

**Борисова Т.Н., Варламов А.В., Сорокина Е.А.,
Воскресенский Л.Г., Никитина Е.В.**

ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
СПЕЦИАЛЬНОСТИ “ФАРМАЦИЯ”**

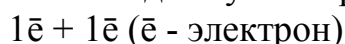
**Москва
2007**

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

I. Типы связей в органических соединениях

1. Ковалентная – это связь, образованная за счет обобществления электронов двух атомов. Имеется два механизма образования ковалентной связи:

а) при ковалентном механизме образования каждый из атомов, образующих связь предоставляет по одному электрону:



Примеры

H-H – ковалентная неполярная

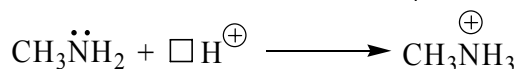
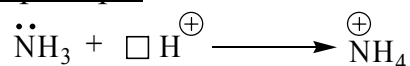
H-Cl – ковалентная полярная;

Полярность связи (поляризация связи) обозначается в органической химии с помощью частичных зарядов (δ) и соответствует разнице в электроотрицательности элементов (см. ниже соответствующую таблицу). Например, $\text{CH}_3^{+\delta} \rightarrow \text{Br}^{-\delta}$, $\text{H}^{+\delta} \rightarrow \text{Br}^{-\delta}$

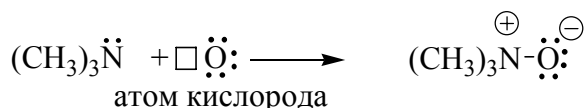
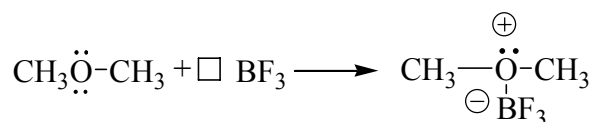
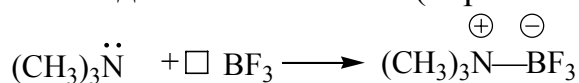
б) при донорноакцепторном механизме образования один из атомов предоставляет неподеленную пару электронов (НПЭ), а другой – вакантную орбиталь.



Примеры



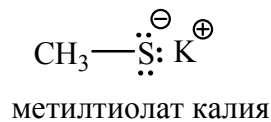
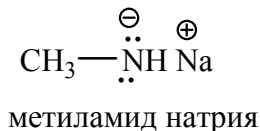
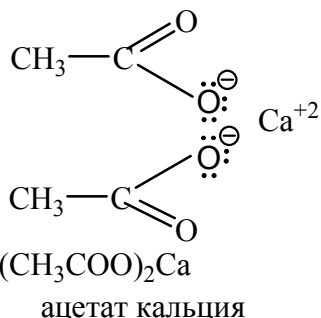
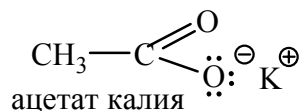
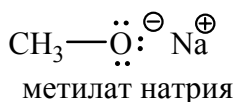
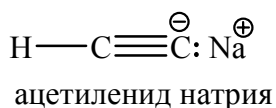
2. Семиполярная – ковалентная связь, дополненная электростатическим взаимодействием атомов (образована по донорно-акцепторному механизму).



3. Ионная – электростатическая связь между противоположно заряженными ионами.

В органических соединениях из-за значительной разницы в электроотрицательности элементов ионными являются связи между атомами углерода (в sp-гибридизации), кислорода, азота, серы и щелочными и щелочноземельными металлами.

Примеры



Электроотрицательность элементов по Полингу.

Li	1,0	Be	1,5	B	2,0	H	2,1	C	2,5	N	3,0	O	3,5	F	4,0
Na	0,9	Mg	1,2	Al	1,5			Si	1,8	P	2,1	S	2,5	Cl	3,0
K	0,8	Ca	1,0									Se	2,5	Br	2,8
Rb	0,8	Sr	1,0											I	2,5
Cs	0,7	Ba	0,9												

Данные по атому углерода:

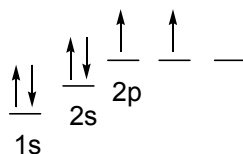
C_{sp^3}	2,5
C_{sp^2}	2,8
C_{sp}	3,1

II. Типы гибридизаций атомов, участвующих в образовании органических соединений

Для атома углерода.

1. Исходное невозбужденное состояние (ИНС) $1s^2 2s^2 2p^2$

Атом С имеет четыре валентных \bar{e} .



2. Варианты перераспределения валентных электронов атома углерода за счет гибридизации

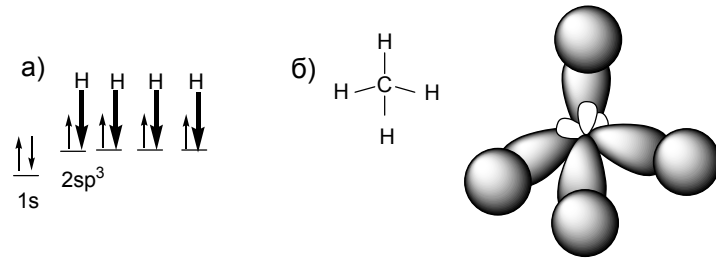
Гибридизация – выравнивание валентных электронных облаков по форме и энергии. Гибридные орбитали изображаются в виде несимметричных гантелей.

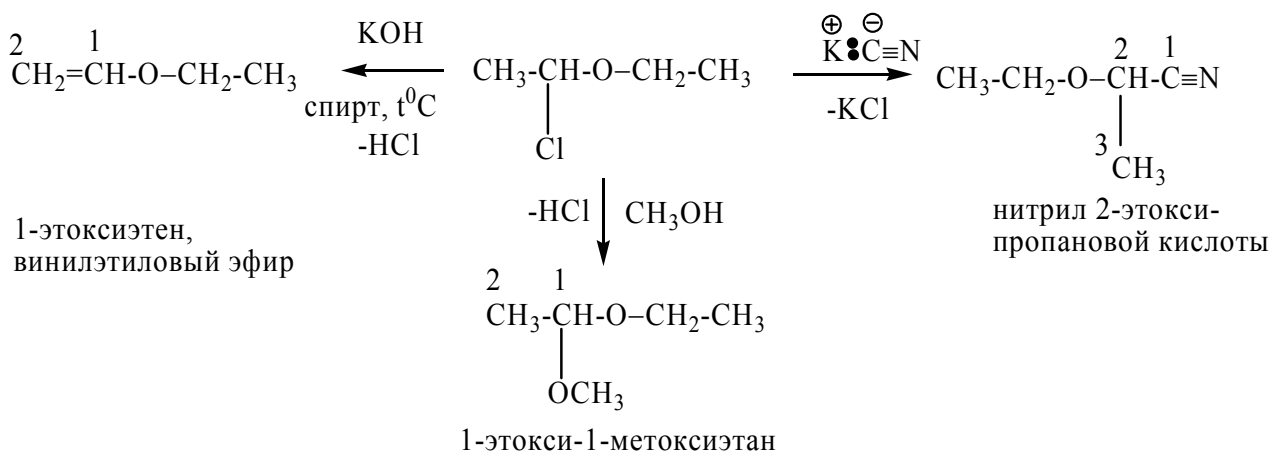
1) $\boxed{\text{sp}^3}$ Валентные \bar{e} sp^3 -гибридизованного атома углерода участвуют в образовании четырех равноценных σ -связей с помощью 4-х неспаренных \bar{e} .

Оси четырех sp^3 – орбиталей направлены к вершинам тетраэдра, валентные углы равны $109^\circ 28'$.

Для изображения СН-связей в молекуле метана (CH_4) возможны два варианта: а) схема заполнения подуровней; б) объемная модель.

Модели молекул метана и этана.





ТИОЛЫ

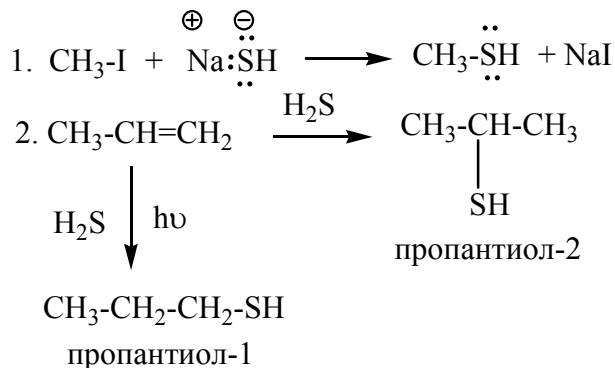
(тиоспирты, меркаптаны)

Номенклатура

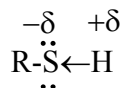
$\text{CH}_3-\text{S}-\text{H}$ метантиол, метилмеркаптан

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{S}-\text{H}$ этантиол, этилмеркаптан

Методы получения



Реакционная способность



1. SH-Кислоты, слабые.

$\text{R}-\text{S}-\text{H} > \text{R}-\text{O}-\text{H}$ как кислоты

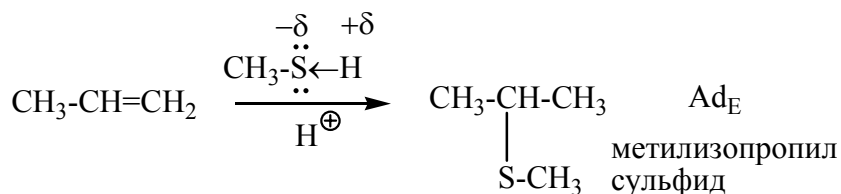
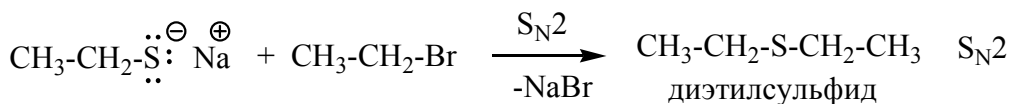
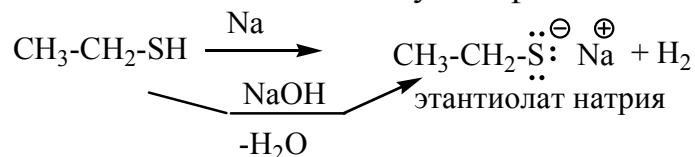
2. Нуклеофилы.

$\text{R}-\ddot{\text{S}}-\text{H} > \text{R}-\ddot{\text{O}}-\text{H}$ как нуклеофилы

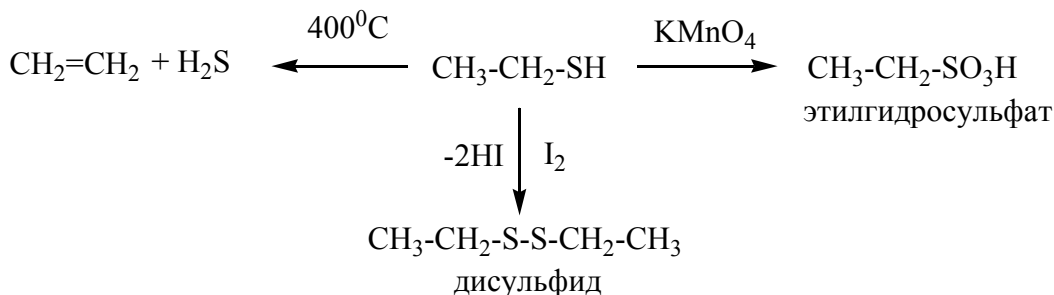
$\text{R}-\ddot{\text{S}}:^{\ominus} > \text{R}-\ddot{\text{O}}:^{\ominus}$ как нуклеофилы
тиолат-анион

Некоторые свойства тиоспиртов

1. Тиолы как кислоты и нуклеофилы.



2. Некоторые специфические свойства тиолов.



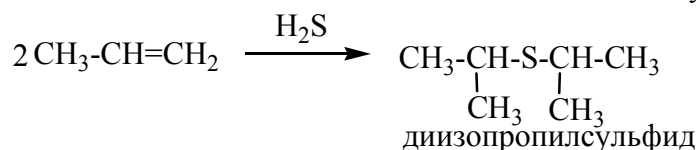
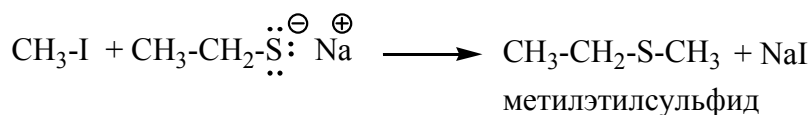
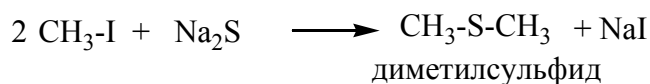
ТИОЭФИРЫ (органические сульфиды)

Номенклатура

CH₃-S-CH₃ диметилсульфид

CH₃-S-CH₂-CH₃ метилэтилсульфид

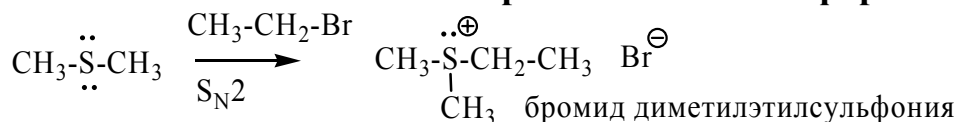
Методы получения



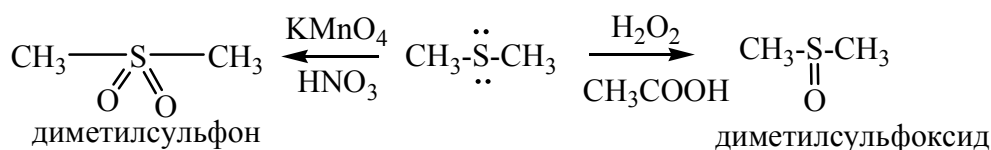
Реакционная способность

Более слабые основания, чем простые эфиры, но обладают большей нуклеофильностью.

Некоторые свойства тиоэфиров



Аналогично идет реакция со спиртами в присутствии минеральных кислот и с диалкилсульфатами. Тиоэфиры легко окисляются:

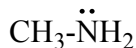


АМИНЫ

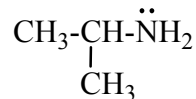
Функциональная группа: **-NH₂** аминогруппа

Классификация – по числу алкильных групп любого типа при атоме азота.

первичные



метанамин
метиламин

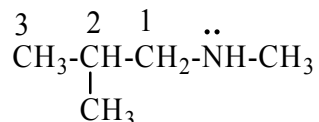


2-пропанамин
изопропиламин

вторичные

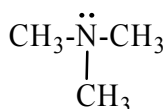


N-метилметанамин
диметиламин

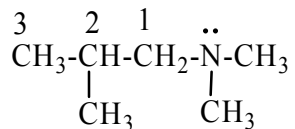


1-N-метил-2-метилпропанамин,
метилизобутиламин

третичные



N,N-диметилметанамин
триметиламин

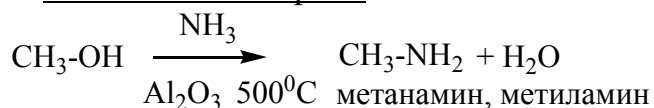


1-N,N-диметил-2-метилпропанамин
диметилизобутиламин

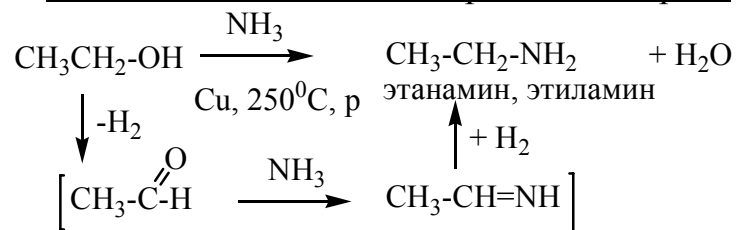
Кроме названий по IUPAC, амины общепринято называют, используя названия углеводородных остатков.

Методы получения

1. Аммонолиз спиртов

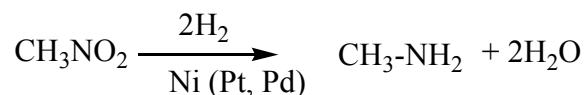


2. Восстановительное аминирование спиртов (альдегидов)

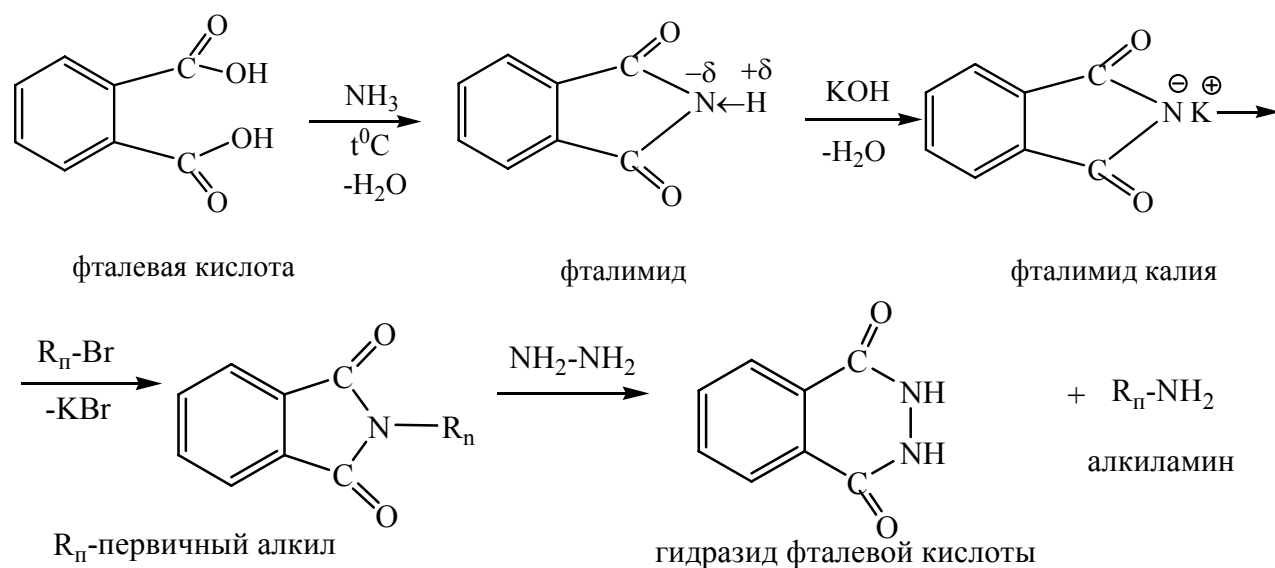


3. Каталитическое гидрирование амидов и нитрилов (см. в теме “Кислоты”)

4. Каталитическое гидрирование нитроалканов



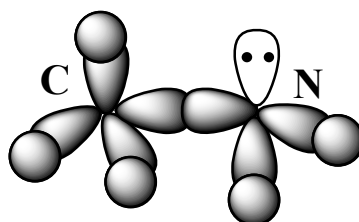
5. Синтез Габриэля



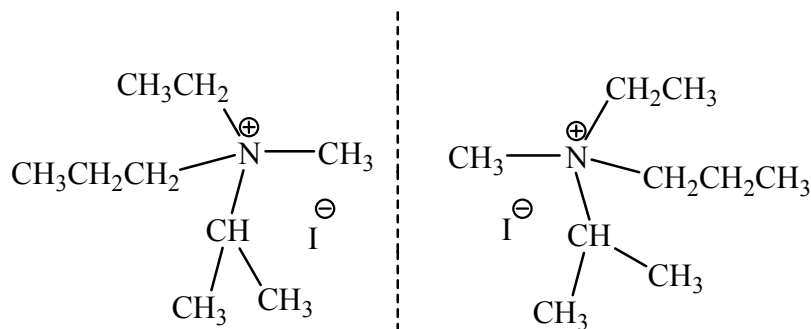
Строение и изомерия аминов

Амины и их четвертичные соли (основания), как и аммиак имеют **пирамидальное** (тетраэдрическое) строение.

Модель молекулы метиламина



Четвертичные соли и основания при наличии четырех различных заместителей у атома азота являются асимметрическими и обладают оптической активностью.



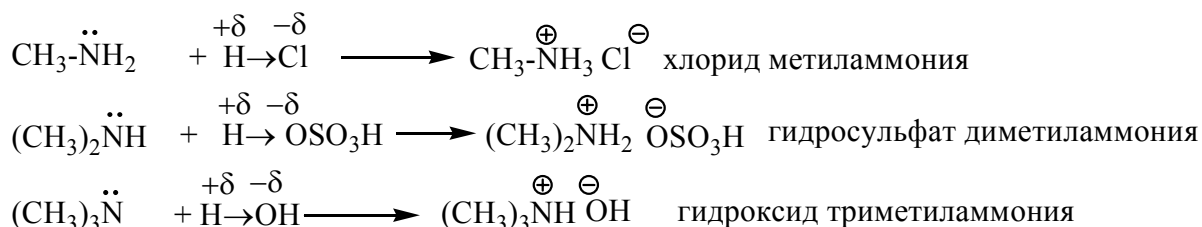
энантимеры иодида метилэтилпропилизопропиламмония

Реакционная способность аминов

Амины обладают **основными** и **нуклеофильными свойствами**, обусловленные наличием **НПЭ** у атома азота. Амины являются слабыми NH-кислотами.

1. Основные свойства аминов

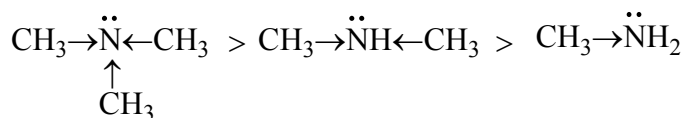
Амины, реагируя с кислотами при 20°C , образуют соли, а с водой – гидроксиды.



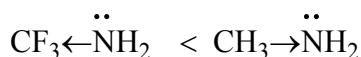
Насколько легко атом азота аминов связывается с протонами зависит от электронного характера заместителей (донор, акцептор) при атоме азота и степени сольватации образовавшегося катиона.

а) в газовой фазе

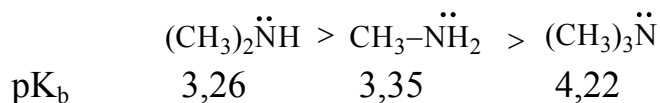
На основность аминов в газовой фазе влияют только электронные эффекты заместителей. Доноры увеличивают электронную плотность на атоме азота, следовательно увеличивают основные свойства амина. Соответственно акцепторные группы снижают основность.



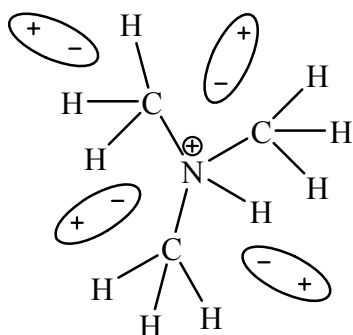
pK_b 9,8 10,7 10,6



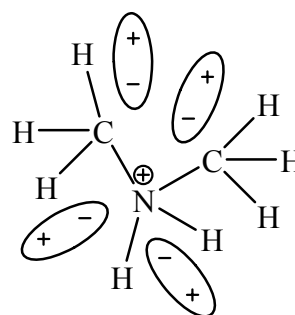
б) в воде



В воде диметиламин - более сильный амин, чем триметиламин. Это связано с тем, что образующиеся из этих аминов катионы по-разному сольватированы молекулами воды. Сильно разветвленный триметиламмониевый катион менее эффективно сольватируется, чем диметиламмониевый, вследствие этого менее стабилен и легко распадается.



катионный центр малодоступен

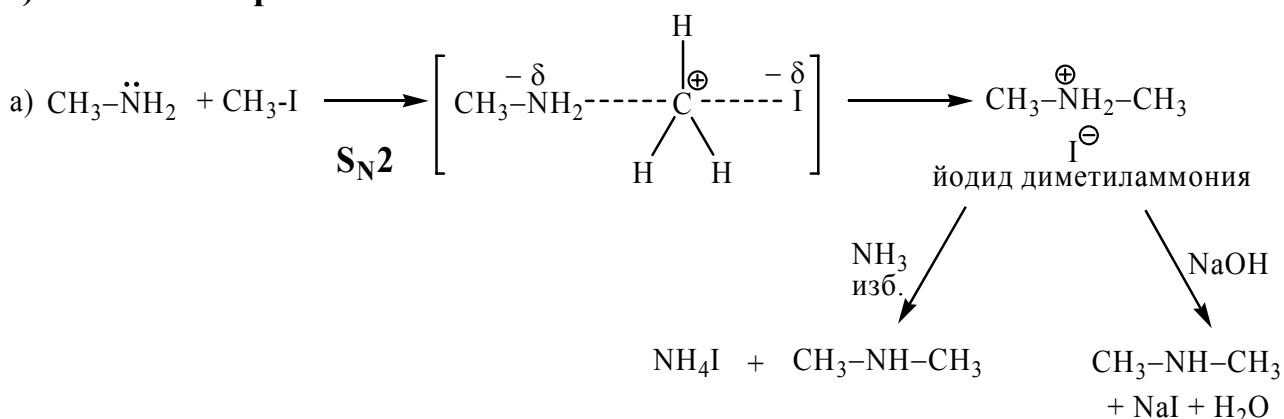


катионный центр стабилизирован диполями воды

2. Нуклеофильные свойства

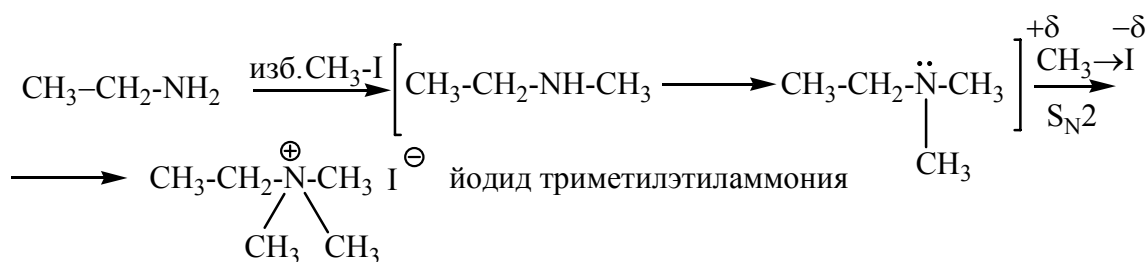
1. Алкилирование (реакция Гофмана)

а) моноалкилирование

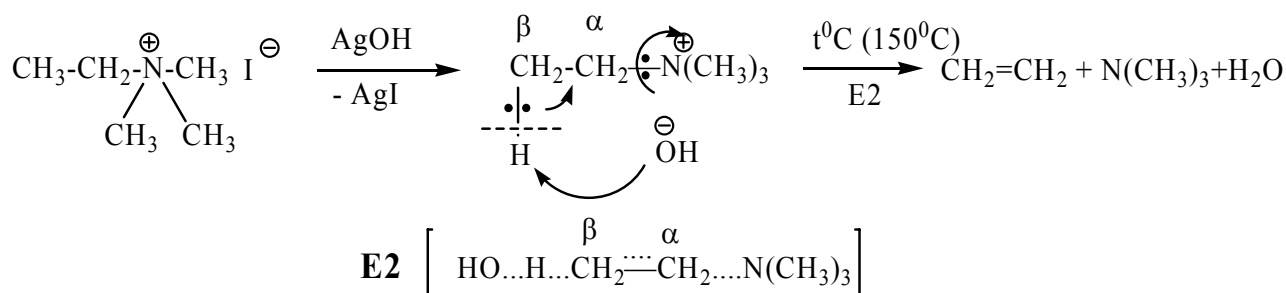


При моноалкилировании аминов образуется четвертичная соль, из которой новый амин можно выделить действием более сильного основания или избытком аммиака.

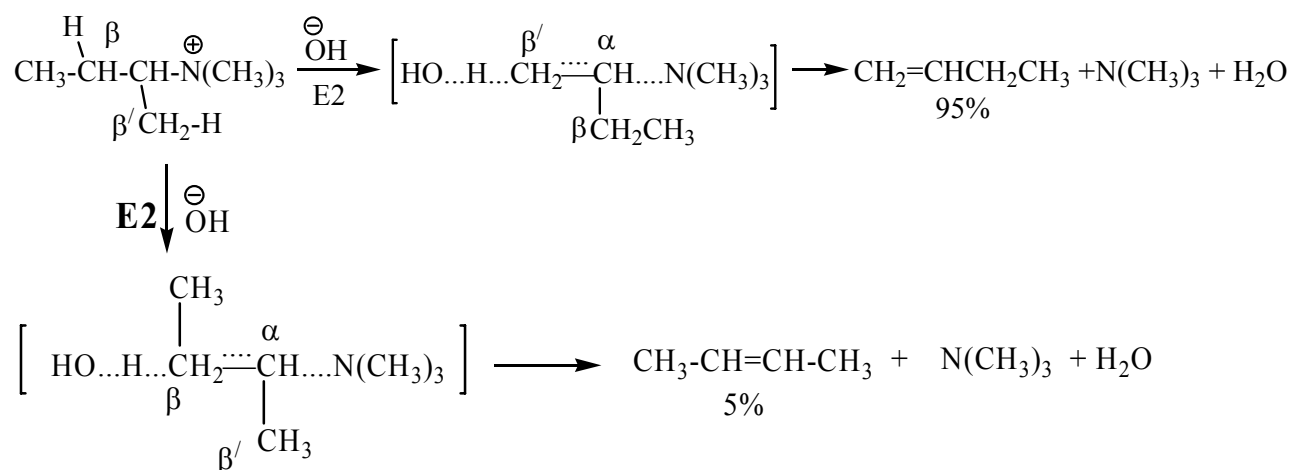
б) **Исчерпывающее метилирование** – реакция амина с избытком йодистого метила (возможно исчерпывающее алкилирование).



Четвертичные аммониевые соли действием AgOH превращаются в основания, которые при нагревании расщепляются с образованием алкенов по механизму E2. Эту реакцию называют **расщеплением по Гофману**.

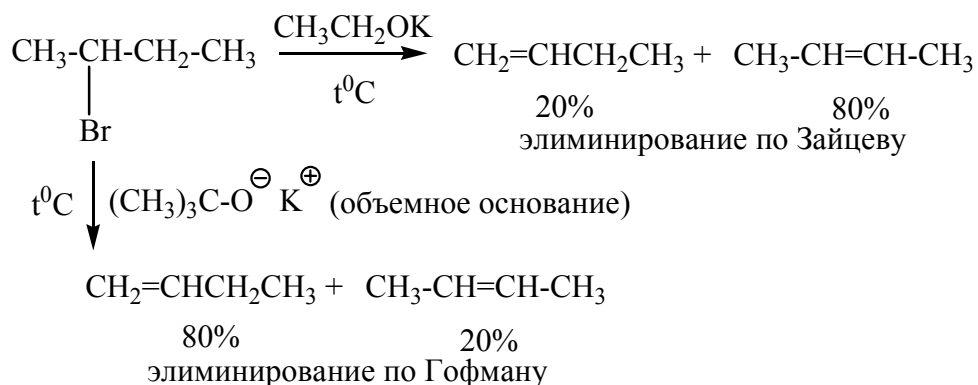


Если в исходном четвертичном основании имеется два β-положения, то преимущественно образуется наименее замещенный при двойной связи алкен (в отличие от элиминирования по Зайцеву). Из-за большого объема уходящей группы (-N(CH₃)₃), основание (OH⁻) атакует наиболее доступный и менее пространственно затрудненный протон в β' – положении.



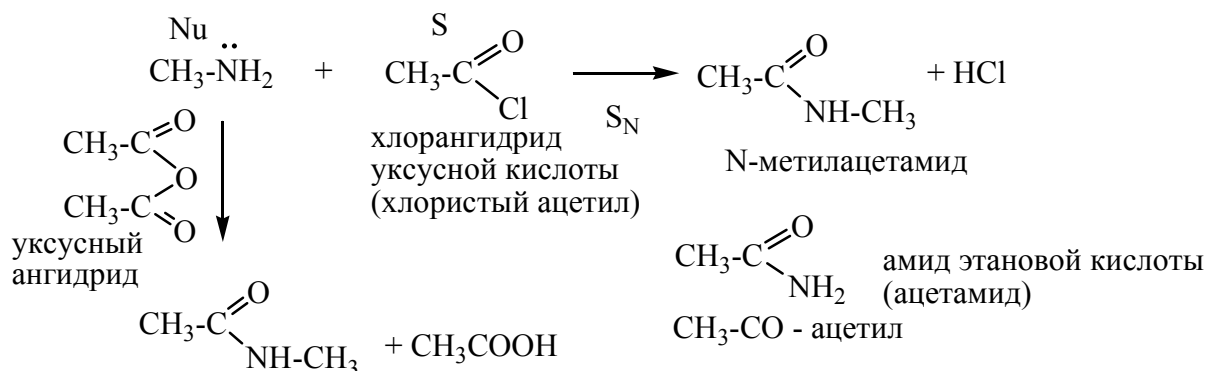
Элиминирование по Гофману реализуется также при использовании объемного основания.

Примеры реакций

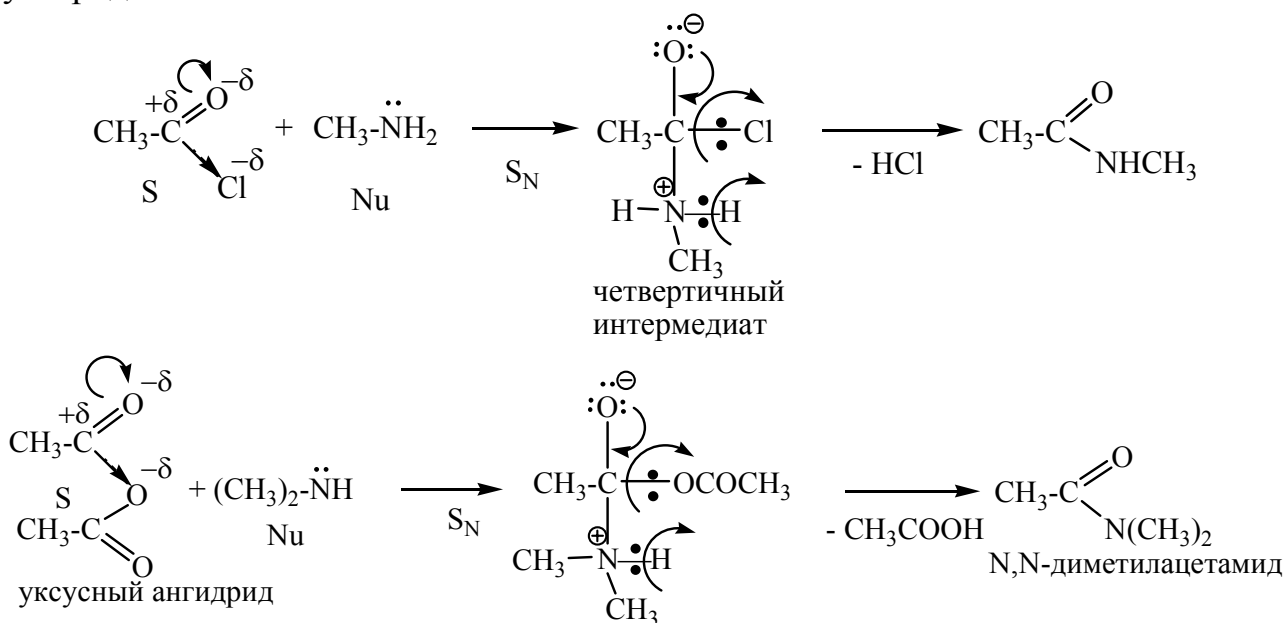


2. Ацилирование – введение ацильной группы (R-CO или R-SO₂).

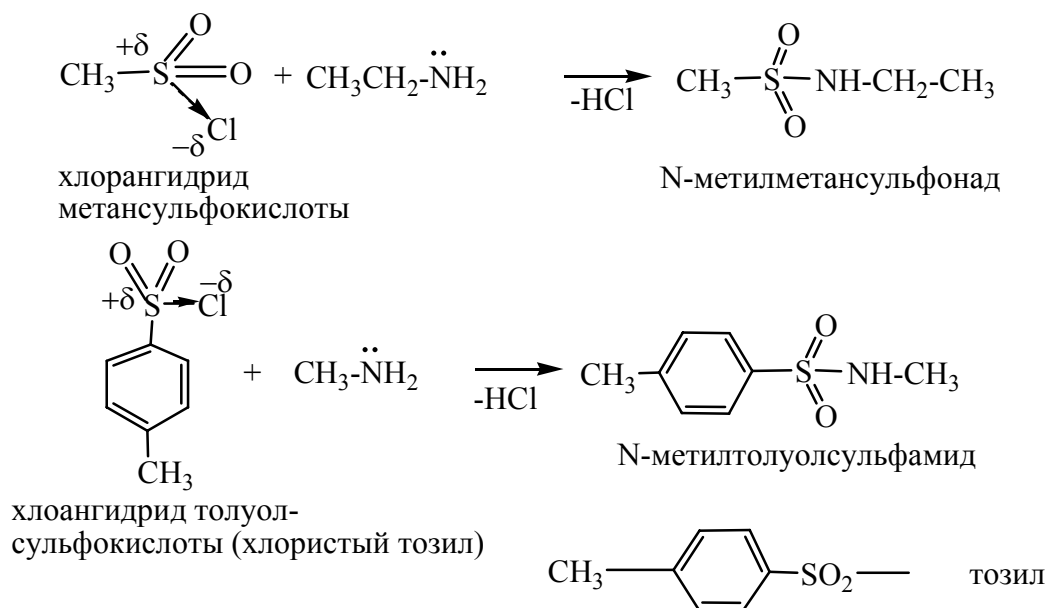
а) с помощью хлорангидридов, ангидридов карбоновых кислот.



Механизм S_N – нуклеофильное замещение у sp²-гибридизованного атома углерода.

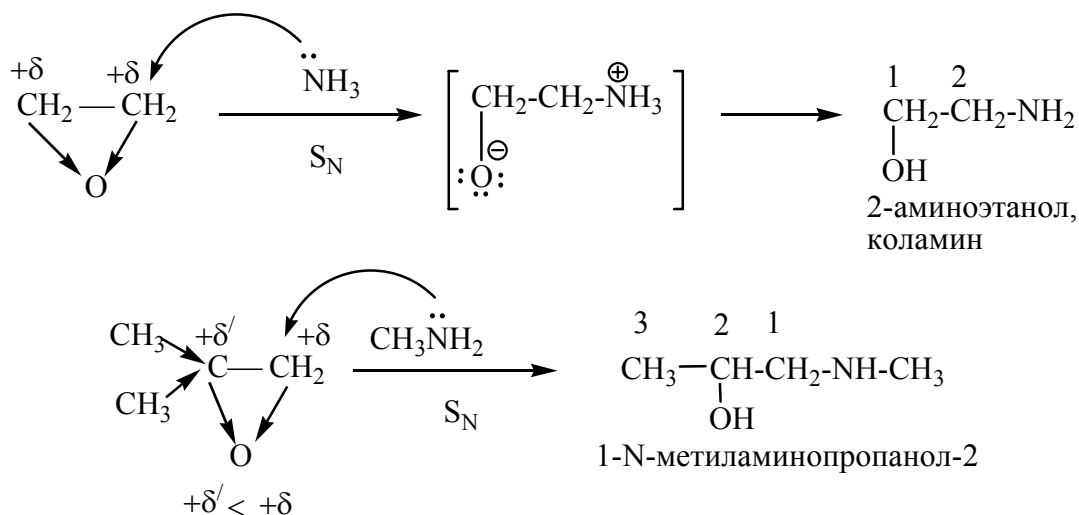


б) с помощью хлорангидридов алкансульфокислот и аренсульфокислот



Механизмы реакций аналогичны, описанным выше.

3. Реакция с оксидами алкенов_(синтез аминспиртов)



В несимметричных оксидах алкенов амин атакует менее замещённый атом углерода, имеющий больший дефицит электронной плотности.

4. Реакция с азотистой кислотой (качественная)

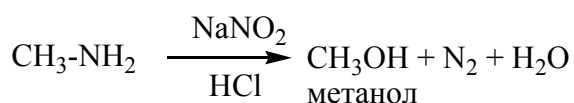
первичные амины → выделение газа (N₂)

вторичные амины → окрашивание/ образование желтого осадка, масла (желтого, зеленого, голубого цветов)

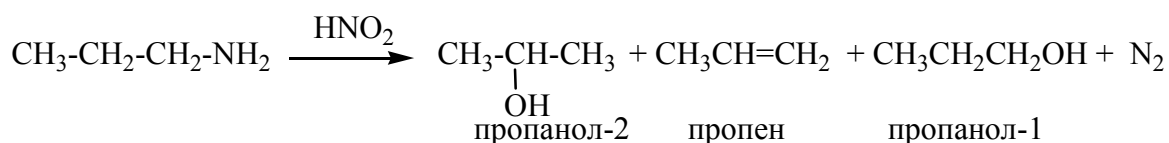
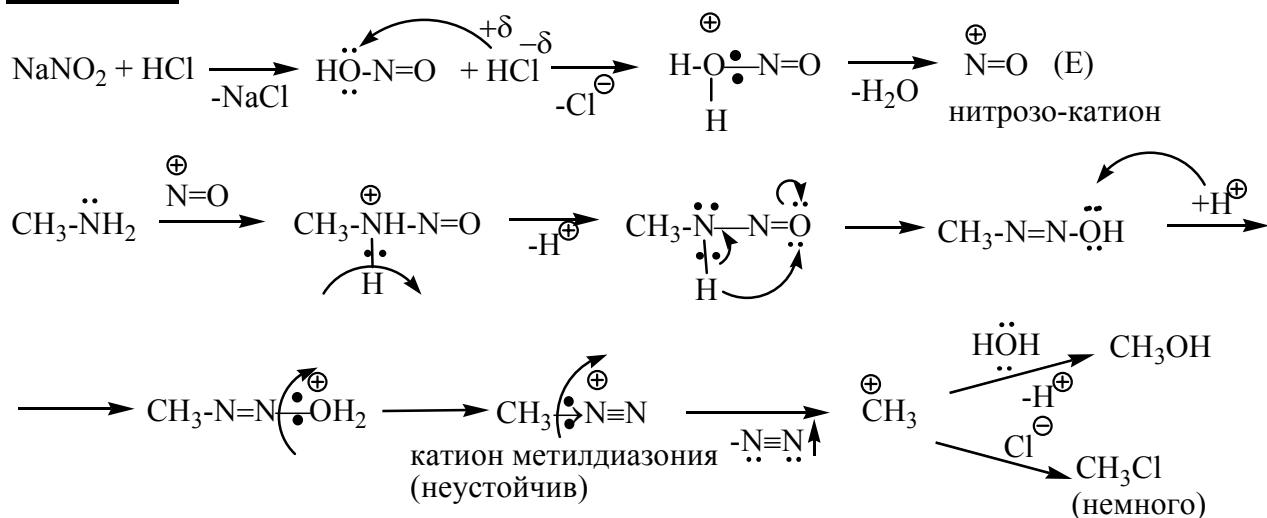
третичные амины → не реагируют (визуальных изменений нет)

реакции идут при 20⁰С в воде, реагент NaNO₂+ HCl или NaNO₂+ H₂SO₄

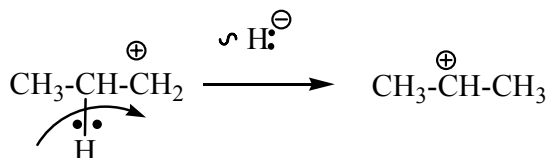
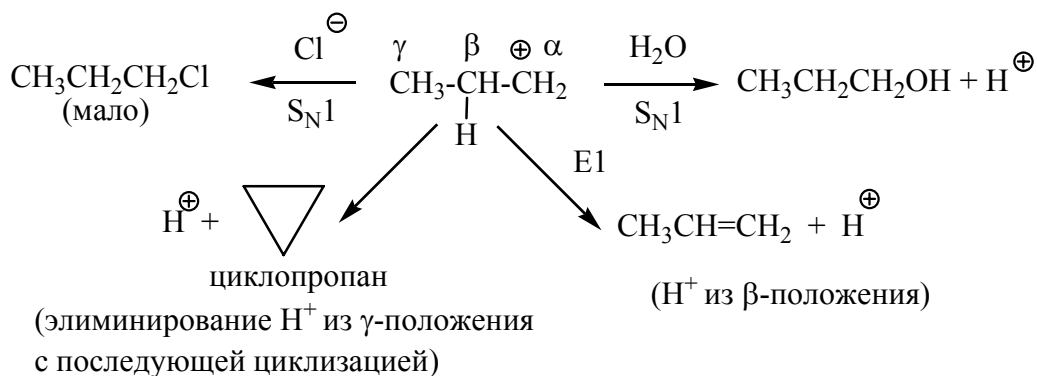
а) реакция для первичных аминов



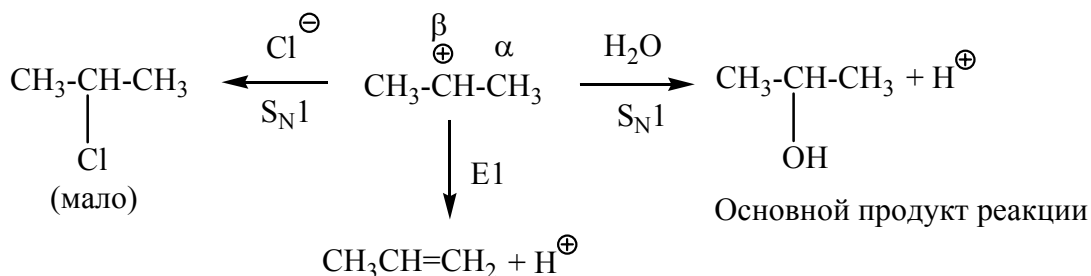
Механизм



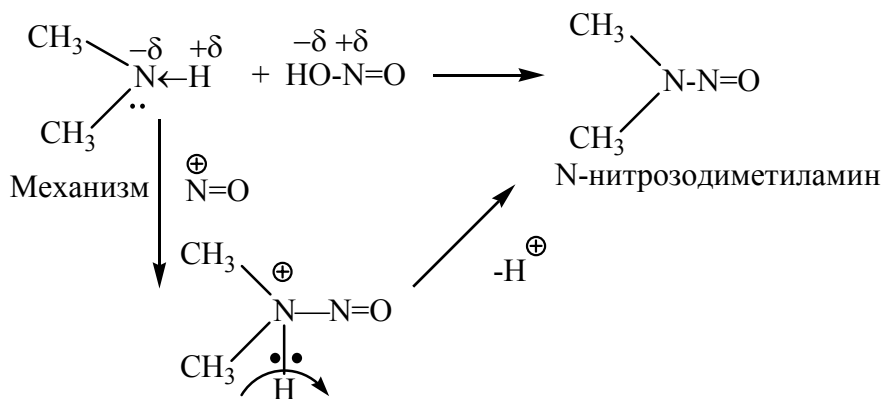
Реакция пропиламина с азотистой кислотой протекает сложно с образованием многокомпонентной смеси. В уравнении реакции указаны только основные продукты – пропанол-2, пропен и пропанол-1. Кроме пропил-катиона за счет гидридного переноса получается более устойчивый изопропил-катион. Далее следует превращения этих катионов – реакции с нуклеофилами (H₂O, Cl⁻) и реакции элиминирования.



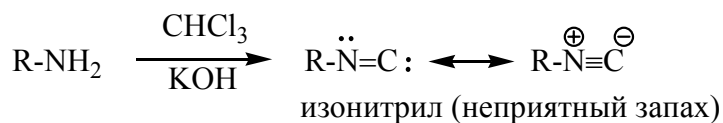
Гидридный перенос. Первичный пропилкацион превращается в более устойчивый вторичный катион



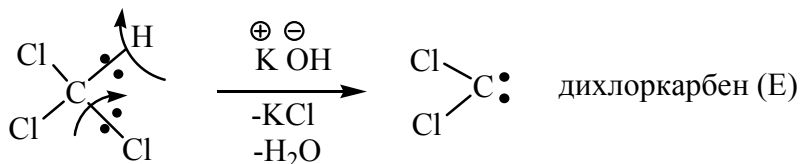
б) реакция вторичных аминов



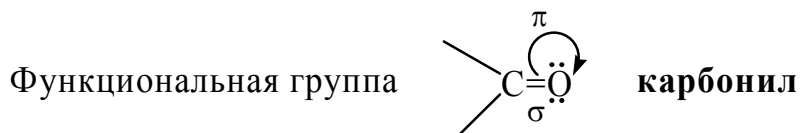
5. Карбиламинная проба (качественная реакция для первичных аминов)



Механизм

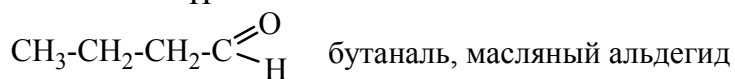
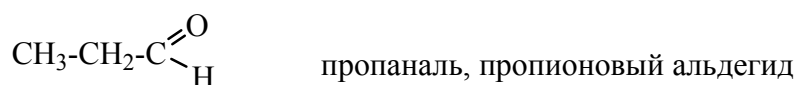
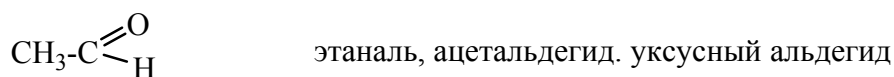
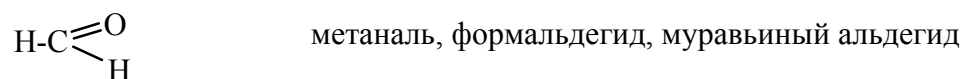


АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

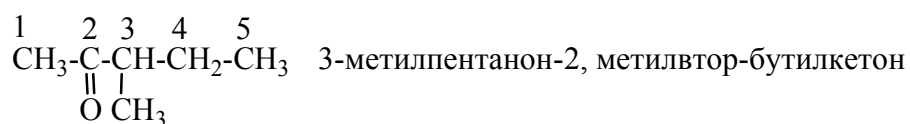
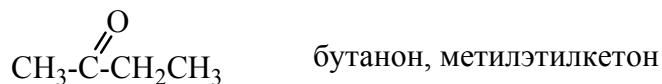
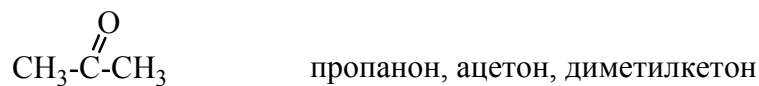


Номенклатура

Альдегиды суффикс **аль.**

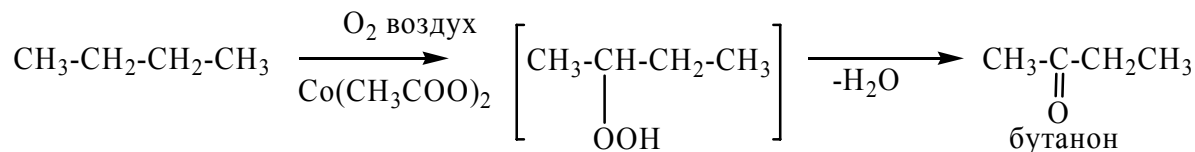


Кетоны суффикс **он.**



Методы получения

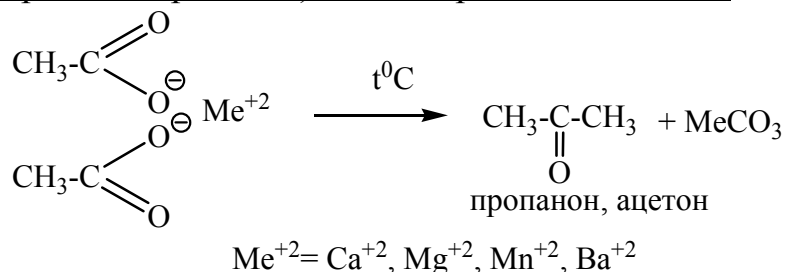
1. Окисление алканов



2. Гидратация алкинов (рекция Кучерова) (см. тему “Алкины”)

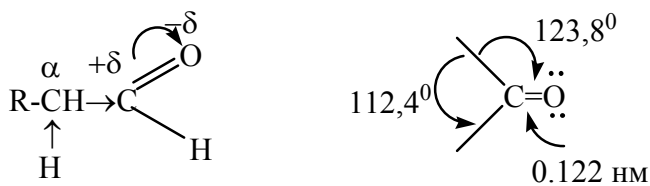
3. Окисление и дегидрирование первичных и вторичных спиртов (см. тему “Спирты”)

4. Пиролиз (декарбоксилирование) солей карбоновых кислот

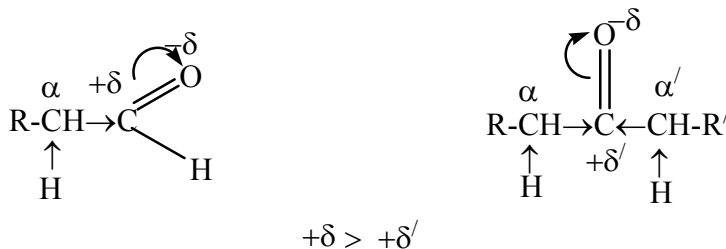


5. Восстановление хлорангидридов по Розенмунду (см. тему “Производные карбоновых кислот”).

Реакционная способность альдегидов и кетонов



Атомы углерода и кислорода в карбонильной группе находятся в sp^2 -гибридизации, группа имеет плоское строение. π -Связь, а также ближайшая С-С связь и $\text{C}_\alpha\text{-H}$ связи поляризованы.



Дефицит электронной плотности на атоме углерода карбонила ($+ \delta'$) в кетонах меньше, чем в альдегидах ($+ \delta$) из-за донорных эффектов двух

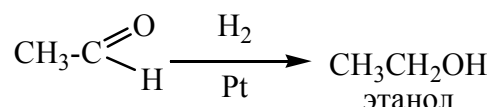
алкильных групп. Следствием этого является снижение реакционной способности карбонильной группы в кетонах.

Для альдегидов и кетонов преимущественно характерны реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе, реакции с участием атома водорода при α -С-атомах. Наличие атома водорода при карбониле в альдегидах приводит к тому, что альдегиды легко окисляются в отличие от кетонов.

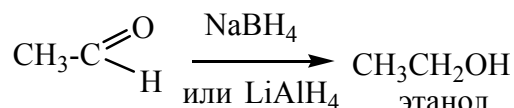
I. Реакции присоединения по карбонильной группе

1. Восстановление (гидрирование)

а) гидрирование

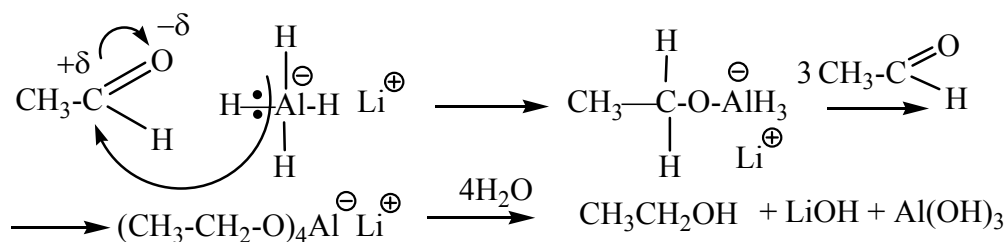


б) восстановление боргидридом натрия (NaBH_4) и алюмогидридом лития (LiAlH_4)



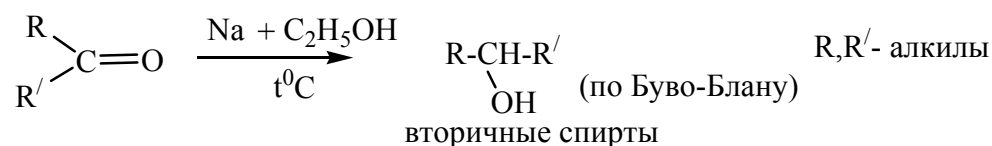
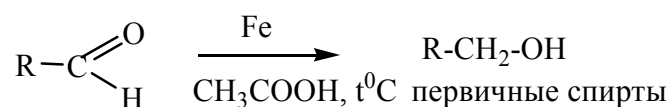
Механизм Ad_{Nu} – нуклеофильное присоединение,

$\text{Nu} - \text{:H}^-$ (гидрид-анион)

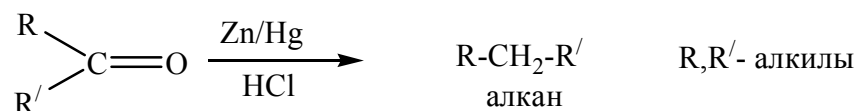


Аналогично протекает реакция с NaBH_4 .

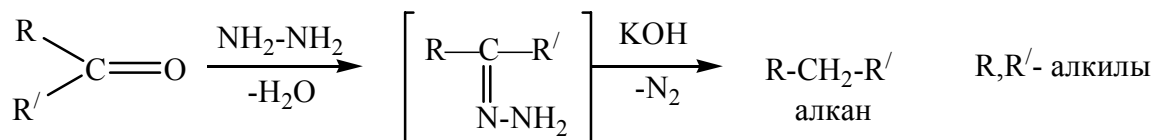
в) Восстановление водородом в момент выделения



г) Восстановление по Клеменсену (амальгамой цинка в соляной кислоте)

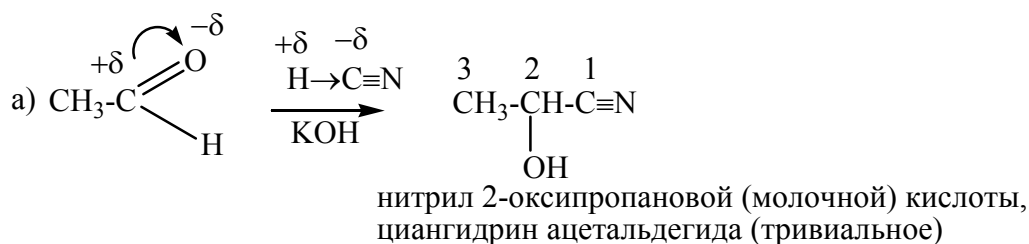


д) Восстановление по Кижнеру-Вольфу (гидразином в щелочной среде)



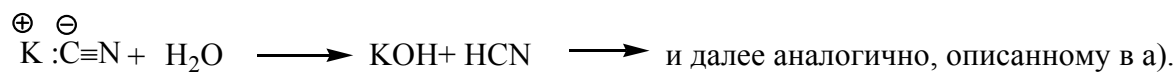
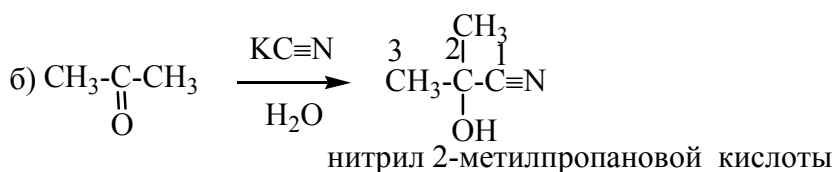
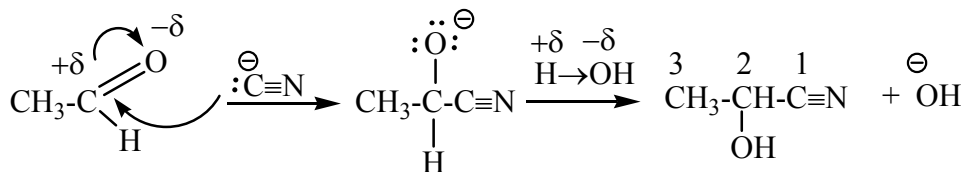
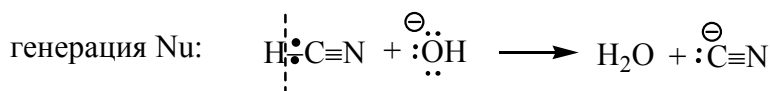
2. Присоединение HCN

реагенты: HCN/KOH, KCN/H₂O

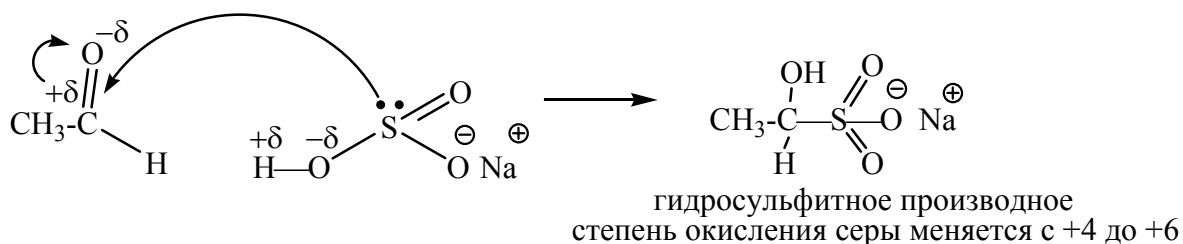


Механизм Ad_{Nu}

Nu – ⁻:C≡N (нитрил-анион)

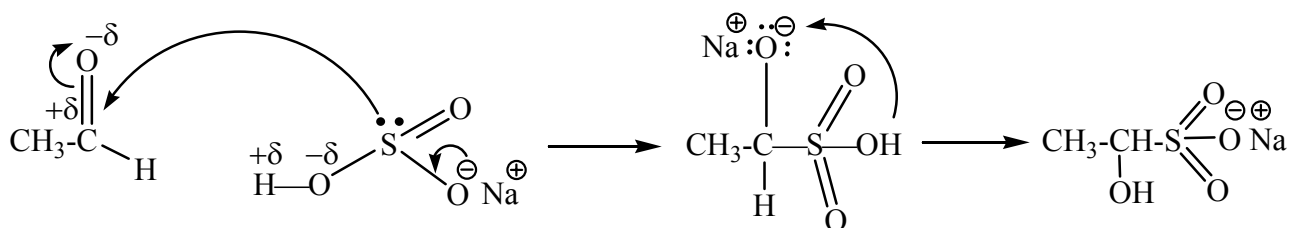


3. Присоединение NaHSO₃ (гидросульфита натрия)



Механизм Ad_{Nu}

Nu – гидросульфит анион за счет НПЭ атома серы



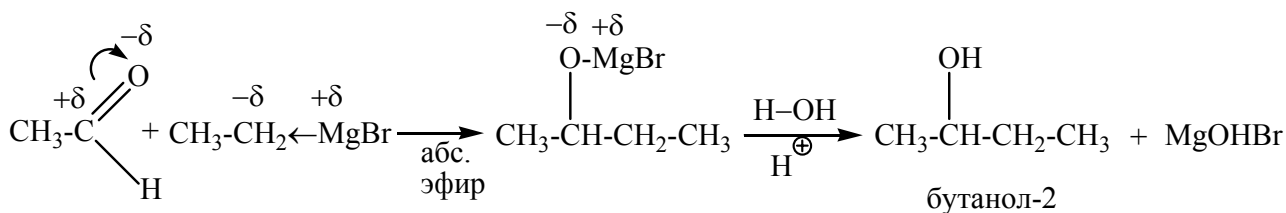
Пространственно затрудненные (разветвленные) кетоны, например диизопропилкетон, не образуют гидросульфитные производные. Реакция является качественной, гидросульфитные производные легко кристаллизуются. Кроме того их используют для выделения альдегидов (кетонов) из смеси с другими соединениями.

4. Присоединение реактивов Гриньяра

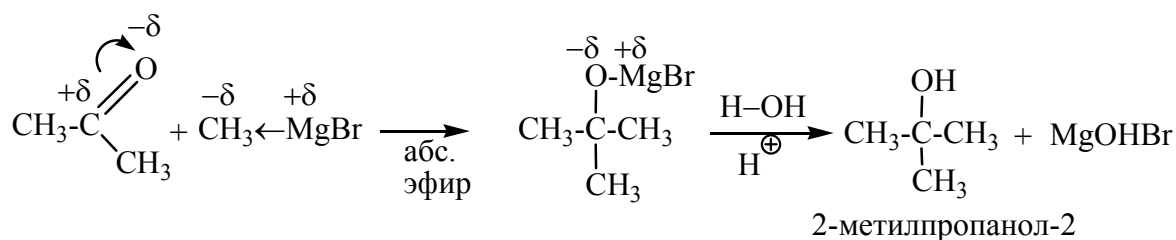
а) из формальдегида получают первичные спирты



б) из других альдегидов получают вторичные спирты

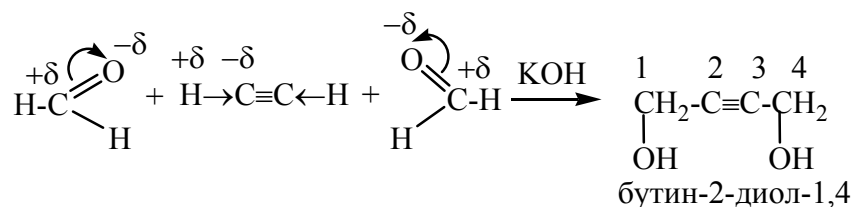


в) из кетонов получают третичные спирты



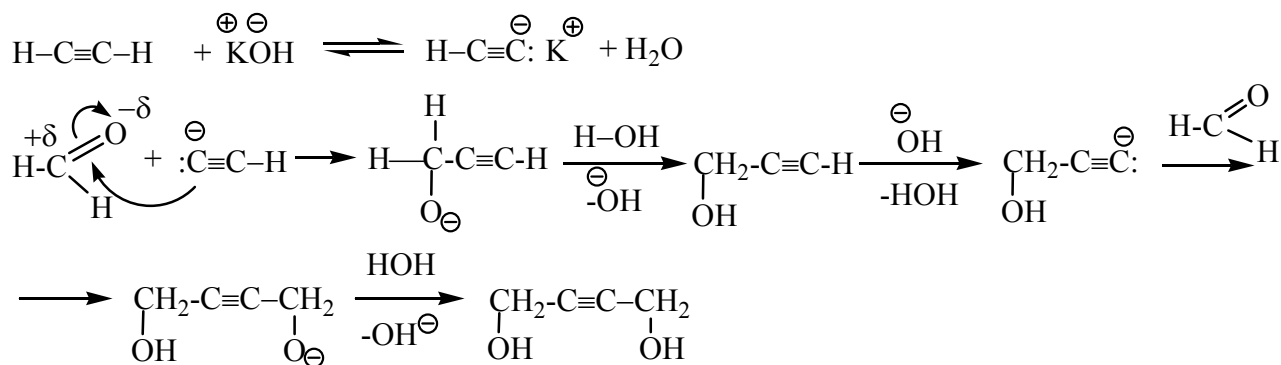
В результате присоединения к карбонильным соединениям реактивов Гриньяра образуются алколяты спиртов, которые далее гидролизуют в кислых условиях.

5. Присоединение алкинов (реакция Фаворского)



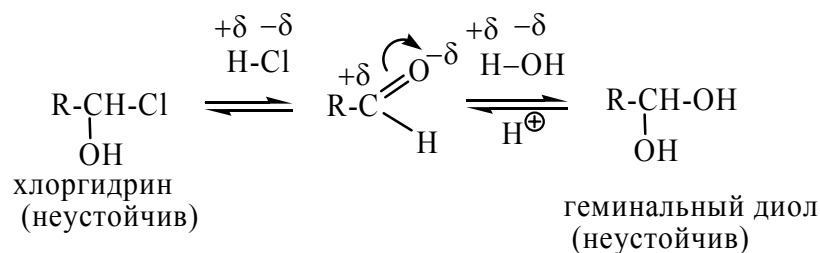
Механизм Ad_{Nu}

Nu – $\text{:C} \equiv \text{CH}$ (ацетиленид-анион)

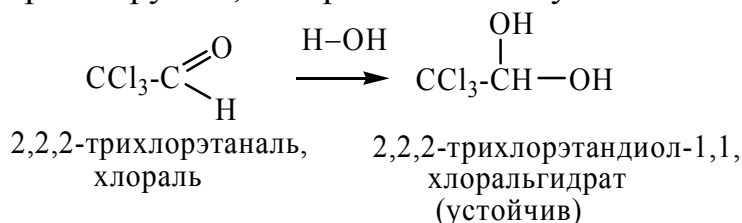


6. Присоединение H_2O , HX X=Cl, Br

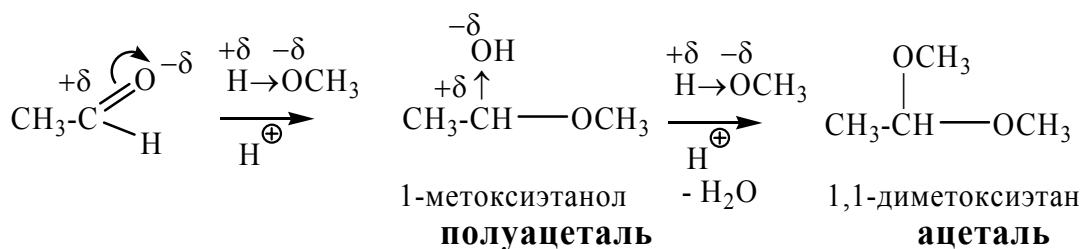
В отличие от алкенов реакции карбонильных соединений с этими реагентами обратимы, продукты присоединения (аддукты) нестабильны.



Исключением составляют аддукты воды и альдегидов (кетонов), имеющих акцепторные группы, которые являются устойчивыми.

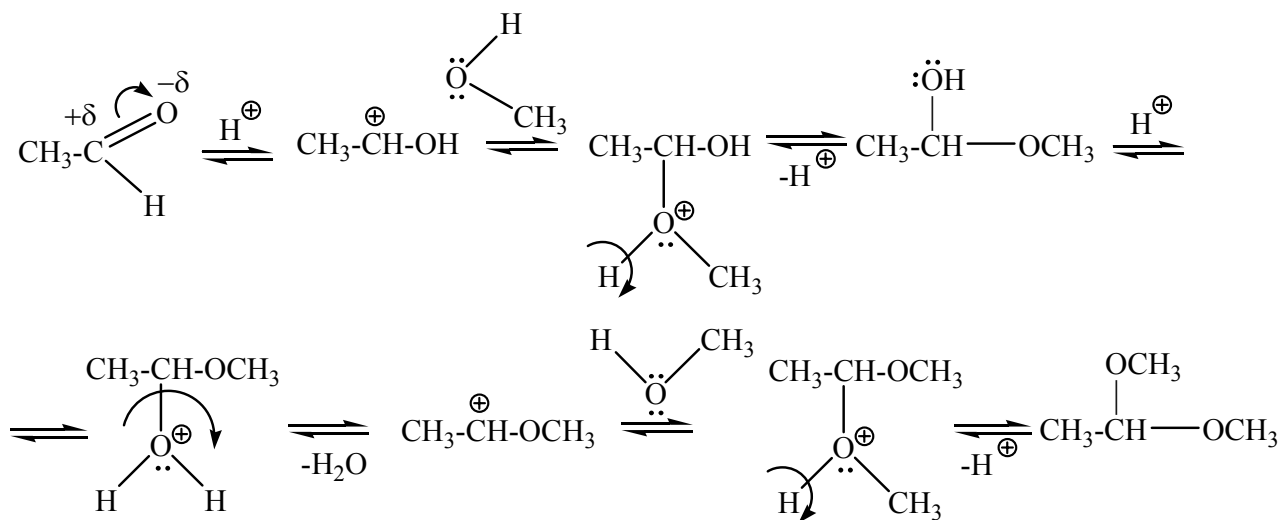


7. Присоединение спиртов, образование полуацеталей и ацеталей



Механизм Ad_{Nu}

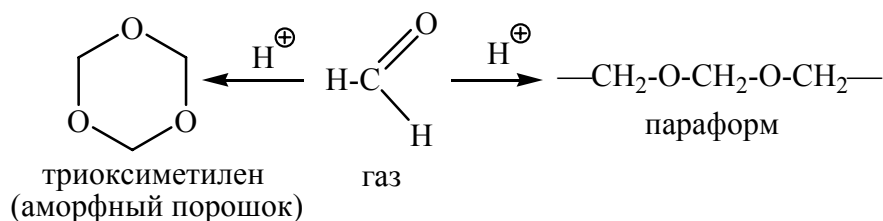
Nu - CH₃-O-H реакция обратима



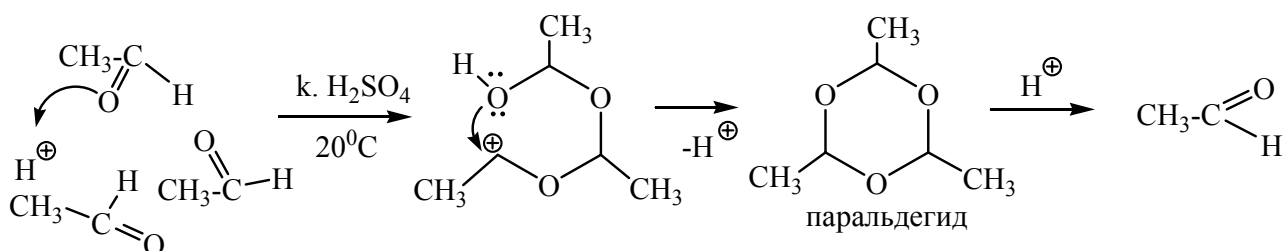
Реакции альдегидов и кетонов со слабыми нуклеофилами (вода, спирты) нуждаются в **кислом катализе**.

8. Полимеризация (для альдегидов)

При обработке альдегидов каталитическим количеством минеральных кислот получают продукты присоединения альдегидов типа циклических или линейных ацеталей.



Параформ используется в качестве источника формальдегида, который образуется при подкислении.

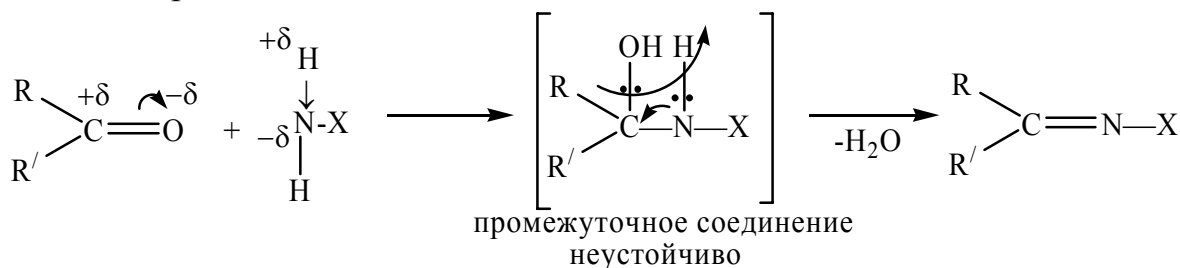


Ацетальдегид – легкокипящая жидкость (Ткип 21⁰С), его хранят в виде паральдегида, регенерируют подкислением.

II. Реакции присоединения-отщепления

Реакции с соединениями с общей формулой NH₂-X, где X= H, OH, NH₂, NH-C₆H₅, NH-C(O)NH₂, NH-C₆H₃(o,п-NO₂) относятся к **реакциям присоединения-отщепления**.

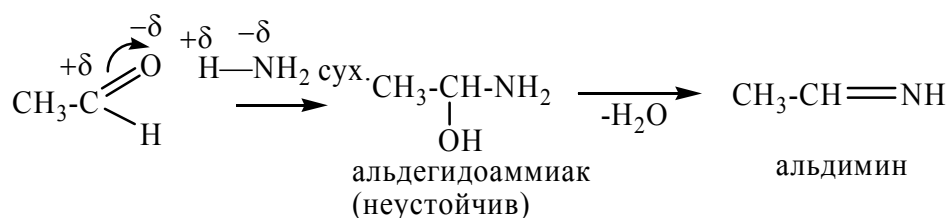
Общая схема реакции



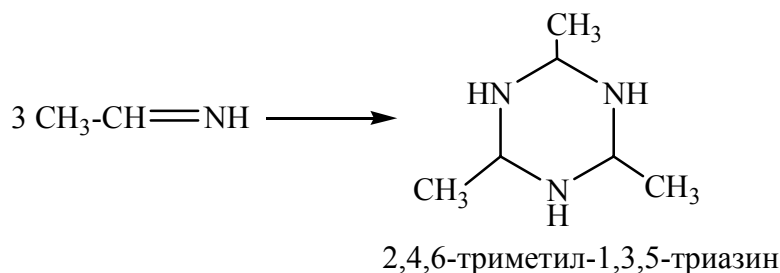
Название реакций связано с тем, что аддукт образующийся после присоединения NH₂X неустойчив, и отщепляет молекулу воды.

Примеры реакций

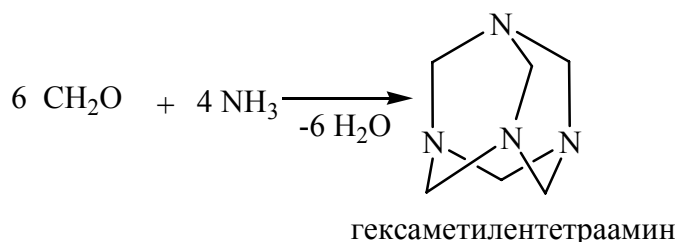
1. Реакция с аммиаком (X=H)



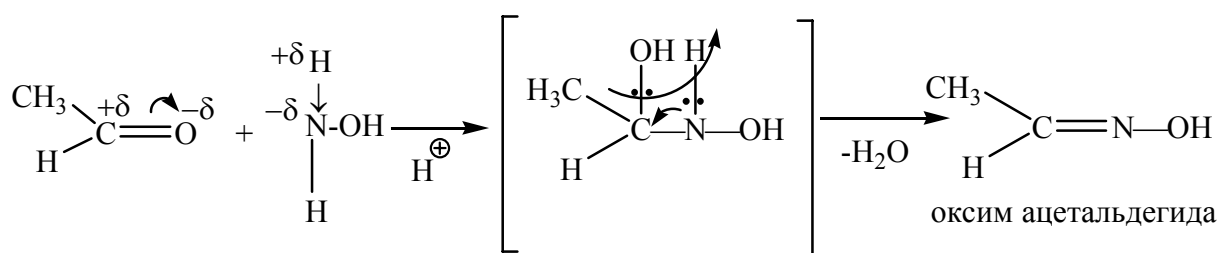
Альдимины нестойки и вступают в реакции циклизации аналогично альдегидам.



При взаимодействии 6 молей формальдегида и 4 молей аммиака образуется гексаметилентетраамин (уротропин), впервые синтезированный А.М. Бутлеровым в 1859 году. Уротропин используется для лечения мочевыводящих путей, его комплекс с хлористым кальцием называется кальцекус и применялся в качестве антигриппозного средства.

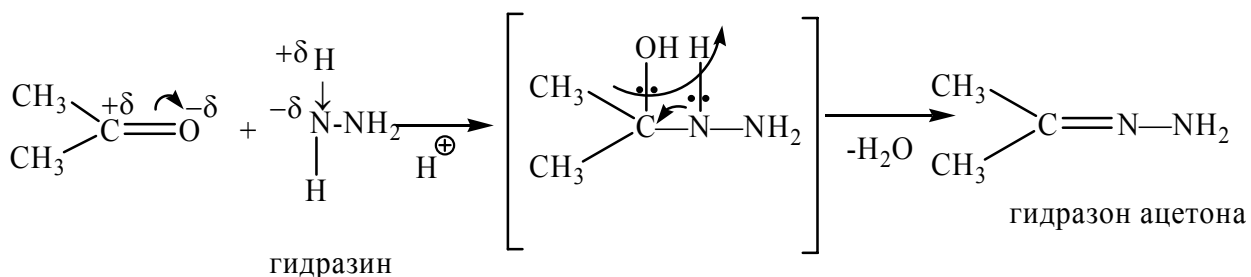


2. Реакция с гидроксиламином (NH₂OH)

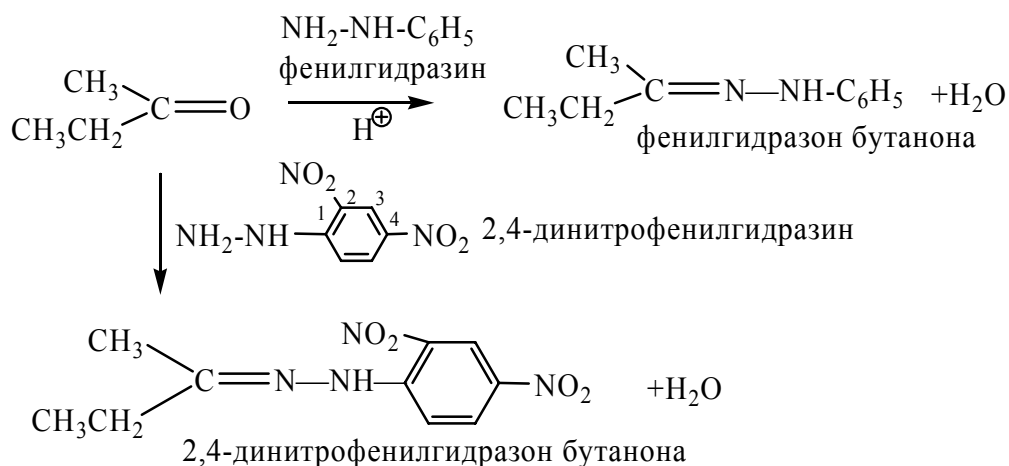


Реакция относится к качественным. Оксимы – кристаллические вещества, легко кристаллизуются.

3. Реакции с гидразином, фенилгидразином и с 2,4-динитрофенилгидразином

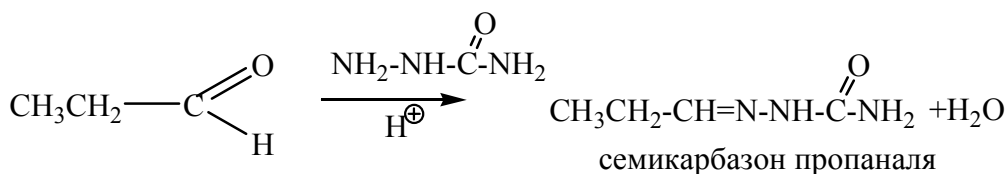


По аналогичной схеме образуются фенилгидразоны:

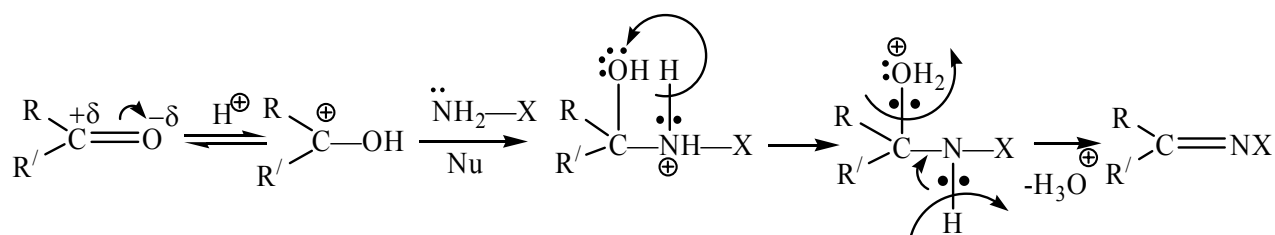


2,4-Динитрофенилгидразоны особенно широко используются для идентификации альдегидов и кетонов. Обладают высокими температурами плавления, легко кристаллизуются, имеют четкие спектральные данные.

4. Реакция с семикарбазидом



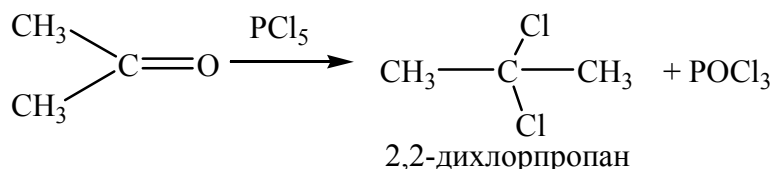
Все выше описанные реакции катализируются слабыми кислотами, в случае реакции с 2,4-динитрофенилгидразином реакция идет в присутствии концентрированной серной кислоты. Механизм однотипен – нуклеофильное присоединение-отщепление и описан ниже в общем виде.



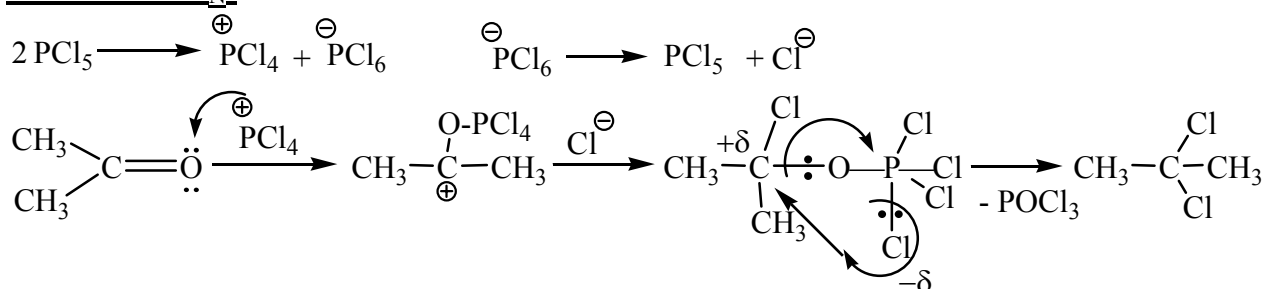
X=H, OH, NH₂, NH-C₆H₅, NH-C(O)NH₂

Получаемые производные при кислотом или щелочном гидролизе дают исходные альдегиды (кетоны).

III. Реакции с PCl_5 , образование геминальных дигалогенопроизводных



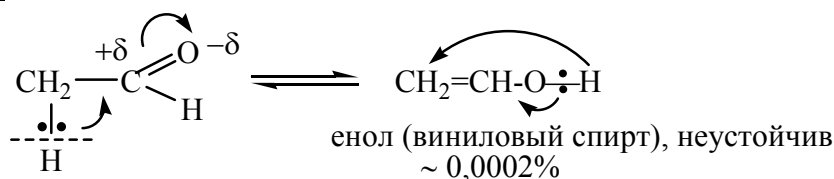
Механизм $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$



IV. Реакции с участием атомов водорода при α -углеродном атоме

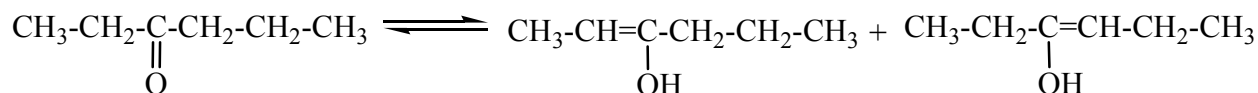
Для альдегидов и кетонов, имеющих атомы водорода в α -положении характерно явление таутомерии.

Таутомерия – это явление динамической изомеризации. Структурные изомеры (в данном случае **таутомеры**), взаимно превращаясь, находятся в состоянии динамического равновесия. Как правило, при изомеризации происходит перенос протона, в этом случае таутомерию называют прототропной.

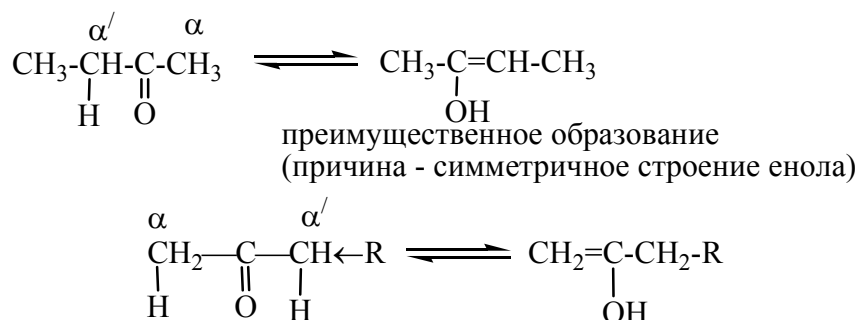


По **правилу Эльтекова** виниловые спирты неустойчивы, в результате внутримолекулярного присоединения протона превращаются в карбонильные соединения (см. также тему “Алкины”, реакция Кучерова).

При наличии двух α -положений в кетонах возможно образование двух енолов.



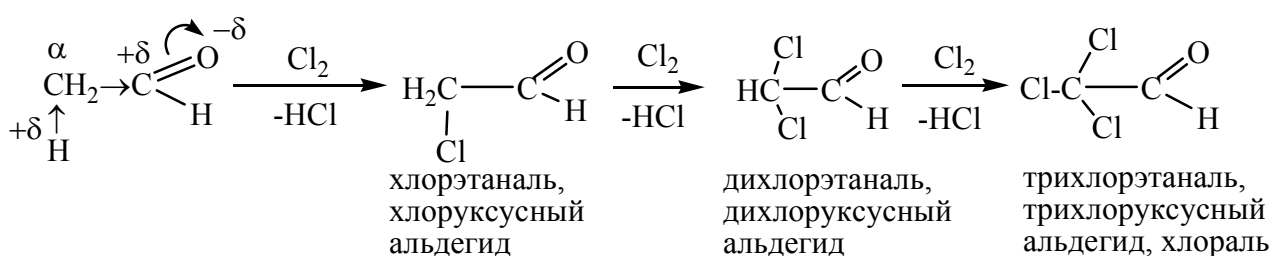
В метилкетонах енолизация происходит по метильной группе, исключение составляет метилэтилкетон. Донорный эффект алкильной группы (R) делает связь с α' -H более прочной, следовательно атом водорода менее подвижным, что затрудняет образование второго енола.



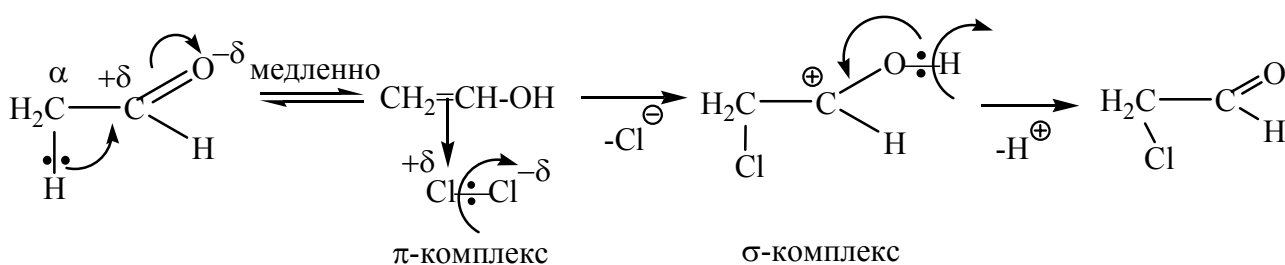
1. Галоидирование карбонильных соединений

а) Реакция с хлором

Идет легко без катализатора.

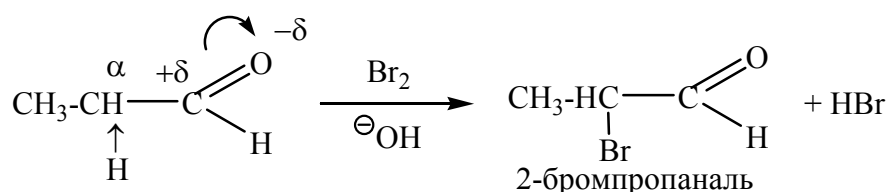


Механизм S_E (E=Cl⁺) (для первой стадии)

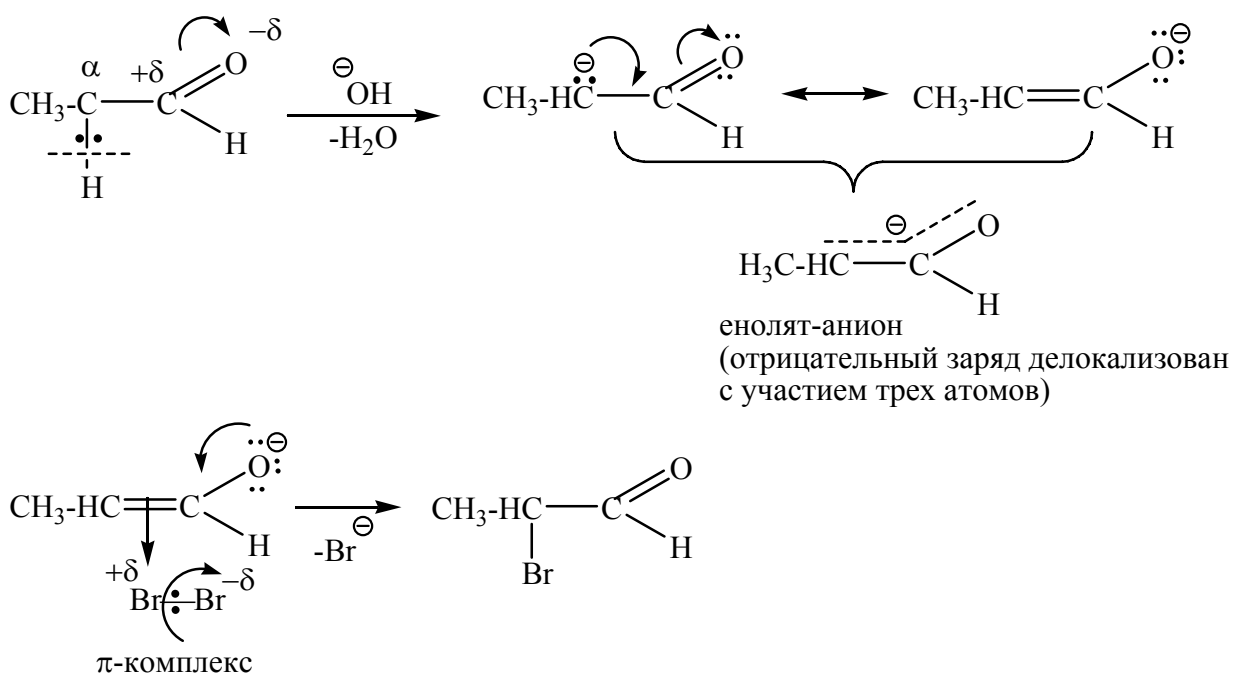


б) Реакция с бромом

Катализируется щелочами или кислотами



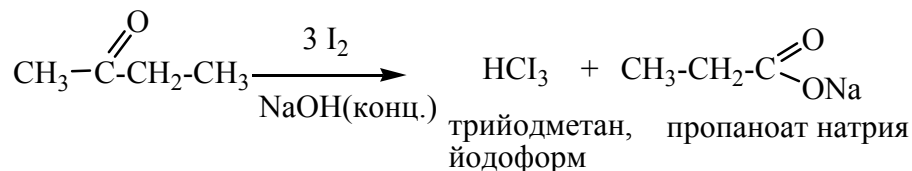
Механизм S_E (E=Br⁺)



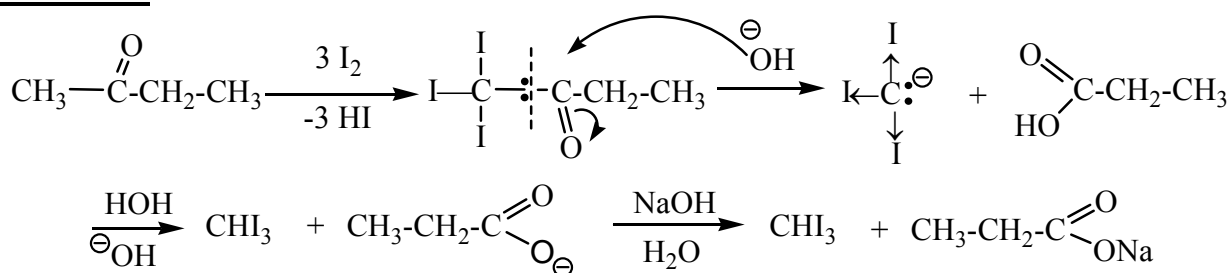
в) Галоформное расщепление

Реагент: изб. I₂ (Cl₂ или Br₂), KOH (конц.)

Качественная реакция на наличие ацетильного фрагмента в карбонильных соединениях.



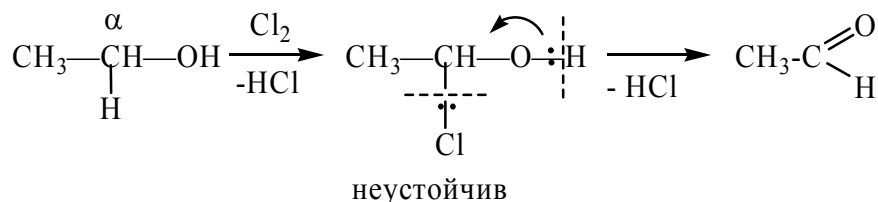
Механизм



Галоформному расщеплению подвергаются:

1. Метилалкилкетоны
2. Ацетальдегид
3. Этанол
4. Вторичные спирты

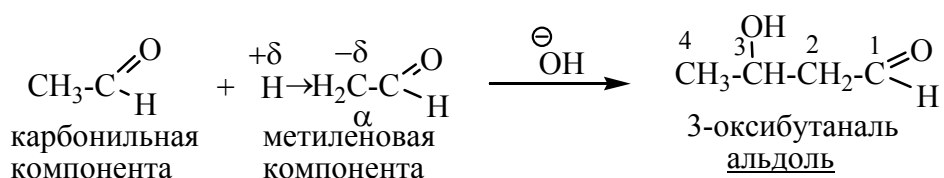
Этанол и вторичные спирты под действием галогенов превращаются в соответствующие альдегиды или кетоны, которые далее и претерпевают галоформное расщепление.



2. Реакции альдольной и кротоновой конденсации

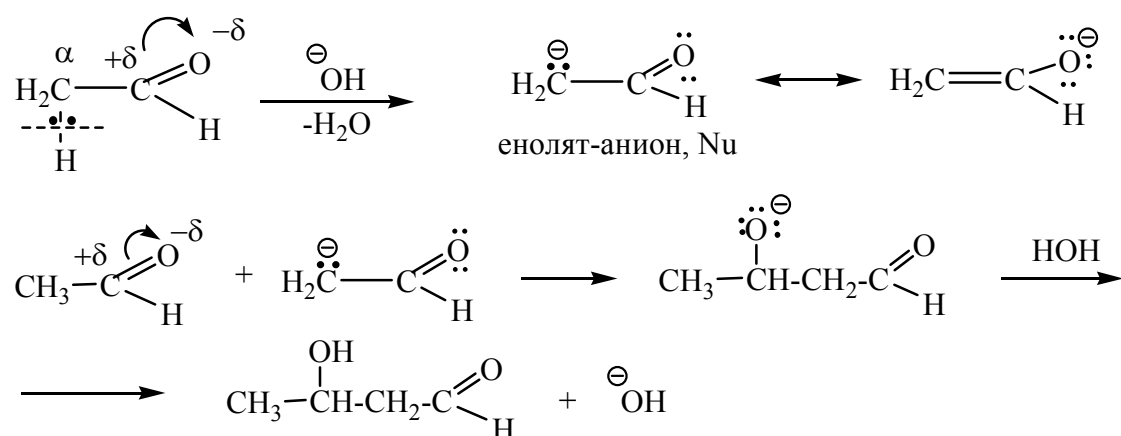
Конденсация – реакция, приводящая к усложнению углеводородного скелета. В альдольной и кротоновой конденсациях участвуют две молекулы карбонильного соединения.

а) Альдольная конденсация (реакция катализируется основаниями)



Карбонильная компонента предоставляет для реакции карбонильную группу, метиленовая - атом водорода при α -углеродном атоме.

Механизм Ad_{Nu}



Альдоли способны при нагревании в щелочной среде отщеплять воду и превращаться в α,β -непредельные альдегиды (кетоны).

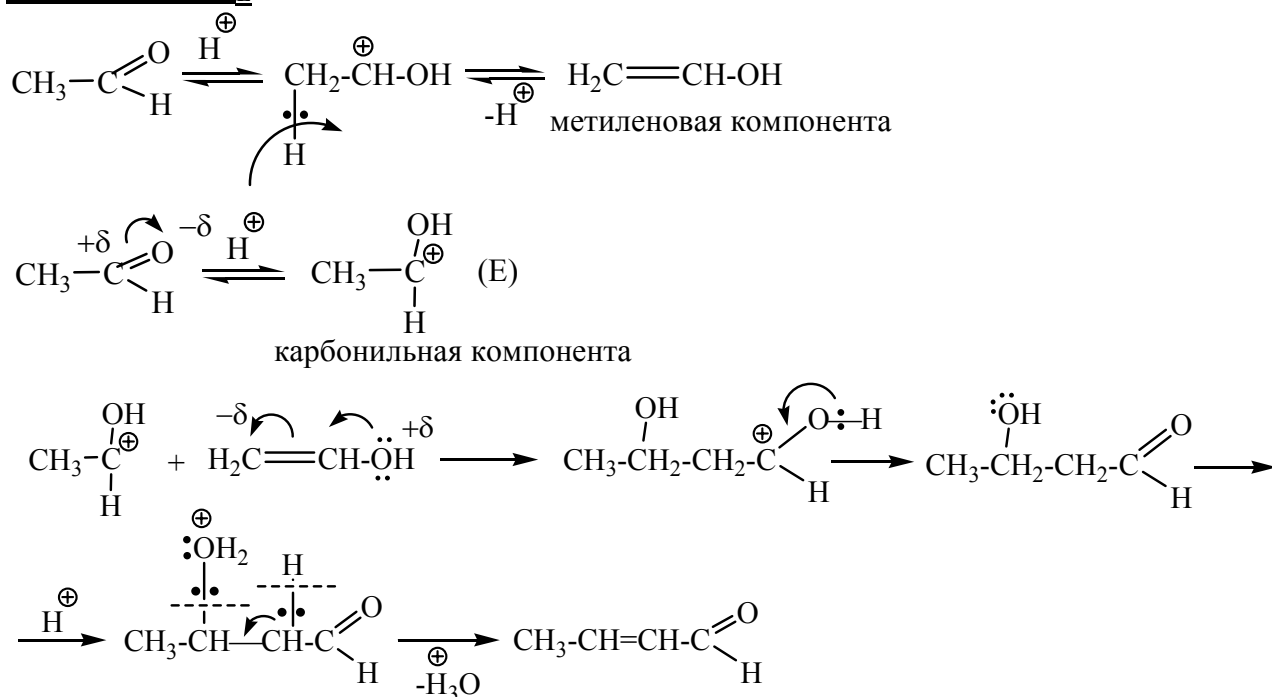
Пример реакции



б) Кротоновая конденсация (реакция катализируется кислотами)

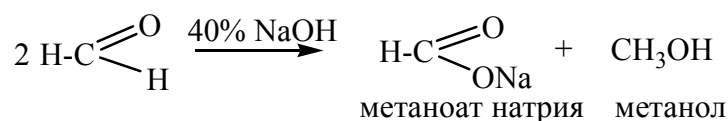


Механизм Ad_E

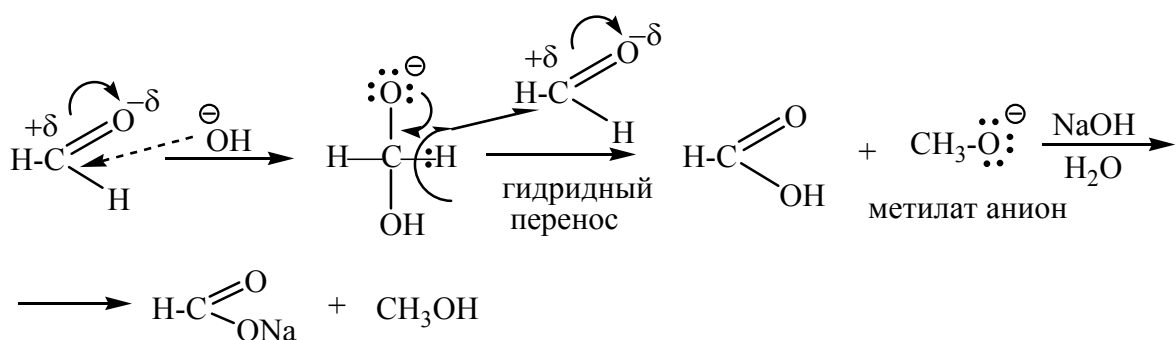


в) Реакция Канниццаро

При отсутствии атома водорода в α-положении альдегиды подвергаются реакции Канниццаро в присутствии 40% раствора NaOH (аутоокисление - аутовосстановление).

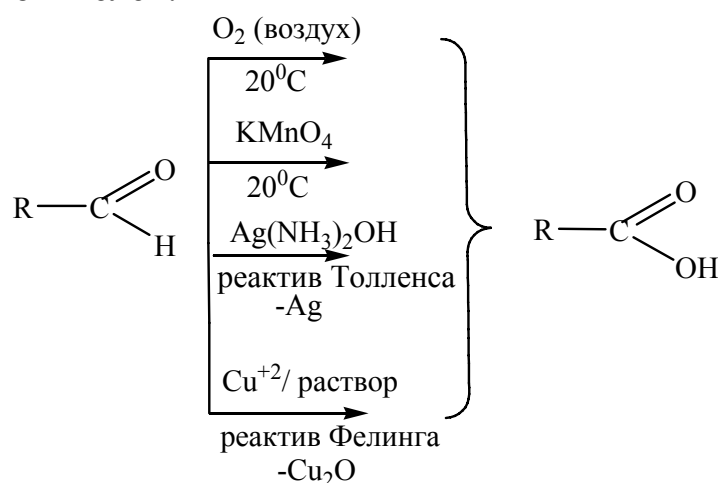


Механизм



V. Реакции окисления

1. Альдегиды окисляются в мягких условиях до карбоновых кислот, проявляя свойства восстановителей.

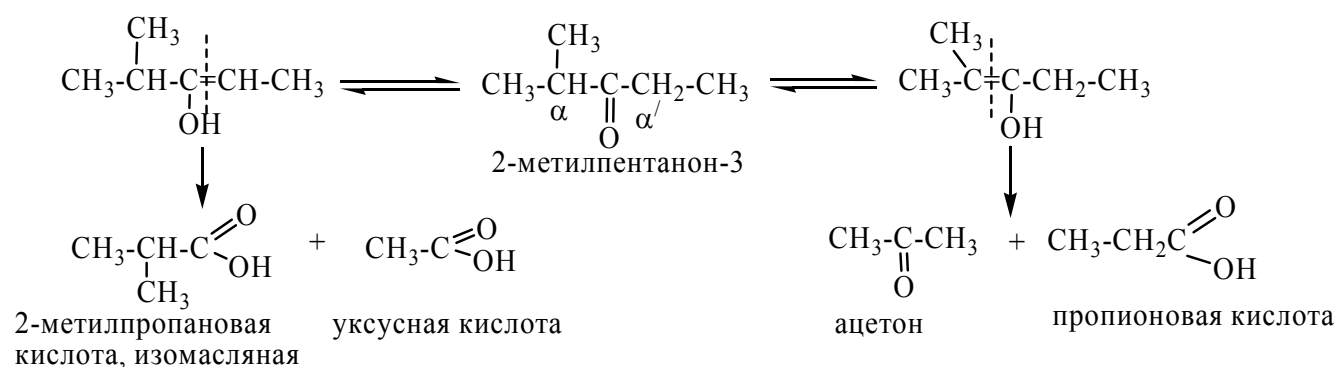


Реакции с реактивами Толленса (реакция серебряного зеркала) и Фелинга относятся к качественным.

2. Кетоны окисляются **деструктивно** в жестких условиях под действием KMnO_4 и $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в присутствии концентрированной серной кислоты после образования енолов (правило Попова).

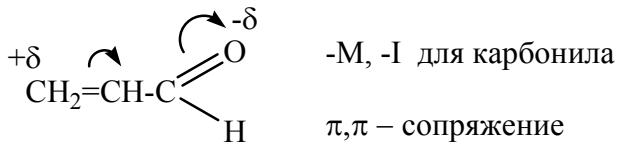
Пример реакции

реагент: $\text{KMnO}_4 / \text{H}_2\text{SO}_4, t^\circ\text{C}$

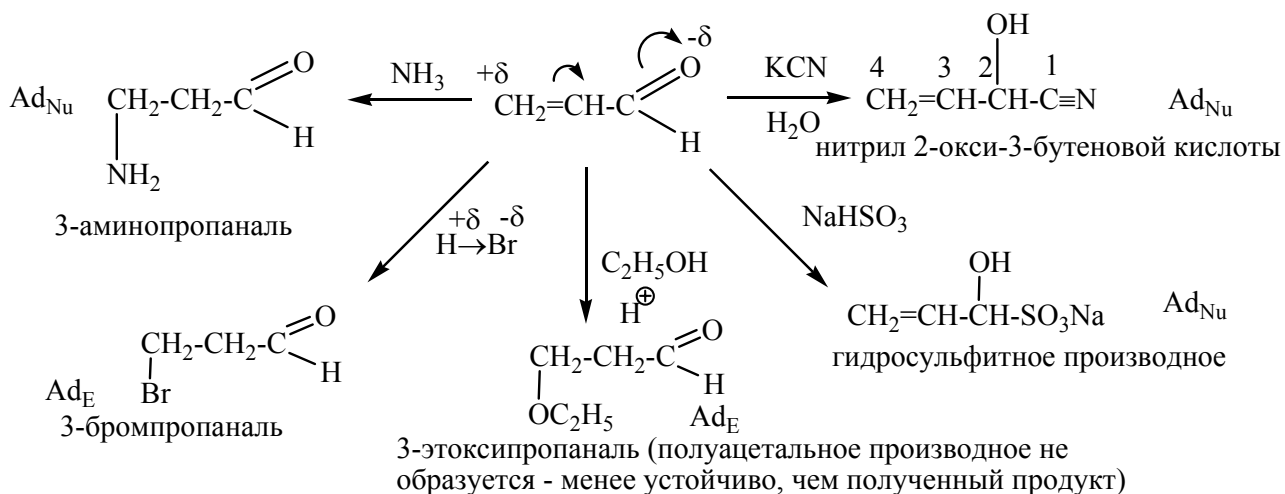


Таким образом, при окислении этилизопропилкетона образуются три различные карбоновые кислоты и пропанон (ацетон). Анализ образующихся смесей позволяет установить строение исходного кетона.

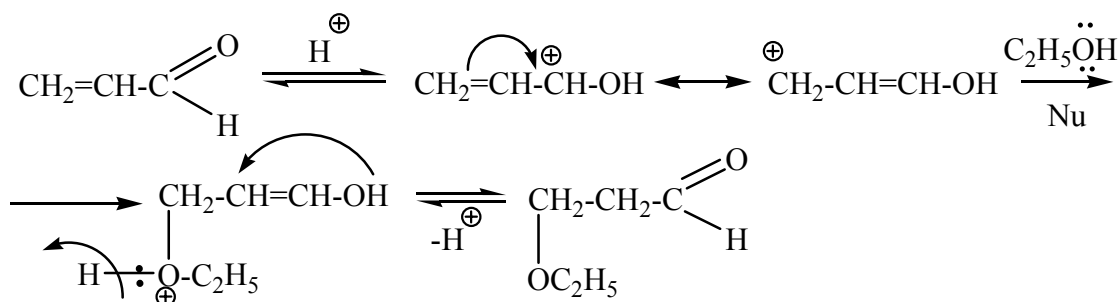
Реакционная способность α,β - непредельных альдегидов на примере акролеина



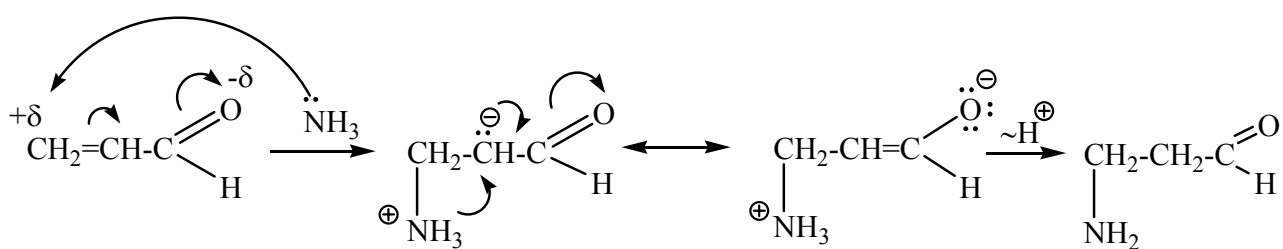
Характерны реакции по карбонильной группе и двойной связи.



Механизм присоединения этанола, Ad_E



Механизм присоединения аммиака, Ad_{Nu}



КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

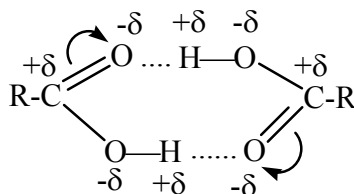
Функциональная группа $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—C} \\ \backslash \\ \text{OH} \end{array}$ - карбоксил

Номенклатура

Суффикс – **овая**

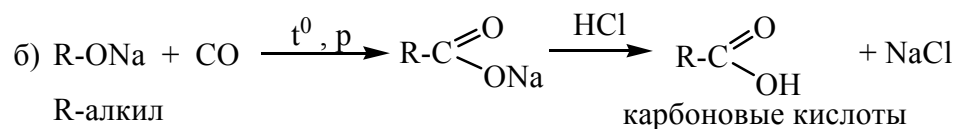
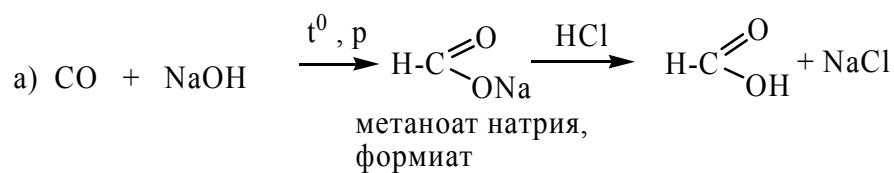
$\begin{array}{c} \text{H-C} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$	метановая кислота, муравьиная
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-C} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$	этановая кислота, уксусная
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$	пропановая кислота, пропионовая
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$	бутановая кислота, масляная
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-C} \\ \parallel \quad \\ \text{OH} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	2-метилпропановая кислота, изомасляная

Карбоновые кислоты имеют высокие температуры кипения, причиной является образование ассоциатов за счет водородных связей.

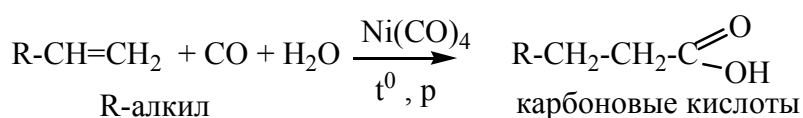


Методы получения

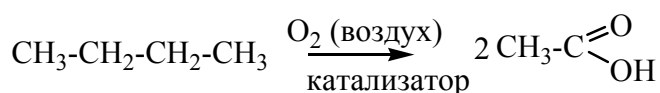
1. Карбонилирование щелочей и алкоголятов



2. Металлокарбонильный синтез

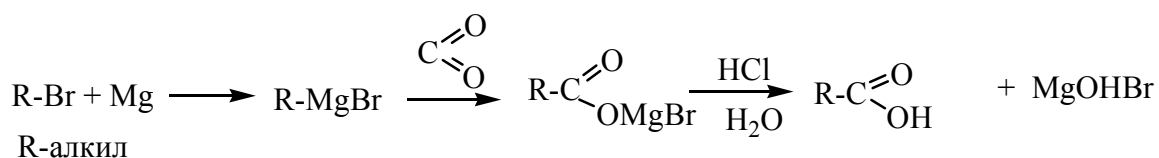


3. Окисление алканов



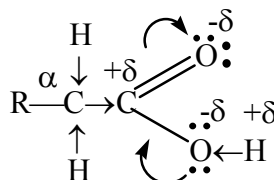
4. Окисление спиртов, альдегидов (см. соответствующие темы).

