


Dobrodošli na
prvo predavanje iz predmeta

Farmaceutska hemija I

Predavač: Prof. dr Zorica Vujić



O predavaču

- Diplomirani farmaceut
- Doktor farmaceutskih nauka (2001)
- Specijalista Ispitivanja i kontrole lekova (2002)
- Specijalista Puštanja leka u promet(2012)
- Posledoktorske studije iz medicinske hemije, Farmaceutski fakultet, Univerzitet Illinois (2003-2004), Čikago

Institut za farmaceutsku hemiju
E-mail: zvujic@pharmacy.bg.ac.rs

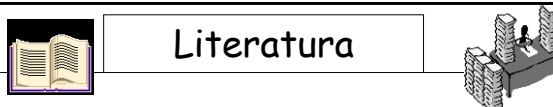
O predmetu

Sadržaj:

Uvod u hemiju lekova, pregled funkcionalnih grupa, fizičko-hemijska karakterizacija, reakcije biotransformacije lekova-I faza, ciljna mesta delovanja lekova, SAR, QSAR

Oblici provere znanja	Prisustvo i aktivnost u toku nastave	0-10
	Praktična nastava	0-20
	Oslobadajući kolokvijum	0-20
	Završni ispit	0-50
Prelazna ocena se dobija ako se kumulativno sakupi najmanje 50 poena.		

Literatura



- William Foye, Thomas Lemke, David Williams; *Principles of Medicinal Chemistry*, V ed, 2002, Willams & Wilkins, Baltimore, USA
- Wilson E. Gisvold J. B; *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, Lippincott Company, London, Philadelphia, New York, 2004.
- Thomas Nogrady; *Medicinal Chemistry, A Biomedical Approach*, 2nd edition, Oxford University Press, New York
- Gareth Thomas, *Medicinal Chemistry, An introduction*, John Wiley & Sons, Ltd, England
- D. Radulović, S. Vladimirov; *Farmaceutska hemija I*, Beograd 2005.
- Internet (google, yahoo...)
- Ostalo (udžbenici, časopisi...)

Farmaceutska hemija - hemija lekova

● Nauka koja povezuje hemiju, biohemiju, fiziologiju, farmakologiju i molekulsko modeliranje.

Istražuje:

- osobine lekovitih supstanci
- dizajniranje i sinteza
- postupke prečišćavanja
- QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship)
- biotransformacije lekova

LEK

hemijski jedinstvena supstanca koja u *naučno utvrđenim dozama* može služiti za lečenje ili za odbranu od bolesti

Lekovita supstanca poseduje:

- određene fizičko-hemijske osobine
- određenu čistoću
- određeni sadržaj aktivne materije

Dobar lek (penicilin), loš lek (morfin), idealan?

Šta su lekovi?

farmakon (grč.), medikamenta (lat.)

● Lekovi su hemijske **supstance male molekulske mase**, koje reaguju sa makromolekulama u organizmu pri čemu dovode do farmakološkog dejstva (Kofein, nikotin, alkohol, morfin, LSD, šećer...)

● Lekovi su čiste supstance ili smeše supstanci koje kada se primene u **odgovarajućim količinama** i **pod određenim uslovima** služe za: sprečavanje, uklanjanje, ublaživanje, isceljenje bolesti ili simptoma bolesti i štetnih pojava u ljudskom ili životinjskom organizmu.

Šta jeste a šta nije lek?

Paracelsus, XVI vek

"All substances are poisonous; there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy"



Sadrži amigdalini
0,6 g/kg semena

Formaldehid
0,06 g/kg

Solanin
0,2 g/kg

Kukurbitacin
0,002-0,02g

Arsen, kurare alkaloidi, aspirin, so...
100 tbl aspirina=Nekoliko kašika soli

IDEALAN LEK?

- **EFIKASAN I BEZBEDAN ZA UPOTREBU,**
- **HEMIJSKI I METABOLIČKI STABILAN I ORIGINALAN**
- **POKAZUJE VISOKU SPECIFIČNOST DELOVANJA,**
- **BEZ SPOREDNIH EFEKATA I TOKSIČNOSTI**
- **POSEDUJE ODREĐENE FIZIČKO HEMIJSKE OSOBINE**
KAO ŠTO JE RASTVORLJIVOST DA BI MOGAO DA SE APSORBUJE
BEZ TALOŽENJA U GIT-U, ZATIM LIPOFILNOST DA BI MOGAO DA
PROĐE KROZ BIOLOŠKE MEMBRANE I DOĐE DO CILJNOG MESTA
DELOVANJA
- **PRIJATNOG MIRISA I UKUSA (COMPLIANCE),**
TAKO DA MOŽE DA SE APLIKUJE NA ODGOVARAJUĆI NAČIN
(NPR. ORALNO)

Istorija razvoja lekova

Minerali

- Magnezijum, fosfati, soli gvožđa, kalcijuma...

Biljke

- Sumerska glinena pločica iz Nipura-stara oko 5000 g.
- Kineska knjiga o korenju i travama-2800 godine p.n.e.
- Indijski zapisi-2000 godine p.n.e
- Stara Grčka-oko 1200 godine p.n.e
- Stare civilizacije Južne i Centralne Amerike.

Ekstrakti biljaka:

Glikozidi digitalisa (Ekstrakt *Digitalis purpurea*, 1700.)
Morfin (Ekstrakt *Papaver somniferum*, 1806.)
Hinin (Ekstrakt *Cincona sp.*, 1823.)
Atropin (Ekstrakt *Belladonna* 1833.)

Izolovanje i prečišćavanje aktivnih principa iz biljaka
(sredina XIX veka) - nastanak prvih farmaceutskih
kompanija.

Sintetski lekovi



- sinteza **analog**a poznatih lekovitih supstanci da bi se poboljšale prirodne osobine leka
- sinteza **novih** lekova (istraživanje novih vodećih molekula)
- **kompjutersko dizajniranje lekova**: identifikovanje odgovarajućeg ciljnog mesta u organizmu i dizajniranje lekova koji intereaguju sa ciljnim mestom

Aspirin-1897

Lekovi u odnosu na poreklo

- **organskog porekla** – znatno zastupljeniji u terapiji
- dobijeni izolovanjem iz prirodnih sirovina; polusintetski; sintetski (*de novo*)
- **neorganskog porekla** – manje zastupljeni; prirodne mineralne supstance)
- **biološki lekovi**
- **biološka supstanca** koja je proizvedena ili ekstrahovana iz biološkog izvora. Širok pojam (uključuje vakcine, krv, krvne komponente, alergene, somatske ćelije, gensku terapiju, tkiva, rekombinantne terapeutske proteine, i žive ćelije koje se koriste u ćelijskoj terapiji).

• **Biološki lek**-biofarmaceutik koji je dobijen metodama rekombinantne DNK tehnologije, odnosno metodama genetičkog inženjeringa.

Prvi biotehnološki lek -humani rekombinantni insulin, 1982, pod nazivom Humulin (ekspresioni medijum je bakterija *Escherichia coli*, danas se koristi i kvasac *Saccharomyces cerevisiae*).

Biofarmaceutici **prve generacije**: kopije jednostavnih endogenih proteina,

Druga generacija su oni kod kojih je **gen za dati protein izmenjen** pre transfekcije, tako da je ekspimovani protein drugačiji, ili se rade izmene sa ciljem prečišćavanja finalnog proizvoda. Primer: humani rekombinantni insulini dizajnirani sa ciljem da deluju brže i da im efekat traje duže.

Treća generacija-potpuno inovativni u pogledu strukture.

Od 2008. godine biološki lekovi su razvijani za više od 100 oboljenja, uglavnom za kancer, infektivne bolesti, autoimunske bolesti, i stanja povezana sa HIV/AIDS-om.

2010. god. na tržištu se nalazi preko 200 bioloških lekova.

	Hemijski lek	Biološki lek
Veličina (molekulska masa)	mali	veliki
Struktura	jednostavna	kompleksna
Stabilnost in vivo	Predvidiva degradacija	Kompleksna degradacija
Varijabilnost	Strukturno jasno definisani	Heterogene strukture
Proizvodnja	Predvidiva hemijska reakcija uz postizanje identičnih kopija	Korišćenje banki ćelija, nemogućnost postizanja identičnih kopija
Karakterizacija	puna	Dobra, ali korelacija strukture i funkcije nije uvek jasna
Stabilnost in vitro	Stabilni	Osetljivost na uslove čuvanja i rukovanja
Imunogenost	Mali potencija	Viši potencijal

Lekovi u odnosu na primenu

Lekovi za kauzalnu terapiju

primarna terapija (npr. kod bakterijskih ili parazitaranih infekcija)
pomoćna terapija (npr. anestetici, ergometrin i oksitocin u porodiljstvu)

Lekovi za simptomatsku terapiju

antihipertenzivi, antidiijabetici, antiepileptici, antiastmatici, analgetici ili antitusici

Preventivni (profilaktički) lekovi

kontraceptivi
hinin u profilaksi malarije, itd.

Klasifikacija lekova

- Prema hemijskoj strukturi
- Prema farmakološkom dejstvu
- Prema delovanju na određeni biohemijski proces
- Prema delovanju na ciljnu molekulu

Klasifikacija lekova prema hemijskoj strukturi

Slične strukturne osobine - često slično farmakološko dejstvo !

- **β-laktamski prsten** kod svih penicilina - ubijanje bakterija istim mehanizmom.
- **sulfonamidi** sa antibakterijskim delovanjem - isti mehanizam - ali ima sulfonamida koji poseduju antidijabetsko delovanje.
- **steroidi** - steroidna tetraciklična struktura zajednička - **različito delovanje** (delovanje-MK, GK, steroidni antiinflamatorni lekovi, kardiotonici glikozidi)

Klasifikacija lekova prema farmakološkom dejstvu

analgetici - lekovi protiv bolova

anestetici - lekovi za anesteziju

antidijabetici - lekovi za sniženje nivoa glukoze u krvi

diuretici - lekovi koji povećavaju diurezu (izlučivanje urina) ...

