

№ МПД-17

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России)

Кафедра химии и физики

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ И УКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ
САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ (ВНЕАУДИТОРНОЙ) РАБОТЫ**

по дисциплине «**ОБЩАЯ ХИМИЯ, БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования –
программы специалитета по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело,
утвержденной 31.08.2020 г.

Часть 3

Составители: Калагова Р.В., Закаева Р.Ш., Плиева А.Г.

Владикавказ, 2020

Содержание

Занятие №	Тема занятия	Стр.
12.	ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ИЗОМЕРИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ Задания для самостоятельной работы	
13.	КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ Лабораторная работа № 11 Задания для самостоятельной работы	
14.	РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ Лабораторная работа № 12 Задания для самостоятельной работы	
15.	КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ Лабораторная работа № 13 Задания для самостоятельной работы	
16.	ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ Лабораторная работа № 14 Задания для самостоятельной работы	
17.	БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ Лабораторная работа № 15 Задания для самостоятельной работы	
18.	УГЛЕВОДЫ. МОНОСАХАРИДЫ. ДИСАХАРИДЫ И ПОЛИСАХАРИДЫ Лабораторная работа № 16 Задания для самостоятельной работы	
19.	АЛЬФА – АМИНОКИСЛОТЫ. ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ Лабораторная работа № 17 Задания для самостоятельной работы	
20.	ИТОГОВОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ	

Занятие № 12

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ В БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Цель занятия: рассмотреть основные понятия биоорганической химии, основываясь на теоретические аспекты и формулировки органической химии.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Основные положения теории строения органических соединений Бутлерова.
- б) классификации органических соединений.

Студент должен уметь:

- а) Формулировать основные правила заместительной номенклатуры ИЮПАК.
- б) Использовать правила заместительной номенклатуры в названиях органических соединений, являющихся объектами изучения биоорганической химии.
- в) Классифицировать органические соединения с учетом строения цепи атомов углерода и присутствующих в молекуле функциональных групп.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Какая химия называется органической и почему?
2. Что такое номенклатура и ее типы?
3. Основные классы органических соединений.
4. Гомологический ряд, принцип объединения веществ в гомологический ряд.
5. Атомные орбитали и их гибридизация.
6. Ковалентная и водородная виды связи в органических соединениях.

Теоретическая часть

В основу научной классификации и номенклатуры органических соединений положены принципы теории химического строения органических соединений А.М. Бутлерова:

1. Атомы в молекулах соединены друг с другом в определенной последовательности согласно их валентностям. Последовательность межатомных связей в молекуле называется ее *химическим строением* и отражается одной структурной формулой (формулой строения).
2. Химическое строение можно устанавливать химическими методами. (В настоящее время используются также современные физические методы).
3. Свойства веществ зависят от их химического строения.
4. По свойствам данного вещества можно определить строение его молекулы, а по строению молекулы - предвидеть свойства.
5. Атомы и группы атомов в молекуле оказывают взаимное влияние друг на друга.

Теория Бутлерова явилась научным фундаментом органической химии и способствовала быстрому ее развитию. Опираясь на положения теории, А.М. Бутлеров дал объяснение явлению **изомерии**, предсказал существование различных изомеров и впервые получил некоторые из них.

Все органические соединения подразделяют на следующие основные ряды:

Ациклические — их называют также алифатическими, или соединениями жирного ряда.

Эти соединения имеют открытую цепь углеродных атомов.

К ним относятся:

1. Предельные (насыщенные)
2. Непредельные (ненасыщенные)

Циклические — соединения с замкнутой в кольцо цепью атомов. К ним относятся:

1. Карбоциклические (изоциклические) – соединения, в кольцевую систему которых входят только углеродные атомы это:

- а) алициклические (предельные и непредельные);
- б) ароматические.

2. Гетероциклические — соединения, в кольцевую систему которых, кроме атома углерода, входят атомы других элементов — гетероатомы (кислород, азот, сера и др.)



В настоящее время для наименования органических соединений применяются три типа номенклатуры: тривиальная, рациональная и систематическая номенклатура — номенклатура IUPAC (ИЮПАК) — International Union of Pure and Applied Chemistry (Международного союза теоретической и прикладной химии).

Тривиальная (историческая) номенклатура — первая номенклатура, возникшая в начале развития органической химии, когда не существовало классификации и теории строения органических соединений. Органическим соединениям давали случайные названия по источнику получения (щавелевая кислота, яблочная кислота, ванилин), цвету или запаху (ароматические соединения), реже — по химическим свойствам (парафины). Многие такие названия часто применяются до сих пор. Например: мочеви́на, толуо́л, ксило́л, индиго́, уксу́сная кислота́, масля́ная кислота́, валериана́овая кислота́, глико́ль, алани́н и многие другие.

Рациональная номенклатура — по этой номенклатуре за основу наименования органического соединения обычно принимают название наиболее простого (чаще всего первого) члена данного гомологического ряда. Все остальные соединения рассматриваются как производные этого соединения, образованные замещением в нем атомов водорода углеводородными или иными радикалами (например: триметилуксусный альдегид, метиламин, хлоруксусная кислота, метиловый спирт). В настоящее время такая номенклатура применяется только в тех случаях, когда она дает особенно наглядное представление о соединении.

Систематическая номенклатура — номенклатура IUPAC — международная единая химическая номенклатура. Систематическая номенклатура основывается на современной теории строения и классификации органических соединений и пытается решить главную проблему номенклатуры: название каждого органического соединения должно содержать правильные названия функций (заместителей) и основного скелета углеводорода и должно быть таким, чтобы по названию можно было написать единственно правильную структурную формулу.

Процесс создания международной номенклатуры был начат в 1892 г. (*Женевская номенклатура*), продолжен в 1930 г. (*Льежская номенклатура*), с 1947 г. дальнейшее развитие связано с деятельностью комиссии ИЮПАК по номенклатуре органических соединений. Публиковавшиеся в разные годы правила ИЮПАК собраны в 1979 г. в «голубой книге» [Nomenclature of Organic Chemistry, Section A, B, C, D, E, F and H, Oxford Pergamon Press, 1979]. Своей задачей комиссия ИЮПАК считает не создание новой, единой системы номенклатуры, а упорядочение, «кодификацию», имеющейся практики. Результатом этого является сосуществование в правилах ИЮПАК нескольких номенклатурных систем, а, следовательно, и нескольких допустимых названий для одного и того же вещества. Правила ИЮПАК опираются на следующие системы: заместительную, радикало-функциональную, аддитивную (соединительную), заменительную номенклатуру и т.д.

В **заместительной номенклатуре** основой названия служит один углеводородный фрагмент, а другие рассматриваются как заместители водорода (например, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CH}$ – трифенилметан).

В **радикало-функциональной номенклатуре** в основе названия лежит название характеристической функциональной группы, определяющей химический класс соединения, к которому присоединяют наименование органического радикала, например:

$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ — этиловый **спирт**;

$\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ — этил**хлорид**;

$\text{CH}_3\text{—O—C}_2\text{H}_5$ — метилэтиловый **эфир**;

$\text{CH}_3\text{—CO—CH=CH}_2$ — метилвинил**кетон**.

В **соединительной номенклатуре** название составляют из нескольких равноправных частей (например, $\text{C}_6\text{H}_5\text{—C}_6\text{H}_5$ бифенил) или добавляя обозначения присоединенных атомов к названию основной структуры (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, гидрокоричная кислота, этиленоксид, стиролдихлорид).

Заменительную номенклатуру применяют при наличии неуглеродных атомов (гетероатомов) в молекулярной цепи: корни латинских названий этих атомов с окончанием “а” (а-номенклатура) присоединяют к названиям всей структуры, которая получилась бы, если бы вместо гетероатомов был углерод (например, $\text{CH}_3\text{—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—S—CH}_3$ 2-окса-8-тиа-5-азанонан).

Система ИЮПАК является общепризнанной в мире, и лишь адаптируется соответственно грамматике языка страны. Полный набор правил применения системы ИЮПАК ко многим менее обычным типам молекул длинен и сложен. Номенклатура представляет собой систему правил, позволяющих дать однозначное название каждому индивидуальному соединению. В настоящее время общепринятой является систематическая номенклатура ИЮПАК. Для использования номенклатуры ИЮПАК необходимо знать следующие номенклатурные термины:

Органический радикал – остаток молекулы, из которой удалены один или несколько атомов водорода, при этом остаются свободными одна или несколько свободных валентностей.

Родоначальная структура – химическая структура, составляющая основу называемого соединения. В качестве родоначальной структуры рассматриваются главная цепь атомов углерода в ациклических соединениях и цикл в карбоциклических и гетероциклических соединениях.

Характеристическая группа – функциональная группа, связанная с родоначальной структурой или частично входящая в ее состав.

Заместитель – любой атом или группа атомов, замещающие в исходном соединении атом водорода

В основе заместительной номенклатуры лежит выбор родоначальной структуры. Название строят как сложное слово, состоящее из корня (название родоначальной структуры); суффиксов, отражающих степень насыщенности (наличие 2-ных или 3-ных связей); префиксов и суффиксов, обозначающих число, характер и местонахождение заместителей.

Заместители подразделяют на два типа:

1. Углеводородные радикалы и характеристические группы, обозначаемые только префиксами

2. Характеристические группы, обозначаемые как префиксами, так и суффиксами в зависимости от старшинства:

Порядок старшинства характеристических групп, обозначаемых суффиксами и префиксами

Функциональная группа	Префикс	Суффикс
-(C)OON	-	-овая к-та
-COOH	Карбокси	-карбоновая кислота
-SO ₃ H	Сульфо-	-сульфоновая кислота
-(C)N	-	-нитрил
-(C)HO	Оксо-	-аль
-CHO	Формил-	-карбальдегид
R ₁ R ₂ (C)=O	Оксо-	-он
-OH	Гидрокси-	-ол
SH	Меркапто-	-тиол
NH ₂	Амино-	-амин

Составление названия производят в следующей последовательности:

1. Определяют старшую характеристическую группу (если она присутствует) и родоначальную структуру соединения.

В качестве родоначальной структуры. используют главную цепь атомов углерода в ациклических соединениях и основную циклическую структуру в карбоциклических и гетероциклических соединениях.

2. Нумеруют атомы родоначальной структуры с условием, чтобы старшая группа получила наименьший номер. Если это правило не позволяет выбрать однозначно направление нумерации, то цепь нумеруют так, чтобы заместители получили наименьшие номера. В гетероцикле начало нумерации определяет гетероатом.

3. Называют родоначальную структуру, обозначая старшую характеристическую группу суффиксом. Степень насыщенности родоначальной структуры. отражают в ее названии суффиксами: **-ан** в случае насыщенного углеродного скелета, **-ен** – при наличии двойной и **-ин** – тройной связей.

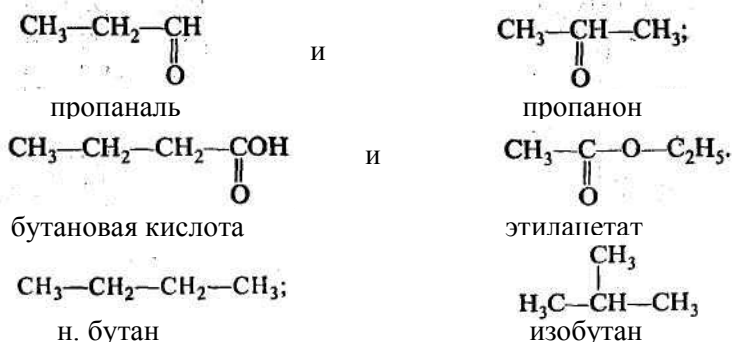
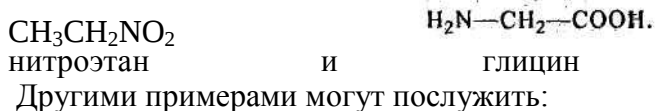
4. Называют заместители, обозначаемые префиксами, в едином алфавитном порядке. Положение каждого заместителя и каждой кратной связи указывают цифрами, соответствующими номеру атома углерода, с которым связан заместитель. Цифры ставят перед префиксами и после суффиксов. После суффиксов **-овая к-та** или **-аль** можно не указывать положение карбоксильной или альдегидной группы, т.к. они всегда находятся в начале цепи.

Изомерия и ее виды

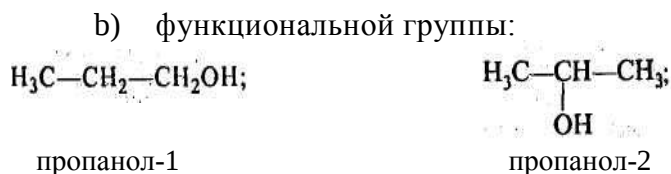
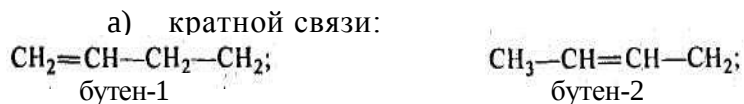
Способность атомов углерода к образованию четырех ковалентных связей с соседними атомами определяет возможности существования изомеров - разных соединений одного и того же молекулярного состава. Можно выделить следующие виды изомерии.

Структурная изомерия

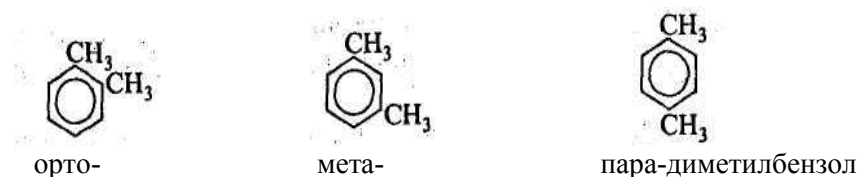
1. *Межклассовая изомерия* (когда одной и той же формуле $C_2H_5O_2N$ соответствуют вещества, принадлежащие к различным классам), например:



3. *Изомерия положения*, заключающаяся в различном расположении:

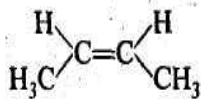


с) радикалов-заместителей в цикле:

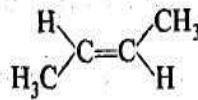


Пространственная или стереоизомерия

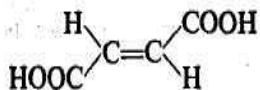
1. *Геометрическая изомерия*, характерная для соединений, содержащих двойную связь или замкнутый цикл из атомов углерода. В таких молекулах можно провести условную плоскость по σ -связям таким образом, что заместители, расположенные у разных атомов углерода, могут оказаться как по одну (цис-изомер), так и по разные стороны от этой плоскости (транс-изомер):



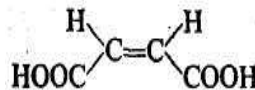
цис-изомер, $t^{\circ}\text{плав.} = -139^{\circ} \text{C}$



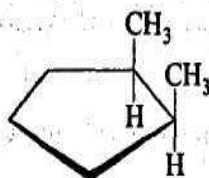
транс-изомер, $t^{\circ}\text{плав.} = -105^{\circ} \text{C}$



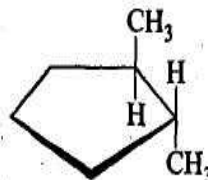
фумаровая кислота
(транс-изомер)
 $t^{\circ}\text{плав.} = 288^{\circ} \text{C}$



малеиновая кислота
(цис-изомер)
 $t^{\circ}\text{плав.} = 130^{\circ} \text{C}$

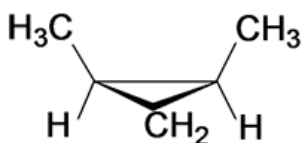


цис-1,2-диметилциклопентан
 $t^{\circ}\text{плав.} = -54^{\circ} \text{C}$

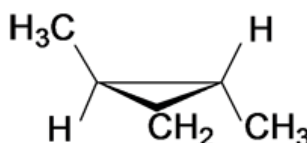


транс-1,2-диметилциклопентан
 $t^{\circ}\text{плав.} = -117,5^{\circ} \text{C}$

Следует отметить, что, кроме алкенов, геометрическая изомерия характерна для алициклических соединений и обусловлена различным взаимным положением заместителей относительно плоскости цикла. Так, например, 1,2-диметилциклопропан существует в виде *цис*- и *транс*- изомеров:

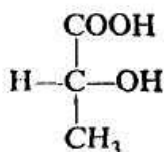


цис-1,2-
диметилциклопропан



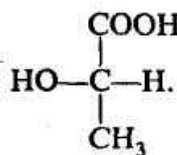
транс-1,2-
диметилциклопропан

2. *Оптическая изомерия*, в которой изомеры имеют совершенно одинаковые физические и химические свойства, поворачивают плоскость поляризации света на равный угол, но (!) в противоположных направлениях. Так, например, 2-оксипропановая (молочная) кислота имеет два изомера:



D-форма

Удельное вращение $-3,82^{\circ}$



L-форма $+3,82^{\circ}$

Такие изомеры являются зеркальным отражением друг друга и при вращении молекулы не могут быть совмещены. Необходимо обратить внимание на то, что центральный атом углерода в этих молекулах окружен четырьмя разными заместителями. Такой атом углерода называется **асимметрическим**, и наличие его в молекуле является непременным признаком того, что для этой молекулы существует оптический изомер. Молекулы, которые нельзя совместить в пространстве и которые относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению, называют **хиральными** (от греческого «хейрос» – рука), а явление существования таких веществ называется **хиральностью**.

Смесь равных количеств L- и D-форм называется **рацематической смесью**. Рацематическая смесь оптически неактивна, т.к. действие одного антипода компенсируется действием другого.

И, наконец, еще один вид изомерии, который можно назвать **динамической изомерией**, — **таутомерия**. В этом случае вещества при установившемся равновесии представляют собой смеси двух (или более) взаимопревращающихся изомеров — таутомеров. Наиболее известным примером является кето-енольная таутомерия в реакции Кучерова (гидратация ацетилена):

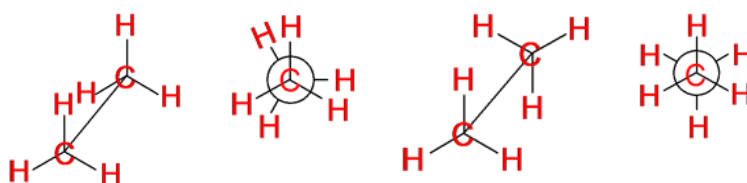


3. Конформационная изомерия.

Следует отметить, что атомы и группы атомов, связанные друг с другом σ-связью, постоянно вращаются относительно оси связи, занимая различное положение в пространстве друг относительно друга.

Молекулы, имеющие одинаковое строение и различающиеся пространственным расположением атомов в результате вращения вокруг С–С связей, называются конформерами.

Для изображения конформационных изомеров удобно пользоваться формулами – проекциями Ньюмена:



Заслоненный конформер

Заторможенный конформер

Явление конформационной изомерии можно рассмотреть и на примере циклоалканов. Так, для циклогексана характерны конформеры:



кресло

ванна

Информация, которую нужно запомнить:

1. Существование соединений с одинаковым молекулярным составом, но с разным строением называется **изомерией**, а сами вещества – **изомерами**.

2. Существуют следующие виды изомерии:

а) **структурная изомерия** – обусловлена порядком соединения атомов; внутри одного класса – положением заместителя; бывает межгрупповая изомерия;

б) **изомерия положения кратной связи**;

в) в соединениях с двойной связью возможна **цис- и транс- изомерия**. Цис- и транс- изомерия существует и в замещенных циклоалканах;

г) зеркальная изомерия – **энантиомерия**; д) динамическая изомерия – **таутомерия**.

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Основные положения теории строения органических соединений А.М. Бутлерова. Изомерия как специфическое явление органической химии.

2. Классификационные признаки органических соединений: строение углеродного скелета и природа функциональной группы. Функциональная группа. Структурная формула. Структурные изомеры.

3. Основные правила составления названий по номенклатуре ИЮПАК для органических соединений; заместительная и радикало-функциональная номенклатура.

4. Родоначальная структура, заместители, характеристические группы. Покажите на конкретных примерах.

5. Основные классы биологически важных органических соединений: спиртов, фенолов, тиолов, аминов, простых эфиров, сульфидов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот. Органические радикалы.

6. Что такое изомерия и какие виды ее Вам известны?

7. Какие электронные эффекты заместителей Вы знаете?

8. Основные приемы номенклатуры ИЮПАК соединений.

9. Атомные орбитали и их гибридизация.

10. Структурная и пространственная изомерии.

11. Конфигурация и конформация.

Выполнить упражнения:

1. Назвать по заместительной номенклатуре ИЮПАК соединения:

а) $\text{HOOCCH}_2\text{-CH}_2\text{COOH}$

б) $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$

в) $\text{HSCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COOH}$

2. Назвать по заместительной номенклатуре ИЮПАК соединения:

а) HOOC-CHO

б) $\text{CH}_3\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH(NH}_2\text{)COOH}$

в) $\text{CH}_3\text{-CHCH}_2\text{CH(NH}_2\text{)CONH}_2$

3. Написать с помощью структурных формул строение соединений:

а) 2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлорэтана

б) пропантриола-1,2,3,

в) пропанона

- г) этандиоля
- д) транс-бутендиовой кислоты.

4. Изобразите структурные формулы следующих соединений:

- а) 2-метил-3-хлоргепт-5-ен-1-ол
- б) 2-циклопентилгекс-5-ин-1-ол
- в) 1-(3-метил-5-этилциклогептил)циклогексан-1,4-диол
- г) 4-амино-2-(2-хлор-пропил)циклогексан
- д) (2-метил-3-этилпентил)бензол

5. Для приведенных ниже соединений:

- а) изобразите структурную формулу, указав в ней все ковалентные и донорно-акцепторные связи
- б) изобразите электронные структуры (Льюиса)
- в) укажите формальный заряд на каждом из неводородных атомов:

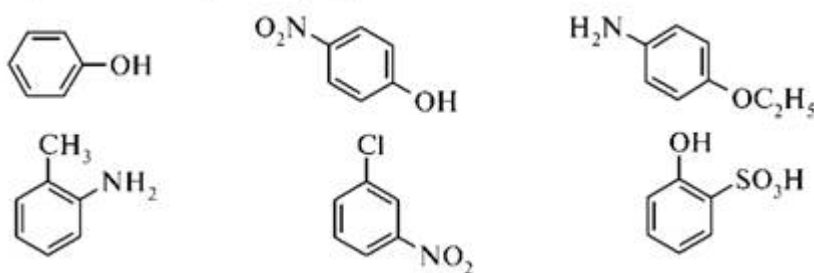
CH_2N_2 (дiazометан), $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ (нитроэтан), CH_3CN (ацетонитрил).

6. Напишите структурные формулы всех изомеров формул:

- а) $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$
- б) $\text{C}_3\text{H}_5\text{OH}$
- в) $\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$
- е) $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$

7. Нарисуйте проекции Ньюмена для этана, пропана и бутана в заслоненной и заторможенной конформациях. Для какого соединения заторможенная конформация наименее устойчива?

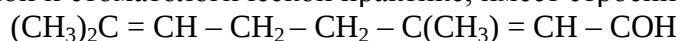
8. Назовите соединения по заместительной номенклатуре ИЮПАК:



9. Назовите соединения по заместительной номенклатуре:

- а) $\text{CH}_3 - \text{C}(\text{O}) - \text{CH}_3$
 - б) $\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{COOH}$
 - в) $\text{HOOC} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) - \text{COOH}$
 - г) $\text{CH}_2(\text{OH}) - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2(\text{OH})$
- укажите функциональные группы.

10. Напишите структурный формулы соединений: пропеналь, п-аминобензолсульфоновая кислота, оксобутандиовая кислота, диэтиламин. Цитраль, использующийся в глазной и стоматологической практике, имеет строение:

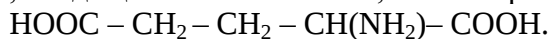


Назовите соединение по номенклатуре ИЮПАК. Укажите функциональную группу.

11. В плодах рябины содержится значительное количество яблочной кислоты, которая является 2-оксибутандиовой кислотой. Напишите ее структурную формулу.

12. Трихлорэтилен - средство для ингаляционного наркоза - называется 1,1,2 - трихлорэтен. Напишите его структурную формулу. К какому классу соединений он относится?

13. Глутаминовая кислота, входящая в состав белков, имеет строение:



Назовите это соединение.

14. Напишите структурные формулы следующих соединений:

а) 2,2,4-триметилпентан

г) 2-метил-3-хлор-3-этилгексан

б) 2-хлорпропен

д) 2-метилбутен-2

в) 3-бромгексан

е) анилин.

15. Напишите структурные формулы следующих соединений:

а) пропандиовая кислота

г) 2,3-дигидроксибутановая кислота

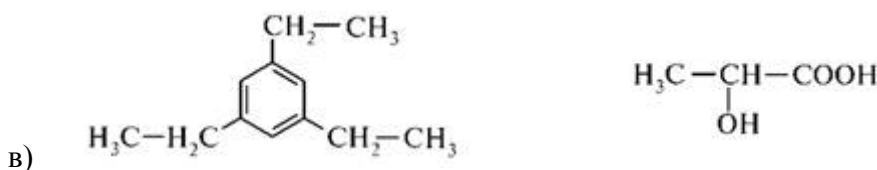
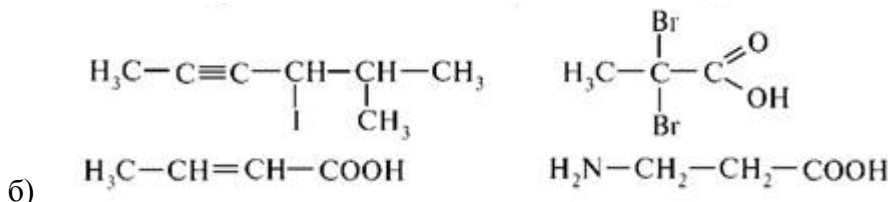
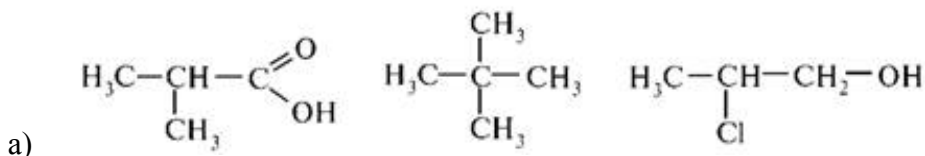
б) 3,4,4-триметилпентен-2

д) 2-бром-4-нитрофенол

в) 3,3-диметил-бутин-1

е) этаналь.

16. Назовите соединения по заместительной номенклатуре ИЮПАК:



17. Ковалентная связь образуется . . .

а) парой электронов, предоставляемых атомом

б) за счет обобществления пары электронов при перекрывании атомных орбиталей двух (или более) атомов

в) за счет электростатического притяжения между заряженными частицами с завершёнными внешними электронными оболочками

18. Какая связь называется σ -связью ?

а) ковалентная связь, образованная при боковом перекрывании атомных p-орбиталей связываемых атомов

б) ковалентная связь, образованная при перекрывании атомных орбиталей вдоль межъядерной оси

в) ионная связь, образованная при осевом перекрывании атомных орбиталей связываемых атомов

г) ионная связь, образованная при боковом перекрывании атомных орбиталей связываемых атомов

19. π -Связью называется . . .

а) ковалентная связь, образованная при осевом перекрывании любых атомных орбиталей связываемых атомов

б) ковалентная связь, образованная при перекрывании атомных р-орбиталей вдоль межъядерной оси

в) ковалентная связь, образованная при боковом перекрывании атомных р-орбиталей связываемых атомов

г) ионная связь, образованная при боковом перекрывании атомных орбиталей связываемых атомов

20. Гибридизация атомных орбиталей - это . . .

а) взаимодействие атомных орбиталей разных атомов с образованием гибридных орбиталей

б) взаимодействие разных по типу, но близких по энергии атомных орбиталей данного атома с образованием гибридных орбиталей одинаковой формы и энергии

в) взаимодействие одинаковых по типу, но разных по энергии атомных орбиталей данного атома с образованием гибридных орбиталей одинаковой формы и энергии

Тестовые задания:

1. Соответствие углеводорода и типа гибридизации атомных орбиталей углерода в молекуле:

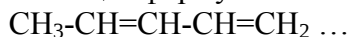
- | | |
|-------------|------------|
| 1) этан | а) sp |
| 2) этилен | б) sp^2 |
| 3) ацетилен | в) sp^3 |
| | г) sp^2d |

Ответ: 1 ..., 2 ..., 3 ...

2. Соединения, являющиеся между собой изомерами:

- а) гексан
- б) 2,3-диметилпентан
- в) 2,3-диметилбутан
- г) 2,2-диметилпропан

3. Общая формула гомологического ряда соединения



- а) C_nH_{2n-2}
- б) C_nH_{2n+2}
- в) C_nH_{2n}
- г) C_nH_{2n-6}

4. Соединения, для которых возможны геометрические изомеры:

- а) 1,2 дихлорбутан
- б) 3-гексен
- в) этилхлорид
- г) 1,2-диметилциклобутан

5. Соответствие формул и названий соединений:

- | | |
|---------------------|-----------|
| 1) C_6H_6 | а) стирол |
| 2) $C_6H_5CH_3$ | б) ксилол |
| 3) $CH_3C_6H_4CH_3$ | в) толуол |
| | г) бензол |

Ответ: 1 ..., 2 ..., 3

6. Вещества, изомерные бутилену ...

- а) бутан
- б) бутин
- в) циклобутан
- г) бутадиена-1,2

7. Название соединения $\text{HC} \equiv \text{C} - \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} = \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ по систематической номенклатуре ...

- а) 3,3-диметилпентен-1-ин-4
- б) 3,3-диметилпентин-1-ен-4
- в) 3-метил-3-этинилбутен-2
- г) 3-винил-3-метилбутин-1

8. Название кислоты, являющейся гомологом уксусной кислоты:

- а) муравьиная
- б) бензойная
- в) олеиновая
- г) щавелевая

9. Названия изомеров пентанона-2 по рациональной номенклатуре:

- а) диэтилкетон
- б) метилэтилкетон
- в) метилбутилкетон
- г) этилуксусный альдегид

10. Соединения, в состав молекул которых входит карбонильная группа:

- а) альдегиды
- б) фенолы
- в) простые эфиры
- г) кетоны

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII , с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие № 13

«КИСЛОТНОСТЬ И ОСНОВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ»

Цель занятия: сформировать знания кислотности и основности биологически активных соединений. На основе теоретических знаний сформировать умения и навыки предсказывать реакционную способность биологических соединений, решать ситуационные задачи.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Определение кислоты и основания по теории Бренстеда и Льюиса.
- б) Факторы, влияющие на кислотность и основность соединений.
- в) Количественные характеристики силы кислот и оснований.

Студент должен уметь:

- а) Предсказывать кислотные и основные свойства соединений.
- б) Сравнивать кислотные и основные свойства органических молекул.
- в) Предсказывать возможность протекания реакций между молекулами, проявляющими кислотно-основные свойства.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

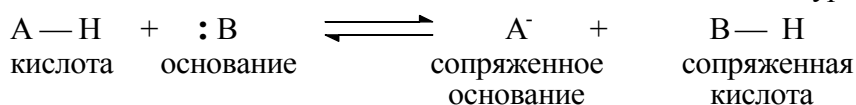
1. Что такое электроотрицательность элементов?
2. Сформулируйте основные положения теории Бутлерова.
3. Теории кислот и оснований Бренстеда и Лоури, Льюиса.
4. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители.
5. Что такое радикал, заместитель, характеристическая группа?
6. Как классифицируются органические соединения в зависимости от функциональных групп, входящих в состав молекул веществ?
7. Основные классификации органических соединений.
8. Что такое изомерия и какие виды ее Вам известны?
9. Какие электронные эффекты заместителей Вы знаете?
10. Основные приемы номенклатуры ИЮПАК соединений.

Теоретическая часть

Важными аспектами реакционной способности органических соединений являются их кислотные и основные свойства. Эти свойства часто обуславливают существование большинства органических биомолекул в условиях организма в ионном состоянии.

Наиболее распространенной концепцией кислотности и основности органических соединений является теория **Бренстеда–Лоури**. Согласно этой концепции, **кислоты** представляют собой вещества, способные в растворах отдавать протон, а **основания** — вещества, способные присоединять протон. Эта теория получила название протолитической, так как кислотность и основность связывают со способностью отдавать или присоединять протон. Согласно более общей электронной теории **Льюиса**, **кислота** — акцептор пары электронов; **основание** — донор пары электронов. Важным следствием теории Льюиса является то, что любое органическое соединение можно представить как кислотно-основной комплекс.

В общем виде кислотно-основное взаимодействие можно описать уравнением:



Кислотность по Бренстеду.

Большинство органических соединений можно рассматривать как кислоты, поскольку в них содержатся поляризованные связи атома водорода с различными элементами (O, N, S, C).

Органические кислоты классифицируют по природе кислотного центра:

- SH-кислоты: тиоспирты, SH-содержащие аминокислоты и др. соединения;
- OH-кислоты: спирты, фенолы, карбоновые кислоты, сульфокислоты, гидроксикислоты, аминокислоты;
- NH-кислоты: амины, имины, гетероциклические соединения с атомом азота;
- CH-кислоты: углеводороды, радикалы гетерофункциональных соединений.

В этом ряду сверху вниз кислотность уменьшается. Сила кислоты определяется стабильностью образующегося аниона. Чем стабильнее анион, тем сильнее кислота. Стабильность аниона зависит от делокализации (распределения) «отрицательного» заряда по всей частице (аниону). Чем больше делокализован «отрицательный» заряд, тем стабильнее анион и сильнее кислота.

Стабильность аниона, в свою очередь, определяется характером распределения отрицательного заряда аниона и зависит от ряда факторов:

- 1) природы атома в кислотном центре (электроотрицательности и поляризуемости элемента);
- 2) характера связанного с кислотным центром органического радикала электроноакцепторного или электронодонорного;
- 3) сольватационных эффектов.

Делокализация заряда зависит:

- 1) от электроотрицательности (ЭО) гетероатома.

Чем больше ЭО гетероатома, тем сильнее соответствующая кислота. Например: R-OH и R-NH₂. Спирты более сильные кислоты, чем амины, т. к. ЭО(O) > ЭО(N).

Электроотрицательность имеет значение, когда сравнивается кислотность соединений, имеющих одинаковые радикалы и элементы кислотного центра, относящиеся к одному и тому же периоду периодической системы Д. И. Менделеева (т. е. когда практически не изменяется поляризуемость):

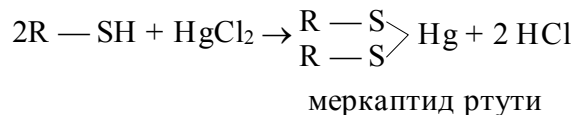
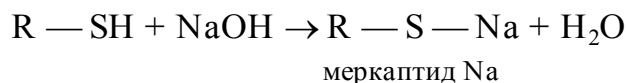
C–H кислота	N–H кислота	O–H кислота	S–H кислота	O–H кислоты	
C ₂ H ₅ CH ₂ –H пропан	C ₂ H ₅ NH–H этиламин	C ₂ H ₅ O–H этанол	C ₂ H ₅ S–H этантиол	C ₆ H ₅ O–H фенол	CH ₃ COO–H уксусная кислота
pK _a = 50	pK _a = 30	pK _a = 16	pK _a = 10,6	pK _a = 10	pK _a = 4,8

Чем более электроотрицательным является элемент в кислотном центре, тем он более способен нести отрицательный заряд, и тем стабильнее образующийся анион, и соответственно, сильнее кислота.

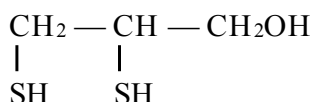
2) от поляризуемости гетероатома. Чем больше поляризуемость гетероатома, тем сильнее соответствующая кислота. Например: R-SH и R-OH. Тиолы более сильные кислоты, чем спирты, т. к. атом S более поляризован, чем атом O.

Поляризуемость атома характеризует меру смещения (рассредоточения) валентных электронов под действием внешнего электрического поля. Чем больше электронов в атоме и чем дальше они расположены от ядра, тем больше его поляризуемость. В пределах группы таблицы элементов Менделеева стабильность анионов возрастает с увеличением атомного номера элемента, так как увеличивается объем электронных орбиталей, и создается лучшая возможность для делокализации отрицательного заряда. Поэтому SH-кислоты являются более сильными кислотами, чем OH-кислоты.

Тиолы, как более сильные кислоты, в отличие от спиртов, реагируют не только со щелочными металлами, но и со щелочами, а также оксидами и солями тяжелых металлов (ртуть, свинец, мышьяк, хром, висмут и др.):

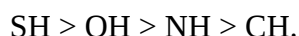


Меркаптиды ртути, серебра нерастворимы в воде, поэтому эта реакция лежит в основе амперометрического определения тиолов в биологических жидкостях. Тиолы, в частности, 2,3-димеркаптопропанол,



используются в качестве антидотов при отравлении солями тяжелых металлов, люизитом.

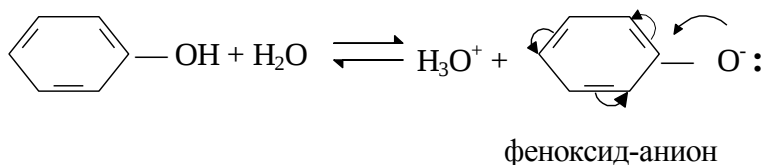
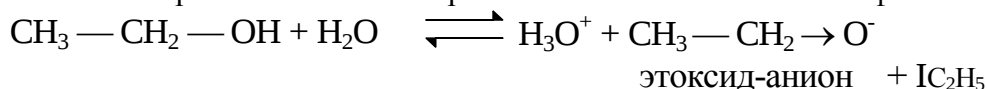
Итак, при одинаковых радикалах кислотность уменьшается в ряду:



3) от характера заместителя R (его длины, наличия сопряженной системы, делокализации электронной плотности). Например: $\text{CH}_3\text{-OH}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$. Кислотность меньше, так как увеличивается длина радикала.

При одинаковом кислотном центре сила спиртов, фенолов и карбоновых кислот не одинакова. Фенолы являются более сильными кислотами, чем спирты за счет p, s-сопряжения (+M) группы (-OH). Связь O—H более поляризуется в фенолах. Фенолы могут взаимодействовать даже с солями (FeCl_3) – качественная реакция на фенолы. Карбоновые кислоты по сравнению со спиртами, содержащими одинаковый R, являются более сильными кислотами, так как связь O—H значительно поляризована за счет – M-эффекта группы $> \text{C} = \text{O}$. Кроме того, карбоксилат-анион более стабилен, чем анион спирта за счет p, s-сопряжения в карбоксильной группе.

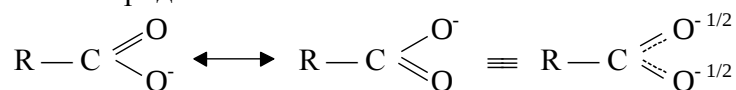
Характер связанного с кислотным центром органического радикала является определяющим фактором при оценке кислотности соединений, имеющих одинаковый кислотный центр. При этом главную роль играют электронные эффекты заместителей и образование системы сопряженных связей. Сравним кислотность этанола и фенола:



Этоксид-анион неустойчив, так как содержит электронодонорную этильную группу. В феноксид-анионе отрицательный заряд делокализуется по сопряженной системе π-связей

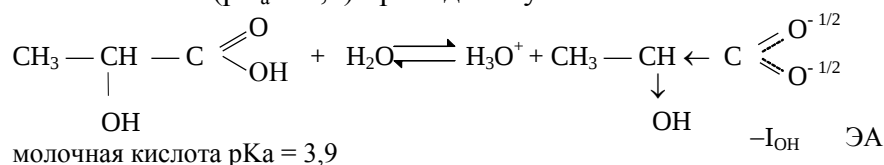
ароматического кольца, что стабилизирует анион и увеличивает кислотные свойства фенола по сравнению с этанолом.

Высокая кислотность карбоновых кислот обусловлена образованием в карбоксилат-анионе резонансной р-π сопряженной системы, где отрицательный заряд распределяется поровну между атомами кислорода:



4) от введения заместителей в радикал. ЭА-заместители увеличивают кислотность, ЭД-заместители уменьшают кислотность.

Электроноакцепторные заместители способствуют делокализации отрицательного заряда, стабилизируют анион и увеличивают кислотность. Так, введение OH группы в молекулу пропановой кислоты ($pK_a = 4,9$) приводит к увеличению кислотности на порядок:



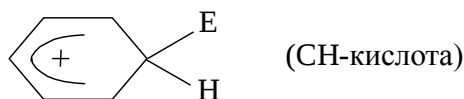
Электронодонорные заместители, наоборот, препятствуют делокализации отрицательного заряда и понижают кислотность.