5. Синтез из реактива Гриньяра



6. Гидролиз нитрилов (см. тему “Производные карбоновых кислот”).

Реакционная способность карбоновых кислот

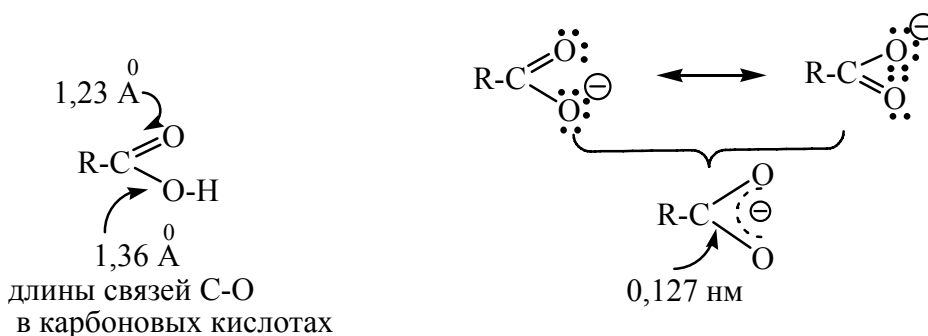
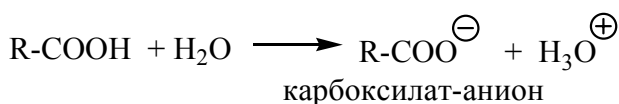


Поляризация связей в молекулах карбоновых кислот

За счет p,π-сопряжения НПЭ атома кислорода гидроксильной группы и p-электронов π-связи карбонила дефицит электронной плотности на атоме углерода карбонила (+δ) снижен. По этой причине карбоновые кислоты не склонны вступать в реакции присоединения по карбонильной группе, в отличие от альдегидов (кетонов). Кроме проявления OH-кислотности, для карбоновых кислот характерны реакции замещения гидроксильной группы и атома водорода в α-положении.

I. **OH-кислотность карбоновых кислот**

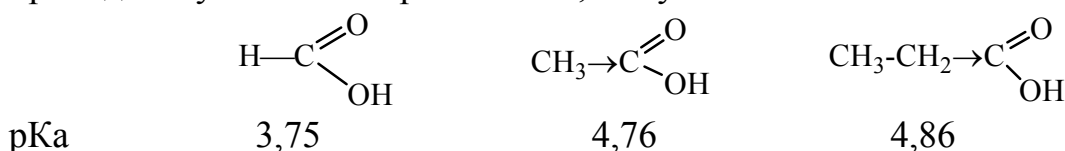
Карбоновые кислоты относятся к слабым кислотам, pKa ~ 4-5.



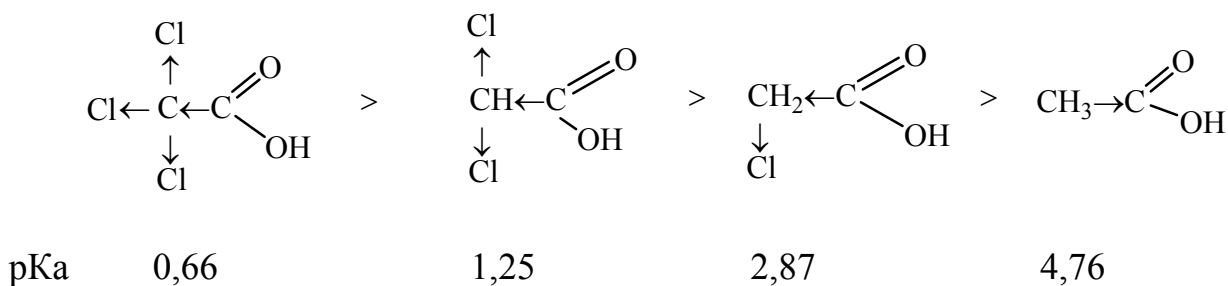
Связи C-O в карбоксилат-анионе одинаковы по длине, электронная плотность распределена равномерно.

Влияние заместителей на величину рКа карбоновых кислот:

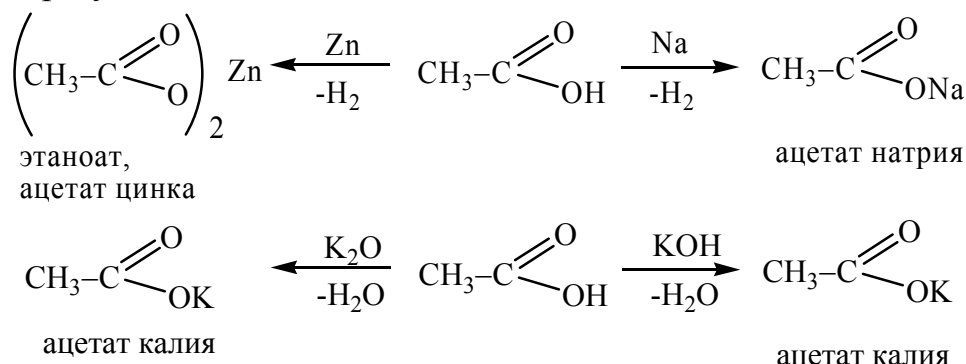
1. Донорные группы увеличивают прочность связи кислород-водород, это приводит к увеличению рКа кислот, т.е. уменьшению их силы.

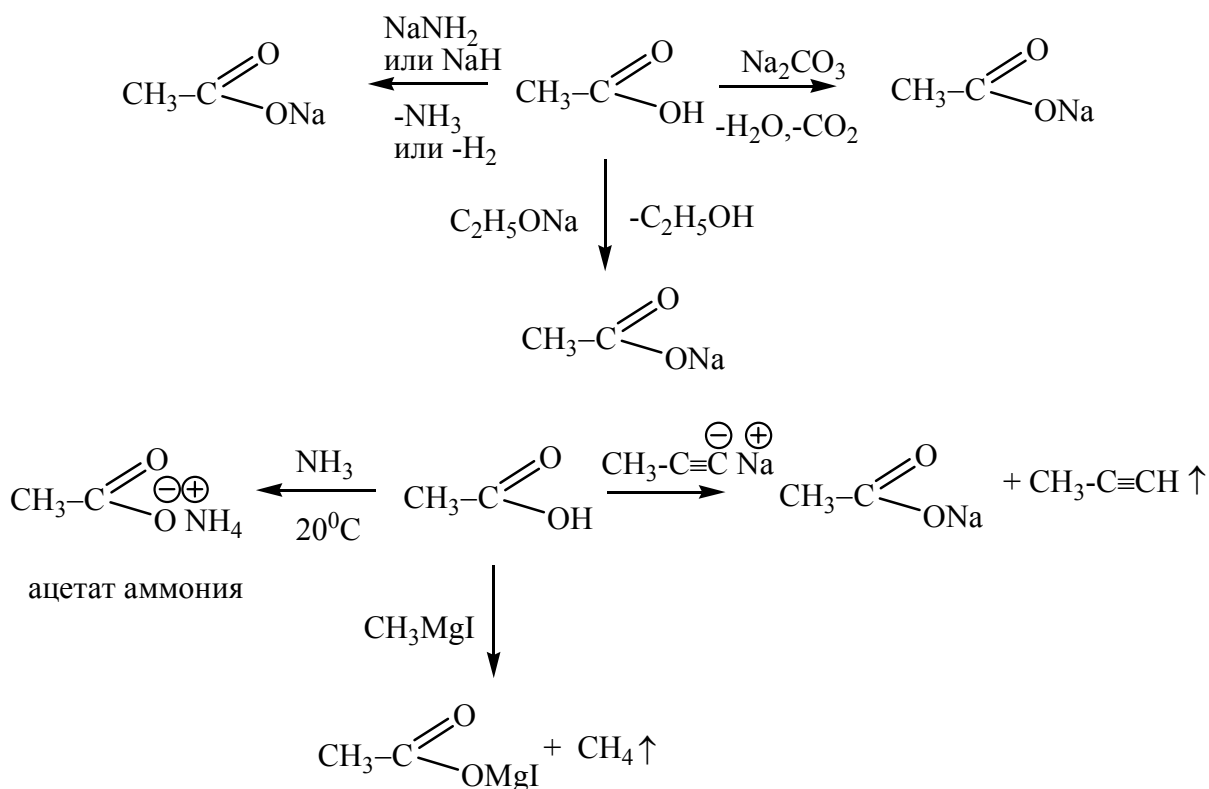


2. Акцепторные группы уменьшают электронную плотность связи кислород-водород, это приводит к уменьшению рКа кислот, т.е. увеличению их силы.



Карбоновые кислоты реагируют с металлами, оксидами металлов, гидроксидами, аммиаком, солями более слабых кислот (ОН, NH, СН - кислот). При этом образуются соли.

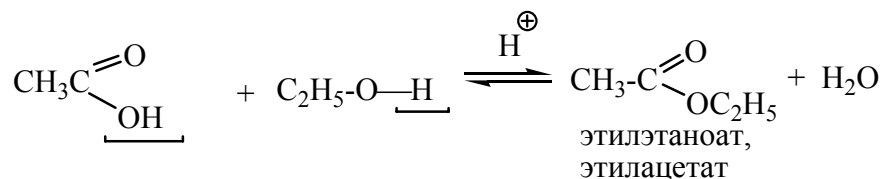




II. Реакции замещения OH-группы

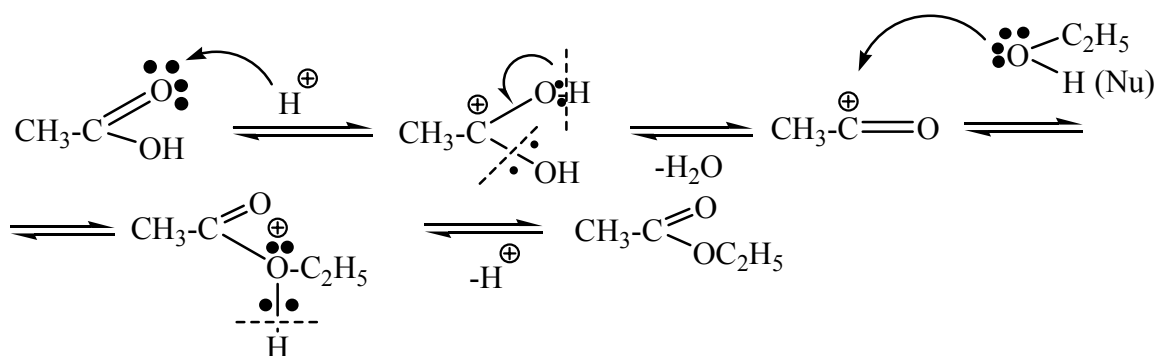
1. Реакция этерификации

Этерификация протекает в присутствии сильных и средних кислот, реакция обратима. В процессе реакции происходит замещение гидроксильной группы на алкокси группу и образование сложных эфиров.



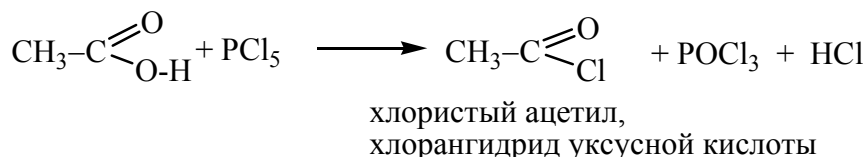
Механизм S_N

Nu - C₂H₅-O-H



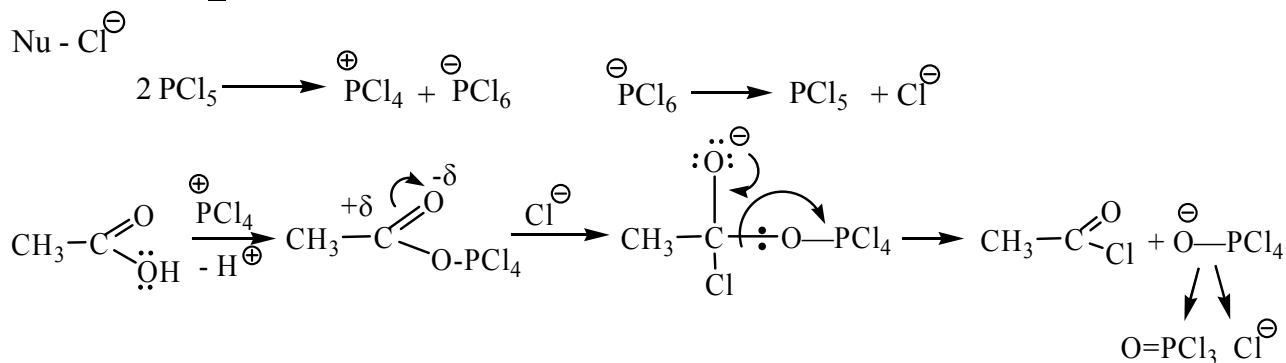
2. Превращение в хлорангидриды и ангидриды

а) синтез хлорангидридов

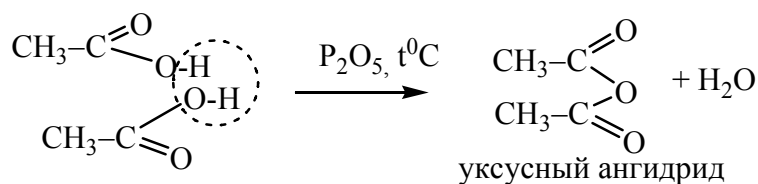


В качестве реагентов можно также использовать SOCl_2 , PCl_3 .

Механизм S_N



б) синтез ангидридов

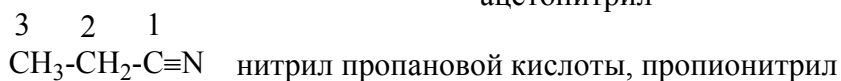
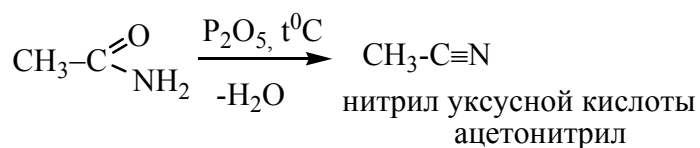


4. Образование азотсодержащих производных

а) синтез амидов

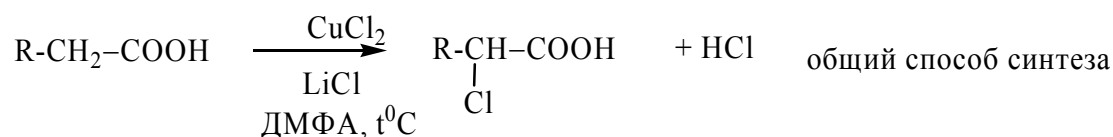
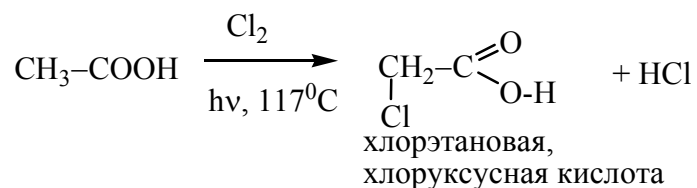


б) синтез нитрилов

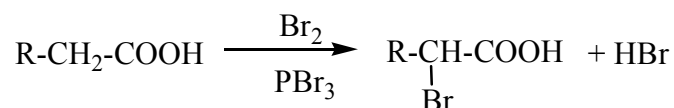


4. Галоидирование по α - положению

а) хлорирование

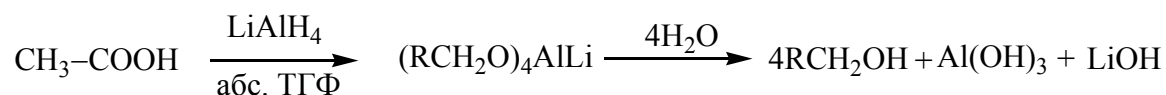


б) бромирование (реакция Гелля- Фольгарда – Зелинского)

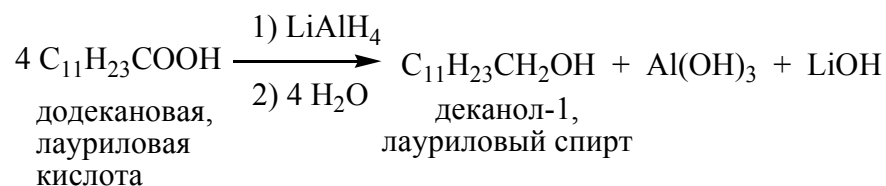


5. Восстановление и окисление карбоновых кислот

а) восстановление

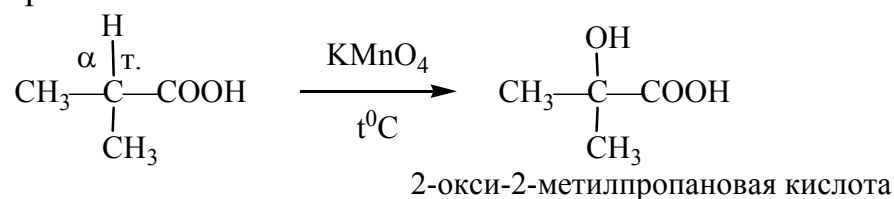


Используется для получения высших спиртов:



б) окисление

Карбоновые кислоты устойчивы к действию обычных окислителей, возможно окисление связи C_α - H, если атом углерода в α - положении - третичный.



ПРОИЗВОДНЫЕ ПРЕДЕЛЬНЫХ КИСЛОТ

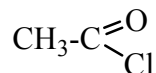
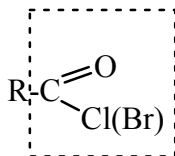
Свойства и взаимные превращения

производные

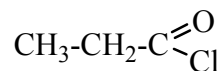
общая формула,
функциональная группа

примеры названий

галогенангидриды

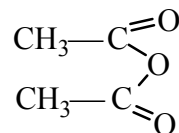
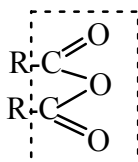


этанойл хлорид, хлорангидрид этановой (уксусной) кислоты, хлористый ацетил

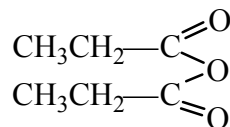


пропанойл хлорид, хлорангидрид пропановой (пропионовой) кислоты, хлористый пропионил

ангидриды

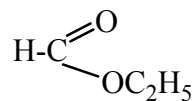
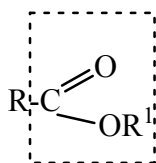


ангидрид этановой (уксусной) кислоты, уксусный ангидрид

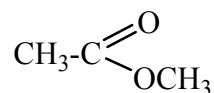


ангидрид пропановой (пропионовой) кислоты, пропионовый ангидрид

сложные эфиры



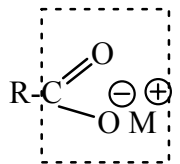
этилметаноат, этиловый эфир метановой (муравьиной) кислоты, этилформиат



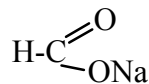
метилэтанойл, метиловый эфир этановой (уксусной) кислоты, метилацетат

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C}\begin{matrix} \text{=O} \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
 этилпропаноат,
 этиловый эфир пропановой
 (пропионовой) кислоты,
 этилпропионат

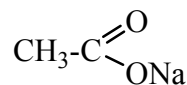
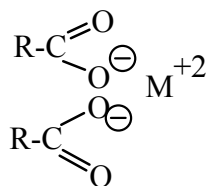
СОЛИ



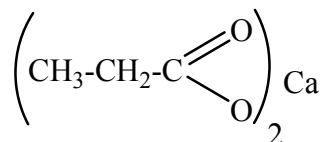
M - металл



метаноат натрия,
натриевая соль муравьиной
кислоты, формиат натрия

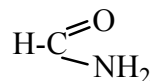
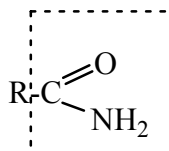


этанат натрия,
натриевая соль уксусной
кислоты, ацетат натрия

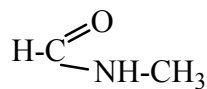
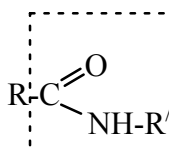


пропаноат кальция,
кальциевая соль пропановой
(пропионовой) кислоты

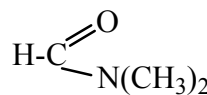
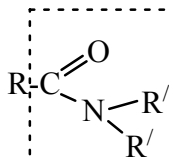
АМИДЫ



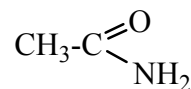
амид метановой
(муравьиной) кислоты,
формамид



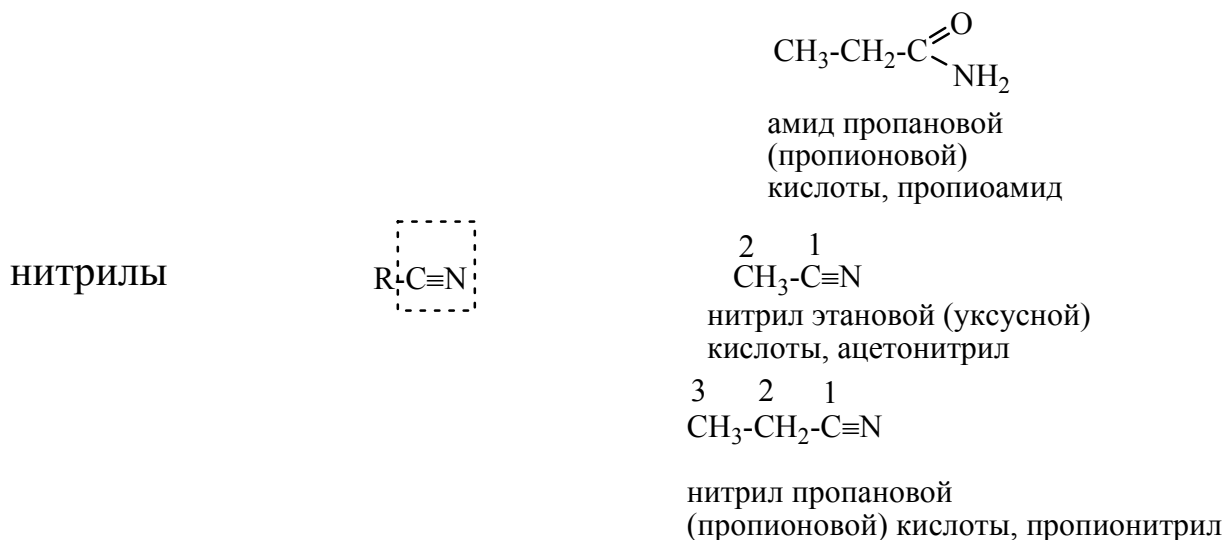
N-метилформамид



N,N-диметилформамид



амид этановой (уксусной)
кислоты, ацетамид



Галогенангидриды и ангидриды карбоновых кислот

Важнейшие и наиболее реакционноспособные производные кислот. Методы получения приведены в теме “Карбоновые кислоты”.

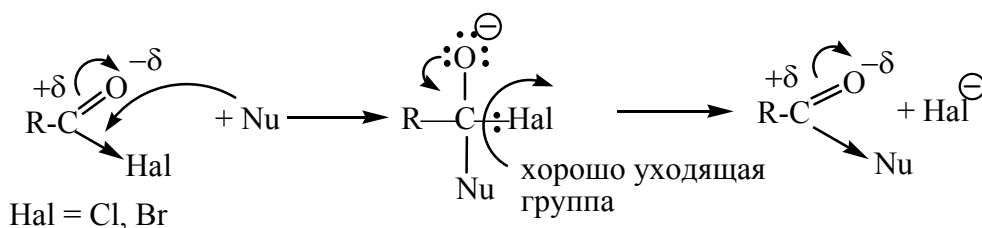
Легко вступают в реакции нуклеофильного замещения галогена и карбоксилат-аниона у sp^2 -гибридизованного атома углерода. Галоген и карбоксилат-анион, имеющие сильный отрицательный индуктивный эффект, создают дополнительный дефицит электронной плотности на атоме углерода карбонильной группы, что облегчает атаку нуклеофила.

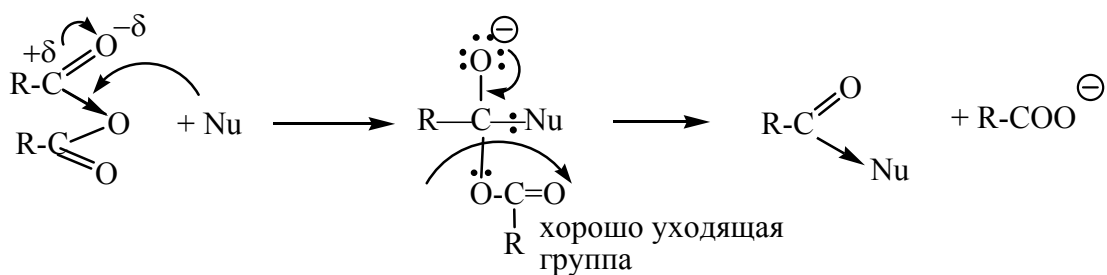


(В данном случае мы не учитываем донорный мезомерный эффект заместителей при карбониле)

I. Реакции нуклеофильного замещения

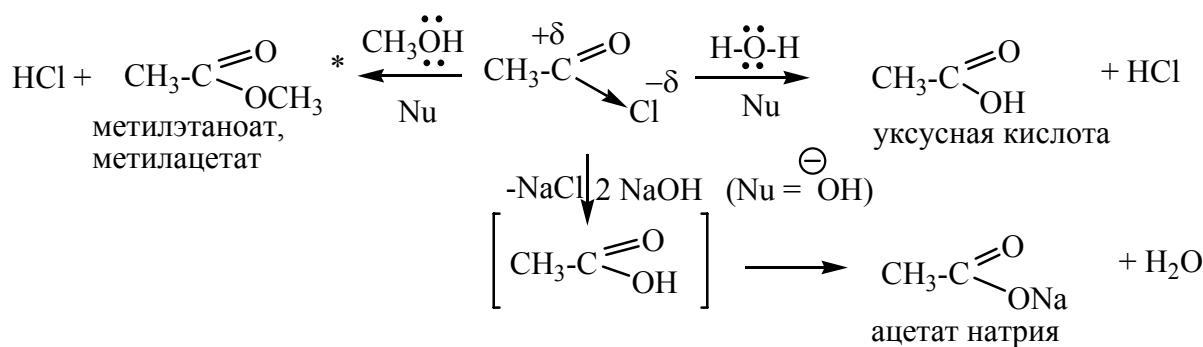
Общие схемы механизма нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридизованного атома углерода карбонильной группы:





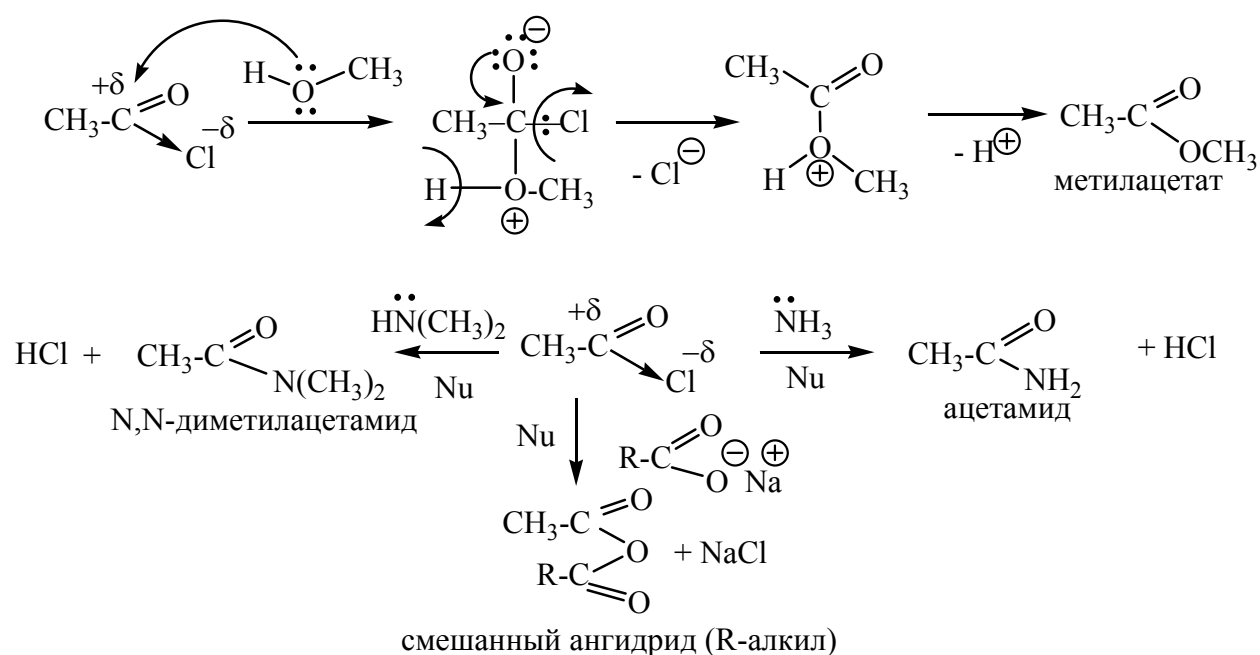
Ацилирование – это введение ацильной (R-CO) группы к атому кислорода (O-ацилирование) или к атому азоту (N-ацилирование). Галогенангидриды и ангидриды являются наиболее часто применяемыми ацилирующими агентами. Реакции идут без катализаторов.

Примеры реакций для галогенангидридов

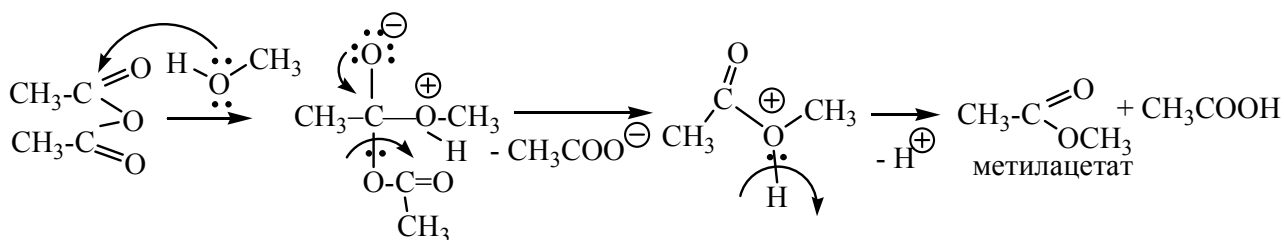


Механизм (*) образования метилацетата S_N

Nu: CH₃OH

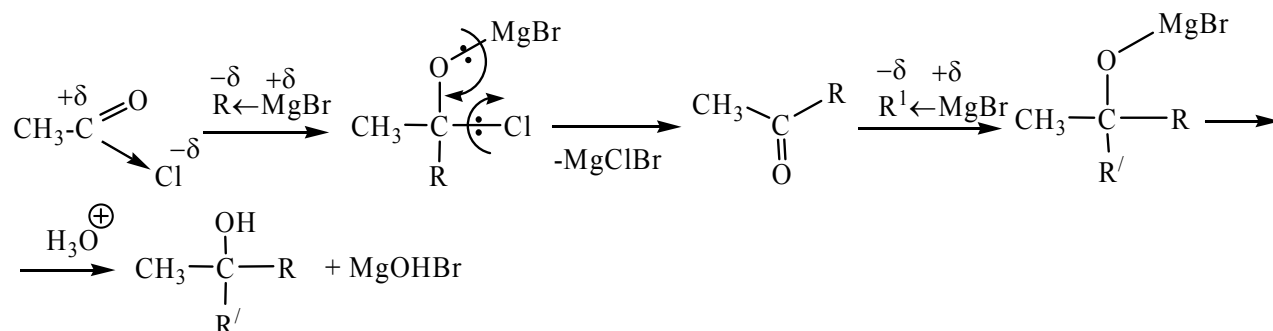


Ацилирование с помощью ангидридов протекает по аналогичным схемам и механизму, при этом кроме соответствующего продукта всегда образуется карбоновая кислота. Ниже приведена схема и механизм образования сложного эфира из уксусного ангидрида.



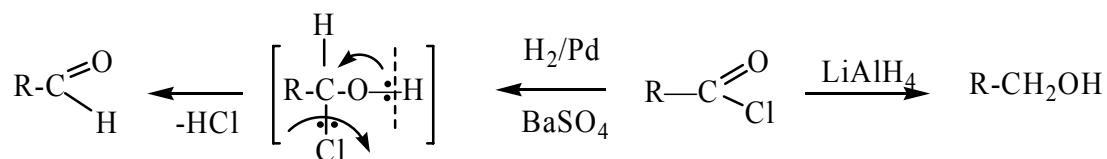
Другие реакции галогенангидридов

1. Взаимодействие с избытком реактива Гриньяра (синтез третичных спиртов)



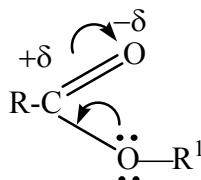
Реакция не останавливается на стадии образования кетонов, для синтеза используют избыток реактива Гриньяра.

2. Восстановление (по Розенмунду)



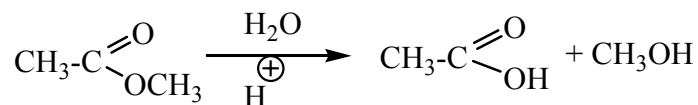
СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

Сложные эфиры вступают в реакции нуклеофильного замещения менее легко, чем галогеноангидриды и ангидриды, что связано с более выраженным +M эффектом заместителя (R¹O). Реакции успешно идут только в присутствии каталитических количеств минеральных кислот.



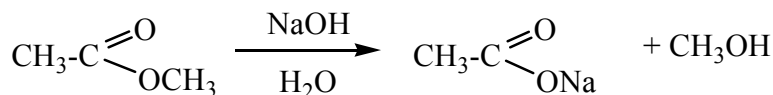
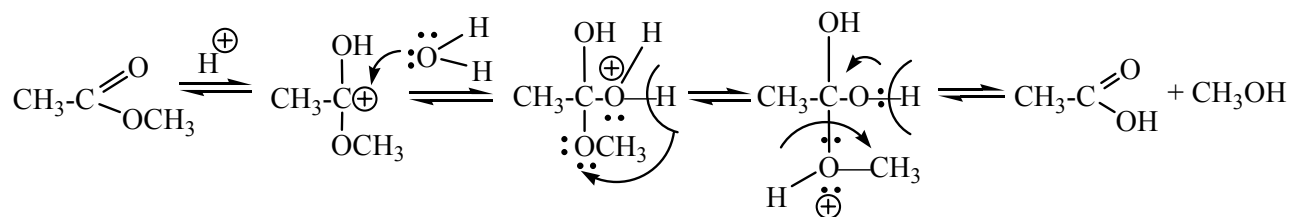
1. Реакции нуклеофильного замещения алкоксигруппы

а) Гидролиз, необходим кислый или щелочной катализ



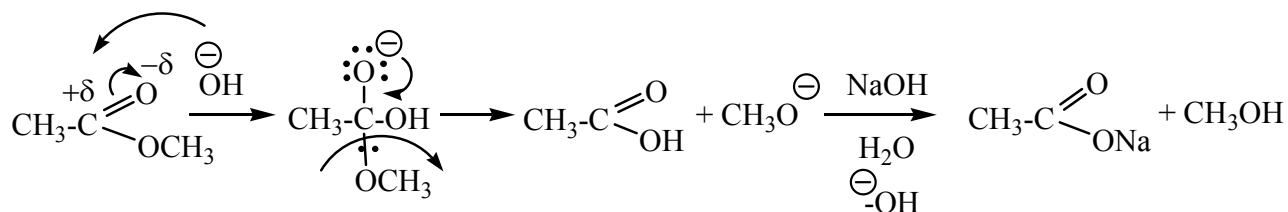
Механизм S_N

Nu: H₂O

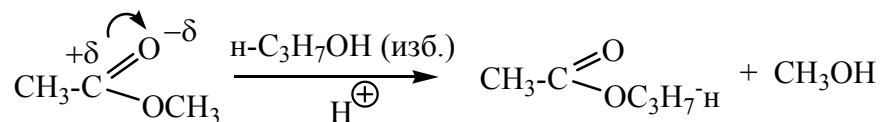


Механизм S_N

Nu: ⁻OH

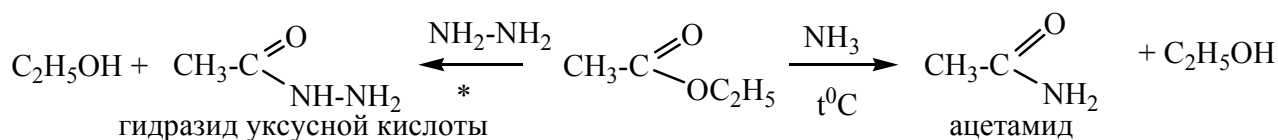


б) **Перезэтерификация** - взаимодействие со спиртами, образование нового сложного эфира.



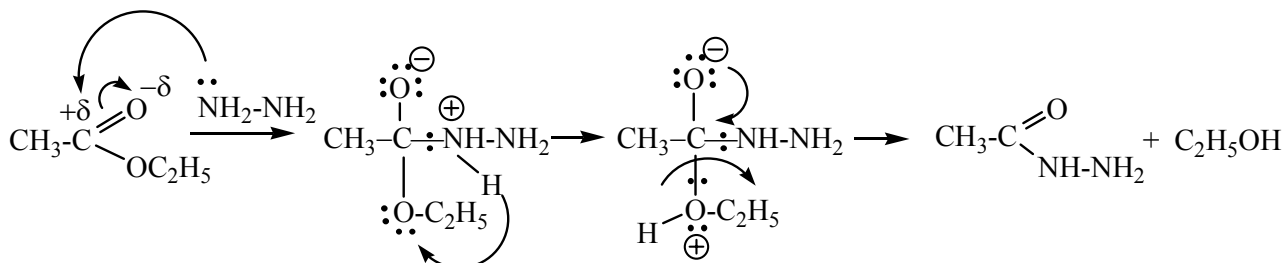
Механизм S_N, Nu: н-C₃H₇OH, аналогичен кислому гидролизу сложных эфиров.

в) **Аммонолиз** – взаимодействие с NH₂X (X=H, NH₂)

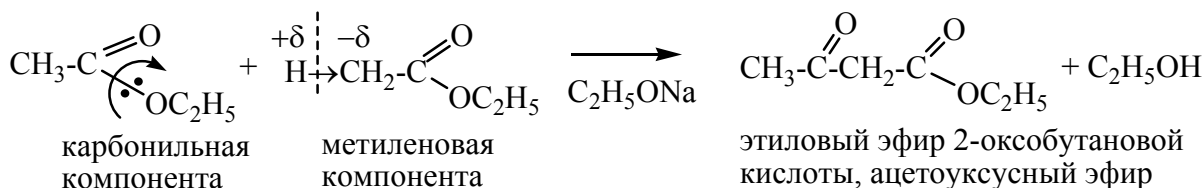


Механизм* S_N

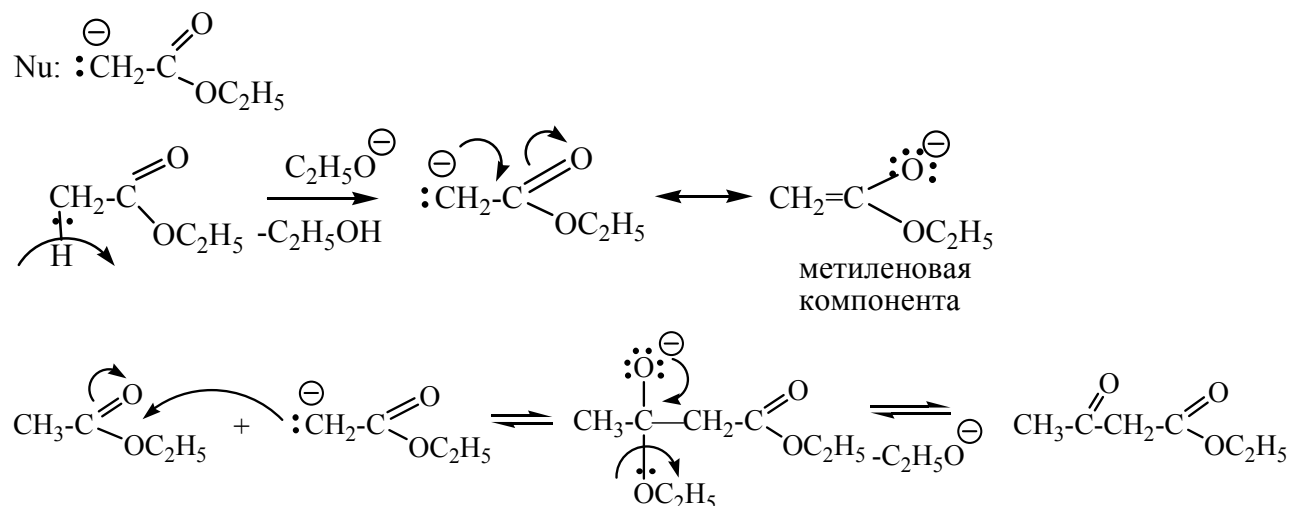
Nu: NH₂-NH₂ (NH₂-X)



2. Сложноэфирная конденсация по Кляйзену – реакция замещения алкокси группы на остаток сложного эфира, что приводит к образованию эфиров β-оксокислот. Участвуют две молекулы сложного эфира. Реакцию катализируют алкоголяты (чаще этилат натрия) – в качестве оснований.

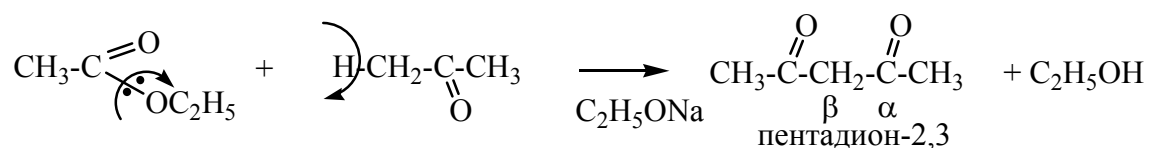


Механизм S_N

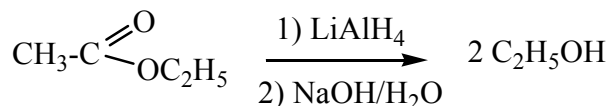


В сложноэфирной конденсации в качестве метиленовой компоненты можно использовать метилалкилкетоны, при этом образуются β-дикетоны.

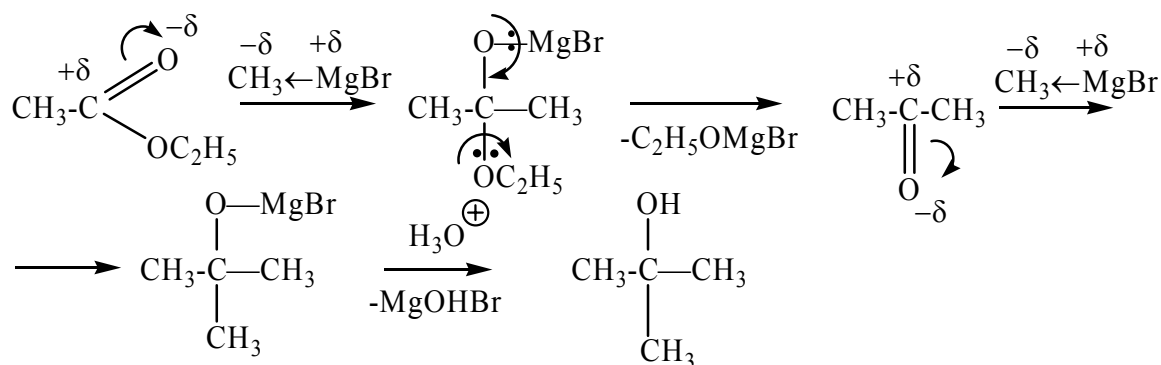
Пример реакции



3. Восстановление сложных эфиров



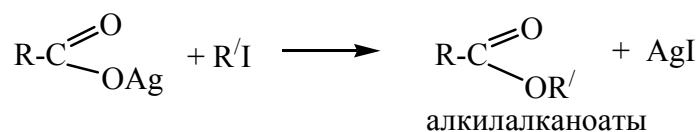
4. Реакция с реактивом Гриньяра (синтез третичных спиртов)



Реакция не останавливается на стадии образования кетонов, для синтеза используют избыток реактива Гриньяра.

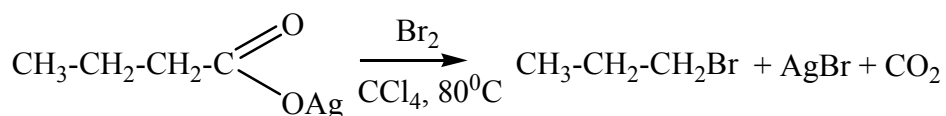
СОЛИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

1. Синтез сложных эфиров

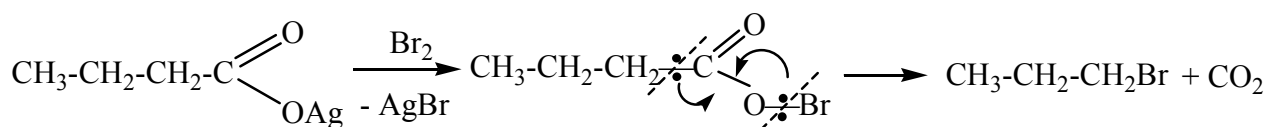


Эта реакция используется в том случае, когда спирты и карбоновые кислоты труднодоступны.

2. Синтез бромистых алкилов

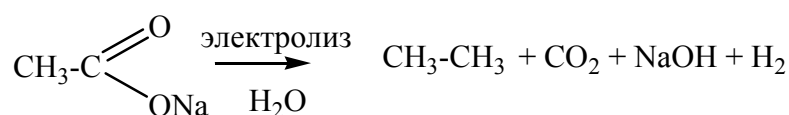


Механизм реакции, S_R

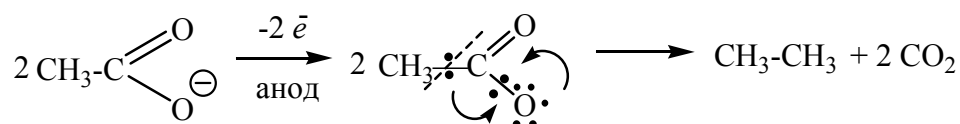


3. Реакция Дюма (см. тему “Алканы”, синтез алканов)

4. Реакция Кольбе (синтез алканов)



Механизм

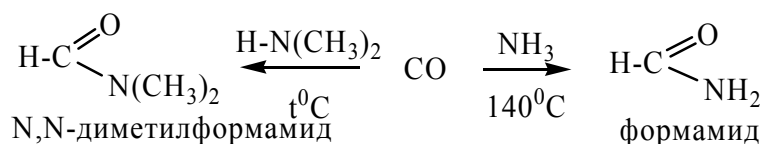


5. Синтез кетонов пиролизом солей Ca⁺², Mg⁺², Mn⁺² карбоновых кислот (см. тему “Альдегиды, кетоны”).

АМИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

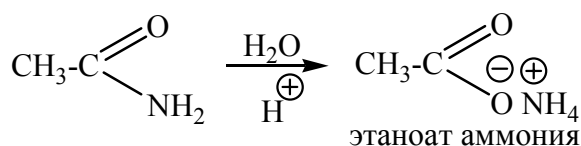
Амиды менее реакционноспособны в реакциях нуклеофильного замещения, чем сложные эфиры, что является следствием более сильного p, π-сопряжения НПЭ атома азота аминогруппы и π-связи карбонила. Следствием этого сопряжения также является отсутствие основных свойств у амидов и более выраженная NH-кислотность по сравнению с аминами.

Синтез амидов приведен в теме «Карбоновые кислоты». Амиды муравьиной кислоты получают из оксида углерода и аммиака (аминов).



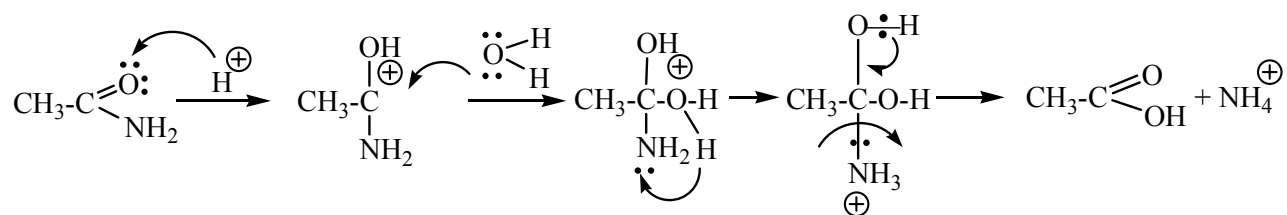
1. Гидролиз амидов

а) кислый

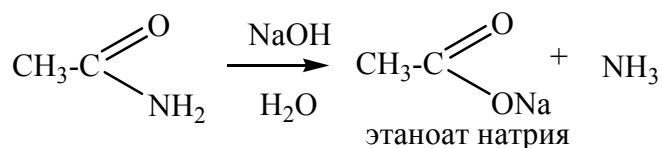


Механизм S_N

Nu: H-O-H

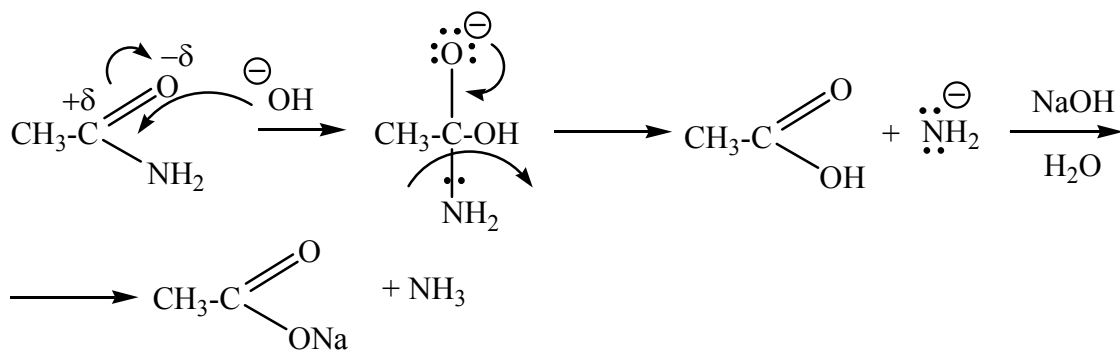


б) щелочной

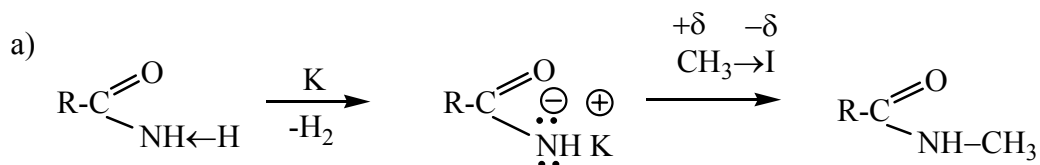


Механизм S_N

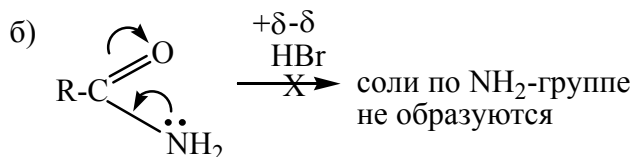
Nu: ⁻OH



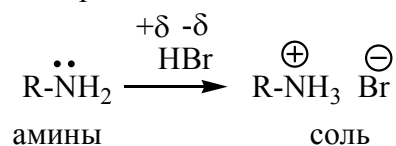
2. Кислотно-основные свойства амидов



NH-Кислотность амидов выражена сильнее, чем у аминов.

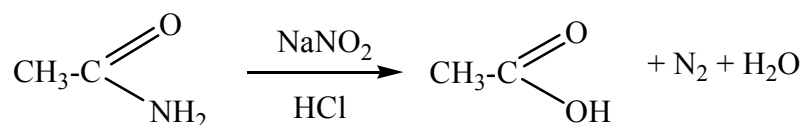


для сравнения:



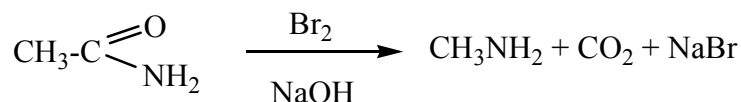
Основ́ные свойства отсутствуют, так как НПЭ атома азота находится в сопряжении с π-связью карбонила.

3. Реакция с азотистой кислотой – образование карбоновых кислот

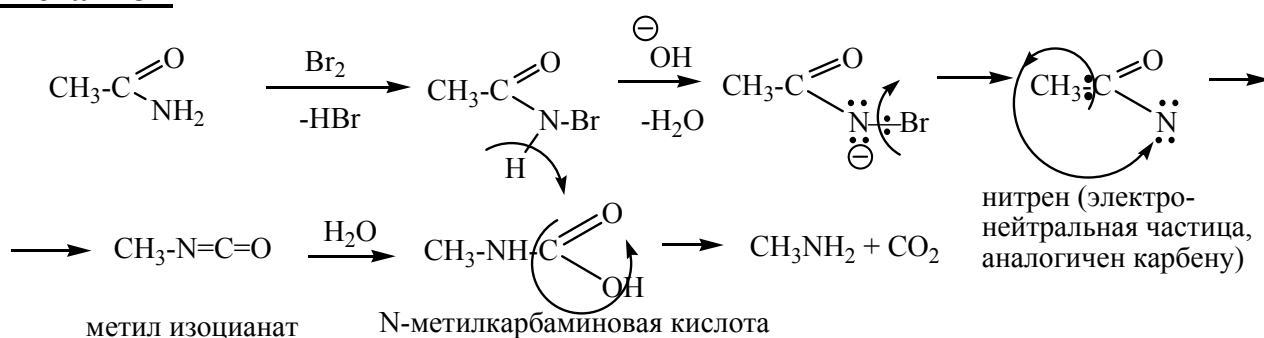


Реакция аналогична взаимодействию первичных аминов с азотистой кислотой.

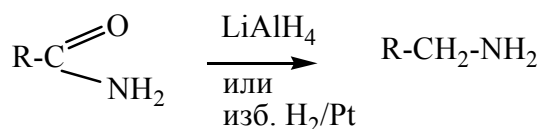
4. Перегруппировка Гофмана (синтез аминов)



Механизм



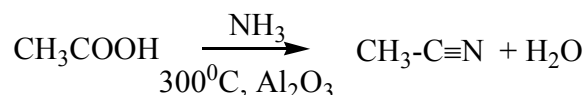
5. Восстановление амидов (синтез аминов)



6. Дегидратация амидов – синтез нитрилов карбоновых кислот (см. тему “Карбоновые кислоты”)

НИТРИЛЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Ацетонитрил получают по следующей схеме:

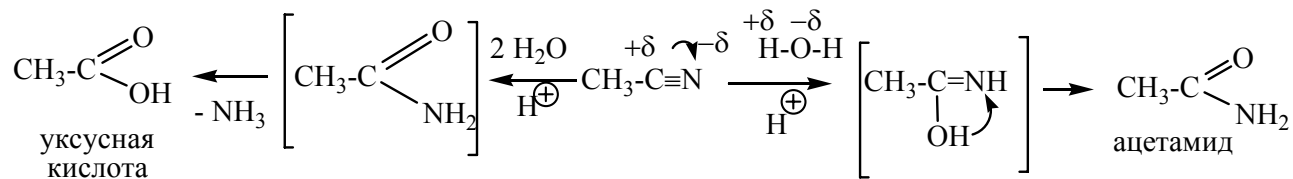


Ацетонитрил является ценным растворителем, часто используемым в органическом синтезе.

1. Гидролиз нитрилов (кислотный и щелочной)

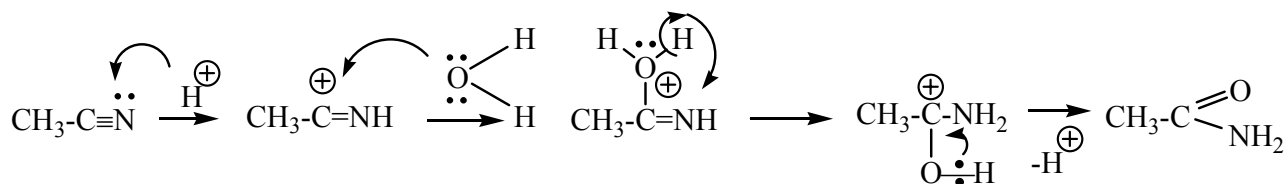
Проходит в жестких условиях в один или в два этапа.

а) кислый гидролиз

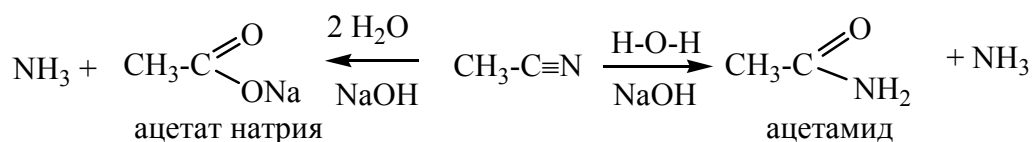


Механизм первого этапа, S_N

Nu: H-O-H

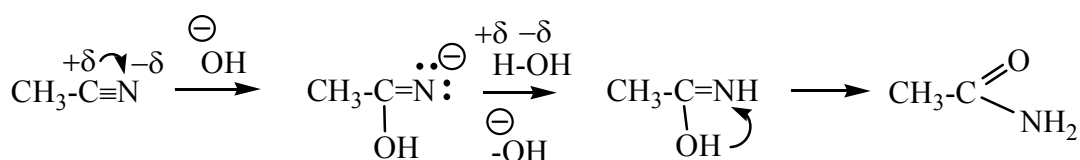


б) щелочной гидролиз

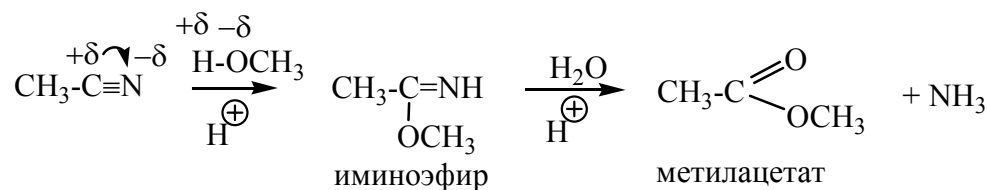


Механизм первого этапа, S_N

Nu: ⁻OH

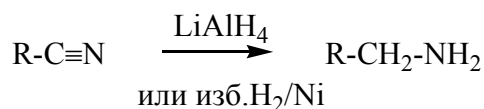


2. Алкоголиз нитрилов (синтез сложных эфиров)



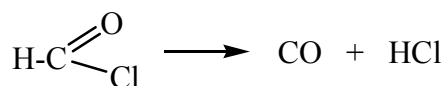
Механизм S_N, Nu: CH₃OH, аналогичен кислому гидролизу нитрилов.

3. Восстановление нитрилов (синтез первичных аминов)

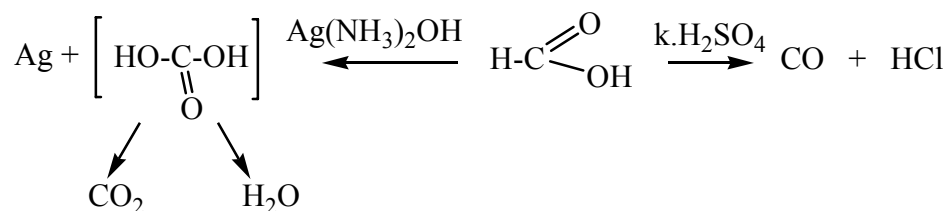


Особенности реакционной способности муравьиной (метановой) кислоты

Хлорангидрид и ангидрид муравьиной кислоты нестабильны и легко разлагаются, например:



Нитрил муравьиной кислоты – очень слабая синильная кислота. Муравьиная кислота, единственная из карбоновых кислот легко окисляется действием реактива Толленсом. При взаимодействии с концентрированной H_2SO_4 декарбоксилируется.



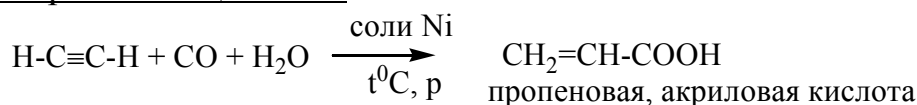
α, β – НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ

Номенклатура

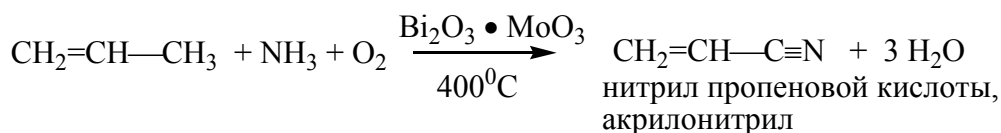
		производные
$\beta \quad \alpha$ $\text{CH}_2=\text{CH-COOH}$	пропеновая, акриловая кислота	акрилаты, пропеноаты
$\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\text{C-COOH}}$	2-метилпропеновая, метакриловая кислота	метакрилаты 2-метилпропеноаты
$\begin{array}{cccc} 4 & 3 & 2 & 1 \\ \text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	бутен-2-овая, кротоновая кислота	кротонаты, бутен-2-оаты

Промышленные способы получения

1. Карбонилирование ацетилена

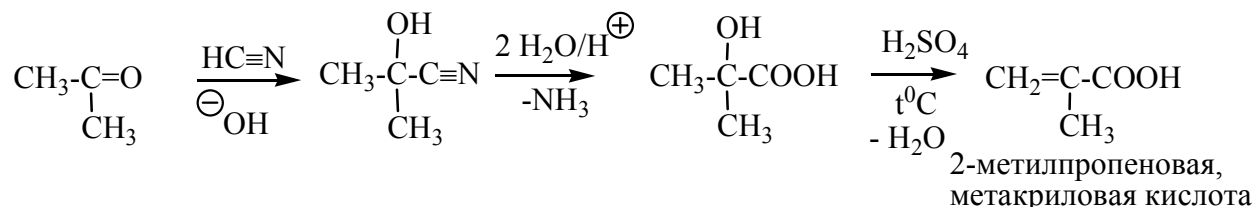


2. Окислительное аминирование пропена

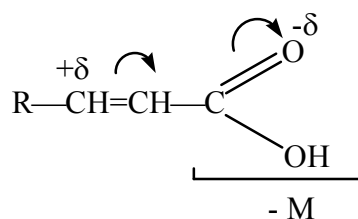


Реакция идет через образование пропеналя (акролеина).

1. Циангидринный синтез (препаративный способ)



Реакционная способность



В молекулах α,β -непредельных кислот реализуется π,π - сопряжение, которое описывается как отрицательный мезомерный эффект для карбоксильной группы.

Реакции идут по двум направлениям – по карбоксильной группе и двойной связи.

I. OH-кислотность

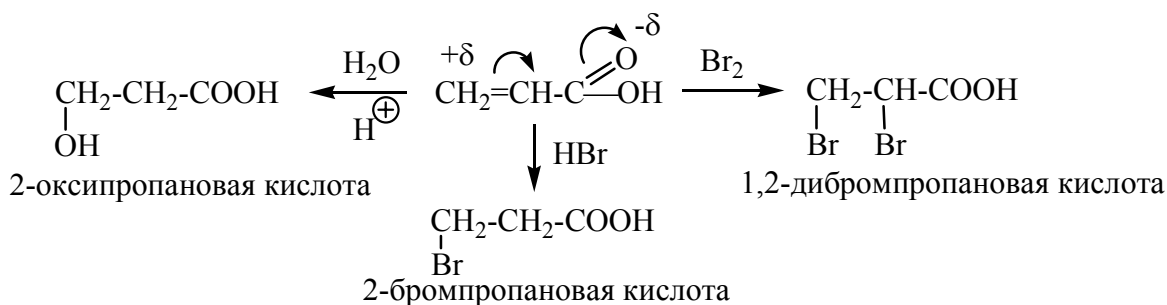
α,β -Непредельные кислоты - более сильные кислоты, чем карбоновые кислоты алифатического ряда. Карбоксилат-анионы непредельных кислот более устойчивы за счет π,π - сопряжения с двойной связью (рКа 4,25 - акриловая кислота, рКа 4,87 – пропионовая кислота).

II. Реакции по карбоксильной группе

Аналогичны реакциям алифатических карбоновых кислот.

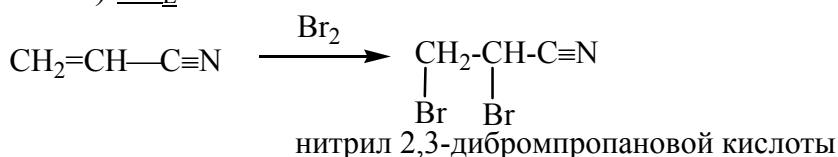
III. Реакции присоединения по двойной связи

1. Для кислот – реакции электрофильного присоединения (Ad_E)

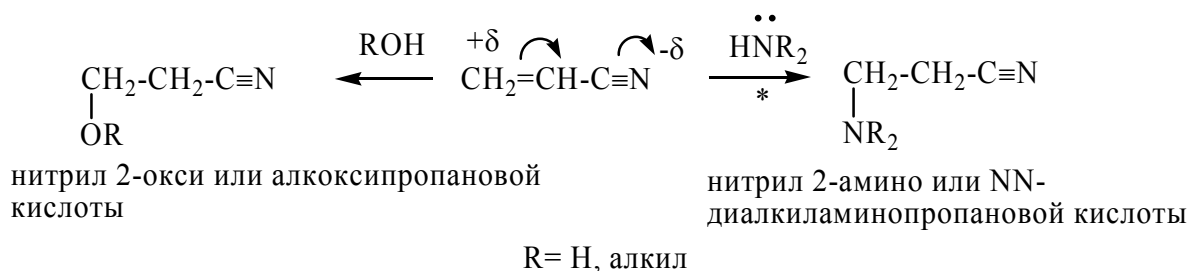


2. Для акрилонитрила

а) Ad_E

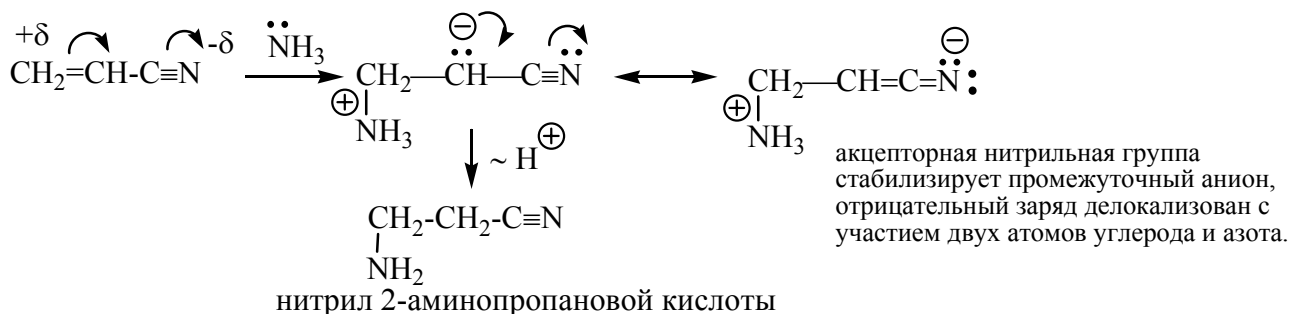


б) реакции нуклеофильного присоединения (Ad_{Nu}), присоединение по Михаэлю (цианэтилирование)



Механизм Ad_{Nu}

Nu: NH_3

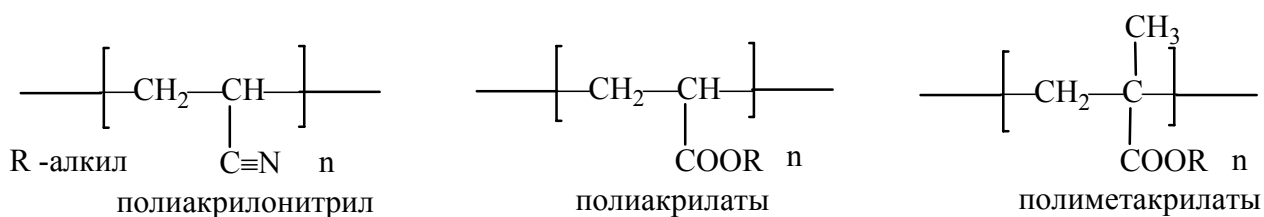


3. Реакции полимеризации

Полимеры, получаемые в промышленности из производных акриловой и метакриловой кислот обладают ценными свойствами – бесцветны, светостойки, прозрачны.

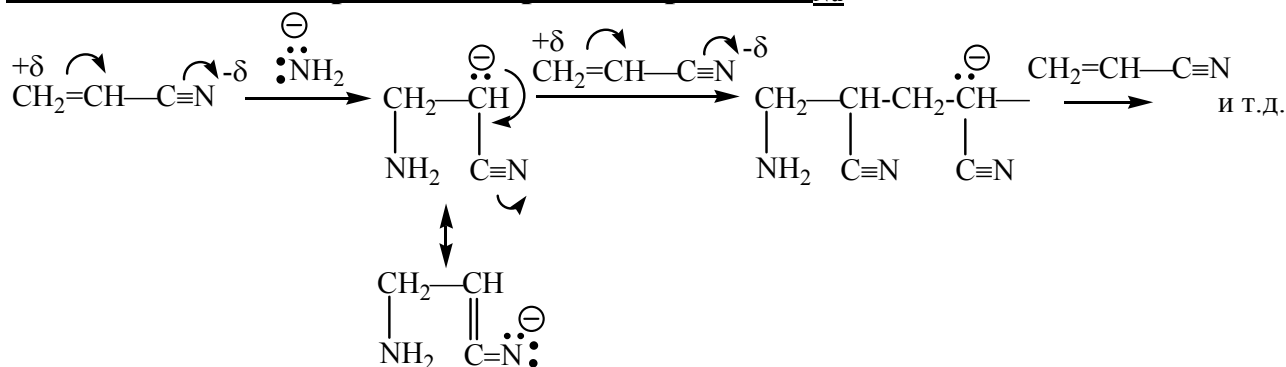
Из полимера эфира метакриловой кислоты изготавливают органическое стекло (плексиглас). На основе водной эмульсии (аналогичной латексу)

получают медицинские пластыри, искусственную кожу, синтетическое волокно.



Полимеризация идет под действием NaNH_2 .

Механизм полимеризации акрилонитрила, Ad_{Nu}



ЖИРЫ, МАСЛА

Жиры – это сложные эфиры глицерина и высших жирных карбоновых кислот (тривиальное название - глицериды).

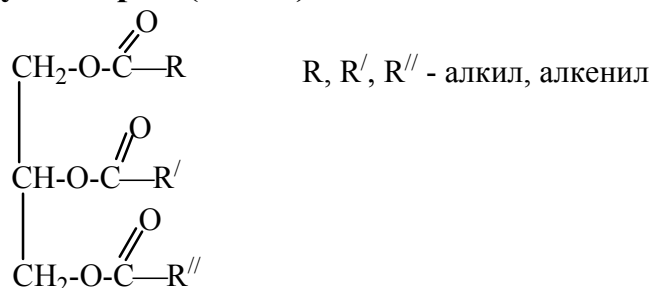
Твёрдые жиры (животные) – глицериды предельных высших карбоновых кислот.

Жидкие жиры (масла) – глицериды непредельных высших карбоновых кислот.

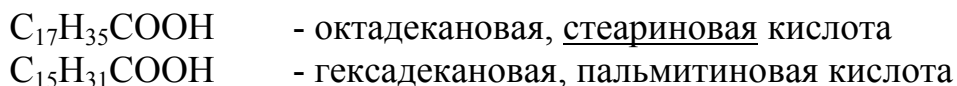
Высшие карбоновые кислоты, которые входят в состав жиров имеют четное количество атомов углерода ($\text{C}_8 - \text{C}_{18}$) и неразветвленный углеводородный остаток.

Природные жиры и масла – это смеси глицеридов высших карбоновых кислот.

Общая формула жиров (масел)

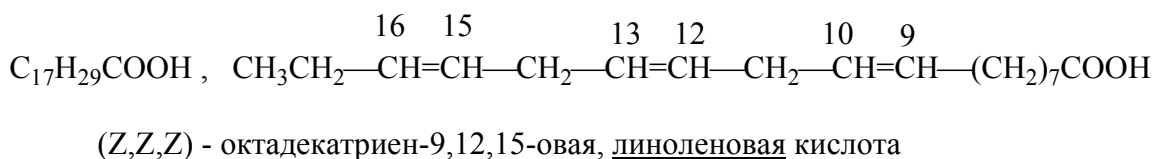
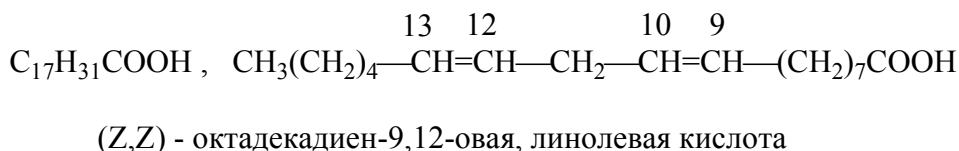
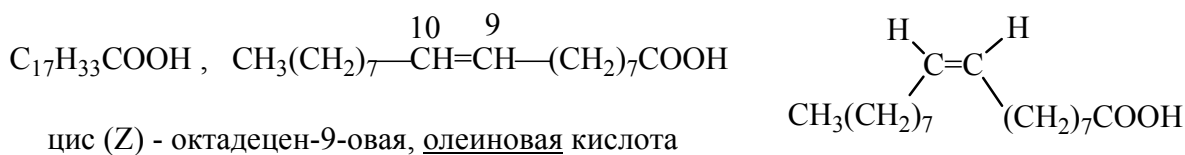


В состав твёрдых жиров входят чаще всего остатки следующих предельных кислот:



Глицериды этих кислот входят в состав сливочного масла, говяжьего, свиного жиров.

Глицериды олеиновой, линолевой и линоленовой кислот входят в состав оливкового, хлопкового, соевого, кукурузного и льняного масел.



Физические свойства

Жиры нерастворимы в воде, не имеют четкой температуры плавления и значительно увеличиваются в объеме при плавлении.

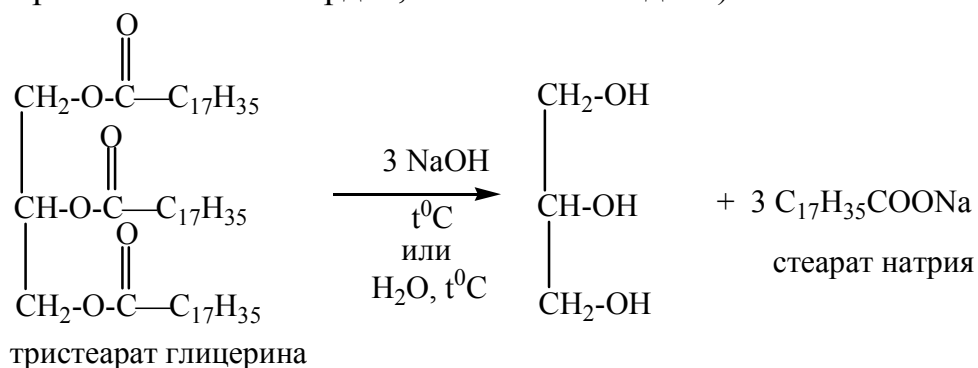
Твердое агрегатное состояние жиров, связано с тем, что в состав этих жиров входят остатки предельных кислот, и молекулы жиров способны к плотной упаковке. В состав масел, входят остатки непредельных кислот в cis – конфигурации, следовательно плотная упаковка молекул невозможна, и агрегатное состояние – жидкое.

Реакционная способность

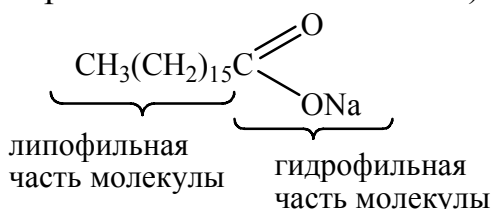
Жиры (масла) являются сложными эфирами и для них характерны все реакции сложных эфиров. Мы опишем только две промышленно важные реакции – гидролиз (омыление) жиров и гидрирование масел.

1. Омыление – щелочной гидролиз жиров, получение мыла.

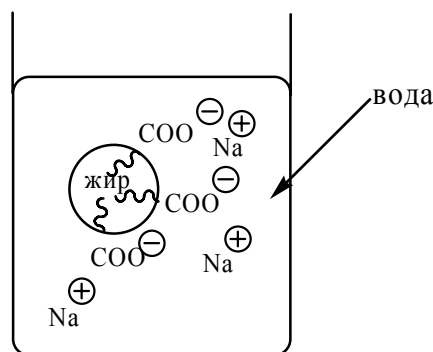
Мыла – смеси натриевых (калиевых) солей высших предельных карбоновых кислот (натриевое мыло – твердое, калиевое - жидкое).



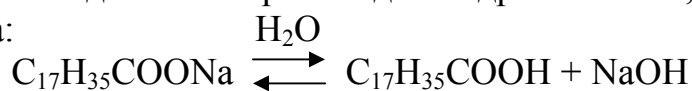
Мыла являются поверхностно-активными веществами (сокращенно: ПАВ) или детергентами). Моющее действие мыла связано с тем, что мыла эмульгируют жиры, т.е. образуют мицеллы с загрязняющими веществами (практически - это жиры с различными включениями).



Липофильная часть молекулы мыла растворяется в загрязняющем веществе, а гидрофильная часть оказывается на поверхности мицеллы. Мицеллы заряжены одноименно и, следовательно, отталкиваются, при этом загрязняющее вещество и вода превращаются в эмульсию (практически – это грязная вода).



В воде также происходит гидролиз мыла, при этом создается щелочная среда:

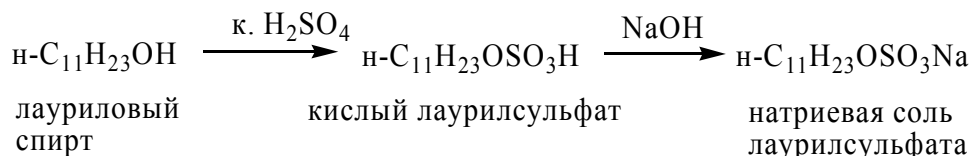


Мыла нельзя использовать в жесткой и морской воде, так как образующиеся при этом стеараты кальция (магния) в воде нерастворимы.

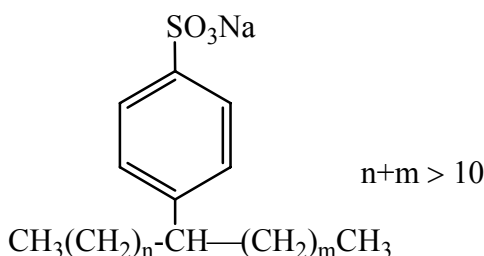
Синтетические заменители мыл (синтетические моющие средства - СМС).

СМС – вещества различных классов органических соединений, содержащие объемный неполярный остаток (липофильный участок) и полярный остаток (гидрофильный участок).

1. Алкилсульфаты – натриевые соли сульфатов высших спиртов.



2. Алкилбензолсульфонаты – натриевые соли алкилбензолсульфокислот (основа стиряющих порошков).



Преимущества СМС:

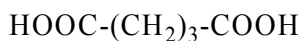
- а) можно использовать в жесткой воде, так как их кальциевые и магниевые соли растворимы в воде;
- б) не гидролизуются (щелочная среда, создаваемая при использовании мыла, способствует разрушению стираемых тканей).

ДИКАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Номенклатура

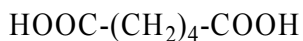
Суффикс – **диовая**

кислоты	производные	
HOOC-COOH	этан <u>диовая</u> кислота, щавелевая	этандиоаты, оксалаты
HOOC-CH ₂ -COOH	пропан <u>диовая</u> кислота, малоновая	пропандиоаты, малонаты
HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH	бутан <u>диовая</u> кислота, янтарная	бутандиоаты, сукцинаты



пентандиовая кислота, глутаровая

пентандиоаты, глутараты

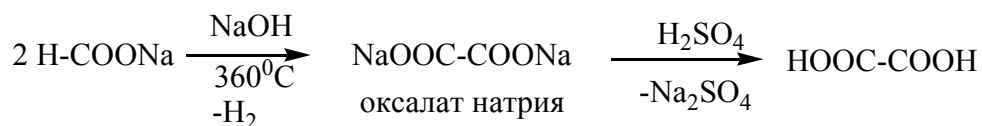


гександиовая кислота, адипиновая

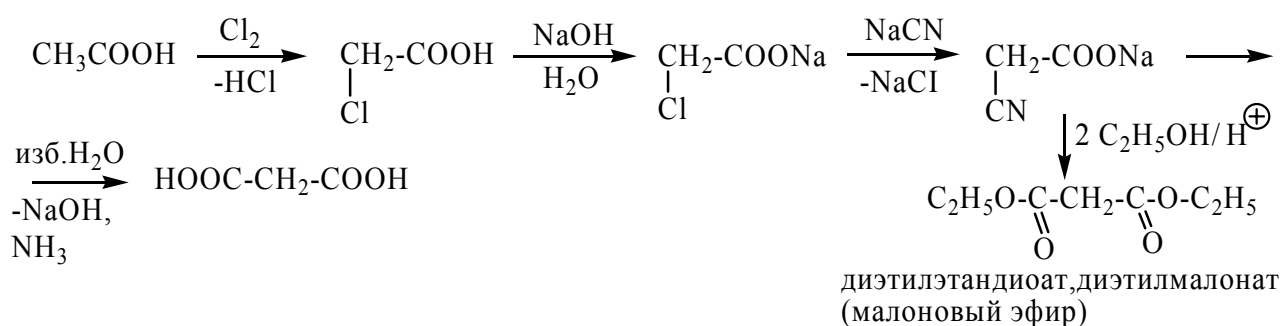
гександиоаты, адипинаты

Методы получения

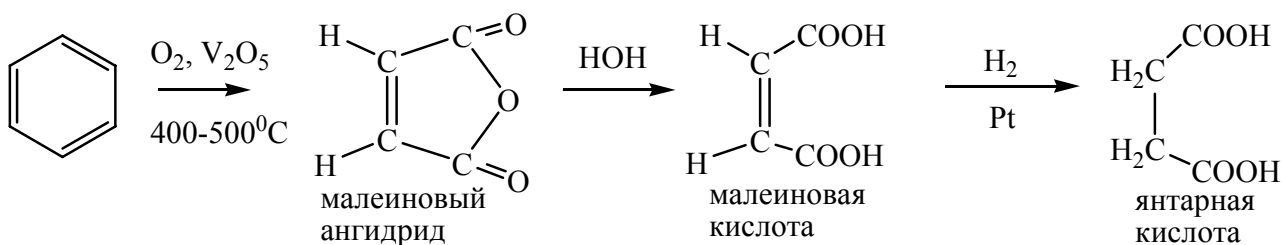
1. Для щавелевой кислоты



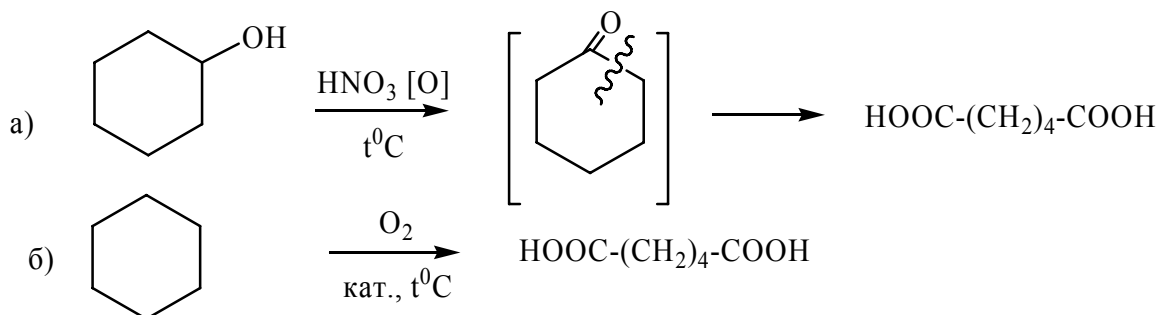
2. Для малоновой кислоты



3. Для янтарной кислоты



4. Для адипиновой кислоты



Реакционная способность

Более сильные кислоты, чем одноосновные, рКа ~ 2 (для первых членов ряда).

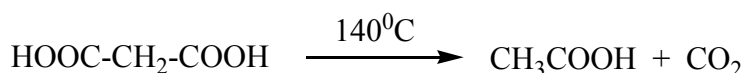
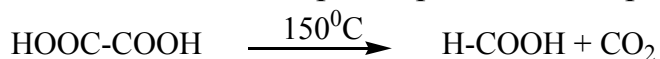
I. Общие свойства

Дикарбоновые кислоты образуют соли, сложные эфиры, амиды по одной или двум карбоксильным группам, галоидируются по α-положению.

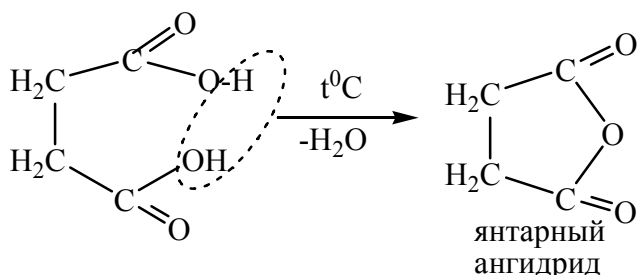
II. Специфические свойства

1. Поведение при нагревании

а) щавелевая и малоновая кислоты при нагревании декарбоксилируются:

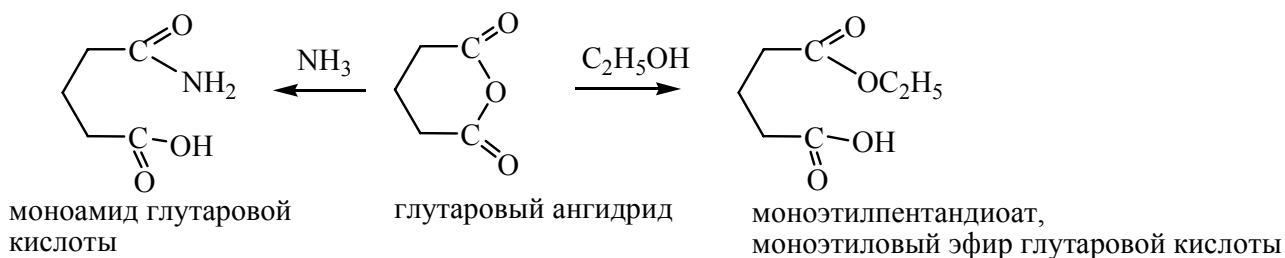


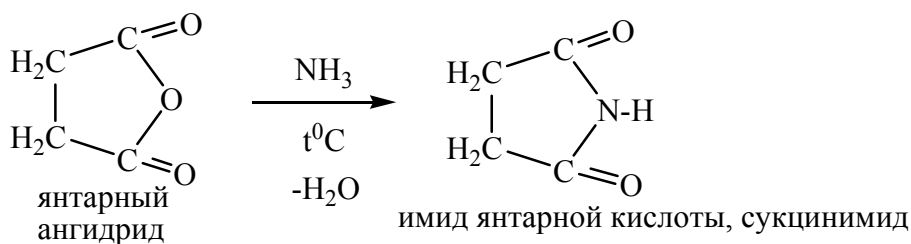
б) янтарная и глутаровая образуют ангидриды



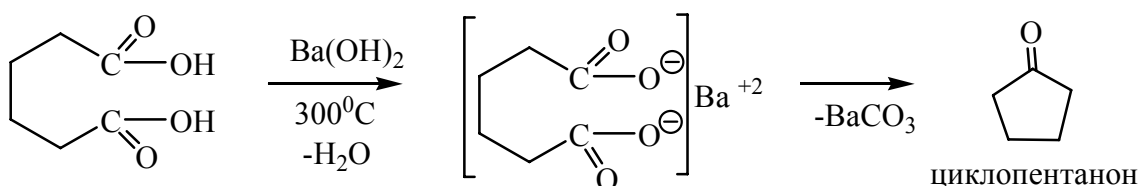
Аналогично образуется глутаровый ангидрид. Янтарный и глутаровый ангидриды удобно использовать для синтеза монопроизводных этих кислот.

Примеры реакций



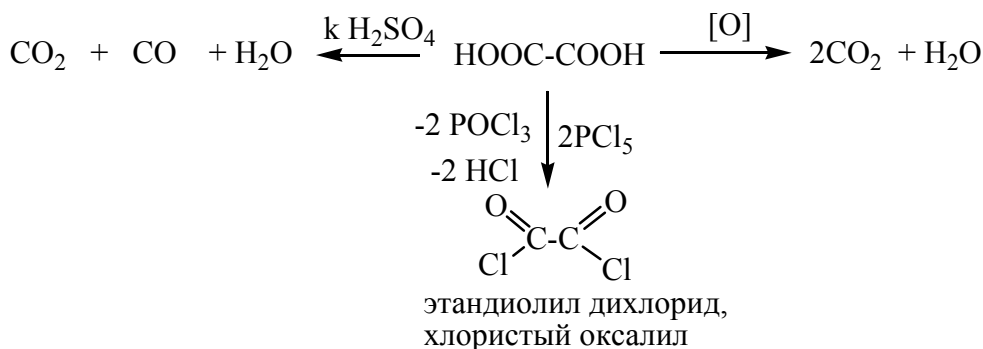


в) соли адипиновой (гександиовой) и гептандиовой кислот при 300°C декарбоксилируются с образованием циклопентанона и циклогексанона:

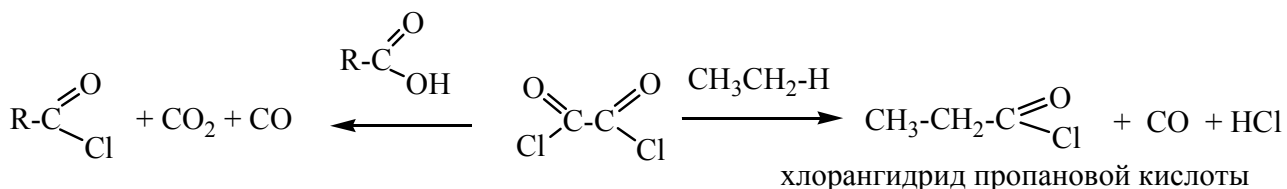


Особенности щавелевой кислоты

Разлагается под действием концентрированной серной кислоты и окислителей:



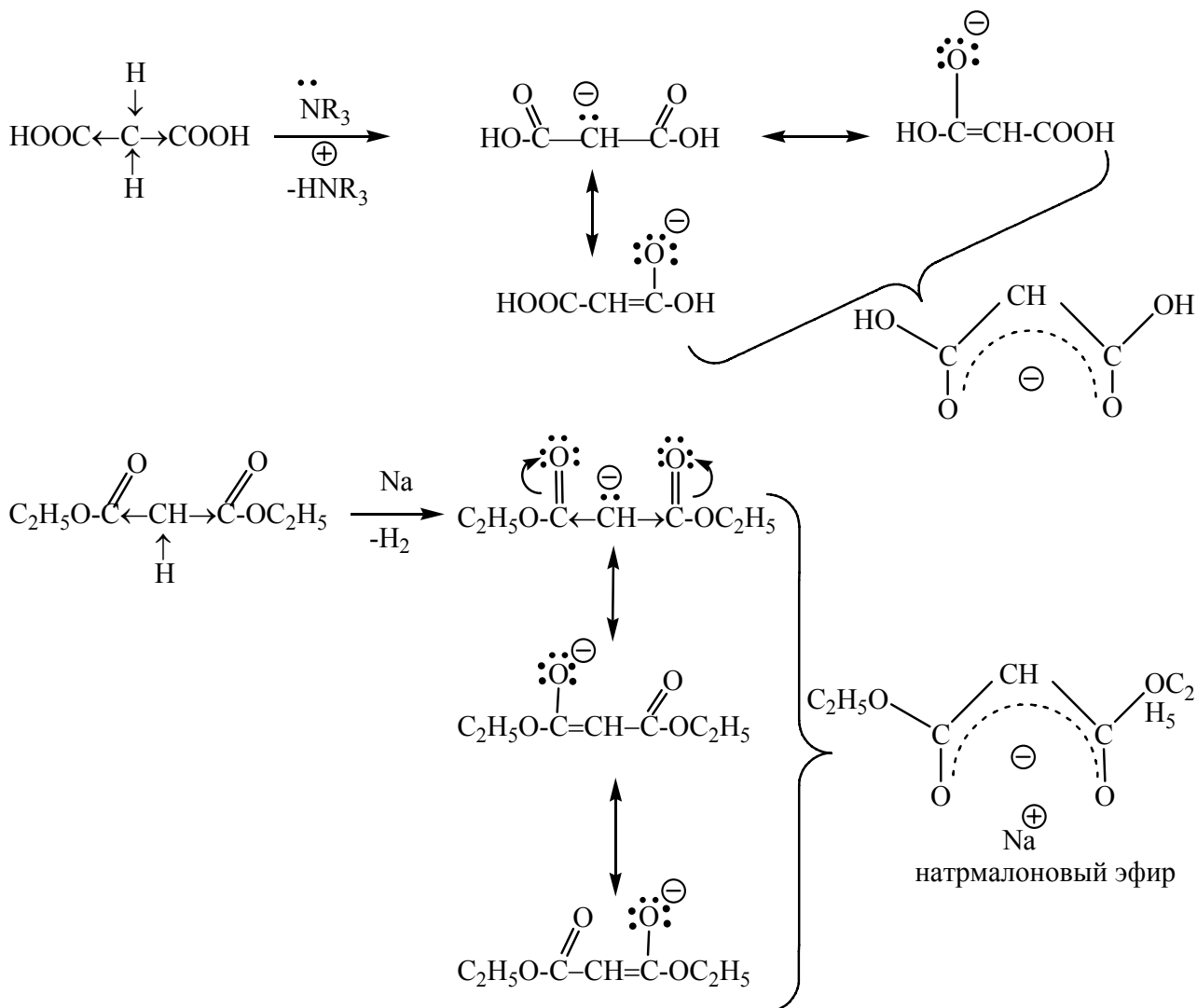
Хлористый оксалил используют в синтезе хлорангидридов карбоновых кислот из самих кислот и алканов.



Особенности малоновой кислоты, малонového эфира

Малоновая кислота и её диэтиловый эфир (малоновый эфир) являются СН-кислотами. Атомы водорода метиленовой группы подвижны из-за

присутствия двух акцепторных групп. Образующиеся после действия оснований (третичных аминов – для кислоты; Na, C₂H₅ONa – для эфира) карбанионы, стабилизированы за счет делокализации электронной плотности.



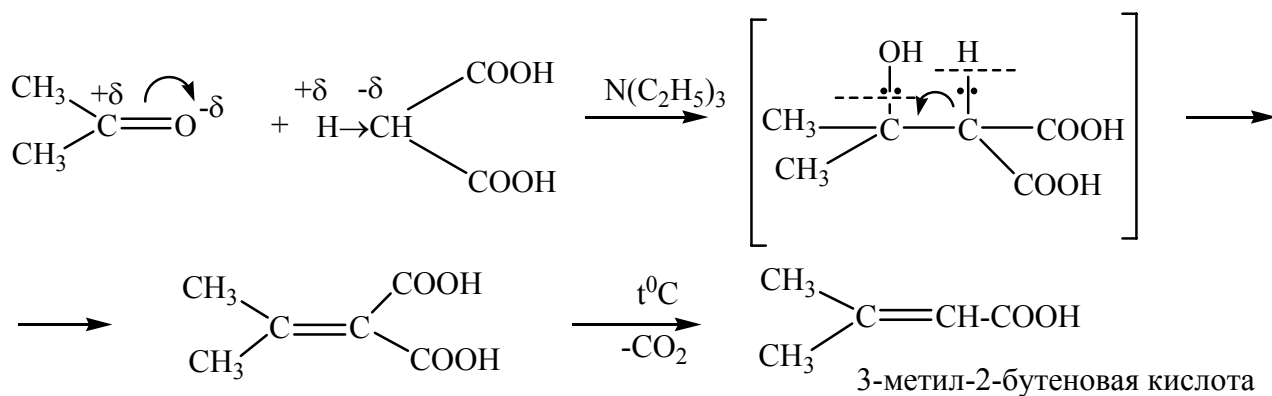
Синтезы на основе малоновой кислоты, её диэфира и динитрила

I. Реакции конденсации

Малоновая кислота и её производные играют роль метиленовых компонент в синтезе производных непредельных кислот (реакции конденсации по типу кротоновой).

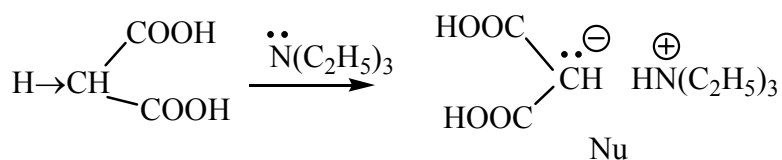
Примеры реакций

1.

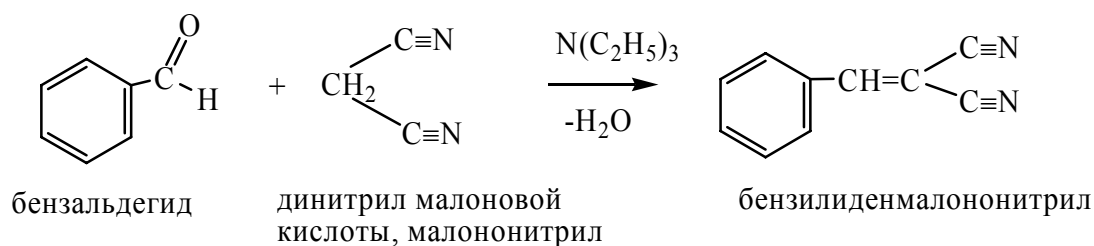


Механизм реакции аналогичен механизму альдольной (кротоновой) конденсации (см. тему “Альдегиды, кетоны”).

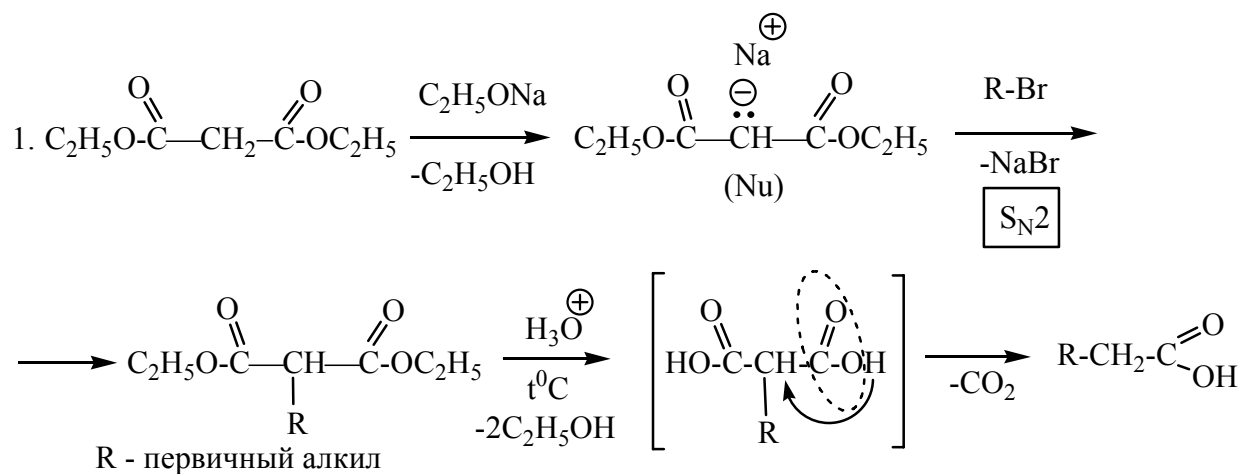
Нуклеофилом в этих превращениях является малонил анион, который образуется в результате депротонирования CH_2 -группы основанием.

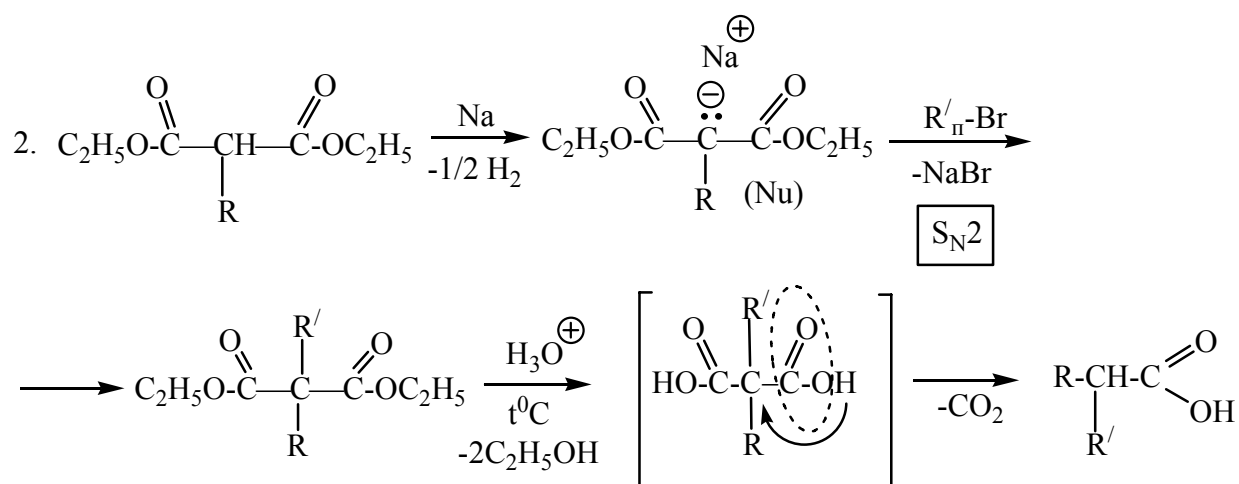


2.



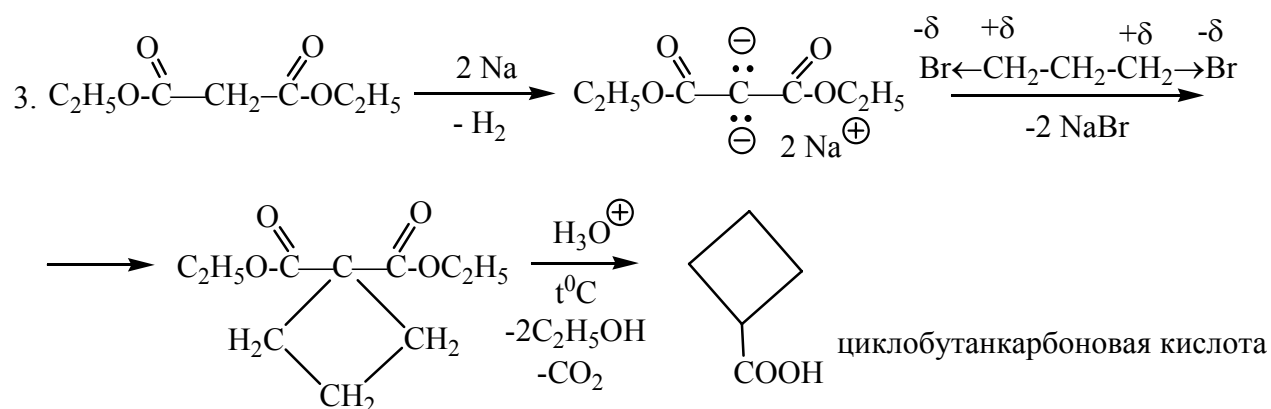
II. Получение карбоновых кислот из натрмалонового эфира





R' – первичный алкил

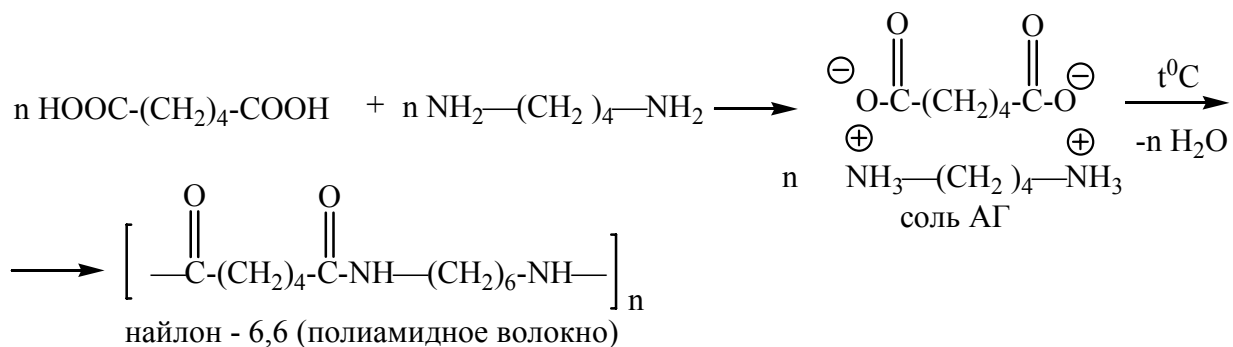
С помощью этих синтезов можно получать различные карбоновые кислоты, в том числе с разветвленной цепью.



Аналогично можно получить циклоалканкарбоновые кислоты.

Использование адипиновой кислоты

Адипиновую кислоту и гексаметилендиамин используют в синтезе полиамидного волокна (найлона – 6,6). Реакция относится к реакциям **поликонденсации**.

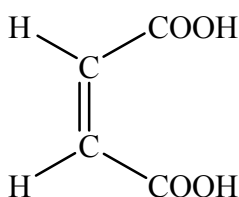


При конденсации адипиновой кислоты с этиленгликолем образуются полиэфиры, из которых получают полиэфирные волокна (полиэстер).

НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ ДВУХОСНОВНЫЕ КИСЛОТЫ

(на примере малеиновой и фумаровой кислот)

$\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ (Z,E) бутендиовая кислота

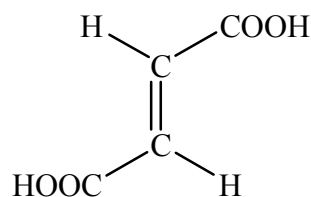


Z - бутендиовая кислота

малеиновая
т.пл. 130°C
рКа 2,4

растворимость 1:2
в воде

нет в природе
ядовита



E - бутендиовая кислота

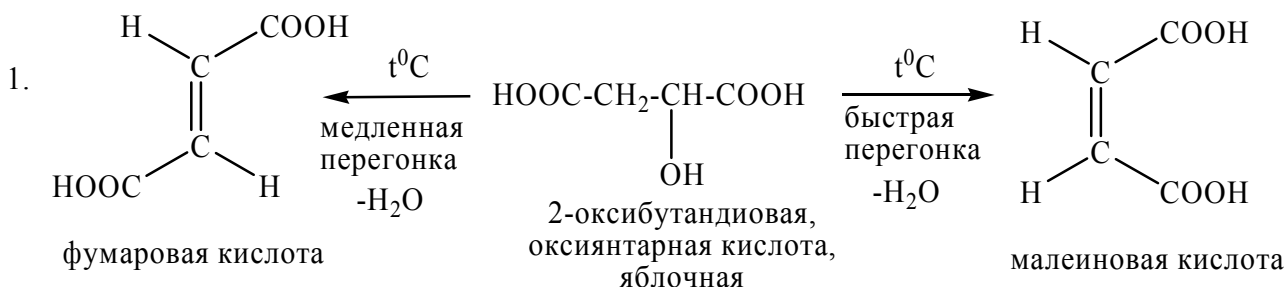
фумаровая
т.пл. 287°C
рКа 3,1

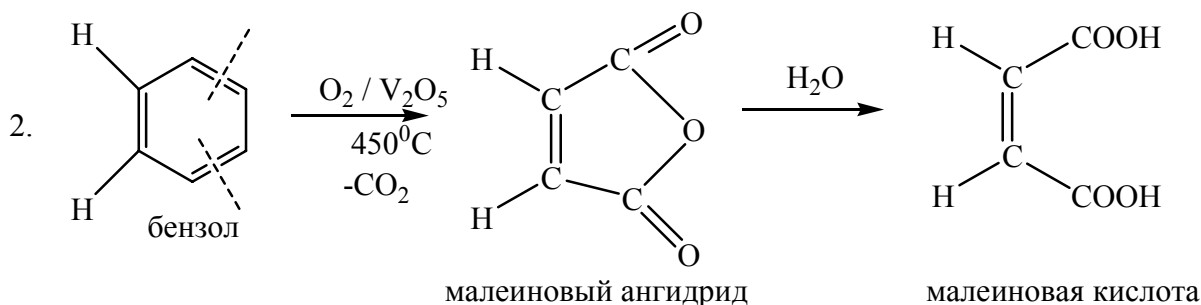
1:150

встречается в природе
(содержится в растениях, грибах)
неядовита

На примере малеиновой и фумаровой кислот можно увидеть, как физические и биологические свойства соединений зависят от конфигурации молекулы.

Методы получения

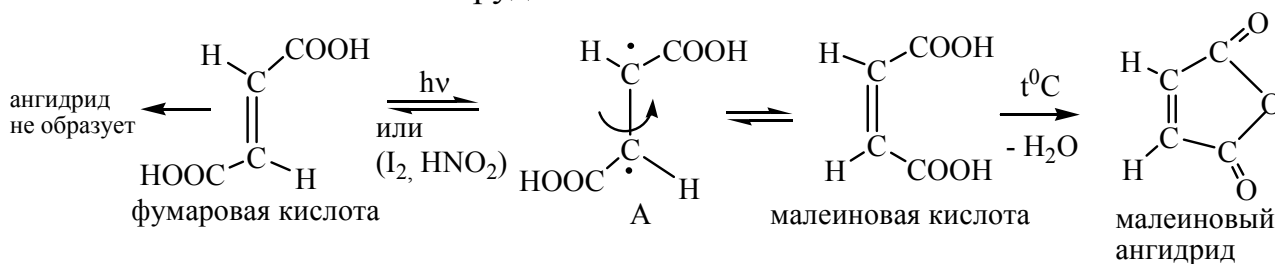




Промышленный синтез.

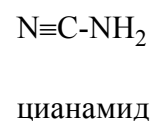
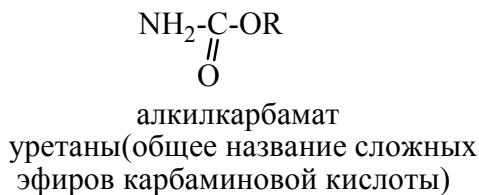
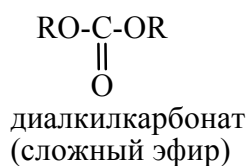
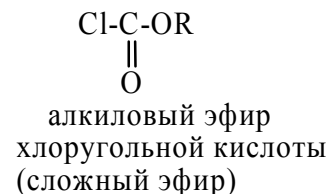
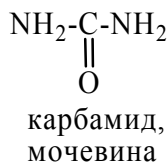
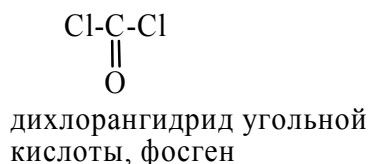
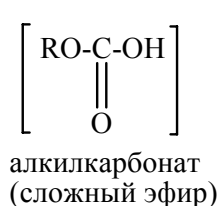
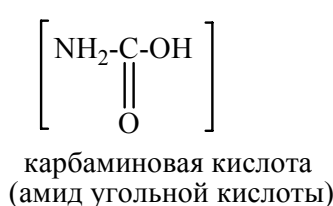
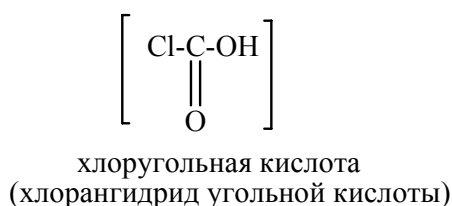
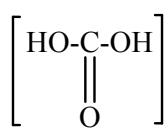
Реакционная способность

Для двухосновных непредельных кислот характерны реакции по карбоксильным группам и двойной связи, аналогичные описанным ранее. Фумаровая кислота, в отличие от малеиновой, вследствие своего пространственного строения не дает ангидрида. Кислоты способны к взаимным превращениям под действием света через бирадикал, в котором вращение относительно σ - связи не затруднено.



УГОЛЬНАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

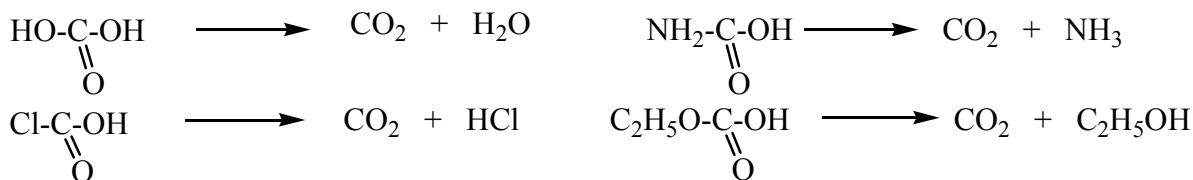
Номенклатура



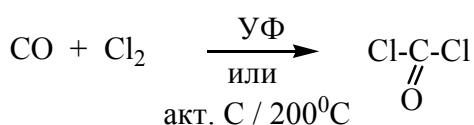
(соединения, приведенные в квадратных скобках - нестабильны)

Синтез некоторых производных угольной кислоты и их свойства

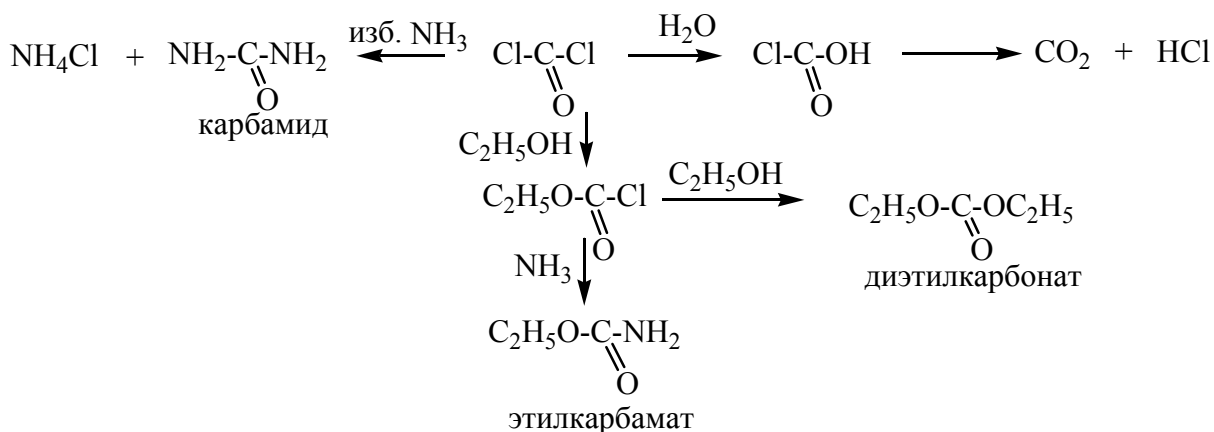
Производные угольной кислоты, содержащие гидроксильную группу неустойчивы и разлагаются с выделением углекислого газа.



