

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ І БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ



ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ТА ПРИРОДНІ СПОЛУКИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

*для самостійної підготовки до практичних занять студентів II курсу
фармацевтичних факультетів
спеціальності «ФАРМАЦІЯ,
ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»*

Запоріжжя

2020

УДК 577.1(075.8)

О-64

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
протокол № 2 від «26» листопада 2020 р.*

і рекомендовано для використання у освітньому процесі

Автори:

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор;

Прийменко Б. О., д-р фарм. наук, професор;

Кандибей К. І., канд. фарм. наук, доцент;

Воскобойнік О. Ю., д-р фарм. наук, доцент;

Казунін М. С., канд. фарм. наук, доцент;

Холодняк С. В., канд. фарм. наук, старший викладач;

Антипенко О. М., канд. фарм. наук, старший викладач;

Москаленко О. С., канд. фарм. наук, асистент;

Маргиненко Ю. В., канд. фарм. наук, асистент.

Рецензенти:

Александрова К. В., д-р хім. наук, професор

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор

*За загальною редакцією доктора фармацевтичних наук, професора **Коваленко С. І.***

Органічна хімія. Гетероциклічні та природні сполуки : навчальний
О-64 посібник для самостійної підготовки до практичних занять студентів II
курсу фармацевтичних факультетів, спеціальності «Фармація,
промислова фармація» / С.І. Коваленко [та ін]. – Запоріжжя: [ЗДМУ], 2020.
– 139 с.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА		4
Тематичний план практичних занять з дисципліни «Органічна хімія».....		5
ЗАНЯТТЯ №1	Гетероциклічні сполуки. Три-, чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом.....	6
ЗАНЯТТЯ №2	П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом, особливості їх будови та хімічні властивості.....	17
ЗАНЯТТЯ №3	Похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (фурфурол, індол, індоксил, ізатин тощо).....	25
ЗАНЯТТЯ №4	П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами.....	31
ЗАНЯТТЯ № 5	Контроль змістовного модуля «Три-, чотири- та п'ятичленні гетероциклічні сполуки їх заміщені та конденсовані похідні».....	34
ЗАНЯТТЯ №6	Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом. Піридин, його заміщені та конденсовані похідні. Реакція нуклеофільного заміщення в ароматичній системі.....	38
ЗАНЯТТЯ №7	Оксигеновмісні та сульфурвмісні шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом. Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами: будова та властивості.....	48
ЗАНЯТТЯ №8	Конденсовані гетероциклічні сполуки. Алкалоїди.....	60
ЗАНЯТТЯ №9	Контроль змістовного модуля «Шестичленні гетероциклічні сполуки їх заміщені та конденсовані похідні».....	68
ЗАНЯТТЯ №11	Олігосахариди та полісахариди. Глікозиди.....	77
ЗАНЯТТЯ № 12	α -Амінокислоти, пептиди, білки.....	85
ЗАНЯТТЯ №13	Нуклеїнові кислоти, нуклеотиди та нуклеозиди. Структурні аналоги нуклеозидів як лікарські препарати.....	93
ЗАНЯТТЯ №14	Класифікація, будова та хімічні властивості омилюваних ліпідів.....	101
ЗАНЯТТЯ №15	Класифікація, будова та хімічні властивості неомилюваних ліпідів.....	111
ЗАНЯТТЯ №16	Контроль змістовного модулю «Природні сполуки. Вуглеводи, пептиди, білки, нуклеїнові кислоти, нуклеотиди, нуклеозиди та ліпіди».....	120
ЗАНЯТТЯ № 17	Підсумковий контроль 2.....	123
Приблизний перелік тестів до здачі підсумкового модуля		129

ПЕРЕДМОВА

Вища фармацевтична освіта встановлює вимоги до змісту, обсягу і рівня освітньої та фахової підготовки і є основою оцінки освітнього та освітньо-кваліфікаційного рівня фахівця його професійної компетентності незалежності від форм одержання освіти очно або заочно в університеті.

Підготовка майбутніх провізорів у Запорізькому державному медичному університеті є системний та планомірний процес, управління яким здійснюється на основі нормативної та навчально-методичної документації, що визначає зміст освіти на фармацевтичному факультеті. Нині відбуваються радикальні зміни у системі фармацевтичної освіти університету. Робота колективу кафедри органічної і біоорганічної хімії це вдала спроба перепрацювати великий вантаж матеріалу під завдання сьогодення.

Кожне заняття має чітко окреслену структуру, котра включає в себе тему, мотивацію теми, конкретні цілі, базовий рівень студента. Наведені питання для самостійної підготовки студента, поєднані з сучасною теоретичною базою, спрямовують студента на поглиблене вивчення кожного із вище зазначених розділів хімії.

Наведені завдання та еталони їх рішення дають змогу вирішувати студентів практичні завдання, поєднуючи теоретичну базу, надбану в процесі самостійної підготовки до заняття.

Тематичний план
практичних занять з дисципліни «Органічна хімія».....

для студентів 2 курсу 2-го фармацевтичного факультету спеціальності
226 «Фармація»

1.	Гетероциклічні сполуки. Три-, чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом.
2.	П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом, особливості їх будови та хімічні властивості.
3.	Похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (фурфурол, індол, індоксил, ізатин тощо).
4.	П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами.
5.	Контроль змістовного модуля «Три-, чотири- та п'ятичленні гетероциклічні сполуки їх заміщені та конденсовані похідні»
6.	Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом. Піридин, його заміщені та конденсовані похідні. Реакція нуклеофільного заміщення в ароматичній системі.
7.	Оксигеновмісні та сульфурвмісні шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом. Шести членні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами: будова та властивості.
8.	Конденсовані гетероциклічні системи. Алкалоїди.
9.	Контроль змістовного модуля «Шестичленні гетероциклічні сполуки їх заміщені та конденсовані похідні».
10.	Вуглеводи. Класифікація, будова, стереоізомерія та хімічні властивості моносахаридів.
11.	Олігосахариди та полісахариди. Глікозиди.
12.	Амінокислоти, пептиди, білки.
13.	Нуклеїнові кислоти, нуклеотиди та нуклеозиди. Структурні аналоги нуклеозидів як лікарські препарати.
14.	Класифікація, будова та хімічні властивості омилюваних ліпідів.
15.	Класифікація, будова та хімічні властивості неомилюваних ліпідів.
16.	Контроль змістовного модулю «Природні сполуки. Вуглеводи, пептиди, білки, нуклеїнові кислоти, нуклеотиди, нуклеозиди та ліпіди».
17.	Підсумковий контроль 2

ЗАНЯТТЯ № 1

ТЕМА: Гетероциклічні сполуки. Три-, чотиричленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом.

Актуальність теми

Гетероциклічним сполукам належать важливі функції в природі. Вони входять до складу таких природних речовин, як хлорофіл, гемоглобін, вітаміни, алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ферменти. Багатьом гетероциклічним сполукам властива висока біологічна активність. Тому більша частина лікарських засобів є похідними гетероциклічних сполук.

Важливими представниками трьох- та чотирьохчленних гетероциклів є азиридин, азетидин, оксиран, оксетан. Похідні оксирана та оксетана знаходять застосування в виробництві епоксидних смол (епіхлоргідрин) та в медицині для стерилізації крові (β -пропіолактон). Серед похідних азиридину існують речовини, які входять до складу протипухлинних лікарських засобів (тіофосфамід, бензотеф, фторбензотеф). Азетинон-2, одне з найважливіших похідних азетидину входить до складу антибіотиків групи пеніциліну.

Цілі навчання

Загальна ціль: Вміти інтерпретувати хімічні властивості трьох та чотирьохчленних гетероциклів на основі їх будови для застосування в фармацевтичній та токсикологічній хімії.

Конкретні цілі:

Вміти:

1. Складати назви та структурні формули гетероциклічних сполук за систематичною номенклатурою.
2. Пояснювати будову трьох та чотирьохчленних гетероциклів.
3. Вибирати способи добування трьох та чотирьохчленних гетероциклів.
4. Оцінювати реакційну здатність трьох та чотирьохчленних гетероциклів.
5. Складати рівняння реакцій за участю трьох- та чотирьохчленних гетероциклів, використовуючи дані про хімічні властивості.

Основні теоретичні питання:

1. Класифікація й номенклатура гетероциклічних сполук.
2. Способи добування трьох- і чотиричленних оксиген- та нітрогенвмісних гетероциклів.

3. Будова, фізичні та хімічні властивості оксирана, оксетана, азиридина і азетидина

- реакції нуклеофільного приєднання (A_N), що протікають із розривом зв'язку «гетероатом-вуглець»;
- реакції N-алкілування, N-ацилування та N-нітרוзування в ряду нітрогенвмісних гетероциклів.

4. Окремі представники, застосування.

Граф логічної структури



Теоретичний матеріал

Трьох- та чотирьохчленні гетероциклічні сполуки

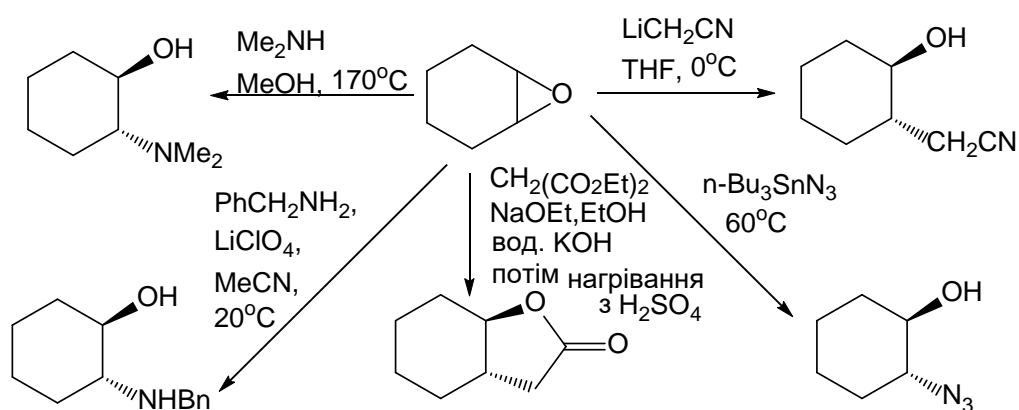
Серед Δ^2 -ненасичених тричленних систем стійкі молекули не зустрічаються, оскільки вони мають 4-електронну π -систему і внаслідок цього антиароматичні. 1Н-азірини зустрічаються в якості реакційноздатних інтермедіаторів, та за наявності доказів існування 2-тірену в низькотемпературних матрицях. Азірини, навпаки - добре відомі стійкі сполуки. S, S-Діоксид тірену - також стійкі молекули, ймовірно, найбільш близькі за властивостями до циклопропенонів. Проте хімія насичених тричленних гетероциклів це досить великий розділ хімії, особливо це стосується епоксидів (оксіранів), які є інтермедіаторами в основних синтезах.



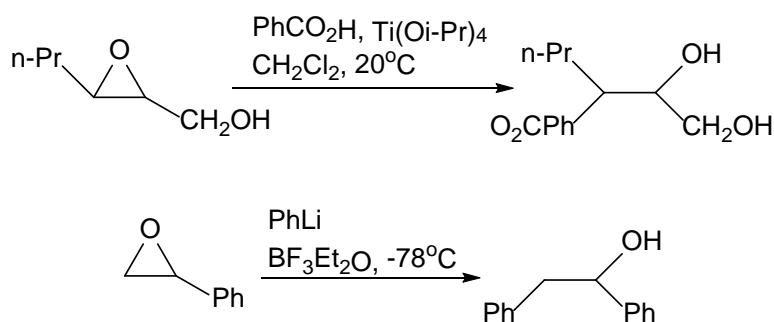
Основна увага приділяється розробці методів синтезу епоксидів з високим ступенем оптичної чистоти з аліільних спиртів або споріднених систем (м'яке епоксидування за методом Шарплессу) такі епоксиди широко використовують для синтезу складних природних сполук в гомохіральній формі.

Величина pK_a азірідину (7,98) свідчить про те, що це більш слабкий луг, ніж його чотирьохчленний аналог - азетідін (11,29), для якого ця величина є «нормальною» величиною для ациклических амінів. Слабкі лужні властивості спостерігаються і в ряду кисневмісних гетероциклів, це доводить їх здатність до утворення водневих зв'язків. Ймовірно, це пояснюється напругою, що виникає в тричленних циклах, головним чином завдяки тому, що орбіталь їх вільних пар носить в меншій мірі p -характер, ніж «нормальна» sp^3 -орбіталь атомів азоту або кисню і, відповідно, утримується міцніше. Швидкість пірамідальної інверсії для «насиченого» атома азоту в азірідині набагато менше, ніж у простих амінів. Це обумовлено тим, що відбувається подальше збільшення кутової напруги при регібридізації ($\rightarrow sp^2$) атома азоту в перехідному стані при інверсії.

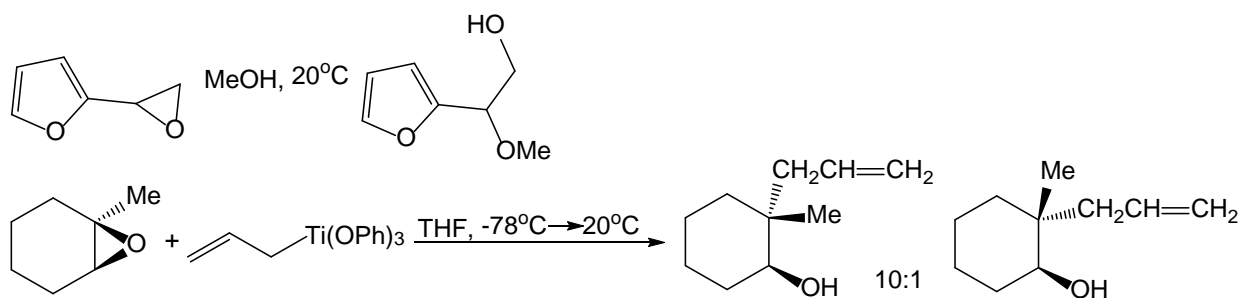
Хімічні властивості тричленних гетероциклів безпосередньо пов'язані з напругою, яка властива малим циклам. В більшості своїй реакції йдуть з розкриттям циклу. Найбільш часто розкриття епоксидного циклу спостерігається при S_N2 -заміщенні атому вуглецю за участю широкого кола карбаніонів і гетероатомних нуклеофілів, що включають аміни, спирти, тіони, гідриди ($LiAlH_4$), малонат-аніон і так далі. Використання протонних розчинників або O -координуються катіонів металів (кислот Льюїса), які викликають подальше ослаблення зв'язку $C-O$, може значно збільшити швидкість реакції. Також можна використовувувати каталізатори на основі оксиду алюмінію, алкоксиди титану і перхлората літію в поєднанні з таким реагентом, як азид трибутилолова, який поєднує в собі властивості кислоти Льюїса (координація з Bu_3Sn) і нуклеофільну функцію (N_3^-).



При використанні більш «жорстких» металоорганічних нуклеофілів, таких, як алкіллітєві похідні, часто спостерігаються побічні реакції, але при їх комбінації з трифторидом бору ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) реакції йдуть дуже чисто і ефективно.

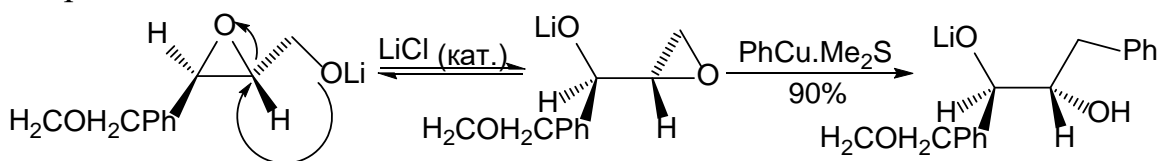


Розкриття циклу визначається головним чином стеричними і в меншій мірі індуктивними і електронними ефектами. При використанні сильних кислот Льюїса або в тому випадку, коли утворюється стабілізовані (на початковій стадії) карбонієвого іону, наприклад, при наявності α -арильного замісника, реакція може протікати переважно по найбільш заміщений положенню (наприклад - сольволиз 2-фурілоксирана в нейтральному метанолі). Селективне заміщення навіть в простих алкілепоксидах відбувається за участю алкіллітанових реагентів.

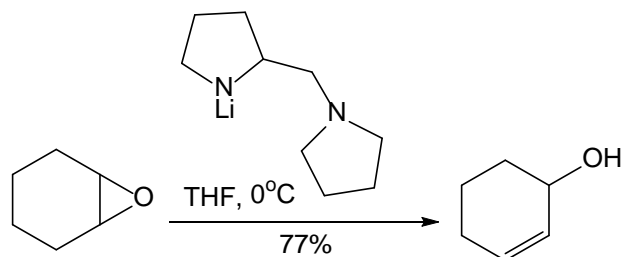


Перегрупування Пейна, характерна для епоксиспиртів, являє собою особливий випадок внутримолекулярного нуклеофільного розкриття

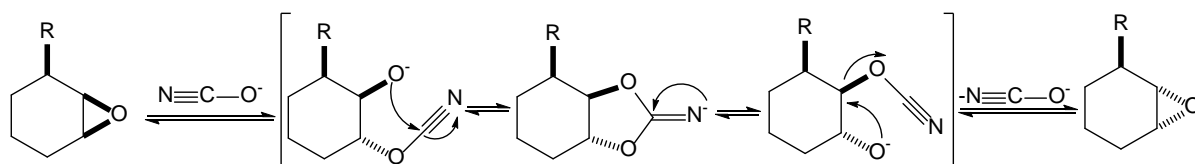
епоксидних циклів і має істотне синтетичне значення стосовно епоксидів Шарплесс



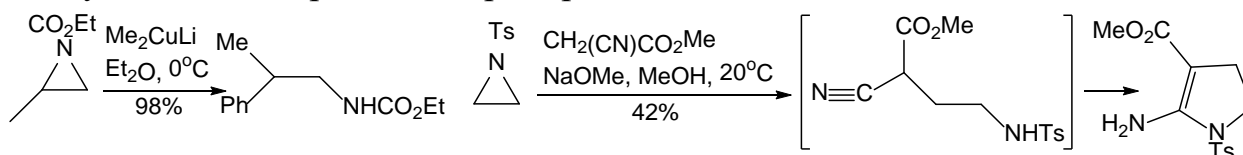
Розкриття епоксидного циклу в результаті β -елімінування при взаємодії з сильними основами, такими, як аміді літію, або при використанні суміші триметилсілілтрифлата з діазабіціклоундеканом - корисний синтетичний метод для отримання алілійних спиртів, особливо в тих випадках, коли реакція повинна бути проведена енантіоселективно.



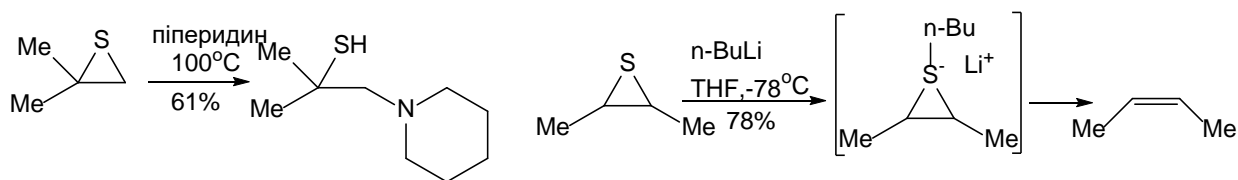
Відносна конфігурація епоксидів може бути обернена при використанні ціанат-аніонів, рівновага яка при цьому виникає показана на наведеній нижче схемі.



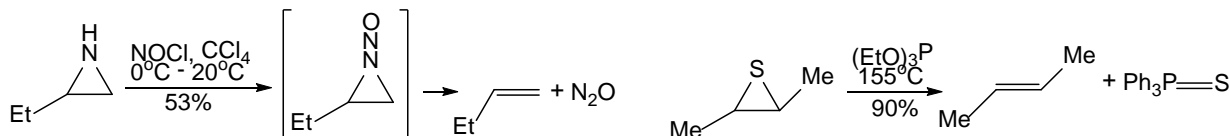
Кислотно-каталізоване розкриття азіридинових циклів зазвичай відбувається досить швидко, але прості нуклеофільні реакції за відсутності кислотного каталізу йдуть дуже повільно, що обумовлено слабкою реакційною здатністю негативно зарядженого азоту, проте N-ацил- або N-фенілсульфонілазирідини мають таку ж реакційною здатністю, як і епоксиди. При нуклеофільному розкритті циклу N-нозіл- (4-нітрофенілсульфоніл) азиридинів, азот з замісником є групою, яка уходить, але при цьому може спостерігатися втрата регіоселективності.



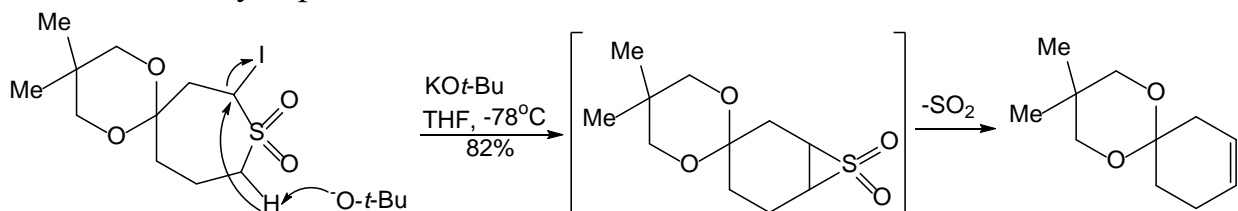
Тіран також здатні на реакції з розкриттям циклу при взаємодії з нуклеофилами, такими, як аміни, однак при використанні літєвих реагентів може спостерігатися атака і по атому сірки



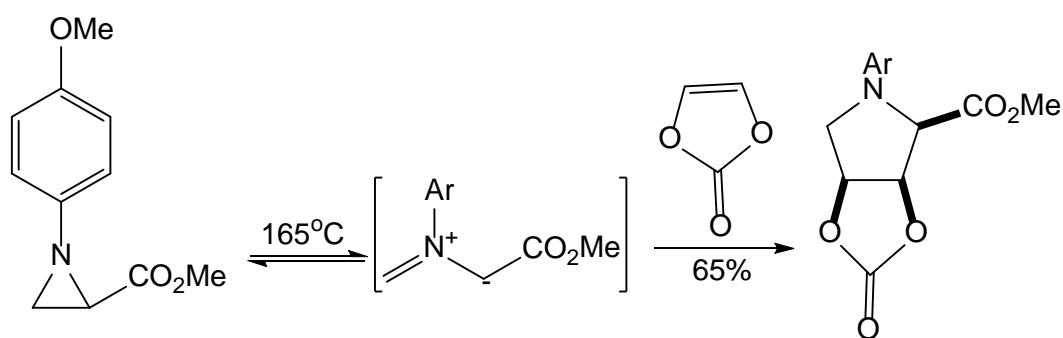
Гетероатомом в тричленних гетероциклами може бути елімінований в результаті різноманітних реакцій циклореверсій, наприклад, при нітрузуванні азиридину або при взаємодії тіранов з сполуками тривалентного фосфору



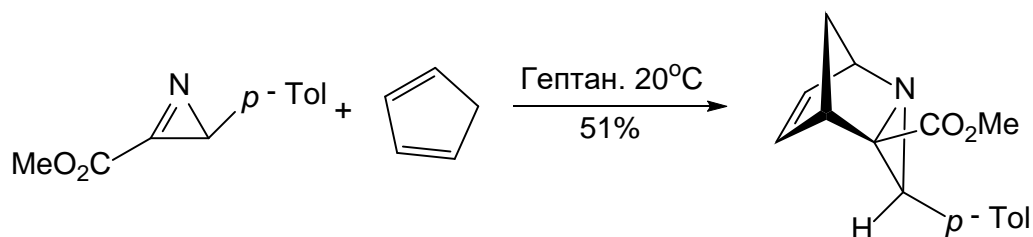
Аналогічне елімінування діоксиду сірки спостерігається при отриманні алкенов за реакцією Рамберга-Баклунда, в ході якої в якості перехідного інтермедиатору генерується епісульфон, хоча в контрольованих умовах виділення епісульфонов все ж можливе.



Заміщені похідні всіх трьох систем здатні до високо-стереоспецифічного термічного розкриття циклу, при цьому утворюються іліди, які можуть бути використані (в момент утворення) в реакціях [3 + 2] -ціклоприсєднання, що дозволяє отримувати піролідини.

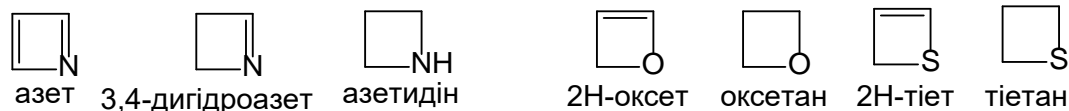


Азіріни з ефірної групою при атомі вуглецю іміну здатні до реакцій циклоприсєднання, причому імінний фрагмент виступає в ролі дієнофілу, як показано нижче.

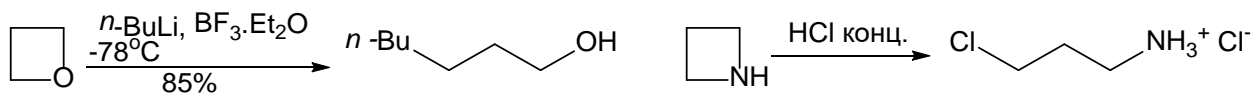


Чотирихчленні цикли з одним гетероатомом

Похідні азету відомі тільки як нестійкі інтермедіати реакцій.

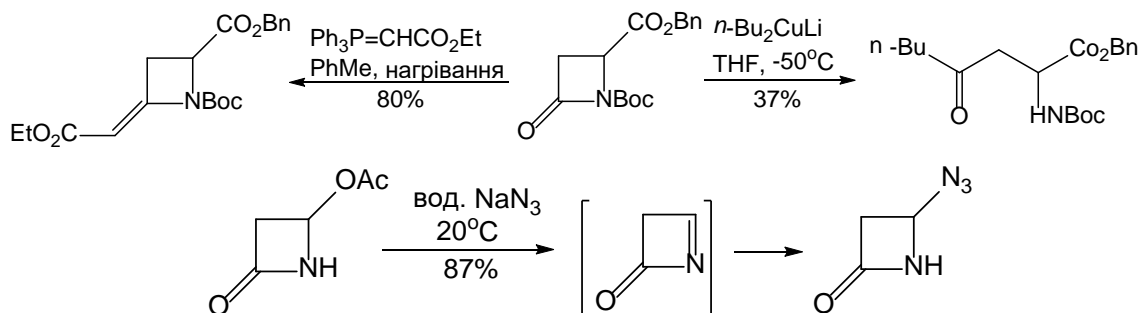


Оксетан і азетидін мають значно меншу реакційну здатність, ніж їх трихчленні аналоги (оксетан реагує з гідрокси-аніоном у 103 рази повільніше, ніж оксиран), але, тим не менш, вони здатні до подібних реакцій з розкриттям циклу: наприклад, оксетан реагує з літійорганічними реагентами в присутності трифториду бору або з купратах, а розкриття азетидінового циклу відбувається при нагріванні з концентрованою соляною кислотою.

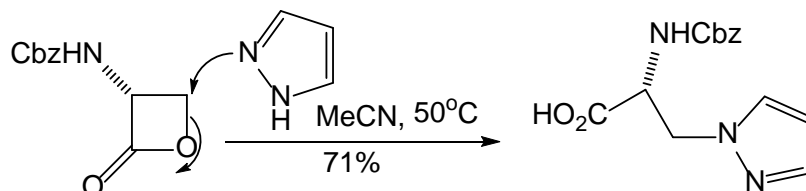


Серед чотирихчленних систем найбільше значення має β -лактамний цикл, який присутній в пеніцилінових і цефалоспоринових антибіотиках і обумовлює їх біологічну активність. β -лактамний цикл дуже легко розщеплюється при атаці по карбонильному атому вуглецю, що представляє повну протилежність п'ятихчленим аналогам (пірролідонам) або ациклічним амідам, які відносно стійкі до нуклеофільних атак по карбонильному атому вуглецю.

Крім того, β -лактами гідролізуються під дією специфічного ферменту β -лактамази, в результаті утворення якої бактерії набувають резистентності до подібних антибіотиків. Незважаючи на те, що β -лактамний цикл легко розкривається під дією нуклеофілів, як N-, так і C-алкілювання (в α -положенні до карбонільної групи) може бути здійснено при використанні лугів для депротонування, можливо навіть проведення реакції Віттіга по карбонільній групі без розкриття циклу. Заміщення ацетоксигрупи в 4-ацетоксіязетидіноні під дією нуклеофілів являє собою важливий синтетичний метод, в ході реакції імін або імінієвий інтермедіат утворюється перш, ніж відбувається пряме заміщення.

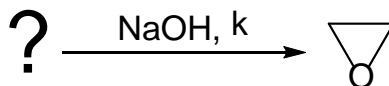


β -Лактони (пропіолактони) також легко піддаються атаці по карбонильному атому вуглецю; наприклад, вони дуже легко гідролізуються, крім того, другий тип нуклеофільної атаки - S_N2 -заміщення карбоксилату в результаті атаки по положенню $C_{(4)}$ - спостерігається під дією багатьох нуклеофілів. Наведений нижче приклад показує використання гомохірального лактона, отриманого з серину:



Завдання для самоконтролю

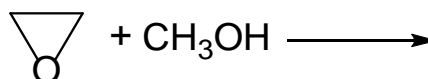
№1 Для добування гетероциклічної сполуки в лабораторії на органічну речовину подіяли концентрованим розчином лугу та отримали оксиран.



Виберіть вихідну речовину.

- A) $\text{HOCH}_2\text{--CH}_2\text{--Cl}$
- B) $\text{HOCH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--Cl}$
- C) $\text{CH}_2\text{=CH}_2$
- D) $\text{HOCH}_2\text{--CH}_2\text{--OH}$
- E) $\text{CH}_3\text{--CH}_3$

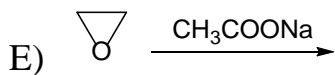
№ 2. По якому з представлених механізмів протікає приведена реакція?



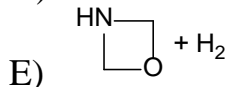
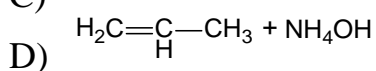
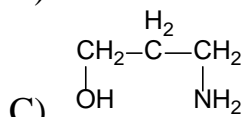
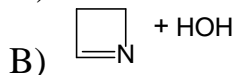
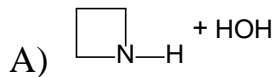
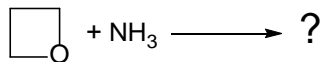
- A) S_N ;
- B) A_N ;
- C) A_R ;
- D) S_R ;
- E) S_E .

№ 3. Визначте, які із запропонованих реакцій можливі для оксирана:

- A) $\xrightarrow{\text{NaCl}}$
- B) $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}(\text{H}^+)}$
- C) $\xrightarrow{\text{NH}_4\text{Cl}}$
- D) $\xrightarrow{\text{NH}_3}$



№ 4. Виберіть правильний варіант продовження реакції:

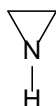


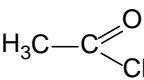
№ 5. Які з перерахованих реакцій характерні для оксетана?



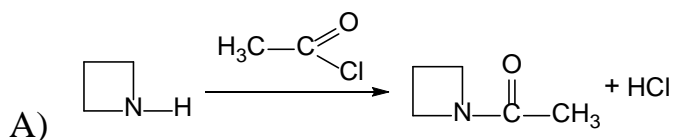
- A) нуклеофільного приєднання;
- B) радикального заміщення;
- C) нуклеофільного заміщення;
- D) електрофільного приєднання;
- E) електрофільного заміщення.

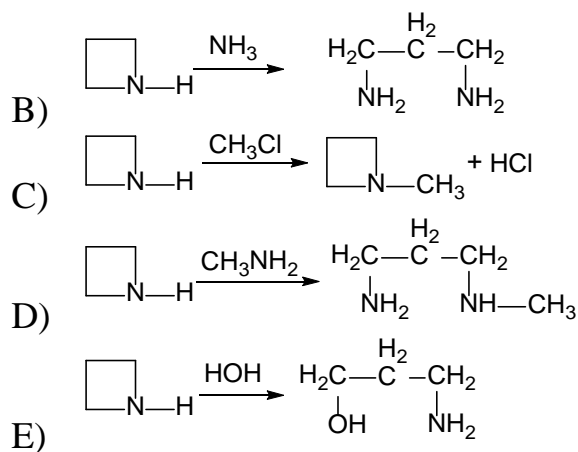
№ 6. З якими з перерахованих реагентів азиридин реагує з розкриттям циклу?



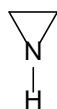
- A) NH_3
- B) CH_3NH_2
- C) CH_3Cl
- D) $\text{HCl}_{[\text{r}]}$
- E) 

№ 7. Які з приведених реакцій указують на те, що азетедин — вторинний циклічний амін?





№ 8. Яка з представлених сполук в результаті реакції циклізації утворює азиридин?



- A) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$
- B) $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \qquad \qquad | \\ \text{Cl} \qquad \qquad \text{NH}_2 \end{array}$
- C) $\text{CH}_3-\text{CHCl}_2$
- D) $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$
- E) $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \qquad | \\ \text{Cl} \qquad \text{NH}_2 \end{array}$

№9. До яких сполук відносяться трьох- і чотиричленні гетероцикли оксетан, азиридин, азетидин?

- A) гетероциклічним насиченим;
- B) гетероциклічним ненасиченим;
- C) гетероциклічним ароматичним;
- D) що містить один гетероатом;
- E) що містить два гетероатоми.

Література

Обов'язкова література:

1. Органічна хімія. Підручник для вищих фармацевтичних закладів освіти. У 3 кн. / В.П. Черних, Б.С.Зіменковський, І.С.Гріценко,- Харків; Основа, 1997.- Кн.3,-с.9-21.
2. Общий практикум по органической химии / В.П. Черних и др..- Харків: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002.-с.328-330.
3. Сборник тестов по органической химии/ Под ред. В.П.Черных. – Харків 2005.С. 243-264.
4. Лекції з органічної хімії.

Додаткова література:

1. Рево А. Я., Зеленкова В.В. Малый практикум по органической химии.- М.: Высшая школа, 1980.-с.56-58
2. Степаненко Б.Н. Курс органической химии: учеб. для студ. фармац. вузов. В 2 ч.-6-е изд., перераб. и доп.- М.: Высшая школа, 1981.-с. 153-167
3. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия: Пер. с англ. / Под ред. И.К .Корбициной.- М.: Мир,1974. –с. 234-245

ЗАНЯТТЯ № 2

ТЕМА: П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом, особливості їх будови та хімічні властивості.

Актуальність теми: П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом широко поширені в природі. Вони входять до складу біологічно активних сполук, деяких амінокислот, що беруть участь у побудові білків. В основі молекул хлорофілу і гемоглобіну лежить система азотовмісних п'ятичленних гетероциклів. Системні знання хімії гетероциклічних сполук є основою фармацевтичного аналізу й інформаційної діяльності провізора.

Мета: Закріпити знання закономірностей хімічного поведіння ароматичних п'ятичленних гетероциклічних сполук та їх похідних у діалектико-матеріалістичному зв'язку з електронною будовою. Виробити вміння і навички роботи з періодичною літературою, проведення органічних синтезів та ідентифікації отриманих сполук.

Конкретні цілі:

Вихідний рівень:

Вміти:

- | | |
|---|--|
| 1. Написати формули і пояснити електронну будову п'ятичленних ароматичних гетероциклів. | 1. Формулювати поняття електронегативності за Полінгом. |
| 2. Пояснювати особливості протікання реакції електрофільного заміщення (S_E). | 2. Визначати тип гібридизації електронних орбіталей C-атому. |
| 3. Описувати механізм реакції (S_E). | 3. Давати визначення ароматичності. |
| 4. Пояснювати амфотерність органічних сполук. | 4. Визначати електронні ефекти замісників. |
| 5. Монтувати прилади та проводити органічний синтез. | 5. Визначати кислотність та основність за Бренстедом-Лоурі. |
| | 6. Використати технічні прийоми органічного синтезу. |

Структура заняття

1. Організаційна частина.
2. Контроль вхідного рівня знань студентів.
3. Практична частина: "Будова та хімічні властивості п'ятичленних гетероциклічних сполук".
 - 3.1. Навчання алгоритмам.
 - 3.2. Розв'язок ситуаційних і проблемних завдань.

4. Контроль засвоєння теми.
5. Корекція заняття.
6. Лабораторна робота.
7. Контроль виконання експерименту, аналіз типових помилок студентів
8. Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття

Питання для самостійної підготовки студентів

	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1.	П'ятичленні ароматичні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом.	Напишіть структурні формули гетероциклів і дайте їм емпіричні назви та замісні назви за системою IUPAC.
2.	Ароматичність фурану, піролу, тіофену.	Охарактеризуйте особливості ароматичних властивостей гетероциклів, пов'язаних із природою гетероатомів.
3.	Реакції електрофільного заміщення.	Вкажіть орієнтуючу дію гетероатому та напишіть рівняння реакції сульфування, нітрування, галогенування фурану, тіофену, піролу.
4.	Кислотно-основні властивості.	Поясніть нестійкість фурану і піролу в кислому середовищі (ацидофобність). Напишіть рівняння реакції, що характеризують кислотність піролу, бензпіролу.
5.	Ацидофобність фурану, піролу.	Поясніть поведження фурану, піролу в кислому середовищі. Напишіть схему протонування фурану, піролу.
6.	Лабораторна робота.	
6.1	Синтез ацетаніліду .	
6.2	Реакції Карміна (досл. 124)	

Навчальні завдання та зразки їхнього розв'язання

Завдання №1

П'ятичленні гетероцикли з одним гетероциклом є ароматичними системами. Порівняйте ароматичність фурану, тіофену, піролу з бензолом. Вкажіть додаткові положення електрофільної атаки в п'ятичленних гетероциклах.