5) от характера растворителя.

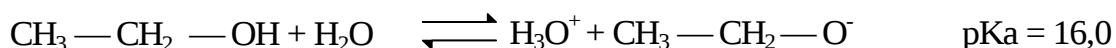
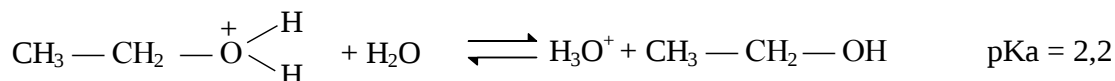
Растворители оказывают существенное влияние на стабилизацию аниона (**эффект сольватации**). Как правило, лучше гидратируются небольшие по размеру ионы с низкой степенью делокализации заряда. Например, в ряду карбоновых кислот с увеличением длины алифатического (гидрофобного) радикала кислотность уменьшается.

	НСООН муравьиная	CH ₃ COOH уксусная	CH ₃ -CH ₂ -COOH пропановая	C ₁₅ H ₃₁ -COOH пальмитиновая
pK _a	3,7	4,8	4,9	5,1

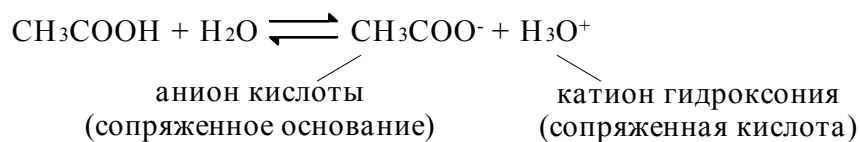
Кислотные свойства могут проявлять не только молекулы, но и положительно заряженные ионы: алкилоксониевый ион — R O⁺H₂ (ОН-кислота), алкиламмониевый ион — RN⁺H₃ (NH-кислота), σ-комплекс.



При диссоциации таких кислот образуются нейтральные молекулы.



Органические кислоты — слабые электролиты, и процесс диссоциации идет до установления обратимого равновесия, которое характеризуется константой диссоциации (K). Например, диссоциация уксусной кислоты:



$$K = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}][\text{H}_2\text{O}]}; \quad K_a = K[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}$$

K_a — константа кислотности. Для **количественной** характеристики кислотных свойств используется величина

$$\text{p}K_a = -\lg K_a.$$

Чем меньше $\text{p}K_a$, тем больше кислотность по Бренстеду.

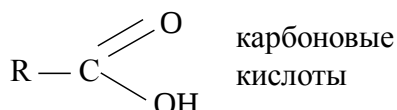
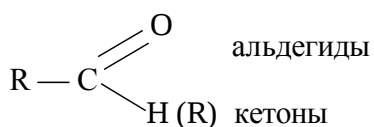
Основность по Бренстеду

Органические основания, чтобы присоединить протон должны иметь либо неподеленную пару электронов у гетероатома — **п-основания** (аммониевые, оксониевые, тиониевые), либо быть анионами:

п-основания:

R-OH — спирты

R-O-R — простые эфиры



R-SH — тиолы

R-NH_2 — амины

анионы

HO^- — гидроксид-ион

RO^- — алкоксид-ион

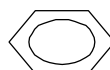
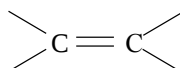
RS^- — алкил-тиолят-ион

H_2N^- — амид-ион

RCOO^- — ацилат-ион

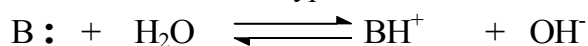
H^- — гидрид ион

Существует еще одна группа оснований — **π-основания**, где центром основности являются электроны π-связи или ароматической системы. Это слабые основания, которые с протоном образуют не ковалентные связи, а короткоживущие π-комплексы:



π-основания

Реакция основания **В:** с водой описывается уравнением:



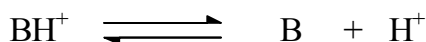
Поскольку органические основания, как и кислоты, слабые электролиты, то константа равновесия этой реакции будет равна:

$$K = \frac{[\text{OH}^-] \cdot [\text{BH}^+]}{[\text{B}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]}$$

и соответственно, константа основности:

$$K_{\text{в}} = \frac{[\text{OH}^-] \cdot [\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

Так как органическая кислота отщепляет протон, а основание его присоединяет, то кислотные и основные свойства можно количественно характеризовать одной величиной — сродством к иону водорода. Это позволяет применять константы кислотной ионизации как для кислот, так и для оснований:



$$K_{\text{вн}^+} = \frac{[\text{B}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

Как и для кислот пользуются значениями $pK_{\text{в}} = -\lg K_{\text{в}}$. Зная величину $pK_{\text{в}}$, можно перейти к значениям $pK_{\text{вн}^+}$. Для этого из отрицательного логарифма ионного произведения воды ($pK_{\text{H}_2\text{O}}$) при данной температуре надо вычесть значение $pK_{\text{в}}$. Чем сильнее основание, тем выше его $pK_{\text{вн}^+}$.

Значение $pK_{\text{вн}^+}$ некоторых оснований

Гидроксид натрия	> 14
Этиламин	11
Аммиак	9
Хинин	8
Анилин, пиридин	5
п-Нитроанилин	1

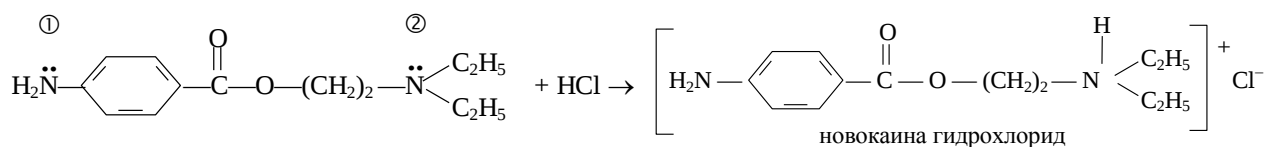
Качественно выраженность основных свойств зависит от тех же факторов, что и кислотных, но влияние их противоположно.

В пределах одного и того же периода таблицы Менделеева, чем больше **электроотрицательность** элемента основного центра, тем прочнее он удерживает неподеленную пару электронов, и тем менее она доступна для протона. Поэтому, если сравнивать основность соединений с одинаковыми радикалами,

$\text{CH}_3 - \ddot{\text{O}} - \text{CH}_3$ и $\text{CH}_3 - \ddot{\text{N}} - \text{CH}_3$, то оксониевое основание будет слабее аммониевого.

В тиониевых основаниях, например, $\text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_3$ электронная плотность атома серы рассредоточена в большем объеме (**поляризуемость** атома серы больше, чем кислорода), и плотность заряда значительно меньше. Поэтому тиониевые основания слабее оксониевых и не способны образовывать прочные связи с протоном. В целом, сила п-оснований с одинаковыми радикалами уменьшается в ряду: $\text{N} > \text{O} > \text{S}$. Наибольшую основность среди органических соединений проявляют амины.

Электронодонорные заместители повышают основные свойства, так как увеличивают электронную плотность на атоме основного центра, а **электроноакцепторные** заместители понижают электронную плотность и выраженность основных свойств. Обсудим влияние этих заместителей на примере новокаина — сложного эфира п-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола, который применяется в хирургической практике для местной анестезии. Новокаин плохо растворим в воде, лучше растворимы его соли, например, новокаина гидрохлорид:

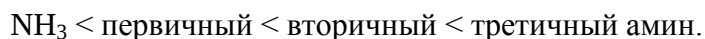


В новокаине два наиболее выраженных основных центра:

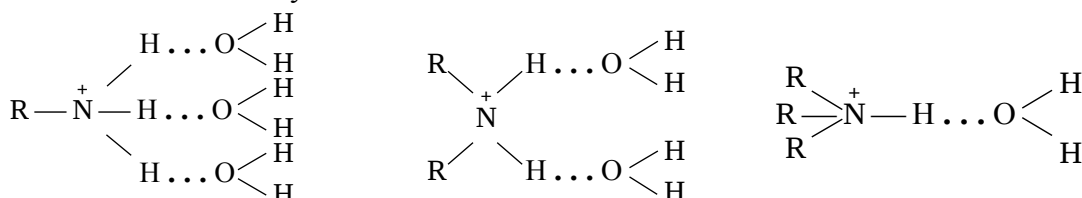
- 1) атом азота, связанный с бензольным ядром,
- 2) атом азота, связанный с алифатическими радикалами.

Неподеленная пара электронов атома азота в первом основном центре вступает в p, π -сопряжение с π -системой ароматического кольца, что приводит к уменьшению основных свойств. Алильные радикалы, являясь электронодонорами, увеличивают электронную плотность на атоме азота второго основного центра и его основные свойства. Протон от кислоты присоединяется ко второму центру.

Во вторичных и третичных алифатических аминах с атомом азота связаны, соответственно, два и три алифатических радикала, обладающих электронодонорными свойствами. Поэтому можно было бы ожидать, что основность увеличивается в ряду:



Есть, однако, еще один важный фактор, от которого зависит основность — сольватация алкиламмониевого иона молекулами воды:



Способность к образованию водородных связей с молекулами воды растет в ряду:
третичный амин < вторичный амин < первичный амин < NH_3 .

Комбинация этих двух факторов приводит к следующему ряду основности аминов:



Амфотерные свойства спиртов

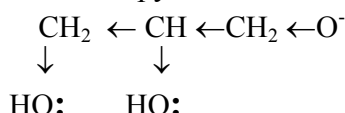
Наличие полярной связи между кислородом и водородом в группе $-\text{OH}$ обуславливает кислотные свойства спиртов, а неподеленные пары электронов на атоме кислорода — основные свойства.

Кислотные свойства убывают в ряду:

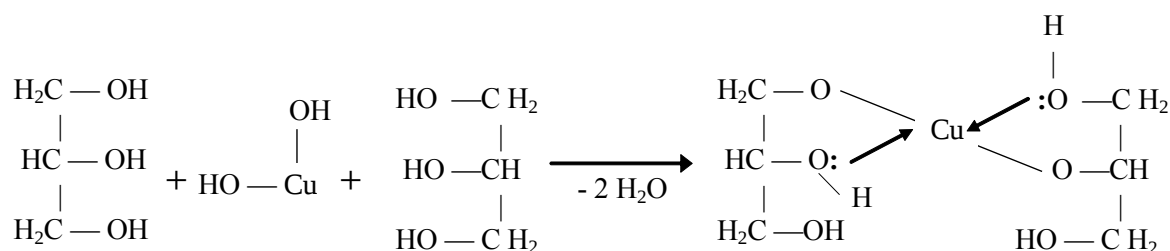


Основные свойства в этом ряду, наоборот, возрастают, что обусловлено электронодонорными алифатическими радикалами.

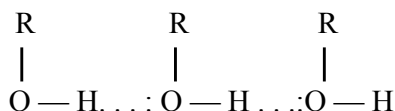
Многоатомные спирты являются более сильными кислотами, чем одноатомные, что обусловлено $-I$ эффектом групп OH , стабилизирующими анион:



Благодаря более выраженным кислотным свойствам многоатомные спирты реагируют с $\text{Cu}(\text{OH})_2$, образуя растворимые комплексные соединения — хелаты.



Наличие слабых кислотных и основных центров в одной и той же молекуле приводит к образованию водородных связей. В растворе спиртов молекулы связаны друг с другом межмолекулярными водородными связями.



Энергия водородной связи небольшая, примерно 10–30 кДж/моль, но обычно их образуется много и действует кооперативный эффект. Образование водородных связей в спиртах приводит к повышению температуры кипения по сравнению с углеводородами.

Водородные связи играют важную роль в стабилизации пространственной структуры белков, двойной спирали ДНК.

Сопряжение и электронные эффекты

Ковалентная связь считается *локализованной*, если её электронная пара находится в поле двух ядер и связывает только *два* атома.

Делокализованная связь - связь, электронная пара которой рассредоточена между *несколькими* (более 2) ядрами атомов (подобие металлической связи).

Такая делокализация (рассредоточение) электронов характерна для сопряженных π -связей, т.е. кратных связей, чередующихся с одинарными.

Сопряженная система	Несопряженная система
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
делокализованные π -связи	локализованные π -связи

Рассредоточение электронов - энергетически выгодный процесс, т.к. приводит к снижению энергии молекулы. Необходимым условием делокализации π -электронов является π -перекрывание p -АО соседних sp^2 - или sp -атомов, лежащих в одной плоскости.

Ароматичность

Это понятие, включающее различные свойства ароматических соединений. Условия ароматичности:

- 1) плоский замкнутый цикл;
- 2) все атомы С находятся в sp^2 -гибридизации;
- 3) образуется единая сопряженная система всех атомов цикла;
- 4) выполняется правило Хюккеля: в сопряжении участвуют $4n + 2$ p -электронов, где $n = 1, 2, 3 \dots$

Простейший представитель ароматических углеводородов – бензол. Он соответствует всем четырем условиям ароматичности. Правило Хюккеля: $4n + 2 = 6$, $n = 1$.

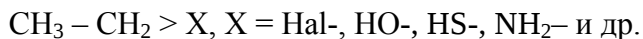
Нафталин – ароматическое соединение $4n + 2 = 10$, $n = 2$.

Пиридин – ароматическое гетероциклическое соединение. Взаимное влияние атомов в молекуле

В 1861 г. русский ученый А. М. Бутлеров выдвинул положение: «Атомы в молекулах взаимно влияют друг на друга». В настоящее время это влияние передается двумя путями: индуктивным и мезомерным эффектами.

Индуктивный эффект (I-эффект)

Индуктивный эффект – это передача электронного влияния по цепи σ -связи (p-связи). Известно, что связь между атомами с различной электроотрицательностью (ЭО) поляризована, смещена к более электроотрицательному атому. Это приводит к появлению на атомах эффективных (реальных) зарядов (d). Такое электронное смещение называется индуктивным и обозначается буквой «I» и стрелкой «>». ? + ? –



Индуктивный эффект может быть положительным или отрицательным. Если заместитель X притягивает электроны химической связи сильнее, чем атом H, то он проявляет – I (H) = 0. В нашем примере X проявляет – I.

Если заместитель X притягивает электроны связи слабее, чем атом H, то он проявляет +I. Все алкилы (R = CH₃-, C₂H₅- и т. д.), Меп+ проявляют +I.

Мезомерный эффект (M-эффект)

Мезомерный эффект - смещение электронной плотности по цепи делокализованных (сопряженных) π -связей.

Этот эффект проявляют заместители, связанные с sp^2 - или sp -гибридизованным атомом. Благодаря подвижности π -электронов, M-эффект передается по цепи сопряжения без затухания.

+M-эффектом обладают заместители, повышающие электронную плотность в сопряженной системе. К ним относятся группы, которые содержат атомы с неподеленной парой электронов, способные к передаче этой пары электронов в общую систему сопряжения. +M-эффект характерен для групп **-ОН** и **-NH₂**. Так, в молекуле фенола C₆H₅ОН группа **-ОН** проявляет +M-эффект за счет участия одной из неподеленных электронных пар атома кислорода в системе сопряжения:

–M-эффект проявляют заместители с электроотрицательными атомами и смещающие электронную плотность на себя. –M-эффект характерен для групп **-CH=O**, **-COOH**, **-NO₂**. Хотя эти группы имеют неподеленные электронные пары, пространственное расположение орбиталей с этими электронами не позволяет им вступать в систему сопряжения. Таким образом, в данном случае заместитель может лишь оттягивать электроны из общей системы сопряжения за счет своей более высокой электроотрицательности.

Лабораторная работа №13

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Этанол, этиленгликоль.
3. Металлический натрий.
4. Водные растворы: 2 % сульфата меди (II), 10 % гидроксида натрия, 10 % HCl.
5. 1% спиртовой раствор фенолфталеина.
6. Фенол, анилин, диэтиламин.
7. Насыщенный раствор пикриновой кислоты.
8. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
9. Спиртовка.

Опыт 1. Получение этилата натрия и его гидролиз

В сухую пробирку поместить 3 капли этанола и внести размером с рисовое зернышко кусочек металлического натрия, предварительно отжатый от керосина на отфильтрованной бумаге. Соберите выделяющийся водород, прикрыв пробирку пробкой. Затем уберите пробку и поднесите пробирку отверстием к пламени горелки. Смесь водорода с воздухом сгорает с характерным «лающим» звуком. Белый осадок этилата натрия растворите в 2-4

каплях этанола и добавьте 1 каплю 1 % спиртового раствора фенолфталеина. Затем внесите в пробирку 1-2 капли воды. Объясните появление малиновой окраски.

Вывод:

Опыт 2. Получение этиленгликолята меди (II)

В пробирку внесите 2 капли 2 % раствора сульфата меди (II) и 2 капли 10 % раствора гидроксида натрия. К осадку добавьте 1 каплю этиленгликоля и встряхните пробирку. Образуется гликолят меди, раствор, которого имеет синюю окраску. Эта реакция используется для обнаружения органических соединений, содержащих диольный фрагмент (две гидроксильные группы у соседних атомов углерода).

Вывод:

Опыт 3. Образование фенолята натрия и разложение его кислотой

В пробирку с 3 каплями воды поместите несколько кристаллов фенола и встряхните. К возникшей мутной эмульсии добавляйте по каплям 10 % раствор гидроксида натрия, до прозрачного раствора. Подкислите этот раствор несколькими каплями 10 % раствора хлороводородной кислоты.

Вывод:

Опыт 4. Основность алифатических и ароматических аминов

а) В две пробирки внесите по 2 капли воды. Затем в 1-ую пробирку поместите 1 каплю анилина, а во 2-ую – 1 каплю диэтиламина и взболтайте. Сравните растворимость этих аминов в воде. Определите pH растворов анилина и диэтиламина.

б) К эмульсии анилина в воде добавьте 1 каплю 10 % раствора хлороводородной кислоты. Образуется прозрачный раствор. К раствору диэтиламина прибавьте 3 капли насыщенного раствора пикриновой кислоты. И перемешайте. Пробирку поместите в стакан с холодной водой. Через некоторое время выпадает осадок пикрата диэтиламина.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Напишите уравнение реакции получения фенолята натрия. Почему фенол в отличие от спиртов способен реагировать с щелочами?
2. В чем причина более кислого характера фенольного гидроксила по сравнению со спиртовым?
3. Почему при добавлении HCl к раствору фенолята натрия наблюдается помутнение раствора? Почему фенолят натрия не разлагается водой?
4. Напишите схему взаимодействия этиленгликоля с гидроксидом меди (II) с образованием хелатного комплекса гликолята меди.
5. Какой структурный фрагмент содержат органические соединения, растворяющие гидроксид меди (II)?
6. Напишите схему взаимодействия диэтиламина с пикриновой кислотой (2,4,6-тринитрофенол).
7. Сравните кислотность этиленгликоля и этанола. Какими реакциями можно подтвердить различие в их кислотности?
8. Как делятся кислоты в зависимости от природы элемента, связанного с протоном?
9. Что такое K_a , pK_a ? Какая существует зависимость между их величиной и силой кислоты?
10. Дать определения кислоты и основания по теории Бренстеда.
11. От каких факторов зависит сила кислот? Перечислите их.
12. Как зависит кислотность от природы атома в кислотном центре? Как она изменяется в группах, в периодах? Почему?
13. Охарактеризуйте влияние донорных и акцепторных заместителей на силу кислоты и оснований.
14. Что такое σ - и π -основания? Приведите примеры.
15. Какая величина является количественной характеристикой силы оснований? Физический смысл pK_{BH^+} .
16. Какое свойство спиртов проявляется в реакции с металлическим натрием?
17. Можно ли с помощью цветных индикаторов обнаружить кислотные свойства эталона?
18. Сравните основность диэтиламина и анилина.

Выполнить упражнения Задачи и уравнения реакции:

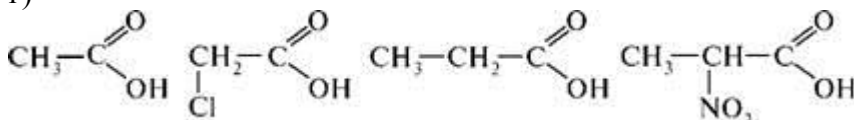
1. Дайте определение понятия «кислота» по теории Бренстеда. Расположите приведенные соединения в порядке убывания кислотности, поясните ответ распределением электронной плотности в молекулах и укажите кислотные центры:

а) этанол, этан, этанамин

б) фенол, п-нитрофенол, п-аминофенол

в) метанол, метантиол

г)



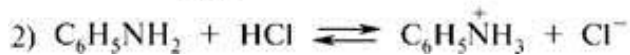
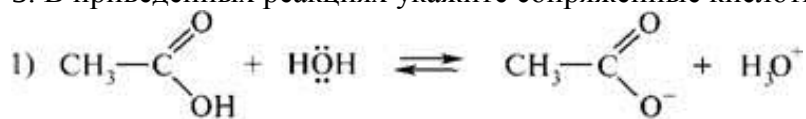
Ответ поясните.

2. Какой спирт из каждой пары соединений будет проявлять более сильные кислотные свойства:

1) $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$ и $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$

2) $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—OH}$ и $\text{HO—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$?

3. В приведенных реакциях укажите сопряженные кислотно-основные пары:

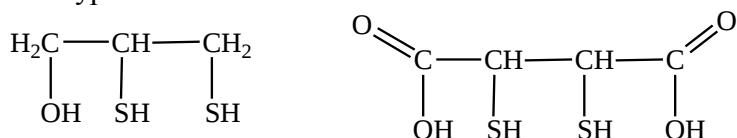


Напишите формулы для расчета силы кислот и оснований.

4. Укажите центры основности в молекуле новокаина — сложного эфира п-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола, который применяется в хирургической практике для местной анестезии. Напишите реакцию образования соли новокаина с хлороводородной кислотой.

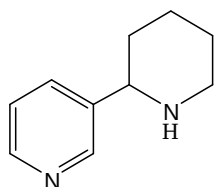
5. Сравнить кислотные свойства спиртов и тиолов. Объяснить различия с позиций электронного строения атомов, образующих кислотный центр. Привести схемы реакций, доказывающих кислотные свойства указанных соединений.

6. Для лечения острых и хронических отравлений применяют БАЛ (британский антилюизит) и сукцимер. Приведите названия этих соединений по систематической номенклатуре.



Установите центры кислотности в молекулах этих соединений, какие из них преимущественно определяют кислотность каждого из соединений.

7.



В молекуле алкалоида анабазина содержатся два атома азота. Выделите наиболее основный центр в молекуле соединения и приведите строение его соли анабазина с хлороводородной кислотой.

Тестовые задания:

1. Ряд соединений, кислотность раствора которых возрастает:

- а) глицерин; фенол; вода
- б) этанол; вода; фенол
- в) фенол; этиленгликоль; метанол
- г) этанол, метанол, фенол

2. Спирт, вступающий во взаимодействие со свежеосажденным раствором гидроксида меди (II):

- а) CH_3OH
- б) $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OH}$
- в) $\text{CH}_2(\text{OH})\text{—CH}(\text{OH})\text{—CH}_2\text{OH}$
- г) $\text{CH}_2(\text{OH})\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$

3. Соединение, вступающее в химическое взаимодействие с гидроксидом натрия:

- а) $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$
- б) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$
- в) $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$
- г) $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{OH}$

4. Растворимость спиртов в воде ряду $C_3H_7OH \rightarrow C_4H_9OH \rightarrow C_5H_{11}OH \dots$

- а) уменьшается
- б) не изменяется
- в) уменьшается, а потом увеличивается
- г) увеличивается

5. Реагент, образующий фиолетовое окрашивание раствора при взаимодействии с фенолом:

- а) бромная вода
- б) гидроксид натрия
- в) гидроксид меди (II)
- г) хлорид железа (III)

6. Последовательность соединений в порядке увеличения их кислотных свойств:

- а) глицерин
- б) гексанол
- в) этанол
- г) фенол

7. Соответствие соединений и растворов реагентов для их качественного определения:

- | | |
|------------------|---------------------------|
| 1) фенол | а) хлорид железа (III) |
| 2) этиленгликоль | б) гидроксид меди (II) |
| 3) ацетилен | в) гидроксид натрия |
| | д) хлорид диамина серебра |

Ответ: 1— ..., 2— ..., 3—

8. В веществе CH_3-CH_2-OH связь между атомами углерода и кислорода:

- а) ковалентная неполярная
- б) ковалентная полярная
- в) ионная
- г) водородная

9. Расположить вещества в порядке усиления кислотности:

- а) $H-OH$
- б) C_2H_5OH
- в) CH_3COOH
- г) C_6H_5OH

10. Многоатомными называют спирты, в молекуле которых

- а) много атомов кислорода
- б) много атомов углерода
- в) две и более гидроксильных группы
- г) две и более карбоксильных группы

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М., 1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М., 1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М., 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл. XII, с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М., 1981, Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978, Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие № 14. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УГЛЕВОДОРОДОВ

Цель занятия: Сформировать знания по реакциям электрофильного замещения в ароматическом ряду, позволяющие прогнозировать реакционную способность ароматических соединений в зависимости от строения, электронных эффектов заместителей или гетероатомов, введенных в ароматическое ядро, как основу для понимания подобных реакций в синтезе лекарственных веществ и аналогов природных соединений. На основе теоретических знаний приобрести умения и навыки решения задач по строению и свойствам ароматических соединений, представляющих медико-биологический интерес.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Электронное строение молекулы бензола. Что называется ароматической связью, бензольным кольцом.
- б) Признаки ароматичности соединений.
- в) Причины, обуславливающие способность ароматических соединений к реакциям электрофильного замещения.
- г) Механизм реакции электрофильного замещения в ряду аренов (на примере бензола). Галогенирование *invitro* и *invivo*. Алкилирование и ацилирование. Нитрование. Сульфирование

Студент должен уметь:

- а) Характеризовать строение и свойства соединений ароматических углеводородов на примере бензола.
- б) Определять ориентанты первого и второго рода.
- в) Описывать механизм реакций электрофильного замещения в ряду аренов (на примере бензола).
- г) Писать наиболее важные реакции соединений ряда аренов.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Гибридизация атома углерода. Ароматичность бензоидных, небензоидных и гетероциклических соединений.
2. Электронные эффекты заместителей.
3. Кислотность и основность органических соединений. Кислоты Льюиса
4. Переходные состояния; интермедиаты – π и σ - комплексы

.

Для ароматических соединений бензольного ряда, конденсированных и гетероциклических ароматических соединений характерны реакции, не приводящие к нарушению ароматической системы, т.е. реакции замещения.

Наиболее типичны для ароматических соединений реакции электрофильного замещения S_E .

Наличие π -электронной плотности с двух сторон плоского ароматического цикла ведет к тому, что бензольное кольцо является нуклеофилом и в связи с этим склонно подвергаться электрофильной атаке.

Лабораторная работа №14

Опыт 17. Образование триброманилина.

В пробирку поместите 1 каплю анилина и 5-6 капель воды, хорошо взболтайте и прибавьте несколько капель бромной воды до появления белого осадка 2,4,6-триброманилина. Реакция бромирования анилина протекает количественно и используется в фармацевтической практике для открытия анилина и ряда его производных.

Вопросы:

1. Напишите схему реакции бромирования анилина.
2. Объясните активирующее действие аминогруппы в аминe.

Опыт 18. Сульфирование нафталина.

В сухую пробирку поместите 1 лопаточку нафталина. Затем дайте ей остыть и добавьте к затвердевшему нафталину 10 капель концентрированной H_2SO_4 (в вытяжном шкафу). Осторожно нагрейте пробирку над пламенем горелки, постоянно встряхивая до достижения полной однородности смеси. Затем дайте смеси остыть, добавьте к ней 10 капель воды и снова слегка нагрейте. При охлаждении выделяются кристаллы β -нафталинсульфо́кислоты (β -сульфонафталина).

Вопросы:

1. Напишите уравнение реакции, учитывая, что в данных условиях сульфирование происходит при 140-190°C.
2. Какой продукт образуется при сульфировании нафталина при 180°C?
3. На примере реакции сульфирования нафталина объясните, что означает понятие кинетически и термодинамически контролируемые реакции.

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Основные представители ароматических соединений бензольного ряда и их физико-химическая характеристика.
2. Электрофильное замещение в мооядерных аренах и их производных.
Механизм реакций электрофильного замещения в ароматическом ядре.
Галогенирование *in vitro* и *in vivo*.
Алкилирование и ацилирование. Нитрование. Сульфирование
3. Ориентирующее действие заместителей в бензольном ядре.
4. Электрофильное замещение в конденсированных ароматических углеводородах (конденсированных аренах).
5. Структурные фрагменты конденсированных углеводов в биологически активных веществах.
Электрофильное замещение в ароматических гетероциклических соединениях.

6. Ароматические углеводороды, строение бензольного кольца. Конденсированные ароматические углеводороды. Гетарены. Признаки ароматичности. Механизм реакции S_E , строение π - и σ -комплексов.

7. Реакции S_E в ароматических углеводородах: галогенирование, нитрование, сульфирование, алкилирование и ацилирование; кислотный катализ в реакциях алкилирования алкенами и спиртами.

8. Влияние заместителей на ход реакции S_E . Ориентанты I и II рода. Биологическая роль реакций S_E .

9. Реакции присоединения с участием ароматических углеводородов. Реакции окисления ароматических углеводородов.

10. Особенности химических свойств конденсированных аналогов бензола (на примере нафталина). Термодинамически и кинетически контролируемые реакции. Особенности реакций S_E в гетероциклических соединениях.

Литература

Основная:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.Н. Биоорганическая химия. М., 1985. Гл. 9. с. 142-158.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. М. 1991. Гл 5, §5,3, с. 134-148.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под ред. Н.А. Тюкавкиной. М. 1985. Тема 1, 6, с. 68-80.

Дополнительная:

1. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М. 1979, гл V, с. 109-134.
 2. Терпей А. Современная органическая химия М. 1981, Т. 1, гл. 16., С. 591-635.
- Робертс Дж., Касерио М. основы органической химии. М. 1978. Т. 2, гл 22, с. 166-236, гл 27, с. 367-438

Занятие № 15. РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ

Цель занятия: сформировать знания химических свойств карбонилсодержащих соединений для понимания их реакционной способности, обуславливающей протекание ряда реакций в биологических системах.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Характеристику альдегидов и кетонов и их реакционных центров.
- б) Причины, обуславливающие способность оксосоединений к реакциям нуклеофильного присоединения.
- в) Реакции образования полуацеталей и ацетелей, гидратации, образование замещенных иминов и гидразонов, альдольную и кротоновую конденсацию, реакции окисления-восстановления кетонов и альдегидов.

Студент должен уметь:

- а) Характеризовать альдегиды и кетоны и их реакционные центры.
- б) Сравнивать электронное строение оксогруппы с C=C связью.
- в) Описывать механизм реакций нуклеофильного присоединения.
- г) Писать наиболее важные реакции альдегидов и кетонов.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

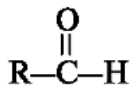
- 1. Что такое электроотрицательность элементов?
- 2. Полярность и поляризуемость связей.
- 3. Кислотность и основность органических соединений.
- 4. Строение sp^2 и sp^3 -гибридизованного атома углерода
- 5. Строение двойной связи.
- 6. Электронодонорные и электроноакцепторные заместители.
- 7. Конформации открытой углеродной цепи.
- 8. Нуклеофильные и электрофильные реагенты.

Общая характеристика

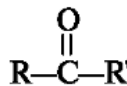
Родственные классы альдегидов и кетонов содержат функциональную карбонильную группу и относятся к *карбонильным соединениям*. Для них также используется общее название *оксосоединения*, так как группа C=O называется оксогруппой.

Альдегидами называют соединения, в которых карбонильная группа связана с органическим радикалом и атомом водорода; кетонами - карбонильные соединения с двумя органическими радикалами.

АЛЬДЕГИДЫ



КЕТОНЫ



Группу -CH=O, входящую в состав альдегидов, называют *альдегидной*, соответственно группу в кетонах - *кетонной*, или *кетогруппой*.

В зависимости от природы органических радикалов альдегиды и кетоны могут принадлежать к *алифатическому* или *ароматическому* ряду; кетоны бывают *смешанными*.



В отличие от спиртов в молекулах альдегидов и кетонов отсутствуют связанные с атомами кислорода подвижные атомы водорода. В связи с этим альдегиды и кетоны не ассоциированы за счет образования водородных связей, но склонны к образованию водородных связей с молекулами воды и поэтому хорошо в ней растворяются (особенно первые члены гомологического ряда).



Альдегиды и кетоны

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Альдегиды			
Метаналь (муравьиный альдегид, формальдегид)	$\text{HCH}=\text{O}$	-118	-19
Этаналь (уксусный альдегид, ацетальдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{O}$	-123	20
Пропаналь (пропионовый альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-81	49
Бутаналь (масляный альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$	-99	76
Пропеналь (акролеин)	$\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{O}$	-87	53
Бутен-2-аль (кротоновый альдегид)	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{O}$	-77	104
Бензальдегид	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{O}$	-26	179
Кетоны			
Пропанон (ацетон)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$	-95	56
Бутанон (метилэтилкетон)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	-86	80
Ацетофенон (метилфенилкетон)	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$	20	202

Реакционные центры альдегидов и кетонов

sp^2 -Гибризованный атом углерода карбонильной группы образует три σ -связи, лежащие в одной плоскости, и π -связь с атомом кислорода за счет негибризованной p -орбитали. Вследствие различия в электроотрицательности атомов углерода и кислорода π -связь между ними сильно поляризована (рис.1). В результате на атоме углерода карбонильной группы возникает частичный положительный заряд δ^+ , а на атоме кислорода - частичный отрицательный заряд δ^- . Поскольку атом углерода электронодефицитен, он представляет собой центр для нуклеофильной атаки.

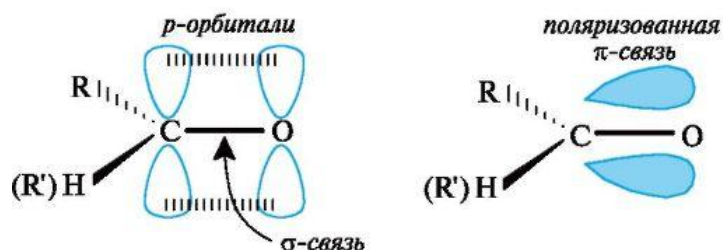
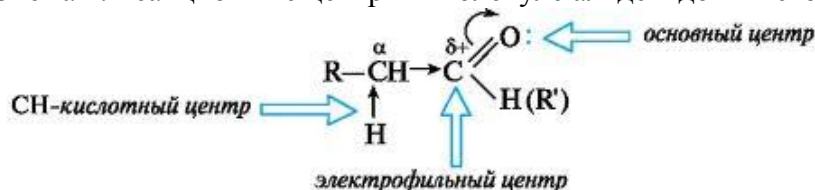


Рис.1. Электронное строение карбонильной группы

Распределение электронной плотности в молекулах альдегидов и кетонов с учетом передачи электронного влияния электроно-дефицитного атома углерода карбонильной группы по σ -связям представлено на схеме 1.

Схема 1. Реакционные центры в молекуле альдегидов и кетонов



В молекулах альдегидов и кетонов присутствует несколько реакционных центров:

- электрофильный центр - атом углерода карбонильной группы - предопределяет возможность нуклеофильной атаки;
- основной центр - атом кислорода - обуславливает возможность атаки протоном;
- СН-кислотный центр, атом водорода которого обладает слабой протонной подвижностью и может, в частности, подвергаться атаке сильным основанием.

В целом альдегиды и кетоны обладают высокой реакционной способностью.

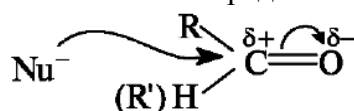
Нуклеофильное присоединение

Для альдегидов и кетонов наиболее характерны реакции нуклеофильного присоединения A_N .

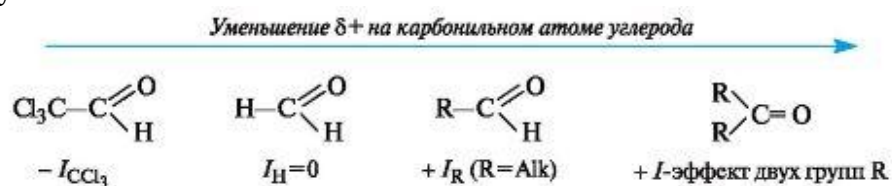
Общее описание механизма нуклеофильного присоединения A_N

Легкость нуклеофильной атаки по атому углерода карбонильной группы альдегида или кетона зависит от величины частичного

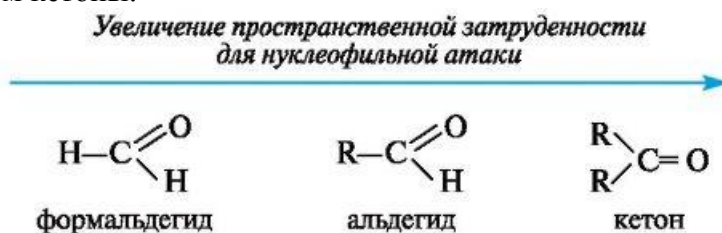
положительного заряда на атоме углерода, его пространственной доступности и кислотно-основных свойств среды.



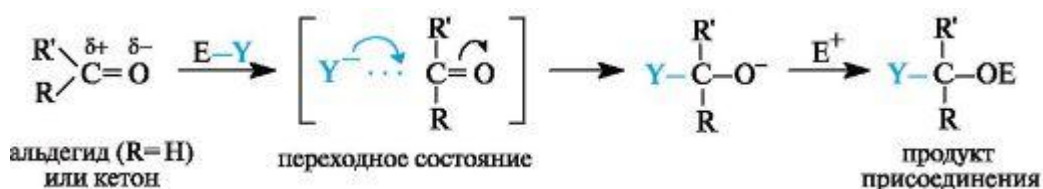
С учетом электронных эффектов групп, связанных с карбонильным атомом углерода, величина частичного положительного заряда δ^+ на нем в альдегидах и кетонах убывает в следующем ряду:



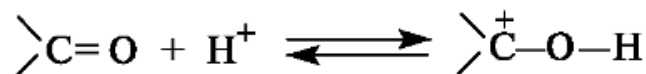
Пространственная доступность карбонильного атома углерода уменьшается при замене водорода более объемистыми органическими радикалами, поэтому альдегиды более реакционноспособны, чем кетоны.



Общая схема реакций нуклеофильного присоединения A_N к карбонильной группе включает нуклеофильную атаку по карбонильному атому углерода, за которой следует присоединение электрофила к атому кислорода.



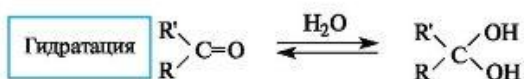
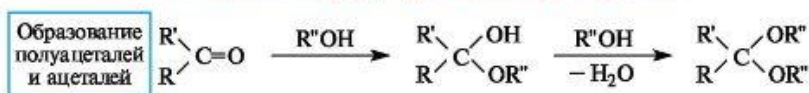
В кислой среде активность карбонильной группы, как правило, увеличивается, поскольку вследствие протонирования атома кислорода на атоме углерода возникает положительный заряд. Кислотный катализ используют обычно тогда, когда атакующий нуклеофил обладает низкой активностью.



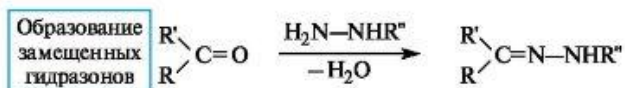
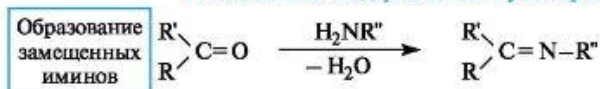
По приведенному выше механизму осуществляется ряд важных реакций альдегидов и кетонов.

Многие свойственные альдегидам и кетонам реакции протекают в условиях организма, эти реакции представлены в последующих разделах учебника. В настоящей главе будут рассмотрены наиболее важные реакции альдегидов и кетонов, которые в обзорном виде приведены на схеме 5.2.