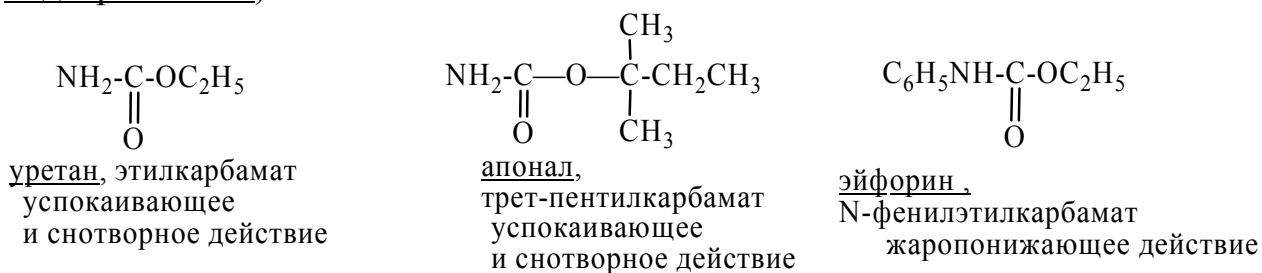
Фосген (дихлорангидрид угольной кислоты)



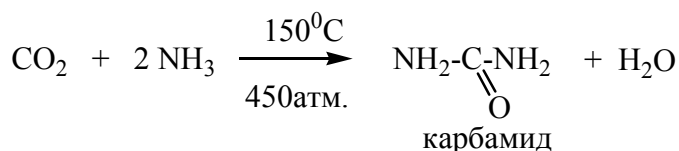
Фосген – газ, относящийся к удушливым отравляющим веществам. Вступает в обычные реакции хлорангидридов.



Уретаны - хорошо кристаллизующиеся устойчивые соединения, применяются в качестве успокаивающих, снотворных и жаропонижающих средств (здесь и далее названия лекарственных препаратов будут подчеркиваться)



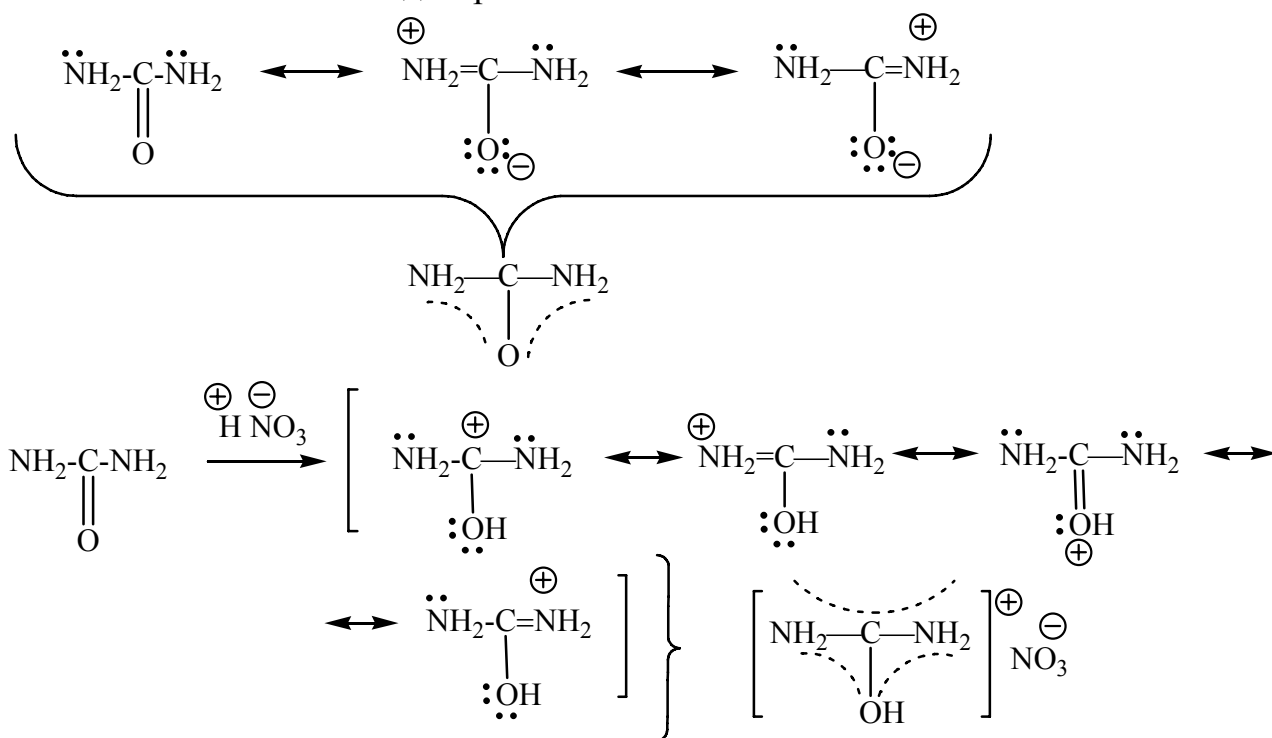
Мочевина (диамид угольной кислоты, карбамид)



Мочевина – белое кристаллическое вещество (т.пл. 133°C), растворима в воде. Мочевина – это диамид, обладающий слабыми основными и нуклеофильными свойствами.

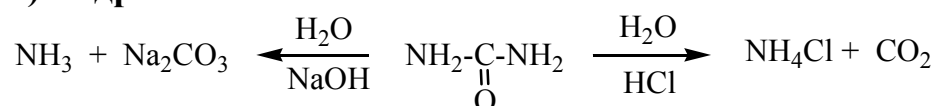
1. Основные свойства

Мочевина обладает слабыми основными свойствами, в отличие от амидов карбоновых кислот. Причиной является наличие двух аминогрупп и образование при действии кислот карбкатиона, стабилизированного делокализацией электронной плотности. Ниже приведено описание строения мочевины и ее соли методом резонанса.

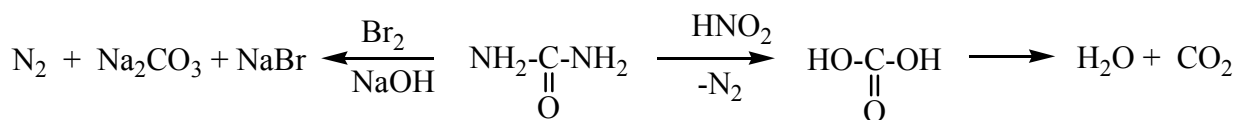


2. Свойства мочевины как диамида угольной кислоты

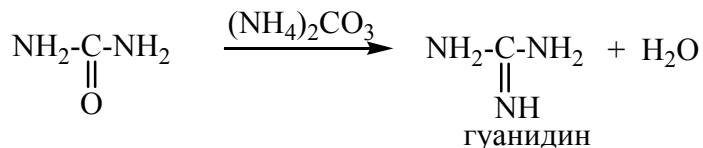
а) Гидролиз



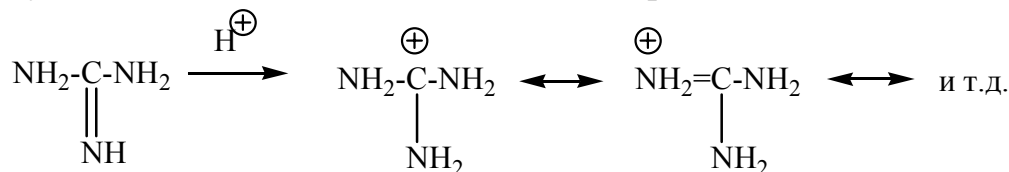
б) Реакции с HNO_2 и Br_2/NaOH (перегруппировка Гофмана, см. тему “Амиды карбоновых кислот”)



в) Конденсация с NH₃ (из (NH₄)₂CO₃), образование гуанидина



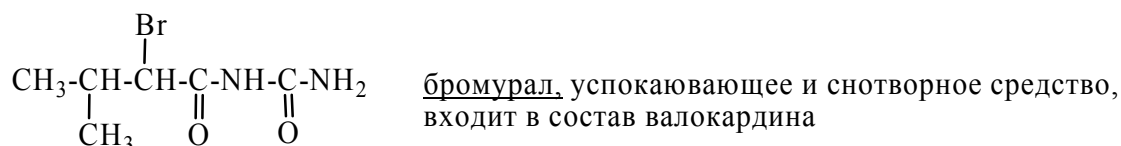
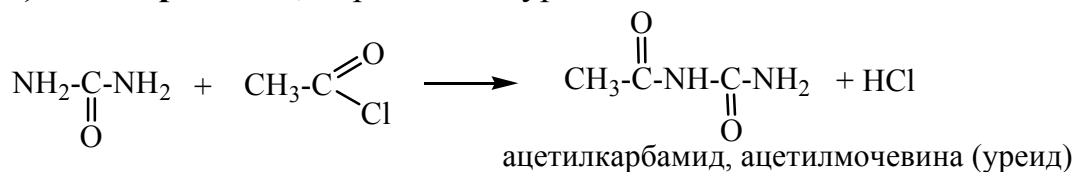
Гуанидин – однокислотное основание, сравнимое по силе с NaOH (KOH).



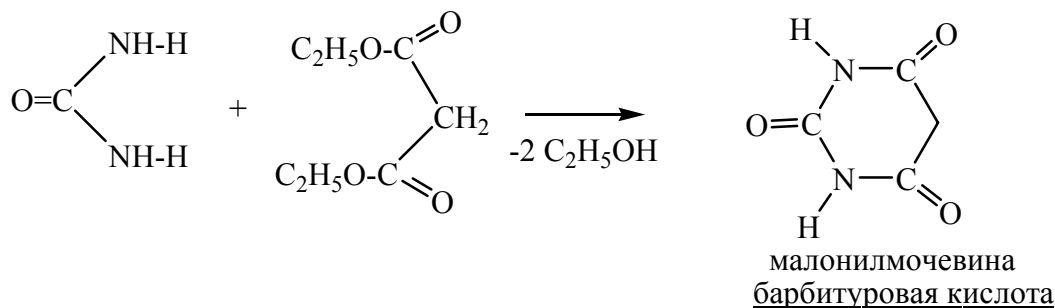
Нитраты и перхлораты гуанидина являются взрывчатыми веществами и входят в состав ракетного топлива.

3. Нуклеофильные свойства

а) Ацилирование, образование уреидов

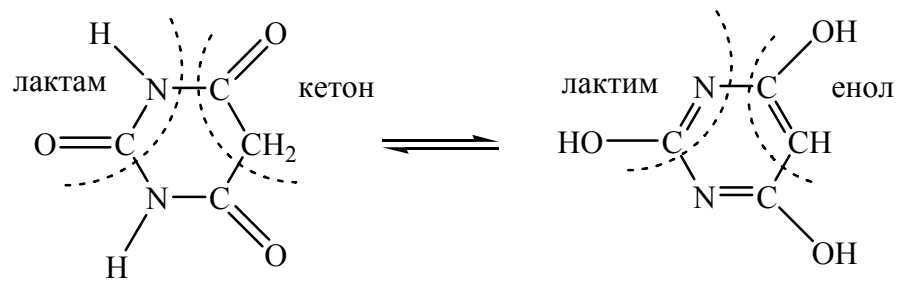


б) Ацилирование малоновым эфиром

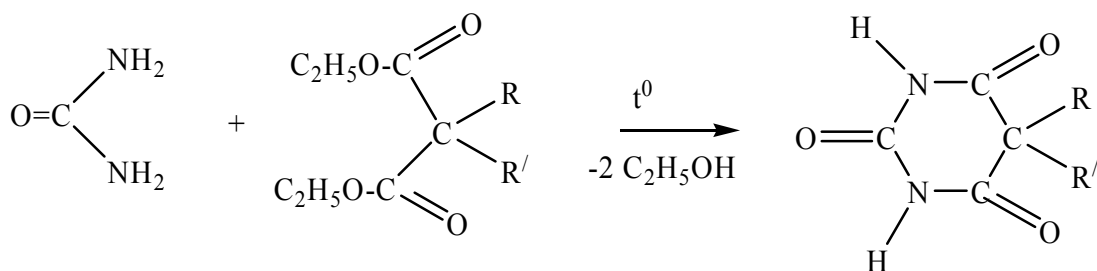


Барбитуровая кислота является СН-кислотой, рКа ~ 10, титруется как одноосновная кислота.

Для барбитуровой кислоты характерна кето-енольная и лактим-лактаманная таутомерия.



Барбитураты – производные барбитуровой кислоты, являются снотворными препаратами.



(Получение диалкилпроизводных малонового эфира изложено в теме “Малоновая кислота”.)

а) Снотворные длительного действия:

R=R' = -C₂H₅, барбитал (веронал)

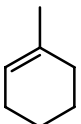
R = -C₂H₅, R' = -C₆H₅ фенобарбитал (люминал)

б) Снотворные средней продолжительности действия:

R = -C₂H₅ R' = -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₃ барбамил

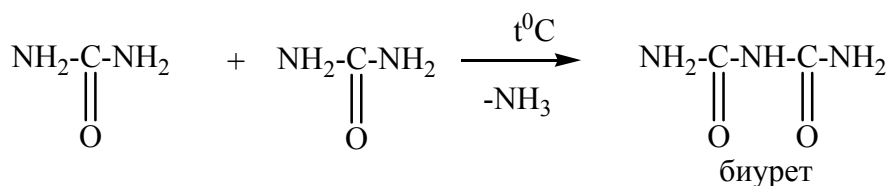
R = -C₂H₅ R' = -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₃ этанаминал

в) Снотворные кратковременного действия:

R = -CH₃ R' =  гексенал

При передозировке барбитуратов наступает угнетение дыхания с летальным исходом.

4. Поведение при нагревании

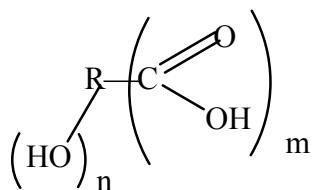


Биурет дает фиолетовое окрашивание с Cu(OH)₂, это реакция является качественной на содержание в соединении амидной группировки -NH-C(O).

ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОКСИ(ГИДРОКСИ) КИСЛОТЫ

Общая формула:



Органические кислоты (одно, двух, трехосновные), содержащие одну или несколько OH – групп.

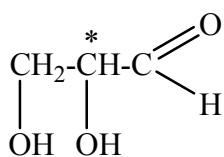
Номенклатура

	IUPAC		тривиальная
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	оксиэтановая	оксиуксусная	гликолевая кислота
$\begin{array}{c} 3 \quad 2^\alpha \quad 1 \\ \text{CH}_3\text{-CH-COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	2-оксипропановая (пара энантимеров)	α -оксипропионовая	молочная кислота
$\begin{array}{c} \beta_3 \quad 2^\alpha \quad 1 \\ \text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH} \end{array}$	3-оксипропановая	β -оксипропионовая кислота	—
$\begin{array}{c} 4 \quad 3 \quad 2 \quad 1 \\ \text{HOOC-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	оксибутандиовая (пара энантимеров)	оксиянтарная	яблочная кислота
$\begin{array}{c} \text{HOOC-CH-CH-COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	диоксибутандиовая (3 стереоизомера и 1 рацемат)	диоксиянтарная	винные кислоты
$\begin{array}{c} 2 \quad 1 \\ \text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{HO-C-COOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \\ 4 \quad 5 \end{array}$	3-окси-1,3,5-пентантриовая		лимонная кислота

Оптическая изомерия оксикислот

Для окси-, аминокислот, углеводов традиционно используют D,L-номенклатуру вместо более общей R,S-номенклатуры. В этой номенклатуре определяется относительная конфигурация соединений, эталоном являются конфигурации D- и L- глицеринового альдегида.

2,3-Диоксипропаналь (глицериновый альдегид)

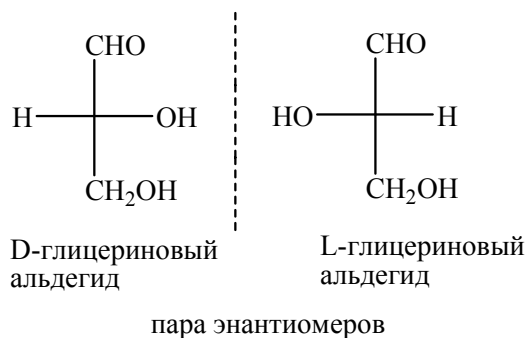


Количество стереоизомеров: $2^n = 2$ ($n=1$), т.е. имеется пара энантиомеров или оптических антиподов.

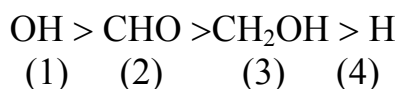
Для изображения конфигураций D и L энантиомеров используются проекции Фишера. Для их написания выполняются следующие правила:

1. В верхней части проекции располагается группа содержащая C^1 или старшая функциональная группа;
2. На горизонтали располагаются атом водорода и функциональная, например (-ОН, -NH₂), группа.

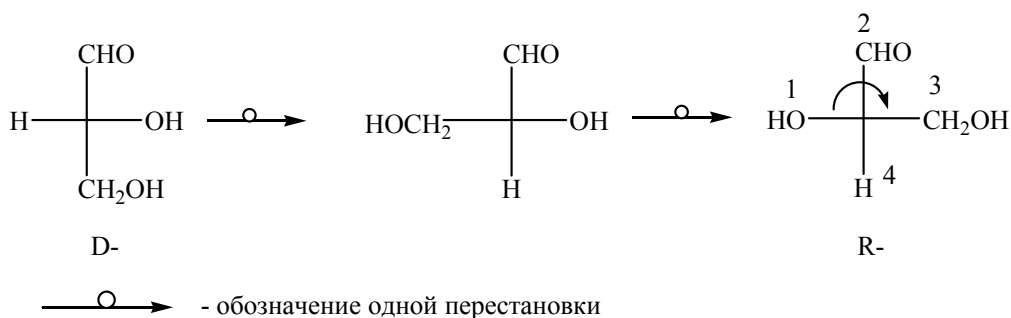
При изображении энантиомеров глицеринового альдегида альдегидная и -CH₂ОН группы располагаются на вертикальной линии, а водород и гидроксил на горизонтальной. Если гидроксил расположен справа, соединение относят к D-конфигурации или D-ряду. Если гидроксил расположен слева, соединение относят к L-конфигурации или L-ряду.



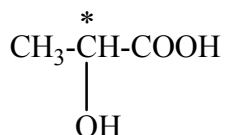
Для того, чтобы установить R,S-конфигурацию приведенных энантиомеров, определяют старшинство групп по Кану – Ингольду – Прелогу, которые в данном случае следующее (см. тему «Оптическая изомерия»):



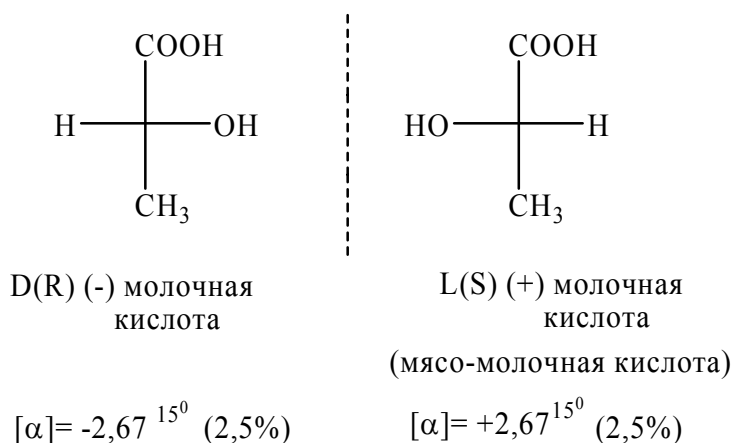
Делают четное число перестановок у хирального центра C^* , при этом младший заместитель должен располагаться в нижней части проекции Фишера. Далее определяют как изменяется старшинство заместителей у хирального центра: если по часовой стрелке, то – это конфигурация R-, если против - конфигурация S-.



Молочная кислота



Молочная кислота существует в виде пары энантиомеров ($n_{\text{C}^*}=1$).



(обратите внимание на одинаковые условия определения $[\alpha]$)

$[\alpha]$ – удельный угол вращения (зависит от температуры, в данном случае 15°C , и концентрации раствора, данном случае 2,5%)

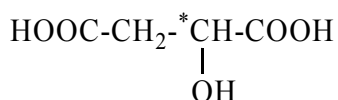
(+) – вращение плоскополяризованного света условно “вправо”

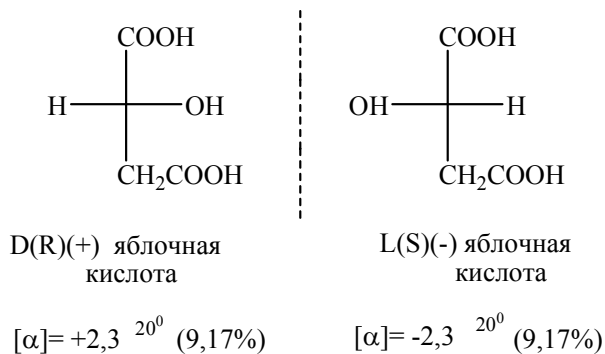
(-) – вращение плоскополяризованного света условно “влево”

Рацемат молочной кислоты – D,L (\pm) молочная кислота имеет температуру плавления 18°C (рацемат оптически неактивен, $[\alpha] = 0$)

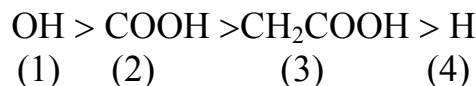
В человеческом организме в процессе активной работы глюкоза, содержащаяся в мышцах, превращается в L (+) молочную кислоту. При кислomолочного брожения углеводы превращаются в D (-) молочную кислоту, либо в рацемат D,L (\pm).

Яблочная кислота

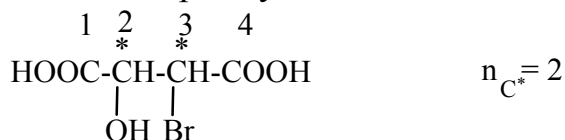




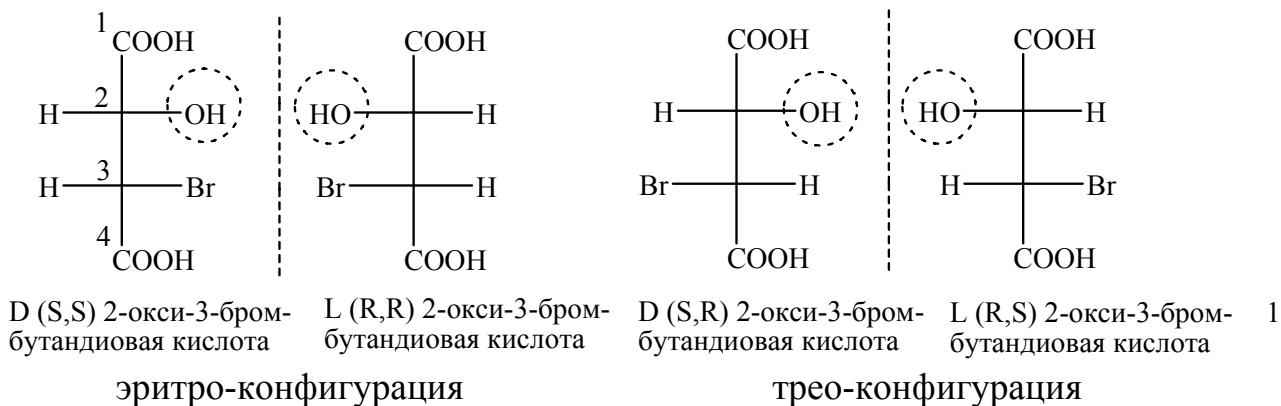
Старшинство заместителей:



2-Окси-3-бромбутановые кислоты



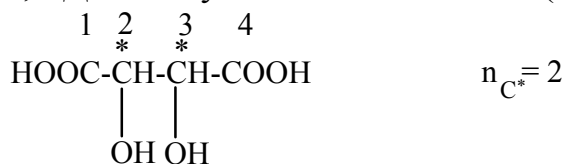
Две D,L-пары стереоизомеров (всего 4 стереоизомера).



(термины “эритро-конфигурация”, “трео-конфигурация” – см. в теме “Многоатомные спирты”)

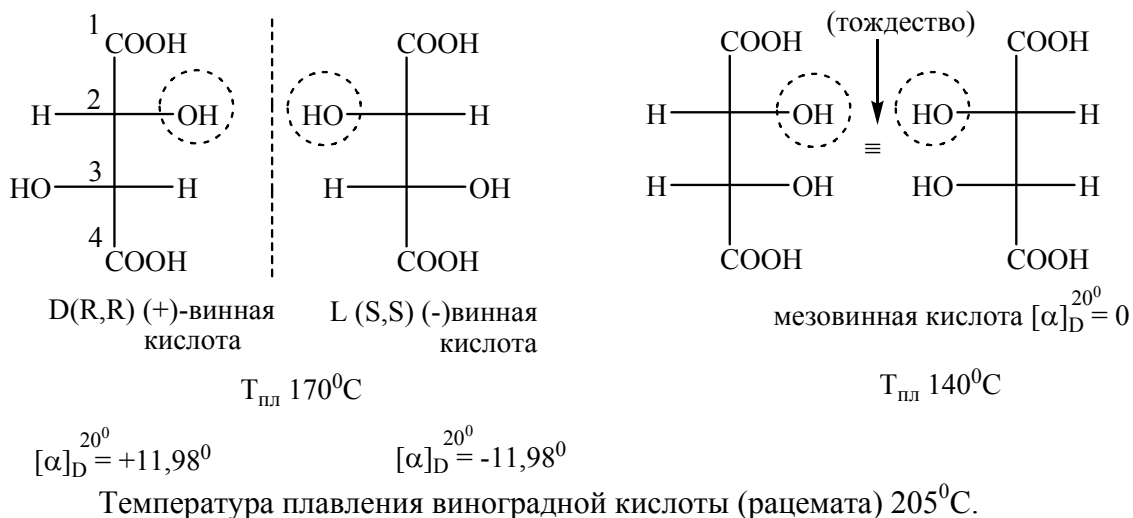
Отношение двухосновных оксикислот к D- или L-ряду определяется по верхней части конфигурации (C_2^*). Кроме двух пар энантиомеров у приведенной кислоты есть два рацемата.

2,3-Диоксибутандиовые кислоты (винные кислоты)



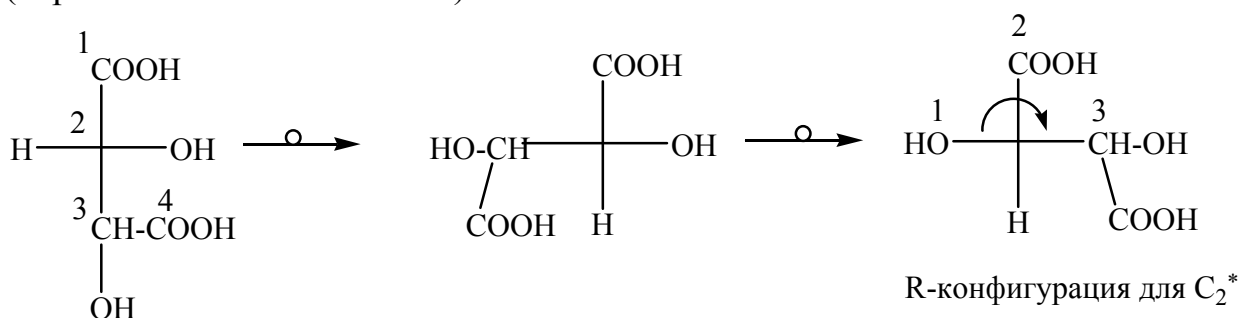
В отличие от предыдущего примера у винной кислоты имеется только одна пара энантиомеров трео-конфигурации (D и L - винные кислоты), мезо-

форма (мезовинная кислота), которая оптически неактивна, и рацемат (виноградная кислота) (термин “мезо-форма” – см. в теме “Многоатомные спирты”).



D-винная и мезовинная кислоты, L-винная и мезовинная кислоты являются диастереомерами (см. тему “Многоатомные спирты”).

Для того, чтобы определить какова конфигурация, например D-винной кислоты по R,S-номенклатуре, необходимо произвести следующие действия (перестановки заместителей):



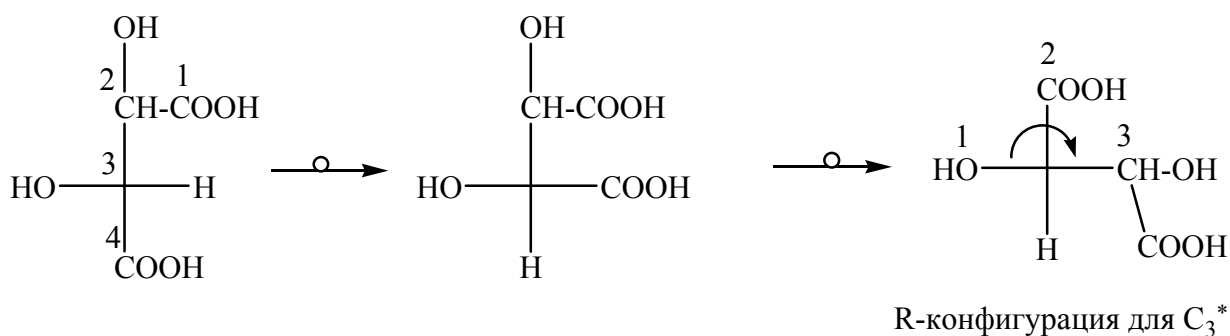
1. Определяют старшинство заместителей у C_2 :

$OH > COOH > CH(OH)COOH > H$

(1) (2) (3) (4)

2. Произведя четное число перестановок, определяют направление изменения старшинства заместителей (в данном случае по часовой стрелке) и устанавливают конфигурацию.

Аналогично определяют конфигурацию у C_3 :

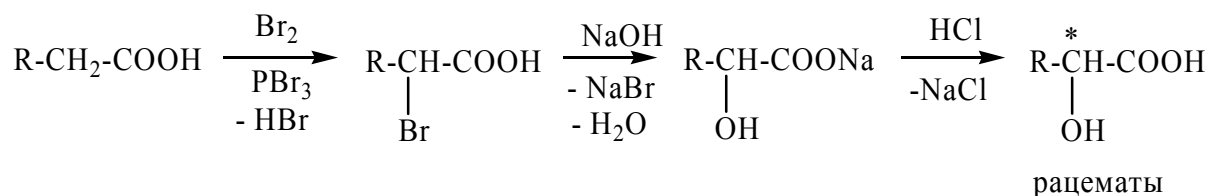


Полное название D-винной кислоты по R,S-номенклатуре: 2(R),3(R)-диоксибутандиовая кислота.

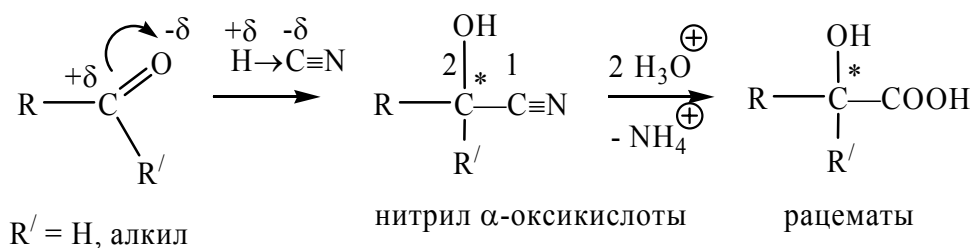
Методы получения оксикислот

1. Синтез α-оксикислот

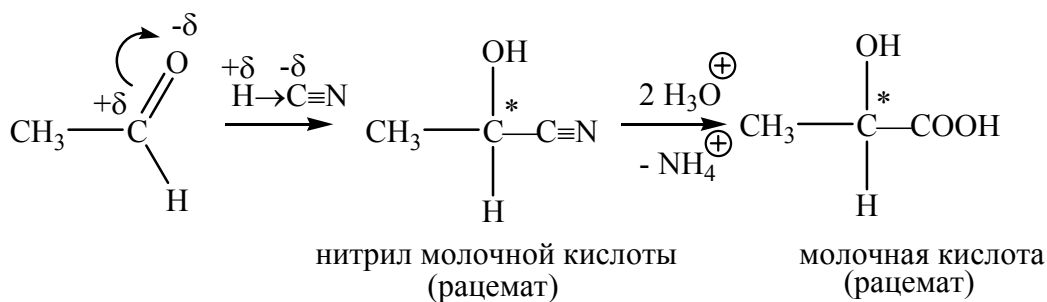
а) Из α - бромзамещенных карбоновых кислот



б) Из альдегидов (кетонов), циангидринной синтез

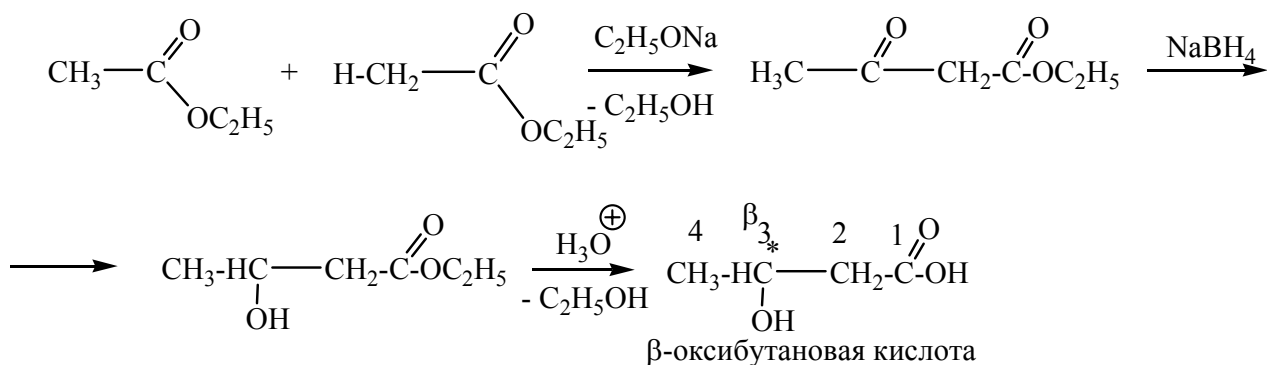


Пример реакции

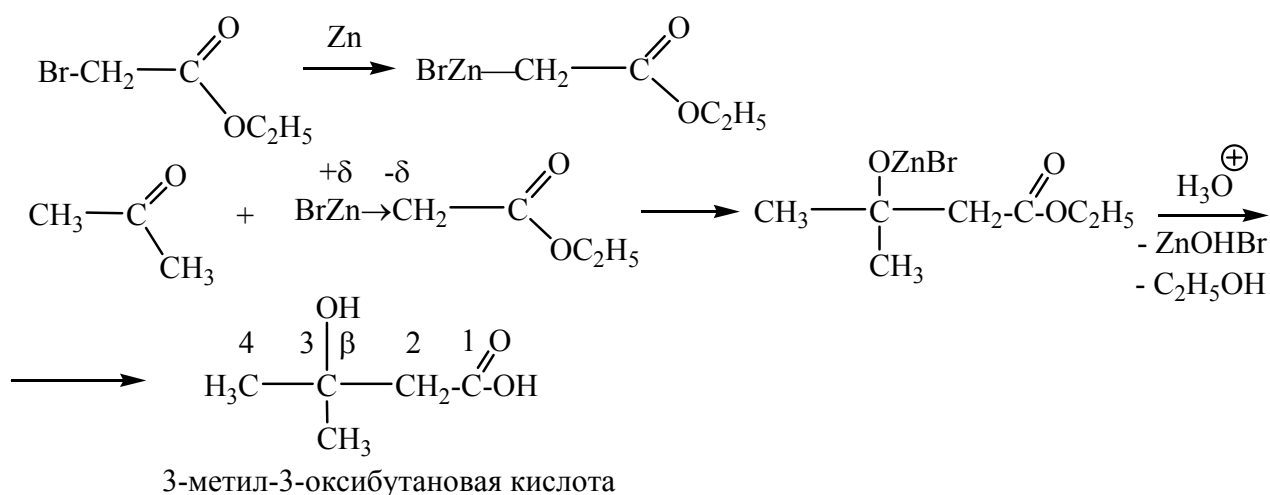


2. Синтез β - оксикислот

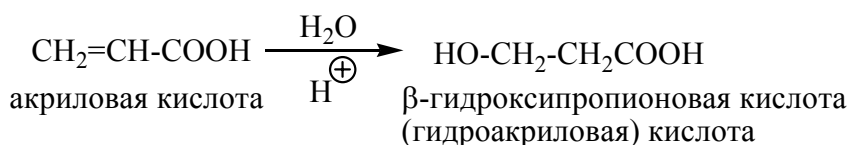
а) Восстановлением β - оксикислот, полученных с помощью конденсации Кляйзена



б) С помощью реакции Реформатского

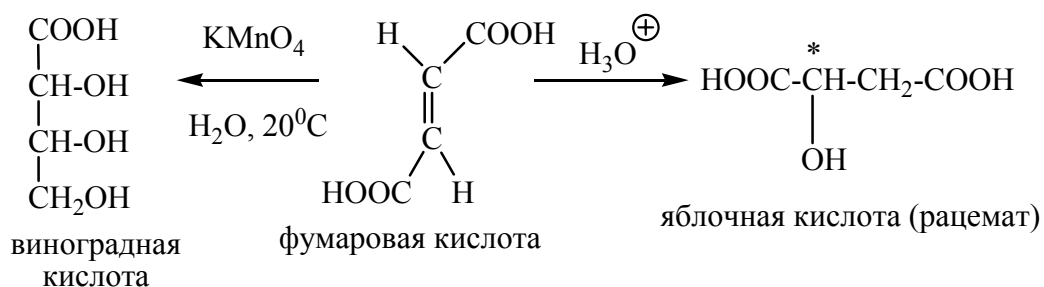


в) Гидратацией акриловых кислот



3. Синтез двухосновных кислот

а) из фумаровой кислоты



4. Получение винных кислот

- а) D-Винную кислоту получают из природного винного камня – кислой калиевой соли винной кислоты с помощью кислого гидролиза;
б) L-Винную кислоту получают при разделении природной виноградной кислоты, которая является рацематом;
в) Мезовинную кислоту получают гидроксилированием малеиновой кислоты.

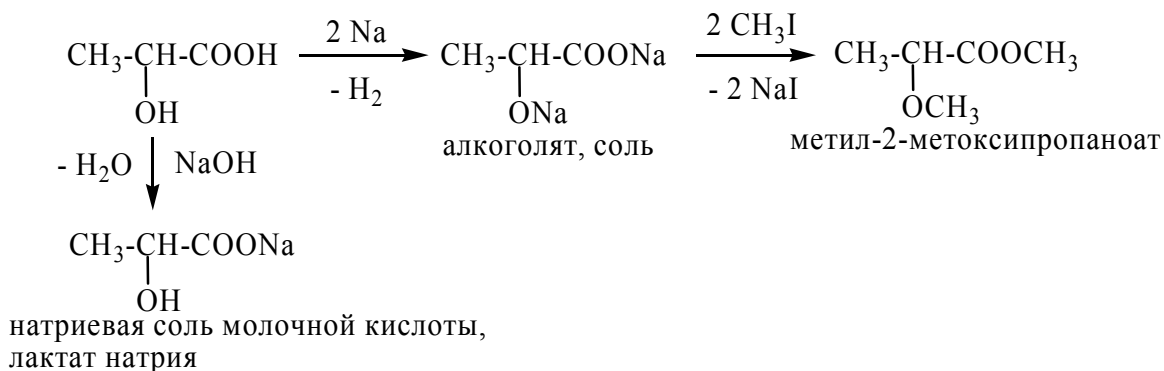


Реакционная способность

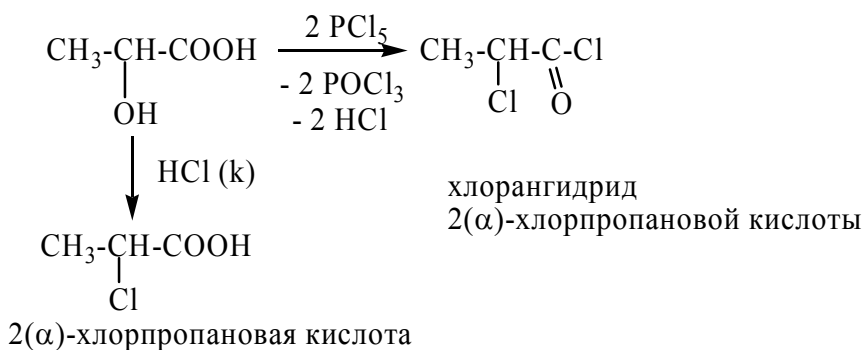
α -Оксикислоты являются более сильными кислотами, чем обычные карбоновые кислоты, сказывается наличие акцепторной (-OH) группы в углеводородном радикале.

Реакции идут по двум функциональным группам (-OH, -COOH) в зависимости от природы реагента.

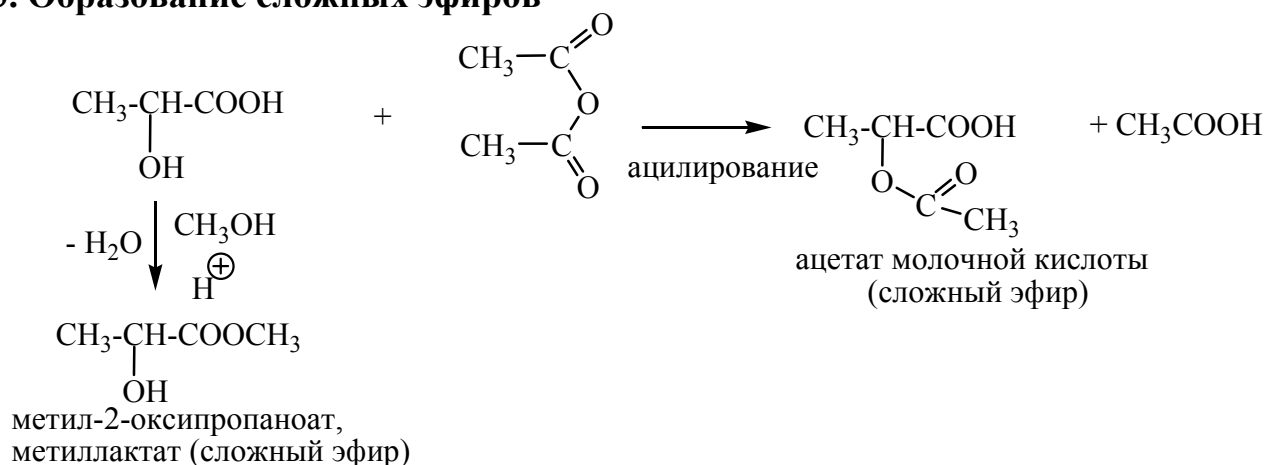
1. Реакция со щелочными металлами и щелочами.



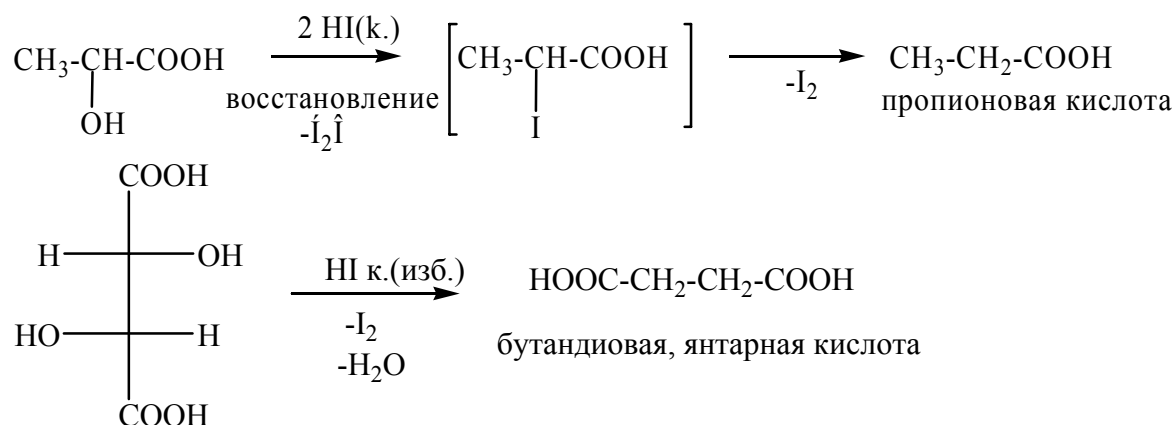
2. Реакция с PCl_5 и HCl (HBr)



3. Образование сложных эфиров

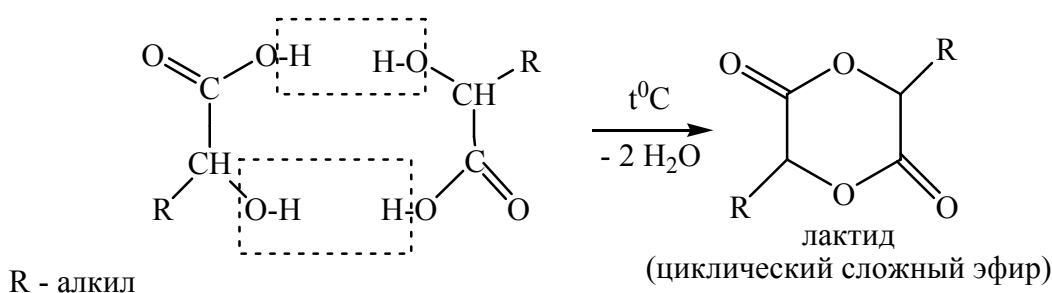


4. Восстановление

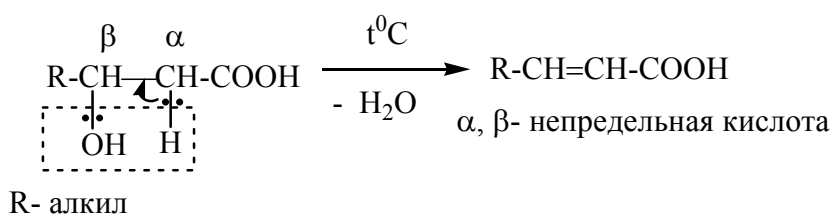


5. Термическое поведение оксикислот

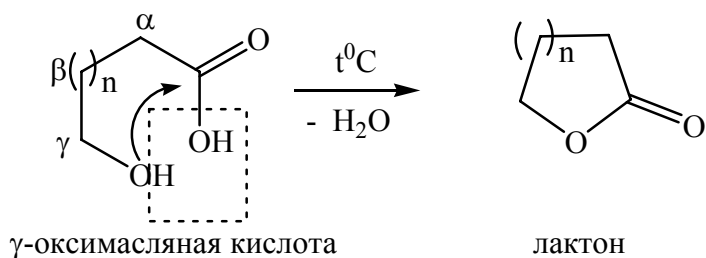
а) α - оксикислоты



б) β - оксикислоты

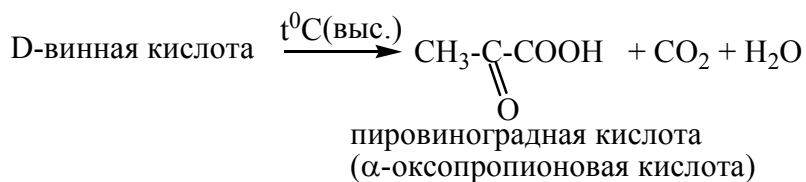


в) γ, δ - оксикислоты



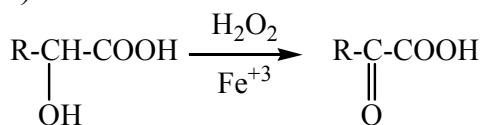
$n=1$, бутиролактон; $n=2$, валеролактон; $n=3$, капролактон
 Аналогично для δ - и ϵ - оксикислот.

г) для винной кислоты



6. Реакции окисления

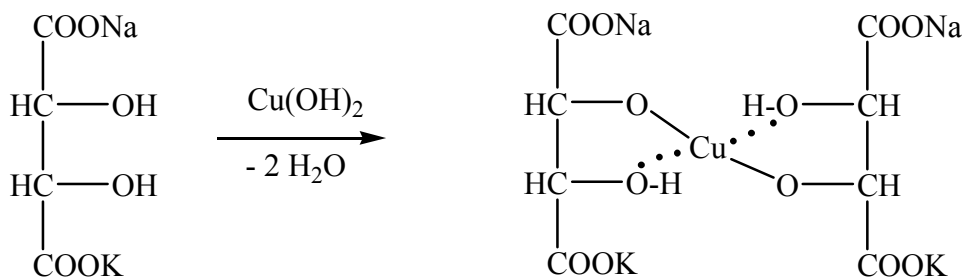
а)



б)



7. Образование реактива Фелинга

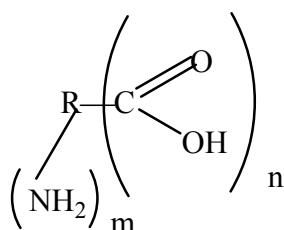


Na,K соль винной кислоты

реактив Фелинга (раствор синего цвета), используется для качественной реакции при определении альдегидной группы (см. тему "Альдегиды, кетоны")

АМИНОКИСЛОТЫ

Общая формула:



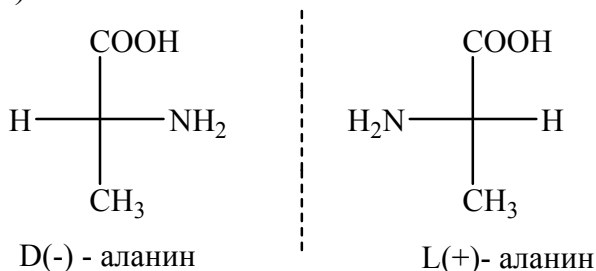
Органические кислоты (одноосновные, двухосновные), содержащие одну или несколько аминогрупп.

Номенклатура

В таблице (смотри ниже) приведены формулы и названия α -аминокислот и их производных, входящих в состав природных белков. Чаще всего, пользуются тривиальными названиями аминокислот.

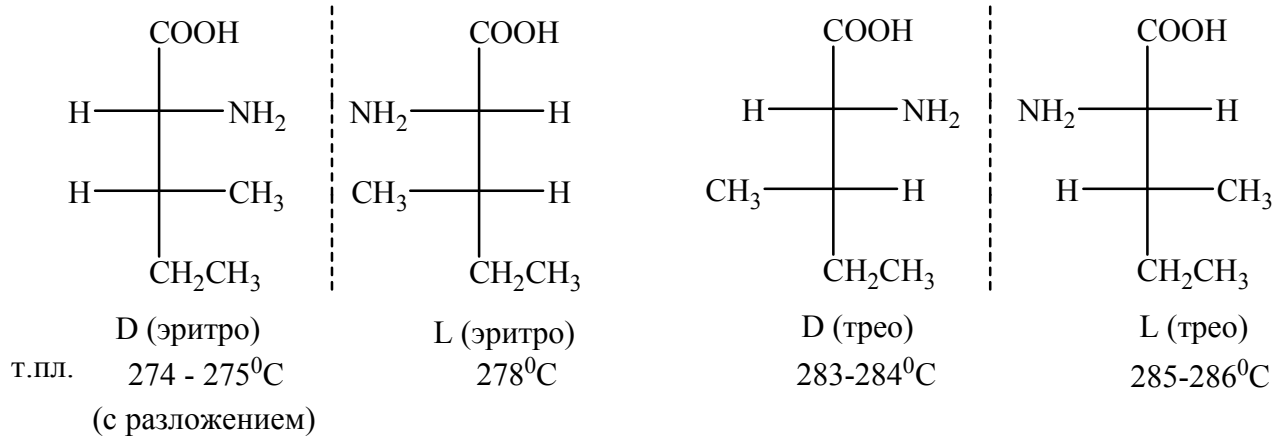
Оптическая изомерия аминокислот

Все α -аминокислоты, кроме глицина, имеют один асимметрический α -углеродный атом и существуют в виде пары энантиомеров. Природные α -аминокислоты с одним асимметрическим атомом углерода C^* относятся к L-ряду (S-конфигурация).



Гидроксипролин, треонин и изолейцин имеют два асимметрических атома углерода, следовательно существуют в виде двух D,L - пар.

Конфигурация D,L – пар для изолейцина



Природная аминокислота L-(трео):

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 10,7^{\circ}$ в H_2O

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 40,8^{\circ}$ в 20% HCl

Тривиальное название (однобуквенное обозначение)	Название IUPAC	Формула	Обозначение в биохимии	$[M]_D^{24-26}$ *	pI**
Моноаминокарбоновые кислоты					
Глицин (G) (гликокол)	Аминоэтановая кислота	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Gly	Оптически неактивна	5,97
Аланин (A)	2(α)-аминопропановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Ala	+13,0	6,00
Аминомасляная кислота (нет)	2(α)-аминобутановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Abu	+21,2	5,98
Валин (V)	2(α)-амино-3-метилбутановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Val	+33,1	5,96
Лейцин (L)	2(α)-амино-4-метилпентановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Leu	+21,0	5,98

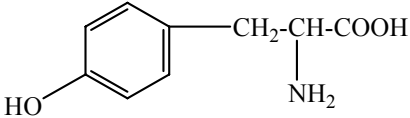
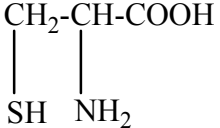
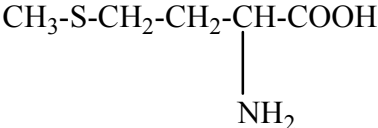
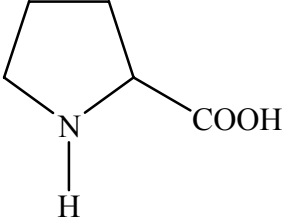
Изолейцин (I)	2(α)-амино-3-метилпентановая кислота	$ \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \diagup \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Ile	+51,8	5,94
Фенилаланин (F)	2(α)-амино-3-фенилпропановая кислота	$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Phe	-7,4	5,48
Моноаминодикарбоновые кислоты					
Аспарагиновая кислота (D)	аминобутандиовая кислота	$ \begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Asp	+33,8	2,77
Аспарагин (N)	β-амид аминобутандиовой кислоты	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{NOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Asn	+37,8	5,41
Глутаминовая кислота (E)	2-аминопентандиовая кислота (α-аминоглутаровая)	$ \begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Glu	+46,8	3,22
Глутамин (Q)	γ-амид 2-аминопентандиовой кислоты	$ \begin{array}{c} \text{NH}_2(\text{O})\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \quad \quad \text{NH}_2 \end{array} $	Gln	+46,5	5,65

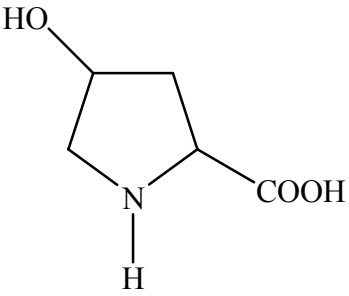
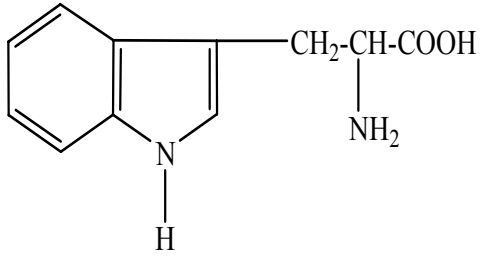
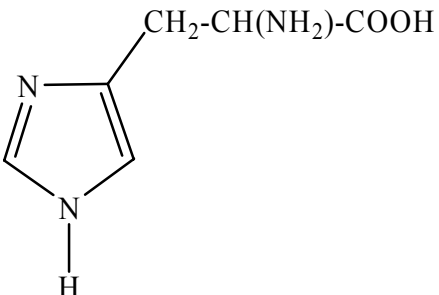
Диаминомонокарбоновые кислоты

Орнитин (нет)	2-амино-5-аминопентановая кислота (α-амино-δ-аминовалериановая)	$\begin{array}{c} \text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{-CH-COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Orn	+37,5	9,70
Лизин (К)	2-амино-6-аминогексановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$	Lys	+37,8	9,59
Аргинин (R)	2-амино-5-аминогуанидинопентановая кислота (α-амино-δ-гуанидиновалериановая)	$\begin{array}{c} \text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{C=NH} \qquad \qquad \text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Arg	+48,1	11,15

Оксиаминокислоты

Серин (S)	2-амино-3-оксипропановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH-COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Ser	+15,9	5,68
Треонин (Т)	2-амино-3-оксибутановая кислота	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-CH-CH-COOH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Thr	-17,9	5,64

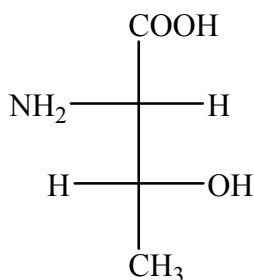
Тирозин (Y)	2-амино-3-(п-оксифенил) пропановая кислота		Tyr	-21,5	5,66
Тиоаминокислоты					
Цистеин (C)	2-амино-3-тиопропановая кислота		Cys	+7,9	5,02
Метионин (M)	2-амино-4-тиометилбутановая кислота		Met	+34,6	5,74
Гетероциклические аминокислоты					
Пролин (P)	2-пирролидинкарбоновая кислота		Pro	- 69,5	6,30

Гидроксипролин (нет)	4-окси-2-пирролидинкарбоновая кислота		Нур	- 66,2	5,74
Триптофан (W)	2-амино-3-(3'-индолил)пропановая кислота		Трп	+13,0	5,89
Гистидин (H)	2-амино-3-(4'-имидазолил) пропановая кислота		His	+18,3	7,47

* Удельное вращение раствора аминокислоты в 5 н НСl [α] при 24 -26⁰С – называется молярным и обозначается [M]_D²⁴⁻²⁶

** Изоэлектрическая точка (понятие рI приведено в свойствах аминокислот)

Аналогично изолейцину может быть описан треонин, ниже приводится конфигурация природного треонина.

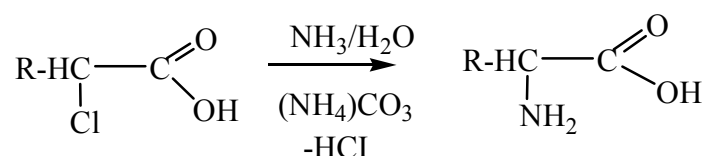


L (трео) треонин (природная аминокислота)
 $T_{\text{пл}} 253^{\circ}\text{C}$ (с разложением), $[\alpha]_{\text{D}}^{26} - 28,3^{\circ}$ в H_2O

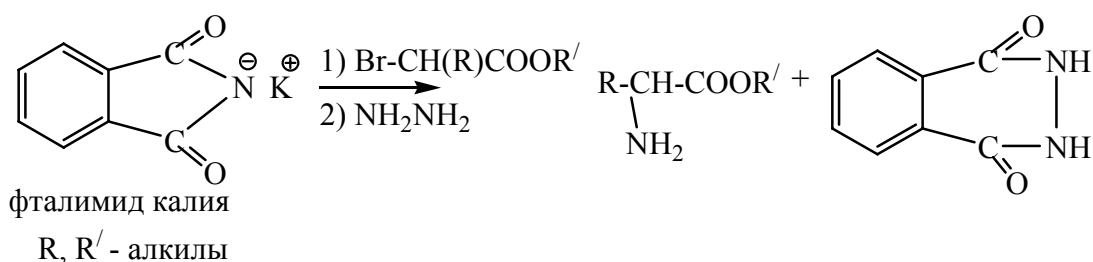
Методы получения аминокислот

Оптически активные аминокислоты получают из белкового гидролизата, микробиологическим и ферментативным методами. При химических способах получения образуются рацематы, которые используют, как таковые, либо разделяют.

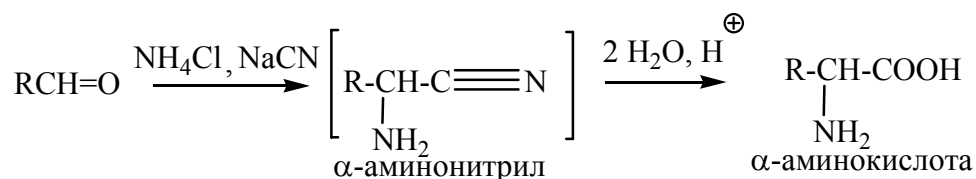
1. Аминолиз (аммонолиз) галогенкарбоновых кислот



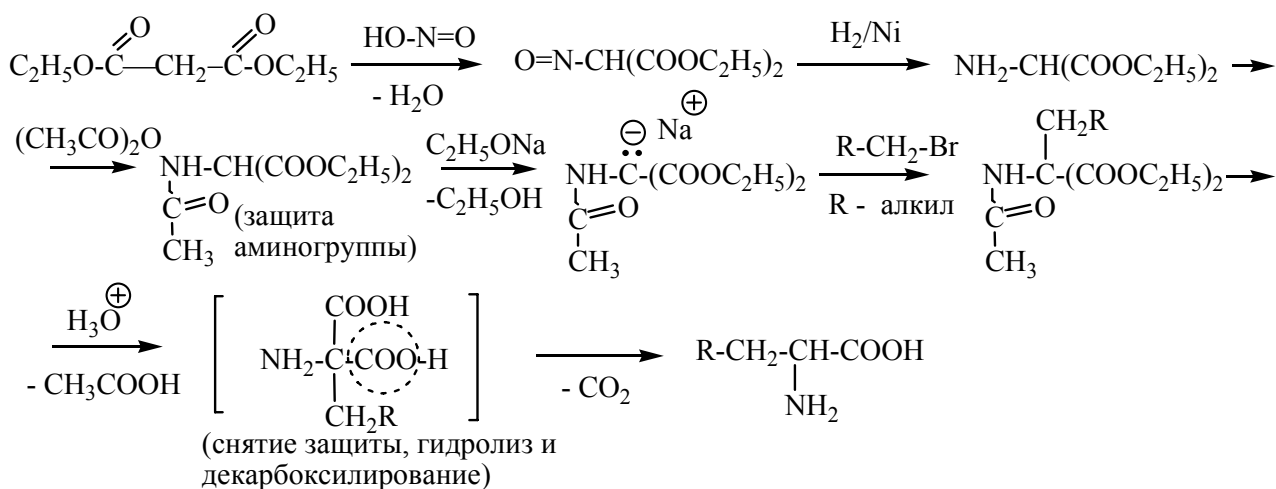
2. Синтез Габриэля (более подробно см. синтез аминов)



3. Синтез по Штекеру – Зелинскому (модификация циангидринного синтеза)



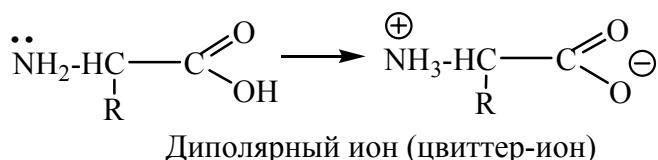
4. Синтез с помощью маленового эфира (см. тему “Двухосновные карбоновые кислоты”)



Реакционная способность

Аминокислоты, имея кислотную (карбоксильную) и основную (аминную) группу, являются амфотерными соединениями. Аминокислоты реагируют с кислотами и основаниями, при этом образуются соли.

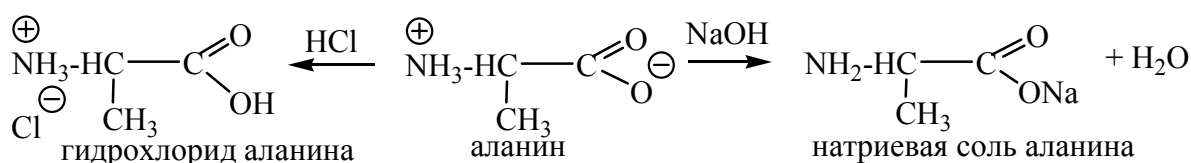
Наличие кислотной и основной групп в одной молекуле приводит к внутримолекулярному протонированию аминогруппы, поэтому аминокислоты существуют в виде внутренних солей – диполярных ионов, называемых цвиттер-ионами (от нем. zwei - два).



За счет ионного строения аминокислоты являются кристаллическими веществами с высокими температурами плавления, хорошо растворимы в воде и плохо растворимы в органических растворителях.

Амфотерность аминокислот

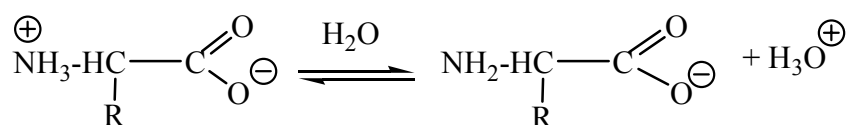
Амфотерность аминокислот выражается в том, что аминокислоты дают соли при взаимодействии с кислотами и основаниями.



Значение рН, при котором аминокислота является электрически нейтральной (существует только в виде цвиттер-иона), называется изоэлектрической точкой, pI.



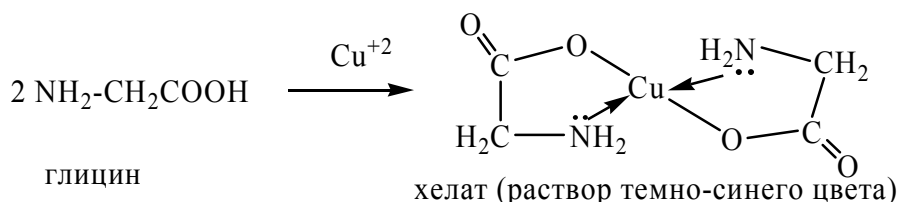
В большинстве случаев водные растворы аминокислот имеют слабокислую реакцию, т.к. кислотность NH_3^+ выше основности группы COO^- . В воде аминогруппы способны протонировать молекулы воды.



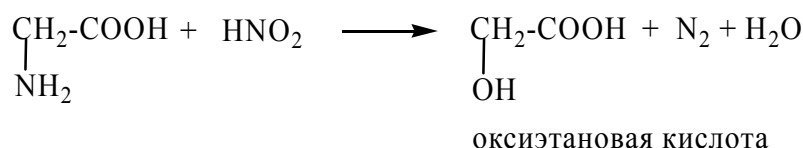
Аминокислоты более сильные кислоты, чем карбоновые, но более слабые основания, чем первичные амины.

Реакции по amino- и карбоксильной группам

1. Образование хелатов с ионами тяжелых металлов, реакция относится к качественным.

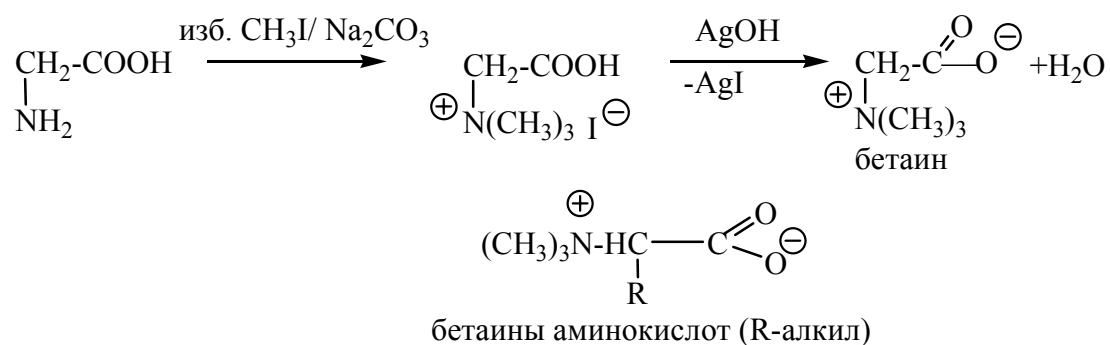


2. Реакция с NaNO_2/HCl (HNO_2)

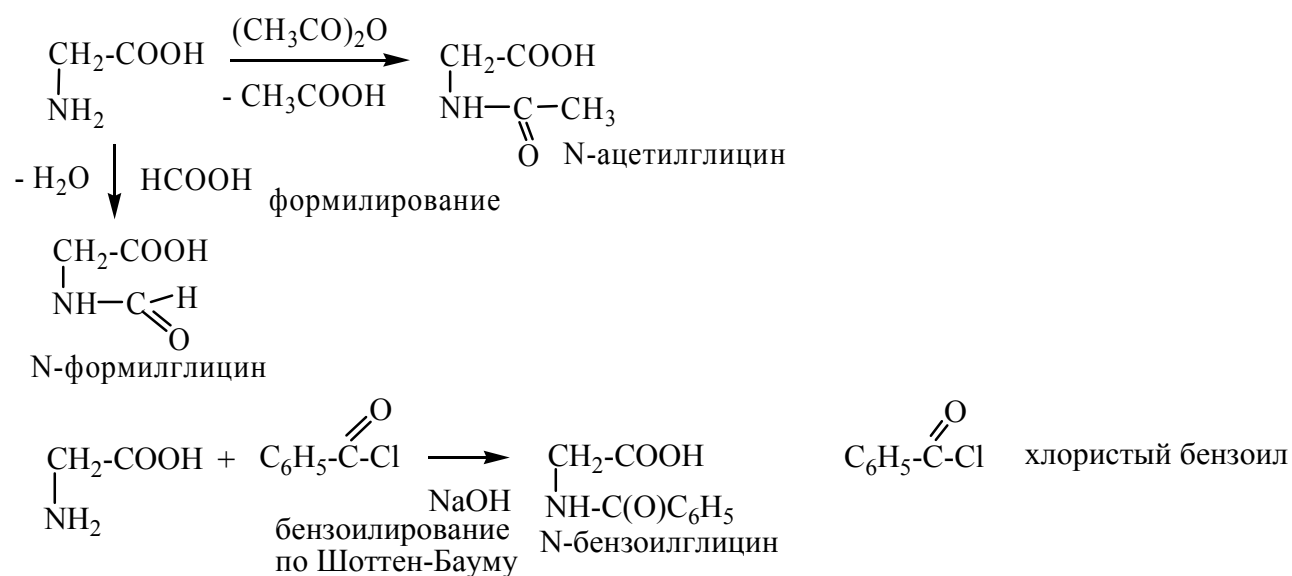


С помощью этой реакции по объему выделившегося азота определяют количество аминокислот в растворе.

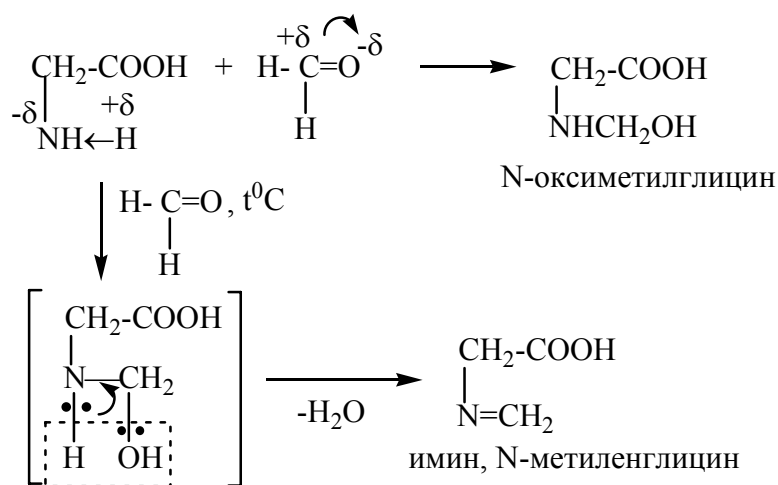
3. Алкилирование



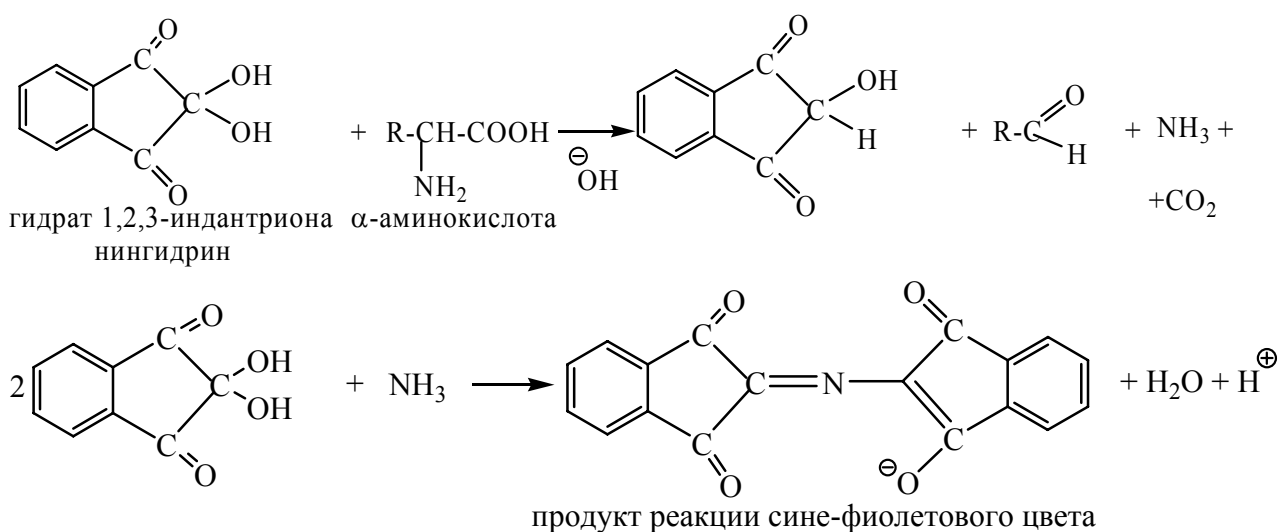
4. Ацилирование



5. Реакция с формальдегидом

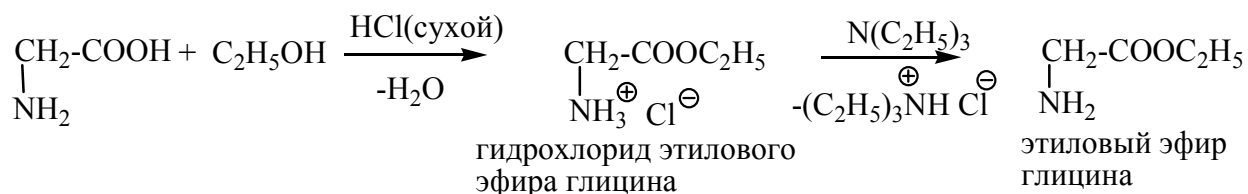


6. Нингидринная реакция (качественная)

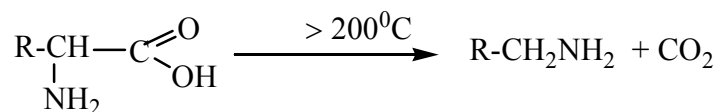


Пролин и гидроксипролин, у которых нет α -аминогрупп, в реакции с нингидрином образуют производное желтого цвета. Реакцию используют для колориметрического количественного определения аминокислот, в том числе в автоматических аминокислотных анализаторах.

7. Этерификация

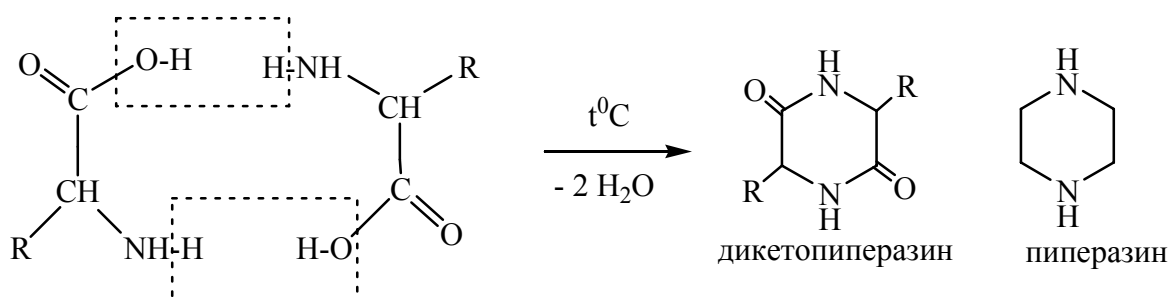


8. Декарбоксилирование (для α -аминокислот)

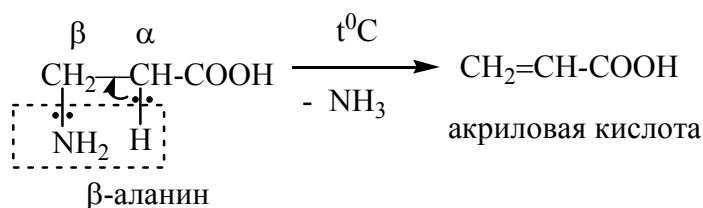


9. Термическое поведение аминокислот

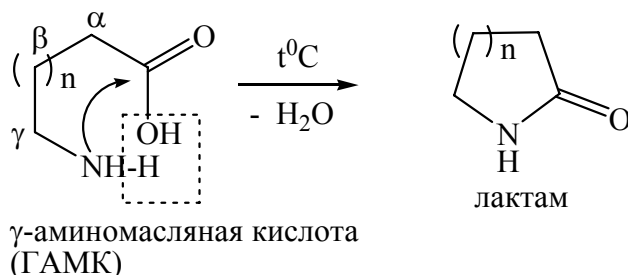
а) α -аминокислоты



б) β - аминокислоты



в) γ,δ, ε - аминокислоты



n=1-3

ПЕПТИДЫ

Пептиды – это природные или синтетические соединения, молекулы которых построены из остатков аминокислот, соединенных между собой пептидными мостиками, по своей сути амидными связями



Пептиды, имеющие до 10 аминокислотных остатков, называются олигопептидами (дипептиды, трипептиды и т.д.) Пептиды, содержащие более 10 аминокислотных остатков, относят к полипептидам. Природные полипептиды с молекулярной массой более 6000 дальтон называют белками.

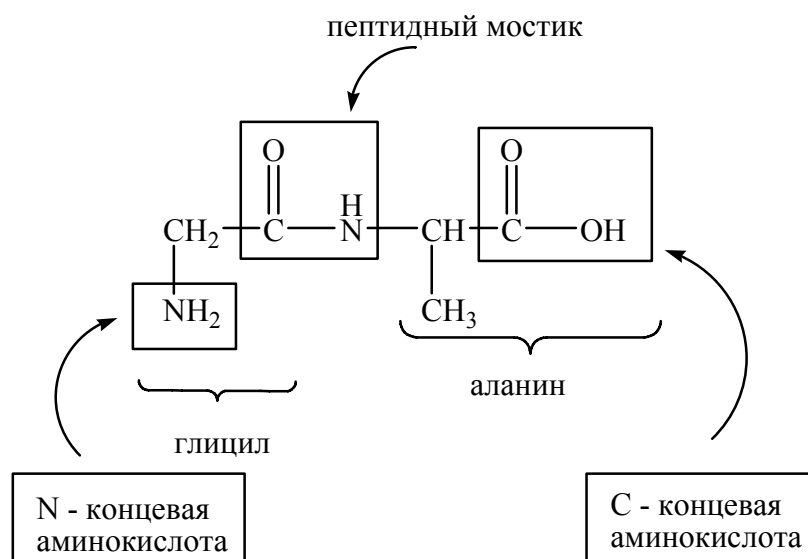
Молекулы пептидов могут содержать неаминокислотную компоненту.

Номенклатура

Аминокислотный остаток пептида, который несет α-аминогруппу, называют N-концевым, несущий свободную α-карбоксильную группу – C-концевым. Название пептида состоит из перечисления тривиальных названий аминокислот, начиная с N-концевой. При этом суффикс «ин» меняется на «ил» для всех аминокислот, кроме C-концевой.

Пример

а) дипептид:



Глицилаланин или Gly-Ala

б) **пентапептид**: аланил-серил-аспаргил-фенилаланил-глицин
или Ala – Ser – Asp – Phe – Gly. Здесь аланин N-концевая аминокислота, а глицин – C-концевая аминокислота.

Классификация пептидов

1. Гомомерные – при гидролизе образуются только аминокислоты.
2. Гетеромерные – при гидролизе кроме α-аминокислот, образуются неаминокислотные компоненты (сахара, нуклеиновые кислоты, фосфорная кислота), например:
 - а) гликопептиды;
 - б) нуклеопептиды;
 - в) фосфопептиды.

Пептиды могут быть линейными или циклическими. Пептиды, в которых связи между аминокислотными остатками только амидные (пептидные) называются гомодетными. Если, кроме амидной группы, имеются сложноэфирные, дисульфидные группы, пептиды относят к гетеродетным.

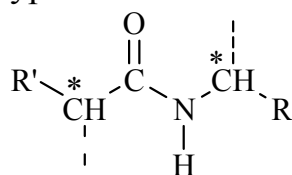
Гетеродетные пептиды, содержащие гидроксиаминокислоты называются пептолидами.

Пептиды, состоящие из одной аминокислоты называются гомополиаминокислотами. Те пептиды, которые содержат одинаковые повторяющиеся участки (из одного или нескольких аминокислотных остатков), называют регулярными.

Гетеромерные и гетеродетные пептиды называются депсипептидами.

Строение пептидной связи

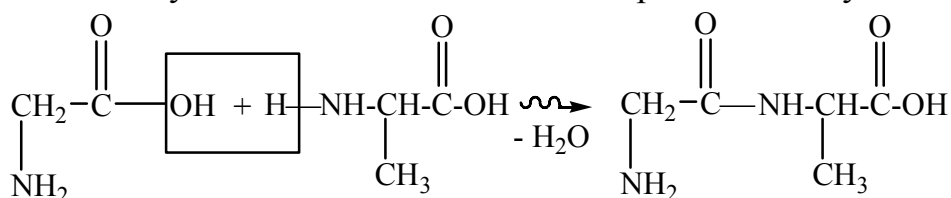
В амидах связь углерод-азот является частично двоевязанной вследствие p, π -сопряжения НПЭ атома азота и π -связи карбонила (длина связи C-N: в амидах - 0,132 нм, в аминах - 0,147 нм), поэтому амидная группа является плоской и имеет транс-конфигурацию. Таким образом, пептидная цепь представляет собой чередование плоских фрагментов амидной группы и фрагментов углеводородных радикалов соответствующих аминокислот. В последних вращение вокруг простых связей незатруднено, следствием этого является образование различных конформеров. Длинные цепи пептидов образуют α -спирали и β -структуры.



Синтез пептидов

В процессе синтеза пептида должна образоваться пептидная связь между карбоксильной группой одной аминокислоты и аминогруппой другой аминокислоты (при синтезе дипептида) или аминогруппой другого пептида (при синтезе три- и более олигопептидов).

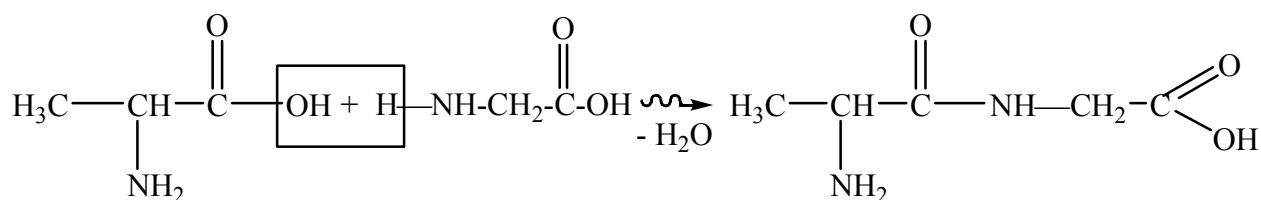
Из двух аминокислот возможно образование двух дипептидов:



карбоксильная
компонента реакции

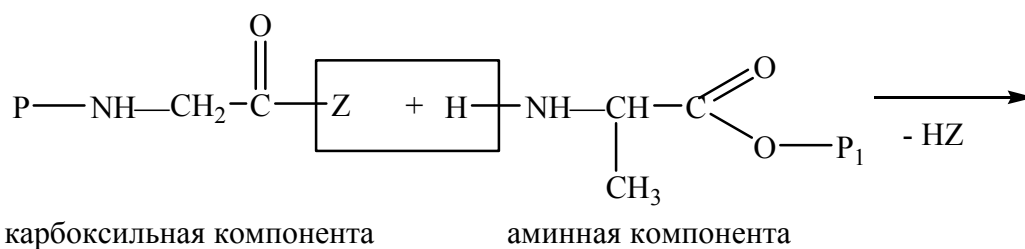
аминная
компонента реакции

глицилаланин

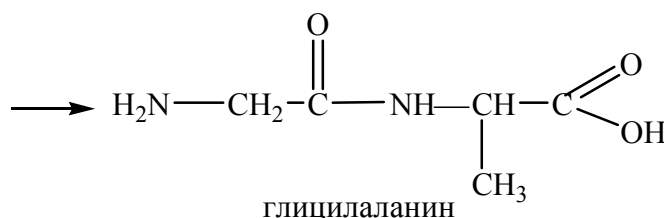
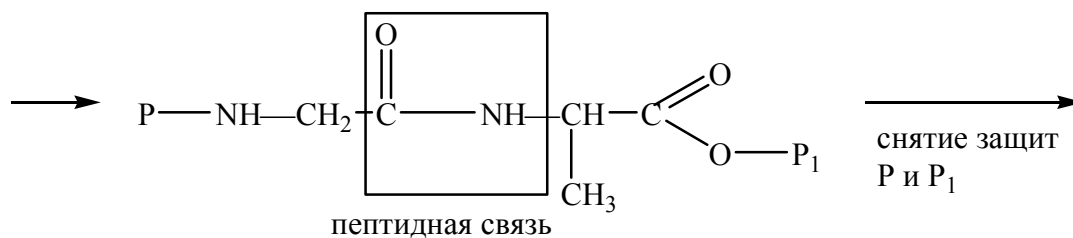


аланилглицин

Приведённые выше схемы являются формальными. для того чтобы синтезировать, например, глицилаланин необходимо провести соответствующие модификации исходных аминокислот. Тогда получение глицилаланина можно представить следующей схемой:



P, P₁ - защитные группы
 Z - активированная группа



После образования пептидной связи защитные группы снимаются в специальных мягких условиях, чтобы пептидная связь (амидная группа) сохранилась.

Получение дипептида – глицилаланина.

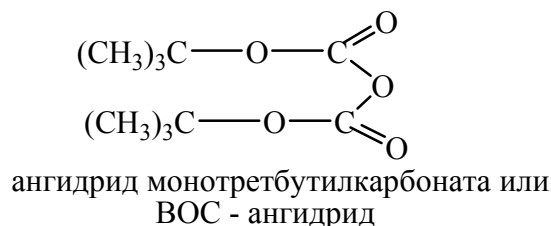
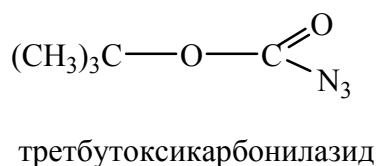
Синтез карбоксильной компоненты (из глицина)

Вначале защищают аминогруппу (введение P). Существует много вариантов преобразования аминогруппы, но наиболее распространены ацильные защитные группы.

1. ВОС (БОК) – защита (третбутоксикарбонильная) $\text{P} = (\text{CH}_3)_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$

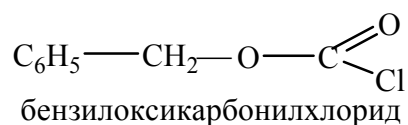
Для введения этой группы используют производные угольной кислоты.

Реагенты:



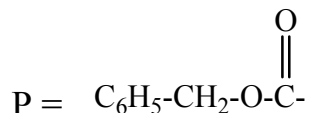
2. Бензилоксикарбонильная защита

Реагент:

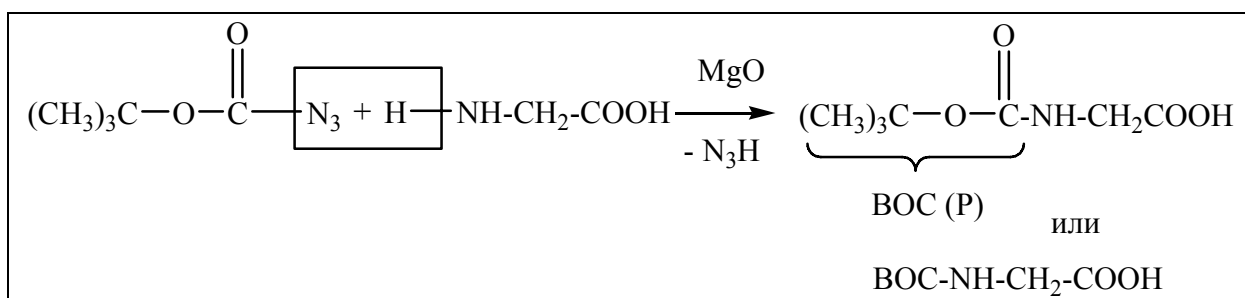


бензилоксикарбонилхлорид

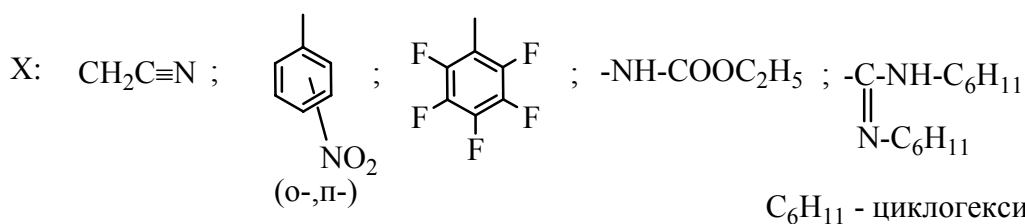
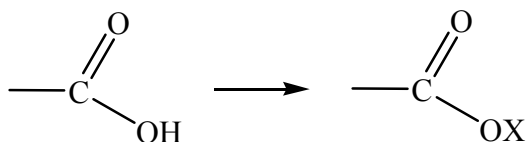
(бензиловый эфир хлоругольной кислоты)



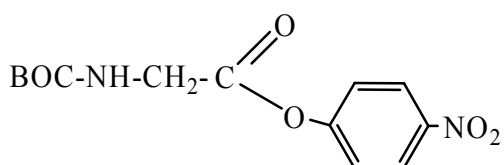
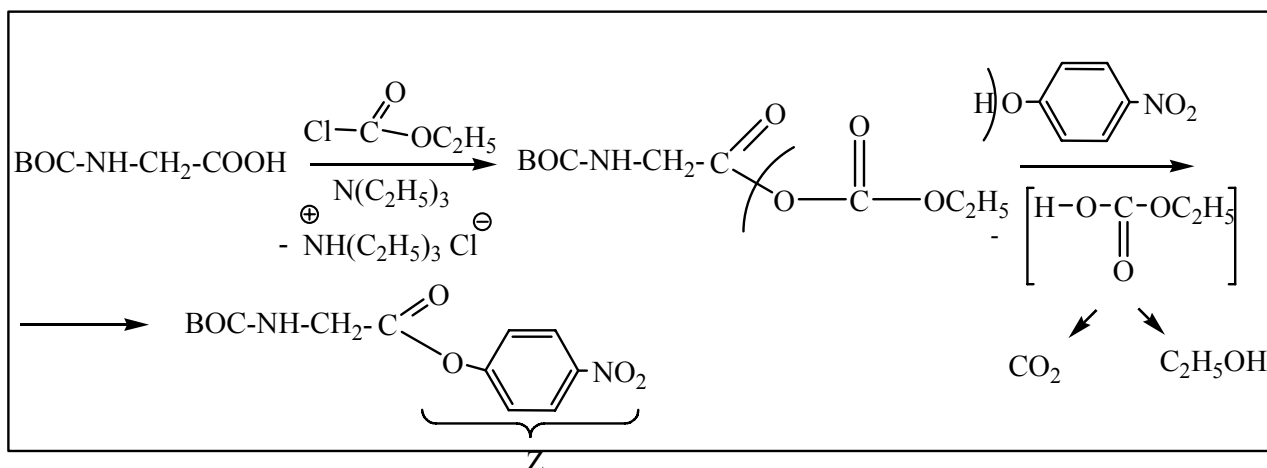
ВОС-защита аминогруппы глицина вводится по следующей схеме:



Затем активируем карбоксильную группу (введение **Z**). Методы активизации основаны на превращении карбоксильной группы в сложный эфир, содержащий в спиртовом остатке сильный акцептор. В результате такие сложные эфиры легко подвергаются аминолизу под действием аминоконпоненты пептидного синтеза.

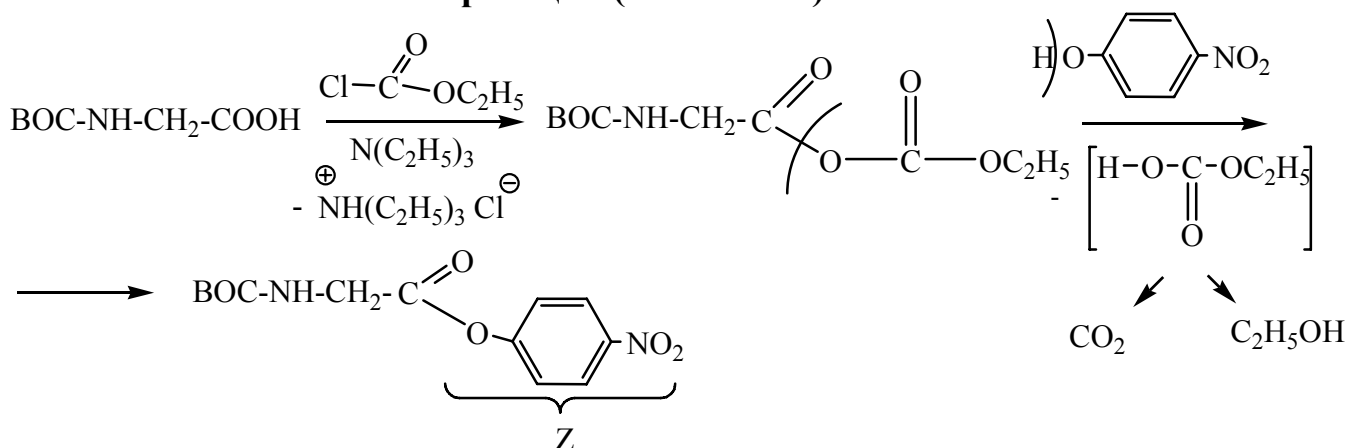


Активацию карбоксильной группы ВОС-защищенного глицина проводят в две стадии. Вначале действием хлоругольного эфира получают смешанный ангидрид, который под действием п-нитрофенола превращают в п-нитрофениловый эфир.

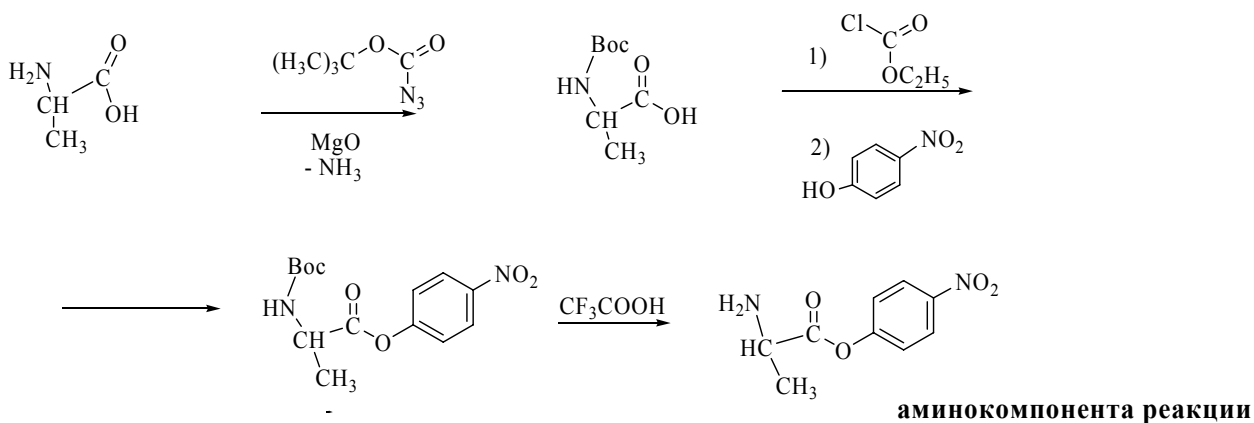


карбоксильная компонента реакции

Синтез аминокомпоненты реакции (из аланина)



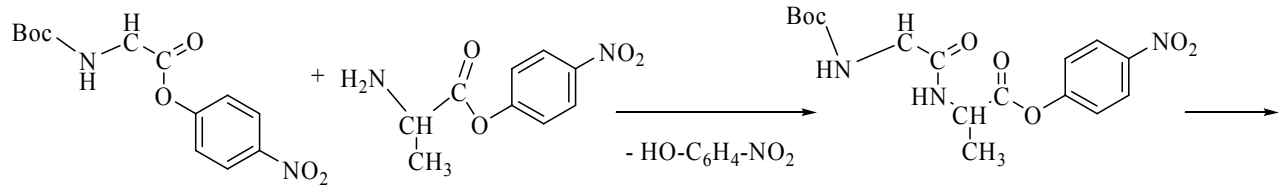
Для аланина осуществляется аналогичная последовательность реакций, описанная выше для глицина, затем проводят снятие BOC-защиты действием трифторуксусной кислоты при 20°C (или 1н HCl/CH₃OH, 30°C; 4н HCl/диоксан, 20°C).



аминокомпонента реакции

Синтез дипептида

Взаимодействие карбоксильной и аминной компонент дает дипептид с защищенной аминной и карбоксильной группами. Затем следует снятие защитных групп, что приводит к образованию дипептида.



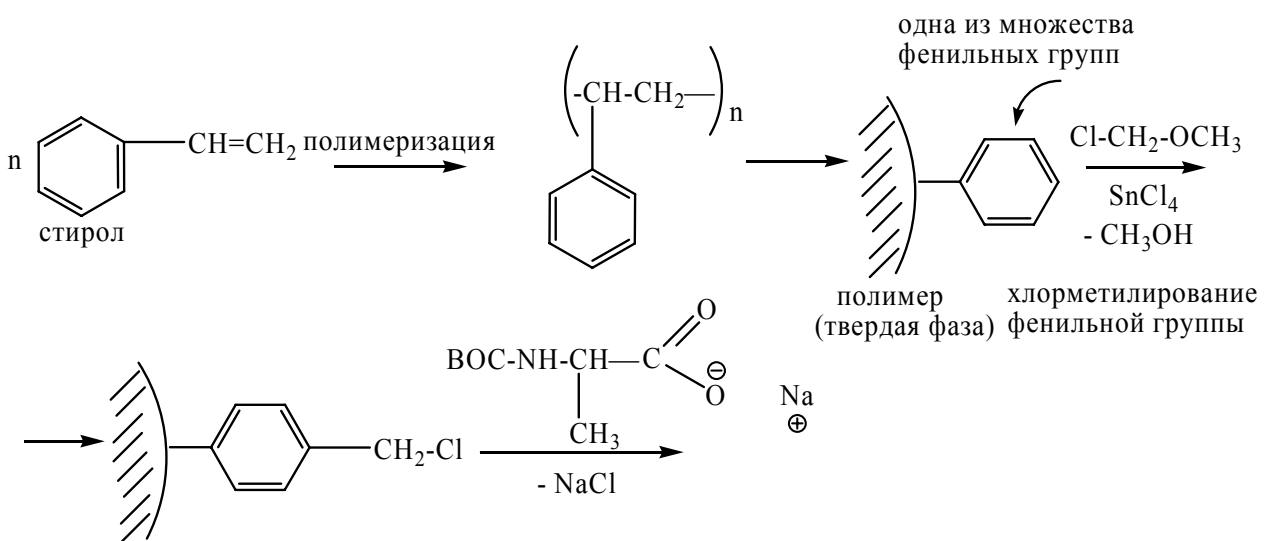
карбоксильная компонента

аминная компонента

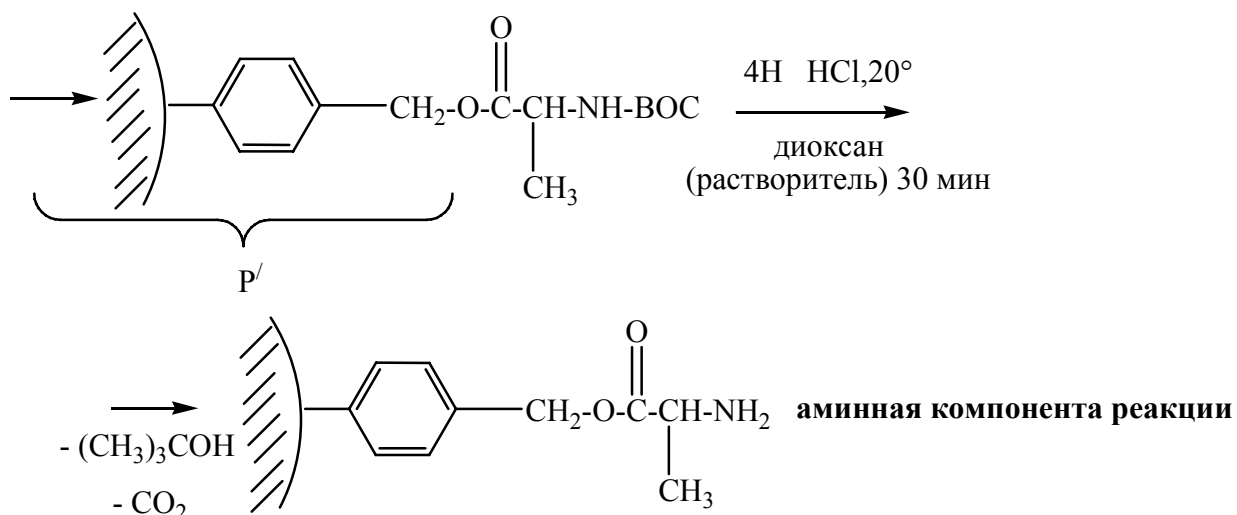


Твердофазный синтез белков

Первой стадией этого процесса является закрепление (иммобилизация) на твердом носителе (специально приготовленный полистирол) аминокислоты. Это закрепление может осуществляться с участием как amino-, так и карбоксильной групп аминокислоты (в рассматриваемом примере закрепление происходит по карбоксильной группе).

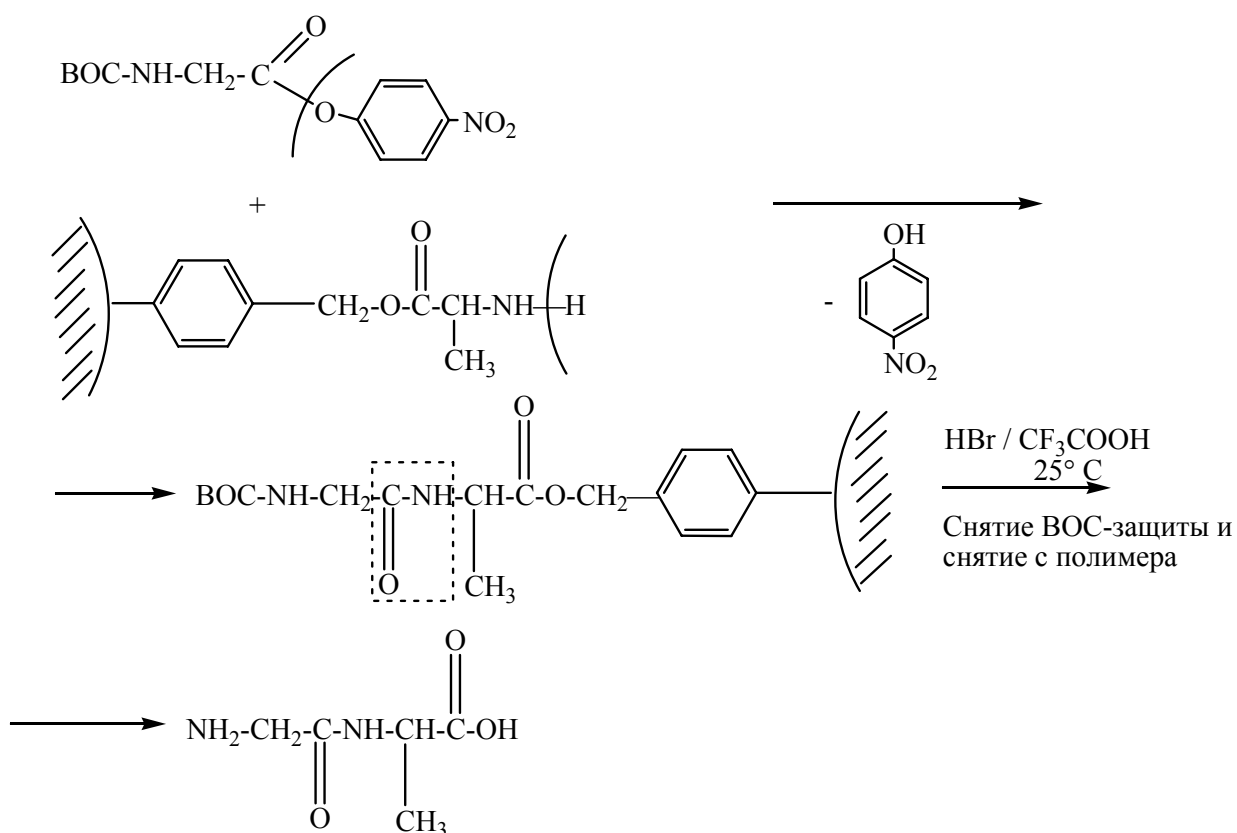


При образовании сложного эфира используют натриевую соль N-BOC-защищенного аланина. Затем следует снятие BOC-защиты. Так образуется синтезируемая аминокислота компонента реакции.



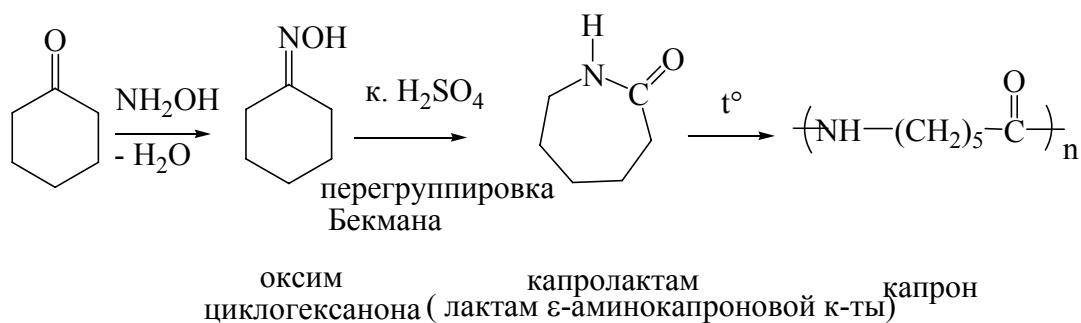
Далее при действии карбоксильной компоненты, синтезируемой по описанной выше схеме, на аминную компоненту **происходит образование пептидной (амидной) связи**. Следующей стадией является **снятие ВОС-защиты и снятие с полимера**.

Образование пептидной связи



Синтез гомополиаминокислот

К синтетическим пептидам - гомополиаминокислотам можно отнести капрон, получаемый из капролактама (промышленное производство). Ниже приведены стадии его синтеза:



Реакционная способность

Свойства олигопептидов (ОП) аналогичны свойствам аминокислот, свойства полипептидов (ПП) подобны свойствам белков.

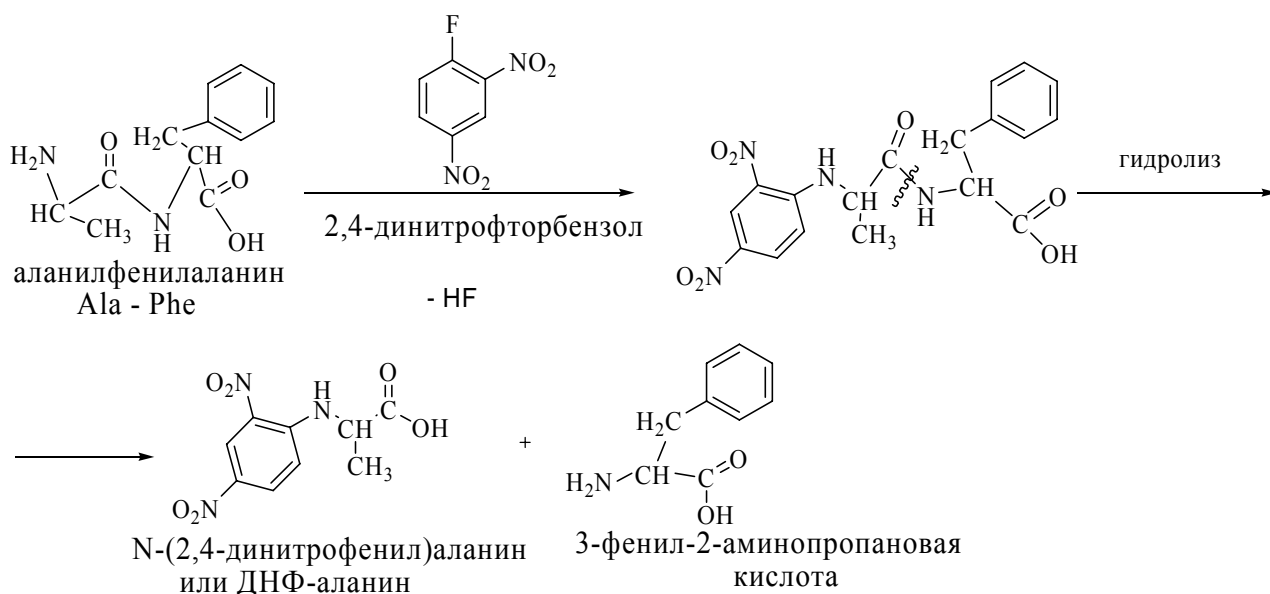
ОП представляют собой кристаллические вещества, которые разлагаются при $200-300^\circ\text{C}$, растворимы в H_2O , разбавленных щелочах и кислотах, плохо растворимы в органических растворителях. ОП обладают амфотерными свойствами и в зависимости от pH среды могут существовать в виде катионов, анионов или цвиттер-ионов. Химические свойства ОП определяются природой аминокислотных остатков и пептидной связи и во многом аналогичны свойствам аминокислот. ОП дают положительные нингидринную (см тему «Аминокислоты») и биуретовую реакции (см тему «Угольная кислота»). Дипептиды и их производные легко циклизуются, давая дикетопиперазины (см тему «Аминокислоты»).

Под действием 5,7 н HCl ОП и ПП гидролизуются до аминокислот в течение 24 часов при 105°C .

Анализ аминокислотной последовательности в пептидах

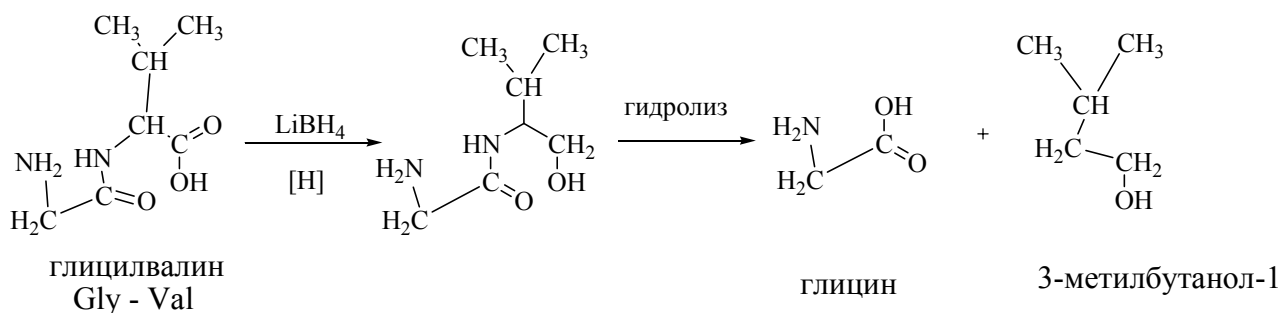
Для анализа ОП (ПП) расщепляют на небольшие фрагменты (химическими методами или ферментативно). Из существующих многочисленных методов расщепления олигопептидов ниже приведены по одному способу определения N- и C-концевых аминокислот в дипептиде.

Определение N-концевой аминокислоты



После гидролиза следует анализ полученной смеси.

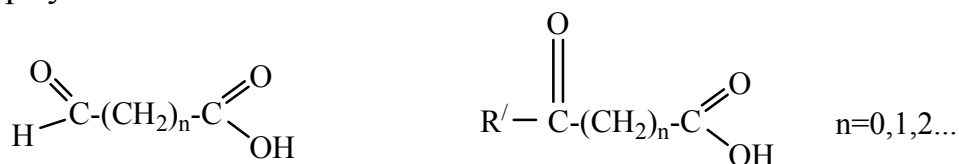
Определение С-концевой аминокислоты



После гидролиза следует анализ полученной смеси.

ОКСОКИСЛОТЫ (альдегидо- и кетокислоты)

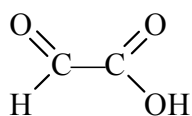
Общие формулы:



Карбоновые кислоты, углеводородный радикал которых содержит карбонильную группу, называются оксокислотами. По взаимному расположению карбоксильной и карбонильной групп различают α-, β-, γ- и т.д. оксокислоты.

