



МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

для лабораторных занятий по

БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

для студентов медицинского факультета

Часть I

1989

ТАРТУСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ
для лабораторных занятий по
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
для студентов медицинского факультета

Часть I

ТАРТУ 1989

Утверждено на Совете медицинского факультета
21 февраля 1989 г. (протокол № 7)

В основе составления данного учебного пособия лежат "Методические разработки для лабораторных занятий по биоорганической химии для студентов медицинских институтов", созданные коллективами кафедры органической химии и кафедры педагогики I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. И.М.Сеченова под общей редакцией профессора Н.А.Тюкавкиной и доцентов Н.И.Артемовой и В.Е.Ручкина, утвержденные Главным управлением учебных заведений Министерства здравоохранения СССР 30 марта 1982 года (К.М.Лакиным) и изданные Центральным методическим кабинетом по высшему медицинскому образованию в Москве в 1982 г. Издание дополнено лабораторными работами из учебного пособия А.Я.Ревы и В.В.Зеленковой "Малый практикум по органической химии", Москва, "Высшая школа", 1980.

Составители: Ю.Л.Лангел, Э.И.Карелсон, М.К.Цильмер,
Л.Я.Тяжепылд

Оформление: В.О.Суви, М.Х.-И.Тамм

KUSTUTATUD

Arch.
Tartu Ülikooli
Raamatukogu

10376

МЕТОДИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ ПО
БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО
ФАКУЛЬТЕТА. Часть I. Изд. 2-е, допол. и исправл. На
русском языке. Составители Юло Лангел и др.
Тартуский государственный университет. ЭССР, 202400,
г. Тарту, ул. Кийсоли, 18. Подписано к печати 28.02.
1989. Формат 60x84/16. Бумага ротаторная. Машинопись.
Ротапринт. Условно-печатных листов 7,44. Учетно-изда-
тельских листов 7,21. Печатных листов 8,0. Тираж 500.
Заказ 165. Цена 25 коп. Типография ТГУ, ЭССР, 202400,
г. Тарту, ул. Тийги, 78. Ответственный редактор
А.-Т. Кенгсепп.

Введение

Согласно учебному плану в течение одного семестра Вы прослушаете краткий лекционный курс биоорганической химии, которая изучает строение и реакционную способность органических веществ, лежащих в основе процессов жизнедеятельности, в непосредственной связи с познанием их биологической функции. Основными объектами биоорганической химии являются биополимеры (пептиды, белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды), биорегуляторы (витамины, гормоны, коэнзимы, синтетические биоактивные соединения, в том числе витамины) и липиды.

Биоорганическая химия как научное направление возникла во второй половине нашего столетия, а как дисциплина высшей школы еще находится в стадии становления. Нужный материал встречается в одиночных учебниках по биоорганической химии и в специальных монографиях. В такой ситуации большое информативное и методологическое значение приобретает курс лекций, составленный по действующей программе.

Хотя биоорганическая химия и возникла на стыке ряда наук, она базируется, в основном, на материале органической химии, используя ее теоретические представления и весь богатый арсенал физико-химических методов исследования веществ. Поэтому изучение курса биоорганической химии начинается с раздела, формирующего базисный уровень знаний в области органической химии, необходимый для сознательного восприятия последующего материала. Этот раздел посвящен теоретическим основам строения и реакционной способности органических соединений. На основе этих знаний будет рассмотрена химия основных биоорганических объектов.

Кроме курса лекции на освоение материала отводится 16 двухчасовых теоретико-практических лабораторных занятий и 16 часов аудиторной самостоятельной работы, распределяющихся по 16 учебным неделям. Двухчасовое лабораторное занятие включает в себя следующие компоненты: контроль усвоения темы, основой которого является самостоятельная подготовка к каждому занятию; решение обучающих и контрольных задач; лабораторная работа и контроль ее выполнения.

Цель контроля усвоения темы: закрепление и творческое развитие полученных в результате самоподготовки знаний о закономерностях в химическом поведении основных классов природных органических соединений. На практической части занятия Вы обсуждаете наиболее важные вопросы курса в форме решения задач, работаете с молекулярными моделями, таблицами, наглядными пособиями. Все это способствует более быстрому превращению знаний-сведений в знания-умения. Вопросы, подлежащие обсуждению на занятии, Вы найдете в данной учебно-методической разработке, которая призвана помочь в организации самоподготовки.

Самоподготовка - основной путь приобретения знаний в высшей школе. Рекомендуем Вам следующий план самоподготовки к занятиям по биоорганической химии. Посмотрев название темы очередного занятия, прежде всего определите, имеете ли Вы исходный уровень знаний, достаточный для изучения данной темы. Если это необходимо, изучите предыдущий материал. Можно заранее сказать, что при регулярной подготовке к каждому занятию для Вас не будет неожиданных вопросов, т.к. исходный уровень постоянно формируется по восходящей линии от одного занятия к другому. После этого изучите указанную тему по учебникам Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков "Биоорганическая химия", 1985; Ю.А.Овчинников "Биоорганическая химия", 1987 и по конспекту записанной Вами лекции. Затем приступайте к решению обучающих задач. Обязательно попытайтесь решить их сами и только после этого можете посмотреть готовое решение. Особое внимание обратите на общий подход к решению, ибо он несет большую информативную нагрузку и одновременно учит, что и как нужно делать. После проработки обучающих задач Вы можете приступить к решению контрольных задач, которые являются Вашим домашним заданием и проверяются преподавателем на занятии. Выполнив весь перечисленный объем работы, Вы сами можете определить степень готовности к занятию, ответив на сводные вопросы к контролю усвоения темы. Если при ответах Вы не встретите затруднений, можете считать себя достаточно подготовленными к занятию. В противном случае вновь вернитесь к информационному материалу.

Усвоение темы проверяется на каждом занятии 15-минутным

контролем. Выдержав этот контроль, Вы приступите к выполнению лабораторной работы.

Цель лабораторных работ: усвоить принципы качественного определения встречающихся в медицинской практике органических соединений и содержащихся в них функциональных групп на основе их реакционной способности.

Для экономии аудиторного времени и осмысливания лабораторной работы Вы должны заранее частично заполнить протокол работы. Рекомендуется следующая форма протокола, который следует располагать на развернутом листе тетради:

Номер занятия и название темы					Дата
№№ опытов	Название опыта	Схема реакции с указанием механизма	Условия реакции (температура, катализатор и т.д.)	Наблюдаемый результат опыта (изменения окраски, выделение газа, выпадение осадка и т.п.)	Выводы
1	2	3	4	5	6

Графы 1, 2, 3, 4 заполняются заранее при подготовке к занятию, а графы 5 и 6 - после выполнения опытов. Особое внимание следует обратить на заполнение 6-ой графы. Правильный, хорошо продуманный и сформулированный вывод с элементами обобщения, сделанный на основе реакции, свидетельствует о сознательном и глубоком усвоении учебного материала. В выводах желательно указать медицинское значение исходных и конечных продуктов реакций. Полностью заполнив протокол, Вы показываете пробирки с опытами и защищаете работу, для чего по указанию преподавателя должны написать 2-3 уравнения из числа проделанных реакций. В этом заключается контроль выполнения и защита лабораторной работы.

Выполнив указанное в плане количество лабораторно-практических работ по отдельным темам, Вы допускаетесь к контрольной работе. В течение семестра их сводные вопросы приводятся в данном пособии (см. занятия № 6, 10, 15). Завершается курс биорганической химии зачетом.

Практическое занятие № I

Тема: Пространственное строение органических молекул. Основные принципы классификации и номенклатуры органических соединений.

Контроль усвоения темы.

Сводные вопросы:

- 1) Назовите по международной номенклатуре (МН) следующие соединения: CHCl_3 ; $\text{HOH}_2\text{C}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$; $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$; $\text{Hs}-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2-\text{COOH}$.
- 2) Напишите структурные формулы соединений:
2-бromo-1,1,1-трифторо-2-хлорэтана; 2-пропанона; 2-оксопентадиновой кислоты; 2-амино-3-меркапто-3-метилбутановой кислоты; 2-гидроксипропановой кислоты.
- 3) Изобразите в проекции Ньюмена заторможенную и заслоненную конформации этана; хлорэтана; этанола; коламина (2-аминоэтан-1-ола). Какому положению на энергетической кривой (максимуму или минимуму) соответствуют эти конформации?
- 4) Изобразите строение, наиболее выгодную конформацию и конфигурацию замещенных атомов углерода 1-циклогексанола; 1,2-циклогександиола; 1,2-диметилциклогексана; ментола (5-метил-2-изопропилциклогексан-1-ола).
- 5) Изобразите конформацию мезоинозита (миоинозита).

Литература для самоподготовки:

1. Н.А.Тихавкина, Ю.И.Бауков, 1985, стр. 13-26, 45-64.
2. Конспект лекции.

Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача № I

В состав гормона задней доли гипофиза вазопрессина, повышающего кровяное давление, входит лизин, имеющий строение $\text{H}_2\text{NCH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2-\text{COOH}$. Какие функциональные группы имеются в этом соединении? Назовите его по МН.

Таблица I

Важнейшие классы соединений в биоорганической
химии



	Алканы	Алкены	Арены	Спирты	Тиолы	Простые эфиры
Функциональная группа или фрагмент	$\begin{array}{c} & \\ -C & -C- \\ & \\ -C & -H \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagdown & \diagup \\ & C=C \\ \diagup & \diagdown \end{array}$		$\begin{array}{c} & \ddot{O} & \\ -C & - & -OH \end{array}$	$\begin{array}{c} & \ddot{S} & \\ -C & - & -SH \end{array}$	$\begin{array}{c} & \ddot{O} & \\ -C & - & -C- \\ & & \end{array}$
Формула класса	R-H	$\begin{array}{l} HCH=CH_2 \\ HCH=CHR \\ R_2C=CHR \\ R_2C=CR_2 \end{array}$	A _n H	ROH	RSH	ROH
Представитель	CH ₃ -CH ₃	CH ₂ =CH ₂		CH ₃ CH ₂ OH	CH ₃ CH ₂ SH	CH ₃ OCH ₃
Название по МН	<u>этан</u>	<u>этен</u>	бензол	этанол	этант иол	метокс иол -метан
Общепринятое название	этан	этилен	бензол	этиловый спирт	этилмеркаптан	диметиловый эфир

Таблица I
(продолжение)

Дисульфиды	Амины	Оксо-соединения		Карбоновые кислоты	Производные карбоновых кислот	
		Альдегиды	Кетоны		Сложные эфиры	Амиды
$\begin{array}{c} \\ \text{---C} \\ \\ \text{---S---S---C} \\ \\ \text{---} \end{array}$	$\begin{array}{c} \\ \text{---C} \\ \\ \text{---N---} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \\ \text{---C---H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \\ \text{---C---C---} \\ \quad \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \\ \text{---C---OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \\ \text{---C---O---C---} \\ \quad \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{:O:} \\ \\ \text{---C---N---} \\ \quad \end{array}$
RSSR	RNH ₂ R ₂ NH R ₃ N	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R---C---H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R---C---R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R---C---OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R---C---OR}' \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R---C---NH}_2 \\ \text{R---C---NHR} \\ \text{R---C---NR}_2 \end{array}$
CH ₃ SSCH ₃	CH ₃ NH ₂	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{---C---H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{---C---CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{---C---OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{---C---OCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_3\text{---C---NH}_2 \end{array}$
диэтил- дисульфид	метил- амин	этаналь	пропанон	этановая кислота	метил- этанат	этан- амид
диэтил- дисульфид	метил- амин	ацет- альде- гид	ацетон	уксусная кислота	метил- ацетат	ацет- амид

Общий подход

Функциональные группы - атомы или группы атомов неуглеводородной природы, которые, являясь **заместителями** в углеводородной цепи, определяют химические свойства органического соединения и его принадлежность к определенному **классу**. Важнейшие классы органических соединений и соответствующие им функциональные группы (или фрагменты) приведены в таблице I.

Органические соединения, содержащие две или более функциональных групп, называются соответственно **би-** или **поли-**функциональными и если функциональные группы различны, то и **гетерофункциональными** ("гетерос" - разный).

При построении **названия** органического соединения по **МН** используем следующие операции:

1) Выбор главной цепи

Главной - является наиболее сложная углеродная цепь, содержащая наибольшее количество радикалов, функциональных групп, кратных связей. Она не всегда самая длинная, но обязательно должна содержать главную (старшую) функцию. Старшинство функциональных групп определяется по таблице 2.

Таблица 2

Приставки и окончания, применяемые для обозначения некоторых групп, характерных для биологически важных соединений

Группа	Приставка	Окончание
$-\text{COOH}$	карбокси-	-овая кислота
$-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{array}$	}	-аль
$>\text{C}=\text{O}$		оксо-
$-\text{OH}$	окси- (гидрокси-)	-ол
$-\text{SH}$	меркапто-	-тиол
$-\text{NH}_2$	амино-	-амин
$-\text{OCH}_3$	метокси-	-
$-\text{OC}_2\text{H}_5$	этокси-	-
$>\text{C}=\text{C}<$	}	а
		л
		к
		о
		к
		с
		и
		-ен

Таблица 2 (продолжение)

Группа	Приставка	Окончание
↓ Галогены	бromo-, иодо- фторо-, хлоро-	-
Радикалы:		
-CH ₃	метил	-
-C ₂ H ₅	этил-	-
-C ₃ H ₇	пропил-	-
-CH(CH ₃) ₂	изопропил-	-
	} а } л } к } и } л	

В случае отсутствия функциональных групп в качестве главной цепи выделяется та, которая содержит наибольшее число:

- а) кратных (двойных или тройных) связей
- б) атомов углерода
- в) боковых цепей.

2) Нумерация цепи

Атомы углерода в главной цепи нумеруются так, чтобы цифры, указывающие положения радикалов, кратных связей и функциональных групп, не вошедших в главную цепь, были по возможности меньшими. При этом главная (старшая) функция должна получить наименьший номер, т.е. в нашей соединении нумерация начинается с карбоксильной группы.

3) Построение названия

Название соединения:

приставка-основание-окончание

пишутся слитно с основанием

приставка -
название радикалов и неглавных функций (табл. 2, приставки)

основание -
название главной углеродной цепи

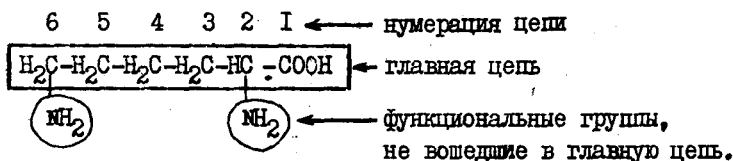
окончание -
название кратных связей (взамен "ан" алканов) и главных функций (табл. 2, окончание)

для одинаковых используют умножающие слова:
ди - для двух; три - для трех; тетра - четырех и т.д.

Перед приставками и окончаниями ставят цифры, указывающие положение радикалов, функций и кратных связей, которые отделяют друг от друга запятыми, а от названия соединения - черточкой.

Решение

В лизине содержатся две функциональные группы: NH_2 - аминогруппа и COOH - карбоксильная группа. Следовательно, лизин можно назвать гетерофункциональным соединением и отнести к аминокислотам. При построении названия лизина по МН используется нижеприведенная схема:



Согласно данным таблицы 2 карбоксильная группа по сравнению с аминогруппой является старшей и поэтому она включается в главную цепь. С карбоксильной группы начинается и нумерация главной цепи лизина. Основанием названия является название 6-углеродной цепи, следовательно - гексан. Приставкой 2,6-диамино указываются две аминогруппы, не вошедшие в главную цепь и стоящие у C_2 и C_6 . Окончание - название главной функции: овая.

Заключение. Лизин по МН называется 2,6-диаминогексановая кислота.

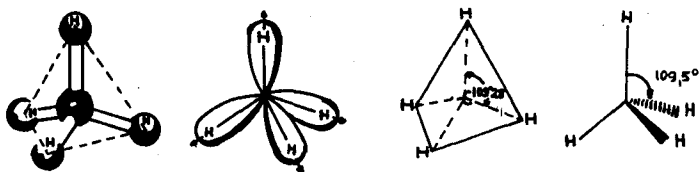
Задача № 2

В состав кефалинов, содержащихся в большом количестве в головном мозге, входит аминокислота коламин, имеющий строение $\text{H}_2\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$. Изобразите в виде проекций Ньюмена различные конформации его и охарактеризуйте их энергетическое состояние.

Общий подход

Строение - это последовательность химических связей атомов в молекуле.

К сожалению, при изображении строения молекулы на плоскости бумаги, теряется представление об ее истинном расположении в пространстве. Атом углерода, находящийся в состоянии sp^3 -гибридизации, имеет тетраэдрическое строение и все его заместители расположены под углом $109^\circ 28'$ (см. рис. на стр. 12).



Если в соединении входят такие атомы углерода, то молекула не лежит в одной плоскости, а имеет определенную конфигурацию.

Конфигурация - это пространственное расположение атомов или атомных группировок.

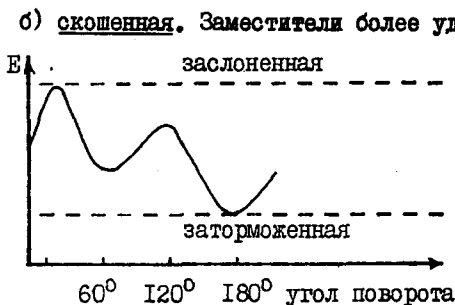
При изображении конфигурации молекулы две связи, лежащие в плоскости, обозначаются прямыми линиями. Клин \blacktriangleleft обозначает связь, выходящую из плоскости и направленную к наблюдателю, а клин \blacktriangleright (или пунктирная линия) - связь, выходящую из плоскости проекции, удаляющуюся от наблюдателя.

sp^3 -гибридизованные атомы углерода связаны σ -связью, обладающей цилиндрической симметрией. Вокруг этой связи возможно вращение, совершающееся с большой скоростью, если нет препятствий. Поэтому заместители меняют свое положение относительно друг друга в пространстве, т.е. молекула находится в различных конформационных состояниях.

Конформациями, или поворотными изомерами, называют различные геометрические формы молекул, переходящие друг в друга путем вращения вокруг простых связей.

Образующиеся конформеры принято изображать в виде проекций Ньюмена, которые получаются при рассмотрении соединения вдоль связи C-C. Ближайший к наблюдателю углеродный атом C_1 и его связи обозначаются Y , а удаленный от наблюдателя атом углерода C_2 и его связи \bigcirc . Расположение заместителей у вращающегося атома C_1 относительно заместителей у вращающегося атома C_2 характеризуется углом поворота (φ). В зависимости от величины этого угла возникает различные конформации соединения (см. напр. рис. на стр. 13):

а) заслоненная. Расстояние между указанными заместителями в пространстве наименьшее ($\varphi = 0^\circ$), а степень отталкивания между заместителями наибольшая. Следовательно, заслоненная конформация обладает наивысшей потенциальной энергией и является энергетически наименее выгодной.



при заслоненной конформации ($\varphi = 60^\circ$). Потенциальная энергия данных конформеров меньше, чем таковая у заслоненных конформеров.

в) заторможенная. Заместители наиболее удалены друг от друга ($\varphi = 180^\circ$), потенциальная энергия их взаимодействия мала, значит это энергетически самая выгодная конформация.

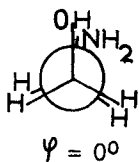
Конформеры не являются различными соединениями - это разные формы молекулы одного и того же вещества. Поскольку разница энергии конформационных состояний молекулы мала, переход из одной конформации в другую осуществляется легко и выделить их в качестве устойчивых изомеров нельзя. Чаще всего они обнаруживаются спектральными методами.

Решение

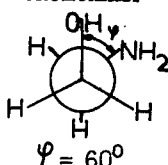
$\overset{1}{\text{HO}}\text{CH}_2-\overset{2}{\text{CH}_2}\text{NH}_2$, коламин (2-аминоэтан-1-ол) имеет два углеродных атома, находящихся в состоянии sp^3 -гибридизации.

Конфигурация его может быть изображена . За счет свободного вращения вокруг σ -связи C_1-C_2 возможны различные конформационные состояния коламина, которые принято изображать в виде проекции Ньюмена:

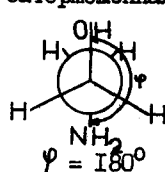
заслоненная



скошенная

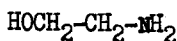


заторможенная

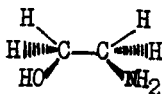


Энергетически наиболее выгодной является заторможенная конформация, а наименее выгодной - заслоненная конформация коламина.

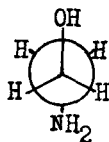
Заключение. Молекула коламина (2-аминоэтан-1-ола) может быть представлена следующим образом:



строение



конфигурация



конформация
(заторможенная
-предпочтительная)

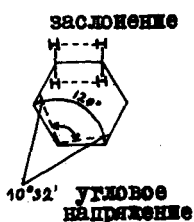
Задача № 3

В состав медицинского препарата "Валидол", применяемого как сосудорасширяющее средство, входит ментол, который является 5-метил-2-изопропилциклогексан-1-олом. Изобразите строение, наиболее выгодную конформацию и конфигурацию замещенных атомов углерода.

Общий подход

Циклоалканы плоского строения имели бы 2 вида напряжения:

1) угловое напряжение (называется и байеровским по имени А.Байера) - увеличение энергии молекулы, вызванное отклонением валентных углов между атомами углерода в цикле от идеальной величины ($109^{\circ}28'$).

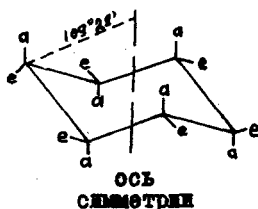


Если бы циклогексановое кольцо существовало в плоской форме, то углы между связями были бы равны 120° , в результате чего возникло бы угловое напряжение. Кроме того, в плоском цикле циклогексана все атомы водорода находились бы в невыгодной заслоненной конформации, что в свою очередь привело бы к возникновению торсионного (повторного) напряжения.

2) торсионное напряжение - увеличение энергии молекулы, вызванное заслоненным положением σ -связей.

Из-за наличия двух видов напряжения циклогексановое кольцо должно быть непрочным, что опровергается практикой. Известно, что оно наиболее прочное среди многих других циклов. В действительности циклогексановое кольцо становится неплоским, т.е. входящие в него атомы углерода располагаются в пространстве, образуя различные конформации (называемые "кресло", "ванна", "твист"). Наиболее выгодной является конформация "кресла", т.к. в ней полностью отсутствует угловое напряжение.

Являющаяся в конформации "кресла" молекула циклогексана имеет у каждого углеродного атома два типа связей: аксиаль-



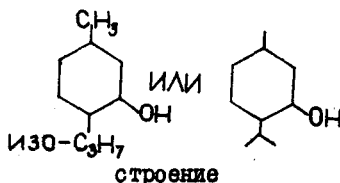
ные (а), направленные параллельно оси симметрии и экваториальные (е), направленные от кольца к периферии под углом $109^{\circ}28'$ к оси симметрии.

Для графического изображения этих связей пользуются следующими приемами: аксиальные связи располагают попеременно вверх и вниз параллельно оси, а экваториальные — в сторону от кольца, параллельно второй (от себя) связи в цикле.

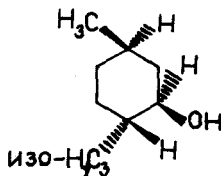
Объемные заместители, как правило, располагаются наиболее удаленно друг от друга, т.е. в экваториальных положениях. Такая конформация энергетически будет более выгодной.

Решение

Используя данные об основных принципах химической номенклатуры, изложенных в обучающей задаче № I, установим строение ментола. Исходя из названия, его основу составляет циклогексан, окончание — ОН показывает, что соединение содержит ОН-группу, приставки отражают наличие заместителей в циклогексаноле (CH_2 -группы в кольце принято не писать). Но обычно строение ментола записывается несколько иначе, а именно тем традиционным путем, который сложился исторически для класса терпенов, к которому принадлежит ментол:

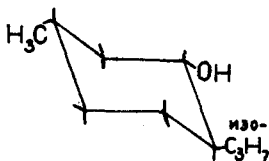


В циклогексановом кольце ментола все шесть углеродных атомов находятся в состоянии sp^3 -гибридизации, а следовательно, их химические связи не лежат в одной плоскости. Чтобы показать пространственную направленность заместителей, имеющих у трех углеродных атомов, используем принятые для этого обозначения. Тогда конфигурация замещенных атомов углерода изображается следующим образом:

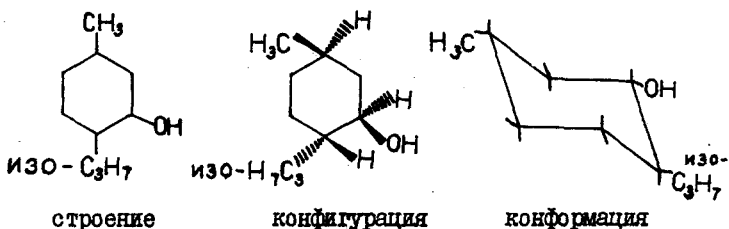


Наиболее выгодной пространственной конформацией ментола является "кресло", поскольку в ней полностью отсутствует уг-

ловое напряжение. При этом все три объемные заместители занимают экваториальные положения, что является энергетически наиболее выгодным (символы атомов водорода обычно опускаются):



Заключение. Структура ментола может быть отражена следующим образом:



Практическое занятие № 2

Тема: Электронное строение химических связей и взаимное влияние атомов в органических молекулах.

Исходный уровень: Из школьного курса органической химии Вы должны знать:

1. Виды гибридизации атома углерода и уметь изображать расположение гибридизованных орбиталей в пространстве.
2. Строение σ - и π -связей.

Контроль усвоения темы

1. Дайте определение следующих понятий: сопряжение, энергия сопряжения (делокализации), ароматичность, индуктивный и мезомерный эффекты, электронодонорные и электроноакцепторные заместители.
2. Объясните, почему бензол, нафталин, антрацен, фенантрен, пиррол, тиофен, фуран, пиридин, пирамидин, имидазол и пурин являются ароматическими соединениями. Напишите их формулы. Приведите электронное строение пиррольного и пиридинового атомов азота.

3. Объясните повышенную термодинамическую устойчивость β -каротина и витамина А (формулы в обучающей задаче № I приводятся).
4. Сравните энергию систем с открытой (1,3,5-гексатриен) и замкнутой (бензол) цепью сопряжения.
5. Какой вид сопряжения осуществляется в молекулах анилина; 1,3-бутадиена; изопрена?

Литература для самоподготовки:

1. Н.А.Ткавкина, Ю.И.Бауков, 1985, стр. 35-43.
2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения

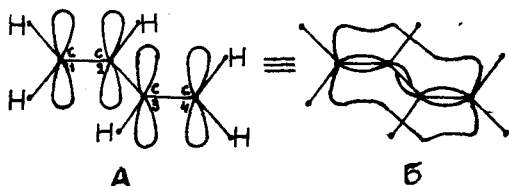
Задача № I.

Известно, что широко распространенные в природе полиены, такие как β -каротин, ретинол (витамин А), ретиналь, более термодинамически устойчивы, чем полиены с изолированными двойными связями. Объясните эти экспериментальные данные и сравните устойчивость перечисленных соединений.

Общий подход

Двойные связи по взаимному расположению в молекуле делятся на изолированные ($>C=C-(CH_2)_n-C=C<$), кумулированные ($>C=C=C<$) и сопряженные. Из них особенностями электронного строения отличаются сопряженные двойные связи ($>C=C-C=C<$).

Молекулы с чередующимися двойными и простыми связями называются сопряженными системами. Сопряженные системы делятся на системы с открытой цепью сопряжения и системы с замкнутой цепью сопряжения. Системы с открытой цепью сопряжения (имеющие начало и конец) встречаются как в алифатических, так и в алициклических углеводородах (например, в 1,3-циклопентадиене). Простейшей алифатической системой с открытой цепью сопряжения является 1,3-бутадиен: $CH_2=CH-CH=CH_2$. Все атомы



углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, образуя плоский σ -скелет. Негибридованные p_z -орбитали, расположенные перпендикулярно σ -скелету и параллельно друг

Рис. I. 1,3-бутадиен.

другу (рис. 1 А), перекрываются не только между первым и вторым, третьим и четвертым атомами углерода, но и между вторым и третьим, образуя общую систему. В результате бокового перекрывания всех p_z -орбиталей происходит сопряжение двух локализованных двойных связей с образованием делокализованной четырехцентрковой молекулярной орбитали (рис. 1 Б). Делокализация означает, что π -электронная плотность не сосредоточена между двумя соседними p -орбиталями, а распределена по всей π -орбитальной системе. Этот вид сопряжения называют π, π -сопряжением, т.к. в сопряжение вступили орбитали π -связей.

Другим видом сопряжения является p, π -сопряжение, при котором в сопряжение с орбиталями π -связи вступает p -орбиталь гетероатомов O, N, S и др., несущая неподеленную пару электронов.

Сопряжение (резонанс) - это перераспределение электронной плотности в системе π -связей, в результате которого выделяется энергия. Поэтому сопряженная система всегда имеет более низкое содержание энергии (более низкий энергетический уровень), чем система с изолированными кратными связями, другими словами, она термодинамически более устойчива. Количественно оценивается степень термодинамической устойчивости (стабильности) как разность энергии молекул с сопряженными и изолированными связями. Эта разность, т.е. понижение энергии молекулы благодаря сопряжению, называется энергией сопряжения (энергия резонанса, энергия делокализации).

Экспериментально энергия сопряжения определяется сравнением теплот гидрирования. На рис. 2 представлено влияние сопряжения на теплоту гидрирования 1,3-бутадиена.