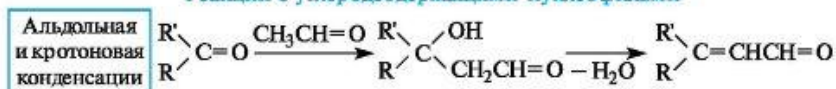
Реакции с кислородсодержащими нуклеофилами



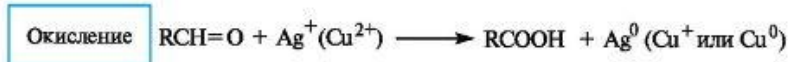
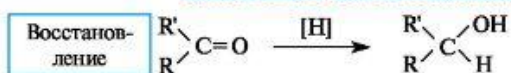
Реакции с азотсодержащими нуклеофилами



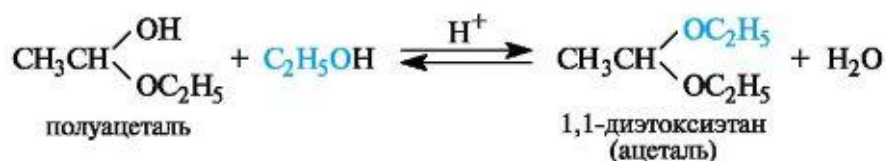
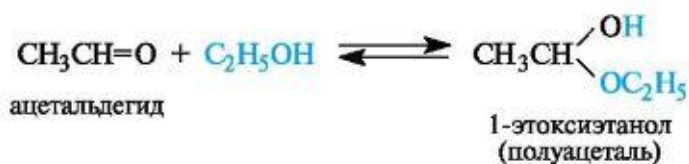
Реакции с углеродсодержащими нуклеофилами



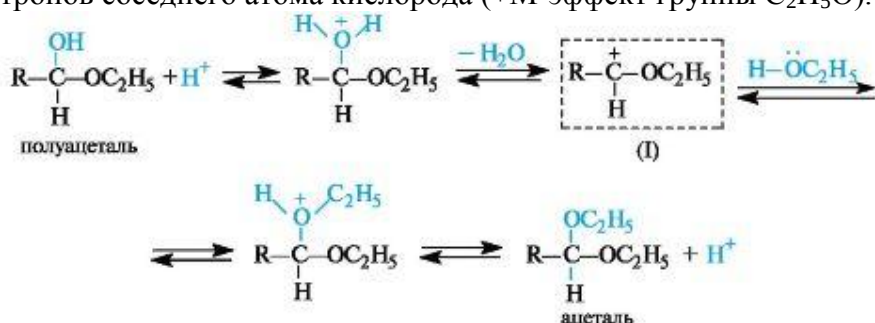
Окислительно-восстановительные реакции



Присоединение спиртов. Спирты при взаимодействии с альдегидами легко образуют *полуацетали*. Полуацетали обычно не выделяют из-за их неустойчивости. При избытке спирта в кислой среде полуацетали превращаются в *ацетали*.



Применение кислотного катализатора при превращении полуацетала в ацеталь становится понятным из приведенного ниже механизма реакции. Центральное место в нем занимает образование карбо- катиона (I), стабилизированного за счет участия неподеленной пары электронов соседнего атома кислорода (+M-эффект группы C₂H₅O).

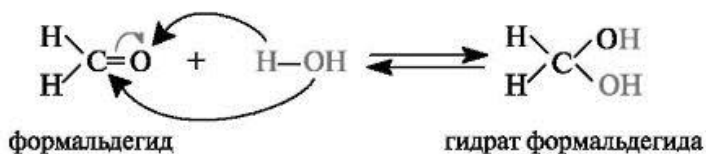


Реакции образования полуацеталей и ацеталей обратимы, поэтому ацетали и полуацетали легко гидролизуются избытком воды в кислой среде. В щелочной среде полуацетали устойчивы, так как алкоксидион является более трудно уходящей группой, чем гидроксид-ион.

Образование ацеталей часто используется как временная защита альдегидной группы.

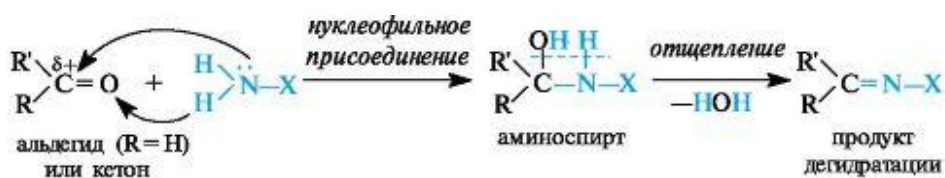
Присоединение воды. Присоединение воды к карбонильной группе - *гидратация* - обратимая реакция. Степень гидратации альдегида или кетона в водном растворе зависит от строения субстрата.

Продукт гидратации, как правило, в свободном виде выделить с помощью перегонки не удастся, так как он разлагается на исходные компоненты. Формальдегид в водном растворе гидратирован более чем на 99,9%, ацетальдегид - приблизительно наполовину, ацетон практически не гидратирован.



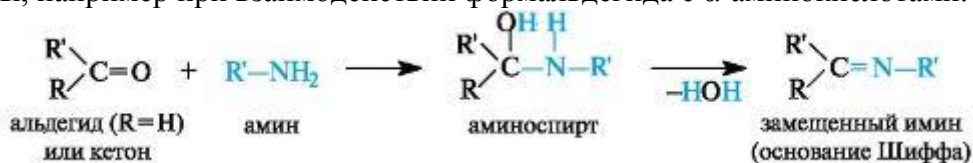
Формальдегид (муравьиный альдегид) обладает способностью свертывать белки. Его 40% водный раствор, называемый *формалином*, применяется в медицине как дезинфицирующее средство и консервант анатомических препаратов.

Присоединение аминов и их производных. Амины и другие азотсодержащие соединения общей формулы NH₂X (X = R, NHR) реагируют с альдегидами и кетонами в две стадии. Сначала образуются продукты нуклеофильного присоединения, которые затем вследствие неустойчивости отщепляют воду. В связи с этим данный процесс в целом классифицируют как реакцию *присоединения-отщепления*.

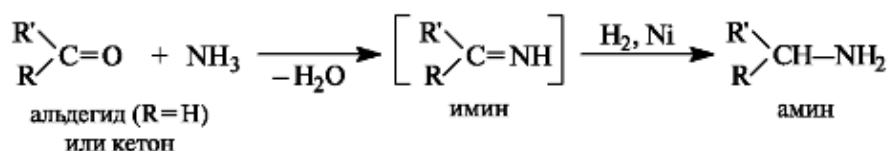


В случае первичных аминов получаются замещенные *имины* (их называют также *основаниями Шиффа*).

Имины - промежуточные продукты многих ферментативных процессов. Получение иминов проходит через стадию образования аминоспиртов, которые бывают относительно устойчивы, например при взаимодействии формальдегида с α-аминокислотами.



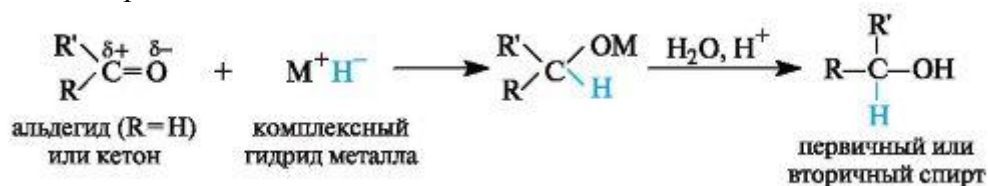
Имины являются промежуточными продуктами получения аминов из альдегидов и кетонов путем *восстановительного аминирования*. Этот общий способ заключается в восстановлении смеси карбонильного соединения с аммиаком (или амином). Процесс протекает по схеме присоединения-отщепления с образованием имида, который затем восстанавливается в амин.



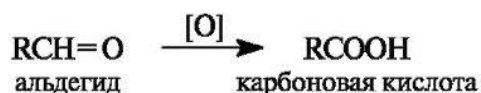
Восстановление и окисление

Восстановление альдегидов и кетонов осуществляют с помощью комплексных гидридов металлов LiAlH₄, NaBH₄. Реакция включает нуклеофильную атаку карбонильного атома углерода гидрид-ионом.

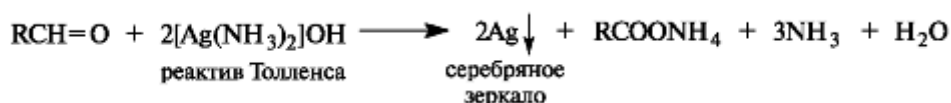
При последующем гидролизе образовавшегося алкоголята получается первичный или вторичный спирт.



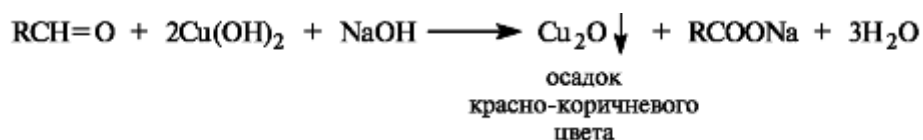
Окисление альдегидов в карбоновые кислоты осуществляется под действием большинства окислителей, включая кислород воздуха. Кетоны в мягких условиях не окисляются.



Оксид серебра в виде аммиачного комплекса [Ag(NH₃)₂]OH (реактив Толленса) окисляет альдегиды в карбоновые кислоты, при этом выделяется металлическое серебро. Отсюда происходит название - реакция «серебряного зеркала».



Так же легко альдегиды окисляются гидроксидом меди(II) в щелочной среде.



Обе эти реакции часто используют как качественные для обнаружения альдегидной группы, хотя они неспецифичны по отношению к альдегидам: окислению указанными реагентами подвергаются, например, многоатомные фенолы, аминафенолы, ароматические амины, гидроксикетоны и другие легкоокисляющиеся соединения.

Лабораторные работа 15

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Порошок гидрохлорида гидроксилamina $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ и кристаллического карбоната натрия
3. Водные растворы: 40% формалина, 5% раствора нитрата серебра, 10% раствора гидроксида натрия, 10% водный раствор аммиака, 2% раствора сульфата меди, раствор 2,4-динитрофенилгидразина, раствор йода в йодиде калия
4. Микроскоп, предметное стекло.
5. Спиртовка.

Опыт 1. Диспропорционирование формальдегида в водных растворах

Поместить в пробирку 2-3 капли 40% формалина. Добавить 1 каплю 0,2% раствора индикатора метилового красного. Покраснение раствора указывает на кислую реакцию среды.

Вопросы:

1. Напишите реакцию диспропорционирования формальдегида. Наличие какого соединения обуславливает кислую реакцию среды?
2. По какому механизму осуществляется реакция диспропорционирования формальдегида?

Вывод:

Опыт 2. Отношение формальдегида и ацетона к окислению щелочными растворами оксидов тяжелых металлов

Окисление гидроксидом серебра. Взять две пробирки и в каждую из них поместить по 1 капле 5% раствора нитрата серебра и 10% раствора гидроксида натрия. К полученному бурому осадку добавить по каплям 10% водный раствор аммиака до полного его растворения. Затем в 1-ю пробирку прибавить 2 капли 40% формалина, а во 2-ю – 2 капли ацетона. В 1-й пробирке образуется осадок черного цвета, который при осторожном нагревании может выделиться на стенках пробирки в виде блестящего зеркального налета. Эта реакция носит название реакции «серебряного зеркала». Во 2-й пробирке выпадение осадка не наблюдается.

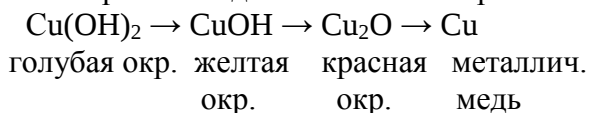
Вопросы:

1. Напишите уравнение реакции «серебряного зеркала» в 1-й пробирке?
2. Что произойдет с продуктами реакции при дальнейшем их окислении, т.е. при избытке окислителя? Напишите уравнение реакции.
3. Объясните, почему во 2-й пробирке не наблюдается выпадение осадка.

Вывод:

Окисление гидроксидом меди (II). Поместить в каждую из двух пробирок по 5 капель 10% раствора гидроксида натрия и воды, добавить по 1 капле 2% раствора сульфата меди. К выпавшему осадку гидроксида меди (II) прибавить в 1-ю пробирку 3 капли 40% раствора формалина, а во 2-ю – 3 капли ацетона. Пробирки осторожно нагреть до кипения. В 1-й пробирке осадок приобретает сначала желтый цвет, затем – красный и, если пробирка чистая, на ее стенках может выделиться металлическая медь («медное зеркало»).

Изменение окраски осадков объясняется различной степенью окисления меди.

**Вопросы:**

1. Наблюдается ли выпадение осадка во 2-й пробирке?
2. Напишите реакцию окисления формальдегида гидроксидом меди (II).
3. Сравните способность к окислению формальдегида и ацетона на основании экспериментальных наблюдений.

Вывод:**Опыт 24. Образование 2,4-динитрофенилгидразона формальдегида**

В пробирку поместить 5 капель раствора 2,4-динитрофенилгидразина. Добавить 1-2 капли формалина до появления желтого осадка.

Вопросы:

1. Напишите схему реакции взаимодействия формальдегида с 2,4-динитрофенилгидразином.
2. По какому механизму осуществляется реакция?

Вывод:

Опыт 3 Получение оксима ацетона

В пробирку поместить по 1 лопаточке гидрохлорида гидроксиламина $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ и кристаллического карбоната натрия и растворить в 10-25 каплях воды. После выделения основной массы диоксида углерода охладить пробирку и добавить при хорошем перемешивании 15 капель ацетона. смесь разогревается и выпадают белые кристаллы.

Вопросы:

1. Напишите схему реакции получения оксима ацетона и опишите механизм.

Вывод:

Опыт 4. Открытие ацетона переводом его в йодоформ

Эта реакция используется в клинических лабораториях и имеет практическое значение для диагностики сахарного диабета.

В пробирку поместить 1 каплю раствора йода в йодиде калия и прибавить почти до обесцвечивания по каплям 10% раствор гидроксида натрия. К обесцвеченному раствору добавить 1 каплю ацетона. При слабом нагревании от тепла рук выпадает желтовато-белый осадок с характерным запахом йодоформа.

Вопросы:

1. Напишите реакцию образования йодоформа.
2. Способен ли этиловый спирт образовывать йодоформ?
3. Какие соединения можно обнаружить с помощью йодоформной пробы? Какие структурные фрагменты они должны содержать?

Вывод:

Контрольные вопросы:

1. Сравните электронное строение оксогруппы с $\text{C}=\text{C}$ связью. Почему оксосоединениям свойственны реакции нуклеофильного присоединения A_N ?

2. Напишите реакции получения следующих ацеталей через стадию образования полуацеталей: 1,1-диэтоксипропана, 1,1-диметокси-2-метилбутана.

3. Напишите схему гидролиза 1,1-диэтоксипропана. В какой среде происходит реакция?

4. Напишите схемы реакций взаимодействия уксусного альдегида и ацетона с гидроксиламином, гидразином, 2,4-динитрофенилгидразином. По какому механизму протекают эти реакции?

5. Напишите реакцию альдольной конденсации, катализируемую кислотами или основаниями, для пропаналя и пропанона. Опишите механизм альдольной конденсации. Объясните причину появления СН-кислотных свойств у альдегидов. Какое превращение испытывают полученные альдоли при нагревании?

6. Почему при продолжительном стоянии водный раствор формальдегида приобретает кислую реакцию? Напишите схему происходящей реакции и объясните ее механизм.

7. Напишите схему превращения ацетона и этаналь в йодоформ. Какое общее название имеют реакции такого типа? Какой структурный фрагмент обуславливает протекание этой реакции

Тесты

1. Какая из молекул содержит 2π-связи и 8 σ-связей:

- а) бутандион-2,3
- б) пропандиаль
- в) пентандиаль
- г) пентанон-3

2. Альдегид и кетон, имеющие одинаковую молекулярную формулу являются изомерами:

- а) положения функциональной группы
- б) геометрическими
- в) оптическими
- г) межклассовыми.

3. Ближайшим гомологом для бутаналь является:

- а) 2-метилпропаналь
- б) этаналь
- в) бутанон
- 4) 2-метилбутаналь

4. Межклассовым изомером для бутаналь является:

- а) 2-метилпропаналь
- б) этаналь
- в) бутанон
- 4) 2-метилбутаналь

5. Изомером углеродного скелета для бутаналь является:

- а) 2-метилпропаналь
- б) этаналь
- в) бутанон
- г) 2-метилбутаналь

6. Какое уравнение реакции наиболее точно описывает реакцию «серебряного зеркала»?

- а) $\text{RCHO} + [\text{O}] = \text{RCOOH}$
- б) $\text{RCHO} + \text{Ag}_2\text{O} = \text{RCOOH} + 2\text{Ag}$



7. Качественной реакцией на альдегиды является взаимодействие с:

- а) FeCl_3
- б) $\text{Cu}(\text{OH})_2$ (т)
- в) Na
- г) NaHCO_3

8. Качественной реакцией на формальдегид является его взаимодействие с

- а) водородом
- б) бромной водой
- в) хлороводородом
- г) аммиачным раствором оксида серебра

9. При восстановлении кетонов образуются:

- а) карбоновые кислоты
- б) первичные спирты
- в) вторичные спирты
- г) альдегиды

10. С аммиачным раствором оксида серебра не будет взаимодействовать:

- а) бутаналь
- б) муравьиная кислота
- в) пропин
- г) бутанон

11. Выберите неверное утверждение:

- а) карбонильная группа кетонов менее полярна, чем в альдегидах
- б) низшие кетоны являются плохими растворителями
- в) кетоны труднее, чем альдегиды, окисляются
- г) кетоны труднее, чем альдегиды, восстанавливаются

38. Ацетон можно отличить от изомерного ему альдегида с помощью

- а) реакции присоединения HCN
- б) реакции гидрирования
- в) индикатора
- г) реакции с $\text{Cu}(\text{OH})_2$.

Литература:

Основная:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия.-М.1985, гл.7, с.182-213.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под ред. Тюкавкиной Н.А.-М.1985, с. тема 1.8, с.92-108, оп.22-26.

Дополнительная:

1. Терней А. Современная органическая химия.-М.1981, т.1,2
2. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии.-М.-1978. т.1,2.

Занятие №16. КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Цель занятия: сформировать знания закономерностей и особенностей в химическом поведении карбоновых кислот и их функциональных производных, являющихся участниками ряда биохимических процессов

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- Характеристику карбоновых кислот и их реакционных центров.
- Причины, обуславливающие способность карбоновых кислот и их функциональных производных к реакциям нуклеофильного замещения.
- Реакции образования сложных эфиров (этерификация), амидов, ангидридов.

Студент должен уметь:

- Характеризовать и классифицировать карбоновые кислоты и их реакционные центры.
- Характеризовать и классифицировать функциональные производные карбоновых кислот.
- Описывать механизм реакций нуклеофильного замещения.
- Писать наиболее важные реакции карбоновых кислот и их функциональных производных.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

- Электронные эффекты заместителей.
- Сопряженные системы.
- Кислотность и основность органических соединений.
- Механизм реакции нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода.

Общая характеристика

Карбоновыми кислотами называют соединения, функциональной группой в которых является карбоксильная группа -COOH.

В зависимости от природы органического радикала карбоновые кислоты могут быть *алифатическими* (насыщенными или ненасыщенными) RCOOH и *ароматическими* ArCOOH (табл. 1). По числу карбоксильных групп они подразделяются на монокарбоновые, дикарбоновые и трикарбоновые. В настоящей главе рассматриваются только монокарбоновые кислоты.

АЛИФАТИЧЕСКИЕ		АРОМАТИЧЕСКИЕ
насыщенные CH_3COOH уксусная кислота	ненасыщенные $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$ акриловая кислота	 бензойная кислота

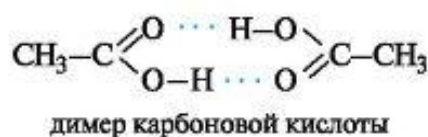
Для многих кислот используются их тривиальные названия, которые часто предпочтительнее систематических.

Карбоновые кислоты благодаря карбоксильной группе полярны и могут участвовать в образовании межмолекулярных водородных связей. Такими связями с молекулами воды объясняется неограниченная растворимость низших кислот ($\text{C}_1\text{-C}_4$). В молекулах карбоновых кислот можно выделить гидрофильную часть (карбоксильную группу COOH) и гидрофобную часть (органический радикал R). По мере возрастания доли гидрофобной части снижается растворимость в воде. Высшие карбоновые кислоты алифатического ряда (начиная с C_{10}) в воде практически нерастворимы. Для карбоновых кислот характерна межмолекулярная ассоциация. Так, жидкие карбоновые кислоты, например уксусная кислота, существуют в виде димеров. В водных растворах димеры распадаются на мономеры.

Таблица 1.

Монокарбоновые кислоты

Отдельные представители		Физические свойства	
название	формула	т. пл., °C	т. кип., °C
Алифатические насыщенные			
Метаповая (муравьиная)	HCOOH	8	101
Этановая (уксусная)	CH_3COOH	17	118
Пропановая (пропионовая)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	-21	141
Бутановая (масляная)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	-5	164
Пентановая (валериановая)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	-34	185
3-Метилбутановая (изовалериановая)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COOH}$	-29	177
Гексановая	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	-3	205
Фенилуксусная	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$	77	269
Алифатические ненасыщенные			
Пропеновая (акриловая)	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	12	141
<i>транс</i> -Бутен-2-овая (кротоновая)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{H} \end{array}$	71	185
<i>транс</i> -3-Фенилпропеновая (коричная)	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \quad \text{COOH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \quad \text{H} \end{array}$	135	300
Ароматические			
Бензойная	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	122	249

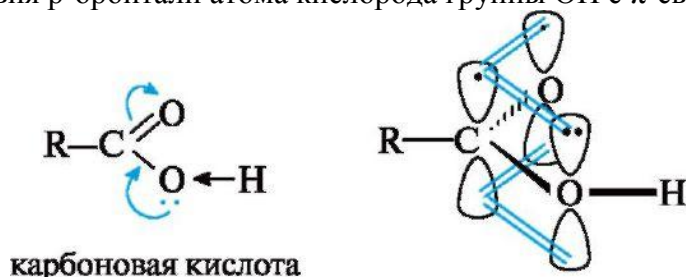


Увеличение способности к ассоциации при переходе от альдегидов к спиртам и далее кислотам отражается на изменении температур кипения соединений этих классов с близкой молекулярной массой.

	Альдегид	Спирт	Кислота
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=O}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	CH_3COOH
Молекулярная масса	58	60	60
Т. кип., °C	49	97	118

Реакционные центры в карбоновых кислотах

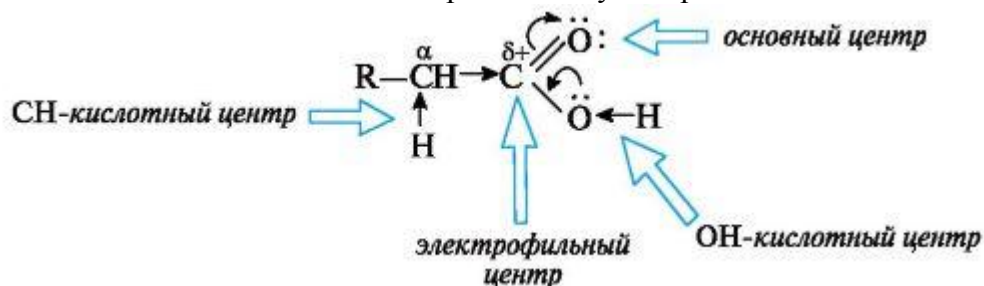
Химические свойства карбоновых кислот обусловлены прежде всего карбоксильной группой, которая в отличие от изученных ранее функциональных групп (спиртовой, карбонильной) имеет более сложное строение. Внутри самой группы имеется р,л-сопряжение в результате взаимодействия р-орбитали атома кислорода группы OH с π-связью группы C=O.



Карбонильная группа по отношению к группе ОН выступает в роли электроноакцептора, а гидроксильная группа за счет +М-эффекта - в роли электронодонора, подающего электронную плотность на карбонильную группу. Особенности электронного строения карбоновых кислот обуславливают существование нескольких реакционных центров (схема 1):

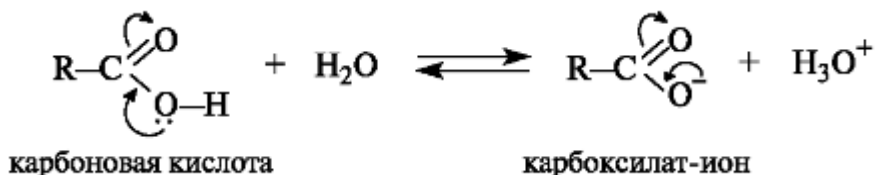
- ОН-кислотный центр, обусловленный сильной поляризацией связи О-Н;
- электрофильный центр - атом углерода карбоксильной группы;
- n-основный центр - атом кислорода карбонильной группы с неподеленной парой электронов;
- слабый СН-кислотный центр, проявляющийся только в производных кислот, так как в самих кислотах имеется несравненно более сильный ОН-кислотный центр.

Схема 1. Реакционные центры в молекуле карбоновых кислот



Кислотные свойства

Кислотные свойства карбоновых кислот проявляются в их способности отщеплять протон. Повышенная подвижность водорода обусловлена полярностью связи О-Н за счет *p,n*-сопряжения (см. схему 1). Сила карбоновых кислот зависит от стабильности карбоксилат-иона RCOO^- , образующегося в результате отрыва протона. В свою очередь, стабильность аниона определяется прежде всего степенью делокализации в нем отрицательного заряда: чем лучше делокализован заряд в анионе, тем он стабильнее. В карбоксилат-ионе заряд делокализуется по *p,n*-сопряженной системе с участием двух атомов кислорода и распределен поровну между ними.



Для карбоновых кислот значения pK_a лежат в интервале 4,2-4,9. Эти кислоты обладают существенно более высокой кислотностью, чем спирты ($pK_a = 16-18$), фенолы ($pK_a = 10$) и тиолы ($pK_a = 11-12$).

Длина и разветвленность насыщенного алкильного радикала не оказывает существенного влияния на кислотные свойства карбоновых кислот. В целом алифатические монокарбоновые кислоты обладают практически одинаковой кислотностью ($pK_a = 4,8-5,0$), за исключением муравьиной кислоты, у которой кислотность на порядок выше.

Объяснить более высокую кислотность муравьиной кислоты можно с привлечением еще одного фактора, влияющего на стабильность аниона, а именно **сольватации**. В водной среде заряд в небольшом по размеру формиат-ионе HCOO^- лучше делокализован с участием полярных молекул растворителя, чем в более крупных карбоксилат-ионах.

Надо отметить, что ароматические кислоты незначительно превышают алифатические по кислотности (pK_a бензойной кислоты 4,2). В делокализации заряда в бензоат-ионе бензольное кольцо выступает как слабый электроноакцептор, не принимая участия в сопряжении с электронами, обуславливающими отрицательный заряд.

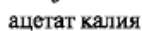
На кислотность карбоновых кислот значительно влияют заместители, введенные в углеводородный радикал. Независимо от механизма



Увеличение кислотности



Кислотные свойства проявляются при взаимодействии карбоновых кислот со щелочами, карбонатами и гидрокарбонатами. Образующиеся при этом соли в заметной степени гидролизуются, поэтому их растворы имеют щелочную реакцию.



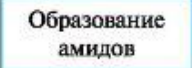
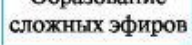
Нуклеофильное замещение у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбоксильной группы представляет наиболее важную группу реакций карбоновых кислот.

Атом углерода карбоксильной группы несет частичный положительный заряд, т. е. является электрофильным центром (см. схему 1). Он может быть атакован нуклеофильными реагентами, в результате чего происходит замещение группы ОН на другую нуклеофильную частицу.

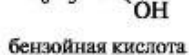
Гидроксид-ион является плохой уходящей группой, поэтому реакции нуклеофильного замещения в карбоксильной группе проводятся в присутствии кислотных катализаторов, особенно когда используются слабые нуклеофильные реагенты, такие, как спирты.

Наиболее важные реакции монокарбоновых кислот приведены на схеме 2.

Схема 2. Некоторые реакции нуклеофильного замещения в карбоновых кислотах.



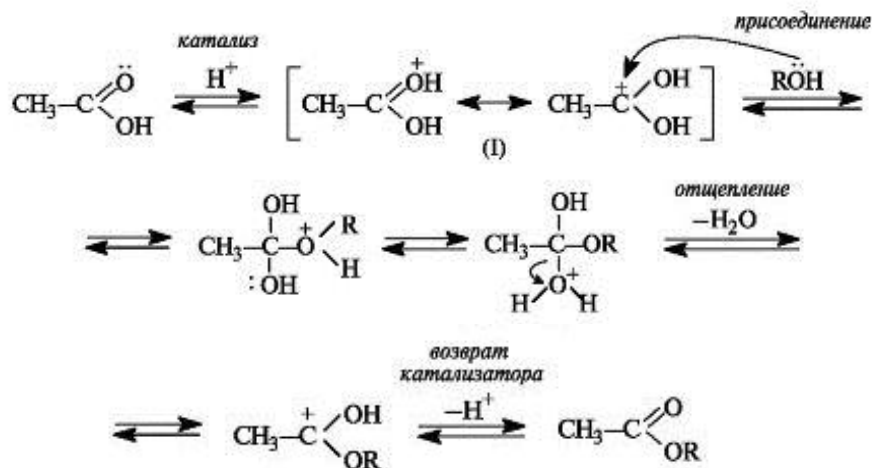
Образование сложных эфиров. При взаимодействии карбоновых кислот со спиртами образуются сложные эфиры, а сама реакция называется реакцией *этерификации*.



Реакция этерификации катализируется сильными кислотами.

Механизм реакции этерификации. Каталитическое действие серной кислоты состоит в том, что она активирует молекулу карбоновой кислоты, которая протонируется по основному центру - атому кислорода карбонильной группы (см. схему 1). Протонирование приводит к увеличению электрофильности атома углерода. Мезомерные структуры показывают делокализацию положительного заряда в образовавшемся катионе (I).

Далее молекула спирта за счет неподеленной пары электронов атома кислорода присоединяется к активированной молекуле кислоты. Последующая миграция протона приводит к формированию хорошей уходящей группы - молекулы воды. На последней стадии отщепляется молекула воды с одновременным выбросом протона (возврат катализатора).



Этерификация - обратимая реакция. Смещение равновесия вправо возможно отгонкой из реакционной смеси образующегося эфира, отгонкой или связыванием воды, либо использованием избытка одного из реагентов. Реакция, обратная этерификации, приводит к гидролизу сложного эфира с образованием карбоновой кислоты и спирта.

Образование амидов. При действии на карбоновые кислоты аммиака (газообразного или в растворе) непосредственно замещения группы OH не происходит, а образуется аммониевая соль. Лишь при значительном нагревании сухие аммониевые соли теряют воду и превращаются в амиды.



Функциональные производные карбоновых кислот

Общая характеристика

Функциональные производные карбоновых кислот содержат модифицированную карбоксильную группу, а при гидролизе образуют карбоновую кислоту.

Наиболее важными функциональными производными карбоновых кислот являются соли, сложные эфиры, тиоэфиры, амиды, ангидриды (табл. 6.2). Галогенангидриды кислот - наиболее реакционноспособные производные, имеющие широкое применение в органической химии, однако они не участвуют в биохимических превращениях ввиду их чрезвычайной чувствительности к влаге, т. е. легкости гидролиза.



Номенклатура. Названия производных карбоновых кислот строятся с учетом родства их структур со структурой самой карбоновой кислоты, при котором общим фрагментом является *ацильный радикал* RC(O)- . Эти радикалы называют путем замены сочетания **-овая кислота** на **-ил**. Тривиальные названия ацильных радикалов приведены в табл. 2.

Соли кислот называют, перечисляя названия аниона кислоты и катиона (в родительном падеже), например, ацетат калия. Названия анионов кислот в свою очередь образуются заменой суффикса **-ил** в названии ацильного радикала на **-ат**.

Сложные эфиры называют аналогично солям, только вместо названия катиона употребляют название соответствующего алкила или арила, которое помещают перед названием аниона и пишут слитно.

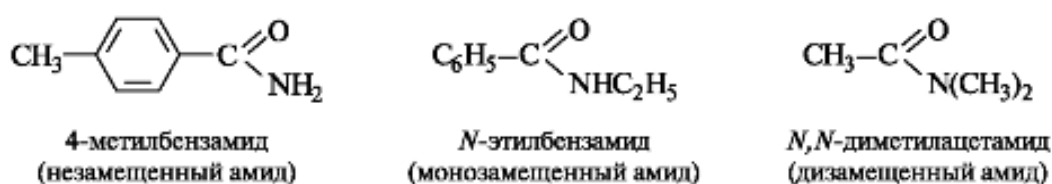
Таблица 2.

Тривиальные названия ацильных радикалов и производных кислот

Число атомов углерода в цепи	Кислота RCOOH	Ацильный радикал RCO-	Анион или основа сложного эфира RCOO	Амид RCONH_2
1	HCOOH	Формил	Формиат	Форма́мид
2	CH_3COOH	Ацетил	Ацетат	Ацета́мид
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	Пропионил	Пропионат	Пропиона́мид
3	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	Акрилоил	Акрилат	Акрила́мид
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	Бутирил	Бутират	Бутира́мид
4	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{COOH}$	Изовалерил	Изовалерат	Изовалера́мид
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Валерил	Валерат	Валера́мид
—	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	Бензоил	Бензоат	Бенза́мид

Симметричные *ангидриды* кислот называют путем замены в названии кислоты слова **кислота** на **ангидрид**, например бензойный ангидрид.

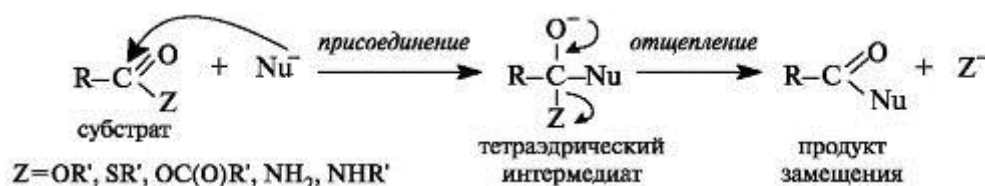
Названия *амидов* с незамещенной группой NH_2 производят от названий соответствующих ацильных радикалов заменой суффикса **-ил** (или **-ил**) на **-амид**. В N-замещенных амидах названия радикалов при атоме азота указывают перед названием амида с символом *N*- (азот).



Сравнительная характеристика реакционной способности

Производные карбоновых кислот, как и сами кислоты, способны вступать в реакции нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода с образованием других функциональных производных. Механизм такого замещения отличается от рассмотренного выше механизма нуклеофильного замещения у sp^3 -гибридизованного атома углерода в галогеноалканах и спиртах.

Тетраэдрический механизм нуклеофильного замещения. Сначала нуклеофил присоединяется к атому углерода группы $C=O$ с образованием нестабильного промежуточного аниона (интермедиата). Механизм реакции называют *тетраэдрическим*, так как атом углерода при этом переходит из sp^2 - в sp^3 -гибридное состояние и принимает тетраэдрическую конфигурацию.



На второй стадии от интермедиата отщепляется частица Z и атом углерода вновь становится sp^2 -гибридизованным. Таким образом, эта реакция замещения включает стадии *присоединения* и *отщепления*.

По такому механизму реакция протекает при наличии достаточно сильного нуклеофила и хорошей уходящей группы Z , например, в случае щелочного гидролиза сложных эфиров и других функциональных производных карбоновых кислот. Легкость нуклеофильной атаки зависит от величины частичного положительного заряда δ^+ на атоме углерода карбонильной группы. В функциональных производных карбоновых кислот он увеличивается с ростом $-I$ -эффекта заместителя Z и уменьшается с увеличением его M -эффекта. В результате этих эффектов величина заряда и, следовательно, способность подвергаться нуклеофильной атаке в рассматриваемых соединениях уменьшаются в приведенной ниже последовательности. К этому же выводу приводит и анализ стабильности уходящих групп Z^- , которые выделены цветом.



Производные карбоновых кислот по сравнению с альдегидами и кетонами труднее подвергаются нуклеофильной атаке, так как электрофильность карбонильного атома углерода обычно снижается

за счет $+M$ -эффекта заместителя Z . По этой причине в нуклеофильных реакциях функциональных производных карбоновых кислот часто оказывается необходимым кислотный катализ путем протонирования атома кислорода карбонильной группы. Примером такой активации служит уже рассмотренная реакция этерификации.

В результате взаимодействия карбоновых кислот и их функциональных производных со спиртами или аминами в молекулы этих соединений вводится ацильный остаток. По отношению к таким реакциям используют общее название - *реакции ацилирования*. С этой позиции реакцию этерификации можно рассматривать как ацилирование молекулы спирта.

Функциональные производные кислот обладают разной реакционной способностью в реакциях ацилирования. Наиболее активны хлорангидриды и ангидриды; из них можно получать

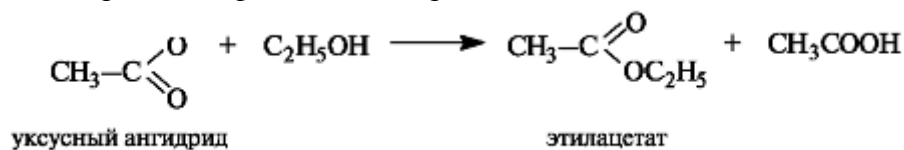
практически любые производные кислот. Сами кислоты и сложные эфиры (с остатками алифатических спиртов) - значительно менее активные ацилирующие агенты. Реакции замещения с их участием проводятся в присутствии катализаторов. Амиды вступают в реакции ацилирования еще труднее, чем кислоты и сложные эфиры.

Соли карбоновых кислот ацилирующей способностью не обладают, поскольку анион карбоновой кислоты не может быть атакован отрицательно заряженным нуклеофилом или молекулой с неподеленной парой электронов.

Сложные эфиры

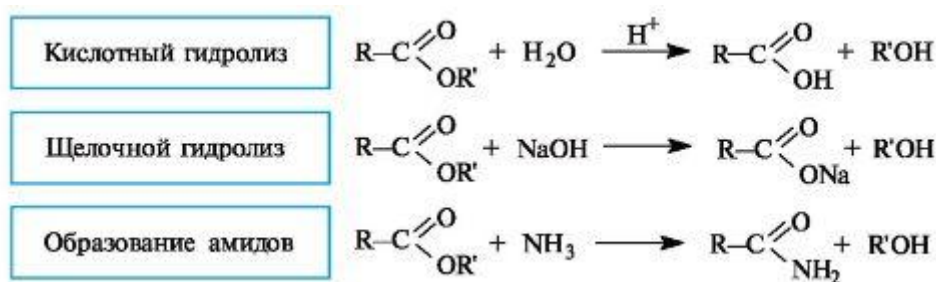
Сложные эфиры - широко распространенные в природе производные кислот. Многие лекарственные средства содержат в своей структуре сложноэфирные группировки.

Помимо реакции этерификации, сложные эфиры образуются, причем значительно легче, при ацилировании спиртов или фенолов ангидридами кислот.



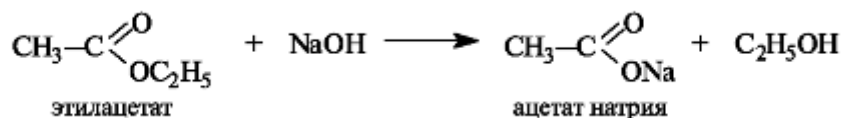
Некоторые реакции сложных эфиров приведены на схеме 3.

Схема 3. Реакции сложных эфиров



Сложные эфиры способны гидролизоваться и в кислой, и в щелочной среде. Как уже упоминалось, кислотный гидролиз сложных эфиров - реакция, обратная реакции этерификации. Несмотря на обратимость этой реакции, кислотный гидролиз легко сделать необратимым при использовании большого избытка воды.

При щелочном гидролизе сложных эфиров щелочь выступает как реагент (на 1 моль сложного эфира расходуется 1 моль щелочи).



Щелочной гидролиз эфиров - необратимая реакция, поскольку образующийся карбоксилат-ион не способен взаимодействовать с алкоксид-ионом (частицы с одноименными зарядами). Такой гидролиз называют также *омылением* сложных эфиров. Этот термин связан с тем, что соли высших кислот, образующиеся при щелочном гидролизе жиров, называются *мылами*.

Лабораторная работа 16

Реактивы и оборудование:

6. Дистиллированная вода.
7. Порошок безводного ацетата натрия
8. Концентрированный раствор серной кислоты

9. Водные растворы: 10 % раствора NaOH ,1% раствора хлорида железа(III), раствор уксусной кислоты, р-р мыла и раствор CaCl_2 , раствор щавелевой кислоты

10. Микроскоп.