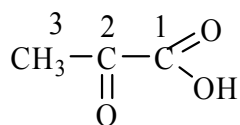
Номенклатура

IUPAC



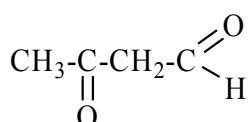
формилметановая

глиоксильная (глиоксальная)
кислота



2-оксопропановая

пировиноградная
кислота

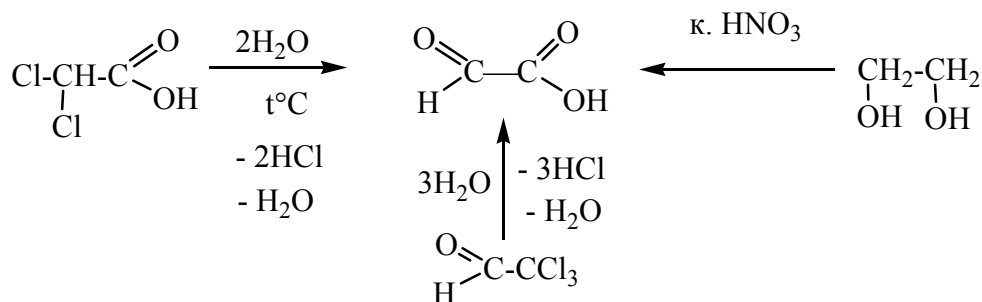


3-оксобутановая

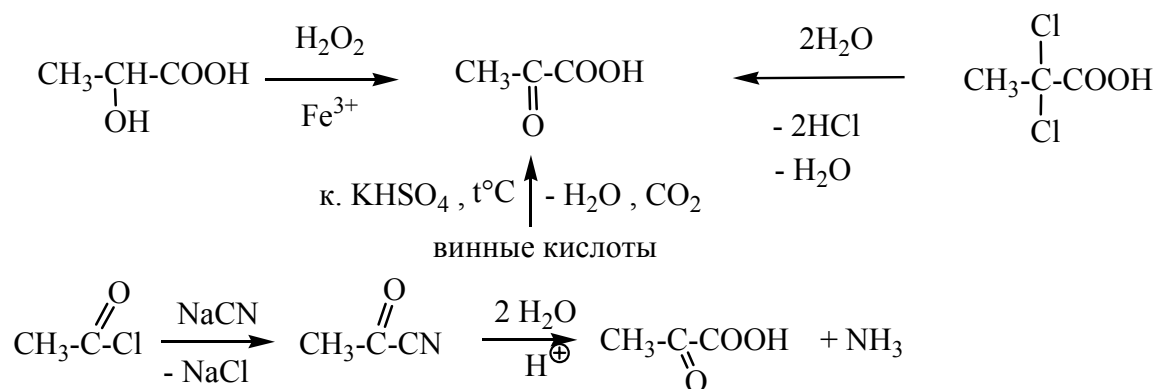
ацетоуксусная
кислота

Методы получения

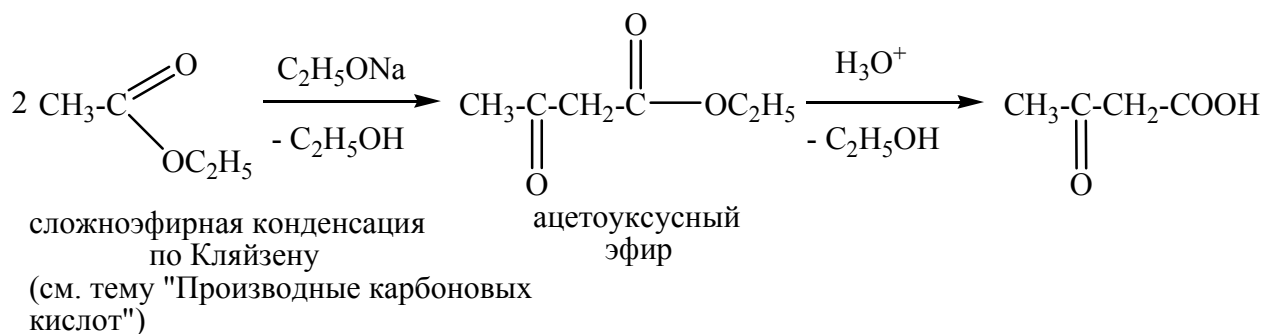
1. Глиоксильная кислота



2. Пировиноградная кислота



3. Ацетоуксусная кислота

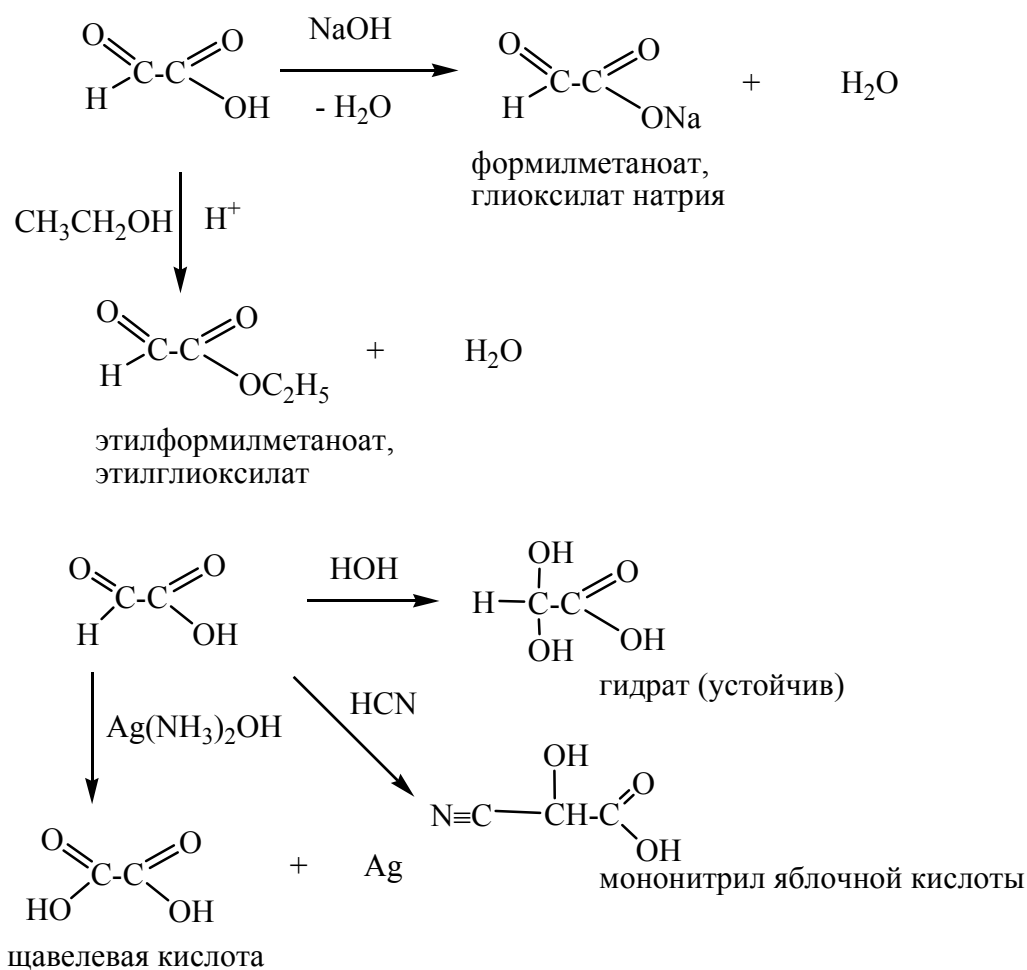


Реакционная способность

Оксокислоты более сильные кислоты, чем карбоновые (влияние акцепторной карбонильной группы).

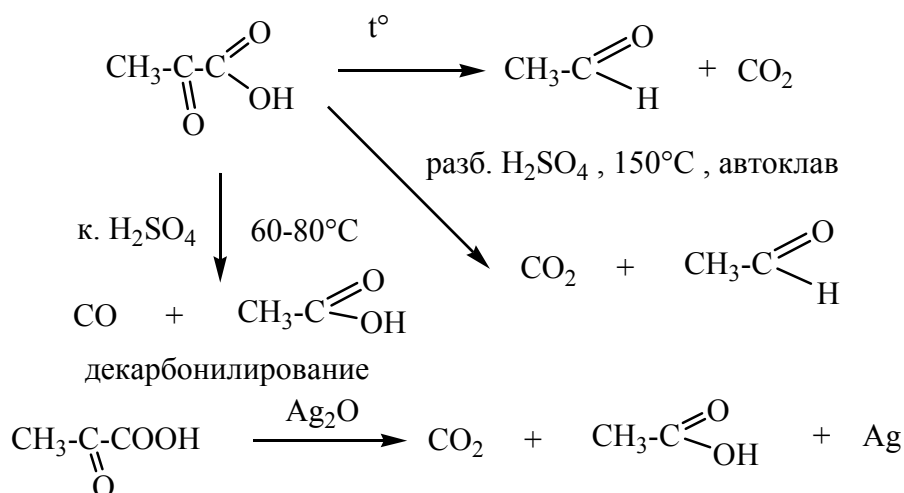
α-Оксокислоты

Реакции по карбонильной и карбоксильной группам



Специфические свойства

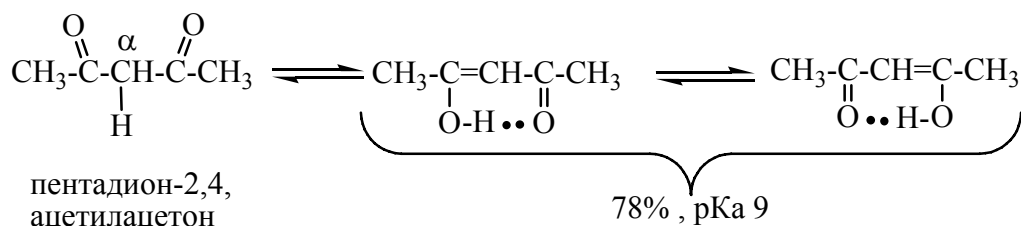
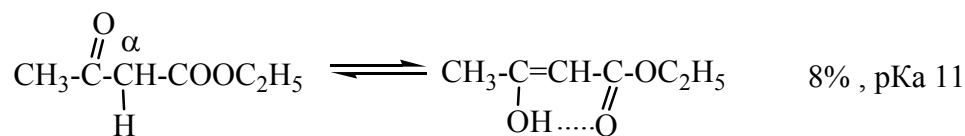
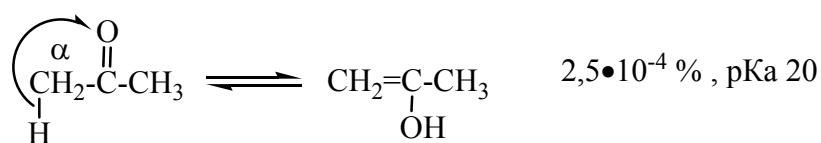
α -Оксокислоты легко декарбоксилируются при нагревании и под действием сильных кислот. α -Оксокислоты легко окисляются.

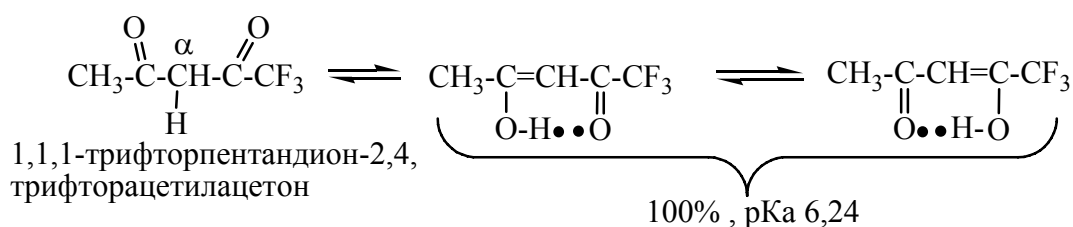


β -Оксокислоты

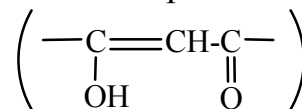
1. СН-кислотность ацетоуксусного эфира (кето-енольная таутомерия).

По правилу Эльтекова-Эрленмейера енольные формы альдегидов и кетонов неустойчивы и их содержание незначительно ($2,5 \cdot 10^{-4} \%$). Но при введении акцептора к α -СН₂-группе ее СН-кислотность возрастает, что приводит к значительному увеличению енольной формы (ниже приведены примеры кето-енольной таутомерии ряда соединений, указано процентное содержание енольной формы и рКа соединений как СН-кислот).



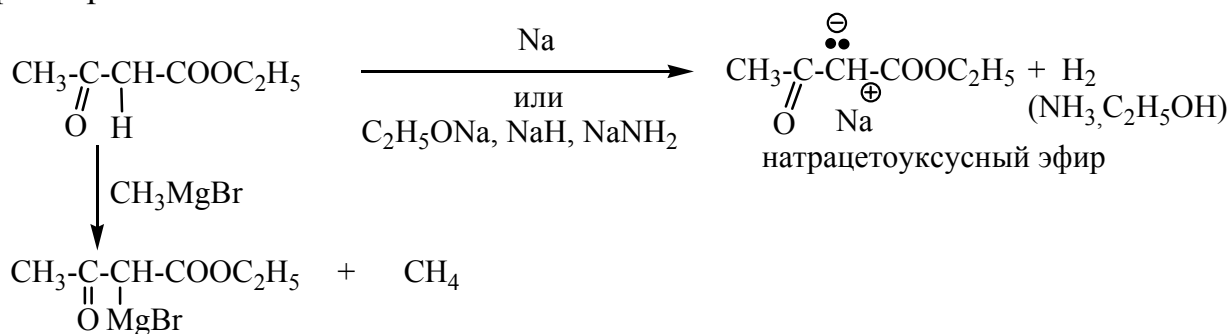


В ряду ацетон, ацетоуксусный эфир, ацетилацетон и трифторацетилацетон с возрастанием акцепторных свойств заместителей при α - CH_2 увеличивается доля енольной формы (трифторацетилацетон вообще не имеет кетонной формы). Увеличение процентного содержания енольных форм связано с появлением сопряженной системы



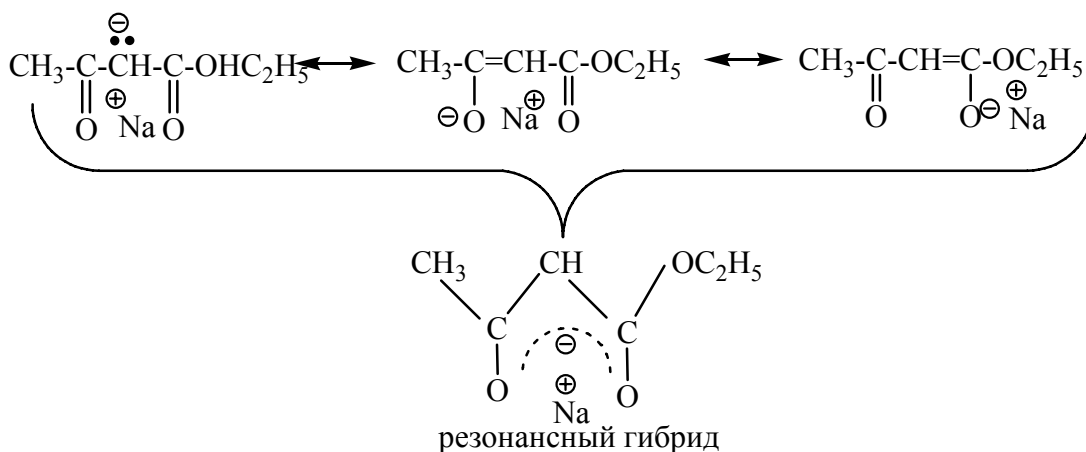
и образованием водородных связей между гидроксильной и карбонильной группами. Качественной реакцией на енольную форму является реакция с FeCl_3 , при этом наблюдается сине-фиолетовое окрашивание за счет образования комплексов Fe^{+3} с участием енольной формы молекул.

Проявлением СН-кислотности ацетоуксусного эфира являются реакции со щелочными металлами, алкоголятами, амидами металлов и с реактивами Гриньяра:



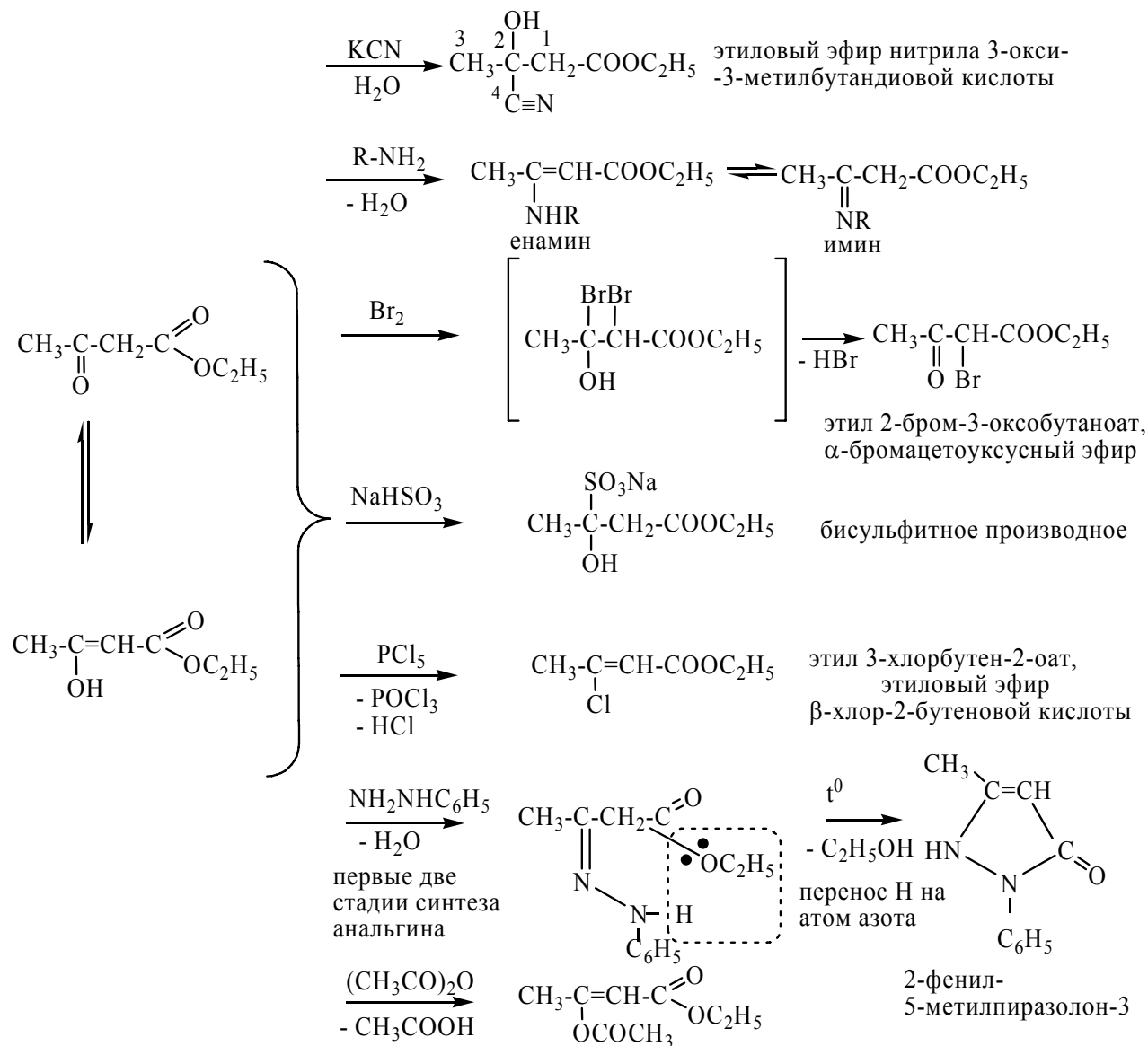
Строение натрацетоуксусного эфира

Отрицательный заряд делокализован с участием двух акцепторных групп и анион описывается методом резонанса:



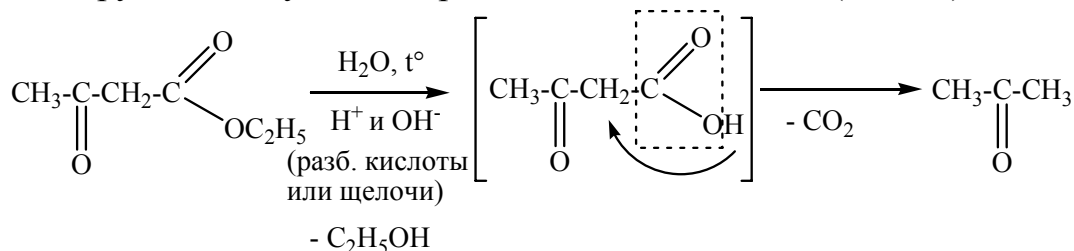
Другие реакции ацетоуксусного эфира

Ацетоуксусный эфир существует в виде равновесной смеси прототропных таутомеров (кетона и енола). В зависимости от природы реагента возможны реакции как по кетонной, так и по енольной формам, а также реакции с участием сложноэфирной группы.

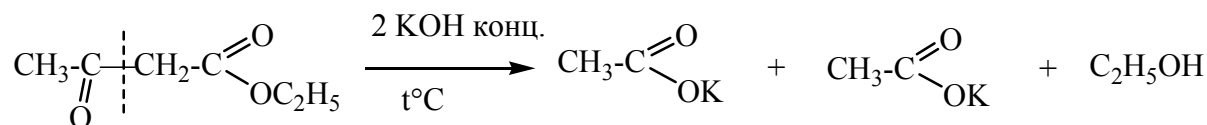


При нагревании ацетоуксусного эфира в кислых или щелочных условиях происходит его расщепление.

а) кетонное расщепление – при нагревании в разбавленных кислотах или щелочах происходят гидролиз сложного эфира и декарбоксилирование образовавшейся кислоты. β -Кетокислоты, аналогично α -кетокислотам, легко декарбоксилируются. Результатом реакции является **кетон** (ацетон).



б) кислотное расщепление – при нагревании с концентрированным раствором KOH происходит расщепление молекулы ацетоуксусного эфира. В результате получают 2 моля соли карбоновой кислоты (ацетата калия).

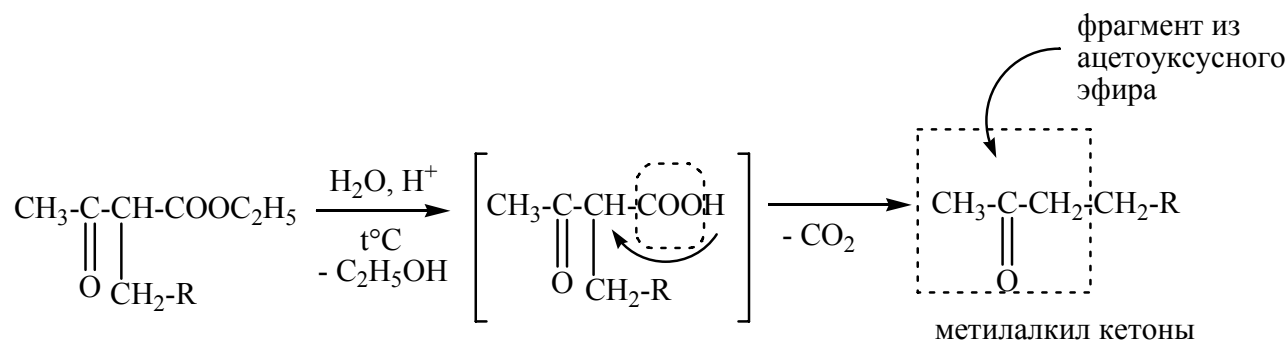
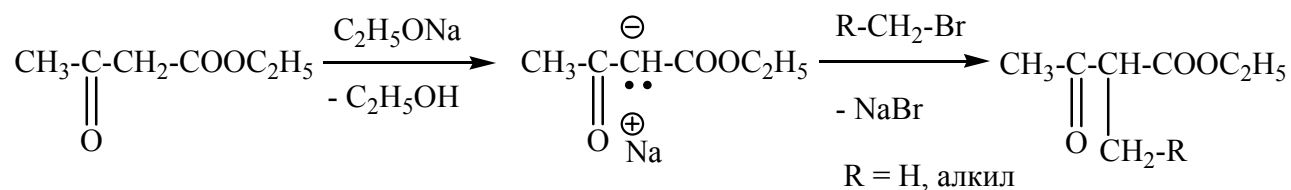


Синтез кетонов и кислот из ацетоуксусного эфира

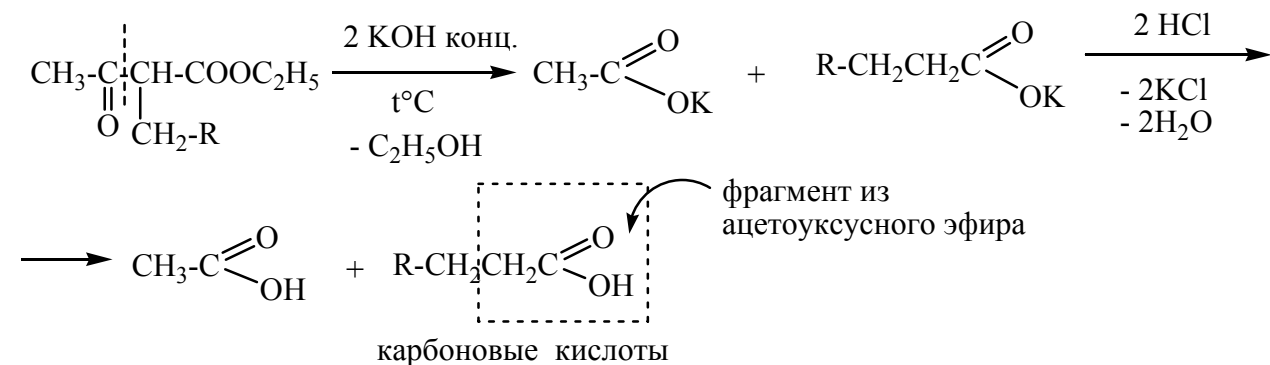
Первым этапом этого процесса является получение алкил- и диалкилацетоуксусных эфиров, после чего следует их кислотное, либо кетонное расщепление.

I. Для α -алкилацетоуксусного эфира

1) Кетонное расщепление α -алкилацетоуксусного эфира.

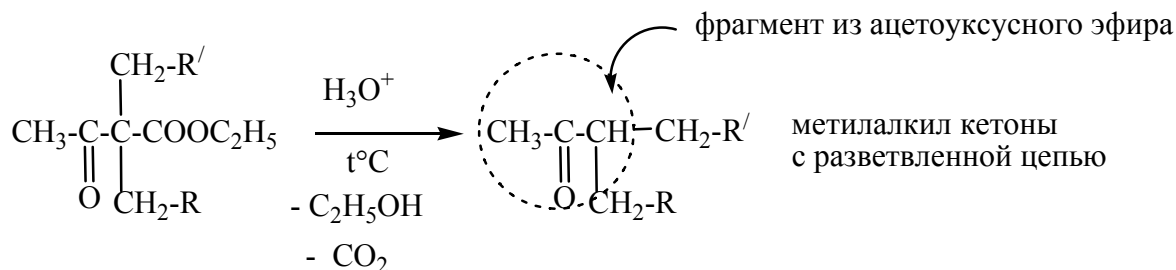
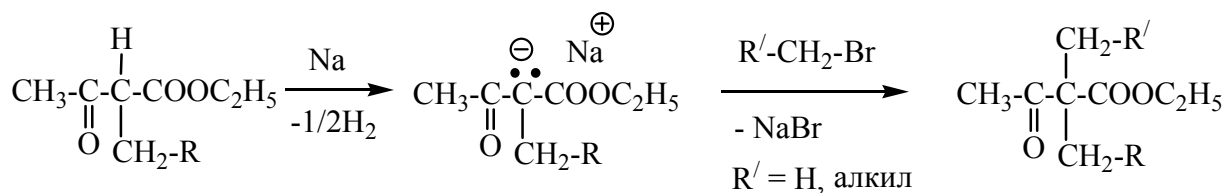


2) Кислотное расщепление α -алкилацетоуксусного эфира.

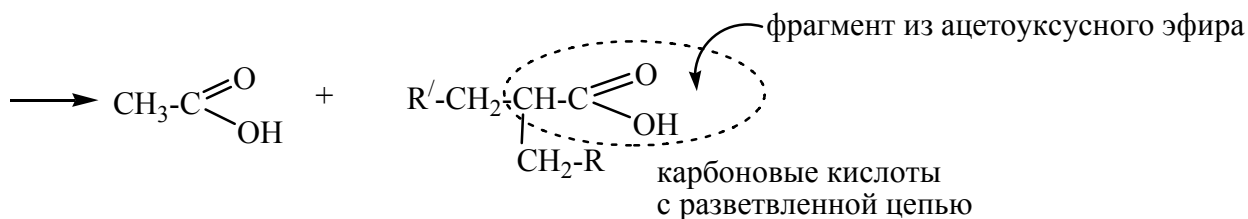
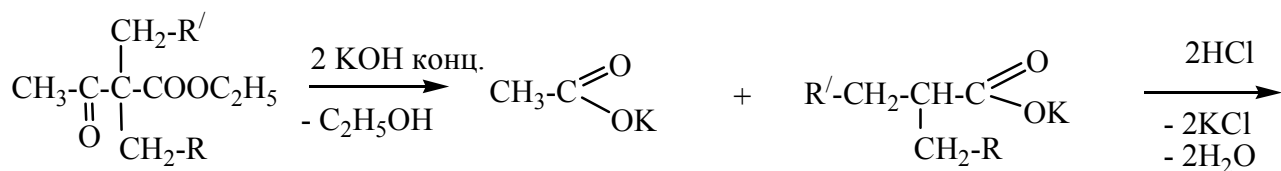


II. Для α, α' -диалкилацетоуксусного эфира

1) Кетонное расщепление α, α' -диалкилацетоуксусного эфира.

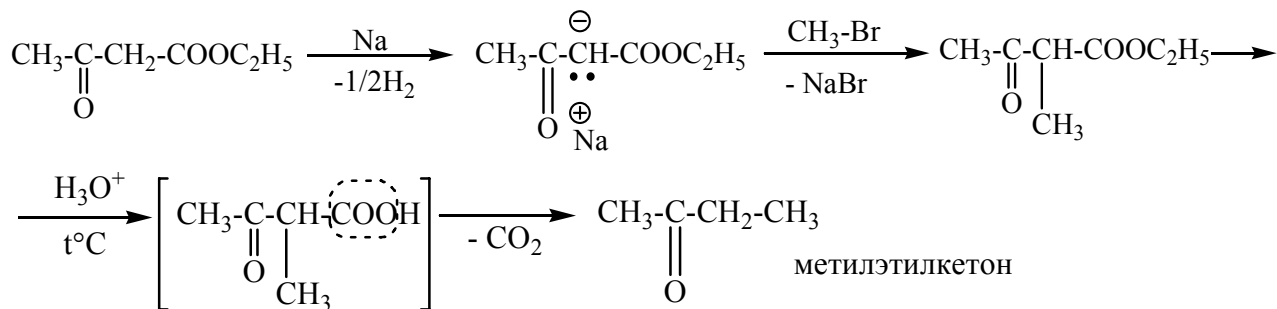


2) Кислотное расщепление α,α' -диалкилацетоуксусного эфира.

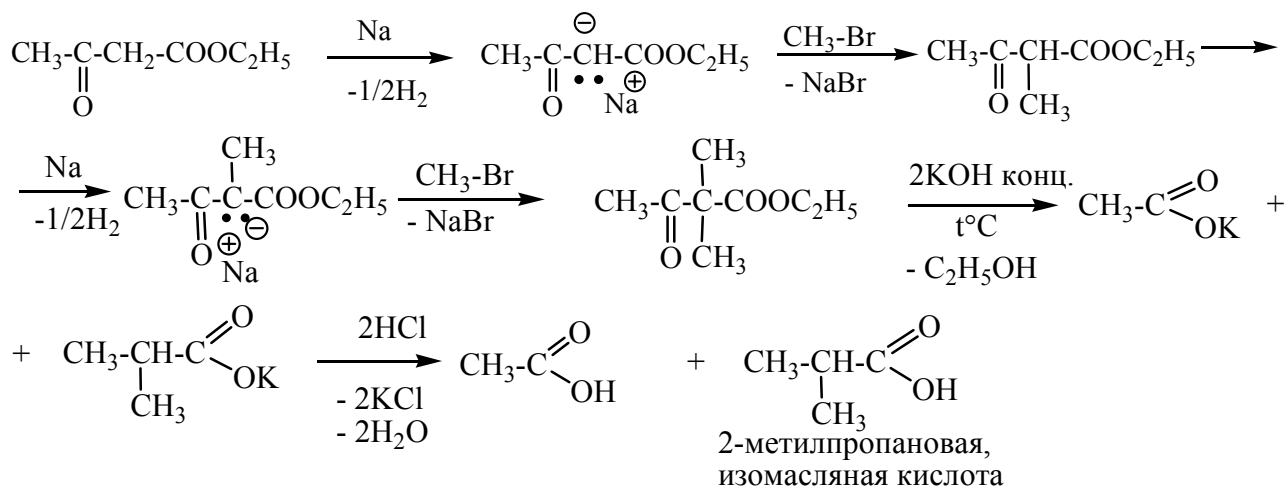


Пример синтеза метилэтилкетона и изомасляной кислоты из ацетоуксусного эфира.

1.



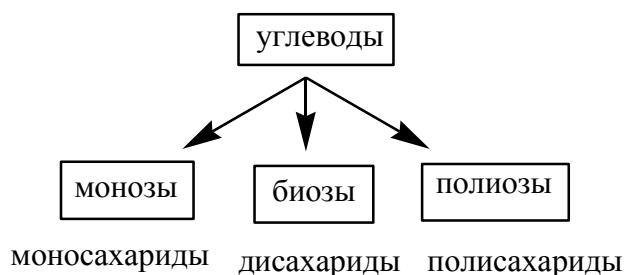
2.



УГЛЕВОДЫ

Общая формула $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$

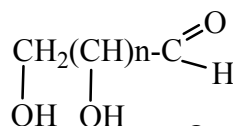
Классификация



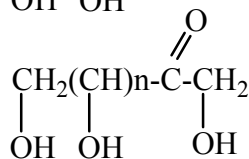
Монозы

Классификация:

Альдозы (полиоксиальдегиды)



Кетозы (полиоксикетоны)



$n=3-5$

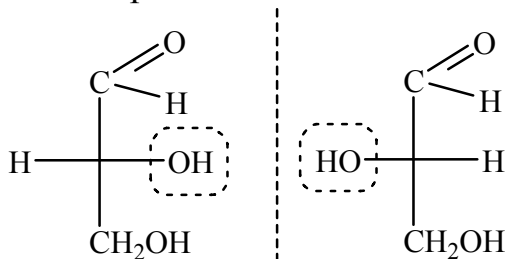
По числу атомов углерода альдозы и кетозы делятся на триозы (три атома углерода), тетразы (четыре атома углерода), пентозы (пять атомов углерода), гексозы (шесть атомов углерода) и гептозы (семь атомов углерода). К углеводам относятся пентозы, гексозы и гептозы.

Альдозы, имеющие пять атомов углерода, называются **альдопентозами**, **шесть атомов углерода – альдогексозами**, **семь атомов углерода – альдогептозами**. Кетозы, соответственно могут быть кетопентозами, кетогексозами и кетогептозами. В природе наиболее распространены гексозы, далее следуют пентозы и гептозы.

Монозы существуют в двух формах – линейной (или оксоформе) и циклической, для описания их строения используют проекции Фишера (для линейной формы) и проекции Хеуорса (для циклической формы).

Линейные формы моноз

Описывают D и L – ряды моноз. Принадлежность к ряду определяют, сравнивая конфигурации последнего хирального центра в нижней части монозы с конфигурацией D- и L – глицериновых альдегидов.



D-глицериновый альдегид

L-глицериновый альдегид

Линейные формы альдо- и кетотетроз, альдо- и кетопентоз, альдо- и кетогексоз D-ряда приведены ниже.

Таблица. Ряд D-альдоз

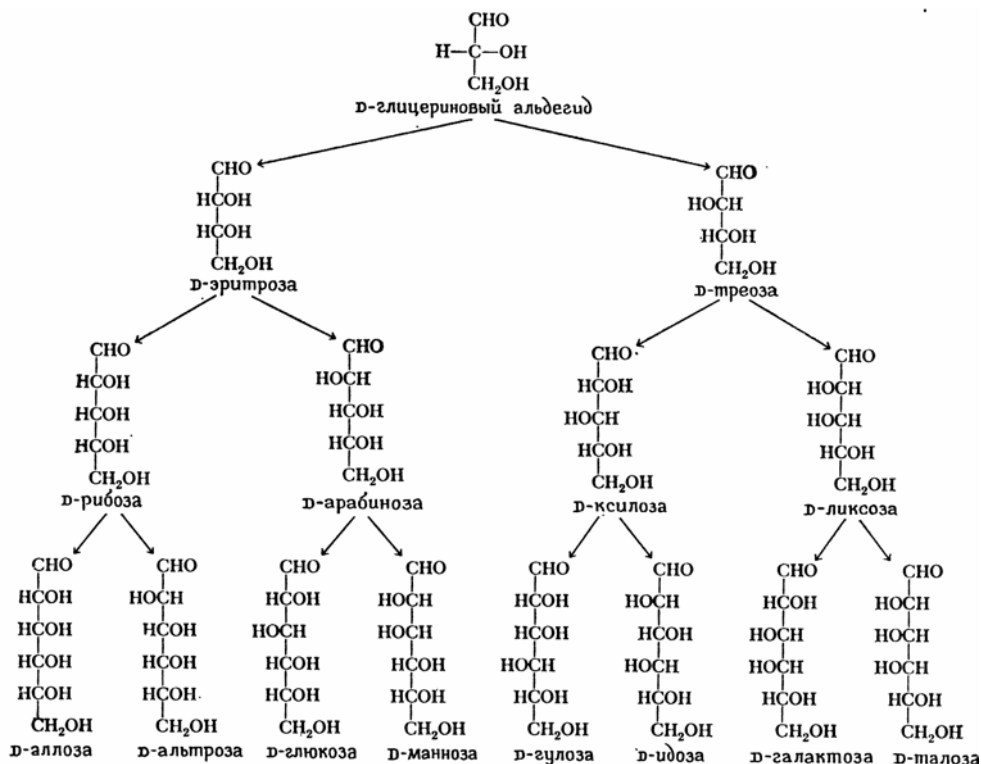
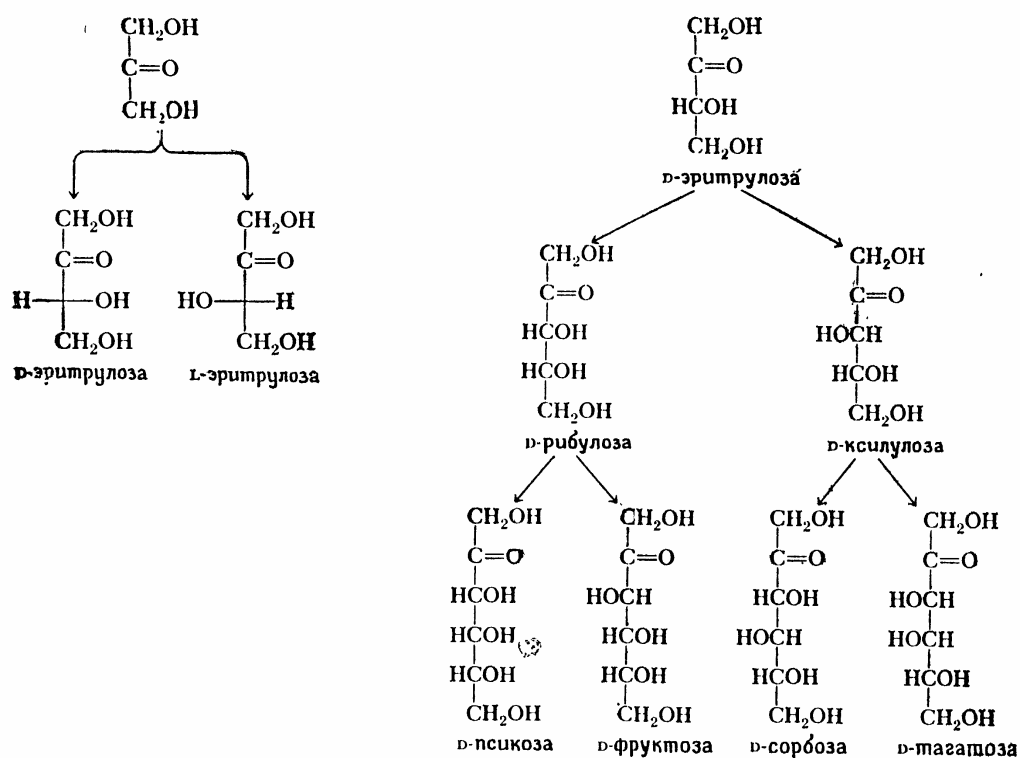


Таблица. Ряд D-кетоз

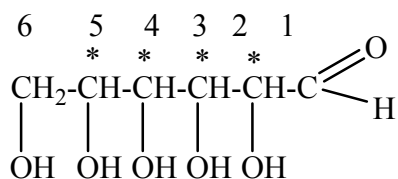


Строение альдогексоз

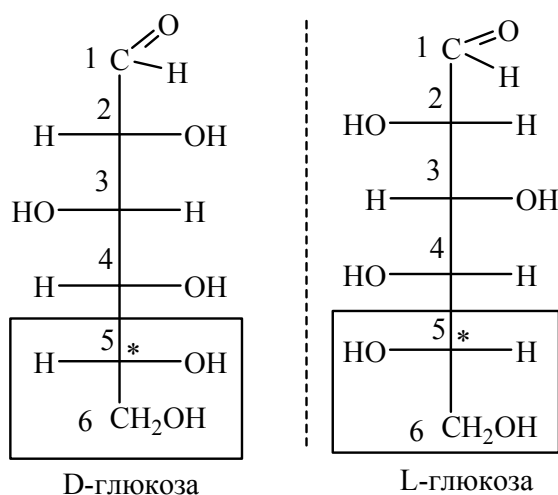
Линейные формы альдогексоз

Линейные формы альдогексоз являются стереоизомерами пентаоксигексаналя, имеющего четыре асимметрических атома углерода.

Общая формула:

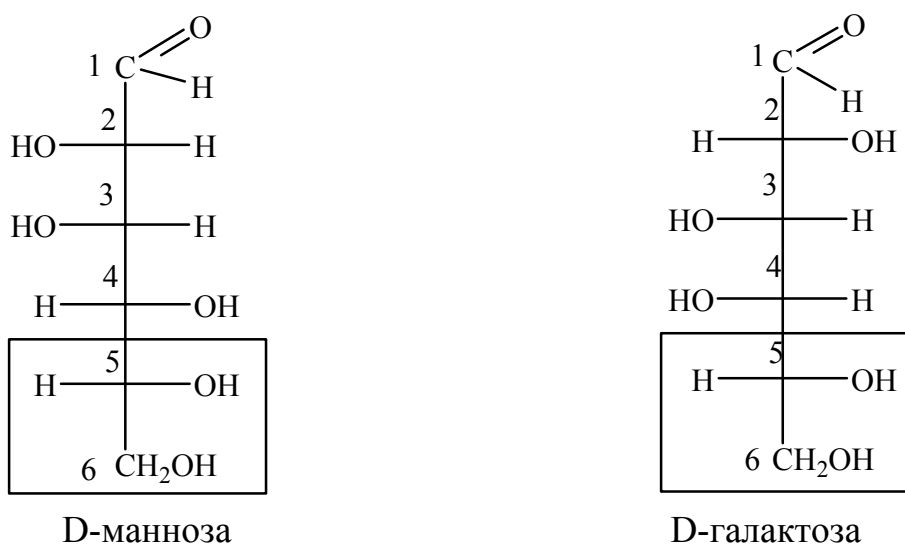


В ряду альдогексоз всего имеется $2^4=16$ стереоизомеров, 8 D,L (энантиомерных) пар, или 8 диастереомеров (см. таблицу альдогексоз). Наиболее распространенной в природе альдогексозой является D-глюкоза.



По конфигурации пятого асимметрического атома углерода C_5^* - определяют принадлежность альдогексозы к D- или L-рядам, сравнивая с конфигурацией D- или L- глицеринового альдегида. D- и L-глюкозы являются **энантиомерами**.

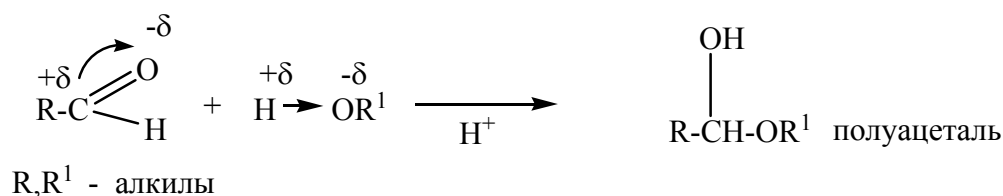
Кроме D-глюкозы, в природе наиболее часто встречаются D-манноза и D-галактоза, которые являются **диастереомерами**.



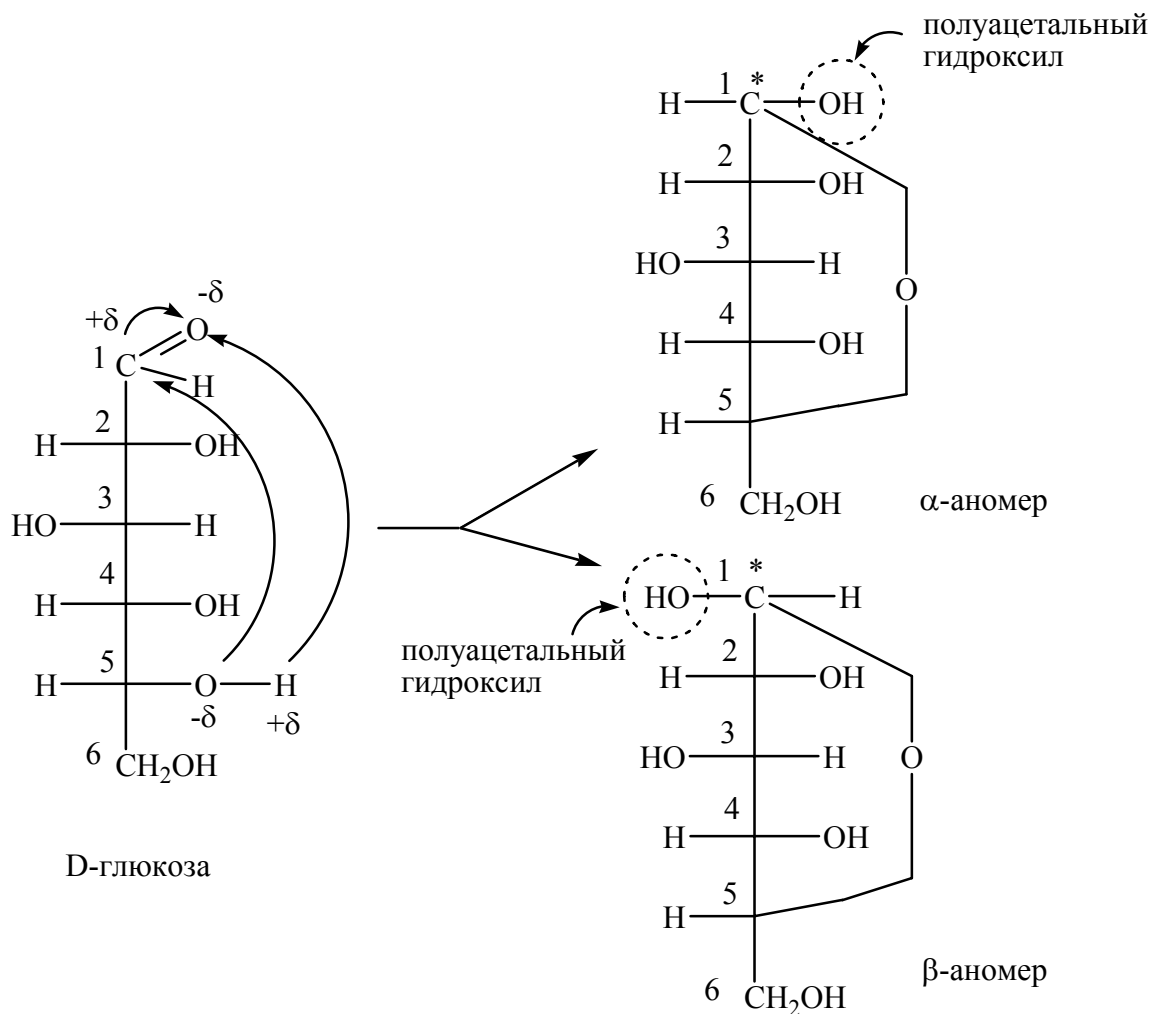
Диастереомеры, способные к взаимному превращению, называются **эпимерами**. Эпимеры отличаются по конфигурации у второго асимметричного атома углерода, следовательно D-глюкоза и D-манноза – эпимеры.

Циклические формы альдогексоз

Полиоксиальдегиды (полиоксикетоны), содержащие пять, шесть и семь атомов углерода способны к внутримолекулярной циклизации. Циклизация происходит за счет взаимодействия карбонильной и одной из доступных для циклизации гидроксильных групп, при этом получают пяти-, шести- и семичленные циклические полуацетали (см. тему “Альдегиды, кетоны”).



Сначала рассмотрим, как происходит циклизация исходя из проекций Фишера. Напоминаем, что карбонильная группа плоская, следовательно возможны два варианта атаки гидроксильной группы и образование двух соединений (см. также циангидридный синтез в теме “Оксикислоты”).

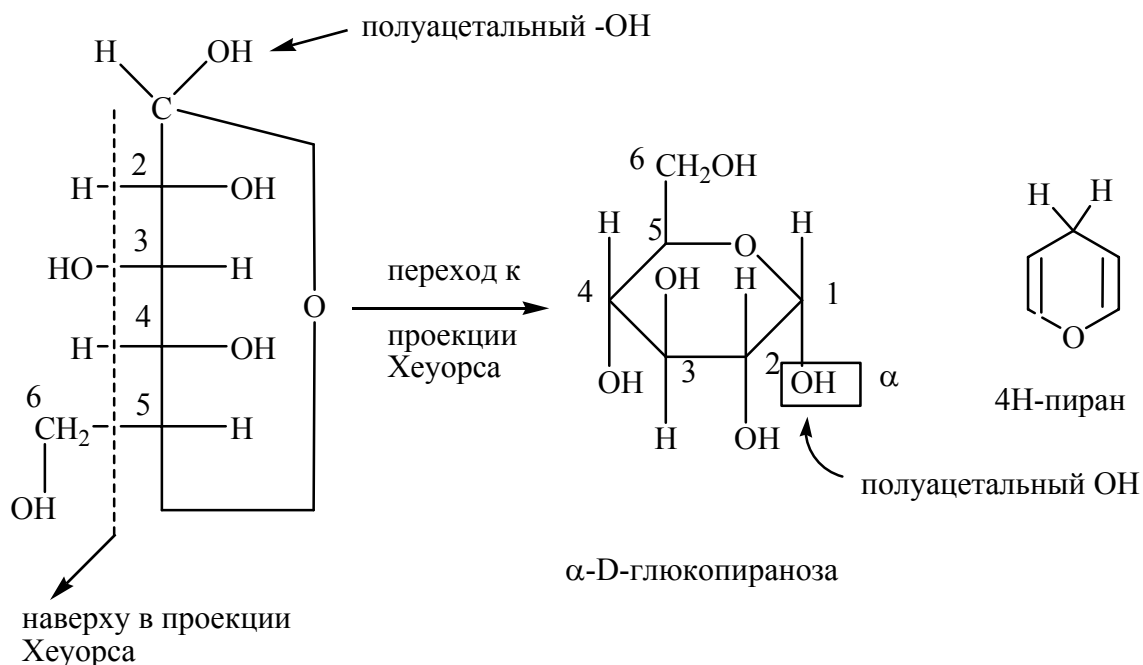
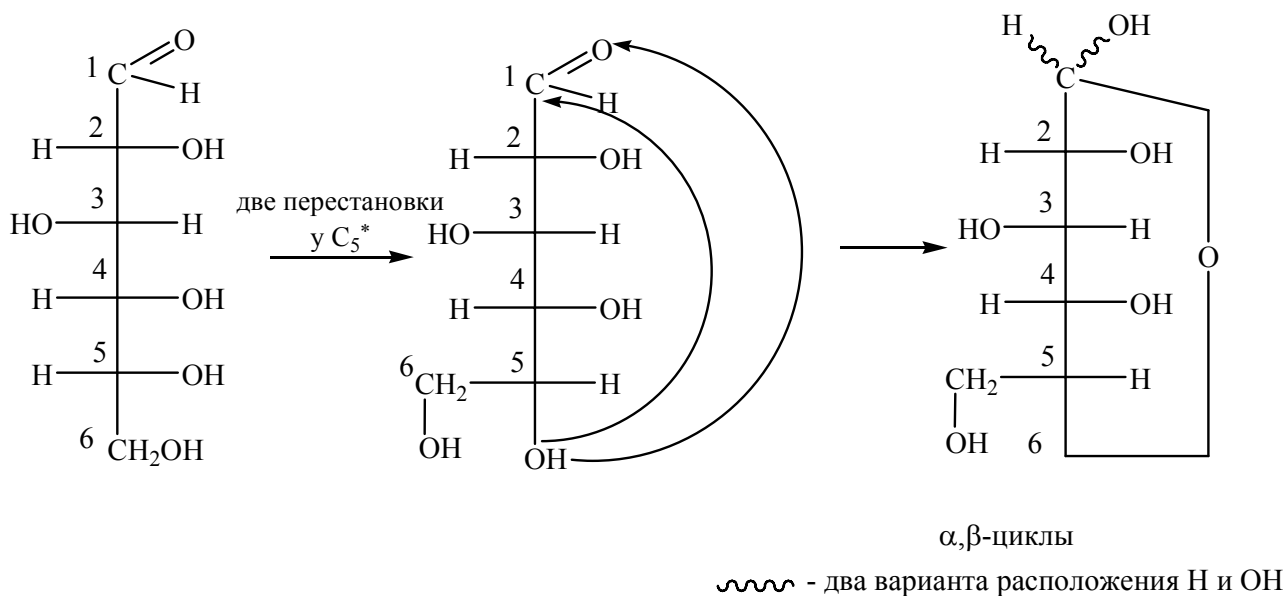


В образовавшихся циклических формах (α- и β-) атом углерода С-1 становится асимметрическим атомом углерода, следовательно при наличии пяти С* существует $2^5=32$ циклические формы альдогексоз D- и L – рядов. α и β- Формы одной монозы являются диастереомерами и имеет собственное название - **аномеры**. У α-аномера полуацетальный гидроксил и связь С₅-О располагаются в цис-конфигурации, а у β-аномера – в транс-конфигурации.

Для того чтобы перейти от изображения циклической формы в виде проекции Фишера к более современному изображению в виде **проекций Хеурса**, необходимо выполнить следующее преобразование: произвести две

перестановки у пятого C^* так, чтобы гидроксильная группа оказалась в нижней части проекции Фишера (конфигурация этого асимметрического атома углерода при этом сохраняется). Далее образовать α - и β -циклы.

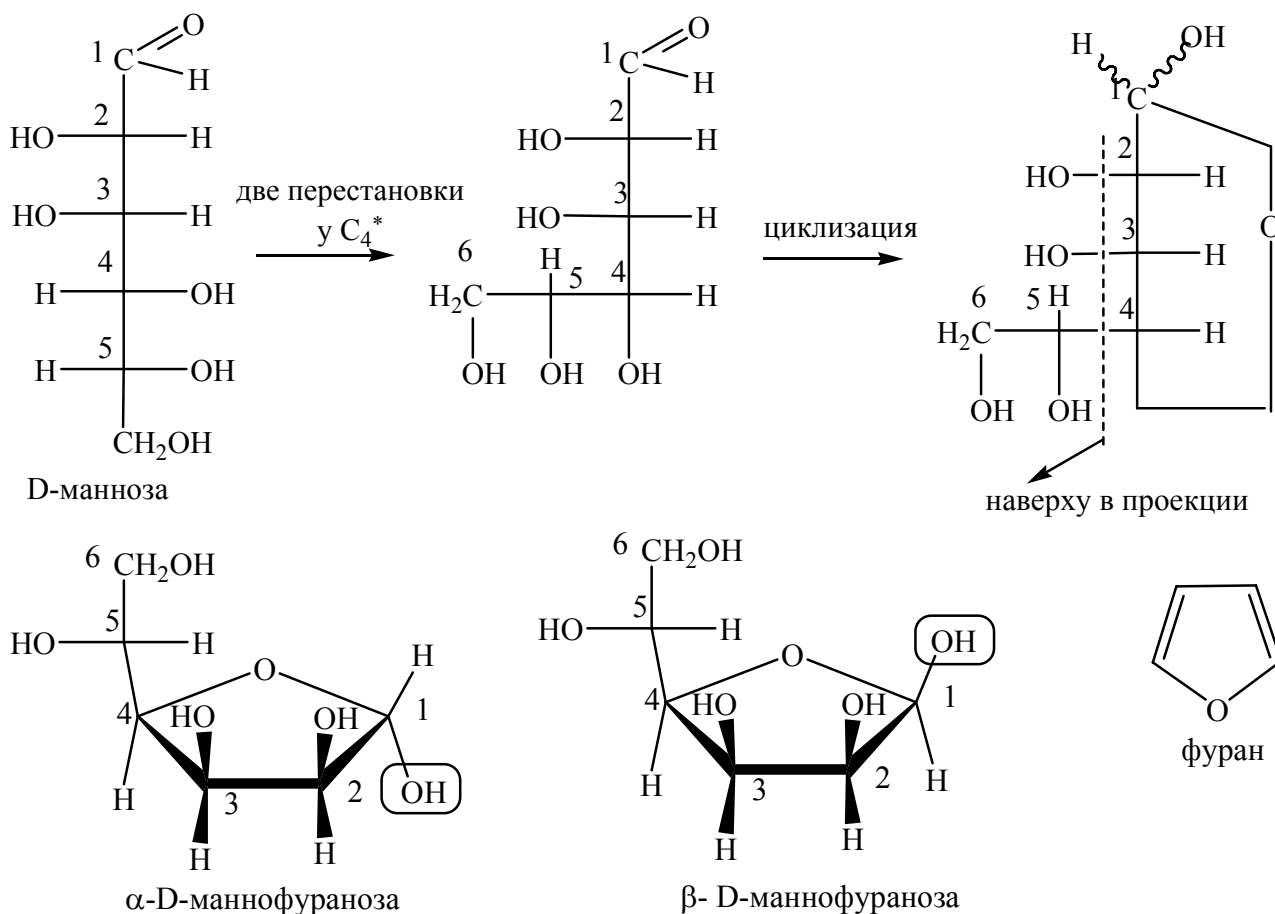
Проекция Хеуорса изображают в виде шестичленного кольца, нумеруя асимметрические атомы углерода так, как показано на схеме. Заместители располагаются на вертикалях. Те заместители, которые находятся слева от вертикали в проекции Фишера, будут располагаться наверху в проекции Хеуорса.



В α -аномере полуацетальный гидроксил расположен под циклом, в β -аномере – над циклом. Шестичленный кислородсодержащий цикл называется пираном, отсюда название α - и β -форм – пиранозы (похожи на пиран). Название α - и β -аномеров для D-глюкозы - α -D-глюкопираноза и β -D-

глюкопираноза соответственно; для D-маннозы - α -D- и β -D-маннопиранозы и для D-галактозы – α -D и β -D-галактопиранозы.

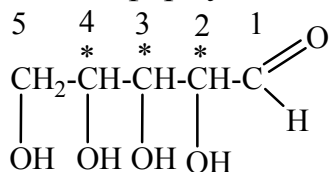
Кроме шестичленного возможно образование пятичленного – фуранозного цикла (фуран – пятичленный кислородосодержащий цикл). При этом в циклизации участвует гидроксил при C*-4. Ниже приведены соответствующие преобразования для D-маннозы.



Строение альдопентоз

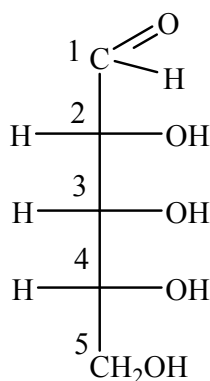
Линейные формы альдопентоз являются стереоизомерами тетраоксипентанала, имеющего три асимметрических атома углерода.

Общая формула:

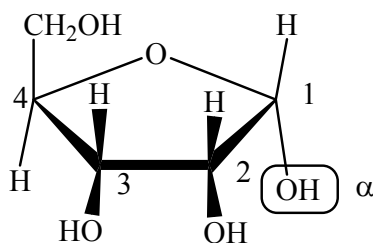


В ряду альдопентоз всего имеется $2^3=8$ стереоизомеров, четыре D,L-пары, четыре диастереоизомера. Строение линейных форм альдопентоз в виде проекций Фишера приведено в общей таблице. Циклические формы

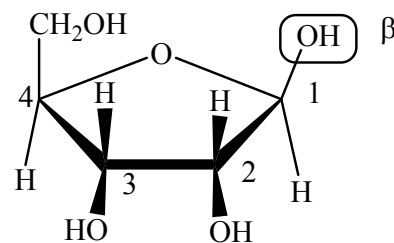
альдопентоз являются преимущественно фуранозными. Ниже представлены линейная и две циклические формы D-рибозы.



D-рибоза



α -D-рибофураноза

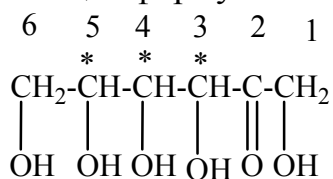


β -D-рибофураноза

Строение кетогексоз

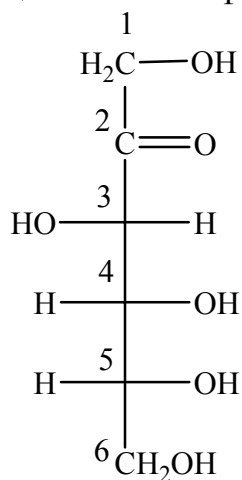
Линейные формы кетогексоз являются стереоизомерами пентаоксигексана-2, имеющего три асимметрических атома углерода.

Общая формула:

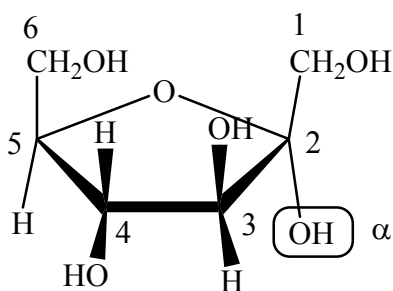


В ряду кетогексоз всего имеется $2^3=8$ стереоизомеров, четыре D,L-пары, четыре диастереоизомера. Проекция Фишера кетогексоз приведены в общей таблице.

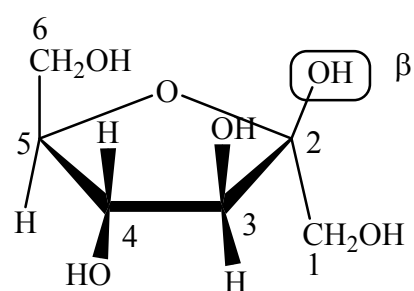
Циклические формы кетогексоз, главным образом, являются фуранозными, хотя возможны и пиранозные. Ниже приведены линейная и две циклические формы D-фруктозы.



D-фруктоза



α -D-фруктофураноза



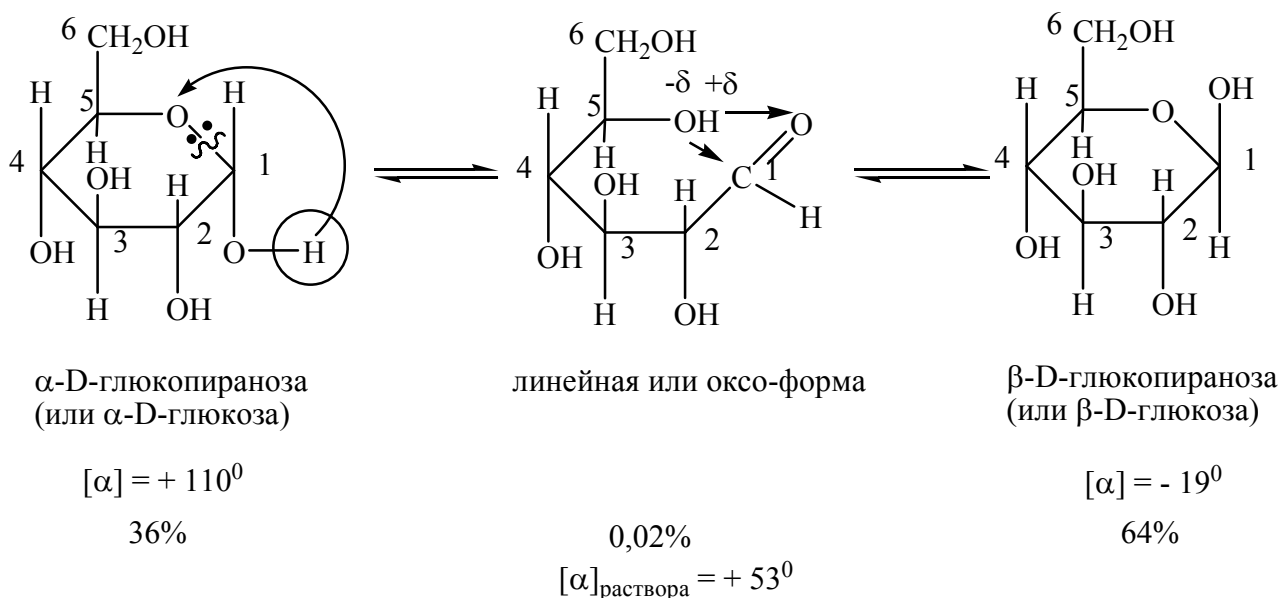
β -D-фруктофураноза

Цикло-цепная таутомерия моноз

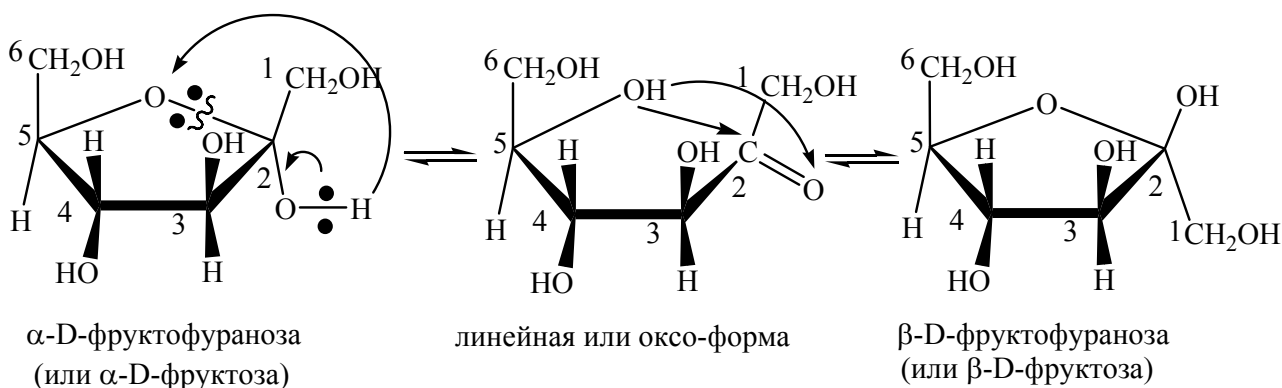
Все монозы в кристаллическом состоянии имеют циклическое строение (α - или β -). При растворении в воде циклический полуацеталь разрушается, превращаясь в линейную (оксо) форму. Линейная форма, в свою очередь циклизуется, образуя α и β – циклы. Линейная форма и обе циклические формы взаимно превращаются и находятся в состоянии динамического равновесия, то есть являются таутомерами, отсюда термин – **цикло-цепная таутомерия** (или **аномеризация** – превращение α - или β -аномера через линейную (оксо) форму).

Оптическим проявлением этого процесса является **мутаротация** – изменение удельного угла вращения плоскополяризованного света в водных растворах моноз (и восстанавливающих биоз) до постоянного. Ниже приведены схемы цикло-цепной таутомерии для альдо- и кетогексоз.

Альдогексозы



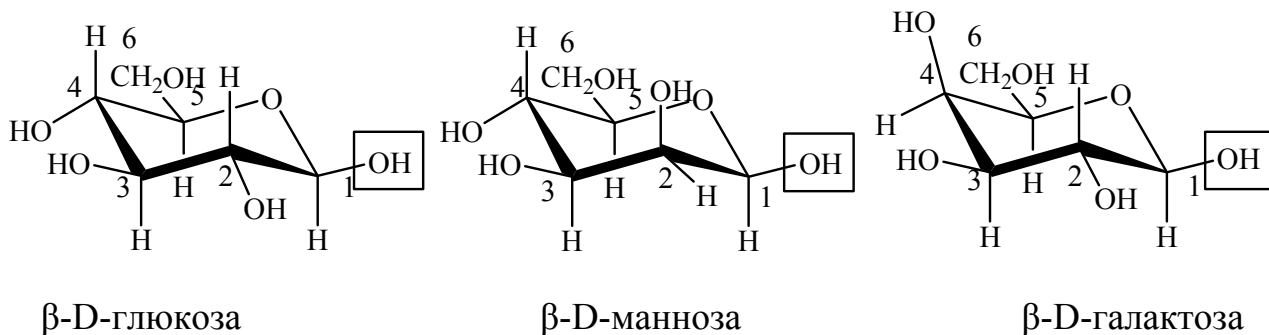
Кетогексозы



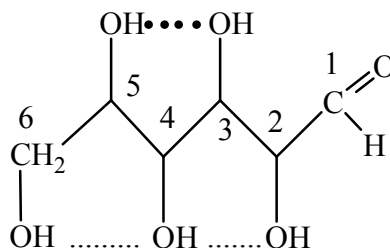
Следует отметить, что содержание линейной формы в мутаротированном растворе, как правило, менее 1%.

Пространственное строение циклических и линейных форм гексоз

Пиранозные циклы имеют кресловидную конформацию, гидроксильные группы и атомы водорода расположены экваториально или аксиально (см. тему “Циклоалканы”). Наиболее устойчивы β -аномеры, в которых полуацетальный гидроксил занимает экваториальное положение. Самой стабильной из альдогексоз является β -D-глюкоза, в которой все гидроксильные группы расположены экваториально.



Форма линейных молекул является зигзагообразной, за счет образования водородных связей между гидроксильными группами происходит дополнительное закрепление конформации.



Реакционная способность

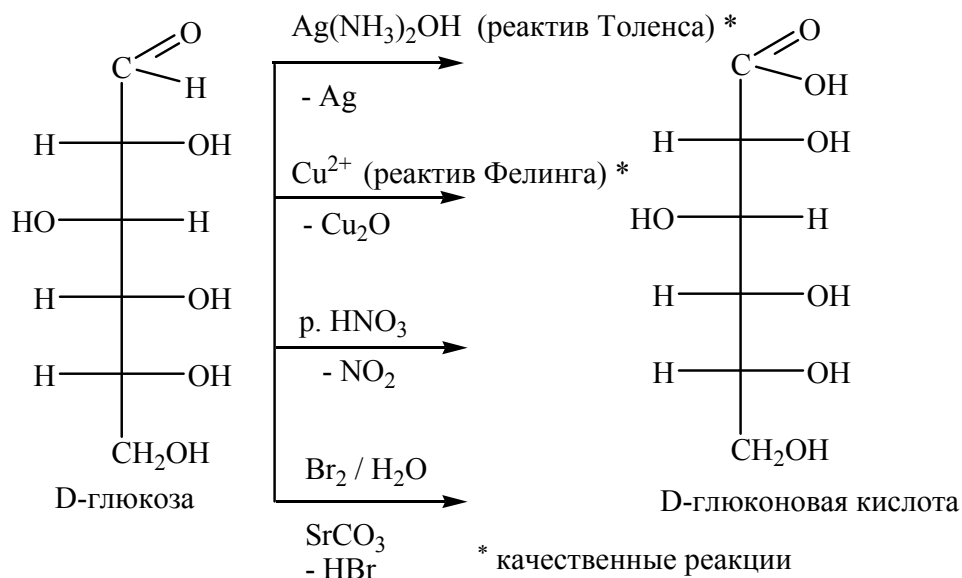
Для химических свойств моноз характерны две группы реакций – по линейной (оксо-) форме и циклическим формам.

I. Реакции по оксо-форме моноз

Эти реакции проходят в полярных растворителях (часто в водных растворах), при этом за счет цикло-цепной таутомерии циклической формы моноз образуют оксо-формы. Взаимодействие реагентов с оксо-формами приводит к смещению таутомерного равновесия в сторону оксо-формы. В реакциях, где происходят превращения оксо-формы принято писать только проекцию Фишера, подразумевая, что оксо-форма появляется из циклической формы.

1. Окисление

a)

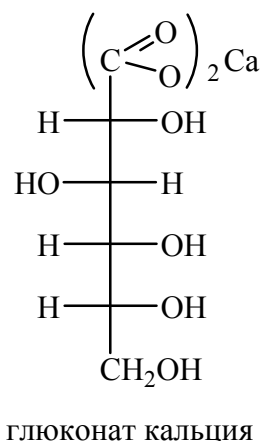


В реакциях окисления монозы играют роль **восстановителей**. При окислении моноз с помощью выше приведенных реагентов происходит окисление только карбонильной группы и образуется ряд **гликоновых** (оновных, альдольных) **кислот**.

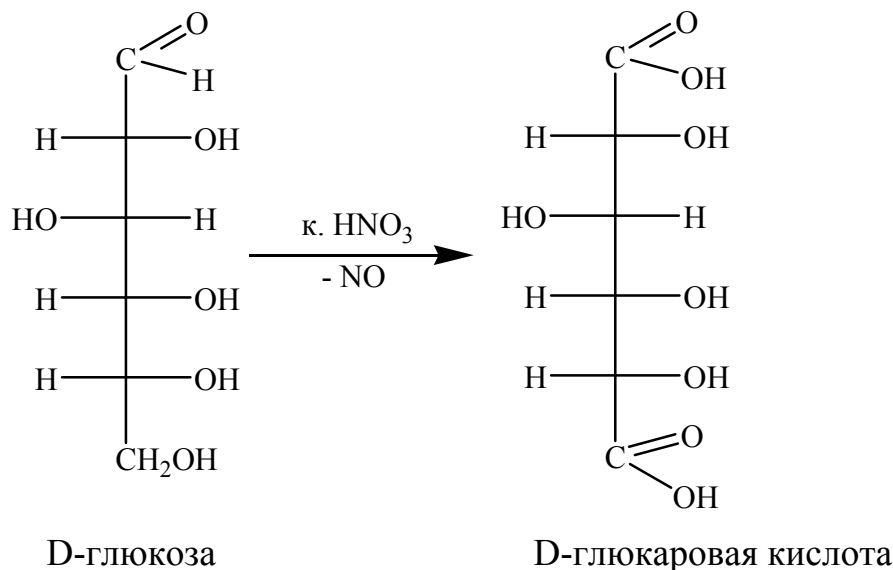
из D-маннозы \longrightarrow D-манноновая кислота

из D-галактозы \longrightarrow D-галактоновая кислота

Для получения гликоновых кислот обычно используют $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$ в присутствии солей Sr^{2+} и Ca^{2+} . При этом образующиеся гликоновые кислоты превращаются в соответствующие соли, например в глюконат кальция при окислении D-глюкозы.



б) Окисление с помощью конц. HNO₃.

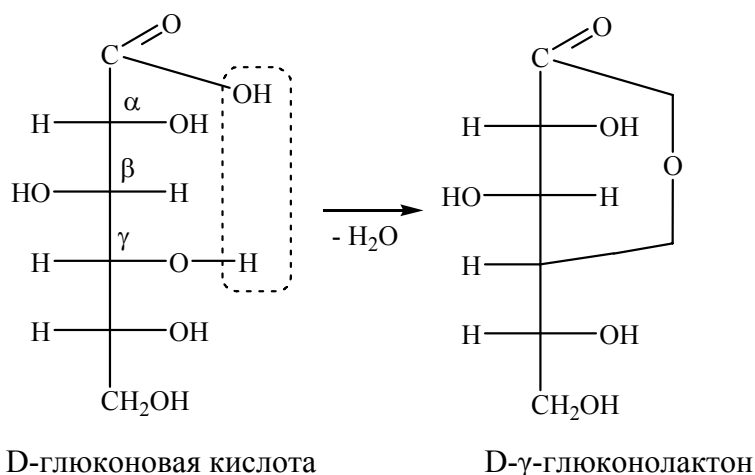


При использовании концентрированной HNO₃, кроме карбонильной группы, окисляется конечная CH₂-OH группа и образуется ряд **гликаровых** (аровых, альдаровых, сахарных) **кислот**.

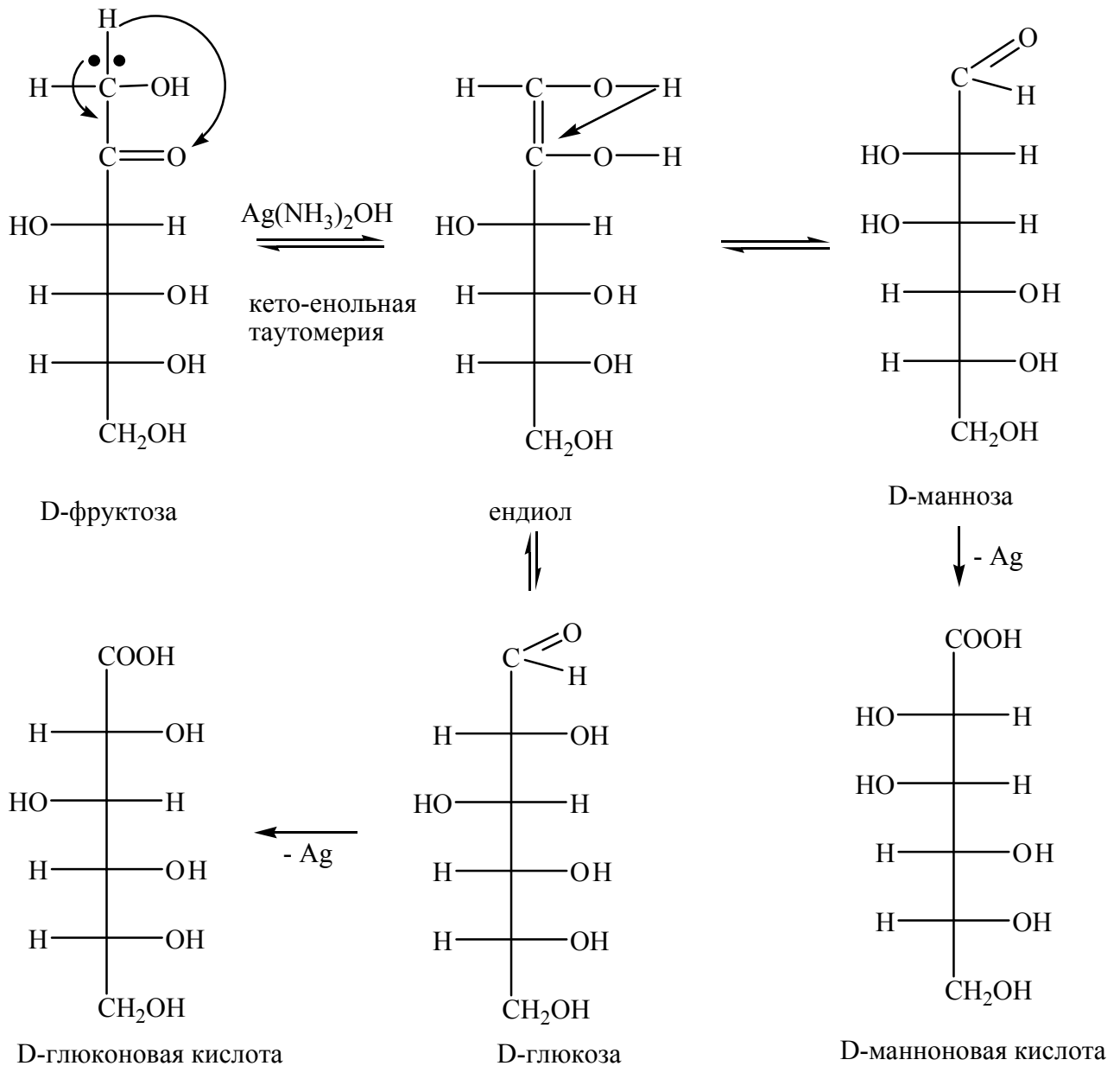
из D-маннозы \longrightarrow D-маннарная кислота

из D-галактозы \longrightarrow D-галактарная кислота

Гликоновые и гликаровые кислоты самопроизвольно образуют γ - и δ -лактоны, например:

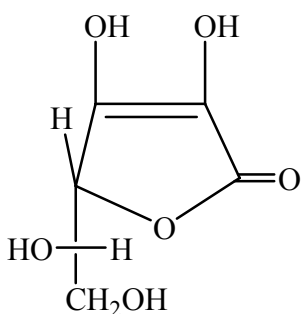
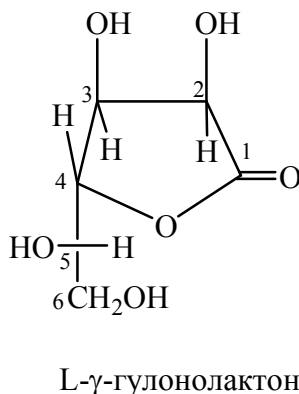
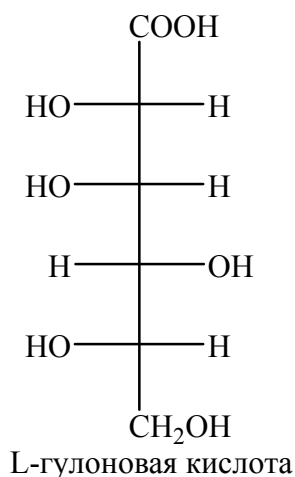


Если альдозы легко окисляются (аналогично альдегидам), то кетозы устойчивы к указанным выше окислителям. Исключение составляет наличие реакции серебряного зеркала за счет образования эндиола в щелочной среде реактива Толенса. Промежуточный эндиол может превращаться в соответствующие альдозы, которые и окисляются, давая реакцию серебряного зеркала. В случае D-фруктозы под действием реактива Толенса образуются D-глюкоза и D-манноза, которые и окисляются.

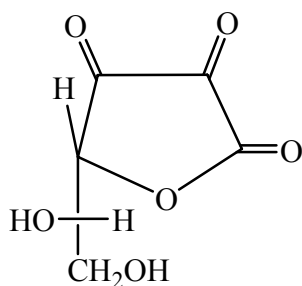


Превращение носит название перегруппировки Лобри де Брюйна – Ван Экенштейна и по существу является следствием кето-енольной таутомерии, характерной для альдоз и кетоз. Эту реакцию также можно отнести **реакции эпимеризации**, т.е. превращению одного изомера в другой.

Витамин С – L-аскорбиновая и L-дегидроаскорбиновая кислоты являются производными L-гулоновой кислоты. Витамин С обеспечивает иммунологический статус человеческого организма. Исходными соединениями для биосинтеза аскорбиновых кислот являются D-глюкоза или D-галактоза. В промышленности аскорбиновые кислоты получают из D-глюкозы.



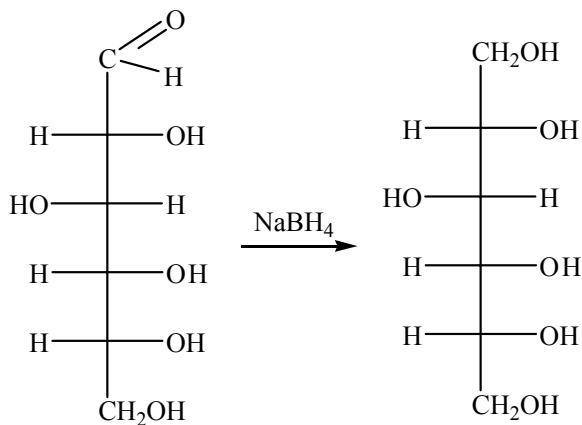
γ-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты



γ-лактон 2,3-дикето-L-гулоновой кислоты

L-аскорбиновые кислоты

2. Восстановление



D-глюкоза

D-глюцит (сорбит)

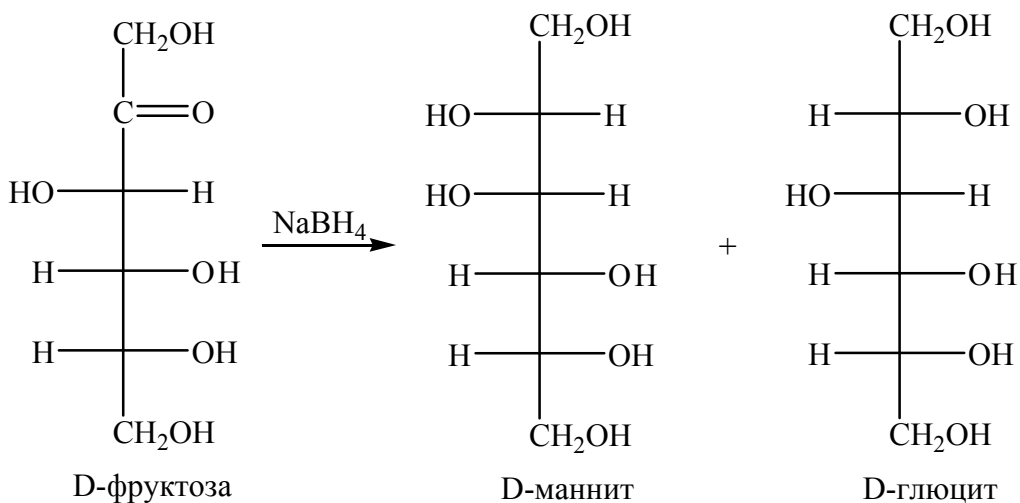
При восстановлении моноз образуются многоатомные спирты, называемые **глицитами** (альдитами).

из D-маннозы \longrightarrow D-маннит

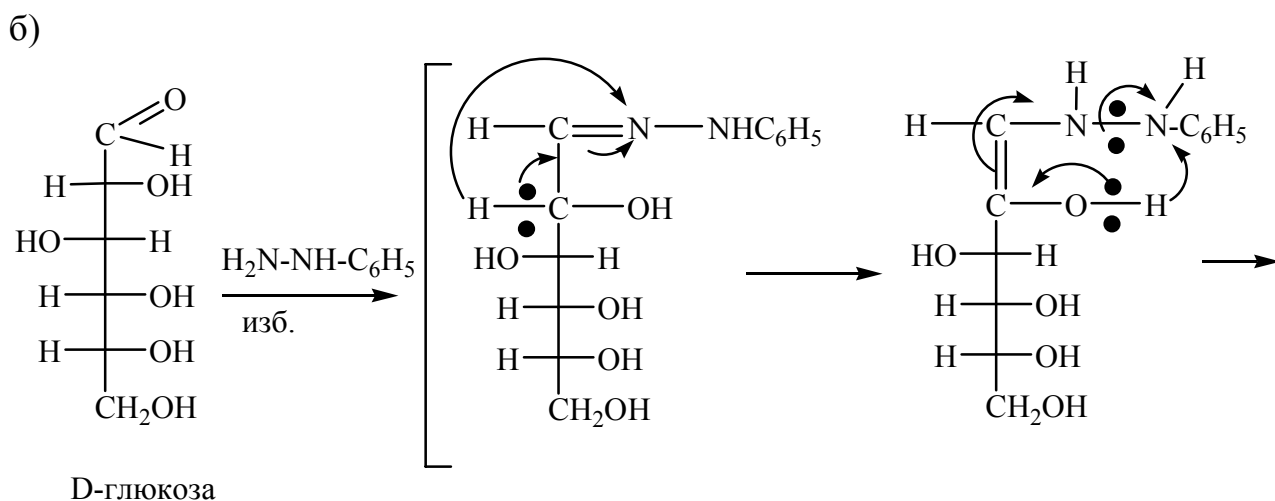
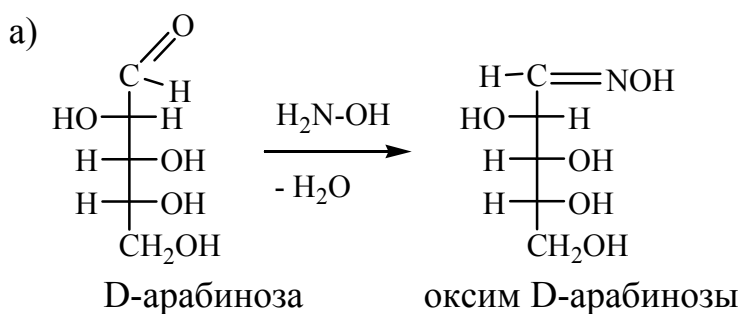
из D-галактозы \longrightarrow D-галактит

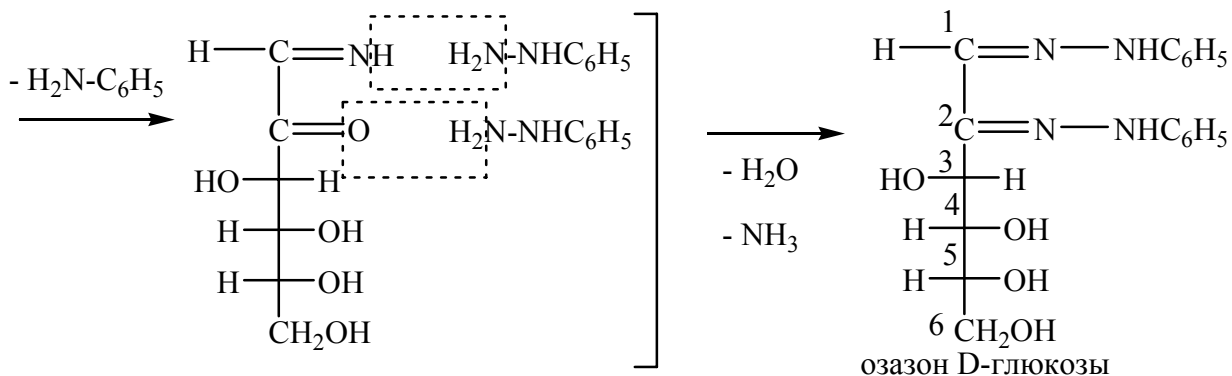
Глициты (особенно манниты) широко распространены в растительном мире (водоросли, оливки, лук), обеспечивая сладковатый вкус растениям. Сорбит является заменителем сахарозы (сахара), но практически не усваивается.

При восстановлении кетоз образуются два диастереомерных глицида (два варианта атаки H^\ominus на карбонил и образование нового C^*).



3. Взаимодействие с гидроксиламином и фенилгидразином



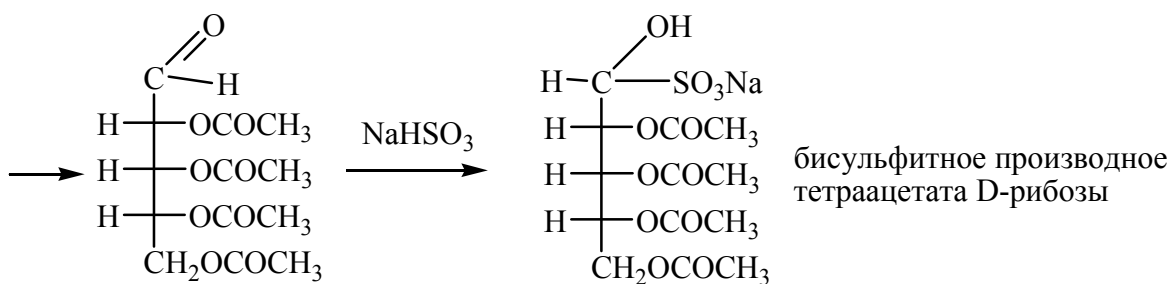
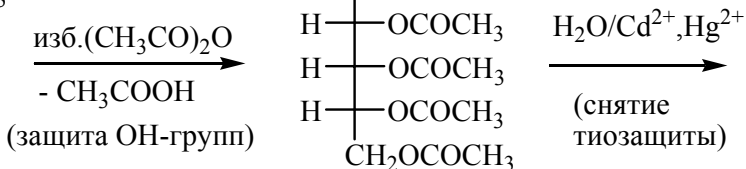
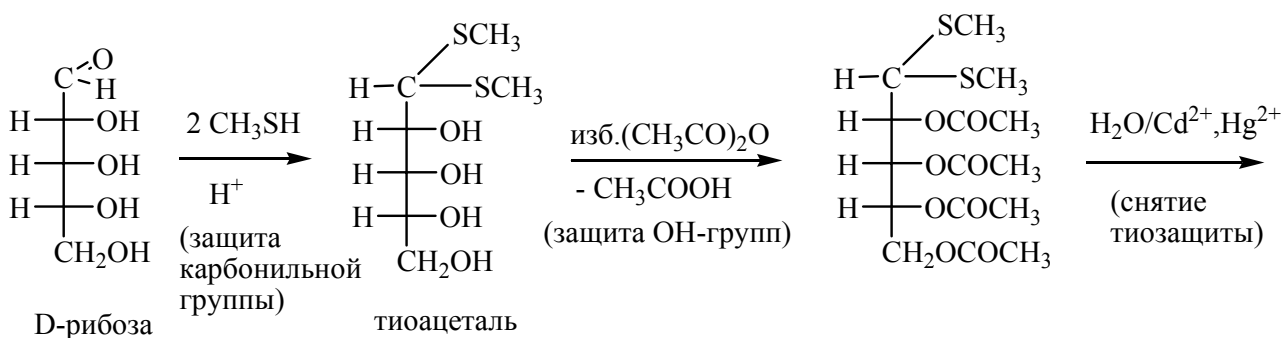


D-глюкоза, D-манноза и D-фруктоза образуют один и тот же **озазон**, поскольку в этих соединениях совпадают конфигурации асимметрических атомов C^{*}₃, C^{*}₄ и C^{*}₅.

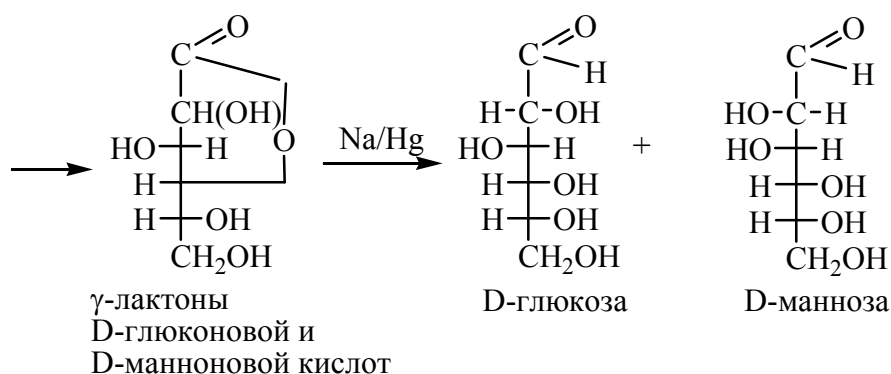
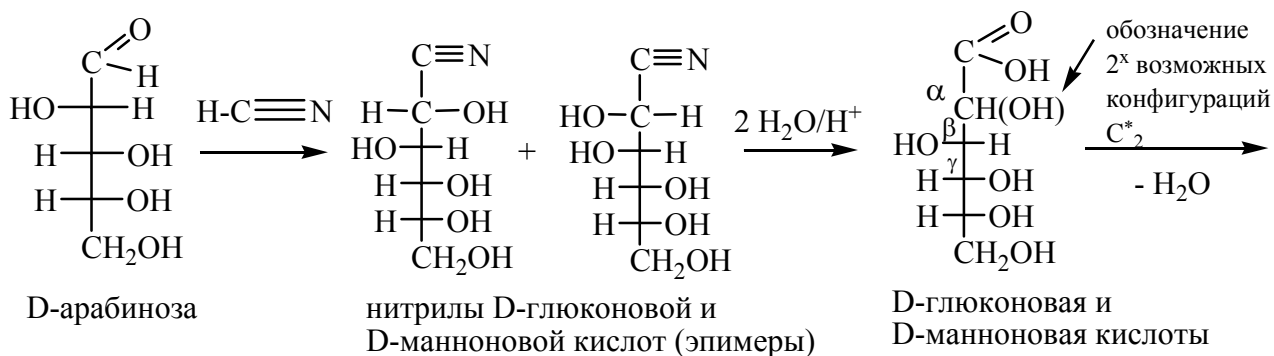
Озазоны используют для идентификации моноз.

4. Образование бисульфитного производного

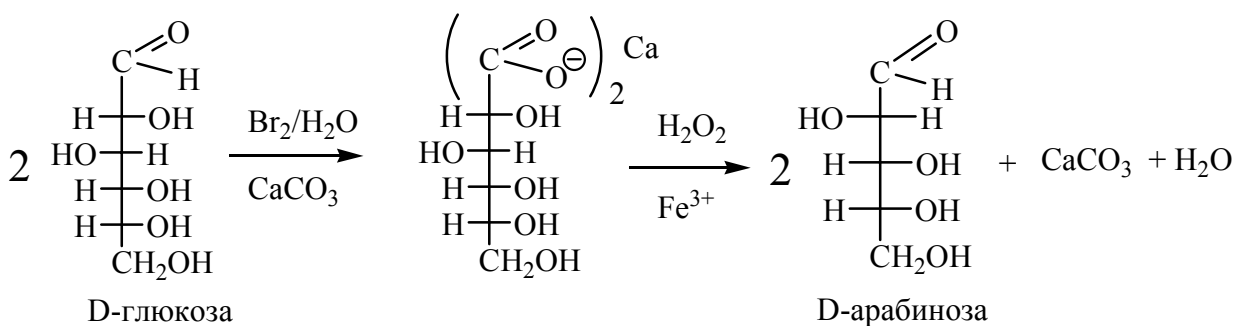
Монозы не образуют бисульфитного производного, причиной является пространственный фактор - наличие большого количества гидроксильных групп затрудняет образование соединения. Ниже приведена цепочка реакций, позволяющих получить бисульфитное производное.



5. Последовательность реакций для удлинения цепи моноз (синтез Килиани-Фишера).

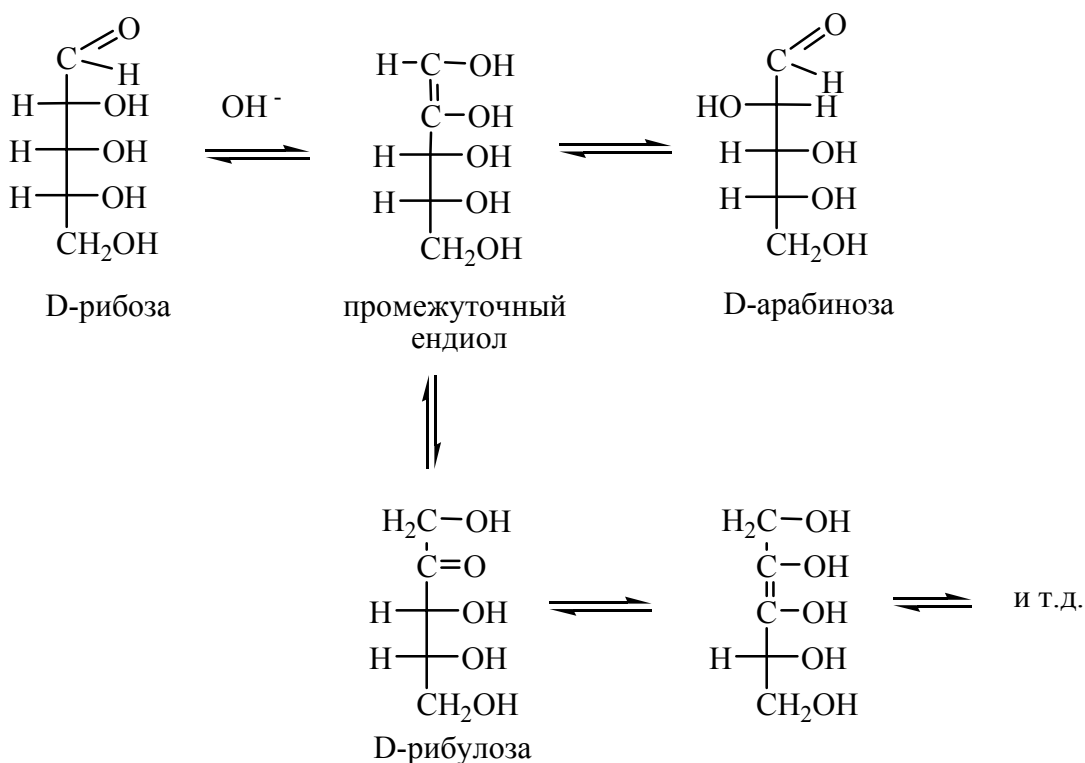


6. Последовательность реакций для укорачивания цепи моноз (деградация по Рурфу)



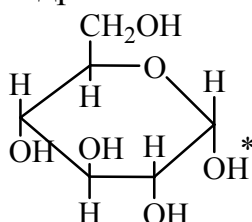
7. Эпимеризация- превращение монозы в ее эпимер.

При длительном стоянии в щелочных растворах моноз образуются смеси эпимеров. Превращение моноз в щелочной среде происходит через образование эндиолюв.



II. Реакции циклической формы

В циклических формах моноз имеются два типа гидроксильных групп – полуацетальный гидроксил, который называется **гликозидным** и остальные гидроксильные группы, называемые **гликозными**.

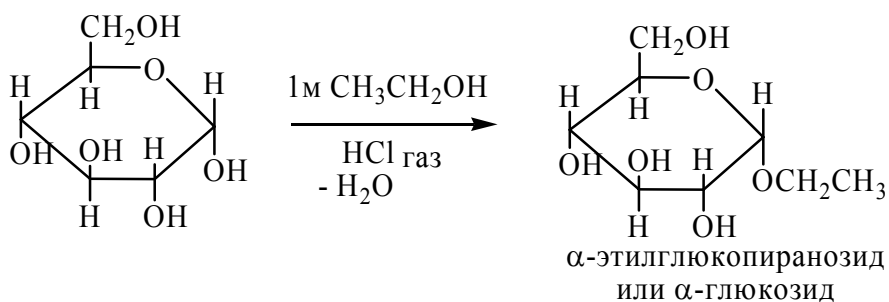


-OH* - **гликозидный гидроксил** (полуацетальный)
 -OH - **гликозный гидроксил** (группы, аналогичные группам многоатомных спиртов)

Реакционная способность гликозидного гидроксила выше реакционной способности гликозных гидроксильных групп.

1. Алкилирование

а) моноалкилирование (в реакции участвует только гликозидный гидроксил).



Полученное соединение относится к ряду **О-гликозидов** (ацеталей). Из маннозы получают маннозиды, из галактозы – галактозиды.

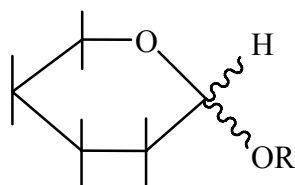
Классификация гликозидов

Гликозиды – циклические формы моно- и олигосахаридов (биоз, триоз, ...), в которых остаток циклической формы связан с другим органическим остатком – **агликоном** через гетероатом. Различают O,N,S,C – гликозиды. Связь между гликозильным остатком и агликоном называется **гликозидной**.

В зависимости от числа атомов углерода в цикле различают **фуранозиды**, **пиранозиды**, **септанозиды**.

Наличие углеводного остатка при агликоне увеличивает гидрофильность соединения, что является важным фактором при включении его в метаболизм. Часто гликозиды выполняют роль специфических маркеров на поверхности клеток.

О-гликозиды

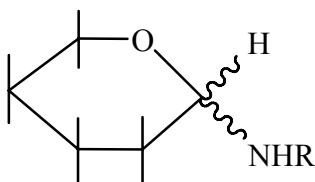


R - углеводородный остаток

Цикло-цепная таутомерия и мутаротация отсутствуют.

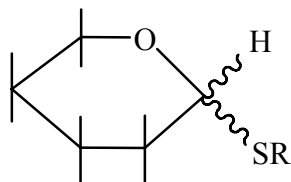
Сапонины – сердечные гликозиды, относятся к O-гликозидам, отвечают за частоту сердечных сокращений.

N-гликозиды



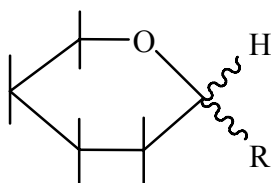
Характерны цикло-цепная таутомерия и мутаротация.

S-гликозиды



Цикло-цепная таутомерия и мутаротация отсутствуют.

C-гликозиды

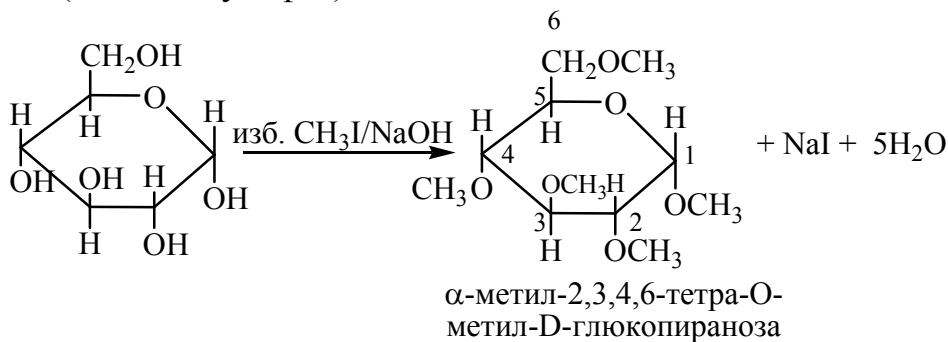


Цикло-цепная таутомерия и мутаротация отсутствуют.

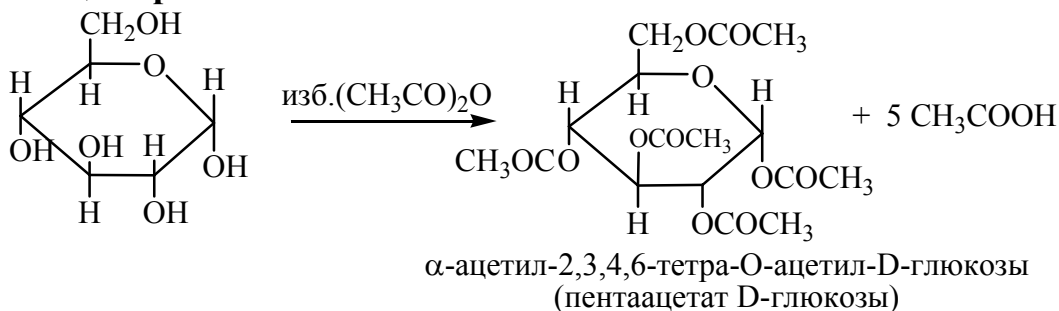
б) полиалкилирование

Алкилирующие агенты:

- 1) изб. $\text{CH}_3\text{I}/\text{NaOH}$ или Ag_2O
- 2) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2/\text{NaOH}$
(диметилсульфат)

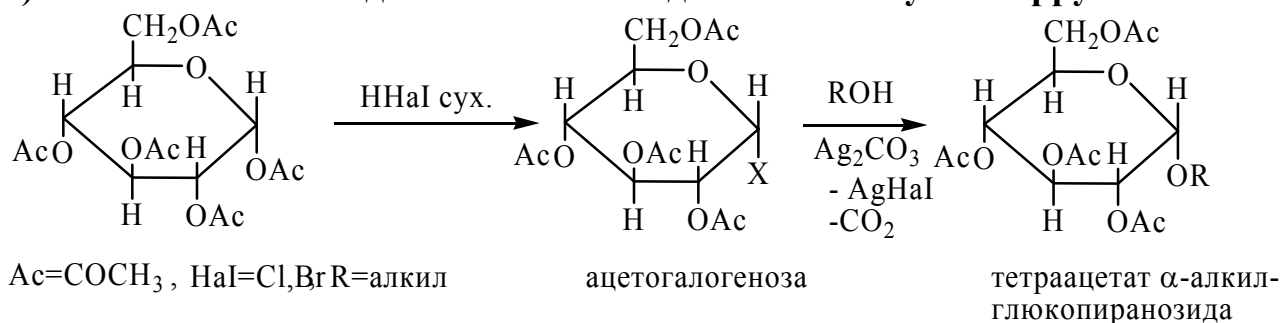


2. Ацилирование

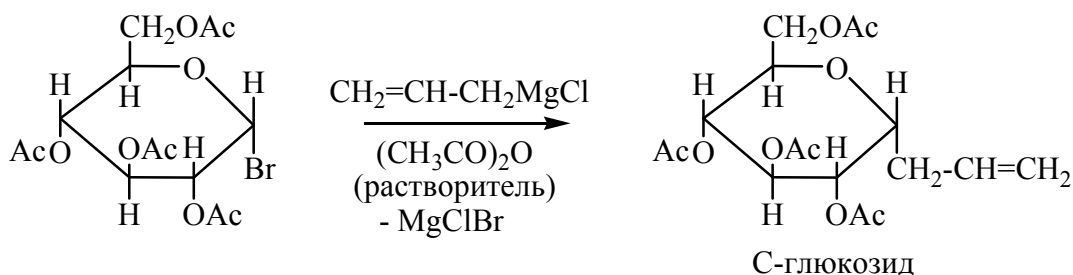


Использование пентаацетатов в синтезе производных моноз:

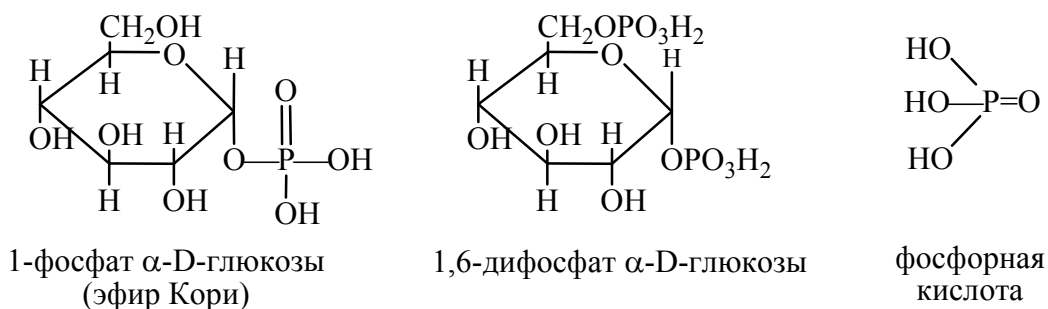
а) классический метод синтеза гликозидов по Кенигсу и Кнорру



б) получение C-гликозидов



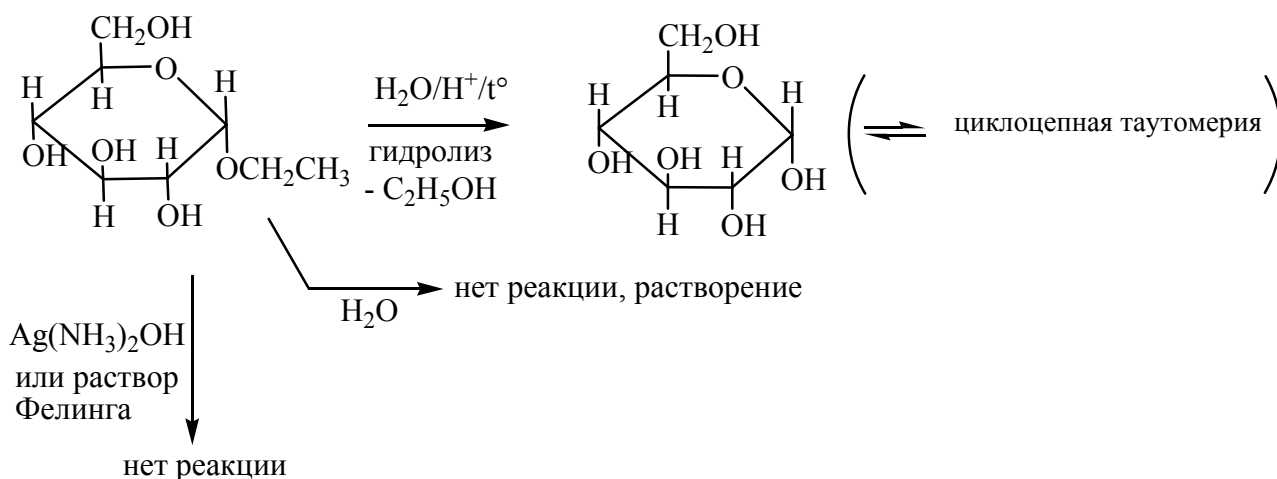
3. Фосфолирирование - это превращение углеводов в сложные эфиры фосфорной кислоты – фосфаты.



Химический синтез фосфатов сложен, хотя многие из фосфатов были получены синтетически. Фосфаты играют исключительную роль в жизнедеятельности организмов. Фосфатами являются РНК, ДНК, ряд ферментов (НАДФ, АТФ) (см. тему “Гетероциклические соединения”).

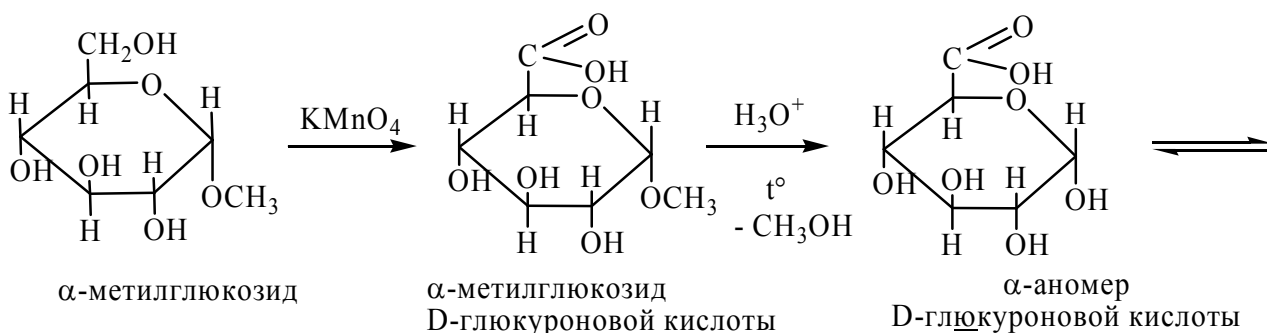
Реакционная способность гликозидов

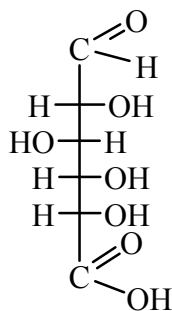
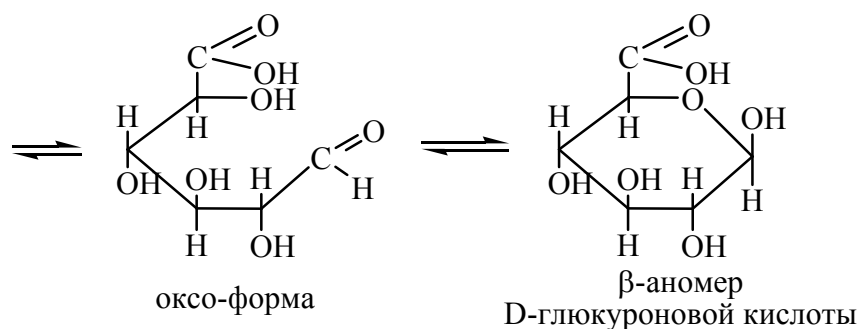
1. Гидролиз и отношение к реактивам Толленса и Фелинга



Гликозиды – невосстанавливающая форма моноз, для них не характерна цикло-цепная таутомерия.