- Koristan je za lekare - brzo snalaženje u velikoj paleti lekova.
- Mnogi lekovi ne pripadaju samo jednoj kategoriji.
- Nije sasvim pogodan za farmaceute - unutar iste farmakološke grupe različiti lekovi deluju različitim mehanizmima (**aspirin i morfin** deluju na različita ciljna mesta i hemijski su nesrodni).
- Slično je i sa antidepresivima, kardiovaskularnim lekovima, antiemeticima i antiulkusnim lekovima.

Podela lekova prema delovanju na ciljnu molekulu

- najkorisnija klasifikacija jer omogućava racionalizaciju struktura
- primer: **antiholinesteraze** lekovi koji inhibiraju delovanje enzima acetilholinesteraze
- isti mehanizam delovanja
- moguće je upoređivanje strukturalnih osobina i
- moguće je odrediti opšte strukturne osobine

Farmakopeja

Farmakopeja sadrži monografije lekovitih i pomoćnih supstanci.

Odobrena je od strane nacionalnih autoriteta

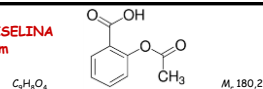
Monografija:

- formule i opis leka

- ispitivanje leka (identifikacija, sadržaj, farmaceutsko-hemijska čistoća)

Propisuje standarde čistoće, kvaliteta i jačine leka.

ACETILSALICILNA KISELINA Acidum acetylsalicylicum



DEFINICIJA
Acetylsalicylicna kiselina sadrži od 99,5 % do 101,0 % 2-acetoksibenzoeve kiseline, izračunato u odnosu na osušenu supstancu.

OSOBINE
Belo, kristalno prašak ili bezbojni kristali, teško rastvorljivi u vodi, lako rastvorljivi u alkoholu, umereno rastvorljivi u etru. Topi se na oko 143 °C (metoda trenutnog topljenja).

IDENTIFIKACIJA
Prva identifikacija: A, B
Druga identifikacija: R, C, D.

A. Ispituje se IR apsorpcionom spektrofotometrijom (2.2.24), upoređivanjem sa IR spektrom dobijenim za acetylsalicylicnu kiselinu HRS.
B. U 0,2 g dodaje se 4 ml natrijum-hidroksidne rastvorne razblažene R i zagreva se da klijaju 3 min. Ohladi se i dodaje 5 ml sumorne kiseline, razblažene R. Izdvaja se kristalan talog. Filtrira se, ispere talog i osuši na 100 °C do 105 °C. Temperatura topljenja (2.2.14) iznosi od 156 °C do 161 °C.
C. U 1 g praveći se pomeša 0,1 g sa 0,5 g kalcijum-hidroksida R. Smeša se zagreva i nastalim parama (zlobi) se komadić filter papira impregniran 0,05 ml nitrobenzaldehid, rastvorom R. Razvija se žućkastozelena ili plavkastozelena boja na papiru. Ovlaži se papir hlorovodoničnom kiselinom, razblaženom R. Boja postaje plava.
D. Rastvor se uz zagrevanje oko 20 mg taloga dobijenog u ispitivanju za Identifikaciju B u 10 ml vode R i ohladi. Rastvor daje reakciju (a) salicilate.

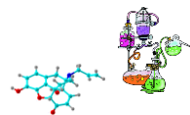
ISPITIVANJA
Izgled rastvora. Rastvori se 1,0 g u 9 ml alkohola R. Rastvor je bistar (2.2.1) i bezbojan (Metoda II, 2.2.2).
Srednje supstance. U odmernoj tikvici od 100 ml rastvori se 0,15 g u 10 ml 0,1 M tetrabutilamonijum hidroksidna 2-propanola R. Posle 10 min dodaje se 8,0 ml 0,1 M hlorovodonične kiseline i 20,0 ml rastvora 10,0 g/l natrijum-tetraborata R pa se promeša. U neopretno mešanje kvačnim poklovcima dodaje se 2,0 ml rastvora 10 g/l aminopirazolona R i 2,0 ml rastvora 10 g/l kalijum-heksafluorofenata (III) R. Posle 2 min dopuni se do 100,0 ml vodom R. Ostavi se da stoji 20 min. Izmenje se aparbancija (2.2.25) rastvora na 505 nm u kiveći od 2 cm, uz korišćenje vode R kao rastvora za kompenzaciju. Aparbancija nije veća od 0,29 (oko 0,1 %, izraženo kao acetylsalicylicna kiselina).
Salicylicna kiselina. Rastvori se 0,10 g u 5 ml alkohola R, dodaje se 15 ml ledene vode R i 0,05 ml rastvora 5 g/l gvožđe(III)-hlorida R. Ostavi se da stoji 1 min. Rastvor nije intenzivnije obojen od standarda, pripremljenog u isto vreme dodavanjem smeše 0,05 ml rastvora 5 g/l gvožđe(III)-hlorida R, 0,1 ml sirćetne kiseline R, 4 ml alkohola R i 15 ml vode R u 1 ml rastvora 5,0 mg salicylicne kiseline R u 100 ml alkohola R (500 ppm).
Teški metali (2.4.8). Rastvori se 0,75 g u 9 ml acetonu R i dopuni do 15 ml vodom R. 12 ml rastvora odgovara zahtevima limiti testa B za teške metale (20 ppm). Pripremi se standard korišćenjem olova standardnog rastvora (1 ppm Pb), dobijenog razblaživanjem olova, standardnog rastvora (100 ppm Pb) R smešom 6 zapremina vode R i 9 zapremina acetonu R.
Gubitak sušenjem (2.2.32). Najviše 0,5 %, određen za 1,00 g, sušenjem u vakuumu.
Sulfetne estere (2.4.16). Najviše 0,3 %, određen za 1,0 g.

OPREZVANJE: volumetrijski.

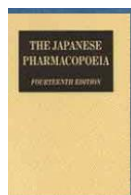
ČUVANJE: čuva se u hermetički zatvorenom kontejneru.

METODE OTKRIĆA NOVOG LEKA

- **SLUČAJNA OTKRIĆA** (penicilin, aspirin)
- **SCREENING METODE** testiranje velikog broja molekula (prontozil)
- **HEMIJSKE MODIFIKACIJE MOLEKULA** sinteza analoga (cimetidin, ranitidin)
- **RACIONALNO DIZAJNIRANJE LEKA** (kaptopril ...)



Discipline uključene u otkrivanje novog leka: medicinska hemija, sintetska hemija, molekularno modeliranje, kompjuterska hemija, programiranje, farmakologija, mikrobiologija, endokrinologija, neurobiologija, biohemija, enzimizologija, molekularna biologija, genetsko inženjerstvo....



SAVREMENO OTKRIVANJE NOVOG LEKA

IZBOR BOLESTI OD INTERESA

(Kardiovaskularnog sistema, respiratorne i plućne, infektivne bolesti, bolesti CNS-a, bolesti GIT-a, kanceri, neoplazme, metaboličke...)

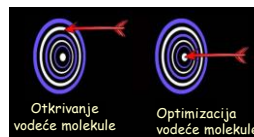
DEFINISANJE CILJNOG MESTA

ISTRAŽIVANJE VODEĆE MOLEKULE LEKA

PROUČAVANJE ODNOSA/KVANTITATIVNIH ODNOSA STRUKTURE I DEJSTVA LEKA (QSAR)

OPTIMIZACIJA VODEĆE MOLEKULE

Otkrivanje vodeće molekule



Razvoj novog leka

PATENTIRANJE NOVOG LEKA

PREDKLINIČKA ISTRAŽIVANJA

KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

DIZAJNIRANJE PROCESA PROIZVODNJE

MARKETING, POSTMARKETINŠKA KONTROLA

Preklinička istraživanja

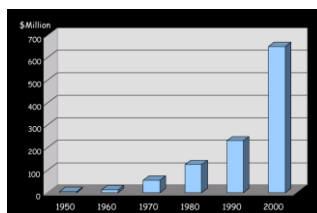
- Mehanizam dejstva leka
- Bioraspoloživost
- Apsorpcija, Distribucija, Metabolizam, Eliminacija
- Eksperimenti na životinjama (različitim dozama testira se efikasnost i štetnost novog leka)
- Optimizacija procesa sinteze od laboratorijske sinteze do proizvodnje velikih razmera
- Farmakološke studije (*in vitro*, *ex vivo* i *in vivo*)
- Toksičnost leka, bezbednost leka (kancerogenost, mutagenost, teratogenost)
- Razvoj doziranog oblika
- Testovi stabilnosti (rok trajanja i način čuvanja leka)

Klinička istraživanja

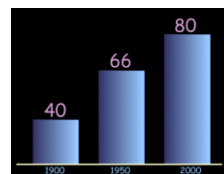
Ispitivanje bezbednosti i efikasnosti na ljudima

- **FAZA 1**
(na zdravim volonterima; testiranje bezbednosti leka na ZDRAVIM volonterima, farmakokinetika, lek-lek i lek-hrana interakcije)
- **FAZA 2**
(Na manjem broju pacijenata obolelih od određene bolesti, farmakodinamika i bezbednost leka)
- **FAZA 3**
(tokom 3 godine, 1000 - 2000 pacijenata, dokazuje se efikasnost leka pre nego što lek registruje FDA)
- **FAZA 4**
(skupljanje podataka o korisnosti i sporednim efektima, dodatne kliničke studije)