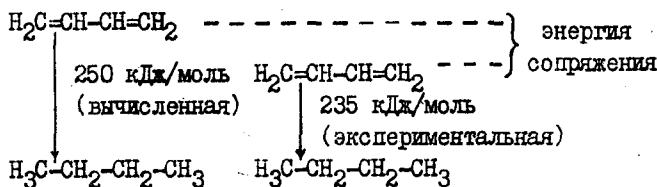


Рис. 2.

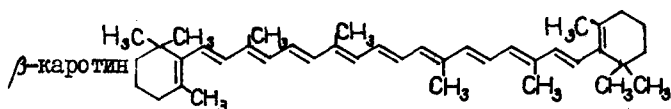
При каталитическом гидрировании изолированной двойной связи выделяется 125 кДж/моль. При гидрировании 1,3-бутадиена выделяются не ожидаемые 250 кДж/моль, как для диенов с изоли-

рованными двойными связями, а лишь 235 кДж/моль.

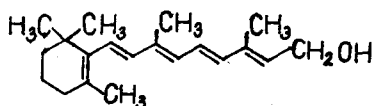
Выигрыш энергии в результате сопряжения в 1,3-бутадиене составляет 15 кДж/моль. Это небольшая величина, т.к. в сопряжение вступили лишь две π -связи. Но с увеличением длины сопряженной цепи возрастает делокализация π -электронов, увеличивается энергия сопряжения и термодинамическая стабильность соединений.

Решение

Напишем формулы рассматриваемых соединений:

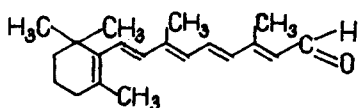


(провитамин А, красящее вещество моркови, масла, яичного желтка).



ретинол (A_1 -витамин)

Ретинол (витамин А) существует в виде нескольких витамеров (A_1 , A_2 и др.). Из них A_1 имеет в кольце 1, A_2 - 2 двойные связи. Витамеры витамина А необходимы для нормального роста.



ретиаль

альдегидная форма витамеров витамина А, ответственная за поглощение света в зрительном процессе.

Все рассматриваемые соединения являются сопряженными системами с открытой цепью, чем и объясняется их более высокая термодинамическая устойчивость относительно полиенов с изолированными двойными связями. Из них самой устойчивой будет полиеновая цепочка β -каротина, содержащая 11 сопряженных двойных связей. Далее следует ретиаль (6 сопряженных двойных связей) и ретинол (5 сопряженных двойных связей).

Заключение. Термодинамическая устойчивость рассмотренных соединений объясняется π, π -сопряжением кратных связей и возрастает с удлинением сопряженной цепи в ряду ретинол,

ретиаль, β -каротин.

Задача № 2.

Различные карбо- и гетероциклические ненасыщенные соединения формально можно рассматривать как результат замещения одного или двух атомов углерода в бензоле на другие группировки. Установите, сохранится ли ароматический характер, присущий бензолу, если в нем заменить: а) фрагмент $-\text{CH}=\text{C}-$ на $-\overset{\ominus}{\text{N}}=$; б) фрагмент $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $>\overset{\oplus}{\text{N}}-$; в) фрагмент $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $-\overset{\ominus}{\text{C}}-$.

Общий подход

Системы с замкнутой цепью сопряжения за счет круговой делокализации π -электронов обладают более высокой термодинамической устойчивостью, чем сопряженные системы с открытой цепью. Такие системы были названы ароматическими (обладающими ароматичностью).

Соединение обладает ароматичностью, если оно имеет плоский замкнутый цикл и единую сопряженную π -электронную систему, охватывающую все атомы цикла и содержащую $4n+2$ π -электронов (правило Хюккеля), где n - ряд целых чисел 1, 2, 3... и т.д.

Простейшим представителем класса ароматических углеводородов (аренов) является бензол. На рис. 3 А видно, что бензол

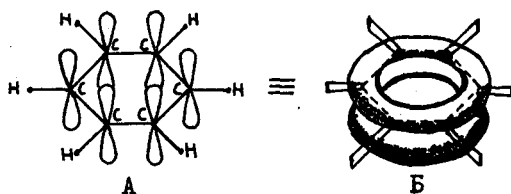
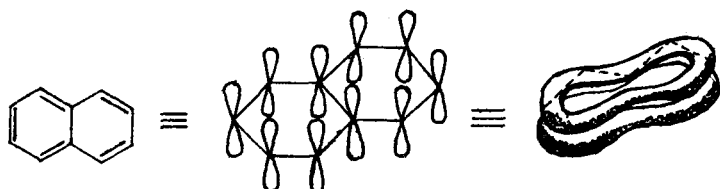


Рис. 3. Бензол

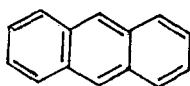
имеет плоский σ -скелет из шести sp^2 -гибридизованных атомов углерода. Каждый атом углерода цикла имеет по одной p_z -орбитали, ориентированной перпендикулярно плоскости σ -связей и несущей по одному p -электрону.

Перекрывание параллельных p_z -орбиталей приводит к образованию единого делокализованного облака с шестью π -электронами (ароматический секстет), которое графически изображается в виде двух "бубликов" над и под плоскостью молекулы (рис. 3 Б). Замкнутая сопряженная система бензола характеризуется высокой термодинамической устойчивостью (энергия сопряжения 150,5 кДж/моль).

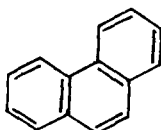
Понятие ароматичности применимо и к соединениям с конденсированными бензольными кольцами (нафталин, антрацен, фенантрен, рис. 4).



нафталин; содержит $4 \cdot 2 + 2 = 10$ ($n=2$) π -электронов



антрацен; содержит $4 \cdot 3 + 2 = 14$ ($n=3$) π -электронов



фенантрен; содержит $4 \cdot 3 + 2 = 14$ ($n=3$) π -электронов

Рис. 4. Нафталин, антрацен, фенантрен

Решение

а) Замена в бензоле $-\text{CH}=\text{}$ на $-\ddot{\text{N}}=$ приводит к возникновению гетероциклической системы — молекулы пиридина (рис. 5). Пиридиновое ядро входит в состав многих природных веществ (витамин РР, витамин В₆, кофермент НАД⁺, никотин и др.) и синтетических лекарственных препаратов (изониазид, фтивазид и др.). Все атомы пиридинового цикла находятся в sp^2 -гибри-

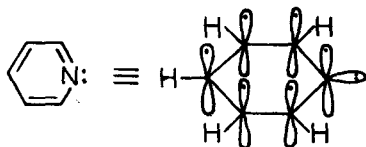


Рис. 5. Пиридин

дизации, следовательно, молекула плоская. Образующееся при сопряжении трех двойных связей единое π -электронное облако содержит 6 π -электронов, из которых один получен от атома азота. Итак, пиридин — ароматическое соединение.

Следует обратить внимание на электронное строение входящего в цикл атома азота, находящегося в sp^2 -валентном состоянии (рис. 6). Он поставляет в ароматическое π -электронное облако p_z -орбиталь с одним электроном. Остальные

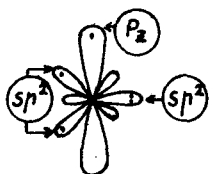
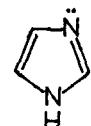
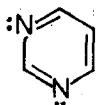


Рис. 6. Пиридиновый азот

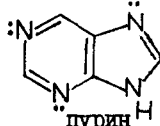
для гетероциклических соединений, имеющих фрагмент $-N-$ (пиридин, имидазол, пиримидин, пурин).



имидазол



пиримидин



пурин

Пиридиновый азот из-за большей электроотрицательности по сравнению с углеродом (табл. 3) смещает к себе единое π -электронное облако, в целом понижая электронную плотность ароматического кольца. Поэтому системы с пиридиновым азотом называют π -недостаточными.

б) При замене в бензоле фрагмента $-CH=CH-$ на $>N-N$ возникает пятичленный гетероцикл пиррол (рис. 7). sp^2 -гиб-



Рис. 7. Пиррол

ризованные атомы пиррола образуют плоский σ -скелет. Чтобы образовать единое π -электронное облако, содержащее ароматический секстет электронов, к четырем p_z -орбиталям атомов углерода следует добавить p_z -орбиталь с парой электронов (рис. 8). Ее составляет атом азота. Остальные три sp^2 -гибридизованные орбитали азота участвуют в образовании трех σ -связей: с двумя атомами углерода и с атомом водорода (рис. 7, 8). Азот в таком элект-

четыре электрона располагаются на трех sp^2 -гибридных орбиталях (рис. 6). Две из них участвуют в образовании σ -связей азота с атомами углерода, а орбиталь со свободной неподеленной парой электронов определяет свойства пиридина как основания. Такое электронное состояние атома азота принято назвать пиридиновым. Оно характерно

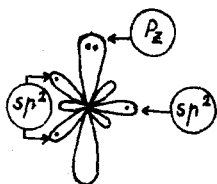


Рис. 8. Пиррольный азот пиirroла.

Ароматический пиррольный цикл часто встречается в

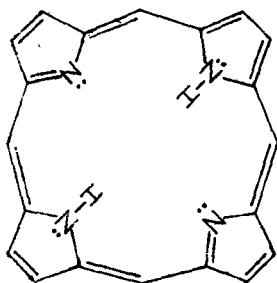


Рис. 9. Порфин

электрона атомов азота. Порфин отличается высокой термодинамической устойчивостью (энергия сопряжения 840 кДж/моль).

в) При замещении в бензоле фрагмента $-\text{CH}=\text{CH}-$ на $-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}-$ возникает карбоциклический циклопентадиенил-анион (рис. 10).

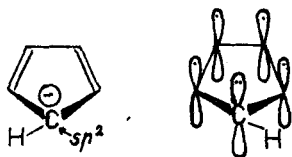


Рис. 10. Циклопентадиенил-анион

ронном состоянии называется пиррольным. Шестиэлектронное π -облако принадлежит пятицентрковой системе, и поэтому пиррол является π -избыточной или суперароматической системой. Наличие такой системы сильно влияет на реакционную способность

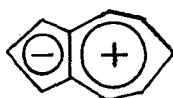
различных многоядерных системах, из которых особенно важно ароматическое порфиновое ядро (рис. 9), входящее в состав гемоглобина и хлорофилла. Порфин имеет единое π -электронное облако, содержащее 26 π -электронов: 22 электрона одиннадцати сопряженных двойных связей и две неподеленные пары, т.е. 4

циклопентадиенил-анион копланарная, т.е. плоская циклическая сопряженная система с шестью π -электронами. Причина существования аниона в устойчивом состоянии заключается в его ароматическом характере. Циклопентадиенил-анион вхо-

дит в состав лекарственных средств (ферроцен) и природных соединений (азулен). Азулен представляет собой конденсированную систему циклопентадиенил-аниона и циклопентадиенил-катиона (тропилий-катиона).



тропилий-катион



азулен



ферроцен (дипетропентадиенилжелезо)

Заключение. Критериям ароматичности удовлетворяют различные циклические системы: бензоидные (бензол, нафталин, антрацен, фенантрен), небензоидные (циклопентадиенил-анион, тропилий-катион, азулен), гетероциклические (пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиридин, пиримидин, пурин). Их общей чертой является высокая термодинамическая устойчивость.

Задача № 3

Какие изменения в распределении электронной плотности в углерод-углеродной двойной связи можно ожидать в кротоновом альдегиде по сравнению с этиленом?

Общий подход

Взаимное влияние атомов в органических молекулах передается двумя путями: индуктивным и мезомерным. Для понимания индуктивного и мезомерного эффектов необходимо знать электроотрицательность элементов (см. табл. 3).

Электроотрицательность — это способность атома в молекуле притягивать к себе электроны.

Таблица 3

Шкала электроотрицательности элементов-органогенов по Полингу

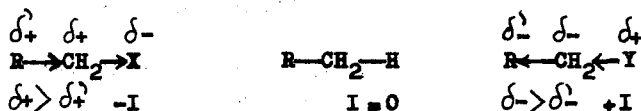
F	>	O	>	N, Cl	>	Br	>	C sp	>	C sp ²	>	I	>	C sp ³	, S	>	H
4,00		3,50		3,00		2,80		2,75		2,69		2,6		2,5		2,20	

Чем больше электроотрицательность атома, тем сильнее он

притягивает к себе электроны и тем отчетливее выражена поляризация ковалентной связи между атомами. Эта поляризация распространяется по цепи с постепенным затуханием через 3-4 связи и ведет к появлению частичных зарядов, обозначаемых буквой δ (дельта). Такое электронное смещение получило название индуктивного и оно обозначается символом I.

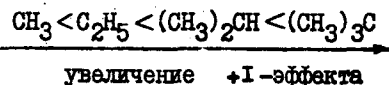
Индуктивный эффект – это перераспределение электронной плотности вдоль σ -связей в зависимости от электроотрицательности атомов, образующих эти связи. (В соединениях с кратными связями заместитель поляризует по индуктивному механизму не только σ -, но и π -связи).

Направление индуктивного эффекта заместителя принято качественно оценивать сравнением с атомом водорода. Индуктивный эффект последнего принят за ноль (связь C-H считают практически неполярной).



Заместитель X, притягивающий пару электронов связи сильнее, чем атом H, обладает отрицательным индуктивным эффектом (-I-эффект). Если же заместитель Y по сравнению с атомом H увеличивает электронную плотность в цепи, то он проявляет положительный индуктивный эффект (+I).

Графически I-эффект изображается стрелкой, совпадающей с положением валентного штриха, а ее острый направлен в сторону более электроотрицательного атома. Только алкильные группы и отрицательно заряженные атомы (O^\ominus) обладают +I-эффектом (табл. 4). +I-эффект алкильных групп возрастает с увеличением числа атомов углерода и разветвленности:



Все остальные заместители обладают -I-эффектом тем большим, чем больше электроотрицательность элемента.

Таблица 4
Электронные эффекты заместителей

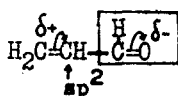
Заместитель (название см. табл. 2)	Индуктивный эффект (I)	Мезомерный эффект (M)	Соотношение индуктивного и мезомерного эффектов в сопряженных системах
Алкилы (CH_3 , C_2H_5 и т.д.)	+ I	-	электронодонор (+ I)
$-\text{O}^\ominus$	+ I	+ M	электронодонор (+ I, + M)
$-\text{NH}_2(\text{NAlk}_2)$	- I	+ M	электронодонор (+M >> -I)
$-\text{OH}$	- I	+ M	электронодонор (+M > -I)
$-\text{OAlk}$	- I	+ M	электронодонор (+M > -I)
Галогены	- I	+ M	электроноакцептор (-I > +M)
$>\text{C}=\text{O}$	- I	- M	электроноакцептор (-I, -M)
$-\text{COOH}$	- I	- M	электроноакцептор (-I, -M)
$-\text{SO}_2$ сульфо	- I	- M	электроноакцептор (-I, -M)

Мезомерным эффектом (M-эффект) называется влияние заместителя, передаваемое с перераспределением электронной плотности по сопряженной системе π -связей. Поскольку передача M-эффекта связана с наличием сопряженной системы, мезомерный эффект иначе еще называют эффектом сопряжения.

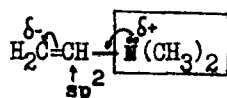
В отличие от индуктивного мезомерный эффект передается через всю систему сопряженных π -связей без затухания в связи с чем он оказывает большее влияние на свойства молекул.

M-эффект проявляется в молекулах, в которых к sp^2 -гиб-

ридизованному атому углерода присоединяется заместитель, содержащий в своем составе двойную связь (π, π -сопряжение) или имеющий p -орбиталь с неподеленной парой электронов (p, π -сопряжение). При этом в обоих случаях происходит неравномерное перераспределение единого π -электронного облака под действием заместителя:



π, π -сопряжение
акриловый альдегид (акролеин)



p, π -сопряжение
диметилвиниламин

В случае π, π -сопряжения заместитель оттягивает π -электронную плотность из сопряженной системы в сторону более электроотрицательного атома, причем на последнем появляется частичный отрицательный заряд (δ^-). Заместитель такого рода (в нашем случае альдегидная группа) оказывает отрицательный мезомерный эффект ($-M$).

При p, π -сопряжении, наоборот, заместитель подает электронную плотность в сопряженную систему, в результате чего на заместителе возникает частичный положительный заряд (δ^+). Заместитель, отдающий свою электронную пару в общее сопряжение, проявляет положительный мезомерный эффект ($+M$). В нашем случае оказывает такой эффект заместитель $N(CH_3)_2$ в молекуле диметилвиниламина.

Графически перераспределение электронной плотности в системе π -связей обозначается изогнутыми стрелками, начало которых показывает, какие p - или π -электроны смещаются, а конец показывает атом, к которому они смещаются.

При оценке влияния заместителей на электронную плотность молекулы необходимо учитывать суммарное действие индуктивного и мезомерного эффектов. Все заместители, в зависимости от того, какой суммарный эффект они оказывают на электронную плотность молекулы, разделяются на 2 группы:

- 1) электронодонорные (ЭД) - повышают электронную плотность в молекуле;
- 2) электроноакцепторные (ЭА) - понижают электронную плотность в молекуле.

Решение

Сначала оцениваем индуктивное влияние CH_3 - и $-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{H} \end{array}$ заместителей (табл. 4) на электронную плотность двойной связи в кротоновом альдегиде $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{H} \end{array}$. Метильная группа, обладающая +I-эффектом, увеличивает электронную плотность в области двойной связи, в то же время карбонильная группа, заместитель с -I-эффектом, уменьшает эту. Совместное индуктивное действие метильной и карбонильной групп вызовет поляризацию двойной связи и частичное смещение электронной плотности в сторону карбонильной группы: $\text{H}_3\text{C} \xrightarrow{+I} \text{CH} \xrightarrow{-I} \text{CH} \rightarrow \text{CHO}$.

Большому смещению подвергается π -связь, как наиболее подвижная.

Однако, в молекуле кротонового альдегида возможно и сопряжение $\text{C}=\text{C}$ связи со связью $\text{C}=\text{O}$. Возникшее сопряженное π -облако будет смещено в сторону более электроотрицательного атома кислорода: $\text{H}_3\text{C} \overset{\delta+}{\text{---}} \text{CH} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{=O} \end{array} \overset{\delta-}{\text{---}}$. Это отрицательное мезомерное влияние карбонильной группы, в основном, и будет определять перераспределение электронной плотности в рассмотренной молекуле.

Заключение. В результате суммарного индуктивного и мезомерного эффектов заместителей (CH_3 и CHO) электронная плотность $\text{C}=\text{C}$ связи в кротоновом альдегиде будет понижена в сравнении с незамещенным этиленом. Это приведет к уменьшению ее реакционной способности в тех реакциях, которые начинаются с атаки двойной связи электроакцепторными реагентами (например, окисления, электрофильного присоединения).

Задача № 4.

Охарактеризуйте взаимное влияние заместителя и ароматического кольца в толуоле, анилине и бензолсульфокислоте.

Общий подход

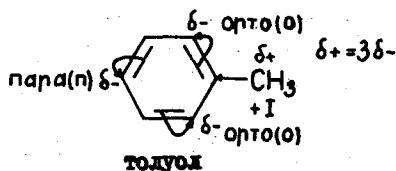
Взаимное влияние ароматического кольца и заместителей, выражающееся в перераспределении электронной плотности между ними, можно охарактеризовать, используя понятие ароматичности и электронных эффектов. Любой заместитель в бензольном кольце нарушает выравнивание электронной

плотности, свойственную бензолу. В зависимости от характера заместителя (электронодонорный или электроноакцепторный) электронная плотность в кольце повышается или понижается, главным образом, в *o*- и *p*-положениях. Одновременно происходят электронные изменения и в заместителе.

Перераспределение электронной плотности в ароматическом кольце и заместителе является основой качественного прогнозирования реакционной способности молекул.

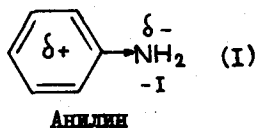
Решение

Поскольку алкильные заместители обладают только $+I$ -эффектом (табл. 4), в толуоле пара электронов σ -связи метил-кольцо будет смещена в сторону бензольного кольца. Смещение σ -связи вызовет перераспределение подвижного π -электронного облака кольца, в результате чего электронная плотность несколько повысится, в основном, в *o*- и *p*-положениях по отношению к метильной группе. Появление частичных отрицательных зарядов облегчит атаку электрофильными реагентами именно в эти положения.



В анилине аминогруппа может взаимодействовать с ароматическим кольцом индуктивным и мезомерным путем (табл. 4).

$-I$ -эффект NH_2 -группы объясняется большей электроотрицательностью атома азота в сравнении с атомом углерода в sp^2 -состоянии (табл. 3). Следовательно, в результате индуктивного влияния электронная плотность будет оттянута в сторону аминогруппы. Мезомерное взаимодействие



действие NH_2 -группы и бензольного кольца осуществляется путем p, π -сопряжения p -орбитали азота с π -электронным облаком бензольного кольца (рис. II А). В результате сопряжения

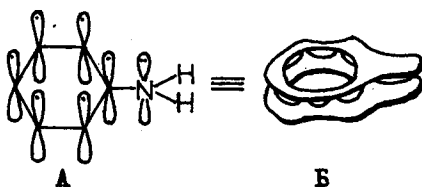
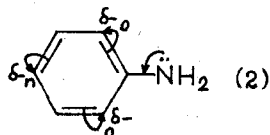


Рис. II. Анилин

образуется единая семицентровая восьмиэлектронная π -молекулярная орбиталь, которая по форме напоминает две ракетки для пинг-понга, расположенные над и под плоскостью σ -скелета.

Аминогруппа за счет $+M$ -эффекта подает в кольцо часть электронной плотности, которая концентрируется преимущественно в о- и п-положениях кольца относительно NH_2 -группы. Сравнив



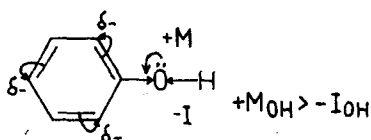
формулы (1) и (2) видим, что $-I$ и $+M$ -эффекты аминогруппы противоположны по направлению. Экспериментально доказано,

что в анилине $+M_{NH_2} \gg -I_{NH_2}$. Поэтому NH_2 -группа в

анилине является сильным электронодонором. Эта основная особенность электронного строения анилина объясняет пониженную основность ароматических аминов в сравнении с алифатическими и более высокую реакционную способность ароматического кольца анилина в сравнении с незамещенным бензолом (особенно в реакциях окисления).

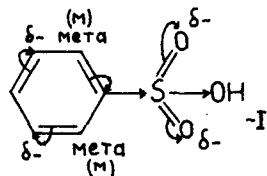
Аналогичным образом взаимодействует с ароматическим кольцом гидроксильная группа в феноле.

Химическим выражением преобладания $+M_{OH}$ над $-I_{OH}$ является большая подвижность протона фенольного гидроксила (большая



кислотность) в сравнении со спиртовым и повышенная активность фенольного кольца в реакциях замещения и окисления.

В молекуле бензосульфокислоты сульфогруппа ($-SO_3H$) проявляет $-I$ и $-M$ -эффекты (табл. 4) и поэтому является электроноакцептором, понижающим электронную плотность бензольного кольца, особенно в о- и п-положениях (электронная плотность смещается в определенной мере в мета-положения; см. занятие № 3,



задача № 2). Реакционная способность бензольного кольца, связанного с любым электроноакцептором, будет понижена в реакциях электрофильного замещения в сравнении с незамещенным бензо-

лом. Поэтому электроноакцепторы еще называют дезактиваторами. Заключение. Электронодонорные заместители (CH_3 , NH_2 , OH и др.) повышают электронную плотность ароматического кольца, увеличивают его реакционную способность в тех реакциях, где атака осуществляется электрофильными реагентами. Электроноакцепторы (SO_3H , COOH и др.) снижают электронную плотность бензольного кольца и тем самым дезактивируют его.

Контрольные задачи:

1. Используя атомные орбитали углерода и водорода, изобразите схему σ - и π -связей выделенного фрагмента олеиновой кислоты $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_6-\boxed{\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$, входящей в состав почти всех природных жиров. Укажите валентные углы и виды гибридизации атомов углерода.
2. Сравните строение изопрена (мономер натурального каучука), 1,4-пентадиена и 1,3,5-гексадиена и сделайте вывод об их термодинамической устойчивости.
3. В основе биологически важных систем, таких как гемоглобин, хлорофилл, цитохромы, некоторые ферменты (каталаза, пероксидаза) лежит порфиновый макроцикл. Напишите формулу порфина и объясните причину его повышенной устойчивости (энергия сопряжения 840 кДж/моль) к окислителям и к деструктивному действию ионизирующих излучений.

Лабораторно-практическое занятие № 3

Тема: Реакционная способность углеводородов.

Исходный уровень:

1. sp^3 - и sp^2 -гибридизации атома углерода.
2. Электронное строение σ - и π -связей.
3. Сопряжение открытых и замкнутых систем. Ароматичность.
4. Электронные эффекты заместителей.
5. Конформационное строение циклогексана.

Контроль усвоения темы

1. Напишите реакции бромирования пропана, изобутана и циклогексана.
2. Напишите реакции галогенирования, гидрогалогенирования и

гидратации (в кислой среде) этена, 2-метилпропена и циклопропана. Опишите механизм этих реакций. Объясните правило Марковникова. Сравните реакционную способность пропилена и 2-метилпропена с этиленом в реакциях электрофильного присоединения (A_E).

3. Напишите реакцию окисления пропена пермангатом калия в щелочной среде. Объясните, почему она используется как качественная реакция.
4. Напишите реакции гидрирования и галогенирования 1,3-бутадиена и объясните их особенности, связанные с электронным строением.
5. Сравните реакционную способность фенола, анилина и бензойной кислоты с бензолом в реакциях электрофильного замещения (S_E). Охарактеризуйте ориентирующее действие гидроксильной, аминной и карбоксильной групп в S_E -реакциях.
6. Напишите реакции сульфирования пиррола и пиридина. Чем объясняются особые условия этих реакций по сравнению с бензолом?

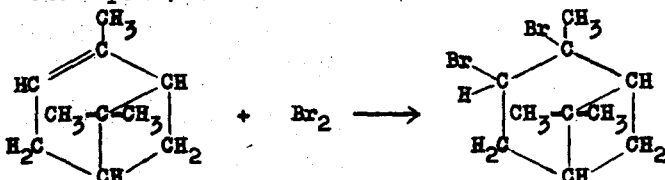
Лабораторная работа:

1. Доказывание насыщенности алканов (демонстрационный опыт с хлороформом и бромной водой).
2. Реакция пинена с бромом (качественная реакция на непредельность).

Поместите в пробирку 2 капли бромной воды и 1 каплю скипидара, хорошо встряхните. Что наблюдаете?

Попробуйте добавить еще 2 капли бромной воды и вновь встряхните. Что вы снова можете отметить?

Схема реакции:

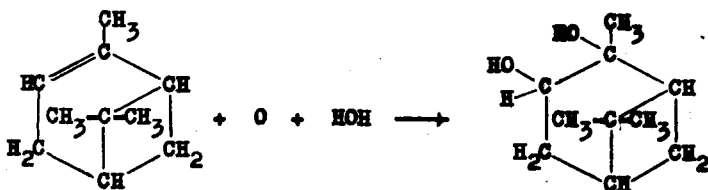


3. Легкая окисляемость пинена (вторая качественная реакция на непредельность).

Поместите в пробирку одну каплю 0,1 н KMnO_4 и 5 капель воды. К полученному розовому раствору добавьте 1 каплю скипидара, хорошо встряхните.

Как меняется окраска раствора и почему?

Схема:



Контроль выполнения лабораторной работы.

Литература для самоподготовки:

1. Н.А.Ткавкина, Ю.И.Бауков. Биоорганическая химия, 1985, стр. 109-112, 125-158.
2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача № 1.

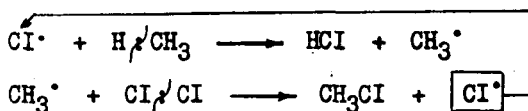
Чем обусловлены различия в условиях и механизмах реакций взаимодействия пропана, циклопропана, циклогексена и бензола с одним и тем же реагентом – бромом?

Общий подход

Органические реакции классифицируют несколькими способами. В соответствии с конечным результатом органические реакции делят на 4 основных типа:

1. Реакции замещения (субституция, S), которые в свою очередь делят на подтипы:

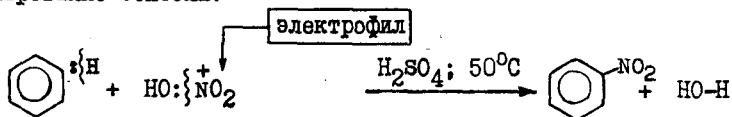
а) реакции радикального замещения (S_R), например, протекающая по цепному свободно-радикальному механизму галогенирование предельных углеводородов:



В S_R -реакциях имеет место гомолитический разрыв связи в субстрате под действием радикального реагента (свободного радикала). Радикальный реагент, см. табл. 5 (Cl^\bullet , CH_3^\bullet , $\text{CH}_3\text{-CH}_2^\bullet$ и т.д.) – свободный атом или фрагмент молекулы, который образуется в результате гомолиза ковалентной связи при ультрафиолетовом облучении, высокой температуре и под действием

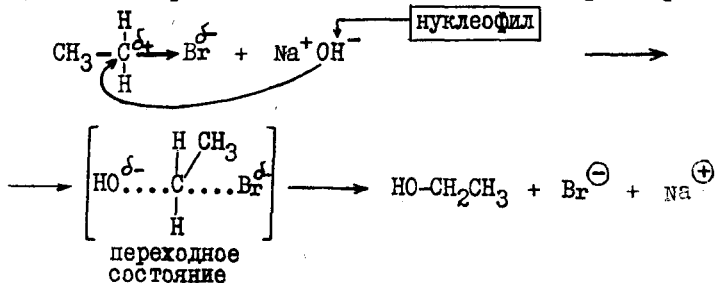
других факторов.

