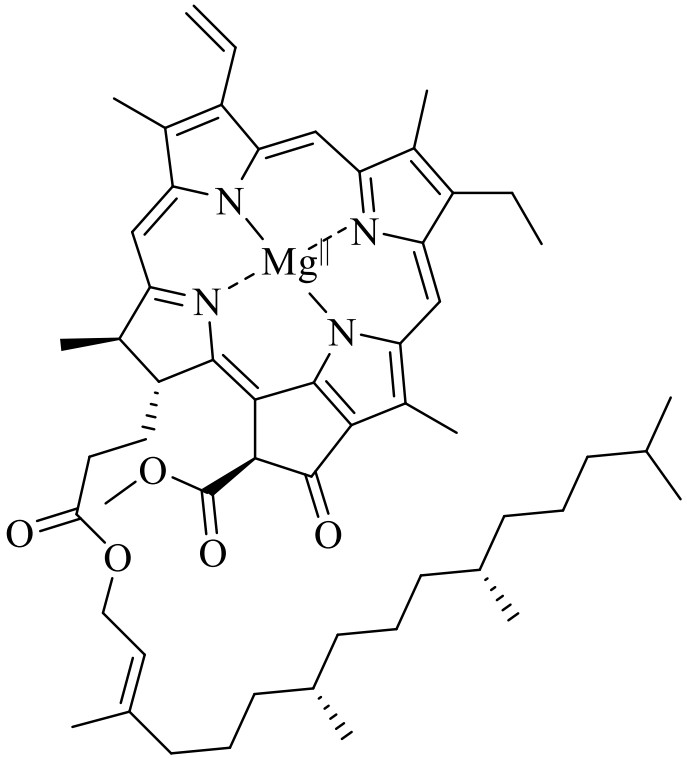
Гемы - комплексные соединения порфиринов с катионом железа (II)



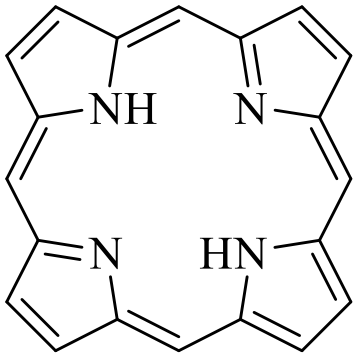
Порфин



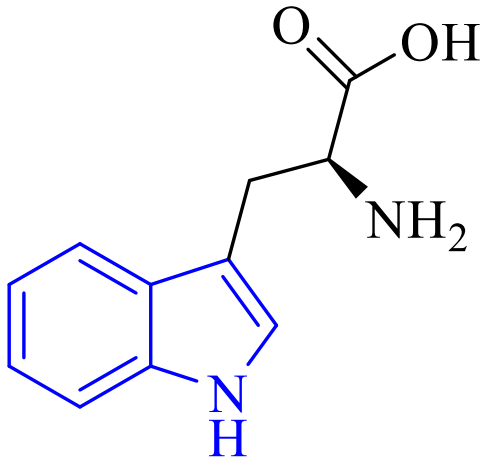
Хлорофилл - зелёный пигмент, окрашивающий хлоропласты р астений в зелёный цвет. При его участии происходит фотосинтез.



Является ли порфин ароматическим соединением? Обоснуйте ответ.

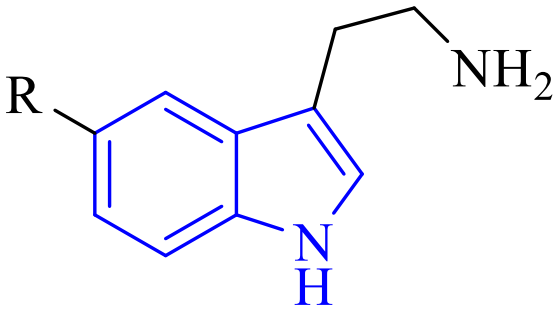


Биологически важные соединения на основе индола

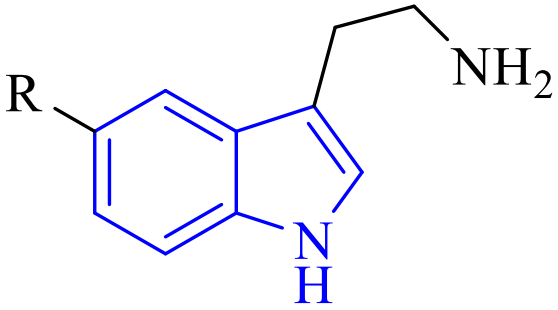


Протеиногенная аминокислота - триптофан

Биогенные амины

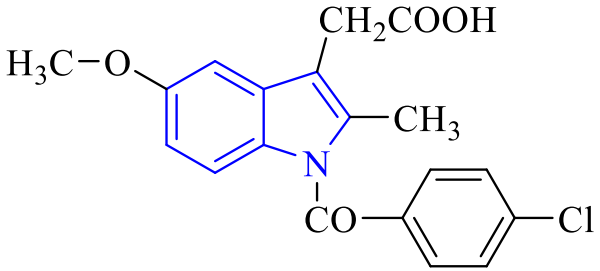


Триптамин (R = H)
Серотонин (R = OH)