11. Предметное стекло.

12. Спиртовка.

Опыт 1. Открытие уксусной кислоты

В пробирку поместите 3 капли уксусной кислоты и воды. Испытайте реакцию раствора на лакмус. К раствору прибавьте 2-3 капли 10% раствора NaOH до полной нейтрализации уксусной кислоты. После этого добавьте 2-3 капли 1% раствора хлорида железа (III). Появляется желто-красное окрашивание ацетата железа (III).

Подогрейте раствор до кипения. Выделяется красно-бурый осадок нерастворимого в воде гидроксида диацетата железа, раствор под осадком становится бесцветным.

Вопросы:

1. Напишите схему диссоциации уксусной кислоты. Как подтверждается это процесс экспериментально?
2. Напишите схему реакции уксусной кислоты с гидроксидом натрия. Как можно определить экспериментально нейтрализацию уксусной кислоты?
3. Напишите схему образования ацетата железа (III).
4. Напишите структурную формулу гидроксида диацетата железа.

Вывод:

Опыт 2. Образование нерастворимых кальциевых солей высших жирных кислот

В пробирку поместите 5 капель р-ра мыла и добавьте 1 каплю раствора хлорида кальция CaCl_2 . Взболтайте содержимое пробирки. Появляется белый осадок.

Вопросы:

1. Напишите схему реакции образования кальциевой соли стеариновой кислоты.
2. Какие соединения называются мылами?

Вывод:

Опыт 3. *Открытие щавелевой кислоты в виде кальциевой соли*

В пробирку поместите лопаточку щавелевой кислоты и прибавьте 4-5 капель воды до полного растворения. Пипеткой возьмите 1 каплю раствора и поместите на предметное стекло. Добавьте к ней 1 каплю раствора CaCl_2 . Выпадет кристаллический осадок.

С кристаллами оксалата кальция можно встретиться при клиническом исследовании мочи. Они имеют форму почтовых конвертов и хорошо видны под микроскопом.

Вопросы:

1. Напишите схему реакции образования оксалата кальция.

Вывод:

Опыт 4. *Получение этилацетата*

В сухую пробирку поместите порошок безводного ацетата натрия (высота около 2 мм) и 3 капли этилового спирта. Добавьте 2 капли концентрированной серной кислоты (в вытяжном шкафу) и осторожно нагрейте над пламенем горелки (раствор может выплеснуться!). Через несколько секунд появляется приятный освежающий запах этилацетата. Реакция используется для открытия этилового спирта.

Вопросы:

1. Напишите схему реакции образования этилацетата.
2. По какому механизму она осуществляется?
3. Какова роль концентрированной серной кислоты в реакции этерификации?

Вывод:

Контрольные вопросы:

1. Классификация, физические свойства, названия карбоновых кислот.
2. Реакционные центры в карбоновых кислотах.
3. Кислотно-основные свойства карбоновых кислот.
4. Карбоновые кислоты как ацилирующие реагенты: галогенирование, О-ацилирование (кислот, спиртов).
5. Сравнительная активность сложных эфиров и тиоэфиров в реакциях S_N .
6. Биологическая роль реакций ацилирования. Ацилкофермент А. Реакции конденсации с участием ацетил кофермента А. Ацилпереносящие белки.
7. О-ацилирование спиртов ацилхлоридами, ангидридами карбоновых кислот.
8. N-ацилирование аминов, образование амидов кислот.
9. С-ацилирование, сложно-эфирная конденсация.
10. Реакции S_N производных карбоновых кислот: амидов, гидразидов, нитрилов.
11. Взаимопревращения функциональных производных карбоновых кислот.
12. Строение и свойства функциональных производных карбоновых кислот:
 - Сложные эфиры $RCOOR'$.
 - Сложные тиоэфиры $RCOSR'$.
 - Биологическое значение тиоэфиров и карбоновых кислот.
 - Амиды, гидразиды, нитрилы.
 - Ангидриды карбоновых кислот.
13. Функциональные производные угольной и сульфоновых кислот и их медико-биологическое значение.
14. Медико-биологическое значение реакций нуклеофильного замещения в ряду карбоновых кислот и их функциональных производных.

Тесты:

1. Наиболее слабые кислотные свойства проявляет:
 - а) $HCOOH$
 - б) CH_3OH
 - в) CH_3COOH
 - г) C_6H_5OH
2. Укажите наиболее сильную из перечисленных карбоновых кислот:
 - а) CH_3COOH
 - б) H_2N-CH_2COOH
 - в) $Cl-CH_2COOH$
 - г) CF_3COOH
3. Выберите верное утверждение:
 - а) карбоновые кислоты не взаимодействуют с галогенами;
 - б) в карбоновых кислотах не происходит поляризации связи $O-H$;
 - в) галогензамещенные карбоновые кислоты уступают по силе негалогенированным аналогам;
 - г) галогензамещенные карбоновые кислоты сильнее соответствующих карбоновых кислот.
4. Метиловый эфир уксусной кислоты и метилацетат являются
 - а) одним и тем же веществом
 - б) гомологами
 - в) структурными изомерами
 - г) геометрическими изомерами

5. Верны ли следующие суждения:

А. В результате этерификации спиртов образуются сложные эфиры.

Б. Взаимодействие спиртов и карбоновых кислот приводит к образованию нового спирта и новой кислоты.

- а) верно только А
- б) верно только Б
- в) верны оба суждения
- г) оба суждения неверны

7. С гидроксидом меди (II) может взаимодействовать:

- а) этилацетат
- б) сахароза
- в) формальдегид
- г) этановая кислота
- д) пропанол-1
- е) пропанол-2

8. При определенных условиях может реагировать и с натрием, и с гидроксидом натрия может вещество X:

- а) H_2
- б) CH_3COOH
- в) C_2H_5OH
- г) C_2H_2

9. Для того, чтобы в лабораторных условиях отличить друг от друга этанол и уксусную кислоту надо использовать вещество:

- а) Хлор вещество
- б) Водород
- в) Гидрокарбонат натрия
- г) Натрий

10. Различить муравьиную и уксусную кислоту можно с помощью:

- а) лакмуса
- б) гидроксида меди (II)
- в) аммиачного раствора оксида серебра
- г) карбоната натрия

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М. 1985, гл. 11, с. 188-225.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М. 1991, гл. 7, § 7,3, с. 194-213.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под ред. Тюкавкиной Н.А. – М. 1985. Тема 1.9, с. 108-118
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М., 1979, гл. IX, с. 208-260
5. Терпей А. Современная органическая химия. - М. 1981. Т.2, гл.19, с.101-104.
6. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. - М. 1978. Т.1, гл.16, с.536-602.

Занятие № 17

ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АЛИФАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ МЕТАБОЛИЗМА

Цель занятия: сформировать знания о пространственном строении и специфических химических свойствах алифатических гетерофункциональных соединений как основу для последующего изучения и понимания метаболических превращений их в организме. На базе теоретических знаний сформировать умения и навыки в решении задач по оптической изомерии молекул и ее медико-биологическим приложениям, в предсказании стереоизомеров и их реакционной способности, в идентификации различных функциональных групп.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Классификацию гетерофункциональных соединений.
- б) Строение и свойства биологически важных классов поли- и гетерофункциональных соединений.
- в) Специфические реакции поли- и гетерофункциональных соединений.
- г) Гетерофункциональные производные бензола, используемые в качестве лекарственных средств.

Студент должен уметь:

- а) Доказывать амфотерные свойства α -аминокислот.
- б) Подтверждать уравнениями реакций наличие двух карбоксильных и двух спиртовых групп в винной кислоте.
- в) Писать схему кетонного разложения ацетоуксусного эфира.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Кислотность и основность органических молекул.
2. Как делятся кислоты в зависимости от природы элемента, связанного с протоном?
3. Дать определение кислоты и основания по теории Бренстеда.
4. Охарактеризуйте влияние донорных и акцепторных заместителей на силу кислоты и оснований.
5. Какая величина является количественной характеристикой силы оснований? Физический смысл $pK_{\text{вн}^{+}}$.
6. Определение кислот и оснований по теории Льюиса.
7. Теория Пирсона. Суть принципа ЖМКО. Охарактеризуйте жесткие и мягкие кислоты и основания. Кислотность жидких систем организма.
8. Типы органических кислот (ОН-, SH-, NH- и СН-кислоты).
9. Типы органических оснований. π -основания и p -основания. Приведите примеры.
10. Факторы, определяющие кислотность и основность: электроотрицательность и поляризуемость атома кислотного и основного центров, делокализация заряда по системе сопряженных связей, электронные эффекты заместителей, сольватационный эффект.

Теоретическая часть

В живом организме протекает множество катализируемых ферментами химических реакций. Совокупность этих реакций называется обменом веществ или метаболизмом.

Подавляющее большинство веществ, участвующих в метаболизме принадлежит к поли- или гетерофункциональным соединениям.

Функциональные группы, наиболее часто встречающиеся у соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности:

- OH Гидроксильная группа

- NH₂ Аминогруппа

$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} = \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ Двойная связь

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \end{array}$ Альдегидная группа

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \diagup \\ \text{C} = \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ Кетогруппа

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ Карбоксильная группа

-SO₃H Сульфогруппа

-SH Тиольная группа

Полифункциональные соединения содержат несколько одинаковых функциональных групп. Из них наиболее широко представлены в природных объектах соединения с -ОН- группами – многоатомные спирты и многоатомные фенолы.

Гетерофункциональные соединения содержат несколько разных функциональных групп. Из соединений с двумя функциональными группами в природных объектах широко представлены аминокислоты, гидроксикислоты, аминокислоты, оксокислоты, ненасыщенные кислоты.

В ароматическом ряду основу важных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных средств составляют: п – Аминофенол, п- Аминобензойная кислота, салициловая кислота, сульфаниловая кислота.

Характерные для биологически важных соединений сочетания функциональных групп представлены в таблице.

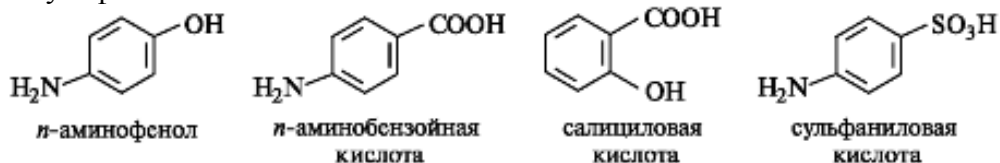
Таблица .

Наиболее распространенные сочетания двух функциональных групп в биологически важных алифатических соединениях:

Тип соединения	Функциональные группы		Формула	Тривиальное название
Ненасыщенные кислоты	>C = C<	-COOH	CH ₂ CHCOOH	Акриловая кислота
Аминоспирты	-NH ₂	-OH	H ₂ NCH ₂ CH ₂ OH	Коламин
Гидроксикислоты	-OH	-COOH	ОНCH ₂ COOH	Гликолевая кислота
Аминокислоты	-NH ₂	-COOH	H ₂ NCH ₂ COOH	Глицин
Оксокислоты	>C=O	-COOH	O=CHCOOH	Глиоксальная кислота
Гидроксикарбонильные соединения	-OH	-CH=O	НОCH ₂ CHCH=O	Глицериновый альдегид
	-OH	>C=O	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{НОCH}_2-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1,3-Дигидроксиацетон

Среди гетерофункциональных соединений в природных объектах наиболее распространены аминокислоты, гидрокси- и оксокислоты.

В ароматическом ряду основу важных природных биологически активных соединений и синтетических лекарственных средств составляют *п*-аминофенол, *п*-аминобензойная, салициловая и сульфаниловая кислоты.



Систематические названия гетерофункциональных соединений строятся по общим правилам заместительной номенклатуры. Однако для ряда широко распространенных кислот предпочтительны тривиальные названия. Их латинские названия служат основой названия анионов и производных кислот, которые часто не совпадают с русскими тривиальными названиями.

Химические свойства поли- и гетерофункциональных соединений в значительной степени определяются свойствами соответствующих монофункциональных производных. Поэтому наблюдается определенное сходство в поведении обоих классов соединений: поли- и гетерофункциональные соединения проявляют свойства, присущие монофункциональным соединениям, т.е. способность вступать в реакции по каждой функциональной группе.

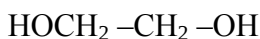
Однако одновременное наличие нескольких функциональных групп в молекуле ведет к появлению определенных различий в свойствах моно-, поли- и гетерофункциональных соединений. Во первых, в поли- и гетерофункциональных соединениях может наблюдаться усиление или, наоборот, ослабление каких-то свойств, характерных для монофункциональных соединений. Во-вторых, в поли- и гетерофункциональных соединениях могут появляться специфические химические свойства, которые наиболее важны для обеспечения биологических функций, выполняемых этими веществами.

Кислотность. Накопление кислотных групп увеличивает кислотные свойства соединений.

Сравним:



Этанол

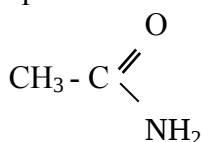


Этиленгликоль

Этиленгликоль проявляет более сильные кислотные свойства, чем этанол, что связано с –I эффектом группы CH_2OH

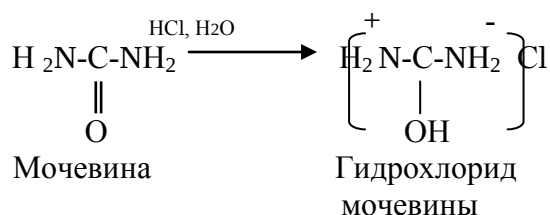
Основность. Накопление основных аминогрупп в молекуле повышает основные свойства соединений.

Сравним:



ацетамид, проявляет нейтральный характер и не реагирует с разбавленными минеральными кислотами

А мочевины (2- NH_2 группы) образует с ними достаточно устойчивые соли:



Амфотерность. Гетерофункциональные соединения, содержащие одновременно кислотные и основные функциональные группы проявляют амфотерные свойства.

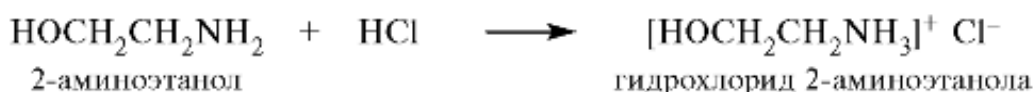
Например: амфотерность α -аминокислот обусловлена наличием в молекуле функциональных групп кислотного (COOH) и основного (NH_2) характера. Поэтому они образуют соли как со щелочами, так и с кислотами.

Реакционная способность и специфические свойства биологически важных гетерофункциональных соединений. Аминоспирты

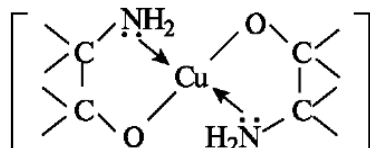
Аминоспиртами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно амино- и гидроксигруппы.

Эти две функциональные группы непрочны удерживаются у одного атома углерода, в результате чего происходит отщепление аммиака или воды. Простейшим представителем аминоспиртов является 2-аминоэтанол - соединение, в котором обе группы расположены у соседних атомов углерода. 2-Аминоэтанол (тривиальное название *коламин*) является структурным компонентом сложных липидов - фосфатидилэтаноламинов.

С сильными кислотами 2-аминоэтанол образует устойчивые соли.



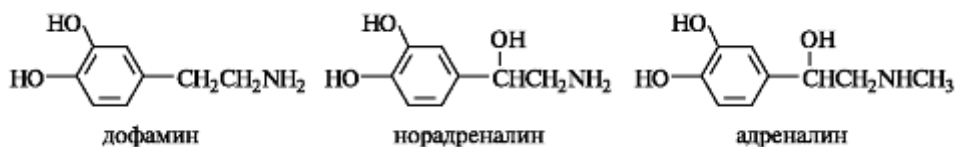
α -Аминоспирты способны образовывать окрашенные внутрикомплексные соединения с гидроксидом меди.



внутрикомплексное соединение меди (II) с α -аминоспиртом

Четвертичное аммониевое основание - гидроксид (2-гидрокси- этил) триметиламмония $[\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3]\text{OH}^-$ - имеет большое значение как витаминоподобное вещество, регулирующее жировой обмен. Его катион называют *холином*.

Важная роль в организме принадлежит аминоспиртам, содержащим в качестве структурного фрагмента остаток пирокатехина. Они носят общее название *катехоламинов*. К этой группе относятся представители образующихся в организме *биогенных аминов*. К катехоламинам принадлежат *дофамин*, *норадреналин* и *адреналин*, выполняющие, как и ацетилхолин, роль нейромедиаторов. Адреналин участвует в регуляции сердечной деятельности, при физиологических стрессах он выделяется в кровь («гормон страха»).



Гидроксикарбонильные соединения

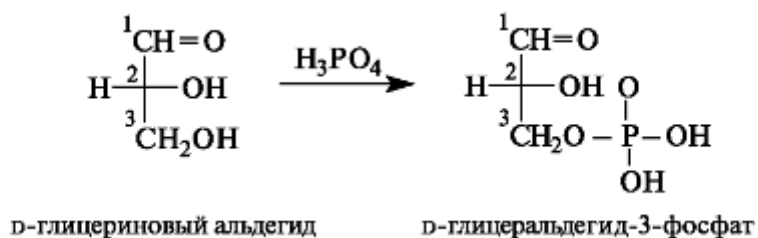
Гидроксикарбонильными называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и альдегидную (или кетон- ную) группы.

В соответствии с этим различают гидроксиальдегиды и гидроксикетоны.

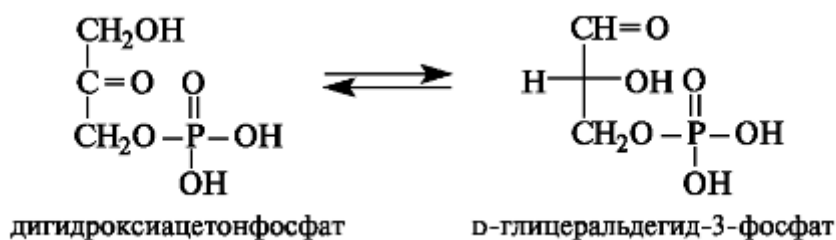
Наиболее известными представителями этих классов соединений являются глицериновый альдегид и дигидроксиацетон, играющие в виде фосфатов большую роль в биохимических процессах.

Глицериновый альдегид (глицеральдегид). Использование глицеринового альдегида в качестве конфигурационного стандарта рассмотрено выше. d-Глицериновый альдегид образуется

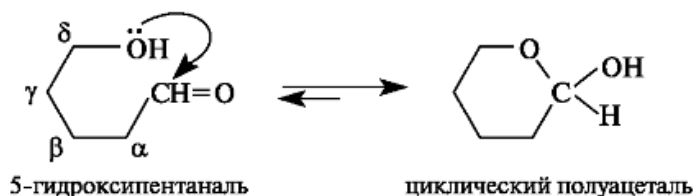
наряду с дигидроксиацетонфосфатом при ферментативном расщеплении d-фруктозы (в виде 1-фосфата) и далее фосфорилируется до d-глицеральдегид-3-фосфата с помощью АТФ.



Оба фосфата, дигидроксиацетонфосфат и d-глицеральдегид-3-фосфат, образуются, кроме того, при ферментативном расщеплении 1,6-дифосфата d-фруктозы (см. 11.1.5). Важной стадией метаболизма является взаимопревращение этих монофосфатов.



Внутримолекулярная циклизация. Для гидроксикарбонильных соединений с достаточно удаленными друг от друга функциональными группами возможна внутримолекулярная циклизация. Вследствие сближения в пространстве этих групп между ними происходит взаимодействие с образованием циклических продуктов. Особенно легко внутримолекулярная циклизация протекает тогда, когда она приводит к термодинамически устойчивым пяти- и шестичленным циклам. Например, в γ - и δ -гидроксиальдегидах и гидроксикетонах возможно внутримолекулярное взаимодействие гидроксильной и карбонильной групп. В результате этого доля циклического полуацетала в его равновесной смеси с 5-гидрокси-пентаналем составляет 94%.



Образованием циклических полуацеталей объясняется таутомерия углеводов.

Гидрокси- и аминокислоты

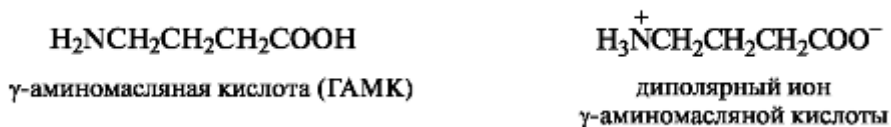
Гидроксикислотами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно гидроксильную и карбоксильную группы. Аминокислоты содержат в молекуле аминогруппу и карбоксильную группу.

В алифатическом ряду по взаимному расположению функциональных групп различают α -, β -, γ - и т. д. гидрокси- и аминокислоты. Буквой греческого алфавита указывают положение другой функциональной группы относительно карбоксильной, при этом отсчет ведется от ближайшего к карбоксильной группе атома углерода, т. е. от атома C-2. Отметим, что в заместительной номенклатуре для замещенных карбоновых кислот локанты α -, β -, γ - и т. д. не употребляются.

Кислотно-основные свойства

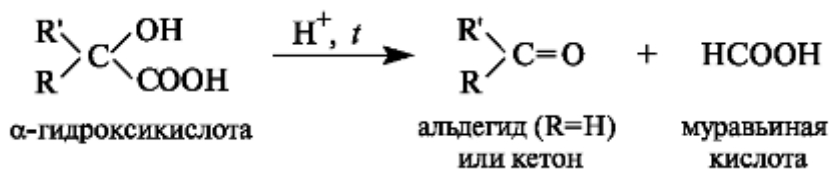
В гетерофункциональных соединениях в зависимости от природы функциональных групп и их местоположения в молекуле возможно усиление или, наоборот, ослабление некоторых свойств, характерных для монофункциональных соединений. Например, кислотность гидроксикислот выше, чем незамещенных кислот. Аминокислоты, содержащие одновременно кислотные и

основные функциональные группы, проявляют амфотерные свойства, т. е. способность взаимодействовать как с кислотами, так и с основаниями. В нейтральных водных растворах или кристаллическом состоянии аминокислоты существуют преимущественно в форме внутренних солей (диполярных ионов), как показано на примере γ -аминомасляной кислоты.



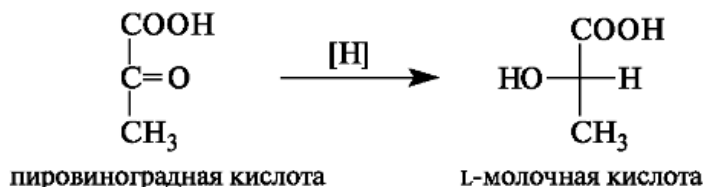
α -Гидрокси- и α -аминокислоты. У α -гидроксикислот и α -аминокислот функциональные группы близки, но внутримолекулярного взаимодействия между ними не происходит из-за неустойчивости трехчленных циклов, которые могли бы при этом образоваться. При нагревании α -гидрокси- и α -аминокислоты претерпевают *межмолекулярную циклизацию* с образованием продуктов, называемых соответственно *лактидами* и *дикетопиперазинами* (последнее - от названия шестичленного гетероцикла с двумя атомами азота - пипразина).

Особое свойство α -гидроксикислот заключается в их способности разлагаться при нагревании в присутствии минеральных кислот с образованием карбонильных соединений и муравьиной кислоты.



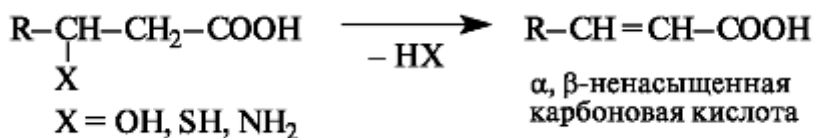
Молочная кислота известна как продукт *молочнокислого брожения* лактозы, содержащейся в молоке, и других углеводов, входящих в состав овощей и плодов.

В организме L-(+)-молочная кислота является одним из продуктов превращения глюкозы (гликолиза). Она накапливается в мышцах при интенсивной работе, вследствие чего в них возникает характерная боль. Причина накопления молочной кислоты – недостаток кислорода, что вызывает восстановление пировиноградной кислоты с участием НАДН в молочную.

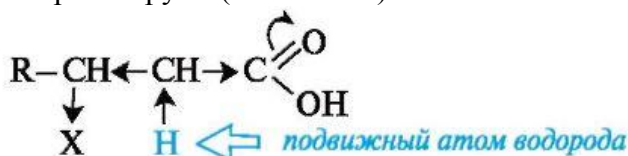


Во время отдыха запасы кислорода возобновляются, и молочная кислота окисляется снова в пировиноградную кислоту.

β -Гидрокси- и β -аминокислоты. Характерное общее свойство этих гетерофункциональных кислот заключается в способности к *элиминированию* молекулы воды или соответственно аммиака с образованием α, β -ненасыщенных кислот.



Реакции элиминирования протекают в мягких условиях. Это объясняется высокой протонной подвижностью α -атома водорода, обусловленной электронным влиянием двух электроноакцепторных групп (X и COOH).



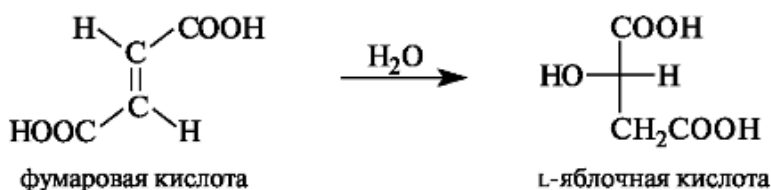
γ-Гидрокси- и γ-аминокислоты. Эти кислоты, как и кислоты с δ-расположением функциональных групп, при нагревании претерпевают *внутримолекулярную циклизацию*. Из гидроксикислот при этом образуются циклические сложные эфиры - *лактоны*, из аминокислот - циклические амиды - *лактамы*. Лактоны легко образуются уже при незначительном нагревании, а также в кислой среде.

Многоосновные гидроксикислоты

Яблочная, лимонная, изолимонная кислоты, а также щавелевоуксусная и рассмотренные ранее янтарная и фумаровая кислоты являются участниками *цикла трикарбоновых кислот*, называемого также циклом лимонной кислоты, или *циклом Кребса*. Это универсальный этап окислительного катаболизма углеводов и других соединений в присутствии кислорода.

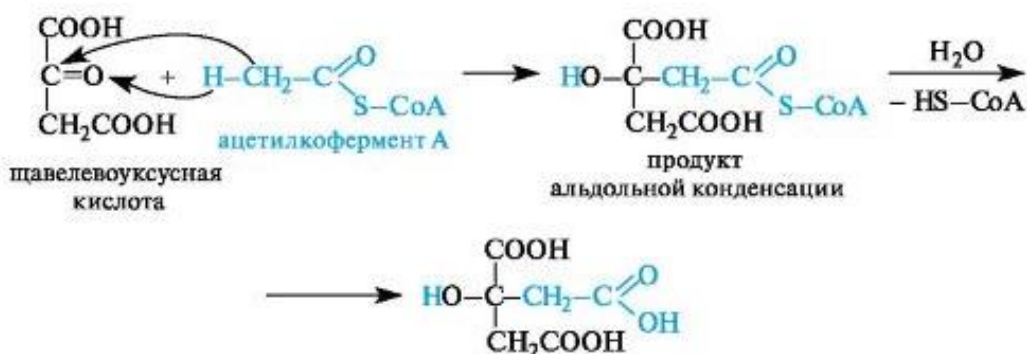
Происходящие в организме превращения этих кислот являются по своей химической сути реакциями окисления или восстановления. Для каждой из этих кислот реакции катализируются специфическими ферментами с использованием коферментов. Для окислительно-восстановительных процессов наиболее характерно участие коферментов никотинамидной природы, строение и свойства которых детально рассмотрены далее. В нижеприводимом изложении используются только их сокращенные наименования НАД⁺ и НАДН. Следует учитывать, что с участием НАД⁺ осуществляются окислительные процессы, а с участием НАДН - восстановительные.

Яблочная кислота в значительных количествах содержится в незрелых яблоках, рябине, фруктовых соках. В организме l-яблочная кислота образуется путем гидратации фумаровой кислоты.



Лимонная кислота содержится в плодах citrusовых (лимоны, апельсины), винограде, крыжовнике, а также в листьях табака.

Биосинтез лимонной кислоты происходит по типу альдольной конденсации из щавелевоуксусной кислоты и ацетилкофермента А.



Винные кислоты - представители дигидроксидикарбоновых кислот, содержат два асимметрических атома углерода и поэтому должны были бы существовать в виде четырех стереоизомеров, но в действительности известны три стереоизомера.

D-(+)-Винная кислота, или обыкновенная винная кислота, известна под названием виннокаменной кислоты. Она содержится в ви-нограде, рябине. Кислая калиевая соль трудно растворима в воде. Она осаждается в винных бочках в виде так называемого винного камня. При нейтрализации этой соли гидроксидом натрия образуется смешанная калиево-натриевая соль.

Действием на нее гидроксида меди(II) в щелочной среде получают *жидкость Фелинга* - реактив для обнаружения альдегидной группы.

L-(-)-Винная кислота в очень небольшом количестве содержится в виноградных винах.

Мезовинная кислота в природе не встречается; она частично образуется при длительном нагревании в щелочном растворе любого из ее стереоизомеров.

Виноградная кислота (т. пл. 205 °С) представляет собой рацемат d- и l-винных кислот, оптической активностью не обладает и отличается по физическим свойствам от индивидуальных энантиомеров.

Оксокислоты

Оксокислотами называют соединения, содержащие в молекуле одновременно карбоксильную и альдегидную (или кетонную) группы.

В соответствии с этим различают альдегидокислоты и кетонкислоты.

Простейшей альдегидокислотой является **глиоксалева (глиоксиловая) кислота**, которая обычно существует в виде гидрата $(\text{HO})_2\text{CHCOOH}$. Она содержится в недозрелых фруктах, но по мере созревания ее количество уменьшается.

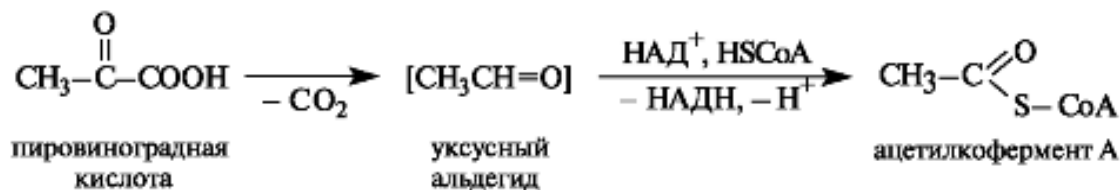
Важную роль в биохимических процессах играют кетонкислоты - пировиноградная, ацетоуксусная и щавелевоуксусная.

Пировиноградная кислота является одним из промежуточных продуктов *молочнокислого* и *спиртового брожения* углеводов. Своим названием пировиноградная кислота обязана тому, что впервые была выделена при пиролизе виноградной кислоты.

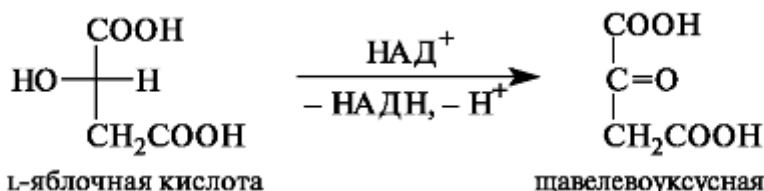
Пировиноградная кислота декарбоксилируется при нагревании с разбавленной и декарбонируется (отщепляет CO) - с концентрированной серной кислотой.



При ферментативном декарбоксилировании пировиноградной кислоты получается ацетальдегид, связанный с коферментом («активный ацетальдегид»). Он может окисляться в присутствии кофермента А в ацетилкофермент А.



Щавелевоуксусная кислота одновременно является α- и β-оксокислотой. Она образуется при окислении яблочной кислоты.

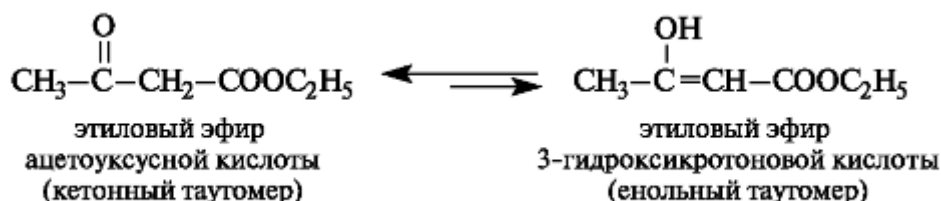


Далее щавелевоуксусная кислота при конденсации с ацетилкоферментом А превращается в лимонную кислоту.

Ацетоуксусный эфир - жидкость с приятным фруктовым запахом. Впервые синтезирован более 100 лет назад, его строение долгое время было предметом острых дискуссий. Основная трудность заключалась в том, что в результате его химических превращений получались два ряда

производных - ацетоуксусной и 3-гидроксикротоновой кислот, т. е. ацетоуксусный эфир проявлял *двойственную реакционную способность*.

Исследования показали, что ацетоуксусный эфир представляет собой смесь двух изомеров - кетона (92,5%) и енола (7,5 %), находящихся в *таутомерном равновесии*. Это еще один пример кето-енольной таутомерии, описанной ранее на примере ацетилацетона (см. 8.4).



При действии на ацетоуксусный эфир какого-либо реагента в реакцию вступает один из таутомеров. Поскольку второй таутомер в результате равновесия восполняет убыль реагирующего таутомера, таутомерная смесь реагирует в данном направлении как одно целое.

Гетерофункциональные производные бензола как лекарственные средства

Неразрывная связь химии и медицины отчетливо проявляется в области создания и использования лекарственных средств. Еще в XVI в. основатель ятрохимии Парацельс утверждал, что «настоящая цель химии заключается не в изготовлении золота, а в приготовлении лекарств». С давних времен эмпирическим путем происходил отбор биологически активных органических соединений, и появление ряда лекарственных средств часто было обязано случаю. В настоящее время все синтезируемые соединения должны проходить испытания на биологическую активность (биологический скрининг). Это важно для выявления общих закономерностей взаимосвязи структуры соединений с их биологической активностью. Проблема «структура-свойство» служит фундаментом целенаправленного создания эффективных лекарственных средств.

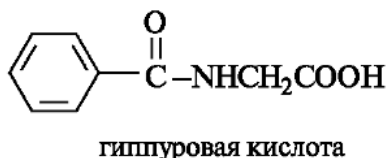
В последние десятилетия появилось множество новых лекарственных средств. Однако большое значение сохраняют некоторые группы известных ранее лекарственных средств, в частности с бензольным ядром в качестве структурной основы.

Сам бензол может быть причиной острых и хронических отравлений. Он оказывает раздражающее действие на кожу, его пары в большой концентрации вызывают возбуждение, расстройство дыхания.

Монофункциональные производные бензола в большинстве случаев также обладают выраженными токсическими свойствами. Фенол, анилин, галогенопроизводные ароматического ряда служат исходными или промежуточными продуктами крупнотоннажной химической промышленности. В связи с этим необходимо учитывать их токсическое действие.

Бензойная кислота. Применяется в виде натриевой соли как отхаркивающее средство. В свободном виде бензойная кислота встречается в некоторых смолах и бальзамах, а также в клюкве, бруснике, но чаще

содержится в связанном виде, например в виде N-бензоильного производного аминоксусной кислоты, называемого *гиппуровой кислотой*. Эта кислота образуется в печени из бензойной и аминоксусной (глицин) кислот и выводится с мочой. В клинической практике по количеству гиппуровой кислоты в моче больных (после приема бензоата натрия) судят об эффективности обезвреживающей функции печени.



Полифункциональные соединения

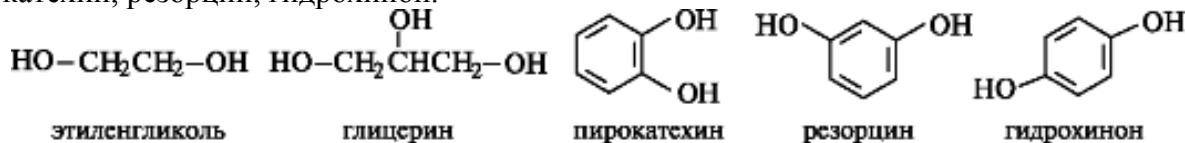
Полифункциональными называют соединения, в молекулах которых имеется несколько одинаковых функциональных групп.

Среди полифункциональных соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности, наиболее широко представлены соединения с гидроксильными и карбоксильными функциональными группами. Специальный интерес представляют β-дикарбонильные соединения. Соединения с несколькими аминогруппами встречаются реже.

Многоатомные спирты и фенолы

Двухатомные спирты, т. е. спирты, содержащие две гидроксильные группы, имеют общее название *дио́лы*, или *глико́ли*; трехатомные спирты называют *трио́лами*. Представителями таких спиртов являются этиленгликоль и глицерин соответственно. Общее название многоатомных спиртов - *полиолы*.

В состав многих природных соединений входят в виде фрагментов двухатомные фенолы - пирокатехин, резорцин, гидрохинон.



Этиленгликоль (этандиол-1,2) - высокотоксичная жидкость (т. пл. -16°C , т. кип. 197°C), используется в технике для приготовления антифризов - жидкостей с низкой температурой замерзания.

Глицерин (пропантриол-1,2,3) - нетоксичная вязкая жидкость сладкого вкуса (т. пл. 17°C , т. кип. 290°C), входит в состав большинства липидов. Применяется как компонент мазей для смягчения кожи.

Пирокатехин (о-дигидроксibenзол), называемый также *катехолом*, является структурным фрагментом многих биологически активных

веществ, в частности *катехоламинов*. Монометиловый эфир пирокатехина - **гваякол** - применяется как компонент в составе лекарственных средств при катаре верхних дыхательных путей.

Резорцин (м-дигидроксibenзол) используется как антисептик и дезинфицирующее средство при кожных заболеваниях.

Гидрохинон (п-дигидроксibenзол), обладающий восстановительной способностью, является структурным фрагментом ряда соединений. В организме восстановительная способность замещенного гидрохинонового фрагмента делает его участником важного процесса транспорта электронов от окисляемого субстрата к кислороду.

К спиртам высшей атомности относятся *пентиты* и *гекситы*, т. е. соответственно пяти- и шестиатомные спирты с открытой цепью. Накопление гидроксильных групп в молекуле ведет к появлению сладкого вкуса. Представители пентитов и гекситов - **ксилит** и **сорбит** - заменители сахара для больных диабетом.

Многоатомный циклический спирт **миоинозит** относится к витаминоподобным соединениям (витамины группы В) и является структурным компонентом сложных липидов - фосфатидилинозитов. В растениях широко распространена **фитиновая кислота**, представляющая собой гексафосфат миоинозита. Кальциевая или смешанная кальций-магниевая соль фитиновой кислоты, называемая **фитином**, улучшает состояние нервной системы при заболеваниях, связанных с недостатком фосфора в организме.

Дикарбоновые кислоты

Карбоновые кислоты, содержащие в своем составе одну карбоксильную группу, называют одноосновными, две - двухосновными и т. д. Все они представляют собой кристаллические вещества.

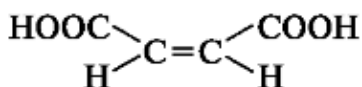
Систематические названия дикарбоновых кислот строятся по общим правилам заместительной номенклатуры. Однако для большинства из них предпочтительны тривиальные

названия. Их латинские названия служат основой названия анионов и производных кислот, которые часто не совпадают с русскими тривиальными названиями.

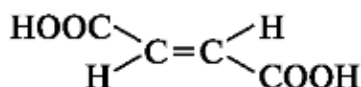
Щавелевая кислота - простейшая двухосновная кислота. Некоторые ее соли, например оксалат кальция, трудно растворимы и часто образуют камни в почках и мочевом пузыре (оксалатные камни).

Янтарная кислота в заметном количестве была обнаружена в янтаре, откуда получила название сама кислота и ее производные *сукцинаты* (от лат. *succinum* - янтарь).

Малеиновая и фумаровая кислоты - представители ненасыщенных дикарбоновых кислот с одной двойной связью. Фумаровая кислота участвует в обменных процессах, протекающих в организме.



малеиновая кислота
(*цис*-изомер)



фумаровая кислота
(*транс*-изомер)

Диамины

Наиболее известны тетраметилендиамин, или **путресцин** $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, и пентаметилендиамин, или **кадаверин** $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$. Их долгое время считали трупными ядами, т. е. веществами, образующимися при декарбоксилировании диаминокислот и обуславливающими ядовитость гниющих белков. В настоящее время выяснено, что ядовитые свойства белкам при гниении придают другие вещества.