б) реакции электрофильного замещения (S_E), например, нитрование бензола:



В S_E -реакциях происходит гетеролитический разрыв связи в субстрате, причем атакующим реагентом является электрофил. Электрофилы (H^+ , NO_2^+ , $\text{Br}^{\delta+}$ и др.) - реагенты, которые из-за наличия вакантной или частично вакантной орбитали способны взаимодействовать со свободной электронной парой субстрата (нуклеофила).

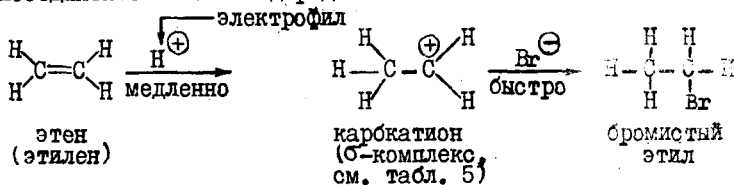
в) реакции нуклеофильного замещения (S_N), например, реакции галогенпроизводных с щелочами (в водных растворах):



В S_N -реакциях атакующим реагентом является нуклеофил. Нуклеофилы (Cl^- , OH^- , H_2O , NH_3 и т.д.) - анионы или имеющие свободную электронную пару нейтральные молекулы, обладающие тенденцией к образованию ковалентной связи с привлечением вакантной или частично вакантной орбитали субстрата (электрофила).

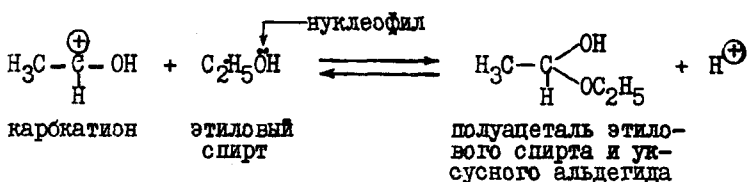
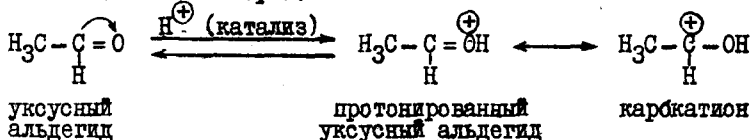
2. Реакции присоединения (ассоциация, A). Разделяются на следующие подтипы:

а) реакции электрофильного присоединения (A_E), например, присоединение галогенводородов к алкенам:



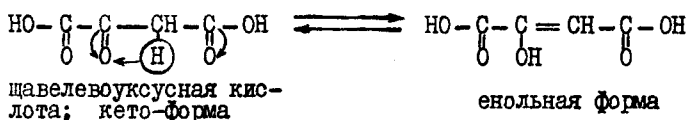
A_E -реакции характерны для ненасыщенных углеводородов.

б) реакции нуклеофильного присоединения (A_N), например, реакции взаимодействия альдегидов со спиртами (в присутствии кислотного катализатора):

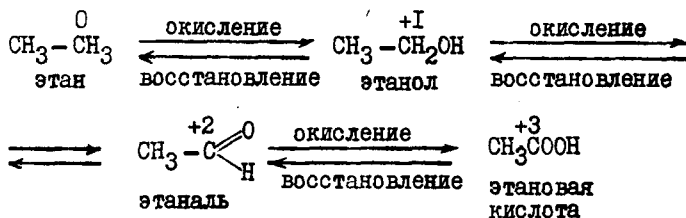


A_N -реакции характерны для карбонильных соединений.

3. Реакции перегруппировки, в ходе которых происходит миграция отдельных атомов или атомных групп от одного участка молекулы к другому. Например, обратимая миграция протона между кислородом и углеродом при кето-енольной таутомерии:



4. Окислительно-восстановительные реакции, в результате которых меняется степень окисления того атома углерода, который является реакционным центром, например:



Примечание. Степень окисления атома углерода соответствует числу его связей с элементами более электроотрицательными, чем водород.

Таблица 5

Электронное строение промежуточных
активных частиц

Свободный радикал	$\begin{array}{c} \cdot \\ \text{C} \\ \uparrow \\ \text{sp}^2 \end{array}$		На p_z -АО один электрон
Карбокатион	$\begin{array}{c} \oplus \\ \text{C} \\ \uparrow \\ \text{sp}^2 \end{array}$		На p_z -АО нет электронов
Карбанион	$\begin{array}{c} \ominus \\ \text{C} \\ \uparrow \\ \text{sp}^2 \end{array}$		На p_z -АО два электрона

Решение

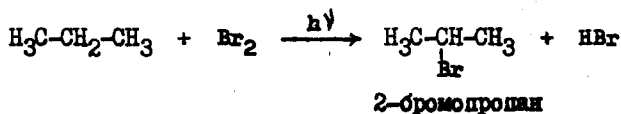
Поскольку все рассматриваемые в обучающей задаче соединения различны по электронному строению, можно ожидать различное их поведение в реакции с бромом.

а) бромирование пропана.

Пропан ($\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) является алканом. В молекуле пропана находятся все атомы углерода в sp^3 -гибризованном состоянии.

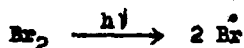


неполярные. Для таких связей в химических реакциях характерен гомолитический разрыв, что ведет к образованию радикалов. Реакция бромирования пропана протекает по механизму радикального замещения (S_R):



Эта реакция протекает по стадиям:

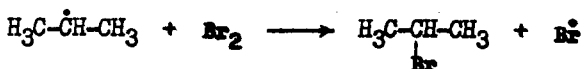
I) Иницирование реакции. Для активации реакции требуется энергия, источником которой является УФ-облучение ($h\nu$), под действием которого молекула брома расщепляется на два атома:



2) Рост цепи. Атом брома атакует молекулу пропана по вторичному атому углерода. Вторичные атомы водорода являются более подвижными, чем первичные. Реакционная способность третичных, вторичных и первичных водородных атомов по отношению к Br^\bullet относится как 200:100:1.

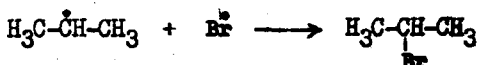
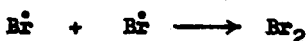


Образовавшийся изопропильный радикал является высокоактивной промежуточной частицей и вступает в дальнейшее взаимодействие с молекулой брома.



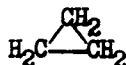
На каждой стадии роста цепи образуется продукт реакции и свободный радикал (см. табл. 5), который атакует новые молекулы реагентов, и таким образом реакция продолжается. Такого типа процессы носят название цепных реакций.

3) Обрыв цепи. Этой стадией завершаются цепные реакции, когда свободные радикалы выбывают из процесса, реагируя один с другим:



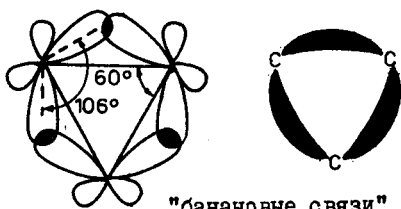
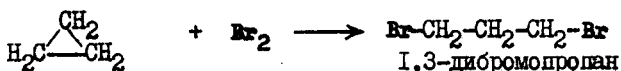
б) бромирование циклопропана.

Циклопропан




является циклоалканом (в связи с наркотическим действием применяется в анестезиологии). Все углеродные атомы циклопропана находятся в sp^3 -гибризованном состоянии. При этом, б-связи в циклопропане отличаются расположением области максимального перекрытия АО углерода не на прямой, соединяющей ядра атомов, а с внешней стороны "треугольника".

Такие банановые связи по характеру расположения максимальной электронной плотности подобны π -связям. С этим связана способность циклопропана легко взаимодействовать с бромом (без нагревания и без катализатора):

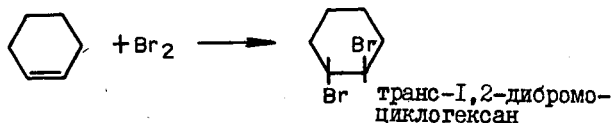
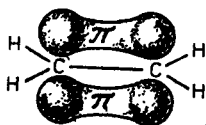


Циклопропан является формально насыщенным соединением и можно было бы предполагать, что он будет вступать в реакцию замещения атомов водорода на бром. В действительности трехчленный цикл раскрывается и происходит реакция присоединения, что объясняется особым электронным строением σ -связей этого цикла, приближающим их к π -связям.

в) бромирование циклогексена.

Циклогексен  является циклоалкеном, который входит

в состав многих природных соединений (терпены, стероиды, каротиноиды, антибиотики группы тетрациклинов). Цикл неплоский. Двойная связь так же, как и в алкенах, является локализованной двухцентральной π -электронной системой. В такой системе атомы углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, и максимальная электронная плотность π -связи расположена вне прямой, соединяющей ядра атомов. Это приводит к легкой атаке электрофильными реагентами и гетеролитическому разрыву π -связи. Для соединений, содержащих π -связи (алкены, циклоалкены) характерны A_E -реакции. Циклогексен как алкен реагирует с бромом по механизму этой же реакции:

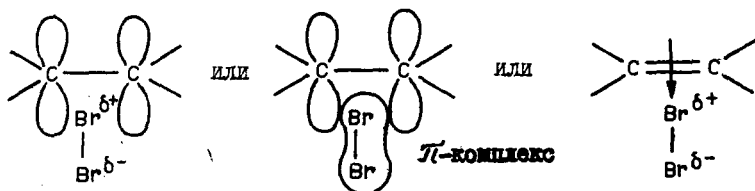


Это стадийный ионный процесс. Под влиянием π -электрон-

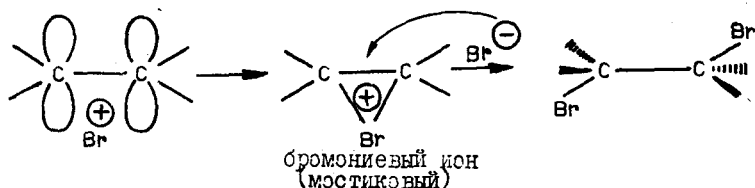
ной плотности двойной связи, а также под действием полярного растворителя, например, воды (бромная вода), происходит поляризация нейтральной молекулы брома, которая становится способной выступать в роли электрофильного реагента:



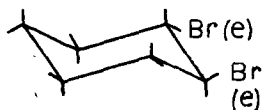
Электрофильная частица брома образует с π -электронной плотностью двойной связи так называемый π -комплекс, который еще не является химическим соединением.



Положительно заряженный бром (Br^{\oplus}) образует связь одновременно с двумя атомами углерода. В результате возникает мостиковый бромниевый ион, который далее подвергается атаке анионом брома со стороны, противоположной расположению мостиковой группы. Это приводит к образованию продукта трансприсоединения:



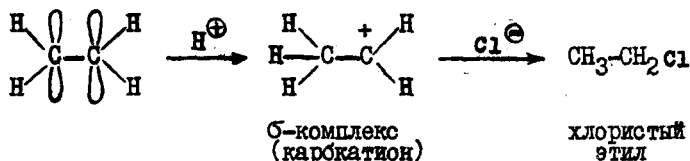
Как видно, для реакций бромирования алкенов и циклоалкенов характерна пространственная направленность. При этом, образующийся транс-1,2-дибромциклогексан существует в конформации кресла с экваториальным расположением заместителей:



Реакция с бромом является качественной на двойную связь (обесцвечивание бромной воды).

В дополнение можно отметить, что в тех реакциях, где

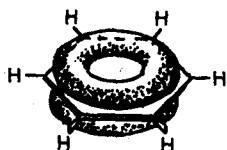
двойная связь атакуется не бромом Br^{\oplus} , а протоном H^{\oplus} (например, при гидратации алкенов), мостиковый ион не может образоваться из-за малого размера электрофильной частицы. В этом случае протон образует σ -связь только с одним из углеродных атомов и возникает σ -комплекс, являющийся карбокатионом, который затем стабилизируется каким-либо анионом. Электронное строение карбокатиона приведено в табл. 5.



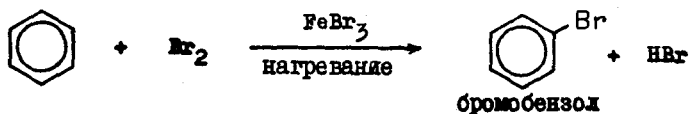
г) бромирование бензола.



родоначальник всех ароматических углеводородов (аренов), который входит и в состав многих лекарственных препаратов. σ -скелет бензола имеет плоское строение, а негибридизованные p_z -орбитали всех атомов углерода перекрываются, образуя единое, π -электронное облако, полностью делокализованное. Такое строение объясняет большую устойчивость бензольного ядра и склонность к реакциям типа S_E (а не присоединения):



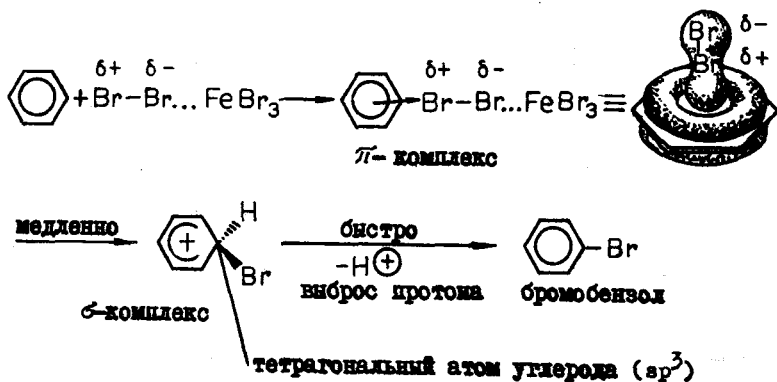
Такое строение объясняет большую устойчивость бензольного ядра и склонность к реакциям типа S_E (а не присоединения):



Реакция протекает только в присутствии катализаторов, чаще всего кислот Льюиса (FeBr_3 ; AlCl_3). Роль катализатора состоит в поляризации молекулы брома (усиление электрофильности реагента): $\text{Br}^{\delta+}-\text{Br}^{\delta-} \dots \text{FeBr}_3$. Это необходимо в связи с тем, что молекула бензола, являясь сопряженной системой, в отличие от алкенов обладает высокой энергией стабилизации.

Вначале образуется π -комплекс, который не является хи-

мическим соединением и в котором электрофил одновременно взаимодействует со всем π -электронным облаком бензольного кольца. π -Комплекс медленно переходит в σ -комплекс. При этом электрофил "вытягивает" два электрона для образования σ -связи с одним из углеродных атомов. Этот атом углерода переходит из sp^2 - в sp^3 -гибридизованное состояние. Это означает, что вступивший заместитель бром и атом водорода не лежат в плоскости цикла. В σ -комплексе четыре π -электрона в делокализованном состоянии распределены между пятью углеродными атомами (чем обусловлен общий положительный заряд). Образовавшийся σ -комплекс является невыгодной структурой из-за нарушения ароматичности. Поэтому он стремится к восстановлению ароматичности, что достигается путем выброса протона. Электронная пара, участвовавшая в образовании связи с протоном, возвращается в бензольное ядро, где она вместе с четырьмя делокализованными π -электронами дает ароматическую структуру замещенного бензола:



Заключение. Различие в условиях и механизмах взаимодействия пропана, циклопропана, циклогексена и бензола с одним и тем же реагентом бромом обусловлено их различным электронным строением.

Задача № 2.

Проведите сульфирование бензола, анилина, бензойной кислоты, пиррола, пиридина. Оцените реакционную способность этих сое-

динений в реакциях электрофильного замещения (S_E).

Общий подход

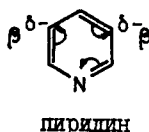
Сульфирование является S_E -реакцией, характерной для ароматических соединений. Все перечисленные выше соединения - ароматические. Активность ароматических соединений в S_E -реакциях обусловлена величиной электронной плотности кольца, которая, в свою очередь, зависит от электронных эффектов как заместителей, связанных с кольцом, так и гетероатомов, входящих в кольцо.

Под влиянием электронодонорных заместителей (табл. 4; т.н. заместители I рода: $-CH_3$, $-OH$, $-NH_2$ -группы) возрастает электронная плотность ароматического кольца в целом, с наибольшим ее сосредоточением в орто- и пара-положениях. Именно в эти положения и вступают новые заместители. Таким образом, электронодонорные заместители являются активаторами и орто- и пара-ориентантами.

Электроноакцепторные заместители (табл. 4, т.н. заместители II рода: $-CHO$, $-COOH$, $-SO_3H$) понижают электронную плотность в кольце, особенно в о- и п-положениях, и являются дезактиваторами. Вновь входящие заместители направляются в мета-положение. Электроноакцепторные заместители являются мета-ориентантами.

Гетероатом в ароматических системах может оказывать активирующее (пиррол) или дезактивирующее (пиридин) влияние.

Пиррол, по сравнению с бензолом, является π -избыточной (суперароматической) системой. Следствием этого является более высокая реакционная способность пиррола по сравнению с бензолом в S_E -реакциях и, в частности, в реакции сульфирования. В пирроле электронная плотность распределена таким образом, что наибольший частичный отрицательный заряд сосредоточен на α -углеродных атомах. В это положение, в основном, ориентированы S_E -реакции.



Пиридин является π -недостаточной системой. Вследствие большей электроотрицательности азота в нем нет той выравненности электронной плотности, которая имеется в бензоле. Общая электронная плотность кольца понижена, реакции электрофильного замещения затруднены и протекают в β -положениях.

Разделим перечисленные в задаче соединения на две группы:

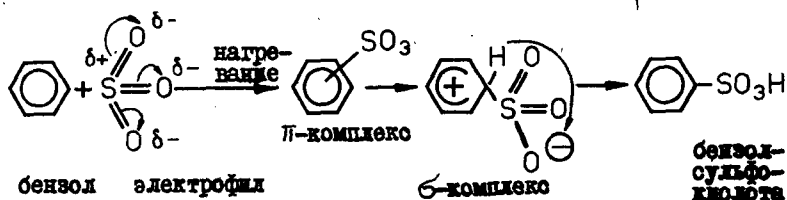
- 1) бензол и его производные: анилин, бензойная кислота;
- 2) гетероциклические соединения: пиррол, пиридин.

Решение

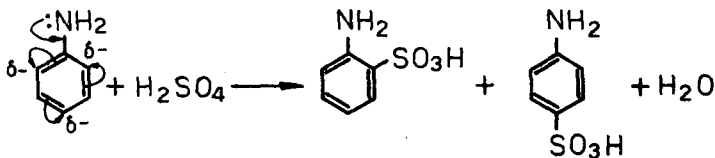
Рассмотрим реакцию сульфирования бензола и его производных во взаимосвязи с электронными эффектами заместителей и их ориентирующим действием.

Бензол сульфировать конц. серной кислотой или олеумом.

Сульфлирующим агентом является триоксид серы SO_3 (прибавляет в избытке). Реакция протекает по S_E -механизму:



Электронодонорная аминогруппа в анилине облегчает реакцию сульфирования по сравнению с бензолом. Сульфирование анилина проводится разбавленной серной кислотой. Аминогруппа ориентирует вновь вступающую сульфогруппу в *о*- и *п*-положения (+M-эффект):

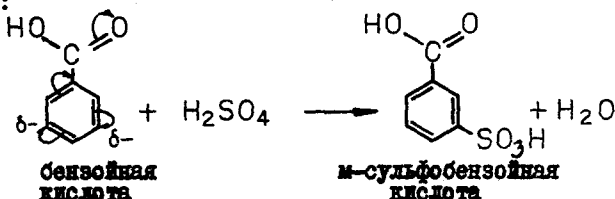


АНИЛИН

***о*-АНИЛИН-СУЛЬФОКИСЛОТА**

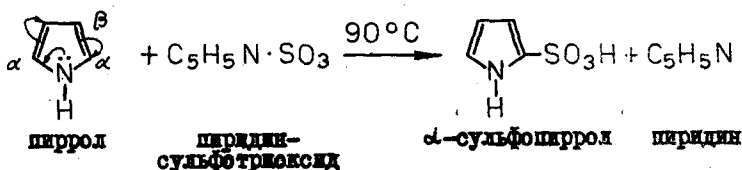
***п*-АНИЛИНСУЛЬФОКИСЛОТА (сульфаниловая кислота)**
 — родоначальник всех сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, этазол и др.)

Электроакцепторная карбоксильная группа бензойной кислоты затрудняет реакцию сульфирования по сравнению с бензолом и ориентирует сульфогруппу в мета-положение (оказывает -M-эффект):

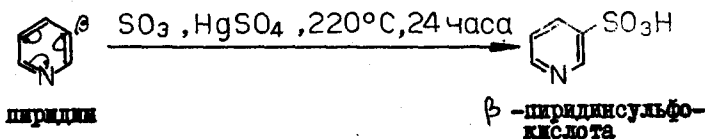


Пиррол очень активен в реакциях электрофильного замещения. Однако в связи с ярко выраженной кислотностью ("боязнь" кислоты) пиррола его нельзя сульфировать серной кислотой. В кислой среде происходит присоединение протона к паре электронов азота, вследствие чего нарушается ароматический секстет электронов, теряются ароматические свойства, и пиррол, как диеновая система, вступает в реакцию полимеризации (осмоление пиррола).

Сульфирование пиррола проводят в мягких условиях. В качестве сульфлирующего средства используют пиридинсульфотриоксид $\text{C}_5\text{H}_5\text{N} \cdot \text{SO}_3$:

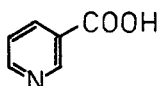


Пиридин вследствие дезактивирующего влияния атома азота сульфировается в жестких условиях: олеумом в присутствии катализатора (сернокислой ртути) при сильном нагревании:

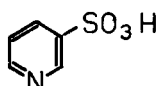


β-Пиридинсульфо-кислота является аналогом никотиновой кислоты, лежащей в основе строения витамина PP, но оказы-

вает на организм противоположное действие



пиридин-3-карбоновая
(никотиновая) кислота



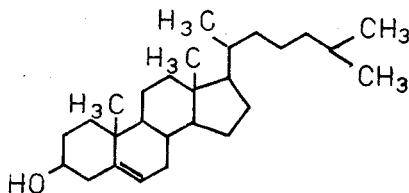
пиридин-3-сульфокислота
(антивита́мин)

Заклучение. Заместитель с + М-эффектом (NH_2 -группа) проявляет активирующее, а заместитель с - М-эффектом (COOH -группа) - дезактивирующее действие, в связи с чем анилин легко сульфировается в отличие от бензойной кислоты.

Вследствие активирующего влияния "пиррольного" атома азота реакция сульфирования пиррола протекает в исключительно мягких условиях, а пиридин сульфировается с трудом из-за дезактивирующего действия "пиридинового" атома азота в его цикле.

Контрольные задачи

I.



Холестерол содержится почти во всех тканях организма. Особенно много его в желчных камнях, из которых он может быть выделен экстракцией органическими растворителями (например, хлороформом). Из экстракта холестерол выделяется

через производные. Одной из стадий выделения и очистки холестерола является взаимодействие его с бромом. Напишите схему этой реакции и опишите ее механизм.

2. Реакция сульфирования толуола используется в промышленном масштабе для получения сахарина. Сахарин применяется в пищевой промышленности, он в 500 раз слаще сахара, но организмом не усваивается.

Напишите схему реакции сульфирования толуола и опишите механизм.

3. Олеиновая кислота, входящая в состав жиров и фосфолипидов, имеет строение $\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$. Какими ка-

чественными реакциями можно доказать ее неопределенность? Напишите уравнения этих реакций.

Лабораторно-практическое занятие № 4

Тема: Кислотные и основные свойства органических соединений. Реакции окисления. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода.

Исходный уровень:

1. Электроотрицательность атомов по Полингу (табл. 3).
2. Электронные эффекты заместителей (табл. 4).
3. Классификация реакций по их механизму. Типы реагентов. Переходное состояние.

Контроль усвоения темы

1. Дайте определение понятий кислота и основание по Бренстеду-Лоури. Какие реакции в органической химии относят к "окислению"?
2. Объясните, как изменяется кислотность следующих соединений в зависимости от электронных эффектов заместителей:
 - а) метиловый, изопропиловый, трет.-бутиловый спирты
 - б) н.-пропиловый спирт, этиленгликоль, глицерин
 - в) этиловый спирт, фенол, уксусная кислота
 - г) фенол, п-аминофенол, п-фторфенол
3. Расположите в ряд по убыванию основности:
 - а) этиловый спирт, диэтиловый эфир, диэтилсульфид
 - б) диэтиловый эфир, диэтиламин, анилин
 - в) анилин, п-аминофенол, п-аминобензойная кислота
4. Что означает понятие межмолекулярная водородная связь? Как межмолекулярная ассоциация влияет на физические свойства соединений? Рассмотрите на примере этилового спирта.
5. Какие продукты получаются при окислении этилового спирта, гидрохинона и цистеина? Какие окислительные агенты применяются для окисления: а) спиртов, б) альдегидов?
6. Напишите уравнения реакций взаимодействия н-пропилхлорида:
 - а) с водным раствором KOH

б) конц. спиртовым раствором КОН.

По какому механизму протекают эти реакции?

7. Получите по реакции нуклеофильного замещения из соответствующих алкилоидов следующие соединения: диметилсульфид, диэтиловый эфир, диэтиламин (см. табл. 6).

Лабораторная работа:

1. Получение хлористого этила из этилового спирта.

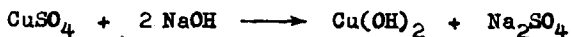
Насыпьте в пробирку мелкие кристаллы хлорида натрия на высоту около 3 мм. Добавьте 3-4 капли этилового спирта, чтобы вся соль смочена спиртом. Затем добавьте 3-4 капли концентрированной серной кислоты (в вытяжном шкафу) и нагревайте на слабом пламени горелки, не допуская слишком обильного выделения хлористого водорода. Время от времени подносите отверстие пробирки к пламени горелки. Выделяющийся хлористый этил загорится, образуя комочко зеленого цвета, что характерно для низких галогеналкилов. Так как реакция протекает довольно медленно, то образование хлористого этила начинается не сразу.

В связи с тем, что при реакции выделяется значительные количества хлористого водорода, не следует без нужды нагревать пробирку. По тем же причинам не следует пытаться определить запах хлористого этила, так как его будет заглушать более сильный и удушливый запах хлористого водорода.

Напишите схему реакции между спиртом и хлористым водородом образующимся из хлорида натрия при действии серной кислоты. Хлористый этил - газ, при небольшом охлаждении сгущающийся в жидкость с т. кип. $+12^{\circ}\text{C}$. Используется в медицине для местного обезболевания (при испарении поглощает большое количество тепла).

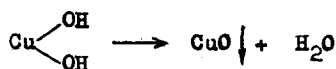
2. Реакция глицерина с гидроксидом меди (II) в щелочной среде.

Поместите в пробирку 3 капли 0,2 н. CuSO_4 , 3 капли 2 н. NaOH и взболтайте. Появляется студенистый голубой осадок гидроксида меди (II) по реакции:



При нагревании в щелочной среде до кипения полученный гидроксид меди (II) разлагается. Это видно по выде-

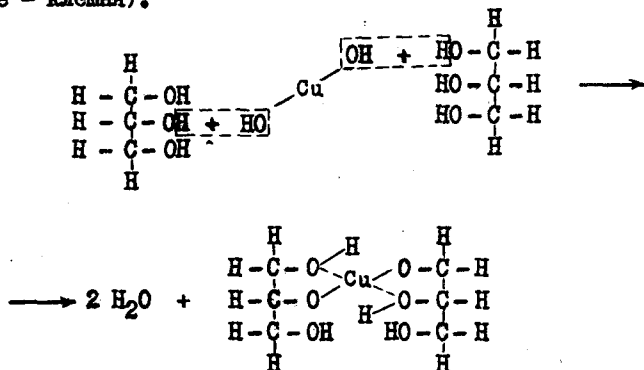
лению черного осадка оксида меди (II):



Повторите опыт, но перед кипячением гидроксида меди (II) добавьте в пробирку I каплю глицерина. Что происходит с осадком при взбалтывании? Как меняется цвет раствора?

Нагрейте до кипения полученный раствор и убедитесь в том, что раствор глицерата меди при кипячении не разлагается.

Здесь образуется хелатное соединение (от греческого хеле - клешня).



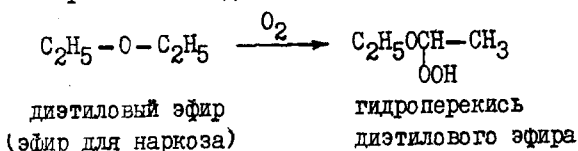
Можно предполагать, что реакция идет еще сложнее, так как отмытый от щелочи осадок $\text{Cu}(\text{OH})_2$ в глицерине не растворяется. Растворение наблюдается только в щелочной среде. Щелочный раствор глицерата меди под названием реактива Гайнеса применяется в клинических лабораториях для открытия глюкозы (как полигидроксиальдегида) в моче.

3. Определение доброкачественности диэтилового эфира.

Диэтиловый эфир применяется для наркоза. Однако для этой цели можно применять только особо чистый эфир, не содержащий никаких вредных примесей, так называемый эфир для наркоза (*Aether pro narcosi*).