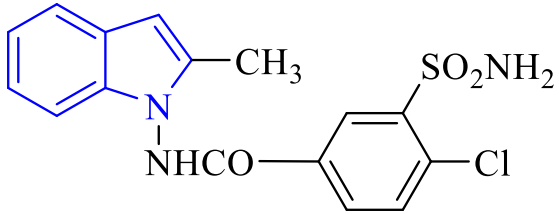


3-индолилуксусная кислота
(гетероауксин)
фитогормон

Лекарственные средства



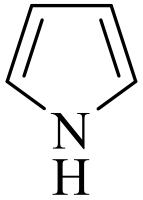
Индометацин
Противовоспалительное средство



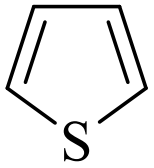
Индапамид
Диуретическое средство

Сравнение реакционной способности ароматических гетероциклических соединений

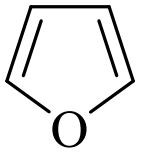
π-избыточные гетероциклы



пиррол

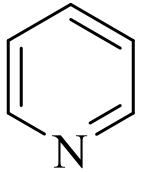


тиофен

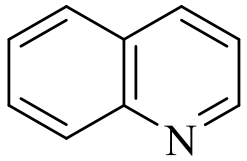


фуран

π-недостаточные гетероциклы



пиридин



хинолин

Реакции электрофильного замещения S_E

Более активны в реакциях S_E, чем бензол

E^+ занимает α-положение

Менее активны в реакциях S_E , чем бензол

E^+ занимает β-положение

Реакции нуклеофильного замещения S_N

Не характерны

Взаимодействуют с нуклеофилами (реакция Чичибабина)

Напишите уравнения реакций хлорирования бензола, пиридина и пиррола.

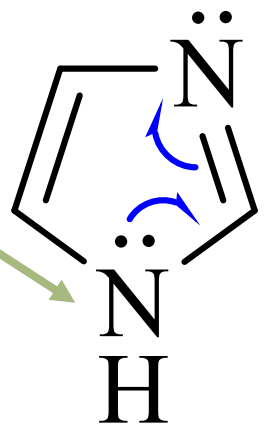
Назовите продукты.

Сравните реакционную способность.

Объясните влияние гетероатома.

Гетероциклы, содержащие одновременно пиррольный и пиридиновый атомы

Пиррольный атом азота, неподеленная электронная пара входит в систему сопряжения



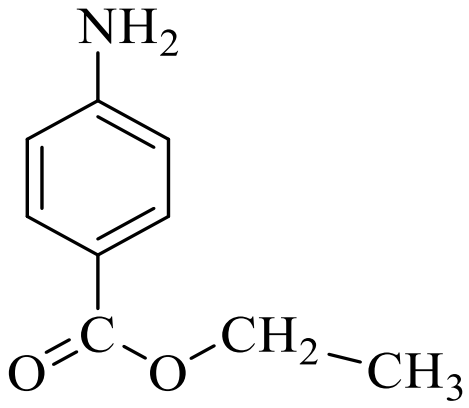
Имидазол

Пиридиновый атом азота, электронная пара не входит в систему сопряжения

Задание для самостоятельного решения:

1.Какой тип сопряжения (π,π- или *p*,π-) осуществляется в молекулах анилина и нитробензола?

2. Укажите тип сопряжения заместителей с бензольным кольцом в молекуле анестезина – этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты



3.Какое из соединений обладает большей энергией сопряжения? Напишите формулы соединений. Ответ поясните.

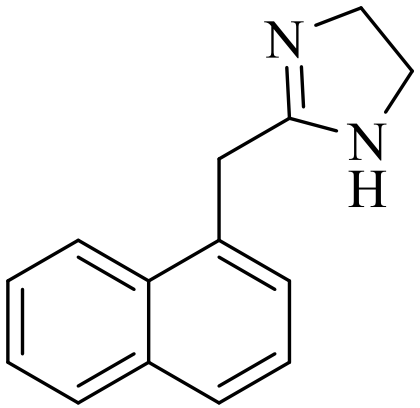
А) гекса-3,5-диеналь или гекса-2,4-диеналь;

Б) пент-2-еновая кислота или пент-3-еновая кислота

Задание для самостоятельного решения:

4. Сравните по устойчивости имидазол и соединение следующего строения

$$H_2N-CH=N-CH=CH_2$$

С помощью атомных орбиталей изобразите сопряженные системы имидазола и второго соединения.

5. Являются ли ароматическими циклы, входящие в состав соединения, используемого при получении нафазолина – лекарственного средства для лечения насморка? Докажите, используя критерии ароматичности.