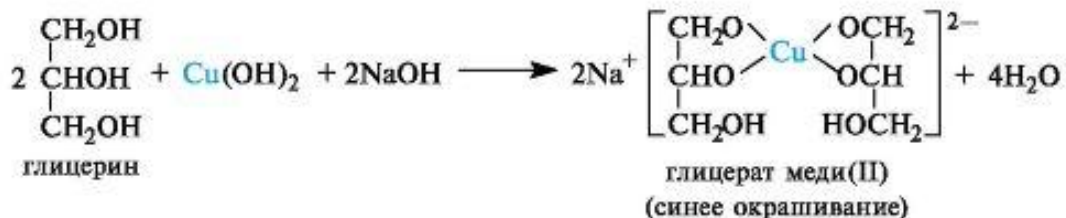
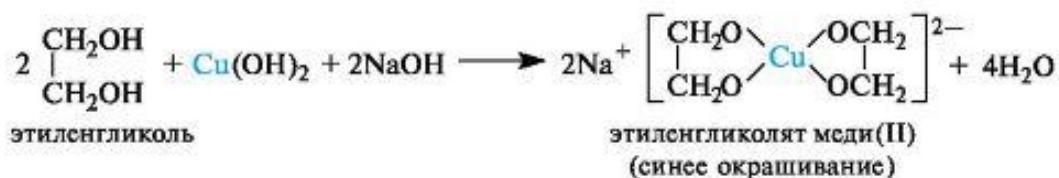
Реакционная способность и специфические реакции многоатомных спиртов и фенолов

Полифункциональные соединения могут проявлять свойства, присущие монофункциональным соединениям, т. е. способность вступать в реакции по каждой функциональной группе, поэтому наблюдается определенное сходство в поведении монофункциональных и полифункциональных соединений. Однако одновременное наличие нескольких функциональных групп обуславливает специфическую реакционную способность, как показано на примере приведенных ниже реакций.

Кислотные свойства. Многоатомные спирты обладают большей кислотностью по сравнению с одноатомными, что является следствием *-I*-эффекта одной гидроксильной группы по отношению к другой и более полной делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании. Так, этиленгликоль проявляет более сильные кислотные свойства, чем этанол.

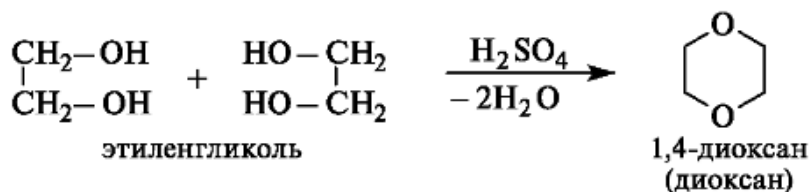


Хелатообразование. Многоатомные спирты, содержащие гидроксильные группы у соседних атомов углерода, при взаимодействии с гидроксидами тяжелых металлов, например гидроксидом меди(II) в щелочной среде, образуют внутрикомплексные, так называемые *хелатные*, соединения. Такие соединения обычно хорошо растворимы в воде и интенсивно окрашены, поэтому реакция используется как качественная. При взаимодействии этиленгликоля или глицерина с гидроксидом меди(II) возникает интенсивно синее окрашивание в результате образования гликолята меди(II) или глицерата меди(II).



Эта качественная реакция характерна для многоатомных спиртов с открытой цепью и некоторых циклических спиртов, в которых гидроксильные группы достаточно сближены.

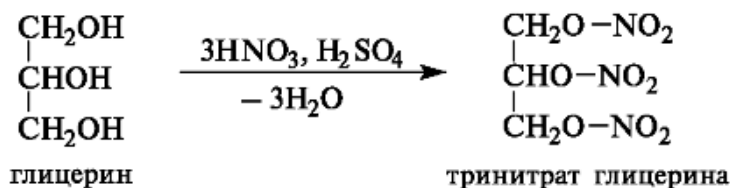
Дегидратация. Нагревание этиленгликоля с серной кислотой приводит к межмолекулярному отщеплению двух молекул воды и образованию **диоксана**.



Диоксан (т. кип. 101 °С) известен как хороший растворитель, смешивается с водой и углеводородами, весьма токсичен.

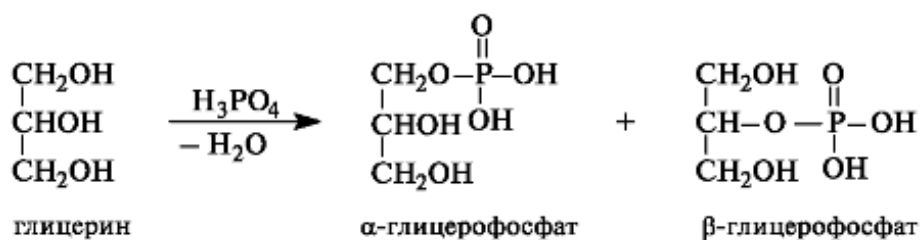
Хлорсодержащие дибензопроизводные диоксана обладают еще более высокой токсичностью. Печальную известность получил 2,3,7,8-тетрахлородibenzo-*p*-диоксин (или просто диоксин), вызывающий в чрезвычайно низких концентрациях тяжелые заболевания иммунной и кроветворной систем. Попадание диоксина в почву, происходящее при использовании некоторых гербицидов (где он содержится в виде незначительной примеси), представляет серьезную экологическую проблему.

Образование сложных эфиров. Важное значение имеют некоторые сложные эфиры глицерина с неорганическими кислотами, в частности азотной и фосфорной. Тринитрат глицерина, или **нитроглицерин**, образуется при действии на глицерин азотной кислоты в присутствии серной кислоты.

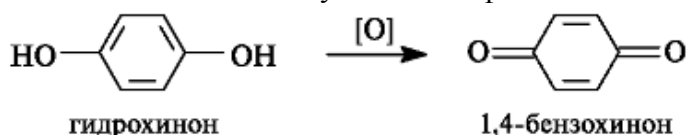


Тринитрат глицерина - взрывчатое вещество. В малых концентрациях (в виде 1% раствора в этаноле) применяется как сосудорасширяющее средство.

В результате действия фосфорной кислоты на глицерин образуется смесь α -глицерофосфата и β -глицерофосфата. Глицерофосфаты применяются как общеукрепляющие средства. Они являются структурными элементами фосфолипидов.

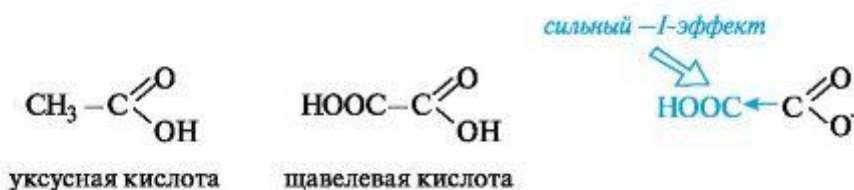


Окислительно-восстановительные реакции. Реакции этого типа свойственны двухатомным фенолам с *орто*- и *пара*-положением гидроксильных групп в бензольном кольце. Среди продуктов окисления таких двухатомных фенолов особый интерес представляют *хиноны*.



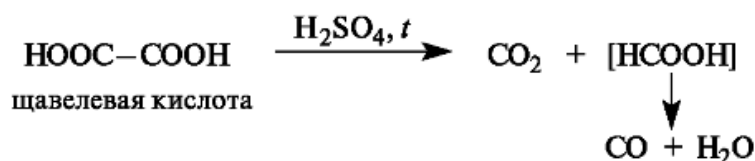
Хиноны содержат своеобразную систему сопряженных связей, называемую *хиноидной* группировкой, включающую две двойные связи в цикле и двойные связи двух карбонильных групп.

Кислотные свойства. С накоплением кислотных групп увеличиваются кислотные свойства соединений. Кислотность дикарбоновых кислот больше, чем монокрбоновых. Так, щавелевая кислота (pK_a 1,23) значительно сильнее уксусной (pK_a 4,76), что связано с *-I*-эффектом группы COOH , и благодаря этому более полной делокализации отрицательного заряда в сопряженном основании.

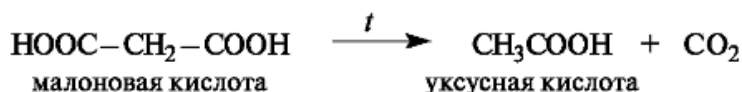


Влияние заместителя наиболее отчетливо проявляется при его близком расположении к кислотному центру.

Декарбоксилирование. При нагревании с серной кислотой щавелевая кислота декарбоксилируется, а образовавшаяся муравьиная кислота разлагается далее.



Малоновая кислота легко декарбоксилируется при нагревании выше 100 °С.



Кето-енольная таутомерия

Таутомерия (динамическая изомерия) – это подвижное равновесие между взаимопревращающимися структурными изомерами.

Таутомеры существуют совместно в одном и том же образце вещества и постоянно переходят друг в друга. Чаще всего встречается прототропная таутомерия, которая состоит во взаимопревращении таутомеров с переносом протона. Ацетоуксусному эфиру присуща **кето-**

енольная таутомерия-одна из разновидностей прототропной таутомерии. В равновесной смеси при температуре 25⁰ С содержится 92,5% кетонной и 7,5% енольной форм.

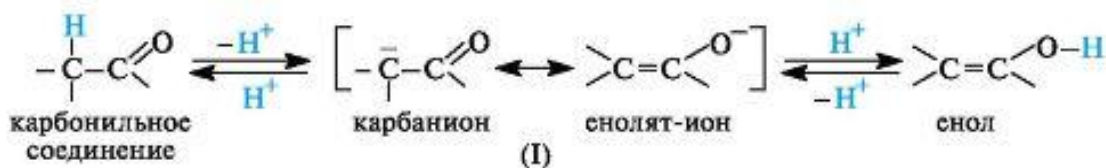
Таутомерные формы ацетоуксусного эфира

При переходе кетонной формы в енольную атом водорода от С-2 (α-атом углерода, СН-кислотный центр) перемещается к атому кислорода кетонной группы (основной центр). Подвижность этого атома водорода объясняется тем, что α-атом углерода связан с двумя электроноакцепторными группами-карбонильной и сложноэфирной. За счет сильного –I эффекта каждой из этих групп у α-атома углерода возникает СН-кислотный центр. Енольные формы карбонильных соединений неустойчивы. Однако в ряде случаев енольные формы могут быть достаточно стабильными например, енольная форма ацетоуксусного эфира стабилизируется за счет образования сопряженной системы и внутримолекулярной водородной связи.

Большинство реакций ацетоуксусного эфира протекает с участием енольной формы. Ацетоуксусный эфир в енольной форме дает окраску с хлоридом железа (III); ненасыщенность енольной формы доказывается обесцвечиванием бромной воды.

Таутомерия β-дикарбонильных соединений

Определенная протонная подвижность атома водорода у α-атома углерода в карбонильных соединениях (слабого СН-кислотного центра) проявляется в их способности к реакциям конденсации. Если подвижность такого атома водорода возрастет настолько, что он сможет отщепиться в виде протона, то это приведет к образованию мезомерного иона (I), отрицательный заряд которого рассредоточен между атомами углерода и кислорода. Обратное присоединение протона к этому иону в соответствии с его граничными структурами может приводить либо к исходному карбонильному соединению, либо к енолу.

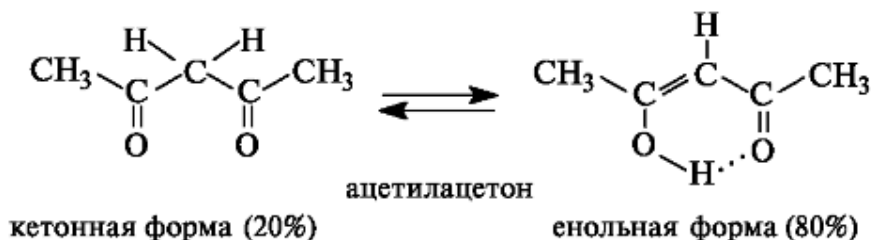


В соответствии с этим карбонильное соединение может существовать в равновесии с изомером - *енольной формой*. Такой вид изомерии называют *таутомерией*, а изомеры, находящиеся в состоянии подвижного равновесия, - *таутомерами*.

Таутомерия - равновесная динамическая изомерия. Ее сущность заключается во взаимном превращении изомеров с переносом какой-либо подвижной группы и соответствующим перераспределением электронной плотности.

В рассматриваемом случае между кетонной и енольной формами осуществляется перенос протона, поэтому такое равновесие называют *прототропной таутомерией*, в частности, *кето-енольной таутомерией*.

В монокарбонильных соединениях (альдегидах, кетонах, сложных эфирах) равновесие практически полностью смещено в сторону кетонной формы. Например, содержание енольной формы в ацетоне составляет всего 0,0002%. При наличии второй электроноакцепторной группы у α-атома углерода (например, второй карбонильной группы) содержание енольной формы возрастает. Так, в 1,3-дикарбонильном соединении ацетилацетоне (пентандионе-2,4) енольная форма преобладает.



Енольная форма ацетилацетона дополнительно стабилизирована сопряженным со второй π -связью и внутримолекулярной водородной связью.

Многие реакции, включающие образование и превращения карбонильных соединений, как будет показано в дальнейшем, протекают через промежуточные енольные формы или производные этих форм.

Лабораторная работа № 17

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный и 10 % растворы серной кислоты.
3. Водные растворы: 15 % винной кислоты, 5 % гидроксида калия, 2% сульфата меди(II), 10 % гидроксида натрия, гидроксида бария и йода в йодиде калия.
4. Лимонная кислота, ацетоуксусный эфир.
5. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
6. Спиртовка.

Опыт 1. *Доказательство наличия двух карбоксильных групп в винной кислоте*

В пробирку поместите 1 каплю 15 % раствора винной кислоты, 2 капли 5 % раствора гидроксида калия и встряхните. Постепенно начинает выделяться белый кристаллический осадок малорастворимой в воде кислой калиевой соли винной кислоты (гидротартрат калия). Если осадок не выпадает, охладите пробирку под струей воды и потрите внутреннюю стенку пробирки стеклянной палочкой. Добавьте в пробирку ещё 4-5 капель раствора гидроксида калия. Кристаллический осадок постепенно растворяется, так как образуется хорошо растворимая в воде средняя калиевая соль винной кислоты (тартрат калия). Раствор тартрата калия сохраните до следующего опыта.

Вывод:

Опыт 2. *Доказательство наличия гидроксильных групп в винной кислоте*

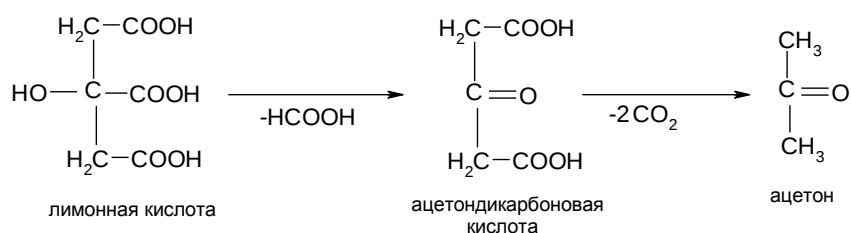
В две пробирки поместите по 2 капли 2 % раствора сульфата меди (II); и 10 % раствора гидроксида натрия. Выпадает голубой осадок гидроксида меди (II). В 1-ю пробирку добавьте раствор тартрата калия, полученный в предыдущем опыте. Осадок гидроксида меди (II) растворяется с образованием синего раствора. Жидкости в обеих пробирках нагрейте до кипения. В 1-й пробирке цвет жидкости не изменяется во 2-й голубой осадок гидроксида меди (II) превращается в оксид меди (II) черного цвета. Образовавшийся синий раствор носит название реактива Фелинга и применяется для обнаружения глюкозы в моче.

Вывод:

Опыт 3. Разложение лимонной кислоты

В сухую пробирку, снабженную газоотводной трубкой, поместите лопаточку лимонной кислоты и 10 капель концентрированной серной кислоты, нагрейте. Конец газоотводной трубки опустите в 1-ю пробирку с 5 каплями раствора гидроксида бария. После того, как раствор помутнеет, перенесите газоотводную трубку во 2-ю пробирку, содержащую 2-капли раствора йода в йодиде калия, предварительно обесцвеченного добавлением нескольких капель 10 % раствора гидроксида натрия. Во 2-й пробирке выпадает бледно-желтый осадок.

Лимонная кислота, являясь α -гидроксикислотой, под действием серной кислоты разлагается с образованием ацетона, диоксида углерода и муравьиной кислоты.



Вывод:

Опыт 4. Кетонное расщепление ацетоуксусного эфира

В пробирку с газоотводной трубкой поместите 5 капель ацетоуксусного эфира и 5 капель 10 % раствора серной кислоты. Нагрейте, конец газоотводной трубки опустите в 1-ю пробирку с 5 каплями раствора гидроксида бария, после того как раствор помутнеет, перенесите газоотводную трубку во 2-ю пробирку, содержащую 2 капли раствора йода в йодиде калия, предварительно обесцвеченного добавлением нескольких капель 10% раствора гидроксида натрия. Во 2-й пробирке выпадает бледно-желтый осадок.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Стереοизомерия. Оптическая изомерия молекул и ее медико-биологическое значение. Элементы симметрии молекул.
2. Асимметрический атом углерода (центр хиральности).
3. Оптическая активность. Энантиοмерия . Диастереοмерия.
4. Рацематы. Расщепление рацематов.
5. Связь пространственного строения соединений с их биологической активностью.
6. Общая характеристика реакционной способности гетерοфункциональных соединений. Кислотно-основные свойства.
7. Гетерοфункциональный заместитель как фактор, влияющий на химические свойства реакционного центра. Специфические реакции гетерοфункциональных соединений.
8. Биологически важные классы гетерοфункциональных соединений и их свойства. Ненасыщенные карбоновые кислоты. Оксикислоты (гидроксикислоты). Аминокислоты. Оксокислоты. Напишите схему взаимодействия ацетоуксусного эфира с разбавленной серной кислотой.

9. Какие продукты расщепления ацетоуксусного эфира обнаруживаются в 1-й и 2-й пробирках? Напишите схемы соответствующих реакций обнаружения продуктов расщепления.
10. Напишите схемы образования гидротартрата и тартрата калия.
11. О чем свидетельствует образование двух солей винной кислоты?
12. Напишите схему взаимодействия гидроксида меди (II) с тартратом калия. Наличием какого структурного фрагмента обусловлена реакция?
13. Какой продукт разложения лимонной кислоты обнаруживается в 1-й пробирке? Напишите схему реакции.

Тестовые задания:

1. Выберите представителей (2) полифункциональных соединений:

- а) этандиол
- б) молочная кислота
- в) глицерин
- г) бутановая кислота
- д) этаналь

2. Какое из соединений образует кислые и средние соли:

- а) метаналь
- б) этанол
- в) янтарная кислота
- г) пропановая кислота
- д) молочная кислота

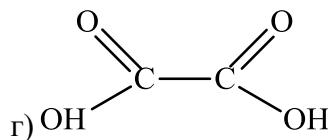
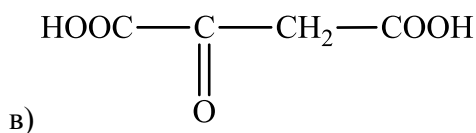
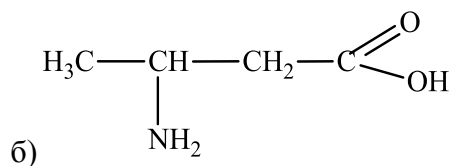
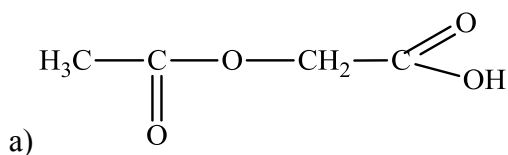
3. Назовите соединение: $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

- а) глицерин
- б) пентановая кислота
- в) глутаровая кислота
- г) этандиол
- д) янтарная кислота

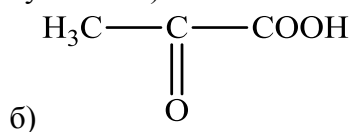
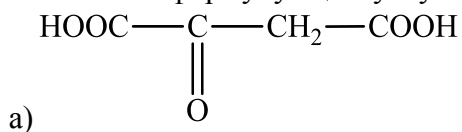
4. Присутствие каких групп в молекуле обуславливает амфотерные свойства соединения?

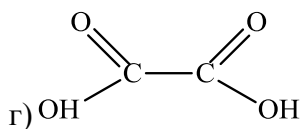
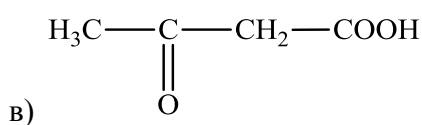
- а) $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$
- б) $-\text{OH}$ и $-\text{COOH}$
- в) $-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$
- г) $-\text{C}=\text{O}$ и $-\text{COOH}$

5. Укажите формулу щавелевоуксусной кислоты.

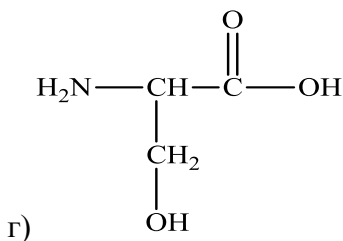
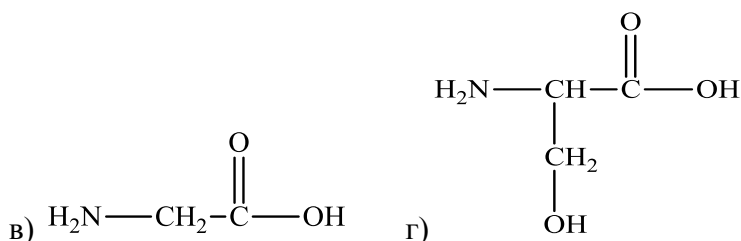
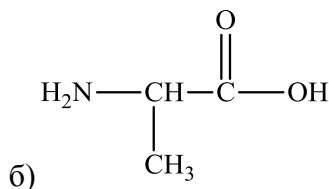
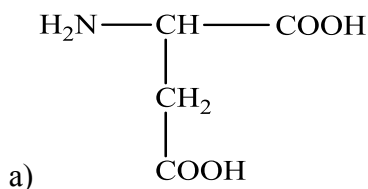


6. Укажите формулу ацетоуксусной (3-оксобутановой) кислоты.





7. Выберите из предложенных формул серин (2-амино-3-гидрокси пропановая кислота).



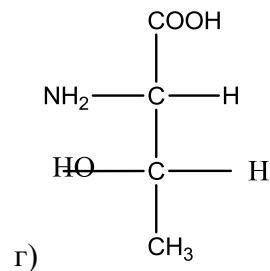
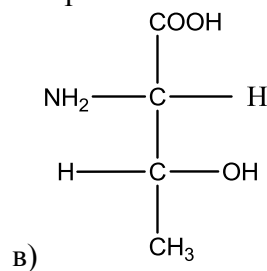
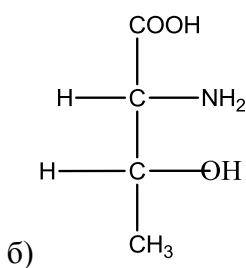
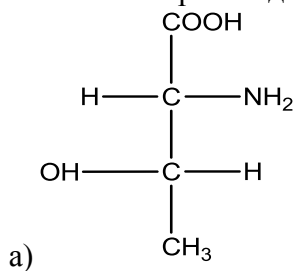
8. При внутримолекулярной дегидратации какого соединения получают лактоны:

- а) α-гидроксипропановая кислота
- б) γ-аминомасляная кислота
- в) γ-аминопропановая кислота
- г) γ-гидроксимасляная кислота

9. К дикарбоновым гидроксикислотам относится

- а) яблочная кислота
- б) винная кислота
- в) фумаровая кислота
- г) малеиновая кислота

10. Какие пары соединений являются энантиомерами?



Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.
2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.
3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.
4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл. XII, с.270-283.
5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.
6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие №18. «БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ»

Цель занятия: сформировать знания строения и особенностей химического поведения гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Определение и классификацию гетероциклических соединений.
- б) Строение и свойства пятичленных гетероциклов с двумя и более гетероатомами.
- в) Строение и свойства пиридина и его производных.
- г) Строение и свойства шести- и семичленных гетероциклов с двумя и более гетероатомами.
- д) Бициклические гетероциклы.

Студент должен уметь:

- а) Определять принадлежность соединения к определенному виду гетероциклов.
- б) Проводить качественные реакции на антипирин и амидопирин.
- в) Проводить качественную реакцию (мурексидная проба) на вещества, содержащие пуриновое основание.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

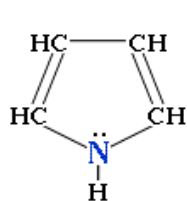
1. Поли- и гетерофункциональные соединения.
 2. Классификация и простейшие представители поли- и гетерофункциональных соединений.
 3. Общая характеристика реакционной способности гетерофункциональных соединений.
- Кислотно-основные свойства.
4. Гетерофункциональный заместитель как фактор, влияющий на химические свойства реакционного центра.
 5. Специфические реакции гетерофункциональных соединений.
 6. Биологически важные классы гетерофункциональных соединений и их свойства.
- Ненасыщенные карбоновые кислоты.
7. Оксикислоты (гидроксикислоты) и оксокислоты.
 8. Аминокислоты и аминокислоты. Многоатомные спирты.
 9. Сопряжение и ароматичность.
 10. Электронное строение пиридинового и пиррольного атомов азота.
- Гетерофункциональные производные бензола.
11. Таутомерия. Лактим-лактаминная таутомерия.

Теоретическая часть

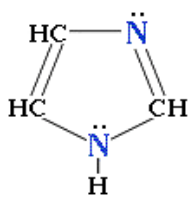
Гетероциклические соединения - это органические вещества, содержащие в своих молекулах циклы, в образовании которых кроме атомов углерода участвуют атомы других элементов (гетероатомы).

Наиболее распространены гетероциклы, в состав которых входят атомы азота, кислорода или серы. Примером кислородсодержащих гетероциклических соединений служат циклические формы моносахаридов (глюкозы, рибозы и т.п.).

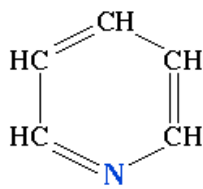
Некоторые азотсодержащие гетероциклы играют важную роль в природе.



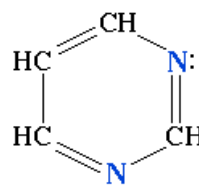
Пиррол



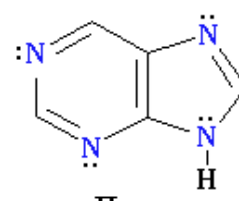
Имидазол



Пиридин



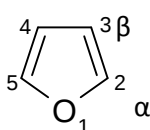
Пиримидин



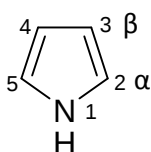
Пурин

Известно, что связи атома азота с углеродными атомами характерны для класса аминов. Входя в циклическую структуру, эти группы проявляют как некоторые свойства аминов, так и особые специфические свойства, обусловленные циклическим строением.

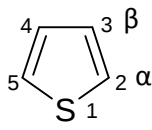
Для гетероциклических соединений допускается применение различных номенклатур. Широко используются тривиальные названия. Нумерацию в цикле начинают с гетероатома (старшинство гетероатомов определяется порядком O, S, N):



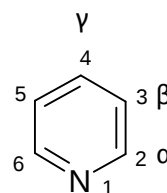
фуран



пиррол



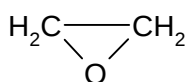
тиофен



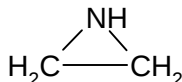
пиридин

Все перечисленные гетероциклы относятся к ароматическим.

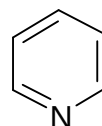
По номенклатуре ИЮПАК названия гетероциклов производят, связывая названия приставок, обозначающих природу гетероатома [окса- (O), тиа- (S), аза- (N)], с корнем, обозначающим размер цикла [-ир- (3), -ет- (4), -он- (5), -ин- (6)], и суффиксами, показывающие различие между предельными и непредельными гетероциклами: для предельных неазотистых –ан, предельных азотистых –идин, а для непредельных трехчленных циклов –ин (с азотом) или –ен (без азота). Например:



оксаиран, оксиран
(оксид этилена)



азиридин



азаин, азин (пиридин)

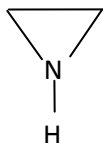
Наибольшее распространение в природе имеют пяти- и шестичленные циклы, содержащие в качестве гетероатомов кислород, азот, серу. В таких соединениях валентные углы между атомами в цикле существенно не отличаются от обычных валентных углов sp^3 - или sp^2 -гибридизованного атома углерода. Включение гетероатомов N, O и S вместо групп $-CH_2-$ или $-C=$ в циклическую группировку мало сказывается на напряжении цикла и не очень сильно изменяет общую геометрию молекулы.

По степени насыщенности все гетероциклические соединения могут быть отнесены к насыщенным, ненасыщенным и ароматическим.

Насыщенные гетероциклы:



Этиленоксид

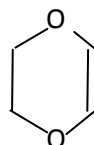


Этиленимин

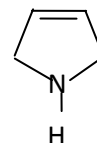


Тетрагидрофуран

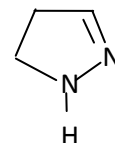
Ненасыщенные гетероциклы:



1,4 - Диоксен



Пирролин



Пиразолин

Ароматические гетероциклы – очень обширная группа гетероциклов, имеющих сопряженные системы кратных связей. Такого рода гетероциклы напоминают своей устойчивостью и типами реакций бензол и его производные.

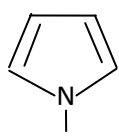
Именно ароматические гетероциклические соединения широко распространены в природе.

Гетероциклические соединения делятся на группы прежде всего по общему числу атомов в цикле, затем по виду и числу гетероатомов в цикле. Гетероциклы могут быть сконденсированы с другими циклами.

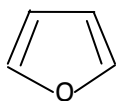
Наиболее важные гетероциклы, лежащие в основе многих природных физиологически активных веществ и лекарственных средств, подразделяются на группы:

1. Пятичленные

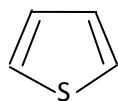
а) С одним гетероатомом, например



Пиррол

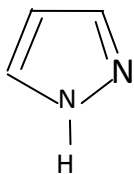


Фуран

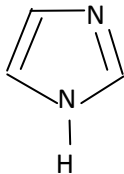


Тиофен

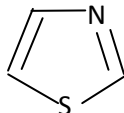
б) С двумя гетероатомами, например



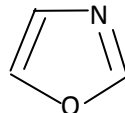
Пиразол



Имидазол



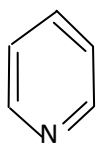
Тиазол



Оксазол

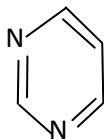
2. Шестичленные

а) С одним гетероатомом, например:

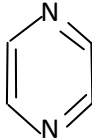


Пиридин

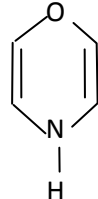
б) С двумя гетероатомами, например:



Пиримидин

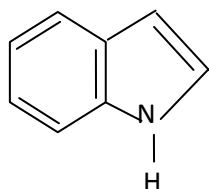


Пиразин

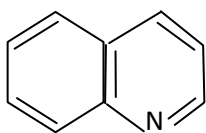


Оксазин

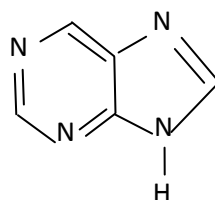
3. Конденсированные с другими циклами, например:



Индол



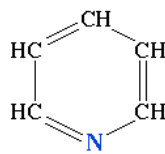
Хинолин



Пурин

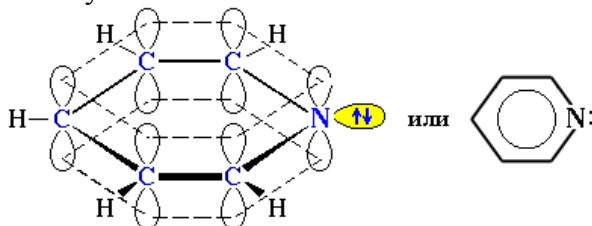
Пиридин

Пиридин C_5H_5N – шестичленный гетероцикл с одним атомом азота.

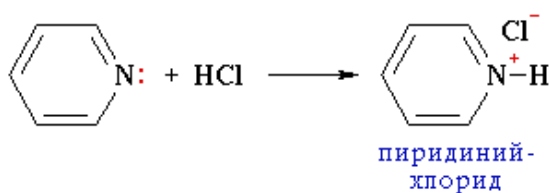


Это бесцветная жидкость с неприятным запахом, т.кип. $115^\circ C$. Хорошо растворяется в воде и органических жидкостях. Ядовит.

Электронное строение молекулы пиридина сходно со строением бензола. Атомы углерода и азота находятся в состоянии sp^2 -гибридизации. Все σ -связи C–C, C–H и C–N образованы гибридными орбиталями, углы между ними составляют примерно 120° . Поэтому цикл имеет плоское строение. Шесть электронов, находящихся на негибридных p -орбиталях, образуют π -электронную ароматическую систему.

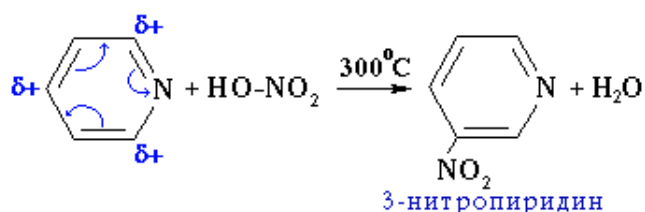


Из трех гибридных орбиталей атома азота две образуют σ -связи C–N, а третья содержит неподеленную пару электронов, которые не участвуют в π -электронной системе. Поэтому пиридин, подобно аминам, проявляет **свойства основания**. Его водный раствор окрашивает лакмус в синий цвет. При взаимодействии пиридина с сильными кислотами образуются соли пиридиния.

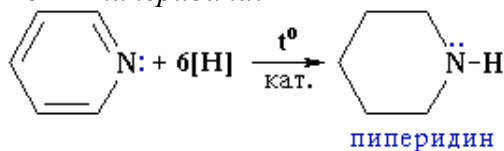


Наряду с основными свойствами пиридин проявляет **свойства ароматического соединения**. Однако его активность в реакциях электрофильного замещения ниже, чем у бензола. Это объясняется тем, что азот как более электроотрицательный элемент оттягивает электроны на себя и понижает плотность электронного облака в кольце, в особенности в положениях 2, 4 и 6 (*орто*- и *пара*-положения).

Поэтому, например, реакция нитрования пиридина проходит в жестких условиях (при $300^\circ C$) и с низким выходом. Ориентирующее влияние атома азота на вступление нового заместителя при электрофильном замещении в пиридине подобно влиянию нитрогруппы в нитробензоле, реакция идет в положение 3.



Как и бензол, пиридин может присоединять водород в присутствии катализатора с образованием насыщенного соединения *пиперидина*.



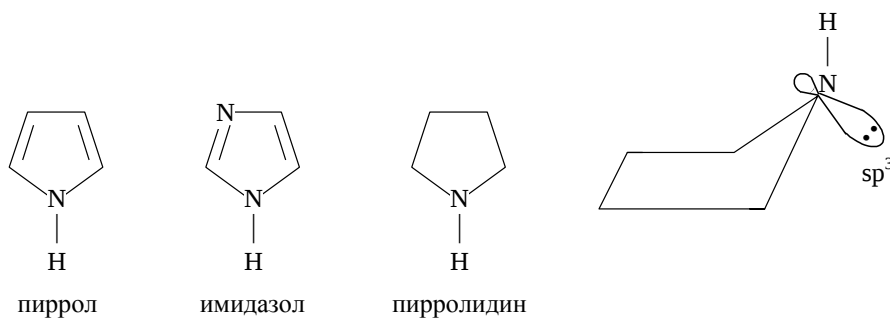
Пиперидин проявляет свойства вторичного амина (сильное основание).

Кисотно-основные свойства гетероциклических соединений

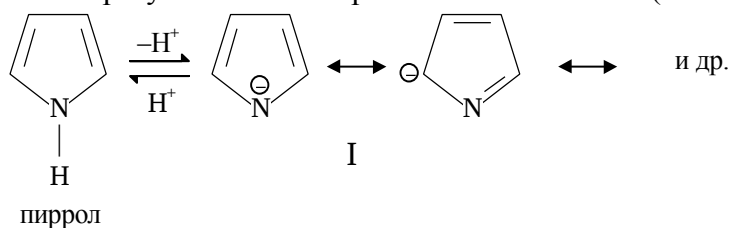
Наиболее важное в биологическом плане значение имеют азотсодержащие пяти- и шестичленные гетероциклы, как природного, так и синтетического происхождения. Они являются компонентами ряда важных биологически активных соединений — некоторых природных аминокислот (гистидина, триптофана, пролина, гидроксипролина), биогенных аминов (гистамина, серотонина), витаминов, азотистых оснований пиримидинового и пуринового рядов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, гемоглобина, хлорофилла, алкалоидов и ряда лекарственных препаратов.

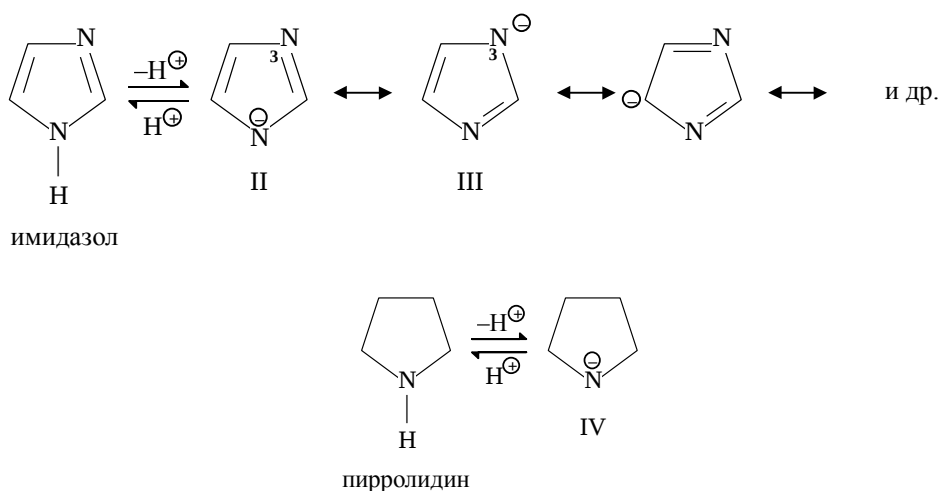
Кислотно-основные свойства этих гетероциклов зависят от электронного строения атома азота, характера распределения электронной плотности в гетероцикле (наличия или отсутствия ароматической сопряженной системы с участием электронов атомов азота), способности ионизироваться и сольватироваться.

Кислотность пятичленных гетероциклов с гетероатомами азота. К ним относятся пиррол, имидазол и пирролидин.



Пирролидин является продуктом полного гидрирования пиррола. Все эти соединения относятся к NH-кислотам. Для сравнительной оценки кислотности этих соединений необходимо сопоставить стабильность образуемых ими сопряженных оснований (анионов).

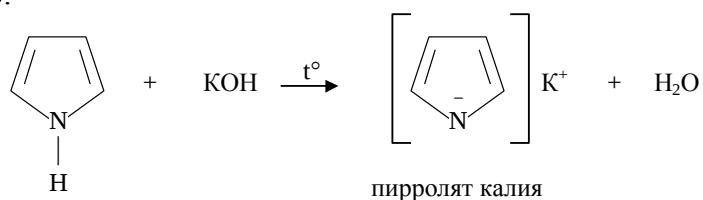




Анион, образующийся после отщепления протона от имидазола, стабилизируется путем делокализации заряда по всей молекуле, благодаря системе сопряжения, но, главным образом, на атоме N₃, как это показано резонансными (предельными) структурами (II) и (III). Вклад других резонансных структур с зарядами на атомах углерода менее значим, так как именно более электроотрицательному атому азота выгоднее удерживать заряд (пару электронов). Электронная плотность как бы поделена между обоими атомами азота.

В анионе (I), образующемся из пиррола, меньше возможностей для делокализации заряда и поэтому, на основании меньшей стабильности аниона (I), можно сделать вывод о том, что пиррол является более слабой кислотой, чем имидазол.