Otkriće i razvoj novog leka



94623



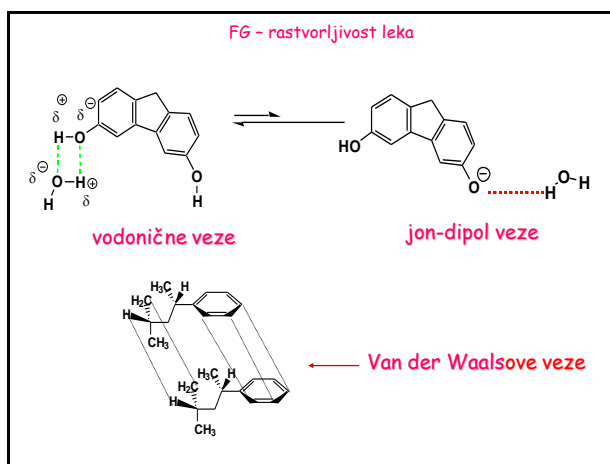
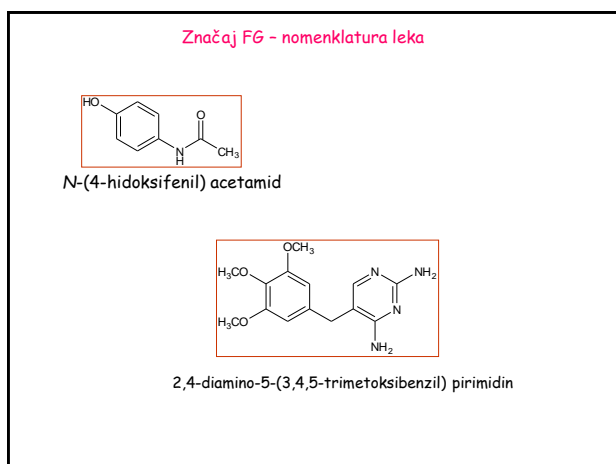
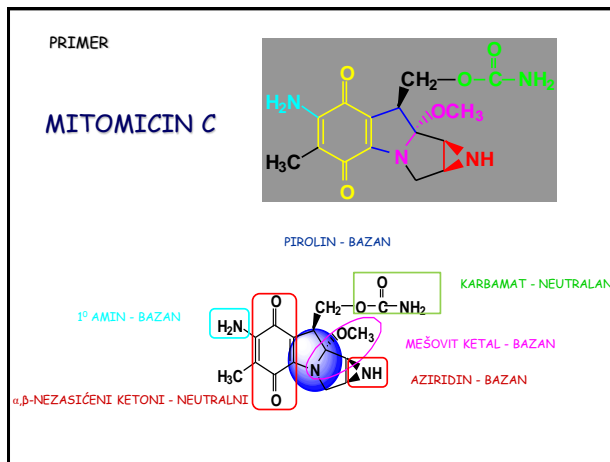
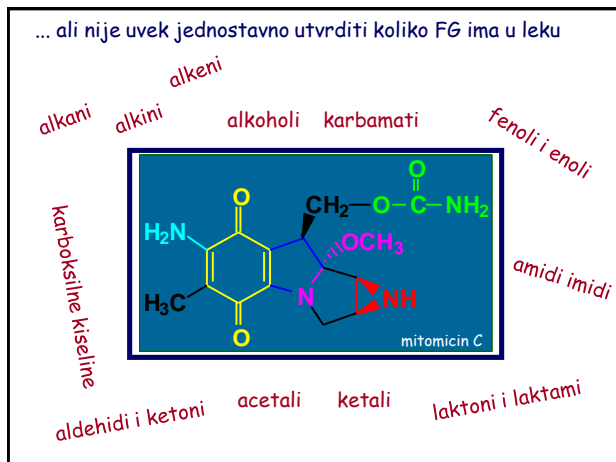
PREGLED FUNKCIONALNIH GRUPA

UVOD U MEDICINSKU FARMACEUTSKU HEMIJU

Potrebno je da se zna: da se iz osnovne strukture izdvoje FG, objasni kiselost, baznost, lipofilnost, hidrofilitnost, stabilnost *in vitro*, *in vivo*, metabolička stabilnost.

... O LEKU ZNAMO DOVOLJNO KADA SU NAM POZNATI...

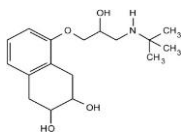
- HEMIJSKA STRUKTURA LEKA (STRUKTURNA FORMULA)
- HEMIJSKI NAZIV LEKA (HEMIJSKA NOMENKLATURA, GENEIČKI NAZIV)
- FUNKCIONALNE GRUPE U LEKU (NJIHOVE FIZIČKO-HEMIJSKE OSOBINE, POLARNOST, REAKTIVNOST)
- JONIZACIJA LEKA - pKa
- LIPOFILNOST/HIDROFILNOST LEKA (log P)
- POSTUPCI SINTEZE LEKA, POLAZNE SUPSTANCE ZA SINTEZU, ONEIŠĆENJA
- HEMIJSKA STABILNOST LEKA (STABILNOST *IN VITRO*), DEGRADACIONE REAKCIJE I DEGRADACIONI PROIZVODI
- METABOLIČKA STABILNOST LEKA (REAKCIJE BIOTRANSFORMACIJE LEKOVA) I METABOLITI I I II FAZE
- VEZIVANJE LEKA ZA CILJNA MESTA (RECEPTORE), KOMPETITIVNI ANTAGONISTI
- MEHANIZAM DEJSTVA LEKA
- ODNOS HEMIJSKE STRUKTURE I DEJSTVA (SAR)
- VODEĆE JEDINJENJE I NJEGOVI ANALOZI (DERIVATI)
- PRODRUG (PROLEK) - DERIVATIZACIJA FUNKCIONALNIH GRUPA LEKA
- HEMIJSKA IZOSTERIJA I BIOZOSTERIJA (KAO STRATEGIJA ZA POBOLJŠANJE ADME KARAKTERISTIKA, ALI BEZ UTICAJA NA BIOLOŠKU AKTIVNOST LEKA)



FG - polarnost jedinjenja

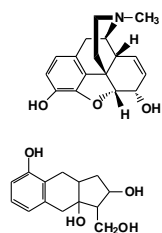
PORASTU polarnosti doprinose FG:

hidroksilna (-OH),
karboksilna (-COOH),
amino (-NH₂)
amidna (-CONH₂)

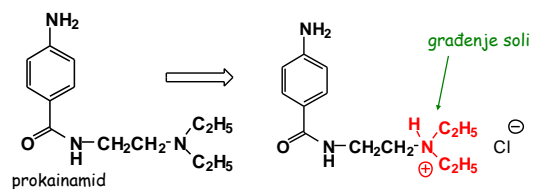
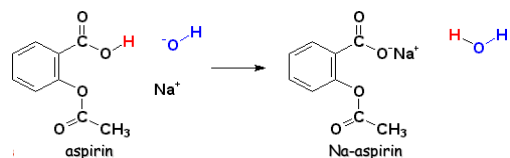


SMANJENJU polarnosti doprinose:

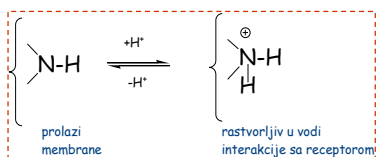
ugljovodonični lanac
aromatični prsten
etarski kiseonik (-C-O-C-)
estarska grupa (-COO-C-)



FG - kiselinsko-bazne osobine



FG - jonizacija leka



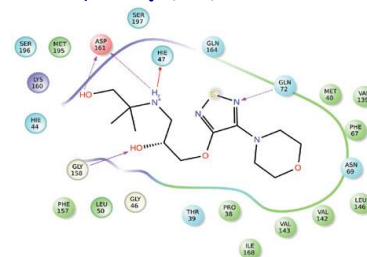
Ako je $\text{pH} = \text{pKa}$ lek je 50% jonizovan,

lekovi sa pKa 6-8 približno su 50% jonizovani pri pH krvi (7,4)

- lekovi koji su delimično jonizovani pri pH krvi mogu lako postići ravnotežu između jonizovanih i nejonizovanih oblika
- prolaze ćel. membranu u nejonizovanom obliku, a jonizovani oblik omogućava leku dobru rastvorljivost u vodi i dobru vezivnu interakciju sa njegovim receptorom.

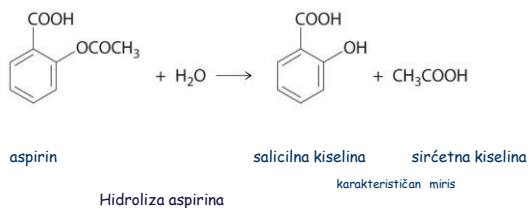
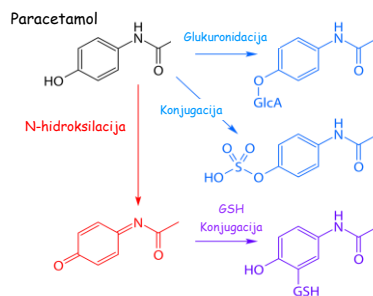
FG-mesto vezivanja leka za ciljna mesta

- Jonske veze
- Dipol-dipol
- Jon-dipol
- Vodonične veze
- Van der Waalsove sile privlačenja (VdW)

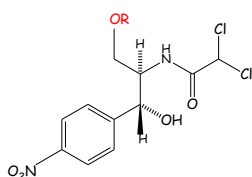


FG - hemijska stabilnost leka (stabilnost *in vitro*)

degradacione reakcije i degradacioni proizvodi

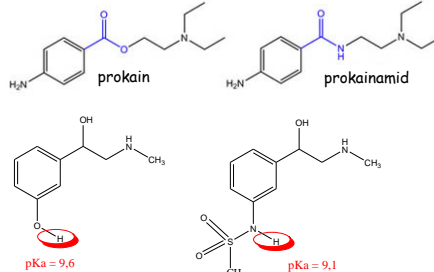
FG - metabolička stabilnost leka (stabilnost leka *in vivo*)

FG - pro drug supstance



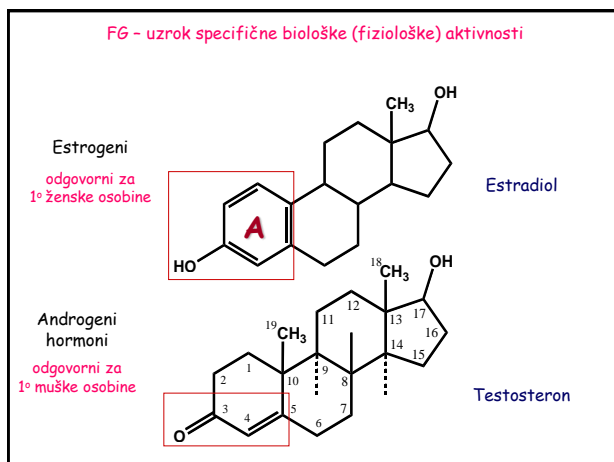
R = H hloramfenikol
 R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$ hloramfenikol palmitat → smanjenje rastvorljivosti
 R = $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ hloramfenikol sukcinat → povećanje rastvorljivosti

FG - biozosterija



Metilsulfonamidna grupa ima sličnu kiselost kao fenolna grupa.
 Jedinjenja deluju slično jer imaju istu fizičko-hemijsku farmakoforu.