2. Получение гликуроновых кислот





D-глюкуроновая кислота
(проекция Фишера)

Из D-маннозы – D-маннуроновая кислота
Из D-галактозы – D-галактуроновая кислота

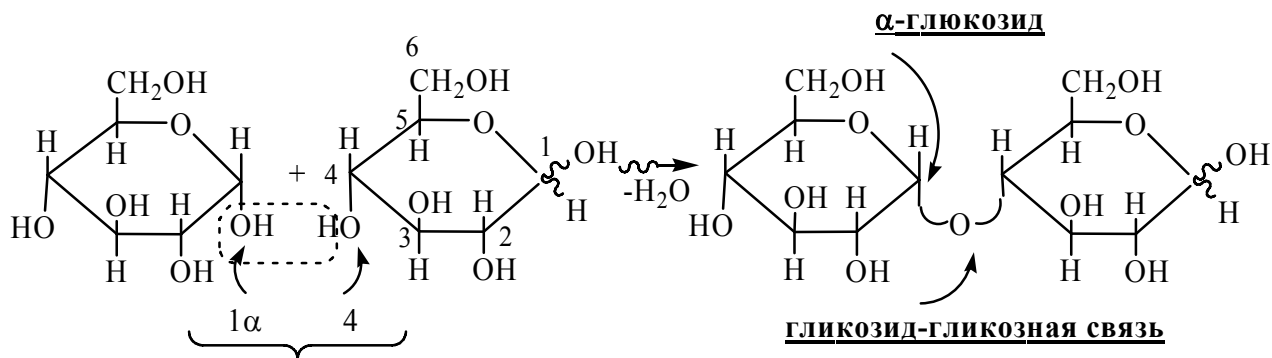
БИОЗЫ

Биозы делятся на две группы – **восстанавливающие** и **невосстанавливающие биозы**.

Восстанавливающие биозы – это биозы, способные проявлять свойства восстановителей и при взаимодействии с реактивами Фелинга и Толенса окисляться до соответствующих кислот. Содержат в своей структуре гликозидный гидроксил, **связь** между монозами – **гликозид-гликозная**.

Мальтоза D-глюкоза 1α-4 D-глюкоза *

Модель образования биозы, в данном случае мальтозы:



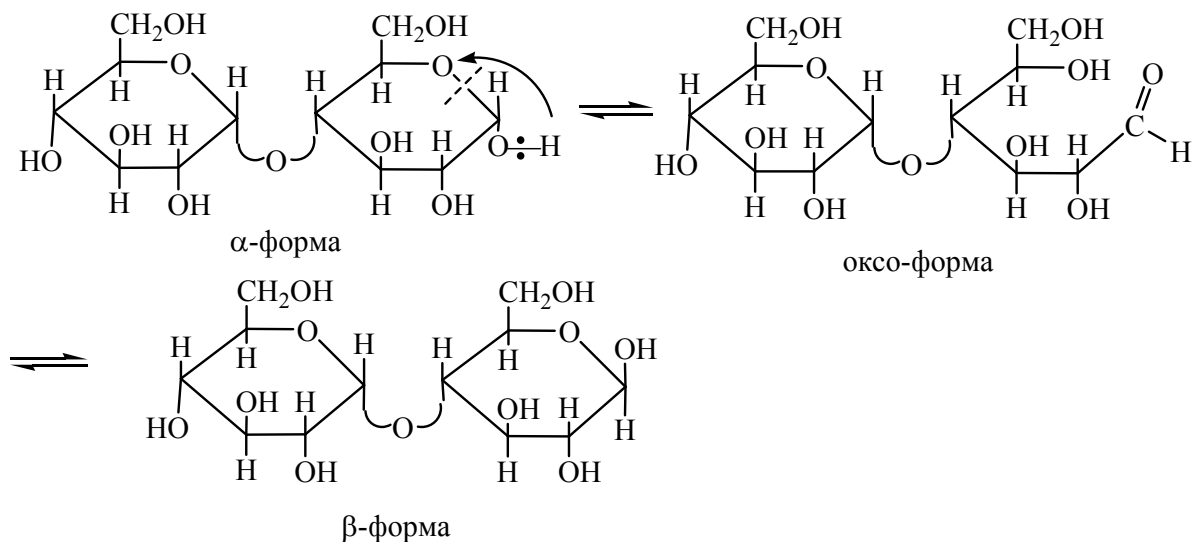
α-гликозидный и 4-гликозный гидроксилы, участвующие в образовании связи

мальтоза или
4-O-(α-D-глюкопиранозил)-D-глюкопираноза,
или O-α-D-глюкопиранозил-(1,4)-α(или β)-D-глюкопираноза

* Мнемоническая (для запоминания) формула, которая показывает из каких моноз образована биоза, и какие гидроксильные группы участвуют в образовании связи между монозами.

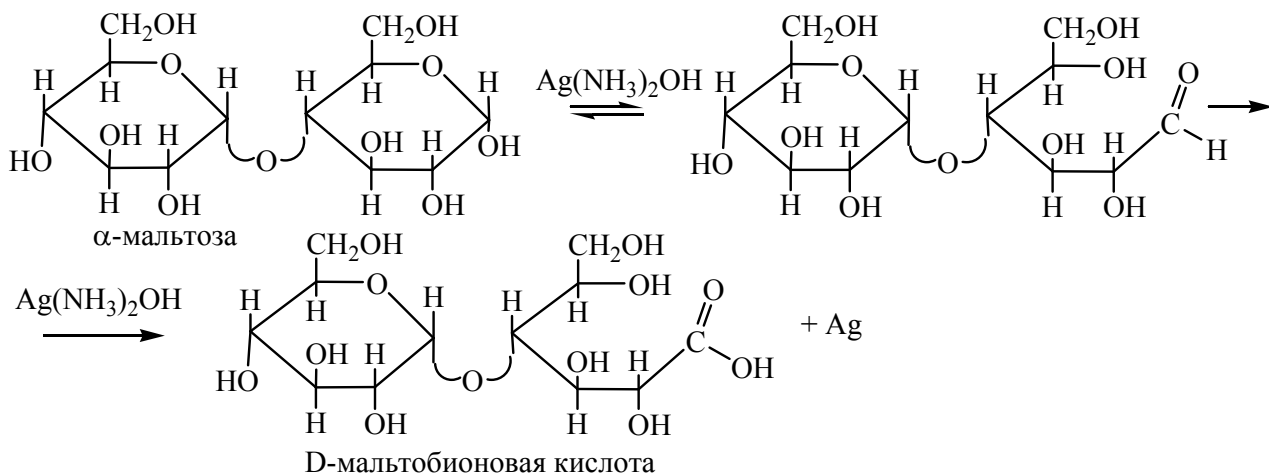
Во всех биозах определяется конфигурация связи, принадлежащая бывшему гликозидному гидроксилу, в данном случае мальтоза является α -гликозидом. Для биохимического расщепления связи между монозами в мальтозе, т.е. α -гликозида, необходимы специфические ферменты такие, как α -гликозидаза или мальтаза.

Поскольку в мальтозе содержится гликозидный гидроксил она способна к цикло-цепной таутомерии в водных растворах. Связь между монозами при этом сохраняется.



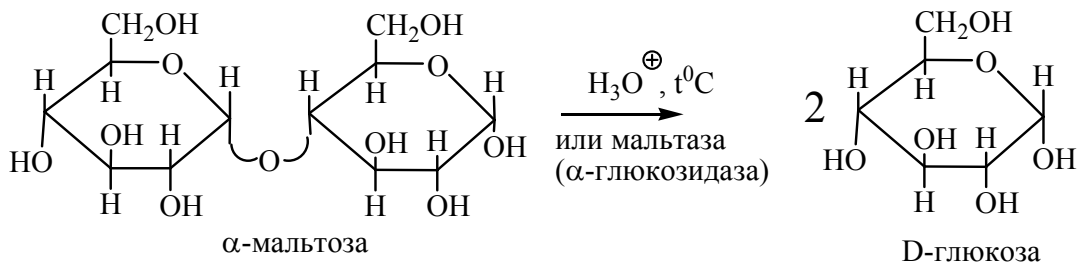
Восстанавливающие свойства мальтозы

Мальтоза окисляется под действием $\text{Br}_2/\text{H}_2\text{O}$, реактивов Толенса и Фелинга, при этом образуется мальтобионовая кислота (ряд **бионовых кислот**).

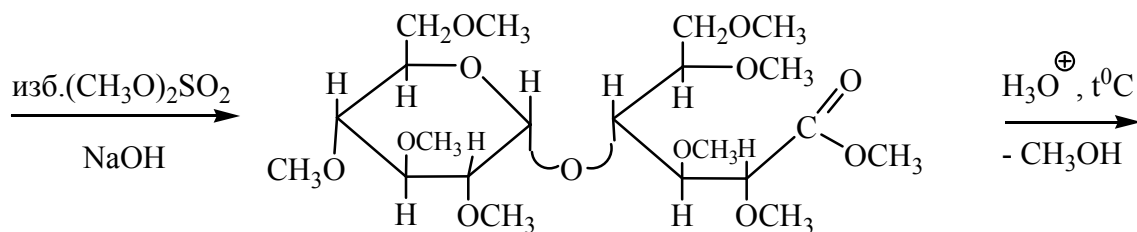
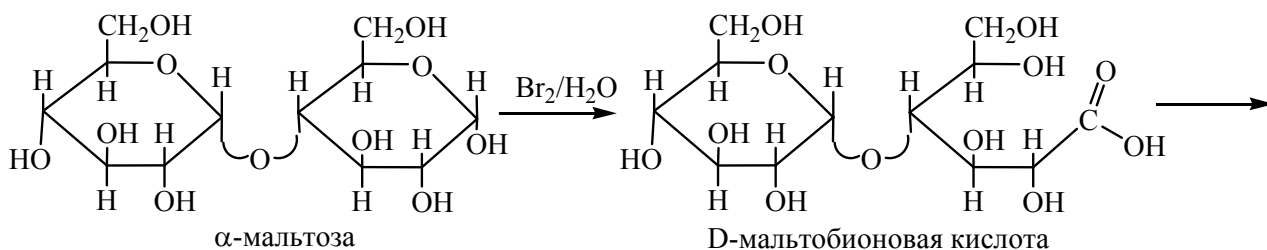


Гидролиз мальтозы

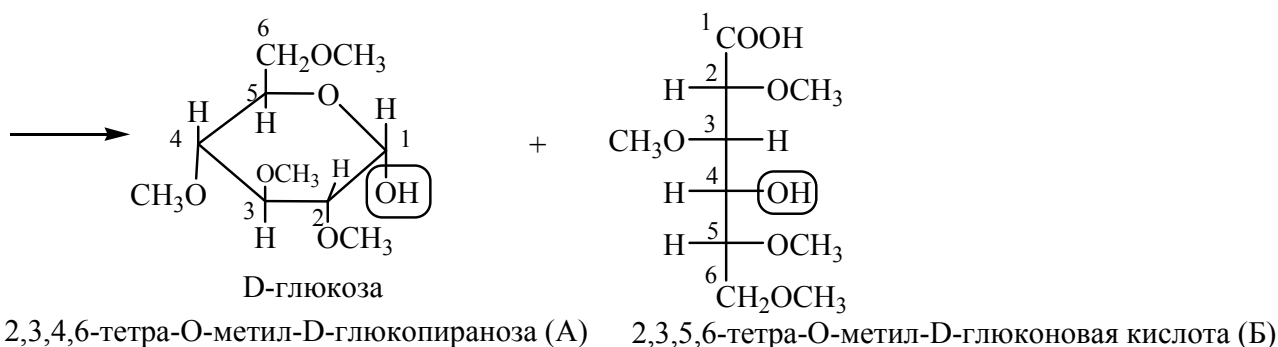
Связь между монозами расщепляется водой в кислых условиях при нагревании. Ферментативное расщепление происходит при участии специфических ферментов.



Для доказательства того, что в мальтозе связь между монозами 1-4, используется следующая последовательность реакций:

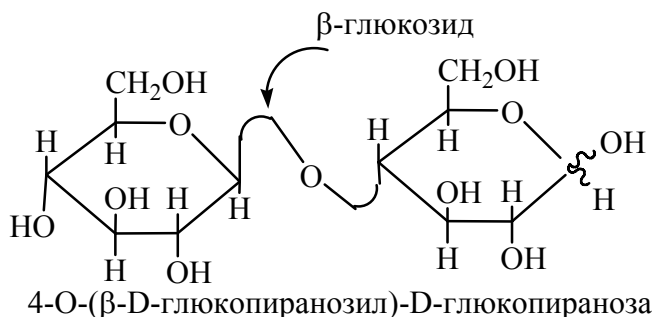


метилловый эфир окта-О-метил-D-мальтобионовая кислоты



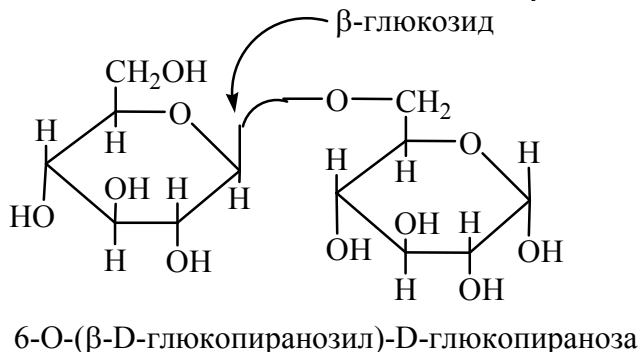
В продуктах гидролиза гликозидный гидроксил у C₁ (соединение А) и гликозный гидроксил у C₄ (соединение Б) остались не метилированными, поскольку участвовали в образовании связи между монозами.

Целлобиоза **D-глюкоза 1β-4 D-глюкоза**



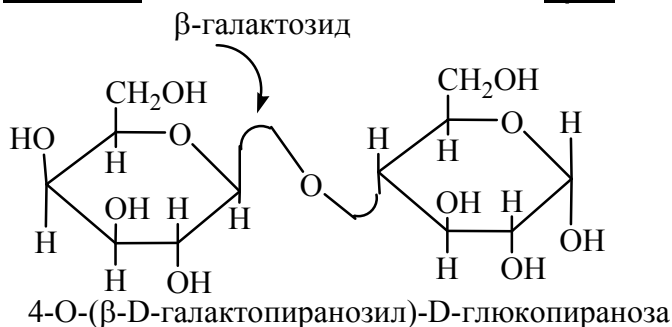
Целлобиоза является β-глюкозидом. При окислении бромной водой, реактивами Толенса и Фелинга из целлобиозы образуется D-целлобионовая кислота (см. схему окисления мальтозы). Для ферментативного расщепления β-глюкозидов используют в качестве фермента - эмульсин.

Генциобиоза **D-глюкоза 1β-6 D-глюкоза**



При окислении генциобиоза превращается в D-генциобионовую кислоту. Ферментативно расщепляется с помощью эмульсина.

Лактоза **D-галактоза 1β-4 D-глюкоза**



При окислении лактоза превращается в лактобионовую кислоту и расщепляется с помощью β-галактозидазы.

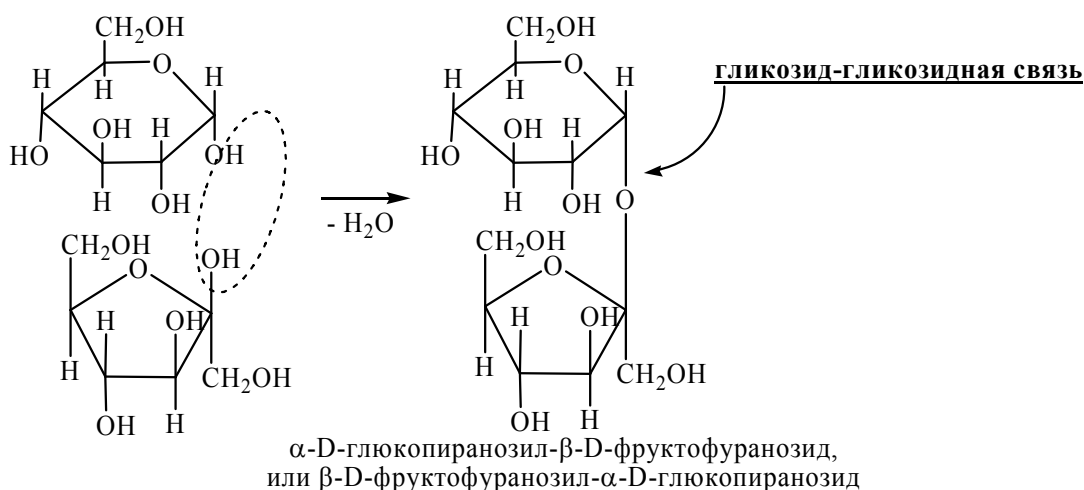
Невосстанавливающие биозы

Биозы этого типа не проявляют восстанавливающих свойств, они не содержат в своей структуре гликозидного гидроксила, так как **связь** между монозами – **гликозид-гликозидная**.

Сахароза

D-глюкоза 1 α -2 β D-фруктоза

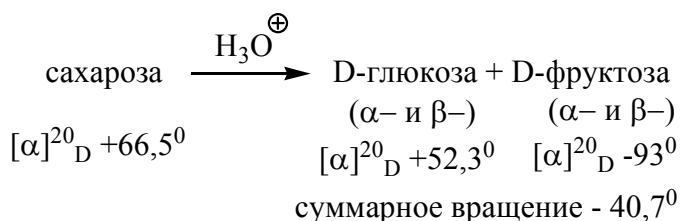
Модель образования сахарозы:



Сахароза, являясь “взаимным” гликозидом, образующих её моноз, не имеет α - и β -аномеров, не подвергается цикло-цепной таутомерии и не реагирует с реактивами Толенса и Фелинга. При добавлении воды образует раствор, при нагревании с разбавленными минеральными кислотами гидролизуется с образованием исходных моноз.

Инверсия сахарозы

При кислотном гидролизе (+) сахарозы или при действии на неё инвертазы образуются равные количества D(+)-глюкозы и D(-)-фруктозы. Гидролиз сопровождается изменением знака удельного угла вращения $[\alpha]$ с положительного на отрицательный, поэтому процесс называют инверсией, а смесь D(+)-глюкозы и D(-)-фруктозы - инвертным сахаром.

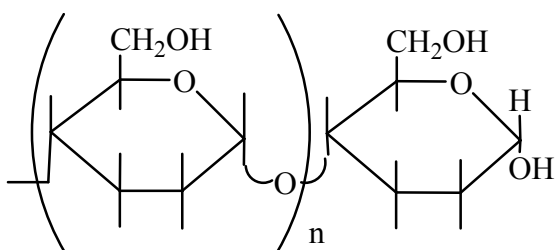


ПОЛИОЗЫ (полисахариды, гликаны)

Полиозы – углеводы полимерного характера, построенные из остатков моноз, соединенных преимущественно гликозид-гликозной связью.

По количеству остатков моноз различают – **олигосахариды** (10-20 остатков) и **полисахариды** (до нескольких тысяч моноз). Моноза представлена в пиранозной или фуранозной форме. При образовании цепей моноза может предоставлять гликозидный гидроксил, при этом образуются линейные гликаны, или несколько гидроксильных групп, тогда гликан будет разветвленным. В гликанах, в которых связи между монозами гликозид-гликозные, концевой монозный остаток имеет гликозидный гидроксил. За счет него гликаны могут присоединяться к молекулам неуглеводородной природы и образовывать, например, гликопротеины, гликолипиды.

Модель линейного полимера



Гомополисахариды (гомогликаны) состоят из остатков одной монозы, например, глюканы, маннаны. Например, название целлюлозы: поли(1,4)- β ,D-глюкопиранан.

Гетерополисахариды (гетерогликаны) состоят из остатков различных моноз, например, глюкоманнаны, арабиногалактаны.

Полиозы составляют основную часть массы органических веществ в биосфере планеты, при этом выполняют две важнейшие функции в живых организмах:

- 1) энергетический резерв; 2) структурный компонент клеток и тканей

Резервные полисахариды

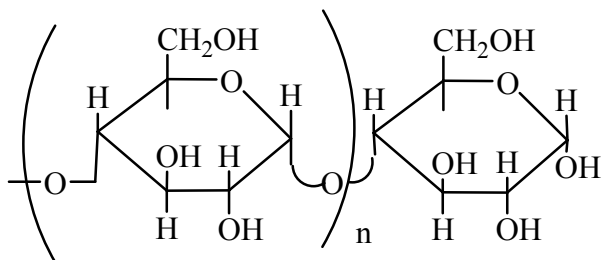
Крахмал

Резервный полисахарид растений, накапливается в виде зерен в клетках семян, луковиц, листьев, стеблей. В картофеле содержатся 17-24, в хлебе 60-75, в рисе 90-99% крахмала.

Крахмал представляет собой белое аморфное вещество, нерастворимое в холодной воде, эфире, этаноле, $[\alpha]_D$ от +118 до +210°. В зернах крахмала содержится: 98-99,5% полиоз, 0,52% липидов и белков.

Крахмал это смесь **амилозы** и **амилопектина**, которые построены из остатков α -D-глюкопиранозы.

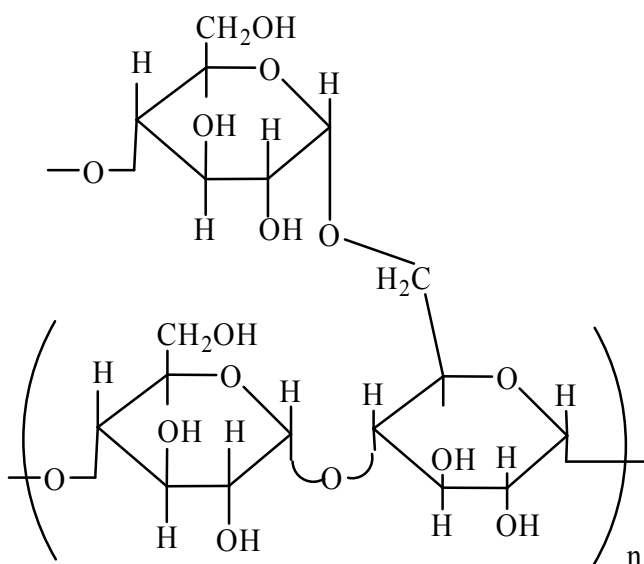
Амилоза – линейный полисахарид, в котором связь между остатками D-глюкозы - **1 α -4**. Форма цепи – спиралевидная, один виток спирали содержит 6 остатков D-глюкозы. Амилозы в крахмале – 15-25%.



M = от 150 тысяч (рис, кукуруза)

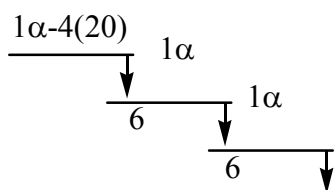
M = от 500 тысяч (картофель)

Амилопектин – разветвленный полисахарид, связи между остатками D-глюкозы – **1 α -4** и **1 α -6**. Содержание амилопектина в крахмале – 75-85%.



n~20

схематическое изображение амилопектина:



Характеристика химических свойств крахмала

1.Образует простые и сложные эфиры (аналогично биозам).

2. Качественной реакцией является окрашивание при добавлении I_2 : для амилозы – в синий цвет, для амилопектина – в красный цвет. Молекула йода и спиралевидные молекулы амилозы (амилопектина) образуют окрашенные соединения включения – клатраты.

3. Гидролиз: H_3O^+ , t° ; фермент - амилазы
крахмал \rightarrow декстрины \rightarrow мальтоза \rightarrow α ,D-глюкоза

Декстрины – продукты частичного гидролиза крахмала.

Мировое производство крахмала составляет около 20 млн. тонн в год. Например, из крахмала ферментативно получают: этанол, бутанол, ацетон, лимонную и молочную кислоты, глицерин.

Гликоген

Резервный полисахарид печени и мышц человека, животных, некоторых бактерий и грибов. По строению подобен амилопектину, при этом $n=12$. Растворим в воде в отличие от крахмала, растворы опалесцируют.

Инулин

Резервный полисахарид растений, состоит из остатков D-фруктозы, относится к фруктанам. Содержится в клубнях георгинов, топинамбура и артишоков. Легко растворяется в воде, не реагирует с раствором Фелинга (связь между молекулами, при гидролизе превращается в D-фруктозу).

Декстраны

Резервный полисахарид бактерий, относится к разветвленным гликанам, состоит из остатков α ,D-глюкопиранозы, соединенных $1\alpha-6$ ($1\alpha-3$). Частично гидролизованные декстраны (так называемые клинические) используют для приготовления плазмозаменителей противошокового действия.

Структурные полисахариды

Различают две группы структурных полисахаридов:

1. нерастворимые в воде – полисахариды представляют собой волокнистые структуры, играют роль армирующего материала клеточных стенок (целлюлоза, хитин грибов).

2. гелеобразные – полисахариды, обеспечивающие эластичность клеточных стенок и адгезию клеток (мукополисахариды, пектины).

Целлюлоза

Структурный полисахарид растений, построен из остатков β -D-глюкопиранозы, характер соединения **1 β -4**.

Содержание целлюлозы, например, в хлопчатнике – 90-99%, в лиственных породах – 40-50%.

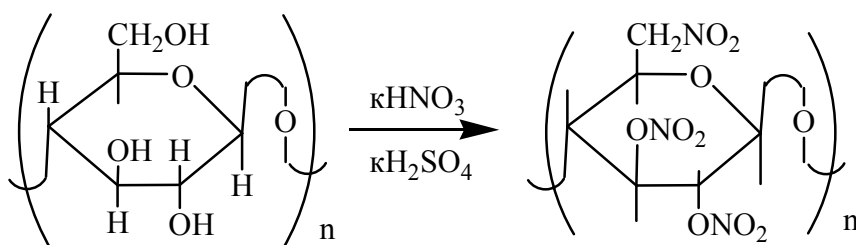
Полисахаридные цепи целлюлозы вытянуты и уложены пучками, удерживаются с помощью водородных связей. Пучки сплетены в веревки, которые группируются в волокна, которые составляют основу древесины.

Характеристика химических свойств

1. Гидролиз (осахаривание): : H_3O^+ , t° ; ферменты - целлюлазы
 целлюлоза \rightarrow целлобиоза \rightarrow β ,D-глюкоза

2. Образование сложных эфиров

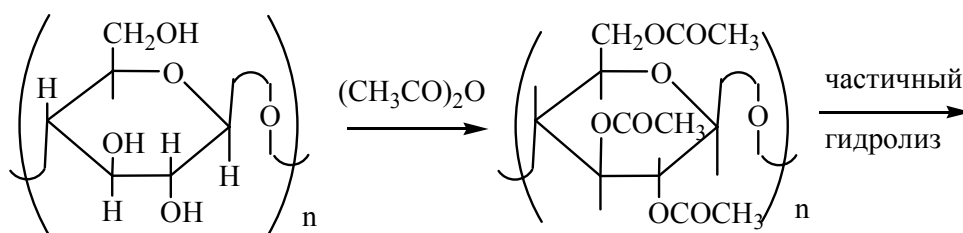
а) получение нитратов целлюлозы



тринитрат целлюлозы (нитроцеллюлоза)

Нитроцеллюлоза взрывоопасна и составляет основу бездымного пороха. Пироксин – смесь ди- и тринитратов целлюлозы, используют для изготовления целлулоида, коллодия, фотопленок, лаков.

б) получение ацетатов целлюлозы

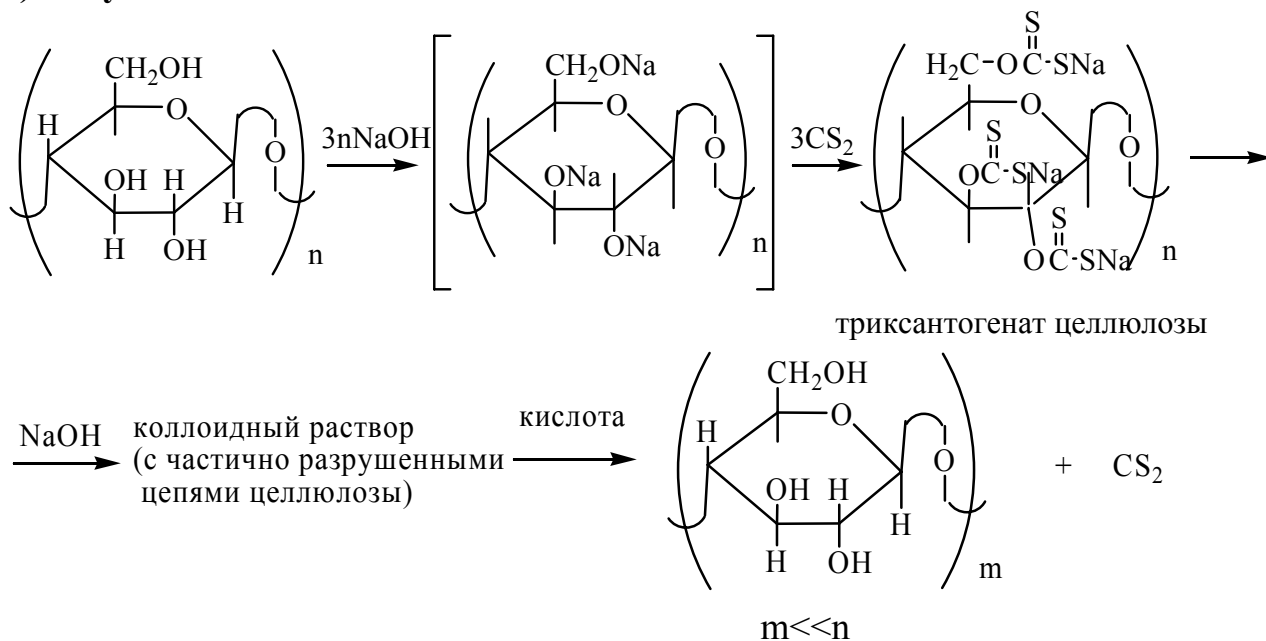


триацетат целлюлозы

смесь
 ацетатов и
 диацетатов с
 частичным
 ращеплением
 цепей

Полученную после частичного гидролиза субстанцию используют для приготовления волокон ацетатного шелка или фотопленки.

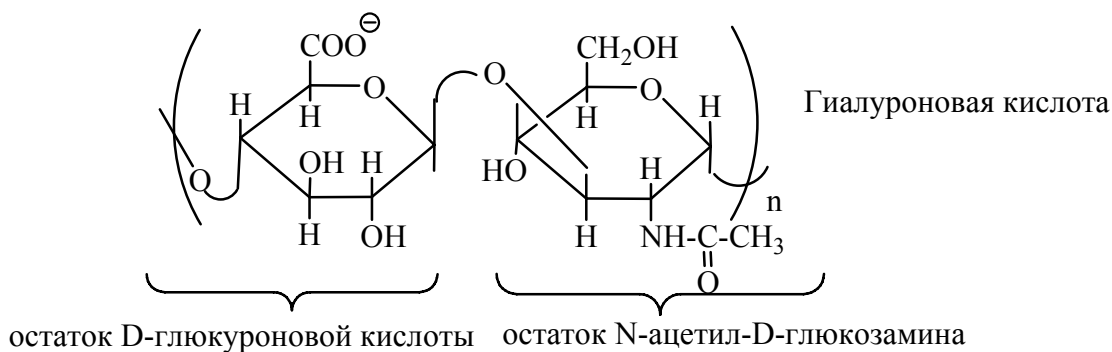
в) получение ксантогенатов

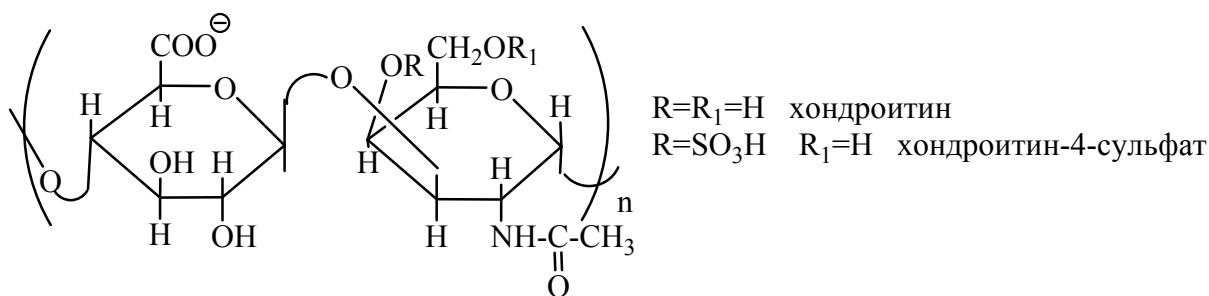


Полученная после описанной обработки целлюлоза имеет более короткие цепи, а из нее изготавливают волокна вискозы. При добавлении глицерина получают целлофан.

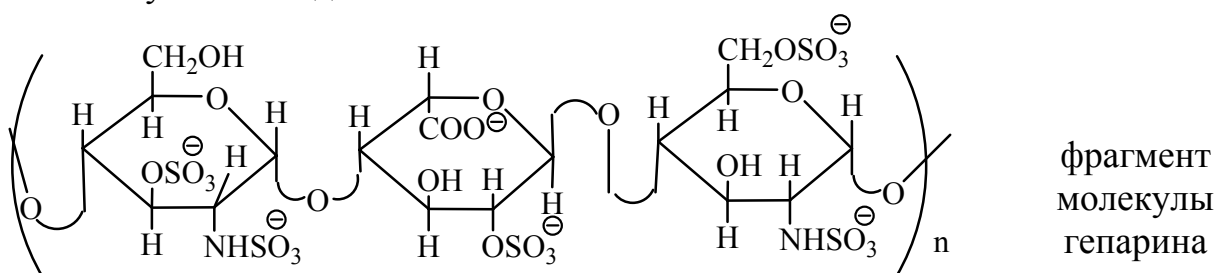
Мукополисахариды

Полисахариды, составляющие основу биологических тканей (хрящей, сухожилий костей, кожи), состоят из повторяющихся звеньев производных биоз. В состав этих биоз входят следующие производные моноз: N-ацетил-D-глюкозамин, его сульфат, N-ацетилгалактозамин, D-глюкуроновая и D-идуроновая кислоты, D-галактоза. Представителями мукополисахаридов являются **гиалуроновая кислота** и **хондроитин**.





Гепарин является протеогликаном соединительной ткани и состоит из мукополисахаридных цепей, присоединенных к белку, обладает антикоагулянтным действием.



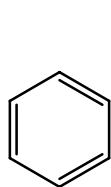
Препараты гепарина в виде натриевых солей получают из легких и печени рогатого скота. Применяют в хирургии для предотвращения свертываемости крови при длительных операциях, а также для лечения инфаркта миокарда и атеросклероза.

АРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ (арены)

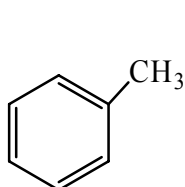
Арены – это ряд циклических соединений с сопряженной системой связей, обладающих специфическими химическими свойствами.

Классификация и номенклатура

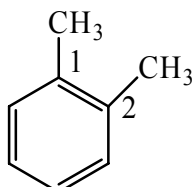
1. Моноядерные арены



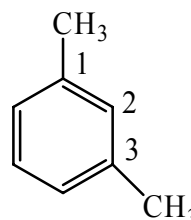
бензол



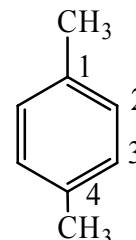
метилбензол
толуол



1,2-диметилбензол,
орто-ксилол

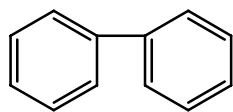


1,3-диметилбензол,
мета-ксилол

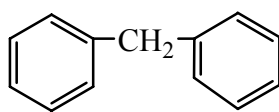


1,4-диметилбензол,
пара-ксилол

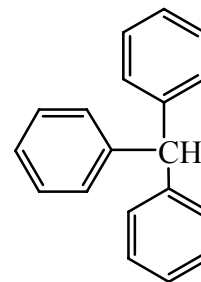
2.Полиядерные арены



дифенил

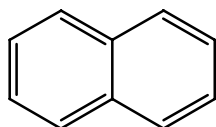


дифенилметан

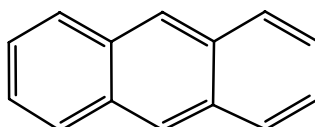


трифенилметан

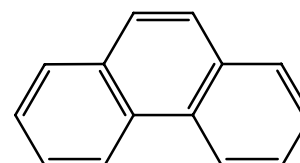
3.Конденсированные арены



нафталин



антрацен



фенантрен

Ароматичность – это совокупность структурных, энергетических и химических особенностей, характерных для циклических сопряженных систем.

Структурный критерий – правило Хюккеля

Плоский цикл, содержащий $4n+2$ p -электронов (где $n=0,1,2,\dots$), образующих замкнутую систему (кольцевой ток), является ароматическим.

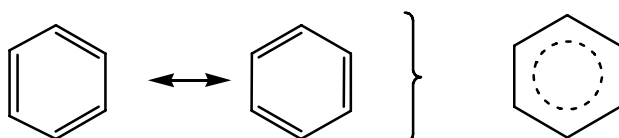
В ароматических циклах атомы углерода, азота, кислорода находятся в sp^2 -гибридизации, что является необходимым условием для того, чтобы цикл был плоским и p -электроны делокализованы.

Для того, чтобы отнести циклическое соединение, имеющее сопряженную систему связей, к аренам необходимо выяснить следующее:

- 1) вид гибридизации атомов, образующих цикл;
- 2) количество делокализованных p – электронов (правило Хюккеля);
- 3) возможность описания структуры соединения методом резонанса (что позволяет выяснить степень делокализации p -электронов).

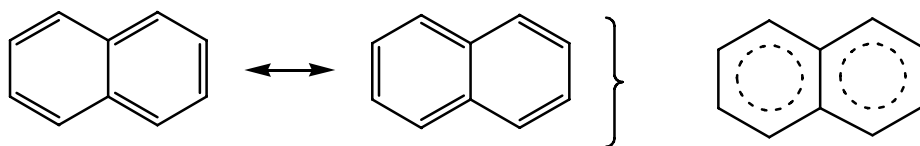
Примеры ароматических систем:

Бензол



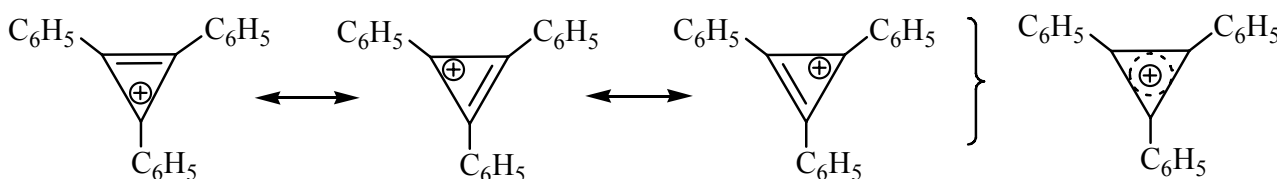
Все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, $n=1$, имеется 6 делокализованных p - \bar{e} , так называемый ароматический секстет или ароматическое ядро.

Нафталин



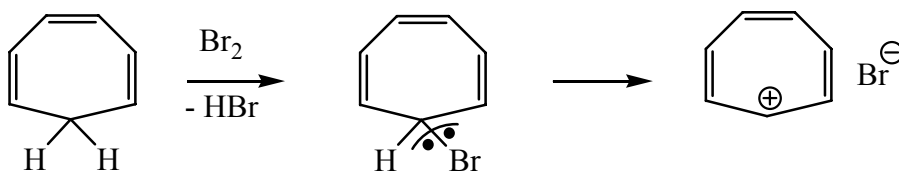
Все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, $n=2$, имеется 10 делокализованных $p\text{-}\bar{e}$, что показано с помощью 2-х резонансных структур.

Циклопропенил-катион



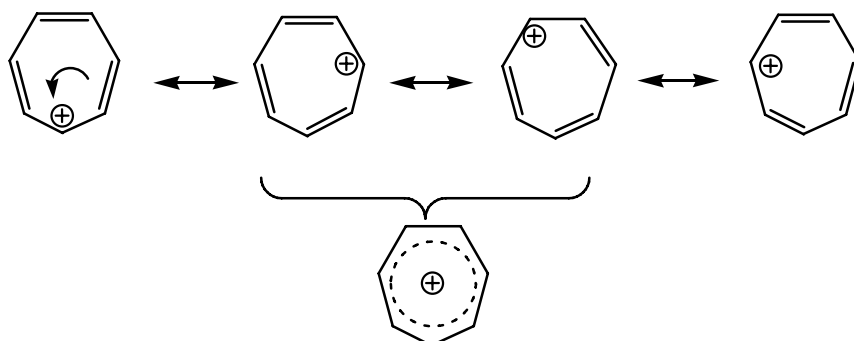
Все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, $n=0$, имеется 2 делокализованных $p\text{-}\bar{e}$, что показано с помощью 3-х резонансных структур.

Тропилий-катион



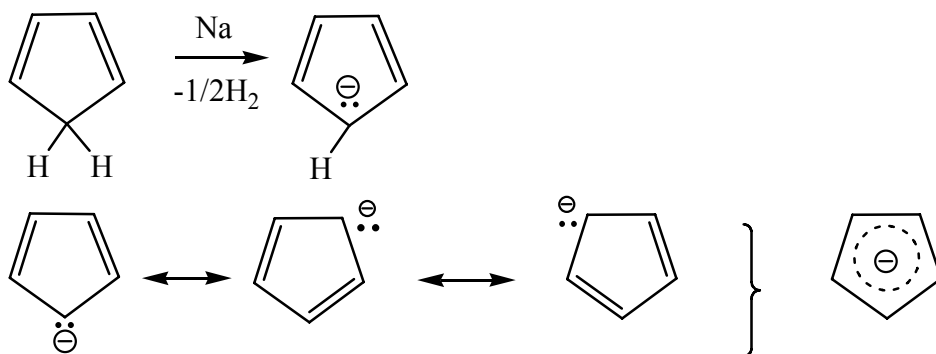
циклогептатриен
(неароматичен, один
из атомов углерода в
 sp^3 -гибридизации, неплоский)

тропилий-катион, ароматичен



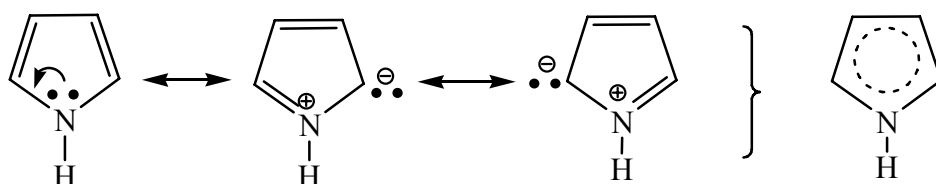
В тропилий-катионе все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, $n=1$, имеется 6 делокализованных $p\text{-}\bar{e}$, образующих замкнутую систему. Строение тропилий-катиона описывается с помощью 4-х резонансных структур.

Циклопентадиенил-анион

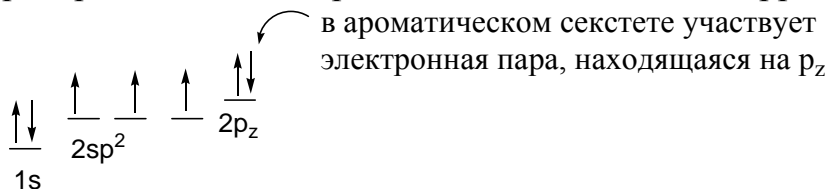


В циклопентадиенил-анионе все атомы углерода находятся в sp^2 -гибридизации, $n=1$, имеется 6 делокализованных p - \bar{e} , образующих замкнутую систему.

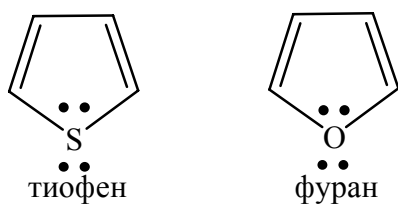
Пиррол



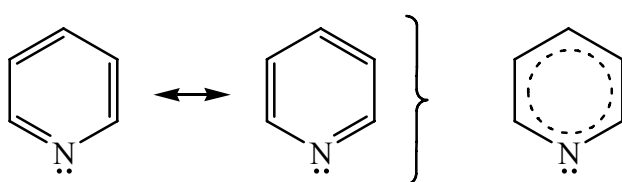
Четыре атома углерода и атом азота находятся в sp^2 -гибридизации, распределение электронов для атома азота в пирроле следующее:



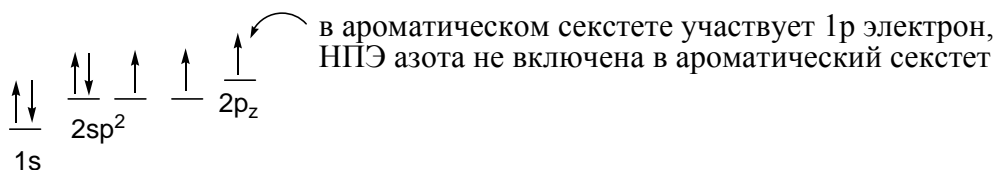
Всего в ароматическом ядре пиррола 6 p - \bar{e} : 4 p - \bar{e} атомов углерода и 2 p - \bar{e} атома азота. Аналогично для тиафена и фурана:



Пиридин



Пять атомов углерода и атом азота находятся sp^2 -гибридизации. Распределение электронов для атома азота пиридина следующее:



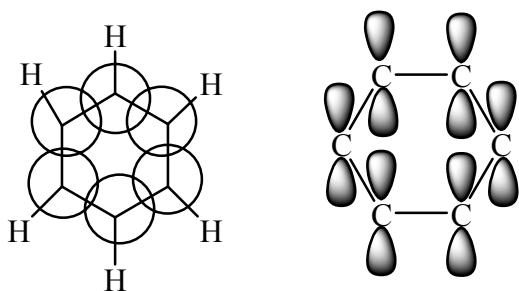
В ароматическом ядре пиридина – 6 делокализованных $p\text{-}\bar{e}$: 5 $p\text{-}\bar{e}$ атома углерода и 1 $p\text{-}\bar{e}$ атома азота (2 резонансные структуры).

Бензол, нафталин, фенантрен, антрацен относят к **бензоидным аренам**. Ароматические катионы (циклопропенил, тропилий) считаются **небензоидными** ароматическими структурами. Пиррол, тиофен, фуран, пиридин являются **гетероциклическими аренами**.

Строение бензола и его реакционная способность

Молекула бензола плоская, $p\text{-}\bar{e}$ образуют единое электронное облако, которое находится над и под плоскостью углеводородного скелета. Длины С-С связей одинаковы и равны 0,139 нм, угол равен 120° . Длина С-Н связей – 0,109 нм.

Вид молекулы бензола «сверху» и «сбоку»:



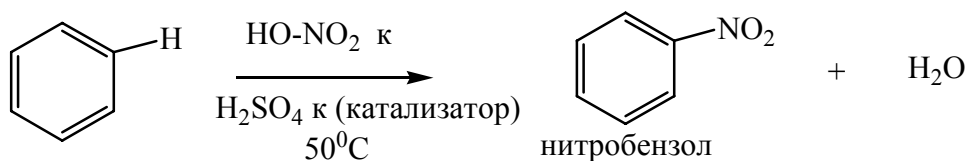
Выигрыш в энергии за счет образования единого электронного облака – **энергия стабилизации (или резонанса)** составляет 150 кДж/моль. При этом бензол сравнивают с гипотетическим циклогексатриеном, в котором p -электроны «не делокализованы» (не образуют замкнутой системы).

Качественными реакциями для бензола являются отсутствие обесцвечивания бромной воды и раствора KMnO_4 при 20°C , не смотря на наличие трех двойных связей. Для бензола преимущественно характерны **реакции электрофильного замещения атома водорода, $S_E \text{ ArH}$** , протекающие при **сохранении ароматического ядра**.

I. Реакции электрофильного замещения, $S_E ArH$

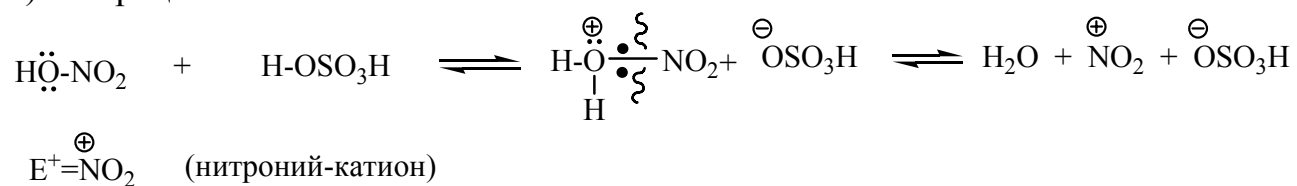
1) Нитрование

реагенты: HNO_3 к./ H_2SO_4 к. (нитрующая смесь); KNO_3/H_2SO_4 к;

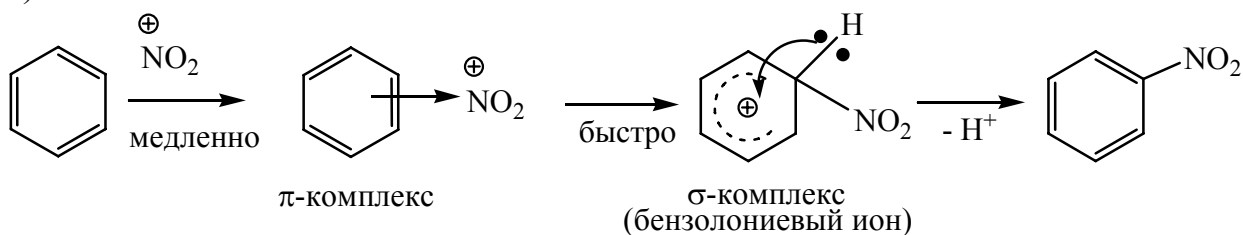


Механизм

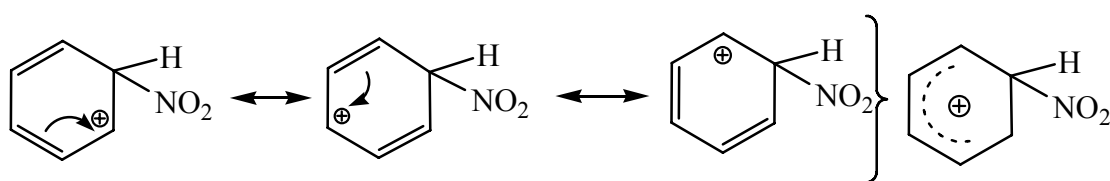
а) генерация E^+



б)

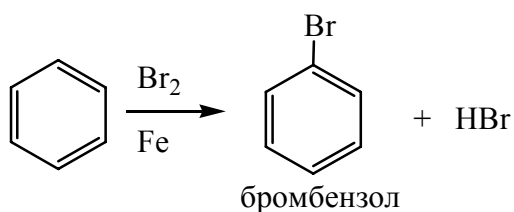


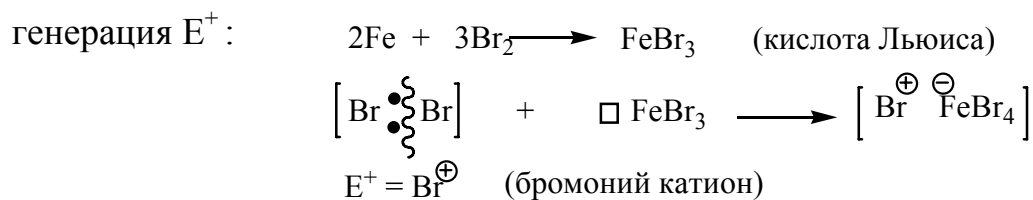
описание σ -комплекса методом резонанса:



2) Галогирование (хлорирование и бромирование)

реагенты: Cl_2 (Br_2) / Fe или FeCl_3 (FeBr_3)

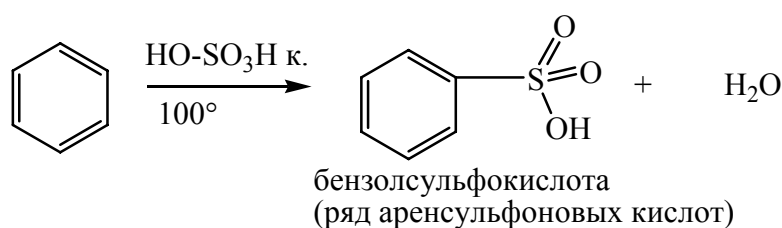




Механизм аналогичен описанному для реакции нитрования.
Для успешного фторирования и йодирования применяются специальные методики.

3) Сульфирование

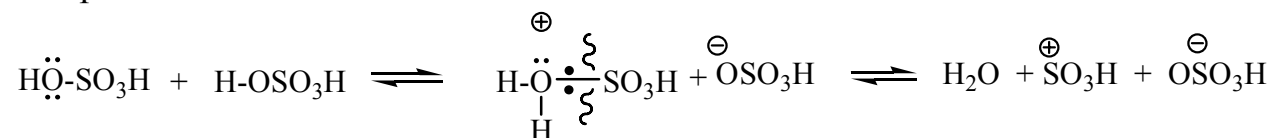
реагенты: к. $H_2SO_4/100^\circ$; 8% олеум , 20°



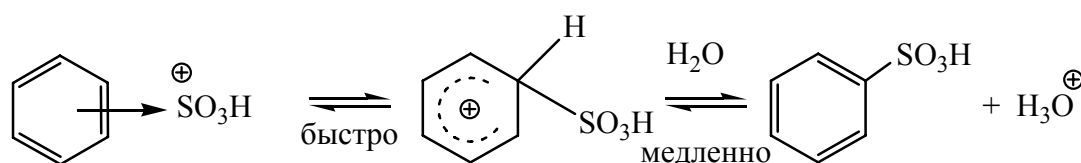
Механизм

Сульфирование относится к обратимым реакциям, причиной является невысокая прочность связи углерод-сера.

генерация E^+ :

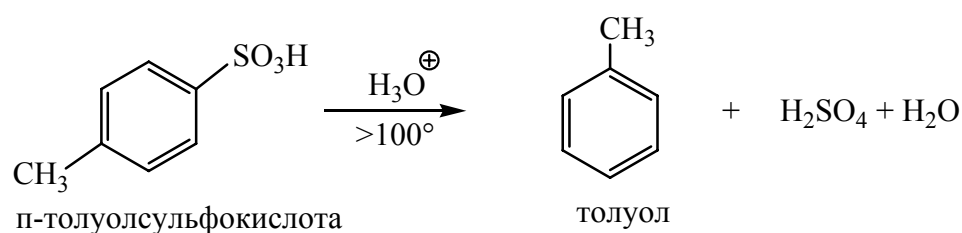


$E^+ = \overset{\oplus}{S}O_3H$ (сульфоний-катион)



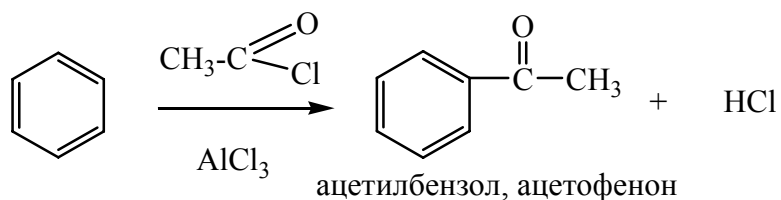
Для смещения равновесия вправо применяют азеотропную отгонку воды или добавляют P_2O_5 .

Обратная реакция называется десульфированием и применяется как метод снятия сульфогруппы (см. также тему сульфокислоты).

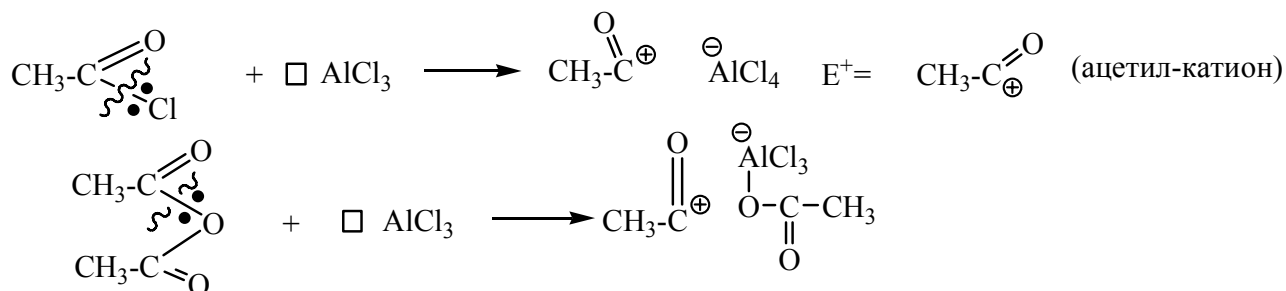


4) Ацилирование (по Фриделю-Крафтсу)

реагенты: $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{Cl} \end{array}$, AlCl_3 ; $(\text{R}-\text{CO})_2\text{O}$, AlCl_3



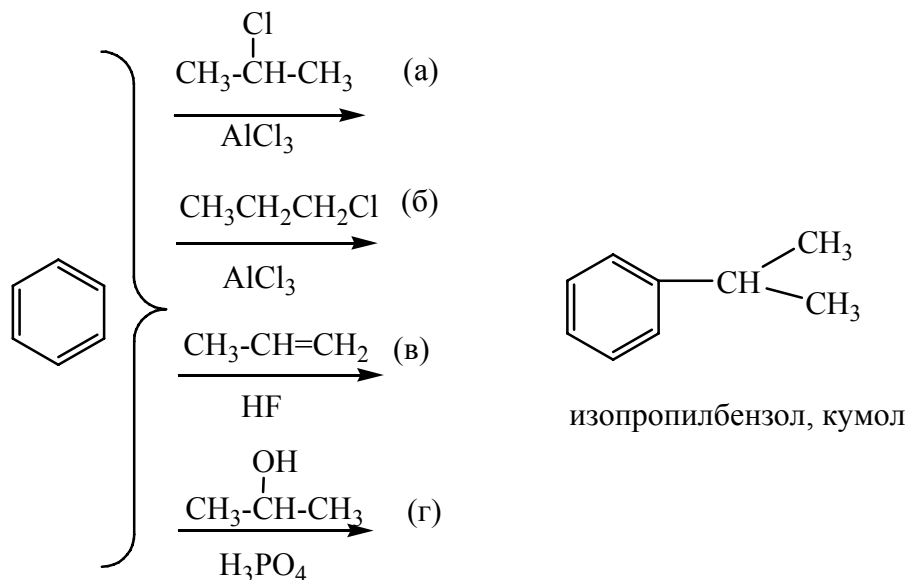
генерация E^+ :



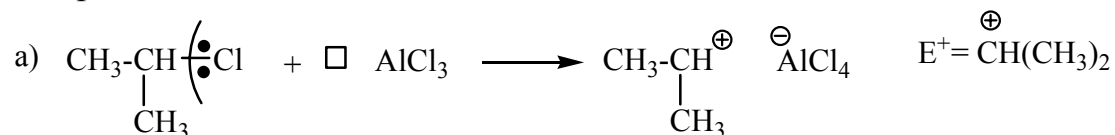
Далее механизм аналогичен, описанному для реакции нитрования.

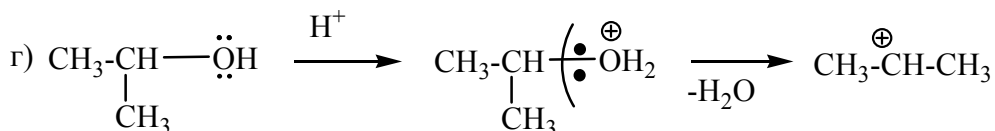
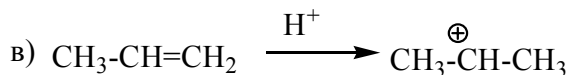
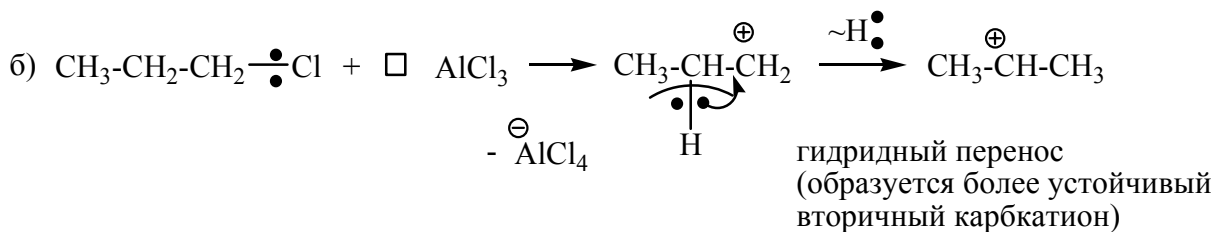
5) Алкилирование

реагенты: $\text{R}-\text{Cl}$ ($\text{R}-\text{Br}$), AlCl_3 (по Фриделю — Крафтсу)
 $\text{ROH} / \text{H}_3\text{PO}_4$ или BF_3 ; алкены / HF



генерация E^+ :

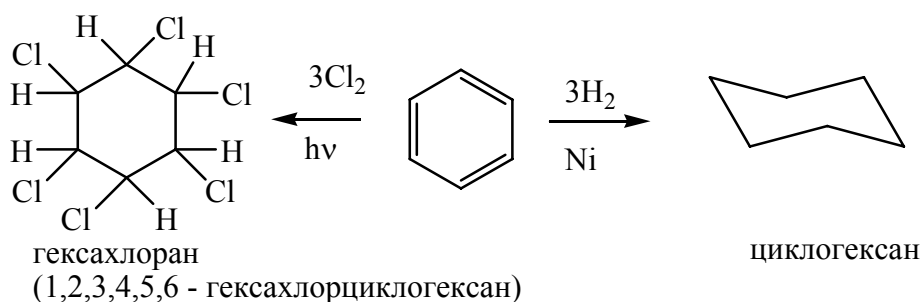




Далее механизм аналогичен, описанному ранее для нитрования.

II. Реакции присоединения

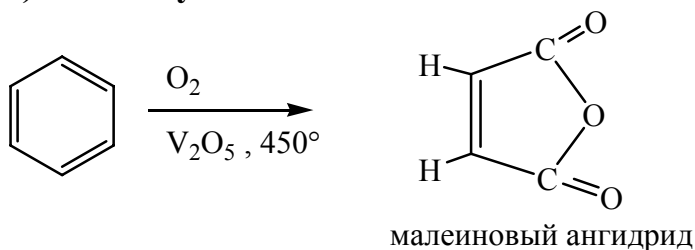
Реакции присоединения мало характерны для бензола: хлорирование(бромирование) на свету и гидрирование в каталитических условиях.



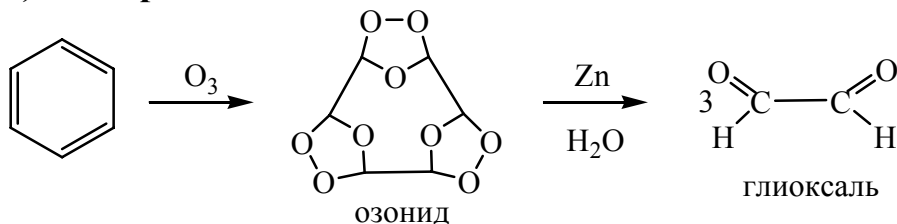
III. Окисление

Бензол и его гомологи устойчивы к действию водных растворов КМnO₄ при 20⁰С.

а) O₂ воздуха



б) озонирование

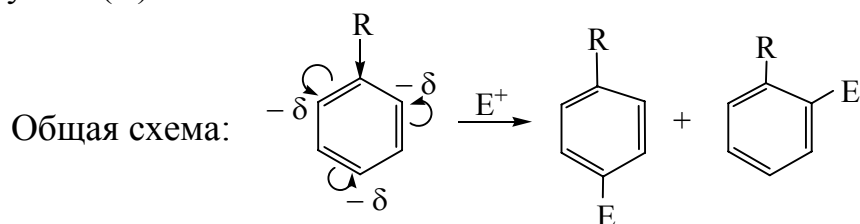


Правила ориентации нового заместителя в реакциях электрофильного замещения

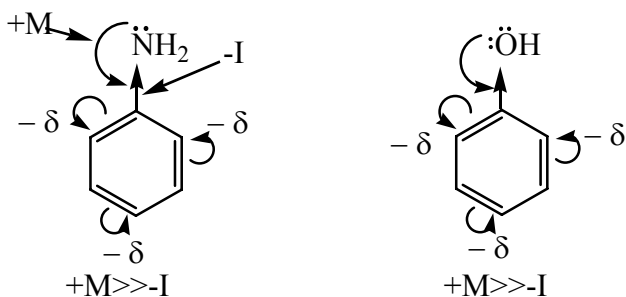
1. Доноры электронов, активаторы ароматического ядра

Направляют новый заместитель в орто- и пара-положения, облегчают протекание реакций электрофильного замещения по сравнению с бензолом за счет увеличения электронной плотности на ароматическом ядре.

1) заместители, имеющие положительный индуктивный эффект (+I) – все алкильные группы (R)

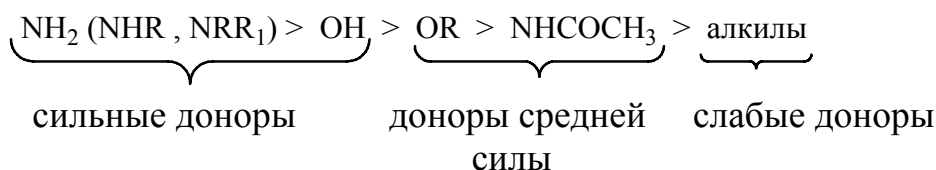


2) заместители, имеющие положительный мезомерный эффект (+M) – все функциональные группы, которые содержат атомы с неподеленными электронными парами. Причем эти атомы непосредственно связаны с атомом углерода ароматического кольца (к этой группе не относятся только галогены).



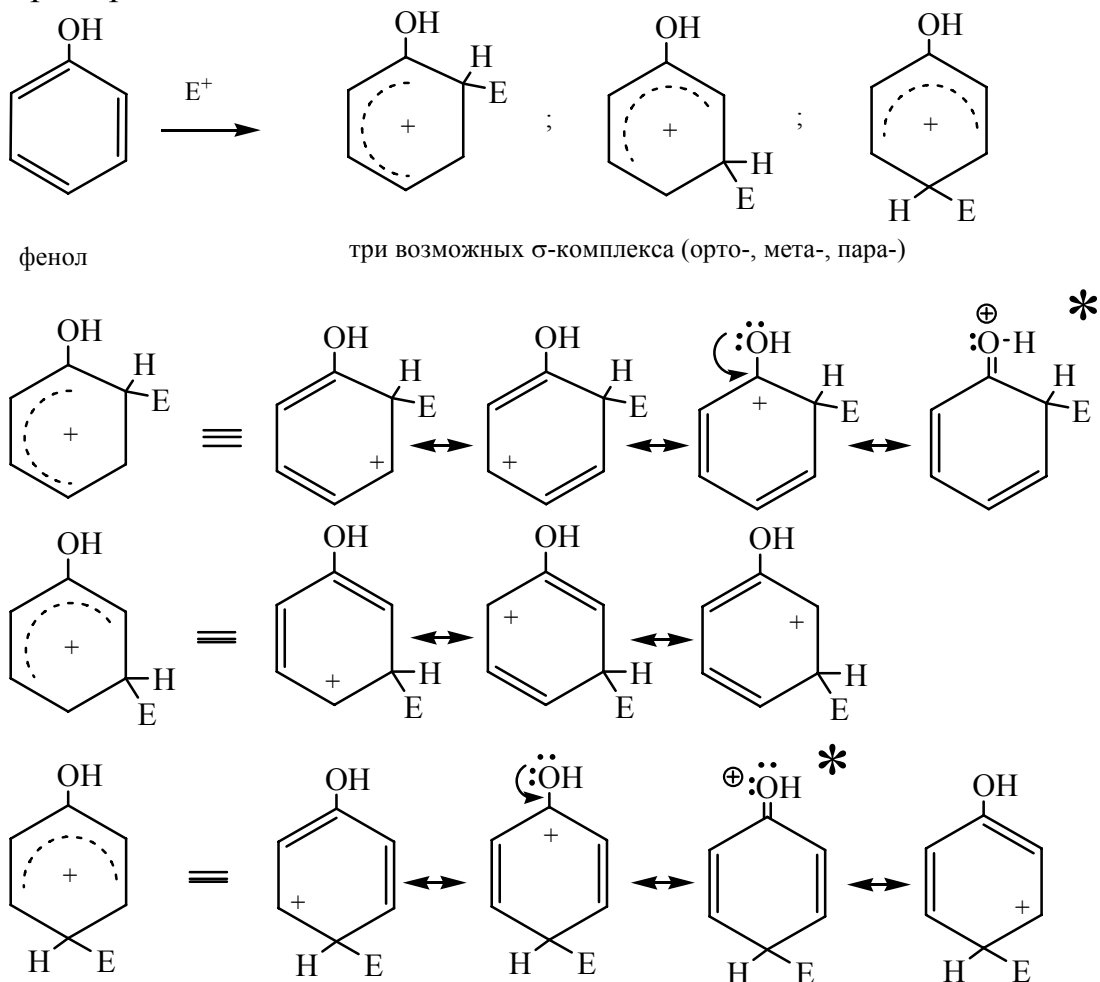
Для действия на ароматическое ядро приведенных выше групп характерно сочетание двух конкурирующих эффектов: положительного мезомерного и отрицательного индуктивного. Положительный мезомерный эффект этих групп преобладает над отрицательным индуктивным, и действие заместителя донорное.

Различают сильные, средней силы и слабые активаторные группы.



Кроме описания действия заместителей на ароматическое ядро с помощью мезомерного и индуктивного эффектов, используют так называемый динамический подход. В этом случае описывают три возможных σ -комплекса и выбирают наиболее энергетически выгодный, используя правила метода резонанса.

Пример:



Орто- и пара- σ -комплексы энергетически более выгодны по сравнению с мета- σ -комплексом, так как в орто- и пара- σ -комплексах положительный заряд делокализован с участием четырех резонансных структур. В наборе имеются резонансные структуры*, в которых заместитель принимает участие в делокализации положительного заряда, их вклад особенно существенен.

2. Доноры электронов, дезактиваторы ароматического ядра

Галогены направляют новые заместители в орто- и пара-положения, но при этом затрудняют протекание реакций электрофильного замещения по сравнению с бензолом.

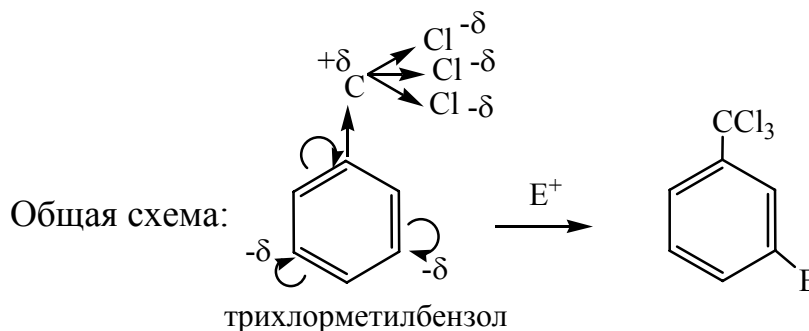
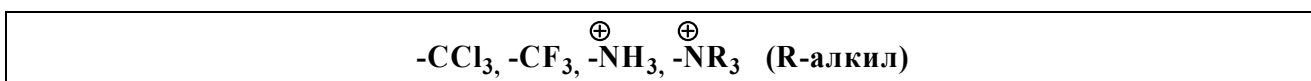
Для действия галогенов характерно сочетание положительного мезомерного (+M) и отрицательного индуктивного эффектов (-I) примерно равной силы. Мезомерный эффект (+M) обеспечивает орто-, пара-ориентацию, при этом наиболее выгодными будут орто- и пара- σ -комплексы, которые будут

идентичны описанным для фенола. Атомы галогена при орто- и пара-замещении участвуют в делокализации заряда в соответствующих σ -комплексах. Значительный отрицательный индуктивный эффект ($-I$), характерный для галогенов, приводит к общему снижению реакционной способности галогенаренов в реакциях электрофильного замещения.

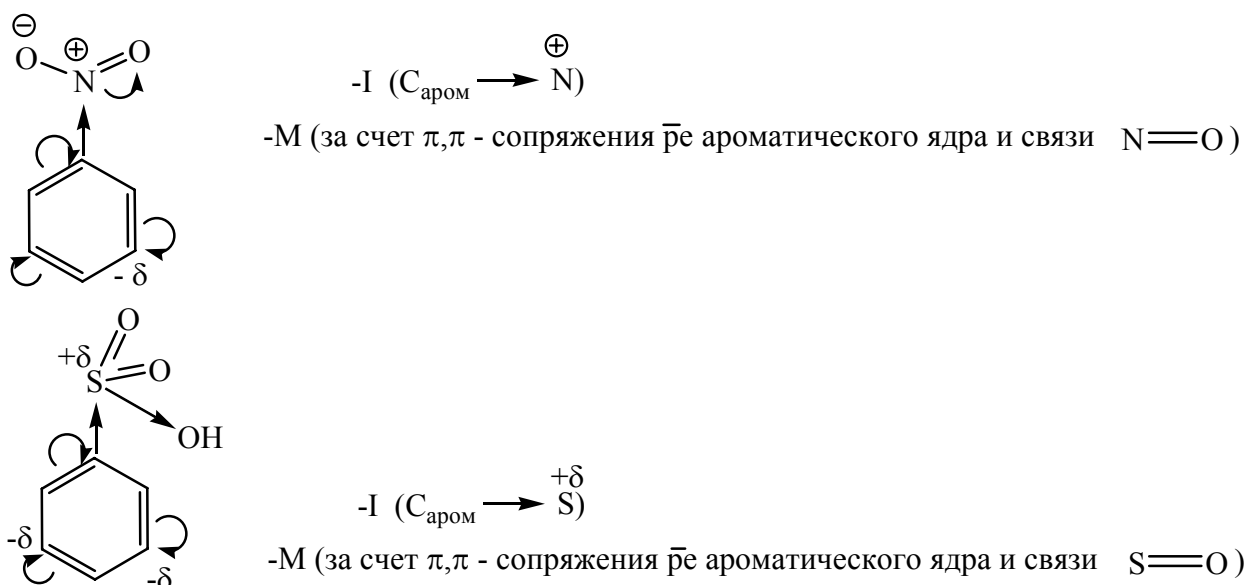
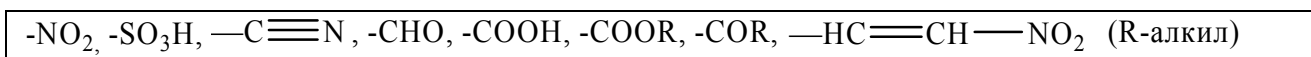
3. Акцепторы электронов, дезактиваторы ароматического ядра

Направляют новый заместитель в мета-положение, оттягивают электронную плотность из ароматического ядра, что затрудняют протекание реакций электрофильного замещения ($S_E ArH$) по сравнению с бензолом.

1. Заместители, имеющие отрицательный индуктивный эффект ($-I$)

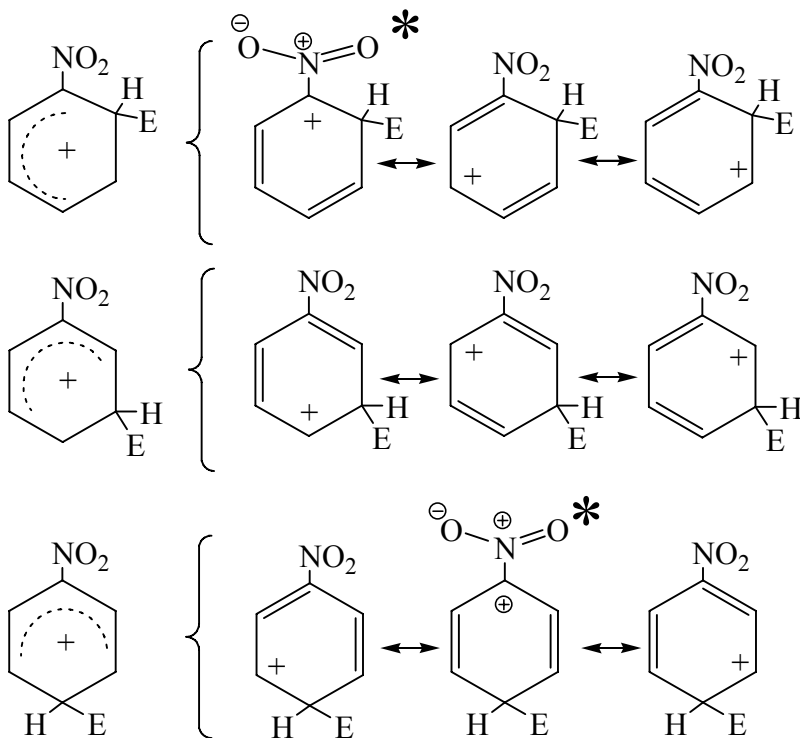
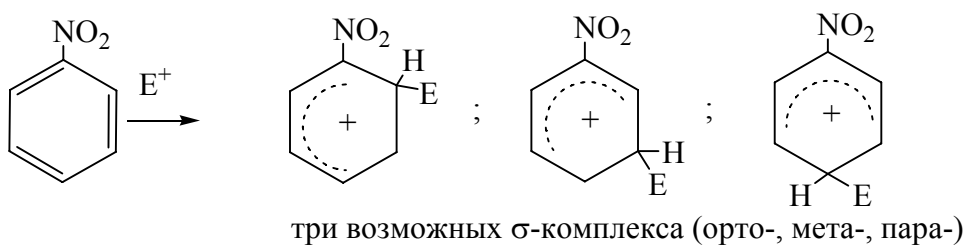


2. Заместители, имеющие отрицательные мезомерный и индуктивный эффекты, ($-M, -I$)





В случае электроноакцепторов энергетически более выгодным будет мета- σ -комплекс. В орто- и пара- σ -комплексах вклад резонансной структуры*, имеющей два положительных заряда рядом, минимальный.



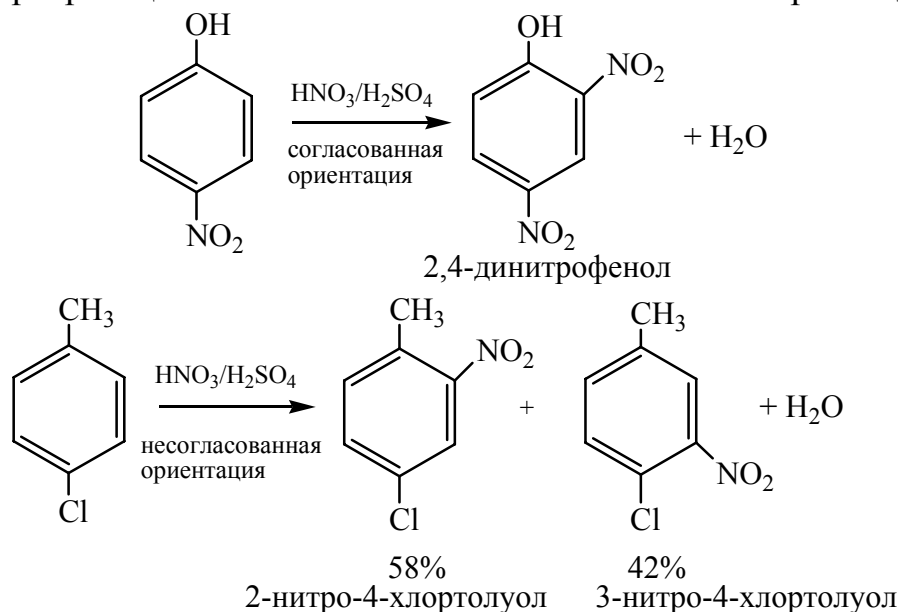
При наличии в бензольном ядре двух заместителей в реакциях S_E ArH реализуется **согласованная или несогласованная ориентация**. Основное направление реакции можно предсказать, ориентируясь на следующие обобщения:

1 Влияние сильноактивирующих групп преобладает над влиянием слабоактивирующих и слабодезактивирующих групп, например:



2. Новый заместитель не вступает в положение, которое находится между уже имеющимися заместителями, расположенными 1,3.

Примеры реакций с согласованно и не согласованной ориетацией:



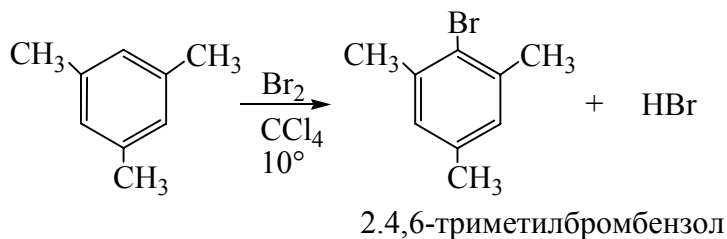
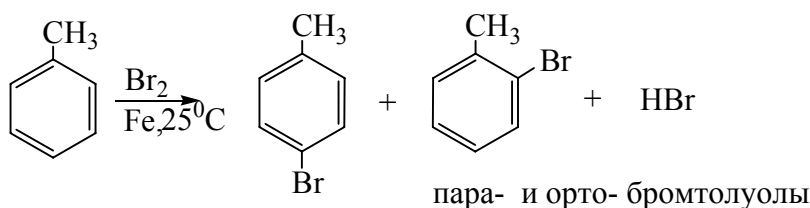
Реакционная способность гомологов бензола

Гомологи бензола способны реагировать по двум направлениям с участием ароматического ядра и боковой цепи (алкильных групп) в зависимости от природы реагента.

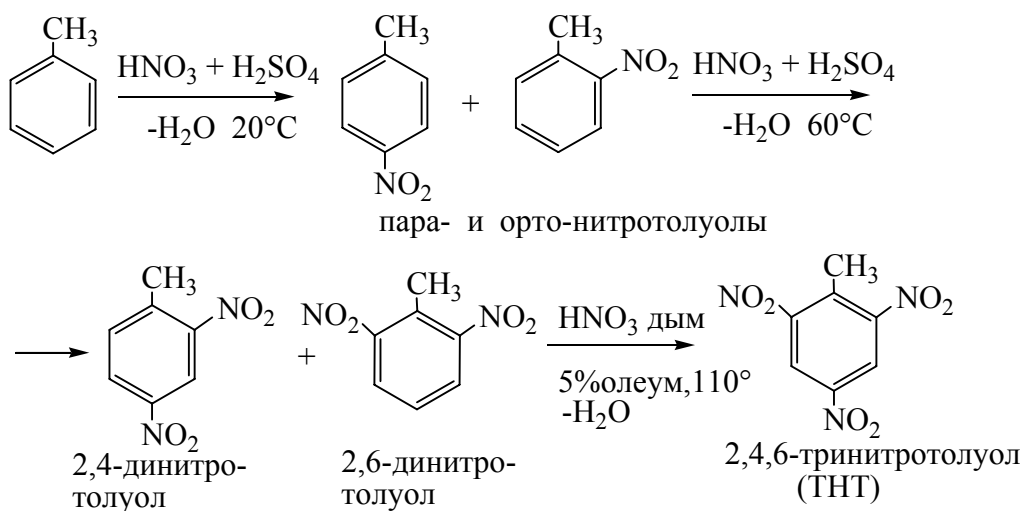
1. Реакции по ароматическому ядру

За счёт донорного эффекта алкильной группы реакции электорофильного замещения, S_E ArH идут в орто- и пара-положения ароматического ядра, при этом условия реакций мягче, чем для бензола.

а) галогирование

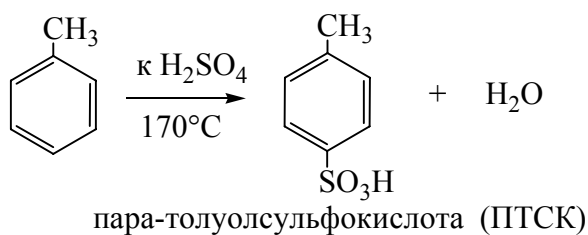


б) нитрование



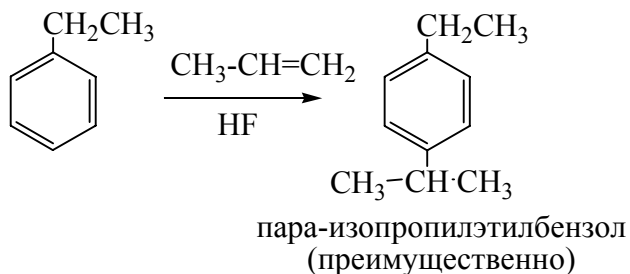
Обратите внимание, как, по мере увеличения числа акцепторных групп (NO_2), повышается температура реакций нитрования.

в) сульфирование

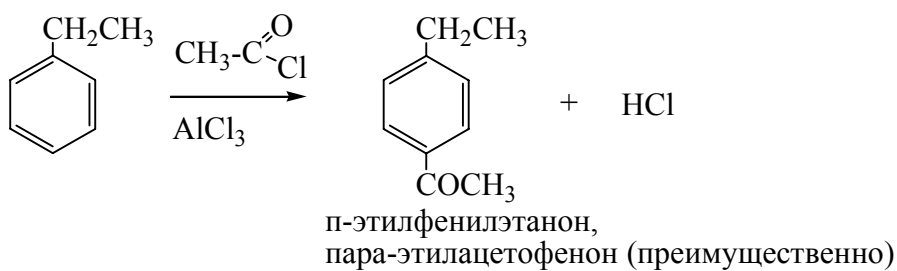


В реакции преимущественно образуется пара-изомер

г) алкилирование

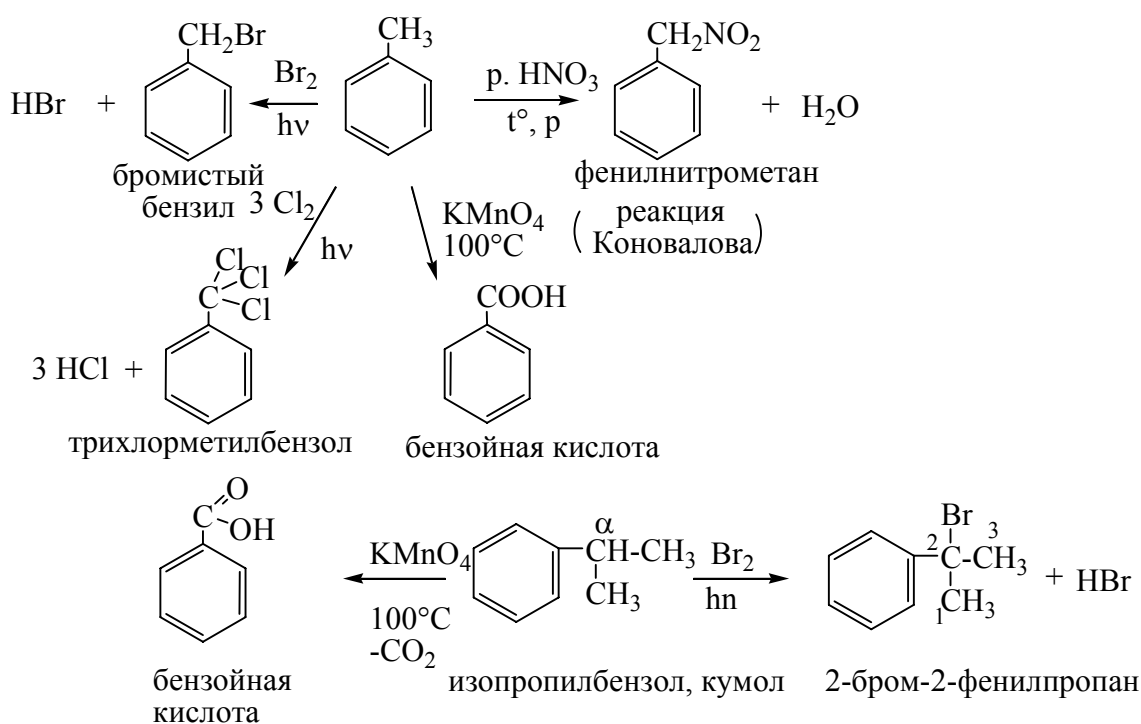


д) ацилирование



2. Реакции по боковой цепи

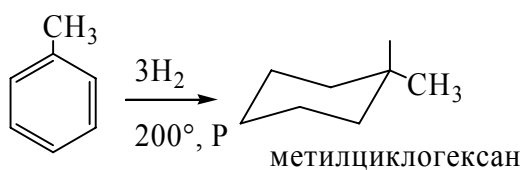
Алкильный фрагмент молекулы бензола вступает в реакции радикального замещения, S_R с участием атома углерода в α -положении (бензильное положение).



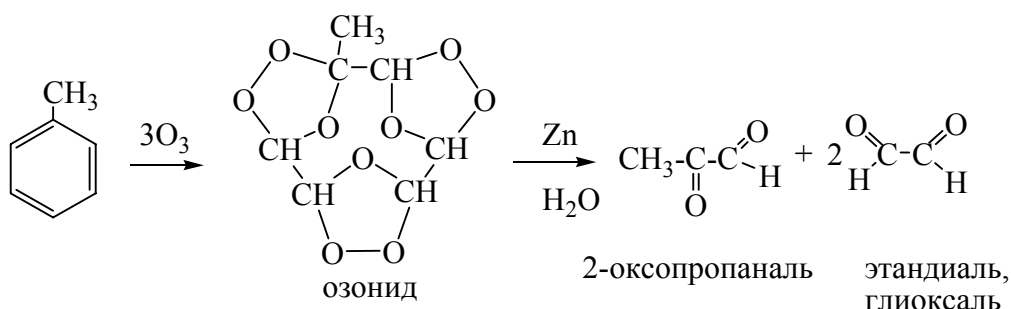
Окисление всех гомологов бензола $\text{KMnO}_4/100^\circ\text{C}$ приводит к образованию бензойной кислоты.

3. Реакции по двойной связи

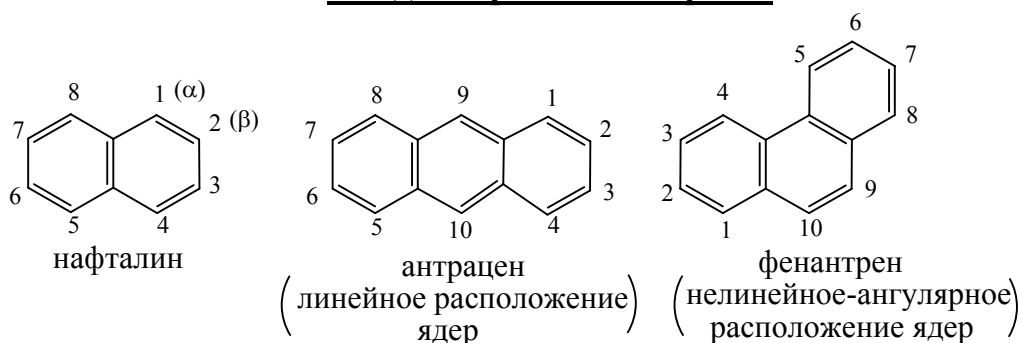
а) гидрирование



б) озонирование



Конденсированные арены

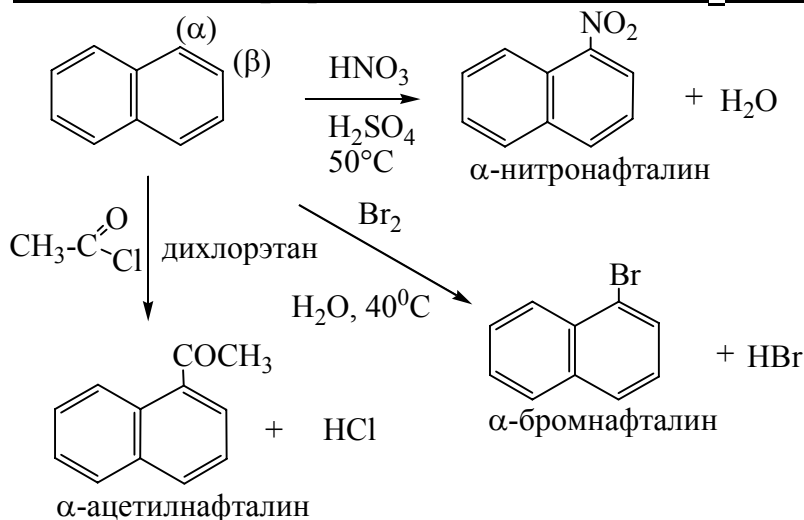


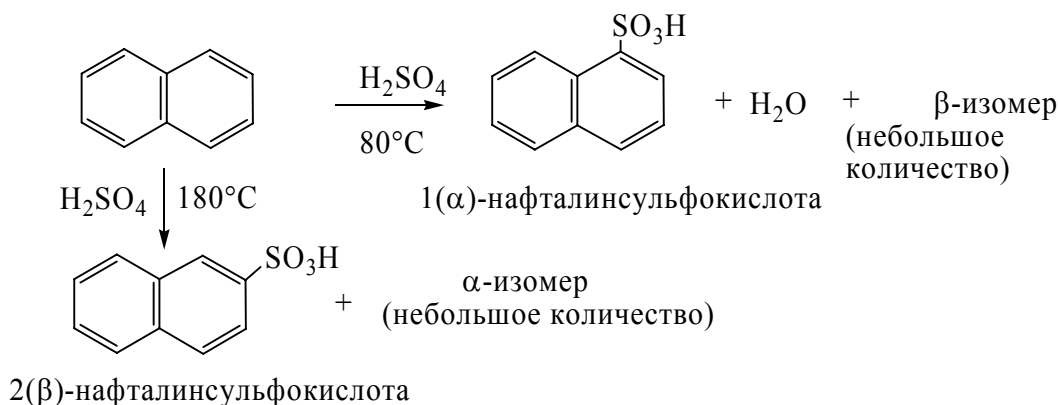
Конденсированные арены являются ароматическими системами ($n=2$ и 3), но двойственная реакционная способность у них выражена сильнее, чем у бензола. Для конденсированных аренов характерны реакции S_E ArH, а увеличение степени ненасыщенности приводит к тому, что они легче вступают в реакции присоединения и легче окисляются.

Реакционная способность нафталина

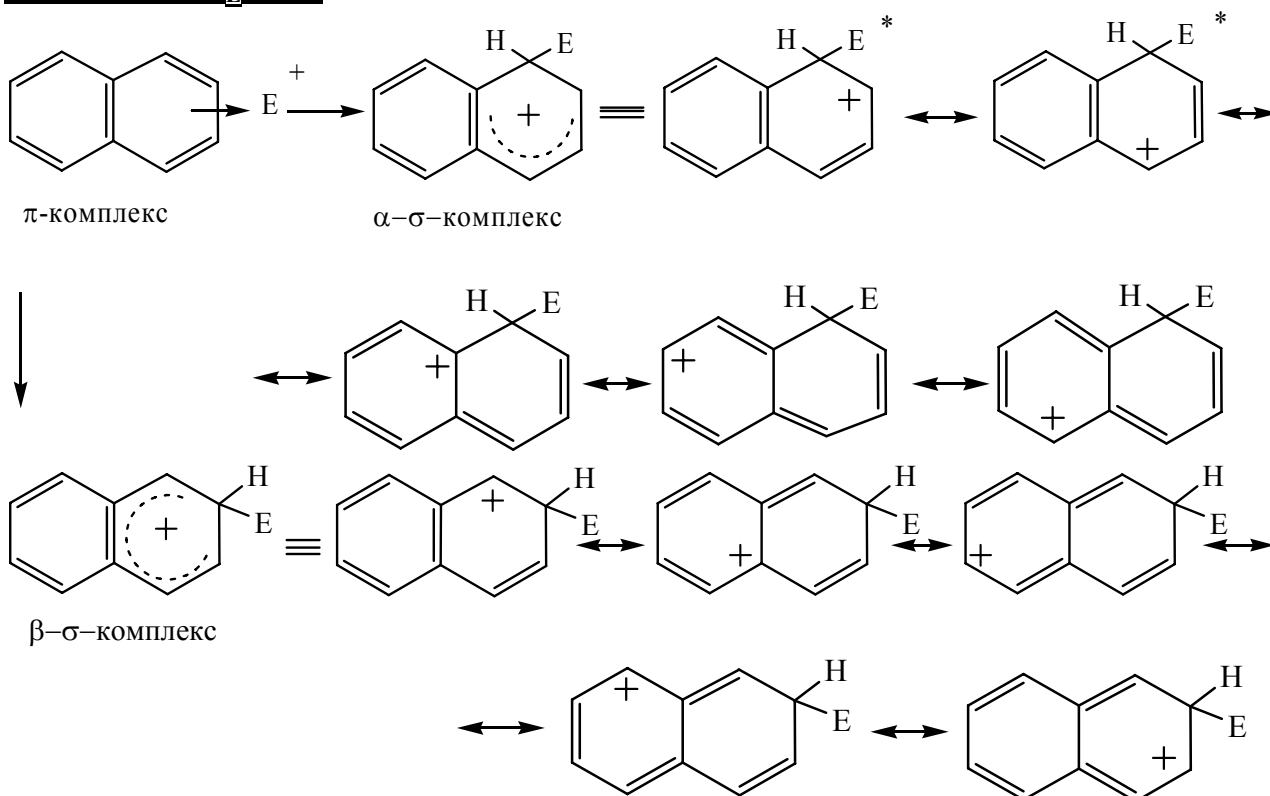
Реакции S_E ArH для нафталина идут, главным образом, по α -положению, за исключением сульфирования. Электрофильное присоединение Ad_E протекает по положениям 1,4, при этом нафталин проявляет свойства сопряженных диенов.

Реакции электрофильного замещения, S_E ArH





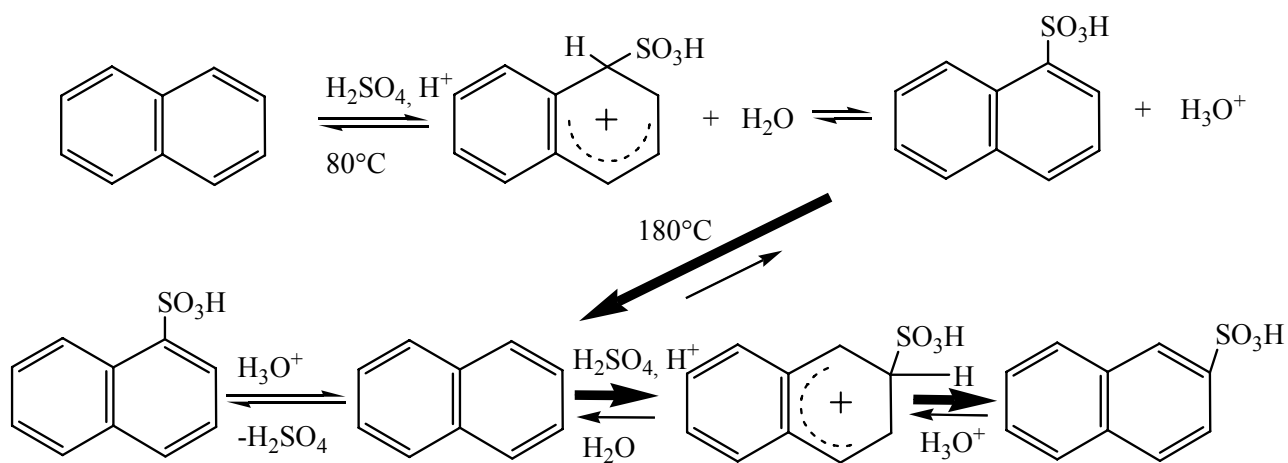
Механизм, $S_E \text{ArH}$



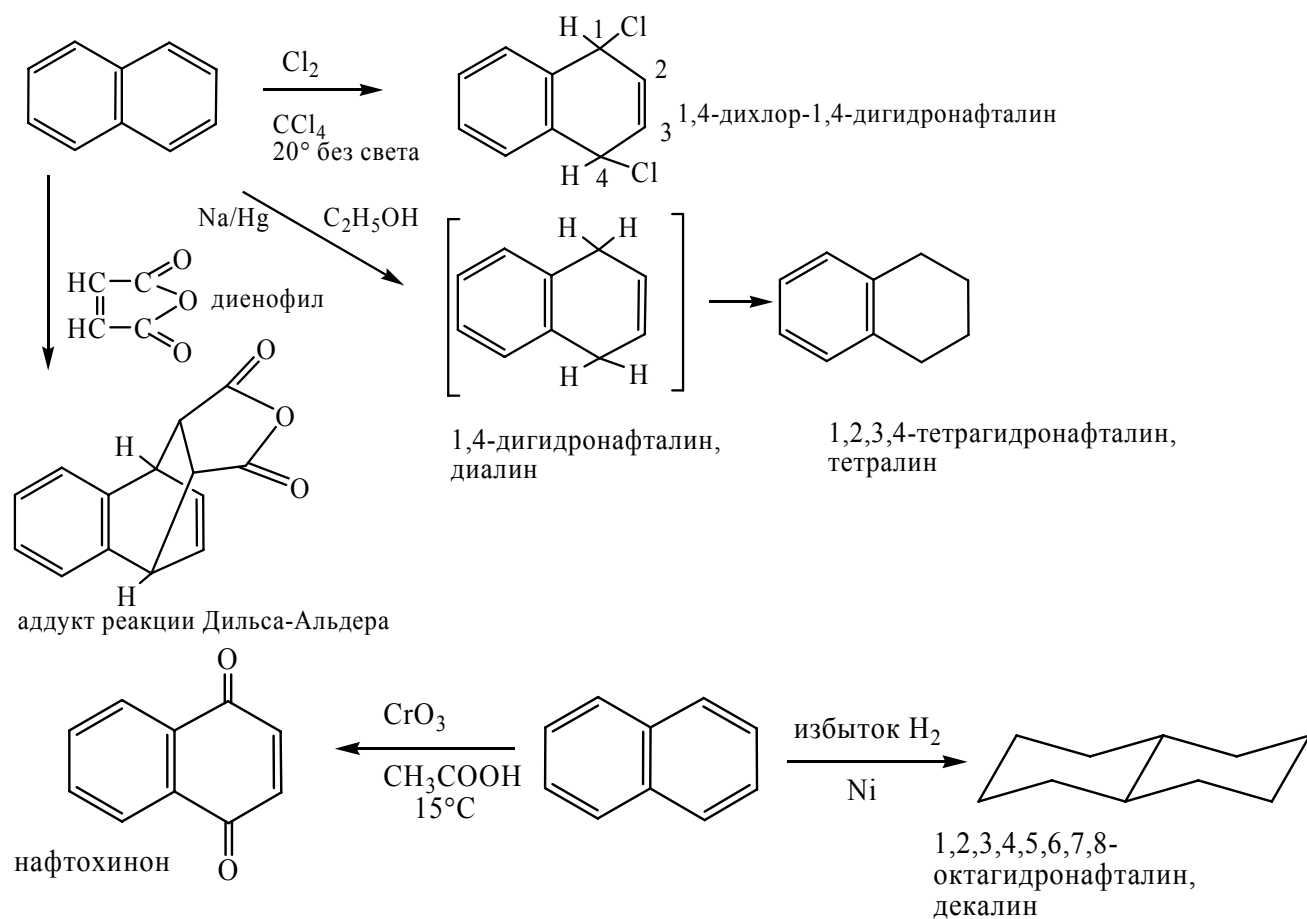
В реакциях образуется, преимущественно, $\alpha\text{-}\sigma\text{-комплекс}$, поскольку в его резонансном гибриде имеются две резонансные структуры*, сохраняющие бензольное ядро и вносящие максимальный вклад в резонансный гибриды, что не характерно для $\beta\text{-}\sigma\text{-комплекса}$.

В реакции сульфирования реализуется кинетический и термодинамический контроль за составом продуктов, что является следствием обратимости реакции (см. также тему «Диены»).

При 80°C главным продуктом реакции является $\alpha\text{-нафталинсульфоокислота}$ – кинетически контролируемый продукт, при 180°C – более устойчивая $\beta\text{-нафталинсульфоокислота}$ – термодинамически контролируемый продукт. При 180°C первоначально образующаяся $\alpha\text{-нафталинсульфоокислота}$ за счет обратимости реакции превращается в нафталин, а из него образуется, преимущественно, в более стабильная $\beta\text{-нафталинсульфоокислота}$ (см. схему).

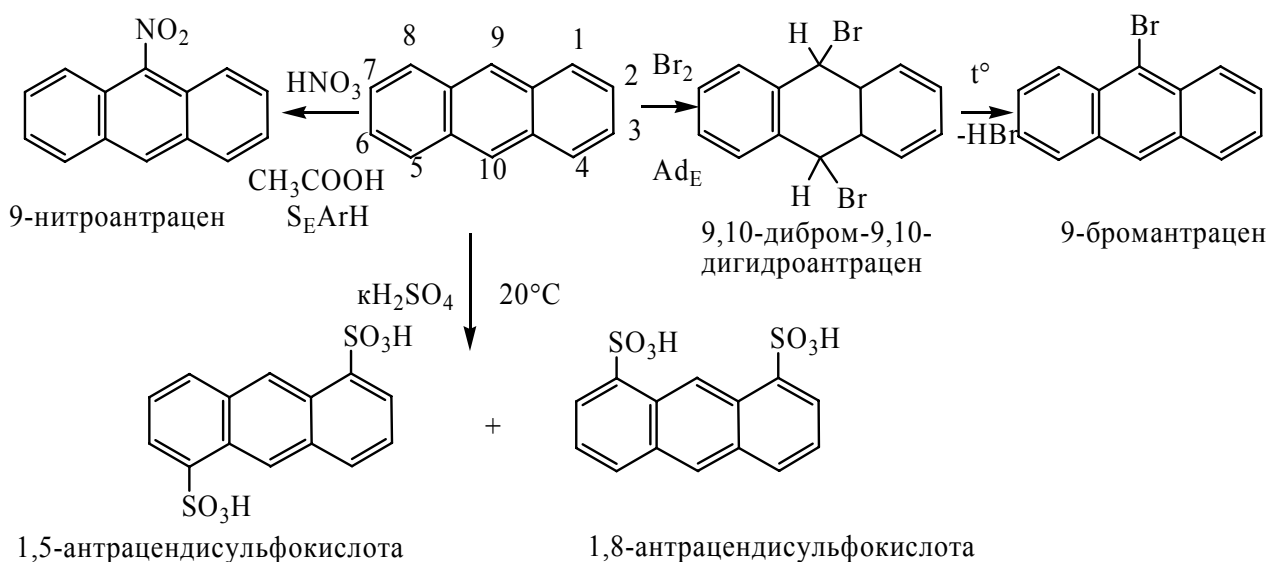


Реакции электрофильного присоединения, восстановления и окисления

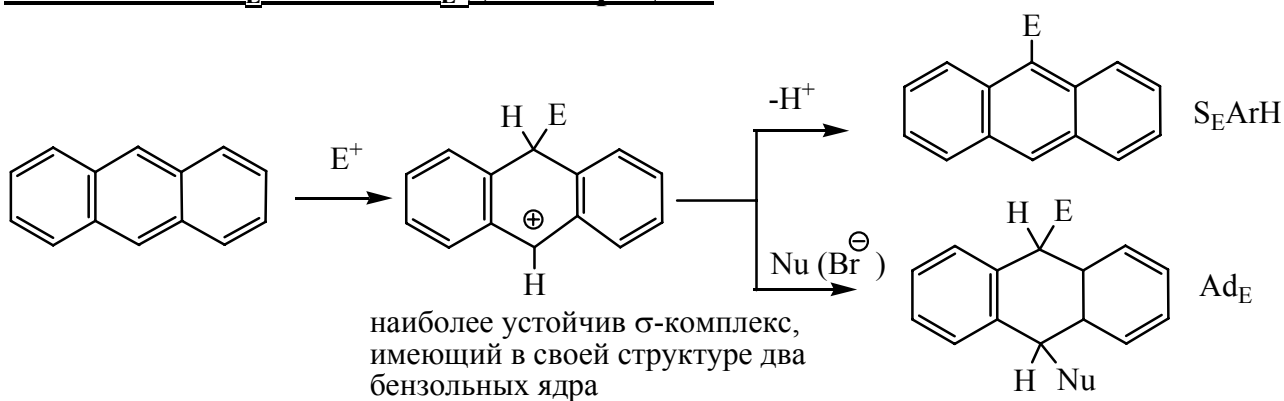


Реакционная способность антрацена и фенантрена

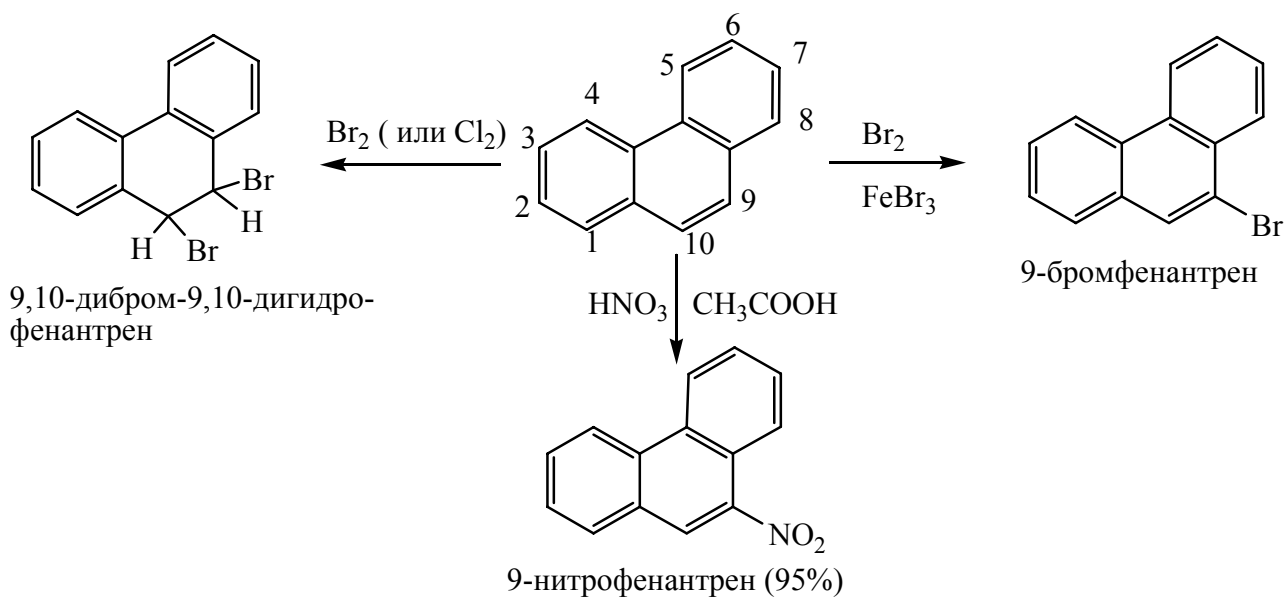
Реакции электрофильного замещения, S_E AgN и электрофильного присоединения, Ad_E для антрацена протекают преимущественно по положениям 9 и 10 (см. нижеприведенную схему).



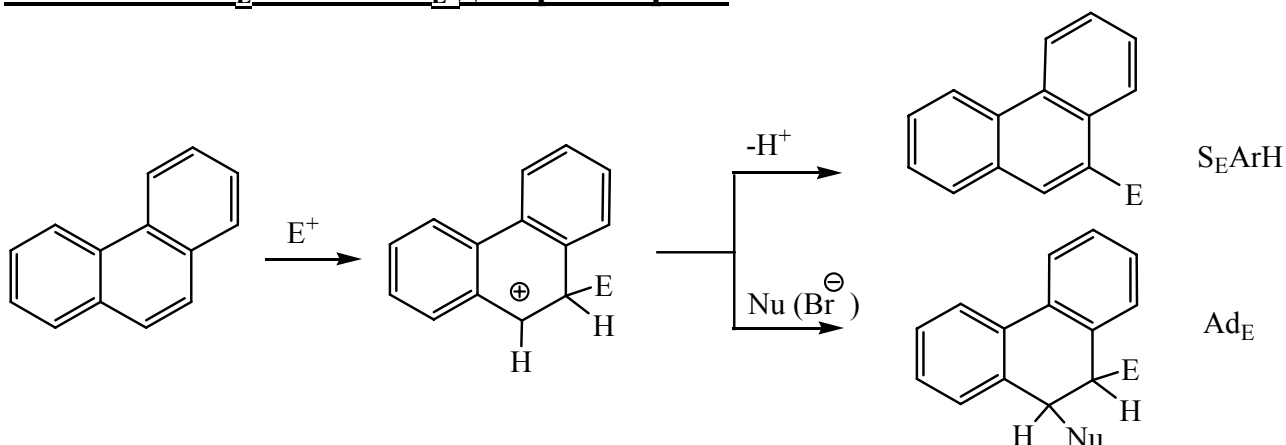
Механизмы S_EArH и Ad_E для антрацена



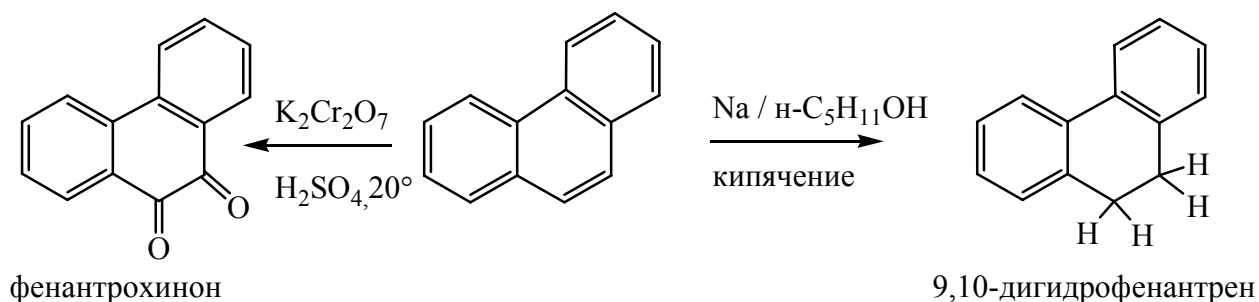
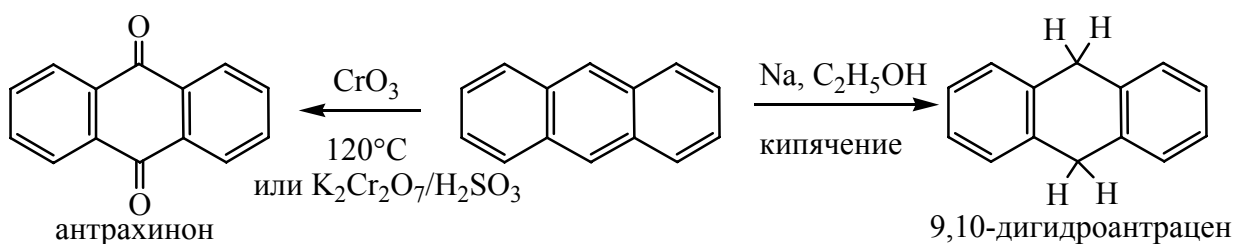
Реакции электрофильного замещения, S_EArH и электрофильного присоединения, Ad_E для фенантрена протекают преимущественно по положениям 9 и 10, как и для антрацена (см. ниже приведенную схему).