Загальний підхід:

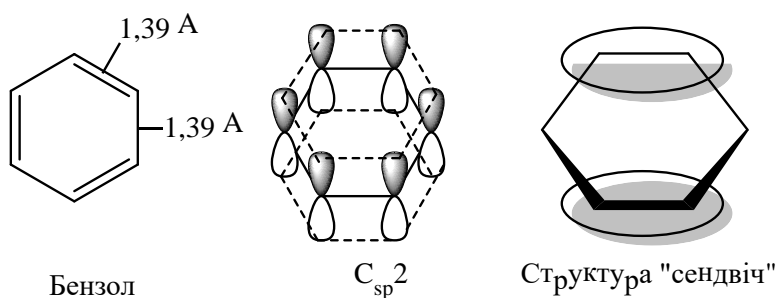
У ряді п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом найбільш вивчені фуран, тіофен, пірол.

Вивчення фурану, тіофену, піролу необхідно почати з порівняння з бензолом - модель ароматичної молекули.

Поняття ароматичності бензолу має на увазі відмінність бензолу від олефінів, що виражається в інертності бензолу відносно окислювачів, галогенів, галогеноводнів. Для бензолу найбільш типові реакції електрофільного заміщення, що призводять до збереження циклічної π -сполученої системи (S_E).

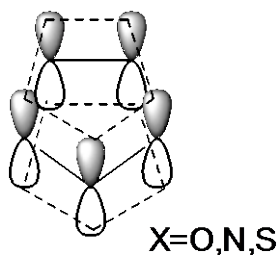
Пояснення цього факту ми знаходимо в правилі Хюккеля, відповідно до якого молекули, що містять 6, 10, 14 ... тобто $+ 2$ р-електронів, залучені в замкнутий ланцюг сполучення, будуть мати підвищену термодинамічну стійкість за рахунок делокалізації р-електронів. Геометрія молекули бензолу особлива, що сприяє її «ароматизації».

Копланарність циклу забезпечує потрібну орієнтацію р-електронів (вони перпендикулярні кільцю і паралельні один одному). Це приводить до максимального латерального перекривання по всьому циклу та утворенню ароматичного секстету - делокалізованої π -системи, що охоплює всю молекулу. У результаті утвориться структура типу «сендвіч» з віссю симетрії δ -порядку.



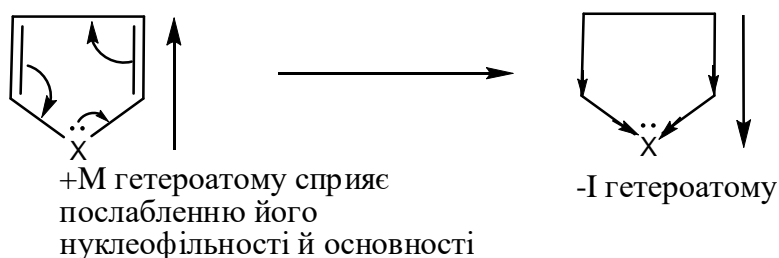
π -щільність екранує С-атоми та є доступною для атак електрофілів (бензолу – π -донор у реакціях S_E).

Фуран, тіофен, пірол, що містять цис-дієновий фрагмент, взагалі не проявляють реакційної здатності дієнів (циклопентадієну-1,3). Як і бензол, вони ароматичні, що свідчить про наявність делокалізованого Ar-секстету, як результат комбінації чотирьох р-електронів С-атомів і двох неподілених р-електронів гетероатому.



Кільце плоске: елементи перебувають у стані sp^2 -гібридизації; π -МО заповнена $4n+2$ р-електронами; структура типу «сендвіч».

Розподіл електронів у фурані, тіофені, піролі зумовлений дією протилежно спрямованих ефектів:



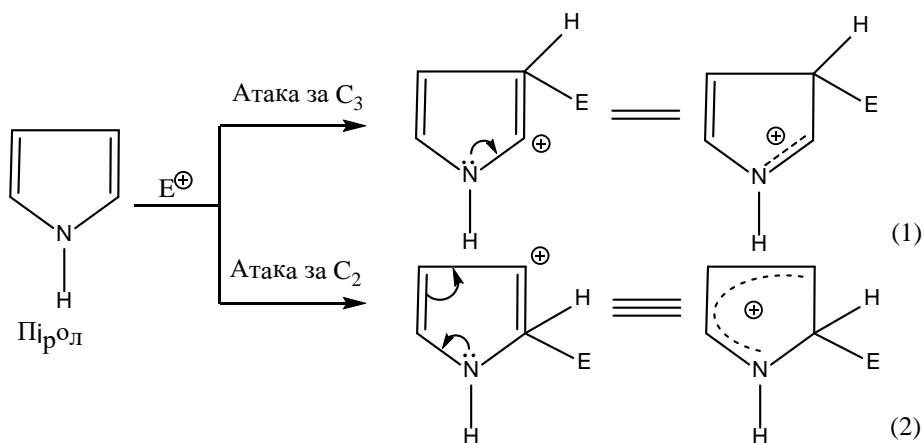
Це призводить до поляризації молекул і підвищення реакційної здатності, але в різній мірі залежно від електронної структури гетероатому, зумовленої його положенням у періодичній системі.

$O > N > S$ - зміна електронегативності гетероатомів, збільшення ароматичності гетероциклів.

Найбільша електронегативність кисню виражається у високій індуктивній поляризації молекули і зменшенні мезомерії. Із цієї причини фуран менш ароматичний.

До того ж, п'ятичленні гетероцикли вважаються π -надлишковими, тому що ароматичний секстет (π р \bar{e}) належить п'яти елементам. Це друга причина, з якої фуран, пірол, тіофен проявляють більшу реакційну здатність, ніж бензол, і в порівнянні за активністю з фенолом і аніліном. Тіофен менш реакційно здатний, ніж пірол і фуран, але більше активний, ніж бензол.

Електрофільне заміщення в піролі та тіофені відбувається переважно при C_2 через більшу стабільність катіона і супутньої стабілізації перехідного стану, що веде до цього катіона.



Структури (1) і (2) відрізняються за ступенем делокалізації заряду. Тут доречним є якісне застосування формули $E = \frac{hc}{\lambda}$, маючи на увазі під λ ступінь делокалізації (знаменник дроби), чим менша енергія, тим стабільніший катіон, тим переважніше його утворення.

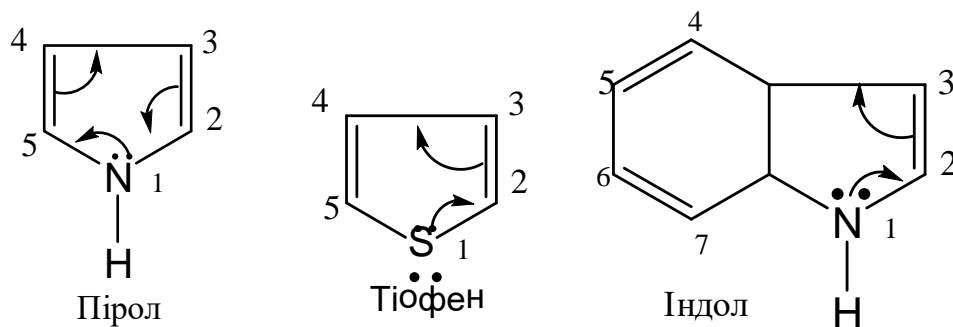
Висновок: Ароматичність у ряду п'ятичленних гетероциклів збільшується від фурану до тіофену. Електронне заміщення відбувається переважно по другому положенню п'ятичленного гетероциклу.

Завдання №2

При сульфуванні п'ятичленних гетероциклічних сполук використовують олеум, сірчану кислоту, піридинсульфотриоксид. Напишіть рівняння реакції сульфування піролу, тіофену, індолу, імідазолу та обґрунтуйте вибір сульфуючого агента.

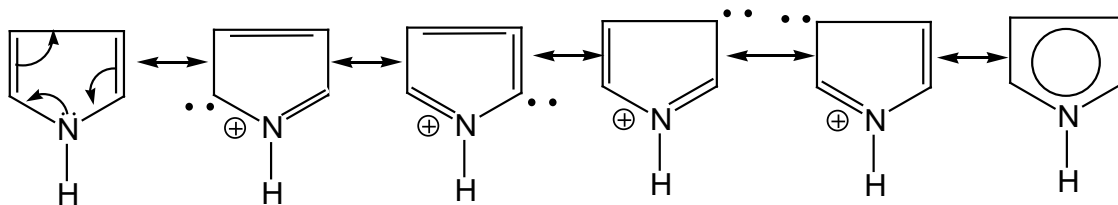
Загальний підхід

Молекули гетероциклічних сполук піролу, тіофену, індолу, імідазолу мають плоску будову та містять у замкнутій системі сполучення $(4n+2)$ делокалізованих p -електронів, що відповідає умовам ароматичності:



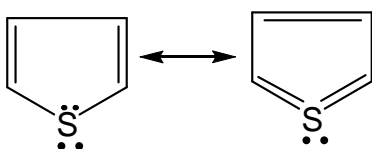
Всі атоми, що утворюють ароматичні гетероцикли, перебувають у sp^2 -гібридизації. Ароматичний π -секстет (в індолі 10π -електронів) утворений завдяки 4π -електронам вуглецевих атомів і неподіленої пари електронів сірки

або азоту іміногрупи NH, що пояснює зниження нуклеофільності цих гетероатомів. На п'ятьох р-орбіталях пірольного та тіофенового циклів делокалізовано 6 π -електронів. Системи електронадлишкові. Молекули є диполями, де електрондефіцитним центром є гетероатом, а електронадлишковими центрами - атоми вуглецю.

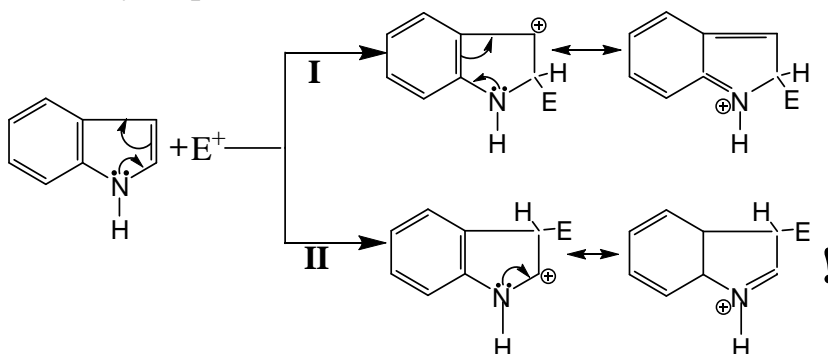


Наведений спосіб зображення делокалізації π -електронів вуглецевих атомів і пари р-електронів гетероатома добре пояснює підвищену активність до електрофільного заміщення в атомі вуглецю, ослаблену нуклеофільність гетероатома, посилену кислотність водню при гетероатомі. Азот іміногрупи в піролі, індолі, імідазолі та сірка в тіофені позбавлені основних властивостей. Ароматичний характер пірольного циклу менш виражений, ніж у тіофену.

Термодинамічна стійкість тіофену може бути пояснена більш високої делокалізацією електронів π -секстета внаслідок участі d-орбіталей атома сірки, здатної розширювати електронну оболонку до 10-ти електронів:



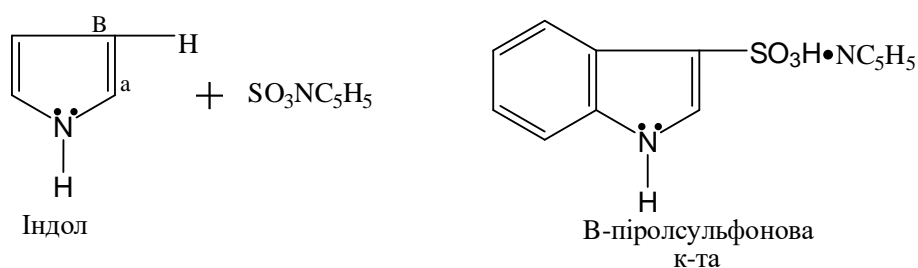
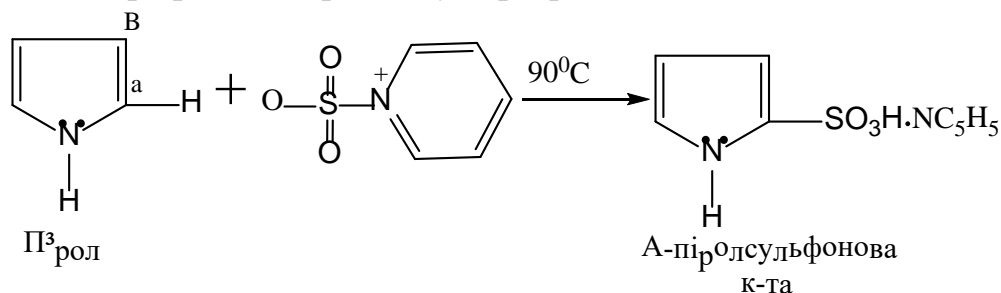
На відміну від тіофену, пірол та індол під дією сильних кислот втрачають ароматичність і полімеризуються. Більш висока електронегативність гетероатома зумовлює переважну атаку електрофілу α -вуглецевих атомів у п'ятичленних гетероциклах з одним гетероатомом. Індол є біциклічною системою, у якій одна з електронних пар пірольного циклу належить одночасно і бензольному кільцю. При електрофільній атаці індолу ймовірність заміщення в α - або β -вуглеців визначається стабілізацією катіона, що утвориться:



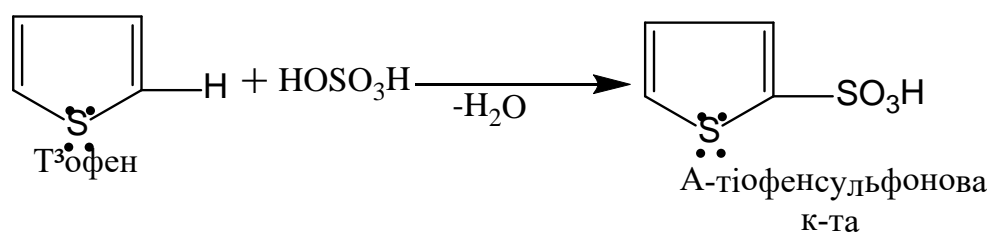
Зі схеми видно, що стабілізація катіона не руйнує ароматичний π -секстет бензольного кільця і є енергетично більш вигідною. Тому реакція S_E в індолі проходить переважно в C_β .

Розв'язання

Пірол та індол є ацидофобними. Реакція сульфування проводиться м'яким електрофілом - піридинсульфотриоскидом:



Тіофен більш ароматичний, ніж пірол, і здатний сульфуватися концентрованою сірчаною кислотою на холоді по α -вуглецю.

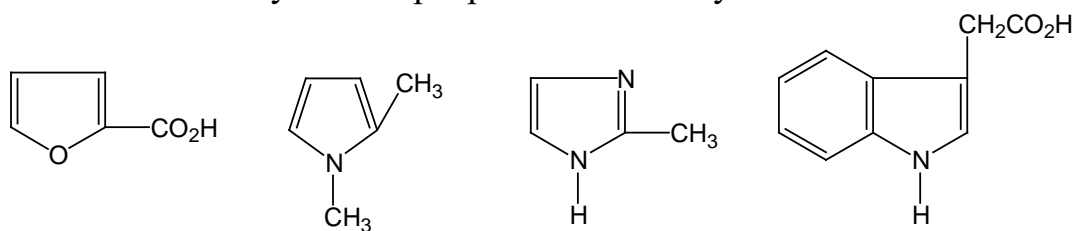


Висновок:

Вибір сульфуючого реагенту зумовлений ступенем делокалізації електронної щільності в ароматичному гетероциклі (його термодинамічною стійкістю).

Завдання для самостійного розв'язання

1. Назвіть наступні гетероароматичні сполуки:



2. Порівняйте основність піролу та піролідину. Дайте пояснення відмінностей властивостей.

3. Вкажіть, в якому положенні відбувається електрофільне заміщення для наступних гетероциклів: фурфурол, індол, тіофен, поясніть.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В.П. Черних. - 2-е вид., Випр. і доп. X.: Вид-во НФаУ., Оригінал, 2007. с. - 549 - 571.

2. Органічна хімія / Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Кн. 2. Вуглеводні та їх функціональні похідні: Підручник для студентів фарм. Вузів і фак. - X: Основа, 1996, с. - 125 - 164.

3. Загальний практикум з органічної хімії: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів 3 - 4 рівнів акредитації В.П. Черних, С.І. Гриценко, М.О. Лозинський, З.І. Коваленко. Під загальною редакцією В.П. Черних. - X.: Видавництво НФаУ; Золоті сторінки, 2002 г. с. - 337 - 338.

Додаткова література:

1. Робертс Дж., Кассером Р. Основи органічної хімії - М.: Мир, 1977.- С. 531-574.

2. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Почала органічної хімії- М.: Хімія, 1974.-Ч. 2, с. 255-298.

3. Терне А. Сучасна органічна хімія - М.: Світ, 1981- С. 579-582, 633-634.

ЗАНЯТТЯ № 3

ТЕМА: Похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (фурфурол, індол, індоксил, ізатин тощо).

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ: П'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом широко поширені в природі. Вони входять до складу біологічно активних сполук, деяких амінокислот, що беруть участь в побудові білків. В основі молекул хлорофілу і гемоглобіну лежить система нітрогенвмісних п'ятичленних гетероциклів.

МЕТА: Закріпити знання закономірностей хімічного поведінки ароматичних п'ятичленних гетероциклічних сполук та їх похідних в зв'язку з електронною будовою. Виробити вміння і навички роботи з періодичною літературою, проведення органічних синтезів і ідентифікації отриманих сполук.

Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Вміти:	
1. Написати формули і пояснити електронну будову п'ятичленних гетероциклічних сполуки з одним гетероатомом (піролідон-2, порфін, фурфурол, біотин). 2. Вивчити реакції одержання фурфуролу, індолу, індоксилу, ізатину. 3. Вивчити фізичні і хімічні властивості індолу (кислотні властивості, ацидофобність, відновлення, реакції електрофільного заміщення (SE)) 4. Знати найважливіші похідні індолу: полівінілпіролідон, порфін, металопорфіни, хлорофіл, вітамін В12, індоксил, індиго, ізатин, триптофан, серотонін, індигокармін, β-індолілоцтова кислота, індометацин. 5. Пояснити методи застосування похідних індолу.	1. Знати особливості хімічних властивостей фурфуролу як ароматичного альдегіду. Написати реакції нітрування. 2. Знати групу лікарських препаратів на основі 5-нітрофурфуролу 3. Знати закономірностей хімічного поведінки ароматичних п'ятичленних гетероциклічних сполук та їх похідних в зв'язку з електронною будовою. 4. Дати поняття ацидофобності індолу. 5. Написати реакції електрофільного заміщення (SE) індолу. 6. Визначити найважливіші похідні індолу: полівінілпіролідон, порфін, металопорфіни, хлорофіл, вітамін В12, індоксил, індиго, ізатин, триптофан, серотонін, індигокармін, β-індолілоцтова кислота, індометацин.

Структура заняття

1.	Організаційна частина	5
2.	Контроль вихідного рівня знань студентів	
3.	Практична частина: «Похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (фурфурол, індол, індоксил, ізатин тощо).»	20
	а) навчання алгоритмам «Особливості хімічних властивостей фурфуролу як ароматичного альдегіду, нітрування фурфуролу.»	30
	б) вирішення ситуаційних і проблемних завдань.	30
4.	Контроль засвоєння теми	30
5.	Корекція заняття	20
6.	Лабораторна робота	15
7.	Контроль виконання експерименту, аналіз типових помилок студентів	20
8.	Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття.	5

Питання для самостійної підготовки студентів

	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1.	Похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (фурфурол, індол, індоксил, ізатин тощо).	Напишіть структурні формули гетероциклів і дайте їм емпіричні назви та замісні назви за системою IUPAC.
2.	Хімічні властивості фурфуролу.	Охарактеризуйте особливості хімічних властивостей фурфуролу як ароматичного альдегіду.
3.	Хімічні властивості похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом	Напишіть усі можливі хімічні реакції, характерні для похідні п'ятичленних гетероциклів з одним гетероатомом (способи одержання, хімічні властивості тощо)
4.	Реакції електрофільного заміщення.	Пояснить кислотні властивості, ацидофобність, відновлення, реакції електрофільного заміщення (SE)) для індолу.
5.	Найважливіші похідні індолу тіопіранів та їх похідних.	Добування, хімічні властивості, ідентифікація, застосування. тіопіранів та їх похідних.
6.	Лабораторна робота.	

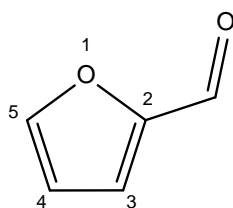
Навчальні завдання та зразки їх вирішення

Завдання

При нітруванні похідних п'ятичленних гетероциклічних сполук використовують ацетилнітрат, суміш азотної і сірчаної кислот, бензоїлнітрат. Напишіть рівняння реакції нітруванні фурфуролу, індолу, та обґрунтуйте вибір нітруючого агенту.

Загальний підхід

Найважливішим похідним фурану є **фурфурол (2-фураинкарб-альдегід)** безбарвна або трохи жовтувата масляниста рідина (т. кип, 162 °С), яка має приємним запах свіжовипеченого житнього хліба. Вперше його було виділено з висівків.

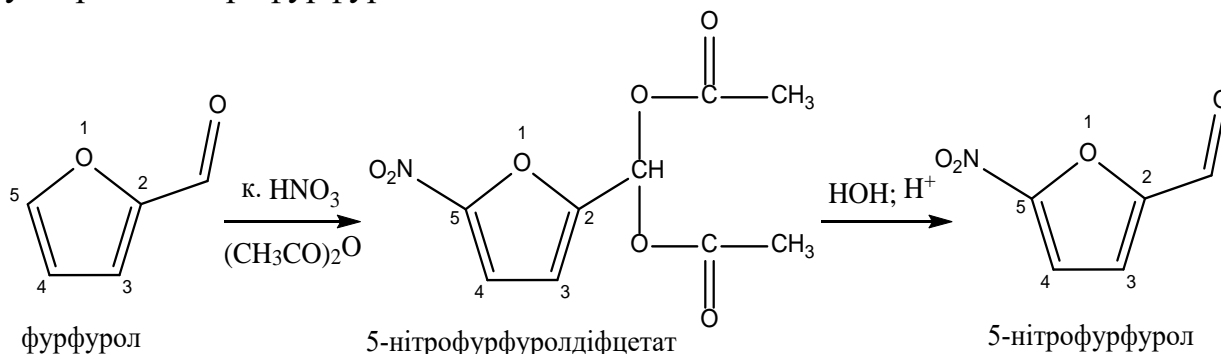


Фурфурол

В промисловості фурфурол добувають у великих кількостях, кислотним гідролізом полісахаридів пентозанів, які містяться в сільсько-господарських відходах (соломі, луззі соняшників, кукурудзяних качанах, бавовняних коробочках та ін.)

Крім реакцій по альдегідній групі, для фурфуролу характерні реакції по фурановому ядру. Фурфурол легко вступає в реакції S_E при цьому найбільш реакційно здатне положення 5. Внаслідок електроноакцепторного впливу альдегідної групи, що приводить до зменшення електронної густини на вуглецевих атомах фуранового циклу, фурфурол менш ацидофобний, ніж фуран.

Нітрування фурфуролу проводять концентрованою азотною кислотою в середовищі оцтового ангідриду. В процесі реакції добувають 5-нітрофурфуролдіацетат, який при гідролізі у присутності розведеної H_2SO_4 утворює 5-нітрофурфурол.



фурфурол

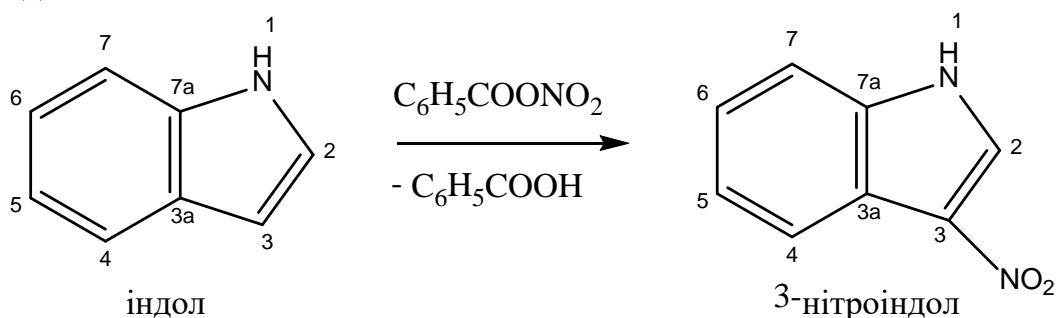
5-нітрофурфуролдіацетат

5-нітрофурфурол

Індол— ароматична гетероциклічна органічна сполука, що складається з конденсованих бензольного та пірольного кілець. Цей гетероцикл є основним структурним елементом амінокислоти триптофан.

Незаміщені індол можна прони́трувати бензоїлнітратом - нітруючим агентом, що не містить кислоти; реакції зі звичайними кислотними нітруючими сумішами призводять до утворення речовин невстановленого будови, мабуть, через каталізуємою кислотами полімеризації.

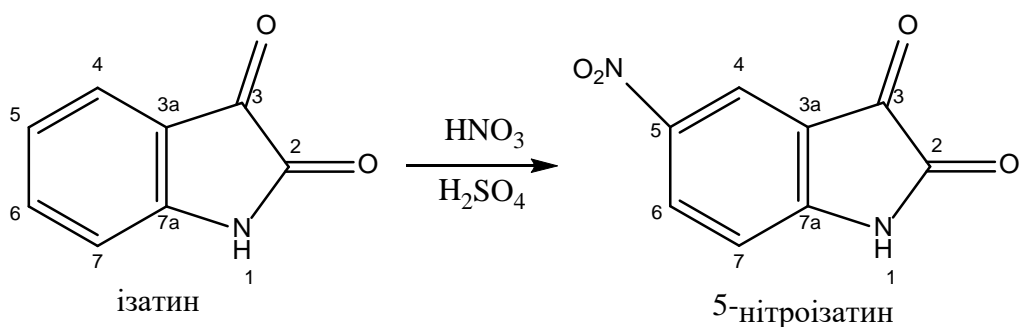
Як електронодонорна сполука і слабка основа індол реагує з різними електрофільними реагентами. На відміну від піррола в індолі реакційним центром зазвичай є вуглецевий атом в положенні 3, що обумовлено впливом бензольного циклу. Так при нітруванні індолу бензоїлнітратом реакція проходить по 3 положенні.



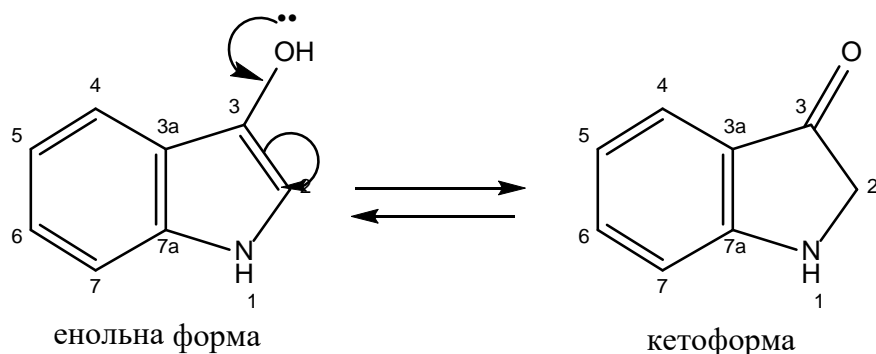
Ізатин - індол-2,3-діон, червоні кристали, важкорозчинні у воді, добре розчинні у водних розчинах лугів, хлороформі і етанолі, розчинний в ацетоні, бензолі, метиловий спирт і гарячій воді. Індоксил і ізатин є проміжними продуктами при промисловому отриманні барвника – індиго.

Вперше ізатин був отриманий окисленням індиго азотною або хромовою кислотою Ердманом і Лораном.

Нітування ізатину відбувається дією HNO_3 в конц. H_2SO_4 - в 5 положенні.

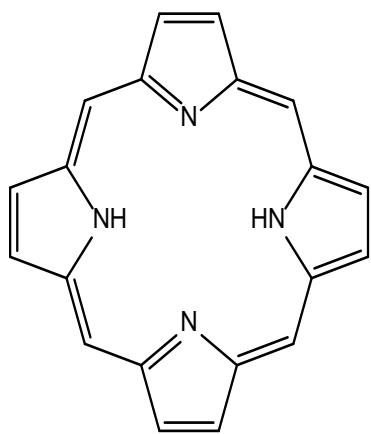


В розчинах індоксил існує у двох таутомерних формах — кетонній і енольній (кето-енольна таутомерія), в кристалічному стані знаходиться в кетоформі (3-оксоіндолін).

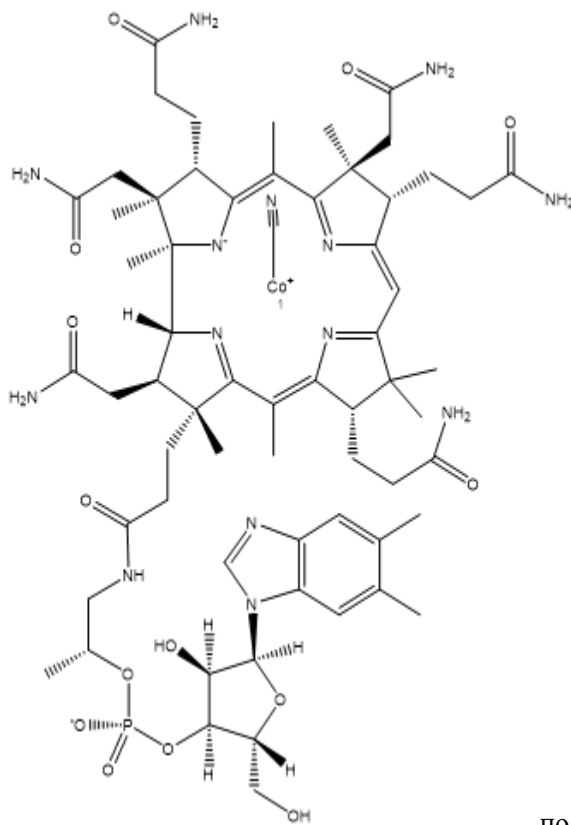


Індоксил міститься в сечі людини і тварин у вигляді калієвої солі 3-індоксил-сірчаної кислоти (індікан сечі), у соку деяких тропічних рослин (у вигляді глікозиду), звідки може бути виділений гідролізом.

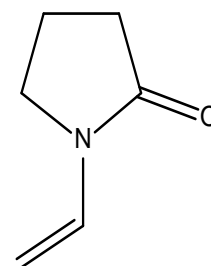
Важливі похідні індолу



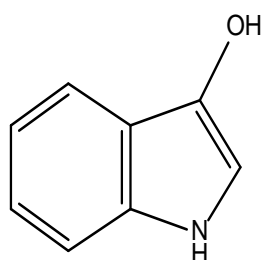
порфін



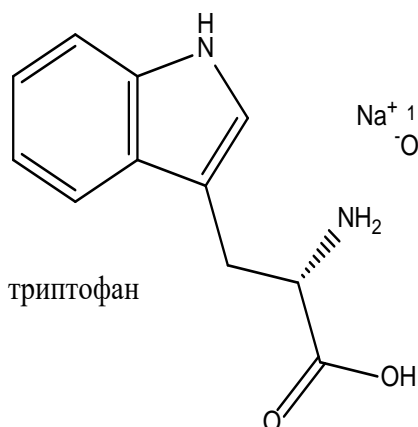
кобаламін



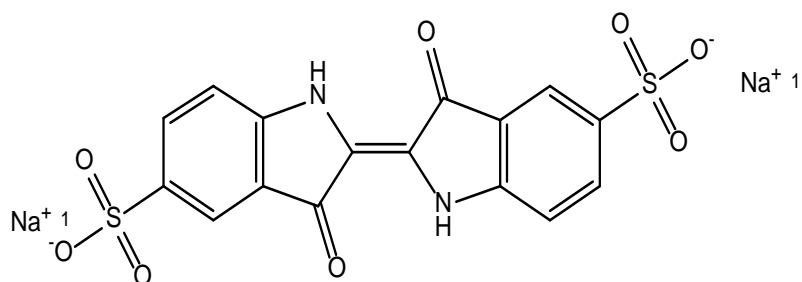
полівінілпірролідон



індоксил



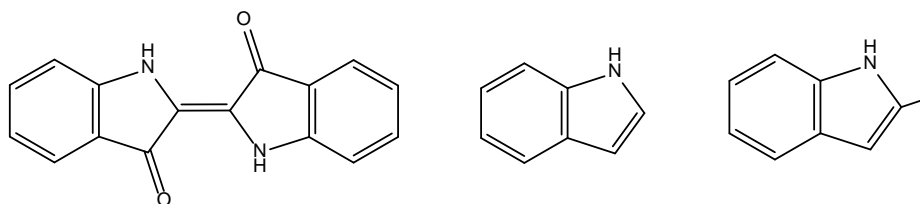
триптофан



індігокармін

Завдання для самоконтролю

1. Назвіть наступні гетероароматичні сполуки:



2. Порівняйте основність пиррола і піролідину. Дайте пояснення відмінності властивостей.

3. Вкажіть, в яке становище протікає електрофільне заміщення для наступних гетероциклів: фурфурол, індол, тіофен, поясніть.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зименковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студентів вищих навчальних закладів/ За заг. ред. В.П. Черних.-2-ге вид., випр. і. доп.-Х: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2008.-752 с.

2. «Органічна хімія» Чирва В.Я., Ярмолюк С.М., Толкачова Н.В. Земляков О.Є. — Львів: БаК, 2009. — 996 с.).

3. Лекции по органической химии В.П.Черных. Харків, Вид-во НФаУ, 2005. – 480 с.

4. Загальний практикум з органічної хімії: Навч.. посібник для студ. вузів III –IV рівней акредитації/ В.П.Черних, І.С.Гриценко, М.О.Лозинський, З.І.Коваленко/ Під загальн. ред. В.П.Черних. – Харків: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 592 с.: іл.

5. Сборник тестов по органической химии: учеб. пособие для студ. вузов / Под ред. В.П. Черных. – Х.: Изд-во НФаУ, Оригінал, 2005. – 376 с.

6. Матеріали лекцій.

ЗАНЯТТЯ № 4

ТЕМА: П'ятичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами.

Актуальність теми: Функціонально заміщені п'ятичленні гетероциклічні сполуки із двома гетероатомами, їх гідровані аналоги: незамінні амінокислоти, біогенні аміни, алкалоїди, надзвичайно широко поширені в природі і відіграють важливу роль у метаболізмі тваринних і рослинних організмів.

Глибокі знання в області структури і хімічного потенціалу п'ятичленних гетероциклів необхідні для формування професійних навичок провізора, розвитку студентської наукової творчості.

Мета: Узагальнити й закріпити знання основних принципів електронної будови і хімії п'ятичленних гетероциклів із двома гетероатомами та розвинути студентську наукову творчість при виконанні нетипових завдань по синтезу функціонально заміщених гетероциклів.

Конкретні цілі

Вихідний рівень

Уміти:

- | | |
|---|--|
| 1. Інтерпретувати порівняльну струк-турну та хімічну характеристику модельного бензолу і п'ятичленних гетероциклічних сполук з двома гетероциклами. | 1. Пояснювати ароматичність бензолу, його лінійних і конденсованих гомологів, небензоїдних систем. |
| 2. Проводити аналіз особливостей елек-тронної будови гетероциклів при поясненні їх хімічних властивостей та ароматичності. | 2. Визначати О-Н-, N-Н-, С-Н-кислотність, як функцію структури. |
| 3. Творчо застосовувати знання структури та хімії гетероциклічних сполук при розв'язанні нетипових експериментальних завдань. | 3. Пояснити зміну pK_b основ залежно від електронних і структурних факторів. |

Структура заняття:

1. Організаційна частина.
2. Контроль вхідного рівня знань студентів.
3. Практична частина: "Будова та хімічні властивості п'ятичленних гетероциклічних сполук":
 - 3.1. Навчання алгоритмам.
 - 3.2. Розв'язок ситуаційних і проблемних завдань.
4. Контроль засвоєння теми.
5. Корекція заняття.

6. Лабораторна робота.

7. Контроль за виконанням експерименту, аналіз типових помилок студентів

8. Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття.

Питання для самостійної підготовки

№	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1.	П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами: піразол, імідазол, оксазол, тіазол, бензімідазол. Номенклатура.	Напишіть серію похідних піразолу, імідазолу, оксазолу, тіазолу, назвіть їх за системою IUPAC.
2.	Методи синтезу.	Напишіть схеми синтезів зазначених гетероциклів.
3.	Ароматичність гетероциклів.	Поясніть та проілюструйте прикладами ароматичність гетероциклів. Визначіть орієнтацію E^+ в реакціях S_E .
4.	Таутомерія піразолу, 3(5)-оксипіразолу, імідазолу.	Поясніть таутомерні перетворення (хімічну нерозрізненість N-атомів) у ряді піразол-імідазол. Напишіть структурні формули всіх таутомерних форм.
5.	Кислотність піразолу, імідазолу.	Порівняйте кислотність у ряді пірол-піразол-імідазол. Поясніть зміну pK_a .
6.	Основність піразолу, імідазолу, тіазолу, оксазолу.	Поясніть стійкість гетероциклів у кислих середовищах. Напишіть формули піразолій хлориду, імідазолій хлориду.
7.	Синтез фармпрепаратів.	Напишіть схему синтезу антипірину, амідопірину, норсульфазолу. Проведіть їхній функціональний аналіз.
8.	Гідрування гетероциклів.	Напишіть схеми напівгідрування, вичерпного гідрування. Назвіть продукти гідрування піразолу.
9.	Лабораторна робота.	Продовження синтезу ацетил саліцилової кислоти, виділення, очищення та ідентифікація продуктів. Оформлення протоколів. Продовження нетипових синтезів.

Висновок: В імідазолі атоми азоту перебувають у позиції, що визначає співпадаючу орієнтацію E^+ у реакціях S_E . Оскільки існують дві таутомерні форми для імідазолу, те S_L може мати два локанти 4 і 5. У піразолі реакції S_E протікають по 4 положенню гетероциклу.

Завдання для самостійного розв'язання

1. Напишіть структурні формули наступних сполук: а) 1,2-діазол; б) 1,3-тіазол; в) 1,2-оксазол; г) 2-аміно-4-метилтіазол; д) 2,5-діетилоксазол.