FG - uzrok specifične biološke (fiziološke) aktivnosti



FUNKCIONALNE GRUPE

• Definišu klasu jedinjenja

Jedinjenja u klasi imaju slične osobine i hemijsku reaktivnost.

• Reaktivna su mesta

Određuju hemijsku reaktivnost grupe jedinjenja.

• Obezbeđuju osnovu za imenovanje jedinjenja

npr. svi alkoholi imaju sufiks -OL u svom nazivu.

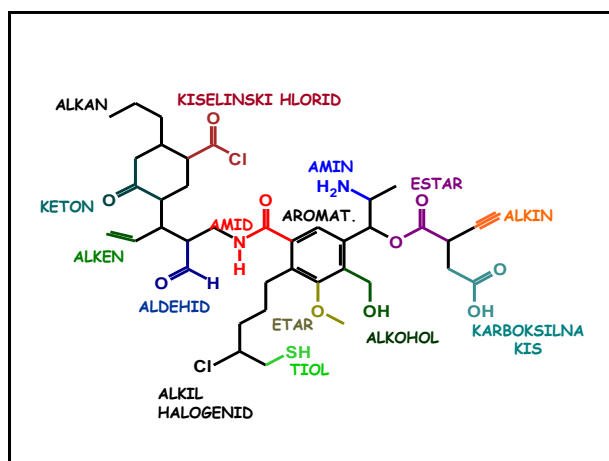
etanol
oktanol
cikloheksanol
1,2,3-propantriol

Funkcionalne grupe

• zasnovane na ugljenik-ugljeniku (sp^3 , sp^2 i sp), alkeni, alkini, aromatični ugljovodonici

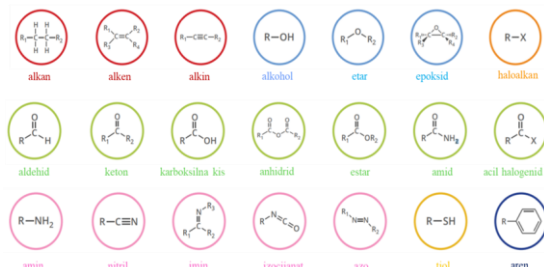
• zasnovane na ugljenik-heteroatomu (C-heteroatom)

alkoholi, fenoli, aldehidi, ketoni, karboksilne kiseline, estri, anhidridi, etri, tioetri, tioli, tioestri, amini, amidi, fosfati, sulfati, halogenidi (F, Cl, Br, I)



Funkcionalne grupe u organskoj hemiji

● ugljovodoni ● Fg sa kiseonikom ● Fg sa halogenim ● karbonilna ● Fg sa azotom ● Fg sa sumporom ● aren



Alkani su ugljovodoni koji ne sadrže FG, ali su prikazani zbog preglednosti

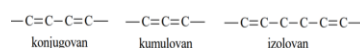
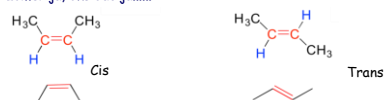
Preuzeto i prilagođeno sa internet stranice: <https://www.compoundchem.com/2014/01/24/functional-groups-in-organic-compounds/>

Pregled funkcionalnih grupa

Alkani-nemaju funkcionalnu grupu i ne pokazuju reaktivnost (ne grade jonske i H veze, samo slabe VdW); stabilni na svetlost, toplotu, kis, baze... Alkani do 4 C atoma-gasovi. Značajna je pojava stereoizomerije.

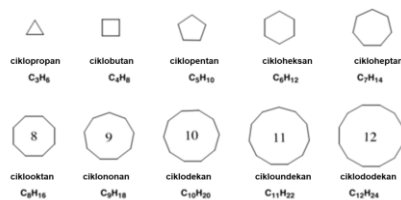
Alkani-reaktivniji od alkana, stupaju u veliki broj reakcija pri čemu daju različite proizvode: alkohole, epoksidge, peroksidge, alkilhalogenidge. Najvažnije reakcije alkana su reakcije: adicije, oksidacije i reakcije polimerizacije.

Geometrijska izomerija, oksidacija.....

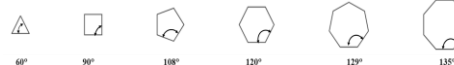


Alkani-pokazuju slabo kisele osobine koje su izražene samo u prisustvu jake baze. Reakcije kao kod alkana. Najvažnije reakcije su: adicija, oksidacija i polimerizacija. Adicijom vode (hidratacija) nastaju enoli koji se dalje spontano transformišu u izomerna karbnilna jedinjenja.

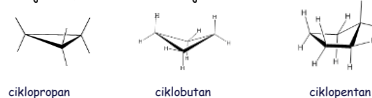
Cikloalkani (alicyklični ugljovodoni)- Kao i alkani, cikloalkani u strukturi ne sadrže funkcionalnu grupu. Pokazuju karakteristične reakcije za alkane. Izuzetak su ciklopropan i ciklobutan koji se ponašaju slično nezasićenim ugljovodonicima, alkenima. Cikloalkani, sa izuzetkom ciklopropana, nisu planarni.



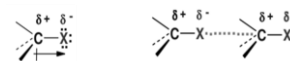
Nestabilnost se objašnjava postojanjem napona u prstenu:



Cikloalkani, sa izuzetkom ciklopropana, nisu planarni. Karakteristika cikloalkana sa 6 i više C atoma je konformaciona izomerija



Alkilhalogenidi- halogeni su elektronegativniji od ugljenikovih atoma, veza C-X je polarizovana, pa su alkilhalogenidi polarna jedinjenja. Imaju elektrofili C-atom i podložni su reakcijama nukleofilne supstitucije i eliminacije.



Polarizovana C-X veza i dipol-dipol interakcija molekula alkilhalogenida

Funkcionalne grupe zasnovane na vezi C-O

Alkoholi



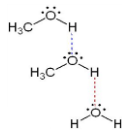
primarni (1°)



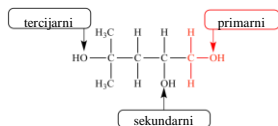
sekundarni (2°)



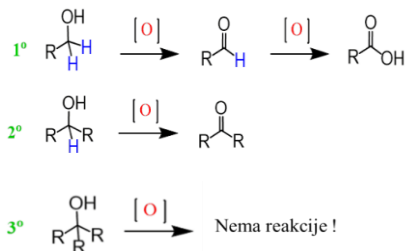
tercijarni (3°)



Intermolekulske vodonične veze alkohola i vode

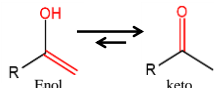
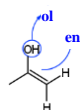


Povećanjem broja C atoma u molekuli alkohola smanjuje se hidrofilitnost; Hidroksilna grupa u sredini molekule alkohola ima veći potencijal rastvaranja u vodi od hidroksilne grupe na kraju ugljovodoničnog niza. Alkoholi pokazuju širok spektar hemijskih reakcija usled cepanja C-O veze i O-H veze.

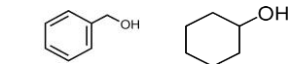
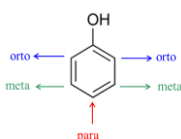


Oksidacija alkohola

Enoli

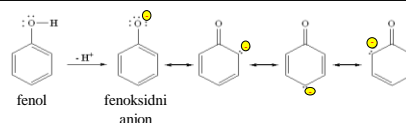


Fenoli



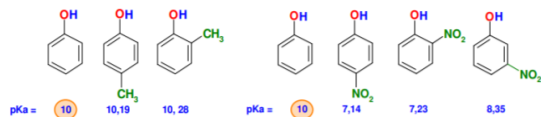
Benzil alkohol i cikloheksanol su alkoholi, nisu fenoli!

Fenoli su podložni reakcijama elektrofilne aromatične supstitucije (nitrovanje, halogenovanje, sulfonovanje, *Friedel-Crafts*-ovo alkilovanje i acilovanje), grade nitro jedinjenja, mogu da se klupjuju sa diazonijum solima, grade estre i etre.



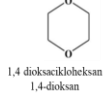
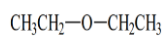
Rezonatna stabilizacija fenoksidnog anjona

Uvođenje elektron-akceptorskih grupa (EAG) u strukturu fenola (kao što su NO_2 , CN) povećava kiselost dok elektron-donorske grupe (EDG) kao što su NH_2 , alkil (-R) ili alkiloksi (RO-) smanjuju kiselost fenola.



Uticaј elektron-donorskih i elektron-akceptorskih grupa na kiselost fenola

Etri

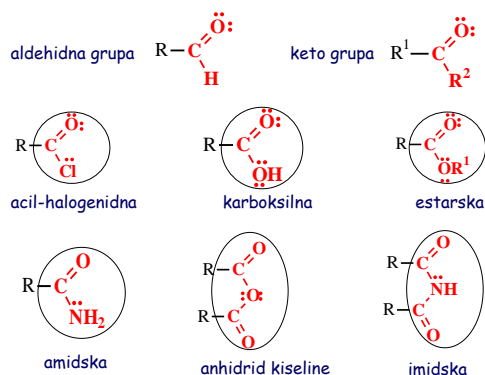


Zbog elektrona bogatog kiseonika u strukturi, **etri mogu da grade vodonične veze sa molekulima vode.**

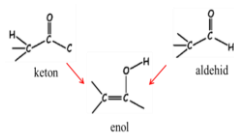
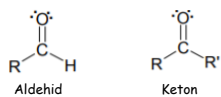
Etri su neutralni u pogledu kiselinsko-baznih osobina, relativno su nereaktivni i stabilni, sa važnim izuzecima.