Механизмы S_EArH и Ad_E для фенантрена

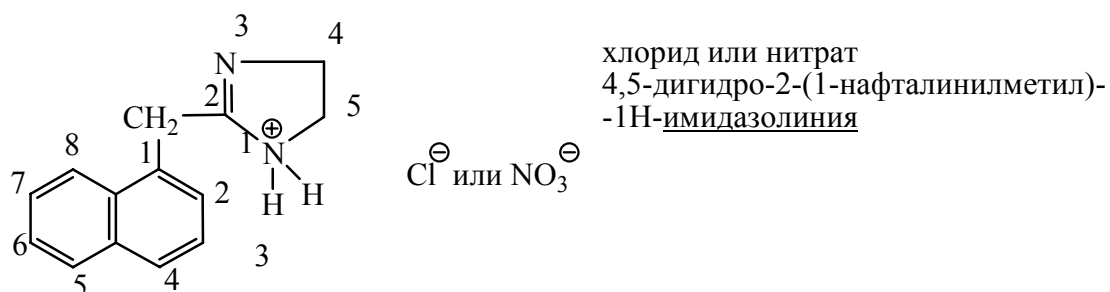


Реакции окисления и восстановления для антрацена и фенантрена.



Структуры некоторых лекарственных препаратов на основе нафталина, антрацена и фенантрена

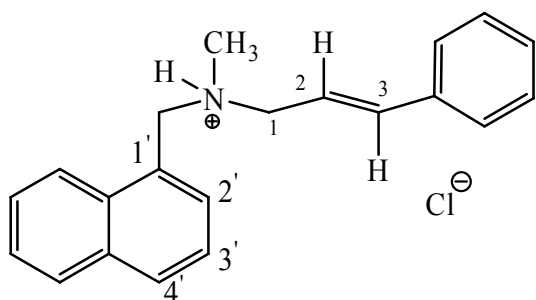
Нафтизин (нафазолин, санорин)



сосудосуживающее действие (лечение ринитов, синуситов)

(в названии подчеркнута родоначальная структура, обратите внимание на нумерацию)

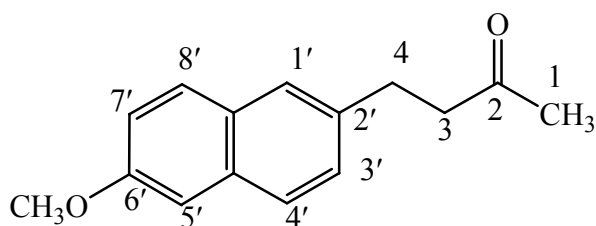
Нафтифин



(E)-N-метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-1-нафталинметанамин

противогрибковое действие (лечение дерматитов)

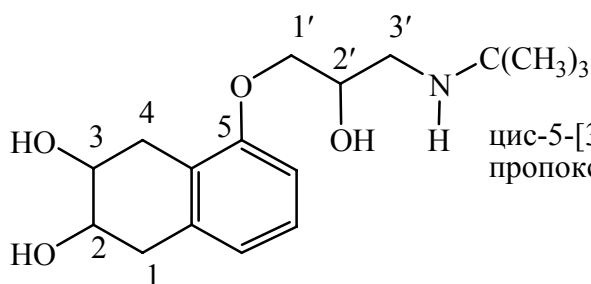
Набуметон



4-(6-метокси-2-нафталенил)-2-бутанон

противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее действие (лечение остеоартрита, ревматоидного артрита).

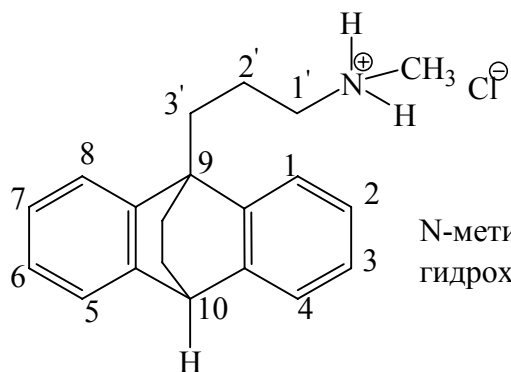
Надолол



цис-5-[3-(1,1-диметилэтил)амино]-2-гидрокси-пропокси-1,2,3,4-тетрагидро-2,3-нафталиндиол

(термин цис, в данном случае, обозначает взаимное расположение гидроксильных групп)

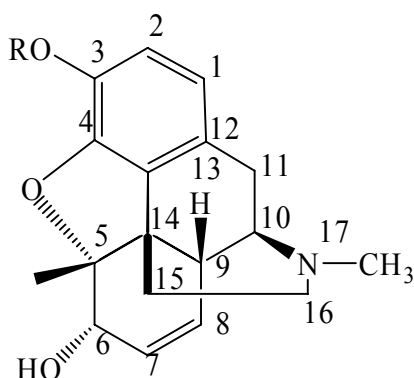
гипотензивное (понижает артериальное давление) и антиаритмическое действие



N-метил-3'-[9,10-этанантрацен-9(10H)]-пропанамин гидрохлорид

антидепрессивное и седативное действие.

Морфин,кодеин



R=H, 7,8-дегидро-4,5-эпокси-17-метил
морфинан-3,6-диол-**морфин**
в виде гидрохлорида или сульфата
оказывает анальгезирующее действие

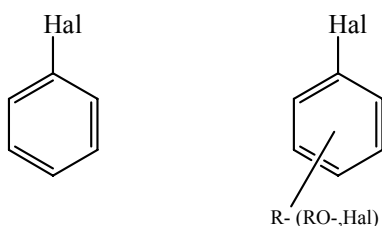
R=CH₃,7,8-дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-
-17-метилморфинан-6-ол - **кодеин**
в виде гидрохлорида или фосфата оказывает
анальгезирующее, противокашлевое,
антидиарейное действие

Морфинан-это тетрацикл, содержащий в своей структуре частично гидрированный фенантрен.

ГАЛОГЕНАРЕНЫ

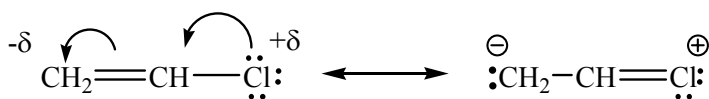
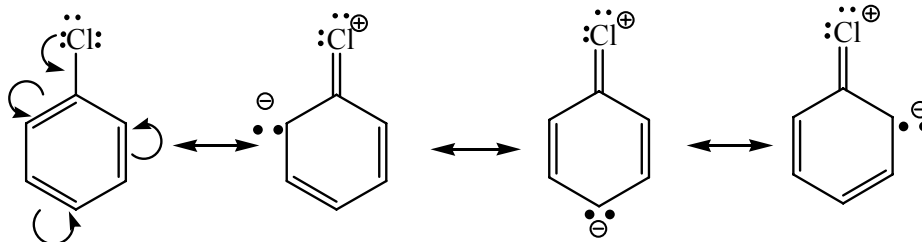
I. Реакции нуклеофильного замещения в галогенаренах и галогенбензилах

1. Галогенарены, не имеющие заместителей или содержащие донорные группы (алкил-, алкокси-, галоген).



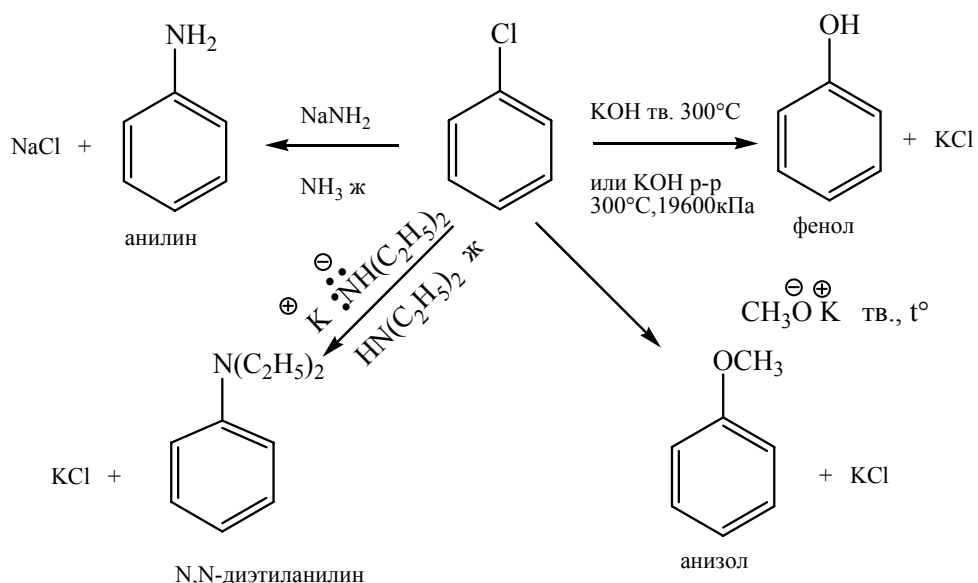
Hal-галоген
R- алкил

В этой группе соединений НПЭ галогена находится в сопряжении с ароматическим ядром, связь С-Hal имеющая характер двоевязанности – прочная и близка по энергии аналогичной связи в галогидных винилах.

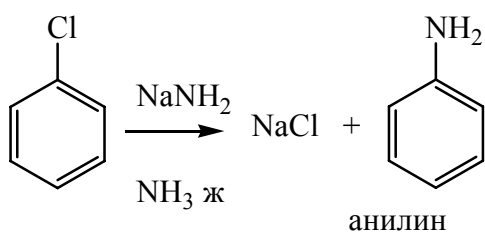


Следствием такого строения галогенаренов является инертность связи С-Hal этих соединений в реакциях нуклеофильного замещения. Реакции идут либо в жестких условиях, либо с очень сильными нуклеофилами.

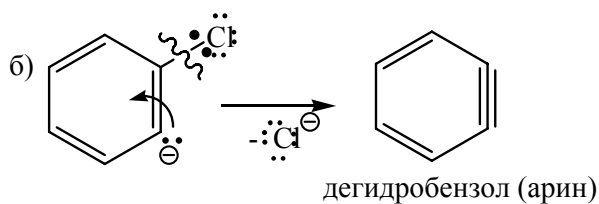
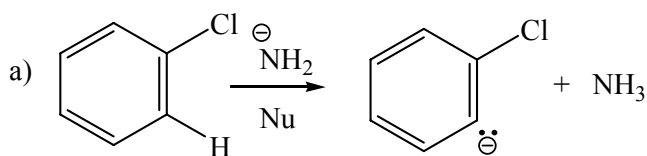
Примеры реакций:



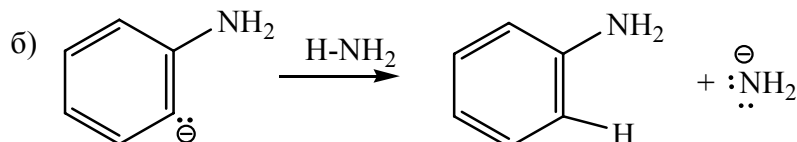
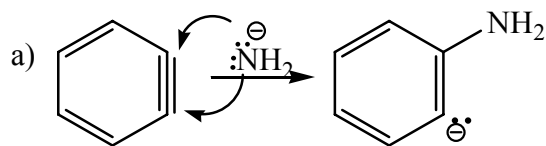
Механизм вышеприведенных реакций относится к **нуклеофильному замещению атома галогена** и протекает через образование дегидробензола или **арина**. Применяют также термин – **ариновый механизм**.



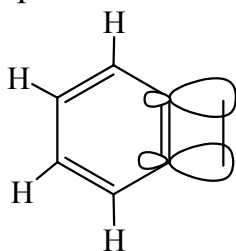
1.



2.

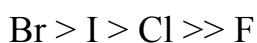


Строение арина: новая связь образована за счет вакантных после удаления HCl sp^2 – гибридных орбиталей при сохранении p-электронного секстета ароматического ядра.

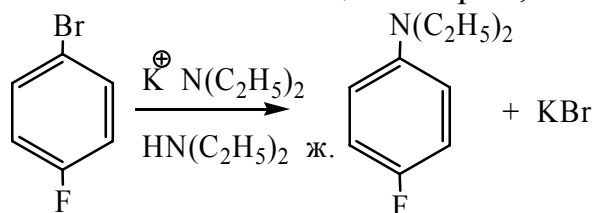


Дегидробензол (арин) относится к высоко реакционноспособным соединениям.

Порядок реакционной способности галогенов этом ряду:

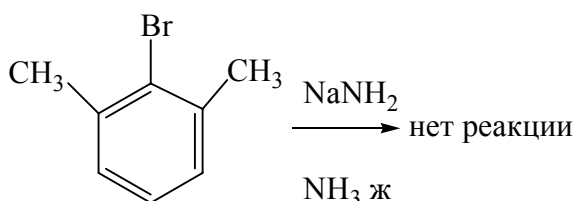


Наиболее легко замещается бром, например:



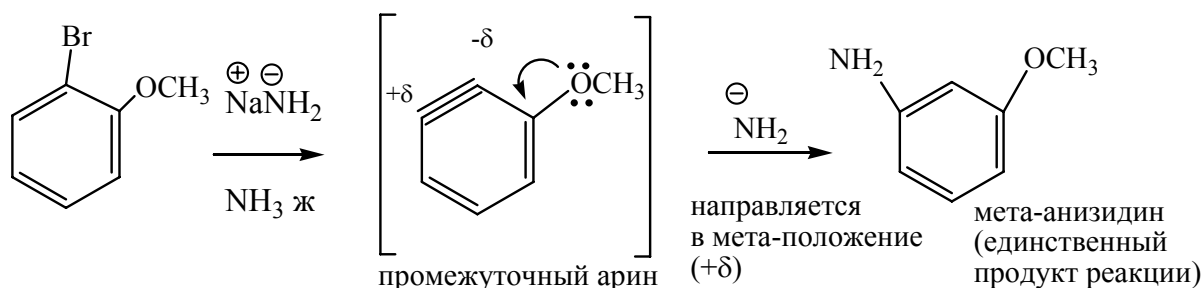
пара-фтор - N,N - диэтиланилин

Если в положениях α , α' относительно галогена находятся заместители, то образование дегидробензола невозможно и в этом случае 2,6-дизамещенные галогенобензолы в реакции замещения не вступают.



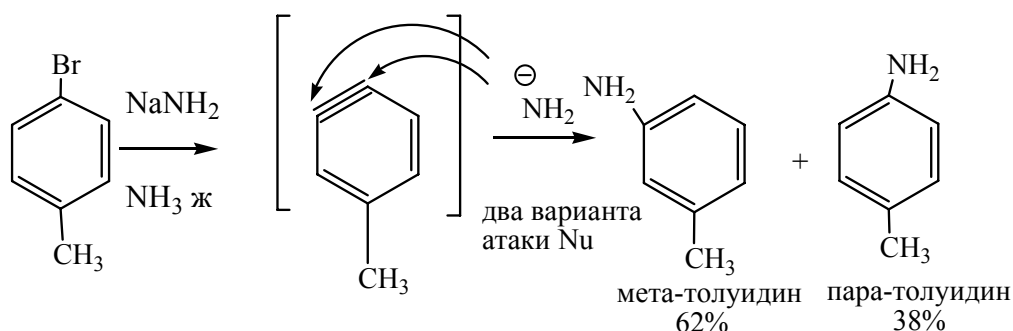
При наличии в арене, кроме галогена донорной группы типа алкила или алкоксила замещение происходит со смещением положения нового заместителя, так называемое **кине-замещение**, например:

а)



Орто-анизидин в этой реакции практически не образуется.

б)



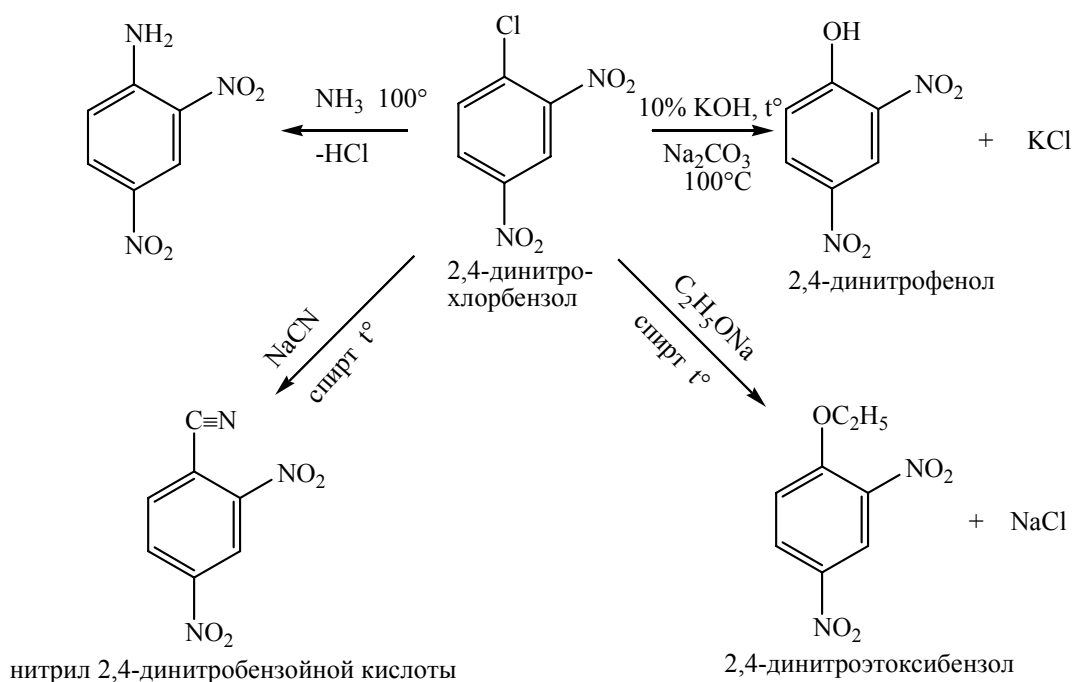
Донорные свойства метильной группы слабее донорных свойств CH_3O -группы, и поляризация третьей связи в ариле выражена слабо, отсюда возможны два варианта атаки нуклеофила и соответственно образование двух продуктов реакции.

В дигалогеноаренах, кинезамещение, как правило, не реализуется, замещается наиболее реакционноспособный галоген (см. выше).

2. Галогенарены, имеющие в качестве заместителей акцепторные группы.

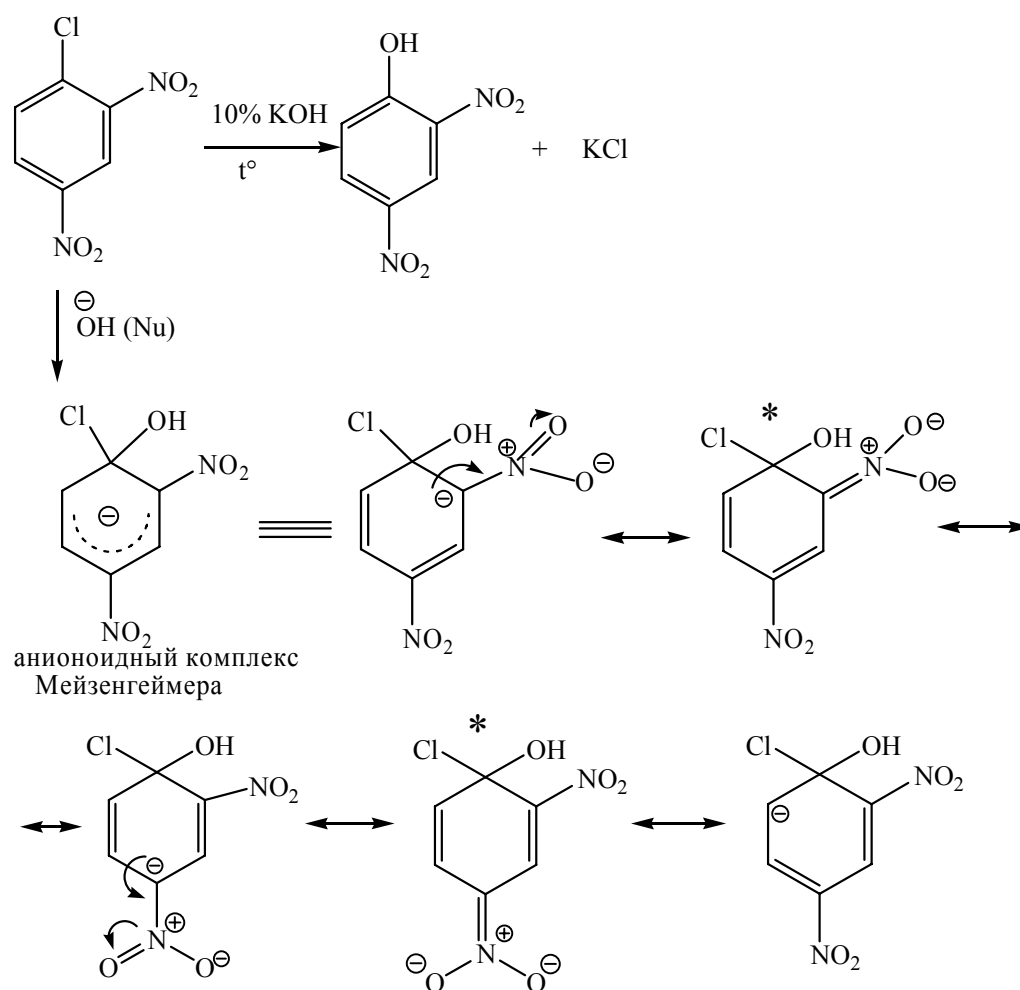
Введение акцепторной группы, главным образом NO_2 - группы, создает дефицит электронной плотности на атоме углерода, связанном с галогеном, что позволяет реализовать атаку нуклеофила на этот атом углерода - *ипсо-атака*, *ипсо-замещение*.

Примеры реакций:



Приведенные выше реакции протекают по механизму - S_N2 Ar_2 **бимолекулярное нуклеофильное замещение в аренах**. Введение нитрогрупп не только изменяет механизм реакции, но и облегчает условия протекания реакций. Реакции могут идти со слабыми нуклеофилами и с разбавленными растворами реагентов. Чем больше NO_2 - групп, тем мягче условия реакций, причем легкости замещения наиболее эффективно способствуют NO_2 -группы, находящиеся в орто, орто' и пара – положениях арена (σ -комплексы, образующиеся в этом случае, наиболее стабильны, см. ниже).

Механизм S_N2 Ar



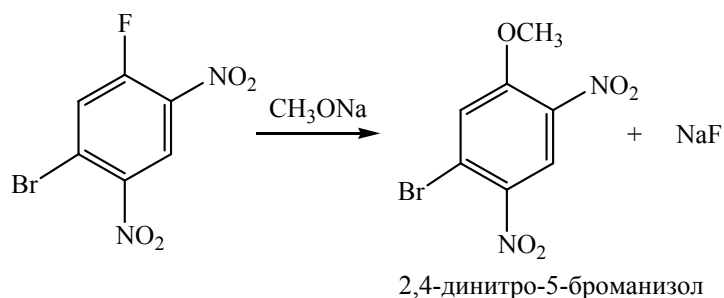
Анионоидный комплекс Мейзенгеймера в данном случае описывается с помощью пяти резонансных структур, в структурах* акцепторная NO_2 -группа находится в орто- и пара-положениях и участвует в делокализации отрицательного заряда (эти резонансные структуры вносят наиболее существенный вклад в резонансный гибрид). σ -Комплексы, в которых NO_2 -группы находятся орто- и пара-положениях наиболее стабильны. Если NO_2 -группа расположена в мета-положении, ее участие в делокализации отрицательного заряда невозможно, σ -комплекс образуется труднее и замещение протекает в более жестких условиях.

Таким образом, легкость протекания реакций S_N2Ar зависит от следующих факторов:

1. Природа галогена

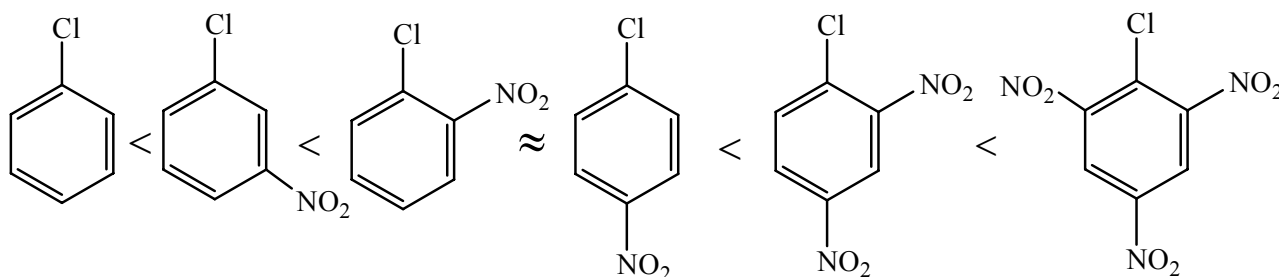
Чем больше $-I$ -эффект галогена и чем меньше объем его атома, тем легче происходит образование аниоидного σ -комплекса, \Rightarrow ряд активности галогенов в этой реакции следующий: $F > Cl > Br > I$

Пример реакции:



2. Количество NO_2 -групп и их расположение

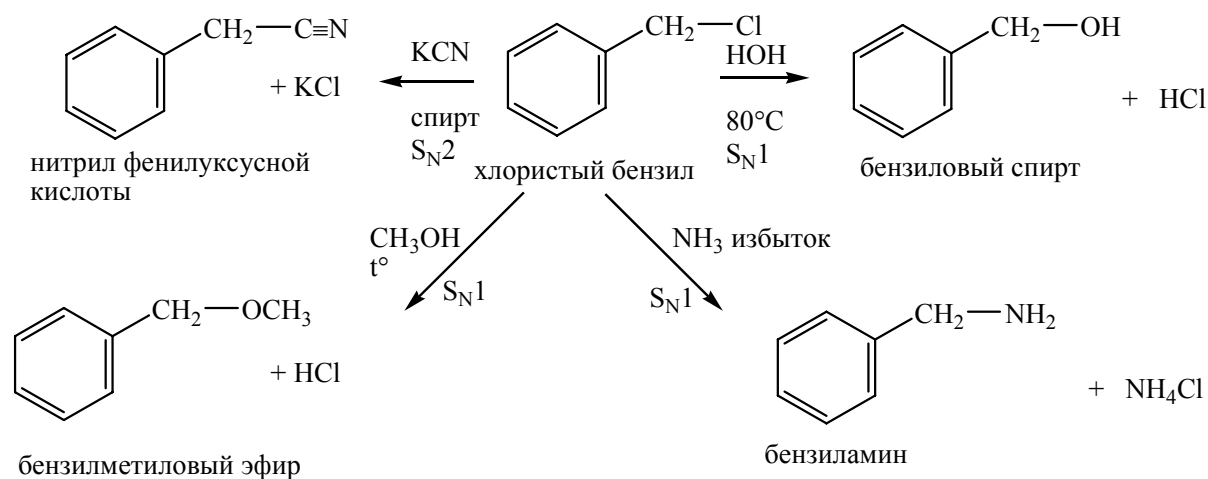
Предпочтительно орто, орто'- или пара-расположение NO_2 -групп. Чем больше NO_2 -групп, тем в более мягких условиях протекают реакции S_N2Ar . Ряд активности галогенаренов в реакциях нуклеофильного замещения выглядит следующим образом:



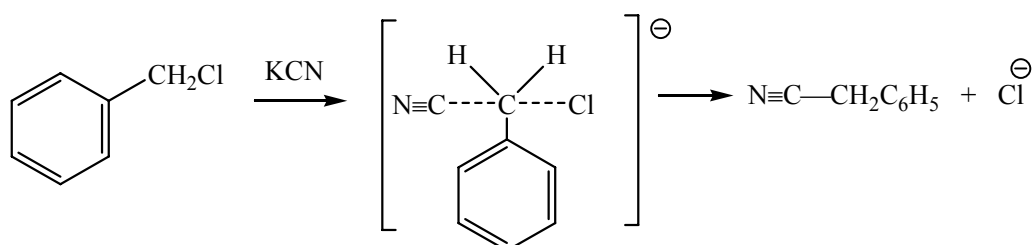
3. Галоидные бензилы

В этих галогенпроизводных сопряжение между галогеном и ароматическим ядром отсутствует. Галоген, находящийся у sp^3 -гибридного атома углерода, проявляет только $-I$ – эффект, и обладает высокой подвижностью. Галоидные бензилы вступают в реакции нуклеофильного замещения S_N легко и быстро (со слабыми Nu – по механизму S_N1 , с сильными Nu – по механизму S_N2). По своей реакционной способности галоидные бензилы превосходят галоидных аллилы (см. соответствующую тему).

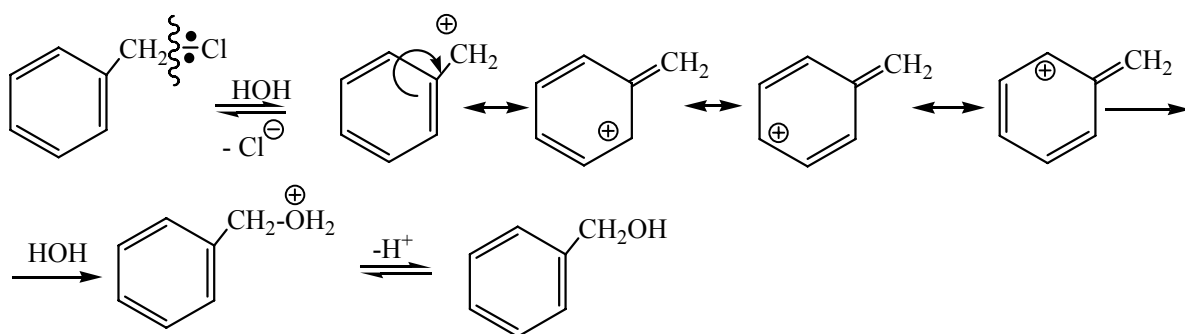
Примеры реакций:



Механизм S_N2



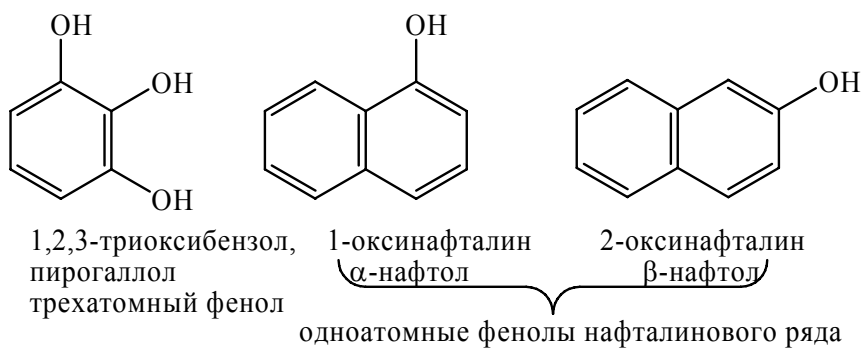
Механизм S_N1



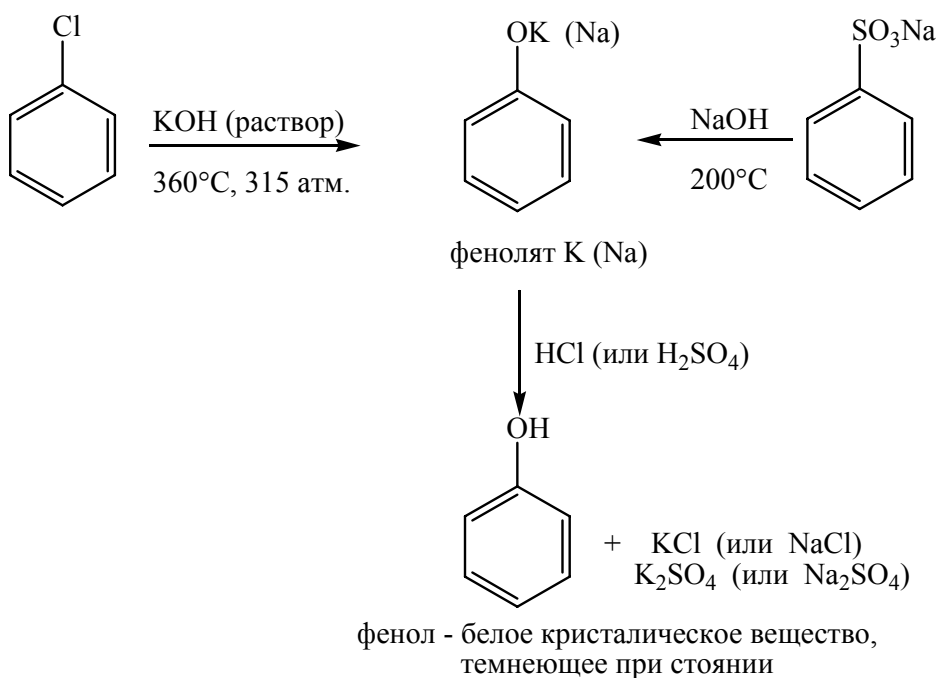
В бензильном катионе положительный заряд делокализован с участием ароматического ядра, этот катион относится к наиболее устойчивым (стабильнее аллильного катиона) из приведенных ранее..

II. Реакции электрофильного замещения в галогенаренах и галогенбензилах

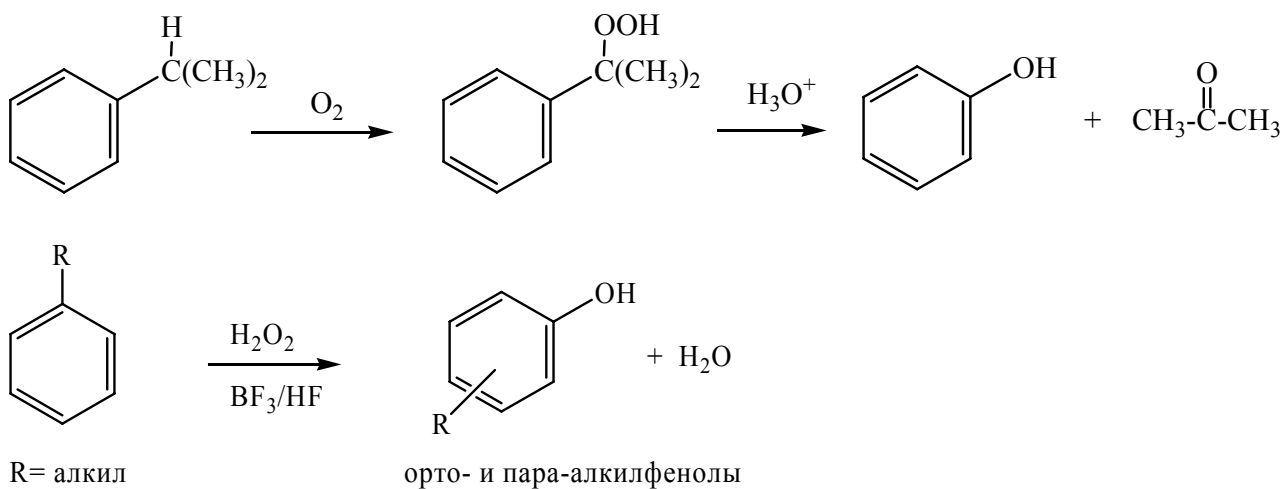
В реакциях электрофильного замещения галогены относят к орто-, пара-ориентантами, дезактиваторами. Реакции галогенаренов идут в более жестких условиях, чем для бензола.

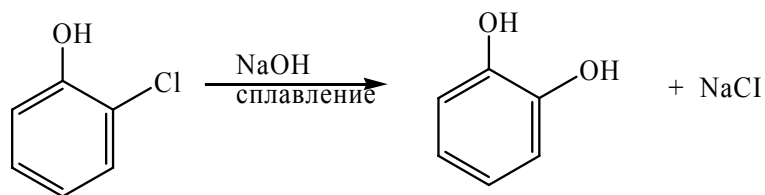
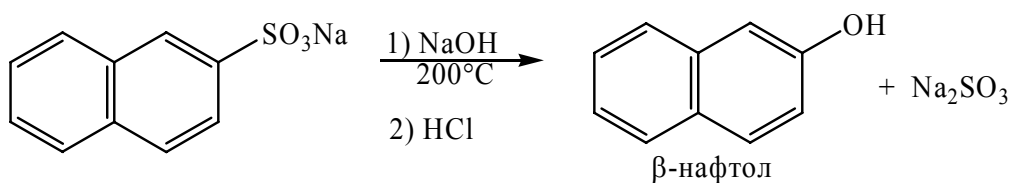


Методы получения фенолов (одно- и двухатомных), нафтолов



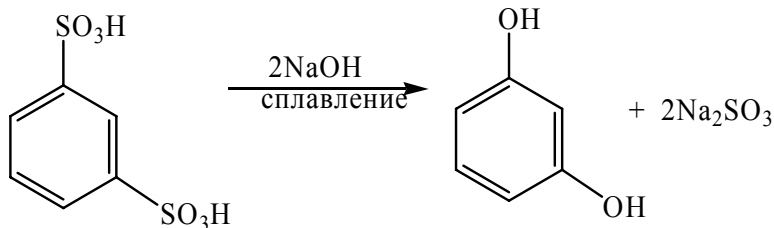
Кумольный способ синтеза фенола.





орто-хлорфенол

пирокатехин



мета-бензолсульфокислота

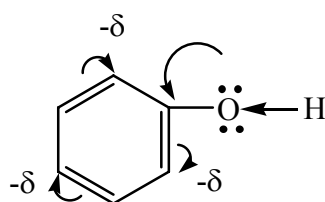
резорцин



пара-фенолсульфокислота

гидрохинон

Реакционная способность фенолов и нафтолов

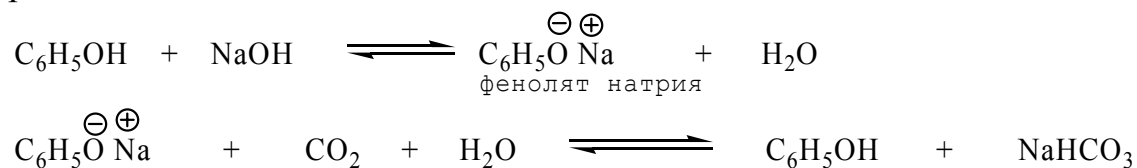


Для фенола характерны реакции по ОН-группе и ароматическому ядру (S_EArH , орто-, пара-ориентация). Связь С-О носит характер двоевязанности за счет p, π -сопряжения НПЭ атома кислорода и p -электронов ароматического секстета, поэтому реакции замещения гидроксильной группы идут с трудом (сравните с алифатическими спиртами).

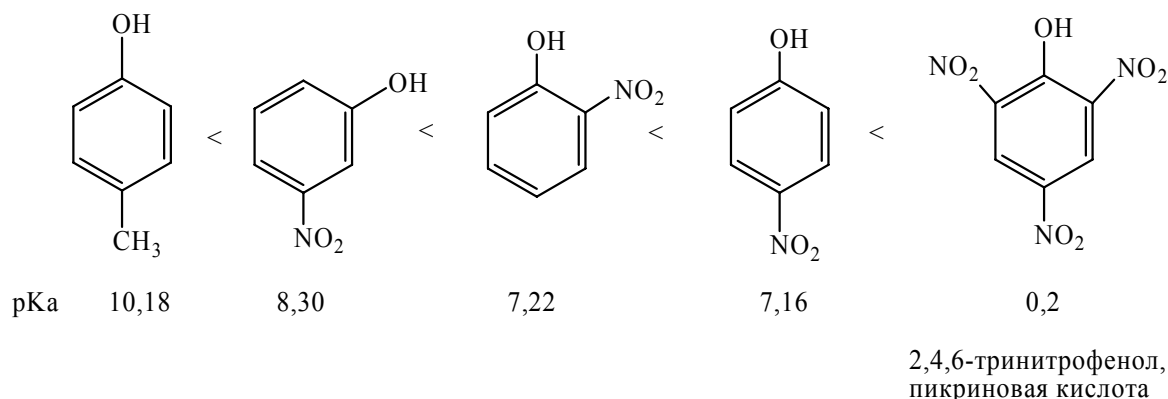
I. Реакции по гидроксильной группе

1. ОН-кислотность

Фенолы – слабые ОН-кислоты, рКа фенола составляет 9,98. Тем не менее фенолы более сильные кислоты, чем одноатомные и многоатомные спирты, но слабее ~ в 3000 раз угольной кислоты, что подтверждается ниже приведенными реакциями:

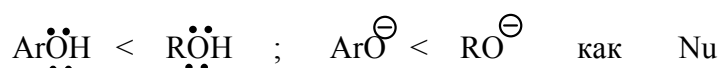


Кислотность фенолов зависит от природы заместителя (донор или акцептор электронов), его положения относительно ОН-группы и количества заместителей. Наибольшее влияние на ОН-кислотность фенолов оказывают группы, расположенные в орто- и пара-положениях. Доноры электронов уменьшают кислые свойства фенолов, акцепторы электронов их увеличивают, что коррелируется со значениями рКа производных фенолов в следующем ряду.



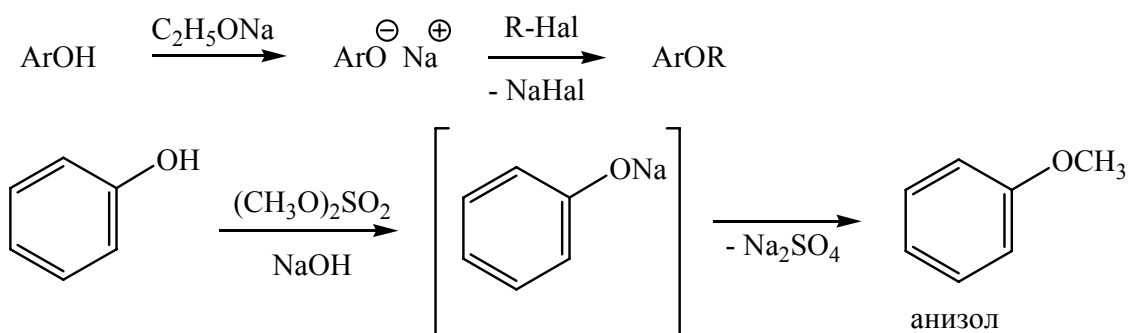
2. Алкилирование и ацилирование фенолов (образование простых и сложных эфиров)

Эти реакции относятся к реакциям нуклеофильного замещения, S_N, при этом фенолы проявляют свойства нуклеофилов. Их нуклеофильные свойства ниже, чем у спиртов, что является следствием р,π-сопряжения неподеленной пары электронов кислорода в ОН-группе с р-электронами ароматического ядра.



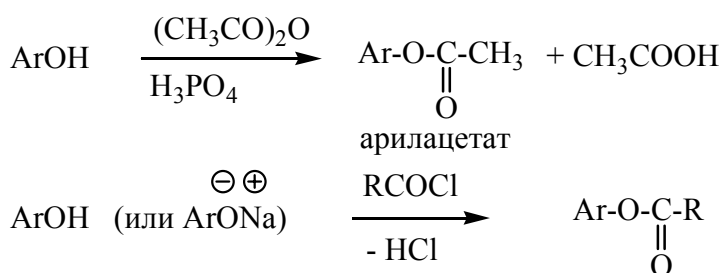
а) Алкилирование

Простые эфиры фенолов легко образуются из фенолятов:



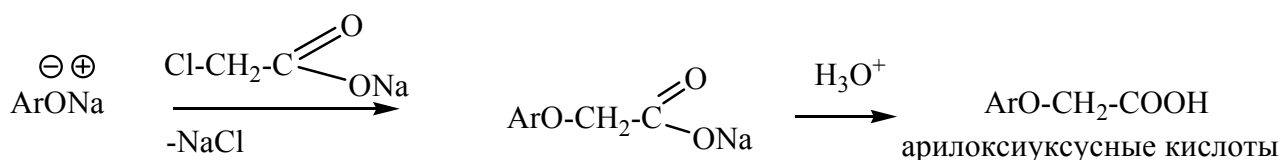
б) Ацилирование

Сложные эфиры фенолов получают ацилированием с помощью сильных ацилирующих агентов - ангидридов и хлорангидридов, этерификация под действием карбоновых кислот не происходит.



в) Образование арилоксиуксусных кислот

Реакцию используют для идентификации фенолов (температуры плавления этих производных приведены в таблицах).

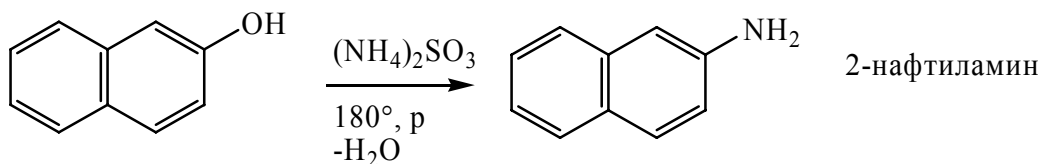


II. Реакции замещения OH-группы

Реакции замещения гидроксильной группы в феноле идут с трудом и практического значения не имеют. Ниже приведен пример реакции замещения на атом хлора. Реакция сопровождается осмолением и не используется.

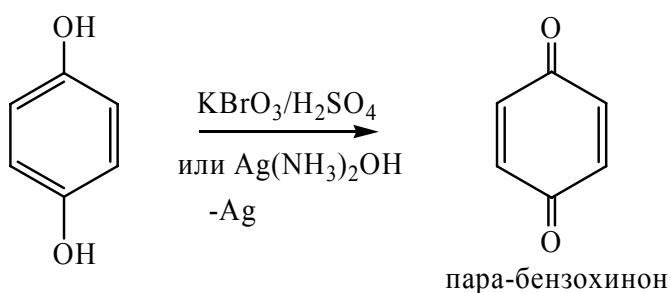
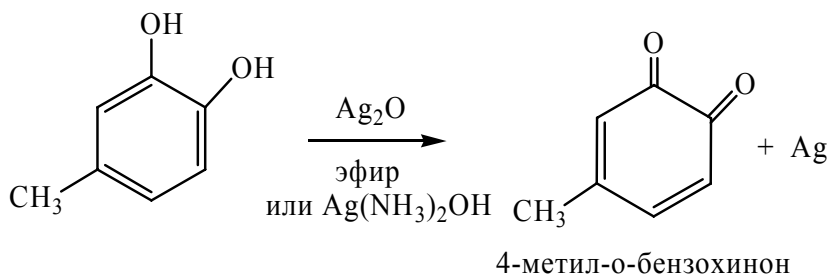
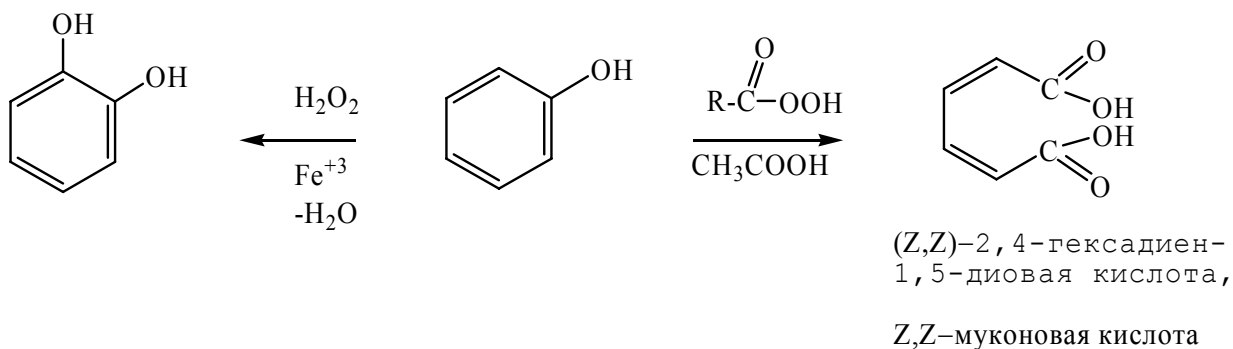


Этот тип реакции применяется для синтеза 2-нафтиламина в промышленности. Реакция идет в жестких условиях.



III. Реакции окисления фенолов

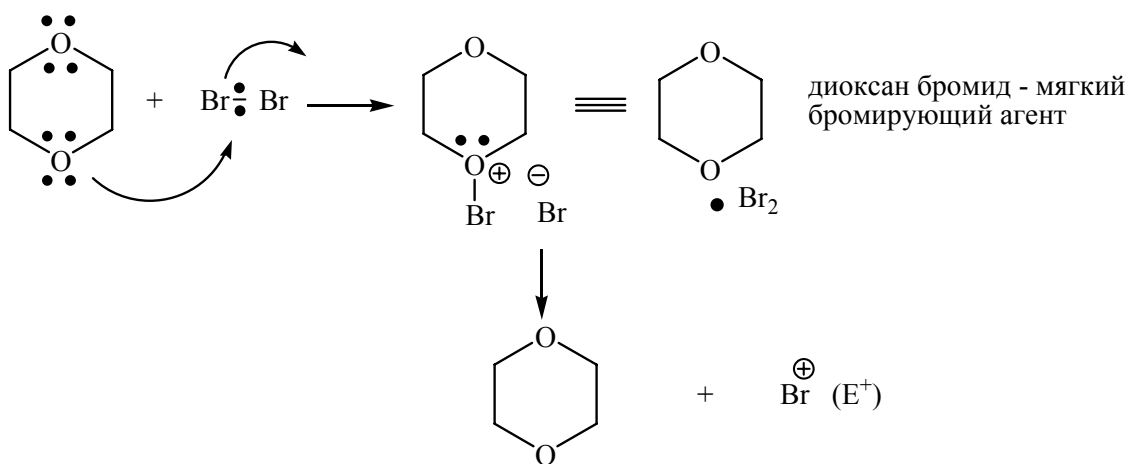
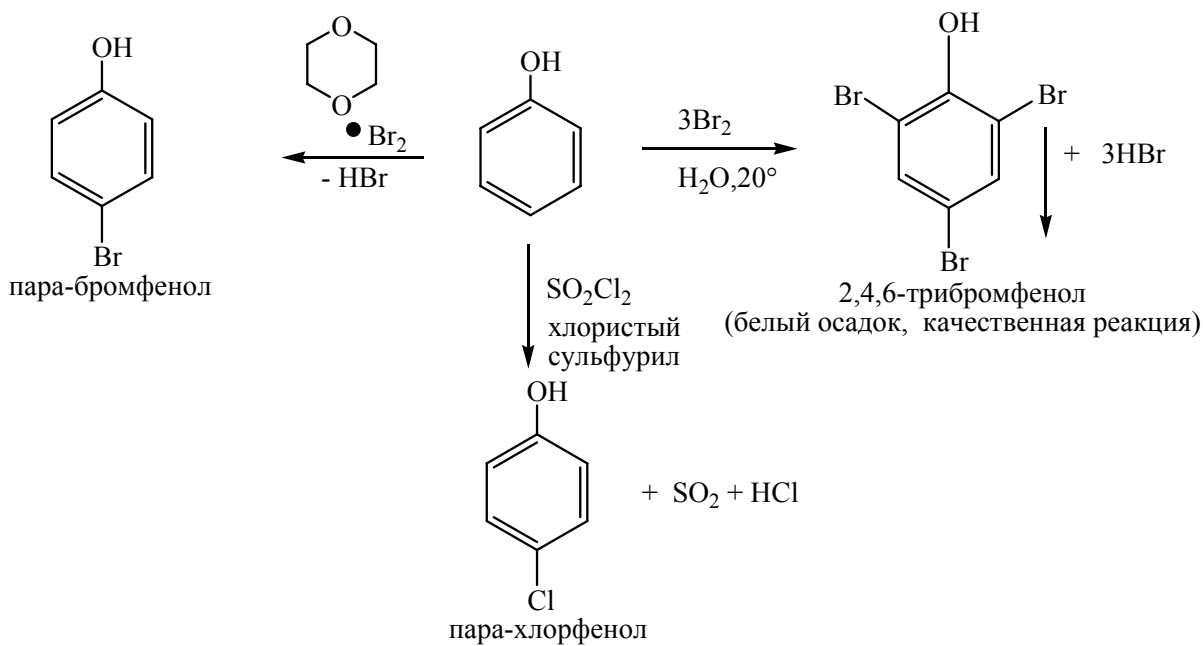
Фенолы легко окисляются, в том числе и при стоянии на воздухе. Ниже приведены варианты окисления фенолов, относящиеся к препаративным синтезам.



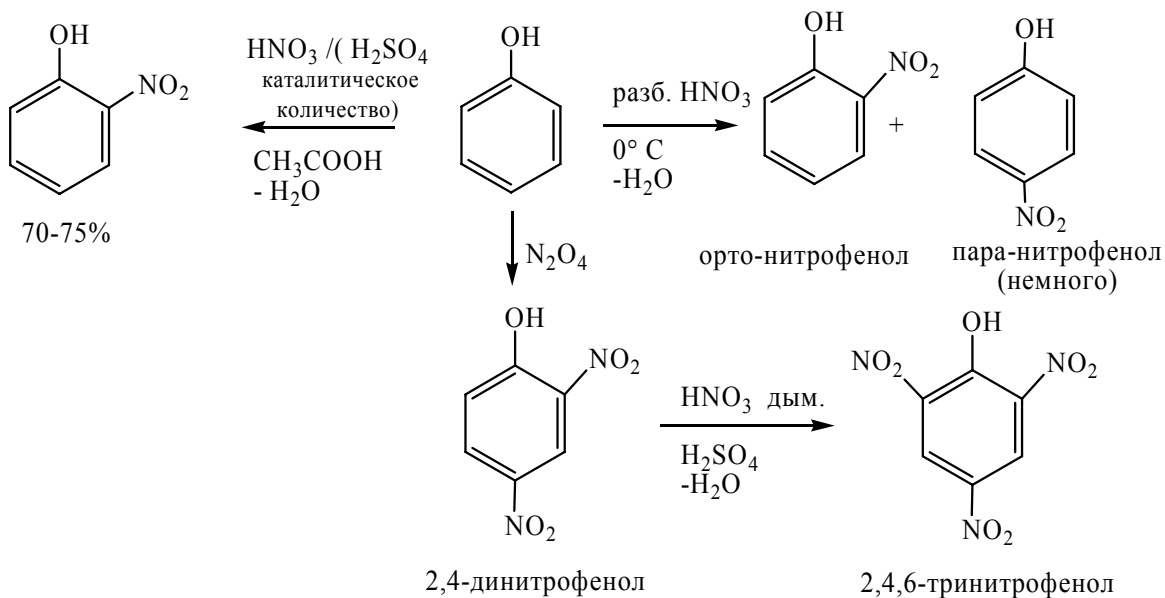
IV. Реакции электрофильного замещения

Реакции электрофильного замещения для фенола идут легко и в мягких условиях в о- и р-положения ароматического ядра.

1. Галоидирование

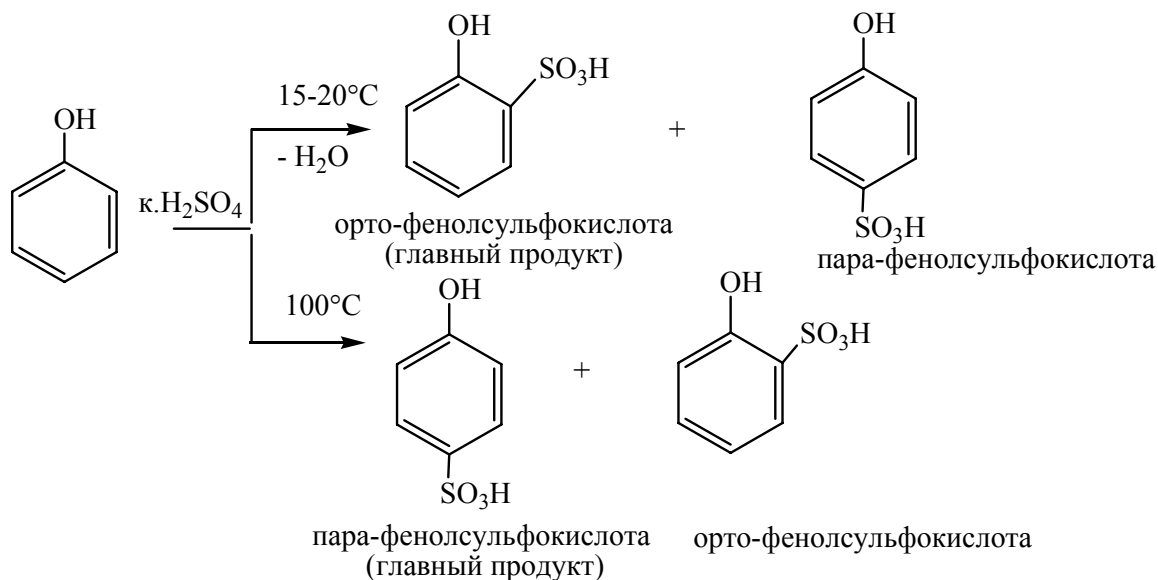


2. Нитрование

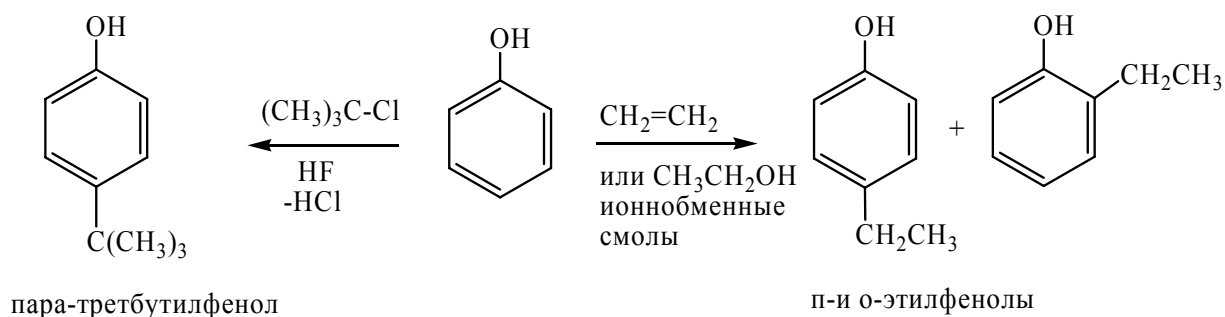


3. Сульфирование

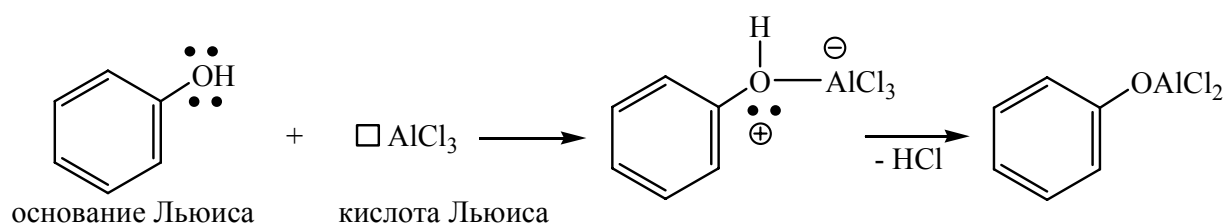
При сульфировании фенола реализуется кинетический и термодинамический контроль за составом продуктов реакции (см. также тему «Сульфирование нафталина»).



4. Алкилирование



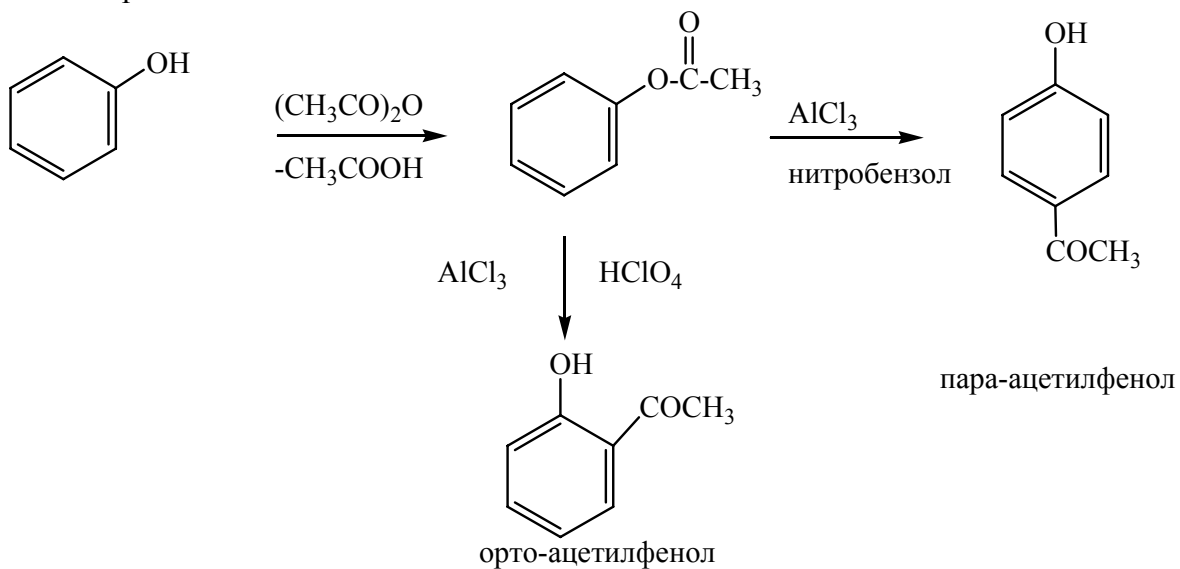
Фенолы не алкилируются по Фриделю-Крафтсу, так как, будучи основаниями Льюиса образуют солеобразные соединения с AlCl_3 .



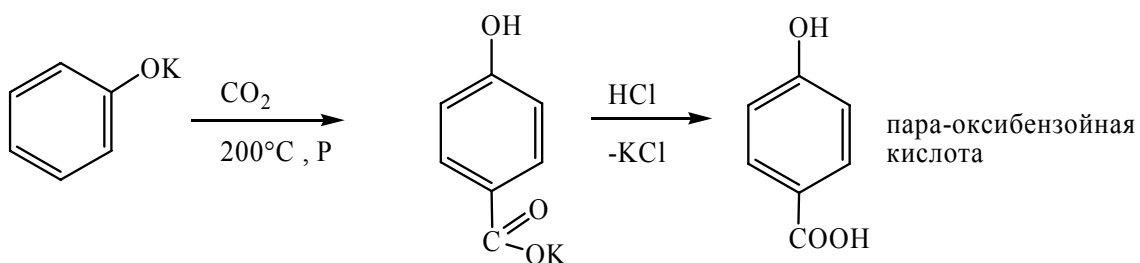
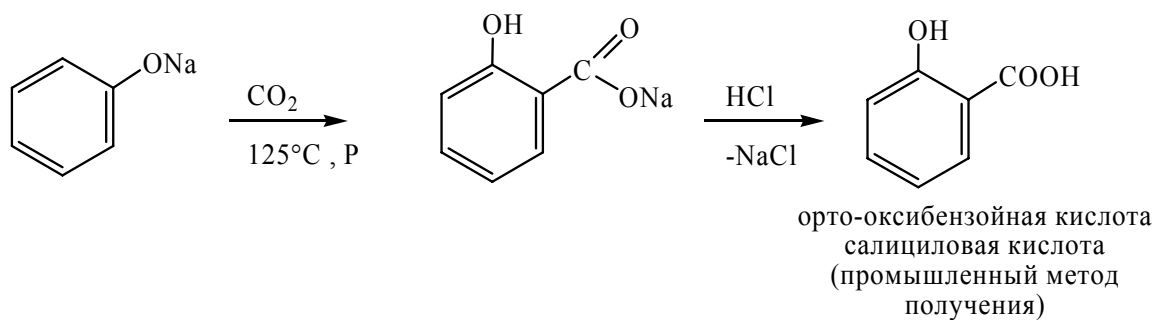
5. Ацилирование

Ацелирование фенолов по Фриделю-Крафтсу затруднено из-за связывания фенола с катализатором (см. выше), поэтому для введения ацетильной группы в ароматическое ядро используют перегруппировку Фриса О-ацетильного производного фенола.

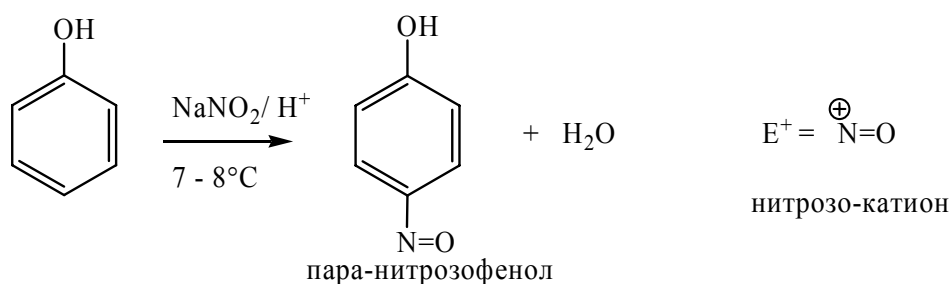
Ацелиро



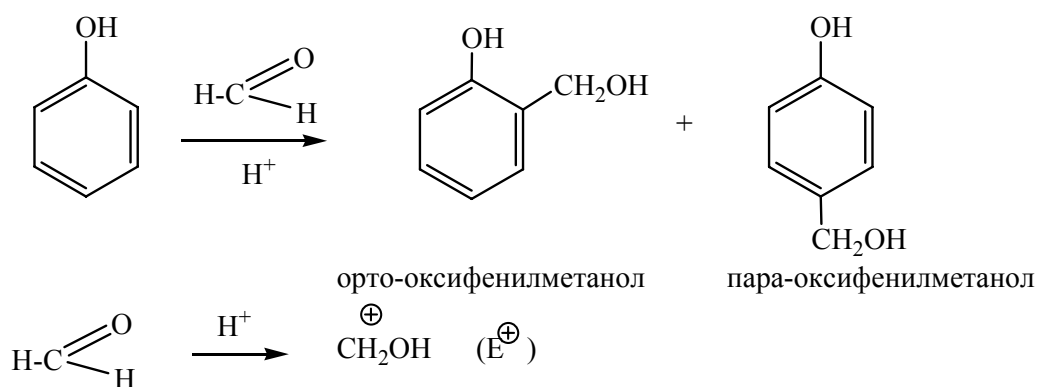
6. Карбоксилирование (только для фенолов)



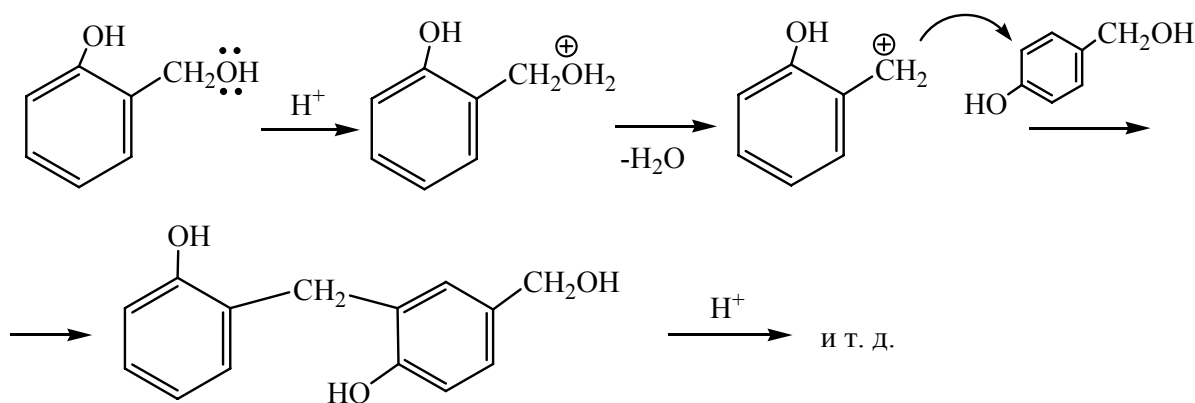
7. Нитрозирование (только для активированных аренов)



8. Оксиметилирование (только для активированных аренов)



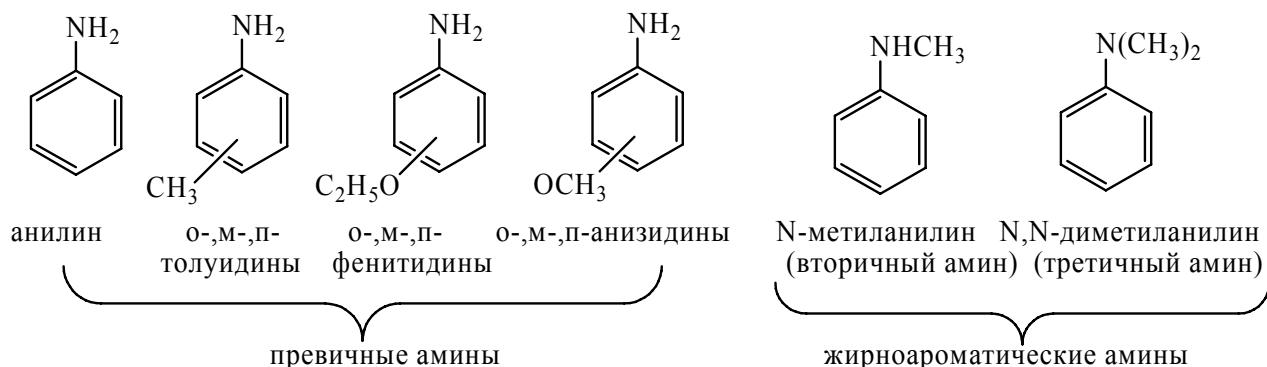
На этой реакции основан промышленный процесс получения фенол-формальдегидных смол.



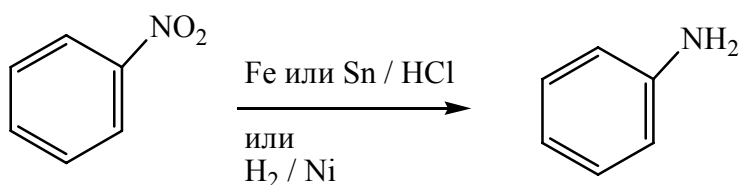
АНИЛИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Анилин и его гомологи относятся к ароматическим аминам, в этих соединениях аминогруппа непосредственно связана с ароматическим ядром.

Номенклатура

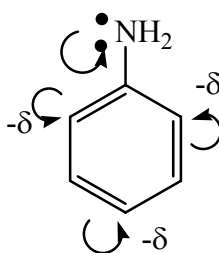


Методы синтеза анилина



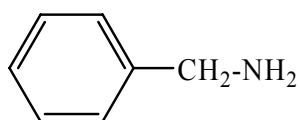
Реакционная способность N-алкил (диалкил) анилинов

Анилин проявляет свойства первичного амина и ароматического соединения. Неподделенная пара электронов атома азота находится в сопряжении с p - \bar{e} ароматического ядра.

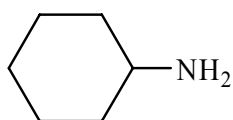


1. Реакции по аминогруппе

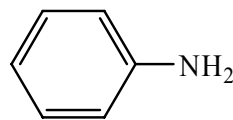
Основные свойства анилина значительно снижены за счет $p\pi$ -сопряжения неподделенной пары электронов атома азота и ароматического ядра. Анилин является более слабым основанием, чем аммиак, алифатические амины или бензиламин.



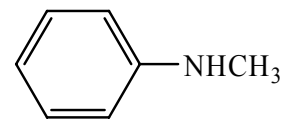
бензиламин



циклогексиламин

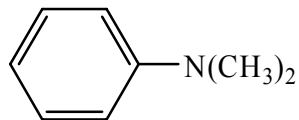


анилин



N-метиланилин

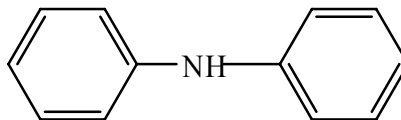
pKb 2,74



N,N-диметиланилин

8,95

3,29



дифениламин

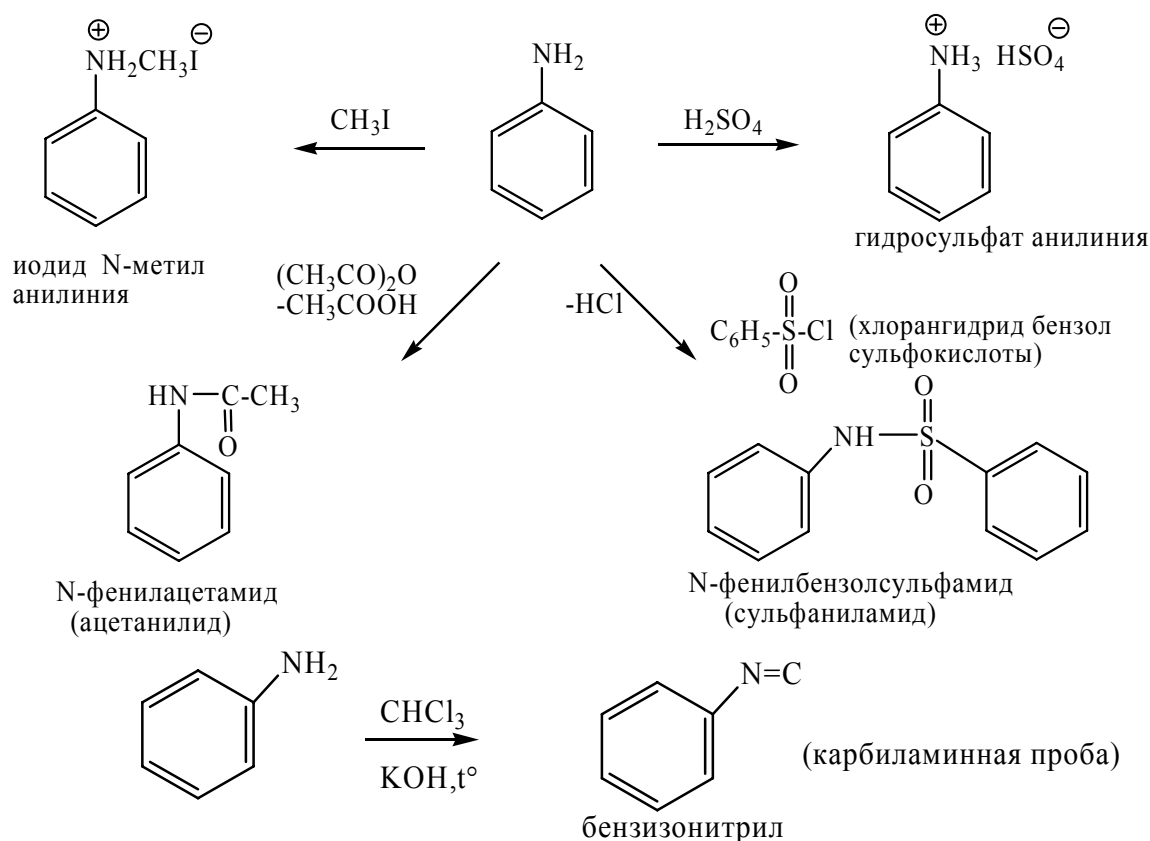
13,32

9,38

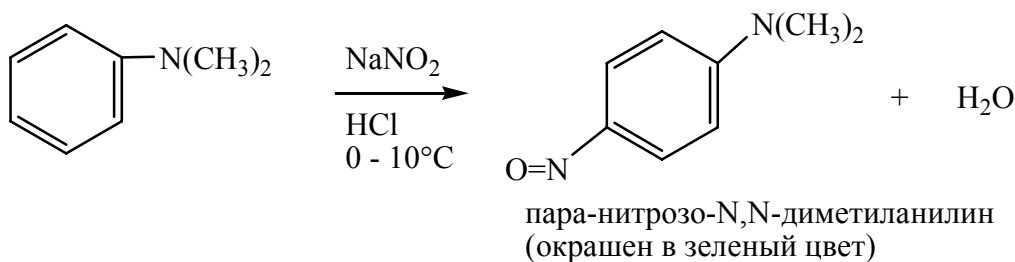
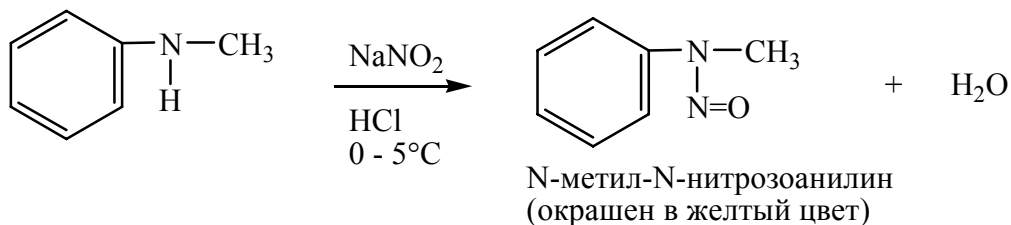
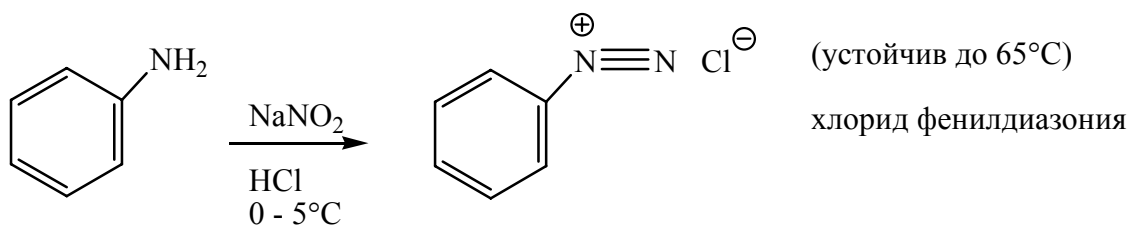
9,15

(чем выше значение pKb, тем слабее амин)

Анилин легко образует соли, но не дает гидраты (сравните с алифатическими аминами). Анилин алкилируется, ацилируется, образует основания Шиффа с ароматическими альдегидами, дает карбиламинную пробу.



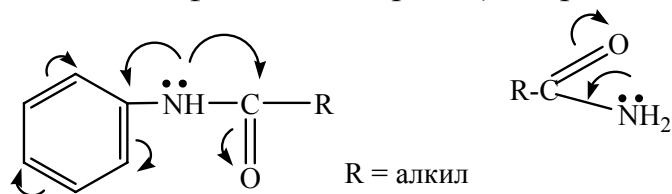
Реакции с HNO_2 анилина и жирноароматических аминов относятся к качественным реакциям. В случае анилина взаимодействие с азотистой кислотой приводит к образованию относительно устойчивого фенилдиазония, реакция называется **диазотированием**.



2. Реакции по бензольному ядру для анилина, N-алкил(диалкил) анилинов

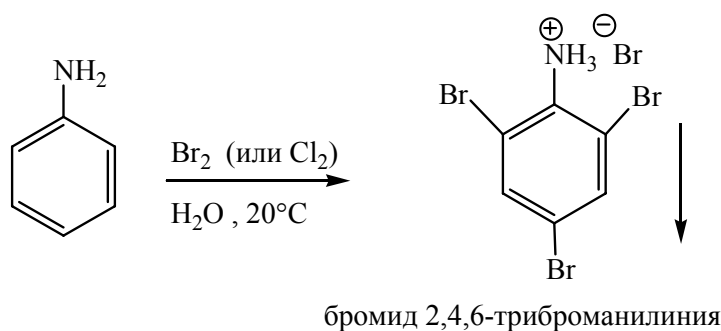
Группы $-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, $-\ddot{\text{N}}\text{HR}$, $-\ddot{\text{N}}(\text{RR})$ относятся к электронодонорным группам, сильно активирующим бензольное ядро и направляют электрофил в орто- и пара-положения при отсутствии кислот ($\text{R}=\text{алкил}$). Под действием кислот происходит протонирование атомов азота этих групп, и они превращаются в электроноакцепторные.

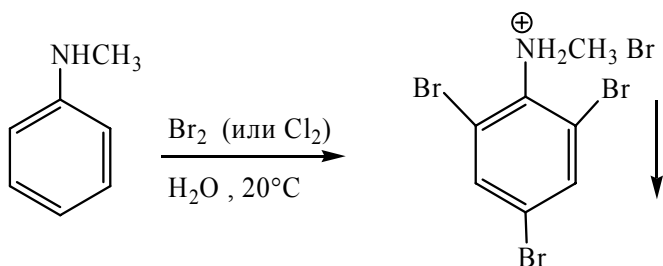
Группа $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ относится к донорам средней силы, неподеленная пара электронов атома азота находится в сопряжении с ароматическим ядром, сопряжение с карбонильной группой реализуется лишь частично, в отличие от амидов алифатического ряда (смотрите свойства амидов).



1. Галоидирование

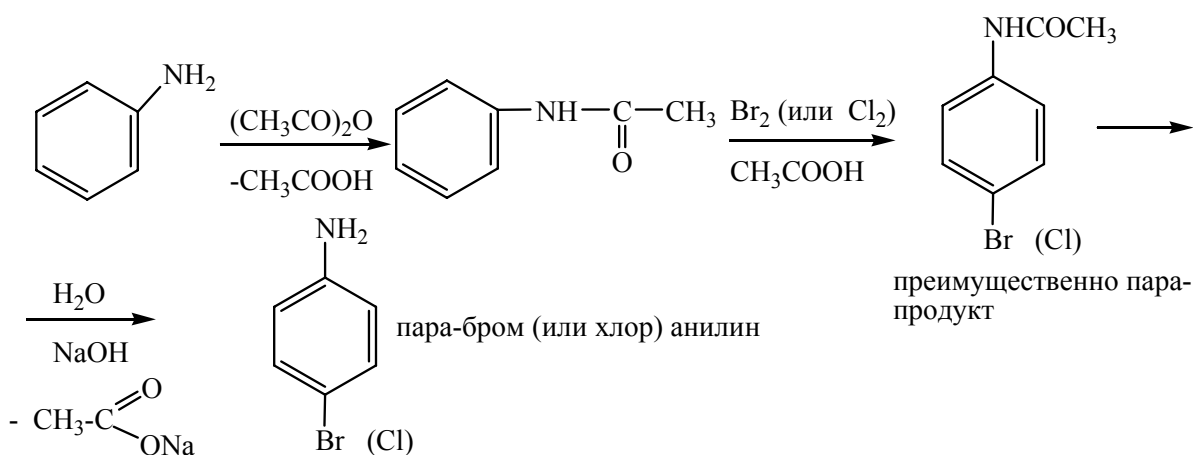
а)



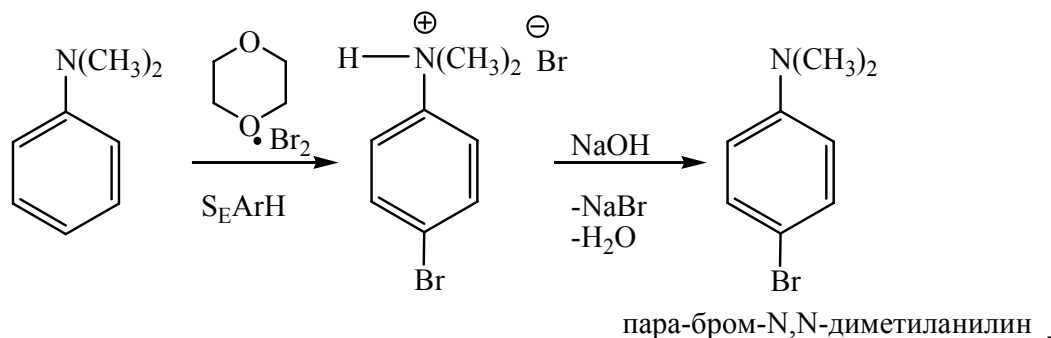


бромид N-метил-2,4,6-триброманилиния

б) Для получения моногалогенпроизводных анилина необходимо снизить активирующую способность NH_2 -группы, для этого ее ацетилируют, а затем ацетильную группу снимают с помощью щелочного гидролиза.

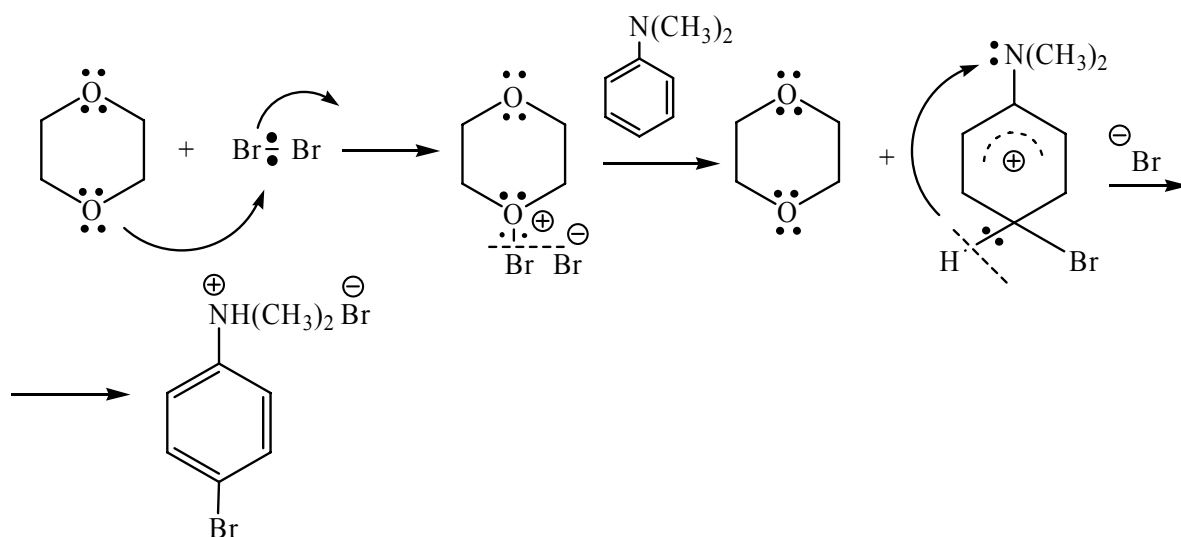


Другим способом монобромирования является использование диоксанбромида. Из-за большого объема реагента получают исключительно пара-броманилины.



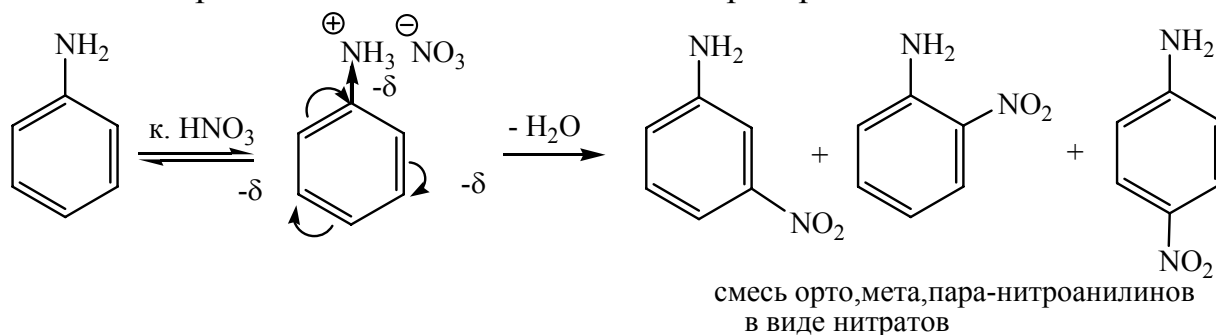
Механизм реакции, Ad_E

Электрофил $-\text{Br}^+$



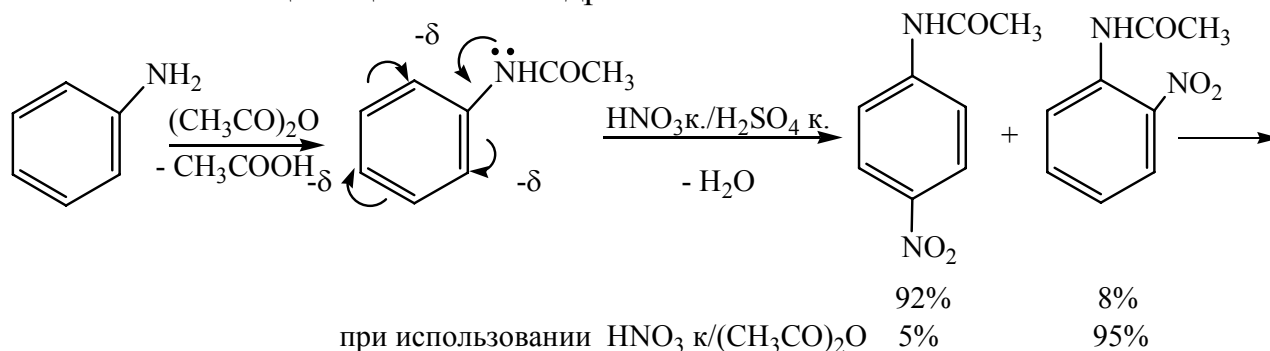
2. Нитрование

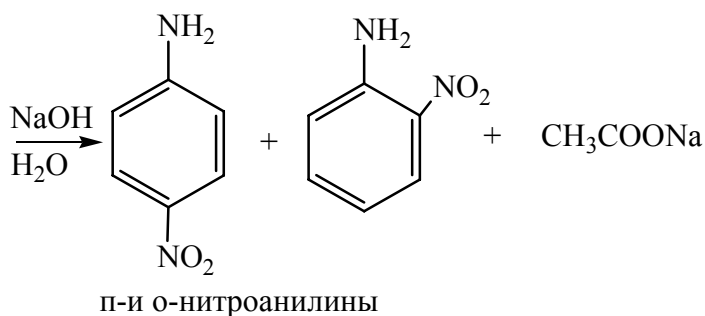
а) Прямое нитрование приводит к образованию смеси продуктов, частичному осмолению реакционной массы и не имеет препаративного значения.



В начале из анилина и азотной кислоты образуется соль – нитрат анилина. Группа NH_3^+ является мета-ориентантом в следствии $-I$ –эффекта. В реакционной массе соль анилина находится в равновесии с исходным анилином, поэтому кроме мета-нитроанилина получают орто- и пара-нитроанилины.

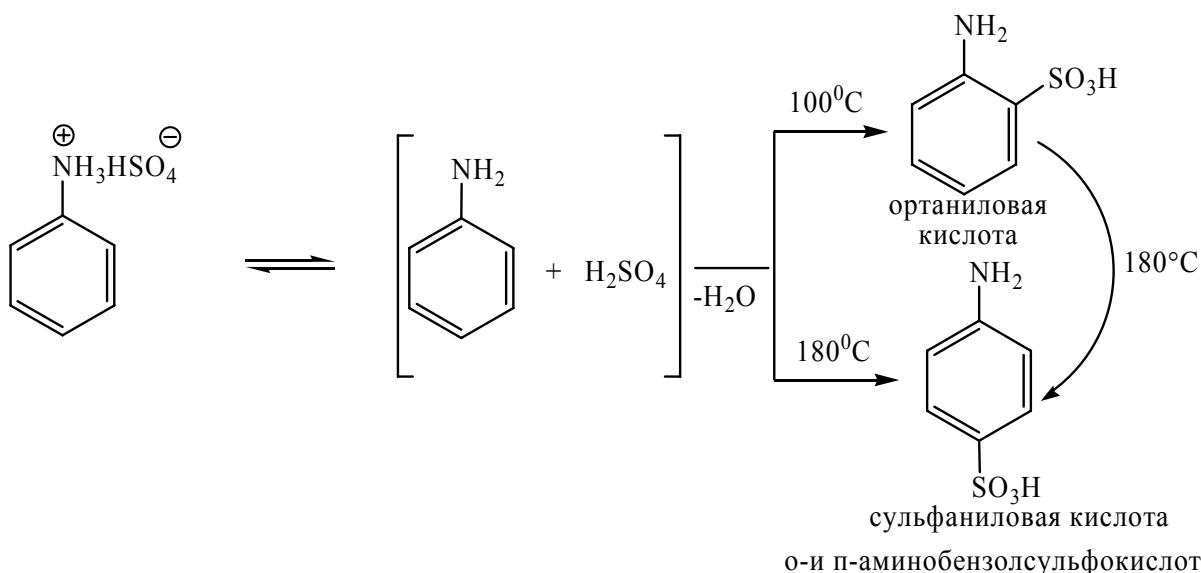
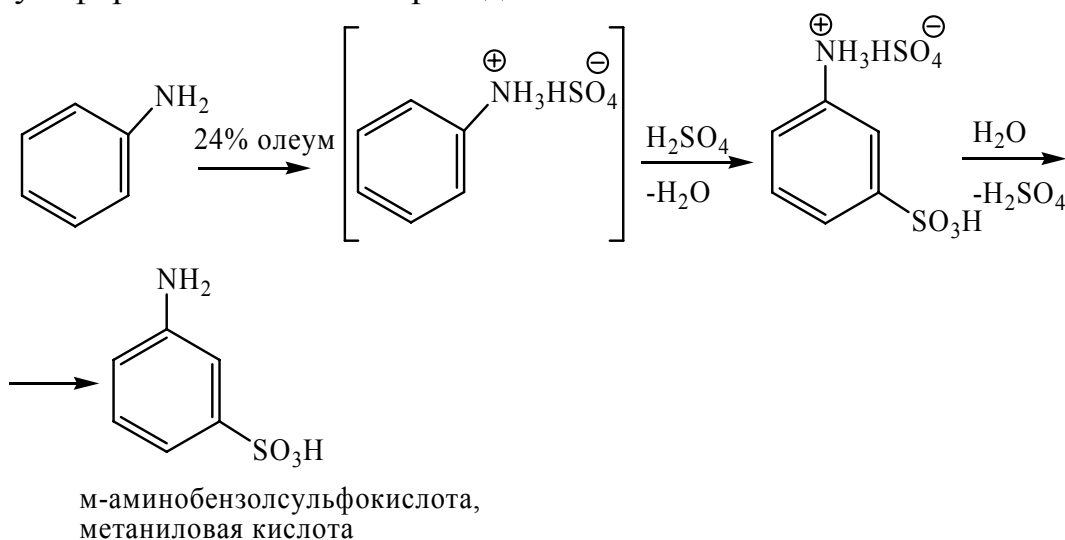
б) Для того, чтобы получить орто- и пара-нитроанилины аминогруппу защищают с помощью ацилирования. Далее нитруют нитрующей смесью или конц.азотной кислотой в уксусном ангидриде.Затем ацетильную защиту снимают с помощью щелочного гидролиза.





3. Сульфирование

С помощью сульфирования получают промышленно важные аминобензолсульфо кислоты, которые используются в производстве красителей. Варианты сульфирования анилина приведены ниже:



Алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу анилина и его N-алкил и N,N-диалкил производных по ароматическому ядру идут с трудом и не являются препаративными синтесами. Анилин в качестве основания Льюиса, связывается с кислотами Льюиса, а в присутствии кислот протонируется, что затрудняет алкилирование алкенами и спиртами.

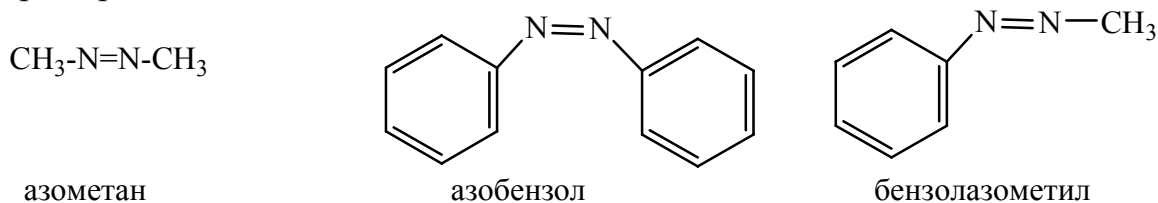
ДИАЗОСОЕДИНЕНИЯ

Соединения, содержащие **диазогруппу** $\text{N}=\text{N}$, называют **азо** или **дiazосоединениями**.

В **азосоединениях** диазогруппа связана с двумя алкильными (R) или арильными (Ar) остатками.

Общий вид азосоединений: $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}$; $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$.

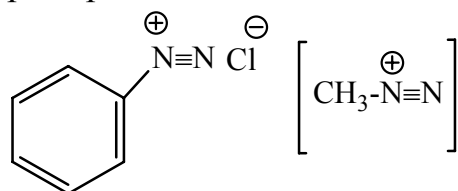
Примеры:



В **дiazосоединениях** диазогруппа связана только с одним алкильным (R) или арильным (Ar) остатком.

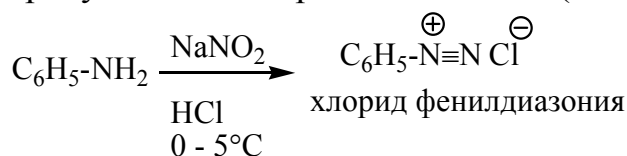
Общий вид diazosоединений: $\text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N}$; $\text{Ar}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N}$

Примеры:



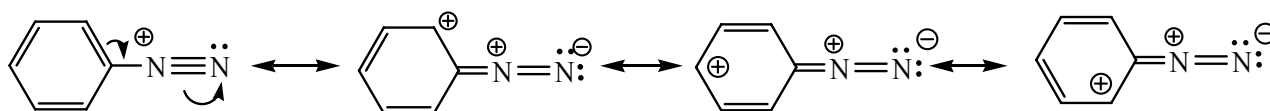
хлористый фенилдиазоний метилдиазоний

Дiazосоединения получают из аминов с помощью реакции diaзотирования. Реагентами являются нитриты щелочных металлов в присутствии минеральных кислот (чаще HCl , H_2SO_4).



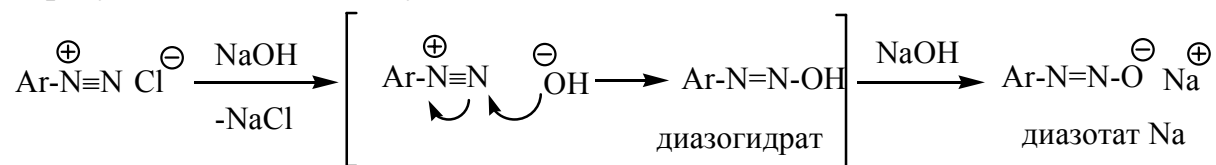
(механизм этой реакции рассмотрен в теме “Амины”)

Дiazопроизводные ароматического ряда устойчивы до 65°C в отличие от diaзопроизводных алифатического ряда (см. тему “Амины”). Причиной является эффективная делокализация положительного заряда diaзониевой группы с участием ароматического ядра.



Исследования показали, что молекула фенилдиазония плоская (дiazогруппа линейно расположена в плоскости кольца), связь между атомами азота тройная, атомы азота могут меняться местам.

Соли диазония являются псевдокислотами (то есть по своему поведению похожи на кислоты), они способны реагировать со щелочами, при этом образуются соли по следующей схеме:



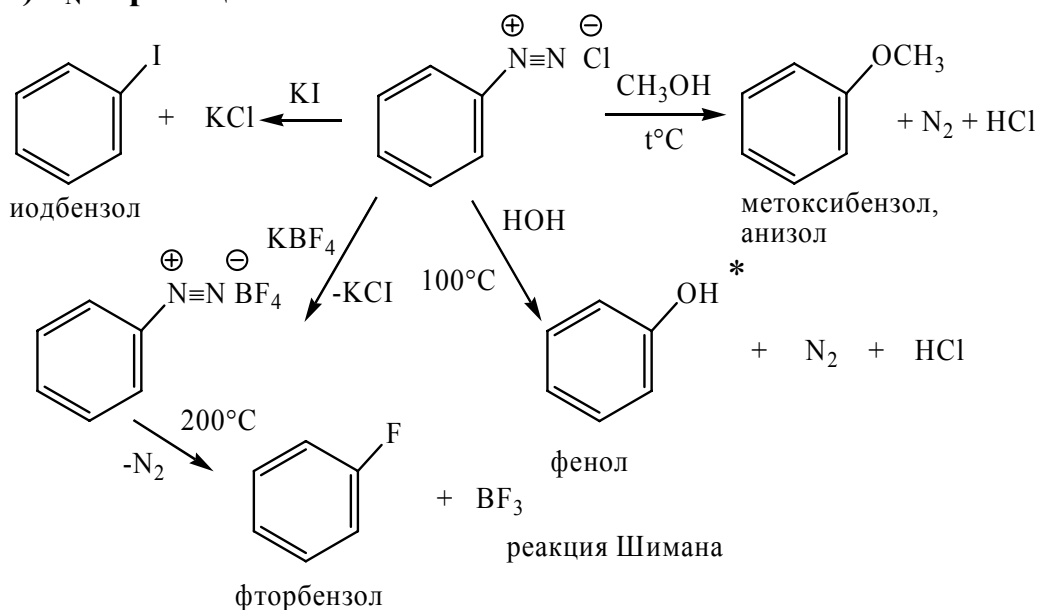
Диазотаты после подкисления через диазогидраты превращаются в исходные хлориды арилдиазония.

Реакционная способность диазосоединений ароматического ряда

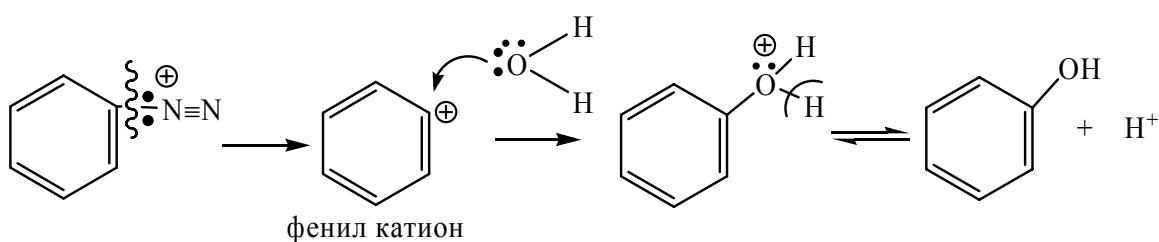
I. Реакции с выделением азота

Эти реакции относятся к реакциям замещения диазогруппы и в зависимости от типа разрыва связи $\text{C}_{\text{ар}} - \text{N}$ протекают по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$ (гетеролитический разрыв) или S_{R} (гомолитический разрыв). Возможны также реакции замещения диазогруппы на атом водорода.

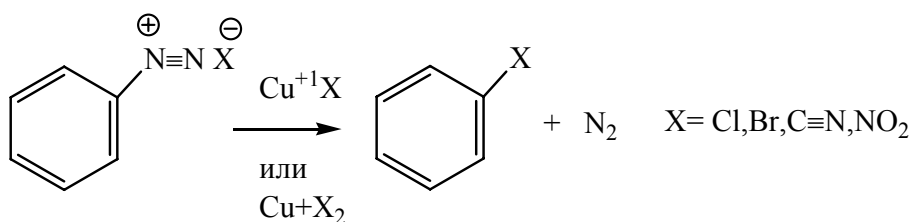
a) $\text{S}_{\text{N}}1$ –реакции



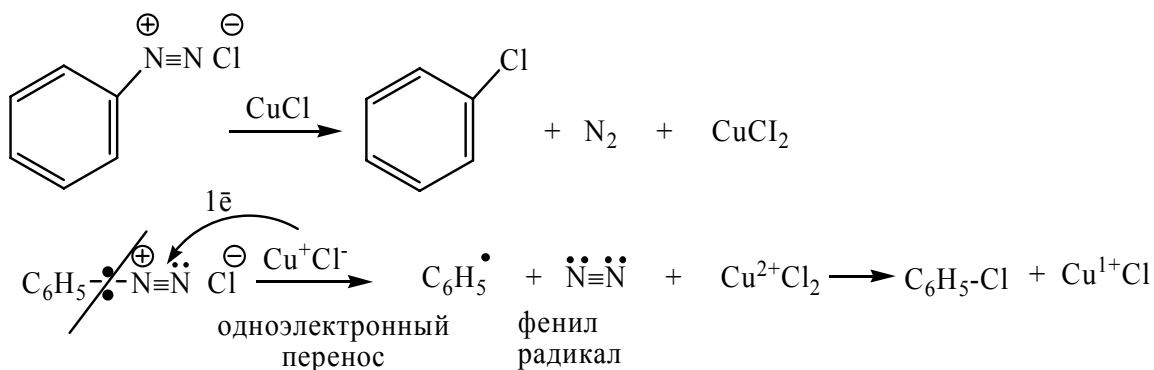
Механизм образования фенола, $\text{S}_{\text{N}}1$ *



б) S_R-реакции

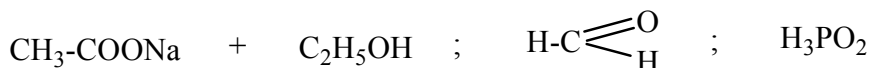


Механизм реакции, S_R



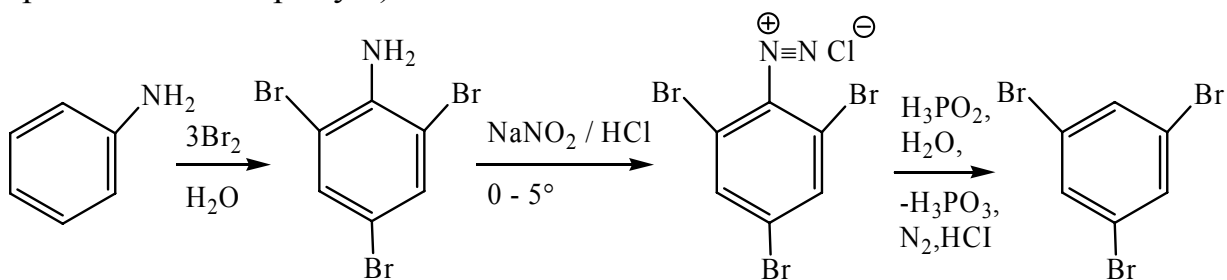
в) Для замещения диазогруппы на атом водорода применяются следующие реагенты. Как правило снятие диазогруппы используется в синтезе труднодоступных соединений (см. ниже).

Реагенты:

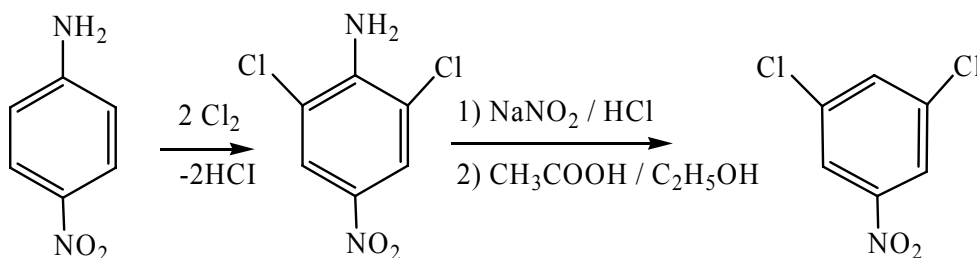


Примеры синтезов

1. Синтез 1,3,5-трибромбензола (это соединение невозможно получить из бромбензола напрямую)



2. Синтез 3,5-дихлорнитробензола

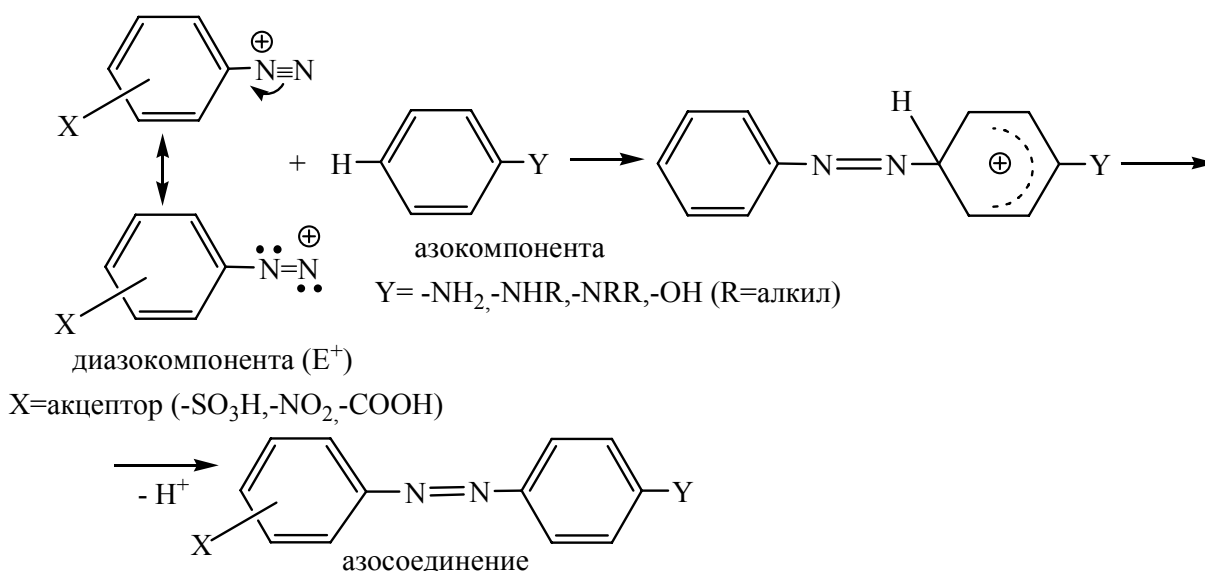


При прямом хлорировании нитробензола можно ввести только один атом хлора, поскольку нитрогруппа относится к электроноакцепторным группам.

II. Реакции без выделения азота - реакции азосочетания

Азосочетанием, которое относится к реакциям электрофильного замещения, получают азосоединения. В реакции различают азо и диазокомпоненты. **Диазокомпонента** является электрофилом, и для усиления ее электрофильных свойств в ароматическом ядре желательно наличие акцепторной группы. **Азокомпонента** является субстратом и для более эффективного протекания реакции азосочетания должна содержать в ароматическом ядре донорные группы.

Общая схема реакции азосочетания и ее механизм (S_EAr)



Реакция протекает с образованием только продукта пара-замещения из-за большого объема электрофила.

В зависимости от природы заместителя (Y) в азокомпоненте азосочетание проводят в слабощелочной (Y=-OH) или слабокислой среде (Y= -NH₂, -NHR, -NRR).

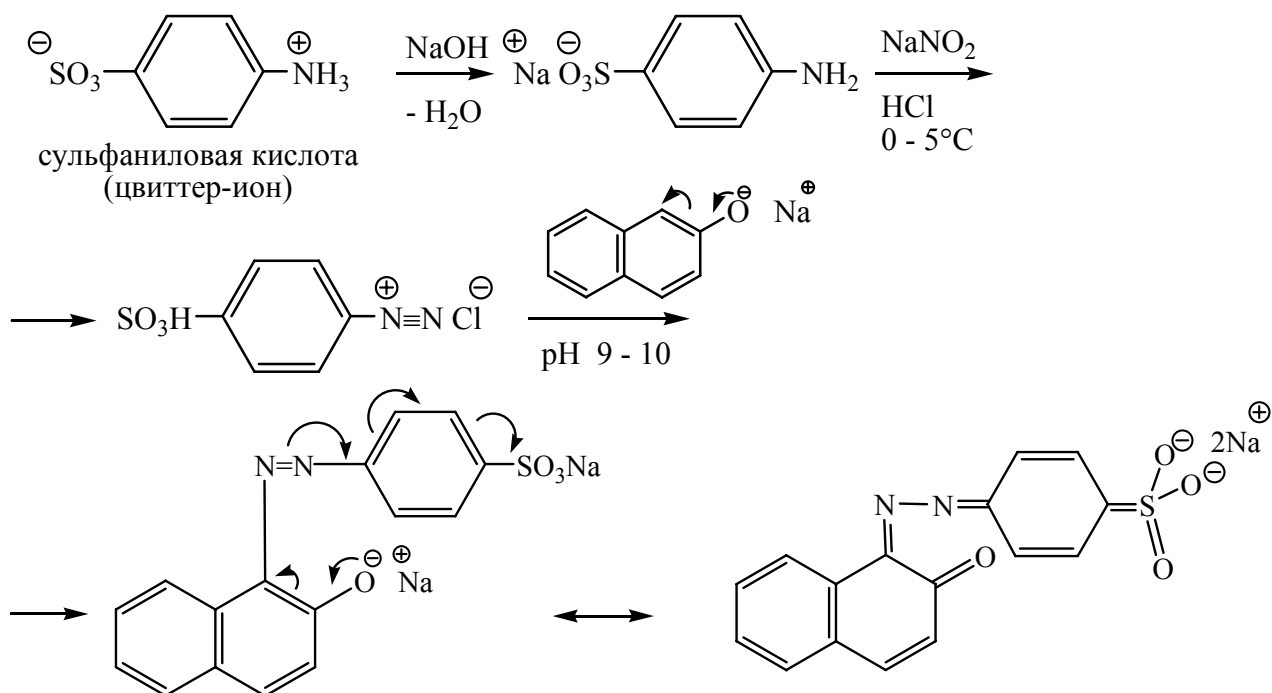
Азосочетание с фенолами (нафтолами)

При pH азосочетания 9-10, фенолы (нафтолы)

превращаются в феноляты. Донорные свойства - $\ddot{\text{O}}^{\ominus}$ группы

выше донорных свойств OH-группы, этим достигается более эффективное проведение синтеза.

Получение нафтолоранжа

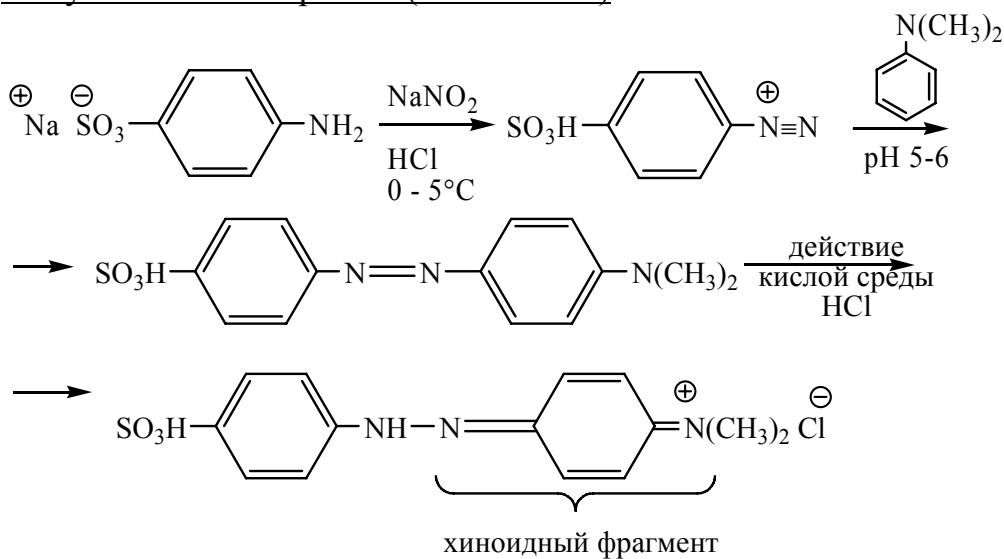


Продукты азосочетания ярко окрашены (следствие образования сопряженной системы связей). Чем более щелочная среда, тем глубже окраска нафтолов (переход от желтого цвета в оранжевый).