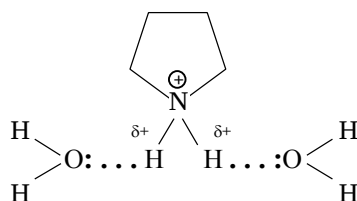
NH-кислоты являются, как правило, очень слабыми кислотами. Так константа кислотности (pK_a) для имидазола равна ~14, а для пиррола ~16,5, т. е. имидазол обладает несколько более кислыми свойствами, чем метанол, а пиррол даже слабее метанола как кислота. Поэтому оба эти гетероцикла образуют соли только при взаимодействии со щелочными металлами или очень сильными основаниями — с гидроксидами щелочных металлов при высокой температуре, например:



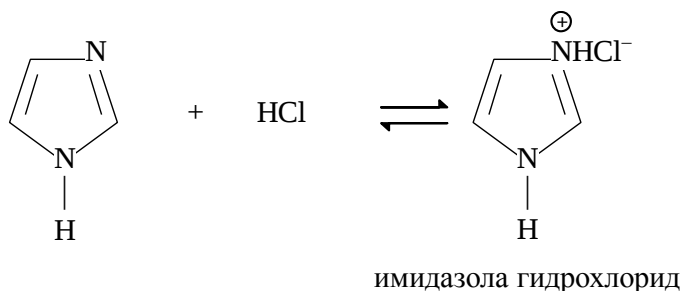
Из обсуждаемых соединений пирролидин обладает наименьшей кислотностью, так как анион (IV) наименее стабилен в сравнении с упомянутыми выше анионами. Это связано с крайне низкой степенью делокализации заряда на алифатической (насыщенной, sp³-гибридизация) части аниона.

Основность азотсодержащих пятичленных гетероциклов. Основность гетероциклических азотсодержащих соединений обусловлена наличием неподеленной пары электронов на атоме азота, способной принимать протон.

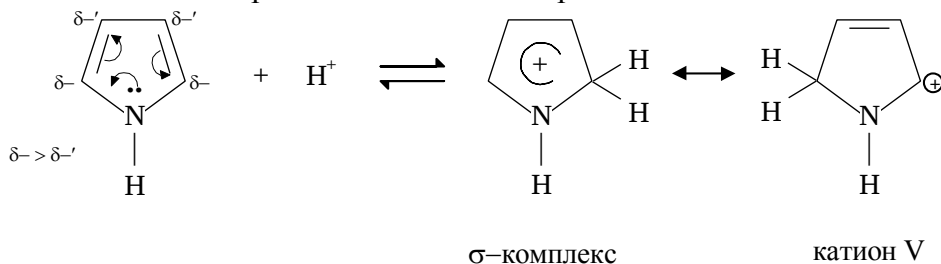
Пирролидин, насыщенный гетероцикл, не являющийся ароматическим соединением, в принципе является вторичным алифатическим амином. Благодаря наличию неподеленной пары электронов на sp³-гибридной орбитали атома азота он легко присоединяет протон, проявляя большую собственную основность, чем пиррол и имидазол, в которых атомы азота находятся в sp²-гибридном состоянии. Кроме того, на стабильность пирролидиний-катиона в водном растворе существенное влияние оказывает сольватационный эффект:



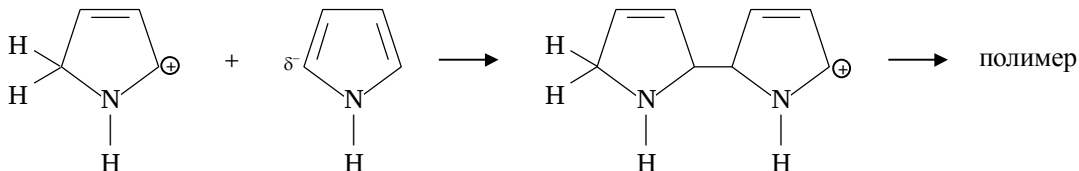
В имидазоле лишь пиридиновый (N_3) атом азота способен протонироваться, так как содержит неподеленную пару электронов на sp^2 -гибридной орбитали, не участвующей в образовании ароматического секстетa. Образующийся при взаимодействии с кислотами имидазолиевый ион сохраняет ароматические свойства:



В пирроле неподеленная пара электронов атома азота, находящаяся на p -орбитали, делокализована, т. е. принимает участие в образовании ароматической сопряженной системы, и потому протонирование атома азота в пирроле затруднено. Пиррол является очень слабым основанием ($pK_{BH}^+ — 3,8$), более слабым даже, чем спирты. В то же время в молекуле пиррола за счет сопряжения повышена электронная плотность на атомах углерода (особенно в α -положениях), что делает их восприимчивыми к атаке протоном:



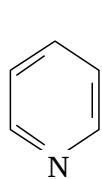
Одна из предельных структур образовавшегося σ -комплекса, например, катион (V), атакуя вторую молекулу пиррола в качестве электрофила, приводит к образованию нового катиона (VI) и в конечном итоге получается полимер пиррола — смола, не имеющая практического применения:



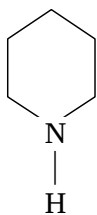
Таким образом, пиррол в присутствии сильных кислот теряет ароматичность и вступает в реакции присоединения (полимеризации). Это свойство пиррола называется ацидофобностью; оно еще более ярко выражено у фурана, но не присуще тиюфену.

Подводя итог вышесказанному, очевидно, что кислотные свойства рассматриваемых соединений уменьшаются в ряду: имидазол > пиррол > пирролидин, а основные — повышаются в ряду: пиррол < имидазол < пирролидин. Имидазол и пиррол образуют соли с сильными основаниями, а пирролидин и имидазол — с кислотами. Имидазол является, таким образом, амфотерным соединением.

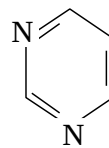
Основность шестичленных гетероциклических соединений с одним и двумя гетероатомами. К ним относятся пиридин, пиперидин (продукт полного гидрирования пиридина) и пиримидин:



пиридин



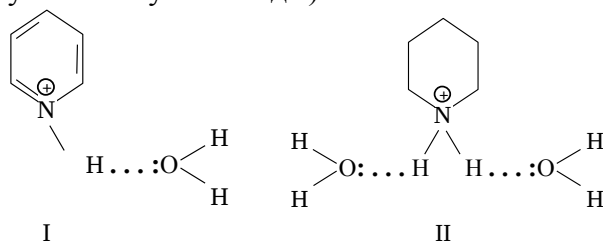
пиперидин



пиримидин

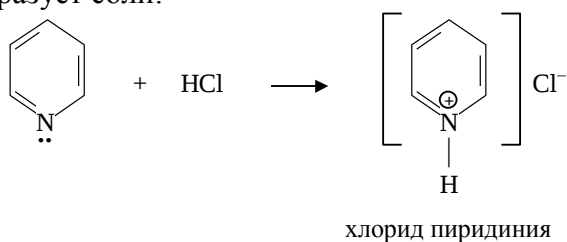
В ароматических гетероциклах (пиридине и пиримидине) атомы азота находятся в sp^2 -гибризованном состоянии (неподеленная пара электронов находится на sp^2 -гибридной орбитали и не участвует в сопряжении), а в пиперидине — в sp^3 -гибризованном состоянии, как и в случае с пирролидином. Вследствие этого более ярко выраженная основность проявляется у соединения с sp^3 -гибридизованным атомом азота по сравнению с sp^2 -гибридизованным, т. е. пиперидин более сильное основание, чем пиридин.

В водной среде основность в основном определяется эффектом сольватации протонированных гетероциклов. Из сравнения сольватации катионов пиридиния (I) и пиперидиния (II) очевидно, что первый из них гидратирован в меньшей степени (одной молекулой воды), чем второй (двумя молекулами воды):

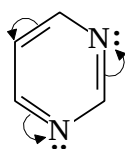


Константы основности, определенные в воде, подтверждают значительно большую основность пиперидина ($pK_{BH}^+ 11,12$) по сравнению с пиридином ($pK_{BH}^+ 5,17$). По выраженности основных свойств пиперидин мало чем отличается от вторичного алифатического амина — диэтиламина, имеющего $pK_{BH}^+ 11,09$.

Пиридин, хотя и является относительно слабым основанием, однако с сильными минеральными кислотами, образует соли:

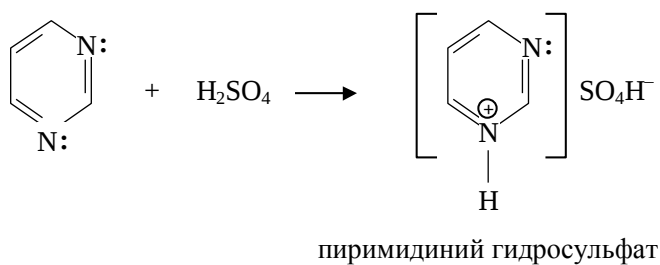


Пиримидин — шестичленный гетероцикл с двумя гетероатомами азота, является еще более слабым основанием, чем пиридин. Это обусловлено взаимным оттягиванием электронной плотности атомами азота, как более электроотрицательными по сравнению с атомами углерода.



–I и –M эффекты
атомов азота
 $pK_{BH}^+ 1,3$

Протонирование пиридина можно осуществить лишь очень сильными кислотами, причем соль образуется лишь по одному атому азота:



Следовательно, основные свойства шестичленных азотосодержащих гетероциклов убывают в ряду: пиперидин > пиридин > пиридин.

Лабораторная работа № 18

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор азотной кислоты.
3. Водные растворы: 1 % хлорида железа (III), 5 % нитрита натрия, 10 % гидроксида натрия, 10 % аммиака, 10 % серной кислоты.
4. Мочевая кислота.
5. Антипирин и амидопирин; пиридин.
6. Красная лакмусовая или универсальная бумаги.
7. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
8. Спиртовка.

Опыт 1. Реакции антипирина и амидопирина с хлоридом железа (III)

В пробирку поместите несколько кристалликов антипирина, прибавьте 2 капли воды и каплю 1 % раствора хлорида железа (III). Появляется интенсивное и стойкое оранжево-красное окрашивание, не исчезающее при стоянии. Для сравнения поместите в другую пробирку несколько кристалликов амидопирина, добавьте 2 капли воды и 1 каплю 1 % раствора хлорида железа (III). Появляется фиолетовое окрашивание, быстро исчезающее. Добавьте сразу еще 3 капли хлорида железа (III). Окраска вновь появляется, сохраняется несколько дольше, но постепенно бледнеет.

Окрашивание антипирина с хлоридом железа (III) обусловлено образованием комплексного соединения ферропирина, амидопирина – образованием продуктов окисления.

Реакция с хлоридом железа (III) является качественной, позволяющей отличить амидопирин от антипирина.

Вывод:

Опыт 2. Реакция антипирина и амидопирина с азотистой кислотой

В пробирку поместите несколько кристаллов антипирина, добавьте 2 капли воды, 1 каплю 10 % раствора серной кислоты и 1 каплю 5 % раствора нитрита натрия. Появляется изумрудно-зеленое окрашивание, постепенно исчезающее, особенно при избытке нитрита натрия. Для сравнения поместите в другую пробирку несколько кристаллов амидопирина. Добавьте 2 капли воды, 1 каплю 10 % раствора серной кислоты и 1 каплю 5 % раствора нитрита натрия. Появляется нестойкое фиолетовое окрашивание. Если окрашивание исчезает слишком быстро, добавьте еще немного амидопирина. С амидопирином образуются окрашенные продукты окисления.

Подобно приведенным реакциям с хлоридом железа (III), реакция с азотистой кислотой применяется в фармацевтической практике для распознавания антипирина и амидопирина и отличия их друг от друга.

Вывод:

Опыт 3. Растворимость пиридина в воде и его основной характер

В пробирку поместите 1 каплю пиридина. Обратите внимание на его характерный запах (запах денатурата). Добавьте 1 каплю воды, сразу получается прозрачный раствор. Добавьте еще 4 капли воды. Пиридин хорошо растворим в воде и смешивается с ней во всех отношениях.

Пинцетом возьмите узкую полоску красной лакмусовой бумажки (на общем столе) и смочите ее раствором пиридина, для чего наклоните пробирку с раствором. Можно заметить только слабое посинение красной лакмусовой бумажки, точнее – переход от красного цвета к фиолетовому, что указывает на слабоосновный характер пиридина.

Вывод:

Опыт 4. Растворимость мочевой кислоты и ее натриевой соли в воде

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

После добавления 8 капель воды растворения все еще не заметно. Стоит, однако, добавить всего 1 каплю 10 % раствора гидроксида натрия, как мутный раствор моментально просветляется вследствие образования относительно легко растворимой двузамещенной соли натрия. Полученный раствор сохраните для последующего опыта.

Вывод:

Опыт 5. Открытие мочевой кислоты (мурексидная проба)

На предметное стекло с помощью пипетки поместите 1 каплю раствора натриевой соли мочевой кислоты (см. опыт 4). Добавьте 1 каплю концентрированной азотной кислоты (на общем столе) и осторожно выпаривайте, держа стекло над пламенем горелки на некотором расстоянии (примерно 10 см). Как только раствор выпарится и начнется слабое покраснение пятна на месте бывшей капли, прекратите нагревание. Когда стекло остынет, сбоку от пятна поместите 1 каплю 10 % раствора аммиака. На месте соприкосновения наблюдается появление полосы пурпурно-фиолетового цвета (мурексидная проба).

При окислении азотной кислотой мочевая кислота, как и прочие пуриновые основания (например, кофеин), образует аллоксантин. При смачивании образовавшегося аллоксантина аммиаком получается аммониевая соль очень неустойчивой в свободном виде пурпурной кислоты – мурексид. Мурексидная проба применяется при анализе мочевых камней. Применяется эта проба также при открытии кофеина, теобромона и других пуриновых оснований.

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Биологически важные гетероциклические системы. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиролл, фуран, тиофен. Понятие о строении тетрапирольных соединений (порфин, гем). Линейные тетрапирольные соединения.
2. Индол (бензопиррол). Строение, свойства. Биологически активные производные индола.
3. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами. Имидазол, свойства; медико-биологическое значение производных.
4. Пиразол, оксазол, тиазол. Строение, свойства, биологические функции производных. Пиразолон-3 – структурная основа ненаркотических анальгетиков (анальгин).
5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, никотиновая кислота и никотинамид. Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая кислота), медико-биологические функции производных.
6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом: пиримидин, пиазин. Гидрокси- и аминопроизводные пиримидина – компоненты нуклеиновых кислот. Барбитуровая кислота и ее производные.
7. Бициклические гетероциклы. Пурин. Гидрокси- и аминопурины. Мочевая кислота. Лактим-лактамовая таутомерия. Аденин; медико-биологическое значение производных,

таутомерные формы.

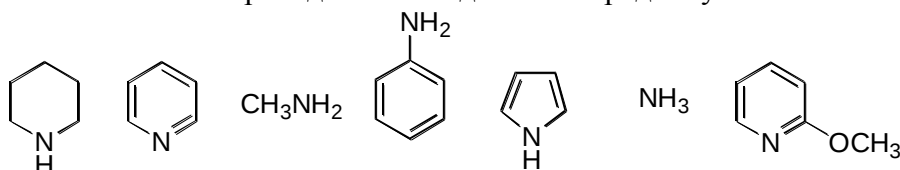
8. Понятие об алкалоидах. Гигрин, никотин. Производные тропана - атропин и кокаин. Метилированные ксантины – кофеин, теofilлин, теобромин.

9. Назовите причины возникновения окраски антипирина и амидопирина с хлоридом железа(III). Какое практическое значение имеет реакция антипирина и амидопирина с хлоридом железа(III).

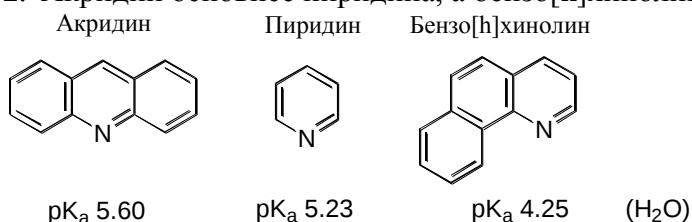
10. Напишите схему взаимодействия антипирина с азотистой кислотой. По какому механизму протекает реакция антипирина с азотистой кислотой? Где применяется реакция антипирина и амидопирина с азотистой кислотой?

Выполнить упражнения:

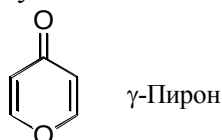
1. Расположите приведенные соединения в ряд по увеличению их основности:



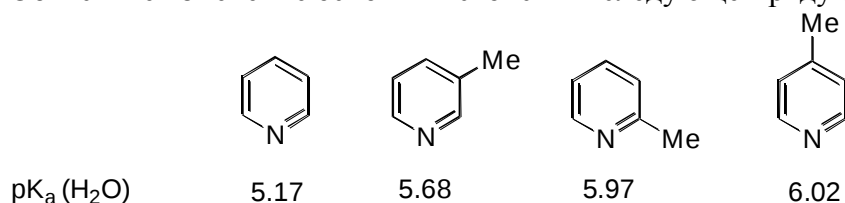
2. Акридин основное пиридина, а бензо[h]хинолин наоборот. Чем это можно объяснить ?



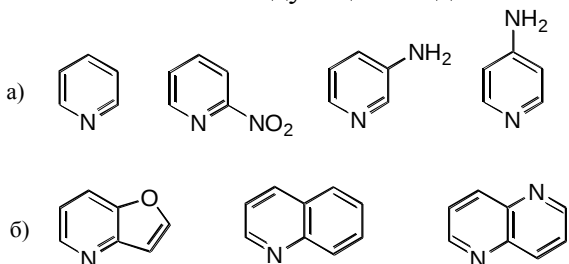
3. γ -Пирон проявляет более сильные основные свойства, чем ацетон или дивиниловый эфир. Почему? Какой из атомов кислорода в молекуле γ -пирона более основен?



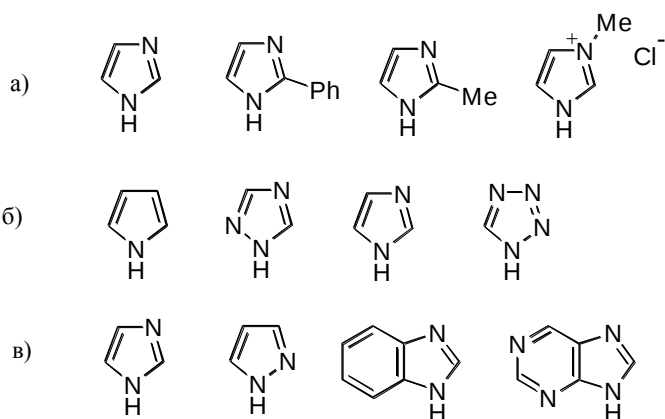
4. Объясните изменение основных свойств в следующем ряду соединений:



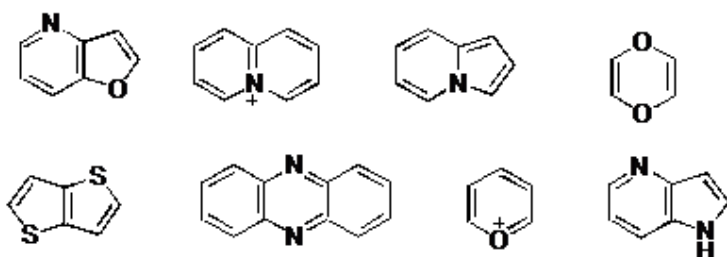
5. Расположите следующие соединения в порядке увеличения основности:



6. Расположите соединения в порядке увеличения NH-кислотности:



7. Какие из перечисленных гетероциклов относятся к π -избыточным ? π -дефицитным ? π -амфотерным ? Почему ?



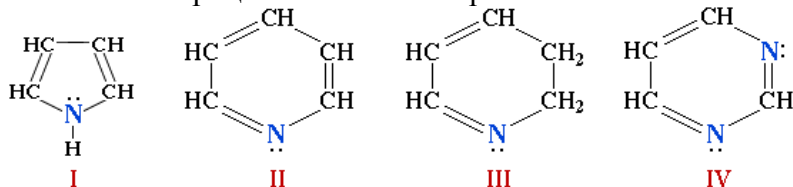
8. Почему пиридин проявляет основной характер? Напишите схему взаимодействия пиридина с водой.

9. Напишите таутомерные формы мочевой кислоты. Напишите схему взаимодействия мочевой кислоты с гидроксидом натрия.

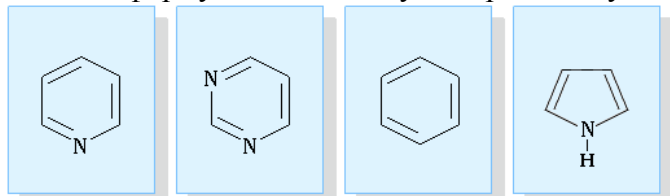
10. Объясните причины возникновения окрашивания в мурексидной пробе. Какое применение в медицине находит мурексидная проба?

Тестовые задания:

1. Какие гетероциклы являются ароматическими?



2. Какая формула соответствует пиримидину?



а)

б)

в)

г)

3. Укажите правильный порядок увеличения свойств *основания* для следующих азотсодержащих соединений:

а) пиррол < пиридин < диметиламин < аммиак

б) аммиак < пиррол < пиридин < диметиламин

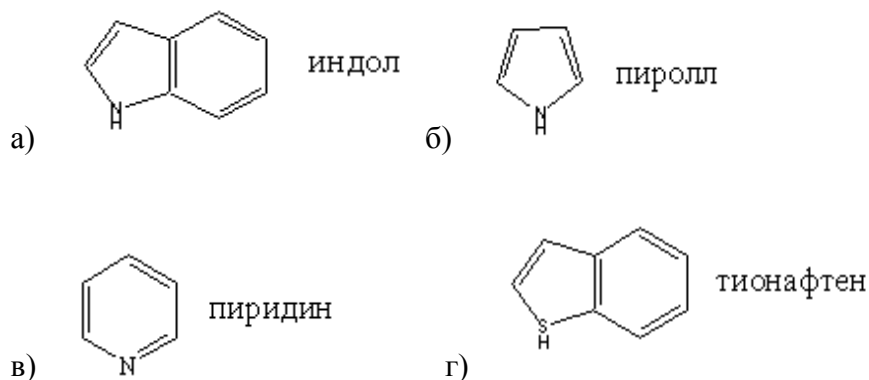
в) диметиламин < аммиак < пиридин < пиррол

г) пиррол < пиридин < аммиак < диметиламин

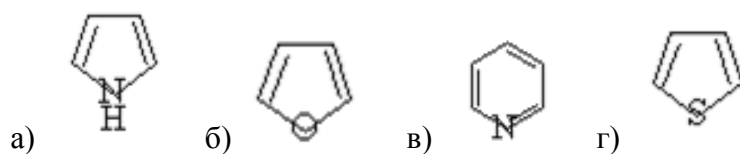
4. В каком порядке возрастает легкость реакций электрофильного замещения для следующих соединений?

- а) пиридин < бензол < пиррол
- б) пиррол < бензол < пиридин
- в) бензол < пиридин < пиррол
- г) бензол < пиррол < пиридин

5. Среди представленных гетероциклов основными свойствами обладает:



6. Неподделенная электронная пара гетероатома не участвует в сопряжении с р-электронами атомов углерода цикла в молекуле...



7. В состав нуклеиновых кислот входят гетероциклические основания, являющиеся...

- а) производными тиофена
- б) производными пиррола
- в) производными пурина
- г) производными фурана

8. Никотиновая кислота является производным:

- а) пиридина
- б) индола
- в) имидазола
- г) пиримидина
- д) пиразола

9. Пиперидин является производным:

- а) пиридина
- б) пиррола
- в) пиримидина
- г) пиразина
- д) пиридазина

10. К диазинам относятся:

- а) пиридин
- б) пиперидин
- в) пиримидин
- г) пиррол
- д) пирролин

11. К шестичленным гетероциклическим соединениям относится:

- а) пиразол
- б) пиран
- в) пиррол
- г) пирролин
- д) тиазол.

12. К шестичленным гетероциклическим соединениям относятся:

- а) тиазол
- б) тиофен
- в) имидазол
- г) пиридин
- д) пиррол

13. Для качественного определения антипирина используется:

- а) нитрит натрия
- б) бромная вода
- в) перманганат калия
- г) натрия гидроксид
- д) серная кислота

14. Дибазол является производным:

- а) бензопиррола
- б) фурана
- в) бензимидазола
- г) индола
- д) пиразола

15. Пиридин имеет свойства:

- а) основные
- б) кислотные
- в) амфотерные
- г) окислительные
- д) восстановительные

16. К пятичленным гетероциклическим соединениям с одним гетероатомом относятся:

- а) ксантин
- б) пиримидин
- в) фуран
- г) хинолин
- д) пиридин

17. К пятичленным гетероциклическим соединениям относятся:

- а) пурин
- б) имидазол
- в) пиридин
- г) хинолин
- д) тиазол

18. К конденсированным гетероциклам относится:

- а) пурин
- б) тимин
- в) пиперидин
- г) имидазол
- д) пирролидин

19. Производными пиразолона-3 являются:

- а) порфин
- б) анальгин
- в) пиридин

г) фурацилин

д) пиррол

20. Витамин В₁ (тиамин) содержит ядро:

а) пиридина

б) пиперидина

в) пурина

г) пиримидина

д) пирана

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1985, Гл.6, с. 112-125.

2. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия М.,1991, Гл 4. §4.4., с. 100-116.

3. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под редакцией Покавкиной М, 1985. Тема 1,3, с.42-55.

4. Степаненко Б.Н. Курс органической химии. М.1979. Гл. VII, с. 147-182, гл.XII , с.270-283.

5. Терней А. Современная органическая химия. М.,1981,Т.1 § 10.5. с.406-408. Т.2, § 23.2., с.285-287.

6. Дж.Робертс, М.Касерио. Основы органической химии. М., 1978,Т. 1 гл.13, § 13-5, с. 419-426.

Занятие № 19. УГЛЕВОДЫ

Цель занятия: сформировать знания о строении и свойствах важнейших углеводов. Изучить их классификацию, свойства и строение. Сформировать знания стереохимического строения, таутомерных форм и важнейших свойств моносахаридов как основу для понимания их метаболических превращений в организме, а также для изучения структурной организации дисахаридов, полисахаридов, взаимосвязь их структуры с биологическими функциями.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Энантиомеры. σ -Диастереомеры.
- б) Относительная конфигурация. D- и L-Стереохимические ряды.
- в) Моносахариды. Строение и стереоизомерия. Химические свойства моносахаридов.
- г) Полисахариды. Важнейшие представители полисахаридов, их химические свойства.

Студент должен уметь:

- а) Использовать знание для объяснения биологических функций углеводов.
- б) Подтверждать уравнениями реакций химизм биологических процессов.
- в) Писать схемы конформационных превращений и объяснять виды изомерии.

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Биологически важные гетероциклические системы. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиролл, фуран, тиофен. Понятие о строении тетрапирольных соединений (порфин, гемм). Линейные тетрапирольные соединения.
2. Индол (бензопиррол). Строение, свойства. Биологически активные производные индола.
3. Пятичленные гетероциклы с двумя и более гетероатомами. Имидазол, свойства; медико-биологическое значение производных.
4. Пиразол, оксазол, тиазол. Строение, свойства, биологические функции производных. Пиразолон-3 – структурная основа ненаркотических анальгетиков (анальгин).
5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Пиридин, никотиновая кислота и никотинамид. Изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая кислота), медико-биологические функции производных.
6. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом: пиримидин, пиразин. Гидрокси- и аминопроизводные пиримидина – компоненты нуклеиновых кислот. Барбитуровая кислота и ее производные.
7. Бициклические гетероциклы. Пурин. Гидрокси- и аминопурины. Мочевая кислота. Лактим-лактамовая таутомерия. Аденин; медико-биологическое значение производных, таутомерные формы.
8. Понятие об алкалоидах. Гигрин, никотин. Производные тропана - атропин и кокаин. Метилированные ксантины – кофеин, теofilлин, теобромин.
9. Химические свойства аминогруппы. Основность и нуклеофильность аминогруппы.
10. Окисление тиолов и восстановление дисульфидов.

Теоретическая часть

Углеводы входят в состав клеток и тканей всех растительных и животных организмов. Они имеют большое значение как источники энергии в метаболических процессах.

Углеводы служат основным ингредиентом пищи млекопитающих. Общеизвестный их представитель - глюкоза - содержится в растительных соках, плодах, фруктах и особенно в винограде (отсюда ее название - виноградный сахар). Она является обязательным компонентом крови и тканей животных и непосредственным источником энергии для клеточных реакций.

Углеводы образуются в растениях в процессе фотосинтеза из диоксида углерода и воды. Для человека основным источником углеводородов является растительная пища.

Углеводы делятся на *моносахариды* и *полисахариды*. Моносахариды не гидролизуются с образованием более простых углеводов. Способные к гидролизу полисахариды можно рассматривать как продукты поликонденсации моносахаридов. Полисахариды являются высокомолекулярными соединениями, макромолекулы которых содержат сотни и тысячи моносахаридных остатков. Промежуточную группу между моно- и полисахаридами составляют *олигосахариды* (от греч. *oligos* - немного), имеющие относительно небольшую молекулярную массу.

Составная часть приведенных выше названий - *сахариды* - связана с употребляемым до сих пор общим названием углеводов - *сахара*.

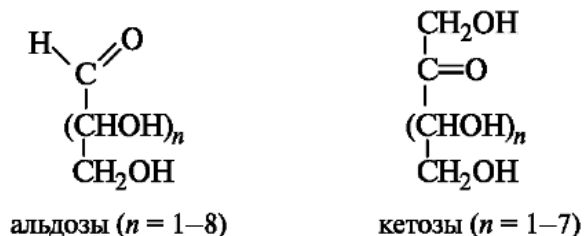
Моносахариды. Структура и стереоизомерия

Моносахариды, как правило, представляют собой твердые вещества, хорошо растворимые в воде, плохо - в спирте и нерастворимые в большинстве органических растворителей. Почти все моносахариды обладают сладким вкусом.

Моносахариды могут существовать как в открытой (оксоформе), так и в циклических формах. В растворе эти изомерные формы находятся в динамическом равновесии.

Открытые формы. Моносахариды (монозы) являются гетерофункциональными соединениями. В их молекулах одновременно содержатся карбонильная (альдегидная или кетонная) и несколько гидроксильных групп, т. е. моносахариды представляют собой полигидроксикарбонильные соединения - *полигидроксиальдегиды* и *полигидроксикетоны*. Они имеют неразветвленную углеродную цепь.

Моносахариды классифицируют с учетом природы карбонильной группы и длины углеродной цепи. Моносахариды, содержащие альдегидную группу, называют *альдозами*, а кетонную группу (обычно в положении 2) - *кетозами* (суффикс *-оза* применяют для названий моносахаридов: глюкоза, галактоза, фруктоза и т. д.). В общем виде строение альдоз и кетоз можно представить следующим образом.



В зависимости от длины углеродной цепи (3-10 атомов) моносахариды делят на триозы, тетразы, пентозы, гексозы, гептозы и т. д. Наиболее распространены пентозы и гексозы.

Сtereoизомерия

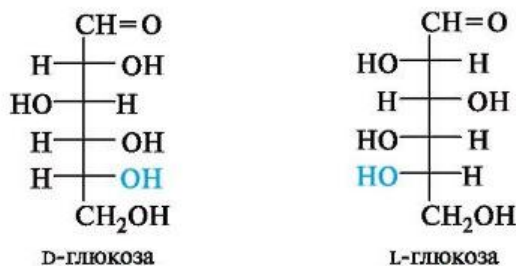
Молекулы моносахаридов содержат несколько центров хиральности, что служит причиной существования многих стереоизомеров, отвечающих одной и той же структурной формуле. Например, в альдогексозе имеются четыре асимметрических атома углерода и ей соответствуют 16 стереоизомеров (2^4), т. е. 8 пар энантиомеров. По сравнению с соответствующими альдозами кетогексозы содержат на один хиральный атом углерода меньше, поэтому число стереоизомеров (2^3) уменьшается до 8 (4 пары энантиомеров).

Открытые (нециклические) формы моносахаридов изображают в виде проекционных формул Фишера. Углеродную цепь в них записывают вертикально. У альдоз наверху помещают альдегидную группу, у кетоз - соседнюю с карбонильной первичную спиртовую группу. С этих групп начинают нумерацию цепи.

Диастереомеры

Как видно из приведенных выше формул, стереоизомерные d-альдогексозы, равно как d-альдопентозы и d-кетопентозы, являются диастереомерами. Среди них есть такие, которые отличаются конфигурацией только одного центра хиральности. Диастереомеры, различающиеся конфигурацией только одного асимметрического атома углерода, называются *эпимерами*. Эпимеры - частный случай диастереомеров. Например, d-глюкоза и d-галактоза отличаются друг от друга только конфигурацией атома C-4, т. е. являются эпимерами по C-4. Аналогично d-глюкоза и d-манноза - эпимеры по C-2, а d-рибоза и d-ксилоза - по C-3.

Каждой альдозе d-ряда соответствует энантиомер l-ряда с противоположной конфигурацией всех центров хиральности.

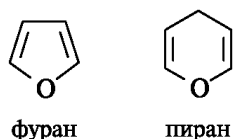


Циклические формы. Открытые формы моносахаридов удобны для рассмотрения пространственных отношений между стереоизомерными моносахаридами. В действительности моносахариды по строению являются *циклическими полуацетальми*. Образование циклических форм моносахаридов можно представить как результат внутримолекулярного взаимодействия карбонильной и гидроксильной групп, содержащихся в молекуле моносахарида.

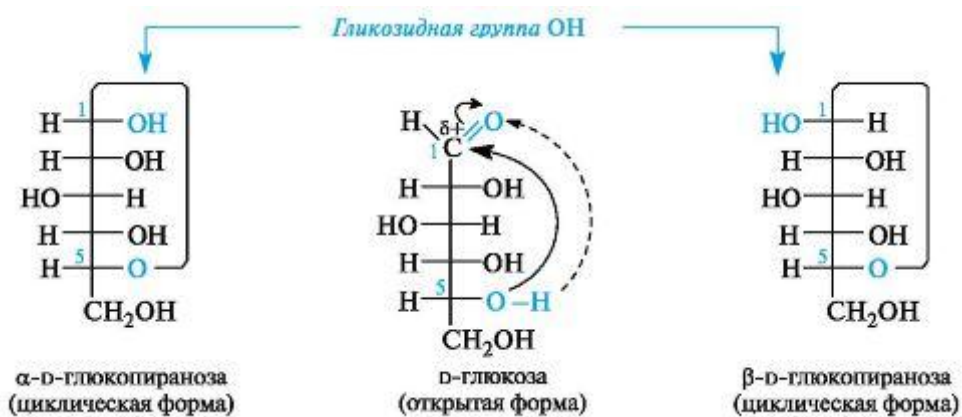


Полуацетальную гидроксильную группу в химии углеводов называют *гликозидной*. По свойствам она значительно отличается от остальных (спиртовых) гидроксильных групп.

В результате циклизации образуются термодинамически более устойчивые фуранозные (пятичленные) и пиранозные (шестичленные) циклы. Названия циклов происходят от названий родственных гетероциклических соединений - фурана и пирана.



Образование этих циклов связано со способностью углеродных цепей моносахаридов принимать достаточно выгодную клешневидную конформацию. Вследствие этого в пространстве оказываются сближенными альдегидная (или кетонная) и гидроксильная при C-4 (или при C-5) группы, т. е. те функциональные группы, в результате взаимодействия которых осуществляется внутримолекулярная циклизация. Если у альдогексоз в реакцию вступит гидроксильная группа при C-5, то возникает полуацеталь с шестичленным пиранозным циклом. Аналогичный цикл у кетогексоз получается при участии в реакции гидроксильной группы при C-6.



В названиях циклических форм наряду с названием моносахарида указывают размер цикла словами *пираноза* или *фураноза*.

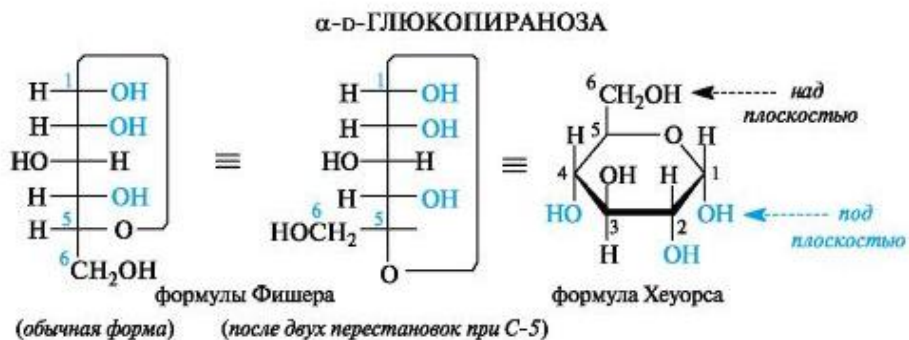
Формулы Хеуорса

Циклические формы моносахаридов изображают в виде перспективных формул Хеуорса, в которых циклы показывают в виде плоских многоугольников, лежащих перпендикулярно плоскости рисунка. Атом кислорода располагают в пиранозном цикле в дальнем правом углу, в фуранозном - за плоскостью цикла. Символы атомов углерода в циклах не указывают.



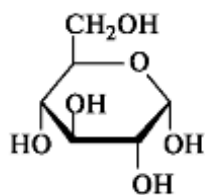
Для перехода к формулам Хеуорса циклическую формулу Фишера преобразуют так, чтобы атом кислорода цикла располагался на одной прямой с атомами углерода, входящими в цикл. Это показано ниже на примере α -D-глюкопиранозы путем двух перестановок у атома C-5, что не изменяет конфигурацию этого асимметрического центра. Если преобразованную формулу Фишера расположить горизонтально, как требуют правила написания формул Хеуорса, то заместители, находившиеся справа от вертикальной линии углеродной цепи, окажутся под плоскостью цикла, а те, что были слева, - над этой плоскостью.

У d-альдогексоз в пиранозной форме (и у d-альдопентоз в фуранозной форме) группа CH_2OH всегда располагается над плоскостью цикла, что служит формальным признаком d-ряда. Гликозидная гидроксильная группа у α -аномеров d-альдоз оказывается под плоскостью цикла, у β -аномеров - над плоскостью.

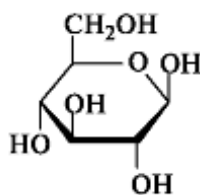


С целью упрощения в формулах Хеуорса часто не изображают символы атомов водорода и их связи с атомами углерода цикла. Если речь идет о смеси аномеров или стереоизомере с неизвестной конфигурацией аномерного центра, то положение гликозидной группы OH обозначают волнистой линией.

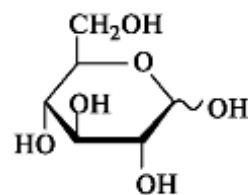
d-глюкопираноза



α-аномер



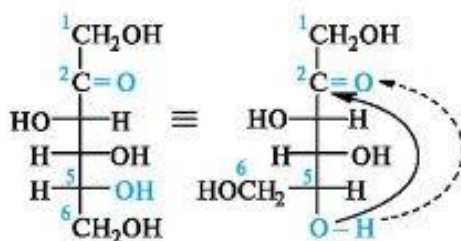
β-аномер



(без уточнения конфигурации
аномерного центра)

По аналогичным правилам осуществляется переход и у кетоз, что показано ниже на примере одного из аномеров фуранозной формы d-фруктозы.

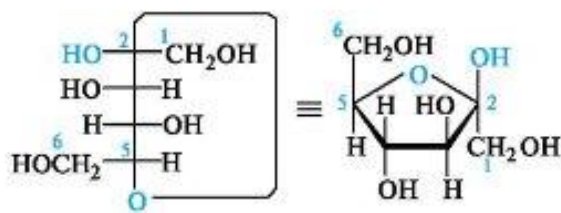
ОТКРЫТАЯ ФОРМА



D-фруктоза

(проекция Фишера) (после двух
перестановок
при C-5)

ЦИКЛИЧЕСКАЯ ФОРМА



β-D-фруктофураноза

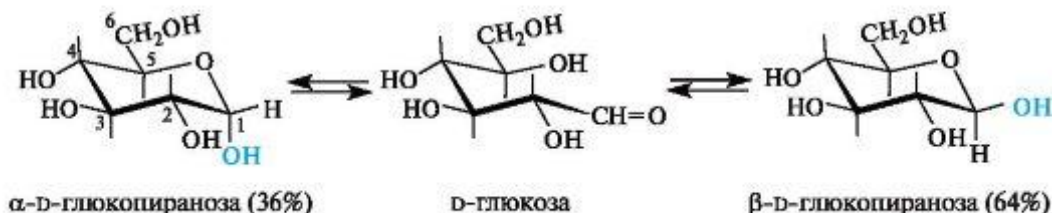
(преобразованная
проекция Фишера) (формула Хеурса)

Конформации

Наглядные формулы Хеурса тем не менее не отражают реальной геометрии молекул моносахаридов, поскольку пяти- и шестичленные циклы не являются плоскими. Так, шестичленный пиранозный цикл, подобно циклогексану, принимает наиболее выгодную конформацию кресла. В распространенных моносахаридах объемная первичноспиртовая группа CH_2OH и большинство гидроксильных групп находятся в более выгодных экваториальных положениях.