Нужно иметь в виду, что даже чистый этиловый эфир под влиянием света в присутствии воздуха (в склянках, наполненных не доверху) окисляется, образуя небольшие коли-

чества перекисных соединений:



Для открытия перекисей налейте в пробирку 3-4 капли исследуемого эфира. Добавьте к нему 1 каплю 0,5 н. KI и взболтайте содержимое пробирки. При наличии перекисных соединений иодид калия окисляется с выделением свободного иода.

Выделившийся иод растворяется в эфире лучше, чем в воде, и поэтому при взбалтывании извлекается из водного раствора эфиром, окрашивая его в желтый цвет (признак наличия перекиси эфира).

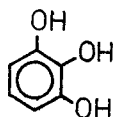
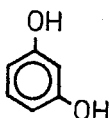
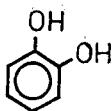
Если окраска трудно различима, то следует добавить в пробирку 2 капли 0,5%-ного крахмального клейстера. При этом появляется синее окрашивание от взаимодействия крахмала с иодом.

Соединения перекисного типа очень взрывчаты и часто служат причиной опасных взрывов при неосторожной работе с эфиром. Например, нельзя перегонять долго стоявший эфир, не проверив предварительно его реакцию с KI. Обнаружив в эфире перекисные соединения, их удаляют. Для этого взбалтывают эфир с концентрированным раствором FeSO_4 до исчезновения реакции с KI.

При окислении эфира образуются также и другие продукты, например уксусный альдегид. Для открытия уксусного альдегида налейте 3-4 капли исследуемого эфира и добавьте к нему 3 капли раствора фуксинсернистой кислоты. При наличии уксусного альдегида постепенно появляется розовое окрашивание, указывающее на разложение эфира.

4. Цветные реакции фенолов с хлоридом железа (III).

Реакция с хлоридом железа (III) является характерной реакцией на фенолы вообще. С помощью этой реакции легко можно отличать различные фенолы по характерной окраске, которую они дают с хлоридом железа (III). В наборе реактивов имеются следующие фенолы:



o-дигидрокси-бензол
(пирокатехин)

m-дигидрокси-бензол
(резорцин)

p-дигидрокси-бензол
(гидрохинон)

тригидроксибензол
(пирогаллол)

Возьмите 4 пробирки. В первую пробирку поместите 3 капли 1%-ного пирокатехина, во вторую - 3 капли 1%-ного раствора резорцина, в третью - 3 капли 1%-ного раствора гидрохинона и в четвертую - 3 капли 1%-ного раствора пирогаллола. В каждую из пробирок прибавьте по 1 капле 0,1 н. $FeCl_3$.

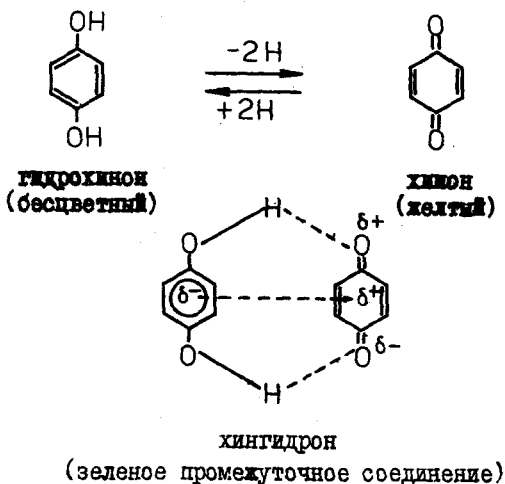
В первой пробирке появляется зеленое окрашивание, во второй - фиолетовое, в третьей - зеленое, очень быстро переходящее в желтое (окисление гидрохинона в хинон), и в четвертой - красное.

Уловить зеленую окраску от гидрохинона удастся лишь в момент попадания капли хлорида железа (III) в раствор гидрохинона при наблюдении на фоне белой бумаги. Окраска будет тем заметнее, чем насыщеннее будет раствор гидрохинона и чем слабее раствор хлорида железа (III).

Появление быстроизменяющейся зеленой окраски указывает на то, что при окислении гидрохинона в хинон образуется промежуточное соединение одной молекулы гидрохинона с одной молекулой хинона, так называемый хингидрон (см. стр. 51). Обратите внимание на положение двойных связей в молекуле хинона. Характерна для многих красителей хиноидная группировка получила свое название от хинона.

Литература для самоподготовки:

1. Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков. Биоорганическая химия, 1985, стр. 112-125; 158-176; 225-233.
2. Конспект лекций.



Обучающие задачи и эталоны их решения

Задача № 1.

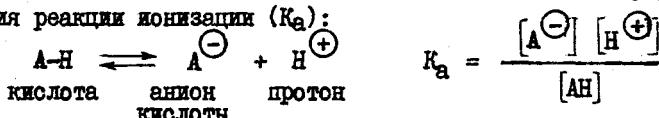
Сравните кислотность коламина, нарколана и 2,3-димеркаптопропанола-1. Коламин (2-аминоэтанол-1 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) входит в состав фосфолипидов, содержащихся в основном в головном мозге. Нарколан (2,2,2-трибromoэтанол-1 $\text{Br}_3\text{C-CH}_2\text{OH}$) применяется как нелетучее наркотизирующее средство. Какое из этих трех соединений можно использовать как противоядие при отравлении мышьяковистыми или ртутными ядами?

Общий подход. Согласно определению Бренстеда-Лоури, кислоты представляют собой вещества, отдающие протон, а основания - вещества, присоединяющие протон. В принципе большинство органических соединений можно рассматривать как кислоты, поскольку в них содержится связь C-H, N-H, O-H, S-H. Однако способность к ионизации изменяется в широких пределах.

Сила кислоты определяется стабильностью ее аниона. Чем стабильнее анион - тем сильнее кислота. Стабильность аниона зависит от многих факторов:



- 1) от способности атома, связанного с водородом, удерживать электронную пару после ухода протона (т.е. от электроотрицательности названного атома),
- 2) от размера атома, связанного с водородом,
- 3) от возможности делокализации (распределения) отрицательного заряда по другим атомам в молекуле,
- 4) от способности растворителя сольватировать анион.

В качестве меры кислотности используют константу равновесия реакции ионизации (K_a):

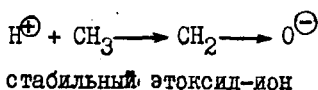
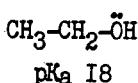
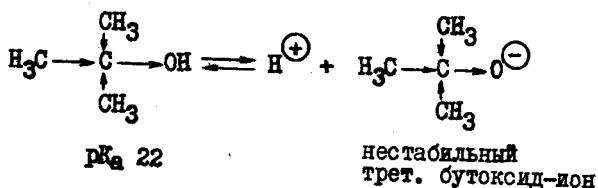


При диссоциации происходит гетеролитический разрыв связи A:H так, что оба электрона связи остаются у частицы A. Для удобства часто вместо K_a используют $pK_a = -\lg K_a$. Чем меньше pK_a , тем больше кислотность по Бренстеду-Лоури.

Кислотность различных классов органических соединений с одинаковыми радикалами изменяется в последовательности:

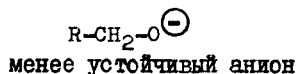
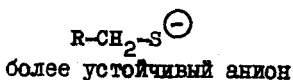
R-H ₂ C-H алканы	R-NH-H амины	R-O-H спирты	R-S-H тиолы	R-  -OH фенолы	R-C(=O)-H карбоновые кислоты
C ₂ H ₅ CH ₂ -H pK _a 50	C ₂ H ₅ NH-H pK _a 30	C ₂ H ₅ O-H pK _a 18	C ₂ H ₅ S-H pK _a 12	C ₂ H ₅ -  -O-H pK _a 10	CH ₃ COO-H pK _a 4,7
C-H кислоты	N-H кислоты	O-H кислоты	S-H кислоты	O-H кислоты	

Поскольку углерод обладает низкой электроотрицательностью, электронная пара (отрицательный заряд) на углеродном атоме удерживается слабо. Это обуславливает пониженную стабильность карбанионов (по сравнению с анионами остальных кислот Бренстеда), причем их образование энергетически невыгодный процесс. Поэтому, C-H кислоты диссоциируют слабее из всех кислот Бренстеда. Например, pK_a для метана лежит даже в интервале 48-60, что объясняется образованием нестабильного метил-аниона в процессе его диссоциации:

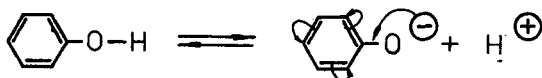


В свою очередь, этиловый спирт более слабая кислота чем вода (pK_a воды 15,7), так как этоксид-ион по сравнению с гидроксид-ионом менее стабильный (из-за +I-эффекта этиловой группы).

Соединения, содержащие S-H связь, более сильные кислоты, чем соответствующие кислородные аналоги. Как это объяснить, ведь электроотрицательность серы меньше, чем кислорода? В данном случае в определении стабильности аниона является преобладающим другой фактор - размер атома, связанного с водородом. Сера - элемент третьего периода в таблице Менделеева (порядковый номер 16, у кислорода 8). У атома серы валентные орбитали имеют большие размеры и, следовательно, отрицательный заряд способен делокализоваться в большем объеме, т.е. плотность заряда значительно меньше, чем у кислорода:

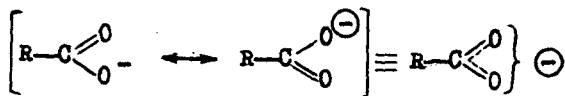


Стабильность аниона значительно повышается с появлением возможности делокализации отрицательного заряда по системе сопряженных связей (с появлением третьего определяющего стабильность фактора). Увеличение кислотности фенолов по сравнению с алифатическими спиртами объясняется более выраженной стабильностью фенолят-аниона, отрицательный заряд которого делокализуется по ароматическому кольцу:



Высокая кислотность карбоновых кислот обусловлена зна-

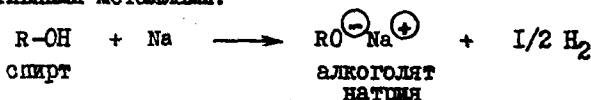
чительной стабилизацией аниона, причем отрицательный заряд по системе сопряжения распределяется поровну между электроотрицательными атомами кислорода:



Следовательно, при сравнительной оценке кислотных свойств соединений необходимо сопоставлять стабильность соответствующих им анионов.

Как влияет увеличение кислотности на химические свойства молекул?

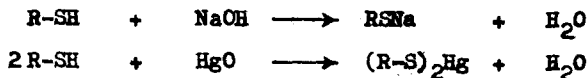
Спирты — слабые кислоты и способны реагировать только с активными металлами:



В отличие от фенолов, они даже не способны реагировать со щелочами, т.к. при этом должна выделяться вода, а она более сильная кислота, чем спирты:



Тиолы, как более сильные кислоты, реагируют со щелочами, а также с оксидами, гидроксидами и солями тяжелых металлов, с которыми образуют прочные комплексы.



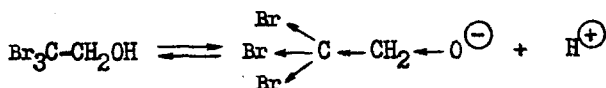
Решение

Коламин $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ и нарколан $\text{Br}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ являются производными этилового спирта, содержащими (кроме O) электроотрицательные элементы N и Br (табл. 3). Эти элементы способны повышать стабильность анионов. Следовательно, и коламин и нарколан обладают большей кислотностью, чем этиловый спирт.

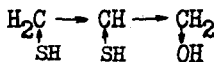
Коламин содержит N-H и O-H кислотные центры. Как показывает сравнение N-H и O-H кислотности соединений с одинаковыми заместителями, N-H кислоты ~ на 10 порядков более сла-

оне кислоты, чем спирты. Это обусловлено меньшей электроотрицательностью атома N по сравнению с кислородом. Следовательно, коламин можно рассматривать только как O-H кислоту. При этом кислотность коламина незначительно увеличена по сравнению с этиловым спиртом. Более того, коламин одновременно является достаточно сильным основанием. (Объясните, наличие какого фактора позволяет коламину выступать в роли основания? Если Вы пока затрудняетесь ответить на этот вопрос, вернитесь к нему после разбора второй обучающей задачи).

Наличие в молекуле нарколана трех акцепторных заместителей (-I-эффект) приводит к значительной стабилизации аниона и резкому (~на 5 порядков) повышению кислотности нарколана (pK_a 12,4) по сравнению с этловым спиртом ($pK_a \sim 18$):



Кислотность 2,3-димеркапто-I-пропанола (производное трехатомного спирта - глицерина), в свою очередь, более выражена чем у нарколана. Это объясняется наличием -SH групп, кислотность которых еще более увеличивается вследствие -I-эффекта OH-группы:



Заключение

Кислотность 3-х рассмотренных соединения уменьшается в ряду: $\text{HS}-\underset{\text{SH}}{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH} > \text{Br}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} > \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$

Из перечисленных соединений противоядием при отравлении соединениями тяжелых металлов (мышьяка, ртути, хрома и др.) может служить только 2,3-димеркапто-I-пропанол. Под названием БАЛ (Британский анти-люизит) он применяется для лечения отравлений вышеперечисленными соединениями, относящимися к т.н. тиоловым ядам, способным вступать во взаимодействие с -SH группами ферментных белков и инактивировать их.

БАЛ является эффективным антидотом против боевого отравляющего газа - люизита.

Задача № 2.

Расположите в ряд по уменьшению основности следующие вещества: диэтиловый эфир, диэтилсульфид, норадреналин, ад-реналин и анилин.

Общий подход

По Бренстеду-Лоури для того, чтобы быть основанием, молекула должна иметь электронную пару для образования ковалентной связи с протоном кислоты. Такому определению удовлетворяют органические соединения, содержащие O, S, N или другие гетероатомы, имеющие неподеленную пару электронов.

Основность определяется:

- 1) свойствами атома, несущего пару свободных электронов:
 - а) электроотрицательностью. Чем больше электроотрицательность названного атома, тем прочнее удерживаются его ядром электроны неподеленной пары (последние тем меньше доступные для связи с протоном), тем меньше основность соединения;
 - б) размером. Чем больше атом и имеющиеся у него валентные орбитали, тем меньше плотность их заряда и тем слабее выражена основность;
- 2) сопряжением неподеленной электронной пары гетероатома с π -электронной системой (кратной связи или ароматического кольца). С появлением возможности делокализации этой электронной пары по системе сопряженных связей основность уменьшается.
- 3) электронными эффектами заместителей. Электронодонорные заместители, повышающие электронную плотность у гетероатома, увеличивают основность органического соединения. В то же время электроноакцепторные заместители оказывают противоположный эффект, т.е. уменьшают основность.

Естественно, влияние вышеприведенных факторов на основность противоположно тому влиянию, которое они оказывали на кислотность (см. задача № 1).

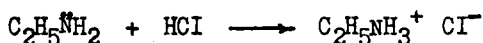
Большинство органических соединений являются слабыми основаниями, которые могут протонироваться только сильными кислотами. Например, этиловый спирт способен вступать в роли основания, т.е. связывать протон в присутствии серной

кислоты, причем образуются оксониевые ионы:



оксониевый ион
(протонированный
этиловый спирт)

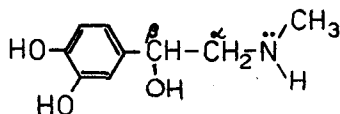
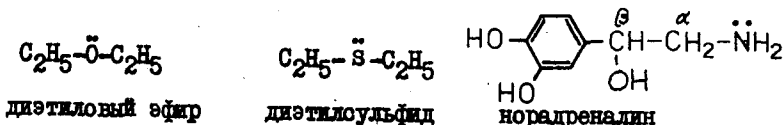
Наиболее сильными из органических оснований являются алифатические амины (в отличие от ароматических аминов, являющихся слабыми основаниями). Алифатические амины растворяются и в разбавленных кислотах с образованием солей замещенного аммония, например:



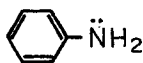
хлорид этиламмония

Решение

В рассматриваемых в задаче соединениях неподеленная электронная пара локализована на гетероатомах O, S и N:



адреналин



анилин

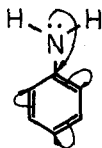
Электроны неподеленной пары наиболее электроотрицательного кислорода (табл. 3) прочнее, чем в случае азота и серы, удерживаются ядром и, следовательно, менее доступны для связи с протоном. Поэтому диэтиловый эфир — слабое основание. Учитывая меньшую электроотрицательность атома серы (по сравнению с кислородом) сульфиды должны были бы обладать более выраженными основными свойствами, чем простые эфиры. Однако, как мы знаем (задача I) у атома серы электронная плотность рассредоточена в большем объеме и плотность заряда значительно меньше, чем у кислорода. Этот фактор преобладает и диэтил-

сульфид будет даже более слабым основанием, чем диэтиловый эфир. Электроотрицательность азота меньше, чем кислорода; в месте с тем азот - элемент второго периода, плотность заряда на орбитали неподеленной электронной пары высока, что благоприятствует прочному связыванию протона. Из этого вытекает, что основность рассматриваемых аминов больше чем у диэтилового эфира или диэтилсульфида.

Норадреналин и адреналин - алифатические амины. Поскольку атом азота и ароматическое кольцо в них разделены более чем одной связью, пара электронов азота не способна вступать в сопряжение с бензольным ядром. Находящаяся у β -углеродного атома OH-группа обладает -I-эффектом и понижает электронную плотность у азота, однако, ее влияние невелико, т.к. передается через три связи.

Различие в основности этих двух соединений будет определяться влиянием метильной группы у азота. Она подает электронную плотность (+I-эффект) и увеличивает основность адреналина.

Анилин - представитель ароматических аминов. Неподеленная электронная пара азота находится в сопряжении с π -электронной системой ядра, и поэтому менее доступна для образования связи с протоном. Поэтому анилин, в отличие от рассматриваемых аминов жирного ряда, слабое основание (см. задачу № 4 практического занятия № 2).



Заключение. Основность рассматриваемых соединений изменяется в ряду:

адреналин > норадреналин > анилин > диэтиловый эфир > диэтилсульфид.

Задача № 3.

Этиловый спирт при действии кофермента НАД⁺ окисляется в организме до ацетальдегида, который при дальнейшем окислении легко превращается в уксусную кислоту. Цистин и цистин (аминокислоты, входящие в состав многих белков) в результате окислительно-восстановительных реакций способны легко взаимопревращаться друг в друга. Объясните различия в отношении

к окислению спиртов, тиолов, альдегидов и кетонов. Оцените способность этих классов соединений к окислению *in vitro* (вне организма).

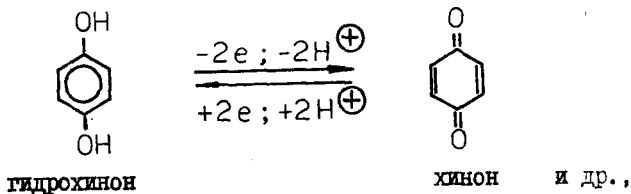
Общий подход

Под окислением в органической химии понимают такие реакции, при которых происходит увеличение содержания кислорода или же при которых с помощью окислителей от соединения отнимается водород (дегидрирование). Реакции окисления происходят вследствие отрыва электронов от способной окисляться молекулы реагентом, обедненным электронами.

Обратная к окислению реакция, восстановление, сопровождается переносом электронов к органическому субстрату, причем последний образует с водородом новые связи.

Окислительно-восстановительные реакции играют важную роль в жизнедеятельности клетки и организма в целом. Жиры, углеводы и белки подвергаются в организме целому ряду окислительных реакций, в результате которых запасается и выделяется энергия, необходима для поддержания жизни.

Биохимические окислительно-восстановительные реакции in vivo (в организме) катализируются ферментами, хотя и непосредственно в реакциях участвуют коферменты, например, система НАД⁺/НАДН (т.е. система окисленного и восстановленного никотинамидадениндинуклеотида, см. лабораторно-практическое занятие № 9, задача № 3), система гидрохинон-хинон, входящая в состав коферментов убихинонов (кофермент Q):

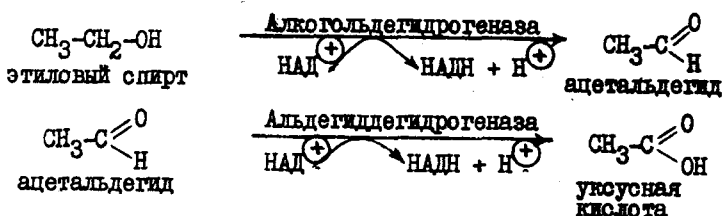


причем коферменты могут служить переносчиками протонов и электронов. Такие реакции обратимы: восстановленный кофермент может в свою очередь восстанавливать окисленный субстрат. Окислительно-восстановительные реакции in vivo специфичны, каждую реакцию катализирует строго определенный фермент.

In vitro протекают реакции окисления-восстановления, как правило, под действием неспецифических окислителей и восстановителей. Однако, несмотря на это, конечный продукт химических превращений при окислении-восстановлении *in vivo* и *in vitro* часто бывает одинаков. Следовательно, способность биологически важных соединений к окислению в организме можно прогнозировать, опираясь на знание особенностей окислительных реакций in vitro.

Решение

Ход окисления первичного спирта - этанола в организме:



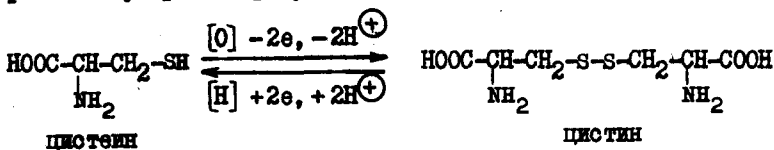
Способность вторичных ($\text{R}_1\text{-}\overset{\text{H}}{\underset{\text{R}_2}{\text{C}}}\text{-OH}$) и третичных ($\text{R}_2\text{-}\overset{\text{R}_1}{\underset{\text{R}_3}{\text{C}}}\text{-OH}$) спиртов к окислению в организме можно прогнозировать зная,

что in vitro под действием хромовой кислоты или солей шестивалентного хрома первые окисляются до кетонов, а вторые устойчивы к окислению, поскольку у углерода, связанного с OH-группой, не имеется атомов водорода.

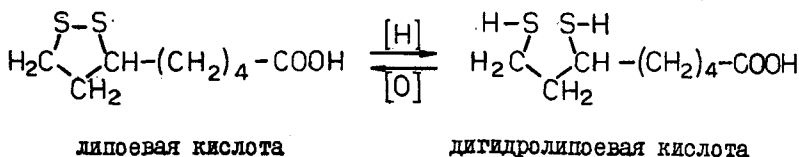
Итак, при окислении первичных спиртов образуются альдегиды, вторичных - кетоны. Альдегиды способны *in vivo* и *in vitro* легко окисляться в карбоновые кислоты (например под действием мягких окислителей Ag_2O и Cu(OH)_2), тогда как кетоны устойчивы к дальнейшему окислению (окисляются в особо жестких условиях с разрушением молекулы). Это объясняется тем, что в альдегиде окислению подвергается C-H связь, а в кетонах карбонильный атом углерода непосредственно не связан с атомом водорода.

Сульфгидрильная группа -SH может легко окисляться под влиянием специальных ферментов. Цистеин легко отдает водород и тогда две молекулы цистеина образуют через дисуль-

фидную связь -S-S- новую аминокислоту - цистин. Легкое превращение цистеина в цистин и обратимость этой реакции играют важную роль в регуляции процессов обмена.

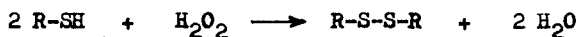


Другим примером биологически важных окислительно-восстановительных реакций, протекающих с участием -SH групп, служит взаимопревращение липоевой и дигидролипоевой кислот:



Липоевая кислота - кофермент, участвующий в регулинровании липидного и углеводного обмена. (Вспомните задачу № I. Отравление солями тяжелых металлов происходит вследствие блокирования -SH групп и нарушения процессов обмена).

Как объяснить различия в отношении к окислению спиртов и тиолов? Энергия связи S-H тиолов (330 кДж/моль) меньше, чем O-H связи спиртов (462 кДж/моль). Это приводит к тому, что тиолы подвергаются окислительному расщеплению, даже когда реагируют с мягкими окислительными агентами, например, с перекисью водорода:



Спирты в аналогичных условиях не окисляются.

При окислении спиртов, окислению подвергается более слабая C-H связь, вместо прочной O-H связи, что и приводит к другим продуктам окисления.

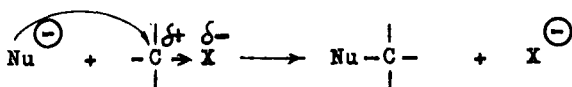
Заключение. Среди соединений, содержащих биологически важные функциональные группы -OH, -SH, $\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$, -C=O наиболее легко окисляются тиолы и альдегиды. Окисление тиолов приводит к образованию дисульфидов. Первичные спирты окисляются

до альдегидов, которые затем легко окисляются до кислот. Вторичные спирты в результате окисления превращаются в кетоны. Кетоны и третичные спирты устойчивы к окислению.

Задача № 4.

Получите из *n*-пропилбромида *n*-пропиловый спирт и пропен-1.

Общий подход. В алкилгалогенидах и спиртах связь $C \rightarrow \overset{\delta+}{C} \overset{\delta-}{X}$ и $C \rightarrow \overset{\delta+}{C} \overset{\delta-}{OH}$ из-за различия в электроотрицательности элементов сильно поляризована, что приводит к появлению электронодефицитного центра, т.е. атома углерода, несущего частичный положительный заряд ($\delta+$). Такой атом углерода является электрофильным и в процессе химической реакции он будет принимать атаку нуклеофильного реагента:



Обратите внимание на схему реакции. В процессе реакции происходит гетеролитический разрыв связи C-X, причем электроны связи переходят к электроотрицательному элементу X, и образуется новая связь C-Nu за счет пары электронов нуклеофильного реагента.

Реакции, при которых происходит замещение атома или

группы атомов у электрофильного $C^{\delta+}$ на нуклеофил, называются реакциями нуклеофильного замещения (S_N). Нуклеофилами (определение см. лаб.-практ. занятие № 3, задача № 2) могут быть как анионы так и нейтральные молекулы, имеющие свободную пару электронов у гетероатома (см. табл. 6), причем у анионов нуклеофильные свойства более выражены.

Из вышеприведенного вытекает, что термин "нуклеофил" может быть использован для описания тех самых частиц, которые называются "основанием" (определение см. задача № 2 данного занятия). Однако, рассматриваемые частицы участвуют в различных реакциях: основание подает электроны для связи с протоном H^+ , нуклеофил - электрофильному атому $C^{\delta+}$. Поэтому понятия нуклеофильность и основность не идентичны, сильное

Таблица 6

Нуклеофилы и представители некоторых классов органических соединений, получаемых по реакции нуклеофильного замещения: $\text{Nu}^- + \text{RX} \rightarrow \text{Nu-R} + \text{X}^-$

Нуклеофил	Источники нуклеофилов	Продукт реакции с R-X
SH ⁻	NaSH	RSH тиолы (меркаптаны)
SR ⁻	NaSR	RSR тиоэфиры
CN ⁻	KCN, HCN	RCN нитрилы
OR ⁻	NaOR	ROR простые эфиры
OH ⁻	КОН водн. раствор	ROH } спирты
H ₂ O	H ₂ O	ROH }
Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻	HCl, HBr, HI	RHal галогенпроизводные
$\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{H}_3$	NH ₃	RNH ₂ первичные амины
$\text{R}\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}\text{H}_2$	RNH ₂	R ₂ NH вторичные амины
R ₂ $\overset{\cdot\cdot}{\text{N}}$	R ₂ NH	R ₃ N третичные амины

основание не обязательно будет "хорошим" нуклеофилом и наоборот.

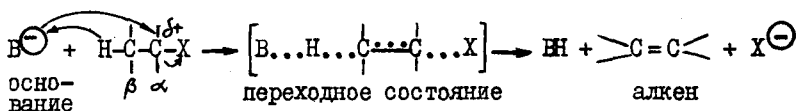
S_N-реакции могут протекать по двум механизмам:

- 1) по бимолекулярному нуклеофильному замещению (S_N2), при котором нуклеофильная атака происходит одновременно с разрывом старой связи между электрофильным центром и уходящей группой (см. например S_N2-реакцию на стр. 66). Нуклеофил атакует электрофильный центр субстрата со стороны, противоположной положению уходящей группы. Стадия, определяющая скорость реакции (а, именно, образование переходного состояния), включает столкновение двух частиц, т.е. зависит от концентрации нуклеофильного реагента и субстрата. По такому механизму реагируют, например, первичные и отчасти вторичные алкилгалогениды.
- 2) по мономолекулярному нуклеофильному замещению (S_N1), при котором разрыв связи между электрофильным центром и уходящей группой происходит до нуклеофильной атаки и является в это же время стадией, определяющей скорость процесса. В этой стадии участвует только молекула субстрата,

которая диссоциирует с образованием карбокатиона и уходящей группы. Поэтому скорость S_N1 -реакции зависит от концентрации реагирующего субстрата (т.е. не зависит от концентрации нуклеофила). По S_N1 -механизму реагируют, например, третичные алкилгалогениды, в которых непосредственная атака $C^{\delta+}$ затруднена из-за наличия у этого углерода объемных алкильных заместителей.

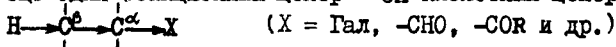
Следует учесть, что S_N -реакции очень редко протекают только по S_N1 - или только по S_N2 -механизму. Обычно в реакции нуклеофильного замещения реализуются оба механизма, причем их доля может быть различная.