Азосочетание с анилинами


При **pH азосочетания 5-6** анилины, которые плохо растворимы в воде, протонируются и их растворимость улучшается, это обуславливает успешное протекание реакции. Поскольку среда слабокислая, в растворе имеется достаточно анилина для образования пара- σ -комплекса.

Получение метилоранжа (гелиантина)



Гелиантин является индикатором, при подкислении оранжевая окраска раствора становится красной, это является следствием усиления сопряжения в молекуле (появление хиноидного фрагмента).

По теории цветности молекулы, содержащие хромофоры и ауксохромы, а также сопряженные системы двойных связей, являются окрашенными.

Хромофоры - $-N=O$, $-N=N$, $-C=O$, $-CH=CH_2$


Ауксохромы - $-N(CH_3)_2$, $-OH$, $-NHR$, $-NH_2$

АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Арены, в которых карбонильная группа непосредственно связана с ароматическим ядром, относятся к ароматическим альдегидам и кетонам.

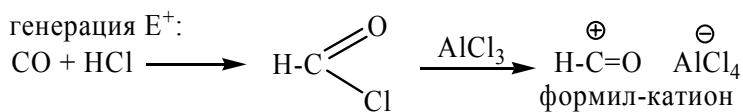
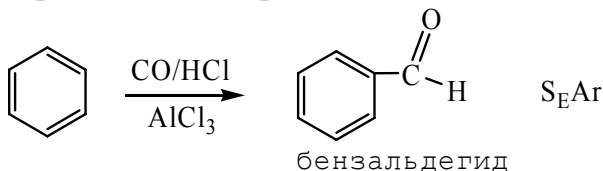
Номенклатура



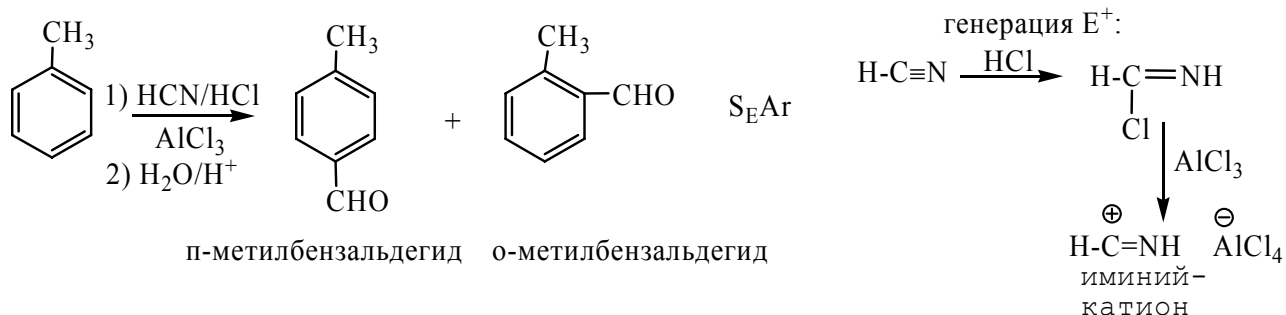
Методы получения

1. Формилирование (введение карбонильной группы, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$ - формил .)

а) реакция Гаттермана-Коха

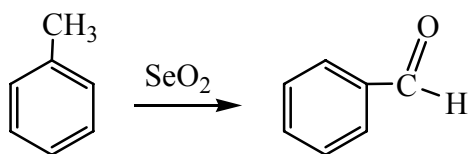


б) Реакция Гаттермана



2. Ацилирование по Фриделю-Крафтсу (см. Электрофильное замещение для бензола).

3. Окисление толуола



Реакционная способность



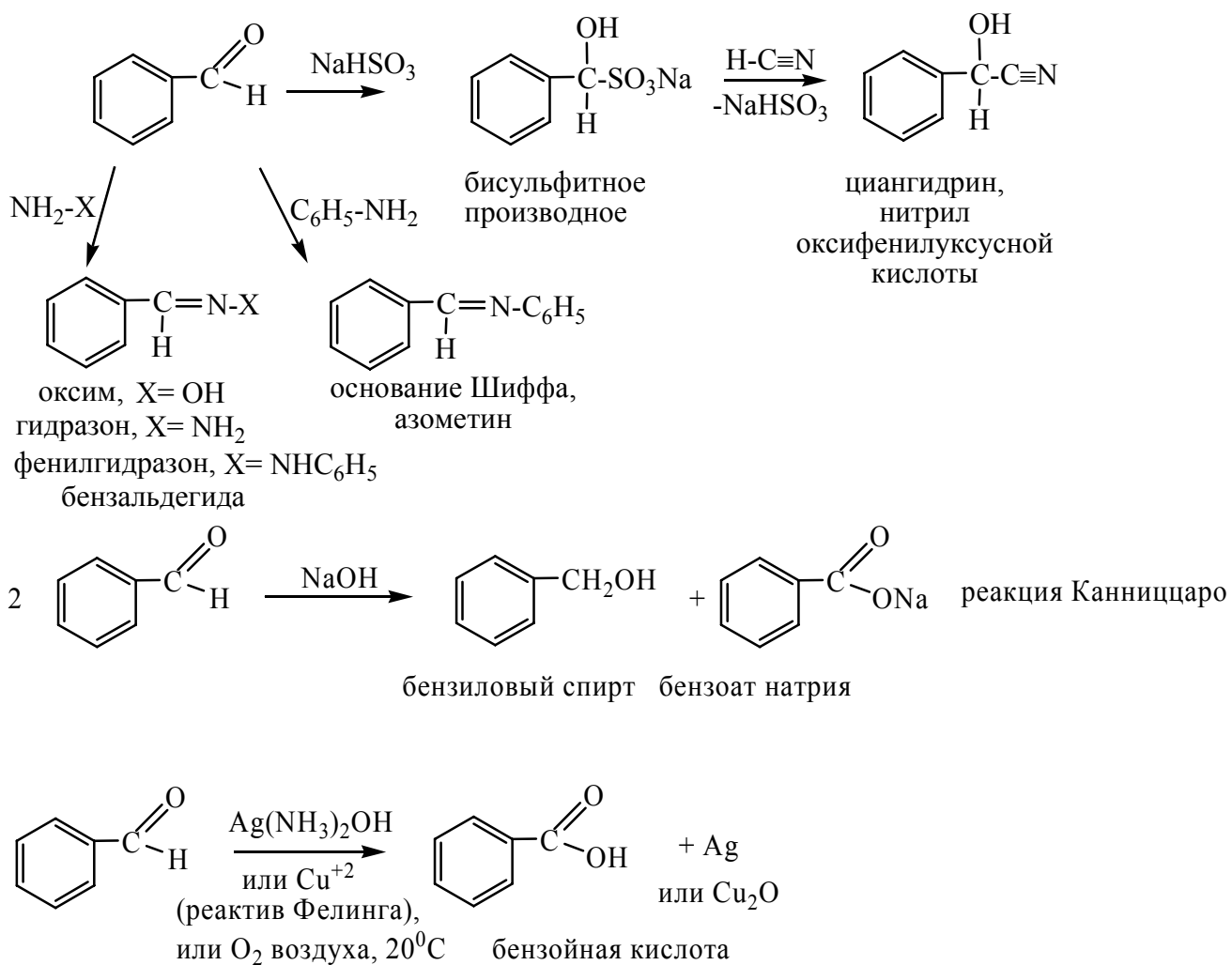
Реакции идут по карбонильной группе и ароматическому ядру.

I. Реакции по карбонильной группе

Карбонильная активность ароматических альдегидов и кетонов снижена вследствие донорного влияния ароматического ядра.

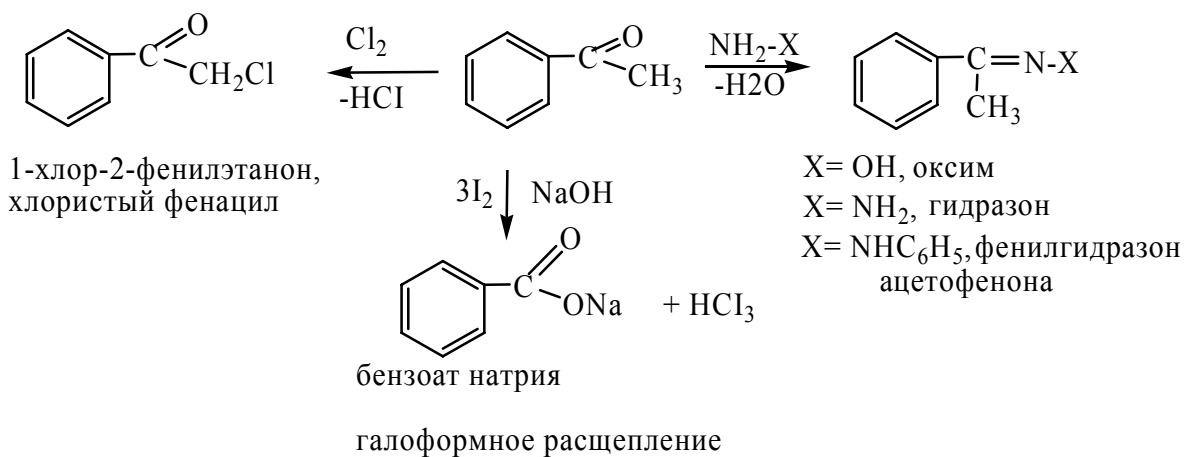
Для бензальдегида

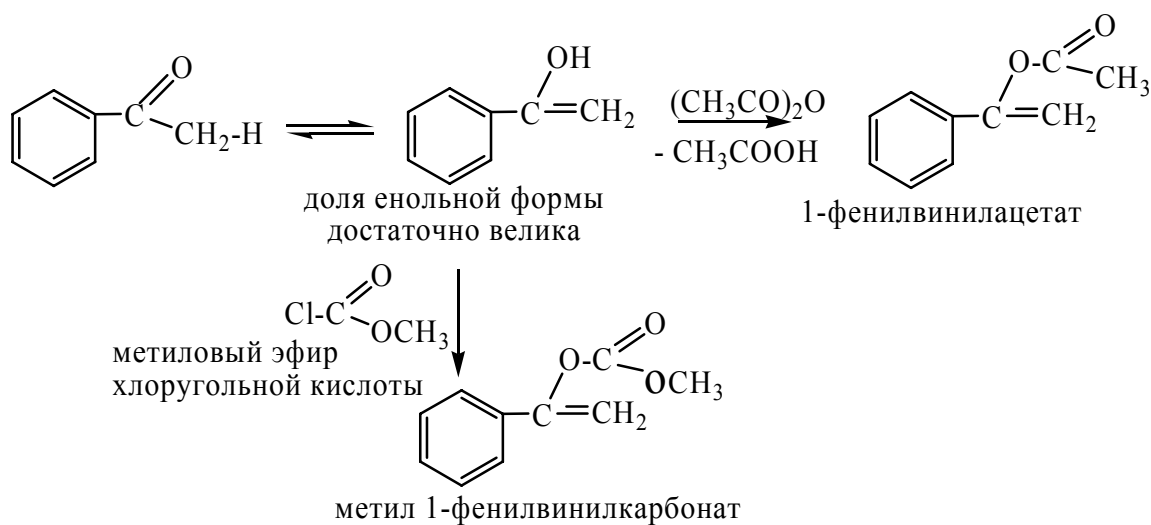
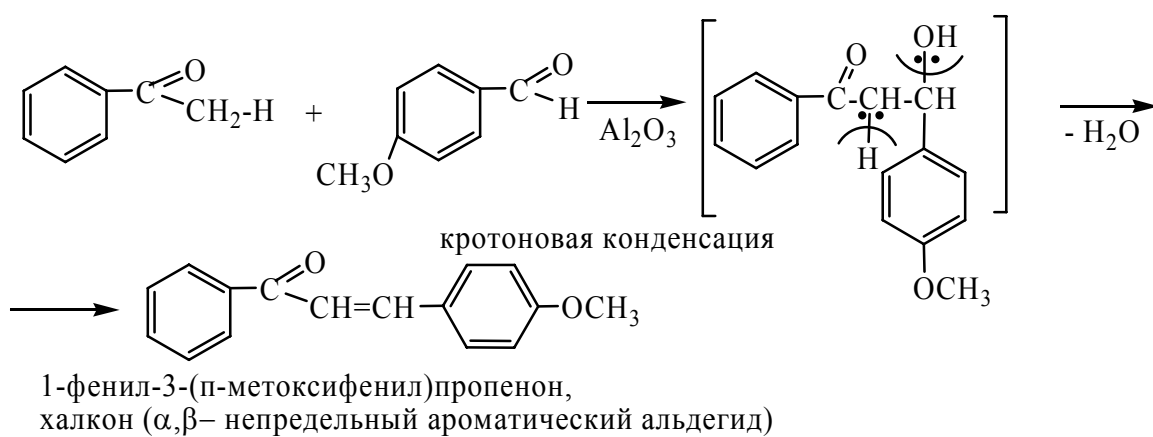
Бензальдегид не дает циангидрина с HCN (идет бензоиновая конденсация, в данном курсе не описывается). Циангидрин можно получить через бисульфитное производное. Остальные реакции, в основном, аналогизмы реакциям алифатических альдегидов.



Для ацетофенона

Отсутствуют реакции с HCN и NaHSO₃, остальные реакции аналогичны описанным для кетонов.





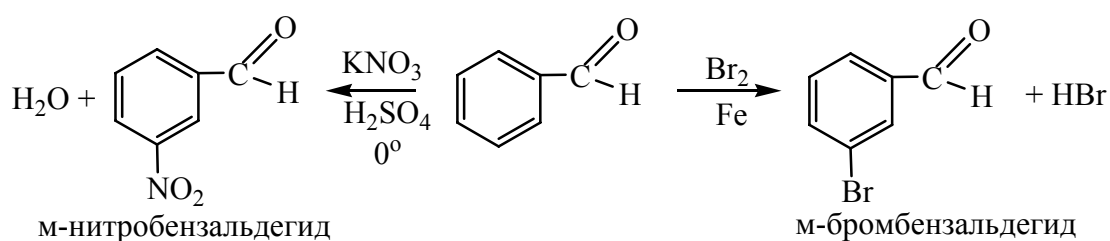
II. Реакции электрофильного замещения

Поскольку формильная и ацетильная группы являются электроноакцепторными, новый заместитель направляется преимущественно в мета-положение.

Для бензальдегида

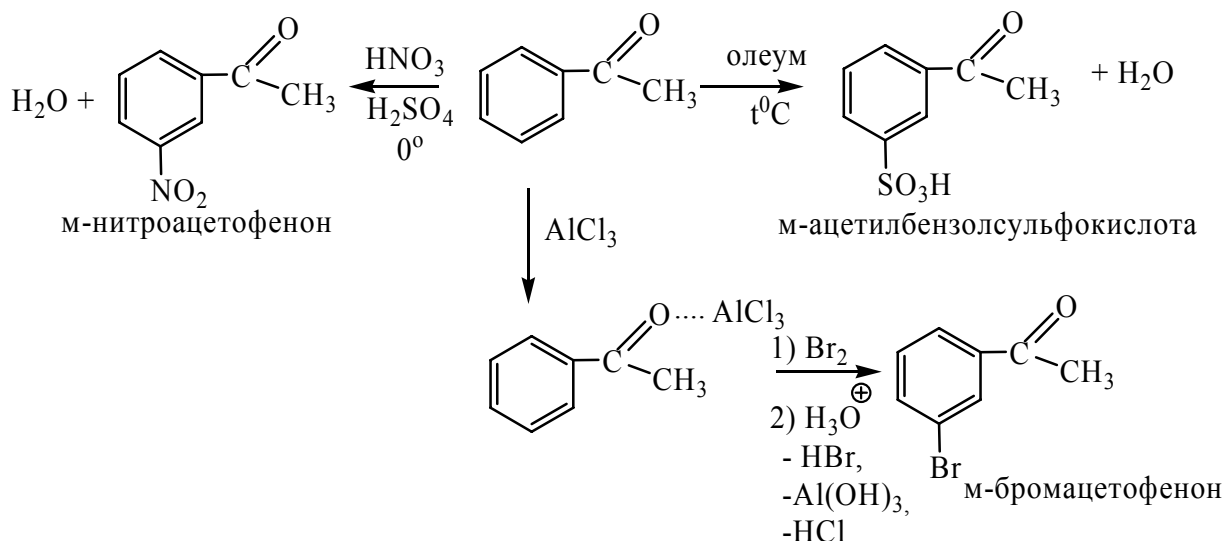
Бензальдегид легко окисляется, поэтому при нитровании вместо концентрированной HNO_3 используют ее соль. Сульфирование не приводит к удовлетворительным результатам и не является препаративным синтезом.

Алкилирование и ацилирование бензальдегида также не является препаративными синтезами (происходит связывание AlCl_3 по атому кислорода карбонильной группы, см. фенол, анилин), кроме того алкилирование аренов с акцепторными группами практически не идет.



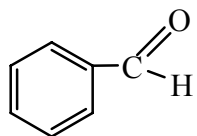
Для ацетофенона

Ацетофенон, который в отличие от бензальдегида более стабилен по отношению к окислителям, нитруется и сульфируется аналогично замещенным аренам. Бромирование ацетофенона проводят в два этапа, что позволяет избежать реакции по метильной группе.

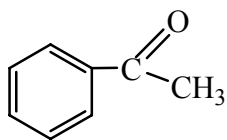


Биологические свойства ароматических альдегидов и кетонов

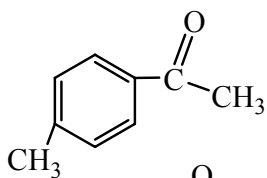
Многие из альдегидов и кетонов обладают приятными запахами, входят в состав эфирных масел растений и используются в составлении парфюмерных композиций.



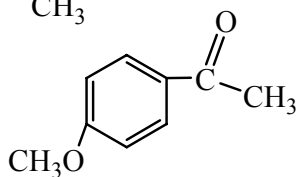
бензальдегид(маслянистая жидкость), запах горького миндаля



ацетофенон (маслянистая жидкость), запах черемухи, снотворное действие



п-метилацетофенон (маслянистая жидкость), запах мимозы



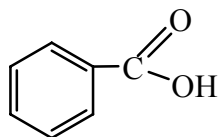
п-метоксиацетофенон (маслянистая жидкость), запах цветов гелиотропа

БЕНЗОЙНЫЕ КИСЛОТЫ

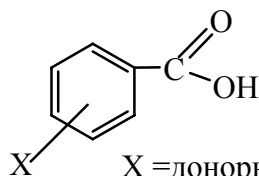
К бензойным кислотам относятся арены, в которых карбоксильная группа связана с ароматическим ядром.

Номенклатура

Одноосновные кислоты

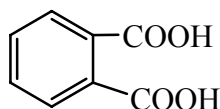


бензойная кислота

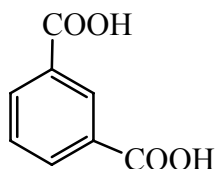


X = донорные и акцепторные группы, расположенные в о-, м-, пара-положениях

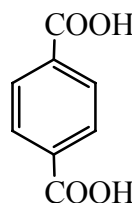
Двухосновные кислоты



фталевая кислота

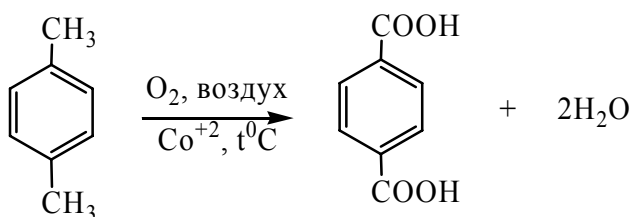
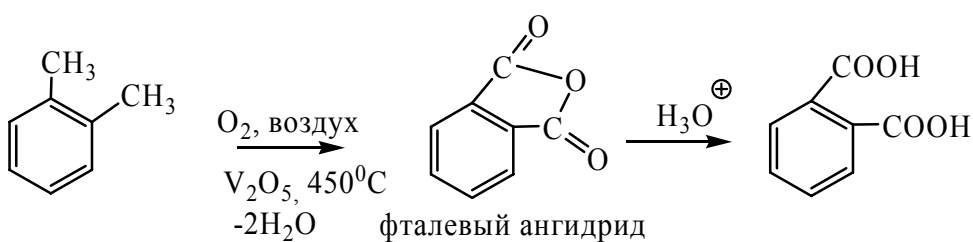
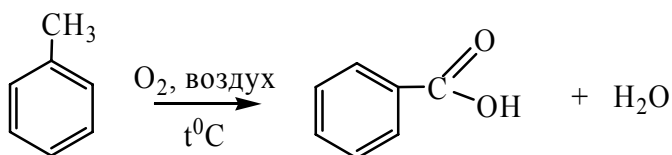


изофталевая кислота

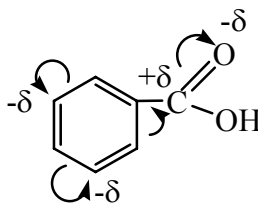


терефталевая кислота

Методы получения



Реакционная способность



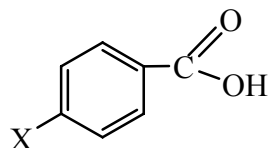
Для бензойных кислот характерны реакции по карбоксильной группе и ароматическому ядру.

I. Реакции по карбоксильной группе

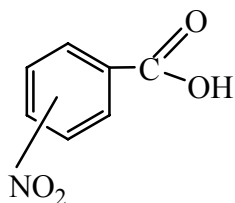
ОН-Кислотность бензойных кислот зависит от природы заместителя в ароматическом ядре (донор или акцептор) и от расположения этого заместителя.

Если заместитель находится в орто- и пара-положениях, учитываются мезомерный (M) и индуктивный (I) эффекты, в мета-положении – только индуктивный эффект (сопряжения в этом случае с карбоксильной группой отсутствует). Заместитель в орто-положении оказывает максимальное влияние на ОН-кислотность, так называемый “орто”-эффект.

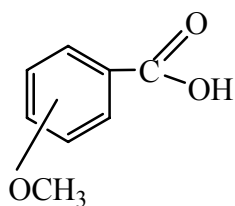
Общее влияние состоит в следующем: электронодонорные группы уменьшают кислотность (т.е. увеличивают рKa), электроноакцепторные увеличивают кислотность (т.е. уменьшают рKa).



X	pKa
NO ₂	3,43
H	4,27
CH ₃	4,37
OCH ₃	4,47
OH	4,59
NH ₂	4,85



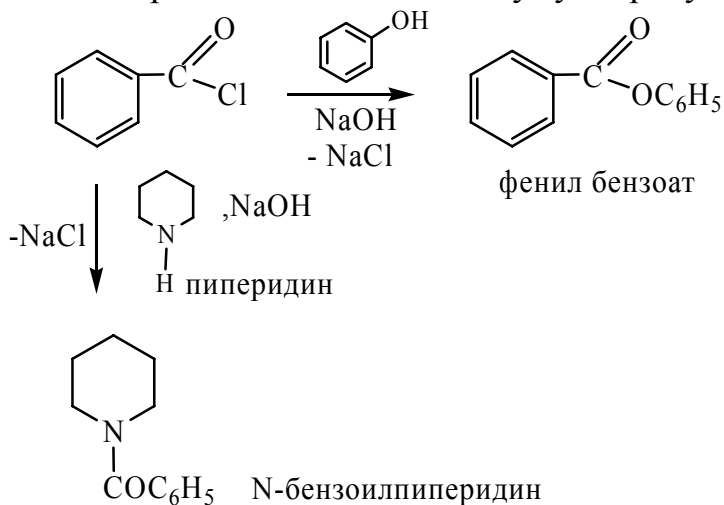
	Ka • 10 ⁻⁴
орто-	69,5 (-M,-I) (“орто”-эффект)
мета-	3,4 (-I)
пара-	3,9 (-M,-I)



	Ka • 10 ⁻⁴
орто-	0,83 (+M > -I) (“орто”-эффект)
мета-	0,81 (-I)
пара-	0,34 (+M > -I)

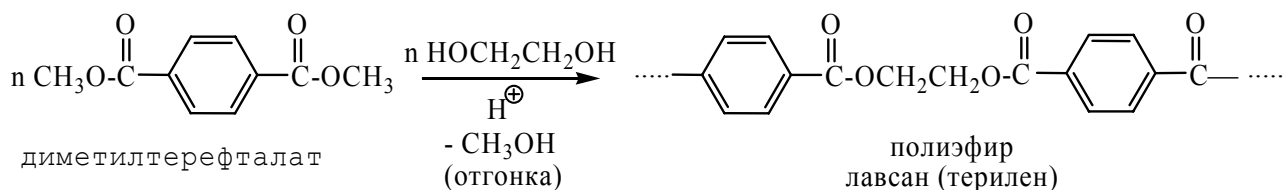
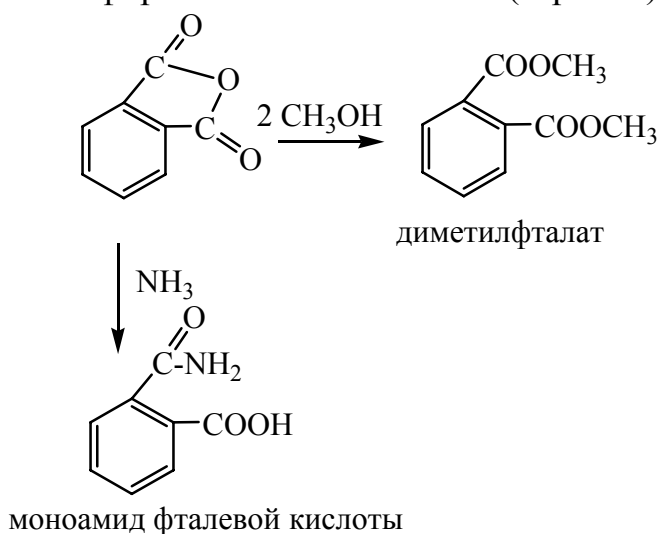
Бензойные кислоты образуют соли, хлорангидриды, амиды, сложные эфиры по обычным схемам.

Особенностью хлорангида бензойной кислоты (хлористого бензоила) является его устойчивость к гидролизу, на этом основана реакция бензоилирования по Шоттен-Бауму в присутствии водного раствора щелочи.



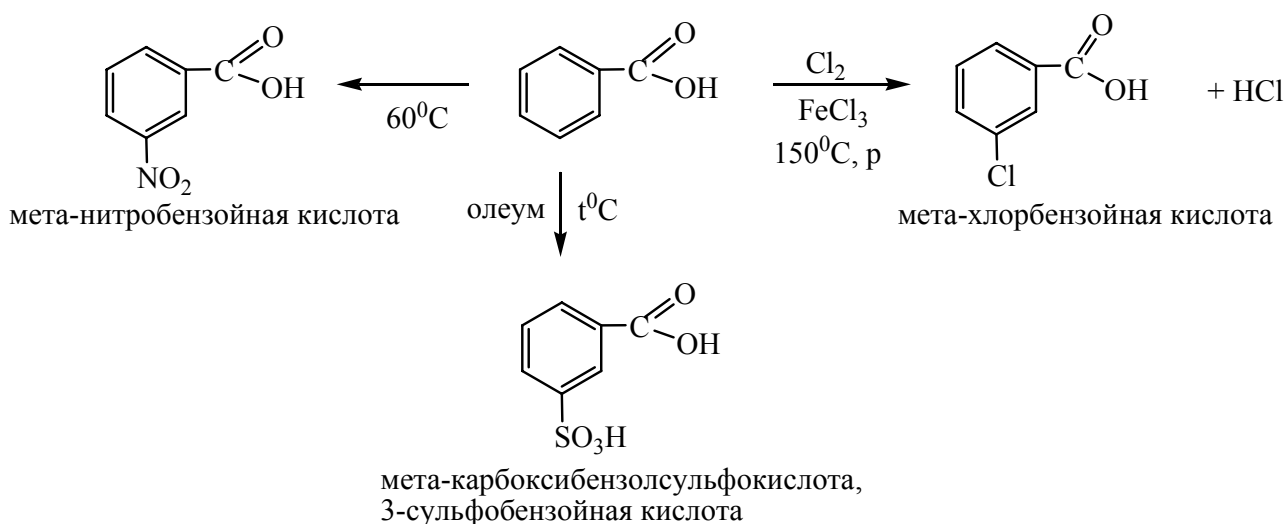
Некоторые реакции двухосновных кислот и их производных

Производные фталевой кислоты лучше получать из фталевого ангидрида. Из диметилтерефталата и этиленгликоля реакцией переэтерификации получают полиэфирное волокно – лавсан (терилен).



II. Реакции по ароматическому ядру

Реакции электрофильного замещения S_{EAr} идут в мета-положение ароматического ядра в достаточно жестких условиях.



Биологические свойства бензойной кислоты

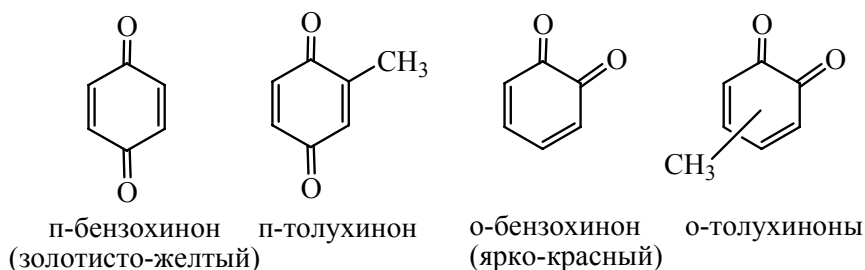
Бензойная кислота обладает бактериостатическими свойствами и используется в качестве консерванта (пищевая и косметическая промышленность), антисептика (в дерматологии). Бензойная кислота содержится во многих ягодах (больше всего в клюкве).

Соли натрия и аммония бензойной кислоты являются антисептиками. Сложные эфиры (метилловый, этиловый) содержатся в эфирных маслах иланг-иланга, туберозы, гвоздики, в толуанском и перуанском бальзамах. Фенилбензоат является фиксатором запаха (парфюмерные композиции), а также репеллентом.

ХИНОНЫ

Хиноны – это α, β -непредельные циклические кетоны.

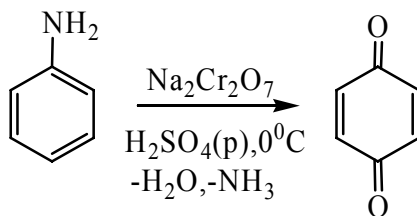
Номенклатура



Все хиноны являются ярко-окрашенными кристаллическими веществами, что является следствием высокой степени сопряжения в их молекулах.

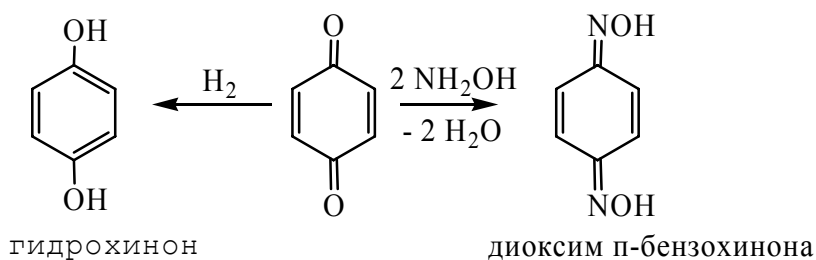
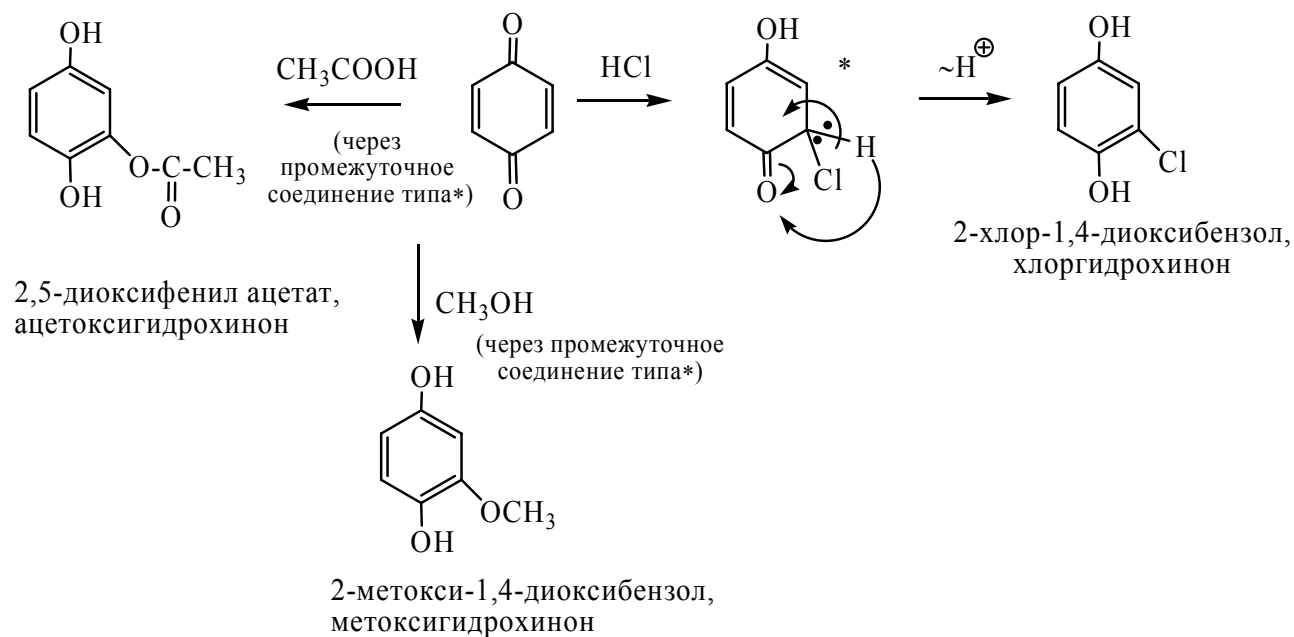
Методы получения

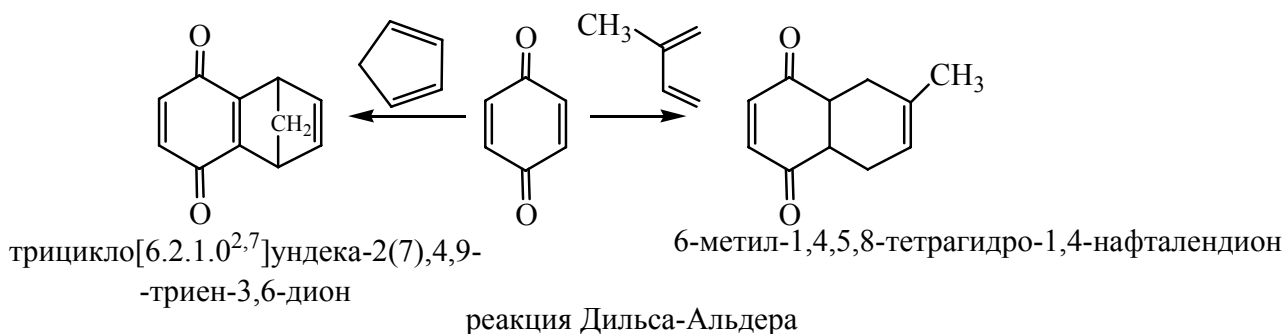
1. Окисление двухатомных фенолов (см. тему “Фенолы”), нафталина, антрацена, фенантрена (см. тему “Конденсированные арены”).
2. Окисление анилина – это промышленный способ производства пара-бензохинона.



Реакционная способность

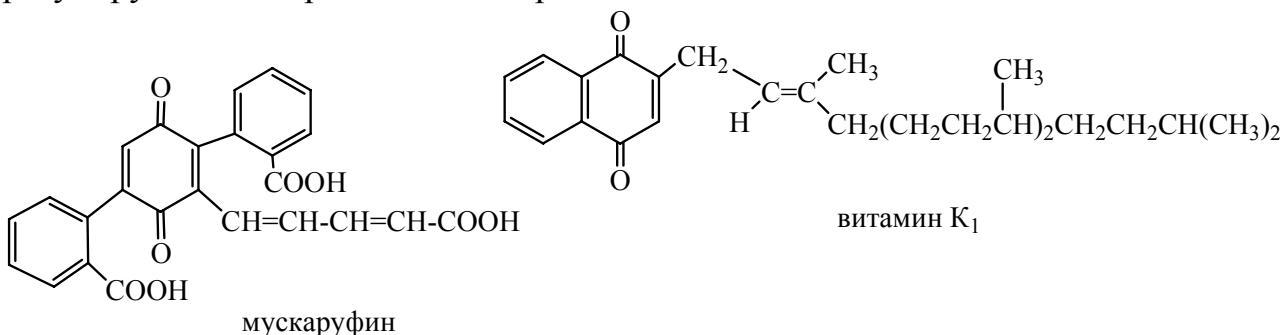
Хиноны проявляют свойства α , β -непредельных кетонов, в том числе могут выступать в роли диенофилов.





Биологически активные производные хинонов

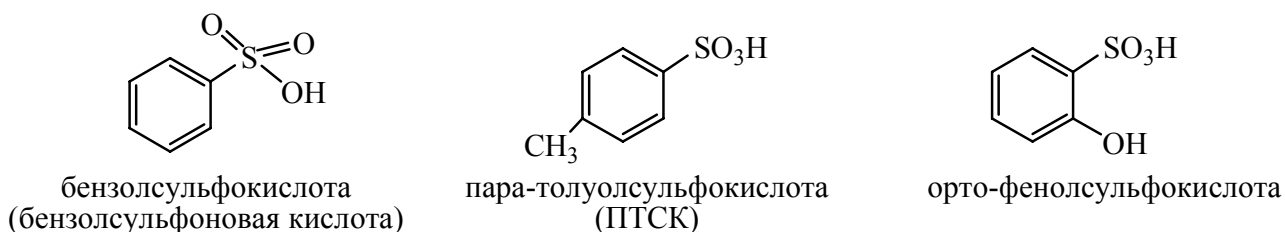
К биологически активным производным хинонов относятся, например, мускаруфин, обеспечивающий красный цвет мухоморов и витамин К₁, регулирующий свертываемость крови.



СУЛЬФОКИСЛОТЫ

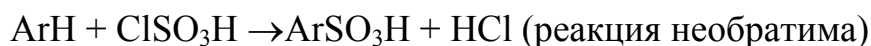
В сульфокислотах ароматического ряда арен связан с сульфогруппой.

Номенклатура



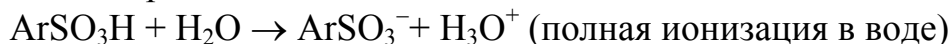
Основным методом получения аренсульфокислот (ArSO₃H) является сульфирование с помощью концентрированной H₂SO₄ или олеумом (см. сульфирование аренов). Из реакционной массы ArSO₃H выделяют и очищают с помощью солей, это дает возможность сместить равновесие вправо в обратимой реакции сульфирования.

Кроме серной кислоты можно использовать хлорсульфоновою кислоту по следующей схеме:

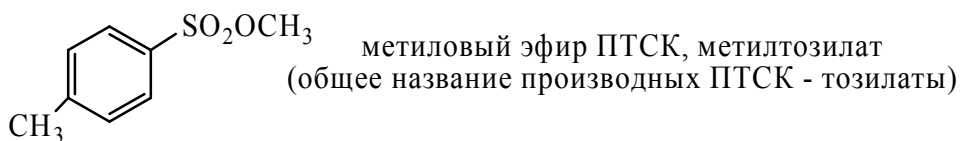
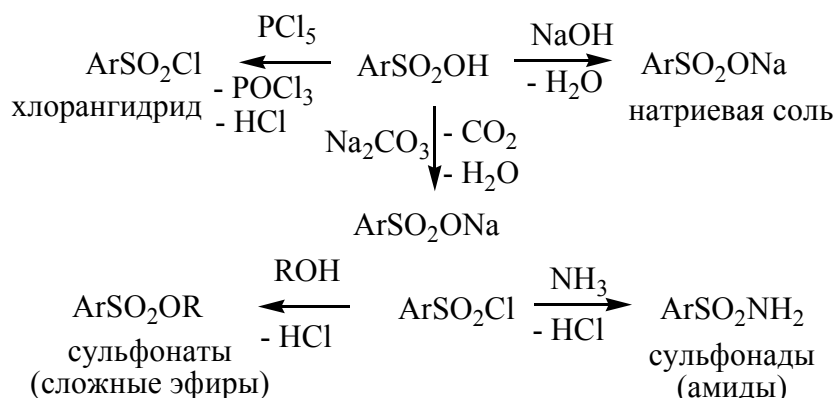


Реакционная способность

Аренсульфокислоты относятся к сильным кислотам. Целью введения сульфогруппы является увеличение растворимости в воде больших органических молекул. Аренсульфокислоты растворимы в воде лучше, чем большинство органических соединений.

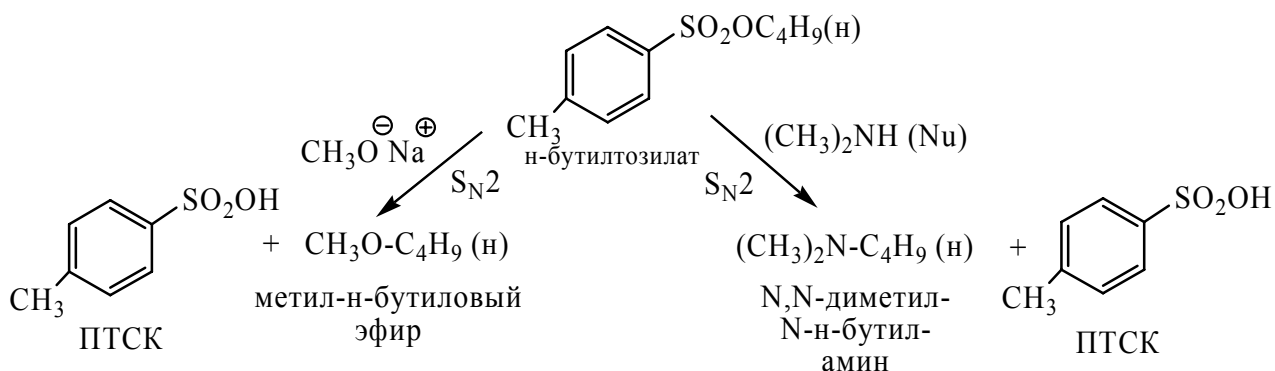


Аренсульфокислоты образуют производные, аналогичные карбоновым кислотам.



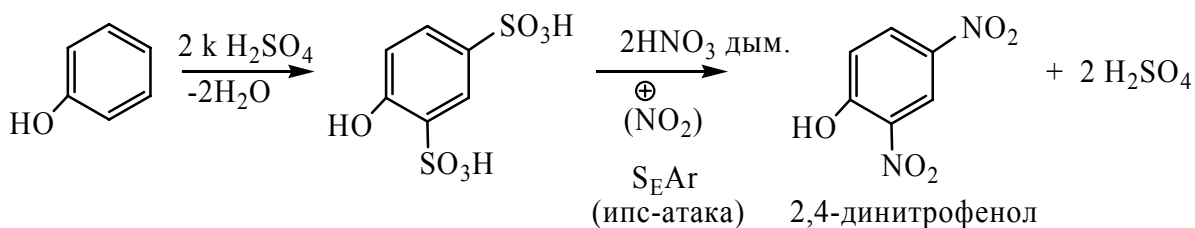
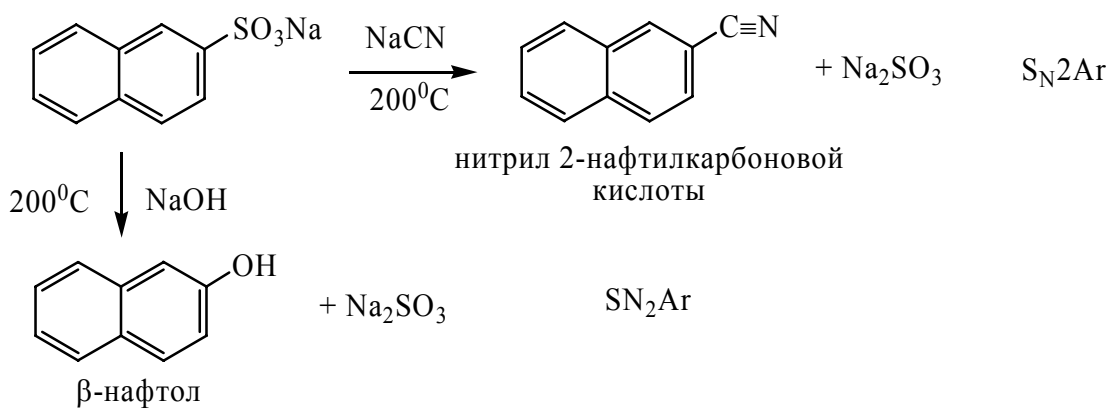
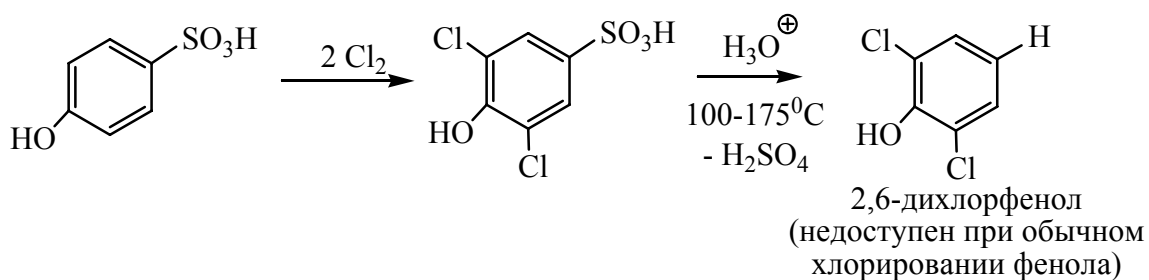
Аренсульфонаты, и в частности тозилаты, используют в качестве алкилирующих агентов (реакции S_N2), сульфонат (тозилат) анион является очень хорошей уходящей группой (лучше Γ).

Примеры синтезов



Существуют синтезы, в которых используется свойство сульфогруппы легко элиминироваться (десульфирование). Кроме того сульфогруппа вытесняется нуклеофилами (S_N2Ar) и электрофилами (S_EAr).

Примеры синтезов



АМИНОСПИРТЫ, АМИНОФЕНОЛЫ

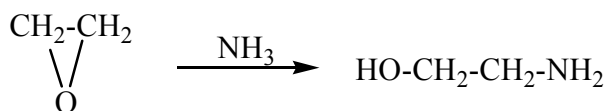
Соединения алифатического или ароматического рядов, содержащие амино- и гидроксигруппы.

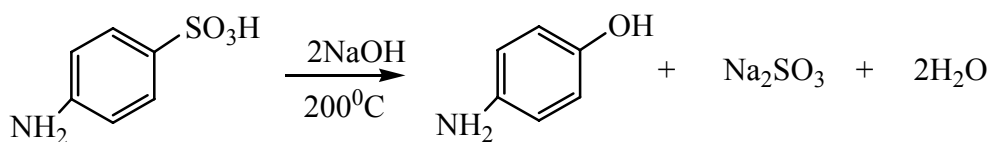
Номенклатура

$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$
2(или β)-аминоэтанол
(моноэтаноламин, коламин)



Методы получения



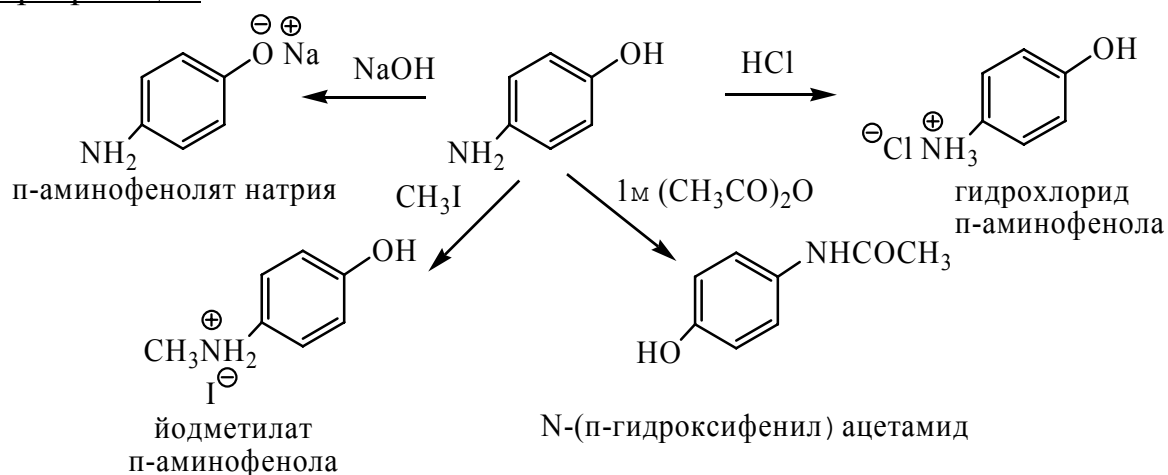


Даны методы получения наиболее важных производных.

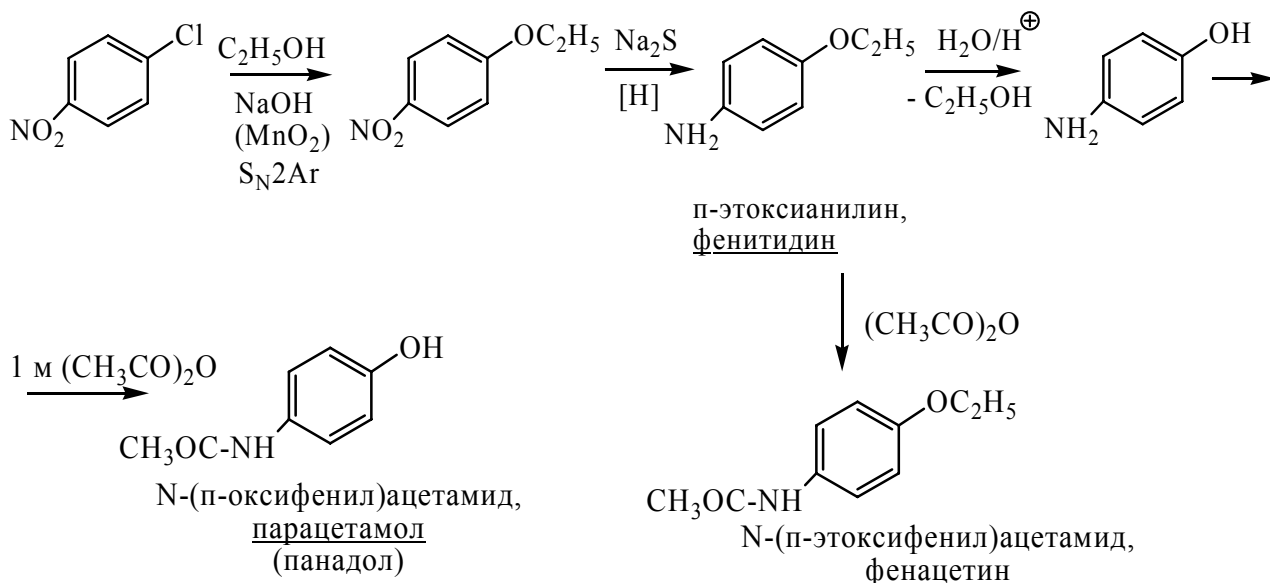
Реакционная способность п-аминофенола и синтез его производных, являющихся лекарственными препаратами

п-Аминофенол является амфотерным соединением и амбидентным нуклеофилом (нуклеофильные свойства аминогруппы выше таковых гидроксильной).

Примеры реакций



Синтез фенитидина, парацетамола, фенацетина

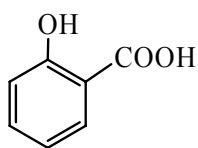


Фенитидин, фенацетин и парацетамол относятся к жаропонижающим и анальгетическим средствам. По приведенным схемам эти соединения получают в фармацевтической промышленности.

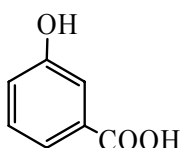
АРОМАТИЧЕСКИЕ ОКСИКИСЛОТЫ (оксибензойные кислоты)

Ароматические одноосновные кислоты, содержащие одну и более оксигрупп, относят к ароматическим оксикислотам.

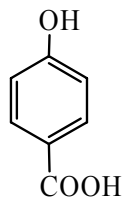
Номенклатура



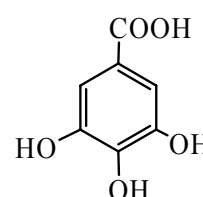
о-оксибензойная кислота, салициловая кислота



м-оксибензойная кислота



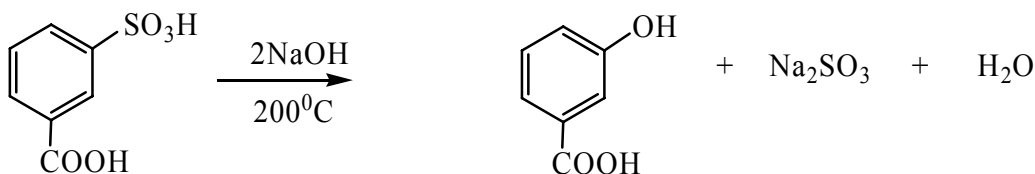
п-оксибензойная кислота



3,4,5-триоксибензойная кислота, галловая кислота

Методы получения

Методы получения салициловой и п-оксибензойной кислот приведены в теме “Фенолы”.



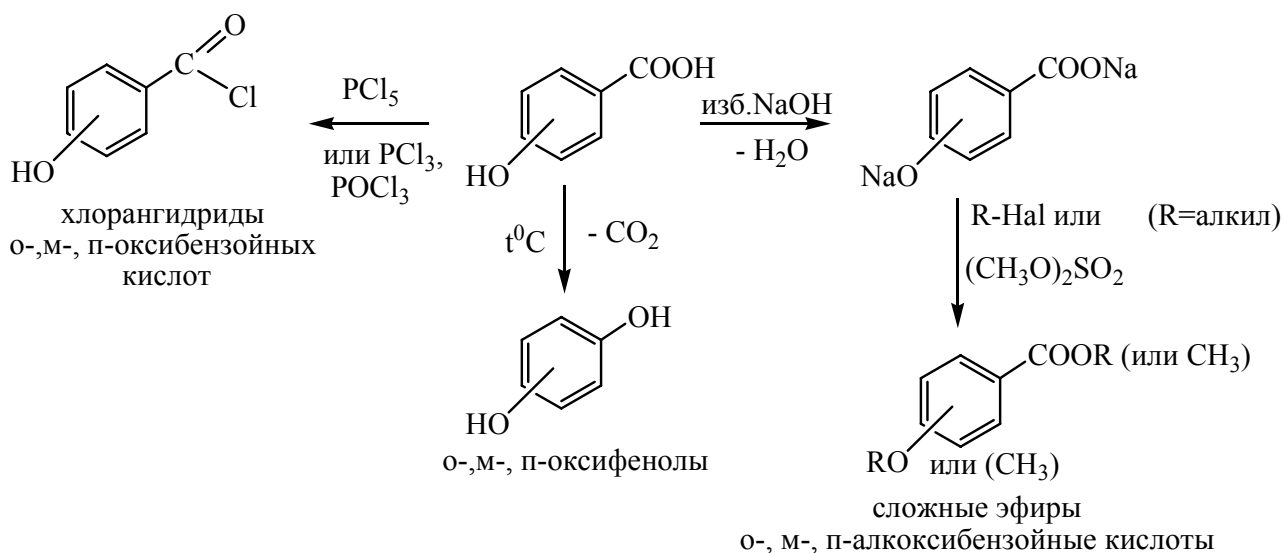
м-сульфобензойная кислота

м-оксибензойная кислота

Реакционная способность

Для оксибензойных кислот характерны реакции по функциональным группам и ароматическому ядру.

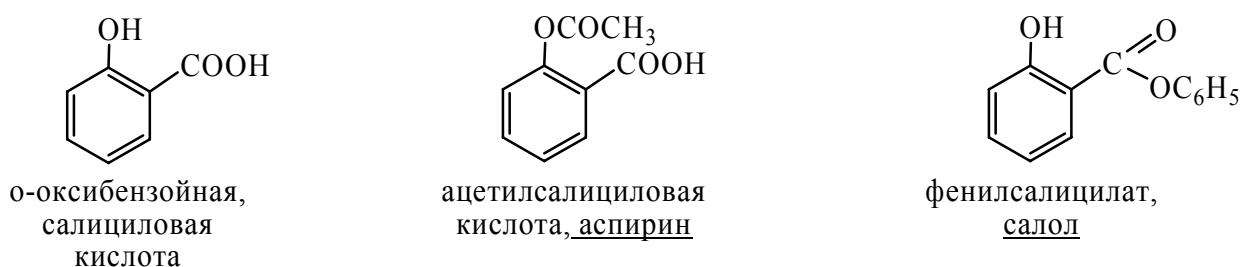
Примеры реакций



Электрофильное замещение (нитрование, сульфирование, галогенирование) происходит преимущественно в орто- и пара-положения относительно гидроксильной группы.



Биологически активные производные оксибензойных кислот

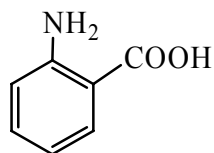


Салициловая кислота образуется в коре ивы, относится к антисептикам, использовалась при лечении подагры (отложение солей). Аспирин обладает жаропонижающим и анальгезирующим свойствами, а также антитромбозным действием. Салол использовался как антисептик при желудочно-кишечных отравлениях.

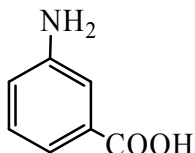
АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ (аминобензойные кислоты)

Ароматические одноосновные кислоты, содержащие аминогруппу, относятся к ароматическим аминокислотам.

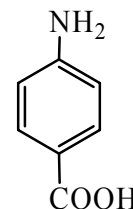
Номенклатура



о-аминобензойная кислота,
антралиловая кислота



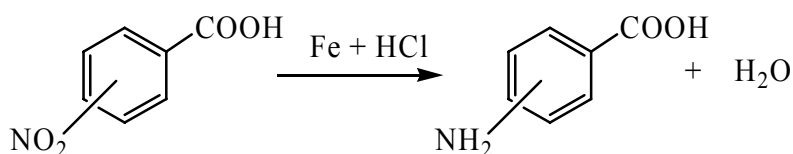
м-аминобензойная кислота



п-аминобензойная кислота,
(ПАБК)

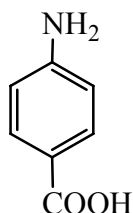
Методы получения

Основным методом получения является восстановление орто-, мета-, пара-нитробензойных кислот.



Реакционная способность

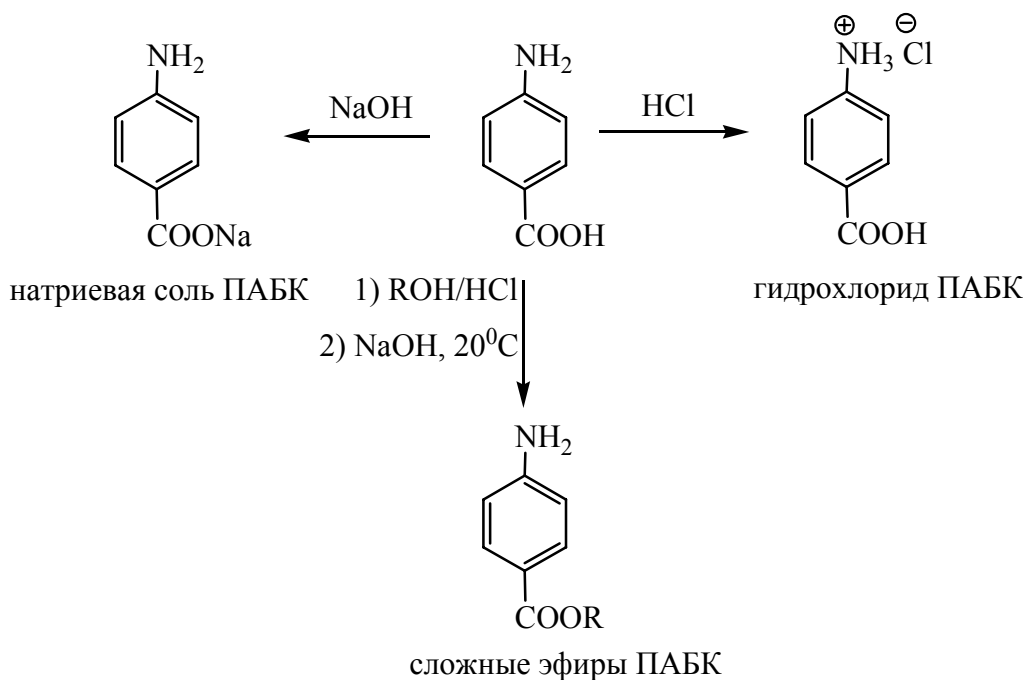
Ароматические аминокислоты аналогично аминокислотам алифатического ряда являются амфотерными соединениями, но не образуют цвиттер-ионы. Причиной являются низкие кислотность карбоксильной группы и основность аминогруппы, за счет взаимного ослабления основных и кислотных свойств.



pK_a 4,92

$pK_b \sim 12$ ($pK_b \sim 10$ для анилина)

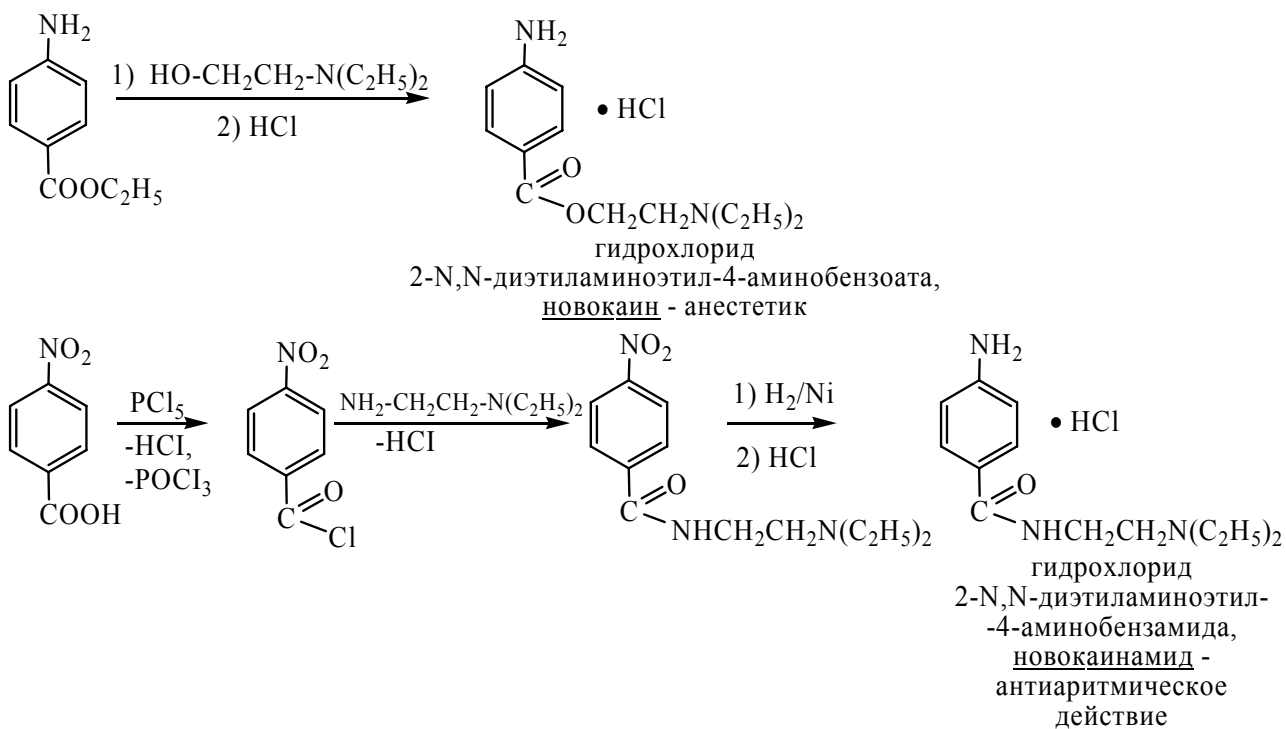
Примеры реакций



Биологически активные производные p-аминобензойных кислот

Производные p-аминобензойной кислоты часто проявляют свойства анестетиков. Ниже приведены синтезы наиболее известных соединений, применяемых в медицине.

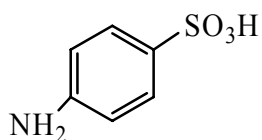
Получение новокаина и новокаинамида



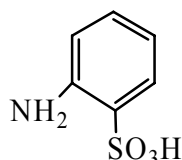
АМИНОБЕНЗОЛСУЛЬФОКИСЛОТЫ

Ароматические соединения, содержащие аминогруппу и одну или несколько сульфогрупп, относят к аминобензолсульфокислотам.

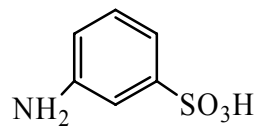
Номенклатура



п-аминобензолсульфо-
кислота,
сульфаниловая
кислота



о-аминобензолсульфо-
кислота,
ортаниловая
кислота



м-аминобензолсульфо-
кислота,
метаниловая
кислота

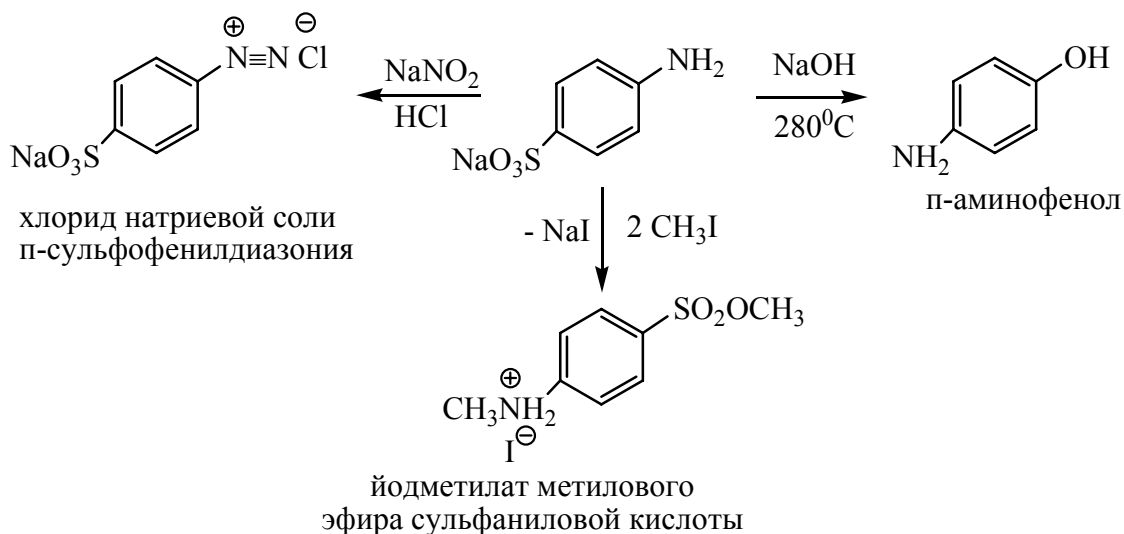
Методы получения

Получают сульфированием анилина в различных условиях (см. тему “Анилин”).

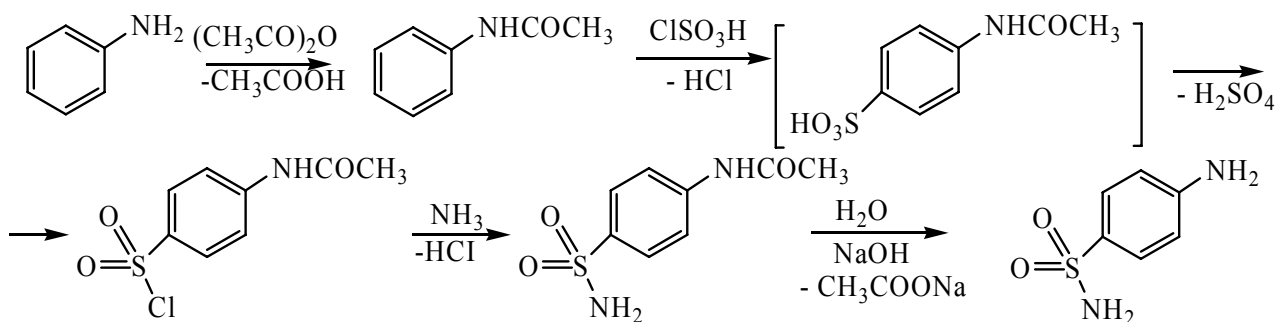
Реакционная способность

Аминобензолсульфокислоты относятся к амфотерным соединениям, имеют цвиттер-ионное строение (кислотность сульфогруппы намного выше основности аминогруппы, сравните с аминобензойными кислотами). Следствием этого является отсутствие обычных реакций солеобразования, алкилирования и ацилирования по аминогруппе. Эти реакции реализуются после действия щелочей и образования соли по сульфогруппе.

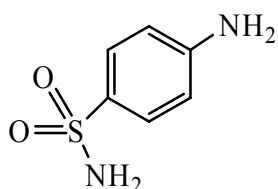
Примеры реакций



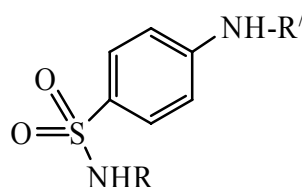
Амид сульфаниловой кислоты (стрептоцид) получают по следующей схеме:



Биологически активные производные аминобензолсульфокислот

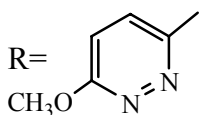


п-аминобензолсульфамид
стрептоцид, сульфаниламид

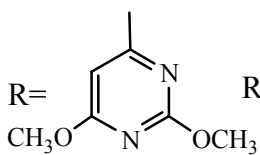


соединения ряда сульфаниламидов

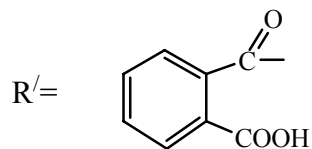
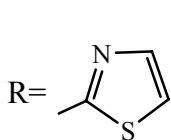
R=COCH₃ R'=H альбуцид (сульфацетамид)(лечение конъюнктивитов, гонореи, пневмонии)



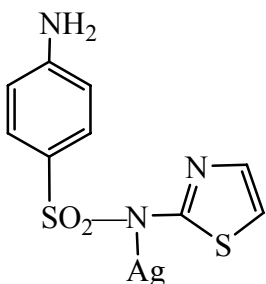
R'=H сульфометоксипиридазин (лечение мененгитов, лепры, пневмонии)



R'=H сульфадиметоксин (лечение туберкулеза, малярии, гриппа, сифилиса)

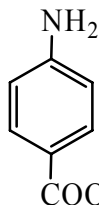


фталазол (фталилсульфатиазол)
(лечение дизентерии, энтероколита)

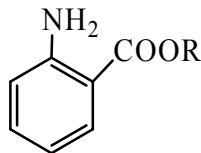


сульфатиазол серебра (антибактериальное и ранозаживляющее действие)
(лечение ожогов, пролежней, трофических язв)

Все сульфаниламидные препараты обладают противомикробным действием. Эти соединения конкурируют с п-аминобензойной кислотой в синтезе фолиевой кислоты, необходимой для образования пуриновых и пиримидиновых оснований в клетках микроорганизмов, и тем самым останавливают рост и развитие микроорганизмов.



$R=C_2H_5$, $n-C_3H_7$, $CH(CH_3)_2$
 $R=C_2H_5$, этил п-аминобензоат или анестезин,
 сложные эфиры ПАБК относятся к анестетикам.



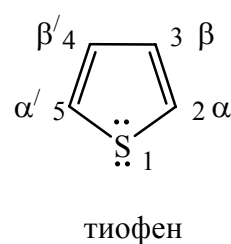
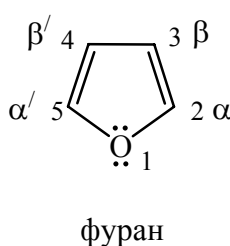
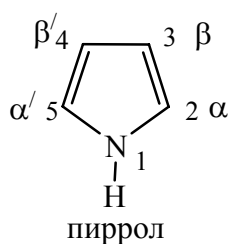
$R=CH_3$, C_2H_5 , метил или этил о-аминобензоаты
 сложные эфиры антралиловой кислоты
 входят в состав эфирных масел
 апельсинового дерева

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Это циклические соединения, в состав которых кроме атомов углерода и водорода входят другие, так называемые гетероатомы – N, O, S, P, Se и т.д. По программе курса мы рассматриваем синтез и реакционную способность наиболее важных гетероциклов, содержащих атомы N, O, S (пятичленные, шестичленные и некоторые конденсированные гетероциклы).

Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом (ГА)

Номенклатура

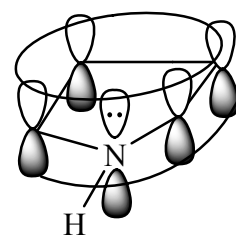
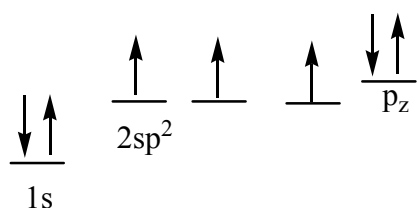


Строение

Все три цикла относятся к ароматическим. Атомы углерода, азота, кислорода, серы находятся в sp^2 -гибридизации, ароматический секстет электронов составлен из $4p-\bar{e}_{ат.С}$ и $2p-\bar{e}_{ГА}$ (см. также тему “Арены, критерии ароматичности”). Ароматические системы этих гетероциклов относятся к π -избыточным, т.к. на 5 атомов цикла приходится $6p-\bar{e}$.

Модель молекулы пиррола

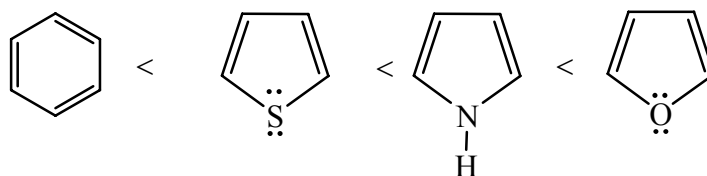
распределение электронов для атома N в sp^2 - гибридизации



Аналогично устроены молекулы фурана и тиофена.

Реакционная способность

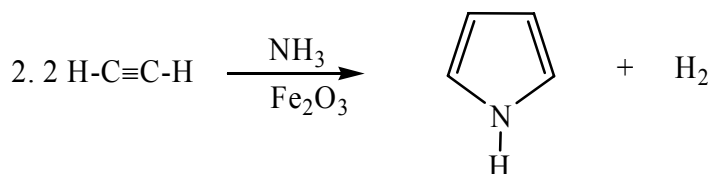
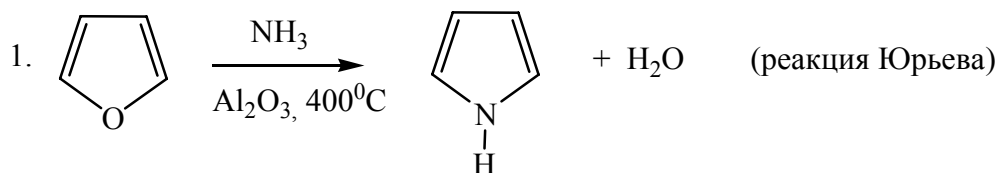
Являясь ароматическими системами, пятичленные гетероциклы вступают преимущественно в реакции электрофильного замещения в специфических условиях. Их реакционная способность значительно выше реакционной способности бензола, причиной является π -избыточность этих гетероциклов. Примерный ряд изменения реакционной способности коррелируются с электроотрицательностью гетероатома (чем выше эта величина, тем выше реакционная способность гетероцикла).



Пиррол

Пиррол представляет собой бесцветное масло, легко окисляющееся при стоянии. Для производных пиррола характерно красное окрашивание сосновой палочки, смоченной конц. HCl.

Методы получения

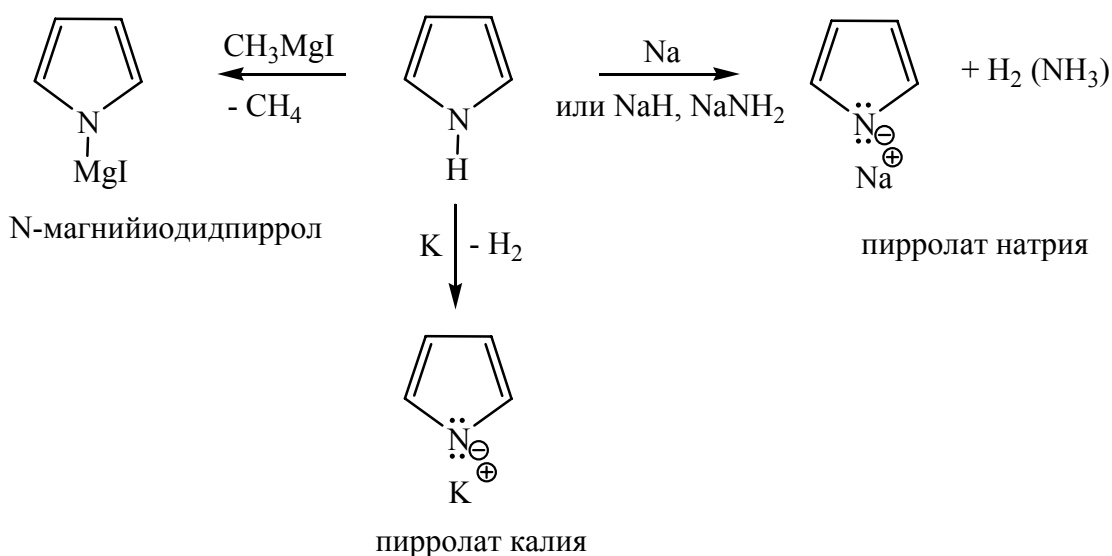


Реакционная способность

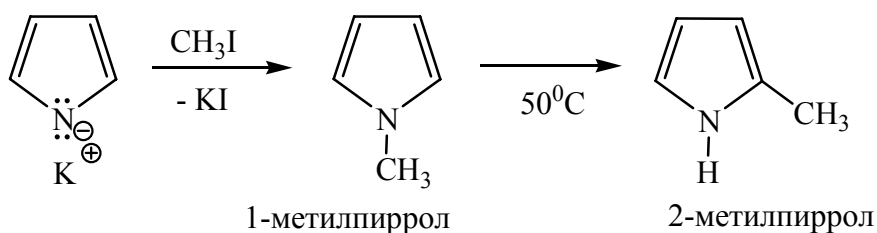
Для пиррола характерны реакции электрофильного замещения, S_EAr , протекающие в особых условиях и преимущественно по α -положению. Пиррол проявляет также свойства NH-кислоты.

I. Кислотно-основные свойства пиррола

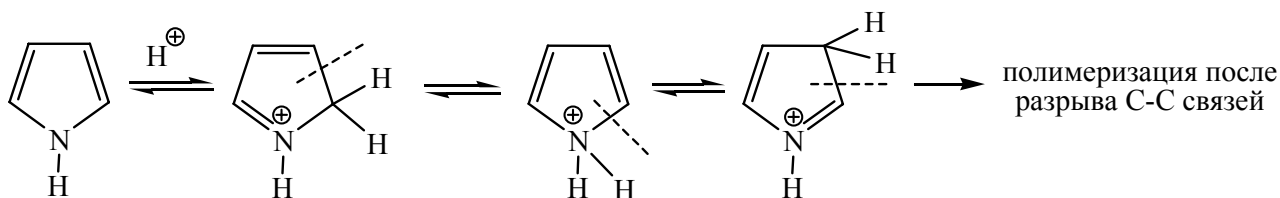
Пиррол является слабой NH-кислотой, $pK_{a_{N-H}}$ 3.8, и способен реагировать со щелочными металлами и сильными основаниями.



Пирролат калия используют для получения 1- и 2-алкилпирролов по следующей схеме:



Основные свойства атома азота пиррола практически отсутствуют за счет включения его неподеленной пары электронов в ароматический секстет, но пиррол способен протонироваться по положениям 1,2,3, образующиеся при этом катионы далее полимеризуются. Это свойство разрушаться под действием минеральных кислот называется ацидофобностью.

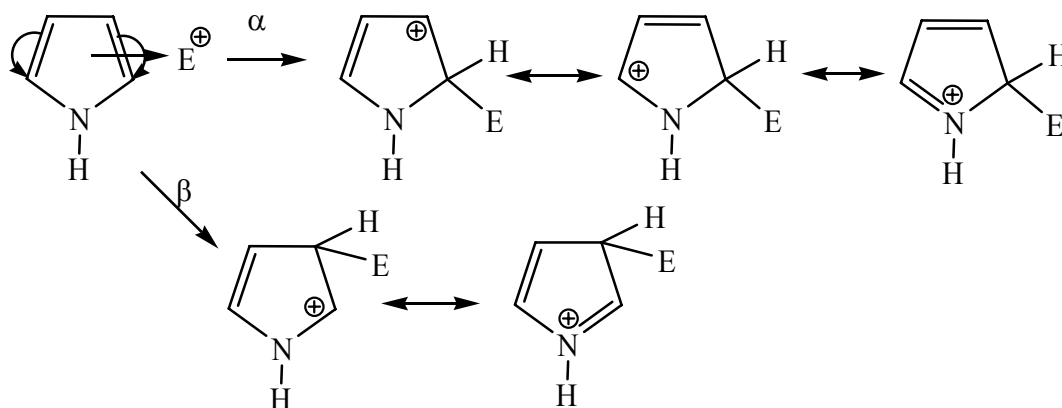


Следствием ацидофобности является недопустимость ведения реакций пиррола в кислой среде.

II. Реакции электрофильного замещения, S_EAr

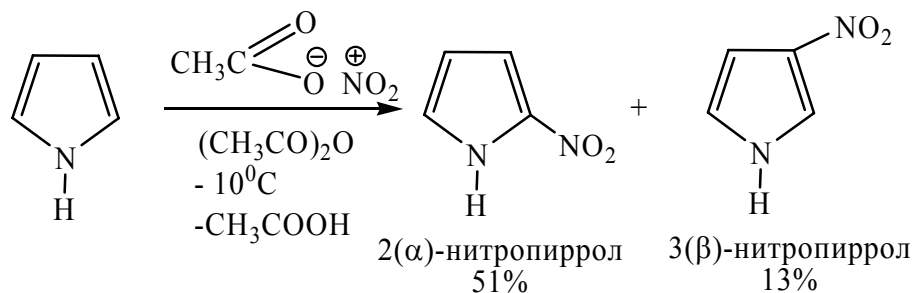
Молекула пиррола поляризована в сторону более электроотрицательного атома азота. Из двух возможных σ -комплексов (α или β), образующихся после атаки электрофила, более устойчивым является α - σ -комплекс, и реакции идут преимущественно по α -положению (если это положение занято, то по α' или β).

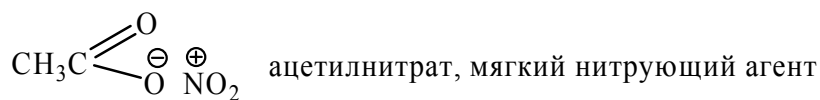
Механизм, S_EAr (общее описание)



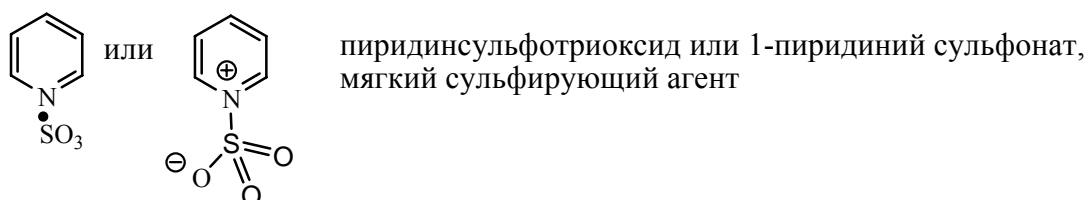
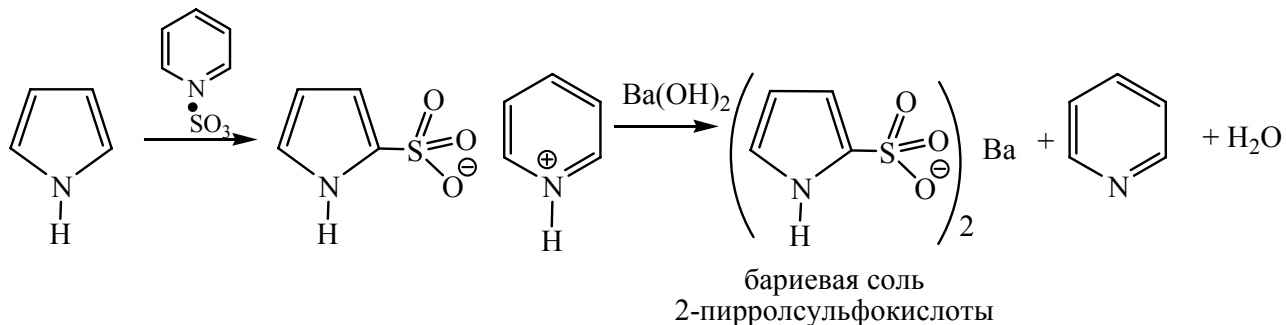
α - σ -Комплекс, описываемый с помощью трех резонансных структур более стабилен и образуется преимущественно.

1. Нитрование



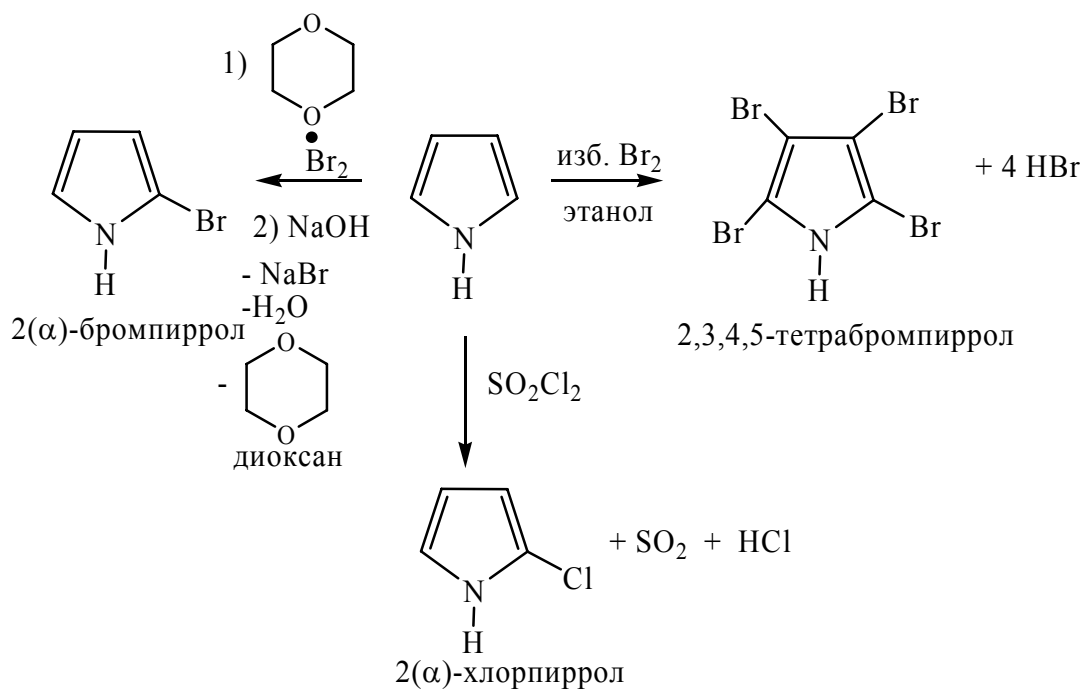


2. Сульфирование



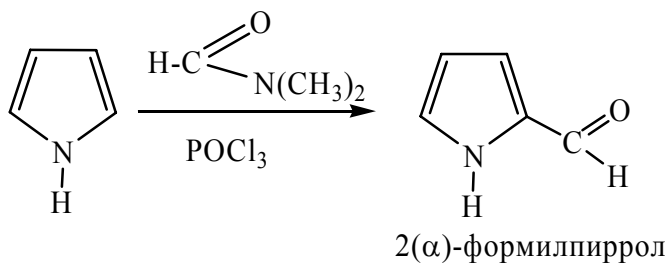
Пирролсульфокислоты неустойчивы, поэтому их выделяют в виде солей.

3. Галоидирование

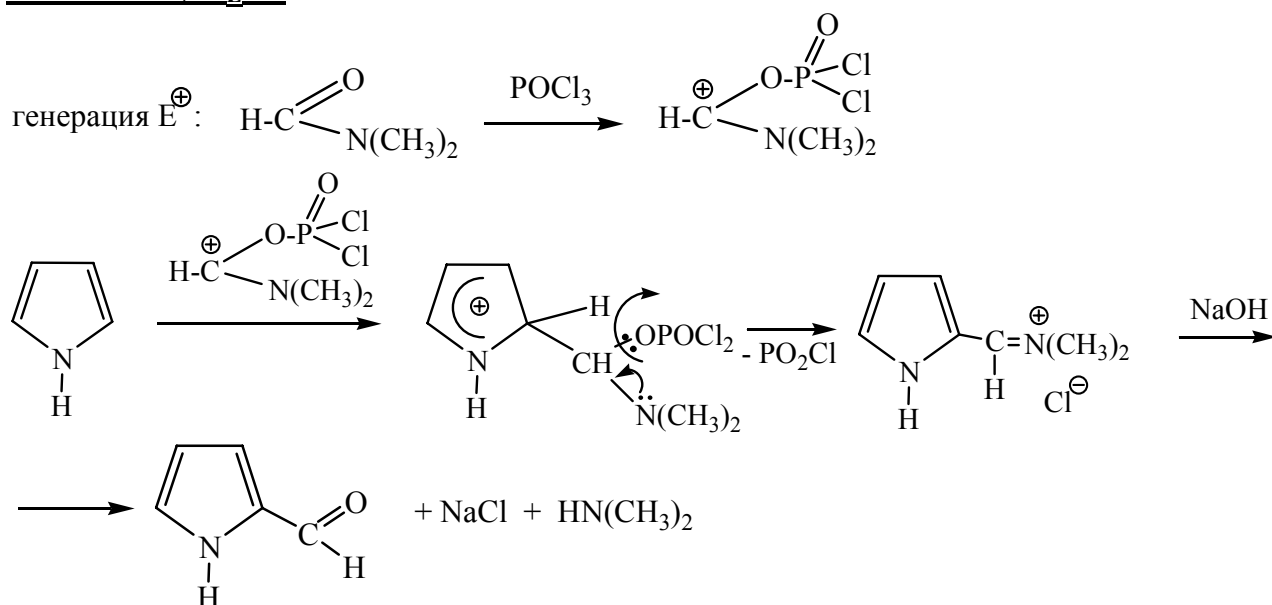


4. Формилирование, ацетилирование

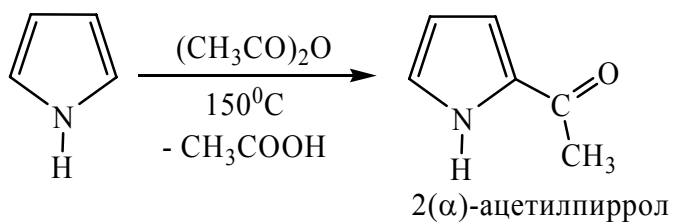
а) Реакция Вильмейера-Хаака



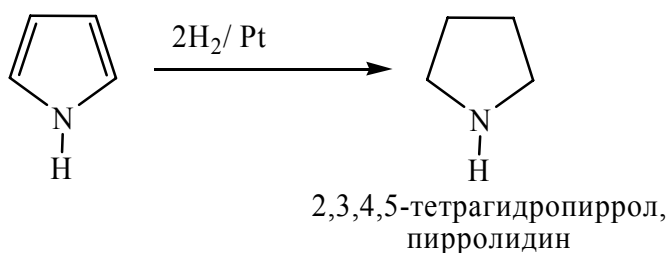
Механизм, S_EAr



б) Ацетилирование

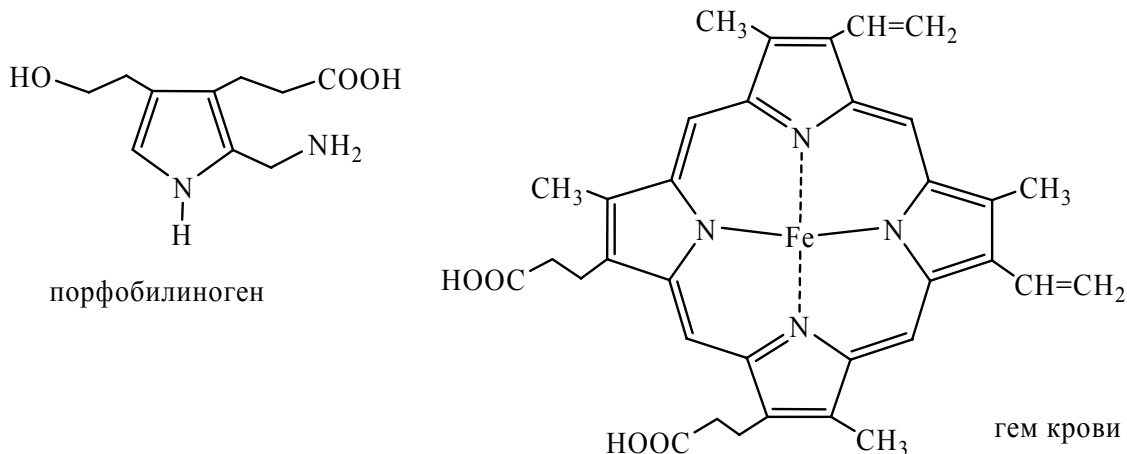


III. Реакции присоединения (гидрирование)

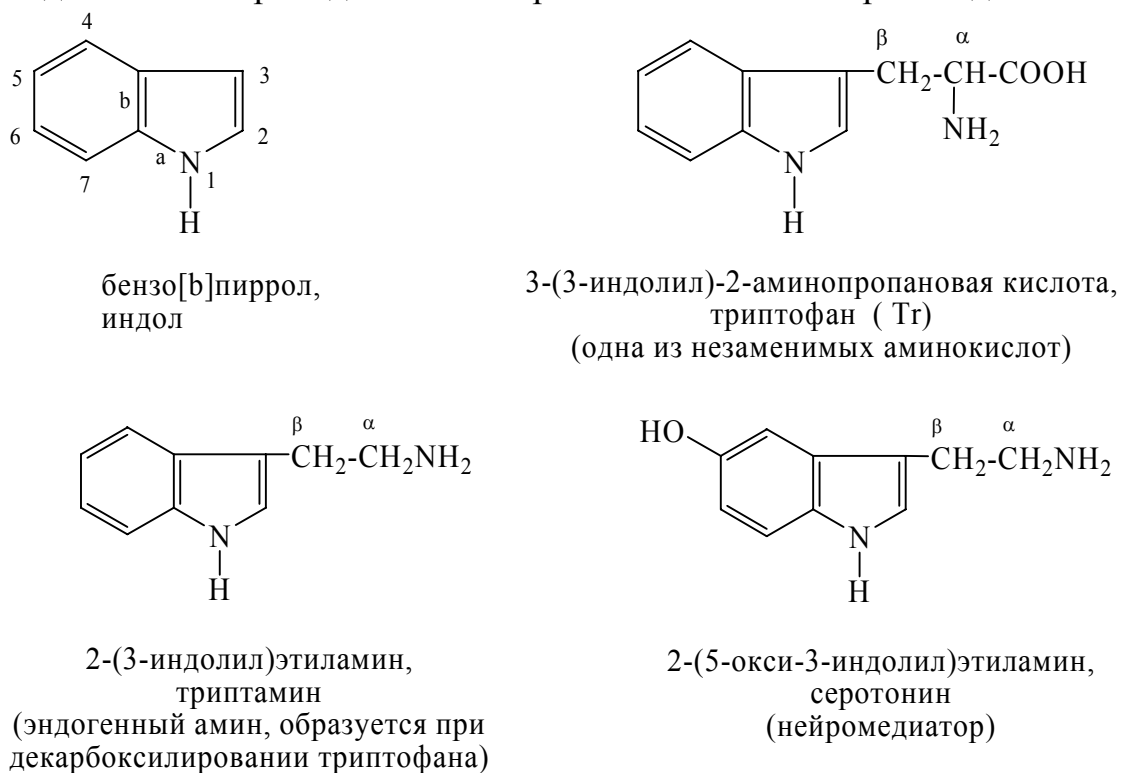


Биологические свойства производных пиррола

Пиррол является родоначальником обширного класса соединений, относящихся к порфиринам, - это гемоглобин, хлорофилл, билирубин (красящее вещество желчи). В живой клетке эти пигменты синтезируются из порфобилиногена, участвующего в процессе основного метаболизма.



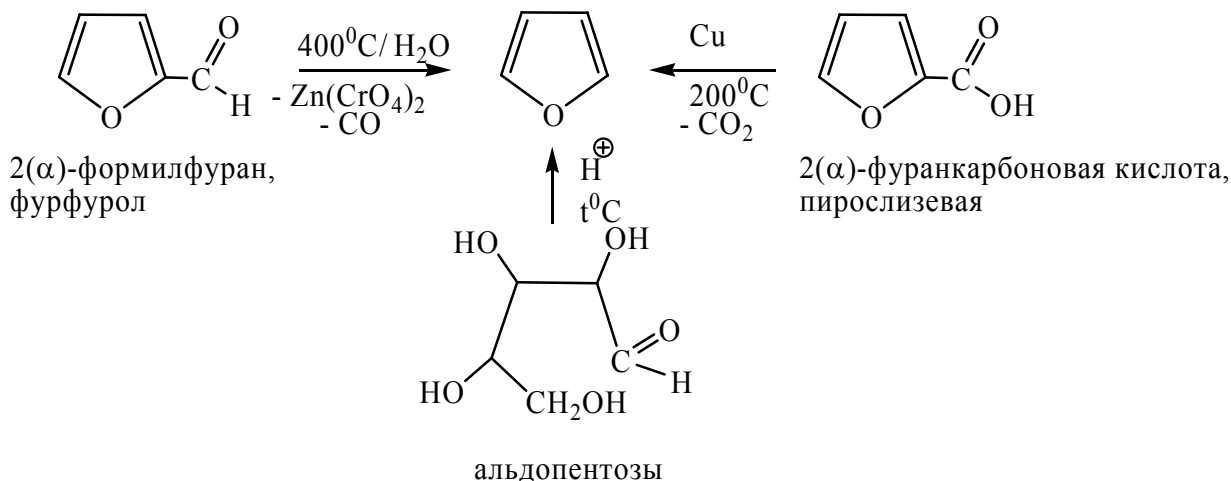
К биологически важным конденсированным производным пиррола относится бензо[b]пиррол – индол. Существует обширная химия производных индола. Ниже приводятся некоторые биогенные его производные.



Фуран

Представляет собой бесцветное масло, легко окисляется при стоянии. Для фурана и его производных характерно зеленое окрашивание сосновых палочек, смоченных конц. HCl.

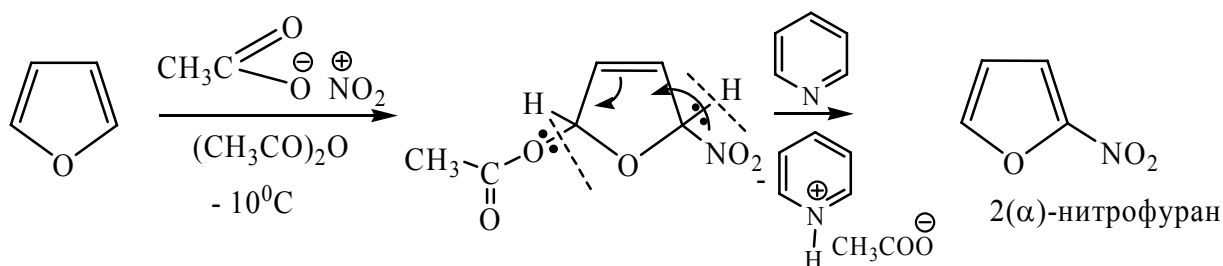
Методы получения



Реакционная способность

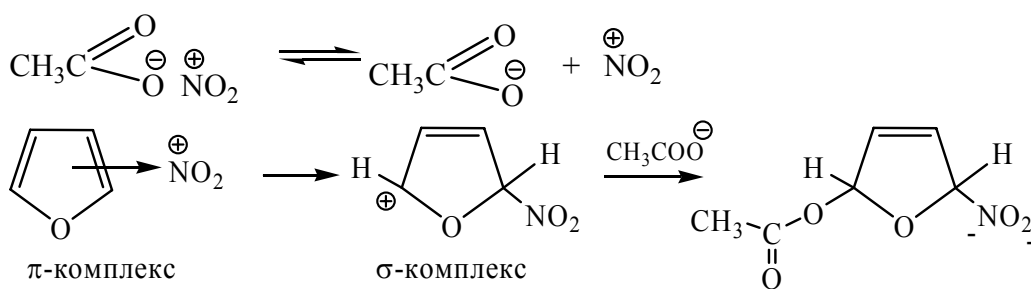
Для фурана характерна двойственная реакционная способность, фуран вступает в реакции электрофильного замещения, S_EAr преимущественно по α -положению (аналогично пирролу) и электрофильного присоединения, Ad_E (в качестве сопряженного диена). Фуран, как и пиррол ацидофобен.

1. Нитрование

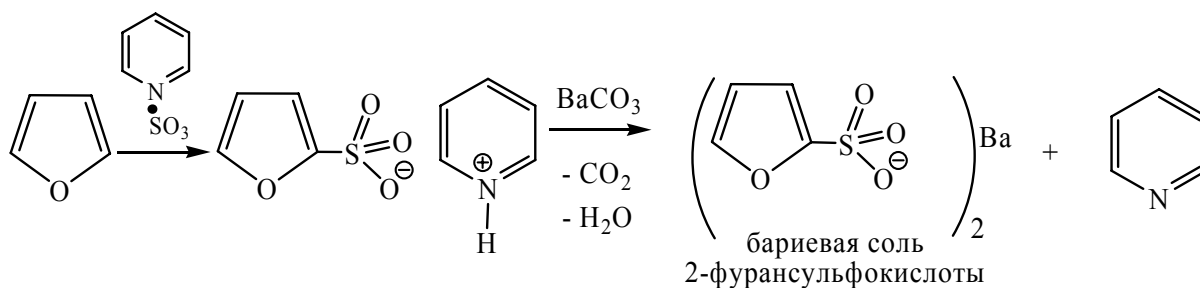


На первой стадии нитрования образуется продукт 1,4-присоединения реагента (проявление свойств сопряженного диена). Далее чтобы получить α -нитрофуран, необходимо элиминировать уксусную кислоту с помощью основания (пиридина).

Механизм 1-ой стадии нитрования, Ad_E

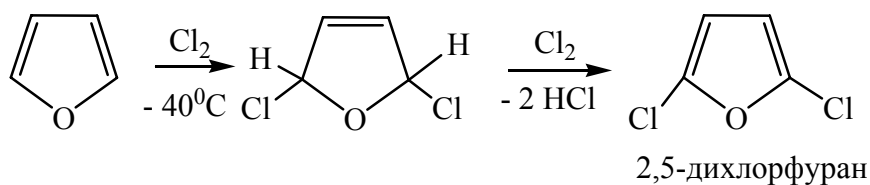


2. Сульфирование

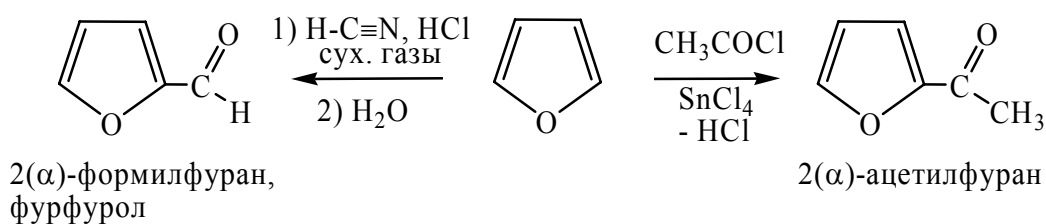


Сульфокислоты фуранового ряда также неустойчивы, как и кислоты ряда пиррола.

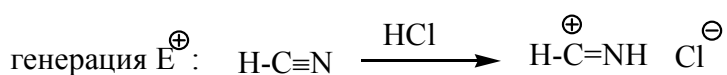
3. Галоидирование

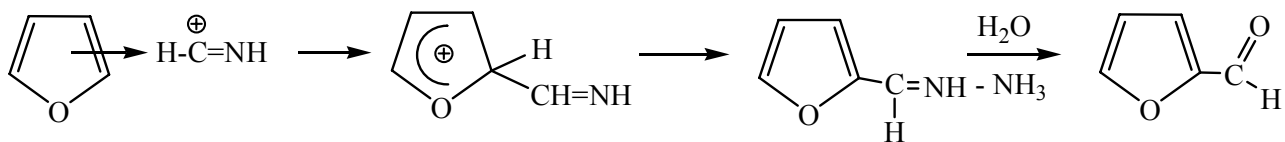


4. Формилирование, ацелирование

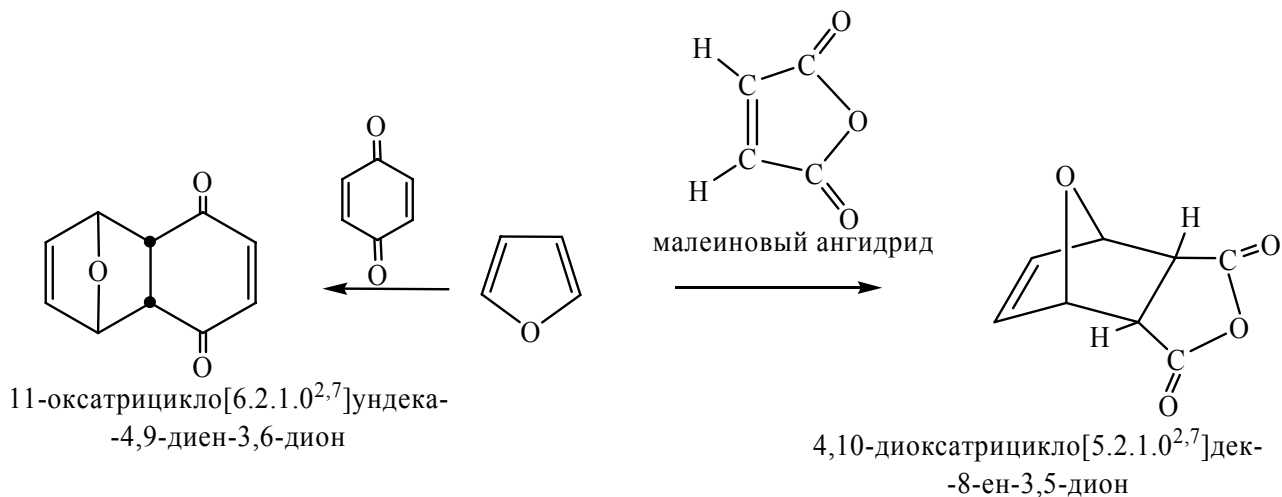


Механизм формилирования, S_EAr

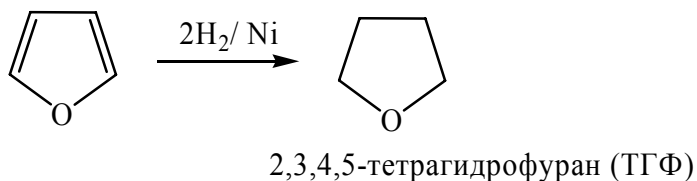




5. Диеновый синтез (реакция Дильса-Альдера)

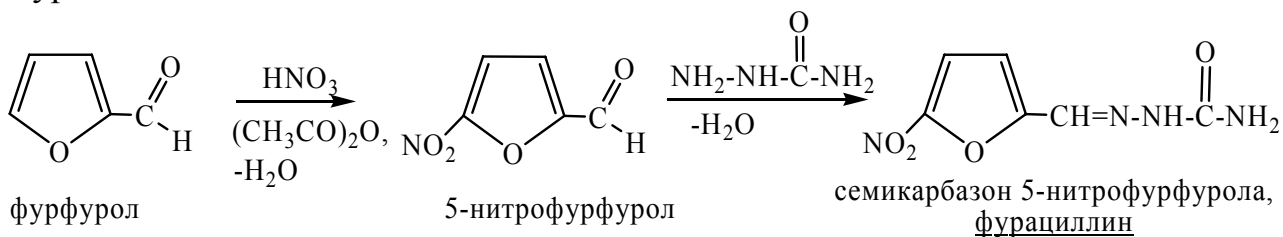


6. Гидрирование



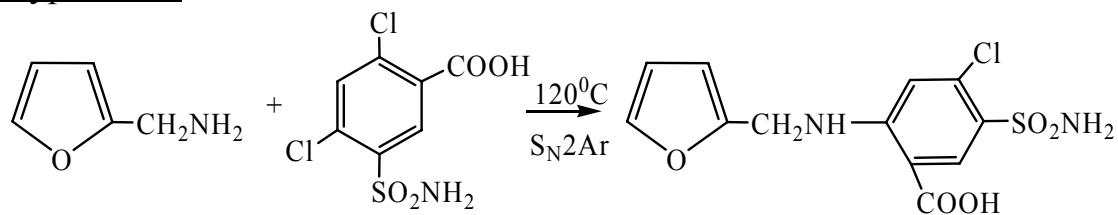
Биологически активные производные фурана (структура и синтез)

Фурациллин



Фурациллин обладает бактерицидными свойствами.

Фуросемид



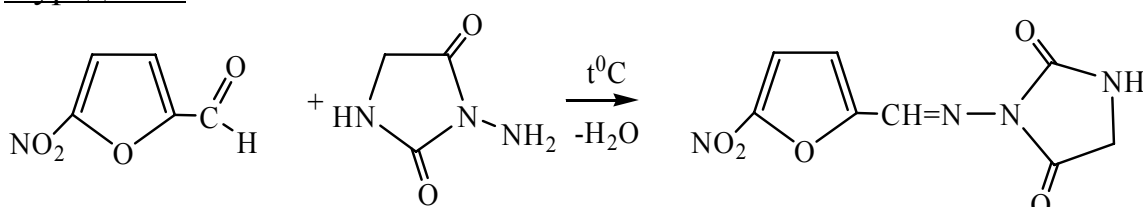
2-фуриламино
метан,
фурфурамин

2,4-дихлор-5-сульфоил-
бензойная кислота

5-(аминсульфоил)-4-хлор-2[2-фуранилметил]
аминобензойная кислота, фуросемид

Фуросемид является диуретиком (снижает артериальное давление, уменьшает отеки). Применяется при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, цирроза печени, отека легких, гипертонии.

Фурадонин



гидантоин

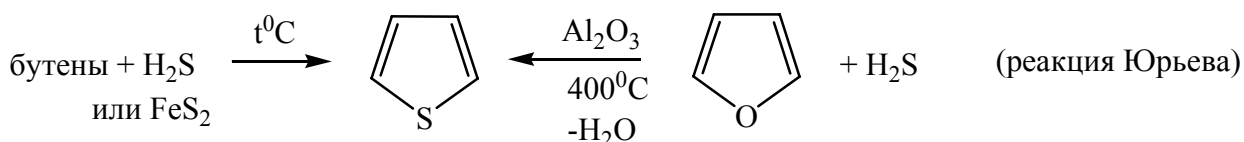
1-[[3-(5-нитро-2-фуранил)-2-метилен]амино]-2,4-
имидазолидиндион, фурадонин

Фурадонин задерживает развитие микроорганизмов, устойчивых к действию сульфаниламидов и антибиотиков.

Тиофен

Тиофен представляет собой маслянистую жидкость, устойчивую при стоянии.

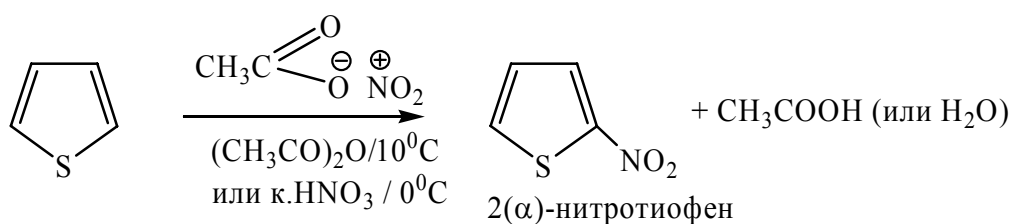
Методы получения



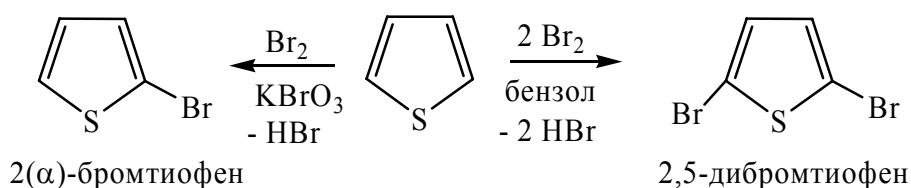
Реакционная способность

Тиофен вступает в реакции электрофильного замещения, $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$. Он наименее реакционноспособен, по сравнению с пирролом и фураном, не ацидофобен. Реакции идут преимущественно в α -положение тиофенового цикла.

1. Нитрование

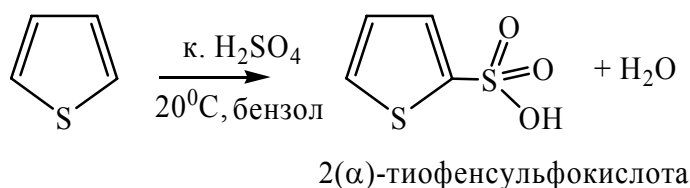


2. Галоидирование



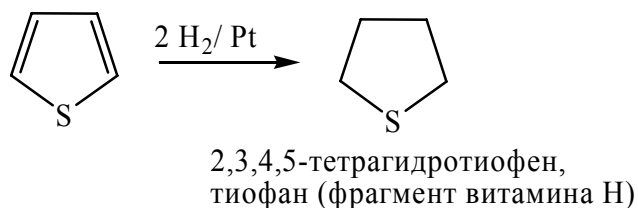
Обратите внимание, что бромирование тииофена идет в бензоле, который менее реакционноспособен и выступает в роли растворителя.

3. Сульфирование



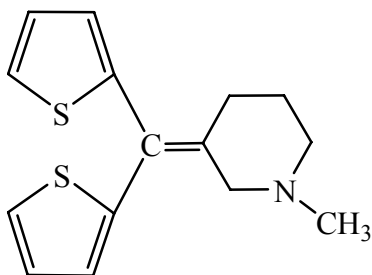
Данную реакцию используют для очистки бензола от примесей тииофена (при встряхивании бензола с концентрированной серной кислотой, образующаяся α-ттиофенсульфокислота, которая растворяется в серной кислоте).