Из двух аномеров d-глюкопиранозы в растворе преобладает β-аномер, у которого все заместители, включая полуацетальный гидроксил, расположены экваториально.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ФОРМУЛЫ ОСНОВНЫХ ТАУТОМЕРОВ D-ГЛЮКОЗЫ (в формулах приведены не все атомы водорода)



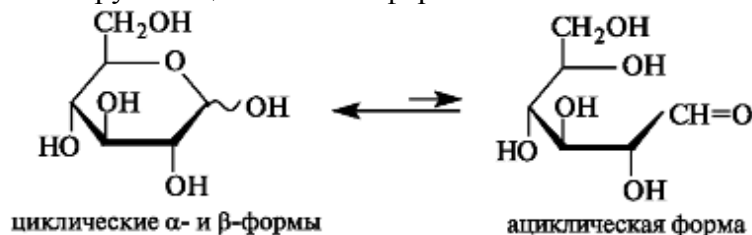
Высокой термодинамической устойчивостью d-глюкопиранозы, обусловленной ее конформационным строением, объясняется наибольшее распространение d-глюкозы в природе среди моносахаридов.

Конформационное строение моносахаридов предопределяет пространственное расположение полисахаридных цепей, формируя их вторичную структуру.

Химические свойства

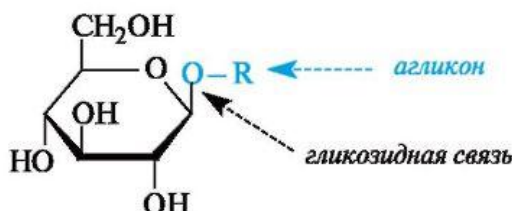
Моносахариды - вещества с богатой реакционной способностью. В их молекулах имеются следующие наиболее важные реакционные центры:

- полуацетальный гидроксил (выделен цветом);
- спиртовые гидроксильные группы (все остальные, кроме полуацетальной);
- карбонильная группа ациклической формы.



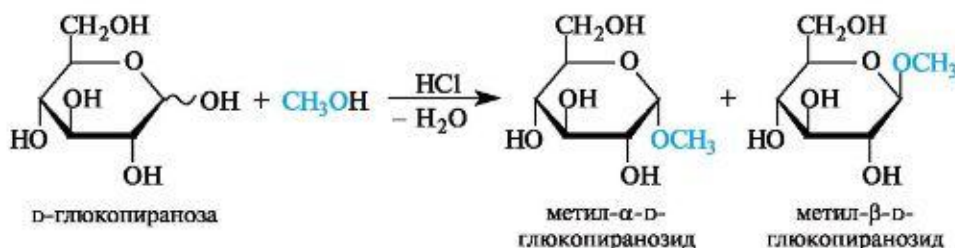
Гликозиды

К гликозидам относят производные циклических форм углеводов, в которых полуацетальная гидроксильная группа заменена группой OR. Неуглеводный компонент гликозида называют *агликоном*. Связь между аномерным центром (в альдозах это C-1, в кетозах - C-2) и группой OR называют гликозидной. Гликозиды являются ацеталями циклических форм альдоз или кетоз.



В зависимости от размера оксидного цикла гликозиды подразделяют на *пиранозиды* и *фуранозиды*. Гликозиды глюкозы называют глюкозидами, рибозы - рибозидами и т. п. В полном названии гликозидов последовательно указывают наименование радикала R, конфигурацию аномерного центра (α - или β -) и название углеводного остатка с заменой суффикса *-оза* на *-озид* (см. примеры в схеме реакции ниже).

Гликозиды образуются при взаимодействии моносахаридов со спиртами в условиях кислотного катализа; при этом в реакцию вступает только полуацетальная группа OH.



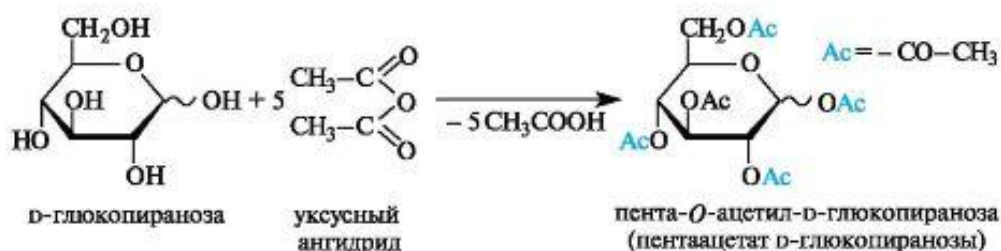
Растворы гликозидов не мутаротируют.

Превращение моносахарида в гликозид - сложный процесс, протекающий через ряд последовательных реакций. В общих чертах он аналогичен получению ациклических ацеталей. Однако вследствие обратимости реакции в растворе в равновесии могут находиться таутомерные формы исходного моносахарида и четыре изомерных гликозида (α - и β -аномеры фуранозидов и пиранозидов).

Как и все ацетали, гликозиды гидролизуются разбавленными кислотами, но проявляют устойчивость к гидролизу в слабощелочной среде. Гидролиз гликозидов приводит к соответствующим спиртам и моносахаридам и представляет собой реакцию, обратную их образованию. Ферментативный гидролиз гликозидов лежит в основе расщепления полисахаридов, осуществляемого в животных организмах.

Сложные эфиры

Моносахариды легко ацилируются ангидридами органических кислот, образуя сложные эфиры с участием всех гидроксильных групп. Например, при взаимодействии с уксусным ангидридом получают ацетильные производные моносахаридов. Сложные эфиры моносахаридов гидролизуются как в кислой, так и в щелочной средах.



Большое значение имеют эфиры неорганических кислот, в частности эфиры фосфорной кислоты - фосфаты. Они содержатся во всех растительных и животных организмах и представляют собой метаболически активные формы моносахаридов. Наиболее важную роль играют фосфаты d-глюкозы и d-фруктозы.

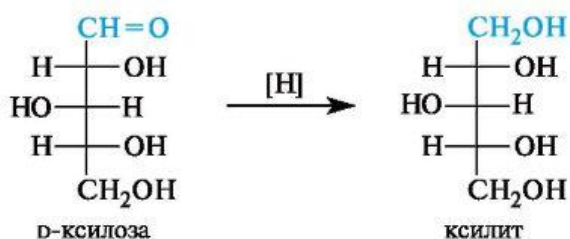
ФОСФАТЫ МОНОСАХАРИДОВ



Эфиры серной кислоты - сульфаты - входят в состав полисахаридов соединительной ткани.

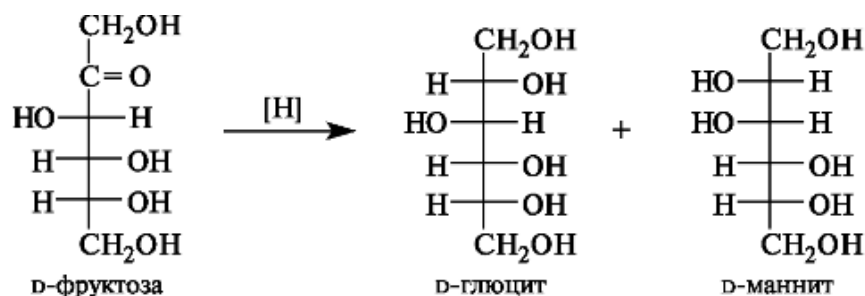
Восстановление

При восстановлении моносахаридов (их альдегидной или кетонной группы) образуются альдиты.



Шестиатомные спирты - **D-глюцит** (сорбит) и **D-маннит** - получают при восстановлении соответственно глюкозы и маннозы. Альдиты легко растворимы в воде, обладают сладким вкусом, некоторые из них (ксилит и сорбит) используются как заменители сахара для больных сахарным диабетом.

При восстановлении альдоз получается лишь один полиол, при восстановлении кетоз - смесь двух полиолов; например, из d-фруктозы образуются d-глюцит и d-маннит.

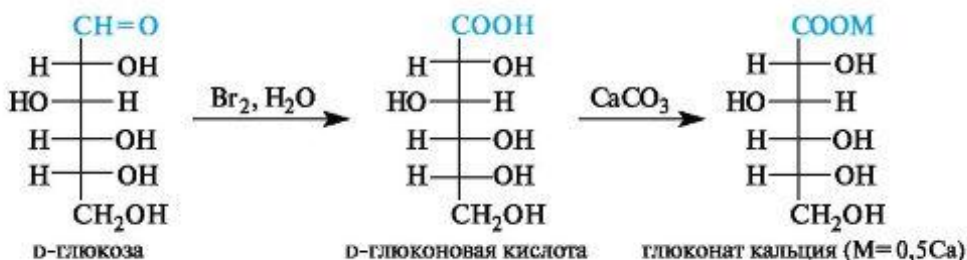


Окисление

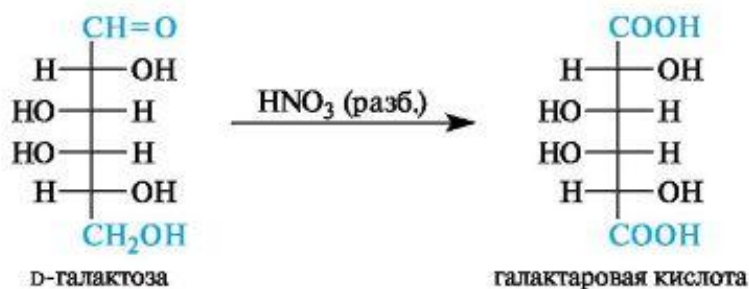
Реакции окисления используют для обнаружения моносахаридов, в частности глюкозы, в биологических жидкостях (моча, кровь).

В молекуле моносахарида окислению может подвергаться любой атом углерода, но легче всего окисляется альдегидная группа альдоз в открытой форме.

Мягкими окислителями (бромная вода) можно окислить альдегидную группу в карбоксильную, не затрагивая других групп. При этом образуются альдоновые кислоты. Так, при окислении d-глюкозы бромной водой получается d-глюконовая кислота. В медицине используется ее кальциевая соль - глюконат кальция.

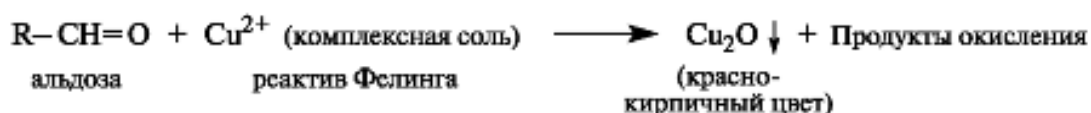


Действие более сильных окислителей, таких, как азотная кислота, перманганат калия, и даже ионов Cu^{2+} или Ag^+ приводит к глубокому распаду моносахаридов с разрывом углерод-углеродных связей. Углеродная цепь сохраняется только в отдельных случаях, например при окислении d-глюкозы в d-глюконовую кислоту или d-галактозы в галактаровую (слизевую) кислоту.



Получающаяся галактаровая кислота трудно растворима в воде и выпадает в осадок, что используется для обнаружения галактозы указанным методом.

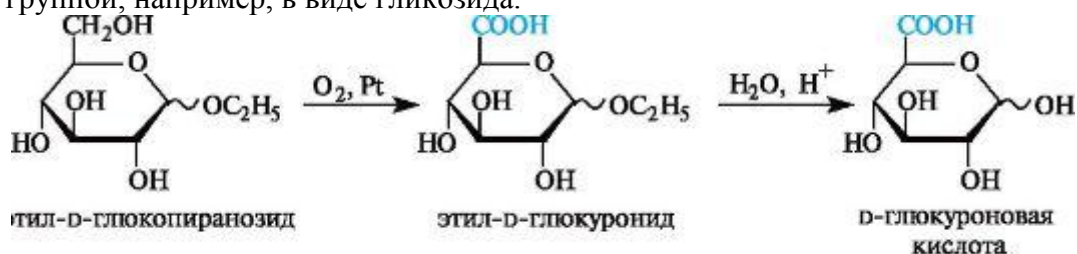
Альдозы легко окисляются комплексными соединениями меди (II) и серебра - соответственно реактивами Фелинга и Толленса. Такие реакции возможны в связи с присутствием альдегидной (открытой) формы в таутомерной смеси.



Благодаря способности восстанавливать ионы Cu^{2+} или Ag^+ моносахариды и их производные, содержащие потенциальную альдегидную группу, называют *восстанавливающими*.

Гликозиды не проявляют восстановительной способности и не дают положительной пробы с этими реактивами. Однако кетозы способны восстанавливать катионы металлов, так как в щелочной среде они изомеризуются в альдозы.

Прямое окисление звена CH_2OH моносахаридов в карбоксильную группу невозможно из-за присутствия более склонной к окислению альдегидной группы, поэтому для превращения моносахарида в уроновую кислоту окислению подвергают моносахарид с защищенной альдегидной группой, например, в виде гликозида.



Образование гликозидов глюкуроновой кислоты - **глюкуронидов** - является примером биосинтетического процесса *конъюгации*, т. е. процесса связывания лекарственных средств или их метаболитов с биогенными веществами, а также с токсичными веществами с последующим выведением из организма с мочой.

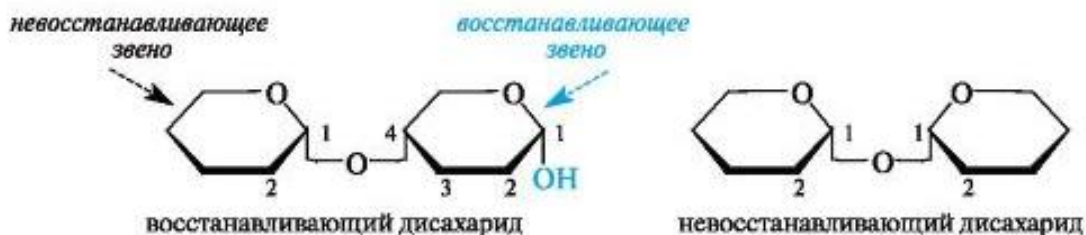
Олигосахариды

Олигосахариды - углеводы, построенные из нескольких остатков моносахаридов (от 2 до 10), связанных между собой гликозидной связью.

Простейшими олигосахаридами являются дисахариды (биозы), которые состоят из остатков двух моносахаридов и представляют собой гликозиды (полные ацетали), в которых один из остатков выполняет роль агликона. С ацетальной природой связана способность дисахаридов гидролизироваться в кислой среде с образованием моносахаридов.

Существуют два типа связывания моносахаридных остатков:

- за счет полуацетальной группы OH одного моносахарида и любой спиртовой группы другого (в примере ниже - гидроксил при C-4); это группа восстанавливающих дисахаридов;
- с участием полуацетальных групп OH обоих моносахаридов; это группа невосстанавливающих дисахаридов.



Восстанавливающие дисахариды

В этих дисахаридах один из моносахаридных остатков участвует в образовании гликозидной связи за счет гидроксильной группы (чаще всего при C-4). В дисахариде имеется свободная

полуацетальная гидроксильная группа, вследствие чего сохраняется способность к раскрытию цикла.

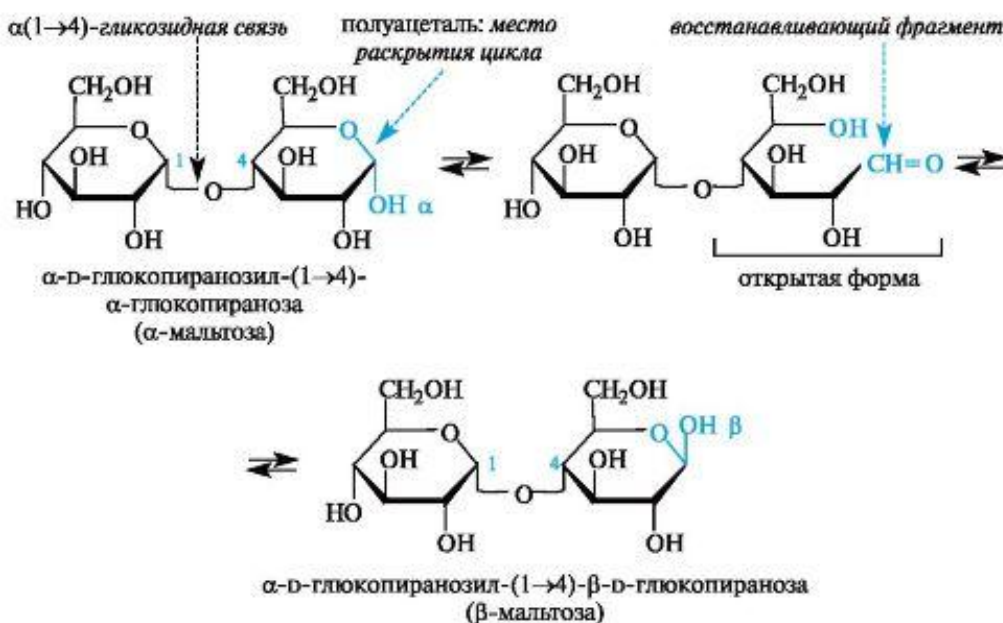
Восстановительные свойства таких дисахаридов и мутаротация их растворов обусловлены цикло-оксо-таутомерией.

Представителями восстанавливающих дисахаридов являются мальтоза, целлобиоза, лактоза.

Мальтоза

Этот дисахарид называют еще солодовым сахаром (от лат. *maltum* - солод). Он является основным продуктом расщепления крахмала под действием фермента β -амилазы, выделяемого слюнной железой, а также содержащегося в солоде (проросших, а затем высушенных и измельченных зернах хлебных злаков). Мальтоза имеет менее сладкий вкус, чем сахароза.

ТАУТОМЕРИЯ МАЛЬТОЗЫ



Мальтоза - дисахарид, в котором остатки двух молекул d-глюко-пиранозы связаны $\alpha(1^4)$ -гликозидной связью.

Аномерный атом углерода, участвующий в образовании этой связи, имеет α -конфигурацию, а аномерный атом с полуацетальной гидроксильной группой может иметь как α -, так и β -конфигурацию (соответственно α - и β -мальтоза).

В систематическом названии дисахаридов «первая» молекула приобретает суффикс **-озил**, а у «второй» сохраняется суффикс **-оза**. Кроме того, в полном названии указывают конфигурации обоих аномерных атомов углерода.

Целлобиоза - дисахарид образуется при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы.

Лактоза содержится в молоке (4-5%) и получается из молочной сыворотки после отделения творога (отсюда и ее название «молочный сахар»).

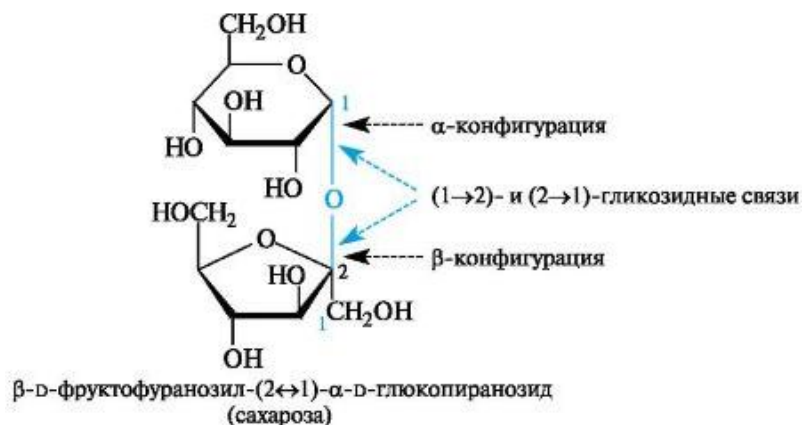
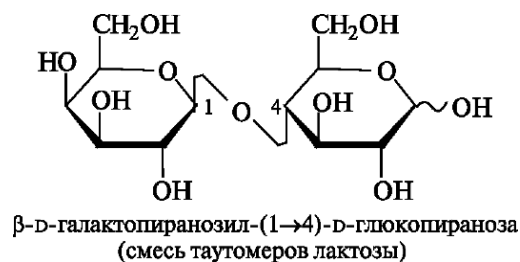
Лактоза - дисахарид, в котором остатки d-галактопиранозы и d-глюкопиранозы связаны $\beta(1-4)$ -гликозидной связью.

Участвующий в образовании этой связи аномерный атом углерода d-галактопиранозы имеет β -конфигурацию. Аномерный атом глюкопиранозного фрагмента может иметь как α -, так и β -конфигурацию (соответственно α - и β -лактоза).

Невосстанавливающие дисахариды

Важнейшим из невосстанавливающих дисахаридов является **сахароза**. Ее источником служат сахарный тростник, сахарная свекла (до 28% от сухого вещества), соки растений и плодов.

Сахароза - дисахарид, в котором остатки α -d-глюкопиранозы и β -d-фруктофуранозы связаны гликозидными связями за счет полуацетальных гидроксильных групп каждого моносахарида.

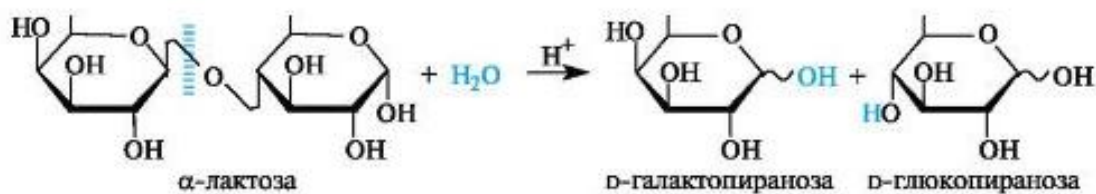


Поскольку в молекуле сахарозы отсутствуют полуацетальные гидроксильные группы, она неспособна к цикло-оксо-таутомерии. Растворы сахарозы не мутаротируют.

Химические свойства

По химической сути олигосахариды являются гликозидами, а восстанавливающие олигосахариды обладают еще и признаками моносахаридов, так как содержат потенциальную альдегидную группу (в открытой форме) и полуацетальный гидроксил. Этим и определяется их химическое поведение. Они вступают во многие реакции, свойственные моносахаридам: образуют сложные эфиры, способны окисляться и восстанавливаться под действием тех же реагентов.

Наиболее характерной реакцией дисахаридов является кислотный гидролиз, приводящий к расщеплению гликозидной связи с образованием моносахаридов (во всех таутомерных формах). В общих чертах эта реакция аналогична гидролизу алкилгликозидов.



Полисахариды

Полисахариды составляют основную массу органической материи в биосфере Земли. Они выполняют три важные биологические функции, выступая в роли структурных компонентов клеток и тканей, энергетического резерва и защитных веществ.

Полисахариды (гликаны) - высокомолекулярные углеводы. По химической природе они являются полигликозидами (полиацеталами).

По принципу строения полисахариды не отличаются от восстанавливающих олигосахаридов. Каждое звено моносахарида связано гликозидными связями с предыдущим и последующим звеньями. При этом для связи с последующим звеном предоставляется полуацетальная гидроксильная группа, а с предыдущим - спиртовая группа. Различие заключается лишь в количестве моносахаридных остатков: полисахариды могут содержать их сотни и даже тысячи.

В полисахаридах растительного происхождения наиболее часто встречаются (1-4)-гликозидные связи, а в полисахаридах животного и бактериального происхождения имеются связи и других типов. На одном конце полимерной цепи находится остаток восстанавливающего моносахарида. Поскольку его доля во всей макромолекуле очень мала, полисахариды практически не проявляют восстановительных свойств.

Гликозидная природа полисахаридов обуславливает их гидролиз в кислой и устойчивость в щелочной средах. Полный гидролиз приводит к образованию моносахаридов или их производных, неполный - к ряду промежуточных олигосахаридов, в том числе и дисахаридов.

Полисахариды имеют большую молекулярную массу. Им присущ типичный для высокомолекулярных веществ более высокий уровень структурной организации макромолекул. Наряду с первичной структурой, т. е. с определенной последовательностью мономерных остатков, важную роль играет вторичная структура, определяемая пространственным расположением макромолекулярной цепи.

Полисахаридные цепи могут быть разветвленными или неразветвленными (линейными).

Полисахариды делят на группы:

- гомополисахаридов, состоящих из остатков одного моносахарида;
- гетерополисахаридов, состоящих из остатков разных моносахаридов.

К гомополисахаридам относятся многие полисахариды растительного (крахмал, целлюлоза, пектиновые вещества), животного (гликоген, хитин) и бактериального (декстраны) происхождения.

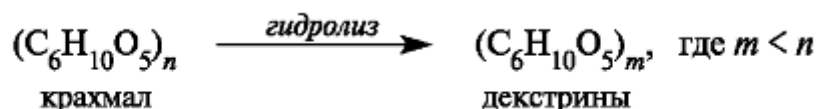
Гетерополисахариды, к числу которых относятся многие животные и бактериальные полисахариды, изучены меньше, но играют важную биологическую роль. Гетерополисахариды в организме связаны с белками и образуют сложные надмолекулярные комплексы.

Гомополисахариды

Крахмал

Этот полисахарид состоит из полимеров двух типов, построенных из d-глюкопиранозы: **амилозы** (10-20%) и **амилопектина** (80-90%). Крахмал образуется в растениях в процессе фотосинтеза и «запасается» в клубнях, корнях, семенах.

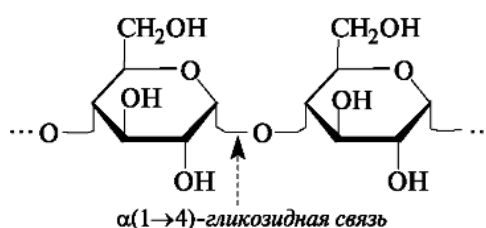
Крахмал - белое аморфное вещество. В холодной воде нерастворим, в горячей набухает и некоторая часть его постепенно растворяется. При быстром нагревании крахмала из-за содержащейся в нем влаги (10-20%) происходит гидролитическое расщепление макромолекулярной цепи на более мелкие осколки и образуется смесь полисахаридов, называемых **декстринами**. Декстрины лучше растворяются в воде, чем крахмал.



Такой процесс расщепления крахмала, или **декстринизация**, осуществляется при хлебопечении. Крахмал муки, превращенный в декстрины, легче усваивается вследствие большей растворимости.

Амилоза - полисахарид, в котором остатки d-глюкопиранозы связаны α(1-4)-гликозидными связями, т. е. дисахаридным фрагментом амилозы является мальтоза.

АМИЛОЗА



Цепь амилозы неразветвленная, включает до тысячи глюкозных остатков, молекулярная масса до 160 тыс.

По данным рентгеноструктурного анализа, макромолекула амилозы свернута в спираль. На каждый виток спирали приходится шесть моносахаридных звеньев. Во внутренний канал спирали могут входить соответствующие по размеру молекулы, например молекулы иода, образуя комплексы, называемые *соединениями включения*. Комплекс амилозы с иодом имеет синий цвет. Это используется в аналитических целях для открытия как крахмала, так и иода (иодкрахмальная проба).

Гидролиз крахмала в желудочно-кишечном тракте происходит под действием ферментов, расщепляющих $\alpha(1-4)$ - и $\alpha(1-6)$ -гликозидные связи. Конечными продуктами гидролиза являются глюкоза и мальтоза.

Гликоген

В животных организмах этот полисахарид является структурным и функциональным аналогом растительного крахмала. По строению он подобен амилопектину, но имеет еще большее разветвление цепей. Обычно между точками разветвления содержатся 10-12, иногда даже 6 глюкозных звеньев. Условно можно сказать, что разветвленность макромолекулы гликогена вдвое больше, чем амилопектина. Сильное разветвление способствует выполнению гликогеном энергетической функции, так как только при множестве концевых остатков можно обеспечить быстрое отщепление нужного количества молекул глюкозы.

Молекулярная масса гликогена необычайно велика и достигает 100 млн. Такой размер макромолекул содействует выполнению функции резервного углевода. Так, макромолекула гликогена из-за большого размера не проходит через мембрану и остается внутри клетки, пока не возникнет потребность в энергии.

Гидролиз гликогена в кислой среде протекает очень легко с количественным выходом глюкозы. Это используют в анализе тканей на содержание гликогена по количеству образовавшейся глюкозы.

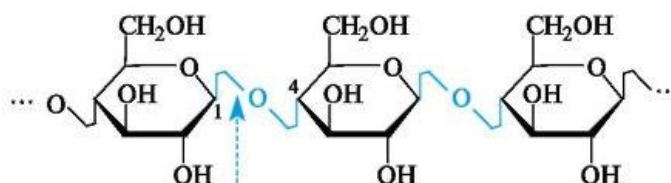
Аналогично гликогену в животных организмах такую же роль резервного полисахарида в растениях выполняет амилопектин, имеющий менее разветвленное строение. Это связано с тем, что в растениях значительно медленнее протекают метаболические процессы и не требуется быстрого притока энергии, как иногда необходимо животному организму (стрессовые ситуации, физическое или умственное напряжение).

Целлюлоза

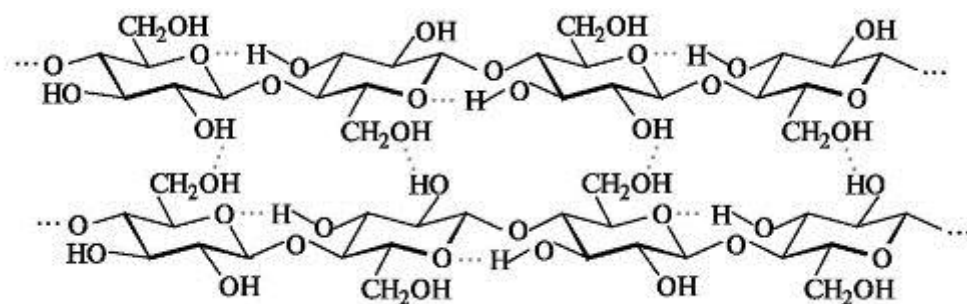
Этот полисахарид, называемый также клетчаткой, является наиболее распространенным растительным полисахаридом. Целлюлоза обладает большой механической прочностью и выполняет функцию опорного материала растений. Древесина содержит 50-70% целлюлозы; хлопок представляет собой почти чистую целлюлозу. Целлюлоза является важным сырьем для ряда отраслей промышленности (целлюлозно-бумажной, текстильной и т. п.).

Целлюлоза - линейный полисахарид, в котором остатки β -D-глюко-пиранозы связаны $\beta(1-4)$ -гликозидными связями. Дисахаридный фрагмент целлюлозы представляет собой целлобиозу.

Макромолекулярная цепь не имеет разветвлений, в ней содержится 2,5-12 тыс. глюкозных остатков, что соответствует молекулярной массе от 400 тыс. до 1-2 млн.



β -Конфигурация аномерного атома углерода приводит к тому, что макромолекула целлюлозы имеет строго линейное строение. Этому способствует образование водородных связей внутри цепи, а также между соседними цепями.



Такая упаковка цепей обеспечивает высокую механическую прочность, волокнистость, нерастворимость в воде и химическую инертность, что делает целлюлозу прекрасным материалом для построения клеточных стенок растений. Целлюлоза не расщепляется обычными ферментами желудочно-кишечного тракта, но необходима для нормального питания как балластное вещество.

Большое практическое значение имеют эфирные производные целлюлозы: ацетаты (искусственный шелк), нитраты (взрывчатые вещества, коллоксилин) и другие (вискозное волокно, целлофан).

Лабораторная работа № 18

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор хлороводородной кислоты.
3. Водные растворы: 0,5% D-глюкозы, 0,5% фруктозы, 1% сахарозы, 1 % лактозы, 10% гидроксида натрия, 2% сульфата меди(II), 5% нитрата серебра, 10% аммиака, 0,5% крахмального клейстера и сильно разбавленного йода, 10% серной кислоты, разбавленного раствора I_2 в KI, раствор гидролизата.
4. Резорцин сухой.
5. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
6. Спиртовка.

Опыт 1. Доказательство наличия гидроксильных групп в D-глюкозе

В пробирку поместите 1 каплю 0,5% раствора D-глюкозы и 6 капель 10% гидроксида натрия NaOH. К полученной смеси добавьте 1 каплю 2% раствора сульфата меди (II) $CuSO_4$. Образующийся осадок гидроксида меди (II) $Cu(OH)_2$ быстро растворяется и получается прозрачный раствор синего цвета. Полученный раствор сохраните для следующего опыта.

Вывод:

Опыт 2. Восстановление гидроксида меди (II) глюкозой в щелочной среде (проба Троммера)

К полученному в предыдущем опыте синему раствору добавьте несколько капель воды до высоты слоя жидкости в пробирке 18-20 мм. Нагрейте ее над пламенем горелки, держа пробирку наклонно так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора, а нижняя оставалась для контроля (без нагревания). Нагрейте только до начала кипения, но не кипятите. При нагревании цвет верхней части раствора изменяется от синего до желто-красного. Эта реакция называется пробой Троммера и используется для открытия глюкозы в моче.

Вывод:

Опыт 3. *Восстановление аммиачного раствора гидроксида серебра глюкозой*

В пробирку поместите 1 каплю 5% нитрата серебра AgNO_3 , прибавьте капли 10% гидроксида натрия NaOH и 3-4 капли 10% водного раствора аммиака до растворения образующегося осадка гидроксида серебра. Полученный прозрачный аммиачный раствор гидроксида серебра является реактивом, окисляющим глюкозу (реактив Толленса).

Добавьте к полученному реактиву 1 каплю 0,5% раствора глюкозы и слегка подогрейте пробирку над пламенем горелки до начала побурения раствора. Далее реакция идет без нагревания и металлическое серебро выпадает либо в виде черного осадка, либо осаждается на стенках пробирки в виде блестящего зеркального налета (отсюда название – реакция «серебряного зеркала»).

Вывод:

Опыт 4. *Реакция Селиванова на фруктозу*

В пробирку поместите крупинку сухого резорцина и 2 капли концентрированной хлороводородной кислоты (на общем столе). Добавьте 2 капли 0,5% раствора фруктозы и нагрейте до начала кипения. Постепенно жидкость приобретает красное окрашивание.

Реакция обусловлена образованием нестойкого соединения - гидроксиметилфурфурола. Под действием концентрированной хлороводородной кислоты гидроксиметилфурфурол конденсируется с резорцином, давая окрашенное соединение.

Вывод:

Опыт 5. *Отсутствие восстанавливающей способности у сахарозы*

В пробирку поместите 1 каплю 1% раствора сахарозы и 6 капель 10% раствора NaOH . Добавьте для разбавления 5-6 капель воды (высота слоя жидкости 18-20 мм). Прибавьте 1 каплю 2% CuSO_4 . Образуется прозрачный синий раствор комплексной соли меди (II) с сахарозой. Осторожно нагрейте пробирку над пламенем горелки так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора, а нижняя оставалась без нагревания (для контроля). Нагревайте только до кипения, но не кипятите. Изменения окраски раствора не происходит. Вспомните, что с D-глюкозой в аналогичных условиях (см. опыт 1) происходило изменение окраски верхней части раствора в желто-красную.

Вывод:

Опыт 6. Восстанавливающая способность лактозы

В пробирку поместите 1 каплю 1% раствора лактозы и 4 капли 10% раствора NaOH. Добавьте 1 каплю 2% CuSO_4 . Образующийся голубой осадок $\text{Cu}(\text{OH})_2$ при встряхивании пробирки растворяется, образуя синий раствор комплексной соли меди (II) с лактозой. Добавьте для разбавления несколько капель воды до высоты слоя жидкости 18-20 мм. Осторожно нагрейте пробирку над пламенем горелки так, чтобы нагревалась только верхняя часть раствора, а нижняя оставалась без нагревания (для контроля). Нагревайте только до кипения, но не кипятите. При нагревании цвет верхней части раствора изменяется в желто-красный. Вспомните, что с D-глюкозой (см. опыт 1) наблюдается аналогичный результат (проба Троммера положительна), тогда как в опыте с сахарозой (см. опыт 5) в тех же условиях окраска верхней части раствора не изменяется.

Вывод:

Опыт 7. Качественная реакция на крахмал

В пробирку поместите 5 капель 0,5% раствора крахмального клейстера и 1 каплю сильно разбавленного йода. Раствор окрашивается в синий цвет. Нагрейте раствор, он обесцвечивается; при охлаждении окраска восстанавливается.

Вывод:

Опыт 8. Кислотный гидролиз крахмала

В пробирку поместите 1 каплю 0,5% клейстера. Добавьте 2 капли 10% раствора H_2SO_4 и поместите пробирку в кипящую водяную баню. Мутный раствор клейстера становится прозрачным через 20 мин. Пипеткой нанесите 1 каплю гидролизата на предметное стекло и добавьте 1 каплю разбавленного раствора I_2 в KI (для получения такого раствора 1 каплю раствора I_2 в KI поместите в отдельную пробирку и долейте ее доверху водой, чтобы получился светло-желтый раствор). Если проба не дает положительной йодкрахмальной реакции (синее окрашивание), добавьте в пробирку 8 капель 10% NaOH для создания щелочной среды. Затем добавьте 1 каплю 2% CuSO_4 . будет ли положительной проба Троммера?

Вывод:

Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Моносахариды. Строение и стереоизомерия.
2. Явление мутаротации. Проекционные формулы Фишера, формулы Хеуорса (на примере глюкозы и фруктозы).
3. Химические свойства моносахаридов: а) реакции комплексообразования; б) электрофильно-нуклеофильные свойства (реакции алкилирования, ацилирования); в) окислительно-восстановительные свойства – реакции эпитермеризации, реакции окисления и восстановления моносахаридов.
4. Дисахариды. Их строение, α - и β -гликозидные связи.
5. Восстанавливающие дисахариды. Способ образования в них гликозидной связи. Лактоза и мальтоза, их биологическое значение.
6. Невосстанавливающие дисахариды, принцип образования в них гликозидной связи. Сахароза.
7. Биозные фрагменты природных гликозидов на примере генциобиозы. Аминогликозиды (или углеводные антибиотики) – на примере стрептомицина.
8. Полисахариды, строение крахмала, гликогена, декстранов, целлюлозы.
9. Гетерополисахариды и смешанные биополимеры: хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота, протеогликаны, пептидогликаны, гликопротеины.
10. Укажите виды связей между моносахаридными звеньями этого полисахарида.

Тестовые задания:

1. Глюкозу в промышленности получают...
 - а) синтезом из формальдегида
 - б) крекингом нефтепродуктов
 - в) гидролизом крахмала
 - г) синтезом из углекислого газа и воды
2. Среди приведенных дисахаридов невосстанавливающим являются:
 - а) сахароза
 - б) мальтоза
 - в) целлобиоза
 - г) лактоза
3. Макромолекулы крахмала и целлюлозы образуются из отдельных молекул глюкозы за счет реакции:
 - а) этерификации
 - б) поликонденсации
 - в) полимеризации
 - г) окисления
4. Целлюлоза образует сложные эфиры, взаимодействуя с...(2 правильных ответа)
 - а) азотной кислотой
 - б) соляной кислотой

- в) уксусным ангидридом
 - г) кислородом
4. Какие вещества являются природными полимерами (2 правильных ответа)?
- а) крахмал
 - б) лактоза
 - в) целлюлоза
 - г) фруктоза
5. Крахмал от целлюлозы можно отличить...
- а) реакцией с гидроксидом меди (II)
 - б) реакцией с йодом
 - в) реакцией этирификацией
 - г) гидролизом с последующей реакцией "серебряного зеркала"
7. К моносахаридам относится:
- а) мальтоза
 - б) фруктоза
 - в) лактоза
 - г) гепарин
 - д) гликоген.
8. Глюкоза является:
- а) кетогексозой
 - б) кетопентозой
 - в) альдогексозой
 - г) альдопентозой
 - д) дисахаридом
9. В состав сахарозы входят остатки:
- а) двух молекул глюкозы
 - б) двух молекул фруктозы
 - в) глюкозы и фруктозы
 - г) галактозы и глюкозы
10. Физиологически важным гомополисахаридом является:
- а) гиалуроновая кислота
 - б) хондроитинсульфат
 - в) гликоген
 - г) целлюлоза.