Težni etri u kontaktu sa atmosferskim kiseonikom **grade perokside** koji iritiraju sluzokožu, a ako se nađu u većoj količini mogu eksplodirati.

Karbonilne funkcionalne grupe

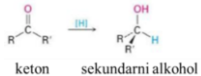
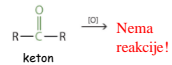
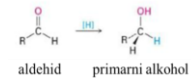
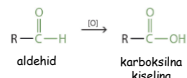


Aldehidi i ketoni



Aldehidi i ketoni **ne mogu da grade intramolekulske vodonične veze**, ali mogu da grade vodonične veze sa molekulima vode.

Ketoni, a u manjoj meri i aldehidi, se nalaze u ravnoteži sa enolnim oblikom.

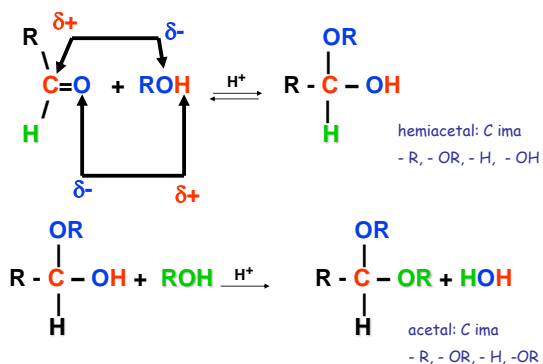


Oksidacija aldehida

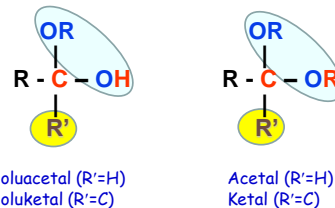
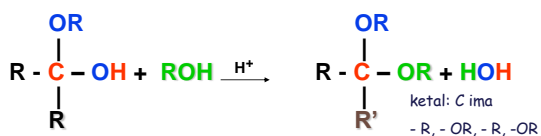
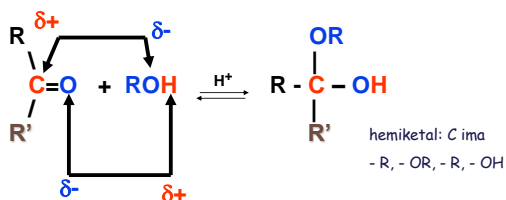
Redukcija aldehida i ketona

Hemiacetali, acetali, hemiketali, ketali

- Adicija ROH na C=O aldehida -**hemiacetali**. U višku alkohola -**acetali**.



- Adicija ROH na C=O ketoni -**hemiketal**. U višku alkohola -**ketal**.

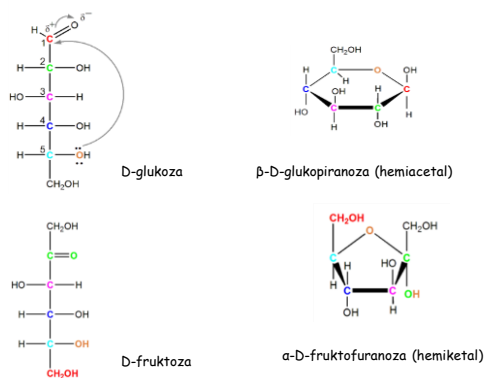


Poluacetali, poluketali sadrže OR; OH-
Acetali, ketali sadrže OR; OR

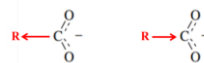
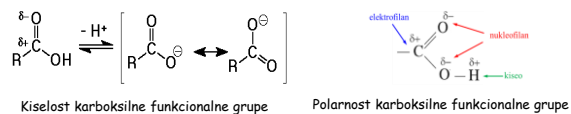
*Hemiacetal je nestabilan u vodi, rastvorima baza i kiselina.

*Ketal je stabilan u vodi, rastvorima baza i u prisustvu kiseonika.
Ketali su nestabilni u rastvorima kiselina i podležu hidrolizi do ketona i alkohola.

Građenje poluacetalata i poluketala je karakteristično za hemiju šećera.



Karboksilne kiseline



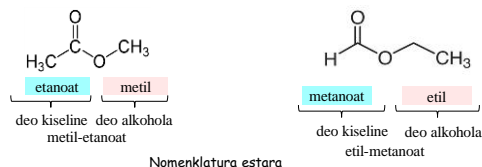
Uticaj EAG i EDG na kiselost karboksilne grupe

Elektron-akceptorske grupe (EAG) privlače elektrone, stabilizuju anjon i povećavaju kiselost.

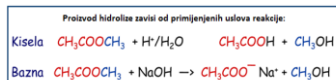
Elektron-donorske grupe (EDG) otpuštaju elektrone, destabilizuju anjon i smanjuju kiselost.

Estri

Nastaju reakcijom karboksilne grupe i alkohola.

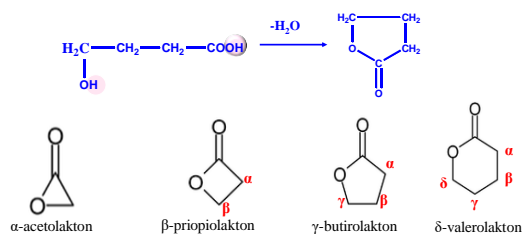


Estri imaju polarne veze, ali ne mogu da grade intramolekulske vodonične veze. Mogu da grade vodonične veze sa molekulima vode tako da su estri manje molekulske mase delimično rastvorljivi u vodi. U pogledu kiselo-baznih osobina, estarska grupa je neutralna.



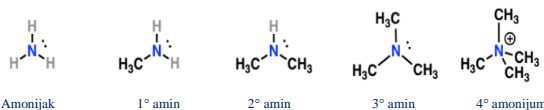
Laktoni

Intraciklični estri.



Funkcionalne grupe zasnovane na vezi C-N

Amini



Intramolekulske vodonične veze grade primarni i sekundarni amini (tercijarni amini nemaju vodonik u strukturi, ne mogu da grade intramolekulske vodonične veze. Amini (1°, 2° i 3°) mogu da grade vodonične veze sa vodom.



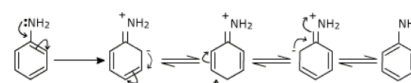
Alifatični amini su jače baze od amonijaka. Aromatični amini su slabije baze od amonijaka i alifatičnih amina. Redosled baznosti amina: **sekundarni > tercijarni > primarni**.



Hidrazin je diamin koji pokazuje bazne osobine slične amonijaku. Reaktivan molekul, sa aldehidima i ketonima gradi hidrazone, dok sa kiselinama gradi hidrazide.

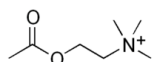
Aromatični amini

Aromatični amini su slabije baze od amonijaka i alifatičnih amina, jer se aromatični prsten ponaša kao elektron-akceptorska grupa i delokalizuje elektronski par na azotu.



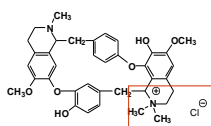
Rezonantne strukture anilina

Kvaternarna amonijum jedinjenja



Acetilholin

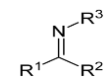
estar sićetne kiseline i holina



Gradi jon-dipol sa vodom

Rastvorljiva u vodi, **neutralni** su u pogledu kiselno-baznih osobina.

Imini



Opšta struktura imina

primarni
aldiminprimarni
ketiminsekundarni
aldiminsekundarni
ketimin

aldoksim



ketoksim



hidrazon

Amidi



Amid



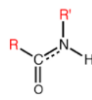
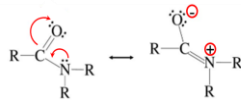
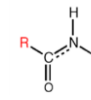
primarni amid



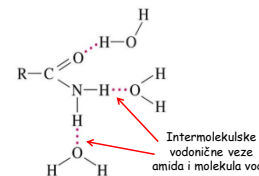
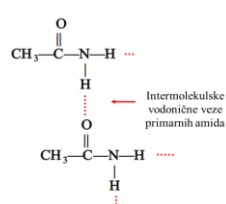
sekundarni amid



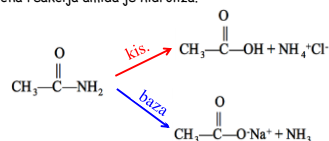
tercijarni amid

Amidi nisu bazna jedinjenja jer je slobodan elektronski par azota delokalizovan. U pogledu kiselinsko-baznih osobina, **amidi su neutralna jedinjenja.**cis izomer
(manje stabilan)trans izomer
(stabilniji)Zbog delokalizacije slobodnog elektronskog para azota, **amidi se u kiselim rastvorima protonuju na atomu karbonilnog kiseonika, a ne na azotu.** Takođe, delokalizacijom elektronskog para azota **smanjuje se elektrofilnost karbonilnog C atoma**, zbog čega su amidi **manje podložni napadu nukleofila i stabilniji na hidrolizu u odnosu na estre.**

Primarni i sekundarni amidi (ali ne i tercijarni) grade intramolekulske vodonične veze. Svi amidi grade vodonične veze sa molekulima vode.

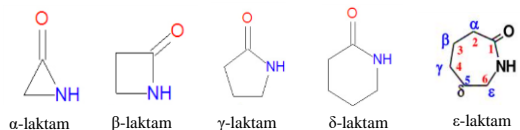


Karakteristična reakcija amida je hidroliza.



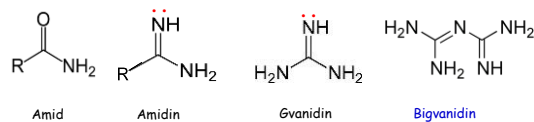
Laktami

Intraciklični amidi. Neutralni.