4. Гидрирование



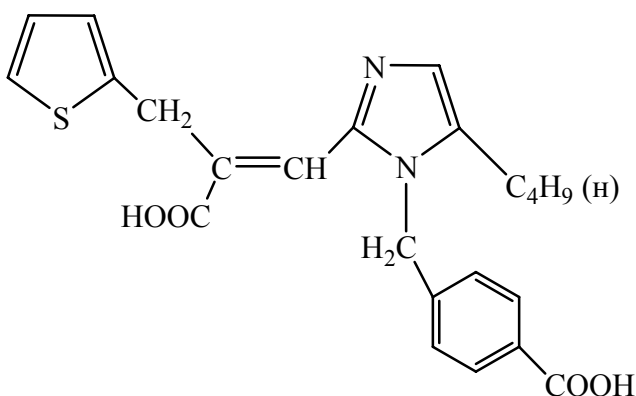
Биологически активные производные тиофена

Типепидин, 3-(ди-2-тиенилметил)-1-метилпиперидин



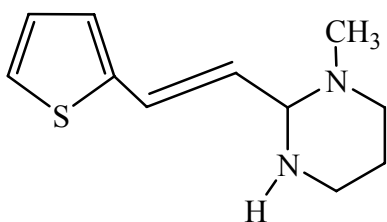
Тиреоидное действие (биорегулирующее влияние на щитовидную железу).

Эпросартан, (E)- α -[[2-бутил-1-[4-карбоксифенил)метил]-1H-имидазол-5-ил]метил]-2-тиофенпропановая кислота



Антигипертензивное действие (лечение гипертонии).

Пирантел, (E)-1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-(2-тиенил)этинил]пиримидин), в виде тартрата – соли D-винной кислоты

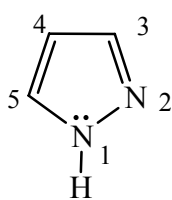


Антигельминтное действие.

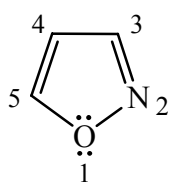
Пятичленные азотсодержащие гетероциклы с двумя гетероатомами

Общее название в зависимости от расположения гетероатомов – 1,2-азолы и 1,3-азолы.

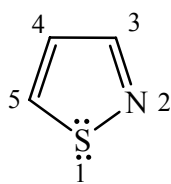
1,2-Азолы



пиразол

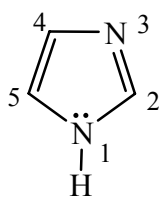


изоксазол

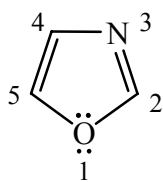


изотиазол

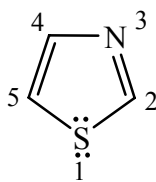
1,3-Азолы



имидазол



оксазол



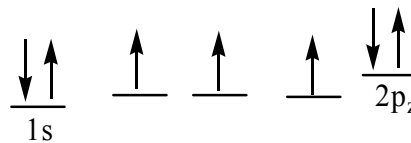
тиазол

В данном курсе не рассматриваются методы синтеза 1,2- и 1,3-азолов. Реакционная способность описывается только для наиболее важных с точки зрения фармации гетероциклов – пиразола и имидазола.

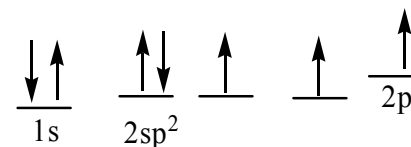
Строение пиразола и имидазола

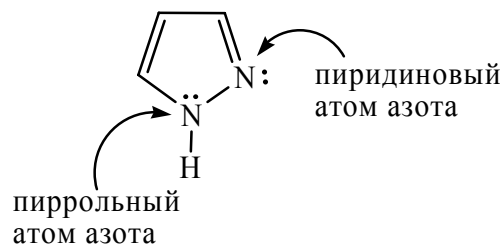
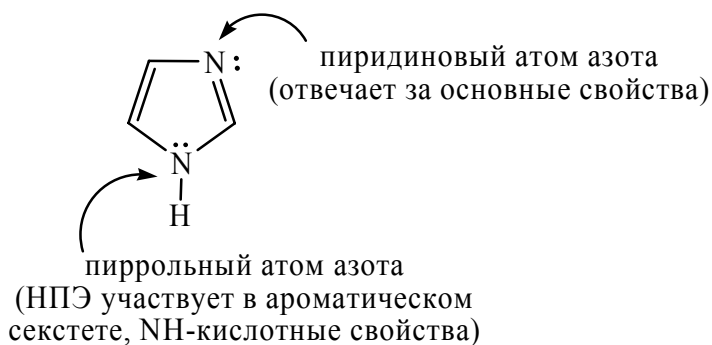
Пиразол и имидазол относятся к ароматическим соединениям. Атом азота, имеющий протон, предоставляет свою НПЭ в ароматический секстет. Этот атом азота называется **пиррольным**. Второй атом азота, его называют **пиридиновым**, отдает только один $p-\bar{e}$, его НПЭ расположена на sp^2 -гибридных орбиталях и обуславливает основные свойства обоих гетероциклов. Таким образом, ароматический секстет этих гетероциклов состоит из 3-х $p-\bar{e}$ атомов углерода, 2-х $p-\bar{e}$ НПЭ атома азота и одного $p-\bar{e}$ атома азота пиридинового типа.

распределение электронов в
пиррольном атоме азота

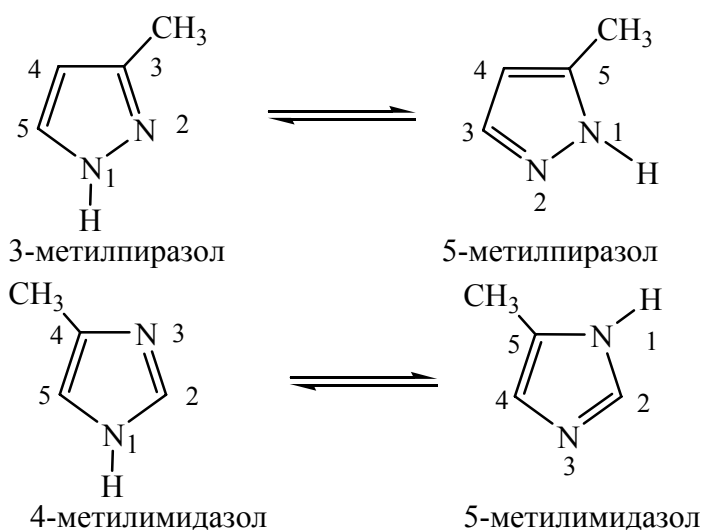


распределение электронов в
пиридиновом атоме азота





Прототропная таутомерия производных пиразола и имидазола

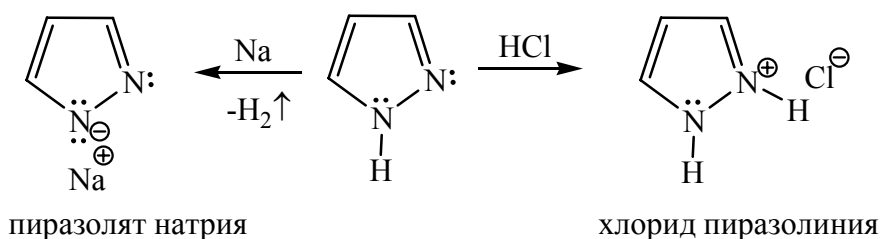


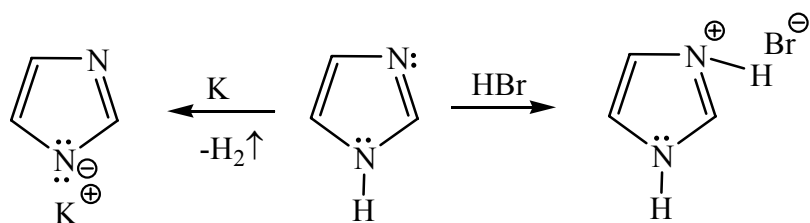
Нумерация в циклах производится от пиррольного атома азота.

Реакционная способность

1. Кислотно-основные свойства

Имидазол и пиразол являются амфотерными соединениями, проявляя основные и NH-кислотные свойства. Из-за взаимного акцепторного влияния атомов азота, расположенных рядом, основность пиразола на четыре порядка меньше основности имидазола.





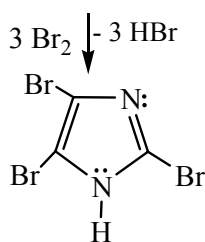
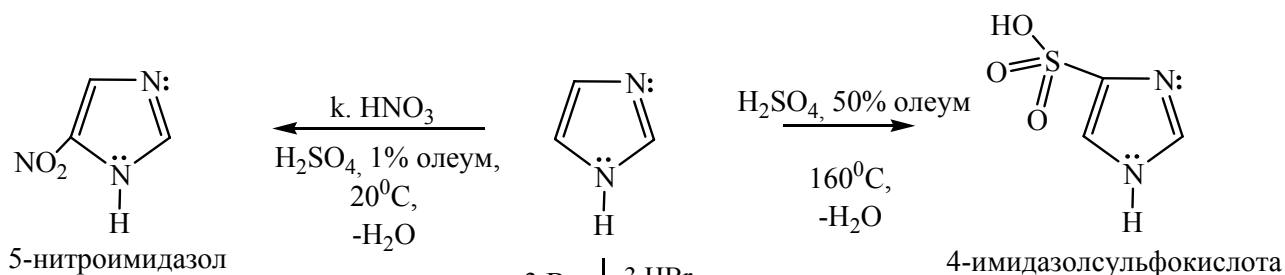
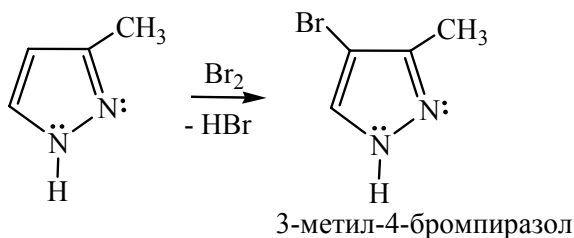
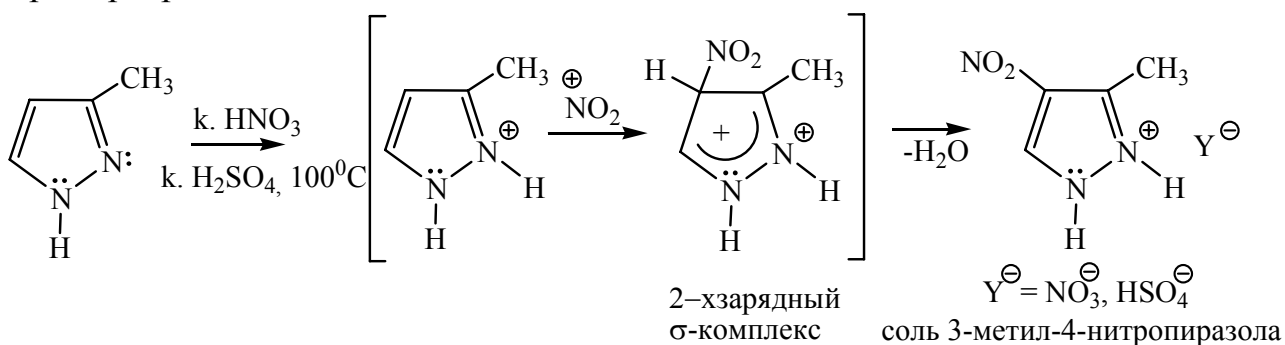
имидазолят калия

бромид имидазолия

2. Реакции электрофильного замещения, S_EAr

Реакции электрофильного замещения, S_EAr протекают с трудом в жестких условиях (сравните с реакционной способностью гетероциклов с одним гетероатомом), в 10^{10} раз медленнее бензола. Причиной является протонирование в кислых условиях основного (пиридинового) атома азота и трудности при образовании двух зарядного σ -комплекса. Реакции идут преимущественно в положение 4 для пиразола и положение 5(4) для имидазола.

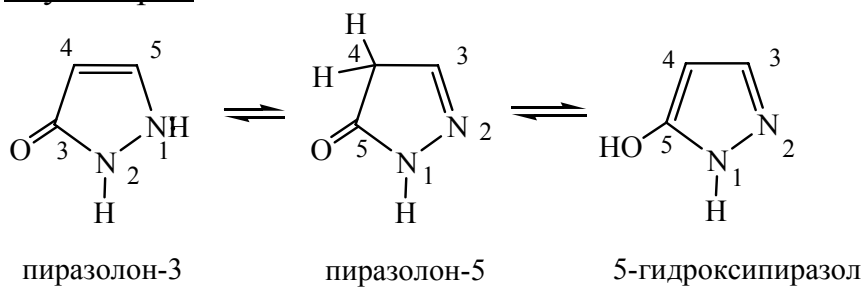
Примеры реакций



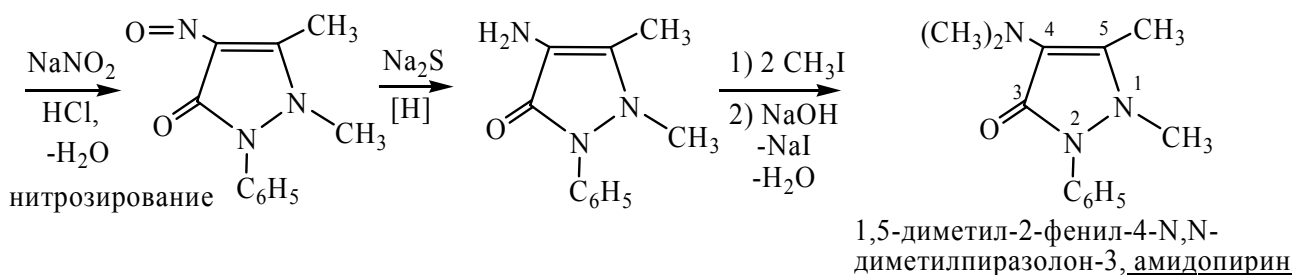
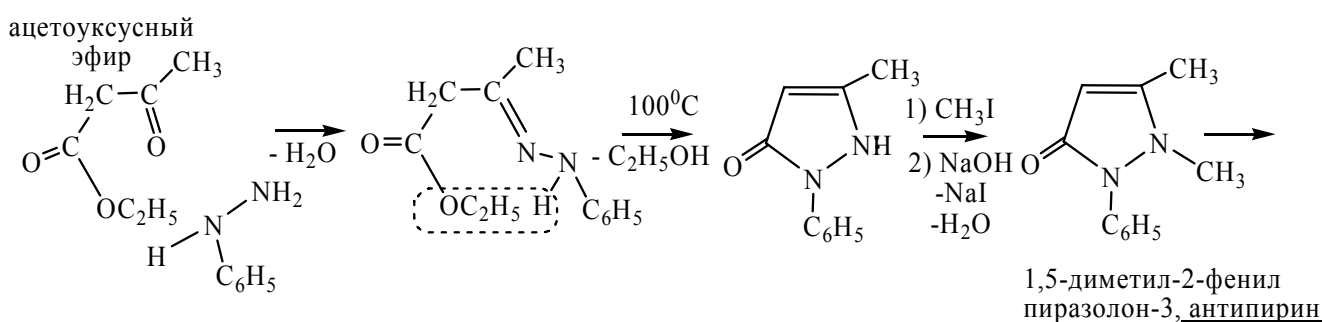
2,4,5-трибромимидазол

Строение и синтез лекарственных средств на основе пиразолона-3

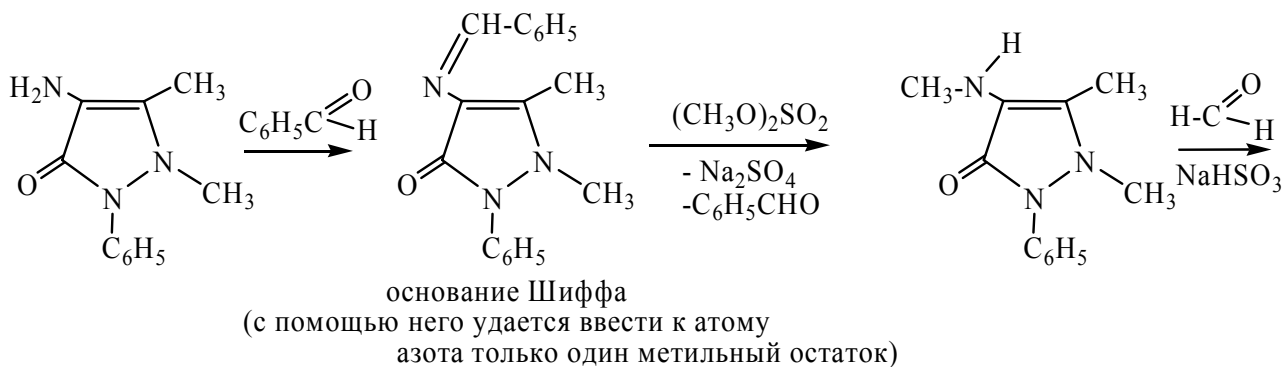
Таутомерия

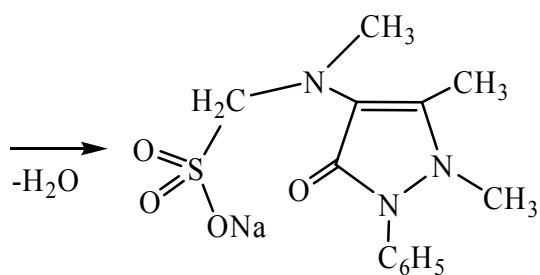


Синтез антипирина и амидопирина



Синтез анальгина

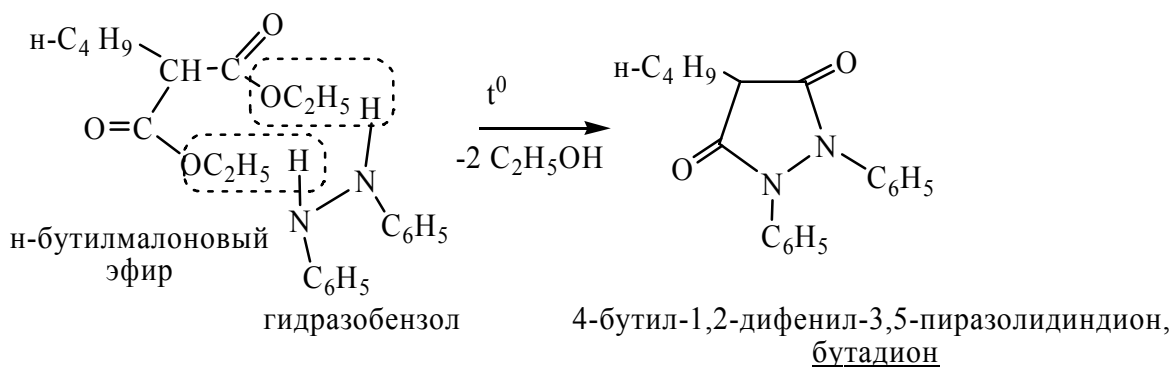




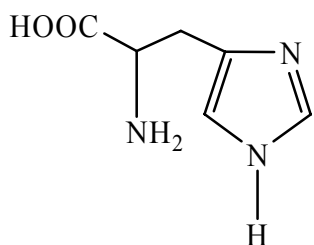
1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-4-пиразолил(метил)аминометансульфоновая кислота, анальгин

Антипирин, амидопирин и аналгин относят к так называемым ненаркотическим анальгетикам. Растворимость аналгина в водных средах значительно выше растворимости антипирина и амидопирина из-за наличия в его структуре группировки SO_3Na , в результате улучшается всасываемость аналгина и ускоряется его действие в качестве анальгетика. Ниже приведен синтез бутадиона, который применяют в качестве анальгетика при болях в суставах.

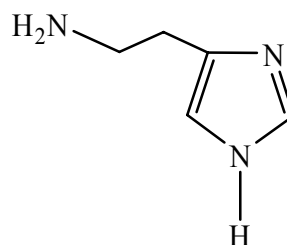
Синтез бутадиона



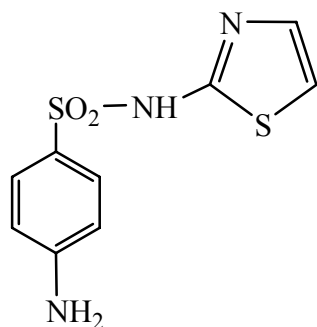
Некоторые другие биологически активные производные пятичленных гетероциклов, содержащих два гетероатома



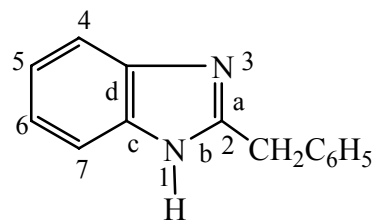
4-имидазолил-2-аминопропановая кислота, гистидин, (незаменимая аминокислота)



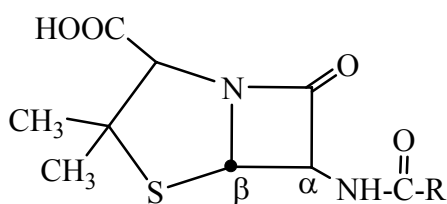
2(4-имидазолил)этиламин, гистамин, (биогенный амин)



2-(4-аминофенилсульфон-амидо)-1,3-тиазол,
норсульфазол
(сульфаниламид)



2-бензилбензо[d]имидазол,
дибазол (гипотензивное, антивирусное
действие)

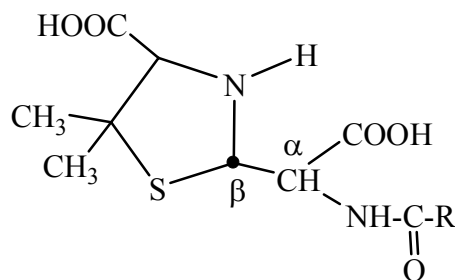


пенициллины

R=CH₂C₆H₅ - пенициллин G

R=CH₂OC₆H₅ - оксипиллин

R= $\begin{array}{c} \text{CH-C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$ - ампициллин



пенициллоиновые кислоты

Пенициллин G, 3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-фенилацетил)амино]-4-тия-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота

Оксипиллин, 3,3-диметил-7-оксо-6-[(2-феноксацетил)амино]-4-тия-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота

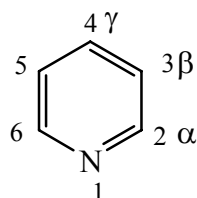
Ампициллин, 6-[(2-амино-2-фенилацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тия-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоновая кислота

Пенициллины являются β-лактамами пенициллоиновых кислот и обладают выраженной бактерицидной активностью. β-Лактамный цикл относится к четырехчленным и следовательно нестабилен, при нагревании раскрывается, и пенициллины превращаются в производные пенициллоиновых кислот (пятичленные и шестичленные γ- и δ-лактамы относительно устойчивы). С учетом термической нестабильности пенициллинов разработаны специальные методы их выделения из культуральных сред, например, лиофильная сушка (удаление воды при пониженном давлении без нагревания).

Шестичленные гетероциклы с одним атомом азота

В данном курсе будут рассмотрены методы получения, строения и реакционная способность пиридина и хинолина.

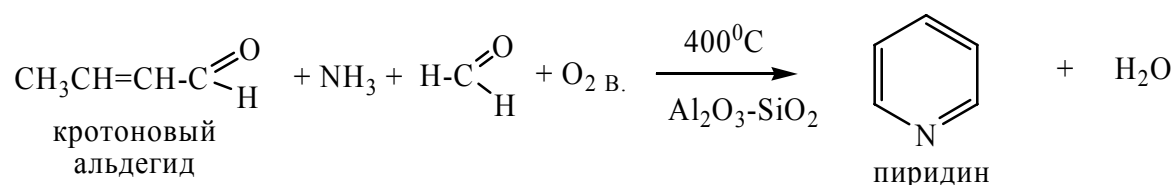
Пиридин



Бесцветная жидкость с сильным неприятным запахом. При стоянии окисляется, желтеет.

Синтез пиридина

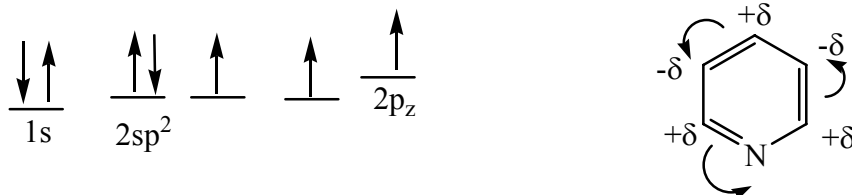
- 1) Из каменноугольной смолы;
- 2) По реакции Чичибабина:



Строение пиридина.

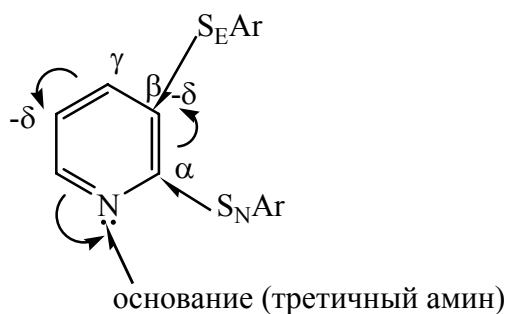
Пиридин относится к ароматическим соединениям, ароматический секстет которого состоит из 5p- \bar{e} атомов углерода и 1p- \bar{e} атома азота, НПЭ атома азота находится на sp^2 -гибридной орбитали и не участвует в образовании секстета, что обуславливает наличие основных свойств пиридина.

Распределение электронов в атоме азота пиридина:



За счет большей электроотрицательности атома азота по сравнению с атомом углерода, электронная плотность p- \bar{e} в пиридине стянута к атому азота, поэтому ароматическая система пиридина называется π-дефицитной.

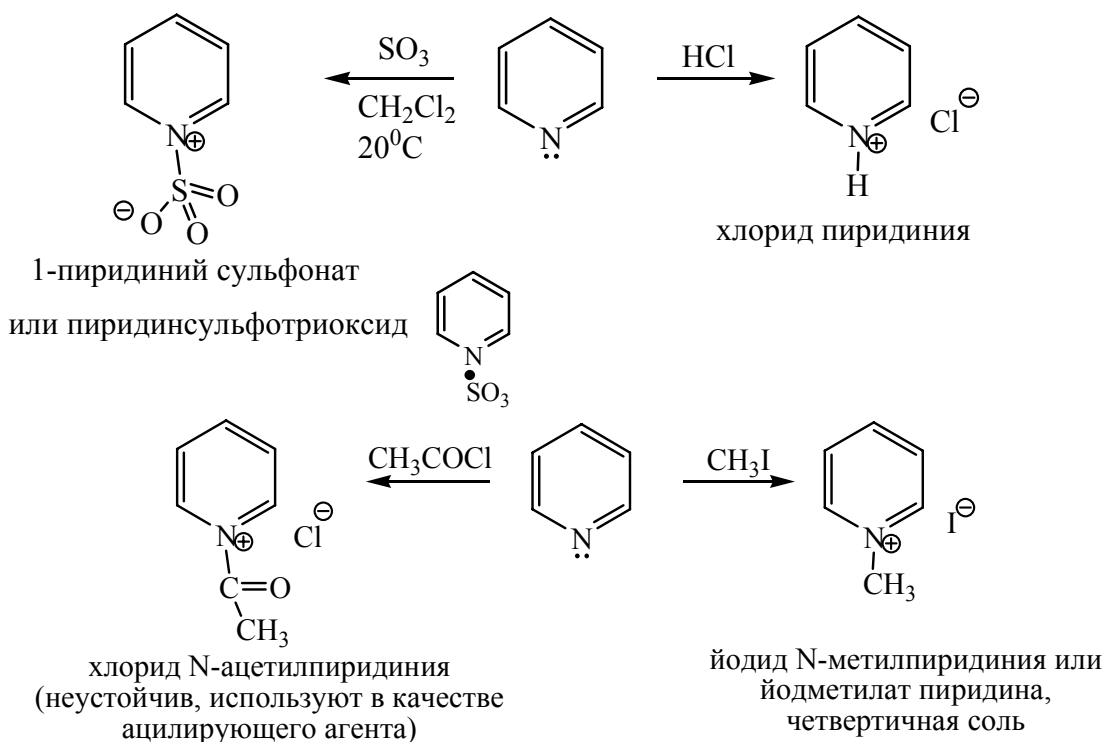
Реакционная способность пиридина



Пиридин проявляет свойства третичного амина, вступает в реакции электрофильного замещения (β -положение) и реакции нуклеофильного замещения ($\alpha(\gamma)$ -положение).

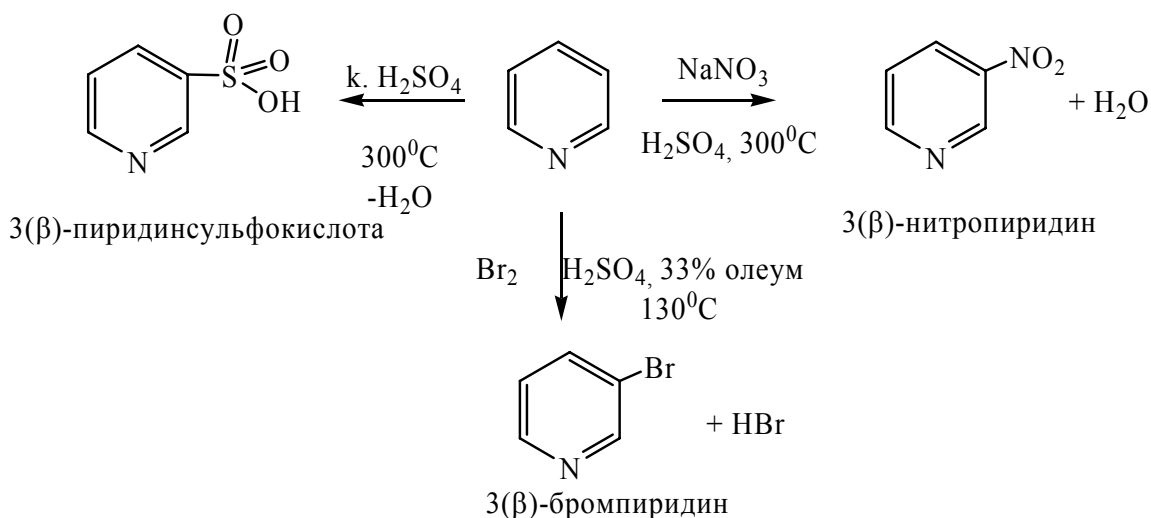
I. Основные и нуклеофильные свойства

Пиридин относится к очень слабым основаниям, $K_b \cdot 10^{-9}$ и слабым нуклеофилам. Причиной является электронное строение атома азота (sp^2): из-за большей доли s-орбитали (по сравнению с sp^3 -гибридизацией) НПЭ атома азота находится достаточно близко к ядру, что снижает возможности атома азота предоставлять эту пару при образовании солей и проявлении нуклеофильных свойств. Тем не менее пиридин легко образует соли с минеральными и органическими кислотами, алкилируется и ацилируется.



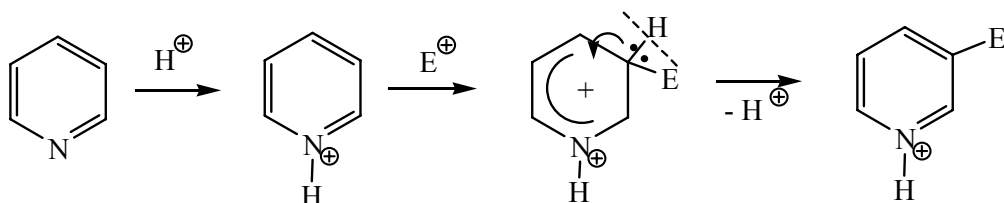
II. Реакции электрофильного замещения

Реакции электрофильного замещения идут с трудом в очень жестких условиях в положение $\beta(\beta')$ (аналогия с пиразолом и имидазолом).



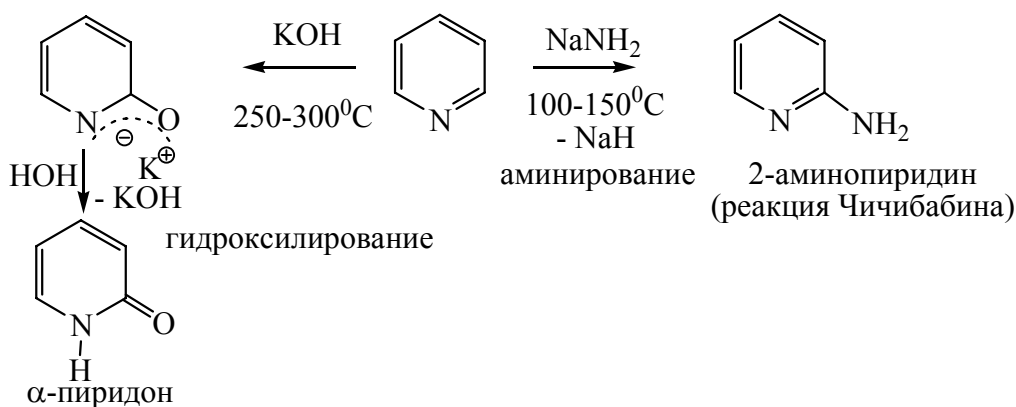
Механизм реакций, $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$

Реакция идет через образование соли из пиридина с реагентом (при сульфировании) или с катализатором (при нитровании и бромировании), а затем двухзарядного σ -комплекса.

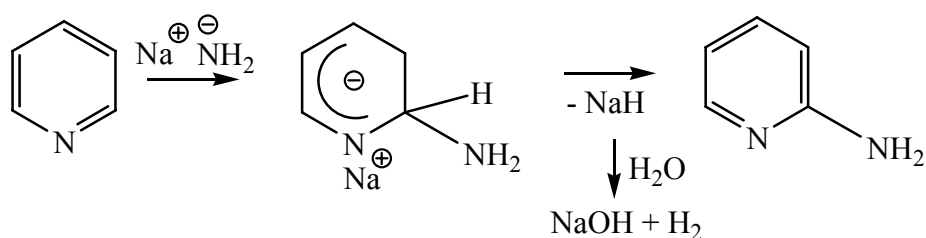


III. Реакции нуклеофильного замещения

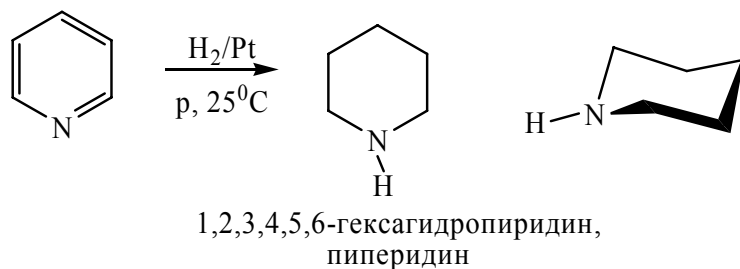
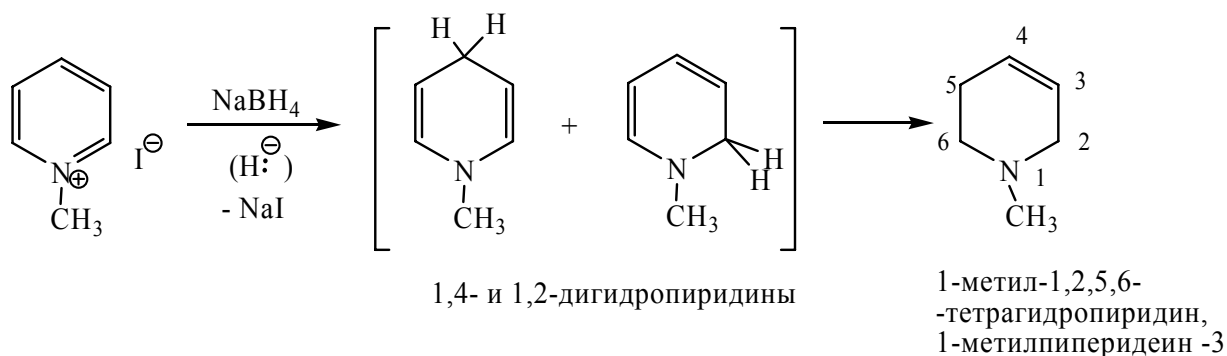
Реакции нуклеофильного замещения не были характерны для бензола и его гомологов. Введение в ароматическое ядро атома азота приводит к его обеднению электронами и как следствие появлению реакций нуклеофильного замещения. Но электроноакцепторные свойства атома азота недостаточно велики, поэтому реакции идут в жестких условиях в $\alpha(\gamma)$ -положение.



Механизм аминирования, $\text{S}_{\text{N}}\text{H}$



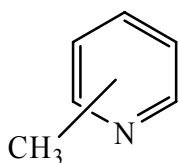
IV. Восстановление (гидрирование)



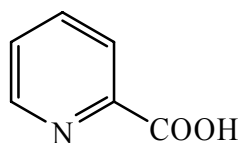
Пиперидин имеет кресловидную конформацию, относится ко вторичным аминам, атом азота находится в sp^3 -гибридизации и пиперидин является более сильным основанием ($K_{\text{b}} 10^{-3}$), чем пиридин. Для пиперидина характерны свойства, аналогичные свойствам вторичных алифатических аминов.

Биологически активные производные пиридина и пиперидина

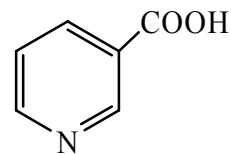
1. Гомологи пиридина, пиридинкарбоновые кислоты и их производные.



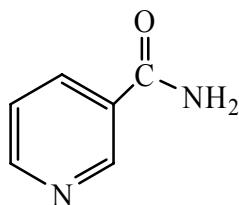
1(2,3)-метилпиридины,
 $\alpha(\beta,\gamma)$ -пиколины



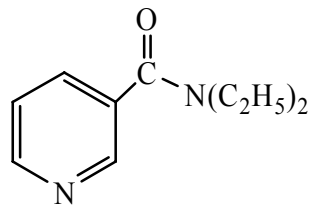
2(α)-пиридинкарбоновая кислота, 3(β)-пиридинкарбоновая кислота,
пиколиновая кислота



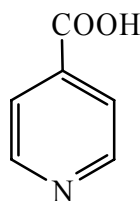
никотиновая кислота или
провитамин PP



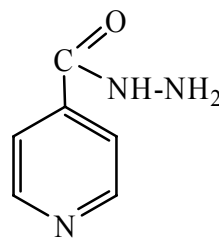
амид никотиновой кислоты
никотинамид,
витамин PP



N,N-диэтиламид никотиновой кислоты
кордиамин или корамин
стимулятор центральной нервной системы,
водорастворимый заменитель камфоры

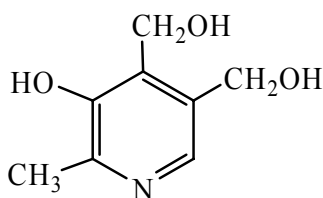


4(γ)-пиридинкарбоновая кислота,
изоникотиновая кислота

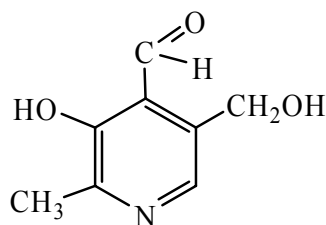


гидразид изоникотиновой кислоты,
изониазид,
противотуберкулезное действие

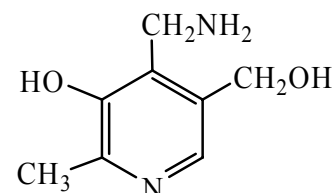
Витамины В₆ (катализаторы азотистого обмена)



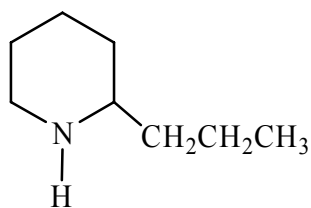
3-гидрокси-5-гидроксиметил-
2-метил-4-пиридилметанол,
пиридоксин



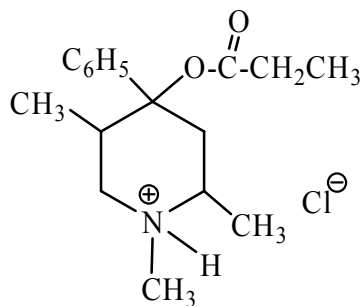
3-гидрокси-5-гидроксиметил-
2-метилизоникотинальдегид,
пиридоксаль



4-амино-5-гидрокси-
6-метил-3-пиридилметанол,
пиридоксамин

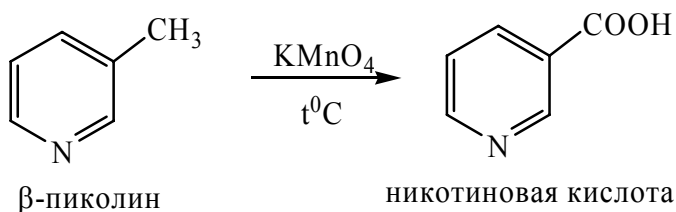


2-н-пропилпиперидин,
кониин,
алкалоид цекуты (яд)



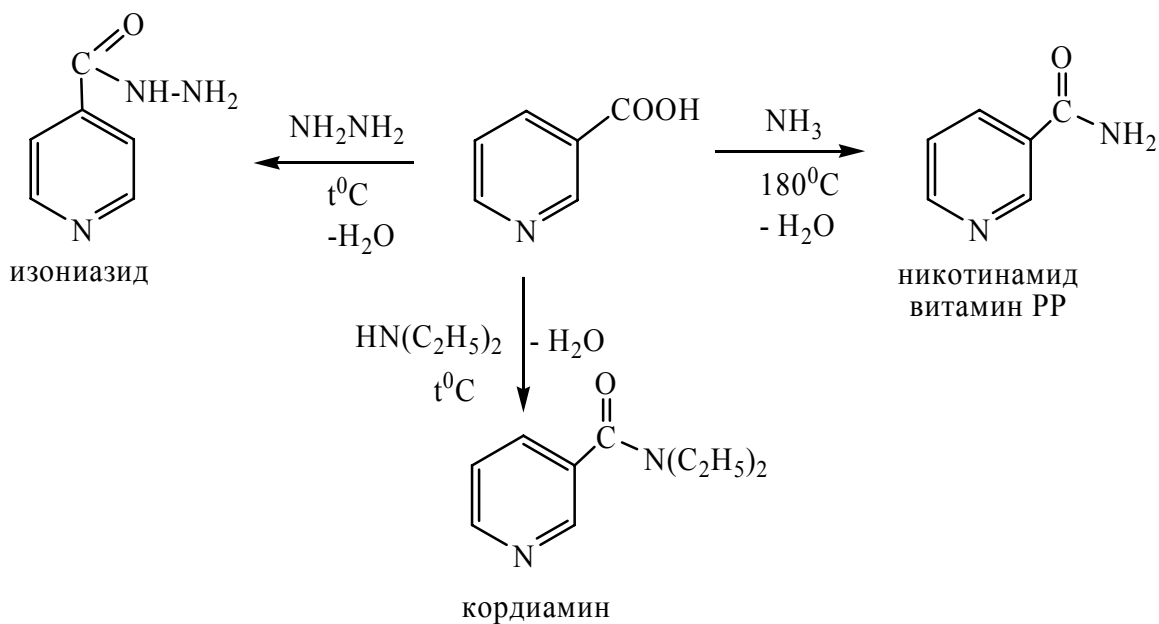
гидрохлорид пропионата
1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ола,
промедол,
анальгетик

Описание синтезов некоторых производных пиридина



β -пиколин

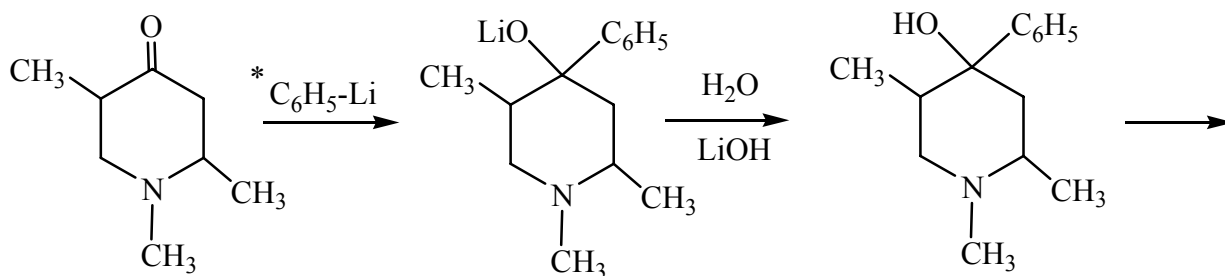
никотиновая кислота

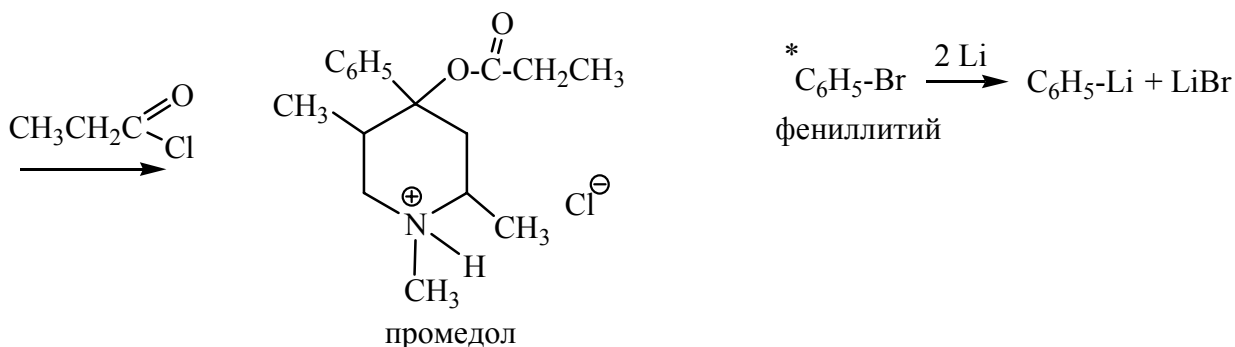


изониазид

никотинамид
витамин PP

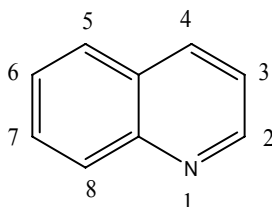
кордиамин





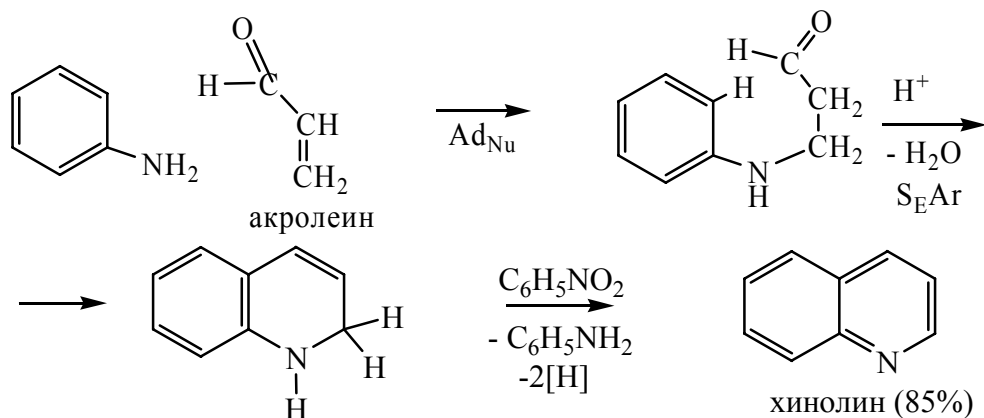
Хинолин

Хинолин является конденсированным производным пиридина. По агрегатному состоянию - бесцветная жидкость с резким сладковатым запахом, легко окисляется.



Синтез хинолина (по Скраупу)

Для синтеза используют анилин и глицерин в присутствии концентрированной серной кислоты, растворителем является нитробензол, последний выполняет также роль дегидрирующего агента на заключительной стадии синтеза. На первой стадии из глицерина под действием концентрированной серной кислоты образуется акролеин.

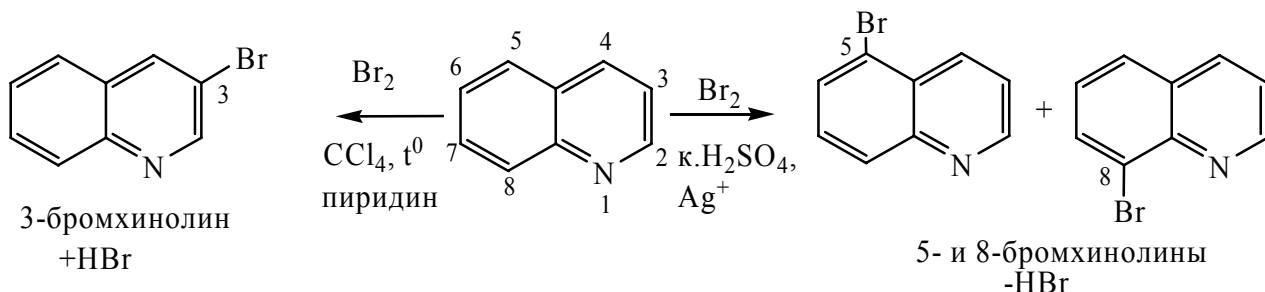
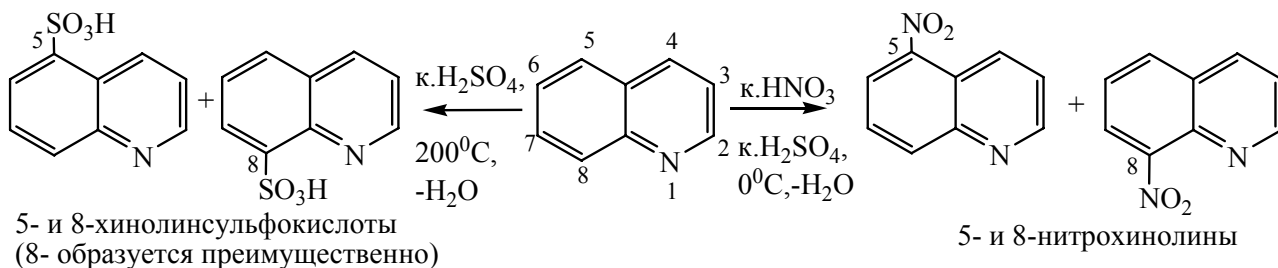


Реакционная способность

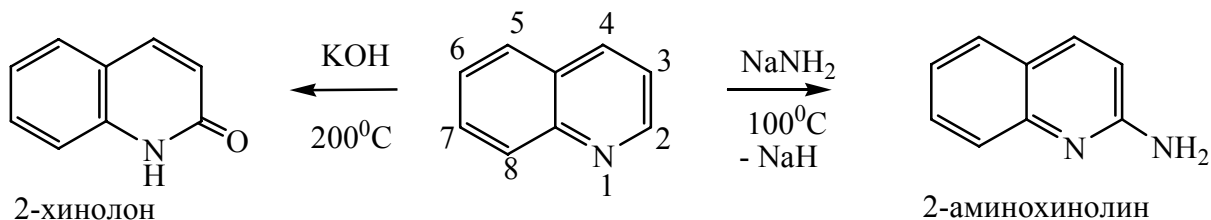
Аналогично пиридину хинолин проявляет свойства третичного амина (образует соли, четвертичные соли), а также вступает в реакции электрофильного и нуклеофильного замещения.

I. Реакции электрофильного замещения, S_EAr

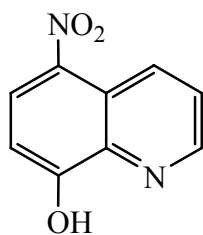
Если реакции идут в кислой среде пиридиновый фрагмент молекулы за счет протонирования становится труднодоступным для атаки электрофила (E^+), поэтому E^+ атакует бензольный фрагмент молекулы, и реакции идут по положениям 5 и 8 (в этом случае резонансный гибрид энергетически более выгоден). При отсутствии кислоты реакции идут по положению 3. Хинолин более реакционноспособен, чем пиридин, но значительно уступает нафталину.



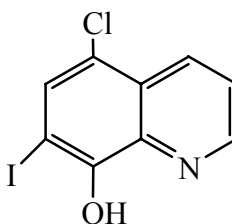
II. Реакции нуклеофильного замещения, S_NAr



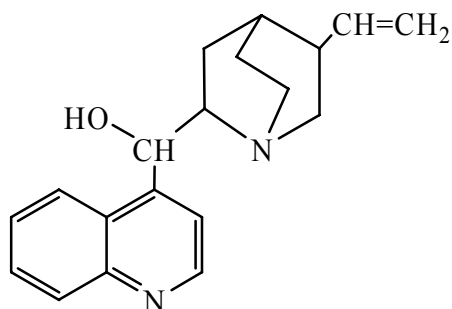
Биологически активные производные хинолина



8-окси-5-нитрохинолин,
нитроксилин (5-НОК)

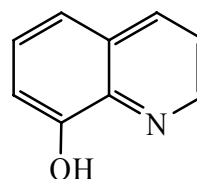


8-окси-5-хлор-7-йодхинолин,
энтеросептол



4-хинолинил(5-винил-1-азабисцикло[2.2.2]окт-2-ил)метанол,
хинин,

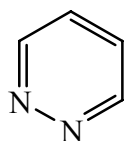
алкалоид хинного дерева
избирательно действует на
малярийный плазмодий



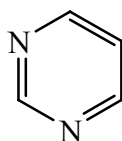
8-оксихинолин,
ХИНОЗОЛ

Хинозол, нитроксилин, энтеросептол являются антисептиками при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

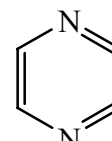
Шестичленные гетероциклы с двумя атомами азота



пиридазин



пиримидин

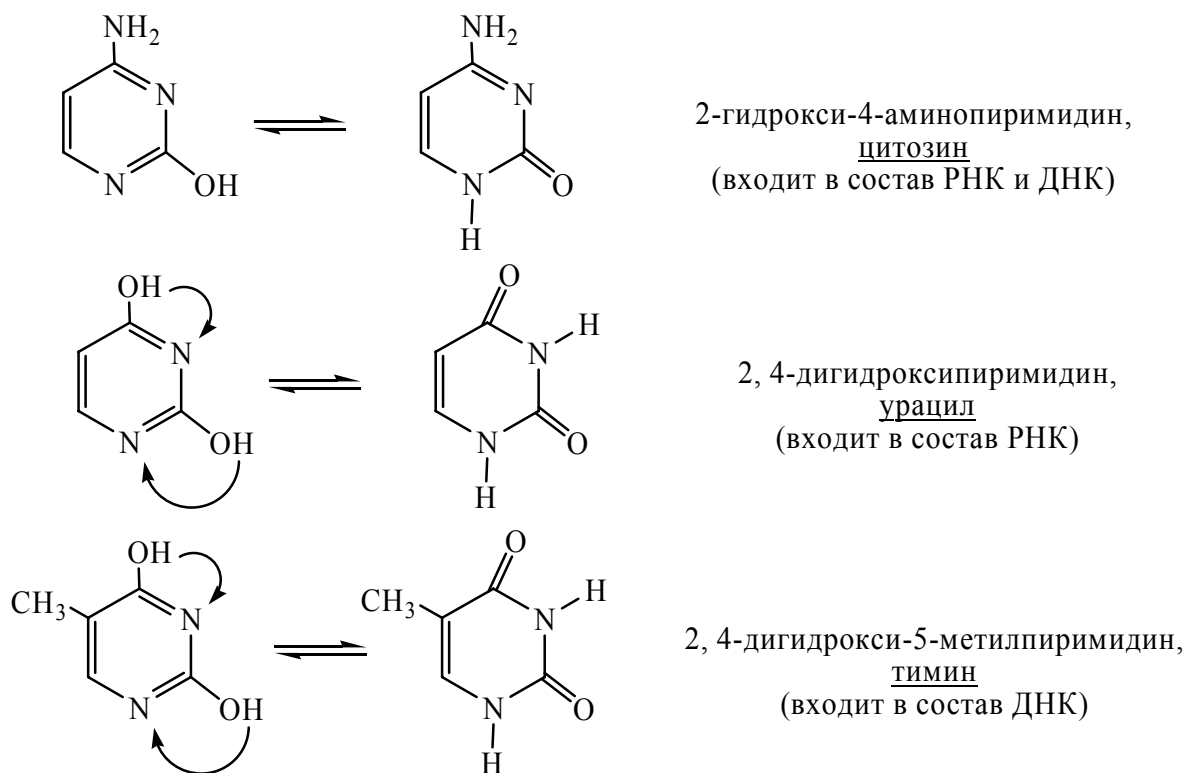


пиразин

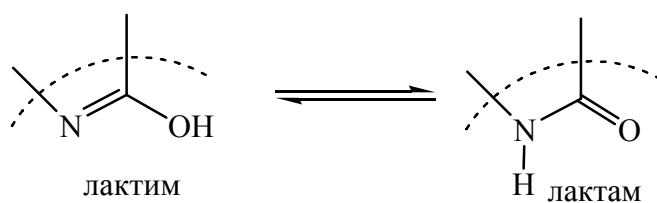
В данном курсе не рассматриваются методы получения и реакционная способность этих гетероциклов. Описывается только строение пиримидиновых оснований, входящих в состав РНК и ДНК, и витамин В₁.

Пиримидины являются ароматическими соединениями, оба атома азота несут пиридиновый характер. Пиримидины - очень слабые основания (слабее пиридина), вступают в реакции электрофильного и нуклеофильного замещения в более жестких условиях, чем пиридин. Ниже приведены формулы наиболее важных производных пиримидина.

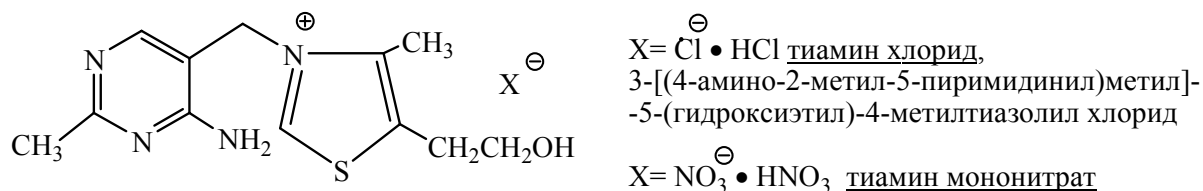
Пиримидиновые основания, входящие в состав ДНК и РНК и витамин В₁



Для пиримидиновых оснований характерна лактим-лактаманная таутомерия. В состав нуклеозидов (нуклеотидов) пиримидиновые основания входят в виде лактамной формы.



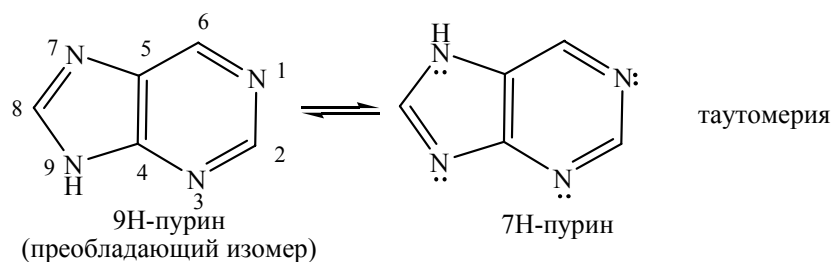
Витамин В₁



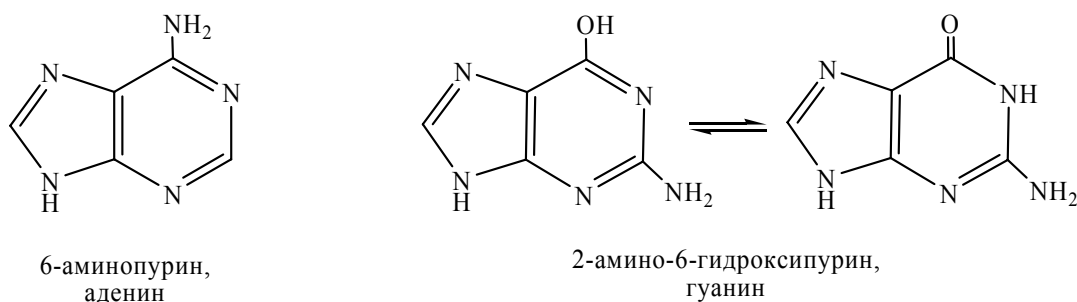
Водорастворимый витамин, участвует в углеводном обмене.

Конденсированные гетероциклы с четырьмя атомами азота – пурины

Пурин является ароматическим соединением (10p-ē, три атома азота – пиридиновые, один атом азота - пиррольный), очень слабое основание, NH-кислота. Для пурина характерны две таутомерные формы – 9Н- и 7Н-пурины. Методы получения и реакционная способность пурина не рассматриваются. Описывается строение пуриновых оснований (РНК, ДНК), пуриновых алкалоидов и мочевой кислоты, а также их качественные реакции.



Пуриновые основания



Аденин и гуанин входят в состав ДНК и РНК.

Метаболиты РНК

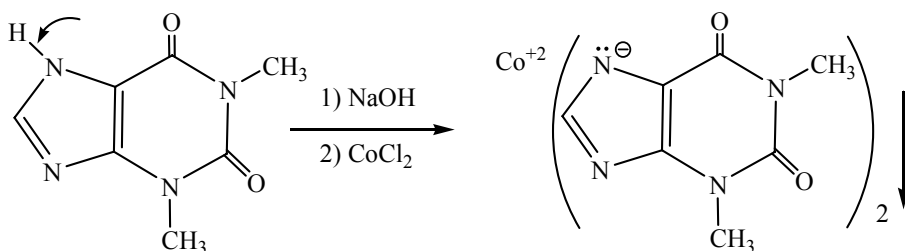


Пуриновые алкалоиды

Относятся к производным 7Н-ксантина. Качественной реакцией на производные 7Н-ксантина является образование окрашенных солей Co^{+2} (сероголубого, розового цвета).

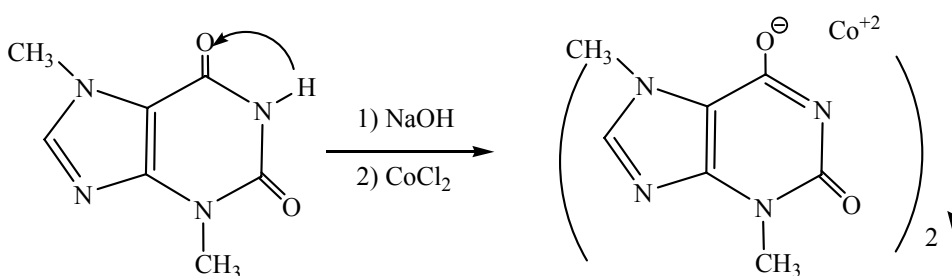
Теofilлин (теоцин)

1,3-диметилксантин, алкалоид листьев чая



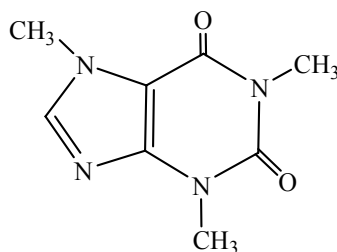
Теобромин

3,7-диметилксантин, алкалоид бобов какао

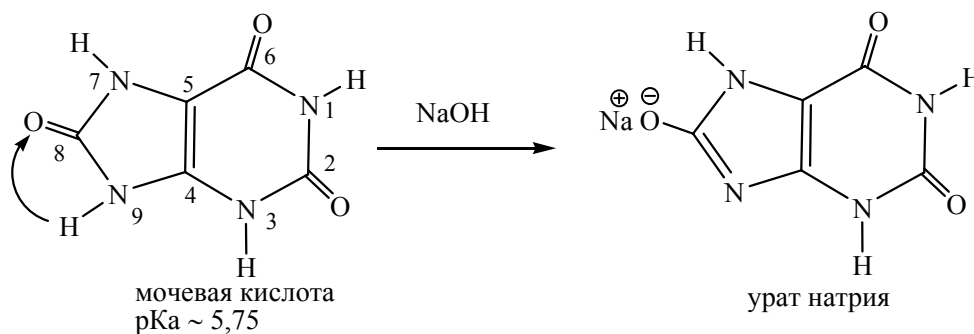


Кофеин

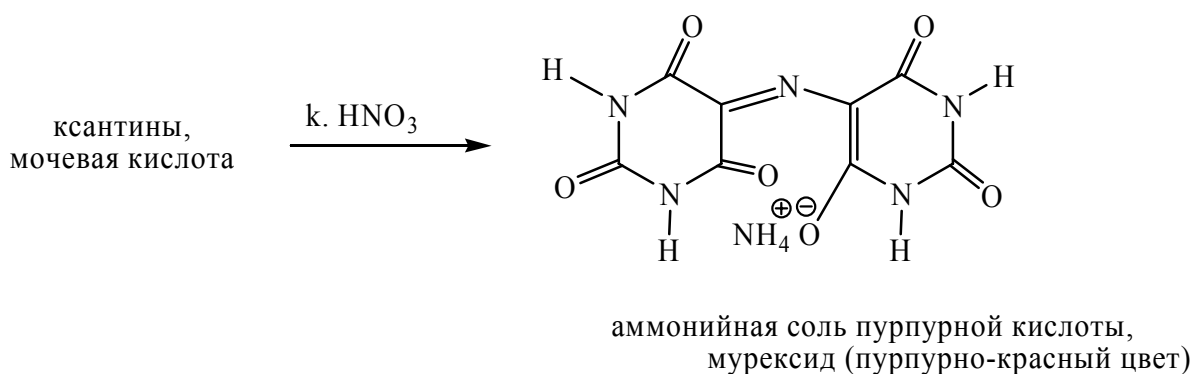
1,3,7-триметилксантин (солей Co⁺² не образует, так как отсутствуют подвижные атомы водорода), алкалоид листьев чая и зерен кофе



Все приведенные выше алкалоиды являются стимуляторами центральной нервной системы, как и мочевая кислота – конечный продукт расщепления нуклеиновых кислот и первое гетероциклическое соединение, полученное в индивидуальном виде Шееле в 1776 г. Соли мочевой кислоты – ураты входят в состав мочевых камней человека.



Мурекидная проба – качественная реакция для ксантинов и мочевой кислоты.



Нуклеиновые кислоты (НК)

НК – макромолекулы кислотного характера, содержащиеся в ядрах клетки. Отвечают за наследственные признаки, осуществляют контроль за синтезом белка. Представляют собой белые волокнистые осадки, гидролиз которых дает пуриновые (пиримидиновые) основания, рибозу (дезоксирибозу) и фосфорную кислоту.

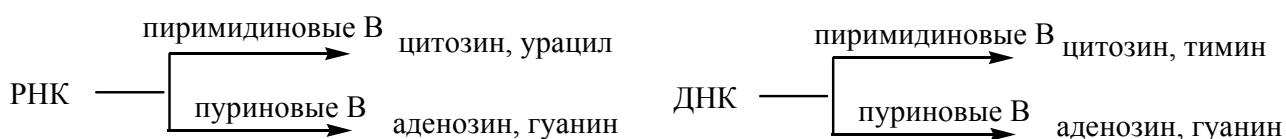
Условия гидролиза:

- кислотный, мягкий – 1н HCl, 100⁰C, 1 час;
- кислотный, жесткий – 70% HClO₄, 100⁰C, 1 час;
- щелочной – 0,3н, KOH, 37⁰C, 20 ч.

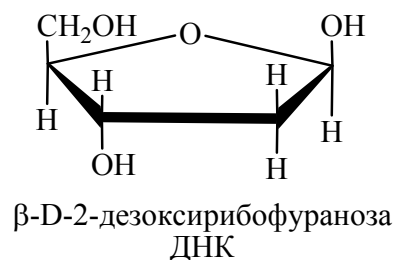
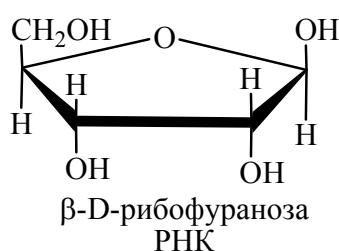
Общая схема гидролитического расщепления НК:

НК → нуклеотиды → нуклеозиды + H₃PO₄ → В + пентоза

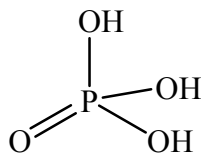
В – пуриновые и пиримидиновые основания:



Пентозы:



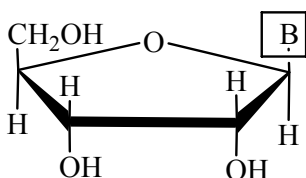
H_3PO_4 – фосфорная кислота



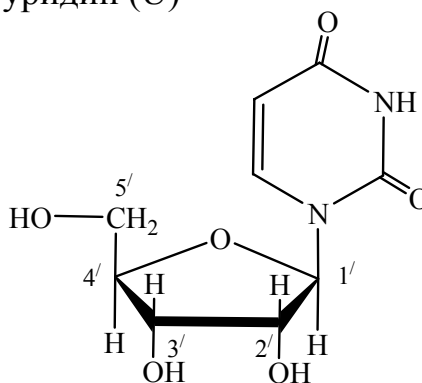
Нуклеозиды – фрагмент РНК, ДНК, состоящий из пуринового (пиримидинового) основания и соответствующей пентозы, относятся к N-гликозидам.

Рибонуклеозиды: уридин (U)
цитидин (C)
аденозин (A)
гуанозин (G)

Общая формула:

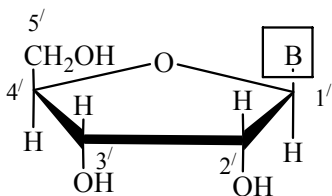


Пример: уридин (U)

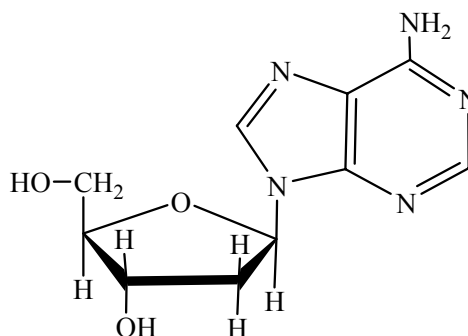


2'- Дезоксирибонуклеозиды: 2'- дезокситимидин (dT)
2'- дезоксицитидин (dC)
2'- дезоксиаденозин (dA)
2'- дезоксигуанозин (dG)

Общая формула:



Пример: 2'- дезоксиаденозин (dA)



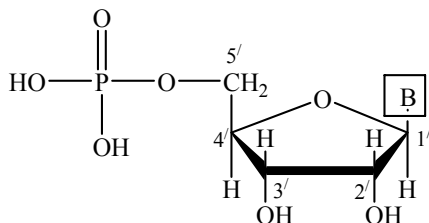
Нуклеотиды – это фосфаты нуклеозидов. В состав НК входят 3' и 5'-монофосфаты.

Для обозначения фосфатов вводится малая латинская буква – р. Для 3'-фосфатов “р” ставится после буквы, обозначающей нуклеозид. Для 5'-фосфатов “р” ставится до буквы, обозначающей нуклеозид.

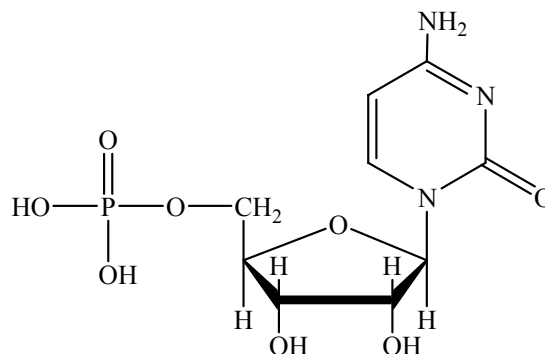
Рибонуклеотиды

1. Рибонуклеозид-5'-монофосфат

Общая формула:



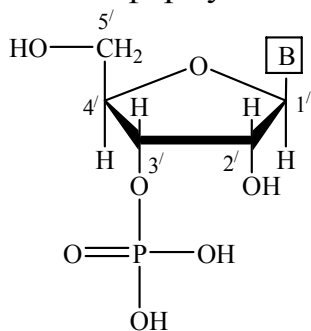
Пример: цитозин-5'-монофосфат (pC)



По аналогии: уридин-5'-монофосфат (pU)
 аденозин-5'-монофосфат (pA)
 гуанозин-5'-монофосфат (pG)

2. Рибонуклеозид-3'-монофосфат

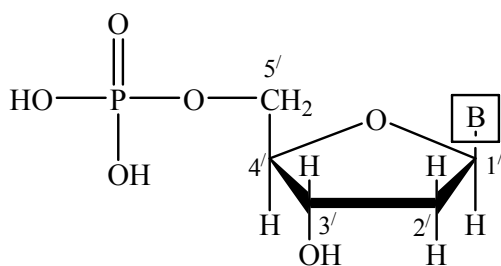
Общая формула:



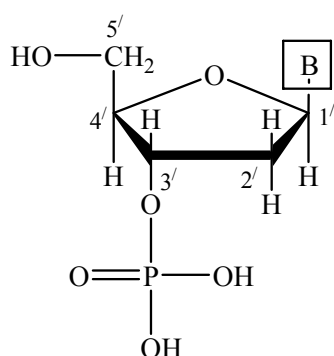
По аналогии с описанным выше: цитидин-3'-монофосфат (Cp)
 уридин-3'-монофосфат (Up)
 аденозин-3'-монофосфат (Ap)
 гуанозин-3'-монофосфат (Gp)

2'-Дезоксирибонуклеотиды

Общие формулы

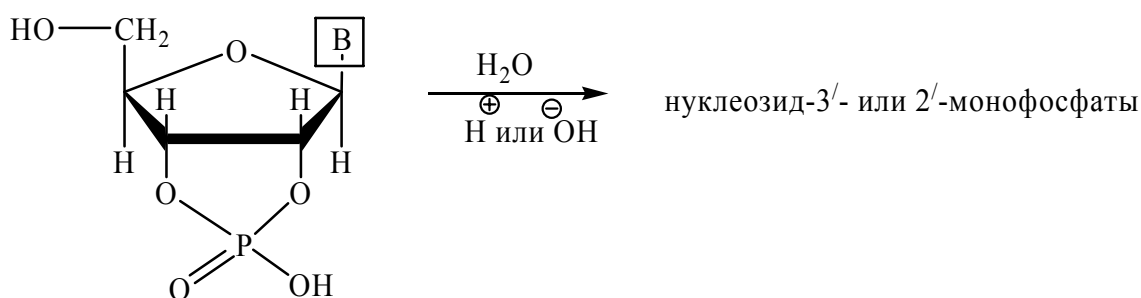


- 2'-дезокситимидин-5'-монофосфат (pdT)
- 2'-дезоксицитидин-5'-монофосфат (pdC)
- 2'-дезоксиаденозин-5'-монофосфат (pdA)
- 2'-дезоксигуанозин-5'-монофосфат (pdG)



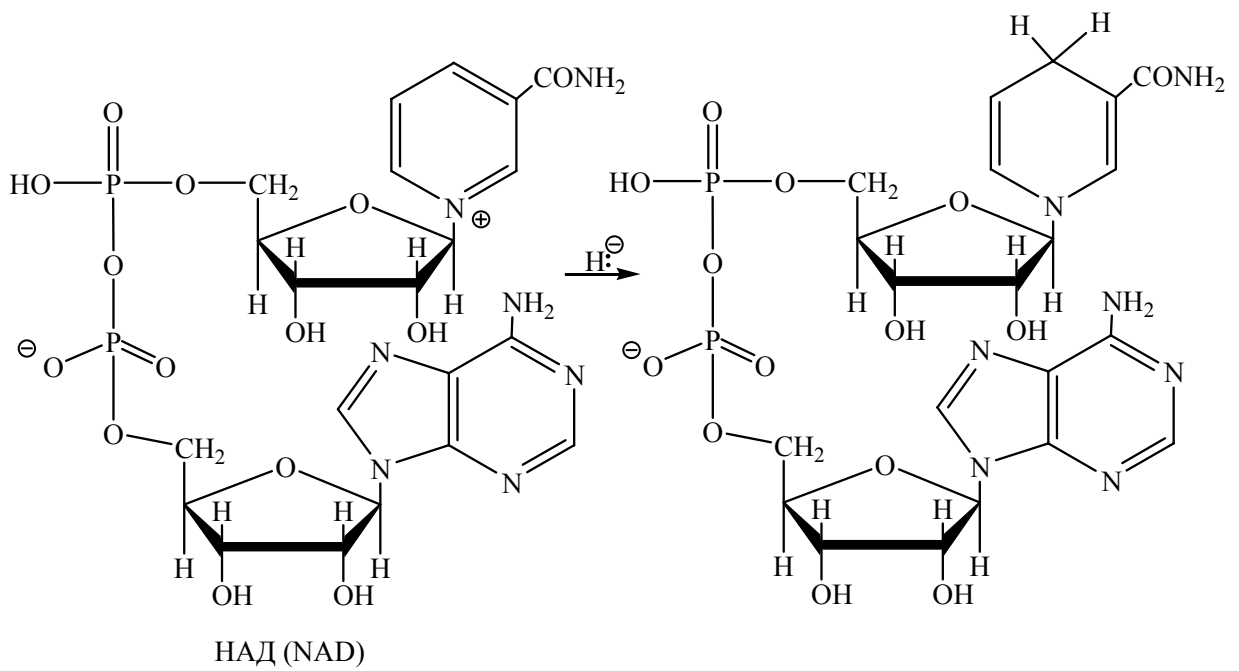
- 2'-дезокситимидин-3'-монофосфат (dTp)
- 2'-дезоксицитидин-3'-монофосфат (dCp)
- 2'-дезоксиаденозин-3'-монофосфат (dAp)
- 2'-дезоксигуанозин-3'-монофосфат (dGp)

Нуклеозидциклофосфаты – один из продуктов гидролиза РНК.

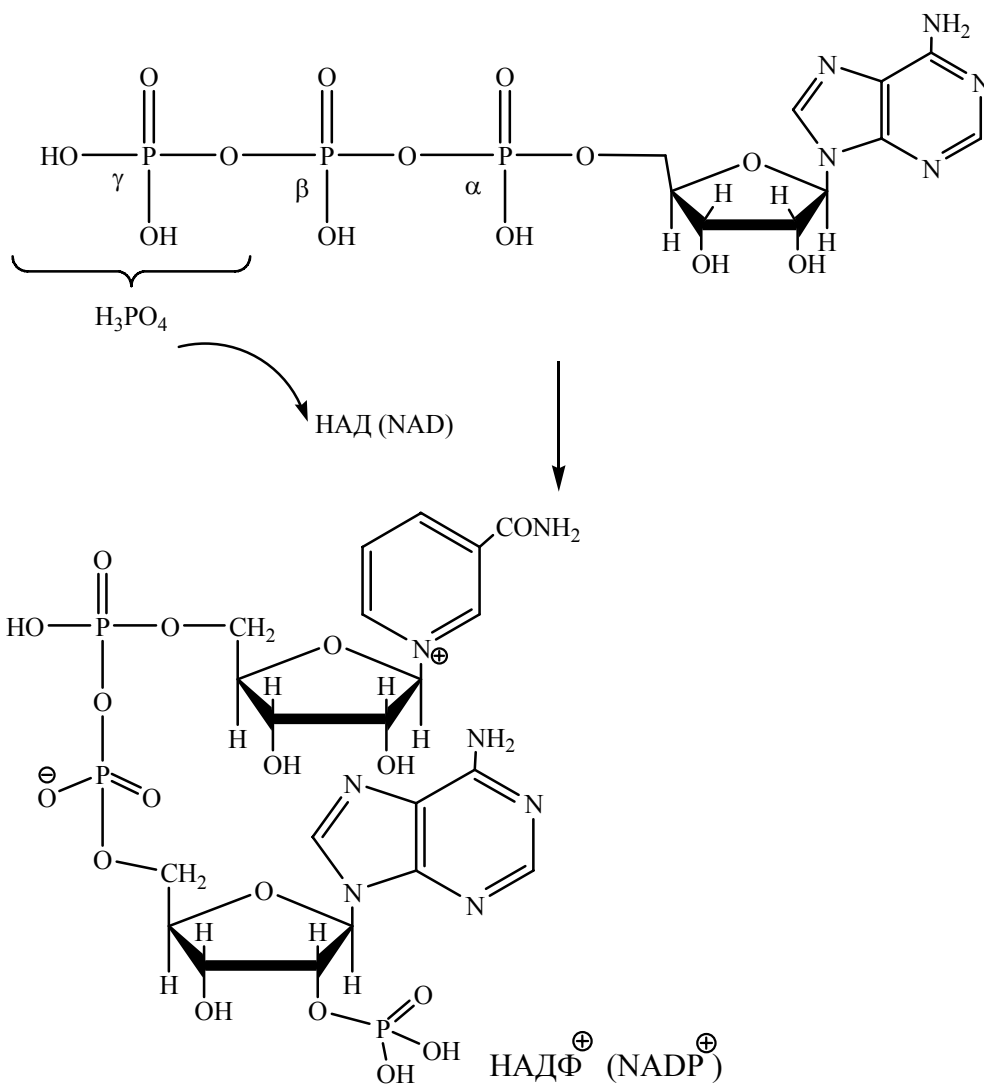


Нуклеозидполифосфаты

НАД (NAD) – никотинамидаденозиндифосфат (кофермент, участвующий в окислительно-восстановительных реакциях при метаболизме).

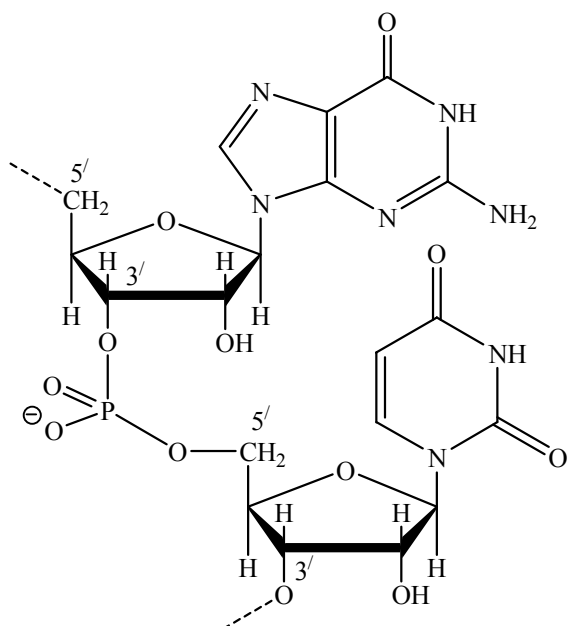


АТФ (АТР) –аденозинтрифосфат (фосфолирирующий агент).

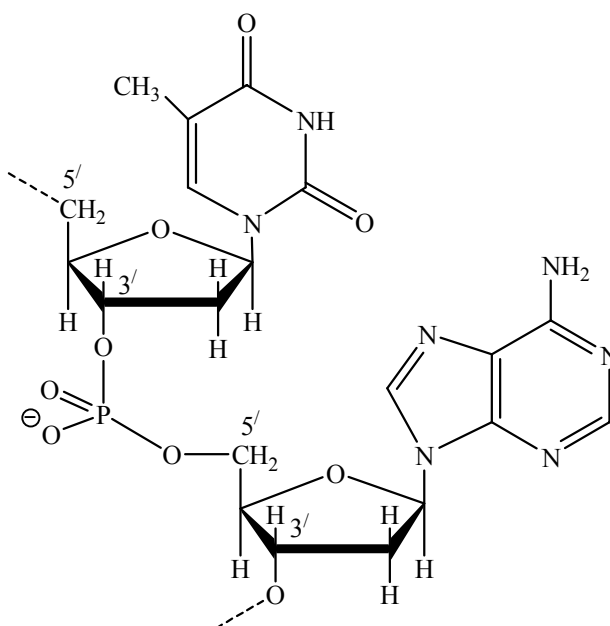


Первичная структура нуклеиновых кислот

Фрагмент молекулы РНК:



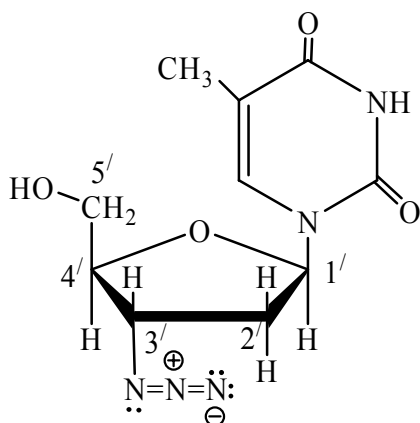
Фрагмент молекулы ДНК:



Цепи НК образуют спирали (виток ~ 10 нуклеотидов). Спирали ДНК – двойные, в которых всегда соблюдается комплементарность (соответствие) нуклеотидных оснований – А-Т; Г-Ц. Основания направлены внутрь спиралей и сшивают двойную спираль с помощью водородных связей.

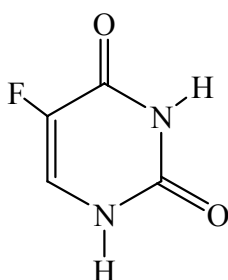
Некоторые лекарственные средства на основе пуриновых и пиримидиновых оснований

Азидотимидин, 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидин



Ингибитор обратной транскриптазы: нарушает синтез ДНК на основе РНК в ретровирусах, аналогичных вирусу СПИДа. Азидотимидин - один из первых препаратов, использованных для лечения этого заболевания).

Фторурацил, 5-фторурацил



Нарушает синтез НК (лечение СПИДа), проявляет противораковую активность.

Понятие об алкалоидах

Алкалоиды – азотсодержащие органические основания (вторичные и третичные амины) природного происхождения, содержащиеся преимущественно в растениях в виде солей органических кислот.

Номенклатура

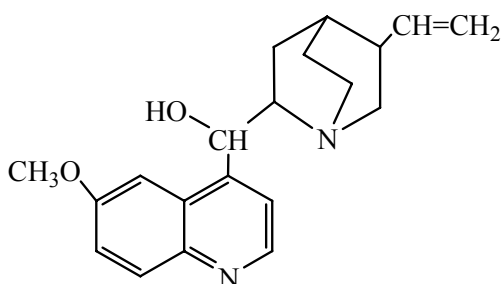
По типу углеродного скелета, включающего атом азота, различают алкалоиды пиридинового, хинолинового, изохинолинового, изохинолинфенантренового, тропанового и других рядов.

Далее приводятся структурные формулы некоторых алкалоидов, преимущественно используемых в медицине (хинин, морфин, папаверин).

Алкалоиды группы хинолина, изохинолина, изохинолинфенантрена

Хинин

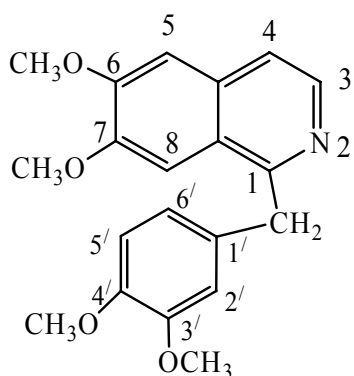
(6-метокси-4-хинолинил)(5-винил-1-азабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанол



Содержится в коре хинного дерева. В чистом виде белое кристаллическое вещество, избирательно действующее на малярийных плазмодий, используется при лечении малярии.

Папаверин

6,7-диметокси-1-(3',4'-диметоксибензил)изохинолин

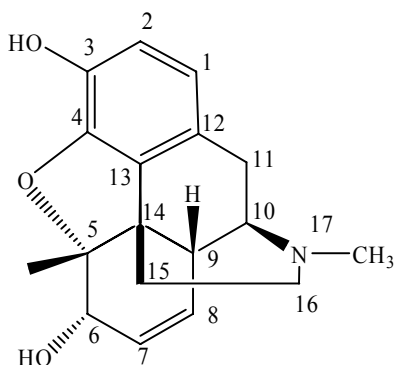


Папаверин содержится в снотворном маке, выделяют из опия (высохшего на воздухе млечного сока незрелых плодов снотворного мака, содержание 0,5-1%).

Папаверин понижает тонус и расслабляет гладкую мускулатуру. Применяют в медицине в качестве спазмолитика и регулятора артериального давления. Папаверин входит в состав препарата папазол (совместно с дибазолом), снижающего артериальное давление.

Морфин

7,8-дегидро-4,5-эпокси-17-метилморфинан-3,6-диол



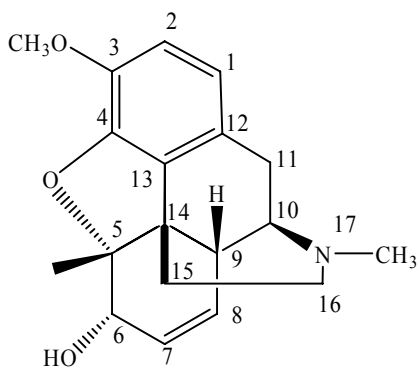
Выделен из опия, где его содержание колеблется от 10-20%. Морфин встречается в небольших количествах примерно в 50 видах растений.

Морфин относится к наркотическим анальгетикам, обладает протившоковым и снотворным действием. К морфину развивается привыкание, при передозировке происходит угнетение дыхательного центра вплоть до летального исхода.

При обработке морфина уксусным ангидридом происходит ацетилирование обеих гидроксильных групп, полученное соединение называется героином (полусинтетический наркотик).

Кодеин

7,8-дегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-ол

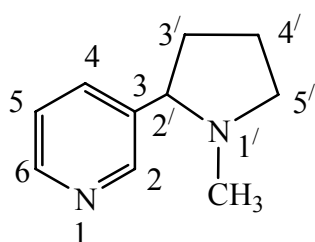


Выделен из опиумного мака, подавляет возбудимость кашлевого центра. Как и морфин является наркотиком, но более слабым.

Алкалоиды группы пиридина

Никотин

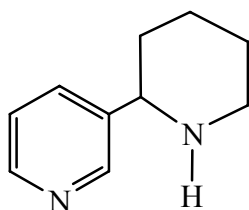
3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин



Никотин является бесцветным маслом, хорошо растворимым в воде. Содержится в табаке, ежовнике. Относится к ядам растений. Никотин возбуждает центральную нервную систему, стимулирует работу желез внутренней секреции, сокращает кровеносные сосуды.

Анабазин

3-(2-пиперидинил)пиридин

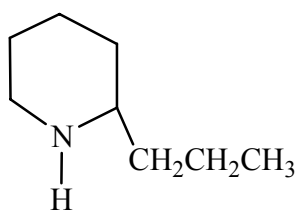


Анабазин бесцветное масло, хорошо растворимое в воде. Содержится в табаке и ежовнике. Подобен никотину.

Гидрохлорид анабазина используется в качестве лекарственного средства, облегчающее отвыкание от табакокурения (анабазин гидрохлорид).

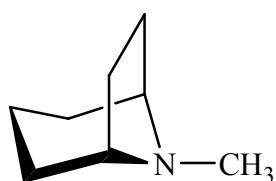
Кониин

2-пропилпиперидин



Содержится в цекуте, является парализующем ядом. Конин - первый алкалоид, полученный синтетически.

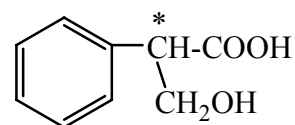
Алкалоиды группы тропана



тропан



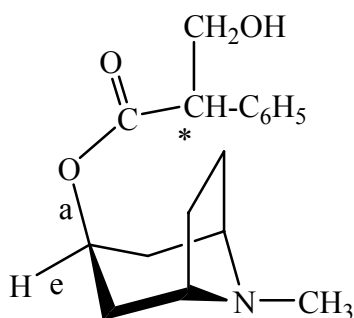
тропин



троповая кислота

Атропин

8-метил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил тропат

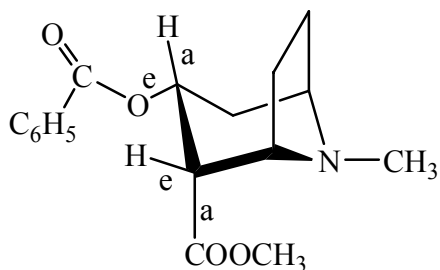


Атропин содержится в виде рацемата в красавке (*Atropa belladonna*, отсюда название атропин), дурмане, белене.

В офтальмологии используется сульфат атропина в качестве спазмолитика. Атропин применяют также в качестве антидота при отравлении никотином, наркотиками, снотворным.

Кокаин

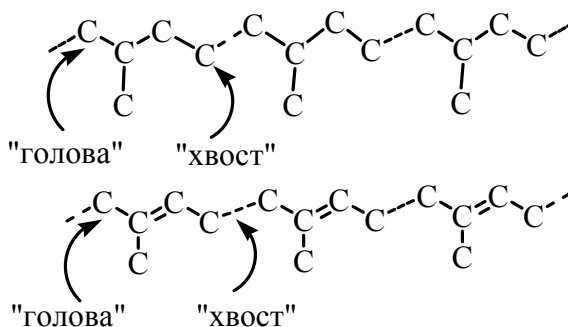
метил 3-(бензоилокси)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат



Кокаин содержится в листьях коки. Алкалоид парализует периферическую нервную систему, являясь сильным анестетиком. Проявляет свойства наркотика и к нему развивается привыкание.

Понятие об изопреноидах

Обширная группа природных соединений с регулярным строением, содержащим изопентановые или изопреновые звенья. По изопреновому **правилу Ружички** в молекулах изопреноидов звенья изопентана или изопрена соединены друг с другом строго «голова» к «хвосту»:



Изопреноиды делятся на три большие группы:

1. терпеноиды
2. стероиды
3. полиизопреноиды (натуральные каучуки).

В данном разделе будут кратко рассмотрены первые две группы.

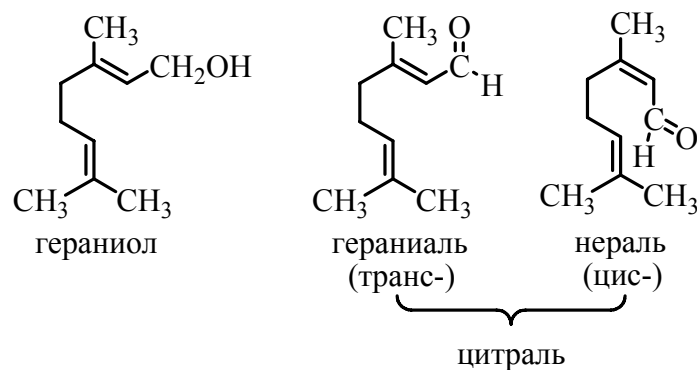
Терпеноиды (терпены)

По числу диизопреновых звеньев различают моно (C_{10}), ди (C_{20}) и т.д. терпены.

Монотерпены (C_{10})

(ациклические, моноциклические и бициклические).

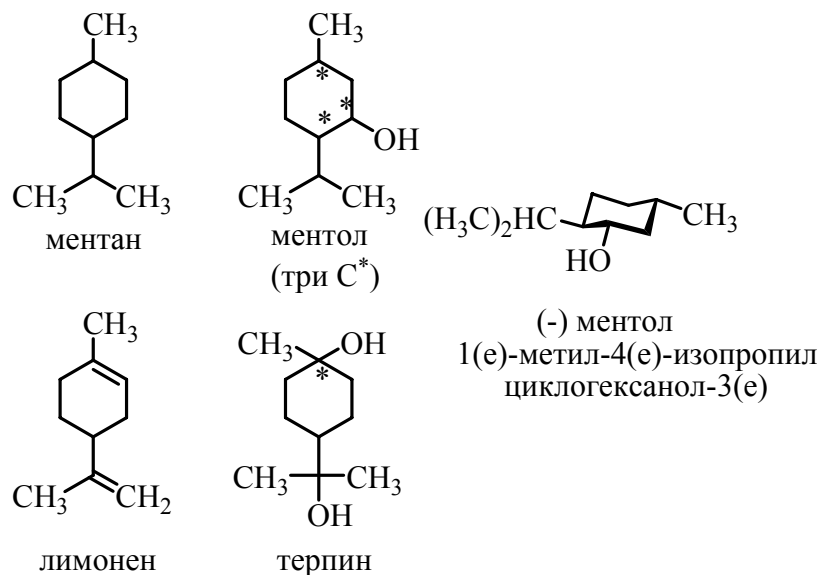
1. Ациклические монотерпены



Гераниол, гераниаль, нераль (геометрические изомеры относительно двойной связи C₂-C₃), цитраль (состоит из гераниаля и нералья) имеют приятные запахи и входят в состав эфирных масел растений и фруктов.

Например, гераниол содержится в розовом и гераниевом маслах. Цитраль входит в состав масел эвкалипта, лимона, апельсина.

2. Моноциклические монотерпены

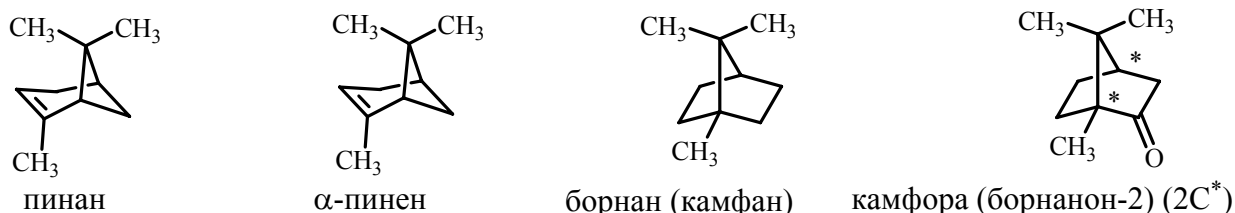


(-) Ментол – главный компонент эфирного масла перечной мяты, обладает антисептическим и сосудорасширяющим действием, входит в состав ряда лекарственных препаратов (например, валидол, различные мази).

Лимонен находится в эфирных маслах лимона, тмина, хвои. Из него гидратацией можно получить терпин, его гидрат (терпин-гидрат) используется в качестве противокашлевого средства.

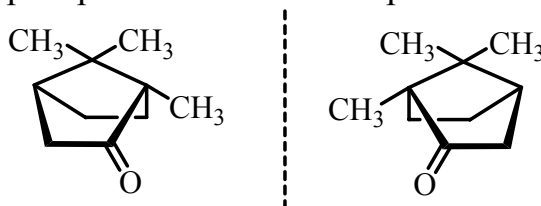
3. Бициклические монотерпены

родоначальники ряда:

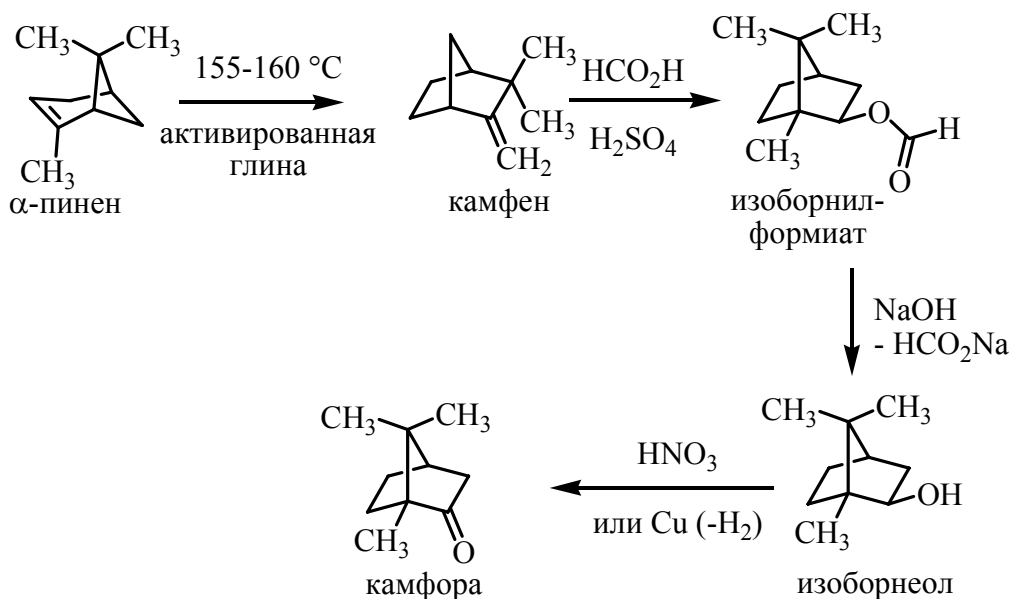


α-Пинен – один из самых распространённых терпенов, компонент скипидаров.

Камфора могла бы существовать в виде двух пар энантиомеров (2C*), но имея конформацию «ванны» представлена в виде только одной пары энантиомеров, и оба пространственных изомера известны в природе.



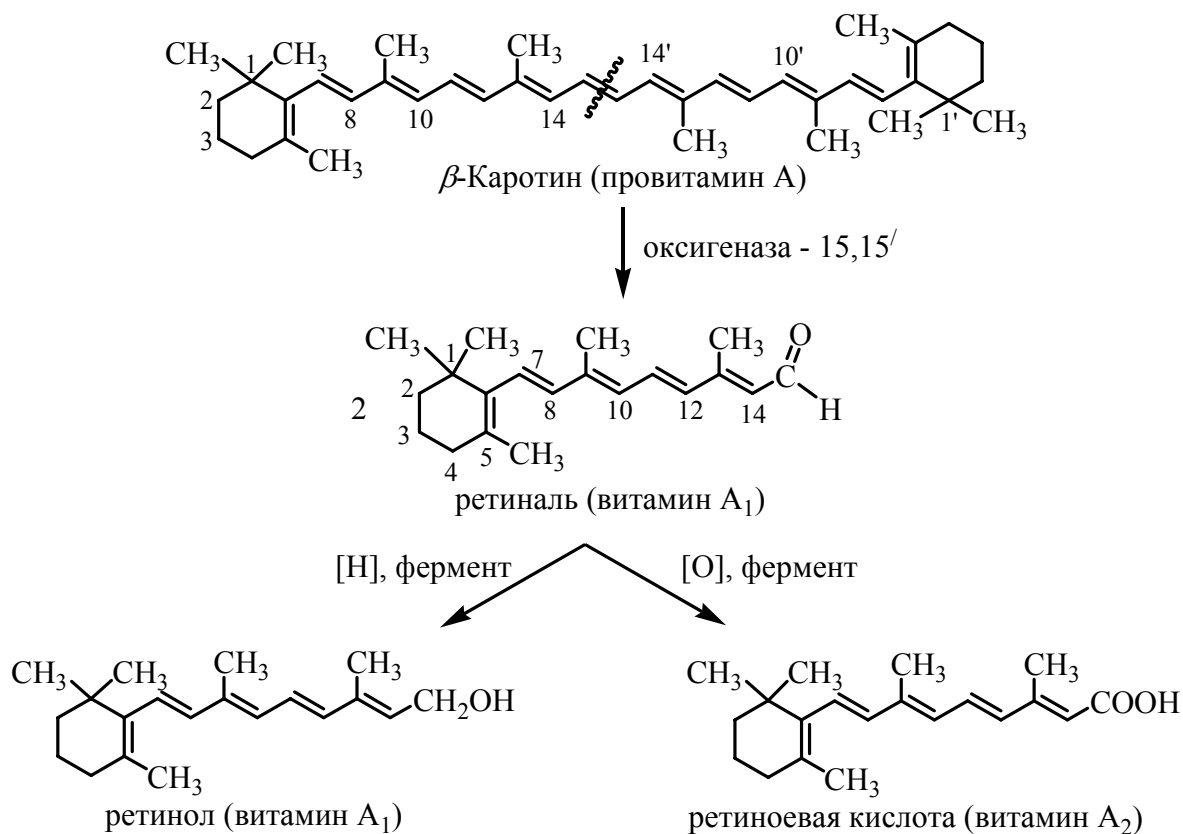
(+)-Камфору или японскую камфору выделяют из эфирного масла камфорного лавра. (-)-Камфору получают из α-пинена или борнилацетата:



Оба энантиомера камфоры оказывают одинаковое действие – сосудосуживающие и кардиотоническое.

Дитерпены (C₂₀)

К дитерпенам относятся витамин А₁ (ретинол, ретиналь), витамин А₂ (ретиноевая кислота). Их предшественником является провитамин А (β-каротин). Ниже представлена схема ферментативного превращения β-каротина в ретиналь, ретинол, ретиноевую кислоту.



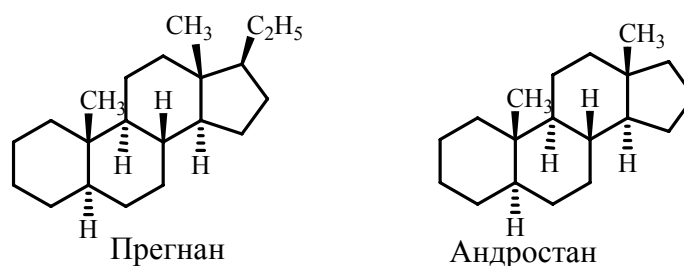
Витамины А отвечают за рост эпителия, костных тканей, состояние зрения, сперматогенез. Витамин А содержится в печени рыб и животных, провитамин А в моркови, красном перце, зелёном луке, салате. Витамин А (ацетат или пальмитат ретинола) применяют для лечения инфекционных заболеваний, поражений кожи, пищеварительных органов и глаз (суточная потребность – 3300 МЕ (1 МЕ=0.3 мкг)).

Стероиды

Полициклические политерпены, содержащие четыре углеводородных кольца с различными функциональными группами (ОН, СО, СНО, СООН). Имеют большое биологическое значение.

Группа андростана, прегнана

Андрогены или андрогенные гормоны, в основе структур которых лежит структура андростана, предшественником в биосинтезе является прегнан.



Все циклогексановые фрагменты в молекулах стероидов находятся в кресловидной конформации.

Особенности номенклатуры стероидов:

α и β - обозначаются заместители, расположенные над или под плоскостью молекулы. Окончания в названиях:

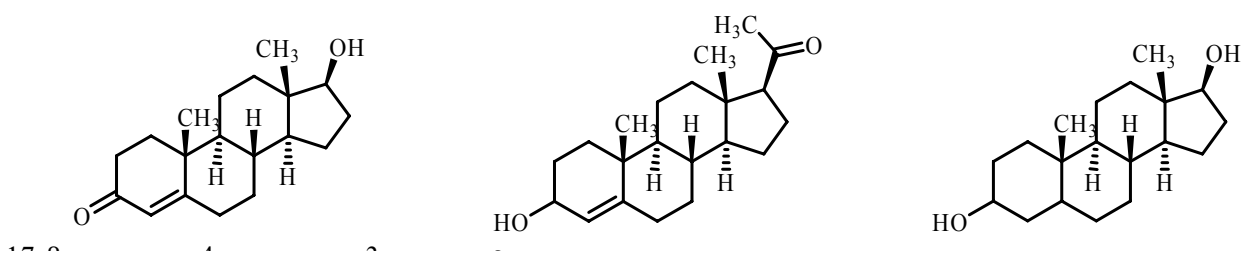
«ан» – для насыщенных

«ен» – для ненасыщенных

«ол» – для спиртов

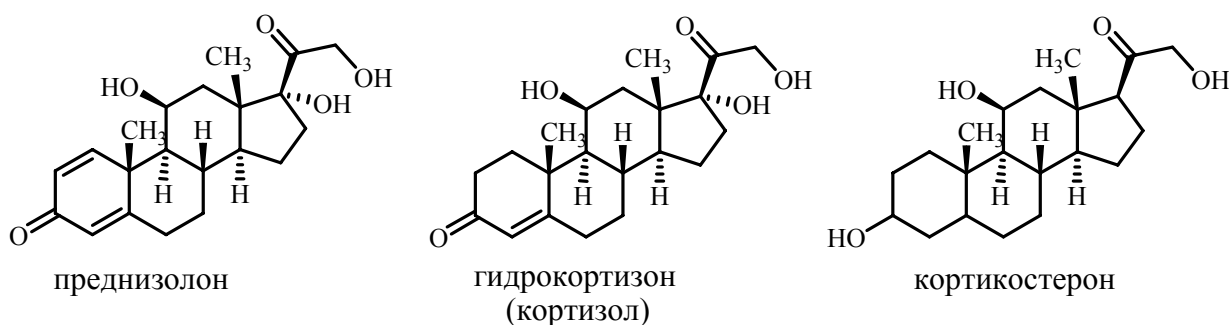
«он» – для альдегидов, кетонов

Примеры структур андрогенов:



Андрогены стимулируют определённые этапы сперматогенеза и развитие вторичных половых признаков.

Кортикостероиды – гормоны, которые вырабатываются корой надпочечников.



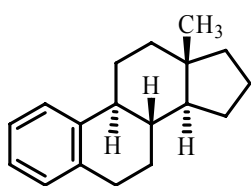
Гормоны надпочечников входят в состав противовоспалительных и антигистаминных препаратов.

Группа эстрона

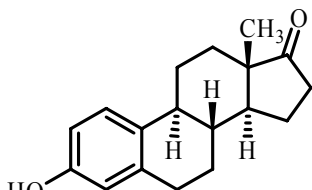
Эстрогены или эстрогенные гормоны, в основе которых лежит структура эстрона.

В организме эстрогены образуются из андрогенов с участием фермента *ароматазы*. Эстрогены регулируют формирование и функционирование

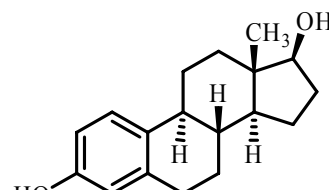
женских половых органов, вторичных половых признаков и некоторые стороны психофизического состояния организма млекопитающих.



Эстран

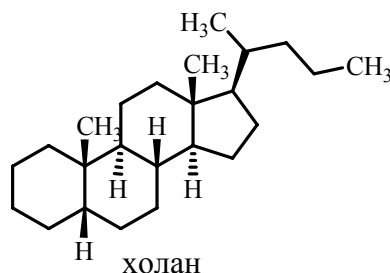


3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он,
эстрон



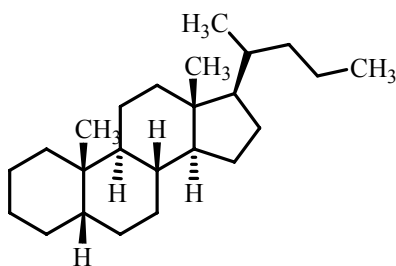
эстра-1,3,5(10)-триен-3,17β-диол,
эстрадиол

Группа холана

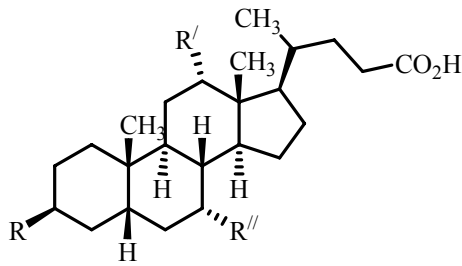


холан

К группе холана относятся желчные кислоты:



холан



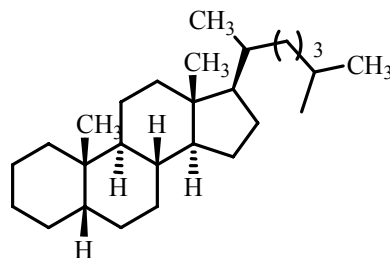
$R = R' = R'' = \text{OH}$ - холевая кислота

$R = R' = \text{OH}, R'' = \text{H}$ - дезоксихолевая кислота

$R = R' = R'' = \text{H}$ - холановая кислота

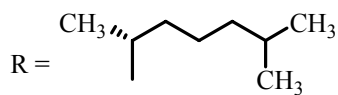
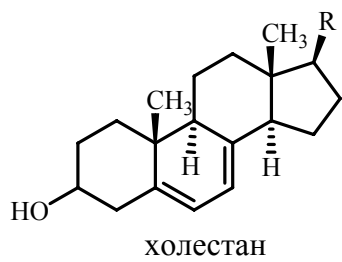
Приведённые выше кислоты входят в состав желчи.

Группа холестана

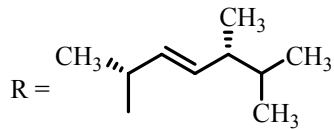


холестан

К группе холестана относится холестерин, эргостерин – природные спирты, присутствующие в тканях животных и растений.

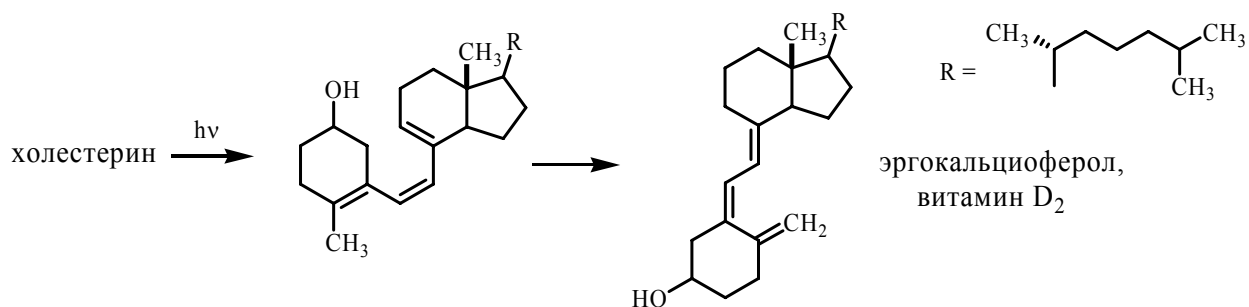


холестерин



эргостерин

Из холестерина под действием света образуется эргокальциферол (витамин D₂), обладающий антирахитическим действием.



СОДЕРЖАНИЕ

Основные понятия.....	3
Алканы.....	22
Алкены.....	30
Алкины.....	42
Сопряженные диены.....	50
Циклоалканы.....	57
Моногалогенопроизводные.....	67
Спирты одноатомные.....	83
Многоатомные спирты.....	94
Простые эфиры.....	98
Тиолы.....	102
Тиоэфиры.....	103
Амины.....	104
Альдегиды и кетоны.....	113
Карбоновые кислоты.....	136
Производные карбоновых кислот.....	136
...галогенангидриды и ангидриды.....	138
...сложные эфиры.....	140
...соли.....	143
...амиды.....	144
...нитрилы.....	146
α , β -Непредельные кислоты.....	148
Жиры и масла.....	151
Дикарбоновые кислоты.....	154
Непредельные двухосновные кислоты.....	161
Угольная кислота и ее производные.....	162
Гидроксикислоты.....	167
Аминокислоты.....	177
Пептиды.....	188
Оксокислоты.....	197
Углеводы.....	205
...монозы.....	206
...биозы.....	226
...полиозы.....	231
Ароматические углеводороды.....	236
Галогенарены.....	258
Фенолы.....	265
Анилин.....	274
Диазосоединения.....	281
Ароматические альдегиды и кетоны.....	286
Бензойные кислоты.....	291
Хиноны.....	294
Сульфокислоты.....	296

Аминоспирты, аминафенолы.....	298
Ароматические оксикислоты.....	300
Ароматические аминокислоты.....	302
Аминобензолсульфонокислоты.....	304
Гетероциклы.....	306
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	306
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.....	318
Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	325
Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.....	333
Пурины.....	335
Нуклеиновые кислоты.....	337
Алкалоиды.....	343
Изопреноиды.....	347