2. Вкажіть, які з перерахованих гетероциклічних сполук володіють ароматичністю: а) піразол; б) тіазол; в) піразолідин; г) тіазолін; д) ізооксазол. Визначіть тип гібридизації гетероатомів у молекулах.

3. Напишіть схеми реакцій, що підтверджують амфотерний характер піразолу та імідазолу.

4. Напишіть рівняння можливих реакцій піразолу та імідазолу з наступними реагентами: 1) HCl ; 2) KOH ; 3) CH_3I ; 4) CH_3COCl ; 5) конц. HNO_3 , t° ; 6) $Br_2(H_2O)$; 7) H_2O_2 . Назвіть продукти.

5. Порівняйте кислотні й основні властивості імідазолу та бензімідазолу. Відповідь поясніть. Проведіть схему таутомерних перетворень імідазолу.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. X.: Вид-во НФаУ., Оригінал, 2007. - 575 - 589.

2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн. 3. Гетероциклічні і природні сполуки. - X.: Основа, 1998 р., С - 58 - 62.

3. Загальний практикум по органічній хімії: Навчальний посібник для студентів вузів 3–4 рівнів акредитації В. П. Черних, С. І. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко Під загальною редакцією В. П. Черних. - X.: Видавництво НФаУ; Золоті сторінки, 2002 р. С. 339 - 344.

4. Робертс Дж., Кассеріо Р. Основи органічної хімії – М.; Мир, 1977. - С. 531 – 574.

ЗАНЯТТЯ № 5

Тема: Контроль змістовного модуля «Три-, чотири- та п'ятичленні гетероциклічні сполуки їх заміщені та конденсовані похідні»

Актуальність теми: Функціонально заміщені п'ятичленні гетероциклічні сполуки з одним і двома гетероатомами, їхні гідровані аналоги (хлорофіл, гемоглобін, незамінні амінокислоти, біогенні аміни, алкалоїди) надзвичайно широко поширені в природі і відіграють важливу роль у метаболізмі тваринних і рослинних організмів.

Глибокі знання структури і хімічного потенціалу п'ятичленних гетероциклів, тонкого органічного синтезу на їх основі необхідні для формування професійних навичок провізора, розвитку студентської наукової творчості.

Мета: Узагальнити і закріпити знання основних принципів електронної будови та хімії п'ятичленних гетероциклів з одним і двома гетероатомами і стимулювати розвиток студентської наукової творчості при виконанні нетипових завдань із синтезу функціонально заміщених гетероциклів.

Конкретні цілі

1. Інтерпретувати порівняльну структурну та хімічну характеристику модельного бензолу і п'ятичленних гетероциклічних сполук.
2. Проводити аналіз особливостей електронної будови гетероциклів при поясненні їх дієноподоби, ацидофобності, кислотності, основності, ароматичності.
3. Творчо застосовувати знання структури та хімії гетероциклічних сполук при розв'язанні нетипових експериментальних завдань.

Вихідний рівень

1. Пояснювати ароматичність бензолу, його лінійних і конденсованих гомологів, небензоїдних систем.
2. Визначати О-Н-, N-Н-, С-Н-кислотність, як функцію структури.
3. Пояснити зміну pK_b основ залежно від електронних і структурних факторів.

Структура заняття:

1. Організаційна частина.
2. Колоквіум.
3. Корекція заняття.
4. Лабораторна робота (виконання синтезів, оформлення протоколів).

5. Співбесіда по матеріалу колоквиуму, розв'язання ситуативних, проблемних завдань, функціональний аналіз фармпрепаратів, індивідуальна корекція недоліків засвоєння теми, аналіз типових помилок студентів.

6. Підведення підсумків навчально-цільових завдань і видача завдання для самопідготовки (реферати, нетипові синтези).

Питання для самостійної підготовки студентів

№	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1.1	Гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом: пірол, тіофен, фуран. Номенклатура.	Напишіть пірол, тіофен, фуран, їх функціонально заміщені похідні. Назвіть їх за тривіальною номенклатурою та системою IUPAC.
1.2	Загальні і спеціальні методи синтезу.	Дайте характеристику способам отримання, напишіть схеми їх хімічних рівнянь.
1.3	Ароматичність. Встановлення причинно-наслідкових відносин, як метод діалектико-матеріалістичного тлумачення явищ.	Поясніть ароматичність фурану, тіофену, піролу. Наведіть приклади реакцій S_E . Вкажіть на особливості реакції електрофільного заміщення (ефект гетероатома, ефект замісників). Назвіть бромуючі, нітруючі, сульфуючі агенти, що використовують у реакціях S_E . Дайте ілюстрацію прикладами.
1.4	Ацидофобність фурану, піролу.	Поясніть поведінку фурану, піролу в кислому середовищі. Напишіть схему протонування фурану, піролу.
1.5	Кислотні властивості піролу.	Поясніть кислотність піролу. Напишіть схему одержання його солі.
1.6	Дієноподоба.	Проведіть структурне порівняння 1,3-бутадієну з фураном, тіофеном, піро-лом. Поясніть реакцію їх гідрування.

1.7	Функціонально заміщені похідні фурану, тіофену, та їх застосування в медицині.	Проведіть функціональний аналіз фармпрепаратів ряду фуран-тіофен, дайте їхню фармакологічну характеристику (див. попередні методичні вказівки).
1.8	Індол: а) структурний аналіз; б) способи одержання; в) хімія індолу; г) індольні алкалоїди (триптамін, серотонін), їх фізіологічна активність.	Перерахуйте способи одержання, властивості індолу, функціонально заміщених індолу. Напишіть схеми їх хімічних перетворень.
1.9	Поняття про кубове фарбування.	Напишіть схему одержання білого, синього індиго.
2.1	П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами: піразол, імідазол, оксазол, тіазол, бензімідазол. Номенклатура.	Напишіть серію похідних піразолу, імідазолу, оксазолу, тіазолу, назвіть їх за системою IUPAC.
2.2	Методи синтезу.	Напишіть схеми синтезів зазначених гетероциклів.
2.3	Ароматичність гетероциклів.	Поясніть та проілюструйте прикладами ароматичність гетероциклів. Визначте орієнтацію E^+ у реакціях S_E .
2.4	Таутомерія піразолу, 3(5) – оксипіразолу, імідазолу.	Поясніть таутомерні перетворення (хімічну нерозрізненість N-атомів) у ряду піразол-імідазол. Напишіть структурні формули всіх таутомерних форм.
2.5	Кислотність піразолу, імідазолу.	Порівняйте кислотність у ряді пірол-піразол-імідазол. Поясніть зміну pK_a .
2.6	Основність піразолу, імідазолу, тіазолу, оксазолу.	Поясніть стійкість гетероциклів у кис-лих середовищах. Напишіть формули піразолій хлориду, імідазолій хлориду.

2.7	Синтез фармпрепаратів.	Напишіть схему синтезу антипірину, амідопірину, норсульфазолу. Проведіть їхній функціональний аналіз.
2.8	Гідрування гетероциклів.	Напишіть схеми напівгідрування, вичерпного гідрування. Назвіть продукти гідрування піразолу.
2.9	Заслуги радянських вчених у розвитку гетероциклічних сполук, спрямованому синтезі біоактивних речовин у гетероароматичному ряду.	
3.	Практична робота.	Продовження синтезу ацетаніліду та ацетилсаліцилової кислоти, виділення, очищення й ідентифікація продуктів. Оформлення протоколів. Продовження нетипових синтезів.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. Х. : Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - 552 - 589.
2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн. 3. Гетероциклічні і природні сполуки. - Х. : Основа, 1998 г., с. - 22 - 62.
3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- Х. : Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.- 331 - 344.

Додаткова:

1. Робертс Дж., Кассером Р. Основи органічної хімії - М. : Мир, 1977, с. - 531 - 574.633 - 644.

ЗАНЯТТЯ № 6

Тема: Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом. Піридин, його заміщені та конденсовані похідні. Реакція нуклеофільного заміщення в ароматичній системі.

Актуальність теми: Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом входять до складу біологічно важливих природних і синтетичних сполук, що роблять значний вплив на живий організм і беруть участь у метаболічних процесах. Основна кількість органічних лікарських препаратів відноситься до похідних гетероциклів.

Мета: Сформувати знання студентів про структуру й хімічні властивості шестичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом, розширити дослідницькі навички студентів навчання діалектичній формі мислення при розв'язанні нетипових завдань функціонального аналізу фармпрепаратів.

Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Вміти :	
1. Пояснювати взаємозв'язок особливостей електронної будови та хімії шестичленних гетероциклів.	Пояснювати поняття ароматичності бензоїдних, небензоїдних систем і п'ятичленних гетероциклів.
2. Пояснювати зміну ароматичності в ряді бензол-піридин-піримідин.	Давати класифікацію механізмів реакцій за типом реагентів.
3. Пояснити основність піридину, діазинів, γ -пірону.	Визначати вплив, що орієнтує, замісників у реакціях електрофільного заміщення функціонально похідних бензолу і п'ятичленних гетероциклів.
4. Проводити функціональний аналіз біологічно та фармакологічно важливих похідних шестичленних гетероциклів.	
5. Застосовувати отримані знання при розв'язанні завдань.	

Структура заняття:

1. Організаційна частина
2. Практична частина: "Шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом":
 - а) навчання алгоритмам "Особливості електронної будови й реакційної здатності піридину";
 - б) обговорення рефератів;
 - в) розв'язання нетипових завдань;
3. Контроль засвоєння теми.
4. Лабораторна робота.
5. Функціональний аналіз фармпрепаратів.
6. Оформлення протоколів і захист експериментальних результатів.
7. Підведення підсумків досягнення навчально-цільових завдань, видача завдань для самопідготовки.

Питання для самостійної підготовки

Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1. Будова і номенклатура шестичленних гетероциклічних сполук.	Напишіть і поясніть будова хіноліну, ізохіноліну, акрідину, піридину, α - і γ -пірону.
2. Способи отримання піридину і його похідних.	Наведіть схеми реакцій отримання піридину і його похідних на основі конденсації альдегідів з аміаком..
3. Ароматичність піридину.	Поясніть ароматичність піридину і порівняйте його з бензолом. Вкажіть центри електрофільної і нуклеофільної атаки.
4. Основність піридину і γ -пірону.	Напишіть реакції, які підтверджують основні властивості піридину з соляної кислотою, оксидом сірки (VI) та γ -пірона з бромоводневою кислотою й етілхлоридом.
5. Хімічні властивості піридину, його похідних та α -, γ -піронів.	Напишіть реакції нуклеофільного заміщення (амінування, гідроксилювання) та електрофільного заміщення (сульфування, нітрування, бромовання) для піридину. Напишіть реакції α -пірону з лугом та аміаком

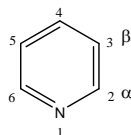
6. Таутомерія похідних піридину.	На прикладі гідрокси- та амінопіридинів поясніть таутомерію цих сполук.
7. Піколіни та піридинкарбонові кислоти.	Напишіть α , β , γ -піколіни та реакції їх окислення. Назвіть. Наведіть схеми реакцій отримання вітаміну РР, ізоніазиду, фтивазиду. Вкажіть їх практичне значення.

Теми рефератів до заняття :

1. Будова, основність та реакційна здатність піридину.
2. Лікарські препарати похідні піридину.

Навчальне завдання №1

Наведіть будову піридину й порівняйте його з бензолом

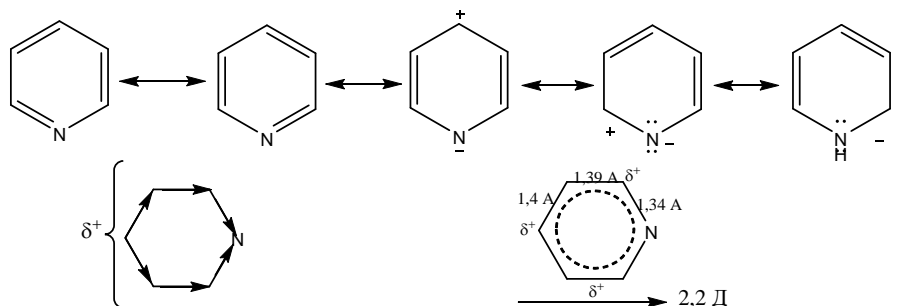


За будовою піридин аналогічний бензолу, тільки замість однієї з ланок -СН= він містить у кільці ланку -N=. Піридин відрізняється від бензолу наступним:

а) у ньому порушена геометрична правильність шестикутника, тому що зв'язок С-N коротший за зв'язок С-С;

б) один з атомів водню в площині кільця замінений неподіленою парою електронів, що розташована в тій же площині на sp^2 -гібридизованій орбіталі; ця пара електронів не бере участь в ароматичній стабілізації π -електронної системи й відповідальна за основність піридину;

в) піридин має постійний сильний дипольний момент, що зумовлений, з одного боку, більшою електронегативністю азоту порівняно з вуглецем, з іншого боку, власним дипольним моментом неподіленою парою атома азоту.



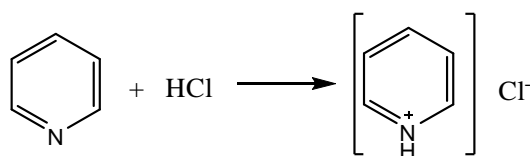
Більш висока електронегативність азоту викликає не тільки індуктивну поляризацію, головним чином, σ -зв'язків молекули, але також служить причиною стабілізації поляризованих структур, що містять негативно

заряджений атом азоту. Що забезпечує досить значний внесок у гібридну структуру. У цілому, піридин – це по суті молекула з еквівалентними зв'язками, у якій обидва ефекти, індуктивний і мезомерний, діють в одному напрямку, призводячи до наведення диполя в 2,21 Д. Негативний кінець цього диполя перебуває на азоті, а частково позитивні заряди переважно локалізуються на С₂-, С₄-, С₆-атомах. Через наявність дипольного моменту, перерозподілу зарядів і, загалом, через виразність деяких хімічних властивостей піридин знаходиться ближче до нітробензолу, чим до бензолу.

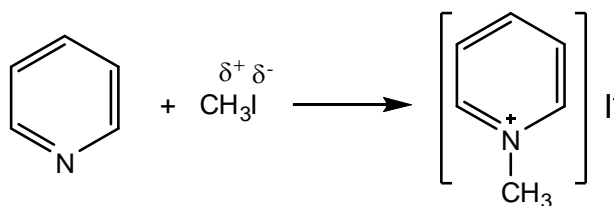
Навчальне завдання № 2

Піридиновий цикл входить до складу найважливішого коферменту НАД⁺. Яка хімічна властивість піридинового циклу визначає участь НАД⁺ в окислювально-відновних реакціях біологічних систем? Наведіть приклади лікарських речовин, що містять піридиновий цикл.

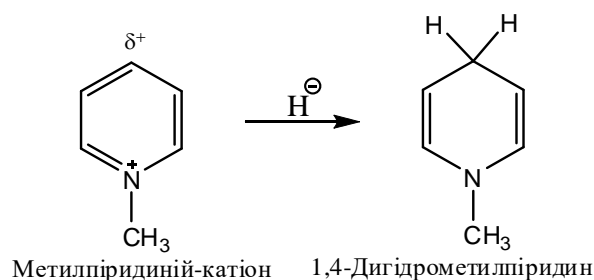
Піридин проявляє основні властивості за рахунок вільної пари електронів "піридинового атома азоту" і вступає в реакції з кислотами, утворюючи солі піридиній-катиона:



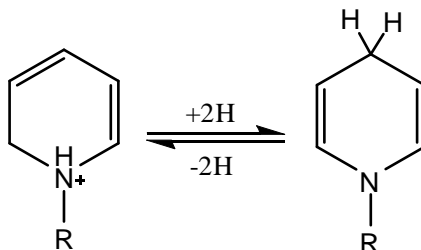
У реакціях з алкілгалогенідами піридин виступає в ролі нуклеофільного реагенту. У результаті утворюються солі алкіл-замісного піридинію:



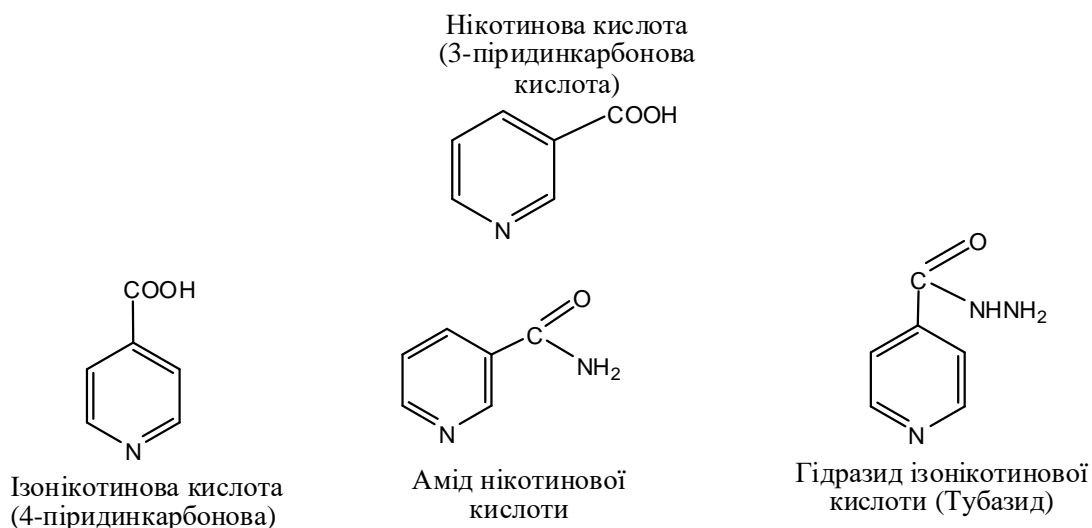
Гетероциклічне кільце в алкілпіридинієвих солях ще більш електронodefіцитне внаслідок більшого стягування електронної щільності до позитивно зарядженого атома азоту. Тому піридинієве ядро буде легше, ніж піридин, вступати в реакцію з нуклеофільними реагентами. Гідрид-іон є одним із сильних нуклеофілів:



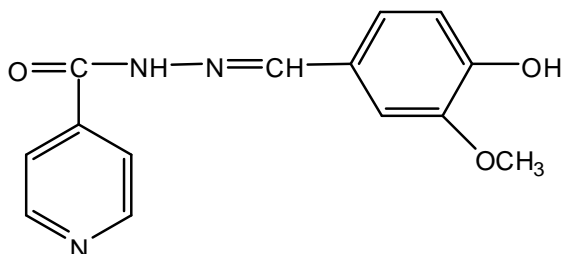
У результаті цієї реакції метилпіридинієвий катіон відновлюється (приймає електронну пару гідрид-іона). При цьому кільце втрачає ароматичність, тобто відбувається перехід від термодинамічно більш стійкої сполуки до менш стійкої. У результаті зворотної реакції відбувається окислення. В узагальненому вигляді:



Піридинієвий цикл входить до складу багатьох лікарських засобів. Найбільш відомими з них є похідні нікотинової й ізонікотинової кислот.

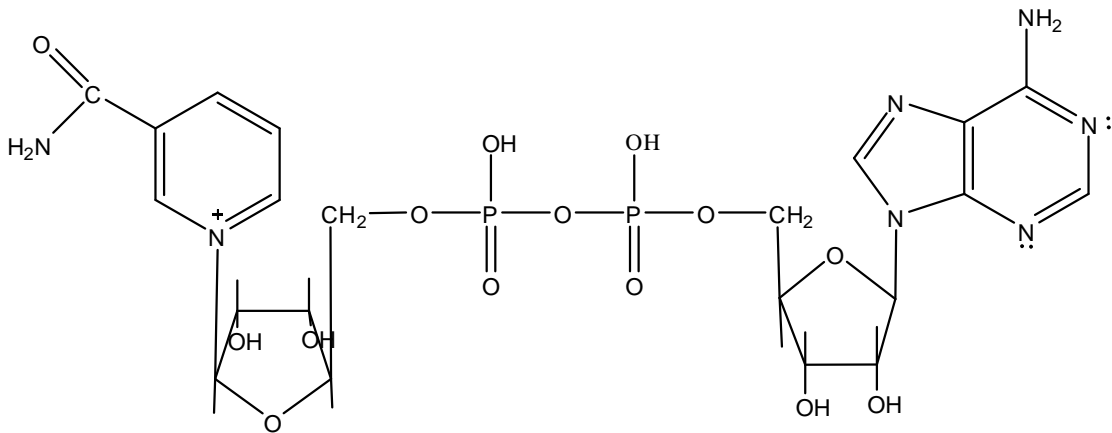


Високою протитуберкульозною активністю наділені продукти конденсації тубазиду з альдегідами, наприклад з ваніліном :



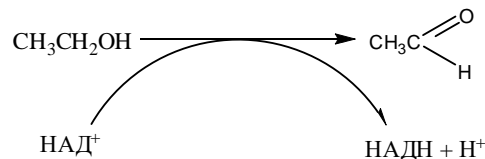
Фтивазид

Амід нікотинової кислоти (нікотинамід) входить до складу коферменту НАД⁺:



Нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД⁺)

В організмі людини за участю НАД⁺ відбувається окислення гідроксилвмісних сполук, наприклад, етилового спирту в оцтовий альдегід



Потенційна енергія оцтового альдегіду нижча, ніж в етилового спирту. Обидві речовини зв'язані в єдину біологічну систему з окислювачем НАД⁺. Енергія, що виділилася при окислюванні спирту, переходить до НАД⁺

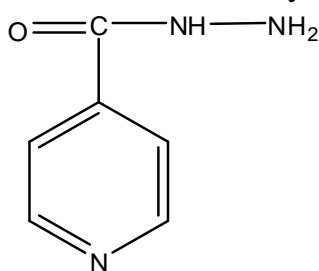


Термодинамічна стабільність піридинового кільця губиться в цьому процесі й, як результат, потенційна енергія НАДН стає вищою, ніж енергія НАД⁺. Таким чином, енергія, що виділилася при окисленні спирту, запасається й може бути надалі використана для проведення інших біохімічних реакцій, необхідних для життєдіяльності організму.

Висновок. Участь НАД⁺ в окисно-відновних реакціях визначається здатністю піридинієвого катіона вступати в реакцію з гідрид-іоном внаслідок зниження електронної щільності (електронодефіцитності) гетероциклу.

Приклад для функціонального аналізу

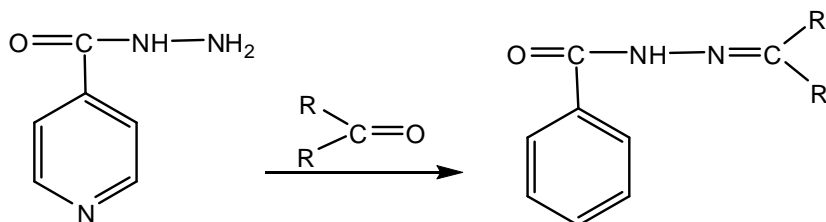
Наведіть функціональний аналіз ізоніазиду:



Ізоніазид є гідрозидом ізонікотинової кислоти, у своїй структурі має гідразидну групу $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{O}$, гідразидій (амідний) карбоніл $\text{>C}=\text{O}$, піридиновий атом азоту.

1. Доказ гідразидної групи проводять наступними якісними реакціями:

а) Реакція з альдегідами й кетонами (ефект реакції – зміна кольору або випадання осаду):



це типова реакція нуклеофільного приєднання, у якій реагентом виступає сам ізоніазид.

б) Реакція з аміачним розчином нітрату срібла:



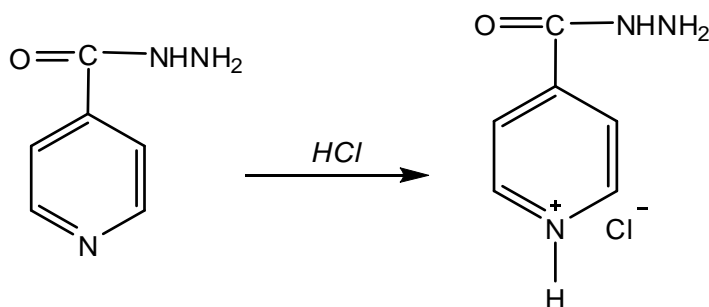
ефект реакції - виділення азоту й аміаку (запах).

в) Реакція з розчином йоду в присутності гідрокарбонату натрію:

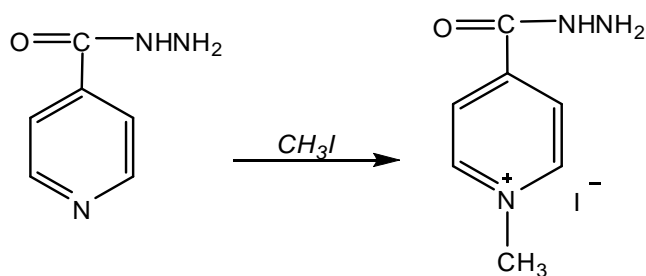


2. Доказ наявності піридинового атома азоту:

а) реакція з HCl



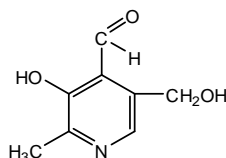
б) реакція з CH_3I



3. Наявність функціональних груп підтверджується також присутністю характеристичних смуг поглинання в ІЧ-спектрі (див. табл.)

Завдання для самоконтролю (тест)

Піридоксаль - один із групи вітамінів В6, застосовують при авітамінозах, гепатитах, шкірних захворюваннях:

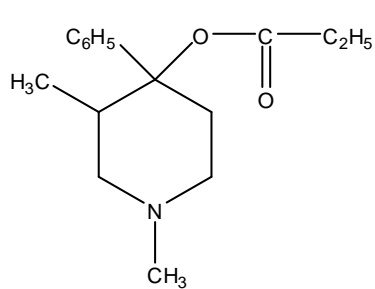


Дайте відповіді на питання:

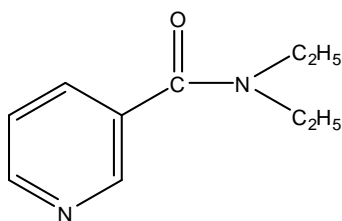
1. До яких класів органічних сполук відноситься піридоксаль (гетероцикл ароматичний, гетероцикл неароматичний, спирт, фенол, альдегід, кетон, амін)?
2. Які нові функціональні групи утворюються при взаємодії піридоксалу з HCl і NaOH (хлорид алкільного типу, хлорид ароматичного типу, сіль аміну, фенолят)?
3. Укажіть реагенти, що взаємодіють з піридоксалем за OH -групою тільки в бічному ланцюзі або пов'язаному з циклом (HCl , NaOH , FeCl_3 , CH_3COCl).
4. Укажіть реакційні центри, що взаємодіють з:
 - а) $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$
 - б) CH_3COCl (кат. AlCl_3)(атом азоту, OH -група в бічному ланцюзі, OH -група пов'язана із циклом, CH -зв'язки циклу, CHO -група).
5. Укажіть тип взаємодії піридоксалу з:
 - а) CH_3I , кат.
 - б) CH_3I без каталізатора (S_N , S_E , A_E)

Відповіді обґрунтуйте, наведіть хімізм реакцій.

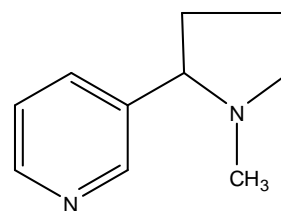
ПРЕПАРАТИ для функціонального аналізу



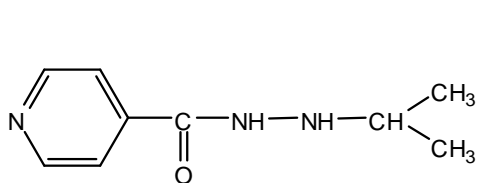
Промедол



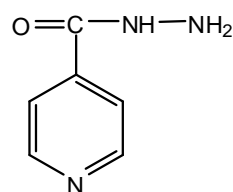
Кордіамін



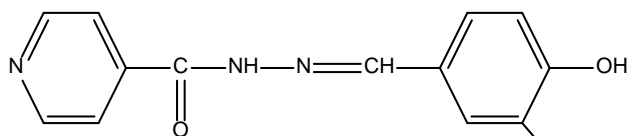
Нікотин



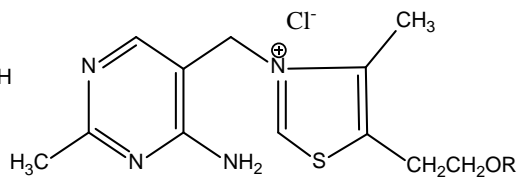
Іпроніазид



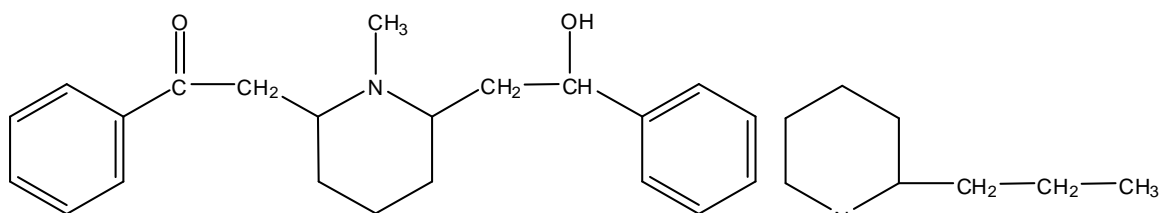
Тубазид



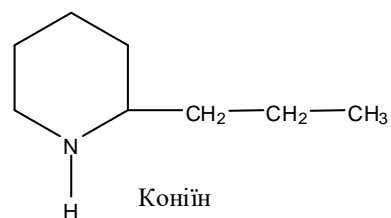
Фтивазид



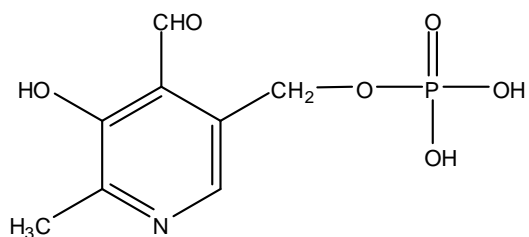
Тіамін-хлорид



Лобелін



Коніїн



Піридоксальфосфат



Пармідин

Лабораторна робота

Проаналізуйте методики синтезу запропонованих гетероциклічних сполук, поясніть технологічні деталі синтезу, вивчіть схему приладу, поясніть хімізм процесу.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. Х.: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - 589 - 614.

2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн. 3 - Гетероциклічні і природні сполуки. - Х.: Основа, 1997. - с. 8-13, 22-25, 63-108.

3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. - с. - 355.

Додаткова:

1. Дж. Джоуль, Г. Сміт «Основи хімії гетероциклічних сполук». - М.: Світ, 1975.

ЗАНЯТИЕ №7

ТЕМА: Оксигеновмісні та сульфурвмісні шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом. Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами: будова та властивості.

Актуальність теми: Оксигеновмісні та сульфурвмісні шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом входять до складу біологічно важливих природних і синтетичних сполук, які мають виражений вплив на живий організм і беруть участь в метаболічних процесах.

Мета: Сформувати знання про структуру і хімічні властивості оксиген- та сульфурвмісних шестичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом та вивчити взаємозв'язок з їх електронною будовою.

Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Вміти:	
1. Особливості будови α - і γ - піранів. Будова і хімічні властивості α - і γ -піранів.	1. Знати особливості будови шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом. Вміти писати хімічні реакції, характерні для даного класу сполук.
2. Знати особливості будови та хімічної структури α - і γ -тіопіранів та їх похідних.	2. Знати та пояснювати електронну структуру α - і γ -піранів та їх похідних.
1. Пояснити взаємозв'язок особливостей електронної будови і хімічних властивостей шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами	1. Пояснити ароматичність шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами.
2. Пояснити зміну ароматичності у ряду бензол - піридин - піримідин.	2. Давати визначення поняття «кислота» і «основа» за Бренстедом - Лоурі.
3. Пояснити зміну основності у ряду піридазин - піримідин - піразин.	3. Визначати і графічно позначати електронні ефекти замісників.
4. Проводити функціональний аналіз фармацевтичних препаратів похідних шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами.	

Структура заняття

1.	Організаційна частина	5
2.	Контроль вихідного рівня знань студентів	
3.	Практична частина: «Оксигеновмісні та сульфурвмісні шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом.» а) навчання алгоритмам «Особливості будови α - і γ -піранів. Будова і хімічні властивості α - і γ -піранів та α - і γ -тіопіранів.» б) вирішення ситуаційних і проблемних завдань. "Шестичленні гетероциклічні сполуки з двома гетероатомами". 3.1. Навчання алгоритмам «Особливості електронної будови і реакційної здатності піримідина і піридазина» - 3.2. Обговорення рефератів 3.3. Рішення нетипових завдань 4. Функціональний аналіз фармпрепаратів	20 30 30
4.	Контроль засвоєння теми	30
5.	Корекція заняття	20
6.	Лабораторна робота	15
7.	Контроль виконання експерименту, аналіз типових помилок студентів	20
8.	Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття.	5

1. Контроль засвоєння теми
2. Оформлення протоколів і захист експериментальних результатів
3. Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття

Питання для самостійної підготовки студентів

	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1.	Особливості будови α - і γ -піранів	Напишіть структурні формули шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом і дайте їм емпіричні назви та замісні назви за системою IUPAC.
2.	Електронна будова оксиген- та сульфурвмісних гетероциклів з одним гетероатомом.	Охарактеризуйте особливості хімічних властивостей гетероциклів, пов'язаних із природою гетероатомів.
3.	Хімічні властивості α - і	Напишіть усі можливі хімічні реакції,

	γ- піранів та їх похідних.	характерні для α- і γ- піранів та їх похідних.
4.	Особливості будови α- і γ- тіопіранів	Напишіть структурні формули тіопіранів і дайте їм назви за системою IUPAC.
5.	Хімічні властивості α- і γ- тіопіранів та їх похідних.	Напишіть хімічні реакції, характерні для α- і γ- тіопіранів та їх похідних.
6.	Лабораторна робота.	

Питання для самостійної підготовки

Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1. Номенклатура шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами.	Напишіть і назвіть за номенклатурою IUPAC шестичленні гетероцикли: піридазин, піримідин, піразин, оксазін, тіазін.
2. Способи отримання.	Наведіть відомі вам способи отримання піридазину, піримідину, піразину.
3. Ароматичність азинів.	Наведіть електронну будову піримідину і порівняйте його з бензолом. Поясніть зміну ароматичності: бензол - піридин - піримідин.
4. Основність азинів.	Поясніть зміну основності в ряду піридазин, піримідин, піразин. Напишіть схеми реакцій піримідину з HCl, CH ₃ Cl та пероксикислоти.
5. Лакто - лактамна таутомерія.	Розгляньте явище лакто - лактамної таутомерії як окремий випадок прототропної таутомерії. Поясніть таутомерні переходи окси- і оксоформ піримідинів (урацил, тимін, цитозин). Напишіть і поясніть стійкість таутомерних форм барбітурової кислоти.
6. Функціональний	Напишіть схеми реакцій отримання

аналіз фармпрепаратів.	барбітурової кислоти та її похідних. Напишіть формули хініну, папаверину і проведіть функціональний аналіз.
------------------------	---

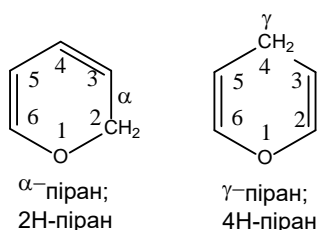
Навчальні завдання та зразки їх вирішення:

Завдання №1

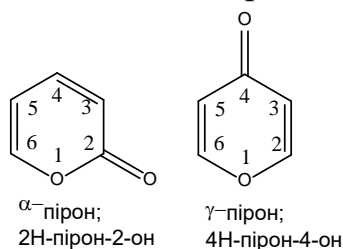
Шестичленні гетероцикли з одним гетероциклом є ароматичними системами (наприклад піридин). Чи буде характерна ароматичність для оксигенвмісних шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом. Відповідь обґрунтуйте та напишіть можливі хімічні реакції, характерні для даних сполук.

Загальний підхід:

α -Піран (2Н-піран) та γ -піран (4Н-піран)- шестичленні гетероциклічні сполуки, які містять як гетероатом один атом Оксигену.



Ці гетероцикли – структурні ізомери і відрізняються один від одного розміщенням метиленової групи ($-\text{CH}_2$) відносно гетероатома. У молекулі α -пірану метиленова ($-\text{CH}_2$) група знаходиться в α -положенні, у γ -пірану – відповідно в γ положенні. У α - і γ - піранів **відсутня замкнена кон'югована система**, через що ці речовини **НЕ МАЮТЬ АРОМАТИЧНОСТІ** і характеризуються низькою стабільністю. α -Піран у вільному вигляді не здобуто, а γ -піран виділено у вигляді індивідуальної сполуки, яка легко розкладається на повітрі, оскільки є досить нестійкою. Оксопохідними піранів є α -пірон (2Н-пірон) та γ -пірон (4Н-пірон). Повністю ненасичене гетероциклічне кільце 2Н-пірона зрідка зустрічається в боковому ланцюзі деяких природних стероїдів та має запах свіжоскошеного сіна. І α -пірон (2Н-пірон) і γ -пірон (4Н-пірон) є досить стійкими речовинами.

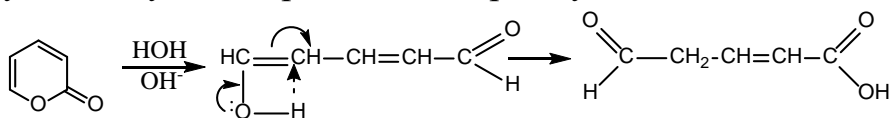


α - і γ -Пірони містять у своєму складі шестичленний гетероцикл, що містить атом Оксигену і п'ять атомів Карбону, які знаходяться в стані sp^2 – гібридизації. Неподілена пара електронів гетероатома взаємодіє з π -електронами двох подвійних зв'язків циклу і карбонільною групою. В результаті делокалізації електронної густини утворюються дві граничні резонансні структури, одна з яких – кон'югований дієн, а інша – ароматична система, подібна до піридину.