Литература:

- 7. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. – М. 1985, гл. 17, с. 378-400, 1991, гл. 12, с. 407-430.
- 8. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под ред. Тюкавкиной Н.А. – М. 1985, тема 3.3, с. 215-222, оп. 59-62.
- 9. Терней А. Современная органическая химия. - М. 1981, т.1, гл.26Б, с.453-463.
- 10. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. - М. 1978, т.2, гл.18, с.27-34.
- 11. Ленинджер А. Биохимия. – М. 1976, гл.XI, с 268-275.

Занятие № 20. α -АМИНОКИСЛОТЫ

Цель занятия: а) сформировать знания о строении и свойствах важнейших α -аминокислот, как химическую основу для дальнейшего изучения динамической биохимии в части аминокислот; выявить влияние природы заместителя и пространственного строения молекул на реакционную способность; б) сформировать знания о строении и химической основе структурной организации олигопептидов, полипептидов и белковых молекул для дальнейшего изучения биологических функций различных белков на молекулярном уровне.

Цель деятельности студентов на занятии

Студент должен знать:

- а) Классификацию α -аминокислот.
- б) В какой форме α -аминокислоты существуют в различных средах.
- в) Химические свойства аминокислот.
- г) Пространственное строение полипептидов и белков.
- д) Характерные свойства и признаки вторичной, третичной и четвертичной структуры.
- е) Качественные реакции на белки.
- ж) Признаки глобулярных и фибриллярных белков.

Студент должен уметь:

- а) Давать названия аминокислотам и их производным.
- б) Качественно определять аминокислоты в смеси с другими веществами.
- в) Писать реакции взаимодействия аминокислот с ацилирующими и алкилирующими реагентами, с формальдегидом, азотистой кислотой, нингидрином.
- г) Описывать строение пептидной группы.
- д) Писать химизм определения аминокислотной последовательности в белках (метод Эдмана, метод ДНФ, дансильный метод).

Вопросы для проверки базового (исходного) уровня:

1. Моносахариды. Строение и стереоизомерия.
2. Явление мутаротации. Проекционные формулы Фишера, формулы Хеуорса (на примере глюкозы и фруктозы).
3. Химические свойства моносахаридов: а) реакции комплексообразования; б) электрофильно-нуклеофильные свойства (реакции алкилирования, ацилирования); в) окислительно-восстановительные свойства – реакции эпитермеризации, реакции окисления и восстановления моносахаридов.
4. Дисахариды. Их строение, α - и β -гликозидные связи.
5. Восстанавливающие дисахариды. Способ образования в них гликозидной связи. Лактоза и мальтоза, их биологическое значение.
6. Невосстанавливающие дисахариды, принцип образования в них гликозидной связи. Сахароза.
7. Биозные фрагменты природных гликозидов на примере генциобиозы. Аминогликозиды (или углеводные антибиотики) – на примере стрептомицина.
8. Полисахариды, строение крахмала, гликогена, декстранов, целлюлозы.
9. Гетерополисахариды и смешанные биополимеры: хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота, протеогликаны, пептидогликаны, гликопротеины.
10. Укажите виды связей между моносахаридными звеньями этого полисахарида.

Теоретическая часть

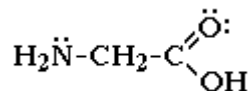
Многообразные пептиды и белки состоят из остатков α -аминокислот. Общее число встречающихся в природе аминокислот достигает 300, однако некоторые из них обнаружены

лишь в определенном сообществе или даже в одном организме. Среди них выделяется группа из 20 наиболее важных α -аминокислот.

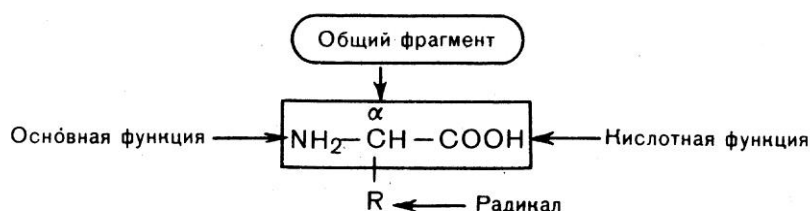
Аминокислоты — органические бифункциональные соединения, в состав которых входят карбоксильные группы — COOH и аминогруппы — NH₂.

Это замещенные карбоновые кислоты, в молекулах которых один или несколько атомов водорода углеводородного радикала заменены аминогруппами.

Простейший представитель — аминокислота H₂N-CH₂-COOH (глицин)



α -Аминокислоты — обязательно содержат карбоксильную группу и аминогруппу, находящиеся у одного и того же атома углерода.



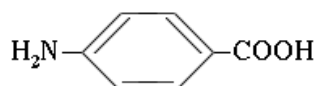
Основным источником α -аминокислот для живого организма служат пищевые белки. Многие α -аминокислоты синтезируются в организме, некоторые же необходимые для синтеза белков α -аминокислоты не синтезируются в организме и должны поступать извне. Такие аминокислоты называются незаменимыми: валин, лейцин, изолейцин, лизин, треонин, метионин, фенилаланин, триптофан. При некоторых, чаще всего врожденных, заболеваниях перечень незаменимых кислот расширяется. Например, при фенилкетонурии человеческий организм не синтезирует еще одну α -аминокислоту — тирозин, который в организме здоровых людей получается при гидроксилировании фенилаланина.

α -Аминокислоты классифицируют несколькими способами в зависимости от признака, положенного в основу их деления на группы.

1. В зависимости от взаимного расположения амино- и карбоксильной групп аминокислоты подразделяют на α -, β -, γ -, δ -, ϵ - и т. д.



2. По характеру углеводородного радикала различают алифатические (жирные), ароматические и гетероциклические аминокислоты. Приведенные выше аминокислоты относятся к жирному ряду. Примером ароматической аминокислоты может служить пара-аминобензойная кислота:



Внутри группы алифатических кислот выделяют нейтральные (одна NH₂- и одна COOH-группы), основные (две NH₂- и одна COOH-группы) и кислые (одна NH₂- и две COOH-группы) аминокислоты.

3. В зависимости от характера бокового радикала α-аминокислоты делятся на две группы: с неполярными (гидрофобными) и полярными (гидрофильными) радикалами. К первой группе относятся α-аминокислоты с алифатическим (аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин) и ароматическим (фенилаланин, триптофан) боковыми радикалами. Ко второй группе принадлежат α-аминокислоты, у которых в радикале имеются полярные функциональные группы, способные к ионизации (ионогенные) или не способные переходить в ионное состояние (неионогенные) в условиях организма. Например, в тирозине гидроксильная группа ионогенная (имеет фенольный характер), в серине – неионогенная (имеет спиртовую природу).

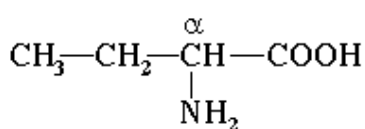
Амфотерность α-аминокислот обусловлена наличием в их молекулах функциональных групп кислотного (COOH) и основного (NH₂) характера. Поэтому α-аминокислоты образуют соли как со щелочами, так и кислотами.

α-Аминокислоты как гетерофункциональные соединения вступают в реакции, характерные для карбоксильной группы и аминогруппы. Некоторые химические свойства α-аминокислот обусловлены наличием функциональных групп в радикале.

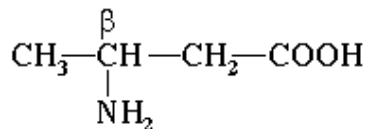
Номенклатура аминокислот

По систематической номенклатуре названия аминокислот образуются из названий соответствующих кислот прибавлением приставки амино- и указанием места расположения аминогруппы по отношению к карбоксильной группе.

Часто используется также другой способ построения названий аминокислот, согласно которому к тривиальному названию карбоновой кислоты добавляется приставка амино- с указанием положения аминогруппы буквой греческого алфавита. Пример:



α-аминомасляная
кислота



β-аминомасляная
кислота

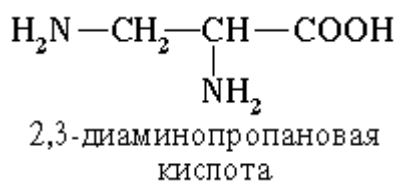
Для α-аминокислот R-CH(NH₂)COOH, которые играют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности животных и растений, применяются тривиальные названия.

Некоторые важнейшие α-аминокислоты

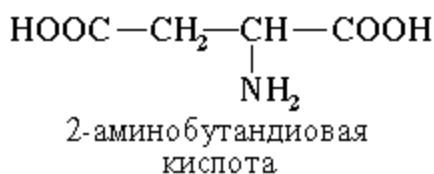
Формула	Название	Обозначение
H ₂ N-CH ₂ -COOH	Глицин	<i>Gly</i> (Гли)
CH ₃ -CH(NH ₂)-COOH	Аланин	<i>Ala</i> (Ала)
C ₆ H ₅ CH ₂ -CH(NH ₂)-COOH	Фенилаланин	<i>Phe</i> (Фен)
(CH ₃) ₂ CH-CH(NH ₂)-COOH	Валин	<i>Val</i> (Вал)
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH(NH ₂)-COOH	Лейцин	<i>Leu</i> (Лей)
HOCH ₂ -CH(NH ₂)-COOH	Серин	<i>Ser</i> (Сер)
H ₂ N-CO-CH ₂ -CH(NH ₂)-COOH	Аспарагин	<i>Asn</i> (Асп)

Если в молекуле аминокислоты содержится две аминогруппы, то в ее названии используется приставка диамино-, три группы NH_2 – триамино- и т.д.

Пример:

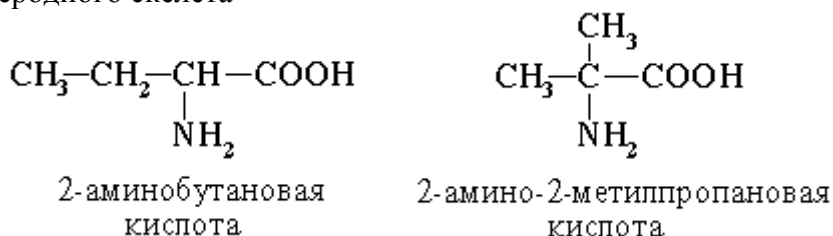


Наличие двух или трех карбоксильных групп отражается в названии суффиксом –диовая или -триовая кислота:

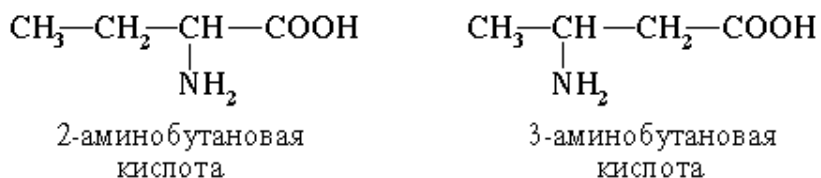


Изомерия аминокислот

1. Изомерия углеродного скелета



2. Изомерия положения функциональных групп



3. Оптическая изомерия

Все α -аминокислоты, кроме глицина $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, содержат асимметрический атом углерода (α -атом) и могут существовать в виде оптических изомеров (зеркальных антиподов).

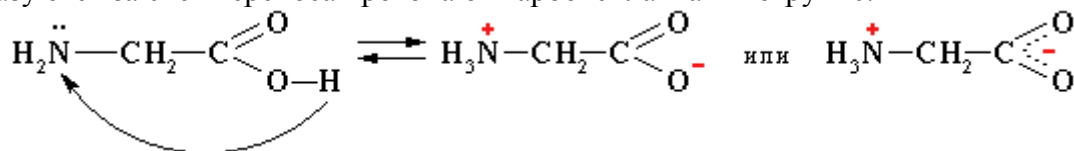


Оптическая изомерия природных α -аминокислот играет важную роль в процессах биосинтеза белка.

Свойства аминокислот

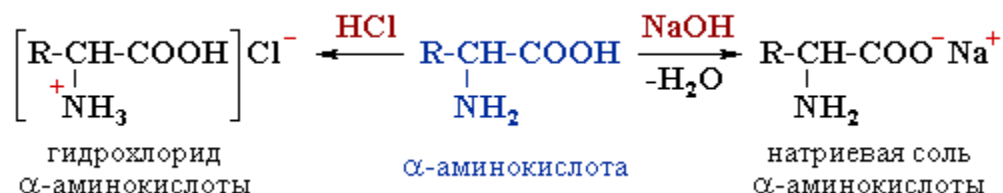
Физические свойства. Аминокислоты – твердые кристаллические вещества с высокой температурой плавления. Хорошо растворимы в воде, водные растворы электропроводны. Эти

свойства объясняются тем, что молекулы аминокислот существуют в виде внутренних солей, которые образуются за счет переноса протона от карбоксила к аминогруппе:

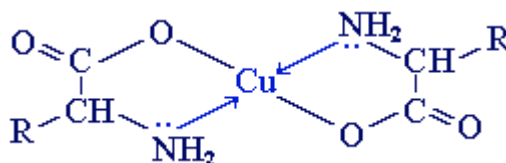


Аминокислоты с одной карбоксильной группой и одной аминогруппой имеют нейтральную реакцию.

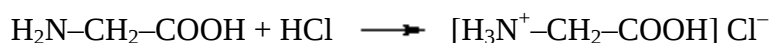
Аминокислоты как амфотерные соединения образуют соли как с кислотами (по группе NH_2), так и со щелочами (по группе COOH):



С ионами тяжелых металлов α -аминокислоты образуют внутрикомплексные соли. Комплексы меди (II), имеющие глубокую синюю окраску, используются для обнаружения α -аминокислот.

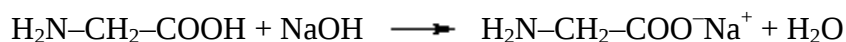


Химические свойства. Аминокислоты проявляют свойства оснований за счет аминогруппы и свойства кислот за счет карбоксильной группы, т.е. являются амфотерными соединениями. Подобно аминам, они реагируют с кислотами с образованием солей аммония:

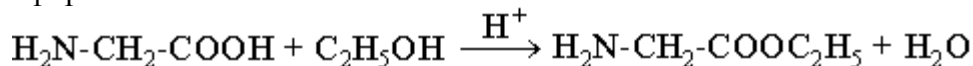


Как карбоновые кислоты они образуют функциональные производные:

а) соли

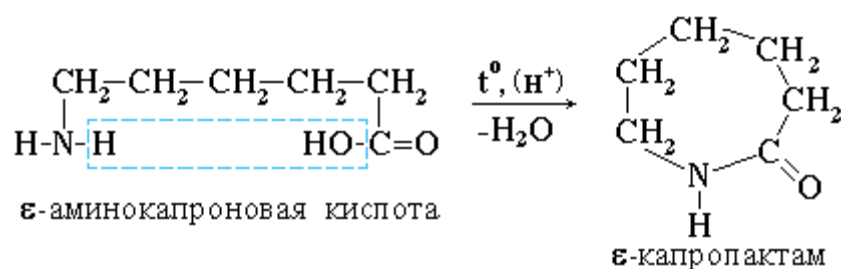


б) сложные эфиры

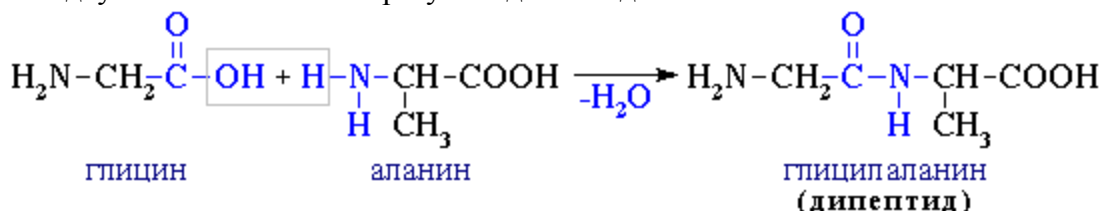


Кроме того, возможно взаимодействие amino- и карбоксильной групп как внутри одной молекулы (внутримолекулярная реакция), так и принадлежащих разным молекулам (межмолекулярная реакция).

Практическое значение имеет внутримолекулярное взаимодействие функциональных групп ϵ -аминокапроновой кислоты, в результате которого образуется ϵ -капролактam (полупродукт для получения капрона):



Межмолекулярное взаимодействие α -аминокислот приводит к образованию пептидов. При взаимодействии двух α -аминокислот образуется дипептид.

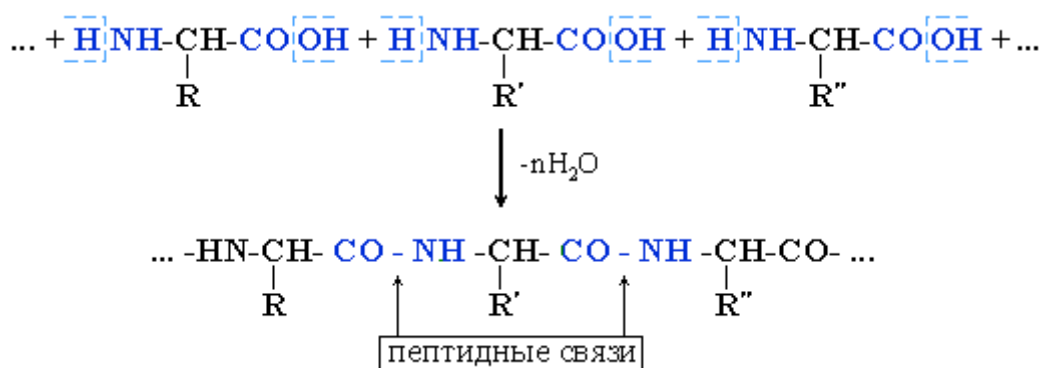


Заметим, что в искусственных условиях (вне организма) 2 различных аминокислоты могут образовать 4 изомерных дипептида (попробуйте представить их формулы).

Межмолекулярная реакция с участием трех α -аминокислот приводит к образованию трипептида и т.д.

Фрагменты молекул аминокислот, образующие пептидную цепь, называются аминокислотными остатками, а связь $\text{CO}-\text{NH}$ - пептидной связью.

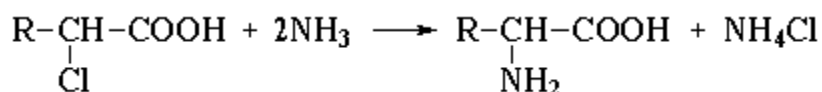
Важнейшие природные полимеры – белки (протеины) – относятся к полипептидам, т.е. представляют собой продукт поликонденсации α -аминокислот.



В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом, при синтезе в большинстве случаев используется 20 α -аминокислот

Получение аминокислот

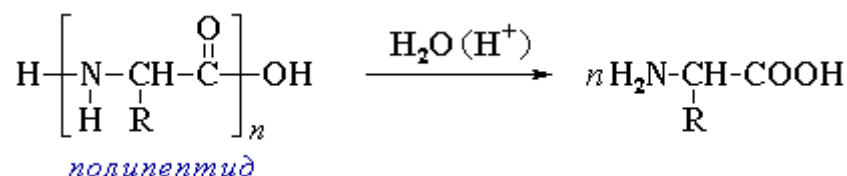
1. Замещение галогена на аминогруппу в соответствующих галогензамещенных кислотах:



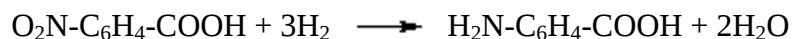
2. Присоединение аммиака к α,β -непредельным кислотам с образованием β -аминокислот:



3. α -Аминокислоты образуются при гидролизе пептидов и белков.



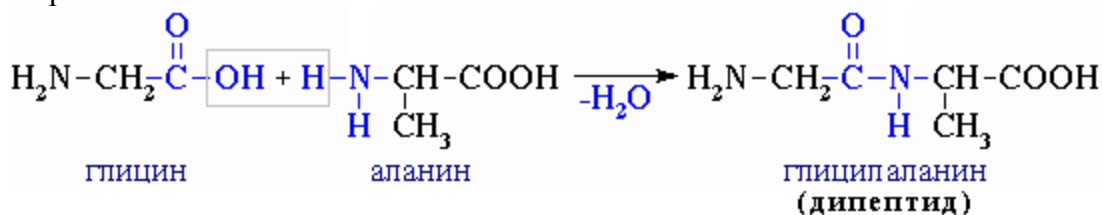
4. Восстановление нитрозамещенных карбоновых кислот (применяется обычно для получения ароматических аминокислот):



5. Биотехнологический способ получения чистых α -аминокислот в виде индивидуальных оптических изомеров. Этот способ основан на способности специальных микроорганизмов вырабатывать в питательной среде определенную аминокислоту.

Белки (полипептиды) – биополимеры, построенные из остатков α -аминокислот, соединенных **пептидными** (амидными) связями.

При взаимодействии двух молекул α -аминокислот происходит реакция между аминогруппой одной молекулы и карбоксильной группы – другой. Это приводит к образованию **дипептида**, например:



Следует отметить, что в искусственных условиях (вне организма) две различных аминокислоты могут образовать 4 изомерных дипептида (в данном случае – глицилаланин, аланилглицин, аланилаланин и глицилглицин).

Из трех молекул α -аминокислот (глицин+аланин+глицин) можно получить трипептид:



глицилаланилглицин

Аналогично происходит образование тетра-, пента- и полипептидов.

- Количество изомерных пептидов резко возрастает с увеличением числа участвующих в их образовании неодинаковых α -аминокислот. В живом организме (in vivo) биосинтез полипептидов (белков) с заданной природой последовательностью α -аминокислотных остатков направляют дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК). Непосредственно его осуществляют рибонуклеиновые кислоты (РНК информационные, транспортные, рибосомные) и ферменты.

- Для искусственного получения олиго- и полипептидов заданного строения применяются специальные приёмы *пептидного синтеза*: блокирование (защита) одних функциональных групп и активация других.

- При синтезе полипептидов, содержащих большое число аминокислотных остатков, требуется проведение множества реакций, которые сопровождаются операциями по выделению и очистке продукта на каждой стадии. В классическом синтезе это сопряжено не только с большими затратами времени, но и с потерями вещества, поэтому при завершении эксперимента удастся получить лишь ничтожно малые количества конечного продукта.

- Для решения этих проблем был предложен *твердофазный синтез* пептидов на полимерной матрице (Мэррифилд, 1962). В настоящее время созданы автоматизированные приборы (синтезаторы), которые в запрограммированной последовательности осуществляют все необходимые операции. Если в классическом синтезе для присоединения одной аминокислоты требуются дни и даже недели, то условия твердофазного синтеза позволяют присоединить 6 аминокислот в сутки.

Молекулярные массы различных белков (полипептидов) составляют от 10 000 до нескольких миллионов. Макромолекулы белков имеют стереорегулярное строение, исключительно важное для проявления ими определенных биологических свойств.

Несмотря на многочисленность белков, в их состав входят остатки не более 22 α -аминокислот.

Функции белков в природе универсальны:

- каталитические (ферменты);
- регуляторные (гормоны);
- структурные (кератин шерсти, фиброин шелка, коллаген);
- двигательные (актин, миозин);
- транспортные (гемоглобин);
- запасные (казеин, яичный альбумин);
- защитные (иммуноглобулины) и т.д.

Разнообразные функции белков определяются α -аминокислотным составом и строением их высокоорганизованных макромолекул.

Выделяют 4 уровня структурной организации белков.

Первичная структура - определенная последовательность α -аминокислотных остатков в полипептидной цепи.

Вторичная структура - конформация полипептидной цепи, закрепленная множеством водородных связей между группами N-H и C=O. Одна из моделей вторичной структуры - α -спираль. Другая модель - **β -форма** ("складчатый лист"), в которой преобладают межцепные (межмолекулярные) H-связи.

Третичная структура - форма закрученной спирали в пространстве, образованная главным образом за счет дисульфидных мостиков -S-S-, водородных связей, гидрофобных и ионных взаимодействий.

Четвертичная структура - агрегаты нескольких белковых макромолекул (белковые комплексы), образованные за счет взаимодействия разных полипептидных цепей

Белки составляют материальную основу химической деятельности клетки. Функции белков в природе универсальны. Среди них различают ферменты, гормоны, структурные (кератин, фиброин, коллаген), транспортные (гемоглобин, миоглобин), двигательные (актин, миозин), защитные (иммуноглобулины), запасные (казеин, яичный альбумин) белки, токсины (змеиные яды, дифтерийный токсин).

В зависимости от величины молекулярной массы различают пептиды и белки. Пептиды имеют меньшую молекулярную массу, чем белки. В биологическом плане пептиды отличаются от белков более узким спектром функций. Наиболее характерна для пептидов регуляторная функция (гормоны, антибиотики, токсины, ингибиторы и активаторы ферментов, переносчики ионов через мембраны и т.д.).

Пептиды и белки представляют собой соединения, построенные из остатков α -аминокислот. Условно считают, что пептиды содержат в молекуле до 100 (что соответствует молекулярной массе до 10000), а белки – свыше 100 аминокислотных остатков (молекулярная масса от 10000 до нескольких миллионов).

Пептидную или белковую молекулу формально можно представить как продукт поликонденсации α -аминокислот протекающей с образованием пептидной (амидной) связи между мономерными звеньями.

При единообразно построенной полиамидной цепи специфичность пептидов и белков определяется двумя важнейшими характеристиками – аминокислотным составом и аминокислотной последовательностью.

Аминокислотный состав пептидов и белков – это природа и количественное соотношение входящих в них α -аминокислот. Аминокислотный состав устанавливается путем анализа

пептидных и белковых гидролизаторов в основном хроматографическими методами. В настоящее время такой анализ осуществляется с помощью аминокислотных анализаторов.

Амидные связи способны гидролизироваться как в кислой, так и щелочной средах. Пептиды и белки гидролизуются с образованием либо более коротких цепей – это так называемый частичный гидролиз, либо смеси α -аминокислот при полном гидролизе.

Для высокомолекулярных полипептидов и белков наряду с первичной структурой характерны более высокие уровни организации, которые принято называть вторичной, третичной и четвертичной структурами.

Вторичная структура описывается пространственной ориентацией основной полипептидной цепи, третичная – трехмерной архитектурой всей белковой молекулы. Как вторичная, так и третичная структуры связаны с упорядоченным расположением макромолекулярной цепи в пространстве. Вторичная структура закрепляется, как правило, с помощью водородных связей между пептидными группами, довольно близко расположенными в цепи α -аминокислотных остатков. Его основные виды – α -спираль и β -структура.

Третичная структура стабилизируется не только водородными связями, но и другими видами взаимодействий, например ионным, гидрофобным, а также дисульфидными связями.

Первые три уровня характерны для структурной организации всех белковых молекул. Четвертый уровень встречается при образовании единых белковых комплексов, состоящих из нескольких полипептидных цепей.

Определяющее значение в формировании более высоких уровней организации белковых молекул имеет их первичная структура. Природа α -аминокислотных остатков и порядок их соединения обуславливают характер стабилизации более высокоорганизованных структур. При этом существенную роль играет важнейшее звено первичной структуры – пептидная группа.

По пространственной структуре белки делятся на два больших класса – глобулярные и фибриллярные. Для глобулярных белков более характерна α -спиральная структура, а цепи их изогнуты в пространстве так, что макромолекула приобретает форму сферы. Глобулярные белки растворяются в воде и солевых растворах с образованием коллоидных систем. Примеры глобулярных белков – альбумин, глобин, миоглобин, почти все ферменты. Для фибриллярных белков более характерна β -структура. Как правило, они имеют волокнистое строение, не растворяются в воде. К ним относятся многие широко распространенные белки – β -кератин, β -фиброин шелка, коллаген.

Лабораторная работа № 20

Реактивы и оборудование:

1. Дистиллированная вода.
2. Концентрированный раствор уксусной кислоты.
3. Водные растворы: 1 % глицина, 1 % α -аланина, 0,1 % нингидрина, 5% нитрита натрия, 0,1 % хлороводородной кислоты, 0,1 % и 10 % гидроксида натрия, сульфата меди (II), 10% ацетата свинца (II).
4. Твердый карбонат меди (II).
5. Формалин.
6. Раствор метилового красного.
7. Индикатор Конго.
8. Штатив с пробирками, пробирки с газоотводной трубкой.
9. Спиртовка.
10. Яичный белок.
11. Водные растворы:
12. Концентрированный раствор азотной кислоты.

Опыт 1. Реакция глицина с нингидрином

В пробирку поместите 4 капли 1 % раствора глицина и 2 капли 0,1 % раствора нингидрина. Содержимое пробирки осторожно нагрейте до появления сине-красной окраски.

Вывод:

Опыт 2. Реакция глицина с формальдегидом

В пробирку поместите 5 капель 1 % раствора глицина и 1 каплю индикатора метилового красного. Раствор окрашивается в желтый цвет (нейтральная среда). К полученной смеси добавьте равный объем формалина. Отметьте появление красной окраски (кислая среда). Данная реакция под названием «формольное титрование» используется для количественного определения карбоксильных групп в α -аминокислотах.

Вывод:

Опыт 3. Реакция глицина с азотистой кислотой

В пробирку поместите 5 капель 1% раствора глицина и равный объем 5% раствора нитрита натрия. Добавьте концентрированной уксусной кислоты и осторожно взболтайте смесь. Наблюдается выделение газа. Реакция используется для количественного определения аминокрупп в аминокислотах.

Вывод:

Опыт 4. Образование комплексной соли меди глицина

В пробирку поместите 1 мл 1% раствора глицина. Добавьте на кончике лопаточки сухой карбонат меди (II) и смесь нагрейте. Раствор окрашивается в синий цвет.

Вывод:

Опыт 5. Амфотерные свойства α -аланина

а) В пробирку поместите 5 капель 1% раствора α -аланина и добавляйте по каплям 0,1% раствор хлороводородной кислоты, подкрашенный индикатором Конго в синий цвет, до появления розово-красной окраски.

б) В пробирку поместите 5 капель 1% раствора α -аланина и по каплям добавляйте 0,1% раствор гидроксида натрия, подкрашенный фенолфталеином, до исчезновения окраски.

Вывод:

Опыт 6. Биуретовая реакция на пептидную связь

В пробирку поместите 5-6 капель раствора яичного белка, добавьте равный объем 10% раствора гидроксида натрия и по стенке добавьте 1-2 капли раствора сульфата меди (II). Наблюдается появление фиолетовой окраски.

Вывод:

Опыт 7. Ксантопротеиновая реакция белков

В пробирку поместите 10 капель раствора яичного белка и 2 капли концентрированной азотной кислоты. Содержимое пробирки осторожно нагрейте, все время встряхивая. Раствор и осадок окрашиваются в желтый цвет. Охладив пробирку, осторожно добавьте 1-3 капли 10% раствора гидроксида натрия до появления ярко-оранжевой окраски.

Вывод:

Опыт 8. Реакция на присутствие серусодержащих α -аминокислот

В пробирку поместите 10 капель раствора яичного белка и вдвое больший объем 10% раствора гидроксида натрия. Содержимое пробирки перемешайте, нагрейте до кипения (1-2 мин.), к полученному щелочному раствору добавьте 5 капель 10% ацетата свинца (II) и вновь прокипятите. Отметьте появление серо-черного осадка.

Вывод:

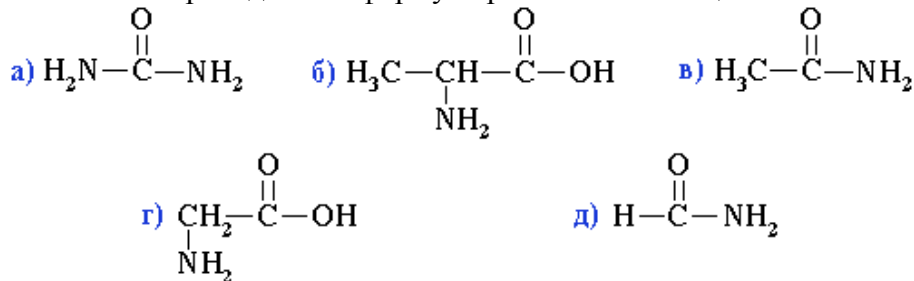
Задания для самостоятельной работы

Контрольные вопросы:

1. Какие вещества являются аминокислотами и почему именно α -аминокислоты имеют важное биологическое значение?
2. Классификация α -аминокислот и их номенклатура. Изомерия аминокислот.
3. Свойства α -аминокислот. Почему α -аминокислоты способны взаимодействовать с кислотами и щелочами?
4. Способы получения аминокислот.
5. Напишите уравнение реакции взаимодействия глицина с нингидрином. Какими внешними признаками характеризуется реакция α -аминокислот с нингидридом? Какое практическое применение имеет эта реакция? Каковы причины изменения окраски индикатора?
6. Первичная структура пептидов и белков. Состав и аминокислотная последовательность. Ферментативный гидролиз белков.
7. Химические способы определения первичной структуры пептидов и белков: метод динитрофенилирования, метод Эдмана, дансильный метод.
8. Строение и синтез пептидов. Метод защиты аминогруппы, активация карбоксильной группы
 - Дипептиды.
 - Трипептиды.
 - Пептидные антибиотики.
 - Пептидные гормоны.
 - Пептидные токсины.
 - Нейропептиды.
9. Пространственное строение полипептидов и белков:
 - Строение пептидной группы.
 - Вторичная структура полипептидов и белков: α -спираль, β -складчатая структура, спираль коллагена.
 - Третичная структура белков; электростатические и гидрофобные взаимодействия в структуре, водородные и дисульфидные связи; активный центр («щель») в третичной структуре лизоцима.
 - Четвертичная структура белка.
 - Денатурация и ренатурация нативной конформации.

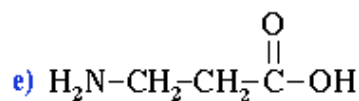
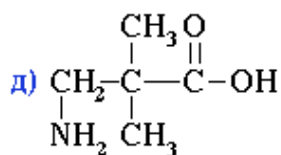
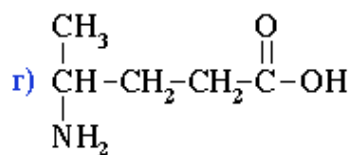
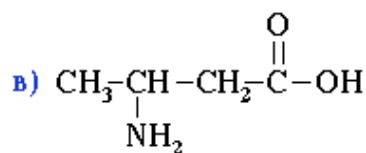
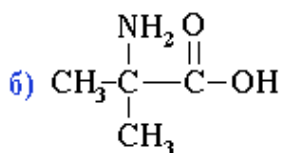
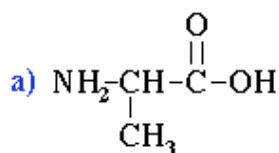
Тестовые задания:

1. Какие из приведенных формул органических веществ относятся к аминокислотам?



- 1) а, в
- 2) а, д
- 3) б, г
- 4) в, д

2. Укажите изомеры аминomásляной кислоты.

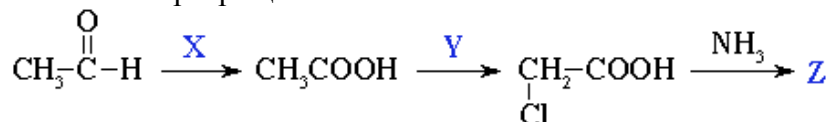


- 1) а, г
- 2) б, в
- 3) г, д
- 4) д, е

3. Аминокислоты не могут реагировать . . .

- а) с основаниями и кислотами
- б) с кислотами и спиртами
- в) с предельными углеводородами
- г) между собой

4. В схеме превращений



веществами X, Y и Z могут быть:

- а) X - [O]; Y - Cl₂; Z - аминокснтановая кислота
- б) X - H₂; Y - Cl₂; Z - аминокснтановая кислота
- в) X - [O]; Y - HCl; Z - амид уккусной кислоты
- г) X - H₂; Y - HCl; Z - амид уккусной кислоты

5. Сложный эфир образуется при взаимодействии аминокснсной кислоты . . .

- а) с гидроксидом натрия
- б) с раствором серной кислоты
- в) с аминокснсной кислотой
- г) с этанолом

6. Сколько потребуется уккусной кислоты (по массе) для получения 139,05 г этилового эфира аминокснсной кислоты при 90% выходе?

- а) 45 г
- б) 90 г
- в) 135 г
- г) 180 г

7. В результате реакции межмолекулярной циклизации α-аминокснсных, образуются

- а) лактамы
- б) лактоны
- в) циклические ангидриды
- г) лактиды
- д) дикетопиперазины

8. В ходе реакций декарбоксилирования аминокснсных образуются:

- а) гидроксикислоты
- б) ненасыщенные карбоновые кислоты
- в) оксокислоты

г) биогенные амины

9. При межмолекулярной дегидратации α – аминокислот образуются:

а) лактамы

б) лактимы

в) дикетопиперазины

г) лактиды

10. Можно ли отличить глицин от пролина с помощью:

а) нингидриновой реакции

б) реакции Ван-Слайка?

11.Свертывание спирали в клубок-«глобулу» характеризует:

а) первичную структуру белка

б) вторичную структуру белка

в) третичную структуру белка

г) четвертичную структуру белка

12. При горении белков ощущается запах:

а) тухлых яиц

б) аммиака

в) жженого пера (рога)

г) горелой резины

13. Появление желтой окраски при взаимодействии раствора белка с концентрированной азотной кислотой указывает на наличие в белке остатков аминокислот, содержащих:

а) группу -SH

б) гидроксильную группу

в) бензольное кольцо

г) альдегидную группу

14. Белки, защищающие от проникающих в клетку бактерий:

а) гемоглобин

б) антитела

в) ферменты

г) антитоксины

15. Белки можно обнаружить:

а) ксантопротеиновой реакцией

г) с помощью перманганата калия

б) действием индикатора

д) с помощью биуретовой реакции

в) по появлению запаха при сжигании

е) с помощью реакции «серебряного зеркала»

16. Какие утверждения о белках верны?

а) белки гидролизуются до аминов

б) в макромолекуле белка присутствуют пептидные связи

в) при гидролизе белков образуются аминокислоты

г) в макромолекуле белков присутствуют водородные связи

д) с азотной кислотой белки дают черное окрашивание

е) основная функция белков в организме - энергетическая

17. Пространственная конфигурация белковой молекулы, напоминающая спираль (вторичная структура белка), образуется благодаря многочисленным:

а) дисульфидным связям

б) пептидным связям

в) водородным связям

г) сложноэфирным мостикам

18. Процесс необратимого свертывания белков называется:

а) денатурация

б) полимеризация

в) поликонденсация

г) гибридизация

19. Структурная особенность молекул аминокислот, отличающая их друг от друга:
- а) радикал
 - б) аминогруппа
 - в) карбоксильная группа
 - г) нитрогруппа
20. В первичной структуре молекул белка остатки аминокислот соединены между собой посредством следующей химической связи:
- а) дисульфидная
 - б) пептидная
 - в) водородная
 - г) ионная
21. Синтез белков происходит в органоидах клетки, называемых:
- а) хлоропласты
 - б) рибосомы
 - в) митохондрии
 - г) аппарат Гольджи
22. Первым белком, у которого удалось расшифровать первичную структуру (в 1954 г.), был:
- а) казеин
 - б) инсулин
 - в) глиадин
 - г) кератин
23. При действии концентрированной азотной кислоты на белки (ксантопротеиновая реакция) появляется:
- а) желтое окрашивание
 - б) красно-фиолетовая окраска
 - в) черный осадок
 - г) осадок голубого цвета
24. Ренатурация – это процесс:
- а) нарушение естественной структуры белка
 - б) восстановления естественной структуры белка
25. Выберите белок, выполняющий преимущественно структурную функцию
- а) коллаген
 - б) каталаза
 - в) актин
 - г) гамма-глобулин

Литература:

1. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия. - М. 1985, гл. 16, с. 320-349, (1991, гл. 11, с. 334-376.
2. Руководство к лабораторным занятиям по биоорганической химии. Под. ред. Тюкавкиной Н.А. - М. 1985, тема 3.1, с. 184-201, оп. 52-54.
3. Терней А. Современная органическая химия. - М. 1981, т. 2, гл. 25, с. 399-412.
4. Робертс Дж., Касерио М. Основы органической химии. - М. 1978, т. 2, гл. 20, с. 114-133.
5. Ленинджер А. Биохимия. - М. 1976, гл. III, с. 62-75, гл. V, с. 102-125, гл. VI, с. 128-147.