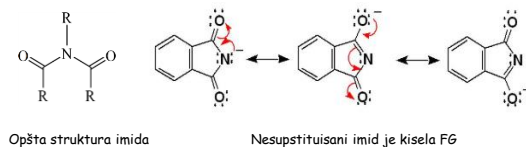


Za razliku od amida, kod laktama (naročito tročlanih i četvorčlanih) nije moguća delokalizacija elektronskog para azota. Uprkos toj činjenici, mesto protonovanja laktama je karbonilni kiseonik, a ne azot. Kod laktama sa većim brojem C atoma delimično dolazi do delokalizacije elektrona i prsten je stabilniji.

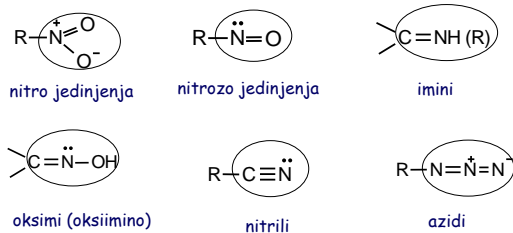
Derivati amida



Imidi

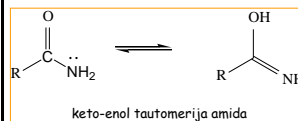


Funkcionalne grupe sa azotom

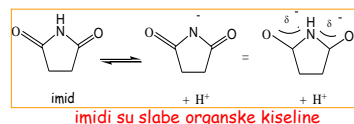


Nitrili - mogu se hidrolizovati razbl. kiselinama ili bazama do odgovarajućih karboksilnih kiselina; **redukcijom nitrila nastaju aldehidi i amini, neutralni u pogledu kiselinsko-baznih osobina.**

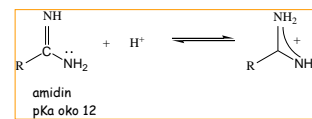
Funkcionalne grupe sa azotom



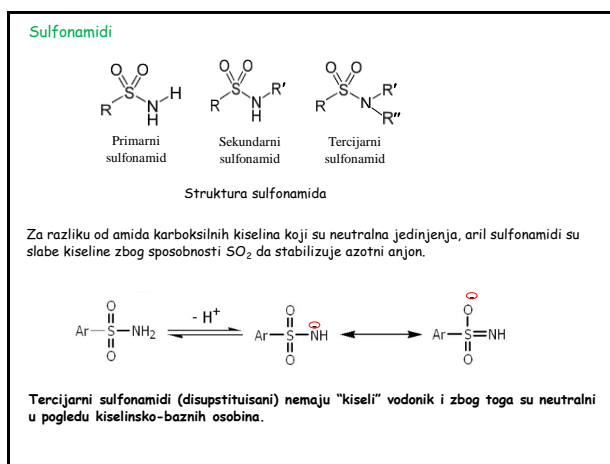
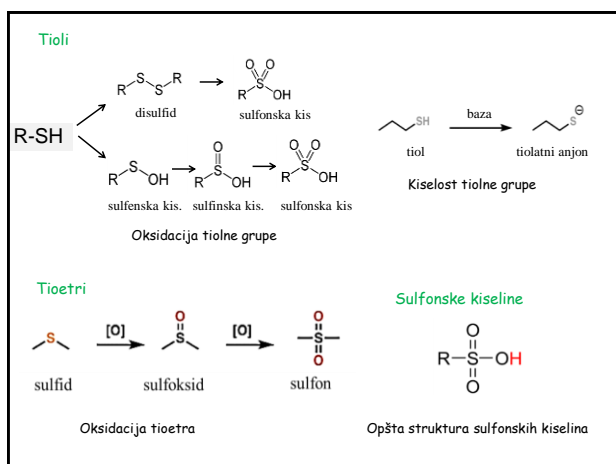
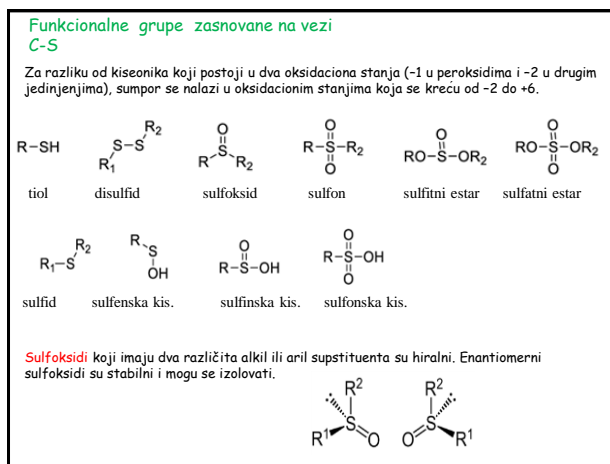
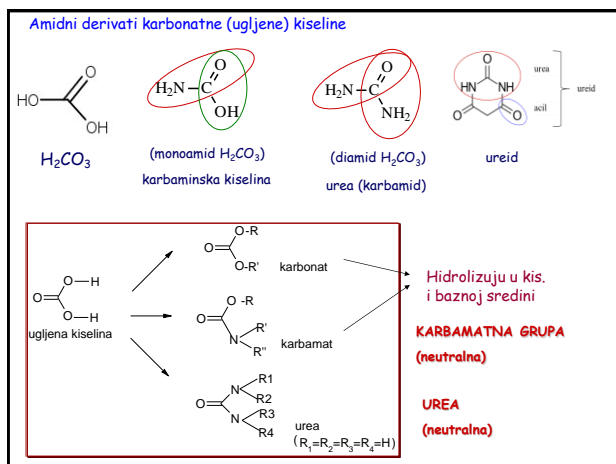
amidi su neutralni



imidi su slabe organske kiseline



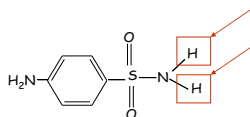
amidini su jake organske baze



Sulfonamidi

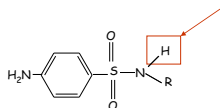
Sulfonamidi (nesupstituisani)

- kiseli u pogledu kiselinsko-baznih osobina



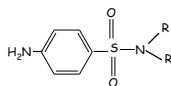
Sulfonamidi (monosupstituisani)

- kiseli u pogledu kiselinsko-baznih osobina

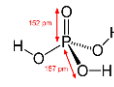
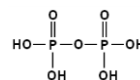


Sulfonamidi (disupstituisani)

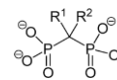
- neutralni u pogledu kiselinsko-baznih osobina



Funkcionalne grupe sa fosforom

Hipofosforasta kis.
 H_3PO_2 Fosforasta kis.
 H_3PO_3 Fosfonska kis.
 RH_2PO_3 Fosforna kis.
 H_3PO_4 Fosfin
 PH_3 

Pirofosforna kiselina



Opšta struktura bifosfonata

Funkcionalne grupe koje sadrže fosfor

Heterociklusi u organskoj hemiji

Ciklične molekule koje sadrže jedan ili više heteroatoma u prstenu.

Iako postoji sistemska nomenklatura prepoznatljiviji su po arhaičnim nazivima.

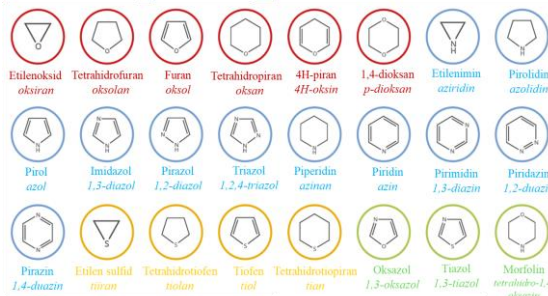
Prefiksi za heteroatome

Element	kiseonik	sumpor	azot	fosfor	bor	arsen
Prefiks	oksa-	tia-	aza-	fosfa-	bora-	arsa-

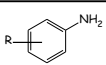
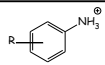






Sufiksi za heterocikluse



Veličina prstena	3 čl.	4 čl.	5 čl.	6 čl.	7 čl.	8 čl.	9 čl.	10 čl.
Zasićen	-iran	-etan	-olan	-inan	-epan	-okan	-onan	-ekan
Nezasićen	-iren	-et	-ol	-in	-epin	-ocin	-onin	-ecin

● Heterociklusi sa kiseonikom ● Heterociklusi sa azotom ● Heterociklusi sa sumporom ● Heterociklusi sa više heteroatoma



VAŽNIJE FUNKCIONALNE GRUPE KISELIH OSOBINA I NJIHOVE KONJUGOVANE BAZE			
FENOL pKa 9-11	Ar-OH	FENOLAT	Ar-O ⁻
SULFONAMID pKa 9-10	R-SO ₂ NH ₂	SULFONAMIDAT	R-SO ₂ NH ⁻
IMID pKa 9-10	R-CO-NH-COR1	IMIDAT	R-CO ⁻ NH-COR1
TIOL pKa 10-11	R-SH	TIOLAT	R-S ⁻
TIOFENOL pKa 9-10	Ar-SH	TIOFENOLAT	Ar-S ⁻
N-ARILSULFONAMID pKa 6-7	R-SO ₂ NH-Ar	N-ARILSULFONAMIDAT	R-SO ₂ N ⁻ Ar
SULFONIMID pKa 5-6	R-SO ₂ -NH-COR1	SULFONIMIDAT	R-SO ₂ -N ⁻ -COR1 ¹
KARBOKSILNE KIS. Alifatične pKa 5-6 Aromatične pKa 4-5	R-COOH Ar-COOH	KARBOKSILAT	R-COO ⁻ Ar-COO ⁻
SULFONSKE KISELINE pKa 0-1	R-SO ₂ -OH	SULFONAT	R-SO ₂ -O ⁻

VAŽNIJE FUNKCIONALNE GRUPE BAZNIH OSOBINA I NJIHOVE KONJUGOVANE KISELINE			
ARILAMIN pKa 9-11		ARILAMONIJUM	
IMIN pKa 3-4	R-CH=NH	IMINIJUM	R-CH=NH ⁺
ALKILAMINI 2° (pKa 10-11) 1° (pKa 9-10)		ALKIL-AMONIJUM	
AMIDIN pKa 10-11		AMIDINIJUM	
GVANIDIN pKa 12-13		GVANIDINIJUM	

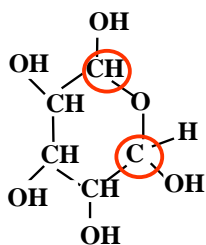
VAŽNIJE FUNKCIONALNE GRUPE - NEUTRALNE U FIZIOLOŠKIM USLOVIMA			
ALKOHOLI R-OH	ETRI R-O-R ¹	ESTRI R-CO-OR ¹	ESTRI SULFONSKIH KISELINA R-SO ₂ -OR ¹
AMIDI R-CO-NH ₂	DIARILAMINI Ar-NH-Ar ¹	NITRILI R-CN	KVATERN. AMONIJUM 
AMIN-N-OKSID 	ALDEHIDI KETONI R-CHO R-CO-R ¹	TIOETRI (SULFIDI) R-S-R ¹	SULFOKSID I SULFONI R-SO-R ¹ R-SO ₂ -R ¹

Vežbanje

Primer 1

Kojoj klasi jedinjenja pripada prikazana struktura?