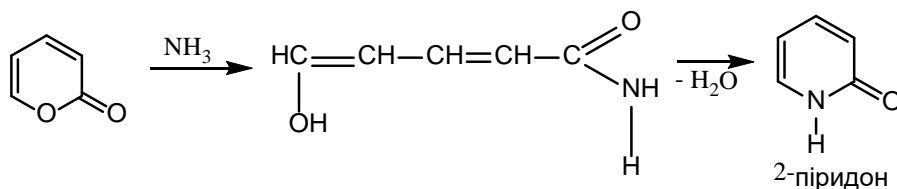


Тому α - і γ - пірони здатні вступати як у реакції, характерні для кон'югованих дієнів, так і в реакції, властиві аренам. α -Пірон вступає переважно в реакції першого типу, тобто його слід розглядати як *ненасичений лактон*.

По лактонному угрупованню (—O—C=O) α -пірон вступає в реакції нуклеофільного приєднання, що супроводжуються розкриттям циклу. Так, у присутності лугів α -пірон легко гідролізується.

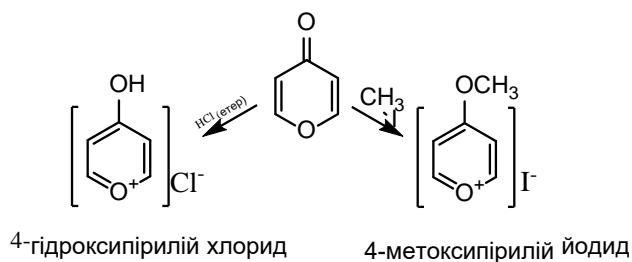


Під дією амоніаку розкриття циклу супроводжується рециклізацією з утворенням 2-піридону.



Ненасичений характер α -піронового циклу підтверджується його здатністю до каталітичного гідрування і взаємодії з малеїновим ангідридом в умовах реакції Дільса-Альдера як 1,3-дієна.

γ -Пірон у результаті кон'югації неподіленої пари електронів гетероатома з карбонільною групою не утворює характерних для кетонів похідних по карбонільній групі (оксимів, гідразонів, основ Шиффа) і важко вступає в реакції приєднання за місцем розриву подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. γ -Пірон при взаємодії з мінеральними кислотами (HCl , HClO_4) або алкілгалогенідами утворює солі пірилію.



Пірилієвий катіон у солях пірилію містить замкнену шести- π -електронну систему і подібно до бензену або піридину має *ароматичний характер*. Реакції γ -пірону з нуклеофільними реагентами, аналогічно α -пірону, переважно супроводжуються розкриттям циклу за місцем розриву зв'язку O-C. У присутності амоніаку γ -пірон перетворюється в γ -піридон.

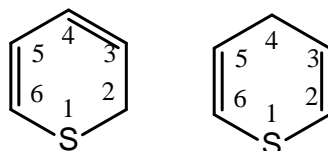
Висновок: Ароматичність не характерна для оксигенвмісних шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом. α - і γ - Пірони здатні вступати як у реакції, характерні для кон'югованих дієнів, так і в реакції, властиві аренам.

Завдання №2

Охарактеризуйте електронну будову та хімічні властивості тіопіранів.

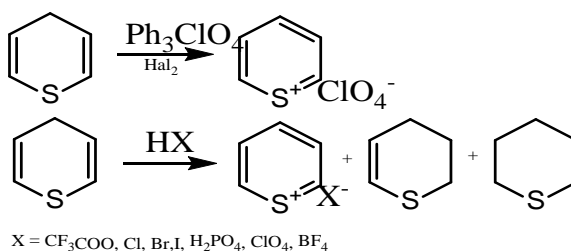
Загальний підхід:

Тіопірани – це шестичленні гетероциклічні сполуки з одним гетероатомом Сульфуру. Розрізняють α -тіопіран (2Н-тіопіран) та γ -тіопіран (4Н-тіопіран). Незаміщені і монозаміщені тіопірани нестійкі на повітрі, темніють і розпливаються, а ди-і полізаміщені, навпаки - стійкі.



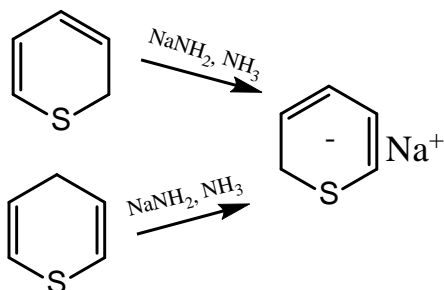
Незаміщені тіопірани – це світло-жовті рідини. Заміщені тіопірани – це головним чином безбарвні кристали. Тіопірани розчинні в етанолі, диетиловому естері, ацетоні, не розчинні у воді.

З трифенілперхлоратом у присутності галогенів тіопірани утворюють солі тіопірилія, під дією протонних і апротонних кислот диспропорціонують з утворенням солей тіопірилія, дигідротіопірана і тетрагідротіопірана (тіоциклогексану):

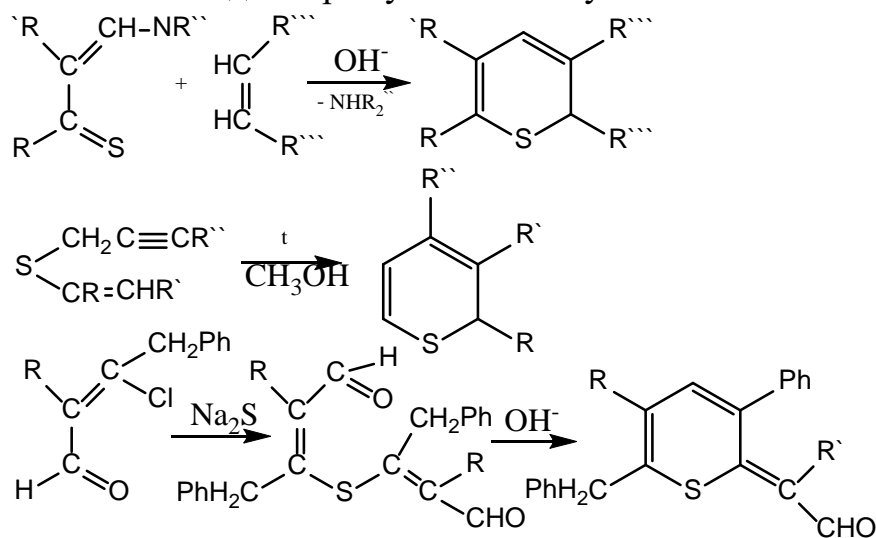


Тіопірани по подвійних зв'язках приєднують Br_2 , дихлоркарбен, водень (при каталітичному гідруванні або відновленні по Клеменсену). Полізаміщені та конденсовані тіопірани з H_2O_2 та іншими окисниками утворюють сульфони або сульфоксиди. Незаміщені γ -тіопірани в положенні 4 під дією MnO_2 окиснюються до тіопіронів.

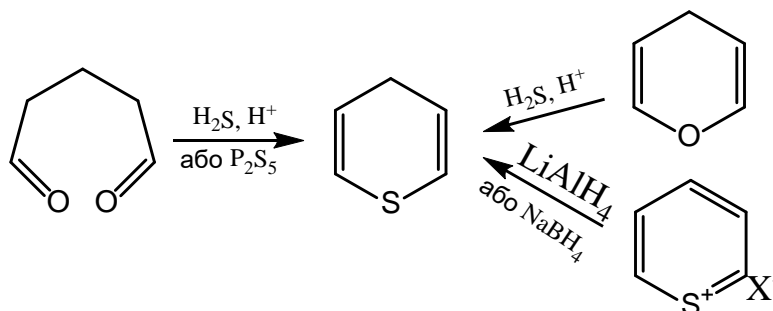
Під дією NaNH_2 в рідкому NH_3 тіопірани утворюють солі тіопіраніда:



α -Тіопіран та його похідні отримують за наступною схемою:



γ -Тіопіран і його похідні синтезують реакцією з 1,5-дикарбонільними сполуками, піранами, солями тіопірилія, тощо:



4Н-Тіопірани та їх похідні можуть застосовуватися в якості матеріалів для оптоелектроніки, напівпродуктів органічного синтезу, лікарських препаратів та ін.

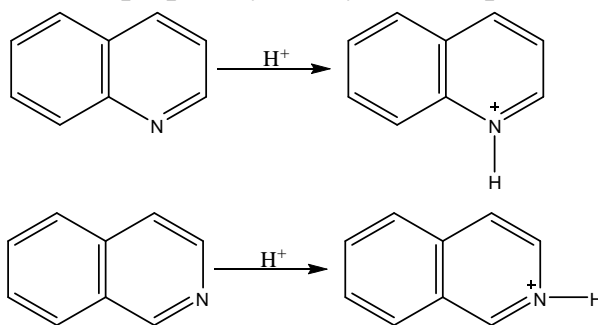
Теми рефератів до заняття

1. Основність і реакційна здатність шестичленних гетероциклічних сполук з двома атомами азоту.
2. Лікарські препарати похідні піримідину.
3. Урацил, тимін, цитозин - азотисті основи нуклеїнових кислот.
4. Шестичленні гетероциклічні сполуки в складі фізіологічно активних сполук лікарських рослин.

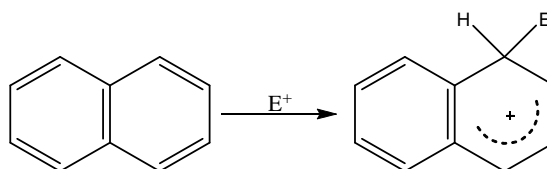
Навчальна задача № 1

Поясніть хімічні властивості хіноліну і ізохіноліну в порівняльному аспекті з піридином і нафталіном.

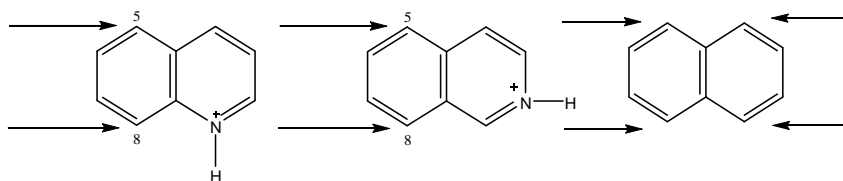
У сильноокислому середовищі хінолін і ізохінолін вступають в прямі реакції S_E тільки по атомам вуглецю бензольного кільця, так як утворення катіонів, тобто поява формального позитивного заряду на атомі азоту, надзвичайно ускладнює електрофільну атаку по гетероциклу:



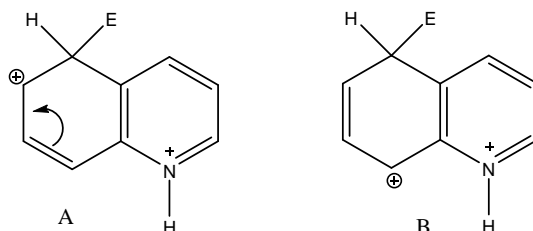
У хіноліну і ізохіноліну електрофільне заміщення йде набагато більш активно, ніж у піридину, але значно повільніше, ніж у нафталіну. Фактично ці швидкості можна порівняти за швидкостями таких же реакцій з фенілтриметіламонієм. Більш висока реакційна здатність нафталіну в реакціях електрофільного заміщення може бути зрозуміла з допомогою міркувань:



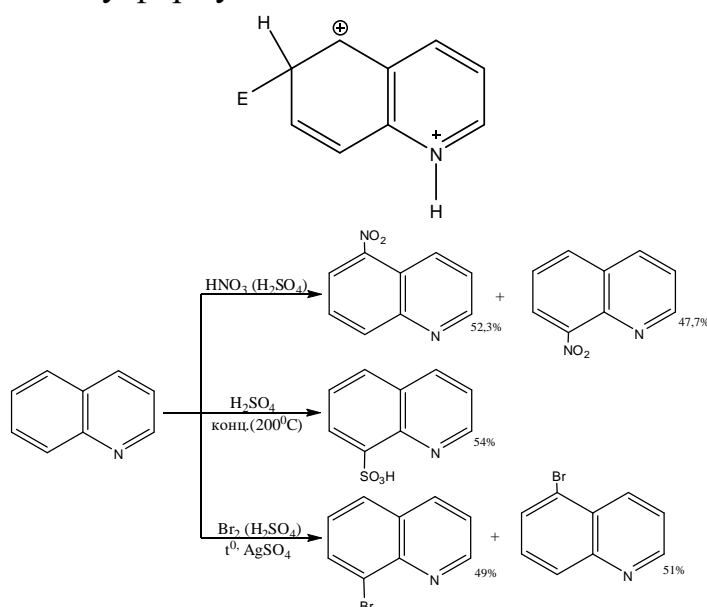
У проміжному стані (δ -комплекс) у нафталіну міститься незмінне бензольне кільце, що сприяє протіканню реакцій по α -положенню. Так само як і в нафталіні і з тих же причин заміщення в хіноліні і ізохіноліні йде по положенням, сусіднім з атомами вуглецю, спільними для обох кілець.



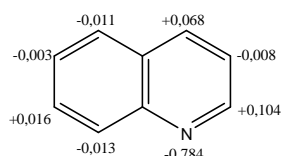
При заміщенні по положенню 5 проміжна сполука має дві переважні канонічні форми, що зберігають піридінову систему:



У форми А другий позитивний заряд знаходиться на C_6 - атомі, а у форми В- на C_8 - атомі. При заміщенні за положенням 6 проміжна сполука має тільки одну канонічну форму:



Спрямованість електрофільного заміщення частково також підтверджується квантово-хімічним розрахунком (дивись молекулярну діаграму хіноліну):



Найвища електронна щільність відзначена на C_5 - та C_8 - атомах.

Висновок: Нітрування, сульфонування і бромонування хіноліну та ізохіноліну в сильно-кислотному середовищі зазвичай проходить з утворенням суміші ізомерних сполук.

Навчальна задача № 2

У синтезі та аналізі лікарських засобів гетероциклічної природи використовуються реакції електрофільного заміщення. Порівняйте реакційну здатність піримідину та бензолу в реакції нітрування.

Рішення

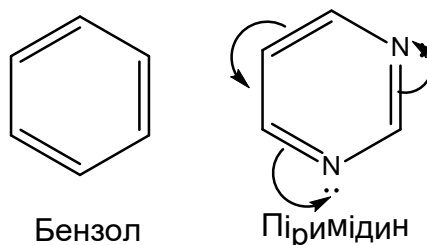
Загальний підхід:

Піримідин володіє ароматичним характером та ізоелектроний бензолу. Для ароматичних сполук характерні реакції електрофільного заміщення (S_E). Їх реакційна здатність визначається величиною π -електронної густини на атомах вуглецю гетероциклу. Чим π -електронна щільність більше, тим вище реакційна здатність.

Реакції нуклеофільного заміщення (S_N) менш властиві ароматичним сполукам. Нуклеофіл (негативно заряджена частинка або нейтральна молекула з неподіленою парою електронів) може атакувати тільки π -недостатні ароматичні системи. Так, для самого бензолу реакції нуклеофільного заміщення взагалі не характерні. Тому в бензол не можна прямим шляхом ввести гідроксильну або аміногрупи.

1 Еман. Для оцінки реакційної здатності піримідину в реакціях електрофільного заміщення розглянемо розподіл π -електронної густини в молекулі в порівнянні з бензолом.

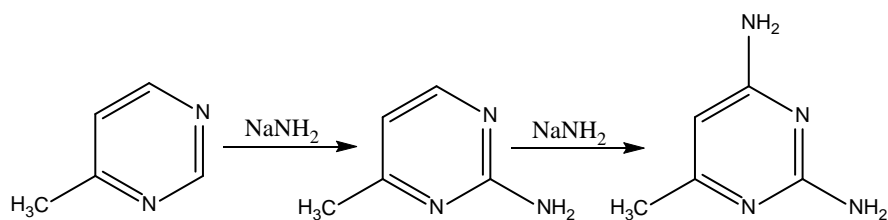
Хоча піримідин ізоелектронний бензолу, введення в цикл двох атомів азоту замість груп =CH— призводить до порушення рівномірності розподілу π -електронної щільності. Піридиновий атом азоту проявляє -M та -I - ефекти і порівняний в цьому відношенні з впливом електрофільних замісників, наприклад, з нітрогрупою. Таким чином, електронна щільність на атомах вуглецю в циклі піримідину різко знижується в порівнянні з бензолом, що призводить в свою чергу до зменшення реакційної здатності до електрофільного заміщення.



На атомах вуглецю в циклі піримідину електронна щільність настільки знижена, що вони не можуть бути атаковані електрофільними реагентами. Піримідин в реакції електрофільного заміщення не вступає. Ці реакції стають можливими лише після введення в кільце сильних електродонорних замісників.

2 *Етап.* Піримідин є π-недостатньою системою. За рахунок електроноакцепторного впливу атомів азоту в гетероциклах виникає дефіцит електронної щільності на атомах вуглецю, особливо в положеннях 2, 4 та 6. Це є причиною атаки цих атомів вуглецю сильними нуклеофільними реагентами.

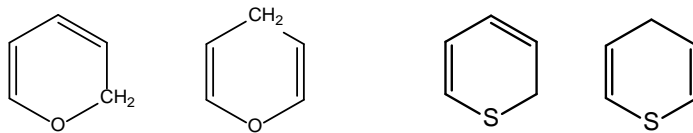
У піридиновому кільці дефіцит електронної щільності на атомах вуглецю дуже високий. Тому реакції нуклеофільного заміщення з піримідином йдуть легше, ніж з піридином. Наприклад, в молекулу 4-метилпіримідину за допомогою реакції Чичибабіна можна ввести дві аміногрупи.



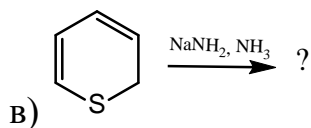
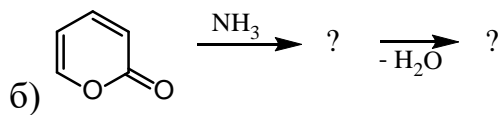
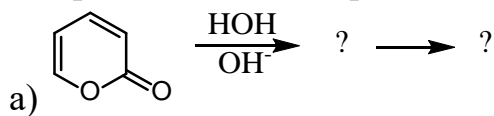
Висновок. Реакційна здатність з'єднань в реакціях електрофільного заміщення знижується у ряду: бензол ← піримідин. Здатність до нуклеофільного заміщення зростає в тій же послідовності.

Завдання для самостійного вирішення

1. Назвіть вказані сполуки за номенклатурою IUPAC та вкажіть електронні ефекти гетероатома:



2. Продовжіть схеми реакцій:



Завдання для самостійного рішення

1. Напишіть структурні формули наступних сполук: 1,2-діазин; 2,4,6-трігідроксипіримідин; N – оксид піразину; піперазин; урацил; тимін; цитозін; дібензо[b, e]-4H-1,4-тіазин.
2. Напишіть схеми послідовних хімічних перетворень, що дозволяють отримати 3,6-діметилпіридазін з гексадіона-2,5 і гідразину; піримідин з малонового ефіру і сечовини; піразин з етілендіаміна і гліюксалу. Назвіть усі проміжні продукти.
3. Охарактеризуйте електронну будову діазину. Поясніть, чому діазин, незважаючи на наявність двох основних центрів, утворюють солі тільки з одним еквівалентом кислоти. Напишіть рівняння реакції.
4. Розмістіть в ряд по спадаючій основності 1,2-, 1,3- і 1,4 діазини, якщо $pK_{BH} + \text{в воді (20}^\circ \text{C)}$ становить: піридазину - 2,33; піримідину - 1,3; піразину - 0,6. Відповідь поясніть.
5. Порівняйте реакційну здатність піримідину і піридину в реакціях електрофільного і нуклеофільного заміщення. Поясніть наявні відмінності. Напишіть відповідні рівняння реакцій.
6. Наведіть схему одержання барбітурової кислоти з малонового ефіру і сечовини.

Література для самопідготовки:

1. Общий практикум по органической химии : учеб. пособие / В. П. Черных, И. С. Гриценко, М. О. Лозинский, З. И. Коваленко; под ред. В. П. Черныха. - Х. : Золотые страницы, 2002. – С. 5–134.
2. Губський І.Ю. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — . Біологічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / І.Ю. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. — 2-е вид., випр. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво "Медицина" 2017. - 544 с.
3. Зіменковський Б.С. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 книгах. — Біоорганічна хімія: підручник (ВНЗ IV р. а.) / Б.С. Зіменковський, В.А. Музиченко, І.В. Ніженковська та ін.; за ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської – вид. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво "Медицина" 2014. - 564 с.
4. Чирва В.Я., Ярмолюк С. М., Толкачова Н.В., Земляков О.Є., Органічна хімія., Львів, Бак, 2009,-996.
5. Конспект лекцій.

ЗАНЯТТЯ №8

ТЕМА: Конденсовані гетероциклічні сполуки. Алкалоїди.

Мотивація теми: Конденсовані системи гетероциклів, найважливішим з яких є пурин, варто вважати структурною основою багатьох природних сполук. Похідні пурину – аденін і гуанін – входять до складу нуклеїнових кислот – носіїв генетичної інформації живих організмів.

Алкалоїди – це органічні азотвмісні сполуки рослинного походження, багато з яких знайшли широке застосування як лікарські засоби завдяки високій біологічній активності.

Студенти повинні проводити й інтерпретувати якісні реакції на похідні пурину.

Структура заняття:

- 1 Організаційна частина.
- 2 Практична частина "Конденсовані гетероциклічні сполуки":
 - а) електронна структура й реакційна здатність пурину;
 - б) функціональний аналіз морфіну;
 - в) обговорення рефератів;
- 3 Контрольна робота.
- 4 Корекція заняття.
- 5 Співбесіда з метою корекції кінцевого рівня знань студентів і надання їм індивідуальної консультативної допомоги.
- 6 Рішення завдань і функціональний аналіз фармпрепаратів.
- 7 Аналіз типових помилок студентів.
- 8 Лабораторна робота.
- 9 Захист експериментальних результатів і оформлення протоколів.
- 1 Підведення підсумків досягнення навчально-цільових завдань і видача
- 0 завдання для самопідготовки.

Питання для самостійної підготовки

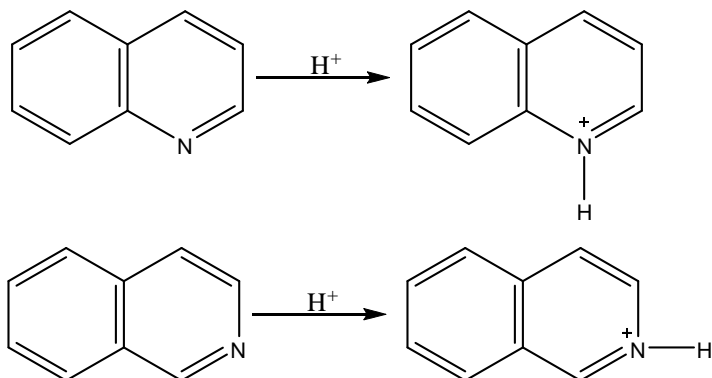
Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1. Номенклатура шестичленних гетероциклів.	Напишіть і назвіть за номенклатурою ЮПАК шестичленні неконденсовані й конденсовані гетероцикли з одним і двома гетероатомами: піридин, піримідин, піридазин, пірони, хінолін, ізохінолін, акридин, пурин, птеридин, феназин, фентіазин, феноксагін.
2. Загальні й специфічні методи синтезу.	Наведіть способи одержання піридину, барбітурової кислоти та її похідних (барбітурати), опишіть їх схемами реакцій. Поясніть синтез хіноліну за Скраупом. Отримайте за Фішером із сечової кислоти аденін, ксантин, гіпоксантин, гуанін. Наведіть схеми реакцій.
3. Ароматичність азинів та їхніх конденсованих аналогів.	Наведіть електронну будову піридину, хіноліну, ізохіноліну, акридину й порівняйте їх з бензолом, нафталіном, антраценом відповідно. Поясніть ароматичність піридину, піримідину. Вкажіть дезактивууючий вплив піридинового атома азоту в реакціях S_E . Наведіть схеми реакцій S_E і S_N на піридині, хіноліні, ізохіноліні.
4. Лактим-лактамна таутомерія.	Розгляньте явище лактим-лактамної таутомерії як окремий випадок прототропної таутомерії. Поясніть таутомерні переходи окси- і оксоформ піридину й піримідинів (урацил, тимін, цитозин). Напишіть і поясніть стійкість таутомерних форм барбітурової кислоти та її похідних. Напишіть таутомерні форми відомих оксипуринів - гіпоксантину, ксантину, сечової кислоти. Ілюструйте їхні хімічні властивості схемами реакцій.
5. Кислотно-основні властивості пурину.	Поясніть кислотно-основні властивості пурину, підтвердіть їх схемами реакцій.

<p>6. Основність:</p> <p>а) γ-піронів;</p> <p>б) азинів (діазинів);</p> <p>в) хіноліну, ізохіноліну, акридину.</p>	<p>Поясніть схильність γ-піронів та їх конденсованих аналогів до утворення катіонів. Напишіть схему взаємодії γ-пірону з HCl. Назвіть продукти реакції.</p> <p>Напишіть схеми реакцій взаємодії піридину, діазинів (піримідину, піридазину, піразину) з HCl, CH₃I, SO₃.</p> <p>Напишіть протонування хіноліну, ізохіноліну, акридину. Порівняйте основність даних сполук з піридином.</p>
<p>7. Конденсовані діазини.</p>	<p>Напишіть феназин, феноксазин, фентіазин. Вкажіть їх можливі хімічні властивості.</p>
<p>8. Метильні ксантини.</p>	<p>Проведіть функціональний аналіз теоброміну. Напишіть формулу метильних ксантинів (теофілін, теобромін, кофеїн). Охарактеризуйте їхній вплив на ЦНС, серцево-судинну систему, бронхи.</p>
<p>9. Алкалоїди.</p>	<p>Охарактеризуйте поняття "алкалоїди". Проведіть класифікацію алкалоїдів за будовою. Приведіть основні властивості алкалоїдів і поясніть їхню здатність до солетворення.</p>
<p>10. Функціональний аналіз алкалоїдів фармпрепаратів групи пурину, птеридину, діазепіну.</p>	<p>Проведіть аналіз за функціями наступних алкалоїдів: нікотин, хінін, кокаїн, папаверин, морфін, кодеїн, атропін, резерпін, лізергінова кислота. Вкажіть їх найбільш характерні хімічні властивості.</p> <p>а) проведіть функціональний аналіз і дайте фармакологічну характеристику лікарським препаратам - похідним пурину (меркаптопурин, бутилмеркаптопурин).</p> <p>б) проведіть функціональний аналіз рибофлавіну (вітамін В₂) і фолієвої кислоти. Укажіть їхнє значення для біохімічних процесів.</p> <p>в) проведіть функціональний аналіз феназепаму. Наведіть основні фармакологічні характеристики діазепінів.</p>

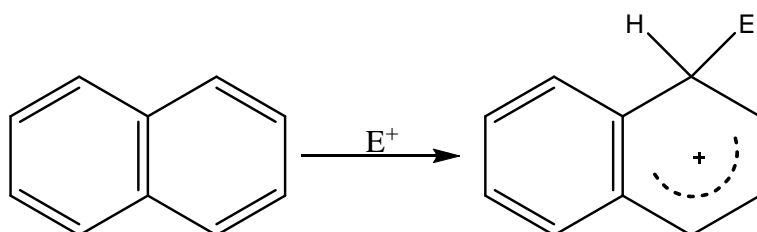
Навчальне завдання

Поясніть хімічні властивості хіноліну та ізохіноліну в порівняльному аспекті з піридином і нафталіном.

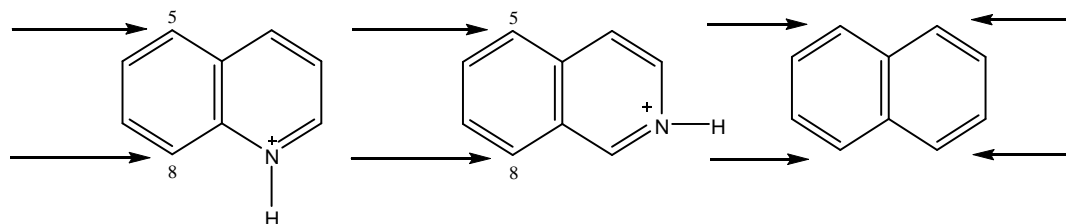
У сильноокислому середовищі хіноліни та ізохіноліни вступають у прямі реакції S_E тільки по атомах вуглецю бензольного кільця, тому що утворення катіонів, тобто поява формально позитивного заряду на атомі азоту, надзвичайно перешкоджає електрофільній атаці по гетероциклу:



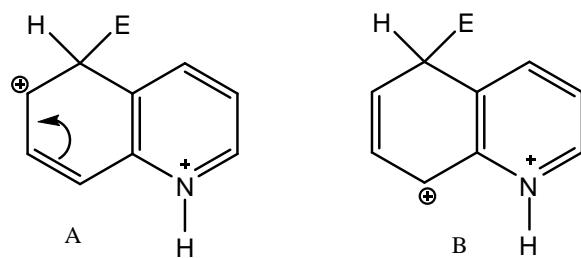
У хіноліну та ізохіноліну електрофільне заміщення йде набагато активніше, ніж у піридину, але значно повільніше, ніж у нафталіну. Фактично ці швидкості можна порівняти зі швидкостями таких же реакцій з фенілтриметиламонієм. Більш висока реакційна здатність нафталіну в реакціях електрофільного заміщення може бути зрозуміла за допомогою міркувань:



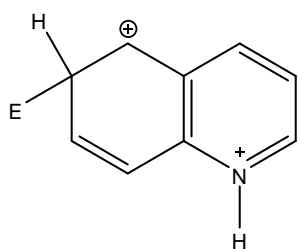
У проміжному стані (δ -комплекс) в нафталіні втримується незмінне бензольне кільце, що сприяє протіканню реакцій за α -положенням. Так само як і в нафталіні й з тих же причин заміщення в хіноліні й ізохіноліні йде по положеннях, сусіднім з атомами вуглецю, загальними для обох кілець.



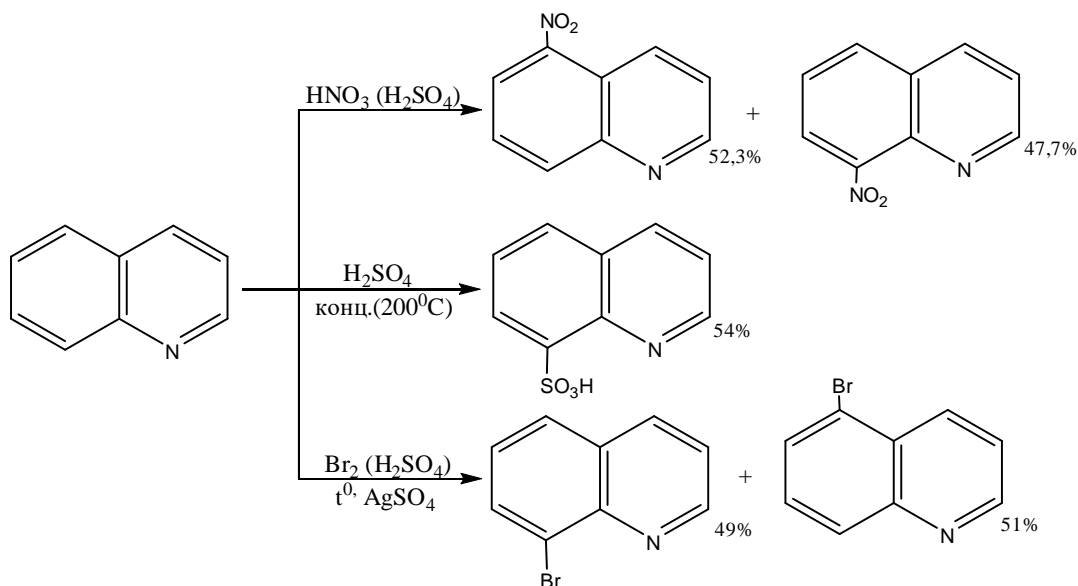
При заміщенні по положенню 5 проміжна сполука має дві переважні канонічні форми, що зберігають піридинієву систему:



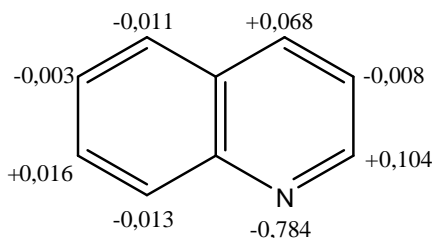
У формі А другий позитивний заряд перебуває на С₆-атомі, а у формі В- на С₈-атомі. При заміщенні по положенню 6 проміжна сполука має тільки одну канонічну форму:



Нітрування, сульфування та бромовання хіноліну в сильно-кислому середовищі звичайно проходить із утворенням суміші ізомерних сполук.



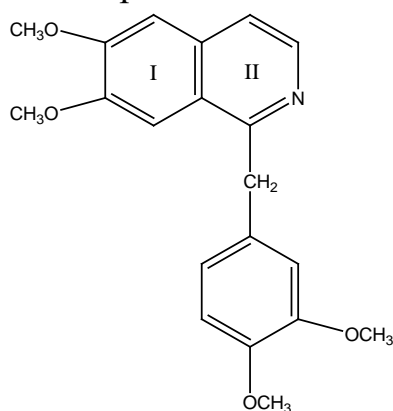
Спрямованість електрофільного заміщення також частково підтверджується квантово-хімічним розрахунком (дивися молекулярну діаграму хіноліну):



Найвища електронна щільність відзначена на Z_5 - і Z_8 - атомах.

Завдання для самоконтролю (тест)

Папаверин - спазмолітичний препарат



1. Укажіть у молекулі папаверину типи циклів I, II, III (ароматичний карбоцикл, неароматичний карбоцикл, ароматичний гетероцикл, неароматичний гетероцикл).

2. Які електронні ефекти атома азоту, атомів кисню? (I^+ , I^- , M^+ , M^-).

3. До яких класів органічних сполук відноситься папаверин? (первинний амін, вторинний амін, третинний амін, простий ефір, складний ефір).

4. Які нові функціональні групи утворяться при розриві >C-O- зв'язків у молекулі папаверину за допомогою HI (ОН-група спирту, ОН-група фенольного типу, йодид алкільного типу, йодид ароматичного типу).

5. Який із трьох циклічних фрагментів у молекулі папаверину найбільш реакційно здатний до реакцій:

(цикл I, цикл II, цикл III, не здатні)

- а) електрофільного заміщення,
- б) нуклеофільного заміщення ?

Лабораторна робота

1. Завершення та оформлення протоколів з нетипових синтезів.
2. Продовження синтезу й виділення бензойної кислоти, оформлення протоколів по синтезу бензойної кислоти.
3. Розчинність сечової кислоти та її середньої натрієвої солі у воді (досл. 173)
4. Утворення важкорозчинного урату амонію (досл.175)
5. Відновлюючі властивості сечової кислоти (досл. 176)
6. Відкриття сечової кислоти (мурексидна проба) (досл. 177)
7. У висновках з експерименту опишіть і обґрунтуйте значення проведених досліджень для медицини й фармації.

Теми рефератів до заняття:

1. Електронна структура й реакційна здатність пурину та його похідних.
2. Лікарські препарати пуринового ряду.
3. Рослинні алкалоїди як лікарські засоби.

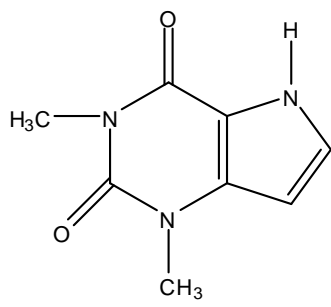
Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. X .: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. с. - 603 - 614; 616 - 617; 626 - 645.
2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн.3. Гетероциклічні та природні сполуки. - X .: Основа, 1997 - с. 22-25, 63-124.
3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З.І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- X .: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.- 361 - 366.
4. А.Н. Несмеянов, Н.А. Несмеянов Основні початки органічної хімії.- 1974 г., т. II.
5. Матеріали лекцій.

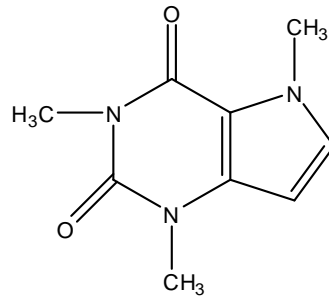
Додаткова:

1. Дк. Джоуль, Г.Сміт Основи хімії гетероциклічних сполук. М .: "Світ", 1975. - с.42-207.

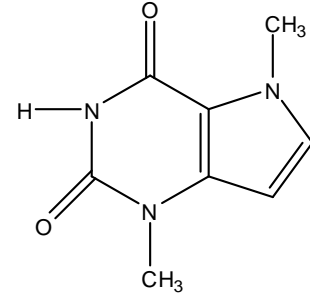
СПОЛУКИ
для функціонального аналізу



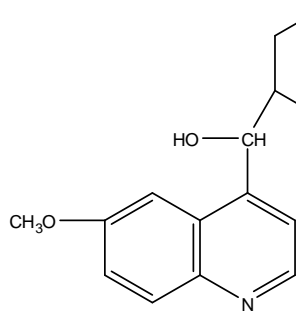
Теофілін



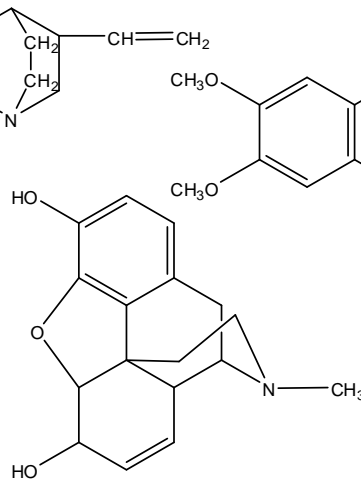
Кофеїн



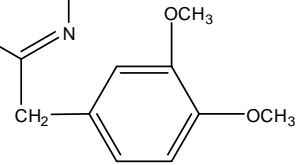
Теобромін



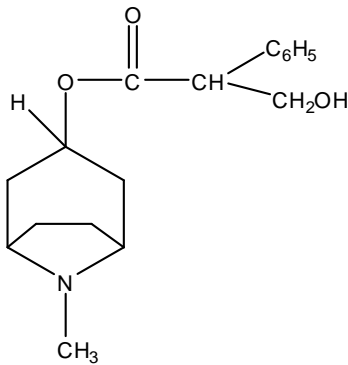
Хінін



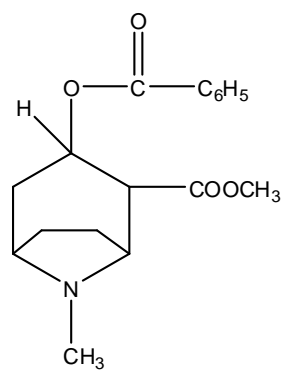
Морфін



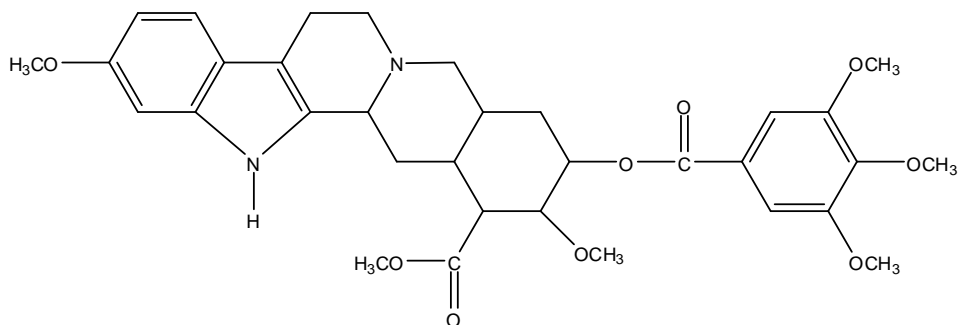
Папаверин



Атропін



Кокаїн



Резерпін

ЗАНЯТТЯ №9

ТЕМА: Контроль змістовного модуля «Шестичленні гетероциклічні сполуки їх заміщені та конденсовані похідні».