С реакцией нуклеофильного замещения часто конкурирует реакция элиминирования (отщепления, E), продуктом которой является алкен. При данном типе реакции нуклеофил также атакует электрофильный центр и вытесняет уходящую группу. Однако, в отличие от S_N -реакций, при элиминировании не образуется новой ковалентной связи между нуклеофилом и атомом C в реакционном центре. В то же время в реакциях элиминирования нуклеофил ведет себя как основание, способное оторвать H^{\oplus} , находящийся у соседнего (по отношению к электрофильному $C^{\delta+}$) углеродного атома т.е. у β -углерода. В результате происходит элиминирование H^{\oplus} :



E2, бимолекулярное элиминирование (сопровождается S_N2 -реакцией)

Элиминирование H^{\oplus} возможно в условиях, в которых C-H связь у β -углерода становится легко диссоциирующей под действием X (галогена, -CHO, -COR и др. электроноакцепторных групп) у соседнего (по отношению к β -углероду) атома. В результате действия таких групп электронная пара C-H связи у β -углеродного атома смещается к углероду и водород становится более подвижным (более "кислым"). В таких молекулах появляется еще один реакционный центр - CH -кислотный центр:

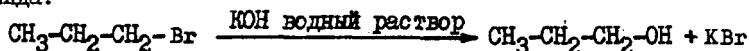


Поскольку между элиминированием и замещением возможно конкуренция, несомненно возникает вопрос – какие условия необходимо создать, чтобы синтезировать алкен, т.е. направить реакцию по пути элиминирования? На практике для этого используют малополярный растворитель и большую концентрацию сильного основания, например, концентрированный спиртовой раствор едкого кали.

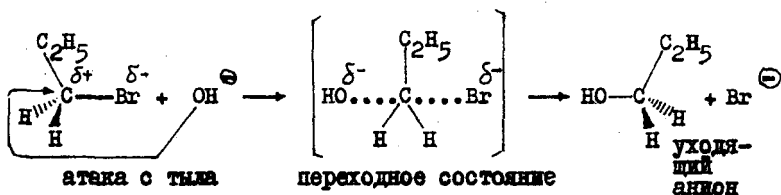
Решение

По таблице 6 находим, что спирты могут быть получены при действии на алкилгалогениды нуклеофильных реагентов OH^- или H_2O .

Отрицательно заряженные ионы обладают большими нуклеофильными свойствами, чем H_2O , поэтому в данном случае предпочтительнее использовать водной раствор KOH . Первое условие задачи, т.е. получение н-пропилового спирта из н-пропилбромида:

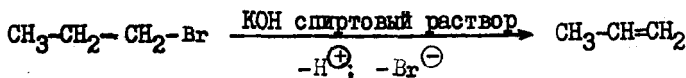


Реакция происходит как показано на схеме:



S_N2 , бимолекулярное нуклеофильное замещение

Второе условие задачи, т.е. получение пропена-1 из н-пропилбромида:



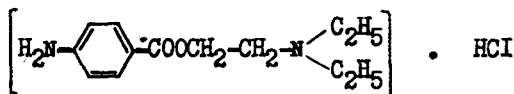
E_2 , бимолекулярное элиминирование

Заключение. Нуклеофильное замещение и элиминирование являются конкурирующими реакциями. Для того, чтобы получить продукт замещения, реакцию необходимо проводить в водном растворе щелочи. Для того, чтобы получить продукт элиминиро-

вания, необходимо использовать концентрированный спиртовой раствор щелочи, либо другое сильное основание.

Контрольные задачи:

1. Хлоретон (I, I, I-трихлоро-2-метил-2-пропанол) оказывает общеуспокаивающее и легкое наркотическое действие. Сравните кислотность хлоретона и н-пропилового спирта. Оцените отношение этих спиртов к окислению. Напишите уравнение реакций.
2. Для повышения растворимости новокаина он применяется в виде гидрохлорида, т.е. солянокислой соли:



Объясните, по какому атому азота новокаина идет протонирование. Напишите строение солянокислой соли.

3. Представители каких классов органических соединений получают при взаимодействии н-пропилобромида со следующими реагентами:

а) NH_3 , б) $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, в) NaCN , г) $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$.

Выделите в каждом реагенте его нуклеофильную часть. Если это необходимо, обратитесь к таблице 6.

Лабораторно-практическое занятие № 5

Тема: Биологически важные реакции карбонильных соединений.

Исходный уровень:

1. Кислотность и основность органических соединений.
2. Электронное и пространственное строение промежуточных частиц - карбокатиона и карбаниона (табл. 5).
3. Нуклеофильные реагенты (табл. 6).
4. Конформации открытых углеродных цепей.

Контроль усвоения темы

1. Напишите реакцию окисления муравьиного альдегида (формальдегида) оксидом серебра в водном растворе аммиака

(реакция "серебряного зеркала").

2. Напишите реакции восстановления уксусного альдегида и ацетона алкомогидридом лития LiAlH_4 . Какая частица вступает в роли нуклеофила?
3. Напишите реакции взаимодействия ацетальдегида с этиловым и изопропиловым спиртами. Опишите механизм. Объясните роль кислотного катализатора и особенности полученных соединений в отношении к гидролизу.
4. Напишите реакцию получения циклических полуацеталей 4-гидроксибутанала и 5-гидроксипентанала. В какой среде протекают эти реакции? Укажите полуацетальный гидроксил. Каким образом конформационное строение исходных соединений способствует осуществлению этой реакции?
5. Напишите реакции альдольной конденсации ацетальдегида и пропионового альдегида. Опишите механизм. Какая структурная особенность предопределяет участие альдегидов в этой реакции?
6. Напишите реакции взаимодействия уксусного альдегида с этиламином и аминобензолом (анилином). Опишите механизм.
7. Напишите реакции диспропорционирования (реакция Канниццо-ро) формальдегида и бензойного альдегида. Опишите механизм. В какой среде протекают эти реакции?

Лабораторная работа

I. Окисление формальдегида гидроксидом меди (II) в щелочном растворе.

Поместите в пробирку 6 капель 2 н. NaOH , разбавьте его 6 каплями воды и добавьте 1 каплю 0,2 н. CuSO_4 . К выпавшему осадку гидроксида меди прибавьте 2-3 капли 40%-ного формалина и взболтайте раствор. Нагрейте до кипения (кипятить нет надобности) над пламенем горелки только верхнюю часть раствора так, чтобы нижняя часть осталась для контроля холодной. В нагретой части пробирки выделяется осадок, вначале желтый, затем краснеет, и, если пробирка чистая, может выделяться на ее стенках даже "медное зеркало" - слой металлической меди. Ход реакции:



Желтый осадок гидроксида меди (I) при нагревании легко теряет воду и превращается в окись меди (I) красного цвета: $2 \text{CuOH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{Cu}_2\text{O}$.

Это очень важная качественная реакция на альдегидную группу и на ее восстанавливающую способность. Она широко известна в биохимии и медицине как проба Троммера; в химии сахаров используется и для количественного определения.

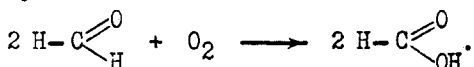
В некоторых случаях, в частности у формальдегида, являющегося наиболее активным из альдегидов, реакция может идти и дальше: до образования металлической меди ("медного зеркала"):



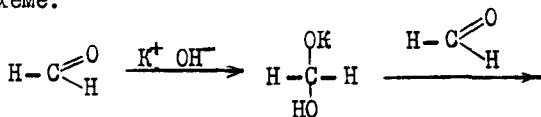
2. Окисление формальдегида в водных растворах. Реакция диспропорционирования (реакция Каннищаро) формальдегида.

Поместите в пробирку 2-3 капли 40%-ного формалина. Добавьте I каплю индикатора метилового красного. Убедитесь, что раствор покраснел, это указывает на кислую реакцию.

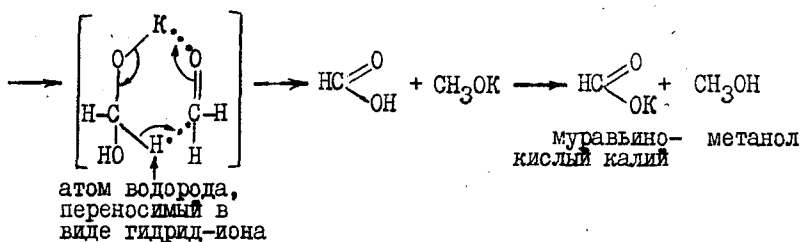
Альдегиды легко окисляются. Кислая реакция водных растворов формальдегида объясняется окислением его даже кислородом воздуха до муравьиной кислоты (особенно легко протекающее на свету):



В присутствии щелочей формальдегид способен окисляться в муравьиную кислоту и за счет соседней молекулы альдегида, восстанавливая ее в метанол. Реакция эта, известная под названием реакции диспропорционирования (Каннищаро), протекает по схеме:



К-гидратная
форма формальдегида



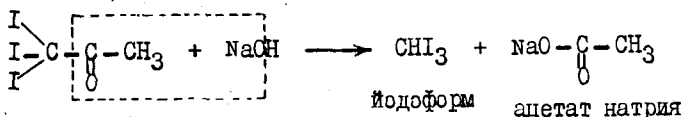
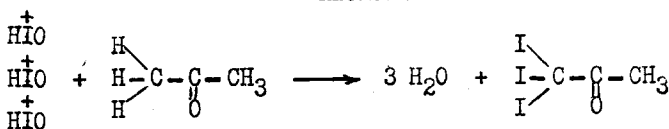
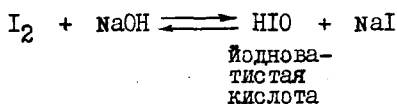
(реакция характерна и для ароматических альдегидов, которые также не имеют α -водородных атомов)

По мнению некоторых авторов формальдегид может диспропорционировать даже в водных растворах, что служит второй причиной их кислой реакции при длительном хранении (особенно в стеклянном сосуде).

Исходя из вышеприведенного, в случаях, когда для лабораторных работ требуется нейтральный формалин, его нужно предварительно нейтрализовать.

3. Открытие ацетона йодоформной реакцией

Поместите в пробирку I каплю раствора иода в растворе иодида калия и почти до обесцвечивания 2 н. NaOH. К обесцвеченному раствору добавьте пипеткой I каплю водного раствора ацетона. Немедленно (без нагревания) выпадает желтовато-белый осадок с характерным запахом йодоформа. Ход реакции:



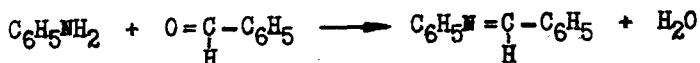
При наличии в исходном веществе карбонильной группы, что имеет место, например, в уксусном альдегиде или ацетоне,

Иодоформ образуется очень быстро и без нагревания. В то же время при образовании Иодоформа из спиртов (например из этанола) требуется нагревание смеси для получения промежуточного продукта реакции - альдегида, содержащего карбонильную группу.

Иодоформная проба на ацетон очень чувствительна и позволяет открыть ацетон в водных растворах уже при содержании его около 0,04%. Поэтому она и используется в клинической практике для обнаруживания ацетона.

4. Получение основания Шиффа

Смешайте в сухой пробирке равные объемы (3-5 капель) бензальдегида и анилина. При встряхивании и охлаждении из смеси выпадают кристаллы основания Шиффа (азометина):



Образование основания Шиффа протекает как реакция присоединения-отщепления (см. обучающая задача № 2).

Литература для самоподготовки:

1. Ткавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия, 1985, стр. 188-203; 211-216.

2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решений.

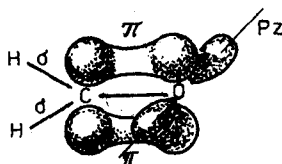
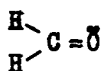
Задача № 1.

Какие продукты будут получаться при добавлении подкисленного раствора ацетальдегида к этанолу и к этиленгликолю, а также при подкислении раствора 5-гидроксипентанала?

Общий подход

По условию задачи можно судить о том, что во взаимодействие будут вступать две функциональные группы: альдегидная (ацетальдегид) и гидроксильная (спирт). Химические свойства гидроксильной группы нам известны из предыдущего занятия. Прежде чем познакомиться со свойствами альдегидной группы, рассмотрим ее электронное строение.

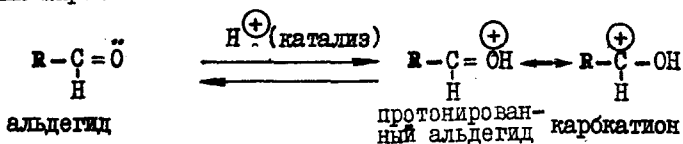
Электроотрицательность атома кислорода обуславливает постоянную поляризацию карбонильной группы $\text{>C}=\overset{\delta-}{\text{O}}^{\delta+}$. Атом углерода вследствие этого имеет электрофильный характер и ес-



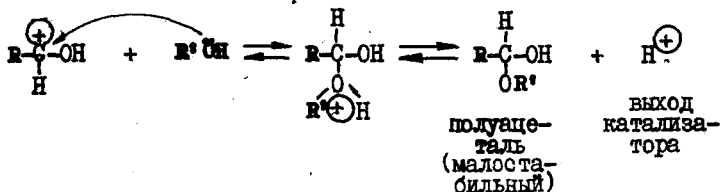
Электронное строение молекулы формальдегида.

естественно будет принимать атаку нуклеофильного реагента. Поэтому для карбонильной группы характерными являются реакции нуклеофильного присоединения A_N (в отличие от электрофильного присоединения по $>C=C<$ связи).

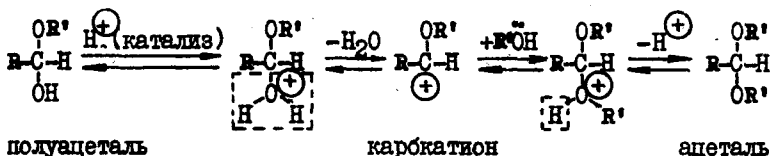
Для повышения активности карбонильного углерода в A_N -реакциях используют кислотный катализатор, приводящий к образованию карбокатиона:



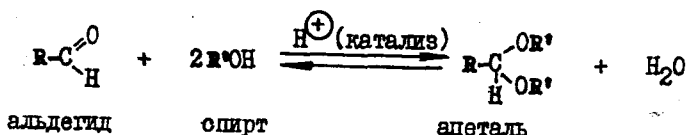
Карбокатион является высокоактивной промежуточной частицей и легко взаимодействует с молекулой спирта, проявляющей нуклеофильные свойства за счет электронной пары атома кислорода:



Полуацеталь способен далее превращаться в ацеталь также в условиях кислотного катализа:



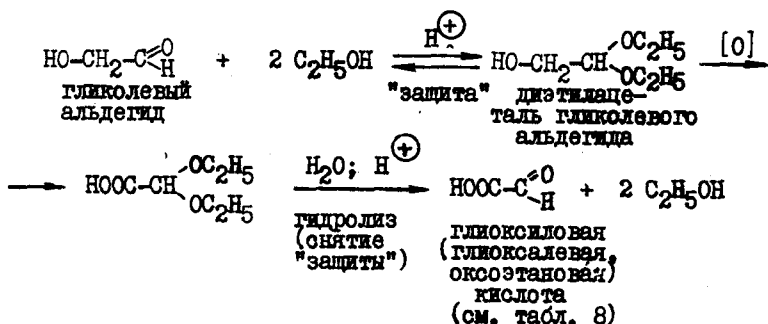
Общее уравнение реакции:



Превращение альдегида или полуацетала в ацеталь катализируется только кислотами (не катализируется основаниями). Находящийся с данным процессом в равновесии гидролиз ацетала (протекает сначала с образованием полуацетала, а затем - альдегида) катализируется также только кислотами. Ацетали устойчивы к щелочному гидролизу. Так как под действием кислот ацетали легко гидролизуются, их получение стараются вести в безводной среде, используя в качестве катализатора сухой (газообразный) HCl.

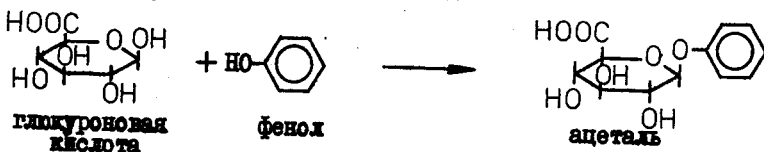
Значение реакции ацетализации.

1. Получение ацеталей часто используется в целях "защиты" реакционноспособной альдегидной группы на время протекания реакций с другими фрагментами молекулы. Снятие защиты производят гидролизом в кислой среде. Например, при необходимости окислить в гликолевом альдегиде $\text{HO}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{H}$ только концевую первичноспиртовую группу, нужно обязательно защитить альдегидную группу, т.к. она легче спиртовой способна к окислению:



2. В виде ацеталей происходит выведение из организма с мочой "чужеродных" соединений. Так, содержащаяся в печени глюкуроновая кислота (циклический полуацеталь) образует ацетали со многими гидроксилсодержащими веществами (напр. фено-

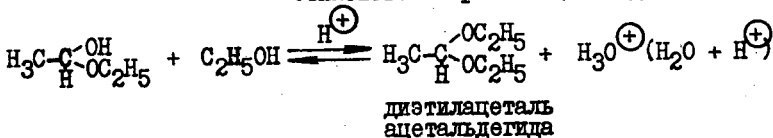
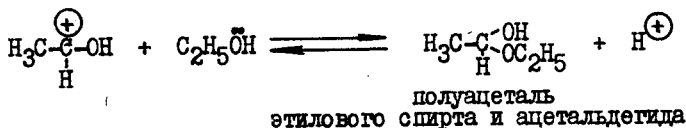
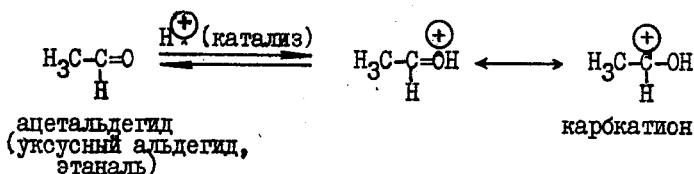
лами), получающимися в организме из лекарственных средств, при трансформации аминокислот и т.д.



3. Многократно повторенная реакция образования циклических ацеталей лежит в основе получения природных полисахаридов - крахмала, целлюлозы.

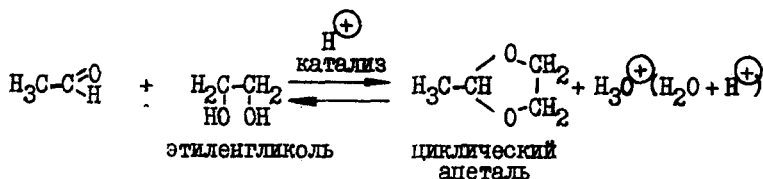
Решение

Подкисленный раствор ацетальдегида будет реагировать с этанолом сначала с образованием полуацетала, а затем ацетала, если спирта взято в избытке:

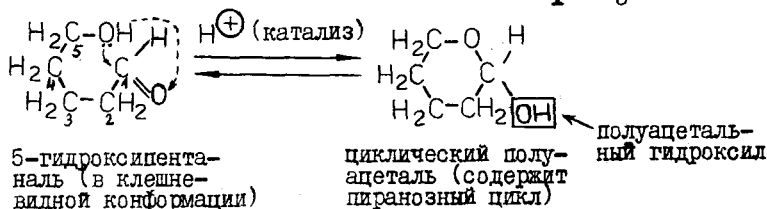


При добавлении подкисленного раствора ацетальдегида к этиленгликолю будет образовываться циклический (пятичленный) ацеталь, т.к. обе OH-группы этиленгликоля принадлежат одной и той же молекуле.

Общая схема реакции:



При подкислении раствора 5-гидроксипентаналь происходит внутримолекулярное взаимодействие между двумя его функциональными группами (альдегидной и гидроксильной) с образованием циклического полуацетала (получается термодинамически устойчивый шестичленный пиранозный цикл). Такое взаимодействие возможно из-за клешневидной конформации пятиуглеродной цепи 5-гидроксипентаналь, что обеспечивает пространственное сближение его концевых углеродных атомов C₁ и C₅:



До циклизации кислород полуацетального гидроксила принадлежал альдегидной группе исходного вещества, а кислород пиранозного кольца — OH-группе.

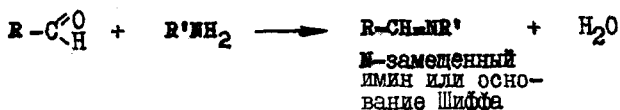
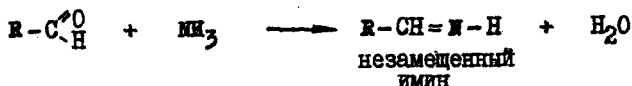
Заклучение. При взаимодействии ацетальдегида в кислой среде с этиловым спиртом получается сначала полуацеталь, а затем диэтилацеталь; с этиленгликолем — циклический ацеталь. 5-гидроксипентаналь в кислой среде за счет внутримолекулярного взаимодействия образует циклический полуацеталь.

Задача № 2.

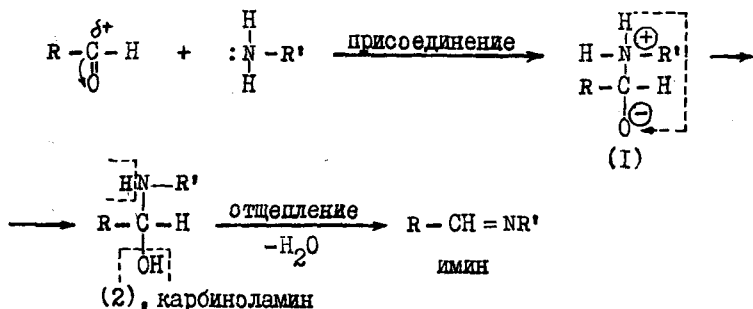
Опишите механизм образования имина (основания Шиффа) при взаимодействии ацетальдегида с этиламином.

Общий подход

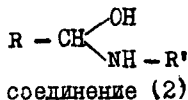
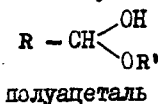
При взаимодействии оксосоединений с аммиаком образуются неустойчивые незамещенные имины, содержащие связь $>\text{C}=\text{NH}$, при взаимодействии с аминами — сравнительно устойчивые N-замещенные имины, или основания Шиффа, содержащие связь $>\text{C}=\text{NR}$.



Образование основания Шиффа из оксосоединения и амина протекает как реакция присоединения-отщепления, т.е. происходит нуклеофильное присоединение амина к карбонильному углеродному атому с последующим отщеплением H_2O :

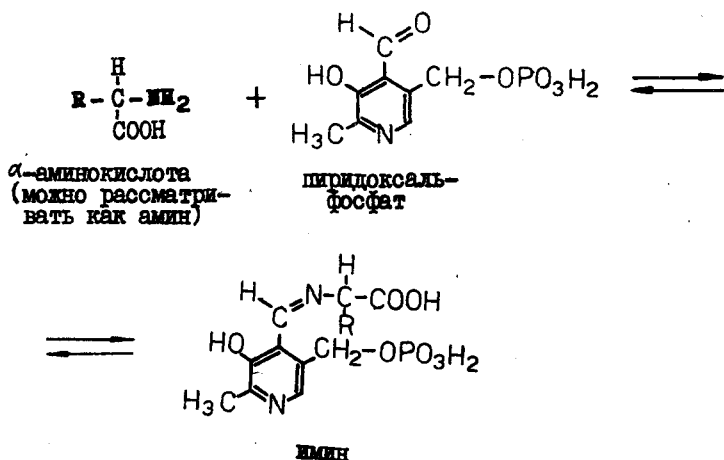


Атомы водорода, связанные с аммониевым атомом азота в биполярном ионе (I) имеют кислый характер и один из них мигрирует в виде протона к атому кислорода с наибольшей электронной плотностью с образованием соединения (2), т.е. карбиноламина. Соединение (2) является с химической точки зрения аналогом полуацетата:



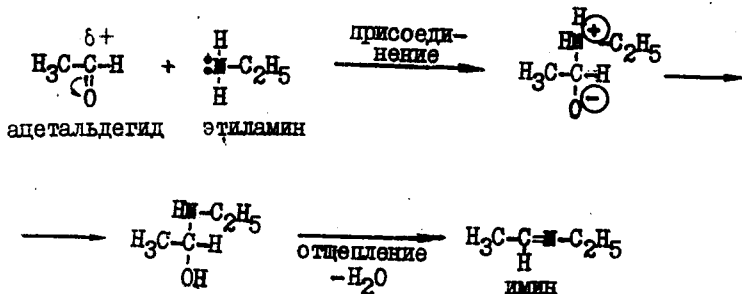
В обоих соединениях атом углерода одновременно связан с двумя электроноакцепторными группами, что делает их неустойчивыми. В отличие от полуацетата в соединении (2) имеется у азота "кислый" атом водорода, что создает возможность отщепления молекулы H_2O и тем самым повышения стабильности соединения.

Биологическая роль образования и гидролиза иминов особенно велика в реакциях переаминирования (трансаминирования), т.е. когда необходимые для построения белков α -аминокислоты могут образовываться из других соединений, например, из кетокислот, полученных при углеводном обмене. Реакция переаминирования (см. занятие № 13, задача № 2) происходит с участием пиридоксальфосфата, производного витамина В₆. Первой стадией является образование имина, который далее будет вступать в реакцию с кетокислотой.



Решение

Механизм образования Шиффового основания при взаимодействии ацетальдегида с этиламином:



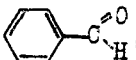
Заключение. Образование имина (основания Шиффа) из ацетальдегида и этиламина протекает как реакция присоединения-отщепления, т.е. происходит нуклеофильное присоединение этиламина (имеющего свободную электронную пару) к карбонильному углеродному атому (электрофильному углероду) ацетальдегида с последующим отщеплением H_2O .

Задача № 3

Какое химическое превращение будет происходить с ацетальдегидом при добавлении к нему водной щелочи?

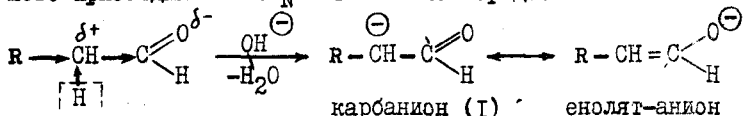
Общий подход

Под действием каталитических количеств основания (щелочи) альдегиды превращаются в β -гидроксиальдегиды. Этот процесс носит название альдольной конденсации. Две молекулы альдегида могут взаимодействовать между собой вследствие того, что в одной из них реакционным центром является альдегидная группа, в другой подвижный атом водорода у α -углеродного атома (СН-кислотный центр), который может отщепляться под действием щелочных агентов. Альдегиды, не имеющие водородных атомов у α -углеродного атома, например, триметил-

уксусный альдегид $H_3C-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-C(=O)H$ и бензальдегид 

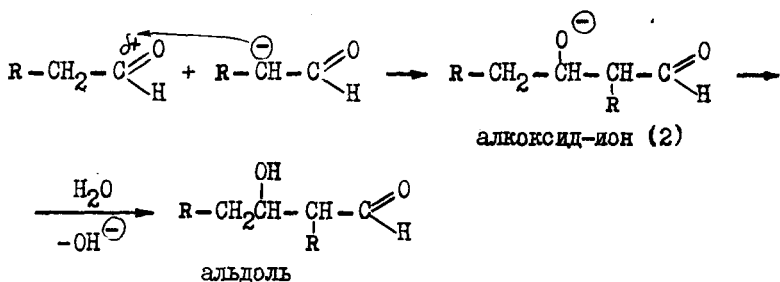
не способны вступать в реакцию альдольной конденсации.

Механизм альдольной конденсации, как реакция нуклеофильного присоединения (A_N) в щелочной среде:



В результате атаки со стороны гидроксильного иона по СН-кислотному центру альдегида выделяется термодинамически устойчивая молекула воды и образуется карбанион (I), стабилизированный возможностью делокализации отрицательного заряда.

Возникший карбанион (I) выступает в роли нуклеофильного реагента по отношению ко второй молекуле ацетальдегида с образованием алкоксид-иона (2). Алкоксид-ион протонируется водой с образованием альдоля и регенерирует катализатор гидроксид-ион:



Последняя реакция происходит потому, что алкоксид-ион (анион альдоля) является более сильным основанием, чем гидроксид-ион.

Значение реакции альдольной конденсации.

Альдольная конденсация протекает в клетках растений и животных при участии биокатализаторов - ферментов. Например, в процессе фотосинтеза в присутствии основных катализаторов из двух фрагментов - фосфорилированных диоксиацетона и глицеринового альдегида - в результате альдольной конденсации образуется рексоза (напр., глюкоза) и далее в результате поликонденсации - полисахарид.

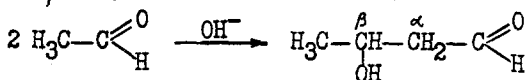
Вторым примером фермент-катализируемой альдольной конденсации является транскетолазная реакция пентозофосфатного цикла, в ходе которой 2-углеродный "кетольный"-фрагмент переносится с участием тиаминпирофосфата (ТПФ) как кофермента на альдозный акцептор (см. лабораторно-практическое занятие № II, задача № I). В ходе данной реакции ТПФ ионизируется с образованием карбаниона, к которому присоединяется кетозный субстрат.

Третьим примером рассматриваемого типа реакций служит конденсация ацетилкофермента А и щавелевоуксусной кислоты (α -кетокислоты), что приводит к синтезу лимонной кислоты в цикле Кребса (реакция катализируется ферментом цитратсинтазой).

Решение

При добавлении к ацетальдегиду каталитических количеств водного раствора щелочи происходит реакция альдольной конденсации. Продуктом реакции является альдол - 3-гидроксибу-

таналь (β -гидроксимасляный альдегид):



3-гидроксибутаналь (альдоль)

Заключение

В результате альдольной конденсации ацетальдегида, являющейся реакцией нуклеофильного присоединения A_N , образуется 3-гидроксибутаналь.