- (a) hemiacetal,
- (b) acetal,
- (c) hemiketal,
- (d) ketal,
- (e) nijedno.



hemiacetal: C ima -H, -OH, -R, -OR

acetal: C ima -H, -OR, -R, -OR

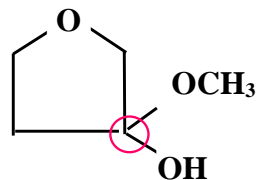
hemiketal: C ima -R, -OH, -R, -OR

ketal: C ima -R, -OR, -R, -OR

Primer 2

Kojoj klasi jedinjenja pripada prikazana struktura?

- (a) hemiacetal,
- (b) acetal,
- (c) hemiketal,
- (d) ketal,
- (e) nijedno.



hemiacetal: C has -H, -OH, -R, -OR

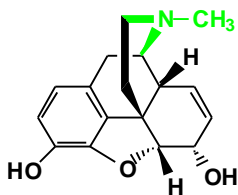
acetal: C has -H, -OR, -R, -OR

hemiketal: C has -R, -OH, -R, -OR

ketal: C has -R, -OR, -R, -OR

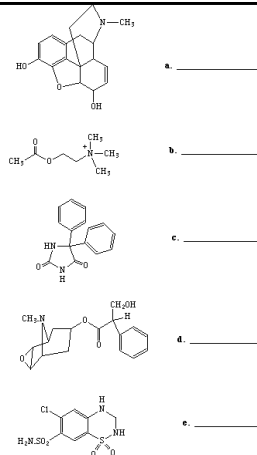
Primer 3

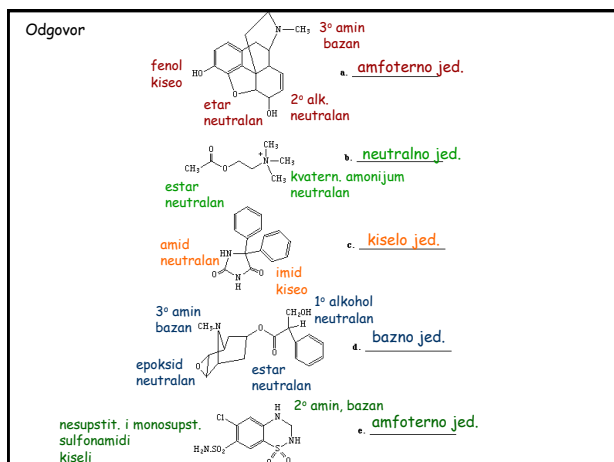
Zaokružite funkcionalne grupe koje su odgovorne za kisele/bazne osobine jedinjenja.



Primer 4

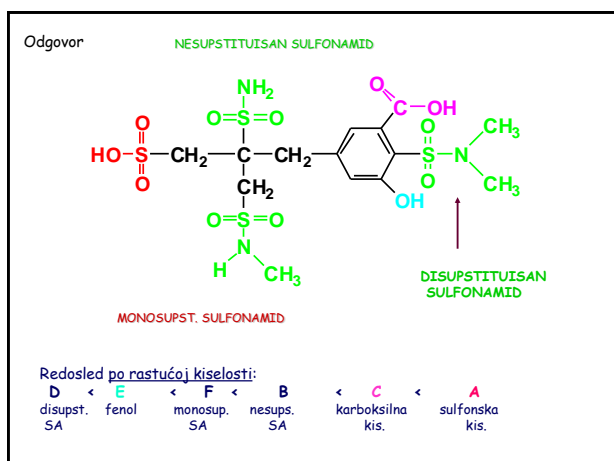
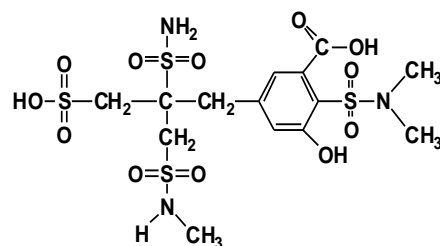
Identifikujte sledeća jedinjenja kao kisela, bazna, amfoterna (na osnovu prisutnih kiselih i baznih funkcionalnih grupa) ili neutralna. Zaokružite funkcionalne grupe koje su odgovorne za kisele/bazne osobine jedinjenja.





Primer 5

Identifikujte FG u prikazanom jedinjenju i objasnite koje od njih su kisele, bazne ili neutralne. Prikažite poredak FG po rastućoj kiselosti.



FG - HEMIJSKA NOMENKLATURA LEKA

Nomenklatura

IUPAC:

Prefix-OSNOVA-Sufix

broj, položaj
supstituenata

broj C atoma

vrsta (klasa)
jedinjenja

Funkcionalne grupe

Prefiks: alkil, alkoksi, halogeni....

Sufiks: funkcionalne grupe (pi-veze, alkohol, aldehid, keton, karboksilne kiseline)

Funkcionalna grupa	Prefiks	Sufiks	Struktura
karboksilna	karboksi-	-karboksilna kiselina	
sulfonska	/	-sulfonska kiselina	
estar	oksikarbonil-	-oat	
acil halogenid	halokarbonil-	-oil halogenid	

Funkcionalna grupa	Prefiks	Sufiks	Struktura
amid	karboksamido- karbamoi-	karboksamid -amid	
nitril	cijano-	-nitril -cijanid	
aldehid	aldo- formil-	-al -karbaldehid	
isoaldehid	isokarbonil-	-ial	
keton	keto- okso-	-on	
isoketon	isokarbonil-	-ion	
alkohol	hidroksi-	-ol	
fenol	fenil-	-benzen	
tiol	merkapt-	-tiol -merkaptan	
amin	amino-	-amin	
alken	alkenil-	-en	
alkin	alkinil-	-in	

Funkcionalna grupa	Prefiks	Sufiks	Struktura
alkan	alkil-	-an	
etar	(R)-oksi- alkiloksi-	-etar	
alkil halogenid	halo-	-alkil halid	
nitrat	nitroksi-	-nitrat	

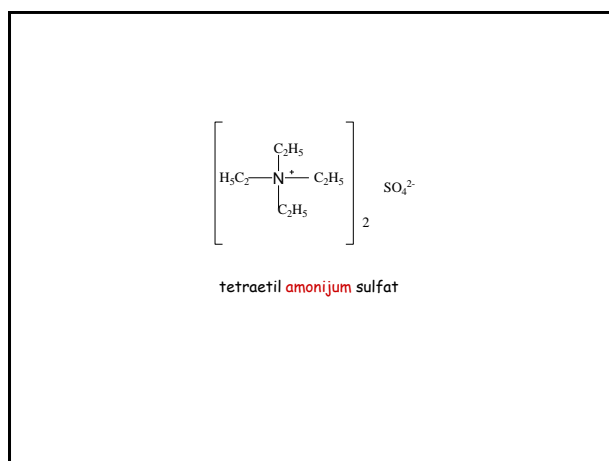
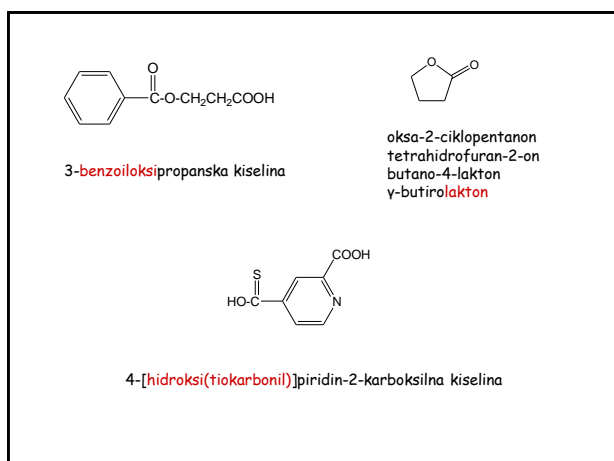
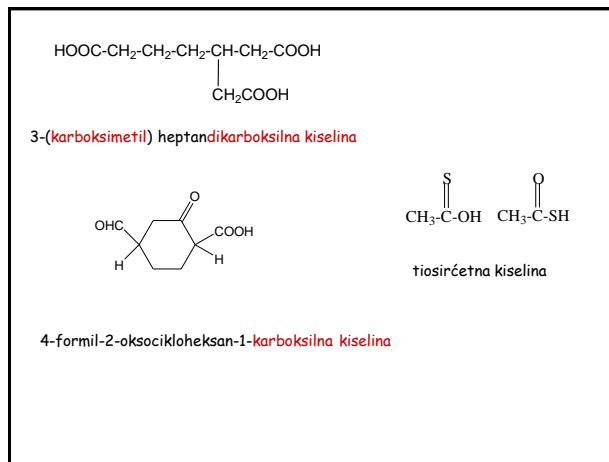
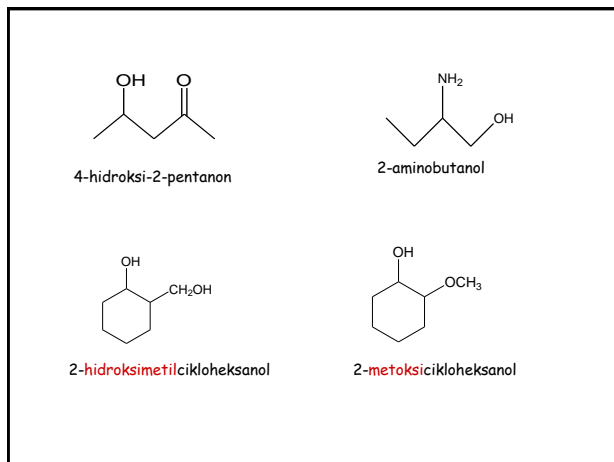
Ukoliko je više od jedne funkcionalne grupe prisutno poštujte se **prioritet**.