Мотивація теми: Гетероциклічні сполуки з одним та двома гетероатомами, а також їх конденсовані системи широко поширені в природі. Вони входять до складу багатьох природних та синтетичних, біологічно активних систем, що надають виражений вплив на живий організм та беруть участь в метаболічній процесі (порфірини, гемоглобін, вітаміни, нуклеїнові кислоти, алкалоїди).

Ціль: Сформувати знання студентів про структуру, хімічні властивості гетероциклічних сполук, конденсованих системах та практичної значущості. Розширити дослідницькі навички студентів навчанням логічного мислення при вирішенні завдань функціонального аналізу фармпрепаратів.

Структура заняття:

1.	Організаційна частина
2.	Контроль початкового рівня знань
3.	Практична частина: «Гетероциклічні сполуки» а) обговорення рефератів; б) функціональний аналіз лікарських препаратів похідних гетероциклічних сполук та їх конденсованих систем
4.	Корекція заняття
5.	Розв'язання задач та функціональний аналіз
6.	Контроль кінцевого рівня знань студентів
7.	Аналіз типових помилок студентів та надання індивідуальної консультативної допомоги
8.	Підведення підсумків досягнення навчально-цільових завдань

Завдання для самостійної роботи під час підготовки до змістовного модулю №3.

1. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом (пірол, фуран, тіофен). Біомедичне значення тетрапірольних сполук: порфірина, порфіринів, гема.

2. Індол та його похідні: триптофан та реакції утворення триптаміну та серотоніну; індоксил, скатол, скатоксил - значення в процесах гниття білків в кишечнику.

3. П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами азоту. Піразол, піразолон; похідні піразолону-5 як лікарські засоби (антипірін, амідопірін, анальгін). Імідазол та його похідні: гістидин, гістамін.
4. П'ятичленні гетероцикли з двома різними гетероатомами: тіазол, оксазол. Тіазол як структурний компонент молекули тіаміну (вітаміну В).
5. Шестичленні гетероцикли з атомом азоту: піридин. Нікотинамід (вітамін РР) як складова частина окислювально-відновних піридинових коферментів. Піридоксини молекулярні форми вітаміну В₆.
6. Шестичленні гетероцикли з двома атомами азоту. Діазин: піримідин, піразин, піридазин. Азотисті основи - похідні піримідину (урацил, цитозин, тимін).
7. Похідні піримідину як лікарські засоби: 5-фторурацил, ороат калію. Барбітурова кислота: барбітурати як снодійні та протиепілептичні засоби (фенобарбітал, веронал).
8. Шестичленні гетероцикли з різними гетероатомами. Фенотіазини (аміназін та ін.) Як психотропні (нейролептичні) засоби.
9. Семичленні гетероцикли з двома гетероатомами. Діазепіни: бензо-1,4-діазепіни як найбільш поширені транквілізатори і анксиолітики.
10. Пурин та його похідні. Амінопохідні пурину (аденін, гуанін), їх таутомерні форми; біохімічне значення в утворенні нуклеотидів та конферментів.
11. Гідроксипохідні пурину: гіпоксантин, ксантин, сечова кислота. Метилвані похідні ксантину (кофеїн, теофілін, теобромін) як фізіологічно активні сполуки з дією на центральну нервову та серцево-судинну системи.
12. Синтез та хімічні властивості лікарських препаратів, похідних птеридину.
13. Біологічна роль фолієвої кислоти (вітаміну В_С).
14. Алоксазін й ізоалаксазін (флавін).
15. Біологічна роль рибофлавіну (вітаміну В₂).
16. Класифікація алкалоїдів.
17. Охарактеризуйте методи виділення алкалоїдів з рослинної сировини.
18. Проведіть функціональний аналіз алкалоїдів групи піридину, хіноліну, ізохіноліну, ізохолінфенантрена та тропана.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. Х .: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - 100 - 114, 537 - 646.

2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн. 3. Гетероциклічні і природні сполуки. - Х .: Основа, 1998 р., С - 78 - 94; 102 - 124.

3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- Х .: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.- 361 - 376.

4. Дж. Джоуль, Г. Сміт. Основи хімії гетероциклічних сполук. М .: "Мир", 1975. - с. 42 - 207.

ЗАНЯТТЯ №10

ТЕМА: Вуглеводи. Класифікація, будова, стереоізомерія та хімічні властивості моносахаридів.

Актуальність теми: Вуглеводи широко розповсюджені в природі і відіграють надзвичайно важливу роль у метаболізмі рослинних і тваринних організмів. Особливе місце займають вуглеводи, що виконують в організмі резервні (депо енергії) і високо спеціалізовані функції (нуклеотиди - носії генетичного коду; специфічні полісахариди - антигени, що обумовлюють імунітет; глікопротеїни - специфічні групові речовини крові й т.д.).

Фотосинтетичний цикл, що забезпечує синтез органічних речовин на планеті, є в основному перетворенням фосфату цукрів. Глибокі знання зі структури і хімії вуглеводів необхідні для отримання професійних навичок і вивчення відповідних розділів фармакогнозії, біологічної, фармацевтичної хімії, технології ліків.

Ціль: Закріпити знання про принципи стереохімічної будови та хімічних властивостей моносахаридів і виробити вміння проводити якісні реакції виявлення найважливіших моносахаридів.

	Конкретні цілі	Вихідний рівень
Уміти		
1.	Графічно зображувати структурні і можливі стереоізомерні форми моноз.	Характеризувати будову і хімічні властивості спиртового гідроксилу, альдегідного та кетонного карбонілу.
2.	Застосовувати знання особливостей будови і хімії моноз при розв'язанні проблемних і ситуаційних завдань.	Описувати механізм реакцій одержання напівацеталей і ацеталей.
3.	Проводити та інтерпретувати реакції моносахаридів по двох реакційних центрах -ОН і >C=O.	Графічно зображувати конформації циклогексану.
4.	Творчо застосовувати знання структури і хімії моноз при встановленні причинонаслідного взаємозв'язку хімічних явищ, що спостерігаються.	Пояснювати поняття таутомерії. Давати повну характеристику оптичним ізомерам (D-, L-, d-, l- ряди).

Структура заняття:

- 1 Організаційна частина
- 2 Практична частина "Цикло-, оксотаутомерія моносахаридів та їхня реакційна здатність":
 - а) розв'язання ситуативних і проблемних завдань;
 - б) моделювання моносахаридів (моделі Бриглеба-Стюарта).
- 3 Контроль засвоєння теми.
- 4 Корекція типових помилок.
- 5 Лабораторна робота.
- 6 Контроль виконання експерименту.
- 7 Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття.

Питання для самостійної підготовки

Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1. Класифікація і номенклатура моноз.	Напишіть формули будови (ациклічні форми) ксилози, рибози, арабінози, глюкози, галактози, манози, фруктози, сорбози. Проведіть класифікацію на альдозу, кетозу, пентозу та гексозу.
2. Цикло-оксо- (кільчасто-ланцюгова) таутомерія моносахаридів.	Напишіть формули та поясніть будову α - та β -аномерів D-ряду глюкопіранози, глюкофуранози, галактопіранози, фруктофуранози, дезоксирибофуранози (формули Хеурса). Укажіть, конфігурація якого атома вуглецю визначає належність до D-ряду. Поясніть сутність кільчасто-ланцюгової таутомерії і явища мутаротації.
3. Конформація моноз.	Напишіть α -D-глюкопіранозу у формі "крісла".
4. Хімічні властивості моносахаридів.	Напишіть схеми реакцій α -D-глюкопіранози та α -D-рибофуранози з наступними реагентами і назвіть продукти реакції: <ol style="list-style-type: none">а) етиловим спиртом;б) надлишком йодистого метилу. Проведіть гідроліз метил α-2,3,4,6-тетра-О-метил-D-глюкопіранозиду в кислому середовищі;в) надлишком оцтового ангідриду;г) фосфорною кислотою.
5. Реакції окислення та відновлення.	Напишіть схеми реакцій одержання глюконової, глюкаркової, глюкуронової кислот з глюкози. Поясніть вплив природи окислювача на продукти реакції. Напишіть формули і назвіть продукти відновлення ксилози та глюкози.

6. Аміноцукри.	Напишіть структурні формули 2-дезоксi-2-аміноглюкози (хітозамін) і 2-дезоксi-2-аміногалактози (хондрозамін). Поясніть біологічне значення моносахаридів та їх аміноаналогів.
----------------	--

Практична робота

Запишіть до протоколу умови досвіду, спостереження, рівняння реакцій і висновки.

I. Якісні реакції.

1. Доказ наявності гідроксильних груп у глюкозі (досл. № 70).
2. Відновлення гідроксиду міді (II) глюкозою в присутності луку (проба Троммера) (досл. № 71).
3. Відкриття глюкози з лужним розчином гліцерату міді (реактив Гайнеса) (досл. № 72).
4. Відновлення аміачного розчину оксиду срібла глюкозою (досл. № 73)
5. Реакція Селиванова на фруктозу (досл. № 74).
6. Утворення фурфуролу та його конденсація з аніліном - якісна реакція на пентози (досл. № 76).

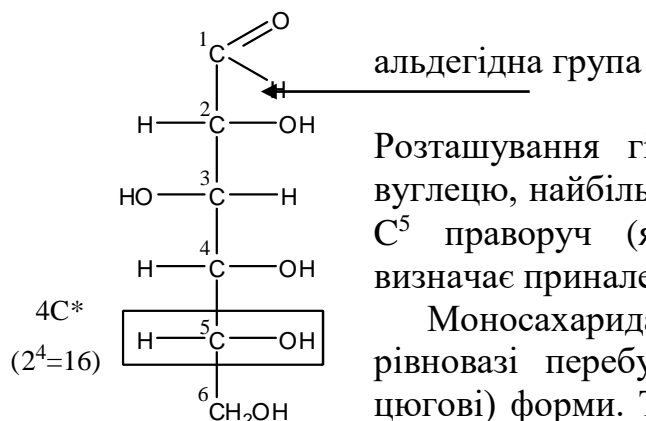
II. Синтез бензойної кислоти (продовження): визначити температуру плавлення технічного зразку, провести очищення бензойної кислоти перекристалізацією, висушити, зважити та розрахувати практичний вихід у % від теоретичного.

Навчальне завдання

Глюкоза є найпоширенішим моносахаридом, що входить до складу тваринних і рослинних кліток; міститься в крові та тканинних рідинах у вигляді ізотонічного розчину, здатного підтримувати постійний тиск.

Глюкоза є одним з 16 стереоізомерів альдогексози, що містить 4 асиметричних вуглецевих атоми. Розповсюджені в природі моносахариди, зокрема і глюкоза, належать до D- стереохімічному ряду.

Проекційна формула Фішера:



Розташування гідроксилу в асиметричного атома вуглецю, найбільш віддаленого від альдегідної групи C⁵ праворуч (як у D-гліцеринового альдегіду), визначає приналежність до D- ряду.

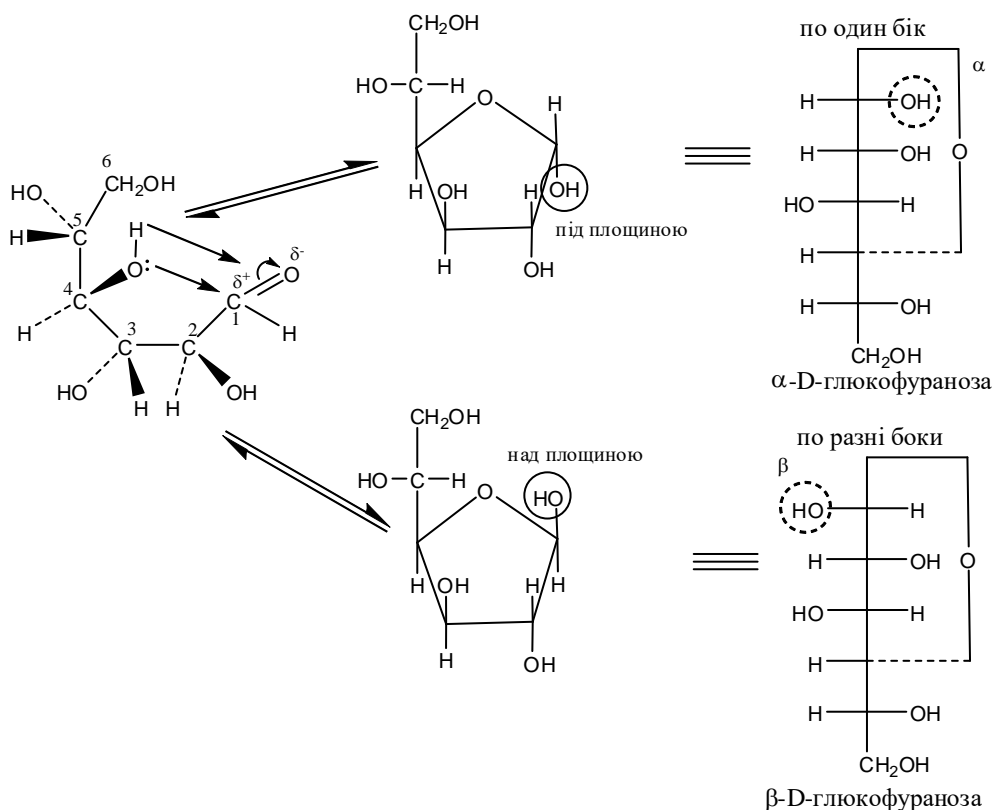
Моносахаридам властива таутомерія, коли в рівновазі перебувають циклічні і ациклічні (ланцюгові) форми. Такий вид таутомерії одержав назву цикло-ланцюгової або кільчасто-ланцюгової.

I. Етап. Шестивуглецевий ланцюг глюкози має таку конформаційну будову, у результаті якої в просторі перший атом зближується з п'ятим або четвертим. Це спричиняє замикання ланцюга, тобто виникнення циклу за рахунок взаємодії зближених у просторі альдегідної (C₁) і гідроксильної (у C₄ або C₅) груп.

У результаті реакції нуклеофільної взаємодії гідроксильної групи (у C₄ або у C₅) з альдегідною виходить циклічний напівацеталь, тому що реакція відбувається усередині однієї молекули.

При утворенні циклічної форми атом вуглецю альдегідної групи (C₁) переходить з sp² в sp³ стан і стає асиметричним. Це призводить до утворення ще двох стереоізомерів, що називаються α- і β- аномерами ("ана" (грецьк.) - верх).

Гідроксильна група, що знову утворилася при аномерному атомі вуглецю, на відміну від інших спиртових груп називається напівацетальною або глікозидною.

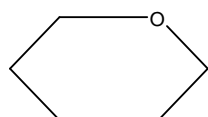


Реакція нуклеофільного приєднання гідроксилу в C₄ до альдегідної групи з утворенням п'ятичленного (фуранозного) циклу.

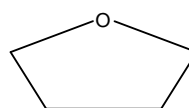
Більш переважним є утворення шестичлених (піранозних) циклів. У сучасній літературі більш широко користуються формулами Хеурса поряд з формулами Коллі-Толленса.

2 етап. Формула Хеурса - це наближене до просторового зображення циклічного цукру, у якому кільце представлене у вигляді плоского

багатокутника. Атом кисню розташовують у правому верхньому куті піранозної або фуранозної форми.



піраноза

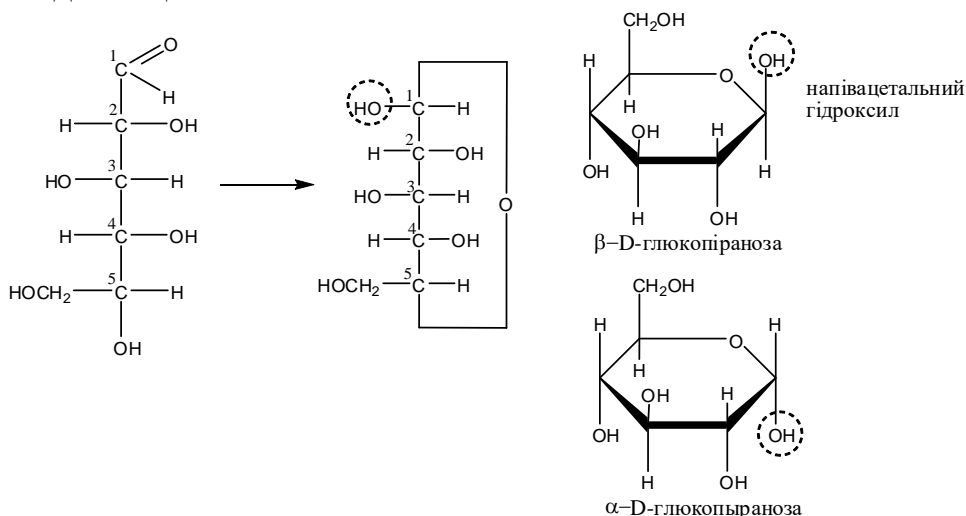


фураноза

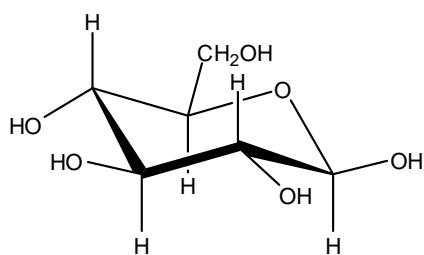
Для переходу від проєкційних формул Фішера до формул Хеурса (на прикладі піранозного циклу) необхідно:

1) зробити парне число перестановок замісників у C_5 при умові, щоб знизу виявилася OH -група ;

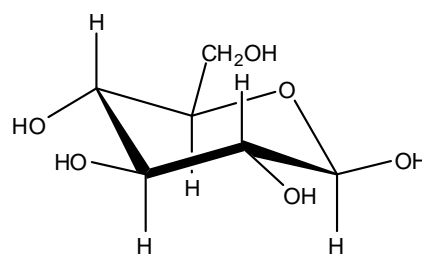
2) всі замісники, розташовані в проєкції Фішера праворуч від лінії вуглецевого ланцюга у формулах Хеурса, розташовуються під площиною, ліворуч - над площиною.



3. Етап. Глюкоза в циклічній формі не має плоскої будови; найбільш близької до істини буде конформація крісла (як у циклогексану).



β -D-глюкопіраноза - усі OH -групи в еквівалентному положенні (енергитично більш вигідна).

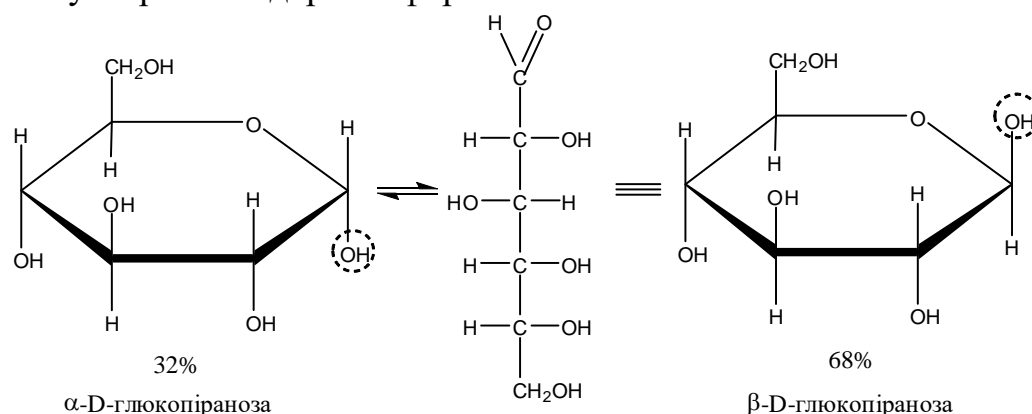


α -D-глюкопіраноза - напівацетальний гідроксил розташований аксіально.

У рівноважній системі таутомерів переважає саме β -D- глюкопіраноза.

Висновок: D-Глюкоза в кристалічному (твердому) стані існує в циклічній формі. Після її розчинення у воді встановлюється рівновага між α - і β -аномерними формами глюкопіранози та глюкофуранози з явною перевагою піранозних форм, а серед останніх - β форми.

Встановлення рівноваги між циклічними аномерами відбувається через проміжне утворення відкритої форми:



Завдання для самостійного розв'язання

1. Напишіть формулу $\alpha\text{-D-галактопіранози}$ (формула Хеурса). Укажіть, конфігурація якого атома визначає належність до D- або L-рядів?
2. Яка якісна реакція є доказом наявності декількох гідроксильних груп у глюкозі?
3. Напишіть схему реакції відновлення D-глюкози, укажіть реагент, назвіть продукт реакції і поясніть його значення для фармації.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. X.: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - 647 - 672.
2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн.3. Гетероциклічні та природні сполуки. - X.: Основа, 1997 р.- с. 125 - 150.
3. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Почала органічної хімії.-1974, т. I.
4. Керівництво до лабораторного і семінарських занять з органічної хімії: (Навчальний посібник для вузів), В.П. Черних, В.І. Гридасов, І.С. Гриценко; За редакцією В.П. Черних, - X.: Вища школа, видавництво при ХДУ, 1989., з 292 - 294.
5. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- X.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.- 376 - 387.
6. Конспект лекцій.

ЗАНЯТТЯ №11

ТЕМА: Олігосахариди та полісахариди. Глікозиди.

Актуальність теми: Оліго- та полісахариди відіграють надзвичайно важливу роль у метаболізмі рослинних і тваринних організмів. Особливе місце займають специфічні полісахариди-антигени, що зумовлюють імунітет. Глибоке знання структури, хімії оліго- і полісахаридів необхідні для вироблення професійних навичок у вивченні відповідних розділів фармакогнозії, фармацевтичної й біологічної хімії.

Мета: Узагальнити і поглибити знання принципів будови та хімії найважливіших моно-, ди-, гомо- і гетерополісахаридів у взаємозв'язку з їхніми біологічними функціями.

	Конкретні цілі	Вихідний рівень
Уміти:		
1.	Класифікувати вуглеводи на: моно-, оліго- і полісахариди.	Давати характеристику оксо-цикло-таутомерним формам моноз.
2.	Писати проекційні формули Хеуорса моносахаридів, дисахаридів (мальтоза, целобіоза, лактоза, сахароза), полісахаридів (крохмаль, целюлоза, глікоген).	Пояснювати відновлювальні властивості альдогексоз.
3.	Пояснити оптичну активність вуглеводів.	Графічно зображувати конформації альдоз.
4.	Проводити та інтерпретувати хімічні реакції моно-, бі-, поліоз.	Інтерпретувати особливості стереоізомерії моноз і їхні хімічні перетворення.
5.	Творчо застосовувати знання, структури і хімії вуглеводів при розв'язанні проблемних завдань.	

Структура заняття

1.	Організаційна частина.
2.	Практична частина "Будова та властивості оліго- та полісахаридів. Розв'язання ситуативних і проблемних завдань.»
3.	Лабораторна робота.
4.	Контроль за виконанням експерименту.

5.	Контроль засвоєння теми.
6.	Корекція типових помилок студентів.
7.	Підведення підсумків досягнення навчально-цільових завдань і видача завдання на наступне заняття.

Питання для самостійної підготовки:

1. Номенклатура і будова дисахаридів.	Сформулюйте принципи будови і номенклатури дисахаридів. Наведіть будову і дайте систематичні назви целобіози, лактози, сахарози, мальтози. Із двох молекул β -D-глюкопіранози утворіть дисахариди зі зв'язками (1→4)-, (1→6)- і (1→1); назвіть їх і вкажіть, які з них відновні і які - не відновні.
2. Хімічні властивості.	Сформулюйте принципи будови відновних і невідновних дисахаридів. Напишіть реакцію мальтози з оксидом срібла. Напишіть реакцію гідролізу сахарози, мальтози, продукт повного метилювання целобіози. Який з продуктів гідролізу має відновні властивості? Чому сахарозу називають інвертним цукром?
3. Полісахариди (поліози). Номенклатура, будова.	Які полісахариди називаються гомополісахаридами? Охарактеризуйте глікозидний зв'язок між мономерними ланками амілози, амілопектину, целобіози, глікогену, декстрину.
4. Хімічні властивості: Гідроліз полісахаридів. Взаємодія вільних гідроксилів клітковини з азотною кислотою, оцтовим ангідридом, сірковуглецем.	Напишіть схему гідролізу целюлози, крохмалю. Напишіть схеми одержання нітратів, ацетатів, ксантогенату целюлози. Поясніть їхнє народногосподарське значення. Наведіть схему синтезу карбоксиметил- і діетиламіноетилцелюлози. Вкажіть їхнє застосування у фармації.
5. Гетерополісахариди.	Які полісахариди називають гетерополісахаридами? Назвіть складові частини мукополісахаридів (гіалуронова кислота, хондроїтинсульфат) і тип зв'язку між ними.

Практична робота:

1. Відсутність відновної здатності сахарози (досл.159).
2. Доказ гідролізу сахарози (досл. 158)
3. Наявність відновної здатності у лактози (досл. 158).
4. Кислотний гідроліз крохмалю (досл. 161).
5. Вивчіть методику синтезу 2-метилбензimidазолу, проведіть аналіз хімізму процесу, заготовте протокол за стандартною схемою.

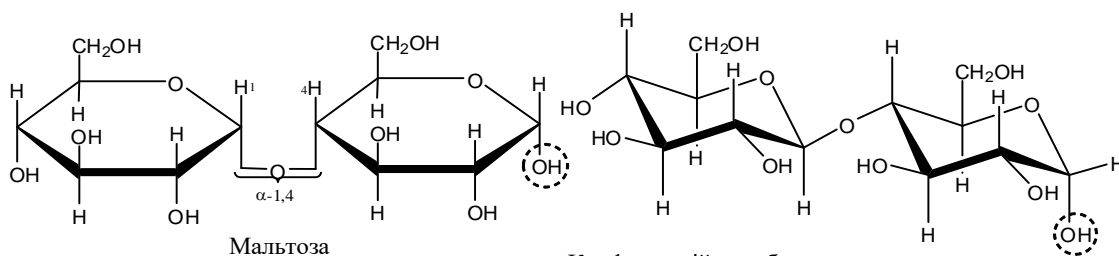
Навчальні завдання та приклади їхнього розв'язання

Навчальне завдання №1

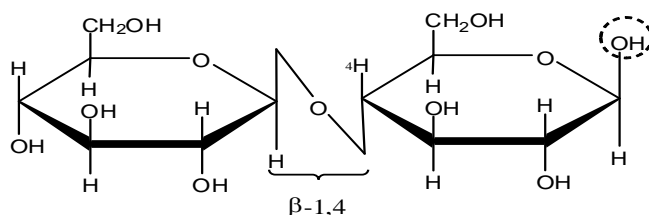
Використовуючи як мономерну одиницю D-глюкозу, запропонуйте можливі шляхи утворення полімерних молекул, виходячи з того, що досить часто в біополімерах зустрічаються: 1,4-; 1,6-; 1,3-глікозидні зв'язки.

Розв'язання:

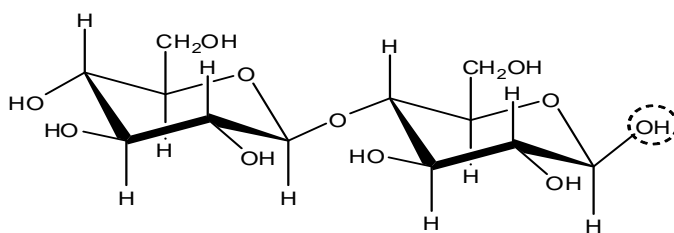
Гомополісахариди – полімери, молекули яких складаються з великої кількості однакових моносахаридних залишків. При побудові димерного (дисахаридного) фрагмента з використанням 1,4-глікозидного зв'язку можливі два варіанти його утворення, тому що молекула глюкози існує в α - і β -аномерних формах.



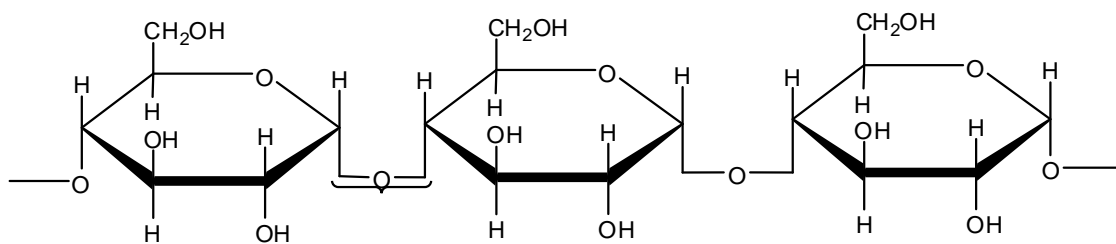
Конформаційне зображення
0- α -D-глюкопіранозил-(1,4)- α -D-глюкопіраноза
мальтози



(0- β -D-глюкопіранозил-(1,4)- β -D-глюкопіраноза)

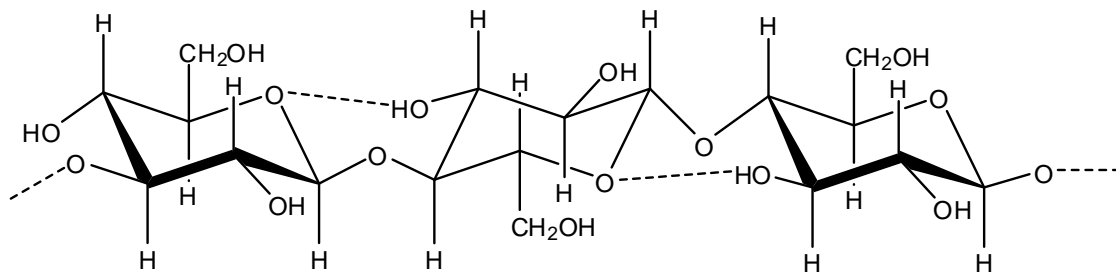


Кільце моносахариду, зображеного в лівій частині, розглядається як замісник в другій (правій) молекулі моносахариду. Тому його назва кінчається на "озил" (глюкопіранозил), а назва моносахариду, зображеного праворуч, - на "оза" (глюкопіраноза). Символ 1,4 або 1-4 означає, що C₁ "першого" кільця і C₄ "другого" пов'язані один з одним. Оскільки кільця пов'язані через атом кисню, перед назвою знаходиться символ "O". Позначення "α" і "β" визначають аномерні форми моносахаридів. Подальше нарощування ланцюга у випадку мальтози призведе до утворення нерозгалуженого ланцюга, у якому кожний залишок α-глюкози приєднаний до C₄ наступної субодиниці α-глікозидним зв'язком, тобто до утворення амілози:

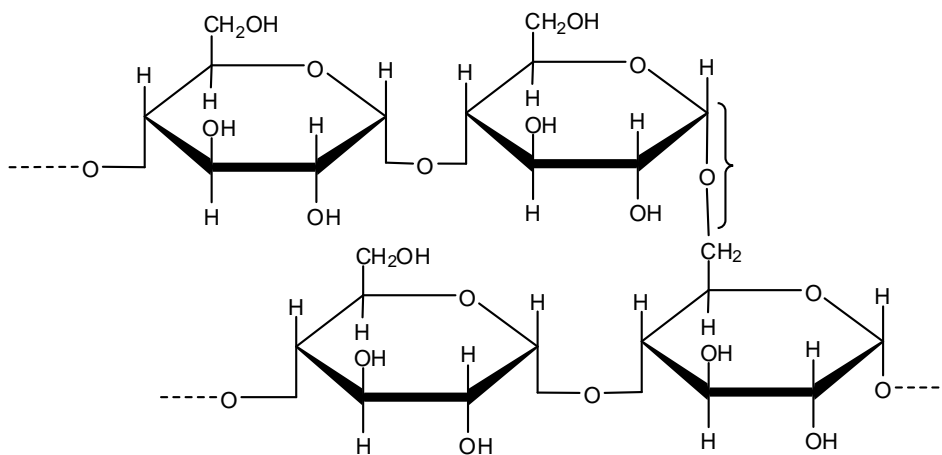


α-1-4-глікозидний зв'язок

Конформаційна будова макромолекули целюлози зумовлює її лінійну структуру, стабілізовану внутрішньо- та міжланковими водневими зв'язками.



Амілоза і целюлоза, будучи поліглікозидами, гідролізуються за 1,4-глікозидними зв'язками з утворенням дисахаридів (мальтози і целобіози відповідно), і, в остаточному підсумку, - глюкози. Гідроліз здійснюється в кислому середовищі. Поряд з утворенням лінійних ланцюгів можливе утворення полісахаридів з розгалуженою структурою. У полісахариді амілопектину від основного ланцюга, утвореного α-1,4-глікозидними зв'язками (амілоза), здійснюється відгалуження бічних ланцюгів за рахунок α-1,6-глікозидних зв'язків.



Амілопектини

Амілопектин входить до складу крохмалю (80%). Глікоген або тваринний крохмаль нагадує амілопектин, однак у глікогені ступінь розгалуження значно вищий.

Висновок. На основі мономерної D-глюкози з використанням різних видів глікозидних зв'язків і двох аномерних форм можлива побудова наступних біополімерів:



Навчальне завдання №2

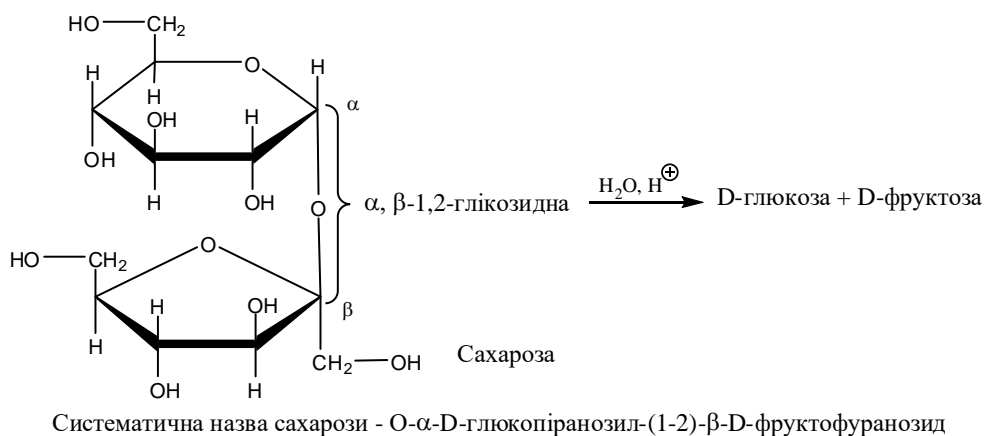
Визначте структуру сахарози за допомогою хімічних методів.

Розв'язання

Загальний підхід. Встановлення будови олігосахаридів вимагає розв'язання наступних завдань:

- 1) визначити мономерну сполуку олігосахариду;
- 2) визначити число мономерних ланок;
- 3) встановити послідовність розташування моносахаридних ланок;
- 4) визначити положення глікозидних зв'язків між мономерними залишками;
- 5) визначити розміри оксидних циклів моноз;
- 6) встановити конфігурацію глікозидних зв'язків.