Контрольные задачи:

1. Опишите механизм превращения уксусного альдегида в диметилацеталь, Объясните роль кислого катализатора и отношение ацетала к гидролизу.
2. На примере образования основания Шиффа из этанала и метиламина опишите механизм реакции присоединения - отщепления.
3. Напишите постадийно реакцию альдольной конденсации пропаналя с объяснением ее механизма. Почему триметилуксусный альдегид не вступает в эту реакцию?

Практическое занятие № 6

Тема: I Контрольная работа "Теоретические основы строения и реакционной способности органических соединений"

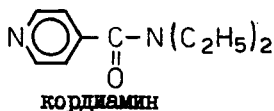
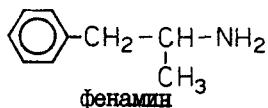
Сводные вопросы:

1. Дайте определение понятию "конформер". Изобразите в проекции Ньюмена заслоненную и заторможенную конформации этана и этанола и сравните их энергетические состояния. Изобразите возможные конформации открытой шестуглеродной цепи. Чем обусловлено стремление к образованию пяти- и шестичленных циклов?
2. Изобразите строение, конфигурацию и наиболее выгодную конформацию циклогексана, циклогексанола и миоинозита. Что такое 1,3-диаксиальное взаимодействие? Осуществите инверсию цикла на примере циклогексан-1,3-диола. В каких

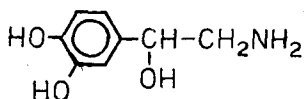
биологически активных соединениях содержится циклогексановое кольцо?

3. Дайте определение понятию диастереомеров. Напишите цис-транс-изомеры для этилендикарбоновой кислоты (соответственно малеиновая и фумаровая кислота). Какой из изомеров более распространенный в природе и почему?
4. Приведите электронное строение С-С связи в алканах. Какой тип реакций по направлению и механизму характерен для алканов? Приведите схему гомолитического (радикального) и гетеролитического (ионного) разрыва ковалентной связи. Укажите электронное строение активной промежуточной частицы - метильного-радикала.
5. Напишите реакции бромирования пропана и циклогексана. Опишите механизм.
6. Приведите электронное строение этилена и 1,3-бутадиена. Какие реакции по направлению и механизму характерны для алкенов? Напишите A_E -реакции галогена, галогеноводорода и воды (с кислотным катализатором) к этилену и 1,3-бутадиену. Опишите механизмы. Дайте определение понятию "сопряженная система" и укажите особенность A_E -реакций в сопряженных диенах. Объясните правило Марковникова.
7. Приведите электронное строение бензола. Дайте определение понятиям "энергия сопряжения" и "ароматичность". Объясните, почему гетероциклические соединения обладают ароматическим характером.
8. Напишите реакции галогенирования и алкилирования фенола, бензойной кислоты и пиридина. Опишите механизм. Объясните влияние заместителей и гетероатомов на распределение электронной плотности в ароматическом ядре.
9. Дайте определение понятию "основность" по Бренстеду-Лоури. Сравните основность соединений в группах:
 - а) диметиловый эфир, диметилсульфид, диметиланилин;

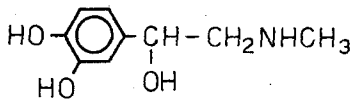
б)



в)



норадреналин



адреналин

10. Дайте определение понятию "кислотность" по Бренстеду-Лоури. Сравните кислотность соединений в группах:

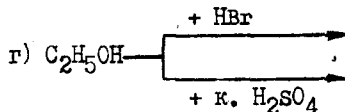
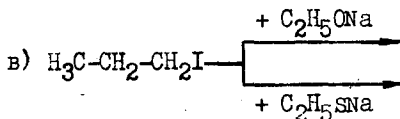
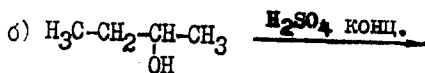
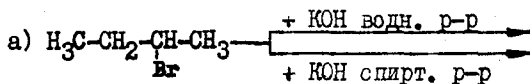
а) н.пропиловый спирт, 2-хлоро-1-пропанол, 2-метил-1-пропанол

б) этиловый спирт, этилмеркаптан, уксусная кислота

11. Напишите реакции окисления этанола, изопропанола, ацетальдегида и гидрохинона. Укажите окисляющие реагенты.

Будут ли названные соединения окисляться *in vivo*?

12. Объясните понятия "нуклеофильность" и "основность". Напишите продукты следующих реакций:



По каким механизмам протекают эти реакции? К каким классам соединений относятся полученные продукты?

13. Рассмотрите электронное строение оксогруппы. Объясните, почему альдегидам и кетонам свойственны реакции нуклеофильного присоединения (A_N). Укажите роль кислотного катализатора в этих реакциях и сравните влияние заместителей на реакционную способность оксосоединений.

14. Напишите реакции взаимодействия этиламина, этанола и литийалюминийгидрида с ацетальдегидом и ацетоном. Опишите механизм этих реакций и укажите нуклеофилы. Какую роль в организме играют реакции альдегидов со спиртами и аминами?
15. Объясните способность оксосоединений вступать в реакции альдольной конденсации и диспропорционирования (Канниццаро), а также в галоформные реакции. Какая из трех реакций используется для обнаруживания оксосоединений в медицинской практике? Какая из названных реакций встречается в живых организмах?

Лабораторно-практическое занятие № 7

Тема: Карбоновые кислоты и их функциональные производные.
Липиды.

Исходный уровень:

1. Электронное строение атома углерода (sp^3 , sp^2 -гибридизация).
2. Конформации открытой углеродной цепи.
3. Цис-транс-изомерия.
4. Электронные эффекты заместителей (табл. 4).
5. Кислотность и основность. Водородные связи.
6. Механизм реакций электрофильного присоединения (A_E) и нуклеофильного замещения (S_N).

Контроль усвоения темы

1. Приведите электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-аниона. Покажите влияние электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в радикале на изменение кислотности на примере следующих кислот: щавелевой, уксусной, моно- и трихлоруксусных, пропионовой.
2. Объясните повышенную активность атома водорода при α -углеродном атоме (СН-кислотность) в карбоновых кислотах.

Напишите реакцию галогенирования пропионовой и масляной кислот.

- Опишите механизм реакции у тригонального атома углерода на примерах этерификации и кислотного гидролиза этиловых и изопропиловых эфиров уксусной и валериановой кислот.
- Напишите реакции получения функциональных производных карбоновых кислот: ангидрида малеиновой кислоты, хлорангидрида малоновой кислоты, Na-соли стеариновой кислоты. Напишите реакции получения и гидролиза амидов пропионовой и малоновой кислот.
- Напишите строение с учетом стереоизомерии fumarовой, малеиновой и высших жирных кислот (пальмитиновой, олеиновой, линолевой, линоленовой, арахидоновой).
- Напишите строение фосфатидилколлина (кефалина) и фосфатидилхолина (лецитина) и реакции гидролиза названных фосфолипидов.

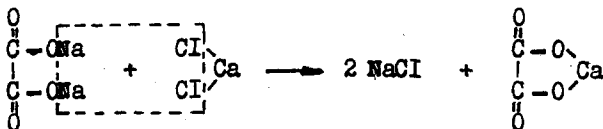
Лабораторная работа:

I. Открытие щавелевой кислоты в виде кальциевой соли

Плав оксалата натрия (~4-5 мг) растворите в 4-5 каплях воды. Если потребуется, то подогрейте. При наличии обуглившихся частиц дайте им сначала осесть на дно. С помощью пипетки возьмите 1 каплю раствора и нанесите ее на предметное стекло. Добавьте 1 каплю 0,5 н. CaCl_2 .

Что вы наблюдаете?

Прибавьте к осадку 1 каплю 2 н. CH_3COOH - осадок не растворяется. От прибавления 1-2 капель 2 н. HCl осадок полностью растворяется. Обратите внимание на эту характерную особенность оксалата кальция. Реакция образования оксалата кальция:



Кристаллы оксалата кальция нередко наблюдаются при клиническом исследовании мочи и при микроскопическом исследовании напоминают почтовые конверты.

2. Разложение щавелевой кислоты при нагревании

Насыпьте в сухую пробирку **А** щавелевую кислоту слоем 10–15 мм, закройте пробкой с газоотводной трубкой и опустите трубку в другую пробирку **Б** с 2–3 каплями баритовой воды. Нагрейте пробирку **А** до образования осадка BaCO_3 в пробирке **Б**. Затем выньте отводную трубку из жидкости и, продолжая нагревание, зажигайте у отверстия трубки выделяющийся газ. Он горит характерным голубым пламенем. Ход реакции:



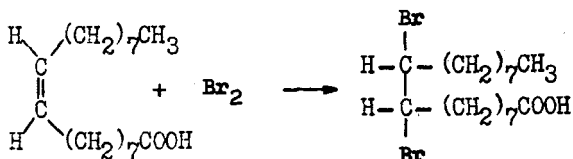
Последняя реакция происходит в присутствии концентрированной серной кислоты (водоотнимающее средство) при более низкой температуре.

3. Выделение свободных жирных кислот из мыла

С помощью пипетки поместите в пробирку 5 капель концентрированного раствора мыла и добавьте к нему 1 каплю 2 н. H_2SO_4 . Немедленно выпадает белый хлопьевидный маслянистый осадок свободных жирных кислот. Напишите общую схему реакции.

4. Доказательство непредельности жирных кислот

В пробирку с выделенными в прошлом опыте жирными кислотами добавьте 3–4 капли бромной воды. Что происходит? Очевидно, в состав жирных кислот входят и непредельные кислоты, которые легко присоединяют бром по месту разрыва двойной связи, обесцвечивая при этом бромную воду. Присоединение брома к олеиновой кислоте протекает следующим образом:



Назовите полученное после бромирования соединение. Как видно из формулы строения, жидкая олеиновая кислота является цис-изомером. Транс-изомером этой кислоты является твердая элаидиновая кислота. Напишите формулу элаидиновой кислоты (учитывая транс-расположение заместителей).

Литература для самоподготовки:

1. Тикавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия, 1985, стр. 191-193; 196; 204-211; 216-220.
2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

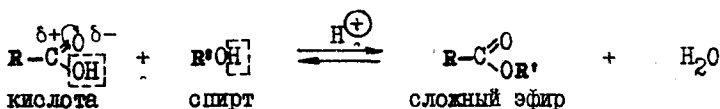
Задача № I

Синтезируйте этиловый эфир уксусной кислоты, используя в качестве исходного соединения малоновую кислоту. С полученным этилацетатом осуществите реакции гидролиза и аммонолиза.

Общий подход

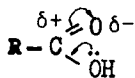
Этилацетат относится к сложным эфирам, характеризующимся наличием сложноэфирной $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} \text{-O-}$ группы. Классическим

способом получения сложных эфиров является реакция этерификации, представляющая собой реакцию ацилирования спирта введением в молекулу его ацильной группы $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R-C-} \end{matrix}$. Схема реакции этерификации в общем виде:



В приведенной схеме "выделение" H_2O записывается таким образом, что гидроксил "берется" от кислоты, а водород - от спирта.

Реакция этерификации протекает по механизму присоединения-отщепления (см. механизм образования этилацетата на стр. 88). Она катализируется сильными минеральными кислотами (напр. конц. H_2SO_4 , газообразный HCl). Это объясняется с одной стороны повышенной электрофильностью карбонильного атома углерода (в карбоксиле) за счет $\delta+$ -эффекта OH -группы, а с другой - слабой нук-

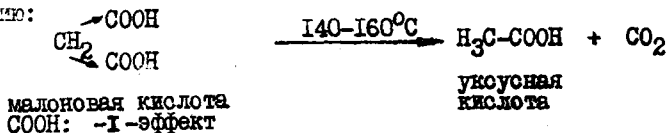


леофильностью спиртов. Функцией катализатора является повышение электрофильности углерода карбоксильной группы путем протонирования карбонильного атома кислорода и образования карбокатиона. Поскольку определяющей скоростью этерификации стадией является взаимодействие спирта с карбокатионом, скорость реакции в целом зависит от строения молекулы спирта. При наличии объемных радикалов могут возникнуть пространственные затруднения при подходе к карбокатиону, например, у трет. бутильного спирта $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OH}$. Действительно, скорость реакции этерификации резко снижается при переходе от первичного ко вторичному и третичному спиртам.

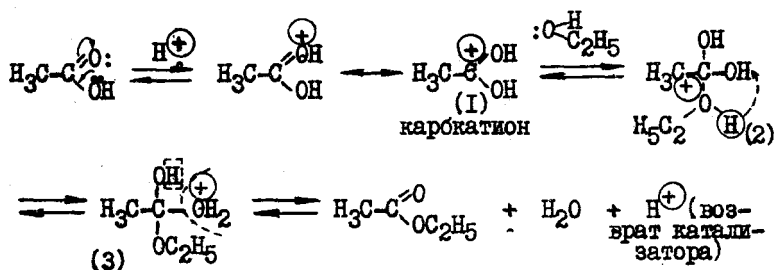
Реакция этерификации является обратимой. Это означает, что полученный сложный эфир под действием воды способен гидролизываться до исходных кислоты и спирта. Гидролиз сложноэфирной связи протекает по обратному к этерификации механизму в присутствии катализатора (кислотного или щелочного), т.к. уходящий этоксид-ион менее стабилен, чем гидроксид-ион. Аммонолиз сложноэфирной связи (хотя и протекает по аналогичному к гидролизу механизму) проводится практически без катализатора вследствие того, что уходящий этоксид-ион несколько более стабилен, чем C_2H_5^- -анион (см. стр. 88).

Решение

В качестве исходного соединения для получения уксусной кислоты (одноосновной) используют двухосновную малоновую кислоту. Поскольку в малоновой кислоте у одного и того же атома углерода содержатся две сильные электроноакцепторные группы, она способна к потере одной из них, т.е. к декарбоксилированию:

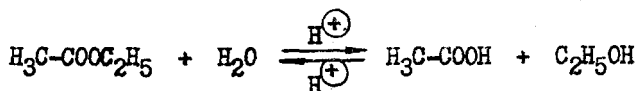


Этиловый эфир уксусной кислоты (этилацетат) получают в последующей реакции этерификации, протекающей по механизму присоединения-отщепления:

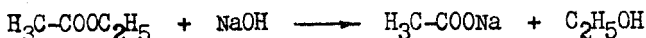


Вследствие взаимодействия этилового спирта (за счет неподеленной пары электронов атома кислорода) с карбокатионом (I) возникает промежуточное соединение (2), несущее положительный заряд на атоме кислорода. Это соединение находится в равновесии со своим изомером (3). Стабилизация заряженного соединения осуществляется путем отщепления молекулы H_2O и возврата H^+ (кислотного катализатора).

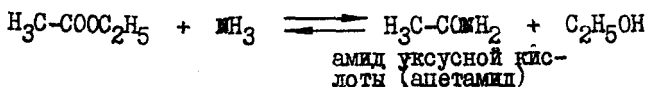
Гидролиз полученного этилацетата в кислой среде протекает по обратному к этерификации механизму (в представленной выше схеме реакции протекают справа налево). В результате образуются исходные уксусная кислота и этиловый спирт:



Гидролиз этилацетата в щелочной среде необратимый:

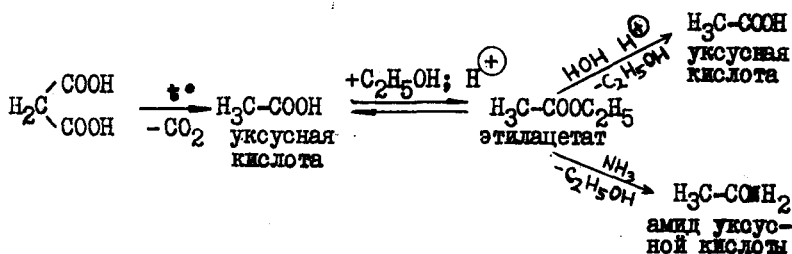


Аммонолиз этилацетата проводится практически без катализатора:



Для ускорения образования амида в некоторых случаях используется щелочный катализатор.

Заключение. Общую схему синтеза этилацетата и его превращений можно представить в следующем виде:



Задача № 2.

Оливковое масло используется для приготовления инъекционных растворов. В его состав входят олеиновая (80%) и линолевая (7%) кислоты. Исходя из химического строения, объясните причину жидкой консистенции оливкового масла (т.пл. -6°C). В результате какого химического превращения может измениться консистенция масла?

Общий подход

Липиды – это гетерогенная группа биомолекул, труднорастворимых в воде и хорошо растворимых в малополярных органических растворителях (эфире, бензоле, хлороформе и др.). Липиды классифицируют на основе различных принципов. Общепризнана следующая, базирующая на структуре, классификация:

1. Простые липиды

- а) нейтральные жиры (триацилглицериды)
- б) воска (сложные эфиры высших жирных кислот и высших одноатомных спиртов)

2. Сложные липиды

- а) фосфолипиды (содержат остаток фосфорной кислоты)
 - аа) фосфоглицериды (глицерофосфатиды)
 - аб) фосфосфинголипиды (сфингофосфатиды)
- б) гликолипиды (содержат углеводные остатки и не содержат фосфорной кислоты)
 - ба) цереброзиды
 - бб) ганглиозиды
 - бв) сульфатиды

3. Циклические липиды (стероиды)

- а) стеролы (стерины)
- б) стероиды (дериваты стеролов)

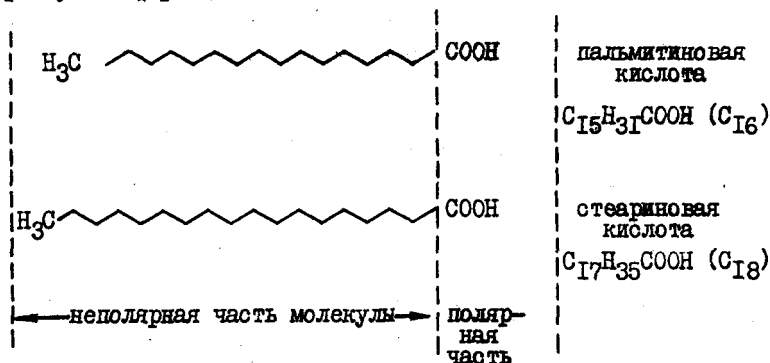
4. Смешанные липиды

- а) липопротеины
- б) протеолипиды
- в) фосфатидолепиды
- г) липополисахариды

Масла и жиры относятся к простым липидам. Они представляют собой смесь триацилглицеридов (т.е. сложных эфиров, образованных глицерином и высшими жирными кислотами). При комнатной температуре между ними наблюдается различие в физическом состоянии: масла (обычно растительного происхождения) – жидкие, жиры (животного) – твердые.

Высшие жирные кислоты, входящие в состав триацилглицеридов, обычно монокарбоновые (одноосновные), с четным числом атомов углерода, как правило, C_{16} , C_{18} , C_{20} в неразветвленной цепи. Как правило, в состав триацилглицеридов входят остатки разных кислот, т.е. ацилы $-C(=O)-R$. К числу наиболее распространенных высших насыщенных жирных кислот относятся пальмитиновая и стеариновая кислоты.

Длинноцепочечный радикал этих кислот имеет зигзагообразную конформацию:



Важнейшие ненасыщенные высшие жирные кислоты приведены в таблице 7.

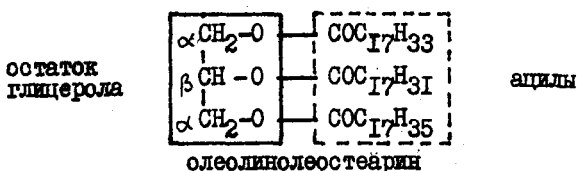
Двойные связи в этих кислотах не сопряжены, т.к. они разделены метиленовыми ($-CH_2-$) звеньями. Поэтому иногда можно встретить выражение "метиленразделенные кислоты". У лино-

Степень ненасыщенности жиров количественно оценивается iodным числом, являющимся в это же время и мерой содержания ненасыщенных жирных кислот. Iодное число выражает количество иода в г, которое может присоединиться к 100 г жира.

Для получения твердого жира из жидкого используется реакцией гидрогенизации, т.е. гидрирование двойной связи. В результате реакции гидрирования образуются насыщенные кислоты: температура плавления у них выше и, соответственно, повышается температура плавления полученного жира. Жидкая консистенция переходит в твердую.

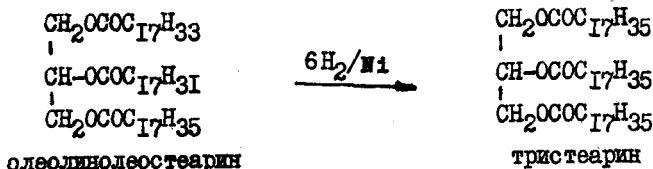
Решение

В оливковом масле содержатся ненасыщенные кислоты: олеиновая и линолевая. Исходя из этого статистическая общая формула триацилглицерида, входящего в его состав, может иметь следующий вид:



По консистенции такой триацилглицерид будет жидким, т.к. в нем преобладают ненасыщенные кислоты, имеющие более низкие температуры плавления, чем насыщенные.

Для получения твердого жира из жидкого оливкового масла следует использовать реакцию гидрогенизации, т.е. гидрирование двойных связей:



Заключение. Таким образом, консистенция простых липидов (жиры и масла) зависит от соотношения насыщенных и ненасыщенных кислот. Если преобладают кислоты ненасыщенные, то жи-

ры (масла) - жидкие (имеют более низкую т.пл.), если преобладают насыщенные кислоты, то жиры - твердые (с более высокой т.пл.).

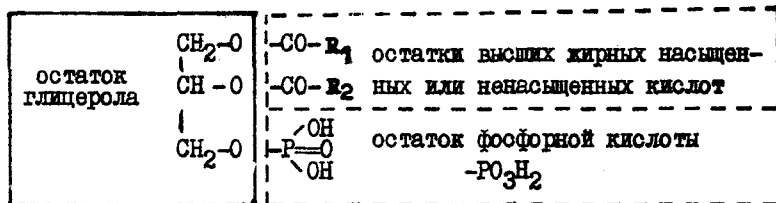
Задача № 3.

Постройте формулу молекулы фосфолипида на основе фосфатидной кислоты, проэтерифицированной колamiном (2-аминоэтанол). Назовите этот фосфолипид и охарактеризуйте его отношение к гидролизу.

Общий подход

Фосфолипиды содержатся почти во всех клетках и являются составной частью клеточных мембран.

Структурной основой фосфолипидов является фосфатидная кислота. В фосфатидной кислоте две гидроксильные группы глицерола этерифицированы высшими жирными кислотами, а третья (первичноспиртовая) - фосфорной кислотой.

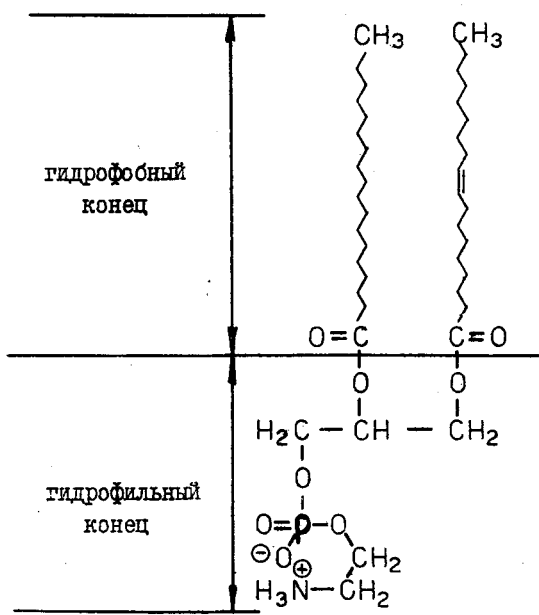


фосфатидная кислота

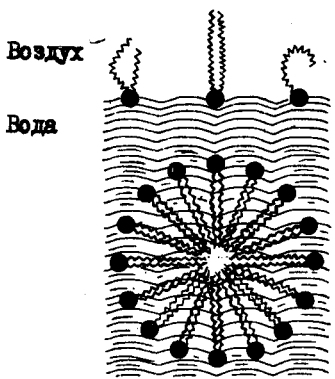
Если в молекуле фосфатидной кислоты остаток фосфорной кислоты в свою очередь проэтерифицировать какими-либо гидроксилсодержащими соединениями, например, аминокспиртами (колламин; холин и др.), то получают сложноэфирные производные, называемые фосфатидами, точнее - глицерофосфатидами.

Биологическая роль фосфатидов, как веществ, действующих на границе раздела фаз, обусловлена наличием как гидрофильных, так и гидрофобных групп в молекуле.

Гидрофильный конец молекулы или "голова" обычно состоит из глицерола, фосфорной кислоты, аминокспирта. Гидрофобный или "хвост" образован алифатической цепью жирных кислот:



бифильность глицерофосфатида

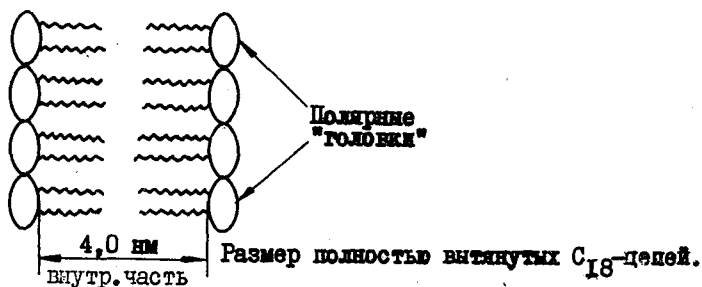


В водной среде фосфолипиды образуют мицеллы, в которых гидрофобные концы молекул определенным образом ориентированы относительно друг друга и образуют гидрофобное ядро, которое отделено от водной фазы "покрывалом" из гидрофильных голов. Такая ориентация порождает двуслойность мицеллы.

Фосфатиды входят в структуру биомембран, участвуя в обеспечении их избирательной проницаемости, а также в трансмембранном транспорте и в окислительных процессах. Они спо-

способны связывать полярные группы других молекул, таких как белки, диполи молекул воды.

Если представить внутреннюю часть мембраны, образованную двуслойными полярными фосфолипидами, то она будет выглядеть следующим образом:



Схематическое изображение фосфолипидного бислоя

Конкретными примерами глицерофосфатидов являются:

- а) фосфатидилколаны (кефалыны), содержащие в своем составе коламин
- б) фосфатидилхоланы (лецитыны), содержащие холин
- в) фосфатидилсерыны, содержащие аминокислоту серин.

Вышеприведенные глицерофосфатиды получают прэтерификацией фосфатной группы фосфатидной кислоты соответственно коламинном $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, холином $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ или серинном $\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$. Вместе с тем, все глицерофосфатиды се-

держат четыре сложноэфирные связи: две $-\text{O}-\text{CO}-$ и две $-\text{C}-\text{O}-\text{P}$. Эти связи способны гидролизоваться как в кислой, так и в щелочной среде.

Фосфатиды принято называть, во множественном числе потому, что строение и соотношение высших жирных кислот в молекуле может быть самое различное. Чаще встречаются фосфатиды, имеющие остатки одной насыщенной и одной ненасыщенной кислоты.

Решение

Если прэтерифицировать фосфатную группу фосфатидной кислоты коламином, то получается фосфатидилколамин со следующим общим строением:

Контрольные задачи:

1. Напишите реакции получения функциональных производных масляной кислоты: ангидрида, амида, сложного эфира, хлорангидрида. По какому механизму протекают эти реакции; опишите механизм реакции этерификации.
2. Напишите реакцию щелочного гидролиза диолеостеарина. Назовите полученные продукты.
3. Напишите строение фосфатидилхолина, в состав которого входят пальмитиновая и линолевая кислоты.

Лабораторно-практическое занятие № 8

Тема: Гетерофункциональные органические соединения, участвующие в процессах метаболизма.

Исходный уровень:

1. Кислотные и основные свойства. CН -кислотность органических соединений.
2. Реакция элиминирования (дегидратации), механизм.
3. Химические свойства альдегидной (кетонной) и карбоксильной групп. Механизм реакций нуклеофильного присоединения и замещения у тригонального атома углерода.

Контроль усвоения темы

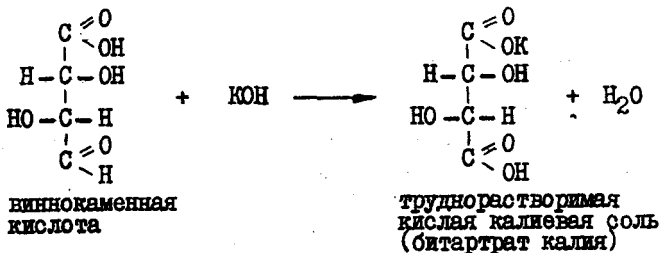
1. Дайте определение энантиомеров. Как определяется относительная конфигурация хирального (асимметрического) атома углерода? Напишите проекционные формулы энантиомеров глицеринового альдегида (глицеральдегида), молочной, винной и α -аминопропионовой кислот и укажите их принадлежность к D- или L-ряду.
2. Дайте определение диастереомеров, рацематов. Напишите проекционные формулы диастереомеров винной кислоты. Какими способами осуществляют разделение рацематов?
3. Напишите специфические реакции, протекающие при нагревании α -гидроксипропионовой (молочной), β -гидроксимасляной и γ -аминомасляной кислот и реакции названных кислот

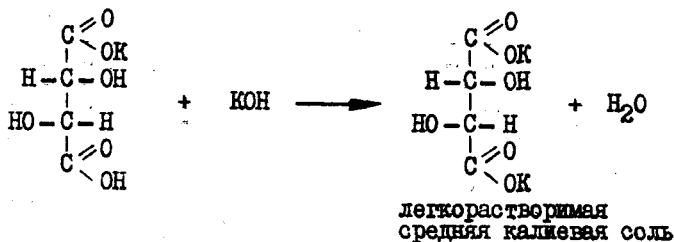
- с C_2H_5OH и CH_3COCl (хлорангидрид уксусной кислоты).
4. Напишите реакции: а) метилирования коламина и норадреналина б) ацетилирования холина в) образования солянокислых солей норадреналина и адреналина.
 5. Дайте определение таутомерии. Напишите таутомерные формы этилового эфира ацетоуксусной кислоты (ацетоуксусного эфира) и щавелевоуксусной кислоты. Докажите с помощью химических реакций наличие двух таутомерных форм ацетоуксусного эфира.
 6. Напишите реакции декарбоксилирования ацетоуксусной и щавелевоуксусной кислот. Какие соединения входят в группу "кетонных тел"? При каких нарушениях в организме проводится их определение в биологических жидкостях (моче, крови)?