Grupa najvišeg prioriteta određuje sufiks. Ostale grupe su deo prefiksa.

Napomena: nezasićene (pi veze) u osnovnom nizu se uvek navode kao sufiks.

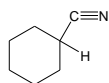
Funkcionalne grupe po opadajućem prioritetu

Funkcionalna grupa	formula	Funkcionalna grupa	formula
1	karboksilna kis. -COOH	8	keton -CO
2	sulfonska kis. -SO ₃ H	9	alkohol -OH
3	estar -COOR	10	fenol -OH
4	kiselinski hlorid -COCl	11	tiol -SH
5	amid -CONH ₂	12	amin -NH ₂
6	nitril -CN	13	etar -OR
7	aldehid -CHO	14	sulfid -SR

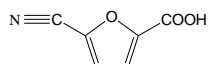




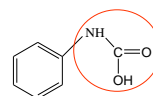
acetoni**tril**
ili
metil**cijanid**



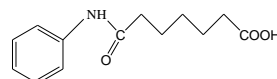
cikloheksan**karbonitril**



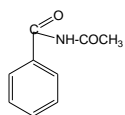
5-**cijanofuran-2-karboksilna** kiselina



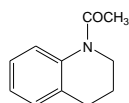
fenil**karbaminska** kiselina



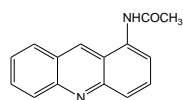
6-(fenil**karbamoi**) heksanska kiselina



N-acetil**benzamid**
acetil(benzoil)amin



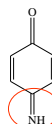
1-acetil-1,2,3,4-tetrahidro**hinolin**



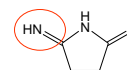
1-acetamido**akridin**



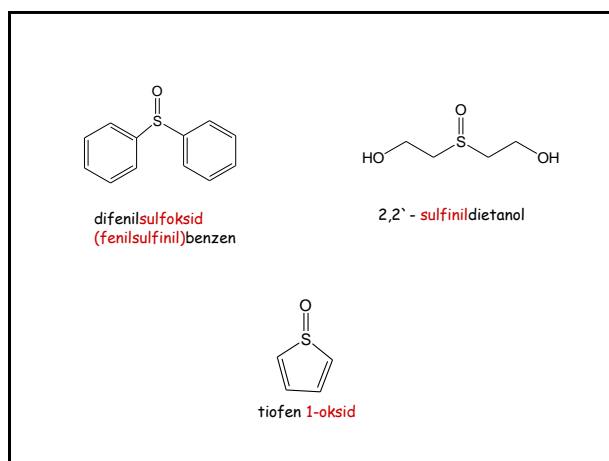
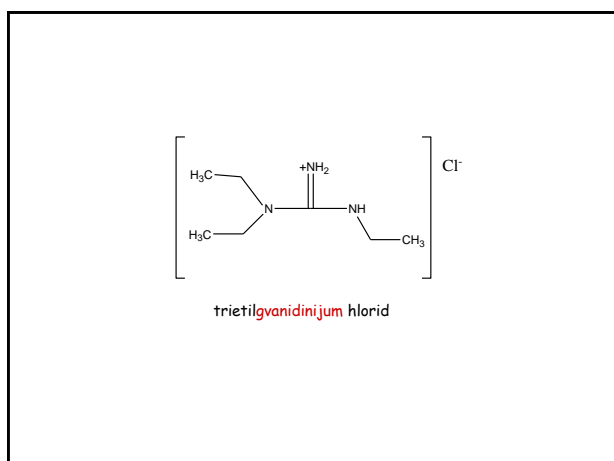
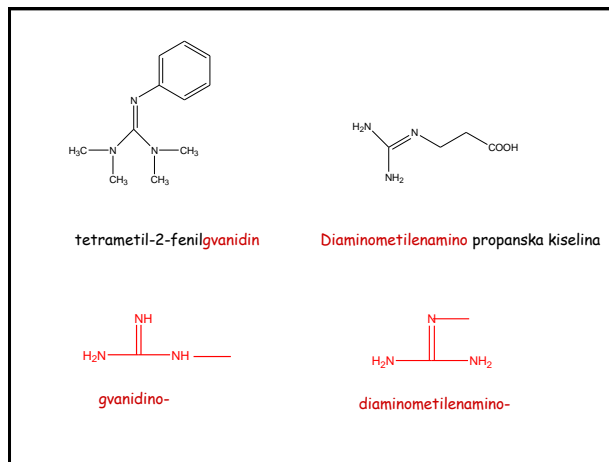
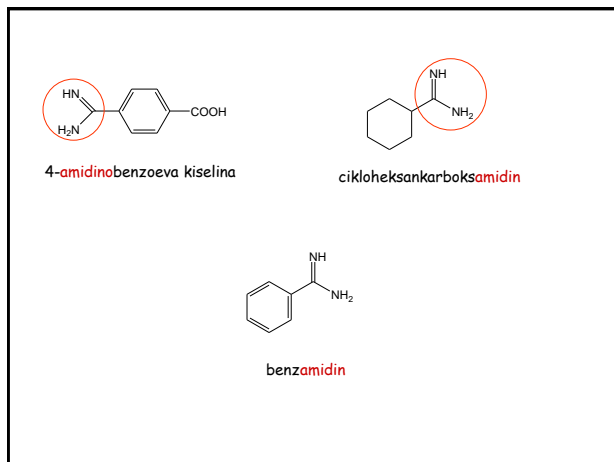
pirolidin-2-on; 2-pirolidon
tetrahidropirol-2-on
butano-4-**laktam**
γ-butirolaktam

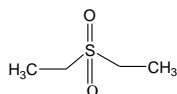


p-benzohinon mono**imin**
ili 4-imino-2,5-cikloheksadien-1-on



5-**imino-2-pirolidinon**

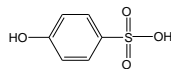




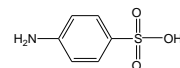
diethylsulfon
(etil sulfonil)etan



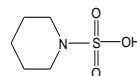
tiofen 1,1-oksidi



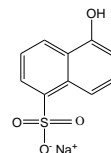
4-hidroksibenzensulfonska kiselina



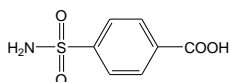
4-aminobenzenesulfonska kiselina



1-piperidinsulfonska kiselina



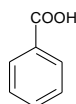
Natrijum 1-naftol-5-sulfonat
Natrijum-5-hidroksi-1-naftalen sulfonat



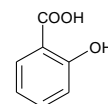
p-sulfamoilbenzoeva kiselina

sulfamoil = aminosulfonil

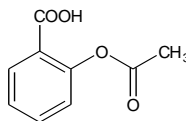
Primeri



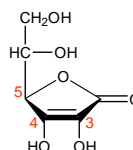
BENZOEVA KISELINA
benzenkarboksilna kiselina



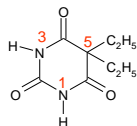
SALICILNA KISELINA
2-hidroksibenzoeva kiselina



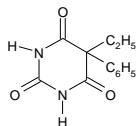
ASPIRIN
2-acetoksibenzoeva kiselina



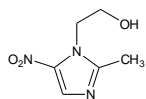
ASKORBINSKA KISELINA (VITAMIN C)
(R)-5-[(S)-1,2-dihidroksietil]-3,4-dihidroksi-5H-furan-2-on

**BARBITON**

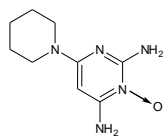
5,5-diethyl-1*H*,3*H*,5*H*-pirimidin-2,4,6-trion
5,5-diethylbarbiturna kiselina (Veronal)

**FENOBARBITON**

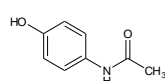
5-etil-5-fenil-1*H*,3*H*,5*H*-pirimidin-2,4,6-trion
5-etil-5-fenilbarbiturna kiselina (Luminal)

**METRONIDAZOL**

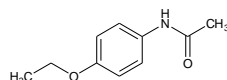
2-(5-nitro-2-metimidazol-1-il)etanol

**MINOKSIDIL**

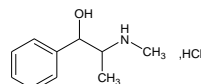
6-(piperidin-1-il)pirimidin-
2,4-diamin 3-oksidi

**PARACETAMOL**

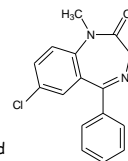
N-(4-hidroksifenil)acetamid

**FENACETIN,**

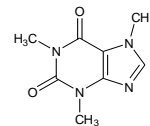
N-(4-etoksifenil)-fenilacetamid

**EFEDRIN-HIDROHLORID,**

hidrohlorid (1*R*,2*S*)-2-metilamino-1-fenilpropan-1-ola

**DIAZEPAM**

7-hlor-1-metil-5-fenil-2,3-
dihidro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

**KOFEIN**

1,3,7-trimetil-3,7-dihidro-1*H*-purin-2,6-dion