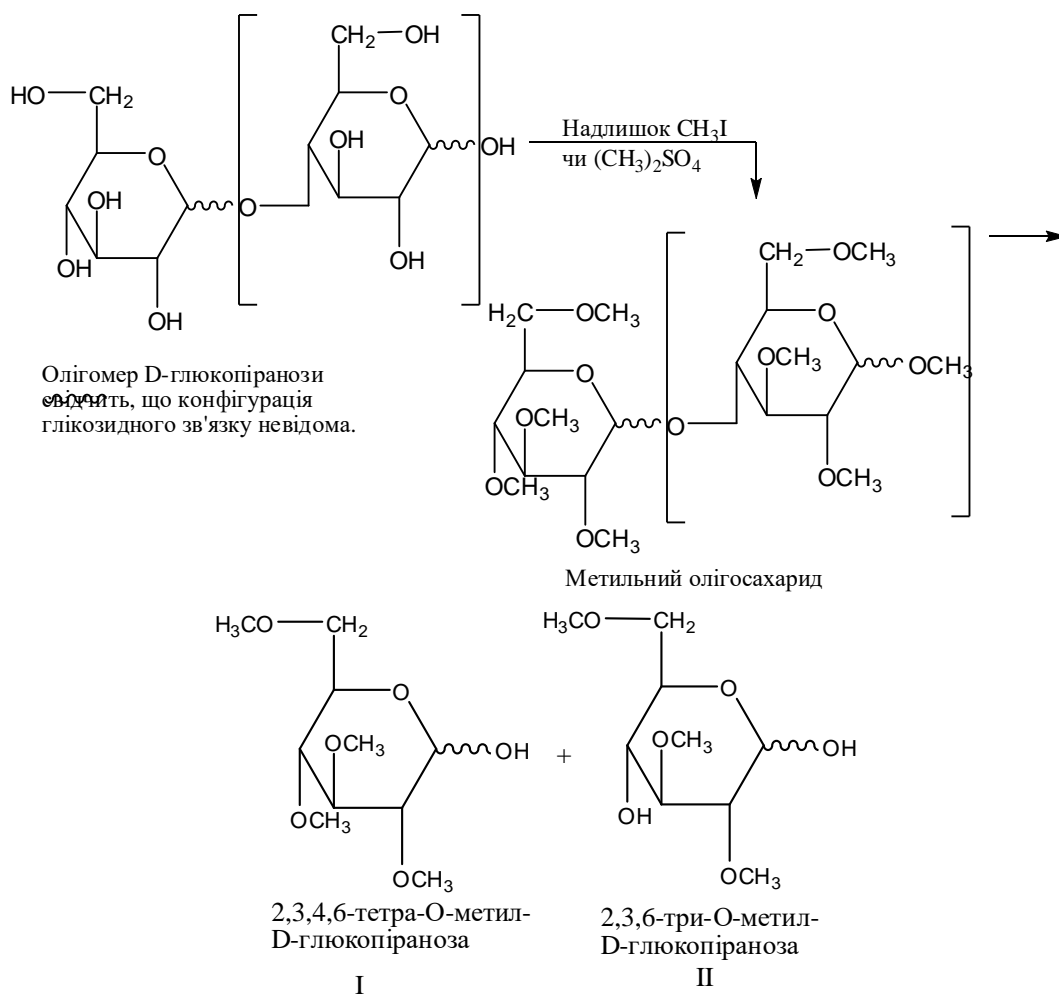
Етап I. Для визначення мономерної сполуки проводиться кислотний гідроліз біози та ідентифікація утворених моноз (часто застосовуються методи хроматографії). При гідролітичному розщепленні розведеною кислотою сахарози утворюються D-глюкоза та D-фруктоза у співвідношенні 1:1



Щоб встановити один чи обидва напівацетальні гідроксили включені в глікозидні зв'язки, сахарозу випробовують реактивом Толленса (аміачний розчин оксиду срібла). Реакція "срібного" дзеркала негативна; сахароза – невідновний дисахарид. Отже, зшивання двох моноз при утворенні сахарози відбувається за рахунок двох напівацетальних гідроксилів.

Етап II. Для визначення конфігурації глікозидного зв'язку біоз здійснюють їх ферментативний гідроліз О-глікозидгідролазами – ферментами, що стереоспецифічно розривають глікозидні зв'язки. Ферментний препарат емульсин специфічно гідролізує β-глікозидні зв'язки; мальтаза розщеплює α-глікозидні зв'язки.

Етап III. Для відновних цукрів необхідно визначити місце зв'язку того моносахаридного залишку, що зв'язаний не через аномерне положення. Це досягається за допомогою повного метилювання та гідролізу дисахариду з наступною ідентифікацією частково метильних моносахаридів:



Отримані з гідролізату продукти (I і II) можна ідентифікувати шляхом порівняння з еталонами частково мотивованих моносахаридів хроматографічним методом. Для розв'язання цих же структурних завдань можна користуватись і фізико-хімічними методами, найбільш надійним з яких вважається мас-спектрометрія.

Висновок. Сахароза є невідомим цукром, що однозначно вказує на наявність глікозидного зв'язку між C_1 (глюкоза) і C_2 (фруктоза). При встановленні структури сахарози виключається розв'язання складного експериментального завдання повного метилювання біози з наступною ідентифікацією частково метильних продуктів гідролізу. Систематична назва сахарози α -D-глюкопіранозил-(1-2)- β -D-фруктофуранозид.

Завдання для самоконтролю:

1. Напишіть структурну формулу молочного цукру (лактози). Дайте систематичну назву. Покажіть явище оксо-цикло-таутомерії.
2. Напишіть реакцію взаємодії мальтози з надлишком диметилсульфату. Назвіть отриману сполуку, проведіть її гідроліз. Чи буде мати відновлюючі властивості отримана в результаті гідролізу сполука?

3. Напишіть структурну формулу дисахариду, що складається з D-глюкуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну, зв'язаних β -1,3-глікозидним зв'язком. До складу якого біополімеру входить цей фрагмент?

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. X.: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - 672 - 685.

2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн.3 Гетероциклічні і природні сполуки - X.: Основа, 1996. С.151 - 164.

3. Загальний практикум з органічної хімії: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів 3-4 рівнів акредитації. /В.П. Черних, С.І. Гриценко, М.О. Лозинський, З.І. Коваленко /. Під загальною редакцією В.П. Черних.- Видавництво НФАУ «Золоті сторінки», 2002. - С. 389 - 393.

4. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- X.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.- 387 - 393.

ЗАНЯТТЯ № 12

Тема: α -Амінокислоти, пептиди, білки.

Актуальність теми: α -Амінокислоти як структурні одиниці біополімерів - білків займають важливе місце в хімії життя, тому що саме "життя - є спосіб існування білкових тіл...". Білки служать живильними речовинами, регулюють обмін речовин, сприяють поглинанню кисню, відіграють важливу роль у функціонуванні нервової системи, є механічною основою м'язового скорочення і головним опорним матеріалом живих організмів, беруть участь у передачі генетичної інформації і т.д. Крім того, амінокислоти мають і самостійне значення як ефективні лікарські засоби (аміналон, ДОФА, метіонін, сарколізин та ін.). Глибоке вивчення особливостей будови та хімії α -амінокислот забезпечить засвоєння біологічної функції білків на молекулярному рівні і здатність успішно вирішувати завдання фарманалізу.

Мета: Сформувати знання будови та властивостей найважливіших α -амінокислот і хімічних основ структурної організації білків для подальшого вивчення біологічних функцій білків на молекулярному рівні.

	Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Уміти		
1.	З позиції законів діалектичного матеріалізму пояснювати будову амінокислот і пептидів.	Визначати кислотність і основність органічних сполук; прогнозувати їхню силу залежно від структурних факторів.
2.	Проводити та інтерпретувати найважливіші характерні реакції амінокислот як біфункціональних сполук.	Давати характеристику внутрішньо- і міжмолекулярним водневим зв'язкам на прикладах карбонових кислот, спиртів, фенолів, амінів.
3.	Давати порівняльну харак-теристику хімічної поведінки α -амінокислот.	Пояснювати особливості будови та хімії - COOH, -NH ₂ - груп.
4.	Характеризувати первинну та вторинну структуру білків.	

Структура заняття :

- | | |
|---|----------|
| 1. Організаційна частина. | - 2 хв. |
| 2. Практична частина "Особливості будови та хімічних властивостей α -амінокислот"; | - 30 хв |
| а) розв'язання ситуативних і проблемних завдань | - 20 хв. |
| 3. Контроль засвоєння теми. | - 15 хв. |
| 4. Корекція типових помилок. | - 15 хв. |
| 5. Лабораторна робота. | -80 хв. |
| 6. Контроль за виконанням лабораторної роботи. | - 15 хв. |
| 7. Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання для самопідготовки. | - 3 хв. |

Питання для самостійної підготовки

Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1. Номенклатура α -амінокислот (АК) і стереоізомерія.	Напишіть проєкційні формули амінокислот: гліцин, аланін, валін, лейцин, лізин, аспарагінова, глутамінова кислоти, серин, цистеїн, фенілаланін, тирозин, пролін, триптофан, гістидин. Позначте асиметричні атоми вуглецю.
2. Класифікація амінокислот	Проведіть класифікацію вищезгаданих кислот: а) за кількістю $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ -груп; б) на жирні, ароматичні, гетероциклічні.
3. Будова α -амінокислот як біфункціональних сполук.	Поясніть біполярний характер α -амінокислот, їх здатність утворювати хелатні сполуки на прикладі α -аланіну.
4. Хімічні властивості.	Напишіть схеми реакцій взаємодії α -аланіну, валіну, гліцину, лізину з: а) розведеним розчином NaOH при кімнатній температурі; б) хлороводневою (соляною) кислотою; в) формальдегідом, азотистою кислотою; г) метанолом в умовах кислотного каталізу (естерифікація АК); д) оцтовим ангідридом, бензилоксикарбонілхлоридом (N-ацилювання АК).

	Які продукти утворюються при дезамінуванні <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> тирозину, гістидину?
5. Будова пептидів і білків.	<p>Напишіть будову трипептидів з послідовністю: гліцин - валін - лейцин; аланін - лізин - серин.</p> <p>Напишіть етапи синтезу дипептиду Ала-Цис (аланін-цистеїн) з використанням операцій "активації" і "захисту". Поясніть поняття "первинна", "вторинна" структура білків.</p>

Практична робота:

1. Завершити синтез 2-метилбензилімідазолу: перекристалізувати технічний продукт, визначити температуру плавлення, оформити й захистити протоколи.
2. Провести характерні реакції α -амінокислот краплинним методом за "закритими" методичними вказівками, написати рівняння реакцій, указати на їхнє практичне застосування. Оформити протокол.

Навчальні завдання та приклади їхнього розв'язання

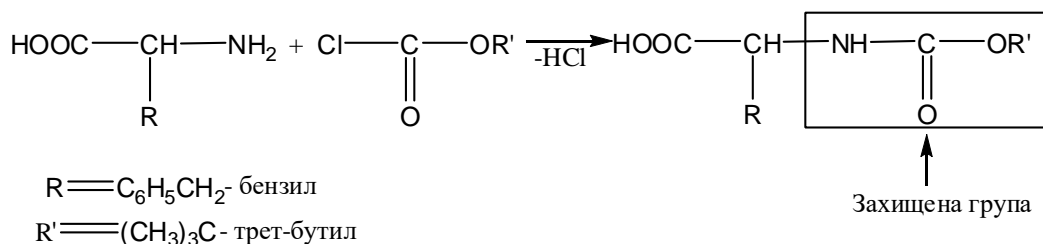
Завдання №1

У біосинтезі білка є стадії захисту аміногруп α -амінокислоти за допомогою коферменту ацетил - КоА і активації карбоксильної групи шляхом одержання змішаного ангідриду з коферментом АТФ. Які хімічні реакції, використовувані в класичному синтезі пептидів, служать аналогами цих стадій? Використайте їх на прикладі синтезу дипептиду гліцин - лейцин.

Загальний підхід. Для здійснення синтезу пептиду із заданою послідовністю α -амінокислот однією з операцій є захист аміногрупи. За допомогою реакції ацилювання в аміногрупу вводять електроноакцепторний замісник, що призводить до зниження активності аміногрупи. Оскільки найкращими ацилюючими реагентами є ангідриди і хлорангідриди кислот, то вони й застосовуються для захисту.

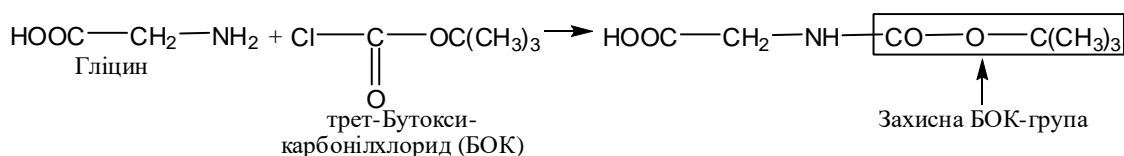
По закінченні синтезу захист знімають. Якщо захист проводити ангідридами і хлорангідридами карбонових кислот, то зняття захисту методом гідролізу в кислому середовищі може торкнутися в синтезованому пептиді пептидні зв'язки. Тому зазначені похідні практично не використовуються для захисту.

Пошуки найбільш зручних реагентів призвели до похідних хлорангідриду вугільної кислоти, таким як бензилоксикарбонілхлорид $C_6H_5CH_2OSOC_1$ і трет-бутоксикарбонілхлорид $(CH_3)_3COCOC_1$.

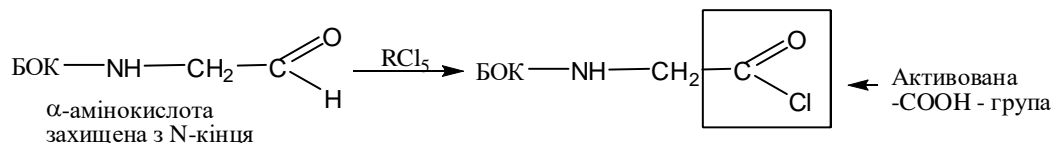


У випадку використання карбобензоксихлориду захист знімають шляхом відновлення воднем (гідрогеноліз) у присутності платинового каталізатора. При цьому пептидний зв'язок не зачіпається. Трет-бутоксикарбонільну групу (БОК-група) знімають дією галогеноводню в оцтовій кислоті.

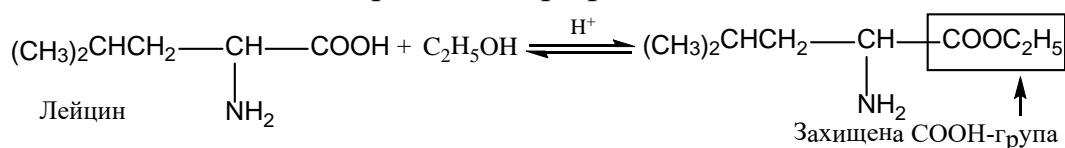
Етап I. З назви синтезованого дипептиду Глі - Лей виходить, що N-кінцевою α -амінокислотою має бути гліцин, аміногрупа якого не буде брати участь в утворенні пептидного зв'язку. Для цього проведемо її захист трет-бутоксикарбонільхлоридом.



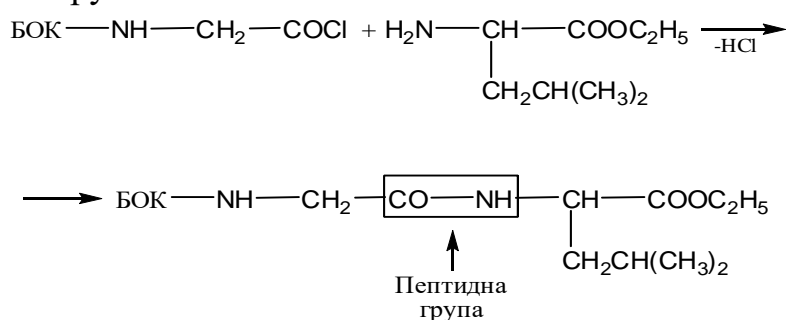
Наступний етап синтезу дипептиду - активація карбоксигрупи N-захищеного гліцину.



Етап 2. Захист карбоксигрупи іншої α -амінокислоти - лейцину - здійснюється за допомогою реакції етерифікації.



Синтез дипептиду відбувається шляхом взаємодії гліцину, захищеного по аміногрупі і активованого по карбоксильній групі, та лейцину, захищеного по карбоксильній групі.

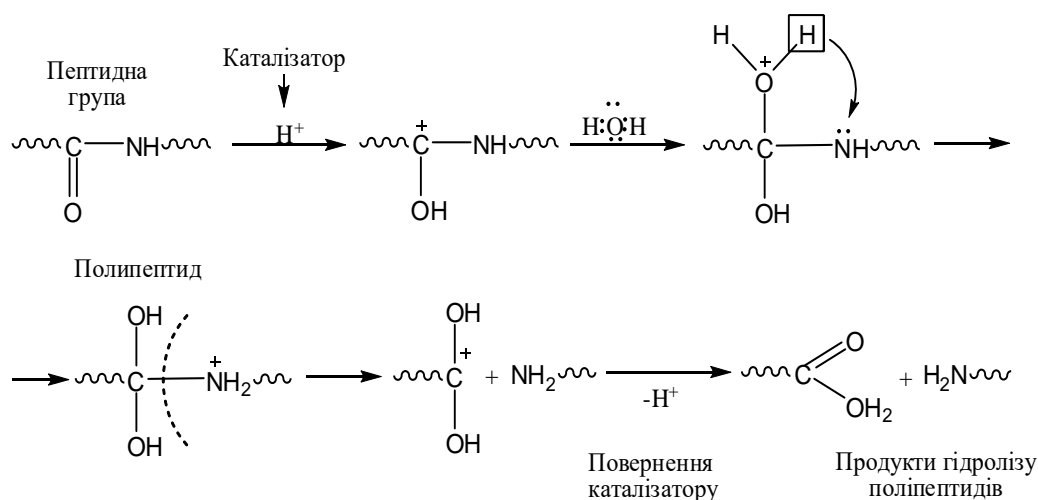


Захищений дипептид Глі-Лей

розщеплення амідного зв'язку, що протікає за механізмом нуклеофільного заміщення, сприяє протіканню реакції.

Етап I. В умовах живого організму каталізатором реакції гідролізу є ферменти протеази. У лабораторних умовах гідроліз білка може бути здійснений при кип'ятінні з розведеною мінеральною кислотою (HCl, H₂SO₄).

Схематично гідроліз пептидного зв'язку в білках можна представити в такий спосіб.



Висновок. Реакція гідролітичного розщеплення білків протікає за механізмом нуклеофільного заміщення з використанням кислотного каталізатора.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. X.: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - с. - 687 - 704.

2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн. 3. Гетероциклічні і природні сполуки. - X.: Основа, 1998 г., с. - 165 - 183.

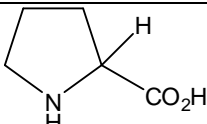
3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- X.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. - с. - 393 - 399.

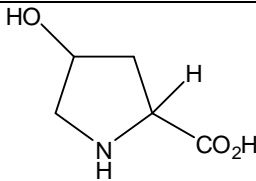
4. Керівництво до лабораторних занять з біоорганічної хімії. Під ред. Н. А. Тюкавкина. - М.: Медицина, 1985. - с. 180-201.

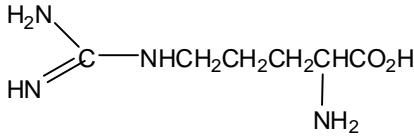
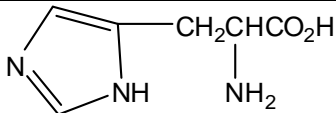
5. Конспект лекцій.

Таблиця І.

Амінокислоти, що найчастіше зустрічаються

Амінокислота	Скорочення	Формула
Нейтральні амінокислоти		
Гліцин	Глі	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Аланін	Ала	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Серин	Сер	$\begin{array}{c} \text{HOCH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Цистеїн	Цис	$\begin{array}{c} \text{HSCH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Цистин	Цис-Цис	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Треонін	Тре	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{HC}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Метіонін	Мет	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{SCH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Валін	Вал	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Лейцин	Лей	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Ізолейцин	Иле	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Фенілаланін	Фен	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Тирозин	Тир	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Триптофан	Трп	$\begin{array}{c} \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \quad (\text{незамінна})$
Пролін	Про	

Амінокислота	Скорочення	Формула
Окспиролін	Про-ОН	
Кислі амінокислоти		
Аспарагінова кислота (Зустрічається також у вигляді аміду аспарагіну)	Асп Асн	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$
Глутамінова кислота (Зустрічається також у вигляді аміду глутаміну)	Глу Глн	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$

Основні амінокислоти		
Лізін	Ліз	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H} \text{ (не замінна)}$
Аргінін	Арг	
Гістидин	Гіс	

ЗАНЯТТЯ №13

ТЕМА: Нуклеїнові кислоти, нуклеотиди та нуклеозиди. Структурні аналоги нуклеозидів як лікарські препарати.

Мотивація теми: Знання структурних і стереохімічних особливостей будови нуклеозидів, нуклеотидів і нуклеїнових кислот сприяє розумію механізму біосинтезу білків, передачі спадкової інформації, виконання ними коферментних функцій, а також ролі АТФ як енергетичного «постачальника» в різних біохімічних процесах.

Мета: Закріпити знання про принципи будови нуклеїнових кислот - клітинних компонентів на стадії їх первинної та вторинної структури, які є необхідною передумовою до розуміння їх біосинтеза та біологічної ролі.

Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Вміти:	
1. Проводити структурний і функціональний аналіз рибонуклеозидів (нуклеотидів) і їх дезоксианалогів. 2. Характеризувати первинну, вторинну і третинну структуру РНК і ДНК. 3. Використовувати знання хімії нуклеїнових кислот для пояснення їх біохімічних функцій. 4. Характеризувати нуклеїнові кислоти як матеріальну основу передачі генетичної інформації.	1. Пояснювати кислотність й основність органічних сполук. 2. Зображати будову O, N, S -глікозидів і проводити їх гідролітичне розщеплення. 3. Пояснювати природу водневої, глікозидної й складноєфірного зв'язків.

Структура заняття:

1.	Організаційна частина
2.	Контроль вихідного рівня знань студентів
3.	Практична частина: «Первинна, вторинна структура нуклеїнових кислот».
3.1	Навчання алгоритму графічного зображення азотистих основ та їх таутомерних форм
3.2	Будова нуклеозидів та нуклеотидів як мономерних одиниць нуклеїнових кислот
3.3.	Механізм утворення полінуклеотидного ланцюга
3.4.	Вирішення проблемних і ситуативних завдань
4.	Контроль засвоєння теми
5.	Співбесіда і корекція типових помилок студентів
6.	Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдань

Питання для самостійної підготовки:

№ п/п	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1	2	3
1.	Класифікація і номенклатура азотистих основ нуклеїнових кислот.	Дайте хімічну назву таким основам: урацил, тимін, цитозин, аденін, гуанін. Проведіть класифікацію.
2.	Лакто-лактамна таутомерія.	Розгляньте явище лакто-лактамною таутомерії, як окремий випадок прототропної таутомерія. Поясніть таутомерні переходи окси- й оксоформ пиримідинів (урацил, тимін, цитозин).
3.	Комплементарність основ.	Поясніть сутність комплементарності. Покажіть комплементарні пари основ ДНК.
4.	Будова нуклеозидів.	Напишіть схеми гідролізу аденозину, гуанозину, цитидину, дезокситимідину. Вкажіть тип зв'язку між азотистою основою та вуглеводною компонентою.

5.	Будова нуклеотидів.	У чому полягає особливість будови нуклеотиду, як мономера нуклеїнових кислот? Напишіть структурні формули і здійсніть гідроліз наступних нуклеотидів: аденозин-5'-монофосфат, гуанозин-5'-монофосфат, цитидин-5'-монофосфат, аденозин-5'-трифосфат. Вкажіть види зв'язків в структурі АТФ і її біологічне значення.
6.	Значення нуклеїнових кислот.	Вкажіть роль нуклеїнових кислот в біосинтезі білка і передачі спадкової інформації. Значення робіт Енгельгардта В. А., Спіріна А. С., Баєва А. А., Білозерського А. Н. в розвиток хімії нуклеїнових кислот.

Навчальні завдання та еталони їх вирішення

Задача № 1.

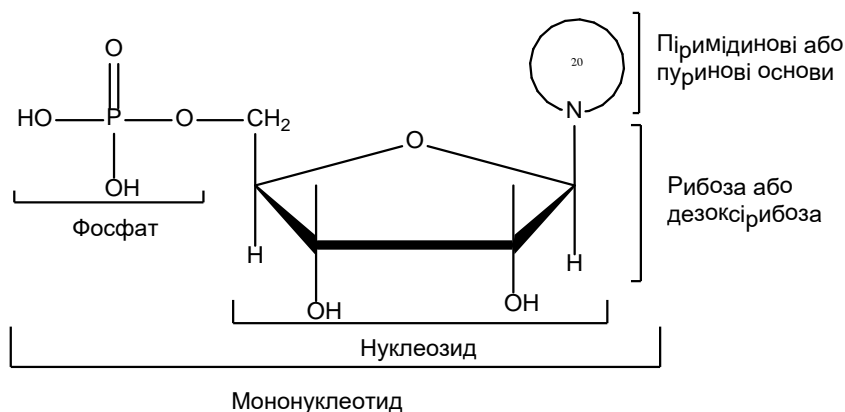
Визначте до складу рибонуклеїнової (РНК) або дезоксирибонуклеїнової (ДНК) кислот можуть входити наступні мононуклеотиди: 5'-аденілова, 5'-уріділова, тиміділова, дезоксигуанілова кислоти? Напишіть їх структурні формули і приведіть другу назву для кожного мононуклеотиду.

Загальний підхід. Макромолекули нуклеїнових кислот складаються з мононуклеотидів. Мононуклеотиди включають в себе вуглеводні (пентози: D-рибоза або 2-дезоксид-рибоза) і фосфатні залишки, а також гетероциклічні основи піримідинового (урацил, тимін, цитозин) і пуринового (аденін, гуанін) ряду. РНК і ДНК розрізняються як за складом гетероциклічних основ, так вуглеводами, що входять до них.

Склад НК:

Основи	РНК		ДНК	
	урацил	У	тимін	Т
цитозин	Ц	цитозин	Ц	
аденін	А	аденін	А	
гуанін	Г	гуанін	Г	
Пентози	D-рибоза		2 дезокси-D-рибоза	

Загальна формула моонуклеотида:



1 етап. Нуклеотиди - це фосфорильовані нуклеозиди.

Оскільки групи $-OPO_3H_2$ мають кислотні властивості, нуклеотиди можна розглядати і називати або як кислоти (див. Умову задачі), або як фосфати нуклеозидів.

Основа	Нуклеозид	
	Рибозид	Дезоксирибозид
Аденін А	Аденозин	Дезоксиаденозин
Гуанін Г	Гуанозин	Дезоксигуанозину
Цитозин Ц	Цітідін	Дезоксіцітідін
Урацил У	Уридин	-
Тимін Т	-	Тимидин

Нуклеозид - це N-глікозид, цукровим компонентом якого є рибоза або дезоксирибоза, а агликоном служить піримідинова або пуринова основа.

Розділимо наведені в умові завдання моонуклеотиди на дві групи в залежності від природи вуглеводного залишку. Нуклеотиди, які є похідними рибонуклеозидів називають рибонуклеотидами, а похідні дезоксирибонуклеозидів - дезоксирибонуклеотидами.

Назви моонуклеотидів

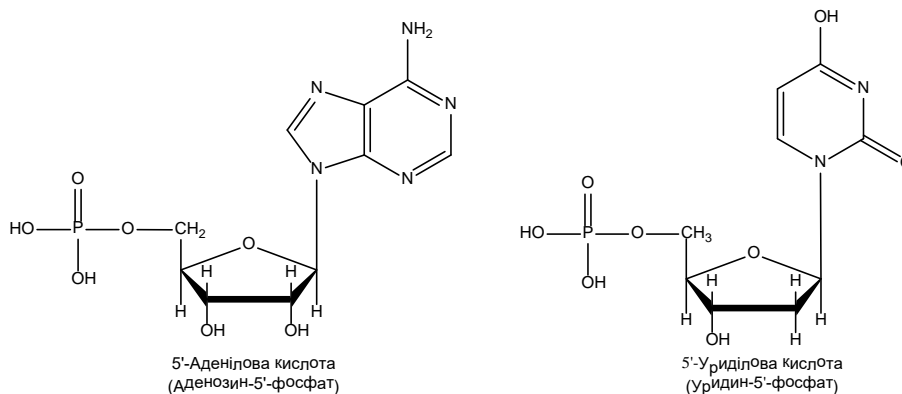
Як кислоти	Як монофосфат	Скорочені назви
5'-Аденілова	Аденозин-5'-монофосфат	АМФ
5'-Гуанілова	Гуанозин-5'-монофосфат	ГМФ
5'-Уридиловий	Уридин-5'-монофосфат	УМФ
5'-Цітіділова	Цітідін-5'-монофосфат	ЦМФ
Дезоксиаденілова	Дезоксиаденозин-5'-	дАМФ
Дезоксигуанілова	монофосфат	дГМФ
Тиміділових	Дезоксигуанозину-5'-	ТМФ

Дезоксцитіділова	монофосфат Тимидин-5'-монофосфат Дезоксцитидин-5'-монофосфат	дЦМФ
------------------	--	------

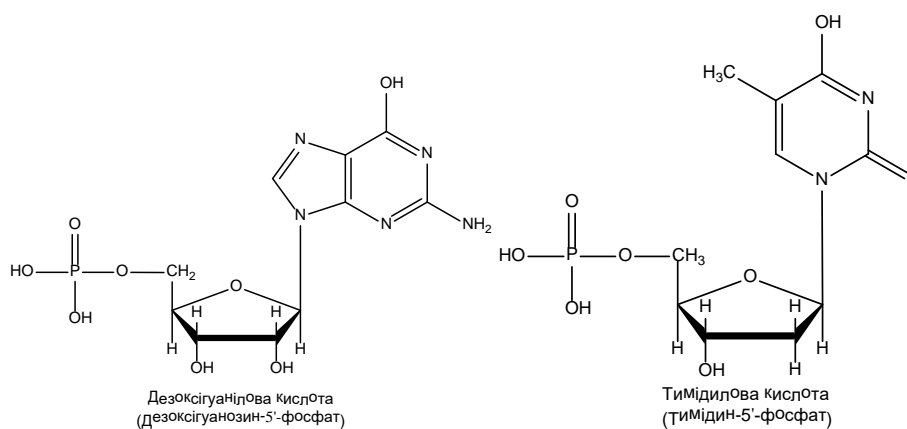
Часто замість слова «монофосфат» пишуть «фосфат».

2 Етап. Напишемо структурні формули нуклеотидів, перерахованих в умові завдання, і використовуємо таблицю назвемо їх як монофосфати.

Рибонуклеотиди



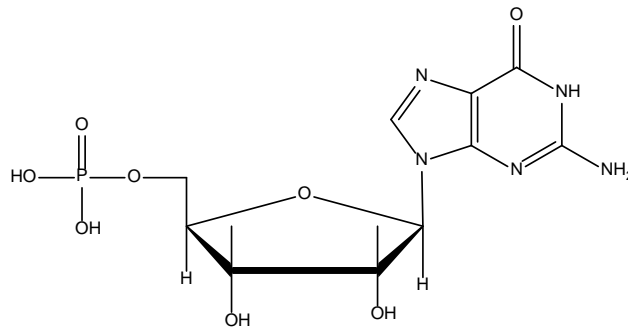
Дезоксирибонуклеотиди



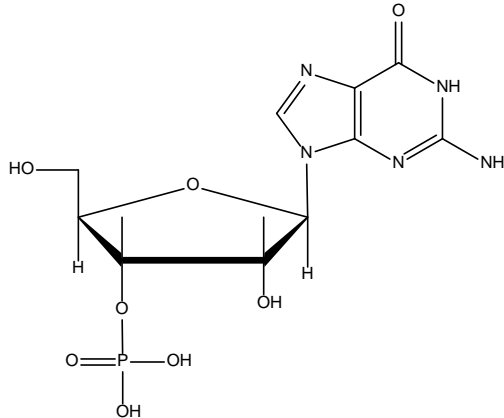
Висновок. Таким чином, 5'-аденілова й 5'-уріділова кислоти можуть входити до складу РНК, а дезоксигуанілова й тиміділова кислоти - до складу ДНК.

Тести для самопідготовки

1. Назвіть продукти повного гідролізу гуанозин-5'- фосфата:

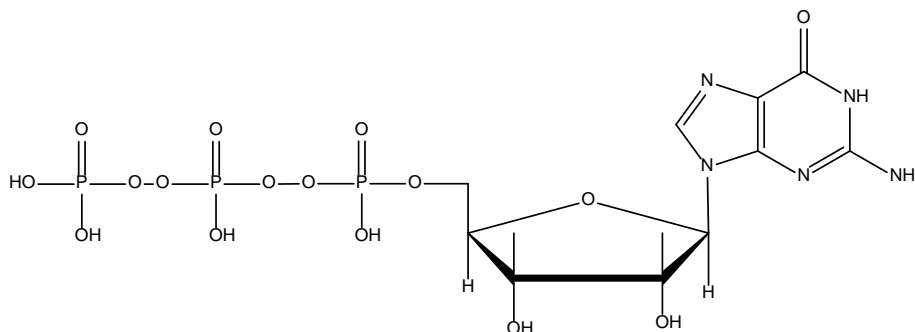


- A. Гуанін + фосфорна кислота + дезоксирибоза.
 - B. Гуанін + фосфорна кислота + β - рибоза.
 - C. Гуанін + фосфорна кислота + α - рибоза.
 - D. Гуанін + фосфорна кислота + CO_2 .
 - E. Гуанін + фосфорна кислота + суміш аномерів рибози.
2. Виберіть правильну назву даного нуклеотиду:



- A. Гуанозин фосфат
 - B. Гуанозин-3' - фосфат
 - C. Аденозин-2' - фосфат
 - D. Ціtidин-3' - фосфат
 - E. Гуанозин-5' - фосфат
3. Вкажіть тип зв'язку між азотистими підставами нуклеотидів у ланцюгу ДНК:
- A. Водневий зв'язок.
 - B. Простий ефірний зв'язок.
 - C. Складно ефірний зв'язок.
 - D. N - гликозидний зв'язок.
 - E. Амідний зв'язок.

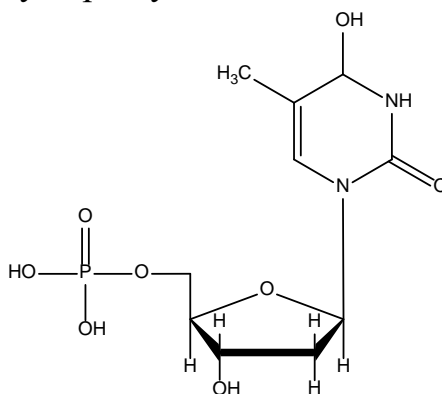
4. АТФ - аденозинтрифосфорна кислота:



Вкажіть тип зв'язку між залишками фосфорної кислоти в молекулі АТФ.

- A. Ангідридний.
- B. Складно ефірний.
- C. Простий ефірний.
- D. О-глікозидний.
- E. Амідний.

5. З яким з'єднанням буде реагувати дезоксітиміділова кислота при 20 °С?



- A. HCl.
- B. NaNO₃.
- C. CH₃COOCH₃.
- D. CH₃COOH.
- E. NaHCO₃.

6. Вкажіть реакцію для якісного визначення гуанозину:

- A. Йодоформна реакція.
- B. Мурексидна проба.
- C. Реакція з Cu(OH)₂.
- D. Реакція з Ag(NH₃)₂OH.
- E. Ксантопротеїнова реакція.

7. Яка реакція дозволяє визначити наявність пуринового підстави в АТФ?

- A. Йодоформна реакція.
- B. Мурексидна проба.
- C. Проба з реактивом Фелінга.

- D.Проба з реактивом Толленса.
E. Реакція з бромної водою.
8. Виберіть реакцію, що дозволяє визначити наявність вуглеводного залишку в АТФ:
- A.Йодоформна реакція.
B.Мурексидна проба.
C.Проба з реактивом Селіванова.
D.Проба з реактивом Толленса.
E. Реакція з бромної водою.

Завдання для самоконтролю

1. Яку загальну назву мають такі природні соединения: цитидин, дезоксицитидин, дезоксиаденозин? Напишіть схеми, вкажіть умови і назвіть продукти їх гідролізу.
2. Дайте визначення нуклеозид. Наведіть структури піримідинових та пуринових нуклеозидів і охарактеризуйте зв'язок гетероциклічної основи з вуглеводним компонентом.
3. Дайте визначення нуклеотидів. Наведіть структури нуклеотидів, що беруть участь в утворенні ДНК і РНК.
4. Яка з двох комплементарних пар УА або ТА входить до складу ДНК? Напишіть будову цієї пари.
5. Напишіть структуру фрагмента РНК з послідовністю основ А - У - Ц.
6. Напишіть структуру аденозинтрифосфату і схему його гідролізу.
7. Дайте визначення первинної структури нуклеїнових кислот.

Література для самопідготовки:

1. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних.- 2-е вид., Випр. I доп. X.: Вид-во НФАУ., Оригінал, 2007. - 705 - 714.
2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн. 3. Гетероциклічні і природні сполуки. - X.: Основа, 1998 г., с. - 184 - 192.
3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних.- X.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.- 399 - 401.
4. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. І. Біоорганічна хімія. - М.: Медицина, 1991. - с. 400 - 412.
5. Конспект лекцій.

ЗАНЯТТЯ №14

Тема: Класифікація, будова та хімічні властивості омилюваних ліпідів.

Актуальність теми: У фармацевтичній практиці як лікарські препарати застосовуються лінетол, масло шипшини, обліпихи, рицини та ін. Багато жирів використовуються як основи для мазей, супозиторіїв і як емульгатори. Фосфоліпіди, будучи основним компонентом клітинних мембран, відіграють важливу роль у різних процесах регулювання і життєдіяльності клітини. Засвоєння теми сприяє формуванню наукового підходу до виготовлення ліків, а також глибшого розуміння обмінних процесів у живому організмі.

Мета: Узагальнити знання студентів про будову і хімію ліпідів, що беруть участь у побудові структурних компонентів клітини.

	Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Уміти		
1.	Пояснювати будову три-ацилгліцеринів, фосфоліпідів, давати їх систематичні назви.	1. Пояснювати електронну будову карбоксильної та складноєфірної груп.
2.	Проводити та інтерпретувати якісні реакції на ліпідів і продукти їх гідролізу.	2. Змальовувати конформації алканів. Характеризувати цис-транс-ізомерію.
3.	Доводити значення ліпідів, фосфоліпідів у процесах життєдіяльності живих організмів.	3. Пояснювати кислотність і основність органічних сполук.
		4. Пояснювати механізм утворення складних ефірів і їх гідроліз.

Структура заняття

1. Організаційна частина.
2. Контроль початкового рівня знань студентів.
Практична частина «Особливості будови ліпідів, фосфоліпідів».
- 3.1. Просторова будова жирних кислот.
- 3.2. Розв'язання ситуаційних завдань.
4. Корекція заняття.
5. Виконання лабораторної роботи за закритими методичними розробками та оформлення протоколів.
6. Контроль виконання лабораторної роботи. Захист отриманих експериментальних результатів.
7. Аналіз типових помилок студентів і підведення підсумків досягнення навчальних цілей.
8. Видача завдання для самопідготовки.