Лабораторная работа:

I. Образование кислой и средней калиевых солей виннокаменной (D-винной) кислоты. Доказательство наличия двух карбоксильных групп в виннокаменной кислоте

В пробирку поместите 1 каплю 2 н. раствора виннокаменной кислоты (*Acidum tartaricum*), 2 капли 0,5 н. KOH и хорошенько встряхните. Постепенно начинает выделяться белый, кристаллический осадок кислой калиевой соли, так как она менее растворима в воде, чем сама виннокаменная кислота. Добавьте в пробирку еще 4-5 капель раствора едкого кали, чтобы получился избыток щелочи. Кристаллический осадок постепенно растворяется, так как образуется средняя калиевая соль, относительно хорошо растворимая в воде. Полученный раствор сохраните для следующего опыта. Ход реакции:





Образование двух различных по физическим свойствам калиевых солей служит доказательством наличия двух карбоксильных групп в виннокаменной кислоте.

Опыт можно несколько видоизменить: после получения осадка кислой калиевой соли для растворения его прибавляют 0,5 н. NaOH. В этом случае получается двойная соль калия и натрия или так называемая сегнетова соль.

Напишите схему образования сегнетовой соли из битартата калия.

2. Расщепление лимонной кислоты

В сухую пробирку @ (с газоотводной трубкой) поместите немного лимонной кислоты (*Ac. citricum*) и 1 мл концентрированной серной кислоты, нагрейте. Конец газоотводной трубки опустите в пробирку с 3-5 каплями баритовой воды. Когда баритовая вода помутнеет, подожгите второй продукт разложения у отверстия трубки, а затем снова опустите газоотводную трубку (продолжая нагревание пробирки @) в пробирку ©, где заготовлен раствор мода в иодиде калия, почти полностью обесцвечиванный добавлением нескольких капель 2 н. NaOH. Образуется желтоватый осадок с характерным запахом.

Запишите структурную формулу лимонной кислоты, схему ее разложения и схемы реакций, с помощью которых обнаруживают продукты расщепления.

Лимонная кислота - нормальный промежуточный продукт обмена веществ в организме ("цикл лимонной кислоты"). Она используется и для приготовления так называемой цитратной плазмы крови и некоторых лекарств, в пищевой промышленности.

3. Получение и растворимость цитрата кальция и тартрата кальция

Растворите в одной пробирке несколько кристалликов лимонной кислоты, в другой - виннокаменной кислоты. Нейтрализуйте (по лакмусу) кислоты 10%-ным NH_4OH , затем добавьте немного раствора хлорида кальция. В пробирке с виннокаменной кислотой выпадает осадок тартрата кальция, вторую пробирку с раствором нейтрализованной лимонной кислоты кипятят 2-3 мин; при кипячении выпадает осадок. Различная растворимость кальциевых солей позволяет различить виннокаменную и лимонную кислоты. Уравнения проведенных реакций запишите в тетрадь.

Литература для самоподготовки:

1. Токавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия, 1985, стр. 64-86; 234-251.
2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения

Задачи № 1.

Какие превращения происходят с гидрокси- и аминокислотами при нагревании?

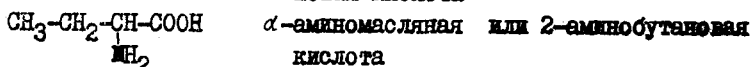
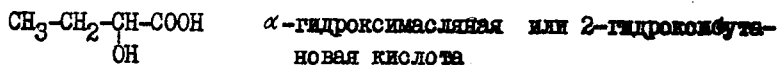
Общий подход

Гидрокси- и аминокислоты являются биологически важными соединениями, участниками многих процессов, происходящих в живых организмах. Ряд этих соединений или их производных являются лекарственными препаратами, например, соли молочной кислоты (лактаты) применяются при малокровии, γ -аминомасляная кислота известна как препарат "аминалон" (природный транквилизатор), β -аланин (β -аминопропионовая кислота) входит в состав пантотеновой кислоты (витамин B_3).

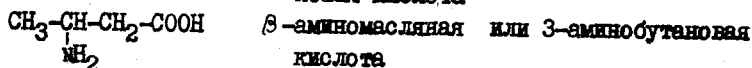
Гидрокси- и аминокислоты - бифункциональные соединения. Каких свойств можно ожидать от соединений, содержащих функциональные группы более чем одного типа? Очевидно, они будут обладать свойствами, присущими соединениям, содержащим эти функциональные группы в отдельности, а также обладать свойствами, обусловленными взаимным влиянием этих функций. Вначале классифицируем эти бифункциональные соединения в зависимости от α -, β - или γ -расположения амино- или гидроксигруппы по отношению к карбоксильной группе:

1) α -гидрокси- и аминокислоты.

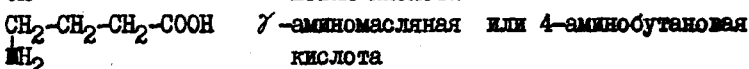
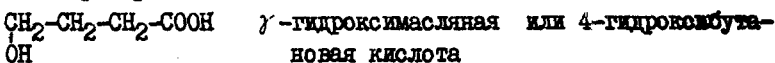
Например:



2) β -гидрокси- и -аминокислоты
Например:



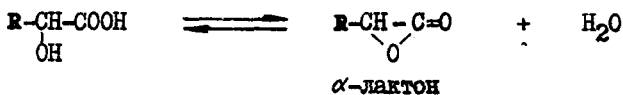
3) γ -гидрокси и -аминокислоты
Например:



Нагревание, т.е. подача тепловой энергии, может способствовать взаимодействию между собой функциональных групп бифункциональных соединений либо внутри одной (внутримолекулярно), либо между двумя молекулами (межмолекулярно). При этом в том и другом случае образуются циклические соединения. Рассматриваемые реакции обратимы, т.к. циклические производные гидрокси- и аминокислот легко гидролизуются с образованием исходных продуктов.

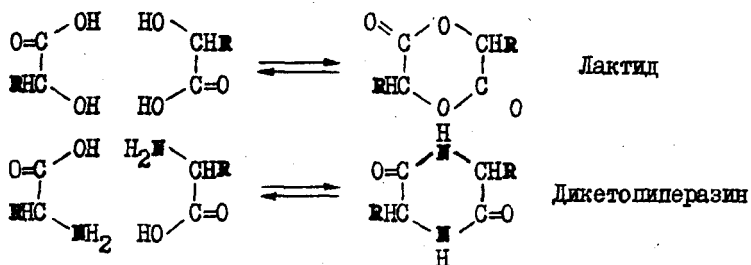
Решение

При нагревании α -гидрокси и -аминокислот внутримолекулярное взаимодействие должно привести к возникновению термодинамически неустойчивых трехчленных циклов:

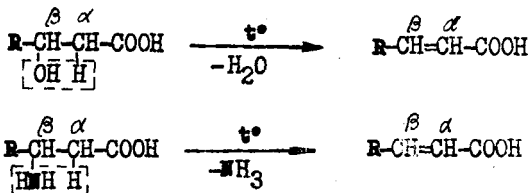


При межмолекулярном взаимодействии α -производных раз-

мер цикла расширяется до шестичленного, т.е. энергетически наиболее выгодного, и поэтому реакция практически осуществляется только по этому пути:

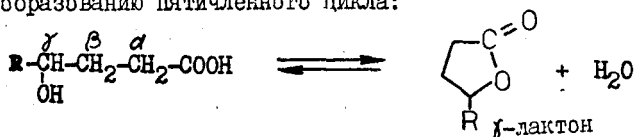


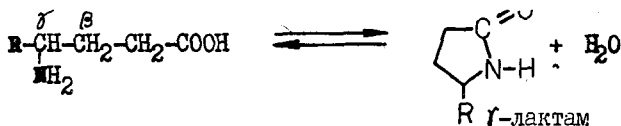
При нагревании β -гидрокси- и -аминокислот внутримолекулярная циклизация должна была бы привести к образованию недостаточно устойчивых четырехчленных β -лактонов и β -лактамов. Однако, при нагревании β -производных, как правило, происходит не циклизация, а реакция элиминирования с выделением H_2O или NH_3 с образованием α, β -непредельных кислот:



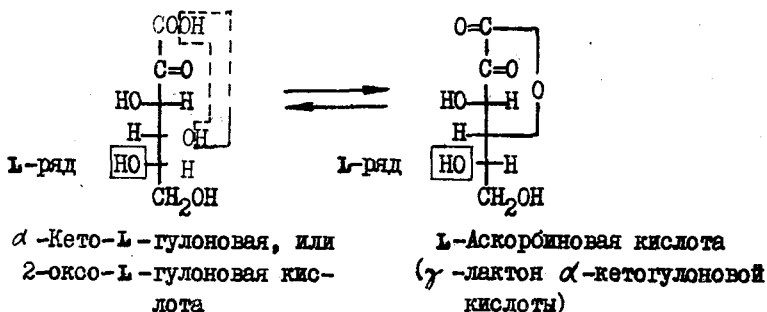
Такой ход реакции обусловлен повышением подвижности атомов водорода у α -углеродного атома, что является типичным примером повышения CH -кислотности метиленовой группы, находящейся по соседству с одним или двумя электроноакцепторными заместителями.

Функциональные группы γ -гидрокси- и -аминокислот удалены настолько, что можно ожидать однозначное протекание реакций, причем внутримолекулярное взаимодействие приведет к образованию пятичленного цикла:

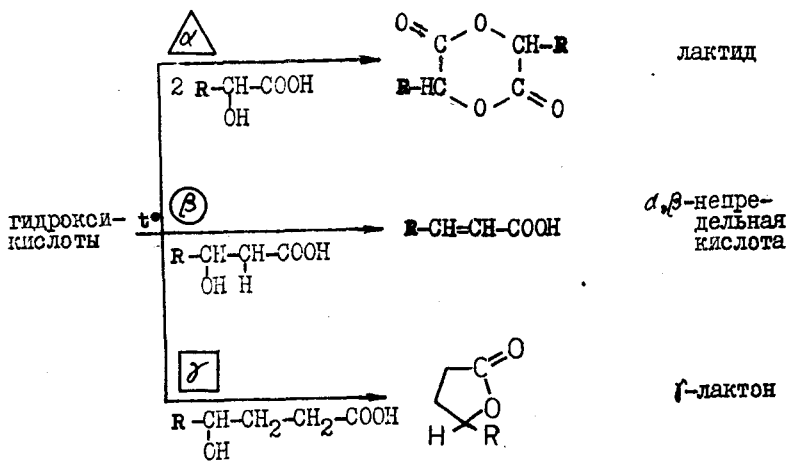


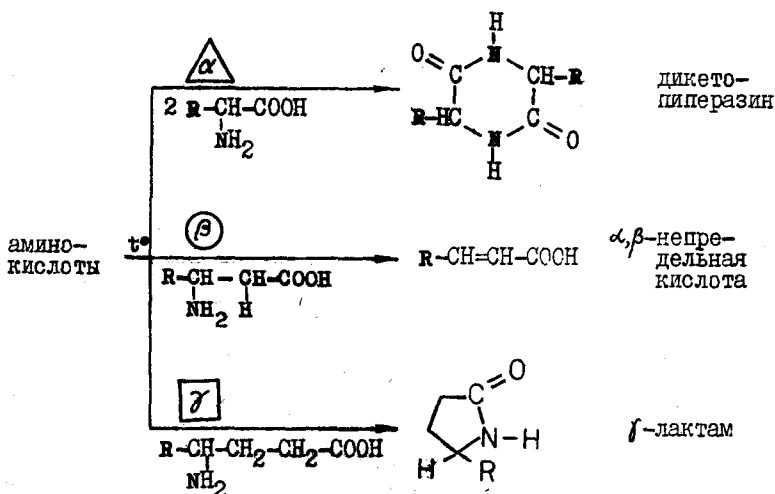


Лактоны легко образуются даже при стоянии водных растворов β - и δ -гидроксикислот. Лактонное кольцо встречается во многих природных соединениях. Например, L-аскорбиновая кислота (витамин С) является γ -лактоном α -кето-L-гулоновой кислоты:



Закключение. В зависимости от взаимного расположения функциональных групп в гидрокси- и аминокислотах при нагревании получают следующие продукты:





Задача № 2

К какому специфическому свойству кетокислот, участников важнейших биохимических процессов, приводит β -расположение гетерофункций?

Общий подход

Трудно переоценить значение ряда соединений, относящихся к классу оксокислот (кетокислот) в процессах жизнедеятельности (окисление, метаболизм аминокислот). Важнейшие природные оксокислоты приведены в таблице 8, на стр. 105.

Глиоксалевая кислота является метаболитом, участвующим в некоторых обменных реакциях, например, в образовании шавелевой кислоты и активного формата. Пировиноградная кислота относится к центральным промежуточным продуктам углеводного обмена. Шавелевоуксусная и α -кетоглутаровая кислоты участвуют в цикле Кребса. Ацетоуксусная кислота образуется *in vivo* как промежуточное соединение β -окисления жирных кислот. Она относится к т.н. "кетонovým телам", содержание которых в биологических жидкостях при диабете повышается.

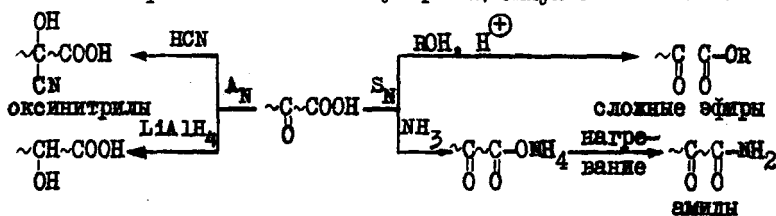
Оксокислоты являются бифункциональными соединениями. При значительном удалении функций в оксокислоте каждая

Таблица 8

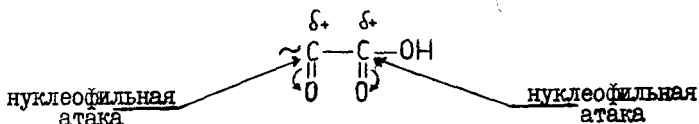
Важнейшие природные оксокислоты

Название	Наименование по МН	Строение
Глиоксалева (глиоксиловая)	оксоэтановая	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOH}$
Пировиноградная (соли - пируваты)	2-оксопропановая	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOH}$
Ацетоуксусная	3-оксобутановая	$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
Щавелевоуксусная	2-оксобутандиовая	$\text{HOOC}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
α -Кетоглутаровая	2-оксопентандиовая	$\text{HOOC}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

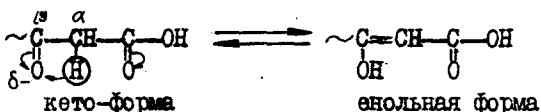
из них сохраняет свою типичную реакционную способность:



С другой стороны, при полном их сближении (α -положение) произойдет взаимное усиление реакционной способности индивидуальных функций, т.к. соседство акцепторных заместителей будет увеличивать электрофильность как карбонильного углерода так и углерода карбоксильной группы:



При β -расположении двух сильных электроноакцепторных функций ($-\text{C}=\text{O}$ и $-\text{COOH}$) у метиленовой группы между ними повышаются СН-кислотные свойства:

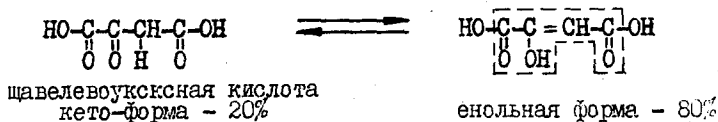
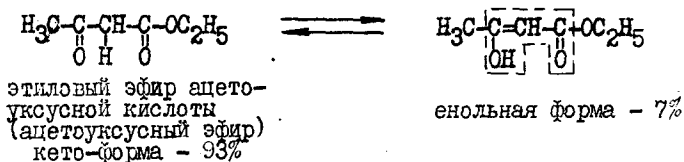


Повышенная подвижность водородного атома в СН-кислотном центре приводит к прототропной изомеризации, т.е. к миграции водородного атома с одновременным перемещением двойной связи. В результате образуется енольная форма оксокислоты, находящаяся в равновесии с кетонной. Это явление носит название прототропной кето-енольной таутомерии.

Таутомерия - это динамическое равновесие между изомерными формами (таутомерами), способными легко переходить друг в друга. В обычных условиях таутомеры не разделимы друг от друга.

Доказательством существования енольной формы служит качественная реакция на двойную связь с Br_2 (см. занятие № 3) и цветная реакция с FeCl_3 (см. занятие № 4).

Енольная форма на 54,5 кДж/моль энергетически менее выгодна, чем кето-форма. Однако эта разница может частично или полностью компенсироваться образованием сопряженной системы. Вышеизложенное иллюстрируется следующими примерами:



Увеличение доли енольной формы у щавелевоуксусной кислоты (80%) по сравнению с ацетоуксусным эфиром (7%) связано с более длинной цепью сопряжения в случае щавелевоуксусной кислоты, т.е. с большей ее термодинамической устойчивостью.

Решение

β -расположение двух сильных электроноакцепторных гетерофункций $\text{C}=\text{O}$ и COOH в кетокислотах значительно повышает СН-

кислотные свойства находящейся между ними метиленовой группы. Повышенная подвижность водородного атома в СН-кислотном центре приводит к прототропной кето-енольной таутомерии. В условиях возникающегося динамического равновесия между таутомерными кето- и енольной формами приходит на енольную форму тем большая доля, чем длиннее ее сопряженная цепь.

Заключение. β -расположение С=О и СООН групп в кетокислотах (участниках важнейших биохимических процессов) приводит к специфическому им свойству - прототропной кето-енольной таутомерии.

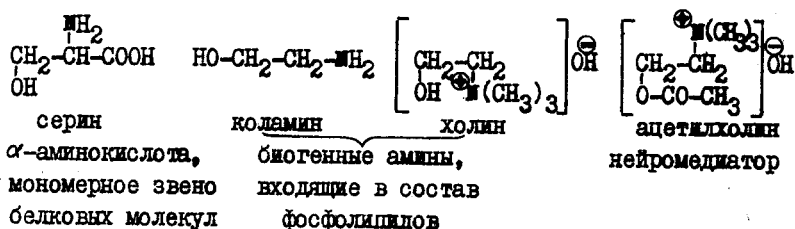
Задача № 3

Напишите реакции для следующих превращений:

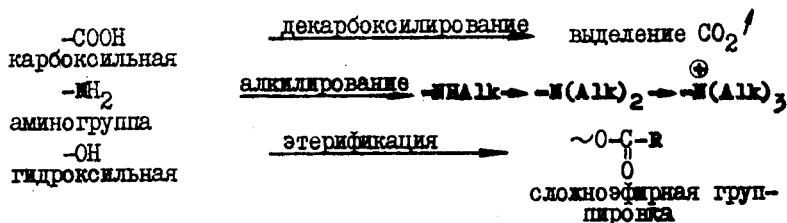
серин \longrightarrow коламин \longrightarrow холин \longrightarrow ацетилхолин,
протекание которых в живом организме обеспечивается биокатализаторами - ферментами.

Общий подход

Все перечисленные соединения являются гетерофункциональными, т.е. содержат различные функций:

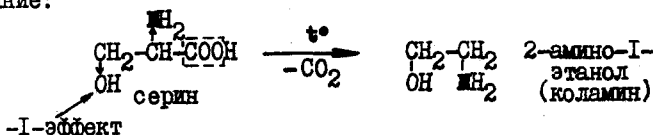


Приведенная последовательность превращений основывается на типичных химических реакциях, свойственных каждой из имеющихся функциональных групп:



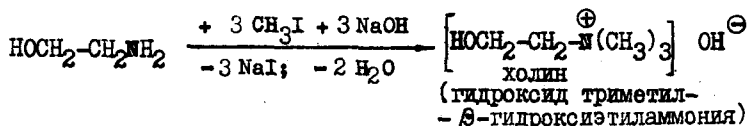
Решение

- 1) серин \rightarrow коламин. Реакция представляет собой декарбоксилирование аминокислоты серина, которое в организме протекает под действием фермента декарбоксилазы. Вне организма этот процесс происходит при нагревании. Термическое декарбоксилирование характерно для α -аминокислот в связи с тем, что с α -углеродным атомом связана аминогруппа, проявляющая $-I$ -эффект. В серине имеется кроме того индуктивное влияние OH -группы, также облегчающее декарбоксилирование:



Коламин является аминспиртом. Он входит в состав фосфолипидов - кефалинов (см. занятие № 7, задача № 3).

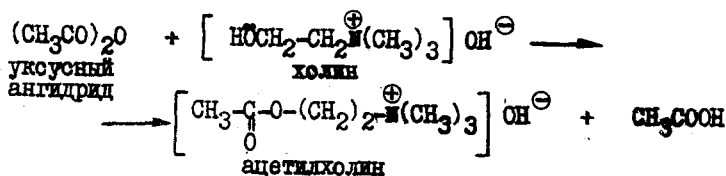
- 2) коламин \rightarrow холин. Реакция представляет собой реакцию метилирования коламина, которая в организме протекает под действием фермента метилтрансферазы. В лабораторных условиях в качестве метилирующего агента обычно используется иодистый метил, наиболее активный из метилгалогенидов. В данном случае реакция метилирования коламина состоит в нуклеофильном замещении (S_N) иодид-иона ("уходящий" анион) в иодистом метиле на коламин. В суммарном виде эту реакцию в щелочной среде можно представить следующим образом:



Холин входит в состав фосфолипидов (лецитинов) - см. занятие № 7, задача № 3. Он является физиологически активным веществом, понижающим кровяное давление.

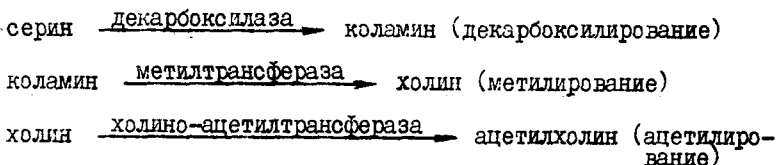
- 3) холин \rightarrow ацетилхолин. Это реакция ацетилирования холина, которая *in vivo* протекает с участием холино-ацетилтрансферазы. Ацетилирование вне организма может быть проведено по реакции этерификации. При этом происходит

присоединение (A_N) остатка холина (алкоксид-иона) к электрофильному углероду карбоксильной группы уксусной кислоты с последующим отщеплением воды. Для этерификации необходим кислотный катализатор (см. занятие № 7, задача № 1). Активировать этот процесс можно и другим способом, взяв вместо уксусной кислоты ее производные: галогенангидрид или ангидрид:



Ацетилхолин участвует в передаче нервного импульса (нейромедиатор).

Заключение. Рассматриваемые в задаче превращения протекают в живом организме в виде следующих реакций:



Контрольные задачи:

1. Напишите реакции, протекающие при нагревании α , β и δ -гидроксимасляных кислот.
2. Напишите проекционные формулы D- и L-винных кислот и охарактеризуйте физические константы данных стереомеров (температура плавления, удельное вращение).
3. Напишите реакции пировиноградной кислоты с этиловым спиртом, с синильной кислотой. По какому механизму они протекают? При восстановлении пировиноградной кислоты образуется молочная кислота, напишите эту реакцию, укажите восстанавливающий реагент.

Лабораторно-практическое занятие № 9

Тема: Физиологически активные гетерофункциональные производные бензольного и гетероциклического ряда.

Исходный уровень:

1. Строение гетероциклических соединений - пиррола, имидазола, пиридина, пиридина, пурина. Электронное строение пиррольного и пиридинового азота.
2. Кислотность и основность органических соединений.
3. Аromaticность гетероциклических систем. Критерии ароматичности.
4. Реакции электрофильного замещения в ароматических системах.
5. Химические свойства гидроксильной, карбоксильной и аминогрупп.

Контроль усвоения темы

1. Напишите реакции взаимодействия *p*-аминофенола с этиловым спиртом (получение фенетидина) и с уксусным ангидридом (получение парацетамола). Какое применение в медицине имеют производные *p*-аминофенола?
2. Напишите реакции получения и гидролиза производных салициловой кислоты: салицилата натрия, метилсалицилата, фенолсалицилата (салол) и ацетилсалициловой кислоты (аспирин). Какое они имеют медицинское значение? Как можно проверить доброкачественность аспирина?
3. Приведите строение бензпиррола (индола), β -индолил- α -аминопропионовой кислоты (триптофана) и β -имидазол- α -аминопропионовой кислоты (гистидина). Напишите реакции окислительного и неокислительного декарбоксилирования триптофана и декарбоксилирования гистидина. Назовите полученные биогенные амины. Напишите реакции, происходящие с триптофаном с получением ряда биологически важных соединений. Назовите полученные соединения.
4. Напишите лактим-лактамные таутомерные формы барбитуровой кислоты (2,4,6-тригидрокси-*s*-пиримидина). Какой вид таутомерии обуславливает проявление кислотных свойств у барбитуровой кислоты? приведите строение 5,5-дизетилбарбиту-

ровой кислоты ("Барбитал").

5. Приведите строение ксантина (2,6-дигидроксипурина), теофиллина (1,3-диметилксантина), кофеина (1,3,7-триметилксантина), мочевой кислоты (2,6,8-тригидроксипурина) и ее соли - кислого урата аммония. К каким нарушениям в организме приводит образование нерастворимых солей мочевой кислоты?
6. Напишите реакцию получения никотиновой (β -пиридинкарбоновой) кислоты из β -метилпиридина. Приведите строение амида никотиновой кислоты. Какое он имеет медицинское значение?
7. Чем объясняется повышенная способность алкилпиридиниевого катиона к реакциям нуклеофильного замещения (S_N) по сравнению с пиридином? Напишите реакцию алкилпиридиниевого катиона с гидрид-ионом. В основе каких процессов лежит эта реакция в организме? В состав какого кофермента входит алкилпиридиниевый ион (никотинамидный фрагмент)?
8. Напишите реакции ацетилирования и гидролиза мочевины. Какое значение имеют уреиды в медицине? Приведите строение гуанидина. Напишите получение биурета и качественную реакцию на него.

Лабораторная работа

I. Доказательство отсутствия фенольного гидроксила в ацетилсалициловой кислоте (аспирине) и ее гидролиз

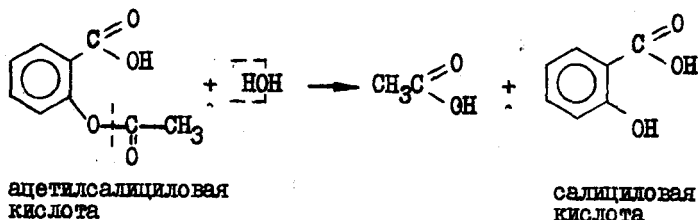
Поместите в пробирку @ крупинку аспирина (*Acidum acetylosalicylicum*) и 5-6 капель воды. Встряхните пробирку, чтобы ускорить растворение вещества, и затем отлейте часть раствора в пробирку ⓐ. От добавления в пробирку ⓐ I капли 0,1 н. $FeCl_3$ фиолетовой окраски не появляется.

Какой вывод можно из этого сделать? Учитывайте, что реакция с хлоридом железа (III) является реакцией доказывания свободной фенольной OH-группы (см. занятие № 4, работа № 4).

Остаток раствора ацетилсалициловой кислоты в пробирке @ прокипятите в течение полминуты и затем прибавьте I каплю 0,1 н. $FeCl_3$.

Как меняется цвет раствора? Как можно объяснить изменение цвета?

Сделайте вывод учитывая, что аспирин – сложный эфир, образованный уксусной и салициловой кислотами. Как сложный эфир ацетилсалициловая кислота очень легко подвергается гидролизу при кипячении с водой. При этом образуются уксусная кислота и салициловая кислота, содержащая свободную фенольную группу:

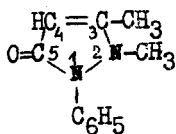


За счет какой OH-группы осуществляется эфирная связь в аспирине? Какая функциональная группа обеспечивает аспирину кислотные свойства?

Проба с хлоридом железа (III) служит, также для определения чистоты ацетилсалициловой кислоты, которая при плохом хранении может разлагаться.

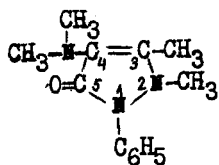
2. Реакция антипирина и амидопирина (пирамидона) с хлоридом железа (III)

Поместите в пробирку несколько кристаллов антипирина, прибавьте 2 капли воды и каплю 0,1 н. $FeCl_3$. Немедленно появляется интенсивное и стойкое оранжево-красное окрашивание, не исчезающее при стоянии. Окрашивание антипирина (1-фенил-2,3-диметил-5-пиразолон)



от хлорида железа (III) обусловлено образованием комплексного соединения – ферропирина. Для сравнения поместите в другую пробирку несколько кристаллов амидопирина (пирамидона). Добавьте 2 капли воды и 1 каплю 0,1 н. $FeCl_3$. Появляется фиолетовое окрашивание, быстро исчезающее. Добавьте еще сразу 3 капли хлорида железа (III). Окраска вновь появляется, держится несколько дольше, но постепенно бледнеет.

Амидопириан (4-диметиламиноантипирин) – производное антипирина, в котором подвижный атом водорода в положении 4 замещен диметиламиногруппой. Появление в опыте с амидопирином



фиолетовой окраски обусловлено окислением амидопирина хлоридом железа (III), причем образуется нециклический диоксо-амидопирин. При объяснении результатов следует учесть, что избыток хлорида железа (III) вредит реакции.

Приведенными цветными реакциями пользуются в фармацевтической практике для распознавания антипирина и амидопирина и отличия их друг от друга. Ввиду этого указанные реакции следует делать для сравнения параллельно в двух пробирках.

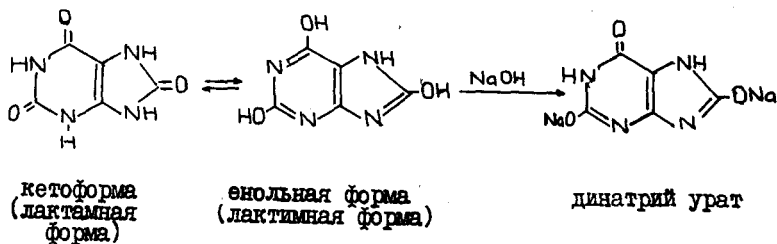
3. Растворимость мочевой кислоты и ее средней натриевой соли в воде

Поместите в пробирку небольшое количество (на кончике лопаточки) мочевой кислоты. Прибавляйте по каплям воду, каждый раз встряхивая пробирку. Обратите внимание на плохую растворимость мочевой кислоты в воде. В холодной воде мочевая кислота почти нерастворима: 1 ч. ее растворяется в 39 000 ч. воды.

После добавления 8 капель воды растворения все еще не заметно. Стоит, однако, добавить всего 1 каплю 2 н. NaOH, как мутный раствор моментально просветляется вследствие образования относительно легко растворимой средней двузамещенной соли натрия. Полученный раствор сохранить для последующего опыта.

Мочевая кислота называется по латыни *Acidum uricum*, соли ее называют уратами.

Мочевая кислота (2,6,8-тригидроксипурин) существует в виде двух таутомерных форм (см. занятие № 8, задача № 2):



Соли мочевой кислоты (ураты) образуются от ее лактим-

ной (енольной) формы со щелочью.

Очень слабо выраженный кислотный характер мочевой кислоты обуславливает то, что из трех атомов водорода теоретически возможной енольной формы могут замещаться на натрий только два. Трехзамещенные соли мочевой кислоты неизвестны.

4. Образование труднорастворимого урата аммония

К оставшейся в предыдущем опыте части прозрачного раствора средней двузамещенной натриевой соли мочевой кислоты добавьте I каплю насыщенного раствора хлорида аммония. Немедленно выпадает белый осадок мочекислового аммония. Напишите схему реакции, учитывая, что оба иона натрия замещаются в урате натрия на ионы аммония.

Литература для самоподготовки

1. Н.А.Токавкина, Ю.И.Бауков. Биоорганическая химия, 1985, стр. 251-288.

2. Конспект лекций.

Обучающие задачи и эталоны их решения.

Задача № I.

Салициловая кислота является родоначальником большой группы лекарственных средств и производится в крупном масштабе. Приведите промышленный способ получения кислоты из доступного сырья и дайте примеры лекарственных средств, получаемых на ее основе.

Общий подход

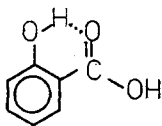
Салициловая, о-гидроксibenзойная кислота, является гетерофункциональным соединением бензойного ряда. Если в качестве исходного соединения взять бензол, то задача синтеза кислоты в конечном итоге сводится к введению в бензольное ядро двух функций - гидроксильной и карбоксильной групп в орто-положение друг к другу.

Электронное строение бензола обуславливает реакции электрофильного замещения (S_E). Гидроксильная группа является нуклеофилом (табл. 6) и поэтому нельзя осуществить прямое введение ее в ядро бензола.

Тот факт, что атом углерода в $COOH$ -группе электрофилен, свидетельствует о возможности прямого введения карбоксиль-

ной группы в ядро реакцией электрофильного замещения. Реагентом может служить диоксид углерода CO_2 , очень слабый электрофил. Для того, чтобы прошла реакция, необходимо предусмотреть активацию бензольного ядра, например, введением в него сильного электронодонорного заместителя (OH , NH_2 -группы).

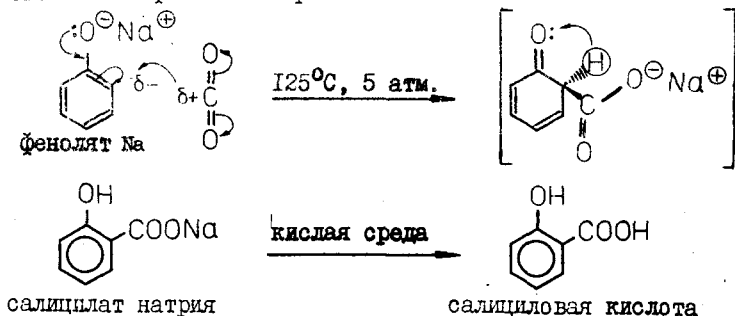
Салициловая кислота значительно более сильная, чем бензойная. Это связано с образованием внутримолекулярной водородной связи, которая способствует стабилизации карбоксилат-аниона и, следовательно, приводит к возрастанию кислотности. Салициловая кислота, подобно другим α -гидроксикислотам, при интенсивном нагревании легко декарбоксилируется с образованием фенола.



С медицинской точки зрения салициловая кислота имеет большое практическое значение, поскольку на основе ее получают лекарственные средства (салицилаты), обладающие обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

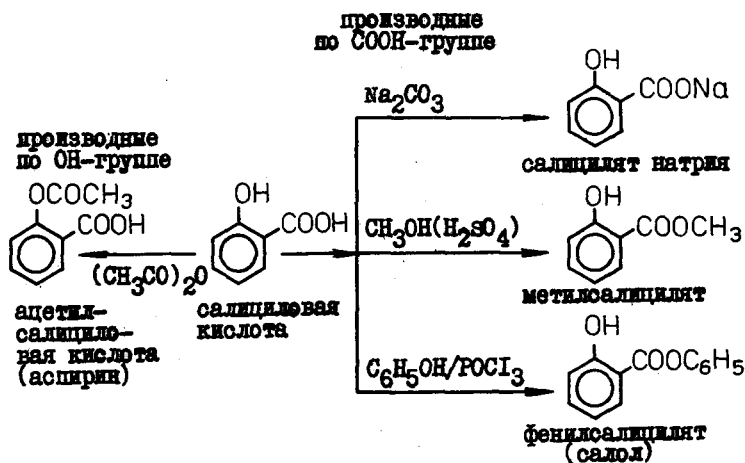
Решение

Наиболее простым промышленным способом получения салициловой кислоты является прямое карбоксилирование фенола, протекающее по S_{E} -механизму. Гидроксильная группа в феноле вследствие сильного $+\text{M}$ -эффекта активует бензольное ядро и направляет последующую карбоксильную группу в орто- (и пара-) положение. Реакционную способность бензольного ядра еще более повышают, применяя в качестве исходного сырья не сам фенол, а его соль - фенолят натрия:



В вышеприведенном промышленном способе получения салициловой кислоты используется доступное сырье: фенол, диоксид углерода, едкий натр и минеральная кислота (салициловая кислота выделяется после подкисления реакционной смеси). Поскольку процесс является одностадийным и протекает без выделения побочных продуктов, метод широко используется в фармацевтической промышленности.

Лекарственные препараты, синтезируемые на основе салициловой кислоты, т.е. салицилаты в основном являются сложными эфирами, полученными с использованием обеих функций салициловой кислоты:



Наибольшее применение как лекарственное средство имеет ацетилсалициловая кислота (аспирин). Салол используется как антисептическое средство при кишечных заболеваниях и примечателен тем, что, проходя через кислую среду желудка без гидролитического расщепления, распадается лишь в кишечнике. Его используют также в качестве материала защитных оболочек некоторых лекарств, нестабильных в кислой среде желудка. Метилсалицилат применяется как наружное средство в виде мазей.

Заключение


Наиболее простым способом промышленного получения салициловой кислоты из доступного сырья является прямое карбокси-

лирование фенолята натрия с помощью CO_2 (при давлении 4–5 атм и температуре 125–140°C). Реакция протекает по S_{E} -механизму. Салициловая кислота выделяется в кислой среде. На основе салициловой кислоты синтезируют аспирин, салол, метилсалицилат, натрий салицилат и др. лекарственные средства.

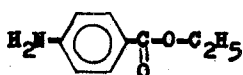
Задача № 2

К каким изменениям в биохимической роли *p*-аминобензойной кислоты приводит замена карбоксильной группы на сульфогруппу?

Общий подход

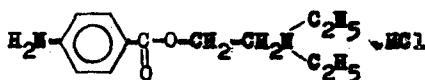
p-Аминобензойная кислота (ПАБК, NH_2 -- COOH) является гетерофункциональным соединением. Некоторые сложные эфиры (производные по COOH -группе) применяются в качестве местно-анестезирующих средств:

анестезин



этиловый эфир ПАБК

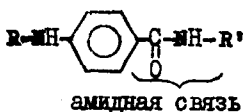
новокаин (применяется в виде солянокислой соли)



диэтиламиноэтиловый эфир ПАБК

Одним из важнейших производных ПАБК одновременно по двум функциональным группам является фолиевая кислота (витамин B_9 , фактор R). Название произошло от источника ее выделения: "folium" – лист, что указывает на содержание соединения в растительных листьях (особенно в листьях шпината). Фолиевая кислота образуется с участием обеих функциональных групп ПАБК: происходит алкилирование по аминогруппе и образование амида по карбоксильной группе:

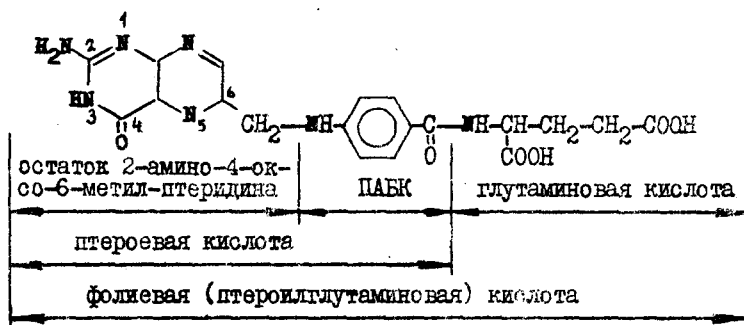
R – остаток 2-амино-4-оксо-6-метилптеридина. Птеридин является конденсированной системой, образованной из пиримидина (1,3-диазина) и пиразина (1,4-диазина), см. стр. II 8.



амидная связь

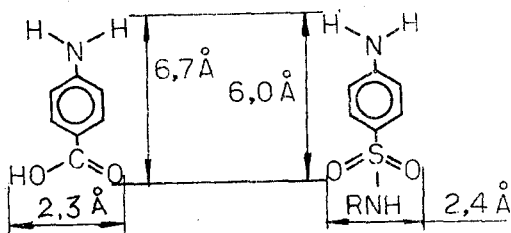
–NHR' – остаток глутаминовой (2-аминопентандионой кислоты)

Структура фолиевой кислоты:



Решение

При замене карбоксильной группы в ПАБК на сульфогруппу получают *p*-аминобензолсульфокислоту (сульфаниловую или *p*-аминосульфобензойную кислоту). Амиды данной кислоты составляют группу бактериостатических, т.н. сульфаниламидных препаратов. Амиды сульфаниловой кислоты структурно подобны ПАБК:

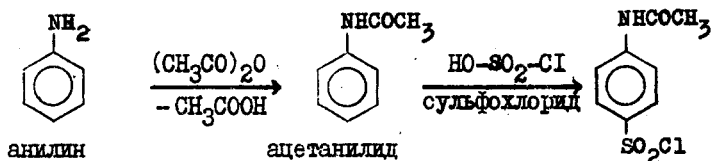


При наличии в бактериальной среде ПАБК и сульфаниламидов они конкурируют между собой на стадии образования птероевой кислоты. Сульфаниламиды реагируют с молекулой производного птеридина, поскольку присутствуют в достаточно высоких концентрациях. Наличие сульфаниamidной группы препятствует взаимодействию с глутаминовой кислотой и тем самым прекращается (блокируется) биосинтез фолиевой кислоты. Блокирование синтеза фолиевой кислоты приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот, вследствие чего подавляется рост и размножение бактерий. Таким образом, сульфаниламиды проявляют антибактериальные свойства. Сульфаниламиды рассматриваются как антиметаболиты ПАБК (т.е. молекулы, обладающие

структурным сходством с природным субстратом (метаболитом) и конкурирующие с ним за фермент). Поскольку организм человека не способен синтезировать фолиевую кислоту и получает ее извне, то он мало подвержен действию сульфаниламидов в низких, т.е. в лечебных концентрациях.

Простейший представитель сульфаниламидных препаратов — амид сульфаниловой кислоты — называется стрептоцидом (от названия микроорганизмов стрептококков, рост которых под действием стрептоцида подавляется).

Стрептоцид $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$ (т.е. сульфаниламид) получают сульфированием анилина с последующим введением в него амидной группы. При этом предварительно нужно защитить реакционноспособную NH_2 -группу, например, ее ацилированием (уксусным ангидридом):

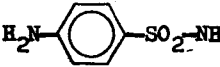

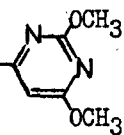
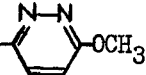
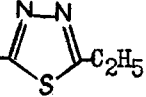


Сульфирование проводят, как правило, не самой серной кислотой, а ее хлорангидридом (сульфохлоридом). В полученном соединении атом хлора может легко замещаться на $-\text{NH}_2$ и $-\text{NHR}$ группы. После снятия защиты получают сульфаниламиды.

Антибактериальная активность и токсичность сульфаниламидов зависят от природы радикала R , связанного с амидным азотом. В общей сложности синтезировано свыше 5000 аналогов сульфаниламидов, однако практическое применение из них нашло очень небольшое число препаратов, в которых радикал R содержит гетероциклическое кольцо (см. на стр. 120).

Амиды *о*- и *м*-аминосulfобензойных кислот бактериостатической активности не проявляет.

Заключение. Сульфаниловая кислота и ее *п*-замещенные амиды являются антиметаболитами по отношению к *п*-аминобензойной кислоте и проявляют антибактериальное действие.

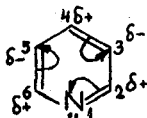
Остаток сульфаниламида (стрептоцида)	R (гетероцикл или его производное)	Название сульфаниламидного препарата	
		сульфазин	
		} ПИРИМИДИНОВЫЙ ЦИКЛ	сульфадиметоксин
		} ПИРИДАЗИНОВЫЙ ЦИКЛ	сульфапиридазин
		} ТИОДИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ	этазол

Задача № 3.

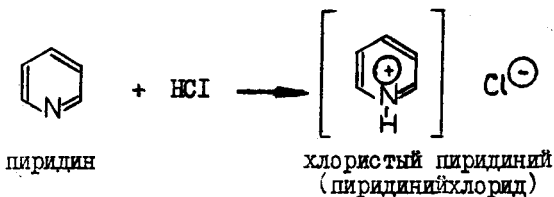
Пиридиновый и пуриновый циклы входят в состав кофермента НАД⁺. Какое химическое свойство пиридинового цикла определяет участие НАД⁺ в окислительно-восстановительных реакциях живых систем? Приведите примеры лекарственных веществ, содержащих пуриновый или пиридиновый цикл.

Общий подход

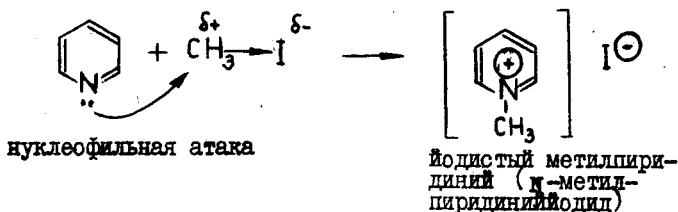
Как было рассмотрено ранее (занятие № 2, задача № 2), пиридин отвечает критериям ароматичности. Однако, наличие в ядре электроотрицательного атома азота приводит к нарушению равномерности распределения электронной плотности и появлению возможности протекания реакций нуклеофильного замещения S_N, нехарактерных для самого бензола. Нуклеофильная атака



осуществляется в положении 2, 4, 6. Пиридин проявляет основные свойства за счет свободной пары электронов "пиридинового азота" и вступает в реакции с кислотами, образуя соли пиридиний-катиона:

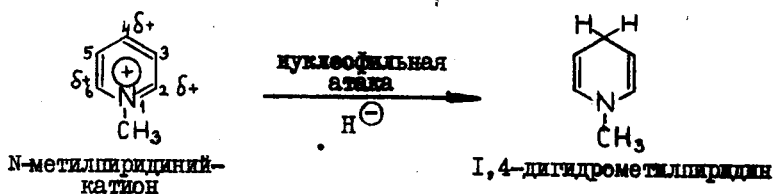


В реакциях с алкилгалогенидами пиридин выступает в роли нуклеофильного реагента. В результате образуются (по S_N-механизму) четвертичные алкилпиридиниевые соли:

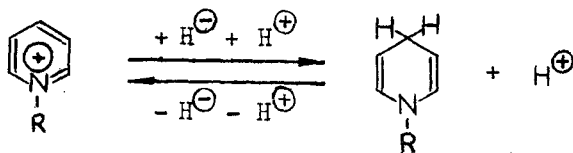


Гетероциклическое кольцо в N-алкилпиридиниевых солях еще более электрононедостаточное вследствие большего оттягивания электронной плотности к положительно заряженному атому азота. Поэтому N-алкилпиридиниевый катион будет легче, чем пиридин вступать в реакции с нуклеофильными реагентами.

Одним из сильных нуклеофилов является гидрид-ион H⁻ (см. занятие № 4, таблица 6):

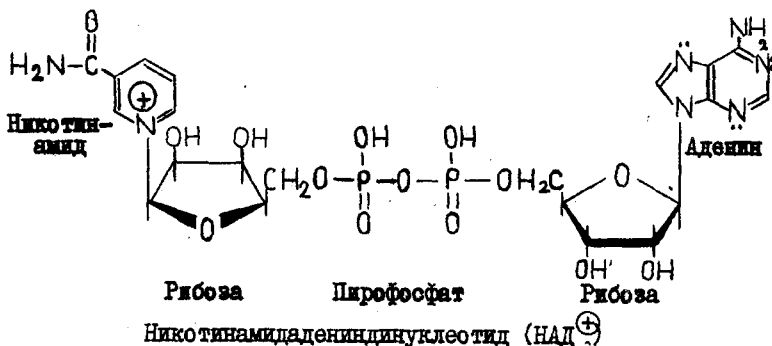


В результате этой реакции N-метилпиридиниевый катион восстанавливается (принимает электронную пару гидрид-иона). При этом кольцо теряет ароматичность, т.е. происходит переход от термодинамически более устойчивого соединения к менее устойчивому. В результате обратной реакции происходит окисление. В обобщенном виде:



Решение

N-замещенный пиридиновый катион входит в виде амида никотиновой кислоты (витамина PP) в состав коэнзима НАД⁺:



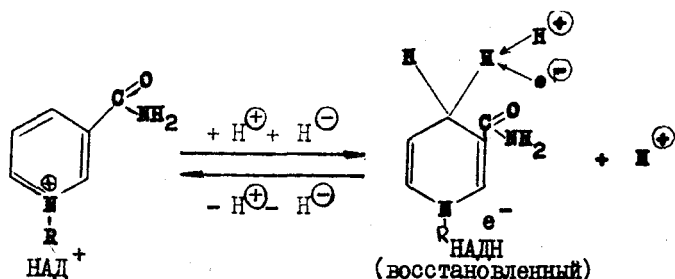
Способность N-замещенного пиридинового катиона к восстановлению, т.е. его способность принимать электроны гидрид-иона определяет участие НАД⁺ как коэнзима в окислительно-восстановительных реакциях живых систем.

В организме человека с участием НАД⁺ происходит окисление гидроксилсодержащих соединений, например, этилового спирта в уксусный альдегид:



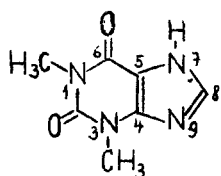
Потенциальная энергия уксусного альдегида ниже, чем у этилового спирта. Оба вещества связаны в единую биологическую систему с окислителем НАД⁺. Энергия, выделившаяся при окислении спирта, переходит к НАД⁺ (см. на стр. 123).

Термодинамическая стабильность пиридинового кольца теряется в этом процессе и, как результат, потенциальная энергия НАДН становится выше, чем энергия НАД⁺.

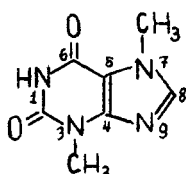


Таким образом, энергия, выделяющаяся при окислении спирта, запасается и может быть в дальнейшем использована для проведения других биохимических реакций, необходимых для жизнедеятельности организма.

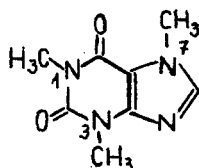
Как видно из структуры NAD^+ , в состав его молекулы, наряду с пиридиновым, входит также и пуриновое кольцо. Пурин, играя активную роль в биохимических превращениях организма, является родоначальником многих лекарственных средств. Большое значение в качестве средств, действующих на центральную нервную систему, приобрели метилированные оксипурины: теofilлин, теобромин, кофеин.



1,3-диметилксантин
(теofilлин)

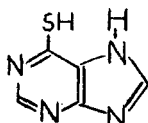


3,7-диметилксантин
(теобромин)



1,3,7-триметилксантин
(кофеин)

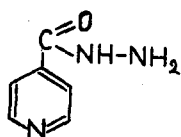
В качестве противоопухолевого средства применяют 6-меркаптопурин.



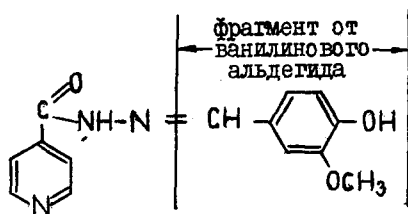
6-меркаптопурин

Наиболее известными из лекарственных средств, имеющих

в своем составе пиридиновый цикл, являются производные изо-никотиновой кислоты с высокой противотуберкулезной активностью, например:



тубазид

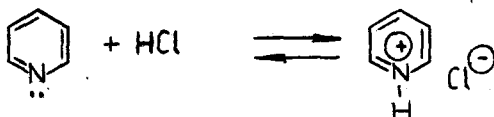


фтивазид

Заключение. Участие НАД^{\oplus} в окислительно-восстановительных реакциях определяется способностью пиридинового катиона (никотинамидный фрагмент) вступать в реакцию с гидрид-ионом (нуклеофилом) вследствие понижения электронной плотности гетероцикла.

Контрольные задачи:

1. Пиридин реагирует с хлористым водородом с образованием иона пиридиния:



Какое соединение, пиридин или пиридиний хлорид, является более реакционноспособным в реакциях нуклеофильного замещения? Напишите реакцию взаимодействия пиридиний хлорида с гидрид-ионом.

2. Напишите схему реакции декарбоксилирования гистидина (β -имидазолл- α -аминопропионовой кислоты) и триптофана (β -индолил- α -аминопропионовой кислоты) с образованием биогенных аминов - гистамина и триптамина. Напишите строение серотонина (5-окситриптамина).
3. Приведите таутомерные формы барбитуровой кислоты и объясните, почему она является сильной кислотой (в 5-6 раз сильнее уксусной).

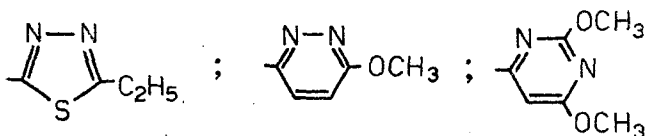
Практическое занятие № 10

Тема: II Контрольная работа "Гетерофункциональные органические соединения – метаболиты и родоначалники важнейших групп лекарственных средств. Карбоновые кислоты и их функциональные производные. Липиды".

1. Приведите электронное строение карбоксильной группы и карбоксилат-аниона. Объясните, как влияет на кислотность наличие электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в уксусной, щавелевой, молочной, α -аминопропионовой (α -аланин) и пировиноградной кислотах.
2. Опишите механизм реакций у тригонального углерода карбоксильной группы (в общем случае). Объясните, почему реакционная способность карбоновых кислот повышается при использовании кислотного катализатора. Приведите уравнения и механизм реакции этерификации на примерах взаимодействия уксусной, α -аминомасляной и α -кетоглутаровой кислот с этиловым спиртом (в кислой среде).
3. Напишите реакцию аммонолиза этилацетата; реакции получения амида уксусной кислоты из ее хлорангидрида и ангидрида. Приведите реакцию получения гидразида изоникотиновой кислоты (тубазида).
4. Напишите реакции гидролиза изопропилацетата, амида валериановой кислоты, лактона γ -гидроксимасляной и лактама γ -аминовалериановой кислоты и специфические реакции, протекающие при нагревании γ -гидроксимасляной и γ -аминовалериановой кислот.
5. Дайте определение таутомерии. Объясните наличие кето-енольной таутомерии у ацетоуксусной, щавелевоуксусной и барбитуровой кислот. Укажите причины, приводящие к повышению устойчивости енольной формы. Докажите с помощью химических реакций наличие двух таутомерных форм ацетоуксусного эфира (этилового эфира ацетоуксусной кислоты).
6. Как влияет на способность к декарбоксилированию карбоновых кислот наличие электроноакцепторных групп в радикале и их положение относительно карбоксильной группы. Напишите реакции декарбоксилирования ацетоуксусной и щавелево-

уксусной кислот. Какие соединения входят в группу "кетонных тел"? Декарбонсильированием каких исходных α -аминокислот получают коламин и холин, норадреналин и адреналин?

7. Что такое хиральный (асимметрический) центр? Как определяется относительная конфигурация атомов углерода? Дайте определение энантимеров, диастереомеров и рацематов. Напишите проекционные формулы энантимеров глицеринового альдегида, α -аминпропионовой, молочной кислот и укажите их принадлежность к стереохимическим рядам.
8. Приведите общую структурную формулу триацилглицеридов (нейтральные жиры), фосфатидилколаминов (кефалинов) и фосфатидилхолинов (лецитинов). Напишите для них реакции гидролиза. Приведите строение с учетом стереоизмерии важнейших высших (насыщенных и ненасыщенных) жирных кислот, входящих в состав триацилглицеридов (и фосфолипидов).
Что характеризуется подным числом?
9. Приведите реакции получения лекарственных соединений, являющихся производными салициловой и *p*-аминобензойной кислот, а также - производных *p*-аминофенола с лекарственным значением.
10. Напишите реакции получения амида сульфаниловой кислоты (стрептоцида) из анилина. Приведите строение сульфаниамидных препаратов: этазола, сульфациридазина, сульфадиметоксина, содержащих в качестве радикала в сульфамидной группе следующие фрагменты (соответственно):



- II. Докажите ароматический характер и наличие основных свойств (с учетом электронного строения гетероатомов) пиразола, имидазола, пиридина, пиримидина и пурина. Напишите реакцию получения иодистого метилпиридиния и реакцию взаимодействия метилпиридиниевого катиона с гидрид-ионом (аналогичная к последней реакция лежит в основе

- обратимого восстановления кофермента НАД⁺).
- I2. Объясните наличие лактим-лактамной таутомерии барбитуровой (2,4,6-тригидроксипиримидина) и мочевой (2,6,8-тригидроксипурина) кислот.
 - I3. Приведите примеры лекарственных средств, включающих пиридиновый, пуриновый или пиразоловый цикл (со структурными формулами).
 - I4. Приведите строение бензопиррола (индола), β -индолил- α -аминопропионовой кислоты (триптофана) и β -имидазолил- α -аминопропионовой кислоты (гистидина). Напишите реакции окислительного и неокислительного декарбок্সилирования триптофана и декарбок্সилирования гистидина.
 - I5. Напишите формулы полного (мочевина) и неполного (карбаминовая кислота) амидов угольной кислоты, имина мочевины (гуанидин). Какие продукты дает мочевина при гидролизе? Напишите реакцию получения бигурета и качественную реакцию для его доказывания. Какое значение в медицине имеют уреиды и уретаны?

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Введение		3
№ занятия	Т е м а	
1.	Пространственное строение органических молекул. Основные принципы классификации и номенклатуры органических соединений	6
2.	Электронное строение химических связей и взаимное влияние атомов в органических молекулах	16
3.	Реакционная способность углеводов ...	31
4.	Кислотные и основные свойства органических соединений. Реакция окисления. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода	46
5.	Биологически важные реакции карбонильных соединений	67
6.	I Контрольная работа "Теоретические основы строения и реакционной способности органических соединений"	80
7.	Карбоновые кислоты и их функциональные производные. Липиды	83
8.	Гетерофункциональные органические соединения, участвующие в процессах метаболизма	97
9.	Физиологически активные гетерофункциональные производные бензольного и гетероциклического ряда	110
10.	II Контрольная работа "Гетерофункциональные органические соединения - метаболиты и родоначальники важнейших групп лекарственных средств. Карбоновые кислоты и их функциональные производные. Липиды"	125