Питання для самостійної підготовки

№ п/п	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1	2	3
1.	Нейтральні ліпіди (ацилоїлгліцерини). Класифікація та номенклатура.	Проведіть класифікацію ліпідів за їх хімічною будовою. Напишіть структурні формули тристеарату (тристеароїл), олеодипальмітату (олеоїлдипальмітоїл), діолеїнстеарату (діолеоїлстеароїл), пальмітоолеїнстеарату (пальмітоїлолеоїлстеароїл) гліцерину, виділіть складнофірну функціональну групу в їх структурі.
2.	Стереοізомерія ненасичених жирних кислот.	Напишіть формули цис-олеїнової, цис-лінолевої, цис-ліноленової, цис-арахідонової кислот, дайте їм систематичні назви.
3.	Хімічні властивості ліпідів.	Напишіть реакції гідролізу, гідрогенізації, йодування, окиснення і ознолізу олеїнової і лінолевої кислот. Охарактеризуйте йодне число та число омилення (їх значення для фармацевтичного аналізу).
4.	Мила.	Дайте визначення поняттю «мило», охарактеризуйте його емульгуючу дію. Напишіть гідроліз стеарату натрію. Що таке детергенти?
5.	Похідні полієнових кислот.	Обґрунтуйте значення полієнових кислот як попередників простагландинів. Біологічна роль простагландинів.
6.	Фосфоліпіди.	Проведіть структурний і функціональний аналіз кефалінів і лецитинів. Вкажіть їх біологічну роль.
7.	Воски, спермацет, твини.	Охарактеризуйте будову і їх практичне використання у фармації.

Навчальні завдання і еталони їх вирішення

Задача № 1

Основу медичного препарату лінетолу, що використовується для лікування і профілактики атеросклерозу, складають етилові ефіри ненасичених вищих жирних кислот C_{16} і C_{18} , а також насичені аналоги цих

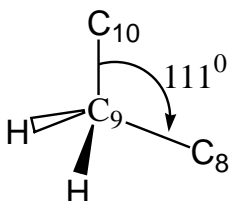
кислот. Напишіть структурні формули компонентів лінетолу і змалюйте конформації їх вуглецевих радикалів.

Розв'язання

Загальний підхід. Назву «жирні» отримали вищі жирні карбонові кислоти у зв'язку з тим, що вперше вони були виділені з продуктів гідролізу жирів.

У природі найбільш поширені монокарбонові вищі жирні кислоти, тобто кислоти, які містять лише одну карбоксильну групу (одноосновні). Для них характерне парне число атомів вуглецю, як правило C_{16} і C_{18} , у нерозгалуженому ланцюзі. Прикладами таких кислот служать ненасичені кислоти - олеїнова $C_{17}H_{33}COOH$, лінолева $C_{17}H_{31}COOH$ та ліноленова $C_{17}H_{29}COOH$ (18 атомів вуглецю) і насичені - пальмітинова $C_{15}H_{31}COOH$ (16 атомів вуглецю) і стеаринова $C_{17}H_{35}COOH$ (18 атомів вуглецю).

Етап 1. У пальмітиновій і стеариновій кислотах всі атоми вуглецю у вуглецевих радикалах знаходяться в sp^3 -гібридизованому стані та мають конфігурацію тетраедра. За допомогою стереохімічних формул конфігурація тетраедра атома вуглецю будь-якої з метиленових ланок $-CH_2-$, наприклад С-9, змальовуються таким чином, що два σ -зв'язки з сусідніми атомами вуглецю (С-8 і С-10) знаходяться в площині паперу, а два σ -зв'язки С-Н поза площиною (перед нею і позаду неї). Валентний кут між атомами вуглецю близький до нормального і дорівнює 111° .

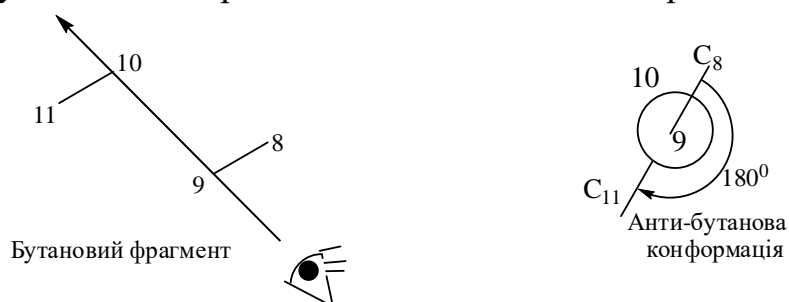


За рахунок обертання навколо зв'язків $C_{sp^3}-C_{sp^3}$ вуглецевий ланцюг може приймати різні конформації, але для довгого вуглецевого ланцюга, як правило, здійснюється зигзагоподібна конформація.

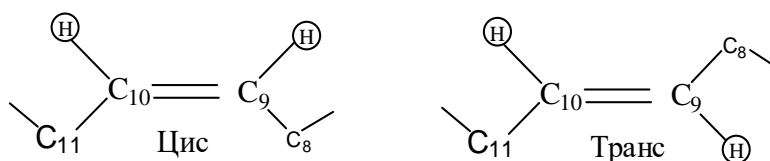
Це пояснюється тим, що в зигзагоподібній конформації відносно кожних двох вуглецевих атомів виконується найбільш вигідна антибутанова конформація.



В вищих жирних кислотах (насичених і ненасичених) розрізняють неполярну частину молекули – вуглеводневий радикал, і полярну – карбоксильну групу. Поєднання в одній молекулі полярної частини з неполярною зумовлює поверхнево-активні властивості речовини.

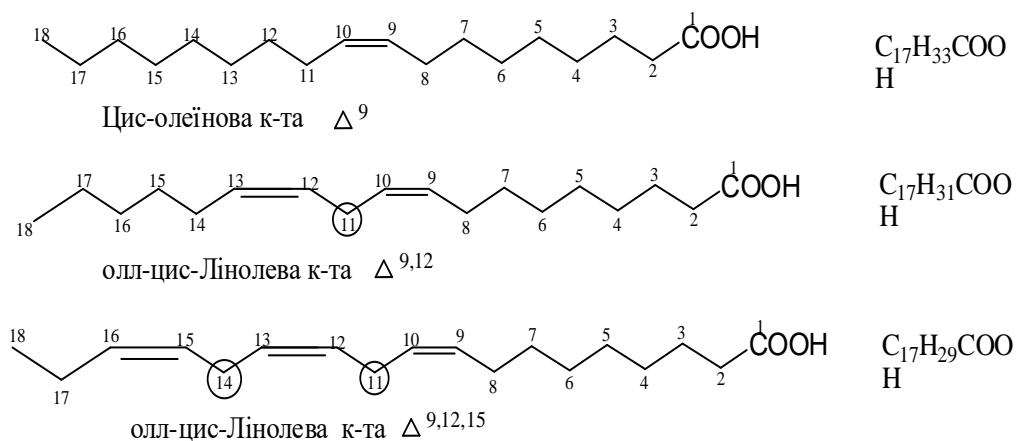


Етап 2. У вуглеводневих радикалах ненасичених кислот поряд з sp^3 -гібридизованими атомами вуглецю знаходяться також sp^2 -гібридизовані атоми вуглецю. Замісники у цих атомів вуглецю розташовуються в одній площині під кутами близькими до 120° . Таким чином, у ненасичених кислотах зигзагоподібна конформація довгих вуглецевих ланцюгів «уриватиметься» ділянками з площинним розташуванням замісників. При цьому ділянки ланцюга (вуглеводневі «замісники») відносно подвійного зв'язку можуть мати цис- або транс-розташування (діастереомери).



П-Діастереомери

Зазвичай більшою термодинамічною стійкістю володіє транс-ізомер, оскільки в ньому об'ємні замісники просторово найбільш віддалені один від одного. У природних вищих ненасичених кислотах здійснюється термодинамічно менш вигідна цис-форма, проте це призводить до виграшу в компактнішій вторинній упаковці вуглеводневих радикалів у ліпідах і відповідно в клітинних мембранах. У цьому випадку цис-розташування однакових замісників (атоми водню) здійснюється відносно подвійних зв'язків, наявних у вуглеводневому радикалові. Звідси до позначення типу діастереомеру додається слово "олл" (від англ. all - все); наявність подвійного зв'язку позначають грецькою буквою (дельта), а цифрою справа вгорі - її початок.



Подвійні зв'язки в кислотах не пов'язані, оскільки вони розділені метиленовими ланками (у формулах обведені кружками). Кількість подвійних зв'язків впливає на фізичні властивості кислот. Так, температура плавлення знижується зі збільшенням числа подвійних зв'язків. У свою чергу це позначається на консистенції. Рідка консистенція зумовлюється присутністю ненасичених кислот. Лінетол приблизно на 70 % складається з етилових ефірів лінолевої та інших ненасичених кислот і за консистенцією є маслоподібною рідиною.

Висновок. Основу препарату лінетолу складають етилові ефіри олеїнової $C_{17}H_{33}COOC_2C_5$, лінолевої $C_{17}H_{31}COOC_2H_5$ та ліноленової $C_{17}H_{29}COOC_2H_5$ кислот, що мають цис-конфігурацію. Насичені кислоти - пальмітинова $C_{15}H_{31}COOH$ і стеаринова $C_{17}H_{35}COOH$ - складають меншу частину препарату. Вуглеводневий ланцюг цих кислот знаходиться в зигзагоподібній конформації.

Задача № 2

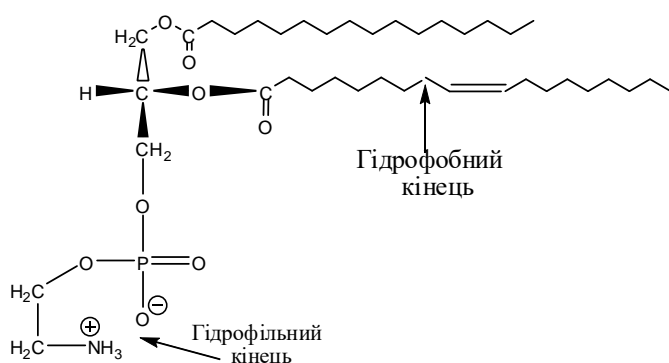
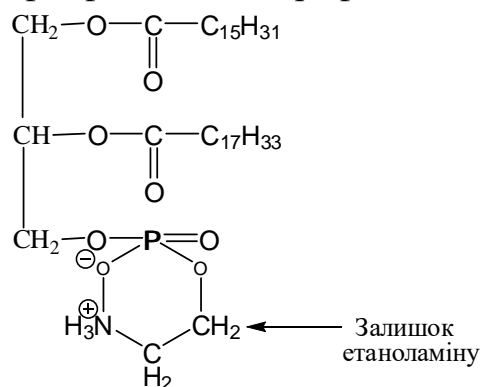
При патогенній дії іонізуючого випромінювання спостерігається пошкодження клітинних мембран. Поясніть хімічну основу пошкодження на прикладі, що входить до складу клітинної мембрани фосфатидилетаноламіну, що містить залишки пальмітинової і олеїнової кислот.

Розв'язання

Загальний підхід. Біологічні мембрани як один з основних компонентів містять фосфоліпіди. Особливістю фосфоліпідів є наявність у їх молекулах полярної (що несе заряд) і неполярної (незарядженої) частин.

Полярний (гідрофільний) кінець молекули («голова») зазвичай складається із залишків гліцерину, фосфорної кислоти та аміноспирту. Неполярний (гідрофобний) кінець («хвіст») утворений вуглеводневими ланцюгами вищих жирних кислот.

Наявність у молекулах фосфоліпідів гідрофобного та гідрофільного



кінців визначає їх орієнтацію в розчинах. Молекули фосфоліпідів утворюють міцели і в полярному розчиннику розташовуються гідрофобними кінцями всередину, а гідрофільними - назовні, у неполярному - гідрофобні кінці спрямовані назовні, гідрофільні - усередину міцели. Подібна орієнтація породжує двошаровість біомембрани.

Пошкодження мембрани з хімічної точки зору може полягати в розщепленні вуглеводневого радикалу ненасиченої кислоти, що призводить до порушення її двошаровості. Однією з найважливіших причин, що зумовлюють пошкодження, є виникнення вільних радикалів під дією різних видів випромінювання, канцерогенних речовин і тому подібне.

Етап 1. Основним джерелом радикалів в організмі служить кисень, який добре розчиняється в неполярному середовищі мембрани. Здатний виникати під дією іонізуючого випромінювання радикал $\cdot\text{OH}$ є дуже сильним окислювачем, який може взаємодіяти з органічними сполуками. Цей процес, званий пероксидним окисненням, здійснюється за радикальним механізмом.



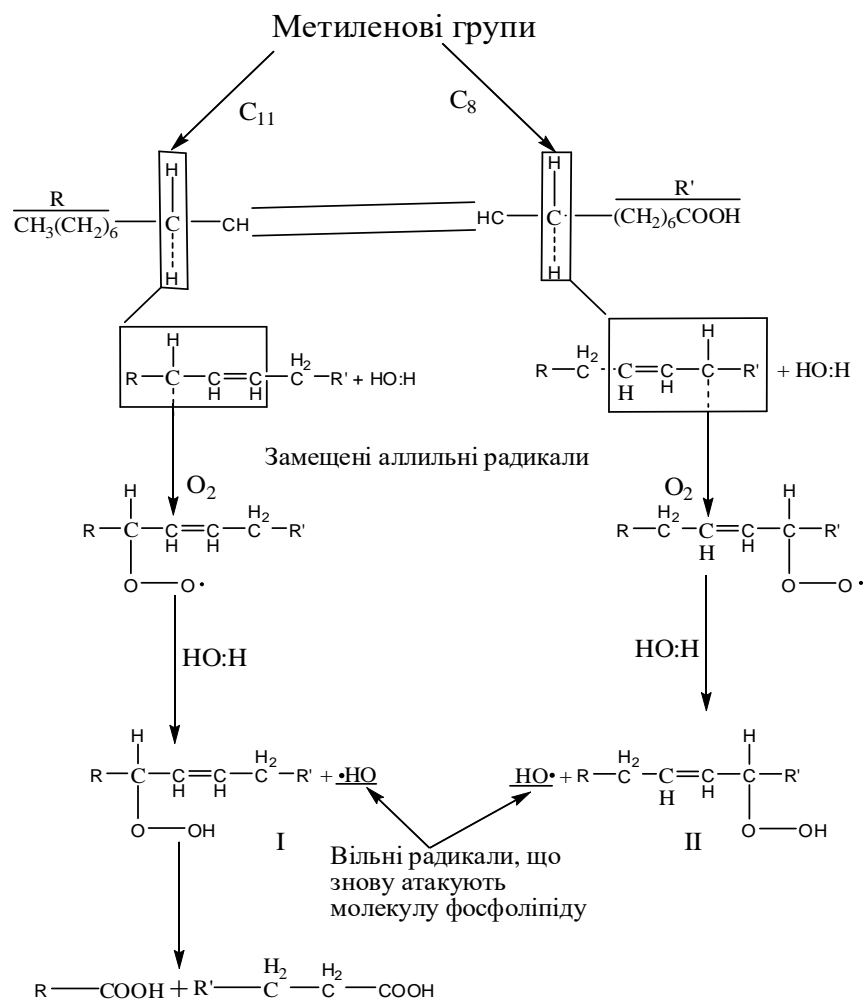
**Ор³єнтація молекул
фосфоліпідів**

а - у середовищі полярного розчинника;
б - у середовищі неполярного розчинника.

У фосфоліпідах найбільш чутливими ланками по відношенню до пероксидного окиснення є залишки ненасичених кислот. Місцем радикальної атаки будуть атоми водню метиленових груп, зв'язаних з sp^2 -гібридизованими атомами вуглецю. Це пояснюється тим, що в результаті атаки метиленових груп, сусідніх з подвійним зв'язком, утворюються нові радикали алільного типу, стабільність яких зумовлена сполученням неспареного електрона з π -електронами подвійного зв'язку. Таким чином, вільно-радикальна реакція з олеїною кислотою перебігає за двома метиленовими ланками (C-8) та (C-11). Виникаючі вільні радикали алільного типу за участю кисню утворюють нестійкі гідроперокси I і II (див. схему).

Нестійкі гідроперокси I і II розпадаються спочатку з виникненням альдегідів, які потім легко окислюються до моно- і дикарбонових кислот.

Висновок. При патогенній дії іонізуючого випромінювання на організм вільні радикали $\cdot OH$, під дією яких ненасичені карбонові кислоти, що входять до складу фосфоліпідів, піддаються пероксидному окисненню. Реакція пероксидного (радикального) окиснення здійснюється по двом sp^3 -гібридизованим атомам вуглецю, сусіднім з подвійним зв'язком.



Спочатку утворюються вільні радикали аллильного типу, потім під дією кисню вони перетворюються на нестійкі гідроперокси, які легко розкладаються і окислюються до відповідних одно- і двоосновних кислот.

Завдання для самоконтролю:

1. Здійснить кислий і лужний гідроліз дипальмітоїллінолеату (дипальмітоїллінолеїл) гліцерину. Назвіть продукти реакцій.
2. Напишіть будову фосфатидилетаноламіну, що включає стеаринову та лінолеву кислоти. Позначте полярну і неполярну частини молекули.
3. Поясніть, що спільного в структурі всіх жирів, як рослинного, так і тваринного походження. У чому ознака будови твердих і рідких жирів?
4. До якого класу сполук відносяться жири і віск? Що таке бджолиний віск?

Література для самопідготовки:

1. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних. - 2-е вид., Випр. і доп. X.: Вид-во НФаУ., Оригінал, 2007, с. 714-729.

2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн.3.- Гетероциклічні сполуки. - X.: Основа, 1998.-С. 196-206.

3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. Для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних. - X.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. - с. 401-406.

4. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. І. Біоорганічна хімія. - М.: Медицина, 1985. - с. 191-220, 427-440.

5. Конспект лекцій.

ЗАНЯТТЯ №15

Тема: Класифікація, будова та хімічні властивості неомілюваних ліпідів.

Актуальність теми: Терпени належать до групи біогенетично споріднених сполук – ізопреноїдів. У рослинних і тваринних організмах ізопреноїди є найважливішими низькомолекулярними біорегулювальниками, що зумовило використання деяких представників цієї групи як фармацевтичних препаратів (камфора, ментол, сантонін, ретинол α -токоферол). Способом спілкування багатьох видів тварин є виділення в навколишнє середовище хімічних речовин - феромонів, більшість із яких у структурі містить фрагменти ізопренів. Теоретичне значення має вивчення стереохімії ізопреноїдів, різноманіття якої дозволяє значно поглибити знання студентів у цій сфері.

Поширені в тваринному і рослинному світі стероїди мають велике біологічне значення. Стероїдні гормони здійснюють контроль над специфічними процесами росту, нормального розвитку і функціонування організму (статеві гормони, вітамін D2), регулюють вуглеводний обмін, водно-сольову рівновагу, мають протизапальну і протиалергічну дію (кортикостероїдні гормони), сприяють стабілізації і всмоктуванню жирів та вуглеводнів (жовчні кислоти), проявляють гемолітичну дію (сапогеніни) і високу кардіотонічну активність (серцеві глікозиди). Знання будови і властивостей стероїдів необхідні для вивчення курсів фармакогнозії, фармацевтичної і біологічної хімії.

Мета: Узагальнити і поглибити знання принципів будови і хімії найважливіших представників терпеноїдів у взаємозв'язку з їх біологічними функціями. Здійснювати діалектичний підхід до пізнання матерії при вивченні властивостей ізопреноїдів.

Сформувати знання структурних і стереохімічних особливостей найважливіших біологічно активних стероїдів і розвинути вміння використовувати діалектико-матеріалістичний підхід до прогнозування їх хімічної поведінки.

	Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Уміти		
1.	Класифікувати терпеноїди по числу ізопренових ланок і циклів.	1.Характеризувати особливості будови ізопрену.
2.	Писати структурні формули основних представників груп моно-, ди-, три-, тетратерпенів.	2.Пояснити поняття «стереоізомерія» та причини її виникнення.

3.	Проводити структурний та стереохімічний аналіз терпенів.	3.Інтерпретувати високу активність вуглеводнів ряду етилену, бутандієну-1,3, їх здатності до полімеризації з утворенням високополімерів.
4.	Застосовувати ізопренове правило при встановленні біогенетичної спорідненості ізопреноїдів.	
5.	Проводити та інтерпретувати характерні реакції терпенів.	
6.	Писати структурні і конформаційні формули стероїдів.	4. Писати конформаційні формули циклогексану.
7.	Проводити їх класифікацію.	5. Визначати хіральні центри в молекулі.
8.	Характеризувати хімічні властивості функціональних груп у стероїдах.	6. Визначати віднесення α -, β -, цис-, транс-рядів.
9.	Проводити очищення й ідентифікацію цільового продукту синтезу.	7. Проводити й інтерпретувати якісні реакції на функціональні групи основних класів органічних сполук.
10	Оформляти результати експерименту по синтезу органічних сполук у вигляді наукових рефератів.	
11	Застосовувати знання при розв'язанні ситуативних і проблемних завдань.	

Структура заняття:

1. Організаційна частина.
2. Практична частина "Будова і властивості ізопреноїдів".
 - 2.1. Класифікація терпенів за числом ланок ізопренів і по числу циклів.
 - 1.2. Розв'язання ситуативних і проблемних завдань.
3. Контроль засвоєння теми (тестова методика).
4. Лабораторна робота.
5. Контроль виконання експерименту.
6. Підведення підсумків досягнення навчальних цілей і видача завдання на наступне заняття.

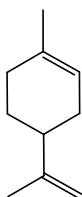
Питання для самостійної підготовки

№	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
1.	Класифікація терпенів за числом ланок ізопренів і по числу циклів, їх будова. Ізопренове правило.	Дайте визначення терпенів. Поясніть будову і біогенетичний зв'язок найважливіших терпенів: а) монотерпенів (лимонен, пінен, ментол, камфора); б) дитерпенів (ретинол); в) тритерпенів (сквален); г) тетратерпенів (β -каротин, вітамін А, каротиноїди).
2.	Стереізометрія терпенів.	Позначте асиметричні атоми вуглецю в молекулі: лимонену, α -пінену, камфори, ретинолу, ретиналю. Напишіть формулу β -каротину і проведіть його стереохімічний і структурний аналіз.
3.	Поширення в природі і значення терпенів і каротиноїдів.	Охарактеризуйте джерела отримання терпенів і каротиноїдів, їх біологічні функції і фармакологічне значення ментолу, лимонену, α -пінену, камфори, β -каротину.
4.	Способи отримання терпенів.	Наведіть приклади способів отримання ментолу, камфори.
5.	Сtereохімія стерану (циклопентанопергідрофенантрени).	Напишіть структурну формулу стерану та пронумеруйте атоми вуглецю. Наведіть конформаційні формули, що відображають цис- і транс-зчленування циклогексанових кілець А/В. Віднесіть написані сполуки до 5 α - та 5 β -ряду.
6.	Класифікація стероїдів: група холестерану; група холану; група прегнану; група естрану;	Напишіть структурні формули (площинні) і проведіть функціональний аналіз: - холестерину і ергостерину; - холевої, дезоксихолевої, глікохолевої кислот; - дезоксикортикостерону і гідрокортизону – гормонів кори надниркових залоз; - естрану, естрадіолу – жіночих статевих гормонів;

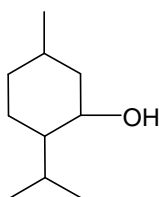
	група андростану.	- тестостерону, андростерону – чоловічих статевих гормонів.
7.	Аглікони серцевих глікозидів, сапонінів .	Проведіть функціональний аналіз агліконів серцевих глікозидів і сапонінів (карденолідів, дигітоксигеніну, строфантинину, тигогеніну).
8.	Буфодієноліди	Дайте визначення буфодієнолідів. Проведіть функціональний аналіз буфодієнолідів.

Навчальні завдання і приклад розв'язання

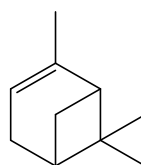
Проведіть класифікацію і покажіть біогенетичну спорідненість наступних терпенів:



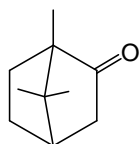
Лимонен (C₁₀H₁₆)



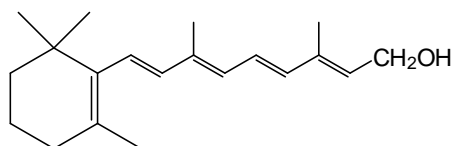
Ментол (C₁₀H₂₀O)



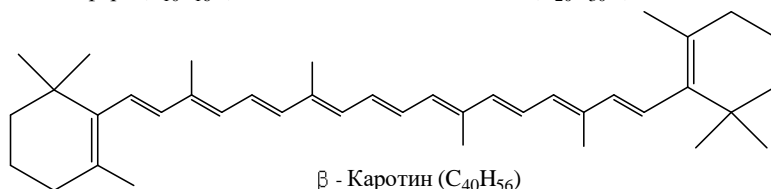
Пінен (C₁₀H₁₆)



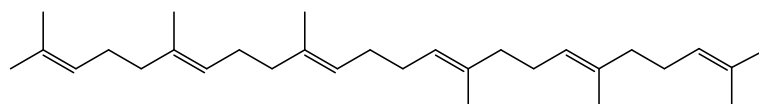
Камфора (C₁₀H₁₆O)



Ретинол (C₂₀H₃₀O)

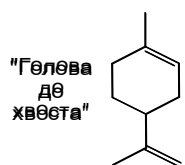


β - Каротин (C₄₀H₅₆)

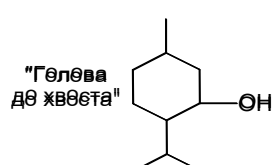


Сквален (C₃₀H₅₀)

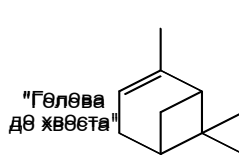
Розв'язання. Терпени належать до більш загальної групи сполук,



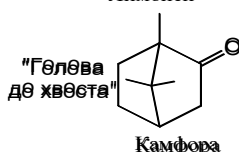
Лимонен



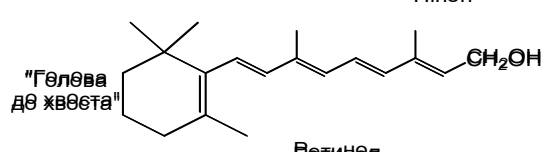
Ментол



Пінен



Камфора



Ретинол

названих ізопреноїдами у зв'язку з тим, що їх вуглецевий скелет побудований з ланок ізопренів. У наведених сполуках порядок з'єднання ланок ізопренів узгоджується з «ізопреновим правилом», тобто ланки в молекулі зв'язуються

за типом «голова» до «хвоста». Це правило можна проілюструвати на прикладі утворення ациклічного терпену оцимену. Ізопренове правило не абсолютне, з його винятками зустрінемося при розгляді структури наших сполук.



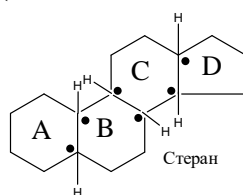
Висновок. Не зважаючи на відмінність у хімічній будові, всі розглянуті сполуки наділені біогенетичною спорідненістю, що полягає в наявності у їх структурі фрагментів ізопренів, зв'язаних в основному за типом «голова» до «хвоста».

Задача № 1

Наведіть просторову будову чоловічого статевого гормону андростерону (3α-гідрокси-5α-андростанон-17).

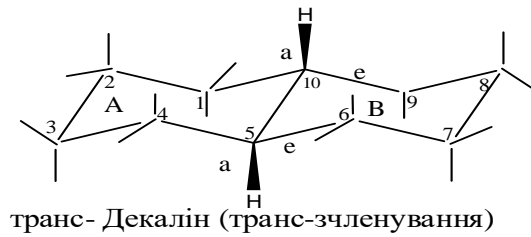
Розв'язання:

Загальний підхід. В основі андростерону лежить система стерану, побудована з чотирьох насичених карбоциклів – три циклогексанових (А, В, С) і одного циклопентанового (D).



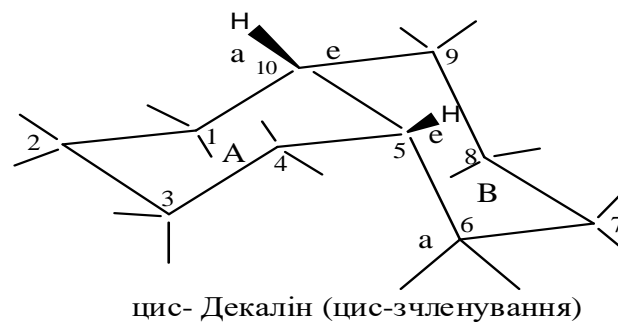
Стеран має 6 хіральних атомів вуглецю, тому теоретично він може існувати у вигляді 64 стереоізомерів ($2^6=64$). Різна конфігурація хіральних атомів вуглецю виникає в результаті різного зчленування кілець А, В, С і D.

Етап 1. Зчленування циклогексанових кілець може відбуватися двома шляхами. В одному випадку в утворенні системи, що конденсує, беруть участь два екваторіальні зв'язки циклу А (кілець знаходяться у вигідній конформації крісла).



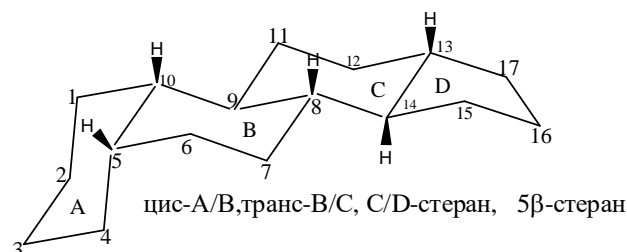
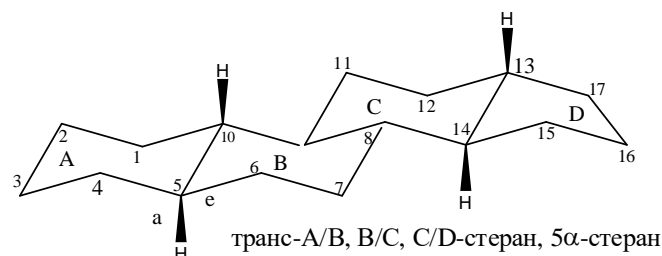
При цьому атоми водню в C_5 і C_{10} знаходяться відносно один одного в транс-положенні. Цей спосіб зчленування кілець називається транс-зчленування.

В іншому випадку в утворенні нової циклічної системи бере участь один аксіальний і один екваторіальний зв'язок кільця А.



Такий тип зчленування називається цис-зчленування – водневі атоми в C_5 і C_{10} при цьому розташовуються по один бік від площини декалінової системи.

Етап 2. Теоретично можливо 8 різних комбінацій цис- і транс-зчленування трьох пар кілець А/В, В/С, С/Д. Проте в природних стероїдах далеко не всі з них реалізуються. В основному зустрічаються дві комбінації – транс-зчленування кожної пари кілець (5α -стеран) і цис-А/В, транс-В/С та С/Д (5β -стеран).

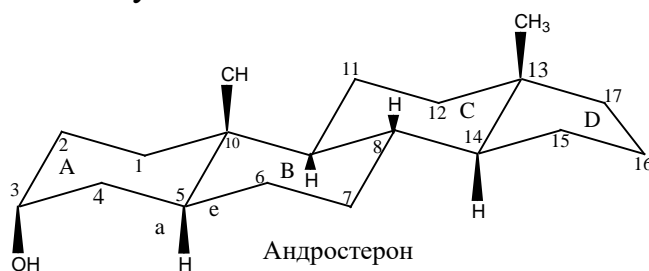


У більшості випадків зчленування кілець здійснюється за транс- типом, який термодинамічно вигідніший, ніж цис-зчленування. Так, транс-декалін на 11,5 кДж/моль вигідніший, ніж цис-декалін, що пояснюється наявністю в останньому трьох додаткових гош-бутанових взаємодій.

У природних стероїдах зчленування кілець А і В є характерною ознакою тієї або іншої групи, наприклад, цис-А/В-зчленування характерне для жовчних кислот та агліконів серцевих глікозидів, транс-А/В- для чоловічих статевих гормонів.

За типом зчленування кілець А і В стероїди діляться на два стереохімічних ряди – 5α -стероїди, що мають транс-А/В-зчленування і 5β -стероїди, що мають цис-А/В-зчленування. Оскільки C_5 в андростероні має α -конфігурацію, робимо висновок про те, що кільця А і В в ньому зчленовані за транс-типом.

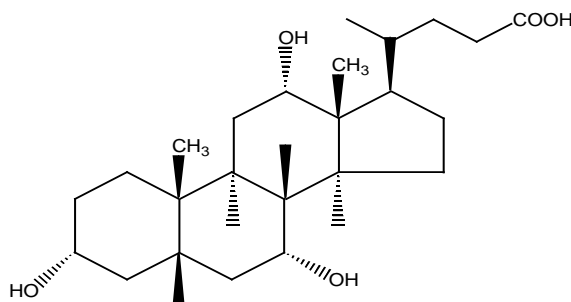
Етап 3. Для одержання конформаційної формули андростерону необхідно в 5α -стерановий скелет ввести замісні групи, відобразивши при цьому конфігурацію хіральних центрів. Метильні групи в C_{10} і C_{13} слід розташувати вище площини стеранового скелету (β -конфігурація), ОН-групу – нижче площини (α -конфігурація). C_{17} знаходиться в sp^2 -гібридизації, тому карбонільна група лежить у площині кільця.



Висновок. В основі андростерона (3 α -гідрокси-5 α -андростанон-17) лежить 5α -стеран, що має транс-А/В, В/С, С/Д - зчленування кілець.

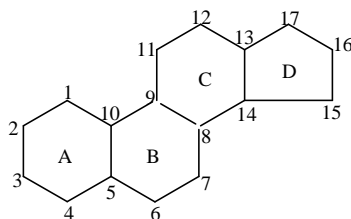
Задача № 2

До якого класу належить сполука, формула якої наведена нижче? Назвіть цю сполуку.



Розв'язання

Загальний підхід. Наявність у сполучі чотирьох аlicиклів, що складають так зване стеранове угруповання, дозволяє віднести його до класу стероїдів.



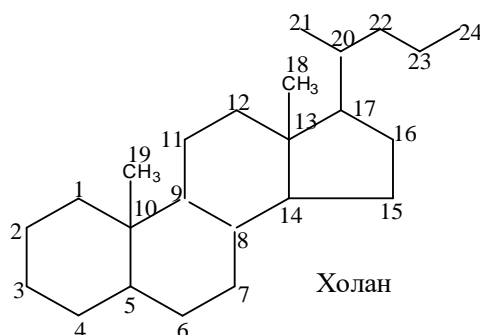
Стеран (циклопентанопергідрофенантрен)

Для складання систематичної назви стероїду потрібно вибрати і пронумерувати родоначальну структуру, тобто вуглеводневу основу. Потім за допомогою префіксів і суфіксів зобразити наявність замісників, характеристичних груп та кратних зв'язків, вказавши їх кількість і місце розташування у вуглецевому скелеті. Насичені аlicиклічні вуглеводні, що складають структурну основу кожної групи стероїдів, характеризуються наявністю певних алкільних заступників у положеннях 10, 13 і 17 стеранового ядра (див. таблицю).

Родоначальні структури стероїдів

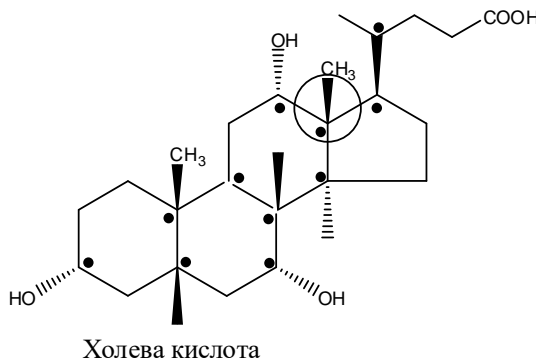
Група стероїдів	Родоначальна структура	Замісники		
		C-10	C-13:	C-17
Естрогенні гормони	Естран	–	CH ₃ –	–
Андрогенні гормони	Андростан	CH ₃ –	CH ₃ –	–
Кортикостероїди	Прегнан	CH ₃ –	CH ₃ –	C ₂ H ₅ –
Жовчні кислоти	Холан	CH ₃ –	CH ₃ –	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$
Стерини	Холестан	CH ₃ –	CH ₃ –	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3) \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{H} \qquad \qquad \qquad \text{CH}_3 \end{array}$

Етап 1. Наявність у положенні 17 вуглецевого ланцюга з п'яти атомів, а в положеннях 10 і 13 – метильних груп, дозволяє віднести запропоновану сполучу до похідних вуглеводня холану.



Етап 2. Перерахувавши назви замісників і вказавши їх місце розташування у вуглецевому скелеті і просторове розташування (α або β), а також конфігурацію C_5 (тип зчленування кілець А і В), отримуємо систематичну назву сполуки - $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригідрокси- 5β -холанова (холева) кислота.

У хімії стероїдів використовується специфічна відносна система позначення конфігурації хіральних атомів вуглецю. Число таких атомів у молекулах стероїдів, як правило, досить велике (наприклад, у молекулі холевої кислоти - 11).

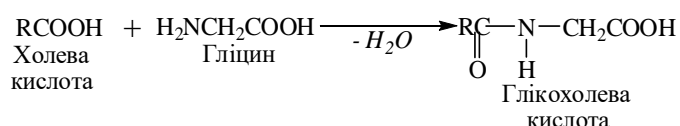


Як еталон, з яким порівнюється конфігурація кожного хірального центру, вибраний $C-13$ (обведений кружком) - атом вуглецю, конфігурація якого у більшості природних стероїдів однакова.

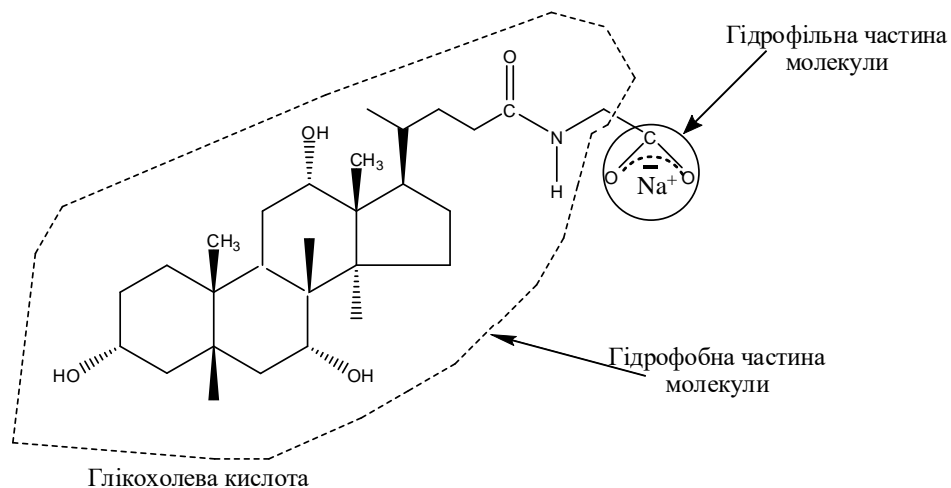
β -Замісники мають конфігурацію однакову з конфігурацією $C-13$, α -замісники – протилежну; β -замісники розташовуються вище площини стеранового скелету, α -замісники – нижче. Зв'язки з β -замісниками змальовуються суцільною лінією, з α -замісниками - штрихом.

DL-Стереохімічна номенклатура у випадку стероїдів не використовується, оскільки важко співвіднести конфігурацію атомів вуглецю в аліциклічній системі з конфігурацією ациклічного гліцеринового альдегіду.

Холева кислота відноситься до групи жовчних кислот. В організмі холева та інші жовчні кислоти ацилюють і деякі інші амінокислоти.



Натрієва і калієва солі глікохолевої кислоти та подібних їй сполук наділені поверхнево-активними властивостями та емульгують жири. Крім того, вони активують ліпазу – фермент, що каталізує гідроліз жирів.



Висновок. Запропонована сполука відноситься до групи жовчних кислот класу стероїдів, за систематичною номенклатурою називається 3 α ,7 α ,12 α -тригідрокси-5 β -холанова кислота, тривіальна назва - холева кислота.

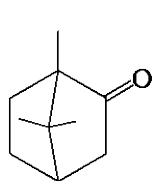
Практична робота

1. Продовження синтезу 2-п-нітрофеніл-4,5-дифенілімідазолу (перекристалізація, сушка, визначення практичного виходу).
2. Оформити протокол по темі «Ізопреноїди» і виконати досліди:
 - а) дослід 162. Доказ ненасиченості терпенів;
 - б) дослід 163. Легка окисність терпенів (друга реакція на ненасиченість).

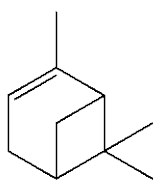
Завдання для самостійного розв'язання

1. Напишіть схеми двох якісних реакцій для лимонену, що підтверджують ненасичений характер цієї сполуки.
2. Які сполуки утворюються при стоянні (під дією кисню повітря) з пінену і якою реакцією їх можна виявити?
3. Напишіть схеми реакцій камфори з наступними реагентами: гідроксиламіном, бісульфатом натрію, фенілгідразином, семікарбазидом.
4. Напишіть формули двох сполук, що синтезуються в промисловості з пінену (камфора, борнеол).
5. До якої групи стероїдів належить речовина, структура якої наведена нижче? Перерахуйте якісні реакції на функціональні групи, що в ній містяться.
6. Наведіть будову і назву насиченого вуглеводню, що лежить в основі кортикостероїдів. Пронумеруйте вуглецевий скелет.
7. Змалюйте конформаційну формулу жіночого статевого гормону — естрадіолу.

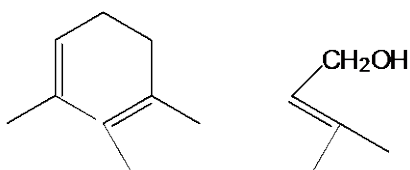
Проведіть функціональний аналіз наступних сполук:



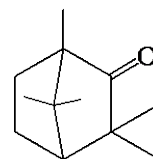
Камфора



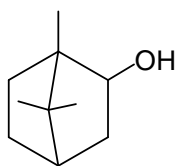
α-Пінен



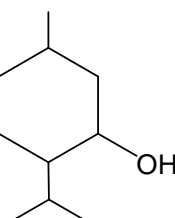
Фарнезол



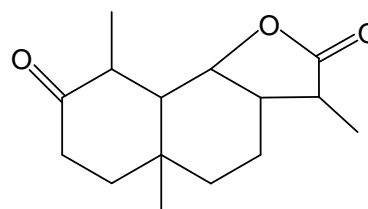
Фенхол



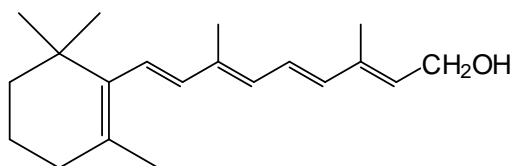
Борнеол



Ментол



Сантонін



Ретинол

Література для самопідготовки:

1. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних. - 2-е вид., Випр. і доп. X.: Вид-во НФаУ., Оригінал, 2007, с. 733-743.
2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн.3.- Гетероциклічні сполуки. - X.: Основа, 1998.-С. 207-222.
3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. Для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних. - X.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. - с. 406-411.
4. А.Н. Несмеянов, Н.А. Несмеянов. Почала органічної хімії. Т.1.- М., 1969 р с. 257-267.
5. А. Терни. Сучасна органічна хімія. Т.1.- М., 1981 г., с. 187-195.
6. Конспект лекцій.

ЗАНЯТТЯ №16

Тема: Контроль змістового модулю «Природні сполуки. Вуглеводи, пептиди, білки, нуклеїнові кислоти, нуклеотиди, нуклеозиди та ліпіди».

Мета: Закріпити і узагальнити знання структурних і стереохімічних особливостей найважливіших низькомолекулярних біологічно активних сполук і творчо розвинути вміння використовувати діалектико-матеріалістичний підхід прогнозування їх хімічних властивостей.

	Конкретні цілі	Вихідний рівень знань
Уміти		
1	Написати структурні і конформаційні формули омилюваних ліпідів, ізопреноїдів, терпенів, стероїдів.	1. Пояснювати класифікацію стереоізомерів, що мають хіральний центр, етиленовий зв'язок або циклоалканові кільця.
2	Проводити стереохімічний і функціональний аналіз низькомолекулярних біологічно активних з'єднань.	2. Проводити й інтерпретувати якісні реакції на функціональні групи основних класів органічних сполук.
3	Застосовувати знання при розв'язанні ситуаційних і проблемних завдань.	

Структура заняття:

- 1 Організаційна частина.
- 2 Контрольна робота.
- 3 Аналіз типових помилок і корекція знань студентів.
- 4 Розв'язання ситуативних і проблемних завдань.
- 5 Проведення групової конференції: «Зв'язок структури з біологічною активністю органічних сполук».
- 6 Підведення підсумків досягнень навчальних цілей.

Питання для самопідготовки

№	Навчальне завдання	Конкретизація завдання
I. Омилювані ліпіди		
1.	Нейтральні ліпіди (ацилоїлгліцерини). Класифікація і номенклатура.	Проведіть класифікацію ліпідів за хімічною будовою. Напишіть структурні формули тристеарату олеодипальмітату, диолеостеарату, пальмітоїлолеолстеаро-гліцерину. Вкажіть складноєфірну функцію в її молекулах.
2.	Стереοізомерія ненасичених кислот.	Напишіть формули цисолеїнової, цислінолевої, цисліноленої, цис-арахідонової кислот.
3.	Хімічні властивості ліпідів.	Напишіть реакції гідрогенізації, йодування, окислення олеїнової і лінолевої кислот. Наведіть рівняння гідролізу олеїнодистеарату. Дайте аналітичну характеристику жирів (йодне число, число омилення).
4.	Мила.	Дайте визначення поняття "мило" та опишіть його властивості (гідроліз, миючі властивості). Що таке детергенти?
5.	Фосфоліпіди.	Напишіть структурні формули фосфатидної кислоти, фосфатидилхоліну (лецитину) і фосфатидилколаміну (кефаліну) - структурних компонентів клітинних мембран.
6.	Воски. Спермацет. Твини.	Охарактеризуйте будову і практичне використання у фармації воску, спермацету, твинів.
II. Ізопреноїди (терпени, каротиноїди)		
7.	Класифікація терпенів та їх будова. Ізопренове правило.	Дайте визначення терпенам. Поясніть будову і виділіть фрагменти ізопренів найважливіших терпенів: а) монотерпенів (лимонену, пінену, ментолу, камфори); б) дитерпенів (ретинолу); в) тритерпенів (сквалену); г) тетратерпенів (β -каротину, вітаміну А - каротиноїдів).
8.	Стереохімія терпенів	Позначте хіральні (асиметричні) атоми в наступних молекулах: лимонен, α -пінен, камфора, ретинол. Напишіть формулу α -каротину і проведіть його стереохімічний і структурний аналіз.
9.	Отримання терпенів.	Напишіть рівняння реакцій синтезу ментолу і камфори з пінену.

III. Стероїди		
10.	Сtereохімія стерану (циклопентанопергідрофенантрону).	Напишіть структурну формулу стерану та пронумеруйте атоми вуглецю. Приведіть конформаційні формули, що відображають цис- і транс-зчленування циклогексанових кілець А/В. Віднесіть дані сполуки до 5 α - і 5 β -ряду.
11.	Класифікація стероїдів:	Напишіть структурні формули (площинні) і проведіть функціональний аналіз:
	Група холестерану.	холестерину і ергостерину;
	Група холану.	холевої, дезоксихолевої, глікохолевої кислот;
	Група прегнану.	дезоксикортикостерону та гідрокортизону - гормонів кори надниркових залоз;
	Група естрану.	естрану, естрадіолу - жіночих статевих гормонів;
	Група андростану.	тестостерону і андростерону - чоловічих статевих гормонів
12.	Аглікони серцевих глікозидів, сапонінів.	Проведіть функціональний аналіз агліконів серцевих глікозидів та сапонінів (карденолідів, дигітоксигеніну, строфантиніну, тигогеніну).
13.	Буфодієноліди.	Дайте поняття про буфодієноліди і проведіть функціональний аналіз буфодієнолідів.

Література для самопідготовки:

1. Органічна хімія: Підручник для студ. вузів. / За заг. ред. В. П. Черних. - 2-е вид., Випр. і доп. X.: Вид-во НФаУ., Оригінал, 2007, с. 714-752.
2. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко Ч.С. Органічна хімія: Підручник для фармацевтичних вузів та факультетів. Кн.3.- Гетероциклічні сполуки. - X.: Основа, 1998.-С. 196-234.
3. Загальний практикум з органічної хімії: Навч. посіб. Для студ. вузів III-IV рівнів акредитації / В. П. Черних, І. С. Гриценко, М. О. Лозинський, З. І. Коваленко; За заг. ред. В. П. Черних. - X.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. - с. 401-411.
4. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Почала органічної хімії. М.: «Хімія».- т. 2.- 1974 - с. 275-297.
5. Терне А. Сучасна органічна хімія. - М.: «Мир».- Т. 1.- 1981 р - с. 178-192.
6. Конспект лекцій.

ЗАНЯТТЯ № 17

Підсумковий контроль 2

ПЕРЕЛІК контрольних питань до здачі підсумкового модуля курсу органічної хімії

1. Органічна хімія як наука: визначення, предмет та завдання, розділи, методи досліджень. Значення в системі вищої медичної освіти.
2. Класифікація органічних сполук за будовою вуглецевого радикалу і природою функціональних груп.
3. Будова найважливіших класів біоорганічних сполук за природою функціональних груп: спиртів, фенолів, тіолів, альдегідів, кетонів, карбонових кислот, складних ефірів, амідів, нітросполук, амінів.
4. Номенклатура органічних сполук: тривіальна, раціональна, міжнародна. Принципи утворення назв органічних сполук за номенклатурою ІЮПАК: замісної, радикало-функціональної.
5. Теорія будови органічних сполук. Хімічна будова молекул; поняття про структурні ізомери.
6. Природа хімічного зв'язку в органічних сполуках: гібридизація орбіталей, електронна будова сполук вуглецю.
7. Делокалізація електронів і супряжені системи в органічних сполуках. Супряжені системи з відкритим ланцюгом: електронна будова і хімічні властивості 1,3-дієнів.
8. Супряжені системи із замкнутим ланцюгом: електронна будова бензолу; ароматичність у ряду одно- і багатоядерних аренів, гетероциклів.
9. Взаємний вплив атомів в органічних молекулах: поляризація зв'язків; індуктивний (I-) та мезомерний (M-) ефекти. Вплив електронодонорних і електроноакцепторних замісників на реакційну здатність молекул.
10. Просторова будова біоорганічних сполук: формули стереохімії; конфігурація та конформація. Стереοізомери: геометричні, оптичні, зворотні (конформери).
11. Геометрична ізомерія в заміщених алкенах, циклоалкані, ненасичених вищих жирних кислотах, дикарбонових кислотах. *Цис-*, *транс-* та *E/Z* номенклатурні системи.
12. Оптична ізомерія; хіральність молекул органічних сполук. *D/Z-* і *R/S-* стереохімічні номенклатури. Енантіомери і діастереοізомери в біоорганічних сполуках. Зв'язок просторової будови з фізіологічною активністю.
13. Поворотні (конформаційні) ізомери; проєкційні формули Ньюмена. Енергетичні характеристики конформаційних ізомерів вуглеводнів в *син-*,

анти- і *гош-* конформації.

14. Конформаційні ізомери циклічних вуглеводнів; аксіальні і екваторіальні зв'язки в молекулі циклогексану. Значення конформаційної ізомерії для утворення просторової структури біомолекул.

15. Типи реакцій у біоорганічній хімії: класифікація за результатами (спрямованістю) і механізмом реакції.

16. Характеристика і приклади окремих типів реакцій у біоорганічній хімії: приєднання, заміщення, відщеплювання (елімінування), перегрупування, окиснення і відновлення.

17. Характеристика і приклади гомолітичних (радикальних) і гетеролітичних (іонних) реакцій у біоорганічній хімії. Електрофільні і нуклеофільні реагенти.

18. Окисно-відновні реакції в біоорганічній хімії. Вільнорадикальні реакції утворення біоорганічних пероксидних сполук, їх біомедичне значення, у нормі і за умов патології клітини.

19. Кислотні й основні властивості біоорганічних сполук: протонна теорія Бренстеда; теорія кислот і основ Льюїса.

20. Гідроксилвмісні сполуки (спирти) і тіоли в біоорганічній хімії: будова, властивості, біомедичне значення окремих представників.

21. Феноли: будова, властивості, біомедичне значення. Характеристика представників одноатомних (фенол, крезол) та двоатомних (пірокатехін, резорцин, гідрохінон) фенолів.

22. Тіоли (меркаптани), сульфіді і дисульфіді в біоорганічній хімії: будова, властивості.

23. Карбонільні сполуки в біоорганічній хімії. Хімічні властивості та біомедичне значення альдегідів і кетонів.

24. Карбонові кислоти в біоорганічній хімії: будова та хімічні властивості; функціональні похідні карбонових кислот (ангідриди, аміді, складні ефіри). Реакції декарбоксілювання.

25. Будова та властивості дикарбонових кислот: щавлевої, маленової, янтарної, глутарової, фумарової.

26. Будова та властивості вугільної кислоти та її похідних. Уретани, уреїди кислот, сечовина.

27. Складні ефіри карбонових кислот: номенклатура, одержання, властивості.

28. Аміни: номенклатура, властивості. Біомедичне значення біогенних амінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну, триптаміну, серотоніну, гістаміну) і поліамінів (спермідіну, сперміну, путресцину, кадаверину).

29. Ароматичні аміни: будова, властивості. Анілін як попередник у синтезі лікарських засобів - сульфаніламіді, фенацетину, анестезину, новокаїну.

30. Аміноспирти: будова, властивості. Біомедичне значення етаноламіну (коламіну), холіну, ацетилхоліну.

31. Гідроксикислоти в біоорганічній хімії: будова і властивості монокарбонових (молочної, β -гідроксимасляної), дикарбонових (яблучної, винної) і трикарбонових (лимонної, цис-аконітової) гідроксикислот.

32. Амінокислоти: будова, стереоізомерія, хімічні властивості. Біомедичне значення L- α -амінокислот. Реакції біохімічних перетворень амінокислот: дезамінування, трансамінування, декарбоксілювання.

33. Будова та властивості найбільш поширених у біоб'єктах оксокислот: піровиноградної, ацетооцтової, щавелевооцтової, α -кетоглутарової. Поняття про кетонів тіла.

34. Фенолокислоти. Саліцилова кислота та її похідні як протизапальні (ацетилсаліцилова кислота, метилсаліцилат, саліцилат натрію) і протимікробні (фенілсаліцилат) засоби.

35. П'ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом (пірол, фуран, тіофен). Біомедичне значення тетрапірольних сполук: порфіну, порфірінів, гема.

36. Індол та його похідні: триптофан і реакції утворення триптаміну й серотоніну; індоксил, скатол, скатоксил - значення в процесах гниття білків у кишечнику.

37. П'ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами азоту. Піразол, піразолон; похідні піразолону-5 як лікарські засоби (антипірин, амідопірин, анальгін). Імідазол і його похідні: гістидин, гістамін.

38. П'ятичленні гетероцикли з двома різними гетероатомами: тіазол, оксазол. Тіазол як структурний компонент молекули тіаміну (вітаміну В).

39. Шестичленні гетероцикли з атомом азоту: піридин. Нікотинамід (вітамін РР) як складова частина окисно-відновних піридинових коферментів. Піридоксин і молекулярні форми вітаміну В6

40. Шестичленні гетероцикли з двома атомами азоту. Діазин: піримідин, піразин, піридазин. Азотисті основи — похідні піримідину(урацил, цитозин, тимін).

41. Похідні піримідину як лікарські засоби: 5-фторурацил, оротат калію. Барбітурова кислота: барбітурати як снодійні і протиепілептичні засоби (фенобарбітал, веронал).

42. Шестичленні гетероцикли з різними гетероатомами. Фенотіазини (аміназин та ін.) як психотропні (нейролептичні) засоби.

43. Семичленні гетероцикли з двома гетероатомами. Діазепіни: бензо-1,4-діазепіни як найбільш поширені транквілізатори і анксиолітики.

44. Пурин і його похідні. Амінопохідні пурину (аденін, гуанін), їх таутомерні форми; біохімічне значення в утворенні нуклеотидів та коферментів.

45. Гідроксипохідні пурину: гіпоксантин, ксантин, сечова кислота. Метилування похідних ксантину (кофеїн, теофілін, теобромін) як фізіологічно активні сполуки з дією на центральну нервову і серцевосудинну системи.

46. Вуглеводи: визначення, класифікація. Моносахариди (альдози і кетози; триози, тетрози, пентози, гексози, гептози), біомедичне значення окремих представників.

47. Моносахариди: пентози (рибоза, 2-дезоксирибоза, ксилоза), гексози (глюкоза, галактоза, маноза, фруктоза) - будова, властивості. Якісні реакції на глюкозу.

48. Будова та властивості похідних моносахаридів. Амінопохідні: глюкозамін, галактозамін. Уронові кислоти. L-аскорбінова кислота (вітамін С). Продукти відновлення моносахаридів: сорбіт, маніт.

49. Олігосахариди: будова, властивості. Дисахариди (сахароза, лактоза, мальтоза), їх біомедичне значення.

50. Полісахариди. Гомополісахариди: крохмаль, глікоген, целюлоза, декстрини - будова, гідроліз, біомедичне значення. Якісна реакція на крохмаль.

51. Гетерополісахариди: визначення, структура. Будова і біомедичне значення глікозаміногліканів (мукополісахариду) — гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфатів, гепарину.

52. Ліпіди: визначення, класифікація. Вищі жирні кислоти: пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева, ліноленова, арахідонова. Прості ліпіди. Триацилгліцеролі (нейтральні жири): будова, фізіологічне значення, гідроліз.

53. Складні ліпіди. Фосфоліпіди: фосфатидна кислота, фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін, фосфатидилсерін. Сфінголіпіди. Гліколіпіди. Роль складних ліпідів у будові біомембран.

54. Стероїди як похідні циклопентанпергідрофенантрену (стерану). Будова біологічно важливих представників стероїдів: холестерину, вітаміну D, жовчних кислот, кортикостероїдів, статевих гормонів.

55. Амінокислотний склад білків та пептидів; класифікація природних L- α -амінокислот. Хімічні і фізико-хімічні властивості протеїногенних амінокислот. Нінгідрінова реакція, її значення в аналізі амінокислот.

56. Білки та пептиди: визначення, класифікація, біологічні функції. Типи зв'язку між амінокислотними залишками в білкових молекулах. Пептидний зв'язок: виникнення, структура: біуретова реакція.

57. Рівні структурної організації білків: первинна, вторинна, третинна і четвертинна структури. Олігомерні білки.

58. Фізико-хімічні властивості білків, їх молекулярна маса. Методи осадження. Денатурація білків.

59. Методи фракціонування і аналізу білків та пептидів (седиментація, хроматографія, електрофорез). Аналіз первинної структури білків та пептидів: методи Сенгера і Едмана.

60. Ферменти як біологічні каталізатори білкової природи. Принципи номенклатури і класифікації ферментів.

61. Нуклеозиди, нуклеотиди. Азотисті основи пуринового та піримідинового ряду, що входять до складу природних нуклеотидів. Мінорні азотисті основи.

62. Нуклеозиди. Нуклеотиди як фосфорильовані похідні нуклеозидів (нуклеозидмоно-, ди- і трифосфати). Номенклатура нуклеозидів і нуклеотидів як компонентів РНК та ДНК.

63. Будова та біохімічні функції вільних нуклеотидів: нуклеотидкоферменти; циклічні нуклеотиди 3',5'-АМФ, 3',5'-ГМФ.

64. Нуклеїнові кислоти (дезоксирибонуклеїнові, рибонуклеїнові) як полінуклеотиди. Полярність полінуклеотидних ланцюгів ДНК і РНК.

65. Будова і властивості ДНК; нуклеотидний склад, комплементарність азотних основ. Первинна, вторинна і третинна структура ДНК.

66. РНК: будова, типи РНК і їх роль у біосинтезі білків.

Перелік практичних навичок, якими повинні володіти студенти під час вивчення органічної хімії

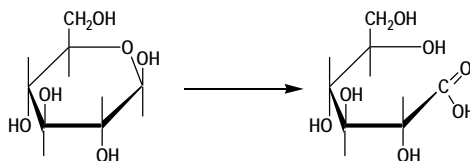
1. Проведення йодоформної проби на ацетон.
2. Проведення реакції Тромера з формальдегідом.
3. Проведення реакції Вагнера з олеїною кислотою.
4. Доказ ненасиченості жиру (реакція з KMnO_4).
5. Доказ наявності вільного фенолового гідроксилу в саліциловій кислоті.
6. Доказ наявності вільного фенолового гідроксилу в салолі.
7. Одержання реактиву Фелінга.
8. Проведення реакції Фелінга з глюкозою, лактозою, мальтозою.
9. Проведення якісної реакції на крохмаль.
10. Одержання глюконату міді.
11. Проведення нінгідринової реакції з α -амінокислотами, пептидами, білками.
12. Проведення ксантопротеїнової реакції з ароматичними амінокислотами, пептидами, білками.
13. Проведення реакції Фоля з сірковмісними амінокислотами, пептидами, білками.
14. Проведення біуретової реакції з пептидами та білками.
15. Осадження білків трихлороцтовою кислотою.
16. Осадження білків сульфосаліциловою кислотою.

ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

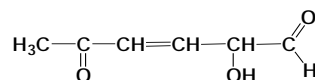
1. Освітньо професійні програми (ОПП) підготовки фахівців (Наказ МОН України від 16.04.03г. №239).
2. Рекомендації щодо розробки учбових програм наукових дисциплін (Наказ МОН України від 12.10.2004г. №492).
3. Ластухин Ю.О., Воронов С.А. Органічна хімія, Львів:Центр Європи, 2001р., с.863.
4. Губський Ю.І., Хмельовський Ю.В., Сударікова Л.Г., Усатенко О.К. Біоорганічна хімія. К.: Вища школа, 1997. с. 285.
5. Тюкавкіна Н.А., Бауков Ю.І. Біоорганічна хімія. М.: Медицина, 1991.-с. 528.
6. Гудман М., Морхауз Ф. Органічні молекули в дії — М.: Мір, 1977.-226 с.
7. Дрюк В.Г., Маліновський М.С. Курс органічної хімії. К.:Вища школа,1987.-400 с.
8. Овчинников Ю.А. Біоорганічна хімія. - М.: Освіта, 1987. 815с.
9. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гріценко І.С. Органічна хімія: Підручник для фарм. вузів і факультетів: У 3 кн. /Під редакцією В.П.Черних. - Харків.: Основа, - 1996. - Кн. 1 - 145 с; кн. 2 - 1996. - 479 с; кн. 3 - 1997.-256 с.

Приблизний перелік тестів до задачі підсумкового модуля

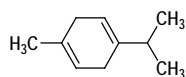
1. Вкажіть, яка реакція лежить в основі наведеного перетворення:



- A. Відновлення.
 - B. Рециклізація.
 - C. Переетерифікація.
 - D. Окислення.
 - E. Гідроліз.
2. Виберіть найбільш правильну назву (згідно номенклатури IUPAC) для наступної сполуки:



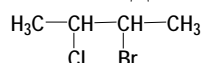
- A. 2-гідрокси-5-оксогексен-3-аль.
 - B. 2,6-діоксо-5-гідроксигексен-3.
 - C. 1,5-діоксогексен-3-ол-2.
 - D. 1-оксо-2-гідроксигексен-3-он-4.
 - E. 2-оксо-5-гідроксигексеналь.
3. Виберіть сполуку, яку можна використовувати для отримання 2-хлорпропану в одну стадію
- A. CH₃-CH₂-CH₂-OH.
 - B. CH₃-CH=CH₂.
 - C. CH≡C-COONH₂.
 - D. CH₃-COONH₂.
 - E. CH₃-CH₂-CH₂-OCH₃.
4. Вкажіть, який з наведених нижче замісників в ароматичному ядрі є о-п-орієнтантом-, що дезактивує, у реакціях S_E
- A. NH₂.
 - B. CH₃.
 - C. COOH.
 - D. Cl.
 - E. NO₂.
5. γ-Терпінен – міститься в маслі кропу, коріандру і хвої.



Яка максимальна кількість молекул бромю може приєднатися до молекули γ -терпінену.

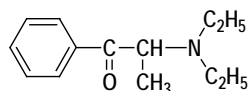
- A. 2.
- B. 0.
- C. 4.
- D. 1.
- E. 3.

6. Вкажіть кількість центрів хіральності для молекули наступної сполуки:



- A. 3.
- B. 2.
- C. 4.
- D. 1.
- E. 0.

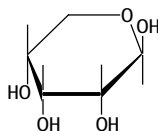
7. Фепранон – препарат, що використовується для зменшення апетиту, має наступну будову:



Виберіть реагент, з яким фепранон утворюватиме оксим:

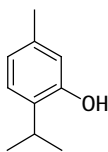
- A. $\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$.
- B. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.
- C. NH_4OH .
- D. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$.
- E. $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$.

8. Виберіть найбільш правильну назву наступного моносахариду:



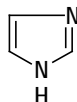
- A. β -D-Рибопіраноза.
- B. β -D-Дезоксирибопіраноза.
- C. α -D-Рибопіраноза.
- D. β -D-Рибофураноза.
- E. α -D-Глюкопіраноза.

9. Тимол – антисептик, застосовується при шлунково-кишкових захворюваннях.



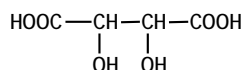
Вкажіть реагенти для якісного виявлення тимолу.

- A. FeCl_3 ; Br_2 .
B. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
C. HCl ; Br_2 .
D. NaOH ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.
E. ZnCl_2 ; Cl_2 .
10. Імідазол – гетероцикл, що лежить в основі таких лікарських препаратів як нафтизін, метронідазол, етимізол і ін.

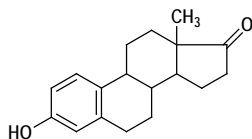


Вкажіть електронні ефекти пірольного атома азоту.

- A. $-\text{M}$.
B. $-\text{I}$; $+\text{M}$.
C. $+\text{M}$.
D. $+\text{I}$; $+\text{M}$.
E. $-\text{I}$; $-\text{M}$.
11. Вкажіть кількість асиметричних атомів вуглецю в молекулі виноградної кислоти



- A. 4.
B. 0.
C. 2.
D. 1.
E. 3.
12. Естрон — жіночий статевий гормон.

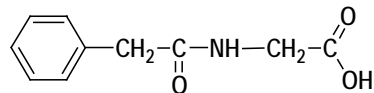


Вкажіть реагент для якісного виявлення фенолового гідроксилу естрону:

- A. NaHCO_3 .
B. ZnCl_2 .

- C. $K_2Cr_2O_7$.
- D. $AgNO_3$.
- E. $FeCl_3$.

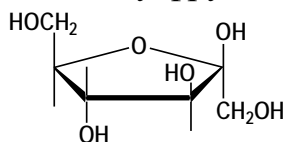
13. Фенацетуровая кислота – речовина, виділена з сечі тварин:



Вкажіть реагент, що взаємодіє з фенацетуровою кислотою за $COOH$ -групою:

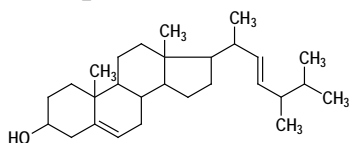
- A. Br_2 .
 - B. CH_3-O-CH_3 .
 - C. HCl .
 - D. $C_2H_5OH (H^+)$.
 - E. $C_2H_5Cl (AlCl_3)$.
14. Виберіть сполуку, що утворюється в процесі «згіркнення» жирів:
- A. Гліцерин + вищі жирні кислоти.
 - B. Суміш кислот.
 - C. Суміш спиртів.
 - D. Суміш альдегідів.
 - E. Акролеїн + вищі жирні кислоти.

15. Фруктоза – кетогексоза, міститься у фруктах, меді.



Вкажіть явище, що є причиною позитивної реакції "срібного дзеркала":

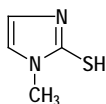
- A. Епімеризація.
 - B. Таутомерія.
 - C. Мутаротація.
 - D. Структурна ізомерія.
 - E. Енантіомерія.
16. Ергостерин — рослинний стерин.



Вкажіть реагент, який можна використовувати для доказу наявності спиртного гідроксилу:

- A. AgNO_3 .
- B. FeCl_3 .
- C. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
- D. $\text{Cu}(\text{OH})_2$.
- E. I_2 (KOH).

17. Мерказоліл – антитиреоїдний препарат наступної будови:



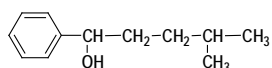
Виберіть найбільш правильну систематичну назву мерказолілу:

- A. 2-Меркапто-3-метилімідазол.
 - B. 1-Метил-2-меркаптоімідазол.
 - C. 1-Метил-2-тиопірол.
 - D. 1-Метил-2-тиопіразол.
 - E. 1-Метил-2-меркаптопіразол.
18. Вкажіть сполуку, що є мономером клітковини:
- A. Фруктоза.
 - B. Арабіноза.
 - C. Рібоза.
 - D. Галактоза.
 - E. Глюкоза.

19. Виберіть найбільш сильну кислоту в приведеному ряду:

- A. $\text{Cl}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$.
- B. ClCH_2COOH .
- C. $\text{Cl}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$.
- D. $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.
- E. $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$.

20. 4-Метил-1-фенілпентанол-1 - один із 300 компонентів, що створюють запах какао.



До якого класу органічних сполук вона відноситься?

- A. Кетон.

- В. Спирт третинний.
- С. Фенол.
- Д. Спирт вторинний.
- Е. Спирт первинний.

21. Вкажіть реагент, за допомогою якого можна розрізнити глюкозу, гліцерин і оцетовий альдегід:

- А. $\text{Cu}(\text{OH})_2$
- В. Ag_2O .
- С. KMnO_4
- Д. FeCl_3 .
- Е. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

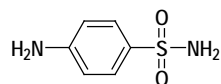
22. Природні жири мають рідку або тверду консистенцію. Вкажіть головну причину існування жирів у тому або іншому агрегатному достатку:

- А. Співвідношення насичених і ненасичених кислот.
- В. Розміри молекул.
- С. Наявність водневих зв'язків.
- Д. Спосіб одержання.
- Е. Сольватація молекул.

23. Вкажіть, до якого класу органічних сполук відноситься сечовина:

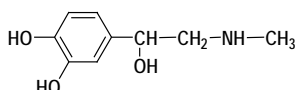
- А. Альдегід.
- В. Кетон.
- С. Амінокислота.
- Д. Діамінокислота.
- Е. Діамід кислоти.

24. Визначте, до якого класу органічних сполук відноситься стрептоцид:



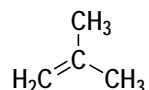
- А. Ароматична кислота.
- В. Ароматична сульфокислота.
- С. Карбоциклічний амін.
- Д. Ароматичний амін.
- Е. Амід ароматичної сульфокислоти.

25. Вкажіть функціональну групу, яка відсутня в молекулі адреналіну:



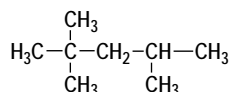
- A. Феноловий гідроксил.
- B. Вторинна аміногрупа.
- C. Первинний спиртовий гідроксил.
- D. Ароматичне ядро.
- E. Вторинний спиртовий гідроксил.

26. Вкажіть сполуку, що утворюється при гідратації наступного алкену:



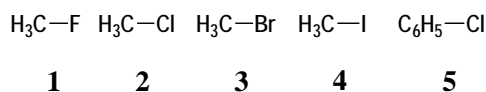
- A. Ізобутанол.
- B. 2-метилпропанол-1.
- C. Пропанол-2.
- D. 2-Метилпропандіол-1,2.
- E. 2-Метилпропанол-2.

27. Ізооктан – стандарт моторного палива з октановим числом 100, що має наступну будову:



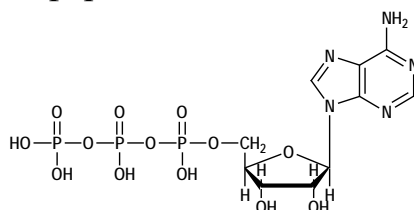
Виберіть назву алкану за номенклатурі IUPAC.

- A. Ізопропілнеопентан.
 - B. 2,2,4-Триметилпептан.
 - C. Триметилізобутілметан.
 - D. Ізооктан.
 - E. 2,4,4-Триметилпентан.
28. Яка з наведених нижче сполук легше вступатиме в реакції нуклеофільного заміщення:



- A. 5.
- B. 3.
- C. 1.
- D. 2.
- E. 4.

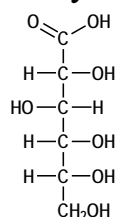
29. АТФ — аденозинтрифосфорна кислота:



Вкажіть типи зв'язку між залишками фосфорної кислоти в молекулі АТФ:

- A. Амідна.
- B. О-глікозидна.
- C. Складноєфірна.
- D. Проста ефірна.
- E. Ангідридова.

30. Вкажіть найбільш прийнятний реагент, за допомогою якого можна з глюкози отримати глюконову кислоту:

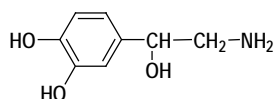


- A. KMnO_4 .
- B. H_2SO_4 .
- C. $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
- D. HNO_3 .
- E. Бромиста вода.

31. Виберіть оптимальні умови отримання етилацетату:

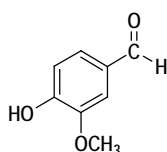
- A. Нагрівання оцетової кислоти з надлишком етилового спирту в присутності конц. H_2SO_4 .
- B. Нагрівання оцетової кислоти з еквімолярною кількістю етилового спирту без каталізатора.
- C. Взаємодія кислоти і спирту при кімнатній температурі.
- D. Нагрівання оцетової кислоти з надлишком етилового спирту в присутності KOH .
- E. Взаємодія кислоти і спирту при кімнатній температурі у воді.

32. Вкажіть кількість асиметричних атомів вуглецю в молекулі норадреналіну:



- A. 3.
- B. 2.
- C. 0.
- D. 4.
- E. 1.

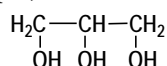
33. Ванілін – речовина з сильним запахом ванілі, міститься у ванільних стручках, має будову:



Вкажіть продукт взаємодії ваніліну з $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$:

- A. Гідразид ваніліну.
- B. Гідразінованілін.
- C. Гідразон ваніліну.
- D. Реакція не відбувається.
- E. Оксим ваніліну.

34. Гліцерин – трьохатомний спирт, що входить до складу жирів:



Вкажіть кількість асиметричних атомів вуглецю (центрів хіральності) в його молекулі:

- A. 2.
- B. 1.
- C. 3.
- D. 0.
- E. 4.

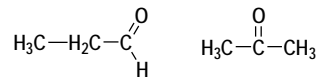
35. За допомогою якого реагенту можна якісно відрізнити пропін від пропену?



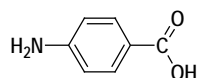
- A. Cl_2 .
- B. $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$.
- C. O_3 .

- D. Br₂.
E. KMnO₄.

36. Вкажіть реагент, за допомогою якого можна відрізнити пропаналь і пропанон:

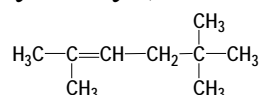


- A. KOH.
B. CuSO₄.
C. Ag(NH₃)₂OH.
D. Br₂(H₂O).
E. HBr.
37. ПАБК – п-амінобензойна кислота, входить до складу фолієвої кислоти, похідні ПАБК використовуються як лікарські препарати:

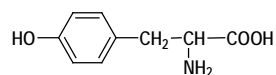


Вкажіть реагент, за допомогою якого можна отримати її гідразид:

- A. H₂N-C₆H₅.
B. H₂N-NH₂.
C. NH₂-NH-C(O)-NH₂.
D. H₂N-NH-C₆H₅.
E. H₂N-OH.
38. Вкажіть найбільш правильну назву (згідно IUPAC) наступної сполуки:

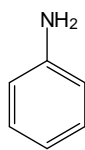


- A. 2,5,5-триметилгексен-2.
B. 2,2,5-триметилгексен-4.
C. 2,5,5-триметилгексен-3.
D. 2,2,5-триметилгексан.
E. 2,5,5-триметилгексин-2.
39. Виберіть найбільш правильну систематичну назву для тирозину:



- A. α-Аміно-п-гідроксифенілпропанова кислота.
B. α-Аміно-2-гідроксифенілпропанова кислота.
C. 2-Аміно-3-(п-гідроксифеніл) пропанова кислота.
D. 2-Аміно-3-гідроксифенілпропанова кислота.
E. 2-Аміно-3-м-гідроксифенілпропанова кислота.

40. Вкажіть вид і знак електронних ефектів атома азоту в молекулі аніліну:



- A. -I.
- B. +I; +M.
- C. -I; -M.
- D. +I.
- E. -I; +M.